26ª EDIÇÃO

# GOLDMAN-CECIL MEDICINA

VOLUME 1 E 2

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

CROW | DAVIDSON | DRAZEN | GRIGGS | LANDRY
LEVINSON | RUSTGI | SCHELD | SPIEGEL

gen | GUANABARA KOOGAN

# GOLDMAN-CECIL
# MEDICINA

VOLUME 1 E 2


EDITADO POR

**LEE GOLDMAN, MD**

*Harold and Margaret Hatch Professor*
*Chief Executive, Columbia University Irving Medical Center*
*Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine*
*Columbia University*
*New York, New York*

**ANDREW I. SCHAFER, MD**

*Professor of Medicine*
*Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms*
*Weill Cornell Medical College*
*New York, New York*



26ª edição

gen | GUANABARA KOOGAN

- Os autores deste livro e a editora empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências, as atualizações legislativas, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre os temas que constam do livro, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas no texto estejam corretas e de que não houve alterações nas recomendações ou na legislação regulamentadora.

- Data do fechamento do livro: 31/03/2022

- **Atendimento ao cliente: (11) 5080-0751 | faleconosco@grupogen.com.br**

- Traduzido de:
  GOLDMAN-CECIL MEDICINE, TWENTY-SIXTH EDITION
© 2020 by Elsevier, Inc.
Previous editions copyrighted 2016, 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955, 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Copyright renewed 1991 by Paul Beeson.
1979 by Russell L. Cecil and Robert F. Loeb.
Copyright renewed 1987, 1975, 1971, 1965, 1961, 1958, 1955 by Elsevier Inc.

Chapter 104: Julian White retains copyright to his original figures/images appearing in the chapter.

The following contributors are US government employees and their contributions are in public domain:
David Atkins – Chapter 12
John O'Shea – Chapter 33
Leslie Biesecker – Chapter 36
Amy Klion – Chapter 161
Donna Krasnewich & Ellen Sidransky – Chapter 197
Lynnette Nieman – Chapter 208, 214, 218
Richard Siegel & Daniel Kastner – Chapter 245
Roland Sutter – Chapter 276
Paul Mead – Chapter 296
Joseph Kovacs – Chapter 321
Louis Kirchhoff – Chapter 326
Theodore Nash – Chapter 330
Neal Young – Chapter 347
Jeffrey Cohen – Chapter 351
This edition of *Goldman-Cecil Medicine, 26th edition,* by Lee Goldman and Andrew I. Schafer, is

published by arrangement with Elsevier Inc.
ISBN: 978-0-323-53266-2

Esta edição de *Goldman-Cecil Medicine, 26ª edição,* de Lee Goldman e Andrew I. Schafer, é publicada por acordo com a Elsevier Inc.

© 2022 by
**GEN | Grupo Editorial Nacional S.A.**
*Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda.*
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – 20040-040
grupogen.com.br

Adaptação de capa: Bruno Gomes

Ficha catalográfica

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO**
**SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

G26. ed.
26. ed.
v. 1

Goldman, Lee.
Goldman Cecil Medicina / Lee Goldman, Andrew I. Schafer ; tradução Denise Costa Rodrigues... [et al.]. - 26. ed. - Rio de Janeiro : GEN | Grupo Editorial Nacional S.A. Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda., 2022.
il. ; 28 cm.

Tradução de: Goldman Cecil Medicine 26th edition
Apêndice
Inclui bibliografia e índice
Material suplementar
ISBN 978-85-9515-893-1

1. Medicina interna. I. Cecil, Russell L. (Russell La Fayette), 1881-1965. II. Schafer, Andrew I. III. Rodrigues, Denise Costa. IV. Título.

22-76480 CDD: 616
CDU: 616

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

**Nota**

Este livro foi produzido pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, sob sua exclusiva responsabilidade. Profissionais da área da Saúde devem fundamentar-se em sua própria experiência e em seu conhecimento para avaliar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos nesta publicação antes de empregá-los. O rápido avanço nas Ciências da Saúde requer que diagnósticos e posologias de fármacos, em especial, sejam confirmados em outras fontes confiáveis. Para todos os efeitos legais, a Elsevier, os autores, os editores ou colaboradores relacionados a esta obra não podem ser responsabilizados por qualquer dano ou prejuízo causado a pessoas físicas ou jurídicas em decorrência de produtos, recomendações, instruções ou aplicações de métodos, procedimentos ou ideias contidos neste livro.

Cecil

# REVISÃO TÉCNICA E TRADUÇÃO

## REVISÃO TÉCNICA

**Carlos Alberto Mourão Júnior** (Capítulos 157-161, 167, 211, 230-234, 262-274, 290, 293, 297, 312, 323-359, 366, Parte 28)

Professor Titular de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Médico Endocrinologista e Clínico Geral. Mestre em Ciências Biológicas pela UFJF. Doutor em Ciências (Medicina) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Autor dos livros *Biofísica Conceitual* e *Fisiologia Humana*.

**Denis Bernardi Bichuetti** (Capítulos 368-380, 388, 392-394)

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Residência Médica em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutorado em Ciências pela UNIFESP. Treinamento Especializado em Esclerose Múltipla no Centro de Esclerose Múltipla da Catalunha (Barcelona, Espanha) e MBA de Economia e Gestão em Saúde. Atuou como Médico Assistente e Chefe de Plantão do Pronto-Socorro de Neurologia do Hospital São Paulo/UNIFESP (2007 a 2013). Professor Associado da Disciplina de Neurologia da UNIFESP. Chefe do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia e assistente do setor de neuroimunologia e doenças desmielinizantes da UNIFESP. Membro da Academia Brasileira de Neurologia, Academia Americana de Neurologia e Academia Europeia de Neurologia e faz parte do comitê científico da Guthy Jackson Charitable Foundation.

**Enedina Maria Lobato de Oliveira** (Capítulos 381-394)

Neurologista da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Doutorado em Ciências Médicas pela EPM-UNIFESP. Especialização em Epidemiologia pelo Global Clinical Scholars Research Training Program da Harvard Medical School.

**Guilherme Orfali** (Capítulos 238, 239, 261, 289, 291, 292, 294-296, 298-311, 313-322)

Médico Especialista em Clínica Médica e Anestesiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Preceptor das residências de Clínica Médica e Anestesiologia da EPM-UNIFESP. *Fellow* da disciplina de Dor da EPM-UNIFESP. Chefe de Plantão do Pronto-Socorro da Clínica Médica do Hospital São Paulo (HU-UNIFESP).

**Maria de Fátima Azevedo** (Partes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 27, 29 e Caps. 147-156, 162-166, 168, 208-210, 212-223, 229, 235-237, 240, 249, 275-288, 360-365 e 367)

Clínica Geral. Formada pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Pós-graduada pela Sociedade Brasileira de Medicina Interna (Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro). Médica concursada do Ministério da Saúde e do Município do Rio de Janeiro. Médica do Trabalho (FPGMCC-Unirio). Membro da Comissão de Ética do CMS João Barros Barreto.

**Priscila Dias Cardoso Ribeiro** (Capítulos 241-248, 250-260)

Graduação e Residência Médica em Clínica Médica e em Reumatologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Atual pós-graduanda em Ciências da Saúde aplicadas à Reumatologia pela EPM-UNIFESP.

## TRADUÇÃO

Denise Costa Rodrigues (Partes 13 e 27 e Caps. 70 a 76)

Dilza Campos (Partes 6, 7 e 8)

Julia Lucietto (Capítulo 69)

Maiza Ritomy Ide (Partes 4, 10 e 23)
Patricia Lydie Voeux (Partes 14, 15, 17, 19, 22 e 24)
Renata J. Medeiros (Partes 1, 2, 3, 5, 11, 18 e Caps. 229 a 234)
Sueli Toledo Basile (Parte 20 e Caps. 368 a 387)
Sylvia Werdmüller von Elgg Roberto (Parte 16)
Tatiana Ferreira Robaina (Partes 12, 25, 28 e 29 e Caps. 388 a 394)
Maria de Fátima Azevedo (Capítulo 342A)

Cecil

# EDITORES ASSOCIADOS


## Mary K. Crow, MD

Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine
Weill Cornell Medical College
Physician-in-Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research
Hospital for Special Surgery
New York, New York

## Nancy E. Davidson, MD

Professor of Medicine and Raisbeck Endowed Chair
President
Seattle Cancer Care Alliance
Senior Vice President and Director, Clinical Research Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Chief
Division of Medical Oncology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

## Jeffrey M. Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

**Robert C. Griggs, MD**

Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, Pathology & Laboratory Medicine
University of Rochester School of Medicine & Dentistry
Rochester, New York

**Donald W. Landry, MD, PhD**

Samuel Bard Professor and Chair
Department of Medicine
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
Physician-in-Chief
Columbia University Irving Medical Center
New York, New York

**Wendy Levinson, MD**

Professor of Medicine
Chair Emeritus
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

**Anil K. Rustgi, MD**

Irving Professor of Medicine
Director
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
Chief
NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center Cancer Service
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
New York, New York

**W. Michael Scheld, MD**
Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases
Professor of Medicine
Clinical Professor of Neurosurgery
David A. Harrison Distinguished Educator
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia

**Allen M. Spiegel, MD**
Dean Emeritus
Professor of Medicine
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Cecil

# COLABORADORES


## Charles S. Abrams, MD

Francis C. Wood Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

*Thrombocytopenia*

## Ronald S. Adler, MD, PhD

Professor of Radiology, New York University School of Medicine; NYU Langone Health, New York, New York

*Imaging Studies in the Rheumatic Diseases*

## Cem Akin, MD, PhD

Professor of Medicine, Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

*Mastocytosis*

## Allen J. Aksamit, Jr., MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Acute Viral Encephalitis*

## Qais Al-Awqati, MB ChB

Robert F. Loeb Professor, Medicine, and Physiology & Cellular Biophysics, Columbia University Vagelos College of Physicians & Surgeons, New York, New York

*Structure and Function of the Kidneys; Disorders of Sodium and Water*

### Ban Mishu Allos, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Campylobacter *Infections*

### Jeffrey L. Anderson, MD

Professor of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Utah School of Medicine; Distinguished Clinical and Research Physician, Intermountain Medical Center Heart Institute, Salt Lake City, Utah

*ST Elevation Acute Myocardial Infarction and Complications of Myocardial Infarction*

### Derek C. Angus, MD, MPH

Professor and Mitchell P. Fink Endowed Chair, Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

*Approach to the Patient with Shock*

### Gerald B. Appel, MD

Professor of Medicine and Director, Glomerular Center, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

*Glomerular Disorders and Nephrotic Syndromes*

### Frederick R. Appelbaum, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Executive Senior VP and Deputy Director, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington

*The Acute Leukemias*

### James O. Armitage, MD

Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center College of Medicine, Omaha, Nebraska

*Non-Hodgkin Lymphomas*

### Deborah K. Armstrong, MD

Professor of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Gynecologic Cancers*

### M. Amin Arnaout, MD

Professor of Medicine, Chief Emeritus, Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

*Cystic Kidney Diseases*

### Robert M. Arnold, MD

Distinguished Service Professor, Chief, Section of Palliative Care and Medical Ethics, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief Medical Officer, UPMC Palliative and Supportive Institute, UPMC Health Plan, Pittsburgh, Pennsylvania

*Palliative Care*

### David Atkins, MD, MPH

Director, Health Services Research and Development, Office of Research and Development, Dept. of Veterans Affairs (10P9H), Washington, D.C.

*The Periodic Health Examination*

### John P. Atkinson, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri

*Complement System in Disease*

### John Z. Ayanian, MD, MPP

Alice Hamilton Professor of Medicine; Director, Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan Medical School, Ann

Arbor, Michigan
*Disparities in Health and Health Care*

**Larry M. Baddour, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
*Infective Endocarditis*

**Grover C. Bagby, MD**

Professor of Medicine, Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
*Aplastic Anemia and Related Bone Marrow Failure States*

**Barbara J. Bain, MBBS**

Professor in Diagnostic Haematology, Haematology, St Mary's Hospital Campus of Imperial College London, London, United Kingdom
*The Peripheral Blood Smear*

**Dean F. Bajorin, MD**

Attending Physician and Member, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
*Tumors of the Kidney, Bladder, Ureters, and Renal Pelvis*

**Robert W. Baloh, MD**

Professor of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
*Neuro-Ophthalmology; Smell and Taste; Hearing and Equilibrium*

**Charles R.M. Bangham, BM BCh**

Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London School of Medicine, London, United Kingdom
*Retroviruses Other Than Human Immunodeficiency Virus*

### Jonathan Barasch, MD, PhD

Samuel W Lambert Professor of Medicine, Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians & Surgeons, New York, New York

*Structure and Function of the Kidneys*

### Richard L. Barbano, MD, PhD

Professor of Neurology and Chief of the Movement Disorders Division, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

*Mechanical and Other Lesions of the Spine, Nerve Roots, and Spinal Cord*

### Bruce Barrett, MD, PhD

Professor, Department of Family Medicine and Community Health, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin

*The Common Cold*

### John R. Bartholomew, MD

Professor of Medicine and Section Head Vascular Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Ohio

*Other Peripheral Arterial Diseases*

### J.D. Bartleson, MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Mechanical and Other Lesions of the Spine, Nerve Roots, and Spinal Cord*

### Mary Barton, MD, MPP

Vice President, Performance Measurement, National Committee for Quality Assurance, Washington, D.C.

*The Periodic Health Examination*


### Robert C. Basner, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

*Sleep Disorders*

### Anne R. Bass, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York

*Immunomodulatory Drugs*

### Stephen G. Baum, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

Mycoplasma *Infections*

### Julie E. Bauman, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Arizona Cancer Center, Tucson, Arizona

*Head and Neck Cancer*

### Daniel G. Bausch, MD, MPH&TM

Director, United Kingdom Public Health Rapid Support Team, Public Health England/London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

*Viral Hemorrhagic Fevers*

### Arnold S. Bayer, MD

Distinguished Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Senior Investigator-LA Biomedical Research Institute At Harbor-UCLA, Los Angeles, California

*Infective Endocarditis*

**Hasan Bazari, MD**

Associate Professor of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

*Approach to the Patient with Renal Disease*

**Jeffrey J. Bazarian, MD, MPH**

Professor of Emergency Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

*Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury*

**John H. Beigel, MD**

Associate Director for Clinical Research, Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Antiviral Therapy (Non-HIV)*

**Elisabeth H. Bel, MD, PhD**

Professor and Head of the Department of Respiratory Medicine, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

*Asthma*

**George A. Beller, MD**

Emeritus Professor of Cardiology, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

*Noninvasive Cardiac Imaging*

**Joseph R. Berger, MD**

Professor of Neurology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

*Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Slow Virus Infections of the Central Nervous System; Brain Abscess and Parameningeal Infections*

**Paul D. Berk, MD**

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians & Surgeons, New York, New York

*Approach to the Patient with Jaundice or Abnormal Liver Tests*

**Nancy Berliner, MD**

H. Franklin Bunn Professor of Medicine; Chief, Division of Hematology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

*Leukocytosis and Leukopenia; Histiocytoses*

**James L. Bernat, MD**

Professor of Neurology and Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire and Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

*Coma, Vegetative State, and Brain Death*

**Philip J. Bierman, MD**

Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center College of Medicine, Omaha, Nebraska

*Non-Hodgkin Lymphomas*

**Leslie G. Biesecker, MD**

Chief, Medical Genomics and Metabolic Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Clinical Genomics—Genome Structure and Variation*

**Michael R. Bishop, MD**

Professor of Medicine and Director of the Cellular Therapy Program, Section of Hematology and Oncology, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois

*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

**Joseph J. Biundo, MD**

Clinical Professor of Medicine, Tulane Medical Center, New Orleans, Louisiana

*Bursitis, Tendinitis, and Other Periarticular Disorders and Sports Medicine*

**Joel N. Blankson, MD, PhD**

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection*

**William A. Blattner, MD**

Chief Executive Officer, Salt Run Global Health and Research, Saint Augustine, Florida

*Retroviruses Other Than Human Immunodeficiency Virus*

**Thomas P. Bleck, MD**

Professor of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Professor Emeritus of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology, Rush Medical College, Chicago, Illinois

*Arboviruses Affecting the Central Nervous System*

**Karen C. Bloch, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Health Policy, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

*Tularemia and Other* Francisella *Infections*

**Henk J. Blom, PhD**

Professor of Biochemistry of Inherited Metabolic Disease, Department of Clinical Genetics, Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

*Homocystinuria and Hyperhomocysteinemia*

**Olaf A. Bodamer, MD, PhD**

Park Gerald Chair of Genetics and Genomics, Department of Medicine, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

*Approach to Inborn Errors of Metabolism*

**William E. Boden, MD**

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Lecturer in Medicine, Harvard Medical School; Scientific Director, Clinical Trials Network, Department of Medicine, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts

*Angina Pectoris and Stable Ischemic Heart Disease*

**Guy Boivin, MD**

Professor of Microbiology, Immunology and Infectiology, CHU de Québec-Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

*Cytomegalovirus*

**Jean Bolognia, MD**

Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

*Infections, Hyperpigmentation and Hypopigmentation, Regional Dermatology, and Distinctive Lesions in Black Skin*

**William Bonnez, MD**

Professor Emeritus of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

*Papillomavirus*

**Robert A. Bonomo, MD**

Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief of Medicine, Cleveland VA Hospital, Cleveland, Ohio

*Diseases Caused by* Acinetobacter *and* Stenotrophomonas *Species*

**Sarah L. Booth, PhD**

Professor of Nutrition, Tufts University; Director, USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Director, Vitamin K Laboratory, USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Boston, Massachusetts

*Vitamins, Trace Minerals, and Other Micronutrients*

**Patrick J. Bosque, MD**

Associate Professor of Neurology, University of Colorado School of Medicine; Chief, Neurology Division, Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado

*Prion Diseases*

**Lucy Breakwell, PhD, MSc**

Epidemiologist, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

*Diphtheria and Other* Corynebacterium *Infections*

**David J. Brenner, PhD, DSc**

Higgins Professor of Radiation Biophysics, Center for Radiological Research, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

*Radiation Injury*

**Laurent Brochard, MD**

Keenan Chair in Critical Care and Respiratory Medicine and Professor of Medicine and Interdepartmental Division Director for Critical Care, University of Toronto Faculty of Medicine; Division of Critical Care, Saint Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

*Mechanical Ventilation*

**Itzhak Brook, MD**

Professor of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.

*Diseases Caused by Non–Spore-Forming Anaerobic Bacteria; Actinomycosis*


### Enrico Brunetti, MD

Associate Professor, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences and Staff Physician, Department of Infectious and Tropical Diseases, San Matteo Hospital Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy


*Cestodes*


### Amy E. Bryant, PhD

Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington and Research Career Scientist, Infectious Diseases Section, VA Medical Center, Boise, Idaho


*Nonpneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever*


### David M. Buchner, MD, MPH

Professor Emeritus, Department of Kinesiology & Community Health, University of Illinois Urbana Champaign, Champaign, Illinois


*Physical Activity*


### Pierre A. Buffet, MD, PhD

Professor of Cell Biology, Faculty of Medicine, Paris University and Consultant Physician, Institut Pasteur Medical Center, Paris, France


*Leishmaniasis*


### David A. Bushinsky, MD

John J. Kuiper Distinguished Professor of Medicine and of Pharmacology and Physiology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York


*Nephrolithiasis*


### Vivian P. Bykerk, MD

Associate Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Associate Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York
*Approach to the Patient with Rheumatic Disease*

**John C. Byrd, MD**

Distinguished University Professor, Ohio State University, Columbus, Ohio
*Chronic Lymphocytic Leukemia*

**Peter A. Calabresi, MD**

Professor of Neurology and Neuroscience, Director of the Richard T Johnson Division of Neuroimmunology and Neuroinfectious Diseases; Director of the Multiple Sclerosis Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
*Multiple Sclerosis and Demyelinating Conditions of the Central Nervous System*

**David P. Calfee, MD, MS**

Professor of Medicine and of Health Policy & Research, Weill Cornell Medical College; Chief Hospital Epidemiologist, NewYork-Presbyterian Hospital/Weill Cornell, New York, New York
*Prevention and Control of Health Care–Associated Infections*

**Clara Camaschella, MD**

Professor of Medicine, Division of Genetics and Cell Biology, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy
*Microcytic and Hypochromic Anemias*

**Michael Camilleri, MD**

Atherton and Winifred W. Bean Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine and Science; Consultant, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
*Disorders of Gastrointestinal Motility*

**Maria Domenica Cappellini, MD**

Professor of Internal Medicine, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; and Ca' Granda Foundation-Policlinico Hospital, Milan, Italy

*The Thalassemias*

**Blase A. Carabello, MD**

Professor of Cardiovascular Sciences and Chief, Division of Cardiology, East Carolina University Brody School of Medicine, Greenville, North Carolina

*Valvular Heart Disease*

**Edgar M. Carvalho, MD, PhD**

Professor de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto de Pesquisa Gonçalo Moniz (IGM), Salvador-Bahia, Brasil

*Trematode Infections*

**William H. Catherino, MD, PhD**

Professor and Chair-Research Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

*Ovaries and Pubertal Development; Reproductive Endocrinology and Infertility*

**Jane A. Cauley, DrPH**

Distinguished Professor of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

*Epidemiology of Aging: Implications of an Aging Society*

**Naga P. Chalasani, MD**

David W. Crabb Professor and Director, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,

Indiana
*Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis*

**Henry F. Chambers, MD**

Professor of Medicine and Director, Clinical Research Services, Clinical Translational Science Institute, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
*Staphylococcal Infections*

**Larry W. Chang, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health, Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland
*Epidemiology and Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome*

**Lin H. Chen, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts and Director of the Travel Medicine Center, Division of Infectious Diseases and Travel Medicine, Mount Auburn Hospital, Cambridge, Massachusetts
*Approach to the Patient before and after Travel*

**Sharon C-A Chen, MB, PhD**

Professor of Medicine, University of Sydney and Centre for Infectious Diseases and Microbiology, ICPMR and Westmead Hospital, New South Wales, Australia
*Cryptococcosis*

**William P. Cheshire, Jr., MD**

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Jacksonville, Florida
*Autonomic Disorders and Their Management*

**Arun Chockalingam, PhD**

Professor of Epidemiology, Medicine and Global Health, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

*Global Health*

**David C. Christiani, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Pulmonary and Critical Care, Massachusetts General Hospital; Elkan Blout Professor of Environmental Genetics, Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts

*Physical and Chemical Injuries of the Lung*

**Edward Chu, MD, MMS**

Professor and Chief, Division of Hematology-Oncology, Deputy Director, UPMC Hillman Cancer Center, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

*Neoplasms of the Small and Large Intestine*

**Theodore J. Cieslak, MD, MPH**

Associate Professor of Epidemiology, Co-Medical Director, Nebraska Biocontainment Unit, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska

*Bioterrorism*

**George A. Cioffi, MD**

Edward S. Harkness Professor and Chair, Jean and Richard Deems Professor of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

*Diseases of the Visual System*

**Carolyn M. Clancy, MD**

Clinical Associate Professor of Internal Medicine, George Washington University School of Medicine; Assistant Deputy Undersecretary for

Health, Quality, Safety and Value, Veterans Administration, Washington, D.C.

*Measuring Health and Health Care*

### Heather E. Clauss, MD

Associate Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania

*Listeriosis*

### Daniel J. Clauw, MD

Professor of Anesthesiology, Medicine (Rheumatology) and Psychiatry, Director, Chronic Pain and Fatigue Research Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

*Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Myofascial Pain*

### David R. Clemmons, MD

Kenan Professor of Medicine, University of North Carolina School of Medicine; Attending Physician, Medicine, UNC Hospitals, Chapel Hill, North Carolina

*Approach to the Patient with Endocrine Disease*

### David Cohen, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

*Treatment of Irreversible Renal Failure*

### Jeffrey Cohen, MD

Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Varicella-Zoster Virus (Chickenpox, Shingles)*

### Myron S. Cohen, MD

Yeargan-Bates Eminent Professor of Medicine, Microbiology and Epidemiology, Associate Vice Chancellor for Global Health; Director, Institute of Global Health and Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina

*Approach to the Patient with a Sexually Transmitted Infection; Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection*

### Steven P. Cohen, MD

Professor of Anesthesiology & Critical Care Medicine, Neurology and Physical Medicine & Rehabilitation and Chief, Pain Medicine Division, Johns Hopkins School of Medicine; Director of Pain Research and Professor of Anesthesiology and Physical Medicine & Rehabilitation, Walter Reed National Military Medical Center, Uniformed Services University of the Health Sciences, Baltimore, Maryland

*Pain*

### Steven L. Cohn, MD

Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; Clinical Professor of Medicine Emeritus, SUNY Downstate, Brooklyn, New York

*Preoperative Evaluation*

### Joseph M. Connors, MD

Emeritus Professor, BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and the University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

*Hodgkin Lymphoma*

### Deborah J. Cook, MD, MSc

Professor of Medicine, Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada

*Approach to the Patient in a Critical Care Setting*

### David S. Cooper, MD

Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
*Thyroid*

### Joseph Craft, MD

Paul B. Beeson Professor of Medicine and Professor of Immunobiology, Departments of Internal Medicine and Immunobiology, Yale University, New Haven, Connecticut
*The Adaptive Immune System*

### Jill P. Crandall, MD

Professor of Medicine and Chief, Division of Endocrinology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
*Diabetes Mellitus*

### Simon L. Croft, PhD

Professor of Parasitology, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom
*Leishmaniasis*

### Mary K. Crow, MD

Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine, Weill Cornell Medical College; Physician-in-Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research, Hospital for Special Surgery, New York, New York
*The Innate Immune System; Approach to the Patient with Rheumatic Disease; Systemic Lupus Erythematosus*

### John A. Crump, MB ChB, MD, DTM&H

McKinlay Professor of Global Health, Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, Otago; Adjunct Professor of Medicine, Pathology, and Global Health, Division of Infectious Diseases and

International Health, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Salmonella *Infections (Including Enteric Fever)*

### Merit E. Cudkowicz, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School and Chair of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
*Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases*

### Mark R. Cullen, MD

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
*Principles of Occupational and Environmental Medicine*

### Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

David S Gottesman Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
*Primary Immunodeficiency Diseases*

### Inger K. Damon, MD, PhD

Director, Division of High Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
*Smallpox, Monkeypox, and Other Poxvirus Infections*

### Troy E. Daniels, DDS, MS

Professor Emeritus of Oral Pathology & Pathology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
*Diseases of the Mouth and Salivary Glands*

### Richard Dart, MD, PhD

Professor of Emergency Medicine, University of Colorado School of Medicine and Director, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Health and Hospital Authority, Denver, Colorado

*Envenomation, Bites, and Stings*

### Nancy E. Davidson, MD

Professor of Medicine and Raisbeck Endowed Chair; President, Seattle Cancer Care Alliance; Senior Vice President and Director, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Chief, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

*Breast Cancer and Benign Breast Disorders*

### Lisa M. DeAngelis, MD

Lillian Rojtman Chair in Honor of Jerome B Posner, Acting Physician-in-Chief, Memorial Hospital, Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

*Tumors of the Central Nervous System*

### Malcolm M. DeCamp, MD

Professor of Surgery and Chair, Division of Cardiothoracic Surgery, K. Craig Kent Chair in Strategic Leadership, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin

*Interventional and Surgical Approaches to Lung Disease*

### Carlos Del Rio, MD

Hubert Professor and Chair, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health of Emory University; Professor, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

*Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection*

### Gabriele C. DeLuca, MD, DPhil

Associate Professor, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, Oxfordshire, United Kingdom

*Approach to the Patient with Neurologic Disease*

**David W. Denning, MBBS**

Professor of Infectious Diseases in Global Health and Director of the National Aspergillosis Centre, University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom

*Systemic Antifungal Agents*

**Patricia A. Deuster, PhD, MPH**

Professor and Director, Department of Military and Emergency Medicine, Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland

*Rhabdomyolysis*

**Robert B. Diasio, MD**

William J and Charles H Mayo Professor of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Principles of Drug Therapy*

**David J. Diemert, MD**

Associate Professor, Departments of Medicine and Microbiology, Immunology and Tropical Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.

*Nematode Infections*

**Kathleen B. Digre, MD**

Professor of Neurology and Ophthalmology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah

*Headaches and Other Head Pain*

**James. H. Doroshow, MD**

Deputy Director for Clinical and Translational Research, Director, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Approach to the Patient with Cancer*


### John M. Douglas, Jr., MD

Executive Director, Tri-County Health Department, Greenwood Village, Colorado


*Papillomavirus*


### Jeffrey M. Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School and Senior Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts


*Asthma*


### Dimitri Drekonja, MD, MS

Associate Professor of Medicine, University of Minnesota and Chief, Infectious Diseases Section, Minneapolis VA Health Care System, Minneapolis, Minnesota


*Approach to the Patient with Urinary Tract Infection*


### Stephen C. Dreskin, MD, PhD

Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado


*Urticaria and Angioedema*


### W. Lawrence Drew, MD, PhD

Professor Emeritus of Laboratory Medicine and Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California


*Cytomegalovirus*


### George L. Drusano, MD

Professor of Medicine and Director, Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida College of Medicine, Orlando, Florida


*Antibacterial Chemotherapy*

**Thomas D. DuBose, Jr., MD**

Professor Emeritus of Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; Visiting Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*Vascular Disorders of the Kidney*

**J. Stephen Dumler, MD**

Professor and Chairperson, Joint Departments of Pathology, Uniformed Services University, Walter Reed National Military Medical Center, and Joint Pathology Center, Bethesda, Maryland

*Zoonoses*

**Herbert L. DuPont, MD**

Professor of Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health, Mary W. Kelsey Chair, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas

*Approach to the Patient with Suspected Enteric Infection*

**Madeleine Duvic, MD**

Professor and Deputy Chairman, Department of Dermatology, University Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

*Urticaria, Drug Hypersensitivity Rashes, Nodules and Tumors, and Atrophic Diseases*

**Kathryn M. Edwards, MD**

Sarah H. Sell and Cornelius Vanderbilt Chair in Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

*Parainfluenza Viral Disease*

**N. Lawrence Edwards, MD**

Professor and Vice Chairman, Department of Medicine, University of Florida College of Medicine; Chief, Section of Rheumatology Medicine,

Malcolm Randall Veterans Administration Medical Center, Gainesville, Florida
*Crystal Deposition Diseases*

**Lawrence H. Einhorn, MD**

Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
*Testicular Cancer*

**George M. Eliopoulos, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
*Principles of Anti-Infective Therapy*

**Perry M. Elliott, MBBS, MD**

Professor of Cardiovascular Medicine, Institute of Cardiovascular Science, University College London & St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom
*Diseases of the Myocardium and Endocardium*

**Jerrold J. Ellner, MD**

Professor of Medicine, Rutgers-New Jersey Medical School; Director of Research Innovations, Center for Emerging Pathogens, Newark, New Jersey
*Tuberculosis*

**Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD**

Vice Provost for Global Initiatives, Office of the Provost; Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
*Bioethics in the Practice of Medicine*

**Joel D. Ernst, MD**

Professor and Chief, Division of Experimental Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
*Leprosy (Hansen Disease)*

### Gregory T. Everson, MD

Professor of Medicine, University of Colorado Denver; Director of Hepatology, Hepatology and Transplant Center, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado
*Hepatic Failure and Liver Transplantation*

### Amelia Evoli, MD

Associate Professor of Neurology, Institute of Neurology, Catholic University, Roma, Italy
*Disorders of Neuromuscular Transmission*

### Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc

Director, Alfa Institute of Biomedical Sciences and Chief, Department of Medicine, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece; Adjunct Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Pseudomonas *and Related Gram-Negative Bacillary Infections*

### Gary W. Falk, MD, MS

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
*Diseases of the Esophagus*

### James C. Fang, MD

Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine; Executive Director, Cardiovascular Service Line, University of Utah Health Sciences, Salt Lake City, Utah
*ST Elevation Acute Myocardial Infarction and Complications of Myocardial Infarction*

**Gene Feder, MBBS, MD**

Professor, Centre for Academic Primary Care, Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol; General Practitioner, Helios Medical Centre, Bristol, United Kingdom

*Intimate Partner Violence*

**David J. Feller-Kopman, MD**

Professor of Medicine, Anesthesiology, Otolaryngology-Head & Neck Surgery and Director, Bronchoscopy & Interventional Pulmonology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Interventional and Surgical Approaches to Lung Disease*

**Thomas McDonald File, Jr., MD, MSc**

Professor and Chair, Infectious Disease Section, Northeast Ohio Medical University, Rootstown, Ohio; Chair, Infectious Disease Division, Summa Health, Akron, Ohio

Streptococcus Pneumoniae *Infections*

**Gary S. Firestein, MD**

Professor of Medicine, Dean, and Associate Vice Chancellor of Clinical and Translational Research, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California

*Mechanisms of Inflammation and Tissue Repair*

**Glenn I. Fishman, MD**

William Goldring Professor of Medicine and Director, Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University School of Medicine, New York, New York

*Principles of Electrophysiology*

**Lee A. Fleisher, MD**

Robert D. Dripps Professor and Chair, Anesthesiology and Critical Care; Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of

Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
*Overview of Anesthesia*

**Paul W. Flint, MD**

Professor and Chair of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
*Throat Disorders*

**Evan L. Fogel, MD, MSc**

Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
*Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts*

**Chris E. Forsmark, MD**

Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
*Pancreatitis*

**Pierre-Edouard Fournier, MD, PhD**

Professor of Medical Bacteriology-Virology and Hygiene, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université and Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France
*Rickettsial Infections*

**Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS**

Professor of Medicine and of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
*Infective Endocarditis*

**Manuel A. Franco, MD, PhD**

Professor, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
*Rotaviruses, Noroviruses, and Other Gastrointestinal Viruses*

**David O. Freedman, MD**

Professor Emeritus of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine; Medical Director, Shoreland Travax, Birmingham, Alabama

*Approach to the Patient before and after Travel*

**Martyn A. French, MB ChB, MD**

Emeritus Professor in Clinical Immunology, University of Western Australia Medical School and School of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, Perth, Australia

*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV/AIDS*

**Karen M. Freund, MD, MPH**

Professor of Medicine and Vice Chair for Faculty Affairs and Quality Improvement, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

*Approach to Women's Health*

**John N. Galgiani, MD**

Professor of Medicine and Director, Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona College of Medicine; Chief Medical Officer, Valley Fever Solutions, Tucson, Arizona

*Endemic Mycoses*

**Patrick G. Gallagher, MD**

Professor of Pediatrics, Pathology and Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

*Hemolytic Anemias: Red Blood Cell Membrane and Metabolic Defects*

**Leonard Ganz, MD**

Director of Cardiac Electrophysiology, Heart and Vascular Center, Heritage Valley Health System, Beaver, Pennsylvania

*Electrocardiography*

### Hasan Garan, MD, MS

Dickinson W. Richards, Jr. Professor of Medicine, Director, Cardiac Electrophysiology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

*Ventricular Arrhythmias*

### Guadalupe Garcia-Tsao, MD

Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; Chief of Digestive Diseases, School of Medicine, VA-CT Healthcare System, West Haven, Connecticut

*Cirrhosis and Its Sequelae*

### William M. Geisler, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama

*Diseases Caused by Chlamydiae*

### Tony P. George, MD

Professor of Psychiatry and Director, Division of Brain and Therapeutics, University of Toronto; Chief, Addictions Division, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada

*Nicotine and Tobacco*

### Lior Gepstein, MD, PhD

Sohnis Family Professor in Medicine, Technion - Israel Institute of Technology; Director, Cardiology Department, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

*Regenerative Medicine, Cell, and Gene Therapies*

### Susan I. Gerber, MD

Chief, Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

*Coronaviruses*


### Dale N. Gerding, MD

Professor (retired) of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Medicine, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois


*Clostridial Infections*


### Morie A. Gertz, MD

Roland Seidler Jr. Professor of the Art of Medicine and Chair Emeritus, Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota


*Amyloidosis*


### Khalil G. Ghanem, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland


*Granuloma Inguinale (Donovanosis); Syphilis; Nonsyphilitic Treponematoses*


### Christopher J. Gill, MD, MS

Associate Professor of Global Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts


*Whooping Cough and Other* Bordetella *Infections*


### Jeffrey S. Ginsberg, MD

Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada


*Venous Thrombosis and Embolism*


### Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD

Professor of Medicine and Pathology and Director, Duke Center for Applied Genomics & Precision Medicine, Duke University, Durham,

North Carolina
*Applications of Molecular Technologies to Clinical Medicine*

### Marshall J. Glesby, MD, PhD

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
*Systemic Manifestations of HIV/AIDS*

### John W. Gnann, Jr., MD

Professor of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
*Mumps; Herpes Simplex Virus Infections*

### Matthew R. Golden, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, HIV/STD Program, Public Health - Seattle & King County, Seattle, Washington
Neisseria gonorrhoeae *Infections*

### David L. Goldman, MD

Associate Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, Children's Hospital at Montefiore/Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Mycoplasma *Infections*

### Lee Goldman, MD

Harold and Margaret Hatch Professor, Chief Executive, Columbia University Irving Medical Center, Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine, Columbia University, New York, New York
*Approach to Medicine, the Patient, and the Medical Profession: Medicine as a Learned and Humane Profession; Approach to the Patient with Possible Cardiovascular Disease*

### Larry B. Goldstein, MD

Ruth L Works Professor and Chairman, Department of Neurology, University of Kentucky College of Medicine; Co-Director, Kentucky Neuroscience Institute, Lexington, Kentucky

*Approach to Cerebrovascular Diseases; Ischemic Cerebrovascular Disease*

### Richard M. Gore, MD

Professor of Radiology, University of Chicago Pritzker School of Medicine; Chief, Section of Gastrointestinal Radiology, NorthShore University HealthSystem, Evanston, Illinois

*Diagnostic Imaging Procedures in Gastroenterology*

### Jason Gotlib, MD, MS

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford Cancer Institute, Stanford, California

*Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis*

### Eduardo Gotuzzo, MD

Professor Emeritus, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Principal Professor of Medicine and Tropical Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru

*Cholera and Other* Vibrio *Infections; Trematode Infections*

### Leslie C. Grammer, MD

Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

*Drug Allergy*

### Hartmut Grasemann, MD, PhD

Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

*Cystic Fibrosis*


### M. Lindsay Grayson, MBBS, MD, MS

Professor of Medicine, University of Melbourne, Director, Infectious Diseases & Microbiology, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia


*Principles of Anti-Infective Therapy*


### Harry B. Greenberg, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California


*Rotaviruses, Noroviruses, and Other Gastrointestinal Viruses*


### Steven A. Greenberg, MD

Professor of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts


*Inflammatory Myopathies*


### David M. Greer, MD, MA

Professor and Chair of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts


*Coma, Vegetative State, and Brain Death*


### Robert C. Griggs, MD

Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, Pathology & Laboratory Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York


*Approach to the Patient with Neurologic Disease*


### Lev M. Grinberg, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Pathology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia


*Anthrax*

### Daniel Grossman, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

*Contraception*

### Lisa M. Guay-Woodford, MD

Richard L. Hudson Professor of Pediatrics, George Washington University School of Medicine and Health Science and Director, Center for Translational Research, Children's National Medical Center, Washington D.C.

*Hereditary Nephropathies and Developmental Abnormalities of the Urinary Tract*

### Roy M. Gulick, MD, MPH

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical School; Attending Physician, NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York

*Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome*

### Rajesh Gupta, MD, MEd

Associate Professor of Medicine, University of Toronto; General Internist, Medicine, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

*Medical Consultation in Psychiatry*

### Colleen Hadigan, MD, MPH

Staff Clinician, National Institutes of Health, Laboratory of Immunoregulation, NIAID, Bethesda, Maryland

*Microbial Complications in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus*

### Melissa M. Hagman, MD

Associate Professor of Medicine, Program Director, Internal Medicine Residency-Boise, University of Washington, Boise, Idaho
*Nonpneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever*

**Klaus D. Hagspiel, MD**

Professor of Radiology, Medicine (Cardiology) and Pediatrics; Chief, Division of Noninvasive Cardiovascular Imaging, Department of Radiology and Medical Imaging, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
*Noninvasive Cardiac Imaging*

**H. Hunter Handsfield, MD**

Professor of Medicine Emeritus, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Neisseria Gonorrhoeae *Infections*

**Raymond C. Harris, MD**

Anne and Roscoe R. Robinson Chair and Professor of Medicine and Associate Chair, Division of Nephrology, Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
*Diabetes and the Kidney*

**Frederick G. Hayden, MD**

Stuart S. Richardson Professor Emeritus of Clinical Virology and Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
*Influenza*

**Frederick M. Hecht, MD**

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
*Complementary, Alternative, and Integrative Medicine*

**Douglas C. Heimburger, MD, MS**

Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Associate Director for Education & Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

*Nutrition's Interface with Health and Disease*

**Donald D. Hensrud, MD, MPH**

Associate Professor of Preventive Medicine and Nutrition, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Nutrition's Interface with Health and Disease*

**Erik L. Hewlett, MD**

Professor of Medicine, Microbiology, Immunology and Cancer Biology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*Whooping Cough and Other* Bordetella *Infections*

**Richard J. Hift, MMed(Med), PhD**

Professor of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, KwaZulu-Natal, South Africa

*The Porphyrias*

**David R. Hill, MD, DTM&H**

Professor of Medical Sciences, Director, Global Public Health, Quinnipiac University Frank H Netter MD School of Medicine, Hamden, Connecticut

*Giardiasis*

**Nicholas S. Hill, MD**

Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts

*Respiratory Monitoring in Critical Care*

**Christopher D. Hillyer, MD**

President and Chief Executive Officer, New York Blood Center; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Transfusion Medicine*

**Brian D. Hoit, MD**

Professor of Medicine, Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director of Echocardiography, Harrington Heart & Vascular Center, University Hospital Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio

*Pericardial Diseases*

**Steven M. Holland, MD**

Director, Division of Intramural Research, Chief, Immunopathogenesis Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda, Maryland

*The Nontuberculous Mycobacteria*

**Steven M. Hollenberg, MD**

Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University; Director, Coronary Care Unit, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey

*Cardiogenic Shock*

**Edward W. Hook, III, MD**

Professor of Medicine and Director, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama

*Granuloma Inguinale (Donovanosis); Syphilis; Nonsyphilitic Treponematoses*

**Jo Howard, MB BChir**

Consultant Haematologist and Lead Clinician, Haematology, Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust; Honorary Reader, King's College London, London, United Kingdom

*Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies*

### David J. Hunter, MBBS, MPH, ScD

Richard Doll Professor of Epidemiology and Medicine, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

*Epidemiology of Cancer*

### Khalid Hussain, MB ChB, MD, MSc

Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medicine-Qatar; Division Chief-Endocrinology, Vice Chair for Research, Program Director-Research, Sidra Medicine, OPC, Doha, Qatar

*Hypoglycemia and Pancreatic Islet Cell Disorders*

### Michael C. Iannuzzi, MD, MBA

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, Northwell-Staten Island University Hospital and Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York

*Sarcoidosis*

### Robert D. Inman, MD

Professor of Medicine and Immunology, University of Toronto and Kremil Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

*The Spondyloarthropathies*

### Sharon K. Inouye, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Aging Brain Center, Marcus Institute for Aging Research-Hebrew SeniorLife, Boston, Massachusetts

*Neuropsychiatric Aspects of Aging; Delirium in the Older Patient*

**Michael G. Ison, MD, MS**

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Surgery (Organ Transplantation), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

*Influenza; Adenovirus Diseases*

**Karen R. Jacobson, MD, MPH**

Assistant Professor of Medicine, Medical Director, Boston Tuberculosis Clinic, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

*Tuberculosis*

**Michael R. Jaff, DO**

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; President, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts

*Other Peripheral Arterial Diseases*

**Joanna C. Jen, MD, PhD**

Professor of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

*Neuro-Ophthalmology; Smell and Taste; Hearing and Equilibrium*

**Dennis M. Jensen, MD**

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Staff Physician, Medicine-GI, VA Greater Los Angeles Healthcare System; Director, Human Studies Core & GI Hemostasis Research Unit, CURE Digestive Diseases Research Center, Los Angeles, California

*Gastrointestinal Hemorrhage*

**Michael D. Jensen, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Obesity*

**Robert T. Jensen, MD**

Chief, Cell Biology Section, Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Neuroendocrine Tumors*

**Alain Joffe, MD, MPH**

Retired. Most recently, Associate Professor of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine and Director, Student Health and Wellness Center, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

*Adolescent Medicine*

**Stuart Johnson, MD**

Professor of Medicine/Infectious Disease, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Physician Researcher, Research Service, Hines VA Hospital, Hines, Illinois

*Clostridial Infections*

**Robin L. Jones, MD, BSc, MB**

Consultant Medical Oncologist, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, United Kingdom

*Malignant Tumors of Bone, Sarcomas, and Other Soft Tissue Neoplasms*

**Sian Jones, MD**

Associate Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Systemic Manifestations of HIV/AIDS*

**Jacqueline Jonklaas, MD, PhD**

Professor of Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.

*Thyroid*

**Richard C. Jordan, DDS, PhD**

Professor of Pathology, Oral Pathology & Radiation Oncology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

*Diseases of the Mouth and Salivary Glands*

**Charles J. Kahi, MD, MS**

Professor of Clinical Medicine, Indiana University School of Medicine; GI Section Chief, Richard L. Roudebush VAMC, Indianapolis, Indiana

*Vascular Diseases of the Gastrointestinal Tract*

**Moses R. Kamya, MB ChB, MMed, MPH, PhD**

Professor of Medicine, Makerere University School of Medicine, Kampala, Uganda

*Malaria*

**Louise W. Kao, MD**

Associate Professor of Clinical Emergency Medicine and Director, Medical Toxicology Fellowship Program, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

*Chronic Poisoning: Trace Metals and Others*

**Steven A. Kaplan, MD**

Professor of Urology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Director, Men's Health Program, Mount Sinai Health System, New York, New York

*Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatitis*

**Daniel L. Kastner, MD, PhD**

Scientific Director, Division of Intramural Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*The Systemic Autoinflammatory Diseases*

**David A. Katzka, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Diseases of the Esophagus*

**Debra K. Katzman, MD**

Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto; Senior Associate Scientist, Research Institute; Director, Health Science Research, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

*Adolescent Medicine*

**Carol A. Kauffman, MD**

Professor of Internal Medicine and Chief, Infectious Diseases, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

*Endemic Mycoses; Cryptococcosis; Candidiasis*

**Kenneth Kaushansky, MD**

Professor of Medicine, Senior Vice President for Health Sciences, and Dean, Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, New York

*Hematopoiesis and Hematopoietic Growth Factors*

**Keith S. Kaye, MD, MPH**

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

*Diseases Caused by* Acinetobacter *and* Stenotrophomonas *Species*

**Armand Keating, MD**

Professor of Medicine and Professor, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, Canada

*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

**Robin K. Kelley, MD**

Associate Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

*Liver and Biliary Tract Cancers*

**Morton J. Kern, MD**

Professor of Medicine and Associate Chief of Cardiology, University of California, Irvine, Orange, California; Chief of Medicine, Long Beach Veterans Health Care System, Long Beach, California

*Catheterization and Angiography*

**Gerald T. Keusch, MD**

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

*Shigellosis*

**Fadlo R. Khuri, MD**

President and Professor of Hematology and Medical Oncology, American University of Beirut; Adjunct Professor of Medicine, Pharmacology and Otolaryngology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

*Lung Cancer and Other Pulmonary Neoplasms*

**Louis V. Kirchhoff, MD, MPH**

Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases), Psychiatry, and Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine and College of Public Health, Iowa City, Iowa

*Chagas Disease*

**Ajay J. Kirtane, MD**

Associate Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Chief Academic Officer, Center for Interventional Vascular Therapy; Director, Columbia University Irving

Medical Center Cardiac Catheterization Laboratories, New York New York

*Catheterization and Angiography*

**Amy D. Klion, MD**

Senior Clinical Investigator, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Eosinophilic Syndromes*

**David S. Knopman, MD**

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Regional Cerebral Dysfunction: Higher Mental Functions; Cognitive Impairment and Dementia*

**Christine J. Ko, MD**

Professor of Dermatology and Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

*Approach to Skin Diseases*

**Dimitrios P. Kontoyiannis, MD, ScD**

Texas 4000 Distinguished Endowed Professor For Cancer Research, Deputy Head, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

*Mucormycosis; Mycetoma and Dematiaceous Fungal Infections*

**Barbara S. Koppel, MD**

Chief of Neurology, Metropolitan Hospital, New York, New York and Professor of Clinical Neurology, New York Medical College, Valhalla, New York

*Nutritional and Alcohol-Related Neurologic Disorders*

**Kevin M. Korenblat, MD**

Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri

*Approach to the Patient with Jaundice or Abnormal Liver Tests*

**Bruce R. Korf, MD, PhD**

Professor of Genetics, University of Alabama at Birmingham and Chief Genomics Officer, UAB Medicine, Birmingham, Alabama

*Principles of Genetics*

**Mark G. Kortepeter, MD, MPH**

Professor of Epidemiology, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska; Adjunct Professor of Preventive Medicine and Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

*Bioterrorism*

**Shyamasundaran Kottilil, MD, PhD**

Professor of Medicine and Associate Chief of Infectious Diseases at the Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Antiviral Therapy (Non-HIV)*

**Joseph A. Kovacs, MD**

Senior Investigator, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland

Pneumocystis *Pneumonia*

**Thomas O. Kovacs, MD**

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

*Gastrointestinal Hemorrhage*

**Kris V. Kowdley, MD**

Director, Liver Care Network and Organ Care Research, Swedish Medical Center; Clinical Professor of Medicine, Washington State University, Elson S. Floyd College of Medicine, Seattle, Washington

*Iron Overload (Hemochromatosis)*

**Monica Kraft, MD**

Robert and Irene Flinn Professor and Chair, Department of Medicine, Deputy Director, Asthma and Airway Disease Research Center, University of Arizona Health Sciences, Tucson, Arizona

*Approach to the Patient with Respiratory Disease*

**Christopher M. Kramer, MD**

Ruth C. Heede Professor of Cardiology and Professor of Radiology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*Noninvasive Cardiac Imaging*

**Donna M. Krasnewich, MD, PhD**

Program Director, NIGMS, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Lysosomal Storage Diseases*

**Alexander Kratz, MD, PhD, MPH**

Professor of Clinical Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Director, Automated Core Laboratory and Point of Care Testing Service, Columbia University Irving Medical Center and NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York

*Reference Intervals and Laboratory Values*

**Virginia Byers Kraus, MD, PhD**

Professor of Medicine, Adjunct Professor of Pathology and Orthopaedic Surgery, Duke University School of Medicine, Duke Molecular

Physiology Institute, Durham, North Carolina
*Osteoarthritis*

**William E. Kraus, MD**

Richard and Pat Johnson Distinguished University Professor, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
*Physical Activity*

**Peter J. Krause, MD**

Senior Research Scientist, Yale University School of Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
*Babesiosis and Other Protozoan Diseases*

**Daniela Kroshinsky, MD, MPH**

Associate Professor of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
*Macular, Papular, Purpuric, Vesicobullous, and Pustular Diseases*

**John F. Kuemmerle, MD**

Charles M. Caravati Professor of Medicine, Chair, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
*Inflammatory and Anatomic Diseases of the Intestine, Peritoneum, Mesentery, and Omentum*

**Ernst J. Kuipers, MD, PhD**

Professor of Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands
*Acid Peptic Disease*

**Daniel Laheru, MD**

Ian T. MacMillan Professorship in Clinical Pancreatic Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Pancreatic Cancer*


### Donald W. Landry, MD, PhD

Samuel Bard Professor and Chair, Department of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons and Physician-in-Chief, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York


*Approach to the Patient with Renal Disease*


### Anthony E. Lang, MD

Jack Clark Chair in Parkinson's Disease Research and Director, Division of Neurology, University of Toronto; Director, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and Edmond J Safra Program in Parkinson's Disease, University Health Network, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada


*Parkinsonism; Other Movement Disorders*


### Richard A. Lange, MD, MBA

Rick and Ginger Francis Endowed Professor and President, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso; Dean, Paul L. Foster School of Medicine, El Paso, Texas


*Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and Non–ST Elevation Myocardial Infarction*


### Frank A. Lederle, MD†

Formerly Professor of Medicine, University of Minnesota School of Medicine; Director of the Minneapolis Veterans Administration Center for Epidemiological and Clinical Research, Minneapolis, Minnesota


*Diseases of the Aorta*


### William M. Lee, MD

Meredith Mosle Chair in Liver Disease and Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas


*Toxin- and Drug-Induced Liver Disease*

**James E. Leggett, MD**

Department of Medical Education, Providence Portland Medical Center; Associate Professor of Medicine Emeritus, Division of Infectious Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon

*Approach to Fever or Suspected Infection in the Normal Host*

**Glenn N. Levine, MD**

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine; Director, Cardiac Care Unit, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas

*Antithrombotic and Antiplatelet Therapy*

**Marc S. Levine, MD**

Emeritus Professor of Radiology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

*Diagnostic Imaging Procedures in Gastroenterology*

**Stephanie M. Levine, MD**

Professor of Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, Texas

*Alveolar Filling Disorders*

**Gary R. Lichtenstein, MD**

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Director, Center for Inflammatory Bowel Disease, Department of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

*Inflammatory Bowel Disease*

**Jeffrey M. Liebmann, MD**

Shirlee and Bernard Brown Professor and Vice Chair, Department of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

*Diseases of the Visual System*

### Henry W. Lim, MD

Chairman and C.S. Livingood Chair Emeritus of Dermatology, Henry Ford Hospital; Senior Vice President for Academic Affairs, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

*Eczemas, Photodermatoses, Papulosquamous (Including Fungal) Diseases, and Figurate Erythemas*

### Aldo A.M. Lima, MD, PhD

Professor, Instituto de Biomedicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

*Cryptosporidiosis; Trematode Infections*

### Geoffrey S.F. Ling, MD, PhD

Professor of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury*

### Mark S. Link, MD

Professor of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

*Electrocardiography*

### Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM

Chair and Eileen M. Foell Professor of Preventive Medicine, Senior Associate Dean for Clinical & Translational Research, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

*Epidemiology of Cardiovascular Disease*

### Bennett Lorber, MD, DSc

Thomas M. Durant Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania

*Listeriosis*

**Arnold Louie, MD**

Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology and Associate Director, Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida College of Medicine, Orlando, Florida

*Antibacterial Chemotherapy*

**Daniel R. Lucey, MD, MPH**

Adjunct Professor, Department of Medicine/Infectious Diseases, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.

*Anthrax*

**Jeffrey M. Lyness, MD**

Professor of Psychiatry & Neurology and Senior Associate Dean for Academic Affairs, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

*Psychiatric Disorders in Medical Practice*

**C. Ronald MacKenzie, MD**

C. Ronald MacKenzie Chair in Ethics and Medicine, Hospital for Special Surgery; Professor of Clinical Medicine and Medical Ethics, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Surgical Treatment of Joint Diseases*

**Harriet L. MacMillan, CM, MD, MSc**

Chedoke Health Chair in Child Psychiatry and Professor of Psychiatry & Behavioural Neurosciences and of Pediatrics, Offord Centre for Child Studies, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada

*Intimate Partner Violence*

**Robert D. Madoff, MD**

Professor of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

*Diseases of the Rectum and Anus*

**Frank Maldarelli, MD, PhD**

Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Dynamics and Replication Program, NCI-Frederick, Frederick, Maryland

*Biology of Human Immunodeficiency Viruses*

**Atul Malhotra, MD**

Kenneth M. Moser Professor of Medicine, Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine, Director of Sleep Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California

*Disorders of Ventilatory Control*

**Mark J. Manary, MD**

Helene B. Roberson Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri; Senior Lecturer, Department of Community Health, University of Malawi College of Medicine, Blantyre, Malawi

*Protein-Energy Malnutrition*

**Peter Manu, MD**

Professor of Medicine and Psychiatry, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; Director of Medical Services, South Oaks Hospital, Amityville, New York

*Medical Consultation in Psychiatry*

**Luis A. Marcos, MD, MPH**

Associate Professor of Clinical Medicine, School of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, New York

*Trematode Infections*

**Ariane J. Marelli, MD, MPH**

Professor of Medicine and Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

*Congenital Heart Disease in Adults*

### Xavier Mariette, MD, PhD

Professor of Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

*Sjögren Syndrome*

### Andrew R. Marks, MD

Wu Professor and Chair, Department of Physiology and Cellular Biophysics, Director, Helen and Clyde Wu Center for Molecular Cardiology, Columbia University Vagelos College of Physicians & Surgeons, New York, New York

*Cardiac and Circulatory Function*

### Kieren A. Marr, MD

Professor of Medicine and Oncology and Director, Transplant and Oncology Infectious Diseases, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Approach to Fever and Suspected Infection in the Immunocompromised Host*

### Thomas J. Marrie, MD

Professor of Medicine and Dean Emeritus, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Legionella *Infections*

### Paul Martin, MD

Professor of Medicine and Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

*Approach to the Patient with Liver Disease*

### Fernando J. Martinez, MD, MS

Bruce Webster Professor of Internal Medicine and Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Interstitial Lung Disease*

**Joel B. Mason, MD**

Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University School of Medicine; Director, Vitamins & Carcinogenesis Laboratory, U.S.D.A. Human Nutrition Research Center at Tufts University, Boston, Massachusetts

*Vitamins, Trace Minerals, and Other Micronutrients*

**Henry Masur, MD**

Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Microbial Complications in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus*

**Amy J. Mathers, MD**

Associate Professor of Medicine and Pathology, Associate Director of Clinical Microbiology, Medical Director Antimicrobial Stewardship, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains*

**Eric L. Matteson, MD, MPH**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Infections of Bursae, Joints, and Bones*

**Michael A. Matthay, MD**

Professor of Medicine and Anesthesia, University of California, San Francisco, San Francisco, California

*Acute Respiratory Failure*

**Emeran A. Mayer, MD**

Professor of Medicine and Psychiatry, Executive Director G. Oppenheimer Center for Neurobiology of Stress and Resilience, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

*Functional Gastrointestinal Disorders: Irritable Bowel Syndrome, Dyspepsia, Esophageal Chest Pain, and Heartburn*

**Stephan A. Mayer, MD**

William T. Gossett Endowed Chair of Neurology, Henry Ford Health System, Professor of Neurology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan

*Hemorrhagic Cerebrovascular Disease*

**F. Dennis McCool, MD**

Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island

*Diseases of the Diaphragm, Chest Wall, Pleura, and Mediastinum*

**Iain McInnes, PhD**

Professor of Experimental Medicine and Director, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

*Rheumatoid Arthritis*

**William J. McKenna, MD**

Emeritus Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom

*Diseases of the Myocardium and Endocardium*

**Vallerie McLaughlin, MD**

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School; Director, Pulmonary Hypertension Program, Ann Arbor, Michigan

*Pulmonary Hypertension*


### John J.V. McMurray, BSc, MB ChB, MD

Professor of Medical Cardiology, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow; Honorary Consultant Cardiologist, Queen Elizabeth University Hospital Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom


*Heart Failure: Management and Prognosis*


### Kenneth R. McQuaid, MD

Professor of Clinical Medicine and Vice-Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine; Chief of Gastroenterology and of the Medical Service, San Francisco Veterans, Affairs Medical Center, San Francisco, California


*Approach to the Patient with Gastrointestinal Disease*


### Paul S. Mead, MD, MPH

Chief, Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado


*Plague and Other* Yersinia *Infections*


### Robert T. Means, Jr., MD

Professor of Internal Medicine, East Tennessee State University James H. Quillen College of Medicine, Johnson City, Tennessee


*Approach to the Anemias*


### Graeme Meintjes, MB ChB, MPH, PhD

Professor of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa


*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV/AIDS*


### Genevieve B. Melton-Meaux, MD, PhD

Professor of Surgery, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota

*Diseases of the Rectum and Anus*


### Samuel T. Merrick, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Systemic Manifestations of HIV/AIDS*

### Marc Michel, MD

Professor and Head of the Unit of Internal Medicine, Henri Mondor University Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Université Paris-Est Créteil, Creteil, France

*Autoimmune and Intravascular Hemolytic Anemias*

### Jonathan W. Mink, MD, PhD

Professor of Neurology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York

*Congenital, Developmental, and Neurocutaneous Disorders*

### William E. Mitch, MD

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

*Chronic Kidney Disease*

### Bruce A. Molitoris, MD

Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

*Acute Kidney Injury*

### José G. Montoya, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Director, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, National Reference Center for the Study and Diagnosis of Toxoplasmosis, Palo Alto, California

*Toxoplasmosis*


### Ernest Moy, MD, MPH

Executive Director, Office of Health Equity, Veterans Health Administration, Washington, D.C.


*Measuring Health and Health Care*


### Debabrata Mukherjee, MD, MS

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, Chief, Cardiovascular Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas


*Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and Non–ST Elevation Myocardial Infarction*


### Andrew H. Murr, MD

Professor and Chairman, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California


*Approach to the Patient with Nose, Sinus, and Ear Disorders*


### Daniel M. Musher, MD

Distinguished Service Professor of Medicine and Professor of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine; Staff Physician, Infectious Disease Section, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas


*Overview of Pneumonia*


### Robert J. Myerburg, MD

Professor of Medicine and Physiology, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida


*Approach to Cardiac Arrest and Life-Threatening Arrhythmias*


### Kari C. Nadeau, MD, PhD

Naddisy Family Foundation Professor of Allergy and Director, Sean N. Parker Center for Allergy and Asthma Research at Stanford University, Stanford, California

*Approach to the Patient with Allergic or Immunologic Disease*

### Stanley J. Naides, MD

President, Stanley J. Naides, M.D., P.C., Dana Point, California

*Arboviruses Causing Fever and Rash Syndromes*

### Theodore E. Nash, MD

Principal Investigator, Clinical Parasitology Section, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Giardiasis*

### Avindra Nath, MD

Chief, Section of Infections of the Nervous System, National Institutes of Neurological Diseases and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Slow Virus Infections of the Central Nervous System; Meningitis: Bacterial, Viral, and Other; Brain Abscess and Parameningeal Infections*

### Genevieve Neal-Perry, MD, PhD

Professor of Obstetrics and Gynecology and Director of the Reproductive Endocrinology and Infertility Center, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

*Menopause*

### Anne T. Neff, MD

Professor of Medicine, Hematology/Medical Oncology, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Staff Physician, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

*Von Willebrand Disease and Hemorrhagic Abnormalities of Platelet and Vascular Function*

### Eric G. Neilson, MD

Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean and Professor of Medicine and of Cell and Developmental Biology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

*Tubulointerstitial Diseases*

### Christina A. Nelson, MD, MPH

Medical Officer, Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado

*Plague and Other* Yersinia *Infections*

### Lewis S. Nelson, MD

Professor and Chair, Department of Emergency Medicine; Director, Division of Medical Toxicology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey

*Acute Poisoning*

### Eric J. Nestler, MD, PhD

Nash Family Professor of Neuroscience, Director, Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

*Biology of Addiction*

### Anne B. Newman, MD, MPH

Distinguished Professor and Chair, Department of Epidemiology, Katherine M. Detre Endowed Chair of Population Health Sciences; Director, Center for Aging and Population Health, Professor of Medicine, and Clinical and Translational Science Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh; Clinical Director, Aging Institute of UPMC and Pitt, Pittsburgh, Pennsylvania

*Epidemiology of Aging: Implications of an Aging Society*

**Lindsay E. Nicolle, MD**

Professor Emeritus, Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

*Approach to the Patient with Urinary Tract Infection*

**Lynnette K. Nieman, MD**

Senior Investigator, Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, NIDDK/NIH, Bethesda, Maryland

*Approach to the Patient with Endocrine Disease; Adrenal Cortex; Polyglandular Disorders*

**Gaetane Nocturne, MD, PhD**

Associate Professor of Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

*Sjögren Syndrome*

**Christopher M. O'Connor, MD**

Adjunct Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; CEO, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, Virginia

*Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis*

**Francis G. O'Connor, MD, MPH**

Professor and Medical Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

*Disorders Due to Heat and Cold; Rhabdomyolysis*

**Patrick G. O'Connor, MD, MPH**

Dan Adams and Amanda Adams Professor and Chief, General Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

*Alcohol Use Disorders*

**James R. O'Dell, MD**

Bruce Professor and Vice Chair of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center College of Medicine; Chief of Rheumatology, Medicine, Omaha VA, Omaha, Nebraska

*Rheumatoid Arthritis*

**Anne E. O'Donnell, MD**

The Nehemiah and Naomi Cohen Chair in Pulmonary Disease Research, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.

*Bronchiectasis, Atelectasis, Cysts, and Localized Lung Disorders*

**Jae K. Oh, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota; Director, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Seoul, Gangnam, South Korea

*Pericardial Diseases*

**Pablo C. Okhuysen, MD**

Professor of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, University of Texas MD Anderson Cancer Center; Adjunct Professor of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; Adjunct Professor of Epidemiology, Human Genetics and Environmental Health, University of Texas School of Public Health; Adjunct Professor of Infectious Diseases, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

*Approach to the Patient with Suspected Enteric Infection*

**Michael S. Okun, MD**

Professor and Chair of Neurology, Fixel Institute for Neurological Diseases, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida

*Parkinsonism; Other Movement Disorders*

**Jeffrey E. Olgin, MD**

Gallo-Chatterjee Distinguished Professor and Chief of Cardiology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

*Approach to the Patient with Suspected Arrhythmia*

**Nancy J. Olsen, MD**

Professor of Medicine, Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania

*Biologic Agents and Signaling Inhibitors*

**Walter A. Orenstein, MD, DSc**

Professor of Medicine, Pediatrics, Epidemiology & Global Health, Emory University School of Medicine; Associate Director, Emory Vaccine Center, Atlanta, Georgia

*Immunization*

**John J. O'Shea, MD**

Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Biologic Agents and Signaling Inhibitors*

**Douglas R. Osmon, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science; Consultant, Division Infectious Disease, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

*Infections of Bursae, Joints, and Bones*

**Catherine M. Otto, MD**

J. Ward Kennedy-Hamilton Endowed Chair in Cardiology and Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, Heart Valve Clinic, Associate Director, Echocardiography, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington

*Echocardiography*

### Martin G. Ottolini, MD

Professor of Pediatrics and Director, Capstone Student Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Pediatrics, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland

*Measles*

### Peter G. Pappas, MD

Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama

*Candidiasis; Mycetoma and Dematiaceous Fungal Infections*

### Ben Ho Park, MD, PhD

The Donna S. Hall Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Co-Leader Breast Cancer Research; Director of Precision Oncology; Associate Director for Translational Research, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, Tennessee

*Cancer Biology and Genetics*

### Pankaj Jay Pasricha, MD

Professor of Medicine and Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Gastrointestinal Endoscopy*

### Manisha Patel, MD, MS

Measles, Mumps, Rubella, Herpesvirus, and Domestic Polio Epidemiology Team Lead, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

*Mumps*

### Robin Patel, MD

Elizabeth P. and Robert E. Allen Professor of Individualized Medicine and Professor of Medicine and of Microbiology; Chair, Division of Clinical Microbiology; Consultant, Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Director, Infectious Diseases Research Laboratory, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Introduction to Microbial Disease: Pathophysiology and Diagnostics*

### David L. Paterson, MBBS, PhD

Professor of Medicine and Director, Centre for Clinical Research, University of Queensland, Herston, Queensland; Consultant Infectious Diseases Physician, Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

*Infections Due to Other Members of the Enterobacteriaceae, Including Management of Multidrug-Resistant Strains*

### Jean-Michel Pawlotsky, MD, PhD

Professor, Department of Virology, Henri Mondor University Hospital, Creteil, France

*Acute Viral Hepatitis; Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis*

### Thomas H. Payne, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Medical Director, Information Technology Services, UW Medicine, Seattle, Washington

*Statistical Interpretation of Data and Using Data for Clinical Decisions*

### Richard D. Pearson, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*Antiparasitic Therapy*

### Trish M. Perl, MD, MSc

Jay Sanford Professor of Medicine and Chief of Infectious Diseases and Geographic Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center

Dallas, Texas
*Enterococcal Infections*

**Michael A. Pesce, PhD**

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
*Reference Intervals and Laboratory Values*

**Brett W. Petersen, MD, MPH**

Epidemiology Team Lead, Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
*Smallpox, Monkeypox, and Other Poxvirus Infections*

**William A. Petri, Jr., MD, PhD**

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology and Vice Chair for Research, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
*Relapsing Fever and Other* Borrelia *Infections; African Sleeping Sickness; Amebiasis*

**Marc A. Pfeffer, MD, PhD**

Dzau Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
*Heart Failure: Management and Prognosis*

**David S. Pisetsky, MD, PhD**

Professor of Medicine and Immunology, Duke University School of Medicine, Chief, Rheumatology, VA Medical Center, Durham, North Carolina
*Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases*

**Frank Powell, PhD**

Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California

*Disorders of Ventilatory Control*

**Reed E. Pyeritz, MD, PhD**

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

*Inherited Diseases of Connective Tissue*

**Thomas C. Quinn, MD, MSc**

Professor of Medicine and Pathology, Director, Center for Global Health, Johns Hopkins University School of Medicine; Associate Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland

*Epidemiology and Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome*

**Vincent R. Racaniello, PhD**

Higgins Professor of Microbiology and Immunology, Vagelos College of Physicians ans Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

**Jai Radhakrishnan, MD, MS**

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Clinical Chief, Division of Nephrology, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

*Glomerular Disorders and Nephrotic Syndromes*

**Jerald Radich, MD**

Associate Professor of Medical Oncology, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

*Chronic Myeloid Leukemia*

**Petros I. Rafailidis, MD, PhD, MSc**

Assistant Professor Internal Medicine-Infectious Diseases, Democritus University of Thrace; Beta University Department of Internal Medicine, University General Hospital of Greece, Alexandroupolis, Greece; Senior Researcher, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece

Pseudomonas *and Related Gram-Negative Bacillary Infections*

**Ganesh Raghu, MD**

Professor of Medicine and Laboratory Medicine (adjunct), University of Washington School of Medicine; Director, Center for Interstitial Lung Diseases, UW Medicine; Co-Director, Scleroderma Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington

*Interstitial Lung Disease*

**Margaret V. Ragni, MD, MPH**

Professor of Medicine, and Clinical Translational Science, University of Pittsburgh School of Medicine; Director, Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania

*Hemorrhagic Disorders: Coagulation Factor Deficiencies*

**Srinivasa N. Raja, MD**

Professor of Anesthesiology, Critical Care Medicine, and Neurology; Director of Pain Research, Division of Pain Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

*Pain*

**S. Vincent Rajkumar, MD**

Edward W. and Betty Knight Scripps Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Plasma Cell Disorders*

**James D. Ralston, MD, MPH**

Senior Investigator, Kaiser Permanente Washington Health Research Institute, Seattle, Washington
*Comprehensive Chronic Disease Management*

**Stuart H. Ralston, MB ChB**

Professor of Rheumatology, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
*Paget Disease of Bone*

**Didier Raoult, MD, PhD**

Professor, Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, Chief, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France
Bartonella *Infections; Rickettsial Infections*

**Adam J. Ratner, MD, MPH**

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology and Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases, New York University School of Medicine, New York, New York
Haemophilus *and* Moraxella *Infections*

**Annette C. Reboli, MD**

Dean and Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University and Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Erysipelothrix *Infections*

**K. Rajender Reddy, MD**

Ruimy Family President's Distinguished Professor of Internal Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
*Bacterial, Parasitic, Fungal, and Granulomatous Liver Diseases*

**Donald A. Redelmeier, MD**

Professor of Medicine, University of Toronto; Canada Research Chair, Medical Decision Science; Senior Scientist, Evaluative Clinical Sciences, Sunnybrook Research Institute; Staff Physician, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
*Postoperative Care and Complications*

**Susan E. Reef, MD**

Medical Epidemiologist, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
*Rubella (German Measles)*

**John Reilly, MD**

Richard D. Krugman Endowed Chair and Dean, School of Medicine, and Vice Chancellor for Health Affairs, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

**Megan E. Reller, MD, PhD**

Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
*Zoonoses*

**Neil M. Resnick, MD**

Thomas Detre Professor of Medicine and Chief, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania
*Urinary Incontinence*

**David B. Reuben, MD**

Archstone Professor and Chief, Division of Geriatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
*Geriatric Assessment*

**Jennifer G. Robinson, MD, MPH**

Professor of Epidemiology and Medicine, Director, Prevention Intervention Center, Department of Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa

*Disorders of Lipid Metabolism*

**Inez Rogatsky, PhD**

Professor of Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medical College; Senior Scientist, Arthritis and Tissue Degeneration Program, Hospital for Special Surgery, New York, New York

*Immunomodulatory Drugs*

**Joseph G. Rogers, MD**

Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

*Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis*

**Jean-Marc Rolain, PharmD, PhD**

Professor, Aix-Marseille Université and Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection, Marseille, France

Bartonella *Infections*

**Barrett J. Rollins, MD, PhD**

Linde Family Professor of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

*Histiocytoses*

**José R. Romero, MD**

Horace C. Cabe Professor of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Director, Pediatric Infectious Diseases Section, Arkansas Children's Hospital; Director,

Clinical Trials Research, Arkansas Children's Research Institute, Little Rock, Arkansas
*Enteroviruses*

**Karen Rosene-Montella, MD**

President, Karen Rosene, LLC; Senior Consultant the Levinson Institute; Professor Emerita of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island
*Common Medical Problems in Pregnancy*

**Philip J. Rosenthal, MD**

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
*Malaria*

**James A. Russell, MD**

Professor of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia
*Shock Syndromes Related to Sepsis*

**Anil K. Rustgi, MD**

Irving Professor of Medicine, Director, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center; Chief, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center Cancer Service, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
*Neoplasms of the Esophagus and Stomach*

**Daniel E. Rusyniak, MD**

Professor of Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
*Chronic Poisoning: Trace Metals and Others*

**George Sakoulas, MD**

Associate Adjunct Professor, Division of Host-Microbe Systems & Therapeutics, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California; Infectious Disease Consultant, Sharp Healthcare, San Diego, California

*Staphylococcal Infections*

### Robert A. Salata, MD

STERIS Chair of Excellence in Medicine, Professor and Chairman, Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Physician-in-Chief, Master Clinician in Infectious Diseases, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio

*Brucellosis*

### Jane E. Salmon, MD

Collette Kean Research Chair, Hospital for Special Surgery; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Mechanisms of Immune-Mediated Tissue Injury*

### Edsel Maurice T. Salvana, MD, DTM&H

Associate Professor of Medicine and Director, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, National Institutes of Health, University of the Philippines College of Medicine, Manila, Philippines

*Brucellosis*

### Nanette Santoro, MD

Professor and E. Stewart Taylor Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

*Menopause*

### Renato M. Santos, MD

Assistant Professor of Medicine, Emory University School of Medicine, Emory Heart and Vascular Center, John's Creek, Georgia

*Vascular Disorders of the Kidney*

**Peter A. Santucci, MD**

Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

*Electrophysiologic Interventional Procedures and Surgery*

**Patrice Savard, MD, MSc**

Assistant Professor of Microbiology and Immunology, Université de Montréal; Director, Unité de Prévention, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Québec, Canada

*Enterococcal Infections*

**Michael N. Sawka, PhD**

Professor, School of Biological Sciences, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia

*Disorders Due to Heat and Cold*

**Paul D. Scanlon, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Respiratory Testing and Function*

**Andrew I. Schafer, MD**

Professor of Medicine, Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms, Weill Cornell Medical College, New York, New York

*Approach to Medicine, the Patient, and the Medical Profession: Medicine as a Learned and Humane Profession; Thrombotic Disorders: Hypercoagulable States; Approach to the Patient with Bleeding and Thrombosis; Hemorrhagic Disorders: Disseminated Intravascular Coagulation, Liver Failure, and Vitamin K Deficiency*

**William Schaffner, MD**

Professor of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
*Tularemia and Other* Francisella *Infections*

**W. Michael Scheld, MD**

Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases; Professor of Medicine; Clinical Professor of Neurosurgery; David A. Harrison Distinguished Educator, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
*Introduction to Microbial Disease: Pathophysiology and Diagnostics*

**Manuel Schiff, MD, PhD**

Associate Professor of Pediatrics and Head of Metabolic Unit, Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Robert Debré University Hospital, Paris, France
*Homocystinuria and Hyperhomocysteinemia*

**Michael L. Schilsky, MD**

Professor of Medicine and Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
*Wilson Disease*

**Robert T. Schooley, MD**

Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, San Diego, California
*Epstein-Barr Virus Infection*

**David L. Schriger, MD, MPH**

Professor of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
*Approach to the Patient with Abnormal Vital Signs*

**Lynn M. Schuchter, MD**

Professor of Medicine, C. Willard Robinson Professor and Chair of the Division of Hematology-Oncology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
*Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers*

**Sam Schulman, MD, PhD**

Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
*Antithrombotic and Antiplatelet Therapy*

**Lawrence B. Schwartz, MD, PhD**

Charles and Evelyn Thomas Professor of Medicine, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
*Systemic Anaphylaxis, Food Allergy, and Insect Sting Allergy*

**Carlos Seas, MD, MSc**

Associate Professor of Medicine, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Vice Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Attending Physician, Infectious and Tropical Medicine, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru
*Cholera and Other* Vibrio *Infections*

**Steven A. Seifert, MD**

Professor of Emergency Medicine, University of New Mexico School of Medicine; Medical Director, New Mexico Poison and Drug Information Center, Albuquerque, New Mexico
*Envenomation, Bites, and Stings*

**Julian Lawrence Seifter, MD**

James G. Haidas Distinguished Chair in Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
*Potassium Disorders; Acid-Base Disorders*

**Duygu Selcen, MD**

Professor of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota

*Muscle Diseases*

**Carol E. Semrad, MD**

Professor of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois

*Approach to the Patient with Diarrhea and Malabsorption*

**Harry Shamoon, MD**

Professor of Medicine and Senior Associate Dean for Clinical & Translational Research, Albert Einstein College of Medicine; Director, Harold and Muriel Block Institute for Clinical and Translational Research at Einstein and Montefiore, Bronx, New York

*Diabetes Mellitus*

**Pamela J. Shaw, DBE, MBBS, MD**

Professor of Neurology, Sheffield Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom

*Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases*

**Beth H. Shaz, MD**

Chief Medical and Scientific Officer, New York Blood Center; Adjunct Assistant Professor, Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

*Transfusion Medicine*

**Robert L. Sheridan, MD**

Professor of Surgery, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, COL (ret), U.S. Army, Boston, Massachusetts

*Medical Aspects of Trauma and Burns*

**Stuart Sherman, MD**

Glen A. Lehman Professor of Gastroenterology and Professor of Medicine and Radiology; Clinical Director of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

*Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts*

**Wun-Ju Shieh, MD, MPH, PhD**

Deputy Chief/Medical Officer, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

*Leptospirosis*

**Michael E. Shy, MD**

Professor of Neurology and Pediatrics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa

*Peripheral Neuropathies*

**Ellen Sidransky, MD**

Chief, Section of Molecular Neurogenetics, Medical Genetics Branch, NHGRI, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*Lysosomal Storage Diseases*

**Richard M. Siegel, MD, PhD**

Clinical Director and Chief, Autoimmunity Branch, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

*The Systemic Autoinflammatory Diseases*

**Costi D. Sifri, MD**

Professor of Medicine and Medical Director, Immunocompromised Infectious Diseases Program, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

*Approach to Fever and Suspected Infection in the Immunocompromised Host*

**Robert F. Siliciano, MD, PhD**

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland

*Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection*

**Michael S. Simberkoff, MD**

Professor of Medicine, New York University School of Medicine and Chief of Staff, VA New York Harbor Healthcare System, New York, New York

Haemophilus *and* Moraxella *Infections*

**David L. Simel, MD, MHS**

Professor of Medicine, Duke University School of Medicine; Chief of Medical Service, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina

*Approach to the Patient: History and Physical Examination*

**Karl Skorecki, MD**

Professor and Dean, Azriel Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

*Regenerative Medicine, Cell, and Gene Therapies*

**Arthur S. Slutsky, CM, MD**

Professor of Medicine, Director, Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto; Vice President (Research), St Michael's Hospital; Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Ontario, Canada

*Mechanical Ventilation*

**Eric J. Small, MD**

Professor of Medicine, Deputy Director and Chief Scientific Officer, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

*Prostate Cancer*

**Gerald W. Smetana, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School and Physician, Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

*Principles of Medical Consultation*

**Gordon Smith, MD**

Professor and Chair of Neurology, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

*Peripheral Neuropathies*

**Magdalena E. Sobieszczyk, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

**Frederick S. Southwick, MD**

Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida

*Nocardiosis*

**Allen M. Spiegel, MD**

Dean Emeritus and Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

*Principles of Endocrinology; Polyglandular Disorders*

**Robert Spiera, MD**

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Director, Scleroderma, Vasculitis, & Myositis Center, Hospital for Special Surgery, New York, New York

*Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica*

**Stanley M. Spinola, MD**

Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Pathology and Laboratory Medicine and Chair, Microbiology and Immunology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

*Chancroid*

**Sally P. Stabler, MD**

Professor of Medicine and Cleo Scott & Mitchell Vincent Allen Chair in Hematology Research, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

*Megaloblastic Anemias*

**Stephanie M. Stanford, PhD**

Assistant Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California

*Mechanisms of Inflammation and Tissue Repair*

**Paul Stark, MD**

Professor Emeritus of Radiology, University of California, San Diego, School of Medicine; Chief of Cardiothoracic Radiology, VA San Diego Healthcare System, La Jolla, California

*Imaging in Pulmonary Disease*

**David P. Steensma, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School and Physician, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

*Myelodysplastic Syndromes*

**Theodore S. Steiner, MD**

Professor and Associate Head, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Escherichia Coli *Enteric Infections*

**David S. Stephens, MD**

Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Neisseria Meningitidis *Infections*

**David A. Stevens, MD**

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; President and Principal Investigator, Infectious Diseases Research Laboratory, California Institute for Medical Research, San Jose, California

*Systemic Antifungal Agents*

**Dennis L. Stevens, PhD, MD**

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Research & Development Service, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho

*Nonpneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever*

**James K. Stoller, MD, MS**

Professor and Chairman, Education Institute, Jean Wall Bennett Professor of Medicine, Samson Global Leadership Endowed Chair, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

*Respiratory Monitoring in Critical Care*

**John H. Stone, MD, MPH**

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Director, Clinical Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

*The Systemic Vasculitides*

**Richard M. Stone, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of the Medical Staff, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

*Myelodysplastic Syndromes*

### Raymond A. Strikas, MD, MPH

Medical Officer, Immunization Services Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

*Immunization*

### Edwin P. Su, MD

Associate Professor of Clinical Orthopaedics, Weill Cornell Medical College; Associate Attending Orthopaedic Surgeon, Hospital for Special Surgery, New York, New York

*Surgical Treatment of Joint Diseases*

### Roland W. Sutter, MD, MPH&TM

Special Adviser to Director, Polio Eradication Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland

*Diphtheria and Other* Corynebacterium *Infections*

### Ronald S. Swerdloff, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Chief, Division of Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Harbor-UCLA Medical Center, Senior Investigator, Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California

*The Testis and Male Hypogonadism, Infertility, and Sexual Dysfunction*

### Heidi Swygard, MD, MPH

Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina

*Approach to the Patient with a Sexually Transmitted Infection*

### Megan Sykes, MD

Michael J. Friedlander Professor of Medicine, Director, Columbia Center for Translational Immunology, Columbia University Vagelos College of

Physicians and Surgeons, New York, New York
*Transplantation Immunology*

**H. Keipp Talbot, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
*Respiratory Syncytial Virus*

**Marian Tanofsky-Kraff, PhD**

Professor of Medical and Clinical Psychology and of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
*Eating Disorders*

**Susan M. Tarlo, MBBS**

Professor of Medicine, University of Toronto; Respiratory Physician, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
*Occupational Lung Disease*

**Paul S. Teirstein, MD**

Chief of Cardiology; Director, Interventional Cardiology, Scripps Clinic, La Jolla, California
*Interventional and Surgical Treatment of Coronary Artery Disease*

**Sam R. Telford, III, ScD**

Professor of Infectious Disease and Global Health, Tufts University School of Veterinary Medicine, North Grafton, Massachusetts
*Babesiosis and Other Protozoan Diseases*

**Rajesh V. Thakker, MD**

May Professor of Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
*The Parathyroid Glands, Hypercalcemia, and Hypocalcemia*

**Judith Therrien, MD**

Professor of Medicine, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

*Congenital Heart Disease in Adults*

**George R. Thompson, III, MD**

Associate Professor of Clinical Medicine, University of California, Davis School of Medicine, Davis, California

*Endemic Mycoses*

**Antonella Tosti, MD**

Fredric Brandt Endowed Professor of Dermatology, Dr. Phillip Frost Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

*Diseases of Hair and Nails*

**Indi Trehan, MD, MPH, DTM&H**

Associate Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri; Executive Director and Medical Director, Lao Friends Hospital for Children, Luang Prabang, Lao People's Democratic Republic

*Protein-Energy Malnutrition*

**Ronald B. Turner, MD**

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*The Common Cold*

**Anthony Michael Valeri, MD**

Associate Professor of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Hemodialysis, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

*Treatment of Irreversible Renal Failure*

**John Varga, MD**

John and Nancy Hughes Distinguished Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

*Systemic Sclerosis (Scleroderma)*

**Bradley V. Vaughn, MD**

Professor of Neurology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

*Sleep Disorders*

**Alan P. Venook, MD**

Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

*Liver and Biliary Tract Cancers*

**Joseph G. Verbalis, MD**

Professor of Medicine, Georgetown University; Chief, Endocrinology and Metabolism, Georgetown University Hospital, Washington, D.C.

*Posterior Pituitary*

**Ronald G. Victor, MD†**

Formerly Burns & Allen Professor of Medicine, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

*Arterial Hypertension*

**Angela Vincent, MBBS, MSc**

Emeritus Professor, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

*Disorders of Neuromuscular Transmission*

**Tonia L. Vincent, PhD**

Professor of Musculoskeletal Biology, Arthritis Research UK Senior Fellow and Consultant Rheumatologist; Director, Arthritis Research UK Centre

for Osteoarthritis Pathogenesis, University of Oxford, Oxford, England
*Osteoarthritis*

**Robert M. Wachter, MD**

Holly Smith Professor and Chairman, Department of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
*Quality, Safety, and Value*

**Edward H. Wagner, MD, MPH**

Director Emeritus, MacColl Center for Health Care Innovation, Group Health Research Institute, Seattle, Washington
*Comprehensive Chronic Disease Management*

**Edward E. Walsh, MD**

Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Unit Chief, Infectious Diseases, Rochester General Hospital, Rochester, New York
*Respiratory Syncytial Virus*

**Thomas J. Walsh, MD**

Professor of Medicine, Pediatrics, Microbiology & Immunology and Chief, Infectious Diseases Translational Research Laboratory, Weill Cornell Medical College, New York, New York; Adjunct Professor of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine; Adjunct Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
*Aspergillosis*

**Jeremy D. Walston, MD**

Raymond and Anna Lublin Professor of Geriatric Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
*Common Clinical Sequelae of Aging*

**Roland B. Walter, MD, PhD, MS**

Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine and Associate Member, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington

*The Acute Leukemias*

**Christina Wang, MD**

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Clinical and Translational Science Institute, Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California

*The Testis and Male Hypogonadism, Infertility, and Sexual Dysfunction*

**Lorraine B. Ware, MD**

Professor of Medicine, Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

*Acute Respiratory Failure*

**Cirle A. Warren, MD**

Associate Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

*Cryptosporidiosis*

**John T. Watson, MD, MSc**

Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

*Coronaviruses*

**Thomas J. Weber, MD**

Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

*Approach to the Patient with Metabolic Bone Disease; Osteoporosis*

**Geoffrey A. Weinberg, MD**

Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Director, Clinical Pediatric Infectious Diseases & Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

*Parainfluenza Viral Disease*

**David A. Weinstein, MD, MMSc**

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; Director, Glycogen Storage Disease Program, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

*Glycogen Storage Diseases*

**Robert S. Weinstein, MD**

Professor of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences; Staff Endocrinologist, Central Arkansas Veterans Health Care System, Little Rock, Arkansas

*Osteomalacia and Rickets*

**Roger D. Weiss, MD**

Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Chief, Division of Alcohol and Drug Abuse, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts

*Drugs of Abuse*

**Roy E. Weiss, MD, PhD**

Kathleen & Stanley Glaser Distinguished Chair and Chairman, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; Esformes Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois

*Neuroendocrinology and the Neuroendocrine System; Anterior Pituitary*

**Jeffrey I. Weitz, MD**

Professor of Medicine & Biochemistry, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine; Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada
*Venous Thrombosis and Embolism*

**Richard P. Wenzel, MD, MSc**

Professor and Former Chairman, Internal Medicine, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
*Acute Bronchitis and Tracheitis*

**Victoria P. Werth, MD**

Professor of Dermatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Chief of Dermatology, Corporal Michael J. Crescenz VAMC, Philadelphia, Pennsylvania
*Principles of Therapy of Skin Diseases*

**Sterling G. West, MD**

Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
*Systemic Diseases in Which Arthritis Is a Feature*

**A. Clinton White, Jr., MD**

Professor of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
*Cestodes*

**Christopher J. White, MD**

Chairman and Professor of Medicine, Ochsner Clinical School of the University of Queensland, Ochsner Medical Institutions, New Orleans, Louisiana
*Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease*

**Julian White, MBBS, MD**

Professor and Head, Toxinology Department, Women's & Children's Hospital, North Adelaide, South Australia, Australia
*Envenomation, Bites, and Stings*

**Perrin C. White, MD**

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center; Chief of Endocrinology, Children's Medical Center, Dallas, Texas
*Sexual Development and Identity*

**Richard J. Whitley, MD**

Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, Pediatrics, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
*Herpes Simplex Virus Infections*

**Michael P. Whyte, MD**

Professor of Medicine, Pediatrics, and Genetics, Washington University School of Medicine in St. Louis; Medical-Scientific Director, Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research, Shriners Hospital for Children, St. Louis, Missouri
*Osteonecrosis, Osteosclerosis/Hyperostosis, and Other Disorders of Bone*

**Samuel Wiebe, MD, MSc**

Professor of Clinical Neurosciences, Community Health Sciences and Pediatrics, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada
*The Epilepsies*

**Jeanine P. Wiener-Kronish, MD**

Henry Isaiah Dorr Professor of Research and Teaching in Anaesthesia, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School; Anesthestist-in-Chief, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

*Overview of Anesthesia*


### David J. Wilber, MD

George M Eisenberg Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Director, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois


*Electrophysiologic Interventional Procedures and Surgery*


### Beverly Winikoff, MD, MPH

President, Gynuity Health Projects; Professor of Clinical Population and Family Health, Population and Family Health, Columbia University Mailman School of Public Health, New York, New York


*Contraception*


### Jane N. Winter, MD

Professor of Medicine, Robert H Lurie Comprehensive Cancer Center and the Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois


*Approach to the Patient with Lymphadenopathy and Splenomegaly*


### Edward M. Wolin, MD

Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Director, Neuroendocrine Tumor Program, Department of Medical Oncology, Montefiore Einstein Center for Cancer Care, Bronx, New York


*Neuroendocrine Tumors*


### Gary P. Wormser, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology and Pharmacology, New York Medical College; Chief, Division of Infectious Diseases, Valhalla, New York


*Lyme Disease*


### Neal S. Young, MD

Chief, Hematology Branch, NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland
*Parvovirus*

**Vincent B. Young, MD, PhD**

William Henry Fitzbutler Professor of Internal Medicine/Infectious Diseases, Professor of Microbiology & Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
*The Human Microbiome*

**William F. Young, Jr., MD, MSc**

Professor of Medicine, Tyson Family Endocrinology Clinical Professor, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
*Adrenal Medulla, Catecholamines, and Pheochromocytoma*

**Alan S.L. Yu, MB BChir**

Harry Statland and Solon Summerfield Professor, University of Kansas Medical Center; Director, The Kidney Institute, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
*Disorders of Magnesium and Phosphorus*

**Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM**

Director, Enteric and Diarrheal Diseases; and Vaccine Development and Surveillance, Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington
*Shigellosis*

**Sherif Zaki, MD, PhD**

Chief, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
*Leptospirosis*

**Thomas R. Ziegler, MD**

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
*Malnutrition: Assessment and Support*

**Peter Zimetbaum, MD**

Richard and Susan Smith Professor of Cardiovascular Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief and Director of Clinical Cardiology, Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
*Supraventricular Cardiac Arrhythmias*

[†]Falecido.

Cecil

# MATERIAL SUPLEMENTAR

Este livro conta com o seguinte material suplementar:

- Vídeos
- Referências bibliográficas
- Questões de revisão
- Apêndice
- Trechos complementares de capítulos*
- Atualização constante dos capítulos
- E-figuras
- E-tabelas.

O acesso ao material suplementar é gratuito. Basta que o leitor se cadastre e faça seu *login* em nosso *site* (www.grupogen.com.br), clique no menu superior do lado direito e, após, em Ambiente de aprendizagem. Em seguida, clique no menu retrátil ( ) e insira o código (PIN) de acesso.

O PIN é enviado automaticamente para o seu e-mail de cadastro, o mesmo utilizado no resgate desse e-book.

*O acesso ao material suplementar online fica disponível até seis meses após a edição do livro ser retirada do mercado.*

Caso haja alguma mudança no sistema ou dificuldade de acesso, entre em contato conosco (gendigital@grupogen.com.br).

O conteúdo desta obra conta com constantes atualizações, que são **realçadas em amarelo** no decorrer do texto, para que o

leitor as identifique facilmente.

*Este ícone, disposto ao longo do texto, indica a que assuntos os trechos complementares se referem.

# PREFÁCIO

Nos mais de 90 anos que se passaram desde a publicação da primeira edição do *Goldman-Cecil Medicina*, quase tudo o que sabemos sobre medicina interna mudou. O progresso na ciência médica ocorre agora em um ritmo cada vez mais rápido, com mudanças transformadoras na prática clínica e na prestação de cuidados de saúde nos níveis individual, social e global. Este livro e seus produtos eletrônicos associados incorporam o mais recente conhecimento médico em vários formatos que devem atrair estudantes e profissionais experientes, independentemente de como eles preferem acessar essas informações que mudam rapidamente.

No entanto, mesmo que as informações específicas de *Cecil* tenham mudado, permanecemos fiéis à tradição de um livro abrangente de medicina que explica cuidadosamente o *porquê* (a genética, a genômica e a biopatologia subjacentes às doença) e o *como* (agora espera-se que seja baseada em evidências encontradas em ensaios controlados randomizados e metanálises). As descrições de fisiologia e fisiopatologia incluem os mais recentes avanços genéticos em um formato prático, que se esforça para ser útil para o não especialista, de modo que o cuidado possa ser realmente o mais preciso e personalizado possível.

A medicina entrou em uma era em que a acuidade da doença e o tempo limitado disponível para avaliar um paciente diminuíram a capacidade dos médicos de satisfazer sua curiosidade intelectual. Como resultado, a aquisição de informações, facilmente alcançada nesta época, é muitas vezes confundida com conhecimento. Tentamos abordar esse dilema com um livro-texto que não apenas informa, mas também estimula novas questões e dá um vislumbre do caminho futuro para um novo conhecimento. Evidências de grau A são especificamente destacadas na obra e referenciadas no final de cada capítulo. Além das informações fornecidas

no livro didático, o material suplementar *online* fornece conteúdo e funcionalidade ampliados. Em muitos casos, os artigos completos referenciados em cada capítulo podem ser acessados neste material. Além disso, são disponibilizadas atualizações constantes de capítulos.

As partes para cada sistema de órgãos começam com um capítulo que resume uma abordagem para pacientes com sintomas, sinais ou anomalias laboratoriais principais associadas à disfunção desse sistema orgânico. Conforme resumido na e-Tabela 1.1, o texto fornece especificamente informações claras e concisas sobre como o médico deve abordar mais de 100 sintomas, sinais e anormalidades laboratoriais comuns, geralmente com um fluxograma, uma tabela ou ambos para fácil referência. Desse modo, *Cecil* permanece um texto abrangente para orientar o diagnóstico e a terapia, não apenas para pacientes com doenças suspeitas ou conhecidas, mas também para pacientes que podem ter sintomas ou sinais não diagnosticados que exigem avaliação inicial.

Assim como cada edição traz novos autores, também nos faz lembrar com gratidão dos editores e autores anteriores. Os editores anteriores do *Cecil* incluem um grupo pequeno, mas notavelmente distinto, de líderes da medicina norte-americana: Russell Cecil, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett e Dennis Ausiello. Ao darmos as boas-vindas a uma nova editora associada – Nancy Davidson –, também expressamos nossa gratidão a James Doroshow e a outros editores associados das edições anteriores sobre as quais construímos nossas fundações. Nossos editores associados que retornaram – Mary K. Crow, Jeff Rey M. Drazen, Robert C. Griggs, Donald W. Landry, Wendy Levinson, Anil Rustgi, W. Michael Scheld e Allen M. Spiegel – continuam a fazer contribuições críticas para a seleção de autores e a revisão e a aprovação de todos os manuscritos. Os editores, entretanto, são totalmente responsáveis pelo livro, bem como pela integração entre os capítulos.

A tradição do *Cecil* é que todos os capítulos sejam escritos por especialistas renomados em cada campo. Dois desses autores, Frank A. Lederle, autor do capítulo *Doenças da Aorta*, e Ronald Victor, autor do capítulo *Hipertensão Arterial*, faleceram após entregarem seus textos, e lamentamos sua morte.

Também somos muito gratos pela assistência editorial em Nova York de Timothy Gahr, Maribel Lim, Eva Allen e Magdalena Fuentes. Esses indivíduos e outros em nossos escritórios têm demonstrado dedicação e equanimidade extraordinárias ao trabalhar com autores e editores para gerenciar o fluxo interminável de manuscritos, figuras e permissões.

Esta edição do *Goldman-Cecil Medicina* inclui muitos novos autores. Gostaríamos também de agradecer a eles, que muitas vezes forneceram figuras que estão nesta edição, bem como tabelas que foram incluídas ou modificadas para esta edição. Além disso, por causa do formato padronizado e da edição extensa que são característicos da obra, alguns novos capítulos incorporam princípios, conceitos e aspectos organizacionais desses capítulos anteriores, frequentemente revisados significativamente antes da publicação. Entre os autores anteriores que merecem nosso apreço, na ordem numérica de seus capítulos, estão Victoria M. Taylor, Steven A. Schroeder, Thomas B. Newman, Charles E. McCulloch, Thomas H. Lee, F. Daniel Duffy, Lawrence S. Neinstein, Steven E. Hyman, Grant W. Cannon, Cem Gabay, Carlo Patrono, Jack Hirsh, Adam Perlman, Sandesh C.S. Nagamani, Paweł Stankiewicz, James R. Lupski, Sekar Kathiresan, David Altshuler, Göran K. Hansson, Anders Hamsten, L. David Hillis, Bruce W. Lytle, William C. Little, Donna Mancini, Yoshifumi Naka, Dennis E. Niewoehner, Frank J. Accurso, Emanuel P. Rivers, Marsha D. Ford, Geoffrey K. Isbister, Itzchak Slotki, Mark L. Zeidel, David H. Kim, Perry J. Pickhardt, Martin J. Blaser, Stephen Crane Hauser, H. Franklin Bunn, Gordon D. Ginder, Martin H. Steinberg, Aśok C. Antony, Ayalew Tefferi, Michael Glogauer, Marc E. Rothenberg, William L. Nichols, Lawrence T. Goodnough, Adrian R. Black, Kenneth H. Cowan, Susan O'Brien, Elias Jabbour, Marshall R. Posner, Charles D. Blanke, Douglas O. Faigel, David Spriggs, John D. Hainsworth, F. Anthony Greco, Clay F. Semenkovich, Stephen G. Kaler, Bruce R. Bacon, Bruce R. Bistrian, Stephen A. McClave, Mark E. Molitch, Matthew Kim, Paul W. Ladenson, Kenneth R. Hande, Robert W. Rebar, Deborah Grady, Elizabeth Barrett-Connor, Samuel A. Wells, Jr., Stephen I. Wasserman, Larry Borish, Suneel S. Apte, Joel A. Block, Carla Scanzello, Robert M. Bennett, Ilseung Cho, S. Ragnar Norrby, Lionel A. Mandell, Donald E. Low, Kenneth L. Gage, Atis Muehlenbachs, Stuart Levin, Kamaljit Singh, Richard L. Guerrant, Dirk M. Elston, Larry J.

Anderson, Martin Weisse, Mark Papania, Letha M. Healey, Tamsin A. Knox, Christine Wanke, Kristina Crothers, Alison Morris, Toby A. Maurer, Thomas S. Uldrick, Robert Yarchoan, Robert Colebunders, Ralph F. Józefowicz, Michael Aminoff, Eelco F.M. Wijdicks, Myron Yanoff, Douglas Cameron, David H. Chu, James C. Shaw, Neil J. Korman e Ronald J. Elin. Agradecemos também a Michael G. House, que contribuiu para o capítulo *Doenças da Vesícula Biliar e dos Ductos Biliares*, e Anna Louise Beavis, que contribuiu para o capítulo *Cânceres Ginecológicos*. Os capítulos escritos por funcionários públicos refletem as recomendações e conclusões dos autores e não refletem, necessariamente, a posição oficial da entidade para a qual trabalham.

Da Elsevier, somos muito gratos a Dolores Meloni e Laura Schmidt e também agradecemos a Lucia Gunzel, Dan Fitzgerald e Maggie Reid, que foram essenciais para o planejamento e a produção.

Convivemos com médicos notáveis ao longo de nossas vidas e gostaríamos de agradecer a orientação e o apoio de vários daqueles que exemplificam esse paradigma – Eugene Braunwald, o falecido Lloyd H. Smith, Jr., Frank Gardner e William Castle. Por fim, gostaríamos de agradecer à família Goldman – Jill, Jeff, Abigail, Mira, Samuel, Daniel, Morgan, Robyn, Tobin, Dashel e Alden – e à família Schafer – Pauline, Eric, Melissa, Nathaniel, Caroline, Pam, John, Evan, Samantha, Kate, Sean, Patrick e Meghan – por sua compreensão do tempo e do foco necessários para editar um livro que se esforça para sustentar a tradição de nossos predecessores e atender às necessidades do médico atual.

LEE GOLDMAN, MD
ANDREW I. SCHAFER, MD

Cecil

# CONTEÚDOS DOS VÍDEOS

**Este ícone aparece ao longo do livro para indicar vídeos disponíveis *online* no GEN-IO, nosso ambiente virtual de aprendizagem.**

## ENVELHECIMENTO E MEDICINA GERIÁTRICA

**Método de avaliação de confusão**
Capítulo 25, Vídeo 1 – Sharon K. Inouye

## DOENÇA CARDIOVASCULAR

**Visualizações ecocardiográficas padrão**
Capítulo 49, Vídeo 1 – Catherine M. Otto

**Miocardiopatia dilatada**
Capítulo 49, Vídeo 2 – Catherine M. Otto

**Ecocardiografia tridimensional**
Capítulo 49, Vídeo 3 – Catherine M. Otto

**Ecocardiografia sob estresse**
Capítulo 49, Vídeo 4 – Catherine M. Otto

**Derrame pericárdico**
Capítulo 49, Vídeo 5 – Catherine M. Otto

**Comunicação interatrial do tipo *secundum***
Capítulo 61, Vídeo 1 – Ariane J. Marelli

**Comunicação interventricular perimembranosa**
Capítulo 61, Vídeo 2 – Ariane J. Marelli

**Colocação de *stent* coronariano**
Capítulo 65, Vídeo 1 – Paul S. Teirstein

**Passagem do fio-guia**
Capítulo 65, Vídeo 2 – Paul S. Teirstein

**Colocação de *stent***
Capítulo 65, Vídeo 3 – Paul S. Teirstein

**Insuflação do *stent***
Capítulo 65, Vídeo 4 – Paul S. Teirstein

**Resultado final**
Capítulo 65, Vídeo 5 – Paul S. Teirstein

## DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

**Sibilos**
Capítulo 81, Vídeo 1 – Jeffrey M. Drazen

**Uso de inalador**
Capítulo 81, Vídeo 2 – Jeffrey M. Drazen

**Ressecção pulmonar em cunha por VATS**
Capítulo 93, Vídeo 1 – Malcolm M. Decamp

## MEDICINA DE CUIDADOS INTENSIVOS

**Ventilação de pulmão de rato *ex vivo***
Capítulo 97, Vídeo 1 – Arthur S. Slutsky, George Volgyesi e Tom Whitehead

## DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

**Colite ulcerativa, moderadamente grave**
Capítulo 132, Vídeo 1 – Gary R. Lichtenstein

## DOENÇAS DO FÍGADO, DA VESÍCULA BILIAR E DOS DUCTOS BILIARES

**Ultrassom endoscópico da ascaridíase biliar, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada da ascaridíase**

**biliar e extração de helminto**
Capítulo 142, Vídeo 1 – K. Rajender Reddy

## ONCOLOGIA

**Enteroscopia com balão duplo por laparoscopia assistida com polipectomia de um adenoma de jejuno seguida por sutura cirúrgica do local de polipectomia**
Capítulo 184, Vídeo 1 – Shabana Pasha

**Polipectomia com alça de um adenoma do cólon**
Capítulo 184, Vídeo 2 – Jonathan Leighton

**Ressecção endoscópica da mucosa usando polipectomia por elevação com solução salina de um adenoma do cólon, seguida de fechamento do defeito da mucosa com clipes**
Capítulo 184, Vídeo 3 – Wajeeh Salah

## DOENÇAS ENDÓCRINAS

**Cirurgia hipofisária**
Capítulo 211, Vídeo 1 – Ivan Ciric

## NEUROLOGIA

**Transtorno convulsivo focal – epilepsia do lobo temporal**
Capítulo 368, Vídeo 1 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Transtorno convulsivo generalizado – epilepsia mioclônica**
Capítulo 368, Vídeo 2 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Sinal da pronação (Barré)**
Capítulo 368, Vídeo 3 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Núcleos da base: parkinsonismo**
Capítulo 368, Vídeo 4 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Tronco encefálico (fascículo longitudinal medial): oftalmoplegia internuclear (OPI)**
Capítulo 368, Vídeo 5 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Cerebelo e medula espinal: marcha espástico-atáxica**

Capítulo 368, Vídeo 6 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Clônus sustentado**
Capítulo 368, Vídeo 7 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Célula e axônio do corno anterior: fasciculações (língua e membro inferior)**
Capítulo 368, Vídeo 8 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Plexo braquial: plexopatia braquial**
Capítulo 368, Vídeo 9 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Nervo periférico: neuropatia periférica dependente do comprimento**
Capítulo 368, Vídeo 10 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Junção neuromuscular: ptose fatigável, disartria e disfonia**
Capítulo 368, Vídeo 11 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Músculo: distrofia miotônica**
Capítulo 368, Vídeo 12 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Distrofia muscular facioescapuloumeral**
Capítulo 368, Vídeo 13 – Gabriele C. Deluca e Robert C. Griggs

**Provocação cervical**
Capítulo 372, Vídeo 1 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Manobra de Spurling**
Capítulo 372, Vídeo 2 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Teste de distração (afastamento) cervical**
Capítulo 372, Vídeo 3 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Sinal de Lasègue**
Capítulo 372, Vídeo 4 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Elevação da perna reta contralateral**
Capítulo 372, Vídeo 5 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Elevação da perna reta sentada**
Capítulo 372, Vídeo 6 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Discectomia**

Capítulo 372, Vídeo 7 – J.D. Bartleson e Richard L. Barbano

**Crise de ausência típica em uma mulher de 19 anos (convulsão de ausência generalizada)**

Capítulo 375, Vídeo 1 – Samuel Wiebe

**Epilepsia rolândica motora esquerda evoluindo para convulsão tônico-clônica bilateral em uma mulher com epilepsia pós-traumática (convulsão motora focal esquerda para tônico-clônica bilateral)**

Capítulo 375, Vídeo 2 – Samuel Wiebe

**Convulsão de consciência prejudicada do foco temporal esquerdo**

Capítulo 375, Vídeo 3 – Samuel Wiebe

**Comprometimento da conscientização focal temporal esquerda – confusão pós-ictal**

Capítulo 375, Vídeo 4 – Samuel Wiebe

**Comprometimento da conscientização focal temporal esquerda, evoluindo para tônico-clônico bilateral**

Capítulo 375, Vídeo 5 – Samuel Wiebe

**Convulsão sensorial-motora suplementar focal direita em um paciente com RM normal (focal motora consciente)**

Capítulo 375, Vídeo 6 – Samuel Wiebe

**Convulsão temporal posterior direita – semiologia hipercinética dramática**

Capítulo 375, Vídeo 7 – Samuel Wiebe

**Convulsão hipercinética frontal mesial direita**

Capítulo 375, Vídeo 8 – Samuel Wiebe

**Estado de mal epiléptico generalizado não convulsivo**

Capítulo 375, Vídeo 9 – Samuel Wiebe

**Convulsão tônico-clônica generalizada, fase tônica**

Capítulo 375, Vídeo 10 – Samuel Wiebe

**Convulsão tônico-clônica generalizada, fase clônica**

Capítulo 375, Vídeo 11 – Samuel Wiebe

**Convulsão mioclônica generalizada envolvendo o rosto de um paciente com epilepsia mioclônica juvenil**
Capítulo 375, Vídeo 12 – Samuel Wiebe

**Convulsão tônica em um paciente com síndrome de Lennox-Gastaut (crise tônica generalizada, também poderia ser classificada como espasmo epiléptico)**
Capítulo 375, Vídeo 13 – Samuel Wiebe

**Convulsão atônica em um paciente com síndrome de Lennox-Gastaut (convulsão atônica generalizada)**
Capítulo 375, Vídeo 14 – Samuel Wiebe

**Convulsão auditiva reflexa em um paciente com RM normal (comprometimento da conscientização reflexa focal)**
Capítulo 375, Vídeo 15 – Samuel Wiebe

**Doença de Parkinson precoce**
Capítulo 381, Vídeo 1 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Congelamento da marcha na doença de Parkinson**
Capítulo 381, Vídeo 2 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**“Andar do pistoleiro” na paralisia supranuclear progressiva**
Capítulo 381, Vídeo 3 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Paralisia do olhar supranuclear na paralisia supranuclear progressiva**
Capítulo 381, Vídeo 4 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Sinal do aplauso na paralisia supranuclear progressiva**
Capítulo 381, Vídeo 5 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Apraxia da abertura da pálpebra em paralisia supranuclear progressiva**
Capítulo 381, Vídeo 6 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Distonia craniana na atrofia de múltiplos sistemas**
Capítulo 381, Vídeo 7 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Distronia cervical na atrofia de múltiplos sistemas**

Capítulo 381, Vídeo 8 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Estridor em atrofia de múltiplos sistemas**
Capítulo 381, Vídeo 9 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Fenômeno de membro alienígena na síndrome corticobasal**
Capítulo 381, Vídeo 10 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Mioclonia na síndrome corticobasal**
Capítulo 381, Vídeo 11 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Discinesia induzida por levodopa na doença de Parkinson**
Capítulo 381, Vídeo 12 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Tremor essencial**
Capítulo 382, Vídeo 1 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Doença de Huntington**
Capítulo 382, Vídeo 2 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Hemibalismo**
Capítulo 382, Vídeo 3 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Blefarospasmo**
Capítulo 382, Vídeo 4 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Distonia oromandibular**
Capítulo 382, Vídeo 5 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Distonia cervical**
Capítulo 382, Vídeo 6 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Cãibra do escritor**
Capítulo 382, Vídeo 7 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Distonia na embocadura de instrumentistas**
Capítulo 382, Vídeo 8 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Truque sensorial (gesto antagonista) na distonia cervical**
Capítulo 382, Vídeo 9 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Distonia generalizada**
Capítulo 382, Vídeo 10 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Tiques**
Capítulo 382, Vídeo 11 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Discinesia tardia**
Capítulo 382, Vídeo 12 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Espasmo hemifacial**
Capítulo 382, Vídeo 13 – Michael S. Okun e Anthony E. Lang

**Movimentos oculares da encefalopatia de Wernicke: antes da tiamina**
Capítulo 388, Vídeo 1 – Barbara S. Koppel

**Movimentos oculares da encefalopatia de Wernicke: depois da tiamina**
Capítulo 388, Vídeo 2 – Barbara S. Koppel

**Mielinólise da ponte central: homem com movimentos oculares lentos e desconjugados**
Capítulo 388, Vídeo 3 – Barbara S. Koppel

**Sintomas e sinais de membros na ELA**
Capítulo 391, Vídeo 1 – Pamela J. Shaw

**Sintomas e sinais bulbares na ELA**
Capítulo 391, Vídeo 2 – Pamela J. Shaw

**Videofluoroscopia da deglutição normal e da deglutição em paciente com ELA com disfunção bulbar**
Capítulo 391, Vídeo 3 – Pamela J. Shaw

**Exame e caminhada para a doença de Charcot-Marie-Tooth**
Capítulo 392, Vídeo 1 – Gordon Smith e Michael E. Shy

## DOENÇAS DOS OLHOS, DAS ORELHAS, DO NARIZ E DA GARGANTA

**Teste cutâneo**
Capítulo 398, Vídeo 1 – Larry Borish

**Endoscopia nasal**
Capítulo 398, Vídeo 2 – Larry Borish

## GUIA PARA ABORDAGEM DE SINAIS/SINTOMAS E ANORMALIDADES LABORATORIAIS COMUNS

| | CAPÍTULO | TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS |
|---|---|---|
| **SINTOMAS** | | |
| **Sistêmicos** | | |
| Febre | 264, 265 | Figuras 265.1, 265.2; Tabelas 264.1 a 264.8 |
| Fadiga | 258 | e.Tabela 258.1 |
| Inapetência | 123 | Tabela 123.1 |
| Perda ponderal | 123, 206 | Figura 123.4; Tabelas 123.4, 206.1, 206.2 |
| Obesidade | 207 | Figura 207.1 |
| Transtornos do sono, ressonar | 377 | Tabela 377.6 |
| **Cabeça, olhos, orelhas, nariz, garganta** | | |
| Cefaleia | 370 | Tabelas 370.1, 370.2 |
| Perda visual, transitória | 395, 396 | Tabelas 395.2, 396.1 |
| Otalgia | 398 | Tabela 398.3 |

| | | |
|---|---|---|
| Perda auditiva | 400 | Figura 400.1 |
| Tinido | 400 | Figura 400.2 |
| Vertigem | 400 | Figura 400.3 |
| Congestão nasal, rinite ou espirros | 398 | |
| Perda do paladar ou do olfato | 399 | Tabela 399.1 |
| Xerostomia | 397 | Tabela 397.7 |
| Dor de garganta | 401 | Figura 401.2; Tabela 401.1 |
| Rouquidão | 401 | |
| **Cardiopulmonares** | | |
| Dor torácica | 45, 128 | Tabelas 45.2, 128.5, 128.6 |
| Bronquite | 90 | |
| Dispneia | 45, 77 | Figura 77.3 |
| Palpitações | 45, 56 | Figura 56.1; Tabelas 45.4, 56.5 |
| Tontura | 45, 56, 400 | Figura 56.1; Tabela 400.1 |
| Síncope | 56 | Figura 56.1; Tabelas 56.1, 56.2, 56.4 |
| Parada cardíaca | 57 | Figuras 57.2, 57.3 |

| | | |
|---|---|---|
| Tosse | 77 | Figura 77.1; Tabelas 77.2, 77.3 |
| Hemoptise | 77 | Tabelas 77.6, 77.7 |
| **Gastrintestinais** | | |
| Náuseas e vômitos | 123 | Figura 123.5; Tabela 123.5 |
| Disfagia, odinofagia | 123, 129 | Tabela 123.1 |
| Hematêmese | 126, 144 | Figura 126.3; Tabela 126.1 |
| Pirose/dispepsia | 123, 128 a 130 | Figuras 123.6, 129.2; Tabelas 128.3, 128.4, 130.1 |
| Dor abdominal | | |
| Aguda | 123, 133 | Figuras 123.1, 123.2; Tabelas 123.2, 123.3, 133.1 |
| Crônica | 123, 128 | Figura 123.3; Tabelas 123.2, 129.1 |
| Diarreia | 128, 131 | Figuras 128.1, 131.1 a 131.4 |
| Melena | 126 | Figuras 126.3, 126.4, 126.6; Tabela 126.4 |

| | | |
|---|---|---|
| Constipação intestinal | 127, 128 | Figuras 127.3, 128.1; Tabela 127.2 |
| Incontinência fecal | 136 | Figura 136.5 |
| Dor anal | 136 | |
| **Geniturinários** | | |
| Disuria | 268, 269 | Tabelas 268.3, 268.5, 269.2 |
| Polaciuria | 268 | Tabela 268.3 |
| Incontinência | 23 | Tabelas 23.1 a 23.3 |
| Cólica renal | 117 | Figura 117.1 |
| Corrimento vaginal | 269 | |
| Irregularidades menstruais | 223 | Figura 223.3; Tabelas 223.3, 223.4 |
| Infertilidade feminina | 223, 227 | Tabela 223.5 |
| Fogachos | 227 | Tabela 227.1 |
| Disfunção erétil | 221 | Figura 221.10 |
| Infertilidade masculina | 221 | Figuras 221.8, 221.9; Tabela 221.7 |
| Massa escrotal | 190 | Figura 190.1 |
| Verrugas ou úlceras genitais | 269 | Tabela 269.1 |
| **Musculoesqueléticos** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Dor no pescoço ou no dorso | 372 | Figuras 372.4, 372.5, 372.6; Tabelas 372.3 a 372.5 |
| Artralgia | 241 | Figura 241.1; Tabelas 241.1, 241.3 |
| **Membros** | | |
| Edema de pés, tornozelos ou pernas | | |
| Bilateral | 45 | Figura 45.8 |
| Unilateral | 74 | Figura 74.2; Tabela 74.2 |
| Claudicação | 71 | Tabela 71.3 |
| Isquemia aguda de membro | 71 | Figura 71.4; Tabela 71.2 |
| **Neurológicos** | | |
| Fraqueza | 368, 392 a 394 | Tabelas 368.1, 392.2, 393.2, 393.4 |
| Perda sensorial | 368, 392 | Figura 392.1; Tabelas 392.1, 392.3 a 392.5 |
| Perda de memória | 374 | Figuras 374.1, 374.2; Tabelas 374.1 a 374.6 |
| Marcha anormal | 368 | Tabela 368.2 |
| Convulsões | 375 | Tabelas 375.1 a |

| | | |
|---|---|---|
| | | 375.6 |
| **Tegumentares** | | |
| Sangramento anormal | 162 | Tabela 162.1 |
| Erupção cutânea | 407, 412 | Figura 407.1; Tabelas 407.1 a 407.6, 412.5 |
| Urticária | 237, 411 | Figura 237.2; Tabelas 237.1, 411.1, 411.2 |
| Pigmentação anormal | 412 | Tabela 412.2 |
| Alopecia e hirsutismo | 413 | Tabelas 413.1, 413.3 |
| Distúrbios ungueais | 413 | Tabela 413.4 |
| **SINAIS** | | |
| **Sinais vitais** | | |
| Febre | 264, 265 | Figura 265.1; Tabelas 264.1 a 264.8, 265.2 |
| Doenças causadas pelo calor/hipertermia | 101 | Tabelas 101.1 a 101.3 |
| Hipotermia | 7, 101 | Tabelas 101.4 a 101.6 |
| Taquicardia/bradicardia | 7, 56, 58, 59 | Figuras 56.2, 56.3; Tabelas 58.4, 59.2 |
| Hipertensão arterial | 70 | Tabelas 70.3, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 70.7 a 70.11 |
| Hipotensão/choque | 7, 98 | Figuras 98.3, 100.1; Tabelas 98.1, 99.1, 99.2 |
| Alteração da respiração | 7, 80, 96 | Tabelas 80.1, 80.2, 96.2 |
| **Cabeça, olhos, orelhas, nariz, garganta** | | |
| Dor ocular | 395 | Tabela 395.3 |
| Hiperemia conjuntival | 395 | Tabelas 395.4, 395.6 |
| Midríase | 396 | Figura 396.4 |
| Nistagmo | 396 | Tabela 396.4 |
| Papiledema | 396 | Tabela 396.2 |
| Estrabismo | 396 | Figura 396.6 |
| Icterícia | 138 | Figura 138.2; Tabelas 138.1 a 138.3 |
| Rinite | 398 | Tabela 398.3 |
| Sinusite | 398 | Tabelas 398.1, 398.2, 398.4, 398.5 |
| Úlceras e alteração da coloração na cavidade oral | 397 | Tabelas 397.1 a 397.4 |
| Aumento das glândulas salivares | 397 | Tabela 397.6 |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| **Pescoço** | | |
| Massa no pescoço | 181 | Figura 181.3 |
| Linfadenopatia | 159 | Tabelas 159.1 a 159.4 |
| Nódulo na tireoide | 213 | Figura 213.5 |
| Tireomegalia/bócio | 213 | Figuras 213.2, 213.3 |
| **Mamas** | | |
| Massa na mama | 188 | |
| **Pulmões** | | |
| Sibilos | 77 | Tabela 77.4 |
| **Cardíacos** | | |
| Sopro cardíaco ou bulhas extras | 45 | Figura 45.5; Tabelas 45.7, 45.8 |
| Distensão venosa jugular | 45 | Tabela 45.6 |
| Anormalidades no pulso carotídeo | 45 | Figura 45.4 |
| **Abdome** | | |
| Hepatomegalia | 137 | Figura 137.5 |
| Esplenomegalia | 159 | Tabela 159.5 |
| Abdome agudo | 133, 134 | Figura 134.1; Tabela 133.1 |
| Aumento da circunferência | 133, 144 | Tabela 144.3 |

| | | |
|---|---|---|
| abdominal/ascite | | |
| Sangramento retal/Pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva | 126, 184 | Figuras 126.3, 126.4, 126.6; Tabela 126.4 |
| Hemorroidas | 136 | Tabela 136.1 |
| **Musculoesqueléticos/membros** | | |
| Artrite | 241 | Figura 241.1 |
| Edema | 45 | Figura 45.7 |
| Cianose | 45 | |
| Baqueteamento digital | 45 | |
| **Neurológicos** | | |
| *Delirium* | 25 | Figura 25.1; Tabelas 25.1, 25.2 |
| Transtornos psiquiátricos | 369 | Tabelas 369.1 a 369.4, 369.6 a 369.8, 369.10, 369.11, 369.13, 369.14 |
| Coma | 376 | Tabelas 376.1 a 376.4 |
| Acidente vascular encefálico | 379, 380 | Figura 379.1; Tabelas 379.2, 379.3, 379.5, 379.6, 380.5, 380.6 |
| Transtornos do movimento | 381, 382 | Tabelas 381.4, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 382.1 a 382.8 |
| Neuropatia | 392 | Tabelas 392.1 a 392.4, 392.6 |
| **Pele e unhas** | | |
| Nevo suspeito | 193 | Tabela 193.1 |
| Doenças ungueais | 413 | Tabela 413.4 |
| **ANORMALIDADES LABORATORIAIS COMUNS** | | |
| **Hematologia/Exame de urina** | | |
| Anemia | 149 | Tabelas 149.2 a 149.6 |
| Policitemia | 157 | Tabela 157.4 |
| Leucocitose | 158 | Figura 158.4; Tabela 158.1 |
| Linfocitose | 158 | Tabela 158.3 |
| Monocitose | 158 | Tabela 158.2 |
| Eosinofilia | 161 | Figura 161.1; Tabela 161.1 |
| Neutropenia | 158 | Figura 158.7; Tabelas 158.4, 158.5 |
| Neutropenia com febre | 265 | Figura 265.1 |
| Trombocitose | 157 | Tabela 157.5 |
| Trombocitopenia | 163 | Figura 163.1; Tabelas 163.1, 163.3 |

| | | |
|---|---|---|
| TP ou TTP prolongado | 162 | Figura 162.4 |
| Exame de urina | 106, 112 | Tabelas 106.2, 112.6 |
| **Bioquímica** | | |
| Enzimas hepáticas anormais | 138 | Figuras 138.1 a 138.3 |
| Ureia/creatinina elevada | | |
| Aguda | 112 | Figura 112.1; Tabelas 112.1 a 112.5 |
| Crônica | 121 | Tabela 121.1 |
| Hiperglicemia | 216 | Tabelas 216.1, 216.2 |
| Hipoglicemia | 217 | Tabelas 217.1, 217.2 |
| Anormalidades eletrolíticas | 108, 109 | Figuras 108.3, 108.4; Tabelas 108.7, 109.3 |
| Distúrbios ácido-básicos | 110 | Figuras 110.1 a 110.3; Tabelas 110.1 a 110.7 |
| Hipercalcemia | 232 | Figura 232.3; Tabelas 232.2 a 232.4 |
| Hipocalcemia | 232 | Figura 232.4; Tabela 232.6 |
| Hipofosfatemia e hiperfosfatemia | 111 | Tabelas 111.2, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 111.3 |
| Deficiência de magnésio | 111 | Tabela 111.1 |
| $Pco_2$ | 80 | Figura 80.2 |
| **Radiografia de tórax/ECG** | | |
| Nódulo pulmonar solitário | 182 | Figura 182.2 |
| Derrame (efusão) pleural | 92 | Tabelas 92.3 a 92.5 |
| Anormalidades do ECG | 48 | Tabelas 48.2 a 48.5 |

ECG = eletrocardiograma; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

Cecil

# SUMÁRIO

## VOLUME 1


### SEÇÃO 1: ASPECTOS ÉTICOS E SOCIAIS EM MEDICINA

**1** Abordagem à Medicina, ao Paciente e à Profissão Médica: A Medicina Como Profissão Humana e Aprendida
LEE GOLDMAN E ANDREW I. SCHAFER

**2** Bioética na Prática da Medicina
EZEKIEL J. EMANUEL

**3** Cuidados Paliativos
ROBERT M. ARNOLD

**4** Disparidades na Saúde e nos Cuidados de Saúde
JOHN Z. AYANIAN

**5** Saúde Global
ARUN CHOCKALINGAM

### SEÇÃO 2: PRINCÍPIOS DA AVALIAÇÃO E MANEJO

**6** Abordagem ao Paciente: Anamnese e Exame Físico
DAVID L. SIMEL

**7** Abordagem do Paciente com Sinais Vitais Anormais
DAVID L. SCHRIGER

**8** Interpretação Estatística de Dados e Uso dos Dados para as Decisões Clínicas

THOMAS H. PAYNE

**9** Quantificação da Saúde e dos Cuidados de Saúde
CAROLYN M. CLANCY E ERNEST MOY

**10** Qualidade, Segurança e Valor
ROBERT M. WACHTER

**11** Manejo Abrangente das Doenças Crônicas
JAMES D. RALSTON E EDWARD H. WAGNER

## SEÇÃO 3: QUESTÕES RELACIONADAS À PREVENÇÃO E AO AMBIENTE

**12** O Exame Periódico de Saúde
DAVID ATKINS E MARY BARTON

**13** Atividade Física
DAVID M. BUCHNER E WILLIAM E. KRAUS

**14** Medicina de Adolescente
DEBRA K. KATZMAN E ALAIN JOFFE

**15** Imunização
RAYMOND A. STRIKAS E WALTER A. ORENSTEIN

**16** Princípios da Medicina Ocupacional e Ambiental
MARK R. CULLEN

**17** Lesão por Radiação
DAVID J. BRENNER

**18** Bioterrorismo
MARK G. KORTEPETER E THEODORE J. CIESLAK

**19** Envenenamento Crônico: Oligoelementos e Outros Metais
LOUISE W. KAO E DANIEL E. RUSYNIAK

## SEÇÃO 4: ENVELHECIMENTO E MEDICINA GERIÁTRICA

**20** Epidemiologia do Envelhecimento: Implicações do Envelhecimento da Sociedade
ANNE B. NEWMAN E JANE A. CAULEY

**21** Avaliação Geriátrica
DAVID B. REUBEN

**22** Sequelas Clínicas Comuns do Envelhecimento
JEREMY D. WALSTON

**23** Incontinência Urinária
NEIL M. RESNICK

**24** Aspectos Neuropsiquiátricos do Envelhecimento
SHARON K. INOUYE

**25** *Delirium* no Paciente Idoso
SHARON K. INOUYE

## SEÇÃO 5: FARMACOLOGIA CLÍNICA

**26** Princípios da Terapia Medicamentosa
ROBERT B. DIASIO

**27** Dor
STEVEN P. COHEN E SRINIVASA N. RAJA

**28** Biologia da Drogadição
ERIC J. NESTLER

**29** Nicotina e Tabaco
TONY P. GEORGE

**30** Transtornos por Uso de Álcool
PATRICK G. O'CONNOR

**31** Drogas de Abuso
ROGER D. WEISS

**32** Agentes Imunomoduladores
ANNE R. BASS E INEZ ROGATSKY

**33** Agentes Biológicos e Inibidores da Sinalização
NANCY J. OLSEN E JOHN J. O'SHEA

**34** Medicina Complementar, Alternativa e Integrativa
FREDERICK M. HECHT

## SEÇÃO 6: GENÉTICA

**35** Princípios de Genética
BRUCE R. KORF

**36** Genômica Clínica – Estrutura e Variação Genômicas
LESLIE G. BIESECKER

**37** Aplicações das Tecnologias Moleculares na Medicina Clínica
GEOFFREY S. GINSBURG

**38** Medicina Regenerativa e Terapias Celulares e Gênicas
LIOR GEPSTEIN E KARL SKORECKI

## SEÇÃO 7: PRINCÍPIOS DE IMUNOLOGIA E DE INFLAMAÇÃO

**39** Sistema Imunológico Inato
MARY K. CROW

**40** Sistema Imune Adaptativo
JOSEPH CRAFT

**41** Mecanismos de Lesão Tecidual Mediada pelo Sistema Imune
JANE E. SALMON

**42** Mecanismos de Inflamação e Reparo Tecidual
GARY S. FIRESTEIN E STEPHANIE M. STANFORD

**43** Imunologia do Transplante

MEGAN SYKES

**44** Sistema Complemento na Doença
JOHN P. ATKINSON

## SEÇÃO 8: DOENÇAS CARDIOVASCULARES

**45** Abordagem do Paciente com Possível Doença Cardiovascular
LEE GOLDMAN

**46** Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares
DONALD M. LLOYD-JONES

**47** Funções Cardíaca e Circulatória
ANDREW R. MARKS

**48** Eletrocardiografia
LEONARD GANZ E MARK S. LINK

**49** Ecocardiografia
CATHERINE M. OTTO

**50** Exames de Imagem Cardíacos Não Invasivos
CHRISTOPHER M. KRAMER, GEORGE A. BELLER E KLAUS D. HAGSPIEL

**51** Cateterismo e Angiografia
MORTON J. KERN E AJAY J. KIRTANE

**52** Insuficiência Cardíaca: Fisiopatologia e Diagnóstico
JOSEPH G. ROGERS E CHRISTOPHER M. O'CONNOR

**53** Insuficiência Cardíaca: Manejo e Prognóstico
JOHN J. V. MCMURRAY E MARC A. PFEFFER

**54** Doenças do Miocárdio e do Endocárdio
WILLIAM J. MCKENNA E PERRY M. ELLIOTT

**55** Princípios de Eletrofisiologia

GLENN I. FISHMAN

**56** Abordagem ao Paciente com Suspeita de Arritmia
JEFFREY E. OLGIN

**57** Abordagem a Parada Cardíaca e Arritmias Potencialmente Fatais
ROBERT J. MYERBURG

**58** Arritmias Cardíacas Supraventriculares
PETER ZIMETBAUM

**59** Arritmias Ventriculares
HASAN GARAN

**60** Cirurgia e Procedimentos Intervencionistas Eletrofisiológicos
PETER A. SANTUCCI E DAVID J. WILBER

**61** Cardiopatia Congênita em Adultos
JUDITH THERRIN E ARIANE J. MARELLI

**62** Angina *Pectoris* e Cardiopatia Isquêmica Estável
WILLIAM E. BODEN

**63** Síndrome Coronariana Aguda: Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST
RICHARD A. LANGE E DEBABRATA MUKHERJEE

**64** Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST e Complicações
JEFFREY L. ANDERSON E JAMES C. FANG

**65** Tratamento Intervencionista e Cirúrgico da Doença da Artéria Coronária
PAUL S. TEIRSTEIN

**66** Valvopatia Cardíaca
BLASE A. CARABELLO

**67** Endocardite Infecciosa
VANCE G. FOWLER JR., ARNOLD S. BAYER E LARRY M. BADDOUR

**68** Doenças Pericárdicas
BRIAN D. HOIT E JAE K. OH

## SEÇÃO 9: MEDICINA VASCULAR

**69** Doenças da Aorta
FRANK A. LEDERLE

**70** Hipertensão Arterial
RONALD G. VICTOR

**71** Doença Arterial Aterosclerótica Periférica
CHRISTOPHER J. WHITE

**72** Outras Doenças Arteriais Periféricas
MICHAEL R. JAFF E JOHN R. BARTHOLOMEW

**73** Distúrbios Trombóticos: Estados Hipercoaguláveis
ANDREW I. SCHAFER

**74** Trombose Venosa e Embolia
JEFFREY I. WEITZ E JEFFREY S. GINSBERG

**75** Hipertensão Pulmonar
VALLERIE MCLAUGHLIN

**76** Terapia Antitrombótica e Antiplaquetária
SAM SCHULMAN E GLENN N. LEVINE

## SEÇÃO 10: DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

**77** Abordagem ao Paciente com Doença Respiratória
MONICA KRAFT

**78** Exames de Imagem na Doença Pulmonar

PAUL STARK

**79** Teste e Função Respiratórios
PAUL D. SCANLON

**80** Distúrbios do Controle Ventilatório
ATUL MALHOTRA E FRANK POWELL

**81** Asma Brônquica
JEFFREY M. DRAZEN E ELISABETH H. BEL

**82** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
JOHN REILLY

**83** Fibrose Cística
HARTMUT GRASEMANN

**84** Bronquiectasia, Atelectasia, Cistos e Distúrbios Pulmonares Localizados
ANNE E. O'DONNELL

**85** Distúrbios de Enchimento Alveolar
STEPHANIE M. LEVINE

**86** Doença Pulmonar Intersticial
GANESH RAGHU E FERNANDO J. MARTINEZ

**87** Distúrbios Pulmonares Ocupacionais
SUSAN M. TARLO

**88** Lesões Físicas e Químicas do Pulmão
DAVID C. CHRISTIANI

**89** Sarcoidose
MICHAEL C. IANNUZZI

**90** Bronquite Aguda e Traqueíte
RICHARD P. WENZEL

**91** Visão Geral da Pneumonia
DANIEL M. MUSHER

**92** Doenças do Diafragma, da Parede Torácica, da Pleura e do Mediastino
F. DENNIS MCCOOL

**93** Abordagens Intervencionistas e Cirúrgicas à Doença Pulmonar
DAVID J. FELLER-KOPMAN E MALCOLM M. DECAMP

## SEÇÃO 11: MEDICINA INTENSIVA

**94** Abordagem ao Paciente na Unidade de Cuidado Crítico
DEBORAH J. COOK

**95** Monitoramento Respiratório nos Cuidados Críticos
JAMES K. STOLLER E NICHOLAS S. HILL

**96** Insuficiência Respiratória Aguda
MICHAEL A. MATTHAY E LORRAINE B. WARE

**97** Ventilação Mecânica
ARTHUR S. SLUTSKY E LAURENT BROCHARD

**98** Abordagem ao Paciente em Choque
DEREK C. ANGUS

**99** Choque Cardiogênico
STEVEN M. HOLLENBERG

**100** Síndromes do Choque Relacionadas à Sepse
JAMES A. RUSSELL

**101** Distúrbios Decorrentes do Calor e do Frio
MICHAEL N. SAWKA E FRANCIS G. O'CONNOR

**102** Envenenamento Agudo
LEWIS S. NELSON

**103** Aspectos Clínicos do Traumatismo e das Queimaduras
ROBERT L. SHERIDAN

**104** Acidentes por Animais Peçonhentos
STEVEN A. SEIFERT, RICHARD DART E JULIAN WHITE

**105** Rabdomiólise
FRANCIS G. O'CONNOR E PATRICIA A. DEUSTER

## SEÇÃO 12: DOENÇAS RENAIS E GENITURINÁRIAS

**106** Abordagem ao Paciente com Doença Renal
DONALD W. LANDRY E HASAN BAZARI

**107** Estrutura e Função dos Rins
QAIS AL-AWQATI E JONATHAN BARASCH

**108** Distúrbios de Sódio e Água
QAIS AL-AWQATI

**109** Distúrbios do Potássio
JULIAN LAWRENCE SEIFTER

**110** Distúrbios Ácido-Básicos
JULIAN LAWRENCE SEIFTER

**111** Distúrbios do Magnésio e do Fósforo
ALAN S. L. YU

**112** Lesão Renal Aguda
BRUCE A. MOLITORIS

**113** Distúrbios Glomerulares e Síndromes Nefróticas
JAI RADHAKRISHNAN E GERALD B. APPEL

**114** Doenças Tubulointersticiais
ERIC G. NEILSON

**115** Doença Renal do Diabetes

RAYMOND C. HARRIS

**116** Distúrbios Vasculares do Rim
THOMAS D. DUBOSE, JR. E RENATO M. SANTOS

**117** Nefrolitíase
DAVID A. BUSHINSKY

**118** Doenças Renais Císticas
M. AMIN ARNAOUT

**119** Nefropatias Hereditárias e Anormalidades do Desenvolvimento do Sistema Urinário
LISA M. GUAY-WOODFORD

**120** Hiperplasia Prostática Benigna e Prostatite
STEVEN A. KAPLAN

**121** Doença Renal Crônica
WILLIAM E. MITCH

**122** Tratamento da Insuficiência Renal Irreversível
DAVID COHEN E ANTHONY MICHAEL VALERI

## SEÇÃO 13: DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

**123** Abordagem ao Paciente com Doença Gastrintestinal
KENNETH R. MCQUAID

**124** Procedimentos de Imagem Diagnóstica em Gastrenterologia
MARC S. LEVINE E RICHARD M. GORE

**125** Endoscopia Gastrintestinal
PANKAJ JAY PASRICHA

**126** Hemorragia Digestiva
THOMAS O. KOVACS E DENNIS M. JENSEN

**127** Distúrbios de Motilidade Gastrintestinal

MICHAEL CAMILLERI

**128** Distúrbios Gastrintestinais Funcionais: Síndrome do Intestino Irritável, Dispepsia, Dor Torácica de Origem Esofágica e Pirose
EMERAN A. MAYER

**129** Doenças do Esôfago
GARY W. FALK E DAVID A. KATZKA

**130** Doença Péptica Ácida
ERNST J. KUIPERS

**131** Abordagem ao Paciente com Diarreia e Má Absorção
CAROL E. SEMRAD

**132** Doença Inflamatória Intestinal
GARY R. LICHTENSTEIN

**133** Doenças Inflamatórias e Anatômicas do Intestino, do Peritônio, do Mesentério e do Omento
JOHN F. KUEMMERLE

**134** Doenças Vasculares do Sistema Digestório
CHARLES J. KAHI

**135** Pancreatite
CHRIS E. FORSMARK

**136** Doenças do Reto e do Ânus
ROBERT D. MADOFF E GENEVIEVE B. MELTON-MEAUX

## SEÇÃO 14: DOENÇAS DO FÍGADO, DA VESÍCULA BILIAR E DOS DUCTOS BILIARES

**137** Abordagem ao Paciente com Doença Hepática
PAUL MARTIN

**138** Abordagem ao Paciente com Icterícia ou Provas de Função Hepática Anormais
KEVIN M. KORENBLAT E PAUL D. BERK

**139** Hepatite Viral Aguda
JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

**140** Hepatites Virais Crônicas e Hepatite Autoimune
JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

**141** Doença Hepática Induzida por Toxinas e Fármacos
WILLIAM M. LEE

**142** Doenças Hepáticas Bacterianas, Parasitárias, Fúngicas e Granulomatosas
K. RAJENDER REDDY

**143** Esteato-Hepatite Alcoólica e Não Alcoólica
NAGA P. CHALASANI

**144** Cirrose e Suas Sequelas
GUADALUPE GARCIA-TSAO

**145** Insuficiência Hepática e Transplante de Fígado
GREGORY T. EVERSON

**146** Doenças da Vesícula Biliar e dos Ductos Biliares
EVAN L. FOGEL E STUART SHERMAN

## SEÇÃO 15: DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

**147** Hematopoese e Fatores de Crescimento Hematopoéticos
KENNETH KAUSHANSKY

**148** Esfregaço de Sangue Periférico
BARBARA J. BAIN

**149** Abordagem das Anemias
ROBERT T. MEANS, JR.

**150** Anemias Microcíticas e Hipocrômicas
CLARA CAMASCHELLA

**151** Anemias Hemolíticas Autoimunes e Intravasculares
MARC MICHEL

**152** Anemias Hemolíticas: Defeitos da Membrana e do Metabolismo dos Eritrócitos
PATRICK G. GALLAGHER

**153** Talassemias
MARIA DOMENICA CAPPELLINI

**154** Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias
JO HOWARD

**155** Anemias Megaloblásticas
SALLY P. STABLER

**156** Anemia Aplásica e Estados Relacionados de Insuficiência da Medula Óssea
GROVER C. BAGBY

**157** Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária
JASON GOTLIB

**158** Leucocitose e Leucopenia
NANCY BERLINER

**159** Abordagem do Paciente com Linfadenomegalia e com Esplenomegalia
JANE N. WINTER

**160** Histiocitoses
BARRETT J. ROLLINS E NANCY BERLINER

**161** Síndromes Eosinofílicas

AMY D. KLION

**162** Abordagem ao Paciente com Hemorragia e Trombose
ANDREW I. SCHAFER

**163** Trombocitopenia
CHARLES S. ABRAMS

**164** Doença de von Willebrand e Anormalidades Hemorrágicas da Função Plaquetária e Vascular
ANNE T. NEFF

**165** Distúrbios Hemorrágicos: Deficiências dos Fatores da Coagulação
MARGARET V. RAGNI

**166** Distúrbios Hemorrágicos: Coagulação Intravascular Disseminada, Insuficiência Hepática e Deficiência de Vitamina K
ANDREW I. SCHAFER

**167** Medicina Transfusional
BETH H. SHAZ E CHRISTOPHER D. HILLYER

**168** Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
MICHAEL R. BISHOP E ARMAND KEATING

## SEÇÃO 16: ONCOLOGIA

**169** Abordagem do Paciente com Câncer
JAMES H. DOROSHOW

**170** Epidemiologia do Câncer
DAVID J. HUNTER

**171** Biologia e Genética do Câncer
BEN HO PARK

**172** Síndromes Mielodisplásicas

DAVID P. STEENSMA E RICHARD M. STONE

**173** Leucemias Agudas
FREDERICK R. APPELBAUM E ROLAND B. WALTER

**174** Leucemia Linfocítica Crônica
JOHN C. BYRD

**175** Leucemia Mieloide Crônica
JERALD RADICH

**176** Linfomas Não Hodgkin
PHILIP J. BIERMAN E JAMES O. ARMITAGE

**177** Linfoma de Hodgkin
JOSEPH M. CONNORS

**178** Distúrbios de Plasmócitos
S. VINCENT RAJKUMAR

**179** Amiloidose
MORIE A. GERTZ

**180** Tumores do Sistema Nervoso Central
LISA M. DEANGELIS

**181** Câncer de Cabeça e Pescoço
JULIE E. BAUMAN

**182** Câncer de Pulmão e Outras Neoplasias Pulmonares
FADLO R. KHURI

**183** Neoplasias de Esôfago e Estômago
ANIL K. RUSTGI

**184** Neoplasias dos Intestinos Delgado e Grosso
EDWARD CHU

**185** Câncer Pancreático

DANIEL LAHERU

**186** Cânceres de Fígado e das Vias Biliares
ROBIN K. KELLEY E ALAN P. VENOOK

**187** Tumores de Rim, Bexiga, Ureteres e Pelve Renal
DEAN F. BAJORIN

**188** Câncer de Mama e Distúrbios Mamários Benignos
NANCY E. DAVIDSON

**189** Cânceres Ginecológicos
DEBORAH K. ARMSTRONG

**190** Câncer Testicular
LAWRENCE H. EINHORN

**191** Câncer de Próstata
ERIC J. SMALL

**192** Tumores Malignos de Ossos, Sarcomas e Outras Neoplasias de Tecidos Moles
ROBIN L. JONES

**193** Melanoma e Cânceres de Pele Não Melanoma
LYNN M. SCHUCHTER

# VOLUME 2

## SEÇÃO 17: DOENÇAS METABÓLICAS

**194** Abordagem aos Erros Inatos do Metabolismo
OLAF A. BODAMER

**195** Distúrbios do Metabolismo dos Lipídios
JENNIFER G. ROBINSON

**196** Doenças de Depósito do Glicogênio

DAVID A. WEINSTEIN

**197** Doenças Lisossômicas de Depósito
DONNA M. KRASNEWICH E ELLEN SIDRANSKY

**198** Homocistinúria e Hiper-Homocisteinemia
MANUEL SCHIFF E HENK J. BLOM

**199** Porfirias
RICHARD J. HIFT

**200** Doença de Wilson
MICHAEL L. SCHILSKY

**201** Sobrecarga de Ferro (Hemocromatose)
KRIS V. KOWDLEY

## SEÇÃO 18: DOENÇAS NUTRICIONAIS

**202** Interface da Nutrição com Saúde e Doença
DONALD D. HENSRUD E DOUGLAS C. HEIMBURGER

**203** Desnutrição Proteico-Calórica
MARK J. MANARY E INDI TREHAN

**204** Desnutrição: Avaliação e Suporte
THOMAS R. ZIEGLER

**205** Vitaminas, Oligoelementos e outros Micronutrientes
JOEL B. MASON E SARAH L. BOOTH

**206** Transtornos Alimentares
MARIAN TANOFSK-KRAFF

**207** Obesidade
MICHAEL D. JENSEN

## SEÇÃO 19: DOENÇAS ENDÓCRINAS

**208** Abordagem ao Paciente com Doença Endócrina

DAVID R. CLEMMONS E LYNNETTE K. NIEMAN

**209** Princípios de Endocrinologia
ALLEN M. SPIEGEL

**210** Neuroendocrinologia e Sistema Neuroendócrino
ROY E. WEISS

**211** Adeno-Hipófise
ROY E. WEISS

**212** Neuro-Hipófise
JOSEPH G. VERBALIS

**213** Tireoide
JACQUELINE JONKLAAS E DAVID S. COOPER

**214** Córtex Suprarrenal
LYNNETTE K. NIEMAN

**215** Medula Suprarrenal, Catecolaminas e Feocromocitoma
WILLIAM F. YOUNG, JR.

**216** Diabetes Melito
JILL P. CRANDALL E HARRY SHAMOON

**217** Hipoglicemia e Distúrbios das Células das Ilhotas Pancreáticas
KHALID HUSSAIN

**218** Distúrbios Poliglandulares
LYNNETTE K. NIEMAN E ALLEN M. SPIEGEL

**219** Tumores Neuroendócrinos
EDWARD M. WOLIN E ROBERT T. JENSEN

**220** Desenvolvimento e Identidade Sexuais
PERRIN C. WHITE

**221** Testículos, Hipogonadismo Masculino, Infertilidade e Disfunção Sexual
RONALD S. SWERDLOFF E CHRISTINA WANG

**222** Ovários e Desenvolvimento Puberal
WILLIAM H. CATHERINO

**223** Endocrinologia Reprodutiva e Infertilidade
WILLIAM H. CATHERINO

## SEÇÃO 20: SAÚDE DAS MULHERES

**224** Abordagem à Saúde das Mulheres
KAREN M. FREUND

**225** Contracepção
BEVERLY WINIKOFF E DANIEL GROSSMAN

**226** Condições Clínicas Comuns na Gravidez
KAREN ROSENE-MONTELLA

**227** Menopausa
NANETTE SANTORO E GENEVIEVE NEAL-PERRY

**228** Violência por Parceiro Íntimo
GENE FEDER E HARRIET L. MACMILLAN

## SEÇÃO 21: DOENÇAS DO METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL

**229** Abordagem ao Paciente com Doença Óssea Metabólica
THOMAS J. WEBER

**230** Osteoporose
THOMAS J. WEBER

**231** Osteomalacia e Raquitismo
ROBERT S. WEINSTEIN

**232** Glândulas Paratireoides, Hipercalcemia e Hipocalcemia
RAJESH V. THAKKER

**233** Doença de Paget Óssea
STUART H. RALSTON

**234** Osteonecrose, Osteosclerose/Hiperostose e Outras Afecções Ósseas
MICHAEL P. WHYTE

## SEÇÃO 22: DOENÇAS ALÉRGICAS E IMUNOLOGIA CLÍNICA

**235** Abordagem do Paciente com Doença Alérgica ou Imune
KARI C. NADEAU

**236** Imunodeficiências Primárias
CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

**237** Urticária e Angioedema
STEPHEN C. DRESKIN

**238** Anafilaxia Sistêmica, Alergia Alimentar e Alergia a Picadas de Insetos
LAWRENCE B. SCHWARTZ

**239** Alergia a Medicamentos
LESLIE C. GRAMMER

**240** Mastocitose
CEM AKIN

## SEÇÃO 23: DOENÇAS REUMÁTICAS

**241** Abordagem ao Paciente com Doença Reumática
VIVIAN P. BYKERK E MARY K. CROW

**242** Exames Laboratoriais nas Doenças Reumáticas
DAVID S. PISETSKY

**243** Exames de Imagem nas Doenças Reumáticas
RONALD S. ADLER

**244** Doenças Hereditárias do Tecido Conjuntivo
REED E. PYERITZ

**245** Doenças Autoinflamatórias Sistêmicas
RICHARD M. SIEGEL E DANIEL L. KASTNER

**246** Osteoartrite
VIRGINIA BYERS KRAUS E TONIA L. VINCENT

**247** Bursite, Tendinite e Outros Distúrbios Periarticulares e Medicina Esportiva
JOSEPH J. BIUNDO

**248** Artrite Reumatoide
IAIN MCINNES E JAMES R. O'DELL

**249** Espondiloartropatias
ROBERT D. INMAN

**250** Lúpus Eritematoso Sistêmico
MARY K. CROW

**251** Esclerose Sistêmica (Escleroderma)
JOHN VARGA

**252** Síndrome de Sjögren
XAVIER MARIETTE E GAETANE NOCTURNE

**253** Miopatias Inflamatórias
STEVEN A. GREENBERG

**254** Vasculites Sistêmicas
JOHN H. STONE

**255** Arterite de Células Gigantes e Polimialgia Reumática

ROBERT SPIERA

**256** Infecções de Bolsas, Articulações e Ossos
ERIC L. MATTESON E DOUGLAS R. OSMON

**257** Doenças por Depósito de Cristais
N. LAWRENCE EDWARDS

**258** Fibromialgia, Síndrome da Fadiga Crônica e Dor Miofascial
DANIEL J. CLAUW

**259** Doenças Sistêmicas nas quais a Artrite É uma Característica
STERLING G. WEST

**260** Tratamento Cirúrgico de Doenças Articulares
C. RONALD MACKENZIE E EDWIN P. SU

## SEÇÃO 24: DOENÇAS INFECCIOSAS

**261** Introdução às Doenças Microbianas: Fisiopatologia e Diagnóstico
W. MICHAEL SCHELD E ROBIN PATE

**262** Microbioma Humano
VINCENT B. YOUNG

**263** Princípios de Terapia Anti-infecciosa
M. LINDSAY GRAYSON E GEORGE M. ELIOPOULOS

**264** Abordagem da Febre ou da Suspeita de Infecção no Hospedeiro Normal
JAMES E. LEGGETT

**265** Abordagem da Febre e da Suspeita de Infecção no Hospedeiro Imunocomprometido
COSTI D. SIFRI E KIEREN A. MARR

**266** Prevenção e Controle das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde

DAVID P. CALFEE

**267** Abordagem ao Paciente com Suspeita de Infecção Entérica
HERBERT L. DUPONT E PABLO C. OKHUYSEN

**268** Abordagem ao Paciente com Infecção do Trato Urinário
LINDSAY E. NICOLLE E DIMITRI DREKONJA

**269** Abordagem ao Paciente com Infecção Sexualmente Transmissível
HEIDI SWYGARD E MYRON S. COHEN

**270** Abordagem ao Paciente Antes e Depois de Viagens
DAVID O. FREEDMAN E LIN H. CHEN

**271** Quimioterapia Antibacteriana
ARNOLD LOUIE E GEORGE L. DRUSANO

**272** Infecções Estafilocócicas
HENRY F. CHAMBERS E GEORGE SAKOULAS

**273** Infecções por *Streptococcus pneumoniae*
THOMAS MCDONALD FILE, JR.

**274** Infecções Estreptocócicas Não Pneumocócicas e Febre Reumática
DENNIS L. STEVENS, AMY E. BRYANT E MELISSA M. HAGMAN

**275** Infecções Enterocócicas
PATRICE SAVARD E TRISH M. PERL

**276** Difteria e Outras Infecções por *Corynebacterium*
LUCY BREAKWELL E ROLAND W. SUTTER

**277** Listeriose
HEATHER E. CLAUSS E BENNETT LORBER

**278** Antraz

DANIEL R. LUCEY E LEV M. GRINBERG

**279** Infecções por *Erysipelothrix*
ANNETTE C. REBOLI

**280** Infecções por Clostrídios
DALE N. GERDING E STUART JOHNSON

**281** Doenças Causadas por Bactérias Anaeróbias Não Formadoras de Esporos
ITZHAK BROOK

**282** Infecções por *Neisseria meningitidis*
DAVID S. STEPHENS

**283** Infecções por *Neisseria gonorrhoeae*
MATTHEW R. GOLDEN E H. HUNTER HANDSFIELD

**284** Infecções por *Haemophilus* e *Moraxella*
ADAM J. RATNER E MICHAEL S. SIMBERKOFF

**285** Cancroide
STANLEY M. SPINOLA

**286** Cólera e Outras Infecções por *Vibrio*
EDUARDO GOTUZZO E CARLOS SEAS

**287** Infecções por *Campylobacter*
BAN MISHU ALLOS

**288** Infecções Entéricas por *Escherichia coli*
THEODORE S. STEINER

**289** Infecções Causadas por Outros Membros da Família Enterobacteriaceae, Incluindo Manejo de Cepas Multidrogarresistentes
DAVID L. PATERSON E AMY J. MATHERS

**290** *Pseudomonas* e Infecções por Bacilos Gram-Negativos Relacionados
MATTHEW E. FALAGAS E PETROS I. RAFAILIDIS

**291** Doenças Causadas por Espécies de *Acinetobacter* e *Stenotrophomonas*
KEITH S. KAYE E ROBERT A. BONOMO

**292** Infecções por *Salmonella* (Incluindo Febre Entérica)
JOHN A. CRUMP

**293** Shigelose
GERALD T. KEUSCH E ANITA K. M. ZAIDI

**294** Brucelose
EDSEL MAURICE T. SALVANA E ROBERT A. SALATA

**295** Tularemia e Outras Infecções por *Francisella*
KAREN C. BLOCH E WILLIAM SCHAFFNER

**296** Peste e Outras Infecções por *Yersinia*
PAUL S. MEAD E CHRISTINA A. NELSON

**297** Coqueluche e Outras Infecções por *Bordetella*
CHRISTOPHER J. GILL E ERIK L. HEWLETT

**298** Infecções por *Legionella*
THOMAS J. MARRIE

**299** Infecções por *Bartonella*
JEAN-MARC ROLAIN E DIDIER RAOULT

**300** Granuloma Inguinal (Donovanose)
KHALIL G. GHANEM E EDWARD W. HOOK, III

**301** Infecções por *Mycoplasma*
STEPHEN G. BAUM E DAVID L. GOLDMAN

**302** Doenças Causadas por Clamídias

WILLIAM M. GEISLER

**303** Sífilis
KHALIL G. GHANEM E EDWARD W. HOOK, III

**304** Treponematoses Não Sifilíticas
KHALIL G. GHANEM E EDWARD W. HOOK, III

**305** Doença de Lyme
GARY P. WORMSER

**306** Febre Recorrente e Outras Infecções por *Borrelia*
WILLIAM A. PETRI, JR

**307** Leptospirose
SHERIF ZAKI E WUN-JU SHIEH

**308** Tuberculose
JERROLD J. ELLNER E KAREN R. JACOBSON

**309** Micobactérias Não Tuberculosas
STEVEN M. HOLLAND

**310** Hanseníase
JOEL D. ERNST

**311** Infecções por Riquétsias
PIERRE-EDOUARD FOURNIER E DIDIER RAOULT

**312** Zoonoses
J. STEPHEN DUMLER E MEGAN E. RELLER

**313** Actinomicose
ITZHAK BROOK

**314** Nocardiose
FREDERICK S. SOUTHWICK

**315** Agentes Antifúngicos Sistêmicos

DAVID A. STEVENS E DAVID W. DENNING

**316** Micoses Endêmicas
CAROL A. KAUFFMAN, JOHN N. GALGIANI E GEORGE R. THOMPSON, III

**317** Criptococose
CAROL A. KAUFFMAN E SHARON C-A CHEN

**318** Candidíase
CAROL A. KAUFFMAN E PETER G. PAPPAS

**319** Aspergilose
THOMAS J. WALSH

**320** Mucormicose
DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

**321** Pneumonia por *Pneumocystis*
JOSEPH A. KOVACS

**322** Micetoma e Infecções por Fungos Dematiáceos
PETER G. PAPPAS E DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

**323** Terapia Antiparasitária
RICHARD D. PEARSON

**324** Malária
PHILIP J. ROSENTHAL E MOSES R. KAMYA

**325** Tripanossomíase Africana (Doença do Sono)
WILLIAM A. PETRI, JR.

**326** Doença de Chagas
LOUIS V. KIRCHHOFF

**327** Leishmaniose
PIERRE A. BUFFET E SIMON L. CROFT

**328** Toxoplasmose
JOSE G. MONTOYA

**329** Criptosporidiose
CIRLE A. WARREN E ALDO A.M. LIMA

**330** Giardíase
THEODORE E. NASH E DAVID R. HILL

**331** Amebíase
WILLIAM A. PETRI, JR.

**332** Babesiose e Outras Doenças Causadas por Protozoários
SAM R. TELFORD, III E PETER J. KRAUSE

**333** Cestódios
A. CLINTON WHITE JR. E ENRICO BRUNETTI

**334** Infecções por Trematódeos
EDGAR M. CARVALHO, ALDO A.M. LIMA, LUIS A. MARCOS E EDUARDO GOTUZZO

**335** Infecções por Nematódeos
DAVID J. DIEMERT

**336** Terapia Antiviral (Exceto para HIV)
JOHN H. BEIGEL E SHYAMASUNDARAN KOTTILIL

**337** Resfriado Comum
BRUCE BARRETT E RONALD B. TURNER

**338** Vírus Sincicial Respiratório
H. KEIPP TALBOT E EDWARD E. WALSH

**339** Doença por Vírus Parainfluenza
GEOFFREY A. WEINBERG E KATHRYN M. EDWARDS

**340** Influenza

MICHAEL G. ISON E FREDERICK G. HAYDEN

**341** Doenças por Adenovírus
MICHAEL G. ISON

**342** Coronavírus Pré-2019
SUSAN I. GERBER E JOHN T. WATSON

**342A** Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Grave (SARS-CoV-2) e COVID-19
LEE GOLDMAN, VINCENT R. RACANIELLO E MAGDALENA E. SOBIESZCZYK

**343** Sarampo
MARTIN G. OTTOLINI

**344** Rubéola
SUSAN E. REEF

**345** Caxumba
MANISHA PATEL E JOHN W. GNANN, JR.

**346** Infecções do Sistema Nervoso Central por Citomegalovírus, Vírus Epstein-Barr e Vírus Lentos
JOSEPH R. BERGER E AVINDRA NATH

**347** Parvovírus
NEAL S. YOUNG

**348** Varíola, Varíola do Macaco e Outras Infecções por Poxvírus
BRETT W. PETERSEN E INGER K. DAMON

**349** Papilomavírus
WILLIAM BONNEZ E JOHN M. DOUGLAS JR.

**350** Infecções por Herpes-Vírus Simples
RICHARD J. WHITLEY E JOHN W. GNANN, JR.

**351** Vírus Varicela-Zóster (Catapora, Herpes-Zóster)

JEFFREY COHEN

**352** Citomegalovírus
W. LAWRENCE DREW E GUY BOIVIN

**353** Infecção pelo Vírus Epstein-Barr
ROBERT T. SCHOOLEY

**354** Outros Retrovírus Diferentes do Vírus da Imunodeficiência Humana
CHARLES R. M. BANGHAM E WILLIAM A. BLATTNER

**355** Enterovírus
JOSÉ R. ROMERO

**356** Rotavírus, Norovírus e Outros Vírus Gastrintestinais
MANUEL A. FRANCO E HARRY B. GREENBERG

**357** Febres Hemorrágicas Virais
DANIEL G. BAUSCH

**358** Arbovírus Causadores de Febre e Síndromes Exantemáticas
STANLEY J. NAIDES

**359** Arbovírus que Afetam o Sistema Nervoso Central
THOMAS P. BLECK

## SEÇÃO 25: HIV E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

**360** Epidemiologia e Diagnóstico da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
LARRY W. CHANG E THOMAS C. QUINN

**361** Imunopatogênese da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
JOEL N. BLANKSON E ROBERT F. SILICIANO

**362** Biologia da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
FRANK MALDARELLI

**363** Prevenção da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
CARLOS DEL RIO E MYRON S. COHEN

**364** Tratamento Antirretroviral para Infecção pelo HIV e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ROY M. GULICK

**365** Complicações Microbianas em Pacientes Infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
HENRY MASUR E COLLEEN HADIGAN

**366** Manifestações Sistêmicas da AIDS
SAMUEL T. MERRICK, SIAN JONES E MARSHALL J. GLESBY

**367** Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune na Infecção pelo HIV/AIDS
MARTYN A. FRENCH E GRAEME MEINTJES

## SEÇÃO 26: NEUROLOGIA

**368** Abordagem ao Paciente com Doença Neurológica
GABRIELE C. DELUCA E ROBERT C. GRIGGS

**369** Transtornos Psiquiátricos na Prática Clínica
JEFFREY M. LYNESS

**370** Cefaleias e Outras Dores de Cabeça
KATHLEEN B. DIGRE

**371** Lesão Cerebral Traumática e Lesão Traumática da Medula Espinal
JEFFREY J. BAZARIAN E GEOFFREY S. F. LING

**372** Lesões Mecânicas e Outras Lesões de Coluna Vertebral, Raízes dos Nervos e Medula Espinal
J.D. BARTLESON E RICHARD L. BARBANO

**373** Disfunção Cerebral Regional: Funções Mentais Superiores
DAVID S. KNOPMAN

**374** Déficit Cognitivo e Demência
DAVID S. KNOPMAN

**375** Epilepsias
SAMUEL WIEBE

**376** Coma, Estado Vegetativo e Morte Encefálica
DAVID M. GREER E JAMES L. BERNAT

**377** Transtornos do Sono
BRADLEY V. VAUGHN E ROBERT C. BASNER

**378** Abordagem às Doenças Cerebrovasculares
LARRY B. GOLDSTEIN

**379** Doença Cerebrovascular Isquêmica
LARRY B. GOLDSTEIN

**380** Doença Cerebrovascular Hemorrágica
STEPHAN A. MAYER

**381** Parkinsonismo
MICHAEL S. OKUN E ANTHONY E. LANG

**382** Outros Transtornos de Movimento
MICHAEL S. OKUN E ANTHONY E. LANG

**383** Esclerose Múltipla e Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central
PETER A. CALABRESI

**384** Meningite Bacteriana, Viral e Outras

AVINDRA NATH

**385** Abscesso Cerebral e Infecções Parameníngeas
AVINDRA NATH E JOSEPH R. BERGER

**386** Encefalite Viral Aguda
ALLEN J. AKSAMIT JR.

**387** Doenças Priônicas
PATRICK J. BOSQUE

**388** Distúrbios Neurológicos Relacionados à Nutrição e ao Álcool
BARBARA S. KOPPEL

**389** Distúrbios Congênitos, de Desenvolvimento e Neurocutâneos
JONATHAN W. MINK

**390** Distúrbios Autônomos e Tratamento
WILLIAM P. CHESHIRE, JR.

**391** Esclerose Lateral Amiotrófica e Outras Doenças do Neurônio Motor
PAMELA J. SHAW E MERIT E. CUDKOWICZ

**392** Neuropatias Periféricas
GORDON SMITH E MICHAEL E. SHY

**393** Doenças Musculares
DUYGU SELCEN

**394** Distúrbios da Transmissão Neuromuscular
AMELIA EVOLI E ANGELA VINCENT

## SEÇÃO 27: DOENÇAS DOS OLHOS, OUVIDOS, NARIZ E GARGANTA

**395** Doenças do Sistema Visual
GEORGE A. CIOFFI E JEFFREY M. LIEBMANN

**396** Neuro-Oftalmologia
ROBERT W. BALOH E JOANNA C. JEN

**397** Doenças da Boca e das Glândulas Salivares
TROY E. DANIELS E RICHARD C. JORDAN

**398** Abordagem ao Paciente com Distúrbios no Nariz, nos Seios Paranasais e nas Orelhas
ANDREW H. MURR

**399** Olfato e Paladar
ROBERT W. BALOH E JOANNA C. JEN

**400** Audição e Equilíbrio
ROBERT W. BALOH E JOANNA C. JEN

**401** Distúrbios da Faringe
PAUL W. FLINT

## SEÇÃO 28: CONSULTORIA MÉDICA

**402** Princípios da Consultoria Médica
GERALD W. SMETANA

**403** Avaliação Pré-Operatória
STEVEN L. COHN

**404** Considerações Gerais sobre Anestesia
JEANINE P. WIENER-KRONISH E LEE A. FLEISHER

**405** Cuidado Pós-Operatório e Complicações
DONALD A. REDELMEIER

**406** Consultoria Médica em Psiquiatria
PETER MANU E RAJESH GUPTA

## SEÇÃO 29: DOENÇAS CUTÂNEAS

**407** Abordagem das Doenças Cutâneas

CHRISTINE J. KO

**408** Princípios do Tratamento de Doenças Cutâneas
VICTORIA P. WERTH

**409** Eczemas, Fotodermatoses, Doenças Papulodescamativas (Incluindo Micoses) e Eritemas Figurados
HENRY W. LIM

**410** Doenças Maculares, Papulares, Purpúricas, Vesicobolhosas e Pustulares
DANIELA KROSHINSKY

**411** Urticária, Erupção de Hipersensibilidade a Medicamentos, Nódulos, Tumores e Doenças Atróficas
MADELEINE DUVIC

**412** Infecções, Hiperpigmentação e Hipopigmentação, Dermatologia Regional e Lesões Distintivas na Pele Negra
JEAN BOLOGNIA

**413** Doenças Capilares e Ungueais
ANTONELLA TOSTI

# Sumário


- Capa
  - Rosto
  - Créditos
  - Nota
  - Revisão Técnica e Tradução
  - Editores Associados
  - Colaboradores
  - Material Suplementar
  - Prefácio
  - Conteúdos Dos Vídeos
  - Sumário
- Seção 1: Aspectos Éticos E Sociais Em Medicina
  - 1 Abordagem à Medicina, ao Paciente e à Profissão Médica: A Medicina Como Profissão Humana e Aprendida
  - 2 Bioética na Prática da Medicina
  - 3 Cuidados Paliativos
  - 4 Disparidades na Saúde e nos Cuidados de Saúde
  - 5 Saúde Global
- Seção 2: Princípios Da Avaliação E Manejo
  - 6 Abordagem ao Paciente: Anamnese e Exame Físico
  - 7 Abordagem do Paciente com Sinais Vitais Anormais
  - 8 Interpretação Estatística de Dados e Uso dos Dados para as Decisões Clínicas
  - 9 Quantificação da Saúde e dos Cuidados de Saúde
  - 10 Qualidade, Segurança e Valor
  - 11 Manejo Abrangente das Doenças Crônicas

Seção 3: Questões Relacionadas À Prevenção E Ao Ambiente
12 O Exame Periódico de Saúde
13 Atividade Física
14 Medicina de Adolescente
15 Imunização
16 Princípios da Medicina Ocupacional e Ambiental
17 Lesão por Radiação
18 Bioterrorismo
19 Envenenamento Crônico: Oligoelementos e Outros Metais
Seção 4: Envelhecimento E Medicina Geriátrica
20 Epidemiologia do Envelhecimento: Implicações do Envelhecimento da Sociedade
21 Avaliação Geriátrica
22 Sequelas Clínicas Comuns do Envelhecimento
23 Incontinência Urinária
24 Aspectos Neuropsiquiátricos do Envelhecimento
25 Delirium no Paciente Idoso
Seção 5: Farmacologia Clínica
26 Princípios da Terapia Medicamentosa
27 Dor
28 Biologia da Drogadição
29 Nicotina e Tabaco
30 Transtornos por Uso de Álcool
31 Drogas de Abuso
32 Agentes Imunomoduladores
33 Agentes Biológicos e Inibidores da Sinalização
34 Medicina Complementar, Alternativa e Integrativa
Seção 6: Genética
35 Princípios de Genética
36 Genômica Clínica – Estrutura e Variação Genômicas

37 Aplicações das Tecnologias Moleculares na Medicina Clínica
38 Medicina Regenerativa e Terapias Celulares e Gênicas
Seção 7: Princípios De Imunologia E De Inflamação
39 Sistema Imunológico Inato
40 Sistema Imune Adaptativo
41 Mecanismos de Lesão Tecidual Mediada pelo Sistema Imune
42 Mecanismos de Inflamação e Reparo Tecidual
43 Imunologia do Transplante
44 Sistema Complemento na Doença
Seção 8: Doenças Cardiovasculares
45 Abordagem do Paciente com Possível Doença Cardiovascular
46 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares
47 Funções Cardíaca e Circulatória
48 Eletrocardiografia
49 Ecocardiografia
50 Exames de Imagem Cardíacos Não Invasivos
51 Cateterismo e Angiografia
52 Insuficiência Cardíaca: Fisiopatologia e Diagnóstico
53 Insuficiência Cardíaca: Manejo e Prognóstico
54 Doenças do Miocárdio e do Endocárdio
55 Princípios de Eletrofisiologia
56 Abordagem ao Paciente com Suspeita de Arritmia
57 Abordagem a Parada Cardíaca e Arritmias Potencialmente Fatais
58 Arritmias Cardíacas Supraventriculares
59 Arritmias Ventriculares
60 Cirurgia e Procedimentos Intervencionistas Eletrofisiológicos
61 Cardiopatia Congênita em Adultos

62 Angina Pectoris e Cardiopatia Isquêmica Estável
63 Síndrome Coronariana Aguda: Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST
64 Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST e Complicações
65 Tratamento Intervencionista e Cirúrgico da Doença da Artéria Coronária
66 Valvopatia Cardíaca
67 Endocardite Infecciosa
68 Doenças Pericárdicas
Seção 9: Medicina Vascular
69 Doenças da Aorta
70 Hipertensão Arterial
71 Doença Arterial Aterosclerótica Periférica
72 Outras Doenças Arteriais Periféricas
73 Distúrbios Trombóticos: Estados Hipercoaguláveis
74 Trombose Venosa e Embolia
75 Hipertensão Pulmonar
76 Terapia Antitrombótica e Antiplaquetária
Seção 10: Doenças Respiratórias
77 Abordagem ao Paciente com Doença Respiratória
78 Exames de Imagem na Doença Pulmonar
79 Teste e Função Respiratórios
80 Distúrbios do Controle Ventilatório
81 Asma Brônquica
82 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
83 Fibrose Cística
84 Bronquiectasia, Atelectasia, Cistos e Distúrbios Pulmonares Localizados
85 Distúrbios de Enchimento Alveolar
86 Doença Pulmonar Intersticial

87 Distúrbios Pulmonares Ocupacionais
88 Lesões Físicas e Químicas do Pulmão
89 Sarcoidose
90 Bronquite Aguda e Traqueíte
91 Visão Geral da Pneumonia
92 Doenças do Diafragma, da Parede Torácica, da Pleura e do Mediastino
93 Abordagens Intervencionistas e Cirúrgicas à Doença Pulmonar
Seção 11: Medicina Intensiva
94 Abordagem ao Paciente na Unidade de Cuidado Crítico
95 Monitoramento Respiratório nos Cuidados Críticos
96 Insuficiência Respiratória Aguda
97 Ventilação Mecânica
98 Abordagem ao Paciente em Choque
99 Choque Cardiogênico
100 Síndromes do Choque Relacionadas à Sepse
101 Distúrbios Decorrentes do Calor e do Frio
102 Envenenamento Agudo
103 Aspectos Clínicos do Traumatismo e das Queimaduras
104 Acidentes por Animais Peçonhentos
105 Rabdomiólise
Seção 12: Doenças Renais E Geniturinárias
106 Abordagem ao Paciente com Doença Renal
107 Estrutura e Função dos Rins
108 Distúrbios de Sódio e Água
109 Distúrbios do Potássio
110 Distúrbios Ácido-Básicos
111 Distúrbios do Magnésio e do Fósforo
112 Lesão Renal Aguda
113 Distúrbios Glomerulares e Síndromes Nefróticas

114 Doenças Tubulointersticiais
115 Doença Renal do Diabetes
116 Distúrbios Vasculares do Rim
117 Nefrolitíase
118 Doenças Renais Císticas
119 Nefropatias Hereditárias e Anormalidades do Desenvolvimento do Sistema Urinário
120 Hiperplasia Prostática Benigna e Prostatite
121 Doença Renal Crônica
122 Tratamento da Insuficiência Renal Irreversível
Seção 13: Doenças Gastrintestinais
123 Abordagem ao Paciente com Doença Gastrintestinal
124 Procedimentos de Imagem Diagnóstica em Gastrenterologia
125 Endoscopia Gastrintestinal
126 Hemorragia Digestiva
127 Distúrbios de Motilidade Gastrintestinal
128 Distúrbios Gastrintestinais Funcionais: Síndrome do Intestino Irritável, Dispepsia, Dor Torácica de Origem Esofágica e Pirose
129 Doenças do Esôfago
130 Doença Péptica Ácida
131 Abordagem ao Paciente com Diarreia e Má Absorção
132 Doença Inflamatória Intestinal
133 Doenças Inflamatórias e Anatômicas do Intestino, do Peritônio, do Mesentério e do Omento
134 Doenças Vasculares do Sistema Digestório
135 Pancreatite
136 Doenças do Reto e do Ânus
Seção 14: Doenças Do Fígado, Da Vesícula Biliar E Dos Ductos Biliares
137 Abordagem ao Paciente com Doença Hepática

138 Abordagem ao Paciente com Icterícia ou Provas de Função Hepática Anormais
139 Hepatite Viral Aguda
140 Hepatites Virais Crônicas e Hepatite Autoimune
141 Doença Hepática Induzida por Toxinas e Fármacos
142 Doenças Hepáticas Bacterianas, Parasitárias, Fúngicas e Granulomatosas
143 Esteato-Hepatite Alcoólica e Não Alcoólica
144 Cirrose e Suas Sequelas
145 Insuficiência Hepática e Transplante de Fígado
146 Doenças da Vesícula Biliar e dos Ductos Biliares
Seção 15: Doenças Hematológicas
147 Hematopoese e Fatores de Crescimento Hematopoéticos
148 Esfregaço de Sangue Periférico
149 Abordagem das Anemias
150 Anemias Microcíticas e Hipocrômicas
151 Anemias Hemolíticas Autoimunes e Intravasculares
152 Anemias Hemolíticas: Defeitos da Membrana e do Metabolismo dos Eritrócitos
153 Talassemias
154 Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias
155 Anemias Megaloblásticas
156 Anemia Aplásica e Estados Relacionados de Insuficiência da Medula Óssea
157 Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária
158 Leucocitose e Leucopenia
159 Abordagem do Paciente com Linfadenomegalia e com Esplenomegalia
160 Histiocitoses
161 Síndromes Eosinofílicas

162 Abordagem ao Paciente com Hemorragia e Trombose
163 Trombocitopenia
164 Doença de von Willebrand e Anormalidades Hemorrágicas da Função Plaquetária e Vascular
165 Distúrbios Hemorrágicos: Deficiências dos Fatores da Coagulação
166 Distúrbios Hemorrágicos: Coagulação Intravascular Disseminada, Insuficiência Hepática e Deficiência de Vitamina K
167 Medicina Transfusional
168 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
Seção 16: Oncologia
169 Abordagem do Paciente com Câncer
170 Epidemiologia do Câncer
171 Biologia e Genética do Câncer
172 Síndromes Mielodisplásicas
173 Leucemias Agudas
174 Leucemia Linfocítica Crônica
175 Leucemia Mieloide Crônica
176 Linfomas Não Hodgkin
177 Linfoma de Hodgkin
178 Distúrbios de Plasmócitos
179 Amiloidose
180 Tumores do Sistema Nervoso Central
181 Câncer de Cabeça e Pescoço
182 Câncer de Pulmão e Outras Neoplasias Pulmonares
183 Neoplasias de Esôfago e Estômago
184 Neoplasias dos Intestinos Delgado e Grosso
185 Câncer Pancreático
186 Cânceres de Fígado e das Vias Biliares
187 Tumores de Rim, Bexiga, Ureteres e Pelve Renal
188 Câncer de Mama e Distúrbios Mamários Benignos

189 Cânceres Ginecológicos
190 Câncer Testicular
191 Câncer de Próstata
192 Tumores Malignos de Ossos, Sarcomas e Outras Neoplasias de Tecidos Moles
193 Melanoma e Cânceres de Pele Não Melanoma
Seção 17: Doenças metabólicas
194 Abordagem aos Erros Inatos do Metabolismo
195 Distúrbios do Metabolismo dos Lipídios
196 Doenças de Depósito do Glicogênio
197 Doenças Lisossômicas de Depósito
198 Homocistinúria e Hiper-Homocisteinemia
199 Porfirias
200 Doença de Wilson
201 Sobrecarga de Ferro (Hemocromatose)
Seção 18: Doenças nutricionais
202 Interface da Nutrição com Saúde e Doença
203 Desnutrição Proteico-Calórica
204 Desnutrição: Avaliação e Suporte
205 Vitaminas, Oligoelementos e outros Micronutrientes
206 Transtornos Alimentares
207 Obesidade
Seção 19: Doenças endócrinas
208 Abordagem ao Paciente com Doença Endócrina
209 Princípios de Endocrinologia
210 Neuroendocrinologia e Sistema Neuroendócrino
211 Adeno-Hipófise
212 Neuro-Hipófise
213 Tireoide
214 Córtex Suprarrenal
215 Medula Suprarrenal, Catecolaminas e Feocromocitoma

216 Diabetes Melito
217 Hipoglicemia e Distúrbios das Células das Ilhotas Pancreáticas
218 Distúrbios Poliglandulares
219 Tumores Neuroendócrinos
220 Desenvolvimento e Identidade Sexuais
221 Testículos, Hipogonadismo Masculino, Infertilidade e Disfunção Sexual
222 Ovários e Desenvolvimento Puberal
223 Endocrinologia Reprodutiva e Infertilidade
Seção 20: Saúde das mulheres
224 Abordagem à Saúde das Mulheres
225 Contracepção
226 Condições Clínicas Comuns na Gravidez
227 Menopausa
228 Violência por Parceiro Íntimo
Seção 21: Doenças do metabolismo ósseo e mineral
229 Abordagem ao Paciente com Doença Óssea Metabólica
230 Osteoporose
231 Osteomalacia e Raquitismo
232 Glândulas Paratireoides, Hipercalcemia e Hipocalcemia
233 Doença de Paget Óssea
234 Osteonecrose, Osteosclerose/Hiperostose e Outras Afecções Ósseas
Seção 22: Doenças alérgicas e imunologia clínica
235 Abordagem do Paciente com Doença Alérgica ou Imune
236 Imunodeficiências Primárias
237 Urticária e Angioedema

238 Anafilaxia Sistêmica, Alergia Alimentar e Alergia a Picadas de Insetos
239 Alergia a Medicamentos
240 Mastocitose
Seção 23: Doenças reumáticas
241 Abordagem ao Paciente com Doença Reumática
242 Exames Laboratoriais nas Doenças Reumáticas
243 Exames de Imagem nas Doenças Reumáticas
244 Doenças Hereditárias do Tecido Conjuntivo
245 Doenças Autoinflamatórias Sistêmicas
246 Osteoartrite
247 Bursite, Tendinite e Outros Distúrbios Periarticulares e Medicina Esportiva
248 Artrite Reumatoide
249 Espondiloartropatias
250 Lúpus Eritematoso Sistêmico
251 Esclerose Sistêmica (Escleroderma)
252 Síndrome de Sjögren
253 Miopatias Inflamatórias
254 Vasculites Sistêmicas
255 Arterite de Células Gigantes e Polimialgia Reumática
256 Infecções de Bolsas, Articulações e Ossos
257 Doenças por Depósito de Cristais
258 Fibromialgia, Síndrome da Fadiga Crônica e Dor Miofascial
259 Doenças Sistêmicas nas quais a Artrite É uma Característica
260 Tratamento Cirúrgico de Doenças Articulares
Seção 24: Doenças infecciosas
261 Introdução às Doenças Microbianas: Fisiopatologia e Diagnóstico
262 Microbioma Humano

263 Princípios de Terapia Anti-infecciosa
264 Abordagem da Febre ou da Suspeita de Infecção no Hospedeiro Normal
265 Abordagem da Febre e da Suspeita de Infecção no Hospedeiro Imunocomprometido
266 Prevenção e Controle das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde
267 Abordagem ao Paciente com Suspeita de Infecção Entérica
268 Abordagem ao Paciente com Infecção do Trato Urinário
269 Abordagem ao Paciente com Infecção Sexualmente Transmissível
270 Abordagem ao Paciente Antes e Depois de Viagens
271 Quimioterapia Antibacteriana
272 Infecções Estafilocócicas
273 Infecções por Streptococcus pneumoniae
274 Infecções Estreptocócicas Não Pneumocócicas e Febre Reumática
275 Infecções Enterocócicas
276 Difteria e Outras Infecções por Corynebacterium
277 Listeriose
278 Antraz
279 Infecções por Erysipelothrix
280 Infecções por Clostrídios
281 Doenças Causadas por Bactérias Anaeróbias Não Formadoras de Esporos
282 Infecções por Neisseria meningitidis
283 Infecções por Neisseria gonorrhoeae
284 Infecções por Haemophilus e Moraxella
285 Cancroide
286 Cólera e Outras Infecções por Vibrio

287 Infecções por Campylobacter
288 Infecções Entéricas por Escherichia coli
289 Infecções Causadas por Outros Membros da Família Enterobacteriaceae, Incluindo Manejo de Cepas Multidrogarresistentes
290 Pseudomonas e Infecções por Bacilos Gram-Negativos Relacionados
291 Doenças Causadas por Espécies de Acinetobacter e Stenotrophomonas
292 Infecções por Salmonella (Incluindo Febre Entérica)
293 Shigelose
294 Brucelose
295 Tularemia e Outras Infecções por Francisella
296 Peste e Outras Infecções por Yersinia
297 Coqueluche e Outras Infecções por Bordetella
298 Infecções por Legionella
299 Infecções por Bartonella
300 Granuloma Inguinal (Donovanose)
301 Infecções por Mycoplasma
302 Doenças Causadas por Clamídias
303 Sífilis
304 Treponematoses Não Sifilíticas
305 Doença de Lyme
306 Febre Recorrente e Outras Infecções por Borrelia
307 Leptospirose
308 Tuberculose
309 Micobactérias Não Tuberculosas
310 Hanseníase
311 Infecções por Riquétsias
312 Zoonoses
313 Actinomicose
314 Nocardiose

315 Agentes Antifúngicos Sistêmicos
316 Micoses Endêmicas
317 Criptococose
318 Candidíase
319 Aspergilose
320 Mucormicose
321 Pneumonia por Pneumocystis
322 Micetoma e Infecções por Fungos Dematiáceos
323 Terapia Antiparasitária
324 Malária
325 Tripanossomíase Africana (Doença do Sono)
326 Doença de Chagas
327 Leishmaniose
328 Toxoplasmose
329 Criptosporidiose
330 Giardíase
331 Amebíase
332 Babesiose e Outras Doenças Causadas por Protozoários
333 Cestódios
334 Infecções por Trematódeos
335 Infecções por Nematódeos
336 Terapia Antiviral (Exceto para HIV)
337 Resfriado Comum
338 Vírus Sincicial Respiratório
339 Doença por Vírus Parainfluenza
340 Influenza
341 Doenças por Adenovírus
342 Coronavírus Pré-2019
342 A Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Grave (SARS-CoV-2) e COVID-19
343 Sarampo

344 Rubéola
345 Caxumba
346 Infecções do Sistema Nervoso Central por Citomegalovírus, Vírus Epstein-Barr e Vírus Lentos
347 Parvovírus
348 Varíola, Varíola do Macaco e Outras Infecções por Poxvírus
349 Papilomavírus
350 Infecções por Herpes-Vírus Simples
351 Vírus Varicela-Zóster (Catapora, Herpes-Zóster)
352 Citomegalovírus
353 Infecção pelo Vírus Epstein-Barr
354 Outros Retrovírus Diferentes do Vírus da Imunodeficiência Humana
355 Enterovírus
356 Rotavírus, Norovírus e Outros Vírus Gastrintestinais
357 Febres Hemorrágicas Virais
358 Arbovírus Causadores de Febre e Síndromes Exantemáticas
359 Arbovírus que Afetam o Sistema Nervoso Central
Seção 25: Hiv e síndrome da imunodeficiência adquirida
360 Epidemiologia e Diagnóstico da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
361 Imunopatogênese da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
362 Biologia da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
363 Prevenção da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
364 Tratamento Antirretroviral para Infecção pelo HIV e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

365 Complicações Microbianas em Pacientes Infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
366 Manifestações Sistêmicas da AIDS
367 Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune na Infecção pelo HIV/AIDS
Seção 26: Neurologia
368 Abordagem ao Paciente com Doença Neurológica
369 Transtornos Psiquiátricos na Prática Clínica
370 Cefaleias e Outras Dores de Cabeça
371 Lesão Cerebral Traumática e Lesão Traumática da Medula Espinal
372 Lesões Mecânicas e Outras Lesões de Coluna Vertebral, Raízes dos Nervos e Medula Espinal
373 Disfunção Cerebral Regional: Funções Mentais Superiores
374 Déficit Cognitivo e Demência
375 Epilepsias
376 Coma, Estado Vegetativo e Morte Encefálica
377 Transtornos do Sono
378 Abordagem às Doenças Cerebrovasculares
379 Doença Cerebrovascular Isquêmica
380 Doença Cerebrovascular Hemorrágica
381 Parkinsonismo
382 Outros Transtornos de Movimento
383 Esclerose Múltipla e Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central
384 Meningite Bacteriana, Viral e Outras
385 Abscesso Cerebral e Infecções Parameníngeas
386 Encefalite Viral Aguda
387 Doenças Priônicas
388 Distúrbios Neurológicos Relacionados à Nutrição e ao Álcool

389 Distúrbios Congênitos, de Desenvolvimento e Neurocutâneos
390 Distúrbios Autônomos e Tratamento
391 Esclerose Lateral Amiotrófica e Outras Doenças do Neurônio Motor
392 Neuropatias Periféricas
393 Doenças Musculares
394 Distúrbios da Transmissão Neuromuscular
Seção 27: Doenças dos olhos, ouvidos, nariz e garganta
395 Doenças do Sistema Visual
396 Neuro-Oftalmologia
397 Doenças da Boca e das Glândulas Salivares
398 Abordagem ao Paciente com Distúrbios no Nariz, nos Seios Paranasais e nas Orelhas
399 Olfato e Paladar
400 Audição e Equilíbrio
401 Distúrbios da Faringe
Seção 28: Consultoria médica
402 Princípios da Consultoria Médica
403 Avaliação Pré-Operatória
404 Considerações Gerais sobre Anestesia
405 Cuidado Pós-Operatório e Complicações
406 Consultoria Médica em Psiquiatria
Seção 29: Doenças cutâneas
407 Abordagem das Doenças Cutâneas
408 Princípios do Tratamento de Doenças Cutâneas
409 Eczemas, Fotodermatoses, Doenças Papulodescamativas (Incluindo Micoses) e Eritemas Figurados
410 Doenças Maculares, Papulares, Purpúricas, Vesicobolhosas e Pustulares

411 Urticária, Erupção de Hipersensibilidade a Medicamentos, Nódulos, Tumores e Doenças Atróficas
412 Infecções, Hiperpigmentação e Hipopigmentação, Dermatologia Regional e Lesões Distintivas na Pele Negra
413 Doenças Capilares e Ungueais
Apêndice Intervalos de Referência e Valores Laboratoriais

# List of Images

E-FIGURA 3.1
E-FIGURA 3.2
FIGURA 3.1
FIGURA 4.1
FIGURA 4.2
FIGURA 4.3
FIGURA 4.4
FIGURA 4.5
FIGURA 4.6
FIGURA 8.1
FIGURA 8.2
FIGURA 8.3
FIGURA 8.4
E-FIGURA 9.1
E-FIGURA 9.2
FIGURA 9.1
E-FIGURA 11.1
E-FIGURA 13.1
FIGURA 13.1
E-FIGURA 14.1
E-FIGURA 14.2
FIGURA 15.1

FIGURA 15.2
E-FIGURA 16.1
FIGURA 17.1
FIGURA 17.2
FIGURA 17.3
E-FIGURA 17.1
FIGURA 18.1
FIGURA 19.1
FIGURA 20.1
E-FIGURA 20.1
E-FIGURA 22.1
FIGURA 22.1
FIGURA 22.2
FIGURA 22.3
FIGURA 22.4
E-FIGURA 23.1
FIGURA 24.1
FIGURA 25.1
FIGURA 26.1
FIGURA 26.2
FIGURA 26.3
FIGURA 26.4
FIGURA 26.5
FIGURA 26.6
FIGURA 27.1
FIGURA 27.2
FIGURA 27.3
E-FIGURA 28.1
FIGURA 30.1
FIGURA 30.2
FIGURA 32.1
FIGURA 33.1

FIGURA 33.2
FIGURA 35.1
FIGURA 36.1
FIGURA 36.2
FIGURA 36.3
E-FIGURA 36.1
FIGURA 37.1
FIGURA 38.1
FIGURA 38.2
FIGURA 38.3
FIGURA 38.4
FIGURA 38.5
E-FIGURA 38.1
FIGURA 38.6
FIGURA 38.7
FIGURA 38.8
FIGURA 39.1
FIGURA 39.2
FIGURA 40.1
FIGURA 40.2
FIGURA 40.3
FIGURA 41.1
FIGURA 41.2
FIGURA 41.3
FIGURA 41.4
FIGURA 42.1
E-FIGURA 43.1
E-FIGURA 43.2
FIGURA 43.1
E-FIGURA 43.3
FIGURA 44.1
FIGURA 44.2

FIGURA 44.3
FIGURA 44.4
E-FIGURA 44.1
FIGURA 44.5
FIGURA 44.6
E-FIGURA 45.1
FIGURA 45.1
FIGURA 45.2
FIGURA 45.3
FIGURA 45.4
FIGURA 45.5
FIGURA 45.6
FIGURA 45.7
FIGURA 45.8
E-FIGURA 45.2
FIGURA 45.9
FIGURA 45.10
E-FIGURA 46.1
E-FIGURA 46.2
E-FIGURA 47.1
FIGURA 47.1
FIGURA 47.2
E-FIGURA 47.2
E-FIGURA 47.3
E-FIGURA 47.4
E-FIGURA 47.5
FIGURA 47.3
E-FIGURA 47.6
E-FIGURA 47.7
FIGURA 47.4
FIGURA 48.1
FIGURA 48.2

FIGURA 48.3
E-FIGURA 48.1
E-FIGURA 48.2
E-FIGURA 48.3
E-FIGURA 48.4
FIGURA 48.4
FIGURA 48.5
FIGURA 48.6
FIGURA 48.7
FIGURA 49.1
FIGURA 49.2
FIGURA 49.3
E-FIGURA 49.1
FIGURA 49.4
FIGURA 49.5
FIGURA 49.6
FIGURA 49.7
FIGURA 49.8
FIGURA 49.9
FIGURA 50.1
FIGURA 50.2
FIGURA 50.3
FIGURA 50.4
FIGURA 50.5
E-FIGURA 50.1
FIGURA 50.6
FIGURA 50.7
E-FIGURA 50.2
FIGURA 50.8
FIGURA 50.9
E-FIGURA 50.3
E-FIGURA 50.4

FIGURA 50.10
FIGURA 50.11
E-FIGURA 50.5
FIGURA 50.12
FIGURA 50.13
FIGURA 50.14
FIGURA 50.15
FIGURA 50.16
FIGURA 50.17
FIGURA 50.18
FIGURA 50.19
FIGURA 50.20
E-FIGURA 51.1
E-FIGURA 51.2
FIGURA 51.1
FIGURA 51.2
FIGURA 51.3
FIGURA 51.4
E-FIGURA 51.3
E-FIGURA 51.4
E-FIGURA 51.5
FIGURA 51.5
FIGURA 52.1
E-FIGURA 52.1
E-FIGURA 52.2
FIGURA 52.2
FIGURA 52.3
E-FIGURA 52.3
FIGURA 53.1
FIGURA 53.2
FIGURA 53.3
FIGURA 54.1

E-FIGURA 54.1
E-FIGURA 54.2
E-FIGURA 54.3
E-FIGURA 54.4
FIGURA 54.2
E-FIGURA 54.5
FIGURA 54.3
FIGURA 54.4
E-FIGURA 54.6
FIGURA 54.5
FIGURA 54.6
FIGURA 54.7
FIGURA 54.8
FIGURA 54.9
FIGURA 55.1
E-FIGURA 55.1
E-FIGURA 55.2
FIGURA 55.2
FIGURA 56.1
FIGURA 56.2
FIGURA 56.3
FIGURA 57.1
FIGURA 57.2
FIGURA 57.3
E-FIGURA 58.1
E-FIGURA 58.2
FIGURA 58.1
FIGURA 58.2
FIGURA 58.3
FIGURA 58.4
FIGURA 58.5
FIGURA 58.6

FIGURA 58.7
FIGURA 58.8
FIGURA 58.9
FIGURA 58.10
FIGURA 58.11
FIGURA 58.12
FIGURA 58.13
FIGURA 58.14
FIGURA 58.15
FIGURA 58.16
FIGURA 58.17
FIGURA 58.18
FIGURA 58.19
FIGURA 58.20
FIGURA 58.21
FIGURA 58.22
FIGURA 58.23
FIGURA 58.24
E-FIGURA 59.1
FIGURA 59.1
FIGURA 59.2
FIGURA 59.3
FIGURA 59.4
FIGURA 59.5
E-FIGURA 59.2
E-FIGURA 59.3
FIGURA 59.6
FIGURA 59.7
FIGURA 59.8
E-FIGURA 60.1
FIGURA 60.1
FIGURA 60.2

FIGURA 60.3
FIGURA 60.4
FIGURA 60.5
FIGURA 61.1
E-FIGURA 61.1
FIGURA 61.2
E-FIGURA 61.2
FIGURA 61.3
FIGURA 61.4
E-FIGURA 61.3
E-FIGURA 61.4
FIGURA 62.1
FIGURA 62.2
FIGURA 62.3
FIGURA 62.4
FIGURA 62.5
FIGURA 62.6
FIGURA 63.1
FIGURA 63.2
FIGURA 63.3
FIGURA 64.1
FIGURA 64.2
E-FIGURA 64.1
FIGURA 64.3
FIGURA 64.4
FIGURA 64.5
FIGURA 64.6
E-FIGURA 65.1
FIGURA 65.1
FIGURA 65.2
FIGURA 65.3
FIGURA 65.4

FIGURA 65.5
FIGURA 66.1
FIGURA 66.2
FIGURA 66.3
FIGURA 66.4
E-FIGURA 66.1
FIGURA 66.5
FIGURA 66.6
FIGURA 66.7
FIGURA 66.8
FIGURA 66.9
FIGURA 67.1
FIGURA 67.2
FIGURA 67.3
E-FIGURA 68.1
FIGURA 68.1
FIGURA 68.2
E-FIGURA 68.2
FIGURA 68.3
FIGURA 68.4
FIGURA 68.5
FIGURA 68.6
E-FIGURA 68.3
E-FIGURA 68.4
FIGURA 68.7
E-FIGURA 69.1
FIGURA 69.1
FIGURA 69.2
FIGURA 69.3
FIGURA 69.4
FIGURA 69.5
FIGURA 69.6

E-FIGURA 70.1
FIGURA 70.1
E-FIGURA 70.2
E-FIGURA 70.3
E-FIGURA 70.4
FIGURA 70.2
E-FIGURA 70.5
FIGURA 70.3
FIGURA 70.4
FIGURA 71.1
FIGURA 71.2
FIGURA 71.3
E-FIGURA 71.1
FIGURA 71.4
E-FIGURA 71.2
FIGURA 72.1
FIGURA 72.2
FIGURA 72.3
FIGURA 72.4
FIGURA 72.5
FIGURA 72.6
FIGURA 72.7
FIGURA 72.8
FIGURA 72.9
FIGURA 73.1
FIGURA 73.2
FIGURA 73.3
E-FIGURA 73.1
FIGURA 73.4
E-FIGURA 74.1
FIGURA 74.1
FIGURA 74.2

FIGURA 74.3
FIGURA 74.4
FIGURA 74.5
FIGURA 74.6
FIGURA 74.7
FIGURA 74.8
E-FIGURA 74.2
E-FIGURA 74.3
E-FIGURA 75.1
FIGURA 75.1
FIGURA 75.2
FIGURA 75.3
FIGURA 75.4
FIGURA 75.5
E-FIGURA 75.2
FIGURA 75.6
E-FIGURA 76.1
E-FIGURA 76.2
FIGURA 76.1
FIGURA 77.1
E-FIGURA 77.1
FIGURA 77.2
FIGURA 77.3
E-FIGURA 78.1
E-FIGURA 78.2
E-FIGURA 78.3
E-FIGURA 78.4
FIGURA 78.1
FIGURA 78.2
FIGURA 78.3
FIGURA 78.4
FIGURA 78.5

FIGURA 78.6
FIGURA 78.7
FIGURA 78.8
FIGURA 78.9
FIGURA 78.10
FIGURA 78.11
FIGURA 78.12
FIGURA 78.13
FIGURA 78.14
FIGURA 78.15
E-FIGURA 78.5
FIGURA 78.16
FIGURA 79.1
FIGURA 79.2
FIGURA 79.3
FIGURA 80.1
FIGURA 80.2
E-FIGURA 81.1
FIGURA 81.1
E-FIGURA 81.2
FIGURA 81.2
FIGURA 81.3
E-FIGURA 82.1
FIGURA 82.1
FIGURA 82.2
FIGURA 82.3
FIGURA 82.4
FIGURA 82.5
E-FIGURA 83.1
FIGURA 83.1
E-FIGURA 83.2
FIGURA 83.2

E-FIGURA 84.1
E-FIGURA 84.2
E-FIGURA 84.3
E-FIGURA 84.4
E-FIGURA 84.5
E-FIGURA 84.6
FIGURA 84.1
FIGURA 84.2
FIGURA 84.3
E-FIGURA 84.7
FIGURA 84.4
FIGURA 84.5
FIGURA 84.6
FIGURA 85.1
E-FIGURA 85.1
FIGURA 85.2
FIGURA 85.3
E-FIGURA 85.2
E-FIGURA 85.3
FIGURA 85.4
E-FIGURA 85.4
E-FIGURA 85.5
FIGURA 85.5
E-FIGURA 85.6
FIGURA 85.6
FIGURA 86.1
E-FIGURA 86.1
E-FIGURA 86.2
E-FIGURA 86.3
E-FIGURA 86.4
FIGURA 86.2
FIGURA 86.3

FIGURA 86.4
E-FIGURA 86.5
FIGURA 86.5
FIGURA 86.6
FIGURA 86.7
FIGURA 86.8
E-FIGURA 86.6
FIGURA 86.9
FIGURA 86.10
FIGURA 86.11
E-FIGURA 86.7
E-FIGURA 86.8
E-FIGURA 86.9
E-FIGURA 86.10
E-FIGURA 86.11
E-FIGURA 87.1
FIGURA 87.1
FIGURA 87.2
FIGURA 87.3
FIGURA 87.4
E-FIGURA 88.1
FIGURA 88.1
E-FIGURA 89.1
FIGURA 89.1
FIGURA 89.2
FIGURA 89.3
FIGURA 89.4
FIGURA 89.5
FIGURA 89.6
FIGURA 89.7
E-FIGURA 90.1
E-FIGURA 91.1

E-FIGURA 91.2
FIGURA 91.1
FIGURA 91.2
FIGURA 91.3
FIGURA 91.4
FIGURA 91.5
E-FIGURA 92.1
E-FIGURA 92.2
FIGURA 92.1
E-FIGURA 92.3
FIGURA 92.2
FIGURA 92.3
FIGURA 92.4
FIGURA 92.5
FIGURA 92.6
FIGURA 92.7
E-FIGURA 92.4
FIGURA 92.8
FIGURA 92.9
FIGURA 93.1
FIGURA 93.2
E-FIGURA 93.1
FIGURA 93.3
E-FIGURA 95.1
FIGURA 95.1
E-FIGURA 95.2
FIGURA 95.2
FIGURA 96.1
FIGURA 96.2
E-FIGURA 96.1
FIGURA 96.3
FIGURA 96.4

E-FIGURA 97.1
E-FIGURA 97.2
E-FIGURA 97.3
FIGURA 97.1
FIGURA 97.2
FIGURA 98.1
FIGURA 98.2
FIGURA 99.1
FIGURA 99.2
E-FIGURA 100.1
E-FIGURA 100.2
E-FIGURA 100.3
E-FIGURA 100.4
E-FIGURA 100.5
E-FIGURA 100.6
FIGURA 100.1
FIGURA 100.2
E-FIGURA 101.1
FIGURA 101.1
FIGURA 102.1
FIGURA 102.2
FIGURA 103.1
FIGURA 103.2
FIGURA 103.3
FIGURA 103.4
FIGURA 103.5
FIGURA 103.6
E-FIGURA 103.1
E-FIGURA 103.2
E-FIGURA 103.3
FIGURA 103.7
FIGURA 103.8

FIGURA 103.9
FIGURA 104.1
E-FIGURA 104.1
E-FIGURA 104.2
E-FIGURA 104.3
FIGURA 104.2
FIGURA 104.3
FIGURA 104.4
FIGURA 104.5
E-FIGURA 105.1
FIGURA 106.1
FIGURA 106.2
FIGURA 106.3
FIGURA 106.4
FIGURA 106.5
FIGURA 106.6
FIGURA 106.7
FIGURA 106.8
FIGURA 106.9
FIGURA 106.10
FIGURA 106.11
FIGURA 106.12
FIGURA 106.13
FIGURA 106.14
FIGURA 106.15
FIGURA 106.16
FIGURA 106.17
FIGURA 107.1
FIGURA 107.2
E-FIGURA 107.1
FIGURA 107.3
E-FIGURA 107.2

FIGURA 107.4
E-FIGURA 107.3
FIGURA 108.1
FIGURA 108.2
E-FIGURA 108.1
FIGURA 108.3
FIGURA 108.4
E-FIGURA 109.1
FIGURA 109.1
FIGURA 109.2
FIGURA 109.3
E-FIGURA 110.1
FIGURA 110.1
FIGURA 110.2
FIGURA 110.3
FIGURA 111.1
FIGURA 112.1
FIGURA 112.2
FIGURA 112.3
FIGURA 112.4
FIGURA 113.1
FIGURA 113.2
FIGURA 113.3
FIGURA 113.4
FIGURA 113.5
FIGURA 113.6
FIGURA 113.7
FIGURA 113.8
E-FIGURA 113.1
FIGURA 113.9
FIGURA 113.10
FIGURA 114.1

FIGURA 114.2
FIGURA 115.1
FIGURA 115.2
FIGURA 116.1
FIGURA 116.2
FIGURA 116.3
FIGURA 117.1
FIGURA 117.2
FIGURA 117.3
FIGURA 118.1
FIGURA 118.2
E-FIGURA 118.1
FIGURA 118.3
E-FIGURA 118.2
E-FIGURA 119.1
FIGURA 119.1
FIGURA 119.2
FIGURA 120.1
FIGURA 120.2
FIGURA 120.3
FIGURA 120.4
E-FIGURA 121.1
E-FIGURA 121.2
FIGURA 121.1
FIGURA 122.1
FIGURA 122.2
FIGURA 122.3
FIGURA 123.1
FIGURA 123.2
FIGURA 123.3
FIGURA 123.4
FIGURA 123.5

FIGURA 123.6
FIGURA 124.1
FIGURA 124.2
FIGURA 124.3
FIGURA 124.4
FIGURA 124.5
FIGURA 124.6
E-FIGURA 124.1
E-FIGURA 124.2
E-FIGURA 124.3
FIGURA 124.7
FIGURA 124.8
FIGURA 124.9
E-FIGURA 124.4
E-FIGURA 124.5
FIGURA 124.10
FIGURA 125.1
FIGURA 125.2
FIGURA 125.3
FIGURA 125.4
FIGURA 125.5
FIGURA 125.6
FIGURA 125.7
FIGURA 125.8
FIGURA 125.9
FIGURA 126.1
FIGURA 126.2
FIGURA 126.3
FIGURA 126.4
FIGURA 126.5
FIGURA 126.6
E-FIGURA 127.1

FIGURA 127.1
E-FIGURA 127.2
FIGURA 127.2
FIGURA 127.3
FIGURA 128.1
FIGURA 128.2
FIGURA 129.1
FIGURA 129.2
FIGURA 129.3
FIGURA 129.4
FIGURA 129.5
FIGURA 129.6
FIGURA 129.7
FIGURA 129.8
FIGURA 129.9
FIGURA 129.10
FIGURA 129.11
FIGURA 129.12
FIGURA 129.13
FIGURA 130.1
FIGURA 130.2
FIGURA 130.3
FIGURA 130.4
FIGURA 130.5
FIGURA 130.6
E-FIGURA 131.1
FIGURA 131.1
FIGURA 131.2
FIGURA 131.3
E-FIGURA 131.2
FIGURA 131.4
FIGURA 131.5

FIGURA 131.6
FIGURA 132.1
FIGURA 132.2
FIGURA 132.3
FIGURA 132.4
FIGURA 132.5
FIGURA 133.1
FIGURA 133.2
FIGURA 133.3
E-FIGURA 133.1
FIGURA 133.4
FIGURA 133.5
FIGURA 133.6
FIGURA 133.7
E-FIGURA 133.2
FIGURA 133.8
FIGURA 133.9
FIGURA 133.10
FIGURA 134.1
E-FIGURA 134.1
FIGURA 134.2
FIGURA 134.3
FIGURA 134.4
FIGURA 134.5
E-FIGURA 134.2
E-FIGURA 134.3
FIGURA 134.6
FIGURA 134.7
FIGURA 134.8
E-FIGURA 134.4
FIGURA 134.9
FIGURA 134.10

FIGURA 135.1
FIGURA 135.2
FIGURA 135.3
FIGURA 135.4
FIGURA 135.5
FIGURA 136.1
FIGURA 136.2
FIGURA 136.3
FIGURA 136.4
FIGURA 136.5
FIGURA 136.6
FIGURA 136.7
FIGURA 137.1
FIGURA 137.2
FIGURA 137.3
FIGURA 137.4
FIGURA 137.5
FIGURA 137.6
FIGURA 137.7
FIGURA 137.8
FIGURA 137.9
FIGURA 137.10
E-FIGURA 138.1
FIGURA 138.1
FIGURA 138.2
FIGURA 138.3
FIGURA 139.1
FIGURA 139.2
FIGURA 139.3
FIGURA 139.4
FIGURA 139.5
FIGURA 140.1

E-FIGURA 141.1
E-FIGURA 141.2
FIGURA 142.1
FIGURA 142.2
E-FIGURA 142.1
FIGURA 142.3
FIGURA 143.1
FIGURA 143.2
FIGURA 143.3
FIGURA 144.1
FIGURA 144.2
FIGURA 144.3
FIGURA 144.4
FIGURA 144.5
FIGURA 144.6
FIGURA 144.7
FIGURA 145.1
FIGURA 145.2
FIGURA 145.3
FIGURA 145.4
FIGURA 145.5
E-FIGURA 145.1
FIGURA 146.1
FIGURA 146.2
FIGURA 146.3
FIGURA 146.4
FIGURA 146.5
FIGURA 146.6
FIGURA 146.7
FIGURA 146.8
FIGURA 146.9
FIGURA 146.10

E-FIGURA 146.1
E-FIGURA 146.2
E-FIGURA 146.3
FIGURA 147.1
FIGURA 147.2
FIGURA 148.1
FIGURA 148.2
FIGURA 148.3
FIGURA 148.4
FIGURA 148.5
FIGURA 148.6
FIGURA 148.7
FIGURA 148.8
FIGURA 148.9
FIGURA 148.10
FIGURA 148.11
FIGURA 148.12
FIGURA 148.13
FIGURA 148.14
FIGURA 148.15
FIGURA 148.16
FIGURA 148.17
FIGURA 148.18
FIGURA 148.19
FIGURA 148.20
FIGURA 148.21
FIGURA 148.22
FIGURA 148.23
FIGURA 148.24
FIGURA 148.25
FIGURA 148.26
FIGURA 148.27

FIGURA 149.1
FIGURA 149.2
FIGURA 150.1
FIGURA 150.2
FIGURA 150.3
FIGURA 150.4
FIGURA 151.1
FIGURA 151.2
FIGURA 152.1
FIGURA 152.2
FIGURA 152.3
FIGURA 152.4
FIGURA 152.5
FIGURA 153.1
FIGURA 153.2
FIGURA 153.3
FIGURA 154.1
FIGURA 154.2
FIGURA 154.3
FIGURA 154.4
FIGURA 155.1
FIGURA 155.2
FIGURA 155.3
FIGURA 155.4
FIGURA 156.1
FIGURA 156.2
FIGURA 156.3
FIGURA 157.1
FIGURA 157.2
FIGURA 157.3
FIGURA 157.4
FIGURA 157.5

FIGURA 157.6
FIGURA 157.7
FIGURA 157.8
FIGURA 157.9
FIGURA 158.1
FIGURA 158.2
FIGURA 158.3
FIGURA 158.4
FIGURA 158.5
FIGURA 158.6
FIGURA 158.7
FIGURA 159.1
FIGURA 159.2
FIGURA 159.3
FIGURA 160.1
FIGURA 160.2
FIGURA 161.1
FIGURA 162.1
FIGURA 162.2
FIGURA 162.3
FIGURA 162.4
FIGURA 163.1
FIGURA 163.2
FIGURA 163.3
FIGURA 163.4
FIGURA 164.1
FIGURA 164.2
FIGURA 165.1
FIGURA 165.2
FIGURA 166.1
FIGURA 166.2
FIGURA 168.1

FIGURA 168.2
FIGURA 169.1
FIGURA 170.1
FIGURA 170.2
FIGURA 170.3
FIGURA 171.1
FIGURA 171.2
FIGURA 171.3
FIGURA 171.4
E-FIGURA 171.1
FIGURA 172.1
FIGURA 172.2
FIGURA 172.3
FIGURA 173.1
FIGURA 173.2
FIGURA 173.3
FIGURA 174.1
FIGURA 174.2
FIGURA 175.1
FIGURA 175.2
FIGURA 175.3
FIGURA 176.1
FIGURA 176.2
FIGURA 176.3
FIGURA 177.1
FIGURA 177.2
FIGURA 177.3
FIGURA 178.1
FIGURA 178.2
FIGURA 178.3
FIGURA 178.4
FIGURA 178.5

FIGURA 178.6
FIGURA 178.7
FIGURA 178.8
FIGURA 178.9
FIGURA 179.1
FIGURA 179.2
FIGURA 179.3
FIGURA 180.1
FIGURA 180.2
FIGURA 180.3
FIGURA 180.4
FIGURA 180.5
FIGURA 180.6
FIGURA 180.7
FIGURA 180.8
FIGURA 180.9
FIGURA 180.10
FIGURA 180.11
FIGURA 181.1
FIGURA 181.1b
FIGURA 181.2
FIGURA 182.1
FIGURA 182.2
FIGURA 182.3
FIGURA 183.1
FIGURA 183.2
FIGURA 184.1
FIGURA 184.2
FIGURA 184.3
FIGURA 184.4
FIGURA 184.5
FIGURA 184.6

E-FIGURA 184.1
FIGURA 184.7
FIGURA 184.8
FIGURA 185.1
FIGURA 186.1
FIGURA 186.2
FIGURA 186.3
FIGURA 186.4
FIGURA 186.5
FIGURA 186.6
E-FIGURA 187.1
E-FIGURA 187.2
E-FIGURA 187.3
FIGURA 187.1
FIGURA 188.1
FIGURA 189.1
FIGURA 190.1
FIGURA 193.1
FIGURA 193.2
FIGURA 193.3
FIGURA 193.4
FIGURA 193.5
FIGURA 193.6
FIGURA 193.7
FIGURA 193.8
E-FIGURA 195.1
FIGURA 195.1
E-FIGURA 195.2
FIGURA 195.2
FIGURA 195.3
E-FIGURA 195.3
FIGURA 195.4

E-FIGURA 195.4
E-FIGURA 195.5
FIGURA 196.1
FIGURA 197.1
FIGURA 198.1
FIGURA 198.2
E-FIGURA 199.1
FIGURA 199.1
FIGURA 199.2
FIGURA 199.3
FIGURA 199.4
FIGURA 200.1
FIGURA 200.2
FIGURA 201.1
FIGURA 201.2
FIGURA 202.1
FIGURA 203.1
FIGURA 203.2
FIGURA 207.1
FIGURA 209.1
FIGURA 209.2
FIGURA 209.3
FIGURA 210.1
FIGURA 210.2
FIGURA 210.3
FIGURA 211.1
FIGURA 211.2
FIGURA 211.3
FIGURA 211.4
FIGURA 211.5
FIGURA 211.6
FIGURA 211.7

FIGURA 211.8
FIGURA 212.1
FIGURA 212.2
FIGURA 212.3
FIGURA 212.4
FIGURA 213.1
FIGURA 213.2
FIGURA 213.3
FIGURA 213.4
FIGURA 213.5
FIGURA 214.1
FIGURA 214.2
FIGURA 214.3
FIGURA 214.4
FIGURA 214.5
FIGURA 214.6
FIGURA 215.1
FIGURA 215.2
FIGURA 215.3
FIGURA 216.1
FIGURA 216.2
FIGURA 216.3
FIGURA 216.4
FIGURA 216.5
FIGURA 216.6
FIGURA 216.7
FIGURA 216.8
FIGURA 216.9
FIGURA 217.1
FIGURA 217.2
FIGURA 219.1
FIGURA 220.1

FIGURA 220.2
FIGURA 220.3
FIGURA 220.4
FIGURA 220.5
FIGURA 221.1
FIGURA 221.2
FIGURA 221.3
FIGURA 221.4
FIGURA 221.5
FIGURA 221.6
FIGURA 221.7
FIGURA 221.8
FIGURA 222.1
FIGURA 222.2
FIGURA 223.1
FIGURA 223.2
FIGURA 223.3
FIGURA 225.1
FIGURA 226.1
FIGURA 226.2
FIGURA 226.3
FIGURA 226.4
FIGURA 229.1
FIGURA 230.1
FIGURA 230.2
FIGURA 230.3
FIGURA 230.4
FIGURA 231.1
FIGURA 231.2
FIGURA 231.3
FIGURA 232.1
FIGURA 232.2

FIGURA 232.3
FIGURA 232.4
FIGURA 233.1
FIGURA 233.2
FIGURA 234.1
FIGURA 234.2
FIGURA 234.3
FIGURA 234.4
FIGURA 235.1
FIGURA 236.1
FIGURA 237.1
FIGURA 237.2
FIGURA 238.1
FIGURA 238.2
FIGURA 239.1
FIGURA 240.1
FIGURA 240.2
FIGURA 240.3
FIGURA 240.4
FIGURA 241.1
FIGURA 242.1
FIGURA 243.1
FIGURA 243.2
FIGURA 243.3
FIGURA 243.4
FIGURA 243.5
FIGURA 243.6
FIGURA 243.7
FIGURA 243.8
FIGURA 246.1
FIGURA 246.2
FIGURA 246.3

FIGURA 247.1
FIGURA 247.2
FIGURA 247.3
FIGURA 247.4
FIGURA 247.5
FIGURA 248.1
FIGURA 248.2
FIGURA 248.3
FIGURA 248.4
FIGURA 248.5
FIGURA 248.6
FIGURA 248.7
FIGURA 248.8
FIGURA 248.9
FIGURA 248.10
FIGURA 249.1
FIGURA 249.2
FIGURA 249.3
FIGURA 249.4
FIGURA 249.5
FIGURA 249.6
FIGURA 249.7
FIGURA 250.1
FIGURA 250.2
FIGURA 250.3
FIGURA 250.4
FIGURA 251.1
FIGURA 251.2
FIGURA 251.3
FIGURA 251.4
FIGURA 251.5
FIGURA 252.1

FIGURA 253.1
FIGURA 253.2
FIGURA 253.3
FIGURA 254.1
FIGURA 254.2
FIGURA 255.1
FIGURA 256.1
FIGURA 257.1
FIGURA 257.2
FIGURA 257.3
FIGURA 257.4
FIGURA 257.5
FIGURA 259.1
FIGURA 259.2
FIGURA 259.3
FIGURA 260.1
FIGURA 260.2
FIGURA 260.3
FIGURA 260.4
FIGURA 260.5
FIGURA 260.6
FIGURA 261.1
FIGURA 262.1
FIGURA 262.2
FIGURA 262.3
FIGURA 262.4
FIGURA 262.5
FIGURA 262.6
FIGURA 262.7
FIGURA 262.8
FIGURA 264.1
FIGURA 265.1

FIGURA 265.2
FIGURA 265.3
FIGURA 265.4
FIGURA 265.5
FIGURA 265.6
FIGURA 265.7
FIGURA 267.1
FIGURA 271.1
FIGURA 271.1
FIGURA 272.1
FIGURA 272.2
FIGURA 272.3
FIGURA 273.1
FIGURA 273.2
FIGURA 274.1
FIGURA 276.1
FIGURA 278.1
FIGURA 279.1
FIGURA 281.1
FIGURA 282.1
FIGURA 282.2
FIGURA 282.3
FIGURA 283.1
FIGURA 283.2
FIGURA 283.3
FIGURA 285.1
FIGURA 285.2
FIGURA 286.1
FIGURA 289.1
FIGURA 291.1
FIGURA 293.1
FIGURA 293.2

FIGURA 295.1
FIGURA 296.1
FIGURA 296.2
FIGURA 296.3
FIGURA 296.4
FIGURA 296.5
FIGURA 296.6
FIGURA 296.7
FIGURA 297.1
FIGURA 298.1
FIGURA 298.2
FIGURA 298.3
FIGURA 298.4
FIGURA 298.5
FIGURA 298.6
FIGURA 299.1
FIGURA 299.2
FIGURA 300.1
FIGURA 301.1
FIGURA 301.2
FIGURA 301.3
FIGURA 302.1
FIGURA 302.2
FIGURA 303.1
FIGURA 305.1
FIGURA 305.2
FIGURA 305.3
FIGURA 305.4
FIGURA 306.1
FIGURA 307.1
FIGURA 307.2
FIGURA 307.3

FIGURA 308.1
FIGURA 308.2
FIGURA 308.3
FIGURA 308.4
FIGURA 308.5
FIGURA 309.1
FIGURA 309.2
FIGURA 310.1
FIGURA 310.2
FIGURA 310.3
FIGURA 311.1
FIGURA 311.2
FIGURA 311.3
FIGURA 311.4
FIGURA 312.1
FIGURA 312.2
FIGURA 313.1
FIGURA 313.2
FIGURA 314.1
FIGURA 314.2
FIGURA 316.1
FIGURA 316.2
FIGURA 316.3
FIGURA 318.1
FIGURA 318.2
FIGURA 318.3
FIGURA 318.4
FIGURA 319.1
FIGURA 319.2
FIGURA 319.3
FIGURA 320.1
FIGURA 320.2

FIGURA 321.1
FIGURA 321.2
FIGURA 321.3
FIGURA 321.4
FIGURA 322.1
FIGURA 322.2
FIGURA 324.1
FIGURA 325.1
FIGURA 325.2
FIGURA 326.1
FIGURA 326.2
FIGURA 326.3
FIGURA 327.1
FIGURA 327.2
FIGURA 327.3
FIGURA 328.1
FIGURA 328.2
FIGURA 328.3
FIGURA 329.1
FIGURA 330.1
FIGURA 330.2
FIGURA 331.1
FIGURA 331.2
FIGURA 331.3
FIGURA 332.1
FIGURA 332.2
FIGURA 332.3
FIGURA 332.4
FIGURA 333.1
FIGURA 333.2
FIGURA 334.1
FIGURA 335.1

FIGURA 335.2
FIGURA 335.3
FIGURA 335.4
FIGURA 335.5
FIGURA 335.6
FIGURA 339.1
FIGURA 339.2
FIGURA 341.1
FIGURA 342A.1
FIGURA 343.1
FIGURA 343.2
FIGURA 343.3
FIGURA 344.1
FIGURA 345.1
FIGURA 346.1
FIGURA 346.2
FIGURA 346.3
FIGURA 347.1
FIGURA 347.2
FIGURA 348.1
FIGURA 348.2
FIGURA 348.3
FIGURA 349.1
FIGURA 349.2
FIGURA 349.3
FIGURA 350.1
FIGURA 350.2
FIGURA 351.1
FIGURA 351.2
FIGURA 352.1
FIGURA 352.2
FIGURA 352.3

FIGURA 354.1
FIGURA 354.2
FIGURA 357.1
FIGURA 357.2
FIGURA 360.1
FIGURA 360.2
FIGURA 360.3
FIGURA 360.4
FIGURA 360.5
FIGURA 360.6
FIGURA 360.7
FIGURA 360.8
FIGURA 361.1
FIGURA 361.2
FIGURA 362.1
FIGURA 362.2
FIGURA 362.3
FIGURA 362.4
FIGURA 363.1
FIGURA 363.2
FIGURA 364.1
FIGURA 365.1
FIGURA 366.1
FIGURA 366.2
FIGURA 366.3
FIGURA 366.4
FIGURA 366.5
FIGURA 366.6
FIGURA 366.7
FIGURA 366.8
FIGURA 366.9
FIGURA 366.10

FIGURA 366.11
FIGURA 367.1
FIGURA 367.2
FIGURA 367.3
FIGURA 368.1
FIGURA 368.2
FIGURA 370.1
FIGURA 371.1
FIGURA 371.2
FIGURA 372.1
FIGURA 372.2
FIGURA 372.3
FIGURA 372.4
FIGURA 372.5
FIGURA 372.6
FIGURA 372.7
FIGURA 372.8
FIGURA 372.9
FIGURA 373.1
FIGURA 374.1
FIGURA 374.2
FIGURA 374.3
FIGURA 374.4
FIGURA 374.5
FIGURA 374.6
FIGURA 374.7
FIGURA 374.8
FIGURA 374.9
FIGURA 375.1
FIGURA 375.2
FIGURA 375.3
FIGURA 375.4

FIGURA 377.1
FIGURA 377.2
FIGURA 377.3
FIGURA 377.4
FIGURA 377.5
FIGURA 377.6
FIGURA 378.1
FIGURA 378.2
FIGURA 378.3
FIGURA 378.4
FIGURA 378.5
FIGURA 378.6
FIGURA 378.7
FIGURA 378.8
FIGURA 378.9
FIGURA 378.10
FIGURA 378.11
FIGURA 378.12
FIGURA 379.1
FIGURA 379.2
FIGURA 379.3
FIGURA 379.4
FIGURA 379.5
FIGURA 379.6
FIGURA 379.7
FIGURA 380.1
FIGURA 380.2
FIGURA 380.3
FIGURA 380.4
FIGURA 383.1
FIGURA 383.2
FIGURA 383.3

FIGURA 383.4
FIGURA 383.5
FIGURA 385.1
FIGURA 385.2
FIGURA 385.3
FIGURA 385.4
FIGURA 385.5
FIGURA 385.6
FIGURA 386.1
FIGURA 387.1
FIGURA 388.1
FIGURA 388.2
FIGURA 388.3
FIGURA 389.1
FIGURA 389.2
FIGURA 389.3
FIGURA 389.4
FIGURA 393.1
FIGURA 394.1
FIGURA 394.2
FIGURA 394.3
FIGURA 395.1
FIGURA 395.2
FIGURA 395.3
FIGURA 395.4
FIGURA 395.5
FIGURA 395.6
FIGURA 395.7
FIGURA 395.8
FIGURA 395.9
FIGURA 395.10
FIGURA 395.11

FIGURA 395.12
FIGURA 395.13
FIGURA 395.14
FIGURA 395.15
FIGURA 395.16
FIGURA 395.17
FIGURA 395.18
FIGURA 395.19
FIGURA 395.20
FIGURA 395.21
FIGURA 395.22
FIGURA 395.23
FIGURA 395.24
FIGURA 395.25
FIGURA 395.26
FIGURA 395.27
FIGURA 395.28
FIGURA 395.29
FIGURA 395.30
FIGURA 396.1
FIGURA 396.2
FIGURA 396.3
FIGURA 396.4
FIGURA 396.5
FIGURA 396.6
FIGURA 396.7
FIGURA 397.1
FIGURA 397.2
FIGURA 397.3
FIGURA 397.4
FIGURA 397.5
FIGURA 397.6

FIGURA 397.7
FIGURA 397.8
FIGURA 397.9
FIGURA 398.1
FIGURA 398.2
FIGURA 398.3
FIGURA 398.4
FIGURA 398.5
FIGURA 398.6
FIGURA 398.7
FIGURA 398.8
FIGURA 398.9
FIGURA 398.10
FIGURA 398.11
FIGURA 399.1
FIGURA 400.1
FIGURA 400.2
FIGURA 400.3
FIGURA 400.4
FIGURA 401.1
FIGURA 401.2
FIGURA 401.3
FIGURA 401.4
FIGURA 401.5
FIGURA 403.1
FIGURA 407.1
FIGURA 407.2
FIGURA 407.3
FIGURA 407.4
FIGURA 407.5
FIGURA 407.6
FIGURA 407.7

FIGURA 407.8
FIGURA 407.9
FIGURA 407.10
FIGURA 407.11
FIGURA 409.1
FIGURA 409.2
FIGURA 409.3
FIGURA 409.4
FIGURA 409.5
FIGURA 409.6
FIGURA 409.7
FIGURA 409.8
FIGURA 409.9
FIGURA 409.10
FIGURA 409.11
FIGURA 409.12
FIGURA 409.13
FIGURA 409.14
FIGURA 409.15
FIGURA 409.16
FIGURA 409.17
FIGURA 409.18
FIGURA 409.19
FIGURA 409.20
FIGURA 409.21
FIGURA 409.22
FIGURA 409.23
FIGURA 409.24
FIGURA 409.25
FIGURA 409.26
FIGURA 409.27
FIGURA 409.28

FIGURA 409.29
FIGURA 410.1
FIGURA 410.2
FIGURA 410.3
FIGURA 410.4
FIGURA 410.5
FIGURA 410.6
FIGURA 410.7
FIGURA 410.8
FIGURA 410.9
FIGURA 410.10
FIGURA 410.11
FIGURA 410.12
FIGURA 410.13
FIGURA 410.14
FIGURA 410.15
FIGURA 410.16
FIGURA 410.17
FIGURA 410.18
FIGURA 410.19
FIGURA 410.20
FIGURA 410.21
FIGURA 410.22
FIGURA 410.23
FIGURA 410.24
FIGURA 410.25
FIGURA 410.26
FIGURA 410.27
FIGURA 410.28
FIGURA 410.29
FIGURA 411.1
FIGURA 411.2

FIGURA 411.3
FIGURA 411.4
FIGURA 411.5
FIGURA 411.6
FIGURA 411.7
FIGURA 411.8
FIGURA 411.9
FIGURA 411.10
FIGURA 411.11
FIGURA 411.12
FIGURA 411.13
FIGURA 411.14
FIGURA 411.15
FIGURA 411.16
FIGURA 411.17
FIGURA 411.18
FIGURA 411.19
FIGURA 411.20
FIGURA 411.21
FIGURA 411.22
FIGURA 411.23
FIGURA 411.24
FIGURA 411.25
FIGURA 411.26
FIGURA 411.27
FIGURA 411.28
FIGURA 411.29
FIGURA 411.30
FIGURA 412.1
FIGURA 412.2
FIGURA 412.3
FIGURA 412.4

FIGURA 412.5
FIGURA 412.6
FIGURA 412.7
FIGURA 412.8
FIGURA 412.9
FIGURA 412.10
FIGURA 412.11
FIGURA 412.12
FIGURA 412.13
FIGURA 412.14
FIGURA 413.1
FIGURA 413.2
FIGURA 413.3
FIGURA 413.4
FIGURA 413.5
FIGURA 413.6
FIGURA 413.7
FIGURA 413.8
FIGURA 413.9
FIGURA 413.10
FIGURA 413.11
FIGURA 413.12
FIGURA 413.13
FIGURA 413.14
FIGURA 413.15
FIGURA 413.16
FIGURA 413.17
FIGURA 413.18
FIGURA 413.19
FIGURA 413.20

# SEÇÃO 1

## ASPECTOS ÉTICOS E SOCIAIS EM MEDICINA


1 ABORDAGEM À MEDICINA, AO PACIENTE E À PROFISSÃO MÉDICA: A MEDICINA COMO PROFISSÃO HUMANA E APRENDIDA

2 BIOÉTICA NA PRÁTICA DA MEDICINA

3 CUIDADOS PALIATIVOS

4 DISPARIDADES NA SAÚDE E NOS CUIDADOS DE SAÚDE

5 SAÚDE GLOBAL

# 1

# ABORDAGEM À MEDICINA, AO PACIENTE E À PROFISSÃO MÉDICA: A MEDICINA COMO PROFISSÃO HUMANA E APRENDIDA

LEE GOLDMAN E ANDREW I. SCHAFER

## ABORDAGEM À MEDICINA

A medicina é uma profissão que incorpora a ciência e o método científico à arte de ser médico. A arte de cuidar dos enfermos é tão antiga quanto a própria humanidade. Mesmo nos tempos modernos, a arte de cuidar e confortar, guiada por milênios de bom senso, bem como por uma abordagem mais recente e sistemática da ética médica (Capítulo 2), continua sendo a pedra angular da medicina. Sem essas qualidades humanísticas, a aplicação da ciência moderna da medicina é insuficiente, inefetiva ou mesmo prejudicial.

Os cuidadores dos tempos antigos e das culturas pré-modernas tentaram diversas intervenções para ajudar os aflitos. Algumas de suas poções continham o que agora são conhecidos como ingredientes ativos que formam a base de medicamentos comprovados (Capítulo 26). Outras (Capítulo 34) persistiram até a era atual, apesar da falta de evidências convincentes. A medicina moderna não deve descartar a possibilidade de que essas abordagens não comprovadas sejam úteis; em vez disso, deve adotar o princípio orientador de que todas as intervenções, sejam elas tradicionais ou desenvolvidas recentemente, podem ser testadas vigorosamente, com a expectativa de que quaisquer efeitos benéficos possam ser explorados posteriormente para determinar sua base científica.

Quando comparada com sua longa e, geralmente, respeitada história de cuidado e conforto, a base científica da medicina é, notavelmente, recente. Com exceção da compreensão da anatomia humana e da descrição posterior, embora amplamente contestada na época, da fisiologia normal do sistema circulatório, quase toda a medicina moderna é baseada em descobertas feitas nos últimos 150 anos, durante os quais a expectativa de vida humana mais do que dobrou.[1] Até o final do século XIX, a escassez de conhecimento médico também era mais bem exemplificada por hospitais e cuidados hospitalares. Embora os hospitais forneçam cuidados que todas as pessoas menos abastadas possam não conseguir obter em outros lugares, há pouca ou nenhuma evidência de que os hospitais tenham melhorado os desfechos de saúde. O termo *hospitalismo* não se referia à especialização em cuidados hospitalares, mas ao agregado de condições iatrogênicas e nosocomiais induzidas pela própria internação.

As qualidades humanísticas essenciais de cuidar e confortar podem alcançar o benefício pleno apenas se forem combinadas com uma compreensão de como a ciência médica pode e deve ser aplicada a pacientes com doenças conhecidas ou suspeitas. Sem esse conhecimento, confortar pode ser inapropriado ou enganoso, e cuidar pode ser inefetivo ou contraproducente se inibir uma pessoa doente de obter assistência médica científica apropriada. *Goldman | Cecil Medicina* concentra-se na disciplina da *medicina interna*, da qual a neurologia e dermatologia, que também são abordadas em detalhes substanciais neste texto, são ramos relativamente recentes. O termo *medicina interna*, muitas vezes mal compreendido pelo público leigo, foi criado na Alemanha do século XIX. A *Inneren medizin* deveria ser diferenciada da medicina clínica porque enfatizava a fisiologia e a química da doença, não apenas os padrões ou a evolução das manifestações clínicas. *Goldman | Cecil Medicina* segue essa tradição, mostrando como as anormalidades fisiopatológicas causam sinais e sintomas e enfatizando como os tratamentos podem modificar a fisiopatologia subjacente e melhorar o bem-estar do paciente.

A medicina moderna passou rapidamente da fisiologia dos órgãos para uma compreensão cada vez mais detalhada dos mecanismos celulares, subcelulares e genéticos. Por exemplo, a compreensão da patogênese microbiana e de muitas doenças inflamatórias (Capítulo 241) agora é guiada

por uma compreensão detalhada do sistema imunológico humano e sua resposta a antígenos estranhos (Capítulos 39 a 44). Os avanços em nossa compreensão do microbioma humano aumentam a possibilidade de que nossas complexas interações com microrganismos, que superam numericamente nossas células em um fator de 10, ajudarão a explicar as condições que variam de doença inflamatória intestinal (Capítulo 132) à obesidade (Capítulo 207).

A saúde, a doença e a interação de um indivíduo com o meio ambiente também são substancialmente determinadas pela genética. Além de muitas condições que podem ser determinadas por um único gene, a ciência médica compreende cada vez mais as complexas interações subjacentes aos traços multigênicos (Capítulo 36). A decodificação do genoma humano traz a promessa de que cuidados da saúde personalizados possam ser direcionados de acordo com o perfil genético de um indivíduo, em termos de rastreamento e manejo pré-sintomático de doenças, bem como em termos de medicamentos específicos, suas interações complexas e seus esquemas posológicos ajustados.[2,2b]

O conhecimento das estruturas e das formas físicas das proteínas ajuda a explicar anormalidades tão diversas como a anemia falciforme (Capítulo 154) e as doenças relacionadas a príon (Capítulo 387). A proteômica, que é o estudo da expressão genética normal e anormal de proteínas, também oferece uma promessa extraordinária para o desenvolvimento de alvos para os fármacos com a meta de tratamentos mais específicos e efetivos.

A terapia gênica é atualmente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para apenas algumas doenças – amaurose congênita de Leber (Capítulo 395), distrofia retiniana e hemofilia (Capítulo 165) –, mas muitas outras estão em processo de desenvolvimento e testes clínicos. A terapia celular agora está começando a fornecer veículos para a entrega de células projetadas para abordar o receptor de antígeno quimérico específico de um paciente (CAR),[3] e a terapia com células CAR-T agora é aprovada pela FDA para linfoma não Hodgkin (Capítulo 176) e leucemia linfoblástica aguda (Capítulo 173). A medicina regenerativa para ajudar a curar órgãos e tecidos lesionados ou doentes está em seus primórdios, mas condrócitos em cultura agora são aprovados pela FDA para reparar defeitos cartilaginosos do joelho e do côndilo do fêmur. Os inibidores dos pontos de

restrição (*checkpoint*) imunológica revolucionaram a abordagem do câncer, especialmente do melanoma (Capítulo 193).[4] No futuro, a imunoterapia provavelmente encontrará aplicações não apenas para doenças malignas, mas também para o tratamento de doenças infecciosas, autoimunidade e alergias refratárias.[5]

Simultaneamente a esses avanços na biologia humana fundamental, ocorreu uma mudança dramática nos métodos de avaliação da aplicação dos avanços científicos ao paciente individual e às populações. O ensaio clínico randomizado, às vezes com milhares de pacientes em várias instituições, substituiu relatos informais como o método preferido para mensurar os benefícios e o uso ótimo de intervenções diagnósticas e terapêuticas (Capítulo 8).

E, agora, até mesmo o modelo de ensaio randomizado controlado bem estabelecido está sendo desafiado. Para reduzir custos, bem como superar ineficiências, redundâncias e o fracasso tardio de muitos ensaios clínicos (na fase 3) inerentes aos ensaios clínicos randomizados clássicos, os avanços tecnológicos estão possibilitando que novos métodos, ferramentas e abordagens tragam os ensaios clínicos para o século XXI. Esses métodos incluem: modelagem e simulação de doenças; métodos de ensaio alternativos, como desenhos randomizados adaptativos de resposta (Capítulo 8); novas medidas objetivas de desfecho e engajamento de "participantes" de estudos clínicos (em vez de "seres humanos") para expandir o grupo de pacientes dispostos a participar nas pesquisas clínicas.

Conforme os estudos progridem daqueles que mostram efeitos biológicos para aqueles que elucidam os esquemas posológicos e a toxicidade e, finalmente, para aqueles que avaliam o verdadeiro benefício clínico, os indicadores de medição de desfecho também melhoraram de impressões subjetivas de médicos ou pacientes para medidas confiáveis e válidas de morbidade, qualidade de vida, estado funcional e outros desfechos orientados para o paciente (Capítulo 9). Essas melhorias marcantes na metodologia científica de investigação clínica aceleraram mudanças extraordinárias na prática clínica, como a terapia de recanalização para infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64), e mostraram que a confiança em desfechos intermediários, como redução de arritmias ventriculares assintomáticas com determinados medicamentos, pode

aumentar em vez de diminuir a taxa de mortalidade. Assim como os médicos no século XXI precisam compreender os avanços da biologia fundamental, é importante uma compreensão semelhante dos fundamentos do projeto de estudos clínicos, conforme se aplicam às intervenções diagnósticas e terapêuticas. Os estudos podem ser planejados para mostrar benefícios ou não inferioridade, e projetos pragmáticos mais recentes (Capítulo 8) ajudam no estudo de tópicos que seriam desafiadores usando as abordagens tradicionais.

A compreensão da genética humana também pode ajudar a estratificar e refinar a abordagem dos ensaios clínicos, ajudando os pesquisadores a selecionar menos pacientes com um padrão de doença mais homogêneo para estudar a eficácia de uma intervenção. Essa abordagem tem sido especialmente relevante no câncer, porque tumores com determinadas mutações genéticas conseguem responder a um medicamento especificamente projetado para esse alvo, enquanto outros tumores com características microscópicas semelhantes, mas genômicas diferentes, não o fazem.[6] As tecnologias genômicas, transcriptômicas, epigenômicas, proteômicas, metabolômicas e outras tecnologias "ômicas" fornecem uma visão mais holística da composição molecular de um organismo, tecido ou célula normal ou anormal. A biologia de sistemas, que é a integração de todas essas técnicas, possibilita o desenvolvimento de novas abordagens preditivas, preventivas e personalizadas para as doenças.

As análises computadorizadas sofisticadas de radiografias[7] e imagens retinais[7b] também estão destinadas a revolucionar a interpretação dessas imagens, tanto quanto a interpretação eletrocardiográfica computadorizada (Capítulo 48) mudou a cardiologia clínica. Os prontuários eletrônicos também conseguem detectar padrões de efeitos colaterais de medicamentos ou interações que podem orientar análises moleculares que confirmam novos riscos ou até doenças genéticas.[8] Embora seja muito cedo para saber se os pacientes se beneficiariam rotineiramente do sequenciamento e análise de seu exoma ou genoma completo, tais informações estão se tornando cada vez mais acessíveis e mais precisas, com potencial utilidade para identificar padrões de doença mendeliana[9] e informar o planejamento reprodutivo para evitar doenças autossômicas recessivas. Apesar das esperanças, no entanto,

o perfil genético teve um impacto positivo muito limitado na seleção e dosagem de medicamentos.

Essa explosão do conhecimento médico levou ao aumento da especialização e subespecialização, definida inicialmente pelo sistema de órgãos e, mais recentemente, pelo local de atividade principal (paciente internado *versus* ambulatorial), dependência de habilidades manuais (intervencionista *versus* não intervencionista) ou participação em pesquisas. No entanto, está se tornando cada vez mais claro que os mesmos mecanismos moleculares e genéticos fundamentais são amplamente aplicáveis em todos os sistemas de órgãos e que as metodologias científicas de ensaios randomizados e observação clínica cuidadosa abrangem todos os aspectos da medicina.

O advento de abordagens modernas para o gerenciamento de dados agora fornece a justificativa para o uso da tecnologia da informação na saúde. Os prontuários computadorizados, muitas vezes compartilhados com os pacientes em um formato portátil, podem evitar a duplicação de exames, garantir que o atendimento seja coordenado entre os vários profissionais de saúde que atendem o paciente e aumentar o valor dos cuidados da saúde.[10] Os prontuários eletrônicos em tempo real também podem ser usados para alertar os médicos sobre os pacientes cujos sinais vitais (Capítulo 7) podem justificar avaliação urgente para evitar descompensações clínicas mais graves.[10b] No entanto, uma desvantagem atual é que, para cada hora que os médicos fornecem atendimento clínico direto aos pacientes no consultório, quase duas horas adicionais podem ser gastas em registros eletrônicos de saúde e trabalho documental durante o dia de trabalho.[11]

Os avanços extraordinários na ciência e na prática da medicina, que continuaram a se acelerar a cada edição recente deste livro, transformaram o ônus global das doenças. As expectativas de vida de homens e mulheres têm aumentado, uma proporção maior de pessoas morre com mais de 70 anos e muito menos crianças morrem antes dos 5 anos. Nos EUA, entretanto, a expectativa geral de vida surpreendentemente caiu nos últimos anos. As explicações incluem doenças relacionadas com a obesidade,[12] bem como as chamadas mortes por desespero em razão de álcool, substâncias psicoativas e suicídio.[13] No entanto, permanecem enormes disparidades regionais, e a incapacidade decorrente de condições como abuso de

substâncias psicoativas, transtornos mentais, lesões, diabetes melito, doenças musculoesqueléticas e doenças respiratórias crônicas tornaram-se questões cada vez mais importantes para todos os sistemas de saúde.

## ABORDAGEM AO PACIENTE

Os pacientes geralmente apresentam queixas (sintomas), porém no mínimo um terço desses sintomas não será facilmente explicado por quaisquer anormalidades detectáveis no exame clínico (sinais) ou nos exames laboratoriais. Mesmo em nossa era moderna de exames complementares avançados, estima-se que a anamnese e o exame físico contribuam com pelo menos 75% das informações que embasam a avaliação dos sintomas, e sintomas que não são explicados na avaliação inicial abrangente raramente são manifestações de um quadro sério de doença. Por outro lado, os pacientes assintomáticos podem apresentar sinais ou anormalidades laboratoriais, e anormalidades laboratoriais podem ocorrer na ausência de sinais ou sintomas.

Os sinais e sintomas comumente definem as *síndromes*, que podem ser a via final comum de uma ampla gama de alterações fisiopatológicas. A base fundamental da medicina interna é que o diagnóstico deve elucidar a explicação fisiopatológica dos sinais e sintomas para que o tratamento possa melhorar a anormalidade subjacente, e não apenas tentar suprimir os sinais ou sintomas anormais.

Quando os pacientes procuram atendimento médico, eles podem ter manifestações ou exacerbações de condições conhecidas, ou podem ter sinais e sintomas que sugiram disfunção de um sistema de órgãos específico. Às vezes, o padrão de sinais e sintomas é muito sugestivo ou mesmo patognomônico de um determinado processo mórbido. Nessas situações, nas quais o médico está se concentrando em uma doença específica, o *Goldman | Cecil Medicina* fornece abordagens acadêmicas, porém práticas, de epidemiologia, biopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, prevenção e prognóstico de entidades como infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64), doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 82), doença inflamatória intestinal (Capítulo 132), cálculos biliares (Capítulo 146), artrite reumatoide (Capítulo 248), hipotireoidismo

(Capítulo 213) e tuberculose (Capítulo 308), bem como recentemente descreveu distúrbios como zoonoses emergentes, neuropatias de pequenas fibras, fibrose sistêmica nefrogênica, doenças mitocondriais, doenças autoinflamatórias e distúrbios clonais de potencial indeterminado.

Muitos pacientes, entretanto, apresentam sintomas, sinais ou anormalidades laboratoriais não diagnosticados que não podem ser imediatamente atribuídos a uma determinada doença ou causa. Quer a manifestação inicial seja dor torácica (Capítulo 45), diarreia (Capítulo 131), dor na nuca, dorsalgia (Capítulo 372), ou algum de mais de 100 sintomas, sinais ou anormalidades laboratoriais comuns, este livro fornece tabelas, figuras e capítulos inteiros para orientar a abordagem de diagnóstico e tratamento (ver e-Tabela 1.1). Em virtude dessa abordagem dupla para doenças conhecidas, bem como para anormalidades não diagnosticadas, este livro, semelhante à prática moderna da medicina, visa diretamente aos pacientes, independentemente de seu modo de manifestação ou grau de avaliação anterior.

| **e-Tabela 1.1** | Guia de abordagem de sintomas, sinais e anormalidades laboratoriais comuns. | |
|---|---|---|
| | **CAPÍTULO** | **TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS** |
| **SINAIS/SINTOMAS**<br>Constitucionais | | |
| Febre | 264, 265 | Figuras 265.1, 265.2; Tabelas 264.1 a 264.8 |
| Fadiga | 258 | e-Tabela 258.1 |
| Inapetência | 123 | Tabela 123.1 |
| Perda ponderal | 123, 206 | Figura 123.4; |

| | | |
|---|---|---|
| | | Tabelas 123.4, 206.1, 206.2 |
| Obesidade | 207 | Figura 207.1 |
| Ronco, transtornos do sono | 377 | Tabela 377.6 |
| Cabeça, olhos, orelhas, nariz, garganta | | |
| Cefaleia | 370 | Tabelas 370.1, 370.2 |
| Perda visual, transitória | 395, 396 | Tabelas 395.2, 396.1 |
| Otalgia | 398 | Tabela 398.3 |
| Perda de audição | 400 | Figura 400.1 |
| Tinido | 400 | Figura 400.2 |
| Vertigem | 400 | Figura 400.3 |
| Congestão nasal, rinite ou espirros | 398 | |
| Perda do olfato ou paladar | 399 | Tabela 399.1 |
| Boca seca | 397 | Tabela 397.7 |
| Dor de garganta | 401 | Figura 401.2; Tabela 401.1 |
| Rouquidão | 401 | |
| Cardiopulmonares | | |

| | | |
|---|---|---|
| Dor torácica | 45, 128 | Tabelas 45.2, 128.5, 128.6 |
| Bronquite | 90 | |
| Dispneia | 45, 77 | Figura 77.3 |
| Palpitações | 45, 56 | Figura 56.1; Tabelas 45.4, 56.5 |
| Tontura | 45, 56, 400 | Figura 56.1; Tabela 400.1 |
| Síncope | 56 | Figura 56.1; Tabelas 56.1, 56.2, 56.4 |
| Parada cardíaca | 57 | Figuras 57.2, 57.3 |
| Tosse | 77 | Figura 77.1; Tabelas 77.2, 77.3 |
| Hemoptise | 77 | Tabelas 77.6, 77.7 |
| Gastrintestinais | | |
| Náuseas e vômitos | 123 | Figura 123.5; Tabela 123.5 |
| Disfagia, odinofagia | 123, 129 | Tabela 123.1 |
| Hematêmese | 126, 144 | Figura 126.3; Tabela 126.1 |
| | **CAPÍTULO** | **TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS** |

| | | |
|---|---|---|
| Pirose/dispepsia | 123, 128 a 130 | Figuras 123.6, 129.2; Tabelas 128.3, 128.4, 130.1 |
| Dor abdominal | | |
| Aguda | 123, 133 | Figuras 123.1, 123.2; Tabelas 123.2, 123.3, 133.1 |
| Crônica | 123, 128 | Figura 123.3; Tabelas 123.2, 129.1 |
| Diarreia | 128, 131 | Figuras 128.1, 131.1 a 131.4 |
| Melena, sangue nas fezes | 126 | Figuras 126.3, 126.4, 126.6; Tabela 126.4 |
| Constipação intestinal | 127, 128 | Figuras 127.3, 128.1; Tabela 127.2 |
| Incontinência fecal | 136 | Figura 136.5 |
| Dor anal | 136 | |
| Geniturinários | | |
| Disúria | 268, 269 | Tabelas 268.3, 268.5, 269.2 |
| Polaciúria | 268 | Tabela 268.3 |

| | | |
|---|---|---|
| Incontinência | 23 | Tabelas 23.1 a 23.3 |
| Cólica renal | 117 | Figura 117.1 |
| Corrimento vaginal | 269 | |
| Irregularidades menstruais | 223 | Figura 223.3; Tabelas 223.3, 223.4 |
| Infertilidade feminina | 223, 227 | Tabela 223.5 |
| Fogacho | 227 | Tabela 227.1 |
| Disfunção erétil | 221 | Figura 221.10 |
| Infertilidade masculina | 221 | Figuras 221.8, 221.9; Tabela 221.7 |
| Massa escrotal | 190 | Figura 190.1 |
| Úlceras ou verrugas genitais | 269 | Tabela 269.1 |
| Musculoesqueléticos | | |
| Dor no pescoço ou nas costas | 372 | Figuras 372.4, 372.5, 372.6; Tabelas 372.3 a 372.5 |
| Artralgia | 241 | Figura 241.1; Tabelas 241.1, 241.3 |
| Membros | | |

| | | |
|---|---|---|
| Edema de pés, tornozelos ou pernas | | |
| Bilateral | 45 | Figura 45.8 |
| Unilateral | 74 | Figura 74.2; Tabela 74.2 |
| Claudicação | 71 | Tabela 71.3 |
| Isquemia aguda de membro | 71 | Figura 71.4; Tabela 71.2 |
| Neurológicos | | |
| Fraqueza | 368, 392 a 394 | Tabelas 368.1, 392.2, 393.2, 393.4 |
| Perda sensorial | 368, 392 | Figura 392.1; Tabelas 392.1, 392.3 a 392.5 |
| Perda de memória | 374 | Figuras 374.1, 374.2; Tabelas 374.1 a 374.6 |
| Marcha anormal | 368 | Tabela 368.2 |
| Convulsões | 375 | Tabelas 375.1 a 375.6 |
| Tegumentares | | |
| Sangramento anormal | 162 | Tabela 162.1 |
| Erupção cutânea | 407, 412 | Figura 407.1; |

| | | |
|---|---|---|
| | | Tabelas 407.1 a 407.6, 412.5 |
| Urticária | 237, 411 | Figura 237.2; Tabelas 237.1, 411.1, 411.2 |
| Pigmentação anormal | 412 | Tabela 412.2 |
| Alopecia e hirsutismo | 413 | Tabelas 413.1, 413.3 |
| Desordens das unhas | 413 | Tabela 413.4 |
| Sinais vitais | | |
| Febre | 264, 265 | Figura 265.1; Tabelas 264.1 a 264.8, 265.2 |
| Doença por aquecimento/hipertermia | 101 | Tabelas 101.1 a 101.3 |
| Hipotermia | 7, 101 | Tabelas 101.4 a 101.6 |
| Taquicardia/bradicardia | 7, 56, 58, 59 | Figuras 56.2, 56.3; Tabelas 58.4, 59.2 |
| Hipertensão arterial | 70 | Tabelas 70.3, 70.7 a 70.11 |
| Hipotensão/choque | 7, 98 | Figuras 98.3, 100.1; Tabelas 98.1, 99.1, 99.2 |

| | | |
|---|---|---|
| Respiração alterada | 7, 80, 96 | Tabelas 80.1, 80.2, 96.2 |
| Cabeça, olhos, orelhas, nariz, garganta | | |
| Dor nos olhos | 395 | Tabela 395.3 |
| Olho vermelho | 395 | Tabelas 395.4, 395.6 |
| Midríase | 396 | Figura 396.4 |
| | **CAPÍTULO** | **TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS** |
| Nistagmo | 396 | Tabela 396.4 |
| Papiledema | 396 | Tabela 396.2 |
| Estrabismo | 396 | Figura 396.6 |
| Icterícia | 138 | Figura 138.2; Tabelas 138.1 a 138.3 |
| Rinite | 398 | Tabela 398.3 |
| Sinusite | 398 | Tabelas 398.1, 398.2, 398.4, 398.5 |
| Úlceras orais e alteração da coloração | 397 | Tabelas 397.1 a 397.4 |
| Aumento da glândula salivar | 397 | Tabela 397.6 |

| | | |
|---|---|---|
| Pescoço | | |
| Massa no pescoço | 181 | Figura 181.3 |
| Linfadenopatia | 159 | Tabelas 159.1 a 159.4 |
| Nódulo da tireoide | 213 | Figura 213.5 |
| Tireomegalia/bócio | 213 | Figuras 213.2, 213.3 |
| Mamas | | |
| Massa na mama | 188 | |
| Pulmões | | |
| Sibilos | 77 | Tabela 77.4 |
| Cardíacos | | |
| Sopro cardíaco ou bulhas extras | 45 | Figura 45.5; Tabelas 45.7, 45.8 |
| Distensão venosa jugular | 45 | Tabela 45.6 |
| Anormalidades do pulso carotídeo | 45 | Figura 45.4 |
| Abdominais | | |
| Hepatomegalia | 137 | Figura 137.5 |
| Esplenomegalia | 159 | Tabela 159.5 |
| Abdome agudo | 133, 134 | Figura 134.1; Tabela |

| | | |
|---|---|---|
| | | 133.1 |
| Edema abdominal/ascite | 133, 144 | Tabela 144.3 |
| Sangramento retal/pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva | 126, 184 | Figuras 126.3, 126.4, 126.6; Tabela 126.4 |
| Hemorroidas | 136 | Tabela 136.1 |
| Musculoesqueléticos/Membros | | |
| Artrite | 241 | Figura 241.1 |
| Edema | 45 | Figura 45.7 |
| Cianose | 45 | |
| Baqueteamento digital | 45 | |
| Neurológicos | | |
| *Delirium* | 25 | Figura 25.1; Tabelas 25.1, 25.2 |
| Transtornos psiquiátricos | 369 | Tabelas 369.1 a 369.4, 369.6 a 369.8, 369.10, 369.11, 369.13, 369.14 |
| Coma | 376 | Tabelas 376.1 a 376.4 |
| Acidente vascular | 379, 380 | Figura 379.1; |

| | | |
|---|---|---|
| encefálico (AVE) | | Tabelas 379.2, 379.3, 379.5, 379.6, 380.5, 380.6 |
| Transtornos do movimento | 381, 382 | Tabelas 381.4, 382.1 a 382.8 |
| Neuropatia | 392 | Tabelas 392.1 a 392.4, 392.6 |
| Pele e unhas | | |
| Nevos suspeitos | 193 | Tabela 193.1 |
| Doenças das unhas | 413 | Tabela 413.4 |
| **ANORMALIDADES LABORATORIAIS COMUNS** | | |
| Hematologia/Urinálise | | |
| Anemia | 149 | Tabelas 149.2 a 149.6 |
| Policitemia | 157 | Tabela 157.4 |
| Leucocitose | 158 | Figura 158.4; Tabela 158.1 |
| Linfocitose | 158 | Tabela 158.3 |
| Monocitose | 158 | Tabela 158.2 |
| Eosinofilia | 161 | Figura 161.1; Tabela 161.1 |
| Neutropenia | 158 | Figura 158.7; Tabelas 158.4 e |

| | | |
|---|---|---|
| | | 158.5 |
| Associada a febre | 265 | Figura 265.1 |
| Trombocitose | 157 | Tabela 157.5 |
| Trombocitopenia | 163 | Figura 163.1; Tabelas 163.1, 163.3 |
| TP ou TTP prolongados | 162 | Figura 162.4 |
| Urinálise | 106, 112 | Tabelas 106.2, 112.6 |
| Bioquímicas | | |
| Enzimas hepáticas anormais | 138 | Figuras 138.1 a 138.3 |
| Ureia/creatinina elevadas | | |
| Agudamente | 112 | Figura 112.1; Tabelas 112.1 a 112.5 |
| Cronicamente | 121 | Tabela 121.1 |
| Hiperglicemia | 216 | Tabelas 216.1, 216.2 |
| Hipoglicemia | 217 | Tabelas 217.1, 217.2 |
| Anormalidades eletrolíticas | 108, 109 | Figuras 108.3, 108.4; Tabelas 108.7, 109.3 |

| | | |
|---|---|---|
| Distúrbios acidobásicos | 110 | Figuras 110.1 a 110.3; Tabelas 110.1 a 110.7 |
| Hipercalcemia | 232 | Figura 232.3; Tabelas 232.2 a 232.4 |
| Hipocalcemia | 232 | Figura 232.4; Tabela 232.6 |
| Hipofosfatemia e hiperfosfatemia | 111 | Tabelas 111.2, 111.3 |
| Deficiência de magnésio | 111 | Tabela 111.1 |
| $Pco_2$ elevada | 80 | Figura 80.2 |
| Radiografia do tórax/ECG | | |
| Nódulo pulmonar solitário | 182 | Figura 182.2 |
| Derrame pleural | 92 | Tabelas 92.3 a 92.5 |
| Anormalidades no ECG | 48 | Tabelas 48.2 a 48.5 |

ECG = eletrocardiograma; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

A interação médico-paciente apresenta muitas fases de raciocínio clínico e tomada de decisão. A interação começa com a elucidação de queixas ou preocupações do paciente, seguida por indagações ou avaliações para abordar essas preocupações de maneiras cada vez mais precisas. O processo geralmente exige uma anamnese cuidadosa ou um exame físico meticuloso, solicitação de exames complementares, integração dos achados

clínicos com os resultados desses exames, compreensão dos riscos e benefícios dos possíveis cursos de ação e reuniões com o paciente e sua família para elaborar planos futuros. Os médicos podem recorrer cada vez mais a uma crescente literatura médica baseada em evidências para orientar o processo de modo que o benefício seja maximizado, respeitando as variações individuais em pacientes diferentes. Em todo o *Goldman | Cecil Medicina*, as melhores evidências atuais são ressaltadas com referências específicas de grau A que podem ser acessadas diretamente na versão eletrônica.

A crescente disponibilidade de evidências de estudos randomizados para orientar a abordagem de diagnóstico e tratamento não deve ser equiparada a um "livro de receitas" para o médico.[14] As evidências e as diretrizes derivadas delas enfatizam abordagens comprovadas para pacientes com características específicas. É necessário substancial discernimento clínico para determinar se as evidências e diretrizes se aplicam a pacientes individuais e para reconhecer as exceções ocasionais. Ainda mais discernimento é necessário nas muitas situações sem evidências ou quando as evidências são inconclusivas.[14b] As evidências também devem ser moderadas pelas preferências dos pacientes, embora seja responsabilidade do médico enfatizar as evidências ao apresentar opções alternativas ao paciente. A adesão de um paciente a um regime específico provavelmente aumentará se o paciente também compreender a base racional e as evidências subjacentes à opção recomendada.

Para cuidar de um paciente como indivíduo, o médico precisa entender o paciente como pessoa. Este preceito fundamental do médico inclui a compreensão da situação social do paciente, questões familiares, preocupações financeiras e preferências por diferentes tipos de cuidados e desfechos, variando do prolongamento máximo da vida ao alívio da dor e do sofrimento (Capítulos 2 e 3). Se o médico não valorizar e não abordar essas questões, a ciência da medicina não pode ser aplicada de maneira adequada e mesmo o médico mais experiente não conseguirá alcançar os desfechos desejados.

Mesmo que os médicos se tornem cada vez mais cientes de novas descobertas, os pacientes obtêm informações de várias fontes, algumas de confiabilidade questionável. O uso crescente de terapias alternativas e

complementares (Capítulo 34) é um exemplo da frequente insatisfação dos pacientes com o tratamento médico prescrito. Os médicos devem manter a mente aberta em relação às opções não comprovadas, mas têm a obrigação de orientar seus pacientes cuidadosamente se tais opções apresentarem algum grau de risco potencial, incluindo o risco de que elas possam substituir as abordagens comprovadas. É crucial que o médico tenha um diálogo aberto com o paciente e seus familiares a respeito de todas as opções possíveis.

Outra manifestação de interações e cuidados problemáticos é o processo judicial por erro médico, que comumente é resultado de cuidados médicos e comunicação abaixo do ideal (Capítulo 10). É digno de nota que cerca de 1% de todos os médicos são responsáveis por 32% das ações judiciais movidas por causa de negligência médica nos EUA,[15] sugerindo que as características individuais do médico são contribuintes importantes e passíveis de modificação.[a]

O médico não é uma ilha, mas parte de um sistema complicado e amplo de assistência à saúde e saúde pública. Nos tempos pré-modernos e ainda hoje em alguns países em desenvolvimento, higiene básica, água potável e nutrição adequada eram as formas mais importantes de promover a saúde e reduzir as doenças. Nos países desenvolvidos, a adoção de estilos de vida saudáveis, incluindo uma dieta melhor (Capítulo 202) e prática de exercícios apropriados (Capítulo 13), é crucial para reduzir a epidemia de obesidade (Capítulo 207), doença da artéria coronária (Capítulo 46) e diabetes melito (Capítulo 216). As intervenções de saúde pública para fornecer imunizações (Capítulo 15) e reduzir lesões e tabagismo (Capítulo 29), consumo de substâncias psicoativas (Capítulo 31) e consumo excessivo de etanol (Capítulo 30) podem promover, coletivamente, mais benefícios para a saúde do que quase qualquer outra intervenção de saúde imaginável.

## ABORDAGEM À PROFISSÃO MÉDICA

O profissionalismo médico deve enfatizar três princípios fundamentais: a primazia do bem-estar do paciente, a autonomia do paciente e a justiça social.[16] Como a medicina moderna traz uma infinidade de opções diagnósticas e terapêuticas, as interações do médico com o paciente e a

sociedade tornam-se mais complexas e potencialmente tensas com dilemas éticos (Capítulo 2). Para ajudar a fornecer uma bússola moral que não seja apenas baseada na tradição, mas também adaptável aos tempos modernos, a primazia do bem-estar do paciente enfatiza o princípio fundamental de uma profissão. O altruísmo do médico, que gera a confiança do paciente, precisa enfrentar os desafios econômicos, burocráticos e políticos que são enfrentados pelo médico e pelo paciente (Capítulo 4).

O princípio da autonomia do paciente afirma que os médicos fazem recomendações, mas os pacientes tomam as decisões finais. O médico é um consultor especialista que tem por obrigação informar e empoderar o paciente de modo que este possa fundamentar suas decisões em dados científicos e como esses dados podem e devem ser integrados às preferências do paciente.

A importância da justiça social simboliza que a interação médico-paciente não existe no vácuo. O médico tem responsabilidade individual com o paciente e com a sociedade em geral de promover o acesso, eliminar disparidades na saúde e nos cuidados de saúde e levar a ciência até mesmo às questões políticas mais contenciosas. Por exemplo, a pesquisa sobre a relação de armas de fogo com as taxas de assassinato e suicídio[17,17b] pode ser útil para a medicina preventiva e políticas públicas, independentemente da posição de um indivíduo sobre verificações de antecedentes e licenciamento para proprietários de armas.

Para promover esses princípios fundamentais, uma série de responsabilidades profissionais (Tabela 1.1) representam características práticas diárias que beneficiam os próprios pacientes do médico e a sociedade como um todo. Os médicos que usam esses e outros atributos para melhorar a satisfação de seus pacientes com o atendimento não estão apenas promovendo o profissionalismo, mas também reduzindo o risco de ser processados.[17c] Em comparação, a recente ênfase na manutenção dos requisitos de certificação é de benefício incerto para melhorar os desfechos dos pacientes.

Um novo aspecto interessante do profissionalismo é a crescente dependência de abordagens de uma equipe para cuidados médicos, como exemplificado por médicos cujas funções são definidas pela localização de sua prática – historicamente na unidade de terapia intensiva ou

departamento de emergência e, mais recentemente, na enfermaria do hospital geral. O atendimento de qualidade demanda coordenação e comunicação efetiva entre médicos das enfermarias e dos ambulatórios que agora trabalham em horários definidos. Essa transição da dependência de um único médico sempre disponível para uma equipe, de preferência com um coordenador designado, impõe novos desafios para os médicos, o sistema de assistência médica e a profissão médica.

Um desafio permanente para uma profissão que valoriza a dedicação, a atenção aos detalhes e a abnegação é o risco de esgotamento profissional (síndrome de *burnout*), que se caracteriza pela exaustão emocional e despersonalização. Tanto as modificações focadas no indivíduo quanto as modificações estruturais ou organizacionais no ambiente de trabalho podem resultar em reduções clinicamente significativas da síndrome de *burnout* dos médicos.[18]

Apesar dos riscos pessoais de saúde e dos imensos desafios psicológicos, a resposta heroica dos médicos à doença causada pelo coronavírus (COVID-19) foi inspiradora. Não obstante, os efeitos em longo prazo dessa resiliência serão um desafio para os médicos individualmente e para a profissão como um todo.[18c,18d]

As mudanças no ambiente de assistência médica estão colocando cada vez mais ênfase em padrões, desfechos e prestação de contas (*accountability*). À medida que os compradores de seguros se tornam mais cientes do valor em vez de apenas o custo (Capítulo 10), os desfechos que variam de taxas de mamografia de rastreamento (Capítulo 188) a taxas de mortalidade com cirurgia de revascularização do miocárdio (Capítulo 65) tornam-se indicadores a partir dos quais escolhas racionais podem ser feitas. As diretrizes clínicas e os caminhos críticos (*critical pathways*) derivados de ensaios clínicos randomizados e a medicina baseada em evidências podem levar a um atendimento mais custo-efetivo e a desfechos melhores.

Essas mudanças importantes em muitos sistemas de saúde ocidentais trazem consigo muitos riscos e preocupações importantes. Se o conceito de escolha limitada entre médicos e prestadores de cuidados de saúde for baseado em medidas objetivas de qualidade e desfecho, direcionar os pacientes para melhores prestadores é uma definição razoável de melhor seleção e competição esclarecida. Se a limitação das opções basear-se

predominantemente no custo, e não nas medidas de qualidade, desfechos e satisfação do paciente, os médicos e seus pacientes podem ser muito prejudicados.

| Tabela 1.1 | Responsabilidades profissionais. |
|---|---|

Compromisso com:

- Competência profissional
- Honestidade com os pacientes
- Confidencialidade do paciente
- Manter relações adequadas com os pacientes
- Melhorar a qualidade do atendimento
- Melhorar o acesso aos cuidados
- Distribuição justa de recursos finitos
- Conhecimento científico
- Manter a confiança gerenciando conflitos de interesse

Responsabilidades profissionais

De Brennan T, Blank L, Cohen, J, et al. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med*. 2002;1136:243-246.

Outro risco é que a mesma informação genética que poderia levar a uma medicina mais efetiva e personalizada seja usada contra as mesmas pessoas a quem supostamente beneficiaria – criando um estigma, aumentando os custos do seguro-saúde ou mesmo tornando alguém não assegurável. A abordagem ética da medicina (Capítulo 2), a genética (Capítulo 35) e o aconselhamento genético fornecem meios de proteção contra esse efeito adverso do progresso científico.

O aumento do uso da telemedicina, estimulado pelo distanciamento social em resposta à pandemia de COVID-19, gera a expectativa de ampliação da acessibilidade. Todavia, isso pode resultar em potencial comprometimento da relação médico-paciente.[18e]

A indiscutível conveniência da telemedicina exigirá que os médicos e a profissão médica desenvolvam novas competências de modo a potencializar as virtudes e minimizar as limitações dessa tecnologia.[18f]

Nesse novo ambiente, o médico geralmente tem uma responsabilidade dupla: para com o sistema de saúde como um especialista que ajuda a criar padrões, medidas de resultados, diretrizes clínicas e mecanismos para garantir atendimento de alta qualidade e baixo custo; e para com os pacientes individuais que confiam seu bem-estar a esse médico para promover seus melhores interesses dentro dos limites razoáveis do sistema. Um sistema de seguro de saúde que enfatize o atendimento custo-efetivo, que dê aos médicos e prestadores de cuidados de saúde a responsabilidade pela saúde de uma população e os recursos necessários para atingir esses objetivos, que exista em um ambiente competitivo no qual os pacientes possam escolher alternativas, caso não estejam satisfeitos com os seus cuidados, e que coloque cada vez mais ênfase na educação para a saúde e na prevenção pode ter muitos efeitos positivos. Nesse ambiente, no entanto, os médicos devem tomar cuidado com as pressões evidentes e sutis que podem induzi-los a não atender aos pacientes e anular suas responsabilidades profissionais, colocando a recompensa financeira pessoal acima do bem-estar de seus pacientes.

A responsabilidade do médico em representar os melhores interesses do paciente e, simultaneamente, evitar conflitos financeiros ao racionalizar o atendimento nos sistemas mais modernos de atenção por captação impõe desafios específicos e bem distintos, mas um dilema moral análogo ao do sistema americano tradicional, em que o médico era financeiramente recompensado pelas intervenções realizadas.

No atual ambiente da saúde, todos os médicos e residentes precisam redobrar seu compromisso com o profissionalismo. Ao mesmo tempo, o desafio para o médico individual de reter e expandir a base do conhecimento científico e processar a vasta gama de novas informações é assustador. Com esse espírito de uma profissão baseada na ciência e no cuidado, o *Goldman | Cecil Medicina* busca ser uma abordagem abrangente da medicina interna moderna.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Goldman L. Three stages of health encounters over 8000 human generations and how they inform future public health. *Am J Public Health*. 2018;108:60-62.
2. Vassy JL, Christensen KD, Schonman EF, et al. The impact of whole-genome sequencing on the primary care and outcomes of healthy adult patients: a pilot randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:159-169.

2b. Hull LE, Gold NB, Armstrong KA. Revisiting the roles of primary care clinicians in genetic medicine. *JAMA*. 2020;324:1607-1608.

3. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359:1361-1365.
4. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359:1350-1355.
5. Wraith DC. The future of immunotherapy: a 20-year perspective. *Front Immunol*. 2017;8:1-6.
6. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American Pathologists/international association for the study of lung Cancer/association for molecular pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:911-919.
7. Nam JG, Park S, Hwang EJ, et al. Development and validation of deep learning–based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiology*. 2019;290:218-228.

7b. Milea D, Najjar RP, Zhubo J. Artificial intelligence to detect papilledema from ocular fundus photographs. *N Engl J Med*. 2020;382:1687-1695.

8. Wolford BN, Willer CJ, Surakka I. Electronic health records: the next wave of complex disease genetics. *Hum Mol Genet*. 2018;27:R14-R21.

9. Bastarache L, Hughey JJ, Hebbring S, et al. Phenotype risk scores identify patients with unrecognized mendelian disease patterns. *Science*. 2018;359:1233-1239.

10. Smith CD, Levinson WS. A commitment to high-value care education from the internal medicine community. *Ann Intern Med*. 2015;162:639-640.

10b. Sim I. Mobile devices and health. *N Engl J Med*. 2019;381:956-968.

11. Sinsky C, Colligan L, Li L, et al. Allocation of physician time in ambulatory practice: a time and motion study in 4 specialties. *Ann Intern Med*. 2016;165:753-760.

12. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA*. 2018;319: 1723-1725.

13. Case A, Deaton A. Mortality and morbidity in the 21st century. *Brookings Pap Econ Act*. 2017;2017:397-476.

14. Yeh RW, Kramer DB. Decision tools to improve personalized care in cardiovascular disease: moving the art of medicine toward science. *Circulation*. 2017;135:1097-1100.

14b. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S. Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321:1069-1080.

15. Studdert DM, Bismark MM, Mello MM, et al. Prevalence and characteristics of physicians prone to malpractice claims. *N*

*Engl J Med*. 2016;374:354-362.

16. Egener BE, Mason DJ, McDonald WJ, et al. The charter on professionalism for health care organizations. *Acad Med*. 2017;92:1091-1099.
17. Kaufman EJ, Morrison CN, Branas CC, et al. State firearm laws and interstate firearm deaths from homicide and suicide in the United States: a cross-sectional analysis of data by county. *JAMA Intern Med*. 2018;178:692-700.

17b. Studdert DM, Zhang Y, Swanson SA, et al. Handgun ownership and suicide in California. *N Engl J Med*. 2020;382:2220-2229.

17c. Santen S, Hemphill R, Pusic M. The responsibility of physicians to maintain competency. *JAMA*. 2020;323:117-118.

18. West CP, Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. *J Intern Med*. 2018;283:516-529.

18b. Lai X, Wang M, Qin C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health care workers and implications for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3:1-12.

18c. Hartzband P, Groopman J. Physician burnout, interrupted. *N Engl J Med*. 2020; 382:2485-2487.

18d. Resnick KS, Fins JJ. Professionalism and resilience after COVID-19. *Acad Psychiatry*. 2021. [Epub ahead of print.]

18e. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1679-1681.

18f. Noseworthy J. The future of care - preserving the patient-physician relationship. *N Engl J Med*. 2019;381:2265-2269.

[a]N.R.T.: Em 2019, 7% dos médicos do Brasil respondiam a algum tipo de processo, contra 5% nos EUA. De 19,4 milhões de pessoas tratadas em hospitais no Brasil, 1,3 milhão sofre pelo menos um efeito colateral causado por negligência ou imprudência durante o tratamento médico (levantamento do Instituto de Estudos de Saúde Suplementar da Universidade Federal de Minas Gerais – IESS-UFMG, com base em registros de prontuários de 182 hospitais do país, de abril de 2017 a março de 2018, que serviram para extrapolar a situação para os cerca de 6 mil hospitais do Brasil).

# 2

# BIOÉTICA NA PRÁTICA DA MEDICINA

EZEKIEL J. EMANUEL

É comumente argumentado que os dilemas bioéticos que os médicos enfrentam hoje resultam principalmente dos avanços modernos da tecnologia médica. O aumento de antibióticos, transplantes, unidades de terapia intensiva (UTIs), genética, dispositivos implantáveis e outras tecnologias criou novas preocupações bioéticas. Na realidade, porém, as preocupações com questões éticas são tão antigas quanto a própria prática da medicina. O Juramento de Hipócrates, criado por volta de 400 a.C., atesta a necessidade, até mesmo dos médicos gregos antigos, de orientação sobre como lidar com os muitos dilemas bioéticos que enfrentaram.[a] O juramento aborda questões de confidencialidade (sigilo), aborto, eutanásia, relações sexuais entre médicos e pacientes, lealdades divididas e, pelo menos implicitamente, cuidados de caridade e execuções. Quer concordemos ou não com o juramento, sua existência mostra que os enigmas bioéticos são inerentes à prática médica. A tecnologia pode tornar essas questões mais comuns e mudar o contexto em que surgem, mas muitas – senão a maioria – das questões bioéticas que os médicos regularmente enfrentam são atemporais.

Durante sua formação, muitos médicos aprendem que quatro princípios básicos podem ser invocados para lidar com dilemas bioéticos: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. A autonomia é a ideia de que as pessoas devem ter o direito e a liberdade de escolher, buscar e revisar seus próprios planos de vida. A não maleficência é a ideia de que as pessoas não devem ser prejudicadas nem feridas conscientemente. Este princípio está encapsulado na frase repetida, frequentemente, de que um médico deve "primeiro não causar dano" – *primum non nocere*. Curiosamente, esta frase não é encontrada no Juramento de Hipócrates; a única frase hipocrática

relacionada, mas ainda não idêntica, é "*pelo menos, não faça mal*". A beneficência se refere às ações positivas que um médico deve realizar para promover o bem-estar de seus pacientes. Na prática clínica, essa obrigação geralmente surge de compromissos e promessas implícitas e explícitas, centrais à relação médico-paciente. Finalmente, o princípio da justiça é definido pela distribuição justa dos benefícios e encargos que resultam de uma interação clínica.

Embora sejam úteis para fornecer um arcabouço inicial, esses princípios são amplos demais para ter mais do que um valor limitado. Os princípios também são, com frequência, subdesenvolvidos e propensos a conflitarem entre si, resultando em dilemas bioéticos. Os princípios em si não oferecem orientação sobre como devem ser equilibrados ou especificados para solucionar dilemas. Como estão focados na relação médico-paciente, eles não são úteis quando as questões bioéticas são consideradas no nível sistêmico ou institucional, como a alocação de vacinas ou órgãos para transplante em condições de escassez. Por fim, esses quatro princípios não são abrangentes. Outros princípios e valores éticos fundamentais – como prioridade para com os que estão em pior situação, deveres para com as gerações futuras e integridade profissional – são importantes na bioética, mas não totalmente englobados por esses quatro princípios.

Não existe fórmula que possa determinar magicamente como solucionar dilemas bioéticos. Em vez disso, os médicos devem seguir um processo analítico ordenado. Primeiro, precisam obter os fatos relevantes para a situação. Em segundo lugar, devem delinear a questão bioética fundamental. Em terceiro lugar, é preciso identificar todos os princípios e valores cruciais que se relacionam e potencialmente conflitam com o caso. Em quarto lugar, porque muitos dilemas éticos já foram previamente analisados e submetidos a estudo empírico, os profissionais devem examinar a literatura relevante para a possível identificação de novos valores, a compreensão dos princípios existentes, a reformulação da pendência e a possibilidade de aceitação da resolução. Em quinto lugar, com essas informações, o profissional precisa, obrigatoriamente, distinguir com clareza as práticas antiéticas de uma gama de práticas eticamente permissíveis. Por fim, é importante não apenas chegar a uma resolução, mas também declarar claramente a justificativa para tais decisões. Embora as

decisões unânimes sejam ideais, a realidade é que esse consenso pode ser inatingível. Médicos sensatos, portanto, devem ter o cuidado de explicar em quais princípios e interpretações se basearam para solucionar dilemas éticos.

Inúmeros dilemas bioéticos surgem na prática médica a cada ano, incluindo questões genéticas, objeção de consciência por parte dos médicos e interrupção de tratamento. Na prática clínica, as questões mais comuns giram em torno de consentimento livre e esclarecido, interrupção de tratamentos de suporte à vida, eutanásia e suicídio assistido por médico e conflitos de interesse.

## RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE: CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### História

A exigência de consentimento livre e esclarecido remonta a Platão. O primeiro caso legal registrado sobre consentimento esclarecido ocorreu na Inglaterra em 1767, quando um paciente reclamou que não havia dado seu consentimento para que dois cirurgiões "quebrassem de novo" sua perna após esta não ter consolidado de modo apropriado. Um tribunal inglês do século XVIII acabou decretando que a obtenção do consentimento do paciente antes de um procedimento era a "regra da profissão" e, portanto, uma obrigação legal dos cirurgiões. A falta de consentimento, declarou o tribunal, era indesculpável. Em tempos mais contemporâneos, um julgamento histórico de 1957 nos EUA declarou que os médicos têm a obrigação legal de divulgar informações sobre os riscos, benefícios e tratamentos alternativos aos pacientes; esta decisão popularizou o termo *consentimento livre e esclarecido*.

### Definição e justificativa

O consentimento livre e esclarecido é a autorização autônoma de uma pessoa para que um médico – ou outro profissional de saúde – realize intervenções diagnósticas ou terapêuticas. O paciente entende que ela ou ele esteja assumindo a responsabilidade pela decisão, ao mesmo tempo que

empodera outra pessoa, o médico, para implementá-la. No entanto, concordar com um tratamento médico não é, necessariamente, o mesmo que consentimento livre e esclarecido.

Os quatro requisitos fundamentais para o consentimento livre e esclarecido válido são: capacidade mental, revelação das informações, compreensão e voluntariedade. Primeiro, o consentimento livre e esclarecido pressupõe que as pessoas têm capacidade mental de tomar decisões; doença, nível de desenvolvimento ou medicamentos podem comprometer a capacidade mental dos pacientes de fornecer o consentimento livre e esclarecido. Presume-se que os adultos tenham competência legal para tomar decisões médicas, e o fato de um adulto estar ou não incapacitado para tomar as decisões médicas torna-se uma determinação legal. Na prática, os médicos geralmente decidem se os pacientes são competentes com base no fato de poderem entender as informações divulgadas, avaliar sua importância para sua própria situação e usar os processos de pensamento lógicos e consistentes na tomada de decisões. A incapacidade na tomada de decisão médica não significa que uma pessoa seja incompetente em todos os tipos de tomada de decisão e vice-versa. Em segundo lugar, informações cruciais relevantes para a decisão devem ser fornecidas, geralmente pelo médico, ao paciente. Em terceiro lugar, o paciente deve compreender as informações e suas implicações para seus interesses e metas de vida. Finalmente, a tomada de decisão do paciente tem de ser de livre e espontânea vontade, ou seja, sem coerção ou manipulação por parte do médico.

É um erro ver o consentimento livre e esclarecido como um evento único, como a assinatura de um formulário. O consentimento livre e esclarecido é visto com mais acurácia como um processo que evolui ao longo do diagnóstico de um paciente e tratamento subsequente.[b]

Tipicamente, a autonomia de um paciente é o valor invocado para justificar o consentimento livre e esclarecido. Outros valores, como integridade corporal e beneficência, também foram citados, principalmente em decisões judiciais mais antigas.

## Dados empíricos

Uma extensa pesquisa sobre o consentimento livre e esclarecido mostra que os médicos frequentemente não comunicam todas as informações relevantes necessárias para que os pacientes tomem uma decisão informada em ambientes clínicos. Quanto mais complexas forem as decisões médicas, mais provável é que os médicos obtenham todos os elementos do consentimento livre e esclarecido.

Curiosamente, os dados sugerem que o fornecimento das informações, tanto em formulários de consentimento livre e esclarecido quanto em discussão, é melhor no ambiente de pesquisa do que em ambientes clínicos. Isso pode ser o resultado do requisito pesquisa-específico de obtenção de um documento de consentimento livre e esclarecido revisado por um comitê independente, como um conselho de revisão institucional ou um comitê de ética em pesquisa.

Os pacientes frequentemente deixam de lembrar informações cruciais fornecidas durante o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido, embora geralmente pensem que têm informações suficientes para tomar uma decisão. Não é claro se os pacientes deixam de lembrar informações importantes porque estão sobrecarregados por elas ou porque consideram que muitas delas não são relevantes para sua decisão. A questão, portanto, está mais em determinar o que os pacientes entendem no momento da tomada de decisão, em vez do que eles lembram mais tarde. Para intervenções médicas comuns, como cirurgia eletiva, o consentimento livre e esclarecido ideal incluiria os riscos e benefícios quantificados em ensaios clínicos randomizados, dados relevantes sobre o cirurgião, os resultados clínicos da instituição para o procedimento e uma lista de alternativas.[1]

Estudos que visam melhorar o consentimento livre e esclarecido em configurações clínicas sugerem que a mídia interativa, como vídeos e *software* de computador interativo, pode melhorar a compreensão dos pacientes sobre essas alternativas concorrentes.[A1] Uma revisão de 115 estudos sobre a tomada de decisão compartilhada descobriu que, em comparação com aqueles que recebem cuidados usuais, os pacientes que usaram um auxílio à decisão tinham maior conhecimento das evidências, sentiram mais clareza sobre o que era importante para eles, tiveram uma compreensão mais precisa dos riscos e benefícios e participaram mais do

processo de tomada de decisão. Esses auxílios à tomada de decisões são especialmente importantes em situações com várias opções de tratamento e concessões importantes que dependem dos valores do paciente, como decisões sobre a prostatectomia para câncer de próstata em estágio inicial. Recursos que auxiliam na tomada de decisões agora estão disponíveis na Web e via computador para mais de 200 condições e procedimentos comuns.

Um desafio mais moderno na obtenção do consentimento livre e esclarecido é a introdução de métodos eletrônicos no processo, incluindo aplicativos para *smartphones* em situações agudas, como acidente vascular encefálico isquêmico. Os modelos digitais[A2] para consentimento livre e esclarecido muitas vezes não são fáceis de usar por pacientes mais velhos, e as evidências sugerem que a maioria das pessoas não lê acordos que são aceitos em computadores e dispositivos móveis. Também existe a preocupação de que possa ser desafiador obter uma escolha voluntária verdadeira sem ser capaz de avaliar a linguagem corporal, o tom e a emoção que podem ser observados durante uma interação interpessoal.[2]

Um dos resultados mais importantes da pesquisa empírica sobre o consentimento livre e esclarecido é que existe uma lacuna entre o desejo de obter informações e o desejo de tomar decisões reais. Muitos estudos mostram que, embora a maioria dos pacientes deseje informações, um número bem menor realmente deseja tomar decisões sobre seus próprios cuidados. Em um estudo, por exemplo, apenas um terço dos pacientes desejava a autoridade de tomada de decisão, e as preferências de tomada de decisão dos pacientes não estavam correlacionadas com suas preferências para a busca de informações (que eram altas). As preferências dos pacientes pela autoridade de tomada de decisão geralmente aumentam com a escolaridade e diminuem com a idade. Mais importante ainda, quanto mais grave a doença, maior a probabilidade de os pacientes preferirem que os médicos tomem as decisões. Vários estudos sugerem que os pacientes que têm menos desejos de tomar suas próprias decisões geralmente ficam mais satisfeitos com a maneira como as decisões são finalmente tomadas.

## Considerações práticas

A implementação do consentimento livre e esclarecido levanta questões sobre até que ponto as informações devem ser divulgadas e como divulgá-las. Os médicos devem divulgar pelo menos seis elementos fundamentais de informação aos pacientes: (1) diagnóstico e prognóstico; (2) natureza da intervenção proposta; (3) intervenções alternativas, incluindo conduta expectante; (4) riscos associados a cada alternativa; (5) benefícios de cada alternativa; e (6) resultados prováveis dessas alternativas (Tabela 2.1). Como o risco geralmente é a principal preocupação do médico, os médicos também devem divulgar (1) a natureza dos riscos, (2) sua magnitude, (3) a probabilidade de cada risco ocorrer e (4) quando a consequência pode ocorrer. Cada vez mais, essas divulgações devem incluir dados tanto de estudos clínicos quanto da instituição e do médico que realiza o exame e os tratamentos. Em geral, todos os riscos graves, como morte, paralisia, acidente vascular encefálico, infecções ou dor crônica, mesmo que raros, devem ser divulgados, assim como os riscos comuns.

| **Tabela 2.1** | **Elementos fundamentais para informar os pacientes.** |
|---|---|
| Diagnóstico e prognóstico | |
| Natureza da intervenção proposta | |
| Intervenções alternativas razoáveis | |
| Riscos associados a cada intervenção alternativa | |
| Benefícios associados a cada intervenção alternativa | |
| Desfechos prováveis de cada intervenção alternativa | |

O principal desafio em fornecer essas informações é fazê-lo dentro de limites de tempo razoáveis e sem sobrecarregar o paciente com detalhes técnicos ou complexos desnecessários. Felizmente, as restrições de tempo podem ser um tanto amenizadas com o uso de mídia eletrônica interativa que possibilite aos pacientes ver as informações em seus próprios horários, ao mesmo tempo que facilita a transferência de informações básicas.

A questão de quanto os médicos devem divulgar tem sido abordada de maneira diferente em cada localidade. Geralmente, adota-se um de dois padrões jurídicos divergentes. O padrão *médico* ou *habitual*, adaptado da lei de imperícia, afirma que o médico deve divulgar todas as informações "que um médico razoável faria nas mesmas circunstâncias ou em circunstâncias semelhantes". Por outro lado, o padrão *pessoa razoável* ou o *orientado para leigos* afirma que os médicos devem divulgar todas as informações que uma "pessoa razoável, nas circunstâncias do paciente, consideraria fundamental para sua tomada de decisão". O padrão médico é factual e pode ser determinado empiricamente, mas o padrão orientado para o paciente, que se destina a envolver médicos com pacientes, é hipotético. Atualmente, cada padrão é usado por cerca de metade dos EUA. Em 2015, a Suprema Corte do Reino Unido decidiu que o padrão de quais informações um médico deve divulgar não deve ser determinado pelo que um médico razoável faria, mas sim pelo que um paciente razoável desejaria.

A exigência de consentimento livre e esclarecido não tem exceções. Em situações de emergência, o consentimento pode ser presumido sob a crença de que os interesses dos pacientes estão na sobrevida e na manutenção do funcionamento mental e físico máximo; como resultado, pessoas razoáveis desejariam o tratamento. Em algumas circunstâncias, os médicos acreditam que o processo de consentimento livre e esclarecido pode representar uma séria ameaça psicológica. Em casos raros, o "privilégio terapêutico" de promover o bem-estar de um paciente supera a autonomia, mas os médicos devem ser cautelosos ao invocar essa exceção.[c]

Se os pacientes forem considerados mentalmente incapazes de tomar decisões médicas, os membros da família – cônjuge, filhos, pais, irmãos e, em seguida, parentes mais distantes – geralmente são selecionados como representantes legais, embora possa haver preocupações sobre conflitos de interesses ou conhecimento dos desejos do paciente. Na circunstância relativamente rara em que um paciente tenha nomeado formalmente um procurador/representante legal, essa pessoa tem autoridade para tomar decisões.

O representante legal deve escolher o que o paciente escolheria se ele ou ela fosse capaz. O padrão do *melhor interesse* afirma que o representante deve escolher o que é melhor para o paciente. No entanto, muitas vezes não

está claro o que o paciente teria decidido, porque a situação não foi discutida com o paciente e ele não deixou um testamento vital. Da mesma maneira, o que é considerado "melhor" para um paciente pode ser controverso pelas concessões a serem feitas quanto à qualidade de vida e sobrevida. Esses impasses são complicados pela incapacidade de muitos representantes legais preverem a qualidade de vida do paciente; representantes legais também tendem a subestimar a satisfação e o estado funcional futuro dos pacientes. Do mesmo modo, as previsões de um representante legal sobre as preferências de manutenção da vida de um paciente mentalmente incapacitado são, com frequência, inexatas. Quando o paciente é diagnosticado com demência, as famílias tendem a concordar com os pacientes sobre as decisões relativas ao tratamento de suporte à vida em dois terços das vezes, percentual que não é muito melhor do que a concordância de 50% baseada apenas no acaso. Essa confusão sobre como decidir por pacientes incapacitados pode criar conflitos entre membros da família ou entre a família e os profissionais de saúde. Em tais circunstâncias, o parecer da comissão de ética pode ser útil.

## SUSPENSÃO DAS INTERVENÇÕES MÉDICAS

### História

Desde os primórdios da medicina, suspender o tratamento médico de pacientes em estado terminal e, ao mesmo tempo, fornecer cuidados paliativos, possibilitando, assim, que "a natureza siga seu curso", foi considerado ético.[3] Hipócrates argumentou que os médicos deveriam "recusar-se a tratar aqueles [pacientes] que estão dominados por sua doença". No século XIX, médicos americanos proeminentes defenderam a suspensão de "tratamentos" catárticos e eméticos para os doentes terminais. Em 1900, os editores do periódico *The Lancet* argumentaram que os médicos deveriam intervir para aliviar a dor da morte e que não tinham a obrigação de prolongar uma vida claramente terminal. O debate contemporâneo sobre o término do tratamento começou em 1976 com o caso *Quinlan*, no qual a Suprema Corte de Nova Jersey decidiu que os pacientes tinham o direito de recusar intervenções de suporte à vida com

base no direito à privacidade e que a família poderia exercer esse direito para um paciente em estado vegetativo persistente.

## Definição e justificativa

Em geral, existe um consenso de que qualquer paciente tem o direito de recusar as intervenções médicas. Do ponto de vista ético, esse direito baseia-se no direito do paciente à autonomia e está implícito na doutrina do consentimento informado. Do ponto de vista legal, os tribunais estaduais nos EUA citam o direito à privacidade, o direito à integridade física e a lei consuetudinária para justificar o direito à recusa de tratamento médico. No caso *Cruzan*, de 1990, e em casos subsequentes de suicídio assistido por médico, a Suprema Corte americana afirmou que existe um "direito constitucionalmente protegido de recusar a hidratação e nutrição de suporte à vida". O Tribunal declarou que "[O] interesse de liberdade [com base na 14ª Emenda] em recusar tratamento médico indesejado pode ser inferido de nossas decisões anteriores". Todos os pacientes têm o direito constitucional e ético de recusar intervenções médicas. Essas decisões foram a base das decisões consistentes nos tribunais estadual e federal no caso *Schiavo*, que permitiu ao marido interromper a nutrição e hidratação artificiais de sua esposa doente terminal em estado vegetativo (Capítulo 376).

No Brasil, a Resolução nº 2.232/19 do CFM se baseia nos pressupostos do Código de Ética Médica. Além disso, a Constituição Federal, em seu art. 5º, determina que todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no país a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade. O Código Civil estabelece, em seu artigo 15, que o paciente não pode ser submetido a qualquer procedimento terapêutico sem o seu consentimento. A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre o Sistema Único de Saúde (SUS), tratou expressamente da autonomia do paciente no art. 7º, pela qual os serviços que integram o SUS são desenvolvidos de acordo com as diretrizes previstas no artigo 198 da Constituição Federal, devendo preservar a autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral. Há outras normas que também tratam do assunto, como o Estatuto do Idoso (Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003), que no art. 17 assegura ao idoso que esteja no domínio de suas

faculdades mentais o direito de optar pelo tratamento de saúde que lhe for reputado mais favorável, e o Estatuto da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015), que atribui ao poder público a competência para garantir a dignidade da pessoa com deficiência ao longo de toda a vida, determinando que ela não poderá ser obrigada a se submeter a intervenção clínica ou cirúrgica, a tratamento ou a institucionalização forçada.

## Dados empíricos

Os dados mostram que a interrupção dos tratamentos médicos é agora a regra, e a tendência tem sido a de interromper as intervenções médicas com base nas preferências dos pacientes e de seus procuradores. Mais de 85% dos americanos e 90% dos falecidos em UTI não recebem reanimação cardiopulmonar. Dos falecidos em UTI, mais de 85% morrem após a não instituição ou a retirada de tratamentos médicos, com média de 2,6 intervenções sendo não instituídas ou retiradas por falecido.

Apesar do amplo apoio público para o uso das diretivas antecipadas de vontade (DAV) e da aprovação do *Patient Self-Determination Act*, que exige que as instituições de saúde informem os pacientes sobre seu direito de preencher esses documentos, menos de 40% dos americanos parecem ter concluído qualquer forma escrita de decisões de fim da vida. Entre os americanos com 75 anos ou mais, 1 em cada 5 não escreveu nem falou com alguém sobre seus desejos de tratamento médico no final de sua vida. Os dados sugerem que, embora mais de 40% dos pacientes tenham precisado de uma tomada de decisão ativa sobre o término de tratamentos médicos em seus dias finais, mais de 70% não tinham capacidade real para tomada de decisão, enfatizando, assim, a importância de completar as DAV.

Os esforços para aprimorar o cumprimento das DAV geraram resultados mistos. No condado de La Crosse, Wisconsin, por exemplo, depois que as organizações de saúde locais adicionaram uma seção de "Diretivas Antecipadas de Vontade" aos prontuários eletrônicos dos pacientes, 90% dos falecidos tinham algum tipo de diretiva. Infelizmente, mesmo os esforços piloto bem-sucedidos como o de La Crosse County não vêm sendo adotados ou facilmente escalonados. Um problema persistente é que mesmo quando os pacientes completam as DAV, os documentos frequentemente

não estão disponíveis, os médicos não sabem que eles existem ou tendem a ser muito gerais ou vagos para orientar as decisões. O uso crescente de prontuários eletrônicos deve possibilitar que as DAV estejam disponíveis quando e onde o paciente procurar um profissional de saúde. Embora os prontuários eletrônicos ajudem a disponibilizar as DAV existentes, é crucial que o médico e o paciente abordem o planejamento antecipado de cuidados. Iniciar essa conversa ainda parece uma barreira persistente.

Assim como os representantes não preveem de modo satisfatório os desejos dos pacientes, os dados mostram que os médicos são ainda piores em determinar as preferências dos pacientes por tratamentos de suporte à vida. Em um estudo, por exemplo, 30% das conferências de médicos com procuradores/representantes legais dos pacientes não discutiram as preferências para a tomada de decisão de fim de vida para pacientes que estavam em alto risco de morte.[4] Em muitos casos, os tratamentos de suporte à vida são continuados mesmo quando os pacientes ou seus representantes desejam que eles sejam interrompidos. Por outro lado, muitos médicos interrompem ou nunca começam as intervenções unilateralmente sem o conhecimento ou consentimento dos pacientes ou de seus procuradores. Essas discrepâncias enfatizam a importância de envolver os pacientes desde o início em seus cuidados sobre as preferências de tratamento.

## Considerações práticas

Muitas considerações práticas são aplicáveis à promulgação do direito de encerrar o tratamento médico (Tabela 2.2). Primeiro, os pacientes têm o direito de recusar toda e qualquer intervenção médica.

A questão de quais intervenções médicas podem ser encerradas – ou não iniciadas – é um tópico recorrente de debate entre médicos e outros profissionais de saúde.[4b] A reanimação cardiopulmonar foi o foco dos primeiros processos judiciais. Os tribunais deixaram claro que qualquer tratamento prescrito por um médico e administrado por um profissional de saúde pode ser interrompido se for mais prejudicial do que benéfico.[5] A questão não é se o tratamento é comum, extraordinário ou heroico, ou se é de alta ou baixa tecnologia. Os tratamentos que podem ser interrompidos

incluem não apenas ventiladores, nutrição artificial e hidratação, mas também diálise, marca-passos, dispositivos de assistência ventricular, antibióticos e qualquer medicamento.

Em segundo lugar, não há diferença ética ou legal entre não fazer uma intervenção e suspendê-la. Se ventilação mecânica ou outro tratamento for iniciado porque os médicos não têm certeza se o paciente o teria desejado, eles sempre podem interrompê-lo mais tarde, quando as informações esclarecerem os desejos do paciente. Embora médicos e enfermeiras possam achar que interromper um tratamento seja psicologicamente mais difícil, a retirada é ética e legalmente permitida – e necessária – quando está em consonância com os desejos do paciente.

Em terceiro lugar, os pacientes competentes têm o direito exclusivo de tomar decisões sobre o encerramento de seus próprios cuidados. Se houver um conflito entre um paciente competente e sua família, os desejos do paciente têm de ser atendidos. É direito do paciente recusar o tratamento, não é direito da família. Para os pacientes mentalmente incompetentes, a situação é mais complexa. Se os pacientes deixaram indicações claras de seus desejos, seja na forma de declarações orais explícitas ou como DAV,[d] esses desejos devem ser seguidos. Os médicos não devem se preocupar excessivamente com a forma precisa que os pacientes usam para expressar seus desejos; como os pacientes têm o direito legal de recusar o tratamento, a verdadeira preocupação é se os desejos são claros e relevantes para a situação. Se um paciente incompetente não deixou indicações explícitas de seus desejos ou se não há um procurador nomeado, o médico deve identificar o representante legal do paciente e confiar nos desejos desta pessoa.

**Tabela 2.2 Considerações práticas na suspensão de tratamentos médicos.**

| QUESTÃO PRÁTICA | RESPOSTA |
|---|---|
| Existe o direito legal de recusar intervenções médicas? | Sim. Aos pacientes maiores de idade, lúcidos, orientados e conscientes, é facultado o direito de recusa à |

| | |
|---|---|
| | terapêutica proposta pelo médico em qualquer tratamento eletivo (Resolução CFM nº 2.232/19). |
| Que intervenções podem ser encerradas legal e eticamente? | Toda e qualquer intervenção (incluindo respiradores, antibióticos, marca-passos, dispositivos de assistência ventricular, nutrição intravenosa ou enteral e hidratação) pode ser legal e eticamente encerrada. |
| Existe uma diferença entre não instituir intervenções de suporte à vida e retirá-las? | Não. O consenso é que não há diferença legal ou ética importante entre não instituir e suspender intervenções médicas. Interromper um tratamento, uma vez iniciado, é tão ético quanto nunca o ter iniciado. |
| Qual opinião sobre a suspensão das intervenções de suporte à vida prevalece se houver um conflito entre o paciente e sua família? | As opiniões de um paciente adulto capaz prevalecem. São o corpo e a vida do paciente. |
| Quem decide encerrar as intervenções de suporte à vida se o paciente for incompetente? | Se o paciente nomeou um procurador enquanto estava competente, essa pessoa tem poderes legais para tomar decisões sobre o encerramento do tratamento. A Resolução no 2.232/19 do CFM estabelece, ainda, que havendo discordância insuperável entre o médico e o representante legal ou familiares do paciente quanto à terapêutica proposta, ele deve |

| | |
|---|---|
| | comunicar o fato às autoridades competentes (Ministério Público, Polícia, Conselho Tutelar etc.), visando ao melhor interesse do paciente. |
| As diretivas antecipadas de vontade são legalmente aplicáveis? | Sim. Como uma expressão clara dos desejos do paciente, elas são um método constitucionalmente protegido para os pacientes exercerem seu direito de recusar tratamentos médicos. |

Em quarto lugar, o direito de recusar tratamento médico não se traduz no direito de exigir qualquer tratamento, sobretudo aqueles sem fundamento fisiopatológico, que já falharam ou que são sabidamente prejudiciais. A futilidade terapêutica[e] tornou-se uma justificativa para permitir que os médicos unilateralmente mantenham ou suspendam tratamentos, apesar dos pedidos da família. Alguns estados, como o Texas, promulgaram leis de futilidade, que prescrevem procedimentos pelos quais os médicos podem invocar a futilidade para transferir um paciente ou interromper intervenções. No entanto, o princípio da futilidade não é fácil de implementar na prática médica. Inicialmente, alguns defenderam que uma intervenção era fútil quando a probabilidade de sucesso era ≤ 1%. Embora este limite pareça ser baseado em dados empíricos, é um julgamento de valor encoberto. Como a declaração de futilidade tem o objetivo de justificar determinações unilaterais dos médicos, geralmente tem sido vista como uma afirmação inadequada que prejudica a comunicação médico-paciente e viola o princípio da tomada de decisão compartilhada. Semelhante à distinção entre cuidado comum e extraordinário, a futilidade terapêutica é cada vez mais vista como geradora de confusão do que esclarecedora e, portanto, está sendo solicitada com muito menos frequência.

Por exemplo, um caso recente da Califórnia envolveu uma menina de 13 anos que sofreu uma parada cardíaca durante uma amigdalectomia e

adenoidectomia e que foi posteriormente declarada com morte encefálica. Sua família se recusou a aceitar a determinação de morte e processou. Depois de vários recursos legais, os tribunais concordaram que ela estava morta. Mesmo assim, seu corpo foi entregue em um respirador ao legista do condado, que então o transferiu para os pais. Os pais mantiveram o corpo e autorizaram a inserção de traqueostomia e tubo de alimentação. O tribunal decidiu que nem os médicos nem unidades de saúde tinham obrigação de fornecer tratamento a um cadáver, mesmo que os pais afirmassem, ao contrário dos médicos, que a paciente não estava morta.

## SUICÍDIO ASSISTIDO E EUTANÁSIA

### História

Já na época de Hipócrates, a eutanásia e o suicídio assistido por médico (SAM) eram questões controversas. Em 1905, um projeto de lei foi apresentado na legislatura de Ohio para legalizar a eutanásia; foi derrotado. Em meados da década de 1930, projetos de lei semelhantes foram apresentados e derrotados no Parlamento britânico e na legislatura de Nebraska. A partir de janeiro de 2017, o SAM – mas não a eutanásia – foi legalizado em Oregon, Washington, Califórnia, Colorado, Vermont e Washington, D.C. Em Montana, a Suprema Corte não reconheceu um direito constitucional ao SAM, mas determinou que a lei que permite o término do tratamento de suporte à vida protegia os médicos de processos judiciais se ajudassem a acelerar a morte de um paciente lúcido, orientado, em estado terminal e que tinha dado seu consentimento livre e esclarecido. Digno de nota, entretanto, é que o American College of Physicians não apoia atualmente a legalização do SAM.[6] Tanto a eutanásia quanto o SAM são legais na Holanda, na Bélgica e em Luxemburgo, e o SAM é legal na Suíça.

### Definição e justificativa

Os termos *eutanásia* e *suicídio assistido por médico* exigem definição cuidadosa (Tabela 2.3). Os termos eutanásia passiva e eutanásia indireta não

são apropriados; na verdade, são formas éticas e legais de suspender tratamento.

Existem quatro argumentos contra a permissão da eutanásia e do SAM. Primeiro, Kant e Mill, os defensores filosóficos da autonomia individual, acreditavam que a autonomia em si não permitia que uma pessoa voluntariamente acabasse com as condições que a tornavam autônoma. Como resultado, os dois filósofos eram contra a servidão voluntária e o suicídio. Portanto, argumentaram que o exercício da autonomia não pode incluir o fim da vida, o que significaria o fim da possibilidade do exercício da autonomia. Em segundo lugar, muitos pacientes moribundos sentem dor e sofrem por não receberem cuidados adequados. Portanto, é possível que os cuidados adequados e o controle da dor (Capítulo 27) aliviem o sofrimento sem a necessidade de eutanásia ou SAM (Capítulo 3). Embora alguns pacientes possam sentir dor descontrolada, apesar dos cuidados de final de vida ideais, relativamente poucos dão a dor como justificativa para buscar a eutanásia ou o SAM. Terceiro, há uma distinção ética clara entre encerrar uma vida intencionalmente e encerrar os tratamentos de manutenção da vida. Tanto as motivações quanto os atos físicos são diferentes. Injetar um medicamento para o fim da vida, ou fornecer uma receita para um paciente, não é o mesmo que remover ou abster-se de realizar uma intervenção médica invasiva. Finalmente, permitir a eutanásia e o SAM pode ter repercussões adversas. Há relatos perturbadores de eutanásia involuntária na Holanda e na Bélgica, e muitos se preocupam com a coerção de pacientes caros ou onerosos para aceitar a eutanásia ou SAM. Permitir a eutanásia e o SAM provavelmente levará a novas invasões de advogados, tribunais e legislaturas na relação médico-paciente.

**Tabela 2.3** **Definições de suicídio assistido e eutanásia.**

| TERMO | DEFINIÇÃO |
|---|---|
| Eutanásia ativa voluntária | Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente com o consentimento livre e esclarecido |

| | |
|---|---|
| Eutanásia ativa involuntária | Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente quando o paciente era competente para consentir, mas não o fez (p. ex., o paciente pode não ter sido questionado) |
| Eutanásia ativa não voluntária | Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente quando o mesmo era incompetente e mentalmente incapaz de consentir (p. ex., paciente em coma) |
| Eutanásia passiva | Não instituição ou retirada de tratamento de suporte à vida de um paciente para deixá-lo morrer (interrupção de tratamentos de suporte à vida) – um termo insatisfatório que não deve ser usado |
| Eutanásia indireta | Administração de narcóticos ou outros medicamentos para aliviar a dor com a consequência incidental de causar depressão respiratória suficiente para resultar na morte do paciente |
| Suicídio assistido por médico | Um médico prescreve medicamentos ou outras intervenções a um paciente com o entendimento de que o paciente pode usá-los para cometer suicídio |

Existem quatro argumentos paralelos a favor da eutanásia e do SAM. Em primeiro lugar, argumenta-se que a autonomia justifica a eutanásia e o SAM. O respeito à autonomia resultaria em permitir que os indivíduos decidam quando e como é melhor acabar com suas vidas. Em segundo lugar, a beneficência – promovendo o bem-estar dos indivíduos – apoia a permissão da eutanásia e do SAM. Em alguns casos, viver pode criar mais dor e sofrimento do que a morte; terminar uma vida dolorosa alivia mais o sofrimento e é bom para o paciente. Apenas a garantia de ter a opção da

eutanásia ou do SAM, mesmo que não seja utilizada, pode proporcionar "seguro psicológico" e ser benéfica para as pessoas. Terceiro, a eutanásia e o SAM não são diferentes do término de tratamentos de suporte à vida que são eticamente justificados. Em ambos os casos, o paciente consente em morrer; em ambos os casos, o médico tem a intenção de interromper a vida do paciente e tomar alguma providência para fazê-lo; e em ambos os casos, o resultado final é o mesmo: a morte do paciente. Quarto, é improvável a repercussão negativa da permissão da eutanásia e do SAM para a relação médico-paciente. A ideia de que permitir a eutanásia e o SAM prejudicaria a relação médico-paciente ou levaria à eutanásia forçada é completamente especulativa e não é corroborada pelos dados disponíveis.

Em suas decisões de 1997, a Suprema Corte dos EUA declarou que não há direito constitucional à eutanásia e ao SAM, mas que também não há proibição constitucional contra a legalização dessas intervenções pelos estados. Consequentemente, cinco estados americanos e o Distrito de Columbia (ver antes) legalizaram constitucionalmente o SAM, e outros podem fazê-lo por meio de legislação ou votação.

## Dados empíricos

As atitudes e práticas relacionadas à eutanásia e ao SAM foram amplamente estudadas.[7] Dois terços dos americanos dizem que existem algumas situações em que um paciente deve ter permissão para morrer, mas 30% dizem que os médicos devem sempre fazer todo o possível para salvar a vida de um paciente. Cerca de 60% dos adultos pensam que a eutanásia e o SAM podem ser realizados quando a pessoa tem uma doença incurável e está sofrendo muita dor, sem esperança de melhora. No entanto, o apoio público diminui drasticamente para menos de 40% para pacientes que desejam morrer porque a vida é um fardo para si ou para suas famílias. Nos EUA, apoio do público em geral ao SAM permanece um pouco abaixo de 50%.

Os médicos tendem a apoiar muito menos a eutanásia e o SAM do que o público, com oncologistas, médicos de cuidados paliativos e geriatras entre os que menos apoiam. A maioria dos médicos americanos e britânicos se opõe à legalização de ambas as práticas.

Aproximadamente 25% dos médicos americanos já receberam pedidos de eutanásia ou SAM, incluindo cerca de 50% dos oncologistas. Estudos também indicam que menos de 5% dos médicos americanos realizaram eutanásia ou SAM. Pesquisas com oncologistas indicam que cerca de 4% realizaram eutanásia e cerca de 11% realizaram SAM durante suas carreiras.

As salvaguardas para eutanásia e SAM são frequentemente desrespeitadas. Por exemplo, um estudo descobriu que 54% dos pedidos de eutanásia foram da família do paciente. Em cerca de 40% das eutanásias e 20% dos SAM, o paciente estava deprimido; em apenas metade dos casos o pedido foi repetido, independentemente do tratamento.

A legislação do estado do Oregon permite o SAM há mais tempo nos EUA. Os dados mostram que mais de 70% dos SAM foram realizados por causa de câncer. Outras características fortemente associadas à solicitação do SAM incluíram idade acima de 65 anos, raça branca, ter escolaridade mais alta e ter seguro de saúde.

É importante ressaltar que o SAM é raro. Em mais de 20 anos, menos de 0,4% de todos os pacientes moribundos morreram por SAM.[8] Na Holanda e na Bélgica, onde a eutanásia e o SAM são legais, menos de 2% de todas as mortes são por essas medidas, com 0,4 a 1,8% de todas as mortes como resultado de eutanásia sem consentimento do paciente.[9]

Embora pareça contraditório, em todas as jurisdições estudadas, a dor não é a motivação primária para solicitar eutanásia ou SAM. No Oregon, perda da autonomia, perda da dignidade e medo de ser um fardo são citados pelos pacientes como os motivos predominantes. Além disso, o sofrimento psicológico, sobretudo depressão e desesperança, parecem ser mais importantes do que a dor. Entrevistas com médicos e pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), câncer ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) mostram que a dor não está associada ao interesse em eutanásia ou SAM; na verdade, depressão e desesperança são os preditores de interesse mais fortes. Essas descobertas levantam questões importantes sobre o envolvimento de especialistas em saúde mental nas tentativas de determinar se o tratamento psiquiátrico mudaria a opinião do paciente.[10]

Finalmente, dados da Holanda e dos EUA sugerem que há problemas significativos na realização da eutanásia e do SAM. Pesquisadores

holandeses relataram que o SAM causa complicações em 7% dos casos. Além disso, os pacientes não morreram, acordaram do coma ou vomitaram a medicação em 15% dos casos. Em última análise, em quase 20% dos SAM, o médico acabou injetando no paciente uma medicação para finalizar a vida, convertendo o SAM em eutanásia. Esses dados levantam sérias questões sobre como lidar com as complicações do SAM quando a eutanásia é ilegal ou inaceitável.

### Considerações práticas

Há um consenso geral de que eutanásia e SAM só devem ser considerados depois que todas as tentativas paliativas razoáveis físicas e psicológicas falharem.[f] Um consenso sobre as salvaguardas – com pequenas diferenças – surgiu nos EUA e em alguns países europeus. Essas salvaguardas incluem: (1) o paciente tem de estar de posse de suas faculdades mentais e precisa solicitar eutanásia ou SAM repetida e voluntariamente; (2) na Holanda e em outros países europeus, é obrigatório que o paciente informe dor insuportável ou outro sofrimento que não pode ser aliviado por intervenções paliativas ideais; em comparação, não há requisitos de sofrimento nos EUA, mas o paciente precisa estar em estágio terminal; (3) deve haver um período de espera para garantir que o desejo do paciente de eutanásia ou SAM seja estável e sincero; e (4) o médico deve obter uma segunda opinião de um médico independente. Embora tenha havido alguns processos nos EUA, não houve condenações – exceto o Dr. Kevorkian ("Dr. Morte") – quando médicos e outros participaram de eutanásia e SAM.

## CONFLITOS DE INTERESSES FINANCEIROS

### História

A preocupação com a maneira como as estruturas de pagamento e remuneração comprometem a integridade da tomada de decisões médicas não é novidade. Em 1899, um médico relatou que mais de 60% dos cirurgiões em Chicago estavam dispostos a fornecer uma comissão de 50% aos médicos para encaminhar casos clínicos. Posteriormente, ele afirmou que, em alguns casos, essa divisão de remuneração levou a procedimentos

cirúrgicos desnecessários. Um estudo de 1912 pela American Medical Association confirmou que a divisão de honorários era uma prática comum e acrescentou à lista de atos de conflito de interesses financeiros dos médicos, que incluía a venda de medicamentos de venda livre e instrumentos cirúrgicos patenteados. Na década de 1990, a ética das empresas farmacêuticas e de biotecnologia que pagam a pesquisadores clínicos e médicos novamente levantou a questão dos conflitos de interesse financeiro.

## Definição e justificativa

Um conflito de interesses ocorre quando os interesses secundários de um médico, como ganhar dinheiro, podem prejudicar ou minar seu interesse primário, especialmente a promoção do bem-estar do paciente. Os médicos também têm outros interesses primários: (1) o avanço da pesquisa biomédica, (2) a orientação de futuros médicos e, de forma mais controversa, (3) a promoção da saúde pública (Tabela 2.4). Os médicos também têm outros interesses secundários, como ganhar dinheiro, criar uma família, contribuir para a profissão e seguir seus interesses não profissionais, como passatempos. Esses interesses secundários não são perniciosos; tipicamente, eles são legítimos, até mesmo admiráveis. Um conflito de interesses ocorre quando um desses interesses secundários pode comprometer a busca de um interesse primário, especialmente o bem-estar do paciente.

Os conflitos de interesses são problemáticos porque podem, ou pelo menos parecem, comprometer a integridade do julgamento dos médicos, o bem-estar do paciente ou a pesquisa. Conflitos de interesses podem induzir um médico a fazer algo – realizar um procedimento, deixar de solicitar um exame ou distorcer dados – que não seja do melhor interesse do paciente. Esses conflitos podem minar a confiança do paciente e do público, não apenas em um determinado médico, mas em toda a classe médica.

Às vezes, uma distinção é reivindicada entre conflitos de interesses reais e potenciais, sugerindo que um conflito existe apenas quando o julgamento de um médico é realmente distorcido ou prejudicado. Esse conceito está errado. Um conflito de interesses real ocorre quando uma pessoa razoável

poderia suspeitar que a decisão tomada pelo médico foi influenciada pelo interesse secundário. As aparências podem ser prejudiciais, porque é difícil para os pacientes e para o público determinar quais motivos influenciam a decisão de um médico, e muitas vezes é impossível saber se o discernimento dele realmente foi distorcido. Os conflitos de interesses financeiros são de particular preocupação, não porque sejam piores do que outros tipos de conflito, mas porque são mais abrangentes, identificáveis e regulamentados em comparação com outros conflitos. Desde os tempos antigos, a norma ética sobre conflitos é clara: a obrigação primária do médico é com o bem-estar do paciente, e o bem-estar financeiro pessoal do médico vem em segundo lugar e nunca deve interferir nesse dever.

## Dados empíricos

Os conflitos financeiros não são raros, mas frequentemente são subnotificados. Quanto mais instalações de imagem e referências de especialidades uma prática tiver, maior será a utilização de serviços médicos e maiores serão os gastos com saúde – muitas vezes sem nenhum benefício claro para os pacientes. Na Flórida, quase 40% dos médicos são proprietários de clínicas independentes para as quais encaminham os pacientes. Em um estudo, 4 a 4,5 vezes mais exames de imagem foram solicitados por médicos independentes do que por médicos que encaminharam pacientes para radiologistas. Da mesma maneira, os pacientes encaminhados para serviços de fisioterapia do tipo *joint venture* têm uma média de 16 consultas, em comparação com 11 em outros tipos de serviço de fisioterapia. Um estudo recente de urologistas descobriu que aqueles que integraram serviços de imagem aos seus consultórios aumentaram o uso de radiação em 2,5 vezes em comparação com urologistas que não tinham relações financeiras com serviços de imagem.

Do mesmo modo, vários estudos mostraram que a interação com representantes farmacêuticos pode levar à prescrição de novos medicamentos, prescrição sem base racional e diminuição do uso de medicamentos genéricos por médicos. O financiamento da indústria para o pagamento de educação médica continuada para viagens a simpósios educacionais aumenta a prescrição do medicamento do patrocinador. Um estudo com 1.400 membros do comitê consultivo da FDA descobriu que

13% tinham algum interesse financeiro em uma empresa farmacêutica cujo produto estava sendo revisado por esse comitê; esses membros tinham 63% de chance de votar por sua aprovação e 84% de chance se fizessem parte dos conselhos consultivos dessa empresa. Um estudo separado descobriu que 80% dos hematologistas-oncologistas dos EUA que usam o Twitter, muitas vezes para descrever produtos farmacêuticos, têm pelo menos um conflito financeiro de interesse, com pagamentos médios de mais de US$ 1.000.[11]

| Tabela 2.4 | Interesses primários dos médicos. |
|---|---|
| Promoção da saúde e bem-estar de seus pacientes | |
| Avanço do conhecimento biomédico por meio da pesquisa | |
| Educação de futuros médicos e profissionais de saúde | |
| Promoção da saúde pública | |

Em relação aos conflitos de interesse do pesquisador, os dados disponíveis sugerem que o financiamento corporativo não parece comprometer o desenho e a metodologia da pesquisa clínica; na verdade, a pesquisa financiada comercialmente pode ser metodologicamente mais rigorosa do que a pesquisa financiada pelo governo ou por fundações. Por outro lado, os dados sugerem que os interesses financeiros distorcem a interpretação dos dados dos pesquisadores. O impacto mais importante dos interesses financeiros, entretanto, parece ser a disseminação de estudos de pesquisa. Evidências crescentes sugerem a supressão ou publicação seletiva de dados desfavoráveis aos patrocinadores corporativos, mas a publicação repetida de resultados favoráveis.

## Considerações práticas

Em primeiro lugar, os conflitos financeiros de interesse são inerentes a qualquer profissão em que alguém é remunerado ao prestar um serviço. Em segundo lugar, os conflitos podem adotar muitas maneiras diferentes, desde o pagamento legítimo por serviços prestados e propriedade de laboratórios e

instalações médicas até jantares de empresas farmacêuticas, pagamento por comparecimento em reuniões farmacêuticas e consultas a empresas.[g]

Em terceiro lugar, ao considerar como gerenciar conflitos, é importante observar que as pessoas não conseguem avaliar com isenção seus conflitos de interesse potenciais. Frequentemente, os indivíduos não conseguem discriminar as várias influências que orientam suas decisões, não se consideram inerentemente maus e não imaginam que o pagamento influencie suas decisões. Os médicos tendem a ser defensivos em relação às acusações de conflito de interesses. Além disso, o processo tende a ser insidioso, com modificação sutil dos padrões de conduta até que pareçam ser justificáveis.

Em quarto lugar, as normas – sejam leis, regulamentos ou padrões profissionais – para regular conflitos de interesse são baseadas em duas considerações: (1) a probabilidade de que o pagamento ou outros interesses secundários criem um conflito, com maior interesse financeiro tendendo a aumentar o risco de comprometimento das decisões tomadas e (2) a magnitude do dano potencial se o julgamento for comprometido. As regras tendem a ser de três tipos: (1) divulgação de conflitos, (2) gerenciamento de conflitos e (3) proibição total. Nos EUA, a legislação federal proíbe certos tipos de autorreferência de médicos no programa Medicare. A American Medical Association e a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America estabeleceram regras conjuntas que permitem aos médicos aceitar presentes de valor mínimo, mas "recusar presentes substanciais de empresas farmacêuticas, como despesas de viagem, hospedagem ou outras despesas pessoais... para participação em conferências ou reuniões." Além disso, o *Physician Payment Sunshine Act*, que foi aprovado em 2010 como parte do *Affordable Care Act* e entrou em vigor em agosto de 2013, exige que os fabricantes de medicamentos e dispositivos relatem todos os pagamentos e transferências de valores dados aos médicos para os centros de serviços de Medicare e Medicaid para que tais informações possam ser publicadas em um *website* público de livre acesso.

Em quinto lugar, há muita ênfase na divulgação de conflitos, com a ideia implícita de que a luz do sol é o melhor desinfetante. A divulgação pode ser útil em publicações para os pares, mas não está claro se esta é uma salvaguarda adequada no ambiente clínico. Em vez disso, a revelação pode

fazer com que os pacientes se preocupem mais. Os pacientes podem não ter contexto no qual colocar a divulgação ou avaliar a recomendação clínica do médico, e podem ter poucas outras opções para selecionar um médico ou obter atendimento, sobretudo em uma situação aguda. Além disso, a autorrevelação é, com frequência, incompleta, mesmo quando exigida.

Finalmente, alguns conflitos podem ser evitados pela própria ação do médico. Os médicos podem se recusar a fazer investimentos pessoais em unidades hospitalares particulares ou aceitar presentes de empresas farmacêuticas. Em outras circunstâncias, os conflitos podem ser institucionalizados, e minimizá-los só pode ocorrer alterando a maneira como as organizações estruturam os incentivos de reembolso. O esquema de *capitation* (ou seja, valor fixo de remuneração para o médico/clínica de acordo com o número de beneficiários sob sua responsabilidade; o valor da remuneração é baseado na expectativa de uso dos serviços de saúde e pode ou não ser ajustado) encoraja os médicos a limitarem os serviços prestados, e seus efeitos potencialmente adversos são provavelmente administrados por regras institucionais, e não por decisões pessoais.

## NO FUTURO

No futuro próximo, à medida que a genética passa da pesquisa para o ambiente clínico, os médicos assistentes provavelmente se defrontarão cada vez mais com questionamentos éticos sobre testagem genética, aconselhamento e tratamento. A testagem genética sem orientação meticulosa, tão comum nas pesquisas, alteraria a natureza das questões bioéticas. Como esses testes têm sérias implicações para o paciente e outras pessoas, é obrigatório obter o consentimento livre e esclarecido. As questões bioéticas levantadas pelos testes genéticos para alterações de células somáticas, como os usados comumente no diagnóstico e estratificação de risco do câncer, não são diferentes das questões levantadas pela realização de qualquer exame laboratorial ou de imagem.

Em alguns casos, as comissões de ética ajudam na resolução de dilemas bioéticos, embora os dados atuais sugiram que as comissões de ética são acionadas principalmente para casos individuais e não para o âmbito institucional ou político.

## Recomendações de grau A

A1. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD001431.

A2. Haussen DC, Doppelheuer S, Schindler K, et al. Utilization of a smartphone platform for electronic informed consent in acute stroke trials. *Stroke*. 2017;48:3156-3160.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fernandez Lynch H, Joffe S, Feldman EA. Informed consent and the role of the treating physician. *N Engl J Med*. 2018;378:2433-2438.

1b. Sulmasy LS, Bledsoe TA. American College of Physicians ethics manual: seventh edition. *Ann Intern Med*. 2019;170:S1-S32.

1c. Ehni HJ, Wiesing U, Ranisch R. Saving the most lives-a comparison of European triage guidelines in the context of the COVID-19 pandemic. *Bioethics*. 2021;35:125-134.

1d. Mangione S, Post SG. The moral lessons of covid-19: a call for renewal. *Am J Med Sci*. 2021;361: 146-150.

2. Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, et al. Informed consent. *N Engl J Med*. 2017;376:856-867.

3. CaringInfo, a program of the National Hospice and Palliative Care Organization. http://www.caringinfo.org/. Accessed May 10, 2019.

4. Scheunemann LP, Cunningham TV, Arnold RM, et al. How clinicians discuss critically ill patients' preferences and values with surrogates: an empirical analysis. *Crit Care Med*. 2015;43:757-764.

4b. Pope TM, Bennett J, Carson SS. Making medical treatment decisions for unrepresented patients in the ICU. An official American Thoracic Society/American Geriatrics Society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1182-1192.

5. Robinson EM, Cadge W, Zollfrank AA, et al. After the DNR: surrogates who persist in requesting cardiopulmonary resuscitation. *Hastings Cent Rep*. 2017;47:10-19.

6. Snyder Sulmasy L, Mueller PS. Ethics and the legalization of physician-assisted suicide: an American college of physicians position paper. *Ann Intern Med*. 2017;167:576-578.

7. Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, et al. Attitudes and practices of euthanasia and physician-assisted suicide in the United States, Canada, and Europe. *JAMA*. 2016;316:79-90.

8. Hedberg K. New C. Oregon's death with dignity act: 20 years of experience to inform the debate. *Ann Intern Med*. 2017;167:579-583.

9. Preston R. Death on demand? An analysis of physician-administered euthanasia in The Netherlands. *Br Med Bull*. 2018;125:145-155.

10. Sheehan K, Gaind KS, Downar J. Medical assistance in dying: special issues for patients with mental illness. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30:26-30.

11. Tao DL, Boothby A, McLouth J, et al. Financial conflicts of interest among hematologist-oncologists on twitter. *JAMA Intern Med*. 2017;177:425-427.

**Uma mulher de 26 anos perdeu a consciência em seu apartamento por causa de uma parada cardíaca. Seu**

**marido ligou para o serviço móvel de atendimento quando a encontrou inconsciente. Ela foi levada para o hospital, onde foi intubada, ventilada e, por fim, diagnosticada como em estado vegetativo persistente. O marido, nomeado pelo tribunal como procurador ou representante legal de sua esposa, apresenta uma petição para remover o tubo de alimentação. Os pais da mulher se opõem a isso. A mulher não tem testamento vital. Quem tem o direito legal de tomar decisões sobre o fim da vida neste caso?**

- A. O marido, por ser o representante legal.
- B. Os pais, visto que são parentes próximos.
- C. O estado, visto que a mulher não tinha um testamento vital.
- D. Os médicos, pois são eles que realmente encerrariam os cuidados.
- E. O comitê de ética do hospital.

Concluir questão

**Um paciente com cefaleia procura um médico da atenção primária. O paciente descreve a dor como latejante, surda, não muito intensa. A cefaleia surgiu 12 horas antes, após uma noite de sono ruim. O médico faz parte do conselho consultivo de uma empresa farmacêutica que fabrica**

**analgésicos. Qual das alternativas a seguir representa o curso de ação *MAIS* ético para o médico?**

A. Oferecer para inscrever o paciente no estudo em um novo medicamento analgésico para enxaquecas.

B. Solicitar ressonância magnética.

C. Prescrever analgésicos da empresa onde trabalha.

D. Encaminhar o paciente para outro médico por causa dos muitos conflitos de interesse.

E. Recomendar ao paciente que tome um analgésico de venda livre, vá para casa e retorne se a dor persistir ou piorar.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver o novo Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 2.217, de 27/09/2020) no *site* do Conselho Federal de Medicina (CFM).

[b]N.R.T.: Segundo a Resolução nº 1/2016 do CFM, o consentimento livre e esclarecido encontra-se em constante evolução e são feitas as seguintes recomendações: (a) O esclarecimento claro, pertinente e suficiente sobre justificativas, objetivos esperados, benefícios, riscos, efeitos colaterais, complicações, duração, cuidados e outros aspectos específicos inerentes à execução tem o objetivo de obter o consentimento livre e a decisão segura do paciente para a realização de procedimentos médicos. Portanto, não se enquadra na prática da denominada medicina defensiva. (b) A forma verbal é a normalmente utilizada para obtenção de consentimento para a maioria dos procedimentos realizados, devendo o fato ser registrado em prontuário. Contudo, recomenda-se a elaboração escrita (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

[c]N.R.T.: Ver Código de Ética Médica de 2019, Capítulo V, *Relação com pacientes e familiares*, artigo 31.

[d]N.R.T.: As DAV foram aprovadas como oficiais pelo CFM do Brasil, por meio da Resolução CFM nº 1.995/2012.

[e]N.R.T.: Ver artigo sobre distanásia e tratamento fútil em <https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/394/357%3e>.

[f]N.R.T.: No Brasil, é vedado ao médico abreviar a vida do paciente, ainda que a pedido deste ou de seu representante legal (Código de Ética Médica, 2019, capítulo V, artigo 41). A eutanásia não é citada textualmente na lei, mas é interpretada nos artigos 121 e 122 do Código Penal – no artigo 121, é classificada como homicídio; no artigo 122, é vista como induzimento ao suicídio. Já a ortotanásia não é considerada crime.

[g]N.R.T.: No Brasil, segundo o CFM, entre as fontes de conflito estão interesse comercial ou financeiro como objetivo principal, ou favorecimentos indevidos por motivo de salários, pagamentos por consultorias, verba para a pesquisa, quando o autor tem ações da empresa financiadora da pesquisa, quando há interesse sobre a patente de inovações, com interesse pelos *royalties* ou pelos direitos autorais, quando há interesses por aquisição de benefícios como posteriores honorários por palestras, quando há interesse em licenças para participação em eventos científicos, bem como obtenção de passagens, estada e outras ofertas (ver https://portal.cfm.org.br/).

# 3

# CUIDADOS PALIATIVOS

ROBERT M. ARNOLD

Em 2030, 20% da população dos EUA terão mais de 65 anos de idade, e as pessoas com mais de 85 anos serão o segmento da população de crescimento mais rápido. Graças ao sucesso da saúde pública e da medicina, muitas dessas pessoas viverão os últimos anos de suas vidas com condições clínicas crônicas, como cirrose hepática, doença renal em estágio terminal (DRET), insuficiência cardíaca e demência. Até mesmo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e muitos cânceres, antes considerados terminais, tornaram-se doenças crônicas.

O ônus dessas doenças e de seus tratamentos é alto. Os pacientes com doenças crônicas relatam múltiplos sintomas físicos e psicológicos que diminuem sua qualidade de vida. As pressões econômicas associadas aos cuidados médicos afetam negativamente o *status* socioeconômico dos pacientes e causam estresse familiar, especialmente entre os cuidadores, que passam 20 ou mais horas por semana ajudando seus entes queridos.

Os cuidados paliativos, desenvolvidos para diminuir a carga associada às doenças crônicas, enfatizam o cuidado centrado no paciente e na família que otimiza a qualidade de vida ao antecipar, prevenir e tratar o sofrimento. Os cuidados paliativos ao longo do *continuum* da doença atendem às necessidades físicas, intelectuais, emocionais, sociais e espirituais enquanto viabilizam a autonomia, o acesso à informação e as escolhas do paciente.

Os cuidados paliativos são uma subespecialidade e um componente-chave da boa medicina. Os cuidados paliativos, prestados por uma equipe interdisciplinar, estão disponíveis simultânea ou independentemente dos cuidados curativos ou de prolongamento da vida. Os prestadores de cuidados de saúde paliativos e não paliativos devem colaborar e comunicar sobre as necessidades de cuidados, ao mesmo tempo que se concentram na

paz e dignidade ao longo do curso da doença, durante o processo de morte e após a morte.

Visto que os pacientes em estado mais grave não são atendidos por especialistas em cuidados paliativos, todos os médicos devem ter competência básica em cuidados paliativos. Por exemplo, todos os médicos do atendimento primário devem conhecer os princípios básicos do tratamento da dor (Capítulo 27), bem como discutir as diretivas antecipadas de vida (Capítulo 2) e dar "más" notícias. Especialidades com alta prevalência de pacientes em estado grave, como cuidados intensivos e oncologia, devem ter habilidades mais avançadas.[1,1c] As intervenções para promover os cuidados paliativos especializados e primários estão associadas à redução do ônus dos sinais/sintomas dos pacientes e da utilização dos serviços de atendimento agudo, embora seus efeitos na qualidade de vida e no cuidador são menos consistentes.[A1, A2, A3, A3b]

Cinco pontos merecem destaque especial. Primeiro, os cuidados paliativos podem ser prestados a qualquer momento durante o curso de uma doença e são, com frequência, fornecidos concomitantemente com o tratamento focado na doença para o prolongamento da vida. Esperar até que um paciente esteja morrendo para prestar cuidados paliativos é um erro grave. Por exemplo, a maioria dos pacientes idosos com doenças crônicas incuráveis, que poderiam se beneficiar de cuidados paliativos, estão nos últimos 10 anos de vida, mas não se consideram à beira da morte. Para que os cuidados paliativos tenham impacto na vida dos pacientes, devem ser prestados mais cedo na evolução da doença, em conjunto com outros tratamentos. Em segundo lugar, a previsão é uma ciência inexata. Para a maioria das doenças, incluindo câncer, os médicos têm dificuldade em prever com acurácia se um paciente está nos últimos 6 meses de vida (e-Figura 3.1). Em terceiro lugar, os cuidados paliativos se concentram principalmente no ônus da doença, não no tratamento em si. Como esses ônus podem ser físicos, psicológicos, espirituais ou sociais, os bons cuidados paliativos demandam uma abordagem multidisciplinar. Em quarto lugar, os cuidados paliativos consideram a unidade familiar como foco central dos cuidados. Planos de tratamento precisam ser elaborados tanto para o paciente quanto para a família. Em quinto lugar, os cuidados paliativos reconhecem que os tratamentos médicos não são uniformemente

bem-sucedidos e que os pacientes morrem. Em algum ponto da doença de um paciente, os tratamentos podem causar mais ônus do que benefícios. Os cuidados paliativos reconhecem essa realidade e começam com uma discussão sobre as metas do paciente e o desenvolvimento de um plano de tratamento individualizado.

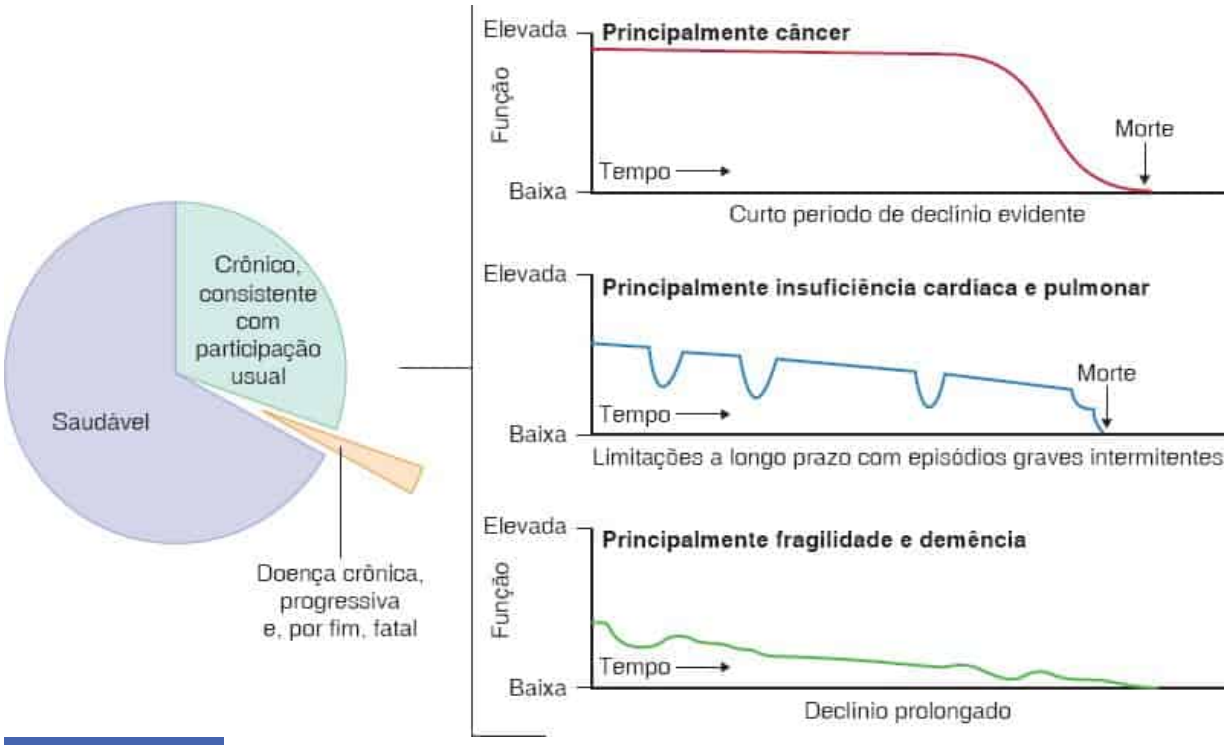


**E-FIGURA 3.1 Diferentes trajetórias de doença para diferentes enfermidades.** (Permissão obtida de RAND Corporation © Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA*. 2001;285:925-932.)

Muitas pessoas confundem cuidados paliativos com *hospice* – uma confusão compreensível porque *hospices* resumem a filosofia de cuidados paliativos. Os dois, entretanto, são diferentes. Nos EUA, *hospice* oferece cuidados paliativos, primariamente em casa, para pacientes com expectativa de vida de 6 meses ou menos e que desejam renunciar aos tratamentos que prolongam a vida. No entanto, a exigência de que os pacientes tenham uma expectativa de vida de 6 meses ou menos limita a disponibilidade de *hospice*, assim como a exigência de que os pacientes desistam de tratamentos caros e que possam prolongar a vida. Além disso, como os

médicos geralmente não desejam interromper esses tratamentos até um estágio avançado da doença, o mesmo ocorre com a maioria dos pacientes.

## DOMÍNIOS DOS CUIDADOS PALIATIVOS

Os cuidados paliativos são uma filosofia de cuidados com domínios físico, psicológico, espiritual, existencial, social e ético. Ao cuidar de pacientes com doenças crônicas que limitem a vida, bons cuidados paliativos exigem que as seguintes questões sejam abordadas:

### O paciente está fisicamente confortável?

Em muitas condições crônicas, os pacientes apresentam um grande número de sintomas físicos tratados inadequadamente (Tabela 3.1). Os motivos são multifatoriais e variam de orientação médica inadequada até crenças da sociedade sobre a inevitabilidade de sofrer com doenças crônicas, passando por preocupações do público com relação aos opioides e falta de tratamentos baseados em evidências para pacientes não oncológicos.

O primeiro passo para melhorar o manejo dos sintomas é uma avaliação completa.[2] Instrumentos padronizados, como o Brief Pain Inventory (Figura 3.1), medem os sintomas do paciente e o efeito desses sintomas na vida do paciente. O uso de instrumentos padronizados (como a Edmonton Symptom Assessment Scale[3] [e-Figura 3.2]) garante que os médicos identifiquem os sintomas esquecidos ou subnotificados e, como resultado, aumentará a satisfação do paciente e da família.

Data: _____ Hora: _____

***Por favor, circule o número que mais bem descreve a média de seu sintoma nas últimas 24 horas:***

| | | |
|---|---|---|
| Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor |
| Sem fadiga | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior fadiga |
| Sem náuseas | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Piores náuseas |
| Sem depressão | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior depressão |
| Sem ansiedade | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior ansiedade |
| Sem sonolência | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior sonolência |
| Sem falta de ar | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior falta de ar |
| Melhor apetite | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior possível |
| Maior sensação de bem-estar | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Menor sensação de bem-estar |
| Melhor sono | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior sono |

Completado por: ☐ Paciente ☐ Família

Avaliado por (assinatura/carimbo/nº de identificação/data/hora) _____

Nome no carimbo: _____

**E-FIGURA 3.2 Sistema de avaliação de sintomas de Edmonton.** (Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53:630-643.)

As evidências para o tratamento de sintomas em estágio terminal continuam a melhorar. Por exemplo, os cuidados paliativos conseguem melhorar a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca em estágio terminal,[A4] que frequentemente precisam dessa ajuda.[4] O uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opioides pode resultar em manejo efetivo da dor em mais de 75% dos pacientes com câncer. Avanços como bombas intratecais e bloqueios neurolíticos são úteis nos

25% restantes (Capítulo 27). O uso de oxigênio não é útil para dispneia refratária, exceto quando a hipoxia foi documentada, enquanto o uso de medicamentos para a depressão muitas vezes pode ser útil (Capítulo 369).

## O paciente está sofrendo psicologicamente?

Os pacientes podem estar fisicamente confortáveis, mas ainda sofrendo. Sintomas psicológicos e síndromes, como depressão, *delirium* e ansiedade, são comuns em pacientes com doenças crônicas ou limitantes da expectativa de vida. Pode ser difícil determinar se o aumento da morbidade e mortalidade é causado pelos efeitos físicos da doença ou pelos efeitos psicológicos da depressão e ansiedade sobre a energia, o apetite ou o sono. Perguntas de rastreamento com foco no humor (p. ex., "Você se sentiu deprimido e sem esperança na maior parte do tempo nas 2 últimas semanas?") e anedonismo (p. ex., "Você descobriu que pouco traz prazer ou alegria nas 2 últimas semanas?") demonstraram ajudar no diagnóstico de depressão nessa população. Dados crescentes mostram que o tratamento da depressão em doenças crônicas é possível e melhora a morbidade e a mortalidade.

Para pacientes e famílias que enfrentam a mortalidade, as preocupações existenciais e espirituais são comuns. A doença progressiva muitas vezes levanta questões de amor, legado, perda e significado. O papel do médico não é responder a essas perguntas ou fornecer garantias, mas sim compreender as preocupações do paciente e da família, como estão lidando com a situação e quais recursos podem ajudar. A espiritualidade muitas vezes é uma fonte de conforto, e os médicos podem verificar as crenças de um paciente usando uma ferramenta, como a Spiritual Assessment Tool (FICA, Tabela 3.2). Uma única pergunta de rastreamento, como "Você está em paz?" pode identificar pacientes que estão em sofrimento espiritual e facilitar o encaminhamento para capelães.

## A família está sofrendo?

Famílias, amplamente definidas como aqueles indivíduos que mais cuidam do paciente, são uma importante fonte de apoio para a maioria dos pacientes. As famílias fornecem cuidados informais, muitas vezes à custa

de sua própria saúde física, econômica e psicológica. Bons cuidados paliativos exigem compreensão de como a família está lidando com a situação e uma busca por maneiras de fornecer aos familiares os recursos sociais ou clínicos de que precisam para melhorar seu bem-estar. Intervenções abrangentes e direcionadas individualmente conseguem reduzir o ônus dos cuidadores, embora os benefícios absolutos sejam relativamente pequenos.

Como os pacientes em cuidados paliativos muitas vezes morrem, a equipe de cuidados paliativos precisa abordar o luto e o sofrimento familiar pós-morte. Uma boa comunicação e folhetos informativos em uma UTI conseguem diminuir os desfechos psicológicos adversos dos membros da família após a morte. Uma carta de condolências ou um telefonema de acompanhamento para os parentes mais próximos após a morte de um paciente é respeitoso e oferece a oportunidade de esclarecer dúvidas sobre o tratamento do mesmo. Alguns membros da família sofrem de luto complicado – uma síndrome recentemente descrita associada à separação e ao sofrimento traumático, com sintomas que persistem por mais de 6 meses. Os médicos do atendimento primário, que mantêm relacionamentos contínuos com a pessoa amada, e as unidades de cuidados paliativos, que prestam serviços de luto por 1 ano após a morte do paciente, têm a oportunidade de avaliar se os sintomas de luto persistem ou pioram.

**Tabela 3.1** **Abordagens para o manejo de sintomas físicos e psicológicos.**

| SINTOMA | AVALIAÇÃO | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Dor | Quão grave é o sintoma (conforme avaliado com o uso de instrumentos validados) e como ele interfere na vida do paciente? | Prescrever medicamentos para serem administrados de modo permanente ou regular se a dor for frequente.<br>Para dor leve: usar paracetamol ou um AINE. |

| | | |
|---|---|---|
| | Qual é a etiologia da dor?<br>A dor é considerada neuropática ou somática?<br>O que o paciente usou no passado (calcular a dose analgésica equivalente nos dias anteriores)? | Para dor moderada: titular opioides de ação curta (ver Tabela 27.4).<br>Para dor intensa: titular rapidamente os opioides de ação curta até que a dor seja aliviada ou surjam efeitos colaterais intoleráveis; iniciar opiáceos de ação prolongada assim que a dor for controlada.<br>Doses de resgate: prescrever opioides de liberação imediata – 10% do total de opioides em 24 h a cada hora (VO) ou a cada 30 min (por via parenteral), conforme necessário.<br>Analgésicos concomitantes (p. ex., corticosteroides, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e bisfosfonatos) devem ser usados quando aplicável (sobretudo para dor neuropática).<br>Considerar a medicina alternativa e tratamentos intervencionistas para a dor. |
| Constipação | O paciente está | Prescrever laxantes para |

| | | |
|---|---|---|
| intestinal | tomando opioides?<br>O paciente tem impactação fecal? | todos os pacientes que tomam opioides.<br>Se não forem efetivos, adicionar fármacos de várias classes (p. ex., estimulantes, laxantes osmóticos e enemas).<br>Prescrever metilnaltrexona se o paciente ainda apresentar constipação intestinal. |
| Dispneia | Peça ao paciente para avaliar a gravidade da dispneia.<br>O sintoma tem causas reversíveis? | Prescrever oxigênio para tratar a dispneia induzida por hipoxia, mas não se o paciente não estiver hipóxico.<br>Os opioides aliviam a dispneia sem reduções mensuráveis na frequência respiratória ou saturação de oxigênio; as doses efetivas são frequentemente mais baixas do que as usadas para tratar a dor. Os opioides em aerossol não funcionam.<br>Ventiladores ou ar frio podem operar via um ramo do nervo trigêmeo.<br>Usar tranquilização, relaxamento, distração e massagem terapêutica. |

| | | |
|---|---|---|
| Fadiga | O paciente está cansado demais para as atividades da vida diária?<br>A fadiga é secundária à depressão?<br>É uma doença que causa o sintoma ou é secundário a causas reversíveis? | Fornecer orientação cognitiva sobre a conservação do uso de energia.<br>Tratar as condições subjacentes de modo adequado. |
| Náuseas | Qual mecanismo está causando o sintoma (p. ex., estimulação da zona quimiorreceptora gatilho, estimulação gástrica, esvaziamento gástrico retardado ou síndrome do “estômago esmagado”, obstrução intestinal, processos intracranianos ou vertigem vestibular)?<br>O paciente apresenta | Prescrever um agente direcionado à causa subjacente (Capítulo 123).<br>Se forem persistentes, administrar antiemético 24 h/dia.<br>Múltiplos agentes direcionados para vários receptores ou mecanismos podem ser necessários. |

| | | |
|---|---|---|
| | constipação intestinal? | |
| Anorexia e caquexia | Uma doença está causando o sintoma ou é secundário a outros sintomas (p. ex., náuseas e constipação intestinal) que possam ser tratados?<br>O paciente está perturbado com o sintoma ou a família está preocupada com o que significa não comer? | O nutricionista pode ajudar a encontrar alimentos mais apetitosos (Capítulo 202).<br>Fornecer aconselhamento sobre as implicações prognósticas da anorexia (Capítulo 206). |
| *Delirium* | A causa é reversível?<br>A confusão é aguda, de horas a dias?<br>O nível de consciência oscila?<br>Existe modificação da atenção?<br>O paciente tem pensamento desorganizado? | Identificar as causas subjacentes e controlar os sintomas (Capítulo 25)<br>Recomendar terapias comportamentais, inclusive evitação de estímulos excessivos, reorientação frequente e explicação do *delirium* para os pacientes/familiares.<br>Prescrever haloperidol, risperidona ou olanzapina. |

| | | |
|---|---|---|
| | O paciente apresenta alteração do nível de consciência – agitação ou sonolência? | |
| Depressão | Nas últimas 2 semanas, você (0) não apresentou, (1) apresentou por vários dias, (2) apresentou por mais da metade dos dias, (3) apresentou todos os dias:<br>+ Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas<br>+ Depressão ou desesperança | Adicionar pontos para cada resposta. Para uma pontuação > 2, uma avaliação adicional é recomendada, levando em consideração a psicoterapia de apoio, abordagens cognitivas, técnicas comportamentais, terapias farmacológicas (ver Tabela 369.5) ou uma combinação dessas intervenções. Prescrever psicoestimulantes para tratamento rápido dos sintomas (em alguns dias) ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina, que podem levar de 3 a 4 semanas para fazer efeito; os antidepressivos tricíclicos são relativamente contraindicados por causa de seus efeitos colaterais. |
| Ansiedade (aplicável | Nas últimas 2 semanas, você (0) | Adicionar os pontos para cada resposta. Uma |

| | | |
|---|---|---|
| também para membros da família) | não apresentou, (1) apresentou por vários dias, (2) apresentou por mais da metade dos dias, (3) apresentou todos os dias:<br>+ Sentiu-se nervoso, ansioso ou no limite<br>+ Não conseguiu interromper ou controlar as preocupações | pontuação > 2 deve levar a uma avaliação mais aprofundada (ver Capítulo 369) e à consideração de aconselhamento de suporte e benzodiazepínicos (Tabela 369.9). |
| Angústia espiritual | Está em paz? | Informar-se sobre apoio espiritual. |

Modificada de Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590.

## O cuidado do paciente é consistente com as metas do paciente?

A condição indispensável para os cuidados paliativos é garantir que o plano de tratamento seja consistente com os valores do paciente. Alguns pacientes preferem longevidade à qualidade de vida, mas uma grande proporção de pacientes idosos e com quadros clínicos graves não tem como foco viver o máximo possível. Na verdade, eles querem manter um senso de controle, aliviar seus sintomas, melhorar sua qualidade de vida, evitar ser um fardo para suas famílias e ter um relacionamento mais próximo com seus entes queridos.

Identificação _____ Identificação do hospital _____

Não escreva acima desta linha

# Inventário de dor (versão abreviada)

Data: ____/____/____ Hora: _____

Nome: _____ _____ _____

Último Primeiro Nome do meio

1. Ao longo de nossa vida, a maioria de nós sentiu dor de vez em quando (como cefaleia, entorses e dor de dente). Hoje você sentiu outro tipo de dor além desses tipos cotidianos?

1. Sim 2. Não

2. No diagrama, sombreie as áreas onde você sente dor. Coloque um X na área que dói mais.

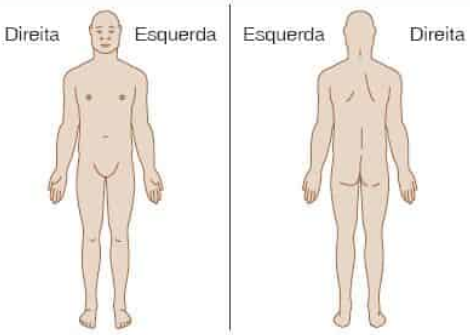


3. Avalie sua dor circulando o número que mais bem descreve o episódio mais forte de dor nas últimas 24 horas.

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sem dor | | | | | | | | | | Dor tão forte quanto você pode imaginar |

4. Circule o algarismo que mais bem descreve o episódio de dor mais brando nas últimas 24 horas.

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sem dor | | | | | | | | | | Dor tão forte quanto você pode imaginar |

5. Circule o algarismo que mais bem descreve sua dor, na média.

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sem dor | | | | | | | | | | Dor tão forte quanto você pode imaginar |

6. Circule o algarismo que indica a intensidade de dor agora.

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sem dor | | | | | | | | | | Dor tão forte quanto você pode imaginar |

7. Que tratamentos ou medicamentos você está recebendo para sua dor?

8. Nas últimas 24 horas, quanto alívio os tratamentos ou medicamentos para a dor forneceram? Circule a porcentagem que mais mostra quanto alívio você recebeu.

| 0% | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% | 100% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nenhum | | | | | | | | | | Alívio |

alívio completo

9. Circule o algarismo que descreve como, durante as últimas 24 horas, a dor interferiu em:

A. Atividades gerais

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

B. Humor

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

C. Capacidade de caminhar

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

D. Trabalho normal (inclui trabalho fora de casa e doméstico)

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

E. Relações com outras pessoas

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

F. Sono

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

G. Apreciação da vida

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Não interfere | | | | | | | | | | Interfere completamente |

**FIGURA 3.1 Inventário de dor - versão abreviada (Brief Pain Inventory – Short Form). (Copyright 1991. Charles S. Cleeland, PhD, Pain Research Group. Todos os direitos reservados.)**

Garantir que o tratamento seja consistente com as metas do paciente demanda boas habilidades de comunicação (Tabela 3.3). As abordagens para dar más notícias, discutir metas de cuidado e falar sobre a renúncia ao tratamento de suporte à vida têm estruturas semelhantes.[5] Em primeiro lugar, o paciente precisa compreender os fatos básicos sobre o diagnóstico, os possíveis tratamentos e o prognóstico. A habilidade de comunicação que

ajuda os médicos a comunicarem informações é *Pergunte-Fale-Pergunte* – explorando o que o paciente sabe ou quer saber, depois explicando ou respondendo a perguntas, e então dando uma oportunidade para o paciente perguntar mais. No hospital, onde a descontinuidade do atendimento é comum e os mal-entendidos são frequentes, é importante determinar o que o paciente sabe antes de fornecer as informações para manter todos bem coordenados. Ao dar más notícias, o entendimento de o que o paciente sabe possibilita que o médico antecipe a reação do paciente. Finalmente, as informações precisam ser tituladas com base nas preferências do paciente. Embora a maioria dos pacientes queira ouvir tudo sobre sua doença, uma minoria não quer. Não há maneira infalível de determinar o que qualquer paciente deseja saber a não ser perguntando.

Ao fornecer informações aos pacientes, é importante fornecer pequenas informações, não usar termos técnicos e confirmar que os pacientes compreenderam o que lhes foi dito.[6] Os cuidadores devem se concentrar na mensagem principal que o paciente deve ouvir (o título), em vez de sobrecarregá-lo com informações biomédicas. Dar informações é como administrar um medicamento: primeiro se dá a informação, verifica-se a compreensão e depois se dá mais informações com base no que o paciente ouviu.

Depois de garantir que o médico e o paciente compartilhem uma compreensão dos fatos clínicos, o médico deve se envolver em uma conversa aberta sobre as metas do paciente à medida que a doença progride. Essa estratégia requer que o paciente seja questionado sobre suas esperanças e medos. Pode-se perguntar: “Dada a situação médica, ao pensar no futuro, o que lhe traz alegria e prazer?” “Se o seu tempo for limitado, o que seria mais importante conquistar?” “Quais são seus maiores medos ou preocupações?” “Ao pensar no futuro, o que você quer evitar ou não quer que os médicos façam?” O médico pode usar a compreensão dessas metas para fazer recomendações sobre quais tratamentos fornecer e quais tratamentos não seriam úteis. Como resultado, os cuidados paliativos precoces podem melhorar a qualidade de vida, o humor e até a sobrevida.

Os médicos acham que falar sobre prognóstico é particularmente difícil por dois motivos: primeiro, é difícil prever o futuro com acurácia; e em segundo lugar, eles temem que esta informação “tire a esperança dos

pacientes". Assim, eles frequentemente evitam falar com os pacientes sobre essas questões, a menos que sejam especificamente solicitados. Embora alguns pacientes não queiram ouvir informações prognósticas, para muitos pacientes, essas informações os ajudam a planejar suas vidas. Os pacientes que são informados de que sua doença é geralmente terminal têm maior probabilidade de passar um período mais longo em unidades de cuidados paliativos e evitar tratamentos agressivos no final da vida, sem consequências psicológicas adversas. Além disso, suas famílias geralmente têm menos desfechos psicológicos adversos pós-morte.

| Tabela 3.2 | Ferramenta de avaliação espiritual FICA. |
|---|---|

**F** – Qual é a sua **fé**/religião? Você se considera uma pessoa religiosa ou espiritualizada? O que você acredita que dê sentido/importância à vida?

**I** – **Importância** e **influência** da fé. Sua fé/religião é importante para você? Como suas crenças influenciam a maneira como você cuida de si mesmo? Quais são suas esperanças mais importantes? Que papel suas crenças desempenham para recuperar sua saúde? O que torna a vida mais valiosa para você? Como sua doença pode afetar isso?

**C** – Você faz parte de uma **comunidade** religiosa ou espiritual? Ela representa uma fonte de apoio para você, e como? Existe uma pessoa que você realmente ame ou seja muito importante para você? Como sua família está lidando com sua doença? Quais são suas reações/expectativas?

**A** – Como você gostaria que eu **abordasse** essas questões no seu sistema de saúde? O que poderia ser deixado de fazer se você morresse hoje? Dada a gravidade ou cronicidade de sua doença, o que é mais importante para você? Você gostaria que eu conversasse com alguém sobre questões religiosas/espirituais?

De Puchalski C, Romer A. Taking a spiritual history. *J Palliat Med*. 2000;3:129-137.

Dado que não se pode adivinhar quanta informação fornecer, um médico pode iniciar essas conversas perguntando: “Você é o tipo de pessoa que quer ouvir sobre o que pode acontecer no futuro com sua doença ou prefere levar isso no dia a dia?” Se o paciente solicitar este último, o médico pode fazer o acompanhamento perguntando se há outra pessoa com quem ele possa conversar sobre o prognóstico. Em segundo lugar, antes de fornecer informações de prognóstico, é útil perguntar sobre as preocupações do paciente a fim de fornecer informações da maneira mais útil. Finalmente, é apropriado, ao discutir as informações de prognóstico, reconhecer a incerteza: “A evolução desse câncer pode ser bastante imprevisível e os médicos não têm uma bola de cristal. Acho que você deve estar ciente da possibilidade de sua saúde piorar rapidamente e deve se planejar de acordo. Provavelmente estamos lidando com semanas a meses, embora em alguns pacientes seja melhor e em outros pior. Com o tempo, a evolução pode ficar mais clara e, se você desejar, posso ser um pouco mais preciso sobre o que estamos enfrentando.”

O médico precisa discutir esses tópicos de maneira empática. As conversas sobre cuidados paliativos são tanto sobre emoções quanto sobre fatos. Falar sobre a progressão da doença ou morte pode provocar emoções negativas, como ansiedade, tristeza ou frustração. Essas emoções diminuem a qualidade de vida do paciente e interferem na capacidade de ouvir informações factuais. Respostas empáticas fortalecem a relação médico-paciente, aumentam a satisfação do paciente e tornam mais provável que o paciente revele outras preocupações. O primeiro passo é reconhecer quando o paciente está expressando emoções. Assim que o(a) médico(a) reconhece a emoção que está sendo expressada, ele ou ela consegue responder com empatia.

Também é importante que os médicos reconheçam suas próprias reações emocionais a essas conversas, pois elas influenciam as impressões do prognóstico do paciente, tornando difícil ouvir o paciente e podem influenciar o médico a evitar más notícias. O médico deve estar ciente de suas próprias reações emocionais para garantir que a conversa se concentre no paciente e não nas necessidades do profissional de saúde.

Além de boas habilidades de comunicação, os cuidados paliativos exigem um conhecimento básico de ética médica e de direito. Por exemplo,

os pacientes têm o direito moral e legal de recusar qualquer tratamento, mesmo que a recusa resulte em sua morte. Não há diferença legal entre não iniciar e suspender o tratamento de suporte à vida. Em muitos estados dos EUA, alguns profissionais de saúde podem ajudar legalmente no processo de morte por meio de métodos claramente prescritos. Quando confrontado com áreas de ambiguidade, o médico deve saber como solicitar um parecer sobre cuidados paliativos ou ética.

**Tabela 3.3 Habilidades centrais de comunicação.**

| HABILIDADE RECOMENDADA | EXEMPLO |
|---|---|
| **A. IDENTIFICAR PREOCUPAÇÕES E RECONHECER GATILHOS** | |
| **Elicitar preocupações** | |
| Questões em aberto | "Há algo que você gostaria de falar comigo hoje?" |
| Escuta ativa | Permitir que o paciente fale sem interrupção; incluir pausas para encorajar o paciente a falar |
| **Reconhecer gatilhos** | |
| Preocupações informativas | Paciente: "Não tenho certeza sobre as opções de tratamento" |
| Preocupações emocionais | Paciente: "Estou preocupado com isso" |
| **B. RESPONDER ÀS QUESTÕES INFORMATIVAS** | |
| "Pergunte-fale-pergunte" | Tópico: comunicar informações sobre o estágio do câncer |
| Pergunte | "Algum dos outros médicos falou sobre o |

| | |
|---|---|
| | estágio desse câncer?” |
| Fale | “Isso mesmo, este é um câncer em estágio IV, que também é chamado de câncer metastático...” |
| Pergunte | “Você tem perguntas sobre o estágio?” |
| **C. RESPONDER ÀS PREOCUPAÇÕES EMOCIONAIS** | |
| **Empatia não verbal** | |
| | Olhar o paciente diretamente<br>Adotar uma postura corporal aberta<br>Inclinar o corpo em direção ao paciente<br>Fazer contato visual<br>Manter postura corporal relaxada |
| **Empatia verbal** | |
| | Nomear a emoção: “Você parece preocupado”<br>Aceitar a emoção: “Eu vejo por que você está preocupado sobre isso”<br>Respeitar a emoção: “Você mostrou muita força”<br>Apoiar o paciente: “Quero que saiba que ainda serei seu médico, quer você faça quimioterapia ou não”<br>Explorar a emoção: “Conte-me mais sobre o que está preocupando você” |
| **D. DISCUTIR AS METAS DOS CUIDADOS** | |
| | Mostrar o que não está funcionando: “Eu me preocupo que mais tratamento irá prejudicá- |

lo mais do que ajudar”

Esperar emoção: “Posso ver que não é isso que você queria ouvir”

Mapear os valores do paciente: “Você já fez um testamento vital?” “Dada a situação clínica, o que lhe traz alegria e significado?” “Ao olhar para o futuro, o que você deseja evitar?”

Conciliar com os valores do paciente: “O que estou ouvindo você dizer é...”

Propor um plano

Adaptada de Back AL, Arnold RM, Tulsky JA. *Discussing Prognosis*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2008.

Durante os últimos 10 anos, houve um impulso social para encorajar os pacientes a designar procuradores de cuidados de saúde e criar documentos de planejamento de cuidados antecipados, tipificados pelo uso de testamentos vitais.[7] Esses documentos têm como objetivo proteger os pacientes contra tratamentos indesejados e garantir que, enquanto estão morrendo, seus desejos sejam seguidos. Infelizmente, existem poucos dados empíricos mostrando que esses documentos realmente mudem a prática. Ainda assim, as discussões dos documentos com profissionais de saúde e familiares geralmente provocam conversas importantes sobre decisões de cuidados no final da vida e podem ajudar as famílias confrontadas com situações difíceis a saber que estão respeitando os desejos de seus entes queridos.[8]

## O paciente vai morrer no local escolhido?

A maioria dos pacientes diz que quer morrer em casa. Infelizmente, a maioria dos pacientes morre em instituições – hospitais ou lares para idosos. Transições complexas diminuem a qualidade no cuidado ao final da vida. Os bons cuidados paliativos exigem o estabelecimento de um sistema regular de comunicação para minimizar os erros de transição. Um assistente

social que conheça os recursos da comunidade é importante na elaboração de um plano de ação que respeite as metas do paciente.

Os programas de cuidados paliativos são uma forma importante de possibilitar que os pacientes morram em casa. Nos EUA, *hospice* (unidade de cuidados paliativos) designa uma forma específica de tratamento de fim da vida regulamentada pelo governo, disponível sob o Medicare desde 1982, mas posteriormente adotada pelo Medicaid e muitas outras seguradoras. Os cuidados paliativos são, tipicamente, prestados em casa, uma casa de saúde ou unidade de cuidados intensivos especializada. O atendimento é prestado por uma equipe interdisciplinar, que geralmente inclui médico, enfermeiro, assistente social, capelão, voluntários, coordenador de luto e auxiliares de saúde domiciliar, todos colaborando com o médico do atendimento primário, paciente e família. Os serviços de luto são oferecidos à família por 1 ano após a morte.

Nos EUA, as unidades de cuidados paliativos (*hospices*) são pagas em uma taxa diária e são obrigadas a cobrir todos os custos relacionados à doença que limita a expectativa de vida do paciente. Por causa disso e do fato de que seu foco é no conforto e não no prolongamento da vida, muitas unidades de cuidados paliativos não cobrem tratamentos caros, como agentes inotrópicos na insuficiência cardíaca ou quimioterapia no câncer, mesmo que tenham efeito paliativo. Não é de surpreender que muitas unidades de cuidados paliativos estejam experimentando diferentes modelos de serviço que não exigem que os pacientes abram mão de tratamentos que possivelmente prolonguem a vida, em uma tentativa de inscrever os pacientes mais cedo e aumentar o acesso aos seus serviços.

Os cuidados paliativos para residentes de casas de repouso estão associados a cuidados menos agressivos perto da morte, mas um aumento geral nas despesas do Medicare.[9] Em comparação, os cuidados paliativos interdisciplinares para adultos hospitalizados com doenças graves conseguem reduzir os custos.[10]

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:2104-2114.

A2. Beernaert K, Smets T, Cohen J, et al. Improving comfort around dying in elderly people: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:125-134.

A3. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2925.

A3b. Quinn KL, Shurrab M, Gitau K, et al. Association of receipt of palliative care interventions with health care use, quality of life, and symptom burden among adults with chronic noncancer illness: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1439-1450.

A4. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331-341.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:96-112.

1b. Lopez S, Finuf KD, Marziliano A, et al. Palliative care consultation in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective study of characteristics, outcomes, and unmet needs. *J Pain Symptom Manage*. 2021. [Epub ahead of print.]

1c. Hui D, Bruera E. Models of palliative care delivery for patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:852-865.

2. Kelley AS, Morrison RS. Palliative care for the seriously ill. *N Engl J Med*. 2015;373: 747-755.

3. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment system 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53:630-643.
4. Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, et al. Palliative care in heart failure: rationale, evidence, and future priorities. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1919-1930.
5. Bischoff K, O'Riordan DL, Marks AK, et al. Care planning for inpatients referred for palliative care consultation. *JAMA Intern Med*. 2018;178:48-54.
6. Center to Advance Palliative Care. https://www.capc.org/. Accessed May 10, 2019.
7. Tolle SW, Back AL, Meier DE. Clinical decisions. End-of-life advance directive. *N Engl J Med*. 2015;372:667-670.
8. Epstein AS, Prigerson HG, O'Reilly EM, et al. Discussions of life expectancy and changes in illness understanding in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2398-2403.
9. Gozalo P, Plotzke M, Mor V, et al. Changes in Medicare costs with the growth of hospice care in nursing homes. *N Engl J Med*. 2015;372:1823-1831.
10. May P, Normand C, Cassel JB, et al. Economics of palliative care for hospitalized adults with serious illness: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:820-829.

**Um homem de 75 anos com câncer de pulmão é admitido no hospital com dispneia significativa. A investigação diagnóstica não detecta outra causa para a dispneia além da disseminação linfogênica do câncer. A saturação de oxigênio desse paciente é de 94%. Qual dos seguintes tratamentos deve ser instituído para sua dispneia?**

A. Morfina.

B. Benzodiazepínicos.

C. Oxigênio.

D. A e C.

E. Todos os acima.

Concluir questão

**Qual dos itens a seguir NÃO é necessário para que um paciente seja internado em uma unidade de cuidadosa paliativos?**

A. O paciente tem de ser considerado fora de possibilidade terapêutica.

B. O paciente precisa ter uma doença que comprometa a expectativa de vida, ou seja, que provavelmente causará sua morte em 6 meses.

C. O paciente deseja se concentrar na qualidade de vida em vez da longevidade.

D. Se a paciente morar em casa, ele precisa ter um cuidador principal.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir se aplica à depressão em doenças que limitam a expectativa de vida?**

A. É uma reação normal quando as pessoas têm uma doença que limita a expectativa de vida e não deve ser tratada.

B. Não pode ser melhorada porque os tratamentos demoram muito para funcionar em pacientes com doenças graves.

C. O tratamento da depressão diminui a morbidade e a mortalidade.

D. Demanda avaliação psiquiátrica porque o tratamento é muito complicado.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira?**

A. Dizer aos pacientes que eles têm uma doença terminal resultará em perda de esperança.

B. Dizer aos pacientes que eles têm uma doença terminal não tem impacto sobre seu desejo de tratamento futuro.

C. Dizer aos pacientes que eles têm doenças terminais está associado, mais frequentemente, com a escolha por uma unidade de cuidados paliativos.

D. Os pacientes afirmam claramente que não querem que lhes digam que têm uma doença terminal.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir NÃO é um componente-chave da definição da especialidade de cuidados paliativos?**

A. O atendimento é interdisciplinar.

B. O cuidado concentra-se nos componentes físicos, espirituais e psicológicos.

C. O cuidado é inconsistente com o tratamento que prolonga a vida.

D. O modelo de cuidado inclui a família.

Concluir questão

**A dor é um sintoma comum em pacientes com câncer e os opiáceos costumam ser necessários para controlar a dor.**

**Os pacientes em uso de opiáceos orais também devem ser avaliados para qual das seguintes condições?**

- A. Hipogonadismo.
- B. Constipação intestinal.
- C. Infecção pelo HIV.
- D. Prolongamento do intervalo QT.

Concluir questão

# 4

# DISPARIDADES NA SAÚDE E NOS CUIDADOS DE SAÚDE

JOHN Z. AYANIAN

As disparidades nos cuidados de saúde e na saúde são evidentes em todos os países do mundo. As disparidades de saúde frequentemente refletem a história específica de um país, como o legado de conquista e colonização para os nativos americanos e da escravidão e segregação para os afro-americanos. As disparidades socioeconômicas em saúde relacionadas à pobreza ou à baixa escolaridade ocorrem globalmente e podem ser reduzidas por melhores oportunidades educacionais e econômicas e por sistemas de saúde e serviços sociais efetivos.

A maioria dos esforços para compreender e reduzir as disparidades de saúde têm se concentrado em raça, etnia e condições socioeconômicas, e têm procurado separar o impacto relativo dos cuidados de saúde, comportamentos de saúde e fatores biológicos, sociais e ambientais como contribuintes para essas disparidades. Mais recentemente, esses esforços se expandiram para avaliar uma gama mais ampla de disparidades de saúde, incluindo aquelas enfrentadas por minorias sexuais, pessoas com deficiência e pessoas em áreas urbanas ou rurais desfavorecidas.

## DEFINIÇÕES DE DISPARIDADE DE SAÚDE E EQUIDADE DE SAÚDE

O U.S. Department of Health and Human Services define disparidade de saúde como uma "diferença de saúde que está intimamente ligada a desvantagens econômicas, sociais ou ambientais". Por outro lado, a igualdade na saúde é definida como a "obtenção do mais alto nível de saúde para todas as pessoas."[1] Essas definições baseiam-se em relatórios da U.S. National Academy of Medicine, nos quais cuidados de saúde equitativos foram definidos como "cuidados que não variam em qualidade em razão de características pessoais, como sexo, etnia, localização geográfica ou condição socioeconômica" e que identificam as disparidades raciais e étnicas nos cuidados de saúde como um importante contribuinte para as disparidades nos resultados de saúde. No entanto, nem todas as diferenças nos cuidados de saúde representam disparidades inaceitáveis relacionadas à discriminação e ao tratamento desigual de pacientes no sistema de saúde. Por exemplo, as diferenças podem estar relacionadas à adequação clínica ou às preferências dos pacientes.

## MUDANÇAS DEMOGRÁFICAS NA POPULAÇÃO DOS EUA

A composição racial e étnica da população dos EUA mudou substancialmente nos últimos 50 anos, crescendo de 193 milhões em 1965 para 324 milhões em 2015, com quase metade desse crescimento relacionado a quase 60 milhões de novos imigrantes. Durante esses 50 anos, a proporção de brancos não hispânicos da população dos EUA caiu de 84 para 62% e a proporção de afro-americanos aumentou pouco, de 11 para 12%. Em contrapartida, a proporção hispânica cresceu substancialmente, de 4 para 18%, e a proporção asiática aumentou de 1 para 6%. Essas tendências devem continuar até 2065, quando as proporções correspondentes da população dos EUA são projetadas em 46% para brancos não hispânicos, 13% para afro-americanos, 24% para hispânicos e 14% para asiáticos se os padrões de imigração atuais persistirem.

## DISPARIDADES RACIAIS E ÉTNICAS NOS DESFECHOS DE SAÚDE

As diferenças substanciais na expectativa de vida entre afro-americanos e brancos americanos diminuíram nos últimos 40 anos, à medida que a expectativa de vida aumentou (Figura 4.1). Notavelmente, a expectativa de vida agora é cerca de 3 anos a mais para homens e mulheres hispânicos em relação aos homens e mulheres brancos.

As doenças cardíacas e o câncer são as principais causas de morte para todos os cinco grupos raciais e étnicos oficialmente designados pelo governo federal dos EUA, mas as taxas de mortalidade ajustadas por idade para causas específicas variam substancialmente por raça e etnia (Tabela 4.1). Os afro-americanos têm as mais altas

taxas de mortalidade ajustadas por idade, em geral e especificamente decorrentes de doenças cardíacas e câncer, seguidos por brancos não hispânicos. No todo, a taxa de mortalidade por todas as causas é 24% mais elevada em afrodescendentes.[1b] Os afro-americanos também têm as taxas de mortalidade mais altas por doença cerebrovascular, diabetes melito e doença renal, mas taxas de mortalidade mais baixas do que a média por doença pulmonar crônica, envenenamento e suicídio. Os brancos não hispânicos, por outro lado, têm taxa de mortalidade acima da média para essas três últimas causas.

Em 2020, a doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19; Capítulo 342A) foi a terceira principal causa de morte nos EUA.[1c] As taxas de mortalidade da COVID-19 foram desproporcionalmente mais altas nas populações negras e hispânicas, predominantemente por causa das taxas de infecção mais elevadas e não por causa de taxas de letalidade mais altas.[1d]

Os hispânicos têm taxas de mortalidade abaixo da média em todas as causas, exceto diabetes melito (ver Tabela 4.1). Os povos nativos americanos têm taxas de mortalidade abaixo da média para a maioria das causas, exceto diabetes melito e envenenamento, mas também têm taxas de mortalidade acentuadamente elevadas por doença hepática crônica (26,4 mortes por 100.000 contra 10,8 entre todas as pessoas). Os asiáticos e habitantes das ilhas do Pacífico juntos têm taxas de mortalidade abaixo da média de cada uma das 10 principais causas de morte, incluindo taxas significativamente mais baixas de doenças cardíacas, câncer, doença pulmonar crônica, doença de Alzheimer, envenenamento e suicídio.

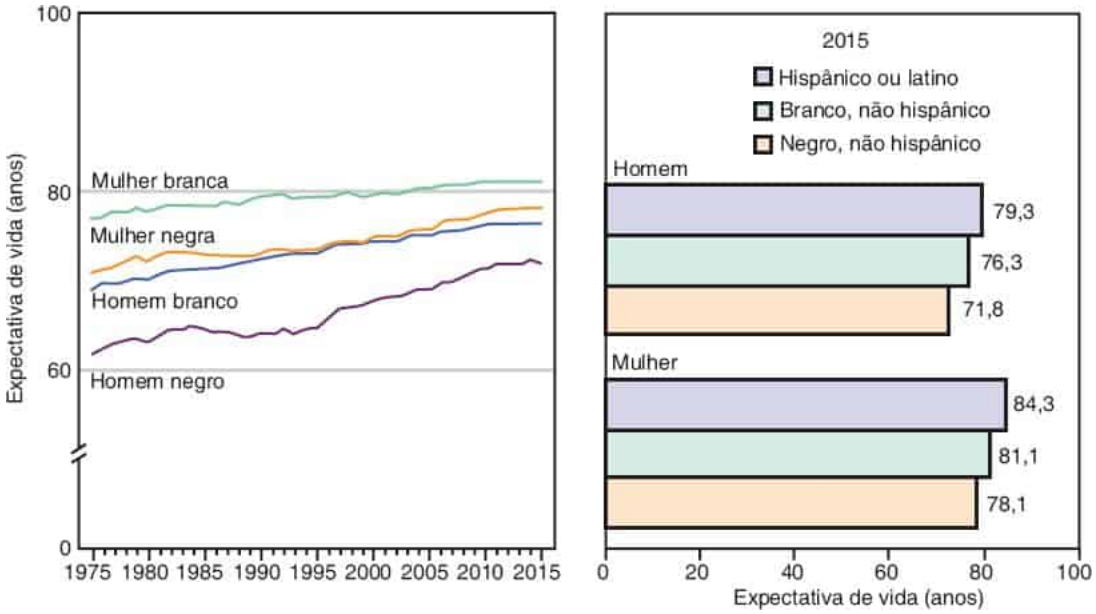


**FIGURA 4.1 Expectativa de vida no nascimento.** Nota: Os dados de expectativa de vida por origem hispânica estavam disponíveis a partir de 2006 e foram corrigidos para abordar erros de classificação racial e étnica. (Fonte: NCHS, *Health, United States, 2016*, Figura 6. Dados do National Vital Statistics System [NVSS].)

| Tabela 4.1 | Taxas de mortes ajustadas por idade para 10 causas principais de morte por raça/etnia nos EUA, 2015.* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | TODAS AS PESSOAS | BRANCOS, NÃO HISPÂNICOS | AFRO-AMERICANOS | HISPÂNICOS OU LATINOS | ASIÁTICOS OU ORIUNDOS DE ILHAS DO PACÍFICO | POVOS NATIVO AMERI OU NAT DO ALA |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Todas as causas | 733,1 | 753,2 | 851,9 | 525,3 | 394,8 | 596,9 |
| Doença cardíaca | 168,5 | 171,9 | 205,1 | 116,9 | 86,5 | 118,5 |
| Câncer | 158,5 | 163,7 | 180,1 | 110,3 | 99,0 | 107,9 |
| Doença pulmonar crônica | 41,6 | 46,9 | 28,9 | 17,7 | 12,2 | 30,9 |
| Doença cerebrovascular | 37,6 | 36,4 | 50,8 | 32,3 | 29,8 | 24,7 |
| Doença de Alzheimer | 29,4 | 30,8 | 26,6 | 24,2 | 14,7 | 15,4 |
| Diabetes melito | 21,3 | 18,9 | 37,0 | 25,2 | 15,7 | 34,2 |
| *Influenza* e pneumonia | 15,2 | 15,4 | 15,9 | 11,4 | 14,0 | 12,5 |
| Envenenamento | 14,8 | 18,8 | 11,1 | 7,7 | 2,4 | 16,1 |
| Doença renal | 13,4 | 12,2 | 25,4 | 11,4 | 8,3 | 12,2 |
| Suicídio | 13,3 | 17,0 | 5,6 | 6,2 | 6,4 | 12,6 |

*Por 100.000 habitantes, *de Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017:120-123.

Os principais fatores de risco à saúde que contribuem para a morbidade e mortalidade em adultos variam substancialmente por raça, etnia e nível de escolaridade. Os adultos afro-americanos têm a maior prevalência de hipertensão arterial ajustada por idade (43%; Capítulo 70), que é um dos principais contribuintes para suas altas taxas de doenças cardíacas, doenças cerebrovasculares e doenças renais; enquanto a prevalência de hipertensão arterial é substancialmente menor em brancos não hispânicos (29%), hispânicos (28%) e asiáticos (27%). Em contrapartida, a prevalência de diabetes melito é substancialmente mais alta em afro-americanos (18%), mexicano-americanos (18%) e asiáticos (16%) do que em brancos não hispânicos (10%).[2]

As taxas de tabagismo (Capítulo 29) variam amplamente nos EUA por raça/etnia e sexo. As taxas são mais altas entre homens brancos não hispânicos (21%), homens afro-americanos (22%) e homens (28%) e mulheres (24%) dos povos nativos americanos. As taxas de tabagismo são intermediárias em mulheres brancas não hispânicas (19%), mulheres afro-americanas (14%), homens hispânicos (16%) e homens asiáticos (15%), e são mais baixas nas mulheres hispânicas (7%) e mulheres asiáticas (5%).[3]

## DISPARIDADES SOCIOECONÔMICAS NOS DESFECHOS DE SAÚDE

Os gradientes socioeconômicos na morbidade e mortalidade, que são um dos principais componentes das disparidades de saúde, aumentaram nos EUA nos últimos anos. Os adultos com escolaridade e rendas mais altas tiveram ganhos substanciais na expectativa de vida relacionados às taxas mais baixas de tabagismo e melhor controle da hipertensão arterial, da hiperlipidemia e de outras condições crônicas de saúde e fatores de risco.[3b] Em comparação, adultos com baixa renda tiveram ganhos mínimos em geral.[4,4b] Entre adultos brancos não hispânicos de meia-idade sem educação pós-secundária, a expectativa de vida diminuiu desde 1999 como resultado do aumento das taxas de mortalidade por doenças hepáticas relacionadas ao álcool, *overdoses* de substâncias e suicídio,[5] e a expectativa de vida geral nos EUA diminuiu desde 2014.[5b]

As taxas de tabagismo nos EUA diminuíram substancialmente desde 1974, com a queda mais acentuada entre os graduados (Figura. 4.2). As taxas mais altas de tabagismo em adultos com menor escolaridade continuam sendo um dos principais contribuintes para as disparidades socioeconômicas em termos de morbidade e mortalidade. A melhora temporal nas taxas de tabagismo em geral foi compensada por aumentos marcantes nas taxas de mortalidade ajustadas por idade decorrentes de *overdoses* de drogas – particularmente entre brancos não

hispânicos, que tiveram um aumento de três vezes nesta taxa de mortalidade de 1999 a 2015, principalmente em decorrência de *overdose* por opioides (Figura. 4.3).[6]

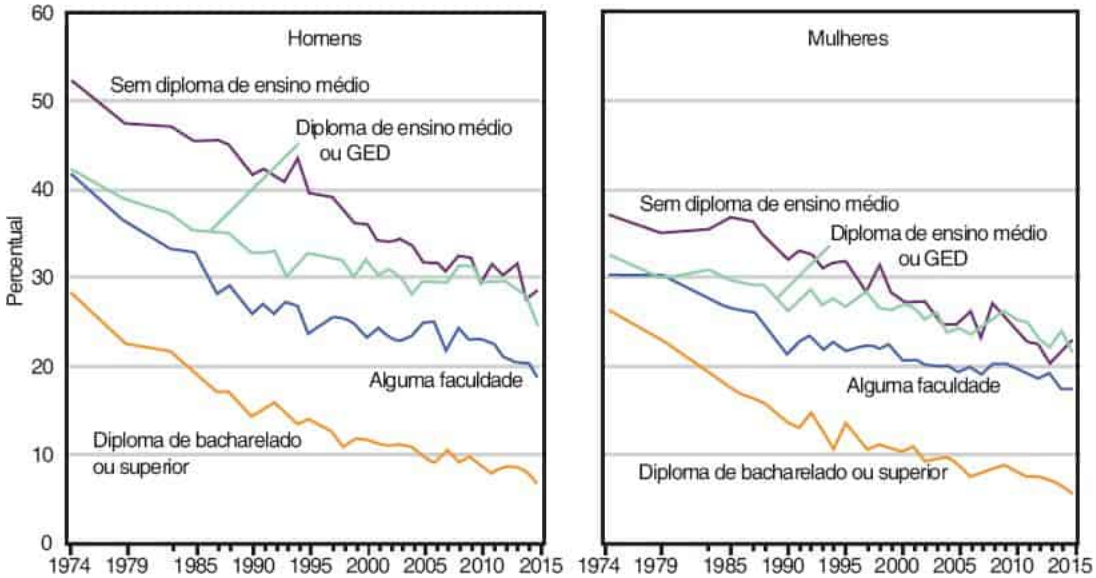


**FIGURA 4.2 Tabagismo atual: adultos com mais de 25 anos de idade.** Nota: Fumou 100 cigarros na vida e agora fuma todos os dias ou alguns dias. (Fonte: NCHS, *Health, United States, 2016*, Figura 10 e Tabela 48. Dados do National Health Interview Survey [NHIS].) GED é um diploma de equivalência ao ensino médio, embora a pessoa não tenha frequentado uma escola formal.

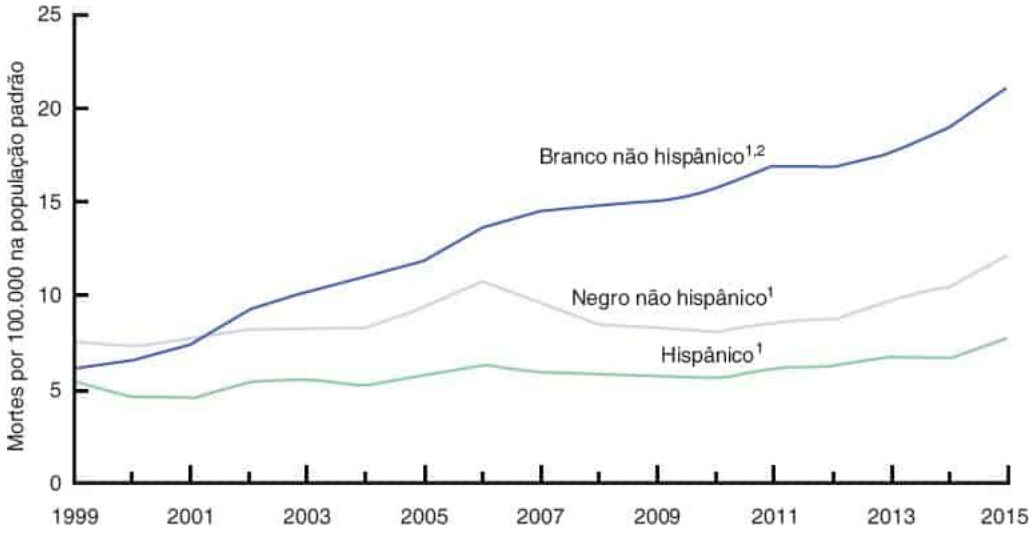


**FIGURA 4.3 Taxas de mortalidade por *overdose* de substâncias ajustadas por idade, por raça e etnia: EUA, 1999-2015.** [1]Tendência de aumento significativo, $p < 0,005$. [2]A taxa para brancos não hispânicos foi significativamente maior do que para negros não hispânicos e para hispânicos, $p < 0,001$. Notas: Os óbitos são classificados de acordo com a *Classificação Internacional de Doenças*, *Décima Revisão*. As mortes por *overdose* de substâncias são identificadas usando os códigos de causa básica de morte X40-X44, X60-X64, X85 e Y10-Y14. As mortes de hispânicos podem ser subnotificadas em cerca de 5%. Acesse a tabela de dados da Figura 3 em: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db273_table.pdf#3. (Fonte: Hedegaard H, Warner M, Miniño AM. *Drug overdose deaths in the United States, 1999–2015*. NCHS *data brief*, no 273. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.)

A magnitude das disparidades socioeconômicas na taxa de mortalidade varia amplamente por região geográfica nos EUA. Ao considerar a expectativa de vida aos 40 anos, por exemplo, adultos com renda no quartil mais baixo podem esperar sobreviver até os 81 anos na cidade de Nova York e várias cidades da Califórnia, mas apenas até os 77 anos em algumas cidades em Ohio, Indiana e Michigan. Essas disparidades na expectativa de vida estão principalmente relacionadas a diferenças regionais na prevalência de fatores de risco comportamentais e metabólicos, incluindo tabagismo, atividade física limitada, obesidade, hipertensão arterial e diabetes melito.[7] Nos países com alta renda, o câncer se tornou a principal causa de morte, enquanto as doenças cardíacas continuam sendo a principal causa nos países mais pobres.

## COBERTURA DE SEGURO E ACESSO A CUIDADOS

A cobertura de seguro-saúde é um contribuinte importante para as disparidades raciais, étnicas e socioeconômicas em cuidados de saúde e resultados de saúde, especialmente para adultos com menos de 65 anos e que não têm cobertura de seguro quase universal por meio do Medicare como os adultos mais velhos. Desde que o *Affordable Care Act* foi promulgado em 2010, 31 estados expandiram o Medicaid para adultos não idosos com renda anual abaixo de 138% do nível de pobreza federal (< US$ 16.400 para um adulto solteiro em 2017). Em todos os estados, adultos com renda de 100 a 400% do nível federal de pobreza (cerca de US$ 12.000 a US$ 48.000) tornaram-se elegíveis para seguro privado subsidiado.

Com essa cobertura expandida, as taxas de não seguro diminuíram substancialmente para adultos pobres e quase pobres em todos os grupos raciais e étnicos desde 2010 (Figura 4.4), embora ainda permaneçam substancialmente mais altas para adultos hispânicos e afro-americanos (Figura 4.5).

O seguro-saúde é o principal determinante do acesso aos cuidados, porque reduz as barreiras financeiras aos serviços preventivos, como abandono do tabagismo e rastreamento de câncer, e aos cuidados efetivos para condições crônicas de saúde, como hipertensão arterial, diabetes melito e doenças cardíacas. Os adultos sem

seguro têm três a cinco vezes mais probabilidade de atrasar ou renunciar aos cuidados necessários ou aos medicamentos prescritos por causa do custo do que os adultos com seguro privado ou Medicaid (Figura 4.6). A obtenção da cobertura de seguro está associada a melhor acesso aos cuidados e melhores desfechos de saúde,[8] particularmente para adultos de meia-idade com baixa renda e condições crônicas de saúde, como hipertensão arterial e diabetes melito. A expectativa de vida também está correlacionada com a disponibilidade local de médicos, especialmente médicos de atenção primária, mas também especialistas.[8b]

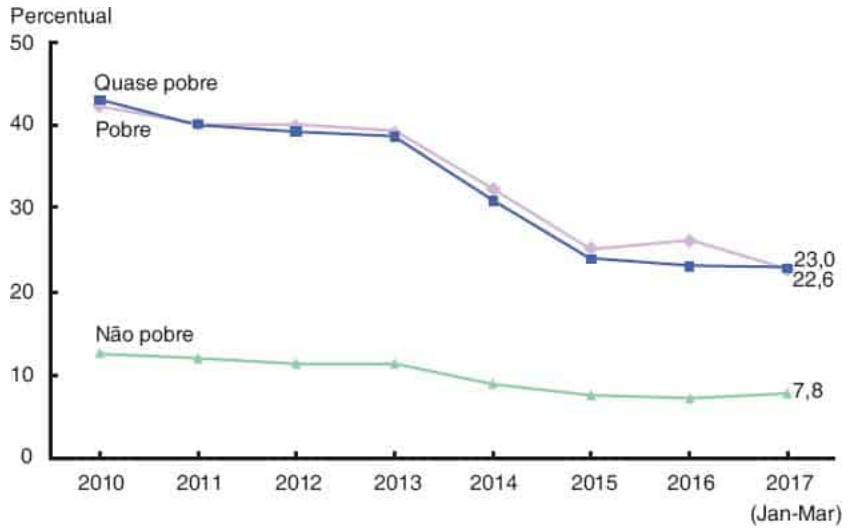


**FIGURA 4.4 Porcentagem de adultos de 18 a 64 anos sem seguro no momento da entrevista, por condição de pobreza: EUA, 2010 a março de 2017.** Nota: Os dados são baseados em entrevistas domiciliares de uma amostra da população civil não institucionalizada. (Fonte: NCHS, National Health Interview Survey, 2010-2017, Family Core Component.)

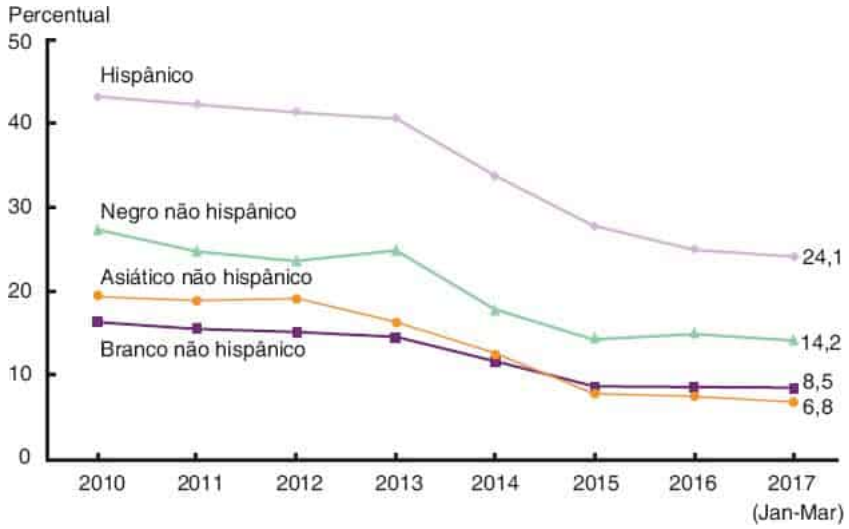


**FIGURA 4.5 Porcentagem de adultos de 18 a 64 anos sem seguro de saúde no momento da entrevista, por raça e etnia: EUA, 2010 a março de 2017.** Nota: Os dados são baseados em entrevistas domiciliares de uma amostra da população civil não institucionalizada. (Fonte: NCHS, National Health Interview Survey, 2010-2017, Family Core Component.)

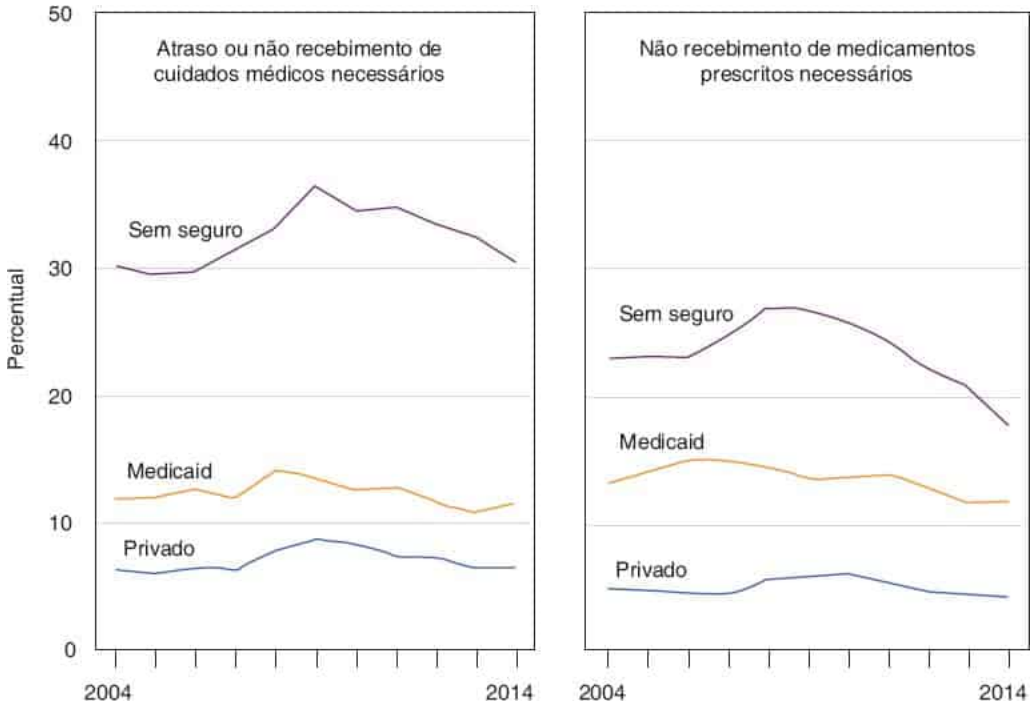


**FIGURA 4.6 Dificuldades no acesso aos cuidados: adultos de 18 a 64 anos.** (Fonte: CDC/NCHS, Health, United States, 2015, Figura 12 e Tabela 63. Dados da National Health Interview Survey [NHIS].)

## QUALIDADE DO CUIDADO

Um extenso corpo de pesquisas documentou disparidades raciais e étnicas substanciais na qualidade dos cuidados de saúde prestados a pacientes com uma ampla gama de doenças importantes, incluindo doenças cardíacas, hipertensão arterial, diabetes melito, doenças renais, câncer de mama e câncer colorretal. Em relação aos adultos brancos não hispânicos, é muito menos provável que os adultos afro-americanos e hispânicos consigam obter bom controle de sua hipertensão arterial ou diabetes melito. Essas disparidades são reduzidas nos inscritos no Medicare e foram eliminadas nas organizações de manutenção da saúde do Medicare no oeste dos EUA. Com o tempo, essas melhorias no controle da hipertensão arterial e do diabetes melito podem reduzir ainda mais as disparidades na mortalidade cardiovascular para afro-americanos em relação a outros grupos raciais e étnicos.

Melhorias semelhantes foram observadas na qualidade do atendimento hospitalar nacionalmente para pacientes de minorias com infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e pneumonia, para os quais a qualidade do atendimento hospitalar é agora clinicamente equivalente por raça e etnia. Mais notavelmente, disparidades substanciais nas intervenções coronárias percutâneas oportunas (Capítulo 63) e nas taxas de vacinação antigripal e contra pneumococos (Capítulo 15) foram eliminadas para pacientes afro-americanos e hispânicos em relação aos pacientes brancos não hispânicos.

## ABORDAGENS CLÍNICAS PARA REDUZIR AS DISPARIDADES

A crescente diversidade da população dos EUA criou novos desafios e oportunidades para os prestadores de cuidados de saúde e organizações para atender às necessidades de pacientes de diversas origens, sobretudo imigrantes. Por exemplo, o American College of Physicians adotou uma política oficial contra o racismo na saúde e como abordar esse assunto.[8c] O Office of Minority Health federal produziu padrões nacionais para a prestação de cuidados de saúde cultural e linguisticamente apropriados, incluindo o uso de intérpretes treinados para pacientes com proficiência limitada em inglês. O padrão principal é "fornecer cuidados e serviços de qualidade efetivos, equitativos, compreensíveis e respeitosos que atendam a diversas crenças e práticas culturais de saúde, idiomas preferidos, alfabetização em saúde e outras necessidades de comunicação."[9] Os médicos e outros cuidadores que compareceram a programas educacionais em competências culturais podem proporcionar melhor atendimento a

diferentes populações.[A1] No entanto, esse treinamento não melhorou claramente os desfechos dos pacientes, como a redução das disparidades no controle da glicemia, pressão arterial ou colesterol para afro-americanos com diabetes melito.

As disparidades no atendimento à saúde surgem, com frequência, de sistemas fragmentados de atendimento, especialmente para condições que exigem serviços complexos, como câncer, doenças cardiovasculares, doença renal em estágio terminal e transplante de órgãos. Quando o atendimento exige a atuação de vários especialistas ou locais de atendimento, as disparidades também podem ser reduzidas enfatizando abordagens centralizadas no paciente que fornecem um atendimento mais bem coordenado com suporte aprimorado para pacientes de origens desfavorecidas, como aqueles que não têm seguro ou de baixa escolaridade. Esse apoio pode incluir cuidados baseados em equipes multiprofissionais e maior alcance aos pacientes e suas famílias por meio de coordenadores de cuidados, pessoas para auxiliar os pacientes nas interações com o sistema de saúde e agentes comunitários de saúde.[10]

Também é essencial para os líderes clínicos em organizações de saúde implementarem sistemas de relatórios (p. ex., por meio de prontuários eletrônicos de saúde aprimorados) para identificar e monitorar disparidades relacionadas a raça, etnia, idioma e fatores socioeconômicos. Esses sistemas podem ser usados para definir metas mensuráveis para reduzir as disparidades na qualidade e nos desfechos do atendimento, motivar programas de melhoria da qualidade para lidar com disparidades clinicamente importantes e avaliar o progresso em direção a essas metas.

A1. Horvat L, Horey D, Romios P, et al. Cultural competence education for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD009405.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Healthy People 2020. Foundation Health Measures Archive: Disparities. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP). https://www.healthypeople.gov/2020/about/foundation-health-measures/disparities. Accessed December 3, 2018.

1b. Benjamins MR, Silva A, Saiyed NS, et al. Comparison of all-cause mortality rates and inequities between black and white populations across the 30 most populous US cities. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2032086.

1c. Ahmad FB, Anderson RN. The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA*. 2021;325: 1829-1830.

1d. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021; 174:362-373.

2. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-Term Trends in Health. Hyattsville, MD; 2017. https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus16.pdf. Accessed December 3, 2018.

3. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. Hyattsville, MD; 2016. https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf. Accessed December 3, 2018.

3b. Sasson I, Hayward MD. Association between educational attainment and causes of death among white and black US adults, 2010-2017. *JAMA*. 2019;322:756-763.

4. Chetty R, Stepner M, Abraham S, et al. The association between income and life expectancy in the United States, 2001-2014. *JAMA*. 2016;315:1750-1766.

4b. Hamad R, Penko J, Kazi DS, et al. Association of low socioeconomic status with premature coronary heart disease in US adults. *JAMA Cardiol*. 2020. 5:899-908.
5. Case A, Deaton A. Rising morbidity and mortality in midlife among white non-hispanic Americans in the 21st century. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:15078-15083.
5b. Woolf SH, Schoomaker H. Life expectancy and mortality rates in the United States, 1959-2017. *JAMA*. 2019;322:1996-2016.
6. Hedegaard H, Warner M, Miniño AM. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2015. NCHS Data Brief, No 273. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.; 2017. https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db273.pdf. Accessed December 3, 2018.
7. Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, et al. Inequalities in life expectancy among US counties, 1980 to 2014: temporal trends and key drivers. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1003-1011.
8. Tipirneni R, Kullgren JT, Ayanian JZ, et al. Changes in health and ability to work among Medicaid expansion enrollees: a mixed methods study. *J Gen Intern Med*. 2019;34:272-280.
8b. Basu S, Berkowitz SA, Phillips RL, et al. Association of primary care physician supply with population mortality in the United States, 2005-2015. *JAMA Intern Med*. 2019;179: 506-514.
8c. Serchen J, Doherty R, Atiq O, et al. Racism and health in the United States: a policy statement from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2020;173:556-557.
9. Think Cultural Health. National Cultural and Linguistically Appropriate Services Standards. Rockville, MD: Office of Minority Health, U.S. Department of Health and Human Services. https://www.thinkculturalhealth.hhs.gov/clas/standards. Accessed December 3, 2018.
10. Daniel H, Bornstein SS, Kane GC. Addressing social determinants to improve patient care and promote health equity: an American College of Physicians position paper. *Ann Intern Med*. 2018;168:577-578.

**Qual grupo racial/étnico dos EUA tem as maiores taxas de mortalidade ajustadas por idade em decorrência de doenças cardíacas?**

- A. Brancos não hispânicos.
- B. Afro-americanos.
- C. Hispânicos.
- D. Asiáticos e moradores de ilhas do Pacífico.
- E. Povos nativos americanos e nativos do Alasca.

Concluir questão

**Qual grupo racial/étnico dos EUA tem as taxas de mortalidade ajustadas por idade mais altas em decorrência de *overdoses* de opioides?**

- A. Brancos não hispânicos.
- B. Afro-americanos.

- C. Hispânicos.
- D. Asiáticos e moradores de ilhas do Pacífico.
- E. Povos nativos americanos e nativos do Alasca.

Concluir questão

**Qual grupo racial/étnico dos EUA tem a maior porcentagem de adultos não idosos sem seguro de saúde?**

- A. Brancos não hispânicos.
- B. Afro-americanos.
- C. Hispânicos.
- D. Asiáticos e moradores de ilhas do Pacífico.
- E. Povos nativos americanos e nativos do Alasca.

Concluir questão

# 5 SAÚDE GLOBAL

ARUN CHOCKALINGAM

A saúde é um direito humano; contudo, mais de 2 bilhões de pessoas vivem com uma renda diária inferior a US$ 2 e não têm acesso a bons cuidados de saúde. A saúde é determinada pelo contexto de vida das pessoas. Os indivíduos não conseguem controlar muitos dos determinantes sociais da saúde (Capítulo 4), como renda, condição social, escolaridade, ambiente físico, rede de apoio social, genética, serviços de saúde e gênero.

No processo de modernização de uma nação menos desenvolvida para uma mais desenvolvida, a transição epidemiológica do saneamento moderno, medicamentos e assistência médica reduziu drasticamente as taxas de mortalidade infantil e materna e aumentou a expectativa média de vida. Como resultado, o mundo progrediu desde a era das epidemias e da fome, com uma expectativa de vida entre 20 e 40 anos, passando pela era das pandemias decrescentes, com uma expectativa de vida de 30 a 50 anos, até atingir a era atual de doenças degenerativas e provocadas pelo homem, com uma expectativa de vida global ao nascimento de 73,5 anos em 2019 antes da síndrome respiratória aguda grave causada pela pandemia de coronavírus 2 (Capítulo 342A).[1b]

Essas tendências, juntamente com os declínios subsequentes nas taxas de fertilidade, impulsionaram uma *transição demográfica* em que as principais causas de morte passaram de doenças infecciosas para doenças crônicas e degenerativas. Como muitos países passaram pela globalização, em razão de sua urbanização interna, modernização e desenvolvimento econômico, uma proporção maior de sua carga de morbidade e mortalidade é agora decorrente de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares,[1,1c,1d] cerebrovasculares e renovasculares,[2b] bem como câncer, diabetes melito, hipertensão arterial,[2c] doenças respiratórias crônicas[2b] e transtornos mentais (Tabela 5.1).

## O QUE É SAÚDE GLOBAL?

O termo *saúde global* é, às vezes, confundido com saúde pública, saúde internacional, medicina tropical e saúde populacional. A saúde global, definida como a saúde das populações em um contexto global, transcende as perspectivas e preocupações das nações individuais e atravessa as fronteiras nacionais. Ela depende dos esforços e instituições de saúde pública de todos os países, incluindo suas estratégias para melhorar a saúde tanto para a população como para os indivíduos. A saúde global depende de vários fatores, incluindo determinantes sociais, políticos, ambientais e econômicos da saúde. Embora a saúde global muitas vezes se concentre em melhorar a saúde das pessoas que vivem em países de baixa e média rendas, ela também inclui a saúde de qualquer população marginalizada em qualquer país.

A saúde global exige a colaboração de uma ampla gama de instituições para a resolução de todos os problemas de saúde. Ela também depende do uso construtivo dos dados baseados em evidências para promover saúde e igualdade, em parte pelo fortalecimento do atendimento primário de saúde e do sistema de prestação de cuidados.

### Metas de desenvolvimento do milênio

Em uma tentativa de enfrentar a desigualdade global, as Nações Unidas elaboraram oito metas de desenvolvimento do milênio a serem alcançadas entre 2000 e 2015. Essas oito metas incorporam 21 objetivos (e-Tabela 5.1), com vários indicadores de saúde e econômicos mensuráveis para cada meta. Embora muitos objetivos ainda não tenham sido alcançados, um progresso substancial foi feito em direção a todos eles.[3]

| e-Tabela 5.1 | Objetivos e Metas de Desenvolvimento do Milênio (2000 a 2015). |
|---|---|
| **META 1: ERRADICAR A EXTREMA POBREZA E A FOME** | |
| | |

Meta 1A: Reduzir pela metade, entre 1990 e 2015, a proporção de pessoas que vivem com menos de US$ 1,25 por dia.

Meta 1B: Garantir empregos decentes para mulheres, homens e jovens.

Meta 1C: Reduzir pela metade, entre 1990 e 2015, a proporção de pessoas que passam fome.

**META 2: ALCANÇAR O ENSINO FUNDAMENTAL UNIVERSAL**

Meta 2A: Até 2015, todas as crianças (meninas e meninos) devem poder concluir o ensino fundamental.

**META 3: PROMOVER A IGUALDADE DE GÊNERO E CAPACITAR AS MULHERES**

Meta 3A: Eliminar a disparidade de gênero no ensino fundamental e no ensino médio, de preferência até 2005, e em todos os níveis até 2015.

**META 4: REDUZIR AS TAXAS DE MORTALIDADE INFANTIL**

Meta 4A: Reduzir em dois terços, entre 1990 e 2015, a taxa de mortalidade de menores de 5 anos.

**META 5: MELHORAR A SAÚDE MATERNA**

Meta 5A: Reduzir em três quartos, entre 1990 e 2015, a taxa de mortalidade materna.

Meta 5B: Garantir, até 2015, o acesso universal à saúde reprodutiva.

**META 6: COMBATER HIV/AIDS, MALÁRIA E OUTRAS DOENÇAS**

Meta 6A: Interromper até 2015 e começar a reverter a propagação de HIV/AIDS.

Meta 6B: Garantir, até 2010, acesso universal ao tratamento de HIV/AIDS para todos aqueles que precisem.

Meta 6C: Interromper, até 2015, e começar a reverter a incidência de malária e outras doenças importantes.

**META 7: GARANTIR A SUSTENTABILIDADE AMBIENTAL**

Meta 7A: Integrar os princípios de desenvolvimento sustentável às políticas e aos programas dos países; reverter a perda de recursos ambientais.

Meta 7B: Reduzir a perda de biodiversidade, atingindo, até 2010, uma redução significativa na taxa de perda.

Meta 7C: Reduzir pela metade, até 2015, a proporção da população sem acesso sustentável a água potável e saneamento básico.

Meta 7D: Até 2020, ter alcançado melhora significativa nas vidas de pelo menos 100 milhões de moradores de favelas.

**META 8: DESENVOLVER UMA PARCERIA GLOBAL PARA O DESENVOLVIMENTO**

Meta 8A: Desenvolver ainda mais um sistema financeiro e comercial aberto, baseado em regras, previsível e não discriminatório.

Meta 8B: Atender às necessidades especiais dos países menos desenvolvidos.

Meta 8C: Atender às necessidades especiais dos países em desenvolvimento sem litoral e dos pequenos estados insulares em desenvolvimento.

Meta 8D: Tratar de maneira abrangente os problemas da dívida dos países em desenvolvimento por meio de medidas nacionais e internacionais para tornar a dívida sustentável a longo prazo.

Meta 8E: Em cooperação com empresas farmacêuticas, dar acesso a medicamentos essenciais e baratos nos países em desenvolvimento.

Meta 8F: Em cooperação com o setor privado, disponibilizar os benefícios das novas tecnologias, especialmente da informação e comunicação.

De United Nations Millennium Development Goals. http://www.un.org/millenniumgoals/poverty.shtml. 2008. Acesso em 10 de maio de 2019.

**Tabela 5.1** **Transição epidemiológica nas doenças cardiovasculares.**

| ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO | EXPECTATIVA DE VIDA | ÔNUS DAS MORTES POR DOENÇA CARDIOVASCULAR, % DO TOTAL DE MORTES | DOENÇAS CARDIOVASCULARES PREDOMINANTES E FATORES DE RISCO | EXEMPLOS REGIONAIS MODERNOS |
|---|---|---|---|---|
| 1. Era das epidemias e da fome | 20 a 40 anos | 5 a 10 | Infecções, cardiopatias reumáticas e miocardiopatias nutricionais | Índia rural, África Subsaariana América do Sul |
| 2 Era de retrocesso das pandemias | 30 a 50 anos | 10 a 35 | Idem acima + cardiopatia hipertensiva e AVEs hemorrágicos | China |
| 3. Era das doenças degenerativas e causadas pelo homem | 50 a > 60 anos | 35 a 65 | Todas as formas de AVE; cardiopatia isquêmica em pessoas jovens; aumento da obesidade e do diabetes melito | Comunidades aborígines Índia urbana antigas economias socialistas |
| 3A. Era das doenças degenerativas tardias | > 60 anos | < 50 | AVE e cardiopatia isquêmica na velhice | Europa Ocidental, América do Norte, Austrália, Nova Zelândia |
| 3B. Era de regressão da saúde e convulsão social | 50 a 60 anos | 35 a 55 | Reaparecimento de mortes por cardiopatias reumáticas, infecções, aumento do alcoolismo e violência; aumento de doenças isquêmicas e hipertensivas em jovens | Rússia |

AVE = acidente vascular encefálico.
Durante os estágios 1-3A, a expectativa de vida aumenta, enquanto a expectativa de vida diminui no estágio 3B em comparação com o estágio 3A e até mesmo o estágio 3.
Modificada de Omran AR. The epidemiological transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Quarterly*. 2005;83:731-757. Reimpressa de *The Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1971;49:509-538; e Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S *et al*. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-2753.

As metas de desenvolvimento do milênio enfatizam que saúde e desenvolvimento estão interligados. Para enfrentar a desigualdade global, questões fundamentais incluem redução da pobreza, aprimoramento da escolaridade e empoderamento das pessoas. Além de metas específicas para reduzir as taxas de mortalidade neonatal e infantil, de mortalidade materna e de mortalidade decorrente de doenças infecciosas como HIV/AIDS, malária e tuberculose, as metas de desenvolvimento do milênio incentivam fortemente a sustentabilidade ambiental e a parceria global.

## ÔNUS GLOBAL DE DOENÇAS

O ônus global da doença é medido em termos de taxas de mortalidade e morbidade totais e específicas por causa, bem como o ônus econômico nacional dos cuidados de saúde. Cerca de 55 milhões de pessoas morrem de todas as causas anualmente, com cerca de 25% das mortes decorrentes de distúrbios transmissíveis, maternos, neonatais e nutricionais, 65% em razão de doenças não transmissíveis e 10% em decorrência de ferimentos (Tabela 5.2).[4] Embora o total de mortes entre 1990 e 2010 tenha aumentado em 13,5%, os avanços médicos e de saúde pública reduziram as mortes por doenças transmissíveis em 17%, enquanto as mortes por doenças não transmissíveis aumentaram em 30% e as mortes decorrentes de ferimentos, incluindo mortes relacionadas com a guerra, aumentaram em 24%.

A taxa de mortalidade de crianças com menos de 5 anos diminuiu 52% entre 1990 e 2015. O número de mortes neonatais e natimortos também diminuiu significativamente.[5]

## MODIFICAÇÃO DOS PADRÕES DAS DOENÇAS

Apesar das tendências gerais de redução das taxas de morbidade e mortalidade por doenças transmissíveis, partes da África, Ásia e América Latina ainda enfrentam os desafios das doenças infecciosas, como HIV, malária e tuberculose, mesmo com o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis – o chamado *ônus duplo*. Esforços coordenados de saúde global e conscientização pública, bem como investimentos por países industrializados, agências multilaterais e organizações não governamentais (ONGs) resultaram em progresso significativo contra o HIV/AIDS (Capítulo 360). A taxa de mortalidade mundial em decorrência de HIV/AIDS e tuberculose (TB) aumentou 50% em 2010 em comparação com 1990 e depois diminuiu 30% em 2015, mas a TB multidrogarresistente (MDR) (Capítulo 308) é um desafio mundial crescente.[6]

**Tabela 5.2** **Mortes globais em 1990 e 2015 para todas as idades e ambos os sexos combinados.**

| CAUSAS DE MORTE | *TODAS AS IDADES – MORTES (MILHARES)* 1990 | 2015 | % DE MODIFICAÇÃO |
|---|---|---|---|
| **TODAS AS CAUSAS** | 46.511 | 55.793 | +20 |
| **Distúrbios transmissíveis, maternos, neonatais e nutricionais** | 15.859 | 11.264 | −29 |
| HIV/AIDS e tuberculose | 1.770 | 2.305 | +30 |
| Diarreia, infecção respiratória inferior e outras DI comuns | 7.772 | 4.960 | −36 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doenças tropicais negligenciadas e malária | 1.211 | 843 | −30 |
| Distúrbios maternos | 359 | 275 | −23 |
| Distúrbios neonatais | 3.081 | 2.163 | −30 |
| Deficiências nutricionais | 977 | 406 | −58 |
| Outros transtornos transmissíveis, maternos, neonatais e nutricionais | 690 | 311 | −55 |
| **Doenças não transmissíveis** | 26.560 | 39.804 | +50 |
| Neoplasias | 5.779 | 8.765 | +52 |
| Doenças cardiovasculares e circulatórias | 11.903 | 17.921 | +51 |
| Doenças respiratórias crônicas | 3.986 | 3.796 | −5 |
| Cirrose hepática | 778 | 1.292 | +66 |
| Doenças digestivas (exceto cirrose) | 973 | 1.203 | +24 |
| Transtornos neurológicos | 595 | 2.259 | +280 |
| Transtornos mentais e comportamentais | 138 | 325 | +136 |
| Diabetes melito, doenças urogenitais, sanguíneas e endócrinas | 1.544 | 3.409 | +121 |
| Distúrbios musculoesqueléticos | 70 | 90 | +29 |
| Outras doenças não transmissíveis | 794 | 745 | −6 |
| **Ferimentos** | 4.092 | 4.725 | +16 |
| Ferimentos de trânsito | 958 | 1.467 | +53 |
| Ferimentos não intencionais, exceto ferimentos de trânsito | 2.030 | 1.839 | −9 |
| Autoagressão e violência interpessoal | 1.009 | 1.238 | +23 |
| Forças da natureza, guerra e intervenção legal | 95 | 183 | +93 |

HIV/AIDS = infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida; DI = doença infecciosa.
Adaptada de Lozano R, Naghavi M, Foreman K *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128; e GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544.

Embora as mortes por malária tenham diminuído em todo o mundo na última década, a malária é uma ameaça crescente em partes do Sudeste Asiático – especialmente Camboja, Mianmar, Tailândia e Vietnã – onde a resistência aos antimaláricos é problemática.

A idade da população está aumentando em todo o mundo, assim como o número de pessoas que vivem com sequelas de doenças e ferimentos. Desvios epidemiológicos impulsionados por mudanças socioeconômicas também contribuem para o aumento mundial de anos vividos com deficiência, assim como para o aumento da taxa de anos de vida com deficiência.[7] Embora alguns países tenham reconhecido o problema do envelhecimento e elaborado programas para lidar com sua carga sobre os recursos de saúde, muitos países simplesmente não se prepararam.[8]

As doenças não transmissíveis representam quase dois terços do ônus global das doenças. Quase 80% de todas as doenças não transmissíveis relacionadas a morte e incapacidade ocorrem nos países de rendas baixa e média,[9] onde são responsáveis por cerca de 14 milhões de mortes em pessoas com menos de 60 anos. A prevenção e o controle de doenças não transmissíveis devem envolver abordagens macro e microeconômicas: determinantes sociais; políticas nacionais e internacionais relativas ao comércio, agricultura, transporte e políticas ambientais e outras; cuidados de saúde, incluindo acessibilidade, disponibilidade e viabilidade; e locais, como escolas e locais de trabalho, onde a promoção da saúde e a prevenção de doenças são direcionadas, bem como a mídia pela qual a saúde pode ser influenciada.

Embora o ônus global tenha se desviado das doenças infecciosas para as doenças degenerativas não contagiosas, o surto de SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2) e a doença causada por esse vírus (oficialmente denominada COVID-19) deflagrou uma pandemia em todo o planeta. Em abril de 2021, essa pandemia resultou em mais de 150 milhões de casos confirmados e mais de 3 milhões de mortes confirmadas,[9b] tornando-a, assim, a causa isolada mais comum de morte e incapacidade nos últimos anos.

O crescimento populacional e o envelhecimento também resultaram em um número crescente de pessoas vivendo com doença vascular aterosclerótica em todo o mundo, apesar da redução na incidência ajustada à idade de infarto do miocárdio e AVE isquêmico em regiões de alta renda. Os níveis crescentes de obesidade (Capítulo 207) e diabetes melito (Capítulo 216) atingiram proporções epidêmicas em muitos países. As taxas de tabagismo (Capítulo 29) estão aumentando em países de baixa renda, com o aumento mais do que compensando quedas em países de alta renda.[10] A hipertensão arterial (Capítulo 70) tem uma prevalência mundial estimada de 35 a 45% da população global – mais de 2 bilhões de pessoas com mais de 25 anos.[11] A prevalência de hipertensão arterial padronizada por idade é mais alta na África, onde é cerca de 45% para ambos os sexos, e é mais baixa nas Américas, onde é cerca de 35% para ambos os sexos.[12] Em todas as regiões, os homens têm uma prevalência ligeiramente maior de hipertensão do que as mulheres. Apesar dos esforços significativos de organizações não governamentais e multilaterais globais, incluindo a Organização Mundial da Saúde, mais de 50% da população mundial com hipertensão arterial nem mesmo conhece sua condição, e a porcentagem tratada e controlada varia de menos de 5% em Zâmbia para 66% no Canadá. Uma possibilidade promissora é uma intervenção baseada na comunidade e com múltiplos componentes que se mostrou benéfica na Ásia.[A1b]

A crescente epidemia de doenças não transmissíveis, incluindo transtornos mentais, e a agenda inacabada de controle de doenças infecciosas (HIV/AIDS, malária, TB, saúde materna e infantil e outras doenças infecciosas e parasitárias) representam uma grande ameaça para a população global, em termos de perdas humanas e em recolhimento de impostos. As doenças não transmissíveis representam uma ameaça econômica crescente em todo o mundo e estão se tornando um problema agudo em países de rendas baixa e média (Tabela 5.3), nos quais se estima que representem gastos de cerca de US$ 500 bilhões por ano.

A adoção mundial das melhores práticas poderia reduzir substancialmente esse ônus econômico. Por exemplo, as intervenções baseadas na população para reduzir o tabagismo e o consumo prejudicial de álcool etílico, bem como para melhorar as dietas não saudáveis e aumentar a atividade física, estão estimadas em um custo menor que US$ 0,40/pessoa/ano.

Embora os países individualmente tenham teoricamente a responsabilidade pela saúde de seus respectivos cidadãos, muitos países de rendas baixa e média não conseguem atender às necessidades básicas de sua população. A soma dos gastos públicos e privados com saúde pelos países com base em seu produto interno bruto (PIB) varia entre 1,6% no Sudão do Sul e 18% nos EUA, com muitos países de alta renda gastando mais de 10%. Assim, a solução mundial requer uma resposta de toda a sociedade humana, incluindo investimentos estratégicos nacionais e internacionais, tanto dentro dos países como por meio de agências multilaterais. Essa responsabilidade social precisa ser compartilhada pelo setor privado, pelas ONGs, pelo mundo acadêmico, pelas sociedades profissionais e pelo público.

| **Tabela 5.3** | **Estimativas da OMS, 2015: Probabilidade de morrer de qualquer uma das 4 principais doenças não comunicáveis (doenças cardiovasculares, câncer, diabetes melito ou doenças respiratórias crônicas) entre 30 e 70 anos de idade.** | |
|---|---|---|
| | ***BAIXA PROBABILIDADE 16% OU*** | ***ALTA PROBABILIDADE MAIS DE*** |

| | *MENOS* | | *25%* | |
|---|---|---|---|---|
| **REGIÃO** | **PAÍS** | **(%)** | **PAÍS** | **(%)** |
| África | Argélia | 15 | Costa do Marfim | 28 |
| | Cabo Verde, Gabão | 16 | Serra Leoa | 30 |
| América | Canadá | 10 | Trinidad e Tobago | 26 |
| | Chile, Costa Rica | 11 | Guiana | 28 |
| Mediterrâneo oriental | Catar | 14 | Sudão | 26 |
| | Irã | 15 | Afeganistão, Iêmen | 31 |
| Europa | Islândia | 8 | Belarus, Cazaquistão, Federação Russa | 29 |
| | Itália, Suécia, Suíça | 9 | Turcomenistão | 35 |
| Sudeste Asiático | Maldivas | 12 | República Popular Democrática da Coreia | 26 |
| | Tailândia | 16 | Indonésia | 27 |
| Pacífico Ocidental | República da Coreia | 8 | Ilhas Fiji | 31 |
| | Austrália, Japão | 9 | Papua-Nova Guiné | 36 |

Adaptada de World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs. World Health Organization. https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565486-eng.pdf. Acesso em 10 de maio de 2019.

Para atender a essas demandas globais, os 192 estados-membros das Nações Unidas concordaram em abordar sua prevenção e controle em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. A ênfase está em quatro principais doenças não transmissíveis (doenças cardiovasculares, câncer, diabetes melito e doenças respiratórias crônicas) e quatro fatores de risco principais comuns a todas essas quatro doenças não transmissíveis (tabagismo, dietas não saudáveis, sedentarismo e consumo prejudicial de bebidas alcoólicas) Desde 2011, tem havido discussão considerável sobre saúde mental e distúrbios musculoesqueléticos, que também contribuem para a carga global de doenças não transmissíveis.[13] A OMS elaborou um arcabouço de monitoramento global para possibilitar o rastreamento global do progresso na prevenção e no controle dessas quatro principais doenças não transmissíveis e seus principais fatores de risco, visando à redução de 25% até 2025 – com um *slogan* de *25 até 25*.

As Nações Unidas também adotaram um conjunto de metas para erradicar a pobreza, proteger o planeta e garantir a prosperidade para todos como parte de uma nova agenda de desenvolvimento sustentável chamada *Sustainable Development Goals* (SDG) *2015-2030*.[14] As metas do desenvolvimento sustentável visam proteger o mundo dos perigos da catástrofe ambiental e proteger a vida planetária. As metas até 2030 são reduzir em um terço a taxa de mortalidade prematura por doenças não transmissíveis por meio de prevenção e tratamento e promoção da saúde mental e do bem-estar.

Enquanto o planeta sofria uma adversidade sem precedentes por causa da COVID-19, a atenção foi focalizada no desenvolvimento de vacinas. Em meados de novembro de 2020, 164 vacinas estavam sob avaliação pré-clínica, 48 vacinas estavam sob avaliação clínica[14b] e, pelo menos, nove estavam em ensaios clínicos de fase III. Quatro vacinas completaram os ensaios clínicos de fase III (BNT162b2 da Pfizer/BioNtech,[A1c] mRNA-1273 da NIAID/NIH e Moderna,[A1d] AZD1222 da University of Oxford e AstraZeneca,[A1e] e a vacina russa Sputnik V da Gamaleya[14c]) e as três primeiras já estão disponíveis para uso humano.

A cobertura universal da saúde é uma transição da saúde global fundamental para o futuro. Embora muitos países de alta renda tenham alguma forma de cobertura universal de saúde e alguns países de renda média-alta tenham cobertura universal de saúde básica, muitos países de renda média-baixa e baixa renda estão apenas começando a introduzir a cobertura universal de saúde. Essa transição, se bem-sucedida, deve trazer equidade global, evitar que as pessoas paguem altos custos de saúde e levar a melhores desfechos de saúde.

A1b. Jafar TH, Gandhi M, de Silva HA, et al. A community-based intervention for managing hypertension in rural South Asia. N Engl J Med. 2020;382:717-726.

A1c. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med. 2020;383:2439-2450.

A1d. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. N Engl J Med. 2020;383:1920-1931.

A1e. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020;396:467-478.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1-25.

1b. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1160-1203.

1c. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:795-808.

1d. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.

2. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, et al. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2167-2179.

2b. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395:591-603.

2c. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus M-E, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet*. 2019;394:652-662.

3. Development goals in an era of demographic change: global monitoring report 2015/2016. World Bank Group 2016. http://pubdocs.worldbank.org/en/31141444230135479/GMR-Over-and-Exec-Summary-English.pdf. Accessed May 10, 2019.

3b. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:785-794.

4. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-1788.

5. GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388:1725-1774.

6. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis.

*Lancet Respir Med*. 2017;5:291-360.
7. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1859-1922.
8. Chockalingam A. Next major challenge in global noncommunicable diseases. *Int J Non-Commun Dis*. 2017;2:27-29.
9. Allen L, Williams J, Townsend N, et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e277-e289.
9b. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *World Health Organization*. https://covid19.who.int. Accessed May 2, 2021.
10. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2017;389:1885-1906.
11. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-182.
12. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441-450.
12b. Past, present, and future of global health financing: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995-2050. *Lancet*. 2019;393:2233-2260.
13. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1. Accessed May 10, 2019.
14. Sustainable development goals. Goal 3: good health and well-being. United Nations Development Programme. http://www.undp.org/content/undp/en/home/sustainable-development-goals/goal-3-good-health-and-well-being.html. Accessed May 10, 2019.
14b. Dong Y, Dai T, Wei Y, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:237.
14c. Cohen J. Russia's approval of a COVID-19 vaccine is less than meets the press release. *Science Mag*. https://www.sciencemag.org/news/2020/08/russia-s-approval-covid-19-vaccine-lessmeetspress-release. Accessed December 14, 2020.

**A hipertensão arterial é o principal fator de risco para doenças cardíacas, acidente vascular encefálico e doenças renais em todo o mundo. Qual das seguintes afirmações está incorreta?**

- A. A prevalência de hipertensão arterial acima de 25 anos varia entre 35 e 45% globalmente.
- B. Em todos os países, os homens têm uma prevalência discretamente maior de hipertensão arterial do que as mulheres.
- C. A taxa global de controle da hipertensão arterial é de cerca de 60%.

D. O diagnóstico precoce da hipertensão arterial leva à prevenção de todas as formas de complicações vasculares.

E. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as mortes atribuíveis à população em decorrência de hipertensão arterial são estimadas em cerca de 7,5 milhões por ano.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações sobre saúde global é correta?**

A. Saúde global não é o oposto de saúde doméstica.

B. A saúde global precisa integrar doenças infecciosas e doenças não transmissíveis.

C. Parcerias públicas, privadas e sociais são necessárias para proporcionar saúde global efetiva.

D. O mundo acadêmico tem um papel importante na promoção da saúde global.

E. Todas as opções acima.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 2

## PRINCÍPIOS DA AVALIAÇÃO E MANEJO


6 ABORDAGEM AO PACIENTE: ANAMNESE E EXAME FÍSICO

7 ABORDAGEM DO PACIENTE COM SINAIS VITAIS ANORMAIS

8 INTERPRETAÇÃO ESTATÍSTICA DE DADOS E USO DOS DADOS PARA AS DECISÕES CLÍNICAS

9 QUANTIFICAÇÃO DA SAÚDE E DOS CUIDADOS DE SAÚDE

10 QUALIDADE, SEGURANÇA E VALOR

11 MANEJO ABRANGENTE DAS DOENÇAS CRÔNICAS

# 6

# ABORDAGEM AO PACIENTE: ANAMNESE E EXAME FÍSICO

DAVID L. SIMEL

## VISÃO GERAL

Os médicos têm múltiplos objetivos com vários graus de importância ao consultar os pacientes. Esses objetivos incluem, mas não estão limitados a, tradução de sintomas e sinais em diagnósticos, avaliação da estabilidade ou modificações em condições conhecidas, fornecimento de informações e aconselhamento para prevenção futura e reafirmação ou alteração de intervenções terapêuticas. Para um adulto saudável sem sintomas ou sinais de uma condição, um exame físico anual abrangente tem baixo valor diagnóstico.

A interação do paciente com o médico representa não apenas um encontro científico, mas também um ritual social centrado no controle e no atendimento das expectativas mútuas. Os pacientes esperam uma avaliação competente de suas necessidades e preocupações de saúde. Os médicos precisam sentir que não perderam algum dado importante, além da necessidade ocasional de limitar o tempo disponível para cada interação e a de manter a objetividade. O exame clínico racional habilmente realizado reforça o ritual social e a probabilidade de obtenção de dados relevantes. Também otimiza a capacidade do médico de compreender os sintomas e as preocupações do paciente, além de viabilizar o processo de cura.[1]

## ANAMNESE

A anamnese começa por pedir ao paciente que descreva, em suas próprias palavras, o motivo da procura por atendimento médico, a chamada queixa

principal (Tabela 6.1). Embora os pacientes possam ter muitos motivos para procurar o médico, eles devem ser encorajados a selecionar uma ou duas queixas mais importantes. Os médicos devem tranquilizar os pacientes com múltiplas queixas de que estas não serão ignoradas, mas enfatizar que é importante entender o que os preocupa mais.

| Tabela 6.1 | Anamnese. |
|---|---|
| Descrição do paciente | |
| Idade, sexo, origem étnica, profissão | |
| Queixa principal (QP) | |
| Definir o objetivo da avaliação (geralmente nas palavras do paciente) | |
| Outros médicos envolvidos no cuidado do paciente | |
| Incluir o nome do médico do atendimento primário ou aquele que encaminhou o paciente. Registrar as informações de contato de todos os médicos que devem receber informações sobre a consulta | |
| História da doença atual (HDA) | |
| De maneira cronológica, determinar a evolução do motivo da consulta e, a seguir, cada sintoma principal. É melhor abordar o motivo do paciente para buscar atendimento primeiro, em vez do que o médico acredita ser o mais importante | |
| Ter cuidado para evitar o “fechamento prematuro”, quando um diagnóstico é presumido antes que todas as informações sejam coletadas | |
| História patológica pregressa (clínica e cirúrgica) | |
| Listar outras doenças e cirurgias anteriores não relacionadas à queixa atual | |
| História medicamentosa: arrolar todos os medicamentos prescritos e de venda livre (com a dose usada) | |

Perguntar sobre suplementos de vitaminas e fitoterápicos

Alergias e reações adversas

Reações alérgicas a medicamentos e alimentos. Registrar a reação específica (p. ex., urticária). Distinguir alergias de reações adversas ou intolerância a medicamentos (p. ex., dispepsia relativa a anti-inflamatórios não esteroides)

Histórias social, ocupacional e militar (ver Tabela 6.2)

Descrever a família atual do paciente e um dia típico para o paciente

Fatores de risco

Incluir histórico de tabagismo, uso de drogas ilegais e fatores de risco para infecções sexualmente transmissíveis (incluindo vírus da imunodeficiência humana e hepatite)

História familiar

Quaisquer doenças em parentes de primeiro grau e uma lista de familiares com quaisquer condições que possam ser fatores de risco para o paciente (p. ex., doença cardiovascular em pessoa jovem, malignidade, distúrbios genéticos conhecidos, longevidade)

Revisão dos sistemas (ver Tabela 6.3)

## História da doença atual

Perguntas abertas facilitam as descrições de problemas nas próprias palavras do paciente. Posteriormente, questões específicas preenchem lacunas e ajudam a esclarecer pontos importantes. No entanto, os médicos sábios percebem que, quando estão falando, não estão ouvindo. No entanto, quando o paciente apresenta um quadro agudo, o médico deve limitar o tempo gasto em uma discussão aberta e passar prontamente para os recursos mais importantes que possibilitam avaliação e controle rápidos. Em geral, a história da doença atual inclui o seguinte:

- Descrição do início e cronologia

- Localização dos sintomas
- Características dos sintomas
- Intensidade
- Fatores precipitantes, agravantes e de alívio
- Investigação se o problema ou problemas semelhantes ocorreram antes e, em caso afirmativo, se um diagnóstico foi estabelecido.

Muitas vezes, é útil pedir aos pacientes que expressem o que eles acreditam ser a causa do problema ou o que mais os preocupa. Essa abordagem muitas vezes revela outros fatores pertinentes e ajuda a estabelecer que o médico está tentando atender às necessidades do paciente.

## História patológica pregressa (HPP)

Um médico astuto reconhece que os pacientes não relatam todos os seus problemas anteriores porque podem esquecer, podem presumir que eventos anteriores não estejam relacionados ao seu problema atual ou simplesmente podem não querer discutir eventos anteriores. Declarações abertas, como "Conte-me sobre outras doenças que não discutimos" e "Conte-me sobre quaisquer operações que você tenha feito", levam o paciente a considerar outros itens. O médico deve perguntar ao paciente sobre cicatrizes cirúrgicas ou traumáticas inexplicáveis.

Uma lista dos medicamentos atuais inclui os prescritos por médico, os de venda livre, vitaminas e fitoterápicos. Os pacientes que não se lembram dos nomes dos medicamentos devem trazer todos os frascos na consulta seguinte. Os pacientes podem não considerar os medicamentos tópicos (p. ex., preparações para a pele ou colírios) tão importantes; portanto, o uso desses medicamentos precisa ser questionado.

As informações sobre alergias (Capítulo 239) são particularmente importantes, mas desafiadoras. Os pacientes podem atribuir reações adversas ou intolerâncias a alergias, mas muitas supostas reações alérgicas não são alergias medicamentosas verdadeiras. Por exemplo, menos de 20% dos pacientes que afirmam ter alergia à penicilina são alérgicos em testes cutâneos. Questionar o paciente ajuda a determinar se a resposta foi uma reação alérgica verdadeira.

## Histórias social e ocupacional e fatores de risco

A história social não apenas revela informações importantes, mas também melhora a compreensão dos valores únicos, dos sistemas de apoio e da situação social do paciente. Pode ser útil pedir ao paciente que descreva o que faria durante um dia típico.

Dados que podem influenciar os fatores de risco para doenças devem ser coletados, incluindo uma avaliação imparcial do abuso de substâncias psicoativas (Capítulo 31). O histórico de tabagismo deve incluir o uso de rapé, fumo de mascar, charutos e cigarros e sistemas eletrônicos de administração de nicotina (Capítulo 29). O etilismo deve ser determinado quantitativamente e pelo efeito que teve na vida do paciente (Capítulo 30). O uso atual ou pregresso de analgésicos, sedativos ou substâncias ilícitas deve ser avaliado (Capítulo 31). A história sexual deve abordar a orientação sexual e a identidade de gênero, bem como a atividade sexual atual e passada. A melhor maneira de abordar a orientação sexual e a identidade de gênero é perguntar ao paciente se ele se considera "lésbica, *gay* ou homossexual; heterossexual ou homossexual; bissexual; binário ou não, ou se ele 'não sabe'." O histórico ocupacional deve incluir a história do emprego atual e anteriores, bem como quaisquer passatempos significativos. Todos os pacientes adultos devem ser questionados se serviram no exército. Os veteranos militares devem ser questionados sobre sua história de combate, anos de serviço e áreas de mobilização militar.[2] Em pacientes nos quais a exposição ao trauma foi estabelecida, o rastreamento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT; Capítulo 369) pode ser feito com várias perguntas simples (Tabela 6.2).[3]

O médico deve obter informações sobre condições socioeconômicas, seguro de saúde, capacidade de pagar ou obter medicamentos e barreiras anteriores ou atuais aos cuidados de saúde (Capítulo 4). O estado civil e a situação de vida (*i. e.*, com quem o(a) paciente mora, estressores significativos para esse paciente) são importantes como fatores de risco para doenças e para determinar a melhor maneira de cuidar do paciente. A cultura de um paciente (Capítulo 4) e os valores devem ser conhecidos, incluindo quaisquer diretrizes antecipadas de vontade existentes ou o desejo de anulá-las (Capítulo 3).

## História familiar

A história familiar possibilita a estratificação do risco, o que influencia a probabilidade pré-teste de um número crescente de distúrbios (p. ex., doença cardíaca, câncer de mama ou doença de Alzheimer). No caso de doenças comuns, como cardiopatias, deve-se fazer uma investigação adicional sobre a idade de início em parentes de primeiro grau e a morte atribuída à doença (Capítulo 46). Os pacientes podem não ter informações adequadas sobre a ausência de doenças. A expansão do conhecimento sobre as doenças genéticas (Capítulo 36) demanda que os médicos melhorem suas habilidades em obter a história familiar.[3b]

## Revisão dos sistemas

A revisão dos sistemas possibilita a obtenção de dados sobre sintomas ou sinais não descritos ou esquecidos na história da doença atual (Tabela 6.3).[3c] Ao contrário das perguntas abertas da anamnese, que possibilitam ao paciente "reivindicar" ou "negar" vários sintomas, a técnica de questionamento direto da revisão dos sistemas leva o paciente a "aceitar" ou "rejeitar" sintomas. A revisão dos sistemas é mais eficiente se pelo menos algumas questões forem restritas a um período específico (p. ex., "uma alteração recente da acuidade visual" ou "dispneia, sibilos ou tosse na última semana") ou se o paciente preencher um questionário antes da consulta.

# EXAME FÍSICO

## Acompanhantes

Quando um parente ou amigo acompanha o paciente, o médico deve perguntar ao paciente se ele gostaria que seu acompanhante permanecesse durante o exame ou pedir ao mesmo que espere fora do consultório. Os pacientes podem ter a opção de ter um acompanhante, especialmente quando o médico e o paciente são de sexos diferentes e um exame abrangente está planejado. Por exemplo, muitas mulheres adultas (29%) e meninas adolescentes (46%) expressam preferência por uma acompanhante durante um exame de mama, ginecológico ou retal por um médico

(especialmente durante o primeiro exame). Muitos examinadores preferem um acompanhante para acalmar suas próprias ansiedades, atribuíveis às diferenças de sexo, ou para fins de proteção, caso o paciente fique preocupado durante o procedimento.

| Tabela 6.2 | História militar básica. |
|---|---|

- Conte-me sobre sua experiência militar
- Quando e onde você serve/serviu?
- O que você faz/fez enquanto está/estava no serviço?
- Como o serviço militar afetou você?

Se o paciente responder "sim" a qualquer uma das perguntas abaixo, pergunte a ele: "Você pode me falar mais sobre isso?"

- Você viu combate, fogo inimigo ou mortes?
- Você ou um amigo foi ferido, atingido ou hospitalizado?
- Você já ficou doente enquanto estava no serviço militar?
- Você foi prisioneiro de guerra?

Para rastrear o transtorno de estresse pós-traumático, pergunte: "Em sua vida, você já teve uma experiência tão horrível, assustadora ou perturbadora que, no mês passado, você..."

- Já teve pesadelos com isso ou pensou sobre isso quando não queria?
- Tentou muito não pensar sobre isso ou saiu do seu caminho para evitar situações que te lembraram disso?
- Estava constantemente em guarda, vigilante ou se assustava facilmente?
- Sentiu-se paralisado ou separado dos outros, das atividades ou do ambiente?

Do Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. https://www.va.gov/oaa/archive/Military-Health-History-Card-for-print.pdf. Acesso em 10 de maio de 2019.

| Tabela 6.3 | Revisões dos sistemas.* |
|---|---|

FOCAR todas as perguntas em um período de tempo específico (p. ex., no último “mês” ou “agora”) e em itens ainda não abordados durante o exame clínico:

- Mudança de peso ou apetite
- Alteração da acuidade visual
- Alteração da acuidade auditiva
- Lesões de pele novas ou alteração de lesões preexistentes
- Desconforto torácico ou palpitações
- Dispneia em repouso, dispneia aos esforços
- Desconforto abdominal, constipação intestinal, melena, hematoquezia, diarreia
- Dificuldade para urinar
- Alteração menstrual
- Desconforto articular ou muscular ainda não mencionado
- Transtorno do sono
- Dificuldade com a função sexual
- Exposição a drogas ou medicamentos ainda não mencionados
- Depressão (desânimo, desalento ou desesperança; perda de interesse ou prazer em fazer coisas)
- Sensação de instabilidade ao andar, ficar de pé ou levantar-se de uma cadeira

*Comece com esta lista básica e adapte os itens considerando fatores como idade, sexo, medicamentos e os problemas identificados durante o exame. O processo é facilitado pelo desenvolvimento de uma abordagem pessoal rotineira para essas questões, tipicamente examinando os sistemas da “cabeça aos pés”.

## Sinais vitais

Os sinais vitais incluem frequência e ritmo cardíacos, pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR) e temperatura corporal. Anormalidades acentuadas exigem avaliação rápida e focada, que pode ter precedência sobre a abordagem estrutural típica para o restante da avaliação (Capítulo 7). Embora a autoavaliação quantitativa da dor do paciente tenha sido promovida como o quinto sinal vital para pacientes com problemas agudos, existe agora uma controvérsia crescente sobre se a avaliação desse sintoma por meio de um escore simples leva a melhores desfechos.

Quando a PA está anormal (Capítulo 70), a aferição deve ser repetida, garantindo que o tamanho da braçadeira seja adequado. Braçadeiras automatizadas calibradas fornecem um mecanismo menos tendencioso de aferição da PA. Em razão da hipertensão do jaleco branco e da variabilidade inerente dos níveis de PA, o médico agora é aconselhado a confirmar a hipertensão arterial por meio da revisão das aferições obtidas fora do ambiente clínico.[4]

A FR deve ser avaliada sem o paciente perceber. Os padrões anormais incluem taquipneia (FR aumentada) ou hipopneia (FR lenta ou respiração superficial). A taquipneia nem sempre está associada à hiperventilação, que é definida pelo aumento da ventilação alveolar, resultando em nível mais baixo de dióxido de carbono arterial (Capítulo 95). O aumento do trabalho respiratório causa uma sensação subjetiva de dispneia (Capítulo 77).[5]

A temperatura corporal em adultos é medida com um termômetro elétrico oral. Termômetros retais registram com segurança temperaturas 0,4°C mais altas do que termômetros orais. Termômetros timpânicos variam muito em comparação com termômetros orais (−1,2°C a +1,6°C *vs*. a temperatura oral) para serem confiáveis em pacientes hospitalizados, mas podem ser úteis quando o monitoramento contínuo é importante.[6]

## Cabeça e pescoço

### Face

O examinador deve verificar se existem assimetrias faciais. Exemplos de assimetria incluem lesões cutâneas (Capítulo 407), paralisia dos nervos cranianos (Capítulo 368), aumento da glândula parótida (Capítulo 397) ou ptose na síndrome de Horner (Capítulo 396). Vários distúrbios podem

causar fácies simétricas e anormais; os exemplos incluem acromegalia (Capítulo 211), síndrome de Cushing (Capítulo 214) e doença de Parkinson (Capítulo 381).

## Orelhas

Os médicos podem não reconhecer a perda auditiva de seus pacientes (Capítulo 400), a menos que realizem um teste com voz sussurrada. A avaliação otoscópica das membranas timpânicas deve revelar membrana translúcida e cone de luz óbvio refletido onde o tímpano encontra o martelo (ver Figura 398.8). A impactação de cerume é uma causa facilmente tratada de diminuição da acuidade auditiva.

## Nariz

Com frequência, os pacientes atribuem equivocadamente seus sintomas nasais a sinusite bacteriana (Capítulo 398). O médico deve inspecionar as narinas dos pacientes à procura de pólipos que sejam massas mucosas obstrutivas, brilhantes. A transiluminação realizada em uma sala escura é útil para o diagnóstico de sinusite, especialmente quando combinada com a visualização de secreção purulenta, relato do paciente de resposta insatisfatória a descongestionantes ou anti-histamínicos, dor de dente superior e rinorreia de coloração anormal (Capítulo 398).

## Boca

A qualidade da dentição do paciente afeta diretamente a nutrição. As lesões orais pré-malignas (p. ex., leucoplaquia [ver Figura 397.5], nódulos, ulcerações) encontradas por médicos generalistas costumam ser verificadas por dentistas (Capítulo 397). Os pacientes que usam produtos de tabaco sem fumaça correm risco significativamente aumentado de lesões orais pré-malignas e malignas (Capítulo 29). A palpação bimanual das bochechas e do assoalho da boca facilita a identificação de lesões potencialmente malignas (Capítulo 397).

## Olhos

O exame oftalmológico começa com uma inspeção visual simples à procura de simetria nas pálpebras, movimentos extraoculares, tamanho e reação das pupilas e hiperemia (Capítulos 395 e 396). Os movimentos extraoculares anormais devem ser agrupados em causas não paralíticas (geralmente crônicas com início na infância) ou paralíticas (paralisia do terceiro, quarto ou sexto nervo craniano). As anomalias pupilares podem ser simétricas ou assimétricas (anisocoria). Hiperemia deve ser categorizada segundo o padrão de congestão ciliar, existência ou não de dor, efeito na visão e anormalidades papilares. Quando o exame oftalmológico é abordado sistematicamente, o médico generalista consegue avaliar hiperemia à procura de conjuntivite, episclerite ou esclerite, irite e glaucoma agudo.

A determinação de rotina da acuidade visual pode confirmar o relato de um paciente de diminuição da acuidade visual, mas não substitui a necessidade de avaliação oftalmológica formal quando os pacientes têm queixas visuais (Capítulo 395). Os examinadores novatos acharão os oftalmoscópios Panoptic® mais fáceis de usar do que o oftalmoscópio direto, resultando em sensibilidade e especificidade melhores para anormalidades do disco óptico. Depois de identificar o disco óptico pela oftalmoscopia, o examinador deve observar a borda do disco (nitidez e coloração) e o tamanho da escavação fisiológica central em relação ao diâmetro total do disco óptico (geralmente menos da metade do diâmetro do disco). Um observador cuidadoso geralmente pode ver pulsações venosas espontâneas que indicam pressão intracraniana (PIC) normal, mas cerca de 10% dos pacientes com PIC normal não apresentam pulsações espontâneas. As anormalidades do disco óptico incluem atrofia óptica (disco esbranquiçado), papiledema (ver Figura 395.26) (margens borradas com um disco hiperemiado) e glaucoma (escavação fisiológica grande e pálida com vasos retinianos que passam sob a mesma e que pode estar deslocada para o lado nasal). O exame do generalista detecta inadequadamente as alterações glaucomatosas precoces; portanto, os pacientes de alto risco devem ser encaminhados para exame oftalmológico de rotina e pesquisa de glaucoma.

Depois de inspecionar os discos ópticos, os quadrantes nasais superior e inferior devem ser examinados quanto ao aspecto dos vasos e à existência de hemorragias retinianas (ver Figura 395.28) ou lesões. Pacientes diabéticos (Capítulo 216) devem fazer exames de rotina com

oftalmologistas porque a sensibilidade de um exame generalista não é adequada para excluir retinopatia diabética ou monitorá-la ao longo do tempo.

## Pescoço

### *Pulso carotídeo*

O contorno e a cronologia do pulso carotídeo devem ser comparados com o impulso cardíaco. As anormalidades no contorno do pulso carotídeo refletem anormalidades cardíacas subjacentes (p. ex., estenose aórtica), mas geralmente são apreciadas apenas após a detecção de um impulso cardíaco (*ictus cordis*) anormal ou sopro cardíaco (Capítulo 45). Muitos médicos auscultam as artérias carótidas porque sopros carotídeos assintomáticos estão associados à incidência aumentada de eventos cerebrovasculares e cardíacos em pacientes mais velhos (Capítulos 378 e 379). Infelizmente, os estudos clínicos não fornecem dados adequados para julgar a importância da detecção de sopros em pacientes assintomáticos.

### *Veias jugulares*

A inspeção das ondas venosas facilita a interpretação do exame cardíaco à procura de lesões nas valvas das câmaras direitas. As formas de onda podem ser destacadas iluminando a veia obliquamente com uma lanterna, enquanto se observam as mudanças dinâmicas da sombra projetada na roupa de cama. O exame das veias do pescoço é um indicador não confiável da pressão venosa central (PVC) ou responsividade à infusão de líquido em pacientes hemodinamicamente instáveis (Capítulo 45). A acentuação do colapso respiratório da veia cava inferior (VCI) observada com ultrassonografia (US) à beira do leito ou o aumento do débito cardíaco durante a elevação passiva dos membros inferiores são melhores preditores para responsividade à infusão de líquido.[7]

### *Tireoide*

Uma grande proporção de anormalidades da tireoide é detectada pelo exame físico de indivíduos assintomáticos.[8] A glândula tireoide é mais bem

palpada quando o examinador está atrás do paciente e usa as duas mãos para palpar a glândula tireoide suavemente (Capítulo 213). A palpação é aprimorada quando o paciente engole goles de água e a tireoide desliza por baixo dos dedos do examinador. Quando vista de lado, a proeminência lateral da tireoide entre a cartilagem cricóidea e a fúrcula esternal indica tireomegalia. O volume de uma glândula tireoide normal não é maior que o volume da falange distal do polegar do paciente.

### *Sistema linfático*

Ao palpar a tireoide, o examinador também pode identificar linfonodos cervicais aumentados (Capítulo 159). Os linfonodos também podem ser palpados nas regiões supraclavicular, axilar, epitroclear e inguinofemoral. O aumento de linfonodos confinado a uma região é comum e geralmente não representa um distúrbio subjacente importante. O aumento macroscópico inesperado dos linfonodos em uma única área ou o aumento difuso dos linfonodos é mais importante. Nos pacientes com doenças febris, malignidade subjacente ou doenças inflamatórias essas áreas devem ser rotineiramente examinadas à procura de aumento dos linfonodos.

## Tórax

A inspeção da postura do paciente pode revelar curvas laterais no dorso (escoliose) ou cifose que podem estar associadas à perda da altura vertebral por osteoporose (Capítulo 230). Quando os pacientes sentem dor nas costas, a coluna vertebral e os músculos paravertebrais devem ser palpados à procura de espasmo e hipersensibilidade (Capítulo 372). Várias manobras podem ser usadas para avaliar a perda da mobilidade associada à espondilite anquilosante (Capítulo 249), mas o relato de perda de mobilidade lateral é igualmente eficiente nos estágios iniciais da espondilite.

## Pulmões

O valor incremental da palpação e da percussão do tórax para complementar a anamnese, a ausculta e a radiografia de tórax não é conhecido. Murmúrio vesicular normal, com razão inspiratória:expiratória

de aproximadamente 3:1, sem pausa entre a inspiração e a expiração, é auscultado em quase toda a face posterior do tórax normal durante a respiração tranquila. Sibilos são sons adventícios contínuos. Crepitações (antes chamadas de estertores) são sons descontínuos auscultados em condições que enrijecem o pulmão (insuficiência cardíaca, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva).

## Coração

O paciente deve ser examinado nas posições sentada e deitada (Capítulo 45). A palpação do impulso apical em decúbito lateral esquerdo ajuda a detectar um impulso apical deslocado e pode revelar um galope por $B_3$ (terceira bulha cardíaca) palpável. Quando o impulso apical é lateral à linha hemiclavicular, cardiomegalia radiográfica e uma fração de ejeção inferior a 50% são mais prováveis. A maioria dos examinadores ausculta em sequência os segundos espaços intercostais esquerdo e direito, a borda esternal esquerda e, a seguir, o ápice. O examinador deve se concentrar na cronologia, na intensidade e no desdobramento das bulhas cardíacas com a respiração. A primeira ($B_1$) e a segunda ($B_2$) bulhas cardíacas são mais bem auscultadas com o diafragma do estetoscópio, assim como o atrito pericárdico. Os galopes ($B_3$ e $B_4$) são mais bem auscultados com a campânula do estetoscópio. Os sons agudos são mais bem auscultados com o diafragma do estetoscópio, e os sons graves, com a campânula, enquanto os sons médios são auscultados igualmente bem com ambos. A localização, a cronologia, a intensidade, os padrões de radiação e a variação respiratória dos sopros devem ser observados. Não é necessário realizar manobras especiais durante a ausculta (p. ex., Valsalva, ausculta durante agachamento repentino ou posição ortostática) se os resultados do exame precordial de rotina forem inteiramente normais.

O achado de galope por $B_3$ é sugestivo de disfunção sistólica ventricular esquerda. Frêmito sistólico ou sopro holossistólico aumenta a probabilidade de estenose aórtica ou regurgitação mitral moderada a grave. É improvável que sopros sistólicos sem frêmito sejam sinais de alterações cardíacas importantes. Sopro protodiastólico forte ou sopro diastólico associado a $B_3$ sugere regurgitação aórtica grave.

## Mamas

O exame das mamas por médicos como rastreamento de rotina em mulheres em risco médio não é mais recomendado.[9] No entanto, as mulheres podem apresentar preocupações identificadas por meio de seus autoexames. Os determinantes mais importantes da acurácia do exame das mamas são a duração do exame; a posição da paciente; avaliação cuidadosa dos limites da mama; o padrão do exame; e a posição, o movimento e a pressão dos dedos do examinador (Capítulo 188). Para se obter a melhor sensibilidade, a duração total do exame da mama tem de ser de 5 a 10 minutos, mas poucos médicos generalistas realizam um exame tão minucioso. Os médicos devem reconhecer que o exame pode fazer com que eles (ou suas pacientes) se sintam desconfortáveis – a presença de um acompanhante pode dar ao médico a confiança para realizar um exame intensivo.

O médico deve palpar a mama com as polpas dos dedos enquanto a paciente estiver em decúbito dorsal e apoiando a mão, primeiro, na testa (para retificar a borda lateral da mama) e, em seguida, no ombro (para retificar a borda medial). O examinador deve fazer pequenos movimentos circulares com os dedos, movendo-se para cima e para baixo em fileiras paralelas de modo a percorrer o espaço entre as clavículas e as mamas até a linha do sutiã. Os nódulos cancerosos da mama são difíceis de distinguir dos nódulos benignos da mama, e é por isso que os exames de imagem agora dominam as recomendações para rastreamento e acompanhamento de anormalidades clínicas.

## Abdome

Quando os pacientes apresentam uma condição abdominal aguda, o exame se concentra inicialmente na identificação dos pacientes que precisam de avaliação cirúrgica. A palpação e a percussão do abdome de pacientes sem sintomas ou fatores de risco para um distúrbio abdominal raramente revelam anormalidades importantes (Capítulo 123). A palpação pode revelar alargamento assintomático da aorta abdominal que, em pacientes mais velhos, sugere um aneurisma abdominal. No entanto, a palpação não detecta uma proporção substancial de aneurismas pequenos a médios (Capítulo 69).

A existência de ruídos intestinais em pacientes com sintomas agudos pode ser falsamente tranquilizadora, porque estes podem aumentar no início de uma obstrução e, depois, persistir apesar do íleo paralítico. Para pacientes sem sintomas gastrintestinais ou anormalidades à palpação, a ausculta à procura de sopros é importante principalmente para detectar sopros renais em pacientes com hipertensão arterial (Capítulos 70 e 116). O achado de sopro abdominal em paciente hipertenso, se auscultado na sístole e na diástole, é muito sugestivo de hipertensão renovascular.

## Fígado

A detecção de doença hepática depende principalmente da anamnese e das avaliações laboratoriais (Capítulo 137). Quando já existem sinais no exame físico, o paciente geralmente apresenta doença hepática avançada. As primeiras anormalidades no exame físico associadas à doença hepática podem ser extra-hepáticas. O médico pesquisa ascite, edema periférico, icterícia ou esplenomegalia. Em pacientes com fígado aumentado, a palpação deve começar na borda do fígado, mas a palpação da borda abaixo da margem costal aumenta pouco a probabilidade de hepatomegalia. A percussão detecta a borda superior do fígado e uma hepatimetria inferior a 12 cm reduz a probabilidade de hepatomegalia.

## Baço

O exame à procura de esplenomegalia em pacientes sem achados sugestivos de um distúrbio associado à esplenomegalia quase sempre não é revelador (Capítulo 159). Aproximadamente 3% dos adolescentes saudáveis têm baço palpável. O exame começa com percussão no quadrante superior esquerdo do abdome para detectar macicez. A palpação pode ser realizada com a mão direita enquanto aplica-se contrapressão com a mão esquerda no dorso, por trás do baço. Alternativamente, o examinador pode palpar com uma das mãos sem contrapressão enquanto o paciente está em decúbito lateral direito. Com o paciente em decúbito dorsal enquanto o examinador fica de pé, cefálico em relação ao baço, os dedos podem ser levemente flexionados sob a caixa torácica inferior esquerda para sentir o baço enquanto o paciente respira fundo.

## Sistema musculoesquelético

Os sintomas do paciente direcionam o exame musculoesquelético (Capítulos 241 e 247). A maioria dos pacientes sente dor nas costas em algum momento da vida (Capítulo 372). A anamnese do paciente ajuda a avaliar a probabilidade de uma doença sistêmica subjacente (idade, história de malignidade sistêmica, perda de peso inexplicada, duração da dor, responsividade à terapia anterior, uso de drogas intravenosas, infecção urinária ou febre). Os achados mais importantes do exame físico para hérnia de disco lombar em pacientes com ciatalgia são dor à elevação ipsilateral do membro inferior retificado, dor à elevação do membro inferior contralateral retificado e fraqueza da dorsiflexão do tornozelo ou do hálux. A avaliação da dor no quadril e pélvica exige exame cuidadoso, com rotação, extensão e flexão da coluna vertebral e do quadril.[10]

O médico generalista deve avaliar um paciente adulto com desconforto no joelho devido ao rompimento de meniscos ou ligamentos. Existem várias manobras para avaliar a dor, estalidos ou ruídos ao longo da linha articular entre o fêmur e a tíbia para avaliar as rupturas do menisco. Uma ruptura nos ligamentos compromete a avaliação quando os ligamentos anterior, medial ou posterior são tensionados. Tal como acontece com muitos distúrbios musculoesqueléticos, nenhum achado único tem a acurácia do exame do ortopedista, que leva em consideração a história e vários achados clínicos.

O exame do ombro é direcionado para determinar a amplitude de movimento, manobras que causam desconforto e avaliação de incapacidade funcional. A osteoartrite do quadril é detectada pela restrição da rotação interna e da abdução do quadril afetado. O grau de dor e incapacidade do paciente confirma o diagnóstico e é indicação de encaminhamento.

As mãos e os pés podem apresentar evidências de osteoartrite (local ou como parte de um processo sistêmico) (Capítulo 246), artrite reumatoide (Capítulo 248), gota (Capítulo 257) ou outras doenças do tecido conjuntivo. Além de distúrbios musculoesqueléticos regionais, como a síndrome do túnel do carpo, várias condições clínicas e neurológicas devem levar ao exame de rotina das extremidades distais para evitar complicações (p. ex., diabetes melito [neuropatia ou úlceras] ou neuropatia sensorimotora hereditária [deformidade do dedo em garra]).

## Pele

A pele deve ser examinada sob boa iluminação (Capítulo 407). É melhor pedir ao paciente que aponte quaisquer pontos preocupantes na pele. A concordância do examinador sobre algumas das características mais importantes do melanoma (assimetria, cor aleatória, irregularidade da borda) é razoável a moderada (Capítulo 193). Uma lesão simétrica, de bordas regulares, de apenas uma cor, de 6 mm ou menor ou de tamanho não aumentado dificilmente representa um melanoma. No entanto, um número crescente desses achados aumenta muito a probabilidade de melanoma (Capítulo 193).

O carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular ocorrem com mais frequência do que o melanoma (Capítulo 193). O examinador deve prestar atenção especial às áreas de nariz, rosto, antebraços e mãos expostas ao sol.

## Exame neurológico

Detalhes completos do exame neurológico são fornecidos no Capítulo 368.

## Avaliação psiquiátrica

Durante o exame geral, grande parte da avaliação psiquiátrica (incluindo cognição) é realizada durante a anamnese e a revisão dos sistemas de rotina (Capítulo 369). A observação dos maneirismos, afeto, expressão facial, conteúdo do pensamento e comportamento do paciente podem sugerir transtornos psiquiátricos subjacentes. O questionamento específico para sintomas de depressão é apropriado para todos os pacientes adultos. *Delirium* (Capítulo 25) é comum em pacientes internados, tanto clínicos quanto cirúrgicos, e é reconhecido pelo estado mental flutuante. Suspeitar de *delirium* quando o paciente tiver problemas para manter uma conversa normal durante as visitas à beira do leito. Enfermeiro ou visitantes do paciente podem detectar o *delirium* antes do médico.

## Exame ginecológico

Um exame completo inclui a descrição da genitália externa, o aspecto da vagina e do colo do útero com o auxílio de um espéculo e da palpação bimanual do útero e dos ovários (Capítulos 189 e 224). Recomenda-se coleta de material do colo do útero, apropriada para a idade, para rastreamento de carcinoma do colo do útero. No entanto, um exame ginecológico anual em mulheres adultas saudáveis não é necessário.[11] No serviço de emergência, todas as mulheres em idade fértil com sangramento vaginal e dor pélvica devem fazer um teste de gravidez e ultrassonografia para pesquisa de possível gravidez ectópica.

## Genitália masculina

O exame da genitália masculina deve começar com a descrição de circuncisão e qualquer lesão cutânea visível (p. ex., úlceras ou verrugas). A palpação deve confirmar a existência de testículos bilaterais no escroto. O epidídimo e os testículos devem ser palpados à procura de nódulos. A baixa incidência de carcinoma testicular significa que a maioria dos nódulos é benigna (Capítulo 190).

Como teste de rastreamento de carcinoma de próstata, nenhuma evidência apoia a realização de toque retal na ausência do antígeno específico da próstata sérico elevado.[12] O médico generalista realizará com mais frequência toque retal para investigar dor associada a prostatite ou aumento que cause sintomas do sistema urinário inferior. O tamanho da próstata pode ser descrito por centímetros de largura e altura.

## Reto

Os pacientes podem ser examinados em decúbito lateral, durante um exame ginecológico bimanual, ou em pé e inclinados sobre a mesa. O exame retal começa com a inspeção da área perianal à procura de lesões cutâneas. Um dedo bem lubrificado e enluvado é colocado no ânus e, ao aplicar uma leve pressão, o examinador pede que o paciente abaixe o corpo como se estivesse defecando. Essa manobra facilita a introdução do dedo no reto. Uma resposta retal normal inclui contração do esfíncter anal ao redor do dedo. O examinador deve palpar circunferencialmente ao redor do comprimento do dedo totalmente inserido à procura de massas. Como um

teste de triagem para carcinoma colorretal (Capítulo 184), o toque retal não substitui o exame de amostras de fezes coletadas pelo paciente.

O aumento da prática de telemedicina, sobretudo durante a SARSCoV-2 (Capítulo 342A), tornou o exame físico mais desafiador. Graças a dispositivos digitais (para determinação da frequência cardíaca e eletrocardiograma), dispositivos de monitoramento domiciliares (para aferição do peso corporal, da pressão arterial e da oximetria de pulso) e o auxílio de cuidadores (se necessário), um exame físico focado pode ser realizado virtualmente.[12b]

## RESUMO DOS ACHADOS PARA O PACIENTE

O médico deve resumir os achados positivos e negativos pertinentes para o paciente e estar disposto a expressar a incerteza, desde que a incerteza seja acompanhada por um plano de ação (p. ex., "Vou reexaminar você em sua próxima consulta"). A justificativa para exames laboratoriais, de imagem ou outros exames subsequentes deve ser explicada. Um plano deve ser estabelecido para fornecer mais retorno e resultados ao paciente, especialmente quando houver a possibilidade de que más notícias precisem ser transmitidas. Alguns médicos perguntam ao paciente se há "mais alguma coisa" a ser discutida. Os pacientes que expressam preocupações adicionais ao final da consulta podem ter medo de abordá-las mais cedo; quando os problemas não parecerem urgentes, é aceitável tranquilizar o paciente e oferecer a promessa de avaliá-lo em um telefonema de acompanhamento ou na próxima consulta.

## NO FUTURO

A suposição comum de que as habilidades de diagnóstico dos médicos estão deteriorando não é sustentada por evidências. Há evidências consideráveis de que a abordagem científica para entender o que vale e o que não vale a pena durante o exame clínico identifica um conjunto básico de habilidades para diagnosticadores clínicos. Essas habilidades foram expandidas para incluir a ultrassonografia à beira do leito,[13] que já tem benefício comprovado em algumas situações de emergência (Capítulos 7 e 103). Na pandemia de coronavírus, o aumento da utilização da telemedicina gerou

novos desafios para a relação médico-paciente, sobretudo no tocante ao exame físico. Como bons desfechos do paciente são direcionados principalmente pela qualidade das informações obtidas durante o exame clínico, a aplicação contínua de princípios científicos à anamnese e ao exame físico deve melhorar as habilidades de diagnóstico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Zaman J, Verghese A, Elder A The value of physical examination: a new conceptual framework. *South Med J*. 2016;109:754-757.
2. Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. https://www.va.gov/oaa/archive/Military-Health-History-Card-for-print.pdf. Accessed May 10, 2019.
3. Spoont MR, Williams JW, Jr, Kehle-Forbes S, et al. Does this patient have posttraumatic stress disorder?: rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2015;314:501-510.

3b. Ginsburg GS, Wu RR, Orlando LA. Family health history: underused for actionable risk assessment. *Lancet*. 2019;394:596-603.

3c. Hendrickson MA, Melton GB, Pitt MB. The review of systems, the electronic health record, and billing. *JAMA*. 2019;322:115-116.

4. Monahan M, Jowett S, Lovibond K, et al. Predicting out-of-office blood pressure in the clinic for the diagnosis of hypertension in primary care: an economic evaluation. *Hypertension*. 2018;71:250-261.
5. Berliner D, Schneider N, Welte T, et al. The differential diagnosis of dyspnea. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:834-845.

6. Narula J, Chandrashekhar Y, Braunwald E. Time to add a fifth pillar to bedside physical examination: inspection, palpation, percussion, auscultation, and insonation. *JAMA Cardiol*. 2018;3:346-350.
7. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016;316:1298-1309.
8. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa De Ycaza AE, et al. Physical exam in asymptomatic people drivers the detection of thyroid nodules undergoing ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. *Endocrine*. 2016;54:433-439.
9. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American cancer society. *JAMA*. 2015;314:1599-1614.
10. Bennis S, Hwang S Office evaluation of pelvic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28:461-476.
11. Guirguis-Blake JM, Henderson JT, Perdue LA, et al. Screening for Gynecologic Conditions With Pelvic Examination: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 147. AHRQ Publication No. 15-05220-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.
12. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, et al. Use of digital rectal examination as an adjunct to prostate specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2018;199:947-953.

12b. Benziger CP, Huffman MD, Sweis RN, et al. The telehealth ten: a guide for a patient-assisted virtual physical examination. *Am J Med*. 2021;134:48-51.

13. Narula J, Chandrashekhar Y, Braunwald E. Time to add a fifth pillar to bedside physical examination: inspection, palpation, percussion, auscultation, and insonation. *JAMA Cardiol*. 2018;3:346-350.

13b. Gao Y, Liu R, Zhou Q, et al. Application of telemedicine during the coronavirus disease epidemics: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020;8:626.

**Mulher de 24 anos com dor no quadrante inferior direito do abdome e sangramento vaginal tem um teste de gravidez caseiro positivo. Antes que uma ultrassonografia pélvica seja solicitada, o exame ginecológico é realizado e revela dor à mobilização do colo do útero. Esse achado tem as seguintes características diagnósticas para gravidez ectópica: sensibilidade 45%, especificidade 91%, razão de verossimilhança positiva (RV+) 4,9, RV negativa (RV−) 0,62 e valor preditivo positivo (VPP) 46%. Qual desses valores é mais útil para avaliar a probabilidade de ela ter uma gravidez ectópica?**

- A. Sensibilidade.
- B. Especificidade.
- C. Razão de verossimilhança positiva.
- D. Razão de verossimilhança negativa.
- E. Valor preditivo positivo.

Concluir questão

**O papel principal de completar uma revisão dos sistemas para ajudar no diagnóstico clínico durante a avaliação clínica é qual das seguintes opções?**

A. Revisar os sintomas associados à doença atual.

B. Descobrir questões de difícil abordagem durante a história da doença atual.

C. Preencher um registro que aprimore a cobrança do paciente.

D. Focar na existência ou não de achados durante um período de tempo restrito.

E. Possibilitar a realização de perguntas abertas para aprimorar o relacionamento do paciente com o médico.

Concluir questão

**Ao realizar a avaliação de seu novo paciente, um veterano de 35 anos que serviu em combate no Afeganistão, é possível notar que ele parece ansioso e que está questionando você com frequência sobre várias dificuldades em marcar a consulta e sobre as atitudes de sua equipe de consultório. Você reconhece a necessidade de**

**rastreamento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) usando um formulário com quatro itens. Você começa perguntando: “Em sua vida, você já teve uma experiência tão horrível, assustadora ou perturbadora que, no mês passado, você...” Todos os itens abaixo fazem parte desse formulário de rastreamento de TEPT, exceto:**

- A. Teve pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?
- B. Teve pesadelos ou pensou sobre isso quando não queria?
- C. Tentou muito não pensar nisso ou saiu do seu caminho para evitar situações que o lembrassem disso?
- D. Estava constantemente em guarda, vigilante ou facilmente assustado?
- E. Sentiu-se entorpecido ou desconectado de outras pessoas, atividades ou do ambiente ao seu redor?

Concluir questão

# 7

# ABORDAGEM DO PACIENTE COM SINAIS VITAIS ANORMAIS

DAVID L. SCHRIGER

O atendimento do paciente é orientado pela integração da queixa principal, da anamnese, dos sinais vitais e dos achados do exame físico (Capítulo 6). Os médicos devem estar atentos aos sinais vitais do paciente, mas raramente devem torná-los a peça central da avaliação.

## A IMPORTÂNCIA DOS SINAIS VITAIS

A importância dos sinais vitais na assistência médica é um enigma para os proponentes de uma abordagem baseada em evidências para o cuidado dos pacientes. Nenhum médico experiente estaria disposto a cuidar de pacientes sem eles, mas uma avaliação formal da utilidade dos sinais vitais para fazer diagnósticos específicos concluiria que eles não são particularmente úteis porque suas razões de verossimilhança (RV) são muito próximas de 1 para diferenciar aqueles que têm uma condição específica daqueles que não a têm (Capítulo 6). Para condições incomuns, seu valor preditivo é ainda pior. Por exemplo, a probabilidade de taquicardia em um paciente com crise tireotóxica é alta, mas a probabilidade de crise tireotóxica em um paciente com taquicardia isolada é baixa. Esta aplicação do teorema de Bayes (Capítulo 8) demonstra por que não há justificativa para solicitar provas de função tireóidea para todos os pacientes com taquicardia e por que as tentativas de dizer "Quando o sinal vital *x* está alto [baixo], então, o *y* também estará". Cada sinal vital pode estar normal ou anormal em quase todas as condições agudas (Tabela 7.1), e os sinais vitais podem estar temporariamente anormais em indivíduos saudáveis. Uma abordagem

algorítmica de testagem e tratamento em resposta a sinais vitais anormais seria muito vaga e complexa para ser usada.

## Valor preditivo

Como os sinais vitais podem ser péssimos preditores de diagnósticos, mas essenciais para a prática da medicina? Primeiro, embora os sinais vitais sejam insuficientemente preditivos para serem usados em algoritmos rígidos, esses algoritmos são apenas um de vários métodos de investigação usados pelos médicos para diagnosticar e tratar pacientes. O reconhecimento do padrão e o modelo hipotético-dedutivo são métodos de investigação que não se baseiam em tendências médias de um único fator (p. ex., hipotensão ocorre em *x*% dos casos de choque séptico) ou um pequeno número de fatores (p. ex., hipotensão e taquicardia ocorrem em *y*% dos casos de choque séptico), mas na complexa interação de vários fatores (p. ex., porque este paciente é um homem idoso com aspecto debilitado, próstata aumentada e história pregressa de infecções urinárias, apresenta taquicardia e hipotensão, tem pulmões limpos e próstata aumentada, mas não dolorida, e sua saturação de oxigênio é de 97%, ele deve ser tratado para urossepse [Capítulo 268] enquanto aguarda os resultados da urinálise e da urinocultura). Assim, os sinais vitais podem desempenhar uma função importante na tomada de decisão médica, embora suas RV para condições específicas não sejam impressionantes.

**Tabela 7.1** **Variações normais e preocupantes dos sinais vitais em adultos.***

| | NORMAL | PREOCUPANTE |
|---|---|---|
| Temperatura | 36° a 38°C | 40°C |
| Frequência de pulso | 60 a 100 bpm | < 45 bpm, > 130 bpm |
| Frequência respiratória | 12 a 20 incursões/min | < 10 incursões/min, > 26 incursões/min |

| | | |
|---|---|---|
| Saturação de oxigênio | 95 a 100% | < 90% |
| Pressão arterial sistólica | 90 a 130 mmHg | < 80 mmHg, > 200 mmHg |
| Pressão arterial diastólica | 60 a 90 mmHg | < 50 mmHg, > 120 mmHg |

bpm = batimentos por minuto.

*Os valores normais são de adultos saudáveis. Valores fora dessas faixas são comuns em pacientes que estão doentes ou ansiosos com relação ao atendimento médico. Os valores preocupantes exigem a atenção do profissional de saúde em qualquer paciente adulto. Esses valores são específicos (raramente encontrados em pacientes saudáveis), mas não sensíveis (os sinais vitais da maioria dos pacientes doentes não incluem os valores preocupantes). Todos os sinais vitais têm de ser interpretados no contexto do quadro clínico do paciente (ver texto).

Apesar de seu baixo valor preditivo para qualquer diagnóstico único, os sinais vitais anormais ajudam a identificar os pacientes que estão mais doentes. Por exemplo, mesmo um sinal vital anormal no departamento de emergência aumenta significativamente a probabilidade de desfechos adversos em pacientes idosos em cerca de 50%. Sinais vitais anormais na alta do departamento de emergência aumentam a chance de readmissão rápida,[1] e sinais vitais anormais após a admissão implicam risco 20 vezes maior de deterioração importante subsequente. Os sinais vitais anormais também são um preditor crucial de quais pacientes correm o risco de morrer logo após receberem alta de um departamento de emergência ou após uma internação.[2,3]

A utilidade dos sinais vitais também é evidenciada pelo achado de que anormalidades mais graves estão associadas a um prognóstico ainda pior. Por exemplo, em pacientes hospitalizados, um sinal vital criticamente anormal implica cerca de 1% de risco de morte em paciente hospitalizado, enquanto três sinais vitais simultaneamente anormais implicam risco de quase 25% de morte hospitalar.

## Sinais vitais como manifestações clínicas

Os sinais vitais anormais raramente são o problema fisiopatológico fundamental. No choque (Capítulo 98), hipotensão e taquicardia são

manifestações de processos fisiopatológicos que ocorrem em níveis celulares e moleculares. Dadas as ligações tortuosas da doença clínica com a fisiopatologia fundamental e os sinais vitais anormais, não é surpreendente que as relações entre as doenças e os sinais vitais não sejam fortes. Até que novas tecnologias possibilitem a mensuração direta de processos patológicos primários, os sinais vitais continuam sendo um representante importante, embora imperfeito.

Os cinco principais sinais vitais são temperatura, frequência de pulso, pressão arterial, frequência respiratória e saturação de oxigênio (oximetria de pulso). A oximetria de pulso está incluída porque se tornou amplamente disponível em ambientes de cuidados agudos e não é invasiva, além de ser relativamente barata e fornecer informações exclusivas da frequência respiratória. Os defensores sugeriram que dor, tabagismo e peso corporal sejam considerados sinais vitais de rotina; embora sejam dados interessantes, eles não são considerados aqui. Os médicos nunca devem esquecer que o sinal vital mais importante é o aspecto do paciente; o aspecto geral é um sinal que orienta a intensidade e a urgência da avaliação.

## AFERIÇÃO DOS SINAIS VITAIS

Embora a aferição dos sinais vitais seja geralmente simples, a validade e a confiabilidade desses valores dependem da técnica adequada e, no caso da pressão arterial e da oximetria de pulso, de equipamentos bem conservados. Em uma era de uso crescente de telemedicina, em parte por causa da SARS-CoV-2 (Capítulo 342A), cada vez mais os sinais vitais são aferidos por dispositivos domiciliares, inclusive sensores “wearable”.[3b]

As temperaturas retal e oral são, geralmente, acuradas (Capítulo 264), embora as temperaturas orais possam estar falsamente reduzidas em pacientes que apresentem respiração bucal de suplência. A temperatura axilar não é confiável e não deve ser usada. Há grande variabilidade na validade e na confiabilidade das medidas realizadas com termômetros auriculares ou timpânicos. Um termômetro específico para hipotermia é preferido quando houver suspeita de hipotermia, e a temperatura central deve ser medida com um sensor de temperatura esofágico, vesical ou retal em pacientes com hipotermia ou hipertermia grave (Capítulo 101). Vale

mencionar que, embora 37 ºC seja considerada a temperatura corporal humana "normal", os dados sugerem que, atualmente, é mais próxima de 36,5 ºC.[3c]

A pressão arterial tem de ser aferida com uma braçadeira de tamanho apropriado (Capítulo 70). Esfigmomanômetros automáticos ocasionalmente fornecem resultados falsos, e valores questionáveis devem ser confirmados por ausculta manual e aferição em outros membros. A frequência de pulso é mais bem aferida por palpação porque essa técnica oferece a oportunidade de avaliar a regularidade e o contorno; o pulso deve ser contado por tempo suficiente para que uma frequência acurada seja obtida (pelo menos durante 15 segundos). Frequências cardíacas elevadas ou arritmias detectadas na leitura digital de um monitor cardíaco, seja observado perto do paciente ou por telemetria cardíaca padronizada externa,[4] têm de ser confirmadas por palpação, porque esses monitores podem contar de maneira incorreta grandes ondas P, ondas T ou espículas de marca-passo como ondas R, relatando, assim, uma frequência cardíaca que é o dobro da frequência real. Os sinais vitais ortostáticos – a comparação da pressão arterial e da frequência de pulso em decúbito dorsal, na posição sentada e em posição ortostática – são defendidos por alguns, mas têm se mostrado insensíveis e inespecíficos para hipovolemia. Algum grau de hipotensão ortostática também é comum em pacientes cuja hipertensão arterial (Capítulo 70) é tratada intensivamente, mas não deve ser motivo para reduzir o tratamento, a menos que isso seja exigido pelos sintomas do paciente.[4b]

Como a frequência respiratória típica oscila entre 12 e 20 incursões por minuto e há uma variação considerável, a frequência respiratória deve ser avaliada durante pelo menos 30 segundos e de preferência por 1 minuto. Novas tecnologias que supostamente medem a frequência respiratória não se mostraram clinicamente úteis. A saturação de oxigênio depende da tecnologia, portanto, é fundamental compreender as idiossincrasias do dispositivo em uso; medições válidas são improváveis, a menos que haja boa correlação entre a leitura de pulso da máquina e o pulso do paciente. A sonda deve ser colocada em uma parte do corpo que seja quente e bem perfundida. Os oxímetros de pulso comparam a absorção de luz em dois comprimentos de onda, então as leituras podem ser falsamente elevadas em condições que mudam a cor da hemoglobina oxigenada ou desoxigenada,

incluindo envenenamento por monóxido de carbono (Capítulo 88), metemoglobinemia (Capítulo 152) e algumas das hemoglobinopatias menos comuns.

## VALOR DOS SINAIS VITAIS NO MANEJO DO PACIENTE

Sinais vitais anormais devem ser medidos novamente. Algumas anormalidades exigem avaliação imediata (Tabela 7.2). Outras devem ser verificadas novamente no futuro, a menos que tenham sido observadas anteriormente, caso em que uma investigação pode ser iniciada, guiada pela história pregressa do paciente e pelos achados de exame físico. É fundamental que os médicos sempre "tratem o paciente, não os sinais vitais".

| Tabela 7.2 | Anormalidades que demandam avaliação rápida no paciente assintomático. |
|---|---|
| Pulso rápido e irregularmente irregular (se não for crônico) deve desencadear avaliação do ritmo do paciente de modo que a fibrilação atrial possa ser identificada, avaliada e tratada (Capítulo 58), diminuindo, assim, o risco de acidente vascular encefálico (AVE) | |
| Uma frequência cardíaca acima de 130 bpm sempre justifica um eletrocardiograma para determinar o ritmo do paciente e uma consideração do diagnóstico diferencial de taquicardia (hipovolemia, anemia e doença da tireoide em particular) | |
| Pressão arterial diastólica acentuadamente elevada (p. ex., > 115 mmHg) deve estimular uma avaliação para urgências hipertensivas (Capítulo 70). Hipertensão arterial sem sinais de lesão aguda de órgão-alvo não demanda tratamento agudo, que pode reduzir a pressão de perfusão intracraniana e causar AVE. Os pacientes com pressão arterial elevada devem receber | |

avaliação e tratamento padrão para hipertensão crônica (Capítulo 70)

Frequência de pulso ou pressão arterial muito baixas em pacientes recebendo medicamentos cardioativos devem levar à confirmação de que o paciente seja realmente assintomático, investigação sobre a dosagem desses medicamentos e reconsideração do esquema terapêutico

Frequência de pulso muito baixa em pacientes idosos que não estejam recebendo medicamentos para controlar essa frequência deve desencadear avaliação do sistema de condução cardíaca do paciente

Saturação de oxigênio abaixo de 93% na ausência de distúrbios pulmonares conhecidos deve levar à avaliação do estado pulmonar do paciente

## Pacientes sem queixas sistêmicas

Em pacientes que se apresentam para uma avaliação de rotina ou queixa não sistêmica (p. ex., lesão no joelho), um sinal vital anormal raramente será o prenúncio de uma doença aguda. Mais comumente, é uma leitura falsa ou um achado transitório devido a variação aleatória, dor ou ansiedade que não exige avaliação nem tratamento e pode ser verificado novamente no futuro. Ocasionalmente, será a única ou a mais evidente manifestação de uma condição crônica ou fator de risco. A aferição de níveis elevados de pressão arterial que leve ao diagnóstico de hipertensão é o exemplo clássico do valor dos sinais vitais em tais pacientes.

## Pacientes que se queixam de doença sistêmica, mas não parecem estar muito doentes

Os sinais vitais têm dois papéis adicionais em pacientes sintomáticos que não parecem estar doentes. Em primeiro lugar, sinais vitais anormais fornecem informações que podem sugerir ou apoiar um diagnóstico. Temperatura corporal elevada em paciente com tosse produtiva, dispneia e

estertores localizados e egofonia dá suporte ao diagnóstico de pneumonia infecciosa. Os sinais vitais também podem desempenhar um papel na definição do tratamento e do rastreamento. Por exemplo, as diretrizes para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 91) incorporam formalmente os sinais vitais.

O segundo papel dos sinais vitais no paciente sintomático estável é alertar que o paciente está mais doente do que parece. Por exemplo, hipotensão em um paciente com aspecto saudável e pielonefrite pode ser um indício de sepse ou hipovolemia. Para que os sinais vitais possam ser usados, o médico precisa conhecê-los e incorporá-los explicitamente em um processo de raciocínio que considere os diagnósticos perigosos associados aos sinais vitais anormais. O médico precisa, então, decidir se a probabilidade de cada diagnóstico potencialmente perigoso é alta o bastante para justificar uma avaliação específica. Infelizmente, nenhuma regra rápida ou fácil diferencia anormalidades espúrias que podem ser ignoradas daquelas que devem desencadear testagem adicional ou tratamento. O que se pode dizer é que o médico bem treinado, ciente dos sinais vitais anormais, inclusive notificação por um sistema automático;[4c] e disposto a contemplar mudança no tratamento tem menor probabilidade de cometer erros.

Alguns pontos específicos merecem menção. Em primeiro lugar, para a maioria dos sinais vitais, "normal" é relativo. A pressão arterial tem de ser interpretada no contexto do paciente. Por exemplo, uma pressão arterial de 88/64 mmHg é razoável para uma mulher jovem e saudável de 50 kg, mas deve causar preocupação em um homem de meia-idade de 90 kg. Da mesma maneira, uma pressão arterial de 128/80 mmHg seria boa em um homem de 60 anos, mas preocupante em uma mulher na 34ª semana de gestação. Em segundo lugar, como os sinais vitais são medidas insensíveis de doença, os sinais vitais normais não devem dissuadir o médico de buscar diagnósticos potencialmente críticos. Por exemplo, adultos jovens e bem condicionados conservam sinais vitais normais durante o choque.

## Uso de sinais vitais em pacientes que parecem estar doentes

Os sinais vitais anormais são esperados com base no aspecto físico e nos sintomas de alguns pacientes. Para pacientes *in extremis*, o cuidado deve prosseguir de acordo com as diretrizes estabelecidas, como Suporte Avançado de Vida na Cardiologia (Capítulo 57), Suporte Avançado de Vida no Traumatismo e algoritmos para o tratamento de choque (Capítulos 99 e 100). Para outros pacientes que parecem estar doentes, dois processos precisam ocorrer. Em um, o médico, munido de conhecimento do diagnóstico diferencial de cada sinal vital anormal e da capacidade de obter uma anamnese completa e realizar um exame físico adequado, restringe a lista de diagnósticos potenciais e decide quais têm probabilidade suficiente para justificar a avaliação. Simultaneamente, o médico considera a lista de opções de tratamento para todos os diagnósticos associados ao sinal vital anormal e, antes de estabelecer um diagnóstico, inicia aqueles tratamentos para os quais o benefício potencial da administração imediata excede os danos potenciais. Por exemplo, antibióticos para pacientes febris com suspeita de infecção bacteriana, hidrocortisona para pacientes hipotensos com risco de hipoadrenalismo e tiamina para pacientes hipotérmicos com risco de encefalopatia de Wernicke podem melhorar o desfecho e é improvável que sejam deletérios mesmo se o paciente não tiver a condição suspeitada. Embora o tratamento presuntivo precoce possa salvar vidas de alguns pacientes, ele não deve ser exagerado; os médicos devem evitar respostas automáticas que possam causar danos.

## Diagnóstico diferencial e opções de tratamento

### Sinais vitais anormais isolados

Como os sinais vitais podem ser anormais em praticamente qualquer doença, nenhum diagnóstico diferencial pode ser enciclopédico. O médico deve se concentrar inicialmente nas doenças comuns e nas doenças que exijam tratamento específico. O processo de pensamento deve começar com a queixa principal e a anamnese e, depois, incorporar informações sobre os sinais vitais e o restante do exame físico.

### Múltiplos sinais vitais anormais

Pacientes com doenças agudas provavelmente apresentam vários sinais vitais anormais. Embora determinados padrões de sinais vitais anormais predominem em condições específicas (p. ex., hipotensão, taquicardia e hipotermia na sepse profunda), nenhum padrão pode ser considerado patognomônico. A meta do médico é estabelecer um diagnóstico e, ao mesmo tempo, prescrever tratamentos cujos benefícios superem os danos potenciais.

A febre geralmente é acompanhada por taquicardia, com a regra geral de que a frequência cardíaca aumentará em 10 bpm para cada aumento de 1°C na temperatura. A ausência de taquicardia em um paciente com febre é conhecida como dissociação pulso-temperatura e foi relatada em febre tifoide (Capítulo 292), doença dos legionários (Capítulo 298), babesiose (Capítulo 332), febre Q (Capítulo 311), riquetsioses (Capítulo 311), malária (Capítulo 324), leptospirose (Capítulo 307), pneumonia causada por *Chlamydia* spp. (Capítulo 302) e infecções virais, como dengue (Capítulo 358), febre amarela (Capítulo 357) e outras febres hemorrágicas virais (Capítulo 357), embora o valor preditivo desse achado seja desconhecido.

Muito pode ser aprendido comparando a frequência respiratória com a oximetria de pulso. Hiperventilação associada a alta saturação de oxigênio sugere um processo do sistema nervoso central ou acidose metabólica, em vez de um processo cardiopulmonar. Frequências respiratórias baixas associadas a baixos níveis de saturação de oxigênio sugerem hipoventilação central, que pode responder a antagonistas de narcóticos.

Hipertensão arterial e bradicardia no paciente obnubilado ou comatoso são conhecidas como reflexo de Cushing, um sinal relativamente tardio de pressão intracraniana elevada. Os médicos devem se esforçar para diagnosticar e tratar essa condição antes que o reflexo de Cushing se desenvolva.

## Abordagem para anormalidades de sinais vitais específicos

### Temperatura elevada

A temperatura normal é frequentemente citada como 37°C, mas há considerável variação diurna e variação entre os indivíduos;[5] portanto, 38°C

é o limite mais comumente citado para febre. A febre atribuída à infecção deve ser tratada com antipiréticos e antimicrobianos apropriados (Capítulo 264). A importância da administração precoce de antibióticos a pacientes potencialmente sépticos não pode ser subestimada (Capítulos 264 e 265). Hipertermia (temperatura acima de 40°C) deve ser tratada com medidas de resfriamento, como bolsas de gelo, nebulização fria em frente a ventiladores, lavagem gástrica com soluções frias e, para síndromes relacionadas a medicamentos, medicamentos como dantroleno (Capítulo 101). A maioria dos departamentos de anestesia hospitalar tem um *kit* pré-preparado para o tratamento da hipertermia maligna (Capítulos 404 e 406).

## Hipotermia

O tratamento da hipotermia é guiado por sua causa (Capítulo 101). A temperatura do corpo diminui quando a perda de calor excede a produção de calor. Todos os mecanismos logicamente possíveis para este fenômeno foram observados. A diminuição da produção de calor pode resultar de hipofunção endócrina (p. ex., doença de Addison [Capítulo 214], hipopituitarismo [Capítulo 211], hipotireoidismo [Capítulo 213]) e perda da capacidade de se arrepiar (p. ex., paralisia neurológica ou induzida por medicamento ou distúrbios neuromusculares). O disfunção do sistema regulador hipotalâmico pode ser consequente à hipoglicemia (Capítulo 216) e a vários distúrbios do sistema nervoso central (encefalopatia de Wernicke [Capítulo 388], AVE [Capítulo 379], tumor [Capítulo 180] e traumatismo [Capítulo 371]).[6] A redefinição do ponto de ajuste da temperatura pode ocorrer com a sepse. O aumento da perda de calor pode ser decorrente de exposição, transtornos comportamentais e físicos que impeçam o paciente de sentir ou responder ao frio, distúrbios da pele que diminuam sua capacidade de reter calor e vasodilatadores (incluindo o etanol). Uma anamnese e um exame físico cuidadosos devem indicar qual dessas possibilidades é mais provável.

Diversas considerações merecem destaque. A coluna vertebral de um paciente hipotérmico e obnubilado deve ser protegida e avaliada porque a paralisia consequente a uma queda pode ter impedido o paciente de buscar abrigo e pode ter diminuído a capacidade de produzir calor. O médico não deve se esquecer de administrar antibióticos aos pacientes sépticos

(Capítulo 100) e tiamina aos que possam ter encefalopatia de Wernicke (Capítulo 388), hidrocortisona para aqueles que possam ter insuficiência suprarrenal (Capítulo 214) e hormônio da tireoide para os que possam ter coma mixedematoso (Capítulo 213). Pacientes gravemente hipotérmicos (Capítulo 101) devem ser tratados com cuidado porque qualquer estímulo pode desencadear arritmias ventriculares; mesmo na ausência de pulso arterial, a reanimação cardiopulmonar deve ser usada apenas em pacientes com fibrilação ventricular ou assistolia.

## Frequência cardíaca elevada

A frequência, o ritmo e o eletrocardiograma diferenciam a taquicardia sinusal das taquiarritmias (Capítulos 56 a 59). Taquiarritmias podem ser deflagradas por condições que exigem tratamento específico (p. ex., sepse [Capítulo 100], distúrbios eletrolíticos [Capítulos 108, 109 e 110], distúrbios endócrinos [Capítulo 208] e envenenamentos [Capítulos 19 e 102]) antes de ser provável que a arritmia desapareça. Para a taquicardia sinusal, o tratamento da causa subjacente é sempre fundamental. Os tratamentos incluem antipiréticos (para febre); ansiolíticos; soluções orais ou intravenosas (para hipovolemia); nitratos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos (para insuficiência cardíaca e sobrecarga hídrica [Capítulo 53]); oxigênio (para hipoxemia); α-bloqueadores (para superdosagem de estimulantes); betabloqueadores (para síndromes coronarianas agudas [Capítulos 63 e 64] ou tempestade tireoidiana [Capítulo 213]); e lise ou anticoagulação (para embolia pulmonar [Capítulo 74]). A taquicardia é frequentemente uma resposta adequada a uma condição clínica e não deve ser tratada rotineiramente, a menos que esteja causando alterações secundárias ou que isso seja provável.

## Frequência de pulso baixa

A bradicardia pode ser fisiológica (atletas e outros com tônus vagal aumentado), devido a medicamentos cardioativos prescritos (p. ex., betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, digoxina), superdosagens (p. ex., agentes colinérgicos, cronotrópicos negativos), doença do sistema de condução cardíaca, anormalidades eletrolíticas

(hiperpotassemia grave) e infarto da parede inferior do miocárdio (Capítulos 58 e 64). Pacientes assintomáticos não precisam de tratamento imediato. A meta do tratamento é induzir uma frequência cardíaca suficiente para perfundir os tecidos e aliviar os sintomas (Capítulo 57). As superdosagens devem ser tratadas com antídotos específicos (Capítulo 102). As doenças endócrinas devem receber terapia de reposição. Em pacientes com síndrome coronariana aguda (Capítulo 63), a meta é restaurar a perfusão e aliviar a isquemia. Pacientes com bradicardia profunda ou hipotensão podem necessitar de agentes cronotrópicos para aumentar a perfusão, mesmo que esses agentes aumentem a demanda miocárdica de oxigênio. Em pacientes normotensos com bradicardia mais branda, agentes cronotrópicos devem ser usados apenas se os sintomas e a isquemia não puderem ser resolvidos por outros meios. Atropina é o tratamento primário para bradicardia; isoproterenol e estimulação cardíaca são reservados para aqueles que não respondem à atropina (Capítulo 57).

## Pressão arterial elevada

A pressão arterial elevada não exige tratamento agudo quando não houver sintomas ou sinais de lesões em órgão-alvo (Capítulo 70). Quando a pressão arterial estiver muito acima dos valores basais do paciente, a anamnese e o exame físico devem avaliar as condições que definem "emergência hipertensiva": evidências de encefalopatia, hemorragia intracraniana, acidente vascular encefálico isquêmico, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, síndrome coronariana aguda, dissecção da aorta, insuficiência renal e pré-eclâmpsia. Na ausência dessas condições, o tratamento deve consistir em reiniciar ou ajustar os medicamentos de pacientes com hipertensão conhecida e iniciar um programa de verificações de pressão arterial e avaliação apropriada para aqueles sem história pregressa de hipertensão arterial (Capítulo 70).

O paciente com uma emergência hipertensiva verdadeira deve ser tratado com agentes apropriados para a condição específica. Como as reduções rápidas da pressão arterial podem ser tão deletérias quanto o próprio estado hipertensivo, os agentes intravenosos com meia-vida curta, como nitroprussiato, labetalol, nitroglicerina e esmolol, são preferidos (Capítulo 70).

## Pressão arterial baixa

A pressão arterial baixa deve ser avaliada no contexto dos sintomas, do aspecto geral e dos achados no exame físico do paciente. O tratamento depende do contexto. O mesmo valor de pressão arterial pode exigir a administração de agentes inotrópicos intravenosos em um paciente e nenhum tratamento em outro.

Em pacientes com taquicardia e hipotensão, o médico precisa integrar rapidamente todas as evidências disponíveis para determinar a volemia, a função cardíaca, a capacitância vascular do paciente e a etiologia primária (Capítulo 98). Nem todos os pacientes com hipotensão e taquicardia estão em choque, e nem todos os pacientes em choque terão hipotensão e taquicardia. O tratamento do choque é baseado na causa: hipovolêmica, cardiogênica ou distributiva (séptica, neurogênica, anafilática) (Capítulos 98 a 100).

Pacientes hipotensos sintomáticos com perda de volume intravascular devem ter os membros inferiores levantados e receber reposição volêmica (soluções cristaloides ou sangue) IV, dependendo de seu nível de hemoglobina (Capítulo 98).[7] Em pacientes com doença cardíaca conhecida, frágeis ou idosos e cuja volemia seja incerta, a administração de pequenos *bolus* de líquido (p. ex., 250 mℓ de soro fisiológico), cada um seguido por reavaliação, é preferida para evitar insuficiência cardíaca iatrogênica. O suporte inotrópico deve ser reservado para pacientes que não respondem à reposição volêmica. A insuficiência cardíaca de alto débito deve ser lembrada em pacientes com possível tempestade tireoidiana ou superdosagem de estimulantes.

## Frequência respiratória aumentada

Taquipneia é uma resposta normal a hipoxemia (ver adiante) ou acidemia (Capítulo 110).[8] O tratamento da taquipneia na ausência de hipoxemia é direcionado à causa subjacente, que geralmente é dor (Capítulo 27). Os ansiolíticos (p. ex., diazepam, 5 a 10 mg VO ou IV; lorazepam, 1 a 2 mg VO, IM ou IV) ou a tranquilização podem acalmar os pacientes com causas comportamentais de hiperventilação. Respirar em um saco de papel não é um tratamento efetivo. A embolia pulmonar (Capítulo 74) não reduz

necessariamente a saturação de oxigênio nem causa $PO_2$ baixa e deve sempre ser considerada em pacientes de risco com taquipneia inexplicada.

## Frequência respiratória diminuída

Qualquer distúrbio do centro respiratório no sistema nervoso central pode desacelerar o impulso respiratório (Capítulo 80). Narcóticos e outros sedativos e doenças neurológicas são causas comuns de diminuição da frequência respiratória. O tratamento primário da apneia é a ventilação mecânica (Capítulo 97), mas os antagonistas de narcóticos podem ser testados em pacientes com história pregressa ou achados de exame físico (miose, marcas de rastros, adesivo opioide) sugestivos de uso ou abuso de narcóticos (Capítulo 31). Ventilação mecânica, não invasiva ou invasiva (intubação), é indicada para pacientes que respiram muito lentamente para manter saturação de oxigênio aceitável e para pacientes que retêm dióxido de carbono suficiente para deprimir a função mental. Os pacientes que não conseguem proteger suas vias respiratórias devem ser intubados. Oxigênio deve ser administrado a todos os pacientes hipopneicos que estejam hipoxêmicos (ver anteriormente). Pacientes com hipoventilação crônica (Capítulo 80) podem ter retido $HCO_3^-$ para compensar $PCO_2$ elevada e, portanto, podem depender de hipoxia para manter o impulso respiratório; nesses pacientes, a administração muito agressiva de oxigênio pode diminuir a frequência respiratória, aumentar a $PCO_2$ e agravar a obnubilação (Capítulo 96).

## Saturação de oxigênio diminuída

Em pacientes hipopneicos, inicialmente deve-se tentar aumentar a frequência respiratória (ver anteriormente) e o volume corrente. Independentemente da etiologia, o oxigênio, em volume adequado para restaurar a saturação de oxigênio adequada ($PO_2 > 60$ mmHg, saturação de oxigênio > 90%), é a base do tratamento. Quando o oxigênio sozinho falha, os métodos não invasivos para melhorar a ventilação ou intubação traqueal são necessários (Capítulo 96). O oxigênio deve elevar a $PO_2$ em todos os pacientes, exceto aqueles que apresentam *shunt* (desvio) direita-esquerda grave (Capítulo 61). O tratamento de condições que causam hipoxemia

inclui antibióticos (pneumonia), broncodilatadores (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica), diuréticos e vasodilatadores (edema pulmonar), anticoagulantes (embolia pulmonar), oxigênio hiperbárico (envenenamento por monóxido de carbono), azul de metileno (metemoglobinemia, sulfemoglobinemia) e transfusão (anemia).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Gabayan GZ, Gould MK, Weiss RE, et al. Emergency department vital signs and outcomes after discharge. *Acad Emerg Med*. 2017;24:846-854.

1b. Asiimwe SB, Vittinghoff E, Whooley M. Vital signs data and probability of hospitalization, transfer to another facility, or emergency department death among adults presenting for medical illnesses to the emergency department at a large urban hospital in the United States. *J Emerg Med*. 2020;58:570-580.

2. Nguyen OK, Makam AN, Clark C, et al. Vital signs are still vital: instability on discharge and the risk of post-discharge adverse outcomes. *J Gen Intern Med*. 2017;32:42-48.

3. Jayasundera R, Neilly M, Smith TO, et al. Are early warning scores useful predictors for mortality and morbidity in hospitalised acutely unwell older patients? A systematic review. *J Clin Med*. 2018;7:309.

3b. Hamza M, Alsma J, Kellett J, et al. Can vital signs recorded in patients' homes aid decision making in emergency care? A scoping review. *Resusc Plus*. 2021;6:100116.

3c. Gurven M, Kraft TS, Alami S, et al. Rapidly declining body temperature in a tropical human population. *Sci Adv*. 2020;6. [Epub ahead of print.]

4. Cantillon DJ, Loy M, Burkle A, et al. Association between off-site central monitoring using standardized cardiac

telemetry and clinical outcomes among non-critically ill patients. *JAMA*. 2016;316:519-524.

4b. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension : a systematic review and individual participant-based meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021;174:58-68.

4c. Escobar GJ, Liu VX, Schuler A, et al. Automated identification of adults at risk for in-hospital clinical deterioration. *N Engl J Med*. 2020;383:1951-1960.

5. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, et al. Normal body temperature: a systematic review. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:1-7.

6. Oka T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157: 599-621.

7. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016;316:1298-1309.

8. Hale ZE, Singhal A, Hsia RY. Causes of shortness of breath in the acute patient: a national study. *Acad Emerg Med*. 2018;25:1227-1234.

**Um paciente apresenta mal-estar, tosse e dispneia. Os sinais vitais incluem temperatura de 40°C, pressão arterial de 120/74 mmHg, frequência respiratória de 18 incursões por minuto, frequência de pulso de 70 batimentos por minuto (bpm) e saturação de oxigênio de 97%. Esta apresentação poderia ser consistente com:**

○ A. Pneumonia estreptocócica.

○ B. Pielonefrite devido a *Escherichia coli*.

C. Pneumonia por *Legionella*.

D. Doença gripal.

E. Pneumonia por *Mycoplasma*.

Concluir questão

**Um homem de 88 anos, residente em uma casa de repouso, apresenta discreta agitação psicomotora e sinais vitais que incluem temperatura 38,7°C, pressão arterial 96/64 mmHg, frequência respiratória 22 incursões por minuto, frequência de pulso de 94 bpm e saturação de oxigênio 96%. O exame físico revela mucosas ressecadas, pulmões limpos, abdome mole, cateter de Foley de demora e extremidades discretamente frias, mas não cianóticas. O paciente deve receber:**

A. Antipiréticos (p. ex., paracetamol).

B. Soro fisiológico IV, 500 mℓ, com *bolus* adicionais conforme tolerado.

C. Antibióticos intravenosos.

D. Todas as opções acima.

E. Apenas A e B até que os resultados da cultura de urina estejam disponíveis.

Concluir questão

**Um residente é acordado às 3 da manhã pelo enfermeiro para atender um paciente que está no segundo dia de pós-operatório de uma artroplastia de quadril e está com taquicardia recente. Os sinais vitais incluem temperatura de 36°C, pressão arterial 146/82 mmHg, frequência respiratória de 18 incursões por minuto, frequência de pulso de 112 bpm e saturação de oxigênio de 97% no ar ambiente. O residente sonolento prescreve infusão rápida de 1.000 mℓ de soro fisiológico para a desidratação. Mais tarde naquela manhã, o paciente é intubado de forma aguda devido a angústia respiratória. O que provavelmente deu errado?**

A. O residente não considerou a embolia pulmonar como possível causa da taquicardia.

B. O residente deixou de considerar a embolia gordurosa em um paciente submetido recentemente a artroplastia de quadril.

C. O residente deixou de considerar a sepse no diagnóstico diferencial.

D. O residente deixou de considerar a falha da bomba de anestesia controlada pelo paciente (ACP) no diagnóstico diferencial.

E. O residente não percebeu que taquicardia pode ocorrer tanto na desidratação quanto na insuficiência cardíaca.

Concluir questão

**Um paciente chega ao departamento de emergência em coma com frequência respiratória reduzida no inverno. Os sinais vitais são temperatura 36°C, pressão arterial 128/68 mmHg, frequência respiratória 10 incursões por minuto, frequência de pulso 100 bpm e saturação de oxigênio 100% no ar ambiente. As pupilas têm 6 mm de diâmetro e estão fotorreagentes, e os pulmões estão limpos. Qual é o tratamento inicial mais importante?**

A. $O_2$ de alto fluxo administrado por máscara de fluxo unidirecional.

B. Soro fisiológico IV, 1.000 mℓ, com *bolus* adicionais conforme tolerado.

C. Antibióticos intravenosos.

D. Naloxona, 0,8 mg IV.

E. Intubação endotraqueal imediata.

Concluir questão

# 8

# INTERPRETAÇÃO ESTATÍSTICA DE DADOS E USO DOS DADOS PARA AS DECISÕES CLÍNICAS

THOMAS H. PAYNE

As técnicas estatísticas são essenciais para a medicina baseada em evidências. O método científico baseia-se na geração de uma hipótese e no planejamento de um experimento para testar essa hipótese. Essa abordagem é crucial para os avanços nos empreendimentos humanos e, particularmente, na medicina. Uma pergunta bem-elaborada, a formulação de uma hipótese, um projeto cuidadoso de um experimento para testar a hipótese, a coleta de dados sem viés e a análise apropriada dos resultados do experimento possibilitam determinar se um teste ou tratamento é útil ou não. Se essas etapas não forem conduzidas de maneira rigorosa, os resultados dos testes estatísticos provavelmente não serão acurados nem fidedignos.

## INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

*Incidência* indica o número de indivíduos que desenvolvem uma condição durante um período de tempo específico dividido pela população em risco. A incidência é geralmente expressa como uma taxa (p. ex., 10% ao ano), mas também pode ser uma proporção, como na incidência ao longo da vida. *Prevalência*, que indica o número de indivíduos que apresentam uma doença em determinado momento dividido pela população em risco, é sempre expressa como uma proporção. A *prevalência* de uma doença em qualquer ponto no tempo é definida pelo produto da incidência da doença multiplicado pela duração média da doença.

## INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Os médicos são continuamente confrontados com dados de muitas fontes, incluindo mensurações clínicas (p. ex., sinais vitais), testes laboratoriais e exames de imagem. Na verdade, o trabalho do médico moderno é, em muitos aspectos, o de gerenciamento de informações. Embora o médico não possa conduzir análises estatísticas independentes sem ajuda, o conhecimento dos fundamentos da análise de dados é fundamental para a capacidade de avaliar se e como integrar as informações na prática clínica.

Esse conhecimento também é essencial para compreender a literatura médica e incorporá-la na prática. Milhões de artigos de pesquisas são publicados a cada ano e sua qualidade varia amplamente. Os artigos publicados nas principais revistas médicas passam por uma revisão estatística rigorosa, mas o mesmo não acontece com a maioria dos outros periódicos. Embora geralmente não seja aconselhável basear as decisões clínicas em um único estudo, os médicos muitas vezes são confrontados com novas informações e o dilema de como lidar com elas.

As duas metas – interpretação de dados clínicos e compreensão da literatura médica – demandam familiaridade com as leis da probabilidade e o campo da estatística.

## OS DADOS E SUAS CARACTERÍSTICAS

A variabilidade é uma constante da natureza. As técnicas estatísticas representam um esforço para descrever dados e distinguir diferenças que reflitam variações aleatórias daquelas que representam diferenças verdadeiras. Primeiro, é necessário definir a natureza dos elementos dos dados que estão sendo analisados. Os dados numéricos podem variar em uma ampla faixa, com valores em qualquer ponto entre os extremos dessa faixa. A pressão arterial, por exemplo, pode ter valores de 130, 129,3, 75 e qualquer valor intermediário. Esses dados são chamados *contínuos*. Os dados numéricos que só podem ter um valor inteiro, como número de irmãos, são chamados *distintos*. Outros dados, que são razoáveis apenas se caírem em uma de várias categorias, como se alguém está vivo ou morto, são *categóricos*. Rotular um teste como positivo ou negativo, o que pode

depender de um limiar de julgamento em vez de um *continuum*, é outro exemplo de dados categóricos.

A etapa seguinte do exame dos dados é avaliar como eles estão distribuídos. A distribuição de valores em uma população (p. ex., pressão arterial) é frequentemente categorizada como normal (ou seja, gaussiana). Uma distribuição normal é, frequentemente, caracterizada usando ambas as medidas de *tendência central* (ou seja, média, mediana e moda) e medidas de *dispersão* em torno do centro da distribuição (p. ex., desvio padrão). No entanto, muitos fenômenos na medicina produzem distribuições que não são normais (p. ex., Poisson, binomial etc.) e são frequentemente mais bem analisados por métodos não paramétricos.[1b]

## TESTAGEM DE HIPÓTESES

Na pesquisa médica, a meta é tipicamente discernir se dois grupos diferem de maneira significativa – por exemplo, se um resultado em um grupo que recebeu um tratamento específico difere do resultado em um grupo que não recebeu tratamento ou recebeu um placebo. Essa comparação começa com uma hipótese que é declarada formalmente como a *hipótese nula* e é formulada em relação a uma hipótese alternativa. As duas hipóteses são mutuamente exclusivas e completas. Portanto, se um estudo comparar a alteração da pressão arterial entre um grupo que recebeu uma intervenção e outro que não recebeu (controles), a hipótese nula seria que a intervenção não teve efeito sobre a pressão arterial, e a hipótese alternativa seria de que teve um efeito.

Um estudo deve ser desenhado para determinar se deve aceitar ou rejeitar a hipótese nula. Na análise dos dados coletados no estudo, o desafio é determinar se as diferenças observadas na distribuição da pressão arterial nas pessoas que receberam o tratamento diferem das que não receberam; e se houver uma diferença, se essa diferença se deve ao acaso. As técnicas apropriadas para testar hipóteses variam dependendo da natureza dos dados coletados (e-Tabela 8.1).

| e-Tabela 8.1 | Tipos de variáveis e métodos estatísticos comumente usados. |
|---|---|

| MÉTODOS ESTATÍSTICOS ASSOCIADOS | | | |
|---|---|---|---|
| **TIPO DE VARIÁVEL DE DESFECHO** | **EXEMPLOS** | **BIVARIADA** | **MULTIVARIADA** |
| Categórico (dicotômico) | Vivo; readmissão ao hospital em 30 dias | Tabela 2 × 2, análise do qui-quadrado | Regressão logística |
| Categórico (nominal) | Raça; câncer, tipo de tumor | Análise do qui-quadrado | Regressão logística nominal |
| Categórico (ordinal) | Escala de Coma de Glasgow | Mann-Whitney-Wilcoxon, Kruskal-Wallis | Regressão logística ordinal |
| Numérico (contínuo) | Colesterol; Escalas SF-36* | Teste *t*, análise de variância | Regressão linear |
| Numérico (contagem) | Número de vezes que engravidou; número de consultas de saúde mental em 1 ano | Mann-Whitney-Wilcoxon, Kruskal-Wallis | Regressão de Poisson, modelos lineares |
| Tempo até regressão | Tempo do câncer de | Log-rank | Riscos proporcionais |

| | | |
|---|---|---|
| do evento | mama; tempo para recuperação viral em indivíduos HIV-positivos | de Cox |

*As pontuações numéricas com muitos valores são, frequentemente, tratadas como se fossem contínuas. HIV = vírus da imunodeficiência humana; SF-36 = pesquisa de saúde resumida em 36 itens. Cortesia de Thomas B. Newman, MD, MPH e Charles E. McCulloch, PhD.

Como as medições da pressão arterial variam, qualquer diferença real entre os indivíduos do grupo da intervenção e os indivíduos do grupo controle pode ser difícil de detectar se houver apenas um pequeno número de indivíduos no estudo; a dispersão natural e biológica da pressão arterial pode obscurecer a verdadeira diferença entre os dois. No entanto, se o número de indivíduos aumentar, a capacidade de detectar uma diferença verdadeira também aumenta, e algum número deve ser suficiente para detectar uma diferença significativa, se ela realmente existir. Abaixo desse número, o estudo pode falhar em detectar uma diferença entre as leituras de pressão arterial dos grupos de intervenção e controle, embora uma diferença realmente exista. Esse nível é denominado *beta* e representa a probabilidade de um *erro do Tipo II* (*i. e.*, falha em detectar uma diferença verdadeira quando esta realmente existe). Quando o número de indivíduos excede o número mínimo, há maior confiança de que uma diferença será observada se realmente existir. A probabilidade abaixo da qual a hipótese nula pode ser rejeitada é denominada nível *alfa* e representa a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando esta for realmente verdadeira. Um *erro do Tipo I* ocorre quando uma hipótese nula é rejeitada, embora seja verdadeira. Para eliminar qualquer possibilidade de erro do Tipo I, seria necessário um número infinito de indivíduos; portanto, por convenção, uma chance igual ou inferior a 5% desse erro é considerada aceitável. Assim, em um nível alfa de 0,05, uma diferença detectada será uma diferença real 95% das vezes, mas 5% das vezes uma diferença aleatória será erroneamente classificada como uma diferença verdadeira.

Como a conclusão falsa de que existe uma diferença (p. ex., concluir que um tratamento é útil quando na verdade não é efetivo) é considerada um erro mais sério do que o contrário (concluir que um tratamento não é efetivo quando, na verdade, é potencialmente útil), os níveis de erro beta são tipicamente estabelecidos bem abaixo do que os do erro alfa (p. ex., 80%). A *análise de poder estatístico* é um método para estimar o tamanho mínimo da amostra necessário para detectar a diferença mínima entre os grupos que é definida como clinicamente significativa no nível alfa especificado (tipicamente 0,05) e nível beta.

Os valores de *P* são frequentemente relatados em estudos médicos.[1] Os valores de *P* respondem à pergunta: "Se a hipótese nula fosse verdadeira, qual seria a probabilidade de obter, apenas por acaso, um valor da estatística de teste igual ou maior?" Para um nível alfa fixo, o poder estatístico de um teste aumenta com o tamanho da amostra e também com a diferença real entre a hipótese nula e uma alternativa especificada.

Em essência, a base da testagem da hipótese é determinar se existe uma diferença e se alguma diferença detectada é explicada pelo acaso. Essa determinação depende da probabilidade, bem como das convenções relativas à tolerância para conclusões falso-positivas (chamando uma diferença de real quando na verdade é efeito do acaso) e falso-negativas (não detecção de uma diferença verdadeira).

## Desenho do estudo

Ao testar a hipótese de que uma intervenção é efetiva, podem existir outros motivos não relacionados com a intervenção que expliquem por que a medição do resultado pode ter mudado. Uma *covariável* é outro fator, diferente da intervenção testada, que potencialmente influenciaria o desfecho estudado. Por exemplo, ao avaliar um medicamento para tratar a hipertensão arterial, os indivíduos também podem ter sido expostos a uma campanha para reduzir a ingestão de sal na dieta. A redução da ingestão de sal, que poderia ter contribuído para quaisquer alterações observadas na pressão arterial, seria considerada uma covariável. É essencial ajustar ou controlar essas covariáveis. A maneira mais direta é atribuir a intervenção a um grupo, mas também medir a mudança no desfecho em um grupo

*controle* semelhante. O desenho de pesquisa mais forte é o *ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego*, no qual os indivíduos são distribuídos aleatoriamente para receber a intervenção a ser testada ou para receber um substituto inerte ou inativo. Os indivíduos nos grupos de intervenção e controle não sabem se estão recebendo a intervenção ativa ou substituta, e o investigador que observa os desfechos também não tem conhecimento a qual grupo os indivíduos pertencem. Assim, nem o indivíduo nem a pessoa que registra os resultados sabem qual grupo está sendo observado e, portanto, o relato e o registro dos resultados são protegidos de influências subconscientes. Essa abordagem é considerada a maneira mais acurada de avaliar o efeito de uma intervenção, porque qualquer efeito das covariáveis ocorreria quase igualmente nos grupos de intervenção e controle. Além disso, qualquer efeito do placebo é minimizado mascarando se o indivíduo está ou não recebendo o tratamento.

Os ensaios clínicos randomizados, entretanto, nem sempre são práticos por muitos motivos, e muito do que aprendemos na medicina provém de diferentes desenhos de estudo nos quais é difícil saber todas as influências no desfecho. Por esse motivo, estudos não randomizados nunca podem garantir controle adequado de todas as covariáveis, mesmo em estudos observacionais muito grandes. Por exemplo, considere se as taxas de mortalidade hospitalar aumentaram ou diminuíram após uma grande mudança de processo, como a instalação de novos sistemas computacionais para inserir e comunicar prescrições. Quaisquer mudanças nas taxas de erro podem ser consequentes aos novos sistemas computacionais, mas também podem ser explicadas por maior conscientização do risco de erros. Os investigadores podem tentar controlar as covariáveis conhecidas, mas outras covariáveis podem não ser conhecidas. Por esse motivo, os ensaios clínicos randomizados fornecem as evidências mais fortes de causalidade.

Nos últimos anos, vários outros desenhos de estudos quase experimentais foram aplicados. Por exemplo, uma intervenção poderia ser aplicada a uma clínica inteira, em vez de ser usada em pacientes individuais. Embora seja ideal atribuir a intervenção aleatoriamente aos participantes, tal abordagem pode ser inviável ou impossível. Uma abordagem seria introduzir uma intervenção sequencialmente às práticas individuais de maneira sistemática – o que é denominado *design de*

*intervenção escalonada* (*stepped wedge*). Se essa abordagem não puder ser feita de maneira sistemática ou se a avaliação estiver sendo conduzida *post hoc*, os dados podem ser segmentados retrospectivamente em períodos curtos e consecutivos de modo que a análise possa tentar distinguir as tendências temporais dos efeitos reais da intervenção. Esse projeto é denominado uma *série temporal interrompida*.

Ao avaliar as intervenções de saúde, muitas vezes é desejável incluir a medição quantitativa dos desfechos (como mortalidade ou internações hospitalares) e métodos observacionais ou qualitativos, como inquéritos ou entrevistas estruturadas. Esses dados são frequentemente complementares. Se, por exemplo, um estudo não mostrar que uma intervenção foi efetiva, informações qualitativas podem revelar se ela foi implementada corretamente e quais problemas impediram a implementação. Os métodos qualitativos também são importantes para compreender as atitudes e reações dos profissionais de saúde e dos pacientes.

## Dados do intervalo de tempo até o evento

Um desenho de estudo comum é acompanhar uma amostra de pacientes que recebem um tratamento até que ocorra um desfecho pré-especificado, como morte ou internação hospitalar. A análise usa o intervalo de tempo entre a participação do indivíduo no estudo até o desfecho. Os resultados são, com frequência, exibidos graficamente como uma distribuição de sobrevida. Alguns indivíduos contribuem com dados para o estudo, mas não o completam. Uma *análise de Kaplan-Meier* possibilita a estimativa da sobrevida de um modo que usa dados de pacientes que desistiram do estudo. Um modelo de Cox de riscos proporcionais compara a sobrevida entre os grupos ou no mesmo grupo.[1c]

## Ensaios de não inferioridade

Em algumas pesquisas, a meta não é encontrar um tratamento mais efetivo, mas sim um que tenha outras vantagens, como menos efeitos colaterais ou menor custo.[2] Nesses estudos, chamados de *ensaios de não inferioridade*, o propósito é avaliar um novo tratamento em relação a um existente a fim de demonstrar que é pelo menos tão bom, por exemplo, comparando um novo

tratamento com um tratamento padrão em que a meta não é encontrar uma abordagem mais efetiva, mas um tratamento que tenha menor custo ou menos efeitos adversos com eficácia pelo menos semelhante ao tratamento padrão.

## CAUSALIDADE

Há uma diferença importante entre associação e causalidade. O canto do galo está *associado*, mas não causa, o nascer do sol. A anoxia *causa* a morte. A crença de um pesquisador – e do público – de que um tratamento seja benéfico é poderosa, e o método científico pode nos ajudar a determinar a diferença entre crença e realidade. A crença pode influenciar a biologia. O *efeito placebo* é o conceito de que os efeitos podem ser decorrentes da crença, e não da intervenção em si.

### Confusão

Se uma covariável estiver relacionada tanto ao desfecho quanto à exposição ou ao fator de risco em estudo, e se estiver desigualmente distribuída entre os grupos que estejam sendo comparados, ela se tornará um fator de *confusão*. Uma vez que a maioria dos desfechos de saúde tem muitas causas contribuintes, muitas vezes há muitos fatores de confusão possíveis. Por exemplo, em um estudo sobre a associação entre obesidade e doenças cardíacas, a idade pode ser um fator de confusão. A idade está relacionada à obesidade e também a doenças cardíacas. Se os indivíduos obesos forem mais velhos do que os não obesos, então as diferenças no desfecho de doenças cardíacas podem ser decorrentes da idade avançada dos indivíduos obesos e não de sua obesidade.

Em estudos observacionais nos quais a randomização não é possível, as etapas para reduzir o viés decorrente de variáveis de confusão devem ser levadas em conta na análise. Em um estudo observacional do efeito de um tratamento em um desfecho de interesse, pode ser que o tratamento seja administrado a alguns indivíduos (pacientes) em razão de suas características, como idade ou gravidade da doença. Várias técnicas estatísticas sofisticadas são aplicadas no esforço para reduzir o viés em estudos observacionais. Por exemplo, um *escore de propensão* é a

probabilidade de que um indivíduo do estudo receba a exposição ou o tratamento de interesse, com base nas características do indivíduo e no ambiente clínico.[3] Usando o escore de propensão, é possível ajustar o efeito de variáveis de confusão conhecidas, de modo que seja menos provável que a diferença no resultado seja decorrente de viés de confusão. No entanto, todas as técnicas para reduzir a confusão dependem inteiramente de dados sobre covariáveis relevantes. Se esses dados estiverem faltando, o ajuste estatístico não pode produzir um resultado acurado. Uma limitação do escore de propensão na redução do viés de confusão é que muitos fatores de confusão não são conhecidos ou são difíceis ou mesmo impossíveis de medir.[3c]

### Aprendizado de máquina[a]

O aprendizado de máquina aborda problemas aprendendo regras a partir de dados em contraste com sistemas especializados. Começando com observações no nível do paciente, os algoritmos examinam um grande número de variáveis, procurando combinações que prevejam desfechos de maneira confiável. Esse processo, de certo modo, lembra os modelos de regressão tradicionais: existem desfechos, covariáveis e funções estatísticas ligando os dois. O aprendizado de máquina consegue lidar com um número enorme de preditores e combiná-los de maneiras não lineares e altamente interativas. O otimismo em relação ao aprendizado de máquina deve ser moderado pela compreensão de que associação não é o mesmo que causalidade, e que os vastos dados biomédicos disponíveis para aplicar a essas técnicas podem ter amplitude insuficiente – faltando, por exemplo, determinantes sociais da saúde – ou qualidade insuficiente que possa prejudicar os resultados.[4]

## ABORDAGENS ESTATÍSTICAS E DESAFIOS

### Estatística multivariável

Frequentemente, um pesquisador está interessado na importância relativa (e também absoluta) de várias variáveis preditoras individuais em um desfecho, independentemente dos efeitos de todas as outras variáveis.[5] Por

exemplo, ao estudar se a poluição do ar aumenta o risco de câncer de pulmão, um investigador levaria em consideração as diferenças de idade, raça, história familiar, história pregressa de tabagismo e até mesmo exposição ao radônio (Capítulo 182). Usando técnicas estatísticas multivariáveis, essas estimativas podem ser feitas.

### Comparações múltiplas

As análises nas quais vários testes estatísticos são conduzidos podem levar à falsa conclusão de que um deles é um resultado positivo.[6] Quanto mais testes forem realizados, mais provável será que um seja positivo com base apenas no acaso, embora o valor de *P* possa ser definido como 0,05. Um modo de corrigir esse problema é usar a *correção de Bonferroni*, que divide o valor de *P* para rejeitar a hipótese nula pelo número de testes de hipótese realizados.

### Metanálise

A *metanálise* é um método estatístico para resumir os resultados de vários estudos a fim de estimar um efeito geral e intervalo de confiança para um parâmetro medido por esses estudos. Na metanálise, a combinação formal dos resultados considera as variações tanto dentro do próprio estudo quanto entre os estudos.[7,7b]

## USO DE DADOS PARA DECISÕES CLÍNICAS

Um elemento importante e comum da função do médico é tomar decisões.[7c] A tomada de decisão efetiva inclui coletar as informações, determinar se mais informações valem o risco e a despesa adicionais, e interpretar os resultados. Todas essas tarefas dependem da habilidade do médico em usar os dados de forma otimizada. A coleta de informações começa com os dados mais importantes: aqueles obtidos da anamnese e do exame físico meticulosos do paciente. No entanto, a variedade de exames laboratoriais e procedimentos diagnósticos disponíveis aumenta muito o volume de informações que podem ser obtidas e que devem ser solicitadas de maneira inteligente e interpretadas corretamente.[7d] O uso adequado de informações

clínicas pode fazer diferenças importantes nos desfechos dos pacientes e nos recursos necessários para otimizá-los.

A avaliação de um paciente que apresenta dispneia de aparecimento recente (Capítulo 77) apresenta um exemplo de princípios da tomada de decisão. Uma anamnese completa e um exame físico meticuloso definem os fundamentos, e um espectro de opções é considerado. Esse é um problema temporário ou uma condição de risco para a qual testes e tratamentos imediatos e potencialmente arriscados devem ser recomendados? (e-Tabela 8.2) A sequência da testagem também tem implicações para a segurança e o custo. Alguns exames são simples e rápidos e mais úteis quando os resultados são negativos; outros envolvem riscos e despesas substanciais, mas podem fornecer uma resposta definitiva.

| **e-Tabela 8.2** | Princípios de solicitação e interpretação de testes. |
|---|---|

A interpretação dos resultados dos testes depende do que já se sabe sobre o paciente

Nenhum teste é perfeito; os médicos devem estar familiarizados com seu desempenho diagnóstico e nunca acreditar que um teste os “force” a seguir uma estratégia de tratamento específica

Os testes devem ser solicitados se eles puderem fornecer informações adicionais além das já disponíveis

Os testes devem ser solicitados se houver uma chance razoável de que os dados influenciem o cuidado do paciente

Dois testes que fornecem informações semelhantes não devem ser solicitados

Ao escolher entre dois testes que fornecem dados semelhantes, solicitar aquele que tenha menor custo ou cause menos desconforto e transtorno ao paciente

Os médicos devem buscar todas as informações fornecidas por um teste, não apenas um resultado anormal ou normal

A custo-efetividade das estratégias que utilizam testes não invasivos deve ser considerada de maneira semelhante às estratégias terapêuticas

## Teorias e princípios úteis na tomada de decisões

Grande parte da prática médica envolve risco e incerteza. Ao discutir a incerteza, o conceito de *probabilidade* é útil. Uma probabilidade de 1,0 significa que é certo que determinado evento ocorrerá, e uma probabilidade de 0 significa que não ocorrerá. O termo chance (*odds*) se refere a uma razão de probabilidades de um evento (p): chance = $p/(1 - p)$. Se a probabilidade do evento for 50% ou 1 em 2, como em cara ou coroa ao jogar para cima uma moeda, então as chances do evento são 1 (ou 1:1). Se a probabilidade for 1 em 3, ou 0,33, então as chances são 0,33/0,66 ou metade (1:2).

Um modelo simples, porém instrutivo, de tomada de decisão é uma tabela 2 × 2 (Figura 8.1). Um grupo (ou *população*) de pacientes é dividido em 4 células. A tabela mostra a presença ou ausência de uma doença na parte superior e os resultados do teste à esquerda. As células nessa tabela 2 × 2 são rotuladas com letras começando com a no canto superior esquerdo e do canto inferior direito. A *sensibilidade* de um teste, definida como a probabilidade de resultados positivos quando a doença é conhecida, é calculada na tabela como a/(a + c). A *especificidade* do teste, que é a probabilidade de um resultado de teste negativo quando não há doença, é calculada como d/(b + d). A sensibilidade e a especificidade são referidas como *características do teste* porque explicam o desempenho de um teste na presença ou ausência de doença. Na prática clínica, no entanto, os testes são geralmente usados para determinar se uma doença ou condição está presente ou ausente, ou pelo menos a probabilidade com base em determinado resultado do teste. Na tabela 2 × 2, essa probabilidade, que pode ser calculada como a/(a + b), é chamada de *valor preditivo positivo*. Do mesmo modo, d/(c + d), que é o *valor preditivo negativo* do teste, indica a probabilidade de não haver doença quando o resultado é negativo.

A inspeção dessa tabela 2 × 2 mostra outro achado muito importante: quão comum a doença é nessa população, mostrada como (a + c)/(a + b + c

+ d). Esse cálculo é análogo à *prevalência* da doença na população.

Uma visão especial dessa tabela 2 × 2 simples é que os valores preditivos positivos e negativos (VPP e VPN) dependem das características do teste, mas é importante que eles também dependam da prevalência da doença nessa população específica de pacientes. VPP e VPN diferentes resultam quando o mesmo teste é usado em uma população na qual a doença é rara, em comparação com o uso em uma população na qual a doença é comum.

Essa percepção é a essência do *teorema de Bayes*: a probabilidade da doença, quando o resultado do teste é positivo, depende tanto das características do teste quanto da prevalência da doença na população. O teorema de Bayes é frequentemente expresso pela fórmula $P(A|B) = (P(B|A) * P(A))/P(B)$, (probabilidade da doença A tendo em vista o resultado do teste B é a probabilidade do resultado B tendo em vista a doença A vezes a probabilidade da doença A, dividido pela probabilidade do resultado B), mas a essência do maior valor do teorema de Bayes para os médicos pode ser entendida a partir da tabela 2 × 2 simples. O teorema de Bayes também implica que quaisquer novas informações, como as de uma nova pesquisa, devem ser interpretadas no contexto dos conhecimentos prévios.[7e]

Outro conceito útil é a *razão de verossimilhança*, que é a prevalência de um sinal (ou qualquer resultado de teste) em pacientes com o diagnóstico de interesse dividido pela prevalência de achados idênticos (ou resultado de teste) em pacientes sem o diagnóstico-alvo.[8] A razão de verossimilhança positiva é expressa pela fórmula $P(B|A)/P(B|\bar{A})$ (ou [sensibilidade] ÷ [1 − especificidade]) (e-Tabela 8.3).

| **e-Tabela 8.3** | Principais definições para o teorema de Bayes.* |
|---|---|
| Probabilidade | Um número entre 0 e 1 que expressa uma estimativa da probabilidade de um evento |
| Possibilidades (chance) | A razão entre [a probabilidade de um evento] e [a probabilidade de o |

| | |
|---|---|
| | evento não ocorrer] |
| **ANÁLISE BAYESIANA** | |
| Probabilidade pré-teste (ou anterior) | A probabilidade de uma doença antes de a informação ser adquirida |
| Probabilidade pós-teste (ou posterior) | A probabilidade de uma doença após a aquisição de novas informações |
| Possibilidade (chance) pré-teste (ou anteriores) | (Probabilidade pré-teste da doença)/(1 − probabilidade pré-teste da doença) |
| Razão de verossimilhança | (Probabilidade de resultado em pessoas doentes)/(Probabilidade de resultado em pessoas não doentes) |

*Doença pode significar uma condição, como doença da artéria coronária, ou um desfecho, como complicações cardíacas pós-operatórias.

| | | Doença presente | |
|---|---|---|---|
| | | Sim | Não |
| Resultado do teste | Positivo | a | b |
| | Negativo | c | d |

**A partir desses dados, também se pode calcular:**

| | |
|---|---|
| Razão de risco ou risco relativo (RR) | $\frac{a}{(a+b)} \div \frac{c}{c+d}$ |
| Redução de risco relativo (RRR) | $1 - RR$ |
| Diferença de risco ou redução de risco absoluto (RRA) | $\frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)}$ |
| Número necessário para tratar (NNT) | $\frac{1}{ARR}$ |
| *Odds ratio* (OR) | $\frac{ad}{bc}$ |

**FIGURA 8.1 Uma tabela 2 × 2 para avaliar o uso de um teste para determinar se determinada doença está presente.** Nesse modelo, a sensibilidade do teste é a/(a + c), a especificidade é d/(b +

d) e a prevalência da doença é (a + b)/(a + b + c + d). O valor preditivo positivo pode então ser calculado como a/(a + b), e o valor preditivo negativo como d/(c + d).

Outras medidas comuns usadas na tomada de decisão podem ser derivadas desses elementos simples provenientes da tabela 2 × 2. A *probabilidade pré-teste* no modelo 2 × 2 é igual à prevalência da doença – quão comum ela é nessa população. Antes de fazer qualquer teste, a probabilidade de doença é simplesmente a prevalência nessa população. Depois de realizar o teste, podemos ter uma probabilidade diferente – a *probabilidade pós-teste* –, e é por isso que realizamos o teste.

No modelo 2 × 2, um teste é definido como positivo ou negativo. No entanto, pode não estar claro onde traçar a linha (ou limiar) entre o positivo e o negativo. A Figura 8.2 mostra três divisões possíveis entre um resultado de teste positivo e negativo. A linha vertical à esquerda exclui todos os pacientes que não têm a doença, mas classifica menos de 50% dos pacientes com a doença como positivos. O da direita faz com que todos os pacientes com a doença tenham um resultado positivo, mas à custa de incluir os pacientes que não têm a doença no resultado positivo. A linha média chega a um meio-termo – a maioria dos pacientes com a doença é definida como tendo um resultado positivo, e a maioria dos pacientes sem a doença é definida como um resultado negativo. Qual das três linhas é escolhida depende de como o teste está sendo usado. Um gráfico de todas as linhas possíveis com a sensibilidade e especificidade cria uma curva mostrando como a sensibilidade e a especificidade estão relacionadas para o teste: a *curva característica de operação do receptor (ROC)* (Figura 8.3) é uma maneira comum de exibir essa correlação. Um teste ideal teria uma curva mais próxima de A do que de B – alta sensibilidade e alta especificidade. As curvas ROC também podem ser usadas para comparar a capacidade de diferentes testes de distinguir entre a existência ou não de doença. Testes com áreas mais *altas sob a curva* são considerados melhores.

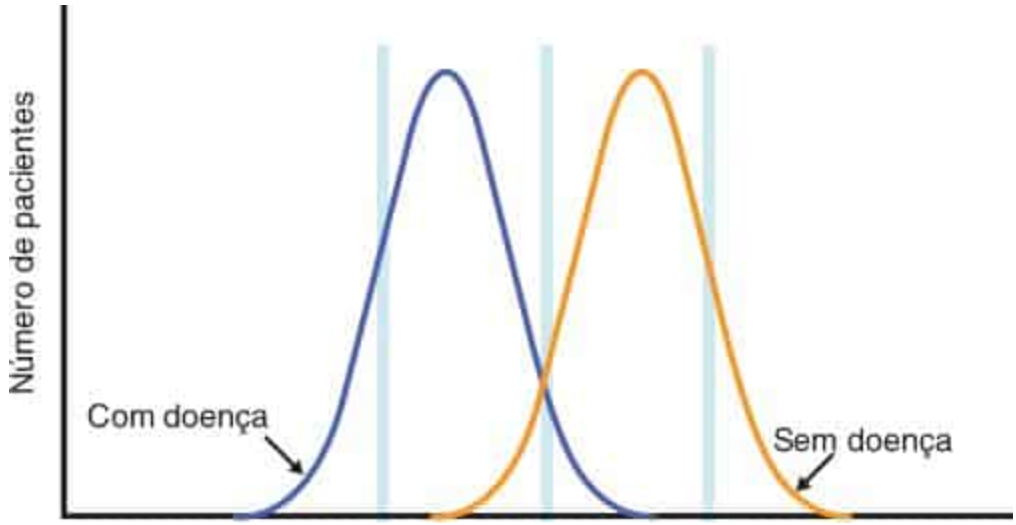


**FIGURA 8.2 Para cada uma das linhas verticais, os resultados à esquerda indicam um resultado positivo, enquanto os resultados à direita indicam um resultado negativo.**

Na maioria dos casos, os médicos não se baseiam em um único exame para confirmar ou não a existência de uma condição ou doença. Em vez disso, vários resultados de exames complementares e outros dados (que podem incluir partes da anamnese do paciente e achados no exame físico), bem como achados de registros anteriores, são incorporados a esse julgamento. Essa multiplicidade de informações destaca uma das limitações do teorema de Bayes. Vários resultados de exames complementares não são independentes uns do outros, mas o teorema de Bayes pressupõe que eles sejam. Também é importante estar ciente de que é difícil determinar a acurácia dos dados da anamnese e do exame físico – especialmente se não forem coletados em primeira mão, mas obtidos de um prontuário eletrônico. Alguns dados dos exames de imagem e resultados de histopatologia podem variar dependendo da pessoa que fez o laudo. Os médicos astutos entendem que os dados podem ser inacurados ou sujeitos a interpretações divergentes.

Quando um exame deve ser solicitado? A coleta de informações adicionais – seja de anamnese, repetição do exame físico, exames laboratoriais ou de imagem – pode mudar a probabilidade da doença, como é demonstrado pela tabela 2 × 2. Em termos gerais, dados adicionais devem ser obtidos apenas se mudarem a probabilidade de uma doença ou condição a um custo e risco aceitáveis, e se tal mudança na probabilidade afetar o que

é recomendado para o paciente. “Isso mudará o tratamento?” é uma pergunta comum que resume esse pensamento: o exame levará a um diagnóstico que seria tratado de maneira diferente? Se a resposta for negativa, o valor do exame é menor. Às vezes, a escolha mais importante é adiar a testagem adicional e observar o paciente ao longo do tempo – o “teste do tempo”.

## Utilidade

Os resultados do diagnóstico e do tratamento variam, e a importância ou o valor desses resultados também variam. Por exemplo, o valor da sobrevida depende da qualidade de vida e dos efeitos colaterais sofridos para sobreviver. A quantificação desse valor pode ser difícil, mas, em última análise, a quantificação mais importante é feita pelo paciente. O termo *utilidade* descreve o valor ou a importância do desfecho conforme julgado pelo paciente ou medido de alguma outra maneira. Em algumas análises, o tempo de sobrevida é ajustado por uma medida da qualidade de vida, descrita como *anos de vida ajustados pela qualidade* ou *QALYs* (*quality-adjusted life years*).[9]

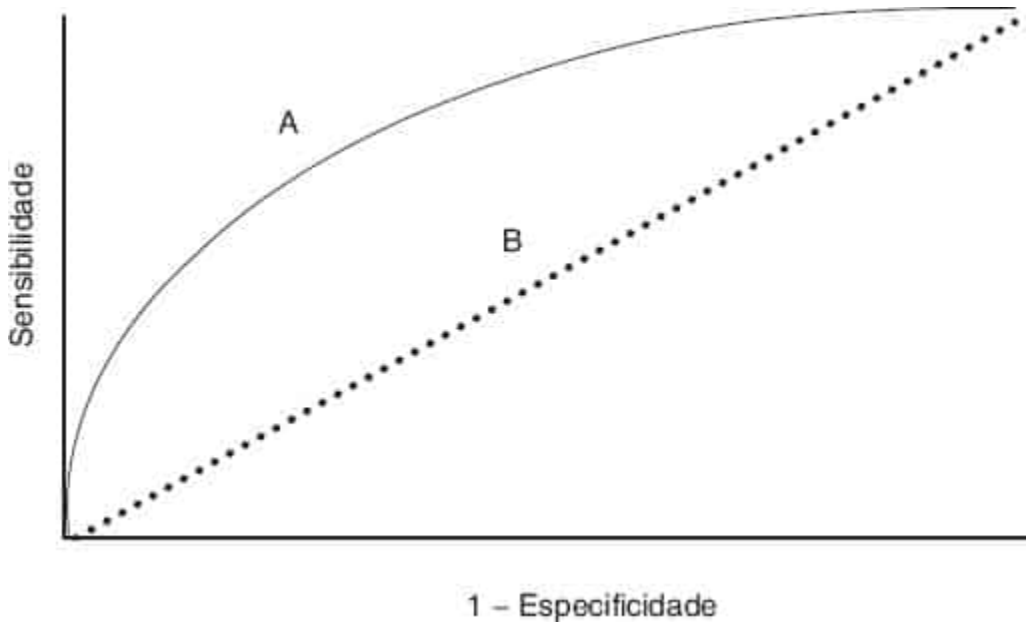


**FIGURA 8.3 Curva ROC.** Exibe a relação entre todas as divisões possíveis entre resultados positivos e negativos e as características, sensibilidade e especificidade do exame diagnóstico. O melhor exame tem sensibilidade e especificidade muito altas. Neste exemplo, A é um exame melhor do que B.

## Estratégias para tomada de decisão

### Tomada de decisão compartilhada

Os médicos tomam muitas decisões, algumas simples e muitas complexas. Um bom médico não toma todas essas decisões de modo independente, sobretudo as que envolvem riscos ou preferências. O médico sábio envolve o paciente na tomada de decisões, quando possível. A tomada de decisão compartilhada considera a utilidade de diferentes desfechos e os desejos do paciente, que podem variar amplamente de uma pessoa para outra. A tomada de decisão compartilhada é um elemento importante da interação médico-paciente e também tem vínculos diretos com o processo de tomada de decisão.[10]

### Análise de decisão

As respostas a algumas perguntas envolvem várias perguntas e probabilidades que não são práticas de responder com um único estudo ou teste. Como resultado, uma abordagem conhecida como *análise de decisão* (árvore de decisão) pode ser útil (Figura 8.4). Essa análise começa com uma pergunta, como "deve ser dado um medicamento?", que então leva a ramificações decorrentes de respostas sim e não, cada uma das quais tem sua própria ramificação do que é chamado de nó de chance. Os nós de escolha podem levar a outros ramos. Cada nó de escolha tem várias probabilidades cuja soma, por definição, deve ser igual a 1. O final de cada um dos ramos recebe uma utilidade. Para determinar, por exemplo, se um medicamento deve ser administrado, a utilidade de cada ramo final é multiplicada pela probabilidade de terminar nesse ramo, e esse processo é continuado ou refeito até que cada uma das escolhas originais receba uma pontuação. Usando esse modelo, a melhor escolha é a aquela com a maior pontuação. A análise de decisão pode ser aplicada a decisões nas quais estudos prospectivos são impraticáveis, como uma decisão de política de saúde pública, ou quando um estudo controlado randomizado seria impraticável, como desenvolver uma estratégia para rastreamento de câncer do colo do útero. Uma vez que as probabilidades atribuídas a alguns dos nós não são conhecidas e poderiam estar dentro de um intervalo, uma técnica conhecida como *análise de sensibilidade* pode ser usada para determinar se as principais conclusões do modelo de análise de decisão mudariam conforme as probabilidades dos nós de escolha mudassem nesse intervalo. A inclusão de benefício e custo na análise de decisão possibilita uma análise de custo-benefício (ou custo-efetividade)[11] que pode levar a decisões informadas sobre qual estratégia ou abordagem deve ser seguida, ou se uma nova tecnologia ou tratamento deve ser adotado.

## Assistentes da tomada de decisão

Conforme o volume de texto, os resultados de exames complementares, os exames de imagem e os dados genômicos aumentam, as limitações da cognição humana frequentemente são atingidas. Por exemplo, a maioria dos médicos é capaz de manter vários elementos de dados em mente ao tomar uma decisão, mas vale a pena considerar os auxílios à tomada de decisão quando o número de fatos a serem considerados aumenta e chega a uma

dúzia ou mais. Alguns desses assistentes são *regras de previsão* simples,[12,12b] que podem usar dados clínicos para estimar a probabilidade pré-teste de uma condição. Em outros casos, sistemas automatizados, tão simples como aplicativos de *smartphone* e tão complexos como sistemas baseados na nuvem cibernética, podem ser úteis para a tomada de decisão terapêutica e diagnóstica. Com o aumento progressivo dos volumes de dados de saúde e poder de computação, o aprendizado de máquina, a IA e outras ferramentas e técnicas analíticas podem fornecer cada vez mais ajuda adicional para a tomada de decisão clínica.

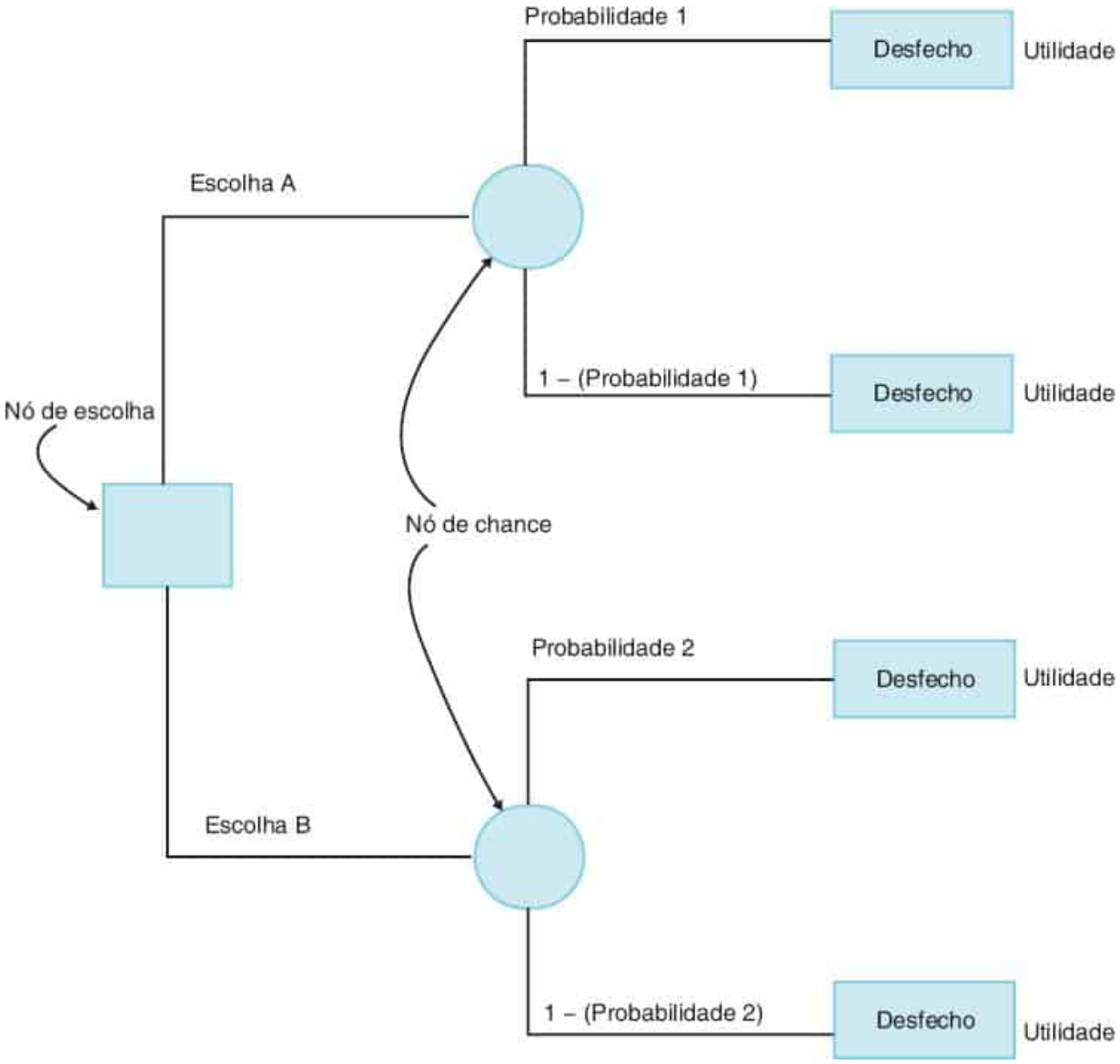


**FIGURA 8.4 Exemplo de análise de decisão.** O modelo começa com uma escolha (nó de escolha) levando a nós de chance. A probabilidade de ramos de cada nó de escolha é igual a 1. No final de todos os ramos está um desfecho com um valor de utilidade. Ao refazer cada nó de probabilidade, adicionando probabilidade × utilidade sucessivamente – um valor é atribuído a ambas as escolhas.

Para aplicar esses conceitos, considere um paciente com dispneia. Este paciente tem embolia pulmonar ou alguma outra condição? Embora os

dados da anamnese e do exame físico tenham individualmente sensibilidade baixa, a probabilidade pré-teste de embolia pulmonar (Capítulo 74) pode ser classificada como alta, moderada ou baixa quando usada em conjunto para calcular a pontuação de Wells (Capítulo 74). Em pacientes classificados como de baixo risco, o teste do dímero D tem alta sensibilidade e, portanto, alto VPN; como resultado, um teste negativo reduz substancialmente o risco de embolia pulmonar. O teste do dímero D acarreta um risco trivial para o paciente e seu custo é baixo. Com base nas características do teste, um resultado negativo do dímero D consegue excluir com segurança o tromboembolismo venoso e limitar o número de pacientes que precisam de avaliação adicional com técnicas de imagem. Por outro lado, em um paciente com alta probabilidade pré-teste, um teste com maior risco e custo estaria justificado, como a angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, que tem sensibilidade e especificidade elevadas. Ao equilibrar a probabilidade pré-teste do paciente, usando uma regra de predição, com as despesas, os riscos e as características operacionais de um exame, uma estratégia de tomada de decisão apropriada pode ser desenvolvida e aplicada a um paciente específico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Chavalarias D, Wallach JD, Li AH, et al. Evolution of reporting *P* values in the biomedical literature, 1990-2015. *JAMA*. 2016;315:1141-1148.

1b. Lachin JM. Nonparametric statistical analysis. *JAMA*. 2020;323:2080-2081.

1c. Stensrud MJ, Hernán MA. Why test for proportional hazards? *JAMA*. 2020;323:1401-1402.

2. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority trials: is a new treatment almost as effective as another? *JAMA*. 2015;313:2371-2372.

3. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA*. 2015;314:1637-1638.

3b. Thomas L, Li F, Pencina M. Using propensity score methods to create target populations in observational clinical research. *JAMA*. 2020;323:466-467.

3c. Forbes SP, Dahabreh IJ. Benchmarking observational analyses against randomized trials: a review of studies assessing propensity score methods. *J Gen Intern Med*. 2020;35:1396-1404.

4. Chen JH, Asch SM. Machine learning and prediction in medicine—beyond the peak of inflated expectations. *N Engl J Med*. 2017;376:2507-2509.

5. Meurer WJ, Tolles J. Logistic regression diagnostics: understanding how well a model predicts outcomes. *JAMA*. 2017;317:1068-1069.

6. Dmitrienko A, D'Agostino RB Sr. Multiplicity considerations in clinical trials. *N Engl J Med*. 2018;378:2115-2122.

7. Cargo M, Harris J, Pantoja T, et al. Cochrane qualitative and implementation methods group guidance series-paper 4: methods for assessing evidence on intervention implementation. *J Clin Epidemiol*. 2018;97:59-69.

7b. Serghiou S, Goodman SN. Random-effects meta-analysis: summarizing evidence with caveats. *JAMA*. 2019;321:301-302.

7c. Metlay JP, Armstrong KA. Annals clinical decision making: weighing evidence to inform clinical decisions. *Ann Intern Med*. 2020;172:599-603.

7d. Armstrong KA, Metlay JP. Annals clinical decision making: using a diagnostic test. *Ann Intern Med*. 2020;172:604-609.

7e. Ringland V, Lewis MA, Dunleavy D. Beyond the p-value: Bayesian statistics and causation. *J Evid Based Soc Work* (2019). 2021;18:284-307.

8. McGee S. Teaching evidence-based physical diagnosis: six bedside lessons. *South Med J*. 2016;109:738-742.
9. Neumann PJ, Cohen JT. QALYs in 2018—advantages and concerns. *JAMA*. 2018;319: 2473-2474.
10. Spatz ES, Krumholz HM, Moulton BW. Prime time for shared decision making. *JAMA*. 2017;317: 1309-1310.
11. Sanders GD, Maciejewski ML, Basu A. Overview of cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2019;321:1400-1401.
12. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2017;318:1377-1384.
12b. Bonnett LJ, Snell KIE, Collins GS, et al. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ*. 2019;365:111-118.

**Um estudo com 105 monjas budistas veganas amostradas aleatoriamente de mosteiros ao redor da cidade de Ho Chi Minh constatou que a densidade mineral óssea (DMO) média do colo femoral era de 0,62 g/cm$^2$, com um desvio padrão de 0,11 g/cm$^2$. Qual das seguintes afirmações sobre esse resultado é correta?**

A. O intervalo de confiança (IC) de 95% para a DMO média nessas mulheres é de cerca de 0,4 g/cm$^2$ a 0,84 g/cm$^2$.

B. Se a DMO for distribuída normalmente, esperaríamos que cerca de 10% das mulheres na amostra tivessem DMO fora do intervalo: 0,4 g/cm$^2$ a 0,84 g/cm$^2$.

C. O IC de 95% para a DMO média nessas mulheres é de cerca de 0,60 g/cm$^2$ a 0,64 g/cm$^2$.

D. Como as mulheres foram amostradas aleatoriamente, há 95% de chance de que uma mulher selecionada aleatoriamente na *população* tenha DMO entre 0,60 g/cm$^2$ e 0,64 g/cm$^2$.

E. Como as mulheres foram amostradas aleatoriamente, há 95% de chance de que uma mulher selecionada aleatoriamente da *amostra* tenha DMO entre 0,60 g/cm$^2$ e 0,64 g/cm$^2$.

Concluir questão

**Um estudo de dados coletados pelo "Get with the Guidelines-Stroke Program" examinou o tempo desde o início dos sintomas de acidente vascular encefálico (AVE) até o tratamento com ativador do plasminogênio tecidual (tPA) em 58.353 pacientes com AVE isquêmico agudo tratados nas primeiras 4,5 horas após o início dos sintomas. Os autores relataram que "o menor tempo entre o aparecimento dos sintomas e o tratamento, em incrementos de 15 minutos, foi associado a... aumento de deambulação independente na alta (*odds ratio* 1,04; IC de 95% 1,03-1,05; P < 0,001)..." Qual das seguintes alternativas é uma interpretação correta desses achados?**

A. Neste estudo, o efeito da redução de 15 minutos do tempo entre o aparecimento dos sintomas e o tratamento foi associado a aumento de 4% (relativo) nas chances de deambulação independente na alta.

B. Como a *odds ratio* é muito próxima de 1,0, os resultados não são estatisticamente significativos.

C. Como a *odds ratio* é muito próxima de 1,0, os resultados, embora altamente significativos estatisticamente, não são clinicamente significativos.

D. O aumento de 4% nas chances de deambulação independente se traduz em um número necessário para tratar (NNT) de 25.

E. Nenhuma das alternativas anteriores está correta.

Concluir questão

**Suponha que um estudo com mães fumantes e não fumantes relate que o efeito do fumo sobre o peso ao nascer é uma redução de cerca de 32 g no peso ao nascer por cigarro fumado por dia durante a gestação. Qual das seguintes afirmações sobre este achado NÃO está correta?**

A. O resultado é baseado em um *modelo*, no qual o peso ao nascer previsto é linearmente relacionado ao número de cigarros fumados por dia.

B. Este modelo prevê que a diferença de peso de um recém-nascido cuja mãe não fumava e outro cuja mãe fumava 5 cigarros por dia é a mesma que a diferença entre recém-nascidos de mães que fumavam 20 e 25 cigarros por dia.

C. O modelo prevê o mesmo efeito do fumo sobre o peso ao nascer, independentemente da idade da mãe e do peso antes da gravidez.

D. Este modelo prevê que reduzir o tabagismo pela metade levará a um aumento de peso esperado de 64 g no recém-nascido.

E. O modelo poderia incluir termos adicionais que refletiriam o efeito da idade da mãe e do peso antes da gravidez.

Concluir questão

**Um estudo de caso-controle da relação do câncer de mama com o uso de inibidores de COX-2 descobriu que a *odds ratio* e o intervalo de confiança (IC) de 95% relacionando o câncer ao uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas foram de 0,77 e 0,42-1,41, respectivamente. Os autores declararam, então, que "nem o paracetamol nem o AAS em doses baixas tiveram qualquer efeito sobre o risco relativo de câncer de mama." Isso está incorreto porque:**

A. O intervalo de confiança é maior que 1.

B. Eles não fornecem o valor *p*.

C. O intervalo de confiança tem limite inferior de 0,42.

D. A *odds ratio* é inadequada para este estudo.

E. Eles deveriam ter usado um nível mais alto de confiança.

Concluir questão

**Em um ensaio clínico randomizado de uma intervenção para reduzir a hipertensão arterial, os pesquisadores selecionaram indivíduos de um único clube de pacientes hipertensos em Xangai. Cerca de um terço dos abordados concordou em ser randomizado. Os resultados desse estudo podem ser generalizados com segurança para:**

A. Todos os hipertensos.

B. Todos os hipertensos na China.

C. Todos os hipertensos em Xangai.

D. Todos os hipertensos pertencentes ao único clube em Xangai.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um homem de 53 anos vai ao médico da atenção primária com a queixa principal de dor torácica nas últimas 2**

**semanas. A dor é descrita como intermitente, geralmente aos esforços, na linha mediana e de caráter surdo. Seu eletrocardiograma está completamente normal. Qual das alternativas a seguir é a próxima etapa mais apropriada?**

- A. Conduta expectante.
- B. Eletrocardiografia de esforço.
- C. Peptídio natriurético do tipo B.
- D. Cintigrafia de esforço.
- E. Angiocoronariografia.

Concluir questão

**Um paciente faz uma prova de esforço e apresenta 2 mm de depressão do segmento ST no eletrocardiograma. Em qual desses pacientes esse achado teria maior probabilidade de mudar o manejo?**

- A. Voluntário de 19 anos saudável em um estudo de pesquisa.
- B. Mulher de 62 anos completamente assintomática.
- C. Mulher de 62 anos com dor torácica frequente não relacionada a esforços físicos.

D. Mulher de 62 anos com infarto do miocárdio recente e precordialgia em repouso.

E. Mulher de 62 anos que está completamente assintomática 4 meses após a cirurgia de revascularização do miocárdio.

Concluir questão

**Qual dos itens a seguir NÃO é uma consideração importante quando se solicita um exame para um paciente?**

A. O exame pode influenciar a tomada de decisão para o cuidado do paciente.

B. O exame é menos caro do que estratégias alternativas.

C. O exame é mais seguro do que estratégias alternativas.

D. O exame reduz a incerteza do paciente ou médico.

E. O exame deve ser anormal quando o diagnóstico do paciente já tiver sido confirmado.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Trata-se de um método de análise de dados que automatiza a construção de modelos analíticos; é um ramo da inteligência artificial (IA) que se baseia no conceito de que os sistemas podem “aprender” com os dados fornecidos e, a partir daí, identificar padrões e tomar decisões com o mínimo de intervenção humana.

# 9

# QUANTIFICAÇÃO DA SAÚDE E DOS CUIDADOS DE SAÚDE

CAROLYN M. CLANCY E ERNEST MOY

Os médicos quantificam rotineiramente várias medidas de saúde, incluindo sintomas, sinais vitais e achados no exame físico, para melhorar o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico. Da mesma maneira, a eficácia e a qualidade dos cuidados de saúde podem e devem ser medidas por diversos motivos.

Em primeiro lugar, a qualidade do atendimento prestado é frequentemente subótima. Variações persistentes no atendimento de pacientes com o mesmo diagnóstico refletem uma combinação de incerteza clínica, estilos de atuação individualizados, preferências e características dos pacientes (idade, raça, etnia, escolaridade, renda) e outros fatores. Tanto o cuidado subótimo quanto o cuidado variado para a mesma condição minam a suposição histórica de que a combinação de profissionais de saúde altamente treinados e instalações credenciadas é suficiente para garantir um cuidado consistente de alta qualidade.

Uma segunda tendência importante pode ser atribuída aos sucessos da ciência biomédica: o maior desafio na área da saúde hoje é o manejo de doenças crônicas para uma população com expectativa de vida aumentada. Para condições crônicas, os benefícios à saúde são cada vez mais medidos em melhorias no estado funcional ou na qualidade de vida, em vez de simplesmente usar as taxas de mortalidade ou expectativa de vida.

Uma terceira tendência está diretamente relacionada à maneira como os custos crescentes dos cuidados de saúde estão ameaçando os orçamentos públicos e os investimentos em outras metas sociais, como a educação. Embora o gasto *per capita* com a saúde dos EUA seja maior do que o de outros países desenvolvidos, os desfechos alcançados estão muito aquém.

Por fim, os avanços nas tecnologias de comunicação e informação inspiraram mais pessoas a desempenhar um papel ativo em sua saúde e cuidados de saúde. Essas inovações aceleraram as demandas por transparência e tomada de decisão compartilhada.

À medida que o seguro de saúde e a regulamentação da assistência médica se expandiram, os requisitos para rastrear e justificar os serviços de saúde aumentaram. A

intensificação da urgência para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde, reduzir disparidades, controlar custos e aumentar a transparência provavelmente levará pacientes e seguradoras a exigir mais dados e vincular medidas de qualidade a pagamentos por serviços.

Felizmente, a tecnologia moderna pode ajudar a atender à demanda por dados. Os pacientes podem registrar e enviar seus parâmetros de saúde usando dispositivos portáteis conectados a registros pessoais de saúde. Os programas de cobrança automatizada podem rastrear os serviços de saúde e os prontuários eletrônicos podem avaliar a qualidade do atendimento médico. Em última análise, os sistemas de informação de saúde totalmente integrados possibilitarão que as informações do paciente sejam recuperadas instantaneamente e sem problemas, quando e onde for necessário. Além de avaliar a qualidade do cuidado hoje, essas ferramentas oferecem uma enorme promessa de aprendizado como um subproduto da prestação do cuidado.

## COMO SÃO MEDIDAS A SAÚDE E OS CUIDADOS DE SAÚDE?

Três tipos de medidas normalmente avaliam a saúde e os cuidados de saúde. As medidas de *saúde* quantificam a doença ou bem-estar de uma pessoa. As medidas de *qualidade dos cuidados de saúde* quantificam até que ponto um paciente recebe os cuidados necessários e não recebe os cuidados desnecessários. A qualidade dos cuidados de saúde é avaliada por meio de medidas de *estrutura* (p. ex., educação e credenciamento de médicos), *processo* (adesão aos padrões profissionais e recomendações baseadas em evidências) e *desfechos* (ou resultados finais do cuidado, incluindo como os pacientes vivenciam seu cuidado e sua saúde e função autorrelatadas). As medida*s de recursos de saúde* quantificam os recursos usados (p. ex., radiografias, cirurgia, medicamentos, terapia intensiva) para melhorar a saúde de um paciente. Todas as medidas podem ser resumidas entre as populações dentro de uma prática ou comunidade (Tabela 9.1).

As medidas de saúde e cuidados de saúde frequentemente se sobrepõem (e-Figura 9.1). As medidas de saúde que podem ser melhoradas pelos cuidados de saúde, como pressão arterial ou níveis de glicose no sangue, são frequentemente utilizadas como medidas de resultado da qualidade dos cuidados de saúde. A prestação de cuidados de saúde de qualidade exige o uso de recursos e a geração de custos diretos com os cuidados de saúde, que podem ou não melhorar os cuidados de saúde nas margens dos gastos. A saúde debilitada que reduz a capacidade de trabalhar e receber remuneração, mas que poderia ter sido evitada pela prestação de cuidados de saúde, contribui para os custos indiretos dos cuidados de saúde. Na interseção da saúde, da qualidade da atenção à saúde e recursos da atenção à saúde estão as medidas dos valores da atenção

à saúde. Essas medidas comparam os benefícios à saúde de serviços de saúde específicos com seus custos.

**E-FIGURA 9.1** **Tipos de medidas de saúde e cuidados de saúde.**

## POR QUE MEDIR A SAÚDE E OS CUIDADOS DE SAÚDE?

As medidas de saúde e cuidados de saúde podem ser usadas para muitos propósitos por diferentes partes interessadas (Tabela 9.2). Os pacientes podem usar suas próprias informações de saúde para monitorar seu progresso, ajustar seu estilo de vida e planejar suas necessidades futuras de cuidados de saúde. As medidas no nível do paciente são importantes para médicos, hospitais, planos de saúde e formuladores de políticas de saúde, sejam elas usadas para identificar eventos sentinela que representam defeitos de qualidade (p. ex., amputar a perna errada ou dar a um paciente a medicação errada), para iniciar análises da causa básica para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde ou avaliar como a produção de qualidade está ligada aos custos (Capítulo 10).

Os hospitais e planos de saúde agregam medidas para identificar oportunidades de aumento da qualidade, melhorar a eficiência e reduzir disparidades de atendimento. Para medidas pelas quais os médicos sejam os principais responsáveis, esses dados podem ser usados para reconhecer e recompensar médicos de alto desempenho, selecionar médicos para inclusão em painéis e produzir boletins informativos para informar o público. Os pacientes podem usar esses boletins para selecionar médicos e planos de saúde que melhor atendam às suas necessidades de saúde. As entidades reguladoras podem examinar medidas para avaliar a qualificação para licenciamento e para identificar médicos que possam se beneficiar a partir de instruções corretivas. As

organizações de credenciamento podem elaborar medidas para demonstrar o desempenho superior dos médicos que atendem aos seus padrões. Por exemplo, o National Committee for Quality Assurance mantém o Healthcare Effectiveness Data and Information Set, que é amplamente usado para credenciar planos de saúde, e o American Board of Internal Medicine e outros conselhos de especialistas incluem medidas de desempenho profissional, bem como medidas de conhecimentos médicos para a manutenção da certificação. As medidas agregadas no nível da comunidade podem ajudar os formuladores de políticas a alocar recursos de saúde para as localidades com maior necessidade e avaliar o sucesso de quaisquer intervenções.

| Tabela 9.1 | Medidas de saúde e cuidados de saúde. |
|---|---|

**MEDIDAS DE SAÚDE**

- *Mortalidade:* taxas de mortalidade tipicamente ajustadas para idade e sexo
- *Morbidade:* taxas de incidência e prevalência de doenças e suas sequelas
- *Estado funcional:* avaliações da capacidade de um paciente de realizar várias ações, como atividades da vida diária ou atividades instrumentais da vida diária, conforme observado por um profissional de saúde ou relatado pelo paciente
- *Estado de saúde autorrelatado:* avaliação do paciente sobre sua saúde e bem-estar

**MEDIDAS DE QUALIDADE DOS CUIDADOS DE SAÚDE**

- Desfechos dos cuidados de saúde: os resultados finais ou benefícios para a saúde derivados de bons cuidados de saúde ou a perda de saúde atribuível a cuidados de saúde deficientes
- Processos dos cuidados de saúde: avaliações para saber se o atendimento correto foi prestado na hora certa e da maneira correta
- *Infraestrutura dos cuidados de saúde:* a disponibilidade de recursos necessários para fornecer cuidados de saúde de alta qualidade
- *Percepções do paciente sobre os cuidados de saúde:* uma avaliação do paciente sobre os cuidados de saúde recebidos, geralmente enfatizando a comunicação médico-paciente e a tomada de decisão compartilhada
- *Acesso aos cuidados de saúde:* a capacidade dos pacientes de obter acesso aos cuidados de saúde e navegar pelos recursos necessários

| MEDIDAS DOS RECURSOS DOS CUIDADOS DE SAÚDE | |
|---|---|
| • *Utilização dos cuidados de saúde:* o número de serviços de saúde que são usados<br>• *Custos diretos:* os custos de fornecedores, suprimentos e equipamentos necessários para prestar cuidados de saúde<br>• *Custos indiretos:* os custos de perda de salários e diminuição da produtividade devido a doenças ou lesões que poderiam ter sido evitadas por cuidados de saúde adequados<br>• *Custos não médicos:* os custos dos cuidados de saúde não relacionados com a prestação de serviços, como administração, publicidade, investigação e lucros auferidos pelas indústrias da saúde | |
| **TIPO DE MEDIDA** | **EXEMPLO** |
| **SAÚDE** | |
| Mortalidade | Mortes devido a câncer colorretal por 100.000 habitantes |
| Morbidade | Novos casos de AIDS por 100.000 habitantes |
| Estado funcional | % de pessoas incapazes de realizar uma ou mais atividades do dia a dia |
| Estado de saúde autorrelatado | % das pessoas relatando que sua saúde geral é excelente |
| **QUALIDADE DOS CUIDADOS DE SAÚDE** | |
| Desfechos de cuidados de saúde | Mortes por 1.000 hospitalizações com pneumonia |
| Desfechos intermediários | % de adultos com diabetes melito com pressão arterial < 140/80 mmHg |
| Processos dos cuidados de saúde | % de crianças que receberam todas as vacinas recomendadas |
| Infraestrutura dos cuidados de saúde | % de médicos em consultório com sistemas computadorizados para registro de notas clínicas |
| Percepções do paciente | % de pacientes que sempre relataram boa |

| | |
|---|---|
| sobre cuidados de saúde | comunicação com seus médicos regulares |
| Acesso a cuidados de saúde | % de pacientes que não receberam ou atrasaram o recebimento de cuidados médicos |
| **RECURSOS DOS CUIDADOS DE SAÚDE** | |
| Utilização dos cuidados de saúde | % de pessoas com uma ida ao departamento de emergência no ano anterior |
| Custos diretos | Gastos para o tratamento da depressão |
| Custos indiretos | Perda de salários e produtividade ao cuidar de crianças com asma |
| Custos não médicos | Lucros auferidos por empresas farmacêuticas |

## SELEÇÃO DE MEDIDAS COM BASE EM EVIDÊNCIAS

Os dados usados para medir a estrutura, o processo e os desfechos dos cuidados de saúde podem ser reunidos como parte de uma pesquisa rigorosa baseada em hipóteses ou de fontes secundárias de dados inicialmente coletados para o faturamento de cuidados clínicos de rotina. O rigor e a integridade dos dados são essenciais para a confiabilidade das análises realizadas neles.

Além da qualidade dos próprios dados, no entanto, o método do desenho do estudo também é crítico para a validade dos achados relatados. As medidas mais robustas são suportadas pela concorrência de evidências derivadas de diferentes metodologias de pesquisa. Em ensaios clínicos randomizados, a atribuição aleatória da intervenção garante que os pacientes que a recebem e os que não recebem sejam tão semelhantes quanto possível. Em estudos duplos-cegos, nem o paciente nem o médico do paciente sabem o tratamento atribuído. Para intervenções mais complexas, como o uso de uma equipe para controlar a depressão, o cegamento é impraticável. Em todas as situações, os controles recebem tipicamente o melhor atendimento padrão. Em algumas situações, os pacientes podem servir como seus próprios controles em um ensaio randomizado de série temporal. Os projetos adaptativos incorporam estratégias que designam mais participantes a grupos de tratamento com bom desempenho, designam menos participantes a grupos que apresentam desempenho ruim e investigam amplas faixas de dosagem para identificar a dose mais efetiva.[1,2] Os ensaios pragmáticos informam uma decisão clínica ou política determinando a utilidade de uma intervenção para a prática clínica do mundo real.[3,4] Os ensaios de não inferioridade são projetados para provar a equivalência de duas estratégias.[5]

Embora o estudo randomizado seja um modo rigoroso de avaliar os efeitos do tratamento, a inscrição é frequentemente limitada a indivíduos selecionados que atendem aos rígidos critérios de entrada. Essa abordagem aumenta a validade interna de um ensaio, mas limita sua generalização. Como resultado, os ensaios clínicos randomizados são ideais para estabelecer a eficácia de uma intervenção, que é seu benefício potencial em condições ideais, mas não necessariamente sua *efetividade* no mundo real. *Os ensaios clínicos agrupados*, que randomizam o nível do provedor ou sistema, representam uma abordagem prática para determinar a efetividade.

Embora os estudos randomizados sejam essenciais para avaliar eficácia e efetividade, os estudos *observacionais* e de *controle de caso* também são importantes. Em um *estudo de coorte*, pessoas ou pacientes são acompanhados para determinar seus resultados em função de terem ou não uma atitude específica ou terem sido expostos a uma condição ou intervenção específica. Os estudos de coorte podem fornecer uma estimativa direta do risco absoluto de um desfecho em pacientes expostos, mas não podem garantir se essas diferenças estão relacionadas a intervenções que não foram alocadas aleatoriamente.[5b]

Em *estudos de caso-controle*, os casos são definidos com base na experiência de um resultado não experimentado pelos controles.[6] As informações coletadas de registros ou entrevistas existentes podem determinar a proporção de pacientes de caso e controle que tiveram uma exposição de interesse. Os estudos de caso-controle podem atingir o mesmo ou maior poder estatístico que os estudos de coorte, apesar de envolver menos indivíduos, então eles são especialmente atrativos para investigar resultados incomuns, como efeitos adversos graves de medicamentos quando os eventos são muito raros para estudar com ensaios clínicos ou estudos de coorte. Os estudos de caso-controle estão sujeitos a viés de classificação incorreta e viés de memória, e fornecem estimativas de risco relativo, mas não risco absoluto.

Os *estudos transversais* coletam dados em apenas um ponto no tempo. Eles podem ser usados para estimar a prevalência de uma condição ou desfecho, mas não para fazer inferências válidas sobre se determinado desfecho está relacionado a qualquer atributo ou evento causal.

| **Tabela 9.2** | **Usos de medidas de saúde e cuidados de saúde pelo usuário e unidade de análise.** | | |
|---|---|---|---|
| | **USOS POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE** | **USOS POR FORMULADORES DE POLÍTICAS DE SAÚDE** | **USOS POR PACIENTES** |
| Medidas no | Diagnóstico e | Identificação de | Rastreamento da |

| | | | |
|---|---|---|---|
| nível do paciente | prognóstico<br>Monitoramento da resposta ao tratamento e adesão | eventos sentinela | saúde e das necessidades de saúde<br>Aposentadoria e planejamento patrimonial |
| Atuação do profissional de saúde ou medidas no nível do plano de saúde | Melhoria da qualidade<br>Melhoria da eficiência<br>Redução de disparidades | Notificação do público<br>Pagamento por desempenho<br>Credenciamento de profissional de saúde | Seleção de profissionais de saúde e planos de saúde |
| Medidas no nível comunitário | Seleção do local de atuação | Alocação de recursos<br>Avaliação da política de saúde | Seleção do lugar para morar |

Existem questões metodológicas adicionais além da credibilidade e qualidade da fonte de dados para medidas de qualidade. Quando apresentados a relatórios que sugerem um desempenho menos que perfeito, muitos médicos acreditam que seus pacientes estejam mais doentes ou tenham menos probabilidade de aderir às recomendações de tratamento. Para lidar com essas preocupações, o ajuste de risco para a gravidade da doença, a identificação acurada das características do paciente e a avaliação dos resultados ao longo do tempo são essenciais. Os métodos de ajuste pelo perfil de casos tratados (*case-mix*) comumente usam abordagens estatísticas sofisticadas em uma tentativa de ajustar essas diferenças potenciais e estimar se as diferenças observadas resultam de populações distintas de pacientes, em vez de diferenças verdadeiras na qualidade do atendimento.[6b]

A precisão de medidas específicas também é um desafio. Muitas partes interessadas, especialmente pagadores e formuladores de políticas de saúde, estão cada vez mais impacientes e geralmente mais entusiasmados com o uso de medidas que sejam apenas "muito boas" do que os profissionais de saúde cujo atendimento está sendo julgado.

## SELEÇÃO DAS MEDIDAS: QUE MEDIDAS SÃO CORRETAS PARA QUAL PROPÓSITO?

A criação de medidas é diferente da seleção das medidas mais importantes e significativas. Nos EUA, numerosas fontes publicamente disponíveis fornecem muitas informações sobre saúde e cuidados de saúde (e-Tabela 9.1). A organização consensual mais proeminente que endossa medidas é o National Quality Forum (NQF), que reúne painéis de especialistas para avaliar a qualidade de determinada medida proposta com base em critérios que incluem importância, aceitabilidade científica, viabilidade e usabilidade. As medidas aprovadas são reavaliadas periodicamente para garantir que permaneçam atualizadas e aplicáveis.

| e-Tabela 9.1 | Exemplos de fontes de dados secundários publicamente disponíveis. |
|---|---|

**AGÊNCIAS FEDERAIS**

Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ): http://www.ahrq.gov

- Healthcare Cost and Utilization Project – a maior coleção de dados longitudinais de atendimento hospitalar nos EUA, com informações no nível de atendimento individual para todos os pagantes, começando em 1988: http://www.hcup-us.ahrq.gov/
- Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) – um conjunto de pesquisas em grande escala de famílias e indivíduos dos EUA, médicos e empregadores: http://meps.ahrq.gov/mepsweb
- Banco de dados National CAHPS – o repositório nacional de dados da família CAHPS de pesquisas: https://cahpsdatabase.ahrq.gov
- National Healthcare Quality and Disparities Reports – o banco de dados do National Reports, incluindo os State Snapshots e NHQR/DR: http://nhqrnet.ahrq.gov/inhqrdr/

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): https://www.cdc.gov

- CDC Wonder: https://wonder.cdc.gov
- DATA2020 – a ferramenta de dados interativa da Healthy People 2020 que possibilita aos usuários explorar os dados e informações técnicas relacionadas aos objetivos da Healthy People 2020: https://www.healthypeople.gov/2020/data-search/

Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS): http://www.cms.gov/

- Uma família de sites voltados para o consumidor que fornecem informações sobre a qualidade do atendimento prestado em vários ambientes:

Dialysis Facility Compare: http://www.medicare.gov/DialysisFacilityCompare/search.html

Home Health Compare: http://www.medicare.gov/homehealthcompare/search.html

Hospital Compare: http://www.medicare.gov/hospitalcompare/search.html

Nursing Home Compare: http://www.medicare.gov/nursinghomecompare/search.html

Indian Health Service: http://www.ihs.gov

U.S. Census Bureau American Fact Finder: http://factfinder2.census.gov/faces/nav/jsf/pages/index.xhtml

Dados sobre câncer do programa SEER do National Cancer Institute: http://seer.cancer.gov

Department of Veteran Affairs: ASPIRE é um painel baseado na web que documenta as metas de qualidade e segurança para todos os hospitais VA. Esses dados mostram pontos fortes e oportunidades de melhoria em nível hospitalar nacional, regional e local. Os dados são atualizados regularmente.

ASPIRE: http://www.hospitalcompare.va.gov/HOSPITALCOMPARE/aspire/index.asp

**ORGANIZAÇÕES PRIVADAS, SEM FINS LUCRATIVOS**

Commonwealth Foundation/IPRO Why Not the Best? – Medidas de qualidade hospitalar publicamente relatadas pelo Center for Medicare and Medicaid Services: http://www.whynotthebest.org

National Quality Forum (NQF) Quality Positioning System – inventário de medidas de qualidade endossado pelo NQF: http://www.qualityforum.org/QPS/QPSTool.aspx

The Joint Commission Quality Check – fornece dados de qualidade específicos do hospital de uma variedade de fontes, incluindo medidas básicas da Joint Commission (ORYX): http://www.qualitycheck.org/consumer/searchQCR.aspx

O National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System (http://www.nihpromis.org) é um repositório de medidas padronizadas de estado de saúde relatado por pacientes e instrumentos de coleta. Os domínios incluem bem-estar físico, mental e social. A Agency for Healthcare Research and Quality National Quality Measures Clearinghouse

(http://www.qualitymeasures.ahrq.gov) é um inventário de medidas baseadas em evidências de qualidade de saúde. Os domínios incluem qualidade clínica, eficiência e saúde da população. Também estão relacionados o National Guidelines Clearinghouse (http://www.guideline.gov) e o Health Care Innovations Exchange (http://www.innovations.ahrq.gov), coleções de diretrizes clínicas e descrições de usos bem-sucedidos de medidas, respectivamente.

Os usuários em potencial devem examinar os atributos de medidas específicas para garantir que sejam apropriadas para a aplicação pretendida (Tabela 9.3). Várias organizações desenvolveram escalas ou sistemas de classificação que resumem o desempenho em várias dimensões. Às vezes referidas como medidas compostas (p. ex., graduação pelo Leapfrog Group[a] para segurança hospitalar), essas escalas variam em abrangência com pouco consenso sobre como os componentes de uma escala sumária devem ser ponderados. Na verdade, não é incomum que um hospital receba uma nota "F" de um grupo e seja classificado como "melhor desempenho" por outro. Assim, embora atraente em sua simplicidade, o uso ideal dessas abordagens permanece sem solução.

## QUANTIFICAÇÃO DA SAÚDE E DOS CUIDADOS COM A SAÚDE COMO PARTE DE UM SISTEMA

A quantificação combinada da saúde e dos cuidados de saúde também é importante para compreender o sistema como um todo. Os pacientes, profissionais de saúde e formuladores de políticas de saúde geralmente concordam que a meta primordial do sistema de saúde é melhorar a saúde. No nível de saúde da população, entretanto, outros fatores além dos cuidados médicos são extremamente influentes. Por exemplo, a saúde da população provavelmente é afetada tanto por comportamentos de saúde – como dieta, atividade física, tabagismo e uso de álcool e substâncias psicoativas – quanto pela prestação direta de cuidados médicos (e-Figura 9.2). Características sociais (p. ex., pobreza, escolaridade, crime e segregação residencial) e determinantes físicos (p. ex., habitação e o ambiente natural e construído) também provavelmente influenciam mais a saúde da população do que os cuidados médicos.

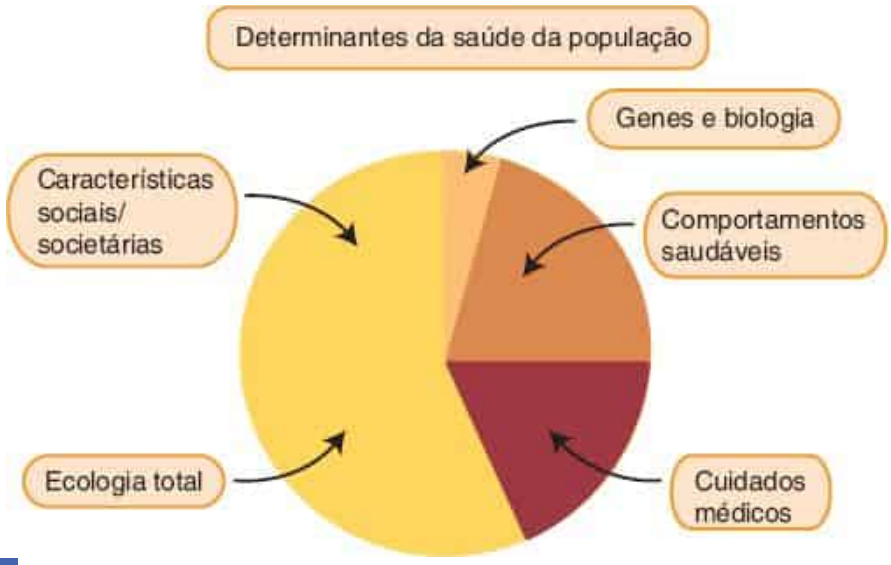


**E-FIGURA 9.2 Determinantes da saúde da população.** (Fonte: CDC Social Determinants of Health, https://www.cdc.gov/nchhstp/socialdeterminants/faq.html.)

Encarar a assistência médica como um componente de um sistema para gerar e preservar a saúde da população tem muitas implicações para médicos e outros profissionais de saúde. Em primeiro lugar, enfatiza a importância dos serviços para encorajar estilos de vida saudáveis e prevenir o desenvolvimento de doenças. Por exemplo, esforços para prevenir o uso de tabaco (Capítulo 29) por adolescentes (Capítulo 14) podem gerar mais benefícios para a saúde da população do que tratar as complicações da dependência da nicotina mais tarde na vida. Em segundo lugar, serve como lembrete de que os pacientes que procuram atendimento têm atitudes e recursos amplamente variados, fatores que podem afetar sua capacidade de cumprir as recomendações de tratamento. Como consequência, é importante considerar medicamentos com custos menores para pacientes de baixa renda e simplificar as instruções para o nível de alfabetização em saúde. Terceiro, reconhece como os fatores ambientais fora do controle dos médicos muitas vezes têm um grande impacto na saúde da população. Quando as medidas de saúde são usadas para avaliar a qualidade, o ajuste para esses fatores é fundamental para garantir que as comparações não sejam tendenciosas.

Outra virtude de medir a saúde e os cuidados de saúde em conjunto é avaliar o valor dos componentes do sistema de saúde ou do sistema de saúde como um todo. Os gastos nacionais com saúde dos EUA aumentaram mais de 100 vezes, de US$ 27 bilhões (5,0% do produto interno bruto [PIB]) em 1960 para US$ 3,2 trilhões em 2015 (17,8% do PIB) (Figura 9.1). Eles devem ultrapassar US$ 5,5 trilhões em 2025 e representar 20% do PIB. As despesas com cuidados hospitalares, serviços médicos e intervenções, medicamentos prescritos e administração de seguros de saúde representam 70% do total das despesas com saúde nos EUA. Os pagadores e empregadores podem examinar a rentabilidade de serviços específicos e promover

aqueles que geram os maiores benefícios à saúde para cada dólar gasto. Os processos de saúde nos EUA têm classificação muito mais alta do que os desfechos de saúde, apesar dos maiores gastos com saúde do mundo.[7] Uma explicação é que fatores relacionados às condições sociais dos pacientes, como pobreza e falta de seguro de saúde, podem impedir que até mesmo um excelente atendimento médico alcance os melhores desfechos de saúde.

**Tabela 9.3** **Atributos de medidas de saúde e cuidados de saúde.**

| ATRIBUTOS DE MEDIDA | CRITÉRIOS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE | CRITÉRIOS PARA FORMULADORES DE POLÍTICAS DE SAÚDE | CRITÉRIOS PARA PACIENTES |
|---|---|---|---|
| A medida é cientificamente válida<br>Com base em fortes evidências<br>Válida<br>Confiável<br>Claramente especificada<br>Endossada por especialistas independentes | Com base em estudos de alta qualidade?<br>Mede o que se pretende e inclui elementos-chave?<br>Reproduzível por diferentes indivíduos e profissionais de saúde?<br>Numerador, denominador, exclusões e ajuste de risco já foram definidos?<br>Bem aceita pelas comunidades científicas e médicas? | | |
| A condição é importante<br>Afeta muitas pessoas<br>Causa alta mortalidade ou morbidade<br>É cara<br>É muito desigual entre as | Importante para minha prática ou para a população que atendo? | Importante para a população que será afetada por minha política? | Importante para mim? |

| | | | |
|---|---|---|---|
| populações | | | |
| A coleta de dados é viável<br>Já disponível<br>Podem ser coletados a baixo custo em relação ao benefício potencial<br>Auditável | Disponível para minha clínica ou para a população que atendo? | Disponível antes e depois da implementação da política para a população afetada? | Disponível para mim? |
| Os achados podem ser úteis<br>Podem ser compreendidos<br>Podem ser melhorados<br>Foram usados com sucesso<br>Têm poucas consequências indesejadas | Sei quais ações preciso mudar para melhorar a qualidade?<br>Usado em práticas como a minha para melhorar a qualidade com poucas consequências indesejadas? | Sei quais políticas devo mudar para melhorar a qualidade?<br>Usado para políticas como a minha para melhorar a qualidade com poucas consequências indesejadas? | Sei quais ações devo tomar para melhorar minha saúde?<br>Usado por pacientes como eu para melhorar a saúde com poucas consequências indesejadas? |
| Quando usadas como parte do conjunto de medidas, as medidas são:<br>Equilibradas<br>Passíveis de desagregação | Representa múltiplas condições, locais de atendimento, populações, tipos de dados (inquéritos, dados administrativos, prontuários dos pacientes), tipos de medidas (estrutura, processo, resultados) e perspectivas (paciente, profissional de saúde, sistema, sociedade) conforme apropriado?<br>Identifica medidas individuais que possam ser melhoradas? | | |

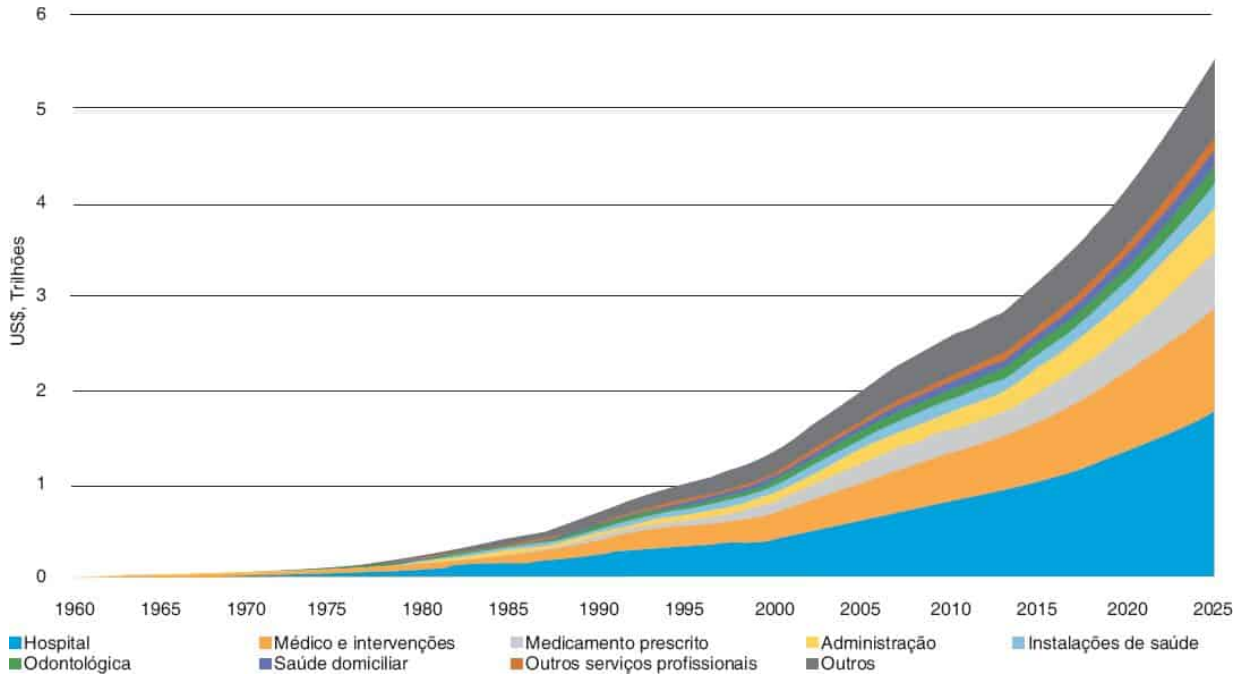


**FIGURA 9.1 Despesas nos EUA com saúde por componentes selecionados, 1960-2025.** As estimativas para 1960 a 2015 são baseadas em dados históricos; as estimativas para 2016 a 2025 são projeções. As despesas não levaram em conta a inflação. A administração inclui despesas com seguro de saúde além dos benefícios de saúde pagos, bem como a administração de programas governamentais. (Fonte: CMS National Health Expenditure Data, https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and Systems/Statistics-Trends-and Reports/NationalHealthExpendData/index.html. Acesso em 10 de maio de 2019.)

Os médicos também têm um papel crítico em garantir que os recursos de saúde sejam alocados com sabedoria. Infelizmente, cerca de um terço dos gastos com saúde nos EUA provavelmente não melhora a saúde. Por exemplo, cerca de 10% dos pacientes em UTI são identificados por especialistas em terapia intensiva como recebendo tratamento claramente fútil. Os médicos comumente superestimam os benefícios e subestimam os danos do rastreamento, dos exames complementares e dos tratamentos.[8] Como resultado, exames ou procedimentos desnecessários aumentam os custos e também podem aumentar a taxa de morbidade ou até a taxa de mortalidade. As tentativas de reduzir esses cuidados médicos desnecessários e até prejudiciais precisam, é claro, ser equilibradas, garantindo que os cuidados potencialmente benéficos não sejam reduzidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Thorlund K, Haggstrom J, Park JJ, et al. Key design considerations for adaptive clinical trials: a primer for clinicians. *BMJ*. 2018;360:1-9.
2. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med*. 2016;375:65-74.
3. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2016;375:454-463.
4. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the design and interpretation of noninferiority trials. *N Engl J Med*. 2017;377:1357-1367.
5. Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2017; 377:1391-1398.

5b. Gershon AS, Lindenauer PK, Wilson KC, et al. Informing healthcare decisions with observational research assessing causal effect. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:14-23.

6. Irony TZ. Case-control studies: using "real-world" evidence to assess association. *JAMA*. 2018;320:1027-1028.

6b. Silva GC, Jiang L, Gutman R, et al. Mortality trends for veterans hospitalized with heart failure and pneumonia using claims-based vs clinical risk-adjustment variables. *JAMA Intern Med*. 2020;180:347-355.

7. Schneider EC, Sarnak DO, Squires D, et al. Mirror, mirror 2017: international comparison reflects flaws and opportunities for better U.S. health care. http://www.commonwealthfund.org/interactives/2017/july/mirror-mirror/. Accessed May 10, 2019.

7b. Shrank WH, Rogstad TL, Parekh N. Waste in the US health care system: estimated costs and potential for savings. *JAMA*. 2019;322:1501-1509.

8. Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med*. 2017;177:407-419.

[a]N.R.T.: O Leapfrog Group é uma organização sem fins lucrativos que atende a pacientes e usa a influência coletiva dos mesmos para promover mudanças no atendimento de saúde nos EUA.

# 10

# QUALIDADE, SEGURANÇA E VALOR

ROBERT M. WACHTER

Durante as últimas duas décadas, muitos estudos demonstraram que a qualidade e a segurança dos cuidados de saúde modernos deixam muito a desejar, apesar do fato de a maioria dos médicos ser bem treinada e trabalhar muito. No entanto, a evidência é inegável, com documentação clara de variações impressionantes nos padrões de cuidado que não são apoiados por evidências nem justificados por desfechos, grandes lacunas entre as melhores práticas baseadas em evidências e a prática atual e um número impressionante de erros médicos graves, que, por pelo menos uma estimativa, é a terceira principal causa de morte nos EUA depois de doenças cardíacas e câncer.[1] Embora muitas dessas mortes preveníveis ocorrem em pacientes com expectativa de vida inferior a 3 meses,[1b] o reconhecimento desses problemas de qualidade e segurança catalisou uma grande transformação no pensamento e na prática, com novas tecnologias, regulamentações, modelos de treinamento, sistemas de incentivos e muito mais.

Para avaliar o problema e como abordá-lo, é necessário compreender a mensuração e o aprimoramento da qualidade, a segurança dos pacientes e o valor, que é a confluência de segurança, qualidade e custo.

## QUALIDADE

### Definição

A qualidade do atendimento foi definida pela National Academy of Medicine como "o grau de aumento da probabilidade de desfechos de saúde desejados dos serviços de saúde para indivíduos e para populações e é

consistente com o conhecimento profissional atual". Inclui seis metas para um sistema de saúde de qualidade, enfatizando que a qualidade envolve mais do que a prestação de cuidados baseados em evidências (Tabela 10.1). No entanto, a medicina baseada em evidências (MBE) (Capítulo 8) fornece grande parte da base científica para a mensuração e o aprimoramento da qualidade. Anteriormente, a falta de evidências clínicas e o modelo de aprendizagem do treinamento médico promoveram um estilo de prática idiossincrática pelo qual um médico sênior ou um centro médico famoso determinava o padrão de atendimento – uma tradição às vezes denominada *medicina baseada em eminência*. Sem desmerecer o valor da experiência e do julgamento clínico maduro, o paradigma moderno para determinar a prática ideal mudou impulsionado pela explosão na pesquisa clínica durante os últimos 30 anos; por exemplo, o número de ensaios clínicos randomizados cresceu de 350 por ano em 1970 para mais de 31.000 por ano em 2015. Essa pesquisa ajudou a definir as "melhores práticas" em muitas áreas da medicina, desde estratégias preventivas para um paciente ambulatorial de 62 anos saudável (Capítulo 12) ao tratamento de um paciente com infarto agudo do miocárdio e choque cardiogênico (Capítulos 64 e 99).

| **Tabela 10.1** | **As seis metas de qualidade do Institute of Medicine.** |
|---|---|
| Segurança do paciente | |
| Centralidade no paciente | |
| Efetividade | |
| Eficiência | |
| Pontualidade | |
| Equidade | |

De Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21 st Century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

A tríade donabediana (também conhecida como avaliação para a gestão), que divide as medidas de qualidade em *estrutura* (como o cuidado é organizado), *processo* (o que é feito) e *desfechos* (o que acontece com o paciente), representa o construto mais popular para a medição da qualidade. Cada elemento da tríade tem vantagens e desvantagens importantes como medida de qualidade (Tabela 10.2). Muitas medidas de qualidade amplamente utilizadas são medidas de processo para as quais a pesquisa clínica estabeleceu uma ligação entre tais processos e desfechos melhores. Um exemplo é a taxa de administração de ácido acetilsalicílico (AAS) ou um betabloqueador aos sobreviventes de um infarto no miocárdio antes da alta hospitalar (Capítulo 64). No entanto, quando os processos são menos relevantes e a ciência do ajuste pelo perfil de casos tratados (*case-mix*) está adequadamente avançada (p. ex., cirurgia de revascularização miocárdica; Capítulo 65), a medição do resultado (p. ex., taxa de mortalidade ajustada ao risco ou taxa de readmissão em 30 dias) é cada vez mais usada. Em outras áreas que envolvem processos complexos, as medidas estruturais são usadas como representantes da qualidade; exemplos aqui incluem a presença de intensivistas nas unidades de cuidados críticos, um serviço específico para acidente vascular encefálico (AVE) e sistemas computadorizados de prescrição médica. Recentemente, alguns especialistas argumentaram veementemente que seria interessante uma ênfase maior em medições baseadas em desfechos.[2]

**Tabela 10.2** **Comparação de três medidas de qualidade clínica: a tríade donabediana.**

| MEDIDA | DEFINIÇÃO SIMPLES | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|---|---|---|---|
| Estrutura | Como foi organizado o cuidado? | Pode ser muito relevante em um sistema complexo de saúde | Pode não detectar a qualidade do atendimento por médicos individualmente |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | É difícil determinar o “padrão-ouro” |
| Processo | O que foi feito? | Mais facilmente medido e posto em prática do que desfechos<br>Não exige ajuste pelo perfil de casos tratados (*case-mix*)<br>Sem defasagem temporal – pode ser medido quando o atendimento é prestado<br>Reflete diretamente a qualidade (se for cuidadosamente escolhido) | Um representante dos desfechos<br>Nem todos podem concordar com processos de “padrão-ouro”<br>Pode promover a medicina do “livro de receitas”, especialmente se os médicos e os sistemas de saúde tentarem “manipular” seu desempenho |
| Desfechos | O que aconteceu com o paciente? | É o que realmente importa | Pode levar anos para ocorrer<br>Pode não refletir a qualidade do atendimento<br>Exige ajuste pelo perfil de casos tratados (*case-mix*) e outros ajustes para evitar a |

| | |
|---|---|
| | comparação de “maçãs com laranjas” |

Modificada de Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988; 270:1743-1748; e Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Assessing hospital quality: A review for clinicians. *Eff Clin Pract*. 2001; 4:82-90.

## A epidemiologia dos problemas relacionados à qualidade

Agora está bem estabelecido que existem variações grandes e clinicamente indefensáveis nos cuidados a partir de uma cidade para outra. Além disso, a prática dos EUA adere às melhores evidências apenas em um pouco mais que 50% das vezes, mesmo quando a adesão sabidamente se correlaciona com os desfechos clínicos finais.

## Alavancas para mudança

Para médicos, formuladores de políticas de saúde, administradores e pacientes, a evidência de grandes problemas de qualidade levou ao reconhecimento de problemas estruturais que impedem a prestação de cuidados da mais alta qualidade. Esses contratempos incluem a falta de informação sobre o desempenho de um médico ou instituição, a ausência de incentivos para a melhoria da qualidade, o desafio de os médicos em atividade se manterem atualizados com a medicina moderna baseada em evidências e a ausência de um sistema de suporte de tecnologia da informação (TI) para a qualidade.

O primeiro passo na melhoria da qualidade é a criação de padrões de prática para medir a qualidade. Muitas dessas medidas foram promulgadas por várias organizações, incluindo pagadoras (como os Centers for Medicare and Medicaid Services), credenciadoras (como a Joint Commission) e sociedades médicas. Essas medidas identificaram muitas oportunidades para melhoria entre médicos, consultórios e hospitais individuais.

Dado o volume de nova literatura publicada a cada ano, é impossível para um médico individual acompanhar todos os avanços baseados em evidências em sua área. As *diretrizes de práticas*, como aquelas para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 91) ou a profilaxia de trombose venosa profunda (Capítulo 74), visam sintetizar as melhores práticas baseadas em evidências em um conjunto de recomendações resumidas. Embora as preocupações sobre um "livro de receitas" persistam, há um consenso crescente de que as melhores práticas devem ser "conectadas", se possível. Os principais desafios são atualizar as diretrizes à medida que novos conhecimentos se acumulam e reconhecer a complexidade das diretrizes quando os pacientes apresentam doenças múltiplas e potencialmente sobrepostas. As *vias clínicas* são semelhantes às diretrizes, mas tentam codificar uma série de etapas, geralmente temporais (no dia 1, faça o seguinte; no dia 2, faça o seguinte; e assim por diante), tornando-as mais úteis para processos estereotipados, como o manejo de pacientes após artroplastia do quadril. À medida que mais organizações de prestação de serviços de saúde se tornam computadorizadas, as vias clínicas e as diretrizes são frequentemente traduzidas em *conjuntos de prescrições* ou *sistemas de apoio à decisão clínica* para orientar os médicos no local do atendimento.

Embora o profissionalismo (Capítulo 1) deva ser um incentivo suficiente para que os médicos prestem cuidados de alta qualidade, os médicos são apenas humanos. Por exemplo, os pacientes disruptivos conseguem induzir os médicos a cometer mais erros.[A1] Como resultado, o atendimento de alta qualidade depende tipicamente de um sistema organizado para traduzir a pesquisa em prática e para fornecer o atendimento correto sempre. Esse sistema demanda investimentos significativos (na educação continuada de médicos, contratação de gestores de caso ou farmacêuticos clínicos, construção de sistemas de informação e no desenvolvimento de diretrizes). O sistema de pagamento histórico, que compensa médicos e hospitais com base no volume e não na qualidade, não oferece incentivo para fazer os investimentos necessários, mas essa situação está mudando rapidamente.

## O ambiente mutável para a qualidade

O recente reconhecimento de grandes lacunas na qualidade e da necessidade de mudança sistêmica para melhorar a qualidade promoveu várias iniciativas para catalisar esse aprimoramento. Praticamente todas envolvem várias etapas: definir medidas de qualidade razoáveis (medidas baseadas em evidências; adquirir estruturas, processos ou desfechos apropriados), medir o desempenho de médicos ou sistemas e usar esses resultados para promover mudanças. Esse imperativo final cria o maior grau de incerteza e experimentação.

Embora se possa esperar que simplesmente dar a um médico informações sobre o desempenho anterior geraria uma melhora significativa, essa estratégia produz apenas uma mudança modesta, na melhor das hipóteses. Cada vez mais, uma estratégia mais agressiva e transparente, como a disseminação dos resultados da medição da qualidade para as principais partes interessadas, está sendo adotada. Em alguns casos, a simples transparência é a estratégia principal – a lógica é que os provedores acharão que a exposição de suas lacunas na qualidade é suficientemente preocupante ou embaraçosa para motivar melhoria. Embora haja poucas evidências de que os pacientes usem esses dados para escolher médicos ou hospitais, a própria transparência frequentemente resultou em melhoras impressionantes de algumas medidas de qualidade divulgadas publicamente.

A estratégia mais recente nos EUA é vincular os pagamentos por serviço ao desempenho de qualidade (pagamento por desempenho, ou P4P). Vários programas P4P estão em andamento, mas os primeiros resultados indicam que o pagamento diferenciado leva a ganhos surpreendentemente modestos, além das melhorias alcançadas pela simples transparência.[3] O P4P também suscita várias preocupações, incluindo se os dados de qualidade registrados atualmente são acurados, se os pagamentos devem ir para os melhores desempenhos ou aqueles com as maiores melhorias, se as medidas existentes medem adequadamente a qualidade em pacientes com doenças complexas e se o P4P criará foco indevido em determinadas práticas mensuráveis, resultando em desatenção relativa a outros processos importantes que não estão sendo compensados. Outra preocupação é que uma ênfase exagerada na motivação "extrínseca" (*i. e.*, pagamentos de bônus) pode realmente extinguir a motivação "intrínseca" (*i. e.*,

profissionalismo). Uma variação do tema P4P é o programa "sem pagamento em caso de eventos adversos" do Medicare, no qual os pagamentos de hospitais são retidos quando ocorrem determinados eventos adversos "evitáveis", como lesões por quedas ou infecções associadas a cuidados de saúde. Como acontece com o P4P em geral, o impacto de tais programas na qualidade e segurança tem sido surpreendentemente modesto.

## Estratégias para melhoria da qualidade

Quer a motivação seja profissionalismo, constrangimento ou economia, a questão seguinte é como realmente melhorar a qualidade do atendimento. Não existe uma resposta simples; instituições e médicos de sucesso têm usado uma variedade de estratégias. Em geral, a maioria usa uma variação de um ciclo "planejar, fazer, estudar, agir" (PDSA; do inglês, *plan*, *do*, *study*, *act*), reconhecendo que as atividades de melhoria da qualidade devem ser cuidadosamente planejadas e implementadas, que seu impacto precisa ser medido e que os resultados dessas atividades são frequentemente imperfeitos e requerem uma nova montagem.

Além do ciclo PDSA, vários outros tipos de atividades são úteis. A mera quantificação dos dados de desempenho e envio para os médicos individuais ou equipes de profissionais ("auditoria e *feedback*") resulta em melhoras significativas.

Para práticas de melhoria da qualidade que requerem repetição previsível, os esforços para "conectar" a prática ou usar fornecedores alternativos que se concentrem na atividade são frequentemente benéficos. Por exemplo, a melhor estratégia para aumentar a taxa de vacinação pneumocócica (Capítulo 15) entre pacientes hospitalizados com pneumonia é incorporá-la a um conjunto de pedidos padrão, em papel ou computadorizado. Outro exemplo é ter um enfermeiro removendo os sapatos dos pacientes antes da entrada do médico para aumentar as taxas de exames de pés diabéticos no ambiente ambulatorial (Capítulo 216). Agora que a grande maioria dos hospitais e consultórios médicos têm prontuários eletrônicos, ficou mais fácil medir o desempenho, fornecer *feedback* (retorno) em tempo real aos profissionais e "conectar" as práticas baseadas em evidências ao fluxo de trabalho dos médicos.

Em algumas áreas, porém, a melhoria da qualidade envolve atividades muito mais complexas e interdependentes. Nessas circunstâncias, reunir equipes para examinar suas atuações e participar de um ciclo PDSA é o caminho mais provável para o sucesso. Por exemplo, um grupo de cirurgiões cardíacos do nordeste dos EUA participou de um experimento no qual observaram as atuações uns dos outros, concordaram com as melhores práticas e mediram os desfechos uns dos outros; o resultado foi uma redução de 24% da taxa de mortalidade com cirurgia cardíaca. Muitas organizações de saúde estão adotando uma das metodologias mais sofisticadas, como Lean ou Six Sigma, que envolve o mapeamento de todas as etapas de um processo complexo (p. ex., internação hospitalar) em uma tentativa de erradicar o desperdício. Para um hospital ou clínica, a metodologia precisa escolhida é provavelmente menos importante do que a decisão de adotar uma única forma de abordar processos complexos que precisem de melhorias.

## SEGURANÇA DO PACIENTE

### Epidemiologia

O conceito de "primeiro, não causar danos" começou há mais de 2 milênios, e muitos hospitais têm fóruns periódicos (p. ex., conferências sobre morbidade e mortalidade) para discutir erros. Até recentemente, no entanto, havia pouco ensino sobre a natureza dos erros médicos, investimento em pesquisa de segurança, regulamentação de padrões de segurança ou ênfase em melhorias de segurança, apesar do fato de que cerca de 44.000 a 98.000 americanos morrem a cada ano de erros médicos – o equivalente à queda de um avião todos os dias. Essas mortes podem estar relacionadas a erros de medicação, lacunas no processo de alta, problemas de comunicação nas UTI ou esponjas esquecidas em pacientes cirúrgicos – em resumo, virtualmente todos os aspectos da assistência médica moderna. Além disso, as evidências clínicas e estatísticas detalhadas de segurança abaixo do ideal foram reforçadas por vários erros importantes e inquietantes, às vezes aparentemente relacionados à supervisão inadequada e horas de trabalho prolongadas dos residentes. Esses erros incluem o paciente errado ser submetido a um procedimento importante, operação no

membro errado, superdosagem de quimioterapia, mastectomias equivocadas e muito mais. Nos últimos anos, novas classes de erros surgiram devido a sistemas de informação de saúde mal projetados. Além disso, a atenção crescente está se concentrando em áreas que antes eram pouco enfatizadas, como erros de diagnóstico. Digno de nota é que cerca de 1% de todos os médicos respondem por 32% dos processos judiciais por negligência médica pagos nos EUA.[4]

Como os pacientes podem ser prejudicados apesar de receberem o cuidado perfeito (*i. e.*, de uma complicação aceita da cirurgia ou um efeito colateral da medicação), é importante separar os *eventos adversos* dos *erros*. A literatura sobre segurança do paciente comumente define um erro como "um ato ou omissão que resulta em desfecho indesejável e imprevisto ou potencial substancial desse desfecho." Os eventos adversos, por outro lado, são lesões devido ao tratamento médico, e não à doença subjacente do paciente. Essa distinção é crucial. Por exemplo, quando um paciente que recebeu vancomicina apropriadamente prescrita para uma infecção grave causada por *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente desenvolve lesão renal apesar de um nível sérico terapêutico, ocorreu um evento adverso, não um erro médico. Por outro lado, se o nível sérico do antibiótico for supraterapêutico porque o paciente recebeu simultaneamente outros agentes nefrotóxicos, então um erro médico teria ocorrido.

## A abordagem moderna para a segurança do paciente

A abordagem histórica dos erros médicos frequentemente consistia em imputar a culpa ao profissional de saúde mais próximo: o médico que fez a cirurgia, o médico que suspendeu a medicação intravenosa ou o enfermeiro/farmacêutico que preparou a quimioterapia. É agora reconhecido que essa abordagem deixa de reconhecer que a maioria dos erros é cometida por indivíduos trabalhadores e bem treinados, e tais erros dificilmente seriam evitados advertindo as pessoas a serem mais cuidadosas ou envergonhando-as e processando-as. Em vez disso, a abordagem moderna, conhecida como *pensamento sistêmico*, sustenta que os humanos inevitavelmente errarão e que a segurança depende da criação de sistemas que antecipem os erros e os previnam ou detectem antes que causem danos.

Essa abordagem tem sido a pedra angular dos aperfeiçoamentos de segurança em outras indústrias de alto risco por algum tempo.

O modelo do "queijo suíço" de acidentes, elaborado a partir de inúmeras investigações de acidentes na aviação comercial e na indústria de energia nuclear, por exemplo, enfatiza que erros isolados cometidos por um indivíduo trabalhando em um sistema voltado para a segurança raramente causam danos. Em vez disso, esses erros precisam penetrar várias camadas incompletas de proteção ("camadas do queijo suíço") para causar danos terríveis. A lição é focar não na meta fútil de tentar aperfeiçoar o comportamento humano, mas sim na criação de múltiplas camadas de proteção sobrepostas para diminuir a probabilidade de alinhamento dos "buracos no queijo suíço".

## Como melhorar a segurança do paciente

Baseando-se nesses modelos, o pensamento moderno enfatiza os esforços para projetar e implementar sistemas para prevenir ou detectar erros. Por exemplo, erros em comportamentos de rotina podem ser mais bem evitados com redundâncias e verificações cruzadas na forma de listas de verificação, releituras e outros procedimentos de segurança padronizados, como contagem de esponjas na sala de operação, sinalização do local cirúrgico antes de uma cirurgia, ou perguntando aos pacientes seus nomes antes de administrar um medicamento. Nos últimos anos, o uso de listas de verificação para a colocação de cateteres centrais e para preparar os pacientes para a cirurgia resultou em reduções notáveis das taxas de morbidade e mortalidade.[5] Uma maneira de diminuir os erros na interface pessoa-máquina é pelo uso de " dispositivos à prova de erros", soluções de engenharia que diminuem a probabilidade de erro humano. O exemplo clássico fora da medicina é a modificação dos sistemas de freio de automóveis para tornar impossível colocar um carro em marcha à ré quando o pé do motorista está fora do freio. Na área de saúde, os dispositivos à prova de erros incluem a troca dos bicos e conectores de gás para que os anestesiologistas não possam enganchar o gás errado, como nitrogênio em vez de oxigênio, e administrá-lo ao paciente. Dada a complexidade cada vez maior da medicina moderna, a inclusão desses dispositivos em bombas de

infusão intravenosas, desfibriladores, ventiladores mecânicos e sistemas computadorizados de prescrição médica é crucial para a segurança.

Além de sistemas melhores, a comunicação e o trabalho em equipe precisam ser aprimorados. Todos os pilotos comerciais são obrigados a fazer cursos de "gerenciamento de recursos da tripulação", nos quais eles treinam para emergências com outros membros da tripulação, aprendem a nivelar hierarquias que possam sufocar a comunicação aberta, comunicar-se claramente com a linguagem padrão e usar listas de verificação e outras abordagens sistemáticas. A evidência de que tais intervenções na assistência médica irão melhorar a segurança dos pacientes é cada vez mais persuasiva. Por exemplo, as melhores práticas farmacêuticas coordenadas conseguem reduzir os erros de medicação após a alta hospitalar, e as abordagens baseadas em equipe conseguem reduzir as quedas dos pacientes hospitalizados.[A2] A meta é uma "cultura de segurança" – um ambiente no qual o trabalho em equipe, a comunicação clara e a franqueza sobre erros, tanto com outros profissionais de saúde quanto com pacientes, seja a norma.

Outro princípio fundamental para garantir a segurança dos pacientes é aprender com os próprios erros. Os sistemas seguros têm uma cultura na qual os erros são discutidos abertamente, muitas vezes em conferências sobre morbidade e mortalidade. Para serem mais úteis, essas discussões devem ser interdisciplinares (envolvendo médicos e outros profissionais de saúde), identificar quando os erros ocorreram e enfatizar o pensamento sistêmico e as soluções; elas não devem ser punitivas. Além das discussões francas durante as conferências, as organizações seguras criam mecanismos para ouvir sobre os erros do pessoal da linha de frente, frequentemente por meio de "sistemas de relatório de incidentes"; eles também realizam análises detalhadas de "causa raiz" de erros maiores ou "eventos sentinela" em um esforço para definir todas as camadas de queijo suíço que precisam ser aperfeiçoadas. A importância da comunicação aberta também se estende aos pacientes. Nos EUA, a divulgação de erros agora é exigida pela Joint Commission. Os pacientes e famílias valorizam tal abertura, e evidências razoavelmente fortes indicam que a divulgação de erros poderia diminuir a chance de um processo legal por negligência médica.

Por fim, há uma crescente valorização da importância de uma força de trabalho bem treinada, bem equipada, descansada e experiente[6] para a

prestação de cuidados seguros. Razões enfermeiros/pacientes mais baixas, falta de residentes,[7,8] longas horas de trabalho para residentes, baixos volumes cirúrgicos[9] e falta de certificação do conselho estão todos ligados a desfechos ruins para os pacientes. Sistemas mais seguros não podem ser criados se os profissionais de saúde estiverem sobrecarregados ou treinados ou supervisionados de modo insatisfatório. Por exemplo, eventos adversos sérios são mais comuns em pacientes admitidos no fim de semana do que em um dia de semana.[10] Nos EUA, o Accreditation Council for Graduate Medical Education limitou o horário de trabalho dos residentes e proibiu os residentes do primeiro ano de trabalhar em turnos de 24 horas. As evidências até agora confirmam que esses padrões melhoraram a qualidade de vida dos residentes, mas não a segurança do paciente, provavelmente em razão do aumento concomitante de trocas de risco (na verdade, a proibição de turnos de 24 horas foi suspensa em 2017 com base nesses estudos).[A3] Do mesmo modo, os dados indicam que os riscos de desfechos adversos de procedimentos diurnos eletivos são semelhantes, independentemente de o cirurgião ter trabalhado na noite anterior ou não.[11]

Quando não houver evidências comparativas e à luz do alto custo das intervenções, como aperfeiçoamento da equipe, implantação de sistemas computadorizados de prescrição médica e treinamento do trabalho em equipe, mesmo as instituições comprometidas com a segurança precisam frequentemente fazer escolhas difíceis. Dada a tendência natural de focar em práticas que sejam medidas, publicamente relatadas e remuneradas, as instituições e médicos tendem a se concentrar primeiro em áreas que estejam sujeitas à regulamentação ou em iniciativas com múltiplos benefícios potenciais, como a informatização. Por exemplo, a informatização foi promovida nos EUA por um programa de incentivo federal, que, entre 2010 e 2015, forneceu bilhões de dólares para hospitais e médicos que implementaram sistemas computacionais atendendo a certos padrões de “uso relevante”. Hoje, mais de 90% dos hospitais dos EUA e 80% dos consultórios usam registros de saúde eletrônicos, com algumas evidências de segurança aprimoradas como resultado.

Como o aperfeiçoamento da cultura é difícil de medir e regulamentar, existe a preocupação de que não seja uma prioridade tão alta quanto deveria. Além disso, uma cultura de segurança depende do equilíbrio entre

o imperativo de melhorar os sistemas e a necessidade de definir e fazer cumprir a responsabilidade. O campo de segurança está cada vez mais enfatizando a aplicação mais ativa de políticas que tratam de problemas como comportamento disruptivo por médicos e falha em aderir a práticas de segurança baseadas em evidências.[12] As organizações que são particularmente adeptas da recuperação de erros e da garantia da segurança são chamadas de organizações de "alta confiabilidade". O termo "sistema de aprendizagem em saúde" é usado para se referir a organizações que aprendem iterativamente com sucessos e fracassos.

## QUALIDADE E SEGURANÇA DURANTE UMA PANDEMIA

A SARS-CoV-2 (Capítulo 342A) criou tensões enormes nos sistemas de saúde e de saúde pública, inclusive questões importantes sobre qualidade e segurança. Primeiro, a pandemia teve impactos desproporcionais nas comunidades de afrodescendentes e povos originais e em adultos mais velhos, sobretudo aqueles que moravam em casas de repouso. Embora algumas dessas peculiaridades do atendimento à saúde possam ser explicadas por níveis diferentes de exposição ao vírus, elas também refletem disparidades na qualidade e na segurança do atendimento a essas comunidades e nessas situações (Capítulo 4).[12b] Em regiões geográficas que apresentaram aumentos abruptos de casos, a qualidade e a segurança foram inevitavelmente comprometidas pelo sistema de saúde sobrecarregado, muito provavelmente pela dificuldade de contratar profissionais habilitados.[12c] Além disso, a pandemia resultou em aumento agudo do uso da telemedicina e considerável debate sobre a qualidade e a segurança do atendimento virtual.12d Esse último tópico é crucial porque o atendimento à saúde está cada vez mais digital.

## VALOR: CONEXÃO DE SEGURANÇA E QUALIDADE AO CUSTO

Fora dos cuidados de saúde, a maioria das decisões de compra são baseadas no valor percebido: (qualidade + segurança) ÷ custo. As decisões de saúde,

historicamente, não têm sido feitas dessa maneira, em parte devido à capacidade limitada dos pacientes e pagadores de fazer julgamentos racionais sobre a qualidade e a segurança de determinado profissional de saúde ou sistema, e em parte porque o seguro de saúde isola os pacientes do custo total do atendimento. Nos EUA, que gastam quase 20% de seu Produto Interno Bruto (PIB) e cerca de duas vezes mais que outros países de alta renda em saúde,[12e] as pressões políticas estão cada vez mais sendo exercidas sobre toda a equação de valor, ou seja, promoção do valor, não do volume. Essas iniciativas são especialmente oportunas tendo em vista a consolidação dos sistemas hospitalares nos EUA (fusões e aquisições), que, geralmente, exerce impactos mistos na qualidade do atendimento e na experiência do paciente.[12f] Por exemplo, o programa Value-based Purchasing do Medicare modifica o reembolso do hospital com base nas pontuações de qualidade, segurança e satisfação do paciente. A iniciativa de readmissão da organização ameaça cortes substanciais no reembolso aos hospitais com taxas de readmissão de 30 dias mais altas do que o esperado. Outros programas federais procuram levar médicos e hospitais a acordos em que aceitem um pagamento fixo para o manejo de uma população de pacientes (Accountable Care Organizations) ou por um episódio de doença (pagamentos agrupados). Embora tais programas sejam controversos e de sucesso não comprovado,[12g] eles fazem parte de um foco crescente na qualidade, na segurança, na experiência do paciente e nos custos do atendimento. Curiosamente, o cuidado dos pacientes do Medicare nos principais hospitais de ensino está associado a melhores resultados sem custos mais elevados.[12h]

Recentemente, tem havido uma ênfase crescente na tentativa de identificar e eliminar cuidados de baixo valor – cuidados que agreguem custos, mas nenhum benefício, ou benefício insuficiente. Por exemplo, o atendimento domiciliar (*home office*) é seguro e menos dispendioso para pacientes cuidadosamente selecionados com algumas doenças agudas.[A3c] Embora muitas das técnicas descritas anteriormente (auditoria e *feedback*, melhores práticas estruturais, cultura de aperfeiçoamento) sejam aplicáveis a esses esforços, o fato de que médicos e organizações de saúde podem se beneficiar financeiramente de tais cuidados (como no caso de procedimentos desnecessários) ou que os pacientes possam solicitá-los

(como antibióticos desnecessários para infecções virais) significa que os esforços para eliminar cuidados de baixo valor muitas vezes assumem uma dimensão pública, até mesmo política. Ainda não se sabe se as tentativas de entender essa superutilização podem compensar essas pressões nacionalmente.

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Schmidt HG, Van Gog T, Schuit SC, et al. Do patients' disruptive behaviours influence the accuracy of a doctor's diagnosis? A randomised experiment. *BMJ Qual Saf*. 2017;26:19-23.

A2. Barker AL, Morello RT, Wolfe R, et al. 6-PACK programme to decrease fall injuries in acute hospitals: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2016;352:1-9.

A3. Bilimoria KY, Chung JW, Hedges LV, et al. National cluster-randomized trial of duty-hour flexibility in surgical training. *N Engl J Med*. 2016;374:713-727.

A3b. Landrigan CP, Rahman SA, Sullivan JP, et al. Effect on patient safety of a resident physician schedule without 24-hour shifts. *N Engl J Med*. 2020;382:2514-2523.

A3c. Levine DM, Ouchi K, Blanchfield B, et al. Hospital-level care at home for acutely ill adults: a pilot randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2018;33:729-736.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:1-5.

1b. Rodwin BA, Bilan VP, Merchant NB, et al. Rate of preventable mortality in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35:2099-2106.

2. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374:504-506.
3. Mendelson A, Kondo K, Damberg C, et al. The effects of pay-for-performance programs on health, health care use, and processes of care: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166:341-353.
4. Studdert DM, Bismark MM, Mello MM, et al. Prevalence and characteristics of physicians prone to malpractice claims. *N Engl J Med*. 2016;374:354-362.
5. Bhise V, Sittig DF, Vaghani V, et al. An electronic trigger based on care escalation to identify preventable adverse events in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf*. 2018;27:241-246.
6. Goodwin JS, Salameh H, Zhou J, et al. Association of hospitalist years of experience with mortality in the hospitalized Medicare population. *JAMA Intern Med*. 2018;178:196-203.

6b. McHugh MD, Aiken LH, Sloane DM, et al. Effects of nurse-to-patient ratio legislation on nurse staffing and patient mortality, readmissions, and length of stay: a prospective study in a panel of hospitals. *Lancet*. 2021;397:1905-1913.

7. Burke LG, Frakt AB, Khullar D, et al. Association between teaching status and mortality in US hospitals. *JAMA*. 2017;317:2105-2113.
8. Burke L, Khullar D, Orav EJ, et al. Do academic medical centers disproportionately benefit the sickest patients? *Health Aff (Millwood)*. 2018;37:864-872.
9. Mao J, Goodney P, Cronenwett J, et al. Association of very low-volume practice with vascular surgery outcomes in New York. *JAMA Surg*. 2017;152:759-766.
10. Attenello FJ, Wen T, Cen SY, et al. Incidence of "never events" among weekend admissions versus weekday

admissions to US hospitals: national analysis. *BMJ*. 2015;350:1-9.

11. Eid SM, Ponor L, Reed DA, et al. Associations between in-hospital mortality, health care utilization, and inpatient costs with the 2011 resident duty hour revision. *J Grad Med Educ.* 2019;11:146-155.
12. Dykes PC, Rozenblum R, Dalal A, et al. Prospective evaluation of a multifaceted intervention to improve outcomes in intensive care: the promoting respect and ongoing safety through patient engagement communication and technology study. *Crit Care Med*. 2017; 45:e806-e813.

12b. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ, et al. Disparities in outcomes among COVID-19 patients in a large health care system in California. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39:1253-1262.

12c. Karaca-Mandic P, Sen S, Georgiou A, et al. Association of COVID-19-related hospital use and overall COVID-19 mortality in the USA. *J Gen Intern Med*. 2021. [Epub ahead of print.]

12d. Romanick-Schmiedl S, Raghu G. Telemedicine - maintaining quality during times of transition. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:45.

12e. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA*. 2018;319:1024-1039.

12f. Beaulieu ND, Dafny LS, Landon BE, et al. Changes in quality of care after hospital mergers and acquisitions. *N Engl J Med*. 2020;382:51-59.

12g. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med*. 2019;381:252-263.

12h. Burke LG, Khullar D, Zheng J, et al. Comparison of costs of care for Medicare patients hospitalized in teaching and nonteaching hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2:1-14.
12i. Powers BW, Jain SH, Shrank WH. De-adopting low-value care: evidence, eminence, and economics. *JAMA*. 2020;324:1603-1604.

**Qual dos seguintes é o número atual de ensaios clínicos randomizados publicados a cada ano?**

- A. 1.000.
- B. 5.000.
- C. 13.000.
- D. 21.500.
- E. 31.000.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir *não* seria caracterizada como medidas de processo sob a tríade donabediana?**

- A. Fração de pacientes com infarto do miocárdio que receberam betabloqueadores.
- B. Fração de pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) que morreram em 30 dias (risco ajustado).

C. Fração de pacientes hospitalizados com pneumonia que receberam vacinação pneumocócica.

D. Fração de pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca com instruções documentadas antes da alta hospitalar.

E. Fração de pacientes ambulatoriais diabéticos que receberam exames oftalmológicos.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir é uma alavanca política que tem sido usada para promover a melhoria da qualidade e segurança?**

A. Relatórios de desempenho para o público.

B. Pagamento por desempenho.

C. Sem pagamento em caso de erros.

D. Apelo ao profissionalismo.

E. Todas as anteriores.

Concluir questão

**O “modelo de queijo suíço” para segurança do paciente refere-se a qual dos seguintes?**

A. A importância de garantir que a força de trabalho esteja bem alimentada e descansada.

B. A capacidade dos trens e relógios suíços de funcionarem no horário.

C. A observação de que muitos erros estão relacionados à falha de várias camadas incompletas de proteção.

D. Os incentivos inadequados para promover a segurança.

E. A tendência dos sistemas de computador de criar novas classes de erros.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir seria uma equação acurada para capturar o "valor" dos cuidados de saúde?**

A. Qualidade × segurança ÷ satisfação do paciente × custo.

B. Qualidade ÷ satisfação do paciente × custo × segurança.

C. Custo ÷ qualidade.

D. Qualidade × segurança × satisfação do paciente ÷ custo.

E. Qualidade × custo ÷ satisfação do paciente.

Concluir questão

# 11

# MANEJO ABRANGENTE DAS DOENÇAS CRÔNICAS

JAMES D. RALSTON E EDWARD H. WAGNER

A Organização Mundial da Saúde define as doenças crônicas como "problemas de saúde que demandam manejo contínuo por um período de anos ou décadas". Essa definição abrange uma ampla gama de condições de saúde (física, mental e comportamental). Independentemente da causa ou da fisiopatologia, as condições crônicas exigem atenção e adaptações contínuas por parte dos pacientes e seus entes queridos, bem como cuidados de profissionais. O aprimoramento dos cuidados para doenças crônicas foi facilitado pela compreensão de que indivíduos com uma ampla gama de condições crônicas de saúde têm necessidades semelhantes para minimizar a morbidade e otimizar a qualidade de vida (Tabela 11.1). Como essas necessidades são compartilhadas entre as condições, o manejo clínico dessas doenças aparentemente díspares exige capacidades e funções semelhantes. O desenho e a organização do cuidado que leva a melhores desfechos são notavelmente semelhantes para condições tão clinicamente diferentes como diabetes melito, depressão e transtornos de abuso de substâncias.

Para viver de maneira efetiva com suas condições de saúde e administrar seus tratamentos, os pacientes precisam ter acesso a informações essenciais, habilidades e incentivo. Eles também precisam receber terapia baseada em evidências e cuidados preventivos ao longo do tempo para melhorar o controle da doença e reduzir o risco de complicações e exacerbações. Como as doenças crônicas raramente são curadas e frequentemente mudam com o tempo, o cuidado efetivo envolve monitoramento contínuo e ajustes por parte dos pacientes e cuidadores. Quando os pacientes com doenças crônicas passam por períodos de

gravidade e risco aumentados, eles frequentemente se beneficiam da intensificação do manejo e do suporte. O cuidado de pessoas com doenças crônicas geralmente envolve vários profissionais de saúde e estabelecimentos de assistência, e tem de ser coordenado de maneira efetiva por uma equipe bem organizada. Os surtos de coronavírus em casas de repouso e em outras unidades de longa permanência enfatizam a importância de diretrizes e manejo cuidadosos,[1b] além de incentivar a manutenção de pacientes idosos com doenças crônicas em seus domicílios, se isso for viável.

| Tabela 11.1 | Necessidades comuns de pacientes com doença crônica. |
|---|---|

Suporte e informações que possibilitem que os pacientes sejam competentes na gestão de sua saúde e doença

Atenção às questões psicossociais e econômicas que agravam a doença e complicam o atendimento

Tratamento clínico e comportamental efetivo que mantenha a condição sob controle e otimize o estado de saúde

Cuidado preventivo efetivo para reduzir o risco de complicações e outras morbidades

Monitoramento contínuo da condição do paciente para detectar e responder aos problemas no início de seu curso

Intensificação do manejo e suporte durante os períodos de alto risco

Coordenação de cuidados para aumentar a eficiência e a efetividade dos encaminhamentos e para prevenir os contratempos que comumente ocorrem durante as transições de cuidados

## METAS DO MANEJO NOS CUIDADOS CRÔNICOS

As metas do manejo de cuidados crônicos são atender às necessidades mencionadas anteriormente de pacientes com doenças crônicas de maneira rotineira e eficiente. As condições crônicas, sejam clínicas ou psiquiátricas, apresentam desafios para os pacientes e seus cuidadores muito diferentes daqueles de doenças ou lesões agudas. As decisões e os comportamentos adotados pelos pacientes para lidar com sua doença, geralmente chamados de automanejo, influenciam a evolução e os desfechos da maioria das doenças crônicas de maneira importante. Os pacientes tomam decisões e agem para lidar com os sintomas, enfrentando os impactos sociais e emocionais da doença, monitorando sua condição, tomando medicamentos, ajustando o estilo de vida e interagindo com o sistema de saúde. A maioria precisa de treinamento e apoio contínuo para se tornarem gestores competentes de sua saúde e doença. A competência e a confiança do automanejo dos pacientes têm grande impacto nos desfechos. Por exemplo, participantes em programas de treinamento de automanejo de diabetes ou hipertensão geralmente experimentam reduções clinicamente significativas nos níveis de hemoglobina $A_{1c}$ ou pressão arterial sem grandes mudanças na terapia medicamentosa. O automanejo pode ser aprimorado em pacientes de todos os grupos socioeconômicos, capacitando-os, treinando-os e apoiando-os. O suporte de automanejo moderno é um processo colaborativo, em vez de didático, que busca a concordância entre as perspectivas dos profissionais de saúde e dos pacientes sobre os objetivos do tratamento e as ações necessárias para atingir esses objetivos. A colaboração com os pacientes é particularmente importante para indivíduos com múltiplas condições crônicas, nos quais uma diretriz de prática clínica para uma condição precisa frequentemente ser balanceada com as diretrizes de outras condições para atender às metas e preferências de cada paciente.

Considerando que as metas primárias do cuidado das doenças agudas são a cura e a recuperação, a cura não é uma opção para a maioria das doenças crônicas, que muitas vezes são caracterizadas por deterioração lentamente progressiva, mesmo com cuidados excelentes. No entanto, o controle das anormalidades metabólicas ou fisiológicas ou sintomas resultantes dos processos fisiopatológicos subjacentes (controle da doença) agora é possível para a maioria das condições crônicas. Os medicamentos e outras terapias tentam: minimizar a morbidade, limitar mais danos aos

órgãos, reduzir o risco de exacerbações e complicações e manter a qualidade de vida e as funções vitais. As anormalidades metabólicas ou fisiológicas ou sintomas usados para avaliar o controle da doença muitas vezes servem como alvos clínicos para orientar o tratamento e como indicadores de desempenho para monitorar o progresso e a qualidade do atendimento para populações de pacientes (p. ex., a porcentagem de pacientes de 18 a 59 anos cuja pressão arterial é < 140/90 mmHg). O controle da doença para muitas condições requer a aplicação rigorosa de protocolos de tratamento baseados em evidências que cuidadosamente aumentam ou intensificam o tratamento até que os alvos clínicos sejam alcançados.[A1]

O monitoramento e a avaliação contínuos dos pacientes crônicos são essenciais para otimizar o tratamento e evitar perdas de seguimento. A revisão regular das atividades de autocuidado reforça sua importância para o paciente e para o gerenciamento geral da doença. As exacerbações e complicações graves das doenças crônicas comuns são potencialmente evitáveis se forem identificadas no início de seu curso e tratadas de forma adequada (p. ex., recorrência de depressão maior, infecção oportunista em pacientes com HIV, úlceras nos pés entre pacientes diabéticos). A periodicidade das avaliações deve mudar à medida que a gravidade da doença aumenta e diminui com o tempo.

Um objetivo cada vez mais importante do gerenciamento eficaz do cuidado crônico é fornecer monitoramento e gerenciamento mais intensivos durante os períodos de alto risco, como transições do hospital para a comunidade ou exacerbações. Os cuidados clínicos ou o gerenciamento de cuidados por enfermeiros, farmacêuticos ou outros profissionais de saúde não médicos permitem um monitoramento mais próximo dos pacientes, ajuda no ajuste da medicação, fornece suporte de automanejo e facilita a coordenação de cuidados. A gestão do cuidado pode ser particularmente importante para abordar os problemas sociais e de saúde comportamentais frequentes que complicam o manejo das doenças físicas. Os programas eficazes de gerenciamento de cuidados podem reduzir a probabilidade de reinternação de pacientes com doenças crônicas que recebem alta hospitalar, reduzir visitas ao departamento de emergência e hospitalizações

entre adultos mais velhos ambulatoriais com vários problemas e melhorar o controle da doença.

Os pacientes com doenças crônicas frequentemente recebem serviços médicos e de suporte de vários profissionais de saúde em diferentes locais. Sem uma boa coordenação, as reinternações hospitalares desnecessárias e visitas ao departamento de emergência, lacunas e ineficiências no atendimento e angústia do paciente são muito comuns. Sem a assistência de seus profissionais de saúde primários, os pacientes ou seus entes queridos precisam, com frequência, assumir a responsabilidade pela tarefa onerosa de coordenar o atendimento.

## CORRESPONDÊNCIA ENTRE AS NECESSIDADES DO PACIENTE E O ATENDIMENTO PRESTADO

A porcentagem de pacientes crônicos com bom controle varia amplamente de uma unidade de saúde para outra, mesmo após o ajuste para as diferenças entre os pacientes. Quando as unidades de saúde são auditadas, as falhas em seguir as diretrizes baseadas em evidências ou as perdas no acompanhamento aparecem quase que aleatoriamente em diferentes intervenções e entre os pacientes da mesma unidade de saúde, sugerindo que estejam relacionadas a falhas nos sistemas de atendimento e não a lacunas cognitivas. O que, então, distingue as unidades de saúde que têm altas taxas de controle das principais condições crônicas da maioria com taxas de controle muito mais baixas?

Os sistemas de atendimento ambulatorial foram organizados durante séculos para reagir a condições agudas, e não para atender às necessidades contínuas dos doentes crônicos. O foco em fazer um diagnóstico e iniciar o tratamento para o problema em questão deixa pouco tempo para atender às necessidades menos urgentes, como ajuste de medicação, suporte de automanejo e cuidados preventivos. Os sistemas de reembolso que favorecem vários encontros curtos agravam o problema.

O não cumprimento das diretrizes baseadas em evidências e o acompanhamento e a atenção insuficiente ao automanejo do paciente são os principais responsáveis pelo controle inadequado das doenças crônicas. As diretrizes para a maioria das condições crônicas incluem recomendações

para incrementar ou intensificar o tratamento quando os alvos clínicos não forem alcançados. A falha em intensificar o tratamento em pacientes que não alcançaram as metas terapêuticas, chamada inércia clínica, foi encontrada em uma grande porcentagem de pacientes com diabetes melito, hipertensão arterial, depressão e outras doenças crônicas não controladas. Os médicos têm relutância compreensível em aumentar as doses dos medicamentos ou em adicionar novos medicamentos, mas as preocupações sobre a toxicidade ou não adesão do paciente podem ser mitigadas se as unidades de saúde tiverem abordagens organizadas para intensificar o tratamento e monitorar atentamente seu impacto.

As deficiências na infraestrutura de uma unidade de saúde e de pessoal e no ambiente profissional agravam as dificuldades de atender às necessidades dos pacientes com condições crônicas. Apesar dos sistemas de prontuários eletrônicos, muitas unidades de saúde ainda têm dificuldade em gerenciar populações de pacientes ou medir a qualidade de seus cuidados. Cada vez mais os médicos do atendimento primário não sabem quando seus pacientes são hospitalizados. Os esforços para melhorar a qualidade do atendimento crônico precisam se concentrar na melhoria da infraestrutura e dos sistemas das unidades de saúde que os médicos ocupados precisam para atender às necessidades de seus pacientes.

## Intervenções que melhoram o atendimento e os desfechos das doenças crônicas

Uma ampla gama de mudanças sistêmicas pode melhorar o atendimento e os desfechos das principais doenças crônicas. Essas mudanças se enquadram em quatro categorias gerais. As *intervenções direcionadas para o paciente* tentam aumentar o conhecimento dos pacientes, aumentar seu envolvimento no cuidado e alterar seu comportamento. As *intervenções direcionadas para o profissional de saúde* fornecem *feedback* aos profissionais de saúde sobre a qualidade de seus cuidados e tentam influenciar o conhecimento e o comportamento deles por meio de educação e lembretes. As *mudanças organizacionais* geralmente se concentram na composição e no funcionamento da equipe de atendimento, a organização dos encontros com os pacientes (p. ex., consultas planejadas) e o manejo de

pacientes fora do consultório (p. ex., acompanhamento, manejo dos cuidados e coordenação do cuidado). As *intervenções de tecnologia da informação* incluem o uso de lembretes eletrônicos e outros programas de apoio à decisão para o gerenciamento de populações e pacientes. Evidências crescentes sugerem que o uso de bancos de dados de pacientes (prontuários) para medir o desempenho, identificar indivíduos que precisam de cuidados e planejar o atendimento de pacientes individuais pode ser a função de tecnologia da informação que mais contribui para melhorar o atendimento aos pacientes crônicos.

As intervenções direcionadas para os profissionais de saúde, sobretudo programas educacionais, geralmente demonstram efeitos fracos. Por outro lado, as intervenções que promovem o automanejo do paciente e mudam a composição ou o funcionamento da equipe de saúde têm os efeitos mais salutares.

Em todas as condições, atribuir responsabilidades pelo cuidado de pacientes aos membros não médicos das equipes de saúde conduz consistentemente a melhorias significativas nos processos de cuidados baseados em evidências, controle de doenças e outros desfechos. Os pacientes mais bem informados têm melhores desfechos quando recebem cuidados de profissionais de saúde mais informados que são apoiados por uma equipe de saúde bem organizada e com tecnologia de informação apropriada.

## Modelo de cuidados crônicos

Desenvolvido no final da década de 1990, o modelo de cuidados crônicos resume os elementos básicos para melhorar o cuidado de pessoas com doenças crônicas (e-Figura 11.1). Este modelo identifica seis características de um sistema de saúde que facilita a atenção de alta qualidade para doenças crônicas: apoio ao automanejo, desenho de sistema de atendimento, apoio à decisão, sistemas de informação clínica, organização de saúde e recursos da comunidade. As mudanças baseadas em evidências nessas seis áreas promovem interações produtivas dos pacientes informados que tomam parte ativa em seus cuidados e equipes de saúde organizadas para atender às suas necessidades.

**E-FIGURA 11.1** **Modelo de cuidados crônicos.** (Modificada de Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract*. 1998;1:2- 4. Chronic Care Model © American College of Physicians, Annals of Internal Medicine.)

O modelo de cuidados crônicos pressupõe que os pacientes com doenças crônicas tenham um médico do atendimento primário, generalista ou especialista, que assume a responsabilidade pelo manejo dos pacientes e pela coordenação das atividades de outros profissionais de saúde e instituições que prestam aconselhamento e serviços. Esse modelo postula que desfechos importantes para os pacientes, como a prevenção da morbidade, mortalidade e idas evitáveis ao departamento de emergência e hospitalizações, podem ser afetados por cuidados médicos produtivos. Há cada vez mais evidências de que a implementação dos elementos do modelo de atenção crônica esteja associada a melhorias na atenção e nos desfechos das doenças crônicas. As interações produtivas são mais prováveis quando os pacientes participam ativamente de seus cuidados. Para fazer isso, os pacientes se beneficiam de ter as informações relevantes e habilidades necessárias para o manejo de sua doença, bem como apoio e incentivo contínuos para superar a negação e a passividade.

O outro parceiro nas interações produtivas é o médico do atendimento primário e a equipe de saúde. Antes das consultas de pacientes com doenças crônicas, as equipes de saúde devem revisar as informações acessíveis para determinar quais serviços são necessários, ter atribuições claras ou prescrições permanentes para o fornecimento desses serviços e incluir profissionais treinados para executá-los. Embora os seis elementos do modelo de atendimento crônico contribuam para um sistema de atendimento que consiga gerenciar com efetividade as doenças crônicas, mudanças em duas categorias – desenho do sistema de atendimento e apoio ao automanejo – são essenciais para melhorar o controle da doença e reduzir as taxas de morbidade e mortalidade.

## Desenho do sistema de prestação de atendimento

### *Cuidados de equipe*

A meta do projeto do sistema de prestação de atendimento é combinar a organização da prestação do atendimento às necessidades dos pacientes crônicos. Sem a ajuda de uma equipe, é improvável que os médicos, no decurso de uma consulta de 15 a 20 minutos, consigam controlar efetivamente problemas intercorrentes, revisar e ajustar o tratamento, fornecer avaliações recomendadas e cuidados preventivos, discutir metas e planos de automanejo, e plano de acompanhamento. O planejamento de cuidados de equipe efetivos começa com a consideração das várias tarefas necessárias para atender às necessidades dos pacientes crônicos e garantir a adesão às diretrizes. As tarefas principais são alocadas aos membros mais adequados da equipe de saúde (Tabela 11.2).[1] O envolvimento de rotina da equipe nas visitas do paciente é facilitado por protocolos ou ordens permanentes que orientam a ação independente da equipe não clínica. Reuniões breves, muitas vezes chamadas de encontros, antes das sessões clínicas possibilitam que as equipes de saúde revisem os dados principais (com frequência obtidos nos prontuários) dos pacientes agendados, para identificar os serviços necessários e planejar seu fornecimento. A meta é maximizar a produtividade de cada interação com o paciente.

A mudança específica associada às maiores melhorias nos desfechos das doenças crônicas é o maior envolvimento dos membros não médicos das

equipes de saúde no atendimento às necessidades de cuidados clínicos do paciente. Por exemplo, adicionar leigos que fizeram treinamento por curtos períodos às equipes de atenção primária aumentou significativamente a probabilidade de os pacientes atingirem as metas específicas para cada doença, como exames de retina diabética e controle efetivo da pressão arterial.

### *Interações planejadas*

Grande parte do manejo de cuidados crônicos envolve cuidados preventivos previsíveis ou atividades de manejo de doenças, que são frequentemente adiadas quando os pacientes com doenças crônicas procuram atendimento em razão de um agravo agudo. A disponibilidade de dados-chave do paciente dá às equipes de saúde a oportunidade de atualizar o cuidado com doenças crônicas, mesmo durante as consultas decorrentes de condições mais urgentes. Armados com informações de sistemas de lembretes de prontuários eletrônicos, os membros não médicos da equipe de saúde podem aplicar vacinas contra gripe, fazer exames dos pés de pacientes diabéticos e outras ações baseadas em evidências. As equipes também podem iniciar consultas planejadas com pacientes que não conseguiram atingir as metas do tratamento ou perderam o acompanhamento. Outro formato para o atendimento planejado é a consulta em grupo, em que os pacientes recebem o atendimento médico primário juntos como um grupo. As sessões em grupo geralmente incluem as mesmas atividades de *check-in* de uma consulta individual, seguidas de breves comunicações individuais entre o médico do atendimento primário e cada paciente, oportunidades para consultas particulares e uma sessão educacional com ampla oportunidade para interação dos pacientes. Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes do programa de consultas em grupo comparecem às mesmas, e muitos preferem receber muitos de seus cuidados nesse ambiente.

| Tabela 11.2 | Exemplos de papéis e tarefas nos cuidados com base na equipe. |
|---|---|
| **FUNÇÃO** | **TAREFAS** |
| | |

| | |
|---|---|
| Assistente médico[a] | Planejamento da pré-visita; treinamento em saúde; escrever para fornecedores; conduzir o contato com o paciente; reconciliar medicamentos; executar injeções, testes e procedimentos dentro da licença |
| Enfermeiro | Manejo de cuidados complexos; visitas compartilhadas com os médicos; visitas de cuidados preventivos; visitas independentes com medicamentos titulados segundo protocolo preestabelecido |
| Farmacêutico clínico | Aconselhar sobre o uso e a dosagem de medicamentos; trabalhar com os pacientes para resolver problemas de medicação e melhorar a adesão; auxiliando na simplificação dos esquemas medicamentosos para pacientes em uso de vários medicamentos (polifarmácia) |
| Leigo | Treinamento em saúde; facilitar e participar do aprimoramento da qualidade; conectar os pacientes com os recursos da comunidade |
| Especialista em saúde comportamental | Trabalho com a equipe no mesmo local promove um atendimento consistente; tratamento a curto prazo; facilitação do encaminhamento para pacientes com necessidades de cuidados especializados e a longo prazo |
| Assistente social | Abordagem das barreiras socioeconômicas no cuidado; coordenação do atendimento; fornecimento de consulta de saúde comportamental; treinamento em bem-estar |
| Médico do | Liderar a equipe; compartilhar poder, controle |

| | |
|---|---|
| atendimento primário | e tomada de decisão no atendimento do paciente com outras pessoas da equipe; apoiar os membros da equipe para trabalhar no máximo de suas competências |

[a]N.R.T.: Esta profissão não existe no Brasil.

Adaptada de Wagner EH, Flinter M, Hsu C, et al. Effective team-based primary care: observations from innovative practices. *BMC Fam Pract*. 2017;18:13.

## *Acompanhamento e manejo de cuidados*

O acompanhamento adaptado às necessidades do paciente e à gravidade clínica da doença é um componente crítico do manejo efetivo do cuidado crônico. Tradicionalmente, o acompanhamento consiste em consultas médicas presenciais periódicas, cuja frequência é limitada pelo custo e conveniência. Amplas evidências indicam que o acompanhamento por telefone, *e-mail* seguro ou telemedicina pode ser custo-efetivo e muito mais flexível do que a dependência total em repetidas consultas presenciais. Os membros não médicos da equipe, guiados por protocolos com critérios de referência claros, conseguem gerenciar com efetividade grande parte desse acompanhamento. O automonitoramento pelos pacientes é um componente importante dos planos de acompanhamento para muitas doenças crônicas e é especialmente útil quando os pacientes usam os resultados para ajustar seu tratamento, além de para informar sua equipe de saúde. A coleta de dados de automonitoramento com o único propósito de levá-los ao consultório médico parece ser muito menos efetiva.

Os indivíduos com doenças crônicas com alto risco de hospitalização, de alojamento em casas de repouso, de complicações maiores ou morte, muitas vezes passam por períodos em que monitoramento e manejo mais intensivos seriam úteis. Os pacientes com quadros menos graves também precisam de acompanhamento mais atento durante exacerbações ou doenças intercorrentes, após a alta hospitalar ou quando as doses dos medicamentos estão sendo tituladas ou quando os medicamentos são trocados. Os pacientes em estado grave apresentam, com frequência, múltiplas condições crônicas, que são complicadas por depressão e outros transtornos psicossociais. Em resposta a essas necessidades, proliferaram programas de manejo de cuidados que se comunicam regularmente com os pacientes,

eletrônica ou pessoalmente. Esses programas avaliam as condições do paciente, revisam e apoiam as metas e planos de ação de automanejo, ajudam a coordenar o atendimento entre os profissionais de saúde e os estabelecimentos de atendimento e podem ajudar a administrar os medicamentos. É mais provável que o manejo de cuidados seja mais efetivo se o gestor dos cuidados colaborar de perto com o médico do atendimento primário, se tiver metas de manejo específicas (p. ex., melhorar o controle da doença ou melhorar as funções vitais), se influenciar o esquema medicamentoso direta ou indiretamente e se revisar seu número de casos regularmente com especialistas clínicos.[2] Os programas atuais de manejo de cuidados parecem ser mais efetivos quando visam a uma doença isolada ou um número limitado de condições de saúde com tarefas específicas e metas de melhoria. Os programas direcionados para o manejo da multimorbidade mais ampla em pacientes que correm risco de hospitalização mostraram melhorias no estado de saúde autorrelatado e na satisfação do paciente, mas até agora não reduziram o custo, a taxa de mortalidade ou a utilização de cuidados primários ou especializados.[A2]

## Apoio ao automanejo

Já foi demonstrado que a educação didática do paciente por si só tem pouco ou nenhum impacto no comportamento do mesmo ou no controle da doença. Para mudar seu estilo de vida, tomar os medicamentos de acordo com as instruções, lidar com os sintomas e o estresse e enfrentar os outros desafios de viver com doenças crônicas, os pacientes precisam participar ativamente de seus cuidados, para compreender e colaborar com os médicos na avaliação dos problemas e recomendações, e para aprender as habilidades necessárias para realizar as recomendações. Os pacientes mais ativos são mais propensos a se envolver em comportamentos de automanejo relevantes e a usar os cuidados de saúde de forma mais efetiva; portanto, os pacientes devem ser empoderados para ter participação ativa em seus cuidados de saúde.

Intervenções em grupo e individuais podem ajudar os pacientes a compreender sua doença e seu tratamento e dar-lhes as habilidades e a confiança necessárias para o automanejo competente. Em geral, esses programas compartilham características comuns que incluem o ensino de

habilidades críticas (p. ex., automonitoramento, uso de medicamentos), a elaboração colaborativa de metas realistas e planos de ação para atingir essas metas. Embora os cursos de automanejo viabilizados por colegas ou líderes profissionais melhorem o controle em doenças como diabetes melito, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)[A3] e outras doenças crônicas, seus efeitos diminuem após o término do programa; portanto, o acompanhamento e o reforço sustentados são essenciais. O apoio ao automanejo a longo prazo é mais bem realizado pela equipe de atenção primária no contexto do cuidado contínuo de doenças crônicas. Embora a orientação e o incentivo de um médico sejam importantes, a maioria dos médicos da atenção primária não tem tempo nem treinamento para ajudar os pacientes a definir metas comportamentais, elaborar planos de ação e, em seguida, fazer o acompanhamento por telefone ou *e-mail* seguro. Membros da equipe de saúde, como enfermeiros, com boas habilidades de comunicação e treinamento adicional como *coaches* de saúde, podem e devem desempenhar essas funções.

## Apoio à decisão

Os esforços para educar os profissionais de saúde têm um impacto limitado no desempenho clínico. Inserir informações e alertas diretamente no fluxo de tomada de decisão é mais útil, embora a "fadiga do alerta" tenha se tornado um problema sério. Mesmo as diretrizes baseadas em evidências mais cuidadosamente elaboradas não terão impacto na prática se não forem integradas ao manejo clínico por meio de modelos, alertas, protocolos, prescrições permanentes e outros esforços para padronizar a atuação profissional.

Muitos pacientes com doenças crônicas que são atendidos por generalistas se beneficiam da orientação e do envolvimento de médicos especialistas. O cuidado verdadeiramente compartilhado, envolvendo comunicação interativa entre médicos da atenção primária e especialistas, melhora os desfechos. Canais de comunicação interativos entre generalistas e especialistas (Capítulo 402) podem ser melhorados com a criação de sistemas por meio dos quais os consultores respondem às perguntas por meio de mensagens seguras em um sistema de prontuário eletrônico ou por meio de um sistema de referência baseado na web.

## Sistemas de informação clínica

Registros bem mantidos, independentes ou incorporados em um prontuário eletrônico, possibilitam que as unidades de saúde identifiquem os pacientes que precisam de serviços adicionais, produzam resumos rápidos dos principais dados clínicos e serviços para futuros encontros com pacientes e medem o desempenho clínico. Os registros permitem que as unidades de saúde monitorem e gerenciem suas populações com doenças crônicas. Por exemplo, os indivíduos que estão atrasados para intervenções preventivas importantes ou que não comparecem às consultas podem ser identificados e contatados com eficiência.

A comunicação eletrônica bidirecional entre pacientes e profissionais de saúde está desempenhando um papel cada vez mais importante no manejo de doenças crônicas.[A4] Os aplicativos de telessaúde, portais da web e dispositivos móveis possibilitam que que os profissionais de saúde obtenham e respondam aos dados clínicos dos pacientes e fornecem aos pacientes mecanismos eficientes para responder às suas dúvidas e preocupações.

## Recursos comunitários

Programas e organizações nas comunidades locais de pacientes podem atender com mais efetividade muitas de suas necessidades. Essas demandas incluem transporte, serviços de arrumação da casa, abandono do tabagismo (Capítulo 29), exercícios físicos (Capítulo 13), controle de peso (Capítulo 207), apoio de colegas, apoio e descanso do cuidador, treinamento de automanejo e aconselhamento e assistência financeira. Para os serviços comumente necessários, as unidades de saúde devem pelo menos ser capazes de fornecer informações específicas para aconselhar os pacientes sobre suas melhores opções.

# TRANSFORMAÇÃO DA ATUAÇÃO CLÍNICA

Medidas de controle de doenças e outros indicadores da qualidade no cuidado crônico começam a melhorar apenas quando as unidades de saúde fazem mudanças amplas na maioria dos elementos do modelo de cuidado

crônico, de modo que o cuidado de rotina de todos os seus pacientes crônicos seja modificado.[3]

Nos EUA, por exemplo, o aumento da cobertura de seguro e acesso para pacientes com doenças crônicas sob o *Affordable Care Act* melhorou o manejo das doenças crônicas, mas lacunas substanciais persistem, especialmente em populações minoritárias e em estados que não expandiram a cobertura do Medicaid.[4] As rotinas das unidades de saúde e a cultura precisam mudar de maneiras que inicialmente são estranhas e desconfortáveis para muitos profissionais de saúde. O atendimento no formato de equipe significa mais reuniões, novas funções e treinamento adicional dos profissionais. Para ter registros úteis e fornecer atendimento proativo, as unidades de saúde muito movimentadas precisam definir sua população de pacientes e aprender a manipular *softwares* e dados para obter as informações de que precisam. Algumas mudanças exigem investimento financeiro adicional. Por todos esses motivos e mais alguns, o aprimoramento do manejo dos cuidados crônicos exige médicos altamente motivados e unidades de saúde que se engajem ativamente no aprimoramento contínuo da qualidade. As unidades de saúde precisam desenvolver abordagens que se ajustem à sua população de pacientes, recursos e estilo de atuação, e precisam refiná-las e adaptá-las usando métodos de aprimoramento de ciclo rápido.

## Centros de atendimento à saúde

Muitas unidades de saúde que atendem pessoas com doenças crônicas fazem parte de organizações de saúde maiores que encorajam e promovem o aprimoramento dos cuidados crônicos ou o sabotam e emperram. Organizações úteis promovem a melhoria contínua da qualidade, incorporam um sistema de medição de desempenho confiável e fornecem incentivos financeiros ou não financeiros para alta qualidade.

A1. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799-808.

A2. Kastner M, Cardoso R, Lai Y, et al. Effectiveness of interventions for managing multiple high-burden chronic diseases in older adults: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190:E1004-E1012.

A3. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD011682.

A3b. Pascucci D, Sassano M, Nurchis MC, et al. Impact of interprofessional collaboration on chronic disease management: findings from a systematic review of clinical trial and meta-analysis. *Health Policy*. 2021;125:191-202.

A4. Posadzki P, Mastellos N, Ryan R, et al. Automated telephone communication systems for preventive healthcare and management of long-term conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD009921.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner EH, Flinter M, Hsu C, et al. Effective team-based primary care: observations from innovative practices. *BMC Fam Pract*. 2017;18:1-9.

1b. American Geriatrics Society policy brief: COVID-19 and nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:908-911.

2. Allegrante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to support behavioral self-management of chronic diseases. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:127-146.

3. Improving Chronic Illness Care. http://www.improvingchroniccare.org/. Accessed May 10,

2019.
4. Torres H, Poorman E, Tadepalli U, et al. Coverage and access for Americans with chronic disease under the Affordable Care Act: a quasi-experimental study. *Ann Intern Med*. 2017;166:472-479.

**Qual das seguintes afirmações sobre as medidas de desempenho de doenças crônicas de uma clínica (p. ex., porcentagem de pacientes hipertensos com 18 a 59 anos cuja pressão arterial era < 140/90 mmHg) NÃO é verdadeira?**

A. Elas tendem a ser melhores em locais onde outros profissionais não médicos estejam envolvidos no cuidado de doenças crônicas.

B. Elas são fortemente influenciadas pelo treinamento clínico antes e depois da graduação do médico.

C. Elas tendem a melhorar quando são implementados sistemas para garantir que os pacientes com PA mal controlada sejam acompanhados atentamente e a terapia seja modificada se não houver melhora.

D. Elas geralmente refletem o montante de implementação de abordagens padronizadas para garantir que os pacientes com doenças crônicas recebam de maneira consistente terapia farmacológica e de automanejo com base em evidências.

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**Quais dos seguintes elementos são importantes para programas que visam melhorar o atendimento a doenças crônicas?**

- A. Suporte ao automanejo.
- B. Projeto do sistema de fornecimento.
- C. Recursos da comunidade.
- D. Sistemas de informação clínica.
- E. Todos os anteriores.

Concluir questão

**O manejo do cuidado é uma estratégia comumente usada para ajudar no cuidado de pacientes que vivem com doenças crônicas. Qual das afirmações a seguir NÃO é verdadeira sobre o manejo de cuidados?**

- A. O manejo de cuidados para pacientes com várias doenças crônicas pode ser desafiador devido às demandas concorrentes de diferentes doenças crônicas.

B. O manejo de cuidados realizado por enfermeiros que não pertencem à equipe de atenção primária é mais efetivo do que o manejo de cuidados prestado por uma equipe de atenção primária.

C. O automonitoramento de doenças crônicas, juntamente com o manejo de cuidados entre as consultas médicas, pode melhorar os desfechos das doenças crônicas.

D. O manejo de cuidados direcionado para a multimorbidade em pacientes em risco de hospitalização não reduziu os custos de saúde.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações é mais verdadeira em relação ao treinamento de automanejo de pacientes com doenças crônicas?**

A. O treinamento de automanejo por colegas com doenças crônicas não é efetivo.

B. Alguns grupos de pacientes não se beneficiam do treinamento de automanejo.

C. Pacientes com hipertensão arterial ou diabetes melito do tipo 2 que passaram por treinamento de automanejo geralmente apresentam melhorias significativas na pressão arterial ou na hemoglobina $A_{1c}$.

D. O treinamento de automanejo em grupo não é efetivo.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 3

## § QUESTÕES RELACIONADAS À PREVENÇÃO E AO AMBIENTE


**12** O EXAME PERIÓDICO DE SAÚDE

**13** ATIVIDADE FÍSICA

**14** MEDICINA DE ADOLESCENTE

**15** IMUNIZAÇÃO

**16** PRINCÍPIOS DA MEDICINA OCUPACIONAL E AMBIENTAL

**17** LESÃO POR RADIAÇÃO

**18** BIOTERRORISMO

**19** ENVENENAMENTO CRÔNICO: OLIGOELEMENTOS E OUTROS METAIS

# 12

# O EXAME PERIÓDICO DE SAÚDE

DAVID ATKINS E MARY BARTON

A prevenção primária e a prevenção secundária são elementos essenciais da atenção primária e da clínica médica centrada no paciente (Capítulo 11). Os serviços apropriados e sua frequência variam com a idade, o gênero e os fatores de risco de cada paciente. Um exame de saúde periódico com foco na prevenção aumenta a oferta de rastreamento adequado e aconselhamento sobre estilo de vida. As recomendações de prevenção mais abrangentes são produzidas pela U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), um painel contínuo de especialistas apoiado pela Federal Agency for Healthcare Research and Quality (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org).

Nos EUA, as recomendações da USPSTF são usadas pelos principais grupos de subespecialidade de atenção primária, muitos planos de saúde e organizações de qualidade, e suas recomendações A e B orientam os serviços preventivos que são cobertos pela *Affordable Care Act* (que ficou conhecida como Obamacare). A USPSTF baseia suas recomendações em dois fatores: uma estimativa dos *benefícios líquidos* (benefícios menos danos) de um serviço e uma avaliação da *certeza* dessa estimativa, com base no rigor dos estudos de apoio. As recomendações de grau A demandam alta certeza de um benefício líquido substancial, muitas vezes de grandes estudos prospectivos controlados que medem a morbidade ou mortalidade.[1] As recomendações de grau B têm alta certeza de benefício líquido moderado ou têm certeza moderada para benefício substancial. As recomendações da USPSTF são, portanto, mais conservadoras do que as de algumas organizações de subespecialidade que podem dar mais peso às evidências indiretas, como a detecção precoce da doença, e menos peso aos danos potenciais das intervenções. Os médicos podem tirar várias conclusões gerais a partir de uma abordagem de prevenção baseada em evidências: devemos ser seletivos no uso de testes de rastreamento, sobretudo em pacientes mais velhos, e envolver os pacientes nas decisões sobre serviços

específicos para os quais uma pequena chance de benefício precisa ser comparada aos possíveis danos.

## ANAMNESE E AVALIAÇÃO DE RISCO

A anamnese e a avaliação de risco são ferramentas importantes para identificar indivíduos que precisam de testes de rastreamento adicionais ou imunizações geralmente não recomendadas para sua faixa etária ou que podem se beneficiar de aconselhamento específico para lidar com comportamentos prejudiciais à saúde. As avaliações formais de risco à saúde devem ser vinculadas a um sistema para fornecer um *feedback* específico e intervenções direcionadas. A avaliação de risco deve abordar o seguinte:

- Tabagismo, etilismo e uso de substâncias psicoativas (especialmente injetáveis) (Capítulos 29, 30 e 31)
- Dieta (Capítulos 202 e 207)
- Atividade física (Capítulo 13)
- Comportamento sexual que aumente o risco de infecções sexualmente transmissíveis ou gravidez indesejada (Capítulos 269, 360 e 363)
- História familiar de câncer e doenças cardíacas
- Local de nascimento e residência atual (risco comunitário de doenças infecciosas)
- Existência de doenças crônicas, como diabetes melito, e de outros fatores de risco cardiovascular.

## RASTREAMENTO DE DOENÇA PRECOCE OU FATORES DE RISCO ASSINTOMÁTICOS

Todos os anos, novos testes de rastreamento são introduzidos e comercializados com base em sua capacidade de detectar doenças não reconhecidas ou fatores de risco para doenças. Entretanto, outras condições precisam ser atendidas para que um teste de rastreamento valha a pena para o uso de rotina (Tabela 12.1). Os benefícios do rastreamento precisam ser comparados aos danos potenciais, incluindo resultados falso-positivos e riscos e custos de procedimentos ou tratamentos de acompanhamento. Mesmo quando os testes têm alta especificidade, a maioria dos resultados positivos será falso-positiva se o teste for usado para rastrear populações saudáveis à procura de condições incomuns, como o câncer (Capítulo 8). Há evidências crescentes de que o rastreamento do

câncer pode levar ao "sobrediagnóstico" – detecção de cânceres de crescimento lento que nunca teriam causado sintomas clínicos durante a vida de um paciente. O sobrediagnóstico sujeita os pacientes aos efeitos colaterais do tratamento, sem benefícios. Um número relativamente pequeno de testes de rastreamento provou ser benéfico para a população em geral (Tabela 12.2), mas testes adicionais são indicados para populações específicas em risco (Tabela 12.3). Muitos testes comumente usados não são recomendados pela USPSTF (Tabela 12.4) porque eles fornecem pouco benefício ou não há evidências suficientes para provar ou refutar seu valor. Como apenas 50%, aproximadamente, dos adultos nos EUA é atendido por um médico da assistência primária a cada ano,[1b] a responsabilidade por essas funções cada vez mais recairá em outros médicos.

| Tabela 12.1 | Requisitos de um teste de rastreamento efetivo. |
|---|---|

A doença que está sendo rastreada é uma causa importante de morbidade e mortalidade.

O rastreamento consegue detectar a doença em uma fase precoce e pré-sintomática.

O rastreamento e o tratamento de pacientes com doença precoce ou fatores de risco promovem melhores desfechos de saúde do que o tratamento de pacientes quando apresentam sintomas.

O teste de rastreamento é aceitável para pacientes e médicos – seguro, conveniente, taxa de falso-positivo aceitável, custos aceitáveis.

Os benefícios da detecção e do tratamento precoces são suficientes para justificar os danos e custos potenciais do rastreamento.

## Depressão

A depressão é comum e frequentemente não é detectada na atenção primária (Capítulo 369), e o rastreamento é especificamente recomendado na população adulta em geral, incluindo gestantes e puérperas.[2] O rastreamento mais comumente usado, e um dos mais simples, é o Questionário-9 de saúde do paciente (PHQ-9) (Tabela 12.5) que tem nove itens, cada um pontuado de 0 a 3. O PHQ leva de 5 a 10 minutos para ser administrador.[2b] Uma pontuação total de

10 indica depressão moderada, enquanto uma pontuação de 20 geralmente corresponde à depressão grave. Para melhorar os desfechos, no entanto, o rastreamento da depressão tem de ser vinculado a um sistema organizado com o apoio da equipe para garantir o acompanhamento da avaliação diagnóstica e do tratamento.

## Comprometimento cognitivo

Para fins de comparação, o rastreamento rotineiro de comprometimento cognitivo é mais complicado. Apesar da existência de excelentes ferramentas de rastreamento (Capítulos 24 e 25),[2c] nenhuma intervenção específica tem impacto substancial na progressão do quadro para justificar o rastreamento.[A1b] Não obstante, a identificação de comprometimento cognitivo consegue orientar os familiares e os outros cuidadores de modo a beneficiar o paciente.

## Hipertensão arterial, dislipidemia e outros fatores de risco cardiovascular

O risco geral de doença cardiovascular (DCV) com base na idade, no gênero, na pressão arterial, nos níveis de lipídios, no diabetes melito e no tabagismo deve ser calculado em intervalos regulares para orientar as decisões de tratamento para reduzir o risco cardiovascular. A pressão arterial deve ser aferida pelo menos a cada 2 anos em adultos (Capítulo 70), mas a aferição domiciliar2d é recomendada antes de iniciar o tratamento com base apenas em uma aferição no consultório. A1c O valor do rastreamento da pressão arterial em adolescentes (Capítulo 14) é menos claro.[A1d,2] A melhor ferramenta de estimativa de risco se baseia em medidas de colesterol (total, HDL e LDL) (Capítulo 195) para estimar o risco de 10 anos de doença da artéria coronária (DAC).[3] A USPSTF recomenda estatinas em doses baixas a moderadas para adultos com idade entre 40 e 75 anos que tenham pelo menos 10% de risco de DCV em 10 anos, pelo menos um fator de risco para DCV, mas sem história pregressa de DCV.[A1] As recomendações da American Heart Association e do American College of Cardiology favorecem o tratamento para aqueles com um risco estimado de 10 anos acima de 7,5%, mas como as ferramentas de risco podem superestimar o risco real, a USPSTF recomenda individualizar as decisões de tratamento para adultos com risco de 10 anos para DCV de 7,5 a 10%. A USPSTF concluiu que as evidências eram insuficientes para recomendar a favor ou contra o início do tratamento antes dos 40 anos ou após os 75 anos em adultos sem evidências de

DCV. Embora fatores como proteína C reativa, homocisteína e calcificação coronariana avaliada por TC estejam associados a risco aumentado de doença cardíaca, a USPSTF não encontrou, pelo menos até agora, evidências suficientes para recomendar seu uso rotineiro para direcionar as decisões terapêuticas.

## Aneurisma da aorta abdominal

Entre 5 e 9% dos homens com mais de 65 anos têm um aneurisma da aorta abdominal (AAA) (Capítulo 69). O risco de aneurisma é maior em fumantes e substancialmente menor em mulheres (1%). A USPSTF recomenda o rastreamento único com ultrassonografia em homens com idade entre 65 e 75 anos que sejam fumantes ou ex-fumantes,[3b] com base em estudos que demonstram uma taxa de mortalidade até 40% menor por ruptura de AAA em homens examinados, mesmo que não diminua a mortalidade por todas as causas.[A1e]

| Tabela 12.2 | Recomendações de prevenção para a população em geral: U.S. Preventive Services Task Force e outras fontes. |
|---|---|
| **RASTREAMENTO** | |
| Altura, peso e cálculo do índice de massa corporal (IMC): periodicamente | |
| Pressão arterial: pelo menos a cada 2 anos | |
| Rastreamento de consumo abusivo de álcool etílico | |
| Rastreamento de uso insalubre de substâncias | |
| Rastreamento sucinto de depressão* | |
| Níveis no sangue de colesterol total, de HDL-colesterol e de LDL-colesterol: a cada 5 anos para homens e mulheres ≥ 20 anos com fatores de risco de DAC e homens ≥ 35 anos sem fatores de risco para DAC | |
| Rastreamento de câncer colorretal: idade entre 50 e 74 anos | |
| Mamografia: pelo menos a cada 2 anos para mulheres | |

Câncer de colo do útero: esfregaço de Papanicolaou a cada 3 anos para mulheres de 21 a 29 anos; para mulheres com idade entre 30 e 65 anos, esfregaço de Papanicolaou a cada 3 anos ou testagem de HPV a cada 5 anos

Teste de HIV: pelo menos uma vez em todos os adultos; repetir com base na atividade sexual de alto risco

Infecção por *Chlamydia* e gonorreia: mulheres sexualmente ativas ≤ 24 anos e mulheres mais velhas em risco

Densitometria óssea: mulheres ≥ 65 anos e mulheres de alto risco < 65 anos

**ACONSELHAMENTO**

Uso de substâncias psicoativas

- Abandono do tabagismo
- Redução do consumo perigoso ou prejudicial de álcool etílico

Dieta e exercício

- Limitar consumo de gordura saturada; manter equilíbrio calórico; enfatizar o consumo de grãos, frutas e vegetais[†]
- Atividade física regular[‡]

Comportamento sexual

- Gravidez indesejada: contracepção

Saúde dental

- Visitas regulares ao dentista[‡]
- Uso de fio dental, escovar com creme dental com flúor diariamente[‡]

**IMUNIZAÇÕES**[a]

Vacina pneumocócica (VPC13 e VPP23, administradas com 1 ano de intervalo, idade ≥ 65 anos)

Vacina antigripal (anual)

Reforço para tétano-difteria (Td) (a cada 10 anos)

| |
|---|
| Vacina contra sarampo, caxumba, rubéola (Tríplice viral) (adultos suscetíveis com idade entre 19 e 49 anos)[§] |
| Varicela (duas doses, adultos suscetíveis nascidos após 1980)[§] |
| Vacina contra herpes-zóster, duas doses após os 50 anos |
| Vacina contra o papilomavírus humano (HPV) (duas doses, meninos e meninas com idades entre 12 e 13 anos; três doses se administradas entre 15 e 26 anos) |
| **QUIMIOPREVENÇÃO** |
| Multivitamínico com ácido fólico (mulheres planejando engravidar ou em idade fértil) |
| Discutir os benefícios e danos do ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenir doenças cardiovasculares e câncer colorretal em adultos de meia-idade e outros com risco aumentado de doença vascular |

*O rastreamento é mais efetivo quando existem sistemas para melhorar o manejo da depressão.

[†]A orientação nutricional é mais efetiva quando é direcionada a grupos de risco (sobrepeso ou pessoas com fatores de risco de DAC).

[‡]A capacidade do aconselhamento clínico de influenciar esse comportamento é incerta.

[§]A imunidade pode ser verificada por provas sorológicas, história documentada de doença ou vacinação. Outras fontes para as Tabelas 12.2 e 12.3 incluem U.S. Department of Health and Human Services (dieta, atividade física) e Centers for Disease Control and Prevention (prevenção de lesões/ferimentos, imunizações, PPD).

DAC = doença da artéria coronária; HDL = lipoproteína de alta densidade; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

## Câncer colorretal

O rastreamento consegue reduzir a incidência e a taxa de mortalidade por câncer colorretal. As opções para o rastreamento de homens e mulheres com mais de 45 anos incluem uma pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) altamente sensível ou um teste imunoquímico fecal (FIT) uma vez ao ano, um teste de DNA das fezes com múltiplos alvos a cada 3 anos, retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos (ou a cada 10 anos com PSOF anual), colonografia por TC a cada 5 anos ou colonoscopia a cada 10 anos (Capítulo 184).[A2,4]

| Tabela | Rastreamento recomendado e intervenções para |
|---|---|

| 12.3 | populações de alto risco nos EUA. |
|---|---|
| **POTENCIAL DE INTERVENÇÃO** | **POPULAÇÃO** |
| Ultrassonografia para aneurisma da aorta abdominal | Fumantes atuais ou homens ex-fumantes com idade entre 65 e 75 anos |
| Tomografia computadorizada de baixa dose para o câncer de pulmão | Fumantes com história de tabagismo de pelo menos 30 anos-maço (fumantes atuais e aqueles que pararam de fumar nos últimos 15 anos) |
| Teste para hepatite C | Nascidos entre 1945 e 1965; história pregressa de uso de drogas injetáveis ou outros comportamentos de alto risco |
| Sífilis (RPR/VDRL) | Comportamento sexual de alto risco; considerar a epidemiologia local* |
| Rastreamento de gonorreia | Comportamento sexual de alto risco; considerar a epidemiologia local* |
| PPD | Grupos específicos de imigrantes, prisioneiros, pacientes com HIV |
| Vacina contra hepatite B | Exposição a hemoderivados; uso de drogas IV; comportamento sexual de alto risco; viajantes para áreas de alto risco |
| Vacina contra hepatite A | Pessoas que vivem ou viajam para áreas de alto risco; indivíduos com determinadas condições clínicas crônicas |
| Vacina meningocócica | Universitários do primeiro ano que ficam em dormitórios; recrutas militares; indivíduos com asplenia; viajantes para áreas de alto risco |
| Vacina contra varicela | Adultos nascidos após 1980 sem evidências |

| | |
|---|---|
| | de imunidade |
| Quimioprevenção para câncer de mama | Mulheres com risco aumentado de câncer de mama e baixo risco de complicações tromboembólicas |
| Rastreamento de diabetes melito | Pessoas com risco aumentado de diabetes |
| Aconselhamento para prevenir infecções sexualmente transmissíveis | Adultos com risco aumentado |

*O rastreamento de rotina pode ser indicado em comunidades ou locais onde a infecção seja prevalente.
HIV = vírus da imunodeficiência humana; IV = intravenoso; PPD = derivado proteico purificado; RPR = teste de reagina plasmática rápido; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

| **Tabela 12.4** | **Intervenções não recomendadas para uso de rotina em adultos assintomáticos de médio risco.*** |
|---|---|
| Eletrocardiograma de repouso ou exercício (D) ou tomografia computadorizada helicoidal (TC) para doença coronariana assintomática (I) | |
| Ultrassonografia para estenose assintomática da artéria carótida (D) | |
| Radiografia de tórax para câncer de pulmão | |
| Exame oral para câncer bucal (I) | |
| Exames de sangue de rotina para anemia | |
| Exames de urina de rotina (para pesquisa de infecção, câncer ou doença renal crônica) (I) | |
| Exames de sangue ou ultrassonografia para câncer de ovário (D) | |
| TC de corpo inteiro | |
| Testes breves de estado mental para detectar demência (I) | |
| Suplementos vitamínicos (I, D) | |
| Nível de proteína C reativa no sangue para prever risco coronariano (I) | |

| |
|---|
| Provas de função pulmonar para doença pulmonar obstrutiva crônica (D) |
| Sorologia para herpes (D) |
| Exames de sangue para doença celíaca (I) |

*Não há evidências suficientes para apoiar o uso rotineiro (I) ou há pelo menos evidências razoáveis de que não tenham efeitos benéficos ou de que os danos superem os benefícios (D).

| **Tabela 12.5** | **Questionário-9 de saúde do paciente (PHQ-9).** | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nas últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado por algum dos seguintes problemas? | | | | |
| **USE "✓" PARA INDICAR SUA RESPOSTA** | **NUNCA** | **MUITOS DIAS** | **MAIS DE METADE DOS DIAS** | **QUASE TODOS OS DIAS** |
| 1. Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Sentir-se melancólico, deprimido ou sem esperança | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Problemas para adormecer ou permanecer dormindo, ou dormir muito | 0 | 1 | 2 | 3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4. Sentir-se cansado ou com pouca energia | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Perda de apetite ou comer demais | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Sentir-se mal consigo – ou que você é um fracasso ou não correspondeu às suas expectativas ou às expectativas de seus familiares | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Problemas para se concentrar nas atividades, como ler o jornal ou assistir televisão | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Está se movendo ou falando tão devagar que outras | 0 | 1 | 2 | 3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| pessoas poderiam ter notado? Ou o oposto – estar tão agitado ou inquieto que está se movendo muito mais do que o normal | | | | |
| 9. Pensamentos suicidas ou de se machucar de alguma forma | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Para codificação do consultório | 0 | + __ | + __ | + __ |
| | | = Pontuação total: | | |
| Se você assinalou quaisquer problemas, até que ponto esses problemas dificultaram seu trabalho, suas tarefas domésticas ou sua interação com outras pessoas? | | | | |
| **SEM NENHUMA DIFICULDADE** | **UM POUCO DIFÍCIL** | | **MUITO DIFÍCIL** | **EXTREMAMENTE DIFÍCIL** |
| ☐ | ☐ | | ☐ | ☐ |

Desenvolvida por Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke, et al.

A colonoscopia combina a detecção com a oportunidade de biopsia e remoção das lesões, por isso é preferida em algumas diretrizes. Porém, acarreta

custos e riscos mais elevados e nenhuma estratégia isolada se mostrou mais efetiva ou custo-efetiva do que as alternativas. A USPSTF recomenda que o rastreamento de rotina comece aos 50 anos e termine aos 75 anos.

## Câncer de mama

Em grandes estudos, o rastreamento mamográfico (em intervalos de 1 a 2 anos, com ou sem exame clínico da mama) reduz a taxa de mortalidade por câncer de mama em 15 a 30% (Capítulo 188).[5] A maioria dos estudos sugere que os benefícios do rastreamento se estendem às mulheres na faixa dos 40 anos, mas os benefícios são menores e os riscos de resultados falso-positivos são maiores do que em mulheres de 50 a 70 anos. Se uma mulher de 40 a 49 anos tem um risco duas vezes maior de câncer de mama, ela terá uma razão benefício/dano semelhante para a mamografia de rastreamento bienal que uma mulher de risco médio com 50 a 74 anos. Nenhum estudo fornece dados sobre os benefícios do rastreamento de mulheres com 75 anos ou mais. Em um estudo colaborativo, seis modelos independentes previram que a média de 80% do benefício da mamografia poderia ser alcançada com uma mamografia bienal em vez de anual, enquanto os dados de vigilância nacional de mamografias indicam que os resultados falso-positivos e outros danos do rastreamento seriam reduzidos pela metade se as mulheres fossem rastreadas a cada 2 anos, em vez de anualmente. A USPSTF recomenda mamografia de rastreamento bienal para mulheres de 50 a 74 anos, que a decisão de iniciar a mamografia de rastreamento em mulheres antes dos 50 anos deve ser uma decisão individual e que as evidências atuais não são suficientes para avaliar o equilíbrio dos benefícios e malefícios da mamografia de rastreamento em mulheres com 75 anos ou mais.[6]

Embora muitos cânceres sejam descobertos pelas pacientes, ensinar as mulheres a fazer o autoexame das mamas aumenta a probabilidade de uma mulher ser submetida a avaliações adicionais para um achado sem importância, mas não melhora os resultados. O rastreamento generalizado de *BRCA1* ou *BRCA2*, as mutações hereditárias que aumentam o risco de câncer de mama, não é recomendado, mas a USPSTF recomenda que os médicos do atendimento primário rastreiem mulheres que tenham familiares com câncer de mama, de ovário, das tubas uterinas ou peritoneal usando uma das várias ferramentas de rastreamento de história familiar recomendadas para identificar mulheres em risco de mutações potencialmente prejudiciais. Mulheres com história familiar positiva devem ser encaminhadas para aconselhamento genético.

## Câncer de colo do útero

O esfregaço de Papanicolaou é extremamente efetivo na prevenção do câncer de colo do útero invasivo, mas muitas mulheres de baixo risco nos EUA são examinadas com mais frequência do que o necessário. A USPSTF e uma sociedade de multiespecialidades colaborativas endossam o adiamento do rastreamento até os 21 anos e, a seguir, o rastreamento de mulheres de 21 a 30 anos com resultados normais anteriores apenas a cada 3 anos em vez de anualmente (Capítulo 189). Em mulheres com idades entre 30 e 65 anos, a USPSTF recomenda o esfregaço de Papanicolaou a cada 3 anos ou testagem do papilomavírus humano (HPV) a cada 5 anos[7] (Capítulos 15 e 349).[A3] Afora seu valor para a realização de um esfregaço de Papanicolaou, as evidências são inadequadas para recomendar exame ginecológico para mulheres assintomáticas não grávidas.[8] Mulheres com histórico de rastreamento adequado devem ter a opção de interromper o rastreamento após os 65 anos. O rastreamento não é indicado para mulheres que se submeteram a histerectomia total por conta de doença benigna. Ainda não se sabe se as mulheres que receberam a vacina contra o HPV (Capítulo 15) precisam de rastreamento menos frequente.

## Câncer de próstata

O rastreamento com antígeno específico da próstata (PSA) consegue aumentar a detecção do câncer de próstata confinado ao órgão, mas três grandes ensaios forneceram resultados conflitantes quanto ao fato de o rastreamento reduzir a morbidade ou mortalidade do câncer de próstata (Capítulo 191). Com base no acompanhamento a longo prazo desses ensaios e de estudos de tratamento precoce do câncer detectado no rastreamento,[A4] a USPSTF concluiu que programas de rastreamento baseados em PSA de homens com idades entre 55 e 69 anos podem prevenir até 1 a 2 mortes por câncer de próstata e até 3 casos de câncer de próstata metastático por 1.000 homens rastreados ao longo de 13 anos.[A5] Esses benefícios são superados pelos danos do rastreamento, incluindo um risco estimado de 15% de resultados falso-positivos que exigiram biopsia. Mais importante, os modelos estimam que 20 a 40% dos cânceres detectados no rastreamento são "sobrediagnosticados" (*i. e.*, submetem os pacientes a riscos de tratamento desnecessário). Homens submetidos à prostatectomia têm um risco de 5% de complicações cirúrgicas graves, 20% desenvolvem incontinência urinária a longo prazo e 2 em 3 homens sofrem de disfunção erétil a longo prazo. Mais da metade dos homens que fazem radioterapia apresentam

disfunção erétil a longo prazo, e até 1 em cada 6 homens apresentam manifestações intestinais perturbadoras por períodos prolongados, incluindo urgência intestinal e incontinência fecal. Por conta do pequeno benefício do rastreamento e dos potenciais danos do sobrediagnóstico e sobretratamento, a USPSTF recomenda a tomada de decisão individual no caso de homens com idade entre 55 e 69 anos. A USPSTF não recomenda o rastreamento dos níveis de PSA para homens com 70 anos ou mais devido a falta de benefícios e aumento dos danos.[9]

## Câncer de pulmão

A USPSTF recomenda o rastreamento anual com TC de baixa dose de adultos com idade entre 55 e 80 anos que tenham pelo menos 30 maços-ano de tabagismo e atualmente fumem ou tenham parado de fumar nos últimos 15 anos,[9b] com base em ensaios em que tal rastreamento reduziu mortes por câncer de pulmão em 16 a 30% e da taxa de mortalidade por todas as causas em 4 a 7%.[A5b-A5d] Mais de 10% das pessoas rastreadas terão outro achado clinicamente significativo, como massa no rim ou na glândula suprarrenal ou um aneurisma aórtico, e pelo menos um teste falso-positivo ocorrerá em mais de 40% dos adultos rastreados.

## Osteoporose

Os testes de densidade mineral óssea (DMO) conseguem identificar homens e mulheres com alto risco de fratura devido à osteoporose e que possam se beneficiar de medicamentos que comprovadamente reduzam o risco de fratura (Capítulo 230). A USPSTF recomenda o rastreamento da osteoporose em mulheres com mais de 65 anos, bem como em mulheres mais jovens que apresentam fatores de risco que as coloquem em risco comparável. O preditor mais acurado de risco de fratura de quadril é a DMO do colo do fêmur avaliada por absorciometria por emissão de raios X de dupla energia. Uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (http://www.shef.ac.uk/FRAX/) incorpora a densidade mineral óssea e outros fatores de risco, como idade e história pregressa de fraturas, para orientar as decisões de tratamento.

## Doença da tireoide

As provas de função tireóidea de rotina ocasionalmente identificam pacientes com hipotireoidismo sintomático, mas não diagnosticado (Capítulo 213); contudo, detecta mais frequentemente o hipotireoidismo subclínico, que ocorre em 5% das mulheres e 3% dos homens nos EUA[b] e é caracterizado pela elevação no hormônio tireoestimulante (TSH) com níveis normais de tiroxina (T4) livre.

Como os benefícios do tratamento do hipotireoidismo subclínico permanecem incertos, a USPSTF não recomenda o teste de tireoide de rotina na ausência de sintomas.[10] Os médicos devem estar alertas para sinais sutis de doenças da tireoide e ter um baixo limiar para testar pacientes em grupos de alto risco, incluindo mulheres pós-parto e pós-menopausa.

## Diabetes melito

Embora o tratamento do pré-diabetes (antes denominado "glicemia de jejum alterada" e "tolerância diminuída à glicose")[c] possa retardar a progressão para diabetes (Capítulo 216), o rastreamento do diabetes melito do tipo 2 (DM2) não melhora as taxas de mortalidade após 10 anos de acompanhamento.[11] O rastreamento de rotina para DM a partir dos 45 anos é recomendado por alguns grupos, mas a USPSTF recomenda o rastreamento como parte da avaliação de risco cardiovascular em adultos de 40 a 70 anos com sobrepeso ou obesidade. Os médicos devem encaminhar os pacientes com glicemia anormal para intervenções intensivas de aconselhamento comportamental que possam reduzir o risco de DCV. Embora o controle rigoroso da glicemia possa reduzir a incidência de doença microvascular, o benefício da detecção pré-sintomática precoce no tocante a retinopatia, neuropatia e nefropatia clinicamente importantes é provavelmente pequeno.

## Infecção pelo HIV

A USPSTF e o CDC recomendam o rastreamento da infecção pelo HIV (Capítulos 363, 364 e 365) em todos os adolescentes e adultos com 15 a 65 anos,[11b] incluindo gestantes.[11c] A manutenção do rastreamento após os 65 anos depende de fatores de risco, como novos parceiros sexuais. O intervalo ideal de rastreamento não é claro, mas a rastreamento anual é razoável em pessoas com risco muito alto, como indivíduos que estejam ativamente envolvidos em comportamentos sexuais de risco. Um novo rastreamento não é necessário em

pacientes soronegativos que não tenham incorrido em risco aumentado desde o último rastreamento.

## Infecções por vírus das hepatites B e C

Os medicamentos para infecções crônicas por vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) (Capítulo 140) aumentaram a capacidade de atingir a supressão viral e prevenir as complicações da doença hepática crônica em indivíduos infectados. Como resultado, a USPSTF e o CDC agora recomendam o rastreamento para HBV e HCV em pessoas com alto risco de infecção, especialmente indivíduos com história pregressa ou atual de uso de drogas injetáveis.[A5e] Como as pessoas nascidas entre 1945 e 1965 representam 75% dos americanos que vivem com hepatite C, o rastreamento dessa coorte também é recomendado. No caso da hepatite B, as evidências de benefício são menos evidentes,[A5f] contudo, o rastreamento ainda é preconizado para adolescentes e adultos que correm risco aumentado de infecção.[11e]

## Infecção sexualmente transmissível

A orientação comportamental é recomendada para prevenção de doença sexualmente transmitida em adolescentes e adultos sexualmente ativos que correm risco aumentado.[A5g,11f] O rastreamento de infecção por *Chlamydia* e gonorreia (Capítulo 302) é recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas com 24 anos ou menos e para mulheres mais velhas em risco.[A6] Os testes de amplificação de ácido nucleico para *Chlamydia* podem ser realizados em amostras do colo do útero ou de urina. A detecção precoce da infecção por *Chlamydia* pode reduzir a doença inflamatória pélvica (Capítulo 269), um fator de risco para infertilidade e gravidez ectópica. Benefícios semelhantes são prováveis do rastreamento de mulheres para gonorreia (Capítulo 283), mas o risco de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) está mais concentrado nas populações urbanas de alto risco e nas populações rurais do sudeste dos EUA. A sorologia de sífilis é recomendada para pessoas com risco aumentado de infecção, como pessoas HIV-positivas, homens que fazem sexo com homens e pessoas cujas comunidades tenham prevalência elevada de sífilis.

## Visão e audição

Déficits de visão (Capítulo 395) e audição (Capítulo 400) não detectados, mas corrigíveis, são comuns em idosos e podem ser descobertos perguntando sobre os problemas e realizando testes simples de acuidade visual e auditiva. Infelizmente, as evidências são limitadas para mostrar que o rastreamento regular leve a benefícios funcionais mensuráveis. O teste de acuidade visual regular é recomendado para adultos mais velhos por muitas organizações, mas um grande estudo não encontrou benefício duradouro do rastreamento, apesar de detectar muitas causas corrigíveis de problemas de visão. A USPSTF concluiu que as evidências não eram suficientes para recomendar exames rotineiros de visão ou audição.[A6b,11g]

## INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS

Fatores de estilo de vida contribuem para uma grande proporção de mortes evitáveis nos EUA. Intervenções breves são efetivas para alguns comportamentos, como tabagismo e etilismo problemático, mas mudar outros comportamentos geralmente exige abordagens mais intensivas. A estrutura dos *5 As* – perguntar (*ask*), avaliar (*assess*), aconselhar (*advise*), auxiliar (*assist*) e tomar providências (*arrange*) – que foi desenvolvida a partir de pesquisas sobre o abandono do tabagismo, constitui um arcabouço útil para o aconselhamento.

### Tabagismo

Intervenções breves conseguem promover aumentos pequenos, mas clinicamente importantes, das taxas de abandono do tabagismo. Os efeitos aumentam com aconselhamento e apoio mais intensivos, incluindo o uso de medicamentos (Capítulo 29).

### Consumo indevido de álcool etílico e drogas

A USPSTF recomenda o rastreamento de todos os adultos de 18 anos ou mais à procura de consumo indevido de álcool (Capítulo 30) com uma das três ferramentas: o formulário AUDIT de 10 perguntas, sua versão de 3 perguntas AUDIT-C (http://www.integration.samhsa.gov/images/res/tool_auditc.pdf), ou uma única pergunta: “Quantas vezes no último ano você bebeu cinco (para homens) ou quatro (para mulheres e adultos com mais de 65 anos) ou mais drinques alcoólicos por dia?” Intervenções comportamentais breves com múltiplos contatos conseguem reduzir com sucesso o consumo de álcool de

etilistas de risco. A USPSTF também preconiza o rastreamento do uso inadequado de substâncias (Capítulo 31), baseado primariamente nos benefícios do tratamento de pessoas com transtorno por uso de opioide.[11h]

## Dieta e atividade física

A orientação para promover uma dieta saudável (Capítulo 202) e para promover a atividade física (Capítulo 13) consegue reduzir a ingestão de gordura saturada, aumentar o consumo de frutas e vegetais e aumentar a atividade física semanal. Estudos de aconselhamento também demonstram melhorias pequenas, mas potencialmente importantes, nos fatores de risco de DCV, incluindo pressão arterial, níveis sanguíneos de LDL-colesterol e adiposidade.[12] Os efeitos são mais consistentes quando a orientação é mais intensiva (várias sessões com profissionais treinados) e nos pacientes de risco mais alto, como aqueles com sobrepeso ou obesos e com fatores de risco de DCV (Capítulos 13 e 202).

## Prevenção de lesões

As lesões em veículos automotivos são a principal causa de perda de anos potenciais de vida antes dos 65 anos. Em pessoas mais velhas, as quedas são a principal causa de lesões não intencionais e podem ser reduzidas pela promoção de atividades físicas pelos idosos que vivem em comunidade e intervenções direcionadas de vários componentes em grupos de alto risco (Capítulo 22). A USPSTF recomenda que as mulheres em idade fértil sejam examinadas quanto à violência por parceiro íntimo (Capítulo 228),[13] mas encontrou evidências insuficientes para recomendar o rastreamento de todos os idosos ou outros adultos vulneráveis à procura de evidências de maus-tratos e negligência.

# IMUNIZAÇÕES[d]

As recomendações relacionadas à imunização (Capítulo 15) são atualizadas regularmente pelo Advisory Committee on Immunization Practices do CDC (http://www.cdc.gov/vaccines).[14] A imunização anual contra *influenza* é recomendada para todos os adultos. A vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) é recomendada para adultos com 65 anos ou mais; as duas vacinas devem ser administradas com 1 ano de intervalo. A vacinação pneumocócica também é indicada para adultos jovens com: doença cardíaca, pulmonar ou renal crônica;

asma; diabetes melito; asplenia e outras doenças imunológicas; bem como fumantes. Duas doses da vacina contra varicela são recomendadas para todos os adultos nascidos nos EUA após 1980 sem outras evidências de imunidade, e duas doses da vacina zóster são recomendadas para todos os adultos com 60 anos. Os adultos devem ser revacinados uma vez com a vacina Tdap (tétano, difteria, coqueluche acelular) e a cada 10 anos com Td; se sua história de vacinação for incerta, a imunização primária completa com duas doses adicionais de Td é recomendada. Uma série de três doses de uma vacina contra o HPV é recomendada para homens e mulheres jovens com idades entre 15 e 26 anos (apenas duas doses são necessárias para a vacinação nas idades de 11 a 14 anos) para reduzir o risco de câncer do colo do útero e verrugas genitais, bem como para diminuir a transmissão do vírus.

## QUIMIOPREVENÇÃO E SUPLEMENTOS

Ácido acetilsalicílico (AAS), terapia de reposição hormonal pós-menopausa, fármacos quimiopreventivos para câncer de mama e suplementos de vitaminas ou minerais podem trazer benefícios e riscos. As decisões precisam considerar os benefícios prováveis (que aumentam com o risco subjacente de a doença ser prevenida), a probabilidade de dano e as preferências de cada paciente.

### Ácido acetilsalicílico

Em homens e mulheres sem doença vascular conhecida, o ácido acetilsalicílico (AAS) reduz o risco de infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. Por até 10 anos após o início da terapia com AAS, ele também reduz a incidência de câncer colorretal. Esses benefícios são superados pelo risco aumentado de sangramento gastrintestinal grave e acidente vascular cerebral hemorrágico.[A7] A USPSTF concluiu que, para homens e mulheres com risco elevado de DCV (risco de 10 anos de pelo menos 10%), os benefícios do ácido acetilsalicílico (AAS) superam moderadamente os riscos em adultos com idade entre 50 e 59 anos, mas os benefícios superam pouco os riscos na faixa etária de 60 a 69 anos. Como resultado, ele recomenda que as decisões sobre o AAS devem ser individualizadas com base na consideração adicional dos riscos e valores dos pacientes.[15] A USPSTF não encontrou evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o início da terapia com AAS antes dos 50 anos ou após os 70 anos (Capítulo 76).

## Quimioprevenção do câncer de mama

O tamoxifeno e o raloxifeno conseguem reduzir a incidência de câncer de mama invasivo em quase 50% em mulheres com risco aumentado, mas ambos os agentes aumentam o risco de eventos tromboembólicos e exacerbam os sintomas da menopausa; o tamoxifeno também aumenta o risco de câncer endometrial (Capítulo 188). A USPSTF recomenda que os médicos discutam o equilíbrio entre os benefícios e os danos destes medicamentos com mulheres com mais de 35 anos que corram risco aumentado de câncer de mama. As mulheres com maior probabilidade de se beneficiar são aquelas com menos de 60 anos e cujo risco de câncer de mama invasivo em 5 anos seja igual ou superior a 3%. Ferramentas *online* podem ser usadas para avaliar esse risco (http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

## Terapia hormonal pós-menopausa

Em estudos de acompanhamento a longo prazo, a terapia apenas com estrogênio reduziu o risco de fratura, câncer de mama invasivo e diabetes, mas aumentou o risco de acidente vascular cerebral, tromboembolismo, demência, doença da vesícula biliar e incontinência (Capítulo 227). A terapia combinada com estrogênio e progesterona geralmente tem benefícios e riscos comparáveis, mas aumenta o risco de câncer de mama invasivo, doença cardíaca coronária e demência.[A8] A terapia hormonal é uma opção razoável para mulheres menopáusicas mais jovens com sintomas persistentes e incômodos da menopausa, mas a USPSTF não recomenda seu uso rotineiro para fins preventivos.

## Suplementação de vitaminas e minerais

A USPSTF não recomenda o uso rotineiro de suplementos vitamínicos ou minerais porque não há evidências convincentes de que multivitaminas ou suplementos individuais ou associados (p. ex., vitamina A, C e D; ácido fólico; selênio; ou cálcio) reduzam DCV, câncer ou mortalidade por todas as causas em adultos de risco médio que vivem na comunidade. No caso da vitamina E e do betacaroteno, entretanto, os danos comprovadamente superam os benefícios. A USPSTF encontrou evidências insuficientes para apoiar o rastreamento de deficiência de vitamina D em adultos [A8b,15b] ou sugerir o uso rotineiro de suplementos de cálcio e vitamina D para a prevenção primária de fraturas em adultos ambulatoriais.

## QUESTÕES FUTURAS

As recomendações de cuidados preventivos muitas vezes variam com base nas características do paciente, como idade, gênero e fatores de risco clínicos, incluindo comportamento e raça ou etnia. Dadas as diferenças epidemiológicas bem descritas na prevalência de doenças e seus impactos na saúde, as diretrizes de prevenção e tratamento provavelmente se tornarão mais específicas para subpopulações se e quando houver evidências suficientes.[16] O teste genômico tem o potencial de orientar recomendações pessoais para rastreamento e prevenção, mas o rastreamento genômico atualmente disponível para indivíduos de risco médio é limitado pela compreensão incompleta do valor preditivo de genótipos específicos na população em geral, o efeito incerto de tais informações sobre as decisões clínicas e as preocupações sobre os possíveis efeitos adversos do rastreamento (p. ex., ansiedade, falsa tranquilização ou discriminação). Uma área final de estudo ativo é o uso de novas tecnologias móveis (monitores de atividades, aplicativos para *smartphones* e mensagens de texto) para promover mudança de comportamento mais efetiva.[17]

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008-2024.

A1b. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC. Screening for cognitive impairment in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:764-785.

A1c. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, et al. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1657-1669.

A1d. Gartlehner G, Vander Schaaf EB, Orr C, et al. Screening for hypertension in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:1884-1895.

A2. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive

Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576-2594.

A3. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papilloma virus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.

A4. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-1931.

A5. Center for Healthcare Policy and Research. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. (Evidence syntheses, no. 154.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, April 2017. AHRQ Publication No. 17-05229-EF-1.

A5b. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503-513.

A5c. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: a metaanalysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35:3015-3025.

A5d. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:971-987.

A5e. Chou R, Dana T, Fu R, et al. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:976-991.

A5f. Chou R, Blazina I, Bougatsos C, et al. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:2423-2436.

A5g. Henderson JT, Senger CA, Henninger M, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:682-699.

A6. LeFevre ML. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902-910.

A6b. Feltner C, Wallace IF, Kistler CE, et al. Screening for hearing loss in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1202-1215.

A7. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;321: 277-287.

A8. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;318:2234-2249.

A8b. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1443-1463.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krist AH, Wolff TA, Jonas DE, et al. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: methods for understanding certainty and net benefit when making recommendations. *Am J Prev Med*. 2018;54:S11-S18.

1b. Ganguli I, Shi Z, Orav EJ. Declining use of primary care among commercially insured adults in the United States, 2008-2016. *Ann Intern Med*. 2020;172:240-247.

2. Siu AL, and the US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315: 380-387.

2b. Zimmerman M. Using the 9-item patient health questionnaire to screen for and monitor depression. *JAMA*. 2019;322:2125-2211.

2c. Owens DK, Davidson KW, Krist AH. Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:757-763.

2d. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force

reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2021;325: 1650-1656.

2e. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for high blood pressure in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:1878-1883.

3. American Heart Association, American College of Cardiology. Pooled Cohort Equations Cardiovascular Risk Calculator. 2014. http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/. Accessed May 10, 2019.

3b. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:2211-2218.

4. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:2564-2575.

5. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:1615-1634.

6. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:279-296.

7. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-686.

8. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for gynecologic conditions with pelvic examination: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317:947-953.

9. U.S. Preventative Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1901-1913.

9b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:962-970.

10. LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162:641-650.

11. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:765-776.

11b. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for HIV Infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:2326-2336.

11c. Selph SS, Bougatsos C, Dana T, et al. Screening for HIV infection in pregnant women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2349-2360.

11d. Owens DK, Davidson KW, Krist AH. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:970-975.

11e. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:2415-2422.

11f. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:674-681.

11g. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hearing loss in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1196-1201.

11h. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for unhealthy drug use: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:2301-2309.

12. Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, et al. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;318:167-174.
13. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: US Preventive Services Task Force final recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1678-1687.
14. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:136-138.
15. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-845.
15b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:1436-1442.
16. Bibbins-Domingo K, Whitlock E, Wolff T, et al. Developing recommendations for evidence-based clinical preventive services for diverse populations: methods of the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2017;166:565-571.
17. Mabry-Hernandez IR, Curry SJ, Phillips WR, et al. U.S. Preventive Services Task Force priorities for prevention research. *Am J Prev Med*. 2018;54:S95-S103.

**Mulher de 40 anos, casada, dirige-se para seu exame de saúde periódico. Seus esfregaços de Papanicolaou anuais foram negativos nos últimos 5 anos. Qual das opções a seguir**

**descreve uma estratégia recomendada para o rastreamento do câncer do colo do útero?**

A. Oferecer a opção de fazer o teste do papilomavírus humano (HPV) sem fazer o esfregaço de Papanicolaou. Se o resultado do teste de HPV for normal, repita em 5 anos.

B. Como o último esfregaço de Papanicolaou foi normal, adiar o esfregaço de Papanicolaou até o próximo exame anual.

C. Continuar o rastreamento anual até a idade de 64 anos.

D. Manter o rastreamento anual até os 50 anos.

E. Começar testagem anual de HPV, mas aumentar o intervalo entre os esfregaços de Papanicolaou para 5 anos.

Concluir questão

**Mulher de 52 anos é uma paciente nova em sua unidade de saúde. Ela deixou de fumar há muito tempo e fez sua primeira mamografia no ano passado, com resultados normais. Ela nunca fez rastreamento para câncer colorretal. Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação às recomendações de rastreamento e opções disponíveis para ela?**

A. Como um adulto de risco médio, ela poderia fazer rastreamento por meio de qualquer uma das seguintes opções, que diferem em seus riscos, intervalos e encargos da testagem: pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) de alta sensibilidade; teste imunoquímico fecal (FIT); retossigmoidoscopia flexível com ou sem FIT ou colonoscopia.

B. O rastreamento regular do câncer colorretal em adultos deve parar aos 65 anos.

C. A colonografia por tomografia computadorizada (TC) em intervalos de 5 anos ou o teste de DNA de fezes multialvo anual podem ser opções aceitáveis no lugar da colonoscopia.

D. A colonoscopia a cada 5 anos é a opção preferida em razão de sua maior sensibilidade.

E. A e C.

Concluir questão

**Um afro-americano de 62 anos chega para sua primeira consulta. Afora história de hipertensão arterial há 5 anos, ele está bem de saúde. Em resposta às perguntas sobre se ele deve fazer um teste de antígeno prostático específico (PSA), qual das seguintes afirmações reflete informações que devem fazer parte de uma discussão compartilhada de tomada de decisão?**

A. Como afro-americano, ele corre risco maior de câncer de próstata, mas não se beneficia mais do rastreamento em comparação com homens de outras origens étnicas.

B. O rastreamento do PSA comprovadamente reduz a taxa de mortalidade e metástases de câncer de próstata em alguns estudos.

C. Testes PSA falso-positivos são comuns e exigem biopsia.

D. A testagem de PSA pode resultar na detecção e no tratamento de um câncer que não teria causado alterações clínicas (sobrediagnóstico).

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**Um contador de 58 anos chega para fazer um exame periódico. Ele se divorciou recentemente e tem uma parceira fixa com quem é sexualmente ativo. Como sua parceira está na pós-menopausa, eles não usam preservativo. Ele nunca fez rastreamento para infecção sexualmente transmissível e não tem sintomas ou histórico de uso de drogas ou transfusões. Qual dos seguintes testes é indicado para fins de rastreamento?**

A. HIV.

B. Hepatite C.

C. *Chlamydia.*

D. Hepatite B.

E. A e B.

Concluir questão

**Um homem não fumante de 40 anos é consultado para seu exame periódico. Ele tem peso saudável (índice de massa corporal = 20), pressão arterial de 118/78 mmHg, sem história pregressa de diabetes melito e consegue praticar exercícios físicos regularmente sem sintomas. No ano passado, seu colesterol total sem jejum era 232 com uma lipoproteína de alta densidade (HDL) de 50. Qual das seguintes alternativas a seguir representa as etapas apropriadas para abordar a prevenção cardiovascular neste paciente?**

A. Fazer um eletrocardiograma (ECG) basal para procurar evidências de isquemia ou hipertrofia ventricular.

B. Solicitar análise de lipoproteína em jejum e calcular o risco de doença cardiovascular em 10 anos para determinar a necessidade de considerar outras intervenções.

C. Prescrever doses baixas diárias de ácido acetilsalicílico (AAS).

D. Solicitar tomografia computadorizada (TC) coronariana à procura de evidências de calcificações.

E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver calendário de vacinação preconizado no Brasil em https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao.

[b]N.R.T.: No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (2013): hipotireoidismo é o agravo mais comum da tireoide; tem prevalência de 2% na população geral e de 15% em pessoas com mais de 60 anos; é 8 vezes mais frequente em mulheres que em homens.

[c]N.R.T.: Ver Diretrizes completas da Sociedade Brasileira de Diabetes (https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)

[d]N.R.T.: No Brasil, ver calendário de vacinação do Ministério da Saúde e calendário da Sociedade Brasileira de Imunização.

# 13

# ATIVIDADE FÍSICA

DAVID M. BUCHNER E WILLIAM E. KRAUS

## DEFINIÇÃO

A *atividade física* pode ser amplamente definida como o movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos. *Exercício* refere-se ao subconjunto de atividade física que envolve um programa estruturado para melhorar a aptidão física. A *atividade física que promove a saúde* se refere ao subconjunto de atividades físicas que resultam em benefícios à saúde – geralmente atividades que envolvem grandes grupos musculares do corpo e gastos substanciais de energia. Os dois tipos mais importantes de atividade física promotora da saúde são a atividade física aeróbica de intensidade moderada a vigorosa e a atividade de fortalecimento muscular de intensidade moderada a vigorosa.

A atividade física regular melhora a *aptidão física relacionada à saúde* – os componentes fisiológicos da aptidão que influenciam o risco de doenças, limitações funcionais, incapacidade e morte prematura. Esses componentes incluem resistência cardiorrespiratória (capacidade aeróbica); força, potência e resistência do músculo esquelético; composição corporal e resistência óssea; e equilíbrio, flexibilidade e tempo de reação.

Os atributos primários da atividade física são *tipo* (modo), *frequência*, *duração* e *intensidade*. Os tipos de atividade física (p. ex., caminhada, natação, levantamento de peso, alongamento) são agrupados de acordo com seus principais efeitos fisiológicos em categorias bem conhecidas: *aeróbica* (ou "cárdio"), *fortalecimento muscular*, *flexibilidade* e *equilíbrio*. A intensidade é o nível de esforço durante a atividade. No caso de atividade aeróbica, a *intensidade absoluta* é medida em equivalentes metabólicos (METs), com 1 MET sendo a taxa metabólica de repouso, que é comumente considerada 3,5 mℓ $O_2$/kg/minuto em adultos. A *intensidade relativa* é medida como a porcentagem da reserva de consumo de oxigênio (capacidade aeróbica) necessária para realizar uma atividade. Na prática, a frequência cardíaca (FC) é usada para monitorar a intensidade relativa devido à relação geralmente linear entre a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio. Quando a frequência cardíaca não é monitorada, as opções para estimar a intensidade relativa incluem o *teste de fala* e o índice do esforço percebido, no qual 6 é igual a nenhum esforço e 20 é igual ao esforço máximo. A Tabela 13.1 descreve métodos para avaliar a intensidade relativa e a intensidade absoluta.

O *volume* de atividade é o produto de frequência, duração e intensidade. O volume pode ser medido (p. ex., por questionários) como MET-minutos por semana (uma soma da intensidade do MET de todas as atividades multiplicada pelos minutos em que cada atividade é realizada). O volume também pode ser avaliado por meio de dispositivos usados como

acessórios de vestuário (*wearable devices*), como acelerômetros, que são calibrados para traduzir o movimento do corpo em medidas de volume.

## EPIDEMIOLOGIA

### Níveis de atividade física

Em 2015, cerca de 50% dos adultos relataram que atendiam às diretrizes de saúde pública (Tabela 13.2) para atividade física moderada a vigorosa, cerca de 25% relataram que atendiam às diretrizes para atividades de fortalecimento muscular e cerca de 20% dos adultos relataram que cumpriram ambas as diretrizes. Nos EUA, homens, pessoas brancas, pessoas mais jovens e pessoas com renda e níveis de escolaridade mais altos relatam, em média, níveis mais altos de atividade física.[1] Além disso, embora a atividade física recreativa esteja estável ou melhorando discretamente, nos EUA ocorreu um declínio constante da atividade física ocupacional nas últimas cinco décadas (e-Figura 13.1), e é provável que os níveis de atividade física próximo à residência também tenha diminuído.

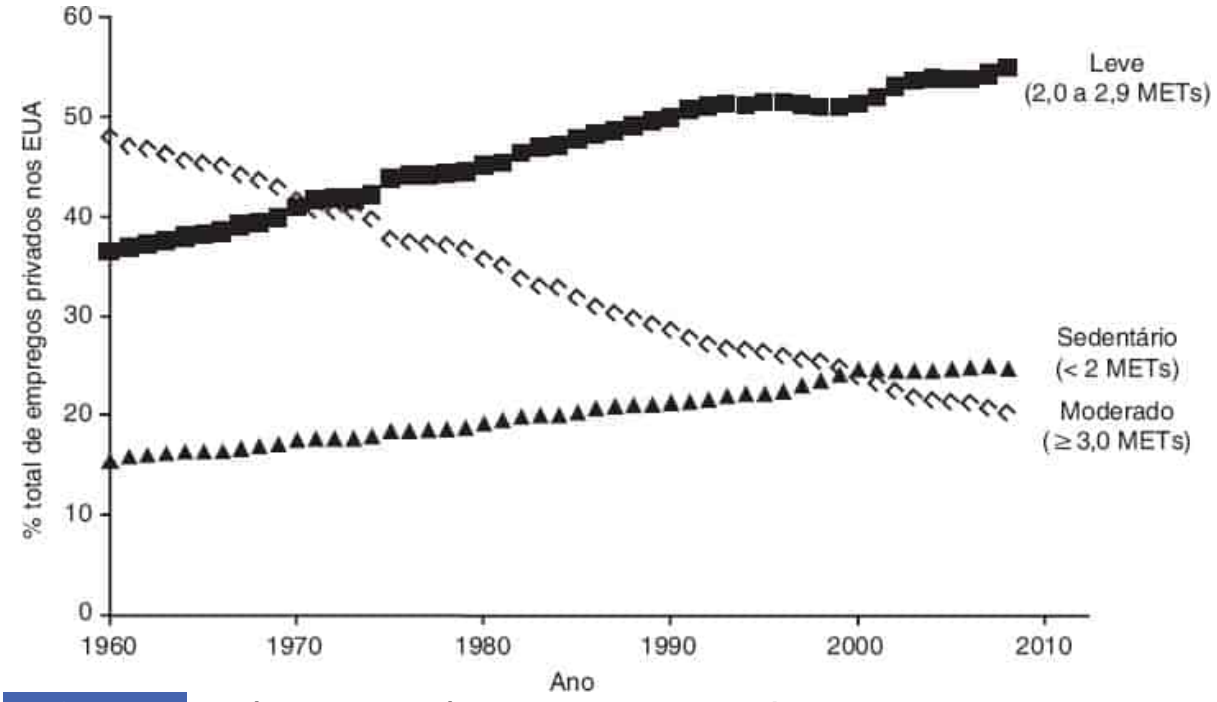


**E-FIGURA 13.1 Tendências na prevalência de ocupações sedentárias, leves e de intensidade moderada de 1960 a 2008.** METs = Equivalentes metabólicos. (Figura reproduzida de Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011;6:1-7.)

### Benefícios preventivos para a saúde de adultos

Há fortes evidências de que a atividade física que melhora a saúde (Tabela 13.2) reduz o risco de morte prematura e doença da artéria coronária (DAC) (Capítulo 65), acidente vascular cerebral (Capítulo 379), hipertensão (Capítulo 70), perfil lipídico adverso (Capítulo 195), diabetes melito do tipo 2 (DM2) (Capítulo 216), síndrome metabólica, osteoporose

(Capítulo 230), câncer de cólon (Capítulo 184), câncer de mama (Capítulo 188), obesidade (Capítulo 207) e depressão (Capítulo 369).[2,2b] A redução do risco é substancial: por exemplo, quando adultos ativos e inativos são comparados, a redução do risco é maior ou igual a 30% para todas as causas de morte, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial, câncer de cólon e DM2.[3] Ensaios clínicos randomizados mostram que programas de exercícios multicomponentes, mais comumente focados em treinamento de equilíbrio e atividades de fortalecimento muscular, reduzem o risco de quedas e fraturas relacionadas a quedas em até 40%,[A1] e os treinamentos de equilíbrio provavelmente melhoram a função física em adultos mais velhos.[A2] Um grande ensaio randomizado relatou que exercícios em adultos mais velhos reduziram o risco de deficiência motora persistente e grave em 28%.[A3] As atividades aeróbicas e de fortalecimento muscular que melhoram a saúde também reduzem o risco de comprometimento cognitivo em adultos mais velhos e melhoram a cognição em adultos com mais de 50 anos,[A4] em parte porque os níveis de glicosilfosfatidilinositol, que é produzido no fígado, aumentam com o exercício físico e reduzem o envelhecimento no cérebro.[3b] Mas o exercício físico não diminui o declínio cognitivo em pacientes com demência leve a moderada (Capítulo 374).[A5] Algumas evidências também sugerem que a atividade física reduza o risco de transtornos de ansiedade, osteoartrite, transtornos do sono e dorsalgia, bem como muitos tipos de câncer.[4]

**Tabela 13.1** **Critérios para avaliação da intensidade relativa e da intensidade absoluta da atividade aeróbica.**

| | | **INTENSIDADE RELATIVA** | | **INTENSIDADE ABSOLUTA** |
|---|---|---|---|---|
| Intensidade | Porcentagem de reserva da frequência cardíaca ou reserva de consumo de oxigênio | Índice de esforço percebido | Teste da fala | Nível de MET |
| Comportamento sedentário | < 20* | < 9 | Consegue cantar | 1,0 a ≤ 1,5 |
| Leve | 20 a 39* | 9 a 11 | Consegue cantar | > 1,5 a < 3,0 |
| Moderado | 40 a < 60 | 12 a 13 | Consegue falar sem parar para | 3,0 a < 6,0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | respirar, mas não consegue cantar | |
| Vigoroso | > 60 | 14 a 17 | Não consegue falar sem parar para respirar | ≥ 6,0 |

*As informações na tabela foram adaptadas de várias fontes, incluindo as diretrizes do American College of Sports Medicine (ACSM) (ACSM's *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins: 2013). Note que a ACSM categoriza > 90 a 100% da reserva de frequência cardíaca e classificação dos níveis de esforço percebido de 18 a 20 como "próximo do máximo ao máximo". MET = equivalentes metabólicos (ver detalhes no texto).

| Tabela 13.2 | Principais diretrizes de atividade física para adultos. |
|---|---|

Todos os adultos devem evitar a inatividade. Alguma atividade física é melhor do que nenhuma, e os adultos que participam de qualquer atividade física obtêm alguns benefícios à saúde.

Para benefícios substanciais à saúde, os adultos devem fazer pelo menos 150 min (2,5 h)/semana de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 min (1,25 h)/semana de atividade aeróbica de intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente de atividade aeróbica de intensidade moderada e vigorosa – atividade aeróbica intensa. No entanto, evidências recentes mostram que sessões de exercícios com duração inferior a 10 min também trazem benefícios à saúde.

Para efeitos benéficos adicionais e mais prolongados, os adultos devem aumentar sua atividade física aeróbica para 300 min (5 h)/semana de intensidade moderada ou 150 min (2,5 h)/semana de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa.

Benefícios adicionais para a saúde são obtidos quando a pessoa ultrapassa esse nível de atividade física.

Os adultos também devem fazer atividades de fortalecimento muscular de intensidade moderada ou alta e envolver todos os principais grupos musculares em 2 ou mais dias/semana, porque essas atividades proporcionam benefícios adicionais à saúde.

Adaptada de U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf. Washington, DC: U.S. Acesso em 10 de maio de 2019.

Por algumas estimativas, 10% ou mais dos gastos agregados com saúde nos EUA estão relacionados à atividade física inadequada. Os benefícios da atividade física são independentes de outros fatores de risco. Por exemplo, um fumante obeso sedentário obtém benefícios para a saúde com os exercícios, mesmo se continuar fumando e permanecer obeso. Quando dieta saudável, atividades físicas regulares e abstinência de fumar são combinadas, os efeitos no estilo de vida são dramáticos.

## Mecanismos de efeito e dose-resposta

Os benefícios da atividade física para a saúde são devidos a efeitos fisiológicos múltiplos e não completamente compreendidos. Por exemplo, a atividade física reduz os níveis tensionais em pessoas com hipertensão arterial.A6 Os possíveis mecanismos incluem redução da atividade simpática e aumento do tônus vagal, redução dos níveis de norepinefrina, liberação de vasodilatadores como as endorfinas, redução da resistência à insulina, redução dos níveis de renina plasmática e prevenção do sobrepeso e obesidade. Em adultos com DM2, os efeitos da atividade física no músculo esquelético incluem alterações nas isoformas das proteínas contráteis, volume mitocondrial e capacidade funcional, regulação metabólica, sinalização intracelular e função neuromuscular.[5]

O determinante dominante dos benefícios da atividade física para a saúde é provavelmente o volume total semanal de atividade física moderada a vigorosa, em vez de sua intensidade ou frequência. Os benefícios substanciais à saúde começam a se acumular com um volume de 500 a 1.000 MET-minutos/semana. Um adulto pode acumular 500 METs-minutos caminhando a 4,8 quilômetros por hora (uma atividade de 3,3 METs) em 3 dias por semana durante 50 minutos (3,3 METs × 3 × 50 minutos = < 500 MET-minutos). Quando medido pelo gasto calórico, esse volume de caminhada em um adulto de 75 kg gasta 430 kcal extras além das 190 kcal que seriam gastas em repouso.

A relação dose-resposta entre o volume de atividade física moderada a vigorosa e os benefícios para a saúde é curvilínea. O benefício marginal da atividade mesmo em pequenos volumes é grande, e o benefício diminui com volumes maiores de atividade, com riscos de morte caindo em 20% com atividade mínima, em 30% em pessoas que atendem à recomendação mínima de 7,5 MET horas de atividade por semana, e cerca de 40% nas pessoas que realizam mais do que o dobro desse valor.

A dose de atividade física moderada a vigorosa reflete tanto o gasto energético quanto a intensidade. Assim, alguns benefícios à saúde devem ocorrer com baixo gasto energético (ou seja, baixas doses de atividade física moderada a vigorosa) e em baixa intensidade (ou seja, intensidade leve). Por exemplo, 15 minutos por dia (90 minutos por semana) de atividade moderada a intensa está associado à redução de cerca de 15% na taxa de mortalidade. Mesmo em níveis mais baixos de atividade física moderada a vigorosa, maior gasto energético com atividades de intensidade leve, conforme indicado por menos tempo sentado, está associado a menor taxa de mortalidade.[6] No entanto, parece que altos níveis de atividade física moderada a vigorosa (p. ex., cerca de 60 a 75 minutos por dia) podem ser suficientes para eliminar os efeitos adversos da postura sentada. A atividade de fortalecimento muscular também parece estar associada a menor risco de mortalidade por todas as causas,

independentemente do volume de atividade aeróbica.[7] Os dados também mostram que uma combinação de treinamento de força e treinamento aeróbico é mais benéfica para a saúde que cada um isoladamente para promover a função física em adultos mais velhos, para reduzir os níveis de hemoglobina A1C em pessoas com diabetes melito (Figura 13.1) e para melhorar a sensibilidade à insulina em adultos com síndrome metabólica.

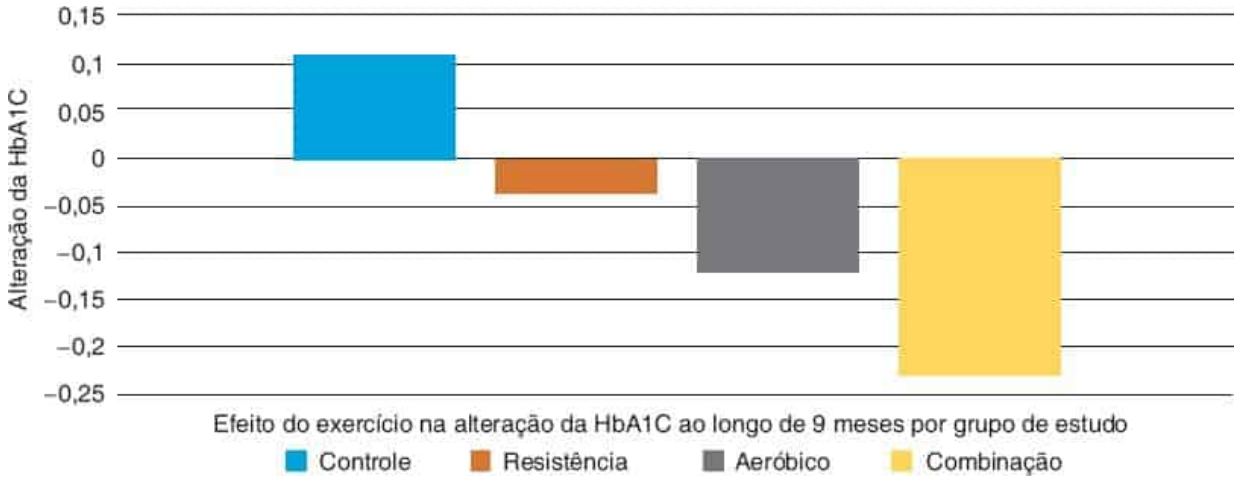


**FIGURA 13.1 Alterações nos níveis de hemoglobina A1C em um estudo randomizado de 9 meses comparando três intervenções de exercícios a um controle em adultos com diabetes melito do tipo 2 (total N = 262).** A maior melhora da HbA1C ocorreu com exercícios aeróbicos combinados e treinamento de resistência (atividade de fortalecimento muscular). (Dados de Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:2253-2262.)

## TRATAMENTO

### Benefícios terapêuticos para a saúde em adultos

As diretrizes de prática clínica atribuem um papel terapêutico substancial à atividade física em pacientes com DAC, hipertensão arterial (Capítulo 70), diabetes melito do tipo 2 (Capítulo 216), obesidade (Capítulo 207), osteoporose (Capítulo 230), osteoartrite (Capítulo 246), claudicação (Capítulo 71) e doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 82). A atividade física também é importante no manejo da depressão e dos transtornos de ansiedade (Capítulo 369), hipercolesterolemia (Capítulo 195), dor (Capítulo 27), insuficiência cardíaca (Capítulo 53),[A6b] síncope (Capítulo 57), acidente vascular cerebral (Capítulo 378), dorsalgia (Capítulo 372), demência (Capítulo 374) e constipação intestinal (Capítulo 128), bem como na profilaxia de tromboembolismo venoso (Capítulo

74). Embora haja mais evidências para os efeitos terapêuticos do exercício aeróbico, o exercício de fortalecimento muscular também exerce efeitos terapêuticos, que podem ser aditivos ou sinérgicos aos do exercício aeróbico isoladamente.

## Riscos das atividades físicas para a saúde

As atividades físicas e os exercícios apresentam alguns riscos. As lesões musculoesqueléticas são, sem dúvida, o tipo mais comum de evento adverso relacionado à atividade. O risco de lesão depende do tipo e do volume de atividade. O volume semanal de atividade está diretamente relacionado ao risco de lesões musculoesqueléticas, mas ao seguir as diretrizes de saúde pública de cerca de 500 a 1.000 MET-minutos/semana, o risco de lesões é baixo. O risco de lesão está diretamente relacionado à taxa de aumento da dose de atividade, com aumentos mais rápidos apresentando maior risco. Lesões musculoesqueléticas anteriores, excesso de peso e baixa aptidão física também aumentam o risco de lesões.

A atividade física relativamente vigorosa aumenta agudamente o risco de morte cardíaca súbita (Capítulo 57) e infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64). No entanto, o risco de morte súbita e eventos não fatais durante e imediatamente após a atividade física é extremamente baixo – bem abaixo de 1 evento por 1.000.000 pessoas-hora de atividade.[8] É importante ressaltar que adultos fisicamente ativos estão protegidos de eventos cardíacos fatais e não fatais, com risco cerca de 70% menor de morte súbita. Essa proteção ocorre porque o tempo gasto em atividades vigorosas por dia é relativamente pequeno, e o maior risco de atividades vigorosas é muito superado pelo menor risco de eventos cardíacos durante o resto do dia.

### Atividade aeróbica para prevenção

Para se obterem benefícios substanciais à saúde com a atividade física, os adultos devem fazer pelo menos 150 minutos/semana de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos/semana de atividade vigorosa. Os adultos podem fazer uma combinação de atividades de intensidade moderada e vigorosa, usando a regra de que 1 minuto de atividade de intensidade vigorosa equivale a 2 minutos de intensidade moderada.[9] Embora as recomendações anteriores fossem para sessões de atividade aeróbica de pelo menos 10 minutos, as sessões de menos de 10 minutos também parecem trazer benefícios à saúde.

### Atividade de fortalecimento muscular para prevenção

Os adultos devem realizar atividades que fortaleçam os principais grupos musculares do corpo pelo menos 2 dias por semana. Os *principais grupos musculares* são os dos membros inferiores, do quadril, do dorso, do tórax, do abdome, dos ombros e dos braços.

### Atividade de flexibilidade

Atividades de flexibilidade são uma parte aceitável de um esquema de atividade física, mas não há evidências suficientes de que as atividades de flexibilidade sejam benéficas para a saúde, mesmo para prevenir lesões. No entanto, o treinamento de flexibilidade facilita os tipos de atividade física que trazem benefícios à saúde. Nesse caso, o treinamento de flexibilidade pode ser mais importante para pessoas com flexibilidade reduzida, como adultos mais velhos com alterações na amplitude de movimento relacionadas a idade e doenças.

**Atividade de equilíbrio**

O treinamento de equilíbrio é recomendado para adultos com risco aumentado de quedas, como aqueles com mais de 65 anos com marcha ou equilíbrio prejudicados ou quedas frequentes. Os exemplos de exercícios de equilíbrio incluem andar de lado, andar para trás, andar apoiado nos calcanhares e ficar em pé usando uma base estreita de apoio. O *tai chi* é uma abordagem baseada em evidências para a prevenção de quedas. De preferência, os adultos com risco de quedas devem fazer treinamento de equilíbrio pelo menos 3 dias/semana segundo um programa de prevenção de quedas baseado em evidências.

**Comportamento sedentário**

O aumento das atividades de intensidade leve com redução do comportamento sedentário é útil para alcançar e manter um peso saudável e reduzir eventos adversos à saúde. Por exemplo, mais tempo sedentário está associado a maior risco de morte por todas as causas, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer e DM2.[10]

## Diretrizes para manejo do peso corporal

A atividade necessária para manter um peso corporal saudável varia muito entre os adultos. Para alguns adultos, os níveis de atividade física recomendados nas diretrizes resultarão em um peso corporal estável e saudável. Muitos adultos, entretanto, precisam de mais atividades para atingir um peso saudável. Esses indivíduos devem restringir sua ingestão calórica e aumentar gradativamente sua atividade física semanal até efetivamente atingir e manter um peso corporal saudável para eles.

## Diretrizes adicionais para adultos mais velhos

Além do treinamento de equilíbrio, as diretrizes de 2018 contêm outras recomendações específicas para idosos. Os adultos mais velhos que não podem fazer 150 minutos/semana de atividades de intensidade moderada devem ser tão ativos quanto suas habilidades e condições permitirem. Os adultos mais velhos devem determinar seu nível de atividade física usando a intensidade relativa, não a intensidade absoluta. Esta última diretriz visa evitar níveis inadequadamente altos de esforço em idosos com baixa aptidão.

## Recomendação de atividade física em unidades de saúde

A promoção da atividade física em unidades de saúde envolve essencialmente as mesmas etapas que os “5 As” do abandono do tabagismo (Capítulo 29): pergunte (*ask*), oriente (*advise*), avalie (*assess*), ajude (*assist*) e organize (*arrange*). Consistente com essa abordagem, os médicos devem ter conhecimento em quatro domínios: como avaliar a atividade física; como fazer recomendações/prescrições seguras de atividade física para pessoas saudáveis e para pessoas com condições crônicas;[10b] como usar intervenções comportamentais efetivas e como adotar um estilo de vida ativo para o equilíbrio profissional e como modelo para os pacientes.[11]

Os profissionais de saúde devem perguntar e orientar os pacientes sobre atividades físicas regularmente. Uma medida de qualidade de atendimento avalia se o questionamento e a orientação são feitos pelo menos uma vez por ano em adultos mais velhos. Alguns recomendam que a atividade física seja um “sinal vital” que é avaliado a cada consulta. Os estudos relatam consistentemente que os adultos (especialmente os idosos) identificam seus profissionais de saúde como uma fonte importante de orientação sobre atividade física. A orientação comportamental é recomendada para adultos, mesmo que eles não tenham fatores de risco cardiovascular.[12] A orientação comportamental intensiva é recomendada para adultos com sobrepeso ou obesidade e com fatores de risco adicionais para doenças cardiovasculares, e deve ser um componente dos programas comunitários que promovam atividade física para pessoas com risco aumentado de DM2.

## Prescrição de exercícios físicos

Para os pacientes que desejam praticar exercícios, um médico pode fazer uma prescrição de exercícios ou encaminhar o paciente a um profissional de esporte da comunidade.[13] As diretrizes baseadas em evidências para prescrição de exercícios estão disponíveis no American College of Sports Medicine.[a]

## Prescrição de estilo de vida

Uma prescrição de estilo de vida consiste em abordagens que integrem a atividade física à vida diária. Por exemplo, em vez de caminhadas como forma específica de atividade física, uma pessoa pode caminhar para o trabalho ou por prazer como atividade recreativa. As formas comuns de integrar a atividade física à vida diária são caminhar e andar de bicicleta em vez de usar o transporte público ou dirigir e fazer jardinagem. O uso de acessórios (*wearable devices*), como pedômetros, para monitorar a atividade física pode aumentar os passos por dia em cerca de 2.000 acima do valor basal,[A7] bem como aumentar a adesão às prescrições de estilo de vida. O aumento do número de passadas diárias está associado à redução da taxa de mortalidade por todas as causas, enquanto a intensidade das passadas não está após controle do total de passadas.[13b]

## Ajustes das recomendações

As recomendações devem ser adaptadas às capacidades (competências) individuais, preferências individuais, condições clínicas e técnicas comportamentais que aumentem a adesão. As intervenções têm maior probabilidade de sucesso se houver consenso no estabelecimento das metas, *feedback* regular, tarefas graduadas e uso de equipamentos, como um monitor de passos.[A8] A maioria das pessoas prefere programas domiciliares, que podem fornecer benefícios à saúde semelhantes aos programas conduzidos em outros lugares.[A9]

Um nível-alvo de atividade física abaixo das recomendações preventivas é apropriado para adultos com aptidão física muito baixa, uma grande carga de doença crônica (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica grave) ou limitações funcionais importantes. Uma avaliação da natureza das limitações das atividades e das capacidades e preferências do indivíduo consegue determinar o nível desejado de atividade e outros detalhes da recomendação de atividades. Frequentemente, a promoção da atividade física em tais adultos depende de cuidados de saúde e recursos da comunidade projetados para pessoas com limitações preexistentes, como reabilitação cardíaca, reabilitação pulmonar e aulas de exercícios para adultos com artrite.

## Manejo de risco

As estratégias para reduzir as lesões durante a atividade física incluem aumentar a atividade física gradualmente ao longo do tempo, selecionar atividades em que a colisão ou contato com pessoas ou objetos seja incomum, aumentar a aptidão física, usar equipamentos e equipamentos esportivos apropriados (p. ex., capacetes de bicicleta), participar de atividades em ambientes seguros e seguir as regras e políticas básicas de segurança. Atividades populares como caminhadas, ciclismo, natação e jardinagem apresentam baixo risco de lesões. Quando os indivíduos estão aumentando seu nível de atividade física, eles devem começar com atividades de intensidade relativamente moderada e, em seguida, aumentar a duração e a frequência primeiro e, por último, a intensidade. Em geral, adicionar 5 a 15 minutos de atividade de intensidade moderada por sessão, 2 a 3 vezes/semana, às atividades usuais de uma pessoa impõe pouco risco de lesão musculoesquelética e nenhum risco conhecido de morte cardíaca súbita.

Não há evidências do valor protetor de uma consulta médica ou de exercícios supervisionados em pessoas saudáveis de qualquer idade que busquem aumentar seu nível de atividade física, e a USPSTF não recomenda o rastreamento de rotina para DAC em adultos em baixo risco. Mesmo em adultos com alto risco de DAC, não há evidências suficientes para recomendar ou ser contra o rastreamento com ECG de repouso, teste ergométrico, TC por emissão de feixe de elétrons ou níveis de proteína C reativa.

## Coordenação entre a assistência médica e a comunidade

Muitos fatores que afetam os níveis de atividade física em norte-americanos não o fazem nas unidades de saúde, como as características do ambiente comunitário (p. ex., parques e instalações recreativas) e o ambiente social (p. ex., crime e apoio social). As intervenções no nível da comunidade que abordam essas características são essenciais para promover a atividade física. As intervenções comunitárias efetivas incluem educação física escolar, intervenções de apoio social, campanhas em toda a comunidade e melhoria do acesso a locais onde a atividade física é possível. Um recente "Call to Action" do U.S. Surgeon General enfatiza a importância de promover atividade física para todas as pessoas, independentemente da idade e da capacidade física. A assistência médica e os esforços comunitários devem ser sinérgicos e solidários. Por exemplo, os planos de saúde devem defender intervenções comunitárias baseadas em evidências. Os programas comunitários devem promover determinadas atividades terapêuticas baseadas em evidências para adultos com doenças crônicas, como exercícios para reduzir o risco de quedas.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Zhao R, Feng F, Wang X. Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Epidemiol*. 2017;46:149-161.

A2. Lesinski M, Hortobagyi T, Muehlbauer T, et al. Effects of balance training on balance performance in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45:1721-1738.

A3. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

A4. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52:154-160.

A5. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;361:1-11.

A6. Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, et al. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med*. 2016;50:356-361.

A6b. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail*. 2019; 7:691-705.

A7. Mansi S, Milosavljevic S, Baxter GD, et al. A systematic review of studies using pedometers as an intervention for musculoskeletal diseases. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:1-13.

A8. Samdal GB, Eide GE, Barth T, et al. Effective behaviour change techniques for physical activity and healthy eating in overweight and obese adults; systematic

review and meta-regression analyses. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14:1-14.

A9. Buckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:1-15.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson KB, Carlson SA, Gunn JP, et al. Physical inactivity among adults aged 50 years and older—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:954-958.
2. U.S. Department of Health and Human Services. 2018 physical activity guidelines advisory committee scientific report. https://health.gov/paguidelines/second-edition/report/pdf/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf. Accessed May 10, 2019.

2b. Saint-Maurice PF, Coughlan D, Kelly SP, et al. Association of leisure-time physical activity across the adult life course with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Netw Open*. 2019;2:1-12.

2c. Pandey A, Mehta A, Paluch A, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology pooled cohort equations to estimate atherosclerotic cardiovascular disease risk by self-reported physical activity levels. *JAMA Cardiol*. 2021. [Epub ahead of print.].

3. Warburton DE, Bredin SS. Reflections on physical activity and health: what should we recommend? *Can J Cardiol*. 2016;32:495-504.

3b. Horowitz AM, Fan X, Bieri G, et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. *Science*. 2020;369:167-173.

4. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med*. 2016;176:816-825.
5. Zanuso S, Sacchetti M, Sundberg CJ, et al. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *Br J Sports Med*. 2017;51:1533-1538.
6. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388:1302-1310.

7. Kraschnewski JL, Sciamanna CN, Poger JM, et al. Is strength training associated with mortality benefits? A 15 year cohort study of US older adults. *Prev Med*. 2016;87:121-127.
8. Goodman JM, Burr JF, Banks L, et al. The acute risks of exercise in apparently healthy adults and relevance for prevention of cardiovascular events. *Can J Cardiol*. 2016;32:523-532.
9. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320:2020-2028.
10. Diaz KM, Howard VJ, Hutto B, et al. Patterns of sedentary behavior and mortality in U.S. middle-aged and older adults: a national cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167:465-475.
10b. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42:17-96.
11. Hivert MF, Arena R, Forman DE, et al. Medical training to achieve competency in lifestyle counseling: an essential foundation for prevention and treatment of cardiovascular diseases and other chronic medical conditions: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2016;134:e308-e327.
12. Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, et al. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2017;318:167-174.
13. Zubin Maslov P, Schulman A, Lavie CJ, et al. Personalized exercise dose prescription. *Eur Heart J*. 2018;39:2346-2355.
13b. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, et al. Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. *JAMA*. 2020;323:1151-1160.

**Em adultos saudáveis assintomáticos, uma abordagem baseada em evidências para reduzir o risco de lesões relacionadas à atividade inclui:**

- A. Aumentar gradualmente o nível de atividade física ao longo do tempo.
- B. Prescrever exercícios de flexibilidade.
- C. Rastreamento de doença da artéria coronária (DAC) usando prova de esforço ou tomografia computadorizada por emissão de feixe de elétrons.

D. Começar com exercícios supervisionados para aqueles que procuram aumentar sua atividade física.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações sobre os benefícios e riscos da atividade física é verdadeira?**

A. O risco geral de morte súbita é maior em pessoas que se exercitam regularmente.

B. Adultos obesos não obtêm benefícios da atividade física a menos que percam peso.

C. O volume total de atividade física é o principal determinante dos benefícios para a saúde.

D. Os benefícios de ser ativo abaixo dos níveis recomendados são tão pequenos que é de pouco valor recomendar e promover a atividade física em pessoas que não sejam capazes de cumprir as diretrizes.

E. Os benefícios de aumentar a atividade aeróbica moderada a vigorosa não dependem do nível atual de atividade. Uma pessoa que aumente a atividade física de 0 a 30 minutos por dia obtém os mesmos benefícios para a saúde que uma pessoa que aumente a atividade de 120 minutos para 150 minutos por dia.

Concluir questão

**Qual dos itens a seguir é recomendado para a promoção da atividade física em ambientes clínicos?**

A. Avisar aos pacientes que as atividades de fortalecimento muscular são relativamente sem importância em comparação com o exercício aeróbico regular.

B. Recomendar às pessoas que comecem com atividades de intensidade moderada, como caminhar, mas aconselhar virtualmente todos os pacientes a gradualmente passarem a fazer principalmente atividades de intensidade vigorosa.

C. Prestar pouca atenção aos recursos da comunidade, como acesso a parques, academias e testes multiuso, porque há poucas evidências científicas de que esses recursos influenciem a atividade física.

D. Aconselhar virtualmente todos os pacientes a praticarem atividades físicas regulares, com a recomendação de atividade específica baseada na integração das diretrizes de saúde pública para prevenção com quaisquer diretrizes terapêuticas aplicáveis.

E. Enfatizar a prescrição de exercícios e aulas de exercícios, porque a maioria das pessoas prefere essas atividades a atividades de estilo de vida, como caminhar para o transporte e jardinagem.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações é verdadeira sobre o uso de atividade física para reduzir o risco de quedas e lesões por queda?**

A. É recomendado que todos os adultos e idosos participem de treinamento de equilíbrio para prevenir quedas e lesões por queda.

B. O fato de que as quedas são mais prováveis durante atividades como caminhadas explica por que os programas de exercícios em idosos não reduzem o risco de quedas.

C. O treinamento de equilíbrio comumente causa quedas e, portanto, deve ser feito apenas sob supervisão de um profissional de saúde treinado (p. ex., um fisioterapeuta).

D. Os programas de exercícios para prevenção de quedas evitam quedas, mas infelizmente evitam principalmente quedas não causadoras de lesões.

E. Os programas de exercícios para prevenir quedas e lesões relacionadas a elas enfatizam a atividade de fortalecimento muscular e o treinamento de equilíbrio.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (https://www.medicinadoesporte.org.br/)

# 14

# MEDICINA DE ADOLESCENTE

DEBRA K. KATZMAN E ALAIN JOFFE

A adolescência, período de transição entre a infância e a idade adulta, é marcada por mudanças críticas biológicas, psicológicas, sociais e cognitivas. Durante esse período único de desenvolvimento, padrões de comportamento e escolhas de estilo de vida são estabelecidos e podem influenciar a saúde atual e futura, e problemas médicos e psicológicos exclusivos podem surgir.[1] Os profissionais de saúde orientados para adultos desempenham um papel fundamental no envolvimento dos jovens na sua saúde e no atendimento dos adolescentes.

## CRESCIMENTO FÍSICO E DESENVOLVIMENTO NORMAL

O crescimento e o desenvolvimento biológico em adolescentes são assinalados pelo início da puberdade (Capítulo 222), que varia temporalmente entre os adolescentes e explica por que adolescentes com a mesma idade cronológica têm aspecto físico muito diferente. O primeiro sinal visível de puberdade nas meninas é, em geral, a telarca, ou o desenvolvimento de brotos mamários, que ocorre em média aos 10 anos em meninas brancas e 1 ano antes em meninas afro-americanas (Capítulo 222).

A menarca ocorre 2 a 4 anos após o aparecimento inicial dos brotos mamários e pelos pubianos. A idade média da menarca é de 12,9 anos para meninas brancas e 12,2 anos para meninas afro-americanas. Os períodos menstruais nem sempre são regulares durante os primeiros 2 anos após a menarca. Na menarca, apenas 20% dos ciclos são ovulatórios; pode levar até outros 4 anos para que 80% dos ciclos sejam ovulatórios. O tempo

médio de conclusão da puberdade nas meninas é de 4 anos (variação de 1,5 a 8,0 anos).

A puberdade começa cerca de 1 ano mais tarde nos meninos em relação às meninas. Os primeiros sinais físicos de puberdade em meninos, aumento testicular e adelgaçamento da pele do escroto, ocorrem aos 10 anos. A adrenarca geralmente começa cerca de 6 meses depois (Capítulo 221), e os pelos faciais aparecem cerca de 3 anos após o aparecimento dos pelos pubianos. O término da puberdade em meninos é, em média, em 3 anos (variação de 2 a 5 anos).

O ganho de peso puberal é responsável por cerca de metade do peso corporal ideal de uma pessoa adulta. O pico de ganho de peso segue a aceleração do crescimento linear após 3 a 6 meses em meninas adolescentes e após 3 meses em meninos adolescentes. O ganho médio de peso durante a puberdade nas adolescentes é de 7 a 25 kg (ganho médio, 17,5 kg). No geral, os meninos adolescentes ganham 7 a 30 kg durante a puberdade (ganho médio, 23,7 kg).

Os níveis de gordura corporal dos meninos diminuem durante a adolescência, caindo para 12% de gordura corporal no final da puberdade. Em média, a massa corporal magra das adolescentes cai de 80 para 75%, enquanto seus níveis médios de gordura corporal aumentam de 16 para 27% no final da adolescência. Quando as meninas adolescentes atingem 16 anos e os meninos adolescentes atingem 18 anos, eles já acumularam mais de 90% de sua massa esquelética adulta.

A *classificação da maturidade sexual*, também conhecida como desenvolvimento puberal de Tanner, é usada para descrever a progressão das características sexuais secundárias que ocorrem em adolescentes, independentemente da idade cronológica. O estadiamento de Tanner é baseado no desenvolvimento das mamas e no aparecimento de pelos pubianos nas meninas (e-Figura 14.1) e no desenvolvimento testicular e peniano e no aparecimento de pelos púbicos nos meninos (e-Figura 14.2). O estágio 1 corresponde ao estágio pré-púbere: a puberdade não começou e nenhum desenvolvimento sexual ocorreu. Os estágios 2 a 5 indicam a progressão da puberdade para a idade adulta. Quando os jovens atingem o estágio 5, eles já desenvolveram totalmente as características sexuais secundárias. A maturação sexual se correlaciona com crescimento linear,

mudanças no peso e composição corporal e mudanças hormonais.[2] A maturação sexual é um indício importante da progressão normal da puberdade ou identificação de desenvolvimento anormal da puberdade.

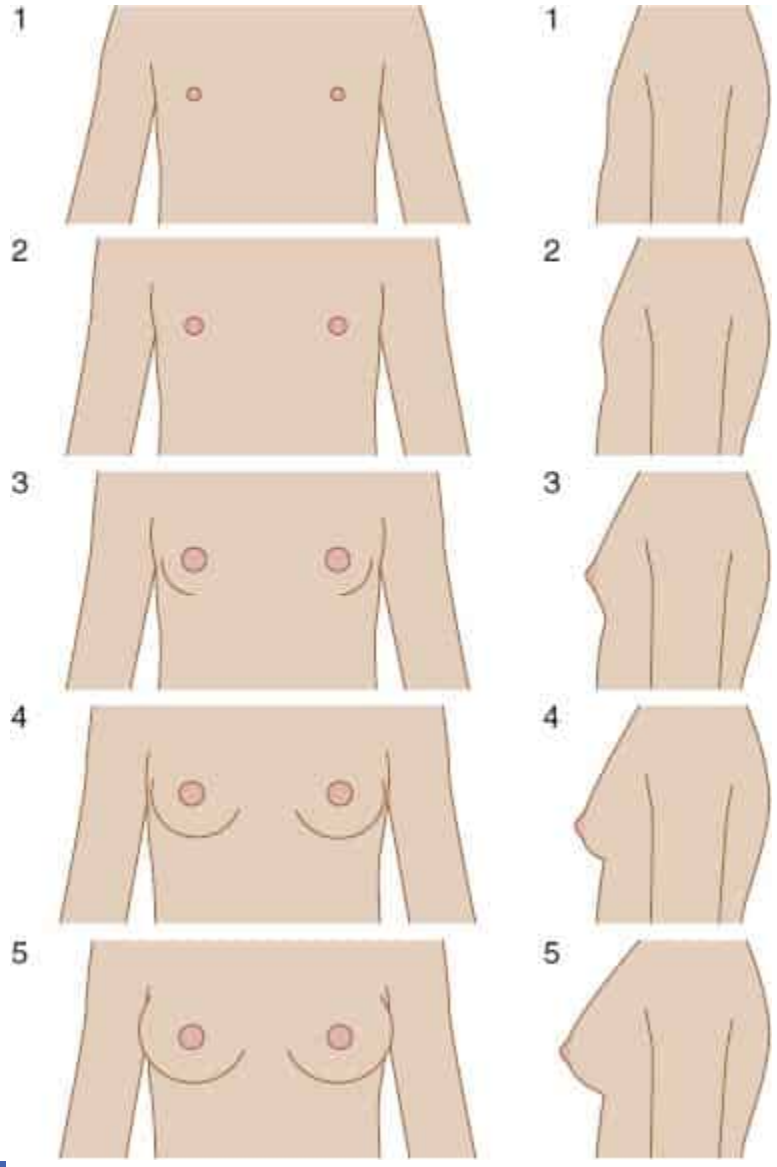


**E-FIGURA 14.1 Desenvolvimento das mamas femininas.** *Classificação da maturidade sexual 1 (Estágio 1)*: pré-adolescente; nenhum tecido glandular. Aréola e papila: a aréola no mesmo plano do tórax. *Estágio 2*: aparecem os brotos mamários; a aréola está discretamente alargada e se projeta como um pequeno monte. *Estágio 3*: aumento de toda a mama com protrusão da papila ou do mamilo. Seios e aréolas aumentam de tamanho sem separação de seus contornos. *Estágio 4*: aumento da mama e projeção da aréola e da papila como montículo secundário. *Estágio 5*: configuração adulta da mama com protrusão do mamilo; a aréola não se projeta mais separadamente do restante da mama. (Redesenhada de Daniel WA, Paulshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustração original de Paul Singh-Roy.)

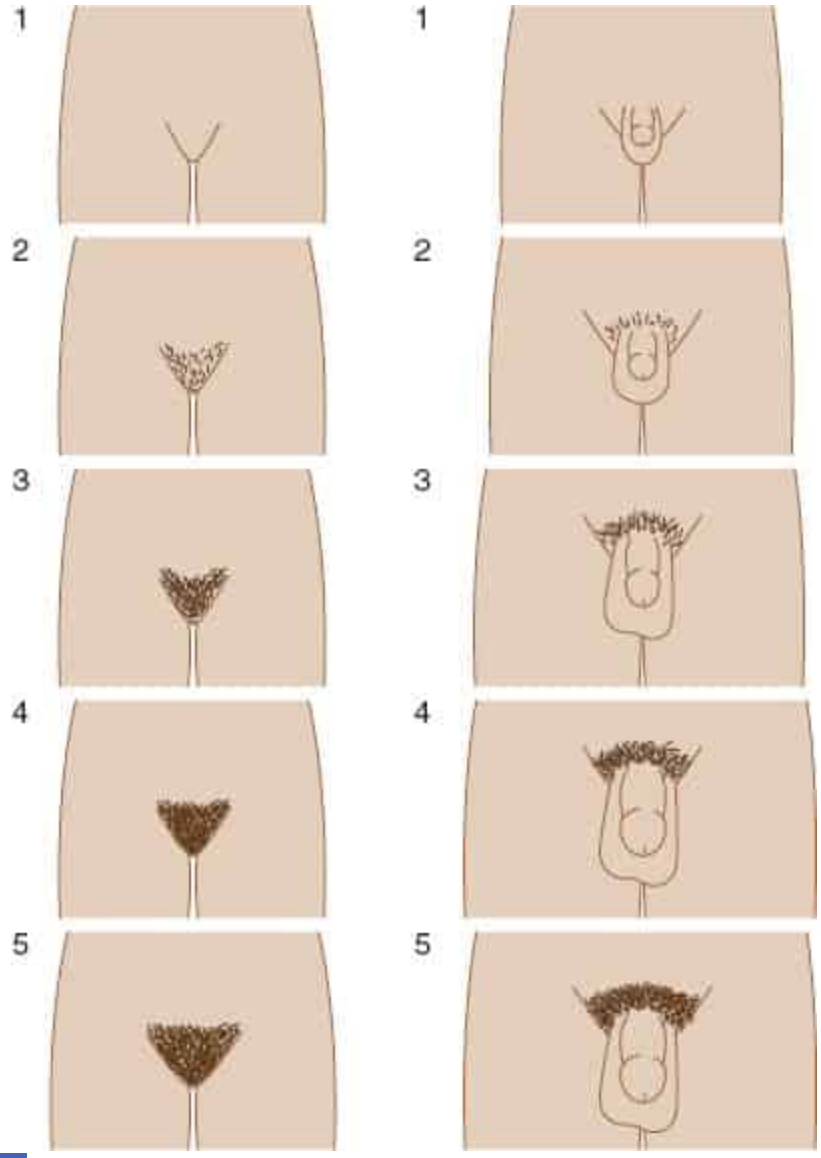


**E-FIGURA 14.2 Desenvolvimento de pelos pubianos nas mulheres (*esquerda*) e nos homens (*direita*).** *Classificação da maturidade 1 (Estágio 1)*: pré-púbere; sem pelos pubianos. *Estágio 2*: poucos pelos, longos e discretamente pigmentados, ao longo da base do escroto e do pênis no homem e na borda medial dos grandes lábios nas mulheres. *Estágio 3*: pelos mais escuros, mais grossos, começam a ondular, pequena quantidade, estendendo-se lateralmente. *Estágio 4*: pelos grossos, crespos; assemelham-se aos pelos de uma pessoa adulta, mas não se estendem até a face medial das coxas. *Estágio 5*: pelos com padrão de adulto, abundantes; os pelos se estendem até a face medial das coxas. ***Direita*, desenvolvimento genital masculino.** *Estágio 1*: pênis pré-adolescente. Volume testicular < 4 mℓ. *Estágio 2*: pênis com discreto aumento ou sem aumento. Aumento inicial dos testículos; volume testicular 4 a 8 mℓ; pele escrotal avermelhada, mais fina. *Estágio 3*: aumento do comprimento do pênis. Volume testicular de 10 a 15 mℓ. Aumento adicional do escroto. *Estágio 4*: pênis maior em largura, a glande se desenvolve. As dimensões dos

testículos e do escroto são quase as de um adulto; volume testicular 12 a 20 mℓ. *Estágio 5*: tamanho do pênis adulto; volume testicular maior que 25 mℓ. (Redesenhada de Daniel WA, Paulshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustração original de Paul Singh-Roy.)

## DESENVOLVIMENTO PSICOSSOCIAL NORMAL

A adolescência é frequentemente dividida em três fases de desenvolvimento psicossocial: início da adolescência (11 a 13 anos), parte média da adolescência (14 a 16 anos) e final da adolescência (17 a 21 anos). No início da adolescência, os adolescentes começam a se separar dos pais e estabelecer uma identidade individual. À medida que os adolescentes se afastam dos pais em busca de sua própria identidade, seus colegas/amigos começam a ganhar importância crescente.

No início da adolescência, a capacidade cognitiva é dominada pelo pensamento concreto. Os adolescentes jovens não têm capacidade de raciocínio abstrato, habilidades de resolução de problemas necessárias para superar as barreiras às mudanças comportamentais e a capacidade de avaliar como os comportamentos atuais podem afetar o estado de saúde futuro.

A parte média da adolescência é caracterizada pelo crescimento da autonomia emocional e pela separação progressiva da família. Os colegas dos adolescentes desempenham um papel poderoso, e os adolescentes estão cada vez mais envolvidos em relacionamentos de parceria que incluem namoro, experimentação sexual e comportamentos adversos à saúde, como tabagismo, etilismo, consumo de substâncias psicoativas e vadiagem. As habilidades de raciocínio abstrato surgem, mas frequentemente regridem ao pensamento concreto quando os adolescentes se deparam com situações estressantes. Esses adolescentes começam a compreender a relação entre os comportamentos de saúde e o estado de saúde futuro, mas a pressão dos colegas/amigos dificulta a tomada de escolhas adequadas relacionadas à saúde.

No final da adolescência, os jovens tornam-se cada vez mais independentes emocionalmente. Os valores do grupo de colegas/amigos tornam-se menos importantes e os jovens passam mais tempo no relacionamento com uma pessoa. Este estágio final da adolescência é caracterizado pelo desenvolvimento de uma forte identidade pessoal. As

habilidades de raciocínio abstrato se expandem e os adolescentes mais velhos têm habilidades de resolução de problemas que os ajudam a superar os desafios da mudança comportamental.

## ESTATÍSTICAS VITAIS

A morbidade e a mortalidade entre as pessoas de 10 a 19 anos são, com frequência, resultado de comportamentos de risco e fatores ambientais (Tabela 14.1).[3] As lesões não intencionais são a principal causa de morte nessa faixa etária. Neoplasias malignas, suicídio e homicídio são as próximas três causas principais. A maioria das mortes devido a lesões intencionais, ou seja, suicídio e homicídio, é teoricamente evitável.

### Lesões não intencionais e intencionais

As lesões não intencionais são responsáveis por 25 a 40% de todas as mortes entre crianças de 10 a 19 anos. As principais causas de lesões não intencionais incluem acidentes com veículos motorizados, afogamento, incêndio, envenenamento e quedas. Os fatores que contribuem para lesões em adolescentes incluem fatores socioeconômicos (adolescentes pobres correm maior risco de lesões), fatores ambientais (perigos como veículos para todos os tipos de terreno, piscinas no quintal, armas de fogo, aquecedores a querosene e atividade de gangue), ambiente escolar e fatores de desenvolvimento.

**Tabela 14.1** **Principais causas de morte entre 10 e 19 anos, EUA, 2015.**

| *10 A 14 ANOS* | | *15 A 19 ANOS* | |
|---|---|---|---|
| **CAUSA** | **NÚMERO (%)** | **CAUSA** | **NÚMERO (%)** |
| Todas as causas | 3.009 | Todas as causas | 10.186 |
| Lesão não intencional | 763 (25,4) | Lesão não intencional | 3.919 (38,5) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Neoplasias malignas | 428 (14,2) | Suicídio | 2.061 (20,2) |
| Suicídio | 409 (13,6) | Homicídio | 1.587 (15,6) |
| Homicídio | 158 (5,3) | Neoplasias malignas | 583 (5,7) |
| Anomalias congênitas | 156 (5,2) | Cardiopatia | 306 (3,0) |
| Cardiopatia | 125 (4,2) | Anomalias congênitas | 195 (1,9) |
| Doença crônica das vias respiratórias inferiores | 93 (3,1) | *Influenza* e pneumonia | 72 (0,7) |
| Todas as outras | 763 (25,4) | Todas as outras | 1.287 (12,6) |

Dados do Center for Disease Control and Prevention's Web-based Statistics Query and Reporting System (WISQARS™). Disponível em https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcause.html. Acesso em 10 de maio de 2019.

As taxas de suicídio (Capítulo 369) têm aumentado nos jovens com 10 a 19 anos desde 1999, e o suicídio é agora a segunda principal causa de morte entre jovens de 15 a 19 anos e a terceira principal causa entre 10 e 14 anos. Em ambas as faixas etárias, os nativos americanos têm as taxas mais altas, seguidos por jovens brancos; jovens afro-americanos e asiáticos têm taxas substancialmente mais baixas. A taxa de tentativas de suicídio é quase cinco vezes maior entre estudantes *gays*, lésbicas e transgênero (minoria sexual) (29%) em comparação com estudantes heterossexuais (6,4%). A razão estimada de suicídios tentados a suicídios consumados entre adolescentes varia entre 50:1 e 100:1. Os métodos mais comuns usados em tentativas de suicídio são substâncias psicoativas e álcool, enquanto sufocamento,

enforcamento ou uso de armas de fogo estão associados a suicídios consumados. As taxas de mortalidade por suicídios causados por armas de fogo são quase sete vezes maiores em meninos de 15 a 19 anos do que em meninas com idades comparáveis.

O homicídio é a terceira causa de morte entre jovens de 15 a 19 anos e a quarta causa entre adolescentes mais jovens. Entre os homens afro-americanos, no entanto, é a principal causa de morte entre 15 e 19 anos (95% envolvendo armas de fogo) e a segunda causa principal entre as idades de 10 a 14 anos (80% relacionadas a armas de fogo.

Aproximadamente 1 em cada 10 alunos do nono ano do Ensino Fundamental ao terceiro ano do Ensino Médio que namoraram ou "ficaram com alguém" relata ter sido vítima de violência física ou sexual no namoro nos 12 meses anteriores. A prevalência de violência física e de comportamentos abusivos é maior no caso de mulheres que de homens (12 *vs*. 7% e 16 *vs*. 5%, respectivamente). Entre os alunos dessas séries, quase 16% relatam ter sofrido *bullying* eletronicamente e mais de 20% relataram ter sofrido *bullying* no ambiente escolar. Ser vítima de *bullying* está associado a uma ampla gama de transtornos da saúde mental. Quando os adolescentes agressores se tornam adultos, eles têm mais probabilidade de se tornarem violentos ou abusivos em relação aos parceiros, cônjuges e filhos.

### Outras doenças

Excluindo as lesões intencionais e não intencionais, o câncer é a principal causa de morte em adolescentes. Os cânceres de maior importância em adolescentes incluem linfoma de Hodgkin (Capítulo 177), tumores de células germinativas (Capítulo 190), tumores do sistema nervoso central (Capítulo 180), linfoma não Hodgkin (Capítulo 176), câncer da tireoide (Capítulo 213), melanoma maligno (Capítulo 193) e leucemia linfoblástica aguda (Capítulo 173). Nos adolescentes, a evolução da SARS-CoV-2 (Capítulo 342A) tende a ser mais leve do que nos adultos.[3b]

## ABORDAGEM AO PACIENTE ADOLESCENTE

Ao entrevistar pacientes adolescentes, o médico deve considerar o estágio de desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial; sua crescente autonomia e crescente papel em assumir a responsabilidade pela gestão de sua própria saúde e bem-estar; e sua progressão individual da infância à idade adulta. A idade cronológica não é garantia de que todos os adolescentes estarão no mesmo estágio de desenvolvimento. O médico deve oferecer cuidados de saúde ao adolescente de maneira sensível, flexível e apropriada em termos de desenvolvimento e cultura.

O médico pode primeiro encontrar-se sozinho com o adolescente para transmitir-lhe a mensagem de que ele ou ela é o paciente e que o médico está ansioso para ouvir o que o adolescente tem a dizer. Esta é também uma oportunidade para avaliar a capacidade do adolescente para a tomada de decisão autônoma. Por outro lado, o médico pode se encontrar com o adolescente e seus pais ou responsáveis juntos para a parte inicial da entrevista e, em seguida, encontrar-se sozinho com o adolescente; essa abordagem possibilita que o médico compreenda o motivo da visita da perspectiva do adolescente e de seus pais ou responsáveis e comunique que a opinião do adolescente e dos pais ou responsáveis é altamente valorizada. Essa abordagem também oferece uma oportunidade para o médico observar a interação do adolescente com os pais ou responsáveis. A abordagem final da entrevista é cumprimentar o adolescente e a família e solicitar um encontro apenas com os pais ou responsáveis. Essa abordagem possibilita que os pais ou responsáveis discutam as preocupações sobre o adolescente que eles podem não se sentir à vontade para questionar na presença dele. Ter essas informações melhora o foco da consulta. Nesta abordagem, o encontro com os pais ou responsáveis é seguido por uma reunião do médico apenas com o adolescente. Nessa estrutura de entrevista, é importante que o adolescente esteja presente desde o momento em que se encontra com o médico até o final da consulta, para que o adolescente não perceba a quebra de sigilo.

## Confidencialidade (sigilo profissional)[a]

Questões de consentimento e confidencialidade são centrais na interação médico-adolescente. Quando a confidencialidade é garantida, os adolescentes são mais propensos a buscar o atendimento médico necessário,

a divulgar informações sigilosas e a confiar em seu médico. Nessas circunstâncias, a maioria dos adolescentes envolverá seus pais em seus cuidados em algum momento. Os pais apreciam o esclarecimento sobre o conceito de confidencialidade e reconhecem a importância de permitir que o adolescente tenha a oportunidade de falar a sós com o médico. A confidencialidade também é importante para os médicos fazerem um diagnóstico acurado e fornecerem tratamento.

A confidencialidade (sigilo profissional) e a definição dos limites da confidencialidade devem ser discutidas com o adolescente e seus pais ou responsáveis no início da entrevista. O adolescente e a família precisam saber que o médico irá intervir se ele acreditar que as ações do adolescente podem causar a ele ou a outra pessoa danos significativos ou que o adolescente está em perigo iminente. Exemplos de situações em que o médico não manteria a confidencialidade ao lidar com jovens incluem a divulgação de intenção atual suicida ou homicida.

Outra meta da entrevista é construir um relacionamento com o adolescente e seus pais ou responsáveis. Os médicos podem estabelecer um relacionamento no início da entrevista, criando um ambiente imparcial, sem intimidação e oferecendo apoio. É útil encorajar o adolescente a falar sobre si – amigos, passatempos, escola. O médico deve escutar atentamente as declarações e os sentimentos do adolescente. A sensibilidade e a compreensão do estágio de desenvolvimento e da formação cultural do adolescente são importantes para entrevistar e interpretar as respostas com acurácia. O médico deve respeitar a necessidade crescente do adolescente de ser independente e desejar ser tratado como uma pessoa individual. Dedicar algum tempo para criar um relacionamento é crucial para envolver o adolescente em uma discussão de suas preocupações pessoais de saúde com o médico.

## Saúde preventiva

Os cuidados preventivos de saúde para adolescentes (Capítulos 12 e 15) devem promover a saúde física e mental, o crescimento e o desenvolvimento físico, psicológico e social saudáveis. Comportamentos positivos como exercícios (Capítulo 13) e alimentação nutritiva (Capítulo

202) devem ser incentivados, e comportamentos de risco à saúde, como direção insegura, comportamentos sexuais de alto risco, tabagismo (Capítulo 29), uso de substâncias psicoativas e etilismo (Capítulo 30) devem ser desencorajados. Como os hábitos de saúde ao longo da vida são estabelecidos durante a adolescência, é um momento importante para investir na promoção da saúde e serviços preventivos.

Nos EUA, a USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force)[4] recomenda o rastreamento e a orientação de todos os adolescentes sobre depressão e obesidade e garantir que todos os adolescentes estejam em dia com suas imunizações para tétano, difteria, coqueluche, varicela, sarampo, caxumba, rubéola, hepatites A e B, meningococos (A, C, Y, W-135), *influenza*, poliomielite e papilomavírus humano (HPV; Capítulo 15). Além disso, os adolescentes em risco devem ser aconselhados sobre infecções sexualmente transmissíveis (p. ex., infecção pelo HIV, infecção por *Chlamydia*, gonorreia e sífilis) e informados sobre imunizações para pneumococo e meningococo do sorotipo B.

## Componentes da visita de saúde de cuidados ao adolescente

### Anamnese

Perguntas abertas, imparciais, adequadas ao desenvolvimento e neutras em relação ao gênero ajudam a colocar o adolescente à vontade e a produzir respostas informativas (Capítulo 12). Além da anamnese padrão, a avaliação deve incluir uma história psicossocial do adolescente, seja por meio de um questionário de rastreamento ou durante a entrevista apenas com o adolescente. Uma valiosa ferramenta de triagem para obter uma história psicossocial abrangente inclui os seguintes tópicos:

- Casa: membros da família, arranjos de moradia e relacionamentos
- Escolaridade/Emprego: sucesso acadêmico ou vocacional e planos futuros
- Alimentação: preocupações com peso ou imagem corporal ou atitudes e comportamentos alimentares desordenados; tipo de dieta
- Atividades: atividades recreativas, namoro e relacionamentos

- Substâncias psicoativas: uso de tabaco ou cigarros eletrônicos, etilismo, uso de substâncias psicoativas, esteroides anabolizantes, uso sem indicação clínica de medicamentos prescritos e dirigir veículos automotivos enquanto está intoxicado ou após o uso de substâncias psicoativas
- Sexualidade: orientação sexual, comportamentos sexuais (incluindo abstinência) e abuso sexual
- Suicídio (saúde mental): sentimentos de tristeza, solidão, depressão; ou ideias suicidas, tentativas e autolesão não suicida
- Segurança: risco de ferimentos não intencionais ou violência, brigas; ou porte de arma; cintos de segurança ao dirigir veículos motorizados; capacetes de bicicleta e equipamentos de proteção para esportes.

## Exame físico

Em geral, o exame físico do adolescente deve ocorrer sem a presença dos pais ou responsável. Em algumas situações, pergunta-se ao adolescente se ele prefere ter um acompanhante na sala durante o exame físico. Um médico do sexo masculino deve solicitar a presença de uma acompanhante durante o exame físico de uma paciente, especialmente durante o exame das mamas e genital. Em teoria, uma médica deve solicitar que um acompanhante esteja presente durante o exame genital de um paciente do sexo masculino.

Cuidados devem ser tomados para garantir a privacidade do adolescente. É importante fornecer um jaleco para exame que cubra o tronco e a área genital. Conversar com o adolescente durante o exame também tende a aumentar o conforto; explicar os procedimentos e comentar os resultados são úteis. Um exame físico abrangente (Capítulo 12) deve incluir mensuração do peso e a altura, cálculo do índice de massa corporal, projeção dessas medidas em gráficos de crescimento padronizados e determinação do estágio de desenvolvimento puberal do adolescente. Atualmente, a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) estabelece que não pode fazer recomendações, a favor ou contra, sobre o rastreamento de hipertensão arterial em adolescentes.[4b,4c]

Uma história sexual completa deve ser obtida para determinar quais locais anatômicos (oral, anal, vaginal, uretral) devem ser rastreados à procura de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). O rastreamento anual para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* é recomendado para adolescentes sexualmente ativos. Um *swab* vaginal autocoletado é a amostra preferida para testar mulheres, enquanto uma amostra da primeira urina pela manhã é preferível para homens para rastreamento de infecção uretral (e é aceitável para mulheres também). Os adolescentes com 13 anos ou mais devem ser examinados pelo menos uma vez para infecção pelo HIV. Os intervalos de rastreamento para todas as ISTs devem ser baseados no comportamento sexual do paciente.

O rastreamento do câncer do colo do útero deve ser feito a cada 3 anos, começando aos 21 anos em mulheres.[5] Essas recomendações não se aplicam a mulheres jovens com resultados de rastreamento previamente anormais, mulheres com infecção pelo HIV ou que tenham outras formas de imunodeficiência. As indicações para o exame ginecológico de uma adolescente incluem sinais/sintomas de infecção vaginal ou uterina, irregularidades menstruais (p. ex., amenorreia, sangramento uterino disfuncional, menorragia e dismenorreia grave), dor abdominal ou pélvica não diagnosticada, dor à palpação do abdome, massa, traumatismo, abuso sexual ou agressão.

## Conclusão da visita de saúde

Na conclusão da consulta de saúde do adolescente, o médico deve revisar os achados com o adolescente e conversar sobre o que acontece a seguir. O adolescente deve ter a oportunidade de fazer perguntas, obter esclarecimentos, fazer comentários e responder a sugestões. O médico deve discutir com o adolescente quais informações permanecerão confidenciais. O médico deve então se reunir com o adolescente e os pais ou responsáveis (se eles acompanharem o adolescente à consulta de saúde) para revisar os desfechos e discutir as questões não confidenciais.

# SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

Os cuidados relacionados à saúde sexual e reprodutiva incluem questões de desenvolvimento sexual do adolescente, orientação sexual, comportamento sexual,[6] gravidez e, se indicado, contracepção. É importante que os médicos não presumam, ao obter uma história sexual, que o adolescente é heterossexual; isso provavelmente impedirá o recebimento de informações corretas. Quase 5% dos jovens relatam atração pelo mesmo sexo e cerca de 1% dos adolescentes se descrevem como principalmente homossexuais ou bissexuais.

Nos EUA, pouco mais de 2% das meninas e quase 6% dos meninos do nono ano do Ensino Fundamental ao terceiro ano do Ensino Médio começaram a fazer sexo antes dos 13 anos. Cerca de 45% dos meninos do Ensino Médio e 40% das meninas do nono ano do Ensino Fundamental ao terceiro ano do Ensino Médio já tiveram relações sexuais vaginais pelo menos uma vez, e cerca de 60% dos meninos e meninas têm relações sexuais até a conclusão do Ensino Médio.[7] Cerca de 12% dos adolescentes tiveram quatro ou mais parceiros sexuais durante a vida, e mais de 40% dos estudantes do Ensino Médio sexualmente ativos não usaram preservativo na última relação sexual. Quase 15% das mulheres de 18 a 19 anos relatam terem sido forçadas a ter relações sexuais. Os adolescentes são mais propensos a relatar a prática de sexo oral do que vaginal porque consideram o sexo oral significativamente menos arriscado (menos consequências para a saúde, sociais e emocionais) do que o sexo vaginal, mas os adolescentes que praticam sexo oral também são mais propensos a se envolver no sexo vaginal.

Nos EUA, a cada ano, quase 250.000 recém-nascidos têm mães com idades entre 15 e 19 anos, mas essa taxa de 24,2 nascimentos/1.000 mulheres nessa faixa etária representa uma baixa histórica para os EUA.[8] Mesmo assim, os EUA têm a maior taxa de natalidade de adolescentes de qualquer país desenvolvido. As taxas de aborto nessa faixa etária diminuíram em quase 50% desde 1990. A maior parte dessa redução é atribuível ao aumento do uso de anticoncepcionais efetivos e à diminuição da atividade sexual. A gravidez na adolescência é mais comum em afro-americanas e hispânicas, bem como nas famílias de baixa renda.

## Contracepção

Os métodos anticoncepcionais mais comumente usados em adolescentes são anticoncepcionais orais e preservativos, embora novos sistemas de aplicação hormonal, como adesivos transdérmicos, anéis vaginais e anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada, sejam convenientes e efetivos (Capítulo 225). Os métodos anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada (dispositivos intrauterinos [DIU] e implantes anticoncepcionais) são agora recomendados como o método anticoncepcional de escolha para mulheres jovens devido à sua efetividade elevada. O aconselhamento de rotina e o fornecimento antecipado de anticoncepção de emergência são partes importantes da estratégia de saúde pública para reduzir as taxas de gravidez na adolescência (Capítulo 225).

## Infecções sexualmente transmissíveis

Jovens de 15 a 24 anos são responsáveis por metade de todas as novas ISTs nos EUA (Capítulo 269). Em 2015, adolescentes de 15 a 19 anos representaram 26% dos casos notificados de infecção por *Chlamydia* (Capítulo 302) e 18% dos casos de gonorreia (Capítulo 283) nos EUA. A prevalência geral de infecções por *Chlamydia trachomatis* entre 14 e 19 anos é de aproximadamente 2%, mas a prevalência varia e é maior nas mulheres jovens do que homens. Em adolescentes, a infecção pelo HIV (Capítulo 360) é contraída principalmente como IST, e os jovens de 13 a 24 anos representam mais de 20% de todos os novos diagnósticos de infecção pelo HIV nos EUA. A infecção por HPV (Capítulo 349), que é a mais prevalente de todas as ISTs em jovens de 15 a 24 anos, tem uma prevalência de cerca de 20% em meninas adolescentes de 14 a 17 anos. A infecção pelo HIV e a sífilis são uma preocupação particular em rapazes afro-americanos e latinos com parceiros do mesmo sexo.

Os adolescentes correm maior risco de adquirir ISTs por vários motivos, incluindo taxas elevadas entre parceiros sexuais e uso inconsistente ou incorreto do preservativo. Os jovens de minorias sexuais podem ter dificuldade especial para acessar os serviços de saúde sexual apropriados. Meninas adolescentes podem ter o epitélio vaginal colunar persistente, que é mais suscetível do que o epitélio escamoso à infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HPV, bem como níveis mais baixos de imunoglobulina A em seu muco cervical. Para todos os adolescentes, o

tratamento pode ser atrasado devido à incapacidade de acessar serviços confidenciais de saúde, falta de cobertura de saúde, caos da vizinhança, pobreza e tráfico e uso de drogas.

As infecções por *Chlamydia* (Capítulo 302) são, quase sempre, assintomáticas. Quando existem sinais/sintomas, são tão leves ou breves que são facilmente ignorados. Afora isso, as apresentações clínicas e os tratamentos das ISTs (Capítulo 269) em adolescentes são semelhantes aos dos adultos.

Para maximizar a probabilidade de sucesso no tratamento dessas infecções, é recomendada uma terapia de dose única observada. Além disso, sempre que possível, deve-se prescrever tratamento dos parceiros sexuais sem avaliação clínica prévia ou aconselhamento de prevenção, porque essa abordagem reduz o risco de ISTs recorrentes de modo mais efetivo do que o manejo padrão (de preferência nos 60 dias após a consulta). Os médicos devem considerar essa abordagem terapêutica para parceiros expostos a homens e mulheres heterossexuais com infecções por *Chlamydia* ou *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia), sobretudo quando a avaliação e o tratamento presenciais são improváveis (Capítulo 269).[9] Para fins de prevenção, a USPSTF recomenda orientação comportamental para os adolescentes sexualmente ativos.[9b]

## OBESIDADE

Mais de um terço das crianças e adolescentes estão com sobrepeso ou obesos. Adolescentes obesos têm uma probabilidade significativamente maior de se apresentar obesidade de grau 3 na idade adulta. As intervenções devem se concentrar em modificação do comportamento, aumento da atividade física, redução do tempo de rastreamento e modificação da dieta.[A1] Os ensaios randomizados também mostram que a substituição de bebidas com açúcar por bebidas sem açúcar consegue reduzir o ganho de peso a curto prazo,[A2] mas programas de tratamento comportamental de base familiar oferecem melhor sucesso a curto e longo prazos para controle de peso.[A3] Em casos extremos, farmacoterapia e até mesmo cirurgia bariátrica podem ser consideradas no plano terapêutico (Capítulo 207).

## SAÚDE MENTAL

Aproximadamente 75% dos casos de depressão e ansiedade ao longo da vida (Capítulo 369) começam até os 24 anos. Cerca de 5 a 8% dos adolescentes têm doença depressiva clinicamente significativa e 10 a 20% dos jovens de 15 a 24 anos têm transtorno de ansiedade. Aproximadamente 10% das crianças em idade escolar têm transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Adolescentes com diagnóstico de um desses transtornos de saúde mental costumam ter outras comorbidades. Se não forem diagnosticados ou tratados, esses transtornos podem influenciar o desenvolvimento, a escolaridade, as relações sociais e a participação na força de trabalho.

### Transtornos alimentares

Os transtornos alimentares (Capítulo 206) geralmente começam durante a adolescência.[10] Para transtornos alimentares de início na adolescência, o reconhecimento precoce e o tratamento agressivo são essenciais para um desfecho bem-sucedido. As complicações clínicas dos transtornos alimentares em adolescentes incluem retardo de crescimento, atraso puberal, baixa densidade mineral óssea e mudanças na estrutura cerebral e na função cognitiva. Essas complicações, que ocorrem precocemente, não são completamente reversíveis.

As metas do tratamento são restaurar a saúde física, os padrões normais de comportamento alimentar e a saúde mental e reduzir o impacto do transtorno alimentar na qualidade de vida. Os adolescentes devem ser tratados em uma instituição onde os profissionais de saúde entendam os transtornos alimentares e tenham experiência no tratamento de adolescentes. As estratégias de manejo bem-sucedidas para adolescentes com transtornos alimentares incluem restauração precoce de um estado nutricional e fisiológico normal, envolvimento da família no tratamento e incorporação de uma equipe interdisciplinar no tratamento. A terapia familiar é um processo ambulatorial de primeira linha efetivo para adolescentes com transtornos alimentares e ajuda a proteger contra recaídas.[A4]

## Abuso de substâncias psicoativas

Nos EUA, quase 50% dos adolescentes experimenta uma substância psicoativa ilícita (Capítulo 31) até o final do Ensino Médio. Pouco mais de 60% dos adolescentes consomem álcool (Capítulo 30) ao final do Ensino Médio, e cerca de 40% relatam ter bebido pelo menos uma vez na vida. Os adolescentes que começam a consumir álcool ou substâncias psicoativas antes dos 15 anos têm cinco vezes mais probabilidade de desenvolver drogadição mais tarde na vida em comparação com aqueles que usam álcool pela primeira vez aos 21 anos. Cerca de 25% dos adolescentes norte-americanos usaram maconha no ano anterior ao questionamento, e esse percentual permaneceu relativamente estável na última década. Os adolescentes agora estão mais propensos a usar cigarros eletrônicos do que a fumar cigarros convencionais (Capítulo 29); no entanto, aqueles que usam cigarros eletrônicos são mais propensos do que os não usuários a iniciar o uso de cigarros convencionais também. Em 2004, quase 10% dos alunos da 12ª série relataram o uso sem indicação clínica de opioides prescritos (Capítulo 31), mas esse número caiu para menos de 5% em 2016.

O consumo de substâncias psicoativas por adolescentes é o resultado de uma complexa interação de fatores de risco genéticos, sociais, ambientais e pessoais. Os meninos tendem a iniciar o consumo de substâncias psicoativas e álcool mais cedo do que as meninas, mas uma vez que as meninas começam a experimentar, elas têm a mesma probabilidade de usar substâncias psicoativas que os meninos. Os meninos são mais propensos a consumir maconha, esteroides e tabaco sem fumaça, enquanto as meninas são mais propensas a abusar de anfetaminas e metanfetamina.

Os adolescentes com baixa autoestima e baixa motivação, assim como aqueles sem escolaridade e/ou com baixo rendimento escolar, apresentam maior propensão ao abuso de álcool e substâncias psicoativas do que aqueles sem essas características. Os adolescentes com história familiar de etilismo ou outras substâncias psicoativas também correm maior risco. É menos provável que os adolescentes cedam às pressões externas em relação ao uso de drogas se tiverem um forte senso de afeto pelos pais que comunicam claramente sua reprovação ao uso de drogas.

Os sinais e sintomas sugestivos de abuso de substâncias psicoativas incluem mudanças na aparência física, falta de higiene ou vestimenta, uso

de camisas de mangas longas para esconder cicatrizes nos locais de injeção, tosse ou bronquite persistente, dificuldade para dormir, perda súbita ou ganho de peso, mudanças repentinas na personalidade, comportamento agressivo, irritabilidade, nervosismo, tontura, mudanças no grupo de colegas, aumento do isolamento de colegas ou família, depressão, perda de interesse em atividades que antes eram favoritas, declínio no desempenho ou frequência na escola ou no trabalho, esquecimento, discrição exacerbada, dinheiro ou objetos desaparecendo de casa e medicamentos prescritos que parecem se esgotar muito rapidamente.

Uma ferramenta de rastreamento validada para etilismo e abuso de substâncias psicoativas (Tabela 14.2) deve ser usada em adolescentes.[11] Aqueles que respondem sim a uma pergunta devem receber *feedback* sobre os efeitos adversos do abuso de substâncias psicoativas. Aqueles que respondem sim a duas ou mais perguntas correm alto risco de problemas de abuso de substâncias e precisam de avaliação adicional ou encaminhamento (Capítulos 30 e 31).[A5] O exame toxicológico na urina apresenta baixa sensibilidade para detecção do uso de substâncias psicoativas e não há consenso sobre seu valor no rastreamento de adolescentes.

| **Tabela 14.2** | **Ferramenta de rastreamento de consumo de substâncias psicoativas e álcool em adolescentes.** |
|---|---|

O adolescente é instruído, "Por favor, responda às próximas perguntas honestamente. Suas respostas serão mantidas em sigilo. Durante os últimos 12 meses, você…"

Bebeu álcool (mais do que alguns goles)?

Fumou maconha ou haxixe?

Usou mais alguma coisa para ficar chapado?

Se o adolescente responder não às três perguntas iniciais, o médico só precisa fazer ao adolescente a primeira pergunta. Se o adolescente responder sim a qualquer uma ou mais das três perguntas iniciais, o médico fará as seis perguntas.

1. Você já andou de carro dirigido por alguém (incluindo você) que estivesse “chapado” ou tivesse usado álcool ou drogas?
2. Você já consumiu álcool ou drogas para relaxar, para se sentir melhor consigo ou se adaptar a um local novo?
3. Você já usou álcool/drogas enquanto estava sozinho?
4. Você já se esqueceu do que fez enquanto consumiu álcool ou drogas?
5. Sua família ou amigos alguma vez lhe disseram que você deveria diminuir o consumo de álcool ou drogas?
6. Você já teve problemas enquanto usava álcool ou drogas?

O etilismo e o consumo de substâncias psicoativas contribuem para mais de 40% das mortes de adolescentes em decorrência de colisões com veículos motorizados, tentativas de suicídio e para um risco aumentado de uso e dependência subsequentes e problemas relacionados na vida adulta. Historicamente, o tratamento do abuso de substâncias tem sido baseado na abstinência.[A6] Mais recentemente, uma abordagem de redução de danos ganhou aceitação. Os adolescentes interrompem o consumo de substâncias psicoativas e álcool etílico principalmente por conta da preocupação com seus efeitos negativos, e intervenções baseadas na comunidade podem ser efetivas. As intervenções individuais parecem ter um efeito maior do que as intervenções baseadas na família[A7] na redução do abuso de álcool, com o tamanho do efeito diminuindo com o tempo.

## DOENÇA CRÔNICA E TRANSIÇÃO

A prevalência de doenças crônicas em adolescentes aumentou significativamente porque os avanços na tecnologia médica e nos tratamentos aumentaram a sobrevida de jovens com doenças infantis antes consideradas letais. Cerca de 18% dos adolescentes nos EUA vivem com uma doença crônica. As doenças crônicas influenciam o desenvolvimento do adolescente, ou o desenvolvimento do adolescente afeta a doença. Por exemplo, a fibrose cística (Capítulo 83) retarda a puberdade e prejudica a criação de laços com adolescentes da mesma faixa etária. A puberdade pode

exacerbar o diabetes melito (Capítulo 216). A exacerbação do comportamento de correr riscos por adolescentes com diabetes, asma ou insuficiência renal crônica prejudica a adesão deles aos seus esquemas medicamentosos.

Os adolescentes em geral e aqueles com necessidades especiais de saúde em particular precisam de transição suave, contínua, coordenada e adequada ao desenvolvimento para apoiar seu envolvimento no sistema de saúde de adultos. O paciente, a família e os sistemas de saúde pediátrica e adulta devem encarar a transição como uma parte natural do processo de desenvolvimento do cuidado para todos os adolescentes. Os elementos recomendados de um plano de transição incluem planejamento individualizado e preparo do paciente, família e equipes de saúde; planos de transição escritos sob medida; coordenação por médicos que encaminham o paciente e aqueles que o recebem; reuniões introdutórias para jovens adultos com seus novos médicos antes do encaminhamento; encaminhamento em um momento de estabilidade da doença e não durante um período de instabilidade; e a apresentação de coordenadores de transição que atuam como elos entre o sistema de saúde pediátrica e adulta.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Boff RM, Liboni RPA, Batista IPA, et al. Weight loss interventions for overweight and obese adolescents: a systematic review. *Eat Weight Disord*. 2017;22:211-229.

A2. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367:1407-1416.

A3. Sung-Chan P, Sung YW, Zhao X, et al. Family-based models for childhood-obesity intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14:265-278.

A4. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2013;46:3-11.

A5. US Preventative Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1910-1928.

A6. Stockings E, Hall WD, Lynskey M, et al. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:280-296.

A7. Tanner-Smith EE, Lipsey MW. Brief alcohol interventions for adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat*. 2015;51:1-18.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, et al. Our future: a lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet*. 2016;387:2423-2478.
2. Zhu J, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. *Pediatrics*. 2017;139:e20163177.
3. Centers for Disease Control and Prevention's Web-based Statistics Query and Reporting System (WISQARS™). https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcause.html. Accessed May 10, 2019.

3b. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021;89:733-737.

4. Siu AL. Screening for depression in children and adolescents: US preventive services task force recommendation statement. *Pediatrics*. 2016;137:1-10.

4b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for high blood pressure in children and adolescents: US

Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:1878-1883.

4c. Gartlehner G, Vander Schaaf EB, Orr C, et al. Screening for hypertension in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:1884-1895.

5. Practice bulletin no. 157 summary: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol*. 2016;127:185-187.

6. Marcell AV, Burstein GR. Sexual and reproductive health care services in the pediatric setting. *Pediatrics*. 2017;140:1-15.

7. Ethier KA, Kann L, McManus T. Sexual intercourse among high school students—29 states and United States overall, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;66:1393-1397.

8. Leftwich HK, Alves MV. Adolescent pregnancy. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64:381-388.

9. Gannon-Loew KE, Holland-Hall C, Bonny AE. A review of expedited partner therapy for the management of sexually transmitted infections in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:341-348.

9b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:674-681.

9c. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395:450-462.

10. National Institute for Health and Care Excellence 2017. Eating disorders: recognition and treatment (NICE clinical guideline NG69). https://www.nice.org.uk/guidance/NG69. Accessed May 10, 2019.

10b. Selph S, Patnode C, Bailey SR, et al. Primary care-relevant interventions for tobacco and nicotine use prevention and cessation in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:1599-1608.

11. US Preventative Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1899-1909.

**Qual das seguintes afirmações sobre classificações de maturidade sexual (SMR) é a ÚNICA correta?**

A. A classificação da maturidade sexual é baseada na idade cronológica.

B. A classificação da maturidade sexual é baseada no desenvolvimento das mamas apenas nas meninas.

C. A classificação da maturidade sexual é baseada no aparecimento de pelos pubianos apenas nos meninos.

D. Os estágios 2 a 5 indicam a progressão da puberdade para a idade adulta.

E. O estágio 0 corresponde ao estágio pré-púbere.

Concluir questão

**Quais são as TRÊS principais causas de morte em adolescentes de 15 a 19 anos que vivem nos EUA?**

- A. Lesão não intencional, suicídio, malformações congênitas.
- B. Suicídio, homicídio, neoplasias malignas.
- C. Lesões não intencionais, suicídio, homicídio.
- D. Suicídio, neoplasias malignas, cardiopatias.
- E. Lesões não intencionais, homicídio, malformações congênitas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações sobre confidencialidade é a correta?**

- A. Os pais não conseguem avaliar a importância de permitir que o adolescente tenha a oportunidade de falar a sós com o médico.
- B. A confidencialidade (sigilo) e a definição dos limites da confidencialidade devem ser conversadas com o adolescente e não com os pais.
- C. O adolescente e a família precisam saber que o médico irá intervir se ele acreditar que as ações do adolescente possam causar a ele ou a outra pessoa danos significativos.

D. O dever de confidencialidade (sigilo) exclui encorajar e empoderar os adolescentes a conversar com seus pais ou responsáveis sobre questões importantes de saúde.

E. A definição legal de confidencialidade é a mesma para todas as localizações geográficas.

Concluir questão

**Qual afirmação MAIS BEM descreve as metas gerais do tratamento em adolescentes com transtornos alimentares?**

A. As metas do tratamento são restaurar a saúde física e mental, os padrões normais de comportamento alimentar e reduzir o impacto do transtorno alimentar na qualidade de vida.

B. As metas do tratamento são restaurar a saúde mental, as relações parentais, os padrões normais de comportamento alimentar e reduzir o impacto do transtorno alimentar na qualidade de vida.

C. As metas do tratamento são restaurar a saúde física e mental, reduzir o impacto do transtorno alimentar na qualidade de vida e melhorar o desempenho acadêmico

D. As metas do tratamento são restaurar a saúde física e mental, os padrões normais de comportamento alimentar e as relações parentais.

E. As metas do tratamento são restaurar a saúde física, o peso saudável, os padrões normais de comportamento alimentar e aumentar a resistência física.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações sobre a influência de grupos de pares nos adolescentes é a ÚNICA correta?**

A. Os colegas são igualmente influentes ao longo do desenvolvimento do adolescente.

B. Os colegas são mais influentes durante o início da adolescência.

C. Os colegas são mais influentes durante o período médio da adolescência.

D. Os colegas são mais influentes durante o final da adolescência.

E. Os colegas desempenham um papel maior no desenvolvimento feminino em comparação com o desenvolvimento do adolescente masculino.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver mais detalhes no Código de Ética Médica de 2019 (https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2217).

# 15 IMUNIZAÇÃO

RAYMOND A. STRIKAS E WALTER A. ORENSTEIN

A imunização é um dos meios mais custo-efetivos de prevenir morbidade e mortalidade por doenças infecciosas. A imunização de rotina, sobretudo de crianças, resultou nas reduções de 90% ou mais dos casos relatados de sarampo, caxumba, rubéola, síndrome da rubéola congênita, poliomielite, tétano, infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B invasivo, varicela, hepatite A e difteria. Em muitas circunstâncias, a imunização em crianças e adultos não apenas previne a morbidade e a mortalidade, mas também reduz os custos de saúde a longo prazo.[a]

## CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS IMUNIZAÇÕES

A imunização protege contra doenças ou sequelas de doenças por meio da administração de um agente imunobiológico – vacina, toxoide, preparação de imunoglobulina ou antitoxina. A proteção induzida pela imunização pode ser ativa ou passiva (Tabelas 15.1 e 15.2). Mais recentemente, as vacinas de RNA mostraram efeito notável na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 (Capítulo 342A).[1b]

### Imunização ativa

A administração de uma vacina ou toxoide faz com que o corpo produza uma resposta imune contra o agente infeccioso ou suas toxinas. As vacinas consistem em suspensões de microrganismos vivos (geralmente atenuados) ou inativados ou suas frações. Os toxoides são toxinas bacterianas modificadas que retêm propriedades imunogênicas, mas não apresentam toxicidade. A imunização ativa geralmente resulta em imunidade a longo prazo, embora o início da proteção possa ser retardado porque o corpo leva tempo para responder. Nas vacinas ativas vivas, pequenas quantidades de microrganismos vivos se multiplicam no receptor até que uma resposta imune interrompa a replicação. Na maioria dos receptores, uma única dose da maioria das vacinas vivas geralmente induz uma resposta imune a longo prazo que é muito semelhante à infecção natural. Doses adicionais são recomendadas para garantir altas taxas de imunidade da população. Em contraste, vacinas com microrganismos inativados e toxoides frequentemente exigem múltiplas doses para induzir proteção a longo prazo.

### Imunização passiva

A imunização passiva com o uso de imunoglobulinas ou antitoxinas fornece anticorpos pré-formados para prover imunidade temporária. As imunoglobulinas obtidas do sangue humano podem conter anticorpos para vários agentes, dependendo do *pool* de plasma humano a partir do qual são preparadas. As imunoglobulinas específicas são feitas do plasma de doadores com altos níveis de anticorpos para antígenos específicos (como a imunoglobulina antitetânica). A maioria das imunoglobulinas deve ser injetada por via intramuscular, embora preparações intravenosas e subcutâneas também estejam disponíveis (antitoxina diftérica). A imunização passiva geralmente é indicada para proteger os indivíduos imediatamente antes da exposição antecipada ou logo após a exposição conhecida ou suspeita a um agente infeccioso (ver Tabela 15.1), quando a imunização ativa não é possível ou não foi adequada.

### Via de administração e cronologia da vacinação

Cada imunobiológico tem um local e uma via de administração preferenciais. Em adultos, as vacinas destinadas à injeção intramuscular devem ser administradas preferencialmente no músculo deltoide. Para a maioria dos adultos, as injeções intramusculares devem ser administradas com uma agulha de calibre 22 a 25, com 2,5 a 3,0 cm. O uso das nádegas é desencorajado, exceto quando grandes volumes são necessários devido ao potencial de dano ao nervo ciático e por conta da resposta imunológica diminuída a algumas vacinas (como hepatite B), provavelmente

porque a vacina é injetada na gordura em vez de no músculo. As vacinas vivas e inativadas geralmente podem ser administradas ao mesmo tempo. Por exemplo, a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) pode ser administrada ao mesmo tempo que a vacina inativada contra o vírus da poliomielite e a vacina viva atenuada contra varicela. Em geral, as vacinas vivas injetadas e administradas por via intranasal não devem ser administradas no mesmo dia: devem ser separadas por um intervalo mínimo de 4 semanas para evitar a interferência da replicação viral da segunda vacina e a imunidade induzida pela primeira vacina. As vacinas vivas administradas por via oral (como a vacina tifoide oral) podem ser administradas em qualquer intervalo antes ou depois das vacinas vivas injetadas ou intranasais. A imunoglobulina pode interferir na replicação dos vírus da vacina viva injetada; idealmente, a maioria das vacinas vivas deve ser administrada pelo menos 2 semanas antes ou 3 a 11 meses após a imunoglobulina. A imunoglobulina não interfere na resposta à vacina contra a febre amarela e não se acredita que interfira com as vacinas de vírus vivo administradas por via oral ou intranasal.

## Contraindicações e precauções

Os indivíduos que administram as vacinas devem examinar os pacientes quanto a contraindicações e precauções com a vacina antes de cada dose da vacina ser administrada (Tabela e-15.1). O rastreamento é facilitado pelo uso consistente de questionários, que estão disponíveis em certos programas estaduais de vacinação e outras fontes (p. ex., a Immunization Action Coalition, http://www.immunize.org). Uma contraindicação é uma condição que aumenta o risco de uma reação adversa grave. A vacina não deve ser administrada quando houver contraindicação; por exemplo, a vacina MMR não deve ser administrada em indivíduos gravemente imunocomprometidos. A única contraindicação aplicável a todas as vacinas é uma história de reação alérgica grave (ou seja, anafilaxia) após uma dose anterior da vacina ou a um componente da vacina (a menos que o receptor tenha sido dessensibilizado). Além disso, indivíduos gravemente imunocomprometidos geralmente não devem receber vacinas vivas. Pelo risco teórico para o feto, as gestantes geralmente não devem receber vacinas de vírus vivos atenuados.

Uma precaução[b] é uma condição que pode aumentar o risco de uma reação adversa grave ou que pode comprometer a capacidade da vacina de produzir imunidade (p. ex., administrar vacina contra sarampo em um indivíduo com imunidade passiva ao sarampo por transfusão de sangue ou administrar vacina antigripal a um indivíduo com história pregressa de síndrome de Guillain-Barré nas 6 semanas anteriores à vacinação antigripal). Um indivíduo pode ter uma reação mais grave à vacina que seria esperada; no entanto, esses riscos são menores do que o risco esperado com uma contraindicação. Na maioria dos casos, as vacinações devem ser adiadas quando houver precaução. No entanto, a vacinação pode ser indicada apesar de uma precaução, se o benefício da proteção da vacina superar o risco de uma reação adversa. Por exemplo, uma dose de toxoide tetânico combinado, toxoide diftérico reduzido e coqueluche acelular (Tdap) deve ser considerada para uma pessoa em uma comunidade com surto de coqueluche, mesmo que essa pessoa tenha desenvolvido anteriormente a síndrome de Guillain-Barré após uma dose. Nenhuma vacina deve ser administrada na vigência de doença aguda moderada ou grave, com ou sem febre.

**Tabela 15.1** **Imunizações passivas para adultos.**

| DOENÇA | NOME DO MATERIAL* | COMENTÁRIOS E UTILIZAÇÃO |
|---|---|---|
| Tétano | Imunoglobulina antitetânica, humana | Manejo de feridas com tendência ao tétano em indivíduos sem imunização ativa prévia adequada e tratamento do tétano |
| Citomegalovírus (CMV) | Imunoglobulina anticitomegalovírus, intravenosa | Profilaxia para receptores de transplante de medula óssea e de rim |
| Difteria | Antitoxina diftérica, equina | Tratamento da doença estabelecida; alta frequência de reações a soro de origem não humana; nos EUA, disponível apenas no CDC |
| Raiva | Imunoglobulina antirrábica, | Profilaxia pós-exposição de mordidas de |

| | humana | animais |
|---|---|---|
| Sarampo | Imunoglobulina, humana | Prevenção ou modificação de doenças em indivíduos expostos, não para controle de surtos; indicada para lactentes não vacinados, gestantes sem evidências de imunidade ao sarampo e indivíduos gravemente imunocomprometidos |
| Hepatite A | Imunoglobulina, humana | Profilaxia pré e pós-exposição para viajantes e outros indivíduos que precisam de proteção antes que a imunidade possa ser alcançada com a vacina contra hepatite A |
| Hepatite B | Imunoglobulina contra hepatite B, humana | Profilaxia para picada de agulha ou contato de mucosa com indivíduos HBsAg-positivos, para parceiros sexuais de pessoas com hepatite B aguda ou portadores de hepatite B, para recém-nascidos de mulheres portadoras de HBsAg, para recém-nascidos/lactentes cuja mãe ou cuidador principal tenha hepatite B aguda |
| Varicela | Imunoglobulina antivaricela-zóster, humana | Indivíduos com doença subjacente e em risco de complicações de varicela que não receberam a vacina contra varicela ou não tiveram varicela e que estão expostas à varicela; pode ser administrada até 10 dias após a exposição a adultos sabidamente suscetíveis, sobretudo se o anticorpo for negativo |
| Vaccínia[c] | Imunoglobulina contra vaccínia | Tratamento de eczema vaccinatum, vaccinia necrosum e inoculações inadvertidas graves, como vaccínia ocular após vacinação contra vaccínia (varíola); disponível apenas no CDC |
| Eritroblastose fetal | Imunoglobulina anti-Rh | Mulheres Rh-negativas que dão à luz ou que abortam fetos Rh-positivos |
| Hipogamaglobulinemia | Imunoglobulina intravenosa, subcutânea | Tratamento de manutenção |
| Púrpura trombocitopênica idiopática | Imunoglobulina, intravenosa | Tratamento para episódios agudos |
| Botulismo | Antitoxina heptavalente A, B, C, D, E, F, E, G, equina | Tratamento do botulismo; disponível via CDC |
| | Imunoglobulina antibotulismo para lactentes | Tratamento do botulismo em lactentes |
| Picada de cobra | Antiveneno, equino | Específico para cobra-coral da América do |

| | | |
|---|---|---|
| | (antiveneno de cobra-coral da América do Norte) | Norte, *Micrurus fulvius* |
| Crotalidae, polivalente | Efetivo para picadas de crotalídeos, incluindo *Agkistrodon contortrix* e *Agkistrodon piscivorus* | |
| Crotalidae Immune F (ab') 2 (Equino) | Antiveneno derivado de equino indicado para o manejo de pacientes adultos e pediátricos com envenenamento por cascavéis na América do Norte | Específico para cascavéis norte-americanas, *Crotalus* spp. |
| Picada de aranha | Antiveneno, equino | Específico para a aranha viúva-negra, *Latrodectus mactans* e outros membros do gênero |
| Escorpião | Fragmentos Fab, equinos | Específico para escorpiões do gênero *Centruroides* |

*Todos os produtos devem ser administrados por via intramuscular, salvo indicação contrária. CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B.

A proteína do ovo contida nas vacinas cultivadas em ovos de galinha (vacinas antigripal e contra febre amarela) pode causar reações em indivíduos com alergia significativa a ovos. Os indivíduos que tiveram apenas urticária devem receber vacinas antigripal e contra febre amarela, conforme recomendado. Os indivíduos cujas reações aos ovos incluam sintomas que não sejam urticária, como angioedema, angústia respiratória, tontura ou vômitos recorrentes, ou que precisaram de epinefrina ou outra intervenção médica de emergência, podem da mesma forma receber qualquer vacina antigripal que seja apropriada para sua idade e estado de saúde.

Se um indivíduo tem sensibilidade grave ao ovo ou um teste cutâneo positivo para a vacina contra febre amarela, mas a vacinação é recomendada devido ao risco específico do destino da viagem, a dessensibilização pode ser realizada sob supervisão direta de um médico com experiência no tratamento de anafilaxia. Para esses indivíduos que recebem vacinas antigripal e/ou contra febre amarela, as vacinas devem ser administradas em um ambiente hospitalar ou ambulatorial (incluindo, mas não necessariamente limitado a hospitais, clínicas, ambulatórios e consultórios médicos) e ser supervisionadas por um profissional de saúde capaz de reconhecer e controlar condições alérgicas graves. Os aplicadores de vacinas devem considerar a observação dos pacientes por 15 minutos após a administração de qualquer vacina para diminuir o risco de lesões caso ocorra síncope. Embora as vacinas contra sarampo e caxumba sejam cultivadas em cultura de tecido de embrião de galinha, o risco de anafilaxia, mesmo em indivíduos com hipersensibilidade grave a ovos, é baixo; portanto, podem ser aplicadas sem teste cutâneo prévio.

## Reações adversas

Nenhuma vacina é totalmente segura. As reações adversas se enquadram em três categorias gerais: local, sistêmica e alérgica, incluindo anafilática. As reações locais são geralmente as mais frequentes, mas menos graves. As reações adversas sistêmicas incluem febre, mal-estar, mialgias, cefaleia e perda de apetite. Esses sintomas, que são comuns e inespecíficos, podem ocorrer em indivíduos vacinados por conta da vacina ou por algo não relacionado à vacina. Antipiréticos não devem ser administrados rotineiramente antes ou no momento da vacinação porque podem reduzir a resposta imune,[A1] mas podem ser usados para o tratamento de febre e desconforto local que pode ocorrer após a vacinação. As reações alérgicas anafiláticas, que são as menos frequentes, porém as mais graves de tais reações, podem ser causadas pelo próprio antígeno da vacina; por outro componente da vacina, tal como o material de cultura de células, estabilizador (p. ex., gelatina), conservante ou antibiótico usado para inibir o

crescimento bacteriano; ou pelo conteúdo da embalagem da vacina (ou seja, látex). As reações anafiláticas com risco à vida ocorrem a uma taxa de cerca de uma por milhão de doses.

**Tabela 15.2** **Agentes imunizantes selecionados indicados para adultos.***

| DOENÇA | AGENTE IMUNIZANTE | INDICAÇÕES | CRONOGRAMA | PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES (C) E PRECAUÇÕES (P) | COMENT |
|---|---|---|---|---|---|
| Antraz | Vacina contra o antraz, adsorvida, vacina inativada | Profilaxia pré-exposição de indivíduos com alto risco de exposição (p. ex., militares, certos trabalhadores de laboratório)<br>Considerar com antibióticos para profilaxia pós-exposição | Dose de 0,5 mℓ IM em 0, 4 e 6 semanas e reforços em 12 e 18 meses, e reforço anualmente a partir de então<br>Se usado após a exposição, três doses em 0, 2 e 4 semanas com 60 dias de tratamento antimicrobiano; os antibióticos devem ser continuados por 14 dias após a terceira dose | C: Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave | Efetivida exposiç aerosso principa dados e animais<br>Dados lir sobre o benefíc pós-exp |
| Cólera | Vacina contra cólera, vacina viva atenuada contra cólera | Adultos de 18 a 64 anos, viajando para uma área de transmissão ativa de cólera | Uma dose oral antes da viagem; doses de reforço não são recomendadas atualmente | C: Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave<br>Não há dados sobre o uso dessa vacina em<br>• Gestantes<br>• Indivíduos imunocomprometidos<br>• Crianças < 18 anos e adultos com 65 anos ou mais | Todos os para ár afetada cólera c seguir a precauc aliment seguros medida adequa saneam higiene como e primária preveni |
| Difteria | Toxoides tetânico e diftérico combinados | Todos os adultos | Para adultos incompletamente imunizados, três doses IM necessárias para | C: História de reação neurológica após uma dose anterior<br>C: Reação alérgica grave a um | Toxoides e difteri combin vacina contra |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | a série primária: duas doses IM com 4 semanas de intervalo, terceira dose 6 a 12 meses após a segunda dose; uma dessas doses deve ser Tdap<br>Reforçar a cada 10 anos<br>Não há necessidade de repetir se a programação for interrompida | componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave | coquelu (Tdap) como re único p os indiv |
| Hepatite A | Vacina inativada contra hepatite A | Viajantes para países altamente endêmicos ou intermediários<br>Homens que fazem sexo com homens<br>Usuários de drogas ilícitas (injetáveis e não injetáveis)<br>Indivíduos que trabalham com primatas infectados com o vírus da hepatite A ou que fazem pesquisas com o vírus<br>Indivíduos com doença hepática crônica<br>Receptores de fatores de coagulação | Duas doses com pelo menos 6 meses de intervalo para indivíduos com idade ≥ 1 ano | C: Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave | Recomen todas a<br>Deve ser conside controle |
| Hepatite B | Duas vacinas de subunidade do vírus inativado da hepatite B | Adolescentes<br>Profissionais de saúde e da segurança pública | Três doses IM em 0, 1 e 6 meses, ou duas doses com 1 mês de intervalo | C: Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior | Gravidez contrair<br>Profissio saúde tenham |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | contendo HBsAg; uma vacina contendo HBsAg e um adjuvante | potencialmente expostos a sangue<br>Clientes e funcionários de instituições para indivíduos com deficiência de desenvolvimento<br>Pacientes em hemodiálise<br>Homens que fazem sexo com homens<br>Usuários de drogas injetáveis ilícitas<br>Receptores de fatores de coagulação<br>Contatos domiciliares e sexuais de portadores de HBV<br>Reclusos de instituições correcionais de longa permanência<br>Heterossexuais tratados para ISTs ou com múltiplos parceiros sexuais<br>Viajantes com contato próximo por ≥ 6 meses com populações com alta prevalência de portadores de HBV<br>Adultos de 19 a 59 anos com diabetes melito | | Doença aguda<br>P: moderada ou grave | com pa sangue sexuais indivídu infecçã por HB pacient hemodi outros i imunos e recep concen fator de coagula devem testado meses vacinaç determi respost sorológ |
| Papilomavírus humano | Proteínas do capsídio L1 | Mulheres de 11 a 12 anos; | Duas doses de 0,5 mℓ IM em 0 | C: Reação alérgica grave a um | A vacina contra i |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (vacinas nonavalente; bivalente e tetravalente, embora licenciadas, não estão mais disponíveis nos EUA) | vacinação de atualização de mulheres até 26 anos<br>Homens de 11 a 12 anos e vacinação de atualização até 21 anos; considere atualizar até 26 anos para prevenir os cânceres anogenital e orofaríngeo e verrugas genitais | e 6 a 12 meses se iniciar a série de vacinas antes de 15 anos<br>Três doses de 0,5 mℓ IM em 0, 1 a 2 e 6 meses se a primeira dose for administrada com 15 anos ou mais | componente da vacina ou a uma dose anterior<br>A vacina não é recomendada para gestantes<br>P: Doença aguda moderada ou grave | existen<br>Como os vacinas respons as infec associa do colo rastrea deve o mulher vacinac<br>Aprovad adultos |
| Gripe | Vacina de vírus inativado | Todos os indivíduos ≥ 6 meses, com maior prioridade para aqueles com maior risco de complicações da gripe (p. ex., ≥ 65 anos, indivíduos com condições clínicas subjacentes, gestantes) ou em contato com aqueles em maior risco (p. ex., profissionais da saúde e indivíduos com contato próximo com crianças < 5 anos) | Vacinação anual; ver recomendação anual do ACIP | C: Reação alérgica grave a um componente da vacina antigripal (exceto ovos) ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave<br>P: SGB nas 6 semanas seguintes à dose anterior da vacina antigripal | O mome hemisfe vacinaç No enta vacinaç durante influenz para in alto ris complic contato vacinac anterio<br>Apenas u vacina tempor recome adultos |
| | Vírus influenza vivo atenuado (LAIV) | Indivíduos de 2 a 49 anos sem condições subjacentes | Administrado por via intranasal<br>Veja as recomendações | C: Indivíduos < 2 anos ou ≥ 50 anos<br>P: Indivíduos com distúrbios | Pode ser contato profissi que cui pacient |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | que os coloquem em alto risco de complicações da *influenza* | anuais do ACIP | subjacentes que os coloquem com alto risco de complicações da gripe<br>P: História pregressa de SGB nas 6 semanas após a dose anterior da vacina antigripal<br>C: Gestantes<br>C: Hipersensibilidade aos componentes da vacina (exceto ovos) | imunoc grave |
| Encefalite japonesa | Vacina com vírus da encefalite japonesa inativado | Viajantes para a Ásia passando pelo menos 1 mês em áreas endêmicas durante a temporada de transmissão | Duas doses de 0,5 mℓ IM nos dias 0 e 28 para indivíduos com 18 anos ou mais<br>A FDA aprovou um cronograma alternativo de 0 e 7 dias | C: Gravidez | |
| Sarampo | Vacina de vírus vivo | Todos os adultos nascidos após 1956 sem histórico de vacina viva no primeiro aniversário ou após o primeiro aniversário ou anticorpos detectáveis contra sarampo<br>Indivíduos nascidos antes de 1957 geralmente podem ser considerados imunes | Uma dose é suficiente para a maioria dos adultos; duas doses com pelo menos 1 mês de intervalo indicadas para indivíduos que estejam ingressando na faculdade ou assumindo cargos em centro médico, viajando para o exterior ou em risco de sarampo durante surtos | C: Imunidade alterada (p. ex., leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora)<br>C: Imunoglobulina ou outros hemoderivados administrados nos 3 a 11 meses anteriores, dependendo da dose de imunoglobulina ou produto sanguíneo recebido<br>C: Tuberculose não tratada<br>C: Hipersensibilidade anafilática a | Indivíduo anafilát podem (ver tex<br>A vacina adminis indivídu pelo HI e deve para pa aquele imunoc grave |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | neomicina ou gelatina<br>C: Gravidez<br>P: Trombocitopenia | |
| Doença meningocócica (duas vacinas) | 1. Vacinas meningocócicas conjugadas contendo polissacarídeo de sorogrupos A, C, W e Y (idade de 2 meses a 55 anos) | Todos os indivíduos de 11 a 18 anos e todos os indivíduos com deficiências persistentes de componentes do complemento, infecção pelo HIV ou asplenia anatômica ou funcional<br>Indivíduos que irão viajar para áreas com doenças hiperendêmicas ou epidêmicas<br>Microbiologistas rotineiramente expostos a *Neisseria meningitidis* isolados<br>Pode ser útil durante surtos localizados | Uma dose com revacinação aos 16 anos de crianças que receberem vacina conjugada aos 11 a 12 anos e a cada 5 anos para indivíduos de alto risco | C: Reações alérgicas a um componente da vacina, incluindo toxoide diftérico e látex | |
| | 2. Vacinas de proteína B meningocócica recombinante contendo duas (MenB-FHbp) ou três (MenB-4C) proteínas (com 10 anos ou mais) | Todos os indivíduos com 10 anos ou mais com deficiências persistentes de componentes do complemento (incluindo deficiências hereditárias ou crônicas em C3, C5-9, properdina, fator D, fator H ou que estejam | Ou uma série de 2 doses de MenB-4C em 0 e 1 mês, ou uma série de 2 doses de MenB-FHbp em 0 e 6 meses. A série de duas doses de MenB-FHbp é recomendada apenas para indivíduos saudáveis que não apresentem | C: Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>C: Gravidez<br>P: Doença aguda moderada ou grave | A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | tomando eculizumabe), ou tenham asplenia anatômica ou funcional<br>Alguns trabalhadores de laboratório<br>Pode ser útil durante surtos localizados<br>Pode ser administrada a adolescentes e adultos jovens com idade entre 16 e 23 anos para fornecer proteção a curto prazo contra a maioria das cepas da doença meningocócica do sorogrupo B; a idade preferida para a vacinação MenB é 16 a 18 anos | risco aumentado de doença meningocócica. Para indivíduos com risco aumentado de doença meningocócica e para uso durante surtos do sorogrupo B, MenB-FHbp deve ser administrada em 3 doses a 0, 1 a 2 e 6 meses. Para indivíduos com risco aumentado, a série de 2 doses de MenB-4C em 0 e 1 mês permanece em vigor. O mesmo produto de vacina deve ser usado para todas as doses. Nenhuma recomendação de revacinação no momento | | |
| Caxumba | Vacina de vírus vivo | Todos os adultos nascidos após 1956 sem histórico de vacina viva em ou após o primeiro aniversário ou anticorpos detectáveis contra caxumba<br>Indivíduos nascidos antes de 1957 geralmente podem ser | Uma dose é suficiente para a maioria dos adultos<br>Duas doses com pelo menos 1 mês de intervalo são indicadas para indivíduos que ingressam em faculdade ou instituição médica ou viajam para o exterior | C: Imunidade alterada (p. ex., leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora)<br>C: Imunoglobulina ou outros hemoderivados nos 3 a 11 meses anteriores<br>C: Hipersensibilidade anafilática à | E |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | considerados imunes | | neomicina ou gelatina<br>C: Gravidez<br>P: Trombocitopenia se administrada com vacina contra sarampo<br>P: Doença aguda moderada ou grave | In<br>In |
| Coqueluche | Preparação adulta de antígenos de coqueluche combinados com toxoides tetânico e diftérico (Tdap) | Todos aos 11 a 12 anos<br>Vacinação de atualização para todos os indivíduos ≥ 13 anos | Uma dose<br>Gestantes: uma dose em cada gravidez no início do período entre 27 e 36 semanas de gestação | C: Reação alérgic grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave | |
| Doença | Vacina | Todos os adultos com | Uma dose IM ou SC; | C: Reação alérgic | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| pneumocócica | polissacarídica 23-valente (VPP23) | doença cardiovascular, doença pulmonar (incluindo asma), diabetes melito, alcoolismo, cirrose, extravasamento do líquido cerebrospinal, disfunção esplênica ou asplenia anatômica, doença de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiplo, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, imunossupressão, infecção pelo HIV, fumantes de cigarro com 19 anos e mais velhos<br>Populações de alto risco, como alguns povos nativos americanos e todos os adultos ≥ 65 anos | uma segunda dose deve ser considerada ≥ 5 anos mais tarde para adultos com alto risco de doença (p. ex., pacientes asplênicos) e aqueles que perdem anticorpos rapidamente (p. ex., síndrome nefrótica, insuficiência renal, receptores de transplante)<br>Revacinar adultos que tiverem recebido a primeira dose antes de 65 anos, que agora tenham ≥ 65 anos e que tiverem recebido a vacina pelo menos 5 anos antes | grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave |
| | Vacina pneumocócica conjugada (VPC13) | Uma dose recomendada para todos os adultos com 65 anos ou mais, para adultos imunocomprometidos ≥ 19 anos e aqueles com asplenia funcional/anatômica, implantes cocleares, extravasamentos de líquido cerebrospinal | Uma dose, se não tiver sido previamente vacinado com a VPC13 como adulto<br>Dar ≥ 1 ano após VPP23; ou, se não recebeu antes, VPP23; se tiver 65 anos ou mais e não for imunocomprometido, dar VPP23 ≥ 1 ano após a VPC13; se > 19 anos e imunocomprometido, dar VPP23 ≥ 8 semanas após a VPC13 | C: Reação alérgic grave (p. ex., anafilaxia) a qualquer componente da VPC13 ou qualquer vacina contendo toxoi diftérico<br>P: Doença aguda moderada ou grave |
| Poliomielite | Vacina de poliovírus inativado (IPV) | Adultos que correm maior risco de exposição ao poliovírus selvagem do que a população em geral, incluindo | Para adultos não vacinados, duas doses IM ou SC com 4 semanas de intervalo e uma terceira dose 6 a 12 | P: Em bases teóricas, as gestantes não deveriam receb a IPV, mas se a proteção imedi |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | viajantes para países onde a poliomielite é epidêmica ou endêmica ou populações específicas com doença causada pelo poliovírus selvagem | meses após a segunda; se < 4 semanas disponíveis antes que a proteção seja necessária, uma única dose da IPV<br>Para adultos incompletamente imunizados, uma série primária completa de três doses de IPV ou vacina oral anterior de poliovírus (OPV); não há necessidade de reiniciar a série interrompida<br>Uma única dose da IPV pode ser administrada em adultos que receberam anteriormente uma série primária, mas agora estão em alto risco, como aqueles que viajam para uma área endêmica | for necessária, IPV pode ser usada<br>C: Reação alérgic grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave |
| Raiva | Vacina inativada, HDCV ou PCECV | Indivíduos com alto risco, incluindo manipuladores de animais, laboratórios selecionados e trabalhadores de campo, e indivíduos viajando por ≥ 1 mês para áreas com alto risco de raiva | Profilaxia pré-exposição: três doses de 1 mℓ IM nos dias 0, 7 e 21 ou 28 | C: História de reação de hipersensibilida grave<br>P: Doença aguda moderada ou grave | |
| Rubéola | Vacina com vírus vivo | Adultos, principalmente mulheres em idade fértil, que não têm histórico de vacinação contra rubéola e anticorpos específicos para rubéola | Uma dose SC | C: Gravidez, imunidade alterada (p. ex., leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora)<br>C: Imunoglobulina ou outros hemoderivados | Mulheres devem ser orientadas a evitar a gravidez por 1 mês após a vacinação |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | detectáveis no soro<br>Homens e mulheres em instituições onde podem ocorrer surtos de rubéola, como hospitais, militares e faculdades<br>Indivíduos nascidos antes de 1957, exceto mulheres que possam engravidar, geralmente podem ser consideradas imunes | | nos 3 a 11 meses anteriores à vacinação<br>C: Hipersensibilidade anafilática à neomicina<br>C: A administração de hemoderivados não deve contraindicar a vacinação pós-parto<br>P: Trombocitopenia se administrada com vacina contra sarampo<br>P: Doença aguda moderada ou grave | |
| Varíola | Vírus vaccínia vivo | Indivíduos que trabalham com vírus ortopóxicos<br>Membros das equipes de resposta de saúde pública e cuidados de saúde | Uma dose intracutânea com agulha bifurcada<br>Um reforço a cada 10 anos e talvez a cada 3 anos para indivíduos que trabalham com vírus ortopóxicos virulentos | C: História pregressa ou atual de eczema ou outro quadro agudo, condição crônica ou esfoliativa da pele em paciente ou em uma família próxima ou contato pessoal<br>C: Imunossupressão ou gravidez em paciente ou uma família próxima ou<br>P: Histórico de doença cardíaca<br>C: Amamentação<br>C: Idade < 1 ano<br>C: Alergia a um componente da vacina<br>P: História pregressa de doença cardíaca<br>P: Doença aguda moderada ou grave | Algumas complicações da vacinação são tratáveis com a imunoglobulina vaccínia<br>A vacina é efetiva 3 a 4 dias após a exposição à varíola e talvez mais para prevenir ou modificar a doença<br>Eventos adversos sérios são raros, mas significativos, incluindo eczema *vaccinatum*, vaccínia progressiva, miopericardite, autoinoculação e encefalite<br>Vaccínia é transmissível |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Sem contraindicações se exposto à varíola | | |
| Tétano | Toxoides tetânico e diftérico combinados | Todos os adultos | Três doses IM necessárias para a série primária: duas doses com 4 semanas de intervalo, terceira dose 6 a 12 meses após a segunda dose<br>Reforçar a cada 10 anos; não há necessidade de repetir se a programação for interrompida | C: História pregressa de reação neurológica ou alérgica grave após uma dose anterior<br>P: Doença aguda moderada ou grave | Recomendações especiais para tratamento de feridas (ver texto)<br>Indivíduos com SGB nas primeiras 6 semanas após a imunização, particularmente adultos que receberam uma série primária anterior, provavelmente não devem ser revacinados na maioria das circunstâncias<br>Toxoides tetânico e diftérico combinados com vacina acelular *pertussis* (Tdap) preferida para reforço aos 11 a 12 anos<br>Reforço único de Tdap para todos os adultos | |
| Febre tifoide | Vacina de polissacarídeo capsular Vi<br>Vacina oral viva atenuada Ty21a | Viajantes para áreas onde o risco de exposição prolongada a alimentos e água contaminados seja alto<br>Pode ser considerado para contatos íntimos e familiares de portadores e laboratoristas que trabalham com *Salmonella typhi* | Vacina polissacarídica Vi: uma dose IM 0,5 mℓ; reforços a cada 2 anos<br>Vacina oral: quatro doses em dias alternados; repetir a série a cada 5 anos se o risco continuar | C: Reação local ou sistêmica grave a uma dose anterior<br>C: A vacina Ty21a não deve ser administrada em indivíduos com imunidade alterada ou que recebam agentes antimicrobianos<br>P: Doença aguda moderada ou grave | | E<br>P |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Varicela: cepa da catapora | Cepa Oka atenuada do vírus da varicela | Todos os indivíduos sem evidências de imunidade à varicela, especialmente profissionais de saúde, mulheres em idade fértil e indivíduos com domicílio ou outro contato com indivíduos em alto risco de complicações da varicela (p. ex., indivíduos imunossuprimidos suscetíveis) | Duas doses de 0,5 mℓ SC 4 a 8 semanas de intervalo para indivíduos ≥ 13 anos<br>Uma segunda dose é recomendada para todos os indivíduos que receberam anteriormente uma dose | C: Imunocomprometimento<br>C: Gravidez<br>C: Alergia aos componentes da vacina<br>P: Doença aguda moderada ou grave | A<br>C<br>M |
| Varicela: zóster | Vacina zóster de subunidade recombinante inativada com adjuvante (RZV) | 1. A RZV é recomendada para a prevenção de herpes-zóster e complicações relacionadas para adultos imunocompetentes com 50 anos ou mais<br>2. A RZV é recomendada para a prevenção de herpes-zóster e complicações relacionadas para adultos imunocompetentes que receberam anteriormente a vacina zóster viva (ZVL)<br>3. A RZV é preferível à ZVL para a prevenção de herpes-zóster e complicações relacionadas | Duas doses de 0,5 mℓ com 2 a 6 meses de separação | C: Alergia aos componentes da vacina<br>P: Doença aguda moderada ou grave<br>P: Gravidez<br>P: Doença zóster ativa | |
| | Cepa Oka atenuada do vírus da | Indivíduos ≥ 60 anos | Uma dose de 0,65 mℓ SC | C: Imunocomprometimento<br>C: Gravidez | P |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | varicela, teor ≥ 14 vezes maior do que a vacina da varicela (ZVL) | | | C: Alergia aos componentes da vacina<br>P: Doença aguda moderada ou grave | |
| Febre amarela | Vírus vivo atenuado (cepa 17D) | Indivíduos que vivem ou viajam para áreas onde existe febre amarela | Uma dose; reforço a cada 10 anos para profissionais de laboratório em risco e certos viajantes (gestantes, receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas vacinados antes do transplante, infectados com HIV, indivíduos e viajantes que estarão em um ambiente de alto risco com base em temporada, localização, atividades e duração da sua viagem, como viajantes que planejam passar um período prolongado em áreas endêmicas ou aqueles que viajam para áreas altamente endêmicas, como África Ocidental rural durante a temporada de pico de transmissão ou uma área com um surto em andamento) | C: Indivíduos imunocomprometidos<br>C: História pregressa de alergia anafilática a ovos<br>P: Gravidez em bases teóricas, embora possa ser dada se o risco for alto<br>P: Doença aguda moderada ou grave | F<br>V |

*Consulte o texto e as bulas para obter mais detalhes, particularmente em relação a indicações, dosagem, administração, efeitos colaterais e reações adversas e contraindicações.
ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices; SGB = síndrome de Guillain-Barré; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HDCV = vacina de célula diploide humana para raiva; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HPV = papilomavírus humano; IM = intramuscular; IPV = vacina de poliovírus inativado; MMR = vacina contra sarampo, caxumba e rubéola; OPV = vacina trivalente de poliovírus oral vivo; PCECV = vacina antirrábica purificada de cultura de células embrionárias de pinto; SC = via subcutânea.

Nos EUA, os eventos adversos suspeitos relacionados temporariamente às vacinações devem ser relatados ao Vaccine Adverse Event Reporting System (em www.vaers.hhs.gov). O National Vaccine Injury Compensation Program foi estabelecido na década de 1980 para compensar os indivíduos que vivenciaram certos eventos de saúde após a vacinação de forma "sem culpa". Sem culpa significa que os indivíduos que fazem reivindicações não são obrigados a provar negligência por parte do profissional de saúde ou do fabricante para receber indenização. O programa cobre todas as vacinas infantis rotineiramente recomendadas, embora os adultos que recebem uma vacina também possam fazer uma queixa. As reclamações podem ser baseadas na Vaccine Injury Table (ver htps://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/vaccine-compensation/vaccine-injury-table.pdf), que lista os eventos adversos associados com vacinas e é atualizada periodicamente.

## Considerações gerais

O principal grupo que faz recomendações abrangentes, detalhadas e baseadas em evidências sobre imunização de adultos é o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), dos Centers for Disease Control and Prevention, que publica suas informações no *Morbidity and Mortality Weekly Report* (também disponível em http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html). As imunizações para adultos dependem da idade, do estilo de vida, da ocupação e das condições clínicas. Dois esquemas de imunização de adultos estão disponíveis, um baseado na faixa etária (Figura 15.1 e e-Tabela 15.2) e outro baseado no risco subjacente (Figura 15.2 e ver Tabela 15.2). Outras vacinas recomendadas para viagens e exposições ao bioterrorismo não estão incluídas nessas duas figuras, mas serão discutidas posteriormente.

| e-Tabela 15.2 | Notas: calendário de imunização recomendado para adultos com 19 anos ou mais, nos EUA, 2018. |
|---|---|

1. **Vacinação antigripal**
   www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specifc/flu.html
   **Informações gerais**
   - Administrar 1 dose de vacina com vírus influenza inativados apropriada para a idade (IIV), vacina com vírus influenza recombinante (RIV) ou vacina com vírus influenza vivos atenuados (LAIV) anualmente
   - Uma lista das vacinas contra a gripe atualmente disponíveis está disponível em www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm

   **Populações especiais**
   - Administrar IIV ou RIV apropriada para a idade para:
     – **Gestantes**
     – Adultos com **alergia ao ovo** que se manifeste apenas como urticária
     – Adultos com **alergia ao ovo, exceto urticária** (p. ex., angioedema ou dificuldade respiratória): administre IIV ou RIV em uma unidade de saúde sob supervisão de um profissional de saúde que consiga reconhecer e controlar condições alérgicas graves
2. **Vacinação contra tétano, difteria e coqueluche**
   www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html
   **Informação geral**
   - Administrar a adultos que não tenham recebido anteriormente uma dose de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e vacina contra coqueluche acelular (Tdap) como um adulto ou criança (recomendado rotineiramente aos 11 a 12 anos) 1 dose de Tdap, seguida por uma dose de reforço de toxoides tetânico e diftérico (Td) a cada 10 anos

- Informações sobre o uso de Tdap ou Td como profilaxia do tétano no tratamento de feridas estão disponíveis em www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5517a1.htm

**Populações especiais**

- **Gestantes:** administrar 1 dose de Tdap durante cada gravidez, de preferência no início da semana gestacional 27 a 36

3. **Vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola**

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mmr.html

**Informação geral**

- Administrar 1 dose de vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) a adultos sem evidências de imunidade ao sarampo, caxumba ou rubéola
- As evidências de imunidade são:
  - Nascimento antes de 1957 (exceto para profissionais de saúde, veja abaixo)
  - Documentação de recebimento da MMR
  - Provas laboratoriais de imunidade ou doença
- A documentação de uma doença diagnosticada por um profissional de saúde sem confirmação laboratorial não é considerada evidência de imunidade

**Populações especiais**

- **Gestantes e mulheres não grávidas em idade** fértil sem evidências de imunidade à rubéola: administrar 1 dose de MMR (se grávida, administrar MMR após a gravidez e antes da alta do centro de saúde)
- **Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e contagem de linfócitos CD4 ≥ 200/**m**ℓ durante pelo menos 6 meses** e nenhuma evidência de imunidade ao sarampo, caxumba ou rubéola: administrar 2 doses da MMR com pelo menos 28 dias de intervalo
- Alunos em instituições educacionais pós-secundárias, viajantes internacionais e contatos domiciliares de indivíduos imunocomprometidos: administrar 2 doses da MMR com pelo menos 28 dias de intervalo (ou 1 dose da MMR se previamente administrada 1 dose da MMR)
- Profissionais de saúde nascidos em 1957 ou após, sem evidências de imunidade: administrar 2 doses da MMR com pelo menos 28 dias de intervalo para sarampo ou caxumba, ou 1 dose da MMR para rubéola (se nascido antes de 1957, considerar a vacinação MMR)
- Adultos que receberam anteriormente ≤ 2 doses da vacina **com componente caxumba e sejam identificados pela autoridade de saúde pública como estando sob risco aumentado de caxumba em um surto**: administrar 1 dose de MMR
- A MMR é contraindicada para gestantes e adultos com imunodeficiência grave

4. **Vacinação contra varicela**

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specifc/varicella.html

**Informação geral**

- Administrar a adultos sem evidências de imunidade à varicela com 2 doses de vacina contra varicela (VAR) com intervalo de 4 a 8 semanas se não tiverem recebido vacina contendo varicela (se tiverem recebido anteriormente 1 dose de vacina contra varicela, administrar 1 dose da VAR pelo menos 4 semanas após a primeira dose)
- As evidências de imunidade à varicela são:
  - Nascimento nos EUA antes de 1980 (exceto para gestantes e profissionais de saúde, veja abaixo)
  - Documentação de recebimento de 2 doses de varicela ou vacina contendo varicela com pelo menos 4 semanas de intervalo
  - Diagnóstico ou verificação da história de varicela ou herpes-zóster por um profissional de saúde
  - Provas laboratoriais de imunidade ou doença

**Populações especiais**

- Administrar 2 doses da VAR com intervalo de 4 a 8 semanas se não tiver recebido nenhuma vacina contendo varicela (se anteriormente tiver recebido 1 dose de vacina contendo varicela, administrar 1 dose da VAR pelo menos 4 semanas após a primeira dose) para:
  - Gestantes sem evidências de imunidade: administrar a primeira das 2 doses ou a segunda dose após a gravidez e antes da alta do centro de saúde
  - Profissionais de saúde sem evidências de imunidade
- Adultos com infecção pelo HIV e contagem de linfócitos CD4 ≥ 200/ml: pode administrar, com base na decisão clínica individual, 2 doses da VAR com intervalo de 3 meses
- A VAR é contraindicada para gestantes e adultos com imunodeficiência grave

5. **Vacinação contra zóster**

   www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/shingles.html

   **Informação geral**
   - Administrar 2 doses da vacina zóster recombinante (RZV) com 2 a 6 meses de intervalo para adultos com 50 anos ou mais, independentemente do episódio anterior de herpes-zóster ou do recebimento da vacina zóster viva (ZVL)
   - Administrar 2 doses da RZV de 2 a 6 meses entre os adultos que tiverem recebido ZVL anteriormente pelo menos 2 meses após a ZVL
   - Para adultos com 60 anos ou mais, administrar a RZV ou a ZVL (RZV é preferida)

   **Populações especiais**
   - A ZVL é contraindicada para gestantes e adultos com imunodeficiência grave

6. **Vacinação contra o papilomavírus humano**

   www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html

   **Informação geral**
   - Administrar a vacina do papilomavírus humano (HPV) para mulheres até os 26 anos e homens até os 21 anos (homens com idade entre 22 e 26 anos podem ser vacinados com base na decisão clínica individual)
   - O número de doses de vacina contra o HPV a serem administradas depende da idade na vacinação inicial contra o HPV
     - **Nenhuma dose anterior de vacina contra o HPV**: administrar séries de 3 doses em 0, 1 a 2 e 6 meses (intervalos mínimos: 4 semanas entre as doses 1 e 2, 12 semanas entre as doses 2 e 3 e 5 meses entre as doses 1 e 3; repetir as doses se administradas muito cedo)
     - **Com 9 a 14 anos no início da série da vacina contra o HPV e recebeu 1 dose ou 2 doses com menos de 5 meses de intervalo:** administrar 1 dose
     - **Com idades entre 9 e 14 anos no início da série da vacina contra o HPV e recebeu 2 doses com pelo menos 5 meses de intervalo**: nenhuma dose adicional é necessária

   **Populações especiais**
   - Adultos **imunocomprometidos (incluindo infecção pelo HIV)** até os 26 anos: administrar séries de 3 doses aos 0, 1 a 2 e 6 meses
   - Homens que fazem sexo com homens (HSH) até os 26 anos: administrar séries de 2 ou 3 doses, dependendo da idade na vacinação inicial (ver acima); se não houver histórico de vacina contra HPV, administrar séries de 3 doses em 0, 1 a 2 e 6 meses
   - Gestantes até os 26 anos: a vacinação contra o HPV não é recomendada durante a gravidez, mas não há evidências de que a vacina seja prejudicial e nenhuma intervenção necessária para mulheres que inadvertidamente receberam a vacina contra o HPV durante a gravidez; adiar as doses restantes até depois da gravidez; teste de gravidez não é necessário antes da vacinação

7. **Vacinação pneumocócica**

   www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html

   **Informação geral**

- Administrar a adultos imunocompetentes com 65 anos ou mais 1 dose de vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), se não administrada anteriormente, seguida por 1 dose de vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) pelo menos 1 ano após a VPC13; se a VPP23 foi administrada anteriormente, mas não a VPC13, administrar a VPC13 pelo menos 1 ano após a VPP23
- Quando a VPC13 e a VPP23 forem indicadas, administrar primeiro a VPC13 (a VPC13 e a VPP23 não devem ser administradas na mesma consulta); informações adicionais sobre a cronologia da vacina estão disponíveis em www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumovaccinetiming.pdf

**Populações especiais**

- Administrar a adultos com idade entre 19 e 64 anos com as seguintes condições crônicas 1 dose da VPP23 (aos 65 anos ou mais, administrar 1 dose da VPC13, se não tiver recebido anteriormente, e outra dose da VPP23 pelo menos 1 ano após a VPC13 e pelo menos 5 anos após a VPP23):
  - **Doença cardíaca crônica** (excluindo hipertensão)
  - **Doença pulmonar crônica**
  - **Doença hepática crônica**
  - **Alcoolismo**
  - **Diabetes melito**
  - **Tabagismo**
- Administrar a adultos com 19 anos ou mais com as seguintes indicações 1 dose da VPC13 seguida por 1 dose da VPP23 pelo menos 8 semanas após VPC13 e uma segunda dose da VPP23 pelo menos 5 anos após a primeira dose da VPP23 (se a mais recente dose da VPP23 foi administrada antes dos 65 anos; aos 65 anos ou mais, administrar outra dose da VPP23 pelo menos 5 anos após a última dose da VPP23):
  - **Distúrbios de imunodeficiência** (incluindo deficiência de linfócitos B e T, deficiências do complemento e distúrbios fagocíticos)
  - **Infecção pelo HIV**
  - **Asplenia anatômica ou funcional** (incluindo doença falciforme e outras hemoglobinopatias)
  - **Insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica**
- Administrar a adultos com 19 anos ou mais com as seguintes indicações 1 dose da VPC13 seguida por 1 dose da VPP23 pelo menos 8 semanas após a VPC13 (se a dose da VPP23 foi administrada antes dos 65 anos, aos 65 anos ou mais, administrar outra dose da VPP23 pelo menos 5 anos após a última dose da VPP23):
  - **Extravasamento de líquido cerebrospinal**
  - **Implante coclear**

8. **Vacinação contra hepatite A**

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepa.html

**Informação geral**

- Administrar a adultos com risco específico (ver adiante), ou sem fator de risco, mas que desejam proteção, séries de 2 doses da vacina de antígeno único contra hepatite A (HepA; Havrix® em 0 e 6 a 12 meses ou Vaqta® em 0 e 6 a 18 meses; intervalo mínimo: 6 meses) ou uma série de 3 doses da vacina combinada contra hepatite A e hepatite B (HepA-HepB) em 0, 1 e 6 meses; intervalos mínimos: 4 semanas entre a primeira e a segunda dose, 5 meses entre a segunda e a terceira dose

**Populações especiais**

- Administrar HepA ou a HepA-HepB a adultos com as seguintes indicações:
  - **Viagem** ou trabalho em países com endemicidade de hepatite A alta ou intermediária
  - **HSH**

- **Uso de drogas injetáveis ou não**
- **Trabalho com o vírus da hepatite A em um laboratório de pesquisa ou com primatas não humanos infectados pelo vírus da hepatite A**
- **Distúrbios dos fatores da coagulação**
- **Doença hepática crônica**
- Contato **pessoal próximo com uma criança estrangeira adotada** (p. ex., babá regular) durante os primeiros 60 dias após a chegada nos EUA de um país com endemicidade alta ou intermediária (administrar a primeira dose assim que a adoção for planejada)
- Adultos saudáveis até 40 anos que foram recentemente expostos ao vírus da hepatite A; adultos com mais de 40 anos podem receber HepA ou HepA-HepB se a imunoglobulina contra hepatite A não puder ser obtida

**9. Vacinação contra hepatite B**

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepb.html

**Informações gerais**

- Administrar a adultos com risco específico (ver adiante) ou sem fator de risco, mas que desejam proteção, séries de 3 doses da vacina de antígeno único contra vírus da hepatite B (HepB) ou vacina combinada de hepatite A e hepatite B (HepA-HepB) em 0, 1 e 6 meses (intervalos mínimos: 4 semanas entre as doses 1 e 2 de HepB e HepA-HepB; entre as doses 2 e 3, 8 semanas de HepB e 5 meses de HepA-HepB)

**Populações especiais**

- Administrar HepB ou HepA-HepB a adultos com as seguintes indicações:
  - **Doença hepática crônica** (p. ex., infecção por vírus da hepatite C, cirrose, esteatose hepática, doença hepática alcoólica, hepatite autoimune, nível de alanina aminotransferase [ALT] ou aspartato aminotransferase [AST] maior que duas vezes o limite superior do normal)
  - **Infecção pelo HIV**
  - **Risco de exposição percutânea ou mucosa a sangue** (p. ex., **contactantes domiciliares** de indivíduos positivos para o antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg]; adultos menores de 60 anos com diabetes melito ou 60 anos ou mais com diabetes melito com base na decisão clínica individual; adultos em cuidados de pré-diálise ou recebendo hemodiálise ou diálise peritoneal; usuários de **drogas injetáveis recentes ou atuais; profissionais de saúde e da segurança pública** em risco de exposição a sangue ou líquidos corporais contaminados com sangue)
  - **Risco de exposição sexual** (p. ex., parceiros sexuais de indivíduos HBsAg-positivos; indivíduos sexualmente ativos que não estejam em uma relação mutuamente monogâmica; indivíduos que busquem avaliação ou tratamento para uma infecção sexualmente transmissível; e **HSH**)
  - Receber atendimento em **locais onde uma alta proporção de adultos corre risco de infecção por hepatite B** (p. ex., instalações que oferecem tratamento para infecções sexualmente transmissíveis, tratamento para abuso de drogas e serviços de prevenção, programas de hemodiálise e doença renal em estágio terminal, instituições para indivíduos com deficiência de desenvolvimento, unidades de saúde que atendam usuários de drogas injetáveis ou HSH, unidades de teste e tratamento de infecção pelo HIV e unidades correcionais)
  - **Viagem** para países com endemicidade alta ou intermediária de hepatite B

**10. Vacinação meningocócica**

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html

**Populações especiais: vacina meningocócica dos sorogrupos A, C, W e Y (MenACWY)**

- Administrar 2 doses da MenACWY com pelo menos 8 semanas de intervalo e revacinar com 1 dose da MenACWY a cada 5 anos, se o risco permanecer, para adultos com as seguintes

indicações:
  - **Asplenia anatômica ou funcional** (incluindo doença falciforme e outras hemoglobinopatias)
  - **Infecção pelo HIV**
  - **Deficiência persistente de componentes do complemento**
  - **Uso de eculizumabe**
- Administrar 1 dose da MenACWY e repetir a dose da MenACWY a cada 5 anos, se o risco permanecer, para adultos com as seguintes indicações:
  - **Viajar para ou morar em países onde a doença meningocócica é hiperendêmica ou epidêmica**, incluindo países no cinturão da meningite africano ou durante o Hajj[c]
  - Em risco de um surto de doença meningocócica atribuído ao sorogrupo A, C, W ou Y
  - **Microbiologistas** rotineiramente expostos a *Neisseria meningitidis*
  - **Recrutas militares**
  - **Universitários do primeiro ano que moram em repúblicas** (se eles não receberam a MenACWY aos 16 anos ou mais)

**Informações gerais: vacina meningocócica do sorogrupo B (MenB)**

- Pode ser administrada série de 2 doses de MenB-4C com pelo menos 1 mês de intervalo ou série de 2 doses da MenB-FHbp com pelo menos 6 meses de intervalo, com base na decisão clínica individual, a jovens adultos e adolescentes com idades entre 16 e 23 anos (a idade preferida é 16 a 18 anos) que não corram risco aumentado
- A MenB-4C e MenB-FHbp não são intercambiáveis

**Populações especiais: MenB**

- Administrar séries de 2 doses da MenB-4C com pelo menos 1 mês de intervalo ou série de 3 doses da MenB-FHbp em 0, 1 a 2 e 6 meses para adultos com as seguintes indicações:
  - **Asplenia anatômica ou funcional** (incluindo doença falciforme)
  - **Deficiência persistente de componentes do complemento**
  - Uso de eculizumabe
  - Em risco de surto de doença meningocócica atribuído ao sorogrupo B
  - **Microbiologistas** rotineiramente expostos a *Neisseria meningitidis*

**11. Vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b**

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hib.html

**Populações especiais**

- Administrar a vacina contra *H. influenzae* tipo b (Hib) para adultos com as seguintes indicações:
  - **Asplenia anatômica ou funcional** (incluindo doença falciforme) ou submetida a esplenectomia eletiva: administrar 1 dose se não tiver sido vacinado anteriormente (de preferência pelo menos 14 dias antes da esplenectomia eletiva)
  - **Transplante de células-tronco hematopoéticas** (TCTH): administrar séries de 3 doses com 4 semanas de intervalo, começando 6 a 12 meses após o transplante bem-sucedido, independentemente do histórico de vacinação contra Hib

HSH = homens que fazem sexo com homens.

Todos os adultos que não receberam uma série primária de vacina contendo difteria-tétano-*pertussis* quando crianças devem receber uma dose de Tdap, seguida por uma segunda dose de toxoides tetânico e diftérico (Td) 4 semanas depois, uma terceira dose de Td 6 a 12 meses mais tarde, e um reforço Td a cada 10 anos.[1,1c1d-3] Todos os adultos (e especialmente os profissionais de saúde) que receberam uma série de vacinas contra difteria-tétano-*pertussis* (DTaP) quando crianças deveriam receber uma dose única de Tdap, seguida de Td a cada 10 anos. Indivíduos nascidos em 1957 ou depois devem ter evidências de imunidade ao sarampo, caxumba e rubéola (p. ex., documentação de vacinação ou anticorpos em níveis considerados compatíveis com a proteção). Os adultos sem evidências de imunidade à varicela (documentação de vacinação apropriada para a idade com duas doses de vacina contra varicela; evidências laboratoriais de imunidade ou confirmação da doença; nascimento nos EUA antes de

1980, exceto para profissionais de saúde, gestantes ou indivíduos imunocomprometidos; ou diagnóstico ou verificação de relato de varicela ou herpes-zóster por um profissional de saúde) devem receber a vacina contra varicela. Os adultos de 50 anos ou mais devem receber duas doses de vacina com subunidade zóster recombinante.

| Vacina | 19-21 anos | 22-26 anos | 27-49 anos | 50-64 anos | ≥ 65 anos |
|---|---|---|---|---|---|
| Antigripal[1] | 1 dose anualmente | | | | |
| Tdap[2] ou Td[2] | 1 dose de Tdap e reforço de Td a cada 10 anos | | | | |
| MMR[3] | 1 ou 2 doses dependendo da indicação (se nascido em 1957 ou mais tarde) | | | | |
| VAR[4] | 2 doses | | | | |
| RZV[5] (preferencial) | | | | 2 doses de RZV (preferencial) | |
| ou | | | | ou | |
| ZVL[5] | | | | 1 dose de ZVL | |
| HPV-Feminino[6] | 2 ou 3 doses, dependendo da idade no início da série | | | | |
| HPV-Masculino[6] | 2 ou 3 doses, dependendo da idade no início da série | | | | |
| VPC13[7] | 1 dose | | | | |
| VPP23[7] | 1 ou 2 doses dependendo da indicação | | | | 1 dose |
| HepA[8] | 2 ou 3 doses dependendo da vacina | | | | |
| HepB[9] | 3 doses | | | | |
| MenACWY[10] | 1 ou 2 doses dependendo da indicação, então reforço a cada 5 anos se o risco permanecer | | | | |
| MenB[10] | 2 ou 3 doses dependendo da vacina | | | | |
| Hib[11] | 1 ou 3 doses dependendo da indicação | | | | |

Recomendado para adultos que atendam aos requisitos de idade, não apresentem documentação de vacinação ou não apresentem evidências de infecção anterior

Recomendado para adultos com outras indicações

Sem recomendação

**FIGURA 15.1** Esquema de imunização recomendado para adultos por vacina e faixa etária, nos EUA, 2018. Ver notas de rodapé na e-Tabela 15.2. (Adaptada de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

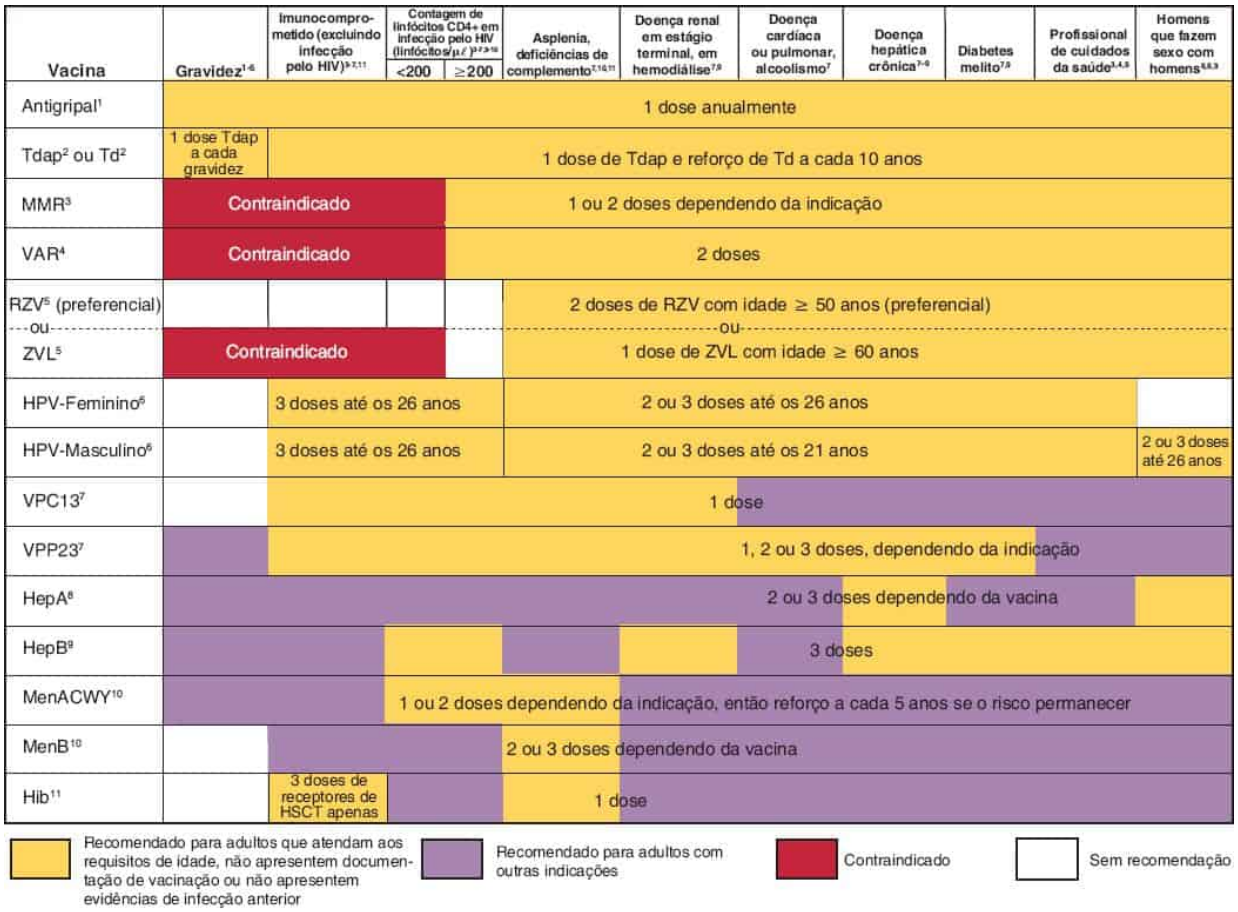


**FIGURA 15.2 Esquema de imunização de adultos recomendado por vacina e indicações clínicas e outras, nos EUA, 2018.** Ver e-Tabela 15.2 para notas de rodapé. (Adaptada de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adultcombinado-agendamento.pdf.)

Todas as mulheres com menos de 27 anos e todos os homens com menos de 22 anos devem receber uma série de vacinas contra o papilomavírus humano (HPV). Todos os homens com idades entre 22 e 26 anos podem ser vacinados. Os homens de 22 a 26 anos que fazem sexo com homens e/ou que são imunocomprometidos (incluindo infecção por imunodeficiência humana [HIV]) devem ser vacinados.

A vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) é indicada para todos os adultos com 65 anos ou mais e para adultos jovens com determinadas condições clínicas que os coloquem em alto risco de complicações (ver Tabela 15.2). Todos os adultos com 65 anos ou mais e indivíduos com 19 anos ou mais com condições que promovam imonocomprometimento (incluindo insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica), asplenia funcional ou anatômica, extravasamentos de líquido cerebrospinal ou implantes cocleares devem receber uma única dose da vacina pneumocócica conjugada, idealmente antes de receber a vacina pneumocócica polissacarídica. Os adultos com 65 anos ou mais devem receber a vacina pneumocócica polissacarídica 1 ano ou mais após o recebimento da vacina pneumocócica conjugada. Os adultos com condições associadas a imunocomprometimento também devem receber uma dose de VPP23 pelo menos 8 semanas depois. Os adultos imunocomprometidos que já receberam VPP23 ainda devem receber a vacina pneumocócica conjugada 1 ano ou mais após a dose de VPP23; eles devem ser revacinados com VPP23 uma vez após a vacina pneumocócica conjugada, quando 5 anos tiverem se passado desde a primeira dose de VPP23. A vacina conjugada tem 75% de eficácia para prevenir a doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos do tipo vacina e 45% de eficácia para prevenir a pneumonia pneumocócica não bacteriêmica causada por sorotipos na vacina, mas não previne a pneumonia adquirida na comunidade por nenhuma outra causa.[A2]

A vacinação antigripal é recomendada anualmente para todos os indivíduos com 6 meses ou mais, incluindo todos os profissionais de saúde. Os profissionais de saúde expostos a sangue ou hemoderivados devem receber a vacina contra hepatite B. Os profissionais de saúde também devem ser imunizados contra o sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

## Indivíduos imunocomprometidos

Os pacientes com condições que comprometam seu sistema imune – doenças de imunodeficiência, leucemia, linfoma e doença maligna generalizada, e aqueles que estejam imunossuprimidos por conta de tratamento com corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabólitos e radiação – geralmente não devem receber vacinas vivas (e-Tabela 15.3). Uma exceção é a infecção pelo HIV. Duas doses da vacina MMR são recomendadas para todos os indivíduos com 12 meses ou mais que tenham infecção pelo HIV e não tenham evidência de imunidade ao sarampo, rubéola e caxumba e que não estejam gravemente imunossuprimidos (ou seja, a porcentagem de CD4 ≥ 15% e as contagens de linfócitos $CD4^+ \geq 200/\mu\ell$ por ≥ 6 meses para indivíduos com idade > 5 anos). A vacinação contra varicela (duas doses, com 3 meses de intervalo) pode ser considerada em indivíduos infectados pelo HIV com contagens de linfócitos T $CD4^+$ acima de $200/\mu\ell$. Os pacientes com leucemia em remissão que não tenham recebido quimioterapia durante pelo menos 3 meses podem receber vacinas de vírus vivos. Um tratamento de curta duração (< 2 semanas) com corticosteroides, esquemas de dias alternados com doses baixas a moderadas de corticosteroides de ação curta e aplicações tópicas ou injeções no tendão não são habitualmente contraindicações à administração de vacinas vivas.

| e-Tabela 15.3 | Populações especiais que precisam de considerações adicionais. |
|---|---|

- Gestantes. Devem receber a vacina contra tétano, difteria e pertussis acelular (Tdap) durante a gravidez e a vacina antigripal durante ou antes da gravidez. Vacinas vivas (p. ex., vacina contra sarampo, caxumba e rubéola [tríplice viral]) são contraindicadas
- Asplenia. Os adultos com asplenia têm recomendações de vacinação específicas devido ao risco aumentado de infecção por bactérias encapsuladas. Asplenia anatômica ou funcional inclui asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica, doença falciforme e outras hemoglobinopatias e esplenectomia
- Imunocomprometimento. Os adultos com imunossupressão geralmente devem evitar vacinas vivas. Vacinas inativadas (p. ex., vacinas pneumocócicas) são geralmente aceitáveis. A imunossupressão de alto nível inclui infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagem de linfócitos T CD4 < 200/ml, corticoterapia diária com ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por ≥ 14 dias, imunodeficiência primária (p. ex., imunodeficiência combinada grave ou deficiência de componentes do complemento) e quimioterapia contra câncer. Outras condições associadas a imuncomprometimento e medicamentos imunossupressores a serem considerados ao vacinar adultos podem ser encontrados no *IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host.*[*] Informações adicionais sobre a vacinação de adultos imunocomprometidos estão nas *General Best Practice Guidelines for Immunization.*[†]

*Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58: e44-e100.

[†] Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html. Adaptada de https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.

Os pacientes imunocomprometidos podem receber vacinas inativadas e toxoides, embora a eficácia de tais preparações possa ser diminuída. Os pacientes com infecção pelo HIV conhecida devem receber vacina pneumocócica e vacinação antigripal anual.

## Gravidez

Em geral, as vacinas vivas não devem ser administradas a gestantes em razão da preocupação teórica de que as vacinas poderiam afetar adversamente o feto (ver e-Tabela 15.3). Nenhum evento adverso significativo foi

documentado como atribuível à vacinação de gestantes com vacinas contendo vírus de rubéola ou varicela; no entanto, as gestantes não devem receber a vacina MMR ou contra varicela, e as mulheres que recebem essas vacinas devem esperar 1 mês antes de engravidar. As vacinas contra poliomielite e febre amarela geralmente não devem ser administradas em gestantes, a menos que o risco de doença seja substancial. A vacinação Tdap é indicada a cada gravidez, de preferência no início do período entre 27 e 36 semanas de gestação, para prevenir a coqueluche nos fetos e nas gestantes. A segurança da vacinação contra a hepatite A durante a gravidez não foi determinada; portanto, o risco deve ser avaliado em relação ao benefício. Todas as gestantes devem ser testadas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Se o HBsAg for positivo, seus filhos devem receber a vacina contra a hepatite B e a imunoglobulina contra a hepatite B nas primeiras 12 horas após o parto. Todas as mulheres que estão ou estarão grávidas durante a temporada de *influenza* devem receber a vacina antigripal inativada para proteger a si mesmas e a seus filhos.

## IMUNOBIOLOGIA INDIVIDUAL

Os imunobiológicos para adultos sem evidências de infecção anterior, imunidade ou vacinação documentada, seja os recomendados para todos os adultos em determinada idade ou em decorrência de um ou mais fatores de risco (condição de saúde, estilo de vida, ocupação ou outra indicação), são discutidos na seção a seguir.

### Hepatite A

Duas vacinas inativadas contra hepatite A (Capítulo 139) estão disponíveis nos EUA. As taxas de soroconversão após uma única dose de qualquer vacina em indivíduos com mais de 1 ano excedem 95%, e a proteção deve persistir por pelo menos 25 anos.

#### Indicações

Para adultos, a vacina é indicada principalmente para indivíduos que viajam para países (geralmente aqueles no mundo em desenvolvimento) com endemicidade alta ou intermediária para hepatite A, mas também é recomendada para outros grupos com alto risco de infecção ou para desenvolvimento de hepatite grave. Além disso, a vacina é rotineiramente recomendada para crianças de 12 a 23 meses. A vacinação também é recomendada para indivíduos de 1 a 40 anos para profilaxia pós-exposição após contato próximo com uma pessoa infectada ou exposição a um alimento ou fonte de água contaminados. Não foi demonstrado que os profissionais de saúde correm maior risco de hepatite A do que a população em geral e não precisam de imunização de rotina. Embora os manipuladores de alimentos não apresentem risco aumentado de hepatite A em comparação com a população em geral, as consequências da infecção ou suspeita de infecção nesse grupo, que podem levar a extensas investigações de saúde pública, podem tornar a vacinação econômica em alguns locais. As doses variam de acordo com a idade e o produto. Todas as programações exigem uma segunda dose pelo menos 6 meses após a primeira.

#### Eventos adversos

As reações adversas mais comuns após a vacinação contra a hepatite A são sensibilidade e dor no local da injeção. Embora eventos adversos raros e mais graves tenham sido relatados em associação temporal com a vacinação, nenhuma relação causal foi estabelecida.

### Hepatite B

A vacina da hepatite B (Capítulo 139) foi a primeira vacina conhecida para prevenir o câncer. Ela também pode prevenir complicações agudas e crônicas da hepatite B, incluindo uma estimativa de 1.800 mortes anualmente nos EUA por câncer de fígado, cirrose e doença hepática fulminante. As vacinas produzidas atualmente são derivadas da inserção do gene para HBsAg em *Saccharomyces cerevisiae*. Quando ela é administrada em uma série de três doses, a vacina contra hepatite B produz respostas adequadas de anticorpos (anti-HBs ≥ 10 UI/ℓ) em mais de 90% dos adultos saudáveis com menos de 40 anos e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes normais. Aos 60 anos, os níveis protetores de anticorpos se desenvolvem em apenas 75% dos indivíduos vacinadas. Uma nova vacina de hepatite B com adjuvante foi licenciada em 2017. Ela consiste em HBsAg recombinante, produzido em leveduras (*Hansenula polymorpha*) combinado com um novo adjuvante de citosina fosfoguanina (CpG)

enriquecido com oligodesoxinucleotídio (ODN), adjuvante imunoestimulador de fosforotioato (CpG 1018 adjuvante). É administrada em séries de duas doses, com intervalo de 1 mês. A duração da imunidade conferida pela vacina não é conhecida, embora o acompanhamento dos vacinados por mais de 20 anos indique a persistência da proteção contra infecções clinicamente significativas (ou seja, viremia detectável e doença clínica). Doses de reforço não são recomendadas atualmente. A vacina deve ser injetada no músculo deltoide.

## Indicações

A vacina contra hepatite B é indicada para adultos com risco aumentado de infecção (ver Figura 15.1 e e-Tabela 15.1),[4] incluindo todos os indivíduos de 19 a 59 anos com diabetes. A vacinação pode ser oferecida a critério do médico para indivíduos com 60 anos ou mais com diabetes melito. O rastreamento universal para HBsAg é recomendado para todas as gestantes; três doses de vacina e uma dose de imunoglobulina contra hepatite B são recomendadas para filhos de mulheres com infecção aguda ou crônica.

**e-Tabela 15.1** Contraindicações e precauções para vacinas recomendadas para adultos de 19 anos ou mais.*[,b]

As recomendações e as bulas das vacinas do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) fornecem informações sobre contraindicações e precauções relacionadas às vacinas. As contraindicações são condições que aumentam as chances de uma reação adversa grave em receptores da vacina e a vacina não deve ser administrada quando existir uma contraindicação. As precauções devem ser revistas quanto aos riscos e benefícios potenciais para os receptores da vacina.

***CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES PARA VACINAS ROTINEIRAMENTE RECOMENDADAS PARA ADULTOS***

| VACINA(S) | CONTRAINDICAÇÕES | PRECAUÇÕES |
|---|---|---|
| Todas as vacinas rotineiramente recomendadas para adultos | • Reação grave, por exemplo, anafilaxia, após uma dose anterior ou reação grave a um componente da vacina | • Doença aguda moderada ou grave com ou sem febre |

***CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES ADICIONAIS PARA VACINAS RECOMENDADAS ROTINEIRAMENTE PARA ADULTOS***

| VACINA(S) | CONTRAINDICAÇÕES ADICIONAIS | PRECAUÇÕES ADICIONAIS |
|---|---|---|
| IIV[1] | | • Relato de síndrome de Guillain-Barré nas 6 semanas após a vacinação antigripal anterior |
| RIV[1] | | • Relato de síndrome de Guillain-Barré nas 6 semanas após a vacinação antigripal anterior |
| Vacina antigripal com vírus vivos atenuados (LAIV) | • Adultos imunocomprometidos (incluindo imunossupressão causada por medicamentos ou por infecção pelo HIV)<br>• Contatos próximos e cuidadores de indivíduos gravemente imunossuprimidos que precisem de ambiente protegido | • Relato de síndrome de Guillain-Barré 6 semanas após vacina antigripal<br>• Asma<br>• Outras condições clínicas subjacentes que possam predispor a complicações após a infecção por vírus influenza selvagem (p. ex., |

| | | |
|---|---|---|
| | • Gravidez<br>• Recebimento de agente específico para *influenza* nas últimas 48 h | doenças pulmonares, cardiovasculares [exceto hipertensão arterial sistêmica isolada], renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas ou metabólicas [incluindo diabetes melito]) |
| Tdap, Td | • Para vacinas contendo *pertussis*: encefalopatia, por exemplo, coma, diminuição do nível de consciência ou convulsões prolongadas, não atribuíveis a outra causa identificável nos 7 dias seguintes à administração de uma vacina contendo toxoide tetânico ou diftérico ou coqueluche acelular | • Síndrome de Guillain-Barré nas 6 semanas após uma dose anterior de vacina contendo toxoide tetânico<br>• Relato de reações de hipersensibilidade do tipo Arthus após uma dose anterior de vacina contendo toxoide tetânico ou diftérico. Adiar a vacinação até que tenham decorrido pelo menos 10 anos desde a última vacina contendo toxoide tetânico<br>• Para vacinas contendo coqueluche, transtorno neurológico progressivo ou instável, convulsões não controladas ou encefalopatia progressiva (até que um esquema terapêutico seja estabelecido e a condição tenha se estabilizado) |
| MMR[2] ou tríplice viral[2] (sarampo, caxumba, rubéola) | • Imunodeficiência grave, por exemplo, tumores hematológicos e sólidos, quimioterapia, imunodeficiência congênita ou terapia imunossupressora a longo prazo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com imunocomprometimento grave<br>• Gravidez | • Recebimento recente (nos 11 meses anteriores) de hemoderivado contendo anticorpos (o intervalo específico depende do hemoderivado)[4]<br>• História pregressa de trombocitopenia ou púrpura trombocitopênica<br>• Necessidade de teste tuberculínico intradérmico[5] |
| VAR[2] | • Imunodeficiência grave, por exemplo, tumores hematológicos e sólidos, quimioterapia, imunodeficiência congênita ou terapia imunossupressora a longo prazo,[3] infecção pelo HIV com imunocomprometimento grave<br>• Gravidez | • Recebimento recente (nos 11 meses anteriores) de hemoderivado contendo anticorpos (o intervalo específico depende do hemoderivado)[4]<br>• Recebimento de medicamentos antivirais específicos (aciclovir, fanciclovir ou valaciclovir) 24 h antes da vacinação (evitar o uso desses medicamentos antivirais por 14 dias após a vacinação) |
| RZV | | • Infecção atual por herpes-zóster<br>• Gravidez e amamentação |
| ZVL[2] | • Imunodeficiência grave, por | • Recebimento de medicamentos |

| | | |
|---|---|---|
| | exemplo, tumores hematológicos e sólidos, quimioterapia, imunodeficiência congênita ou terapia imunossupressora a longo prazo,[3] infecção pelo HIV com imunocomprometimento grave<br>• Gravidez | antivirais específicos (aciclovir, fanciclovir ou valaciclovir) 24 h antes da vacinação (evitar o uso desses medicamentos antivirais por 14 dias após a vacinação) |
| Vacina contra HPV | | • Gravidez |
| VPC13 | • Reação alérgica grave a qualquer vacina contendo toxoide diftérico | |

Para obter informações adicionais sobre o uso de vacinas antigripais em indivíduos com alergia a ovo, ver: CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Commitee on Immunization Practices – United States, 2016 – 17 influenza season. MMWR. 2016;65(RR-5):1-54. Disponível em www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm.

A MMR pode ser administrada com a VAR ou a ZVL no mesmo dia. Se não for administrada no mesmo dia, separe as vacinas vivas por pelo menos 28 dias.

A dose de esteroide imunossupressor é considerada o recebimento diário de 20 mg ou mais de prednisona ou equivalente por 2 ou mais semanas. A vacinação deve ser adiada por pelo menos 1 mês após a descontinuação da esteroidoterapia imunossupressora. Os profissionais de saúde devem consultar as recomendações do ACIP para obter informações completas sobre o uso de vacinas vivas específicas em indivíduos sob medicação imunossupressora ou com imunossupressão por outros motivos.

A vacina deve ser adiada pelo intervalo apropriado se produtos de imunoglobulina de reposição estiverem sendo administrados. Ver: Best practices guidance of the Advisory Commitee on Immunization Practices (ACIP). Disponível em www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html.

A vacinação contra o sarampo pode suprimir temporariamente a reatividade à tuberculina. A vacina contra o sarampo pode ser administrada no mesmo dia do teste cutâneo da tuberculina ou deve ser adiada por pelo menos 4 semanas após a vacinação.

HepA = vacina contra hepatite A; HepA-HepB = vacinas contra hepatite A e hepatite B; HepB = vacina contra hepatite B; Hib = vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b; HPV = vacina contra papilomavírus humano; IIV = vacina com vírus influenza inativados; MenACWY = vacina meningocócica dos sorogrupos A, C, W e Y; MenB = vacina meningocócica do sorogrupo B; VPC13 = vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; RIV = vacina com vírus influenza recombinante como vetor vacinal; RZV = vacina recombinante para herpes-zóster; Td = toxoides tetânico e diftérico; Tdap = toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e vacina acelular contra *pertussis*; VAR = vacina contra varicela; ZVL = vacina de zóster viva.

*Adaptada a partir de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Table 6. Contraindications and precautions to commonly used vaccines. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Commitee on Immunization Practices. MMWR. 2011;60(No. RR-2):40-1 e a partir de: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Appendix A. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation, 2015. Disponível em www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html.

## Eventos adversos

A reação adversa mais comum é dor no local da injeção. Casos raros de síndrome de Guillain-Barré (SGB), leucoencefalite, neurite óptica, mielite transversa, artrite reumatoide, diabetes melito do tipo 1 (DM1) e doença autoimune foram relatados, mas associações causais não foram confirmadas com quaisquer complicações imunológicas sistêmicas.

## Papilomavírus humano

Três vacinas licenciadas contra o HPV contêm a proteína do capsídio L1 dos tipos 16 e 18, que são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer de colo do útero. Essas vacinas reduziram a incidência de infecção por HPV do tipo vacinal,[A3] bem como o risco de neoplasia intraepitelial cervical e câncer cervical invasivo.[A4,4b] Duas dessas vacinas, bivalente e tetravalente, permanecem licenciadas, mas não estão mais disponíveis nos EUA. A vacina nonavalente (9vHPV) contém a proteína do capsídio L1 dos tipos 6 e 11, que são as causas mais comuns de

verrugas anogenitais. A 9vHPV também contém proteínas do capsídio L1 dos tipos 31, 33, 45, 52 e 58, que causam um adicional de 15% dos cânceres de colo do útero.

### Indicações

A vacinação de rotina de meninas e meninos de 11 a 12 anos é recomendada em um esquema de duas doses de 0 e 6 a 12 meses caso se inicie a vacinação antes dos 15 anos e um esquema de três doses de 0, 1 a 2, e 6 meses para aqueles que começam a vacinação aos 15 anos ou mais ou que são imunossuprimidos.[5] A vacina pode ser administrada em indivíduos com até 9 anos. A vacinação de atualização deve ser realizada para mulheres até os 26 anos, todos os homens até os 21 anos e homens imunocomprometidos e homens que fazem sexo com homens até os 26 anos. A vacinação de atualização também pode ser considerada para outros homens de 22 a 26 anos. As mulheres com esfregaço de Papanicolaou anterior anormal e indivíduos com verrugas genitais devem ser vacinadas para prevenir infecção persistente com tipos de HPV que podem ainda não ter adquirido. A Food and Drug Administration aprovou a atual vacina contra o HPV para uso em adultos de 27 a 45 anos, mas o CDC ainda não emitiu uma recomendação para seu uso nessa faixa etária.

### Eventos adversos

Os sinais/sintomas locais mais comumente relatados são dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção. Os sinais/sintomas generalizados mais comuns são tontura, síncope, náuseas, vômitos, fadiga, cefaleia, febre e urticária.

## Gripe

As vacinas contra *influenza* sazonal incluem a formulação intramuscular e a formulação intradérmica inativada, que pode conter três ou quatro tipos de vírus influenza divididos ou subvírion – A(H3N2), A(H1N1) e uma ou duas cepas B – e a vacina intranasal viva atenuada. A vacina viva atenuada (LAIV), que consiste em quatro vírus atenuados adaptados ao frio e sensíveis à temperatura, um para cada uma das cepas circulantes esperadas, usa vírus que foram recombinados com cepas circulantes para conter seis genes internos do vírus original e genes para a hemaglutinina e neuraminidase de superfície de uma cepa A(H3N2), A(H1N1) e duas B. Tendo em vista a efetividade variável da vacina viva nos EUA nos últimos anos, sua utilidade futura é incerta e precisará ser reavaliada no futuro.[6]

### Indicações

A vacinação antigripal anual (Capítulo 340) é indicada para todos os indivíduos com 6 meses ou mais, mas especialmente para indivíduos com alto risco de complicações da doença: todas as crianças de 6 a 59 meses; todos os indivíduos com 50 anos ou mais; adultos e crianças com doenças pulmonares, cardiovasculares, renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas ou metabólicas crônicas; indivíduos imunossuprimidos; mulheres que estejam ou estarão grávidas durante a temporada de *influenza*; crianças e adolescentes que estejam recebendo tratamento a longo prazo com ácido acetilsalicílico e que possam estar em risco de desenvolver a síndrome de Reye após a infecção pelo vírus influenza; residentes de instituições de longa permanência; povos nativos americanos ou do Alasca; e indivíduos com obesidade mórbida. Para reduzir a transmissão da *influenza* para pacientes de alto risco, profissionais de saúde e contatos domiciliares de pacientes de alto risco, incluindo contatos com crianças menores de 5 anos, também devem ser vacinados anualmente. No hemisfério norte, os profissionais de saúde devem oferecer a vacinação até o final de outubro, se possível. Os níveis de vacinação ainda são baixos na maioria das populações adultas nos EUA e demandam esforços de vacinação mais agressivos.[7]

A eficácia da vacina antigripal inativada varia com a condição do hospedeiro e o grau em que os antígenos na vacina correspondem aos vírus que circulam durante a temporada seguinte.[8] Desde que a compatibilidade seja boa, a eficácia da vacina é estimada entre 50 e 67% para adultos saudáveis com menos de 65 anos. A efetividade varia, mas atinge em média cerca de 60% na prevenção de doenças ambulatoriais confirmadas por laboratório em indivíduos com 50 anos ou mais, mas é de apenas 35% nos idosos institucionalizados. A vacina viva atenuada é licenciada apenas para pessoas não grávidas com idade entre 2 e 49 anos, sem condições subjacentes que as coloquem em alto risco de complicações da *influenza*. A LAIV pode ser usada para contatos com idade adequada de indivíduos de alto risco, mas geralmente não é recomendada para contatos de pacientes gravemente

imunossuprimidos, como pacientes com transplantes de medula óssea. A vacina viva atenuada foi mais de 85% efetiva em crianças pequenas. Em adultos saudáveis, a vacina antigripal com vírus vivos atenuados e a vacina antigripal com vírus inativados foram igualmente efetivas.

A vacinação antigripal também reduz os eventos cardiovasculares. Os esforços de vacinação devem começar assim que a vacina estiver disponível, geralmente em outubro no hemisfério norte, e deve continuar ao longo da temporada. O pico da atividade de *influenza* geralmente ocorre em janeiro ou fevereiro, e a temporada de *influenza* continua até março.

### Eventos adversos

O efeito colateral mais comum da vacina inativada é dor no local da injeção. Febre, mal-estar e mialgia podem começar 6 a 12 horas após a vacinação e persistir por 1 ou 2 dias, embora essas reações sejam mais comuns em crianças expostas à vacina pela primeira vez. Os eventos adversos mais comuns após a vacina antigripal com vírus vivos atenuados em adultos são coriza, cefaleia e dor de garganta. A síndrome de Guillain-Barré (SGB) ocorre em uma taxa de cerca de um caso por 1 milhão de doses.

## Sarampo

### Indicações

A imunização contra o sarampo (Capítulo 343) é recomendada para todos os indivíduos nascidos em 1957 ou depois sem evidências laboratoriais de imunidade, confirmação laboratorial de doença anterior ou vacinação prévia apropriada. As crianças devem receber rotineiramente duas doses da vacina MMR – uma aos 12 a 15 meses e outra aos 4 a 6 anos. A maioria dos adultos é considerada devidamente vacinada se tiver recebido uma dose da vacina aos 12 meses de vida ou depois. No entanto, os adultos que correm maior risco de exposição ao sarampo ou transmissão (p. ex., profissionais de saúde, estudantes universitários, viajantes internacionais) devem receber uma segunda dose se não tiverem recebido uma segunda dose quando crianças, a menos que tenham imunidade sorologicamente documentada, confirmação laboratorial da doença ou nascido antes de 1957. Os indivíduos embarcando em viagem ao exterior devem ter recebido duas doses da vacina MMR ou ter outra evidência de imunidade ao sarampo, conforme definido anteriormente. Os indivíduos nascidos antes de 1957 geralmente são imunes, como resultado de infecção natural, e não precisam de vacinação, embora a vacinação não seja contraindicada se eles forem considerados suscetíveis.

Durante os surtos institucionais de sarampo, todos os indivíduos que não tiverem recebido duas doses ou que não tenham outras evidências de imunidade ao sarampo devem ser vacinados. Embora a vacina contra sarampo seja administrada com caxumba e rubéola como a MMR, os indivíduos já imunes a um ou mais dos componentes podem receber MMR sem danos.

A vacina contra o sarampo é, teoricamente, contraindicada para gestantes, para indivíduos com doenças febris agudas moderadas a graves e para indivíduos com imunocompetência alterada, exceto aqueles com infecção pelo HIV que não estejam gravemente imunocomprometidos. Os pacientes com reações anafiláticas a ovos podem ser vacinados sem teste cutâneo prévio.

### Eventos adversos

A vacina MMR pode causar febre (< 15%), erupção cutânea (5%), linfadenopatia transitória (20%) ou parotidite (< 1%). As reações febris, que geralmente não são acompanhadas por outras reações, ocorrem 7 a 12 dias após a vacinação e persistem por 1 ou 2 dias. A vacinação com MMR raramente provoca anafilaxia, convulsões febris em crianças, púrpura trombocitopênica, artralgia transitória e encefalite de corpúsculos de inclusão em indivíduos com imunodeficiências comprovadas.

## Doença meningocócica

Duas vacinas meningocócicas tetravalentes estão disponíveis contra doenças causadas pelos sorogrupos A, C, Y e W135. Uma vacina conjugada consiste em 4 µg de cada polissacarídeo covalentemente ligado a 48 µg de toxoide diftérico e foi licenciada para indivíduos de 9 meses a 55 anos. A outra vacina conjugada consiste em polissacarídeo ligado ao $CRM_{197}$ e é licenciada para indivíduos de 2 meses a 55 anos. Os quatro sorogrupos em

cada vacina são responsáveis por aproximadamente dois terços da doença meningocócica nos EUA e cerca de 75% da doença em indivíduos com 11 anos ou mais (Capítulo 282). As vacinas conjugadas induzem memória imunológica, resultam em níveis mais altos e mais duráveis de anticorpos de alta avidez e induzem a imunidade coletiva. A duração da imunidade para MenACWY é estimada entre 3 e 5 anos.

Duas vacinas meningocócicas recombinantes do sorogrupo B foram recentemente licenciadas nos EUA para indivíduos de 10 a 25 anos. Uma vacina (MenB-4C) contém três proteínas do sorogrupo B e a outra (MenB-FHbp) contém duas proteínas do sorogrupo B diferentes. Devido à baixa incidência de doença meningocócica do sorogrupo B, a evidência da efetividade da vacina foi inferida com base na demonstração da resposta imune, medida pela atividade bactericida sérica usando complemento humano, contra um pequeno número de cepas do sorogrupo B.

### Indicações

A vacinação de rotina com MenACWY é recomendada para todos os adolescentes de 11 a 18 anos, com a primeira dose administrada aos 11 ou 12 anos e revacinação aos 16 anos, ou a primeira dose entre 13 e 15 anos e revacinação à idade 16 a 18 anos. A vacinação meningocócica em dose única também é recomendada para calouros de faculdade que não foram vacinados anteriormente e viverão em dormitórios, recrutas militares, indivíduos em risco durante um surto comunitário atribuível a um sorogrupo de vacina e indivíduos que viajam ou vivem em áreas com doença hiperendêmica ou epidêmica (p. ex., o "cinturão da meningite" da África Subsaariana, que se estende da Mauritânia à Etiópia). Para alguns indivíduos com risco muito alto de doença meningocócica (p. ex., microbiologistas com exposição frequente a *Neisseria meningitidis* em cultura e indivíduos com deficiências persistentes do componente do complemento, disfunção esplênica, asplenia ou infecção pelo HIV), a revacinação é recomendada a cada 5 anos.

A MenACWY pode ser usada por indivíduos de 2 meses a 10 anos com condições de alto risco, mas não é recomendada rotineiramente para essa faixa etária.

As vacinas MenB são recomendadas para indivíduos de alto risco semelhantes com 10 anos ou mais como a MenACWY: indivíduos com deficiências persistentes de componentes do complemento (incluindo deficiências hereditárias ou crônicas em C3, C5 a C9, properdina, fator D, fator H, ou que estejam tomando eculizumabe; asplenia anatômica ou funcional; microbiologistas rotineiramente expostos a isolados de *N. meningitidis*; e aqueles com risco aumentado devido a um surto de doença por um sorogrupo B meningocócico. A vacina MenB não é rotineiramente recomendada para estudantes universitários do primeiro ano em residências, recrutas militares ou viajantes internacionais. No momento, não há recomendações de revacinação. Uma série de vacinas MenB pode ser administrada a adolescentes e adultos jovens com idade entre 16 e 23 anos para fornecer proteção a curto prazo contra a maioria das cepas da doença meningocócica do sorogrupo B. A idade preferida para a vacinação com a MenB é de 16 a 18 anos. A baixa prevalência atual da doença, com a falta de dados para fazer recomendações de políticas para vacinas MenB, resultou na determinação da existência de evidências insuficientes do ACIP para fazer uma recomendação de saúde pública de rotina para que todos os adolescentes sejam vacinados com a vacina MenB. Dadas a gravidade da doença meningocócica e a disponibilidade de vacinas licenciadas, o ACIP concordou que existem evidências suficientes para encorajar a tomada de decisão clínica individual sobre a vacinação com MenB para adolescentes e adultos jovens de não alto risco.

### Eventos adversos

As reações adversas mais comuns a MenACWY são reações no local da injeção e sintomas sistémicos, como cefaleias e mal-estar, que geralmente persistem durante 1 ou 2 dias. Um risco excessivo de síndrome de Guillain-Barré foi relatado inicialmente após a vacinação com MenACWY, mas não foi confirmado em estudos subsequentes.

As reações no local da injeção são comuns com as vacinas MenB. As reações adversas sistêmicas mais comuns observadas nos 7 dias após o recebimento das vacinas MenB são fadiga, dor de cabeça e mialgia.

## Caxumba

### Indicações

A vacina contra caxumba (Capítulo 345) é indicada para todos os indivíduos sem evidência de imunidade. Para a maioria dos adultos, essa evidência consiste em uma história prévia de vacinação no primeiro aniversário ou após este, evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial de doença. Para adultos de alto risco, incluindo profissionais de saúde, viajantes internacionais e estudantes em instituições de ensino pós-secundário, duas doses da vacina contra caxumba constituem evidência aceitável de imunidade. A maioria dos indivíduos nascidos antes de 1957 pode ser considerada imune como resultado de infecção natural, embora a vacinação não seja contraindicada se esses indivíduos forem considerados suscetíveis. Os indivíduos que tiverem sido previamente vacinados com duas doses de uma vacina contra caxumba e que sejam identificados pela saúde pública como tendo risco aumentado devido a um surto de caxumba devem receber uma terceira dose de uma vacina contendo o componente contra caxumba para melhorar a proteção contra a doença e complicações relacionadas.

A vacina contra caxumba é contraindicada para gestantes em bases teóricas, para indivíduos com doenças febris agudas moderadas a graves e para indivíduos com imunocompetência alterada. Quando combinada com a vacina contra o sarampo, pode ser administrada em indivíduos com infecção pelo HIV assintomática e considerada para os indivíduos com infecção sintomática, se não estiverem gravemente imunocomprometidos. Os pacientes com reações anafiláticas a ovos podem ser vacinados sem teste cutâneo.

### Eventos adversos

Os eventos adversos após a cepa da vacina usada nos EUA são incomuns, mas incluem febre, parotidite e reações alérgicas. A púrpura trombocitopênica foi relatada raramente após a MMR.

## Coqueluche

Cada uma das duas vacinas licenciadas para aumentar a imunidade à coqueluche em adultos é combinada com Tdap, e elas têm um conteúdo menor de antígenos da coqueluche em comparação com as vacinas infantis contendo coqueluche (DTaP). A Boostrix® (GlaxoSmithKline), que é licenciada para adolescentes e adultos de 10 anos ou mais, contém três antígenos da coqueluche – toxoide (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN). A Adacel® (Sanofi Pasteur), que é licenciada para indivíduos de 10 a 64 anos, contém cinco antígenos da coqueluche: PT, FHA, PRN e duas fímbrias. Ambas as vacinas, quando administradas em adolescentes e adultos previamente vacinados, induzem respostas sorológicas que são comparáveis àquelas induzidas com vacinação infantil eficaz.

### Indicações

Uma dose única de Tdap é indicada para todos os adolescentes de 11 a 12 anos. Os adolescentes mais velhos e adultos que não receberam a Tdap devem tomá-la em vez do próximo reforço de Td programado. A Tdap pode ser administrada em qualquer intervalo após uma Td anterior. Todas as gestantes devem receber uma dose da vacina Tdap durante cada gravidez, idealmente no início do período entre 27 e 36 semanas de gestação para maximizar a resposta materna de anticorpos e a transferência passiva de anticorpos para o feto. Se não tiverem sido vacinadas durante a gravidez, as mulheres devem receber a Tdap no pós-parto, caso nunca tenham sido vacinadas com ela. Com exceção de gestantes, as doses de reforço de Tdap não são recomendadas.

### Eventos adversos

Os eventos adversos, geralmente reações locais, são semelhantes à preparação para adultos da Td isolada em comparação com a vacina Tdap (consulte a seção tétano e difteria mais adiante).

## Doença pneumocócica

Duas vacinas pneumocócicas estão disponíveis para adultos. A vacina polissacarídica pneumocócica (VPP23) consiste em antígenos capsulares polissacarídicos purificados dos 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae* que são responsáveis por 85 a 90% das doenças bacteriêmicas nos EUA (Capítulo 273). A maioria dos adultos, incluindo pacientes idosos e aqueles com cirrose alcoólica e diabetes melito, tem um aumento de duas vezes ou mais nos anticorpos específicos do tipo dentro de 2 a 3 semanas após a vacinação. A vacinação é aproximadamente 60%

eficaz contra a doença pneumocócica invasiva, mas sua eficácia contra a pneumonia em populações de alto risco, como pacientes com cirrose alcoólica ou doença de Hodgkin, não é clara.[A5]

A vacina pneumocócica conjugada (VPC13), licenciada em 2011 para adultos com 50 anos ou mais, deve ser administrada uma vez em adultos elegíveis porque se espera que adicione proteção àquela oferecida pelo VPP23. Idealmente, o VPC13 deve preceder o VPP23 em pelo menos 8 semanas em indivíduos imunocomprometidos com mais de 19 anos e em pelo menos 1 ano em indivíduos com 65 anos ou mais e não imunocomprometidos; se a VPP23 for administrada primeiro, um intervalo de 1 ano deve decorrer antes de a VPC13 ser administrada.

## Indicações

A preponderância de informações apoia o uso de vacinas pneumocócicas em populações de alto risco, incluindo todos os indivíduos com 65 anos ou mais, indivíduos com 19 anos ou mais que fumem cigarros e pacientes com asma. Os esforços especiais devem ter como alvo os pacientes hospitalizados. Aproximadamente dois terços dos pacientes que são admitidos posteriormente com doença pneumocócica foram hospitalizados por outras razões nos 5 anos anteriores. A vacina VPC13 mais recente é recomendada para todos os adultos com 65 anos ou mais e para adultos com 19 anos ou mais com condições associadas a imunocomprometimento, asplenia funcional ou anatômica, extravasamentos de líquido cerebrospinal ou implantes cocleares.

Como a imunidade pode diminuir 5 anos ou mais após a vacinação inicial com VPP23, uma única dose de reforço de VPP23 deve ser considerada naquele momento para adultos com maior risco de doença (como pacientes asplênicos) e para adultos que perdem anticorpos rapidamente (como pacientes com síndrome nefrótica ou insuficiência renal). Os indivíduos com 65 anos ou mais que receberam uma dose há mais de 5 anos, quando eram menores de 65 anos, também devem ser revacinados. Devido à raridade de reações graves em pacientes revacinados, os indivíduos com indicações para vacinação, mas com histórico desconhecido de vacinação anterior, devem ser vacinados.

## Eventos adversos

As reações locais a VPP23 são frequentes, mas menos de 1% dos vacinados experimentam reações locais graves ou sintomas sistêmicos, como febre e mal-estar. Os eventos graves, como anafilaxia ou reações semelhantes a Arthus no local da injeção, são raros. As reações da VPC13 incluem dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção; limitação de movimento do braço injetado; fadiga; e dor de cabeça.

# Poliomielite

Desde 2000, a vacina de poliovírus inativada (IPV) substituiu a vacina viva de poliovírus oral (OPV) nos EUA porque a vacina de OPV causava cerca de oito a nove casos de poliomielite por ano nos EUA entre receptores ou seus contatos (Capítulo 355). A OPV trivalente contendo os tipos 1, 2 e 3 foi substituída por OPV bivalente contendo os tipos 1 e 3 em todos os países que usam a OPV. Além disso, há uma recomendação de que todos os países incluam pelo menos uma dose da IPV em seus programas de imunização.[9]

## Indicações

A vacinação de rotina de indivíduos com 18 anos ou mais não é recomendada. Se os adultos não vacinados, vacinados de forma incompleta ou com *status* vacinal desconhecido viajarem para áreas onde o poliovírus selvagem seja endêmico ou epidêmico, eles devem receber uma série de três doses: duas doses da IPV administradas em um intervalo de 4 a 8 semanas, com uma terceira dose administrada 6 a 12 meses após a segunda. Se as três doses de IPV não puderem ser administradas, as alternativas incluem o seguinte: três doses da IPV administradas com 4 semanas ou mais de intervalo; se restarem menos de 8 semanas antes que a proteção seja necessária, duas doses da IPV administradas com 4 semanas ou mais de intervalo; e se faltarem menos de 4 semanas para que a proteção seja necessária, uma única dose de IPV. Se menos de três doses forem administradas, as doses restantes necessárias para completar uma série de três doses devem ser administradas quando possível, nos intervalos recomendados, especialmente se o indivíduo permanecer com risco aumentado de exposição ao poliovírus.

Como precaução, os adultos (≥ 18 anos) que estejam viajando para áreas onde ocorram casos de poliomielite e que tiverem recebido uma série de rotina com a IPV ou a OPV na infância devem receber outra dose da IPV antes

da partida. Para adultos, os dados disponíveis não indicam a necessidade de mais do que uma única dose de reforço vitalícia com a IPV.

### Eventos adversos

Reações locais menores (dor, vermelhidão) comumente ocorrem após a IPV. Como a IPV contém traços de estreptomicina, polimixina B e neomicina, podem ocorrer reações alérgicas em indivíduos alérgicos a esses antibióticos.

## Raiva

Duas vacinas antirrábicas inativadas estão licenciadas nos EUA. A vacina de células diploides humanas (HDCV), que é preparada a partir da cepa Pitman-Moore do vírus da raiva, também contém pequenas quantidades de sulfato de neomicina, albumina e indicador vermelho de fenol. A vacina purificada de embrião de galinha (PCECV), que é preparada a partir da cepa do vírus da raiva Flury LEP, também contém pequenas quantidades de poligelina, albumina sérica humana, glutamato de potássio e ácido etilenodiaminotetracético sódico (EDTA). Ambas as vacinas são administradas por via intramuscular.

### Indicações

A vacina contra a raiva (Capítulo 386) é indicada para a profilaxia pré-exposição de indivíduos de alto risco, incluindo manipuladores de animais, laboratórios selecionados e trabalhadores de campo, e indivíduos que viajam por mais de 1 mês para áreas onde a raiva é uma ameaça constante. Para ambas as vacinas antirrábicas, o esquema de pré-exposição consiste em três injeções intramusculares de 1 mℓ nos dias 0, 7 e 21 ou 28. O tratamento pós-exposição depende da exposição anterior à vacina (Capítulo 386). Os indivíduos que estão sendo tratados pela primeira vez devem receber imunoglobulina antirrábica humana, bem como quatro doses de vacina nos dias 0, 3, 7 e 14.

### Eventos adversos

As reações locais (p. ex., dor no local da injeção, vermelhidão, edema e induração) são comuns após ambas as preparações de vacina contra a raiva. Reações de hipersensibilidade foram relatadas em até 6% dos indivíduos após doses de reforço da HDCV.

## Rubéola

### Indicações

Uma dose da vacina contra rubéola (Capítulo 344) é indicada para adultos nascidos em 1957 ou depois sem evidências de imunidade e para mulheres de qualquer idade que não tenham evidências de imunidade e que estejam considerando engravidar. Os indivíduos sem história pregressa de vacinação no primeiro aniversário ou após este, evidências laboratoriais de imunidade ou confirmação laboratorial de doença devem ser considerados como sem evidências de imunidade. Uma única dose da vacina é 95% ou mais efetiva. Muitos indivíduos recebem duas doses da vacina contra rubéola pelo esquema de duas doses da MMR.

A vacina contra rubéola é contraindicada para indivíduos com doenças agudas moderadas a graves e indivíduos com imunocompetência reduzida. Quando é administrada com a vacina contra o sarampo, pode ser administrada a indivíduos com infecção pelo HIV assintomática e considerada para indivíduos sintomáticos que não estejam gravemente imunocomprometidos. A vacina contra rubéola é cultivada em células diploides humanas e pode ser administrada a indivíduos com alergia a ovo.

### Eventos adversos

O acompanhamento de gestantes que não tinham evidências de imunidade e que receberam vacinas contra rubéola nos 3 meses anteriores à data estimada de concepção não mostrou evidências de defeitos compatíveis com a síndrome da rubéola congênita em sua prole. No entanto, a vacina é contraindicada para gestantes por motivos teóricos e a concepção deve ser adiada por 1 mês após a vacinação contra a rubéola.

Artralgia se desenvolve em cerca de 25% das mulheres pós-púberes não imunes após a vacinação com a vacina contra rubéola. Os sintomas geralmente começam em 1 a 3 semanas após a vacinação, geralmente são leves, persistem por cerca de 2 dias e raramente recorrem. Esses sintomas são menos comuns em homens pós-púberes do que em mulheres. Outros eventos adversos infrequentes incluem neurite periférica transitória e dor nos braços e pernas. A púrpura trombocitopênica é rara quando a vacina contra rubéola é administrada como MMR.

## Tétano e difteria

O toxoide tetânico (Capítulo 280) é uma das imunizações mais efetivas, com mais de 95% de proteção após uma série primária de três doses. Em indivíduos com 7 anos ou mais, deve sempre ser usado em combinação com o toxoide diftérico (Capítulo 276) (Td), que é mais de 85% efetivo na prevenção de doenças. As combinações que também incluem antígenos da coqueluche (Tdap) são preferíveis a Td para a imunização de rotina de adolescentes e adultos que ainda não receberam a Tdap, bem como para gestantes (para as quais a Tdap é recomendada durante toda gravidez). As doses não precisam ser repetidas se o programa for interrompido. Uma dose de reforço da Td é recomendada a cada 10 anos.

### Indicações

Após uma ferida, indivíduos com imunização desconhecida ou indivíduos que tiverem recebido menos de três doses de toxoide tetânico devem receber uma dose de Tdap ou Td, independentemente da gravidade da ferida. A Td também é indicada para indivíduos que receberam anteriormente três ou mais doses se mais de 10 anos tiverem se passado desde a última dose, no caso de feridas limpas e pequenas, e se mais de 5 anos tiverem se passado para todas as outras feridas. Indivíduos que nunca receberam uma dose da Tdap devem recebê-la em vez da Td para tratamento de feridas. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada simultaneamente em um local separado para indivíduos com feridas que não estejam limpas nem sejam pequenas, caso não tenham recebido anteriormente pelo menos três doses de toxoide.

### Eventos adversos

A maioria das reações a Td consiste em inflamação local e febre baixa. As reações locais exageradas (semelhantes a Arthus), com edema doloroso substancial, muitas vezes do ombro ao cotovelo, são ocasionalmente relatadas 2 a 8 horas após o recebimento de uma vacina contendo difteria ou tétano, sobretudo em indivíduos que receberam doses frequentes de difteria ou toxoide tetânico. As reações sistêmicas graves, como urticária generalizada, anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré e outras complicações neurológicas, raramente foram relatadas após o recebimento do toxoide tetânico.

## Varicela (catapora)

Uma única dose da vacina viva atenuada contra a varicela (cepa Oka), que pode ser combinada com a vacina MMR, protege 70 a 90% dos receptores contra qualquer doença e mais de 95% dos receptores contra doença grave, mas um esquema de duas doses é recomendado. Não está claro se a imunidade diminui com o aumento do tempo após a vacinação. O uso da vacina foi associado a reduções dramáticas na incidência de varicela.

### Indicações

A vacina contra varicela é indicada rotineiramente para todas as crianças sem contraindicação. O esquema de duas doses inclui a vacinação aos 12 a 15 meses e novamente aos 4 a 6 anos. Para indivíduos < 13 anos que receberam anteriormente apenas uma dose única, uma segunda vacinação de atualização é recomendada, de preferência pelo menos 3 meses após a primeira dose. Os indivíduos com 13 anos ou mais sem evidências de imunidade à varicela devem receber duas doses com pelo menos 4 semanas de intervalo. A evidência de imunidade à varicela inclui a documentação da vacinação apropriada à idade com duas doses da vacina da varicela com pelo menos 28 dias de intervalo, evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença, nascimento nos EUA antes de 1980 ou diagnóstico ou verificação de um histórico de varicela ou herpes-zóster por um profissional de saúde. O rastreamento sorológico de adultos em algumas situações pode ser custo-efetivo, desde que os adultos suscetíveis identificados sejam vacinados. O teste sorológico não é indicado após a vacinação. A vacina é

contraindicada para indivíduos imunocomprometidos, em indivíduos com alergia anafilática aos componentes da vacina e gestantes. A vacinação pós-exposição dentro de 3 dias da exposição pode reduzir a probabilidade de infecção sintomática em cerca de dois terços.[A6] A formulação da vacina contra varicela comercializada nos EUA é sensível à temperatura; portanto, deve ser armazenada a –15°C ou menos para reter a potência e deve ser descartada se não for usada nos 30 minutos seguintes à reconstituição.

### Eventos adversos

O efeito colateral mais comum é dor no local da injeção, relatado em 25 a 35% dos receptores de 13 anos ou mais. Erupções cutâneas variceliformes no local da injeção (mediana de duas lesões) foram relatadas em 3% dos receptores nessa faixa etária após a primeira dose e em 1% após a segunda dose. Erupções cutâneas não localizadas com uma mediana de cinco lesões foram relatadas em 5,5% dos receptores após a primeira dose e em 0,9% após a segunda dose. Embora o vírus da vacina possa causar herpes-zóster, sobretudo em crianças, a incidência é substancialmente mais baixa do que seria esperado após a varicela natural (Capítulo 351). Eventos mais graves em relação temporal à vacina foram relatados raramente, mas uma relação causal não foi estabelecida. A transmissão do vírus da vacina a um contato é extremamente rara e provavelmente ocorre apenas em vacinados nos quais se desenvolveu erupção cutânea semelhante à varicela.

## Varicela: zóster

A vacina viva do vírus da varicela-zóster (ZVL), que tem um conteúdo ≥ 14 vezes maior de cepa Oka do vírus da varicela-zóster do que a vacina da varicela usada rotineiramente em crianças, reduz o zóster em cerca de 50% e a neuralgia pós-herpética em cerca de dois terços em indivíduos com 60 anos ou mais.[A7] A eficácia contra o zóster diminui após os 70 anos, mas a proteção contra a neuralgia pós-herpética é melhor mantida. Para a formulação comercializada nos EUA, é necessário armazenamento especial em *freezer*. Uma vacina de subunidade recém-licenciada contendo glicoproteína E do vírus varicela-zóster e o sistema adjuvante $AS01_B$ (chamada vacina zóster recombinante) é 97% eficaz contra o herpes-zóster para todas as faixas etárias.

### Indicações

A vacina de subunidade de zóster recombinante (RZV), que é preferida à vacina de zóster vivo para a prevenção de herpes-zóster e complicações relacionadas, é recomendada mesmo em adultos que receberam anteriormente a vacina de zóster vivo. Não é necessário obter um histórico de varicela ou testar a imunidade à varicela antes de administrar qualquer uma das vacinas. A vacina não é recomendada para indivíduos imunocomprometidos ou gestantes. O CDC ainda recomenda a ZVL como uma opção alternativa para adultos saudáveis com 60 anos ou mais para prevenir o herpes-zóster, quando uma pessoa prefere a ZVL, é alérgica à RZV ou solicita vacinação imediata e a RZV não está disponível.

### Eventos adversos

As reações locais (eritema, dor espontânea ou à palpação e edema no local da injeção) são comuns. As reações graves foram de incidência semelhante em receptores de vacinas e placebo em ensaios clínicos.

# VACINAS DESTINADAS PRINCIPALMENTE A VIAJANTES INTERNACIONAIS

A avaliação dos indivíduos antes da viagem deve incluir revisão e fornecimento de vacinas de rotina recomendadas com base na idade e em outras características individuais. As recomendações para vacinas específicas relacionadas a viagens dependerão do itinerário, duração da viagem e fatores do hospedeiro. As recomendações detalhadas estão disponíveis em www.cdc.gov/travel.[10]

## Cólera

### Indicações

A vacina contra cólera (Capítulo 286) é indicada para viajantes adultos (com idade entre 18 e 64 anos) dos EUA para áreas do mundo com cólera endêmica ou epidêmica causada pelo *Vibrio cholerae* O1 toxigênico no último

ano (https://wwwnc.cdc.gov/travel/). A CVD 103-HgR liofilizada (Vaxchora™, PaxVax) é uma vacina contra cólera viva atenuada oral, de dose única. Sua eficácia contra diarreia grave (definida como produção fecal > 3 ℓ/24 h) após o desafio oral de *V. cholerae* O1 é estimada em 90% em 10 dias após a vacinação e 80% em 3 meses após a vacinação. Não há recomendação para o uso de doses de reforço neste momento.

### Eventos adversos

Os dados de segurança disponíveis não indicam danos, exceto por um risco ligeiramente elevado de diarreia leve entre os receptores da vacina.

## Encefalite japonesa

### Indicações

A vacina contra a encefalite japonesa (Capítulo 359) é indicada principalmente para viajantes à Ásia que passarão 1 mês ou mais em áreas endêmicas durante a temporada de transmissão, especialmente se a viagem incluir áreas rurais. Em todos os casos, os viajantes devem ser aconselhados a tomar precauções pessoais para reduzir a exposição a picadas de mosquitos. Uma vacina mais antiga foi relatada como sendo 80 a 91% eficaz na prevenção doença clínica, e a atual vacina inativada de vírus inteiro (Ixiaro®, Intercell Biomedical) foi licenciada com base em imunogenicidade comparável. A série primária consiste em duas doses de 0,5 mℓ administradas por via intramuscular nos dias 0 e 28, com a segunda dose administrada pelo menos 1 semana antes da viagem (ver Tabela 15.2). Se a série primária foi administrada há mais de 1 ano, uma dose de reforço pode ser administrada antes da próxima exposição potencial ao vírus. A FDA aprovou uma programação alternativa de 0 e 7 dias.

### Eventos adversos

Cefaleia, mialgia e reações locais (dor espontânea e à palpação) ocorrem em mais de 10% dos vacinados. No entanto, as taxas de incidência desses eventos foram semelhantes às de um grupo de comparação que recebeu um placebo com hidróxido de alumínio.

## Febre tifoide

### Indicações

Dois tipos de vacinas, uma vacina oral Ty21a com atenuação viva e uma vacina polissacarídica capsular (ViCPS), parecem ter eficácia comparável (50 a 77%). A vacina contra febre tifoide (Capítulo 292) é indicada principalmente para viajantes a áreas onde o risco de exposição prolongada a alimentos e água contaminados é alto. Como a vacina nem sempre é efetiva, as precauções com alimentos e água ainda são essenciais. A vacina também pode ser considerada para familiares ou outros contatos íntimos de portadores de febre tifoide e funcionários de laboratório que trabalham com *Salmonella typhi*. Para adultos e crianças de 6 anos ou mais, qualquer uma das vacinas pode ser usada. Para a Ty21a, uma cápsula com revestimento entérico é tomada em dias alternados para quatro doses. Alternativamente, uma única dose da vacina ViCPS pode ser dada. A duração da proteção com a Ty21a não é conhecida; a repetição da série primária é recomendada a cada 5 anos para indivíduos em risco. Reforços são recomendados a cada 2 anos para a vacina ViCPS se os indivíduos continuarem em risco. A vacina ViCPS pode ser administrada a crianças a partir dos 2 anos.

### Eventos adversos

Febre e dor de cabeça podem ocorrer após o recebimento de vacinas contra a febre tifoide. Dor de estômago, náuseas e erupções na pele raramente são observadas.

## Febre amarela

### Indicações

A febre amarela (Capítulo 357) ocorre apenas em áreas da América do Sul e da África. A vacinação com uma única dose da cepa 17D viva atenuada do vírus confere proteção a quase todos os receptores por pelo menos 10

anos. Para a maioria dos indivíduos, apenas uma única dose é recomendada. No entanto, uma dose de reforço é recomendada a cada 10 anos para funcionários de laboratório em risco e certos viajantes previamente vacinados (gestantes antes de viajar para áreas de risco, receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas vacinados antes do transplante, indivíduos infectados com HIV e viajantes que serão em um ambiente de alto risco com base na temporada, localização, atividades e duração da viagem, como viajantes que planejam passar um período prolongado em áreas endêmicas ou aqueles que viajam para áreas altamente endêmicas, como a zona rural da África Ocidental durante a alta temporada de transmissão ou uma área com um surto em andamento).

A vacina contra a febre amarela não deve ser administrada em indivíduos imunocomprometidos ou com alergia anafilática a ovos. A vacina é contraindicada para gestantes por motivos teóricos, embora gestantes que devam viajar para uma área de alto risco possam ser vacinadas.

### Eventos adversos

As reações adversas (febre, dor, dolorimento, vermelhidão ou edema onde a injeção foi administrada) ocorrem em até 25% dos vacinados. A anafilaxia foi relatada em 0,8 a 1,8 indivíduo por 100.000 doses de vacina distribuídas. Uma síndrome rara (0,25 caso por 100.000 doses distribuídas) de falência de múltiplos sistemas de órgãos com altas taxas de mortalidade chamada doença viscerotrópica foi relatada, principalmente entre adultos mais velhos e indivíduos que tiverem sido submetidos a timectomia ou tenham disfunção tímica grave. Meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda e paralisia bulbar foram relatadas em 1 a 2 indivíduos por 100.000 doses e são mais comuns em vacinas mais antigas. Em pacientes com 60 anos ou mais que passarão algum tempo em zonas endêmicas de febre amarela, a vacina contra a febre amarela deve ser administrada com cautela e somente após aconselhamento cuidadoso.

## VACINAS PARA POSSÍVEIS AGENTES DE BIOTERRORISMO

### Antraz

A vacina adsorvida de antraz (Capítulo 278) (AVA) é preparada a partir de um filtrado acelular de uma cepa não encapsulada de antraz e contém muitos produtos celulares, incluindo antígeno protetor. O antígeno protetor é responsável pela ligação às células, permitindo o transporte do fator letal e do fator de edema para as células hospedeiras. Uma vacina com antígeno protetor recombinante (rPA) está em testes clínicos.

### Indicações

A profilaxia pré-exposição consiste em um esquema intramuscular primário de três doses em 0 e 4 semanas e em 6 meses, com doses de reforço em 12 e 18 meses, seguidas de reforços anuais. A eficácia protetora de uma forma anterior da vacina contra o antraz cutâneo foi de 92,5%. Os modelos animais sugerem eficácia contra o antraz por inalação. A vacinação pré-exposição é recomendada para profissionais envolvidos em trabalhos que compreendam exposição a altas concentrações de *Bacillus anthracis* ou em atividades com alto potencial para produção de aerossol. A vacina é recomendada em conjunto com antibióticos para profilaxia pós-exposição após exposição a esporos de *B. anthracis* em aerossol. O esquema recomendado é de três doses da AVA administradas em 0, 2 e 4 semanas, combinadas com pelo menos 60 dias de antibióticos, que devem ser continuados por pelo menos 14 dias após a terceira dose da vacina (Capítulo 278).

### Eventos adversos

Os eventos adversos mais comuns são reações locais, incluindo nódulos subcutâneos, que se acredita serem devidos à deposição do adjuvante contendo alumínio no tecido subcutâneo. Esses eventos adversos são menos comuns com injeções intramusculares do que com injeções subcutâneas.

### Varíola

A vacina contra a varíola usa o vírus vaccínia, um ortopoxvírus que é distinto dos vírus da varíola e da varíola bovina e que fornece proteção cruzada contra a varíola. A vacina contra varíola é quase 100% efetiva quando administrada adequadamente com uma agulha bifurcada. A vacinação também previne ou modifica a doença

quando é administrada dentro de 3 a 4 dias de exposição e talvez até mesmo após atrasos maiores. A pele geralmente não precisa de preparo especial. Se for usado álcool para a limpeza, a pele deve secar antes da vacinação para evitar a inativação da vacina. A agulha é mantida perpendicular à pele com 15 punções para todos os vacinados, feitas rapidamente e com vigor suficiente para garantir que um traço de sangue apareça em 15 a 20 segundos. Com uma tomada primária, o local da vacinação deve ficar avermelhado e pruriginoso dentro de 3 ou 4 dias após a vacinação; uma grande vesícula com uma aréola vermelha se forma e se torna pustulosa em 7 a 11 dias. A lesão forma crostas na terceira semana.

### Indicações

A vacina é indicada para indivíduos que trabalham com o ortopoxvírus. Para aumentar a preparação para um ataque de varíola, a vacinação geralmente é recomendada para indivíduos que servirão em equipes de saúde pública ou de atendimento de saúde. A duração da imunidade não é clara. A revacinação é recomendada pelo menos a cada 10 anos para indivíduos que continuam em risco. As contraindicações incluem história ou presença de eczema, outras doenças crônicas ou esfoliativas da pele, e imunossupressão ou gravidez no paciente ou em uma família próxima ou outro contato. Os indivíduos com menos de 1 ano, que estejam amamentando ou com alergia aos componentes da vacina não devem ser vacinados. Devido aos relatos de eventos cardíacos pós-vacinação, a vacinação deve ser adiada em indivíduos com isquemia ou outras doenças cardíacas graves ou indivíduos em alto risco para eventos de doença cardíaca isquêmica (https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccination.htm). Em caso de exposição à varíola, não há contraindicações. Caso a varíola seja introduzida em uma comunidade, a vacinação seria indicada para todos os indivíduos expostos e seus contatos próximos para evitar propagação posterior, e as recomendações para uma vacinação mais ampla teriam que ser avaliadas caso a caso.

### Eventos adversos

A febre é o evento adverso mais comum. Outras complicações mais sérias incluem eczema *vaccinatum*, que é uma infecção por vaccínia local ou disseminada em indivíduos com história pregressa de eczema ou outra dermatite esfoliativa; *vaccinia necrosum*, que ocorre em indivíduos imunocomprometidos; autoinoculação, especialmente do olho, que pode causar ceratite e cicatrizes; vaccínia generalizada; miopericardite; e encefalite. O risco de morte por vaccínia é de cerca de um caso por 1 milhão de vacinações primárias.

### Outros agentes

Outros microrganismos ou produtos que foram considerados ameaças potenciais de bioterrorismo incluem a peste (Capítulo 296) e a toxina botulínica (Capítulo 280). O envenenamento com toxina botulínica pode ser tratado com uma antitoxina trivalente disponível nos Centers for Disease Control and Prevention (ver http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html). Um toxoide botulínico heptavalente experimental pode ser obtido nos Centers for Disease Control and Prevention para trabalhadores de laboratório com alto risco de exposição à toxina. A vacinação pré-exposição não é garantida ou viável para a população em geral.

## OUTRAS VACINAS

Uma vacina conjugada com proteína para *H. influenzae* tipo b (Hib) deve ser considerada para alguns adultos com alto risco de doença invasiva por Hib (p. ex., asplenia, doença falciforme ou receptor de um transplante de células-tronco hematopoéticas) se não tiverem sido vacinados anteriormente.

A1. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS ONE*. 2014;9:e106629.

A2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114-1125.

A3. D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2892-2901.

A4. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, et al. Efficacy of human papillomavirus L1 protein vaccines (cervarix and gardasil) in reducing the risk of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2017;8:44.

A5. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34:1540-1550.

A6. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001833.

A7. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-1032.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim DK, Hunter P. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med*. 2019;170:182-192.

1b. Fuller DH, Berglund P. Amplifying RNA vaccine development. *N Engl J Med*. 2020; 382:2469-2471.

1c. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med*. 2020;172:337-347.

1d. Freedman MS, Bernstein H, Ault KA. Recommended adult immunization schedule, United States, 2021. *Ann Intern Med*. 2021;174:374-384.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older—United States. 2018. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf; Accessed May 31, 2019.

3. Kamiya H, Cho BH, Messonnier ML, et al. Impact and cost-effectiveness of a second tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine dose to prevent pertussis in the United States. *Vaccine*. 2016;34:1832-1838.

4. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1-31.

4b. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-1348.

5. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly*. 2015;64:300-304.

6. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Fry AM, et al. Update: ACIP recommendations for the use of quadrivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV4)—United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:643-645.

7. Lu D, Qiao Y, Brown NE, et al. Racial and ethnic disparities in influenza vaccination among adults with chronic medical conditions vary by age in the United States. *PLoS ONE*. 2017;12:1-12.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza vaccine effectiveness, 2005-2018. https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm. Accessed May 31, 2019.

9. Hampton LM, Farrell M, Ramirez-Gonzalez A, et al. Cessation of trivalent oral poliovirus vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine—worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:934-938.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Traveler's health. www.cdc.gov/travel; Accessed May 31, 2019.

**Recomenda-se que a vacina Tdap seja administrada apenas uma vez em todos os grupos, exceto em qual deles?**

- A. Gestantes.
- B. Pais de crianças menores de 2 anos.
- C. Adultos com 65 anos ou mais.
- D. Crianças com 11 anos ou mais que não tenham completado sua série de vacinas DTaP.
- E. Adolescentes e adultos entrando na faculdade.

Concluir questão

**Indivíduos com risco aumentado de doença meningocócica e para os quais a vacina meningocócica é recomendada estão inclusos em todas as seguintes opções, exceto:**

- A. Indivíduos sem baço ou cujos baços não sejam funcionais (p. ex., tenham doença falciforme).
- B. Indivíduos com deficiências do complemento persistentes.
- C. Indivíduos com 65 anos ou mais.
- D. Microbiologistas que trabalhem regularmente com isolados de *Neisseria meningitidis.*
- E. Indivíduos que viajam para a África Subsaariana.

Concluir questão

**A vacina pneumocócica conjugada é recomendada para qual desses grupos de adultos?**

- A. Indivíduos com síndrome nefrótica.
- B. Indivíduos com cirrose hepática.
- C. Indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica.
- D. Indivíduos com doença arterial coronariana.

E. Indivíduos com diabetes melito.

Concluir questão

**Os adultos com risco aumentado de infecção por hepatite B que devem receber a vacina contra hepatite B incluem qual dos seguintes?**

A. Pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

B. Pessoas com doença da artéria coronária (DAC).

C. Pessoas com síndrome nefrótica que não estejam em diálise.

D. Pessoas de 19 a 59 anos com diabetes melito.

E. Pessoas com 65 anos ou mais.

Concluir questão

**A vacina do papilomavírus humano (HPV) é licenciada pela FDA para:**

A. Vacinação de rotina de meninos e meninas a partir dos 11 anos, com vacinação de recuperação para homens e mulheres até 45 anos.

B. Pessoas com 65 anos ou mais.

C. Apenas para homens que fazem sexo com homens.

D. Meninas e mulheres de 11 a 50 anos.

E. Meninas e meninos começando aos 9 anos.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Calendário Vacinal em https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao (Sociedade Brasileira de Imunizações) e em https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23107b-DocCient-Calendario_Vacinacao_2021.pdf (Sociedade Brasileira de Pediatria).

[b]N.R.T.: Ver Guia Prático de Imunizações para Trabalhadores da Sala de Vacinação em https://www.saude.go.gov.br/files/imunizacao/Guia.Pratico.Imunizacao.10ED.2021.pdf.

[c]N.R.T.: O vírus vaccínia (VACV) é uma espécie diferente, porém estreitamente relacionada, do vírus da varíola. Foi utilizado na campanha de erradicação da varíola como amostra vacinal, porque consegue induzir uma resposta imune protetora contra a infecção pelo vírus da varíola. O vírus vaccínia (VACV) é o agente etiológico da vaccínia bovina, doença zoonótica reemergente e de grande importância socioeconômica.

[a] N.R.T.: Segundo a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm), é indicada para crianças com mais de 2 anos, adolescentes e adultos com condições de saúde que aumentem o risco de doença pneumocócica (p. ex., diabetes melito, pneumopatias graves, cardiopatias graves, asplenia, imunocomprometimento). Deve ser aplicada como rotina para pessoas com mais de 60 anos. Não é recomendada como rotina para crianças, adolescentes e adultos saudáveis.

[b] N.R.T.: No Brasil, o Programa Nacional de Imunização é responsável pelos programas de vacinação em todo o território nacional. Ver Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação, em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf.

[c] N.R.T.: *Hajj* é a peregrinação que os muçulmanos fazem para Meca na Arábia Saudita.

# 16

# PRINCÍPIOS DA MEDICINA OCUPACIONAL E AMBIENTAL

MARK R. CULLEN

Nas primeiras décadas após a Segunda Guerra Mundial, quando muitos trabalhadores americanos passaram a ter cobertura de seguro-saúde – para tudo, exceto acidentes e doenças no local de trabalho – cresceu o mito de que o trabalho moderno está amplamente livre dos riscos dos horrores industriais de eras passadas. A partir da década de 1970, entretanto, o ressurgimento do interesse social e médico por essas consequências do trabalho revelou que as doenças relacionadas ao trabalho não estão realmente extintas, apenas não são bem observadas ou estudadas. Os médicos do trabalho, muitas vezes desligados da prática médica convencional, tinham dificuldade em mudar a percepção, e a maioria dos internistas praticantes ignorava isso. É agora reconhecido que um fardo substancial de condições de saúde e incapacidade é devido aos riscos físicos, químicos e biológicos associados ao trabalho. Os aspectos psicossociais do trabalho também podem ser prejudiciais à saúde.

Embora dezenas de milhares de produtos químicos tóxicos e outros perigos possam causar ou agravar uma ampla gama de condições agudas e crônicas, certos princípios básicos e abordagens clínicas se aplicam amplamente à prática médica geral e especializada. Este capítulo descreve esses princípios básicos e, em seguida, resume brevemente os transtornos ocupacionais mais comuns vistos por internistas em países em desenvolvimento; finalmente, analisa os efeitos das exposições ambientais mais prováveis de serem encontradas.[a]

## PRINCÍPIOS DAS DOENÇAS OCUPACIONAIS E AMBIENTAIS

É amplamente imaginado que os principais efeitos na saúde de exposições ambientais e ocupacionais são distúrbios únicos mais bem reconhecidos por sua incapacidade de se encaixar facilmente em outras categorias de diagnóstico (p. ex., envenenamento por arsênico). Na verdade, *as principais consequências das exposições químicas e físicas são, sem exploração adicional de uma conexão ambiental, indistinguíveis dos quadros clínicos dos distúrbios que constituem a maior parte da prática médica ambulatorial e hospitalar:* erupções cutâneas comuns (Capítulo 409), anormalidades inespecíficas das provas de função hepática (Capítulo 138), sibilos e sinais/sintomas irritativos das vias respiratórias superiores e inferiores (Capítulo 81), vários cânceres (Capítulo 170), neuropatias periféricas (Capítulo 392), disforia (Capítulo 369) e disfunção cognitiva inespecífica (Capítulo 374). Embora vários distúrbios histopatologicamente distintos ainda ocorram, como silicose (Capítulo 87) e envenenamento por chumbo (Capítulo 19), quando um agente ambiental ou local de trabalho provoca doença evidente, estudos fisiológicos e radiográficos revelam tipicamente manifestações completamente consistentes com diagnósticos comuns, como asma (Capítulo 81), dermatite de contato (Capítulo 409), esteatose hepática (Capítulo 143) e câncer de pulmão (Capítulo 182).

A causa subjacente de tais condições permanecerá inevitavelmente obscura, a menos que o médico adote uma abordagem disciplinada destinada a investigar e excluir causas ocupacionais ou ambientais, sempre que isso for apropriado. A melhor abordagem é o uso consistente da história ocupacional e ambiental, uma pequena série de perguntas que podem ser expandidas com base nas respostas (ver mais adiante). A questão é que o médico não pode *esperar* para considerar as questões ocupacionais ou ambientais até que outras doenças sejam descartadas, sem correr o risco de perder quase todos os efeitos ocupacionais e ambientais que ele ou ela encontrará.

*Qualquer que seja a via ou a evolução temporal, a dose de exposição é o principal determinante do risco de desenvolvimento de doença*. Como na farmacologia (Capítulo 26), é impossível fazer qualquer declaração

significativa sobre causa e efeito sem avaliação da dose. Considere, por exemplo, a diferença nos efeitos sobre a saúde de 65 mg, 650 mg e 6.500 mg de ácido acetilsalicílico (Capítulo 76). Acima dessa magnitude de alteração, a substância química deixa de ter um órgão-alvo terapêutico e passa a ser letal. Não é diferente com chumbo, pesticidas organofosforados ou solventes, exceto que raramente há uma maneira tão simples de determinar a dose como na situação do medicamento, em que os frascos de comprimidos são rotulados, as prescrições de medicamentos são registradas e os níveis sanguíneos ou urinários são prontamente disponíveis na maioria dos laboratórios. Essa limitação é exacerbada porque, ao contrário dos medicamentos, a gama de exposições tóxicas varia muito mais. Por exemplo, a água em um poço contaminado ou o ar de má qualidade em um escritório pode ter toxinas em um nível que é duas, três ou mesmo quatro ordens de magnitude (ou seja, 10.000 vezes) inferior ao nível que pode ter sido avaliado em estudos epidemiológicos de trabalhadores ou testados em animais. Felizmente, é muito mais fácil *determinar a gama de concentração* do que se poderia pressupor (ver discussão posterior da história), e a ânsia por precisão – muitas vezes inatingível – não deve interferir na obtenção de informações que *podem* ser prontamente obtidas a partir do paciente e muitas vezes são suficientes para agir. O ponto crucial é que nenhuma tentativa de aplicar informações clínicas em relação ao local de trabalho ou ao ambiente pode ser útil se não for feito algum esforço para caracterizar a dose de exposição.

Os riscos ambientais afetam preferencialmente populações vulneráveis – pessoas com doenças subjacentes, nos extremos etários, com atopia e com outros riscos graves à saúde, como tabagismo ou diabetes melito. A variabilidade genética pode ser responsável por algumas dessas diferenças, mas poucos genes relevantes foram suficientemente caracterizados para uso na prática. Estudos clínicos de várias doenças ocupacionais comuns já identificaram cofatores comportamentais e constitucionais; por exemplo, o tabagismo aumenta substancialmente o risco de câncer de pulmão em trabalhadores expostos ao amianto (Capítulo 182). Essa interação cria uma demanda dupla sobre o clínico – tabagismo ou atopia em uma mulher jovem com tosse não apenas não *exclui* a possibilidade de uma causa

ocupacional para sua asma, mas na verdade *aumenta* a probabilidade de que tal exposição seja importante.

## História ocupacional e ambiental e avaliação da exposição

O relato da exposição é crucial para determinar se o trabalho e outras exposições ambientais podem estar causando ou contribuindo para condições de saúde. A forma de obtenção dessas informações e da utilização dos recursos disponíveis para corroborar e complementá-las depende do contexto clínico. No atendimento médico primário e em muitas especialidades, em que se prevê que um paciente será observado durante um longo período no futuro, o passo mais importante é estabelecer os perigos a que o paciente pode estar exposto no local de trabalho atualmente, as atividades que resultaram em exposições prejudiciais pregressas potencialmente relevantes para a saúde futura e se o ambiente residencial atual (incluindo fontes de ar, água e alimentos) está contaminado por materiais nocivos. A abordagem recomendada é usar um questionário simples, que pode ser autoaplicável ou supervisionado por um profissional de saúde (e-Figura 16.1). Esses questionários podem ser revisados juntos pelo paciente e pelo médico, assim que for possível, e devem ser atualizados ao longo do tempo. Quando os tipos de trabalho ou materiais são anotados, mas as exposições genéricas reais não são conhecidas, o paciente e as fontes de referência disponíveis podem ser recrutados para "traduzir" a história em detalhes, como quais metais estão sendo soldados ou o conteúdo real de um agente de limpeza ou plástico. Essas informações são obrigatoriamente mantidas e fornecidas a pedido dos empregadores na maioria dos países desenvolvidos na forma de fichas técnicas denominadas *Material Safety Data Sheets* (Fichas de Dados de Segurança de Material),[b] muitas das quais podem ser facilmente encontradas *online*. Dessa forma, as exposições contínuas e anteriores, que podem ter um impacto na saúde, podem ser observadas e, quando importantes, incorporadas aos cuidados preventivos de rotina ou vigilância clínica para sequelas.

**História de exposição ocupacional e ambiental**

Emprego atual (se não estiver empregado, preencher o último emprego)

1. Cargo _____
2. Nome e endereço do empregador _____
3. Natureza do trabalho _____
4. Quantas horas por semana você costuma trabalhar? _____
5. Data de início? ____ Se foi despedido ou pediu demissão, colocar último dia trabalhado _____
   Se foi despedido ou pediu demissão, qual foi o motivo? _____
6. Você precisa usar equipamento de proteção individual (como respirador, luvas ou proteção auditiva) no trabalho? Em caso afirmativo, que tipo(s) _____
7. Exposições nesse trabalho. Para cada item, registrar se "nenhuma", "pouca" ou "muita"

| | Nenhuma | Pouca | Muita |
|---|---|---|---|
| Poeira ou fumaça | | | |
| Solventes orgânicos ou diluentes | | | |
| Outros produtos químicos | | | |
| Ruído | | | |
| Calor excessivo | | | |
| Tensão física | | | |
| Estresse mental | | | |

Conflito entre trabalho e família

Há algum perigo nesse trabalho que você acha que poderia estar deixando você doente? _____

Emprego anterior

Liste todos os empregos que você teve antes desse último, de modo cronológico, do mais recente até o mais antigo. Para cada um, liste a função exercida, os anos de trabalho e se houve alguma exposição que o preocupasse por conta desse emprego.

| Função exercida | Anos de trabalho | Exposição que gerou preocupação? |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Você já esteve no serviço militar?

Em caso afirmativo, quanto tempo? _____ Você esteve em uma zona de guerra ativa? _____

Onde? _____

As exposições perigosas em algum desses empregos o deixaram doente? _____

Em caso afirmativo, explique _____

Exposições ambientais

Há alguma exposição específica em sua casa ou bairro com a qual você esteja preocupado?

Em caso afirmativo, o quê? _____

Conte-nos sobre o seu ambiente doméstico:

1. A água que você bebe é encanada ou de poço? Poço privado? Algum problema de saúde com a água? _____
2. O seu sistema de aquecimento usa óleo? Gás? Eletricidade?
   Algum problema de saúde com o calor? _____
3. Existem fontes de poluição perto de sua casa? _____ Qual? _____
4. Alguém fuma dentro de sua casa? _____ Quem? _____
5. Alguém tem passatempos em casa envolvendo produtos químicos ou materiais industriais?
   Em caso afirmativo, descreva. _____
6. Alguém traz poeira ou outros materiais para casa nas roupas do trabalho?
   Em caso afirmativo, o quê? _____

**E-FIGURA 16.1 Questionário para uso durante a "admissão" de novos pacientes para atendimento primário ou especializado contínuo.** O questionário pode ser autoadministrado ou supervisionado por um profissional de saúde; deve então ser revisado pelo paciente e médico e atualizado periodicamente.

Para pacientes com novas queixas clínicas ou condições recentemente diagnosticadas, a questão de uma causa ambiental se torna mais urgente, então a abordagem deve ser mais focada. Se os sintomas ou sinais de doença aguda ou subaguda forem sugeridos, a *cronologia* de exposições ambientais recentes ou incomuns em relação aos sinais/sintomas é fundamental – mais importante que detalhes químicos específicos. Por exemplo, se o paciente desenvolver dispneia logo após a introdução de um novo produto químico ou processo no trabalho ou após um vazamento ou derramamento, esse fato deve gerar mais perguntas, como "Outras pessoas também adoeceram?" Para sinais/sintomas recorrentes, como tosse ou erupção cutânea, as alterações cíclicas são, na maioria das vezes, o indício mais forte: os sinais/sintomas pioram nos dias de trabalho e melhoram nos dias de folga ou feriados? No caso de manifestações mais insidiosas, como fraqueza ou dormência nos membros ou disfunção hepática de aparecimento recente, a pergunta apropriada seria se o aparecimento da anormalidade ocorreu semanas ou meses após alguma mudança demonstrável no ambiente de trabalho ou em casa. Novamente, a coincidência de outras pessoas afetadas de forma semelhante é mais valiosa que o conhecimento detalhado dos constituintes desse ambiente. Quando esse padrão temporal é sugerido, esforços adicionais são necessários para estabelecer qual exposição pode ter ocorrido e qual pode ter sido sua dose, frequentemente em conjunto com solicitação de parecer de especialista.

Na elucidação de condições evidentemente mais crônicas, como fibrose pulmonar, insuficiência renal crônica ou uma neoplasia maligna, uma abordagem alternativa é sugerida porque a exposição, se relevante, geralmente é remota. Nessa situação, um questionamento detalhado sobre o ambiente de trabalho ou ambiente atual provavelmente *não* será útil no diagnóstico diferencial, embora o conhecimento de exposição anterior a um perigo importante (como sílica, amianto ou cádmio) possa, com base no conhecimento de seus efeitos, influenciar a sequência da avaliação. No entanto, geralmente é mais eficiente explorar exposições passadas *após* a

caracterização do distúrbio fisiopatológico, focalizando a investigação em fatores conhecidos por causar ou suspeitos de causar esse distúrbio – facilmente encontrados em textos sugeridos ou pesquisas na literatura.

Em casos agudos ou crônicos, as informações sobre *qual* foi a exposição (genericamente) precisam ser incrementadas por uma estimativa da dose de exposição. Uma breve exposição a uma fumaça contendo uma pequena porcentagem de chumbo não causará, em geral, envenenamento agudo por chumbo (embora as pessoas tenham reações diferentes), nem o achado de contaminação por benzeno de um poço de água para beber explicará a existência de discrasias sanguíneas. O paciente raramente será capaz de fornecer informações detalhadas sobre a *dose* passada ou mesmo atual, mas muitas vezes consegue fornecer indícios valiosos: a exposição persistiu durante muitos anos? Os vapores ou fibras eram visíveis no ar? Os respiradores ou outros equipamentos de proteção foram necessários ou oferecidos? Os episódios de exposição desprotegida provocaram, em algum momento, irritação ou desconforto agudo? Uma resposta positiva a qualquer uma dessas perguntas sugeriria exposição *alta*, em que o ponto de referência é o nível no qual o risco de desenvolvimento de um efeito sobre a saúde se torna substancial. Por outro lado, se a exposição ocorreu em um escritório típico ou em torno de uma reforma de casa, os níveis de exposição são mais provavelmente *baixos*. No entanto, tal exposição de baixo nível não exclui um efeito à saúde, especialmente aquele causado por mecanismos idiossincráticos ou ocorrendo em hospedeiros que sejam mais *sensíveis* a exposições químicas, uma característica de saúde encontrada em 2 a 10% da população. Embora não devam ser tolerados devido às potenciais consequências mais amplas para a saúde pública, as exposições a resíduos de contaminantes em alimentos e água potável são causas incomuns de distúrbios clínicos *perceptíveis*. Quando a preocupação com a exposição é alta, as informações dos pacientes podem ser prontamente complementadas por informações dos empregadores (com o consentimento do paciente!) e autoridades regulatórias ou de saúde ou por meio de consulta com especialistas que devem conhecer os níveis da maioria dos riscos no local de trabalho na comunidade. Finalmente, com uma compreensão adequada dos limites de teste e consciência dos problemas de *tempo* em relação à exposição (como com a medição dos níveis de drogas),

um número crescente de produtos químicos perigosos pode ser medido biologicamente no sangue ou na urina. Testes confiáveis estão disponíveis atualmente para a maioria dos metais e alguns pesticidas, e os testes podem se tornar disponíveis para uma ampla gama de produtos químicos orgânicos em um futuro previsível. A amostragem aleatória de *elementos desconhecidos* raramente é útil e, na maioria das vezes, leva a inferências errôneas porque traços de produtos químicos são onipresentes, ou seja, quase todos terão um nível "algo" acima da média.

## DISTÚRBIOS DE SAÚDE OCUPACIONAL E AMBIENTAL COMUNS NA PRÁTICA

Embora quase todas as queixas ou condições clínicas possam, em teoria, ter uma causa ou contribuição ocupacional ou ambiental, determinadas condições encontradas na prática clínica *comumente* têm causa ou contribuição ocupacional ou ambiental (Tabela 16.1). Nessas condições, a atenção à anamnese é muito importante e, muitas vezes, gratificante.

### Asma

Homens e mulheres atópicos com doenças preexistentes das vias respiratórias não toleram bem substâncias irritantes no local de trabalho e podem apresentar exacerbações em relação temporal a uma ou mais exposições. Mais importante ainda, numerosos antígenos persistem no local de trabalho, desde grandes proteínas, como látex e pelos de animais, até pequenas moléculas, como os isocianatos necessários para a formulação do poliuretano. Mais de 250 agentes já foram bem caracterizados e muitos outros são suspeitos. Praticamente nenhuma profissão ou trabalho está imune, e até 20% de todos os casos de asma com início na idade adulta têm um componente ocupacional. A apresentação clínica é frequentemente inespecífica; a cronologia dos sinais/sintomas durante ou logo após a exposição é o indício diagnóstico, tendo em mente que pode haver um intervalo de várias horas entre a exposição e o aparecimento de tosse ou outros sinais/sintomas. A recompensa do reconhecimento precoce dessas causas é a probabilidade de que a inflamação das vias respiratórias diminua

quando a exposição nociva for eliminada;[1] caso contrário, a asma vitalícia, muitas vezes generalizada, é a regra (Capítulo 81).

| Tabela 16.1 | Condições comuns da saúde ocupacional e ambiental na prática geral. | |
|---|---|---|
| **DOENÇA** | **CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO** | **Comentário** |
| Asma | Praticamente qualquer local de trabalho interno ou externo | Asma de aparecimento recente, recrudescente ou exacerbada |
| Doenças pulmonares intersticiais, parenquimatosas e inflamatórias | Poeiras, metais e materiais orgânicos | Todos os distúrbios do parênquima pulmonar têm uma ou mais causas ambientais |
| Cânceres do sistema respiratório | Amianto, radônio, sílica, fumos de combustão, alcatrão e alguns metais | É mais provável que fumantes sejam afetados |
| Perda de audição neurossensorial | Ruído, metais e solventes | Perda da audição de alta frequência, especialmente em trabalhadores mais jovens |
| Distúrbios musculoesqueléticos de tronco e membros | Atividades ou posturas repetitivas ou que | Frio, vibração e estresse no trabalho contribuem |

| | | |
|---|---|---|
| | exijam esforço físico | |
| Irritação das vias respiratórias superiores | Poeira e fumaça | Mais comum em fumantes e pessoas atópicas |
| Doença inespecífica relacionada a edifícios | Escritório | É preciso excluir causas *específicas* |
| Dermatite, alérgica ou irritativa | Exposição repetida de pele desprotegida | As exposições ambientais e de trabalho devem ser consideradas em todos os casos |
| Múltipla sensibilidade a substâncias químicas | Qualquer uma | Complicação da exposição ambiental adversa |

## Doenças pulmonares crônicas intersticiais, parenquimatosas e inflamatórias

As opacidades arredondadas da silicose (Capítulo 87) e da pneumoconiose dos mineiros de carvão (Capítulo 87) assemelham-se radiograficamente à sarcoidose (Capítulo 89); a beriliose crônica (Capítulo 87), um distúrbio granulomatoso causado pela sensibilização a esse metal leve amplamente usado, é clinicamente idêntica à sarcoidose em quase todos os aspectos, mas hoje em dia existe um exame razoavelmente específico no sangue e líquido de lavado broncoalveolar (LBA) que possibilita a diferenciação.[2] Mesmo depois de contabilizar o tabagismo, a exposição ocupacional está associada ao desenvolvimento e à gravidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[2b] A asbestose (Capítulo 87) é idêntica à fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 86) em todos os aspectos clínicos, exceto que alterações pleurais benignas frequentemente acompanham a asbestose, e a

evolução da asbestose tende a ser mais arrastada e geralmente para de progredir quando a exposição cessa ou alguns anos após isso. A pneumonite por hipersensibilidade (Capítulo 87) raramente é suspeita fora dos estabelecimentos agrícolas, mas está ocorrendo com muito mais frequência; as causas são provavelmente contaminantes microbianos de materiais de trabalho, mas alguns produtos químicos, como os isocianatos, também podem ser a causa. A bronquiolite constritiva ocupacional, que pode causar dispneia de evolução arrastada ou rapidamente progressiva, é observada após exposição a vários produtos químicos nocivos. Recentemente, produtos químicos industriais e inorgânicos foram associados a surtos de alveolite alérgica, e fibras sintéticas e flavorizantes alimentares precipitaram reações graves e, às vezes, fatais das vias respiratórias. Essas observações apoiam uma investigação cuidadosa do ambiente em todos os casos de doença pulmonar de início na idade adulta.

## Cânceres do sistema respiratório

Embora a maioria dos carcinomas pulmonares e das vias respiratórias superiores ocorra em fumantes, as exposições ocupacionais a amianto, sílica e hidrocarbonetos poliaromáticos na poluição do ar por material particulado, exaustão de *diesel*, piche e asfalto contribuem para a carga, assim como radônio e metais carcinogênicos, como cromo e níquel encontrados na maioria das ligas (Capítulo 182). Alguns materiais orgânicos, como o formaldeído, também são agressores prováveis. Os pacientes com essas exposições devem ser observados de modo expectante; no mínimo, esforços extraordinários devem ser feitos para controlar o tabagismo nesses indivíduos expostos. Mesmo os não fumantes podem se beneficiar de rastreamento periódico com tomografia de tórax, mas esse benefício ainda não foi comprovado. Os trabalhadores expostos ao amianto – fumantes ou não – também correm risco de mesotelioma maligno (Capítulos 92 e 182), mas além da prevenção primária, a única implicação clínica é a conscientização para o diagnóstico precoce e o cuidado compassivo para essa doença industrial ainda incurável.

## Esteatose hepática

Graças ao uso disseminado de exames de imagem do abdome, a esteatose hepática foi reconhecida como mais comum do que se pensava anteriormente (Capítulo 143). Esse distúrbio é comum em indivíduos expostos regularmente a solventes orgânicos, possibilidade que deve ser considerada ao mesmo tempo que causas infecciosas, metabólicas e farmacêuticas. Uma vez que haja suspeita, existam ou não outros fatores concomitantes, a exposição química deve ser reduzida. A melhora tende a ser lenta, frequentemente durante um período de muitos meses, mas o risco de progressão provavelmente é evitado ou pelo menos diminuído. Os riscos a longo prazo de progressão para cirrose ou hepatoma permanecem desconhecidos.

## Perda de audição neurossensorial[c]

Afora o envelhecimento, o ruído é a causa mais importante de perda auditiva neurossensorial de alta frequência (Capítulo 398). Passatempos como tiro ao alvo e música alta se combinam com ruídos industriais e agrícolas para acelerar a perda auditiva. Embora seja responsabilidade dos empregadores realizar audiogramas de rotina e controlar a exposição, os médicos devem testar os pacientes expostos ao ruído periodicamente e reforçar quaisquer estratégias de controle que possam estar em vigor no local de trabalho. A exposição a metais como chumbo e solventes orgânicos aumenta ainda mais o risco.

## Distúrbios musculoesqueléticos do membro superior e do tronco[d]

A causa mais comum de incapacidade para o trabalho, incluindo incapacidade permanente, é uma lesão no dorso (Capítulo 372) ou no membro superior; a perda anual para a economia dos EUA com despesas com incapacidade e saúde é estimada em 1 a 2% do produto interno bruto (PIB). Atividades repetitivas, que demandam esforço físico, posturas peculiares e prazos apertados contribuem notoriamente, assim como o frio e a vibração. A maioria dos casos, entretanto, ocorre em trabalhadores cujas funções não exigem esforço físico significativo, como profissionais de saúde ou outros serviços. Embora uma lesão anatomicamente localizada

possa ser identificada e especificamente tratada em uma pequena fração dos casos, como na síndrome do túnel do carpo (Capítulo 392) ou obstrução do desfiladeiro torácico, as modalidades de cuidado mais importantes na maioria dos casos são o *reconhecimento precoce* e a *redução de agravo adicional*. Fisioterapia e medicamentos podem acelerar a recuperação, mas não conseguem evitar recorrências e até mesmo progressão, a menos que a atividade laboral causal e as atividades de lazer sejam modificadas.[A1] Os empregadores, que estão cada vez mais familiarizados com essas questões ergonômicas, compartilham um incentivo para modificar tarefas ou estações de trabalho.

## Irritação das vias respiratórias superiores

Praticamente qualquer fumaça, fumo, poeira ou produto químico tem potencial para irritar o sistema respiratório superior (Capítulo 87), causando sinais/sintomas agudos ou crônicos indistinguíveis de manifestações alérgicas comuns (Capítulo 235) ou infecções respiratórias superiores (Capítulo 90).[3] Embora as mucosas dos olhos, do nariz, dos seios da face e da garganta tendam à tolerância, os episódios recorrentes são extremamente incômodos e causam incapacidade laboral significativa. Os pacientes atópicos e os pacientes com infecções frequentes são frequentemente os mais sensíveis a esses agravos ambientais onipresentes, que precisam ser abordados com os próprios sintomas e infecções secundárias.

## Dermatite

As erupções cutâneas eritematosas são uma consequência comum de exposições tópicas a materiais de trabalho, de lazer e domésticos, incluindo látex, plásticos e muitos alimentos (Capítulo 411). Embora a cronologia e a relação anatômica com as roupas sejam cruciais para o reconhecimento, produtos químicos alergênicos e irritantes podem alcançar locais anatômicos improváveis, como região inguinal e cintura. A solicitação de parecer de dermatologista/alergologista e a realização de testes de contato estão justificados nos casos intratáveis, mas não devem substituir a observação cuidadosa e a anamnese na maioria das situações. Lesões acneiformes e foliculite (Capítulo 411) também são frequentemente

causadas por irritação química ou fatores físicos no trabalho, como calor, pressão ou fricção.

## Síndrome do edifício doente[e] e doenças inespecíficas relacionadas ao edifício

O esforço para reduzir a renovação do ar nos edifícios para economizar custos de aquecimento e ar-condicionado resultou em irritação das vias respiratórias superiores e dérmica, bem como sintomas vagos do sistema nervoso central, como cefaleia e fadiga, ocorrendo logo após o início da jornada de trabalho e finalização em minutos a horas depois de deixar o prédio afetado. Muitos ocupantes são tipicamente afetados, sobretudo aqueles que passam a maior parte do tempo em um só lugar. A causa não é conhecida, mas evidências recentes sugerem que materiais microbianos são os culpados mais comuns. Em todos os casos, vale a pena fazer uma busca por um alergênio ou irritante específico (Capítulo 235), mas as causas mais passíveis de correção são a ventilação geral deficiente e a umidade, que propiciam a proliferação de fungos. Quando a causa é corrigida, a maioria dos ocupantes do edifício apresenta tipicamente melhora sintomática. Do ponto de vista clínico, a principal consideração é se alguma condição mais séria, como asma, também ocorreu.

## Sensibilidade a múltiplas substâncias químicas

Uma doença ambiental tão transitória quanto uma única inalação nociva ou tão persistente quanto evolução arrastada de doença inespecífica relacionada ao edifício pode iniciar um ciclo de sinais/sintomas semelhantes após a exposição a odores ou irritantes em níveis muito baixos, tornando assim problemáticas tarefas diárias, como fazer compras ou dirigir. O paciente se queixa tipicamente de se sentir “alérgico” a tudo, embora não haja evidências de mecanismos alérgicos (Capítulo 235); a causa dessa complicação incômoda, mais prevalente em mulheres, não é conhecida e pode envolver fatores psicológicos e fisiológicos. Apesar da gravidade das queixas, que frequentemente incluem fadiga, mialgia, estridor, sensação de opressão torácica e palpitações, os resultados dos exames laboratoriais são normais; muitos pacientes atenderão aos critérios clínicos para fibromialgia

(Capítulo 258) ou síndrome da fadiga crônica. A ansiedade e a depressão coexistentes frequentemente levam ao encaminhamento para a psiquiatria (Capítulo 369), mas o transtorno se mostrou relativamente refratário a todas as modalidades de tratamento.[A2] Suporte simpático, modificação ambiental conforme necessário para fornecer algum alívio sintomático e franqueza em relação à natureza desconhecida do transtorno são apropriados; extensas investigações clínicas geralmente servem apenas para reforçar o papel de "doente" do paciente e devem ser evitadas. Apesar de todos os esforços, os indivíduos mais gravemente afetados frequentemente procuram terapias alternativas (Capítulo 34) com teorias convincentes, embora não comprovadas, e remédios caros e potencialmente prejudiciais.

## EXPOSIÇÕES PERIGOSAS COMUNS NO LOCAL DE TRABALHO E NO AMBIENTE

Dezenas de milhares de produtos químicos no local de trabalho, bem como perigos físicos e biológicos importantes, podem ser encontrados no ambiente em geral (Tabela 16.2). Vários desses perigos são de grande preocupação atualmente nos países industrializados.

### Metais

As exposições ao chumbo e ao arsênio (Capítulo 19), antes comuns na indústria, agora são geralmente controladas; a preocupação continua alta em relação ao ambiente, especialmente no tocante às crianças. Atualmente há maior preocupação com o mercúrio – acumulado em grandes peixes oceânicos em todo o mundo – e com o manganês, uma potente neurotoxina encontrada em fumos de soldagem e várias ligas e que afeta as funções extrapiramidais e autônomas. Para a maioria dos metais – o manganês é uma exceção notória – existem exames de sangue ou urina para quantificar a carga em um paciente, mas a solicitação desses exames precisa levar em conta a cronologia, a forma do metal e possíveis "fatores de confusão", como a forma amplamente benigna do arsênico excretado na urina por vários dias após até mesmo uma única refeição com mariscos.

| Tabela 16.2 | Perigos comuns no local de trabalho e no ambiente. | |
|---|---|---|
| **PERIGO** | **EFEITOS MAIS PREOCUPANTES PARA A SAÚDE** | **COMENTÁRIOS** |
| Metais | Neurotoxicidade, câncer | A maioria dos metais pode ser determinada no sangue ou urina para avaliar a dose |
| Solventes orgânicos | Irritação respiratória e dérmica, neurotoxicidade, hepatotoxicidade | O benzeno e alguns outros têm efeitos únicos |
| Organoclorados (p. ex., dioxina, PCBs) | Câncer, anormalidades endócrinas | Carcinógenos suspeitos onipresentes de grande preocupação para a população |
| Herbicidas e pesticidas | Neurotoxicidade aguda rara, efeitos a longo prazo desconhecidos | Riscos generalizados de grande preocupação para a população |
| Radiação eletromagnética | Leucemia, glioblastoma | Exposições onipresentes |

| | | |
|---|---|---|
| | | com efeitos não comprovados |
| Material particulado | Doença cardiovascular aterosclerótica (aguda e crônica) | Poluição do ar, local de trabalho |
| Mofo | Alergia | Grande preocupação da população com relação a supostos efeitos crônicos |
| Poeiras minerais | Câncer | Riscos antigos ainda são de grande preocupação (p. ex., amianto, sílica) |

DDT = diclorodifeniltricloroetano; PCBs = bifenilas policloradas.

## Solventes orgânicos

Esses derivados de petróleo permanecem onipresentes no local de trabalho e em produtos domésticos. Todos são irritantes, potencialmente neurotóxicos e, em vários graus, hepatotóxicos (Capítulo 102). As neurotoxinas mais sérias, como dissulfeto de carbono e n-hexano, não são mais amplamente utilizadas, nem o são as toxinas da medula óssea como o benzeno e os éteres do etilenoglicol (Capítulo 156).

## Organoclorados

Embora esses pesticidas orgânicos complexos e materiais industriais não sejam mais produzidos e vendidos em países desenvolvidos, sua notável biopersistência resultou em seu entranhamento no tecido adiposo de todas as pessoas, incluindo crianças. Pior, o temível subproduto dioxina, antes

associado à fabricação de herbicidas, agora foi reconhecido como uma consequência previsível da combustão de qualquer material que contenha cloro. Todos são cancerígenos suspeitos, embora o debate permaneça se esse efeito se limita aos sarcomas de tecidos moles (Capítulo 192) – uma relação estabelecida para a dioxina – ou promoção do risco de câncer de forma mais global. Algumas evidências toxicológicas e epidemiológicas vinculam essa classe de agentes ao diabetes melito do tipo 2 e às dislipidemias; outros efeitos endócrinos são sugeridos por estudos toxicológicos, mas não foram documentados em seres humanos.

## Herbicidas e pesticidas

A neurotoxicidade aguda e as propriedades irritantes da maioria dos herbicidas e pesticidas já foram bem estudadas (Capítulo 102). Esses agentes são geralmente bem controlados, embora ocasionalmente ocorram superexposições ocupacionais e residenciais. Nos países em desenvolvimento, essas substâncias continuam sendo um veículo comum tanto para suicídio quanto para homicídio. Todavia, mesmo nos EUA, a exposição a inseticidas piretroides, que são versões sintéticas de um inseticida natural produzido por crisântemos, é associada ao aumento significativo das taxas de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.[3b]

## Radiação eletromagnética não ionizante

Fios elétricos, aparelhos e, notoriamente, telefones celulares emitem radiação eletromagnética de baixa frequência em níveis muito abaixo daqueles que causam lesões térmicas locais (Capítulo 17). Essas radiações não são ionizantes, mas há evidências epidemiológicas de risco aumentado de leucemia infantil com exposição de alto nível de fiação doméstica e de excesso de tumores cerebrais em trabalhadores adultos com exposições regulares. Esses dados são difíceis de interpretar porque os resultados do estudo diferem dependendo do tipo de avaliação da exposição; a única conclusão é que há base para preocupação e necessidade de estudos mais aprofundados, mas não há causa para alarme generalizado ou ação diferente

de precaução na colocação de novas linhas de alta tensão perto de escolas e residências.

## Material particulado

As evidências acumuladas na última década comprovam que a poluição do ar do ambiente contribui de forma mensurável para o risco populacional de doenças cardiovasculares.[4,4b] O foco mudou dos irritantes respiratórios bem estabelecidos – os gases dióxido de enxofre e ozônio – para as partículas menores, chamadas $PM_{2.5}$. Essas partículas podem estar carregadas com hidrocarbonetos poliaromáticos a partir da exaustão do *diesel*, queima de carvão e fontes industriais, que são pró-inflamatórias. Esse risco também atinge os trabalhadores industriais mais expostos, embora não esteja claro se o risco está associado a partículas de qualquer origem ou apenas aquelas que evoluem da combustão.[5] A poluição atmosférica também está associada ao aumento do risco de infecciosidade e morte por infecção pelo SARS-CoV-2.[5b]

## Mofo

Os fungos são onipresentes e muito conhecidos por seus odores desagradáveis e potencial para induzir respostas alérgicas (Capítulo 235), incluindo asma.[6] Recentemente, surgiu a preocupação com o potencial de efeitos graves de várias micotoxinas, problemas antigos em medicina veterinária quando animais domésticos consomem alimentos contaminados; no entanto, um painel de consenso concluiu que não há evidências de riscos para os seres humanos além daqueles bem estabelecidos de viver ou trabalhar em um ambiente mofado. A formação de fungos deve ser evitada sempre que possível, especialmente em escolas e escritórios, onde os fungos contribuem para reduzir a qualidade do ar interno. A identificação, com a erradicação de vazamentos e outras fontes de acúmulo de água, é fundamental.

## Poeiras minerais

Embora o amianto tenha sido amplamente eliminado, a sílica e as fibras minerais feitas pelo homem continuam amplamente distribuídas no meio ambiente. A sílica (Capítulo 87), existente em praticamente todas as formas de "rocha", é uma causa importante de lesão pulmonar e câncer, portanto, a exposição respiratória deve ser controlada cuidadosamente em todos os ambientes. A evidência de risco sério de vidro fibroso, lã mineral e outras fibras minerais feitas pelo homem é menos clara; provavelmente apenas as fibras mais finas, como a lã de escória, têm potencial para causar câncer, mas muitas são potentes irritantes dérmicos e respiratórios superiores e devem ser bem controladas apenas por esse motivo.

## RESUMO

Os problemas de saúde ocupacional e ambiental continuam prevalentes, embora seu espectro e natureza tenham mudado tão rapidamente quanto qualquer outro na medicina e provavelmente mudem ainda mais rápido conforme a tecnologia, o trabalho e o conhecimento continuem a evoluir. Os médicos não precisam necessariamente desenvolver uma grande base de *fatos* – sujeitos a revisão frequente – mas, sim, uma *abordagem* que incorpore elementos-chave e forneça uma base para o reconhecimento e o manejo eficientes das síndromes clínicas atuais e futuras. A consideração dos fatores ambientais e a obtenção apropriada da anamnese são essenciais.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Sowah D, Boyko R, Antle D, et al. Occupational interventions for the prevention of back pain: overview of systematic reviews. *J Safety Res*. 2018;66:39-59.

A2. Hauge CR, Rasmussen A, Piet J, et al. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up. *J Psychosom Res*. 2015;79:628-634.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Talini D, Ciberti A, Bartoli D, et al. Work-related asthma in a sample of subjects with established asthma. *Respir Med*. 2017;130:85-91.
2. Perlman DM, Maier LA. Occupational lung disease. *Med Clin North Am*. 2019;103: 535-548.
2b. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1312-1334.
3. Clarhed UKE, Svendsen M, Schioler L, et al. Chronic rhinosinusitis related to occupational exposure—the telemark population study. *J Occup Environ Med*. 2018;60:656-660.
3b. Bao W, Liu B, Simonsen DW, et al. Association between exposure to pyrethroid insecticides and risk of all-cause and cause-specific mortality in the general US adult population. *JAMA Intern Med*. 2020;180:367-374.
4. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2054-2070.
4b. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med*. 2019;381:705-715.
4c. Bevan GH, Freedman DA, Lee EK, et al. Association between ambient air pollution and countylevel cardiovascular mortality in the United States by social deprivation index. *Am Heart J*. 2021;235:125-131.
5. Hadley MB, Baumgartner J, Vedanthan R. Developing a clinical approach to air pollution and cardiovascular health. *Circulation*. 2018;137:725-742.

5b. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, et al. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environ Pollut*. 2021;268:115859.
6. Vincent M, Percier P, De Prins S, et al. Investigation of inflammatory and allergic responses to common mold species: results from in vitro experiments, from a mouse model of asthma, and from a group of asthmatic patients. *Indoor Air*. 2017;27:933-945.
6b. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy*. 2020. [Epub ahead of print.]

**Um carpinteiro de 35 anos reclama de cefaleia de aparecimento recente logo após começar um novo trabalho em uma pequena loja de reforma de barcos. Seu trabalho envolve limpar os destroços dos cascos dos veleiros e calafetá-los. Qual é a abordagem mais útil para determinar se alguma exposição ou condição na loja está causando os episódios de cefaleia desse paciente?**

A. Prossiga como em qualquer nova avaliação de cefaleia. Então, uma vez feito o diagnóstico, explore os bancos de dados toxicológicos *online* para ver se algum produto químico sabidamente provoca esse padrão de cefaleia.

B. Peça ao paciente para obter uma lista completa de todos os produtos químicos e processos da loja e pesquise cada um para ver se podem causar cefaleia.

C. Questione o paciente sobre a relação temporal entre as atividades de trabalho e os sintomas.

D. Teste o sangue e a urina do paciente à procura de solventes industriais comuns que provavelmente sejam usados em seu trabalho.

E. Ligue para o empregador para saber se outros trabalhadores fizeram queixas semelhantes no passado.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à relevância da "dose de exposição" a um ambiente de trabalho ou produto químico ambiental?**

A. Ao contrário dos produtos farmacêuticos, as toxinas ambientais causam tipicamente lesões em pessoas suscetíveis, seja qual for a dose real.

B. Ao contrário dos produtos farmacêuticos, as doses às quais um trabalhador pode ser exposto no local de trabalho variam em muitas ordens de magnitude.

C. Ao contrário dos produtos farmacêuticos, não há uma maneira simples de estimar a dose de exposição conversando com um paciente; o local de trabalho ou o próprio ambiente de exposição precisam ser avaliados.

D. Ao contrário dos produtos farmacêuticos, as toxinas ambientais tipicamente afetam todas as pessoas expostas de maneira semelhante.

E. Ao contrário dos produtos farmacêuticos, os níveis no sangue e na urina são a base para avaliar a dose de exposição a produtos químicos.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à asma relacionada à atividade ocupacional?**

A. Indivíduos não atópicos com saúde respiratória anteriormente normal podem desenvolver sensibilidade *de novo* a uma das centenas de proteínas, metais ou outros produtos químicos encontrados no local de trabalho.

B. Fumantes e indivíduos atópicos são os mais propensos a desenvolver reações nas vias respiratórias no local de trabalho. A ocorrência de tosse ou sibilos em associação a um ou mais desses fatores de risco exige *maior* vigilância das exposições no local de trabalho.

C. Fatores no local de trabalho causam ou exacerbam a asma em até 20% dos casos de asma com início na idade adulta.

D. A e C.

E. A, B e C.

Concluir questão

**Uma mulher de 60 anos é admitida no hospital por conta do aparecimento recente de derrame pleural volumoso e dor torácica incapacitante. Qual é a melhor abordagem para determinar se existe exposição no local de trabalho?**

A. Obter história ocupacional e ambiental detalhada de exposições *atuais* na admissão para identificar uma possível causa para doença maligna ou não maligna consistente com a apresentação, como o amianto.

B. Obter história ocupacional e ambiental detalhada de exposições *anteriores* na admissão para identificar uma possível causa para doença maligna ou não maligna consistente com a apresentação, como o amianto.

C. Prosseguir com a avaliação como faria com qualquer paciente com o conjunto de sinais e sintomas observado. Fazer uma história ambiental detalhada das exposições atuais e passadas *após* um diagnóstico histopatológico ter sido feito, focalizando as causas estabelecidas desse diagnóstico, por exemplo, câncer de pulmão.

D. Após a avaliação, pedir ao laboratório para analisar amostras cirúrgicas e outros tipos de amostra à procura de fibras ou metais que sabidamente provoquem a condição diagnosticada do paciente.

E. Após o diagnóstico ser feito, buscar informações com o departamento de saúde local ou agências semelhantes sobre a ocorrência de casos semelhantes na área, porque os pacientes provavelmente não se lembrarão do que foram expostos anos antes.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é verdadeira para distúrbios musculo-esqueléticos em pacientes em idade produtiva?**

A. Como esses distúrbios estão mais frequentemente associados a achados inespecíficos no exame físico ou em exames de imagem, eles raramente levam a disfunções ou incapacidades significativas.

B. Agora que a maior parte dos empregos nas economias desenvolvidas exige menos esforço físico, os distúrbios musculoesqueléticos se tornaram relativamente raros.

C. A melhor abordagem para prevenir incapacidade a longo prazo é o reconhecimento precoce, a avaliação intensiva e o tratamento definitivo, quando possível.

D. A avaliação e a modificação das atividades laborais prejudiciais são mais importantes a longo prazo que um diagnóstico anatômico definitivo.

E. Quando um distúrbio musculoesquelético é reconhecido, a melhor forma de determinar se está relacionado à atividade laboral é visitar o local de trabalho ou ligar para o empregador.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, a Medicina do Trabalho foi reconhecida formalmente como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da resolução CFM 1.643/2002. A Associação Nacional de Medicina do Trabalho (Anamt), em 2003, definiu as competências necessárias para o exercício profissional da Medicina do Trabalho. Em 2018, a Demografia Médica do CFM constatou a existência de 15.895 médicos com essa especialidade no país.

[b]N.R.T.: A sigla FISPQ significa Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos. É um documento normalizado pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), conforme NBR 14725-4. O fabricante/fornecedor deve disponibilizar as fichas com o produto, pois se trata de um documento obrigatório para a comercialização desses produtos. Para mais informações, consultar: https://ww3.icb.usp.br/wp-content/uploads/2019/11/Parte4_NBR_14725-4 a 2009.pdf.

[c]N.R.T.: A NR-15 estabelece as atividades que devem ser consideradas insalubres, gerando direito ao adicional de insalubridade aos trabalhadores. É composta de uma parte geral e mantém 13 anexos, que definem os Limites de Tolerância para agentes físicos, químicos e biológicos, quando é possível quantificar a contaminação do ambiente, listando ou mencionando situações em que o trabalho é considerado insalubre qualitativamente.

[d]N.R.T.: A norma regulamentadora nº 17 (Ergonomia) do Ministério do Trabalho e Emprego é regulamentada pela Portaria nº 3.214, de 08 de junho de 1978, que aprova as normas regulamentadoras do Capítulo V, Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), relativas a Segurança e Medicina do Trabalho. A NR-17 tem como objetivo estabelecer os parâmetros que possibilitam a adaptação das condições de trabalho às características psicofisiológicas dos trabalhadores, de modo a proporcionar um máximo de conforto, segurança e desempenho eficiente. O empregador tem por obrigação realizar a análise ergonômica do trabalho (AET).

[e]N.R.T.: A síndrome do edifício doente (SED) foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982.

# 17

# LESÃO POR RADIAÇÃO

DAVID J. BRENNER

## RADIAÇÃO IONIZANTE

### DEFINIÇÃO

As radiações ionizantes são raios X e gama, partículas alfa e beta e (indiretamente) nêutrons. Ao contrário das radiações não ionizantes, como ondas de rádio, micro-ondas, luz infravermelha, luz visível e radiação ultravioleta (UV), as radiações ionizantes têm energia suficiente para tirar os elétrons das órbitas atômicas ou moleculares, potencialmente rompendo ligações químicas em biomoléculas importantes, como o DNA.

Uma diferença crucial entre as várias radiações ionizantes é a capacidade delas de penetrar na matéria (Figura 17.1). Por exemplo, partículas alfa têm alcance muito limitado, medido em micrômetros. Como as partículas alfa não conseguem penetrar na pele, sua importância para a saúde está inteiramente no contexto da exposição interna por inalação ou ingestão de materiais radioativos emissores de partículas alfa. As partículas beta, que têm faixas intermediárias, podem tipicamente ser interrompidas por um pedaço de papel. Por outro lado, os raios X, raios gama e nêutrons são extremamente penetrantes e difíceis de blindar.

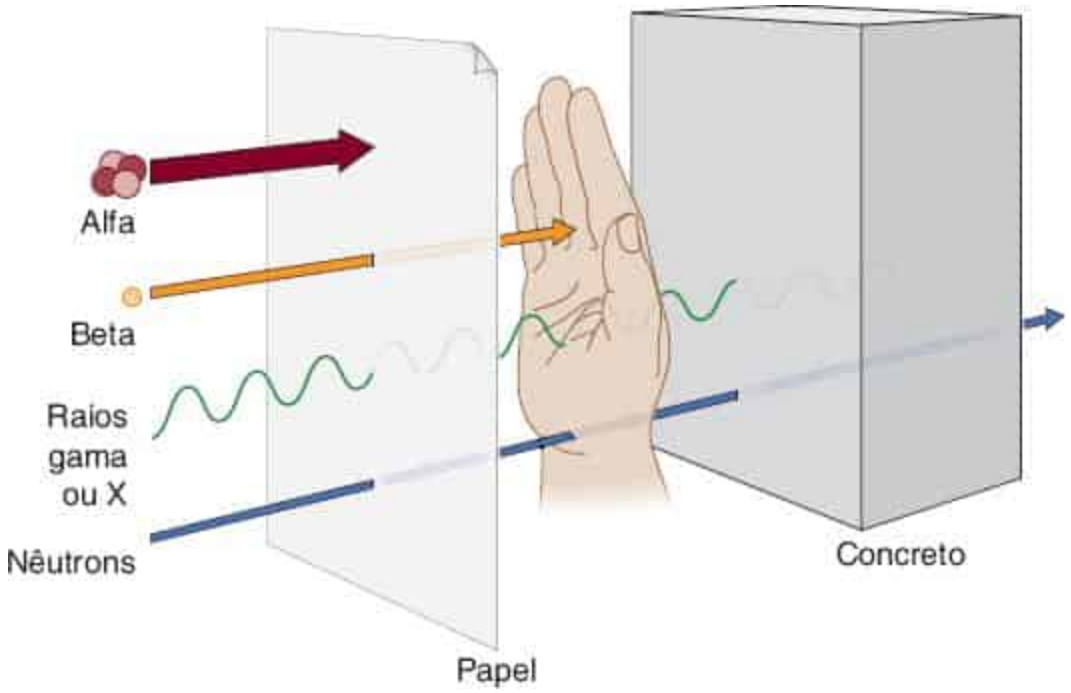


**FIGURA 17.1 Ilustração esquemática das faixas relativas de partículas alfa, partículas beta, raios X ou gama e nêutrons à medida que penetram na matéria.**

As radiações ionizantes são emitidas por materiais radioativos, que podem ocorrer naturalmente ou podem ser produzidas pelos seres humanos, usando máquinas como reatores nucleares. A radiação ionizante emitida por um material radioativo é determinada por sua atividade, medida em becquerels (1 Bq = 1 desintegração radioativa/segundo) ou curies (Ci).

A radioatividade deve ser diferenciada da dose absorvida, que é uma medida da energia ionizante que realmente é absorvida por uma estrutura de interesse, como uma pessoa ou um órgão. A unidade básica de medida da dose absorvida, que é a energia depositada por unidade de massa, é o Gray (1 Gy = 1 J/kg). A *dose equivalente* leva em consideração o fato de que nem todos os tipos de radiação são igualmente efetivos, a *dose efetiva* leva em consideração o fato de que nem todos os órgãos no corpo são igualmente sensíveis à radiação ionizante, e a *dose coletiva* é a soma das doses efetivas administradas a toda uma população exposta (Tabela 17.1).

## EPIDEMIOLOGIA

A exposição à radiação pode vir de fontes naturais, exposições terapêuticas ou de diagnóstico ou exposições acidentais de indivíduos ou grandes populações. As fontes naturais e exames radiológicos são os principais (e quase iguais) contribuintes para a dose de radiação coletiva geral para a população dos EUA (Figura 17.2).

### Fontes naturais de radiação ionizante

A maior fonte de radiação que ocorre naturalmente é o gás radônio, que é um emissor de partículas alfa. O radônio é um componente constituinte de todas as rochas, principalmente rochas magmáticas ou ígneas. O radônio é um membro de uma cadeia de elementos radioativos que começa com o urânio natural e decai radioativamente de um elemento para o outro; exclusivamente nessa cadeia de elementos, o radônio é um gás que pode emergir do solo e resultar em níveis elevados no porão e pisos superiores das casas. A exposição prolongada ao gás radônio pode causar câncer de pulmão porque as partículas alfa emitidas no pulmão podem danificar as células do epitélio brônquico. As três outras fontes principais de exposição à radiação de ocorrência natural são da exposição terrestre (raios gama emitidos por materiais radioativos de ocorrência natural no solo), das radiações espaciais (principalmente os raios cósmicos intergalácticos que penetram na atmosfera) e da radiação interna (a partir de elementos radioativos que naturalmente ocorrem no corpo, como o potássio-40).

**Tabela 17.1** **Grandezas radiológicas dosimétricas e unidades padrão associadas com a exposição à radiação ionizante.**

| GRANDEZAS RADIOLÓGICAS DOSIMÉTRICAS | DEFINIÇÃO | UNIDADES |
|---|---|---|
| Dose absorvida | Energia por unidade de massa | Gray (Gy) |
| Dose equivalente | Dose média × fator de | Sievert (Sv) |

| | | |
|---|---|---|
| | ponderação de radiação específico para o tipo de radiação | |
| Dose efetiva | Soma de doses equivalentes para todos os órgãos expostos, cada uma multiplicada por um fator apropriado de sensibilidade relativa do órgão | Sievert (Sv) |
| Dose coletiva | Soma das doses efetivas aplicadas em uma população de indivíduos expostos | Person-Sv |

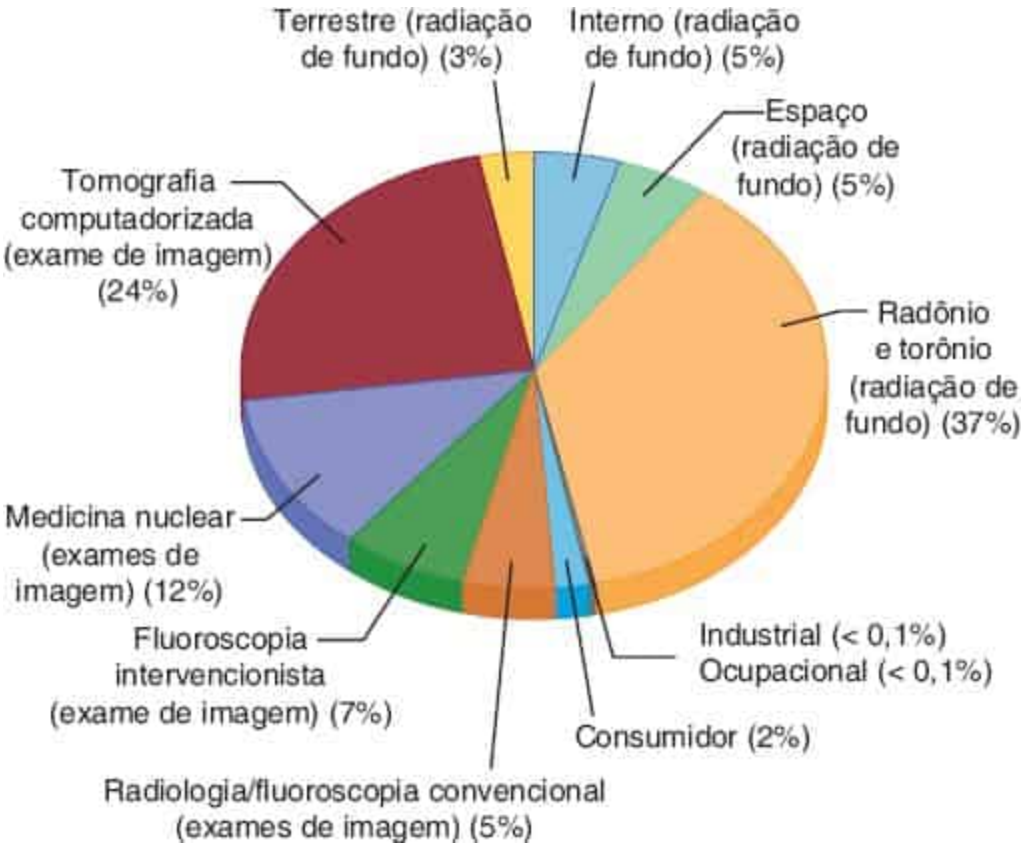


**FIGURA 17.2 As principais fontes de exposição à radiação de um indivíduo médio nos EUA.** (De Hall EJ and Giaccia, AJ, *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

## Exposições relacionadas a procedimentos clínicos

Uma única e principal fonte de exposição relacionada a procedimentos clínicos é a tomografia computadorizada (TC), que em média contribui com cerca de 25% da dose coletiva para a população dos EUA. Essa fonte de exposição é recente porque a TC tem sido comumente usada apenas desde a década de 1980. Agora, no entanto, cerca de 90 milhões de TCs são realizadas anualmente nos EUA. Além da TC, a medicina nuclear, a fluoroscopia intervencionista e a radiografia convencional constituem cerca de 25% da dose coletiva geral para a população dos EUA.

## Acidentes

Desde a introdução generalizada de usinas nucleares, acidentes importantes se tornaram uma fonte intermitente, embora rara, de exposição à radiação. Os acidentes em Chernobyl em 1986 e em Fukushima em 2011 liberaram muito mais radioatividade que quaisquer outros acidentes (Tabela 17.2). Nos indivíduos expostos a baixas doses de radiação, muitos sintomas comuns relatados imediatamente após o acidente nuclear não eram necessariamente distúrbios físicos de saúde diretamente atribuíveis à exposição à radiação, mas sim efeitos psicológicos e psicossociais.[1]

## Terrorismo radiológico

Em termos mais amplos, existem dois tipos diferentes de ameaças, uma de um dispositivo nuclear improvisado e a outra de um dispositivo de dispersão radiológica, às vezes chamado de *bomba suja*.[2] Os dois são muito diferentes em termos de suas consequências potenciais e também de sua probabilidade de ocorrência.

**Tabela 17.2** **Liberações estimadas de iodo radioativo e césio radioativo a partir dos quatro maiores acidentes em usinas nucleares na história.**

| | $^{131}$I (TBQ) | $^{137/134}$CS (TBQ) |
|---|---|---|
| Windscale, 1957 | 750 | 20 |
| Three Mile Island, 1979 | 1 | 0,000001 |
| Chernobyl, 1986 | 1.800.000 | 110.000 |
| Fukushima, 2011 | ~ 500.000 | ~20.000 |

As consequências da explosão de um dispositivo nuclear improvisado, talvez semelhante aos detonados em Hiroshima ou Nagasaki, embora mais provavelmente explodido no nível do solo, seriam devastadoras em termos de perda de vidas e ferimentos graves. Por exemplo, uma explosão durante o dia de um dispositivo nuclear improvisado de superfície de 20 kT no centro de Manhattan poderia envolver 2,2 milhões de pessoas expostas a

altas doses de radiação, das quais talvez apenas 1,6 milhão poderiam sobreviver.

Por outro lado, as consequências da explosão de um dispositivo de dispersão radiológica ou bomba suja, dispersando o que poderia ser uma quantidade muito pequena ou muito grande de material radioativo provavelmente envolveria uma área espacial relativamente pequena na qual os indivíduos seriam significativamente expostos, bem como uma área muito maior na qual os indivíduos estariam expostos a níveis muito baixos de radioatividade. A importância de uma bomba suja depende da radioatividade existente no dispositivo e da eficiência da aerossolização e dispersão do material radioativo. Obviamente, as consequências de um dispositivo de dispersão radiológica se estendem além dos efeitos na saúde e poderiam incluir perturbações sociais e econômicas em grande escala.

## BIOPATOLOGIA

A radiação ionizante provoca mutação nas células e morte celular. O principal local de dano inicial é uma ruptura da dupla fita de DNA, embora outros tipos de dano sejam possíveis. Essa ruptura da dupla fita é geralmente reparada por vários mecanismos, o mais importante deles sendo a reconexão da extremidade não homóloga. A reconexão imprecisa da extremidade não homóloga pode levar a pequenas mutações, enquanto o reparo incorreto da ruptura da dupla fita (ou seja, as extremidades erradas das rupturas sendo reconectadas umas às outras) pode levar a translocações cromossômicas, inversões, fusões de telômeros e outras alterações estruturais cromossômicas em grande escala.

Embora translocações cromossômicas, inversões e mutações pontuais não sejam tipicamente lesões letais, essas aberrações cromossômicas induzidas por radiação podem ser as lesões iniciais associadas à carcinogênese. Por exemplo, o evento inicial em muitos cânceres hematopoéticos (Capítulos 173 e 175) é frequentemente uma translocação recorrente, que por sua vez resulta na fusão de genes localizados nos pontos de ruptura da translocação. Mutações pontuais e deleções induzidas por radiação também estão frequentemente associadas à perda de heterozigosidade em genes supressores de tumor.

O reparo incorreto das rupturas da dupla fita também pode resultar em aberrações cromossômicas dicêntricas e anéis cêntricos (Capítulo 171), que geralmente são lesões letais que causam a morte celular reprodutiva (a célula perde sua capacidade de se dividir). Um segundo mecanismo bastante diferente de morte celular induzida por radiação é a apoptose, ou morte celular programada que, por exemplo, é importante após a exposição à radiação de células hematopoéticas e células da cripta jejunal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As consequências da exposição à radiação dependem da dose e também de a exposição ser de todo o corpo ou de apenas uma parte do corpo. Após altas doses de exposição do corpo inteiro, as principais consequências são as síndromes agudas das radiações, que podem ser fatais. Após altas doses de exposição parcial do corpo, como após radioterapia, as consequências são extremamente órgão-específicas. Essas reações teciduais a altas doses de radiação são determinísticas, o que significa que tipicamente há um limite abaixo do qual os efeitos não são observados, com a gravidade do efeito aumentando com o aumento da dose. Em contrapartida, a principal preocupação nas doses mais baixas de radiação é com os efeitos estocásticos, nos quais não há limiar de dose, e é a probabilidade do efeito que aumenta com o aumento da dose. O exemplo mais importante aqui é o câncer induzido por radiação.

### Síndromes agudas das radiações

A dose de radiação necessária para matar as células em mitose ativa é muito menor que a dose necessária para remover a capacidade funcional das células diferenciadas. Como resultado, as síndromes agudas das radiações geralmente estão relacionadas à falha das células precursoras de repor as células funcionais de um órgão, quando estas precisam ser substituídas. As síndromes agudas das radiações progridem tipicamente em quatro estágios: pródromos, latência clínica, doença manifesta e recuperação ou morte.

#### *Estágio prodrômico*

Os sinais/sintomas prodrômicos (precoces) ocorrem logo após a irradiação, com a dose de radiação determinando a gravidade, a duração e o início. Os sinais/sintomas prodrômicos típicos incluem náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, diarreia, cólicas abdominais e desidratação. Em doses muito altas, esses sinais/sintomas podem surgir alguns minutos após a exposição; mas em doses um pouco mais baixas, eles podem demorar muitas horas ou nunca aparecer.

## *Período de latência*

Após o estágio prodrômico, um período de latência tipicamente precede as manifestações de doença. Esse atraso ocorre porque as síndromes subsequentes (hematopoéticas ou gastrintestinais) envolvem a falha de autorrenovação de tecidos relevantes, e a doença manifestada só ocorre após os tempos de renovação celular típicos desses tecidos.

## *Doença manifestada*

A *síndrome hematopoética* resulta de exposição de corpo inteiro ou parte significativa do corpo a 3 a 9 Gy. Nessas doses, a radiação mata as células precursoras hematopoéticas mitoticamente ativas. Os sinais/sintomas resultam da falta de elementos sanguíneos circulantes cerca de 4 a 8 semanas depois, quando as células circulantes morrem e não são substituídas. A síndrome hematopoética pode se manifestar como infecções e possível hemorragia, comprometimento dos mecanismos imunológicos e, potencialmente, falência de múltiplos órgãos.

A *síndrome gastrintestinal* geralmente ocorre após exposição de corpo inteiro ou parte significativa do corpo a 8 Gy ou mais. Essas doses levam à morte de células-tronco intestinais nas criptas em processo de regeneração. Os sinais/sintomas surgem quando células diferenciadas das vilosidades descamam naturalmente, mas as células-tronco não conseguem produzir novas células, levando à perda do revestimento epitelial do sistema digestório. Após um período de latência de cerca de 7 dias, a perda ou o encurtamento significativo das vilosidades do epitélio intestinal resulta em crescimento bacteriano e aumenta o risco de sepse. Os sinais/sintomas comuns incluem anorexia, náuseas, vômitos, diarreia com sangue

prolongada, cólicas abdominais, desidratação e perda de peso. Caso ocorra morte, é tipicamente 7 a 10 dias depois.

Em doses de radiação extremamente altas, a morte é tipicamente causada por *síndrome vascular cerebral* alguns dias após a exposição. Acredita-se que a causa da morte seja edema cerebral secundário a alterações na permeabilidade de pequenos vasos sanguíneos no cérebro.

## Efeitos tardios órgão-específicos após a radioterapia

Os efeitos tardios iatrogênicos órgão-específicos ocorrem de maneira bastante previsível após radioterapia direcionada na qual o órgão em questão é irradiado, embora a gravidade da resposta seja menos previsível.[3] Esses efeitos teciduais podem ser divididos em respostas globais do órgão e respostas focais, nas quais uma parte específica do órgão é irradiada de forma diferenciada (Tabela 17.3).

| **Tabela 17.3** | **Efeitos tardios típicos deterministas específicos para órgãos após radioterapia em alta dose.** | |
|---|---|---|
| **ÓRGÃO** | ***ENDPOINT* LOCAL** | ***ENDPOINT* GLOBAL** |
| Cérebro, nervos cranianos | Fraqueza focal, perda de visão | Déficit neurocognitivo |
| Pulmão | Estenose brônquica | Dispneia |
| Coração | Estenose coronariana | Pericardite, cardiomiopatia |
| Bexiga | Sangramento | Polaciuria, diarreia |
| Intestino | Isquemia, sangramento | Enterite |

Adaptada com mudanças de Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. *ALERT – Adverse Late Effects of Cancer Treatment*. Vol. 1: General Concepts and Specific Precepts. Heidelberg: Springer; 2014.

Por exemplo, a exposição significativa à radiação no coração aumenta o risco de doenças cardíacas graves subsequentes.[3b] Esses riscos foram mais notáveis em mulheres que fizeram radioterapia para câncer de mama do lado esquerdo (Capítulo 188), pacientes tratadas com irradiação de manto para linfoma de Hodgkin (Capítulo 177) e alguns pacientes tratados para tumores pulmonares adjacentes ao coração. Os efeitos da radiação no coração podem ser amplos, incluindo as artérias coronárias, o miocárdio, as valvas cardíacas e o saco pericárdico. O risco aumentado, que é proporcional à dose cardíaca, começa alguns anos após a exposição e continua ao longo da vida. Esses riscos de radiação parecem ser multiplicativos dos riscos cardíacos de base natural, de modo que os pacientes com fatores de risco cardíacos preexistentes provavelmente têm maiores aumentos absolutos do risco de doença cardíaca induzida por radiação.

## Efeitos estocásticos da radiação

Em contraste com os efeitos determinísticos da radiação baseados em órgãos, a radiação ionizante também provoca efeitos estocásticos, em que a gravidade da doença não depende da dose, mas a probabilidade de um efeito aumenta com a elevação da dose. Esses efeitos são em grande parte devido a mutações induzidas por radiação das células-alvo, em oposição à morte celular, com de longe o efeito mais importante sendo a carcinogênese por radiação. Outros efeitos estocásticos potenciais à saúde induzidos por radiação incluem efeitos genéticos deletérios induzidos por radiação para as gerações subsequentes.

### *Carcinogênese por radiação*

Em geral, a radiação atua como um multiplicador das taxas de câncer de base natural, embora haja exceções, como câncer de mama induzido por radiação, em que os riscos de radiação são amplamente independentes das taxas de base natural, e câncer de próstata, que geralmente não é um tumor radiogênico. A maioria dos cânceres induzidos por radiação ocorre muitos anos após a exposição à radiação, tipicamente nos mesmos anos “propensos ao câncer” (cerca de 55 a 75 anos), como os cânceres de ocorrência natural.

As exceções incluem cânceres hematopoéticos induzidos por radiação e cânceres de tireoide induzidos por radiação, os quais ocorrem tipicamente alguns anos após a exposição à radiação. A sensibilidade ao câncer induzido por radiação depende da idade, com pessoas expostas em idades mais jovens correndo maiores riscos de câncer ao longo da vida.

A maior parte do que é conhecido quantitativamente sobre os riscos induzidos pela radiação para o câncer vem de estudos de sobreviventes da bomba atômica, que tiveram riscos subsequentes aumentados mensuráveis para o câncer: com uma dose de 1 Gy no acompanhamento, mais de 50 anos depois, os sobreviventes da bomba atômica mostraram risco 64% maior de câncer sólido em mulheres e aumento de 20% em homens.[4] Apesar de muitos estudos, não foram detectados efeitos hereditários em filhos de sobreviventes da bomba atômica.[5]

Os sobreviventes a longo prazo da radioterapia também correm risco pequeno, mas significativamente aumentado, de um segundo câncer associado à radiação.[6] Em baixas doses de radiação, por exemplo, abaixo de 0,1 Gy, os estudos epidemiológicos são difíceis de realizar e interpretar devido à dificuldade em quantificar um pequeno excesso de risco de câncer acima do risco natural de câncer ao longo da vida humana de cerca de 40%. No entanto, estudos epidemiológicos de grande escala em crianças que fizeram TCs ou tiveram pequenas exposições a iodo radioativo em Chernobyl mostraram um risco aumentado de câncer induzido por radiação.

## *Cataratogênese por radiação*

A radiação ionizante induz catarata ocular (Capítulo 395) com probabilidade, gravidade e latência relacionadas à dose de radiação.[7] Estudos com sobreviventes da bomba atômica, trabalhadores envolvidos na limpeza de Chernobyl, astronautas e técnicos de radiologia mostraram aumento na incidência de catarata, mesmo em doses de radiação abaixo de 1 Gy. A cataratogênese por radiação é o resultado de danos por radiação às células em divisão no cristalino. Como não há essencialmente nenhum mecanismo no cristalino para a remoção das células danificadas, as fibras não translúcidas resultantes do cristalino migram em direção ao polo posterior do cristalino, onde representam o primeiro estágio de uma catarata. A catarata subcapsular posterior é menos comum que a catarata

nuclear ou cortical na população em geral, mas é o tipo mais comumente associado à radiação ionizante.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de lesão por radiação pode ser aventado em dois contextos diferentes. O primeiro contexto é quando a dose de radiação não é conhecida, e a meta é estimar a dose que foi administrada para otimizar o tratamento. Os exemplos incluem acidentes e terrorismo com material radioativo. O segundo contexto é quando a dose de radiação é conhecida, em particular após a radioterapia. Nesse caso, as sequelas (ver Tabela 17.3) são previsíveis, mas a cronologia e a gravidade da lesão são menos previsíveis.

### Biodosimetria da radiação

Para um indivíduo exposto a uma grande dose de radiação de corpo inteiro, a primeira tarefa crítica é estimar a dose de radiação que o indivíduo recebeu, porque diferentes síndromes (hematopoética, gastrintestinal, cerebrovascular) estão associadas a diferentes faixas de dose de radiação. A técnica para estimar as exposições de indivíduos é conhecida como *biodosimetria da radiação*. Nesse processo de diagnóstico, uma pequena amostra de tecido corporal, como sangue ou urina, é analisada e os *endpoints* dependentes da dose na amostra são medidos para fornecer uma dose estimada. O *endpoint* mais comum de dano ao DNA, como micronúcleos, em amostras de sangue, agora pode ser avaliado por tecnologias de alto rendimento comumente disponíveis.[8] Outros *endpoints* práticos incluem a expressão gênica no sangue ou indução de metabólitos na urina.

### Sequelas da radioterapia

Síndromes determinísticas de órgãos induzidas por radiação ocorrem em intervalos razoavelmente previsíveis após radioterapia. Por exemplo, pericardite por radiação (Capítulo 68) pode se desenvolver durante o tratamento ou meses a anos após, inicialmente com derrame pericárdico e progredindo para constrição pericárdica. A enterocolite por radiação

(Capítulo 131) pode se desenvolver em 6 a 12 meses após doses de radiação de 40 a 60 Gy para câncer de próstata ou malignidades ginecológicas. A lesão pulmonar induzida por radiação pode ser detectada em até 50% dos pacientes que recebem radioterapia torácica, mas apenas uma minoria deles desenvolverá manifestações clínicas (Capítulo 88). Além disso, a maioria de todos os pacientes de radioterapia apresenta toxicidade aguda na pele ou nas mucosas, em particular dermatite por radiação, mucosite oral e xerostomia.

## TRATAMENTO

### Síndromes de exposição de corpo inteiro

Para exposições abaixo de 2 Gy, nenhum tratamento imediato é necessário (Figura 17.3). Para pacientes com síndrome hematopoética potencial (doses entre 2 e 10 Gy), as duas abordagens de tratamento primárias são: primeiro, antibióticos e cuidados de barreira, que podem aumentar a $DL_{50}$ humana (a dose na qual 50% dos indivíduos expostos morrem) a partir de 4 Gy a 8 Gy; e segundo, fator estimulador de colônias de granulócitos.[A1] G-CSF subcutâneo, filgrastim (10 mg/kg/dia durante até 2 semanas) ou pegfilgrastim (duas doses de 6 mg com 1 semana de intervalo) são aprovados pela FDA para o tratamento de pacientes com mielossupressão induzida por radiação após um acidente radiológico/nuclear. Uma célula estromal aderente derivada da placenta foi aprovada pela FDA para tratamento de emergência da exposição aguda à radiação em um possível evento nuclear.[9]

O valor do transplante de medula óssea no tratamento de indivíduos com síndrome hematopoética é provavelmente bastante limitado em doses inferiores a cerca de 9 Gy. Após o acidente de Chernobyl, por exemplo, 13 indivíduos foram submetidos a transplante de medula óssea, e três mortes foram atribuídas diretamente às sequelas do procedimento em pacientes nos quais o transplante não foi indicado com base na

exposição. Os esquemas de tratamento conservador, incluindo antibióticos, citocinas, transfusões e cuidados gerais são efetivos, mas as opções de tratamento atuais são muito limitadas em doses acima de cerca de 10 Gy, quando a síndrome gastrintestinal se torna a causa dominante de morte.

## Sequelas da radioterapia

A terapia com feixe de prótons tem o potencial de reduzir efeitos colaterais em comparação com outras versões modernas de radioterapia.[A1b];Todavia, esses benefícios parecem ser limitados a situações específicas, sobretudo câncer de esôfago localmente avançado e tumores cerebrais pediátricos[9b], e a razão custo-benefício da terapia com feixe de prótons ainda é incerta. Comparativamente, poucos medicamentos foram aprovados pela FDA para minimizar as sequelas associadas à radioterapia. A amifostina (200 mg/m$^2$ administrada por via IV diariamente, antes de cada sessão de radioterapia)[A2] é aprovada pela FDA para minimizar a xerostomia associada à radioterapia, mas seu uso foi limitado por conta de toxicidade significativa e os dados sobre sua eficácia são conflitantes.[A3] Vários medicamentos foram desenvolvidos para mitigar ou tratar os danos causados pela radioterapia, principalmente na barreira mucosa. A palifermina, que é um fator de crescimento de queratinócitos humanos recombinantes, é aprovada pela FDA (60 µg/kg/dia em injeção IV em *bolus* por 3 dias consecutivos antes da terapia e 3 dias consecutivos após a terapia para leucemia ou linfoma) para diminuir a incidência ou duração de mucosite oral grave.[A4] Um mimético experimental da superóxido dismutase também se mostrou promissor como redutor de mucosite em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.[A4b] No entanto, nenhum medicamento tem sido consistentemente efetivo na redução dos efeitos colaterais gastrintestinais da radioterapia pélvica.[A5]

Para dermatite, mucosite e xerostomia induzidas por radioterapia, os tratamentos incluem agentes tópicos para

dermatite (Capítulo 409), analgésicos para mucosite e substitutos de saliva para xerostomia. Além da dermatite, da mucosite e da xerostomia, os efeitos determinísticos nos tecidos induzidos por radiação são tipicamente tratados da mesma maneira que seus equivalentes não induzidos por radiação. Por exemplo, o tratamento da doença da artéria coronária (DAC) induzida por radiação não é diferente da abordagem das DAC em geral (Capítulos 62 a 65). No entanto, o manejo dos sinais/sintomas gastrintestinais agudos e crônicos após radioterapia demanda uma abordagem mais especializada devido ao risco de estenose local (Capítulo 133).

## PREVENÇÃO

### Contramedidas após acidentes radiológicos ou terrorismo

Três produtos farmacêuticos aprovados pela FDA conseguem limitar a dose de radiação causada por exposições a radioisótopos específicos: iodeto de potássio para iodo radioativo, azul da Prússia para césio ou tálio radioativo e penta-acetato de dietilenotriamina (DTPA) para plutônio, amerício ou cúrio. Embora essas contramedidas farmacêuticas consigam limitar as doses nos órgãos e, portanto, as consequências para a saúde produzidas por esses radioisótopos específicos, elas não podem ser usadas para tratar nenhum dos efeitos clínicos adversos por eles causados.

A administração de iodeto de potássio (KI), que contém iodo não radioativo, satura a tireoide com iodo não radioativo e, assim, impede que o iodo radioativo seja absorvido pela tireoide, onde pode causar câncer (Capítulo 213). Os efeitos protetores do KI duram cerca de 24 horas, por isso deve ser ingerido diariamente (130 mg para adultos, 65 mg para crianças > 3 anos, 32 mg para crianças de 1 a 3 anos, 16 mg para lactentes) enquanto houver a probabilidade de exposição.

O azul da Prússia (hexacianoferrato férrico [II]) se liga ao césio no sistema digestório e limita sua reabsorção para a corrente sanguínea, reduzindo, assim, a meia-vida biológica do césio no corpo de cerca de 110

dias para cerca de 30 dias e limitando os efeitos tóxicos nos órgãos. A dose recomendada de azul da Prússia é de 3 g VO três vezes ao dia para adultos e 1 g VO três vezes ao dia para crianças de 2 a 12 anos, por um período mínimo de 30 dias.

O DTPA é um agente quelante que se liga ao plutônio radioativo, amerício e cúrio,[a] diminuindo, assim, sua persistência no corpo. O DTPA vem em duas formas, Ca-DTPA e Zn-DTPA, com a forma de cálcio considerada mais efetiva nas primeiras 24 horas de exposição e a forma de zinco preferível em momentos posteriores, embora ambas sejam efetivas durante várias semanas; são administradas por via intravenosa (ou com nebulizador), com dose diária de 1 g para adultos e 14 mg/kg para crianças menores de 12 anos.

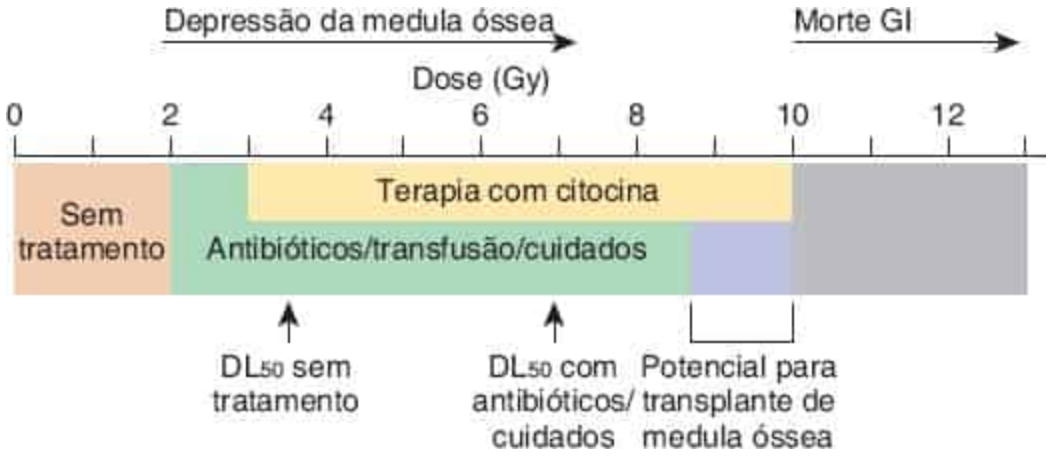


**FIGURA 17.3** Tratamento esquemático recomendado para as síndromes agudas das radiações, em função da dose estimada que o indivíduo recebeu. Observe a janela de dose muito estreita para a qual os transplantes de medula óssea são potencialmente úteis. (Adaptada com alterações de *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

Vários medicamentos usados como contramedida para a radiação foram desenvolvidos para neutralizar os sintomas das síndromes agudas das radiações, foram comprovadamente efetivos em modelos animais e estão sendo submetidos a testes antes da aprovação pela FDA.

## Exames de imagem

A TC é um excelente exame de imagem e os riscos associados à radiação da TC são pequenos; como resultado, a maioria dos aproximadamente 90 milhões de TCs realizadas anualmente nos EUA geralmente oferece muito mais benefícios que riscos. No entanto, as doses de radiação que atingem os órgãos na TC são geralmente muito maiores que as dos exames radiográficos convencionais; portanto, os princípios duplos de otimização e justificativa devem ser seguidos quando da solicitação de uma TC. A otimização envolve a redução da dose de radiação por TC, usando protocolos e tecnologia aprimorados. Em termos de justificativa – certificar-se de que todas as tomografias computadorizadas sejam clinicamente justificadas, uma proporção substancial das TCs poderia ser substituída por outras modalidades de exame, como ressonância magnética para alguns exames de cabeça e uso seletivo de US para diagnosticar apendicite. Por exemplo, as TCs realizadas em pacientes submetidos à apendicectomia estão associadas a um risco aproximadamente 25% maior de processo maligno hematológico subsequente.[9c] Além disso, muitas TCs podem ser evitadas totalmente seguindo os critérios de adequação de uso.

# LESÃO POR RADIAÇÃO NÃO IONIZANTE

As radiações ionizantes têm energia suficiente para causar rupturas na fita de DNA que, por sua vez, podem levar a morte celular e mutações. Em contrapartida, as radiações não ionizantes, como ondas de rádio, micro-ondas, radiação infravermelha e luz visível, não têm energia suficiente para romper as fitas de DNA e nenhuma dessas radiações foi associada a riscos à saúde. Uma exceção é a radiação ultravioleta, que geralmente é mutagênica e cancerígena. Uma segunda exceção possível é a radiação de radiofrequência, embora, nesse caso, as evidências epidemiológicas e as considerações mecanísticas não forneçam fortes evidências de riscos à saúde.

## Radiação ultravioleta

As radiações UV, que fazem parte do espectro eletromagnético não ionizante, cobrem um comprimento de onda de cerca de 150 a 400 nm (intermediário entre a luz visível e os raios X). Por sua vez, esses comprimentos de onda UV são subcategorizados como UVA (400 a 320 nm), UVB (315 a 280 nm) e UVC (280 a 150 nm).

A luz solar é, sem dúvida, a maior fonte de radiação ultravioleta para os humanos. Por conta da filtragem na atmosfera, cerca de 95% do espectro de UV que atinge a superfície da Terra é UVA, o restante é quase todo UVB e quase nenhum UVC penetra na camada de ozônio para atingir a Terra. Outras fontes de exposição aos raios UV incluem cabines e câmaras de bronzeamento. As exposições industriais incluem arcos de soldagem, tochas de plasma, lâmpadas germicidas e de luz negra, fornos elétricos a arco,[b] operações com metal quente, lâmpadas de vapor de mercúrio e alguns *lasers*.

## BIOPATOLOGIA

As radiações UV não penetram profundamente nos tecidos humanos; portanto, as lesões que causam são principalmente na pele e nos olhos. Os efeitos biológicos da radiação UV são atribuídos principalmente à sua absorção no DNA, onde os dímeros de pirimidina e seus produtos são produzidos. Esses produtos são geralmente removidos de forma muito eficiente, principalmente por meio do reparo por excisão de nucleotídios, mas também por meio do reparo por excisão de base, mas os erros nesses processos de reparo podem resultar em mutações. Embora a maior parte da radiação UV na luz solar seja UVA, a UVB é absorvida de forma muito mais eficiente pelos ácidos nucleicos, e a maioria dos efeitos biológicos da luz solar está associada à UVB.

Os efeitos prejudiciais da radiação UV são exacerbados em pacientes que apresentam defeitos subjacentes no reparo por excisão de nucleotídios. Por exemplo, estudos de pacientes com xeroderma pigmentoso forneceram evidências importantes da ligação entre a luz ultravioleta e o câncer de pele. Além disso, os efeitos da radiação ultravioleta são frequentemente exacerbados em pacientes que estejam usando medicamentos que contenham agentes fotodinâmicos, como tetraciclinas, fluoroquinolonas,

anti-inflamatórios não esteroides, diuréticos, estatinas, fenotiazinas, tioxantenos e antifúngicos. Essas reações fototóxicas relacionadas ao medicamento tipicamente desaparecem após a suspensão do mesmo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais efeitos agudos da exposição aos raios UVB são queimaduras solares e eritema, enquanto a exposição aos raios UVA raramente é a causa direta de queimaduras solares. Todas as radiações ultravioleta são carcinógenos cutâneos bem estabelecidos (Capítulo 193). Os carcinomas de células escamosas (CCE) e os carcinomas basocelulares estão tipicamente associados a exposições múltiplas ou crônicas à luz solar, enquanto o melanoma está relacionado principalmente a episódios de queimadura solar aguda. Indivíduos de pele mais clara, cuja pele e olhos contêm menos melanina, são mais propensos a sofrer todos os efeitos UV porque a melanina atua como um fotoprotetor. As exposições agudas do olho à UVB (Capítulo 395) podem causar fotoceratite, e exposições crônicas estão associadas a cataratas, assim como pterígio.

## PREVENÇÃO

A exposição excessiva à luz solar ou outras fontes de radiação UV deve ser evitada, especialmente por indivíduos de pele clara. Loções ou cremes com fator de proteção contra radiação ultravioleta e óculos de sol com bloqueadores de radiação ultravioleta devem ser usados quando apropriado.

Durante exposição significativa à luz solar, é importante usar um filtro solar de amplo espectro que forneça proteção contra UVB e também contra UVA. As recomendações padrão são o uso de filtro solar com fator de proteção solar (FPS) 30, com reaplicação no mínimo a cada 2 horas. Da mesma forma, devem ser usados óculos de sol que bloqueiem 99% ou 100% da radiação UVB e UVA.

### Radiação UVC distante

Determinado comprimento de onda UV, UVC distante (207 a 222 nm), é um agente antibactericida efetivo, com atividade contra bactérias e vírus,

inclusive SARS-CoV-2 (Capítulo 342A).[10] Por conta de sua penetração muito limitada, pode ser seguro para exposição humana, ao contrário da radiação UV típica.

## Radiações por radiofrequência

A radiação eletromagnética de radiofrequência (RF) também faz parte do espectro não ionizante (e-Figura 17.1). Os exemplos são a radiação emitida por telefones celulares (800 a 2.000 MHz), linhas de energia elétrica (50/60 Hz) e escâneres de corpo inteiro em aeroportos (24 a 30 GHz). Estudos biológicos de exposição à RF de baixo nível geralmente não mostraram genotoxicidade mensurável.

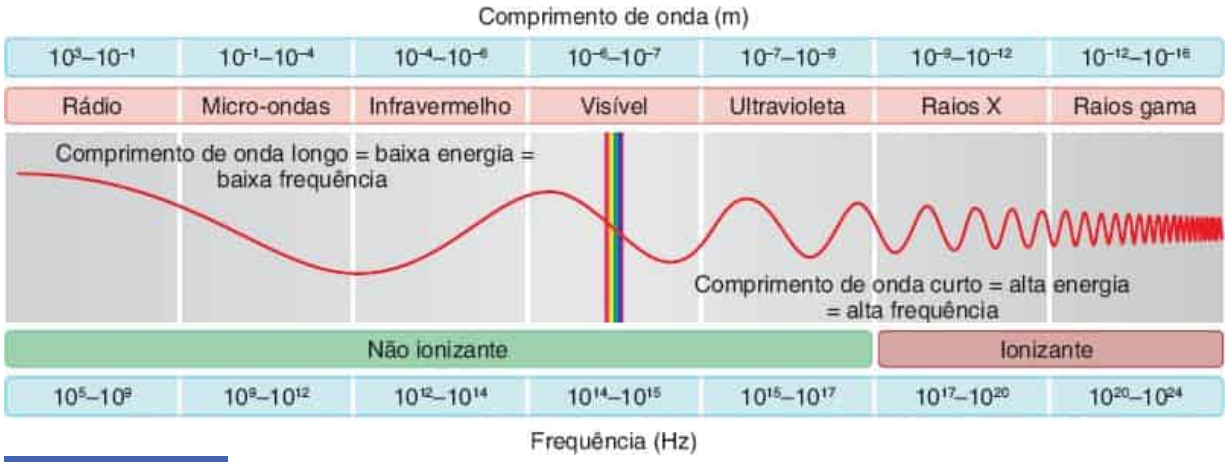


**E-FIGURA 17.1 O espectro eletromagnético.**

Numerosos estudos epidemiológicos enfocaram os efeitos da proximidade de linhas de energia elétrica e do uso de telefones celulares.[11] Embora alguns estudos anteriores tenham mostrado associações positivas entre exposição e danos à saúde, esses estudos geralmente não se mostraram consistentes nem foram reproduzidos. Mais estudos são, entretanto, necessários, e um estudo prospectivo europeu em andamento está acompanhando 290.000 usuários adultos de telefones celulares ao longo de um período de 20 anos.

A1. Singh VK, Romaine PL, Seed TM. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the Strategic National Stockpile. *Health Phys*. 2015;108:607-630.

A1b. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:1569-1579.

A2. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:1-9.

A3. Lee MG, Freeman AR, Roos DE, et al. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63:142-150.

A4. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;68:1-9.

A4b. Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, et al. Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:3256-3265.

A5. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (1):CD012529.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sato A, Lyamzina Y. Diversity of concerns in recovery after a nuclear accident: a perspective from Fukushima. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1-20.

2. Gale RP, Armitage JO. Are we prepared for nuclear terrorism? *N Engl J Med*. 2018; 378:1246-1254.
3. Citrin DE. Recent developments in radiotherapy. *N Engl J Med*. 2017;377:1065-1075.
3b. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74:905-927.
4. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, et al. Solid cancer incidence among the life span study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res*. 2017;187:513-537.
5. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*. 2015;386:469-478.
6. Dasu A, Toma-Dasu I. Models for the risk of secondary cancers from radiation therapy. *Phys Med*. 2017;42:232-238.
7. Shore RE. Radiation and cataract risk: impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments. *Mutat Res*. 2016;770:231-237.
8. Repin M, Pampou S, Karan C, et al. RABiT-II: implementation of a high-throughput micronucleus biodosimetry assay on commercial biotech robotic systems. *Radiat Res*. 2017; 187:492-498.
9. Sher N, Ofir R. Placenta-derived adherent stromal cell therapy for hematopoietic disorders: a case study of PLX-R18. *Cell Transplant*. 2018;27:140-150.
9b. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, et al. Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38:454-461.
9c. Lee KH, Lee S, Park JH, et al. Risk of hematologic malignant neoplasms from abdominopelvic computed tomographic

radiation in patients who underwent appendectomy. *JAMA Surg*. 2021;156:343-351.
10. Buonanno M, Ponnaiya B, Welch D, et al. Germicidal efficacy and mammalian skin safety of 222-nm UV light. *Radiat Res*. 2017;187:483-491.
11. Yang M, Guo W, Yang C, et al. Mobile phone use and glioma risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-13.

**As fontes dominantes de dose de radiação coletiva para a população dos EUA são de:**

- A. Áreas de radiação de fundo (*background*) natural.
- B. Deposição atmosférica (*fallout*) dos testes nucleares.
- C. Exposições relacionadas a procedimentos clínicos
- D. Exposição à radiação de fundo (*background*) natural e exposição relacionada a procedimentos clínicos, quase igualmente.
- E. Energia nuclear.

Concluir questão

**Tipicamente existe um período de latência de 1 a 2 semanas entre a exposição à radiação de corpo inteiro em altas doses e a doença manifesta. Isso é porque:**

- A. O reparo de danos por radiação ocorre muito rapidamente.
- B. A doença manifesta tipicamente não aparece até os tempos típicos de renovação celular dos tecidos de autorregeneração.
- C. Leva algum tempo para a resposta imune do corpo entrar em ação.
- D. O reparo de danos por radiação ocorre muito lentamente.
- E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Se uma população típica for exposta a doses moderadas a altas doses de radiação ionizante, a maioria dos cânceres induzidos por radiação subsequentes ocorreria em que idade?**

- A. 0 a 15 anos.
- B. 15 a 35 anos.
- C. 35 a 55 anos.
- D. 55 a 75 anos.
- E. Todas as idades, quase igualmente.

Concluir questão

**Uma bomba “suja” (dispositivo de dispersão radioativa) feita do isótopo radioativo césio-137 foi detonada. Qual das alternativas a seguir seriam contramedidas razoáveis para limitar a exposição interna ao césio radioativo nas pessoas próximas à explosão?**

- A. Comprimidos de iodeto de potássio (KI).
- B. DTPA (pentacetato de dietilenotriamina) intravenoso.
- C. Administração oral de azul da Prússia.
- D. KI e DTPA.
- E. KI, DTPA e azul da Prússia.

Concluir questão

**Um indivíduo é exposto a uma dose de radiação de corpo inteiro de 4 Gy. O tratamento adequado é:**

- A. Antibióticos, cuidados de barreira e administração de fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF).
- B. Transplante de medula óssea.

- C. Amifostina intravenosa.
- D. Apenas vigilância ativa.
- E. Nenhuma das opções anteriores.

**Concluir questão**

[a]N.R.T.: O cúrio-242 e o cúrio-244 podem ser utilizados como fontes de energia portátil, em marca-passos e instrumentos de localização remotos. O cúrio (Cm) foi nomeado em homenagem ao casal Pierre e Marie Curie.

[b]N.R.T.: Fornos elétricos a arco (FEA) são reatores metalúrgicos que transformam sucata em aço de alta qualidade.

# 18 BIOTERRORISMO

MARK G. KORTEPETER E THEODORE J. CIESLAK

Os médicos desempenham papéis essenciais como porta de entrada no sistema de saúde e como consultores de serviços de emergência, por isso é importante que eles estejam familiarizados com possíveis indícios epidemiológicos de que ocorreu um ataque, aspectos clínicos gerais de agentes considerados as maiores ameaças, e como alertar as autoridades de saúde pública apropriadas se suspeitarem de um evento.

## HISTÓRIA

Ao longo dos séculos, patógenos biológicos foram usados repetidamente como armas de guerra, variando desde o despejo da carcaça ou das fezes de um animal morto nos poços de água de um adversário até a liberação de agentes infecciosos por pulverização (aerossol). O foco mais recente voltou-se para seu uso potencial por terroristas em populações civis.

## INDÍCIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como acontece em outros surtos, a resposta a um possível ato de bioterrorismo se baseia em preceitos fundamentais de saúde pública.[1] Com exceção de evidências diretas de liberação, nenhum outro achado pode ser considerado definitivo, mas vários achados simultâneos devem levantar a suspeita de um evento não natural (Tabela 18.1).

As vítimas de liberação de uma arma química ou convencional provavelmente adoeceriam logo após o lançamento ou explosão, enquanto as vítimas de um ataque de arma biológica silenciosa provavelmente procurariam atendimento tardiamente de diferentes profissionais de saúde, dispersos no espaço e no tempo devido ao período de incubação. Uma das formas de diferenciar um ataque de bioterrorismo de um surto natural é a apresentação incomum de uma doença. Por exemplo, uma doença que ocorre tipicamente na pele ou causa doença gastrintestinal poderia se apresentar com manifestações respiratórias (p. ex., antraz, peste). Outro indício poderia ser doenças que não respondem aos tratamentos padrão devido a um perfil incomum de sensibilidade aos antibióticos. A suspeita também deve ser levantada pelo achado de uma doença fora do local ou estação do ano na qual ocorre tipicamente.

| Tabela 18.1 | Pistas epidemiológicas de um ataque com arma biológica. |
|---|---|
| Um grande surto, especialmente em uma população bem-definida | |
| Muitos casos de doenças inexplicáveis ou mortes | |
| Doença mais grave que o esperado para um patógeno específico ou ausência de resposta à terapia padrão | |
| Manifestação incomum da doença, como doença inalatória a partir de agentes que tipicamente não causam doença clínica | |
| Uma doença incomum para determinada área geográfica ou estação do ano, especialmente na ausência de um vetor competente | |
| Epidemias múltiplas simultâneas ou seriadas | |
| Um caso isolado de doença rara (varíola, algumas febres hemorrágicas virais, antraz inalatório, peste pneumônica) | |

Cepas incomuns ou variantes de microrganismos, ou padrões de resistência antimicrobiana diferentes dos padrões circulantes conhecidos

Taxas de ataque mais altas em pessoas fora de uma área protegida ou taxas mais baixas em pessoas dentro de uma área protegida ou abrigo

Surtos da mesma doença ocorrendo simultaneamente em áreas não contíguas

Doença zoonótica que ocorre em seres humanos, mas não em animais

Evidências diretas ou informes de lançamento de microrganismo (equipamento, munições, adulteração) ou outro veículo potencial de propagação (dispositivo de pulverização, carta contaminada)

Um padrão de localização de vítimas a favor do vento

Modificada de Withers MR, Alves DA, Bell TM, et al. *USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook*, 8th ed. September 2014. Disponível em www.usamriid.army.mil, guia de materiais de referência. Acesso em 17 de maio de 2019.

## AGENTES PREOCUPANTES

Entre a miríade de patógenos infecciosos humanos, um número relativamente pequeno apresenta as propriedades necessárias para serem considerados armas potenciais e que poderiam causar doenças generalizadas, as chamadas armas de destruição em massa (Tabela 18.2). Esses agentes permanecem, tipicamente, estáveis em aerossol, o que possibilita sua distribuição eficiente por uma grande população.

## ANTRAZ

### EPIDEMIOLOGIA

O antraz, causado pela infecção com o bacilo gram-positivo *Bacillus anthracis* (Capítulo 278), é um flagelo mundial dos herbívoros. A maioria dos casos em seres humanos resulta de contato ocupacional direto com animais infectados ou suas peles, pelos ou ossos, embora um surto recente tenha ocorrido em usuários de drogas injetáveis no Reino Unido. As áreas endêmicas incluem partes subdesenvolvidas da África Subsaariana e do Sudeste Asiático, onde humanos têm contato próximo com animais que não foram vacinados. Casos esporádicos ocorrem nos EUA, tipicamente ao longo das trilhas históricas de gado nas planícies centrais. Os animais são tipicamente infectados enquanto pastam em áreas contaminadas com esporos de antraz, que sobrevivem no solo por décadas e são estáveis na forma de pó dessecado. Embora a maioria dos casos em todo o mundo seja cutânea, a forma de esporo do microrganismo pode ser moída até o tamanho de partícula ideal (2 a 6 mm) para infectar o pulmão e causar doença inalatória.

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A exposição aos esporos pode ocorrer por meio de uma solução de continuidade na pele, do sistema digestório ou por inalação. Os esporos são captados pelos macrófagos e se replicam na pele local, ou são transportados para os linfonodos regionais no sistema digestório ou nos pulmões. Durante a replicação, os bacilos secretam uma toxina letal, que causa necrose local, e toxina de edema, que causa edema local significativo. Em doenças não tratadas ou não reconhecidas, o organismo pode causar bacteriemia, toxemia sistêmica e morte.

O antraz cutâneo pode ser facilmente reconhecido pelo médico com base em duas manifestações clínicas causadas por suas toxinas: uma escara preta, da qual o antraz recebe seu nome (do grego *anthrakis*, para carvão), e edema circundante que é desproporcional ao tamanho da lesão. A lesão começa como uma pápula que se torna uma vesícula e acaba apresentando uma área central, preta e necrótica. Embora essa forma de doença seja facilmente tratável, a taxa de letalidade pode chegar a 20% se não for reconhecida e tratada adequadamente. O antraz gastrintestinal, que ocorre após a ingestão de carne infectada e malcozida, é muito mais difícil de reconhecer e pode ter uma taxa de letalidade de 50% ou mais. Relatada pela primeira vez nos EUA após um evento de roda de tocadores de tambor (os tambores eram feitos de pele de animal) em 2009, a doença causa febre, dor abdominal, diarreia, hematoquezia, hematêmese e ascite. A paracentese revela ascite hemorrágica.

O antraz inalatório é a maior preocupação após um ataque com arma biológica em aerossol. Após um período de incubação de 1 a 6 dias, em média, mas que pode durar até 43 dias, os pacientes apresentam febre, sudorese intensa, náuseas, vômitos, diarreia, dispneia, tosse e dor torácica. Sem o reconhecimento imediato e o tratamento apropriado, o estado geral dos indivíduos deteriora rapidamente com agravamento da dispneia, estridor, cianose e insuficiência respiratória. O ingurgitamento e a hemorragia dos linfonodos mediastinais com mediastinite associada levam à característica clínica de alargamento do mediastino na radiografia de tórax em cerca de 60% dos casos. Os pacientes também podem desenvolver grandes derrames pleurais hemorrágicos e infiltrados. A disseminação bacteriêmica pode resultar em infecção amplamente metastática no sistema digestório e nas meninges.

## DIAGNÓSTICO

*B. anthracis* pode ser identificado por coloração de Gram ou cultura de tecido ou líquidos corporais, incluindo biopsia de pele para doença cutânea, sangue periférico, derrame pleural e líquido cerebrospinal (LCS), mas não escarro. Uma radiografia de tórax fornece indícios iniciais de doença inalatória com manifestações como plenitude hilar ou paratraqueal e derrames pleurais. Uma tomografia computadorizada (TC) de tórax pode confirmar adenopatia mediastinal. Outras técnicas, como coloração com anticorpo fluorescente ou reação em cadeia da polimerase (PCR), podem fornecer um diagnóstico mais rápido.

**Tabela 18.2** **Agentes de bioterrorismo da categoria A do Centers for Disease Control and Prevention.**

| DOENÇA (E AGENTE) | ASSOCIAÇÕES DE DIAGNÓSTICOS | MOTIVOS PARA SER USADO(A) COMO ARMA BIOLÓGICA | TRATAMENTO* (VER DETALHES NO TEXTO) |
|---|---|---|---|
| Antraz (*Bacillus anthracis*; Capítulo 278) | Mediastinite hemorrágica | Doença inalatória altamente letal; esporos estáveis sobrevivem à dessecação; pode ser formulado como aerossol | **Ciprofloxacino** (400 mg 8/8 h) ou (a) levofloxacino (750 mg 24/24 h) ou moxifloxacino (400 mg 24/24 h) + (b) **meropeném** (2 g 8/8 h) ou imipeném (1 g 6/6 h) ou doripeném (500 mg 8/8 h) mais (c) **linezolida** (600 mg 12/12 h) ou clindamicina (900 mg 8/8 h) ou rifampicina (600 mg 12/12 h) ou cloranfenicol (1 g a cada 6 a 8 h)† |
| Varíola (vírus da varíola; Capítulo 348) | Exantema sincrônico | Vírions estáveis no ambiente; população imunologicamente virgem | Cuidados de suporte; cidofovir e tecovirimat são fármacos experimentais promissores |
| Peste (*Yersinia pestis*; Capítulo 296) | Hemoptise | Contagiosa por meio de gotículas respiratórias; “peste negra” evoca medo | Gentamicina (5 mg/kg 1 ×/dia) ou ciprofloxacino (400 mg 12/12 h) ou doxiciclina (200 mg 1×, depois 100 mg 12/12 h) |
| Tularemia (*Francisella tularensis*; Capítulo 295) | Doença semelhante à peste | Bactérias estáveis no meio ambiente; dose infecciosa muito baixa | O mesmo da peste |
| Botulismo | Paralisia flácida | Toxina extremamente | Cuidados de suporte; suporte |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (toxinas botulínicas; Capítulo 280) | descendente | potente; pode ser veiculada em alimentos e água; os casos consomem vastos recursos | ventilatório; a antitoxina botulínica pode interromper (mas não reverter) a progressão dos sinais/sintomas |
| Febres hemorrágicas virais (Capítulo 357; ver e-Tabela 18.1) | Diáteses hemorrágicas | O fator medo é primordial; existem poucas contramedidas | Cuidados de suporte; ribavirina pode ser útil em casos selecionados (p. ex., febre de Lassa, arenavírus do Novo Mundo, vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo, síndrome renal da febre hemorrágica), quando é administrada segundo um protocolo experimental: 30 mg/kg como dose de ataque, depois 16 mg/kg 6/6 h por 4 dias, então 8 mg/kg 8/8 h por 6 dias |

*Todos os agentes terapêuticos listados nesta tabela devem ser administrados por via intravenosa.

†Os tratamentos preferidos estão em **negrito**.

## TRATAMENTO

As diretrizes para o tratamento de pacientes infectados ou expostos ao antraz diferem entre pacientes com meningite e pacientes nos quais a meningite foi excluída.[2] Para pacientes com meningite ou quando esta não pode ser excluída, três antibióticos são administrados por via intravenosa (os medicamentos preferidos estão em negrito):

- **Ciprofloxacino** (400 mg 8/8 h) ou levofloxacino (750 mg 24/24 h) ou moxifloxacino (400 mg 24/24 h) mais
- **Meropeném** 2 g 8/8 h ou imipeném (1 g 6/6 h) ou doripeném (500 mg 8/8 h) mais
- **Linezolida** (600 mg 12/12 h) ou clindamicina (900 mg 8/8 h) ou rifampicina (600 mg 12/12 h) ou cloranfenicol (1 g a cada 6 a 8 h).

Se a meningite foi excluída, um esquema com dois medicamentos pode ser usado:

- **Ciprofloxacino** ou levofloxacino ou moxifloxacino ou meropeném ou imipeném ou doripeném ou vancomicina (penicilina G ou amoxicilina também podem ser usados se a cepa infectante for sabidamente suscetível) mais
- **Clindamicina ou linezolida** ou doxiciclina ou rifampicina.

Um novo anticorpo monoclonal, raxibacumabe (dose única de 40 mg/kg IV durante 2 horas e 15 minutos após pré-medicação com difenidramina 25 a 50 mg IV), é aprovado para o tratamento adicional do antraz inalatório com antibióticos com base em dados de eficácia em animais.[3] Imunoglobulina hiperimune específica para antraz foi administrada por via intravenosa como terapia adjuvante a vários pacientes, incluindo três nos EUA em 2006, 2009 e 2011, bem como a vários pacientes no Reino Unido. Com base em dados obtidos em coelhos, foi aprovada nos EUA para uso em associação a antibióticos para antraz inalatório. Outro anticorpo, obiltoxaximabe (16 mg/kg IV), também é aprovado pela FDA para tratar o antraz inalatório em combinação com agentes antibacterianos apropriados ou para prevenir o antraz inalatório com base em sua eficácia em coelhos e macacos, e segurança em voluntários humanos saudáveis.[4]

## PREVENÇÃO

A vacina contra o antraz, que é efetiva na prevenção de todas as formas de doenças, foi reservada principalmente para fazendeiros em risco ou veterinários que tenham contato regular com herbívoros, pesquisadores de laboratório e militares. A vacina é administrada em cinco doses IM ao longo de 18 meses (dia 0, seguido por 1, 6, 12 e 18 meses), com reforços anuais se houver risco contínuo.

Após uma exposição conhecida, a quimioprofilaxia é recomendada com ciprofloxacino (500 mg VO 2 vezes/dia) ou doxiciclina (100 mg VO 2 vezes/dia) por 60 dias, embora durações mais curtas sejam provavelmente efetivas, especialmente se combinadas com a vacinação. Se a vacina estiver disponível, três doses podem ser administradas concomitantemente com antibióticos, mas não está licenciada para esse propósito e deve ser administrada sob um protocolo experimental. Raxibacumabe (ver posologia anteriormente) também é aprovado pela FDA para profilaxia se antibióticos não estiverem disponíveis.

### PROGNÓSTICO

Os fatores associados à sobrevida ao antraz incluem antibióticos ou antissoro específico administrados durante a fase prodrômica, drenagem do líquido pleural e um esquema de múltiplos medicamentos. As taxas de letalidade em pacientes não tratados se aproximam de 100%, embora 55% das vítimas de antraz inalatório tenham sobrevivido a um surto em 2001 graças aos antibióticos e à terapia intensiva moderna.

## VARÍOLA

### EPIDEMIOLOGIA

Embora a varíola tenha sido erradicada oficialmente em 1980, existem preocupações em relação a estoques não declarados fora dos repositórios aprovados nos EUA e na Rússia. As recentes descobertas de frascos de varíola não contabilizados nos EUA fornecem algum crédito a essa preocupação. Além da suscetibilidade quase universal, a estabilidade ambiental das partículas virais da varíola a torna uma arma potencial formidável.

A varíola é causada pelo vírus varíola, um ortopoxvírus (Capítulo 348) intimamente relacionado à varíola bovina, vaccínia, e varíola dos macacos. A varíola geralmente se espalha para pessoas que moram no mesmo domicilio e outros contactantes próximos, mas pode se espalhar por distâncias maiores em núcleos de gotículas aerossolizadas, bem como pelo contato direto com secreções de pacientes ou fômites. Os profissionais de saúde que prestam cuidados ao paciente ou indivíduos que tiveram contato com objetos contaminados também correm risco.

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção ocorre inicialmente na mucosa respiratória, seguida por replicação nos linfonodos regionais e, em seguida, ocorre viremia primária assintomática que semeia o sistema reticuloendotelial. Aproximadamente 1 semana após a infecção (variação, cerca de 1 a 2 semanas), uma viremia secundária semeia a pele. Nesse momento, o início súbito da doença inclui febre, cefaleia, dorsalgia e vômitos. Após 2 ou 3 dias desse pródromo, e muitas vezes conforme a temperatura cai, a erupção cutânea característica começa com pequenas pápulas em um padrão centrífugo (mais na face e nos membros que no tronco) que progridem de forma sincronizada durante a semana seguinte para vesículas, pústulas umbilicadas e, finalmente, crostas. As lesões são profundas e podem ser intensamente dolorosas. Os indivíduos são contagiosos no início da erupção cutânea e deixam de ser depois que as crostas descamam.

### DIAGNÓSTICO

A varicela (catapora; Capítulo 351), que pode ser confundida com varíola, ocorre predominantemente no tronco, não nos membros (um padrão centrípeto), e as lesões ocorrem em ondas sucessivas, portanto, máculas, pápulas, pústulas e crostas podem ser vistas simultaneamente. Além disso, a varicela é transmissível antes do início da erupção cutânea, mas a contagiosidade diminui quando todas as lesões apresentam crostas. Outras doenças no diagnóstico diferencial de varíola incluem varíola dos macacos (Capítulo 348), outros poxvírus, vaccínia disseminada em um receptor de vacina ou contactante, herpes-zóster disseminado (Capítulo 351) ou infecção por

herpes-vírus simples (Capítulo 350), impetigo (Capítulo 412), erupções medicamentosas (Capítulo 411), dermatite de contato (Capítulo 409), eritema multiforme (Capítulo 410) e riquetsiose variceliforme (Capítulo 311).

O reconhecimento clínico da erupção cutânea característica (Figura 18.1) deve levantar a suspeita de varíola. O diagnóstico provavelmente seria confirmado por PCR ou cultura viral de amostras de pele ou sangue ou de sorologias agudas e convalescentes.

### TRATAMENTO

O tratamento primário para a varíola ainda consiste em medidas de suporte. As terapias potenciais incluem cidofovir (5 mg/kg IV), um produto licenciado para o tratamento da retinite por citomegalovírus em pacientes infectados pelo HIV, e o tecovirimat, que foi adicionado ao estoque estratégico nos EUA para uso em caso de surto de varíola.

## PREVENÇÃO

Na vacinação é usada a vaccínia, um ortopoxvírus relacionado à varíola. No caso de um surto, a vacinação pós-exposição em 4 dias pode prevenir ou atenuar a doença e poderia ser aplicada em um método de vigilância e contenção como foi usado durante a erradicação global.[5,6] O governo dos EUA estocou doses suficientes para toda a população dos EUA de um produto mais novo de cultura de células para uso em caso de emergência nacional. O método de vigilância e contenção ou vacinação em anel combina a descoberta ativa de casos com a vacinação de contatos potenciais dentro de determinado raio ao redor dos casos. Os profissionais de saúde precisariam ser vacinados e as precauções de transporte e de contato (máscaras de filtro HEPA, salas de pressão negativa, jalecos, luvas, proteção para os olhos) seriam recomendadas no ambiente hospitalar. Como a vacina é um agente vivo, é contraindicada para indivíduos com eczema ou doenças cutâneas esfoliativas significativas ou imunocomprometimento no cenário de pré-exposição. Mesmo em hospedeiros normais, pode estar associada a inoculação de outros locais do corpo, disseminação para contactantes próximos, doença disseminada, encefalite pós-vacinal, vaccínia progressiva em indivíduos com comprometimento da imunidade mediada por células, *eczema vaccinatum* em pessoas com eczema prévio e pericardite ou miocardite. No cenário pós-exposição, os benefícios do risco teriam que ser pesados em relação a quais indivíduos em risco de complicações podem receber a vacina e se a imunoglobulina hiperimune contra vaccínia pode ser administrada concomitantemente. O tratamento de primeira linha para reações vacinais significativas é a imunoglobulina hiperimune contra vaccínia.

**FIGURA 18.1** **Varíola. A.** Natureza centrífuga da erupção cutânea. **B.** Coalescência de algumas pústulas. **C.** Pústulas umbilicadas. (De Fenner F, Henderson DA, Arita A, et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.)

## PROGNÓSTICO

A taxa de letalidade para a forma típica de varíola, varíola *major*, é de aproximadamente 30%, mas existem grandes variações entre as etnias. Na minoria dos indivíduos que desenvolvem varíola hemorrágica, a taxa de letalidade se aproxima de 100%. Uma cepa viral diferente, a varíola *minor* (alastrim), tem taxas de letalidade de apenas cerca de 1%. Os sobreviventes da varíola apresentam, com frequência, cicatrizes no lugar das lesões para o resto da vida. Cegueira e deformidades ósseas, principalmente em crianças, também são complicações conhecidas.

# PESTE

## EPIDEMIOLOGIA

A peste foi responsável por milhões de mortes durante três pandemias. A peste foi usada como arma pelos japoneses antes da Segunda Guerra Mundial, quando eles liberaram pulgas infectadas em cidades chinesas, e foi incluída no arsenal de armas biológicas da antiga União Soviética. A peste é transmissível pela via respiratória; portanto, uma liberação de aerossol poderia ter efeitos devastadores.

A peste é causada pelo cocobacilo gram-negativo *Yersinia pestis* (Capítulo 296). Na microscopia óptica, o microrganismo pode ter aspecto bipolar, parecendo um alfinete de segurança. Em geral, os humanos são infectados por pulgas que se alimentam de roedores em regiões onde a peste é enzoótica ou quando seus animais de estimação servem como veículos para trazer as pulgas ou a doença para dentro de casa. A "peste negra" dos séculos XIV e XV deveu muito da sua persistência à onipresença de ratos nas casas e à falta de conhecimento de seu papel na transmissão de doenças.

A cada ano, nos EUA, vários casos humanos são relatados, geralmente no sudoeste. A maioria desses casos é peste bubônica, embora peste pneumônica ocasional seja correlacionada a infecções em gatos domésticos.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A peste se manifesta de três maneiras. A peste bubônica, que é a forma mais comum, ocorre após a picada de uma pulga infectada. O microrganismo se espalha pelos vasos linfáticos locais para os linfonodos regionais. Conforme

a replicação ocorre, o linfonodo ou o grupo de linfonodos aumenta de tamanho e fica extremamente doloroso à palpação. Como a maioria das picadas de pulgas ocorre nos membros inferiores, os linfonodos inguinais e femorais são os mais frequentemente afetados. A peste bubônica não tratada pode evoluir para peste septicêmica após os microrganismos terem acesso à corrente sanguínea. Além disso, os pacientes podem desenvolver necrose de áreas mais frias do corpo, como a ponta do nariz, as orelhas ou os dedos, devido a uma coagulase dependente da temperatura produzida pelo microrganismo. A peste septicêmica também pode ocorrer sem bubão antecedente. Meningite é consequente à semeadura pela corrente sanguínea. Na peste pneumônica, os pulmões são semeados secundariamente pela bacteriemia da peste septicêmica ou primariamente quando uma pessoa inala gotículas infecciosas. Embora a peste pneumônica de ocorrência natural seja rara, essa forma de doença é a principal preocupação após a liberação intencional de aerossol. A peste pneumônica pode ser propagada de uma pessoa para outra. Uma das características da doença é a possibilidade de o escarro purulento se tornar hemorrágico.

## DIAGNÓSTICO

Os bacilos da peste são prontamente identificados com as colorações de Gram, Wright-Giemsa ou Wayson em associação com a cultura do escarro ou outro líquido corporal infectado, como sangue, líquido de um bubão ou líquido cerebrospinal (LCS). Outros métodos de diagnóstico incluem PCR para o antígeno F1, coloração com anticorpo fluorescente direto de líquidos corporais e sorologia por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) ou hemaglutinação passiva. No entanto, a sorologia é principalmente útil em retrospecto, porque os pacientes precisam ser tratados empiricamente antes que ocorra uma resposta sorológica.

### TRATAMENTO

O fármaco preferido tem sido a estreptomicina (1 g IM 2 vezes/dia durante 7 a 10 dias ou por 3 dias após a remissão da febre), mas alternativas adequadas incluem gentamicina (5 mg/kg IM ou IV diariamente ou uma dose de ataque de 2 mg/kg seguida por 1,7 mg IM ou IV 3 vezes/dia), doxiciclina (dose de ataque de 200 mg IV, em seguida 100 mg IV a cada 12 h), ciprofloxacino (400 mg IV a cada 12 h), moxifloxacino (400 mg IV 1 vez/dia) e levofloxacino (500 a 750 mg IV 1 vez/dia) (Tabela 18.2). O medicamento de escolha para a meningite por *Yersinia pestis* é o cloranfenicol (dose de ataque de 25 a 30 mg/kg IV, seguida por 50 a 60 mg/kg/dia a cada 6 h; se a resposta clínica for favorável, a dose pode ser reduzida para 25 a 30 mg/kg/dia a cada 6 h).

## PREVENÇÃO

O uso de precauções padrão é apropriado para a peste bubônica. Precauções com gotículas devem ser instituídas quando os pacientes têm peste pneumônica, incluindo uma sala privada onde os cuidadores usem máscaras, aventais, luvas e proteção para os olhos a uma distância de 90 a 180 cm dos pacientes. Essas precauções devem ser mantidas até o paciente melhorar e ter recebido antibióticos efetivos durante 72 horas. Ciprofloxacino, levofloxacino ou doxiciclina oral são recomendados para profilaxia pós-exposição de contactantes domiciliares ou indivíduos com suspeita de exposição em ambiente endêmico ou de bioterrorismo. A profilaxia deve continuar por 7 dias após o período de exposição.

Nenhuma vacina licenciada para a peste existe atualmente nos EUA, e uma vacina previamente licenciada de células inteiras mortas não está mais disponível. Novas vacinas estão sendo estudadas.

## PROGNÓSTICO

As taxas de letalidade são de 50% ou mais para a peste bubônica não tratada e quase 100% para a peste septicêmica e pneumônica não tratada. Essas taxas de fatalidade podem ser reduzidas significativamente com reconhecimento imediato e terapia adequada.

# TULAREMIA

A tularemia (Capítulo 295) é causada pelo cocobacilo aeróbico, *Francisella tularensis*. Uma doença zoonótica de coelhos, esquilos terrestres e outros pequenos mamíferos, a tularemia pode infectar humanos pelo contato da pele ou de mucosas com líquidos corporais ou tecidos de animais infectados ou pela picada de moscas do gênero *Chrysops* (mutucas), mosquitos ou carrapatos infectados. A doença raramente ocorre por inalação de poeira contaminada ou ingestão de alimentos ou água contaminados. Menos de 150 casos de tularemia humana de ocorrência natural são, tipicamente, notificados a cada ano. No entanto, a estabilidade ambiental da *F. tularensis*, bem como sua dose infecciosa muito baixa (até mesmo 10 microrganismos), torna esse microrganismo uma ameaça potencial bioterrorismo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da tularemia dependem da via de exposição. Embora seis formas diferentes tenham sido descritas, talvez seja mais simples comparar a tularemia com a peste, com formas linfonodais análogas à peste bubônica e formas pneumônica e tifoide com quadro clínico semelhante ao das formas pneumônica e septicêmica da peste. Uma preponderância dessas últimas formas seria esperada após liberação intencional por aerossol. Após um período de incubação de 2 a 10 dias, os sinais/sintomas começam com febre e evoluem com prostração intensa, dor torácica subesternal, tosse improdutiva e perda de peso.

O diagnóstico, que exige o isolamento do microrganismo no sangue, na expectoração, na pele ou nas lesões de mucosa, pode ser difícil devido às exigências incomuns de cultivo e crescimento excessivo de microrganismos comensais. Portanto, a sorologia é a base do diagnóstico, muitas vezes em retrospecto. Devido ao risco de disseminação para a equipe do laboratório de microbiologia, é importante notificar o laboratório se houver suspeita de infecção por esse microrganismo.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da tularemia é semelhante ao da peste, com aminoglicosídeos por 10 a 14 dias; estreptomicina e gentamicina são considerados os fármacos de escolha, embora ciprofloxacino seja uma alternativa potencial mais recente (Tabela 18.2). Doxiciclina/tetraciclina e cloranfenicol são opções de segunda linha porque seu uso foi associado a recidivas e a duração recomendada do tratamento é de 14 a 21 dias.

A disseminação interpessoal é incomum e as precauções padrão são adequadas no cuidado de indivíduos doentes. Para exposições conhecidas, a profilaxia com tetraciclina (500 mg VO 4 vezes/dia durante 2 semanas) é efetiva se for iniciada nas 24 h seguintes à exposição; as recomendações de consenso em um cenário de bioterrorismo são 100 mg de doxiciclina ou 500 mg de ciprofloxacino VO 2 vezes/dia como profilaxia pós-exposição. Uma vacina viva atenuada tem eficácia comprovada na prevenção de doenças devido a exposições laboratoriais e contaminação por aerossol em voluntários humanos, mas não está prontamente disponível para o público.

A taxa de letalidade para tularemia pneumônica e tifoide não tratada é de 35%, mas essa taxa pode ser reduzida para menos de 5% com tratamento apropriado.

## BOTULISMO

O botulismo é causado pela exposição a uma de oito neurotoxinas relacionadas (A até H) produzidas por cepas de *Clostridium botulinum* (Capítulo 280), um bacilo gram-positivo formador de esporos anaeróbico onipresente. As toxinas botulínicas, que estão entre as substâncias mais tóxicas conhecidas, podem ser letais em doses tão baixas quanto 0,001 μg/kg. Essas toxinas bloqueiam a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas pré-sinápticas, provocando paralisia com flacidez generalizada e disfunção do sistema nervoso autônomo. Embora a maioria das toxinas seja instável no ambiente e, portanto, seja uma ameaça duvidosa como arma biológica, a natureza potente da toxina botulínica, com a facilidade com que pode ser usada para contaminar alimentos e água, gera preocupação. O botulismo humano de ocorrência natural é limitado aos tipos A, B e E, embora outros sorotipos de toxinas possam provocar uma síndrome clínica idêntica. Por esse motivo, uma antitoxina heptavalente com atividade contra os sorotipos A a G foi licenciada em 2013.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Tipicamente, o botulismo ocorre após um período latente que varia de horas a vários dias. As manifestações iniciais envolvem paralisia bulbar (comprometimento dos NC IX, X, XI e XII), ptose, fotofobia, borramento visual e outros sinais de disfunção dos nervos cranianos. Os sinais/sintomas progridem no sentido craniocaudal, levando a disfonia, disfagia e, por fim, paralisia simétrica descendente. Em casos fatais, a morte resulta tipicamente de falência da musculatura respiratória.

Embora o botulismo possa mimetizar outros transtornos neurológicos, como miastenia *gravis* e síndrome de Guillain-Barré, a ocorrência de um surto com múltiplos casos de paralisia descendente, simétrica e flácida deve tornar o diagnóstico de botulismo relativamente simples.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As medidas de cuidados de suporte associadas à administração da antitoxina, incluindo atenção meticulosa ao suporte ventilatório, são a base do manejo do botulismo. Os pacientes podem precisar desse suporte por vários meses; portanto, o manejo de um surto de botulismo em grande escala exigiria muitos recursos. O botulismo não é contagioso; portanto, as precauções padrão são apropriadas. As primeiras vítimas de um surto podem ter taxas de letalidade mais altas devido a atrasos no reconhecimento. Aqueles que se recuperam podem ter sequelas a longo prazo, como dispneia aos esforços, fadiga e fraqueza.

# FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

## EPIDEMIOLOGIA

O termo febre hemorrágica viral (Capítulo 357) descreve uma síndrome clínica causada por quatro famílias de vírus RNA: filovírus (Ebola e Marburg), arenavírus (febre de Lassa do "Velho Mundo" e vírus da América do Sul do "Novo Mundo", Machupo, Junin e outros), bunyavírus (hantavírus, febre hemorrágica da Crimeia e Congo e febre do Vale do Rift) e flavivírus (febre amarela e dengue) (e-Tabela 18.1). Os agentes de maior preocupação do ponto de vista do bioterrorismo incluem os filovírus e arenavírus, que são infecciosos por aerossol e conseguem se replicar bem em cultura de células para produção em larga escala e cuja síndrome clínica de hemorragia e febre gera medo. O surto impressionante da doença causada pelo vírus Ebola na África Ocidental (2013 a 2016) demonstrou a devastação que um vírus de febre hemorrágica pode causar em uma população, mesmo sem bioterrorismo, em um ambiente propício à disseminação, incluindo infraestrutura médica limitada, populações móveis, desconfiança no governo e contato próximo durante as práticas de sepultamento, entre outros fatores.[7]

**e-Tabela 18.1** Comparação dos agentes de febre hemorrágica viral.*

| FAMÍLIA | VÍRUS | ÁREA ENDÊMICA | TAXA DE FATALIDADE | TRANSMISSÃO NOSOCOMIAL | MEDIDAS DEFENSIVAS |
|---|---|---|---|---|---|
| Filovírus | Ebola | África, Filipinas (Reston) | 18,5 a 90% (Sudão/Zaire) | Sim | As taxas de mortalidade são reduzidas por cuidados de suporte, incluindo reposição hidreletrolítica. O ensaio clínico randomizado de ZMapp demonstrou menor |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | letalidade, mas não foi estatisticamente significativo. As taxas de mortalidade mais baixas ocorreram em UTI nos EUA e na Europa |
| | Marburg | África | 23 a 70% | Sim | |
| Arenavírus | Lassa | África Ocidental | 1 a 2% | Sim | A ribavirina foi efetiva em um ensaio clínico com controles não randomizados |
| | Junin | Pampa argentino | 30% | Raro | Plasma imune; relatos de benefício com ribavirina; Candid # 1® é uma vacina protetora; não disponível nos EUA |
| | Machupo | Bolívia | 25 a 35% | Raro | Plasma imune; relatos de benefício com ribavirina |
| Bunyavírus | Febre hemorrágica da Crimeia-Congo | África, sudeste da Europa, Ásia Central, Índia | 30% | Sim | Sucesso em relatos informais de tratamento com ribavirina |
| | Febre do vale do Rift | África | 0,5% | Não | Vacinas para gado na África; o Departamento de Defesa dos EUA tem duas vacinas experimentais |
| | Hantavírus | Europa, Ásia, América | 5% (febre hemorrágica asiática com | Não† | Vacinas disponíveis na Ásia; ribavirina |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | do Sul (raro) | síndrome renal) | | foi efetiva em ensaio randomizado para síndrome renal de febre hemorrágica, mas não é licenciada para essa finalidade |
| Flavivírus | Febre amarela | África, América do Sul | 3 a 12% (20 a 50% se a segunda fase se desenvolver) | Não | Vacina viva atenuada 17D |
| | Floresta Kyasanur | Sul da Índia | 3 a 5% | Não | Vacina inativada com formalina na Índia |
| | Omsk | Sibéria | 0,2 a 3% | Não | Vacinas contra encefalite transmitida por carrapatos (exceto nos EUA) oferecem alguma proteção cruzada |

*Adaptada de Withers MR, Alves DA, Bell TM, et al. *USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook,* 8th ed. September 2014. Fort Detrick, MD. Acesso em: www.usamriid.army.mil, em 17 de maio de 2019. †A exceção são os Andes, que causam a síndrome pulmonar por hantavírus (não abordada neste capítulo).

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Depois que o vírus consegue penetrar através da pele, das mucosas ou do sistema respiratório, a replicação ocorre em macrófagos e células dendríticas. Os microrganismos são, então, transportados para os linfonodos regionais e, por fim, pelos vasos linfáticos e pela corrente sanguínea para órgãos-alvo, como o fígado e o baço, onde ocorre necrose local. O corpo responde com ativação de citocinas e quimiocinas, e a depleção significativa de linfócitos desativa a resposta imune adaptativa do hospedeiro. A seguir, ocorre um quadro semelhante à sepse, com diminuição progressiva da pressão arterial média, aumento da permeabilidade vascular e diátese hemorrágica.

As manifestações clínicas das febres hemorrágicas incluem o início agudo de mal-estar, dor de garganta, febre, rubor cutâneo, hiperemia conjuntival, prostração, mialgias e diarreia não sanguinolenta. Esses vírus têm diferenças significativas na proeminência dos achados clínicos individuais. Por exemplo, o vírus da dengue, os filovírus e o vírus de Lassa causam mais comumente erupção maculopapular na primeira semana. O filovírus e os vírus da América do Sul causam, mais tipicamente, obnubilação e encefalite. Embora todos provoquem elevações modestas dos níveis de aminotransferase, a febre amarela e a febre do Vale do Rift são conhecidas por causar disfunção hepática significativa, resultando em icterícia. Dependendo de vários fatores, incluindo virulência, via de exposição, inóculo e outros fatores do hospedeiro, a doença pode progredir na segunda semana para sinais evidentes de sangramento, incluindo petéquias, púrpura, equimoses e exsudação de locais de punção venosa. Anormalidades eletrolíticas e grandes perdas gastrintestinais foram relatadas durante o surto de Ebola na África Ocidental de 2013 a 2016. Sangramento significativo ocorre raramente, mas, se ocorrer, a fonte geralmente é o

sistema digestório. Os casos graves demonstrarão uma combinação de anormalidades neurológicas e hematológicas.

## DIAGNÓSTICO

Numerosas doenças mais comuns devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de febre hemorrágica viral, incluindo riquetsioses (febre maculosa das Montanhas Rochosas, erliquiose, anaplasmose e febre maculosa por *Rickettsia africae*; Capítulo 311), leptospirose (Capítulo 307), meningococcemia (Capítulo 282), febre tifoide (Capítulo 292) e malária por *Plasmodium falciparum* (Capítulo 324). No entanto, uma febre hemorrágica viral deve ser considerada quando os pacientes apresentam uma síndrome clinicamente compatível, especialmente se um grupo de casos for observado. As características laboratoriais podem incluir trombocitopenia, níveis elevados de aminotransferases, leucopenia, anemia (embora hematócrito elevado possa ser observado em pacientes com extravasamento vascular significativo, como às vezes é visto na dengue e na infecção por hantavírus), hematúria e proteinúria. PCR, cultura viral, ensaio de imunoabsorção enzimática específica para imunoglobulina M, sorologia aguda e convalescente ou imuno-histoquímica em amostras de necropsia podem estabelecer o diagnóstico. Amostras clínicas de rotina e qualquer tentativa de isolamento viral exigem um laboratório de nível de biossegurança 3 ou 4 com solicitação de parecer especializado do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ou do U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases.[a]

### TRATAMENTO

Não existem terapias licenciadas para as febres hemorrágicas virais; portanto, as medidas de suporte são o meio primário de manejo com atenção especial ao equilíbrio hidreletrolítico, prevenção de procedimentos que causem sangramento e medicamentos que comprometam a função plaquetária, uso de hemoderivados conforme necessário, vasopressores para hipotensão e diálise para insuficiência renal. A atenção especial à hidratação reduziu significativamente a taxa de mortalidade por dengue, e a reposição agressiva de líquido foi necessária para lidar com a perda significativa de volume líquido devido à diarreia, anormalidades eletrolíticas e depleção de proteína/nutricional em infecções por vírus Ebola.[8] Para pacientes infectados por vírus Ebola durante o surto de 2013 a 2016 na África Ocidental, cuidados intensivos na Europa e nos EUA reduziram a taxa de mortalidade para 18,5%. A ribavirina oral ou intravenosa (ver Tabela 18.2), segundo um protocolo experimental aprovado pela FDA, conseguiu reduzir a taxa de mortalidade na febre hemorrágica de Lassa e também parece ser benéfica contra a febre hemorrágica argentina (vírus Junin) e hantavírus que causam febre hemorrágica com síndrome renal. Não tem eficácia evidente contra filovírus (Ebola ou Marburg) ou flavivírus (dengue, febre amarela). O uso do coquetel de anticorpos monoclonais humanizados ZMapp para Ebola pareceu benéfico em um ensaio clínico randomizado, mas o benefício não atingiu significância estatística.[9]

## PREVENÇÃO

A vacina contra a febre amarela é a única licenciada contra febre hemorrágica viral nos EUA. Existem vacinas experimentais contra o vírus Junin e o vírus da febre do Vale do Rift, mas essas vacinas têm sido usadas principalmente para proteger os trabalhadores de laboratório. Os ensaios clínicos randomizados mostraram benefícios de uma vacina experimental contra vesiculostomatite por Ebola.[A1,A2]

Determinadas febres hemorrágicas virais (principalmente Ebola, Marburg, Lassa e febre hemorrágica da Crimeia-Congo) produzem viremia de alto nível durante o período de maior risco de sangramento e produção de líquido corporal, tornando-as notórias por causar surtos hospitalares. Em geral, esses surtos ocorrem em ambientes, como a África Subsaariana, onde as práticas básicas de controle de infecção são inadequadas devido aos recursos limitados (p. ex., falta de aventais, luvas e proteção para os olhos, bem como reutilização de agulhas e seringas não esterilizadas). A disseminação desses vírus no ambiente hospitalar pode ser significativamente reduzida com precauções padrão que limitam o contato com sangue e líquidos corporais, embora mais de 800 profissionais de saúde tenham sido infectados na África Ocidental. Ao cuidar de pacientes que podem espalhar doenças, o uso de máscaras em conjunto com aventais, luvas e proteção para os olhos é recomendado. Muitos

casos nos EUA e na Europa foram tratados em unidades de biocontenção especificamente projetadas para reduzir a disseminação hospitalar para os cuidadores.[10]

## PROGNÓSTICO

Os vírus hemorrágicos exibem uma ampla gama de taxas de mortalidade, desde menos de 1%, da febre do Vale do Rift, até 80 a 90%, do Ebola Zaire (e-Tabela 18.1). Apesar da notoriedade desses vírus como causa de hemorragias, a maioria dos indivíduos não morre em razão da perda sanguínea. Em vez disso, a morte resulta de um quadro semelhante à sepse, incluindo perda da hemostasia vascular, coagulação intravascular disseminada, hipotensão, insuficiência renal, choque e morte. A prestação de cuidados intensivos parece ter benefícios.

## RESPOSTA A UM ATAQUE DE BIOTERRORISMO[b]

Mesmo um evento de bioterrorismo relativamente pequeno pode ter consequências profundas. Nos EUA, após o envio de cartas contaminadas com antraz em 2001, milhares de pessoas receberam profilaxia antibiótica e prédios do governo foram fechados para descontaminação. Desde então, melhorias significativas nas respostas futuras a um evento de bioterrorismo incluem o licenciamento, a fabricação e o armazenamento de vacina contra varíola suficiente para todos os habitantes dos EUA; produção de antitoxinas específicas para antraz e botulismo para o estoque nacional estratégico e elaboração de protocolos e cadeia de comando para resposta.

No entanto, a detecção precoce da liberação de um patógeno permanece um desafio significativo. O surto de Ebola de 2013 a 2016 também identificou deficiências na preparação, que podem ser mitigadas, em parte, pelo estabelecimento de uma rede de unidades de biocontenção. Uma estrutura proposta recentemente para pandemia incluiu quatro características principais: garantir que a comunidade global comprometa os recursos financeiros apropriados e monitore o progresso; reforço das instalações e infraestrutura nacional de saúde pública; fortalecimento do papel de liderança da Organização Mundial da Saúde; e aumentar o arsenal científico contra doenças infecciosas. Esses princípios se aplicariam facilmente à preparação para o bioterrorismo também.[11]

Em qualquer ataque de bioterrorismo futuro, os primeiros sinais de alerta poderiam incluir grupos de pacientes com adenopatia mediastinal ou alargamento do mediastino na radiografia de tórax, erupção pustulosa centrífuga (varíola), pneumonia e hemoptise (peste), paralisia flácida descendente (botulismo) ou manifestações hemorrágicas e comprometimento da coagulação (febre hemorrágica viral). Caso tal grupo seja identificado ou suspeito nos EUA, os médicos devem entrar em contato com o departamento de saúde local ou municipal, o departamento de saúde estadual e, potencialmente, o CDC. Ao contrário de um surto natural, um surto potencial de bioterrorismo também demanda diálogo rápido entre as autoridades de saúde pública e as autoridades policiais, porque as amostras de pacientes e ambientais constituem evidências contra um perpetrador e devem ser tratadas sob custódia. Os médicos também devem estar preparados não apenas para se proteger e proteger seus pacientes, mas também para servir como recursos da comunidade, independentemente do surto ser natural ou de origem terrorista.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017;389:505-518.

A2. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376:330-341.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narayanan N, Lacy CR, Cruz JE, et al. Disaster preparedness: biological threats and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2018;38:217-234.

2. Katharios-Lanwermeyer S, Holty JE, Person M, et al. Identifying meningitis during an anthrax mass casualty incident: systematic review of systemic anthrax since 1880. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1537-1545.
3. Rubinson L, Corey A, Hanfling D. Estimation of time period for effective human inhalational anthrax treatment including antitoxin therapy. *PLoS Curr.* 2017;9:1-26.
4. Hou AW, Morrill AM. Obiltoxaximab: adding to the treatment arsenal for *Bacillus anthracis* infection. *Ann Pharmacother*. 2017;51:908-913.
4b. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:331-344.
5. Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. *N Engl J Med*. 2015;372:954-962.
6. Jackson LA, Frey SE, El Sahly HM, et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia Ankara vaccine using three immunization schedules and two modes of delivery: a randomized clinical non-inferiority trial. *Vaccine*. 2017;35:1675-1682.
6b. Godfred-Cato S, Cooley KM, Fleck-Derderian S, et al. Treatment of human plague: a systematic review of published aggregate data on antimicrobial efficacy, 1939-2019. *Clin Infect Dis*. 2020;70:S11-S19.
7. Coltart CE, Lindsey B, Ghinai I, et al. The Ebola outbreak, 2013-2016: old lessons for new epidemics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372:1-24.
8. Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet*. 2018;391:700-708.
9. Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, et al. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375:1448-1456.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance on personal protective equipment (PPE) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation (PUIs) for Ebola who are clinically unstable or have bleeding, vomiting, or diarrhea in U.S. hospitals, including procedures for donning and doffing PPE. https://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/ppe/guidance.html. 2015. Accessed on May 17, 2019.
11. Green MS, LeDuc J, Cohen D, et al. Confronting the threat of bioterrorism: realities, challenges, and defensive strategies. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e2-e13.

**Um detector de ar em sua cidade indicou que houve um ataque de aerossol com varíola. Isso foi verificado pelo departamento de saúde do estado. Você está vendo vários indivíduos suspeitos de terem sido expostos durante o ataque que ocorreu há 3 dias. Qual seria o manejo adequado para esses indivíduos?**

- A. Administrar imunoglobulina vaccínia na primeira oportunidade.
- B. Vacinar os indivíduos expostos com a vacina contra a varíola (ACAM2000).
- C. Vacinar indivíduos expostos com a vacina contra varíola, exceto aqueles com eczema.
- D. Não há nada que você possa oferecer nesse momento, exceto tranquilização.

E. Você pode tratá-los com cidofovir.

Concluir questão

**Você toma conhecimento de um grande surto de *Salmonella* não *typhi* em sua comunidade. Qual das seguintes opções não é verdadeira?**

A. Mais casos que o esperado na comunidade poderia ser um indício de disseminação intencional.

B. Uma correspondência genética entre microrganismos isolados de pacientes, um laboratório em uma seita local suspeita e saladas locais pode indicar disseminação intencional.

C. É improvável que esse surto se espalhe intencionalmente porque *Salmonella* não é considerada um agente de alta ameaça.

D. Doença em um grupo étnico específico pode indicar direcionamento intencional do agente infeccioso.

E. Um padrão incomum de suscetibilidade a antibióticos do microrganismo poderia indicar adulteração intencional.

Concluir questão

**No pronto-socorro, você atende uma paciente que apresenta febre, calafrios e tremores. Ela tem tosse produtiva, bem como um linfonodo aumentado de tamanho e muito doloroso à palpação na região inguinal direita. Você está preocupado com a possibilidade de peste bubônica. Que tipo de controle de infecção você recomendaria imediatamente?**

A. Precauções padrão.

B. Precauções de contato.

C. Precauções para gotículas.

D. Transferir a paciente para uma instalação de biocontenção especializada que possa lidar com o vírus Ebola.

E. Precauções para microrganismos transmitidos pelo ar.

Concluir questão

**Um paciente vem ao seu consultório reclamando de febre, fraqueza unilateral em membro inferior e dificuldade para falar. Ele menciona que a esposa faz conservas caseiras. Você**

**considera a possibilidade de botulismo. Qual seria seu próximo passo?**

- A. Administrar antitoxina botulínica heptavalente.
- B. Intubar o paciente imediatamente.
- C. Colocar o paciente na unidade de terapia intensiva e fazer avaliações seriadas do volume corrente.
- D. Ligar para a esposa dele e fazer um teste de toxina botulínica nos enlatados.
- E. Aventar outro diagnóstico, porque isso não é botulismo.

Concluir questão

**Você interna um paciente que voltou recentemente da África Subsaariana em sua unidade de terapia intensiva com diagnóstico de doença pelo vírus Ebola. Qual das alternativas a seguir deve ser o principal meio usado para tratar o paciente?**

- A. Soro convalescente.
- B. Cuidados de suporte com atenção reposição hidreletrolítica.
- C. O agente antiviral brincidofovir.
- D. Agente antiviral TKM Ebola.
- E. Antibióticos.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/06/Boletim-epidemiologico-SVS-20-aa.pdf.

[b]N.R.T.: No Brasil, ver Plano de Contingência para Emergência em Saúde Pública por Agentes Químico, Biológico, Radiológico e Nuclear (http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/23/Plano-de-Contingencia-para-ESP-por-agentes-QBRN.pdf).

# 19

# ENVENENAMENTO CRÔNICO: OLIGOELEMENTOS E OUTROS METAIS

LOUISE W. KAO E DANIEL E. RUSYNIAK

Cerca de 80% dos elementos da tabela periódica são metais ou metaloides, e vários metais entram em contato com os seres humanos em casa, no local de trabalho e no ambiente. Os metais fazem parte de vários processos fisiológicos normais, como o ferro na hemoglobina, mas também podem causar vários efeitos tóxicos adversos.[1,2,3,3b]

## ENVENENAMENTO POR CHUMBO

### EPIDEMIOLOGIA

O chumbo (Pb) é um metal maleável cinza-prata resistente à corrosão. Não tem uso fisiológico conhecido; portanto, qualquer chumbo encontrado no corpo humano deve ser considerado contaminação.

As fontes mais comuns de envenenamento por chumbo (plumbismo, saturnismo) são tintas à base de chumbo, poeira contaminada com chumbo em edifícios mais antigos e solo contaminado com chumbo. Outras fontes incluem encanamento, solda, baterias, projéteis de arma de fogo retidos no organismo, brinquedos, pesos de cortina, pingentes de colar, recipientes de comida e cosméticos, incluindo delineadores nigerianos. Adultos em ocupações como fabricação de baterias, soldagem, construção, mineração, sopro de vidro (vidreiro) e construção naval têm as maiores exposições ao chumbo. Outras vias de exposição menos comuns, mas importantes, incluem bebidas alcoólicas de fabricação clandestina contaminadas com chumbo e remédios populares contendo chumbo (p. ex., greta e azarcon no México).

As crianças em áreas socioeconômicas menos favorecidas têm as maiores exposições ao chumbo, e a maioria da literatura científica é tendenciosa para estudos pediátricos. Muito do que aprendemos, entretanto, é aplicável a adultos.

### BIOPATOLOGIA

Os efeitos mais devastadores do chumbo são no sistema nervoso central (SNC) das crianças. Ao interromper a junção intracelular do endotélio capilar, o chumbo compromete a barreira hematencefálica, o que aumenta ainda mais sua absorção pelo SNC. O chumbo também exacerba o extravasamento capilar, que em casos graves pode resultar em edema cerebral.

O chumbo inibe várias enzimas envolvidas na síntese do heme: ácido aminolevulínico sintetase, ácido δ-aminolevulínico desidratase, coproporfirinogênio descarboxilase e ferroquelatase. O chumbo também inibe a enzima pirimidina-5-nucleotidase eritrocitária, que compromete a degradação do RNA e contribui para a lise das hemácias (hemólise). Coletivamente, a inibição dessas enzimas resulta em diminuição das concentrações de hemoglobina e vida útil mais curta das hemácias.

Ao depositar complexos chumbo-proteína nas células tubulares proximais renais, o chumbo interfere na função mitocondrial normal, resultando, assim, em diminuição da reabsorção de glicose, aminoácidos e fosfato. Pessoas cronicamente expostas podem desenvolver insuficiência renal em decorrência de atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose glomerular.

Embora o chumbo não tenha sido associado a distúrbios ósseos específicos, o sistema esquelético é o principal reservatório de chumbo; nos casos de exposição crônica, as reservas de chumbo nos ossos podem ter meia-vida de 5 a 19 anos. Como resultado, os tecidos são submetidos à exposição aumentada ao chumbo durante os períodos de

renovação óssea acelerada, como durante o crescimento na infância, após fratura de osso longo ou durante a gestação.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O envenenamento por chumbo pode ser sutil e difícil de diagnosticar porque muitas de suas associações clínicas históricas (p. ex., neuropatia, gota, cólica abdominal) raramente ocorrem nos dias atuais. Em crianças, as complicações mais preocupantes a longo prazo da exposição ambiental ao chumbo são os déficits cognitivos de desenvolvimento, especialmente quando as concentrações de chumbo em crianças pequenas excedem 100 μg/dℓ. Os transtornos neurológicos subagudos incluem ataxia, letargia, convulsões e coma. Os adultos também podem apresentar manifestações neurológicas graves (p. ex., convulsões e edema cerebral) do plumbismo, mas tipicamente apenas quando os níveis de chumbo no sangue total são superiores a 150 μg/dℓ. Mais comumente, os transtornos neurológicos causados pelo chumbo em adultos se manifestam como problemas de memória, insônia, depressão, alterações de personalidade e aumento do risco de doenças cardiovasculares.[4] Níveis sanguíneos de chumbo mais adultos na infância também estão associados a alterações das medidas da estrutura cerebral na ressonância magnética.[4b]

Outros efeitos clínicos da intoxicação por chumbo, em crianças e adultos, incluem anemia normocítica ou microcítica, dor abdominal, hepatotoxicidade e pancreatite. O achado clássico de neuropatia periférica com queda do pé e do punho é bem descrito em adultos, mas apenas ocasionalmente em crianças. A nefrotoxicidade mais comumente se manifesta como síndrome de Fanconi (Capítulo 119) com aminoacidúria, glicosúria e fosfatúria. Uma consequência da nefrotoxicidade é o comprometimento da eliminação do ácido úrico e gota. Os níveis elevados de chumbo também provavelmente aumentam o risco de hipertensão arterial.

## DIAGNÓSTICO

As evidências existentes são insuficientes para recomendar o rastreamento de níveis elevados de chumbo no sangue em indivíduos assintomáticos;[4c] portanto, o diagnóstico de intoxicação por chumbo envolve um alto nível de suspeita clínica. O melhor teste inicial é a determinação do nível de chumbo no sangue total coletado em um tubo sem chumbo certificado (Tabela 19.1). O nível de chumbo no sangue pode estar falsamente elevado em indivíduos submetidos à quelação, que mobiliza as reservas de chumbo nos tecidos, nos 7 dias anteriores.

As imagens radiográficas podem apoiar o diagnóstico de envenenamento por chumbo e, às vezes, detectar um objeto contendo chumbo ou um projétil de arma de fogo retido. A tecnologia de fluorescência de raios X dos ossos consegue estimar os níveis de chumbo nos ossos, o que pode refletir a exposição crônica ao chumbo, mas esse exame é principalmente uma ferramenta de pesquisa e não está comumente disponível.

**Tabela 19.1** **Testagem diagnóstica para metais: faixas de referência.**

| METAL | NÍVEL SÉRICO | NÍVEL NO SANGUE TOTAL | EXAME DE URINA DO TIPO 1 | EXAME DE URINA DE 24 H |
|---|---|---|---|---|
| Chumbo | | < 5 μg/dℓ | | |
| Mercúrio | | < 10 μg/ℓ | < 20 μg/ℓ | < 5 μg/g de creatinina |
| Arsênico | | < 5 μg/ℓ | | < 50 μg/ℓ ou < 100 μg/g de creatinina |
| Cádmio | | < 5 μg/ℓ | | < 3 μg/g de creatinina |
| Alumínio | < 2 μg/ℓ | < 12 μg/ℓ | | 4 a 12 μg/g de creatinina |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Bismuto | < 1 µg/dℓ | < 5 µg/dℓ | < 20 µg/ℓ | |
| Cobalto | 0,1 a 1,2 µg/ℓ | | 0,1 a 2,2 µg/ℓ | |
| Manganês | 0,9 a 2,9 µg/ℓ | 4 a 15 µg/ℓ | | < 10 µg/ℓ |
| Prata | < 1 µg/ℓ | | | < 2 µg/ℓ |
| Tálio | | < 2 µg/ℓ | | < 5 µg/ℓ |
| Zinco | 109 a 130 µg/dℓ | 600 a 1.000 µg/dℓ | | < 500 µg/dia |

Modificada de Nelson L, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.

### TRATAMENTO

O primeiro passo no manejo de pacientes com níveis elevados de chumbo é a remoção imediata da fonte, embora a efetividade da limpeza do ambiente doméstico e das iniciativas educacionais sejam decepcionantes.[A1,A2] Se o chumbo for de origem ocupacional, há normas específicas (ver Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Chumbo Metálico, em https://central3.to.gov.br). A quelação aumenta a excreção de chumbo na urina de 24 h; portanto, diminui as concentrações sanguíneas, mas os estudos até o momento com o agente quelante succímero (ácido 2,3-dimercaptossuccínico, DMSA) em crianças não mostraram melhora da função neuropsicológica, apesar do sucesso na redução dos níveis sanguíneos de chumbo. A recomendação atual é que adultos assintomáticos com níveis sanguíneos de chumbo inferiores a 70 µg/dℓ não precisam de quelação; os pacientes com sintomas leves ou níveis sanguíneos de chumbo entre 70 e 100 µg/dℓ devem receber apenas quelação oral, e pacientes com encefalopatia induzida por chumbo ou níveis de chumbo no sangue acima de 100 µg/dℓ devem ser considerados para quelação parenteral. Embora o DMSA seja aprovado pela Food and Drug Administration apenas para crianças, ele também é comumente usado em adultos (Tabela 19.2).

A irrigação de todo o intestino com uma solução eletrolítica de polietilenoglicol deve ser considerada se o paciente tiver um objeto de chumbo retido no tubo gastrintestinal. Os pacientes com fragmentos de projétil de arma de fogo com chumbo alojados em tecidos moles ou espaços articulares precisam ser operados para remoção.

### PROGNÓSTICO

Apesar da controvérsia sobre a recuperação a longo prazo dos déficits cognitivos associados ao chumbo em crianças, os adultos com sinais/sintomas neurológicos melhoram após a remoção da exposição. Os efeitos hematológicos e nefrotóxicos do chumbo também são reversíveis.

## INTOXICAÇÃO POR MERCÚRIO

### EPIDEMIOLOGIA

O mercúrio (Hg) é um metal de ocorrência natural com três formas distintas. Embora todas as formas sejam neurotóxicas, o mercúrio elementar ($Hg^0$) também causa toxicidade pulmonar, o mercúrio inorgânico ($Hg^+$ ou $Hg^{++}$) causa toxicidade gastrintestinal e renal e o mercúrio orgânico (etil, metil, alquil ou fenil) é um teratógeno.

O mercúrio elementar é encontrado em amálgamas dentais, termômetros, lâmpadas fluorescentes, baterias e algumas tintas. As exposições ocupacionais podem ocorrer em dentistas e higienistas dentais, pintores, mineração de ouro, fundição de bronze, galvanizadores, metalúrgicos, fabricantes de polpa de papel, mineradores, ceramistas e outros trabalhadores que usam mercúrio no processamento. Os termômetros de mercúrio estão se tornando cada vez mais raros e muitos países os proibiram devido aos efeitos tóxicos potenciais do mercúrio. A intoxicação por mercúrio elementar decorre principalmente da inalação de seu vapor volatilizado.

O mercúrio inorgânico tem sido usado historicamente como medicamento, cosmético e antisséptico tópico nas formas de HgCl (cloreto mercuroso ou calomelano) e $HgCl_2$ (cloreto mercúrico). É também utilizado na indústria de curtumes, na taxidermia, na fabricação de fogos de artifício e na fabricação de tinturas. O mercúrio inorgânico também pode ser encontrado em medicamentos patenteados, remédios populares (como o empacho entre indivíduos de origem mexicana), cremes clareadores da pele e fitoterápicos asiáticos. A intoxicação pode ocorrer por ingestão, inalação ou absorção cutânea.

Os compostos orgânicos de mercúrio podem ser classificados como alquil de cadeia curta (como metilmercúrio), alquil de cadeia longa e compostos de arila. Os compostos arílicos, como o timerosal, comportam-se como compostos mercuriais inorgânicos. O metilmercúrio já causou várias epidemias de envenenamento humano em grande escala.

Microrganismos marinhos e no solo metilam o mercúrio inorgânico do ar e dos resíduos industriais. Por meio de um processo conhecido como biomagnificação, o metilmercúrio concentra-se nos tecidos da vida marinha, atingindo as maiores concentrações em grandes peixes predadores como o atum e o peixe-espada. O consumo de peixes é agora a maior via de exposição ao mercúrio orgânico na população em geral. O mercúrio orgânico também é usado como fungicida, pesticida, conservante de madeira e antisséptico ou conservante medicinal (merbromina[a] [Mercurocromo®] e timerosal). A intoxicação ocorre tipicamente por ingestão.

## BIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do envenenamento por mercúrio está relacionada à disrupção da fisiologia celular pela ligação a grupos sulfidrila, fosforila, carboxila e amida, causando disfunção generalizada dos mecanismos celulares normais. Cada tipo de mercúrio causa efeitos diferentes dependendo da via de exposição, solubilidade e lipofilicidade.

O mercúrio elementar é pouco absorvido após ser ingerido. Se a motilidade gastrintestinal ou a integridade da mucosa estiverem comprometidas, entretanto, o mercúrio elementar pode ser ionizado em formas mais facilmente absorvidas. A intoxicação do mercúrio elementar ocorre principalmente pela inalação do vapor para os alvéolos, onde é bem absorvido na circulação pulmonar e atravessa prontamente a barreira hematencefálica. No cérebro, ele interfere em vários processos celulares, incluindo a síntese de proteínas e ácidos nucleicos. O mercúrio também inibe a catecol-*O*-metiltransferase, elevando, assim, os níveis circulantes de catecolaminas.

O mercúrio inorgânico é absorvido após a ingestão, inicialmente se liga à mucosa gastrintestinal e se acumula nos rins, onde exerce dano oxidativo direto. Embora não atravesse prontamente a barreira hematencefálica, efeitos tóxicos no SNC podem ser observados nas exposições crônicas por conta da taxa de eliminação prolongada. Aparentemente, os íons mercúricos não atravessam a barreira placentária.

Os compostos orgânicos de mercúrio são prontamente absorvidos após ingestão e inalação e são moderadamente absorvidos após exposição dérmica, principalmente se a pele não estiver intacta. Devido à sua alta lipossolubilidade, o mercúrio orgânico atravessa a barreira hematencefálica e se concentra no SNC. Também consegue cruzar a barreira placentária e se concentrar no feto. O mercúrio orgânico se concentra nos eritrócitos, distribui-se por todo o corpo e é eliminado principalmente nas fezes. Algumas formas de mercúrio orgânico são metabolizadas no corpo em compostos inorgânicos de mercúrio. A intoxicação resulta da inibição dos sistemas enzimáticos e da interferência na maturidade celular, na função dos microtúbulos e na síntese e captação de neurotransmissores.

**Tabela 19.2** **Quelantes para envenenamento por metal pesado em adultos.**

| SINAIS/SINTOMAS | QUELANTE | DOSE RECOMENDADA† |
|---|---|---|
| **CHUMBO** | | |
| Assintomático, NSC* < 70 | Nenhum | |
| Leves a moderados, NSC = 70 a 100 | DMSA | 10 mg/kg 3 ×/dia VO durante 5 dias, depois 2 ×/dia durante 14 dia |

| | | |
|---|---|---|
| Encefalopatia, NSC > 100 | BAL+ | 4 mg/kg IM profunda 4/4 h durante 5 dias |
| | CaNa2EDTA‡ | 1.500 mg/m2/dia (aproximadamente 50 a 75 mg/kg/dia, máximo d ambos em infusão IV contínua ou em 2 a 4 doses IV divididas du dias, com ajuste da dose em caso de insuficiência renal |
| **MERCÚRIO** | | |
| Agudos (elementar ou inorgânico) com sinais/sintomas moderados/graves | BAL | 5 mg/kg IM profunda, em seguida, 2,5 mg/kg a cada 12 a 24 h dur dias ou até que os sinais/sintomas melhorem e o paciente consi ingerir o quelante |
| Crônicos (elementar ou inorgânico) ou orgânico com sintomas | DMSA | 10 mg/kg 3 ×/dia VO durante 5 dias, depois 2 ×/dia durante 14 dia |
| **ARSÊNICO** | | |
| Exposição aguda com sinais/sintomas moderados a graves | BAL | 3 mg/kg IM profunda 4/4 h durante 2 dias, depois 3 ×/dia durante dias |

| | | |
|---|---|---|
| Exposição crônica com sintomas moderados§ | DMSA | 10 mg/kg 3 ×/dia VO durante 5 dias, depois 2 ×/dia durante 14 dia |
| **ALUMÍNIO** | | |
| Exposição aguda ou crônica em paciente em diálise com encefalopatia | Deferoxamina | Ver *http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/Gui* |
| **TÁLIO** | | |
| Envenenamento agudo por tálio com sinais/sintomas moderados a graves | Azul da Prússia | 3 g 3 ×/dia VO até a excreção urinária de tálio ser inferior a 0,5 m |

*Recomendações para adultos.

† As doses para quelação em geral não são bem estudadas ou validadas, com exceção do chumbo em crianças. A dosagem ideal não está bem estabelecida, particularmente para BAL. As doses listadas são sugestões do autor.

‡Começar 4 h após a primeira dose de BAL ser administrada.

§O benefício nessa configuração não é estabelecido.

BAL = British anti-Lewisite, dimercaprol; NSC = nível sanguíneo de chumbo; DMSA = ácido 2,3-dimercaptossuccínico, succímero; EDTA = ácido etilenodiaminotetracético.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da intoxicação por mercúrio elementar variam dependendo da dose e da cronicidade da exposição. A inalação de altas concentrações de vapor de mercúrio, como pode ocorrer em um ambiente industrial, pode resultar em tosse, calafrios, febre e dispneia. Os pacientes também apresentam náuseas, vômitos e fraqueza. Essa síndrome pode progredir para lesão pulmonar aguda grave e insuficiência respiratória, além de falência renal. A exposição crônica a concentrações mais baixas de vapor de mercúrio provoca uma tríade clássica de tremor, gengivoestomatite e transtornos neuropsiquiátricos. O tremor mercurial pode ser estático e intencional. Episódios repentinos de tremor, também chamados tétano mercurial, já foram descritos. As manifestações neuropsiquiátricas de envenenamento por mercúrio, também conhecidas como eretismo, incluem fadiga, insônia, disfunção de memória, retraimento social, timidez e depressão.

O envenenamento por mercúrio inorgânico pode ocorrer após absorção cutânea ou mucosa de cosméticos contendo mercúrio e após aplicados nas gengivas quando os dentes estão nascendo, bem como após ingestão acidental ou intencional de antissépticos contendo cloreto de mercúrio. Após a ingestão aguda, uma gastrenterite hemorrágica é tipicamente seguida por insuficiência renal (necrose tubular aguda). A exposição crônica está associada a eretismo, disfunção renal e manifestações neurológicas, como neuropatia sensorimotora, constrição dos campos visuais, tremor e *delirium*. Acrodinia foi descrita após exposição ao mercúrio elementar ou inorgânico, mais notavelmente em crianças após a exposição ao pó odontológico de mercúrio e pomada para fraldas. Essa síndrome se manifesta como erupção cutânea eritematosa, hiperqueratótica e frequentemente descamativa nas palmas das mãos, nas solas dos pés e no rosto, em conjunto com erupção cutânea papular. A acrodinia também está

associada à hipersensibilidade idiossincrática a íons mercúrio e envenenamento por mercúrio, que por si sós aumentam as catecolaminas circulantes e mimetizam feocromocitoma (Capítulo 215). Achados comuns incluem tremor, diaforese, taquicardia e hipertensão arterial.

A intoxicação humana por mercúrio orgânico foi reconhecida pela primeira vez quando o despejo de resíduos contendo mercúrio na baía de Minamata, no Japão, provocou envenenamento em grande escala da população, cujo principal alimento básico era o peixe da baía. No que agora é chamado de doença de Minamata, os pacientes apresentavam parestesia, ataxia, disartria, tremor e constrição dos campos visuais ou "visão em túnel". Esses sinais/sintomas podem ser progressivos e, às vezes, fatais. As crianças nascidas dessas mães expostas (doença de Minamata congênita) sofrem retardo mental, deformidades nos membros, coreia, convulsões e microcefalia. No entanto, a exposição pré-natal a níveis elevados de mercúrio orgânico materno na República de Seychelles, cuja população apresenta alto consumo de peixes, não tem efeito adverso sobre os desfechos do neurodesenvolvimento infantil.[5] Em um grande estudo coreano, níveis mais elevados de mercúrio foram associados à depressão em mulheres, mas não em homens, e mesmo em mulheres com baixo consumo de peixe.[5b] Além disso, embora o consumo de frutos do mar esteja correlacionado a níveis mais elevados de mercúrio no cérebro em adultos, esses níveis mais elevados estão menos associados à neuropatologia da doença de Alzheimer.[6]

Na intoxicação por mercúrio orgânico, os sinais/sintomas costumam demorar semanas a meses. Outros sintomas que se seguem ao envenenamento por mercúrio orgânico incluem irritação da mucosa após ingestão e dermatite após exposição cutânea. No entanto, não foram relatados efeitos tóxicos cardiovasculares quando há elevação leve a moderada dos níveis de mercúrio no sangue.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de intoxicação por mercúrio deve ser considerado quando são reconhecidos os sinais e sintomas característicos, associados à exposição conhecida ou suspeita. Os níveis de mercúrio no sangue total e na urina podem confirmar a exposição, mas a correlação entre os níveis e os sinais/sintomas é inconsistente. Nos casos de ingestão ou injeção de mercúrio elementar, as radiografias também podem ser úteis. Em caso de exposição não ocupacional, a concentração de mercúrio no sangue total não deve exceder 10 μg/ℓ, e a concentração de mercúrio na urina de 24 horas não deve exceder 20 μg/ℓ (Tabela 19.1); a urina deve ser coletada em um recipiente lavado com ácido. Em geral, as concentrações na urina são mais confiáveis para monitorar a exposição e a resposta ao tratamento, mas a concentração no sangue total é o teste de monitoramento preferido para envenenamento por metilmercúrio. A razão entre as hemácias e o mercúrio plasmático consegue diferenciar a intoxicação por mercúrio orgânico da intoxicação por mercúrio inorgânico porque o mercúrio orgânico se concentra significativamente nas hemácias. A análise de fios do cabelo não é confiável devido ao potencial de contaminação externa. A prática de obter os níveis de mercúrio na urina após um desafio de quelação não é recomendada porque os níveis obtidos dessa forma são difíceis de interpretar.

## TRATAMENTO

O tratamento é basicamente sintomático e de suporte, com remoção da fonte de exposição. Em casos de exposição aguda, descontaminação é necessária. Em casos de exposição ocupacional ou ambiental, podem ser necessárias descontaminação ambiental e fiscalização por órgãos locais ou federais. Após a inalação do vapor de mercúrio elementar, o suporte da função respiratória é crucial. Após a ingestão de sais de mercúrio inorgânico, a reanimação com fluidos, geralmente com soro fisiológico, é necessária para corrigir a depleção intravascular, e o tratamento de substituição renal pode ser necessário em casos de insuficiência renal oligúrica. Os compostos de mercúrio são pouco depurados por medidas de eliminação extracorpórea, como hemodiálise ou diálise peritoneal.

Se a dieta (peixe) for a causa provável de um nível elevado de mercúrio, os indivíduos afetados são orientados a não comer peixe ou marisco por 1 mês, após o que os níveis de mercúrio no sangue ou na urina devem ser reanalisados. Se os níveis de mercúrio caírem para a faixa normal, como geralmente é o caso, os peixes com baixo teor de mercúrio (camarão, atum *light* enlatado, salmão, paloco, bagre) podem ser reintroduzidos na dieta em uma frequência de no máximo duas refeições por semana.

O tratamento de quelação aumentará a eliminação urinária de mercúrio (Tabela 19.2) e dados clínicos limitados apoiam seu uso logo após intoxicações agudas. O DMSA oral, que é o quelante de escolha, geralmente é bem tolerado. Se a administração oral não for possível, o dimercaprol (anti-Lewisite britânico, BAL) pode ser usado, exceto após a exposição ao metilmercúrio, para a qual é contraindicado, porque pode transferir o mercúrio para o cérebro.

## PROGNÓSTICO

A neurotoxicidade que se segue ao envenenamento significativo por todos os tipos de mercúrio pode ser irreversível, particularmente no estabelecimento do envenenamento por mercúrio orgânico, em que o diagnóstico é frequentemente tardio. No entanto, 33 das 40 crianças sintomáticas afetadas no surto de grãos contaminados de 1971 no Iraque melhoraram durante um período de observação de 2 anos. A insuficiência renal aguda após envenenamento por mercúrio elementar ou inorgânico às vezes desaparece. Foi relatado que os pacientes com acrodinia se recuperaram completamente após quelação e remoção da exposição.

# INTOXICAÇÃO POR ARSÊNICO

## EPIDEMIOLOGIA

O arsênico (As), além de existir no solo, nos minerais, nas rochas e nos minérios de metal, é encontrado em todos os organismos vivos. Existe em várias formas: elementar, inorgânica ($As^{3+}$ arsenito trivalente e $As^{5+}$ arseniato pentavalente), gasosa (arsina ou hidreto de arsênio, $AsH_3$) e orgânica. O arsênico elementar e orgânico tem baixa toxicidade, enquanto a arsina gasosa e o arsênico inorgânico são extremamente tóxicos. As propriedades medicinais do arsênico eram reconhecidas já em 400 a.C.; tem sido usado ao longo da história como medicamento, bem como componente de pigmentos, cosméticos e, notoriamente, como veneno.

A exposição humana ao arsênico pode ser consequente à contaminação do ar, dos lençóis freáticos, do solo e dos alimentos, especialmente frutos do mar, arroz e produtos hortifrutigranjeiros.[7] Organismos marinhos, especialmente crustáceos, contêm arsenicais orgânicos arsenobetaína e arsenocolina, que são comumente relatados em ensaios laboratoriais como níveis elevados de arsênico, mas não exercem efeito tóxico conhecido.

Em Bangladesh, o envenenamento epidêmico por arsênico em curso de águas subterrâneas contaminadas afetou milhões de pessoas. Taiwan, Chile, a província de Córdoba na Argentina, Bengala Ocidental e outras regiões da planície do Ganga também apresentam níveis elevados de arsênico natural e casos de envenenamento por arsênico.

A exposição ocupacional ao arsênico ocorre na indústria de microeletrônica, em que os cristais de arseneto são usados para gravar circuitos em *microchips*. O gás arsina é liberado quando o arsênico inorgânico entra em contato com o ácido, como pode ocorrer em ocupações como fundição de metais, galvanização e fabricação de semicondutores. Os compostos de arsênico também são usados na produção de tintas, fungicidas, inseticidas, pesticidas, herbicidas, conservantes de madeira, cerâmicas e vidro, e os funcionários dessas indústrias também podem estar potencialmente expostos.

Compostos arsenicais também podem ser encontrados em remédios populares e em medicamentos patenteados. Os usos medicinais modernos do arsênico incluem o trióxido de arsênico para tratamento da leucemia promielocítica aguda (Capítulo 173) e melarsoprol, um composto arsenical orgânico, para tratamento da tripanossomíase africana (Capítulo 325).

## BIOPATOLOGIA

Os compostos arsenicais toxicologicamente significativos são inorgânicos (trivalentes e pentavalentes). O gás arsina, que também é tóxico, causa hemólise aguda. Após a absorção, o arsênico inorgânico liga-se à hemoglobina e é distribuído para o fígado, os rins, o coração e os pulmões. No fígado, o arsênico é metilado para formar os ácidos monometilarsônico e dimetilarsínico, ambos menos tóxicos. O arsênico se concentra em tecidos ricos em queratina, como cabelo, pele e unhas. Grande parte da dose ingerida de arsênico é eliminada na urina. O mecanismo de toxicidade é pela ligação aos grupos sulfidrila de enzimas críticas, incluindo aquelas do ciclo de Krebs, resultando, assim, em comprometimento da gliconeogênese e da fosforilação oxidativa e, em última

instância, esgotamento das reservas de energia celular. O arseniato pentavalente pode substituir o fosfato em reações bioquímicas e interromper a fosforilação oxidativa normal. O arsênico também afeta a condução cardíaca, bloqueando os canais de potássio cardíacos. O arsênico pode alterar a expressão gênica por meio de indução, infrarregulação e suprarregulação de vários genes envolvidos na apoptose, sinalização celular e resposta ao fator de crescimento.

A arsina é um gás incolor e não irritante. Após a inalação, é rapidamente absorvido e se liga aos eritrócitos, onde exerce estresse oxidativo e causa hemólise intravascular Coombs-negativa grave. A insuficiência renal é devida à deposição de pigmentos de hemoglobina e, também, aos efeitos tóxicos diretos da arsina nas células tubulares renais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas iniciais após a ingestão de arsênico inorgânico são náuseas, vômitos, diarreia sanguinolenta e dor abdominal. Em alguns dias, podem ser observados achados hematológicos, como pancitopenia. O prolongamento do intervalo QT, que pode se desenvolver de forma aguda ou crônica, pode levar a arritmias, como *torsade de pointes*. Após a melhora dos sinais/sintomas gastrintestinais, desenvolve-se neuropatia periférica simétrica distal, potencialmente acompanhada de fraqueza ou encefalopatia.

As exposições crônicas afetam a medula óssea, a pele e o sistema nervoso periférico. Os efeitos dermatológicos incluem alopecia irregular ou difusa, hiperpigmentação e melanose, bem como hiperqueratose nas palmas das mãos e plantas dos pés. A pigmentação do envenenamento crônico comumente aparece em um padrão de pigmentação ou despigmentação simétrica em "gota de chuva" finamente pontilhado que é particularmente pronunciado no tronco e nos membros. As unhas podem apresentar faixas brancas transversais, conhecidas como linhas de Mees (Capítulo 413) e refletem a interrupção do crescimento durante o envenenamento. Podem ser observadas anemia, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia e eosinofilia. A neuropatia, que é característica do envenenamento por arsênico, é descrita como uma neuropatia sensorimotora dolorosa difusa, simétrica, ascendente, mais proeminente em uma distribuição em forma de luva. No envenenamento grave, a fraqueza ascendente e a paralisia podem resultar em insuficiência respiratória que imita a síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392). A exposição ao arsênico também causa um declínio dependente da dose na função pulmonar. A doença vascular periférica, incluindo gangrena vascular periférica (doença do pé preto), pode se desenvolver em pacientes cronicamente expostos. Mesmo a exposição crônica ao arsênico de baixa a moderada aumenta o risco a longo prazo de doenças cardiovasculares em cerca de 30%. O arsênico é um carcinógeno humano e as populações expostas têm risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas nos pulmões, pele e bexiga.

O gás arsina provoca uma tríade clínica de dor abdominal, hemólise e hematúria, geralmente ocorrendo horas após a exposição. Os pacientes podem inicialmente apresentar cefaleia, fraqueza, náuseas e vômitos. Várias semanas após uma exposição aguda, pode se desenvolver neuropatia periférica.

## DIAGNÓSTICO

Como o arsênico é eliminado do sangue rapidamente, um nível de arsênico acima de 100 μg/24 horas na urina coletada em um recipiente lavado com ácido exige exame mais minucioso (Tabela 19.1). Os níveis de arsênico acima de 50 μg/ℓ em um exame de urina aleatório justificam o exame de urina de 24 horas. Os pacientes que ingeriram frutos do mar recentemente podem ter níveis de arsênico na urina superiores a 1.500 μg/ℓ, exclusivamente de arsênico orgânico; portanto, diferenciar o arsênico inorgânico do não tóxico orgânico é frequentemente crítico. Os níveis totais de arsênico nos fios de cabelo ou nas unhas, onde o arsênico se acumula, são indicadores úteis de exposições anteriores. O arsênico sanguíneo, o arsênico urinário e seus metabólitos podem ser usados para confirmar a exposição recente ou contínua. No indivíduo não exposto, o arsênico no sangue deve ser inferior a 1 μg/ℓ; os níveis nos fios de cabelo e nas unhas devem ser inferiores a 1 ppm.

Em pacientes com exposição crônica ao arsênico, um hemograma completo pode mostrar anemia (normocítica, normocrômica ou megaloblástica), leucopenia e trombocitopenia. Um esfregaço de sangue periférico pode mostrar pontilhado basofílico (Figura 148.14) ou cariorrexe. Disfunção renal, elevação das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia também podem ser observadas. O eletrocardiograma pode mostrar prolongamento do intervalo QT e alterações inespecíficas da onda ST-T. Os estudos de condução nervosa mostram, tipicamente, evidências de

axonopatia sensorimotora simétrica distal. A desaceleração da condução pode ser observada em intoxicações graves.

### TRATAMENTO

O tratamento inicial da intoxicação por arsênico inclui cuidados de suporte, reposição volêmica, descontaminação, se necessário, e remoção da fonte de exposição. A hemodiálise pode ser necessária em pacientes com disfunção renal significativa.

Em casos de intoxicação aguda grave por arsênico inorgânico, a quelação é benéfica se for instituída precocemente. O dimercaprol (BAL; Tabela 19.2), que é o agente quelante tradicional para arsênico, é eficaz na redução da morbidade e mortalidade se for administrado dentro de minutos a horas após a exposição aguda. Em um pequeno ensaio randomizado, 2,3-dimercapto-1-propanossulfonato, que não está disponível comercialmente nos EUA, melhorou significativamente os sinais/sintomas clínicos, especialmente fraqueza, pigmentação da pele e doença pulmonar, quando administrado na forma de 100 mg VO 4 vezes/dia a cada 2 semanas por quatro ciclos. O análogo oral do BAL, o ácido dimercaptossuccínico (DMSA, succímero) também é útil para envenenamento subagudo ou crônico por arsênico. Na intoxicação crônica por arsênico inorgânico, no entanto, um claro benefício da terapia de quelação não foi demonstrado.

A hemólise causada por envenenamento por gás arsina deve ser tratada com exsanguinotransfusão. A exsanguinotransfusão pode restaurar os eritrócitos funcionais, remover pigmentos de hemoglobina, remover o próprio arsênico e remover produtos tóxicos formados na reação arsina-hemoglobina.

## PROGNÓSTICO

Os desfechos após o envenenamento por arsênico são influenciados pela dose, pelo tipo de composto de arsênico e pela via e cronicidade da exposição. A inalação aguda de gás arsina em altas doses com efeitos tóxicos sistêmicos rápidos e graves pode ser fatal. Com o tratamento apropriado, entretanto, a recuperação foi relatada. Após a ingestão aguda de arsênico inorgânico, o diagnóstico e o tratamento rápidos, incluindo quelação, podem reduzir a taxa de mortalidade de cerca de 75% a cerca de 45%. Após o envenenamento agudo ou crônico por arsênico, as anormalidades eletrocardiográficas e a mielossupressão são geralmente reversíveis após o término da exposição, mas a encefalopatia e a neuropatia podem ser permanentes. As alterações cutâneas, como hiperpigmentação e hiperqueratoses, podem progredir para câncer, mas também podem melhorar se a exposição for reduzida.

# INTOXICAÇÃO POR CÁDMIO

## EPIDEMIOLOGIA

O cádmio (Cd) é encontrado principalmente nos minérios de zinco na forma de sulfato de cádmio. As exposições humanas graves geralmente provêm do uso industrial, incluindo a produção de baterias de níquel-cádmio, galvanoplastia, soldagem e soldagem. As exposições no local de trabalho consistem em inalação de poeira contendo óxidos de cádmio ou fumos de soldagem ou fundição de metais contendo cádmio. Dependendo do tamanho da partícula, mais de 50% do cádmio podem ser absorvidos pelos pulmões, mas pouco cádmio é absorvido pelo sistema digestório. Muitas plantas absorvem o cádmio do meio ambiente, mas a baixa biodisponibilidade oral e as concentrações relativamente baixas de alimentos tornam a ingestão de alimentos uma fonte improvável de cádmio significativo. Uma exceção é quando resíduos industriais contendo cádmio são despejados em regiões agrícolas, como aconteceu quando resíduos de mineração contendo cádmio em cursos d'água que irrigavam campos de arroz causaram um grande surto de doença renal. Os pacientes com doença renal frequentemente desenvolvem osteomalacia (Capítulo 231), que pode resultar em fraturas dolorosas. Hoje, a fonte mais comum de exposição ambiental ao cádmio é o tabagismo, porque o tabaco concentra o cádmio do solo, e os pulmões são expostos a esses altos níveis de cádmio. Em comparação com os não fumantes, um fumante médio tem cerca do dobro da concentração de cádmio corporal total.

## BIOPATOLOGIA

O cádmio comumente existe como um íon divalente ($Cd^{2+}$) em sais como sulfeto de cádmio e óxido de cádmio. Como outros metais divalentes, ele se liga e inibe proteínas e enzimas contendo sulfidrila, resultando em estresse oxidativo, apoptose celular ou necrose. Para sobreviver em um ambiente onde os metais são onipresentes, os mamíferos desenvolveram vários sistemas antioxidantes para proteção. O sistema antioxidante mais bem estudado no caso do cádmio é a proteína metalotioneína, que é uma proteína intracelular rica em cisteína encontrada especialmente no fígado e nos rins, onde é um potente antioxidante protetor que se liga ao cádmio ionizado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação de intoxicação por cádmio com maior risco à vida é a pneumonite química aguda (Capítulos 87 e 88). Em pessoas expostas a altas concentrações de fumaça de cádmio (p. ex., fundição ou soldadores), a pneumonite por cádmio se manifesta como febre dos fumos metálicos com febre, mal-estar, mialgias e contagens elevadas de leucócitos que se desenvolvem nas 12 horas seguintes à exposição. Ao contrário da febre dos fumos metálicos que tipicamente desaparece em alguns dias, a pneumonite por cádmio pode progredir, com dispneia, hemoptise, edema pulmonar e angústia respiratória, bem como infiltrados alveolares bilaterais difusos nas radiografias de tórax.

A manifestação mais problemática da exposição crônica ao cádmio é a insuficiência renal. Como o chumbo, o cádmio pode danificar os túbulos proximais dos rins e resultar na síndrome de Fanconi (Capítulo 119). O cádmio, ligado à metalotioneína, acumula-se nos rins, onde sua meia-vida é de décadas. Quando a ligação da metalotioneína é saturada, pode ocorrer toxicidade. Ao contrário das manifestações pulmonares agudas, os sinais/sintomas de nefrotoxicidade por cádmio podem ter uma latência de 10 anos ou mais. Clinicamente, os sinais de doença renal por conta de cádmio não são diferentes daqueles de outras causas de doença tubular proximal. Os pacientes frequentemente têm manifestações secundárias de disfunção renal, como osteoporose ou cálculos ureterais, decorrentes do comprometimento do metabolismo do cálcio. A hipertensão arterial e a anemia por exposição ao cádmio também são provavelmente secundárias à sua toxicidade renal.

## DIAGNÓSTICO

Nenhum exame laboratorial pode ajudar no diagnóstico de pneumonite por cádmio, então os médicos precisam confiar em sua suspeita clínica ou no achado de infiltrados alveolares em uma radiografia de tórax de um trabalhador que apresenta sinais/sintomas gripais.

O diagnóstico de nefrotoxicidade por exposição crônica ao cádmio depende predominantemente do nível de cádmio na urina de 24 horas padronizado para gramas de creatinina em um laboratório certificado com experiência em testes de metais pesados (Tabela 19.1). Em não fumantes não expostos, os valores de cádmio devem ser, em média, cerca de 0,08 μg/grama de creatinina. Níveis iguais ou superiores a 7 μg de cádmio/grama de creatinina exigem a remoção do local de trabalho. Para os pacientes com níveis acima de 3 μg de cádmio/grama de creatinina, uma avaliação médica e provas de função renal são indicadas. A disfunção renal foi relatada em pacientes com níveis mais baixos, e o melhor teste para avaliar a função renal é a determinação dos níveis urinários de $\beta_2$-microglobulina, que é um marcador precoce útil de intoxicação; níveis acima de 300 μg de cádmio/grama de creatinina devem gerar preocupação quanto à doença renal em estágio inicial.

### TRATAMENTO

Devido às semelhanças entre a pneumonite por cádmio e a febre dos fumos metálicos, qualquer paciente que apresente sintomas gripais após trabalhar com cádmio aquecido deve ser internado para observação. Se o metal que o paciente estava soldando ou cortando não for conhecido, quaisquer sinais clínicos ou radiográficos de edema pulmonar não cardiogênico também justificariam internação hospitalar para oxigênio suplementar e suporte pulmonar.

Não existem tratamentos efetivos para a nefrotoxicidade causada pelo cádmio. O tratamento de quelação não é recomendado.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com pneumonite por cádmio conseguem sobreviver com tratamento agressivo, mas os casos graves podem resultar em morte e os sobreviventes podem ter doença pulmonar restritiva persistente. Devido à sua longa meia-vida no rim, o dano renal induzido pelo cádmio é praticamente irreversível, a menos que seja detectado precocemente quando a carga corporal for baixa (cádmio urinário < 10 µg/grama de creatinina).

## SÍNDROMES ESPECÍFICAS DE OUTROS METAIS TÓXICOS

### Alumínio (demência de diálise)

Na década de 1970, os pacientes com insuficiência renal expostos a quelantes de fosfato contendo alumínio ou líquido de diálise contaminado com alumínio desenvolveram comprometimento neurológico progressivo e convulsões multifocais. Também conhecida como demência da diálise, essa síndrome se desenvolvia durante semanas a anos e era, com frequência, fatal se não fosse detectada. Líquido de diálise e quelantes de fosfato contendo alumínio não são mais usados em pacientes com insuficiência renal, e os pacientes em diálise são rotineiramente examinados à procura de intoxicação por alumínio. No entanto, surtos ocasionais continuam a ser relatados, geralmente devido à contaminação do líquido de diálise com alumínio de bombas elétricas ou tambores.

O alumínio é encontrado no ar, no solo e na água e é um componente de ligas metálicas usadas em casa, como utensílios de cozinha. O alumínio também é encontrado em alguns antiácidos (sucralfato) e como sulfato de potássio de alumínio, que é usado para tratar cistite hemorrágica. As fontes iatrogênicas adicionais de alumínio incluem soluções de nutrição parenteral total e vacinas. O alumínio ingerido não é metabolizado pelo corpo e é excretado inalterado pelos rins. Em pacientes com insuficiência renal, o alumínio liga-se à transferrina e se concentra principalmente nos ossos. Quantidades menores, no entanto, são distribuídas para o coração, o fígado, os rins e o cérebro. Acredita-se que o alumínio ingerido afete várias funções bioquímicas, incluindo produção, captação e liberação de neurotransmissores. O alumínio também afeta a eritropoese e a função normal dos ossos; provavelmente, isso se deve em parte à interferência na função das glândulas paratireoides.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os efeitos clínicos em pacientes com exposições crônicas incluem anemia, osteomalacia e efeitos neurológicos, incluindo perda de memória, tremor, dispraxia, encefalopatia e convulsões. A relação entre alumínio e demência por Alzheimer tem sido debatida, mas as características complexas da biodisponibilidade do alumínio dificultam a produção de evidências conclusivas.

Os níveis de alumínio no soro e na urina podem ser obtidos para estimar a exposição. A concentração de alumínio sérico não deve exceder 2 µg/ℓ, e a concentração na urina de 24 horas deve ser de 4 a 12 µg por grama de creatinina em um paciente com exposição basal típica ao alumínio (Tabela 19.1).

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O manejo da intoxicação por alumínio se baseia na remoção da fonte de exposição. O único quelante com benefício comprovado é a deferoxamina (Tabela 19.2), que tem alta afinidade pelo alumínio e forma um complexo dialisável de alumínio e desferoxamina. Se for detectada precocemente, há relatos de tratamento bem-sucedido com deferoxamina e recuperação total da função neurológica.

### Bismuto (encefalopatia por bismuto)

Os sais de bismuto usados para tratar distúrbios gastrintestinais incluem subgalato de bismuto, citrato de bismuto, subnitrato de bismuto e subsalicilato de bismuto. O bismuto (Bi) é pouco absorvido pelo sistema digestório e ainda é usado atualmente para tratar úlcera péptica e diarreia. Também é usado como desodorante oral para pacientes com colostomias. A intoxicação idiopática por bismuto está quase sempre associada à ingestão crônica de medicamentos de venda livre.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A intoxicação por bismuto se manifesta principalmente como encefalopatia subaguda com ataxia e incoordenação seguida por perda progressiva de memória, alterações comportamentais, insônia e cãibras musculares. Conforme os sinais/sintomas progridem, uma característica prevalente é a mioclonia de membros quando os pacientes se assustam ou adormecem. À medida que os sinais/sintomas pioram, a mioclonia pode progredir e envolver todo o corpo, incluindo a língua, e pode ocorrer sem estímulo. Convulsões também podem ocorrer.

O diagnóstico da encefalopatia por bismuto pode ser difícil. Os níveis de sangue e urina podem indicar exposição ao bismuto (Tabela 19.1), mas não se correlacionam com os sinais/sintomas. Além disso, os achados no EEG, nos exames laboratoriais e nos exames de imagem não são específicos. Por conta de sua semelhança no início e nos sintomas, a encefalopatia por bismuto é frequentemente diagnosticada incorretamente como doença de Creutzfeldt-Jakob (Capítulo 387) ou outras encefalopatias progressivas. Portanto, sempre que esses diagnósticos forem aventados, deve ser rastreado o uso de produtos à base de bismuto. Como o bismuto causa fezes pretas, o achado de fezes pretas heme-negativas em um paciente com encefalopatia de progressão rápida justifica a investigação de intoxicação por bismuto.

### Cobalto (efeitos tóxicos tireoidianos e cardíacos)

O cobalto (Co) é um oligoelemento essencial que atua como centro catalítico da vitamina $B_{12}$. A intoxicação é mais comumente associada à ingestão crônica de sais de cobalto e, mais recentemente, a próteses de metal contendo cobalto. Um dos efeitos colaterais da ingestão crônica é a policitemia. Ao estabilizar os fatores de transcrição induzíveis por hipoxia que normalmente respondem a baixas concentrações de oxigênio, o cobalto imita a hipoxia e estimula a produção de eritropoetina. Na década de 1950, o cloreto de cobalto foi usado para tratar a anemia por deficiência de ferro. Alguns desses pacientes desenvolveram hipotireoidismo e bócio devido à capacidade do cobalto de inibir a tirosina iodinase. Além disso, o cobalto causou miocardiopatia dilatada com derrame pericárdico em adultos que consumiram grandes quantidades de cerveja na qual sais de cobalto foram adicionados como estabilizador de espuma. O cobalto também pode causar neurotoxicidade com perda auditiva, deficiência visual e polineuropatia.

#### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da encefalopatia por bismuto consiste na interrupção do uso do agente agressor. Embora haja relatos de casos alegando os benefícios de quelantes de metal (p. ex., DMSA, BAL e ácido 2,3-dimercapto-1-propansulfônico; Tabela 19.2) a raridade do distúrbio torna um ensaio clínico impossível. O ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) aumenta as concentrações de bismuto no cérebro e não deve ser usado. Embora tenham ocorrido mortes por encefalopatia por bismuto, a recuperação total é possível se o medicamento agressor for interrompido e o paciente receber cuidados de suporte modernos.

Como o cobalto não é mais usado como formulação terapêutica nem como aditivo à cerveja, a preocupação com intoxicação por cobalto agora é isolada em pacientes com próteses de cromocobalto. O cobalto liberado de prótese (artroplastia de metal sobre cerâmica e próteses de metal sobre metal) foi associado a hipotireoidismo, miocardiopatia dilatada e neurotoxicidade. Quando vista no contexto de milhões de próteses articulares colocadas a cada ano e dos poucos casos relatados, essa complicação parece rara. O diagnóstico em um paciente com substituição da articulação contendo cobalto exige sinais/sintomas de policitemia, hipotireoidismo, miocardiopatia e neurotoxicidade. Nesses pacientes, um nível de cromo no sangue acima de 7 μg/ℓ deve estimular o encaminhamento para possível revisão articular. Existem poucas evidências de que a quelação melhore os desfechos de pacientes envenenados por cobalto.

### Prata (Argiria)

A prata (Ag) é um metal precioso usado há muito tempo em moedas e por suas propriedades antibacterianas. A prata é um antimicrobiano de amplo espectro e comumente usada como antimicrobiano tópico em ataduras,

cateteres e dispositivos médicos. A ingestão de preparações de prata coloidal como suplemento "natural" é responsável pela maioria dos casos recentes de intoxicação significativa.

Quando é ingerida continuamente, a prata se deposita na pele e no fígado.[8] A intoxicação crônica primária da prata é a argiria, que é uma coloração azul-acinzentada permanente da pele devido à deposição a prata ao longo do tempo (Figura 19.1). A argiria pode resultar de inalação, ingestão, absorção pela mucosa ou aplicação ou exposição dérmica. A argiria pode estar especificamente no local de exposição, como a argiria corneana, que foi observada no passado com o uso de colírios contendo prata coloidal, ou no local de brincos e anéis de prata. Raramente, argiria foi relatada após a implantação de dispositivos médicos contendo prata.

O diagnóstico de argiria é baseado principalmente na anamnese e no exame físico. A biopsia de pele localizada, tipicamente para diferenciar argiria de lesões malignas, mostrará glóbulos marrom-escuros característicos aderidos às fibras elásticas dérmicas, aos vasos sanguíneos, às membranas basais, aos folículos capilares e às glândulas sudoríparas na microscopia óptica; partículas refráteis em microscopia de campo escuro; e a presença de prata na microscopia eletrônica de varredura com radiografia dispersiva de energia.

O tratamento de quelação não é efetivo para argiria, mas há relatos de tratamento a *laser* bem-sucedido.

## Tálio (neuropatia e alopecia)

O tálio (Tl) não tem função benéfica no corpo humano. Seus sais são inodoros, insípidos, bem absorvidos no sistema digestório e muito tóxicos. Essas características o tornam um potencial agente homicida, e pacientes com intoxicação por tálio devem sempre ser considerados potenciais vítimas de um crime. Ao interferir com as enzimas que contêm potássio e sulfidrila, o tálio interrompe a produção normal de energia. Embora seja tóxico para todos os órgãos, o sistema nervoso periférico e o sistema tegumentar são os mais sensíveis.

**FIGURA 19.1 As vistas frontal e lateral de uma mulher de 36 anos com argiria mostram a coloração acinzentada de rosto e pescoço.** (De Jacobs R. "Argyria: my life story", *Clin Dermatol*. Elsevier, 2006;24:66-69. Figure 3.)

O primeiro sinal clínico de envenenamento por tálio consiste em polineuropatia sensorial dolorosa e rapidamente progressiva. Os pacientes, 2 ou 3 dias após a exposição, descrevem parestesias dolorosas em caráter de queimação nos pés. Essas parestesias podem ascender aos membros inferiores e, com o tempo, podem acometer as mãos. Os nervos motores também podem ser afetados, e fraqueza profunda, incluindo nos músculos respiratórios, pode ser diagnosticada erroneamente como síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392). Neuropatias cranianas também foram relatadas. A complicação mais conhecida do tálio é a perda de cabelo indolor, começando tipicamente 5 a 14 dias após a exposição e, às vezes, evoluindo para alopecia corporal total. Pele e unhas também podem ser afetadas, com descamação das palmas das mãos, lesões acneiformes na face e linhas de Mees nas unhas. Outros sinais/sintomas neurológicos de envenenamento por tálio incluem alucinações, estado mental alterado, insônia, psicose, ataxia e coma. Também podem ocorrer constipação intestinal, mialgias, dor torácica de caráter pleurítico, arritmias e hipotensão.

Como os efeitos tóxicos sistêmicos frequentemente se desenvolvem antes da queda de cabelo e nem todos os pacientes perdem seus cabelos, os médicos devem considerar o tálio como uma possível causa de qualquer neuropatia dolorosa rapidamente progressiva. Em pacientes com envenenamento por tálio, um fio de cabelo puxado frequentemente apresenta escurecimento da raiz do cabelo quando visualizado em um microscópio óptico

de baixa potência. O diagnóstico definitivo de envenenamento por tálio demanda a identificação de concentrações elevadas de tálio em uma amostra de urina de 24 horas (normal, < 20 μg/amostra). Como o tálio passa pela circulação êntero-hepática e é eliminado nas fezes, o tratamento exige ligação do tálio no intestino. O antídoto mais efetivo é o azul da Prússia (um complexo de hexacianoferrato de potássio), com doses recomendadas variando de 3 g VO 3 vezes/dia até 250 mg/kg 3 vezes/dia.[9]

## Zinco (mielopatia)

O zinco (Zn) é um mineral essencial necessário para a função celular normal; participa na atividade catalítica de mais de 100 enzimas e desempenha papel importante no olfato, no paladar, na função imunológica, na síntese de proteínas e na síntese do DNA. É encontrado naturalmente em uma ampla variedade de alimentos e é absorvido no jejuno, onde se liga às metalotioneínas. A deficiência de zinco se manifesta como uma tríade de dermatite, diarreia e alopecia, que é reversível após a reposição de zinco.

Na sobrecarga de zinco, as metalotioneínas são suprarreguladas; como o cobre tem afinidade maior pelas metalotioneínas, o resultado é o aumento da ligação do cobre e a subsequente eliminação do mesmo. A deficiência de cobre induzida por zinco foi relatada após o uso excessivo de suplementos contendo zinco, com o uso impróprio de adesivos para dentaduras contendo zinco e pela presença de moedas retidas contendo zinco, como moedas de um centavo. No entanto, o filtro solar de óxido de zinco parece ser seguro.[10]

As manifestações hematológicas da deficiência de cobre induzida por zinco incluem anemia sideroblástica, leucopenia, neutropenia e síndrome mielodisplásica, todas reversíveis apenas com a interrupção da exposição ao zinco. Além disso, uma síndrome de mieloneuropatia, caracterizada por marcha espástica e ataxia sensorial, também está associada à sobrecarga de zinco/deficiência de cobre e melhora com a suplementação de cobre e a interrupção do zinco.

A investigação diagnóstica quando existe a suspeita de sobrecarga de zinco deve incluir a determinação das concentrações de zinco no soro ou na urina (Tabela 19.1), dos níveis séricos de cobre e dos níveis de ceruloplasmina. Em pacientes com mieloneuropatia, os estudos de condução nervosa mostram neuropatia sensorial, e a RM mostra hipersinal nas imagens ponderadas em T2 na medula espinal cervical. O tratamento da deficiência de cobre induzida por sobrecarga de zinco consiste basicamente em interrupção da exposição ao zinco e reposição de cobre. Embora não haja um esquema posológico padrão, uma recomendação comum é de 2 a 10 mg/dia de cobre elementar oral. Vários esquemas de quelação já foram relatados, mas os dados são insuficientes para apoiar seu uso rotineiro nos casos de intoxicação crônica.

## Manganês (parkinsonismo)

O manganês (Mn) é um elemento essencial necessário para o funcionamento de várias enzimas, incluindo a superóxido dismutase e a glutamina sintetase. Embora não haja uma síndrome clara associada à deficiência de manganês, um conjunto bem descrito de sinais e sintomas está associado à intoxicação por manganês. Associada primariamente à exposição ocupacional crônica, a intoxicação por manganês dose-dependente resulta da inalação de altas concentrações de poeira de manganês (p. ex., em mineradores) ou fumos de manganês (p. ex., fundição, trituração e raramente soldagem).[11] Mais recentemente, a intoxicação por manganês foi relatada em usuários de metcatinona, quando essa droga foi ilegalmente sintetizada com permanganato de potássio. Embora o mecanismo não seja claro, o manganês causa efeitos tóxicos seletivos no globo pálido, no corpo estriado e na parte reticulada da substância negra. Ao contrário da doença de Parkinson idiopática (Capítulo 381), o manganês não afeta a parte compacta da substância negra.

Os sintomas do manganismo se desenvolvem insidiosamente após anos de exposição. Os pacientes primeiro desenvolvem mudanças no apetite, fraqueza muscular e apatia. Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem sinais de excitação central e podem ter o que é denominado psicose do manganês. Os sinais/sintomas geralmente evoluem para dificuldades de marcha, fala e expressão facial. As anormalidades da marcha consistem em marcha lenta e desajeitada, além de incapacidade de andar para trás. Os pacientes frequentemente congelam ao virar e frequentemente caem. O quadro pode evoluir para hipertonia muscular em extensão e marcha peculiar em que os pacientes andam sobre a planta dos pés com os tornozelos estendidos. Os pacientes também desenvolvem fala rouca, hipomimia, transtornos do sono e mialgias. Ao contrário da doença de Parkinson idiopática, os pacientes

expostos ao manganês geralmente não desenvolvem tremor de repouso e esses sintomas são, quase sempre, simétricos no início.

Embora não haja nenhum teste definitivo para a intoxicação por manganês, o relato de exposição, testes laboratoriais confirmatórios (Tabela 19.1), estudos radiográficos e sinais/sintomas clínicos apoiam o diagnóstico. O melhor teste laboratorial é um nível de manganês no sangue total (normal, < 15 μg/ℓ), com níveis elevados indicativos de exposição, mas não necessariamente correlacionados diretamente com os sinais/sintomas. Como o manganês pode se concentrar no globo pálido, a RM frequentemente mostrará hipersinal nas imagens ponderadas em T1 do globo pálido bilateralmente. Todavia, como ocorre no sangue, a RM indica exposição ao manganês, mas não se correlaciona com os sinais/sintomas clínicos. Por conta das diferenças nas regiões afetadas do cérebro entre a intoxicação por manganês e a doença de Parkinson, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluorodopa pode ajudar a diferenciar esses distúrbios: pacientes com intoxicação por manganês apresentam, tipicamente, PETs normais, enquanto os pacientes com doença de Parkinson apresentam anormalidades.

Tipicamente, manganismo não responde ao tratamento. Embora a quelação com $CaNa_2EDTA$ tenha sido associada ao aumento da eliminação urinária do manganês, não há dados convincentes sobre a melhora dos desfechos dos pacientes.

A1. Nussbaumer-Streit B, Yeoh B, Griebler U, et al. Household interventions for preventing domestic lead exposure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD006047.

A2. Braun JM, Hornung R, Chen A, et al. Effect of residential lead-hazard interventions on childhood blood lead concentrations and neurobehavioral outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:934-942.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profiles. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp; Toxic Substances Portal. http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp. Accessed June 3, 2019.
2. Rehman K, Fatima F, Waheed I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119:157-184.
3. Chowdhury R, Ramond A, O'Keeffe LM, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:1-13.
4. Lanphear BP, Rauch S, Auinger P, et al. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3:e177-e184.

4b. Cantor AG, Hendrickson R, Blazina I, et al. Screening for elevated blood lead levels in childhood and pregnancy: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:1510-1526.

5. Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101:530-537.

5b. Kim KW, Sreeja SR, Kwon M, et al. Association of blood mercury level with the risk of depression according to fish intake level in the general Korean population: findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2013. *Nutrients*. 2020;12:189.

6. Morris MC, Brockman J, Schneider JA, et al. Association of seafood consumption, brain mercury level, and *APOE ε4* status with brain neuropathology in older adults. *JAMA*. 2016;315:489-497.

6b. Godfred-Cato S, Cooley KM, Fleck-Derderian S, et al. Treatment of human plague: a systematic review of published aggregate data on antimicrobial efficacy, 1939-2019. *Clin Infect Dis*. 2020;70:S11-S19.
7. Mantha M, Yeary E, Trent J, et al. Estimating inorganic arsenic exposure from U.S. rice and total water intakes. *Environ Health Perspect*. 2017;125:1-10.
8. Hadrup N, Sharma AK, Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;98:257-267.
9. Osorio-Rico L, Santamaria A, Galvan-Arzate S. Thallium toxicity: general issues, neurological symptoms, and neurotoxic mechanisms. *Adv Neurobiol*. 2017;18:345-353.
10. Kim KB, Kim YW, Lim SK, et al. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2017;20:155-182.
11. Racette BA, Searles Nielsen S, Criswell SR, et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. *Neurology*. 2017;88:344-351.

**Paciente de 58 anos procura atendimento para manejo de sua hipertensão arterial. Em sua avaliação, você descobre que ele opera um campo de tiro e costuma limpar as cápsulas no final do dia. Você solicita determinação do nível de chumbo no sangue que volta elevado a 60 µg/dℓ. Ele não tem outras queixas clínicas. Em conjunto com o tratamento farmacológico para a hipertensão, qual das seguintes estratégias de tratamento seria a mais efetiva?**

- A. Quelação com BAL e $CaNa_2EDTA$.
- B. Quelação com DMSA.
- C. Desafio de quelação, e se os níveis na urina de 24 horas estiverem acima de 100 mg/g de creatinina, então quelar com DMSA.
- D. Nenhum tratamento com chumbo é garantido.
- E. Proteção respiratória adequada no trabalho e repetição da determinação dos níveis sanguíneos de chumbo em 1 mês.

Concluir questão

**Homem de 38 anos, preocupado com a saúde, é encaminhado a você para investigação de envenenamento por arsênico. Ele tem consultado o médico do atendimento primário por conta de sintomas de depressão leve. Ele solicitou pesquisa de envenenamento por metais pesados porque usa água de poço e leu que o chumbo pode causar sintomas semelhantes aos seus. Um teste em urina de 24 horas mostrou que os níveis de chumbo e mercúrio estavam dentro dos limites normais, mas revelou um nível de arsênico na urina extremamente elevado (530 µg/g de creatinina). Qual é o próximo passo mais prudente?**

- A. Internar no hospital e iniciar imediatamente a quelação com DMSA.
- B. Questionar sobre ingestão de frutos do mar e enviar urina para especiação de arsênico.
- C. Começar tratamento ambulatorial com DMSA e repetir o teste em 3 semanas.
- D. Determinar os níveis de arsênico no sangue para averiguar se a exposição é recente.
- E. Obter os níveis de arsênico nos fios de cabelo para determinar se a exposição é remota.

Concluir questão

**Mulher que trabalha em um laboratório de química de 32 anos ingere o conteúdo de um frasco de metilmercúrio em uma tentativa de suicídio. Ela é hospitalizada, é realizada a lavagem gástrica e iniciada a quelação com DMSA. O desenvolvimento de qual dos seguintes sinais/sintomas o preocuparia mais em relação ao desfecho a longo prazo?**

- A. Hipertensão arterial e taquicardia.
- B. Mialgias.
- C. Prolongamento do intervalo QTc no ECG.
- D. Proteinúria.
- E. Constrição do campo visual e dormência perioral.

Concluir questão

**Mulher hispânica de 68 anos com doença renal em estágio terminal que precisa de hemodiálise 3 vezes por semana desenvolveu encefalopatia progressiva. A água utilizada para a diálise foi testada e considerada normal. Qual das seguintes opções você acha que é a mais provável responsável pelos sintomas dela?**

- A. Uso ocasional de bismuto.
- B. Prótese de quadril.
- C. Uso de sucralfato.
- D. Uso homeopático de prata coloidal.
- E. Remédio folclórico hispânico tradicional para distúrbios gastrintestinais.

Concluir questão

**Mulher ativa de 72 anos desenvolveu fadiga crescente e dor no quadril direito. Há 4 anos, ela se submeteu à artroplastia total do quadril com implante de metal sobre metal. Sua investigação revela novos achados de hipotireoidismo e miocardiopatia. Qual dos seguintes exames é justificado?**

- A. Nível de cobalto no sangue total.
- B. Nível sérico de cádmio.
- C. Nível de cobalto na urina de 24 horas.
- D. Nível de cádmio na urina de 24 horas.
- E. Cádmio na urina após desafio de quelação com EDTA.

Concluir questão

[a]N.R.T.: A merbromina não é mais utilizada em países como EUA, Brasil e Portugal. A merbromina é um sal dissódico, composto de mercúrio orgânico e fluoresceína.

Cecil

# SEÇÃO 4

## § ENVELHECIMENTO E MEDICINA GERIÁTRICA


**20** EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO: IMPLICAÇÕES DO ENVELHECIMENTO DA SOCIEDADE

**21** AVALIAÇÃO GERIÁTRICA

**22** SEQUELAS CLÍNICAS COMUNS DO ENVELHECIMENTO

**23** INCONTINÊNCIA URINÁRIA

**24** ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DO ENVELHECIMENTO

**25** *DELIRIUM* NO PACIENTE IDOSO

# 20

# EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO: IMPLICAÇÕES DO ENVELHECIMENTO DA SOCIEDADE

ANNE B. NEWMAN E JANE A. CAULEY

## DEMOGRAFIA

O mundo está envelhecendo e o faz em um ritmo cada vez maior. O chamado "tsunami de prata" transformará o mundo de maneira significativa. A população mundial com mais de 60 anos está aumentando em 20 milhões de pessoas (cerca de 3%) por ano. Em 2030, estima-se que o 1,4 bilhão de indivíduos com 65 anos ou mais representarão 12% da população mundial total, porque o número de indivíduos com 65 anos ou mais aumentará, enquanto a população geral diminuirá. Em 2050, quase dois terços da população idosa do mundo viverão na Ásia. O número estimado de centenários era de cerca de 270 mil em 2005. Estima-se que esse número chegue a 2,3 milhões em 2040.

Nos EUA, a população de indivíduos com 65 anos ou mais aumentou em cerca de 10 milhões na última década. Quase 15% da população tem 65 anos ou mais. Estima-se que o número de pessoas com 65 anos ou mais aumentará 70% até 2040, quando 20% dos norte-americanos terão 65 anos ou mais. Além disso, a população idosa está envelhecendo: projeta-se que a população com 85 anos de idade ou mais aumentará de cerca de 6 milhões, em 2015, para aproximadamente 15 milhões em 2040. A população idosa também está se tornando mais diversificada. Em 2015, cerca de 22% (10,6 milhões) dos idosos eram de minorias raciais e étnicas. Projeta-se que esse número crescerá para 28% (21,1 milhões) em 2030.

Essas mudanças demográficas representam uma das histórias de maior sucesso dos séculos XX e XXI. Elas consistem em um triunfo de avanços nas áreas de saúde, saúde pública, social e econômica. No entanto, o envelhecimento global apresenta desafios únicos, incluindo a sustentabilidade dos programas de assistência social, as mudanças nas estruturas familiares e os recursos para atender às necessidades sociais, de saúde e economia dessa população cada vez mais envelhecida. Além disso, a recente redução e até mesmo o declínio da expectativa de vida nos EUA mostram que incrementos da taxa de mortalidade na meia-idade por causas como suicídio (Capítulo 369), *overdoses* de substâncias psicoativas (Capítulo 31) e obesidade (Capítulo 207) podem afetar adversamente a longevidade.[1]

## A SAÚDE DOS IDOSOS

### Taxa de mortalidade

A atual geração de idosos é mais saudável que as gerações anteriores. Entre 2004 e 2014, a expectativa de vida aos 65 anos aumentou de 17,2 para 18,0 anos em homens brancos, de 19,9 para 20,5 anos em mulheres brancas, de 15,1 para 16,2 anos em homens negros, de 18,5 para 19,5 anos em mulheres negras, de 18,5 para 19,2 anos em homens hispânicos e de 21,5 para 22,2 anos em mulheres hispânicas. A expectativa de vida de aproximadamente 20 anos após os 65 anos de idade tem implicações importantes, visto que as taxas de doenças, incapacidades e deficiências são muito maiores em indivíduos com 85 anos de idade ou mais. O principal fator contribuinte para a melhora na expectativa de vida em idades mais avançadas é o declínio nas mortes por doenças cardiovasculares e acidente vascular encefálico (AVE).[2]

À medida que os indivíduos envelhecem, sua taxa de mortalidade aumenta.[3] As taxas de mortalidade nos EUA são de cerca de 1,8% ao ano em homens e de 1,2% ao ano em mulheres com idade entre 65 e 70 anos. Essas taxas aumentam para 15% ao ano em homens e 13% ao ano em mulheres com mais de 85 anos de idade. Nos últimos 15 anos, as taxas de mortalidade ajustadas por idade para todas as causas de morte de indivíduos com 65 anos ou mais diminuíram 20%. Reduziram-se as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares, cânceres, doenças crônicas das vias respiratórias inferiores, AVE, diabetes melito, gripe e pneumonia. Por outro lado, as taxas de mortalidade por doença de Alzheimer e lesões não intencionais aumentaram (Tabela 20.1). Com o aumento da idade, as causas de morte em idosos passam de câncer e doenças cardiovasculares para AVE e demência. No entanto, as doenças cardiovasculares e o câncer continuam sendo as duas principais causas de morte em idosos na velhice avançada.

A expectativa de vida é uma boa medida para resumir os dados de mortalidade da população. No entanto, para o envelhecimento, o importante é a "expectativa de vida saudável". Esta é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o número médio de anos vividos com saúde plena, considerando os anos vividos com saúde inferior à plena decorrentes de doenças, lesões e comorbidades.

## Morbidade e multimorbidade

As condições crônicas de saúde mais comuns são doenças cardíacas, hipertensão arterial e artrite (Figura 20.1), sendo as doenças cardíacas mais comuns em homens; e a artrite, mais comum em mulheres. Entre os indivíduos com 65 anos de idade ou mais, os afrodescendentes apresentam maior ocorrência de hipertensão arterial (cerca de 70% contra aproximadamente 55%) e diabetes melito (cerca de 30% contra aproximadamente 20%) que os caucasianos. Aproximadamente 80% dos norte-americanos com 65 anos de idade ou mais apresentam estado de saúde bom a excelente, mas essa porcentagem cai para cerca de 70% nos indivíduos com 85 anos ou mais. Isso também varia de acordo com a etnia: cerca de 80% em caucasianos contra aproximadamente 65% em afrodescendentes e hispânicos. A porcentagem da população de idosos com 65 anos de idade ou mais sem lar com demência é de 9% nos homens e 11% nas mulheres. No entanto, entre aqueles com 85 anos ou mais, 24% dos homens e 30% das mulheres têm demência. É mais provável que mulheres idosas relatem sintomas depressivos clinicamente relevantes (15%) que os homens (10%). Comprometimento da mobilidade é a incapacidade mais comum nos idosos, seguido por déficit auditivo.

A maioria dos idosos tem uma ou mais doenças crônicas de saúde e 50% deles têm duas ou mais. Por conta dessa alta prevalência de múltiplas doenças, o cuidado de idosos exige uma

abordagem equilibrada, que considere o impacto do tratamento de uma condição sobre as outras condições e o potencial de algumas condições serem mascaradas pelos vários sintomas sobrepostos. A existência simultânea de múltiplas condições é comumente chamada de comorbidade, embora multimorbidade seja um termo mais acurado.

**Tabela 20.1** **Principais causas de morte nos EUA em indivíduos com 65 anos de idade ou mais, 1980-2014: mortes por 100 mil pessoas.**

| | *1980* | | *2014* | |
|---|---|---|---|---|
| **CLASSIFICAÇÃO** | **TODAS AS CAUSAS** | **1.341.848** | **TODAS AS CAUSAS** | **1.922.271** |
| 1 | Doenças cardíacas | 595.406 | Doenças cardíacas | 489.722 |
| 2 | Neoplasias malignas | 258.389 | Neoplasias malignas | 413.885 |
| 3 | Doenças cerebrovasculares | 146.417 | Doenças crônicas das vias respiratórias inferiores | 124.693 |
| 4 | Pneumonia e *influenza* (gripe) | 45.512 | Doenças cerebrovasculares | 113.308 |
| 5 | Doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) | 43.587 | Doença de Alzheimer | 92.604 |
| 6 | Aterosclerose | 28.081 | Diabetes melito | 54.161 |
| 7 | Diabetes melito | 25.216 | Lesões não intencionais | 48.295 |
| 8 | Lesões não intencionais | 24.844 | Gripe (*influenza*) e pneumonia | 44.836 |
| 9 | Nefrite, síndrome nefrótica e nefrose | 12.968 | Nefrite, síndrome nefrótica e nefrose | 39.957 |
| 10 | Doença hepática crônica e cirrose | 9.519 | Septicemia | 29.124 |

De Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. *Older Americans 2016: Key Indicators of Well-Being.* Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. August 2016.

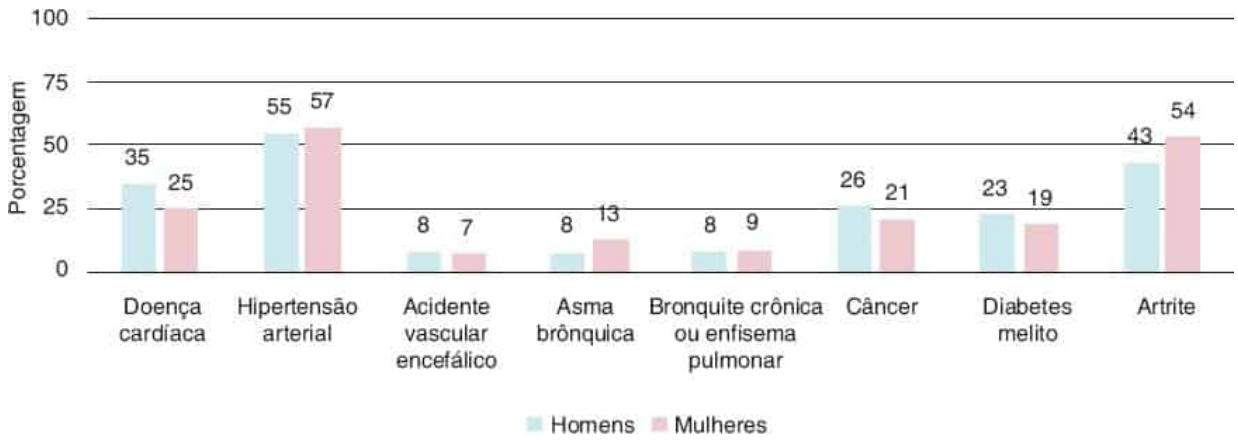


**FIGURA 20.1 Porcentagem de indivíduos com 65 anos de idade ou mais que relataram ter condições crônicas de saúde específicas, por sexo, 2013-2014.** Observação: os dados são baseados na média de 2 anos, de 2013-2014. População de referência: esses dados se referem à população civil não institucionalizada. (Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey.)

A multimorbidade está fortemente associada à incapacidade, com aumento gradativo na proporção de indivíduos que relatam dificuldade nas atividades de vida diária de acordo com o número de condições clínicas. Prospectivamente, o número de condições comórbidas prediz incapacidades futuras. A multimorbidade também está associada a marcha mais lenta, menor força muscular e menos equilíbrio dos membros inferiores. Além disso, incapacidades e comorbidades fornecem informações distintas e não devem ser consideradas construtos equivalentes. A influência combinada de diversas doenças crônicas sobre a função física pode ser maior do que o simples somatório de seus efeitos.

## Doenças subclínicas

As doenças subclínicas também são comuns e cada vez mais reconhecidas como contribuintes importantes para o risco de incapacidade e mortalidade. Com o advento dos exames funcionais e de imagem não invasivos, está claro que muitas condições podem estar em estágio avançado em idosos, mesmo que não sejam sintomáticas. Os sintomas também podem ser inespecíficos e atribuídos ao envelhecimento, não à doença subjacente. Por exemplo, estudos populacionais de doenças cardiovasculares revelam que AVEs são encontrados na ressonância magnética (RM) de cerca de um terço dos idosos sem histórico desse evento; mostram ainda que aterosclerose avançada também é encontrada em um terço dos idosos sem história pregressa de infarto agudo do miocárdio (IAM). O rastreamento do índice tornozelo-braquial (ITB) documenta que a doença arterial periférica (DAP) é 5 a 10 vezes mais comum do que a claudicação intermitente clássica. Outras condições, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a osteoartrite (AO), também são mais comuns quando é realizado teste não invasivo em comparação com a doença diagnosticada clinicamente. É importante ressaltar que o ônus das doenças subclínicas está fortemente relacionado com a mortalidade.

## Obesidade

A obesidade (Capítulo 207) está aumentando em idosos muito mais rapidamente que em qualquer outra faixa etária. A obesidade e a incapacidade afetam desproporcionalmente as mulheres, sobretudo as mulheres não brancas. Cerca de um terço dos caucasianos com mais de 60 anos são obesos, em comparação com cerca de 50% dos afrodescendentes e 40% dos hispânicos. A obesidade tem grande impacto sobre a incapacidade, incluindo dificuldade para caminhar ou subir degraus. A epidemia de obesidade também está contribuindo para o grande aumento na incidência de diabetes melito em idosos. O aumento das taxas de obesidade pode interromper ou reverter o aumento da expectativa de vida, reduzir a qualidade de vida e aumentar a incapacidade.

## Síndromes geriátricas

Muitas doenças multifatoriais em idosos não se enquadram em uma categoria de doença única e são chamadas de síndromes geriátricas. Por exemplo, a incontinência urinária (Capítulo 23) consiste em perda funcional do controle vesical que pode ser influenciada por comprometimento da mobilidade, redução da acuidade visual, perda da capacidade de concentração urinária e uso de determinados medicamentos, bem como por comprometimento estrutural ou funcional da bexiga urinária. Outras síndromes geriátricas importantes incluem transtorno do sono (Capítulo 377), *delirium* (Capítulo 25), quedas (Capítulo 22) e perda de peso. Em vez de focar na identificação de uma causa primária, é necessário considerar todos os fatores contribuintes na avaliação e no tratamento dessas síndromes.

## Incapacidade

Em idosos, a incapacidade geralmente está relacionada com várias condições crônicas. A incapacidade pode ser de progressão lenta e crônica, ou pode ser repentina e devastadora, como no caso de AVE ou fratura de colo do fêmur. Os níveis de incapacidade incluem a perda de habilidades básicas de autocuidado, como tomar banho e ir ao banheiro; perda da capacidade de viver na comunidade desempenhando habilidades como fazer compras e pagar contas; perda da mobilidade; e perda da capacidade de realizar tarefas de alto nível. Os esquemas de classificação para incapacidade em geriatria são descritos no Capítulo 21.

A maioria dos idosos não tem incapacidade. Os dados da National Health Interview Survey mostram que os níveis de incapacidade diminuíram nas décadas de 1980 e 1990, mas praticamente se estabilizaram nos últimos anos. Em 2012, cerca de 28% dos homens e 34% das mulheres com mais de 65 anos relataram dificuldade para realizar atividades complexas. A incapacidade para realizar atividades de vida diária parece estar diminuindo em todo o mundo, embora as evidências sugiram que níveis menos graves de incapacidade estejam se tornando mais comuns. É possível, no entanto, que a epidemia de obesidade resulte em mais anos com incapacidade.

A incapacidade está fortemente relacionada com a multimorbidade (e-Figura 20.1). A combinação de incapacidades mais comum é artrite com hipertensão arterial (17%). Quando estão associadas à depressão, essas condições são as mais incapacitantes.[4]

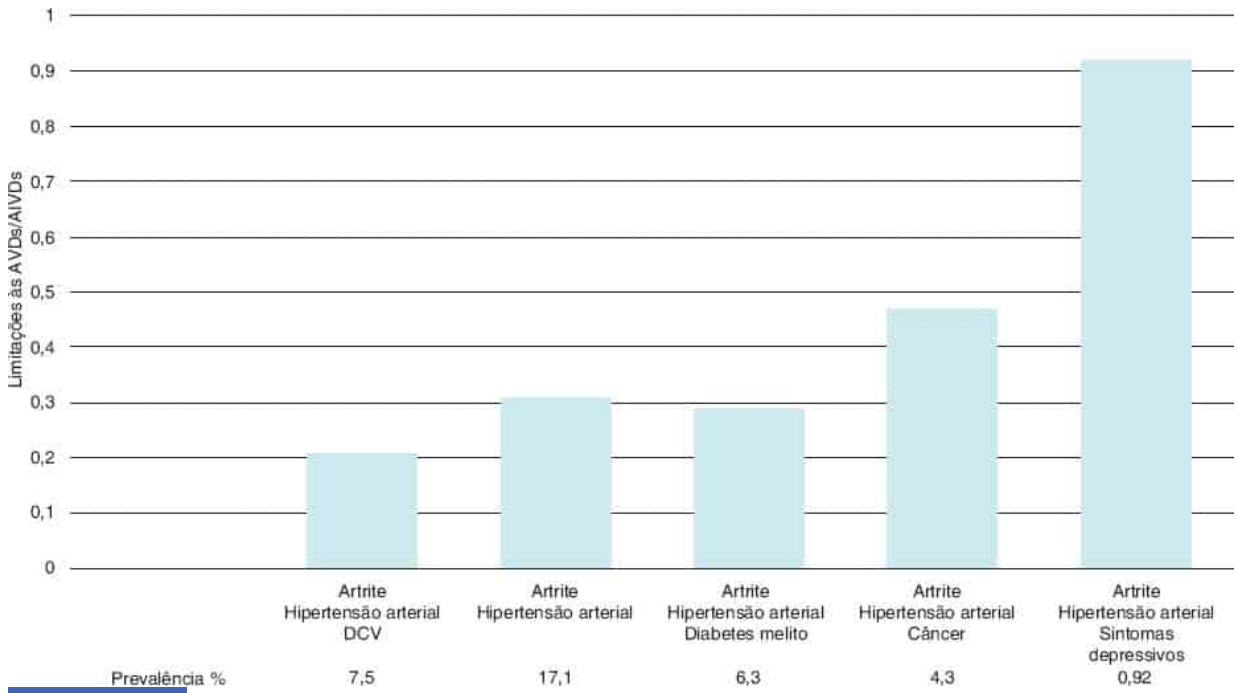


**E-FIGURA 20.1 Limitações às atividades de vida diária (AVDs) e às atividades instrumentais de vida diária (AIVDs) com base na soma de seis AVDs e cinco AIVDs. DCV = doença cardiovascular.** (Adaptada de Quiñones AR, Markwardt S, Botoseneanu A. Multimorbidity combinations and disability in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:823-830.)

## Fragilidade *versus* vigor

A fragilidade (ver Tabela 22.1) foi descrita como um estado de reserva fisiológica diminuída e vulnerabilidade aumentada ao estresse. A fragilidade pode ser definida como uma síndrome debilitante caracterizada por fraqueza, fadiga, redução da atividade, movimentos lentos e perda de peso.[5] Também foi caracterizada por disfunção física isolada ou pela carga cumulativa de doenças. Por outro lado, o vigor e/ou a resiliência podem ser definidos como uma alta reserva fisiológica e uma resposta robusta ao estresse. A resiliência exige testagem dinâmica para avaliação adequada. Quando definida como uma síndrome debilitante, a fragilidade é encontrada em 7% dos idosos que vivem na comunidade com 65 anos ou mais, e em 25% dos idosos com 85 anos ou mais. Essas estimativas, sem dúvida, subestimam a prevalência da fragilidade, porque é menos provável que indivíduos frágeis participem de estudos epidemiológicos.

A perda de massa muscular, ou sarcopenia, é um componente subjacente da fragilidade. Dados experimentais recentes sugerem que sestrinas, que são reguladores induzidos por estresse que influenciam o metabolismo celular, são críticos para a manutenção da força e da massa dos músculos.[5b] Além disso, o excesso de gordura, sobretudo a gordura visceral e a gordura muscular, também importante influência sobre função física, inflamação e metabolismo. Em idosos, a força muscular, incluindo a força contrátil, a função mitocondrial e a velocidade ou força de contração, é mais importante para a função física do que a massa muscular. A fraqueza pode ser avaliada em um ambiente de consultório medindo a força de preensão (< 30 kg em homens e < 20 kg em mulheres). A fragilidade por si só é um fator de risco para desfechos piores e também piora o prognóstico de condições crônicas, como doenças cardiovasculares, bem como condições agudas, como a doença causada pelo coronavírus (COVID-19).[6,6b] Uma medida da

fragilidade, o número de resultados de exames laboratoriais de rotina anormais no momento da admissão hospitalar, está fortemente correlacionada com a taxa de mortalidade a longo prazo, independentemente de idade, doenças crônicas e condições agudas.[7]

## Longevidade e envelhecimento saudável

Cerca de 20 a 30% da longevidade são herdados, de modo semelhante a muitas doenças crônicas complexas. Modelos animais de envelhecimento mostram que a expectativa de vida pode ser estendida em vários anos alterando os genes, especialmente na via metabólica. Em organismos inferiores e camundongos, a restrição calórica, obtida por meio da restrição diária a longo prazo das calorias disponíveis, prolonga a vida, mas essa abordagem tem resultados mistos em primatas. Muitos fatores hormonais são reduzidos com o envelhecimento, mas a reposição hormonal com estrogênio, hormônio do crescimento, testosterona e andrógenos suprarrenais não é benéfica para a longevidade e pode ser prejudicial. Entre os fatores genéticos, a ausência do alelo *ApoE4* continua sendo o preditor mais robusto da longevidade. Estudos recentes de associação genômica ampla (GWAS) de centenários também apontam para genes como o *FOX03A* na via de controle metabólico.

Novas descobertas sobre a biologia básica do envelhecimento sugerem que algumas vias essenciais que controlam o metabolismo, a proteostase, o reparo do DNA e outras podem ser fundamentais para as pesquisas envolvendo a longevidade.[8] O controle epigenético do DNA também parece desempenhar um papel importante porque os padrões de metilação (o relógio epigenético) estão fortemente relacionados com a idade.

Muitas condições de saúde na velhice podem ser decorrentes de exposições no início da vida, incluindo a saúde materna durante a gestação. Por exemplo, baixo peso ao nascer ou inanição durante a gestação prediz a ocorrência de doenças cardiovasculares precoces e diabetes melito quando os recém-nascidos/lactentes são expostos posteriormente a maior aporte de calorias. Na Suécia, menor exposição ao longo da vida a doenças infecciosas foi associada a maior expectativa de vida. São necessárias mais pesquisas para determinar os períodos críticos para o desenvolvimento e as exposições ambientais ideais que podem potencializar o envelhecimento saudável mais tarde na vida.

# PREVENÇÃO

O tratamento da osteoporose efetivamente reduz o risco de fratura na velhice avançada.[A1] Sabe-se também que o tratamento da hipertensão arterial é eficaz na redução da taxa de mortalidade após os 80 anos de idade.[A2] As estatinas são efetivas na redução de coronariopatia em idosos;[A3,A3b] contudo, seu custo-benefício na prevenção primária em indivíduos com mais de 75 anos pode ser neutralizado até mesmo por pequenos efeitos colaterais específicos da geriatria.[9] As estatinas podem ser descontinuadas com segurança em caso de doença avançada que limite a vida.[A4] A atividade física, sobretudo o treinamento de resistência, diminui significativamente o risco de incapacidade[A5,A6] e pode reduzir o risco de demência. Contudo, esse último achado é decorrente principalmente de estudos observacionais, cujos resultados podem ter sido confundidos pelo fato de que indivíduos mais saudáveis têm maior capacidade de fazer exercícios. A reposição de testosterona em homens hipogonadais tem benefícios limitados no tratamento da função sexual, mas não melhora a função física e cognitiva.[A7] Em idosos

saudáveis, o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses não apenas não melhora a sobrevida livre de incapacidade, como também aumenta a taxa de mortalidade por todas as causas.[A8,A9]

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Zhao R, Xu Z, Zhao M. Antiresorptive agents increase the effects of exercise on preventing postmenopausal bone loss in women: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:1-16.

A2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-2682.

A3. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-2099.

A3b. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396:1644-1652.

A4. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.

A5. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

A6. Lai CC, Tu YK, Wang TG, et al. Effects of resistance training, endurance training and whole-body vibration on lean body mass, muscle strength and physical performance in older people: a systematic review and network meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47:367-373.

A7. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:611-624.

A8. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.

A9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-1528.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Woolf SH, Chapman DA, Buchanich JM, et al. Changes in midlife death rates across racial and ethnic groups in the United States: systematic analysis of vital statistics. *BMJ*. 2018;362:1-16.

1b. Fernández-Ballesteros R, Olmos R, Pérez-Ortiz L, et al. Cultural aging stereotypes in European countries: are they a risk to active aging? *PLoS ONE*.

2020;15:1-22.
2. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-23.
3. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, et al. Mortality in the United States, 2017. *NCHS Data Brief*. 2018;1-8.
4. Quiñones AR, Markwardt S. Botoseneanu A. Multimorbidity combinations and disability in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:823-830.
5. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, et al. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:43-48.
5b. Martyn JAJ, Kaneki M. Muscle atrophy and the sestrins. *N Engl J Med*. 2020;383:1279-1282
6. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, et al. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:659-666.
6b. Pranata R, Henrina J, Lim MA, et al. Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: a systematic review and dose-response meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2021;93:104324.
7. Klausen HH, Petersen J, Bandholm T, et al. Association between routine laboratory tests and long-term mortality among acutely admitted older medical patients: a cohort study. *BMC Geriatr*. 2017;17:1-14.
8. Dato S, Rose G, Crocco P, et al. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mech Ageing Dev*. 2017;165:147-155.
9. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162:533-541.

**Qual das seguintes tendências demográficas contribui para o envelhecimento global?**

- A. Diminuição da taxa de mortalidade na infância.
- B. Diminuição da taxa de natalidade.
- C. Diminuição da taxa de mortalidade em idosos com 65 anos ou mais.
- D. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**As causas mais comuns de morte em idosos após os 65 anos:**

- A. Envolvem as doenças cardiovasculares e o câncer.
- B. Não podem ser determinadas em razão das multimorbidades.
- C. Envolvem a pneumonia e a demência.
- D. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**A incapacidade em idosos está relacionada com:**

- A. A quantidade de condições crônicas de saúde.
- B. A taxa de mortalidade.
- C. A institucionalização.
- D. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**O envelhecimento muscular é caracterizado pelas seguintes características:**

- A. Perda da força contrátil.
- B. Perda da infiltração dos músculos por gordura.
- C. Aumento da inervação muscular.
- D. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**A longevidade:**

- A. É predominantemente genética.
- B. Está predominantemente relacionada com fatores ambientais.
- C. Demonstrou-se que é estendida por dietas de restrição calórica em humanos.

Concluir questão

# 21

# AVALIAÇÃO GERIÁTRICA

DAVID B. REUBEN

Avaliação geriátrica é um termo amplo usado para descrever a avaliação de adultos mais velhos, um processo que reconhece as diversas condições clínicas e psicossociais que influenciam o estado de saúde dos idosos. Além das doenças comuns à população idosa, essas influências incluem fatores sociais, psicológicos e ambientais. A avaliação geriátrica pode variar de exames breves realizados por um único médico a um processo interdisciplinar intensivo que inclui reavaliação e manejo clínico.

Três conceitos fundamentais guiam a avaliação geriátrica e o manejo clínico resultante. No centro da avaliação geriátrica está o estado funcional, tanto como uma dimensão a ser avaliada quanto como um desfecho a ser melhorado ou mantido. Um segundo conceito abrangente que guia a avaliação geriátrica é o prognóstico, particularmente a expectativa de vida. Por fim, a avaliação geriátrica deve ser guiada pelos objetivos do paciente.

## ESTADO FUNCIONAL

O estado funcional pode ser visto como uma medida resumida do impacto geral das condições de saúde no contexto do ambiente de um indivíduo idoso e de sua rede de apoio social. A estrutura subjacente do estado funcional é uma hierarquia de complexidade crescente, começando com movimentos físicos específicos (p. ex., levantar, andar) que são integrados em atividades de nível superior (p. ex., desempenhar papéis ocupacionais e sociais). O comprometimento do estado funcional pode ser desencadeado pelo início de uma doença, pelo descondicionamento físico, por mudanças no suporte social ou no ambiente e pelo avanço da idade.

Mais comumente, o estado funcional de idosos é avaliado em dois níveis: atividades da vida diária (AVDs) e atividades instrumentais da vida diária (AIVDs). As AVDs se referem a tarefas de autocuidado, como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, manter a continência, arrumar-se, alimentar-se e transferir-se do leito para a cadeira e vice-versa. A dependência nessas tarefas, que ocorre em até 10% dos idosos, geralmente exige ajuda em tempo integral em casa ou a internação em unidade de longa permanência.

As AIVDs se referem a tarefas essenciais para a manutenção de um lar independente, como usar o telefone, lavar roupa, fazer compras, dirigir o próprio carro ou usar o transporte público, preparar refeições, tomar medicamentos, realizar tarefas domésticas e administrar as finanças. A dependência nas AIVDs é mais comum; quase 20% dos indivíduos com 75 anos ou mais têm incapacidade em pelo menos uma tarefa. Com a perda progressiva de múltiplas funções de AIVD, os idosos têm mais dificuldade em permanecer em suas casas. Consequentemente, muitos serviços sociais (p. ex., entrega de refeições em domicílio, serviços de limpeza

domiciliar, serviços de transporte) estão disponíveis para compensar essas incapacidades. A mudança para uma instituição de vida assistida pode fornecer a maior parte das funções de AIVD, mas muitas instituições não fornecem assistência rotineira nas AVDs, exceto por um custo adicional. Nos EUA, por exemplo, os custos das instituições de vida assistida não são cobertos pelo Medicare.

Em um nível superior de função, as atividades avançadas da vida diária (AAVDs) se referem à capacidade de desempenhar papéis sociais, comunitários e familiares, bem como participar de tarefas recreativas ou ocupacionais. Essas atividades avançadas variam consideravelmente de um indivíduo para outro, mas podem ser valiosas no monitoramento do estado funcional antes do desenvolvimento da incapacidade.

A escolha da ferramenta de avaliação funcional depende das características da população avaliada. Por exemplo, residentes de lares de idosos quase sempre são totalmente dependentes nas AIVDs, portanto, o foco deve ser avaliar as AVDs e outras dimensões básicas da saúde. Os idosos hospitalizados devem ser avaliados em relação ao seu estado funcional pré-hospitalização para fornecer uma visão sobre o que pode ser alcançado, bem como seu estado funcional no momento da alta, para identificar qualquer lacuna existente e para facilitar os planos para eliminá-la.

O estado funcional é geralmente medido por autorrelato ou relato do cuidador. No entanto, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais frequentemente adicionam informações objetivas usando avaliações ou exames clínicos estruturados. Além disso, dimensões como mobilidade e equilíbrio que contribuem para a função podem ser avaliadas por medidas objetivas (descritas posteriormente).

O estado funcional deve ser avaliado periodicamente: na consulta inicial; depois de uma doença grave; e no momento de marcos sociais, como a doença do cônjuge ou mudança na situação de vida ou de trabalho. Mudanças no estado funcional devem sempre levar a avaliação diagnóstica e intervenção adicionais, a menos que a mudança seja esperada e reflita uma trajetória consistente com os desejos do paciente. A medição do estado funcional é valiosa no monitoramento da resposta ao tratamento (especialmente de doenças crônicas) e pode fornecer informações prognósticas que são úteis no planejamento de cuidados de curto e longo prazo.

## PROGNÓSTICO

A expectativa de vida afeta tanto o processo de avaliação quanto as decisões de manejo baseadas nessa avaliação. Em alguns pacientes idosos, as comorbidades podem piorar o prognóstico, de modo que exames de rastreamento (p. ex., mamografia) e tratamentos (p. ex., para hipertensão arterial) com efetividade demonstrada não seriam benéficos no período de sobrevida esperado. O termo “tempo para se beneficiar”, que tem sido usado para equilibrar o risco de dano imediato e benefício a longo prazo, tem sido aplicado ao rastreamento à procura de câncer, especialmente em idosos.[1]

A probabilidade de um paciente sobreviver por um dado período de tempo (p. ex., 5 anos a partir do momento da avaliação) ou até uma dada idade (p. ex., a idade de 100 anos) pode ser estimado com base em tabelas de vida produzidas pelo governo, que levam em consideração a idade, o sexo e a raça (e-Tabela 21.1).[2] A expectativa de vida também pode ser estimada com calculadoras *online* (p. ex., eprognosis.org) ou incorporando características clínicas. Por

exemplo, melhor estado cognitivo e menos comorbidades são os melhores preditores da sobrevida em 5 anos em nonagenários.

**e-Tabela 21.1** Expectativa de vida (anos) por idade (EUA), 2012.*

| | PERCENTIL 25 | | PERCENTIL 50 | | PERCENTIL 75 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IDADE | H | M | H | M | H | M |
| 65 | 12 | 14 | 18 | 21 | 24 | 27 |
| 70 | 8 | 11 | 14 | 17 | 20 | 22 |
| 75 | 6 | 8 | 11 | 13 | 16 | 18 |
| 80 | 4 | 5 | 8 | 10 | 11 | 14 |
| 85 | 3 | 3 | 6 | 7 | 9 | 10 |
| 90 | 2 | 2 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 95 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 5 |

*A tabela indica o número de anos até a morte de uma porcentagem da coorte, de acordo com a idade e o sexo. Por exemplo, em uma coorte de homens de 65 anos, 25% estarão mortos em 11 anos (aos 76 anos); 50%, em 18 anos; e 75%, em 24 anos. H = homens; M = mulheres.

## METAS DO PACIENTE

À medida que os indivíduos envelhecem, sua saúde atual e futura se torna um fator importante para determinar e alcançar suas metas de vida. Entre pacientes muito idosos, as metas podem ser limitadas a alcançar um estado funcional ou de saúde (p. ex., ser capaz de caminhar independentemente), controle dos sintomas (p. ex., dor, dispneia), manutenção de sua situação de vida (p. ex., permanecer em casa) ou sobrevida a curto prazo (p. ex., viver o suficiente para alcançar um marco pessoal, como um feriado que se aproxima). Às vezes, as metas dos pacientes e dos médicos são diferentes. Por exemplo, um paciente pode desejar uma cura, enquanto o médico acredita que é possível obter apenas o controle dos sinais/sintomas. Por outro lado, o médico pode acreditar que um desfecho melhor é possível, mas o paciente se recusa a seguir a recomendação (p. ex., cirurgia de artroplastia do quadril para restaurar a mobilidade). Médicos e pacientes precisam reconhecer que pacientes idosos se beneficiam menos de algumas intervenções que pacientes mais jovens, em razão de outros fatores prognósticos adversos. No caso de idosos frágeis com múltiplas condições crônicas ou com expectativa de vida curta, os médicos e os pacientes devem trabalhar em conjunto para identificar os objetivos pessoais do paciente dentro e ao longo de várias dimensões (p. ex., sintomas, função física, função social e desempenho de papéis). No caso de algumas doenças crônicas incuráveis (p. ex., demência), as metas do paciente e do cuidador não são, frequentemente, clínicas.[3] O plano de cuidados pode, então, ser elaborado e enquadrado no contexto de alcançar esses objetivos.

## COMPONENTES DA AVALIAÇÃO GERIÁTRICA

A avaliação geriátrica começa com uma avaliação clínica. Alguns aspectos (descritos posteriormente) que raramente são anormais em adultos jovens (p. ex., mobilidade, cognição) podem causar morbidade substancial em idosos. Além disso, alguns achados anormais, como perda de massa muscular, falta de higiene, hematomas, úlceras de decúbito (lesões por pressão) e contraturas, devem levantar a suspeita de maus-tratos, negligência ou abuso contra idosos. Nesses casos, os pacientes devem ser questionados e examinados sem a presença de familiares ou cuidadores. Os pacientes devem então ser questionados se alguém os ameaçou ou os feriu, se eles receberam cuidados suficientes e se alguém subtraiu seus pertences. As respostas a essas perguntas fornecem informações confirmatórias e são importantes para os serviços de proteção a adultos.

Avaliações não clínicas (p. ex., suporte ambiental, financeiro e não financeiro) também são importantes porque conseguem identificar questões que devem ser abordadas e podem ser fundamentais para manter a independência do paciente ou para que ele alcance suas metas. Em algumas situações, especialmente quando os idosos ficam gravemente enfermos ou passam por estresse do cuidador ou perda de um ente querido, a avaliação das necessidades espirituais, com o encaminhamento apropriado, é valiosa.

### Diretivas antecipadas de vontade

Os médicos devem discutir as preferências dos pacientes idosos por tratamentos específicos enquanto eles ainda têm a capacidade cognitiva de tomar essas decisões. Deve-se solicitar ao paciente que identifique um representante para tomar decisões clínicas por eles, caso não possam falar por si mesmos. Essas informações devem ser expressas por meio de uma procuração permanente para cuidados de saúde, que também possibilita que os pacientes especifiquem os tratamentos que não desejam receber. A maioria dos estados norte-americanos permite o uso do Physician Orders for Life-Sustaining Treatment (POLST, formulário para tratamentos de sustentação da vida), uma diretiva antecipada de vontade (DAV) específica que documenta as preferências de tratamento de fim de vida de um paciente e serve como um formulário de prescrição. O formulário padronizado, que é assinado pelo médico e pelo paciente, tem de ser respeitado em todos os ambientes de cuidado, inclusive por socorristas que atendam às ligações para serviços de emergência.

### Avaliação clínica

A avaliação clínica inclui acuidade visual; acuidade auditiva; testagem da cognição; exame do humor e do afeto; probabilidade de quedas, incluindo a força muscular, a marcha, a mobilidade e o equilíbrio; revisão de medicamentos; estado nutricional; investigação de incontinência urinária; e fragilidade. Numerosos instrumentos de rastreamento já foram elaborados para avaliar muitas dessas dimensões. Outro importante componente clínico da avaliação geriátrica inclui determinar se os serviços preventivos estão atualizados.

#### Acuidade visual

Embora as evidências atuais para o rastreamento de comprometimento da acuidade visual em idosos sejam insuficientes para que se chegue a conclusões,[A1,4] os médicos precisam estar cientes de que o comprometimento visual é comum e é um importante contribuinte para o declínio funcional. Por exemplo, o comprometimento visual foi associado a aumento do risco de quedas, declínios funcional e cognitivo, imobilidade e depressão. A prevalência das quatro principais doenças oculares – catarata, degeneração macular relacionada com a idade, retinopatia diabética e glaucoma (Capítulo 395) – aumenta com a idade. Além disso, a presbiopia é virtualmente universal e a maioria dos idosos precisa de óculos. Lentes corretivas ou outros tratamentos podem restaurar a visão ou prevenir declínio adicional da função visual.

Uma única pergunta pode ser feita para rastrear o comprometimento visual: Você tem dificuldade para dirigir, assistir à televisão, ler ou realizar alguma de suas atividades diárias por conta da visão, mesmo usando óculos?

O gráfico de Snellen é o método padrão de rastreamento da acuidade visual. Solicita-se ao paciente que fique a 6 m do gráfico e leia as letras. A incapacidade de ler as letras da linha 20/40 ou abaixo com a melhor visão corrigida (usando óculos) indica a necessidade de avaliação adicional. Pode-se avaliar a visão para perto testando o uso de *tablets* ou *smartphones*.

## Acuidade auditiva

A perda auditiva (Capítulo 400), que afeta mais de 60% dos adultos que vivem na comunidade com mais de 70 anos e 75% dos residentes em lares de idosos, está associada à redução nas funções cognitiva, social, emocional e física. Quando a perda auditiva é detectada, a amplificação por implantes cocleares, aparelhos auditivos ou aparelhos de auxílio à escuta pode melhorar a função cognitiva, a qualidade de vida e o estado funcional.

Para identificar se há perda auditiva, pode-se fazer perguntas simples (p. ex., Você diria que tem alguma dificuldade para ouvir?; Você acha que tem perda auditiva?). Pode-se usar também o formulário de autorrelato Hearing Handicap Inventory for the Elderly, que tem 10 itens. Se algum destes rastreamentos encontrar algum problema ou se o médico suspeitar de perda auditiva, um teste objetivo consiste no teste de sussurrar. Este envolve sussurrar três palavras aleatórias diferentes em cada orelha a distâncias de 15, 30 e 60 cm da orelha do paciente e então pedir a ele que reproduza as palavras. Os pacientes que falharem no teste – ou seja, não forem capazes de repetir corretamente metade das palavras sussurradas – devem ser encaminhados a um fonoaudiólogo para avaliação adicional.

Uma ferramenta de rastreamento mais acurada para déficits auditivos é o Welch Allyn AudioScope®. Esse otoscópio de mão conta com um audiômetro embutido que pode ser configurado em diferentes níveis de intensidade. Um pré-tom a 60 dB é administrado ao paciente e, em seguida, são apresentados quatro tons de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz a 40 dB. A incapacidade de ouvir a frequência de 1.000 ou 2.000 Hz em ambas as orelhas ou ambas as frequências de 1.000 e 2.000 Hz em uma orelha indica um achado e identifica a necessidade de realizar um teste audiométrico formal. Existem vários testes de rastreamento disponíveis para computadores[5] e *smartphones* (p. ex., Audicus®), mas a maioria deles ainda não foi validada formalmente.

## Avaliação cognitiva

A incidência de demência (Capítulos 24 e 374) aumenta com a idade, especialmente em pessoas com mais de 85 anos. Embora não haja evidências suficientes para equilibrar os benefícios e malefícios do rastreamento à procura de comprometimento cognitivo, os instrumentos de rastreamento e avaliações cognitivas detalhadas subsequentes podem ser valiosos quando familiares ou cuidadores levantam preocupações ou quando há suspeita por parte de um médico.[6] Diversos testes de rastreamento cognitivo foram validados. O Mini-Cog® (Capítulo 24) combina um teste de desenho do relógio com um recordatório de três itens e pode ser aplicado rapidamente.

A detecção precoce de problemas de memória pode levar à identificação de condições tratáveis que contribuem para o comprometimento cognitivo e ao desenvolvimento de um plano de manejo proativo com a participação total do paciente (Capítulo 24). Ainda não foi comprovado se dieta, prática de exercícios físicos ou treinamento cognitivo podem melhorar ou manter a função cognitiva (Capítulo 374); contudo, a manutenção da pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 120 mmHg reduz o declínio cognitivo em indivíduos idosos saudáveis.

Outro componente da avaliação cognitiva é a capacidade de tomada de decisão. Quando o idoso tem integridade cognitiva, presume-se que ele seja competente. Se houver comprometimento cognitivo, deve-se avaliar a capacidade de tomada de decisão antes de iniciar diversas modalidades de tratamento. Como regra, avalia-se se há capacidade para o paciente tomar a decisão específica que ele está sendo solicitado a tomar. Faça as seguintes perguntas para determinar a capacidade de tomada de decisão do paciente:

- O paciente é capaz de escolher e expressar preferências pessoais?
- O paciente é capaz de compreender os riscos e benefícios?
- O paciente compreende as implicações?
- O paciente pode justificar a alternativa selecionada?
- Os motivos apresentados são racionais?

Se a resposta a todas essas perguntas for afirmativa, o paciente é competente para tomar a decisão em questão. Caso contrário, um representante legal (o responsável para decisões em saúde designado pela procuração permanente para cuidados de saúde) deve tomar a decisão. Se não houver esse representante designado, a decisão pode ser tomada por um familiar, amigo ou cuidador que conheça bem o paciente. Nos EUA, a ordem dos representantes é determinada pelas leis estaduais.[a] Se ninguém estiver disponível, o prestador de cuidados de saúde deve tomar a decisão com base no sistema de valores conhecido do paciente ou no que ele acredita ser o melhor para o paciente.

## Humor e afeto

Embora a depressão maior (Capítulo 369) não seja mais comum nos idosos que na população mais jovem, a depressão leve e outros transtornos afetivos são comuns e causam morbidade considerável. Além disso, as manifestações clínicas da depressão podem ser atípicas e a depressão pode ser mascarada em pacientes com comprometimento cognitivo ou outros transtornos neurológicos, como doença de Parkinson (Capítulo 381). Recomenda-se o

rastreamento à procura de depressão na população adulta em geral, embora haja incertezas sobre o melhor momento para o rastreamento e sua frequência.[7]

Uma versão de dois itens do Patient Health Questionnaire pode rastrear com efetividade sintomas de depressão. O avaliador pergunta ao paciente: Nas últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado por algum dos seguintes problemas?

- Pouco interesse ou prazer em fazer as atividades
- Desalento, depressão ou desesperança.

As respostas são pontuadas da seguinte maneira: 0, de modo algum; 1, vários dias; 2, mais da metade dos dias; 3, quase todos os dias. Indivíduos que pontuam um total de 3 pontos ou mais no rastreamento de dois itens têm 75% de probabilidade de ter um transtorno depressivo e devem ser avaliados mais detalhadamente (ver Tabela 24.3 e Capítulo 369).

## Quedas, mobilidade e equilíbrio

Aproximadamente um terço dos indivíduos com mais de 65 anos e metade dos indivíduos com mais de 80 anos que vivem na comunidade sofrem quedas a cada ano. Dez por cento dessas quedas resultam em ferimentos graves.

Todos os pacientes idosos devem ser questionados pelo menos uma vez ao ano se apresentaram quedas. Idosos frágeis devem ser questionados quanto a quedas em todas as consultas. O desequilíbrio está associado a taxas mais elevadas de morte por todas as causas,[7b] e por indivíduos que apresentaram pelo menos dois episódios de queda no ano anterior ou que tiveram lesões anteriores relacionadas com quedas estão particularmente em risco de apresentar outra lesão relacionada.[8] As quedas também são mais comuns em indivíduos que são menos independentes em suas atividades básicas e complexas de vida e que estão deprimidos.[9] Além disso, questionar sobre o medo de cair pode identificar pacientes em risco de quedas futuras.

Pacientes que caíram ou têm medo de cair devem ser submetidos a uma avaliação direcionada para queda, que inclui aferição da medição da pressão arterial na posição ortostática; avaliação da visão; revisão de medicamentos; e teste de equilíbrio, marcha e força dos membros inferiores. Pode-se avaliar o equilíbrio e a marcha pela observação direta da sua capacidade de realizar tarefas específicas. Os testes de equilíbrio incluem a capacidade de manter a postura ortostática com os pés lado a lado, *semitandem* e *tandem* por 10 segundos; resistência a um empurrão; e estabilidade durante uma volta de 360 graus (pivô). A força do músculo quadríceps femoral é avaliada observando-se o indivíduo idoso se levantando de uma cadeira rígida sem braços, sem usar as mãos.

Além disso, a observação direta qualitativa e quantitativa da marcha para determinar sua estabilidade é um componente rápido e importante da avaliação. Os aspectos qualitativos incluem avaliação de hesitação; oscilação; comprimento, altura, simetria e continuidade dos passos; e desvio do percurso. A velocidade da marcha também é um marcador útil para quedas recorrentes. Pacientes que levam mais de 13 segundos para caminhar 10 metros (0,8 metro por segundo) têm maior probabilidade de sofrer quedas recorrentes e têm expectativa de vida menor.

O teste *timed up-and-go* combina algumas características de força e marcha.[10] É um teste cronometrado da capacidade do paciente de se levantar de uma poltrona convencional, caminhar 3 metros, fazer um pivô, caminhar de volta e sentar-se novamente. Os pacientes que

levam mais de 20 segundos para concluir o teste devem ser submetidos a uma avaliação mais detalhada.

A mobilidade pode variar desde a transferência do leito para uma cadeira até viagens para fora da região geográfica do paciente, o que foi descrito como avaliação do espaço vital. Um rastreamento rápido pode se concentrar em saber se o paciente tem dificuldade para subir um lance de 10 degraus ou caminhar 400 m ou se ele precisou modificar a maneira como faz isso por condições de saúde ou físicas.

## Revisão de medicamentos

O idoso costuma consultar vários médicos, que prescrevem diversos medicamentos, o que aumenta o risco de interações medicamentosas e eventos adversos. No mínimo, o médico deve revisar a lista de medicamentos acurada e atualizada do paciente em cada consulta. Um bom método para detectar potenciais problemas é fazer com que os pacientes tragam todos os seus medicamentos (prescritos e de venda livre) em seus frascos. Inserir a lista de medicamentos de um paciente em programas de interação de medicamentos de computador disponíveis comercialmente ajuda a prevenir eventos adversos. Muitos prontuários eletrônicos de saúde também alertam os médicos sobre potenciais interações medicamentosas.

## Nutrição

A má nutrição em idosos inclui obesidade (Capítulo 207), desnutrição (Capítulo 204) e deficiências em vitaminas específicas (Capítulo 205). A obesidade em idosos é definida como um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m$^2$ ou superior. O IMC elevado está associado a uma função insatisfatória e a mais comorbidades, como diabetes melito do tipo 2 (Capítulo 216), osteoartrite (Capítulo 246), hiperlipidemia (Capítulo 195), doença da artéria coronária (Capítulo 46) e apneia do sono (Capítulo 377).

Na consulta inicial, os pacientes devem ser pesados e questionados em relação à perda de peso nos 12 meses anteriores. Eles devem ser pesados em todas as consultas de acompanhamento. Deve-se calcular o IMC na consulta inicial e periodicamente depois disso (p. ex., anualmente ou quando uma mudança no peso sugerir a necessidade de recalcular).

Uma perda de peso de 4% ou mais durante 12 meses é preditiva de aumento da taxa de mortalidade e deve incitar uma avaliação à procura de causas clínicas (p. ex., doença maligna, distúrbios gastrintestinais, hipertireoidismo, diabetes melito), psiquiátricas (p. ex., depressão, demência), odontológicas e sociais ou funcionais (p. ex., pobreza, incapacidade de fazer compras ou preparar refeições). Não há evidências suficientes para apoiar o rastreamento de idosos para procura de deficiência de vitamina D e nenhuma evidência de que a suplementação de vitamina D em altas doses evite o declínio funcional.A2,[11]

## Incontinência urinária

Aproximadamente um terço das mulheres idosas que vivem na comunidade têm algum grau de incontinência urinária (Capítulo 23) e 75% dos homens idosos têm sinais/sintomas anormais relacionados com o sistema urinário. As complicações da incontinência urinária incluem irritação da pele, lesões por pressão, infecções urinárias, transtornos do sono e quedas. A

identificação da incontinência urinária é importante porque existem tratamentos comportamentais e farmacológicos efetivos.

A pergunta a seguir possibilita o rastreamento simples à procura de incontinência urinária: Você teve incontinência urinária ("perda" de urina) a ponto de isso ser incômodo e gostaria de saber como pode ser tratado? Isso pode ser valioso para determinar quais pacientes desejam avaliação e tratamento adicionais. Os pacientes que responderem sim devem ser questionados quanto ao volume de urina extravasado, o quanto isso interfere na vida diária e quando ocorre a perda. A avaliação e o tratamento adicionais dependem de a incontinência ser de transbordamento, de urgência ou de esforço (ver Tabela 23.3).

### Fragilidade

Recentemente, tem havido um interesse crescente em medir e identificar o declínio fisiológico na terceira idade, o que tem sido denominado "fragilidade" (Capítulo 22). Embora várias abordagens tenham sido usadas, um dos métodos mais amplamente usados define a pré-fragilidade como envolvendo 1 ou 2 dos itens a seguir e a fragilidade como atendendo a pelo menos três dos seguintes: perda de peso (≥ 5% do peso corporal no último ano), exaustão (resposta positiva a perguntas sobre o esforço necessário para realizar a atividade), fraqueza (diminuição da força de preensão), velocidade de caminhada lenta (velocidade de marcha) (> 6 a 7 segundos para caminhar 5 m) e diminuição da atividade física (quilocalorias gastos por semana: homens gastando < 383 kcal e mulheres < 270 kcal). A fragilidade geralmente é avaliada por uma combinação de autorrelato e tarefas baseadas no desempenho (p. ex., preensão manual, velocidade da marcha).[12] A fragilidade está associada a aumento da mortalidade, fraturas de colo do fêmur, declínio cognitivo, desfechos adversos relacionados a vários procedimentos cirúrgicos e cuidados intra-hospitalares.[13,14]

## SERVIÇOS PREVENTIVOS

Os serviços preventivos incluem aconselhamento em relação ao estilo de vida, testes de rastreamento para detectar doenças assintomáticas e vacinação.[b] Os esquemas de imunização de adultos recomendados para idosos (Capítulo 15) incluem a vacinação anual contra *influenza* (gripe), vacinação pneumocócica única (vacina pneumocócica conjugada e vacina pneumocócica polivalente dadas em momentos diferentes), vacinação única contra herpes-zóster (mesmo se o paciente relatar um episódio pregresso de herpes-zóster) e vacinação com toxoide tetânico a cada 10 anos após receber uma dose de vacinação contra tétano, difteria e coqueluche (Tdap) (Capítulo 15).

Conselhos em relação a outras recomendações da U.S. Preventive Task Force podem ser encontrados no *site* interativo (http://epss.ahrq.gov/ePSS/search.jsp) de acordo com idade, sexo, tabagismo e atividade sexual atual do paciente. Para idosos mais jovens, as recomendações incluem rastreamento da pressão arterial,[A3] diabetes melito (se estiver com sobrepeso ou obesidade), hiperlipidemia, obesidade, consumo indevido de álcool etílico, câncer colorretal (até 75 anos), bem como osteoporose e câncer de mama (até 75 anos) nas mulheres, com aconselhamento e tratamento adequados, se esses distúrbios forem detectados. Recomenda-se a realização de exercícios ou fisioterapia para prevenir quedas em pacientes que apresentem risco aumentado. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) não é recomendado para

idosos saudáveis porque seus efeitos adversos superam quaisquer benefícios cardiovasculares.[A4] Outras recomendações dependem de fatores de risco específicos do paciente.

Com o aumento da idade, menos serviços preventivos são recomendados em razão da expectativa de vida limitada e maiores comorbidades. Quando a base de evidências para serviços preventivos for esparsa, as decisões devem ser individualizadas, com base em valores, metas e preferências pessoais do paciente.

## AVALIAÇÕES NÃO CLÍNICAS

### Avaliação ambiental

A avaliação do ambiente de um paciente inclui a análise de três componentes: a capacidade do indivíduo de acessar serviços comunitários (p. ex., chegar ao banco e lojas se o paciente não puder dirigir), a segurança do ambiente físico e a adequação da situação de vida em relação à capacidade funcional e ao estado cognitivo do indivíduo. Pode-se realizar um rastreamento rápido da segurança do ambiente físico usando uma lista de verificação de domínio público (https://www.cdc.gov/steadi/pdf/check_for_safety_brochure-a.pdf). Para pacientes idosos que vão para casa, é mais apropriado realizar uma avaliação da segurança doméstica por uma agência de saúde doméstica.

### Avaliação do suporte social

Quando os idosos se tornam frágeis, a adequação da sua rede de suporte social pode ser o fator determinante para que possam permanecer em casa ou necessitar de institucionalização. Um rastreamento rápido do apoio social inclui saber a história social, perguntando quem estaria disponível para ajudar se o paciente adoecesse. Para pacientes com comprometimento funcional, o médico deve determinar quem pode ajudar o paciente a realizar AVDs ou AIVDs. A identificação precoce de problemas com o suporte social pode ajudar a evitar situações de crise se o paciente apresentar um declínio clínico ou funcional repentino. Deve-se examinar periodicamente os cuidadores à procura de sintomas de depressão ou síndrome de *burnout*;[c] eles devem ser encaminhados para aconselhamento ou grupos de apoio, se necessário.

**Tabela 21.1** **Abordagens para avaliação da função em idosos.**

| ASPECTO SENDO AVALIADO | *QUESTIONÁRIO PRÉ-CONSULTA* | | *ADMINISTRADO PELO FUNCIONÁRIO* | |
|---|---|---|---|---|
| | DURAÇÃO DO TESTE | INSTRUMENTOS | DURAÇÃO DO TESTE* | INSTRUMENTOS |
| Estado funcional | D | Atividades de Vida Diária | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Atividades Instrumentais de Vida Diária | | |
| Diretivas antecipadas de vontade | B | Questão específica em relação às diretivas antecipadas de vontade | | |
| **Avaliação clínica** | | | | |
| Deficiência visual | B | Pergunta de item único | B | Gráfico de Snellen (consultar Tabela 395.1) |
| Deficiência auditiva | B | Hearing Handicap Inventory for the Elderly (Inventário de deficiência auditiva para idosos) | B (se necessário) | Teste do sussurro<br>Audioscópio |
| Transtornos cognitivos | B | | D | Mini-Cog® (consultar Capítulo 24) |
| Transtornos mentais e afetivos | D | PHQ-2 e 9 (ver texto) | B | |
| Quedas, mobilidade, equilíbrio | B | Perguntas simples | B | Teste *timed up-and-go* |
| Revisão de medicamentos | D | Inspeção de frascos de medicamentos | | |
| Má nutrição | D | Pergunta única | B | Peso |
| Incontinência urinária | B | Pergunta única | B | Versão curta do International |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Consultation on Incontinence Modular Questionnaire se a resposta à pergunta única for positiva (ver Capítulo 23) |
| Fragilidade | B | Perguntas | B | Velocidade de marcha, força de preensão |
| Serviços preventivos | D | Perguntas específicas | | |
| **Outras dimensões** | | | | |
| Ambiente | D | Lista de verificação da segurança doméstica | | |
| Apoio social | B | Pergunta única | | |
| Condições financeiras | | | B | Seguro de saúde/SUS |

*B = rastreamento rápido (p. ex., < 2 min); D = avaliação detalhada (geralmente ≥ 5 min); PHQ = Patient Health Questionnaire (ver texto).

### Avaliação financeira

Embora a maior parte dos médicos não tenha treinamento ou experiência para explorar recursos financeiros em detalhes, saber o tipo de seguro de saúde do paciente é útil. Por exemplo, nos EUA, os pacientes com cobertura Medicaid podem se qualificar para benefícios adicionais de assistência clínica ou social. Alguns podem ser elegíveis para outros benefícios estaduais ou locais, dependendo de sua renda. Outros podem ter seguro de assistência a longo prazo ou benefícios de veteranos, que podem ajudar a pagar por cuidadores, evitando a necessidade de institucionalização.[d]

## ABORDAGEM ESTRATÉGICA DO MÉDICO ASSISTENTE PARA AVALIAÇÃO GERIÁTRICA

Embora a montagem de uma equipe de avaliação interdisciplinar esteja além da capacidade da maior parte dos médicos, mesmo unidades de saúde de pequeno porte podem usar o trabalho

em equipe e a metodologia de prática simples para realizar avaliações geriátricas de maneira eficiente e abrangente. Essas avaliações podem levar à implementação no local ou encaminhamento para modelos de cuidados abrangentes que podem melhorar os desfechos de indivíduos idosos com várias condições crônicas, especialmente em idosos hospitalizados.[A5] Por exemplo, uma avaliação geriátrica pré-operatória abrangente pode encurtar o tempo de internação pós-operatória e reduzir complicações depois de uma cirurgia vascular de grande porte.[A6] Em razão das limitações de tempo, o rastreamento é cada vez mais delegado à equipe e aos pacientes e suas famílias por meio de prescrições permanentes, formulários e questionários (Tabela 21.1). Por exemplo, podem ser usados questionários prévios para coletar informações em relação a: história patológica pregressa (clínica e cirúrgica); medicamentos e alergias; história social, incluindo recursos de suporte social disponíveis, serviços preventivos, capacidade de realizar tarefas funcionais e necessidade de assistência; segurança doméstica; e diretivas antecipadas de vontade. Além disso, o questionário pré-consulta pode incluir perguntas específicas que avaliem a visão, a audição, episódios de queda, a incontinência urinária e sintomas depressivos. Uma abordagem razoável é avaliar essas questões anualmente a partir dos 75 anos. Indivíduos com menos de 75 anos, mas com múltiplas comorbidades, também devem ser rastreados e reavaliados anualmente. Ademais, alguns elementos da avaliação geriátrica (avaliação de AVDs e AIVDs; marcha, equilíbrio e quedas; humor e afeto; e cognição) devem ser realizados após doenças graves, especialmente quando os pacientes forem internados.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventative Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:915-933.

A2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:175-183.

A3. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Screening for high blood pressure in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Evidence Syntheses, No. 121.). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269495/. Accessed June 5, 2019.

A4. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.

A5. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD006211.

A6. Partridge JS, Harari D, Martin FC, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017;104:679-687.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tang V, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, et al. Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials. *BMJ*. 2015;350:1-5.
2. Arias E, Heron M, Xu J. United States life tables, 2012. *Natl Vital Stat Rep*. 2016;65:1-65.
3. Jennings LA, Palimaru A, Corona MG, et al. Patient and caregiver goals for dementia care. *Qual Life Res*. 2017;26:685-693.
4. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016; 315:908-914.
4b. Boisvert I, Reis M, Au A, et al. Cochlear implantation outcomes in adults: a scoping review. *PLoS ONE*. 2020;15:1-26.
5. Folmer RL, Vachhani J, McMillan GP, et al. Validation of a computer-administered version of the digits-in-noise test for hearing screening in the United States. *J Am Acad Audiol*. 2017;28:161-169.
6. Wang Z, Dong B. Screening for cognitive impairment in geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 2018;34:515-536.
7. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for depression in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:380-387.
7b. Cao C, Cade WT, Li S, et al. Association of balance function with all-cause and cause-specific mortality among US adults. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147:460-468.
8. Jennings LA, Reuben DB, Kim SB, et al. Targeting a high-risk group for fall prevention: strategies for health plans. *Am J Manag Care*. 2015;21:e519-e526.
9. Talarska D, Strugała M, Szewczyczak M, et al. Is independence of older adults safe considering the risk of falls? *BMC Geriatr*. 2017;17:1-7.
10. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:1-16.
11. LeFevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162:133-140.
12. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, et al. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.
13. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings

using electronic hospital records: an observational study. *Lancet*. 2018;391:1775-1782.

14. Seib CD, Rochefort H, Chomsky-Higgins K, et al. Association of patient frailty with increased morbidity after common ambulatory general surgery operations. *JAMA Surg*. 2018;153: 160-168.

**O termo que tem sido usado para equilibrar o risco de dano imediato *versus* benefício a longo prazo é:**

- A. Tempo de atraso do benefício.
- B. Relação entre o número necessário para beneficiar/número necessário para causar danos.
- C. Tempo para se beneficiar.
- D. Razão de utilidade.

Concluir questão

**Qual das seguintes é a interpretação correta de uma recomendação "insuficiente" segundo a U.S. Preventive Services Task Force?**

- A. Esses testes não devem ser realizados porque podem causar danos.
- B. Esses testes não devem ser realizados porque não conferem benefícios.
- C. Esses testes devem ser realizados a critério do médico.
- D. Os dados que apoiam o uso desses testes são insuficientes para concluir se eles devem ser realizados.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir justifica o rastreamento à procura de comprometimento cognitivo?**

A. Relatos de familiares de que o indivíduo responde repetidamente às mesmas perguntas.

B. Uma recomendação de grau A da U.S. Preventive Services Task Force.

C. Intervenções que possam prevenir demência.

D. Intervenções que possam reverter demência precoce.

Concluir questão

**Qual das seguintes avaliações de rastreamento é apoiada por evidências de Grau A?**

A. Rastreamento de perda auditiva.

B. Rastreamento de acuidade visual.

C. Rastreamento de osteoporose em homens.

D. Rastreamento do lipidograma em indivíduos com 80 anos de idade ou mais.

E. Rastreamento de hipertensão arterial.

Concluir questão

**Qual das seguintes avaliações não pode ser realizada usando questionários de autorrelato?**

A. Rastreamento de perda auditiva.

B. Rastreamento de acuidade visual.

C. Rastreamento de comprometimento cognitivo.

D. Rastreamento de episódios de quedas.

E. Rastreamento de depressão.

Concluir questão

[a]N.R.T.: O Estatuto do Idoso, instituído pela Lei 10.741/2003, é a legislação que visa garantir, no ordenamento jurídico brasileiro, os direitos assegurados a pessoas com idade ≥ 60 anos.

[b]N.R.T.: No Brasil, ver https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf.

[c]N.R.T.: Ver autoteste da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia em http://www.sbgg-sp.com.br/voce-esta-caminhando-para-burnout-do-cuidador/.

[d]N.R.T.: No Brasil, é interessante ver Portaria número 2.528, de 19 de outubro de 2006, que aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa (https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528_19_10_2006.html).

# 22

# SEQUELAS CLÍNICAS COMUNS DO ENVELHECIMENTO

JEREMY D. WALSTON

## EPIDEMIOLOGIA

Os idosos constituem a maior parte dos pacientes tratados ativamente no sistema de saúde, em grande parte em razão do aumento do ônus das doenças crônicas, mas também em razão de sua acentuada vulnerabilidade a desfechos adversos de saúde, como declínio funcional e cognitivo, quedas, *delirium* (Capítulo 25) e fragilidade. Acredita-se que essa vulnerabilidade relacionada com a idade tenha sua base na biologia alterada que resulta em mudanças nos tecidos e no sistema fisiológico, que, por sua vez, podem contribuir para muitas dessas condições e para os estados de doença crônica comumente vistos em idosos. É importante ressaltar que essas mudanças biológicas provavelmente são heterogêneas e ocorrem em diferentes idades cronológicas e em diferentes órgãos, em velocidades distintas (Figura 22.1). Essas complexas mudanças biológicas relacionadas com a idade representam uma fonte de vulnerabilidade que prepara o terreno para o aumento acentuado das sequelas clínicas observadas em idosos.

## BIOPATOLOGIA

### Alterações celulares e moleculares relacionadas com a idade

As múltiplas alterações biológicas do envelhecimento afetam funções homeostáticas importantes e podem levar à alteração da função celular, ao declínio na resiliência dos tecidos e à perda celular. Várias vias tornam-se desreguladas com o aumento da idade. Primeiro, a autofagia, um processo

intracelular responsável pela reciclagem de organelas ou proteínas danificadas ou redundantes, torna-se menos eficaz com a idade. O resultado é um acúmulo intracelular de mitocôndrias e proteínas disfuncionais, que, por sua vez, desencadeia a desregulação celular por meio do aumento dos níveis de radicais livres, diminuição da produção de energia mitocondrial e morte celular programada (apoptose). Em segundo lugar, as populações de células senescentes crescem com o passar dos anos e podem levar a alterações no tecido e na função do sistema imune. Por exemplo, os fibroblastos e os adipócitos evoluem para um fenótipo em que a reprodução e a morte celular têm menor probabilidade de ocorrer e a sobrevivência persiste em um estado alterado e menos funcional. Essas células senescentes não funcionam normalmente e, com frequência, secretam cronicamente citocinas inflamatórias e outras moléculas bioativas que alteram os tecidos circundantes. Populações senescentes de linfócitos T também evoluem com o aumento da idade, talvez relacionado com infecções virais no início da vida. Embora frequentemente sejam normais em aparência e quantidade, esses linfócitos T têm menor capacidade de responder apropriadamente aos sinais imunogênicos, aumentando assim a vulnerabilidade a infecções. Terceiro, alguns tecidos se tornam mais sensíveis à apoptose ou morte celular programada. Embora a apoptose seja uma programação celular normal que mata e desmonta células danificadas ou redundantes em todos os tecidos, ela é acelerada com a idade e provavelmente contribui para a vulnerabilidade a doenças crônicas, como a doença de Parkinson, a insuficiência cardíaca e a perda generalizada de células em muitos tecidos. Quarto, as evidências sugerem que o incremento da atividade na sinalização do fator de crescimento transformador-β possa desempenhar um papel importante nas alterações fibróticas que são observadas no coração, no músculo esquelético e no tecido pulmonar e que resultam em decréscimos funcionais com o aumento da idade. É importante ressaltar que essas alterações moleculares e celulares relacionadas com o envelhecimento são heterogêneas e podem afetar indivíduos em diferentes idades e em tecidos distintos. No entanto, o resultado final é maior suscetibilidade a estados de doenças crônicas, fragilidade, declínios na função e cognição e, em última instância, mortalidade.

## Desregulação do sistema fisiológico e suas consequências

A disfunção em vários sistemas fisiológicos de resposta ao estresse também influencia a vulnerabilidade na idade avançada. Doenças crônicas como o diabetes, a doença vascular, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a depressão e a insuficiência cardíaca ativam o sistema imune inato, o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que, por sua vez, aumenta o cortisol e a citocina inflamatória interleucina 6 (IL-6). Essas respostas agravam ainda mais as condições clínicas relacionadas com o envelhecimento, como a osteoporose e a hipertensão arterial; além disso, aumentam a vulnerabilidade à fragilidade, o declínio funcional, as lesões acidentais e agravam os estados de doença crônica (e-Figura 22.1).

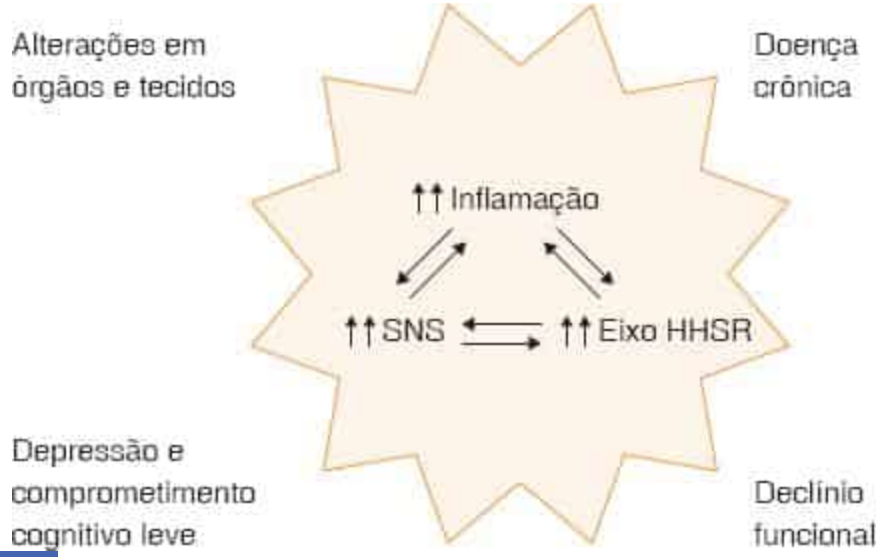


**E-FIGURA 22.1 Desregulação dos sistemas de resposta ao estresse e sua influência na vulnerabilidade a desfechos adversos.** HHSR = hipotálamo-hipófise-suprarrenal; SNS = sistema nervoso simpático.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Algumas manifestações clínicas não estão relacionadas com o envelhecimento fisiológico, mas com exposições cumulativas – como câncer de pele relacionado com o sol (Capítulo 193) – ou a expressão tardia de anormalidades genéticas, como a doença de Huntington (Capítulo 382) ou a doença renal policística (Capítulo 118). No entanto, muitos órgãos e

sistemas tornam-se menos funcionais com a idade. Por exemplo, um indivíduo saudável de 70 anos terá apenas cerca de 50% da função pulmonar (Capítulo 77) e da função renal (Capítulo 107) de um adulto jovem. A resultante falta de capacidade de reserva fisiológica não afeta as funções do dia a dia, mas pode afetar muito a capacidade de recuperação de uma doença grave que esgote a capacidade de reserva do corpo.

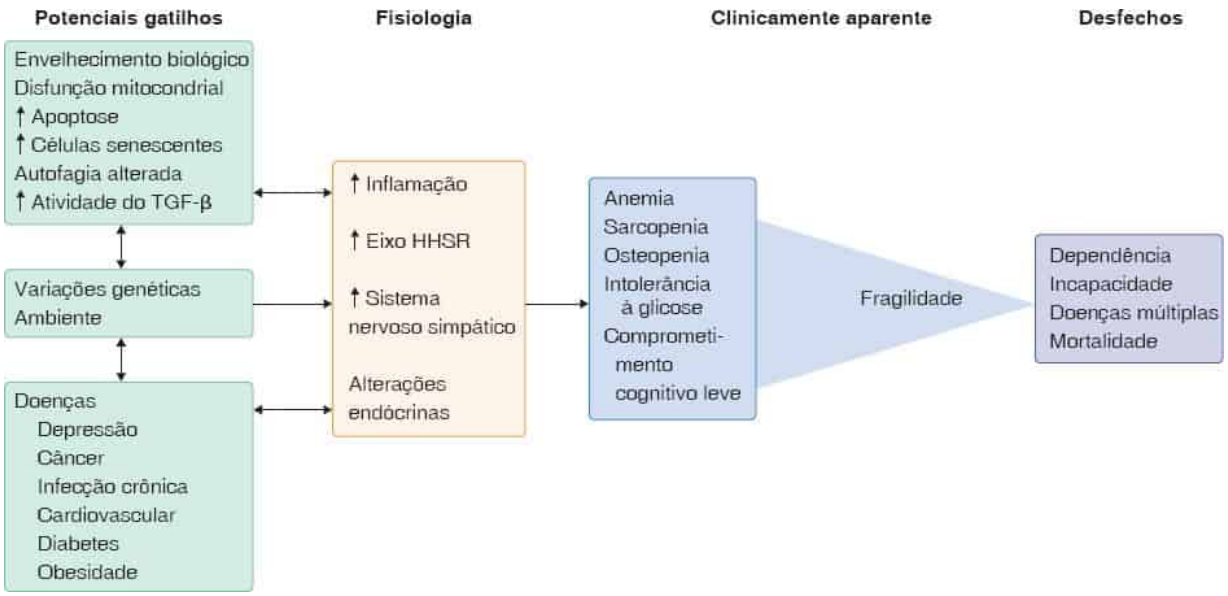


**FIGURA 22.1 Modelo abrangente de via para a vulnerabilidade biológica a desfechos adversos no envelhecimento.** HHSR = hipotálamo-hipófise-suprarrenal; TGF-β = fator de crescimento transformador-β.

Apesar das temperaturas basais normais, os idosos são mais suscetíveis à hipotermia ou à hipertermia (Capítulo 101) após a exposição ambiental, embora tenham menor probabilidade de desenvolver febre nas infecções. Por exemplo, pacientes com pneumonia (Capítulo 91) podem apresentar confusão mental e desidratação, em vez de febre e tosse. Entre os idosos com doença grave, mais da metade morre em 1 mês ou experimenta declínio funcional significativo no ano seguinte.[1]

## EFEITOS DO ENVELHECIMENTO SOBRE ÓRGÃOS E SISTEMAS ESPECÍFICOS

### Sistema cardiovascular

Entre os 20 e 80 anos de idade, a função sistólica do ventrículo esquerdo não muda, mas o ventrículo esquerdo se espessa gradualmente. O resultado é que o enchimento ventricular esquerdo no início da diástole diminui em 50% e o enchimento ventricular se torna mais dependente da contração atrial (Capítulo 47).[1b] Embora a aterosclerose seja a causa mais importante de doença cardíaca sintomática em idosos, a rigidez vascular associada com a idade resulta em aumento relacionado com a idade na insuficiência cardíaca, apesar da função sistólica normal (Capítulo 52). Com a perda gradual de até 90% das células marca-passo do nó sinusal por volta dos 80 anos de idade, tanto a frequência cardíaca de repouso quanto a frequência cardíaca máxima diminuem aos exercícios. A disfunção do sistema de condução contribui para um aumento na prevalência de fibrilação atrial, que é observada em cerca de 4% dos idosos residentes na comunidade (Capítulo 58) e pode se desenvolver em até um terço dos idosos após uma cirurgia (Capítulo 405). As valvas cardíacas se espessam e enrijecem; a prevalência de estenose aórtica e calcificações anulares mitrais aumenta (Capítulo 66), frequentemente causando sopros cardíacos.

O enrijecimento da aorta causa um aumento na pressão arterial sistólica, enquanto a pressão arterial diastólica frequentemente permanece estável ou até declina (Capítulo 70). Pacientes hipertensos com 80 anos ou mais em geral devem ser tratados de acordo com as recomendações atuais para indivíduos com mais de 65 anos, com uma pressão arterial sistólica alvo < 140 mmHg,[A1] embora um alvo < 120 mmHg provavelmente esteja associado a menos problemas cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em idosos de outra maneira saudáveis.[A1b] Contudo, em idosos frágeis, o tratamento deve ser individualizado.[2] Por exemplo, alguns pacientes com mais de 80 anos de idade mantêm os níveis tensionais desejados com uma redução modesta de seu esquema multimedicamentoso.[A1c] Todavia, o controle da pressão arterial reduz a incidência de comprometimento cognitivo e demência (Capítulo 374) em idosos com déficits cognitivos leves,[A1d] a descontinuação do tratamento

anti-hipertensivo não melhora a função cognitiva, psicológica ou diária geral.[A2]

A combinação de enchimento ventricular prejudicado e incapacidade de aumentar a frequência cardíaca ao estresse contribuem para a hipotensão postural que é observada em 20% dos indivíduos idosos (Capítulo 56), bem como sua predisposição a quedas[3] e síncope a estresses que indivíduos mais jovens tolerariam. A capacidade reduzida do idoso de tolerar o estresse cardiovascular deve ser reconhecida e antecipada sempre que apresentar uma doença grave. Além disso, a doença arterial coronariana pode limitar a reserva cardíaca e aumentar o risco de que a hipotensão cause um infarto agudo do miocárdio secundário.

A hiperlipidemia é comum em idosos, e as estatinas são eficazes nesta faixa etária para reduzir os eventos de doença cardíaca coronariana.[A3, A3b, A3c] No entanto, seu custo-benefício favorável para a prevenção primária em indivíduos com mais de 75 anos pode ser neutralizado até mesmo por pequenos efeitos colaterais específicos da geriatria;[4] esses medicamentos podem ser descontinuados com segurança em caso de doença avançada que limite a vida.[A4] O ácido acetilsalicílico em baixas doses não é benéfico a idosos saudáveis porque seus efeitos colaterais superam seus benefícios.[A5, A6]

Todas as doenças cardíacas da idade adulta se tornam mais comuns com o envelhecimento. O treinamento físico pode melhorar a resistência e diminuir a rigidez cardíaca relacionada com a idade.[A7] As recomendações de tratamento para anormalidades cardíacas específicas devem equilibrar o potencial benefício de intervenções direcionadas às multimorbidades comumente encontradas com o envelhecimento.[5] Para pacientes que apresentam fibrilação atrial (Capítulo 58), mas não são considerados candidatos a anticoagulação oral, edoxabana em baixas doses diárias (15 mg) seria uma opção segura e efetiva.[A7b]

## Sistema respiratório

A parede torácica se enrijece com o avanço da idade e os pulmões perdem seu recuo elástico (Capítulo 79). A capacidade vital máxima diminui em cerca de 40%, mas as trocas de oxigênio diminuem em cerca de 50% em

razão do efeito aditivo da incompatibilidade ventilação-perfusão progressiva (Capítulo 79). Como resultado, a $P_{O_2}$ arterial de muitos indivíduos com 80 anos é de cerca de 70 a 75 mmHg. As manifestações clínicas frequentemente incluem progressiva falta de ar aos exercícios (Capítulo 77) e suscetibilidade aumentada à pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 91) e, até mesmo, à pneumonia por aspiração.

## Sistema gastrintestinal

O paladar e o olfato (Capítulo 399) diminuem com o avanço da idade. Os alimentos tendem a ter um sabor menos doce e mais amargo.

O esfíncter esofágico pode ficar flácido (Capítulo 129), aumentando assim o refluxo e até a aspiração. A gastrite atrófica reduz o risco de úlcera duodenal, mas também a absorção de ferro (Capítulo 150) e vitamina $B_{12}$ (Capítulo 155). O esvaziamento gástrico retardado pode levar a uma sensação de saciedade precoce e diminuição do apetite.

Um declínio gradual na quantidade de hepatócitos diminui o peso do fígado em cerca de um terço aos 90 anos de idade e reduz a capacidade do fígado de metabolizar medicamentos (Capítulo 26). A motilidade colônica distal do retossigmoide ao canal anal diminui e mais de 60% dos idosos desenvolvem constipação intestinal (Capítulo 127). Os divertículos (Capítulo 133) se tornam mais comuns com a idade e são encontrados em até 50% dos indivíduos com mais de 80 anos.

## Sistema urinário

A filtração glomerular diminui em cerca de 1% ao ano. O tamanho dos rins diminui em cerca de um terço em idosos (Capítulo 107). A capacidade de concentração máxima diminui e fica mais difícil excretar uma carga de sal ou preservar água em caso de desidratação.

A bexiga se torna mais irritável com o avançar da idade e pode produzir menos força ao se contrair, o que é um problema especialmente em homens com hipertrofia prostática (Capítulo 120). Por outro lado, a incontinência urinária (Capítulo 23) é mais prevalente em mulheres. O volume urinário

residual da bexiga aumenta e a noctúria é comum. A atrofia vaginal e uretral predispõe as mulheres a infecções do trato urinário (Capítulo 268).

O rim é mais suscetível aos efeitos de medicamentos, particularmente anti-inflamatórios não esteroides, que podem resultar em retenção de sódio e líquidos e subsequente hipertensão arterial. Em idosos, uma leve acidemia resulta da excreção de ácido prejudicada e pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose.

## Sistema endócrino

Os níveis de hormônio do crescimento caem com o avanço da idade (Capítulo 211), resultando em diminuição da força muscular, enfraquecimento dos ossos e da pele e aumento da gordura central. No entanto, a reposição do hormônio do crescimento não parece resultar em melhora da força muscular. Os níveis de hormônios da tireoide não diminuem com a idade (Capítulo 213). Os níveis de hormônio da paratireoide, entretanto, comumente aumentam, especialmente em mulheres, provavelmente em resposta ao declínio da capacidade dos rins de manter níveis séricos normais de fósforo e cálcio (Capítulos 189 e 232).

A capacidade do pâncreas de liberar insulina diminui com o passar dos anos (Capítulo 216), mas a depuração de insulina pelo rim também diminui. O resultado líquido é a manutenção dos níveis plasmáticos de insulina em jejum, mas há um aumento na probabilidade de hiperglicemia pós-prandial ou induzida por estresse. Declínios drásticos na produção de estrogênio e progesterona precipitam a menopausa em uma idade média de 51 anos (Capítulo 227). Os níveis de testosterona começam a diminuir nos homens por volta dos 50 anos de idade, frequentemente com declínios resultantes na função sexual, mas não na potência do sêmen (Capítulo 221). Os suplementos de testosterona revertem a perda muscular e as implicações sexuais da diminuição dos níveis de testosterona, mas sua segurança e seus efeitos sobre o risco de complicações cardiovasculares são incertos.[5b, 5c]

## Sistema imune

O declínio na capacidade de resposta do sistema imune explica por que a incidência de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico

(Capítulo 250) e esclerose múltipla (Capítulo 383), diminui em idosos. No entanto, esse mesmo declínio explica o aumento da morbidade e mortalidade por doenças infecciosas e o aumento do risco de reativar infecções, como tuberculose (Capítulo 308) e herpes-zóster (Capítulo 351). Esses riscos enfatizam a importância da vacinação contra herpes-zóster, *influenza*, pneumonia pneumocócica e tétano em idosos (Capítulo 15).

## Sistema hematopoético

A hematopoese (Capítulo 147) geralmente é mantida com o envelhecimento, exceto em resposta ao estresse acentuado. A única exceção é que o hematócrito diminui um pouco em homens idosos, provavelmente em razão dos níveis mais baixos de testosterona.

## Sistema tegumentar

Com o envelhecimento, a epiderme e a derme aderem com menos firmeza e o tecido subcutâneo se torna mais fino, o que faz com que a pele fique mais solta e com maior probabilidade de enrugar e ulcerar. As sequelas clínicas incluem a púrpura senil (Figura 22.2) em razão de lacerações em pequenas vênulas após inchaços ou abrasões (Capítulo 411). A exposição à luz ultravioleta também predispõe ao câncer de pele (Capítulo 193), à rosácea (Capítulo 410), à xerose e à queda de cabelo (Capítulo 413).

A cicatrização de feridas também é comprometida. Em indivíduos com mais de 65 anos, a cicatrização completa da pele pode levar 5,5 semanas, em vez de 3,5 semanas. Como resultado, os idosos estão mais sujeitos a lesões por pressão quando acamados. As lesões por pressão, que são áreas necróticas de músculo, gordura subcutânea e pele, geralmente ocorrem entre o osso subjacente e uma superfície rígida (ou uma superfície macia durante um tempo prolongado) como resultado de compressão e subsequente isquemia (Figura 22.3). É necessário um limiar de pressão contínua de apenas 30 a 35 mmHg para causar lesões por pressão; um colchão convencional pode levar a pressões cinco vezes mais altas. Além da lesão por pressão, outros fatores contribuintes incluem a lesão por cisalhamento por fricção constante contra superfícies subjacentes; a queimadura por atrito das camadas superficiais da pele; e a umidade que

amolece a pele, faz com que ela adira às superfícies subjacentes e provê fácil acesso a infecções.

O posicionamento seguro, a mudança de decúbito regular, evitar a pressão direta, os leitos redutores de pressão e colchões estáticos modernos ou coberturas estáticas avançadas podem reduzir a incidência de lesões por pressão. Colchões ou coberturas infláveis não são recomendados.[6] As lesões por pressão devem ser fotografadas para estabelecer uma condição de base. A ferida deve ser mantida livre de qualquer pressão para evitar lesões por pressão adicionais. Curativos úmidos e secos são a base do tratamento e curativos semioclusivos e oclusivos também podem ser úteis. Suplementação de proteína ou aminoácido enriquecida com zinco e antioxidantes,[A8] curativos de hidrocoloide ou espuma e estimulação elétrica adjuvante podem ser úteis.[7] O desbridamento cirúrgico ou químico é frequentemente preciso. Podem ser necessários antibióticos tópicos ou sistêmicos (Capítulo 266). As lesões por pressão geralmente cicatrizam em 6 meses, mas às vezes é necessário reparo cirúrgico.

**FIGURA 22.2 A púrpura senil é uma condição comum e benigna que resulta da produção prejudicada de colágeno e da fragilidade capilar em alguns idosos.** Na ausência de outros sinais de doença, não é necessário investigação. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

**FIGURA 22.3 Lesão por pressão sacral avançada, uma das complicações graves, mas evitáveis, da imobilidade.** (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## Sistema musculoesquelético

A massa e a densidade óssea diminuem em cerca de 1% ao ano, mas em até 2 a 3% ao ano nos primeiros 5 a 10 anos após a menopausa em mulheres (Capítulos 227 e 230). Em mulheres idosas com osteopenia, o tratamento com bifosfonato (p. ex., zoledronato, quatro infusões de 5 mg em intervalos de 18 meses) reduz significativamente o risco de fraturas por fragilidade não vertebrais ou vertebrais.[A9] Os tendões e ligamentos tornam-se menos elásticos, contribuindo assim para maior incidência de ruptura, principalmente do tendão calcâneo. A sarcopenia é comum em idosos.[7b] Por exemplo, a massa muscular diminui cerca de 25% aos 70 anos e 30 a 40% aos 80 anos, a menos que a perda seja compensada por exercícios.

## Farmacologia clínica

Os idosos recebem uma parcela desproporcional de todos os medicamentos prescritos (Capítulo 26) e não prescritos (Capítulo 34) e apresentam risco aumentado de interações medicamentosas. Como os idosos têm menos

massa muscular e mais gordura proporcionalmente ao peso corporal total, eles são mais sensíveis aos efeitos de fármacos hidrossolúveis e têm efeitos prolongados dos fármacos lipofílicos. Declínios nas funções renal e hepática reduzem a depuração da maioria dos medicamentos, embora os medicamentos conjugados e glicuronidados sejam eliminados de maneira relativamente normal. Os idosos também são mais propensos a não seguir os regimes prescritos em razão da quantidade de medicamentos e de seu custo, déficit cognitivo e efeitos colaterais dos medicamentos.

## Sistemas sensoriais e sono

Além do declínio cognitivo relacionado com a idade (Capítulos 24 e 25), há ocorrência de perda auditiva em cerca de 25% dos indivíduos com mais de 65 anos (Capítulo 400). A diminuição da transmissão neural leva a uma dificuldade em discriminar sons principais de ruídos de fundo. A presbiacusia diminui a capacidade de ouvir sons de alta frequência.

O espessamento e o enrijecimento do cristalino diminuem a capacidade de focar objetos próximos e aumentam o brilho (Capítulo 395). A transmissão de luz através do cristalino pode diminuir em 50% ou mais, de modo que os idosos precisam de mais luz ambiente. O descolamento vítreo leva ao surgimento de "moscas volantes", que também podem interferir na visão. A diminuição da produção de lágrimas causa secura dos olhos. Todas essas condições contribuem para o declínio da acuidade visual, na medida em que 40% dos homens e 60% das mulheres com mais de 65 anos têm acuidade visual de 20/70 ou pior.

Os idosos tendem a apresentar dificuldade para dormir (Capítulo 377), mas passam muito mais tempo na cama. A apneia do sono também se torna mais comum com o avançar da idade (Capítulo 377).

## Fragilidade como um marcador clínico da vulnerabilidade em idosos

A fragilidade em idosos é uma síndrome geriátrica caracterizada por fraqueza, lentidão e perda de peso, em razão de um agregado de comorbidades e condições.[8] A fragilidade serve como um indicador clínico de que os idosos estão alto risco de desfechos adversos, incluindo *delirium*

(Capítulo 25), quedas e mortalidade.[9] As medidas de fragilidade também são cada vez mais utilizadas para identificar idosos que estejam em maior risco de desfechos adversos de saúde relacionados com procedimentos ou tratamentos clínicos, como terapia intensiva[10], cirurgia,[11,12] ou infecção pelo novo coronavírus (COVID-19).[12b] Ferramentas validadas de rastreamento da fragilidade (Tabela 22.1) possibilitam que os médicos identifiquem pacientes em maior risco de efeitos colaterais,[13] desfechos adversos e mortalidade e desenvolvam intervenções preventivas que diminuirão o risco e melhorarão a qualidade de vida.

## Biologia da vulnerabilidade e resiliência em adultos mais velhos

A biologia que diferencia adultos mais velhos vulneráveis ou frágeis de adultos mais velhos resilientes ou robustos é de natureza complexa e multissistêmica. Por exemplo, a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca – que é um marcador da atividade desregulada do sistema nervoso simpático – está associada com envelhecimento, fragilidade e arritmias cardíacas. Idosos frágeis apresentam níveis significativamente mais elevados de cortisol salivar durante o período de nadir da tarde, sugerindo aumento crônico na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, especialmente IL-6, receptor 1 do fator de necrose tumoral-α (TNFR1) e proteína C reativa, estão fortemente relacionados com declínio funcional, fragilidade, doença crônica e mortalidade em adultos mais velhos, provavelmente em razão do aumento do tecido adiposo, do maior número de células senescentes e da produção aumentada de radicais livres a partir de mitocôndrias alteradas. É provável que a IL-6 tenha impacto negativo sobre as células-tronco e células satélite, o que, por sua vez, pode contribuir para a anemia crônica e os declínios relacionados com a idade da musculatura esquelética (sarcopenia) e da massa óssea (osteopenia), comumente observados em idosos frágeis. O TNFR1 estimula apoptose e necroptose, que são programações celulares que resultam em morte celular e, possivelmente, depleção e vulnerabilidade dos tecidos mais tarde na vida. Além dos sistemas de resposta ao estresse, os fatores endócrinos que normalmente mantêm a massa muscular também influenciam a fragilidade. Por exemplo, o androgênio suprarrenal sulfato de

desidroepiandrosterona e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 são significativamente mais baixos em adultos frágeis. Estratégias futuras de prevenção ou tratamento para reduzir a fragilidade e melhorar a resiliência podem ter como alvo algumas dessas respostas ao estresse ou alterações endocrinológicas.

**Tabela 22.1** **Quatro instrumentos comumente usados para medir a fragilidade em idosos, com domínios de medição relevantes e critérios de pontuação.**

| INSTRUMENTOS | DOMÍNIOS | ESCORE |
|---|---|---|
| Fragilidade física (modelo de síndrome biológica)* | Função física (lentidão, baixa atividade, fraqueza), nutricional (perda de peso) e exaustão | Variação do escore: 0 a 5.<br>Frágil ≥ 3 critérios presentes<br>Intermediário/pré-frágil = presença de 1 a 2 critérios<br>Robusto = presença de 0 critério |
| Modelo de déficit cumulativo de fragilidade (modelo de comorbidade)† | Doenças, capacidade nas AVDs, atitudes/valores de saúde e sintomas/sinais em exames clínico e neurológico | Número de déficits presentes e dividido pelo número de déficits considerados<br>Maior proporção equivale a maior nível de fragilidade |
| Vulnerable Elders Survey (VES-13)‡ | Função física e incapacidade nas AVDs/AIVDs | Variação do escore: 0 a 10<br>Frágil = escore ≥ 3 |

| | | |
|---|---|---|
| Medida de fragilidade de 1994 (modelo de domínios funcionais)[§] | Função física, função nutricional, função cognitiva, problemas sensoriais | Indivíduo com escore de 3 ou mais em pelo menos um item em qualquer domínio é considerado como tendo um problema ou dificuldade nesse domínio<br>Frágil = problemas/dificuldades em ≥ 2 domínios |

Detalhes sobre o uso e a implementação dessas ferramentas podem ser encontrados nos artigos referenciados. AVDs = atividades de vida diária; AIVDs = atividades instrumentais de vida diária.

*Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M156.

[†] Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:738-743.

[‡] Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1691-1699.

[§] Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1998;53:S9-S16.

Uma abordagem é medir os parâmetros fisiológicos, como força de preensão, velocidade de caminhada e perda de peso, bem como reunir informações sobre os níveis de atividade e fadiga. Com o uso dessa abordagem, a prevalência de fragilidade aumenta com o passar dos anos; aproximadamente 10% dos idosos com mais de 65 anos que vivem na comunidade atendem a esses critérios de fragilidade e, subsequentemente, apresentam risco aumentado de declínio funcional, queda, hospitalização e morte, mesmo após ajuste para idade, *status* socioeconômico, tabagismo e vários estados de doença comuns.

A fragilidade aumenta a probabilidade de o paciente apresentar gripe ou doença gripal nos 6 meses após a vacinação; de precisar de cuidados em unidade especializada ou de longa permanência após a hospitalização para cirurgia geral; de desfechos ruins em pacientes com doença cardiovascular; de disfunção de transplante renal; de reinternação precoce após o

transplante; de quedas, hospitalização e morte de pacientes em hemodiálise por insuficiência renal crônica; e de morte em idosos usuários de drogas intravenosas. As diferenças biológicas entre idosos frágeis e não frágeis (ver Figura 22.1) levam à vulnerabilidade marcante a desfechos adversos observada em indivíduos frágeis.

As intervenções devem ser direcionadas às características específicas da fragilidade do paciente.[A10] O aumento da prática de exercícios físicos é o esteio da maioria dos programas.[A11,A11b]

## Atendimento do paciente idoso frágil no contexto clínico

A prevenção focada em lesões iatrogênicas ou hospitalizações recorrentes e o alívio de sintomas costumam ser necessários para idosos vulneráveis e frágeis (Figura 22.4). A atividade física, as intervenções com exercícios e a suplementação nutricional conseguem reduzir a incapacidade e os sintomas e melhorar a qualidade de vida em todo o espectro de idosos, desde robustos a frágeis.[A12] Além disso, a combinação de exercícios e perda de peso melhoram a função em idosos obesos e frágeis. Outras opções incluem uma abordagem em equipe que envolve o paciente, seus familiares, seus cuidadores, profissionais de saúde e assistentes sociais. Os cuidados paliativos clássicos, que incluem manejo adequado da dor, planos de tratamento menos invasivos, hospitalizações limitadas e planos de cuidados domiciliares organizados, conseguem melhorar muito a qualidade de vida. Se o paciente foi hospitalizado com frequência, um programa de atendimento abrangente ou hospital-dia ajuda a prevenir internações recorrentes e a melhorar a qualidade de vida. Uma vez hospitalizados, os idosos frágeis podem se beneficiar de serem reunidos em uma unidade especializada em seus cuidados e direcionada para funcionalidade, continência, transtornos do sono, *delirium* e cuidados paliativos.

As quedas são uma manifestação comum de fragilidade. Os fatores contribuintes incluem doenças cardiopulmonares, visão deficiente, perda auditiva, distúrbios do equilíbrio, fraqueza, distúrbios do movimento, neuropatias, comprometimento do estado mental, depressão, osteoporose, artrite e distúrbios nos pés. O risco de queda também aumenta em pacientes que tomam mais medicamentos prescritos, especialmente hipnóticos, relaxantes musculares, anti-hipertensivos, diuréticos e antidepressivos. Os

riscos ambientais incluem escadas, mobília, tapetes, iluminação insuficiente, sapatos mal-ajustados, assoalhos/calçadas irregulares e superfícies escorregadias.

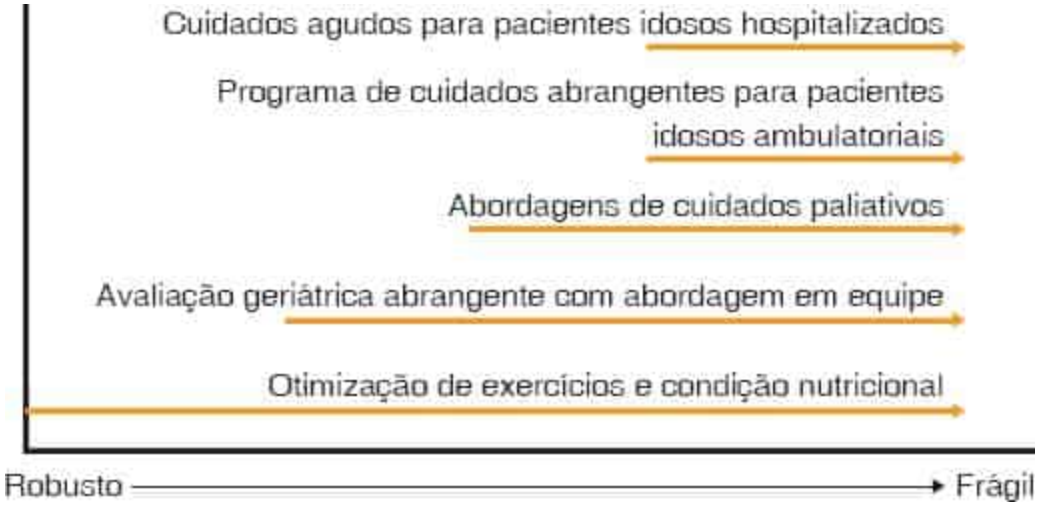


**FIGURA 22.4 Avaliação e tratamentos de idosos frágeis e vulneráveis.**

Pacientes que já sofreram quedas ou que têm medo de cair devem ser submetidos a avaliação específica, incluindo mensuração da pressão arterial em posição ortostática; avaliação da visão; revisão de medicamentos; e testes de equilíbrio, marcha e força de membros inferiores.[14, 14b] A prática de exercícios físicos como medida isolada e combinada com outras intervenções (p. ex., avaliação e tratamento da visão; modificação ambiental) reduz o risco em comparação com os cuidados usuais,[A13-A14b,A14c,A14d] contudo planos individualizados, intensivos e liderados pela enfermagem e intervenções multifatoriais direcionadas não promoveram benefício aumentado em comparação com cuidados basais de bom padrão.[A14d,A14e] Os dados sobre os benefícios potenciais da vitamina D para reduzir o risco de quedas não são conclusivos. Estudos mais recentes não evidenciaram efeitos benéficos.[A14f,A14g]

A1. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:486-493.

A1b. Murad MH, Larrea-Mantilla L, Haddad A, et al. Antihypertensive agents in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1575-1584.

A1c. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2039-2051.

A1d. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-1944.

A2. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning—the DANTE study leiden: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1622-1630.

A3. Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2015;32:649-661.

A3b. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-415.

A3c. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-1643.

A4. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.

A5. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*.

2018;379:1519-1528.

A6. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.

A7. Howden EJ, Sarma S, Lawley JS, et al. Reversing the cardiac effects of sedentary aging in middle age—a randomized controlled trial: implications for heart failure prevention. *Circulation*. 2018;137:1549-1560.

A7b. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1735-1745.

A8. Cereda E, Klersy C, Serioli M, et al. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:167-174.

A9. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379:2407-2416.

A10. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:1-10.

A11. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:753-769.

A11b. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, et al. Effect of exercise intervention on functional decline in very elderly patients during acute hospitalization: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2019;179:28-36.

A12. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

A13. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, et al. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic

review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1705-1716.

A14. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:1687-1699.

A14b. Liu-Ambrose T, Davis JC, Best JR, et al. Effect of a home-based exercise program on subsequent falls among community-dwelling high-risk older adults after a fall: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2092-2100.

A14c. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, et al. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:394-405.

A14d. Bhasin S, Gill TM, Reuben DB, et al. A randomized trial of a multifactorial strategy to prevent serious fall injuries. *N Engl J Med*. 2020;383:129-140.

A14e. Lamb SE, Bruce J, Hossain A, et al. Screening and intervention to prevent falls and fractures in older people. *N Engl J Med*. 2020;383:1848-1859.

A14f. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1855-1868.

A14g. Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, et al. The effects of four doses of vitamin D supplements on falls in older adults : a response-adaptive, randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:145-156.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, et al. Functional trajectories among older persons before and after critical illness. *JAMA Intern Med*. 2015;175:523-529.

1b. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, et al. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *JACC Heart Fail*. 2020;8:111-121.

2. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:514-530.

3. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, et al. Orthostatic hypotension in middle-age and risk of falls. *Am J Hypertens*. 2017;30:188-195.

4. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162:533-541.

5. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2149-2161.

5b. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and safety of testosterone treatment in men: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:105-118.

5c. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:126-133.

6. Qaseem A, Mir TP, Starkey M, et al. Risk assessment and prevention of pressure ulcers: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162:359-369.

7. Qaseem A, Humphrey LL, Forciea MA, et al. Treatment of pressure ulcers: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162:370-379.

7b. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393:2636-2646.

8. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, et al. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.

9. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, et al. Development and validation of a hospital frailty risk score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet*. 2018;391:1775-1782.

10. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:1105-1122.

11. Seib CD, Rochefort H, Chomsky-Higgins K, et al. Association of patient frailty with increased morbidity after common ambulatory general surgery operations. *JAMA Surg*. 2018;153:160-168.

12. Ward MAR, Alenazi A, Delisle M, et al. The impact of frailty on acute care general surgery patients: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86:148-154.

12b. Pranata R, Henrina J, Lim MA, et al. Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;93:104324.

13. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018;131:515-524.

14. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1696-1704.
14b. Ganz DA, Latham NK. Prevention of falls in community-dwelling older adults. *N Engl J Med*. 2020;382:734-743.

**Um homem de 74 anos saudável e que se exercita com frequência pergunta quais suplementos o manterão forte e em forma. Qual das opções se mostrou eficaz na manutenção da qualidade de vida e da forma física em idosos?**

- A. Hormônio do crescimento (GH).
- B. Testosterona.
- C. Vitamina D e cálcio.
- D. Exercícios físicos regulares.
- E. Coenzima Q.

Concluir questão

**Um paciente de 82 anos apresenta a queixa principal de "Simplesmente não tenho energia". Ele observou perda muscular, fadiga e declínio funcional durante o ano passado. Uma extensa avaliação clínica no mês seguinte**

**não revelou uma condição de saúde óbvia que explicasse esse declínio. O que você deve recomendar?**

- A. Monitoramento clínico cuidadoso.
- B. Avaliação do risco de queda.
- C. Programa de exercícios físicos e atividades.
- D. Engajamento social.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

# 23

# INCONTINÊNCIA URINÁRIA

NEIL M. RESNICK

## DEFINIÇÃO

A incontinência urinária consiste no extravasamento involuntário de urina suficiente para ser um problema de saúde ou social.

## EPIDEMIOLOGIA

A incontinência é mais de duas vezes mais comum em mulheres que em homens. Sua prevalência aumenta com a idade, embora algum grau de incontinência urinária (pelo menos ocasional) seja relatado por 18% das universitárias.[1b] Incontinência mais persistente acomete de 15 a 30% dos adultos mais velhos que vivem em casa, um terço dos adultos mais velhos em unidades de pronto atendimento e metade daqueles em unidades de longa permanência. Seu custo nos EUA ultrapassa US$ 83 bilhões anuais.

A incontinência urinária predispõe a erupções cutâneas no períneo, lesões por pressão (úlceras de decúbito), infecções urinárias, urossepse, quedas e fraturas. Está associada a constrangimento, estigmatização, isolamento, depressão, ansiedade, disfunção sexual e risco de institucionalização. Muitos idosos em estado grave a consideram um desfecho pior do que a morte.[1]

Apesar de sua prevalência e consequências adversas, a incontinência geriátrica permanece amplamente negligenciada, tanto pelos pacientes quanto pelos médicos. Essa negligência é lamentável porque sua prevalência aumentada com a idade está mais relacionada com doenças e incapacidades funcionais associadas à idade do que com a idade em si. Mais importante, a incontinência urinária geralmente é tratável e, com frequência, curável em todas as idades, mesmo em idosos frágeis, embora a abordagem em pacientes idosos frágeis precise ser mais ampla do que aquela empregada em pacientes mais jovens.[2]

## BIOPATOLOGIA

Em qualquer idade, a continência urinária depende não apenas da integridade da função das vias urinárias inferiores, mas também de atividade mental, mobilidade, motivação e destreza manual adequadas. Embora a incontinência urinária em pacientes mais jovens raramente esteja associada a déficits nesses domínios, estes déficits comumente ocorrem em pacientes idosos e podem causar ou exacerbar a incontinência urinária ou influenciar as abordagens terapêuticas.

Com a idade, a capacidade vesical não muda, mas a sensibilidade e a contratilidade da bexiga diminuem. No nível celular, o músculo detrusor (liso) desenvolve um "padrão de banda densa" caracterizado por bandas de sarcolema densas com depleção de cavéolas. Essa depleção medeia o declínio relacionado com a idade na contratilidade vesical. Além disso, desenvolve-se um padrão de disjunção incompleto caracterizado por junções de protrusão dispersas, que pode ser a base da alta prevalência de contrações involuntárias da bexiga (hiperatividade do detrusor) em idosos de ambos os sexos. Isquemia e/ou inflamação da bexiga provavelmente também contribuem. O comprimento uretral e a força do esfíncter diminuem nas mulheres, enquanto a próstata aumenta de tamanho na maioria dos homens e causa obstrução em cerca de metade deles. O volume residual pós-miccional na bexiga também aumenta em ambos os sexos, mas normalmente para menos de 100 mℓ. Além disso, os idosos frequentemente excretam a maior parte de sua ingestão de líquidos durante a noite, mesmo na ausência de insuficiência venosa, doença renal, ICC ou prostatismo. Como essa mudança na excreção noturna de líquidos está associada a aumento associado com a idade dos transtornos do sono, a maior parte dos idosos tem um ou dois episódios de noctúria por noite.

Nenhuma dessas alterações causa incontinência urinária, mas todas predispõem a ela. Essa predisposição, combinada com o aumento da probabilidade de um idoso sofrer um agravo patológico, fisiológico ou farmacológico adicional, explica o aumento da prevalência de incontinência urinária com a idade. Portanto, o início ou a exacerbação da incontinência urinária em um indivíduo idoso geralmente se devem a fatores precipitantes que estão fora das vias urinárias inferiores e que são passíveis de intervenção médica. Ademais, o tratamento dos fatores precipitantes por si só pode ser suficiente para restaurar a continência, mesmo se houver disfunção do sistema urinário coexistente. Por exemplo, um episódio de artrite de quadril em uma mulher com hiperatividade do detrusor relacionada com a idade pode diminuir a mobilidade o suficiente para converter sua urgência urinária em incontinência urinária. O tratamento da artrite, em vez das contrações involuntárias do músculo detrusor, não só restaura a continência, mas também diminui a dor e melhora a mobilidade. Por conta de sua frequência, reversibilidade e associação com morbidades além da incontinência urinária, as causas precipitantes transitórias devem ser abordadas primeiro.

## Causas da incontinência urinária transitória

A incontinência urinária é transitória em até um terço dos idosos que vivem na comunidade e em até metade dos pacientes em hospitalização aguda. Embora a maior parte das causas transitórias esteja fora do sistema urinário inferior (Tabela 23.1), três pontos merecem ênfase. Em primeiro lugar, o risco de incontinência urinária transitória aumenta se, além das alterações fisiológicas do sistema urinário inferior, também houver alterações patológicas. É mais provável que agentes anticolinérgicos provoquem incontinência urinária de transbordamento em indivíduos com bexiga fraca ou obstruída, enquanto é mais provável que o excesso de produção de urina provoque incontinência urinária de urgência em indivíduos com hiperatividade do detrusor ou mobilidade prejudicada. Em segundo lugar, essas causas transitórias podem persistir se não forem tratadas e não devem ser descartadas apenas porque a incontinência urinária é de longa data. Terceiro, a identificação da causa mais comum é de pouco valor porque as causas variam entre os indivíduos, e a incontinência urinária geriátrica raramente tem apenas uma causa.

## Causas da incontinência urinária estabelecida relacionadas com o sistema urinário inferior

A *hiperatividade do músculo detrusor*, também chamada contração involuntária da bexiga ou *bexiga hiperativa*, geralmente causa *incontinência urinária de urgência* e é o tipo mais comum de disfunção do sistema urinário inferior em idosos incontinentes, sendo responsável por cerca de dois terços de casos. Histologicamente, a hiperatividade do músculo detrusor está associada ao padrão de disjunção completo, com alargamento do espaço intercelular, redução das junções celulares musculares normais (intermediárias) e surgimento de novas junções de protrusão e pilares muito juntos que conectam as células em cadeias. Essas conexões podem mediar a mudança no acoplamento celular de um mecanismo mecânico para um mecanismo elétrico que resulta na contração involuntária da bexiga. Outras causas potenciais incluem isquemia, anormalidades nos miofibroblastos suburoteliais e alterações nos mecanismos de controle estrutural e funcional do sistema nervoso central.[3,4]

Em qualquer idade, a hiperatividade do músculo detrusor geralmente é idiopática, mas pode estar associada a várias outras causas que podem afetar o prognóstico e o manejo. Essas condições incluem lesão do neurônio motor superior (Capítulos 372 e 391), obstrução uretral, incontinência urinária de esforço, cálculo vesical e carcinoma da bexiga (Capítulo 187).

A hiperatividade do músculo detrusor ocorre como dois subconjuntos em idosos: um em que a função contrátil é preservada e outro em que está prejudicada. A última condição, denominada *hiperatividade do músculo detrusor com comprometimento da contratilidade*, tem várias implicações. Em primeiro lugar, como a bexiga está enfraquecida, esses pacientes comumente desenvolvem retenção urinária, que pode mimetizar a observada em pacientes com obstrução da saída e hipoatividade do músculo detrusor. Em segundo lugar, mesmo na ausência de retenção, a hiperatividade do músculo detrusor com comprometimento da contratilidade mimetiza outras causas de incontinência urinária do sistema urinário inferior. Por exemplo, se a contração involuntária do músculo detrusor ocorrer durante uma manobra de estresse e se não for detectada contração fraca, a hiperatividade do músculo detrusor com contratilidade prejudicada será diagnosticada erroneamente como incontinência urinária de esforço. Alternativamente, como a hiperatividade do músculo detrusor com contratilidade prejudicada pode estar associada a urgência urinária, polaciuria, velocidade de fluxo fraca, urina residual elevada e trabeculação da bexiga, em homens pode mimetizar obstrução prostática. Terceiro, o tratamento com anticolinérgicos da hiperatividade do músculo detrusor com comprometimento da contratilidade pode resultar em retenção urinária em razão de condições urinárias, exigindo abordagens terapêuticas alternativas.

A *incontinência urinária de esforço*, que é a segunda causa mais comum de incontinência urinária em mulheres idosas e a causa predominante em mulheres de meia-idade, geralmente reflete hipermobilidade uretral associada a algum grau de fraqueza esfincteriana. A incontinência urinária de esforço é rara em homens, mas pode resultar de lesão esfincteriana pós-prostatectomia radical, mas não transuretral.

A *obstrução uretral* é a segunda causa mais comum de incontinência urinária estabelecida em homens idosos, embora a maior parte dos homens com obstrução não seja incontinente. Quando a obstrução está associada à incontinência urinária, geralmente se manifesta como incontinência urinária de urgência em razão da hiperatividade do músculo detrusor associada; a incontinência urinária por transbordamento é incomum. A obstrução da saída é rara em mulheres, mas pode resultar de suspensão do colo da bexiga ou de prega uretral associada a uma cistocele grande.

A *hipoatividade do músculo detrusor* geralmente é idiopática. Quando causa incontinência urinária, está associada à incontinência urinária por transbordamento (< 10% dos casos de incontinência urinária).

Danos à inervação do sistema urinário inferior podem causar vários tipos de disfunção. Uma lesão cerebral pode causar hiperatividade do músculo detrusor. Uma lesão raquimedular (Capítulos 180 e 372) acima do nível sacral pode causar hiperatividade do músculo detrusor e dissinergia detrusor-esfíncter, uma condição na qual o esfíncter se contrai em vez de relaxar durante a contração do músculo detrusor; o resultado pode ser obstrução da saída da bexiga e hidronefrose. Uma lesão raquimedular abaixo do nível sacral pode causar hipoatividade do músculo detrusor e/ou fraqueza do esfíncter. Danos nos nervos periféricos e autônomos podem causar problemas adicionais. Como *bexiga neurogênica* é um termo inespecífico, é preferível referir-se à disfunção específica que ela causa.

| **Tabela 23.1** | **Causas da incontinência transitória: mnemônico DIUFEMI.** | |
|---|---|---|
| *Delirium* | Resultado de doença subjacente ou medicação; a incontinência urinária é secundária e diminui quando a causa do *delirium* é corrigida | |
| **I**nfecção – infecção urinária *sintomática* | Infecção urinária aguda e sintomática causa incontinência urinária; contudo, a bacteriúria assintomática, muito mais comum, não o faz | |
| **U**retrite/vaginite atrófica | Caracterizada por erosões vaginais, telangiectasia, petéquias e friabilidade; pode causar ou contribuir para a incontinência urinária | |
| **F**ármacos | *Tipo de fármaco:* | *Potenciais efeitos sobre a continência:* |
| | Sedativos-hipnóticos (p. ex., benzodiazepínicos de ação prolongada; álcool etílico) | Sedação, *delirium*, diminuição da mobilidade |
| | Anticolinérgicos (diciclomina, disopiramida, anti-histamínicos sedativos, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, | Retenção urinária, incontinência por transbordamento, *delirium*, impactação fecal; os antipsicóticos também diminuem a mobilidade |

| | |
|---|---|
| ciclobenzaprina, antiparkinsonianos, antidepressivos) (não ISRS) | Retenção urinária, impactação fecal, sedação, delirium |
| Opioides | Relaxam o esfíncter; podem induzir à incontinência urinária de esforço em mulheres |
| Antagonistas alfa-adrenérgicos | Retenção urinária em homens (contração do esfíncter, próstata) |
| Agonistas alfa-adrenérgicos | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos |
| Bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente os di-hidropiridínicos | Poliúria, polaciuria, urgência |
| Diuréticos de “alça” (agentes semelhantes aos tiazídicos raramente provocam incontinência urinária) | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos |
| AINEs | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos |
| Tiazolidinedionas | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos; sedação; delirium |
| Alguns nociceptivos (gabapentina, pregabalina) | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos |
| Agonistas do receptor de dopamina (p. ex., ropinirol, pramipexol) | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos; sedação; delirium |
| Inibidores da enzima de conversão da angiotensina | Diurese noturna decorrente da retenção de líquidos |
| Vincristina | Tosse induzida por fármacos leva à incontinência urinária de esforço em mulheres |

| | |
|---|---|
| | Retenção urinária decorrente de neuropatia |
| **E**xcesso de produção de urina | Decorrente da ingestão elevada de líquidos, agentes diuréticos (teofilina, bebidas com cafeína, álcool etílico) e distúrbios metabólicos (hiperglicemia, hipercalcemia); a incontinência urinária noturna pode resultar de apneia obstrutiva do sono ou mobilização de edema periférico (ICC, insuficiência venosa, efeitos colaterais de medicamentos) |
| **M**obilidade restrita | Muitas vezes resulta de condições passíveis de correção, como artrite, dor, problemas nos pés, hipotensão pós-prandial ou medo de cair |
| **I**mpactação fecal | Pode causar incontinências fecal e urinária que desaparecem após a resolução de impactação fecal |

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

Adaptada de Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Wein AJ, Novick AC, Partin AW, et al., eds. *Campbell-Walsh Urology,* 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2012.

## Causas de incontinência urinária não relacionadas com o sistema urinário inferior (incontinência urinária funcional)

A incontinência urinária "funcional", que é frequentemente descrita como um tipo distinto de incontinência urinária geriátrica e atribuída a déficits de cognição e mobilidade, implica que a função do sistema urinário seja normal. No entanto, a função normal do sistema urinário é a exceção, mesmo em idosos continentes, e raramente é observada em idosos incontinentes. Além disso, a incontinência urinária não é inevitável, mesmo em casos de demência ou imobilidade. Entre os idosos institucionalizados com demência mais grave, quase 20% são continentes; entre aqueles que podem se transferir do leito para a cadeira, quase metade é continente. Indivíduos com comprometimento funcional também são os mais propensos a experimentar fatores que causam incontinência urinária transitória, e um diagnóstico de incontinência urinária funcional pode resultar da falha em detectar essas causas reversíveis. Finalmente, se os indivíduos com comprometimento funcional também apresentarem obstrução uretral ou incontinência urinária de esforço, eles podem se beneficiar de um tratamento direcionado. No entanto, o comprometimento funcional muitas vezes contribui para

a incontinência urinária. Abordar suas causas e as da incontinência urinária transitória pode melhorar a incontinência urinária o suficiente para evitar a necessidade de investigações adicionais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da incontinência urinária transitória dependem da condição subjacente. Na incontinência urinária estabelecida, a hiperatividade do detrusor geralmente se manifesta como *incontinência urinária de urgência*, caracterizada por perda que segue o início *abrupto* ou a intensificação do desejo de urinar, perda de volume moderado a grande de urina, polaciúria (> 8 extravasamentos/dia), noctúria e incontinência urinária noturna. No entanto, alguns pacientes com hiperatividade do músculo detrusor podem não manifestar urgência urinária. A *incontinência urinária de esforço* causa extravasamento que coincide *instantaneamente* com o início e a cessação de tosse ou outra causa de aumento da pressão abdominal; extravasamento noturno é raro. Alguns pacientes relatam ambos os tipos de incontinência urinária, ou *incontinência urinária mista*, mas é útil determinar qual componente é o mais incômodo. Em homens com lesão esfincteriana pós-prostatectomia radical, o extravasamento involuntário de urina se assemelha ao gotejamento intermitente de uma torneira. Ocasionalmente, os pacientes apresentam incontinência urinária que é mais difícil de caracterizar clinicamente sem exames adicionais.

## DIAGNÓSTICO

Além da avaliação clínica direcionada (Tabela 23.2),[4b] um diário miccional pode fornecer indícios diagnósticos e guiar o tratamento (e-Figura 23.1). Por exemplo, a incontinência urinária que ocorre apenas entre 8 e 12 horas pode ser causada por um diurético de alça ingerido pela manhã. A incontinência urinária que ocorre à noite em um homem com demência e insuficiência cardíaca congestiva, mas não durante um cochilo de 4 horas em sua cadeira de rodas, provavelmente é decorrente da diurese noturna associada à insuficiência cardíaca e não da demência, da dificuldade de locomoção ou da obstrução prostática. Uma mulher com incontinência urinária de esforço dependente de volume pode apresentar extravasamento involuntário de urina apenas no caminho até o banheiro depois de uma noite inteira de sono, quando sua bexiga contém mais de 400 mℓ – mais do que durante quaisquer horas de vigília em que a continência é mantida.

| DATA | HORA | VOLUME URINADO (M···) | VOCÊ ESTÁ MOLHADO OU SECO? | VOLUME APROXIMADO DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|---|
| 5/4 | 15h40 | 240 | Molhado | Leve | |
| | 18h05 | 210 | Seco | | |
| | 20h15 | 150 | Seco | | Água corrente |
| | 22h20 | 150 | Molhado | 15 mℓ | Evacuação |
| | 22h30 | 30 | Seco | | |
| 6/4 | 3h15 | 270 | Molhado | Leve | |
| | 6h05 | 300 | Molhado | Leve | |
| | 7h40 | 200 | Seco | | |
| | 9h50 | ? | Seco | | |
| | 11h20 | 200 | Seco | | |
| | 12h50 | 180 | Seco | | |
| | 13h40 | 240 | Seco | | |
| | 15h35 | 160 | Seco | | |
| | 18h00 | 170 | Seco | | |
| | 20h20 | 215 | Molhado | Leve | Água corrente |
| | 22h25 | 130 | Seco | | |

**E-FIGURA 23.1 Amostra de diário miccional.** Diário miccional de um homem de 75 anos com incontinência urinária. A avaliação urodinâmica excluiu obstrução uretral e confirmou o diagnóstico de hiperatividade do músculo detrusor com contratilidade prejudicada (hiperatividade do músculo detrusor com comprometimento da contratilidade). Observe a produção de urina de 24 horas de quase 3 ℓ decorrente da crença de que beber 10 copos de líquido por dia é "bom para a saúde". (Ele não mencionou isso até ser questionado em relação ao registro feito no diário.) Dado o volume de esvaziamento típico de 150 a 250 mℓ e um volume residual pós-esvaziamento medido de 150 mℓ, o excesso de ingestão de líquido estava sobrecarregando sua capacidade vesical normal de 400 mℓ (150 + 250 mℓ). Embora houvesse contrações involuntárias da bexiga, o componente de volume facilmente reversível da condição, combinado com o risco de precipitar retenção urinária com um agente anticolinérgico, motivou o tratamento utilizando apenas restrição do volume. Depois de o débito urinário diário cair para 1.500 mℓ, a frequência miccional diminuiu e a incontinência urinária foi resolvida. (Adaptada de DuBeau CE, Resnick NM. Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence: a critical appraisal. *Urol Clin North Am.* 1991;18:243-256.)

Como a retenção urinária é difícil de detectar por exame físico e pode afetar o diagnóstico e o tratamento, o volume residual pós-micção deve ser determinado rotineiramente, exceto na mulher de meia-idade que deseja apenas terapia comportamental para quadro clássico de incontinência urinária de esforço.[5] O teste urodinâmico geralmente é recomendado apenas quando é necessário certeza do diagnóstico, como antes da maioria dos reparos cirúrgicos em pacientes idosos, ou se houver evidências de uma causa grave subjacente à incontinência urinária, como lesão cerebral ou raquimedular, carcinoma da bexiga ou da próstata, hidronefrose

ou cálculo vesical. A avaliação urodinâmica compreende uma bateria de testes concebidos para avaliar o sistema urinário inferior durante as fases de enchimento e esvaziamento da micção. A seleção entre os testes depende do quadro clínico e da pergunta a ser respondida; por exemplo, a medida da pressão do músculo detrusor e o fluxo de urina durante a micção conseguem determinar se há obstrução uretral, enquanto o monitoramento das pressões vesicais e uretrais durante a fase de enchimento e a tosse pode ser útil para pacientes com quadro atípico de incontinência urinária mista.

| Tabela 23.2 | Avaliação clínica do paciente com incontinência urinária. |
|---|---|
| **HISTÓRIA** | |
| Tipo (urgência, esforço, transbordamento ou mista) | |
| Frequência, gravidade e duração da incontinência urinária | |
| Padrão (diurno, noturno ou ambos; também, por exemplo, após ingerir medicamentos) | |
| Manifestações associadas (esforço para urinar, esvaziamento incompleto, disúria, hematúria, desconforto ou dormência suprapúbica/perineal) | |
| Alteração no ritmo intestinal/função sexual (em razão da proximidade com a bexiga e inervação compartilhada) | |
| Outros fatores relevantes (câncer, doença aguda, doença neurológica, cirurgia/radioterapia pélvica ou do sistema urinário inferior) | |
| Medicamentos, incluindo de venda livre (ver Tabela 23.1) | |
| Avaliação breve das funções cognitiva e física | |
| **EXAME FÍSICO** | |
| Identificar outras condições clínicas relevantes (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, edema periférico) | |
| Se houver suspeita de incontinência urinária de esforço, determinar se a perda coincide com o início e a cessação de um episódio único e forte de tosse | |
| Palpação à procura de distensão da bexiga pós-miccional | |

Exame ginecológico para detectar vaginite atrófica, massa, frouxidão muscular pélvica ou prolapso (se oriundo da vagina, há risco aumentado de retenção urinária)

Exame retal à procura de irritação da pele, tônus de repouso e controle voluntário do esfíncter anal, nódulo na próstata; impactação fecal (*observação*: o tamanho da próstata se correlaciona mal com obstrução uretral)

Exame neurológico, especialmente do estado mental e exame elementar, incluindo reflexos sacrais e sensibilidade perineal

**INVESTIGAÇÃO INICIAL**

Diário miccional (ver e-Figura 23.1)

Perfil metabólico (eletrólitos, cálcio, glicose e ureia, conforme apropriado)

Quantificar o volume residual pós-micção por ultrassonografia portátil, se disponível

Urinálise para detectar hematúria estéril ou infecção; cultura se houver incontinência urinária de início recente ou que tenha apresentado agravamento

Ultrassonografia renal para detectar hidronefrose em homens cujo volume de urina residual pós-micção exceda aproximadamente 200 mℓ

Citologia urinária para pacientes com hematúria, dor ou incontinência urinária inexplicada de início recente ou que tenha apresentado agravamento

Urofluxometria para homens quando houver suspeita de obstrução uretral

Cistoscopia para pacientes com hematúria, suspeita de doença do sistema urinário inferior (p. ex., fístula, cálculo ou tumor vesical; divertículo uretral) ou necessidade de cirurgia do sistema urinário inferior

Adaptada de Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med.* 1985;313:800-805.

## TRATAMENTO

O tratamento ideal exige abordagem multifatorial (Tabela 23.3), incluindo o tratamento de causas transitórias, condições clínicas

subjacentes, incapacidades funcionais e a anormalidade do sistema urinário propriamente dita.[6,7,7b] Embora os absorventes íntimos e fraldas tenham seu valor, continuam sendo adjuvantes para um tratamento mais específico.

## Terapia comportamental

A terapia comportamental inclui orientações, automonitoramento com um diário miccional, ajuste da ingestão de líquidos e cafeína, perda de peso para mulheres com sobrepeso e incontinência urinária de esforço, atividade física,[8] uso de auxiliares (p. ex., urinol à beira do leito) e vários tipos de exercícios de retreinamento da bexiga e do esfíncter uretral (p. ex., aumento progressivo dos intervalos de micção, estratégias para lidar com a urgência urinária e exercícios para os músculos do assoalho pélvico).[A1,A2] A eficácia da terapia comportamental é equivalente à da farmacoterapia para a incontinência urinária de urgência.[A3] Na incontinência urinária de esforço, a eficácia da terapia comportamental é superior aos medicamentos,[A3b] mas inferior à cirurgia.[9, A4] Acupuntura[A5] e pessários também podem ser efetivos. A combinação de terapia comportamental e fármacos para a incontinência urinária de urgência pode ser mais benéfica do que qualquer um dos tratamentos utilizado isoladamente, porque em geral nenhum dos tratamentos abole as contrações involuntárias da bexiga. Para pacientes institucionalizados com comprometimento cognitivo, mas que sejam capazes de dizer seu nome e tenham mobilidade parcial, os lembretes diurnos regulares para urinar (“micção solicitada”) provaram ser efetivos para a incontinência urinária diurna; absorventes íntimos e fraldas são adequados para os demais.[A6]

## Farmacoterapia

Os medicamentos atualmente aprovados pela FDA não se mostraram efetivos para a incontinência urinária de esforço e a incontinência urinária por transbordamento. Para a incontinência urinária de urgência, no entanto, vários relaxantes da bexiga provaram ser modesta e igualmente efetivos (ver Tabela 23.3), mesmo em estudos que tinham como alvo pacientes de mais idade.[10, A7,A8] Todos os anticolinérgicos têm propriedades antimuscarínicas, como xerostomia, constipação intestinal, borramento visual e confusão mental ocasional. Ainda assim, quando prescritos adequadamente, eles são bem tolerados, mesmo em pacientes idosos com déficit cognitivo, embora o estado cognitivo deva

ser monitorado.[11] Esses medicamentos também podem ser bem tolerados em pacientes que usam inibidores da colinesterase. A escolha entre esses fármacos geralmente depende de outras considerações. Por exemplo, a oxibutinina de liberação imediata tem o início de ação mais rápido, tornando-se uma escolha barata e efetiva para pacientes que precisam de controle em horários previsíveis. Outros medicamentos, embora mais caros, podem ser usados com menos frequência e podem ser mais bem tolerados para o uso diário. A mirabegrona, um agonista $\beta_3$-adrenérgico, é um medicamento mais recente com eficácia semelhante à dos agentes anticolinérgicos e seria preferível para pacientes com comprometimento cognitivo. Se necessário, pode também ser combinado com um anticolinérgico para melhor eficácia.[12] A desmopressina deve ser evitada em idosos.

Independentemente do fármaco escolhido, é crucial começar com uma dose baixa e aumentá-la lentamente, levando em consideração que o benefício total geralmente não é evidente por até 2 meses e que os efeitos colaterais podem ser superiores aos benefícios. Com essa titulação, a incontinência urinária de urgência pode ser controlada em cerca de um terço dos pacientes e substancialmente melhorada em outro terço. No entanto, as taxas de sucesso são menores em pacientes com demência.

Para a incontinência urinária causada por vaginite atrófica, um curso de 3 a 12 meses de estrogênio tópico pode ser útil, embora o estrogênio oral possa piorar a incontinência urinária.[A9]

## Procedimentos cirúrgicos

A cirurgia é comprovadamente efetiva na incontinência urinária de esforço[13] e na mista (de esforço e de urgência)[A9b] em mulheres de todas as idades, incluindo idosas, e é relativamente duradoura. As injeções periuretrais de agentes de volume podem ajudar mulheres frágeis ou com incontinência urinária de esforço leve, mas geralmente não restauram a continência.[14] No entanto, os procedimentos de *sling* uretral e suspensão com fita da metade da uretra conseguem curar a maioria das mulheres durante pelo menos 5 anos. Para mulheres com incontinência urinária de esforço mais complexa e para homens com incontinência urinária de esforço mais de 1 ano após prostatectomia radical, um esfíncter artificial provou ser efetivo e relativamente duradouro. A experiência com o *sling* masculino ainda é limitada.

As intervenções cirúrgicas para a incontinência urinária de urgência, incluindo neuromodulação,[A10] estimulação do nervo tibial[15] e injeções de toxina onabotulínica,[A11] são agentes de terceira linha. Dados limitados sugerem que sua eficácia seja apenas um pouco maior que a da farmacoterapia, e que pacientes idosos não evoluem tão bem quanto os mais jovens. É mais provável, também, que os pacientes idosos tratados com toxina onabotulínica desenvolvam retenção urinária e infecções urinárias.[16]

**Tabela 23.3** **Abordagem passo a passo para o tratamento da incontinência urinária.***

| CONDIÇÃO | TIPO CLÍNICO DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Hiperatividade do músculo detrusor com contratilidade normal | Urgência | 1. Retreinamento da bexiga ou micção em horário programado<br>2. ± Fármaco relaxante da bexiga, se necessário e não contraindicado (consultar a lista de medicamentos adiante). Se o tratamento falhar, considerar neuroestimulação tibial posterior, neuromodulação sacral ou injeção de toxina onabotulínica no músculo detrusor<br>3. O cateterismo de demora isolado |

| | | |
|---|---|---|
| | | costuma ser inútil porque os espasmos do músculo detrusor frequentemente aumentam, levando a vazamento ao redor do cateter urinário<br>4. Em casos específicos, induzir retenção urinária farmacologicamente e adicionar cateterismo intermitente ou de demora‡ |
| Hiperatividade do músculo detrusor com comprometimento da contratilidade | Urgência§ | 1. Se a bexiga se esvaziar adequadamente, métodos comportamentais (ver acima) ± medicação relaxante da bexiga (baixas doses; especialmente viável se houver incompetência associada do esfíncter)<br>2. Se o volume de urina residual > 150 mℓ, técnicas para desencadear a micção¶ ou cateterismo intermitente (± |

| | | |
|---|---|---|
| | | medicamento relaxante da bexiga). Se nenhum for viável, absorventes íntimos ou pessário‡<br>3. Em casos específicos, induzir retenção urinária farmacologicamente e adicionar cateterismo intermitente ou de demora‡ |
| Incontinência urinária de esforço | Esforço | 1. Métodos conservadores (perda de peso em caso de obesidade; tratamento de tosse ou vaginite atrófica; manobras físicas para evitar extravasamento de urina [p. ex., contrair os músculos pélvicos antes da tosse, cruzar as pernas]; ocasionalmente, o uso de absorvente interno ou pessário é útil)<br>2. Se identificado limiar de extravasamento ≥ 150 mℓ, ajustar a excreção de líquidos e os |

| | | |
|---|---|---|
| | | intervalos miccionais de maneira adequada<br>3. Exercícios para músculos pélvicos ± *biofeedback*/cones intravaginais com peso; precisam ser mantidos indefinidamente<br>4. Cirurgia (*sling*, esfíncter artificial, injeções periuretrais de agentes de volume) |
| Obstrução uretral | Urgência/transbordamento\|\| | 1. Métodos conservadores (incluindo ajuste da excreção de líquidos, retreinamento da bexiga/micção induzida), se excluídas hidronefrose, infecção urinária sintomática recorrente e hematúria<br>2. Antagonista α-adrenérgico<br>3. Considerar também adicionar um relaxante da bexiga se coexistir hiperatividade do músculo detrusor, |

| | | |
|---|---|---|
| | | se o volume residual pós-micção for pequeno e se uma cirurgia não for desejada/viável; monitorar o volume residual pós-micção!<br>4. Inibidor da 5-alfarredutase, se não for contraindicado e o paciente preferir ou não for candidato à cirurgia; o benefício clínico demora meses<br>5. A cirurgia (incisão, prostatectomia) é uma alternativa efetiva antes ou depois dessas medidas |
| Músculo detrusor hipoativo | Transbordamento | 1. Descomprimir durante alguns dias (quanto maior o volume residual pós-micção, mais longa deve ser a descompressão [até 1 mês]) e, em seguida, fazer prova de esvaziamento<br>2. Descartar obstrução uretral se isso ainda não tiver sido feito |

3. Se não for possível urinar ou se o volume residual pós-micção permanecer grande, tentar técnicas para desencadear a micção¶ ± um antagonista α-adrenérgico, mas apenas se for possível urinar; betanecol *raramente* é útil
4. Se falhar, ou se a micção não for possível, cateterismo intermitente ou de demora‡

**AGENTES RELAXANTES DA BEXIGA PARA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO**

- Anticolinérgicos

Oxibutinina de liberação imediata 7,5 a 20 mg/dia (2,5 a 5 mg, 3 a 4 vezes/dia; doses > 2,5 mg, 4 vezes/dia podem ser problemáticas e raramente são úteis); oxibutinina de liberação prolongada 5 a 30 mg, 1 vez/dia; adesivo de oxibutinina 3,9 mg/dia, 2 vezes/semana; gel de oxibutinina a 10% (1 g topicamente, 1 vez/dia)

Tolterodina 1 a 2 mg, 2 vezes/dia; tolterodina de liberação prolongada 4 mg, 1 vez/dia

Darifenacina 7,5 a 15 mg, 1 vez/dia

Solifenacina 5 a 10 mg, 1 vez/dia

Tróspio 20 mg, 1 a 2 vezes/dia; 60 mg (liberação prolongada), 1 vez/dia

Fesoterodina 4 a 8 mg, 1 vez/dia

- Agonista β3-adrenérgico

| |
|---|
| Mirabegrona 25 a 50 mg, 1 vez/dia |

*Esses tratamentos devem ser iniciados somente depois de ter sido garantido acesso adequado ao banheiro, condições contribuintes terem sido tratadas (p. ex., vaginite atrófica, infecção urinária, impactação fecal, insuficiência cardíaca), otimização do aporte de líquidos e interrupção de medicamentos desnecessários ou exacerbantes. Para obter detalhes adicionais, consultar o texto.

† *Urgência*: extravasamento de urina na ausência de manobras de esforço e retenção urinária, geralmente precedida por início abrupto ou intensificação da necessidade de urinar; *esforço*: extravasamento de urina que coincide instantaneamente com as manobras de esforço, na ausência de retenção urinária ou contração do músculo detrusor; *transbordamento*: extravasamento frequente de pequenos volumes associado à retenção urinária.

‡A profilaxia de infecção urinária pode ser usada para infecções urinárias sintomáticas recorrentes, mas apenas se o cateterismo não for de demora.

§Pode também mimetizar incontinência urinária de esforço ou por transbordamento.

||Também pode causar "gotejamento" pós-micção isoladamente, que é tratado de maneira conservadora (p. ex., sentando-se para urinar e ficando mais tempo esperando para urinar, "esvaziamento duplo" e, nos homens, "ordenha" delicada da uretra após o início da micção).

¶As técnicas para desencadear a micção incluem as manobras de Credé (aplicação de pressão suprapúbica) e Valsalva (esforço) e a micção dupla. Elas devem ser realizadas somente após o início da micção.

Adaptada e atualizada de Resnick NM. Voiding dysfunction and urinary incontinence. In: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus.* New York: American Geriatrics Society; 2011:141-154.

## Distúrbios específicos de homens

Além da vaginite atrófica, as causas transitórias de incontinência urinária nos homens são as mesmas que nas mulheres. No entanto, em razão da frequência de próstata aumentada, a retenção urinária ocorre com mais frequência no contexto de condições que suprimem a contratilidade do músculo detrusor (p. ex., impactação fecal ou uso de fármacos como anticolinérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos e opioides). A incontinência urinária de urgência é igualmente comum em homens e mulheres, mas pode estar associada a uma obstrução pela próstata. Por outro lado, a incontinência urinária de esforço é rara em homens, a menos que eles tenham sido submetidos à prostatectomia radical (não transuretral) por conta de carcinoma. Como nas mulheres, a incontinência urinária por transbordamento é incomum, mas, quando ocorre em homens, mais provavelmente, é decorrente de obstrução. As considerações terapêuticas são descritas na Tabela 23.3. A cirurgia para controle da incontinência urinária, como colocação de *sling* ou criação de um esfíncter urinário artificial,[17] geralmente é reservada para casos graves em homens que, de outra maneira, têm um bom prognóstico.

## PREVENÇÃO

Existem poucos dados sobre a prevenção da incontinência urinária. Programas de orientação e modificação comportamental para mulheres com mais de 55 anos podem ser úteis, e a perda de peso consegue reduzir o risco de incontinência urinária de esforço.

## PROGNÓSTICO

Dados limitados sugerem que a incontinência urinária piore em cerca de um terço dos pacientes e melhore em cerca de 10 a 15%, embora não esteja claro quanto da remissão reflete intervenções ou melhora das condições funcionais ou clínicas.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Imamura M, Williams K, Wells M, et al. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD003505.

A2. Radzimińska A, Straczyńska A, Weber-Rajek M, et al. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:957-965.

A3. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:429-440.

A3b. Balk EM, Rofeberg VN, Adam GP, et al. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments for urinary incontinence in women: a systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2019;170:465-479.

A4. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013;369:1124-1133.

A5. Liu Z, Liu Y, Xu H, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2493-2501.

A6. Roe B, Flanagan L, Maden M. Systematic review of systematic reviews for the management of urinary incontinence and promotion of continence using conservative behavioural approaches in older people in care homes. *J Adv Nurs*. 2015;71:1464-1483.

A7. Dubeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2014;191:395-404.

A8. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3b study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70:136-145.

A9. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J.* 2015;26:3-13.

A9b. Sung VW, Borello-France D, Newman DK, et al. Effect of behavioral and pelvic floor muscle therapy combined with surgery vs surgery alone on incontinence symptoms among women with mixed urinary incontinence: the ESTEEM randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1066-1076.

A10. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1366-1374.

A11. Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, et al. Long-term treatment with onabotulinumtoxina results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2017;198:897-904.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin EB, Buehler AE, Halpern SD. States worse than death among hospitalized patients with serious illnesses. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1557-1559.

1b. Ural ÜM, Gücük S, Ekici A, et al. Urinary incontinence in female university students. *Int Urogynecol* J. 2021;32:367-373.

2. Vaughan CP, Markland AD, Smith PP, et al. Report and research agenda of the American geriatrics society and national institute on aging bedside-to-bench conference on urinary incontinence in older adults: a translational research agenda for a complex geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:773-782.

3. Camoes J, Coelho A, Castro-Diaz D, et al. Lower urinary tract symptoms and aging: the impact of chronic bladder ischemia on overactive bladder syndrome. *Urol Int*. 2015;95:373-379.
4. Vahabi B, Wagg AS, Rosier P, et al. Can we define and characterize the aging lower urinary tract?-ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn*. 2017;36:854-858.
4b. Vaughan CP, Markland AD. Urinary incontinence in women. *Ann Intern Med*. 2020;172:17-32.
5. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015;193: 1572-1580.
6. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, et al. Urinary incontinence in women: a review. *JAMA*. 2017;318:1592-1604.
7. Robert M, Ross S. No. 186-conservative management of urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:e119-e125.
7b. Russo E, Caretto M, Giannini A, et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-230.
8. Hagan KA, Erekson E, Austin A, et al. A prospective study of the natural history of urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:e501-e508.
9. Capobianco G, Madonia M, Morelli S, et al. Management of female stress urinary incontinence: a care pathway and update. *Maturitas*. 2018;109:32-38.
10. Culbertson S, Davis AM. Nonsurgical management of urinary incontinence in women. *JAMA*. 2017;317:79-80.
11. Andersson K-E, Cardozo L, Lee K-S, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein AJ, eds. *Incontinence*. 6th ed. ICS/ICUD Publishers; 2017:805-957.
12. Serati M, Andersson KE, Dmochowski R, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2019;75:129-168.

13. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2017;198:875-883.
14. Capobianco G, Azzena A, Saderi L, et al. Urolastic®, a new bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29: 1239-1247.
15. Schneider MP, Gross T, Bachmann LM, et al. Tibial nerve stimulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;68:859-867.
16. Richter HE, Amundsen CL, Erickson SW, et al. Characteristics associated with treatment response and satisfaction in women undergoing onabotulinumtoxina and sacral neuromodulation for refractory urgency urinary incontinence. *J Urol*. 2017;198:890-896.
17. Fuchs JS, Shakir N, McKibben MJ, et al. Prolonged duration of incontinence for men before initial anti-incontinence surgery: an opportunity for improvement. *Urology*. 2018;119: 149-154.

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à retenção urinária aguda em um homem idoso?**

- A. Indica necessidade de descompressão cirúrgica.
- B. É efetivamente tratada com bloqueadores alfa-adrenérgicos.
- C. É efetivamente tratada com betanecol.
- D. Exige tratamento da anormalidade subjacente do sistema urinário.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Paciente obesa de 58 anos com incontinência urinária de esforço diária significativa chega para uma consulta de acompanhamento. Seu diário miccional mostra um volume máximo de esvaziamento de 125 mℓ durante o dia. Todas as medidas a seguir são apropriadas, exceto qual?**

- A. Ajustar a excreção de líquido e os intervalos de micção.
- B. Recomendar perda de peso.
- C. Ensinar manobras posturais à paciente.
- D. Considerar a realização de correção cirúrgica.
- E. Utilizar exercícios para os músculos do assoalho pélvico.

Concluir questão

**Mulher de 78 anos com demência respondeu modestamente à donepezila (inibidor da colinesterase) no último ano. O início recente de incontinência urinária de urgência levou seu médico generalista a prescrever tolterodina no mês passado, enquanto aguardava sua avaliação. A incontinência urinária da paciente respondeu bem. A próxima etapa apropriada é qual das seguintes?**

- A. Suspender a tolterodina por conta de sua interação com a donepezila.
- B. Interromper o uso de donepezila porque sua função cognitiva está estável.

C. Suspender os dois medicamentos porque ela está estável e a incontinência urinária de urgência pode refletir um efeito adverso da donepezila.

D. Continuar os dois medicamentos e monitorá-la para verificar se há deterioração da função cognitiva.

E. Reduzir progressivamente a tolterodina.

Concluir questão

**Paciente de 53 anos se queixa de extravasamento de urina frequente. O extravasamento involuntário geralmente ocorre cerca de 10 segundos depois de ela tossir ou rir. Tendo sofrido por anos, ela se interessa pela abordagem com as melhores chances de sucesso.**

A. Exercícios de fortalecimento da musculatura pélvica ("exercícios de Kegel").

B. Um agonista alfa-adrenérgico (p. ex., pseudoefedrina).

C. Um pessário.

D. Cirurgia de suspensão uretral.

E. Um fármaco relaxante vesical.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira para a incontinência urinária em pacientes idosos com demência?**

- A. É inevitável.
- B. É quase sempre decorrente da hiperatividade do músculo detrusor/bexiga hiperativa.
- C. É improvável que responda ao tratamento.
- D. É multifatorial e frequentemente reversível.
- E. O tratamento deve se concentrar principalmente na prevenção de lesões cutâneas.

Concluir questão

24

# ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DO ENVELHECIMENTO

SHARON K. INOUYE

## DEFINIÇÃO

O processo de envelhecimento provoca importantes mudanças fisiológicas no sistema nervoso central (Tabela 24.1), incluindo alterações neuroanatômicas, neurotransmissoras e neurofisiológicas. Em muitos idosos, esses processos resultam em sintomas e manifestações relacionados com a idade (Tabela 24.2). Contudo, essas mudanças fisiológicas se desenvolvem em velocidades drasticamente variáveis entre os idosos; o declínio pode ser modificado por fatores como dieta, prática de exercícios físicos, ambiente, estilo de vida, predisposição genética, incapacidade, doença e efeitos colaterais de medicamentos.[1]

Essas alterações podem resultar nos sintomas comumente relacionados com a idade de senescência benigna, tempo de reação lento, hipotensão postural, vertigem ou tontura, presbiopia, presbiacusia, rigidez da marcha e dificuldades para dormir. Na ausência de doença, essas mudanças fisiológicas geralmente resultam em sintomas relativamente modestos e pouca restrição nas atividades de vida diária (AVDs). Contudo, essas mudanças diminuem a reserva fisiológica e aumentam a suscetibilidade aos desafios apresentados por estressores ambientais, farmacológicos e relacionados a doenças. Como resultado, o comprometimento cognitivo leve (risco relativo, 1,2) e moderado (risco relativo, 1,4) está associado a aumento da taxa de mortalidade.

| Tabela 24.1 | Alterações fisiológicas relacionadas com a idade no sistema nervoso central. |
|---|---|

| |
|---|
| Alterações neuroanatômicas<br>Atrofia cerebral<br>Diminuição da contagem de neurônios<br>Aumento de placas neuríticas<br>Aumento de lipofuscina e melanina |
| Alterações em neurotransmissores<br>Diminuição da transmissão colinérgica<br>Diminuição da síntese dopaminérgica<br>Diminuição da síntese de catecolaminas |
| Alterações neurofisiológicas<br>Fluxo sanguíneo cerebral diminuído<br>Alterações eletrofisiológicas (alentecimento do ritmo alfa, aumento das latências nas respostas evocadas) |

| **Tabela 24.2** | **Manifestações neuropsiquiátricas de mudanças fisiológicas relacionadas com a idade.** |
|---|---|
| **SISTEMA** | **MANIFESTAÇÃO** |
| Cognitivo | Esquecimento<br>A velocidade de processamento diminui ao longo da vida adulta<br>Declínios neuropsicológicos: atenção seletiva, fluência verbal, recuperação de memórias, percepção visual complexa, análise lógica |
| Reflexos | Os reflexos de estiramento perdem sensibilidade<br>Diminuição ou ausência do reflexo aquileu |

| | |
|---|---|
| | Reflexos autônomos e vestíbulo-ocular diminuídos, instabilidade postural |
| Sentidos | Presbiacusia (perda da acuidade auditiva para altas frequências), tinido<br>Deterioração do sistema vestibular, vertigem<br>Presbiopia (elasticidade do cristalino diminuída)<br>Reatividade pupilar reduzida, diminuição do olhar para cima<br>Deterioração do sistema olfatório<br>Percepção vibratória diminuída |
| Marcha e equilíbrio | Marcha mais rígida, alentecida, em flexão anterior<br>Aumento da oscilação do corpo e leve instabilidade |
| Sono | Diminuição da eficiência do sono, fadiga<br>Aumento de despertares, insônia<br>Diminuição dos estágios 3 e 4 do sono<br>Duração do sono mais variável, mais cochilos |

## EPIDEMIOLOGIA

Os transtornos neuropsiquiátricos, a principal causa de incapacidade em idosos, são responsáveis por quase 50% da incapacidade funcional. Estima-se que condições neuropsiquiátricas graves ocorram em 15 a 25% dos idosos em todo o mundo. Essas condições estão relacionadas com doenças que são mais frequentes com a idade, como as deficiências visual e auditiva,[2,2b] mas não fazem parte do processo normal de envelhecimento. Doença de Alzheimer e demências relacionadas ocorrem em aproximadamente 10% dos indivíduos com 65 anos ou mais e em mais de 30% daqueles com mais de 85 anos (Capítulo 374).[3] O comprometimento

cognitivo pré-clínico preditivo da doença de Alzheimer pode se manifestar como escores reduzidos em testes cognitivos até pelo menos 18 anos antes do diagnóstico dessa doença.

Os fatores de risco incluem o alelo *APOE* ε4, metilação acelerada do DNA e alterações epigenéticas,[3b] sintomas depressivos atuais, início de hipertensão arterial na meia-idade, número crescente de doenças vasculares e condições crônicas. O risco é reduzido em idosos que participam de atividades sociais.[4] *Delirium* ocorre em 5 a 10% de todos os indivíduos com mais de 65 anos e em até 80% dos idosos durante hospitalizações por doenças agudas (Capítulo 25). As hospitalizações não eletivas também estão associadas a uma aceleração do declínio cognitivo em idosos.[4b]

Depressão grave (Capítulo 369) ocorre em aproximadamente 5% dos idosos, com 15% apresentando sintomas depressivos importantes. Transtornos de ansiedade ocorrem em 10% dos idosos. Os idosos também estão sujeitos a morbidade substancial e incapacidade funcional por doença vascular cerebral (Capítulos 378 a 380), doença de Parkinson (Capítulo 381), neuropatias periféricas (Capítulo 392), mielopatias degenerativas (Capítulos 372 e 394), estenose espinal e doença de discos intervertebrais (Capítulo 372), transtornos convulsivos (Capítulo 375), apneia do sono (Capítulo 377), distúrbios visuais (Capítulo 395), quedas (Capítulo 22), incontinência urinária (Capítulo 23) e disfunção erétil (Capítulo 221).

## DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar essas condições neuropsiquiátricas, os médicos precisam compreender e realizar um exame do estado mental e uma avaliação da capacidade funcional e conhecer os usos e efeitos colaterais dos fármacos psicoativos em pacientes geriátricos. Mudanças no aspecto social geralmente são uma indicação precoce de perda cognitiva.[5]

### Exame do estado mental

Embora ainda sejam incertos os benefícios precisos do diagnóstico présintomático de declínio cognitivo,[5b] um exame neurológico meticuloso em pessoas mais velhas deve incorporar um exame cuidadoso do estado mental, incluindo humor, afeto e cognição. Existem testes de rastreamento

rápidos para avaliar esses domínios e ajudar na detecção de condições que exigiriam avaliação e tratamento adicionais (Capítulo 21). Pontuações de 6 ou mais na Escala de Depressão Geriátrica abreviada de 15 itens (Tabela 24.3) indicam sintomas depressivos substanciais que justificam investigação adicional. Para pacientes com déficit cognitivo, são recomendadas as escalas de depressão preenchidas por um observador, como a Escala de Depressão de Hamilton ou a Escala de Cornell.

Os déficits cognitivos iniciais podem facilmente passar despercebidos durante uma conversa, porque o comprometimento intelectual pode ser mascarado por habilidades sociais intactas. Tendo em vista a elevada frequência de comprometimento cognitivo, o rastreamento cognitivo formal é apropriado, mas não mandatório, para todos os idosos. Idealmente, a testagem cognitiva deve avaliar no mínimo os domínios gerais de atenção, orientação, linguagem, memória, capacidade visuoespacial e conceituação. Para excluir *delirium*, deve-se avaliar primeiro a atenção, pedindo ao paciente para realizar uma tarefa, como repetir números em sequência (teste normal: mais de cinco para a frente ou mais de três para trás) ou recitar os meses do ano de trás para frente (permitir no máximo um erro); o restante da testagem cognitiva não seria útil em um paciente desatento ou delirante. Para aprofundar a avaliação cognitiva, existem muitos instrumentos de rastreamento breves e práticos. Historicamente, o instrumento mais utilizado é o Mini-Mental State Examination, uma escala de 19 itens e 30 pontos que pode ser completada em 10 minutos. Este instrumento protegido por direitos autorais agora cobra uma taxa por uso se for utilizada a versão oficial. Instrumentos alternativos úteis e breves incluem o Short Portable Mental Status Questionnaire (Tabela 24.4) e o teste Mini-Cog (Tabela 24.5), os quais podem ser preenchidos em menos de 5 minutos. A Montreal Cognitive Assessment (Figura 24.1) possibilita uma avaliação mais detalhada e exige 15 a 20 minutos; pontuações inferiores a 26 indicam comprometimento cognitivo. Perguntas para avaliar a capacidade de julgamento e resolução de problemas em situações hipotéticas, como em um incêndio ou ao dirigir, podem fornecer uma visão crucial sobre a capacidade do paciente de viver com segurança e independência. Se houver suspeita de demência, é necessária avaliação adicional (Capítulo 374).

| Tabela 24.3 | Escala geriátrica de depressão – versão resumida. | |
|---|---|---|
| 1. | Você basicamente está satisfeito com sua vida? | sim/**NÃO** |
| 2. | Você abandonou muitas de suas atividades e interesses? | **SIM**/não |
| 3. | Você sente que sua vida está vazia? | **SIM**/não |
| 4. | Você costuma ficar entediado? | **SIM**/não |
| 5. | Você está de bom humor na maior parte do tempo? | sim/**NÃO** |
| 6. | Você tem medo de que algo ruim aconteça com você? | **SIM**/não |
| 7. | Você se sente feliz na maior parte do tempo? | sim/**NÃO** |
| 8. | Você se sente desamparado? | **SIM**/não |
| 9. | Você prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas novas? | **SIM**/não |
| 10. | Você acha que tem mais problemas de memória do que a maioria das pessoas? | **SIM**/não |
| 11. | Você acha maravilhoso estar vivo agora? | sim/**NÃO** |
| 12. | Você se sente inútil do jeito que está agora? | **SIM**/não |
| 13. | Você se sente cheio de energia? | sim/**NÃO** |
| 14. | Você acha que sua situação é desesperadora? | **SIM**/não |
| 15. | Você acha que a maior parte das pessoas está melhor do que você? | **SIM**/não |

Pontuação: as respostas que indicam depressão estão em letras maiúsculas; seis ou mais respostas em maiúsculas indicam sintomas depressivos.

Modificada com permissão de Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.

## Avaliação funcional

O comprometimento funcional, definido como dificuldade de realizar as atividades diárias, é comum entre os idosos. Embora não seja rotineiramente analisada na avaliação clínica padrão, a determinação do grau de incapacidade funcional do paciente com base nas condições clínicas e neuropsiquiátricas é crucial para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve e demência, bem como para a compreensão do ônus da doença e de seu impacto no dia a dia do indivíduo. A importante relação entre o estado funcional e a saúde em idosos se reflete na descoberta de que as medidas funcionais são preditores mais fortes de mortalidade após a hospitalização que os diagnósticos de admissão. As medidas funcionais são preditores fortes de outros desfechos a longo prazo importantes em idosos, como necessidade futura de cuidados, sobrecarga do cuidador, risco de institucionalização e prognóstico a longo prazo. A independência funcional é essencial para que os pacientes continuem vivendo de maneira independente na comunidade, e o declínio funcional representa o principal fator de risco para a internação de idosos em unidades de longa permanência.

**Tabela 24.4** **Questionário prático e rápido do estado mental.**

| PERGUNTA | RESPOSTA | ERRO? |
|---|---|---|
| Qual é a data (dia, mês e ano)?* | Dia Mês Ano | |
| Qual é o dia da semana? | | |
| Qual é o nome deste lugar? | | |
| Qual é o seu número de telefone? | | |
| Quantos anos você tem? | | |
| | | |

| |
|---|
| Quando você nasceu? |
| Quem é o/a atual presidente(a) da República? |
| Quem foi o/a presidente(a) antes dele(a)? |
| Qual era o nome de solteira da sua mãe? |
| Você consegue contar de três em três, de trás para frente, começando do 20? |

*Um erro em qualquer parte dessa pergunta deve ser pontuado como um erro.
Total de erros possíveis: 10; mais de três erros indicam comprometimento cognitivo.
De Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-441. Copyright © E. Pfeiffer 1994. Reproduzida, com autorização, do autor.

| **Tabela 24.5** | **Teste Mini-Cog.** |
|---|---|

1. Instruir o paciente a ouvir atentamente e memorizar três palavras não relacionadas e, em seguida, repetir as palavras: banana, amanhecer, cadeira.
2. Instruir o paciente a desenhar um relógio, seja em uma folha de papel em branco ou em uma folha com um grande círculo já desenhado na página. Depois que o paciente colocar os números no mostrador do relógio, peça a ele que desenhe os ponteiros do relógio de modo a marcar uma hora específica, como 11h10. Essas instruções podem ser repetidas, mas não deve ser fornecida qualquer instrução adicional. Aguardar até 3 minutos para conclusão do desenho do relógio.
3. Pedir ao paciente que repita as três palavras apresentadas anteriormente.

4. Atribuir 1 ponto para cada palavra correta e 2 pontos para um relógio desenhado corretamente.

Pontuações < 3 sugerem comprometimento cognitivo.

Modificada de Borson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:349-355. Reproduzida, com autorização, do detentor dos direitos autorais (S. Borson).

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

Nome:
Escolaridade: Data de nascimento:
Sexo: Data:

**Visuoespacial/executivo** — Pontos

Fim (E) — Início (1)

Copie o cubo [ ] [ ]

Desenhe um relógio (onze e dez) (3 pontos) [ ] Contorno [ ] Números [ ] Ponteiros — /5

**Dê os nomes** [ ] [ ] [ ] — /3

**Memória** — Leia a lista de palavras, a pessoa deve repeti-las. Faça o exercício duas vezes, mesmo que ela tenha acertado na primeira tentativa. Teste se a pessoa recorda as palavras depois de 5 minutos.

| | Face | Veludo | Igreja | Margarida | Vermelho | Sem pontuação |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1ª tentativa | | | | | | |
| 2ª tentativa | | | | | | |

**Atenção** — Leia a lista de números (1 número/segundo)

A pessoa deve repeti-los na ordem [ ] 2 1 8 5 4

A pessoa deve repeti-los de trás para frente [ ] 7 4 2 — /2

Leia a lista de letras. A pessoa deve apontar todas as letra A. Nenhum ponto se ≥ 2 erros

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B — /1

Subtração de 7 em 7 a partir de 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas: 2 pontos; 1 correta: 1 ponto; 0 correta: 0 ponto — /3

**Linguagem** — Repita: Eu só sei que é o João que ajuda hoje. [ ]

O gato sempre se escondia embaixo do sofá enquanto os cachorros estavam na sala. [ ] — /2

Fluência: Diga o maior número de palavras que começam com a letra F em 1 minuto [ ] _____ (N ≥ 11 palavras) — /1

**Abstração** — Semelhança entre, por exemplo, banana – laranja = fruta [ ] trem – bicicleta [ ] relógio – régua — /2

**Recuperação tardia** — /5

| | Face | Veludo | Igreja | Margarida | Vermelho | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pontos para palavras lembradas sem dica | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | Precisa lembrar das palavras Sem dicas |
| **Opcional** — Dica de categoria | | | | | | |
| Dica de múltipla escolha | | | | | | |

**Orientação** [ ] Data [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia [ ] Local [ ] Cidade — /6

©Z. Nasreddine MD. Reproduzida com permissão. Disponível em www.mocatest.org Normal ≥ 26/30

Total — /30

Adicionar 1 ponto se ≤ 12 anos de escolaridade

Administrado por: _____

**FIGURA 24.1** Montreal Cognitive Assessment. (Reproduzida, com autorização, de Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:695-699.)

A avaliação funcional deve aferir a capacidade do paciente de realizar atividades básicas de autocuidado de vida diária e atividades instrumentais de vida diária, as atividades de nível superior necessárias para uma vida independente. As atividades de vida diária incluem habilidades básicas de autocuidado, como alimentação, higiene, banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir-se e deambular. As atividades instrumentais de vida diária são tarefas mais complexas, incluindo fazer compras, preparar refeições, administrar finanças, cuidar da limpeza da casa, usar o telefone, tomar medicamentos e dirigir ou usar transporte público. A avaliação funcional é realizada com o paciente, com corroboração de um familiar ou cuidador. Outros domínios relacionados que devem ser avaliados incluem visão, audição, continência, estado nutricional, segurança, quedas, condições habitacionais, disponibilidade de suporte social e nível socioeconômico.

O aparecimento agudo de declínio cognitivo ou funcional é frequentemente o primeiro e, às vezes, o único sinal de doença aguda grave em idosos; exige atenção médica imediata. Da mesma maneira, o início ou o agravamento de condições relacionadas, como *delirium*, quedas, incontinência urinária, depressão, fragilidade ou piora do quadro clínico, indica a necessidade de avaliação clínica imediata.

## TRATAMENTO

### Efeitos psicoativos de fármacos em pacientes idosos

#### Eventos medicamentosos adversos em idosos

As complicações iatrogênicas ocorrem em 30 a 40% dos pacientes idosos hospitalizados, com um risco 3 a 5 vezes maior em pacientes idosos em comparação com pacientes mais jovens. Os eventos medicamentosos adversos, o tipo mais comum de complicação iatrogênica, são responsáveis por 20 a 40% de todas as complicações e pelo menos 25% delas são evitáveis. Os idosos são particularmente vulneráveis a reações medicamentosas adversas, que ocorrem em aproximadamente 10% das hospitalizações de idosos por conta do uso simultâneo de múltiplos fármacos,[6] doenças crônicas múltiplas, insuficiência

renal e hepática relativa, reserva fisiológica diminuída e alteração no metabolismo dos fármacos e na sensibilidade dos receptores com o envelhecimento. Uso inadequado de medicamentos foi relatado em até 40% dos pacientes idosos hospitalizados, com mais de 25% desses pacientes apresentando contraindicações absolutas ao medicamento e os demais recebendo um medicamento desnecessário. Dentre a estimativa de 100 mil hospitalizações de emergência anuais relacionadas com medicamentos em pacientes com mais de 65 anos, os fármacos mais comumente implicados foram varfarina (33%), insulina (14%), antiplaquetários orais (13%) e hipoglicemiantes orais (11%). Como até 50% dos eventos adversos com medicamentos ocorrem em pacientes que recebem medicamentos inadequados, o potencial para reduzir esses eventos adversos é substancial.

**Fármacos com efeitos psicoativos**

Quase todas as classes de medicamentos têm o potencial de causar alterações no estado mental em um paciente vulnerável, mas medicamentos específicos são comumente implicados (Tabela 24.6) e devem ser usados com cautela em pacientes idosos. Muitos casos de *delirium* ou declínio cognitivo nessa população podem ser evitados por meio da prevenção, substituição ou redução da dose desses fármacos psicoativos. Os benzodiazepínicos de ação prolongada (p. ex., diazepam, clonazepam, clordiazepóxido) são especialmente problemáticos para idosos[7] e não devem ser usados para tratar a insônia. Se as abordagens não farmacológicas para o manejo da insônia fracassarem, recomenda-se o uso a curto prazo de um benzodiazepínico de ação intermediária sem metabólitos ativos (p. ex., lorazepam 0,5 mg, meia-vida de 10 a 15 horas). Fármacos com efeitos anticolinérgicos (p. ex., anti-histamínicos, antidepressivos, neurolépticos, antiespasmódicos) provocam uma gama de efeitos colaterais mal tolerados em pacientes idosos, incluindo *delirium*, hipotensão postural, retenção urinária, constipação intestinal e xerostomia. Dos narcóticos, a meperidina causa *delirium* com mais frequência que outros agentes, por

conta de um metabólito ativo, a normeperidina. Fármacos com ação cardiovascular, como digitálicos e antiarrítmicos, têm meia-vida prolongada, janelas terapêuticas estreitas e menor ligação às proteínas plasmáticas em pacientes idosos. O médico deve estar ciente de que a toxicidade por esses agentes (p. ex., digoxina) pode ocorrer mesmo em níveis terapêuticos do fármaco. Os antagonistas do receptor $H_2$ (p. ex., cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) são causas comuns de *delirium* induzido por medicamentos em idosos em razão do seu uso frequente; os médicos devem considerar fortemente o uso de alternativas menos tóxicas (p. ex., sucralfato, antiácidos) ou reduções de dosagem para pacientes idosos, especialmente quando o medicamento estiver sendo usado para profilaxia em vez de para tratamento de doença ativa. Os inibidores da bomba de prótons têm sido associados ao *delirium*, mas apresentam menos toxicidade neuropsiquiátrica do que os antagonistas dos receptores $H_2$.

Os fármacos psicoativos são responsáveis por quase 50% dos eventos medicamentosos adversos evitáveis, frequentemente em pacientes que receberam prescrição de três ou mais fármacos psicoativos, em geral em doses inadequadamente altas para idosos. *Delirium* e comprometimento cognitivo são os desfechos adversos mais frequentes dos fármacos psicoativos. O uso de qualquer fármaco psicoativo está associado a um risco quatro vezes maior de *delirium* ou declínio cognitivo, mas os desfechos dessas condições dependem do tipo ou classe de fármaco administrado e do número total de fármacos recebidos. Os sedativo-hipnóticos estão associados a um risco 3 a 12 vezes maior de *delirium* ou declínio cognitivo, os narcóticos estão associados a um risco 2 a 3 vezes maior e os anticolinérgicos estão associados a um risco 5 a 12 vezes maior. Cada medicamento carrega seu próprio risco individual de desfechos adversos e, quando múltiplos medicamentos são usados, o risco geral é agravado pelo potencial elevado de interações medicamentosas e da medicação com a doença. Se mais de três

medicamentos forem adicionados em um período de 24 horas, o risco de *delirium* aumenta em quatro vezes. Da mesma maneira, o risco de declínio cognitivo aumenta proporcionalmente ao número de medicamentos prescritos, de um risco três vezes maior com dois ou três medicamentos para um risco 14 vezes maior com seis ou mais medicamentos.

## Princípios do tratamento farmacológico em idosos

O médico deve sempre considerar se podem ser usadas abordagens não farmacológicas (Capítulo 34) em vez de medicamentos em idosos. Técnicas de relaxamento, massoterapia e música são muito efetivas para o tratamento da insônia e da ansiedade; a dor localizada muitas vezes pode ser efetivamente aliviada com medidas locais, como injeção, calor, ultrassom e estimulação elétrica transcutânea.

Quando um idoso precisa de tratamento farmacológico, o médico deve escolher o medicamento com o menor potencial tóxico e dar preferência a medicamentos que já foram bem testados em populações idosas (Tabela 24.7). Frequentemente, é aconselhável começar com 25 a 50% da dosagem padrão para adultos de um fármaco psicoativo e aumentar a dose lentamente. Os esquemas posológicos devem ser simples, com o mínimo de medicamentos e o menor número de comprimidos possível. Por exemplo, o tratamento da pressão reduz significativamente a demência ou o comprometimento cognitivo incidente,[A1b] mas a hipotensão sistólica diurna está independentemente associada a maior progressão do declínio cognitivo; portanto deve-se tomar cuidado e evitar sobretratamento (Capítulo 70).[8] Mais importante, a lista de medicamentos deve ser reavaliada com frequência. A inclusão de um farmacêutico na equipe de atendimento pode melhorar significativamente os desfechos dos cuidados de saúde.[A1] Intervenções sistemáticas envolvendo geriatras, farmacêuticos e sistemas de monitoramento computadorizados também conseguem reduzir significativamente a frequência de reações medicamentosas adversas em idosos.[A2,A3]

Em indivíduos com demência ou comprometimento cognitivo, as seguintes classes de fármacos devem ser evitadas ou descontinuadas, se possível: anticolinérgicos, benzodiazepínicos, antagonistas do receptor $H_2$, meperidina, sedativo-hipnóticos e antipsicóticos (a menos que estejam sendo usados para tratar manifestações psicóticas ou delirantes ativas). Mesmo medicamentos de uso crônico devem ser reavaliados conforme as condições do paciente mudem com a idade e a doença. O uso prolongado não justifica a continuidade do uso. O médico deve revisar regularmente com o paciente todos os medicamentos prescritos e de venda livre, preferencialmente fazendo com que o paciente traga todos os frascos de medicamentos e indique como cada um está sendo tomado. Os pacientes frequentemente subestimam o potencial tóxico dos medicamentos de venda livre e fitoterápicos, e podem estar usando vários desses agentes que poderiam potencializar os efeitos colaterais ou neutralizar diretamente os efeitos desejados da medicação prescrita (Capítulo 26). Por exemplo, medicamentos de alto risco vendidos livremente para idosos incluem anti-inflamatórios não esteroides, bloqueadores $H_2$ e anti-histamínicos. Além disso, os fitoterápicos podem interagir com a varfarina, aumentando ou diminuindo seu efeito (*Hypericum perforatum* diminui o efeito da varfarina e dificulta a anticoagulação; *Gingko biloba* aumenta o efeito da varfarina e pode causar sangramento); outros (como *Piper methysticum* G. Forst [cava-cava], *Echinacea purpurea* [equinácea] e preparações de ervas chinesas) foram associados a risco de hepatotoxicidade. Mesmo em homens idosos com baixos níveis de testosterona, a suplementação de testosterona não melhora a função cognitiva.[A4]

| **Tabela 24.6** | **Fármacos com efeitos psicoativos.** |
|---|---|
| Sedativo-hipnóticos | |

- Benzodiazepínicos (especialmente flurazepam, diazepam)
- Barbituratos
- Sedativos (hidrato de cloral)

Narcóticos (sobretudo meperidina)

Anticolinérgicos

- Anti-histamínicos (difenidramina, hidroxizina)
- Antiespasmódicos (beladona, difenoxilato/atropina)
- Antidepressivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina)
- Neurolépticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina)
- Fármacos antiparkinsonianos (benzatropina, triexifenidil)
- Atropina, escopolamina

Fármacos com ação cardiovascular

- Digitálicos
- Antiarrítmicos (quinidina, procainamida e lidocaína)
- Anti-hipertensivos (betabloqueadores, metildopa)

Fármacos de ação gastrintestinal

- Antagonistas dos receptores H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina)
- Inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol)
- Metoclopramida

Outros

- Anti-inflamatórios não esteroides
- Corticosteroides
- Anticonvulsivantes

| |
|---|
| Levodopa |
| Lítio |
| Medicamentos de venda livre |
| Sintomáticos para resfriado e sinusite (anti-histamínicos, pseudoefedrina) |
| Indutores de sono (difenidramina, elixires contendo álcool etílico) |
| Remédios para ficar acordado (cafeína) |
| Antieméticos, ação gastrintestinal (atapulgita, meclizina, antagonistas do receptor $H_2$, loperamida) |

| **Tabela 24.7** | **Diretrizes para o tratamento farmacológico em idosos.** |
|---|---|
| **PRINCÍPIOS GERAIS** | |
| Lembrar que os idosos são muito sensíveis aos efeitos psicoativos de todos os fármacos | |
| É importante conhecer a farmacologia dos medicamentos prescritos. Os detalhes de alguns medicamentos precisam ser reconhecidos | |
| **ABORDAGEM RECOMENDADA** | |
| Usar abordagens não farmacológicas sempre que possível | |
| Evitar o uso SOS *rotineiro* de medicamentos para dormir, ansiedade, dor | |
| Selecionar o fármaco com o menor potencial tóxico | |
| Substituir por alternativas menos tóxicas sempre que possível (antiácido ou sucralfato em vez de bloqueador $H_2$ ou inibidores da bomba de prótons, Psyllium com subsalicilato de bismuto em vez de loperamida ou difenoxilato/atropina, paracetamol em horários fixos para controle da dor) | |

Reduzir a dosagem

"Iniciar com dose baixa e aumentar lentamente"

- Começar com 25 a 50% da dose padrão de fármacos psicoativos em idosos
- Aumentar lentamente as doses dos medicamentos
- Definir metas finais realistas: titular as doses para melhorar, não para eliminar os sintomas

Manter um esquema simples

Reavaliar regularmente a lista de medicamentos. Solicitar ao paciente para trazer todos os frascos e analisar o que está sendo tomado

Reavaliar fármacos usados há muito tempo porque as condições do paciente estão mudando

Revisar os medicamentos de venda livre, incluindo fitoterápicos

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial (OPTI-SCRIPT study). *Ann Fam Med*. 2015;13:545-553.

A1b. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-1944.

A2. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1558-1566.

A3. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. Prevention of adverse drug reactions in hospitalised older patients using a

software-supported structured pharmacist intervention: a cluster randomised controlled trial. *Drugs Aging*. 2016;33:63-73.

A4. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017;317:717-727.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inouye SK. Enhancing cognitive aging: clinical highlights of a report from the institute of medicine. *Ann Intern Med*. 2015;163:307-310.
2. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, et al. Visual and hearing impairments are associated with cognitive decline in older people. *Age Ageing*. 2018;47:575-581.
3. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2019;3:321-387.
4. Han R, Tang Z, Ma L. Related factors of cognitive impairment in community-dwelling older adults in Beijing longitudinal study of aging. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31:95-100.

4b. James BD, Wilson RS, Capuano AW, et al. Cognitive decline after elective and nonelective hospitalizations in older adults. *Neurology*. 2019;92:e690-e699.

5. Kotwal AA, Kim J, Waite L, et al. Social function and cognitive status: results from a US nationally representative survey of older adults. *J Gen Intern Med*. 2016;31:854-862.
6. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747-753.

7. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review. *JAMA*. 2017;317:2114-2122.
8. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol*. 2018;34:506-525.

**Mulher de 85 anos com história pregressa de hipertensão arterial, diabetes melito, perda auditiva, câncer de mama, ataques isquêmicos transitórios (AITs) e evento cerebrovascular prévio é levada ao consultório pela filha em razão de perda de memória progressiva. A paciente mora sozinha, mas sua filha vive perto e é muito atenciosa. Quais seriam as etapas seguintes da avaliação mais adequadas?**

A. História da doença atual e ressonância magnética do encéfalo de urgência.

B. História da doença atual, rastreamento à procura de comprometimento cognitivo e exame neurológico.

C. História da doença atual, exame neurológico e ressonância magnética do encéfalo.

D. Tomografias computadorizadas do tórax e da cabeça à procura de doença metastática.

E. História da doença atual, ultrassonografia das carótidas e ressonância magnética do encéfalo.

Concluir questão

**Mulher de 82 anos com fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, hiperlipidemia, diabetes melito e hipertensão arterial é levada ao consultório por sua filha para avaliação de um episódio agudo de desorientação e agitação. Seus medicamentos incluem furosemida, metoprolol, atorvastatina, sertralina, varfarina, ranitidina, anlodipino e um sedativo de venda livre contendo difenidramina. Quais de seus medicamentos têm *maior probabilidade* de contribuir para a alteração do estado mental dessa paciente?**

- A. Furosemida, metoprolol e anlodipino.
- B. Varfarina, atorvastatina e sertralina.
- C. Sertralina, ranitidina e difenidramina.
- D. Difenidramina, varfarina e metoprolol.
- E. Atorvastatina, furosemida e sertralina.

Concluir questão

**Um homem de 78 anos com hipertensão arterial, doença vascular periférica, osteoartrite dos joelhos e degeneração**

**macular é levado por sua filha para avaliação de queixas de confusão mental e ausência de melhora após uma doença gripal há 2 meses. A filha relata que, nas últimas semanas, seu pai ficou sonolento e dormia a maior parte do dia. Sua memória às vezes é fraca, mas ele permanece independente em todas as atividades de autocuidado. Normalmente ativo, ele interrompeu suas atividades de jardinagem e caminhadas habituais e mostra pouco interesse em interagir com os netos, algo de que habitualmente gosta. Seu apetite está reduzido e ele perdeu peso. Seu exame revela afeto embotado com déficit no contato visual. O exame neurológico não releva sinais focais, sinal de roda denteada nem tremor. No Short Portable Mental Status Questionnaire, ele cometeu dois erros depois de um esforço inicialmente insatisfatório, que melhorou após muitos estímulos e incentivos. Ele pontua 7 de 15 na Escala de Depressão Geriátrica. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Doença de Parkinson de início precoce.
- B. Comprometimento cognitivo leve.
- C. Demência precoce (combinação do tipo vascular e doença de Alzheimer).
- D. Encefalite pós-viral.
- E. Transtorno depressivo maior.

Concluir questão

**Os idosos têm probabilidade pelo menos três vezes maior que os mais jovens de apresentar reação medicamentosa adversa. Todos os itens a seguir contribuem para essa propensão, *exceto* qual?**

- A. Uso de um número maior de medicamentos.
- B. Existência de várias condições crônicas.
- C. Diminuição da taxa de filtração glomerular.
- D. Diminuição da função hepática.
- E. Aumento da reserva fisiológica.

Concluir questão

**Uma viúva de 86 anos que mora sozinha e tem doença vascular periférica, amputação de membros inferiores, hipertensão arterial e acidente vascular encefálico antigo sem sequelas é levada por seu vizinho por queixa de esquecimento progressivo durante o ano anterior. O exame revela uma mulher alegre, interativa e bem cuidada com resultados normais no exame neurológico. Ela cometeu cinco erros no Short Portable Mental Status**

**Questionnaire. Qual é a próxima etapa mais apropriada em sua avaliação?**

- A. Realizar exames de imagem do encéfalo e punção lombar.
- B. Avaliar as atividades de vida diária e o nível de independência da paciente.
- C. Iniciar o tratamento com um inibidor da acetilcolinesterase.
- D. Iniciar o tratamento com um antidepressivo.
- E. Encaminhá-la para internação em asilo.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 5

## § FARMACOLOGIA CLÍNICA


**26** PRINCÍPIOS DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

**27** DOR

**28** BIOLOGIA DA DROGADIÇÃO

**29** NICOTINA E TABACO

**30** TRANSTORNOS POR USO DE ÁLCOOL

**31** DROGAS DE ABUSO

**32** AGENTES IMUNOMODULADORES

**33** AGENTES BIOLÓGICOS E INIBIDORES DA SINALIZAÇÃO

**34** MEDICINA COMPLEMENTAR, ALTERNATIVA E INTEGRATIVA

# 25

# *DELIRIUM* NO PACIENTE IDOSO

SHARON K. INOUYE

Estima-se que o *delirium*, uma das manifestações iniciais mais comuns em idosos com doença aguda, seja encontrado em 30% das avaliações de emergência de idosos. A alteração do estado mental serve, com frequência, como um barômetro da saúde subjacente de um paciente idoso e comumente é a única manifestação de uma doença grave subjacente. Uma ampla gama de condições clínicas, neurológicas e psiquiátricas pode levar ao *delirium* (Capítulos 369 e 374). Uma abordagem sistemática auxilia na avaliação da suspeita de *delirium* em um paciente idoso (Figura 25.1).

A primeira etapa na avaliação da suspeita de *delirium* em um paciente idoso é obter anamnese detalhada de uma pessoa confiável para estabelecer o nível basal de função cognitiva do paciente e a evolução clínica de quaisquer alterações cognitivas. As alterações crônicas (aquelas que ocorrem ao longo de meses a anos) provavelmente representam uma doença demencial subjacente e devem ser avaliadas em conformidade (Capítulo 374). Alterações agudas (aquelas que ocorrem ao longo de dias a semanas) – mesmo se superpostas à demência subjacente – devem ser investigadas com uma avaliação cognitiva formal para determinar se há *delirium*. Se não houver características do *delirium* (p. ex., desatenção, pensamento desorganizado, nível alterado de consciência, sintomas flutuantes), indica-se investigação adicional à procura de depressão, transtornos psicóticos agudos não orgânicos ou outras condições psiquiátricas.

## *DELIRIUM*

O *delirium*, uma síndrome clínica caracterizada por transtorno agudo da atenção e da função cognitiva, é a complicação mais frequente da hospitalização de idosos, e é um problema potencialmente prejudicial. O *delirium* muitas vezes não é reconhecido, apesar dos métodos sensíveis para sua detecção, e suas complicações são preveníveis.[1]

### DEFINIÇÃO

Os critérios diagnósticos para *delirium* estão evoluindo (Tabela 25.1). O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* é baseado no consenso de especialistas, mas a sensibilidade diagnóstica e a especificidade de seus critérios não foram testadas. O Confusion Assessment Method e uma versão mais sucinta desse instrumento podem fornecer uma abordagem diagnóstica simples e operacionalizada (Tabela 25.2). Em estudos com mais de 1.000 indivíduos, tem sensibilidade de 94%, especificidade acima de 85% e alta confiabilidade entre avaliadores.

### EPIDEMIOLOGIA

Em indivíduos com mais de 65 anos internados em enfermarias de clínica médica, a prevalência de *delirium* na admissão hospitalar é de 18 a 35%. O *delirium* se desenvolve como evento "novo" em 11 a 14% desses pacientes durante a hospitalização. Encontram-se taxas mais altas quando é realizado monitoramento frequente em populações de idosos submetidos a cirurgia[2] e em UTI. *Delirium* ocorre em 10 a 50% dos pacientes no período pós-operatório, em até 80% dos pacientes em UTIs, em até 35% dos pacientes em asilos e em pelo menos 45% dos pacientes no fim da vida.

As taxas de mortalidade hospitalar por *delirium* são de 25 a 33%, tão altas quanto as associadas à sepse. O ônus do *delirium* em pacientes idosos hospitalizados assumiu particular destaque porque os pacientes com 65 anos ou mais atualmente representam mais de 50% de todos os dias de internação hospitalar. Com base nas estatísticas vitais de saúde dos EUA, o *delirium* complica as internações hospitalares de pelo menos 2,6 milhões de indivíduos

com 65 anos ou mais e é responsável por mais de US$ 164 bilhões em gastos com saúde anualmente. Assim, o *delirium* tem amplas implicações econômicas e de política de saúde.

## BIOPATOLOGIA

Como outras síndromes geriátricas comuns (Capítulo 22), o *delirium* geralmente tem múltiplas causas. Uma busca pelos muitos potenciais contribuintes subjacentes requer astúcia clínica e avaliação clínica completa, especialmente porque muitos desses fatores são tratáveis, mas podem resultar em taxas de morbidade e mortalidade substanciais se não forem tratados. O processo torna-se mais desafiador por conta das características frequentemente inespecíficas, atípicas ou discretas da doença subjacente em idosos. *Delirium* é, comumente, o único sinal inicial de uma doença subjacente potencialmente fatal, como pneumonia (Capítulo 91), urossepse (Capítulo 268) ou infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64), na população idosa.

A patogênese básica do *delirium* permanece obscura. Evidências recentes sugerem que a interação de fatores biológicos resulta na interrupção de redes neuronais em grande escala no encéfalo, levando, assim, a uma disrupção cognitiva aguda e ao *delirium*. Por exemplo, *delirium* está relacionado com alterações na difusão longitudinal na substância branca dos lobos frontal, parietal e temporal.[3] Alguns dos principais mecanismos propostos incluem disrupção dos sistemas de neurotransmissores, inflamação, estressores fisiológicos, distúrbios metabólicos e fatores genéticos. Muitos sistemas de neurotransmissores estão potencialmente envolvidos, mas a deficiência colinérgica relativa e o excesso de dopamina são os mais frequentemente associados. A inflamação pode desempenhar um papel importante, com a inflamação periférica desencadeando neuroinflamação e ativação da micróglia.

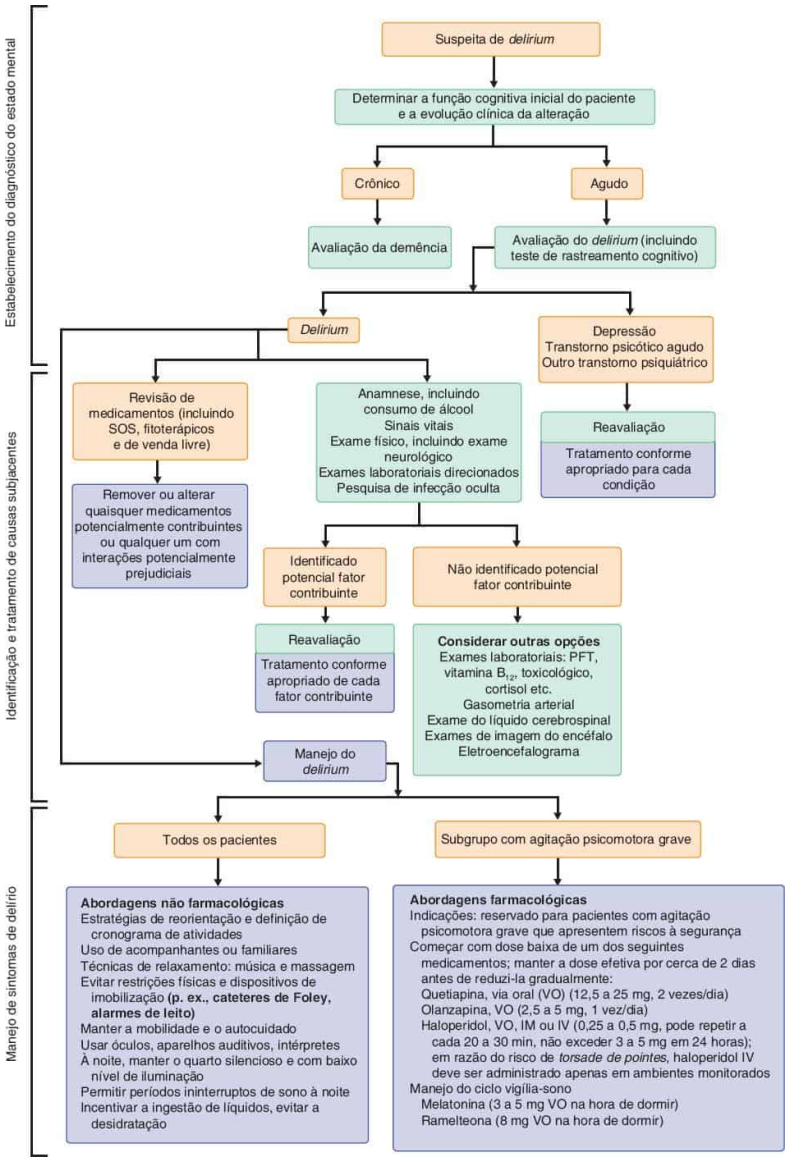


**FIGURA 25.1** Algoritmo para avaliação da suspeita de *delirium* em idosos. SOS = conforme necessário; PFT = provas de função tireoidiana.

O desenvolvimento de *delirium* geralmente envolve uma complexa inter-relação de um paciente vulnerável com fatores predisponentes pertinentes e exposição a insultos nocivos ou fatores precipitantes. O *delirium* pode se desenvolver em pacientes vulneráveis, como pacientes com déficit cognitivo ou em estado grave, após agravo relativamente benigno, como uma única dose de ansiolítico. Por outro lado, em pacientes que não sejam vulneráveis, o *delirium* pode se desenvolver apenas após a exposição a vários agravos nocivos. Estudos prévios mostraram que os efeitos desses fatores de risco podem ser cumulativos. O reconhecimento dessa causa multifatorial é importante para o médico porque a remoção ou o tratamento de um fator isoladamente geralmente não é suficiente para resolver o *delirium*. Deve-se abordar todo o espectro de vulnerabilidade e fatores precipitantes.

| **Tabela 25.1** | **Critérios diagnósticos do *delirium*.** |
|---|---|
| **CRITÉRIOS DO DSM-5*** | |

- Alterações da atenção (ou seja, capacidade reduzida de direcionar, focar, manter e desviar a atenção) e da conscientização (redução da orientação em relação ao ambiente) que ocorreram em um curto período de tempo (geralmente horas a alguns dias), e que representam mudança em relação à atenção e à conscientização basais e cuja intensidade tenda a flutuar ao longo do dia
- Um transtorno cognitivo adicional (p. ex., déficit de memória, desorientação, alteração na linguagem, na capacidade visuoespacial ou na percepção)
- Evidências detectadas na anamnese, no exame físico ou nos exames laboratoriais de que o distúrbio seja consequência fisiológica direta de outra condição clínica, intoxicação ou abstinência de substância, exposição a uma toxina ou múltiplas causas
- Nenhuma evidência de outro transtorno neurocognitivo preexistente, estabelecido ou em evolução que explique a desatenção e o transtorno cognitivo
- Nenhuma evidência de nível reduzido da vigília, a exemplo de coma

**ALGORITMO DIAGNÓSTICO CAM†**

Característica 1. Início agudo e evolução flutuante. Essa informação geralmente é obtida de um familiar ou da equipe de enfermagem: Há evidências de alteração aguda no estado mental em relação à condição inicial do paciente? O comportamento (anormal) oscilou durante o dia?

Característica 2. Desatenção. O paciente teve dificuldade em focar a atenção – por exemplo, ele se distraiu facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito?

Característica 3. Pensamento desorganizado. O pensamento do paciente estava desorganizado ou incoerente, como uma conversa incoerente ou irrelevante, fluxo de ideias pouco claro ou ilógico ou mudança imprevisível de um assunto para outro?

Característica 4. Nível alterado de consciência. De modo geral, como você classificaria o nível de consciência deste paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (sonolento, desperta facilmente), torporoso (difícil de despertar) ou comatoso (incapaz de despertar)?

*DSM-5 = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5ª ed. Modificada com permissão de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

† O diagnóstico de *delirium* exige a presença das características 1 e 2 e 3 ou 4. CAM = Confusion Assessment Method. Adaptado com permissão. Copyright 2003, Hospital Elder Life Program, LLC. Não deve ser reproduzido sem permissão. Instrumento completo em: www.hospitalelderlifeprogram.org.

Os fatores que predispõem os pacientes ao *delirium* incluem comprometimento cognitivo ou demência preexistente, relato prévio de *delirium*, comprometimento funcional, deficiência visual ou auditiva, múltiplas comorbidades, doença subjacente grave, depressão, história pregressa de acidente vascular encefálico (AVE) ou ataque isquêmico transitório (AIT), consumo abusivo de álcool e idade avançada. A demência é um fator de risco importante e consistente para *delirium*; indivíduos com demência correm risco duas a cinco vezes maior de *delirium*, e 30 a 50% dos pacientes com *delirium* apresentam demência subjacente.

Os medicamentos, as causas remediáveis mais comuns do *delirium*, contribuem para a condição em 40% dos casos (Capítulo 24). Insuficiência ou falência de qualquer sistema de órgãos importante, sobretudo insuficiência renal ou hepática, pode precipitar o *delirium*. Os procedimentos cirúrgicos são fatores de risco importantes de *delirium*. Hipoxemia e hipercarbia têm sido associadas ao *delirium*. Os médicos precisam estar atentos para insuficiência respiratória oculta, que em idosos geralmente não apresenta os sinais e sintomas usuais de dispneia e taquipneia e pode passar despercebida quando é considerada apenas a saturação de oxigênio. Infarto agudo do miocárdio (IAM) ou insuficiência cardíaca podem se manifestar como *delirium* em um paciente idoso, sem os sintomas usuais de dor torácica ou dispneia. A infecção oculta é uma causa particularmente notável de *delirium*. Os pacientes idosos frequentemente não conseguem desenvolver a resposta febril ou leucocitótica à infecção, e os médicos precisam avaliá-los cuidadosamente à procura de sinais de pneumonia, infecção urinária, endocardite, abscesso abdominal ou articulações infectadas. Diversos distúrbios metabólicos podem contribuir para o *delirium*, incluindo hipernatremia e hiponatremia, hipercalcemia, distúrbios acidobásicos, hipoglicemia e hiperglicemia e distúrbios da tireoide ou suprarrenais. Imobilização e itens que levam à imobilização (p. ex., cateteres vesicais de demora, restrições físicas, alarmes de leito) são fatores importantes na precipitação do *delirium*. Fatores que

comprovadamente contribuem para o *delirium* incluem desidratação, depleção de volume e declínio nutricional durante a hospitalização (p. ex., perda de peso, queda da concentração de albumina sérica). A abstinência de substâncias psicoativas e álcool etílico é uma causa importante e frequentemente insuspeitada de *delirium* em idosos. Fatores ambientais, como ambiente desconhecido, privação de sono, modificação de horários, mudanças frequentes de quarto, sobrecarga sensorial e privação sensorial, agravam o *delirium* no hospital. Fatores psicossociais, como depressão, estresse psicológico, dor e falta de suporte social, também podem precipitar *delirium*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais características do *delirium* incluem o início agudo e a desatenção.[4] Determinar a agudeza do início requer conhecimento acurado da função cognitiva basal do paciente. Pacientes com *delirium* são desatentos; isto é, eles têm dificuldade em focar, manter e desviar a atenção. Eles parecem se distrair facilmente e têm dificuldade em manter uma conversa e seguir comandos. Objetivamente, os pacientes têm dificuldade para realizar tarefas repetitivas simples, repetir uma sequência de números e citar os meses do ano de trás para frente. Outras manifestações importantes são processos de pensamento desorganizados, que geralmente são manifestação de distúrbios cognitivos ou perceptivos subjacentes; nível alterado de consciência, que normalmente consiste em letargia com consciência reduzida do ambiente; e flutuação de sintomas cognitivos. Embora não sejam elementos cardinais, outras manifestações que frequentemente ocorrem durante o *delirium* são desorientação, déficits cognitivos, agitação ou retardo psicomotor, transtornos da percepção como alucinações e ilusões, ideias delirantes paranoides e reversão do ciclo vigília-sono.

**Tabela 25.2** **Entrevista diagnóstica de 3 minutos para o Confusion Assessment Method (3D-CAM).***

| TIPO DE AVALIAÇÃO | CARACTERÍSTICA 1: ALTERAÇÃO AGUDA NO ESTADO MENTAL COM EVOLUÇÃO FLUTUANTE† | CARACTERÍSTICA 2: DESATENÇÃO | CARACTERÍSTICA 3: PENSAMENTO DESORGANIZADO | CARACTERÍSTICA 4: ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA |
|---|---|---|---|---|
| Respostas do paciente: qualquer critério isolado ou incapacidade de responder indica que a característica está presente | No dia anterior, o paciente<br>• ficou confuso?<br>• pensou que não estava no hospital?<br>• viu coisas que não existiam? | O paciente consegue<br>• contar de 3 em 3 de trás para frente?<br>• contar de 4 em 4 de trás para frente?<br>• citar os dias da semana de trás para frente?<br>• citar os meses do ano de trás para frente? | O paciente consegue dizer<br>• o ano vigente?<br>• o dia da semana?<br>• que está no hospital? | Nenhuma |
| Observações do entrevistador: qualquer critério indica que a | Apresentou flutuações em:<br>• atenção?<br>• discurso ou pensamento? | O paciente se distraiu facilmente ou teve dificuldade para acompanhar a avaliação? | • O fluxo de ideias do paciente era pouco claro ou ilógico? | O paciente estava comatoso, torporoso, sonolento ou hipervigilante? |

| | |
|---|---|
| característica está presente | • Sua conversa era divagante ou tangencial?<br>• Sua fala era incomumente limitada ou esparsa? |

*A presença das características 1 e 2 e 3 ou 4 determina o diagnóstico de *delirium*.

†Uma avaliação suplementar da característica 1 deve ser realizada apenas se houver a característica 2 associada à característica 3 ou 4, mas sem a característica 1. Adaptada de Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med.* 2017;377:1456-1466.

Para o Confusion Assessment Method, consulte Marcantonio ER, Ngo LH, O'Conner M, et al. *Ann Intern Med.* 2014;161:554-561.

## DIAGNÓSTICO

As bases da avaliação do *delirium* são a anamnese e o exame físico meticulosos (Tabela 25.3). A primeira etapa é estabelecer o diagnóstico de *delirium* por meio da avaliação cognitiva e determinar se a condição atual representa uma alteração aguda da função cognitiva inicial do paciente, segundo informações de um familiar. Como o comprometimento cognitivo pode não ser aparente durante a conversa, deve-se usar testes rápidos de rastreamento cognitivo, como o Short Portable Mental Status Questionnaire (ver Tabela 24.4), o teste Mini-Cog (ver Tabela 24.5), o Confusion Assessment Method, a entrevista diagnóstica de três minutos (ver Tabela 25.2) ou outra ferramenta de *delirium* validada (Vídeo 25.1). Posteriormente deve-se avaliar a atenção com outros testes simples, como repetição de uma sequência de números (a desatenção é indicada pela incapacidade de repetir cinco números em sequência) ou a recitação dos meses do ano de trás para frente (no máximo um erro). A anamnese, que deve ser obtida de um informante confiável, visa estabelecer a função cognitiva basal do paciente e a evolução de qualquer alteração do estado mental e obter indícios sobre potenciais fatores precipitantes, como alterações recentes de medicação, infecção intercorrente ou doença clínica. O exame físico deve incluir um exame neurológico detalhado à procura de déficits focais e uma pesquisa cuidadosa em busca de sinais de infecção oculta ou evento abdominal agudo.

A revisão da lista de medicamentos do paciente, incluindo os de venda livre e fitoterápicos, é crucial, e o uso de medicamentos com efeitos psicoativos deve ser interrompido ou minimizado sempre que possível. Em idosos, esses medicamentos podem causar efeitos psicoativos, mesmo em doses e níveis medidos de fármaco considerados dentro da "faixa terapêutica". Deve-se considerar também a possibilidade de que a abstinência de álcool ou de outros medicamentos contribua para o *delirium*.

| Tabela 25.3 | Avaliação de *delirium* em pacientes idosos. |
|---|---|
| Realizar testes cognitivos e determinar a função cognitiva inicial: estabelecer o diagnóstico de *delirium* | |
| Fazer anamnese abrangente e realizar exame físico, inclusive exame neurológico detalhado à procura de déficits focais e pesquisa de infecção oculta | |
| Revisão da lista de medicamentos do paciente: descontinuar ou minimizar todos os fármacos psicoativos; verificar os efeitos colaterais de todos os medicamentos | |
| Exames laboratoriais (personalizados): hemograma completo, eletrólitos, ureia sanguínea, creatinina, glicose, cálcio, fosfato, enzimas hepáticas, saturação de oxigênio | |
| Pesquisa de infecção oculta: exame físico, urinálise, radiografia de tórax, culturas específicas (conforme indicado) | |
| Quando nenhuma causa óbvia for revelada após essas etapas, considerar a investigação direcionada adicional para pacientes específicos, como segue: | |
| Exames laboratoriais: magnésio, provas de função tireóidea, nível de vitamina $B_{12}$, níveis de drogas | |

ilícitas, painel toxicológico

Análise da gasometria arterial: indicada para pacientes com dispneia, taquipneia, qualquer processo pulmonar agudo ou história pregressa de doença respiratória significativa

Eletrocardiografia (ECG): indicada para pacientes com desconforto torácico ou abdominal, dispneia ou história pregressa de distúrbios cardíacos

Exame do líquido cerebrospinal: indicado quando houver suspeita de meningite ou encefalite

Exames de imagem do encéfalo: indicados para pacientes com sinais neurológicos focais novos ou com relato ou sinais de traumatismo cranioencefálico

Eletroencefalografia (EEG): útil no diagnóstico de transtorno convulsivo oculto e na diferenciação entre *delirium* e transtornos psiquiátricos não orgânicos

## Achados laboratoriais

A investigação laboratorial deve ser adaptada à situação específica (consulte ver Tabela 25.3). Em pacientes com doenças cardíacas ou respiratórias preexistentes ou sintomas relacionados, pode ser indicada a realização de eletrocardiograma (ECG) ou gasometria arterial. A necessidade de exame do líquido cerebrospinal é controversa, exceto pela indicação clara do paciente febril com *delirium*, em quem haja suspeita de meningite ou encefalite. Os exames de imagem do encéfalo devem ser reservados a pacientes com sinais neurológicos focais recentes, aqueles com história ou sinais de traumatismo cranioencefálico (p. ex., equimoses na parte superior do corpo) e aqueles sem outra causa identificável de *delirium*. O eletroencefalograma (EEG), que tem uma taxa de falso-negativo de 17% e uma taxa de falso-positivo de 22% para distinguir pacientes delirantes de não delirantes, tem valor limitado e é mais útil para detectar um transtorno convulsivo oculto e diferenciar o *delirium* de transtornos psiquiátricos.

## Diagnóstico diferencial

Uma dificuldade crucial é distinguir um estado confusional de longa data (demência) do *delirium* isolado ou do *delirium* sobreposto à demência (ver Figura 25.1). Essas duas condições são diferenciadas pelo início agudo das manifestações no *delirium* (a demência é muito mais insidiosa), pelo comprometimento da atenção e pela alteração do nível de consciência associados ao *delirium*. O diagnóstico diferencial também inclui depressão e transtornos psicóticos não orgânicos. Embora paranoia, alucinações e transtornos do afeto possam ocorrer com o *delirium*, as características principais de início agudo, desatenção, alteração do nível de consciência e comprometimento cognitivo global auxiliam no reconhecimento do *delirium*. Às vezes, o diagnóstico diferencial é difícil, sobretudo quando o paciente não é cooperativo ou quando não é possível coletar uma anamnese acurada. Em razão da natureza potencialmente fatal do *delirium*, é prudente tratar o paciente como se ele tivesse *delirium* e procurar e tratar fatores precipitantes subjacentes (p. ex., doença intercorrente, distúrbio metabólico, toxicidade de fármacos) até que mais informações possam ser obtidas.

# TRATAMENTO

## Prevenção

A estratégia mais efetiva para reduzir o *delirium* e suas complicações associadas é a prevenção primária antes que o *delirium* ocorra. As estratégias preventivas devem abordar fatores de risco importantes e são voltadas a pacientes de risco moderado a alto (Tabela 25.4).[5] Os ensaios clínicos documentam que intervenções não farmacológicas com múltiplos componentes direcionadas aos fatores de risco de *delirium* conseguem reduzir a incidência dessa condição em 30 a 40%.[A1,A3,A4,A4b] Esses componentes incluem, tipicamente, estratégias destinadas a melhorar a orientação, fornecer atividades terapêuticas, aumentar a mobilização e a atividade física, melhorar o sono com intervenções não farmacológicas, otimizar a visão e a audição e controlar a desidratação. O parecer

geriátrico pré-operatório e a anestesia mais leve também podem reduzir o *delirium* pós-operatório, mas uma visita familiar mais flexível não parece ser útil.[A4c]

A ramelteona (um agonista do receptor de melatonina, 8 mg à noite) pode reduzir significativamente o risco de *delirium* em pacientes idosos em estado grave hospitalizados.[A5,A5b] A dexmedetomidina intravenosa profilática (0,1 µg/kg/hora, desde a admissão na UTI no dia da cirurgia até as 8 horas da manhã do primeiro dia de pós-operatório) diminuiu significativamente e com segurança o risco de *delirium* após cirurgias não cardíacas, e também pode reduzir o delirium em pacientes em UTI (começando em 0,2 µg/kg/h e titulado até 0,7 µg/kg/h das 21h30 às 6h15),[A6,A7,A7b] mas não foi bem-sucedido após cirurgia cardíaca.[A7c] O paracetamol intravenoso (15 mg/kg a cada 6 horas, não deve exceder 750 mg/dose ou 3.750 mg/ dia, por 48 horas) combinado com propofol (20 a 100 µg/kg/min) ou dexmedetomidina (dose em *bolus* de 0,5 a 1 µg/kg IV durante o fechamento do tórax, seguido por uma infusão de manutenção de 0,1 a 1,4 µg/kg/hora) pode reduzir o *delirium* após cirurgias cardíacas.[A7b] Em comparação, nenhum outro tratamento farmacológico, incluindo antipsicóticos como haloperidol[A8,A8b] ou inibidores da colinesterase, foi consistentemente efetivo na prevenção do *delirium*.

Os esforços preventivos exigem mudanças em todo o sistema para orientar médicos e enfermeiros, melhorar sua capacidade de reconhecer o *delirium* e aumentar a conscientização em relação às suas implicações clínicas, fornecer incentivos para mudar os padrões de prática que levam ao *delirium* (p. ex., imobilização, ansiolíticos/neurolépticos, cateteres vesicais, restrições físicas) e criar sistemas que melhorem os cuidados geriátricos de alta qualidade (p. ex., *expertise* geriátrica, manejo de casos, algoritmos, monitoramento de qualidade).

## Tratamento clínico

As abordagens não farmacológicas e o envolvimento da família costumam de alguma forma ser úteis no controle dos sintomasno controle dos sintomas.[A8c] As abordagens farmacológicas devem ser reservadas para pacientes cujos sintomas possam resultar na interrupção dos tratamentos clínicos necessários (p. ex., intubação, acessos venosos) ou possam colocar em risco a segurança do paciente ou de outros indivíduos. Nenhum medicamento é ideal para o tratamento do *delirium*, e todo medicamento pode comprometer ainda mais o estado mental do paciente e prejudicar os esforços para monitorar as mudanças no estado mental. Na verdade, os fármacos antipsicóticos podem ser inefetivos[A9] ou prejudiciais ao prolongar o *delirium* e aumentar os desfechos adversos.[A10-A11b]

Todo medicamento deve ser administrado na dose mais baixa e pelo menor tempo possível. Os neurolépticos são os agentes preferidos. O haloperidol, o agente mais usado, causa menos hipotensão ortostática e menos efeitos colaterais anticolinérgicos que a tioridazina e pode ser administrado por via parenteral; no entanto, tem uma taxa mais alta de efeitos colaterais extrapiramidais e distonias agudas. Os antipsicóticos de segunda geração não se mostraram superiores ao haloperidol.[A11c] Se a administração parenteral for necessária, o haloperidol intravenoso deve ser administrado em um ambiente monitorado, porque tem rápido início de ação, curta duração do efeito e risco de hipotensão e *torsade de pointes*; as vias de administração oral e intramuscular têm duração de ação melhor e são preferidas. A dose inicial recomendada é de 0,25 a 0,5 mg de haloperidol VO ou IM, repetida a cada 30 minutos após a verificação dos sinais vitais, até a sedação. O ponto final deve ser um paciente lúcido, mas controlável. O paciente idoso médio que não foi tratado anteriormente com neurolépticos não deve receber mais do que 3 a 5 mg de haloperidol em um período de 24 horas. Subsequentemente, deve-se administrar uma dose de manutenção que consista em metade da dose de ataque em doses divididas durante as 24 horas seguintes, com as doses diminuídas durante os próximos dias à medida que a agitação psicomotora desaparecer.

Os benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento de primeira linha para o *delirium* porque tendem a provocar sedação excessiva e exacerbar o estado de confusão mental. Contudo, ainda são os fármacos de escolha para o tratamento das síndromes de abstinência de álcool e fármacos sedativos (Capítulos 30 e 31).

## Manejo não farmacológico

Intervenções geriátricas com múltiplos componentes efetivamente melhoram a qualidade de vida com potencial economia de custos. As técnicas não farmacológicas recomendadas para todos os pacientes delirantes incluem o incentivo à presença de familiares, o uso de " acompanhantes" como influências orientadoras e a transferência de um paciente agitado para um quarto particular ou próximo ao posto de enfermagem para maior supervisão. O contato e a comunicação interpessoais, incluindo estratégias de reorientação verbal, instruções e explicações simples e contato visual frequente, são vitais. Os pacientes devem se envolver em seus próprios cuidados e ter permissão para participar da tomada de decisões tanto quanto possível. Óculos e aparelhos auditivos reduzem os déficits sensoriais. A mobilidade, o autocuidado e a independência devem ser incentivados. Restrições físicas e alarmes de leito devem ser evitados, se possível, por conta da tendência a aumentar sua agitação psicomotora, sua falta de eficácia e seu potencial para causar lesões. Deve-se atentar para minimizar as influências perturbadoras do ambiente hospitalar. Devem ser fornecidos relógios e calendários para auxiliar na orientação. As trocas de quarto e funcionários devem ser mínimas. Um ambiente silencioso e com baixo nível de iluminação é o ideal para pacientes delirantes, e o uso de protetores auriculares pode ser útil para o tratamento do *delirium*. Talvez a intervenção mais importante seja programar a verificação dos sinais vitais, a administração de medicamentos e a realização de procedimentos para possibilitar um período de sono ininterrupto à noite. Abordagens não farmacológicas de relaxamento, incluindo música, fitas de relaxamento e massagem, podem ser extremamente efetivas no controle da agitação psicomotora.

## Cuidados na terminalidade da vida

Na terminalidade da vida, *delirium* ocorre em pelo menos 80% dos pacientes e é considerado parte do processo de morte por muitos profissionais de cuidados paliativos (Capítulo 3). Estabelecer com antecedência as metas do cuidado com o paciente e familiares é fundamental para orientar o manejo adequado. Por exemplo, alguns pacientes priorizam a preservação da lucidez e a capacidade de se comunicar com entes queridos por tanto tempo quanto possível, enquanto outros priorizam o conforto. Os médicos precisam saber que, mesmo em pacientes terminais, muitas causas de *delirium* são potencialmente reversíveis com intervenções simples, como ajuste da medicação, fornecimento de oxigênio ou tratamento da desidratação; no entanto, a avaliação diagnóstica agressiva geralmente é inadequada nessa população. Deve-se instituir medidas não farmacológicas para tratar a agitação psicomotora e o *delirium* em todos os pacientes (incluindo massagem, música e terapias de relaxamento). Contudo, o *delirium* hipoativo pode não se beneficiar da farmacoterapia.[6] Haloperidol ainda é a terapia de primeira linha para o *delirium* com agitação psicomotora em pacientes terminais. Se mais sedação for indicada, recomenda-se o uso de um benzodiazepínico de ação curta, como lorazepam (dose inicial, 0,5 a 1,0 mg VO, IM ou SL), que é facilmente titulado. O acréscimo de lorazepam (3 mg IV) ao haloperidol é comprovadamente mais efetivo que o haloperidol sozinho para reduzir a agitação psicomotora em pacientes com câncer avançado que apresentam *delirium* com agitação psicomotora grave.[A12] Como a sedação pode resultar em diminuição da interação e da comunicação, piora da confusão mental e depressão respiratória, essa escolha deve ser feita em conjunto com a família, respeitando as preferências do paciente.

**Tabela 25.4** **Diretrizes de prática clínica atuais da American Geriatrics Society para prevenção e tratamento de *delirium* pós-operatório.***

| RECOMENDAÇÕES FORTES | BENEFÍCIOS CLARAMENTE SUPERAM OS RISCOS OU VICE-VERSA |
|---|---|
| Prevenção não farmacológica multicomponente | • Equipe interdisciplinar<br>• Voltada a mobilidade, orientação, sono, líquidos, nutrição, comprometimento sensorial |
| Programas educacionais | • Orientar profissionais de saúde continuamente em relação ao |

| | |
|---|---|
| | *delirium* |
| Avaliação clínica | • Identificar e gerenciar os fatores contribuintes subjacentes ao *delirium* |
| Manejo da dor | • Otimizar o controle da dor, usando fármacos não opioides |
| Fármacos a evitar | • Fármacos associados à precipitação do *delirium*<br>• Inibidores da colinesterase recém-adicionados<br>• Benzodiazepínicos para tratamento de primeira linha ou para *delirium* hipoativo<br>• Antipsicóticos para *delirium* hipoativo |
| **RECOMENDAÇÕES FRACAS** | **EVIDÊNCIAS A FAVOR DESSAS INTERVENÇÕES, MAS NÍVEL DE EVIDÊNCIA OU POTENCIAIS RISCOS LIMITAM A FORÇA DA RECOMENDAÇÃO** |
| Intervenções não farmacológicas com múltiplos componentes (para tratamento) | • Administradas por uma equipe interdisciplinar depois do diagnóstico de *delirium* pós-operatório |
| Manejo da dor | • Injeção de anestésico regional no momento da cirurgia e no período pós-operatório para melhorar o controle da dor |
| Antipsicóticos | • Apenas para agitação psicomotora grave, uso de antipsicóticos (haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina ou ziprasidona) na menor dose efetiva pela menor duração possível |

*Observação: essas diretrizes precedem vários ensaios clínicos randomizados citados neste capítulo.

Adaptada de American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:142-150. Diretrizes completas disponíveis em GeriatricsCareOnline.org.

## PROGNÓSTICO

O *delirium* aumenta o risco de morte em cerca de duas vezes,[7] de institucionalização em cerca de 2,5 vezes e de demência em mais de 12 vezes, mesmo após o controle por idade, sexo, gravidade da doença, comorbidades e demência basal. O *delirium* também está associado a internação prolongada, maior institucionalização e reinternação em 30 dias.[8]

O *delirium* já foi considerado uma condição reversível e transitória, mas apenas 20% dos pacientes apresentam resolução completa em 6 meses, e 15% têm declínio cognitivo a longo prazo em 3 anos.[9] O *delirium* tem efeitos ainda mais pronunciados em pacientes com demência subjacente. A taxa de declínio cognitivo em pacientes com demência mais do que duplica após um episódio de *delirium*, e cerca de um em cada oito pacientes hospitalizados com demência que desenvolvem *delirium* terão pelo menos um desfecho adverso grave, incluindo um risco cinco vezes maior de morte e um risco nove vezes maior de institucionalização. Os efeitos prejudiciais a longo prazo provavelmente estão relacionados com a duração, a gravidade e a causa subjacente do *delirium* e da vulnerabilidade dos pacientes.

A1. Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:512-520.

A2. Chen CC, Li HC, Liang JT, et al. Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg*.

2017;152:827-834.

A3. Kolanowski A, Fick D, Litaker M, et al. Effect of cognitively stimulating activities on symptom management of delirium superimposed on dementia: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:2424-2432.

A4. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.

A4b. Humeidan ML, Reyes JC, Mavarez-Martinez A, et al. Effect of cognitive prehabilitation on the incidence of postoperative delirium among older adults undergoing major noncardiac surgery: the neurobics randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:148-156.

A4c. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, et al. Effect of flexible family visitation on delirium among patients in the intensive care unit: the ICU visits randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:216-228.

A5. Perkisas SM, Vandewoude MF. Ramelteon for prevention of delirium in hospitalized older patients. *JAMA*. 2015;313:1745-1746.

A5b. Khaing K, Nair BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;133:181-190.

A6. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893-1902.

A7. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-1156.

A7b. Lin C, Tu H, Jie Z, et al. Effect of dexmedetomidine on delirium in elderly surgical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2021;55:624-636.

A7c. Turan A, Duncan A, Leung S, et al. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396:177-185.

A7d. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: the DEXACET randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321: 686-696.

A8. van den Boogaard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:680-690.

A8b. Oh ES, Needham DM, Nikooie R, et al. Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:474-484.

A8c. Deemer K, Zjadewicz K, Fiest K, et al. Effect of early cognitive interventions on delirium in critically ill patients: a systematic review. *Can J Anaesth*. 2020;67:1016-1034.

A9. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med*. 2018;379:2506-2516.

A10. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:34-42.

A11. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:705-714.

A11b. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:485-495.

A11c. van der Vorst MJDL, Neefjes ECW, Boddaert MSA, et al. Olanzapine versus haloperidol for treatment of delirium in patients with advanced cancer: a phase III randomized clinical trial. *Oncologist*. 2020;25:e570-e577.

A12. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1047-1056.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, et al. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;318:1161-1174.
2. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, et al. Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33:500-509.
2b. Kuo PL, Huang AR, Ehrlich JR, et al. Prevalence of concurrent functional vision and hearing impairment and association with dementia in community-dwelling Medicare beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e211558.
3. Cavallari M, Dai W, Guttmann CRG, et al. Longitudinal diffusion changes following postoperative delirium in older people without dementia. *Neurology*. 2017;89:1020-1027.
3b. Beydoun MA, Shaked D, Tajuddin SM, et al. Accelerated epigenetic age and cognitive decline among urban-dwelling adults. *Neurology*. 2020;94:e613-e625.
4. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1456-1466.
5. Rohatgi N, Weng Y, Bentley J, et al. Initiative for prevention and early identification of delirium in medical-surgical units: lessons learnt in the past five years. *Am J Med*. 2019;132:1421-1430.
5b. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:757-763.
5c. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:764-785.
6. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, et al. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (Phase-R). *Oncologist*. 2019;24:e574-e582.
7. Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, et al. Effect of delirium and other major complications on outcomes after elective surgery in older adults. *JAMA Surg*. 2015;150:1134-1140.
8. Dharmarajan K, Swami S, Gou RY, et al. Pathway from delirium to death: potential in-hospital mediators of excess mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1026-1033.
9. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement*. 2016;12:766-775.

**Mulher de 85 anos com história pregressa de hipertensão arterial, diabetes melito, ataques isquêmicos transitórios (AIT), evento vascular cerebral prévio sem sequelas, perda auditiva e câncer de mama é levada ao consultório pela filha em razão de crescentes lapsos de memória. A paciente mora sozinha, mas sua filha vive nos arredores e é muito atenciosa. Quais seriam as etapas mais adequadas a serem tomadas?**

- A. História da doença atual e ressonância magnética do encéfalo de urgência.
- B. História da doença atual, rastreamento à procura de comprometimento cognitivo e exame neurológico.
- C. História da doença atual, exame neurológico e ressonância magnética do encéfalo.
- D. Tomografias computadorizadas do tórax e da cabeça à procura de doença metastática.

E. História da doença atual, ultrassonografia das artérias carótidas e ressonância magnética do encéfalo.

Concluir questão

**É coletada a história da doença atual, assim como se faz rastreamento à procura de comprometimento cognitivo na paciente da questão 1. A filha informa que a paciente tem problemas de memória a curto prazo de longa data, mas tem tido mais dificuldade com suas atividades regulares (como esquecer itens no supermercado e se perder enquanto dirige) e teve episódios de desorientação nas últimas 1 a 2 semanas; às vezes, ela falava coisas sem sentido ao telefone. No exame neurológico não foram encontrados sinais focais e ela comete seis erros no Short Portable Mental Status Questionnaire. A paciente tem dificuldade em seguir instruções e dá respostas absurdas a algumas perguntas. Ela está desorientada em relação ao dia, ao mês e ao ano; cometeu cinco erros quando solicitada a citar os meses do ano de trás para frente. Quais são os principais aspectos da anamnese e da avaliação que dão suporte ao diagnóstico de *delirium*?**

A. Desorientação, perda de memória e incapacidade funcional (dirigir, fazer compras).

B. Desorientação, perda de memória e desatenção.

C. Início agudo, desorientação, perda de memória.

D. Início agudo, desatenção e evidência de pensamento desorganizado.

E. Início agudo, desatenção e incapacidades funcionais (dirigir, fazer compras).

Concluir questão

**Você é chamado para dar um parecer clínico sobre o paciente JS, um contador aposentado de 89 anos admitido no serviço de urologia para remoção de um tumor ureteral benigno, em razão de história recente de quedas e perda de peso. Ele está pronto para receber alta, mas a família está preocupada com sua "demora em evoluir". O paciente tem história pregressa de insuficiência renal crônica, hipertensão arterial, fibrilação atrial intermitente, disfunção diastólica, ataques isquêmicos transitórios anteriores, resposta positiva ao PPD, cegueira legal decorrente de degeneração macular, osteoartrite, esofagite de refluxo crônica, depressão e comprometimento cognitivo leve. Ele fuma cerca de três charutos por dia e bebe duas ou três taças de vinho ao jantar todas as noites. Seus medicamentos diários atuais incluem ácido acetilsalicílico (AAS), famotidina, paroxetina, metoprolol, amiodarona, anlodipino, naproxeno, clopidogrel e um multivitamínico com minerais. Ele toma furosemida cerca de 3 vezes/semana para edema malelolar. Sua filha lhe contou que, durante o mês passado, seu apetite diminuiu por conta de pirose intensa e que ele se tornou**

**cada vez mais retraído e se recusa a comer. O paciente teve duas quedas na semana passada e uma queda no hospital na noite passada. Além disso, a filha o encontrou vagando e desorientado várias vezes durante a semana anterior. No seu exame, ele tem atrofia da musculatura temporal e equimoses nos ombros, mas o exame neurológico não revela sinais focais. JS está desorientado em relação a lugar, data, dia e ano; ele cometeu três erros quando solicitado que contasse de sete em sete de trás para frente a partir do 100. O paciente relata ter visto borboletas na cama. Ele não consegue cooperar para realizar o teste completo do estado mental, afirmando que precisa ir ao banco imediatamente. Qual é o fator que mais provavelmente contribui para o *delirium* desse paciente?**

- A. Desnutrição e desidratação.
- B. Período pós-operatório.
- C. Etiologia multifatorial.
- D. Polifarmácia.
- E. Multimorbidades e depressão.

Concluir questão

**Você concluiu sua avaliação do paciente JS (questão 3) e fez suas recomendações ao urologista, incluindo orientações para realizar um perfil metabólico, que revela um nível de sódio de 126 mg/dℓ. O urologista insiste que o paciente está pronto para receber alta e recomenda que as demais avaliações sejam realizadas em ambulatório. Quais são as estratégias de tratamento mais adequadas para o paciente nesse momento?**

- A. Alta do hospital com conclusão da avaliação ambulatorial pelo médico da atenção primária.
- B. Alta do hospital com conclusão da avaliação ambulatorial pelo geriatra.
- C. Manter o paciente no serviço de urologia e tentar terminar a avaliação e instituir um plano de tratamento.
- D. Solicitar uma consulta ao serviço social para a inserção em um serviço de atendimento pós-agudo.
- E. Transferir para a enfermaria de clínica médica para terminar a avaliação e instituir um plano de tratamento.

Concluir questão

**Antes de JS (caso na questão 3) ser internado para cirurgia, quais estratégias teriam sido úteis para prevenir o *delirium*?**

- A. Tratamento com haloperidol em baixa dosagem oral antes, durante e por 3 dias após a cirurgia.
- B. Tratamento com olanzapina oral antes da cirurgia e olanzapina sublingual após a cirurgia por 48 horas.
- C. Tratamento com donepezila começando 2 a 4 semanas antes da cirurgia e continuando por 1 mês no pós-operatório.
- D. Estratégias de prevenção não farmacológica multicomponentes que abordem orientações, mobilidade, medicamentos, deficiência visual e auditiva, nutrição e hidratação.
- E. Parecer geriátrico interdisciplinar começando no primeiro dia pós-operatório para abordar as condições funcionais e cognitivas.

**Concluir questão**

# 26 PRINCÍPIOS DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

ROBERT B. DIASIO

Em diferentes condições, um medicamento pode exercer diversos efeitos, ou seja, nenhum efeito, efeito desejável ou efeito tóxico indesejável. Os médicos precisam aprender como escolher a dosagem correta do medicamento para diferentes condições para garantir um tratamento efetivo e seguro. Isso exige a compreensão da farmacocinética – o movimento de um medicamento no corpo ao longo do tempo– e a farmacodinâmica – a relação entre a concentração e o efeito do medicamento (Figura 26.1). Este capítulo revisa os conceitos básicos de farmacocinética e farmacodinâmica, seguidos de diretrizes sobre como usar essas informações para otimizar aplicações terapêuticas. As interações medicamentosas e as respostas adversas a medicamentos são discutidas brevemente, com conselhos sobre como ambas podem ser reconhecidas e minimizadas na prática clínica. Por último, é discutido o papel crescente da farmacogenômica[1b] na individualização do tratamento, além da prevenção ou previsão de respostas adversas aos medicamentos.

## PRINCÍPIOS FARMACOCINÉTICOS

### Administração

O meio mais eficiente e direto de administrar um medicamento na circulação sistêmica é por injeção intravenosa rápida (em *bolus*). Nessa via, a dose total de um medicamento chega na circulação sistêmica quase imediatamente. A mesma dose também pode ser administrada como uma infusão intravenosa por um período mais longo, resultando em diminuição da concentração plasmática máxima e aumento concomitante no tempo em que o medicamento está presente na circulação. Muitas outras vias de administração podem ser usadas, incluindo sublingual, oral, transdérmica, retal, inalatória, subcutânea e intramuscular; cada uma dessas vias acarreta não apenas um retardo potencial no tempo que o medicamento leva para entrar na circulação, mas também a possibilidade de que uma grande fração nunca chegue à circulação.

### Absorção

Absorção refere-se à transferência de um medicamento do local de administração para a circulação sistêmica. Muitos medicamentos atravessam uma barreira de membrana por difusão passiva e entram na circulação sistêmica. Como a difusão passiva nessa configuração depende da concentração do soluto na superfície da membrana, a taxa de absorção do fármaco é afetada pela concentração do fármaco livre na superfície de absorção. Os fatores que influenciam a disponibilidade do medicamento livre afetam a absorção do medicamento no local de administração; esse efeito pode ser explorado para designar formulações que liberam um medicamento lentamente na circulação, prolongando a absorção do mesmo. Em determinadas formulações orais de liberação sustentada, a taxa de dissolução do medicamento no sistema digestório determina a sua taxa de absorção (p. ex., anti-histamínicos de liberação programada). Da mesma forma, um efeito prolongado do medicamento pode ser obtido pela aplicação transdérmica (p. ex., nitroglicerina) ou por preparações de depósito intramuscular (p. ex., penicilina G benzatina).

### Efeito de primeira passagem

Alguns medicamentos administrados por via oral são absorvidos de forma relativamente eficiente pela circulação porta, mas são metabolizados pelo fígado antes de atingirem a circulação sistêmica. Em virtude deste efeito de *primeira passagem* ou *pré-sistêmico*, a via oral é menos adequada do que outras vias de administração para essas substâncias. Um bom exemplo é a nitroglicerina, que é bem absorvida, mas metabolizada de forma eficiente

durante a primeira passagem pelo fígado. No entanto, o mesmo medicamento consegue atingir níveis sistêmicos adequados quando é administrado por via sublingual ou transdérmica.

## Biodisponibilidade

A absorção de um medicamento pela circulação sistêmica pode ser incompleta. A biodisponibilidade de determinado medicamento é a fração (F) da dose total que finalmente atinge a circulação sistêmica a partir do local de administração. Esta fração é calculada dividindo-se a dose do medicamento que atinge a circulação a partir do local de administração pela dose do medicamento que entraria na circulação sistêmica após a injeção intravenosa direta na circulação (essencialmente a dose total). A biodisponibilidade, ou F, pode variar de 0, ou seja, nenhuma fração do medicamento atinge a circulação sistêmica, a 1,0 (essencialmente todo o medicamento é absorvido). A biodisponibilidade do medicamento pode variar em diferentes formulações porque a absorção geral difere. Essa variabilidade se tornou uma preocupação com o uso crescente de medicamentos genéricos.

## Distribuição

Após a administração de um medicamento na circulação sistêmica, seja diretamente por injeção intravenosa ou após absorção, o medicamento é transportado por todo o corpo, inicialmente para os tecidos bem perfundidos e, depois, para áreas menos perfundidas. A fase de distribuição pode ser mais bem avaliada plotando a concentração plasmática do medicamento em uma escala logarítmica *versus* o tempo em uma escala linear (Figura 26.2). Para um medicamento administrado por via intravenosa (IV), quando a absorção não é um fator, a fase inicial – desde imediatamente após a administração até a rápida queda na concentração – representa a fase de distribuição, durante a qual um medicamento desaparece rapidamente da circulação e penetra nos tecidos. Isso é seguido pela fase de eliminação (ver adiante), quando o medicamento no plasma se equilibra com o medicamento nos tecidos. Durante esta última fase, acredita-se que a concentração plasmática do medicamento esteja relacionada ao efeito do medicamento.

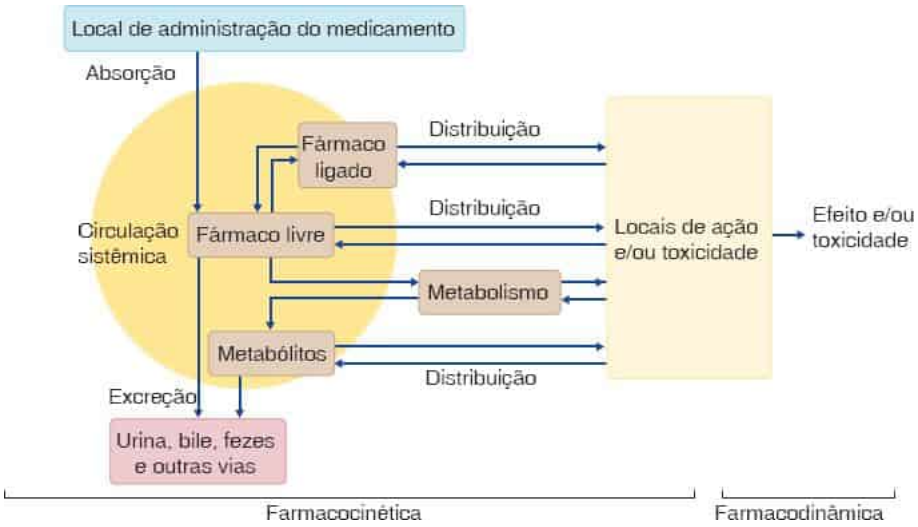


**FIGURA 26.1 Esquema do movimento de um medicamento no corpo, desde o local de administração até a produção do efeito do medicamento**. A relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica é mostrada.

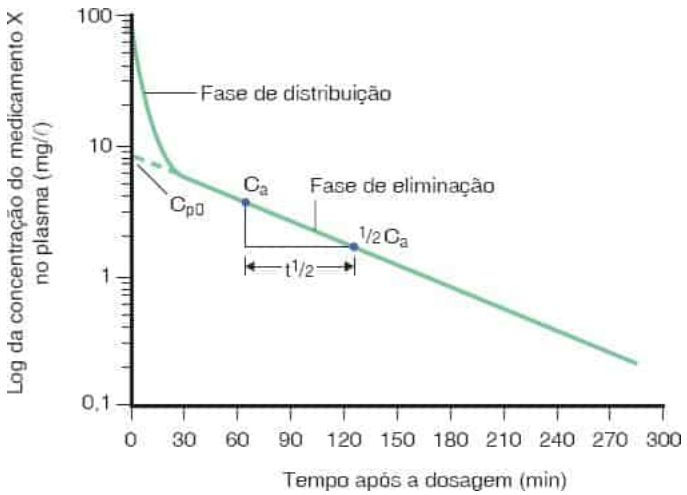


**FIGURA 26.2 Gráfico representativo da concentração do fármaco em função do tempo utilizado em estudos farmacocinéticos**. A concentração do medicamento é plotada com uma escala logarítmica na ordenada e o tempo é plotado com uma escala linear na abscissa. A curva resultante tem duas fases: a fase de distribuição, que é a porção inicial da linha plotada quando a concentração do medicamento diminui rapidamente; e a fase de eliminação posterior, durante a qual há um desaparecimento exponencial do medicamento do plasma ao longo do tempo. A *linha tracejada* extrapolada a partir da fase de eliminação de volta ao momento zero é usada para calcular a concentração plasmática no momento zero ($C_{p0}$). Durante a fase de eliminação, a meia-vida ($t_{1/2}$) pode ser calculada como o período de tempo que leva para diminuir a concentração pela metade (mostrado aqui como o tempo necessário para a diminuição da concentração $C_a$ para 1/2 $C_a$).

## Volume de distribuição

O volume de distribuição (VD) relaciona a quantidade do medicamento no corpo com a concentração plasmática do medicamento. É calculado dividindo-se a dose que finalmente chega à circulação sistêmica pela concentração plasmática no momento zero ($C_{p0}$):

$$VD = dose/C_{p0} \quad (1)$$

O $C_{p0}$ pode ser calculado extrapolando a fase de eliminação de volta ao momento zero (ver Figura 26.2). O VD é melhor considerando o *VD aparente* porque representa o volume aparente necessário para conter a quantidade total do medicamento, presumindo que seja distribuído por todo o corpo na mesma concentração do plasma. A Tabela 26.1 lista os dados farmacocinéticos de medicamentos de várias classes comumente usadas, mostrando a ampla variação do VD. A digoxina, p. ex., tem VD grande (> 5 ℓ), enquanto a glimepirida tem um VD relativamente pequeno (0,18 ℓ). Conforme discutido mais tarde, VD é uma ferramenta farmacocinética útil para calcular a dose de ataque e avaliar como várias mudanças podem afetar a meia-vida de um medicamento.

## Eliminação

Os medicamentos são removidos do corpo por dois mecanismos principais: eliminação hepática, na qual os medicamentos são metabolizados no fígado e excretados pelas vias biliares; e eliminação renal, na qual os medicamentos são removidos da circulação por filtração glomerular ou secreção tubular. Para a maioria dos medicamentos, as taxas de eliminação hepática e renal são proporcionais à concentração plasmática do medicamento. Essa relação é, frequentemente, descrita como um processo de *primeira ordem*. Duas medições, depuração e meia-vida, são usadas para avaliar a eliminação.

## Depuração

A eficiência da eliminação pode ser avaliada pela quantificação da rapidez com que o medicamento é eliminado da circulação. A eliminação do medicamento é a medida do volume de plasma depurado do medicamento por unidade de tempo. É semelhante à medição clínica usada para avaliar a função renal – depuração (*clearance*) da creatinina, que é o volume de plasma do qual a creatinina é removida por minuto. A depuração (*clearance*) total do medicamento ($Cl_{tot}$) é a taxa de eliminação por todos os processos ($El_{tot}$) dividida pela concentração plasmática do medicamento ($C_p$):

$$Cl_{tot} = El_{tot}/C_p \quad (2)$$

Os fármacos podem ser eliminados por vários órgãos, mas, como observado anteriormente, a depuração renal e a depuração hepática são os dois principais mecanismos. A depuração total do medicamento ($Cl_{tot}$) pode ser mais bem descrita como a soma das depurações de cada órgão. Para a maioria dos medicamentos, esta é essencialmente a soma da depuração renal e da depuração hepática:

$$Cl_{tot} = Cl_{Ren} + Cl_{Hep} \quad (3)$$

A Tabela 26.1 mostra a ampla variação nos valores de depuração entre os medicamentos comumente usados; algumas substâncias (p. ex., fenobarbital) têm depurações relativamente baixas (< 5 mℓ/minuto) e outras (p. ex., ácido acetilsalicílico) têm depurações relativamente altas (> 500 mℓ/minuto). Os aminoglicosídeos são eliminados quase inteiramente pelos rins, enquanto o ácido acetilsalicílico, a carbamazepina e a fenitoína são eliminados em menos de 5% pelos rins.

**Tabela 26.1** **Parâmetros farmacocinéticos para alguns medicamentos de uso comum.**

| MEDICAMENTO | VD (ℓ/kg) | LIGAÇÃO COM PROTEÍNAS (%) | DEPURAÇÃO TOTAL (mℓ/min) | % DA DEPURAÇÃO TOTAL COMO DEPURAÇÃO RENAL | MEIA-VIDA (h) | JANELA TERAPÊUTICA (mg/ℓ) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Amoxicilina | 0,47 | 17 a 18 | | 86 | 1,2 | 2 a 8 |
| Ácido acetilsalicílico | 0,14 a 0,18 | 80 a 90 | 575 a 725 | < 2 | 0,2 a 0,3 | 20 a 250 |
| Carbamazepina | 1,2 | 75 a 90 | 50 a 125 | 1 a 3 | 12 a 17 | 4 a 12 |
| Carbonato de lítio | 0,7 a 1 | 0 | 20 a 40 | 95 a 99 | 20 a 270 | Variável |
| Digoxina | 5 a 7,3 | 20 a 30 | 75 | 50 a 70 | 34 a 44 | 0,5 a 2 |
| Glimepirida | 0,18 | > 99,5 | 0,62 ± 0,26 | < 0,5 | 3,4 ± 2,0 | 1 a 5 |
| Lidocaína | 3 | 60 a 80 | 700 | < 10 | 1,5 a 2 | 0,4 a 1,4* |
| Fenobarbital | 0,6 a 0,7 | 20 a 45 | 4 | 25 | 2 a 6 dias | 10 a 20 |
| Fenitoína | 0,4 a 0,8 | 88 a 93 | – | < 5 | 7 a 26 | 4 a 8 |
| Penicilina G | 0,5 a | 45 a 68 | – | 20 | 0,4 a | <10 a 40* |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,7 | | | | 0,9 | |
| Procainamida | 2,2 | 14 a 23 | 470 a 600 | 40 a 70 | 2,5 a 4,7 | 5 a 20 |
| Teofilina | 0,3 a 0,7 | 60 | 36 a 50 | < 10 | 4 a 16 | 5 a 10 (TR) |
| Vancomicina | 0,4 a 1 | 52 a 60 | 65 | 85 | 4 a 6 | 25 a 35 (PK) |

*A janela terapêutica varia de acordo com a indicação do medicamento. Por exemplo, carbonato de lítio na faixa de 0,4 a 1,3 mg/ℓ é apropriado para o transtorno de esquizofrenia afetiva; uma faixa de 1,0 a 1,4 mg/ℓ é apropriada para mania. A concentração de fenobarbital abaixo de 10 mg/mℓ é apropriada para terapia anticonvulsivante; 40 mg/ℓ é apropriado como um hipnótico. PK = valor máximo; TR = valor mínimo; VD = volume de distribuição.

A depuração do medicamento é afetada por vários fatores, incluindo o fluxo sanguíneo através do órgão de depuração, a ligação da proteína ao medicamento e a atividade dos processos de depuração nos órgãos de eliminação (p. ex., taxa de filtração glomerular e secreção tubular renal, atividade enzimática no fígado). A eliminação do medicamento não é afetada pela distribuição do medicamento pelo corpo (VD) porque os mecanismos de eliminação atuam apenas sobre o medicamento na circulação.

### Meia-vida

O tempo necessário para eliminar um medicamento do corpo depende da depuração e do VD. A constante de eliminação de primeira ordem ($K_e$) representa a proporção do VD aparente que é eliminado do medicamento por unidade de tempo durante o desaparecimento exponencial do medicamento do plasma ao longo do tempo (fase de eliminação):

$$K_e = Cl/VD \tag{4}$$

O valor dessa constante para um medicamento específico pode ser determinado plotando a concentração do medicamento em função do tempo em um gráfico log-linear (ver Figura 26.2) e medindo a inclinação da linha reta obtida durante a fase exponencial (eliminação).

O tempo necessário para eliminar o medicamento é mais bem descrito por sua meia-vida ($t_{1/2}$), que é o tempo necessário, durante a fase de eliminação (ver Figura 26.2), para que a concentração plasmática do medicamento seja diminuída pela metade. Matematicamente, a meia-vida é igual ao logaritmo natural de 2 (representando uma redução da concentração do medicamento pela metade) dividido por $K_e$. Substituindo $K_e$ da Equação 4 e calculando o logaritmo natural de 2, a meia-vida pode ser representada pela seguinte equação:

$$t_{1/2} = 0{,}693VD/Cl \tag{5}$$

A partir dessa equação, pode-se prever que, em determinada depuração, à medida que o VD aumenta, a meia-vida aumenta. Da mesma forma, em determinado VD, à medida que a depuração aumenta, a meia-vida diminui. Clinicamente, muitas doenças (ver adiante) podem afetar o VD e a depuração. Como a doença afeta o VD e a depuração de maneira diferente, a meia-vida pode aumentar, diminuir ou não mudar muito. Portanto, a meia-vida por si só não é um bom indicador da magnitude da anormalidade na eliminação.

A meia-vida é útil para prever quanto tempo leva para um medicamento ser eliminado do corpo. Para qualquer medicamento com eliminação de primeira ordem, seria esperado que, ao final da primeira meia-vida, o medicamento fosse reduzido para 50%; ao final da segunda meia-vida, para 25%; ao final da terceira meia-vida, para 12,5%; ao final da quarta meia-vida, para 6,25%; e ao final da quinta meia-vida, para 3,125%. Em geral, um medicamento pode ser considerado essencialmente eliminado após cinco meias-vidas, quando resta menos de 5% da concentração efetiva. A Tabela 26.1 mostra a ampla variação da meia-vida de vários medicamentos comumente usados.

## APLICAÇÃO CLÍNICA DOS PRINCÍPIOS FARMACOCINÉTICOS

## Uso de uma dose de ataque

Para atingir rapidamente uma concentração terapêutica desejada, costuma-se usar uma dose de ataque. Ao determinar a dose de medicamento a ser administrada, o médico precisar considerar o *volume* dentro do corpo no qual o medicamento será distribuído. Este volume é mais bem descrito pelo VD aparente. A dose de ataque pode ser calculada multiplicando-se a concentração desejada pelo VD:

$$\text{Dose de ataque} = \text{concentração desejada} \times \text{VD} \qquad (6)$$

A administração rápida de toda a dose de ataque pode produzir um pico de concentração inicialmente alto que resulta em toxicidade. Isso pode ser evitado administrando-se a dose de ataque como uma dose dividida ou variando a velocidade de acesso à circulação, como ao administrar o medicamento como uma infusão (com um medicamento intravenoso) ou aproveitando o acesso mais lento à circulação de várias outras vias (p. ex., dosagem oral). Esta abordagem é ilustrada pela fenitoína (ver Tabela 26.1), que pode precisar ser administrada com uma dose de ataque para atingir um nível terapêutico (10 a 20 mg/ℓ) rapidamente. Como o VD para a fenitoína é de aproximadamente 0,6 ℓ/kg, a dose de ataque calculada a partir da Equação 6 é 420 mg/ℓ para atingir um nível terapêutico mínimo de 10 mg/ℓ em um adulto de 70 kg. No entanto, a administração de 420 mg de fenitoína em *bolus* intravenoso traz o risco de parada cardíaca e morte. Aproveitando a biodisponibilidade reduzida (F = 0,8) e a absorção lenta da fenitoína oral, a dose de ataque pode ser administrada com segurança como uma dose oral de 500 mg.

A equação para a dose de ataque também pode ser usada para calcular a dose necessária para *impulsionar* um nível inadequado do medicamento no sangue para uma faixa terapêutica desejada. Se o monitoramento terapêutico (ver adiante em Monitoramento dos medicamentos como guia para o tratamento) mostrar que o nível de fenitoína é 5 mg/ℓ e o nível desejado é 15 mg/ℓ, é necessário multiplicar a diferença necessária para atingir a concentração desejada (10 mg/ℓ) pelo VD (0,6 ℓ/kg) para determinar a dose (em mg/kg) necessária para atingir este nível do medicamento após a distribuição. Em um indivíduo de 70 kg, 0,6 mg/kg é multiplicado por 70 kg para obter a dose de ataque calculada (420 mg) que pode ser administrada com segurança. Uma dose oral de 500 mg com biodisponibilidade inferior a 1 (p. ex., F = 0,8) levaria à circulação sistêmica a quantidade aproximada necessária e evitaria os riscos associados à administração intravenosa rápida.

## Determinação do acúmulo de medicamentos

A continuação da administração de um medicamento, seja como uma infusão prolongada ou como doses repetidas, resulta em acúmulo até que ocorra um equilíbrio dinâmico. O equilíbrio dinâmico é o ponto em que a quantidade do medicamento administrada é igual à quantidade eliminada, de modo que os níveis plasmático e tecidual permaneçam constantes. A meia-vida de eliminação determina não apenas o tempo de eliminação do medicamento, mas também o tempo de acúmulo do medicamento. Este padrão especular de acúmulo e eliminação de medicamentos é ilustrado na Figura 26.3. Tal como acontece com a eliminação do medicamento, cinco meias-vidas é o tempo aproximado que leva para atingir o equilíbrio dinâmico durante o acúmulo do medicamento. Enquanto os medicamentos com meia-vida curta se acumulam rapidamente, os medicamentos com meia-vida longa precisam de um tempo maior para se acumular, com potencial atraso no alcance dos níveis terapêuticos. Para medicamentos com meia-vida longa, pode ser necessária uma dose de ataque para obter um rápido acúmulo do medicamento e um efeito terapêutico mais rápido.

A cada mudança na dose do medicamento ou na velocidade de infusão, ocorre mudança no equilíbrio dinâmico. Embora não seja óbvio para medicamentos com meia-vida curta, os efeitos dos ajustes posológicos para medicamentos com meia-vida mais longa são demorados e o tempo varia diretamente com a meia-vida do medicamento.

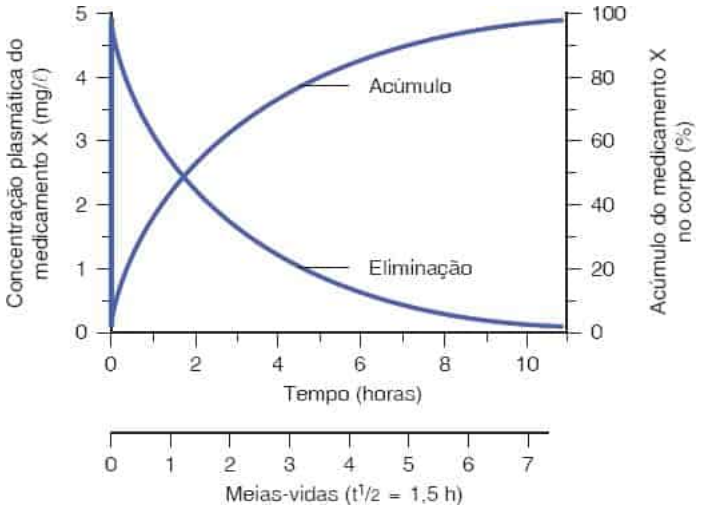


**FIGURA 26.3 Gráfico representativo da relação especular entre a eliminação do medicamento (após sua suspensão) e o acúmulo do medicamento (durante a infusão)**. O gráfico mostra a concentração no eixo y esquerdo e o tempo no eixo x superior. O eixo x inferior mostra o tempo em meias-vidas e o eixo y à direita mostra a porcentagem de medicamento no corpo. Após cinco meias-vidas, a eliminação está essencialmente completa e o acúmulo está essencialmente em um equilíbrio dinâmico.

## Uso de dose de manutenção

Após o equilíbrio dinâmico ser alcançado em aproximadamente cinco meias-vidas com uma infusão contínua ou doses intermitentes, a taxa do medicamento administrado é igual à taxa do medicamento eliminado. Para um medicamento intravenoso, a taxa de administração é a velocidade de infusão (I); para um medicamento administrado por outra via (p. ex., oral), a taxa de administração é a dose por unidade de tempo (D/t). A Equação 7 mostra que a taxa de eliminação (total) é igual a $Cl_{tot} \times C_p$. No caso de um medicamento administrado por via intravenosa, como a velocidade de infusão é igual à taxa de eliminação no equilíbrio dinâmico, segue-se que

$$I = Cl_{tot} \times C_p \tag{7}$$

Da mesma forma, quando um medicamento é administrado por via oral, a dose administrada por unidade de tempo é igual à taxa de eliminação no equilíbrio dinâmico, com o resultado de

$$D/t = Cl_{tot} \times C_p \tag{8}$$

Essas equações mostram a relação direta entre a dose e a concentração plasmática resultante no equilíbrio dinâmico. Essa relação é independente da distribuição do medicamento. Por meio dessas equações, é possível determinar a velocidade de infusão ou o intervalo e as doses necessárias para atingir e manter uma concentração específica do medicamento no plasma.

Quando um medicamento é administrado de modo intermitente, ele se aproxima da concentração do equilíbrio dinâmico ao longo do tempo, com um padrão semelhante ao observado com a infusão contínua (Figura 26.4). No caso de administração intermitente do medicamento, como uma dose oral, a concentração do medicamento flutua; a magnitude da flutuação entre as concentrações máxima e mínima depende do intervalo de administração, da meia-vida do medicamento, das características de absorção e do local de administração. O efeito da modificação no intervalo de administração de um medicamento oral é mostrado na Figura 26.4. À medida que os intervalos diminuem abaixo da meia-vida, a flutuação diminui e se aproxima da curva produzida por uma infusão intravenosa. Os medicamentos administrados por via oral podem chegar à corrente sanguínea mais rapidamente, atingindo um pico de concentração mais alto com uma formulação, enquanto o mesmo medicamento administrado

como formulação de liberação lenta é absorvido mais lentamente, com um pico de concentração mais baixo, mas permanecendo mais no plasma. Por fim, o mesmo fármaco administrado por diferentes vias pode ter diferentes perfis plasmáticos, não apenas em razão das distintas características de absorção, mas também em virtude de outros efeitos, como o metabolismo de primeira passagem.

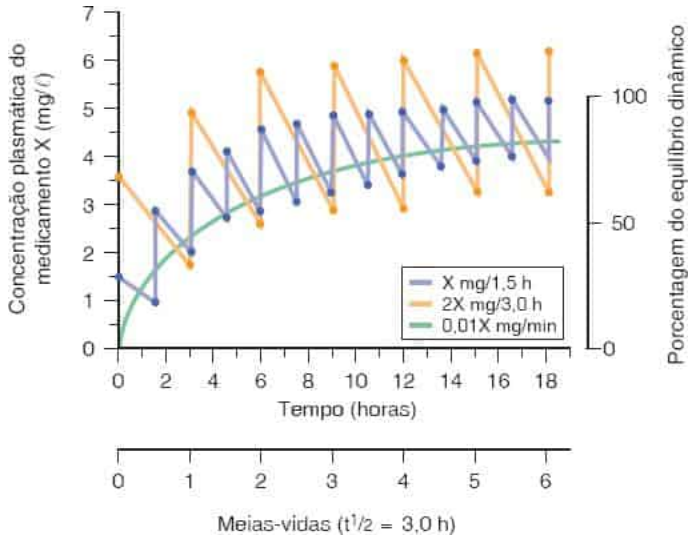


**FIGURA 26.4 Acúmulo do medicamento ao longo do tempo, aproximando-se de um equilíbrio dinâmico.** O tempo é representado em horas (eixo x superior) e meias-vidas (eixo x inferior, mostrando que o equilíbrio dinâmico é atingido em aproximadamente cinco meias-vidas). A *linha verde* representa o padrão produzido pela infusão de um medicamento hipotético na dose de 0,01X. A *linha laranja* mostra o padrão resultante da administração oral de uma dose 2X a cada 3 horas, e a *linha azul* representa o padrão produzido pela administração oral da dose X a cada 1,5 hora.

## Diminuição do nível do medicamento

Às vezes, é necessário diminuir o nível plasmático do medicamento enquanto mantém o tratamento (p. ex., quando os sinais de toxicidade se tornam evidentes ou é observada uma concentração potencialmente perigosamente alta do medicamento; ver mais adiante). A resposta mais efetiva e rápida é descontinuar o medicamento; o período de tempo de suspensão do medicamento é determinado pela meia-vida estimada do mesmo no paciente específico. Após a descontinuação do medicamento por um período de tempo com base em sua meia-vida, a depuração total ($Cl_{tot}$) do medicamento pode ser usada para determinar qual velocidade de infusão (I, Equação 7) ou dose e intervalo (D/t, Equação 8) precisa ser utilizada para atingir a nova concentração desejada ($C_p$).

## Efeito do aumento da dose na cinética de eliminação

Embora os princípios farmacocinéticos discutidos anteriormente possam ser um guia para a posologia da maioria dos medicamentos, nem todos se comportam da mesma forma quando a dose é aumentada. A eliminação da maioria dos fármacos segue uma cinética de primeira ordem ou linear; a quantidade do medicamento eliminada é diretamente proporcional à concentração plasmática do medicamento (Figura 26.5A). Alguns medicamentos têm um padrão de eliminação diferente. Três substâncias químicas mais usadas que exibem esse padrão farmacocinético diferente são o etanol, a fenitoína e o salicilato. Essas substâncias têm cinética de saturação não linear e dose-dependente. À medida que a dose do medicamento aumenta e a concentração plasmática dele aumenta, a quantidade relativa do medicamento sendo eliminada cai (*i. e.*, a depuração diminui) até que a taxa de metabolismo dele esteja no seu máximo. Nesse ponto, diz-se que a eliminação do medicamento é de ordem zero e a concentração plasmática do medicamento começa a aumentar muito mais (não mais de modo linear) a cada aumento subsequente da dose (Figura 26.5B).

## MONITORAMENTO DOS MEDICAMENTOS COMO GUIA PARA O TRATAMENTO

Embora os dados farmacocinéticos publicados (geralmente médias populacionais), como os da Tabela 26.1, sejam úteis para determinar a dosagem inicial do medicamento, a modificação da dose pode ser necessária em um dado paciente. Para alguns medicamentos (p. ex., anti-hipertensivos ou anticoagulantes), os efeitos terapêuticos (p. ex., pressão arterial ou coagulação) podem ser quantificados facilmente em uma faixa de concentrações, possibilitando o ajuste adequado do medicamento. Para muitos outros medicamentos (p. ex., alguns antiarrítmicos ou anticonvulsivantes), os efeitos terapêuticos em uma faixa de concentrações não são prontamente detectáveis. Com esses medicamentos, a concentração plasmática pode fornecer orientação adicional na otimização do tratamento se a concentração plasmática do medicamento for um reflexo de sua concentração no local de ação e os efeitos do medicamento forem reversíveis. Um terceiro grupo de medicamentos, muito menor, provoca efeitos irreversíveis (p. ex., inibição da agregação plaquetária pelo ácido acetilsalicílico). Com esses medicamentos, a concentração plasmática não se correlaciona com o efeito do medicamento, e seu monitoramento não é útil.

Para usar a concentração do medicamento como guia para o tratamento, é necessário estabelecer uma faixa de concentrações desde mínima a maximamente eficaz com toxicidade tolerável. Essa faixa de concentrações, ou *janela terapêutica*, é geralmente determinada a partir de uma curva dose-resposta gerada a partir de uma população de pacientes que foi examinada atentamente à procura de efeitos terapêuticos e tóxicos (Figura 26.6). Este gráfico também pode ser usado para determinar o *índice terapêutico*, medida útil da toxicidade do medicamento, calculada dividindo-se o valor de 50% da curva de toxicidade pelo valor de 50% da curva de eficácia. Como essas curvas são geradas a partir de dados populacionais, os valores não são aplicáveis a todos os indivíduos.

A Tabela 26.1, além de fornecer dados farmacocinéticos úteis, mostra faixas (janelas) terapêuticas de vários medicamentos comuns para os quais medir a concentração e conhecer a janela terapêutica é útil no manejo clínico. Muitos desses medicamentos são usados para tratar doenças graves ou potencialmente fatais. Nestes casos, é essencial evitar doses inadequadas porque um efeito terapêutico é frequentemente crítico. Doses excessivas também precisam ser evitadas em razão do risco de toxicidade de medicamentos com baixo índice terapêutico. Em contrapartida, não é necessário avaliar os níveis de medicamentos usados para tratar doenças não críticas (quando um tratamento inadequado não é um problema sério) ou para os quais o índice terapêutico é grande (quando não é provável que o tratamento excessivo relativo provoque toxicidade).

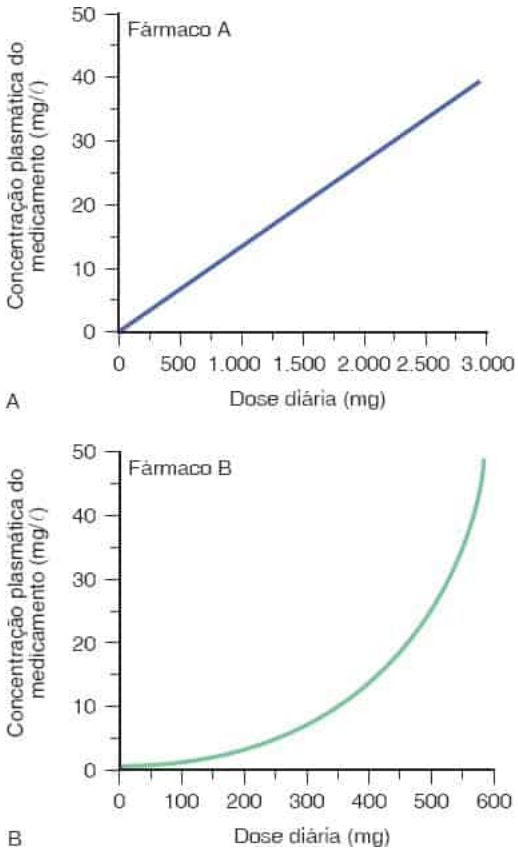


**FIGURA 26.5 Efeito do aumento progressivo da dose de um medicamento em sua concentração sérica**. **A.** O medicamento A segue a cinética de primeira ordem ou linear. **B.** O medicamento B segue cinética de ordem zero ou não linear (ou saturável).

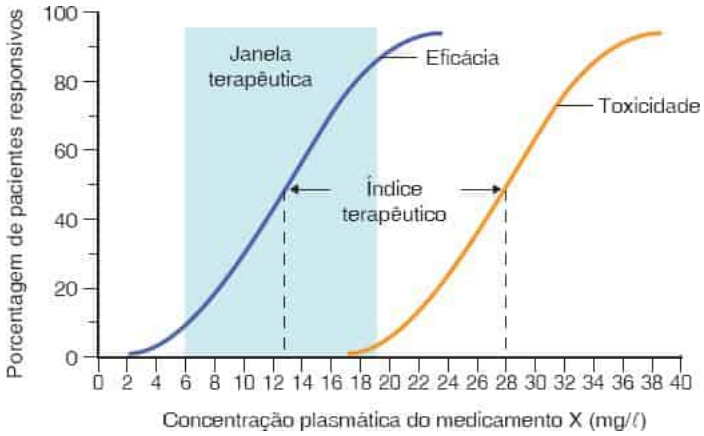


**FIGURA 26.6 Padrão produzido em um estudo populacional de dose-resposta em que o efeito e a toxicidade são mensurados.** A janela terapêutica é mostrada como a faixa de concentrações terapeuticamente efetivas, que inclui a maior parte da curva de eficácia e menos de 10% da curva de toxicidade. O índice terapêutico é calculado dividindo o valor de 50% na curva de toxicidade pelo valor de 50% na curva de eficácia.

## Problemas com a interpretação da concentração dos medicamentos

O momento da coleta do sangue, talvez mais que qualquer outro fator, contribui para a interpretação errônea dos níveis do medicamento. Como pode ser visto na Figura 26.2, se a coleta for realizada muito cedo, enquanto o medicamento ainda está na fase de distribuição, o seu nível pode estar alto e não refletir a concentração do mesmo no local de ação. Portanto, é importante coletar a amostra após a fase de distribuição.

Para muitos medicamentos administrados intermitentemente, um nível mínimo, obtido imediatamente antes de a próxima dose ser administrada, é mais útil para tomar decisões sobre os ajustes posológicos (ver Tabela 26.1). No caso de medicamentos administrados por infusão ou de modo intermitente em intervalos curtos (ver Figura 26.4), o melhor momento para coletar o sangue é durante o equilíbrio dinâmico.

A ligação com proteínas é outro fator importante que contribui para a interpretação errônea dos níveis do medicamento. O fármaco livre (não ligado à proteína e capaz de se equilibrar com os tecidos e interagir com o local de ação) é a concentração crítica do fármaco quando decisões terapêuticas estão sendo tomadas. Todavia, muitos medicamentos estão fortemente ligados às proteínas plasmáticas. A Tabela 26.1 mostra que muitos medicamentos comumente usados, como ácido acetilsalicílico, carbamazepina, fenitoína e glimepirida, têm mais de 75% de ligação com as proteínas. Como muitos ensaios de medicamentos comumente usados determinam a concentração total do medicamento (que inclui a fração ligada à proteína e a fração livre), a avaliação da concentração *verdadeira* da fração livre do medicamento pode não ser acurada, sobretudo se houver variação na fração do medicamento ligada às proteínas. Além disso, a ligação do medicamento pode ser diminuída por doença ou por outros fármacos, levando ao aumento dos níveis de medicamento livre que altera a interpretação das concentrações medidas. Doenças renais e hepáticas podem alterar a ligação de determinados medicamentos (p. ex., fenitoína) às proteínas por causar diminuição delas (p. ex., albumina diminuída, como na síndrome nefrótica ou doença hepática) ou como resultado de competição pela ligação com as proteínas por substâncias produzidas endogenamente (p. ex., uremia na doença renal, hiperbilirrubinemia na doença hepática). Da mesma forma, outros medicamentos administrados podem competir pela ligação com as proteínas. Um problema secundário a essas mudanças na ligação com as proteínas é que o fármaco livre não é, tipicamente, medido em muitos ensaios de fármacos comuns usados por laboratórios de análises clínicas. Por último, as alterações na ligação do fármaco com as proteínas podem afetar a farmacocinética do fármaco, com o efeito principal sendo no VD, que aumenta à medida que diminui a ligação proteica.

A utilidade de um ensaio de fármaco também é limitada por mudanças fisiológicas que podem alterar a resposta a uma concentração de determinado medicamento. Um exemplo desta alteração farmacodinâmica é a resposta provocada por determinado nível de digoxina quando as concentrações de eletrólitos (p. ex., potássio, cálcio e/ou magnésio) estão alteradas. A tolerância, uma resposta reduzida a determinada concentração do medicamento com o uso contínuo, é outra alteração farmacodinâmica que influencia a forma como a concentração do medicamento é interpretada. Tolerância é comumente observada com o uso contínuo de narcóticos (p. ex., pacientes com câncer terminal); inicialmente, o controle adequado da dor é observado em determinada concentração do medicamento, mas após a administração prolongada, a mesma concentração do medicamento não está mais associada ao alívio da dor. Efeitos positivos (placebo) ou negativos (nocebo) também estão associados a muitos fármacos e podem imitar seus efeitos benéficos ou tóxicos conhecidos.[1c]

## AJUSTES POSOLÓGICOS DO MEDICAMENTO COM A DOENÇA

### Doença renal

As principais questões a serem respondidas ao determinar se a dosagem de um medicamento precisa ser ajustada no início da doença renal são as seguintes: O medicamento é excretado principalmente pelos rins? É provável que os níveis aumentados do medicamento estejam associados à toxicidade? Se a resposta a ambas for sim, é provável que, com a diminuição da depuração renal, um medicamento se acumule e se torne tóxico. Na insuficiência renal, é necessário ajustar o esquema posológico desses fármacos, sobretudo se apresentarem meia-vida longa e índice terapêutico pequeno (p. ex., digoxina).

Para se obter a concentração desejada ao longo do tempo quando a depuração está diminuída, os ajustes podem ser feitos diminuindo a dose, mantendo o intervalo de dose (DD), mantendo a dose, mas aumentando o intervalo entre as doses (II), ou uma combinação de ambos (DD e II). A e-Tabela 26.1 na versão eletrônica deste capítulo mostra como esses três métodos diferentes são utilizados para ajustar as dosagens de vários medicamentos comuns de acordo com o grau de disfunção renal (ver na Tabela 26.1 suas propriedades farmacocinéticas quando a função

renal é normal). Esses ajustes possibilitam atingir uma concentração média semelhante à obtida quando a função renal é normal; no entanto, existem alterações acentuadas concomitantes na magnitude dos valores de máximo e mínimo. Ao escolher o tipo de ajuste do medicamento, o médico deve considerar não apenas o índice terapêutico do medicamento, mas também (1) se uma concentração efetiva precisa ser alcançada rapidamente e mantida dentro de uma faixa estreita (*i. e.*, mantendo uma concentração média do medicamento e evitando níveis mínimos nos quais o medicamento não seja efetivo) e (2) se concentrações elevadas do medicamento estão associadas a efeitos tóxicos.

**e-Tabela 26.1** Ajuste da dosagem de medicamentos na insuficiência renal.

| | | *MEIA-VIDA (H)* | | | *AJUSTE PARA INSUFIC RENAL* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **TIPO DE ELIMINAÇÃO** | **NORMAL** | **DOENÇA RENAL EM ESTÁGIO TERMINAL** | **MÉTODO*** | **TFG > 50 mℓ/min** | **TFG 10 a 50 mℓ/min** | |
| Ácido acetilsalicílico | Hepático (renal) | 2 a 19 | Inalterado | II | 4 h | 4 a 6 h | |
| Amicacina | Renal | 2 a 3 | 30 | DD<br>II | 60 a 90%<br>12 h | 30 a 70%<br>12 a 18 h | |
| Carbamazepina | Hepático (renal) | 35 | ? | DD | Inalterado | Inalterado | |
| Carbonato de lítio | Renal | 14 a 28 | Prolongado | DD | Inalterado | 50 a 75% | |
| Digoxina | Renal (não renal 15 a 40%) | 36 a 44 | 80 a 120 | DD II | Inalterado 24 h | 25 a 75% 36 h | |
| Fenitoína | Hepático (renal) | 24 | 8 | DD | Inalterado | Inalterado | |
| Fenobarbital | Hepático (renal 30%) | 60 a 150 | 117 a 160 | II | Inalterado | Inalterado | |
| Lidocaína | Hepático (renal < 20%) | 1,2 a 2,2 | 1,3 a 3 | DD | Inalterado | Inalterado | |
| Penicilina G | Renal (hepático) | 0,5 | 6 a 20 | DD | Inalterado<br>6 a 8 h | 75%<br>8 a 12 h | |
| Procainamida | Renal (hepático 7 a 24%) | 2,5 a 4,9 | 5,3 a 5,9 | II | 4 h | 6 a 12 h | |
| Teofilina | Hepático | 3 a 12 | ? | DD | Inalterado | Inalterado | |
| Tobramicina | Renal | 2,5 | 56 | DD | 60 a 90% | 30 a 70% | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | II | 8 a 12 h | 12 h | |
| Vancomicina | Renal | 6 a 8 | 200 a 250 | II | 24 a 72 h | 72 a 240 h | |

*DD (sozinho) = diminuir a dose (manter o mesmo intervalo); II (sozinho) = aumentar o intervalo entre as doses (manter a dose); DD e II (juntos) = combinação de ambas as abordagens.

†Diálise refere-se à hemodiálise.

TFG = taxa de filtração glomerular.

A depuração renal do medicamento está correlacionada à depuração da creatinina (se o medicamento é eliminado por filtração glomerular ou secreção tubular); portanto, para qualquer ajuste posológico na doença renal pode-se usar a depuração da creatinina para estimar a dose necessária porque a depuração renal do medicamento é proporcional à depuração da creatinina. A depuração da creatinina ($Cl_{cr}$), que é usada como uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), pode ser calculada diretamente a partir da concentração de creatinina sérica pela seguinte equação:

$$Cl_{cr} = [(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}]/[72 \times \text{creatinina sérica (mg/d}\ell)] \quad (9)$$

A depuração da creatinina calculada deve ser multiplicada por 0,85 para mulheres. (*Observação*: este cálculo se aplica apenas quando a concentração de creatinina sérica é inferior a 5 mg/dℓ e a função renal não está mudando rapidamente.)

## Uso da depuração para ajuste posológico

A dose de um medicamento usada na insuficiência renal ($dose_{D\text{-}RI}$) é proporcional à dose usada quando a função renal está normal ($dose_D$) na mesma razão entre a depuração do medicamento na insuficiência renal ($Cl_{D\text{-}RI}$) e a depuração com função renal normal ($Cl_D$). A $dose_{D\text{-}RI}$ é definida como:

$$Dose_{D\text{-}RI} = dose_D \times [Cl_{D\text{-}RI}/Cl_D] \quad (10)$$

Pode-se estimar a $Cl_{D\text{-}RI}$ multiplicando $Cl_D$ pela razão da depuração de creatinina na insuficiência renal ($Cl_{cr\text{-}RI}$) sobre $Cl_{cr}$ com a função renal normal:

$$Cl_{D\text{-}RI} = Cl_D \times [Cl_{cr\text{-}RI}/Cl_{cr}] \quad (11)$$

Conforme mostrado na Equação 3, a depuração total é a soma da depuração por mecanismos renais e não renais (tipicamente hepáticos). Presume-se que a depuração não renal seja normal e apenas a depuração renal seja ajustada, com a depuração total sendo reduzida apenas na medida em que a depuração renal é reduzida. A dose pode ser calculada a partir da depuração total (ajustada) e da concentração plasmática desejada pela Equação 7 ou Equação 8. Todavia, a dose calculada é apenas um guia inicial para a dose necessária. O monitoramento da resposta ao medicamento ou da concentração plasmática do medicamento em vários momentos após a dosagem inicial possibilita que sejam feitos ajustes posológicos adicionais conforme necessário. De uma perspectiva prática, a maioria dos ajustes posológicos na vigência de disfunção renal pode ser orientada por tabelas publicadas com base nas alterações na taxa de filtração glomerular (ver e-Tabela 26.1) e na efetividade da diálise na remoção do medicamento. Os sistemas computadorizados de apoio à decisão são efetivos sobretudo para orientar a dosagem de medicamentos para pacientes internados com insuficiência renal.

## Dose de ataque na insuficiência renal

Para medicamentos tipicamente administrados com uma dose de ataque em pacientes com função renal normal, a mesma abordagem pode ser usada em pacientes com insuficiência renal para garantir que a concentração desejada seja alcançada rapidamente. No caso de medicamentos tipicamente administrados sem dose de ataque, a meia-vida prolongada resultante da insuficiência renal retarda o acúmulo do medicamento no equilíbrio dinâmico. Nesse

caso, é necessária uma dose de ataque (igual à quantidade necessária para atingir o equilíbrio dinâmico com função renal normal).

### Considerações adicionais na insuficiência renal

Em virtude das diferenças entre os pacientes, as abordagens descritas anteriormente devem ser consideradas apenas aproximações iniciais para prevenir doses inefetivas (muito baixas) ou tóxicas (muito altas). Para o tratamento de manutenção, é desejável monitorar os níveis sanguíneos para orientar a dosagem.

Se um metabólito do medicamento for responsável por seu efeito ou toxicidade e o metabólito se acumular na insuficiência renal, o nível do medicamento sozinho pode não fornecer orientação suficiente para o planejamento do tratamento. Por exemplo, o principal metabólito da procainamida é a *N*-acetilprocainamida, que tem toxicidade semelhante à do medicamento original, mas exibe atividade antiarrítmica modesta. Na vigência de insuficiência renal, *N*-acetilprocainamida pode se acumular substancialmente porque é mais dependente da eliminação renal. A medição dos níveis de procainamida por si só não avalia com acurácia os níveis necessários para o efeito antiarrítmico ou o risco de toxicidade.

## Doença hepática

Embora muitos medicamentos sejam biotransformados no fígado, não é possível fazer recomendações gerais para ajustes posológicos em pacientes com doenças hepáticas. Ao contrário da doença renal, não existe exame laboratorial útil para basear os ajustes posológicos. Foi sugerido que, se a capacidade do fígado de produzir proteína (refletida pela concentração de albumina e tempo de protrombina) for reduzida significativamente, a depuração dos medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P-450 provavelmente também será reduzida.

Uma situação especial que pode se desenvolver com doença hepática crônica e pode exigir ajuste de dose é o desvio portocava. Essa condição, além de provocar alteração hemodinâmica potencial, levando à diminuição do fluxo sanguíneo hepático e consequente diminuição da depuração, não apresenta efeito de primeira passagem, resultando em concentrações maiores do fármaco atingindo a circulação sistêmica. Fármacos com grande extração hepática que são tipicamente administrados por via oral (p. ex., propranolol) podem aparecer na circulação sistêmica em concentrações mais altas e potencialmente tóxicas.

## Doenças hemodinâmicas

A diminuição do débito cardíaco e as condições hipotensivas reduzem a perfusão dos órgãos, incluindo os responsáveis pela eliminação dos medicamentos. Conforme observado anteriormente em relação à doença renal primária, a dose pode ser ajustada para diminuição da perfusão renal pelo uso da depuração (*clearance*) da creatinina. O efeito da diminuição do fluxo sanguíneo hepático na farmacocinética é mais difícil de avaliar. No caso de medicamentos com extração hepática elevada (p. ex., lidocaína), o fluxo sanguíneo hepático diminuído sugere a necessidade de redução da dose.

A hemodinâmica alterada também influencia a distribuição de alguns medicamentos. Os medicamentos com VD relativamente grande (p. ex., lidocaína, procainamida, quinidina) podem ser afetados por condições que levam à hipotensão, como choque, resultando em diminuição do VD aparente. Com um VD reduzido, a dose de ataque de um medicamento deve ser reduzida para evitar níveis de medicamento potencialmente tóxicos.

Em geral, quando a hemodinâmica está muito comprometida, é aconselhável ser conservador, evitando cargas potencialmente tóxicas e doses de manutenção dos fármacos. Os níveis do medicamento e o estado clínico devem ser monitorados atentamente, e as doses do medicamento devem ser ajustadas conforme necessário.

# ABORDAGEM À SUPERDOSAGEM DE MEDICAMENTOS

Os princípios farmacocinéticos discutidos antes podem ser usados para determinar a melhor abordagem para a remoção do medicamento no caso de superdosagem do mesmo, particularmente se for considerada hemodiálise ou hemoperfusão. A meta principal é aumentar a depuração geral do medicamento, removendo uma fração substancial da carga corporal total deste. A análise dos valores de VD e depuração pode fornecer alguma orientação. Para medicamentos com grande VD (p. ex., digoxina; ver Tabela 26.1), apenas uma pequena

quantidade pode ser removida porque a depuração afeta apenas o medicamento no plasma, e boa parte do medicamento está fora do compartimente plasmático. Da mesma forma, para medicamentos com altos valores de depuração, a hemoperfusão aumenta a depuração geral apenas minimamente e não é indicada. A e-Tabela 26.1 fornece dados para determinar se a hemodiálise pode ser útil para remover vários medicamentos comumente prescritos.

## USO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES IDOSOS

A administração de medicamentos em pacientes idosos é, talvez, a área mais desafiadora da terapêutica para adultos por vários fatores: a probabilidade crescente de doenças múltiplas, frequentemente com envolvimento multissistêmico; a necessidade de esses pacientes tomarem vários medicamentos (muitas vezes prescritos por médicos diferentes); e a probabilidade crescente de alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica. Esses fatores juntos contribuem para um aumento significativo da frequência de interações medicamentosas e respostas adversas aos medicamentos nesse grupo de pacientes.

### Alterações farmacocinéticas com a idade

Essas alterações podem ser secundárias aos efeitos fisiológicos gerais do envelhecimento, como alteração na composição corporal ou alterações específicas em órgãos farmacocineticamente importantes (p. ex., rins, fígado). A distribuição dos medicamentos tende a mudar drasticamente com a idade, principalmente em razão das mudanças na composição corporal. O mais típico é o aumento da gordura corporal total, com consequente diminuição da massa corporal magra e da água corporal total. A concentração de proteínas plasmáticas também pode mudar; em particular, a albumina diminui conforme o fígado "envelhece". As mudanças na distribuição do medicamento se manifestam como alteração do VD aparente. Para medicamentos solúveis em água que não se ligam às proteínas plasmáticas, o VD aparente é reduzido; em contraste, para os medicamentos lipossolúveis, o VD é aumentado. Modificações mínimas do metabolismo acompanham o envelhecimento, mas por si sós não são responsáveis pela farmacocinética alterada.

A excreção pode estar alterada em idosos e a depuração (*clearance*) de muitos medicamentos estar diminuída. O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo para os rins e o fígado também podem estar diminuídos. A taxa de filtração glomerular (TFG) pode estar reduzida em 50%. A eliminação hepática de medicamentos é menos afetada, exceto para os medicamentos com alta depuração hepática (p. ex., lidocaína). A meia-vida de eliminação de muitos medicamentos é aumentada com o envelhecimento como consequência de VD aparente maior e depuração hepática ou renal diminuída (ver Equação 5).

### Alterações farmacodinâmicas com a idade

Essas mudanças resultam de alterações na responsividade do órgão-alvo. Elas exigem o uso de doses menores do medicamento em pacientes idosos, mesmo que a farmacocinética permaneça inalterada. Isso afeta muitos medicamentos comumente usados em idosos; por exemplo, ansiolíticos e sedativo-hipnóticos podem agravar depressão do sistema nervoso central em pacientes idosos em concentrações que são bem toleradas em adultos jovens. Da mesma forma, anticoagulantes (p. ex., varfarina) podem provocar hemorragia em pessoas idosas em concentrações que são bem toleradas em adultos jovens.

### Recomendações gerais para o uso de medicamentos em pacientes idosos

- A eliminação dos medicamentos eliminados pelos rins pode estar reduzida em 50%
- Os medicamentos eliminados principalmente pelo fígado não precisam, tipicamente, de ajuste posológico para a idade, exceto para medicamentos com alta depuração hepática, que podem ser afetados pela diminuição relacionada à idade no fluxo sanguíneo hepático
- Em razão do potencial aumento da sensibilidade do órgão-alvo em idosos, apenas a dose efetiva mais baixa deve ser usada
- Revisões frequentes na história medicamentosa do paciente devem ser realizadas, incluindo medicamentos vendidos com receita e de venda livre, tendo em mente o risco potencial aumentado de interações medicamentosas e respostas adversas aos medicamentos.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como os pacientes são, tipicamente, tratados com vários agentes, mesmo para uma única doença, as possibilidades de interações medicamentosas são grandes. Muitas interações medicamentosas clinicamente importantes envolvem tipicamente um medicamento com baixo índice terapêutico (p. ex., varfarina) e um efeito farmacológico facilmente detectável (p. ex., sangramento), de modo que um pequeno aumento na quantidade do medicamento provoca um efeito significativo (toxicidade).

É difícil avaliar de modo acurado a prevalência de interações medicamentosas tanto no paciente internado quanto no ambulatorial, principalmente porque não há mecanismo de vigilância formal e abrangente. O risco de interações medicamentosas parece estar aumentando, sobretudo em pacientes hospitalizados em estado crítico,[1] que frequentemente recebem mais de 10 medicamentos.

Existem basicamente dois tipos de interação medicamentosa: (1) farmacocinéticas, causadas por alteração na quantidade do medicamento ou metabólito ativo no local de ação e (2) farmacodinâmicas (sem alteração na farmacocinética), causadas por alteração no efeito do medicamento.

### Interações medicamentosas farmacocinéticas

#### Menos medicamento no local de ação

##### *Absorção diminuída*

O lúmen do estômago e dos intestinos é, talvez, o melhor exemplo de uma área onde as interações medicamentosas podem resultar na diminuição da absorção do medicamento. Alguns medicamentos comumente usados podem ilustrar esse tipo de interação. Interações físico-químicas impedem a absorção de muitos medicamentos. Fármacos como colestipol e colestiramina (resinas usadas para reduzir os níveis de colesterol e que se ligam aos ácidos biliares) também podem ligar-se a outros medicamentos no lúmen do estômago e dos intestinos, incluindo digoxina e varfarina. Em razão do potencial de ligação de muitos outros medicamentos, geralmente é recomendado que outros medicamentos não sejam administrados por 2 horas antes ou após a ingestão de colestipol ou colestiramina. Outro tipo de interação ocorre quando íons metálicos (p. ex., alumínio, cálcio e magnésio em antiácidos e ferro em suplementos para tratar deficiência de ferro) formam complexos insolúveis com tetraciclinas, que podem atuar como agentes quelantes. Outros medicamentos comumente usados que diminuem a absorção incluem suspensões de caolim-pectina para tratar diarreia. Esses medicamentos podem inibir significativamente a absorção de medicamentos coadministrados (p. ex., digoxina).

Os medicamentos que são muito suscetíveis a mudanças de pH podem ter absorção diminuída quando são administrados com outros medicamentos que afetem a acidez gástrica ou influenciem o tempo de exposição a pH baixo. Os inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor de histamina-2 elevam o pH gástrico, o que pode inibir a dissolução e a subsequente absorção de medicamentos que são bases fracas (p. ex., cetoconazol). Os medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico (p. ex., alcaloides da beladona) aumentam a degradação de um fármaco instável em ácido coadministrado (p. ex., levodopa), resultando em absorção diminuída.

##### *Distribuição alterada*

Os medicamentos que usam o mesmo processo de transporte ativo para atingir seu local de ação podem competir no nível de transporte, resultando em níveis mais baixos do medicamento que chega a esse local. O exemplo clássico desse tipo de interação é a coadministração de anti-hipertensivos guanidínicos com antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas e certas aminas simpaticomiméticas (p. ex., efedrina), que bloqueiam os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos.

##### *Aumento do metabolismo*

Muitos medicamentos (p. ex., fenobarbital, fenitoína, etanol, glutetimida, griseofulvina, rifampicina) e compostos tóxicos (p. ex., fumaça de cigarro, certos hidrocarbonetos clorados) aumentam o metabolismo hepático de outros medicamentos (p. ex., corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, alguns betabloqueadores adrenérgicos, teofilina, varfarina) pela indução da atividade da superfamília da enzima mono-oxigenase do citocromo P-450 (medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/).

## Mais medicamento no local de ação

### *Absorção aumentada*

Qualquer medicamento que acelere o esvaziamento gástrico (p. ex., metoclopramida) pode aumentar a absorção de medicamentos instáveis em ácido. Além disso, os medicamentos que diminuem a motilidade intestinal (p. ex., anticolinérgicos) aumentam a absorção de medicamentos que são relativamente mal absorvidos (p. ex., comprimidos de digoxina), aumentando o tempo de contato do medicamento com a superfície de absorção.

### *Distribuição alterada*

Os medicamentos ligados às proteínas são limitados em sua distribuição (principalmente no local de ação) e não estão disponíveis para metabolismo ou excreção. Os medicamentos podem competir entre si pela ligação às proteínas plasmáticas, resultando em interações medicamentosas. As sulfonamidas conseguem deslocar os barbitúricos ligados à albumina sérica, resultando em níveis aumentados de barbitúricos livres e possível toxicidade.

### *Metabolismo diminuído*

Uma das interações medicamentosas mais impressionantes ocorre quando um medicamento inibe o metabolismo de outro, levando a acúmulo do segundo medicamento e risco significativo de toxicidade. Esse tipo de interação ocorre quando a 6-mercaptopurina, um medicamento antileucêmico com baixo índice terapêutico, é usada com o alopurinol, muitas vezes administrado para controlar a hiperuricemia. A interação pode resultar em toxidade potencialmente fatal.

Alguns medicamentos conseguem inibir o metabolismo de muitos outros medicamentos. Por exemplo, a cimetidina consegue inibir o metabolismo de diazepam, imipramina, lidocaína, propranolol, quinidina, teofilina e varfarina. A amiodarona inibe o metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio, fenitoína, quinidina e varfarina. O dado extremamente importante da amiodarona é a sua meia-vida de 1 a 2 meses; ela continua a inibir o metabolismo do medicamento por vários meses após sua suspensão.

Outros fármacos são notáveis porque seu metabolismo é inibido por vários medicamentos diferentes. O metabolismo da varfarina, anticoagulante comumente usado, é inibido não apenas por cimetidina e amiodarona, mas também por muitas outras substâncias, incluindo álcool etílico, alopurinol, dissulfiram, metronidazol, fenilbutazona, sulfimpirazona e sulfametoxazol-trimetoprima. Da mesma forma, o metabolismo da fenitoína é inibido por cloranfenicol, clofibrato, dicumarol, dissulfiram, isoniazida (acetiladores lentos), fenilbutazona e o ácido valproico.

Embora a maioria desses exemplos envolva enzimas que metabolizam o medicamento no fígado, as enzimas que metabolizam o medicamento fora do fígado também podem ser afetadas por certos medicamentos. O exemplo mais conhecido é a monoamina oxidase (MAO), que pode ser afetada por inibidores inespecíficos da MAO, resultando no acúmulo de catecolaminas em vários locais após sua liberação em resposta à ingestão de alimentos contendo tiramina, como queijo envelhecido, carnes maturadas ou curadas e qualquer carne, frango ou peixe estragado.

### *Excreção diminuída*

Os medicamentos podem competir pelos transportadores ativos existentes no rim. A maioria dessas interações envolve os transportadores de ácido. A interação mais conhecida é a inibição do transporte da penicilina pela probenecida, resultando em diminuição da depuração da penicilina e, portanto, níveis plasmáticos mais elevados, uma interação que foi usada no passado para maximizar o tratamento com penicilina. Um efeito inibitório semelhante na excreção renal de metotrexato pode ser provocado por salicilatos, fenilbutazona e probenecida. O transporte ativo de medicamentos básicos (p. ex., procainamida) também pode ser inibido por outras substâncias (p. ex., cimetidina, amiodarona).

## Interações medicamentosas farmacodinâmicas

Nas interações farmacodinâmicas, os medicamentos interagem no nível do receptor (alvo) ou provocam efeitos aditivos agindo em locais separados nas células. Um exemplo do primeiro é a interação do propranolol e da epinefrina, que bloqueia os receptores beta-adrenérgicos; como resultado, os efeitos alfa-adrenérgicos da epinefrina não têm oposição. Esta interação indesejável pode resultar em hipertensão arterial grave.

Existem muitos exemplos de efeitos aditivos de medicamentos. O ácido acetilsalicílico, que prolonga o tempo de sangramento por ação sobre as plaquetas, pode interagir com a varfarina, que afeta a coagulação. O resultado é risco aumentado de hemorragia. Da mesma forma, agentes ativos no sistema circulatório, como betabloqueadores adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio, exercem efeitos inotrópicos negativos aditivos quando coadministrados, resultando em risco aumentado de insuficiência cardíaca.

## DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para que uma interação medicamentosa seja reconhecida, o índice de suspeita precisa ser alto sempre que vários medicamentos são usados juntos. Em razão da lista cada vez maior de interações medicamentosas conhecidas e suspeitas, é impossível para um médico lembrar todas ou mesmo muitas das interações possíveis. Hoje, há vários *websites* que mantêm informações atualizadas sobre as interações medicamentosas (p. ex., www.drugs.com/drug_interactions.php e reference.medscape.com/drug-interactchecker).

Várias situações clínicas devem levantar preocupação sobre a possibilidade de interações medicamentosas:

- O uso de qualquer medicamento com baixo índice terapêutico (Tabela 26.2) deve levantar suspeita
- À medida que aumenta o número de medicamentos usados simultaneamente, existe um risco desproporcionalmente maior de interações medicamentosas, sobretudo com mais de 10 medicamentos
- Pacientes em estado crítico com doença multissistêmica e comprometimento da função renal, hepática, cardíaca ou pulmonar correm risco aumentado de interações medicamentosas. O risco é maior no caso de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que estejam imunocomprometidos e façam uso de um grande número de medicamentos
- Os pacientes com vários transtornos comportamentais e psiquiátricos (p. ex., usuários de um grande número de medicamentos prescritos, bem como drogas ilícitas e álcool etílico) correm risco de interações medicamentosas.

Outro tipo de interação medicamentosa que está se tornando cada vez mais importante é aquela entre alimentos (p. ex., suco de toranja) ou produtos naturais (p. ex., fitoterápicos) e medicamentos. O suco de toranja (*grapefruit*), ao inibir o sistema enzimático do citocromo P-450 3A4 intestinal, aumenta os níveis de medicamentos metabolizados por esta via (p. ex., saquinavir, ciclosporina, verapamil) e resulta em toxicidade ou efeitos adversos do medicamento. É agora reconhecido que vários alimentos e fitoterápicos influenciam as enzimas que metabolizam fármacos/drogas, por exemplo, cyp P-450 s (medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/).

Várias medidas podem ser tomadas para prevenir as interações medicamentosas:

- Ao fazer a anamnese, é importante documentar todos os medicamentos que o paciente está usando (e que usou recentemente), incluindo medicamentos prescritos, de venda livre e substâncias psicoativas que provoquem drogadição
- É desejável minimizar o número de medicamentos em uso, revisando frequentemente a lista de medicamentos do paciente para garantir que cada um continue a ser necessário
- Deve haver um alto grau de suspeita quando são usados medicamentos com baixo índice terapêutico e alto risco de interações medicamentosas (ver Tabela 26.2)
- Situações clínicas de alto risco, como as que ocorrem nos pacientes em estado crítico, devem levantar a suspeita de interações medicamentosas adversas
- As interações medicamentosas adversas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial sempre que ocorrer qualquer alteração na evolução de um paciente.

| Tabela 26.2 | Fármacos com baixos índices terapêuticos e alto risco de respostas adversas a medicamentos e interações medicamentosas. |
|---|---|
| Anticoagulantes | |

| |
|---|
| Antiarrítmicos |
| Anticonvulsivantes |
| Carbonato de lítio |
| Digoxina |
| Hipoglicemiantes orais |
| Teofilina |

## REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Uma resposta adversa ao medicamento (RAM) é um efeito indesejado produzido por um medicamento em doses padrão, que tipicamente exige a redução ou interrupção do agente suspeito e o tratamento do efeito nocivo provocado. Mais danos podem ocorrer com a continuação ou futuro tratamento com o medicamento.

## EPIDEMIOLOGIA

O impacto financeiro das RAMs é estimado em mais de US$ 100 bilhões por ano. A incidência real das RAMs é difícil de quantificar porque muitos casos não são reconhecidos ou não são relatados. Vários grandes estudos mostraram que a incidência pode se aproximar de 20% para pacientes ambulatoriais (ainda maior para pacientes que tomam mais de 15 medicamentos) e de 2 a 7% para pacientes internados. A incidência de RAMs aumenta exponencialmente com mais de quatro medicamentos. Metanálises de vários estudos prospectivos sugerem que as RAMs são agora a terceira principal causa de morte em pacientes hospitalizados. É claro, a partir de pesquisas mais recentes, que um grupo relativamente pequeno de medicamentos (ver Tabela 26.2) continua a ser responsável pela maioria das RAMs relatadas. Os eventos medicamentosos adversos causam cerca de quatro idas ao departamento de emergência por 1.000 indivíduos anualmente nos EUA. As classes de medicamentos mais comumente relacionadas são anticoagulantes, antibióticos, medicamentos para diabetes melito e analgésicos opioides.[2,3] As tendências atuais também sugerem que a incidência das RAMs tende a aumentar como resultado do uso de mais medicamentos prescritos e de venda livre. Embora ainda em uma fase evolutiva, as abordagens sistêmicas têm o potencial de avançar muito na compreensão dos eventos medicamentosos adversos e na capacidade de predizê-los.[4]

## BIOPATOLOGIA

A maioria das RAMs é causada por um efeito farmacológico exagerado (mas previsível) do medicamento ou por um efeito tóxico ou imunológico do medicamento ou de um metabólito (tipicamente não esperado). De, aproximadamente, 100.000 hospitalizações anuais de emergência relacionadas a medicamentos em pacientes com mais de 65 anos, os medicamentos mais comumente relacionados são varfarina (33%), insulina (14%), antiplaquetários orais (13%) e hipoglicemiantes orais (11%).

### Respostas tóxicas previsíveis aos medicamentos

Respostas exageradas ao medicamento que causam efeitos adversos podem ser consequentes a qualquer condição que cause alteração farmacocinética ou farmacodinâmica (discutido anteriormente). Tem havido um interesse crescente na disciplina de farmacogenômica, que explora o papel de fatores genéticos na alteração farmacocinética ou farmacodinâmica e o aumento resultante da suscetibilidade às RAMs. Além disso, uma disciplina em desenvolvimento (farmacometabolômica) deve complementar a farmacogenômica no tratamento medicamentoso personalizado, incorporando influências ambientais e no nível do microbioma nas respostas aos medicamentos.[4] Atualmente, há amplas evidências de que alterações moleculares nos genes codificadores de enzimas que metabolizam os medicamentos podem ser responsáveis pela variabilidade na farmacocinética e nos efeitos dos medicamentos observados em estudos populacionais. Existem agora muitos exemplos do papel da farmacogenômica em resposta e efeito alterados do medicamento. Três dos exemplos mais bem estudados são polimorfismos genéticos associados a debrisoquina-esparteína, *N*-acetilação e mefenitoína. Cada um está associado

à herança autossômica recessiva e, juntos, são responsáveis pelo metabolismo de aproximadamente 40 fármacos (Tabela 26.3). Indivíduos com genes recessivos autossômicos são tipicamente *metabolizadores fracos*, com farmacocinética potencialmente alterada que resulta em concentrações plasmáticas elevadas de medicamentos e pode levar à toxicidade. Estudos recentes focaram nas alterações genômicas associadas à variabilidade na resposta a alguns medicamentos comumente usados. Assim, a variabilidade da resposta à varfarina (Capítulo 76) é agora entendida como devida a polimorfismos de um único nucleotídio nos genes do citocromo P-450 2C9 (CYP2C9) e da vitamina K epóxido redutase (VKOR). Esses polimorfismos de um único nucleotídio exercem efeito significativo nas necessidades de dose da varfarina. Da mesma forma, polimorfismos em genes transportadores podem exercer efeitos profundos na farmacocinética das estatinas (Capítulo 195). Uma variante genética comum do polipeptídio transportador de ânions orgânicos 1B1 pode reduzir a captação hepática de muitas estatinas, aumentando o risco de miopatia induzida por estatinas. Além disso, agora é reconhecido que o cassete de ligação da adenosina trifosfato (ATP) geneticamente alterado e a atividade de efluxo do transportador G2 podem resultar em aumento na exposição sistêmica a várias estatinas. De particular importância para a terapêutica é que os efeitos desses polimorfismos genéticos diferem, dependendo da estatina específica usada. Isso fornece uma base racional para uma abordagem individualizada para o uso de agentes terapêuticos hipolipemiantes.

Um exemplo particularmente impressionante ocorre com determinados agentes quimioterápicos para o câncer que têm uma janela terapêutica relativamente estreita e o potencial de provocar citotoxicidade grave (p. ex., a deficiência na atividade da enzima di-hidropirimidina desidrogenase pode resultar em toxicidade potencialmente fatal após a administração de 5-fluoruracila). Esses defeitos não são, tipicamente, reconhecidos até que o paciente receba o medicamento. Frequentemente, são descritos como síndromes *farmacogenéticas*.

Outras alterações genéticas não afetam especificamente o metabolismo e não provocam uma gama de alterações quantitativas. Esses defeitos podem provocar defeitos *qualitativos* e costumam estar associados a defeitos estruturais. O exemplo clássico é a glicose-6-fosfato desidrogenase. Os indivíduos com deficiência dessa enzima não toleram o estresse oxidativo produzido por alguns medicamentos, resultando em hemólise (Capítulo 152). Os medicamentos que podem provocar esse quadro clínico incluem ácido acetilsalicílico, nitrofurantoína, primaquina, probenecida, quinidina, quinina, sulfonamidas, sulfonas e vitamina K. Outro defeito semelhante é a deficiência de metemoglobina redutase, que resulta na incapacidade de manter o ferro na hemoglobina no estado ferroso, causando metemoglobinemia (Capítulo 149) após a exposição a medicamentos oxidantes, como nitritos, sulfonamidas e sulfonas.

**Tabela 26.3** **Polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de medicamentos.**

| TIPO | EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS PRIMÁRIOS | OUTROS MEDICAMENTOS QUE SÃO SUBSTRATOS | INCIDÊNCIA DE *METABOLIZADORES INSATISFATÓRIOS* EM BRANCOS (%) | ENZIMA ENVOLVIDA |
|---|---|---|---|---|
| Polimorfismo da debrisoquina-esparteína | Amitriptilina, codeína, tamoxifeno | Antidepressivos, antiarrítmicos, bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos, codeína, dextrometorfano, neurolépticos | 5 a 10 | Citocromo P-450 IID6 (CYP2D6) |
| Polimorfismo da mefenitoína | Mefenitoína | Mefobarbital, hexobarbital, diazepam, omeprazol | 4 (japonês, chinês, 15 a 20) | Citocromo P-450 IIC (CYP2C) |
| Polimorfismo da *N*- | Isoniazida, sulfadiazina | Hidralazina, fenelzina, | 40 a 70 (japonês, 10 a 20) | *N*-acetiltransferase |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| acetilação | | procainamida, dapsona, sulfametazina, sulfapiridina, aminoglutetimida, ácido aminossalicílico, sulfassalazina | | (NAT2) |
| Polimorfismo da conjugação com grupamentos metila | Catecolaminas | l-Dopa, metildopa | 25 a 30 | Catecol-*O*-metiltransferase (COMT) |

### Respostas tóxicas imprevisíveis aos medicamentos

Outras RAMs tóxicas ou imunológicas não são previsíveis e não são obviamente decorrentes do aumento da concentração do medicamento (farmacocinética) ou efeito do medicamento (farmacodinâmica). As respostas tóxicas imprevisíveis incluem reações diretas entre um medicamento e um órgão específico (p. ex., medicamentos contendo platina, como a cisplatina, podem provocar efeitos tóxicos diretos no rim e no oitavo nervo craniano, e uma ampla gama de medicamentos é hepatotóxica [Capítulo 141]).[5] No caso de outros fármacos, o metabolismo para um intermediário ativo precisa ocorrer primeiro. Uma dose padrão de paracetamol não provoca efeitos adversos porque a quantidade relativamente pequena de metabólito reativo formado pelo metabolismo oxidativo é destoxificada rapidamente pela glutationa reduzida. Na superdosagem, a glutationa está esgotada e o metabólito reativo restante pode danificar o fígado. A compreensão do mecanismo desse efeito tóxico forneceu uma base racional para o tratamento da superdosagem de paracetamol. Compostos contendo sulfidrila (p. ex., *N*-acetilcisteína), que conseguem formar complexos com o metabólito reativo, podem ser administrados para reduzir a quantidade de metabólito tóxico livre, protegendo o fígado.

As reações imunológicas aos fármacos geralmente não são provocadas pelo fármaco sozinho. Como outros compostos de baixo peso molecular (< 1.000 Da), eles não são, tipicamente, antigênicos. Quando um medicamento ou metabólito reativo se combina com uma proteína para formar um complexo medicamento-proteína, ele pode se tornar antigênico, capaz de induzir uma resposta imune.

Talvez a forma mais impressionante de alergia a medicamentos seja a anafilaxia, que se deve à hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E. Foi demonstrado que muitos medicamentos de diferentes classes provocam esse tipo de alergia a medicamentos. O exemplo mais conhecido é a resposta anafilática provocada pela penicilina, que pode ocorrer após sua administração por qualquer via. O teste cutâneo com penicilina G, ácido peniciloico ou peniciloil polilisina consegue identificar pacientes em risco e deve ser realizado quando há suspeita de penicilina em indivíduos que precisam de tratamento com este medicamento. Se o resultado do teste cutâneo for positivo, o paciente precisa ser dessensibilizado antes de receber a penicilina. Se o resultado do teste cutâneo for negativo, a penicilina pode ser administrada com cautela.

## DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DE RESPOSTAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Embora muitos dos efeitos adversos bem conhecidos se devam a um grupo relativamente pequeno de fármacos, todos têm o potencial de causar uma RAM. O médico deve sempre considerar a possibilidade de uma RAM no diagnóstico diferencial, mesmo que nada tenha sido relatado anteriormente para o medicamento específico. Nas edições anteriores deste livro, fornecemos uma tabela listando muitas apresentações clínicas diversas associadas a RAMs. O leitor pode agora consultar os diversos *sites* que fornecem informações mais completas e atualizadas sobre as RAMs do que as que podem ser detalhadas aqui. Por exemplo, *www.fdable.com* possibilita monitorar a segurança de medicamentos com acesso ilimitado a informações atualizadas a partir do U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (AERS).

Em muitos casos, é prontamente evidente que um medicamento específico provocou uma RAM, como o aparecimento de erupção cutânea em um paciente saudável que foi medicado recentemente com um único fármaco (p. ex., penicilina).[4b] Em outros casos, o efeito provocado pelo medicamento pode ser difícil de distinguir de outras doenças. Em outros casos, o efeito adverso simula a doença a ser tratada (p. ex., desenvolvimento de arritmia cardíaca em um paciente que está sendo tratado com um agente antiarrítmico).

Da perspectiva da saúde pública, é extremamente desejável ter um mecanismo disponível para detectar, catalogar e rastrear a incidência e a gravidade das RAMs não apenas para medicamentos em vários estágios de desenvolvimento, mas também para medicamentos que já foram aprovados pela FDA. Nos EUA a agência FDA rastreia eventos adversos de medicamentos por meio de um programa de relatórios voluntários, MedWatch. Os profissionais de saúde são incentivados a relatar quaisquer eventos adversos ou problemas com produtos em um formulário de uma página que pode ser enviada por correio, fax ou eletronicamente para a FDA. Recursos não tradicionais gerados por pacientes por meio da internet podem complementar as abordagens de farmacovigilância existentes. Embora vários métodos de vigilância das RAMs tenham sido propostos, em última análise, a cooperação de médicos, profissionais de saúde e pacientes tem de ser incentivada.

A lista de medicamentos prescritos de um paciente deve ser revisada a cada consulta e as potenciais interações com quaisquer medicamentos não prescritos também devem ser avaliadas. Ferramentas de rastreamento que conseguem identificar prescrições de medicamentos potencialmente inapropriadas ou desnecessárias também podem reduzir os riscos de reações medicamentosas adversas.[A1,A2]

A pandemia recente causada pelo SARS-CoV-2 (Capítulo 342A) resultou em pressões externas para o desenvolvimento e comercialização de novos fármacos. Todavia, essa crise de saúde pública também enfatizou a necessidade da aplicação meticulosa dos princípios básicos de farmacologia clínica na elaboração de medicamentos.

## DADOS GENÔMICOS QUE FORNECEM ORIENTAÇÃO PARA A DECISÃO TERAPÊUTICA DO CÂNCER

Além de os dados genéticos serem úteis para compreender e prever cada vez mais os efeitos adversos dos medicamentos (ver anteriormente), está se tornando cada vez mais claro que os dados genômicos (p. ex., a existência de uma variante genética específica) também podem ajudar a informar o médico sobre o medicamento apropriado ou dose do medicamento que deve ser usada para o paciente específico.[5,6] Não há área terapêutica em que isso seja mais aparente do que com agentes oncológicos e, particularmente, muitos dos novos agentes terapêuticos direcionados, para os quais o perfil genômico do tumor (em comparação com o tecido hospedeiro) é crítico (Capítulo 169). Um exemplo representativo é o vemurafenibe, um agente direcionado que recentemente demonstrou ter valor terapêutico no melanoma[7] e, potencialmente, em outras doenças malignas. O vemurafenibe é efetivo em tumores que tenham mutação específica em seu gene *BRAF*, a mutação da valina para ácido glutâmico no resíduo 600 (V600E), que resulta na proteína oncogênica, quinase BRAF (V600E), exibindo uma atividade muito elevada que superativa a via de sinalização MAPK. Vemurafenibe é um inibidor de pequenas moléculas da quinase BRAF (V600E), com biodisponibilidade oral, competitivo com o ATP e atividade antineoplásica. Ele se liga seletivamente ao local de ligação de ATP da quinase BRAF (V600E) e inibe sua atividade, resultando na inibição *downstream* de uma via de sinalização MAPK superativada em células tumorais que expressam quinase BRAF (V600E), reduzindo assim a proliferação as células tumorais. Existem vários outros exemplos em oncologia que demonstram que os dados genômicos do tumor de um paciente podem ser úteis na tomada de uma decisão terapêutica (ver Tabela de Biomarcadores Farmacogenômicos em Rotulagem de Medicamentos no *website* da FDA: www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/). Por comparação, a terapia genótipo-orientada com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes não promoveu, de modo consistente, melhores desfechos.[A2b]

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, et al. Effectiveness of the STOPP/START (screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to the right treatment)

criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:158-169.

A2. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1558-1566.

A2b. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:761-771.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:15-27.

1b. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394:521-532.

1c. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med*. 2020;382:554-561.

2. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316:2115-2125.

3. Geller AI, Lovegrove MC, Shehab N, et al. National estimates of emergency department visits for antibiotic adverse events among adults—United States, 2011-2015. *J Gen Intern Med*. 2018;33:1060-1068.

4. Lee J, Noh Y, Lee S. Evaluation of preventable adverse drug reactions by implementation of the nationwide network of prospective drug utilization review program in Korea. *PLoS ONE*. 2018;13:1-10.

4b. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, et al. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393:183-198.

4c. Baker EH, Gnjidic D, Kirkpatrick CMJ, et al. A call for the appropriate application of clinical pharmacological principles in the search for safe and efficacious COVID-19 (SARS-COV-2) treatments. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:701-711.

5. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, et al. A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:771-793.

6. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, et al. A European spectrum of pharmacogenomic biomarkers: implications for clinical pharmacogenomics. *PLoS ONE*. 2016;11:1-19.

7. Larkin J, Brown MP, Arance AM, et al. An open-label, multicentre safety study of vemurafenib in patients with BRAF(V600)-mutant metastatic melanoma: final analysis and a validated prognostic scoring system. *Eur J Cancer*. 2019;107:175-185.

**Um fármaco/droga é considerado efetivamente eliminado da circulação após quantas meias-vidas?**

- A. 1,5.
- B. 2.
- C. 5.
- D. 7.

E. 10.

Concluir questão

**Qual dos seguintes medicamentos seria difícil remover em um cenário de superdosagem em razão do grande volume de distribuição (VD)?**

A. Procainamida.

B. Ácido acetilsalicílico.

C. Digoxina.

D. Fenobarbital.

E. Fenitoína.

Concluir questão

**O anti-histamínico terfenadina não deve ser ingerido com qual dos seguintes sucos de frutas?**

A. Suco de limão.

B. Suco de laranja.

C. Suco de ameixa.

D. Suco de toranja (*grapefruit*).

E. Suco de maçã.

Concluir questão

**Qual dos seguintes medicamentos tem farmacocinética caracterizada como cinética de saturação não linear e dose-dependente?**

A. Digoxina.

B. Tobramicina.

C. Lidocaína.

D. Glimepirida.

E. Fenitoína.

Concluir questão

**Antes da administração de vemurafenibe, qual dos seguintes genes deve ser monitorado à procura de um polimorfismo de nucleotídio único V600E?**

A. *EGFR*.

B. *BRAF*.

C. *MYC*.

D. *VEGF*.

E. *MYC*.

Concluir questão

# 27

# DOR

STEVEN P. COHEN E SRINIVASA N. RAJA

A dor é onipresente na vida, geralmente servindo como um sinal de alerta de lesão iminente ou real ao organismo. É mais antiga do que o próprio homem: data dos nossos ancestrais mais primitivos. Ela também é um indício diagnóstico vital para os médicos. Estes devem estar familiarizados com a dor, porque é o sintoma mais comum para os pacientes procurarem atendimento médico.

É difícil superestimar o impacto que a dor exerce na sociedade. De acordo com o National Health Interview Study 2012 envolvendo 8.781 entrevistados, 55,7% dos adultos relataram dor nos 3 meses anteriores, com 10,3% sofrendo de dor diária e 11,2% tendo dor intensa.[1] Dentre os diversos tipos de dor, a dorsalgia é a mais comum, seguida por cefaleia, artralgias e cervicalgia. Dorsalgia é a principal causa de invalidez no mundo, com custo econômico nos EUA próximo a 90 bilhões de dólares por ano.[2,3] As populações de risco para dor crônica incluem idosos e indivíduos com morbidades físicas e psicológicas. Muitas condições álgicas crônicas, incluindo cefaleia, dor abdominal, fibromialgia e síndrome de dor regional complexa, são mais prevalentes em mulheres.

## DEFINIÇÕES

A International Association for the Study of Pain define a dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tal dano". Essa definição reconhece que a dor pode ocorrer na ausência de dano tecidual contínuo, como fibromialgia ou dor fantasma em um membro.[3b] Uma implicação desse construto é a suposição de que a dor é sempre subjetiva; portanto, o relato de dor de um paciente sempre deve ser aceito, mesmo que haja evidências em contrário.

## BIOPATOLOGIA

### Classificação dos estados álgicos

Múltiplas classificações têm sido usadas para descrever estados álgicos com base na duração, na origem anatômica e nos mecanismos. *Dor aguda* resulta de lesão ou inflamação, tem valor de sobrevida e pode desempenhar um papel na cura, promovendo comportamentos que minimizam uma nova lesão. Por outro lado, *a dor crônica* talvez seja mais bem interpretada como uma *doença* sem propósito útil.[4] Embora não haja um limiar claro para a transição da dor aguda para um estado crônico, é geralmente aceito que a dor que persiste além do período de cura esperado é patológica. Na maioria dos casos, esse período é de 3 a 6 meses. A intensidade da dor pode ser classificada em leve (1 a 3), moderada (4 a 7) ou intensa (≥ 7 em uma escala de 0 a 10).

### *Dores somáticas e viscerais*

A dor pode originar-se de estruturas somáticas ou viscerais. A *dor somática* é, tipicamente, bem localizada e resulta de lesões ou doenças da pele e estruturas musculoesqueléticas. Diferentes tipos de estimulação podem evocar dor ligando-se a receptores distintos (também conhecidos como nociceptores), que são categorizados como polimodais (que respondem a estímulos dolorosos e não dolorosos) ou nociceptivos específicos, que respondem a estímulos mecânicos, de temperatura ou químicos. A *dor visceral* surge da disfunção de órgãos internos e pode resultar de inflamação, isquemia, oclusão de fluxo (p. ex., cálculos renais, obstrução intestinal) ou patologia funcional (p. ex., síndrome do intestino irritável). Ao contrário da dor somática, a dor visceral é geralmente difusa e mal localizada, é frequentemente referida para regiões somáticas (p. ex., isquemia miocárdica irradiando para o braço) e tende a estar associada a reflexos autônomos exagerados e maiores características emocionais. Os motivos dessas diferenças incluem densidade mais baixa e diferentes tipos de nociceptores e convergência com vias aferentes na medula espinal.

### *Dor neuropática, nociceptiva, nociplástica e mista*

A dor pode ser etiologicamente classificada como neuropática, nociceptiva ou mista (Tabela 27.1). Essa distinção talvez seja a mais útil, porque influencia a tomada de decisões em todos os níveis de atenção. A dor *neuropática* é definida como dor causada por uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial.[5] Os estados comuns de dor neuropática periférica incluem a neuropatia diabética e dor radicular. Um subtipo de neuropatia é a dor central, que se manifesta como uma constelação de sintomas após uma lesão que afeta o sistema nervoso central. Em virtude de sua alta prevalência, a causa geral mais comum de dor central é a dor central pós-AVC (ocorrendo após aproximadamente 8% dos AVCs), embora as lesões da medula espinal estejam associadas a maior incidência de dor central (> 50%). A *dor nociceptiva* resulta de uma lesão ou doença que afeta estruturas somáticas, como pele, músculos, tendões, ossos e articulações. A *dor nociplástica* é a dor que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidências claras de dano tecidual real ou ameaçado, causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidências de doença ou lesão do sistema somatossensorial causando a dor. Anteriormente conhecidas como *síndromes da dor funcional*, essas condições incluem estados de dor como fibromialgia, síndrome do intestino irritável e, possivelmente, até mesmo dor nas costas inespecífica. Os mecanismos fisiopatológicos precisos responsáveis por esses distúrbios ainda estão sendo elucidados, embora eles provavelmente incluam processamento sensorial aumentado, vias inibitórias diminuídas e uma taxa de coprevalência mais alta de condições associadas à dor crônica, como transtornos do humor e do sono. A dor mista é aquela que contém porções significativas tanto da dor neuropática quanto da nociceptiva. Por exemplo, a dor associada ao câncer pode resultar do próprio tumor ou como consequência da terapia (p. ex., cirurgia, quimioterapia e radioterapia), e as doenças malignas avançadas incluem tipicamente componentes neuropáticos e nociceptivos.

## Mecanismos da dor

A nocicepção é o processo fisiológico de ativação de receptores periféricos especializados (*nociceptores*) por estímulos que são potencialmente prejudiciais ao tecido (p. ex., *mecânico* [crescimento de tumor, incisão], *térmico* [quente ou frio] ou *químico* [isquemia ou infecção]). Além dos nociceptores que respondem a cada tipo de estímulo, existem nociceptores *polimodais* que respondem a múltiplas modalidades. A dor, em contraste, é uma experiência consciente que resulta não apenas da ativação das vias nociceptivas, mas também é influenciada por alterações no processamento somatossensorial após a lesão do tecido e por fatores psicossociais. Uma vez que um estímulo é detectado, ele é convertido em um sinal nervoso elétrico por meio da ativação de canais de transdução (p. ex., canais de potencial receptor transiente [TRP]) expressos na membrana axonal (*transdução*). Esses potenciais de ação são transportados ao longo dos axônios das fibras nervosas não mielinizadas (C) ou finamente mielinizadas (A-delta) por meio de vias específicas (*transmissão*). A *modulação* se refere à atenuação dos sinais de dor por meio da atividade inibitória intrínseca nos sistemas nervosos periféricos e central (p. ex., neurônios espinais intrínsecos que liberam vários neurotransmissores) antes de serem percebidos como desagradáveis (*percepção*), embora em alguns casos os sinais de dor possam ser amplificados durante este processo. A *dor patológica* é o resultado de lesões ou alterações induzidas por doenças nos sistemas nervosos periférico e/ou central, levando a um aumento da sinalização da dor. Um exemplo de dor patológica por lesão do sistema nervoso é a *sensibilização periférica*. Essa forma de dor é caracterizada pelo desenvolvimento de atividade ectópica espontânea em nervos lesados e células ganglionares da raiz dorsal, bem como maior sensibilidade a estímulos.

A ativação prolongada e repetida das fibras aferentes nociceptivas provoca *sensibilização central*, um estado de hiperexcitabilidade dos neurônios sinalizadores de dor central. A ativação dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) pelo glutamato é um mecanismo importante para a sensibilização central. Estudos recentes indicam que, além das alterações funcionais nos neurônios, as células gliais também podem ser ativadas após inflamação e lesão do nervo e liberar mediadores inflamatórios e fatores de crescimento, que são importantes na sensibilização. A perda de interneurônios inibitórios (p. ex., GABA) e o equilíbrio alterado entre os mecanismos inibitórios descendentes e moduladores excitatórios desempenham um papel fundamental na manutenção da dor. Outras alterações neuroplásticas centrais que contribuem para a dor neuropática incluem hiperatividade por desaferenciação após lesões na medula espinal ou avulsão, perda de inibição de grandes fibras e reorganização das conexões centrais das fibras aferentes primárias. A sensibilização central e a sensibilização periférica são consideradas as principais responsáveis pela dor induzida por estímulos inócuos (*alodinia*) e aumento da dor a estímulos normalmente nocivos (*hiperalgesia*), que são comumente observados na dor neuropática.

### *Genética*

A dor crônica é um exemplo prototípico da interação de genes e ambiente. Há muitas maneiras pelas quais o genótipo de uma pessoa consegue influenciar a dor, incluindo diferenças na sensibilidade à dor, suscetibilidade à doença, resposta imunomoduladora à lesão, predisposição psicológica para persistência da dor, interações de diferenças genotípicas e ambiente e resposta ao tratamento com analgésico. Não apenas a genética, mas também a epigenética consegue influenciar a percepção dos estímulos dolorosos.

Estima-se que a herdabilidade seja responsável por 30 a 60% da variância na resposta à dor e desempenhe um papel na percepção da dor aguda e na transição da lesão aguda para a dor crônica. Mesmo quando a variabilidade associada com gênero e raça (ou seja, mulheres e afro-americanos são mais propensos a relatar dor do que homens e caucasianos, respectivamente) é levada em consideração, a genética continua a desempenhar um papel importante na explicação das diferenças de dor. As condições álgicas hereditárias podem ocorrer por meio da transmissão de genes dominantes ou recessivos e envolvem vários fenótipos diferentes.

Os exemplos óbvios mais simples do papel que a genética desempenha na dor são aqueles resultantes de mutação de um único gene com alta penetrância, como neuropatias sensoriais hereditárias e canalopatias, como eritromelalgia primária. Mais comuns são as condições associadas a múltiplas anormalidades gênicas e penetrância incompleta, com várias centenas de candidatos a genes potenciais sendo identificados. Na maioria dos casos, os genes promovem predisposição à dor, o que exige um evento de incitação ambiental subsequente (p. ex., uma lesão no contexto da depressão) para a manifestação. Embora muitos especialistas acreditem que a lombalgia não seja um bom candidato para estudos genéticos em razão da grande influência de fatores psicossociais, estima-se que ela tenha uma herdabilidade entre 30 e 46%.[6]

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese

A avaliação da dor começa com uma anamnese completa. Uma vez que nenhum exame complementar ou biomarcador consegue identificar ou medir a dor de forma confiável, as queixas de dor do paciente sempre devem ser levadas a sério. As técnicas mais promissoras envolvem imagens cerebrais funcionais que refletem o metabolismo cerebral. Essas ferramentas de pesquisa nos ajudaram a compreender que os cérebros de pacientes com dor crônica são diferentes dos cérebros de indivíduos normais e sofrem alterações morfológicas, como diminuição da substância cinzenta como consequência da dor crônica. A imagem funcional pode não apenas refletir a experiência de dor de uma pessoa, mas no futuro também pode ser usada para orientar e avaliar o tratamento.[7]

Uma anamnese abrangente deve incluir a localização da dor, suas características, o evento desencadeador, os fatores de exacerbação e alívio, sintomas e sinais associados (p. ex., dormência), interferência nas atividades da vida diária e resposta a tratamentos anteriores. Como a dor aguda tende a ser autolimitada e a relação com um evento precipitante é mais tangível, geralmente é mais bem tolerada e associada a menos sequelas psicológicas.

A intensidade da dor pode ser medida por meio de várias escalas de avaliação diferentes. Como existem diferenças sutis entre as escalas, as avaliações repetidas ou a resposta à terapia são idealmente avaliadas com o mesmo instrumento. Para as crianças pequenas e pacientes com déficit mental, o uso de escalas ou expressões faciais apropriadas substitutas para a idade foi validado. Os estudos anteriores descobriram que, para a maioria dos pacientes, uma redução $\geq$ 30% na dor média constitui melhora clinicamente significativa.

As diretrizes concluíram que os escores de dor compreendem apenas um componente da avaliação e devem ser considerados no contexto da capacidade funcional, bem-estar psicológico e emocional, índices de satisfação, efeitos adversos e condição de trabalho. Portanto, é imperativo que metas realistas sejam estabelecidas e que esquemas terapêuticos individualizados sejam desenvolvidos para atingir esses fins.

A distinção entre dor neuropática e dor nociceptiva tem implicações importantes no tratamento (Tabela 27.2). A dor neuropática é caracterizada por sintomas positivos e negativos. Os sintomas negativos, como perda de sensibilidade, geralmente são o resultado da perda de axônios/neurônios, enquanto os sintomas positivos refletem a excitabilidade anormal do sistema nervoso. A parestesia e outros sintomas sugestivos de disfunção sensorial são indicativos de dor neuropática, especialmente quando ocorrem em uma distribuição por dermátomos ou nervos. Descritores como *penetrante* e *semelhante a choque elétrico* são mais propensos a serem associados à dor neuropática, enquanto *latejante* e *dolorido* tendem a serem identificados com dor nociceptiva, como artralgias.

Outros sintomas positivos observados em estados de dor neuropática incluem dor evocada por estímulos normalmente inócuos (alodinia) e uma resposta álgica exagerada ou prolongada a estímulos nocivos (hiperalgesia/hiperpatia). A relação temporal com as atividades também pode fornecer pistas de categorização. Enquanto a dor neuropática tende a ser mais imprevisível do que a dor nociceptiva, a dor vertebral mecânica é classicamente exacerbada pelo movimento. Como mencionado anteriormente, algumas condições, como o câncer, podem ser caracterizadas por aspectos de dor nociceptiva e neuropática. Existem vários instrumentos de relatório de paciente disponíveis que podem ajudar a distinguir a dor neuropática da nociceptiva (p. ex., pain DETECT, DN4, s-LANSS), embora a determinação do médico permaneça o padrão de referência.

**Tabela 27.1** **Classificação e prevalência de condições comuns de dor.**

| *NEUROPÁTICA* | | *NOCICEPTIVA* | | *NOCIPLÁST* |
|---|---|---|---|---|
| **PERIFÉRICA[1]** | **CENTRAL** | **SOMÁTICA** | **VISCERAL** | |
| Neuropatia periférica (1 a 3%)<br>Neuralgia pós-herpética (incidência anual 0,1 a 0,2%)<br>Dor pós-cirúrgica crônica (2 a 10% no geral, até 50% para operações de alto risco)<br>Dor fantasma no membro (30 a 60%)<br>Neuralgia do trigêmeo (0,01%)<br>Radiculopatia/estenose do canal vertebral (3 a 10%)<br>Síndromes de compressão nervosa (p. ex., túnel do carpo, desfiladeiro torácico, meralgia parestésica; 2 a 4%) | Dor central pós-AVC (8%)<br>Lesão da medula espinal (30 a 50%)<br>Esclerose múltipla (25%)<br>Doença de Parkinson (10%)<br>Transtorno convulsivo (1 a 3%) | Artrite (25 a 40% em pessoas > 40 anos)<br>Dor miofascial (5 a 10%)<br>Doenças do tecido conjuntivo (0,2 a 0,5%)<br>Dor de queimadura[2] (incidência anual de 0,01% de queimaduras exigindo hospitalização) | Endometriose (10% em mulheres em idade reprodutiva)<br>Cistite intersticial[3] (0,2 a 1% das mulheres)<br>Úlceras/gastrite/esofagite (3 a 9%)<br>Colecistite/apendicite | Síndrome do intestino irritá a 15%)<br>Fibromialgia (3 6%)<br>Síndrome tipo I dor regional complexa (0,( 0,05%, 3 a 20 após cirurgia ortopédica)<br>Distúrbio temporomanc (5 a 12%) |

1. As taxas de prevalência representam a proporção de pacientes com a condição que desenvolvem dor.
2. Queimaduras de terceiro grau frequentemente associadas a dor neuropática.
3. Às vezes também é considerada dor nociplástica (síndrome da dor na bexiga).
4. Forte predominância em mulheres.
5. A dor neuropática ocorre em 20 a 50% dos casos e pode ser secundária a invasão do tumor, cirurgia, quimioterapia e radioterapia.
6. A dor neuropática pode predominar ou acompanhar a dor nociceptiva em 20 a 50% dos casos.
7. Normalmente nociceptiva, mas a dor de longa duração pode resultar em neuropatia isquêmica.

**Tabela 27.2** **Categorização da dor neuropática e nociceptiva.**

| CARACTERÍSTICA CLÍNICA | DOR NEUROPÁTICA | DOR NOCICEPTIVA |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Etiologia | Nervo lesionado | Tecido ou dano potencial ao tecido |
| Descritores | Lancinante, penetrante, semelhante a choque elétrico | Latejante, dolorido, semelhante à pressão |
| Déficits sensoriais | Frequente (p. ex., dormência, formigamento, pontadas) | Infrequentes, a distribuição não segue dermátomos nem trajeto de nervos |
| Déficits motores | Pode existir fraqueza neurológica | Pode ter fraqueza muscular induzida pela dor |
| Hipersensibilidade | Dor frequentemente evocada por estímulos não dolorosos (alodinia) ou dolorosos (resposta exagerada) | Incomum, exceto por hipersensibilidade na área imediata de uma lesão aguda |
| Caráter | Irradiação distal é comum | Irradiação distal é menos comum; irradiação proximal frequente |
| Paroxismos | Exacerbações comuns e imprevisíveis | Exacerbações menos comuns e associadas à atividade |
| Sinais autônomos | Pode ocorrer em 1/3 a 1/2 dos pacientes | Incomum |

Uma anamnese completa deve avaliar os padrões de sono e dieta. Em estudos epidemiológicos, mais de 50% dos pacientes com dor crônica apresentam alguma forma de transtorno do sono, que é quase onipresente em algumas condições, como a fibromialgia. É bem conhecido que a dor pode interferir no sono, mas é menos apreciado que a privação do sono aumenta a sensibilidade à dor e reduz a resposta à terapia. Embora haja algumas evidências de que a melhora do sono diminua a dor crônica, os estudos são em sua maioria correlacionais.[8]

Em termos de dieta alimentar, há fortes evidências para apoiar a perda de peso para uma ampla gama de condições de dor em indivíduos com sobrepeso e a suplementação de vitamina D em indivíduos com deficiência documentada, o que pode ser mais comum em pacientes com dor crônica. Outros suplementos que podem aliviar a dor crônica incluem ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, cúrcuma, gengibre, magnésio e vitamina $B_{12}$.

A avaliação de um paciente com dor deve incluir a história psicossocial. Entre metade e dois terços dos pacientes com dor crônica apresentam graus variados de psicopatologia, sendo a depressão a comorbidade mais comum, seguida por transtornos de ansiedade, transtornos somatoformes e abuso de substâncias psicoativas. A maioria das condições psicológicas coexistentes tem sido associada ao desenvolvimento e à persistência da dor. Os fatores sociais que podem impactar negativamente o tratamento incluem baixa satisfação no trabalho e ganho secundário.

## Exame físico

O exame do paciente com dor deve abranger todos os sistemas corporais, porque a dor é manifestação frequente de doença sistêmica. O achado do exame físico por si só quase nunca é patognomônico, mas pode ajudar a selecionar pacientes para exames complementares ou tratamento. Ao contrário da dor aguda, a dor crônica geralmente não está associada à ativação autônoma, resultando em sinais vitais alterados. Parestesia na distribuição de um nervo ou raiz nervosa sugere dor neuropática, mas alterações sensoriais que não seguem dermátomos também podem acompanhar a dor nociceptiva. Alodinia e hiperalgesia são características da dor neuropática. As formas mais comuns de neuropatia estão associadas a déficits sensoriais na distribuição em “luvas e meias”, mas também ocorrem outros padrões (Capítulo 392).

Ao examinar a força muscular, deve-se fazer uma distinção entre a fraqueza induzida pela dor e a fraqueza neurológica, com a última frequentemente ocorrendo em conjunto com atrofia muscular ou assimetria nos reflexos.

Às vezes, a avaliação dos reflexos é a única maneira de distinguir entre uma condição neurológica verdadeira e etiologias não orgânicas.

## Exames complementares

Os exames de imagem suplantaram amplamente a anamnese e o exame físico como padrão-ouro para o diagnóstico de patologias, mas existem desvantagens. Em virtude de sua falta de especificidade, a correlação entre os achados na ressonância magnética e a intensidade da dor na coluna é insatisfatória, com mais de 50% dos indivíduos assintomáticos apresentando anormalidades nas radiografias lombares, torácicas e cervicais. As revisões sistemáticas descobriram que a realização precoce de exames de imagem em pacientes com dorsalgia nas costas não melhora os desfechos nem influencia a tomada de decisão, embora resulte em maior satisfação do paciente e mais custos. Portanto, deve ser reservado para aqueles com déficits neurológicos graves ou progressivos ou "sinais de alerta", como suspeita de malignidade, infecção ou fraturas. Alguns até questionaram a utilidade dos exames de imagem como ferramenta de prognóstico antes dos procedimentos. Em um ensaio randomizado para avaliar se a RM melhora os desfechos do tratamento em pacientes com dor ciática que foram encaminhados para injeções de esteroides peridurais, uma RM pré-procedimento não melhora comprovadamente os desfechos e apenas raramente modificou a tomada de decisão.[A1] Para distúrbios álgicos crônicos, como cefaleias primárias e dor abdominal ou pélvica crônica, os exames de imagem devem ser reservados para a avaliação de processos agudos ou mudança significativa dos sinais/sintomas.

A eletromiografia (EMG) e os estudos de condução nervosa (Capítulo 368) são usados para diagnosticar lesões em fibras nervosas grandes. No entanto, esses estudos estão associados a taxas significativas de resultados falso-negativos e falso-positivos e não são sensíveis na detecção do comprometimento de pequenas fibras nervosas. Para neuropatias de fibras curtas, uma biopsia de pele demonstrando densidade diminuída de fibras nervosas pode ser valiosa.

# TRATAMENTO

A dor é uma experiência perceptual complexa afetada por inúmeros fatores que inclui não apenas a ativação de nociceptores, mas também emoções, memória e cognição, contextos social e cultural e expectativas. Não é de surpreender, portanto, que o tratamento com placebo tenha capacidade documentada, embora modesta, de reduzir a dor.[A2]

As metas do tratamento devem, portanto, incluir e elucidar a causa da dor, atenuar a nocicepção, melhorar a função e aliviar o sofrimento. O sofrimento pode ser consequência de numerosos fatores que incluem perda da função física, isolamento social, angústia familiar e sensação de inadequação ou perda espiritual. O modelo biopsicossocial postula que fatores biológicos, psicológicos e sociais desempenham um papel na dor crônica e devem ser abordados. Apesar da escassez de estudos avaliando uma abordagem integrativa, existe um consenso de que um modelo interdisciplinar seja benéfico. A meta do tratamento da dor não deve se limitar à redução da dor, mas também abranger a melhoria da função, comorbidades psicológicas, sono e interações sociais. Tem sido argumentado que o tratamento deve ser baseado no mecanismo, em vez da etiologia ou da doença, mas faltam ferramentas clínicas simples para correlacionar os sintomas com os mecanismos. O desenvolvimento de métodos de diagnóstico para identificar mecanismos (p. ex., teste sensorial quantitativo, testes de infusão intravenosa) pode ajudar a desenvolver novos agentes farmacológicos específicos para o alvo (Figura 27.1). Quando possível, os métodos não narcóticos são preferidos, especialmente para dor crônica.[8b]

## Tratamentos farmacológicos

### Analgésicos antipiréticos

O ácido acetilsalicílico (Capítulo 76) é o analgésico mais usado no mundo. Junto com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os antipiréticos paracetamol e fenacetina, esse grupo forma a base da farmacoterapia da dor. Os analgésicos antipiréticos exercem seus efeitos antinociceptivos pela inibição da ciclo-oxigenase (COX), a enzima que limita a velocidade da produção de prostaglandinas, que sensibiliza os nociceptores e regula a inflamação. Existem várias distinções

farmacológicas entre os AINEs e o paracetamol. Enquanto os AINEs agem tanto central quanto perifericamente, tornando-os agentes tópicos efetivos para condições inflamatórias nociceptivas, o principal local de inibição enzimática para paracetamol é o sistema nervoso central. O paracetamol também é um analgésico mais fraco do que os AINEs e amplamente desprovido de efeitos anti-inflamatórios.

A principal desvantagem dos analgésicos antipiréticos não opioides é seu efeito teto. Para a dor oncológica, o paradigma de tratamento da Organização Mundial da Saúde preconiza a adição de opioides a um esquema analgésico não controlado por AINEs, e não substituí-los. Os AINEs atuam sinergicamente com os opioides e têm efeitos poupadores de opioides. Embora os analgésicos antipiréticos sejam mais efetivos no tratamento da dor nociceptiva do que na dor neuropática, muitas pessoas que sofrem de dor neuropática os tomam regularmente.

Uma grande preocupação com os agentes antipiréticos são os efeitos colaterais. Para os AINEs, isso inclui sangramento, ulceração gastrintestinal, toxicidade renal e um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Embora o uso de inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxibe, ou a adição de inibidores da bomba de proteína aos AINEs convencionais possam atenuar o risco de sangramento e úlceras, eles não afetam a incidência de eventos adversos renais ou cardiovasculares. Esses riscos aumentam significativamente em idosos, em pacientes com múltiplas comorbidades e pacientes com polifarmácia. Os AINEs devem ser evitados em pacientes em uso de anticoagulantes, pois podem aumentar o risco de sangramento. Em vista de seus riscos consideráveis, os AINEs devem ser prescritos na menor dose possível, pelo menor período de tempo e com vigilância periódica. Por ter um perfil de segurança mais favorável, o paracetamol é frequentemente considerado uma terapia de primeira linha antes dos AINEs, mesmo para condições de dor associadas à inflamação. Os AINEs tópicos (p. ex., diclofenaco) também foram demostrados em estudos controlados randomizados como benéficos para distúrbios de dor reumatológica regional e têm eficácia comparável, mas menos efeitos colaterais do que os AINEs sistêmicos.[A3]

**Analgésicos adjuvantes**

Muitas diretrizes para o tratamento da dor crônica, particularmente dor neuropática, já foram publicadas (Tabela 27.3). Em geral, eles sugerem que os antidepressivos (antidepressivos tricíclicos [TCA] e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina [IRSN]) e anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina) devem ser as duas classes de medicamentos de primeira linha para a dor neuropática crônica.[9] Dependendo do medicamento e da condição específicos, esses medicamentos podem fornecer alívio significativo da dor em pacientes cuidadosamente selecionados, além do observado com placebo em 15 a 30% dos candidatos farmacológicos ideais (ou seja, o número necessário para tratar está entre 3,6 e 7,2). Embora os opioides tenham eficácia semelhante para a dor neuropática, os anticonvulsivantes e antidepressivos apresentam um risco menor de eventos adversos graves, como abuso e tolerância a longo prazo, tornando-os preferíveis para dor não cancerígena de longa duração. Em termos de eficácia, os TCAs são superiores aos IRSNs, que por sua vez são mais eficazes do que os inibidores de recaptação específicos da serotonina. A amitriptilina é o TCA mais estudado, mas sua eficácia é comparável à do seu metabólito nortriptilina e sua “prima” imipramina. No entanto, os perfis de efeito colateral mais favoráveis dos dois últimos medicamentos (p. ex., menos sedação e atividade anticolinérgica) os tornam preferíveis para dor neuropática. Em pacientes que não toleram os TCA, um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), como a duloxetina, pode ser benéfico. Além da dor neuropática, os antidepressivos também são efetivos na profilaxia da cefaleia, dor abdominal e pélvica, fibromialgia e dor musculoesquelética.

Os anticonvulsivantes são efetivos para a dor neuropática em virtude de suas propriedades estabilizadoras de membrana. Embora os agentes anticonvulsivantes sejam melhores do que os antidepressivos para a dor neuropática prototípica do *tipo lancinante*, os antidepressivos são mais versáteis, porque são comprovadamente efetivos em várias outras condições álgicas. Em razão de sua alta eficácia e perfis de efeitos colaterais favoráveis, os gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) são agentes de primeira linha para muitas formas de dor neuropática. Eles foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de neuralgia pós-

herpética (gabapentina e pregabalina), fibromialgia (pregabalina) e dor neuropática associada a diabetes melito e lesões da medula espinal (pregabalina). No entanto, a pregabalina não reduziu significativamente a intensidade da dor nas pernas associada ao nervo isquiático, em comparação com o placebo, ao longo de 8 semanas.[A4] Os ensaios clínicos randomizados também sugerem que esses agentes atuem sinergicamente com opioides e antidepressivos,[10] tenham efeito ansiolítico e exibam efeitos analgésicos preemptivos antes da cirurgia.[A5,A6]

Quando os gabapentinoides não são efetivos ou tolerados, podem ser empregados anticonvulsivantes alternativos que atuam por meio de diferentes mecanismos. Para a neuralgia do trigêmeo, a carbamazepina continua sendo o tratamento de escolha, embora os efeitos adversos, como a agranulocitose, limitem sua utilidade para outras doenças. Outras classes de adjuvantes que podem ser efetivos em determinados contextos incluem cremes tópicos (p. ex., capsaicina, a substância química pungente na pimenta-malagueta), antagonistas de *N*-metil-D-aspartato (p. ex., cetamina e dextrometorfano), relaxantes musculares esqueléticos (p. ex., baclofeno) e canabinoides. Foi demonstrado que os adesivos de lidocaína tópicos reduzem a dor e a alodinia em pacientes com neuralgia pós-herpética e outras condições neuropáticas. Demonstrou-se em ensaios clínicos que um adesivo tópico com alta concentração (8%) de capsaicina fornece alívio significativo da dor em comparação com placebo para neuralgia pós-herpética e neuropatia pelo HIV e é considerado uma terapia de segunda linha para estados de dor neuropática periférica.[A7] Uma única aplicação de uma hora pode resultar na atenuação da dor por até 12 semanas.

Nos últimos anos, o uso de canabinoides para tratar a dor aguda e crônica gerou um interesse extraordinário. Os canabinoides exercem seus efeitos primários ligando-se a dois receptores: CB1, que é expresso em altas concentrações no sistema nervoso central (e é responsável pela maioria dos efeitos eufóricos e outros psicológicos) e ao longo das vias de dor, e CB2, que é encontrado principalmente nas células imunológicas dos tecidos periféricos e contribui para as propriedades anti-inflamatórias. Os dois canabinoides sintéticos aprovados pela FDA são dronabinol e nabilona, que são indicados para vômitos induzidos por quimioterapia e estimulação do apetite associada a doenças debilitantes. Em 2018, a FDA dos EUA aprovou um medicamento derivado da maconha, o canabidiol, para uma forma rara de epilepsia resistente ao tratamento grave. Apesar das leis federais que proíbem o uso de maconha, mais da metade dos estados têm leis que permitem o uso de maconha medicinal, algumas das quais consideram a dor crônica como uma indicação. Uma revisão sistemática avaliando canabinoides para dor crônica concluiu que havia evidências de um pequeno efeito para dor crônica não oncológica e relacionada ao câncer, com a evidência mais forte para dor neuropática.[A8] Os efeitos adicionais que podem beneficiar os pacientes incluem propriedades antieméticas e estimulantes do apetite em pacientes com câncer, bem como a melhora do sono e diminuição da ansiedade. Os efeitos colaterais graves dos canabinoides podem incluir comprometimento cognitivo e motivacional e efeitos psicológicos, como ideias delirantes, alucinações, transtornos de pânico, depressão e dependência.

### Analgésicos opioides

Os analgésicos opioides são a base do tratamento para a dor oncológica (Tabela 27.4). Embora estudos randomizados tenham descoberto que os opioides são eficazes em condições de dor não oncológica, várias revisões concluíram que eles fornecem melhora a longo prazo em apenas uma minoria de indivíduos e que sua superioridade em relação a outros analgésicos e capacidade de melhorar a função é inconclusiva.[A9] Para os pacientes que se apresentam ao departamento de emergência com dor aguda nos membros, não foi encontrada nenhuma diferença significativa ou clinicamente importante na redução da dor em 2 horas entre o tratamento de dose única com ibuprofeno e paracetamol ou com a combinação de três diferentes analgésicos opioides e paracetamol.[A10] A otimização da terapia com analgésicos opioides exige um equilíbrio cuidadoso entre os efeitos benéficos e indesejáveis, incluindo a drogadição. Compreender a farmacologia clínica dos opioides, incluindo sua potência relativa, duração de ação, biodisponibilidade e farmacocinética, é essencial para o uso racional. Seu uso para o tratamento da dor crônica é limitado principalmente por uma miríade de efeitos colaterais que incluem náuseas, constipação intestinal, sedação, prurido, depressão respiratória e deficiência endócrina, levando a disfunção sexual e

osteoporose acelerada.[10b]Os opioides eliminados predominantemente por via renal, como a morfina, devem ser usados com cautela em pacientes com disfunção renal. Dois metabólitos da morfina, morfina-6-glicuronídeo, que contém propriedades analgésicas, e morfina-3-glicuronídeo, que pode amplificar a dor em certos contextos, podem se acumular em pacientes com disfunção renal. As substâncias alternativas incluem fentanila e metadona.

O uso crescente de opioides prescritos para dor crônica tem sido associado a um aumento de mais de três vezes nas mortes relacionadas aos opioides nos primeiros anos do século XXI. Uma síntese das evidências sugere que, entre os pacientes com dor crônica que tomam opioides, até 40% apresentam comportamentos aberrantes relacionados aos fármacos, 20% abusam de seus fármacos e cerca de 10% se tornam dependentes. Essas estatísticas graves levaram a uma diretriz recente do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA para a prescrição de opioides para dor crônica.[A11] As diretrizes enfocam três áreas principais:

1. Determinar quando iniciar ou continuar os opioides para dor crônica;
2. Seleção, dosagem, duração, acompanhamento e descontinuação dos opioides; e
3. Avaliar os riscos e abordar os danos do uso de opioides.

As 12 recomendações principais na diretriz do CDC são:

1. Terapia farmacológica não opioide e não farmacológica é preferida e deve ser prescrita antes de iniciar a terapia com opioide.
2. Estabelecer metas realistas antes de iniciar a terapia com opioides e discutir como a terapia será descontinuada se os benefícios não superarem os riscos.
3. Antes de iniciar e periodicamente durante a terapia com opioides, discutir os riscos conhecidos e os benefícios realistas da terapia.
4. Iniciar a terapia com opioides de liberação imediata.
5. Começar com a menor dose efetiva, reavaliar cuidadosamente os benefícios e riscos quando a dosagem for aumentada além de 50 equivalentes em mg de morfina (MME) por dia e tentar evitar dosagens superiores a 90 MME por dia.
6. O tratamento da dor aguda com opioides deve ser geralmente limitado a 3 dias ou menos e raramente além de 7 dias.
7. Avaliar o paciente 1 a 4 semanas após o início dos opioides e reavaliar os benefícios e danos da terapia com opioides em 3 meses.
8. Antes de iniciar a terapia com opioides e durante o tratamento, os fatores de risco para danos devem ser avaliados e as estratégias para mitigar o risco, como oferecer naloxona, devem ser consideradas.
9. Revisar o histórico de prescrições de substâncias psicoativas controladas do paciente usando programas estaduais de monitoramento de medicamentos prescritos.
10. Solicitar rastreamento de drogas/medicamentos na urina antes de iniciar a terapia com opioides e pelo menos uma vez por ano posteriormente.
11. Não prescrever opioides e benzodiazepínicos simultaneamente.
12. Para pacientes com transtorno do uso de opioides, oferecer ou organizar o tratamento com buprenorfina ou metadona em combinação com terapias comportamentais.

Em resumo, ao considerar um ensaio com opioides, os médicos precisam considerar a patologia da doença, avaliar características como conformidade e responsabilidade, realizar estratificação de risco e monitorar metas de tratamento predefinidas e comportamentos aberrantes relacionados a medicamentos (Figura 27.2).

O uso prolongado de opioides pode estar associado a tolerância e dependência física. A tolerância cruzada entre os opioides é incompleta e uma estratégia frequentemente usada quando há suspeita de tolerância é a rotação para um opioide alternativo, o que pode resultar em uma redução de 30 a 50% na dose equianalgésica. O tramadol e o tapentadol representam uma classe de analgésicos com duplo mecanismo de ação. O tramadol é um agonista fraco que inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina. Junto com os efeitos colaterais típicos dos opioides, foram relatadas

convulsões. O tapentadol funciona como um agonista opioide μ e um inibidor da recaptação da norepinefrina e é ligeiramente mais forte do que o tramadol.

O butorfanol, a nalbufina e a pentazocina são agonistas-antagonistas de opioides que podem antagonizar as ações dos agonistas opioide μ e causar efeitos psicotomiméticos em virtude de suas ações no receptor opioide κ. Esses medicamentos devem ser usados com cautela, principalmente em pacientes recebendo outros agonistas opioides μ, porque eles podem precipitar a abstinência ou reduzir a efetividade dos agonistas opioides puros. A buprenorfina, um agonista parcial no receptor opioide μ e um antagonista em outros receptores opioides, está disponível em várias formulações, incluindo um adesivo transdérmico 1 vez/semana para dor e em combinação com naloxona para o tratamento da dependência de opioides.

**Terapias combinadas**

As diretrizes sugerem que, quando a monoterapia não é efetiva, vários agentes podem ser empregados. O uso racional da polifarmácia deve incluir agentes que atuem em diferentes locais do processo de sinalização da dor e, idealmente, apresentem efeitos adversos antagônicos (Figura 27.3). Os ensaios controlados descobriram que gabapentina e nortriptilina, gabapentina e morfina, e nortriptilina e morfina fornecem benefício superior do que qualquer um dos medicamentos isoladamente para a dor neuropática.[A12] Em pacientes com dor lombar crônica, entretanto, os gabapentinoides parecem ter valor limitado com uma relação risco-benefício inexpressiva.[A13]

## Tratamento psicológico

A relação entre dor e psicopatologia é complexa. A prevalência ao longo da vida de doenças psiquiátricas coexistentes em pacientes com dor crônica varia de 50% a mais de 80%. Entre 30 e 60% dos que sofrem de dor crônica apresentam sintomas de depressão, tornando-a a comorbidade mais comum. Para transtornos de ansiedade e abuso de substâncias, as taxas de coprevalência são em torno de 30% e 10 a 15%, respectivamente. Mas, embora seja amplamente conhecido que a dor crônica pode predispor os pacientes a depressão, ansiedade, abuso de substâncias psicoativas e suicídio, o que é menos comumente apreciado é que a psicopatologia coexistente é um forte preditor para o desenvolvimento de dor crônica após um episódio de dor aguda (p. ex., episódio de dorsalgia, cirurgia) e é associada a desfechos terapêuticos menos satisfatórios.[11, A14]

É responsabilidade dos médicos rastrear todos os pacientes com dor à procura de condições psicológicas que possam impactar negativamente o tratamento (Tabela 27.5). Não apenas as principais condições psiquiátricas, como depressão e ansiedade generalizada, mas também comportamentos desadaptativos e diagnósticos secundários, como transtorno de somatização e fracas habilidades de enfrentamento, podem influenciar negativamente o tratamento.

Técnicas de relaxamento, como *biofeedback* e imagens guiadas, têm se mostrado efetivas em uma ampla gama de condições álgicas agudas e crônicas, mas são especialmente úteis em indivíduos com altos níveis de ansiedade. A terapia cognitivo-comportamental é uma forma estruturada de psicoterapia baseada na substituição de padrões de pensamento e comportamentos negativos por outros mais construtivos. Este tratamento aumenta os sinais de dor inibitórios e também pode ser efetivo para os sintomas associados, como fadiga e insônia. Os candidatos ideais incluem pacientes motivados nos quais o pensamento distorcido (p. ex., catastrofização) e comportamentos contraproducentes amplificam o comportamento de dor. O acompanhamento de 2 anos de um ensaio clínico randomizado de redução do estresse com base na atenção plena (*mindfulness*) em comparação a terapia cognitivo-comportamental (TCC) ou tratamento usual para dor lombar crônica revelou que diferenças significativas entre os grupos foram sustentadas apenas entre a TCC e o cuidado normal; houve alguma diminuição dos efeitos superiores da redução do estresse com base na atenção plena (*mindfulness*) em relação ao tratamento usual após 1 ano.[A15] Nas metanálises, a TCC baseada em *mindfulness* não se mostrou superior a outras terapias ativas.[A15b] Em pacientes com transtornos de personalidade e comportamentos mal-adaptativos arraigados, a psicoterapia a longo prazo pode ser necessária.

## Terapias intervencionistas: bloqueios nervosos, neuromodulação e cirurgia

**Bloqueios nervosos**

As injeções podem ser realizadas para fins terapêuticos, diagnósticos e prognósticos. Mecanicamente, as injeções realizadas com anestésico local liberam os nervos comprimidos, aumentando o fluxo sanguíneo e interrompendo os processos envolvidos na sensibilização central (ou seja, "quebrando o ciclo de dor"). Os benefícios adicionais da adição de corticosteroide ao anestésico local incluem o bloqueio da cascata inflamatória, suprimindo descargas ectópicas de nervos lesionados e inibindo a síntese de prostaglandinas, algumas das quais sensibilizam os nociceptores.

Os bloqueios nervosos estão sob crescente escrutínio em razão do aumento da utilização. Em pacientes apropriados, as injeções conseguem fornecer alívio da dor a médio prazo, facilitar a reabilitação e melhorar a qualidade de vida. Mas o rápido aumento no uso altera a razão risco-benefício, pois os pacientes com pouca probabilidade de se beneficiarem são submetidos ao tratamento. Os pacientes com problemas psicossociais concomitantes (p. ex., ganho secundário, depressão não tratada), maior carga de doença, uso de opioides e com achados nos exames de imagem ou no exame físico discordantes de seus sintomas provavelmente não se beneficiarão dos procedimentos. Naqueles que se beneficiam, traduzir o alívio temporário proporcionado pela administração direcionada da medicação em melhora a longo prazo exige que se abordem as etiologias subjacentes e os fatores predisponentes, o que muitas vezes envolve psicoterapia e reabilitação. As injeções que podem fornecer benefícios em indivíduos cuidadosamente selecionados incluem injeções de ponto de gatilho para dor miofascial, injeções intra-articulares para osteoartrite crônica e bloqueios de nervos com corticosteroide para síndromes de compressão de nervo. As terapias biológicas, como plasma rico em plaquetas, mostraram resultados modestos no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos e estão sendo cada vez mais empregadas para tratar lesões de nervos periféricos[A15c] mas as evidências de benefícios em relação a outros tratamentos, ou a longo prazo, são fracas.[A16,A17] Entre as injeções espinais, a evidência mais forte é para as injeções epidurais de esteroides em pacientes com dor radicular aguda ou subaguda.[12] Em indivíduos com dor espinal secundária à artrite facetária dos processos articulares das vértebras, há evidências mistas que sustentam a denervação por radiofrequência. Em pacientes com dor oncológica, procedimentos neurolíticos direcionados ao plexo celíaco para dor abdominal superior e plexo hipogástrico superior para dor pélvica podem fornecer benefícios significativos por vários meses.

**Estimulação elétrica/neuromodulação**

A estimulação elétrica tem sido usada há milênios para tratar a dor. A forma mais comum de estimulação elétrica é a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), em que a corrente elétrica é usada para estimular os nervos. As evidências que apoiam a TENS para tratar a dor crônica são ambíguas, com uma crítica de que o benefício é de curta duração. A estimulação da medula espinal é uma técnica neuromoduladora para o tratamento da dor crônica refratária, na qual um eletrodo é inserido periduralmente para estimular o segmento dorsal da medula espinal. Foi desenvolvido com base na teoria do portão ou do controle da dor, que postula que a ativação das fibras A sensoriais periféricas pode atenuar a sinalização da dor pelas fibras C de condução mais lenta. Embora originalmente destinado a tratar a dor neuropática, os avanços tecnológicos, como a estimulação de alta frequência e explosão, também podem trazer benefícios para condições nociceptivas. As indicações mais comuns para estimulação do segmento dorsal da medula espinal são a síndrome pós-laminectomia, a síndrome de dor regional complexa, a neuropatia diabética e a dor isquêmica associada a doença vascular periférica ou angina. Em pacientes com dor crônica intratável que não responda a medidas conservadoras, a estimulação cerebral profunda e do córtex motor pode fornecer benefícios para condições como dor em membro fantasma, cefalalgia e dor central.

**Cirurgia**

As intervenções cirúrgicas são frequentemente defendidas para pacientes que não respondem às medidas conservadoras. Um neuroma traumático é uma consequência inexorável da secção ou lesão por calor de um nervo, formado como resultado da regeneração desregulada e desorganizada dos nervos. Foi demonstrado que os neuromas emitem sinais de dor ectópica e costumam ser

bastante dolorosos. Portanto, os procedimentos neurolíticos raramente são bem-sucedidos no tratamento a longo prazo da dor neuropática. Parte do desafio em decidir quando a terapia operatória é indicada gira em torno da dificuldade envolvida em estabelecer uma relação causal entre a patologia-alvo e a dor. No caso de descompressão espinal, a incidência de dor pós-cirúrgica crônica tem pouca relação com o tamanho da hérnia de disco, o que sugere que a patologia-alvo pode não ser a causa primária dos sintomas. Da mesma forma, o tecido cicatricial é uma sequela previsível do tratamento cirúrgico, mas a lise das aderências raramente está associada à paliação dos sintomas a longo prazo, em razão da alta taxa de recorrência e da ausência de meios confiáveis para correlacionar as aderências com a dor. Não surpreendentemente, a cirurgia feita apenas para remover uma parte do corpo dolorida (p. ex., orquiectomia) raramente resulta em benefício a longo prazo.

## Dorsalgia

Os médicos publicaram diretrizes clínicas para tratamentos não invasivos para dor lombar aguda, subaguda e crônica em adultos. Em três ensaios clínicos randomizados em pacientes com lombalgia crônica, a denervação por radiofrequência combinada com um programa de exercícios padronizado resultou em nenhuma melhora ou nenhuma melhora clinicamente importante em comparação com um programa de exercícios padronizado sozinho.[A18] Em pacientes que apresentam patologia vertebral grave (tumor, traumatismo), a descompressão, a estabilização e a fusão podem ser benéficas, mas os desfechos dependem substancialmente da seleção do paciente. Estudos randomizados determinaram que os procedimentos de descompressão feitos para radiculopatia e estenose de canal vertebral efetivamente aliviam a dor a curto prazo, mas a maioria não demonstra melhora a longo prazo (> 2 anos) em comparação ao tratamento conservador.[A19,A20] Para fusão ou substituição de disco intervertebral realizada para dor mecânica associada a alterações degenerativas comuns, estudos randomizados sugerem que não mais de um terço dos pacientes pode esperar alívio significativo da dor ou desfecho altamente funcional, com os resultados diminuindo ao longo do tempo[A21,A22] (Tabela 27.6).

## Fisioterapia

O uso de fisioterapia para fornecer alívio da dor e melhorar a função é a base da abordagem integrativa do paciente com dor. Os fisioterapeutas avaliam, orientam e fornecem intervenções procedimentais minimamente invasivas para ajudar a prevenir e aliviar a dor e a disfunção. Isso inclui tratar as causas da dor (p. ex., corrigir anormalidades da marcha) e fornecer tratamentos (p. ex., compressas quentes e frias, manipulação de articulações).

Os exercícios são usados há décadas como tratamento para a dor crônica e um meio de prevenir lesões. O exercício tem vários mecanismos de ação, incluindo aumento do fluxo sanguíneo, liberação de endorfinas, aplicação de efeitos anti-inflamatórios, ativação de vias inibitórias e melhora do sono e do humor. Enquanto o maior corpo de pesquisas foi conduzido para dor na coluna, os benefícios também foram demonstrados em fibromialgia[A22b] cefaleia, artrite, dor neuropática e câncer.

## Terapias complementares e alternativas

Os pacientes estão buscando tratamentos médicos alternativos e complementares (MAC) (Capítulo 34) com frequência crescente, com taxas de utilização em torno de 40%. A dor é a indicação mais comum para terapias de MAC. Algumas das modalidades de MAC mais populares são acupuntura,[13] quiropraxia[14] e ioga, todas as quais se mostraram benéficas em certos contextos. No entanto, seus efeitos tendem a ser modestos e há pouca evidência para apoiar uma modalidade em relação a outra, ou contra os tratamentos médicos convencionais. Em uma revisão que avaliou a aceitação da MAC por vários estudantes das áreas da saúde, os estudantes de medicina foram os mais críticos.

## Tratamento da dor em idosos

É mais provável que adultos mais velhos relatem dor do que as coortes mais jovens e, com frequência, apresentam múltiplas comorbidades. O aumento do risco de efeitos adversos

relacionados aos medicamentos nessa população é a base para a recomendação popular, “comece devagar e vá devagar” na titulação dos medicamentos. Os fatores fisiológicos relacionados à idade que podem diminuir a dose terapêutica de analgésicos opioides e não opioides incluem alterações no volume de distribuição e ligação às proteínas, diminuição do metabolismo, diminuição da excreção e aumento da sensibilidade farmacológica. Assim, intervenções não farmacológicas, como modificações ergonômicas, fisioterapia personalizada e programas de exercícios, consulta nutricional, abordagens psicocomportamentais e injeções devem ser consideradas para pacientes apropriados.[15]

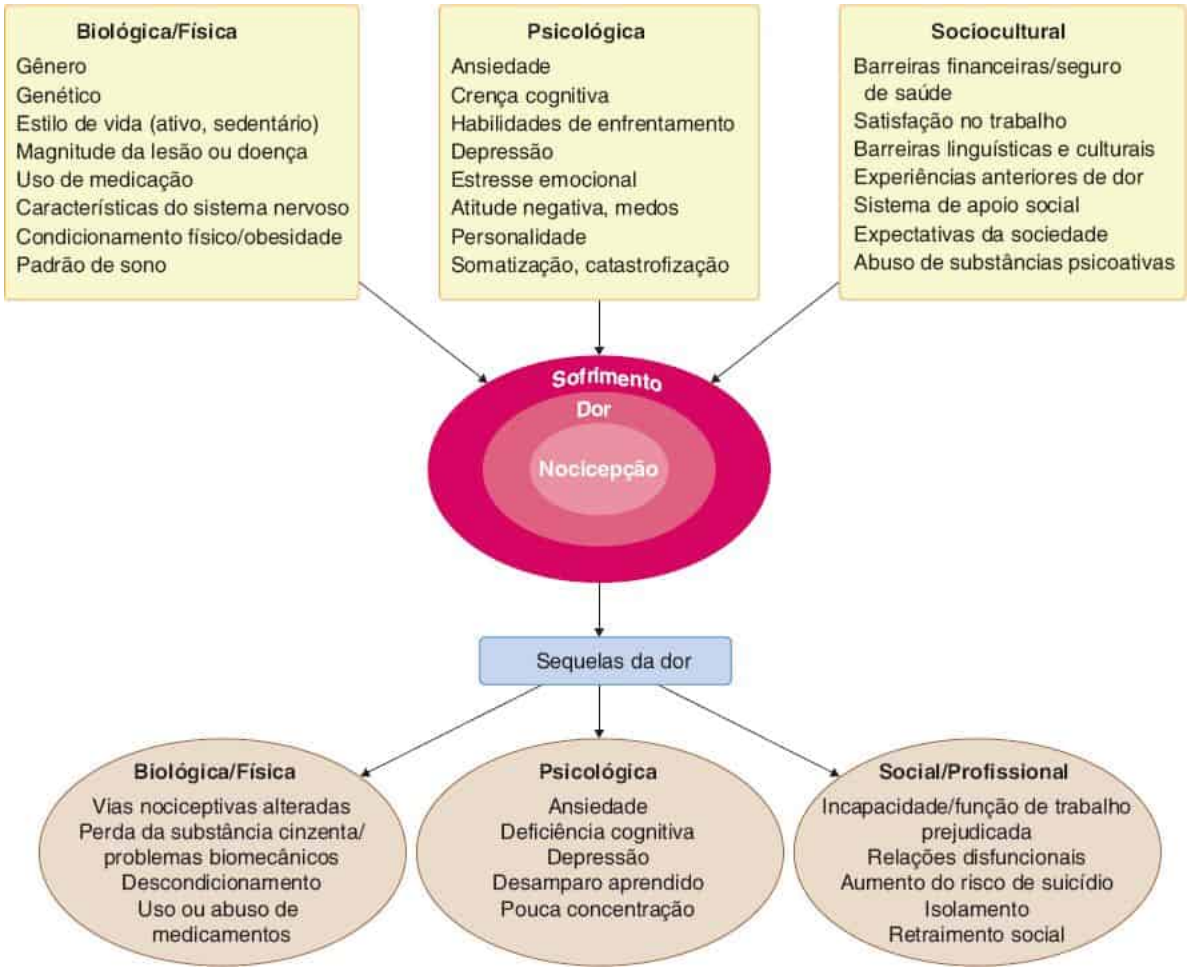


**FIGURA 27.1** **Desenho esquemático do modelo biopsicossocial de dor.**

| **Tabela 27.3** | **Recomendações para o tratamento farmacológico da dor neuropática crônica do International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group (NEUPSIG).** |
|---|---|
| **AGENTES DE PRIMEIRA LINHA/CLASSES DE AGENTES (FORTES RECOMENDAÇÕES)** | **DOSE DIÁRIA TOTAL E ESQUEMA** |
| Gabapentina | 1.200 a 3.600 mg, dividida em três doses |
| Gabapentina de liberação prolongada ou enacarbil | 1.200 a 3.600 mg, dividida em duas doses |

| | |
|---|---|
| Pregabalina | 300 a 600 mg, dividida em duas doses |
| Duloxetina ou venlafaxina* inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina | 60 a 120 mg, 1 vez/dia (duloxetina)<br>150 a 225 mg, 1 vez/dia (venlafaxina ER) |
| Antidepressivos tricíclicos | 25 a 150 mg, 1 vez/dia ou dividida em duas doses |
| **AGENTES DE SEGUNDA LINHA (RECOMENDAÇÕES FRACAS)** | |
| Adesivos de capsaicina 8% (para dor neuropática periférica) | 1 a 4 adesivos na área dolorida por 30 a 60 min a cada 3 meses |
| Adesivos de lidocaína (para dor neuropática periférica) | 1 a 3 adesivos na região da dor 1 vez/dia durante até 12 h |
| Tramadol | 200 a 400 mg, divididos em duas (liberação prolongada de tramadol) ou três doses |
| **AGENTES DE TERCEIRA LINHA (RECOMENDAÇÕES FRACAS)** | |
| Toxina botulínica A (SC) | 50 a 200 unidades para a área dolorida a cada 3 meses |
| Opioides fortes | Titulação Individual<br>Ver Tabela 27.4 |

*A duloxetina é o mais estudado entre os inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina e, portanto, recomendado como primeira escolha; ER = liberação estendida

Recomendações baseadas na classificação GRADE, adaptada a partir de Finnerup et al. *Lancet Neurol* 2015.

**Tabela 27.4** **Formulações, dosagens e informações farmacológicas dos opioides comumente prescritos.**

| MEDICAMENTO | DOSAGEM EQUIANALGÉSICA (ORAL A MENOS QUE ESPECIFICADA) | VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PRONTAMENTE DISPONÍVEIS | DURAÇÃO DA AÇÃO | COMEN |
|---|---|---|---|---|
| **AGONISTAS OPIOIDES PUROS** | | | | |
| Morfina | 30 mg | IV, IM, VO, VR; formulação SR | 3 a 6 h para ação curta, 8 a 12 h para SR | Padrão referên todos Metab excreta renal |
| Oxicodona | 20 mg | VO, VR; formulação SR | 3 a 6 h para ação curta, 8 a 12 h para SR | Amplam dispon combi analgé opioide eufóric do que Muito |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | fins nã terapê |
| Hidromorfona | 3 a 6 mg | VO, VR, IV, IM, formulação SR | 3 a 6 h, 18 a 24 h para SR | Maior ta conver do que opioide Formu reserv pacien toleran opioide contrai para p que us recent IMAO |
| Hidrocodona | 30 a 60 mg | VO, formulação SR | 3 a 6 h, 12 a 24 h para SR | Grande dose e da mo Opioid comun prescri EUA. T usada combin parace analgé opioide Formu dispon parace |
| Oximorfona | 10 mg | VO, IV, IM, VR; formulação SR | 4 a 8 h, 8 a 12 h para SR | A ingest álcool a form da oxi pode l rápido dos ní plasma superc Biodis oral m (10%) |
| Metadona | 2 a 20 mg | VO, VR, IV | 6 a 12 h para dor | Morfina: conver metad de aco dose e do uso opioide de 2:1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | em pa<br>doses<br>Pode l<br>7 dias<br>o esta<br>equilíb<br>dinâmi<br>razão<br>vida lo<br>Monito<br>ECG é<br>recom<br>com d<br>altas.<br>proprie<br>como<br>antago<br>recept<br>a inibiç<br>recapt<br>seroto<br>norepi<br>podem<br>o<br>desen<br>de tole<br>aumen<br>eficáci<br>neurop |
| Levorfanol | 4 mg | VO, IM, V | 4 a 10 h | Razão d<br>conver<br>para IV<br>Agonis<br>recept<br>kappa<br>Múltipl<br>mecan<br>ação, i<br>inibiçã<br>recapt<br>seroto<br>norepi<br>antago<br>recept<br>agonis<br>recept<br>meia-v<br>supera<br>pela m<br>metad |
| Fentanila | 12,5 µg/h (TD)<br>100 a 300 µg (TM) | TD, TM | 72 h para TD;<br>1,5 a 3 h para TM | As formu<br>TM e E |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | úteis e<br>pacien<br>função<br>deficie<br>Sistem<br>iontofo<br>de iníc<br>10 min<br>para d<br>operat<br>TD: Gra<br>variaçã<br>taxas d<br>conver<br>doses<br>depen<br>via. O<br>admini<br>pode e<br>associ<br>menos<br>colater<br>gastrin<br>inclui a<br>bucal,<br>e intra<br>Distribui<br>associ<br>início r<br>(10 mi<br>opioide<br>liberaç<br>imedia<br>Aprova<br>FDA p<br>episód<br>em pa<br>toleran<br>opioide<br>Aproxim<br>40% m<br>biodisp<br>para p<br>transm<br>*sprays*<br>pastilh<br>compri |
| Sufentanila | 15 a 30 µg | TM | 1,5 a 3 h | Início rá<br>variaçã<br>de con<br>Para u<br>em ins |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | cuidad saúde configu campo batalha Dosag 30 µg na Eur dosage µg apr EUA |
| Codeína | 200 mg | VO, VR, IM, SR<br>Produto de combinação da codeína disponível como supressor da tosse | 3 a 6 h, 8 a 12 h para SR | Frequen usada combir analgé opioide eficáci efeitos podem afetad de met do met ativo m varia signific Popula supres tosse |
| Propoxifeno | 200 mg | VO, VR | 3 a 6 h | Removic merca<br>Grande dose e de mor Freque usado combir analgé opioide metab pode s com o excess especi idosos Antago no rec NMDA |
| Meperidina | 300 mg | VO, VR, IM, IV | 2 a 4 h | O metab pode s com o excess |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | especi<br>pacien<br>insufic<br>Associ<br>taquica<br>hiperte<br>arteria<br>O uso<br>concor<br>IMAO<br>resulta<br>reaçõe<br>Pode c<br>“eufori<br>outros<br>Absorç<br>errática |
| **AGONISTAS-ANTAGONISTAS, AGONISTAS PARCIAIS** | | | | |
| Buprenorfina<br><br>Buprenorfina/ naloxona (razão de 4:1 para dependência de opioides) | 0,3 a 24 mg SL<br>5 a 70 µg/h (TD)<br>2 a 24 mg/dia | TM, VR, IV, TD | 8 a 12 h para TM, 7 dias para formulação SR, 1 vez/dia para combinação estável de buprenorfina/naloxona | Agonista<br>antago<br>pode p<br>abstiné<br>pacien<br>depen<br>opioide<br>doses.<br>potenc<br>abuso<br>efeitos<br>do que<br>puros.<br>reverti<br>pronta<br>naloxo<br>prolon<br>interva |
| Butorfanol | 1 mg/*spray*, repetir após 60 a 90 min (IN) 1 a 2 mg (IV/IM) | IN, IM, IV, VO | 3 a 5 h | Agonista<br>antago<br>mistura<br>recept<br>antago<br>recept<br>Comur<br>usado<br>nasal p<br>enxaqu<br>menos<br>comun<br>a dor c<br>Potenc<br>abuso |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nalbufina | Razão parenteral de 1:1 | SC, IM, IV | 3 a 6 h | Agonista antago mistura freque usada trabalh e parto usada o pruri por op refratá |
| Pentazocina Pentazocina/Naloxona (razão de 100:1 de pentazocina para naloxona) | 90 mg | VO, SC, IM, IV | 3 a 4 h parenteral, 3 a 8 h VO | Agonista antago mistura entanti negativ agonis naloxo adicion 1970 p preven |
| Tramadol | 150 a 300 mg | VO | 4 a 6 h, 24 h para SR | A ação envolv da rec seroto norepi Afinida recept 6.000 que a Análog codeín metab no qua diferen metab podem os efei medica Dispor combi parace Dose r recom 400 m o uso concor IMAO |
| Tapentadol | 75 a 110 mg | VO | 4 a 6 h, 12 h na formulação SR | A ação envolv da rec norepi |

| | |
|---|---|
| | Pode t efeitos do que como gastrin respira máxim mg/dia uso co de IMA |

VO = via oral; VR = via retal; IV = intravenoso; IM = intramuscular; IN = intranasal; SL = sublingual; TD = transdérmico; TM = transmucosa; B = bucal; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; SR = liberação prolongada; IMAO = inibidores da monoamina oxidase

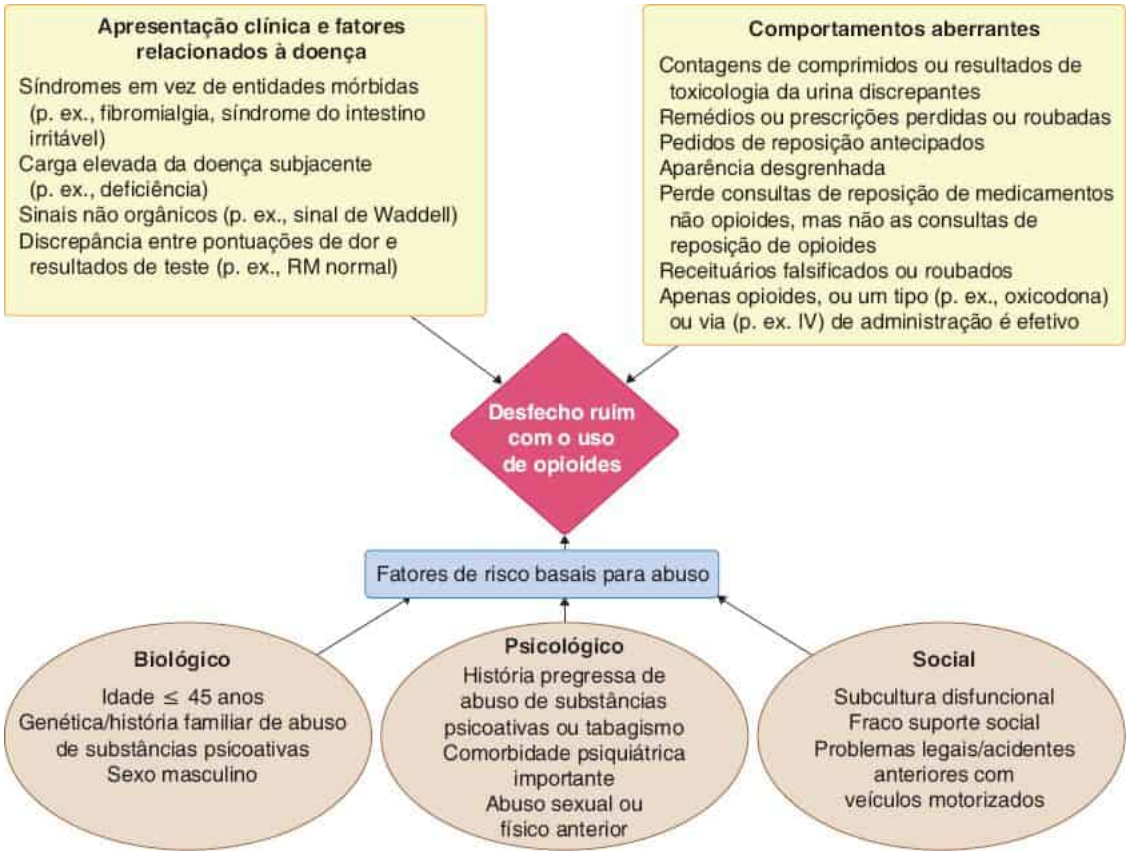


**FIGURA 27.2** Fatores associados ao abuso de opioides e/ou fracasso do tratamento. RM = ressonância magnética.

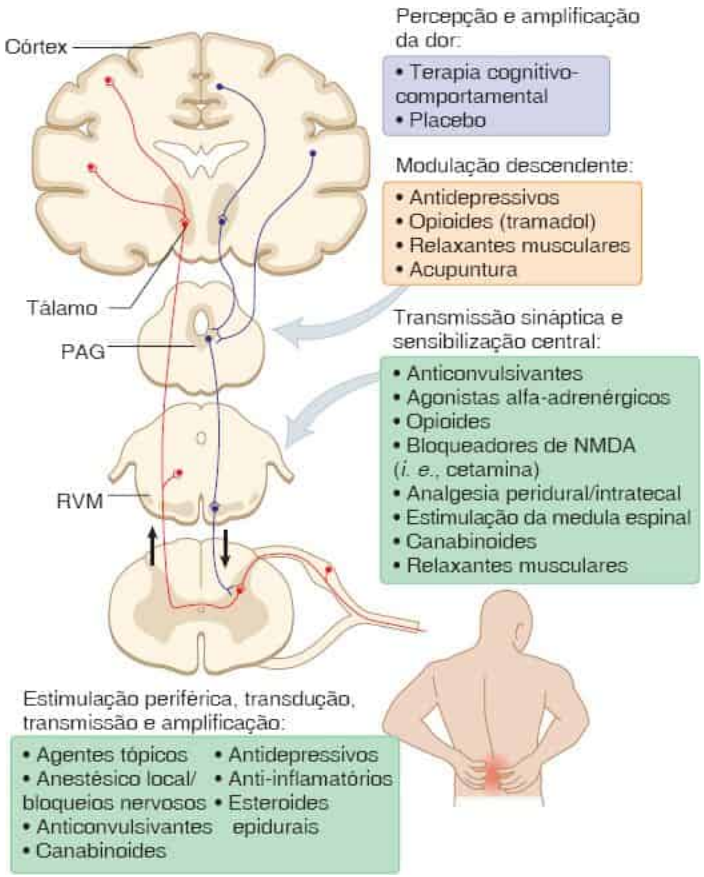


**FIGURA 27.3** **A escolha racional de terapias combinadas para a dor deve ser baseada nos mecanismos de ação do medicamento**. Combinar fármacos com ações díspares pode ter efeitos analgésicos aditivos ou sinérgicos e minimizar os efeitos adversos.

| Tabela 27.5 | Fatores psicossociais associados à dor crônica. |
|---|---|
| Múltiplas queixas de dor | |
| Pouca satisfação no trabalho, baixa remuneração | |
| Habilidades de enfrentamento inadequadas | |
| Comportamento de evitação do medo | |
| Trabalho manual, trabalho fisicamente estressante | |
| Obesidade | |
| Somatização | |
| Tabagismo | |
| Níveis basais baixos de atividade física | |
| Processo legal em andamento | |
| Idoso | |
| Baixo nível de escolaridade | |

| |
|---|
| Intensidade inicial maior da dor, deficiência |
| Sintomas neurológicos |
| Ansiedade |
| Humor deprimido |
| Sofrimento emocional |

**Tabela 27.6** **Evidências dos tratamentos para diferentes etiologias de lombalgia crônica.**

| CONDIÇÃO | PREVALÊNCIA | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Radiculopatia lombossacra consequente a hérnia de disco | Prevalência anual 5 a 15% | Evidências moderadas de que os esteroides peridurais promovam alívio a curto prazo, evidências fracas de benefício a longo prazo<br>Fortes evidências de que a cirurgia seja benéfica por até 2 anos, mas evidências conflitantes de benefício a longo prazo<br>Evidências fracas para duloxetina |
| Estenose do canal vertebral | 5 a 10% dos adultos ≥ 65 anos<br>Raro em pacientes < 50 anos | Evidências fracas de que esteroides epidurais promovam alívio significativo a curto prazo, evidências negativas de benefício a longo prazo<br>Evidências moderadas de que a cirurgia seja benéfica por pelo menos 2 anos<br>Evidências negativas ou fracas para tratamento farmacológico |
| Dor discogênica (doença degenerativa do disco intervertebral) | 20 a 40% dos pacientes com lombalgia axial | Evidências conflitantes de efeitos benéficos modestos a curto prazo com tratamentos intradiscais<br>Evidências fracas e conflitantes de que a cirurgia exerça pequeno benefício por até 2 anos em comparação com nenhum tratamento ou tratamento não estruturado e que a cirurgia não é mais efetiva do que o tratamento conservador<br>Evidências negativas para injeções |
| Artrite nos processos articulares das vértebras | 10 a 15% dos pacientes com lombalgia axial, aumentando com a idade | Evidências conflitantes sobre os efeitos benéficos da denervação por radiofrequência<br>Evidências negativas para injeções de esteroides e cirurgia |
| Dor nas articulações sacroilíacas | 15 a 30% dos pacientes com lombalgia axial abaixo da quinta vértebra lombar | Evidências moderadas de alívio a curto prazo com injeções de esteroides<br>Evidências fracas de efeitos benéficos da denervação por radiofrequência<br>Evidências fracas para cirurgia minimamente invasiva |

| | | |
|---|---|---|
| Dor miofascial | 20%, mas é superposta a uma causa primária em mais de 75% dos pacientes | Fortes evidências para exercícios, relaxantes musculares e AINEs<br>Evidências fracas e conflitantes para antidepressivos. O tratamento farmacológico é mais efetivo para dorsalgia aguda do que para a dorsalgia crônica |

## NO FUTURO

A maioria das pessoas desenvolverá um episódio de dor aguda, mas apenas uma pequena porcentagem desenvolverá dor crônica. Duas áreas relacionadas que recebem atenção significativa em pesquisas envolvem a genotipagem e a fenotipagem de pacientes com dor crônica, que podem ser usadas tanto para identificar indivíduos com alto risco de cronificação da dor quanto para orientar o tratamento. O apelo conceitual desses esforços é que o tratamento sob medida para a dor pode resultar em maiores benefícios e menos danos do que uma abordagem indiscriminada.

As terapias regenerativas que procuram facilitar a capacidade do corpo de reparar, substituir, restaurar ou regenerar tecidos doentes ou danificados são outras fronteiras na medicina da dor. Enquanto alguns desses tratamentos, como plasma rico em plaquetas, são comumente usados para tratar doenças musculoesqueléticas com resultados mistos, outros, como a terapia com células-tronco, que está sendo investigada como para lesões nervosas e doenças degenerativas, estão em estágios mais preliminares de desenvolvimento.

Além de prevenir o desenvolvimento de dor crônica, outra prioridade importante da pesquisa de dor crônica do National Institutes of Health é o estabelecimento de registros. Ao contrário dos estudos controlados, que medem a eficácia em populações pequenas e cuidadosamente selecionadas, os registros podem fornecer medida melhor da efetividade em grandes populações tratadas em condições da vida real, bem como informações importantes sobre quem provavelmente se beneficiará de um tratamento.

Finalmente, a especialidade da medicina da dor deve enfrentar a realidade dos custos crescentes de saúde, desenvolvendo modelos terapêuticos custo-efetivos. Os ensaios clínicos que avaliam novas terapias devem medir não apenas os desfechos subjetivos, como escores de dor, mas também desfechos objetivos que possam resultar em economia para a sociedade, como retorno ao trabalho. Provar que os novos tratamentos são mais efetivos do que os existentes, em vez dos tratamentos com placebo, deve ser a base de pesquisas clínicas futuras.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Cohen SP, Gupta A, Strassels SA, et al. Does MRI affect outcomes in patients with lumbosacral radiculopathy referred for epidural steroid injections? A randomized, double-blind, controlled study. *Arch Intern Med*. 2012;172:134-142.

A2. Zunhammer M, Bingel U, Wager TD. Placebo effects on the neurologic pain signature: a meta-analysis of individual participant functional magnetic resonance imaging data. *JAMA Neurol*. 2018;75:1321-1330.

A3. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007400.

A4. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376:1111-1120.

A5. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007938.

A6. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:428-442.

A7. Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD007393.

A8. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-2473.

A9. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, et al. American College of Occupational and Environmental Medicine. ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *J Occup Environ Med*. 2014;56:e143-e159.

A10. Chang AK, Bijur PE, Esses D, et al. Effect of a single dose of opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1661-1667.

A11. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315:1624-1645.

A12. Gilron I, Tu D, Holden RR, et al. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain*. 2015;156:1440-1448.

A13. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2017;14:1-21.

A14. Steenstra IA, Munhall C, Irvin E, et al. Systematic review of prognostic factors for return to work in workers with sub acute and chronic low back pain. *J Occup Rehabil*. 2017;27:369-381.

A15. Cherkin DC, Anderson ML, Sherman KJ, et al. Two-year follow-up of a randomized clinical trial of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care for chronic low back pain. *JAMA*. 2017;317:642-643.

A15b. Pei JH, Ma T, Nan RL, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for treating chronic pain a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2021;26:333-346.

A15c. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*. 2021;49:249-260.

A16. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy*. 2016;32:495-505.

A17. Tsikopoulos K, Tsikopoulos I, Simeonidis E, et al. The clinical impact of platelet-rich plasma on tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: a meta-analysis. *Phys Ther Sport*. 2016;17:87-94.

A18. Juch JNS, Maas ET, Ostelo RWJG, et al. Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the mint randomized clinical trials. *JAMA*. 2017;318:68-81.

A19. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J*. 2011;20:513-522.

A20. Kovacs FM, Urrútia G, Alarcón JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine*. 2011;36:E1335-E1351.

A21. Jacobs W, Van der Gaag NA, Tuschel A, et al. Total disc replacement for chronic back pain in the presence of disc degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD008326.

A22. Hedlund R, Johansson C, Hägg O, et al. Swedish lumbar spine study group. The long-term outcome of lumbar fusion in the Swedish lumbar spine study. *Spine J*. 2016;16:579-587.

A22b. Ferro Moura Franco K, Lenoir D, Dos Santos Franco YR, et al. Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: A systematic review with metaanalysis. *Eur J Pain*. 2021;25:51-70.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16:769-780.
2. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160:19-27.
3. Wenger HC, Cifu AS. Treatment of low back pain: JAMA clinical guidelines synopsis. *JAMA*. 2017;318:743-744.

3b. Wang VC, Mullally WJ. Pain neurology. *Am J Med*. 2020;133:273-280.

4. Crofford LJ. Chronic pain: where the body meets the brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015;126:167-183.
5. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-19.
6. Bjorland S, Moen A, Schistad E, et al. Genes associated with persistent lumbar radicular pain; a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:1-10.
7. Davis KD, Flor H, Greely HT, et al. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:624-638.
8. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, et al. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain*. 2015;156:1433-1439.
8b. Finnerup NB. Nonnarcotic methods of pain management. *N Engl J Med*. 2019;380: 2440-2448.
9. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-173.
10. Mathieson S, Kasch R, Maher CG, et al. Combination drug therapy for the management of low back pain and sciatica: systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2019;20:1-15.
10b. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019;393:1537-1546.
11. Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg*. 2016;16:1-10.
12. Marcia S, Zini C, Hirsch JA, et al. Steroids spinal injections. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35:290-298.
13. Ju ZY, Wang K, Cui HS, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD012057.
14. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317:1451-1460.
15. Dentino A, Medina R, Steinberg E. Pain in the elderly: identification, evaluation, and management of older adults with pain complaints and pain-related symptoms. *Prim Care*. 2017;44:519-528.

28

# BIOLOGIA DA DROGADIÇÃO

ERIC J. NESTLER

## DEFINIÇÃO

A drogadição é o consumo compulsivo de substâncias psicoativas, apesar das graves consequências negativas. O uso e a dependência de substâncias psicoativas prejudiciais contribuem significativamente para morbidade e mortalidade clínicas, tanto diretamente, como resultado dos efeitos tóxicos das drogas de abuso, quanto indiretamente, por meio de acidentes, violência, uso de agulhas não estéreis, tabagismo e outros riscos à saúde. Os principais contribuintes para doenças e morte são, sem dúvida, as substâncias psicoativas legais amplamente utilizadas, o tabaco (Capítulo 29) e o álcool etílico (Capítulo 30), embora substâncias psicoativas ilegais que causem dependência e uso abusivo de substâncias psicoativas prescritas também sejam importantes. Além disso, a drogadição cria um ônus substancial para a sociedade ao prejudicar a função do drogadicto em vários papéis na vida, desorganizando famílias e vizinhanças e motivando crime.

O uso compulsivo, a característica fundamental da drogadição, significa que a pessoa afetada não pode controlar o uso de substâncias por um período significativo de tempo, apesar de fortes motivos para fazê-lo, como problemas de saúde relacionados com as substâncias psicoativas, detenções associadas às substâncias psicoativas ou a ameaça de perder o emprego ou o cônjuge. Na clínica ambulatorial, o tratamento da drogadição pode ser extremamente frustrante: a busca e a administração de substâncias psicoativas são comportamentos aparentemente voluntários que uma pessoa senciente parece incapaz de controlar. Mesmo depois de esforços significativos terem sido feitos para tratar um paciente drogadicto, a recaída é comum, mesmo muito tempo depois de o último sintoma de abstinência ter desaparecido. As recaídas são frequentemente precipitadas por estresse ou por deflagradores de uso de substâncias psicoativas (gatilhos) que podem variar desde contextos familiares do uso de substâncias psicoativas (como fumar após uma refeição) a interações com amigos usuários de substâncias psicoativas, o cheiro de maconha ou a fumaça do tabaco e sensações corporais anteriormente associadas à procura de substâncias psicoativas (os chamados gatilhos interoceptivos). Estudos moleculares, celulares e comportamentais da ação de substâncias psicoativas em modelos animais e estudos não invasivos de neuroimagem humana estão fornecendo percepções significativas sobre a neurobiologia subjacente ao uso compulsivo de substâncias psicoativas e sua persistência. Outras fronteiras importantes da pesquisa incluem a genética humana do risco de drogadição e, mais recentemente, a neurobiologia do que tem sido chamado de comportamentos aditivos, como o jogo compulsivo.

Os usuários de substâncias psicoativas fazem uso das mesmas de modo repetitivo para obter prazer ou para escapar de sentimentos negativos, incluindo os sentimentos aversivos que podem ocorrer quando desaparece o efeito das substâncias psicoativas.[1] Como resultado da administração repetida de fármacos/drogas ao longo do tempo, os alvos proteicos iniciais dos mesmos e suas vias de sinalização posteriores (Tabela 28.1) são excessivamente estimulados e, portanto, sofrem adaptações homeostáticas. Essas adaptações podem provocar tolerância (a necessidade de aumentar progressivamente as doses do medicamento/droga para atingir os efeitos desejados) ou dependência (revelada por sinais/sintomas de abstinência entre as doses do medicamento/droga ou com a suspensão do medicamento/droga). Tanto a tolerância quanto a dependência podem contribuir para o uso contínuo de medicamentos/drogas e para o aumento da dosagem; entretanto, nem a tolerância nem a dependência explicam o uso compulsivo. Em primeiro lugar, a tolerância e a dependência ocorrem não apenas com o uso repetido de substâncias psicoativas (p. ex., heroína), mas também com o uso de muitas outras substâncias (p. ex., antagonistas beta-adrenérgicos [propranolol], anti-hipertensivos agonistas $\alpha_2$-adrenérgicos [clonidina], nitratos, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina). Em segundo lugar, algumas substâncias altamente viciantes, como a cocaína, provocam pouca dependência física e abstinência em alguns indivíduos que, apesar disso, apresentam uso compulsivo. Finalmente, se a dependência e o afastamento fossem fatores necessários no vício, o fenômeno da recaída tardia pós-desintoxicação não seria o grande problema clínico que é. Embora essas formas de adaptação homeostática desempenhem um papel no vício, como será descrito, outros tipos de plasticidade no sistema nervoso são mais significativos.

## FATORES DE RISCO PARA DROGADIÇÃO

Apenas uma minoria dos usuários de substâncias psicoativas se torna drogadicta. Os fatores de risco mais bem estabelecidos para a drogadição são sexo masculino e história familiar. Em todos os países e culturas, os homens correm risco maior de uso de drogas pesadas e drogadição, com razões de risco na faixa de 1,4:1 a 2:1. Nos últimos anos, no entanto, as razões entre homens e mulheres diminuíram em muitos países, especialmente no tocante a tabagismo e etilismo. Além disso, as mulheres que se tornam drogadictas tendem a fazê-lo mais rapidamente após as exposições iniciais, e o uso de substâncias psicoativas durante a gravidez pode ter efeitos extremamente deletérios sobre o feto.

Os genes têm participação preponderante no risco familiar, conforme evidenciado por estudos de gêmeos e de adoção.[2,3] Estudos com gêmeos mostram consistentemente taxas mais altas de concordância para uso pesado de substâncias psicoativas e drogadição em pares de gêmeos monozigóticos do que em pares de gêmeos dizigóticos. Os estudos de adoção realizados em vários países escandinavos e nos EUA se concentraram principalmente no alcoolismo. Esses estudos demonstram que os indivíduos adotados cedo na vida tendem a se assemelhar a seus pais biológicos, e não a seus pais adotivos, no que diz respeito aos padrões de consumo de bebidas alcoólicas. Estudos genéticos de grandes populações sugerem que o risco hereditário de dependência de qualquer uma das várias substâncias psicoativas, incluindo opiáceos, estimulantes, nicotina, álcool etílico e maconha, é aproximadamente o mesmo e varia entre 20 e 60%, dependendo do estudo.

Embora os genes claramente desempenhem um papel significativo na vulnerabilidade à drogadição, poucas das variantes genéticas específicas que conferem risco foram identificadas com certeza. Como todos os transtornos neuropsiquiátricos comuns, o risco de drogadição é muito complexo do ponto de vista genético; há evidências de estudos de ligação e associação para contribuições de um grande número de variantes genéticas de efeito relativamente pequeno. Os fatores de risco genético mais fortes identificados até o momento são variações nos genes que codificam alvos agudos de fármacos/drogas, como subunidades de receptores colinérgicos nicotínicos, embora cada um contribua com apenas uma pequena porção do risco hereditário geral.[4] Grandes estudos de associação genômica ampla (GWAS) e estudos de sequenciamento do genoma completo e do exoma estão sendo realizados. No entanto, a tarefa de identificação do gene é complicada pelos desafios da definição do fenótipo. Não há exames de análises clínicas objetivos que confirmem o diagnóstico e existem fatores de risco genéticos e não genéticos independentes para diferentes estágios de transtornos por uso de substâncias psicoativas, como experimentação de substâncias psicoativas, drogadição e capacidade de resposta ao tratamento. Além disso, estudos com gêmeos e famílias sugerem que pode haver fatores de risco genéticos compartilhados e não compartilhados e fatores de risco epigenéticos não compartilhados subjacentes à drogadição a diferentes substâncias. Como em outras doenças geneticamente complexas, espera-se que, com a identificação de múltiplas variantes que conferem o risco, seja possível identificar as vias bioquímicas envolvidas na patogênese da drogadição, que irão, então, sugerir alvos potenciais para novos e mais efetivos tratamentos.

**Tabela 28.1** **Propriedades das drogas aditivas.**

| MEDICAMENTO | NEUROTRANSMISSOR | ALVO DAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS | EFEITO APÓS A LIGAÇÃO |
|---|---|---|---|
| Opiáceos (morfina, heroína, oxicodona) | Endorfina; encefalinas | Receptores de opioide μ e δ (agonista) | Ativação de Gi/Go; ativação de canais de $K^+$ |
| Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas) | Dopamina (DA) | Transportador de dopamina (DAT)* (antagonista) | Aumento de DA sináptica; estimulação de receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos de dopamina |
| Nicotina | Acetilcolina | Receptor nicotínico de acetilcolina | Estimulação de canais de cátion (pode dessensibilizar) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (nAChR) (agonista) | |
| Álcool etílico | Ácido γ-aminobutírico (GABA)<br>Glutamato | Receptor $GABA_A$ (agonista)<br>Receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (antagonista) | Ativação de canais de $Cl^-$<br>Inibição da entrada de $Na^+/Ca^{2+}$ |
| Maconha ($\Delta^9$-tetra-hidrocanabinol) | Anandamida; 2-araquidonoilglicerol | Canabinoide $CB_1$ (agonista) | Ativação de $G_i/G_o$; ativação de canais de $K^+$ |
| Fenciclidina, cetamina | | Receptor NMDA (antagonista) | Inibição da entrada de $Na^+/Ca^{2+}$ |

*Os psicoestimulantes também interagem com os transportadores de norepinefrina e serotonina, mas em condições normais, é o transportador de dopamina que é crítico para as propriedades recompensadoras e viciantes. Ao contrário da cocaína, as anfetaminas entram nas terminações nervosas da dopamina via DAT e interagem com um segundo alvo, o transportador de monoamina vesicular (VMAT), para liberar DA no citoplasma e, daí, via DAT, para liberá-lo na sinapse.
Modificada de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565-598.

## CIRCUITO DE RECOMPENSA: O SUBSTRATO NEURAL DA DROGADIÇÃO

A sobrevida e a perpetuação das espécies exige que os animais, incluindo os seres humanos, aprendam a prever ameaças e também aprendam as circunstâncias em que podem obter "recompensas", como comida, água, abrigo e oportunidades de acasalamento. Uma definição operacional simples de recompensa é um estímulo que suscita comportamento de abordagem e de consumo. Vários circuitos neurais interconectados, extremamente conservados em evolução, controlam as respostas de um indivíduo a estímulos recompensadores e aversivos (e-Figura 28.1). Neurônios liberadores de dopamina na área tegmental ventral (VTA) do mesencéfalo e seus principais neurônios-alvo no *nucleus acumbens* (NAc) no corpo estriado ventral servem como um reostato que detecta e direciona respostas a recompensas e ameaças. A amígdala e o hipocampo são cruciais para a formação de memórias relacionadas à recompensa e ao medo. O estriado dorsal (corpo caudado e putame) faz a mediação de comportamentos e hábitos bem aprendidos. Finalmente, várias regiões do córtex pré-frontal exercem controle executivo sobre esses sistemas subcorticais. A drogadição envolve funcionamento anormal de todo o circuito.[5]

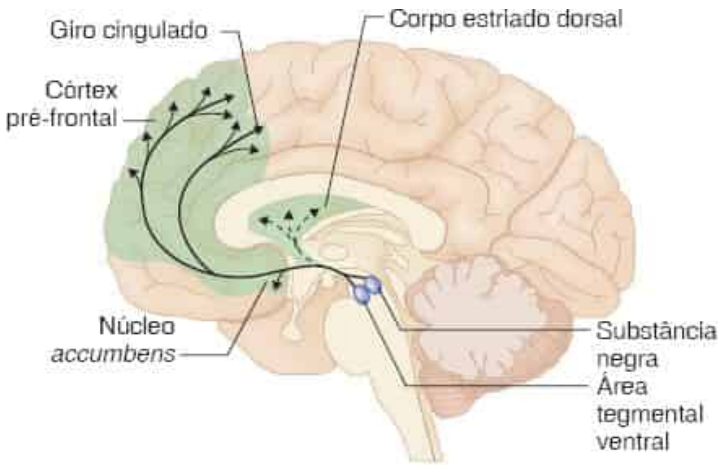


**E-FIGURA 28.1** **Circuitos de recompensa cerebrais.** As principais projeções dopaminérgicas para o prosencéfalo que fundamentam a recompensa do cérebro são mostradas sobrepostas em um diagrama do cérebro humano: projeções da área tegmental ventral para o núcleo *accumbens*, para a amígdala (não mostrada), para o hipocampo (não mostrada) e para o córtex cerebral pré-frontal. Também são mostradas projeções da substância negra para o corpo estriado dorsal (caudado e putame e estruturas relacionadas) que participam na formação de hábitos e outros comportamentos motores profundamente arraigados, incluindo aqueles relacionados ao consumo de substâncias psicoativas. (De Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565-598.)

O neurotransmissor dopamina, liberado pelas terminações nervosas na VTA do NAc, desempenha o papel-chave (embora não o único) na vinculação de recompensas e gatilhos associados a recompensas para respostas adaptativas de busca de recompensas. Em animais, eletrodos implantados conseguem registrar disparos de neurônios dopaminérgicos; cateteres de microdiálise e métodos eletroquímicos podem ser usados para detectar a dopamina que foi liberada pelas terminações pré-sinápticas. Nos seres humanos, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) possibilita medidas indiretas da liberação de dopamina pela observação do deslocamento de um ligante do receptor de dopamina $D_2$ que emite pósitrons previamente ligados a receptores após um estímulo ou desafio farmacológico. Graças ao uso de tais métodos em múltiplos paradigmas, foi bem estabelecido que as recompensas naturais causam disparos de neurônios na VTA e liberação de dopamina no NAc e outras regiões do prosencéfalo. Quando a ação da dopamina é bloqueada, seja por lesão dos neurônios dopaminérgicos, bloqueio dos receptores pós-sinápticos da dopamina ou inibição da síntese de dopamina, as recompensas não motivam mais os comportamentos necessários para obtê-las.

Novas percepções sobre o papel da dopamina surgiram de estudos de pacientes com doença de Parkinson (Capítulo 381). A doença de Parkinson resulta da morte de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo; no entanto, os neurônios na substância negra, que se projetam para o corpo estriado dorsal, são mais comprometidos do que os neurônios na VTA. Os pacientes geralmente são tratados com L-dopa, um precursor da dopamina, mas conforme a doença progride, outros medicamentos podem ser necessários, incluindo agonistas seletivos do receptor de dopamina $D_2$. O relevante para esta discussão é que uma minoria de pacientes tratados com agonistas do receptor de dopamina $D_2$ desenvolve novos comportamentos de risco direcionados a uma meta, como compulsão por jogo ou compras. Esses comportamentos

geralmente cessam quando o medicamento é suspenso. Acredita-se que, enquanto os agonistas do receptor de dopamina exercem efeitos terapêuticos no comportamento motor no corpo estriado dorsal mais completamente desnervado, eles podem se combinar com a dopamina endógena dos neurônios na VTA preservados e superestimular o NAc e outros componentes do circuito de recompensa. Essas observações não apenas enfatizam o papel da dopamina na motivação e na busca de recompensa, mas também sugerem que comportamentos aditivos compartilham substratos neurais com drogadição.[6]

Muitas evidências sugerem que o padrão preciso de disparo do neurônio dopaminérgico e a liberação sináptica resultante da dopamina nos circuitos do prosencéfalo atuam para moldar o comportamento de modo a maximizar a recompensa futura. Em um estado basal, os neurônios de dopamina têm um padrão de disparo tônico lento. Quando ocorre uma recompensa, que seja nova, inesperada ou maior do que o esperado, há uma salva fásica de disparo de neurônios de dopamina causando aumento transitório na dopamina sináptica. Quando uma recompensa é prevista a partir de gatilhos conhecidos e é exatamente a esperada, há pouca mudança no padrão tônico de disparo, ou seja, apenas uma pequena liberação adicional de dopamina. Quando uma recompensa prevista não ocorre ou é menor do que o esperado, os neurônios dopaminérgicos interrompem seu disparo em níveis abaixo de sua taxa tônica. Os aumentos fásicos da dopamina sináptica significam que o mundo está melhor do que o esperado e facilitam o aprendizado de novas informações preditivas e vinculam os gatilhos preditivos recém-aprendidos à ação.

A dopamina não é o único neurotransmissor que sinaliza recompensa. Outros, incluindo acetilcolina, peptídios opioides endógenos (p. ex., encefalina e endorfina) e substâncias lipídicas endógenas chamadas endocanabinoides (porque os canabinoides como a maconha são agonistas em seus receptores), também são liberados no circuito de recompensa em resposta às recompensas naturais.

## PROPRIEDADES DAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS QUE PROVOCAM DROGADIÇÃO

As substâncias psicoativas que provocam drogadição são quimicamente diversas e interagem com diferentes alvos moleculares no sistema nervoso (ver Tabela 28.1). Elas também exibem diferenças significativas entre si em muitos de seus efeitos fisiológicos e comportamentais. Por exemplo, a cocaína e as anfetaminas são estimulantes; exacerbam o estado de vigília, podem causar ansiedade e em doses mais baixas aumentam o desempenho cognitivo. O álcool etílico é um depressivo, é ansiolítico em doses baixas e degrada o desempenho cognitivo. A heroína e outros opiáceos são analgésicos e causam sonolência, constipação intestinal e miose. O efeito comportamental compartilhado de todas as substâncias psicoativas que provocam drogadição é a capacidade, em indivíduos vulneráveis, de provocar uso compulsivo. A propriedade farmacológica compartilhada que é um importante mediador de drogadição é a capacidade de aumentar os níveis de dopamina sináptica no NAc e em outras regiões do prosencéfalo. Por exemplo, a cocaína bloqueia o transportador de captação de dopamina que normalmente retira a dopamina das sinapses. As anfetaminas causam o transporte reverso de dopamina para as sinapses via transportador de captação de dopamina.

Os opiáceos, a nicotina, o álcool etílico e os canabinoides causam liberação de dopamina, agindo por diferentes mecanismos iniciais para estimular os neurônios dopaminérgicos da VTA ou para liberá-los do controle inibitório em repouso. Outras substâncias também induzem recompensa por meio de mecanismos não relacionados a dopamina, ou seja, por meio da ativação de receptores colinérgicos, opioides ou canabinoides no circuito de recompensa (ver Tabela 28.1).

As recompensas naturais, como comida ou oportunidades sexuais, regulam o disparo dos neurônios dopaminérgicos por meio de informações sensoriais altamente processadas, tanto externas quanto interoceptivas. As substâncias psicoativas que provocam drogadição causam curto-circuito nesse tipo de processamento de informação, agindo diretamente nas proteínas que controlam a dopamina e outros sinais no circuito de recompensa. Tipicamente, tais substâncias, via esses mecanismos farmacológicos diretos, provocam a produção de muito mais dopamina sináptica e de outros neurotransmissores relacionados à recompensa por um período mais longo do que as recompensas naturais. Além disso, essas substâncias fornecem um sinal de aprendizagem flagrantemente patológico ao obstruir as pausas no disparo de dopamina e na ativação de outros neurônios, mesmo quando seu uso provoca menos prazer que o esperado ou é, até mesmo, aversivo. Por exemplo, quando a inalação causa tosse dolorosa no tabagista, seria esperado que o cérebro sinalizasse uma experiência pior do que o esperado, com decréscimo resultante na taxa de disparo dos neurônios na VTA. No entanto, como a nicotina causa liberação de dopamina farmacologicamente, independentemente da experiência real do tabagista, os circuitos de recompensa, indisponíveis para a introspecção consciente, ainda recebem uma mensagem positiva que reforça a busca e o uso de nicotina. Em suma, as substâncias psicoativas que provocam drogadição, em virtude de seus efeitos sobre a dopamina e neurotransmissores relacionados, sempre sinalizam "melhor do que o esperado".

## PLASTICIDADE NEURAL INDUZIDA POR SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS RELEVANTE PARA A DROGADIÇÃO

A pesquisa neurobiológica sobre drogadição se concentrou bastante nos aspectos compulsivos do uso de substâncias psicoativas, na capacidade de estímulos específicos ativarem a busca e a ânsia por substâncias psicoativas, e a longa persistência de estresse e risco de recaída dependente de estímulos. Conforme descrito anteriormente, o uso compulsivo de substâncias psicoativas e o poder dos gatilhos associados às mesmas refletem a usurpação dos circuitos de recompensa do cérebro pelas drogas de abuso.[7] A persistência da drogadição reflete mudanças a longo prazo nos neurônios e sinapses e em seus circuitos de interação. Pesquisas durante mais de uma década identificaram mudanças a longo prazo na expressão gênica resultantes do uso de substâncias que provocam drogadição; recentemente, algumas alterações de longa duração na expressão gênica foram atribuídas a mecanismos epigenéticos induzidos pelas substâncias psicoativas, como modificações da cromatina.[8]

Mudanças a longo prazo na expressão gênica podem tornar a pessoa drogadicta suscetível ao estresse e também podem criar mudanças persistentes no estado hedônico e na regulação do humor que motivam o consumo de substâncias psicoativas. Todavia, as mudanças na

expressão gênica, por si sós, não explicam a capacidade de sinais extremamente específicos de ativar a busca por substâncias psicoativas ou, se a busca for impedida, a intensa ânsia subjetiva por elas. A capacidade de gatilhos específicos ativarem a busca e a ânsia por substâncias psicoativas é baseada em memórias associativas a longo prazo consolidadas sob a influência da dopamina e outros sinais de recompensa. A formação da memória a longo prazo representa talvez as mudanças mais persistentes na função cerebral que podem ocorrer na vida adulta. Os substratos neurais da memória provavelmente incluem alterações nos pesos sinápticos, como potencialização ou depressão a longo prazo e remodelação física das espinhas dendríticas. Os processos de sensibilização às substâncias psicoativas (ou tolerância reversa), demonstrados em modelos animais e em seres humanos, contribuiriam para esses fenômenos relacionados à memória.

A centralização dos mecanismos de aprendizagem associativa para a drogadição foi reconhecida pela primeira vez a partir da observação clínica: consumo abusivo da substância psicoativa e, mais notavelmente, recaídas tardias após exposição a gatilhos previamente associados ao uso dessa substância. Os gatilhos que podem reiniciar o consumo de substâncias psicoativas incluem estímulos ambientais (p. ex., pessoas com quem as substâncias psicoativas eram usadas, o equipamento usado no preparo, uso ou ocultação das drogas) e sensações corporais. Como as substâncias psicoativas aumentam de forma confiável as concentrações de dopamina sináptica e de outros neurotransmissores relacionados a recompensas como resultado de suas ações farmacológicas diretas – de fato, elas provocam sinais de recompensa excessivos e bastante distorcidos – o cérebro recebe um impulso poderoso para conectar as circunstâncias nas quais as substâncias psicoativas foram usadas com a motivação para voltar a consumi-las. Mesmo que a substância psicoativa já não induza prazer, os sinais continuam a reforçar o desejo e a busca por ela. Além disso, a certeza e a magnitude desses sinais dão às substâncias psicoativas uma vantagem marcante sobre as recompensas naturais e outras metas aprendidas, incluindo atividades pró-sociais.

No laboratório, foi possível estudar os efeitos das substâncias psicoativas e dos gatilhos sobre os circuitos neurais, fisiologia e respostas subjetivas em seres humanos drogadictos. Por exemplo, foi demonstrado que os estímulos associados à substância psicoativa incitam ânsia pela substância e respostas fisiológicas (como ativação simpática), bem como ativação de circuitos de recompensa em seres humanos drogadictos. Graças à PET foi possível mostrar que gatilhos relacionados à cocaína provocam a liberação de dopamina nas regiões estriadas dos drogadictos.

As investigações nos níveis celular e molecular começaram a identificar as mudanças fisiológicas e moleculares subjacentes aos efeitos das substâncias psicoativas que provocam drogadição nos processos de memória relacionados à recompensa. Entre as substâncias psicotrópicas que foram examinadas, apenas aquelas que conseguem causar drogadição provocam potencialização a longo prazo nos circuitos de recompensa do cérebro, incluindo na VTA. As substâncias que provocam drogadição também ativam fatores de transcrição, como a proteína de ligação responsiva ao monofosfato de adenosina cíclico (CREB), e alteram a composição de complexos de proteína ativadora 1 (AP-1) (compostos de famílias Fos e Jun de fatores de transcrição) em circuitos de recompensa do cérebro.[9] Já foi demonstrado que cocaína, opiáceos e outras substâncias que provocam drogadição regulam muitos genes

derivados de CREB, AP-1 e outros fatores de transcrição. Da mesma forma, tem sido cada vez mais possível, por meio do uso de camundongos geneticamente modificados e transferência gênica mediada por vírus, demonstrar diretamente o envolvimento desses mecanismos de transcrição na gama de anormalidades comportamentais induzidas pela exposição repetida a substâncias psicoativas em modelos animais. No entanto, é muito mais desafiador determinar quais proteínas reguladas por fármacos/drogas estão causalmente envolvidas na drogadição humana. Parte do desafio é que, embora os modelos em roedores tenham fornecido muito conhecimento sobre a ação e o comportamento das substâncias psicoativas, é difícil modelar a compulsão humana em animais, isto é, criar um modelo de uma pessoa de vida livre e independente que perde o controle sobre o uso de substâncias psicoativas enquanto experimenta as consequências negativas desse uso. Dito isso, há cada vez mais dados sobre os processos neurais e moleculares que resultam em drogadição, com a esperança de traduzir esses avanços em exames complementares e tratamentos mais efetivos de transtornos aditivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ehlers CL, Gilder DA, Gizer IR, et al. Indexing the “dark side of addiction”: substance-induced affective symptoms and alcohol use disorders. *Addiction*. 2019;114:139-149.
2. Bühler KM, Giné E, Echeverry-Alzate V, et al. Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research. *Addict Biol*. 2015;20:845-871.
3. Reilly MT, Noronha A, Goldman D, et al. Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology*. 2017;122:3-21.
4. Vink JM. Genetics of addiction: future focus on gene x environment interaction? *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77:684-687.

4b. Farris SP, Mayfield RD. Epigenetic and non-coding regulation of alcohol abuse and addiction. *Int Rev Neurobiol*. 2021;156:63-86.

5. Egervari G, Ciccocioppo R, Jentsch JD, et al. Shaping vulnerability to addiction—the contribution of behavior, neural circuits and molecular mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;85:117-125.
6. Banz BC, Yip SW, Yau YH, et al. Behavioral addictions in addiction medicine: from mechanisms to practical consideration. *Prog Brain Res*. 2016;223:311-328.
7. Lewis M. Brain change in addiction as learning, not disease. *N Engl J Med*. 2018;379: 1551-1560.
8. Ajonijebu DC, Abboussi D, Russell VA, et al. Epigenetics: a link beteween addiction and social environment. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:2735-2747.

9. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:760-773.

**Além da dopamina, todos os itens a seguir são mediadores importantes dos sinais de recompensa no cérebro, EXCETO?**

- A. Acetilcolina.
- B. Endocanabinoides.
- C. Dinorfina.
- D. Endorfinas e encefalinas.

Concluir questão

**Qual das seguintes regiões do cérebro NÃO é importante para controlar as respostas a estímulos recompensadores no ambiente?**

- A. Amígdala.
- B. Córtex occipital.
- C. Hipocampo.
- D. Córtex pré-frontal.
- E. Corpo estriado dorsal.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações descreve melhor a atividade dos neurônios da dopamina na área tegmental ventral em resposta às recompensas?**

- A. Os neurônios mostram grandes aumentos no disparo fásico em resposta a uma recompensa inesperada.

B. Os neurônios mostram grandes aumentos no disparo fásico em resposta à retenção de uma recompensa esperada.

C. Os neurônios mostram grandes aumentos no disparo tônico em resposta à não obtenção de uma recompensa esperada.

D. Os neurônios mostram grandes diminuições no disparo tônico em resposta a uma recompensa inesperada.

Concluir questão

**Qual das seguintes propriedades é exclusiva de uma droga de abuso?**

A. Aumenta a sinalização da dopamina da área tegmental ventral para o núcleo *accumbens.*

B. Aumenta a sinalização de dopamina da substância negra para o corpo estriado dorsal.

C. Diminui a sinalização de dopamina da substância negra para o corpo estriado dorsal.

D. Seu uso repetido está associado à tolerância.

E. Seu uso repetido está associado à dependência e à abstinência.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir NÃO é um mecanismo conhecido de uma droga de abuso?**

A. Agonista do receptor de canabinoide.

B. Agonista do receptor colinérgico nicotínico.

C. Antagonista do receptor de glutamato NMDA.

- D. Agonista do receptor $GABA_A$.
- E. Antagonista do receptor de dopamina.

Concluir questão

29

# NICOTINA E TABACO

TONY P. GEORGE

## DEFINIÇÕES

Fumar cigarros é o método de uso de tabaco mais frequente (> 90%), embora outras formas, incluindo tabaco para cachimbo, charutos e tabaco sem fumaça, sejam comuns. A nicotina é o ingrediente ativo do tabaco, reforçando o uso de todas as formas de tabaco.

## EPIDEMIOLOGIA

O tabagismo de cigarros é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Nos EUA, aproximadamente 17% da população geral[1b] são tabagistas, em comparação com 47% em 1965. Desde o lançamento do relatório do Surgeon General em 1965, a prevalência do tabagismo foi substancialmente reduzida, mas essa redução parece ter diminuído nos últimos anos, provavelmente porque os fumantes restantes são refratários ao tratamento do tabaco. Aproximadamente 475.000 pessoas morrem a cada ano nos EUA em decorrência de doenças clínicas relacionadas ao tabagismo, como câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença cardiovascular (DCV) e acidente vascular cerebral; e os custos econômicos e de saúde relativos ao tabagismo excedem US$ 400 bilhões anualmente. O uso do tabaco sem fumaça (p. ex., tabaco ou fumo de mascar) também aumentou, o que contribuiu para taxas mais altas de patologias orais, incluindo lesões orais pré-cancerosas e cânceres da boca e da nasofaringe. Além disso, os riscos à saúde da fumaça ambiental do tabaco tornaram-se cada vez mais claros, levando ao desenvolvimento de proibições generalizadas do tabaco em ambientes públicos.

Em todo o mundo, estima-se que aproximadamente 1,1 bilhão de pessoas usem tabaco regularmente, incluindo aproximadamente 47 milhões de adultos nos EUA.[1] O tabagismo está aumentando rapidamente em todo o mundo em desenvolvimento,[2] e estima-se que o tabagismo causará cerca de 450 milhões de mortes em todo o mundo nos próximos 50 anos. Em particular, o início do tabagismo ocorre em uma idade mais jovem nos novos fumantes, a taxa de tabagismo em mulheres está aumentando e mais fumantes têm condições socioeconômicas mais baixas. A redução da prevalência do tabagismo em 50% evitaria de 20 a 30 milhões de mortes prematuras no primeiro quarto do século XXI e 150 milhões nos 25 anos seguintes. Para a maioria dos fumantes, o abandono do tabagismo é a mudança de comportamento mais importante para melhorar a saúde geral. Um estudo de coorte prospectivo na Noruega sugeriu que, mesmo com reduções sustentadas (> 25 a 75%) no consumo diário de fumo, há pouca ou nenhuma diminuição na doença cardiovascular, pulmonar ou outro risco de câncer relacionado ao fumo, comprovando ainda mais os méritos de parar contra reduzir o tabagismo.

## BIOPATOLOGIA

A nicotina é o agente reforçador primário do tabaco, com contribuições em mais de 4.000 componentes para os aspectos sensoriais (não nicotina) do fumo de cigarro. O principal local de ação da nicotina é o receptor de acetilcolina nicotínico α4β2 (nAChR), no qual a acetilcolina é o neurotransmissor endógeno. Os nAChRs no sistema nervoso central (SNC) são complexos de canais de íons pentaméricos que são compostos por duas subunidades α e três β; as sete subunidades α são designadas α2 a α9 e as três subunidades β são designadas β2 a β4. Isso produz uma diversidade considerável em combinações de subunidades, o que pode explicar a seletividade específica da região e funcional dos efeitos nicotínicos no SNC.[3] A ativação dos nAChRs leva aos fluxos dos canais iônicos $Na^+/Ca^{2+}$ e à despolarização da membrana neuronal. Os nAChRs são pré-sinápticos em vários tipos de neurônios secretores de neurotransmissores no SNC, incluindo neurônios dopaminérgicos mesolímbicos que se projetam da área tegmental ventral (VTA) para o núcleo *accumbens* (NAc), levando à secreção de dopamina (DA) no núcleo *accumbens*.

Em concentrações baixas de nicotina, predomina a estimulação α4β2 nAChR de projeções afetivas GABAérgicas em neurônios DA mesoacúmbicos, levando à redução do disparo de neurônios DA mesolímbicos e à liberação de DA. Em concentrações mais altas de nicotina, os nAChRs α4β2 dessensibilizam e ocorre ativação predominante do nAChRs α7 nas projeções glutamatérgicas, levando a um aumento na liberação do neurônio dopaminérgico mesolímbico. Em milissegundos de ligação à nicotina, os nAChRs perdem a sensibilidade. Após a abstinência durante a noite, os nAChRs são novamente sensibilizados; isso explicaria por que a maioria dos fumantes relata que o primeiro cigarro da manhã é o mais satisfatório. Curiosamente, estudos de neuroimagem de tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram que fumar 2 a 3 tragadas em um cigarro produz saturação dos nAChRs no sistema de recompensa do cérebro, sugerindo que, embora a ligação aos nAChRs centrais seja um primeiro passo importante nos efeitos da nicotina, não é uma explicação completa para a continuação do tabagismo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora exista um subconjunto de fumantes de cigarros que não fumam todos os dias (p. ex., "festivos"), a maioria dos fumantes de cigarros são usuários diários e têm dependência fisiológica da nicotina. Os fumantes descrevem, tipicamente, uma "onda" e sensações de alerta, relaxamento e "satisfação" ao fumar, porque a nicotina tem efeitos estimulantes e ansiolíticos, dependendo do nível basal de excitação. A estimulação das vias respiratórias é um aspecto importante do comportamento de fumar, e aditivos como o mentol melhoram a experiência, melhorando o sabor e reduzindo a "aspereza" do tabaco fumado.

Os efeitos positivos do fumo do cigarro (p. ex., sabor, satisfação) parecem ser mediados por componentes não nicotínicos do tabaco, como o alcatrão. Além de reforço positivo, abstinência e anseio, existem efeitos secundários ao uso de nicotina e tabaco que podem contribuir para a manutenção e recaída do tabagismo, incluindo a modulação do humor (p. ex., redução do afeto negativo), redução do estresse e controle de peso. Além disso, deflagradores condicionados podem provocar o desejo de

fumar, mesmo após períodos prolongados de abstinência. A nicotina também pode beneficiar fumantes que desejam perder peso e aqueles com manifestações psiquiátricas (modulação do humor, reforço cognitivo, redução do estresse). Estes efeitos secundários são alvos adicionais para intervenção farmacológica em subgrupos de fumantes (p. ex., esquizofrenia, depressão ou fumantes preocupados com o peso corporal).

## Diagnóstico

De acordo com o DSM-5, o transtorno por uso de tabaco é estabelecido clinicamente por documentação histórica de dois dos 11 critérios a seguir:

1. Tabaco frequentemente consumido em quantidades maiores ou por um período mais longo do que o planejado;
2. Desejo persistente ou esforços malsucedidos para reduzir ou controlar o uso do tabaco;
3. Muito tempo gasto em atividades necessárias para obter ou usar o tabaco;
4. Ânsia ou forte desejo ou urgência de fumar;
5. Uso recorrente de tabaco, resultando no não cumprimento de obrigações importantes no trabalho, escola ou casa;
6. Uso continuado de tabaco, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos do tabaco;
7. Atividades sociais, ocupacionais ou recreativas importantes abandonadas ou reduzidas em virtude do uso do tabaco;
8. Uso recorrente de tabaco em situações em que é fisicamente perigoso (p. ex., fumar na cama);
9. Uso continuado do tabaco, apesar dos distúrbios físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que são causados ou exacerbados pelo uso do tabaco;
10. Tolerância, conforme definida pela necessidade de quantidades acentuadamente aumentadas de tabaco para atingir os efeitos desejados, ou efeitos acentuadamente diminuídos com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco;

11. Abstinência, manifestada pela síndrome de abstinência característica do tabaco (p. ex., quadro de irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, aumento do apetite, inquietação, humor disfórico, insônia) ou o tabaco (ou nicotina) é usado para aliviar ou evitar sintomas de abstinência do tabaco.

Para fumantes em abstinência, a remissão é classificada como precoce (entre 3 e 12 meses de abstinência) ou sustentada (> 12 meses de abstinência). Além disso, a gravidade atual do transtorno por uso do tabaco é codificada como leve (2 a 3 sintomas), moderada (4 a 5 sintomas) ou grave (6 ou mais sintomas).

Além disso, a maioria dos fumantes de tabaco fisiologicamente dependentes afirma que fuma o primeiro cigarro do dia nos primeiros 5 minutos após acordar. O uso de procedimentos de acompanhamento de cronograma e diários de tabagismo tem sido usado com sucesso para monitorar o consumo de tabaco. As escalas como Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) possibilitam a avaliação do nível de dependência da nicotina.

## TRATAMENTO

### Tratamentos psicossociais

As terapias comportamentais são baseadas na teoria de que processos de aprendizagem operam no desenvolvimento, na manutenção e no abandono do tabagismo (Tabela 29.1[3b]). Os tratamentos comportamentais podem facilitar a motivação para parar de fumar, dar ênfase aos aspectos sociais e contextuais do tabagismo e aumentar o sucesso geral da cessação. As terapias comportamentais envolvem taxas de abandono de 6 meses de 20 a 25% e tipicamente aumentam as taxas de abandono em até duas vezes em relação ao aconselhamento médico padrão.[A1b] As metas primárias das terapias comportamentais para o tratamento da dependência do tabaco incluem fornecer as habilidades necessárias aos fumantes para ajudá-los a parar de fumar e ensinar habilidades para evitar o fumo em situações de alto risco.

**Intervenções breves**

Já foi constatado que uma orientação sucinta aumenta as taxas de abandono do tabagismo e foi fortemente endossada nas mais recentes U.S. Department of Health and Human Services Guidelines on Tobacco Dependence Treatment (https://www.ncbi.nim.nih.gov/books/NBK63952).[3c] Recomenda-se que os médicos usem os *5 As* com todos os pacientes (perguntar [*ask*] aos pacientes se eles fumam, orientá-los [*advise*] a parar de fumar, avaliar [*assess*] o nível de motivação dos pacientes para parar, ajudar (*assist*) nas tentativas de parar e organizar [*arrange*] contatos de acompanhamento). Fornecer material de autoajuda é outra forma de intervenção breve usada para facilitar a motivação e fornecer habilidades para a cessação do tabagismo. Estudos recentes documentaram que intervenções comportamentais mínimas, como grupos de apoio comunitário, aconselhamento por telefone e materiais de autoajuda gerados por computador, podem aumentar as taxas de cessação do tabagismo em ambientes controlados.

**Intervenções motivacionais**

A meta das intervenções motivacionais é provocar mudanças por meio da abordagem da ambivalência, aumentando a motivação intrínseca para a mudança e criando uma atmosfera de aceitação na qual os pacientes assumem a responsabilidade e a iniciativa para a mudança. Foram desenvolvidas intervenções breves de MI para a cessação do tabagismo e algumas evidências apoiam o aumento da cessação do tabagismo usando técnicas de intervenção motivacional.

**Terapias cognitivo-comportamentais**

Na terapia cognitivo-comportamental (TCC), os pacientes aprendem a antecipar situações de alta probabilidade de fumar e planejam lidar com essas situações usando técnicas comportamentais (p. ex., substituição de comportamento) e cognitivas (p. ex., pensamentos desafiadores). Algum grau de

eficácia da TCC em fumantes foi observado nos formatos de aconselhamento individual e em grupo.

**Terapias de prevenção de recaídas (habilidades de enfrentamento)**

Um grande número de fumantes apresenta recaída 6 meses após parar de fumar. Reconhecimento das situações de alto risco e enfrentamento dos lapsos podem ser incluídos no tratamento inicial de abandono do tabagismo ou após uma tentativa de parar de fumar.

## Tratamentos farmacológicos

Existem três classes de farmacoterapias para cessação do tabagismo aprovadas pela FDA dos EUA: terapias de reposição da nicotina (TRNs), bupropiona de liberação prolongada e vareniclina[4,5] (Tabela 29.2).

**Terapias de reposição de nicotina**

O objetivo da terapia de reposição de nicotina (TRN) é aliviar a abstinência do tabaco, permitindo que os fumantes se concentrem no hábito e nos fatores condicionantes ao tentar parar. As TRNs dependem da absorção venosa sistêmica e não produzem os níveis arteriais elevados e rápidos de nicotina obtidos com a inalação da fumaça do cigarro. Portanto, é improvável que os indivíduos se tornem dependentes das TRNs. As evidências sugerem que a TRN pré-interrupção do tabagismo não é perigosa, e que o uso de TRN *antes* da data programada para o abandono do tabagismo facilita essa ação em comparação com a administração no momento de parar de fumar.[A1] As formas comercialmente disponíveis de TRN são efetivas, aumentando as taxas de abandono em aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes em comparação com o placebo. As TRN consistem em adesivo transdérmico, goma de mascar, pastilhas, *spray* nasal e inalador.

***Goma de nicotina***

A nicotina ingerida por via oral sofre substancial metabolismo de primeira passagem no fígado. A goma de nicotina evita essa barreira por meio da absorção bucal. Ao mascar chiclete de nicotina, 2 ou 4 mg de nicotina são liberados de uma resina. A goma de nicotina deve ser administrada de modo programado (p. ex., 1 pedaço de goma de 2 mg/hora). A duração do tratamento originalmente recomendada era de 3 meses, embora muitos especialistas acreditem que um tratamento mais longo seja mais efetivo. A absorção da nicotina proveniente da goma de mascar atinge o pico 30 minutos após o uso inicial. Os níveis de nicotina venosa de 2 mg e 4 mg de goma são cerca de um terço e dois terços, respectivamente, dos níveis de nicotina em estado de equilíbrio dinâmico (p. ex., entre cigarros) obtidos com o tabagismo. A nicotina fornecida pelos cigarros é absorvida diretamente na circulação arterial pulmonar, fazendo com que os níveis arteriais sejam 5 a 10 vezes maiores do que os da goma de nicotina. A absorção da nicotina na mucosa bucal é diminuída por condições ácidas e os pacientes não devem consumir bebidas (p. ex., café, refrigerante, suco) imediatamente antes, durante ou após o uso.

Vários estudos controlados por placebo estabeleceram a segurança e a eficácia da goma de mascar de nicotina no abandono do tabagismo. Parece haver algumas evidências que apoiam o uso de doses mais altas (pedaços de 4 mg) em fumantes mais dependentes (≥ 25 cigarros por dia [cpd]), o que apoia a correspondência da dose de goma de nicotina com o nível de dependência do fumante. Os efeitos colaterais são raros e incluem aqueles de origem mecânica (p. ex., dificuldade para mastigar, feridas na mandíbula) ou de origem farmacológica local (p. ex., queimação na boca, irritação na garganta). A tolerância se desenvolve para a maioria dos efeitos colaterais durante a primeira semana, e a orientação sobre o uso adequado (p. ex., não mastigar muito vigorosamente) diminui os efeitos colaterais.

***Pastilhas de nicotina***

As pastilhas de nicotina liberam nicotina (preparações de 2 mg e 4 mg) por absorção bucal. As pastilhas oferecem maior flexibilidade nas opções de reposição de nicotina para fumantes e sabidamente resultam em maior absorção de nicotina do que a goma de mascar. As pastilhas de nicotina mostraram superioridade em relação às pastilhas de placebo, com redução significativa da ânsia e da abstinência de nicotina. Doses altas de pastilha aumentam a eficácia em fumantes mais dependentes, sugerindo que, da mesma forma que a goma de nicotina, a dose da pastilha pode ser combinada com o nível de dependência. Curiosamente, a combinação de pastilha de nicotina com adesivo de nicotina pode levar às maiores taxas de abandono a longo prazo em comparação com TRN isoladas e bupropiona. Os ensaios preliminares relataram irritação leve na garganta e na boca como efeitos colaterais.

***Adesivo transdérmico de nicotina***

Adesivos transdérmicos de nicotina, aplicados diariamente todas as manhãs, possibilitam rápida absorção da nicotina pela pele. Três formulações são para uso de 24 horas e uma é para uso de 16 horas. As doses iniciais são adesivos com 21 a 22 mg/24 horas e adesivo com 15 mg/16 horas. A nicotina é absorvida lentamente dos adesivos e, no primeiro dia, os níveis de nicotina venosa atingem o pico 6 a 10 horas após a administração. Depois disso, os níveis de nicotina permanecem razoavelmente estáveis com declínio do nível mais alto ao mais baixo de 25 a 40% com adesivos de 24 horas. Os níveis de nicotina obtidos a partir de adesivos são tipicamente a metade dos obtidos pelo fumo de cigarro. Após 4 a 6 semanas em adesivos com alta dose (21 ou 22 mg/24 horas e 15 mg/16 horas), os fumantes são reduzidos a uma dose média (p. ex., 14 mg/24 horas ou 10 mg/16 horas) e em seguida, para a dose mais baixa após 2 a 4 semanas adicionais (7 mg/24 horas ou 5 mg/16 horas). A maioria dos estudos sugere que a interrupção abrupta do uso do adesivo muitas vezes causa nenhuma abstinência significativa; assim, a retirada gradual não

parece ser necessária. A duração total recomendada do tratamento é geralmente de 6 a 12 semanas.

A eficácia geral do adesivo de nicotina no abandono do tabagismo foi bem documentada.[A2] Os efeitos do adesivo de nicotina ativo são independentes do tipo de adesivo, da duração do tratamento, dos procedimentos de redução gradual e do formato ou da intensidade da terapia comportamental, embora deva ser observado que o tratamento comportamental melhora os desfechos do adesivo de nicotina em comparação ao adesivo de nicotina sozinho. Não foram encontrados eventos adversos graves com adesivos de nicotina e os efeitos colaterais menores incluem reações na pele (50%), insônia e sonhos intensos ou vívidos (15% com adesivos de 24 horas) e náusea (5 a 10%). A tolerância a esses efeitos colaterais geralmente se desenvolve em 1 semana. A rotação dos locais dos adesivos diminui a irritação da pele. A insônia relatada 1 semana após a interrupção parece ser principalmente decorrente da abstinência da nicotina, e não do adesivo de nicotina em si, e um adesivo de nicotina de 24 horas pode ser removido antes de dormir para determinar se a insônia é induzida por ele. Sem tratamento, a insônia geralmente diminui após 4 a 7 dias. Há um risco mínimo de dependência associado ao uso do adesivo e apenas 2% dos usuários de adesivos continuam a usá-lo por um período prolongado após a interrupção.

***Spray nasal de nicotina***

O *spray* nasal de nicotina, aprovado para o tratamento da dependência da nicotina nos EUA em 1996, consiste em uma solução de nicotina em um frasco de *spray* nasal semelhante aos usados para *sprays* de solução salina. O *spray* nasal fornece aproximadamente 1 mg de nicotina por administração e o paciente administra o *spray* (10 mg/mℓ) em cada narina a cada 4 a 6 horas. Esta formulação promove elevação mais rápida dos níveis de nicotina do que a goma de nicotina, e a elevação dos níveis de nicotina promovida pelo *spray* de nicotina está entre os níveis produzidos pela goma de nicotina e pelos cigarros. Os

níveis máximos de nicotina ocorrem em 10 minutos, e os níveis de nicotina no sangue venoso são cerca de dois terços dos níveis do período entre o fumo de cigarros. Os fumantes podem usar o *spray* nasal conforme necessário até 30 vezes/dia durante 12 semanas.

Os ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo de *spray* nasal *versus spray* placebo estabeleceram a segurança e a eficácia do *spray* nasal no abandono do tabagismo. Ambos os estudos empregaram tratamento por 3 a 6 meses e descreveram uma duplicação das taxas de abandono durante o uso ativo de *spray* nasal de nicotina. As diferenças foram reduzidas ou ausentes com seguimento prolongado, sugerindo a necessidade de uso de manutenção desse agente; entretanto, nenhum desses estudos a longo prazo foi publicado até o momento. Os efeitos colaterais do *spray* nasal de nicotina são irritação nasal e da garganta, rinite, espirros, tosse e olhos lacrimejantes. O *spray* nasal de nicotina pode ter um risco modesto de dependência; o *spray* é usado por longos períodos por cerca de 10% dos fumantes, portanto, o acompanhamento dos usuários é recomendado.

***Inalador de nicotina***

Os inaladores de nicotina são cartuchos de nicotina (cerca de 1 mg de nicotina por cartucho) colocados dentro de bastões de plástico ocos semelhantes a cigarros. Os cartuchos produzem um vapor de nicotina quando o ar quente passa por eles. A absorção dos inaladores de nicotina é principalmente bucal, e não respiratória. As versões mais recentes de inaladores promovem elevação dos níveis de nicotina no sangue venoso mais rapidamente do que com goma de nicotina, mas menos rapidamente do que com *spray* nasal de nicotina, consistindo em níveis sanguíneos de nicotina cerca de um terço dos níveis encontrados em tabagistas entre um cigarro e outro. Os fumantes são instruídos a inalar continuamente no inalador (0,013 mg/inalação) durante o dia, com dosagem recomendada de 6 a 16 cartuchos por dia. O inalador deve ser usado conforme

necessário por cerca de 12 semanas. Nenhum efeito colateral grave foi relatado com inaladores de nicotina, embora 50% dos indivíduos relatem irritação na garganta ou tosse. Os resultados de estudos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo revelaram um aumento de 2 a 3 vezes nas taxas de abandono (17 a 26%) ao final do ensaio em usuários de inaladores de nicotina em comparação com usuários de inaladores de placebo, e diferenças menores nos períodos de acompanhamento de 1 ano ou mais. Esses dados apoiam a eficácia a curto prazo dos inaladores em fumantes de cigarros, mas são necessários ensaios a longo prazo com o inalador. Há uma preocupação modesta com abuso com base no uso prolongado do produto por menos de 10% dos fumantes.

**Bupropiona de liberação prolongada**

O agente antidepressivo atípico bupropiona, na formulação de liberação prolongada, é um tratamento farmacológico de primeira linha sem nicotina para fumantes dependentes de nicotina que desejam parar de fumar. O mecanismo de ação no tratamento da dependência da nicotina provavelmente envolve o bloqueio da recaptação da dopamina e da norepinefrina, bem como o antagonismo dos nAChRs de alta afinidade; no entanto, o mecanismo exato pelo qual a bupropiona exerce efeitos antitabagismo não está claro. As metas da terapia com bupropiona são: (1) parar de fumar; (2) redução da ânsia de nicotina e sintomas de abstinência e; (3) prevenção do ganho de peso induzido pela cessação.

A dose-alvo deste agente é 300 mg/dia (150 mg, 2 vezes/dia), e é normalmente iniciada 7 dias antes da data programada de abandono do tabagismo com 150 mg/dia, então aumentada para 150 mg, 2 vezes/dia, após 3 ou 4 dias. Ao contrário das TRNs, não há exigência absoluta de que os fumantes parem completamente de fumar até a data programada de abandono do tabagismo, embora muitos fumantes relatem redução significativa da urgência e da ânsia de fumar, o que facilita a cessação na data programada de abandono do tabagismo quando os níveis da

substância atingem níveis plasmáticos em equilíbrio dinâmico. Alguns fumantes reduzem gradualmente o tabagismo ao longo de várias semanas antes de parar de fumar.

A bupropiona de liberação prolongada para o tratamento da dependência da nicotina[A3] é segura e efetiva. Em um ensaio de 7 semanas, por exemplo, quatro doses de bupropiona de liberação prolongada (0, 100, 150 e 300 mg/dia na dosagem 2 vezes/dia) em combinação com aconselhamento individual semanal para cessação, foram prescritas para 615 fumantes de cigarros que fumavam pelo menos 15 cigarros por dia (cpd). No acompanhamento de 1 ano, as taxas de cessação foram de 12,4%, 19,6%, 22,9% e 23,1%, respectivamente. O tratamento com bupropiona de liberação prolongada reduziu de forma dependente da dose o ganho de peso associado à cessação do tabagismo e reduziu significativamente os sintomas de abstinência da nicotina nas doses de 150 e 300 mg/dia.

Posteriormente, a eficácia da bupropiona de liberação prolongada combinada com adesivo transdérmico de nicotina foi estudada em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e multicêntrico. Oitocentos e noventa e três fumantes de cigarros, usando pelo menos 15 cpd, foram randomizados para um dos quatro grupos experimentais: (1) bupropiona placebo + adesivo placebo, (2) bupropiona placebo + adesivo de nicotina, (3) bupropiona (300 mg/dia) + adesivo placebo, ou (4) bupropiona + adesivo de nicotina. As taxas de cessação na avaliação de acompanhamento de 1 ano foram de 15,6%, 16,4%, 30,3% e 35,5%, respectivamente. Os grupos de bupropiona foram significativamente melhores do que as condições com placebo e adesivo de nicotina isoladamente, mas a combinação de bupropiona e adesivo de nicotina não foi significativamente melhor do que a bupropiona isoladamente. A supressão de peso após a cessação foi mais robusta no grupo de terapia combinada. Finalmente, um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou a eficácia da bupropiona de liberação prolongada na prevenção da recaída do tabagismo após a

cessação. Em indivíduos que pararam de fumar com 7 semanas de tratamento com bupropiona (300 mg/dia), bupropiona de liberação prolongada *versus* placebo por 12 meses atrasou a recaída do tabagismo e resultou em ganho de peso.

Os efeitos colaterais comuns relatados com a bupropiona administrada a fumantes de cigarros incluem cefaleia, náuseas e vômitos, xerostomia, insônia e ativação, a maioria dos quais ocorre durante a primeira semana de tratamento. A principal contraindicação para o uso da bupropiona é história de convulsões de qualquer etiologia. No entanto, as taxas de convulsões *de novo* são baixas com este agente (< 0,5%) em doses de 300 mg/dia ou menos e foram observadas quando a dosagem diária excede 450 mg/dia.

**Vareniclina**

O tartarato de vareniclina, um agonista parcial do receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$, foi aprovado como agente de abandono do tabagismo de primeira linha pela FDA.[6] Os estudos iniciais de Fase II da vareniclina estabeleceram sua segurança e eficácia em comparação com o placebo e sugeriram uma dose ótima de 2,0 mg/dia. Os resultados de dois ensaios de Fase III independentes, mas idênticos, de 12 semanas comparando a vareniclina (2 mg/dia) com a bupropiona de liberação prolongada (300 mg/dia) foram então conduzidos.[A4] Em ambos os estudos, as taxas de abandono foram semelhantes para abstinência contínua nas últimas 4 semanas do estudo, e foram significativamente maiores para participantes que tomavam vareniclina em comparação com bupropiona de liberação prolongada, mas ambos os medicamentos resultaram em taxas de abandono significativamente maiores em comparação com o placebo. A abstinência contínua foi menor durante o período de acompanhamento de 43 semanas e os participantes que tomaram vareniclina continuaram a mostrar uma taxa maior de abstinência do que os participantes que tomaram bupropiona e placebo. A vareniclina também foi considerada efetiva na prevenção da recaída do tabagismo em comparação com o placebo.

A vareniclina reduz a ânsia e a satisfação com o fumo e é geralmente bem tolerada e segura, mesmo em pacientes com DCV preexistente.[A5] Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos iniciais foram náuseas e insônia. No entanto, desde a aprovação da FDA, surgiram preocupações sobre eventos neuropsiquiátricos emergentes do tratamento, incluindo agitação psicomotora, ideação suicida e homicida, mania e psicose. Assim, o monitoramento cuidadoso de fumantes, especialmente aqueles com histórico de doenças psiquiátricas, é fortemente aconselhado ao prescrever este agente. Na verdade, há fortes evidências de que a vareniclina parece ser segura e eficaz em fumantes com transtornos psiquiátricos comórbidos em comparação a bupropiona de liberação prolongada e adesivo de nicotina.[A6]

**Farmacoterapias de combinação**

Há evidências substanciais que sugerem que a combinação de várias formulações de TRNs pode levar a desfechos aprimorados em termos de abandono do tabagismo em comparação com monoterapias. No entanto, pouco se sabe sobre a melhor maneira de trocar de medicação no caso de ausência de resposta inicial. Usando um desenho de ensaio adaptativo,[A7] foi demonstrado que a resposta inicial à nicotina transdérmica (p. ex., redução de 50% no tabagismo nas primeiras 2 semanas após a aplicação do adesivo) previu o sucesso na subsequente cessação do tabagismo; além disso, aqueles que não responderam inicialmente à nicotina transdérmica responderam ao aumento para bupropiona SR ou a mudança para vareniclina. No entanto, a combinação de bupropiona mais vareniclina não parece ser melhor do que a vareniclina sozinha.[A8] Mais estudos de farmacoterapias combinadas e estratégias para alternar medicamentos aprovados são necessários.

**Medicamentos *off-label***

Outros medicamentos (consultar Tabela 29.2) demonstraram algumas evidências de eficácia no tratamento do tabagismo, mas

não foram aprovados pela FDA e devem ser considerados tratamentos de segunda linha.

***Sistemas eletrônicos de administração de nicotina***[c]

Os sistemas eletrônicos de administração de nicotina (SEAN) constituíram um amplo mercado global, com cerca de metade do mercado nos EUA. De acordo com um relatório abrangente intitulado "Public Health Consequences of E-cigarettes" lançado em 2018 pela National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (https://www.nap.edu/read/24952), o mercado global de SEANs mais do que dobrou desde 2013, de 2,8 milhões em 2013 para 6,1 milhões em 2016, e mais de 40% dos consumidores agora consideram seu uso como *regular* em vez de ocasional. A maioria dos adultos que usam cigarros eletrônicos são fumantes ou ex-fumantes e relatam o abandono do tabagismo ou a personalização do dispositivo como motivos para o uso. Por exemplo, estimativas recentes mostram que, aproximadamente, 6 milhões de adultos nos EUA relatam uso de sistemas eletrônicos de administração de nicotina, com cerca de 40% sendo tabagistas atuais, 40% sendo tabagistas prévios e 20% nunca tendo sido tabagistas. Os adolescentes relatam "aromatizante" como o principal motivo de uso e, ao contrário dos adultos, não são fumantes concomitantes de tabaco.[6c] A prevalência é maior entre adolescentes e adultos jovens, brancos, homens e indivíduos com escolaridade média a alta. Os SEANs estão sendo cada vez mais usados com a meta de abandono do tabagismo, mas as evidências são insuficientes ou inexistentes sobre seus efeitos a longo prazo na saúde.[7,8]

Os SEANs consistem estruturalmente em um cartucho de e-líquido, um elemento de aquecimento e uma bateria. A solução líquida usada nos SEANs, consistindo no próprio propilenoglicol ou misturado com glicerina, nicotina (0 a 26 mg/mℓ) e agentes aromatizantes, é aquecida e vaporizada em um aerossol que é então inalado por um bocal. O risco de dependência de nicotina dos cigarros eletrônicos depende do modelo do dispositivo, da concentração de nicotina e da técnica de inalação, mas é

geralmente menor do que o risco representado pelos cigarros.[9,10] Os sistemas eletrônicos têm o potencial de auxiliar no abandono do tabagismo[A9,A10,A10b,A10c] em tabagistas prévios, mas o abandono é breve. A10c 10b A dependência de nicotina em não tabagistas prévios pode resultar em um grande número de novos tabagistas.

***Efeitos colaterais dos SEANs***

Os níveis de toxinas variam em função da fabricação e do uso do produto, mas geralmente são mais baixos em comparação com a fumaça do cigarro, exceto pelos níveis de oligoelementos encontrados em níveis semelhantes a mais elevados nos cigarros eletrônicos. As preocupações fisiológicas com relação aos SEANs envolvem irritação da boca e garganta, náuseas, dores de cabeça, tontura e tosse seca. As lesões tópicas pelo e-líquido, ingestão e inalação excessivamente concentradas de nicotina, bem como superaquecimento, incêndios e explosões dos SEANs são outros meios de causar danos aos usuários.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (E-VALI, *e-cigarette or vaping use-associated lung injury*)[10c] é caracterizada por lesão pulmonar aguda, ocasionalmente grave e, tipicamente, associada a sinais/sintomas sistêmicos e gastrintestinais,[A10d] sobretudo nos casos mais graves. Acetato de vitamina E, um aditivo comum nos produtos de vaping contendo tetra-hidrocanabinol, é encontrado no lavado brônquico de mais de 90% dos pacientes com E-VALI.[10e] Habitualmente, tosse e febre são as manifestações clínicas iniciais. As radiografias de tórax mostram, geralmente, infiltrados bilaterais.[10f] Entre os primeiros 2.600 pacientes hospitalizados, a taxa de mortalidade foi de 2,3%.[10g] Uma proporção substancial de pacientes apresenta anormalidades residuais nas radiografias de tórax ou nas provas de função pulmonar. Desde a retirada do acetato de vitamina E a E-VALI se tornou bastante incomum. Não obstante, isso enfatiza os perigos potenciais dos cigarros eletrônicos.

| **Tabela** | **Tratamentos comportamentais para** |
|---|---|

| 29.1 | dependência do tabaco. | |
|---|---|---|
| **TRATAMENTOS COMPORTAMENTAIS** | **MECANISMO DE AÇÃO** | |
| Intervenções breves | Aumentar a motivação para parar e transmitir habilidades de cessação (p. ex., apoio comunitário, aconselhamento por telefone) | 2 |
| Terapias cognitivo-comportamentais e de prevenção de recaídas | Estratégias comportamentais são desenvolvidas para gerenciar deflagradores; as estratégias cognitivas de enfrentamento têm como alvo os pensamentos desadaptativos para prevenir recaídas | 1 |
| Entrevista motivacional | O terapeuta promove declarações motivacionais do paciente e, por sua vez, o paciente ganha maior conscientização dos problemas com o fumo; aumenta a intenção de parar de fumar | 2 |

Avaliação de efetividade: 1 = Evidências fortes apoiam a eficácia; 2 = evidências moderadas apoiam a eficácia; 3 = poucas evidências apoiam a eficácia.

| Tabela 29.2 | Tratamentos farmacológicos para dependência do tabaco. |
|---|---|
| **TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO DA NICOTINA*** | |
| Goma de mascar (venda livre) | A absorção lenta da nicotina reduz gradualmente a ânsia e a abstinência de nicotina |

| | |
|---|---|
| Adesivo transdérmico de nicotina (venda livre) | A absorção lenta da nicotina reduz gradualmente a ânsia e a abstinência da nicotina |
| Pastilha (venda livre) | A absorção lenta da nicotina reduz gradualmente a ânsia e a abstinência de nicotina |
| Inalador de vapor (com receita médica) | A rápida absorção da nicotina provoca estimulação do nAChR, o que reduz rapidamente a ânsia e a abstinência da nicotina |
| *Spray* nasal (com receita médica) | A rápida absorção de nicotina provoca estimulação do nAChR, o que reduz ânsia e a abstinência |
| **FARMACOTERAPIAS NÃO NICOTÍNICAS** | |
| Bupropiona de liberação prolongada* | Bloqueia a recaptação de DA e NE; alta afinidade, o antagonismo não competitivo com o nAChR reduz o reforço, a abstinência e o desejo de nicotina |
| Vareniclina[a] | Atua como agonista parcial de nAChRs $\alpha_4\beta_2$ |
| Nortriptilina | Bloqueia a recaptação de NA e 5-HT; provavelmente reduz os sintomas de abstinência e os sintomas depressivos comórbidos; os efeitos colaterais limitam a utilidade |
| Clonidina | Agonista do $\alpha_2$-adrenorreceptor; reduz os sintomas de abstinência da nicotina |
| Mecamilamina | Antagonista nAChR não competitivo e de alta afinidade combinado com adesivo |

| | |
|---|---|
| | transdérmico de nicotina; reduz o reforço, a ânsia e a abstinência de nicotina, e pode aumentar as taxas de cessação do tabagismo em comparação com o adesivo sozinho |
| Naltrexona | Evidências mínimas de que este antagonista do receptor peptídio μ de opioide melhore os desfechos da cessação do tabagismo sozinho ou em combinação com adesivo transdérmico de nicotina. Pode reduzir o consumo de álcool etílico e evitar o ganho de peso induzido pela cessação |
| Citisina[b] | O agonista parcial nicotínico parece ser seguro e eficaz para parar de fumar (Grau A) |
| Vacina contra nicotina | Evidências limitadas de eficácia para a cessação do tabagismo nos primeiros testes em seres humanos e os recentes testes de Fase III foram negativos |

*Aprovada pela FDA.

Classificação de efetividade: 1 = Evidências fortes apoiam a eficácia; 2 = Evidências moderadas apoiam a eficácia; 3 = Poucas evidências apoiam a eficácia. 5-HT = 5-hidroxitriptamina; DA = dopamina; NE = norepinefrina; nAChR = receptores nicotínicos de acetilcolina.

[a]N.R.T.: A vareniclina é uma substância química sintética produzida a partir do alcaloide citisina da planta *Cytisus laburnum* L.

[b]N.R.T.: A citisina é um alcaloide parecido com a nicotina e chegou a ser fumada por soldados alemães e russos durante a Segunda Guerra Mundial; é encontrada em várias plantas e seu nome vem do gênero *Cytisus*.

## PREVENÇÃO

O tabagismo ainda é uma das principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. No entanto, as terapias de abandono do

tabagismo estão entre as mais custo-efetivas e comprovadas na medicina. A maioria dos médicos, não obstante, não identifica o tabagismo em seus pacientes. Recomendações recentes sugerem que todos os fumantes devem ser orientados a abandonar o tabagismo. Além disso, políticas efetivas de combate ao tabagismo, como impostos estaduais e esforços de prevenção voltados para a redução do início do tabagismo por jovens e adultos, são elementos essenciais na estratégia geral para reduzir a carga de doenças relacionadas ao tabagismo e os custos sociais e de saúde relacionados.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos tabagistas que param de fumar é excelente em termos de anos e qualidade de vida adquirida, e o abandono mais precoce parece estar associado a aumentos da expectativa de vida e da qualidade de vida. Cinco anos após o abandono do tabagismo, o risco de doenças cardiovasculares diminui cerca de 60% e em 10 a 15 anos o risco se torna semelhante ao das pessoas que nunca fumaram, apesar de um ganho ponderal médio de aproximadamente de 2,30 kg a 2,70 kg.[10h,10i] Além disso, embora medicamentos e tratamentos comportamentais tenham eficácia documentada no tratamento do transtorno por uso do tabaco, é importante que essas terapias sejam combinadas para alcançar os melhores resultados gerais e garantir a aquisição de habilidades adequadas e adesão ao tratamento. A promessa de novos tratamentos e intervenções de prevenção, como a vacina contra nicotina, e o emprego de medicina personalizada combinando os medicamentos certos para fumantes com respostas preferenciais usando farmacogenética (p. ex., polimorfismos em genes para catecolamina-O-metiltransferase [COMT], as subunidades do receptor nicotínico CHRNA3 e CHRNA4, e a enzima metabólica da nicotina CYP 2A6 e biomarcadores de neuroimagem, como PET e fMRI) são de considerável entusiasmo para o campo do tratamento do tabaco. Além disso, dadas as altas taxas de uso e dependência de tabaco em populações psiquiátricas e as taxas mais baixas de abandono neste subgrupo, a adaptação específica de tratamentos de abandono do tabagismo para fumantes com doenças mentais será de suma importância para melhorar o prognóstico e os desfechos nesses grupos de difícil tratamento. Os desafios futuros adicionais incluem o desenvolvimento de terapias de abandono do

tabagismo mais seguras e efetivas e a disponibilização dessas terapias a todos aqueles que desejam parar de fumar.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Rose JE, Behm FM. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry*. 2013;170:860-867.

A1b. Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, et al. Interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant persons: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:280-298.

A2. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146.

A3. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163:608-621.

A4. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, et al. Varenicline and adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;1-11.

A5. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178: 622-631.

A6. Anthenelli R, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507-2520.

A7. Rose JE, Behm FM. Adaptive smoking cessation to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry*. 2013;170:860-867.

A8. Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, et al. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. *Addiction*. 2018;113:1673-1682.

A9. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2018;378:2302-2310.

A10. Masiero M, Lucchiari C, Mazzocco K, et al. E-cigarettes may support smokers with high smoking-related risk awareness to stop smoking in the short run: preliminary results by randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2019;21:119-126.

A10b. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:629-637.

A10c. Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, et al. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1844-1854.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang TW, Asman K, Gentzke AS, et al. Tobacco product use among adults—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1225-1232.

1b. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, et al. Tobacco product use among adults – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1736-1742.

2. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389:1885-1906.

2b. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Prevention and treatment of tobacco use: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1030-1045.

3. D'Souza MS. Neuroscience of nicotine for addiction medicine: novel targets for smoking cessation medications. *Prog Brain Res*. 2016;223:191-214.

3b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:265-279.

3c. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Prevention and treatment of tobacco use: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1030-1045.

4. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3332-3365.

5. Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, et al. Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy*. 2018;38:235-258.

5b. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobaccodependent adults. an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e5-e31.

6. Vogeler T, McClain C, Evoy KE. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;42:129-139.

6b. Mayer M, Reyes-Guzman C, Grana R, et al. Demographic characteristics, cigarette smoking, and e-cigarette use among US adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2020694.

6c. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, et al. E-cigarette use among youth in the United States, 2019. *JAMA*. 2019;322:2095-2103.

7. Franks AS, Sando K, McBane S. Do electronic cigarettes have a role in tobacco cessation? *Pharmacotherapy*. 2018;38:555-566.
8. Hartmann-Boyce J, Begh R, Aveyard P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *BMJ*. 2018;360:1-8.
9. Dinakar C, O'Connor GT. The health effects of electronic cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;375:1372-1381.
10. Livingston CJ, Freeman RJ, Costales VC, et al. Electronic nicotine delivery systems or e-cigarettes: American College of Preventive Medicine's practice statement. *Am J Prev Med*. 2019;56:167-178.
10b. Pearson JL, Sharma E, Rui N, et al. Association of electronic nicotine delivery system use with cigarette smoking progression or reduction among young adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2015893.
10c. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review. *J Gen Intern Med*. 2020;35:2130-2135.
10d. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, et al. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2019;394:2073-2083.
10e. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:697-705.
10f. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin— final report. *N Engl J Med*. 2020;382:903-916.
10g. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:1589-1598.

10h. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, et al. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322:642-650.
10i. Sahle BW, Chen W, Rawal LB, et al. Weight gain after smoking cessation and risk of major chronic diseases and mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e217044.

**O nível de redução do tabagismo associado à redução significativa do risco de doenças cardiovasculares e respiratórias é:**

- A. 25%.
- B. 50%.
- C. 75%.
- D. 100%.

Concluir questão

**Todos os seguintes sinais e sintomas estão associados à abstinência de nicotina, exceto:**

- A. Irritabilidade.
- B. Insônia.
- C. Ganho de peso.

D. Desconforto gastrintestinal.

Concluir questão

[c]N.R.T.: Ver Sistemas Eletrônicos de Administração de Nicotina e Sistemas Eletrônicos sem Nicotina (SEAN/SESN) FCTC/COP/7/11 Relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), 2017, em https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//sistemas-eletronicos-de-administracao-de-nicotina-e-sistemas-eletronicos-sem-nicotina-sean-sesn.pdf.

# 30

# TRANSTORNOS POR USO DE ÁLCOOL

PATRICK G. O' CONNOR

## DEFINIÇÃO

Vários termos já foram usados para descrever o espectro de transtornos clínicos, psicológicos, comportamentais e sociais associados ao consumo excessivo de álcool. *Alcoolismo* é, talvez, o termo mais amplamente usado para descrever pacientes com transtornos relacionados ao consumo de álcool etílico. Em uma tentativa de definir o *alcoolismo* com mais precisão, um painel de especialistas do e U.S. National Council on Alcoholism and Drug Dependence e da American Society of Addiction Medicine elaborou uma definição de alcoolismo que incluía "uma doença crônica primária com fatores genéticos, psicossociais e ambientais... frequentemente progressiva e fatal... caracterizada por controle prejudicado sobre o consumo, preocupação com o álcool, consumo de álcool apesar das consequências futuras e distorções de pensamento, principalmente a negação." Como o termo *alcoolismo* é tão amplo, ele também pode ser impreciso na definição de todo o espectro dos transtornos relacionados ao álcool.

*Abstêmios* são indivíduos que não consomem bebidas alcoólicas. O *consumo moderado* de álcool é definido pelo U.S. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism como o número médio de bebidas consumidas diariamente que coloca um adulto em baixo risco de transtornos por uso de álcool etílico. Existem evidências epidemiológicas que sugerem que o consumo moderado de álcool pode trazer alguns benefícios à saúde, ao reduzir o risco de doenças cardiovasculares (Capítulo 46). O escopo do consumo de álcool que transmite este benefício, se houver, é provavelmente muito baixo, no entanto (p. ex., menos de uma bebida por dia). Na verdade, um estudo epidemiológico recente sugeriu que o nível de consumo de álcool que minimiza os riscos à saúde é zero.[1]

O *consumo de risco* é o nível de consumo de álcool etílico que apresenta riscos à saúde (Tabela 30.1). Esta categoria de comportamento de beber foi identificada com base em evidências epidemiológicas de que certos níveis-limite de consumo de álcool estão associados a um risco aumentado de problemas de saúde específicos. O consumo de risco de álcool é definido de maneira diferente para homens com menos de 65 anos do que para mulheres de todas as idades, em razão do peso corporal geralmente menor e das taxas mais baixas de metabolismo do álcool nas mulheres. A definição em homens com mais de 65 anos é a mesma que em mulheres em razão do aumento do risco relacionado à idade para problemas com álcool, em parte decorrente de mudanças no metabolismo do álcool em indivíduos mais velhos. *O consumo exagerado ("bebedeira")* seria o consumo substancial e episódico de álcool, geralmente cinco ou mais drinques por ocasião para homens e quatro ou mais drinques por ocasião para mulheres. Um drinque padrão contém 12 g de álcool puro, o equivalente a 150 mℓ de vinho, 360 mℓ de cerveja ou 45 mℓ de bebidas destiladas com cerca de 40% de álcool.

O mais recente *Manual Diagnóstico e Estatístico para Transtornos Mentais*, 5ª edição (DSM-5) substituiu a terminologia anterior de *abuso e dependência de álcool* pelo termo *transtorno pelo uso de álcool* (ver Tabela 30.1) para descrever mais claramente o espectro dos sintomas experimentados pelos pacientes. Os pacientes que atendem a 2 ou 3 dos 11 critérios para transtorno por uso de álcool são considerados como tendo transtorno por uso de álcool *leve,* 4 ou 5 critérios correspondem a transtorno por uso de álcool *moderado* e 6 a 11 critérios para transtorno pelo uso de álcool *grave*.

## EPIDEMIOLOGIA

Em pesquisas nacionais,[a] 52% dos adultos americanos relataram que fazem uso de bebidas alcoólicas (licor, vinho ou cerveja), enquanto 23% relataram consumo excessivo de álcool e 6,3% relataram consumo excessivo de álcool nos últimos 30 dias.[2] Entre os etilistas, muitos têm problemas por sua causa. Estima-se que mais de US$ 100 bilhões sejam gastos pela sociedade americana a cada ano para tratar transtornos causados pelo uso de álcool e para recuperar os custos das perdas econômicas relacionadas ao álcool. O consumo excessivo é a terceira causa de morte evitável nos EUA, após o tabagismo e a obesidade. Mais de 100.000 mortes por ano nos EUA são atribuídas a transtornos por uso de álcool.

Estudos epidemiológicos de base populacional demonstraram que os transtornos relacionados ao uso de álcool estão entre os transtornos clínicos, comportamentais ou psiquiátricos mais prevalentes na população em geral. Uma pesquisa epidemiológica da população adulta em geral nos EUA demonstrou prevalências de transtorno do uso de álcool em 12 meses e ao longo da vida de aproximadamente 13,9% e 29,1%, respectivamente. O transtorno por uso de álcool foi geralmente mais prevalente em homens brancos e nativos americanos e indivíduos mais jovens. A forma grave do transtorno por uso de álcool foi mais prevalente nos indivíduos de menor renda. Surpreendentemente, apenas 19,8% dos indivíduos entrevistados com transtorno do uso de álcool ao longo da vida já receberam tratamento. Além disso, os indivíduos com transtorno por uso de álcool eram mais propensos a experimentar transtorno por uso de substâncias psicoativas associado e comorbidade psiquiátrica, especialmente depressão, transtorno bipolar, transtorno antissocial e transtorno de personalidade *borderline*. Um estudo descobriu que o primeiro casamento com um cônjuge sem transtorno por uso de álcool na vida está associado a redução substancial no risco de transtorno por uso de álcool. De modo geral, embora esses e outros dados identifiquem as características dos pacientes associadas aos transtornos por uso de álcool, deve-se enfatizar que eles são prevalentes em todos os grupos sociodemográficos e todos os indivíduos devem ser avaliados com cuidado. O estereótipo de história social de pobreza do paciente dependente de álcool é muito mais exceção do que regra.

| Tabela 30.1 | Termos e critérios para os padrões de uso de álcool. |
|---|---|
| **CONSUMO DE RISCO** | |
| Homens: > 14 drinques/semana ou > 4 drinques/dia | |
| Mulheres: > 7 drinques/semana ou > 3 drinques/dia | |
| **CRITÉRIOS DE TRANSTORNO PELO USO DE ÁLCOOL*** | |
| Tolerância | |
| Abstinência | |
| Consumo maior do que o pretendido | |
| “Fissura” (ânsia ou necessidade de consumir álcool etílico) | |
| Tentativas malsucedidas de reduzir o consumo | |
| Muito tempo é gasto em atividades necessárias para adquirir álcool | |
| Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do consumo de álcool | |
| Consumo continuado apesar dos efeitos negativos (sociais ou interpessoais) | |

| |
|---|
| Consumo recorrente de álcool que resulta em fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa |
| Uso recorrente em situações perigosas para a integridade física |
| Uso contínuo, apesar de problemas sociais ou intrapessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos do álcool |

*Leve = 2 a 3 critérios, moderado = 4 a 5 critérios, grave = 6 ou mais critérios. De American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

A prevalência de transtornos relacionados ao uso de álcool é mais alta na maioria das unidades de saúde do que na população em geral porque os problemas com o álcool frequentemente resultam em comportamentos de busca por tratamento. A prevalência de problemas com o álcool em ambientes ambulatoriais gerais e hospitais internos foi estimada entre 15 e 40%. Esses dados apoiam fortemente a necessidade de os médicos examinarem todos os pacientes à procura de transtornos relacionados ao uso de álcool.

## BIOPATOLOGIA

As bebidas alcoólicas contêm etanol, que atua como agente sedativo-hipnótico. O álcool etílico é rapidamente absorvido pela corrente sanguínea a partir do estômago e dos intestinos. Como as mulheres têm níveis mais baixos da enzima gástrica álcool desidrogenase, responsável pelo metabolismo do álcool etílico, elas apresentam concentrações sanguíneas de álcool mais elevadas do que os homens que consomem doses semelhantes de etanol por quilograma de peso corporal. A absorção de álcool pode ser afetada por outros fatores, incluindo a presença de alimentos no estômago e a velocidade de consumo de álcool. Por meio do metabolismo no fígado, o álcool é convertido em acetaldeído e acetato (Figura 30.1). O metabolismo é proporcional ao peso corporal de um indivíduo, mas vários outros fatores influenciam o metabolismo do álcool. Uma variação genética em uma proporção significativa da população asiática altera a estrutura de uma isoenzima aldeído desidrogenase, resultando no desenvolvimento de uma reação ao álcool, que inclui rubor facial, fogacho, taquicardia e hipotensão.

No cérebro, o álcool afeta uma variedade de receptores, incluindo o ácido γ-aminobutírico (GABA), *N*-metil-D-aspartato e receptores opioides. Acredita-se que os receptores glicinúricos e serotoninérgicos também estejam envolvidos na interação do álcool com o cérebro. Acredita-se que os fenômenos de reforço e adaptação celular, pelo menos em parte, influenciem os comportamentos dependentes do álcool. O álcool é conhecido por ser reforçador porque a interrupção do consumo e a própria ingestão do etanol são conhecidas por promover o consumo de álcool. Após a exposição crônica ao álcool, alguns neurônios cerebrais parecem se adaptar a essa exposição, ajustando sua resposta a estímulos normais. Acredita-se que essa adaptação seja responsável pelo fenômeno da tolerância, em que quantidades crescentes de álcool são necessárias ao longo do tempo para atingir os efeitos desejados. Embora muito tenha sido aprendido sobre a variedade de efeitos que o álcool pode ter sobre vários receptores cerebrais, nenhum receptor foi identificado. Vários transtornos neuropsicológicos são observados em associação com o uso crônico de etanol, incluindo comprometimento da memória a curto prazo, disfunção cognitiva e dificuldades de percepção.

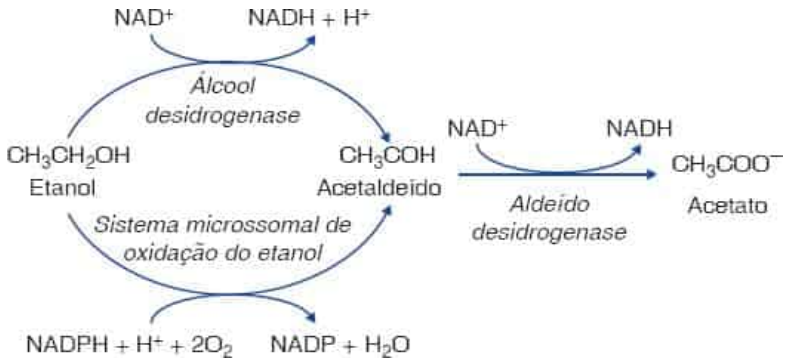


**FIGURA 30.1 Metabolismo do etanol.** A enzima álcool desidrogenase predomina em doses baixas a moderadas de etanol. O sistema microssomal de oxidação do etanol é induzido em altos níveis de etanol por exposição crônica e por certos medicamentos. A inibição da aldeído desidrogenase (genética ou induzida por drogas) leva ao acúmulo de acetaldeído, principalmente no último grupo.

Embora o cérebro seja o principal alvo das ações do álcool, vários outros tecidos têm participação importante no modo como o álcool afeta o corpo humano. A hepatotoxicidade direta está entre as consequências mais importantes do uso agudo e crônico de álcool (Capítulo 143). Inúmeras anormalidades histológicas, variando de inflamação a fibrose e cirrose, já foram descritas. Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico desses efeitos inclua a liberação direta de toxinas e a formação de radicais livres, que podem interagir negativamente com as proteínas, lipídios e DNA do fígado. O álcool também tem efeitos negativos substanciais no coração e no sistema cardiovascular. A toxicidade direta para as células do miocárdio frequentemente resulta em insuficiência cardíaca (Capítulo 52), e o consumo crônico de álcool é considerado o principal contribuinte para a hipertensão arterial (Capítulo 70). Outros sistemas orgânicos que apresentam toxicidade direta significativa do álcool incluem o sistema digestório (esôfago, estômago), o sistema imune (medula óssea, função das células imunes) e o sistema endócrino (pâncreas, gônadas).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O álcool exerce inúmeros efeitos agudos e crônicos específicos. Os efeitos agudos mais frequentes são intoxicação e abstinência alcóolica. Os efeitos clínicos crônicos do álcool incluem quase todos os sistemas orgânicos.

### Efeitos agudos

#### *Intoxicação alcoólica*

Depois de entrar na corrente sanguínea, o álcool passa rapidamente pela barreira hematencefálica. As manifestações clínicas da intoxicação alcoólica estão diretamente relacionadas ao nível sanguíneo de álcool.[3] Em virtude da tolerância, os indivíduos cronicamente expostos ao álcool geralmente apresentam efeitos menos graves em determinado nível sanguíneo de álcool do que os indivíduos que não são cronicamente expostos.

Os sinais/sintomas da intoxicação alcoólica leve em indivíduos não tolerantes geralmente ocorrem em níveis sanguíneos de álcool de 20 a 100 mg/dℓ e incluem euforia, incoordenação muscular leve e comprometimento cognitivo leve. Em níveis sanguíneos mais elevados de álcool (100 a 200 mg/dℓ), ocorre disfunção neurológica mais substancial, incluindo comprometimento mental mais grave, ataxia e

tempo de reação prolongado. Os indivíduos com níveis sanguíneos de álcool nessas faixas podem estar obviamente intoxicados, com fala arrastada e falta de coordenação. Esses efeitos progridem à medida que o nível de álcool no sangue sobe para níveis mais altos, ao ponto em que torpor, coma e morte podem ocorrer em níveis iguais ou superiores a 300 a 400 mg/dℓ, especialmente em indivíduos que não são tolerantes aos efeitos do álcool. As causas comuns de morte em indivíduos com níveis sanguíneos muito elevados de álcool são a depressão respiratória e a hipotensão.

### *Síndrome de abstinência alcóolica*

A abstinência alcóolica pode ocorrer quando os indivíduos diminuem o consumo de álcool ou param de consumir álcool. A gravidade dos sinais/sintomas é bastante variável. Muitos indivíduos sofrem abstinência alcoólica sem procurar atendimento médico, enquanto outros precisam de hospitalização em razão das manifestações clínicas graves. Como o etanol é um depressor do sistema nervoso central (SNC), a resposta natural do corpo à retirada da substância é um estado neurológico hiperexcitável. Acredita-se que esse estado seja o resultado de mecanismos neurológicos adaptativos não controlados pelo álcool, com a consequente liberação de várias substâncias neuro-humorais, incluindo norepinefrina. Além disso, a exposição crônica ao álcool resulta em diminuição do número de receptores GABA e prejudica sua função.

As manifestações clínicas da abstinência alcóolica incluem hiperatividade, resultando em taquicardia e diaforese. Os pacientes também apresentam tremores, ansiedade e insônia. A abstinência alcoólica mais grave pode resultar em náuseas e vômitos, o que pode agravar os distúrbios metabólicos. Anormalidades perceptivas, incluindo alucinações visuais e auditivas e agitação psicomotora, são manifestações comuns de abstinência alcóolica mais moderada a grave. Convulsões do tipo grande mal geralmente ocorrem durante a abstinência alcóolica, embora geralmente não exijam tratamento além da fase aguda da mesma.

A evolução da síndrome de abstinência alcóolica varia em um dado indivíduo e de acordo com o complexo de sintomas, e a duração geral dos sintomas pode ser de alguns a vários dias (Figura 30.2). O tremor está tipicamente entre os primeiros sinais/sintomas e pode ocorrer até 8 horas após o consumo do último drinque. Os sinais/sintomas de tremor e hiperatividade motora geralmente atingem seu máximo em 24 a 48 horas. Embora o tremor leve geralmente envolva as mãos, os tremores mais graves podem envolver todo o corpo e prejudicar bastante várias funções motoras básicas. As anomalias perceptivas geralmente começam nas 24 a 36 horas seguintes ao consumo do último drinque e remitem em alguns dias. Quando ocorrem convulsões por abstinência, são tipicamente tônico-clônicas generalizadas e, na maioria das vezes, ocorrem nas primeiras 12 a 24 horas após a redução da ingestão de álcool. As convulsões podem ocorrer, no entanto, em períodos posteriores também.

A manifestação mais grave da síndrome de abstinência alcóolica é o *delirium tremens*. Este complexo de sintomas inclui desorientação, confusão, alucinação, diaforese, febre e taquicardia. O *delirium tremens* começa, tipicamente, após 2 a 4 dias de abstinência, e a forma mais grave pode resultar em morte.

## Efeitos crônicos

As manifestações agudas, incluindo intoxicação e abstinência, são geralmente estereotipadas em sua manifestação e evolução temporal, mas as manifestações crônicas tendem a ser mais variadas. Muitos pacientes com dependência de álcool podem ficar sem evidências de quaisquer manifestações médicas crônicas por muitos anos. Com o passar do tempo, entretanto, a probabilidade de que uma ou mais dessas manifestações ocorra aumenta consideravelmente. Todos os principais sistemas orgânicos podem ser afetados, mas os principais sistemas orgânicos envolvidos são o sistema nervoso, o sistema cardiovascular, o fígado, o sistema digestório, o pâncreas, o sistema hematopoético e o sistema

endócrino (Tabela 30.2). Os etilistas correm risco de várias neoplasias malignas, como câncer de cabeça e pescoço, esofágico, colorretal, de mama e de fígado (consultar os capítulos individuais sobre esses cânceres). O consumo excessivo de álcool, frequentemente, causa morbidade psiquiátrica e social significativa que pode ser mais comum e mais grave do que os efeitos médicos diretos, especialmente no início do curso do problema com bebidas alcóolicas.

### *Sistema nervoso*

Além das manifestações neurológicas agudas de intoxicação e abstinência, o álcool tem importantes efeitos neurológicos crônicos. Cerca de 10 milhões de americanos têm comprometimento do sistema nervoso identificável pelo uso crônico de álcool. A predisposição individual para esses transtornos é extremamente variável e está relacionada a genética, meio ambiente, características sociodemográficas e gênero; a contribuição relativa desses fatores não é clara.

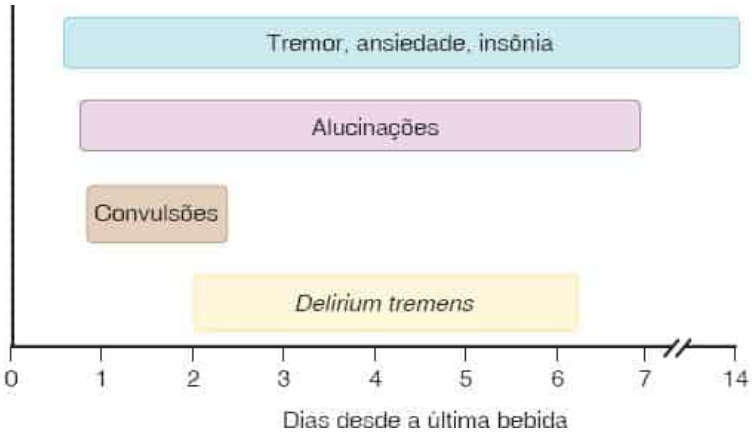


**FIGURA 30.2 Evolução temporal da abstinência alcóolica.**

**Tabela 30.2 Complicações relacionadas ao álcool.**

| SISTEMA/DOMÍNIO DO PROBLEMA | COMPLICAÇÕES |
|---|---|
| Sistema nervoso | Intoxicação<br>Abstinência<br>Comprometimento cognitivo<br>Degeneração cerebelar<br>Neuropatia periférica |
| Sistema cardiovascular | Arritmia cardíaca<br>Cardiomiopatia crônica<br>Hipertensão arterial |
| Fígado | Lipidose hepática<br>Hepatite alcoólica<br>Cirrose |
| | |

| | |
|---|---|
| Sistema digestório, esôfago | Inflamação crônica<br>Neoplasias malignas<br>Lacerações de Mallory-Weiss<br>Varizes no esôfago |
| Estômago | Gastrite<br>Úlcera péptica |
| Pâncreas | Pancreatite aguda<br>Pancreatite crônica |
| Outras condições clínicas | Cânceres: boca, orofaringe, esôfago, colorretal, mama, carcinoma hepatocelular<br>Pneumonia<br>Tuberculose |
| Psiquiátrico | Depressão<br>Ansiedade<br>Suicídio |
| Comportamental e psicossocial | Lesões/ferimentos<br>Violência<br>Crime<br>Maus-tratos de criança ou parceiro<br>Tabaco, outras drogas psicoativas<br>Desemprego<br>Problemas legais |

No SNC, o principal efeito é o comprometimento cognitivo. Os pacientes podem apresentar problemas de memória leves a moderados de curto ou longo prazo ou podem ter demência grave semelhante à doença de Alzheimer (Capítulo 374). O quanto o efeito tóxico direto do álcool é responsável por esses problemas ou o impacto das deficiências nutricionais relacionadas ao álcool é incerto (Capítulo 388). A deficiência de vitaminas, como a tiamina, tem participação importante na promoção a demência alcoólica e disfunção cognitiva grave, como é visto na encefalopatia de Wernicke e na síndrome de Korsakoff (Capítulo 388). O álcool também causa polineuropatia que pode se manifestar com parestesias, dormência, fraqueza e dor crônica (Capítulos 388 e 392). Tal como acontece no SNC, acredita-se que os efeitos no sistema nervoso periférico sejam causados por uma combinação da toxicidade direta do álcool e deficiências nutricionais. Uma pequena proporção (< 1%) dos pacientes com dependência de álcool desenvolve degeneração cerebelar na linha média, que se apresenta como marcha instável.

### *Sistema cardiovascular*

As complicações cardiovasculares mais comuns do consumo crônico de álcool são cardiomiopatia, hipertensão arterial e arritmias supraventriculares. Na verdade, um estudo epidemiológico demonstrou

que o consumo excessivo de álcool aumentou o risco de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e fibrilação atrial em um grau semelhante a outros fatores de risco "tradicionais" estabelecidos.[4] A cardiomiopatia alcoólica pode se apresentar clinicamente de maneira semelhante a outras causas de insuficiência cardíaca (Capítulo 52). É a causa mais comum de cardiomiopatia não isquêmica nos países ocidentais, sendo responsável por cerca de 45% dos casos. Como outras causas, a cardiomiopatia alcoólica também responde a tratamentos convencionais de insuficiência cardíaca (Capítulo 53). A abstinência alcóolica pode resultar em melhora significativa da cardiomiopatia em alguns pacientes. Níveis crescentes de consumo de álcool também estão associados a níveis crescentes de hipertensão arterial sistólica e diastólica (Capítulo 70).

As arritmias mais comuns associadas ao consumo crônico de álcool incluem fibrilação atrial e taquicardia supraventricular; estas são vistas comumente na intoxicação aguda e na síndrome de abstinência alcoólica (Capítulo 58). A prevalência de arritmias induzidas por álcool não é bem-definida. Um estudo observou que o consumo excessivo de álcool era um fator de risco para prolongamento do intervalo QTc, sugerindo uma etiologia potencial para algumas arritmias relacionadas ao álcool (Capítulo 59). A cardiomiopatia alcoólica também está associada a arritmias, em particular arritmias ventriculares (Capítulo 59). A associação entre altos níveis de ingestão de álcool e aumento da mortalidade cardiovascular pode ser diminuída na presença de alta atividade física.[5]

## *Fígado*

O abuso de álcool é a principal causa de morbidade e mortalidade por doenças hepáticas nos EUA.[6] Estima-se que existam mais de 2 milhões de pessoas com doença hepática alcoólica conhecida nos EUA. Os fatores que predispõem à doença hepática precoce incluem o volume e a duração da exposição ao álcool, sexo feminino e desnutrição. A gama de manifestações clínicas inclui esteatose hepática aguda, hepatite alcoólica e cirrose (Capítulo 143). A esteatose hepática associada à ingestão de álcool pode ser assintomática ou associada a desconforto abdominal inespecífico; geralmente melhora com a abstinência alcóolica. A hepatite alcoólica pode ser uma condição assintomática identificada por anormalidades nas enzimas hepáticas ou se manifestar como um episódio agudo com dor abdominal, náuseas, vômitos e febre. Os pacientes com hepatite alcoólica apresentam níveis sanguíneos particularmente elevados de aspartato aminotransferase (AST) e níveis elevados de γ-glutamiltransferase. A hepatite alcoólica geralmente melhora com a abstinência alcóolica e com cuidados de suporte.

A cirrose hepática relacionada ao álcool é uma das principais causas de morte nos EUA (Capítulo 145). Embora os pacientes sejam frequentemente assintomáticos, os pacientes com cirrose mais avançada apresentam vários sintomas e sinais, incluindo icterícia, ascite e coagulopatia, que podem se beneficiar de abordagens de manejo adaptadas a essa população de pacientes. A cirrose também está associada ao sangramento de varizes esofágicas (Capítulo 129). Embora haja alguma controvérsia sobre o uso do transplante de fígado para tratar pacientes com cirrose alcoólica, muitos acreditam que os pacientes em recuperação estabelecida sejam bons candidatos ao transplante de fígado (Capítulo 145).

## *Doença gastrintestinal*

O uso crônico de álcool está associado a vários distúrbios esofágicos, incluindo varizes esofágicas, lacerações de Mallory-Weiss e carcinoma de células escamosas (CCE, espinocelular) do esôfago (Capítulo 183). O risco de CCE aumenta ainda mais em pacientes que sejam tabagistas e etilistas (Capítulo 183). Os pacientes com esses problemas podem apresentar dificuldade para engolir, dor torácica, perda de sangue gastrintestinal e perda de peso. A gastrite alcoólica aguda geralmente se apresenta com desconforto abdominal, náuseas e vômitos (Capítulo 123).

### *Pâncreas*

O risco de pancreatite em indivíduos com dependência de álcool é aproximadamente quatro vezes maior do que na população em geral. A quantidade e a duração da exposição ao álcool e uma história de pancreatite são preditivas de episódios futuros. A pancreatite alcoólica aguda, que pode se manifestar com dor abdominal intensa, náuseas, vômitos, febre e hipotensão, pode ser fatal (Capítulo 135). Os indivíduos com pancreatite aguda recorrente podem desenvolver pancreatite crônica, que geralmente se apresenta com dor abdominal crônica, má absorção, perda de peso e desnutrição.

### *Sistema hematopoético*

A anemia comumente observada em pacientes com problemas crônicos por álcool pode ser multifatorial (p. ex., perda de sangue, deficiência de nutrientes, secundária a doença hepática e hiperesplenismo). Estudos de pacientes internados selecionados com dependência de álcool mostraram que a prevalência de anemia varia em cerca de 10 a 60%. A perda de sangue gastrintestinal devido a lacerações de Mallory-Weiss (Capítulo 126), gastrite alcoólica (Capítulo 123) ou varizes esofágicas (Capítulos 126 e 144) é crucial e muitos pacientes desenvolvem deficiência de ferro subsequente. A deficiência de folato na dieta pode estar associada a anemias megaloblásticas (Capítulo 155). O álcool também exerce efeito tóxico direto na medula óssea, que pode levar à anemia sideroblástica que desaparece após a abstinência. O álcool pode suprimir a produção de megacariócitos e causar trombocitopenia, que pode se manifestar como equimoses ou sangramento (Capítulo 163); a trombocitopenia é particularmente sensível à abstinência, com a contagem de plaquetas geralmente se recuperando ou retornando ao normal 5 a 7 dias após a interrupção da ingestão de álcool. O álcool também parece interferir diretamente na função plaquetária. A disfunção imune relacionada ao álcool, evidenciada pela diminuição da produção e função dos leucócitos e comprometimento da imunidade humoral e mediada por células, explica em parte por que os dependentes de álcool correm maior risco de doenças infecciosas, como pneumonia e tuberculose.

### *Neoplasias malignas*

A ingestão de álcool tem sido associada a vários cânceres,[7] incluindo câncer nas partes altas do sistema digestório, no sistema respiratório e no fígado. A exposição ao álcool que aumenta o risco de câncer é bastante variável e não se correlaciona com o que podem ser considerados níveis *seguros* para consumo de álcool. Com relação a cânceres específicos, o consumo de álcool está associado a carcinomas de células escamosas do esôfago (Capítulo 183) e da cabeça e pescoço (Capítulo 181). A concomitância de abuso de álcool e tabagismo parece ser sinérgica. Tanto o consumo excessivo de álcool quanto o fumo individual aumentam a taxa de câncer orofaríngeo em cerca de seis ou sete vezes a da população em geral, enquanto a taxa para pessoas com ambos os fatores de risco é cerca de 40 vezes maior do que a da população em geral. Os pacientes com doença hepática induzida por álcool que também têm história pregressa de hepatite B ou C correm risco particularmente elevado de carcinoma hepatocelular (Capítulo 186).

O uso crônico de álcool também foi associado a neoplasias malignas da mama (Capítulo 188), próstata (Capítulo 191), pâncreas (Capítulo 185), colo do útero (Capítulo 189), pulmão (Capítulo 182) e cólon (Capítulo 184). As mulheres que ingerem mais de um ou dois drinques por dia aumentam o risco de câncer de mama em 1,5 vez ou mais. Os mecanismos hormonais e efeitos carcinogênicos diretos do álcool foram postulados como causas dessa associação. A associação de câncer do colo de útero com dependência de álcool pode ser decorrente de comportamentos sexuais de alto risco associados ao álcool, que podem aumentar o risco de câncer do colo do útero.

### *Outras condições clínicas*

A gota tem sido associada ao abuso de álcool, e as crises podem ocorrer em níveis mais baixos de urato sérico do que em pacientes não alcoólicos (Capítulo 257). A cetoacidose alcoólica (Capítulo 110), que geralmente ocorre após uma *bebedeira*, manifesta-se como náuseas, vômitos, dor abdominal e depleção de volume. Tipicamente, a cetoacidose é observada com níveis sanguíneos de glicose baixos ou normais. Anormalidades leves ou inespecíficas na função tireoidiana, especialmente em pacientes com doença hepática subjacente, podem refletir anormalidades na depuração do hormônio tireoestimulante (TSH) ou o impacto de estrogênios circulantes elevados. Infertilidade e irregularidades menstruais têm sido associadas ao consumo crônico de álcool, presumivelmente devido a disfunção hipotálamo-hipofisária induzida pelo álcool, toxicidade gonadal e comprometimento do metabolismo hepático dos hormônios circulantes. O hipogonadismo é altamente prevalente em alcoólatras do sexo masculino com cirrose. A dependência de álcool também está associada a taxas mais altas de doenças dentais e periodontais (Capítulo 397) e a várias condições dermatológicas, incluindo angiomas aracneiformes e, em pacientes com higiene precária, infecções de pele. Demonstrou-se que tanto o consumo de risco quanto a dependência de álcool estão associados a risco aumentado de infecções hospitalares, sepse e morte, especialmente de pacientes em UTI.

### *Transtornos psiquiátricos*

Sintomas e transtornos psiquiátricos são extremamente comuns nos indivíduos com transtornos por uso de álcool. A prevalência de transtornos de ansiedade é de cerca de 40% e a prevalência de transtornos afetivos é de cerca de 30%. O transtorno de personalidade antissocial também é mais comum em indivíduos com transtornos por uso de álcool do que na população em geral. Esses transtornos psiquiátricos são mais prevalentes durante os períodos de consumo excessivo de álcool e abstinência alcoólica. Todos os pacientes com transtornos por uso de álcool precisam de exame cuidadoso à procura de doenças psiquiátricas. Embora a dependência de álcool possa estar associada a desfechos piores em pacientes com transtornos psiquiátricos comuns, como depressão e ansiedade, o tratamento efetivo de transtornos psiquiátricos subjacentes resulta em melhores comportamentos relativos ao consumo de álcool.

### *Outras questões comportamentais e psicossociais*

O álcool geralmente é a causa subjacente de violência doméstica, lesões, traumatismos, colisões de veículos motorizados e queimaduras. Por exemplo, de todas as substâncias de abuso, o álcool e a maconha parecem ter associação mais forte com violência do parceiro íntimo. Os pacientes que apresentam lesões devem ser questionados cuidadosamente sobre etilismo. O uso de tabaco (Capítulo 29) e outras substâncias psicoativas (Capítulo 31) são mais prevalentes em pessoas com transtornos por uso de álcool do que na população em geral.

## DIAGNÓSTICO

Dados da anamnese, do exame físico e dos exames laboratoriais geralmente são necessários para fornecer um quadro completo da magnitude dos transtornos por uso de álcool em pacientes afetados (Tabela 30.3).

### Anamnese

Uma abordagem de quatro etapas para a determinação do consumo de bebidas alcoólicas inclui perguntas abrangentes sobre o uso de álcool e uma avaliação completa para problemas relacionados ao

álcool.[8]

| Tabela 30.3 | Diagnósticos de transtornos por uso de álcool. |
|---|---|

**HISTÓRICO**

Etapa 1: Pergunte a todos os pacientes sobre o consumo atual e anterior.

Você bebe álcool (nunca ou atualmente)?

Você tem história familiar de transtornos por uso de álcool?

Etapa 2: Obtenha um relato detalhado em relação ao volume e a frequência do consumo de álcool.

Que tipo de bebida alcoólica você consome?

Com que frequência você bebe?

Quanto você costuma beber?

Você já bebeu mais e, em caso afirmativo, quanto?

Etapa 3: Questionário padronizado

CAGE questões:

- Você já sentiu que deve parar de beber?
- As pessoas o irritaram ao criticar seu modo de beber?
- Você já se sentiu mal ou culpado por beber?
- Você já bebeu no início da manhã (assim que abriu os olhos) para acalmar os nervos ou se livrar de uma ressaca?

Etapa 4: Avalie áreas específicas em etilistas suspeitos ou com problemas conhecidos.

Critérios para abuso e dependência de álcool

Evidências de condições clínicas e psiquiátricas

Evidências de transtornos comportamentais ou sociais

Uso de outras substâncias psicoativas

- Tabaco
- Medicamentos que alterem o humor
- Drogas ilícitas (p. ex., heroína, cocaína)
- Tratamento anterior para abuso de álcool ou substâncias

**EXAME FÍSICO**

Exame físico minucioso e completo é importante em todos os pacientes

Concentrar a atenção no sistema com problemas identificados

Em todos os pacientes, examinar cuidadosamente:

Sistema nervoso, central e periférico

Sistema cardiovascular

Fígado

| Sistema digestório |
| --- |
| **EXAMES LABORATORIAIS (EM PACIENTES SELECIONADOS)** |
| Enzimas hepáticas<br>Coagulograma<br>Hemograma completo<br>Transferrina deficiente em carboidratos |

### *Etapa 1: Perguntar a todos os pacientes sobre o consumo atual e pregresso de álcool*

Uma única pergunta – Você atualmente ou alguma vez consumiu bebidas alcoólicas? – consegue identificar rapidamente os pacientes que não são abstêmios vitalícios e precisam de exames adicionais. Os pacientes que responderem sim a esta pergunta devem prosseguir para as três etapas subsequentes. Os pacientes que respondem não podem ser classificados como abstêmios de álcool ao longo da vida e não requerem mais questionamentos, a menos que suas respostas mudem com o tempo. É crucial perguntar sobre o consumo atual e pregresso de álcool porque muitos pacientes que atendem aos critérios para transtorno por uso de álcool, mas que estão atualmente em recuperação, respondem não à pergunta sobre o uso atual; a menos que seja especificamente questionado, informações importantes sobre o uso anterior podem ser perdidas.

### *Etapa 2: Obter um relato detalhado em relação ao volume e à frequência do consumo de álcool*

Uma pergunta a ser feita rotineiramente é: Que tipo ou tipos de bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados) você consome? Muitos pacientes não consideram o uso de cerveja ou vinho como *bebida*. O volume consumido habitual deve ser determinado– quanto você costuma beber em um dia comum? – bem como o intervalo de consumo – Você já bebeu mais do que seu habitual e, em caso afirmativo, quanto? Esta segunda pergunta pode ser particularmente importante para identificar o consumo excessivo de álcool. As questões de volume oferecem uma identificação fácil do consumo arriscado de álcool. Perguntar sobre a frequência do consumo de álcool – com que frequência você bebe? – ajuda a distinguir os usuários de álcool diários dos não diários. Os bebedores excessivos que bebem apenas nos fins de semana tendem a ter problemas significativos com o álcool, mas não bebem diariamente. Um dos principais objetivos da etapa 2 é adquirir uma caracterização completa dos comportamentos atuais de uso de álcool e o padrão de quantidade e frequência do uso de álcool durante a vida do paciente.

### *Etapa 3: Usar ferramentas de rastreamento padronizadas*

Muitos questionários padronizados foram desenvolvidos para detectar abuso e dependência de álcool. Os dois questionários que foram avaliados mais extensivamente em ambientes clínicos são o CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty e Eye opener*) (ver Tabela 30.3) e o Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). O questionário CAGE inclui quatro perguntas e é pontuado dando 1 ponto para cada resposta positiva. Visto que a palavra já é usada nas questões do CAGE, por definição este instrumento foi projetado para detectar problemas de álcool ao longo da vida e não distingue entre problemas de vida e problemas atuais. Para rastrear abuso e dependência de álcool dos critérios do DSM-IV, o CAGE tem 43 a 94% de sensibilidade e 70 a 97% de especificidade quando uma pontuação de corte de 2 é

usada para indicar um resultado *positivo*. Como este e outros instrumentos se relacionam com os novos critérios do DSM-5 para transtorno por uso de álcool é o assunto de investigação contínua.

As 10 perguntas do AUDIT abrangem o volume e a frequência do consumo de álcool, hábitos relacionados ao consumo de álcool, sintomas psicológicos adversos e problemas relacionados ao álcool. O AUDIT foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde para identificar consumo perigoso de bebidas (p. ex., em risco) e consumo prejudicial (p. ex., uso de álcool que resulta em danos físicos ou psicológicos). Em contraste com o questionário CAGE, o AUDIT concentra-se em comportamentos de consumo de álcool recentes (do ano anterior ao atual). Cada questão é pontuada de 0 a 4 (a variação da pontuação total é de 0 a 40) e uma pontuação total de 8 é considerada um resultado positivo.

### *Etapa 4: Avaliar áreas específicas em etilistas com problemas suspeitos ou conhecidos*

As perguntas feitas na etapa 4 são baseadas nos resultados das perguntas feitas nas etapas 2 e 3 para obter informações mais detalhadas em pacientes com problemas potenciais de álcool. Mesmo os pacientes que não apresentam triagem positiva no questionário CAGE podem justificar questionamentos detalhados sobre abuso e dependência de álcool (ver Tabela 30.1), especialmente se eles estão bebendo em níveis de risco ou acima ou se houver outras evidências de possíveis problemas com álcool. Uma revisão detalhada à procura de evidências de transtornos clínicos e psiquiátricos relacionados ao álcool deve ocorrer, e a necessidade de avaliação clínica e psiquiátrica adicional deve ser determinada. O médico deve procurar evidências de problemas comportamentais e sociais comumente associados ao consumo de álcool e examinar as disfunções familiares e ocupacionais e outros problemas, como violência doméstica. Os pacientes devem ser questionados sobre o uso de tabaco, medicamentos que alterem o humor e drogas ilícitas, como heroína e cocaína.

Finalmente, muitos pacientes com problemas com álcool têm episódios anteriores de tratamento que devem ser detalhados. A investigação deve incluir perguntas não apenas sobre o tratamento formal do álcool (incluindo o número de episódios, a duração do tratamento e tratamento hospitalar *versus* ambulatorial), mas também sobre tratamentos mais informais, como atendimento em grupos de autoajuda como Alcoólicos Anônimos (AA). Para os pacientes que precisam de encaminhamento para tratamento, o conhecimento da experiência anterior de tratamento é um determinante crucial das recomendações de encaminhamento futuro.

O National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism publicou *Helping patients who drink too much: a clinician's guide*, que fornece uma abordagem alternativa para rastreamento e avaliação de pacientes para problemas relacionados ao álcool e inclui um apêndice de materiais de apoio úteis (https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/practitioners/cliniciansguide2005/guide.pdf). Essa abordagem começa com a pergunta "Você às vezes bebe cerveja, vinho ou outras bebidas alcoólicas?" Se a resposta for "sim", então pergunta-se ao paciente "Quantas vezes no último ano você bebeu… 5 ou mais doses por dia (para homens) (ou) 4 ou mais doses por dia (para mulheres). "Se a resposta for "uma (ou mais) vezes", o paciente será considerado positivo e, então, serão feitas perguntas adicionais destinadas a avaliar os transtornos por uso de álcool.

## Exame físico

Os pacientes com transtornos por uso de álcool em potencial precisam de um exame físico detalhado para complementar a história. Além disso, a atenção deve se concentrar na detecção de problemas comuns relacionados ao álcool, incluindo sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado e sistema digestório (ver Tabela 30.2).

## Resultados laboratoriais

Vários exames laboratoriais têm sido propostos para auxiliar na triagem de abuso e dependência de álcool. Os níveis de aminotransferases, volume corpuscular médio de eritrócitos (MCV) e transferrina deficiente em carboidratos, isoladamente ou em combinação, não são tão efetivos quanto os questionários de rastreamento, como o CAGE e o AUDIT.

Os exames laboratoriais são importantes no diagnóstico e avaliação de pacientes com problemas potenciais de álcool. Os exames laboratoriais de rotina, incluindo enzimas hepáticas (Capítulo 138), bilirrubina, hemograma completo e tempo de protrombina devem ser obtidos regularmente em todos os pacientes com transtornos por uso de álcool, para que um quadro adequado e completo dos efeitos do álcool no indivíduo seja obtido.

# PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A relação da mudança no consumo de álcool com a prevenção de distúrbios subsequentes foi bem estabelecida. O tratamento dos transtornos relacionados ao uso de álcool deve ser baseado na gravidade dos distúrbios potenciais ou reais com o álcool e adaptado para atender às necessidades específicas dos pacientes.[9] As abordagens separadas de aconselhamento e gestão são sugeridas para etilistas não dependentes em risco ou problemáticos em comparação com indivíduos que sejam dependentes de álcool (critérios do DSM-IV) (Tabela 30.4). Tal como acontece com as ferramentas de rastreamento descritas anteriormente, a maneira como os novos critérios do DSM-5 se relacionam com as recomendações de tratamento específicas ficará mais clara em um futuro próximo.

## Discussão do diagnóstico com os pacientes

Ao discutir os transtornos por uso de álcool, é crucial que os médicos sejam sensíveis ao estigma e à vergonha que podem ser sentidos pelos pacientes com problemas com álcool e por suas famílias. Os diagnósticos ou problemas relacionados ao álcool devem ser discutidos de maneira não crítica, o que estabelece uma parceria e indica o compromisso de ajudar com quaisquer problemas que os pacientes possam ter. A discussão deve incluir a orientação dos pacientes sobre os vários níveis de problemas com álcool (p. ex., consumo de risco, transtorno por uso de álcool) para que os pacientes compreendam o espectro dos transtornos por uso de álcool. Muitos pacientes podem ter uma visão distorcida do que se qualifica como etilismo problemático e podem acreditar que apenas indivíduos com formas graves de transtornos por uso de álcool são realmente problemáticos. A anamnese, o exame físico e os exames laboratoriais devem ser fornecidos como *prova* da existência real ou provável de um problema.

## Tratamento de bebedores em risco

As evidências confirmam que médicos generalistas podem, de modo custo-efetivo, ajudar os pacientes a reduzir a ingestão de álcool e prevenir transtornos subsequentes relacionados ao álcool usando técnicas de aconselhamento breves e focadas (intervenções breves) que sejam adequadas para cuidados primários e outros ambientes médicos.[A1b] A pesquisa também examinou o uso de intervenções breves em ambientes mais especializados, apoiando seu uso em ambientes hospitalares gerais e departamentos de emergência. As abordagens mais recentes para diminuir o consumo de álcool em etilistas pesados incluem o fornecimento de aconselhamento personalizado por meio de intervenções eletrônicas[10,11] e o uso de mensagens de texto e mídia social.

A estratégia de aconselhamento breve inclui quatro componentes principais: técnicas motivacionais, *feedback* sobre os transtornos relacionados ao uso do álcool, discussão dos efeitos adversos do álcool e estabelecimento de limites recomendados de consumo. As técnicas motivacionais são projetadas para motivar os pacientes a mudar seu comportamento de uso de álcool, identificando problemas potenciais ou reais aos quais o uso de álcool esteja associado. O *feedback* sobre esses problemas pode deixar claro para o paciente que os problemas existem. Para bebedores em risco e problemáticos que não atendam aos critérios para dependência de álcool, definir limites de consumo recomendados abaixo dos níveis de risco (p. ex., menos de uma bebida por dia para mulheres e menos de duas bebidas por dia para homens) é realista e um objetivo adequado. As evidências epidemiológicas sugerem que beber abaixo desses níveis tem menos probabilidade de estar associado a problemas. Vários ensaios clínicos randomizados confirmam que os pacientes que recebem intervenções breves diminuem significativamente a ingestão de álcool, geralmente para níveis "seguros", e também podem diminuir o uso de cuidados de saúde.

## Tratamento dos transtornos relacionados ao uso de álcool

Os pacientes que preenchem os critérios para transtorno por uso de álcool, sobretudo os dependentes, geralmente precisam de serviços mais intensivos do que os pacientes que atendem aos critérios para consumo de risco de álcool. A maioria dos pacientes pode ser tratada em esquema ambulatorial, enquanto os pacientes com formas mais graves de transtorno por uso de álcool ou comorbidades provavelmente precisarão, a princípio, de tratamento hospitalar, programas de aconselhamento específicos e medicamentos. Antes de entrar em um programa formal para manter a remissão, muitos pacientes precisam primeiro de tratamento clínico para a abstinência alcóolica. As organizações profissionais publicaram diretrizes de prática que fornecem recomendações úteis sobre como selecionar entre as opções de tratamento para pacientes com dependência de álcool.

## Manejo da abstinência alcóolica

Muitos pacientes não procuram atendimento médico para abstinência alcóolica e lidam com isso por conta própria. No entanto, um subconjunto substancial procura tratamento de abstinência alcóolica. Os pacientes com formas leves a moderadas de abstinência alcoólica geralmente podem ser tratados com segurança em esquema ambulatorial com acompanhamento rigoroso.[12] Os pacientes com formas moderadas a graves de abstinência alcoólica, manifestadas por hipertensão arterial, tremor e quaisquer alterações do estado mental, especialmente pacientes com comorbidades clínicas ou psiquiátricas significativas, geralmente são mais bem tratados no hospital.[13] Os pacientes que já apresentaram manifestações graves de abstinência (p. ex., *delirium tremens*) ou que já apresentaram convulsões pela abstinência alcóolica geralmente também devem ser internados. As três metas principais do manejo clínico da abstinência alcóolica são minimizar a gravidade dos sinais/sintomas relacionados à abstinência; prevenir complicações específicas relacionadas à abstinência, como convulsões e *delirium tremens*; e fornecer encaminhamento para tratamento de prevenção de recaídas.

Uma ampla variedade de medicamentos foi avaliada quanto à sua efetividade no manejo da síndrome de abstinência alcóolica (Tabela 30.5). Os benzodiazepínicos de ação mais longa são preferidos porque proporcionam abstinência mais tranquila. Os benzodiazepínicos de ação mais curta, como o oxazepam, podem ser indicados em indivíduos com doença hepática grave. A abordagem mais comum é administrar uma dose

programada de um benzodiazepínico, com medicação adicional sendo administrada *conforme necessário* (SOS) com base nos sinais/sintomas de abstinência. O benzodiazepínico específico e a dose frequentemente dependem da experiência do médico prescritor e das características do paciente, incluindo a gravidade da abstinência (doses mais altas são usadas se a abstinência for mais grave), a existência de doença hepática (os pacientes com doença hepática grave devem receber doses mais baixas ou medicamentos de ação mais curta) e a resposta a doses anteriores de medicamentos (doses mais altas são administradas se o controle dos sinais/sintomas for inadequado; doses mais baixas são administradas se efeitos adversos, como sedação excessiva, ocorrerem). Em geral, a medicação (dose e frequência) é diminuída gradualmente à medida que a síndrome de abstinência diminui. Uma abordagem *desencadeada por sintomas* com doses individualizadas, na qual os benzodiazepínicos são administrados de acordo com os sinais/sintomas de abstinência, é segura e efetiva em determinados pacientes e consegue reduzir as doses totais de benzodiazepínicos necessárias para tratar a abstinência. Betabloqueadores (atenolol e propranolol), α-agonistas (clonidina), gabapentina (até 1.200 mg VO ao dia),[A1c] e antiepilépticos (carbamazepina) melhoram os sinais e sintomas da abstinência alcóolica, mas são medicamentos adjuvantes a serem usados além dos benzodiazepínicos. Doses elevadas de baclofeno (um agonista de receptor beta de GA BA, em doses diárias de 50 a 100 mg) conseguem reduzir os eventos relacionados à agitação psicomotora em pacientes que consomem bebidas alcoólicas de modo abusivo e estão sob ventilação mecânica. Todavia, a utilidade clínica dessa abordagem exige ensaios clínicos adicionais.[A1d]

## Prevenção de recaída

### Estratégias de aconselhamento usadas por programas de tratamento de abuso de álcool

Três técnicas comumente usadas são terapia de aprimoramento motivacional, facilitação de 12 passos e habilidades cognitivo-comportamentais de enfrentamento. Duas dessas técnicas são projetadas para fornecer, aos pacientes, ferramentas específicas para ajudá-los a evitar a recaída no uso de álcool. Na terapia de aprimoramento motivacional, os pacientes identificam os motivos para evitar o consumo de álcool. A terapia de facilitação de 12 passos usa os princípios do AA para ajudar os pacientes a focalizar sua atenção na abstinência. Na terapia de habilidades de enfrentamento cognitivo-comportamentais, o paciente identifica os gatilhos para o uso de álcool e desenvolve estratégias para ajudar a lidar com possíveis gatilhos.

O Projeto MATCH (*Matching Alcohol Treatment to Client Heterogenicity*) mostrou equivalência entre três abordagens de aconselhamento (terapia de habilidades de enfrentamento cognitivo-comportamentais, terapia de aprimoramento motivacional ou terapia de facilitação de 12 passos) para tratar a dependência de álcool. No acompanhamento de 1 ano, a maioria dos pacientes inscritos permaneceu abstêmia ou diminuiu significativamente o uso de álcool.

### Grupos de autoajuda

Grupos de autoajuda, como o AA e *Rational Recovery*, são uma importante fonte de apoio e tratamento para muitos pacientes com dependência de álcool. O AA[b] tem a vantagem de estar amplamente disponível nos EUA e é gratuito. A abordagem geral do tratamento é baseada nos 12 passos para manter a abstinência e lidar com os vários efeitos do álcool. As reuniões do AA podem ser *abertas* a qualquer pessoa da comunidade ou *fechadas*

apenas para membros ativos. As reuniões variam em formato, tamanho, localização e composição demográfica. Ao aconselhar os pacientes sobre a participação no AA, é importante que os médicos os conscientizem de que variações na natureza de reuniões específicas, especialmente localização e dados demográficos dos participantes, exigem que os pacientes estejam dispostos a comparecer a mais de um local de reunião em caráter experimental, até eles encontrarem um ambiente confortável.

A pesquisa sobre a efetividade do AA foi limitada e não existem grandes estudos controlados. As evidências indiretas sugerem, no entanto, melhora significativa nos comportamentos de consumo de álcool.

**Farmacoterapia para prevenir a recaída do consumo de álcool**

A adição de medicamentos para aumentar a efetividade das terapias de aconselhamento tem sido objeto de pesquisas há mais de 40 anos. À medida que a neurobiologia dos transtornos por uso de álcool se tornou mais bem compreendida, aumentou o potencial de desenvolvimento de medicamentos que podem promover a abstinência ou diminuir o consumo de álcool.[14,15] Três medicamentos – dissulfiram, naltrexona e acamprosato – estão aprovados para o tratamento da dependência de álcool nos EUA (ver Tabela 30.5).

***Dissulfiram***

O dissulfiram foi desenvolvido para prevenir o consumo de álcool, causando uma reação adversa grave quando os pacientes ingerem bebidas alcoólicas. A reação ao dissulfiram, que inclui rubor, náuseas, vômitos e diarreia, é mediada pela inibição da enzima álcool desidrogenase e há elevação resultante dos níveis séricos de acetaldeído e acetato após a ingestão de álcool (ver Figura 30.1). O dissulfiram também afeta o metabolismo da monoamina, e a reação álcool-dissulfiram pode estar relacionada a alterações no funcionamento da monoamina central. Embora o dissulfiram ofereça poucos benefícios para a maioria dos pacientes, é efetivo na redução da ingestão de álcool em pacientes altamente motivados que sejam supervisionados em um programa de tratamento de alcoolismo.

***Naltrexona***

Acredita-se que a naltrexona diminua o consumo de álcool, reduzindo os efeitos euforigênicos e diminuindo o desejo em pacientes dependentes dessa substância. Os ensaios clínicos randomizados controlados por placebo de uma forma geral demonstraram que pacientes dependentes de álcool que recebem naltrexona (50 mg/dia) têm maior probabilidade de diminuir o uso de álcool ou permanecer abstinentes em comparação com pacientes que recebem placebo, e os efeitos persistem após a descontinuação do tratamento, embora um ensaio randomizado não tenha mostrado benefícios em homens veteranos de guerra com dependência grave de álcool. Enquanto a maioria dos estudos da naltrexona foi realizada em um ambiente de tratamento de álcool especial e observou indivíduos por apenas 10 a 12 semanas, a naltrexona também é efetiva em ambientes ambulatoriais e de cuidados primários em pacientes que são acompanhados por até 34 semanas.[A2] Um biomarcador previsto (polimorfismo do gene do receptor μ para opioide) de risco de recaída ao consumo excessivo de álcool após o tratamento com naltrexona não foi confirmado em um ensaio clínico randomizado.[A3] No entanto, a farmacogenética continua promissora em melhorar o direcionamento de medicamentos para prevenir a recaída do uso de álcool. Os efeitos colaterais da naltrexona são raros, principalmente náuseas autolimitadas em cerca de 10% dos pacientes. Hepatotoxicidade dose-relacionada foi relatada em pacientes tratados para obesidade com altas doses de

naltrexona (300 mg/dia). As anormalidades leves das enzimas hepáticas não são uma contraindicação à naltrexona, mas os pacientes devem ser acompanhados por estudos repetidos das enzimas hepáticas. Os pacientes com hepatite aguda ou insuficiência hepática não devem usar naltrexona. Além da naltrexona oral, uma nova forma injetável de ação prolongada da naltrexona está aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. A naltrexona injetável é tipicamente administrada na dose de 380 mg por via intramuscular a cada 4 semanas. Antes de iniciar a naltrexona, é importante ter certeza de que o paciente não seja dependente de opioides para evitar uma reação de abstinência potencialmente grave para os opioides. Recomenda-se a abstinência completa de opioides por pelo menos 7 a 10 dias. As reações adversas observadas mais comumente em pacientes que recebem naltrexona injetável incluem reações no local da injeção (p. ex., induração, prurido) e sintomas como náuseas e cefaleia, que geralmente são autolimitados. Esta formulação de naltrexona é especialmente efetiva em pessoas com formas mais graves do transtorno por uso de álcool.

***Acamprosato***

Aprovado pela FDA em 2004, o acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) foi identificado como efetivo para o tratamento da dependência do álcool. O mecanismo de ação preciso do acamprosato é incerto, mas está relacionado aos seus efeitos nos aminoácidos neuroexcitatórios e no sistema GABA inibitório. Em ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, os indivíduos que receberam acamprosato tinham maior probabilidade de permanecerem abstêmios em comparação com os indivíduos que receberam placebo. Os efeitos colaterais são mínimos e tipicamente incluem diarreia. Como a naltrexona, o acamprosato é administrado como terapia adjuvante aos tratamentos psicológicos para a dependência de álcool. O acamprosato parece ser efetivo em homens e mulheres.

***Outras abordagens farmacológicas para prevenir recaídas***

Tem havido muito interesse na avaliação da efetividade das combinações de terapias medicamentosas para tratar a dependência de álcool. Um estudo com 160 pacientes sugeriu que a combinação de naltrexona e acamprosato foi mais efetiva do que qualquer um dos medicamentos isoladamente. Um estudo maior financiado pelo governo federal norte-americano que inscreveu 1.383 participantes, o Projeto COMBINE, examinou a naltrexona e o acamprosato isoladamente e em combinação com duas terapias psicológicas diferentes para ver qual combinação de terapias farmacológicas e comportamentais era mais efetiva. As terapias comportamentais eram de manejo médico e foram projetadas para aproximar o aconselhamento que pode ser fornecido na atenção primária e outros ambientes de saúde, e a intervenção comportamental combinada, que incorporou técnicas de aconselhamento que são fornecidas em ambientes especializados de tratamento do abuso de álcool. Os resultados deste estudo demonstraram que os pacientes sob manejo clínico com naltrexona e/ou intervenção comportamental se saíram melhor, dando mais apoio à ideia de que os pacientes dependentes de álcool podem ser efetivamente tratados na atenção primária e em outros ambientes de saúde. Curiosamente, o acamprosato não se mostrou efetivo nesse estudo. A gabapentina foi efetiva como terapia medicamentosa única para tratar a dependência de álcool e os sintomas relacionados à recaída, como insônia,[A4] e a adição de gabapentina à naltrexona melhora os desfechos do consumo de álcool em pacientes dependentes do mesmo.

O topiramato, um derivado da frutopiranose, é um tratamento efetivo para a dependência do álcool em uma dose de até 300 mg/dia e é especialmente efetivo em

pacientes com polimorfismo *GRIK1*. Outros medicamentos que se mostraram promissores incluem ondansetrona, bromocriptina e valproato de sódio. Outros fármacos mostraram possíveis benefícios em pacientes com transtornos por uso de álcool, talvez mais especificamente aqueles com depressão concomitante (p. ex., fluoxetina) ou ansiedade (p. ex., buspirona).

| Tabela 30.4 | Conselhos para pacientes com problemas com álcool. |
|---|---|

**Declarar sua preocupação médica:**

Seja específico sobre os padrões de consumo de álcool do seu paciente e os riscos relacionados à saúde.

*Perguntar*: Como você se sente em relação ao hábito de beber?

**Combinar um plano de ação:**

Perguntar: Você está pronto para tentar reduzir ou se abster?

Conversar com os pacientes que estejam prontos para fazer uma mudança em seu modo de beber sobre um plano de ação específico.

**Para pacientes que não sejam dependentes de álcool:**

Orientar o paciente a diminuir se o consumo de álcool for igual ou superior ao consumo de risco (consulte a Tabela 30.1) e não houver evidências de dependência de álcool.

*Pedir* ao paciente para definir uma meta específica de consumo de álcool: Você está pronto para definir uma meta de consumo de álcool? Alguns pacientes optam por se abster por um período de tempo ou para sempre; outros preferem limitar o consumo. O que você acha que funcionará melhor para você?

Fornecer material de orientação ao paciente e dizer a ele: Ajuda a pensar sobre suas razões para querer reduzir e examinar quais situações desencadeiam padrões de consumo não saudáveis. Esse material fornece algumas dicas úteis sobre como manter a meta de consumo de álcool.

**Para pacientes com evidências de dependência de álcool:**

Aconselhar a se abster se:

- Houver evidências de dependência de álcool
- Houver relato de repetidas tentativas fracassadas de reduzir o consumo
- Grávida ou tentando engravidar
- Condição clínica ou medicação contraindicada

Encaminhar para investigação diagnóstica adicional ou tratamento.

Procedimentos para o paciente na tomada de decisões do encaminhamento:

Envolver o paciente na tomada de decisões do encaminhamento

Discutir os serviços de tratamento de alcoolismo disponíveis

Agendar encaminhamento enquanto o paciente estiver no consultório

| Tabela 30.5 | Medicamentos para o tratamento da dependência de álcool.* | | | |
|---|---|---|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO** | **FREQUÊNCIA** | **EFEITOS** | **PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS COMUNS** |
| **ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA** | | | | |
| **Benzodiazepínicos‡** | | | | |
| Clordiazepóxido*<br>Diazepam†<br>Oxazepam†<br>Lorazepam† | 25 a 100 mg, VO/IV/IM‡<br>5 a 10 mg, VO/IV/IM‡<br>15 a 30 mg, VO‡<br>1 a 4 mg, VO/IV/IM‡ | A cada 4 a 6 h<br>A cada 6 a 8 h<br>A cada 6 a 8 h<br>A cada 4 a 8 h | Redução da gravidade da abstinência; estabilização dos sinais vitais; prevenção de convulsões e *delirium tremens* | Confusão, sedação excessiva, depressão respiratória |
| **Betabloqueadores** | | | | |
| Atenolol | 25 a 50 mg, VO | 1 vez/dia | Melhoria nos sinais vitais | Bradicardia, hipotensão |
| Propranolol | 10 a 40 mg, VO | A cada 6 a 8 h | Redução da ânsia | |
| **α-agonistas** | | | | |
| Clonidina | 0,1 a 0,2 mg, VO | A cada 6 h | Diminuição dos sinais/sintomas de abstinência | Hipotensão, fadiga |
| **Antiepilépticos** | | | | |
| Carbamazepina | 200 mg, VO | A cada 6 a 8 h | Redução da gravidade da abstinência; prevenção de convulsões | Tontura, fadiga, anormalidades nos eritrócitos |
| **PREVENÇÃO DA RECAÍDA** | | | | |
| Dissulfiram† | 125 a 500 mg, VO | Diariamente | Diminuição do consumo de álcool pelos indivíduos que apresentam recaída | Reação dissulfiram-álcool, erupção cutânea, sonolência, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | neuropatia periférica |
| Naltrexona† | 50 mg, VO<br>380 mg, IM | Diariamente<br>A cada 4 semanas | Aumento da abstinência, diminuição dos dias de consumo | Náuseas, dor abdominal, mialgias-artralgias |
| Acamprosato† | 666 mg, VO | Três vezes/dia | Aumento da abstinência | Diarreia |

*Medicamentos mais comumente usados.

†Atualmente aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para a indicação observada.

‡Dose e vias de administração de esquemas com dose fixa padrão, que incluem diminuição da dose ao longo do tempo.

## PROGNÓSTICO

O abuso e a dependência de álcool são doenças crônicas que se caracterizam por exacerbações e remissões. O prognóstico é melhor para pacientes que procuram tratamento e o recebem de forma sistemática (Tabela 30.6), mas é desfavorável para pacientes com doença hepática avançada e consumo continuado de álcool. Em alguns estudos, até 85% dos pacientes com transtorno por consumo de álcool etílico conseguiram obter reduções sustentadas e clinicamente relevantes do consumo de etanol, mesmo se não conseguirem atingir abstinência completa.[15b] Além disso, o uso de combinações de medicamentos (p. ex., naltrexona mais acamprosato) está sob investigação.

## FUTURO

Até o momento, a maioria dos estudos focou em desfechos a curto prazo, de alguns meses a 1 ano. É importante entender mais claramente o que acontece com esses pacientes ao longo do tempo, especialmente a necessidade de *sessões de reforço* para sustentar as melhorias proporcionadas por intervenções breves. As abordagens farmacológicas mais recentes, incluindo novas formulações de medicamentos existentes que se mostraram benéficos junto com novos medicamentos, podem ajudar muitos pacientes. Tem havido interesse crescente em expandir as abordagens de manejo de cuidados crônicos, como aquelas usadas no manejo de pacientes com diabetes melito ou insuficiência cardíaca para pacientes com transtornos por uso de substâncias psicoativas. Embora um grande ensaio inicial não tenha encontrado benefício, esta abordagem pode ser benéfica em populações selecionadas de pacientes com transtornos por uso de substâncias psicoativas. As terapias mais recentes baseadas em tecnologia, como um aplicativo de *smartphone* para apoiar a recuperação em indivíduos com transtornos por uso de álcool, prometem melhorar os desfechos do tratamento no futuro.

| Tabela 30.6 | Visão geral da abordagem terapêutica para pacientes com transtornos por uso de álcool. |
|---|---|

**Avaliar todos os pacientes**

- À procura de padrões de consumo problemático de álcool (ver Tabela 30.1)
- À procura de complicações relacionadas ao álcool, se houver indicação (ver Tabela 30.2)
- Com o uso de dados coletados da anamnese, do exame físico e dos exames laboratoriais (ver Tabela 30.3)

**Para etilistas problemáticos em risco e não dependentes**

Aconselhamento para diminuir o consumo de álcool etílico abaixo dos níveis de risco (ver Tabela 30.4)

Aconselhamento para os pacientes que não conseguem diminuir o uso para níveis abaixo de risco até a abstinência

**Para pacientes que sejam dependentes de álcool**

Avaliar a necessidade de medicamentos de manejo da abstinência alcoólica (ver Tabela 30.5)

Encaminhar para um programa de tratamento de alcoolismo

Considerar medicação para prevenir recaídas (ver Tabela 30.5)

A1. Joseph J, Basu D. Efficacy of brief interventions in reducing hazardous or harmful alcohol use in middle-income countries: systematic review of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol*. 2017;52:56-64.

A1b. Karno MP, Rawson R, Rogers B, et al. Effect of screening, brief intervention and referral to treatment for unhealthy alcohol and other drug use in mental health treatment settings: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116:159-169.

A1c. Anton RF, Latham P, Voronin K, et al. Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:728-736.

A1d. Vourc'h M, Garret C, Gacouin A, et al. Effect of high-dose baclofen on agitation-related events among patients with unhealthy alcohol use receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:732-741.

A2. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1889-1900.

A3. Oslin DW, Leong SH, Lynch KG, et al. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:430-437.

A4. Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:70-77.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015-1035.
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: overview of findings. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf. Accessed June 4, 2019.

3. Donroe JH, Tetrault JM. Recognizing and caring for the intoxicated patient in an outpatient clinic. *Med Clin North Am*. 2017;101:573-586.
4. Maldonado JR. Novel algorithms for the prophylaxis and management of alcohol withdrawal syndromes—beyond benzodiazepines. *Crit Care Clin*. 2017;33:559-599.
5. Whitman IR, Agarwal V, Nah G, et al. Alcohol abuse and cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:13-24.
6. Kourkoumpetis T, Sood G. Pathogenesis of alcoholic liver disease: an update. *Clin Liver Dis*. 2019;23:71-80.
7. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and cancer: mechanisms and therapies. *Biomolecules*. 2017;7:1-20.
8. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1899-1909.
9. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet*. 2016;387:988-998.
10. Edelman EJ, Fiellin DA. In the clinic. Alcohol use. *Ann Intern Med*. 2016;164:ITC1-16.
11. Jonas DE, Garbutt JC. Screening and counseling for unhealthy alcohol use in primary care setting. *Med Clin North Am*. 2017;101:823-837.
12. Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, et al. Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2018;320:825-833.
13. Jesse S, Brathen G, Ferrara M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:4-16.
14. Soyka M, Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism—an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:1187-1199.
15. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review. *JAMA*. 2018;320:815-824.
15b. Witkiewitz K, Kranzler HR, Hallgren KA, et al. Stability of drinking reductions and long-term functioning among patients with alcohol use disorder. *J Gen Intern Med*. 2021;36:404-412.

**Um homem de 58 anos procura o médico do atendimento primário para acompanhamento de hipertensão. Durante a visita, ele relata que consome de 3 a 4 taças (aproximadamente 150 mℓ cada) de vinho tinto todos os dias, mas nega distúrbios clínicos, comportamentais ou sociais relacionado ao consumo de álcool. Ele não é fumante e não tem história pregressa de transtornos por causa do consumo de bebidas alcoólicas ou outras substâncias psicoativas. No exame físico, sua pressão arterial é 144/96 mmHg, a frequência de pulso é de 80 bpm (bpm) e o restante do exame não apresenta nada digno de nota. Qual seria o próximo passo mais adequado em relação ao etilismo?**

A. Encaminhe-o para Alcoólicos Anônimos.

B. Sugira que o consumo atual de vinho tinto pode trazer benefícios à saúde, mas ele não deve beber mais do que consome atualmente.

C. Prescreva naltrexona para ajudá-lo a parar de beber.

D. Encaminhe-o para um programa de tratamento de alcoolismo para aconselhamento.

E. Aconselhe-o a diminuir o consumo para não mais que 2 taças por dia e a reavaliar o etilismo na próxima consulta.

Concluir questão

**Uma paciente de 30 anos se apresenta para avaliação de "tremores". Ela relata consumo significativo de álcool etílico, tipicamente 8 a 10 drinques por dia, incluindo vinho e vodca, há alguns meses. Sua queixa atual começou quando ela decidiu parar de beber, há 1 dia, porque recentemente recebeu uma advertência no trabalho em razão de atrasos frequentes relacionados ao consumo de álcool. Ela observa que tem bebido cada vez mais para "seguir em frente" e que, quando tenta diminuir o consumo de bebidas alcoólicas, especialmente por causa de seus problemas recentes no trabalho e "quase acidentes" ao dirigir, ela não tem sucesso. Qual das seguintes opções mais bem descreve o padrão de consumo de álcool e os efeitos relacionados dessa paciente?**

A. Ela está sofrendo de *delirium tremens* relacionado ao álcool.

B. Ela tem um grave transtorno por uso de álcool.

C. Ela atende aos critérios de abuso de álcool.

D. Ela tem um transtorno leve por uso de álcool.

E. Ela não é uma bebedora compulsiva.

Concluir questão

**A mesma mulher de 30 anos descrita na questão 2 acaba desenvolvendo sinais/sintomas de abstinência graves o suficiente para ser hospitalizada para**

**manejo clínico da abstinência alcoólica. Qual das seguintes afirmações é verdadeira em relação à evolução da abstinência alcoólica dessa paciente?**

A. Se ocorrerem, é provável que as convulsões por abstinência o façam 48 e 72 horas após o último drinque.

B. Clordiazepóxido e diazepam são os únicos benzodiazepínicos aprovados pela FDA para o tratamento da abstinência alcoólica.

C. Já foi demonstrado que os benzodiazepínicos reduzem efetivamente a ocorrência de convulsões da abstinência alcoólica.

D. Os benzodiazepínicos de ação mais longa são sempre preferidos aos de ação mais curta.

E. Os betabloqueadores são uma alternativa efetiva para aos benzodiazepínicos para o tratamento da abstinência alcoólica.

Concluir questão

**A mesma paciente de 30 anos apresentada nas questões 2 e 3 recebe alta do hospital após o tratamento bem-sucedido da síndrome de abstinência alcoólica. Qual das seguintes alternativas é a "próxima etapa" apropriada no tratamento de seu transtorno por uso de álcool?**

A. Avaliar a motivação da paciente de permanecer abstêmia e determinar o interesse dela de receber tratamento para prevenção de recaídas.

B. Encaminhar a paciente para a organização AA.

C. Manter os benzodiazepínicos em esquema ambulatorial para ajudar a paciente a se manter sóbria.

D. Dar alta com prescrição de dissulfiram e marcar consulta de acompanhamento para daí a 1 mês.

E. Orientar a paciente a se manter sóbria e marcar consulta de acompanhamento para daí a 1 mês.

Concluir questão

**Um homem de 47 anos procura o médico do atendimento primário para uma consulta preventiva de rotina. Ele tem história pregressa de transtorno por uso de álcool e foi hospitalizado três vezes por abstinência alcoólica, está comparecendo às reuniões do AA e atualmente está recebendo terapia cognitivo-comportamental. Apesar disso, ele continua a lutar contra a ânsia por álcool e teve inúmeras recaídas interrompendo episódios de sobriedade. Ele ouviu falar de medicamentos que podem ajudá-lo a prevenir essas recaídas e gostaria de tentar algo. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais adequada?**

- A. Não usar medicamento de prevenção de recaídas porque isso será desaprovado pelo AA.
- B. Prescrever dissulfiram e marcar acompanhamento em 3 meses.
- C. Começar com uma combinação de naltrexona e acamprosato porque produzirá os melhores resultados.
- D. Considerar o uso de naltrexona intramuscular, 380 mg/mês.
- E. Prescrever topiramato, 300 mg/dia.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, consultar a publicação "Álcool e a saúde dos brasileiros, Panorama de 2020" em https://cisa.org.br/images/upload/Panorama_Alcool_Saude_CISA2020.pdf

[b]N.R.T.: No Brasil também existe esse grupo, o Alcoólicos Anônimos do Brasil (https://www.aa.org.br/). Em 2018. como parte das comemorações dos 70 anos dos Alcoólicos Anônimos (AA) no Brasil, o grupo lançou um aplicativo para celulares. O objetivo é facilitar o acesso a informações como horário e local de encontros e divulgar as bases e preceitos da entidade. Tudo disponível gratuitamente em português, inglês e espanhol para os sistemas Android e iOS, digitando Alcoólicos Anônimos no Google Play ou na Apple Store.

# 31

# DROGAS DE ABUSO[a]

ROGER D. WEISS

## DEFINIÇÃO

O termo *transtorno por uso de substâncias* substituiu o *abuso* e a *dependência* de *substâncias* no léxico diagnóstico; pesquisas recentes mostraram que a distinção hierárquica anterior entre abuso e dependência, com a dependência representando uma forma mais grave do transtorno, era problemática e não justificada. Um transtorno por uso de substâncias é uma síndrome clínica caracterizada pela seguinte declaração da quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* da American Psychiatric Association: "A característica essencial de um transtorno por uso de substâncias é um agrupamento de fatores cognitivos, comportamentais e sintomas fisiológicos que indicam que o indivíduo continua usando a substância, apesar de problemas significativos relacionados à mesma." Não há um único sintoma patognomônico que seja diagnóstico de um transtorno por uso de substância. Na verdade, a síndrome é uma série de 11 sintomas, dos quais o indivíduo precisa atender dois ou mais no mesmo período de 12 meses para justificar o diagnóstico de um transtorno por uso de substância (Tabela 31.1). Esses 11 sintomas podem ser agrupados em quatro categorias gerais:

*Controle reduzido:* fazer uso de uma substância em quantidades maiores ou por mais tempo do que o pretendido; desejo persistente ou tentativas malsucedidas de interromper ou reduzir o uso; muito tempo gasto usando uma substância ou se recuperando dos efeitos de seu uso; sofreguidão (*fissura*).

*Comprometimento social:* não cumprimento das tarefas domésticas, profissionais ou escolares como resultado do uso repetido de substâncias; uso continuado de substâncias apesar de problemas interindividuais; ou

redução ou abandono de atividades sociais, recreativas ou ocupacionais importantes.

*Uso arriscado:* uso recorrente em situações perigosas (p. ex., dirigir) ou apesar do conhecimento de que o uso de substância está causando ou agravando um distúrbio físico ou psicológico.

*Critérios farmacológicos:* tolerância e dependência física, quando relevante; nem todas as substâncias psicoativas causam esses sintomas.

Para os indivíduos que recebem medicamentos que podem causar tolerância e dependência física, o termo diagnóstico *transtorno por uso de substâncias* deve ser usado apenas quando o uso de medicamentos for problemático; tolerância e dependência física não são consideradas critérios para o diagnóstico de um transtorno por uso de substância em pacientes que estejam usando medicamentos como opioides ou sedativo-hipnóticos exclusivamente como parte do atendimento médico adequado. Se alguém estiver usando medicamentos prescritos legitimamente conforme pretendido (p. ex., opioides para dor crônica ou benzodiazepínicos para transtorno do pânico) e esses medicamentos estiverem ajudando a indivíduo a funcionar melhor, esse indivíduo não atenderá aos critérios para um transtorno por uso de substâncias, mesmo que seja tolerante à medicação e seja fisicamente dependente.

## EPIDEMIOLOGIA

O uso de drogas ilícitas e o uso não medicinal de substâncias prescritas são comuns. Em 2015, aproximadamente 27,1 milhões de norte-americanos relataram o uso de droga ilícita no mês anterior, o que representa aproximadamente 10% da população. Quando questionados sobre o uso de substâncias psicoativas no mês passado, 22 milhões de indivíduos relataram uso de maconha, 6,4 milhões relataram uso de medicamentos potencialmente psicoativos de forma não medicinal (3,8 milhões dos quais usaram opioides com intuito não medicinal), 1,9 milhão de indivíduos usaram cocaína e 1 milhão de indivíduos usaram alucinógenos; na verdade, 10% dos jovens de 12 a 17 anos relataram uso de droga ilícita no mês anterior. Nos EUA, a prevalência estimada global de uso de drogas ilícitas por via intravenosa varia entre 0,24% e 0,39%.[1b] As mortes por *overdose* de

opioides, cocaína e psicoestimulantes continuam a aumentar nos EUA, agora ultrapassando 60.000 por ano.[1]

| Tabela 31.1 | Critérios do DSM-5 para transtornos por uso de substâncias. |
|---|---|

**CONTROLE REDUZIDO**

1. Uso de quantidades maiores/por um período mais longo do que o pretendido
2. Desejo persistente ou tentativas malsucedidas de interromper ou reduzir o uso
3. Muito tempo gasto usando uma substância ou se recuperando de seus efeitos
4. *Fissura*

**COMPROMETIMENTO SOCIAL**

5. Não cumprimento das obrigações domésticas, profissionais ou escolares em virtude do uso repetido de substâncias
6. Uso contínuo apesar de problemas interindividuais
7. Redução/abandono de atividades sociais, recreativas ou ocupacionais importantes

**USO ARRISCADO**

8. Uso recorrente em situações perigosas
9. Distúrbios físicos/psicológicos relacionados ao uso

**CRITÉRIOS FARMACOLÓGICOS**

10. Tolerância, quando relevante*
11. Dependência física, quando relevante*

O transtorno por uso de substâncias é diagnosticado se dois ou mais desses 11 critérios forem atendidos em um período de 12 meses.

*"Quando relevante" indica que esses critérios não são contados, mesmo se houver sintomas, quando um indivíduo estiver usando medicamentos prescritos legitimamente conforme pretendido e esses

medicamentos estiverem ajudando o indivíduo a funcionar melhor. Dados a partir de Hasin DS, O' Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170:834-851.

## BIOPATOLOGIA

Os transtornos por uso de substâncias envolvem interações complexas de farmacologia de um medicamento específico, composição genética de um indivíduo, pontos psicológicos fortes e fracos, circunstâncias ambientais e influências sociais (como disponibilidade física e percebida do medicamento, estado legal e custo do medicamento, costumes religiosos e culturais e existência de atividades alternativas gratificantes). Assim, pode-se conceituar a etiologia do abuso de substâncias empregando o modelo de saúde pública frequentemente citado no estudo das doenças infecciosas, ou seja, como uma interação de hospedeiro (ou seja, o potencial usuário de substâncias psicoativas), agente (uma substância específica), e meio ambiente (a vida familiar do indivíduo e o grupo de pares e as atitudes sociais, culturais e religiosas em relação ao uso dessa substância).

### Hospedeiro

Um fator do hospedeiro que sabidamente aumenta a vulnerabilidade aos problemas relacionados ao uso de substâncias psicoativas é a história familiar positiva de transtorno por uso de substâncias, que comprovadamente aumenta a probabilidade de desenvolvimento de transtornos por uso de álcool e substâncias psicoativas. Estudos de gêmeos e estudos de adoção têm mostrado que fatores genéticos e ambientais contribuem para essa vulnerabilidade, embora a natureza exata pela qual isso ocorre ainda seja desconhecida e um assunto de pesquisa ativa.[2] Uma área de pesquisa de grande interesse refere-se a se os indivíduos podem ser vulneráveis a transtornos por uso de substâncias psicoativas em geral (p. ex., como resultado de temperamento de risco ou tomada de decisão inadequada) ou se estão em alto risco de abusar de determinadas substâncias (talvez devido a uma resposta altamente reforçadora a uma substância específica).

Já foi demonstrado que as doenças psiquiátricas influenciam a probabilidade de desenvolvimento de transtorno por uso de substâncias. Por exemplo, o transtorno de conduta na infância e adolescência e o transtorno de personalidade antissocial na idade adulta predispõem a problemas subsequentes de uso de drogas. Os transtornos psiquiátricos, como transtornos de humor, são frequentemente observados em indivíduos com transtornos por uso de substâncias. No entanto, a existência desses dois transtornos no mesmo indivíduo não implica necessariamente relação causal, mesmo que um dos transtornos se manifeste primeiro.

Além dos fatores de risco mencionados anteriormente, determinados fatores de proteção individual reduzem a probabilidade de um transtorno por uso de substâncias. Os indivíduos que têm relacionamentos familiares positivos, sucesso acadêmico e afiliações religiosas significativas têm probabilidade menor de desenvolver transtornos por uso de substâncias psicoativas. O fato de que muitos indivíduos têm uma mistura de fatores de risco e proteção fala sobre a natureza etiológica complexa dos transtornos por uso de substâncias.

## Agente

A maioria das drogas de abuso é inerentemente reforçadora; os animais tipicamente se autoadministram a maioria das substâncias comumente usadas. No entanto, nem todas as substâncias são igualmente reforçadoras em geral, e há uma grande variação individual na preferência das substâncias. Alguns indivíduos gostam dos efeitos estimulantes de substâncias como a cocaína e as anfetaminas, enquanto outros sentem esse nível de estimulação como algo desconfortável. Alguns indivíduos gostam do relaxamento induzido por substâncias como a maconha e os sedativo-hipnóticos, enquanto outros se sentem excessivamente alentecidos por essas substâncias. Embora alguns indivíduos prefiram drogas de abuso específicas em razão de suas propriedades farmacológicas específicas, outras usam várias substâncias indiscriminadamente, com base no nível de disponibilidade; alguns desses indivíduos buscam principalmente alterar seu estado emocional atual, independentemente da direção da mudança. As propriedades de reforço de muitas drogas de abuso parecem ser mediadas por vias dopaminérgicas, embora outros neurotransmissores, incluindo

ácido γ-aminobutírico, serotonina e norepinefrina, também estejam envolvidos na mediação do reforço induzido por drogas.

## Ambiente

O terceiro fator crítico no desenvolvimento, na manutenção e, talvez, na interrupção dos transtornos por uso de substâncias é o ambiente em que o uso ocorre. O uso de drogas não ocorre no vácuo. Em vez disso, muitos fatores sociais, incluindo estado legal, disponibilidade, preço, percepção de periculosidade, desejo social, grupo de pares e crenças religiosas, influenciam o comportamento relacionado ao uso de substâncias. A disponibilidade de substâncias sabidamente influencia a probabilidade de uso de substâncias. Por exemplo, demonstrou-se que o consumo de etanol aumenta quando os horários em que bebidas alcoólicas podem ser vendidas são estendidos. A restrição da disponibilidade de álcool, restringindo o horário de venda ou aumentando seu custo por meio de impostos, por sua vez, reduz o consumo. As drogas ilícitas, é claro, por definição, estão menos disponíveis do que o álcool etílico (Capítulo 30) ou o tabaco (Capítulo 29). Um fator importante que influencia o uso de esses agentes é a percepção potencial do usuário sobre a segurança da substância, prestígio social (ou a falta dele), probabilidade de ocorrerem consequências legais e comportamento do grupo de pares. Uma pesquisa de tratamento mostrou que as influências ambientais podem ter um efeito poderoso no uso de substâncias psicoativas. Estudos têm mostrado, por exemplo, que oferecer uma recompensa positiva alternativa (p. ex., um *voucher* que pode ser trocado por bens e serviços desejados, como ingressos de cinema ou roupas) em resposta à abstinência de substâncias psicoativas pode ajudar os indivíduos dependentes a superar seu desejo e reduzir o uso de substâncias. Na verdade, esse tipo de abordagem de tratamento, baseada em incentivos motivacionais para a abstinência, tem se mostrado uma das intervenções de tratamento mais poderosas disponíveis para o tratamento de transtornos por uso de drogas. O impacto das contingências ambientais demonstra a importância de se valorizar a complexidade da interação de indivíduo, droga e meio ambiente na determinação do uso de drogas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Complicações clínicas relacionadas aos transtornos por uso de substâncias

Os transtornos por uso de substâncias estão associados à morbidade clínica significativa e, às vezes, à mortalidade. As complicações clínicas costumam estar diretamente relacionadas à farmacologia do agente usado de modo abusivo, por exemplo, as propriedades vasoconstritoras da cocaína; as complicações específicas das substâncias são descritas mais adiante nas seções que enfocam as drogas de abuso específicas.

Além dessas sequelas específicas do medicamento, entretanto, muitas complicações clínicas dos pacientes com transtornos por uso de substâncias não resultam da substância usada. Complicações sérias podem, em vez disso, resultar de três fatores que afetam muitas drogas de abuso: parafernália, sobretudo agulhas não esterilizadas; adulterantes e questões de estilo de vida.

#### *Parafernália*

Alguns das condições clínicas mais sérias que ocorrem em indivíduos com transtornos por uso de substâncias resultam da via de administração, e não da substância usada. O uso de agulhas não esterilizadas, especialmente se forem compartilhadas com outros usuários de drogas, pode resultar em infecções localizadas e sistêmicas, algumas delas potencialmente fatais. Infecções de pele e celulite são relativamente comuns nos usuários de drogas injetáveis. As infecções sistêmicas relacionadas ao uso de agulhas são frequentemente graves; indivíduos que injetam drogas podem desenvolver endocardite infecciosa (Capítulo 67). Outras infecções relativamente comuns nos usuários de drogas injetáveis incluem hepatite B, hepatite C e infecção pelo HIV.

#### *Adulterantes*

As substâncias que são compradas e vendidas ilicitamente são frequentemente adulteradas ou *misturadas* com outros produtos de aspecto semelhante, com a intenção de aumentar a margem de lucro do traficante.

Por exemplo, substâncias brancas em pó são tipicamente adicionadas à cocaína e à heroína pelos traficantes para diluir sua pureza. Alguns desses adulterantes podem, por sua vez, causar distúrbios clínicos.[3] Às vezes, essas complicações ocorrem em virtude da toxicidade combinada do adulterante e da via de administração. Assim, por exemplo, um paciente pode ter granulomas no pulmão ou no fígado como resultado do uso de talco; o talco é comumente adicionado à heroína de rua e também pode causar dificuldades em usuários que esmagam comprimidos farmacêuticos contendo talco (p. ex., opioides) e, em seguida, os injetam. Outros adulterantes comuns nas drogas de rua incluem quinino (frequentemente usado com heroína) e lidocaína ou levamisol (frequentemente adicionado à cocaína), mas materiais tóxicos como estricnina e vidro fosco já foram encontrados em amostras de drogas de rua, levando a graves sequelas médicas. Nos últimos anos, um opioide extremamente poderoso, a fentanila, passou a ser usado como adulterante (p. ex., adicionado à heroína) ou como substituto de outros opioides, como a oxicodona. Na verdade, estimou-se que a fentanila foi responsável por 41% das mortes por *overdose* de heroína no período de 2012-2014.[4]

## *Questões de estilo de vida*

Muitos pacientes com transtornos por uso de substâncias se expõem a múltiplos riscos devido a intoxicação, participação em atividades ilegais perigosas e associação com indivíduos potencialmente violentos. Como resultado, esses indivíduos apresentam taxas elevadas de lesões traumáticas e correm maior risco de serem vítimas de agressão, homicídio ou suicídio. O suicídio é muito mais comum nos indivíduos com transtornos por uso de substâncias do que na população em geral; isso pode estar relacionado a uma combinação dos efeitos da intoxicação aguda, a alta prevalência de depressão nesses indivíduos e a maior taxa de transtorno de personalidade antissocial nesta população, que está associada a propensão à impulsividade, correr riscos e violência. Embora seja bem conhecido que a intoxicação pode levar a acidentes de veículos motorizados, a intoxicação também é um fator de risco para se tornar uma vítima do veículo de outro indivíduo; um estudo relatou que um terço dos pedestres mortos por veículos motorizados tem álcool no sangue, talvez um reflexo da

combinação de correr riscos, julgamento inadequado e coordenação motora prejudicada que pode ocorrer durante os períodos de intoxicação.

### *Rastreamento*

Em algumas situações clínicas agudas (Capítulo 102) o rastreamento farmacológico pode ser crucial para o diagnóstico e o tratamento em caráter de urgência. Em outras situações, os indivíduos podem ser rastreados após um evento, ou o rastreamento pode ser periódico para fins de desempenho. O questionamento rotineiro sobre o potencial uso incorreto de substâncias psicoativas é preconizado pela U.S.,Preventive Task Force,[4b] embora não haja evidências confirmadas do seu benefício.[A1b]

## TRATAMENTO

### Princípios gerais do tratamento

Os transtornos por uso de substâncias representam um grupo heterogêneo de transtornos. Estes são baseados no tipo de substância(s) usada(s); frequência e quantidade de uso; gravidade das consequências médicas, comportamentais e sociais; existência e gravidade de doenças clínicas e psiquiátricas associadas e motivação para mudar. O tratamento, portanto, exige avaliação clínica e psiquiátrica cuidadosa, incluindo anamnese detalhada em relação ao uso de substâncias e exames laboratoriais. Muitas vezes é útil obter a ajuda de um membro da família ou outro indivíduo significativo (com a permissão do paciente) para coletar dados para a anamnese. As síndromes de intoxicação e abstinência precisam ser tratadas agudamente; o tratamento a longo prazo envolve ajudar o paciente a reduzir ou, idealmente, a se abster de substâncias de abuso e, assim, melhorar o funcionamento geral.

Medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA estão disponíveis apenas para uso abusivo de opioides e nicotina (a nicotina é discutida no Capítulo 29). No

entanto, os pesquisadores estão estudando ativamente vários compostos para o tratamento de outras drogas de abuso, sobretudo estimulantes e maconha. Os tratamentos comportamentais são extremamente importantes para os transtornos por uso de substâncias. Vários tratamentos comportamentais têm uma base substancial de evidências que apoiam sua eficácia; isso inclui terapia cognitivo-comportamental, terapia de aprimoramento motivacional, terapia de gerenciamento de contingências (também chamada de incentivo motivacional), terapia de facilitação de 12 etapas e terapia comportamental de casais. Além do tratamento profissional, grupos de apoio de pares, como os Alcoólicos ou Narcóticos Anônimos, orientados para 12 etapas, e outros grupos, como o SMART Recovery, podem ser extremamente úteis para facilitar a recuperação de problemas por abuso de drogas.

## PRINCIPAIS DROGAS DE ABUSO

### Opioides

Durante séculos, os opioides foram uma parte essencial da farmacopeia médica, principalmente em razão de sua capacidade de tratar a dor, mas também em virtude de suas propriedades antitussígenas e antidiarreicas. Infelizmente, os opioides também são euforizantes poderosos e, portanto, apresentam risco substancial de abuso. Embora o próprio ópio tenha sido usado por séculos, o isolamento da morfina e da codeína a partir do ópio no século XIX, junto com a introdução da agulha hipodérmica, levou ao aumento da prevalência do uso de opioides intravenosos. Ironicamente, a heroína foi introduzida perto do final do século XIX como um tratamento para o vício em morfina.

Os opioides podem ser divididos em quatro categorias: alcaloides naturais do ópio, incluindo ópio, morfina e codeína; derivados semissintéticos de morfina, incluindo heroína e oxicodona; opioides sintéticos não derivados da morfina, incluindo metadona e meperidina; e preparações contendo opioides, tais como elixir de hidrato de terpina.

## EPIDEMIOLOGIA

O transtorno por uso de opioides representa um problema significativo de saúde pública e é responsável não apenas por muitas admissões para tratamento, mas também pelo aumento da taxa de mortalidade na última década; de acordo com o CDC dos EUA, as *overdoses* por opioides foram responsáveis por mais de 33.000 mortes em 2015, ou seja, o número quadruplicou desde 1999. Atualmente, os opioides são os medicamentos prescritos mais usados de modo indevido. Entre 2016 e 2018, uma enquete constatou que as complicações infecciosas do uso de opioides por via injetável aumentaram em mais de 20%.[4c] A maioria dos indivíduos que usa analgésicos opioides dessa forma relata que os obteve inicialmente de um amigo ou parente. Portanto, é provável que alguns desses indivíduos tenham, por exemplo, usado um opioide de um parente para o tratamento de uma condição dolorosa temporária, como uma enxaqueca. No entanto, o número de indivíduos que procuram tratamento como resultado de transtorno do uso de analgésicos opioides aumentou dramaticamente nas últimas duas décadas. Embora as *overdoses* com opioides prescritos sejam mais comuns do que com heroína, as mortes por *overdose* de heroína têm aumentado rapidamente nos últimos anos.[5] Os fatores que têm sido vinculados ao aumento nas mortes por *overdose* de heroína incluem a mudança de alguns usuários de opioides de prescrição não medicinal para a heroína em resposta a menor disponibilidade e maior custo de opioides de prescrição e aumento do uso de fentanila como adulterante na heroína.[6]

## BIOPATOLOGIA

Os opioides são prontamente absorvidos após administração oral, intranasal ou por fumo ou injeção. A heroína, que é quase imediatamente convertida em morfina no fígado, é mais comumente injetada, mas pode ser fumada ou usada por via intranasal.

Os opioides se ligam a receptores opioides específicos e, em seguida, exercem seus efeitos. Os principais subtipos de receptores opioides foram identificados e bem descritos. A maioria dos opioides comumente usados liga-se como agonista ao receptor μ e, tipicamente, provoca os efeitos mais comumente associados aos opioides: miose, depressão respiratória,

analgesia, euforia e sonolência. Os opioides que se ligam ao receptor κ, ao contrário dos agonistas do receptor μ, frequentemente provocam disforia em vez de euforia. Os outros dois receptores, δ e N/OFQ-receptores, não parecem desempenhar um papel significativo conhecido nos transtornos por uso de opioides.

Os analgésicos opioides são habitualmente ingeridos, mas podem ser modificados para serem usados por uma via de administração diferente. Isso é particularmente comum com as preparações de liberação prolongada, algumas das quais podem ser alteradas mastigando o comprimido (o que facilita a liberação rápida do opioide) ou esmagando-o, dissolvendo-o em água e, em seguida, injetando-o ou usando-o por via intranasal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A resposta inicial à administração de heroína, principalmente quando usada por via intravenosa, é uma "onda", muitas vezes descrita como orgástica, que dura de 30 a 60 segundos. Essa sensação geralmente é seguida por uma profunda sensação de relaxamento que às vezes é chamada de "embrulhar-se em um algodão morno". Durante esse período, o usuário geralmente se sente sonolento e pode parecer que está "balançando a cabeça", com confusão mental e uma sensação de tranquilidade. Ocorrem redução da frequência respiratória, junto com a miose; redução da contratilidade dos músculos lisos e secreções reduzidas no estômago, pâncreas e vias biliares. Assim, podem ocorrer constipação intestinal e hesitação urinária. O prurido ocorre comumente durante a intoxicação por opioides. Muitos indivíduos sentem náuseas e vômitos no uso inicial, embora a tolerância a esse efeito tenda a se desenvolver com o tempo. A tolerância também ocorre para alguns outros efeitos muito rapidamente, sobretudo as propriedades analgésica, depressora respiratória e euforizante dos opioides. Por outro lado, ocorre relativamente pouca tolerância à constipação intestinal ou à constrição pupilar. É importante estar ciente, então, de que a miose é manifestação do uso de opioides, mas não é diagnóstica de uso excessivo ou intoxicação por opioides.[7]

### Dependência física

A dependência física de opioides leva a uma síndrome de abstinência característica, cujos principais sinais incluem elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial, midríase, cólicas abdominais, sudorese, arrepios, rinorreia, lacrimejamento e desconforto gastrintestinal, sobretudo diarreia, náuseas e vômitos. A insônia é comum, sobretudo dificuldade para adormecer; esta é frequentemente a queixa mais duradoura dos indivíduos que sofrem de abstinência de opioides. Bocejos, espasmos musculares e dificuldade de regular a temperatura corporal também são comuns. A gravidade da abstinência é extremamente variável, dependendo da dose de opioide usada, da duração do uso e de fatores individuais. Para os opioides de curta ação, como heroína e hidrocodona, os primeiros estágios de abstinência tipicamente ocorrem cerca de 6 a 12 horas após o último uso. Os picos dos sinais/sintomas tendem a ocorrer 48 a 72 horas após a última dose, e a maioria das manifestações clínicas geralmente desaparece em 7 a 10 dias. Para os opioides de ação mais longa, como a metadona, cada um desses períodos de tempo associados à retirada de opioides de ação curta deve ser aproximadamente dobrado ou triplicado.

## Outras complicações clínicas

As complicações clínicas sérias mais comuns que ocorrem com o uso de opioides (exceto *overdose* e transtorno do uso de opioides em si) estão tipicamente relacionadas a outros fatores que não os próprios opioides, sobretudo uso de agulhas e adulterantes; estes foram discutidos anteriormente. As condições clínicas comuns nos usuários de heroína incluem hepatite B, hepatite C, endocardite infecciosa, granulomatose por talco,[7b] infecção pelo HIV, celulite e abscessos, todos tipicamente relacionados ao uso de agulhas.

Uma complicação não infecciosa importante que tem sido relatada nos transtornos por uso de opioides é a alteração do sistema de condução cardíaca, com prolongamento do intervalo QT; isso pode levar a arritmias potencialmente graves, incluindo *torsade de pointes*. Essa complicação foi observada principalmente com metadona, especialmente em altas doses.

Dor crônica é comum em indivíduos com transtornos por uso de opioides, não apenas naqueles que receberam opioides para o tratamento da dor. Dor pode ocorrer nesses indivíduos por muitos motivos. Além da

possibilidade de que uma condição dolorosa crônica tenha levado ao uso de opioides em primeiro lugar, é mais provável que os dependentes de opioides sofram acidentes, violência e outras formas de traumatismo físico que poderiam provocar dor crônica. Também há algumas evidências de que o uso crônico de opioides possa levar à hiperalgesia, embora haja alguma controvérsia a respeito desse assunto. Como acontece com todos os transtornos por uso de substâncias, as doenças psiquiátricas (sobretudo transtornos de humor) são mais comuns em indivíduos com transtornos por uso de opioides do que na população em geral. Além disso, o uso de múltiplas substâncias é comum em pacientes com transtornos de uso de opioides, principalmente nos usuários de heroína. Na verdade, o uso de mais de uma substância psicoativa é mais regra do que exceção na maioria dos transtornos por uso de substâncias. O uso de benzodiazepínicos junto com opioides foi associado a risco maior de *overdose*.[8]

## TRATAMENTO

### Abstinência de opioides

A desintoxicação de opioides pode ser realizada trocando os pacientes de sua droga de abuso atual (p. ex., heroína, hidrocodona) para metadona ou buprenorfina e, em seguida, diminuindo essa medicação.[9,9b] Embora os detalhes para realizar isso variem, um método comumente usado em ambientes hospitalares é administrar metadona 10 mg VO sempre que um paciente apresentar sinais objetivos de abstinência de opioides (p. ex., midríase, taquicardia, hipertensão arterial sistêmica e sudorese). Esse processo pode ser repetido a cada 2 a 4 h por 24 h após a dose inicial; a dose total de metadona administrada nesse período de 24 h é a *dose de estabilização*, que, habitualmente, não deve exceder 40 mg. A dose de estabilização é, então, reduzida em 5 mg/dia até que a desintoxicação seja concluída.

A buprenorfina também pode ser usada com sucesso para a desintoxicação de opioides;[A1] os pacientes que demonstram

sinais objetivos de abstinência de opioides (geralmente medidos com uma escala de gravidade de abstinência padronizada, como a Clinical Opiate Withdrawal Scale) podem ser estabilizados com buprenorfina durante um período de 1 a 2 dias; a redução subsequente das doses de buprenorfina pode ocorrer imediatamente ou após um período de estabilização com esta droga.[10] A dose de buprenorfina dependerá de o medicamento ser usado para desintoxicação em alguns dias ou para estabilização por um período mais longo ou tratamento de manutenção. Já foi relatado que o tramadol de liberação prolongada é mais efetivo do que a clonidina e é comparável à buprenorfina na redução dos sinais/sintomas de abstinência de opioides.[A2]

## Tratamento mais prolongado da dependência de opioides

Três medicamentos efetivos são aprovados pela FDA para o tratamento da dependência de opioides: metadona (um agonista de opioide completo), buprenorfina (um agonista parcial) e naltrexona (um antagonista de opioide).[10b] A metadona tem sido usada com sucesso para desintoxicação de opioides e tratamento de manutenção por muitos anos.[A3] Ao contrário da buprenorfina e da naltrexona, que podem ser prescritas por médicos em seus consultórios (embora os médicos que desejam prescrever a buprenorfina para o tratamento de transtorno do uso de opioides devam receber treinamento especializado e certificação para fazê-lo), a metadona está disponível para o tratamento do uso de transtorno por uso de opioides apenas em programas de tratamento especialmente licenciados. A metadona é um agonista do receptor μ de ação prolongada com um início lento dos efeitos de pico (tipicamente cerca de 2 a 6 h) e um início de ação lento, permitindo a administração 1 vez/dia. A metadona reduz a ânsia por opioides e induz tolerância cruzada, bloqueando ou atenuando, assim, os efeitos do uso de outros opioides. Embora a dose terapêutica de metadona para determinado indivíduo possa variar, doses de 60 mg ou mais mostraram-se tipicamente mais

efetivas do que doses mais baixas; há alguma evidência de que doses ainda mais altas (p. ex., 80 mg/dia ou mais) sejam mais efetivas do que 60 mg. O tratamento com metadona comprovadamente reduz o uso de opioides, aumenta o emprego, diminui o comportamento criminoso e reduz a taxa de desenvolvimento da infecção pelo HIV.

Quando um paciente inscrito em um programa de tratamento com metadona sente dor aguda (p. ex., no período pós-operatório) exigindo analgesia opioide, o paciente deve continuar a receber a dose de tratamento de manutenção com metadona para a drogadição e deve receber um opioide diferente para o tratamento da dor (Capítulo 27) ou, se a metadona adicional for o analgésico de escolha, ela deve ser administrada a cada 6 a 8 h, além da dose diária usual para o transtorno por uso de opioides. Antes de administrar metadona, no entanto, é uma boa ideia confirmar a dose de metadona com o programa de tratamento do paciente. O fato de o paciente estar recebendo metadona todos os dias não elimina a necessidade de analgesia opioide. Na verdade, muitos pacientes que recebem tratamento com metadona para transtorno por uso de opioides irão necessitar de uma dose de opioides que é relativamente alta como resultado da tolerância cruzada com outros agentes opioides.

Nos EUA, a *Drug Addiction Treatment Act* de 2000 revolucionou o tratamento do transtorno por uso de opioides, possibilitando a aprovação do agonista de opioide parcial buprenorfina para o tratamento da dependência e viabilizando o tratamento com buprenorfina em consultórios médicos e não apenas em programas de tratamento especializado para opioides.[b]

A buprenorfina, um antagonista parcial dos receptores μ e antagonista dos receptores κ, tem um perfil de segurança mais favorável do que a metadona devido às suas propriedades agonistas parciais. A depressão respiratória, que pode ser induzida por agonistas completos e é responsável por algumas mortes por *overdose*, é muito menos provável de ocorrer com a

buprenorfina porque suas propriedades agonistas parciais causam um patamar de efeitos opioides à medida que a dose aumenta. A buprenorfina é administrada por via sublingual, na forma de comprimido ou filme, para o tratamento de transtorno por uso de opioides, seja como buprenorfina sozinha (às vezes referida como monoterapia) ou (mais comumente, nos EUA) como um produto de combinação buprenorfina e naloxona; a naloxona é adicionada para desencorajar os usuários a dissolver e injetar o medicamento porque a naloxona no produto combinado precipita a síndrome de abstinência se for injetada enquanto o paciente usa outros opioides. A buprenorfina demonstrou ser efetiva tanto para a desintoxicação de opioides quanto para o tratamento de manutenção. Ensaios randomizados mostraram que o tratamento prolongado com buprenorfina-naloxona produziu desfechos muito melhores em comparação com a desintoxicação a curto prazo em jovens viciados em opioides com idade entre 15 e 21 anos.[A4] O início desta combinação em pacientes dependentes de opioides atendidos em um departamento de emergência também foi melhor do que o encaminhamento para tratamento ou uma intervenção breve seguida por encaminhamento para tratamento facilitado para reduzir o uso subsequente de instalações de tratamento para dependência de pacientes internados.[A5] As doses típicas de 12 a 16 mg de buprenorfina sublingual por dia parecem ser tão efetivas quanto a metadona em doses de até aproximadamente 60 mg/dia. A buprenorfina também é efetiva no tratamento de manutenção da dependência de heroína,[A6] mas os indivíduos que precisam de doses muito mais altas de metadona respondem melhor a esse agente do que à buprenorfina.[A7] Para tratar de problemas de adesão, desvio e uso não medicinal, uma formulação implantável de buprenorfina aprovada pela FDA pode fornecer um nível baixo e estável do medicamento que perdura por 1 mês[7b] ou por até 6 meses.

A naltrexona, um antagonista de opioide puro, bloqueia os efeitos (incluindo euforia) dos opioides. Como resultado, os indivíduos em uso de naltrexona devem ter um desejo reduzido

de usar opioides porque eles não terão o efeito desejado. Quando usada VO (50 mg/dia) ou em sua forma de ação prolongada (380 mg IM a cada 4 semanas), a naltrexona é extremamente efetiva na supressão do uso ilícito de opioides. Um ensaio clínico randomizado em pacientes ambulatoriais dependentes de opioides prescritos também demonstrou a efetividade da manutenção com naltrexona após redução gradual da buprenorfina.[A8] No entanto, a naltrexona tradicionalmente sofre de baixa aceitabilidade; poucos pacientes se interessaram em serem tratados com naltrexona oral. Além disso, entre aqueles que inicialmente aceitam esse tratamento, o índice de abandono é extremamente alto. Uma vantagem da naltrexona injetável de liberação prolongada é que ela pode mitigar a tradicionalmente baixa adesão associada à formulação oral; a naltrexona pode ser um medicamento útil para pacientes que desejam (seja como resultado de pressão externa ou por motivação interna) usá-la, como aqueles envolvidos no sistema de justiça criminal.[A9]

A metadona, a buprenorfina e a naltrexona não foram concebidas para serem administradas isoladamente, mas devem ser administradas em conjunto com o tratamento comportamental para serem efetivas. Está bem demonstrado que a administração da metadona na ausência de aconselhamento é uma abordagem de tratamento inadequada; menos se sabe sobre a combinação ideal de buprenorfina e aconselhamento. Vários estudos demonstraram que o aconselhamento fornecido no consultório médico pode ser efetivo em conjunto com o tratamento com buprenorfina, sugerindo que os clínicos gerais treinados para usar buprenorfina podem tratar efetivamente pelo menos alguns pacientes com transtorno por uso de opioides em seus consultórios com uma combinação de buprenorfina e aconselhamento.[11]

## Estimulantes do sistema nervoso central: cocaína e anfetaminas

Os dois estimulantes do SNC mais importantes, cocaína e anfetamina (incluindo metanfetamina),[12] têm fontes diferentes; a cocaína é extraída das folhas da coca, enquanto a anfetamina é um composto sintético. No entanto, ambas induzem atividade psicoativa semelhante quando são usadas ilicitamente e podem provocar consequências adversas semelhantes. A anfetamina tem sido usada ao longo dos anos para tratar a obesidade e combater a fadiga e a depressão. A cocaína ainda é usada como anestésico tópico para cirurgia otorrinolaringológica (ORL). Ironicamente, sua ação vasoconstritora, responsável por muitas das complicações clínicas relacionadas à cocaína descritas posteriormente, pode ser valiosa para os cirurgiões em razão da redução resultante do fluxo sanguíneo no campo operatório. Embora a cocaína não tenha sido extraída da folha de coca até o século XIX, as folhas de coca foram mascadas por mais de 1.500 anos para fins medicinais e religiosos, bem como para combater a fadiga relacionada ao trabalho. Sigmund Freud foi um dos principais defensores da cocaína, tanto exaltando suas propriedades psicoativas quanto descobrindo sua capacidade de aliviar a dor, o que acabou levando à sua descoberta como o primeiro anestésico local. A cocaína era vista no final do século XIX como uma "panaceia" e foi incluída em vários produtos comerciais, bem como na Coca-Cola. A *Harrison Narcotic Act* de 1914 restringia o uso de cocaína, e a droga não era amplamente usada até o final dos anos 1970, quando houve um ressurgimento do uso de cocaína nos EUA.

Como a cocaína, a anfetamina foi sintetizada pela primeira vez no final do século XIX. Foi usada para fins clínicos pela primeira vez na década de 1920. Os relatos de abuso de anfetaminas ocorreram pela primeira vez na década de 1930, com epidemias intermitentes desde então. Nos últimos anos, o abuso de metanfetaminas tornou-se particularmente prevalente e preocupante nos EUA, com concentração particularmente alta de seu uso nos estados do meio-oeste e oeste, incluindo o Havaí.

A cocaína pode ser usada por via intranasal, por injeção intravenosa ou fumando. O cloridrato de cocaína, que é a forma da droga usada na terapêutica médica, é um composto hidrossolúvel que pode ser usado por via intranasal ("aspirado") ou injetado. Adicionar um composto alcalino como o bicarbonato de sódio a uma solução aquosa de cloridrato de cocaína produz um composto semelhante a uma pedra conhecido como *crack*, que

pode ser fumado. Fumar cocaína provoca o início de intoxicação mais rápido (6 a 10 segundos) e o período mais curto de efeito da droga (10 a 15 minutos). A metanfetamina também pode ser usada de várias maneiras – por via oral, fumando ou por via intravenosa. Os efeitos da metanfetamina duram muito mais do que os promovidos pela cocaína; manifestações psiquiátricas, como a paranoia, que tipicamente duram apenas algumas horas em usuários de cocaína, podem persistir por dias a semanas após o uso da metanfetamina e, ocasionalmente, podem resultar em um estado psicótico crônico.

## EPIDEMIOLOGIA

Em 2015, aproximadamente 1,9 milhão de indivíduos, ou 0,7% da população dos EUA, relataram uso de cocaína no mês anterior. Desses usuários de cocaína no mês anterior, 21% (394.000) usaram *crack*. A cocaína e a metanfetamina tiveram, cada uma, a terceira maior taxa de transtorno por uso de drogas em 2015 (atrás dos opioides e da maconha).

## BIOPATOLOGIA

Tanto a cocaína quanto a anfetamina aumentam o acúmulo e a atividade de neurotransmissores específicos na fenda sináptica, incluindo dopamina, norepinefrina e serotonina. Acredita-se que a cocaína exerça esse efeito ligando-se ao transportador de dopamina. Acredita-se que o aumento da atividade dopaminérgica, particularmente no núcleo *accumbens*, seja responsável pelos efeitos de reforço da cocaína. As anfetaminas parecem aumentar o nível de dopamina na fenda sináptica principalmente por estimular a liberação de dopamina pré-sináptica em oposição ao bloqueio da recaptação.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tanto a cocaína quanto as anfetaminas provocam de forma confiável euforia, excitação, um senso de iniciativa, autoconfiança aumentada (às vezes ao ponto da grandiosidade) e, em alguns casos, estimulação sexual. Com doses mais altas, os usuários podem se sentir “ligados”, uma síndrome

caracterizada por ansiedade, irritabilidade e talvez paranoia. A abstinência de qualquer um desses agentes leva a efeitos opostos aos da intoxicação: aumento do apetite, hipersonia e depressão, que ocasionalmente são graves. As complicações clínicas associadas ao uso de cocaína estão relacionadas a uma combinação da atividade estimulante da cocaína (aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial) e suas propriedades vasoconstritoras. As complicações locais que resultam da atividade vasoconstritora da droga incluem ulcerações da mucosa nasal, perfuração do septo nasal e diminuição da capacidade de difusão pulmonar. As complicações sistêmicas incluem infarto do miocárdio, hemorragia intracraniana, convulsões tônico-clônicas (como resultado de intoxicação, não de abstinência) e taquiarritmias ventriculares, que podem ser responsáveis por morte súbita. Os médicos que atendem um paciente em um departamento de emergência em virtude de uma convulsão inexplicada devem considerar o uso de drogas como causa potencial. (Não apenas a cocaína, mas também a intoxicação por fenciclidina e meperidina podem causar convulsões, assim como a abstinência de sedativo-hipnótico ou álcool.) Um exame toxicológico sérico ou urinário é, portanto, uma ferramenta diagnóstica importante em tal situação.

## TRATAMENTO

O tratamento dos transtornos por uso de estimulantes consiste principalmente em terapias comportamentais, incluindo terapia individual e em grupo e grupos de autoajuda. Formas específicas, como terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento individual segundo um modelo com 12 etapas e programas de tratamento comportamental em que os pacientes são reforçados por desfechos positivos (p. ex., rastreamentos de substâncias para “manejo de contingência”),[A9b] são comprovadamente bem-sucedidos. No caso do transtorno por uso de metanfetamina, a combinação de naltrexona injetável de liberação prolongada (300 mg a cada 3 semanas) e bupropiona oral de liberação prolongada (450 mg/dia) pode resultar em uma melhora absoluta de 11% da taxa de abstinência em 12 semanas.

## Agentes sedativo-hipnóticos e ansiolíticos

Os benzodiazepínicos e outros medicamentos sedativo-hipnóticos e ansiolíticos, como barbitúricos e zolpidem, são frequentemente prescritos para o tratamento da ansiedade e dos transtornos do sono. Embora esses fármacos tenham estruturas químicas muito diferentes, são agrupados de acordo com suas aplicações terapêuticas. A maioria desses agentes age no receptor do ácido γ-aminobutírico (GABA) do tipo A e pode causar dependência física e tolerância tanto disposicional quanto farmacodinâmica.

Como os benzodiazepínicos são, de longe, os sedativos-hipnóticos mais prescritos, eles também são os mais amplamente usados em excesso. Existem dois padrões principais de abuso de benzodiazepínicos. Muitos indivíduos que acabam por abusar desses medicamentos inicialmente receberam uma receita legítima de benzodiazepínicos para o tratamento da ansiedade ou insônia. No entanto, uma combinação de tolerância e diminuição da efetividade do agente ao longo do tempo pode levar alguns indivíduos a aumentar a dose por conta própria. Em tais circunstâncias, as tentativas do médico para diminuir gradualmente a medicação do indivíduo podem ser muito difíceis.

Um segundo padrão de abuso de benzodiazepínicos ocorre em indivíduos que usam outras drogas de abuso, mais comumente opioides ou estimulantes. Por exemplo, muitos indivíduos que são dependentes de heroína ou outros opioides usam benzodiazepínicos para aumentar o efeito dos opioides ou atenuar os sintomas de abstinência aos mesmos. Tipicamente, esses indivíduos usam doses relativamente altas de modo intermitente de benzodiazepínicos e, portanto, muitos desses pacientes não desenvolvem dependência física aos mesmos, ao contrário da primeira categoria de pacientes, para os quais a dependência física é comum.

### TRATAMENTO

O tratamento de indivíduos que abusam de benzodiazepínicos depende, em certa medida, do padrão de abuso. Para indivíduos que têm transtorno de ansiedade e têm feito uso indevido de um medicamento prescrito de forma legítima, uma abordagem

comum seria reduzir a quantidade de benzodiazepínicos e instituir um tipo diferente de tratamento, como um antidepressivo, juntamente com terapia cognitivo-comportamental. A redução gradual de um benzodiazepínico que um indivíduo está tomando por um período prolongado (às vezes muitos anos) é geralmente um processo lento, com monitoramento cuidadoso dos sintomas de abstinência (ansiedade, agitação psicomotora, insônia, taquicardia, palpitações). Como a abstinência de benzodiazepínicos, assim como a abstinência alcoólica, pode ocasionar uma convulsão, a retirada gradual é preferida. A maioria dos pacientes tolera uma redução da dose de benzodiazepínico inicialmente com relativamente pouca dificuldade. No entanto, como acontece com a maioria dos esquemas para abstinência de substâncias psicoativas, os indivíduos sentem maior desconforto no final da redução. Um motivo é que a redução percentual da dose na extremidade inferior de um esquema de redução continua a aumentar com o tempo; uma redução de 2 mg para 1,5 mg de clonazepam, por exemplo, é uma redução de 25%, enquanto a mesma redução da dose de 0,5 miligrama de 1 mg para 0,5 mg representa uma queda de 50%.

Para os pacientes que abusam de benzodiazepínicos como parte de um padrão de uso de múltiplas substâncias, a desintoxicação clínica do próprio benzodiazepínico muitas vezes é desnecessária; para esta população, as abordagens psicossociais que defendem a abstinência de todas as substâncias de abuso, em conjunto com a farmacoterapia apropriada conforme necessário (p. ex., no caso de transtorno por uso de opioides), são preferidas. No entanto, algumas mortes foram relatadas na França e em outros lugares como resultado da combinação de buprenorfina e benzodiazepínicos, geralmente usados por via parenteral. Portanto, os médicos que tratam de pacientes que abusam de opioides e benzodiazepínicos precisam estar atentos a essa questão ao considerar o uso de buprenorfina.

## Maconha

A maconha, que se refere às folhas e flores secas da planta *Cannabis sativa*, é utilizada há séculos por suas propriedades psicoativas e medicinais. A substância psicoativa responsável pelo "barato" da maconha é o $\Delta^9$-tetra-hidrocanabinol (THC); a concentração de THC aumentou de 1 a 3% em 1970 para quase 10% nos últimos anos.

## EPIDEMIOLOGIA

A maconha é a substância psicoativa ilícita mais usada nos EUA; quase 120 milhões de americanos usaram maconha e aproximadamente 22 milhões relatam que usaram maconha no mês anterior à enquete. Com a tendência recente de legalização da maconha medicinal[13] e a legalização da maconha recreativa em alguns estados, esses números provavelmente aumentarão.

## BIOPATOLOGIA

A maconha e outros canabinoides, como o haxixe (resina da *Cannabis* desidratada), exercem seus efeitos ligando-se aos receptores de canabinoides, dos quais dois são atualmente conhecidos. A ligação ao receptor $CB_1$, que está localizado principalmente no cérebro, parece ser responsável pelos efeitos psicoativos do THC, enquanto o receptor $CB_2$ pode estar associado a respostas do sistema imune.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando a maconha é fumada, seus efeitos psicoativos ocorrem quase imediatamente, com intensidade máxima em aproximadamente 30 minutos; os efeitos tendem a desaparecer em 3 horas. A administração oral da maconha leva a início de ação retardado, mas os efeitos persistem por mais tempo. Como o THC é muito lipossolúvel, ele pode ser armazenado em reservas de gordura de usuários regulares por várias semanas, às vezes mais, com resultados positivos para THC em teste de urina. Os efeitos fisiológicos da intoxicação por maconha incluem aumento da frequência cardíaca e hiperemia conjuntival. Os efeitos psicológicos incluem sensação

de euforia e bem-estar, afabilidade, aumento do apetite, percepção distorcida do tempo, comprometimento da memória a curto prazo e, às vezes, sensação de ter alcançado *insights* especiais. A maconha tem a capacidade de causar tolerância em usuários regulares, e alguns usuários regulares pesados apresentam sintomas de abstinência ao cessar o uso, incluindo irritabilidade, dificuldade para dormir e ansiedade.

**TRATAMENTO**

O evento adverso agudo mais comum que ocorre em fumantes de maconha é a sensação de pânico agudo, mais comum em fumantes inexperientes, quando o nível de intoxicação do usuário é maior do que o esperado e este perde o controle. A melhor forma de lidar com esse evento consiste em tranquilizar o usuário de que os efeitos vão desaparecer gradativamente. O recente aumento na potência da *Cannabis* (os níveis de THC nas plantas aumentaram da média de 4% em 1995 para 12% em 2014) eleva a probabilidade de reações adversas. Evidências recentes mostraram que o uso de *Cannabis*, especialmente durante a adolescência, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de déficits neuropsicológicos e, em alguns casos, de um transtorno psicótico como a esquizofrenia mais tarde na vida.

Em comparação com o álcool etílico, os opioides e os estimulantes, é relativamente incomum os indivíduos buscarem tratamento para o transtorno por uso de maconha (*Cannabis*). No entanto, essa situação mudou gradativamente nos últimos anos, e um número cada vez maior de indivíduos tem procurado tratamento em razão da dificuldade em interromper o uso da maconha. Não há medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento do transtorno por uso de maconha. Abordagens psicossociais semelhantes às usadas em outros transtornos por uso de substâncias são atualmente o tratamento de escolha.

## Alucinógenos

Os alucinógenos são um grupo de substâncias sintéticas e de origem vegetal que provocam basicamente alterações da percepção visual, tais como ilusões e alucinações, juntamente com alteração da percepção de estímulos externos; eventos comuns podem parecer importantes para os indivíduos enquanto estão sob a influência desses agentes. Os alucinógenos mais comuns são dietilamida do ácido lisérgico (LSD), mescalina e psilocibina. A metileno dioximetanfetamina (MDMA), também conhecida como *ecstasy*, é um estimulante leve e tem propriedades potencialmente alucinógenas e, portanto, às vezes é classificada com os alucinógenos e, às vezes, como estimulante.

## EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 1,2 milhão de indivíduos nos EUA relatam ter usado um alucinógeno no mês anterior; LSD é o alucinógeno mais usado.

## BIOPATOLOGIA

Acredita-se que o LSD exerça sua ação por meio da atividade agonista da serotonina, particularmente no receptor 5-$HT_{2A}$. Outros neurotransmissores também podem estar envolvidos na atividade alucinógena. Os alucinógenos provocam tolerância em questão de dias, mas não provocam dependência física.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Além de seus efeitos na percepção e no comportamento, os alucinógenos podem ter efeitos simpatomiméticos, como taquicardia, elevação da pressão arterial e da temperatura corporal e dilatação pupilar. Hiper-reflexia e fraqueza muscular também podem ser observadas. A consequência clínica mais comum do uso de alucinógenos é a hipertermia, que pode ocorrer mais comumente em usuários de MDMA.

O evento adverso psicológico agudo mais comum, semelhante à maconha, é o sentimento de pânico pela percepção de perda de controle resultante da intoxicação; como é o caso da maconha, é mais provável que isso ocorra em usuários inexperientes. Alguns usuários de alucinógenos

desenvolvem sintomas psicóticos que não remitem após o término do efeito da substância. O uso de alucinógenos também pode levar a dificuldades de percepção a longo prazo. Quando isso ocorre, um retorno espontâneo de sintomas muito breves induzidos por alucinógenos, muito tempo depois do efeito do medicamento, é conhecido como *flashback*. Pode-se dizer que os indivíduos com dificuldades de percepção muito mais generalizadas têm *transtorno de percepção persistente por alucinógeno*, que às vezes é bastante incapacitante.

**TRATAMENTO**

O tratamento sintomático é focado nas sequelas clínicas e psiquiátricas adversas específicas descritas anteriormente. Se um episódio psicótico que ocorre após o uso de um alucinógeno persistir ao longo do tempo, ele será tratado como qualquer outro transtorno psicótico. Não existe tratamento específico para o transtorno por uso de alucinógenos e é incomum que os indivíduos procurem tratamento especificamente porque desejam parar de usar alucinógenos.

## Fenciclidina

A fenciclidina (PCP) foi originalmente desenvolvida como anestésico geral em seres humanos, mas seu uso para esse fim foi interrompido na década de 1960 porque frequentemente causava psicose e alucinações no período pós-operatório. Aproximadamente 120.000 indivíduos relataram o uso de fenciclidina durante 2011. Doses baixas de fenciclidina podem provocar sinais/sintomas que se assemelham à intoxicação alcoólica, com fala arrastada, ataxia e sensação subjetiva às vezes descrita como “sensação de morte”. A intoxicação por PCP geralmente é acompanhada por aumento do tônus muscular, hiper-reflexia, nistagmo e ataxia.

O consumo de altas doses de PCP tem graves consequências clínicas e psiquiátricas. Os usuários de altas doses podem apresentar psicose, catatonia e comportamento extremamente violento. As sequelas clínicas da

intoxicação por PCP incluem rigidez muscular, convulsões, hipertermia, coma e, ocasionalmente, morte.

### Esteroides anabólicos androgênicos

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAAs) diferem de outras substâncias descritas neste capítulo porque a motivação para o uso está tipicamente relacionada aos seus efeitos físicos e não aos efeitos comportamentais. Os EAAs, como a testosterona e seus análogos sintéticos, têm sido tradicionalmente usados principalmente para aumentar a força muscular e, portanto, o desempenho atlético, embora nos últimos anos um número crescente de indivíduos tenha usado esses agentes principalmente na tentativa de melhorar sua aparência física. Os EAAs podem ser prescritos por motivos clínicos legítimos; eles têm sido mais comumente utilizados para tratar a deficiência de testosterona em homens e, mais recentemente, para tratar síndromes debilitantes em pacientes com AIDS.

O abuso de EAAs pode causar vários transtornos clínicos e psiquiátricos, incluindo hipertensão arterial sistêmica, níveis elevados de colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), cardiomiopatia, hepatotoxicidade, acne, feminização (ginecomastia e tamanho testicular reduzido) em homens e masculinização (hirsutismo, redução do tecido mamário, voz mais grave) nas mulheres. Pesquisas recentes encontraram função ventricular esquerda reduzida e aterosclerose acelerada da artéria coronária em usuários regulares de esteroides.[14] Os efeitos comportamentais incluem agressividade (às vezes levando à violência) e prevalência aumentada de transtornos de humor. Não existe um tratamento específico para ajudar os indivíduos que abusam de esteroides anabolizantes a parar. As abordagens de tratamento comportamental comumente usadas para outros transtornos por uso de substâncias devem ser empregadas nessa população.

## CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS

A epidemiologia em constante mudança do abuso de substância significa que a próxima década provavelmente apresentará novos desafios à medida que novas drogas de abuso se tornarem cada vez mais populares. A

pesquisa recente se concentrou no desenvolvimento e na testagem de tratamentos farmacológicos e comportamentais efetivos para transtornos por uso de substâncias. O rastreamento desses transtornos na prática médica geral e a combinação de intervenções no consultório com encaminhamentos para tratamento de transtorno por uso de substâncias por especialistas, conforme indicado, podem levar a desfechos bem-sucedidos para muitos desses pacientes.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Gowing L, Ali R, White JM, et al. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD002025.

A1b. Patnode CD, Perdue LA, Rushkin M, et al. Screening for unhealthy drug use: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323: 2310-2328.

A2. Dunn KE, Tompkins DA, Bigelow GE, et al. Efficacy of tramadol extended-release for opioid withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:885-893.

A3. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, et al. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD011117.

A4. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, et al. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007210.

A5. D'Onofrio G, O'Connor PG, Pantalon MV, et al. Emergency department-initiated buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1636-1644.

A6. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002207.

A7. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for

prescription opioid dependence a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1238-1246.

A7b. Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:778-790.

A8. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1347-1354.

A9. Lee JD, Friedmann PD, Kinlock TW, et al. Extended-release naltrexone to prevent opioid relapse in criminal justice offenders. *N Engl J Med*. 2016;374:1232-1242.

A9b. Bentzley BS, Han SS, Neuner S, et al. Comparison of treatments for cocaine use disorder among adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e218049.

A9c. Trivedi MH, Walker R, Ling W, et al. Bupropion and naltrexone in methamphetamine use disorder. *N Engl J Med*. 2021;384:140-153.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seth P, Scholl L, Rudd RA, et al. Overdose deaths involving opioids, cocaine, and psychostimulants—United States, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:349-358.

1b. Bradley H, Rosenthal EM, Barranco MA, et al. Use of population-based surveys for estimating the population size of persons who inject drugs in the United States. *J Infect Dis*. 2020;222:S218-S229.

2. Egervari G, Ciccocioppo R, Jentsch JD, et al. Shaping vulnerability to addiction—the contribution of behavior, neural circuits and molecular mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;85:117-125.

3. Broséus J, Gentile N, Esseiva P. The cutting of cocaine and heroin: a critical review. *Forensic Sci Int*. 2016;262:73-83.

4. Frank RG, Pollack HA. Addressing the fentanyl threat to public health. *N Engl J Med*. 2017;376:605-607.

4b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for unhealthy drug use: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:2301-2309.

4c. Coyle JR, Freeland M, Eckel ST, et al. Trends in morbidity, mortality, and cost of hospitalizations associated with infectious disease sequelae of the opioid epidemic. *J Infect Dis*. 2020;222:S451-S457.

5. Gomes T, Tadrous M, Mamdani MM, et al. The burden of opioid-related mortality in the United States. *JAMA Netw Open*. 2018;1:1-6.

6. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:241-248.

7. Chou R, Korthuis PT, McCarty D, et al. Management of suspected opioid overdose with naloxone in out-of-hospital settings: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;167: 867-875.

7b. Schranz AJ, Fleischauer A, Chu VH, et al. Trends in drug use-associated infective endocarditis and heart valve surgery, 2007 to 2017: a study of statewide discharge data. *Ann Intern Med*. 2019;170:31-40.

8. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, et al. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ*. 2017;356:1-7.

9. Schuckit MA. Treatment of opioid-use disorders. *N Engl J Med*. 2016;375:357-368.

9b. Wakeman SE. Diagnosis and treatment of opioid use disorder in 2020. *JAMA*. 2020;323:2082-2083.

10. Cisewski DH, Santos C, Koyfman A, et al. Approach to buprenorphine use for opioid withdrawal treatment in the emergency setting. *Am J Emerg Med*. 2019;37:143-150.
10b. Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet*. 2019;393:1760-1772.
11. Carroll KM, Weiss RD. The role of behavioral interventions in buprenorphine mainenance treatment: a review. *Am J Psychiatry*. 2017;174:738-747.
12. Prakash MD, Tangalakis K, Antonipillai J, et al. Methamphetamine: effects on the brain, gut and immune system. *Pharmacol Res*. 2017;120:60-67.
13. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical cannabis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:1842-1847.
14. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, et al. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation*. 2017;135:1991-2002.

**Qual dos seguintes medicamentos não é aprovado pela FDA para o tratamento do transtorno do uso de opioides?**

- A. Buprenorfina-naloxona sublingual.
- B. Naloxona intranasal.
- C. Naltrexona injetável.
- D. Implante de buprenorfina.
- E. Naltrexona oral.

Concluir questão

**Um motivo importante para o aumento dramático de mortes por superdosagem nos últimos anos é:**

- A. O aumento dramático do uso indevido de opioides prescritos desde 2010.
- B. A dificuldade de diagnosticar superdosagem de opioides.
- C. O aumento do uso ilícito de fentanila.
- D. O rápido aumento na mistura de opioides com cocaína.
- E. O aumento da combinação de opioides com maconha.

Concluir questão

**Qual é a duração do efeito da naltrexona injetável de liberação estendida?**

- A. 1 semana.
- B. 2 semanas.
- C. 4 semanas.
- D. 3 meses.

E. 6 meses.

Concluir questão

**Qual dos seguintes é um agonista opioide parcial?**

A. Buprenorfina.

B. Naloxona.

C. Naltrexona.

D. Metadona.

E. Meperidina.

Concluir questão

**Qual das seguintes substâncias psicoativas tem maior probabilidade de causar convulsão como resultado de intoxicação?**

A. Buprenorfina.

B. Cocaína.

C. LSD.

D. Maconha.

E. Lorazepam.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, o decreto nº 9.761, de 11 de abril de 2019, aprovou a política nacional sobre drogas e estabeleceu a necessidade de um Plano Nacional de Políticas sobre Drogas (PLANAD).

[b]N.R.T.: No Brasil a RDC nº 169/2017, publicada no *Diário Oficial da União* de 17 de agosto de 2017, alterou o tipo de receita médica exigida para a compra de medicamentos contendo buprenorfina na forma farmacêutica de adesivos transdérmicos em matriz polimérica adesiva, ou seja, sem reservatório de substância ativa.

Com a publicação da norma, estes medicamentos passaram a ser sujeitos à prescrição em RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL em 2 (duas) vias e não mais à prescrição em Notificação de Receita "A" (amarela). A norma flexibilizou o tipo de receituário, tendo em vista as características farmacológicas e da tecnologia farmacêutica do produto, além dos dados de monitoramento da segurança de uso deste tipo de medicamento no Brasil. As vendas de buprenorfina na forma de adesivos continuarão a ser registradas no sistema eletrônico de controle de medicamentos da Anvisa, Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). A alteração de receituário entrou em vigor no dia 16 de setembro de 2017.

# 32

# AGENTES IMUNOMODULADORES

ANNE R. BASS E INEZ ROGATSKY

Mesmo com a disponibilidade de tratamentos biológicos direcionados (Capítulo 33), os medicamentos imunomoduladores sintéticos ainda são a base da terapia de muitas doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide (AR), artrite inflamatória juvenil, artrite psoriática e lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Tabela 32.1). Quando usados para doenças reumáticas, são frequentemente chamados de agentes antirreumáticos modificadores de doenças (ARMDs). Biodisponíveis por via oral e relativamente com baixo custo, esses agentes têm como alvo processos intracelulares importantes para a sobrevida e/ou função das células imunes. Muitos, embora nem todos, desses agentes são imunossupressores; ou seja, predispõem os pacientes à infecção. Com exceção dos glicocorticoides, os agentes imunomoduladores sintéticos têm ação lenta, geralmente levando de 2 a 3 meses para ter efeito terapêutico. Alguns agentes imunomoduladores sintéticos são aprovados pela FDA para um grupo restrito de doenças, mas são usados mais amplamente na prática clínica. Por exemplo, o micofenolato de mofetila é aprovado pela FDA para a prevenção da rejeição de transplantes, mas é frequentemente usado para tratar o LES.

## GLICOCORTICOIDES

Introduzidos pela primeira vez na prática clínica no início da década de 1950, os glicocorticoides (GCs) permanecem entre as classes de medicamentos mais prescritos em todo o mundo, principalmente devido às suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias extremamente potentes e a um custo muito baixo. Apesar de sua eficácia, efeitos colaterais graves associados ao uso de glicocorticoides levaram à corrida por compostos semelhantes aos glicocorticoides *seletivos* e menos tóxicos;

entretanto, nenhum desses glicocorticoides de nova geração já se tornou disponível. Uma diferença fundamental entre os GCs e outros medicamentos anti-inflamatórios é que eles são modelados a partir de hormônios esteroides produzidos endogenamente com inúmeras funções na fisiologia normal dos mamíferos. Portanto, os *efeitos adversos* de sua administração não são imprevistos; na verdade, refletem respostas esperadas dos sistemas biológicos que recebem esses hormônios além de seus níveis fisiológicos e independentemente do ciclo circadiano normal de secreção de glicocorticoides. Os GCs endógenos são produzidos a partir do colesterol pelo córtex suprarrenal junto com mineralocorticoides estruturalmente semelhantes (o termo unificador *corticosteroides* se refere a ambos os tipos de moléculas). Esses hormônios sinalizam via receptores de glicocorticoide e mineralocorticoide (GR e MR), respectivamente; no entanto, o principal glicocorticoide endógeno, o cortisol, consegue se ligar aos dois receptores. A maioria dos GCs sintéticos usados clinicamente têm afinidade muito maior para o GR.[1]

**Tabela 32.1** **Esquemas recomendados de diminuição gradual da dose de glicocorticoides, sujeitos à variabilidade individual e exigindo monitoramento da resposta clínica do paciente.***

| DOSE INICIAL DE PREDNISONA (OU EQUIVALENTE) | DIMINUIÇÃO PROGRESSIVA DA DOSE DIÁRIA |
|---|---|
| > 40 mg/dia | 5 a 10 mg/dia a cada 1 a 2 semanas |
| 20 a 40 mg/dia | 5 mg/dia a cada 1 a 2 semanas |
| 10 a 19 mg/dia | 2,5 mg/dia a cada 2 a 3 semanas |
| 5 a 9 mg/dia | 1 mg/dia a cada 2 a 4 semanas |
| < 5 mg/dia | 0,5 mg/dia a cada 2 a 4 |

| | |
|---|---|
| | semanas |

*Os esquemas recomendados podem ser modificados para pacientes individuais, dependendo da doença e da duração do tratamento com glicocorticoides.

Adaptada de Guerrero Pérez F, Marengo AP, Villabona Artero CV. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1175-1181.

## Receptor de glicocorticoide

O gene humano GR (NR3C1) codifica a proteína GRα com 795 aminoácidos principal responsável pela maioria das atividades dos glicocorticoides e uma variante de *splice* GRβ que difere de GRα em seu terminal C exclusivo além do aminoácido 728 e não se liga a hormônio. A importância fisiológica da isoforma β tem sido debatida e, provavelmente, difere entre os tipos de células, dependendo da expressão da isoforma β; relatou-se que funciona como um inibidor negativo dominante de GRα em certos contextos. Além disso, o início da tradução alternativa de locais de GRα (doravante GR) pode dar origem a diferentes combinações de isoformas presentes em diferentes tecidos. A proteína GR é um membro da família de receptores nucleares – a maior família de fatores de transcrição de mamíferos. Após a ativação por seu ligante hormonal endógeno ou sintético, o GR ligado à proteína de choque térmico citoplasmático sofre alterações estruturais e se transloca para o núcleo da célula, onde se liga diretamente ao DNA – normalmente, uma sequência palindrômica específica conhecida como elemento de resposta a glicocorticoide – ou é ligado ao DNA por meio de proteínas: interações de proteínas com outros reguladores ligados ao DNA, sobretudo aqueles das famílias da proteína ativadora-1 (AP1) e do fator nuclear-κB (NF-κB) (Figura 32.1). Em cada caso, a GR pode ativar ou reprimir a transcrição. Normalmente, a ligação da GR a elementos de resposta de glicocorticoides palindrômicos convencionais leva à ativação de genes associados, enquanto a ligação a AP1/NF-κB reprime a transcrição de seus genes-alvo (Figura 32.1). As propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticoides resultam tanto da ativação direta de anti-inflamatórios (IL10, fosfatase de especificação dupla [Dusp1], leucina-zíper induzível por glicocorticoides [GILZ], TNFAIP3/A20 e outros) e repressão de AP1-/ genes inflamatórios dirigidos por NF-κB.

As consequências extremamente amplas das ações dos GC derivam do fato de que a proteína GR é expressa essencialmente em todos os tipos de células do corpo. Em cada tipo de célula, a GR ativa e reprime centenas de genes que levam a efeitos fisiológicos específicos. Análises recentes de todo o genoma de ligação da GR e transcriptomas regulados por glicocorticoides revelaram um nível impressionante de especificidade nas ações da GR, em que mesmo em tipos de células intimamente relacionadas (p. ex., diferentes tipos de leucócitos), os genes regulados pela GR exibiram uma sobreposição de apenas 15%. Isso indicou que variáveis específicas da célula, como o envoltório de cromatina e acessibilidade à ligação do fator de transcrição, a composição das proteínas acessórias que interagem com GR (p. ex., coativadores e correpressores que se associam com GR em uma célula e modos de locais de ligação específicos) (Figura 32.1), juntamente com o estado fisiológico da célula, desempenham um papel importante na especificação da função dos glicocorticoides.

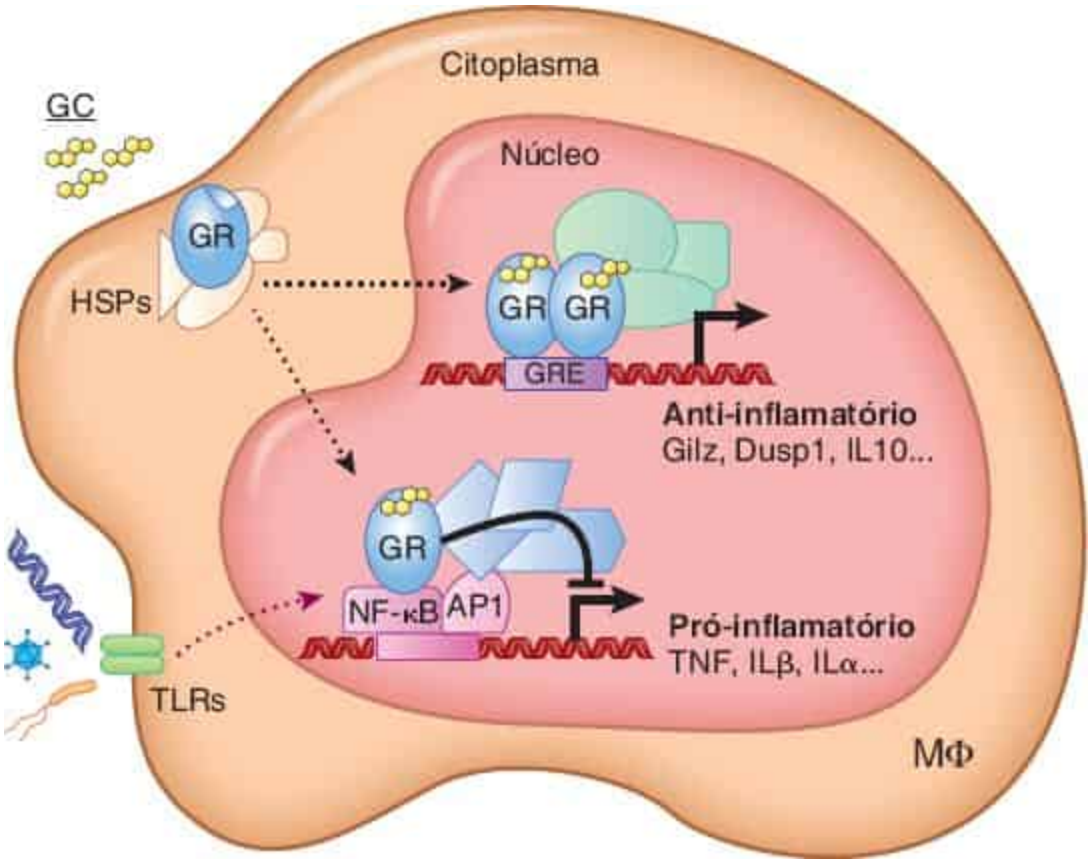


**FIGURA 32.1 Via de sinalização do receptor de glicocorticoide (GR).** O GR sem ligante é citoplasmático e cercado por proteínas de choque térmico (HSPs) que mantêm sua competência para conexão com o ligante. Quando conectado com o ligante, o GR sofre alteração estrutural, transloca-se para o núcleo e se associa a elementos de resposta genômica (GREs). Pode ligar-se especificamente a GREs palindrômicos (dois meios-locais hexaméricos cabeça a cauda [invertidos] separados por três pares de bases) ou ser preso ao DNA por interações de proteína: proteína com AP1 e NF-κB, os fatores de transcrição pró-inflamatórios efetores *downstream* de receptores do tipo Toll (TLRs). Em cada caso, várias proteínas coativadoras e correpressoras se associam com GR de modo específico para o local de ligação. Alguns genes ativados e reprimidos por GR em um macrófago (MΦ) por meio de

ligação e conexão direta ao DNA, respectivamente, são listados. GC = glicocorticoide.

## Efeitos fisiológicos e farmacológicos dos glicocorticoides em diferentes tecidos

### Glicocorticoides e inflamação

O efeito mais conhecido dos GCs subjacente ao seu uso generalizado é a supressão da inflamação.[2] Isso decorre da redução dramática nas quantidades de citocinas inflamatórias (TNF, IL1α, IL1β, IL12p40, IL6), quimiocinas (Cxcl10, Ccl2, Ccl3, Ccl4, Ccl5) e moléculas de adesão celular (ICAM, ELAM), junto com outros mediadores da inflamação (como aqueles produzidos pela atividade da ciclo-oxigenase-2 [COX-2] e fosfolipase A2: prostaglandinas, leucotrienos e metabólitos do ácido araquidônico) produzidos por macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e outros tipos de células. Essas mudanças transcricionais produzem um ambiente menos inflamatório, reduzindo o trânsito de leucócitos e linfócitos, bem como suas quantidades, devido à diminuição da proliferação e ao aumento da apoptose para certos subconjuntos de células. Deve-se notar que a apoptose mediada pela GR, especificamente de linfócitos imaturos e transformados, torna os glicocorticoides a droga de escolha para inúmeras neoplasias hematológicas.

Fisiologicamente, a produção de glicocorticoides em condições inflamatórias é desencadeada pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR)[3] pela sinalização de citocinas inflamatórias quando os mecanismos locais de controle da inflamação falham. Este efeito é transitório e autolimitado devido a uma alça de *feedback* negativo de volta ao hipotálamo que suprime a atividade excessiva do eixo HHSR. Farmacologicamente, a administração prolongada ou de altas doses de glicocorticoides não é suscetível à inibição mediada pelo eixo HHSR e leva a imunossupressão e aumento da suscetibilidade a infecções. É importante notar que o efeito dos glicocorticoides nos tipos de células imunológicas não é indiscriminadamente supressor, mas modulador e geralmente favorece as respostas dos linfócitos Th2 ao mesmo tempo que suprime os linfócitos Th1; da mesma forma, os GCs inibem a função dos macrófagos

inflamatórios ao mesmo tempo que promovem o comprometimento dos macrófagos com o fenótipo anti-inflamatório homeostático.

## Glicocorticoides e metabolismo no fígado, no tecido adiposo e nos músculos

Como o nome sugere, os GCs endógenos são mediadores críticos da glicose, bem como do metabolismo de lipídios e proteínas. No fígado, os GCs são essenciais para manter os níveis sanguíneos normais de glicose durante o jejum, o despertar e os períodos de estresse, em parte por aumentar a responsividade hepática ao glucagon. Isso ocorre por meio da estimulação da gliconeogênese (de fato, o GR ativa genes que codificam enzimas limitantes da taxa de gliconeogênese, como PEPCK). Os GCs também têm sido implicados na regulação do metabolismo dos ácidos graxos no fígado; no tecido adiposo, ambos aumentam a diferenciação dos adipócitos e diminuem a lipólise que, juntos, promovem o acúmulo de gordura. Finalmente, no músculo esquelético, os glicocorticoides inibem a síntese de proteínas enquanto promovem a proteólise para fornecer aminoácidos para a gliconeogênese.

Os efeitos sistêmicos compostos do excesso de glicocorticoide nos principais tecidos metabólicos – fígado, tecido adiposo e músculo – são talvez mais bem evidenciados em pacientes com síndrome de Cushing (Capítulo 214) resultante de adenomas hipofisários ou adrenocorticais ou administração de medicamentos glicocorticoides por um longo prazo. Isso inclui intolerância à glicose devido ao aumento da gliconeogênese no fígado e antagonismo dos efeitos da insulina na utilização periférica da glicose, hiperglicemia em jejum e pós-prandial e sensibilidade reduzida à insulina[4] – sinais típicos de diabetes melito do tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica (Capítulo 216). Os pacientes com síndrome de Cushing frequentemente apresentam dislipidemia resultante de elevação dos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total e diferenciação de adipócitos no tecido adiposo visceral, levando à adiposidade centrípeta. Finalmente, os efeitos catabólicos dos glicocorticoides de alta circulação nos músculos resultam em atrofia e fraqueza do músculo esquelético.

## Glicocorticoides e sistema cardiovascular

Os GCs são necessários para manter o volume sanguíneo e a pressão arterial, o tônus arteriolar e o débito cardíaco normais. Consequentemente, a exposição sustentada a altas doses de glicocorticoides resulta em elevação da pressão arterial – um efeito observado tanto em pacientes com Cushing quanto em indivíduos tratados com GCs. Vale mencionar que na síndrome de Cushing parte desse efeito é uma consequência da retenção aumentada de água e sódio pelos rins – uma atividade do MR, e não do GR, ativada pelo cortisol endógeno. No entanto, GCs sintéticos sem qualquer atividade de ligação a MR têm um efeito independente mediado pela GR sobre a pressão arterial, suprimindo a produção de vasodilatadores (p. ex., prostaglandinas e óxido nítrico endotelial) enquanto estimulam a responsividade a vasoconstritores, vasopressina e catecolaminas e aumentando a expressão de receptores de angiotensina II, em última análise, aumentando a resistência vascular periférica (Capítulo 70).

## Glicocorticoides e ossos

Um dos efeitos mais indesejáveis do tratamento com GCs é a osteoporose (Capítulo 230)[5] e a osteonecrose (Capítulo 234). Os GCs têm um espectro de efeitos na fisiologia óssea normal, agindo sobre os dois tipos de células cruciais: osteoblastos e osteoclastos (Capítulo 230). Os GCs são necessários para crescimento e remodelação ósseos normais; eles estimulam a osteoclastogênese, em parte, ativando a expressão do ligante RANK – um fator de crescimento crítico para a maturação dos osteoclastos – enquanto inibem a expressão de seu receptor osteoprotegerina chamariz pelos osteoblastos e células estromais circundantes, levando à reabsorção óssea. Ao mesmo tempo, os GCs inibem a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos (mudando a diferenciação das células estromais dos osteoblastos para os adipócitos) e promovem sua apoptose. Clinicamente, essas atividades resultam em perda óssea significativa e risco aumentado de fraturas, especialmente com o uso prolongado (> 3 meses) ou altas doses cumulativas (p. ex., 500 mg ou mais de mometasona) de corticosteroides tópicos potentes ou muito potentes,[5b] mas esse efeito adverso pode ser reduzido pela coadministração de bisfosfonatos6 ou pelo uso de

denosumabe (um inibidor de ligante RANK na dose de 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses) ou, ainda, teriparatida (um paratormônio recombinante na dose diária de 20 mg por via subcutânea).A1b

## Glicocorticoides e sistema nervoso central

Há muito se sabe que os níveis normais de GCs têm uma função crítica no hipocampo, facilitando a memória e o aprendizado. Também há amplas evidências de que o excesso de GCs (incluindo durante um período sustentado de estresse) está associado a diminuição da celularidade do hipocampo, comprometimento da memória e mudanças no humor, cognição e raciocínio. Da mesma forma, embora níveis adequados de GCs sejam protetores contra o estresse traumático agudo, o tratamento repetido com altas doses de GCs imita o estresse crônico e induz o alongamento dendrítico na amígdala basolateral – uma região responsável pelo desenvolvimento do medo, ansiedade e agressão. Notavelmente, evidências experimentais também mostram que a exposição do cérebro a quantidades aumentadas de glicocorticoides no início da vida ou mesmo no útero pode ter consequências duradouras no eixo HHSR e na função dos corticosteroides e em outros processos regulados por glicocorticoides, como metabolismo e a função cardiovascular.

Em geral, embora a secreção fisiológica, diurna ou aguda induzida por estresse de GCs seja essencial para as funções cerebrais normais e proteção contra danos induzidos por estresse, níveis elevados de glicocorticoides sustentados causam um espectro de patologias do SNC cuja gravidade depende da dose, da duração e do momento de exposição, bem como fatores genéticos, epigenômicos e ambientais em jogo.[7]

## *Uso clínico*

Os glicocorticoides são aprovados pela FDA para uso em uma ampla gama de condições inflamatórias em várias doses e durações. Os GCs podem ser utilizados para o controle a curto prazo de crises de doenças, como em pacientes com asma, gota, artrite reumatoide, artrite inflamatória juvenil ou artrite psoriática e para pacientes que apresentam reações alérgicas agudas, enquanto outras condições exigem o uso prolongado de GCs para manter a

remissão da doença, tais como sarcoidose, colite ulcerosa, eczema, glomerulonefrite de alteração mínima, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, arterite temporal e polimialgia reumática. Doses baixas (≤ 10 mg) são frequentemente adequadas para artrite reumatoide e polimialgia reumática, enquanto altas doses (p. ex., prednisona 1 mg/kg) são necessárias para o controle de arterite de células gigantes, nefrite lúpica e dermatomiosite. Glicocorticoides inalados podem ser usados para o tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica, enquanto os glicocorticoides intra-articulares (IA) são usados para controlar os sintomas articulares localizados em pacientes com artrite inflamatória e osteoartrite. No entanto, as injeções IA repetidas de glicocorticoide estão associadas a perda de cartilagem mais rápida em pacientes com osteoartrite. Finalmente, os glicocorticoides podem ser administrados topicamente para o tratamento de psoríase, eczema e outras doenças de pele.

O manejo de glicocorticoides no período peroperatório para pacientes em tratamento crônico com esteroides tem sido tradicionalmente baseado na suposição de que aumentos de dose suprafisiológicos são sempre necessários para evitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal. Com base nos resultados negativos de um pequeno número de ensaios clínicos randomizados para testar essa suposição e na experiência clínica mais recente, juntamente com os riscos de hipertensão arterial sistêmica, retenção de líquido, hiperglicemia e infecção com o uso rotineiro de suplementação de GCs em altas doses, esta prática deve ser reservada para situações especiais. Em caso de (1) procedimentos cirúrgicos maiores, (2) hipotensão refratária ao volume, ou (3) necessidade de terapia de reposição fisiológica crônica para insuficiência suprarrenal, a melhor abordagem para a manutenção de níveis apropriados de cortisol durante um estresse importante consiste em doses em bolus de 50 a 100 mg de hidrocortisona seguidas por infusão IV contínua de 200 mg/dia.[7b] Se não for exequível a infusão contínua, a dose de 200 mg pode ser dividida em doses IV de 50 mg a intervalos de 6 ou 8 horas. No caso de cirurgia, a dose habitual de esteroide também deve ser administrada antes da intervenção, com a infusão sendo mantida por 48 a 72 horas no pós-operatório (com base na taxa de secreção normal conhecida de cortisol de 75 a 150 mg/dia durante a anestesia e cirurgia de grande porte). Isso deve ser seguido imediatamente

pela substituição com terapia com glicocorticoide oral para o paciente. Por outro lado, os glicocorticoides suplementares peroperatórios não são indicados para procedimentos cirúrgicos de intensidade menor ou intermediária, para aqueles que tomam prednisona cronicamente (ou equivalente) em doses de 10 mg ou menos por dia, aqueles em dias alternados de esteroides ou aqueles que usam esteroides apenas administrados topicamente. Em todos esses casos, os médicos responsáveis pelo tratamento devem ser prontamente reativos com glicocorticoides exógenos administrados em caso de hipotensão pós-operatória inesperada ou outras manifestações de insuficiência adrenocortical. As recomendações para a suspensão da terapia suprafisiológica de esteroides no período peroperatório nas configurações descritas anteriormente não se aplicam a indivíduos em reposição crônica de glicocorticoides para insuficiência suprarrenal ou a qualquer cirurgia em crianças cronicamente tratadas com glicocorticoides.

## *Toxicidade e monitoramento*

A toxicidade dos GCs é dependente da dose e da duração.[8b] Mesmo uma salva curta de altas doses orais de corticosteroide aumenta o risco em curto prazo de hemorragia digestiva, insuficiência cardíaca e sepse em aproximadamente duas vezes.[8c] Toxicidades comuns incluem ganho de peso, síndrome de Cushing, osteoporose, osteonecrose, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, catarata subcapsular posterior, elevação da pressão intraocular (PIO), fragilidade da pele, má cicatrização de feridas, sangramento e perfuração do sistema digestório, alterações de humor, miopatia e predisposição à infecção, incluindo as oportunistas. Os GCs administrados em crianças também podem resultar em retardo de crescimento. Os pacientes que estão começando a usar glicocorticoides devem ser aconselhados a tomar suplementos de cálcio e vitamina D; tratamentos adicionais para prevenir a osteoporose dependem da dose prevista e da duração do tratamento com glicocorticoides, da idade do paciente e do risco basal de osteoporose.

Como os pacientes que tomam GCs exógenos podem desenvolver insuficiência suprarrenal secundária, a dose de glicocorticoides deve ser reduzida gradualmente para acomodar um retorno lento da função adrenal

(Tabela 32.1). Os diferentes esquemas de redução gradual para glicocorticoides em doenças diferentes são baseados em evidências de qualidade muito baixa. Considerando a variação individual bastante ampla em resposta à redução gradual, é improvável que um esquema de redução gradual uniforme e seguro dos GCs aplicável a todos os pacientes seja determinado em um futuro previsível, conforme resumido recentemente.[9,10] Uma revisão sistemática e ampla estimou o risco de insuficiência suprarrenal clínica ou subclínica após a retirada dos glicocorticoides em aproximadamente 30% após o uso de vários tipos de GCs em várias doenças subjacentes.[11] O problema dessa taxa aparentemente alta de insuficiência suprarrenal é agravado por sua dificuldade de reconhecimento, porque os sintomas e sinais geralmente são inespecíficos (p. ex., náuseas, vômitos, cólicas abdominais, fadiga) e de início insidioso. A dosagem, a duração do tratamento, a via de administração, a idade, a fragilidade, a doença subjacente e até mesmo o teste laboratorial do nível de cortisol sérico não são completamente úteis para prever a insuficiência adrenal.[11b] Algumas generalizações podem ser feitas em relação à retirada de glicocorticoides:

1. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) ocorre principalmente após o tratamento oral ou parenteral com glicocorticoides que leve a níveis sistêmicos mais elevados dos mesmos, mas também pode aparecer com administração cutânea, ototópica ou oftálmica.
2. A supressão do eixo HHSR é improvável em pacientes que receberam tratamento com glicocorticoides por menos de 3 semanas.
3. A supressão do eixo HHSR é improvável em pacientes que receberam prednisona diária em dose inferior a 5 mg (ou equivalente) ou prednisona em dias alternados em doses inferiores a 10 mg (ou equivalente).
4. O monitoramento bioquímico repetido para insuficiência suprarrenal com a retirada de glicocorticoides é impraticável. Se necessário, uma primeira avaliação que mede o nível de cortisol sérico matinal (entre 8h e 9h) pode ser útil, mas não conclusiva na maioria dos casos. Dentre os testes estimuladores clássicos para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal, o teste de tolerância à insulina é considerado o padrão-ouro,

mas exige supervisão médica devido ao seu risco e é contraindicado em várias populações. Um teste de corticotropina com dose padrão análogo pode ser mais confiável e preciso do que o nível de cortisol matinal, mas é complexo.

5. Os pacientes que apresentam insuficiência suprarrenal após a retirada de GCs geralmente respondem sintomaticamente à reinstituição da terapia com glicocorticoides.

Apesar das variáveis complexas que determinam a eficácia e a segurança da redução gradual de glicocorticoides, que também podem incluir determinantes genéticos, um exemplo de um esquema geral de redução gradual pode ser uma redução estável de 10 a 20% com monitoramento da resposta clínica do paciente (Tabela 32.1).

Durante o ano após a interrupção dos glicocorticoides, os pacientes podem necessitar de glicocorticoides em situações de estresse (como cirurgia ou doença médica significativa) para compensar a redução da produção de glicocorticoides pelas glândulas suprarrenais.

O uso de GCs na gravidez pode estar associado a recém-nascidos de baixo peso e aumenta discretamente o risco de fenda palatina, mas os glicocorticoides são comumente usados na gravidez quando necessários pela mãe. A prednisona e a prednisolona são metabolizadas a uma forma inativa pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase placentária e não chegam ao feto. Em contraste, os glicocorticoides fluorados, como a dexametasona e a betametasona, atravessam a placenta e são usados antes do parto para tratar o feto e induzir a maturação pulmonar fetal.

## AGENTES IMUNOMODULADORES

### Hidroxicloroquina

#### *Mecanismo de ação*

O mecanismo de ação da hidroxicloroquina[12] não é totalmente compreendido, mas sabidamente se acumula nas vesículas lisossomais, onde diminui a sinalização por meio dos receptores do tipo Toll 7 e 9 e também inibe a autofagia (o processo em que organelas e proteínas são sequestradas em vesículas que se fundem com os lisossomos para serem

quebradas e usadas como combustível para outras necessidades celulares). A hidroxicloroquina é administrada por via oral 1 ou 2 vezes/dia. É prontamente absorvida e tem meia-vida longa devido à grande absorção pelos tecidos.

## *Uso clínico*

A hidroxicloroquina foi desenvolvida para tratar a malária, mas também foi aprovada pela FDA para o tratamento de lúpus e artrite reumatoide. A hidroxicloroquina pode ajudar a controlar doença de pele lúpica, artrite, serosite e anormalidades hematológicas leves, e a suspensão da hidroxicloroquina aumenta o risco de erupção cutânea lúpica. A hidroxicloroquina não é usada como tratamento primário para a nefrite lúpica, mas pode ajudar a reduzir o risco de doença renal em estágio terminal nesses pacientes. A hidroxicloroquina também reduz o risco de diabetes melito do tipo 2 (DM2) e tromboembolismo venoso, diminui os níveis de colesterol e melhora a sobrevida geral ao lúpus. Em pacientes com artrite reumatoide, a hidroxicloroquina é um componente da *terapia tripla* (junto com sulfassalazina e metotrexato), que é tão eficaz quanto o metotrexato mais um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF). A hidroxicloroquina também é usada em algumas doenças de pele inflamatórias e reumáticas, principalmente como agente poupador de esteroides.[13]

## *Toxicidade e monitoramento*

A hidroxicloroquina pode causar retinopatia,[14] que está relacionada à dose e à duração do tratamento. O risco de retinopatia pode ser minimizado com o uso de uma dose menor ou igual a 5 mg/kg e encaminhando o paciente para triagem oftalmológica. A hidroxicloroquina também pode estar associada a prurido, áreas de pigmentação da pele azul-acinzentada *semelhante a hematomas*, miopatia (incluindo cardiomiopatia) e neuromiopatia. A anemia hemolítica pode ser observada em indivíduos com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (Capítulo 152).

A hidroxicloroquina não está associada a malformações fetais e geralmente é continuada durante a gravidez em pacientes com lúpus para

prevenir o agravamento da doença.

## Sulfassalazina

### *Mecanismo de ação*

A sulfassalazina é metabolizada pelas bactérias intestinais em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). A sulfapiridina é bem absorvida, enquanto a maior parte do 5-ASA permanece no intestino. O 5-ASA parece ser responsável pelo efeito terapêutico da sulfassalazina na colite ulcerosa (Capítulo 132) por meio de um mecanismo desconhecido. Deve-se observar que o 5-ASA é um inibidor fraco das ciclo-oxigenases 1 e 2, e os agentes anti-inflamatórios não esteroides tradicionais, que inibem fortemente a ciclo-oxigenase, na verdade pioram a colite. Não se sabe como a sulfassalazina melhora a artrite reumatoide. A sulfassalazina é administrada em doses diárias divididas de 2 a 4 g/dia.

### *Uso clínico*

A sulfassalazina é aprovada pela FDA para o tratamento da colite ulcerosa (Capítulo 132), bem como da artrite inflamatória juvenil poliarticular e da artrite reumatoide. Na artrite reumatoide, a sulfassalazina é um componente da *terapia tripla* (junto com a hidroxicloroquina e o metotrexato), que se mostrou tão eficaz quanto o metotrexato mais um inibidor do TNF. A sulfassalazina também é usada no tratamento da artrite psoriática.

### *Toxicidade e monitoramento*

A sulfassalazina pode estar associada a reações de hipersensibilidade graves e nunca deve ser administrada a indivíduos com alergia a sulfa ou ácido acetilsalicílico. A sulfassalazina também pode causar agranulocitose (Capítulo 158) e anemia aplásica (Capítulo 156). Os efeitos colaterais mais comuns da sulfassalazina incluem distúrbios gastrintestinais, dor de cabeça e disfunção hepática.

A sulfassalazina não foi associada a anormalidades fetais; entretanto, como a sulfassalazina pode inibir a absorção de folato, a suplementação de ácido fólico é especialmente importante em mulheres grávidas que tomam o

medicamento. A sulfassalazina pode causar oligospermia reversível e tratamentos alternativos devem ser considerados em pacientes do sexo masculino que pretendam conceber um filho.

## AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

### Metotrexato

#### *Mecanismo de ação*

O metotrexato inibe a ácido di-hidrofólico redutase, o que resulta em efeitos antiproliferativos por meio da síntese reduzida de purinas, pirimidinas e poliaminas. Os poliglutamatos de metotrexato (metabólitos) também inibem a aminoimidazol carboxamida ribonucleotídio transformilase, um inibidor da adenosina desaminase. Isso resulta em altos níveis intracelulares de adenosina que, quando liberada, pode ter efeitos anti-inflamatórios em neutrófilos, macrófagos e linfócitos. A absorção oral do metotrexato é dependente da dose e varia entre os indivíduos. A dosagem subcutânea pode ser usada para garantir a biodisponibilidade e ajuda a reduzir os efeitos colaterais gastrintestinais. O metotrexato é excretado principalmente por filtração glomerular e secreção tubular ativa, e a redução da dose é importante em indivíduos com insuficiência renal, como os idosos. O metotrexato é administrado semanalmente como uma dose única ou em três doses divididas com 12 horas de intervalo durante um período de 24 horas. Embora o metotrexato em altas doses (25 a 30 mg por semana) esteja associado a maior eficácia do que em doses mais baixas (5 a 15 mg por semana), as dosagens geralmente são *aumentadas* durante o monitoramento de toxicidades dose-dependentes.

#### *Uso clínico*

Junto com a ciclosporina e a acitretina, o metotrexato é aprovado como um dos tratamentos imunomoduladores sistêmicos convencionais da psoríase (Capítulo 409). Vários agentes biológicos surgiram desde então para o tratamento da psoríase moderada a grave. O metotrexato é aprovado pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide,[15] artrite inflamatória juvenil poliarticular (AIJ) e psoríase, mas também é comumente prescrito para

artrite psoriática. O uso de metotrexato é recomendado como tratamento de primeira linha para pacientes com artrite reumatoide inicial, com ou sem terapia com glicocorticoides (Capítulo 248). Se a atividade da doença permanecer alta, o metotrexato pode ser combinado com hidroxicloroquina e sulfassalazina (*terapia tripla*) ou combinado com um ARMD biológico, geralmente um inibidor do TNF. Em pacientes com artrite psoriática (Capítulo 249), o metotrexato é eficaz no tratamento da artrite periférica e da psoríase, mas não é eficaz no tratamento de entesite, dactilite ou envolvimento das unhas ou coluna vertebral. O metotrexato é aprovado pela FDA para o tratamento da AIJ poliarticular com doença moderada a alta e para o tratamento da AIJ oligoarticular se houver alta atividade da doença ou moderada atividade da doença, mas com fatores de prognóstico desfavorável. O metotrexato também é usado no tratamento da AIJ sistêmica.

## *Toxicidade e monitoramento*

Além de predispor os pacientes à infecção, o metotrexato pode causar toxicidade hepática[16] e supressão da medula óssea. Devem ser realizados hemogramas completos e testes de função hepática mensalmente durante 3 meses no início do tratamento (e após alterações na dose) e a cada 3 a 4 meses daí em diante. A função renal também deve ser monitorada porque uma queda na taxa de filtração glomerular reduz a depuração do metotrexato. O álcool deve ser evitado em pacientes que tomam metotrexato, e não deve ser prescrito para indivíduos com doença hepática subjacente. Os pacientes com psoríase (Capítulo 409), particularmente aqueles que são diabéticos ou obesos, parecem ter maior risco de toxicidade hepática do que pacientes com artrite reumatoide. A biopsia hepática é recomendada em pacientes com psoríase que receberam uma dose cumulativa de metotrexato entre 1,5 e 4 gramas, dependendo do nível de risco. Linfoma não Hodgkin (Capítulo 176) foi relatado em pacientes tratados com metotrexato, incluindo alguns casos que regrediram sem tratamento adicional após a sua retirada. O metotrexato pode estar associado a pneumonite aguda ou fibrose pulmonar e os fumantes apresentam risco aumentado de toxicidade pulmonar. Em pacientes com artrite reumatoide, a lesão pulmonar induzida por metotrexato às vezes pode

ser difícil de distinguir da doença pulmonar reumatoide, e uma radiografia torácica basal é recomendada antes do início do metotrexato. Estomatite, náuseas, mal-estar e fadiga são outros efeitos colaterais relativamente comuns do metotrexato. A toxicidade pode ser diminuída pela administração de ácido fólico 1 mg/dia ou ácido folínico 5 mg por semana 12 a 24 horas após cada dose de metotrexato.

O metotrexato é teratogênico e também pode causar morte fetal; é contraindicado em mulheres grávidas e lactantes, e não deve ser usado por pelo menos 3 meses antes da concepção planejada em homens ou mulheres.

## INIBIDORES DE PURINA E PIRIMIDINA

### Leflunomida

#### *Mecanismo de ação*

A leflunomida inibe a di-hidro-orotato desidrogenase, o que resulta em diminuição da síntese de pirimidina e efeitos antiproliferativos. A leflunomida é administrada em uma dose diária de 20 mg. Tem meia-vida longa (cerca de 2 semanas) devido à reciclagem biliar e o uso de uma dose de ataque (100 mg/dia × 3 dias) no início do tratamento leva a uma resposta clínica mais rápida. A leflunomida tem eliminação renal (precoce) e fecal (tardia) e, em casos de toxicidade grave, uma eliminação com colestiramina (colestiramina 8 g, 3 vezes/dia × 11 dias) causa rápida eliminação do fármaco. Sem essa eliminação, os metabólitos da leflunomida permanecem detectáveis no sangue por até 2 anos.

#### *Uso clínico*

A leflunomida é aprovada pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide, em que melhora os sinais e sintomas da doença e previne danos estruturais. A leflunomida também é utilizada no tratamento da artrite periférica em pacientes com artrite psoriática.

#### *Toxicidade e monitoramento*

A leflunomida pode causar lesões hepáticas graves, incluindo insuficiência hepática fatal. A leflunomida também pode causar supressão da medula e predispor os pacientes à infecção. As provas de função hepática e hemogramas completos devem ser realizados mensalmente durante 6 meses no início da terapia e a cada 2 a 3 meses a partir de então. Se houver elevação de 3 vezes nos níveis séricos das transaminases, a leflunomida deve ser descontinuada e deve ser prescrita colestiramina. Tal como acontece com o metotrexato, existem relatos de doença pulmonar intersticial associada à leflunomida. A leflunomida comumente causa diarreia e alopecia leve. Os efeitos colaterais menores podem ser resolvidos com a redução da dose da leflunomida. Embora não existam dados ligando especificamente a leflunomida ao desenvolvimento de malignidade, o risco de linfoma pode ser aumentado em qualquer paciente em terapia imunossupressora.

A leflunomida é teratogênica e também pode causar morte fetal; é contraindicada em mulheres grávidas e lactantes e não deve ser usada em mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos. As mulheres que planejem engravidar devem interromper a leflunomida e usar uma eliminação com colestiramina. A gravidez não deve ser tentada até que o nível de metabólito de leflunomida M1 no sangue seja inferior a 0,02 mg/ℓ em dois testes separados com pelo menos 2 semanas de intervalo.

## Micofenolato de mofetila

### *Mecanismo de ação*

O micofenolato de mofetila (MMF) é rapidamente metabolizado em ácido micofenólico, o metabólito ativo. O ácido micofenólico bloqueia a função da inosina monofosfato desidrogenase, o que resulta na inibição da via *de novo* da síntese de guanosina. Como os linfócitos T e B não apresentam vias de salvamento para sintetizar purinas, o MMF atua preferencialmente nos linfócitos. Além desses efeitos antiproliferativos, o MMF também reduz a formação de anticorpos pelas células B. O MMF é administrado por via oral, 2 vezes/dia, com redução da dose em pacientes com insuficiência renal grave.

### *Uso clínico*

O MMF está aprovado para uso em receptores de transplante renal, hepático e cardíaco (Capítulo 43) em combinação com ciclosporina e glicocorticoides. O MMF também se mostrou tão eficaz quanto a ciclofosfamida na indução da remissão da nefrite lúpica e superior à azatioprina na manutenção da remissão da nefrite lúpica (Capítulo 250). O MMF é tão eficaz quanto a ciclofosfamida no tratamento da doença pulmonar intersticial relacionada à esclerodermia.

### *Toxicidade e monitoramento*

Como alguns outros imunossupressores, o MMF requer monitoramento de substâncias terapêuticas em razão do índice terapêutico estreito e da variabilidade interindividual significativa nas concentrações sanguíneas.[17] O MMF pode causar neutropenia e outras citopenias. Náuseas e diarreia são comuns com o fármaco. O MMF aumenta o risco de infecção e também pode aumentar o risco de linfoma.

O MMF é um medicamento da categoria D para gravidez que tem sido associado a malformações congênitas e abortos espontâneos, sendo contraindicado nesta condição. Uma contracepção confiável deve ser usada em mulheres em idade fértil que utilizam o MMF, e a contracepção deve ser continuada por pelo menos 6 semanas após a interrupção do medicamento. A amamentação também deve ser evitada em mães que tomam MMF.

## Azatioprina e 6-mercaptopurina

### *Mecanismo de ação*

A azatioprina é um derivado da 6-mercaptopurina (6-MP) e seus efeitos são semelhantes. Ambas as substâncias são ativadas pela hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRT) para formar nucleotídios 6-tioguanina que podem ser incorporados ao DNA, causando citotoxicidade. Outros metabólitos do fármaco inibem a enzima glutamina-5 fosforribosilpirofosfato amidotransferase, necessária para a síntese *de novo* de purinas. Ambos os medicamentos resultam na supressão dependente da dose da hipersensibilidade e citotoxicidade do tipo retardado. A azatioprina

e o 6-MP são metabolizados no fígado e nos eritrócitos por duas vias, uma usando tiopurina S-metiltransferase (TPMT) e outra usando xantina oxidase. Dez por cento da população é heterozigótica para um alelo TPMT não funcionante e 0,3% é homozigótica para esse alelo, resultando em níveis intermediários ou baixos de TPMT, respectivamente. Os pacientes com TPMT baixo ou ausente podem apresentar mielossupressão com risco à vida quando administradas azatioprina ou 6-MP, enquanto aqueles com níveis intermediários se beneficiam de dosagens mais baixas do medicamento. O teste de TPMT (nível ou genótipo) ajuda a identificar indivíduos com risco aumentado de mielotoxicidade, mas como a mielotoxicidade pode ocorrer mesmo quando os níveis de TPMT são normais, todos os pacientes precisam de monitoramento cuidadoso de hemogramas completos, sobretudo no início da terapia e com qualquer mudança de dose. A segunda via de inativação da azatioprina e 6-MP, via xantina oxidase, pode ser inibida por inibidores da xantina oxidase, como o alopurinol ou o febuxostate, usados no tratamento de gota. A dose de azatioprina ou 6-MP deve ser reduzida quando um desses medicamentos for usado. Azatioprina e 6-MP são administradas em uma dose diária única ou dividida. A dose diária de azatioprina em pacientes com doenças autoimunes, e como manutenção para prevenir a rejeição do transplante, é de 1 a 3 mg/kg.

## *Uso clínico*

A azatioprina é aprovada pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide, embora raramente usada para essa indicação, e como terapia adjuvante na prevenção da rejeição do transplante renal. 6-MP foi aprovada pela FDA para o tratamento da leucemia linfática aguda como parte de um esquema combinado. A azatioprina e a 6-MP podem ajudar a manter a remissão na colite ulcerosa[18] e às vezes são usadas como agentes poupadores de esteroides na doença de Crohn. A azatioprina é mais comumente usada como agente poupador de esteroides no lúpus eritematoso sistêmico.

## *Toxicidade e monitoramento*

A supressão da medula óssea é comum e relacionada à dose em pacientes que recebem azatioprina ou 6-MP e pode resultar em leucopenia, anemia e trombocitopenia. Os efeitos colaterais gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e elevação das enzimas hepáticas, são comuns, e a azatioprina também pode causar pancreatite. Devem ser realizados hemogramas completos e medição das enzimas hepáticas a cada 1 a 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento e com cada mudança na dose, a cada 2 semanas por mais 2 meses e, a seguir, a cada 3 meses. Azatioprina e 6-MP estão associadas a risco aumentado de infecções, linfoma e câncer de pele. Casos raros de linfoma hepatoesplênico de linfócitos T foram relatados em pacientes com doença inflamatória intestinal recebendo azatioprina.

Azatioprina e 6-MP são classificadas como medicamentos da categoria D para gravidez porque podem estar associadas a prematuridade, baixo peso ao nascer, leucopenia neonatal, hipoplasia tímica e hipogamaglobulinemia. No entanto, os efeitos imunológicos no feto geralmente se normalizam em 1 ano e a azatioprina não está associada a malformações fetais. Por esse motivo, a azatioprina é frequentemente continuada em gestantes com lúpus, especialmente se elas tiveram nefrite recentemente.

## AGENTES DE LIGAÇÃO DA IMUNOFILINA, INCLUINDO INIBIDORES DA CALCINEURINA

### Ciclosporina

#### *Mecanismo de ação*

A ciclosporina se liga à ciclofilina A, a imunofilina predominante nos linfócitos T, e essa ligação aumenta a inibição da calcineurina pela ciclofilina. A calcineurina é estimulada durante a ativação dos linfócitos T para ativar o fator nuclear dos linfócitos T ativados (NFAT), que por sua vez leva à produção de interleucina-2 e outras citocinas importantes na resposta imune. A calcineurina também aumenta indiretamente a ativação do NF-κB, que é crítico para a função e a sobrevida dos linfócitos T. A ciclosporina também tem efeitos inibitórios independentes da calcineurina na via das proteinoquinases ativadas por mitogênio (MAPK). A ciclosporina é

metabolizada por citocromo P450 3A (CYP3A) no fígado e 95% da excreção é biliar. A eliminação da ciclosporina também é fortemente estimulada pela expressão da glicoproteína P nos enterócitos intestinais. A ciclosporina é administrada 2 vezes/dia em uma dose oral dividida. As dosagens diárias para pacientes com doenças reumáticas são menores do que as doses de manutenção usadas para prevenir a rejeição do transplante (2,5 a 4 mg/kg *versus* 8 a 10 mg/kg, respectivamente). Os níveis mínimos do fármaco devem ser medidos para determinar a dose terapêutica ideal, especialmente em pacientes transplantados. As concentrações de substâncias terapêuticas diferem com a instituição da técnica de medição, indicação e protocolo. As interações medicamentosas ocorrem quando a ciclosporina é administrada concomitantemente com inibidores ou indutores do CYP3A ou da glicoproteína P. Agentes antifúngicos azólicos, antibióticos macrolídios e bloqueadores dos canais de cálcio aumentam os níveis de ciclosporina, enquanto muitos anticonvulsivantes e *Hypericum perforatum* diminuem os níveis de ciclosporina.

## *Uso clínico*

A ciclosporina é aprovada pela FDA para o tratamento da forma grave da psoríase em placas (Capítulo 409) e para prevenir a rejeição de transplante alogênico de rim, coração e fígado. Também é aprovada pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide ativa, mas não é comumente prescrita para essa indicação. Em pacientes com psoríase, a ciclosporina é geralmente usada de forma intermitente e por menos de 12 semanas para evitar toxicidade cumulativa. A ciclosporina também é um tratamento de primeira linha para aplasia eritrocitária pura (Capítulo 156).

## *Toxicidade e monitoramento*

A ciclosporina pode causar hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, hiperpotassemia e hiperuricemia. Em pacientes com artrite reumatoide e psoríase, a pressão arterial e os níveis de creatinina devem ser monitorados a cada 2 semanas durante o início do tratamento e a cada 1 a 3 meses durante o uso a longo prazo. Se o nível de creatinina aumentar 25% acima da linha de base, o teste deve ser repetido e a dosagem reduzida de

25 a 50% se não houver melhora. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser evitados pelos pacientes em uso de ciclosporina. Os pacientes com psoríase tratados com ciclosporina que foram previamente tratados com PUVA ou metotrexato correm risco aumentado de câncer de pele. A ciclosporina também aumenta o risco de linfoma e predispõe os pacientes à infecção. Os efeitos colaterais mais comuns da ciclosporina incluem hipertricose, hiperplasia gengival e tremor.

A ciclosporina é um medicamento da categoria C para gravidez. A experiência limitada em receptoras de transplantes grávidas sugere que a ciclosporina não está associada a malformações fetais, mas está associada a recém-nascidos de baixo peso. A amamentação deve ser evitada quando as lactantes fazem uso de ciclosporina.

## Tacrolimo

### *Mecanismo de ação*

O tacrolimo[19] liga-se à proteína de ligação 12 da imunofilina da FK de linfócitos T (FKBP-12) e este complexo inibe a ativação da calcineurina (ver Ciclosporina, Mecanismo de ação). Como a ciclosporina, o tacrolimo também tem efeitos inibitórios independentes da calcineurina na via MAPK. O tacrolimo é metabolizado pelo CYP3A no fígado e mais de 90% são excretados nas fezes. Ocorrem interações medicamentosas quando o tacrolimo é coadministrado com inibidores ou indutores da CYP3A. O tacrolimo é administrado 2 vezes/dia em uma dose oral dividida com ajustes posológicos feitos com base nos níveis mínimos.

### *Uso clínico*

O tacrolimo foi aprovado pela FDA para a prevenção da rejeição alogênica de transplante renal, cardíaco e hepático, e a sobrevida do enxerto é semelhante à alcançada com regimes baseados em ciclosporina. O tacrolimo deve ser usado em combinação com azatioprina ou MMF em receptores de transplante de coração e rim.

### *Toxicidade e monitoramento*

O tacrolimo, sobretudo em altas doses, pode causar nefrotoxicidade e hipertensão arterial sistêmica e não deve ser combinado com a ciclosporina. Assim como a ciclosporina, o tacrolimo também pode causar hiperpotassemia, cefaleia e tremor e está associado a um risco aumentado de infecções, linfoma e câncer de pele. O tacrolimo está associado a DM2 de início recente em aproximadamente 20% dos receptores de transplante, mas é revertido em cerca de um terço deles em 1 ano após o transplante. O tacrolimo tem sido associado à hipertrofia cardíaca, que é reversível com a redução da dose ou suspensão do medicamento. O tacrolimo administrado por injeção pode estar associado à anafilaxia, provavelmente devido a derivados de óleo de rícino contidos na formulação IV, e deve ser evitado, a menos que a administração oral seja impossível.

O tacrolimo não foi associado a malformações fetais, mas foi associado a parto prematuro, bem como a hiperpotassemia e insuficiência renal durante a gravidez. A amamentação deve ser evitada quando as lactantes fazem uso de tacrolimo.

## Sirolimo

### *Mecanismo de ação*

O sirolimo, como o tacrolimo, liga-se à imunofilina FKBP-12. No entanto, ao contrário do tacrolimo, o complexo sirolimo/FKBP-12 inibe a ativação do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e não tem efeito sobre a calcineurina. A inibição do mTOR bloqueia a proliferação de linfócitos T induzida por antígenos e citocinas e também inibe a produção de anticorpos. O mTOR também é um modulador importante para o envelhecimento e doenças relacionadas com a idade. Os inibidores de mTOR podem ter atividade anticâncer para muitos tipos de doenças malignas. O sirolimo é administrado 1 vez/dia em dose oral e a excreção nas fezes é superior a 90%. O sirolimo tem meia-vida longa e os ajustes posológicos não devem ser mais frequentes do que a cada 7 a 14 dias, guiados pelos níveis mínimos. Uma dose de indução atinge mais rapidamente os níveis terapêuticos, tanto quando o tratamento com sirolimo é iniciado como quando são feitos ajustes posológicos. Como a ciclosporina, o sirolimo é um substrato de CYP3A4 e da glicoproteína P, e o

uso concomitante de fortes indutores ou inibidores de CYP3A4 ou da glicoproteína P deve ser evitado sempre que possível. Quando administrado concomitantemente com ciclosporina, o sirolimo deve ser administrado 4 horas após a ciclosporina para minimizar sua interação. A dose de sirolimo frequentemente precisa ser aumentada após a retirada da ciclosporina.

### *Uso clínico*

O sirolimo é aprovado pela FDA para a prevenção da rejeição do transplante renal alogênico e é usado em combinação com a ciclosporina e glicocorticoides, começando no momento do transplante. A ciclosporina pode ser retirada 3 a 12 meses após o transplante, dependendo do risco de rejeição do paciente.

### *Toxicidade e monitoramento*

Os pacientes que tomam sirolimo correm risco aumentado de linfoma e infecção. O sirolimo pode estar associado a angioedema (particularmente quando associado com inibidores da ECA), acúmulo de líquido e cicatrização retardada. O sirolimo pode estar associado à insuficiência renal, principalmente quando usado com ciclosporina, e ao novo aparecimento de proteinúria. Os pacientes em uso de sirolimo podem desenvolver hiperlipidemia e correm risco de rabdomiólise quando recebem inibidores da HMG-CoA redutase, principalmente se estiverem recebendo ciclosporina concomitante.

O sirolimo é contraindicado na gravidez em virtude de seus efeitos antiproliferativos. A amamentação também deve ser evitada quando as lactantes fazem uso de sirolimo.

## AGENTE ALQUILANTE

## Ciclofosfamida

### *Mecanismo de ação*

A ciclofosfamida é um profármaco que é metabolizado no fígado pelas enzimas CYP450 em moléculas alquilantes que causam a ligação cruzada

do DNA. Isso ocorre preferencialmente em células de proliferação rápida, como células tumorais e hematopoéticas.

## *Uso clínico*

A ciclofosfamida é aprovada pela FDA para o tratamento de várias doenças malignas, bem como para a síndrome nefrótica de alteração mínima, mas também é usada no tratamento de nefrite lúpica e vasculite associada a ANCA. O uso de ciclofosfamida para essas condições diminuiu, entretanto, à medida que terapias menos tóxicas, como MMF para nefrite lúpica e rituximabe para vasculite associada a ANCA, mostraram-se igualmente eficazes.

## *Toxicidade e monitoramento*

A ciclofosfamida causa mielossupressão e predispõe os pacientes a infecções (incluindo as oportunistas), e os metabólitos da ciclofosfamida podem causar cistite hemorrágica. Cardiotoxicidade também é observada. A ciclofosfamida aumenta o risco de doenças malignas secundárias[20] e aumenta o risco de câncer de bexiga, mesmo em pacientes que não apresentam cistite hemorrágica durante o tratamento. A ciclofosfamida comumente causa náuseas e queda de pelos/cabelo. A ciclofosfamida não deve ser associada a um inibidor do TNF em razão do risco aumentado de tumores sólidos com esta combinação.

A ciclofosfamida pode causar infertilidade, e o risco é maior quanto mais velho for o paciente e quanto maior a dose cumulativa de ciclofosfamida. O tratamento com um agonista de GnRH antes de cada dose de ciclofosfamida ajuda a proteger a função gonadal. A ciclofosfamida causa malformações fetais e abortos espontâneos e não deve ser usada durante a gravidez ou lactação.

A1b. Ding L, Hu J, Wang D, et al. Efficacy and safety of first- and second-line drugs to preventglucocorticoid-induced fractures. *J Clin*

*Endocrinol Metab*. 2020;105:600-613.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Desmet SJ, De Bosscher K. Glucocorticoid receptors: finding the middle ground. *J Clin Invest*. 2017;127:1136-1145.
2. Petta I, Dejager L, Ballegeer M, et al. The interactome of the glucocorticoid receptor and its influence on the actions of glucocorticoids in combatting inflammatory and infectious diseases. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80:495-522.
3. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, et al. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-7.
4. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:180-189.
5. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018; 379:2547-2556.

5b. Egeberg A, Schwarz P, Harslof T, et al. Association of potent and very potent topical corticosteroids and the risk of osteoporosis and major osteoporotic fractures. *JAMA Dermatol*. 2021;157:275-282

6. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69:1521-1537.
7. Gray JD, Kogan JF, Marrocco J, et al. Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:661-673.

7b. Prete A, Taylor AE, Bancos I, et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress

dose hydrocortisone delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2262-2274.

8. MacKenzie CR, Goodman SM. Stress dose steroids: myths and perioperative medicine. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:1-5.

8b. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3757-3767.

8c. Yao TC, Huang YW, Chang SM, et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events : a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:325-330.

9. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:133-141.

10. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2171-2180.

11. Guerrero Pérez F, Marengo AP, Villabona Artero CV. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1175-1181.

11b. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *N Engl J Med*. 2019;381:852-861.

12. Hu C, Lu L, Wan JP, et al. The pharmacological mechanisms and therapeutic activities of hydroxychloroquine in rheumatic and related diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24: 2241-2249.

13. Fernandez AP. Updated recommendations on the use of hydroxychloroquine in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1176-1182.

14. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017;31:828-845.
15. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1102-1107.
16. Conway R, Carey JJ. Risks of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 2017;9:1092-1100.
17. Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Test Anal*. 2018;10:81-94.
18. Hanauer SB, Sandborn WJ, Lichtenstein GR. Evolving considerations for thiopurine therapy for inflammatory bowel diseases—a clinical practice update: commentary. *Gastroenterology*. 2019;156:36-42.
19. Shrestha BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences. *Exp Clin Transplant*. 2017;15:1-9.
20. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:513-527.

**Os inibidores de imunofilina, como ciclosporina, tacrolimo e sirolimo, têm como alvo quais das seguintes células?**

- A. Linfócitos T.
- B. Linfócitos B.

- C. Células endoteliais.
- D. Neutrófilos.
- E. Fibroblastos.

Concluir questão

**Qual dos seguintes agentes imunomoduladores não está associado a aumento da suscetibilidade à infecção?**

- A. Micofenolato de mofetila.
- B. Hidroxicloroquina.
- C. Metotrexato.
- D. Leflunomida.
- E. Rituximabe.

Concluir questão

**Qual dos seguintes medicamentos não deve ser usado durante a gravidez?**

- A. Prednisona.
- B. Hidroxicloroquina.

- C. Sulfassalazina.
- D. Metotrexato.
- E. Ácido acetilsalicílico (AAS).

Concluir questão

**Quais são os efeitos comuns dos glicocorticoides no metabolismo?**

- A. Efeitos anabólicos no músculo.
- B. Retenção de sódio pelos rins.
- C. Açúcar elevado no sangue.
- D. Diminuição dos triglicerídeos.
- E. Aumento da remineralização óssea.

Concluir questão

**Como são gerenciadas as consequências da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal induzida por glicocorticoides?**

- A. Aumentando a dose de glicocorticoide.

B. Reduzindo a administração de glicocorticoides quando o curso terminar.

C. Ajustando a dose diária de GC.

D. Monitorando os níveis de glicocorticoides no sangue.

E. Administrando rotineiramente aos pacientes que estão em baixas doses de prednisona “doses de estresse” com qualquer procedimento.

Concluir questão

**Por que a magnitude da resposta inflamatória ao mesmo estímulo deflagrador varia em diferentes momentos do dia?**

A. Mudanças no nível de expressão do receptor de glicocorticoide (GR).

B. Mudanças no nível de expressão do receptor mineralocorticoide (MR).

C. Os deflagradores inflamatórios competem com os ligantes TLR endógenos.

D. Os níveis de glicocorticoides endógenos variam ao longo do ciclo diurno.

E. Os níveis de catecolaminas endógenas variam ao longo do ciclo diurno.

Concluir questão

33

# AGENTES BIOLÓGICOS E INIBIDORES DA SINALIZAÇÃO

NANCY J. OLSEN E JOHN J. O'SHEA

A terapêutica derivada de moléculas biológicas e outras terapias com alvo molecular transformaram muitas áreas da medicina nas últimas duas décadas. Muitas substâncias utilizadas, mesmo se efetivas e seguras, foram descobertas empiricamente, o que significa que seu alvo molecular não era necessariamente conhecido com antecedência. Uma grande vantagem desse novo tipo de medicamento é a possibilidade de atuar sobre moléculas específicas diretamente envolvidas na patogênese da doença. O conceito de agentes com alvos moleculares trazia consigo a promessa de toxicidade reduzida em comparação com os agentes gerados empiricamente. Embora essa promessa não tenha sido plenamente atendida, a maioria dos medicamentos com alvos moleculares tem margens de segurança relativamente boas e seu uso em muitas áreas da medicina tem aumentado constantemente. A eficácia (ou sua ausência) de terapias com alvos moleculares também contribuiu para a compreensão dos mecanismos das doenças.

A terapêutica com alvos moleculares pode ser amplamente classificada como *biológica*, o que significa que os fármacos são produzidos a partir de fontes naturais ou organismos vivos. Neste capítulo, porém, iremos nos concentrar em substâncias produzidas por células usando métodos de biotecnologia. Em geral, são moléculas grandes administradas por via intravenosa ou subcutânea. As adições mais recentes a esta classe são pequenas moléculas sintetizadas e projetadas para alvos específicos. O direcionamento de vias de sinalização específicas foi um desafio, dadas as semelhanças de algumas dessas moléculas, como as quinases, que contribuem para muitos processos intracelulares. No entanto, muitos desses

obstáculos foram superados com sucesso, resultando em uma nova classe de agentes terapêuticos.

Os agentes biológicos e inibidores de sinalização têm aplicações em muitas áreas da medicina, incluindo doenças autoimunes e reumatológicas, doenças alérgicas, doenças da pele, doenças malignas, doenças ósseas e até doenças cardiovasculares. Este capítulo discutirá brevemente os agentes de ambas as categorias, examinando suas características moleculares, alvos e aplicações clínicas. A gama de indicações possíveis e aprovadas em ambas as categorias é quase infinita e continuará a ser uma área de intensa pesquisa e desenvolvimento, mas a ênfase aqui será em tratamentos atualmente aprovados usando agentes exemplares selecionados para ilustrar conceitos gerais.

## AGENTES BIOLÓGICOS

Vários tipos de produtos biológicos têm sido usados como terapias com alvos moleculares (Tabela 33.1; Figura 33.1). Uma classe de substâncias amplamente utilizadas são as proteínas recombinantes, incluindo citocinas, interferonas, fatores de crescimento e fatores estimuladores de colônias. Os exemplos incluem fator estimulador de colônia de granulócitos (filgrastim, lenograstim), usado para tratar neutropenia, e IL-2 (aldesleucina), aprovada pela FDA para tratamento de melanoma e carcinoma de células renais. Os mediadores endócrinos clássicos que envolvem receptores e ativam vias de sinalização intracelular, como o hormônio do crescimento (GH), também podem ser considerados nesta categoria, mas são discutidos em detalhes no Capítulo 211 e não serão discutidos mais neste capítulo.

Além das citocinas, os seres humanos produzem antagonistas endógenos de citocinas. Um exemplo é anacinra, que é uma versão recombinante de uma proteína que ocorre naturalmente, o antagonista do receptor de IL-1. A anacinra, como a proteína natural, bloqueia a ligação da IL-1 ao seu receptor, impedindo a sinalização. Ela difere da proteína humana nativa pela adição de um aminoácido terminal. É aprovada para tratar a artrite reumatoide (AR) (Capítulo 248) e algumas síndromes inflamatórias infantis.

Muitos dos produtos biológicos comumente usados são anticorpos monoclonais, que foram inicialmente derivados de camundongos usando tecnologia de hibridoma. O primeiro deles, aprovado em 1985, foi OKT3, uma IgG de camundongo que tem como alvo os linfócitos T e foi usada para prevenir a rejeição de transplante. O desenvolvimento de anticorpos contra camundongo foi um problema que limitou seu uso e estimulou o desenvolvimento de imunoglobulinas quiméricas que foram projetadas para ter regiões murinas variáveis dos componentes das cadeias pesadas e leves ligadas às regiões constantes humanas. Um exemplo é o infliximabe, que tem como alvo o fator de necrose tumoral de citocina (TNF)-α e que foi aprovado para o tratamento de AR pela FDA dos EUA em 1999. Anticorpos antiquiméricos, no entanto, desenvolveram-se em alguns pacientes tratados e tinham potencial para bloquear a eficácia, embora isso fosse menos problemático do que com os monoclonais murinos. Refinamentos adicionais usando técnicas de exibição de fago levaram ao desenvolvimento de IgGs monoclonais completamente humanizadas e o adalimumabe (contra TNF-α), foi um dos primeiros exemplos. Foi aprovado pela FDA para tratamento da AR em 2002 e agora também é usado em pacientes com artrite psoriática, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal.

**Tabela 33.1** **Classes de agentes bioterapêuticos.**

| CLASSE | TIPOS | EXEMPLOS |
|---|---|---|
| Proteínas recombinantes | Citocinas | Aldesleucina |
| | Fatores de crescimento | Filgrastim |
| | Antagonista do receptor de IL-1 | Anacinra |
| Anticorpos monoclonais | Murino | OKT3 |
| | Quimérico | Infliximabe |
| | Humanizado | Adalimumabe |

| | | |
|---|---|---|
| Conjugados anticorpo-fármaco | Tumor citotóxico | Brentuximabe vedotina[a] |
| Proteínas de fusão | Receptores chamariz<br>Imunotoxinas | Etanercepte<br>Difidox de denileucina |
| Células projetadas | Células CAR-T | Tisagenlecleucel |

[a]N.R.T.: Brentuximabe vedotina foi incorporado, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH), conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Tem registro na ANVISA desde setembro de 2014 e está indicado para o tratamento de pacientes adultos com: (1) linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário após TACTH ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACTH ou a poliquimioterapia não for uma opção; (2) linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário; (3) linfoma de Hodgkin com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACTH.

**Terapias biológicas e com pequenas moléculas como alvo**

| Citocinas/interferonas | | Exemplos |
|---|---|---|
| Recombinante | | Eritropoetina<br>Hormônio de crescimento<br>G-CSF (Filgrastim)<br>Aldesleucina (IL-2)<br>IFN-β |
| Moléculas pequenas | 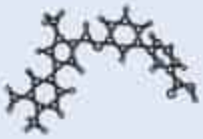 | Eltrombopague |

| Moléculas-alvo secretadas | | |
|---|---|---|
| Anticorpos monoclonais | | αTNFs (infliximabe)<br>αEGFRs |
| Proteínas de fusão recombinantes | | Etanercepte<br>Rilonacepte (IL-1) |

| Células-alvo | | |
|---|---|---|
| Anticorpos monoclonais | 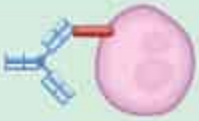 *Célula tumoral* | Rituximabe |
| Proteínas de fusão | 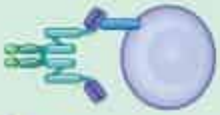 *Linfócito T* | Abatacepte |
| Células projetadas | 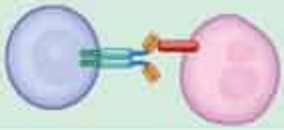 | Células CAR-T (CD19 CAR-tisagenlecleucel) |

| Sinalização intracelular-alvo | | |
|---|---|---|
| Inibição de quinase | 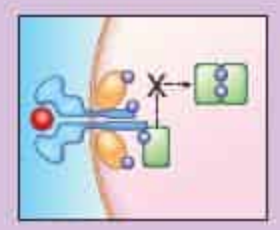 | Imatinibe<br>Gefitinibe<br>Erlotinibe<br>Inibidores de Janus quinase (JAK)<br>• Tofacitinibe<br>• Ruxolitinibe<br>• Tofacitinibe |

**FIGURA 33.1 Os inibidores biológicos e de sinalização que têm aplicações clínicas como terapêuticas com alvos moleculares**. As citocinas recombinantes e fatores de crescimento, anticorpos monoclonais e proteínas de fusão têm como alvo pequenas moléculas ou células. Abordagens mais recentes incluem células que são projetadas para atingir tumores e inibidores de quinase de baixo peso molecular que bloqueiam as vias de sinalização intracelular. As aplicações clínicas dessas terapias são inúmeras, variando de doenças malignas a doenças autoimunes. CAR-T = receptor de antígeno quimérico de células T; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; IFN = interferona; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

Uma variação na terapia com anticorpos monoclonais é a criação de conjugados de anticorpo e agente, o que significa que outras porções, incluindo pequenas moléculas, estão quimicamente ligadas aos anticorpos.[1] Apenas quatro desses agentes foram aprovados pela FDA e apenas dois, brentuximabe vedotina e trastuzumabe entansina, são comercializados. O primeiro é usado no linfoma de Hodgkin (Capítulo 177) e tem como alvo o CD30 com um anticorpo acoplado à monometil auristatina e para efetuar a morte celular. O último tem como alvo o HER2 nas células cancerosas pelo anticorpo e mata as células com sua "ogiva".

Outra abordagem de agentes bioterapêuticos é com proteínas de fusão. A maioria deles são receptores que se fundem a outras proteínas humanas, como a porção Fc das imunoglobulinas. Estes podem ter como alvo moléculas solúveis ou ligadas a células, como citocinas, funcionando como receptores chamariz que impedem a ligação do mediador ao seu receptor. A primeira grande aplicação terapêutica dessa tecnologia foi o etanercepte, que combina o receptor TNF-α humano com uma porção Fc humana da molécula de IgG. Uma estratégia alternativa é enxertar peptídios biologicamente ativos no domínio Fc da IgG, como no romiplostim, um agonista do receptor de trombopoetina, aprovado pela FDA para o

tratamento de trombocitopenia imune (Capítulo 163). Moléculas de fusão das citocinas também podem ser criadas. Um exemplo é a IL-2 ligada a um peptídio da toxina da difteria que foi aprovada para o tratamento do linfoma cutâneo de linfócitos T, mas foi posteriormente removida do mercado em razão das toxicidades, especialmente perda da visão.

Uma classe de produtos biológicos desenvolvida mais recentemente são as células modificadas. Talvez o exemplo mais emocionante dessa terapia seja o receptor de antígeno quimérico (CAR) – linfócitos T.[2,3] Essas células são um exemplo notável de terapia gênica em que os linfócitos T são direcionados contra as células tumorais por transdução com receptores de antígenos projetados. O primeiro exemplo desta classe de agentes, tisagenlecleucel, foi aprovado pela FDA em 2017. Essas células CAR-T têm como alvo o CD19 nos linfócitos B e representam o primeiro exemplo de uma célula viva projetada sendo aprovada.

Os produtos biológicos serão considerados mais adiante em grupos definidos pelos alvos correspondentes. Estes incluem **mediadores solúveis**, como citocinas, proteínas do complemento, anticorpos e fatores de crescimento e células, incluindo células malignas e células normais, especialmente linfócitos T e B.

## Produtos biológicos que visam proteínas solúveis

## CITOCINAS

### Fator de necrose tumoral-α

A citocina TNF-α liga-se a dois receptores (TNFR55 e TNFR75), onde contribui para as respostas do hospedeiro contra a infecção. Quando a produção de TNF-α não é controlada, a inflamação crônica pode causar danos subsequentes aos tecidos em doenças como a AR (Capítulo 248). Os anticorpos monoclonais e as moléculas receptoras de TNF-α solúveis são eficazes na inibição da atividade do TNF-α (Tabela 33.2). Todos esses produtos biológicos neutralizam o TNF-α solúvel, mas os anticorpos monoclonais são mais eficazes também na ligação e na prevenção da sinalização de formas transmembrana da citocina. A eficácia desses produtos biológicos aprovados pela FDA na AR e em outras condições foi

demonstrada em grandes ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo em combinação com metotrexato[A1] ou como monoterapia.[A2,A3] No entanto, não são plenamente intercambiáveis, conforme demonstrado pela falta de utilidade do etanercepte no tratamento de doenças granulomatosas, como a doença de Crohn, ao passo que o infliximabe é eficaz.[A4,A5] Os efeitos adversos do bloqueio do TNF incluem risco aumentado de infecção, especialmente reativação da tuberculose (TB) latente e, portanto, testes de rastreamento para excluir TB são necessários antes do uso.

## Ligante RANK (RANKL)

RANKL é outro membro da superfamília do TNF que promove a diferenciação dos osteoclastos e a reabsorção óssea. O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante que tem como alvo a RANKL e interfere na diferenciação, na ativação e na sobrevida dos osteoclastos. É indicado para o tratamento da osteoporose pós-menopausa e em homens e mulheres com alto risco de perda óssea devido a terapia de privação de andrógenos ou inibidores da aromatase, respectivamente. As consequências a longo prazo da desaceleração da remodelação óssea ainda não são conhecidas.

## Interleucina-1β

A citocina IL-1β derivada de monócitos liga-se a dois receptores de superfície diferentes, mas apenas o receptor de IL-1 do tipo 1 transduz sinais. A produção de IL-1 está associada à febre e à indução da síntese de proteínas de fase aguda. Três agentes bioterapêuticos aprovados pela FDA para bloqueio de IL-1 estão disponíveis neste momento (Tabela 33.2): antagonista do receptor de IL-1 humano recombinante (anacinra), uma molécula de fusão de receptor (rilonacepte) exibindo tanto o receptor de IL-1 quanto a IL-1 proteína acessória do receptor e um anticorpo monoclonal totalmente humano contra IL-1 β (canacinumabe). A eficácia de anacinra em adultos com AR foi um tanto decepcionante, mas estudos subsequentes em crianças com artrite inflamatória mostraram efeitos terapêuticos significativos.[4] Ficou claro que IL-1β é o mediador inflamatório-chave das síndromes autoinflamatórias (Capítulo 245), e o bloqueio de IL-1 usando

esses agentes foi aprovado para o tratamento dessas doenças. Uma vantagem do bloqueio de IL-1 é um risco menor de infecções do que o associado com inibidores do TNF-α. Um novo e estimulante desenvolvimento com relação ao canacinumabe é sua utilidade na prevenção de eventos cardiovasculares recorrentes em indivíduos com níveis elevados de proteína C reativa (PCR) que sofreram infarto do miocárdio.[A6]

**Tabela 33.2** **Agentes bioterapêuticos aprovados pela FDA que têm como alvo TNF-α, interleucina-1 e interleucina-6.**

| ALVO | AGENTE BIOTERAPÊUTICO | DESCRIÇÃO | INDICAÇÕES APROVADAS PELA FDA |
|---|---|---|---|
| TNF-α | Infliximabe | Anticorpo monoclonal quimérico | Artrite reumatoide, artrite psoriática, psoríase, espondilite anquilosante, doença de Crohn |
| | Etanercepte | Molécula de fusão receptora | Artrite reumatoide, artrite psoriática, psoríase, espondilite anquilosante, artrite poliarticular idiopática juvenil |
| | Adalimumabe | Anticorpo monoclonal humanizado | Artrite reumatoide, psoríase, hidradenite |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | supurativa, doença de Crohn (em crianças e e adultos), espondilite anquilosante, artrite poliarticular idiopática juvenil |
| | Golimumabe | Anticorpo monoclonal IgG1 humana | Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, colite ulcerativa |
| | Certolizumabe pegol | Fragmento Fab′ peguilado de um anticorpo monoclonal | Artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Crohn |
| IL-1 | Anacinra | Antagonista do receptor de IL-1 humano recombinante | Artrite reumatoide, síndromes periódicas associadas à criopirina |
| | Rilonacepte | Molécula de fusão de receptor recombinante | Síndromes periódicas associadas à criopirina |
| | Canacinumabe | Anticorpo monoclonal IgG1 humana | Artrite idiopática sistêmica juvenil, febre familiar |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | pediátrica do Mediterrâneo juvenil e do adulto, síndrome periódica associada ao receptor de TNF, síndrome de hiper- IgD |
| IL-6 | Tocilizumabe | Anticorpo monoclonal humanizado recombinante | Artrite reumatoide, arterite de células gigantes, sistêmica artrite idiopática juvenil, artrite poliarticular idiopática juvenil |
| | Sarilumabe | Anticorpo monoclonal IgG1 humana | Artrite reumatoide |

IgG = imunoglobulina G; IL = interleucina;.

## Interleucina-2 (IL-2)

O daclizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que tem como alvo o receptor de IL-2 de alta afinidade ao se ligar à cadeia alfa do IL-2R. Foi aprovado pela FDA em 1997 para prevenção da rejeição aguda do transplante renal, mas foi descontinuado em 2009 devido à falta de demanda. Posteriormente, em 2016, a aprovação foi obtida para o tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla[5] (Capítulo 383).

## IL-4/IL-13

O dupilumabe, que é um anticorpo monoclonal humano, liga-se à subunidade da cadeia alfa que é compartilhada pelos receptores de IL-4 e IL-13. A ligação do dupilumabe a este alvo inibe a sinalização de ambas as citocinas do tipo 2 que estão envolvidas em doenças atópicas e alérgicas. Recentemente, dois ensaios clínicos de fase 3 controlados por placebo em dermatite atópica (Capítulo 409) mostraram melhora significativa após 16 semanas de tratamento.[A7] Vale mencionar que essa melhora foi refletida em medidas de qualidade de vida que são diminuídas nessa doença. Os resultados confirmam o papel central dessas duas citocinas na expressão de doenças atópicas e alérgicas.

## IL-5

Dois anticorpos monoclonais anti-IL-5, mepolizumabe e reslizumabe, reduzem a atividade biológica da IL-5 e são úteis no tratamento de adultos com asma grave (Capítulo 81) e eosinofilia (Capítulo 161).[6, A8] As ações de IL-5 incluem maturação de eosinófilos, e diminuições na eosinofilia periférica nesses pacientes são observadas, mas isso não foi validado como biomarcador de resposta terapêutica.

## IL-6

A IL-6 é a citocina inflamatória prototípica, que impulsiona a produção do TNF-α e a IL-1. Também induz a diferenciação de linfócitos T *helper* tipo 17, que produzem IL-17 que atua sinergicamente com o TNF-α para causar dano articular no AR.[7] O bloqueio terapêutico de IL-6 com anticorpos monoclonais, como tocilizumabe e sarilumabe, está aprovado pela FDA para o tratamento de doenças inflamatórias articulares em adultos e crianças[8] (Tabela 33.2). O tocilizumabe subcutâneo foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento da arterite de células gigantes.[A9] Tal como acontece com outras terapêuticas anticitocinas, o aumento do risco de infecções graves está associado ao seu uso. O tocilizumabe tem alguns efeitos indesejáveis únicos, incluindo um risco aumentado de infecção pelo vírus varicela-zóster (VZV), bem como anomalias no fígado e colesterol.

## IL-12/IL-23

As citocinas IL-12 e IL-23 são citocinas diméricas que compartilham uma subunidade (designada p40). O anticorpo monoclonal humano ustequinumabe tem como alvo essa cadeia p40 comum, evitando a ligação de ambas as citocinas aos seus receptores correspondentes, que são expressos principalmente nos linfócitos T ativados. O ustequinumabe é aprovado pela FDA para psoríase (Capítulo 409), artrite psoriática (Capítulo 249) e doença de Crohn (Capítulo 132).A10

## IL-17

As citocinas IL-17 são produzidas por linfócitos inatos e um subconjunto de linfócitos T auxiliares, designadas Th17. A família IL-17 tem seis membros, com IL-17A e IL-17F compartilhando similaridades de sequência e tendo o maior papel no desenvolvimento de autoimunidade. Os receptores para membros da família IL-17 são únicos e não estão relacionados a outros receptores de citocinas conhecidos. Os anticorpos neutralizantes para IL-17A são agentes bioterapêuticos relativamente novos. Os anticorpos monoclonais secucinumabe e ixecizumabe são aprovados pela FDA para o tratamento da espondilite anquilosante, psoríase e artrite psoriática.[9]

## Linfopoetina estromal tímica (TSLP)

Essa citocina derivada de células epiteliais participa na regulação da imunidade do tipo 2 e suprarregula outras citocinas. Foi demonstrado que está elevada nas vias respiratórias de pacientes com asma. Um estudo recente de fase 2 mostrou a eficácia de um anticorpo monoclonal anti-TSLP, tezepelumabe, em pacientes com asma.[10]

## Anticorpos

Os anticorpos IgE medeiam doenças alérgicas por meio da ligação através da porção Fc da molécula a receptores específicos, FcεRI e CD23/FcεRII. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado aprovado pela FDA que se liga a IgE livre e evita a ligação e sinalização do receptor. Os níveis séricos de IgE diminuem nos pacientes tratados e, como consequência, o número de receptores celulares IgE é infrarregulado.[11] As

indicações para o tratamento com omalizumabe incluem asma alérgica que não respondeu a outras terapias e urticária espontânea crônica (Capítulo 237). Devido ao elevado risco de reações alérgicas, as injeções subcutâneas desse medicamento devem ser feitas em um consultório médico ou no ambulatório, e não em casa.

## COMPLEMENTO

O dano tecidual em doenças alérgicas e imunológicas é frequentemente mediado por proteínas do complemento; portanto, ter como alvo essas moléculas é uma abordagem terapêutica útil.[12] O eculizumabe é um anticorpo monoclonal IgG2/IgG4 recombinante humanizado que bloqueia a conversão de C5 em C5a e C5b, evitando, assim, a formação do complexo de ataque à membrana, bem como bloqueando a atividade quimiotática de C5a. É aprovado pela FDA para tratar a hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 151) e está disponível em alguns países para o tratamento da síndrome hemolítico-urêmica (SHU) atípica. As aplicações em processo de investigação incluem degeneração macular relacionada à idade.

## FATORES DE CRESCIMENTO

### Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

A família de fatores de crescimento VEGF está envolvida na angiogênese e foi implicada na patogênese de doenças malignas, no desenvolvimento de metástases e nas formas de retinopatia. Os efeitos sobre a reabsorção óssea em doenças como esclerodermia também foram mostrados.[13] Os produtos biológicos que têm como alvo o VEGF incluem bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a angiogênese e tem sido usado em esquemas terapêuticos para algumas doenças malignas. Os riscos do bevacizumabe incluem sangramento e retardo na cicatrização de feridas. Outra abordagem que tem como alvo o VEGF é a proteína de fusão recombinante aflibercepte, composta de domínios de ligação dos dois receptores humanos para VEGF fundidos com Fc da IgG1 humana. As indicações incluem degeneração macular úmida e edema macular diabético

(Capítulo 395), utilizando injeções intraoculares, e câncer de cólon metastático (Capítulo 184), por via intraperitoneal.[14,15]

## Fator de crescimento epidérmico (EGF)

A ativação do EGFR, que se liga ao EGF e ao fator transformador de crescimento (TGF)-α, leva à proliferação descontrolada de células tumorais. Os agentes bioterapêuticos direcionados a esta via bloqueiam o receptor usando anticorpos monoclonais para o domínio extracelular. Uma dessas moléculas é o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado usado no tratamento do câncer de mama metastático (Capítulo 188).

## Agentes biológicos que têm células como alvo

## CÉLULAS IMUNES

## Linfócitos B

O ramo humoral da resposta imune medeia muitos distúrbios autoimunes por meio da produção de autoanticorpos. Portanto, o bloqueio ou eliminação direcionada de linfócitos B, bem como a inibição de citocinas derivadas de linfócitos B, tem sido usado terapeuticamente em doenças como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Capítulo 250) e AR. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que tem como alvo linfócitos B CD20 para exclusão. Foi usado pela primeira vez para o tratamento de linfomas de células B (Capítulo 176) e agora também está aprovado pela FDA para o tratamento de AR. Os ensaios clínicos de rituximabe no LES, no entanto, não conseguiram atingir os *endpoints* e esta não é uma indicação aprovada pela FDA. No entanto, as diretrizes publicadas e os documentos de consenso sugerem que o rituximabe pode ser útil como tratamento de lesão em órgãos pelo LES quando outras terapias não foram bem-sucedidas.[16] O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo um epítopo de sobreposição de CD20 e é um tratamento aprovado pela FDA para esclerose múltipla (Capítulo 383). Ter como alvo CD19 em vez de CD20 é interessante como abordagem alternativa devido ao potencial de esgotamento de plasmócitos de vida longa e linfócitos B iniciais que não são positivos para CD20,

enquanto ao mesmo tempo poupam linfócitos B regulatórios. Os anticorpos anti-CD19 estão atualmente em testes para doenças autoimunes e malignidades.[17]

Outra abordagem para inibir os linfócitos B é ter como alvo as citocinas que são essenciais para os linfócitos B amadurecerem e sobreviverem, como o fator de ativação de linfócitos B (BAFF) na família TNF. O belimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD257 (BAFF) que mostrou eficácia no LES, mas não na nefrite lúpica. É aprovado pela FDA para tratar adultos com LES ativo. Uma proteína de fusão direcionada a CD257, blisibimode, não conseguiu atingir os desfechos de eficácia no LES, mas está atualmente sendo investigada como um tratamento para nefropatia por IgA.

## Linfócitos T

O papel central dos linfócitos T na resposta imune torna esse subconjunto de células um alvo atraente para tratamentos de doenças autoimunes e rejeição de enxertos. Como observado anteriormente, as terapias direcionadas ao marcador de superfície de linfócitos T CD3 estão disponíveis há várias décadas e ainda são de uso limitado para o tratamento de rejeição de transplante. O primeiro anticorpo monoclonal humanizado usado como agente terapêutico foi o alentuzumabe, que tinha como alvo a molécula CD52 nos linfócitos T e B. Uma consequência inesperada e ainda não explicada deste tratamento foi linfopenia de longa duração, limitando seu uso.

## MOLÉCULAS COESTIMULATÓRIAS

Outra abordagem é a inibição dos sinais coestimuladores necessários para a ativação completa dos linfócitos T. O melhor exemplo é a proteína de fusão abatacepte, na qual a porção extracelular do antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) é acoplada à porção extracelular da IgG1 humana. Esta molécula, que inibe os sinais coestimuladores entre o CD28 e o CD80/86, é aprovada pela FDA para o tratamento da AR. A adição de abatacepte à ciclofosfamida, entretanto, não melhorou o desfecho de nefrite lúpica em um estudo.[A11] Em geral, as complicações infecciosas associadas

ao abatacepte são menores do que as dos bloqueadores do TNF-α. Fisiologicamente, CTL-A4 liga CD80/CD86 e fornece um sinal que inibe a ativação dos linfócitos T. Os anticorpos que têm como alvo CTL-A4 e outros reguladores negativos da ativação de linfócitos T (PD1, PDL1) representam uma nova classe de agentes, inibidores de pontos de controle, que atualmente são prescritos para vários tipos de câncer. Os exemplos incluem ipilimumabe, nivolumabe, atezolizumabe e pembrolizumabe.

## MOLÉCULAS DE ADESÃO

Outra maneira de manipular os linfócitos T na resposta imune é bloquear a migração para os locais de inflamação. O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humano contra a $\alpha_4$-integrina que atinge esse efeito e foi aprovado pela FDA para tratar as formas reincidentes/remitentes da EM. Uma preocupação com a segurança do natalizumabe é o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Capítulo 346), uma condição fatal que está associada à reativação do vírus JC em indivíduos imunossuprimidos.

### Terapias que têm como alvo pequenas moléculas

Além de citocinas recombinantes, foram criados agonistas de pequenas moléculas de receptores de citocinas. O eltrombopague é um agonista do receptor de trombopoetina de molécula pequena aprovado pela FDA para o tratamento de casos de trombocitopenia imune (PTI) resistentes a outras terapias. Tem a vantagem da dosagem oral (Capítulo 163). A aprovação original para PTI foi posteriormente expandida e incluiu a anemia aplásica grave, em que a eficácia se deve a ações nas células-tronco que resultam na produção de outras linhas celulares.[18] Esse precedente interessante sugere que muitos outros agonistas e antagonistas do receptor de citocinas de pequenas moléculas podem ser terapêuticas úteis.

Sete receptores transmembrana, incluindo os receptores de quimiocinas, são alvos muito interessantes. Dois exemplos de agentes que têm como alvo os receptores de quimiocinas incluem maraviroque, uma pequena molécula disponível por via oral que tem como alvo o receptor de quimiocinas CCR5. Este receptor é um cofator essencial para a entrada do HIV na célula, que é

o mecanismo de seus efeitos antirretrovirais. Fingolimode é um inibidor de molécula pequena que tem como alvo o receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR1), que é crítico para o trânsito dos linfócitos T, e é aprovado pela FDA para esclerose múltipla.

## INIBIDORES DE SINALIZAÇÃO

Uma alternativa para atingir citocinas fora das células é usar pequenas moléculas que bloqueiam as vias intracelulares ativadas pela ligação de citocinas a seus receptores específicos. Uma vantagem dessa abordagem é que os medicamentos são administrados por via oral. Em virtude dos alvos de citocina a jusante semelhantes, um princípio básico de segurança é que os produtos biológicos e inibidores de sinalização geralmente não são recomendados para uso em combinação. As Janus quinases (JAKs) são essenciais para a sinalização por uma grande família de citocinas, representando um alvo terapêutico especialmente atraente (Figura 33.2). O papel crítico da JAK3 nas células do sistema imune é evidenciado pela ligação entre as mutações de *JAK3* e a imunodeficiência primária. Os inibidores de JAK de primeira geração atuam em várias JAKs e, portanto, em um grande número de citocinas. O tofacitinibe é o primeiro inibidor de Janus quinases aprovado pela FDA para AR.A12 O tofacitinibe foi estudado em outras doenças e condições, incluindo artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase, colite ulcerativa e uma série de condições dermatológicas.[19] A policitemia vera e neoplasias mieloproliferativas relacionadas são devidas a mutações de ganho de função JAK2. Ruxolitinibe inibe JAK1 e JAK2 e é aprovado pela FDA para o tratamento de neoplasias mieloproliferativas (Capítulo 157). Inibidores das Janus quinases de primeira geração inibem JAK2, que medeia a sinalização de muitas citocinas, incluindo hormônio do crescimento, eritropoetina, trombopoetina, IL-11, G-CSF e GM-CSF; portanto, os pacientes tratados podem desenvolver anemia e outras citopenias. Embora esses efeitos não sejam geralmente graves o suficiente para levar à descontinuação do tratamento, novos inibidores seletivos das Janus quinases estão sendo desenvolvidos para poupar JAK2.

Como JAK3, as mutações da tirosinoquinase de Bruton (Btk) estabelecem seu papel crítico na função das células B. Os inibidores Btk

tornaramse a base do tratamento de leucemia linfocítica crônica (Capítulo 174),[19b] macroglobulinemia de Waldenstrom e linfoma. Ao todo, mais de 35 inibidores de quinases foram aprovados pela FDA para várias indicações, incluindo muitos tipos de câncer.

## CONCLUSÃO

Os agentes biológicos e inibidores de sinalização aprimoraram bastante o tratamento de uma ampla gama de doenças, desde autoimunidade a doenças malignas. Essas agentes com alvos moleculares também forneceram *insights* sobre os mecanismos patogenéticos básicos em muitos desses transtornos. É provável que, no futuro, alvos moleculares sejam ainda mais refinados, com maior seletividade para processos mórbidos com conservação das vias normais e redução dos efeitos imprevistos. A expansão para outras áreas da medicina também é provável, com agentes "emprestados", modificados ou completamente novos.

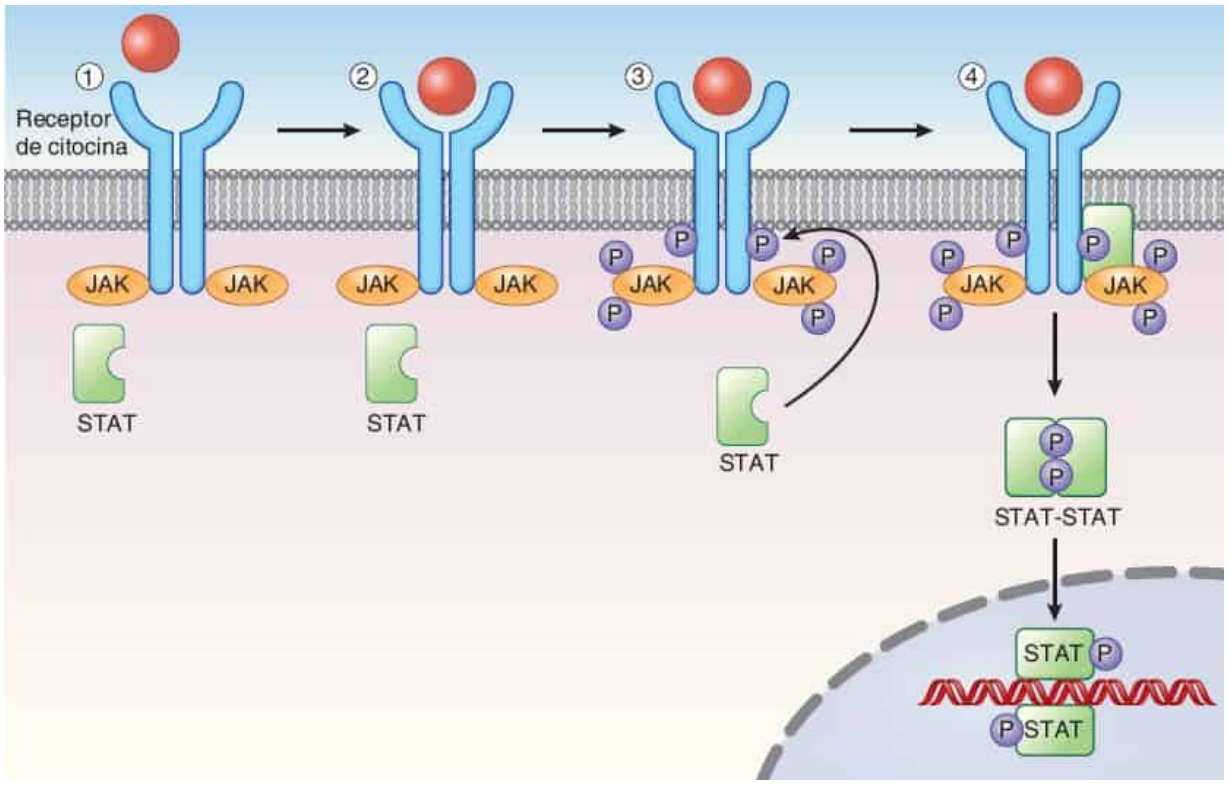


**FIGURA 33.2 Janus quinases (JAKs) são essenciais para a sinalização por uma grande família de citocinas**. (1) Quando uma citocina se acopla ao seu receptor, as JAKs são ativadas e se fosforilam mutuamente, assim como a cauda intracelular de seus receptores. (2) Isso cria um local de encaixe para STATs, que agora conseguem se ligar ao domínio citoplasmático do receptor. (3) STATs, por sua vez, são fosforilados e ativados, o que possibilita sua dimerização. (4) O dímero STAT-STAT se transloca para o núcleo, onde se liga diretamente ao DNA e regula a expressão gênica. (O' Shea JJ, Schwartz DM, Villarino A, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. *Ann Rev Med*. 2015. 66:311-28.)

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Mary J, De Bandt M, Lukas C, et al. Triple oral therapy versus antitumor necrosis factor plus methotrexate (MTX) in patients with

rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2017;44:773-779.

A2. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. Drug therapy for early rheumatoid arthritis: a systematic review update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.

A3. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Adv Ther*. 2018; 35:1535-1563.

A4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-1395.

A5. Fukushima K, Sugita A, Futami K, et al. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today*. 2018;48:584-590.

A6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.

A7. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;375:2335-2348.

A8. Pavord ID, Chanez P, Criner GT, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1613-1629.

A9. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.

A10. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118-128.

A11. ACCESSTrialGroup. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3096-3104.

A12. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully

treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012591.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:315-337.
2. Lim WA, June CH. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell*. 2017;168:724-740.
3. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73.
4. Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, et al. Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46:416-421.
5. Herwerth M, Hemmer B. Daclizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17:747-753.
6. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA*. 2017;318:279-290.
7. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:25-36.
8. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16:1303-1309.
9. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:1-20.

10. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946.
11. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72:519-533.
12. Zhang K, Lu Y, Harley KT, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep*. 2017;9:62-67.
13. Park JK, Fava A, Carrino J, et al. Association of acroosteolysis with enhanced osteoclastogenesis and higher blood levels of vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:201-209.
14. Cai S, Yang Q, Li X, et al. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3471-3483.
15. Lu CS, Lin JK, Chen WS, et al. Intraperitoneal ziv-aflibercept effectively manages refractory ascites in colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8:36707-36715.
16. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i3-i13.
17. Davis LS, Reimold AM. Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i100-i113.
18. Taylor A, Westwood JP, Laskou F, et al. Thrombopoetin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond. *Br J Haematol*. 2017;177:475-480.
18b. Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, et al. Targeting Janus kinases and signal transducer and activator of transcription 3 to treat inflammation, fibrosis, and cancer: rationale, progress, and caution. *Pharmacol Rev*. 2020;72:486-526.

19. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:197-205.

19b. Gordon MJ, Danilov AV. The evolving role of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620721989588.

# 34

# MEDICINA COMPLEMENTAR, ALTERNATIVA E INTEGRATIVA

FREDERICK M. HECHT

Os tratamentos farmacêuticos e cirúrgicos têm sido fundamentais para os avanços na gestão médica. Uma grande proporção de pessoas em todo o mundo, no entanto, também usa tratamentos de saúde que estão fora das terapias farmacêuticas e cirúrgicas, muitos dos quais são agrupados sob o termo *terapias complementares*. A compreensão das bases das evidências para terapias complementares oferece o potencial de um arsenal terapêutico expandido para os médicos e também é importante para o aconselhamento dos pacientes. No entanto, como essas terapias geralmente recebem pouca ou nenhuma atenção durante a formação médica e em razão das alegações conflitantes e das limitações na qualidade da pesquisa existente, aconselhar os pacientes sobre as terapias complementares pode ser um desafio.

O U.S. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) do National Institutes of Health definiu os cuidados de saúde complementares como "abordagens de cuidados de saúde desenvolvidas fora da medicina convencional ocidental ou convencional" quando são usados junto com a medicina convencional ou como tratamento alternativo no lugar da medicina convencional. Este capítulo concentra-se em parte em uma abordagem mais recente, a *medicina integrativa*, que envolve reunir abordagens convencionais e complementares de forma coordenada. Embora o termo *medicina integrativa*[a] seja usado em vários contextos, neste capítulo é usado para uma abordagem da prática médica que incorpora terapias não farmacêuticas e não cirúrgicas que não foram consideradas convencionais, mas para as quais agora há alguma base de evidências, e que pode incluir uma ênfase no uso de estilo de vida e outras intervenções não farmacêuticas, com atenção à aliança terapêutica com profissionais de

saúde. Embora existam sistemas diferentes para classificar essas terapias, o NCCIH classifica a maioria das abordagens complementares de saúde em um de dois subgrupos amplos: (1) práticas corporais e mentais ou (2) produtos naturais.

## USO DE TRATAMENTOS INTEGRATIVOS, COMPLEMENTARES E ALTERNATIVOS

Nos dados do National Health Interview Survey (NHIS) de 2012, entre os adultos dos EUA com mais de 18 anos, 33,2% relataram o uso de alguma forma de abordagem complementar de saúde nos 12 meses anteriores. As abordagens mais comumente usadas incluem produtos naturais, ioga e *tai chi*, respiração profunda, meditação, quiropraxia e manipulação osteopática e massagem.

## PRÁTICAS DA MENTE E DO CORPO

### Meditação

A meditação e as práticas contemplativas relacionadas envolvem várias técnicas para autorregular a atenção. Frequentemente derivada de diferentes tradições espirituais, a meditação tem sido usada por séculos para atingir estados de calma mental e emocional, autocompreensão e atenção aprimorada. Mais recentemente, as práticas de meditação passaram a ser frequentemente usadas sem um contexto religioso, e cada vez mais são usadas em unidades de saúde para ajudar a controlar o estresse, melhorar as habilidades de regulação emocional e influenciar outros desfechos de saúde física e mental.

Existem diferentes abordagens para a meditação. Nos usos da meditação relacionados à saúde, os dois tipos gerais que receberam mais estudo são a meditação *baseada na atenção plena* (*mindfulness*) e a meditação com *mantra de concentração*. A meditação baseada na atenção plena envolve práticas destinadas a "prestar atenção de uma forma específica: propositalmente, no momento presente e com tolerância "nas palavras de Jon Kabat-Zinn, que desenvolveu o programa de Redução de Estresse com Base na Atenção Plena (MBSR; do inglês, *Mindfulness-Based Stress*

*Reduction*), provavelmente o mais conhecido dos programas de atenção plena usados em unidades de saúde. Um dos usos comuns do MBSR e programas relacionados em estabelecimentos de saúde é melhorar a capacidade dos pacientes de lidar com a dor crônica. Em ensaios clínicos randomizados e controlados, o MBSR mostrou efetividade pelo menos igual à de abordagens como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) para lombalgia crônica, e ambas as abordagens se mostraram melhores ou mais efetivas do que o tratamento médico usual sozinho.A1b

Outra aplicação importante das abordagens baseadas na atenção plena tem sido a abordagem da regulação do humor, particularmente em condições como a depressão. A terapia cognitiva baseada na atenção plena (MBCT; do inglês *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*) combina alguns elementos da TCC com práticas de atenção plena e foi desenvolvida para prevenir a recaída da depressão, um problema comum para pessoas que apresentaram pelo menos um episódio de depressão significativa. Em um ensaio clínico randomizado, a MBCT mostrou ser tão efetiva quanto a continuação da medicação antidepressiva na prevenção da recaída da depressão, e a coleta de dados entre os ensaios sugeriu uma redução de 24% na recaída da depressão em comparação com a continuação da medicação antidepressiva. A MBCTA2 também apresentou custos semelhantes em comparação com o fornecimento de medicação antidepressiva. A MBCT é agora recomendada como uma das abordagens para a prevenção da recaída da depressão por entidades nacionais de política de saúde, como o National Institute for Health and Care Excellence, no Reino Unido (UK) e é oferecida pelo National Health Service,[1] embora poucos planos de saúde nos EUA atualmente cubram esse tratamento. No entanto, as intervenções baseadas na atenção plena estão cada vez mais integradas ao local de trabalho de maneiras diferentes, incluindo programas baseados na Web, aulas de ioga ou meditação e programas MBSR completos.[2]

Uma forma comum de meditação baseada em mantra é a meditação transcendental, embora médicos como Herbert Benson tenham estudado formas mais genéricas de meditação com mantra, que foram descritas como evocando a *resposta de relaxamento*. Existem algumas evidências de que essas formas de meditação melhoram os desfechos de saúde, como redução

da pressão arterial[3] e melhora da depressão;[4] no entanto, algumas limitações metodológicas nos estudos existentes limitam a força das evidências.

## Ioga e *tai chi*

Embora a ioga, o *tai chi* e o *qigong* sejam praticados para diferentes propósitos e com uma variedade de estilos, esta discussão se concentra nas aplicações que visam principalmente aos benefícios à saúde, além do condicionamento físico geral. Cada uma dessas abordagens trabalha com atenção concentrada durante as práticas de movimento e tem sido vista, em parte, como formas de meditação em movimento.

Há evidências de melhorias de vários desfechos de saúde com o uso dessas abordagens. No manejo de transtornos cognitivos e de humor na idade avançada, o movimento consciente (p. ex., ioga, *tai chi*, caminhada meditativa) pode até superar o exercício físico convencional no que diz respeito aos efeitos na qualidade de vida, humor e funcionamento cognitivo em adultos mais velhos.[5] Metanálise de ensaios clínicos randomizados de *tai chi* encontrou evidências de melhorias no equilíbrio e redução de cerca de 50% no risco de quedas em idosos.[A3] Outra metanálise constatou que a prática regular de *tai chi* melhorou significativamente os desfechos psicológicos, incluindo redução do estresse (tamanho do efeito [ES, *effect size*], 0,66; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,23 a 1,09), ansiedade (ES, 0,66; IC de 95%, 0,29 a 1,03) e depressão (ES, 0,56; IC de 95%, 0,31 a 0,80).[A4]

A ioga tem se mostrado tão efetiva quanto a TCC orientada para a dor nos casos de lombalgia crônica, e ambas são mais efetivas do que o tratamento usual. Metanálise da ioga para hipertensão arterial sistêmica encontrou diminuição média da pressão arterial sistólica (PAS) de 9,6 mmHg, mas esse achado foi limitado pela qualidade dos estudos.[A5] Metanálises também sugerem benefícios da ioga para a depressão.[A6] Existem várias linhas de ioga, como *hatha ioga* (ioga clássico), *ashtanga ioga*, *vinyasa ioga, kundalini ioga, raja ioga, iyengar ioga*. O *hatha ioga*, por exemplo, é uma das linhas mais populares no Ocidente porque é focada no condicionamento físico, no fortalecimento do corpo e no aumento da flexibilidade. Essa linha é indicada para pessoas que começam a prática da

ioga. Por exemplo, a ioga que é efetiva para lombalgia foi especificamente adaptada e evita posturas que poderiam exacerbar o quadro álgico enquanto se concentra em posturas e métodos de direcionar a atenção para o corpo que se pensava ser útil.[6] Programas de ioga projetados para condições como lombalgia estão disponíveis em alguns centros médicos e estúdios de ioga. Se aulas especificamente adaptadas não estiverem disponíveis, muitos estúdios de ioga oferecem aulas de ioga restaurativas, que são menos propensas a incluir posturas e movimentos que possam agravar a dor lombar e mais propensas a incluir um foco no movimento consciente e consciência corporal, o que pode ser útil na dor lombar.

## Terapias manuais

As terapias manuais incluem uma ampla gama de abordagens físicas comumente usados por fisioterapeutas, massoterapeutas, quiropráticos e osteopatas. Essas terapias geralmente incluem massagem e manipulação dos músculos, bem como técnicas para mobilizar as articulações.

Metanálise mostrou que a massagem terapêutica é efetiva para condições como dor no pescoço e no ombro,[A7] e a massagem é comumente usada para lesões esportivas, dor muscular de aparecimento tardio após exercícios extenuantes, lombalgia[7] e outras causas de dores musculares. Os mecanismos de ação da massagem terapêutica não são totalmente compreendidos. No entanto, estudos usando biopsias musculares após lesão muscular induzida por exercício descobriram que a massagem diminui a produção de citocinas inflamatórias e aumenta os indicadores de reparo celular, como a biogênese mitocondrial. A massagem terapêutica também reduz a ansiedade e a pressão arterial. Além de seus benefícios diretos em condições como ansiedade, alguns dos benefícios da massagem sobre a dor podem ser por meio de seus efeitos psicológicos. Uma questão importante para os médicos entenderem é que existem várias técnicas de massagem, bem como diferentes tipos de especialização entre os massoterapeutas. Algumas formas, como a massagem sueca, visam principalmente ao relaxamento. Outras formas de massagem, como a massagem esportiva, tendem a usar maior pressão e técnicas especificamente destinadas a melhorar a recuperação de lesões musculares. Ao encaminhar um paciente para massagem devido a condições como lesões esportivas, é preciso

verificar se o massoterapeuta tem treinamento e experiência específicos no trabalho com lesões esportivas.

A manipulação da coluna envolve a aplicação de uma força controlada a uma articulação da coluna. Habitualmente é realizada por quiropráticos ou osteopatas, mas também pode ser feita por fisioterapeutas e alguns médicos. A terapia de manipulação da coluna vertebral para lombalgia foi testada em vários ensaios clínicos. A metanálise mostra que é efetiva na redução da lombalgia aguda, com melhora média combinada da dor de cerca de 10 mm em uma escala visual analógica de dor de 100 mm,[A8] embora pesquisas anteriores apresentem alguns pontos fracos metodológicos. Junto com a massagem e a acupuntura, a manipulação da coluna está incluída nas recomendações do American College of Physicians para o tratamento da dor lombar aguda.[8]

## Acupuntura e medicina tradicional chinesa

A acupuntura[9] é praticada na China há milhares de anos. Envolve a colocação de agulhas finas em locais específicos, ou pontos de acupuntura, que são frequentemente estimulados de várias maneiras, como girando a agulha. Embora haja alguma controvérsia sobre o grau de benefício da acupuntura devido ao efeito placebo em relação aos efeitos reais da inserção das agulhas, algumas metanálises recentes que usam dados individuais dos pacientes são úteis para esclarecer essas questões. Essas análises sugerem que a acupuntura tem benefício significativo na melhora da dor crônica em condições como lombalgia, osteoartrite e cefaleia crônica, com reduções de 50% ou mais nos escores de dor em cerca de 50% dos pacientes, quando comparada com grupos de controle sem acupuntura. No entanto, quando comparada com grupos de controle que não foram submetidos a acupuntura, cerca de metade da redução da dor parece ser consistente com um efeito placebo – embora os procedimentos de controle possam ter incluído elementos ativos, como a estimulação de um ponto de acupuntura sem uma agulha penetrar na pele.

Também há evidências substanciais de que a acupuntura reduz as náuseas e vômitos da quimioterapia ou cirurgia. Metanálise encontrou uma

redução de 75% na náusea pós-operatória, embora esse efeito tenha sido visto apenas após o primeiro período de 6 horas após a cirurgia.[A9]

A acupuntura é uma parte importante da medicina tradicional chinesa. Outros componentes incluem uma abordagem diagnóstica para condições de saúde que envolve a avaliação de desequilíbrios ou bloqueios potenciais na circulação de *qi*, ou energia vital, através do corpo e uso de fitoterápicos, bem como recomendações de dieta e exercícios (incluindo *qigong*). As evidências para os elementos mais amplos da medicina tradicional chinesa são mais fracas, mas o interesse tem crescido na pesquisa de *sistemas inteiros*, que usam abordagens mais amplas da medicina chinesa, em vez de apenas a acupuntura. Um processo semelhante está ocorrendo com a pesquisa sobre a medicina ayurvédica do subcontinente indiano, que inclui alguns elementos da ioga junto com componentes paralelos à medicina tradicional chinesa, como uma abordagem diagnóstica e tratamentos com ervas.

## PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais[b] englobam vitaminas e minerais, ervas (também conhecidas como fitoterápicos) e probióticos. Esses produtos são frequentemente vendidos como suplementos dietéticos. Embora muitos desses produtos tenham suporte informal e alguns tenham resistido ao teste do tempo, sendo recomendados há centenas de anos, há evidências limitadas de eficácia de estudos rigorosos e bem planejados para a maioria desses produtos. Os produtos naturais são atualmente regulamentados nos EUA sob a *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), que foi promulgada em 1994. Sob a DSHEA, os suplementos dietéticos são considerados alimentos e os fabricantes de suplementos não precisam obter a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) se o suplemento já era comercializado antes de 1994 (*direito adquirido*). Novos ingredientes dietéticos introduzidos após 1994 precisam de evidências razoáveis de sua segurança, que devem ser revisadas antes da comercialização.

De acordo com esse sistema, a FDA é a agência responsável por tomar medidas contra um produto inseguro após ele ter chegado ao mercado, mas os fabricantes não são obrigados a provar a segurança ou eficácia de

produtos naturais *adquiridos* antes da comercialização. Os críticos levantaram preocupações de que há proteções limitadas para os consumidores para garantir que os suplementos dietéticos contenham ingredientes ativos nas quantidades especificadas e não contenham outras substâncias às quais as pessoas possam ter alergias ou outras formas de intolerância. Também foram levantadas preocupações de que existem recursos limitados para a FDA avaliar se um suplemento pode ser responsável por eventos adversos graves. Usando dados de vigilância nacionalmente representativos de 63 departamentos de emergência (DE) nos EUA de 2004 a 2013, estimou-se que 23.000 consultas todos os anos sejam atribuídas a eventos adversos relacionados a suplementos dietéticos.[10] Um dos desenvolvimentos que estimulou o aumento da atenção às questões de segurança foi a controvérsia sobre os alcaloides da efedrina, que foram incluídos em vários suplementos dietéticos, mas foram associados a eventos cardiovasculares. Em resposta a preocupações como esta, a *Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act* foi aprovada pelo congresso norte-americano em 2006. É importante para os médicos que essa lei exige que uma "pessoa responsável" envie à agência FDA todos os relatórios de um "evento adverso sério" associado a um suplemento dietético. Embora esta lei seja voltada especialmente para fabricantes de suplementos, o processo do relatório pode ser iniciado por profissionais de saúde, usando um formulário disponível no *site* da FDA (MedWatch Form 3500A).

Duas fontes de informação que podem ser úteis para obter o *status* atual da pesquisa de diferentes produtos naturais são o *site* do NCCIH, que atualizou relatórios sobre pesquisas com ervas individuais (https://nccih.nih.gov/health/herbsataglance.html), e o National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, que tem informações adicionais sobre diferentes suplementos dietéticos (https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/). Além disso, o primeiro de cinco artigos de revisão abrangentes investigando os mais de 50.000 suplementos dietéticos, incluindo fitoterápicos, atualmente inscritos no *Dietary Supplement Label Database* do U.S. Office of Dietary Supplements foi publicado recentemente e fornece uma visão geral da eficácia, segurança e regulamentações governamentais nos EUA.[11] Embora grande parte da

pesquisa não tenha encontrado evidências que apoiem claramente o uso de diferentes suplementos nutricionais, existem exceções intrigantes. Um exemplo é a cúrcuma, que historicamente tem sido usada na medicina ayurvédica (medicina tradicional do subcontinente indiano). A cúrcuma é rica em curcumina, um curcuminoide que tem atividade biológica substancial, incluindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo descobriu que uma preparação curcuminoide foi mais efetiva do que o placebo para diminuir a intensidade da dor e a interferência funcional relacionada com a dor em pessoas com osteoartrite de joelho.[A10] Outro exemplo é *Mucuna pruriens*, uma planta leguminosa tropical contendo levodopa usada como fonte alternativa de levodopa para indivíduos indigentes que não podem pagar medicamentos para a doença de Parkinson.[A10b]

## Potenciais interações com terapias medicamentosas

Uma razão para os médicos conhecerem os suplementos dietéticos que seus pacientes estão tomando é que alguns deles apresentam interações potenciais com a medicação alopata. Um exemplo é hipérico (*Hypericum perforatum*). Há algumas evidências de que o hipérico melhore a depressão, mas estudos bem elaborados não conseguiram mostrar que ele seja mais eficaz do que o placebo. Hipérico (*Hypericum perforatum*) induz várias isoenzimas de citocromo P450 e tem interações significativas com vários medicamentos metabolizados por esse sistema, incluindo varfarina, ciclosporina, anticoncepcionais orais, alguns antirretrovirais e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Outros fitoterápicos com potencial significativo para interações medicamentosas incluem hidraste (*Hydrastis canadensis* L.) e ginseng.

## Suplementos vitamínicos e minerais

Os suplementos vitamínicos e minerais são populares e amplamente utilizados. Estudos observacionais ligaram o consumo de vários micronutrientes, ou medições desses micronutrientes no sangue, à redução do risco de determinadas doenças. As evidências de seus benefícios para a população geral a partir de ensaios clínicos randomizados tem sido

decepcionante. Na verdade, vários estudos randomizados sobre suplementação de nutrientes não só não conseguiram encontrar evidências de benefício, mas também sugeriram danos potenciais. Os problemas com a tradução do benefício potencial de estudos observacionais em benefícios comprovados de estudos controlados provavelmente envolvem várias limitações de dados observacionais para avaliar os efeitos dos micronutrientes na saúde. Em primeiro lugar, os padrões de dieta são altamente confundidos com outros fatores de estilo de vida, dificultando assim separar o consumo de certos micronutrientes de vários outros fatores comportamentais e de estilo de vida que podem estar subjacentes aos aparentes benefícios à saúde, variando de mais exercícios a uma adesão mais cuidadosa aos esquemas prescritos por médicos. Em segundo lugar, é provável que haja diferenças importantes entre consumir níveis adequados de certos micronutrientes de alimentos inteiros e ingerir suplementos específicos que tentam extrair o que se pensa ser o ingrediente ativo. Por exemplo, a obtenção de altos níveis de vitamina A de uma dieta rica em vegetais provavelmente fornecerá vários nutrientes adicionais com benefícios potenciais à saúde, como fitonutrientes, que não existem nos comprimidos de suplemento. Terceiro, a suplementação em níveis mais altos do que os tipicamente alcançados por uma dieta saudável pode ter danos imprevistos. Um exemplo possível é a suplementação de cálcio. Embora seja lógico que a obtenção de cálcio adequado seja útil para a resistência óssea, há evidências de que altos níveis de suplementação de cálcio aumentem o risco de nefrolitíase em indivíduos suscetíveis e algumas preocupações de que possa aumentar o risco de calcificação arterial e eventos cardiovasculares – sem fortes evidências de que diminua o risco de fraturas ósseas.

Juntas, essas considerações sugerem que os médicos devem se concentrar em fazer com que os pacientes sigam um padrão geral de alimentação saudável com baixo teor de alimentos processados e alto teor de alimentos ricos em nutrientes, em vez de tomar suplementos dietéticos. Foi demonstrado em ensaios clínicos randomizados que o padrão de dieta mediterrânea, por exemplo, reduz o risco cardiovascular,[A11] e este tipo de dieta deve fornecer micronutrientes adequados para a maioria dos pacientes. As condições especiais em que há evidências de benefício da

suplementação de micronutrientes incluem gravidez e condições como síndromes disabsortivas. A vitamina D, a maior parte da qual provém da exposição ao sol em épocas anteriores, pode ser uma exceção em que a suplementação é de maior benefício, mas esse problema ainda aguarda os resultados de ensaios clínicos em larga escala que estão em andamento.

## Probióticos e pré-bióticos

Há evidências crescentes de que o microbioma encontrado no intestino exerça várias influências importantes na saúde, embora mais pesquisas sejam necessárias. Uma questão importante é o que pode ser feito para influenciar o microbioma intestinal de forma a promover a saúde. Os probióticos são microrganismos vivos considerados benéficos para o intestino humano e podem promover um microbioma intestinal saudável. Estes estão disponíveis naturalmente em alimentos diferentes (p. ex., iogurte e outros alimentos fermentados) ou como suplementos dietéticos específicos. Os pré-bióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que promovem o crescimento de microrganismos benéficos. O aumento de certos pré-bióticos é uma segunda abordagem potencial para melhorar o microbioma intestinal.

Os probióticos conseguem a incidência de diarreia induzida por antibiótico.[A11b,A11c] Talvez a evidência mais impressionante de como a alteração do microbioma intestinal pode tratar uma condição clínica venha dos estudos em que o transplante de microbiota fecal de indivíduos saudáveis foi usado para tratar colite recorrente associada a *Clostridium difficile* (Capítulo 280). O transplante de microbioma fecal parece ser altamente efetivo e atualmente é oferecido em muitos centros médicos importantes para essa condição.[12]

Existem várias outras condições para as quais os probióticos são úteis. Os estudos de probióticos para a síndrome do intestino irritável (SII) sugeriram melhora geral dos sintomas,[13] e os probióticos estão incluídos nas recomendações para o tratamento da SII do American College of Gastroenterology. No entanto, as evidências também foram consideradas de baixa qualidade e não adequadas para fazer boas recomendações sobre quais espécies, preparações ou cepas são melhores. As evidências para o

uso de prebióticos foram consideradas insuficientes para fazer recomendações.

## CONCLUSÕES

Embora mais evidências sejam necessárias em muitas frentes, as terapias complementares baseadas em evidências estão cada vez mais sendo integradas à prática médica. Quando usadas de forma apropriada, essas abordagens expandem as ferramentas disponíveis para os profissionais de saúde e as opções que podem ser recomendadas aos pacientes. Muitos pacientes podem apreciar outras opções além de medicamentos em diferentes condições. Para algumas condições, como dor, o uso de tratamentos não farmacológicos reduz o risco de danos dos tratamentos convencionais, como superdosagem de narcóticos.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of Mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1240-1249.

A1b. Pei JH, Ma T, Nan RL, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for treating chronic pain a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2021;26:333-346.

A2. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:63-73.

A3. Huang ZG, Feng YH, Li YH, et al. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open*. 2017;7:1-8.

A4. Wang C, Bannuru R, Ramel J, et al. Tai chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:1-16.

A5. Cramer H, Haller H, Lauche R, et al. A systematic review and meta-analysis of yoga for hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1146-1151.

A6. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, et al. Yoga for depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2013;30:1068-1083.

A7. Kong LJ, Zhan HS, Cheng YW, et al. Massage therapy for neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1-10.

A8. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317:1451-1460.

A9. Cheong KB, Zhang JP, Huang Y, et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:1-17.

A10. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014;28:1625-1631.

A10b. Cilia R, Laguna J, Cassani E, et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson disease: a double-blind, randomized, controlled, crossover study. *Neurology*. 2017;89:432-438.

A11. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11:1-11.

A11b. van Wietmarschen HA, Busch M, van Oostveen A, et al. Probiotics use for antibiotic-associated diarrhea: a pragmatic participatory evaluation in nursing homes. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:1-19.

A11c. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibioticassociated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD004827.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Rycroft-Malone J, Gradinger F, Griffiths HO, et al. Accessibility and implementation in the UK NHS Services of an effective depression relapse prevention programme: learning from mindfulness-based cognitive therapy through a mixed-methods study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017.
2. Kachan D, Olano H, Tannenbaum SL, et al. Prevalence of mindfulness practices in the US Workforce: National Health Interview Survey. *Prev Chronic Dis*. 2017;14:1-12.
3. Park SH, Han KS. Blood pressure response to meditation and yoga: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2017;23:685-695.
4. Miller KM, Chad-Friedman E, Haime V, et al. The effectiveness of a brief mind-body intervention for treating depression in community health center patients. *Glob Adv Health Med*. 2015;4:30-35.
5. Laird KT, Paholpak P, Roman M, et al. Mind-body therapies for late-life mental and cognitive health. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20:1-12.
6. Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: evidence and applications. *Asian J Psychiatr*. 2018;32:79-83.
7. Shipton EA. Physical therapy approaches in the treatment of low back pain. *Pain Ther*. 2018;7:127-137.
8. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Clinical guidelines committee of the American college of physicians. Noninvasive treatments for acute, Subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166:514-530.

9. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Acupuncture (PDQ): health professional version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65714/. Accessed June 4, 2019.
10. Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, et al. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *N Engl J Med*. 2015;373:1531-1540.
11. Brown AC. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food Chem Toxicol*. 2017;107(Pt A):449-471.
12. Cho JA, Chinnapen DJF. Targeting friend and foe: emerging therapeutics in the age of gut microbiome and disease. *J Microbiol*. 2018;56:183-188.
13. Hojsak I. Probiotics in functional gastrointestinal disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121-127.

**Qual das opções a seguir caracteriza o uso atual de produtos naturais por adultos nos EUA?**

- A. A maioria é usada por indivíduos ilicitamente.
- B. A maioria está disponível sem o processo de aprovação da FDA exigida para medicamentos alopáticos prescritos.
- C. A maioria tem efeitos adversos conhecidos ou interações medicamentosas adversas.

D. A maioria não pode ser submetida a ensaios clínicos randomizados convencionais em virtude do grande efeito placebo.

E. A maioria é usada por indivíduos com problemas psiquiátricos ou doenças terminais.

Concluir questão

**Qual das seguintes condições não é uma indicação baseada em evidências para o manejo com práticas corporais e mentais?**

A. Dor crônica.

B. Lombalgia aguda.

C. Regulação da pressão arterial.

D. Esquizofrenia.

E. Efeitos colaterais da quimioterapia.

Concluir questão

[a]N.R.T.: O reconhecimento da medicina integrativa (MI) no Brasil motivou a implementação, em 2006, da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), que normatizou e regularizou a prática da MI. Segundo o Ministério da Saúde: [...] em 2017, 8.200 Unidades Básicas de Saúde ofertaram alguma das Práticas Integrativas e Complementares, o que corresponde a 19% desses estabelecimentos. Essa oferta está distribuída em 3.018 municípios, ou seja, 54% do total, existindo em 100% das capitais por iniciativa das gestões locais. Em 2016, foram registrados 2.203.661 atendimentos individuais e 224.258 atividades coletivas, envolvendo mais de 5 milhões de pessoas.

[b]N.R.T.: No Brasil ver https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/suplementos-alimentares.

Cecil

# SEÇÃO 6

## § GENÉTICA


**35** PRINCÍPIOS DE GENÉTICA

**36** GENÔMICA CLÍNICA – ESTRUTURA E VARIAÇÃO GENÔMICAS

**37** APLICAÇÕES DAS TECNOLOGIAS MOLECULARES NA MEDICINA CLÍNICA

**38** MEDICINA REGENERATIVA E TERAPIAS CELULARES E GÊNICAS

35

# PRINCÍPIOS DE GENÉTICA

BRUCE R. KORF

A elucidação da estrutura e da função do genoma é um dos maiores triunfos científicos do século XX. A relevância da hereditariedade para a saúde e para a doença provavelmente foi reconhecida ao longo da história humana, mas foi apenas no último século que foram compreendidas as regras que governam a hereditariedade e os mecanismos por intermédio dos quais a informação genética é armazenada e utilizada. Por muito tempo, a aplicação desse conhecimento na prática médica se concentrou em distúrbios cromossômicos e monogênicos raros. Contribuições importantes foram feitas nas áreas de aconselhamento genético, testes genéticos, diagnósticos pré-natais, rastreamento do estado de portador e, em um nível limitado, no tratamento de pacientes. Agora estamos na era da medicina genômica,[1] que fornece abordagens mais poderosas para o manejo de distúrbios, sejam eles raros ou comuns.

## CONTRIBUIÇÕES DA GENÉTICA PARA AS DOENÇAS

É possível afirmar que nenhum distúrbio é completamente determinado geneticamente ou completamente determinado por fatores não genéticos. Mesmo as doenças monogênicas, como a fenilcetonúria, são modificadas pelo ambiente – nesse caso, pela ingestão de fenilalanina. Fatores genéticos do hospedeiro sabidamente modicam a suscetibilidade a infecções e a outros agentes ambientais. Mesmo vítimas de traumatismos podem ter seus riscos aumentados por traços genéticos que afetem seus comportamentos ou sua capacidade de perceber e/ou escapar de um perigo.

De uma perspectiva médica, é útil dividir a contribuição genética para a doenças em três categorias: (1) distúrbios monogênicos ou cromossômicos de alta penetrância; (2) versões monogênicas de distúrbios comuns e (3) distúrbios complexos e multifatoriais. Cada uma dessas categorias impacta a prática médica de modo distinto.

## Distúrbios monogênicos ou cromossômicos de alta penetrância

Os distúrbios ou cromossômicos monogênicos de alta penetrância são doenças que a maioria dos médicos lembra quando pensa em "doenças genéticas" (Capítulo 36). Eles incluem distúrbios raros, porém conhecidos, que afetam um único gene – como a neurofibromatose, a síndrome de Marfan e a fibrose cística – e anomalias cromossômicas, como a trissomia do 21 (síndrome de Down). Milhares de diferentes doenças genéticas humanas já foram descritas e catalogadas pela iniciativa intitulada *Mendelian Inheritance in Man* (disponível em www.omim.org). Elas incluem distúrbios mendelianos dominantes, recessivos e relacionados ao sexo, além de distúrbios relacionados a variantes localizadas nas 16,6 quilobases (kb) do genoma mitocondrial. Também estão incluídas as principais síndromes cromossômicas, além de duplicações ou deleções de pequenas regiões do genoma que resultam em síndromes reprodutíveis, como a síndrome de Williams (deleção de *loci* contíguos de uma região do cromossomo 7), ou em comprometimento intelectual, além de transtornos do espectro autista.

# PAPEL DO NÃO ESPECIALISTA NO MANEJO DOS DISTÚRBIOS GENÉTICOS RAROS

Por conta da raridade de muitas dessas doenças, a maioria dos médicos tem experiência limitada com determinado distúrbio e, possivelmente, precisará encaminhar o paciente para um especialista adequado, com propósitos de assistência com o diagnóstico e de manejo do paciente. Além disso, o não especialista tem muitos papéis distintos no cuidado desses pacientes. Esses papéis começam com a percepção de que o paciente pode ter um distúrbio

genético e com o encaminhamento para uma avaliação diagnóstica adequada. Muitos distúrbios genéticos provocam sinais ou sintomas óbvios que devem levar a um encaminhamento mesmo que não sejam imediatamente sugestivos de um diagnóstico. Outros sinais e sintomas podem ser mais sutis, mas ainda assim com consequências significativas se não houver diagnóstico. Um exemplo é a síndrome de Marfan (Capítulo 244). O médico precisa estar alerta às características físicas dos pacientes com síndrome de Marfan porque a dissecção da aorta – um evento potencialmente fatal – pode ser evitada com monitoramento e tratamento adequados. Na Tabela 35.1 há alguns exemplos de condições monogênicas com início na vida adulta, com as quais o médico deve se familiarizar.

## Tratamento de pacientes com distúrbios genéticos raros

O tratamento de pacientes com distúrbios genéticos raros exige a assistência de um especialista, porém é provável que o não especialista seja o primeiro contato quando um indivíduo afetado adoece. Os médicos do atendimento primário precisam se familiarizar com o distúrbio e suas principais complicações. Por exemplo, o paciente com neurofibromatose e dorsalgia crônica pode apresentar um tumor maligno na bainha dos nervos periféricos, o que exige uma avaliação mais agressiva que a que seria necessária para um indivíduo não portador dessa doença que se queixe de dorsalgia. A formação de uma boa relação de trabalho entre o especialista e o não especialista é crucial para assegurar atendimento efetivo.

O não especialista também é importante no suporte ao paciente e ajudando a explicar as difíceis escolhas que podem ser oferecidas no seu manejo. Isso inclui fornecer suporte para os pacientes com distúrbios que não possam ser tratados e para o impacto emocional que acompanha o conhecimento de que determinado distúrbio pode ser passado para os filhos ou compartilhado com outros parentes. A maioria dos pacientes tem pouco conhecimento acerca dos mecanismos genéticos e da doença genética. Embora a responsabilidade da explicação dessas questões seja do especialista e dos responsáveis pelo aconselhamento genético, o médico de cuidado primário tem um papel de apoio importante.

## ABORDAGENS GENÔMICAS PARA OS DISTÚRBIOS RAROS

Muitos distúrbios nesse grupo são conhecidos há muito tempo; porém, avanços na área genômica melhoraram bastante as abordagens diagnósticas e de manejo. A identificação dos genes subjacentes possibilita que testes diagnósticos moleculares detectem variantes patogênicas com objetivos diagnósticos. Bancos de dados de laboratórios de análises clínicas podem ser encontrados na internet (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/). Análises de microarranjo citogenômico conseguem revelar pequenas deleções ou duplicações em pacientes com transtornos como o do espectro autista, para os quais as análises cromossômicas padrão anteriores não foram de grande utilidade.[2] O sequenciamento de toda a região codificante do genoma (*sequenciamento exômico total*) ou o sequenciamento de todo o genoma (*sequenciamento genômico total*) agora pode ser aplicado clinicamente.[3,4] O rastreamento populacional para a identificação do estado de portador para distúrbios autossômicos recessivos tem sido oferecida há muitos anos, sendo que grupos étnicos específicos têm sido testados para condições de alta prevalência em cada etnia. As abordagens genômicas agora fazem com que seja possível expandir o escopo da testagem, aumentando a quantidade de doenças testadas e tornando possível oferecer rastreamento abrangente de dezenas, ou até mesmo centenas, de genes independentemente da etnia.[5] O rastreamento pré-natal de trissomias e de algumas mudanças patológicas do número de cópias de alguns genes pode ser oferecida de maneira não invasiva pelo sequenciamento do DNA fetal isolado a partir do sangue materno.[6] O rastreamento dos recém-nascidos também está sendo expandido para além dos erros inatos do metabolismo – como fenilcetonúria e galactosemia – com o advento da espectrometria de massa em *tandem* e a disponibilidade de painéis padronizados.[7]

| Tabela 35.1 | Distúrbios monogênicos com alta penetrância que podem se manifestar na vida adulta, com algumas implicações clínicas importantes.* | |
|---|---|---|
| **DISTÚRBIO** | **HERANÇA** | **PRINCIPAIS** |

| | | IMPLICAÇÕES CLÍNICAS |
|---|---|---|
| **CARDIOVASCULAR** | | |
| Síndrome de Marfan | AD | Risco de dissecção da aorta, descolamento da retina |
| Síndrome do QT longo | AD, AR | Arritmia, morte súbita |
| **RENAL** | | |
| Doença renal policística do adulto | AD | Insuficiência renal |
| **PULMONAR** | | |
| Deficiência de antitripsina α1 | AR | Enfisema, cirrose |
| **NEUROLÓGICO** | | |
| NF1 | AD | Tumores benignos e malignos na bainha dos nervos periféricos, gliomas |
| NF2 | AD | Schwannomas (especialmente vestibulares), meningiomas |
| Von Hippel-Lindau | AD | Hemangioblastoma do cerebelo, do tronco encefálico e do olho; feocromocitoma; carcinoma das células renais |

| | | |
|---|---|---|
| Doença de Huntington | AD | Transtornos do movimento, transtornos psiquiátricos, demência |
| **HEMATOLÓGICO** | | |
| Distúrbios das globinas | AR | AVC, sobrecarga de ferro |
| Síndromes NEM | AD | Tumores das glândulas paratireoides e tireoide, feocromocitoma |

*Ver a Tabela 35.2 para exemplos de distúrbios de penetrância menor.
AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; AVC = acidente vascular cerebral; NEM = neoplasia endócrina múltipla; NF = neurofibromatose.

Finalmente, o tratamento de alguns distúrbios monogênicos está se tornando possível. Novas terapias que utilizam fármacos, genes ou estratégias de substituição enzimática estão sendo testadas para muitas doenças. Os princípios do manejo dos distúrbios genéticos estão evoluindo rapidamente e o atendimento dos pacientes exige cada vez mais uma parceria ativa entre especialistas e médicos do atendimento primário. Além disso, indivíduos com distúrbios congênitos como a síndrome de Down estão rotineiramente sobrevivendo até a vida adulta e necessitando de médicos que estejam familiarizados com suas necessidades especiais.

## Versões monogênicas de distúrbios comuns

Nem todos os distúrbios monogênicos produzem fenótipos obscuros e nem todos os distúrbios comuns têm causas multifatoriais complexas. Alguns distúrbios comuns ocorrem em algumas famílias, como traços monogênicos (Tabela 35.2). De modo geral, isso ocorre em apenas uma proporção dos indivíduos afetados, porém, em alguns casos, essa proporção é significativa e representa um grupo importante de pacientes a serem reconhecidos.[7b]

# PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA O CÂNCER

Variantes genéticas que predispõem ao aparecimento de câncer são um exemplo importante de fatores de risco em um único gene para uma doença comum.[8] Todos os cânceres ocorrem por conta de acúmulo de mutações em genes que fazem com que as células escapem dos controles normais de crescimento, porém, tipicamente essas mudanças são adquiridas somaticamente. Em alguns casos, todavia, o primeiro passo genético na direção da malignidade ocorre na linhagem germinativa. Um exemplo é a síndrome do câncer de mama e de ovário familiar (Capítulo 188). Muitos genes já foram identificados como capazes de aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário, sendo os mais comuns e prevalentes os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Mulheres que herdam uma variante patogênica em um desses genes correm risco elevado de desenvolvimento posterior de câncer de mama ou de ovário – até 80% ou mais para o câncer de mama aos 70 anos. As mulheres com risco genético não têm aparência diferente daquelas com câncer de mama esporádico, mas podem ser percebidas por muitas características, incluindo um histórico familiar de câncer de mama ou de ovário, idade jovem quando do aparecimento do câncer e multifocalidade do câncer (p. ex., câncer bilateral de mama ou de ovário). Um número cada vez maior de síndromes de predisposição genética ao câncer tem sido identificada; por exemplo, risco de cânceres de cólon e de outros cânceres gastrintestinais (p. ex., síndrome de Lynch e polipose adenomatosa familiar). Os testes genéticos para grupos de distúrbios associados com câncer estão agora disponíveis como painéis multigênicos que são rotineiramente utilizados na avaliação diagnóstica e no aconselhamento genético.

**Tabela 35.2** **Distúrbios de um único gene com penetrância incompleta e que podem contribuir para formas hereditárias de alguns distúrbios comuns.**

| DISTÚRBIO | HEREDITARIEDADE: GENES | PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES MÉDICAS |
|---|---|---|
| Hemocromatose | AR: *HFE* | Cirrose, cardiopatia, diabetes melito |

| | | |
|---|---|---|
| Trombofilia | AD, AR: múltiplos genes | Trombose venosa profunda |
| Cânceres de mama e ovário | AD: *BRCA1, BRCA2* | Cânceres de mama e ovário |
| Polipose adenomatosa familiar | AD: *APC* | Múltiplos pólipos no cólon, câncer de cólon |
| Síndrome de Lynch | AD: genes de reparo do DNA | Câncer colorretal, câncer endometrial |
| Diabetes MODY (do inglês, *maturity-onset diabetes of the young*) | AD: vários genes | Diabetes melito |
| Miocardiopatia | AD: genes envolvidos no sistema contrátil cardíaco | Arritmia, insuficiência cardíaca |

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva.

## UTILIDADE CLÍNICA DO RECONHECIMENTO DOS DISTÚRBIOS MONOGÊNICOS COMUNS

O médico pode ser chamado para atuar nesses distúrbios de muitas maneiras. Existe um motivo importante para fazer um diagnóstico rápido de hemocromatose, porque suas complicações podem ser prevenidas, mas não revertidas, por flebotomia e monitoramento subsequente das reservas de ferro. Indivíduos em risco de câncer de cólon podem ser acompanhados com colonoscopia ou ressecção cirúrgica do cólon para reduzir o risco de câncer. Indivíduos em risco de câncer de mama e ovário também podem receber acompanhamento, quimioterapia preventiva ou cirurgia. Os benefícios do conhecimento dos riscos genéticos são menos claros em

alguns casos. Portadores de mutações no fator V de Leiden só seriam medicados com anticoagulantes após um evento de trombose e o tratamento de um portador e de um não portador não seria diferente. Entretanto, em alguns casos, o reconhecimento do estado de portador pode ajudar a garantir um diagnóstico ágil ou evitar situações de alto risco.

## TESTAGEM GENÉTICA

Assim como ocorrem em outros exames médicos, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos, os benefícios e a utilidade clínica na tomada de decisão de solicitação de testagem genética. Alguns riscos legais e éticos se aplicam a alguns testes genéticos.[9] Isso inclui ansiedade, estigmatização, culpa e, possivelmente, discriminação por parte de planos de saúde e seguradoras de vida. Alguns desses riscos podem ser abordados por legislações específicas visando à manutenção da privacidade da informação genética, como é o caso, nos EUA, do *Genetic Information Nondiscrimination Act* de 2008, mas os riscos de ansiedade, culpa e estigmatização não podem ser resolvidos por leis. Pesquisas adicionais podem melhorar os programas de prevenção ou levar a tratamentos efetivos para algumas doenças. Por enquanto, muitos desses distúrbios são uma faca com dois gumes: por um lado, conhecimento potencialmente útil; por outro, informações potencialmente perigosas.

## PAPEL DO NÃO ESPECIALISTA NO MANEJO

O papel do médico no manejo das doenças monogênicas inclui o reconhecimento de indivíduos em risco e a participação na formulação de um plano de cuidado.[9b] Indivíduos em risco podem não ser identificados por sua aparência física e, em geral, isso não é evidente a partir dos achados na anamnese ou no exame físico. A ferramenta de triagem mais valiosa é a história familiar. O questionamento direcionado sobre a história familiar (à procura dos principais distúrbios monogênicos, especialmente cânceres de mama, ovário e cólon, bem como hipercolesterolemia, hipertensão arterial, trombose venosa profunda, diabetes melito e cirrose hepática) consegue identificar um paciente ocasional com segregação mendeliana desses distúrbios comuns. Mesmo se a informação for de baixa confiança,

investigar a história familiar pode resultar em encaminhamento para avaliação adicional, busca da documentação da história familiar e solicitação de testagem genética. O trabalho do médico não é simplesmente identificar o indivíduo em risco; algumas pessoas acreditam que elas correm alto risco mesmo na ausência de fatores de risco bem documentados. Abordar esses erros conceituais pode trazer paz de espírito e, geralmente, não exige testagem genética.

O advento do sequenciamento de todo o exoma ou genoma com objetivos diagnósticos de distúrbios raros abriu a possibilidade da identificação de indivíduos em risco com base em achados secundários. O American College of Medical Genetics and Genomics recomenda que os laboratórios de testagem avaliem uma lista de genes (atualmente com 59 genes) para os quais a identificação de uma variante patogênica levaria a um manejo que reduziria substancialmente o risco dos pacientes.[10] Isso seria feito mesmo se o indivíduo testado fosse uma criança, porque a condição pode ter relevância para a saúde da criança quando ela crescer, bem como para a de seus genitores e outros parentes.

### Distúrbios multifatoriais complexos

Compreender a genética dos distúrbios comuns é um dos maiores desafios da medicina moderna, com a promessa de grandes retornos em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento. A etiologia desses distúrbios é complexa, uma vez que resultam de uma interação de múltiplos genes entre si e com fatores ambientais. Os genes específicos relevantes são diferentes de uma pessoa para a outra. A identificação desses genes é difícil, dados a heterogeneidade e o efeito relativamente pequeno que um gene específico pode ter em determinada pessoa.

## ESTUDOS POPULACIONAIS

A dissecção da contribuição genética para doenças comuns não pode ser realizada pelas abordagens genéticas convencionais envolvendo o estudo de variantes raras ou estudos de ligação baseados em famílias. Os esforços mais recentes abordaram o estudo de grandes grupos de pacientes, comparando a prevalência de marcadores genéticos em particular nos

pacientes e em indivíduos saudáveis. A disponibilidade de milhões de variantes genéticas ao longo do genoma e as abordagens rápidas e baratas para a genotipagem permitiram a realização de estudos de associação genômica ampla (GWAS; do inglês, *genome-wide association studies*) visando à identificação de marcadores genéticos associados a distúrbios comuns. Centenas dessas associações foram encontradas, seja porque esses marcadores genéticos contribuem para o risco ou porque eles estão intimamente associados a outra sequência genética envolvida com o distúrbio (desequilíbrio de ligação). Entretanto, para a maior parte dos distúrbios a contribuição total da hereditariedade para a condição não foi determinada por GWAS.[11]

## AVALIAÇÃO DO RISCO GENÉTICO

A meta da avaliação do risco genético é a identificação de indivíduos em risco de desenvolver a doença antes do aparecimento de seus sinais ou sintomas (Figura 35.1). Em princípio, os fatores genéticos poderiam ser identificados ao nascimento ou em qualquer momento da vida, testando uma amostra de DNA. Qualquer pessoa em risco poderia receber tratamento antes do início da doença para evitar complicações ou poderia receber orientações a respeito de modificações em seu estilo de vida para evitar a exposição a fatores dietéticos ou ambientais que poderiam aumentar o risco de desenvolvimento da doença.

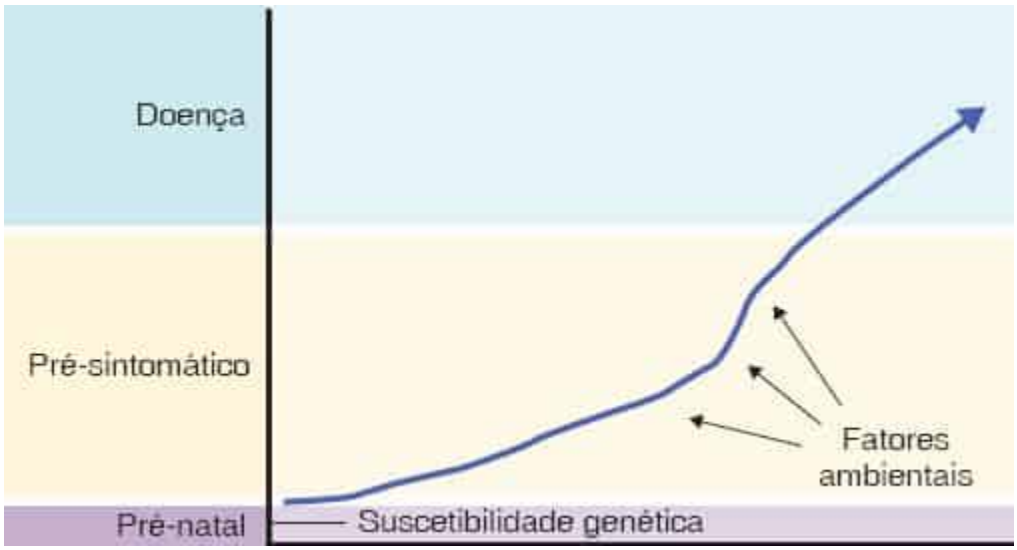


**FIGURA 35.1 Etiologia multifatorial da doença.** Um indivíduo nasce com uma suscetibilidade genética, mas permanece em um estado pré-sintomático por algum tempo até que eventos adicionais ocorram, incluindo a exposição a fatores ambientais, que resultam na ultrapassagem de um limiar identificado com *doença*. Em casos de distúrbios monogênicos de alta penetrância, a suscetibilidade genética pode ser esmagadora. Em outros casos, fatores genéticos contribuem pouco para o risco de desenvolvimento da doença.

Embora o conceito de avaliação do risco genômico pareça ser um paradigma atraente, muitas questões podem ser levantadas a respeito de praticidade e implementação. Em primeiro lugar, os testes preditivos são úteis apenas para orientação de manejo adicional. A utilidade de intervenções é valorizada de modo distinto por pessoas diferentes. Esse já é o caso para avaliação de distúrbios como o câncer de mama. Algumas mulheres em risco escolhem não saber o estado de seus genes *BRCA* porque as opções – incluindo vigilância ou cirurgia profilática – são inaceitáveis para elas. Se houvesse um tratamento efetivo, seguro e de baixo custo, então qualquer risco na decisão de testar seria neutralizado e a decisão seria simples, mas existem argumentos convincentes a favor e contra a realização do teste. Para muitos distúrbios, levará muito tempo até a demonstração da eficácia de qualquer intervenção porque pode haver um período de muitos

anos de distância entre a realização do teste e o início de um distúrbio. A menos que marcadores substitutos possam ser identificados e acompanhados, a tarefa de fornecer um benefício para a testagem preditiva pode levar anos ou décadas em alguns casos.

## Valor preditivo da testagem genética

Uma segunda questão diz respeito ao grau de previsão da testagem genética. Quando existe suspeita de condições genéticas, o sequenciamento de todo o exoma atualmente consegue fechar um diagnóstico em cerca de 25% dos casos. Todavia, é provável que a maior parte dos testes genéticos detecte alelos polimórficos relativamente comuns que contribuem para pequenos incrementos no risco de contrair uma doença. O valor preditivo desses testes seria modesto, talvez pequeno demais para induzir uma pessoa a modificar um comportamento ou a tomar um remédio. A classificação errônea de variantes benignas como patogênicas também pode ser um problema, a menos que estejam disponíveis genomas de controles assintomáticos suficientemente diversos para comparação. Progressos recentes no desenvolvimento de pontuações de risco poligênico para alguns distúrbios comuns podem levar à melhora na capacidade de identificar indivíduos com alto risco.[12]

## Questões éticas e sociais

Uma terceira preocupação diz respeito a questões éticas e sociais. As pessoas utilizarão os resultados dos testes como uma desculpa para se engajar em comportamentos autodestrutivos se elas receberem o que poderia ser uma falsa segurança de “imunidade”? As pessoas interpretarão os resultados dos exames em termos de uma noção simplista de determinismo genético, acreditando erroneamente que seu futuro esteja escrito e as deixando sem alternativa além de sucumbir a esse destino? A velocidade das mudanças tecnológicas irá desafiar a capacidade dos nossos sistemas sociais e legais de acompanharem esse ritmo.

## Testes genômicos de venda direta ao consumidor

Conforme os custos da análise genômica diminuíram, algumas empresas passaram a oferecer testes genômicos diretamente aos consumidores. Embora tenham sido oferecidos, inicialmente, testes para a verificação de riscos de doenças comuns, foram levantadas questões importantes a respeito da validade e da utilidade clínicas desses exames. A agência norte-americana FDA (Food and Drug Administration) tem imposto restrições à entrega desses resultados diretamente ao consumidor. Os testes atuais focam mais em ancestralidade, "traços" (como a cor dos olhos), estado de portador para distúrbios autossômicos recessivos e em algumas variantes genéticas patogênicas bem caracterizadas.

## ESTRATIFICAÇÃO DE DOENÇAS

Outra aplicação da genômica na prática médica é possibilitar a estratificação de doenças. Mesmo se o teste genético não for utilizado para encontrar indivíduos em risco, ele pode ser utilizado para determinar o tratamento mais adequado para um distúrbio diagnosticado clinicamente. Isso frequentemente é chamado "medicina de precisão". Existe um grande esforço científico nos EUA para identificar os fatores de risco de doenças e seus tratamentos adequados.[13] A maioria dos distúrbios comuns, como hipertensão arterial e diabetes melito, são complexos de sinais/sintomas que provavelmente têm várias causas. A combinação específica dessas causas é distinta entre as pessoas, fazendo com que elas respondam a diferentes tipos de tratamentos. Por exemplo, a pressão arterial tem um componente genético substancial e a escolha do fármaco anti-hipertensivo pode, no futuro, ser guiada pelos testes genéticos, para a determinação da causa específica da hipertensão arterial em um dado paciente. O conceito de estratificação da doença é especialmente bem desenvolvido no tratamento do câncer, em que testes genéticos direcionados para alguns genes – e até mesmo para o sequenciamento genômico – são utilizados cada vez mais para guiar a terapia.[14] É provável que os testes genéticos acabem acompanhando muitas, se não a maioria, das decisões de tratamento.

## TESTAGEM FARMACOGENÉTICA

Além de ajudar a escolher o fármaco mais eficaz, a testagem genética é importante para evitar efeitos colaterais e para ajudar a decidir a dose adequada.[15],[15b] Muitos fármacos têm, sabidamente, efeitos adversos raros, alguns deles graves o suficiente para fazer com que o fármaco seja retirado do mercado. Alguns desses efeitos colaterais ocorrem apenas em indivíduos suscetíveis, porque eles têm um alelo específico em um *locus* polimórfico. Um exemplo é a associação de polimorfismos em alguns genes de canais de sódio ou potássio com o risco de arritmia após a exposição a determinados fármacos.

A absorção e o metabolismo de fármacos são determinados, em grande parte, por fatores genéticos. Vários polimorfismos sabidamente causam metabolismo particularmente rápido ou lento, fazendo com que os indivíduos apresentem efeitos colaterais relacionados com a dose ou resultando em ausência de eficácia das doses padrões (Tabela 35.3). A detecção desses polimorfismos possibilitaria a customização das doses de fármacos para o padrão de metabolismo de uma pessoa, aumentando a probabilidade de eficácia sem um período prolongado de tentativa e erro.

O maior presente da genética e da genômica para a medicina é a capacidade de identificar novos alvos farmacêuticos e o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento. A identificação de genes que contribuem para distúrbios comuns está revelando os mecanismos celulares responsáveis pelas doenças. Esse conhecimento oferece a oportunidade de desenvolver novos agentes farmacêuticos direcionados para os mecanismos fisiológicos de maneira mais precisa, levando a fármacos que funcionem melhor e que causem menos efeitos colaterais. Novas abordagens de substituição ou inserção de genes em células como sistemas localizados de fornecimento de fármacos também podem ser desenvolvidas. O tratamento de distúrbios comuns provavelmente envolveria o uso de abordagens desenvolvidas como resultado das pesquisas genômicas, mesmo em casos nos quais não é feita testagem genética para a identificação de indivíduos em risco.

## CONCLUSÃO

Nesse momento, a maioria dos médicos assistentes foi treinada antes da elucidação da sequência do genoma humano. Apesar disso, os médicos incorporarão cada vez mais a medicina genômica em sua prática diária nos próximos anos, atendendo pacientes com um distúrbio genético raro ou pacientes com uma condição comum que geralmente não é encarada como genética; as escolhas de manejo serão informadas por testes e tratamentos que, de alguma maneira, estão baseados em informações genômicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, et al. Integrating genomics into healthcare: a global responsibility. *Am J Hum Genet*. 2019;104:13-20.
2. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: a review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72:228-244.
3. Green RC, Goddard KA, Jarvik GP, et al. Clinical sequencing exploratory research consortium: accelerating evidence-based practice of genomic medicine. *Am J Hum Genet*. 2016;98: 1051-1066.
4. Lantos JD. Ethical and psychosocial issues in whole genome sequencing (WGS) for newborns. *Pediatrics*. 2019;143:S1-S5.
5. Ganna A, Satterstrom FK, Zekavat SM, et al. Quantifying the impact of rare and ultra-rare coding variation across the phenotypic spectrum. *Am J Hum Genet*. 2018;102:1204-1211.
6. Hui L, Bianchi DW. Noninvasive prenatal DNA testing: the vanguard of genomic medicine. *Annu Rev Med*. 2017;68:459-472.
7. Yang L, Chen J, Shen B. Newborn screening in the era of precision medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1005:47-61.

7b. Momozawa Y, Mizukami K. Unique roles of rare variants in the genetics of complex diseases in humans. *J Hum Genet*. 2021;66:11-23.

8. Board PDQCGE. Cancer genetics risk assessment and counseling (PDQ®): health professional version. PDQ cancer information summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US);2018.
9. Callier SL, Abudu R, Mehlman MJ, et al. Ethical, legal, and social implications of personalized genomic medicine research: current literature and suggestions for the future. *Bioethics*. 2016;30:698-705.
9b. Manolio TA, Rowley R, Williams MS, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet*. 2019;394:511-520.
10. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American college of medical genetics and genomics. *Genet Med*. 2017;19:249-255.
11. Nolte IM, van der Most PJ, Alizadeh BZ, et al. Missing heritability: is the gap closing? An analysis of 32 complex traits in the lifelines cohort study. *Eur J Hum Genet*. 2017;25: 877-885.
12. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50: 1219-1224.
13. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372: 793-795.
14. Schram AM, Berger MF, Hyman DM. Precision oncology: charting a path forward to broader deployment of genomic profiling. *PLoS Med*. 2017;14:1-14.
15. Zhang G, Nebert DW. Personalized medicine: genetic risk prediction of drug response. *Pharmacol Ther*. 2017;175:75-

90.
15b. Aquilante CL, Kao DP, Trinkley KE. Clinical implementation of pharmacogenomics via a health system-wide research biobank: the University of Colorado experience. *Pharmacogenomics*. 2020;21:375-386.

| **Tabela 35.3** | **Genes nos quais polimorfismos comuns afetam as taxas de metabolismo de fármacos ou sua ação.** |
|---|---|
| **GENE** | **MEDICAMENTOS (EXEMPLOS)** |
| *CYP2C9* | Fenitoína, varfarina |
| *CYP2D6* | Debrisoquina, betabloqueadores, antidepressivos |
| *VKORC1* | Varfarina |
| *UGT1A1* | Irinotecano |
| Tiopurina metiltranferase | Mercaptopurina, azatioprina |
| N-acetiltransferase | Isoniazida, hidralazina |
| *CYP2C19* | Clopidogrel |

**Um casal tem um filho com distúrbio do espectro autista em quem foi feita uma análise cromossômica com resultado normal. Qual dos métodos a seguir é recomendado para a busca de uma possível causa genética?**

○ A. Teste de microarranjo citogenômico.

B. Hibridização de fluorescência *in situ.*

C. Bandeamento cromossômico de alta resolução.

D. Sequenciamento exômico total.

E. Sequenciamento genômico total.

Concluir questão

**Um homem comprou um teste genômico vendido diretamente para o consumidor e descobriu que sua chance de ter diabetes melito do tipo 2 (DM2) é 1,2 vez maior. Qual é a base para esse teste?**

A. Sequenciamento de um gene conhecidamente envolvido com o DM2.

B. Genotipagem de variantes de polimorfismos de nucleotídio único.

C. Análise de sequências de RNA em uma amostra de saliva.

D. Sequenciamento exômico total.

E. Sequenciamento genômico total.

Concluir questão

**Uma paciente solicita um teste genético para saber o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Qual das opções a seguir constituiria um fator de risco para câncer de mama e ovário familiar?**

- A. História pregressa de tabagismo.
- B. Irmã com câncer de mama diagnosticado aos 40 anos.
- C. Mãe com câncer de ovário diagnosticado aos 80 anos.
- D. Pai com história pregressa de câncer de pulmão.
- E. Tio materno com câncer de cólon.

Concluir questão

**Um paciente de 40 anos com síndrome de Marfan procura aconselhamento a respeito de vigilância médica. Qual das opções a seguir representa o maior risco sujeito a uma intervenção médica?**

- A. Luxação articular.
- B. Descolamento da retina.
- C. Dilatação da raiz aórtica.
- D. Miocardiopatia.

E. Laceração cutânea.

Concluir questão

# 36

# GENÔMICA CLÍNICA – ESTRUTURA E VARIAÇÃO GENÔMICAS

LESLIE G. BIESECKER

## GENÔMICA CLÍNICA

A genômica descreve um conjunto amplo e em rápida evolução de técnicas automatizadas que possibilitam o uso em alta escala para avaliar globalmente as bases moleculares das doenças hereditárias. A genômica está mudando a prática médica da atualidade.[1,2] As técnicas que compõem essa tecnologia estão sendo cada vez mais usadas em situações clínicas. É provável que até o momento da impressão deste livro, mais de 250.000 pacientes tenham sido avaliados utilizando tecnologias genômicas. Isso significa que os médicos possivelmente já pediram sequenciamentos de pacientes em suas práticas e eles querem saber como utilizar esses dados para melhorar a saúde de seus pacientes.

Um genoma é o DNA nuclear contido nos 23 pares de cromossomos: 22 cromossomos autossômicos e dois cromossomos sexuais (XX nas mulheres e XY nos homens). O genoma diploide (2n) contém duas cópias haploides, cada uma delas com cerca de 3 bilhões de pares de bases (pb). Dois genomas haploides são reconstituídos no embrião fertilizado como um genoma diploide, apresentando um total de 6 bilhões de nucleotídios. Os cerca de 23.000 genes codificadores de proteínas compõem uma pequena minoria (cerca de 2%) do genoma humano. As outras sequências incluem RNA não codificante (*i. e.*, RNA que não é traduzido em proteína), microRNA (miRNA), pequenos RNA nucleolares (snoRNA; do inglês, *small nucleolar RNA*), RNA longo não codificante (lncRNA; do inglês, *long noncoding RNA*) e elementos regulatórios conservados. Apesar dessa complexidade biológica, os médicos podem focar nos 2% do genoma que

codificam genes porque é nesses genes que estão as variações mais bem compreendidas como importantes para o diagnóstico o manejo dos pacientes.

## GENE

Gregor Mendel identificou dois fatores, agora reconhecidos como alelos de DNA, que estão localizados em cromossomos homólogos que se separam durante a meiose e, então, são segregados em dois gametas. O princípio da segregação independente agora é conhecido como a primeira lei de Mendel. A segunda lei de Mendel descreve a segregação independente de dois *loci* distintos quando dois gametas são formados. Os fatores de herança, ou unidades da hereditariedade que codificam as informações genéticas, agora são chamados de genes. Um gene é o DNA que é transcrito em RNA, além do elemento regulador primário – as sequências promotoras.

O DNA genômico é configurado na forma de uma macromolécula com duplo filamento em dupla-hélice e foi descoberto por Watson e Crick. Um filamento de DNA contém quatro nucleotídios: duas bases purinas, adenina (A) e guanina (G), e duas bases pirimidinas, timina (T) e citosina (C). Cada base está conectada a um açúcar do tipo desoxirribose e é ligada por ligações fosfodiéster nos carbonos 5' e 3' do açúcar. A orientação dos filamentos é demarcada pelos fosfodiésteres da desoxirribose – 5' para 3' ou 3' para 5'. Dois desses filamentos, em orientação oposta e com uma torção elegante, compõem a dupla-hélice. Três nucleotídios consecutivos (códon) do DNA codificante especificam um aminoácido. Como existem 64 códons diferentes possíveis, mas apenas 20 aminoácidos, o código genético é chamado de "degenerado", ou seja, mais de um códon consegue codificar determinado aminoácido. A maior parte dos genes codificadores de proteínas são compostos por vários éxons separados por íntrons não codificantes (Figura 36.1). O gene inteiro (éxons e íntrons) é transcrito em RNA mensageiro (mRNA) pela enzima RNA polimerase II, que começa na extremidade 5' e continua para além do sinal de reconhecimento de poli-A na extremidade 3'. Tipicamente, a molécula de mRNA começa com um capuz (*cap*) (5') e termina com uma cauda poliadenilada (poli-A) na extremidade 3'. No processo de *splicing* subsequente, os íntrons são

deletados e a molécula madura de RNA é traduzida em um polipeptídio. Os aminoácidos também têm uma orientação, demarcada pela extremidade $NH_2$ (amina) *versus* a extremidade COOH (carboxila). Os peptídios são sintetizados no ribossomo começando na extremidade 5' do gene (que se torna a porção aminoterminal da proteína) com uma metionina codificada pelo códon ATG. Na extremidade 3' da tradução do gene (a porção carboxiterminal da proteína) os polipeptídios são terminados por um dos três códons de parada – TAA, TAG ou TGA.

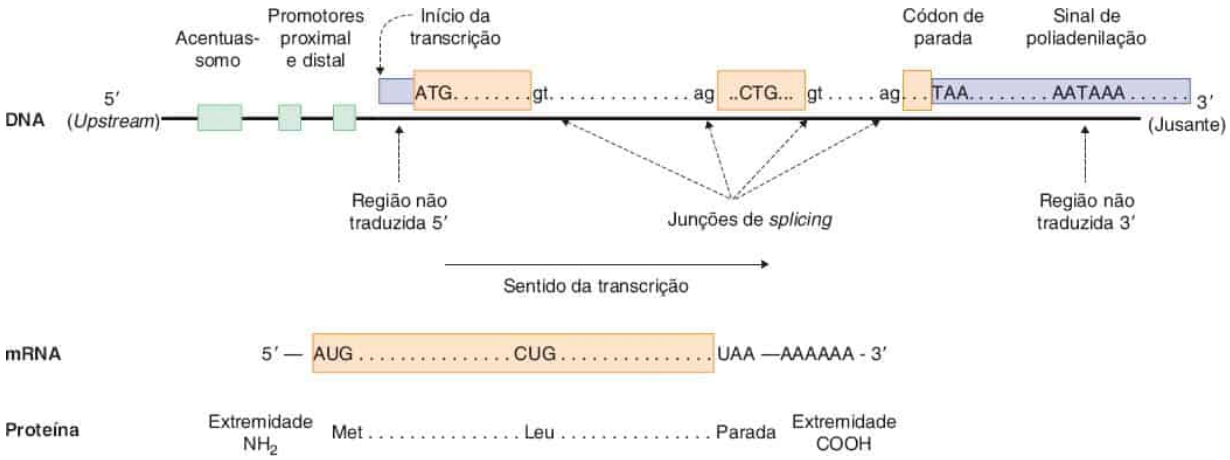


**FIGURA 36.1** **Estrutura gênica.** Ilustração da estrutura geral de um gene. A extremidade 5' do gene está à esquerda e a extremidade 3' está à direita. São mostrados três éxons como retângulos, compostos por sequências que codificam proteínas (laranja) ou sequências não codificantes (azul). Repare que a tradução começa, tipicamente, com um códon ATG, que codifica o aminoácido metionina. A porção 5' (*upstream*) de um gene corresponde à extremidade $NH_2$ (aminoterminal) da proteína, e a porção 3' (*downstream*) codifica a terminação COOH (carboxiterminal) da proteína codificada. Sequências promotoras e acentuadoras (acentuassomos) são mostradas como retângulos verdes.

## Padrões de herança

## HERANÇA MENDELIANA

Muitos traços herdados em seres humanos são chamados de monogênicos porque eles podem ser atribuídos à variação em um único gene ou *locus* e porque eles se segregam em um padrão de herança mendeliana:[3] autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao sexo. O genótipo é o estado (normal ou variante) de determinado par de alelos de genes em um indivíduo. Para as mulheres, isso é simples porque elas têm 23 pares de cromossomos homólogos (22 pares de autossomos e um par de cromossomos X), enquanto os homens apresentam 22 pares de autossomos, mas apenas um cromossomo X e um cromossomo Y. Desse modo, nas mulheres, o estado de todos os genes é sempre homozigoticamente normal (ambas as cópias são normais), homozigoticamente variante (as duas cópias são variantes), heterozigoto (um de cada tipo) ou heterozigoto composto (as duas cópias são diferentes, mas ambas são variantes). Para os homens, em relação aos genes no cromossomo X, eles são hemizigoticamente normais ou hemizigoticamente variantes para denotar o fato de que eles têm apenas um cromossomo X. O cromossomo Y conta com alguns genes que são alelos de genes no cromossomo X, que são chamados de genes pseudoautossômicos de X e Y. Esses genes têm genótipos semelhantes aos autossômicos, podendo ser homozigoticamente normais, homozigoticamente variantes, heterozigotos ou heterozigotos compostos.

A herança autossômica dominante é o padrão resultante de um distúrbio em que o gene está localizado em um autossomo (*i. e.*, um cromossomo não sexual) e no qual o fenótipo resultante dos genótipos do heterozigoto e do homozigoto (ou do heterozigoto composto) é anormal (Figura 36.2A). O genótipo heterozigoto é muito mais comum que a mutação homozigota e se um genitor for heterozigoto, a variante é encontrada em apenas um dos dois alelos, o que significa que há uma chance de transmissão de 50% para cada filho. Ao analisar um heredograma, uma herança autossômica dominante pode ser reconhecida pela transmissão vertical do traço – do genitor para a criança. Existe algum grau de nuance na herança dominante – formalmente, um traço é chamado de autossômico dominante apenas quando o fenótipo do heterozigoto é o mesmo da variante homozigótica (Figura 36.2A). Isso só ocorre em pouquíssimas doenças humanas, sendo a doença de Huntington uma delas. Para outros traços dominantes, o fenótipo do

heterozigoto apresenta gravidade intermediária entre os dois estados de homozigose (normal e variante) (Figura 36.2B). O exemplo clássico é a hipercolesterolemia familiar, em que o fenótipo heterozigoto apresenta hipercolesterolemia moderada (níveis de LDL-C entre 350 e 550 mg/dℓ), enquanto o fenótipo homozigoto (ou o heterozigoto composto) é muito mais grave (níveis de LDL-C > 600 mg/dℓ). O termo formal para isso é semidominância (ou dominância incompleta). Nos seres humanos, a maioria das variantes patogênicas desse tipo é tão rara que ocorrem pouquíssimos encontros em que ambos os pais sejam heterozigotos para variantes patogênicas no mesmo gene, fazendo com que essa situação não seja observada comumente. Na prática, todos os traços humanos que seguem o padrão autossômico dominante "verdadeiro" ou semidominante são chamados de autossômicos dominantes. Um tipo final de herança autossômica é a codominância, conhecida como o padrão de herança do sistema sanguíneo ABO, em que ambos os alelos são expressos de modo independente e não há dominância de um sobre o outro.

A herança autossômica recessiva é o padrão resultante de variantes em que o fenótipo do heterozigoto não é diferente do homozigoto normal (Figura 36.2C). Em outras palavras, os heterozigotos, ou portadores, não são afetados. Essa é uma distinção importante entre as formas recessiva e dominante. Na herança autossômica recessiva, um indivíduo afetado apresenta duas variantes patogênicas no mesmo *locus*. Essas variantes podem ser a mesma (homozigose) ou distintas (heterozigose composta). Tipicamente, ambas as variantes patogênicas são herdadas de cada um dos genitores. Como existe uma chance de 1 em 2 de transmissão da variante patogênica de cada genitor, então existe um risco de 1 em 4 de que o filho herdará variantes patogênicas de ambos os genitores (½ × ½). A herança autossômica recessiva é observada como uma ocorrência horizontal do traço – ou seja, vários irmãos são afetados, mas não ocorre transmissão de pai/mãe para as crianças. Ocasionalmente, os heterozigotos manifestam um fenótipo leve, que é na prática a mesma situação descrita anteriormente que foi denominada herança semidominante. Entretanto, se o fenótipo heterozigoto for tão sutil ou detectável apenas com fenotipagem sofisticada e sensível, o traço é considerado como seguindo um padrão de herança autossômica recessiva.

Na herança ligada ao sexo, não é observada transmissão de homem para homem, porque, se o pai for afetado, ele é hemizigoto para a variante patogênica em seu cromossomo X; ele consegue transmitir seu cromossomo X com a variante patogênica (nesse caso a prole tem de ser do sexo feminino) ou transmite seu cromossomo Y, que não tem a variante patogênica (nesse caso a prole é do sexo masculino). Todas as filhas de pais afetados são, portanto, heterozigotas para a variante patogênica. A correlação fenotípica dos distúrbios hereditários ligados ao sexo é complicada pela inativação do cromossomo X. Esse processo de inativação do cromossomo X confere certo grau de similaridade na expressão gênica entre os sexos – os homens têm apenas um cromossomo X, de modo que sua dosagem gênica é de 1,0. O processo de inativação do cromossomo X equilibra a expressão entre homens e mulheres pelo silenciamento aleatório da expressão da maior parte dos genes em um dos dois cromossomos X nas mulheres, levando a uma dose gênica funcional de 1,0 nelas.

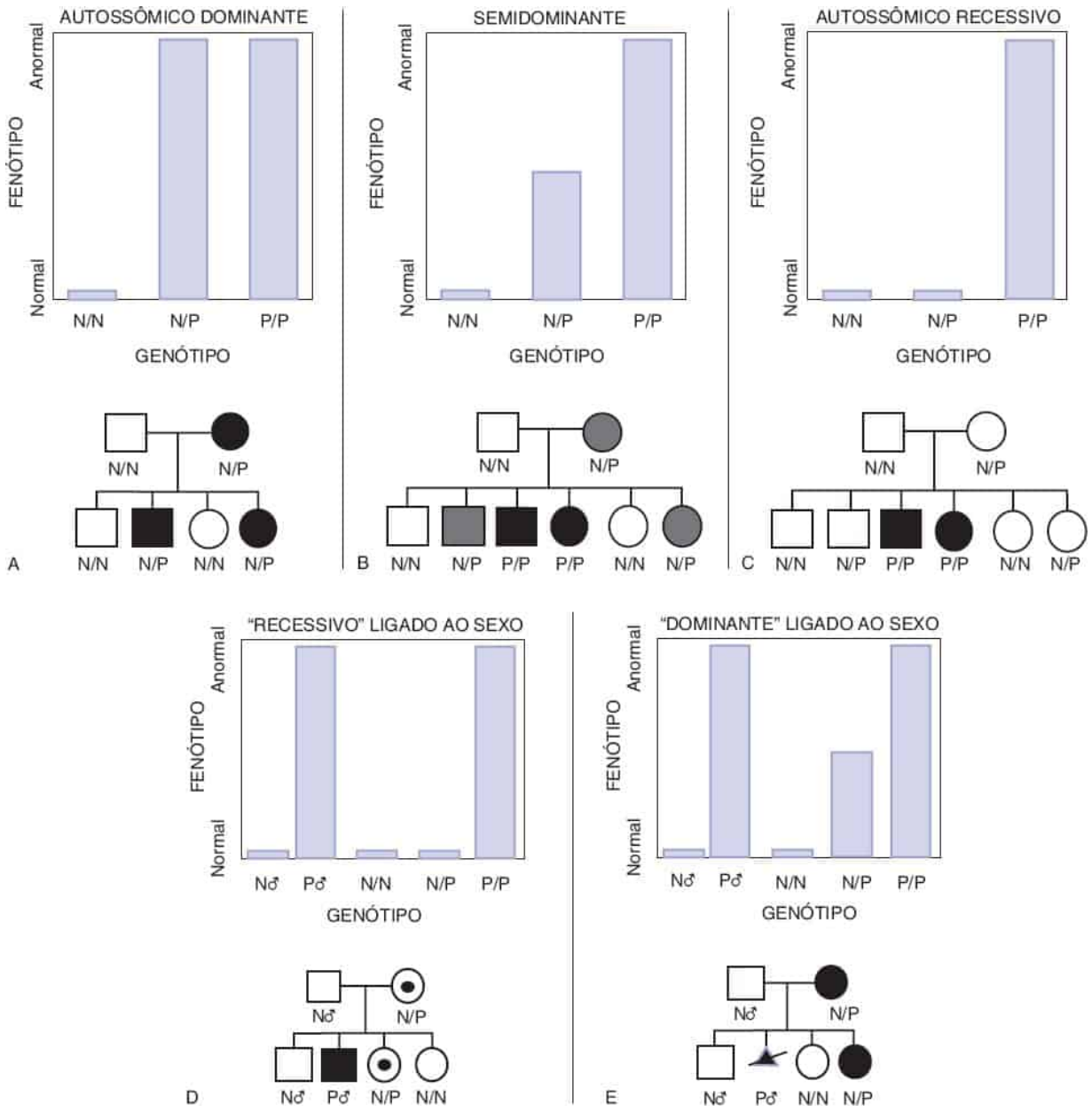


**FIGURA 36.2** **Modos de herança.** Nos modos clássicos mendelianos de herança, o padrão de herança observado nas famílias é determinado pelos efeitos biológicos das variantes no gene. Na herança autossômica dominante (**A**), o padrão reflete o fato de que o alelo variante anormal causa um fenótipo quando existe apenas uma cópia, sobrepujando os efeitos do alelo normal. Duas cópias da variante causam a mesma gravidade de apenas uma cópia. Na semidominância (**B**), os efeitos da variante anormal

são aditivos – de modo que duas cópias da variante são mais graves que uma única cópia. No padrão autossômico recessivo (**C**), uma cópia da variante anormal causa pouca ou nenhuma anomalia, de modo que apenas os indivíduos com dois alelos variantes apresentam o distúrbio. Os padrões de herança ligados ao sexo (**D** e **E**) seguem as mesmas ideias dos padrões autossômicos, com a ressalva de que os homens apresentam apenas uma cópia do gene, apresentando menos combinações de alelos. Símbolos: quadrados = homens; círculos = mulheres; símbolo preto = indivíduo afetado; círculos com um ponto no centro = portador; símbolo branco = indivíduo não afetado; triângulo preto riscado = gravidez interrompida.

Levando em consideração a inativação do cromossomo X e as várias combinações entre genótipo e fenótipo que podem se manifestar em distúrbios ligados ao sexo, existem dois padrões clássicos. O padrão de herança recessiva ligada ao sexo (Figura 36.2D) está tipicamente associada a uma perda parcial da função alélica, que reduz, mas não anula, a função do gene e não é letal à célula. Esse padrão de herança tipicamente é manifestado apenas nos homens afetados. As mulheres heterozigotas, tendo apenas um alelo normal do gene, não são afetadas porque uma dose de 50% é suficiente para a função normal. Isso pressupõe inativação aleatória do cromossomo X. Entretanto, uma mulher pode manifestar um fenótipo do que é um padrão tipicamente recessivo ligado ao sexo se a inativação do cromossomo X for incompleta ou se houver desvios na inativação, se ela tiver apenas um cromossomo X (síndrome de Turner) ou se ocorrer uma translocação entre o cromossomo X e um autossomo (o material genético do X em um autossomo não é inativado). Na herança recessiva ligada ao sexo, as mulheres heterozigotas têm uma probabilidade de afetar o filho homem de 1 em 2, a mesma probabilidade de que cada filha seja uma portadora heterozigota. Se o distúrbio possibilitar que os homens afetados se reproduzam, todos os filhos homens não serão afetados e todas as filhas mulheres serão portadoras heterozigotas. A descrição clássica da herança

dominante ligada ao sexo (Figura 36.2E) é associada tipicamente a alelos mais graves, que são mais letais às células. Isso leva à inviabilidade dos embriões do sexo masculino, de modo que a variante patogênica nunca é transmitida a partir de um homem. As mulheres heterozigotas são afetadas e têm uma chance de 1 em 2 de que cada filha também seja afetada, mas embora a chance de um homem receber a variante seja 1 em 2, todos os homens afetados morrem no início do desenvolvimento.

Formalmente, os termos autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao sexo descrevem padrões de herança e não genes, doenças, alelos ou variantes. Embora isso possa parecer enigmático, é importante porque o descritor do padrão de herança pode ser confundido com o descritor da base celular da doença. Isso é mais óbvio para os traços de suscetibilidade ao câncer causados por variantes em genes supressores de tumores. O padrão de herança do traço clínico, que é o aumento da suscetibilidade ao câncer, é autossômico dominante. Entretanto, biologicamente, esses distúrbios são descritos como recessivos celulares porque o fenótipo do câncer apenas se manifesta após uma segunda variante somática naquele gene fazer com que as células sejam homozigotas ou heterozigotas compostas para variantes no gene. Da mesma maneira, é melhor associar doenças ou fenótipos anormais a variantes patogênicas em um gene e não ao gene em si. Em relação a isso, é correto descrever um paciente como "apresentando uma variante patogênica em um gene da síndrome de Lynch" que dizer que a pessoa "tem o gene da síndrome de Lynch." Também não faz sentido dizer que um paciente tem "o gene da síndrome de Lynch" porque, na realidade, essencialmente todos os seres humanos têm duas cópias desses genes. Também é incorreto dizer que o câncer de cólon é "causado pelo gene da síndrome de Lynch." Genes não causam doenças – eles "causam" fisiologia normal e saúde.

## HERANÇA NÃO MENDELIANA

Os distúrbios genéticos podem se apresentar como várias ocorrências em uma família (múltiplos) ou como uma única ocorrência (simples). Uma doença de ocorrência simples pode se desenvolver como uma mutação *de novo* (nova) que, nas próximas gerações, adotará um padrão mendeliano clássico de herança. Entretanto, uma doença de ocorrência simples também

pode ser resultante de herança não mendeliana, como ocorre nos eventos de *imprinting* genômico, dissomia uniparental, herança digênica, mosaicismo e variantes no DNA mitocondrial.

## *Imprinting* genômico

Alguns genes se tornam ativados de modo diferente (geralmente por metilação) após o processo de espermatogênese, em comparação com a oogênese, ou vice-versa. O gene pode ser silenciado (sofrer *imprinting*) dependendo de qual genitor contribuiu originalmente com esse gene.[4] Esse efeito de origem parental é observado no gene *UBE3A*, que sofre *imprinting* durante a espermatogênese, de modo que as cópias ativas são originadas apenas da mãe; se a cópia materna ativa for deletada, mutada ou inativada, a prole afetada desenvolverá a síndrome de Angelman.

## Dissomia uniparental

Muito raramente, um par de cromossomos é herdado de apenas um dos genitores. Essa distorção da herança biparental, chamada de dissomia uniparental, está associada à idade materna avançada. Ela pode ser clinicamente significativa se os cromossomos uniparentais tiverem um ou mais genes que sofreram *imprinting* ou uma variante patogênica que se manifeste tipicamente como um padrão de herança autossômica recessiva. Se ambos os homólogos forem herdados de um genitor, o fenômeno é chamado de heterodissomia; se ambos os homólogos forem provenientes de apenas um dos homólogos parentais, isso é chamado de isodissomia. A origem mais frequente de dissomia uniparental é o resgate de trissomia, em que um embrião pós-zigótico inicial é trissômico por conta de não disjunção cromossômica durante a meiose e, então, o cromossomo adicional é perdido posteriormente durante o desenvolvimento, restaurando a dissomia. Como esse tipo de evento é aleatório, os cromossomos dissômicos permanecem após o resgate da trissomia e representarão uma dissomia uniparental em um terço dos embriões.

## Herança digênica

Uma variante em um gene pode afetar o fenótipo causado por variantes em outro gene. Em algumas doenças, as variantes patogênicas ocorrem em alelos únicos de dois genes diferentes, enquanto os outros alelos de cada um desses *loci* permanecem normais. Esse fenômeno de dupla heterozigose em dois genes que interagem entre si é chamado herança digênica[5] e foi observado nos genes *ROM1* e *RDS* para retinite pigmentosa e nos genes *GJB6* e *GJB2* para a surdez. Esse fenômeno pode ser considerado como um caso especial de um modificador em que o efeito das duas variantes é praticamente igual. O caso geral é quando variantes em dois ou mais genes interagem afetando o fenótipo, mais frequentemente de maneira desigual. A variante de efeito maior pode ser considerada como a variante primária associada à doença e a variante de efeito menor é chamada de modificadora. Variantes de qualquer um dos tipos descritos anteriormente podem exercer efeitos sutis ou, ocasionalmente, grandes em um fenótipo. Como podem existir múltiplos modificadores de efeito variável no fenótipo principal, espera-se que exista um espectro enorme dessa variação. Os termos *herança oligogênica* ou *herança trialélica* descrevem algumas divisões desse espectro; porém, é mais correto considerar um espectro de influência de múltiplos genes entre si.

## Mosaicismo

Outra distorção da herança mendeliana pode ser causada pelo mosaicismo.[6] Um genitor pode apresentar duas ou mais linhagens celulares nas gônadas (mosaicismo germinativo) ou em células somáticas. O nível de mosaicismo nas células somáticas pode ser baixo o suficiente ou limitado a tecidos ou órgãos não críticos, de modo que o genitor parece não ser afetado, ou ser afetado com um padrão heterogêneo (Figura 36.3). Alguns distúrbios mosaicos podem se manifestar como anomalias pigmentares que seguem as linhas de Blaschko. Deve-se desconfiar de mosaicismo quando dois ou mais filhos de genitores saudáveis desenvolvem uma doença que é herdada tipicamente em um padrão autossômico dominante.

## Variantes no DNA mitocondrial

Raramente, uma doença é transmitida tanto para filhas quanto para filhos apenas pelas mães. Nessas situações, uma doença mitocondrial deve ser considerada em decorrência de variantes no DNA mitocondrial (mtDNA).[7] Múltiplas cópias do mtDNA são encontradas no citoplasma celular e são herdadas apenas das mães via ovócitos. Os sintomas e sinais clínicos tipicamente são originados em tecidos muito dependentes de energia (p. ex., olhos, cérebro, músculo esquelético e coração). A expressão fenotípica varia entre os membros da família e depende principalmente da proporção de mtDNA citoplasmático carreando a variante (*i. e.*, heteroplasmia).

## VARIAÇÃO GENÔMICA NOS SERES HUMANOS

A variação genômica é a base biológica fundamental de todos os traços e doenças hereditários.[7b] Esse espectro de variação genômica compreende qualquer coisa entre um par de bases (variante de nucleotídio único [SNV; do inglês, *single nucleotide variant*]) até $3 \times 10^9$ pares de bases (triploidia). As categorias de variação genômica descritas a seguir representam fatias do espectro de variação e são agrupamentos categóricos úteis dessa variação (assim como vermelho, laranja, amarelo, verde, azul, anil e violeta são faixas arbitrárias do espectro eletromagnético visível contínuo). Outra dimensão do espectro amplo e contínuo da variação genômica é a relação dessa variação com a saúde e a doença. Determinada SNV pode ser tão devastadora que apresenta 100% de letalidade no início do desenvolvimento embriológico. No outro extremo, cada um de nós tem mais de um milhão de SNVs sem repercussões biológicas conhecidas.

### Mutação e variantes

Essa terminologia foi revisada recentemente e agora está mais simples e clara. O processo de modificar um genoma de um estado para outro é chamado de mutação; mutação é um processo, não um estado. A mutação é definida como o processo de mudança em uma sequência nucleotídica proveniente de erros intrínsecos na replicação do DNA, em sua recombinação ou em seu reparo. As causas podem incluir vírus, radiação, mutágenos químicos ou transpósons. Uma variante é um estado do genoma em que um ou mais nucleotídios diferem da sequência utilizada como

referência. Em um primeiro momento, isso pode ser arbitrário e insatisfatório – parece uma tentativa de escape da questão de se uma variante é normal ou anormal, associada a uma doença ou benigna. Mas há utilidade e mérito nessa abordagem porque não é tão simples dizer que se em determinada posição uma adenina é normal, então uma citosina, guanina ou timina é anormal. A variação genética pode ser complexa e sutil, de modo que essa nova formulação é simplesmente a definição de uma sequência de referência típica, mas não necessariamente normal ou anormal. Como isso se baseia em sequências de seres humanos reais, pode ser uma mistura de ambos os estados. Desse modo, as pessoas simplesmente descrevem uma variante como sendo diferente ou igual à referência.

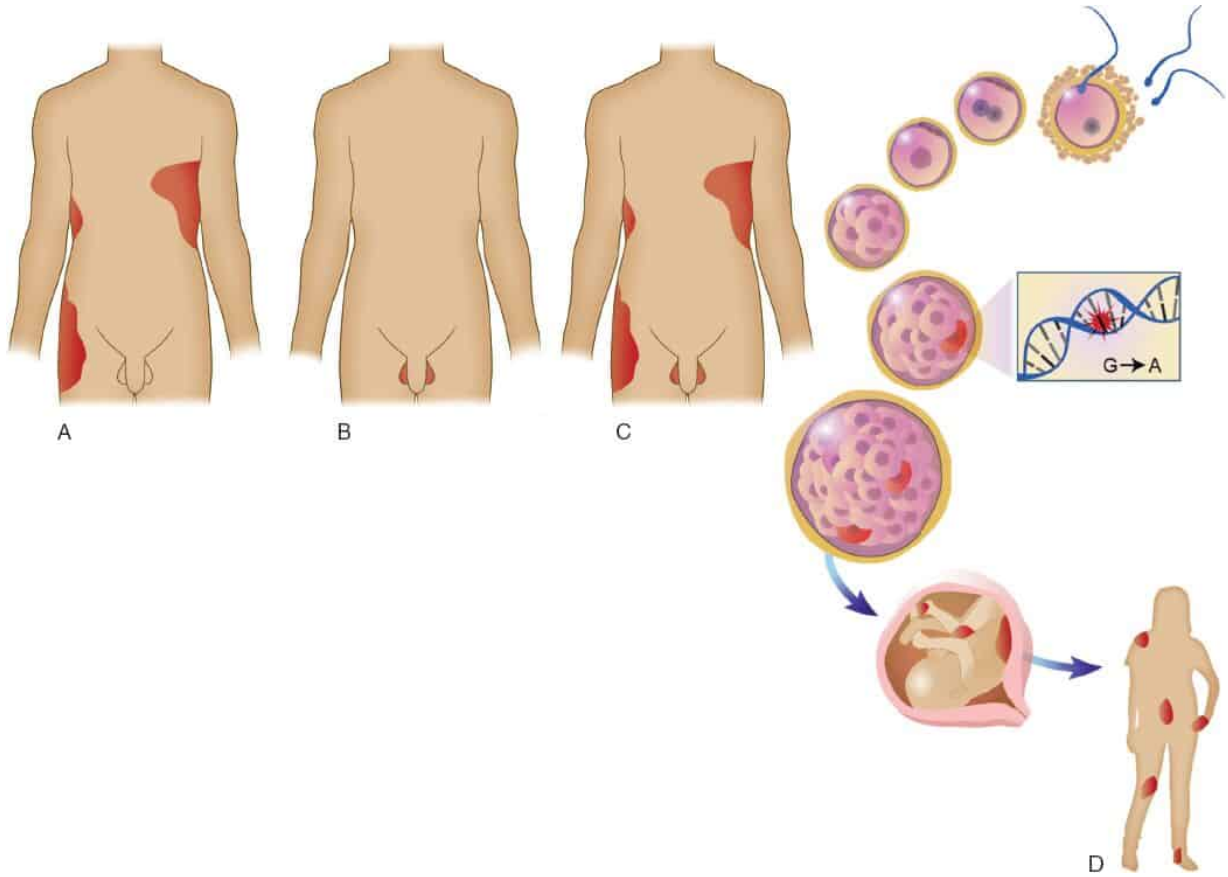


**FIGURA 36.3** **Tipos de mosaicismo.** O mosaicismo é classificado como de linhagem germinativa ou somática. Determinado indivíduo pode apresentar uma variante mosaica em uma dessas duas categorias gerais de células: células germinativas ou células não germinativas (somáticas). Desse modo, o indivíduo pode ter variantes em um (**A** ou **B**) ou em (**C**) ambos os compartimentos. Como o mosaicismo é gerado é ilustrado em **D**. Após a fertilização, em um embrião multicelular, uma célula sofre mutação e todas as células derivadas dela carreiam a variante. (De Spinner N, Biesecker LG. Mosaicism in human disease. *Nat Rev Genet*. 2013;14:307-320.)

As variantes genômicas podem ser herdadas de um genitor (variantes hereditárias, constitutivas ou germinativas) (Figura 36.3) e ser encontradas em todas as células ou as variantes podem ser adquiridas em apenas alguns

tecidos durante o desenvolvimento ou em qualquer momento durante a vida (variantes somáticas ou mosaicas) (Figura 36.3).

## VARIANTES DE NUCLEOTÍDIO ÚNICO E OUTRAS PEQUENAS VARIANTES

As SNVs são definidas como mudança em um único nucleotídio em determinada posição. As variantes não sinônimas podem (1) modificar um único aminoácido (*missense*); (2) alterar a leitura modificando, então, a estrutura proteica a jusante (*frameshift*); (3) introduzir um códon de parada (códon de terminação prematura), o que encerra prematuramente a proteína (*nonsense*) ou (4) abolir o local específico em que um íntron é removido quando o mRNA precursor é processado em mRNA maduro (local de *splicing*). A maior parte dos mRNA com variantes *nonsense* é inativada e removida das células por um mecanismo de vigilância celular conhecido como decaimento mediado por *nonsense*, que é iniciado por um códon de terminação prematuro em qualquer éxon – exceto os últimos 50 a 55 pb do penúltimo éxon, que, em geral, consegue escapar do decaimento mediado por *nonsense*. As variantes transicionais se referem a mudanças de pirimidina para pirimidina (p. ex., citosina para timina) ou de purina para purina (p. ex., adenina para guanina) e são mais frequentes que as transversões, em que ocorrem mudanças de purinas para pirimidina (p. ex., adenina para citosina) ou pirimidina para purina (p. ex., timina para guanina). A transição mais comum, citosina para timina, é cerca de 10 vezes mais frequente que as outras mudanças e ocorre em um dinucleotídio CpG metilado (uma sequência citosina-guanina) porque a citosina metilada pode ser desaminada e convertida em timina.

Quaisquer dois seres humanos não aparentados diferem em cerca de 3,5 milhões de SNVs (cerca de 0,1% dos 3 milhões de pb do genoma haploide de referência). Embora a maior parte dessas SNVs se encontrem fora dos éxons, em média, cerca de 20.000 SNVs ocorrem nas regiões codificantes. Entre essas SNVs, cerca de 7.000 a 10.000 são não sinônimas (*i. e.*, ditam mudanças em aminoácidos). Entretanto, as SNVs fora das regiões codificadoras de proteínas podem ter efeitos fenotípicos por modificarem a regulação gênica, alterarem os locais de ligação de fatores de transcrição,

gerarem variantes de *splicing* ou afetarem RNA não codificantes. O termo anterior, SNP (do inglês, *single nucleotide polymorphism*) ou polimorfismo de nucleotídio único, foi definido como uma variante no DNA encontrada em mais de 1% da população, mas esse termo agora e desencorajado porque "polimorfismo" tem uma conotação "benigna", o que é claramente falso quando há um número substancial de SNPs.

As variantes podem ser divididas em substituições, inserções e deleções. Se uma variante em uma sequência codificadora de proteínas modificar a estrutura proteica, ela é chamada de não sinônima, enquanto variantes que não alteram as proteínas são chamadas de sinônimas. As variantes sinônimas ainda podem ter consequências funcionais; por exemplo, elas podem gerar um sítio críptico de *splicing*, um aumentador do *splicing* de um éxon ou afetar elementos regulatórios. Um conjunto de SNVs consecutivas (ou outras variantes) que residem em um único cromossomo é chamado de haplótipo. Uma associação não aleatória de marcadores em uma população não interrompida por recombinação meiótica (processo de *crossing over*) é chamada de desequilíbrio de ligação. O desequilíbrio de ligação exemplifica a exceção à segunda lei de Mendel. Mais de 100.000 SNVs comprovadamente causam distúrbios mendelianos. Muitos deles estão catalogados em bancos de dados específicos para *locus* (http://www.hgvs.org/*locus*-specific-mutation-databases), no Human Gene Mutation Database (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php) e no ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/).

## DELEÇÕES, INSERÇÕES E *INDELS*

Essas variações são menos comuns que as SNVs. Elas constituem pequenas alterações em nucleotídios, incluindo deleções de um a alguns nucleotídios, inserções de um a um número moderado de nucleotídios (que pode ser uma duplicação do DNA adjacente ou nucleotídios de algum outro local do genoma) e variantes compostas por ambos os eventos – a deleção de um ou mais nucleotídios e a inserção de um ou mais nucleotídios. A maior parte dessas variantes está catalogada nos mesmos bancos de dados descritos anteriormente para as SNVs.

## REPETIÇÕES EM *TANDEM*

Número variável de repetições consecutivas ou em *tandem* (chamadas de minissatélites) e repetições curtas em *tandem* (p. ex., dinucleotídios, trinucleotídios e tetranucleotídios – $[GT]_n$, $[CAA]_n$ ou $[GATA]_n$ – chamados de microssatélites) são repetições altamente polimórficas que podem apresentar uma grande variação no número de cópias de suas subunidades repetidoras.[8] O número desses marcadores pode ser utilizado para inferir um padrão único de marcadores genotípicos para cada ser humano e isso é utilizado na identificação forense e nas análises de paternidade (https://www.fbi.gov/services/laboratory/biometric-analysis/codis).

As mutações instáveis são chamadas de dinâmicas. A expansão dinâmica patogênica de repetições de sequências de trinucleotídios, tetranucleotídios e pentanucleotídios pode causar doenças se for localizada em regiões codificadoras (p. ex., o trinucleotídio CAG na doença de Huntington), mas também em íntrons não codificantes (p. ex., GAA na ataxia de Friedreich), na porção 5' não transcrita (p. ex., CGG na síndrome do X frágil) ou na porção 3' (p. ex., CTG na distrofia miotônica). Essas variantes podem ser herdadas de maneira autossômica dominante (p. ex., distrofia miotônica), autossômica recessiva (p. ex., ataxia de Friedreich) ou em um padrão ligado ao sexo (p. ex., síndrome do X frágil) por conta de ganhos ou perdas de função da proteína codificada. Cada doença envolvendo repetições instáveis tem um limite específico para a quantidade de repetições, acima do qual ocorre o fenótipo da doença. Repetições acima do normal, mas abaixo do limiar da doença são chamadas de pré-mutações. Algumas vezes, entretanto, as pré-mutações estão associadas a um fenótipo distinto, mais leve e com início mais tardio (p. ex., insuficiência ovariana em mulheres e transtornos neurológicos de início tardio em homens com pré-mutações no gene *FMR1*, relacionado com a síndrome do X frágil). O número de repetições tende a aumentar nas gerações subsequentes, um fenômeno chamado de antecipação.

## ELEMENTOS REPETITIVOS

O outro grupo de elementos variáveis é representado pelos retrotranspósons, que são elementos nucleares intercalados longos (LINE;

do inglês, *long interespersed nuclear element*) e curtos (SINE; do inglês, *short interspersed nuclear element*). Os elementos mais comuns são Alu e L1, que causam atividade mutagênica insercional e instabilidade genômica em razão de sua propensão a se mover ao longo do genoma. Embora seu posicionamento possa variar substancialmente no genoma, uma quantidade relativamente pequena de variantes patogênicas é atribuída a esses elementos. Entretanto, como esses elementos repetitivos constituem uma grande fração dos nossos genomas, é importante reconhecê-los quando eles ocorrem.

## VARIANTES ESTRUTURAIS E VARIANTES DO NÚMERO DE CÓPIAS

Foi reconhecido há bastante tempo que os genomas podem ter uma grande variação na quantidade de DNA ou em seu arranjo, como demonstrado pela análise microscópica dos cromossomos. Avanços tecnológicos recentes (Capítulo 37) melhoraram massivamente nossa capacidade de identificar e caracterizar essas variações. Análises de alta resolução das sequências do genoma humano identificaram características da arquitetura do DNA com o potencial de causar instabilidade genômica e substanciais variações estruturais submicroscópicas. Variante do número de cópias (CNV; do inglês, *copy number variant*) é o termo utilizado para descrever um ganho ou uma perda em grande escala do DNA de um cromossomo, em comparação com os processos de inserção, deleção ou *indel* descritos anteriormente. Novamente, todas essas categorias são definidas arbitrariamente e algumas dessas categorias refletem mais uma categoria de detecção que de relevância biológica. Cada indivíduo tem, em média, cerca de 1.000 CNVs, com tamanhos variando de 500 pb a 1,2 Mb (milhão de pares de bases). Essas variantes estruturais consistem em ganhos ou perdas de CNV, incluindo deleções, inserções, duplicações e triplicações, bem como rearranjos balanceados como inversões genômicas e translocações balanceadas. CNVs menores (< 1 kb, quilobase ou 1.000 pares de bases) e *indels* (inserção ou deleção de < 100 pb) são mais frequentes que rearranjos maiores porque são mais bem toleradas biologicamente. O número de CNVs é muito menor que o de SNVs, mas se for determinado o número de

bases alteradas, há mais pares de bases nas CNVs que nas SNVs em determinada pessoa.

As CNVs estão associadas a doenças mendelianas, a traços não mendelianos (p. ex., doenças complexas) e a traços comuns (incluindo traços neurocomportamentais),[9] mas também podem ser relativamente benignas. As CNVs podem causar distúrbios por prejudicar a estrutura de um gene ou por mudar o número de cópias de genes sensíveis à dosagem. Entretanto, CNVs que envolvem sequências não gênicas e deixam genes intactos podem ter efeitos de longo alcance. O Toronto Database of Genomic Variants (http://projects.tcag.ca/variation) reúne CNVs e muitas dessas variantes também estão incluídas no Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) (https://decipher.sanger.ac.uk/information).

Existem duas principais classes de CNVs.[10] Rearranjos recorrentes (deleções, duplicações ou inversões) são causados por recombinação homóloga não alélica entre repetições de poucas cópias. A posição fixa dessas repetições com poucas cópias ou duplicações segmentares resulta em rearranjos recorrentes de tamanho comum em determinada região do genoma humano. A recombinação homóloga não alélica entre repetições com poucas cópias causa deleções ou duplicações recíprocas da região genômica localizada entre elas, enquanto a recombinação homóloga não alélica entre poucas cópias com orientação oposta resulta em inversão do segmento genômico entre elas. O restante dos rearranjos não recorrentes de tamanho heterogêneo resulta, provavelmente, de um mecanismo de união de extremidade não homóloga. Um mecanismo proeminente, sobretudo em rearranjos complexos, é o mecanismo de replicação induzida por quebra de DNA e mediada por micro-homologia.

## ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

As aberrações cromossômicas são uma classe de variação genômica que causa as maiores alterações no DNA. As aberrações cromossômicas, que podem ser divididas em aberrações numéricas ou em aberrações estruturais, ocorrem em cerca de 1 a cada 160 nascidos vivos.

A maioria das aberrações numéricas é letal. As aberrações numéricas são classificadas como poliploides (a quantidade de cromossomos é um múltiplo do conjunto haploide de 23 cromossomos) ou como aneuploides (existem alguns cromossomos a mais ou a menos e não um múltiplo do conjunto haploide). Um complemento cromossômico feminino normal é 46,XX; e o masculino é 46,XY. Poliploidias como triploidias (69,XXX; 69,XXY e 69,XYY) são causadas pela fertilização anormal de um oócito por dois espermatozoides, enquanto a tretraploidia (92,XXYY ou 92,XXXX) é causada por falha na divisão celular do zigoto. Entre as aneuploidias cromossômicas *viáveis*, as trissomias e monossomias mais comuns envolvem os cromossomos X, Y, 21, 18 e 13 e resultam de não disjunções meióticas. Essas aneuploidias são as mais comuns porque esses quatro cromossomos têm o menor número de genes transcritos bialelicamente. Embora essas quatro aneuploidias sejam as mais comuns em indivíduos nascidos vivos, a trissomia do 16 é a aneuploidia humana mais comum; entretanto, como esse cromossomo apresenta uma grande quantidade de genes, ela é 100% letal no início do desenvolvimento e, portanto, não é observada clinicamente.

As aneuploidias dos cromossomos sexuais, que são mais comuns que as aneuploidias autossômicas, são encontradas em 1 em cada 440 recém-nascidos. A monossomia do X (45,X) em mulheres causa a síndrome de Turner (Capítulo 220), que ocorre em 1 em cada 4.000 recém-nascidas. Entretanto, essa taxa de nascimento observada representa apenas 1% de todos os fetos 45,X porque mais de 99% desses fetos são abortados espontaneamente. Na maioria das pacientes vivas, a linhagem celular 45,X é um mosaico com outra linhagem celular com um cariótipo normal ou com um rearranjo estrutural do cromossomo X (p. ex., deleção do braço curto, cromossomo em anel ou isocromossomo do braço longo ou do braço curto). Um em cada 1.000 homens é 47,XXY (síndrome de Klinefelter) (Capítulo 220) ou 47,XYY (tipicamente com mais manifestações fenotípicas).

As únicas trissomias autossômicas compatíveis com a vida são a síndrome de Down (trissomia do 21, 1 a cada 670 recém-nascidos) (e-Figura 36.1A),[10b,10c] a síndrome de Edwards (trissomia do 18, 1 a cada 7.500 recém-nascidos) e a síndrome de Patau (trissomia do 13, 1 a cada 22.700

recém-nascidos). Ao contrário das trissomias, as monossomias em todos os autossomos são letais.

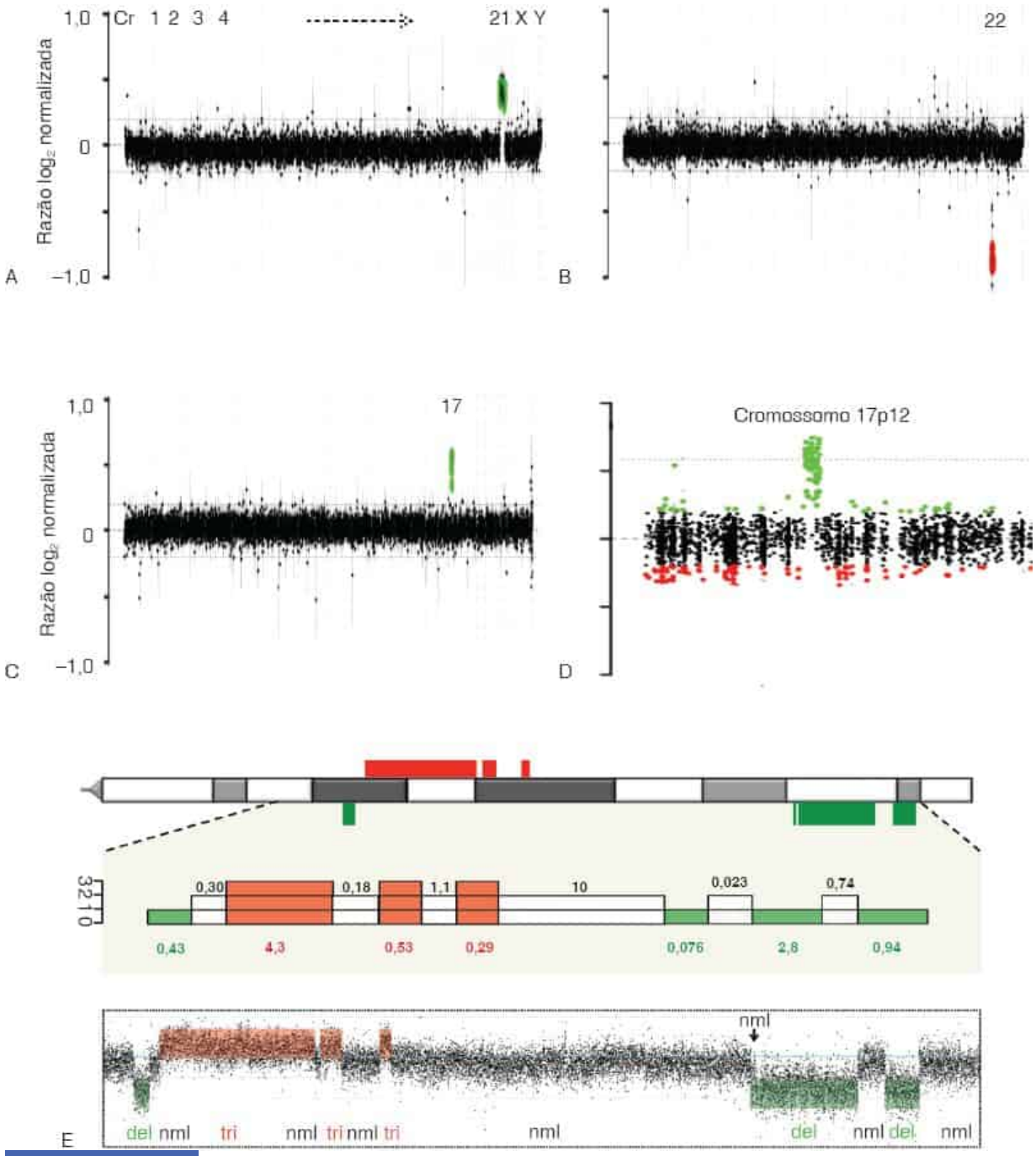


**E-FIGURA 36.1** **Avaliação das variantes de número de cópias (CNV).** Gráficos de hibridização genômica comparativa baseada em microarranjo de pacientes com rearranjos genômicos. Cada "ponto" no gráfico representa um oligonucleotídio que analisa regiões específicas do genoma humano desde o cromossomo 1 (mostrado à esquerda) até os cromossomos sexuais (mostrados à direita). O ganho de número de cópias é mostrado em verde e a perda do número de cópias é mostrada em vermelho. **A.** Paciente com síndrome de Down mostrando ganho (três cópias) do cromossomo 21. **B.** Paciente com cardiopatia congênita e síndrome velocardiofacial com uma deleção de 3 Mb no cromossomo 22q11.2.

**C.** Paciente com neuropatia sensorimotora autossômica dominante (gene *CMT1A*) com ganho de número de cópias (duplicação) no cromossomo 17p12. **D.** Representação expandida da duplicação 17p12 mostrada em C. **E.** Rearranjo genômico complexo em criança com epilepsia e hipotonia apresentando múltiplos pontos de quebra em um único cromossomo. Os boxes retangulares abaixo do ideograma de cromossomo mostram o número de cópias dos segmentos genômicos e os números mostram o tamanho da CNV em Mb. Cr = cromossomo; del = deleção; nml = normal; tri = triplicação.

Cromossomos supranumerários incompletos, que são chamados de cromossomos marcadores, geralmente são originados de autossomos acrocêntricos (cerca de 50% a partir do cromossomo 15). Eles são encontrados em 1 a cada 4.000 recém-nascidos e a gravidade dos fenótipos varia substancialmente entre os diferentes cromossomos.

## ABERRAÇÕES ESTRUTURAIS

As deleções e duplicações cromossômicas podem ser classificadas como microscopicamente visíveis ou submicroscópicas, como terminais ou intersticiais e como recorrentes ou não recorrentes. As translocações recíprocas balanceadas, que resultam de troca de material genético entre dois cromossomos, são encontradas em cerca de 1 a cada 600 indivíduos. Durante a meiose, os cromossomos translocados são segregados, promovendo a transmissão de produtos balanceados ou desbalanceados para a geração seguinte. Os produtos não balanceados frequentemente causam abortos espontâneos ou consequências clínicas significativas. Até 40% das translocações aparentemente balanceadas que são encontradas em pacientes fenotipicamente anormais estão associadas a desequilíbrios adicionais no ponto de quebra da translocação, próximo a ele ou em algum outro local do genoma. As translocações que envolvem os braços curtos (ou os centrômeros) dos cromossomos acrocêntricos são chamadas de translocações robertsonianas. As translocações robertsonianas balanceadas (complemento cromossômico de 45) são, portanto, os rearranjos cromossômicos mais prevalentes em seres humanos, encontradas em 1 a cada 900 recém-nascidos. A translocação robertsoniana mais frequente, (13;14) é encontrada em 1 a cada 1.300 indivíduos. Os portadores de translocações robertsonianas balanceadas correm risco significativamente elevado de terem filhos com cariótipos desbalanceados (p. ex., trissomia do

13) ou dissomia uniparental dos cromossomos 14 e 15 que, conhecidamente, contêm genes que sofrem *imprinting*. As translocações cromossômicas não robertsonianas constitutivas são não recorrentes, exceto por três translocações recorrentes: t(11;22)(q11.2;q23.3), t(4;8)(p16;p23) e t(4;11)(p16;p15.2), que estão relacionadas com grupos de genes com repetições de poucas cópias.

Quando um fragmento de um cromossomo é translocado internamente para o braço de outro cromossomo, a aberração é chamada de inserção ou de translocação insercional. As translocações insercionais ocorrem com uma frequência 100 vezes maior do que se pensava. Os portadores de inserções balanceadas têm até 50% de chance de terem filhos anormais.

Uma inversão é definida como um fragmento cromossômico invertido de uma extremidade a outra. As inversões que incluem o centrômero são chamadas pericêntricas, enquanto as inversões cujos pontos de quebra são mapeados no mesmo braço do cromossomo são chamadas paracêntricas. Os produtos acêntricos ou dicêntricos das inversões paracêntricas não são estáveis e não são transmitidos para a prole, mas os produtos das inversões pericêntricas (deleção terminal não balanceada de um braço cromossômico acompanhada por duplicação terminal do segundo braço) frequentemente podem ser transmitidos para a prole.

Outras anomalias cromossômicas estruturais menos comuns incluem isocromossomos, cromossomos em anel, rearranjos cromossômicos complexos e variantes da heterocromatina. Os anéis surgem quando duas extremidades quebradas do mesmo cromossomo se fundem. O material cromossômico telomérico aos pontos de quebra é perdido, levando a um fenótipo anormal. Os isocromossomos ocorrem quando parte de um cromossomo é duplicada e separada da outra. Os isocromossomos podem ser monocêntricos (ponto de quebra no centrômero) ou dicêntricos e, portanto, instáveis, a menos que um dos centrômeros seja inativado (pseudoisodicêntrico). Os anéis são, com frequência, instáveis mitoticamente e acabam formando estruturas de anel duplo.

## Mosaicismo e quimeras

O mosaicismo é definido como a existência de duas ou mais linhagens celulares com complementos cromossômicos diferentes e originadas a partir do mesmo zigoto. Uma quimera ocorre quando as células são originadas de diferentes zigotos, como ocorre quando uma pessoa recebe um tecido transplantado. O mosaicismo é comum em alguns distúrbios bem reconhecidos, como a queratose seborreica da pele, causada por variantes somáticas dos genes *PIK3CA* ou *FGFR3,* e a hemoglobinúria noturna paroxísmica, associada a variantes somáticas no gene *PIGA*. O mosaicismo também é a base genômica do câncer – um clone de células com muitas variantes genéticas que foi originado de uma célula normal do indivíduo.

## AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO GENÉTICA

As aberrações cromossômicas maiores que cerca de 5 Mb podem ser detectadas por microscopia óptica (citogenética) após o uso de corantes específicos que geram um padrão característico de bandeamento (p. ex., análise do cariótipo por bandeamento G). Os rearranjos submicroscópicos, como as microdeleções ou microduplicações (30 kb a 5 Mb), podem ser analisados pela técnica de hibridização *in situ* de fluorescência (FISH; do inglês, *fluorescence in situ hybridization*).[11] De maneira geral, as técnicas utilizando microscopia óptica estão sendo cada vez menos utilizadas e dando lugar às análises moleculares.

O desenvolvimento de testagem baseada em hibridização genômica comparativa (arranjo CGH; do inglês, *comparative genomic hybridization*) ou em SNP em um *chip* permitem que todo o genoma humano seja avaliado para desequilíbrios, com o nível de resolução dependendo apenas da quantidade, do tamanho e da distância entre as sondas de análise. Milhões dessas sondas de oligonucleotídios podem ser sintetizadas em uma lâmina de vidro. As sondas de oligonucleotídios também são utilizadas em arranjos SNP, que, ao contrário do CGH baseado em microarranjo, pode gerar estudos de associação ou detectar dissomias uniparentais. O amplo uso diagnóstico de arranjo de CGH e de *chips* para detecção de SNP não apenas aumentou a sensibilidade para a detecção de doenças associadas a CNV como também levou à descoberta de muitas doenças associadas a CNV. Para detectar desequilíbrios genômicos, uma alternativa é a técnica

quantitativa baseada na reação em cadeia da polimerase chamada de amplificação múltipla de sonda dependente de ligação (MLPA; do inglês, *multiplex ligation-dependent probe amplification*). A MLPA constitui um método simples, rápido e sensível para a detecção de alterações na dose de regiões genômicas selecionadas.

Mais recentemente, várias tecnologias baseadas em sequenciamento de nova geração (NGS; do inglês, *next generation sequencing*) possibilitaram o sequenciamento simultâneo e massivamente paralelo de DNA (Capítulo 37). Essas tecnologias facilitam a realização de painéis (análise simultânea de vários genes relacionados com um fenótipo específico), o sequenciamento do exoma (as regiões codificantes do genoma) e o sequenciamento do genoma. Os métodos de NGS geram muito mais dados com baixo custo; entretanto, os dados brutos do sequenciamento gerados a partir de sequências amplificadas individuais de DNA têm leituras de baixo comprimento, que podem apresentar dificuldades no mapeamento no genoma. Desse modo, nem o sequenciamento do exoma nem o sequenciamento do genoma é verdadeiramente "exômico total" ou "genômico total". Ainda assim, o sequenciamento redundante de um genoma humano diploide (p. ex., uma cobertura de 30 vezes em relação à sequência genômica humana haploide de referência) pode gerar uma avaliação genômica individual robusta e acurada. Essas tecnologias de NGS resultaram em aumento rápido da descoberta de genes e conhecimento cada vez maior das bases mecanísticas dos distúrbios genéticos. Atualmente, o sequenciamento exômico sozinho tem um rendimento de 25% para o diagnóstico clínico de pacientes com síndromes fenotípicas de causa desconhecida – melhora significativa em relação às modalidades de testagem disponíveis anteriormente.

Avanços recentes e uso relativamente disseminado de arranjo de CGH, *chip* de SNP e de tecnologias de NGS transformaram nossa compreensão e o diagnóstico das doenças humanas (Capítulo 37). Conforme o sequenciamento se torna mais barato e disponível, nossa compreensão a respeito da evolução humana, das doenças e seus tratamentos está avançando rapidamente.

## LAUDOS DOS TESTES GENÉTICOS

No passado as mudanças gênicas costumavam ser chamadas de "polimorfismos" se fossem benignas e de "mutações" se fossem associadas a doenças ou traços, mas esses termos caíram em desuso. Agora, como dito anteriormente, um estado gênico diferente da referência é chamado de variante e o termo variante é modificado por um adjetivo como "benigna", "possivelmente benigna", "de significado incerto", "provavelmente patogênica" ou "patogênica".[12] Os médicos encontrarão com cada vez mais frequência resultados de testes genéticos com descritores como "variante provavelmente patogênica" ou "variante benigna", ou ainda "variante de importância incerta".[12b] A participação de conselheiros genéticos consegue aumentar substancialmente a transmissão dos resultados dos exames genéticos para os pacientes e seus familiares.

Assim como todos os tipos de exames médicos, os resultados dos testes genéticos são probabilísticos. Alguns deles, como encontrar uma trissomia do 21 não mosaica, conferem uma probabilidade extremamente alta (do ponto de vista prático, 100%) de uma anomalia fenotípica no paciente. Outros, como um novo códon de terminação prematura no gene de suscetibilidade ao câncer ovariano e de mama hereditário *BRCA1*, são considerados como provavelmente patogênicos.

Diferentes variantes em um gene podem causar fenótipos idênticos (heterogeneidade alélica) ou distintos (heterogeneidade fenotípica). Ao contrário, o mesmo fenótipo clínico anormal pode ser causado por variantes em diferentes genes (heterogeneidade genética ou de *locus*).

Com base nas consequências funcionais, as variantes também podem ser categorizadas como ganho de função ou perda de função. As variantes de perda de função – também conhecidas como perdas de função hipomórficas (perda parcial) ou amórficas (nulas) – afetam genes com sensibilidade à dose ou haploinsuficientes, em que a redução da produção proteica não permite o funcionamento normal. Variantes de ganho de função aumentam a função ou adicionam uma nova função para a proteína (neomórficas), enquanto as variantes dominantes negativas codificam uma proteína que interage de modo antagônico ao produto normal do outro alelo (antimórfica).

## GENÔMICA E GENÉTICA COMO PARTES NORMAIS DA MEDICINA

Algumas vezes, os não geneticistas ficam intimidados ou preocupados ao utilizar o diagnóstico genético em suas práticas e existe alguma base histórica para esse receio. A genética clínica está associada a um legado trágico de eugenia, o conceito amplamente desacreditado de que a nossa espécie deve ser "melhorada" pela prevenção da reprodução de indivíduos considerados geneticamente indesejáveis ou inaptos. A eugenia surgiu na Grã-Bretanha e foi praticada amplamente nos EUA, em alguns casos até a década de 1970, mas seu apogeu catastrófico ocorreu na Alemanha durante a Segunda Guerra Mundial. A prática da genética e da genômica clínicas na medicina adulta mudou dramaticamente a esse respeito e, não apenas deixou de lado a eugenia, mas ela agora é indiscutivelmente disgênica. Ou seja, a prática da genética busca melhorar a saúde e o tempo de vida de indivíduos com distúrbios genéticos, teoricamente aumentando a frequência de variantes patogênicas na população, porque os indivíduos tratados conseguem viver mais e se reproduzir. O qualificador teórico aqui é importante porque, do ponto de vista global, esse efeito sobre a população é muito menor que a taxa de mutação natural. A genética reprodutiva ainda pode gerar preocupações em relação a tendências eugênicas. Embora não existam mais leis ou práticas médicas eugênicas, existem preocupações de que a grande disponibilidade de testagem pré-natal e de aborto seletivo associados a pressões econômicas e sociais contra as doenças e as deficiências constituia um viés eugênico sutil na área da medicina reprodutiva.

A mensagem final importante da história e da sociologia da genética é que os profissionais atuando na medicina para adultos e buscando melhorar a saúde de seus pacientes não devem hesitar em utilizar os diagnósticos genético e genômico e as terapias direcionadas por conta de receios persistentes do histórico de eugenia desse campo. Em relação a isso, a genética é semelhante a qualquer outro componente tecnologicamente avançado da medicina moderna e, portanto, não é diferente do restante da medicina. Ela pode ter dilemas bioéticos, que podem ser diferentes das outras especialidades médicas, mas eles não são particularmente maiores ou mais preocupantes que os de outras disciplinas. Os médicos devem ignorar

as alegações de que a genética e a genômica sejam, de alguma maneira, diferentes de todos os outros aspectos da medicina ou que elas sejam algo a ser evitado ou desencorajado. Um teste genético ou genômico utilizado para diagnosticar e tratar um adulto com uma doença cardíaca não é diferente do uso de um cateter, uma ultrassonografia ou uma dosagem de troponina – é apenas outro recurso da biomedicina moderna com grande potencial para melhorar a saúde e estender a longevidade.

## CONCLUSÃO

A estrutura do genoma humano é afetada por processos ancestrais e contínuos de mutação, que levam a um espectro amplo e contínuo de variação, abrangendo SNVs, CNVs e aberrações cromossômicas. Embora o genoma seja, de modo geral, estável, a ocorrência contínua e regular de variantes contribui para a doença, e a variação genética interindividual é substancial. A compreensão de todo o espectro dessa variação e sua associação com mudanças no fenótipo humano, incluindo as doenças, é o desafio central no campo da genômica clínica. O uso efetivo de tecnologias genéticas está aumentando rapidamente e já afetou todas as disciplinas médicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic medicine-progress, pitfalls, and promise. *Cell*. 2019;177:45-57.
2. Prohaska A, Racimo F, Schork AJ, et al. Human disease variation in the light of population genomics. *Cell*. 2019;177:115-131.
3. Chalravorty S, Hegde M. Gene and variant annotation for Mendelian disorders in the era of advanced sequencing technologies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2017;31:229-256.
4. Mackay DJG, Temple IK. Human imprinting disorders: principles, practice, problems and progress. *Eur J Med Genet*.

2017;60:618-626.

5. Deltas C. Digenic inheritance and genetic modifiers. *Clin Genet*. 2018;93:429-438.
6. Forsberg LA, Gisselsson D, Dumanski JP. Mosaicism in health and disease—clones picking up speed. *Nat Rev Genet*. 2017;18:128-142.
7. Kaufman BA, Picard M, Sondheimer N. Mitochondrial DNA, nuclear context, and the risk for carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2019;60:455-462.

7b. Eichler EE. Genetic variation, comparative genomics, and the diagnosis of disease. *N Engl J Med*. 2019;381:64-74.

8. Hannan AJ. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19:286-298.
9. Takumi T, Tamada K. CNV biology in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;48:183-192.
10. Nowakowska B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *J Appl Genet*. 2017;58:449-457.

10b. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:2344-2352.

10c. Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA*. 2020;324:1543-1556.

11. Yoshimoto M, Ludkovski O, Good J, et al. Use of multicolor fluorescence in situ hybridization to detect deletions in clinical tissue sections. *Lab Invest*. 2018;98:403-413.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-424.

12b. Donohue KE, Gooch C, Katz A, et al. Pitfalls and challenges in genetic test interpretation: An exploration of genetic professionals experience with interpretation of results. *Clin Genet*. 2021; 99:638-649.

# 37

# APLICAÇÕES DAS TECNOLOGIAS MOLECULARES NA MEDICINA CLÍNICA

GEOFFREY S. GINSBURG

O Projeto Genoma Humano, o impulsionador da exploração sistemática das bases moleculares das doenças, produziu a expectativa de que essas informações levariam à transformação da prática médica. A maioria das doenças é definida por sua localização anatômica e por seus sintomas clínicos e é tratada de modo inespecífico sem levar em conta a composição biológica única do indivíduo. Hoje em dia, as tecnologias baseadas no genoma possibilitam a análise da arquitetura molecular das doenças e do genoma dos portadores dessas doenças para melhorar o potencial de diagnóstico e as estratégias terapêuticas mais precisos.[1b] O Projeto Genoma Humano (https://www.genome.gov/10001772/all-about-the-human-genome-project-hgp/) forneceu a base para a medicina de precisão junto com avanços nas tecnologias de genotipagem e de sequenciamento, na bioinformática, na biologia dos sistemas e na biologia computacional. Hoje em dia, a medicina de precisão tenta se erguer sobre essa base, traduzindo essas descobertas na prática clínica, com a meta de melhorar a saúde e o cuidado dos indivíduos e das populações.

## TECNOLOGIAS MOLECULARES NO ESPECTRO DA SAÚDE E DA DOENÇA

Em 2015, o presidente dos EUA, Barack Obama, anunciou que aquele país embarcaria em uma iniciativa de medicina de precisão, recrutando mais de um milhão de pessoas no que agora é chamado de "All of US" (https://allofus.nih.gov/), cujos dados compartilhados de sequenciamento, de prontuários eletrônicos dos pacientes, de informações pessoais relatadas e de tecnologias digitais de saúde seriam analisados para alimentar um novo paradigma de entendimento da biologia das doenças, bem como a prática clínica do cuidado com a saúde guiado por dados. O paradigma resultante da medicina de precisão permitirá a tomada de decisões mais informada ao longo do espectro da saúde e da doença (como mostrado na Figura 37.1). Hoje em dia, já existem exemplos importantes do cuidado de precisão sendo utilizado na prática clínica (Tabela 37.1 e referências).[1] Os testes de DNA são utilizados para orientação de casais planejando uma gravidez e para o diagnóstico pré-natal com o sequenciamento do DNA fetal na circulação materna para avaliar os distúrbios mendelianos e do desenvolvimento. O sequenciamento de pacientes nas UTI neonatais está se tornando mais comum para o diagnóstico e a determinação das opções terapêuticas de recém-nascidos em estado grave. Para uma avaliação inicial do risco de doenças, a história familiar ainda é a ferramenta mais poderosa. Entretanto, para complementar a história familiar, pontuações de risco com base nas informações genômicas estão sendo definidas para algumas doenças crônicas. Embora ainda não apresentem a redução significativa do custo nem o aumento do rendimento do sequenciamento de DNA, as plataformas que medem o genoma expressado (RNA, proteínas, metabólitos) estão sendo cada vez mais utilizadas para definir estados fisiológicos em resposta ao ambiente, para classificar doenças, para confirmar diagnósticos e para predizer desfechos clínicos futuros. Essas abordagens formam a base da nova classificação molecular e da taxonomia das doenças e de seus diagnósticos, podendo fornecer modos mais precisos para detectar doenças em suas manifestações moleculares mais precoces, com frequência antes do aparecimento de manifestações clínicas. Além disso, a escolha de determinados fármacos está sendo cada vez mais guiada pelo genoma do paciente, bem como pela composição molecular da doença. Uma vez que a evolução de uma doença desde o risco basal ocorre frequentemente ao longo de muitos anos (Figura 37.1), os testes moleculares e diagnósticos periódicos definirão um novo tipo de cuidado com foco em avaliações de saúde e na prevenção de doenças, com o manejo proativo no lugar do paradigma atual de intervenção aguda e de administração de crises.

**Tabela 37.1** **Aplicação do diagnóstico molecular ao longo do contínuo da saúde até a**

| | doença. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **MOMENTO DA TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA** | ***CÂNCER*** | | ***DOENÇA CARDIOVASCULAR*** | |
| | **TESTE** | **INDICAÇÃO** | **TESTE** | **INDICAÇÃO** |
| Risco/suscetibilidade | *BRCA1, BRCA2 HNPCC TP53, PTEN* | Mama<br>Cólon<br>Sarcomas | *9p21 Familion®* com 5 genes | DAC<br>SQTL |
| Rastreamento | Genótipos de HPV | Colo do útero | *APOB, LDLR, LDLRA P1, PCSK9* | Hipercolesterolemia familiar |
| Diagnóstico | Origem do câncer | Câncer de origem primária desconhecida | *ABCC9, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, CAV3, DES, DSC2, DSG2, DSP, GPD1L, HCN4, JUP, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, LMNA, NKX2-5, PKP2, PLN, RANGRF, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SNTA1, TGFB3, TMEM43, TRDN, TRPM4, TTN* | Síndrome do QT longo |
| | OVA1 | Massa ovariana maligna | TnI, PNC, PCR<br>CorusCAD® | SCA<br>DAC |
| Prognóstico | Oncotype DX® (ensaio de 21 genes)<br>MammaPrint® (ensaio de 70 genes)<br>HER2/neu, RE, RP | Mama | | |
| Resposta a fármacos* | *BCR-ABL EML4-ALK* | Imatinibe (LMC) | *CYP2C19* | Clopidogrel |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Crizotinibe (CPCNP) | | |
| Monitoramento | CTC | Recorrência ou progressão tumoral | AlloMap® | Rejeição a transplante |

SCA = síndromes coronarianas agudas; PNC = peptídio natriurético cerebral; DAC = doença da artéria coronária; PCR = proteína C reativa; CTC = células tumorais circulantes; RE = receptor de estrogênio; HPV = papilomavírus humano; SQTL = síndrome do QT longo; RP = receptor de progesterona; TnI = troponina I. (Dados de Ginsburg GS, Willard H. eds., *Genomic and Personalized Medicine*. 3rd ed: Academic Press; 2016.)
*Pares adicionais de fármacos e genes podem ser encontrados na e-Tabela 37.1.

**e-Tabela 37.1** Pares fármaco-gene para orientar a testagem farmacogenômica.

| GENE | FÁRMACO | GENE | FÁRMACO |
|---|---|---|---|
| *HLA-B* | abacavir | *SLCO1B1* | cerivastatina |
| *HLA-B* | alopurinol | *G6PD* | cloranfenicol |
| *CYP2C19* | amitriptilina | *G6PD* | cloroquina |
| *CYP2D6* | amitriptilina | *G6PD* | clorpropamida |
| *UGT1A1* | atazanavir | *G6PD* | ciprofloxacino |
| *TPMT* | azatioprina | *CYP2C19* | clomipramina |
| *DPYD* | capecitabina | *CYP2D6* | clomipramina |
| *HLA-A* | carbamazepina | *G6PD* | dapsona |
| *HLA-B* | carbamazepina | *CYP2D6* | desipramina |
| *CYP2C19* | clopidogrel | *CYP2C19* | dexlansoprazol |
| *CYP2D6* | codeína | *G6PD* | dimercaprol |
| *CACNA1S* | desflurano | *POLG* | divalproato de sódio |
| *RYR1* | desflurano | *CYP2C19* | doxepina |
| *DPYD* | fluoruracila | *CYP2D6* | doxepina |
| *CYP2D6* | fluvoxamina | *CYP2B6* | efavirenz |
| *UGT1A1* | irinotecano | *CYP2D6* | eliglustate |
| *CACNA1S* | isoflurano | *CYP2C19* | esomeprazol |
| *RYR1* | isoflurano | *G6PD* | glibenclamida |
| *CFTR* | ivacaftor | *G6PD* | glimepirida |
| *TPMT* | mercaptopurina | *G6PD* | glipizida |
| *CYP2D6* | nortriptilina | *G6PD* | hidroxicloroquina |
| *CYP2D6* | ondansetrona | *CYP2C19* | imipramina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *CYP2D6* | oxicodona | *CYP2D6* | imipramina |
| *CYP2D6* | paroxetina | *CYP2C19* | lansoprazol |
| *CYP2C9* | fenitoína | *G6PD* | levofloxacino |
| *HLA-B* | fenitoína | *G6PD* | mafenida |
| *G6PD* | rasburicase | *G6PD* | mefloquina |
| *CACNA1S* | sevoflurano | *G6PD* | mesalazina |
| *RYR1* | sevoflurano | *CYP2B6* | metadona |
| *SLCO1B1* | sinvastatina | *G6PD* | azul de metileno |
| *CACNA1S* | succinilcolina | *CYP2D6* | metilfenidato |
| *CYP3A5* | tacrolimo | *CYP2D6* | mirtazapina |
| **GENE** | **FÁRMACO** | **GENE** | **FÁRMACO** |
| *CYP2D6* | tamoxifeno | *G6PD* | moxifloxacino |
| *DPYD* | tegafur | *HPRT1* | ácido micofenólico |
| *TPMT* | tioguanina | *G6PD* | ácido nalidíxico |
| *CYP2D6* | tramadol | *CYP2B6* | nevirapina |
| *CYP2D6* | tropisetrona | *G6PD* | nitrofurantoína |
| *CYP2C19* | voriconazol | *G6PD* | norfloxacino |
| *CYP2C9* | varfarina | *CYP2C19* | omeprazol |
| *CYP4F2* | varfarina | *HLA-B* | oxcarbazepina |
| *VKORC1* | varfarina | *CYP2C19* | pantoprazol |
| *CYP2C19* | citalopram | *G6PD* | pegloticase |
| *CYP2C19* | escitalopram | *G6PD* | fenazopiridina |
| *IFNL3* | alfapeginterferona 2a | *CYP4F2* | femprocumona |
| *IFNL3* | alfapeginterferona 2b | *SCN1A* | fenitoína |
| *IFNL3* | ribavirina | *CYP2D6* | pimozida |
| *CYP2C9* | acenocumarol | *G6PD* | primaquina |
| *CYP4F2* | acenocumarol | *G6PD* | probenecida |
| *HLA-A* | alopurinol | *CYP2D6* | protriptilina |
| *CYP2D6* | aripiprazol | *G6PD* | quinina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *CYP2D6* | atomoxetina | *CYP2C19* | rabeprazol |
| *UGT1A1* | belinostato | *CYP2D6* | risperidona |
| *CYP2D6* | brexpiprazol | *CYP2C19* | sertralina |
| *SCN1A* | carbamazepina | *CYP2D6* | sertralina |
| *NAGS* | ácido carglúmico | *G6PD* | nitrato de sódio |
| *CYP2C9* | celecoxibe | *RYR1* | succinilcolina |
| *G6PD* | sulfacetamida | *SERPINC1* | eltrombopague |
| *G6PD* | sulfadiazina | *CYP2D6* | fesoterodina |
| *G6PD* | sulfametoxazol e trimetoprima | *CYP2D6* | flecainida |
| *G6PD* | sulfassalazina | *CYP2C19* | flibanserina |
| *CYP2C19* | trimipramina | *CYP2C9* | flibanserina |
| *CYP2D6* | trimipramina | *CYP2D6* | flibanserina |
| *ABL2* | ácido valproico | *MTHFR* | fluoruracila |
| *ASL* | ácido valproico | *CYP2D6* | fluoxetina |
| *ASS1* | ácido valproico | *CYP2D6* | haloperidol |
| *CPS1* | ácido valproico | *F5* | contraceptivos hormonais para uso sistêmico |
| *NAGS* | ácido valproico | *NAT2* | isoniazida |
| *OTC* | ácido valproico | *HLA-DQA1* | lapatinibe |
| *POLG* | ácido valproico | *CYP2C9* | lesinurade |
| *GBA* | velaglucerase alfa | *MTHFR* | leucovorina |
| *CYP2D6* | venlafaxina | *HLA-B* | metazolamida |
| *CYP2D6* | vortioxetina | *HLA-C* | metazolamida |
| *CYP4F2* | varfarina | *HLA-B* | metimazol |
| *CYP2D6* | dextrometorfano | *MTHFR* | metotrexato |
| *CYP2D6* | quinidina | *SLCO1B1* | metotrexato |
| *G6PD* | eritromicina | *CYP2D6* | metoprolol |
| *G6PD* | sulfisoxazol | *CYP3A5* | midazolam |
| *CYP2C19* | brivaracetam | *CYP2D6* | modafinila |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *CYP2C19* | carisoprodol | *HLA-B* | nevirapina |
| *SLC6A4* | citalopram | *HLA-DRB1* | nevirapina |
| *G6PD* | dabrafenibe | *UGT1A1* | nilotinibe |
| *UGT1A1* | dolutegravir | *CYP2D6* | olanzapina |
| *CYP2D6* | donepezila | *MTHFR* | oxaliplatina |
| **GENE** | **FÁRMACO** | **GENE** | **FÁRMACO** |
| *SLC6A4* | escitalopram | *CYP2D6* | palonosetrona |
| *CYP2C9* | flurbiprofeno | *SLCO1B1* | pravastatina |
| *CYP2D6* | iloperidona | *CYP2D6* | propafenona |
| *G6PD* | lidocaína | *CYP2D6* | propranolol |
| *UGT1A1* | pazopanibe | *HLA-B* | propiltiouracila |
| *CYP2D6* | perfenazina | *CYP2D6* | quinina |
| *HLA-C* | alopurinol | *DRD2* | risperidona |
| *MT-RNR1* | antibacterianos aminoglicosídeos | *SLCO1B1* | rosuvastatina |
| *MC4R* | antipsicóticos | *COMT* | inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) |
| *HLA-DPB1* | ácido acetilsalicílico | *CYP3A5* | sirolimo |
| *CFTR* | atalureno | *CYP3A4* | tacrolimo |
| *CYP3A5* | atazanavir | *CYP2D6* | tansulosina |
| *MTHFR* | capecitabina | *CYP2D6* | terbinafina |
| *HLA-B* | carbimazol | *CYP2D6* | tetrabenazina |
| *MTHFR* | carboplatina | *CYP2D6* | tioridazina |
| *CYP2D6* | carvedilol | *CYP2D6* | timolol |
| *CYP2D6* | cevimelina | *CYP2D6* | tiotrópio |
| *XPC* | cisplatina | *CYP2D6* | tolterodina |
| *CYP2C19* | clobazam | *TNF* | inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) |
| *CYP2D6* | clozapina | *G6PD* | vitamina C |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *MTHFR* | ciclofosfamida | *CYP2D6* | zuclopentixol |
| *CYP3A5* | ciclosporina | *OPRM1* | alfentanila |
| *HLA-B* | dapsona | *COMT* | cisplatina |
| *CYP2D6* | darifenacina | *CES1* | clopidogrel |
| *CYP2C19* | diazepam | *GSTP1* | ciclofosfamida |
| *CYP2C9* | diclofenaco | *ABCB1* | digoxina |
| *CYP2D6* | dolasetrona | *CYP2A7P1* | efavirenz |
| *CYP2D6* | duloxetina | *GSTP1* | epirrubicina |
| *F5* | eltrombopague | *OPRM1* | etanol |
| *ABCB1* | fentanila | *GRIK4* | citalopram |
| *OPRM1* | fentanila | *HTR2A* | citalopram |
| *GSTP1* | fluoruracila | *HTR2C* | clozapina |
| *ITPA* | alfainterferona 2b, recombinante | *SOD2* | ciclofosfamida |
| *ABCB1* | metadona | *TP53* | ciclofosfamida |
| *OPRM1* | metadona | *ANKK1* | etanol |
| *ABCB1* | metotrexato | *DYNC2H1* | etoposídeo |
| *ABCB1* | morfina | *NQO1* | fluoruracila |
| *OPRM1* | morfina | *TYMS* | fluoruracila |
| *OPRM1* | naloxona | *UMPS* | fluoruracila |
| *OPRM1* | naltrexona | *CRHR1* | propionato de fluticasona |
| *ABCB1* | nevirapina | *CRHR1* | fluticasona/salmeterol |
| *CYP2A7P1* | nevirapina | *ADD1* | furosemida |
| *COMT* | nicotina | *CYP2D6* | galantamina |
| *ABCB1* | ondansetrona | *NT5C2* | gencitabina |
| *GSTP1* | oxaliplatina | *CETP* | inibidores de HMG-CoA redutase |
| *ABCB1* | oxicodona | *HMGCR* | inibidores de HMG-CoA redutase |
| *GSTP1* | compostos de platina | *LPA* | inibidores de HMG-CoA redutase |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *CYP2C8* | rosiglitazona | *NEDD4L* | hidroclorotiazida |
| *ADRB2* | salbutamol | *PRKCA* | hidroclorotiazida |
| *ADRB2* | salmeterol | *YEATS4* | hidroclorotiazida |
| *ABCB1* | sinvastatina | *C8orf34* | irinotecano |
| **GENE** | **FÁRMACO** | **GENE** | **FÁRMACO** |
| *BCHE* | succinilcolina | *SEMA3C* | irinotecano |
| *ABCB1* | sunitinibe | *UGT1A4* | lamotrigina |
| *ABCB1* | tramadol | *PTGFR* | latanoprosta |
| *OPRM1* | tramadol | *C11orf65* | metformina |
| *KCNIP4* | inibidores da ECA, simples | *SLC47A2* | metformina |
| *NQO1* | agentes alquilantes | *ATIC* | metotrexato |
| *CBR3* | antraciclinas e substâncias relacionadas | *MTRR* | metotrexato |
| *HAS3* | antraciclinas e substâncias relacionadas | *CYB5R1* | metoclopramida |
| *NQO1* | antraciclinas e substâncias relacionadas | *CYB5R2* | metoclopramida |
| *SLC28A3* | antraciclinas e substâncias relacionadas | *CYB5R3* | metoclopramida |
| *FKBP5* | antidepressivos | *CYB5R4* | metoclopramida |
| *GRIK4* | antidepressivos | *CCHCR1* | nevirapina |
| *HTR2A* | antidepressivos | *CHRNA3* | nicotina |
| *ANKK1* | antipsicóticos | *HTR2C* | olanzapina |
| *GP1BA* | ácido acetilsalicílico | *GSTM1* | oxaliplatina |
| *LTC4S* | ácido acetilsalicílico | *UGT2B15* | oxazepam |
| *PTGS1* | ácido acetilsalicílico | *HTR1A* | paroxetina |
| *APOE* | atorvastatina | *VDR* | alfapeginterferona 2b |
| *COQ2* | atorvastatina | *XRCC1* | platina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *KIF6* | atorvastatina | *DYNC2H1* | compostos de platina |
| *LDLR* | atorvastatina | *ERCC1* | compostos de platina |
| *FDPS* | bisfosfonatos | *NQO1* | compostos de platina |
| *CRHR1* | budesonida | *KIF6* | pravastatina |
| *ANKK1* | bupropiona | *TANC1* | radioterapia |
| *ADORA2A* | cafeína | *VDR* | ribavirina |
| *TYMS* | capecitabina | *HTR2C* | risperidona |
| *ACE* | captopril | *FCGR3A* | rituximabe |
| *EPHX1* | carbamazepina | *ABCG2* | rosuvastatina |
| *FLOT1* | carbamazepina | *COQ2* | rosuvastatina |
| *EGF* | cetuximabe | *COL22A1* | salbutamol |
| *FCGR3A* | cetuximabe | *CRHR2* | salbutamol |
| *GSTM1* | cisplatina | *TXNRD2* | inibidores seletivos da recaptação de serotonina |
| *TMEM43* | cisplatina | *GNB3* | sildenafila |
| *TP53* | cisplatina | *ADD1* | espironolactona |
| *TCF7L2* | sulfonamidas | *NAT2* | hidralazina |
| *ABCC4* | tenofovir | *NAT1* | dinitrato de isossorbida |
| *CRHR1* | triancinolona | *NAT2* | dinitrato de isossorbida |
| *CALU* | varfarina | *IFNL4* | alfapeginterferona 2a |
| *GGCX* | varfarina | *IFNL4* | alfapeginterferona 2b |
| *PROC* | varfarina | *ABCB1* | antidepressivos |
| *PROS1* | varfarina | *NUDT15* | azatioprina |
| *NAT1* | hidralazina | *NUDT15* | mercaptopurina |

Adaptada de https://cpicpgx.org/

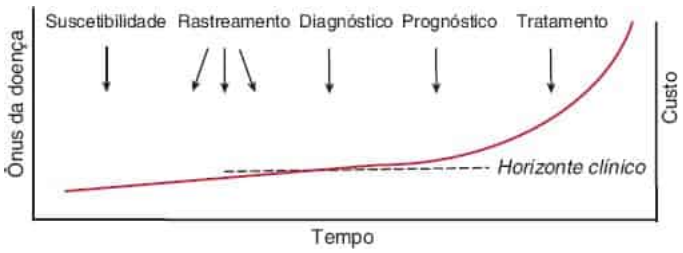


**FIGURA 37.1 Uso das tecnologias moleculares no *continuum* de saúde até a doença.** Várias tecnologias moleculares podem ser utilizadas agora para complementar a abordagem tradicional para avaliar a saúde e a doença ao longo da vida. A curva vermelha indica a evolução de uma doença crônica ao longo do tempo. A linha tracejada indica quando surgem sinais/sintomas clínicos. A meta geral é deslocar o paradigma de detecção e tratamento para a esquerda. (Adaptada de Ginsburg GS, Willard H. eds., *Genomic and Personalized Medicine*. 3rd ed: Academic Press; 2016.)

## GENOMAS, DOENÇA E TRATAMENTO

Uma questão essencial na medicina é até que ponto a variação genética influencia a probabilidade de aparecimento de uma doença, afeta a história natural da doença em combinação com o ambiente ou fornece indícios relevantes para o manejo da doença. Os genomas estão agora fornecendo novas abordagens para o diagnóstico, o estudo e o tratamento das doenças (ver adiante).

### Rastreamento de recém-nascidos, diagnóstico pré-natal e investigação preconceptiva do estado de carreador

Um desfecho natural da identificação de genes para distúrbios mendelianos raros (Capítulo 36) é a aplicação desses achados para detecção mais precoce da doença: ao nascimento (rastreamento de recém-nascidos), *in utero* (diagnóstico pré-natal) ou preconceptiva (pesquisa de estado de carreador). O rastreamento de recém-nascidos – um programa de saúde pública obrigatório e financiado pelo governo que foi desenvolvido para proteger os recém-nascidos por meio da pesquisa de distúrbios raros e tratáveis (e, portanto, preveníveis) logo após o nascimento – tem aumentado consistentemente da média de cinco doenças em 1995 para um painel de 34 doenças, que é recomendado atualmente pelo U.S. Department of Health and Human Services.[2] O sequenciamento rápido do genoma (cerca de 26 horas do exame até o resultado) tem sido relatado e utilizado para tratar pacientes com distúrbios sem diagnóstico fechado e potencialmente fatais em unidades de terapia intensiva (UTI) neonatal.[3,3b] Conforme aumenta o número de doenças investigadas no rastreamento dos recém-nascidos, o sequenciamento rápido tem o potencial de ampliar e acelerar o diagnóstico diferencial, resultando em menos tratamentos empíricos e rápida progressão para aconselhamento genético e prognóstico, além de, potencialmente, encerrar a odisseia diagnóstica dos pacientes e de seus familiares.[3c,3d]

O DNA fetal livre circulante no sangue materno foi isolado, amplificado e sequenciado de maneira não invasiva a partir de uma amostra de plasma materno em 1997. Em 2008, as tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS; do inglês, *next generation sequencing*) foram utilizadas com sucesso para a identificação de aneuploidias fetais a partir do DNA fetal livre no plasma materno. Estudos clínicos desse novo método foram realizados em seguida e, no fim de 2011, o teste pré-natal não invasivo da trissomia do 21 por sequenciamento do DNA no plasma materno já estava sendo oferecido comercialmente nos EUA. O rastreamento pré-natal não invasivo elimina a necessidade de procedimentos invasivos, enquanto expande muito o número de variantes genéticas que tradicionalmente eram detectadas *in utero*.

Antes da concepção, a investigação do estado de carreador possibilita que os casais avaliem o risco de ter um filho com um distúrbio mendeliano recessivo (Capítulo 36) e que eles utilizem essa informação para guiar suas decisões reprodutivas. Existem mais de 1.000 distúrbios mendelianos *recessivos* e raros para os quais a mutação genética causadora é conhecida. Embora essas mutações sejam raras individualmente, elas podem ter um impacto considerável na saúde pública se levarmos em consideração que cada pessoa carreia em média 2,8 mutações para

distúrbios recessivos graves conhecidos. O impacto do rastreamento pode ser considerável em termos de redução das taxas de morbidade e mortalidade das doenças na população geral.

## Sequenciamento: impulsionador da medicina de precisão

Os estudos de associação genômica ampla (GWAS; do inglês, *genome-wide association study*) estrearam em 2005 com a identificação de variantes no gene do fator H do complemento como a causa de degeneração macular relacionada com a idade (https://www.ebi.ac.uk/gwas/). Agora, o catálogo do GWAS contém mais de 3.000 publicações e mais de 50.000 associações singulares entre traços e polimorfismos de nucleotídio único (SNP) a partir de grandes coortes de pacientes e controles em numerosas doenças. GWAS foi uma abordagem transformadora para a identificação sem vieses da variação genética comum em todo o genoma humano, oferecendo uma oportunidade sem precedentes para descobrir novas vias biológicas das doenças. Ainda assim, a descoberta real das variantes causadoras de doenças e a genômica funcional dos achados de GWAS têm amadurecido lentamente. Entretanto, novas tecnologias de edição genética utilizando repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente intercaladas (CRISPR; do inglês, *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) e nucleases com efetores do tipo ativador transcricional (TALEN; do inglês, *transcription activator-like effector nucleases*) estão modificando a abordagem para definir a biologia das variantes genéticas descobertas por GWAS e sequenciamento.[4,4b]

Desde 2001, o custo do sequenciamento do genoma humano caiu de mais de US$ 3 bilhões para menos de mil dólares. Atualmente, a tecnologia de sequenciamento de nova geração (NGS) consegue ler aproximadamente 150 bilhões de bases em 1 dia e possibilita a medida direta não apenas das variantes comuns, mas, também, teoricamente, de toda a variação existente em um genoma. Estima-se que a frequência populacional de variantes da linhagem germinativa seja de aproximadamente 1 em cada 1.000 das 3,2 bilhões de posições de nucleotídios, originando aproximadamente 3 milhões de variantes em um genoma humano. O desafio é descobrir o significado das variantes, muitas delas ocorrendo em regiões não codificadoras do genoma, cuja função é majoritariamente desconhecida. A importância das variantes não codificadoras ainda é pouco compreendida e, portanto, o foco clínico tem sido no sequenciamento do exoma (que pesquisa variações na sequência codificadora do genoma) onde as mutações exercem efeitos previsíveis nas estruturas proteicas *downstream* (ou seja, abaixo do gene a ser transcrito). A interpretação genômica é um gargalo importante na aplicação do sequenciamento na medicina clínica.[5] Isso ocorre principalmente por conta da escassez de diagnósticos definitivos associados a uma variante causal e de bancos de dados fragmentados onde estão armazenados os achados. Com os esforços crescentes para encorajar o compartilhamento de dados e a criação de bancos de dados intercambiáveis, espera-se que diagnósticos definitivos a partir de dados genômicos sejam cada vez mais comuns.[6] O American College of Medical Genetics and Genomics atualmente define 59 variantes no genoma humano que criam ou aumentam o risco de determinadas doenças (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/), que, quando encontradas, devem ser discutidas com seus portadores.

## Previsão de risco para doenças complexas comuns

Apesar das fortes associações estatísticas entre variantes genéticas e doenças complexas em GWAS, o baixo risco relativo do alelo da doença (geralmente < 2) limita seu uso para a avaliação da predisposição e risco à doença. Existem exceções notáveis que incluem a variação genética subjacente às síndromes de câncer de mama hereditárias, da síndrome de Lynch e da hipercolesterolemia familiar, em que algumas variantes possibilitaram o tratamento preventivo ou o rastreamento dos familiares, bem como tem sido considerada sua inclusão em programas de rastreamento populacional. Apesar dos avanços nos exames genéticos, a história familiar continua sendo uma das melhores ferramentas para identificar os riscos de doenças comuns. De fato, para condições com herdabilidade elevada, como as doenças cardiovasculares, a história familiar é um preditor muito mais forte do que qualquer combinação de marcadores genéticos/genômicos. Um modelo sugere que nem a história familiar nem a testagem genética devem ser utilizadas individualmente e que o valor verdadeiro de previsão da doença, de avaliação dos riscos e de diagnóstico diferencial provém do uso combinado dessas ferramentas.

## Sequenciamento clínico para doenças raras e dilemas diagnósticos

Mais de 3.500 distúrbios mendelianos apresentam uma base molecular conhecida (http://omim.org/). Entretanto, existe pelo menos a mesma quantidade de traços mendelianos para os quais as bases moleculares ainda não foram identificadas. O potencial do sequenciamento clínico para a descoberta das causas e para a identificação das opções terapêuticas dessas doenças raras – e, muitas vezes, debilitantes – levou à formação de vários consórcios científicos nacionais e internacionais para o estudo dessas doenças raras. Em alguns centros clínicos especializados e por intermédio de programas como o National Human Genome Research Institute's Undiagnosed Diseases Program (http://www.genome.gov/27544402), o sequenciamento clínico está sendo oferecido a pacientes com suspeita de doenças genéticas – os chamados "dilemas diagnósticos". Os resultados preliminares desses programas de sequenciamento clínico sugerem que a taxa de sucesso para a identificação do gene envolvido seja de cerca de 33%, oferecendo esperança de um diagnóstico para milhares de indivíduos com distúrbios raros não diagnosticados ou tratados anteriormente.[7]

## Farmacogenômica: variantes genéticas na linhagem germinativa e resposta a fármacos

Ao longo da última década, foram descobertos muitos marcadores genômicos de eficácia, potencial de efeitos colaterais e posologia de medicamentos e seu uso tem sido recomendado na prática clínica (e-Tabela 37.1). Porém, sua incorporação na prática clínica tem sido variável, apesar de sua evidente relevância/funcionalidade. Em alguns casos, como o genótipo *HLA-B*5701* para o antirretroviral abacavir e o genótipo *HLA-B*1502* para o fármaco anticonvulsionante carbamazepina, os portadores desses genótipos devem evitar completamente o fármaco para eliminar um evento adverso grave específico. Em outros casos, como *TPMT* para a mercaptopurina ou *CYP2C9/VKORC1* para a varfarina, o ajuste da dose do fármaco com base no genótipo ajuda a evitar a toxicidade e a melhorar a eficácia. A *funcionalidade/relevância* não é suficiente para garantir a incorporação dos exames farmacogenômicos, como exemplificado pelo fármaco antiplaquetário clopidogrel. Nos EUA, a bula do clopidogrel apresenta uma advertência sobre a alteração da eficácia desse fármaco em indivíduos com a variante genética *CYP2C19*; contudo, frequentemente não existe um consenso claro entre os médicos sobre o uso dos testes. Os marcadores genéticos preditivos de redução da eficácia terapêutica podem encontrar resistência ainda maior no caso de fármacos bem estabelecidos, a menos que haja evidências fortes de validade e utilidade clínicas do exame (ver adiante).

## Farmacogenômica e câncer: sequenciamento somático do DNA tumoral para terapias farmacológicas direcionadas

O câncer resulta de mutações no DNA somático que conferem uma vantagem de crescimento para as células com essas mutações, originando os tumores. A comparação do perfil genético de tumores e do tecido normal adjacente pode revelar variações adquiridas no DNA que promoveram o crescimento e indicar alvos para o tratamento.[8] A ideia de associar fármacos a marcadores tumorais específicos se tornou uma realidade na metade dos anos 1980 quando estudos moleculares detalhados de câncer de mama levaram à descoberta do receptor 2 para o fator de crescimento epidérmico humano (HER-2; do inglês, *human epidermal growth factor receptor 2*), um biomarcador superexpressado em aproximadamente 30% dos tumores de mama e associado a desfechos adversos. Subsequentemente, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado direcionado para HER-2, foi desenvolvido em 1998 e apresentou eficácia aumentada em pacientes cujos tumores eram positivos para essa molécula. A testagem de HER-2 agora é parte do manejo padrão do câncer de mama. Na última década, outros exemplos de terapias anticâncer associadas a diagnósticos genéticos emergiram (https://www.mycancergenome.org/). Por exemplo, a pesquisa de mutações no gene *EGFR* melhorou bastante a eficácia dos fármacos gefitinibe e erlotinibe, pequenas moléculas usadas no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas que atuam sobre o *EGFR*. Para o câncer colorretal metastático, tumores com mutações no gene *KRAS* são, habitualmente, resistentes ao tratamento com cetuximabe e panitumumabe, o que levou a American Society of Clinical Oncologists e a U.S. Food and Drug Administration (FDA) a desaconselharem o uso dessas substâncias nesses pacientes. O NGS agora possibilita uma avaliação abrangente de marcadores tumorais que indicam o potencial de uma terapia específica ser eficaz em determinado tumor (https://www.mycancergenome.org/). Em 2011, duas substâncias anticâncer receberam aprovação acelerada da FDA para serem utilizadas com um teste diagnóstico: crizotinibe para o tratamento de pacientes com câncer de

pulmão de células não pequenas metastático ou local, com um teste genético diagnóstico para a detecção da fusão dos genes *EML4-ALK*, e vemurafenibe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável positivos para mutações *BRAF* V600E. O International Cancer Genome Consortium (https://www.icgc.org/icgc) e o Cancer Genome Atlas (http://cancergenome.nih.gov/) representam esforços colaborativos internacionais para definir o espectro de mutações encontradas em tumores, mapeando a paisagem genômica do câncer. Esses esforços fornecerão a base para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adicionais contra novos alvos; entretanto, mesmo se eles forem bem-sucedidos, os resultados podem ser curtos uma vez que pode ocorrer resistência terapêutica. Desse modo, embora o NGS seja uma ferramenta promissora para a avaliação do genoma do câncer, ele pode não ser uma panaceia para a medicina genômica do câncer.

### Sequenciamento microbiano para o diagnóstico de doenças infecciosas

No caso de doenças infecciosas, o diagnóstico por NGS pode suplantar a necessidade do crescimento de microrganismos em cultura, o que era anteriormente uma grande barreira para a identificação dos patógenos. Por exemplo, em 2003, o sequenciamento de amostras de pacientes infectados com síndrome respiratória aguda grave (SARS; do inglês, *severe acute respiratory syndrome*) identificou o agente responsável como um coronavírus. A comparação de sequências de um microrganismo isoladas de vários indivíduos em uma epidemia fornece um quadro a respeito da evolução desse microrganismo, possibilitando inferir onde o surto começou e como a infecção se propagou.[9] O sequenciamento foi utilizado para determinar a origem de surtos históricos de cólera, de tuberculose e da *influenza* H1N1 de 2009. A aplicação clínica do NGS para doenças infecciosas foi destacada quando *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em um surto hospitalar foi identificada a partir do sequenciamento em tempo real da bactéria nos indivíduos infectados e do exame das diferenças genéticas.

## O GENOMA EXPRESSO

### Testes genômicos complexos com múltiplos marcadores para diagnóstico e prognóstico de doenças

Além da sequência de DNA, medidas da expressão gênica, proteínas, metabólitos e mudanças epigenéticas estão sendo utilizadas para gerar perfis abrangentes dos sistemas biológicos na saúde e na doença. Muitos dos desafios computacionais para a análise desses bancos de dados grandes e complexos estão sendo enfrentados para a formação da nova geração de biomarcadores que são multianalíticos, diagnósticos, prognósticos e preditivos. Um número crescente de testes comercializados agora mede os níveis de proteínas ou RNA, frequentemente com algoritmos complexos, possibilitando o diagnóstico e o prognóstico. O exemplo é o Oncotype Dx® (Genomic Health, Inc.), um teste que avalia a expressão de 21 genes em tecidos tumorais para determinar a probabilidade de recorrência da doença em mulheres com câncer de mama positivo para o receptor de estrogênio em estágio inicial. O teste avalia os níveis de expressão, convertendo-os em uma pontuação de risco de recorrência, que ajuda a guiar o tratamento de pacientes, reduzir os custos globais do sistema de saúde e melhorar os desfechos e, hoje em dia, esse exame é coberto pelas principais companhias de seguro de saúde dos EUA. Outros exemplos incluem MammaPrint® (Agendia, Inc.), que analisa a expressão de 70 genes para determinar se os pacientes correm risco elevado ou baixo de recorrência de câncer de mama; Allomap® (CareDx, Inc.), um painel para a avaliação da expressão de 11 assinaturas de RNA no sangue para o monitoramento da rejeição após transplante cardíaco; e Corus CAD® (CardioDx, Inc.), um painel com 23 genes para rastrear assinatura de RNA em pacientes com doença da artéria coronária (DAC) obstrutiva.

Apesar de sua complexidade, os ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos como esses estão começando a ser usados na prática clínica. A orientação de 2007 da agência norte-americana FDA sugeria que os ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos fossem utilizados para a tomada de algumas decisões de saúde críticas e, portanto, devem ser regulados por essa agência. Alguns, mas não todos, ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos vendidos têm validade clínica e analítica comprovada, mas ainda não há evidências de sua utilidade na prática clínica. Além disso, a própria natureza dos ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos apresenta desafios para os segurados, que têm que lidar não apenas com os dados ou com a utilidade clínica limitada desses estudos, mas também com o processo de reembolso desses testes, que inclui tanto um componente laboratorial quanto um algoritmo associado para a avaliação do risco, sendo que o pagamento dessa última porção é de responsabilidade integral do paciente nos EUA.

O sucesso de alguns ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos é evidência do valor da biologia computacional, mas também da importância dos recursos financeiros e promocionais que os desenvolvedores comerciais desses testes precisam ter. As empresas desenvolvendo ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos conseguem financiar estudos importantes para a demonstração da validade clínica, navegar pelos meandros regulatórios e pleitear a cobertura de seus custos pelas empresas de seguro, além de disseminar seus exames por intermédio do *marketing* para os médicos. Seus esforços frequentemente oferecem lições valiosas sobre a tradução efetiva dos exames moleculares complexos para a medicina. A FDA pausou sua tentativa de regulamentação dos ensaios para diagnóstico *in vitro* com múltiplos analitos e priorizou o desenvolvimento de uma estrutura de supervisão dos testes desenvolvidos pelos laboratórios (LDTS; https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416685.pdf ) em 2014, embora a orientação final sobre esse tópico ainda deva ocorrer.

### Perfil metabólico e proteico

*Endofenótipos* são os vários domínios moleculares que existem em níveis intermediários de organização entre o genótipo e o fenótipo, inclusive metabolômica e proteômica.[10] Um perfil metabólico é bastante semelhante a alguns dos perfis tradicionais testados, como lipidograma, embora seja mais abrangente. A metabolômica avalia modificações nos metabólitos ou no meio químico posteriores às alterações genômicas e proteômicas. Estima-se que seres humanos contenham aproximadamente 5.000 metabólitos pequenos bem-definidos, e a identificação dessa assinatura metabólica em algumas doenças pode ter utilidade prática para a elaboração de terapias porque as alterações metabólicas imediatamente sugerem alvos enzimáticos para serem tratados farmacologicamente. Como a genômica e a proteômica, a metabolômica pode ser útil no diagnóstico de doenças, no prognóstico delas e no desenvolvimento de fármacos. A metabolômica será, provavelmente, uma ferramenta valiosa para a avaliação da toxicidade induzida por fármacos. A análise do perfil metabólico-alvo baseada em espectrometria de massa tem sido cada vez mais aplicada em estudos de doenças e condições humanas. Essas ferramentas estão sendo aplicadas em diversas áreas, como diabetes melito, obesidade, doenças cardiovasculares, câncer e transtornos mentais.

O estudo em larga escala de proteínas, a proteômica, possibilita a identificação e a expressão diferenciada concomitantes de proteínas, comparando-as entre dois estados fisiológicos (como saúde e doença). A proteômica quantitativa, em que são medidas as diferenças globais na abundância proteica, continua sendo uma área prioritária para a descoberta de biomarcadores e para a medicina molecular.[11] Essa área tem sido dominada pelas abordagens envolvendo isótopos estáveis, mas métodos quantitativos sem o uso de marcadores foram desenvolvidos recentemente e utilizam a intensidade de peptídios iônicos e comparam essas intensidades às de outras amostras. Os métodos sem marcadores têm como vantagem seu maior rendimento e menor manipulação das amostras. O monitoramento de várias reações ou de algumas reações de peptídios específicos nos líquidos biológicos possibilita a quantificação da abundância absoluta das proteínas em amostras clínicas. Embora essa tecnologia seja relativamente imatura em suas aplicações na saúde e na doença humanas em comparação com a análise de RNA ou de metabólitos, acredita-se que esses métodos, em combinação com o desenvolvimento da tecnologia da espectrometria de massa, levarão a proteômica a um uso mais rotineiro na classificação e no diagnóstico, no prognóstico e na farmacogenômica de algumas doenças nos próximos anos.[11b]

## A IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA DE PRECISÃO NA PRÁTICA CLÍNICA

Apesar do progresso e da aceleração na descoberta da informação genômica com potencial para impactar o cuidado médico, ainda existem desafios e barreiras significativos para a amplificação do uso da genômica na prática clínica.[12] Vários institutos de saúde dos EUA apoiaram a formação de redes (p. ex., CSER [https://cserconsortium.org/] e IGNITE [http://ignite-genomicmedicine.org/]) que estão enfrentando esses desafios e elaborando soluções. Os desafios incluem a geração de evidências, os métodos de implementação, a posse e o compartilhamento dos dados, a infraestrutura e o engajamento e a confiança dos participantes (Tabela 37.2).

### GERAÇÃO DE EVIDÊNCIAS

A adoção da medicina genômica é prejudicada significativamente pela falta de evidências de sua utilidade clínica ou de seu impacto nos desfechos de saúde. Evidências são necessárias para a demonstração de que as abordagens genômicas fornecem melhores desfechos de saúde de modo custo-efetivo e acessível. Conforme as tecnologias

baseadas no genoma amadurecem cientificamente, é preciso elaborar mecanismos para garantir a avaliação e a geração contínua de evidências de seu valor para os pacientes, os profissionais de saúde e os sistemas de saúde. Hoje em dia, o ritmo das descobertas é muito maior do que a nossa capacidade de avaliar sistematicamente o valor de cada tecnologia utilizando as abordagens tradicionais, como os estudos clínicos controlados e randomizados (ECRs). O avanço nesse campo provavelmente se beneficiará do uso de uma gama de fontes científicas, incluindo ECRs, estudos clínicos pragmáticos, estudos observacionais e mineração de dados a partir de registros eletrônicos de saúde.

**Tabela 37.2** **Desafios e soluções para possibilitar o uso da medicina de precisão na prática.**

| DESAFIO | POTENCIAIS SOLUÇÕES |
|---|---|
| Geração de evidências | • Equilibrar o uso de evidências geradas a partir de estudos controlados randomizados com a análise de grandes bancos de dados e estudos observacionais<br>• Uma estrutura que garanta a geração contínua de evidências uma vez que os produtos sejam aprovados pelos órgãos reguladores e entrem no mercado<br>• Possível aprovação final das agências regulatórias e dos contribuintes com a inclusão de uma análise econômica de saúde |
| Implementação | • Dados com estrutura padronizada e elementos comuns nos dados nos prontuários eletrônicos dos pacientes<br>• Implementação de um conjunto de ferramentas globais centralizadas para a inclusão de dispositivos que permitam a otimização das decisões<br>• Aumento do investimento na ciência para a implementação e nas pesquisas para a difusão, bem como os impactos para os desfechos individuais e para a saúde pública<br>• Incentivos para encorajar a adoção das melhores práticas de medicina de precisão por médicos e por sistemas de saúde |
| Posse, privacidade e compartilhamento dos dados | • Incentivos entre as empresas públicas e privadas, a academia e o governo<br>• Governança dos dados e estrutura da posse dos dados<br>• Medidas de privacidade e riscos associados a violações dos dados |
| Engajamento dos pacientes e público | • Uma agenda de pesquisa para compreender as preferências, as crenças, a escolaridade e os valores dos participantes nas pesquisas de medicina de precisão e no cuidado clínico<br>• Os programas devem abordar populações excluídas<br>• Programas educacionais, começando nos primeiros estágios da educação formal, para enfatizar a precisão e os conceitos relacionados |

Adaptada de Ginsburg GS, Finkelman E, Balatbat C, Flott K, Prestt J, Dzau V. (2016). *Precision Medicine: A Global Action Plan for Impact*. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health, 2016.

Uma estratégia para o desenvolvimento da base de evidências é o uso da coleção contínua de dados entre diversas populações após a entrada no mercado do fármaco ou do teste diagnóstico. Desse modo, uma estrutura que guie a implementação e garanta a geração contínua de evidências uma vez que esses produtos tenham sido aprovados pelas agências reguladoras e tenham entrado no mercado ou por intermédio de uma "rede de implementação de medicina genômica" dedicada (como a IGNITE [http://ignite-genomicmedicine.org/]) poderia aumentar o ritmo de adoção. A captação de dados e o desenvolvimento de evidências após a entrada no mercado é

um paradigma que tem sido amplamente subutilizado e que poderia avaliar o impacto econômico das abordagens da medicina genômica. A aquisição longitudinal dos dados econômicos necessários para as decisões de cobertura frequentemente é difícil de gerar no contexto dos estudos clínicos.

## IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA DE PRECISÃO NOS SISTEMAS DE SAÚDE

A geração da base científica para a medicina de precisão requer a superação de muitos desafios práticos e logísticos, como a ausência de infraestrutura adequada de tecnologia da informação (TI), padrões e operabilidade cruzada entre os dados, tecnologia para suporte à decisão e financiamento para a implementação e a pesquisa translacional. Os prontuários eletrônicos dos pacientes podem permitir a conexão entre a informação genética e outros dados de saúde, permitindo a geração de novos conhecimentos a respeito da saúde e da doença. Entretanto, mesmo onde os prontuários eletrônicos dos pacientes estão disponíveis, eles geralmente não foram preparados para lidar com a informação genômica. Adicionalmente, também há uma falta de padrões para como esses dados devem ser armazenados. Isso é chamado de interoperabilidade, ou a capacidade de que os programas de TI se comuniquem com outros sistemas tanto em termos de dados e de códigos que eles contêm quanto dos sistemas operacionais que eles utilizam. Além disso, devem ser desenvolvidos padrões para dados estruturados, ou elementos comuns dos dados, a serem capturados pelos prontuários eletrônicos dos pacientes. A obtenção desses dados estruturados permitirá que os conjuntos de dados sejam agregados entre os sistemas de saúde, possibilitando a criação de coortes científicas entre as instituições. Isso melhoraria o poder estatístico das análises. Um exemplo de trabalho sendo feito para permitir a integração da informação genômica é o DIGITizE – Action Collaborative of the National Academies of Science, Medicine and Engineering (http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Research/GenomicBasedResearch/Innovation-Collaboratives/EHR.aspx).

O apoio às decisões clínicas está se tornando mais relevante conforme o volume de informação que os médicos precisam ter "à disposição" aumenta e conforme as condições clínicas continuam a ser subdivididas e tratadas de modo diferente.[13] O apoio à decisão clínica tem o poder da utilização da informação genética para guiar a tomada de decisões, reduzir a carga cognitiva e, potencialmente, limitar os erros de medicamentos. O apoio à decisão clínica, possibilitado por uma infraestrutura robusta de TI, representa uma abordagem importante para garantir a adesão à medicina de precisão baseada em evidências na prática clínica, bem como uma plataforma para o compartilhamento de sucessos clínicos e de informação capaz de economizar recursos.

## POSSE, PRIVACIDADE E COMPARTILHAMENTO DE DADOS

O compartilhamento de dados entre sistemas de saúde, indústrias, pesquisadores, médicos e pacientes é parte integrante da geração de evidências e necessário para avançar a nossa compreensão da saúde e da doença. Estão sendo desenvolvidos protótipos para o compartilhamento de dados genômicos e clínicos em uma plataforma centralizada,[14] mas os custos de TI podem ser proibitivos para alguns sistemas de saúde. Essas populações mal servidas podem ser excluídas e essas pessoas podem ser sub-representadas ou podem estar completamente ausentes dos bancos de dados compartilhados. Coletar dados mais abrangentes e mais diversos e compartilhá-los com sistemas de saúde menores ou com limitações importantes de recursos é crítico para que essas populações sejam incluídas nas estratégias futuras da medicina de precisão. De fato, o programa "All of US" (https://allofus.nih.gov/) tornou prioritária a inclusão de minorias e de populações sub-representadas e mal atendidas nas coortes clínicas.

| **Recursos adicionais** | |
|---|---|
| ***WEBSITE*** | **URL** |
| CPIC | http://www.pharmgkb.org/page/cpic |

| | |
|---|---|
| EGAPP | http://www.egappreviews.org/ |
| FDA Biomarkers | http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378. |
| Genetic Testing Registry | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/ |
| PharmGKB | http://www.pharmgkb.org |
| IGNITE | https://ignite-genomics.org/ |

Os arcabouços regulatórios precisam abordar as preocupações dos participantes relacionadas com a posse e a privacidade dos dados. Dada a natureza intrinsecamente identificável dos dados genômicos, os pacientes têm preocupações a respeito de sua privacidade e de seus direitos.[15] Como a obtenção do consentimento livre e esclarecido do participante é o primeiro passo necessário para a coleta dos dados para pesquisas, o processo de consentimento livre e esclarecido poderia ser realizado de maneira mais padronizada e objetiva globalmente, incluindo a implementação e a padronização de ferramentas eletrônicas não tradicionais, que façam com que seja mais fácil a coleta do consentimento tanto para os pacientes quanto para os pesquisadores.

A legislação norte-americana proíbe a discriminação com base nos dados genéticos, como o *Genetic Information Nondiscrimination Act*, de 2008,[16] um passo importante para aliviar os receios do público sobre a possível utilização de seus dados genômicos. O processo de consentimento livre e esclarecido poderia ser facilitado por uma estrutura que (1) aborde os riscos e as preocupações dos pacientes e do público geral, (2) forneça informações sobre as proteções à privacidade em uso e (3) forneça informações sobre como o compartilhamento de dados promove o bem público.

## ENGAJAMENTO E CONFIANÇA DO PARTICIPANTE

Os participantes são, de fato, os principais estimuladores da medicina de precisão. Suas informações genéticas e pessoais contribuem para a pesquisa e, por fim, para a geração de evidências. Seu apetite pelo compartilhamento dos dados encorajará a implementação da genômica na assistência à saúde. Sua confiança de que seus dados pessoais serão utilizados de maneira efetiva e ética possibilitará o compartilhamento de dados. As iniciativas que buscam maior engajamento entre os participantes e as áreas de cuidado clínico e de pesquisa de vários sistemas de saúde farão com que esse campo progrida. O engajamento está aumentando por intermédio de vários canais, incluindo as abordagens educativas tradicionais (para médicos, pacientes e o público geral) e de organizações de pacientes e de defesa da saúde.

Por conta da natureza longitudinal da geração de evidências na medicina de precisão, devem ser realizados esforços contínuos para engajar e atualizar os participantes a respeito dos riscos e benefícios existentes e/ou potenciais da participação nas pesquisas da medicina de precisão para ajudar a manter uma parceria frutífera dos participantes e dos seus familiares. As estratégias de engajamento com o participante devem prestar atenção à diversidade do grau de instrução em relação a tópicos de saúde e à matemática (p. ex., como a informação a respeito dos riscos pode ser compreendida) da população. O grau de engajamento dos indivíduos com as pesquisas e o cuidado clínico depende de sua capacidade de acessar e compreender a informação sobre a saúde, os documentos de consentimento relevantes e o impacto em potencial dos testes e tratamentos sobre seus desfechos clínicos. Esforços poderiam ser envidados não apenas para garantir que a informação seja oferecida aos participantes (talvez por intermédio de portais de pacientes conectados com os prontuários eletrônicos, como discutido anteriormente) e que esse material esteja dentro de um contexto e seja culturalmente adequado. A medicina de precisão e a genômica podem exacerbar as disparidades existentes nos sistemas de saúde; portanto, esforços adicionais serão necessários para garantir que os vários grupos étnicos e culturais sejam informados, engajados e representados para garantir que a medicina de precisão tenha o máximo impacto na melhora dos desfechos de saúde.[17]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ginsburg GS, Willard H. Genomic and Personalized Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Academic Press; 2016.

1b. Manolio TA, Rowley R, Williams MS, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet*. 2019;394:511-520.

2. https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/65199. Accessed June 5, 2019.

3. Miller NA, Farrow EG, Gibson M, et al. A 26-hour system of highly sensitive whole genome sequencing for emergency management of genetic diseases. *Genome Med*. 2015;7:1-16.
3b. Lunke S, Eggers S, Wilson M, et al. Feasibility of care of adults with down syndrome: a clinical guidelines in the Australian Public Health Care System. *JAMA*. 2020;323:2503-2511.
3c. Eichler EE. Genetic variation, comparative genomics, and the diagnosis of disease. *N Engl J Med*. 2019;381:64-74.
3d. Wise AL, Manolio TA, Mensah GA, et al. Genomic medicine for undiagnosed diseases. *Lancet*. 2019;394:533-540.
4. Foss DV, Hochstrasser ML, Wilson RC. Clinical applications of CRISPR-based genome editing and diagnostics. *Transfusion*. 2019;59:1389-1399.
4b. Urnov FD. Prime time for genome editing? *New Engl J Med*. 2020;382:481-484.
5. Biesecker LG, Nussbaum RL, Rehm HL. Distinguishing variant pathogenicity from genetic diagnosis: how to know whether a variant causes a condition. *JAMA*. 2018;320:1929-1930.
6. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med*. 2018;3:1-8.
7. Splinter K, Adams DR, Bacino CA, et al. Effect of genetic diagnosis on patients with previously undiagnosed disease. *N Engl J Med*. 2018;379:2131-2139.
8. Dey N, Williams C, Leyland-Jones B, et al. Mutation matters in precision medicine: a future to believe in. *Cancer Trust Rev*. 2017;55:136-149.
9. Kan B, Zhou H, Du P, et al. Transforming bacterial disease surveillance and investigation using whole-genome sequence to probe the trace. *Front Med.* 2018;12:23-33.
10. Hoffman JM, Lyu Y, Pletcher SD, et al. Proteomics and metabolomics in ageing research: from biomarkers to systems biology. *Essays Biochem*. 2017;61:379-388.
11. Li H, Han J, Pan J, et al. Current trends in quantitative proteomics—an update. *J Mass Spectrom*. 2017;52:319-341.
11b. Suhre K, McCarthy MI, Schwenk JM. Genetics meets proteomics: perspectives for large populationbased studies. *Nat Rev Genet*. 2021;22:19-37.
12. Adams DR, Eng CM. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379:1353-1362.
13. Castanada C, Nalley K, Mannion C, et al. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. *J Clin Bioinforma*. 2015;5:1-16.
14. Aronson S, Rehm N. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature*. 2015;526:336-342.
15. Ratcliff CL, Kaphingst KA, Jensen JD. When personal feels invasive: foreseeing challenges in precision medicine communication. *J Health Commun*. 2018;23:144-152.
16. U.S. Equal Employment Opportunity Commission. The genetic information nondiscrimination act of 2008. https://www.eeoc.gov/laws/statutes/gina.cfm. Accessed June 5, 2019.
17. Ginsburg GS, Finkelman E, Balatbat C, et al. Precision medicine: a global action plan for impact. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health; 2016. http://www.wish.org.qa/wp-content/uploads/2018/01/IMPJ4495_WISH_Precision_Medicine_Report_WEB.pdf. Accessed June 5, 2019.

38

# MEDICINA REGENERATIVA E TERAPIAS CELULARES E GÊNICAS

LIOR GEPSTEIN E KARL SKORECKI

## TERAPIA CELULAR

### Introdução e definições

Existe uma necessidade clínica considerável para o desenvolvimento de métodos que facilitem a regeneração de tecidos e órgãos "doentes" ou lesionados. Essa necessidade surge a partir da prevalência assustadora de traumatismos, distúrbios congênitos, isquemias e processos degenerativos, que estão se tornando cada vez mais urgentes conforme a população mundial aumenta e envelhece. O câncer está associado a esse campo tanto diretamente (reposição da função vital perdida do órgão em decorrência da invasão pelo câncer ou das modalidades terapêuticas para o câncer, como o fornecimento de terapias celulares e gênicas que confiram imunidade ao câncer) quanto indiretamente (p. ex., o papel das células-tronco na patogênese do câncer e no risco de formação de tumores a partir de terapia celular). Os avanços recentes na biologia das células-tronco, nas intervenções moleculares, em biopolímeros e em outras disciplinas relacionadas da biologia e da engenharia abriram caminho para o campo emergente da pesquisa e da clínica de medicina regenerativa.

### Medicina regenerativa

A medicina regenerativa busca métodos para a reposição ou o reparo de células, tecidos ou órgãos disfuncionais em uma tentativa de restaurar a função normal. Portanto, ela se baseia nos três pilares convencionais da terapia clínica (agentes farmacêuticos, substâncias biológicas e dispositivos

médicos), bem como na plataforma tecnológica mais recente, a terapia celular. A meta a longo prazo da medicina regenerativa é curar as doenças pela substituição das funções perdidas dos tecidos e dos órgãos e, portanto, representa um acréscimo transformador às terapias convencionais, tentando alterar o curso natural da doença ou promover controle sintomático.

## Terapia celular

A terapia celular envolve a aplicação de células para obter um benefício terapêutico, independentemente do tipo celular ou da indicação clínica. Embora alcançar a regeneração do órgão ou do tecido via substituição de suas células represente meta importante da tecnologia da terapia celular, suas aplicações podem ir além do campo da medicina regenerativa. Assim, o espectro de aplicações da terapia celular pode ir desde estratégias de substituição celular transitória ou permanente para alcançar efeitos imunomoduladores (p. ex., para a prevenção da doença enxerto *versus* hospedeiro [DEVH]), passando pelo seu uso como veículos para o fornecimento de genes ou de produtos gênicos (estratégias de terapia gênica baseada em células) e chegando até as terapias anticâncer baseadas em células modificadas geneticamente. Neste capítulo, nós focaremos no uso da terapia celular para a medicina regenerativa e nos concentraremos especificamente no papel potencial dos diferentes tipos de células-tronco neste desafio.[1b]

## *Células-tronco*

As células-tronco têm duas propriedades que as definem: (1) a capacidade de autorrenovação e (2) a capacidade de se diferenciarem em tipos celulares com funções celulares especializadas (Figura 38.1). Isso pode ocorrer no nível da célula-tronco individual por intermédio do processo de divisão celular assimétrica ou no nível da população celular em que um subconjunto de células se diferencia e o restante das células-tronco permanece quiescente ou se replica na forma de células-tronco. Após divisão celular assimétrica, os derivados de outras células que não as células-tronco podem gerar um conjunto de células com potencial restrito a um sistema ou órgão capaz de se multiplicar durante esse processo, ou seja,

com capacidade proliferativa aumentada, ou podem continuar a se diferenciar por intermédio de mudanças no seu perfil de expressão gênica e de epigenética até alcançar o estado terminalmente diferenciado. Esse arcabouço conceitual foi desenvolvido após a descoberta de que as células da medula óssea são capazes de reconstituir o sistema hematopoético adulto. Essas células-tronco hematopoéticas constituem a base para o transplante de células-tronco hematopoéticas, o único tipo de terapia com células-tronco que é atualmente bem estabelecido na prática clínica (Capítulo 168).

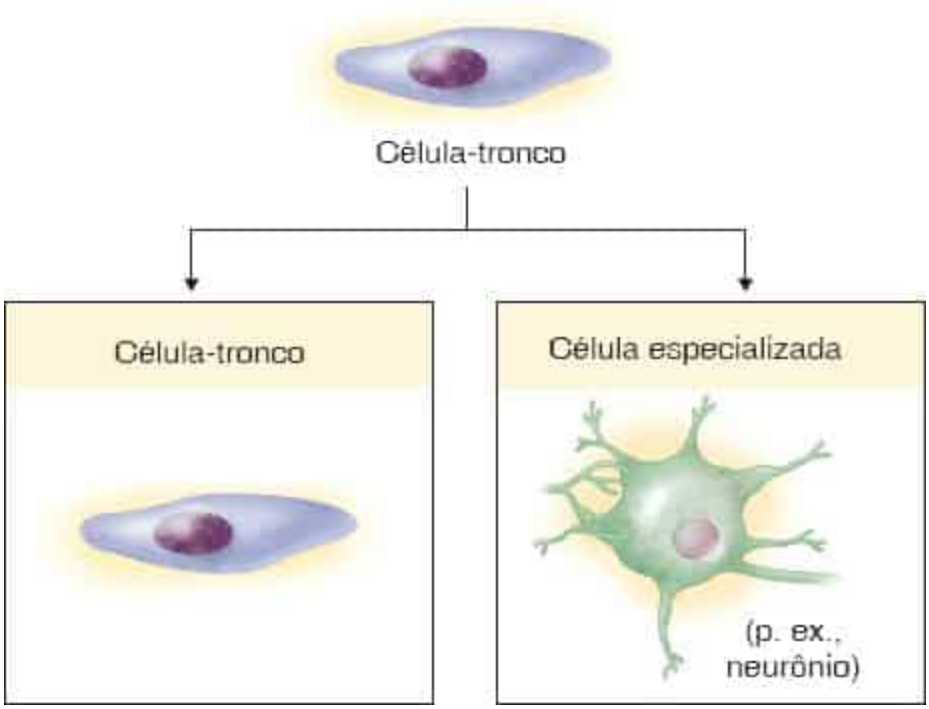


**FIGURA 38.1 Divisão celular assimétrica.** Embora essa primeira característica tenha sido considerada um pré-requisito para as células-tronco, com base em sua descrição original no sistema hematopoético adulto, nem todos os tipos celulares atualmente chamados de células-tronco apresentam necessariamente essa propriedade. Por exemplo, as células-tronco embrionárias humanas se dividem por divisão celular simétrica.

Os diferentes tipos de células-tronco são classificados rotineiramente com base nas proteínas ou nos fatores de transcrição que elas expressam, mas também de acordo com três atributos adicionais básicos: (1) capacidade de replicação (limitada *versus* ilimitada); (2) grau ou potência de diferenciação (p. ex., pluripotente, multipotente, oligopotente e unipotente); e (3) sua localização na história de vida do organismo (embrionário ou pós-embrionário). Assim, a terminologia mais recente ampliou o uso do termo *células-tronco* para cobrir um conjunto mais abrangente de tipos celulares que contribuem para o desenvolvimento dos órgãos ou que tenham capacidade de repovoar tecidos e sistemas orgânicos. O termo *células-tronco*, junto com as formulações descritas anteriormente, também foi extrapolado recentemente para descrever algumas subpopulações celulares que podem ser responsáveis pelo crescimento de tumores malignos. Entretanto, como as células-tronco do câncer não atuam na regeneração tecidual, elas serão discutidas no Capítulo 171.

## *Células-tronco adultas (pós-natais)*

Após o nascimento, acredita-se que muitos tecidos contenham uma subpopulação celular com capacidade aumentada de autorrenovação, combinada com a capacidade de se diferenciarem em tipos celulares mais maduros com funções especializadas (Figura 38.2). As células-tronco adultas representam possivelmente menos de 0,01% do número total de células e estão localizadas em nichos especializados de suporte em vários locais do sistema hematopoético e em outros locais, respondendo a estímulos em seu microambiente local. Como resultado do sucesso do transplante de células-tronco hematopoéticas para o tratamento da insuficiência da medula óssea ou em conjunto com terapias mieloablativas em casos de malignidade, os pesquisadores se motivaram a encontrar células-tronco adultas em outros órgãos. Foi relatado que tecidos adultos e órgãos que contêm possíveis células-tronco incluem a medula óssea (compartimentos hematopoético e mesenquimal), o sangue periférico, o endotélio dos vasos sanguíneos, a polpa dentária, o epitélio da pele, o tecido adiposo, o sistema digestório, a córnea, a retina, os testículos e o fígado. Também foram relatadas células-tronco/progenitoras em órgãos que se acreditava historicamente que não contivessem esses tipos celulares, como

o sistema nervoso central e o rim. Não se sabe se as células-tronco adultas representam resquícios das células-tronco embrionárias que persistem na vida adulta para o objetivo da manutenção e do reparo dos órgãos ou se elas representam um tipo celular distinto dedicado a esse objetivo. Vale afirmar que, em muitos órgãos, apesar desse tipo de célula-tronco, sua capacidade regenerativa ainda é inadequada para lidar com a grande perda celular que ocorre após eventos como a isquemia cerebral.

## *Células-tronco embrionárias e pluripotentes induzidas*

Ao contrário das células-tronco adultas que têm capacidade de diferenciação relativamente limitada, as células no embrião em desenvolvimento, na fase de pré-implantação, retêm a capacidade de se diferenciar em derivados dos três folhetos germinativos (ectoderma, mesoderma e endoderma), contribuindo eventualmente para todos os tecidos do corpo (Figura 38.2). Entretanto, durante o desenvolvimento normal, essas células não persistem além do estágio de blastocisto. Quando são isoladas de blastocistos pré-implantação não utilizados após a fertilização *in vitro*, as células da massa interna do blastocisto podem ser utilizadas para a geração de linhagens de células-tronco embrionárias humanas (Figura 38.3). As células-tronco embrionárias humanas geradas exibem capacidade ilimitada de autorrenovação em cultura enquanto mantêm o estado indiferenciado e retêm a capacidade de se diferenciar nos derivados dos três folhetos germinativos, essencialmente originando qualquer tipo celular do corpo. Utilizando lições aprendidas com a embriologia, os pesquisadores são capazes de utilizar uma aplicação sequencial de diferentes combinações de fatores de crescimento para alcançar sistemas eficientes de diferenciação das células-tronco embrionárias humanas, dando origem a populações purificadas de diferentes tipos neuronais, células da glia, miocardiócitos, células musculares lisas e endoteliais vasculares, células beta pancreáticas, hepatócitos, diferentes células sanguíneas (plaquetas, eritrócitos) e várias outras linhagens celulares.

Uma das limitações da tecnologia das células-tronco embrionárias humanas é a incapacidade de serem geradas a partir de indivíduos adultos, o que inviabiliza sua utilização de modo paciente-específico. Essas limitações

podem ser superadas com a introdução da tecnologia de célula-tronco pluripotente induzida (iPSC; do inglês, *induced pluripotent stem cell*). Essa abordagem possibilita que células somáticas adultas (como fibroblastos ou células sanguíneas) sejam reprogramadas em células-tronco pluripotentes pela introdução de um conjunto de fatores de transcrição relacionados com a pluripotência. As células-tronco pluripotentes induzidas humanas (hiPSC) geradas dessa maneira podem ser induzidas a se diferenciarem em vários tipos celulares, utilizando protocolos de diferenciação semelhantes àqueles usados para células-tronco embrionárias humanas. Vale mencionar que as hiPSC podem ser geradas de modo paciente-específico; portanto, existe o potencial de utilizar essa tecnologia para o desenvolvimento de estratégias de substituição celular autóloga para evitar a rejeição imunológica, para a geração de modelos de doenças específicos dos pacientes (importante para diferentes distúrbios genéticos), para otimizar terapias específicas dos pacientes e para estabelecer testes de fármacos, permitindo o ajuste de sua dosagem e a descoberta de novas substâncias (Figura 38.4).

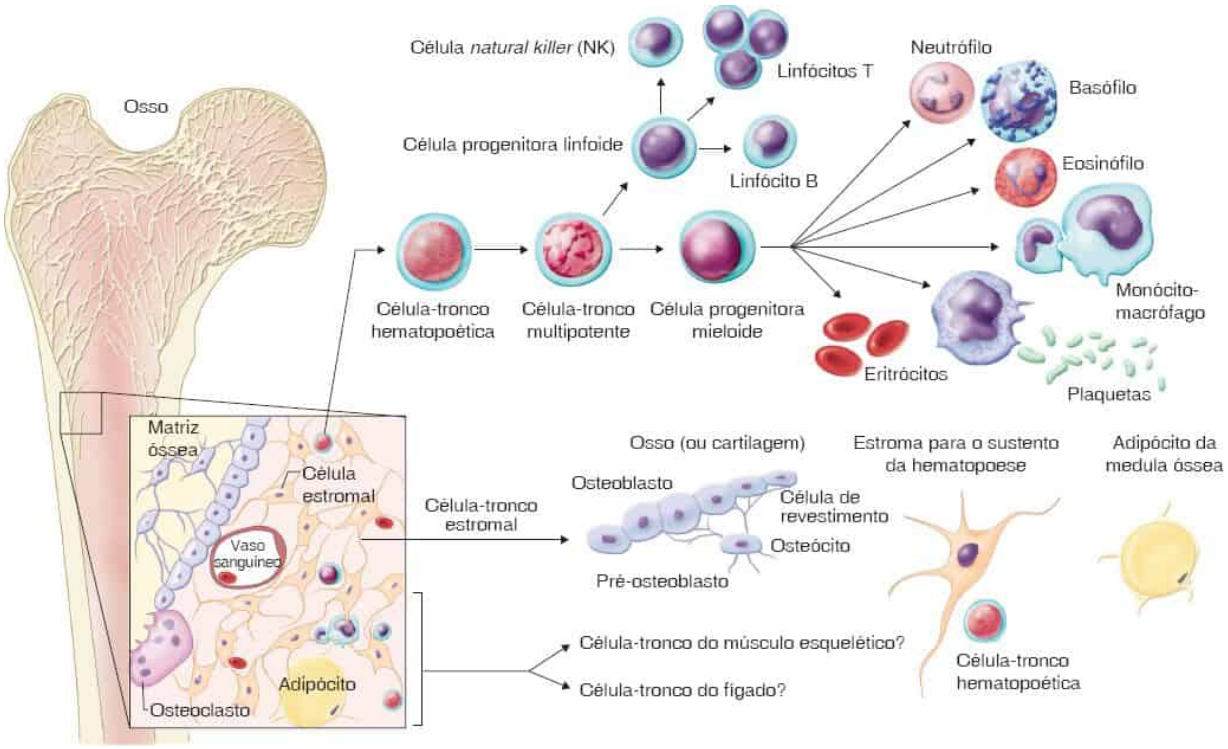


**FIGURA 38.2 Células-tronco adultas.** As células-tronco adultas podem ser multipotentes e apresentar a capacidade de se diferenciarem em um número limitado de tipos celulares diferentes, frequentemente restritas a determinado tecido ou órgão, como é o caso das células hematopoéticas adultas e das células-tronco epidérmicas. Foram isolados dois tipos de células-tronco da medula óssea adulta – a célula-tronco hematopoética e a célula-tronco mesenquimal. As células-tronco mesenquimais adultas da medula óssea, embora tenham amplitude de diferenciação maior do que outros tipos de células-tronco adultas, não alcançam a pluripotência. Acredita-se que, em alguns órgãos, como no epitélio do sistema digestório, exista um conjunto de progenitores onipotentes para repovoar um conjunto de um único tipo de célula, mas com uma população com alta renovação – embora seja difícil saber se esses progenitores podem ser distintos da população geral de células completamente diferenciadas em tecidos com alta renovação celular.

## Abordagens de terapia celular para a medicina regenerativa

Historicamente, o campo da terapia celular tem se resumido à transfusão de sangue e de seus derivados (Capítulo 167), ao transplante de órgãos sólidos (Capítulo 43), à fertilização *in vitro* e ao transplante de medula óssea (Capítulo 168). Apesar disso, além das terapias citadas – que se tornaram os principais tratamentos em vários campos da Medicina – abordagens adicionais de terapia celular são consideradas altamente experimentais e se encontram em estágios variáveis de desenvolvimento pré-clínico e clínico. Esses esforços atuais podem ser agrupados conceitualmente em sete abordagens diferentes (Figura 38.5).

## Administração de células progenitoras/tronco derivadas de medula óssea e sangue

Numerosos estudos na última década avaliaram a capacidade de as células-tronco hematopoéticas ou mesenquimais derivadas da medula óssea promoverem reparo tecidual de vários órgãos. Esses estudos se basearam incialmente na premissa de que esses tipos de células-tronco adultas poderiam apresentar algum grau de plasticidade, possibilitando sua transdiferenciação em tipos celulares relevantes (como células cardíacas, nervosas ou hepáticas) após serem transplantadas em ambientes teciduais adequados. Embora muitas evidências sugiram que essa transdiferenciação provavelmente não ocorra em um grau significativo, muitos desses estudos encontraram graus variáveis de melhora funcional após o transplante de células-tronco em diferentes órgãos. Agora parece que o benefício clínico pode resultar da secreção de diferentes fatores de crescimento pelas células enxertadas ("hipótese parácrina"), que, por sua vez, aumentariam os mecanismos endógenos de reparo tecidual, melhorariam a vascularização tecidual e modulariam a inflamação, protegendo os tecidos em risco.

## Fornecimento de vesículas extracelulares

As vesículas extracelulares (VEs) são mediadores intrínsecos da comunicação celular no corpo, permitindo a transferência funcional de

biomoléculas (lipídios, proteínas e ácidos nucleicos como DNA, mRNA, microRNA [miR] e outros RNA não codificantes) entre diversos locais do corpo. As VEs representam um termo coletivo para vesículas secretadas ou soltas por células e que podem ser encontradas no meio de cultura, quando essas células são cultivadas *in vitro*, ou em diferentes líquidos corporais *in vivo*, como sangue, urina, saliva e líquido cerebrospinal (LCS). Foram realizadas tentativas de classificar as VEs em grupos, seja por tamanho ou por seus mecanismos de formação e de liberação. Essas classificações incluem corpúsculos apoptóticos (CAs, 1 a 5 μm), micropartículas (100 a 1.000 nm) e exossomos (< 100 nm). Entretanto, estudos recentes concluíram que esses subgrupos apresentam bastante sobreposição.

As VEs estão atraindo um interesse científico considerável tanto para a compreensão de seus diversos papéis biológicos em diferentes tecidos, e também como biomarcadores para diferentes estados mórbidos e, vale mencionar, como agentes terapêuticos em potencial. Como já foi dito, muitos tipos de células-tronco podem exercer seus efeitos benéficos potenciais na regeneração/reparo tecidual por intermédio de um efeito parácrino. Recentemente, foi relatado que as VEs derivadas de diferentes tipos celulares/células-tronco poderiam recapitular esses efeitos terapêuticos observados em procedimentos de transplante celular. A hipótese prevalecente é que as VEs das células-tronco exercem seus efeitos terapêuticos pela transferência de moléculas biologicamente ativas como proteínas, lipídios, mRNA e microRNA de células-tronco para as células danificadas ou adoecidas. A administração de VEs no lugar de células pode apresentar algumas vantagens, como menor custo, manufatura e transplante tecnicamente mais simples e imunogenicidade reduzida. Os estudos pré-clínicos e clínicos em andamento estão avaliando a eficácia desses procedimentos de transplante de VE para reparo/regeneração teciduais em vários órgãos. Finalmente, como as VE representam uma nova abordagem de fornecimento de fármacos com alta eficiência, propriedades intrínsecas de direcionamento e baixa imunogenicidade, também estão sendo realizadas tentativas de manipular suas propriedades (diretamente ou por intermédio de modificações das células-fonte) para conferir propriedades únicas e aplicações específicas a esses agentes.

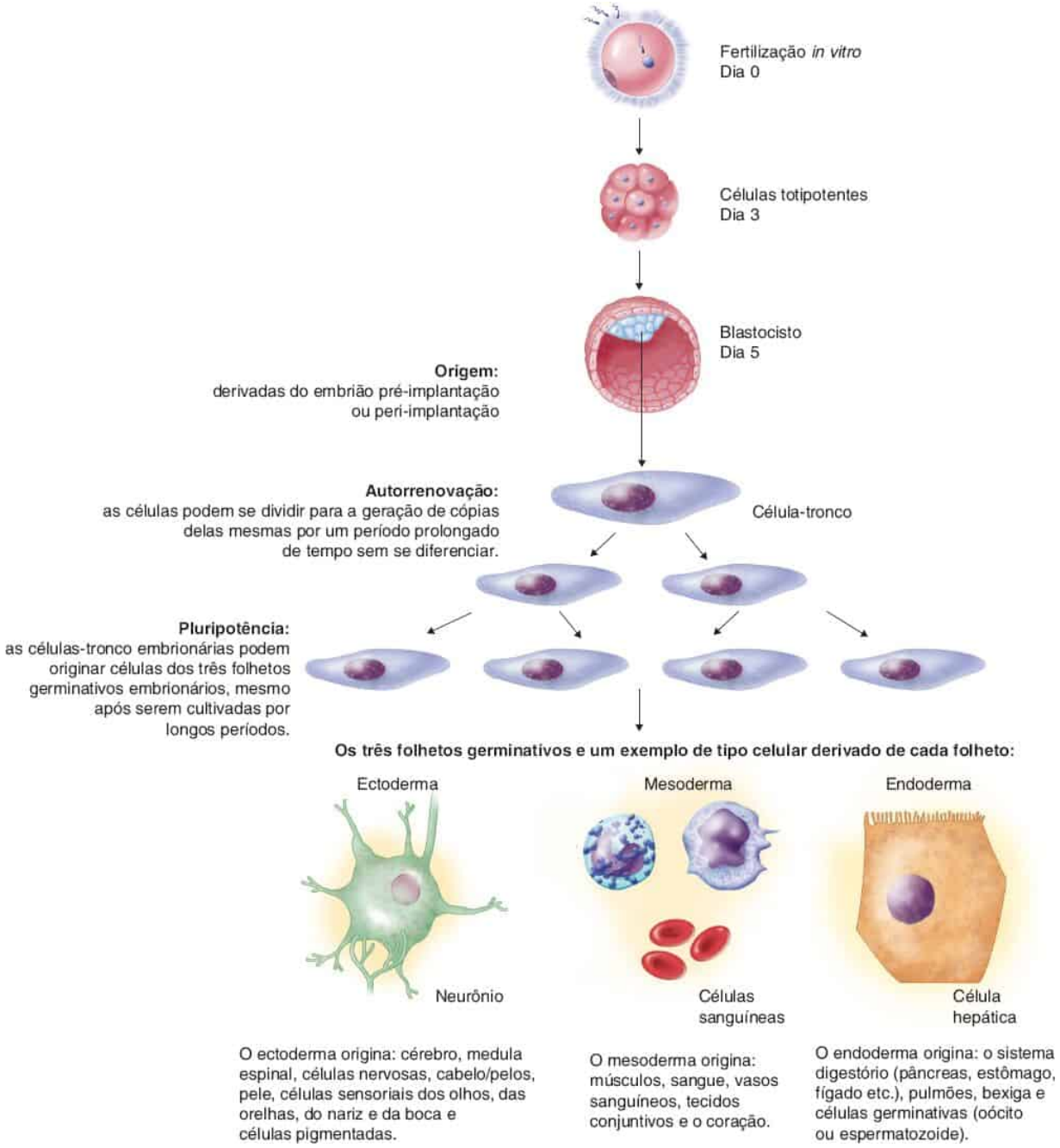


**FIGURA 38.3 Células-tronco embrionárias.** *Totipotência* se refere à capacidade de diferenciação em todos os tipos celulares de um organismo, incluindo os tecidos extraembrionários, a placenta e o cordão umbilical – uma propriedade contida apenas no oócito fertilizado e nas células derivadas das primeiras divisões após a fertilização. *Pluripotência* se refere à capacidade de diferenciação

em todos os tipos celulares especializados derivados dos três folhetos germinativos (ectoderma, mesoderma e endoderma) do embrião em desenvolvimento e é uma característica das células-tronco embrionárias e germinativas.

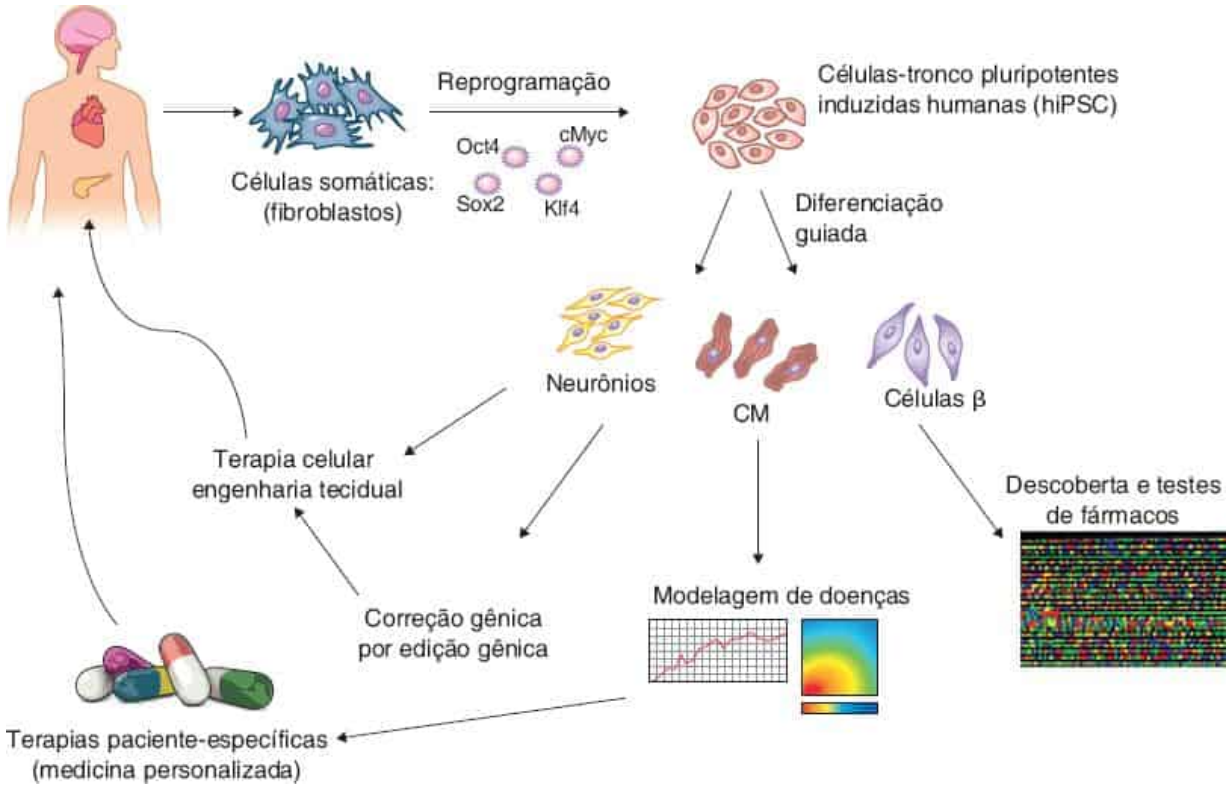


**FIGURA 38.4 Aplicação da tecnologia de hiPSC.** As hiPSC paciente-específicas podem ser geradas pela reprogramação das células somáticas adultas (fibroblastos) com um conjunto de fatores de transcrição e, então, são estimuladas a se diferenciarem em vários tipos celulares. As hiPSC paciente-específicas podem, então, ser transplantadas de volta para o paciente de modo autólogo nas aplicações da medicina regenerativa. Em uma abordagem semelhante, podem ser gerados modelos específicos de distúrbios hereditários paciente-específicos utilizando hiPSC ("modelos de doença em uma placa"), que podem ser utilizados para compreender melhor os distúrbios genéticos, para o desenvolvimento de fármacos e para a otimização de terapias paciente-específicas. As técnicas de edição gênica podem ser utilizadas para a correção de mutações e para o transplante de células saudáveis.

## Administração ou ativação de células progenitoras/tronco tecido-específicas ou indução da proliferação celular

Ao contrário do dogma convencional, novas evidências sugerem que vários órgãos que antes eram considerados sem capacidade regenerativa (como cérebro, pâncreas, rim e coração), na realidade, têm essa capacidade, embora em um nível restrito. Se ela se deve às células progenitoras/tronco tecido-específicas ou à de replicação das células terminalmente diferenciadas ainda é motivo de debate para cada um desses órgãos.

Nos últimos anos, foram realizados esforços significativos para isolar essas células progenitoras/tronco tecido-específicas com base na expressão de marcadores celulares gerais ou específicos de células-tronco ou com base em suas propriedades únicas de cultivo celular. Esses estudos também destacaram o potencial de essas células serem cultivadas de modo clonal, dando origem a um ou mais tipos celulares relevantes para os órgãos de onde elas foram isoladas. Os esforços atuais para utilizar os achados citados anteriormente para a medicina regenerativa agora focam no isolamento, na expansão *ex vivo* e no transplante dessas células progenitoras/tronco potenciais de volta em seus órgãos nativos respectivos ou em aumentar seu potencial reparativo endógeno *in vivo*. A primeira estratégia pode ser exemplificada no caso do sistema nervoso central, em que células progenitoras foram isoladas, cultivadas em cultura (como neurosferas) e deram origem a diferentes tipos de neurônios e de células gliais de suporte. Estão sendo realizados esforços semelhantes para outros sistemas orgânicos.

Já a última abordagem tenta influenciar possíveis nichos de células-tronco dentro dos órgãos danificados a aumentarem as propriedades reparativas endógenas de suas células progenitoras/tronco. Esse tipo de efeito pode ser responsável pelo benefício terapêutico das células-tronco derivadas que foram transplantadas em diferentes órgãos.

A estratégia final busca aumentar o reparo orgânico endógeno por intermédio da replicação de células tecido-específicas terminalmente diferenciadas. Essas estratégias podem aumentar a capacidade fisiológica inerente de determinado órgão (p. ex., secretagogos de insulina para células

beta pancreáticas) ou tentar induzir a proliferação de células que já haviam saído do ciclo celular. É importante ser cauteloso com a última abordagem, porque a indução de uma proliferação descontrolada (p. ex., por manipulação genética) pode aumentar o risco de tumorigênese.

## Enxerto de tecido fetal

A abordagem mais direta para o reparo de um órgão seria substituir as células ausentes por células idênticas. Porém, coletar e expandir células humanas adultas para transplante pode não ser possível em vários órgãos com capacidade regenerativa limitada. Durante o desenvolvimento humano pré-natal, células de origem fetal frequentemente apresentam alta capacidade proliferativa, bem como a capacidade de se diferenciarem em mais de um tipo de célula madura ou especializada. Além disso, estudos em animais demonstraram que o transplante de tecidos coletados de órgãos em desenvolvimento (coletados em uma janela de tempo específica do desenvolvimento embrionário) pode originar órgãos inteiros funcionais, como rins, pulmões e pâncreas. No caso dos rins, um sucesso recente no isolamento de células precursoras do néfron e expansíveis em cultura a partir de fontes fetais e seu uso para retardar ou impedir o progresso de lesões crônicas nos rins em modelos experimentais permitiu o desenvolvimento de protocolos para a geração dessas células progenitoras a partir da reprogramação de células de origens não fetais. Apesar disso, atualmente, as únicas células derivadas de fetos que foram utilizadas em aplicações clínicas em seres humanos são as células dopaminérgicas derivadas do sistema nervoso fetal em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson (Capítulo 381). O uso maior de tecidos fetais para a medicina regenerativa pode ser prejudicado pelo acesso limitado a esse tipo de células por motivos éticos e técnicos, da natureza alogênica desses procedimentos (necessitando de supressão imunológica) e do potencial de formação tumoral, como já descrito em alguns relatos de caso.

## Transplante de células-tronco pluripotentes diferenciadas *ex vivo*

Ao contrário dos tecidos fetais, as células-tronco embrionárias humanas são verdadeiramente pluripotentes (podem originar derivados celulares avançados dos três folhetos germinativos). Vale mencionar que as células-tronco embrionárias humanas podem ser cultivadas no estado indiferenciado e, então, induzidas a se diferenciarem em vários tipos celulares, originando um número potencialmente ilimitado de tipos celulares especializados para o transplante. Consequentemente, vários estudos pré-clínicos demonstraram a capacidade de as células-tronco embrionárias humanas se enxertarem, sobreviverem e melhorarem o desempenho do órgão em um amplo espectro de modelos de doenças relevantes (insuficiência cardíaca, doença de Parkinson e outros distúrbios neurodegenerativos, diabetes melito etc.). Estão surgindo agora estudos clínicos iniciais utilizando derivados de células-tronco embrionárias humanas e eles estão focando na retina (transplante de células do epitélio pigmentar da retina [EPR]), em lesões da medula espinal (utilizado progenitores de oligodendrócitos) e no coração (utilizando células progenitoras vasculares derivadas de células-tronco embrionárias humanas), além de estarem planejados futuros estudos clínicos para doenças do sistema nervoso central (doença de Parkinson utilizando células dopaminérgicas) e para o tratamento do diabetes melito.

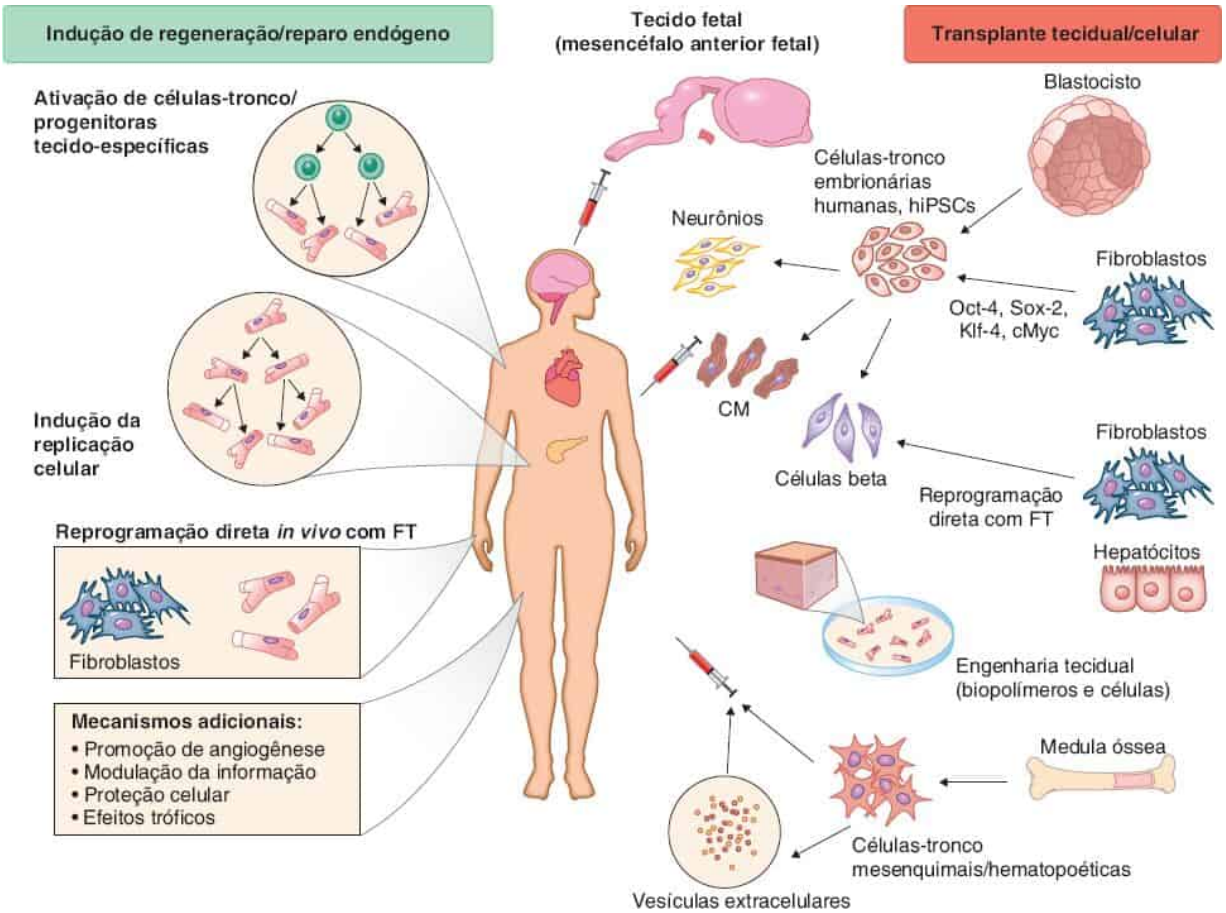


**FIGURA 38.5 Arcabouço conceitual das abordagens de medicina regenerativa.** Essas estratégias podem ser divididas naquelas que tentam aumentar a regeneração endógena e naquelas que focam no transplante de células. As primeiras podem ser alcançadas pela ativação de células progenitoras/tronco tecido-específicas, pela indução da divisão celular, pela reprogramação *in vivo* baseada em fatores de transcrição (FT) (conversão direta de uma célula somática [fibroblasto] em outra) e por vários outros modos indiretos (modulação da inflamação, indução de angiogênese, efeitos tróficos, proteção do tecido em risco etc.). As fontes celulares que podem ser utilizadas para o transplante celular incluem tecidos fetais (p. ex., mesencéfalo anterior fetal rico em neurônios dopaminérgicos para a doença de Parkinson), linhagens celulares derivadas de células-tronco pluripotentes (células-tronco

embrionárias humanas e hiPSC) e células somáticas que possam ser geradas *ex vivo* por reprogramação de fibroblastos baseada em fatores de transcrição. Mais recentemente, o fornecimento de vesículas extracelulares derivadas dessas fontes celulares foi sugerido como uma alternativa à terapia celular. Finalmente, as fontes celulares citadas anteriormente podem ser combinadas com biopolímeros como uma estratégia de engenharia tecidual.

Apesar dos avanços significativos realizados com as células-tronco embrionárias humanas, a incapacidade de gerar células-tronco embrionárias humanas paciente-específicas a partir de indivíduos adultos e as questões éticas que surgem a partir da destruição de embriões humanos, além da possível rejeição imunológica associada ao transplante celular alogênico, impuseram obstáculos importantes para seu uso clínico. A tecnologia de hiPSC fornece uma solução em potencial para esses desafios. Como dito anteriormente, as células somáticas do próprio paciente (fibroblastos, folículos pilosos, células epiteliais da urina ou células sanguíneas) podem ser reprogramadas utilizando um conjunto de fatores de transcrição e de substâncias químicas para gerar células-tronco pluripotentes. As hiPSC paciente-específicas podem, então, ser induzidas a se diferenciar em uma variedade de linhagens celulares, utilizando protocolos semelhantes aos já empregados para células-tronco embrionárias humanas. Por sua vez, esses derivados celulares diferenciados poderiam ser transplantados de modo autólogo ou alogênico. Estudos clínicos utilizando linhagens celulares derivadas de hiPSC foram iniciados recentemente, como no caso da degeneração macular (células do EPR)[1] ou devem começar nos próximos anos para doença de Parkinson (neurônios dopaminérgicos), transfusão de hemoderivados (plaquetas e eritrócitos) e insuficiência cardíaca (miocardiócitos).

Uma das preocupações do uso de células-tronco embrionárias humanas e hiPSC em uma plataforma terapêutica é seu risco oncogênico. Essa preocupação surge a partir do potencial de as células indiferenciadas remanescentes nos enxertos celulares formarem teratomas e também por conta do uso de fatores de reprogramação oncogênicos, da integração

aleatória dos vetores virais utilizados na reprogramação celular ("oncogênese insercional") e de mutações. O progresso dos estudos clínicos demanda a resolução definitiva dessa preocupação essencial. Outro desafio é a esperada rejeição imune associada a um transplante alogênico de células (que exige imunossupressão) e das barreiras regulatórias, técnicas e econômicas associadas ao transplante autólogo. Para superar esse último desafio, estão sendo empregados esforços para a geração de bancos de doadores de células pluripotentes induzidas universais.

## Reprogramação direta

Ao contrário do que é feito nas abordagens utilizando hiPSC que buscam reprogramar inicialmente as células somáticas em um estado de pluripotência e, então, diferenciar as hiPSC geradas em linhagens celulares específicas, as estratégias recém-descritas de reprogramação direta convertem o fenótipo de uma célula madura (fibroblasto) em outro. O protótipo dessa estratégia foi a demonstração de que o gene *MyoD*, o principal regulador da formação dos músculos esqueléticos, pode converter fibroblastos diretamente em músculo esquelético. A aplicação desse processo em outros tipos celulares demorou vários anos porque, ao contrário do músculo esquelético, não foram identificados genes reguladores mestres para a maior parte das linhagens celulares.

Com base na abordagem experimental utilizada para identificação de uma combinação de fatores de transcrição capazes de reprogramar células somáticas em iPSC, vários pesquisadores avaliaram a possibilidade de alcançar reprogramações análogas utilizando fatores de transcrição para modificar diretamente o destino celular das células somáticas. Consequentemente, o uso de uma combinação de fatores de transcrição relacionados ao desenvolvimento de linhagens celulares específicas permitiu que pesquisadores convertessem fibroblastos – ou outras células somáticas terminalmente diferenciadas – diretamente em neurônios, células beta pancreáticas, diferentes linhagens de células hematopoéticas e em células semelhantes a miocardiócitos. Estudos recentes levaram esse conceito adiante e demonstraram que a transdiferenciação baseada em fatores de transcrição pode ser realizada *in vivo*, sugerindo um método pelo qual células residentes (fibroblastos, hepatócitos ou outras células)

poderiam ser convertidas em outros tipos celulares para o reparo tecidual. O desenvolvimento desse tipo de abordagem para aplicações clínicas pode ser considerado análogo à terapia gênica, com as vantagens, os conhecimentos e os desafios associados a essa disciplina.

## Engenharia tecidual

A engenharia tecidual consiste em uma tecnologia multidisciplinar que combina princípios de biologia e de engenharia com o objetivo de desenvolver substitutos funcionais para tecidos e órgãos danificados.[2] Em vez de simplesmente introduzir células na área danificada, na engenharia tecidual as células são cultivadas ou misturadas em arcabouços tridimensionais (derivados a partir de diferentes biomateriais) antes do transplante. Independentemente da aplicação clínica específica, as estratégias de engenharia tecidual em geral envolvem o uso de combinações de biomateriais, células e de fatores biologicamente ativos. O arcabouço utilizado desempenha vários papéis, incluindo o controle do formato e do tamanho do tecido enxertado, o fornecimento de sinais biológicos e de apoio biomecânico adequado para as células, a indução da vascularização do enxerto e a proteção das células contra danos físicos. Os arcabouços utilizados nas abordagens de engenharia tecidual são normalmente divididos em duas categorias gerais: os arcabouços celulares que são preenchidos *ex vivo* com células antes do transplante *in vivo* e os arcabouços acelulares que dependem de repovoamento e, depois, reconstituição pelas células do hospedeiro. Esses esforços de engenharia tecidual já realizaram estudos clínicos de prova de conceito. Até o momento, os trabalhos têm focado no sistema musculoesquelético (consolidação de ossos e cartilagens), mas também há estudos em órgãos como coração e em estruturas complexas como esôfago, traqueia e bexiga urinária.

## Aplicações de terapia celular em doenças específicas

Embora uma quantidade crescente de terapias celulares experimentais tenha alcançado diferentes estágios de estudos clínicos, nenhuma se tornou ainda um tratamento aprovado ou estabelecido, com a exceção já citada das

células-tronco hematopoéticas e do transplante de órgãos sólidos. Apesar disso, com a expectativa de avanços significativos no horizonte, oferecemos exemplos de alguns esforços atuais em terapia celular nos campos de distúrbios neurodegenerativos, insuficiência cardíaca e diabetes.

## Distúrbios neurodegenerativos

O sistema nervoso central (SNC) tem capacidade limitada para a regeneração de tecidos perdidos tanto em condições neurológicas degenerativas que progridem lentamente, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ELA), e em lesões agudas que promovem perda celular rápida (p. ex., acidente vascular cerebral isquêmico, lesão traumática da medula espinal). As terapias baseadas em células-tronco estão sendo exploradas com potenciais novos paradigmas terapêuticos tanto para os distúrbios neurodegenerativos agudos quanto para os crônicos. Consistente com o espectro de ações mecanísticas descritas anteriormente para a atuação da terapia celular, esses procedimentos poderiam agir potencialmente por intermédio dos mecanismos a seguir: (1) reposição celular, em que células (pré-programadas para uma linhagem neuronal ou glial específica) são transplantadas para substituir os subtipos celulares específicos perdidos (*i. e.*, neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson, neurônios motores na ELA ou uma mistura de subtipos neuronais e gliais diferentes em outros distúrbios); (2) apoio trófico, em que as células enxertadas são utilizadas para promover a sobrevida dos neurônios ou da glia afetados, ou ainda estimular o reparo endógeno do cérebro adoecido por intermédio da secreção de fatores neurotróficos e (3) modulação do processo inflamatório que contribui para a patogênese de muitos processos neurodegenerativos. Alcançar o primeiro objetivo mecanístico, apesar de ser o mais atraente, provavelmente é o mais difícil porque seria necessário não apenas gerar quantidades clinicamente relevantes de subtipos gliais ou neuronais específicos, ou ainda uma combinação dessas células, como também entregá-las no local adequado (seja focal ou difusamente ao longo do encéfalo), bem como assegurar a sobrevida do enxerto celular, sua função contínua e adequada e, mais importante, sua integração com a rede neuronal do hospedeiro.

A doença de Parkinson (Capítulo 381) envolve a perda dos neurônios dopaminérgicos contendo melanina na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, associada à depleção concomitante da dopamina do núcleo estriado. Essa perda celular é responsável pelas principais manifestações motoras da doença. Na busca por uma terapia mais definitiva do que a farmacológica, relatos iniciais de terapia de reposição celular sugeriram melhoras significativas na função motora após a implantação de tecido mesencefálico rico em dopamina no núcleo estriado; esse tecido era obtido de fetos humanos abortados com idades entre 6 e 9 semanas. Tratamento imunossupressor prolongado é essencial para permitir que os neurônios dopaminérgicos transplantados se desenvolvam em seu potencial funcional completo, apesar da noção de que o cérebro seja um "santuário" imunológico. As avaliações clínicas padronizadas mostraram evidências de sobrevida longa dos enxertos, além de integração morfológica e funcional e benefício clínico após a terapia com células de origem fetal, que duraram até mais de 10 anos em alguns pacientes. Entretanto, progressos adicionais foram limitados pela falta de fontes suficientes de tecido para o tratamento de um grande número de pacientes afetados, pela variabilidade proibitiva nos desfechos funcionais, pelos relatos de discinesias importantes em um subconjunto de pacientes tratados, além de considerações éticas.

Dadas as limitações mencionadas anteriormente a respeito da enxertia de tecido fetal, os derivados de células-tronco poderiam oferecer uma alternativa viável para o tratamento da doença de Parkinson (DP), seja pela reposição dos neurônios dopaminérgicos ou pelo alentecimento do processo de degeneração e do restabelecimento da integridade da via nigroestriada por intermédio da liberação de fatores tróficos. É importante mencionar que células semelhantes a neuroblastos dopaminérgicos *ex vivo* foram geradas a partir de diferentes fontes de células-tronco, incluindo células-tronco pluripotentes (hCTE e hiPSC), pela reprogramação direta de fibroblastos, a partir de células-tronco neurais e de progenitores do mesencéfalo ventral embrionário e a partir de células-tronco neurais adultas da zona subventricular. Estudos pré-clínicos de enxertia demonstraram que essas células conseguem sobreviver em modelos animais da DP e exercer efeitos

funcionais benéficos após a maturação celular.[3] Ainda assim, algumas propriedades que são fundamentais para o sucesso da tradução clínica dessas pesquisas ainda não foram satisfeitas completamente em estudos de transplantes animais utilizando neurônios dopaminérgicos derivados de células-tronco humanas. Desafios adicionais que devem ser abordados incluem a elaboração de métodos para a prevenção da destruição dos neurônios enxertados (p. ex., células modificadas para secretarem fatores neurotróficos) pelo processo mórbido e a limitação da discinesia induzida pelo enxerto (p. ex., minimizando o número de neuroblastos serotoninérgicos no tecido enxertado). Estudos clínicos iniciais utilizando derivados de células-tronco pluripotentes humanas para a DP devem ser iniciados no futuro próximo.

Pesquisas utilizando abordagens baseadas em células-tronco para o tratamento de outras doenças neurodegenerativas, incluindo ELA, doença de Alzheimer, doença de Batten, AVC e lesões raquimedulares e encefálicas, estão agora se movendo entre estudos em modelos animais para a preparação de estudos clínicos. Relatos recentes têm mostrado um grande benefício clínico em modelos animais com o transplante de células-tronco embrionárias humanas e de hiPSC diferenciadas em epitélio pigmentar da retina (EPR). Estudos em seres humanos com essas células foram iniciados recentemente para pacientes com degeneração macular em vários países.

## Doenças cardíacas

Embora alguns estudos tenham desafiado o dogma de que o coração é um órgão completa e terminalmente diferenciado já no estágio neonatal, os mecanismos de reparo endógeno do coração adulto geralmente não conseguem lidar com infarto do miocárdio extenso. A redução resultante da massa contrátil, que está associada à perda de aproximadamente um bilhão de miocardiócitos, pode resultar em insuficiência cardíaca clínica (Capítulos 52 e 53). Como a insuficiência cardíaca é a principal causa de hospitalização e considerando a escassez mundial de órgãos disponíveis para o transplante cardíaco, não é surpreendente que o coração tenha se tornado o foco de vários esforços da medicina regenerativa.[4]

O primeiro tipo celular que chegou aos estudos clínicos para insuficiência cardíaca foi o mioblasto esquelético. Mioblastos esqueléticos poderiam ser coletados (células-satélite) de maneira autóloga, expandidos *ex vivo* e transplantados para o coração. Entretanto, essas células apresentam propriedades fisiológicas diferentes dos miocardiócitos e não conseguem formar conexões eletromecânicas com o tecido cardíaco hospedeiro. Consequentemente, esses esforços clínicos foram praticamente abandonados pela falta de eficácia, além de evidências sugerindo o aumento de arritmias em alguns pacientes.

A maior experiência clínica com a terapia celular miocárdica provém do uso de células-tronco derivadas da medula óssea (principalmente células-tronco hematopoéticas e, mais recentemente, células-tronco mesenquimais). Os efeitos da administração dessas células (principalmente via circulação coronariana) foram estudados em milhares de pacientes, principalmente na vigência de infarto agudo/recente do miocárdio. As metanálises de miocardiopatias isquêmicas ou não isquêmicas demonstraram resultados inconsistentes, com alguns estudos sugerindo melhoras leves da função ventricular esquerda e outros mostrando resultados neutros.[A1,A2]

Ao contrário das células da medula óssea, as linhagens de células-tronco pluripotentes humanas (hCTE e hiPSC) realmente conseguem se tornar miocardiócitos durante diferenciação *ex vivo*. Nos últimos anos, as pesquisas estabeleceram sistemas eficientes de diferenciação direcionada que poderiam originar quantidades clinicamente relevantes de miocardiócitos (e até mesmo subtipos de miocardiócitos específicos das câmaras cardíacas como miócitos ventriculares ou células marca-passo semelhantes às do nó SA), além de demonstrar a capacidade de enxertia das células geradas, de integração funcional com o tecido cardíaco hospedeiro e de melhora do desempenho miocárdico em modelos animais de infarto do miocárdio. Em 2015, Menasche et al. relataram o primeiro caso de um ser humano com insuficiência cardíaca grave tratado com derivados de hCTE, utilizando uma placa semeada com células progenitoras cardiovasculares no ventrículo esquerdo durante a revascularização miocárdica. Questões

relacionadas à ética e à natureza alogênica do enxerto (hCTE), ao processo de reprogramação ineficiente e incompleto (hiPSC), às propriedades relativamente imaturas e heterogêneas dos miocardiócitos gerados e a questões regulatórias e financeiras complexas impedem a implantação clínica em larga escala desses procedimentos de terapia celular.

Esforços mais recentes nesse campo focaram na tentativa de induzir que os miocardiócitos adultos reentrassem no ciclo celular (diretamente ou após uma fase inicial de desdiferenciação) ou de conversão do fenótipo de não miócitos (fibroblastos) em miocardiócitos. Nessa última abordagem, foi demonstrado que o fenótipo de fibroblastos murinos pode ser convertido, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, em células semelhantes a miocardiócitos pela expressão de uma combinação de fatores de transcrição específicos de miocardiócitos. Embora esses e outros esforços tenham o potencial de aumentar o número de miocardiócitos e, consequentemente, melhorar a contração do coração insuficiente, eles ainda se encontram nas fases iniciais de descoberta.

## Diabetes melito

O transplante pancreático bem-sucedido e protocolos sem glicocorticoides aprimorados para o transplante de ilhotas de Langerhans não apenas reestabelecem o controle glicêmico em pacientes com diabetes melito como também previnem ou, até mesmo, revertem algumas das complicações dessa doença (Capítulo 216). Entretanto, as abordagens de transplante do órgão inteiro ou das ilhotas são limitadas tanto pela rejeição imunológica quanto pela pouca disponibilidade de tecidos transplantáveis. Isso motivou a busca por tipos celulares que possam tanto substituir (diabetes melito do tipo 1 [DM1]) quanto aumentar (DM2) a função deficiente das células betapancreáticas.

O desenvolvimento de células-tronco embrionárias humanas e hiPSC, associado à melhora do conhecimento a respeito do desenvolvimento de células beta, forneceu uma fonte celular potencialmente única para a geração de células beta para as terapias de transplante.[5] Com base na embriologia, foram desenvolvidos protocolos eficientes para promover a diferenciação de células pluripotentes *in vitro* em um fenótipo precursor ou inicial das células beta. A pesquisa avançou ainda mais ao solucionar o

desafio de gerar células beta mais maduras e funcionais. Essa abordagem agora está entrando nas fases iniciais dos estudos clínicos, com pacientes recebendo implantes de progenitores pancreáticos derivados de células-tronco embrionárias humanas, mas os resultados detalhados desses estudos ainda não foram liberados.

Um dos problemas em utilizar células beta para a terapia de substituição celular é que destruição autoimune das células beta pancreáticas endógenas, que explica a patogênese do diabetes melito do tipo 1 (DM1), provavelmente também resultará na destruição das células beta derivadas de células pluripotentes, mesmo quando a fonte for autóloga (hiPSC). Portanto, estão sendo feitos esforços para desenvolver maneiras biotecnológicas (tecnologias de encapsulamento) para fornecer as células em um ambiente imunoprotetor que evitará a rejeição delas, com conservação da capacidade de as células beta enxertadas responderem à glicose e secretarem insulina. Outro desafio é a interação complexa das células beta com as células adjacentes na ilhota pancreática, necessária para o controle adequado do metabolismo e da fisiologia da glicose.

Além da derivação de novas células beta a partir das células-tronco pluripotentes, também tem sido feito progresso nas abordagens de reprogramação direta para o fenótipo beta pela superexpressão de fatores de transcrição regulatórios mestres. Estudos iniciais focaram na conversão de hepatócitos em células beta por intermédio da superexpressão de PDX1, do fator de transcrição MAFA e de NeuroD. A transdiferenciação *in vivo* de células acinares murinas em células beta foi alcançada pela superexpressão viral transitória de três fatores de transcrição (PDX1, NGN3 e MAFA), enquanto a superexpressão de um único fator de transcrição, PAX4, converteu com sucesso células murinas alfa em células beta.

A estratégia regenerativa final foca o aumento da massa de células beta pancreáticas pela indução da replicação das células beta existentes. Essa abordagem terapêutica provavelmente envolveria principalmente os pacientes com DM2, reduzindo a carga sobre as células beta existentes, mas também poderia ser benéfica para alguns pacientes com DM1 que ainda

conservam alguma massa de células beta. Embora alguns tecidos sejam regenerados pela diferenciação de células-tronco tecido-específicas, novas células beta pancreáticas são formadas a partir da replicação das células beta existentes. Candidatos promissores para o aumento da replicação das células beta foram identificados recentemente e incluem o uso de ativadores de glicoquinase ou betatrofina, uma proteína secretada pelo fígado.

## Plataformas derivadas de células-tronco para modelagem de doenças, medicina personalizada e descoberta de fármacos

Além da geração de células para aplicações regenerativas, a capacidade de criar uma gama de tipos celulares especializados de origem humana em cultura fornece oportunidades sem precedentes para a descoberta de genes e de fármacos e para o teste dessas substâncias. Por exemplo, a capacidade de cultivar miocardiócitos humanos possibilita a geração de plataformas experimentais pré-clínicas baseadas em células humanas para triagem de fármacos recentemente descobertos em termos de seu potencial de causar prolongamento do intervalo QT e, assim, o risco de arritmias em cenários clínicos. Outros exemplos incluem a criação de um microambiente tecidual experimental de origem humana para o estudo da resposta estromal ao crescimento de tumores e para o teste de fármacos anticâncer que atuem sobre as respostas tumorigênicas, como a angiogênese.

O advento da tecnologia de hiPSC revolucionou ainda mais esse campo porque possibilita, pela primeira vez, a geração de modelos celulares paciente-específicos para a relação entre doença/genótipo de uma grande variedade de distúrbios hereditários. Os estudos iniciais focaram nas doenças com herança monogênica, porém, estudos mais recentes incluíram doenças com padrões mais complexos de herança. Consequentemente, diferentes tipos de neurônios derivados de hiPSC paciente-específicos, além de miocardiócitos, músculo esquelético, células sanguíneas, hepatócitos e outros tipos celulares, comprovadamente reiteram em uma placa de cultura o fenótipo anormal de uma gama de distúrbios genéticos, incluindo distúrbios neurodegenerativos (como atrofia muscular espinal, disautonomia familiar, esclerose lateral amiotrófica, esquizofrenia e, até

mesmo, doenças de início mais tardio, como as doenças de Parkinson e Alzheimer), diferentes miocardiopatias e síndromes arritmogênicas, uma gama de distúrbios sanguíneos e vários outros distúrbios genéticos. Esses modelos já geraram informações importantes a respeito dos mecanismos subjacentes a esses processos mórbidos e estabeleceram plataformas experimentais únicas que possibilitarão a verificação das terapias existentes de modo paciente-específico (medicina personalizada) com avaliação das terapias em desenvolvimento ("estudos clínicos na placa de cultura") e elaboração de novas técnicas terapêuticas.

## TERAPIA CELULAR PARA O CÂNCER

Como essas novas abordagens promissoras envolvem a manipulação genética de células *ex vivo*, elas serão consideradas como terapias gênicas.

## TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica pode ser definida, de modo bastante simplificado, como a transferência de material genético para células com a meta de restauração ou correção de uma função celular, ou o fornecimento de uma nova função celular na tentativa de curar uma doença ou, pelo menos, melhorar o estado clínico de um paciente.[5b] O uso de genes como plataformas terapêuticas emergiu durante a metade do século XX e, na década de 1990, os primeiros estudos registrados e regulados foram realizados nos EUA. No primeiro estudo clínico, uma menina de 4 anos com deficiência de adenosina desaminase (ADA) foi tratada por transfecção do gene ADA para seus leucócitos, resultando em melhoras em seu sistema imune. Desde então, dezenas de milhares de pacientes foram recrutados em um grande número de estudos clínicos de terapia gênica realizados em todo o planeta. As populações mais comuns de pacientes recrutados nesses estudos são de portadores de câncer e distúrbios hereditários monogênicos (e-Figura 38.1). Embora a terapia gênica tenha sido concebida inicialmente como maneira de tratar distúrbios potencialmente letais (erros inatos, câncer) refratários ao tratamento convencional, ela agora está sendo explorada para condições que afetem adversamente a qualidade de vida de um paciente, ainda que não sejam potencialmente fatais.

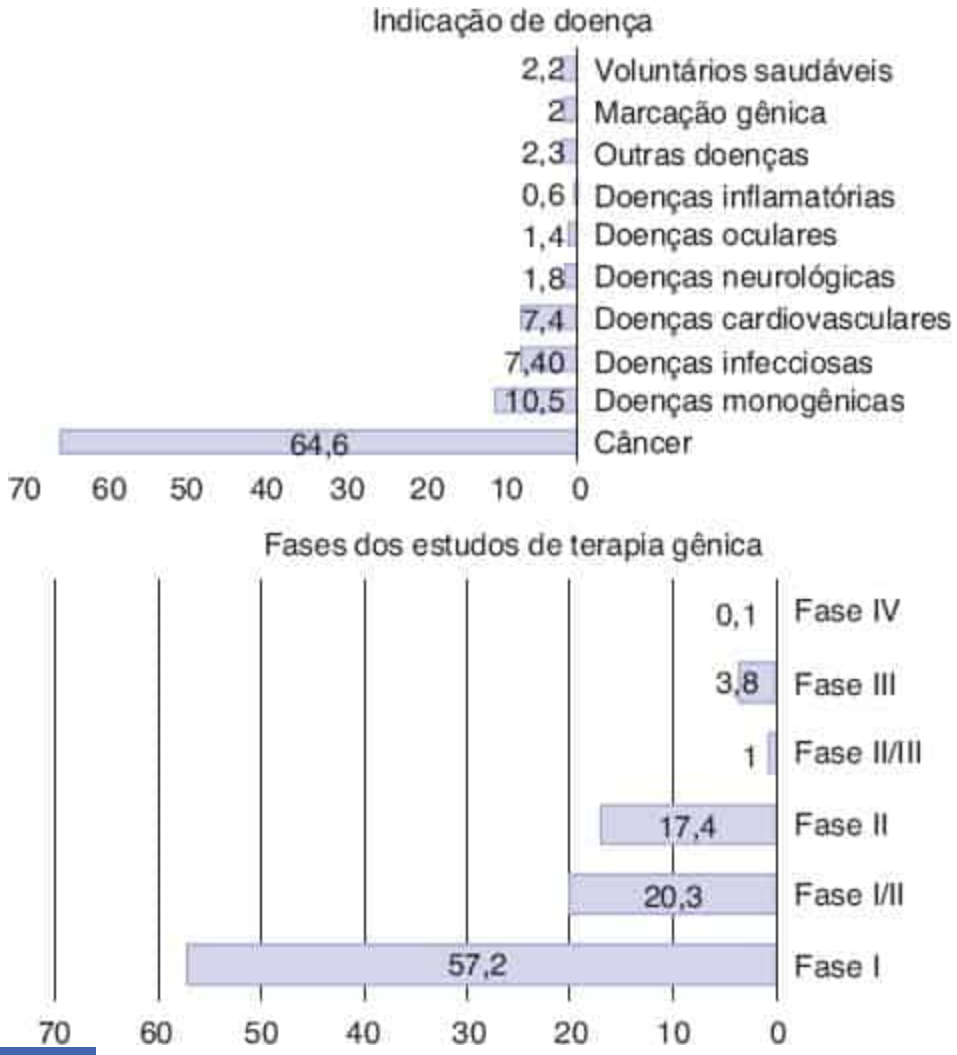


**E-FIGURA 38.1 Estudos de terapia gênica.** Distribuição dos estudos clínicos de terapia gênica de acordo com a indicação clínica e a fase do estudo. (Adaptada do *Journal of Gene Medicine*, 2017.)

Embora a ocorrência de fracassos clínicos e de algumas mortes (apenas duas foram de fato atribuíveis diretamente à terapia gênica), além de casos de transformação leucêmica associada à terapia gênica, tenha feito com que muitas pessoas considerassem a terapia gênica como perigosa e prematura, sucessos clínicos recentes promoveram um novo otimismo.[6] Esses sucessos incluem iniciativas completamente inéditas para o tratamento de síndromes de imunodeficiência primária, distúrbios sanguíneos e leucodistrofias; a melhora da visão em pacientes com doenças da retina; abordagens inovadoras para infecções virais crônicas (como o HIV) e resultados

experimentais e clínicos encorajadores para o tratamento de vários tipos de câncer.

Apesar dessas histórias de sucesso, apenas alguns agentes de terapia gênica foram aprovados pela FDA e estão disponíveis atualmente. Fomivirseno sódico é utilizado para o tratamento de retinite causada por citomegalovírus (Capítulo 346) em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Em 2012, Glybera® (alipogene tiparvovec) se tornou a primeira terapia gênica a ser aprovada para uso clínico na Europa ou nos EUA. Glybera® utiliza um vírus injetado no paciente para o fornecimento de uma cópia funcional do gene para a produção da lipase lipoproteica (LPL) para o tratamento da deficiência de LPL, uma síndrome rara e hereditária. Também é utilizada a sequência codificadora da proteína supressora de tumores p53 em um vetor adenoviral para o tratamento de pacientes com câncer da cabeça e do pescoço, mas esse tratamento está registrado apenas na China. A engenharia genética *ex vivo* de linfócitos T para que eles expressem receptores quiméricos de antígeno (células CAR-T; do inglês, *chimeric antigen receptors*) para o tratamento de câncer tem apresentado resultados bastante encorajadores e recebeu a aprovação da FDA para uso em algumas malignidades hematológicas em crianças e adultos jovens, com outros tratamentos sendo analisados (ver adiante). Semelhantemente, em 2016, a European Commission concedeu a aprovação de venda para a terapia gênica das células-tronco hematopoéticas (CTH) *ex vivo* para o tratamento da imunodeficiência combinada grave (IDCG) associada à deficiência de adenosina desaminase (ADA). Essa terapia consiste em uma única infusão de células-tronco hematopoéticas autólogas com a correção gênica e é preparada a partir das células-tronco hematopoéticas existentes na medula óssea (MO) do próprio paciente, que são modificadas geneticamente utilizando um vetor retroviral gama para a inserção de uma cópia funcional do gene ADA.[7]

## Classificações e mecanismos de ação

Em geral, as aplicações de terapia gênica somática podem ser divididas naquelas que buscam tratar ou corrigir vários distúrbios genéticos e naquelas que buscam curar doenças não genéticas tentando alterar a função

celular, tecidual ou orgânica de um modo favorável. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem mais de 10.000 distúrbios com hereditariedade monogênica (http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html), mas apenas uma pequena fração deles é passível de terapia gênica. Os esforços tradicionais da terapia gênica em distúrbios monogênicos focaram principalmente na expressão exógena de genes codificando as proteínas ausentes ou anormais e, em menor grau, na modificação de padrões anormais de expressão gênica. Espera-se que os esforços futuros desloquem o foco da superexpressão descontrolada da proteína ausente para a correção direta da mutação no nível do DNA (estratégias de edição gênica), descritas com mais detalhes adiante.

O progresso no campo da terapia gênica tem se desenvolvido em duas estratégias diferentes: terapia gênica *ex vivo* e *in vivo*. A abordagem de terapia gênica *ex vivo* (combinação entre estratégias de terapia gênica e celular) envolve a coleta inicial de células de determinado paciente, seguida subsequentemente pela modificação genética dessas células no laboratório. As células geneticamente modificadas podem então ser selecionadas, ter seu número amplificado e ser reimplantadas no mesmo paciente em uma tentativa de alcançar o efeito terapêutico desejado. Essa estratégia é especificamente atraente para modificações genéticas em células-tronco que poderiam reconstituir os tecidos, órgãos ou sistemas de órgãos relevantes após o transplante. O exemplo mais proeminente é o uso de enxertos de células-tronco hematopoéticas em estudos de terapia gênica para distúrbios hematopoéticos.

Já a abordagem de terapia gênica *in vivo* envolve a aplicação de um transgene relevante (por intermédio do uso de vários vetores) diretamente no tecido-alvo, seguida pela expressão estável ou transitória do transgene nas células relevantes. A expressão do transgene apenas nas células/tecidos relevantes pode ser alcançada pela combinação de aplicação localizada (injeção), tropismo específico do vetor utilizado para o tecido de interesse e

a expressão do transgene sob o controle de um promotor específico daquele tipo celular ou tecidual.

Para os distúrbios não genéticos, os esforços da terapia gênica buscam a superexpressão de uma proteína específica em uma tentativa de alterar favoravelmente a função celular (p. ex., para aumentar a contratilidade do coração insuficiente pela superexpressão de proteínas relacionadas com o cálcio), de proteger o tecido em risco (p. ex., na lesão renal aguda, Capítulo 112), para exercer efeitos parácrinos pela secreção local de proteínas específicas por células modificadas por bioengenharia (p. ex., para promover a angiogênese em tecidos isquemiados ou para induzir efeitos neurotróficos em doenças neurodegenerativas) e, até mesmo, para secretar proteínas sistemicamente (p. ex., em estudos de terapia gênica para a correção de distúrbios sanguíneos pela secreção de fatores de coagulação ou para a administração sistêmica de hormônios como a eritropoetina para o tratamento da anemia). Os principais esforços na área da terapia gênica até hoje focaram nas abordagens imunológicas do câncer (ver adiante).

## Métodos de administração da terapia gênica

Os agentes da terapia gênica frequentemente são compostos por dois elementos: (1) o próprio material genético (*i. e.*, o cassete de expressão de DNA [o método terapêutico mais comumente utilizado], RNA curto de interferência ou uma molécula antissenso) e (2) um sistema vetorial de entrega. Essa última porção em geral é o componente mais complexo e limitante e é importante selecionar o método de entrega mais eficiente para qualquer terapia gênica, bem como estar ciente dos potenciais efeitos colaterais de cada tipo de vetor, adaptando a terapia a considerações clínicas específicas. Existem barreiras formidáveis para uma transferência gênica bem-sucedida, como atravessar a membrana celular, escapar do endossomo, atravessar a membrana nuclear e a integração ao genoma hospedeiro. Os vetores que foram desenvolvidos para tentar superar esses obstáculos se encontram em duas categorias amplas: vetores não virais ou virais.

A terapia gênica mediada por vetores não virais é chamada de transfecção e consiste na entrega direta do DNA nu por injeção, pelo uso de lipossomos (lipídios catiônicos misturados com ácidos nucleicos),

nanopartículas e outros métodos. Embora os vetores não virais possam ser produzidos em quantidade relativamente grande e possivelmente apresentem toxicidade ou problemas imunológicos mínimos, seu maior problema é a transferência gênica ineficiente. Além disso, a expressão do gene externo tende a ser transiente, limitando sua aplicação em alguns estados patológicos em que é necessária a expressão do transgene de maneira sustentada e em alto nível para o tratamento da doença. A eficiência dos vetores não virais pode ser aumentada pelo uso de diferentes métodos físicos, como eletroporação (para compartimentos ou massas corporais bem circunscritos, como músculo, pele e tumores), arma gênica (para a vacinação com DNA) e ultrassom (para aplicações cardiovasculares e relacionadas com tumores).

A terapia gênica mediada por vetores virais é chamada de *transdução* e essa abordagem tem sido o principal método de transferência de genes para as células humanas na maioria dos estudos de terapia gênica. O conceito básico dos vetores virais é a utilização da capacidade inata de os vírus levarem material genético para as células infectadas. Os vírus utilizados na terapia gênica foram modificados para aumentar a segurança, a especificidade da captação e a eficiência. Entretanto, para cada vetor viral específico para a terapia gênica, existem desvantagens que devem ser comparadas com os benefícios terapêuticos potenciais. Por exemplo, na terapia gênica contra o câncer, a resposta imunológica ao veículo que transporta o material genético anticâncer pode ser adjuvante ao tratamento. Já o sistema de transporte de um gene que deve ser expresso por um período de tempo prolongado para substituir ou suplementar um produto gênico ausente em doenças monogênicas deve, preferencialmente, ser ignorado pelo sistema imunológico.

Os vetores adenovirais e retrovirais baseados em vírus da leucemia murina Moloney se mostraram promissores em estudos iniciais de terapia gênica. Entretanto, houve um movimento de distanciamento desses vetores após um caso de morte, que foi relacionada com a toxicidade do vetor adenoviral (utilizado para a introdução do gene da ornitina transcarbamilase

nesse estudo específico) e de casos de leucemia em pacientes com IDCG-X1 (que estavam associados à ativação de *LMO2*, um oncogene no cromossomo 11, por conta de mutagênese insercional associada ao vetor viral da leucemia murina). Portanto, esses vetores foram substituídos por vetores AAV (vírus adenoassociados) e lentivírus, respectivamente, que se tornaram os vetores mais utilizados nos estudos clínicos hoje em dia. Outros vetores virais podem ter aplicações em casos específicos. Por exemplo, nas aplicações de terapia gênica em desenvolvimento para o manejo da dor, um vetor herpes-vírus simples (HSV) incapaz de se replicar está sendo utilizado por conta de seu tropismo pelos tecidos nervosos, e diferentes vírus oncolíticos com tropismo preferencial para células cancerosas estão sendo utilizados no tratamento do câncer.

Os vetores virais são derivados de vírus de RNA (retrovírus e lentivírus) ou DNA (adenovírus, vírus adenoassociado [AAV], herpes-vírus simples [HSV] e poxvírus [vírus da vaccínia]). Os vetores virais também são classificados em duas categorias principais: vetores integrativos, que se inserem no genoma do hospedeiro, e vetores não integrativos, que frequentemente (embora não sempre) formam um elemento genético extracromossômico. Os vetores integrativos, como os γ-retrovírus e lentivírus, são utilizados geralmente para a transfecção de células que se dividem ativamente porque são herdados de maneira estável. Entretanto, os vetores integrativos podem carregar o risco de mutagênese insercional (com transformações oncogênicas clínicas relatadas com o uso de retrovírus). Os vetores não integrativos, como os vetores adenovirais e os vetores AAV, podem ser utilizados para a transfecção de células quiescentes ou de divisão celular lenta, mas eles são perdidos rapidamente (no caso dos vetores adenovirais) de células que se dividam mais rapidamente. Finalmente, a transdução gênica eficiente também pode ser alcançada utilizando vetores mantidos na forma de epissomos, particularmente em células que não se dividem.

## Doenças tratadas pela terapia gênica

### Imunodeficiência hereditária

As células-tronco hematopoéticas são o principal alvo para a terapia gênica *ex vivo* porque modificações genéticas nas células-tronco hematopoéticas multipotentes e autorreplicativas garantiriam um aporte contínuo de suas células descendentes corrigidas geneticamente para o corpo. Portanto, esse tipo de abordagem tem o potencial de tratar doenças que se manifestam quando as linhagens hematopoéticas maduras não conseguem se desenvolver ou funcionar corretamente. O processo de terapia gênica baseada em células-tronco hematopoéticas envolve o isolamento inicial desses progenitores a partir da medula óssea ou do sangue periférico utilizando anticorpos específicos para o marcador de superfície CD34, seguido pela modificação genética *ex vivo* utilizando vetores que carregam o cassete de expressão para o transgene corretivo. Antes que as células modificadas possam ser administradas de volta ao paciente, o recipiente normalmente é tratado com um regime quimioterápico de precondicionamento, cujo objetivo é depletar a população progenitora endógena e favorecer o enxerto das células corrigidas geneticamente.

O primeiro benefício clínico convincente da terapia gênica em geral – e particularmente da terapia gênica baseada em células-tronco hematopoéticas – foi demonstrado em pacientes com imunodeficiências hereditárias (Capítulo 236). Esses estudos iniciais abordaram dois tipos de síndromes de imunodeficiência combinada grave (IDCG) e ambas são caracterizadas pela desregulação do desenvolvimento linfocitário, bem como um terceiro distúrbio, a doença granulomatosa crônica ligada ao X (DGC-X). As crianças afetadas com esses distúrbios apresentam infecções importantes ou déficit de desenvolvimento.

Os pacientes com IDCG por conta de deficiência de adenosina desaminase (ADA) sofrem com a morte prematura de seus linfócitos T, linfócitos B e células *natural killer* (NK) como resultado do acúmulo de metabólitos purínicos. Pacientes com essa condição foram tratados com vetores expressando o gene ADA. Nos primeiros pacientes com ADA-IDCG, a transdução dos linfócitos T com o transgene ADA permitiu a persistência desse gene por mais de 10 anos; entretanto, o efeito terapêutico da terapia gênica resultou em correção apenas parcial do defeito metabólico. Mais recentemente, um protocolo de transferência gênica mais eficiente de linfócitos CD34 positivos da medula óssea, combinados com

doses baixas de bussulfano, resultou em um enxerto estável e multilinhagem de progenitores transduzidos em níveis substanciais, restaurando a função imunológica, corrigindo o defeito metabólico ADA e provando seu benefício clínico.

O subtipo ligado ao X (subtipo IDCG-X), em que existe um defeito na sinalização de sobrevida dependente de citocinas nos linfócitos T e nas células NK, foi corrigido pela introdução da sequência selvagem da cadeia comum γ-C, que é um componente essencial dos cinco receptores de citocina. A reconstituição completa do sistema imunológico, combatendo infecções e permitindo o crescimento ocorreu na maior parte das crianças tratadas. Em um estudo clínico, foram desenvolvidas malignidades hematológicas em quatro pacientes. Entretanto, entre os mais de 20 pacientes tratados em dois estudos clínicos individuais, cinco deles desenvolveram uma doença aguda semelhante à leucemia, resultando em uma morte. Finalmente, dois pacientes adultos com IDCG-X que apresentavam infecções bacterianas recorrentes foram tratados com linfócitos CD34 positivos transduzidos com o gene *gp91 phox*. Isso gerou melhoras clínicas significativas a curto prazo. Entretanto, em ambos os pacientes, houve expansão das células transduzidas, que foi causada pela ativação transcricional de genes promotores do crescimento, levando a mielodisplasia (Capítulo 172) e perda gradual da eficácia.

Apesar da melhora clínica convincente observada na maior parte dos pacientes tratados com terapias gênicas de primeira geração baseadas em células-tronco hematopoéticas para a imunodeficiência, as consequências adversas graves e potencialmente letais resultantes da integração aleatória dos retrovírus pararam o progresso nesse campo por muitos anos. O desenvolvimento recente de vetores (como os lentivírus vetores) com maior eficácia e segurança em modelos pré-clínicos renovou o interesse nessa abordagem. Como resultado, as terapias gênicas de células-tronco hematopoéticas incorporando esses novos vetores foram testadas com sucesso em doenças hereditárias graves do sistema imunológico (síndrome Wiskott-Aldrich [SWA] e imunodeficiência combinada grave ligada ao X [IDCG-X]) e do sangue (β-talassemia), além de doenças de armazenamento neurodegenerativas (adrenoleucodistrofia e leucodistrofia metacromática).

## Perda visual

Os benefícios marcantes que a substituição gênica pode fornecer aos pacientes com doenças degenerativas graves foram destacados originalmente pela terapia gênica na retina. Os pesquisadores clínicos utilizaram a terapia de aumento gênico, com a injeção sub-retiniana direta de um vírus adenoassociado (AAV) recombinante expressando o transgene *RPEG5*, em adultos e crianças com amaurose congênita de Leber.[8] Essa doença ocular hereditária rara destrói os fotorreceptores (Capítulo 396) e os resultados da terapia gênica mostraram evidências clínicas de preservação visual, apesar da degeneração retiniana contínua.

## Fígado

O fígado representa um alvo atraente para as terapias gênicas diretas *in vivo* porque os hepatócitos são fábricas proteicas robustas que liberam seus produtos na circulação sanguínea. Portanto, as terapias gênicas hepáticas poderiam fornecer uma estratégia para o tratamento de várias doenças metabólicas hereditárias, bem como deficiências de proteínas plasmáticas como as diferentes coagulopatias (Capítulo 165). Como o aumento dos níveis circulantes de fatores de coagulação de valores de menos de 1% (em indivíduos afetados) para a faixa de 5% pode ser suficiente para um tratamento efetivo, a terapia gênica direcionada para o fígado tem sido testada principalmente para o tratamento de formas graves de hemofilia B. Estudos utilizando vetores AAV-8 (com tropismo específico para os hepatócitos) para a aplicação do transgene dos fatores VIII ou IX, associado à imunossupressão transitória (esteroides), resultaram em níveis sanguíneos suficientes dos fatores (6%) a longo prazo e melhora clínica significativa.[9,10]

## Doenças cardiovasculares e pulmonares

Os esforços de terapia gênica na área cardiovascular focaram em alcançar a angiogênese terapêutica em pacientes sofrendo de doença cardíaca isquêmica crônica ou de isquemia crítica de membros inferiores (ICMI), além de melhorar a função cardíaca de pacientes com insuficiência cardíaca. O uso de genes para revascularizar o miocárdio devido à doença da artéria coronária (DAC) ou para revascularizar os membros afetados por

ICMI devido à doença arterial periférica (DAP) permearam mais de duas décadas de pesquisas pré-clínicas, que focaram em uma variedade de mediadores angiogênicos, incluindo fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF; do inglês, *vascular endothelial growth factor*), fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento de hepatócitos e outros, codificados por DNA de plasmídeo ou por vetores adenovirais. Em geral, esses estudos de terapia gênica em modelos animais de isquemia foram bastante encorajadores, resultando em alguns estudos clínicos. Apesar da prova de conceito estabelecida e de uma segurança razoável, os resultados dos estudos clínicos mais recentes para a angiogênese terapêutica da isquemia miocárdica e da ICMI se mostraram inconsistentes e ainda não se conhece um método definitivo para a indução de angiogênese terapêutica clinicamente útil nesses casos. Esses resultados menos do que ótimos podem ser provenientes de alguns motivos, incluindo a possibilidade de que a aplicação de um único fator de crescimento possa não ser suficiente para satisfazer o desafio complexo de desenvolver uma circulação eficiente por vasos colaterais. Além disso, pode ser necessária a entrega eficiente e mais sustentada desses fatores para o estabelecimento de mais vasos e a necessidade de induzir arteriogênese em vez de angiogênese para alcançar uma perfusão mais adequada também pode ser um problema. Portanto, os esforços nesse campo estão sendo deslocados para o uso de diferentes terapias celulares para essas condições isquêmicas, bem como o uso combinado de estratégias de terapia celular e gênica para alcançar melhores resultados. Por exemplo, uma abordagem elegante recente utilizou o fornecimento combinado de células endoteliais e de músculo liso (cada tipo celular modificado para secretar um fator de crescimento angiogênico diferente) em pacientes com ICMI.

Os estudos de terapia gênica para insuficiência cardíaca focaram o restabelecimento das características de manejo de cálcio, que se encontram anormais em miocardiócitos humanos insuficientes.[11,11b] Como foi descoberto que uma redução nos níveis de ATPase de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA2a), a bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático, é um fator importante para a alteração do ciclo de cálcio na insuficiência cardíaca, essa proteína se tornou um alvo clínico atraente para a terapia gênica. O aumento dos níveis de expressão de SERCA2a em

miocardiócitos promovido pela terapia gênica levou à restauração dos transientes de cálcio anormais, levando a melhora da contratilidade cardíaca, redução da frequência de arritmias e melhora da utilização de oxigênio em modelos animais com insuficiência cardíaca. Como resultado, os benefícios clínicos da administração de AAV com o transgene SERCA2a pela circulação coronariana foram observados tanto na fase 1 quanto na fase 2 do estudo CUPID (*Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease*). Infelizmente, um estudo maior de acompanhamento (CUPID-2)[A3] não demonstrou os mesmos benefícios clínicos, provavelmente por conta da expressão ineficiente do transgene no miocárdio. Isso mostra o tamanho do desafio de conseguir a administração efetiva de genes no coração.

## *Fibrose cística*

Os protocolos experimentais para a terapia gênica da fibrose cística (FC) (Capítulo 83) têm sido implementados desde 1990. A proteína receptora de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR; do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) está mutada em pacientes com FC. A transdução do epitélio nasal ou da árvore brônquica é potencialmente realizável por intermédio de abordagens não sistêmicas. Os métodos não virais de terapia gênica que entregam uma cópia do gene *CFTR* nas vias respiratórias de pacientes com FC já foram desenvolvidos. Vários estudos clínicos controlados por placebo de transferência do gene *CFTR* mediada por lipossomos no epitélio nasal confirmaram sua segurança e demonstraram graus variáveis de correção funcional. Além disso, vários estudos clínicos avaliaram o potencial do uso de vetores retrovirais, adenovirais e AAV para a terapia gênica da FC. Tanto o sistema não viral quanto o viral apresentaram efeitos colaterais apenas leves. Entretanto, o benefício clínico a longo prazo foi marginal. Estão sendo avaliados melhores vetores virais em estudos pré-clínicos.

## Câncer

Uma das oportunidades mais excitantes da terapia gênica se encontra na área do câncer. As estratégias de terapia gênica que atuam sobre o câncer

podem ser agrupadas de acordo com seu mecanismo de ação proposto. Isso inclui terapias gênicas que buscam induzir diretamente efeitos citotóxicos nas células cancerosas (por intermédio do uso de vírus oncolíticos ou pelo fornecimento de genes indutores de apoptose e de suicídio celular), terapias gênicas que buscam aumentar a resposta imunológica aos antígenos tumorais e terapias gênicas que atuam sobre o microambiente tumoral.

## *Efeitos citotóxicos diretos*

Os vírus oncolíticos são terapeuticamente úteis com capacidade de seletivamente infectar, amplificar e, então, danificar os tecidos cancerosos sem causar danos aos tecidos normais. A seletividade de diferentes vírus oncolíticos utiliza em seu benefício os defeitos encontrados comumente em muitos tipos de tumores, como a ausência de respostas antivirais, a ativação das vias de Ras, a perda de supressores tumorais e defeitos nas vias de apoptose. Os vírus oncolíticos conseguem matar as células cancerosas infectadas de muitas maneiras diferentes, variando desde citotoxicidade direta mediada por vírus até mecanismos imunológicos efetores citotóxicos.

Vários vírus, como o vírus da doença de Newcastle (que ativa respostas imunológicas inatas ou adaptativas), reovírus (que ativa proteinoquinases do hospedeiro para inativar a produção proteica) e vírus da caxumba, apresentam uma capacidade inerente de agir especificamente em células cancerosas e na replicação viral, causando morte celular significativa e regressão tumoral. Outros vírus (herpes-vírus simples, adenovírus, vírus da vaccínia, vírus da estomatite vesicular e poliovírus) precisam ser modificados geneticamente para a produção da atividade oncolítica. Os vírus modificados geneticamente e os vírus inerentemente seletivos antitumor estão sendo testados em condições clínicas (tanto nas fases iniciais como nas tardias), como melanoma metastático, e diferentes tumores cerebrais.

Além da via citopática viral direta, os vetores virais podem ser utilizados para transferir genes para as células cancerosas que resultarão na

morte do tumor. Os transgenes relevantes codificam proteínas celulares envolvidas na apoptose ou previnem a proliferação. A seletividade de ativação desses genes apenas nas células tumorais é alcançada pelo uso dos vírus oncolíticos citados anteriormente ou pela expressão de transgenes sobre o controle de promotores que estão ativados apenas nas células cancerosas (p. ex., telomerase humana ou survivina) ou em tipos específicos de tumores (probasina no câncer de próstata, ceruloplasmina no câncer de ovário, HER2 no câncer de mama e antígeno carcinoembrionário no câncer de cólon). A terapia gênica mais avançada clinicamente contra o câncer é o adenovetor não replicativo expressando o gene humano *p53*. Essa terapia (com o nome de Gendicine®) foi aprovada na China para o tratamento de pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço pela administração direta no leito tumoral.

Outra abordagem atraente é a terapia do gene suicida, que consiste na administração de uma enzima ativadora de profármacos (gene suicida) que converte um profármaco não tóxico em metabólitos citotóxicos. O protótipo dessa combinação gene suicida/profármaco é HSV timidinoquinase (TK)/ganciclovir (GCV). O gene TK é expresso seletivamente apenas nas células cancerosas (por um dos métodos descritos anteriormente) e, após a aplicação de GCV, o fármaco é convertido no agente citotóxico GCV fosforilado. Interessantemente, o GCV fosforilado é tóxico apenas para as células se dividindo, aumentando ainda mais a seletividade às células cancerosas. Essa estratégia foi explorada inicialmente em tumores cerebrais agressivos (glioblastoma multiforme) e mais recentemente nos tumores localmente recorrentes de próstata, mama e cólon. Outras estratégias citotóxicas são a expressão de proteínas pró-apoptóticas secretadas, como o ligante indutor de apoptose relacionado com o fator de necrose tumoral (TRAIL) ou citotoxinas como a exotoxina de *Pseudomonas*.

## *Terapia celular imunomoduladora*

Após muitos anos de pesquisas experimentais e clínicas, as abordagens imunomoduladoras estão emergindo rapidamente como o “quinto pilar” (junto com cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapias direcionadas para as vias de fatores de crescimento) no tratamento do câncer. Duas dessas abordagens imunomoduladoras envolvem o uso de (1) anticorpos

monoclonais para dominar os inibidores dos pontos de checagem do ciclo celular, como o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e o gene de morte programada 1 (PD-1) em linfócitos T citotóxicas ou (2) um tipo de transferência celular que utiliza a engenharia genética *ex vivo* dos linfócitos T de pacientes com câncer para a expressão dos receptores quiméricos de antígeno (CAR) gerando células CAR-T paciente-específicas (Figura 38.6).[12] O uso de células CAR-T pode ser considerado um tipo de combinação das abordagens celular e gênica, que está revolucionando o tratamento do câncer. A terapia com células CAR-T exige a retirada de sangue do paciente, a separação dos linfócitos T, a modificação genética dessas células *ex vivo* para a expressão superficial de CAR e sua expansão *in vitro*. CAR são moléculas sintéticas que possibilitam que os linfócitos T modificados por bioengenharia reconheçam e se liguem a proteínas específicas ou a antígenos específicos das células tumorais. Após imunodepleção por quimioterapia, as células CAR-T são infundidas no paciente. As células CAR-T infundidas se multiplicam no paciente, onde elas atacam e matam as células expressando o antígeno superficial correspondente ao CAR modificado geneticamente. Esse processo promove uma resposta substancial de liberação de citocinas, que é um efeito adverso esperado, cujo manejo clínico utilizando corticosteroides e fármacos anti-interleucina-6, junto com o tratamento de outros efeitos colaterais (p. ex., edema cerebral em alguns casos) é essencial para o sucesso dessa nova abordagem terapêutica anticâncer.

As terapias celulares CAR-T, que foram bastante estudadas e aprovadas para uso clínico, atuam sobre o antígeno superficial CD19 nos linfócitos B e, portanto, são efetivas para malignidades dos linfócitos B, incluindo a leucemia linfoide aguda (LLA) da infância e linfomas de grandes células B, que ocorrem em adultos jovens. Como o CD19 também é expresso em linfócitos B normais, os pacientes tratados que experimentem aplasia de linfócitos B devem receber reposição de imunoglobulinas para evitar infecções. O sucesso marcante da terapia celular CAR-T para alcançar remissão durável, mesmo em casos de LLA com recaídas ou prognóstico ruim, além de casos de linfomas de grandes células B, está promovendo o desenvolvimento de células CAR-T direcionadas para outros antígenos superficiais em diferentes células cancerosas. Por exemplo, estão sendo

estudadas terapias envolvendo os antígenos CD22 e CD123 em leucemias, o antígeno CD-19 no linfoma de células do manto e a proteína BCMA em mielomas. Ainda precisa ser determinado se a especificidade e a acessibilidade desses antígenos em tumores sólidos os tornarão aptos a esse tipo de terapia. Estudos iniciais geraram células CAR-T direcionadas para a proteína EGFRvIII em pacientes com glioblastoma e mesotelina, que é relativamente superexpressada no câncer pancreático e no câncer de pulmão do tipo não pequenas células. O número de estudos clínicos registrados utilizando terapia celular CAR-T é de quase 200 hoje em dia. Uma esperança para o futuro desse campo é a produção de células CAR-T de voluntários saudáveis (*off the shelf*) prontas para o uso em qualquer paciente com um tumor expressando um alvo conhecido de interesse, eliminando a necessidade de remover, separar, modificar geneticamente e reinfundir as células do próprio paciente, processos que são demorados, logisticamente complicados e caros.

## *Disrupção do microambiente tumoral*

A atuação no microambiente tumoral é outra opção atraente para a terapia gênica anticâncer porque consiste em células normais que não devem desenvolver resistência à terapia. O alvo mais óbvio é o processo de neovascularização tumoral. O uso de fármacos antiangiogênicos, como bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti-VEGF, apresentou sucesso em estudos clínicos para alguns tipos de câncer, mas o efeito é transitório ou negligenciável em outros. Isso pode se dever ao fato de que o processo de angiogênese é complexo e inibir apenas um aspecto dele pode não ser o suficiente. Uma estratégia semelhante pode envolver o uso de siRNA para a redução da expressão de VEGF ou de seu receptor. Da mesma forma, vários fatores antiangiogênicos (como a angiostatina e a endostatina) são expressos em vetores virais e utilizados em estudos pré-clínicos, mas nenhum deles é usado na prática clínica.

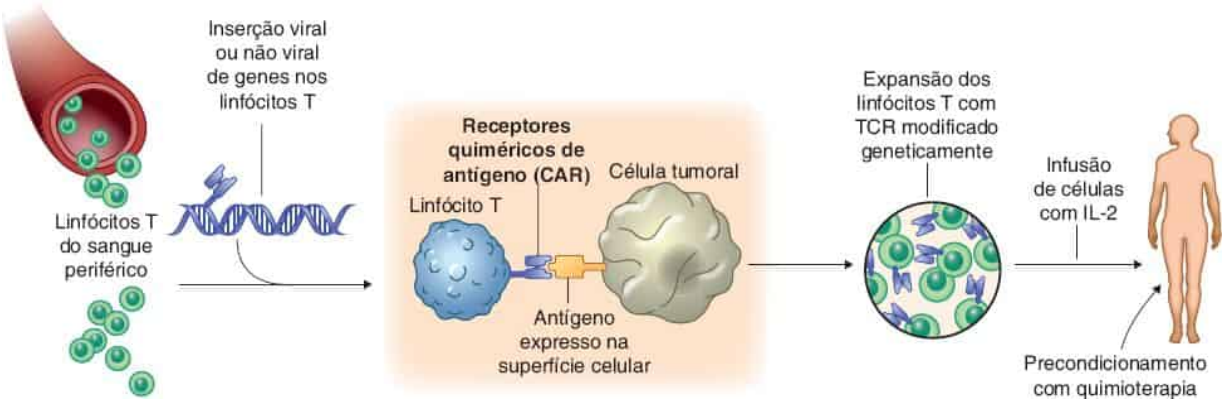


**FIGURA 38.6 Terapia anticâncer com células CAR-T.** As células CAR-T são modificadas geneticamente *ex vivo* para produzir receptores quiméricos de antígeno (CAR) em sua superfície. Elas são, então, expandidas em laboratório e reinfundidas no paciente. TCR = receptor de linfócitos T. (Adaptada de uma publicação do National Cancer Institute, disponível em https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells. Crédito: National Cancer Institute. Fonte: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells#new-target.)

## Outros tipos de terapia molecular: RNA de interferência e edição genômica

### *RNA de interferência*

O RNA de interferência (RNAi) regula a expressão gênica por um mecanismo extremamente preciso de silenciamento gênico direcionado pela sequência do RNA no estágio da tradução, seja por degradação de RNA mensageiros específicos ou por bloqueio de sua tradução em proteínas. Pesquisas sobre o uso de RNAi para aplicações terapêuticas ganharam destaques consideráveis.[13] Foi sugerido que muitos dos novos alvos associados a doenças que foram identificados não são facilmente sujeitos a bloqueios convencionais com pequenas moléculas e alvos potenciais de RNAi. Nos próximos anos, o conceito de RNAi será transformado

ativamente em uma opção terapêutica, com numerosos estudos iniciais em andamento.

O RNAi já foi utilizado para reprimir a função de genes implicados com o câncer, a degeneração macular relacionada com a idade e a amiloidose transtirretina (TTR), entre outros, resultando em um efeito terapêutico em estudos clínicos. Como resultado desses estudos, a primeira terapia com RNA de interferência foi aprovada recentemente para uso clínico pela FDA. Essa terapia (patisirana) foi aprovada pela FDA para o tratamento de uma doença nervosa periférica (polineuropatia) causada pela amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR; do inglês, *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*).[A4] Mais recentemente, estudos clínicos bem-sucedidos mostraram a eficácia do silenciamento (*knockdown*) específico da expressão de PCSK9 por SiRNA como maneira de reduzir os níveis de LDL-colesterol.[A5]

## *Edição genômica*

O foco terapia gênica está se deslocando do acréscimo de um gene terapêutico por estratégias convencionais de terapia gênica para a edição genômica, na qual a mutação patogênica pode ser corrigida em seu local natural no genoma utilizando nucleases programáveis. Essas nucleases programáveis incluem nucleases dedo de zinco, nucleases efetoras semelhantes a fatores de transcrição (TALEN; do inglês, *transcription activator–like effector nucleases*) e – mais recentemente descrita – a nuclease Cas9 associada a repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas (CRISPR-Cas9; do inglês, *clustered regulatory interspaced short palindromic repeat–associated nuclease Cas9*).[14] Essas metodologias de edição gênica podem ser utilizadas não somente para correção de mutações, como também para inativação de mutações deletérias em células "adoecidas", para introdução de mutações protetoras, para acréscimo de transgenes terapêuticos e para disrupção de DNA viral. Essas terapias de edição genômica já estão em fases avançadas de estudos pré-clínicos e clínicos para várias indicações.[15,15b,15c]

## *Mecanismos de ação e aplicações clínicas da edição genômica*

As nucleases programáveis agem como "tesouras moleculares" altamente específicas e programáveis para agir sobre uma sequência específica no genoma, introduzindo uma quebra na fita dupla (QFD) no DNA proximal ao local-alvo (Figura 38.7). A via predominante de reparo da quebra de fita dupla no DNA é a junção terminal não homóloga (JTNH), que une duas extremidades da QFD pela sua ligação direta com pouca ou nenhuma homologia entre as extremidades unidas. Como resultado, a JTNH está associada à alta probabilidade de erros resultantes da inserção ou da deleção de alguns nucleotídios no sítio de quebra. As mutações de inserção-deleção (*indel*) resultantes podem ser exploradas para inativar seletivamente genes (Figura 38.7A). Alguns alvos interessantes para essa abordagem são os distúrbios genéticos dominantes negativos, em que o produto gênico do alelo mutado age como uma "proteína tóxica" e interfere na função do produto proteico saudável do alelo não mutado. A utilização do mecanismo mediado por JTNH para inativar especificamente o gene mutante, deixando a cópia selvagem intacta, poderia melhorar significativamente o fenótipo desses distúrbios.

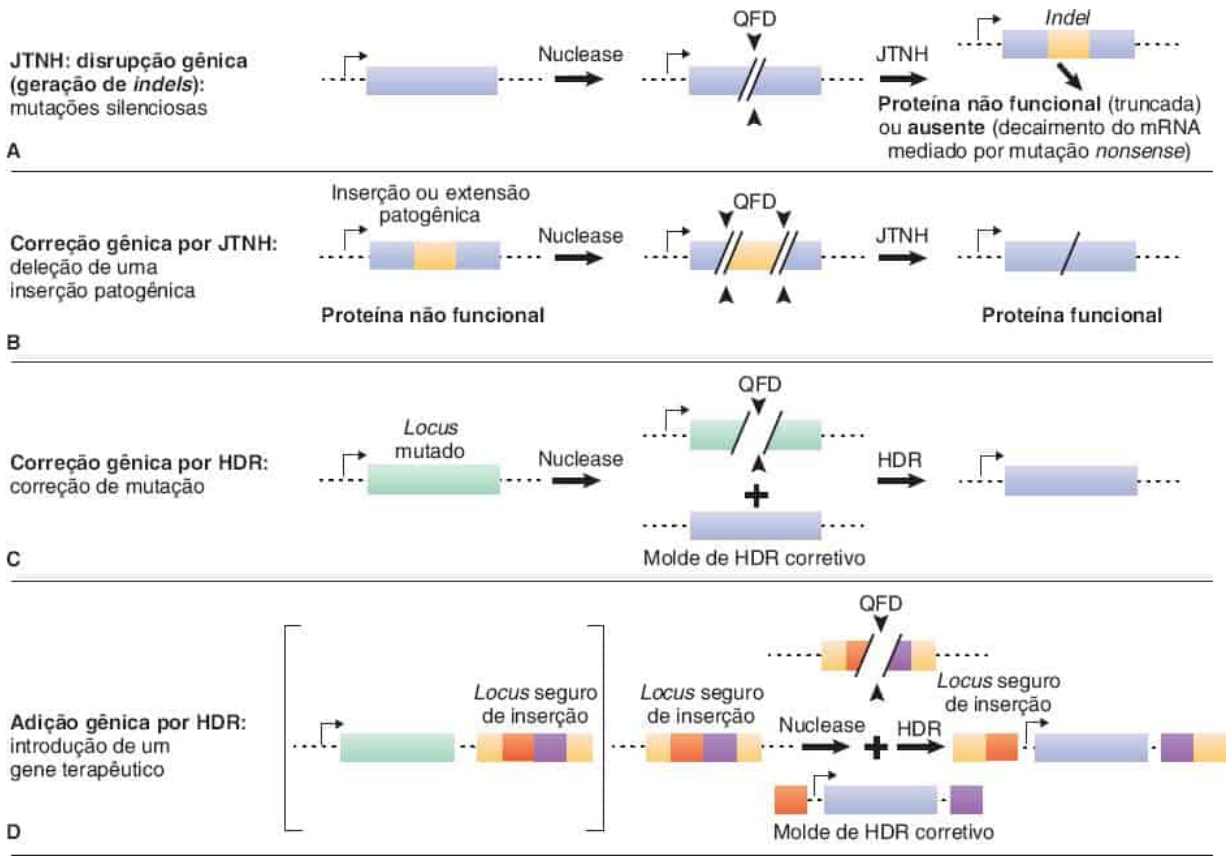


**FIGURA 38.7 Modificações conceituais da edição genômica terapêutica.** O tipo específico de estratégia para edição genômica terapêutica depende da natureza da mutação/doença. **A.** Disrupção gênica por JTNH: para a disrupção gênica, a expressão da proteína patológica é suprimida pela introdução de uma quebra no filamento duplo (QFD) no *locus* gênico desejado. O mecanismo de reparo inefetivo por junção terminal não homóloga (JTNH) leva à formação de *indel* no gene de interesse, resultando frequentemente em mutações do tipo *frameshift* que criam códons de parada prematuros e um produto proteico não funcional (proteína truncada) ou causa o decaimento mediado por variantes *nonsense* nos transcritos (não há proteína). **B.** Correção gênica por JTNH: duas QFD direcionadas para as duas extremidades de uma expansão ou inserção patogênica podem ser resolvidas por JTNH, causando uma deleção na sequência intermediária, promovendo a terapia. **C.**

Correção gênica por HDR: para a correção de mutações, o mecanismo de correção gênica por reparo direcionado por homologia (HDR) é utilizado. Uma QFD é induzida próximo ao sítio de mutação. O reparo por HDR do local de quebra é alcançado com um molde exógeno, corrigindo a mutação e restaurando a função gênica normal. **D.** Edição gênica: essa abordagem introduz um transgene terapêutico em um *locus* nativo ou não nativo (porém seguro) no genoma. Uma QFD é induzida no *locus* desejado e um molde de HDR contendo o transgene relevante e elementos de controle transcricional associados é introduzido no núcleo.

A mesma lógica também pode ser aplicada para a proteção contra infecções ou contra doenças genéticas pela inativação de genes selvagens que favoreçam os processos patológicos. Por exemplo, a indução de mutações do tipo perda de função por JTNH no receptor de linfócitos T CCR5 para o tratamento do HIV ou no gene PCSK9 para o tratamento da hipercolesterolemia. Nesse contexto, o primeiro estudo clínico de edição gênica envolveu o uso de nucleases dedo de zinco (NDZ) para alterar o *locus* CCR5 em linfócitos T CD4+ autólogos *ex vivo* por vetores adenovirais (AdV) para o tratamento da infecção pelo HIV. O acompanhamento clínico revelou que a transferência dos linfócitos T editados geneticamente para os pacientes foi bem tolerada e que as células nocauteadas para CCR5 estavam protegidas da infecção pelo HIV com tropismo para CCR5. Entretanto, a frequência geral do nocaute de CCR5, bem como a quantidade absoluta de linfócitos T transferidos, foi muito baixa para apresentar um efeito terapêutico duradouro. Alguns ensaios clínicos atuais estão testando a capacidade de melhorar a eficiência clínica dessa abordagem pelo aumento da enxertia das células editadas (pela linfodepleção não mieloablativa), pela modificação de células-tronco hematopoéticas CD34+ autólogas (e de vários subtipos celulares suscetíveis ao HIV, incluindo os macrófagos), pelo teste de diferentes vetores e pelo uso da tecnologia TALEN.

As nucleases programáveis também podem ser utilizadas para atuarem sobre o DNA externo, como genomas virais, agindo sobre e inativando

especificamente genes virais, sem afetar o DNA humano hospedeiro. Esse tipo de abordagem já chegou em estudos clínicos para o papilomavírus humano (HPV). Finalmente, o uso de duas nucleases para a geração de duas QFD ao redor de uma inserção (Figura 38.7B) pode ser útil para o tratamento de distúrbios de expansão de nucleotídios, como a ataxia espinocerebelar e a doença de Huntington.

Um mecanismo alternativo para solucionar a quebra do DNA é o reparo direcionado por homologia (HDR; do inglês, *homology directed repair*) entre o DNA endógeno e um fragmento doador exógeno e que contém a sequência normal de nucleotídios (Figura 38.7C). Desse modo, a mutação patogênica é corrigida permanentemente de volta para a sequência normal. Essa *correção da mutação* preserva a arquitetura do genoma e mantém o controle gênico sob os elementos regulatórios celulares normais e poderia, portanto, ser utilizada para a modificação de uma ampla gama de distúrbios genéticos. Atualmente, as técnicas de edição gênica foram utilizadas apenas em estudos pré-clínicos para a correção de mutações patogênicas associadas à imunodeficiência combinada grave ligada ao X (IDCG), à hemofilia B, à anemia falciforme e à deficiência de antitripsina α-1, além do reparo de mutações associadas à doença de Parkinson (gene SNCA) em hiPSCs derivadas de pacientes ou em modelos pré-clínicos de camundongos.

Finalmente, as nucleases local-específicas também podem trazer um benefício único para a abordagem tradicional de adição gênica por permitirem a inserção de transgenes terapêuticos (Figura 38.7D) em locais "seguros" específicos do genoma humano, garantindo a expressão a longo prazo do transgene, um controle melhor sobre a quantidade de cópias do transgene e seus níveis de expressão e a redução do potencial de mutagênese insercional aleatória. A inserção gênica pode ser utilizada para a secreção de alguns fatores e para alterar favoravelmente o fenótipo de uma célula modificada geneticamente.

As estratégias mencionadas anteriormente para a modificação gênica podem ser utilizadas tanto para uma abordagem *in vivo* direta para modificar células existentes ou, alternativamente, como um passo inicial de modificação celular *ex vivo* seguido pelo transplante *in vivo* das células modificadas geneticamente (Figura 38.8), de modo parecido com o que já foi implementado para as células CAR-T descritas anteriormente. A

abordagem de correção gênica *in vivo* já chegou em estudos clínicos para o tratamento da hemofilia B. Essa abordagem é baseada no fornecimento simultâneo de vetores AAV que codificam NDZ e o fator IX (F9) para a promoção da integração do DNA complementar (cDNA) corretivo de F9 no *locus* codificante da albumina em células hepáticas. Abordagens semelhantes para pacientes com hemofilia A ou com distúrbios do armazenamento lisossomal devem entrar em estudos clínicos em breve.

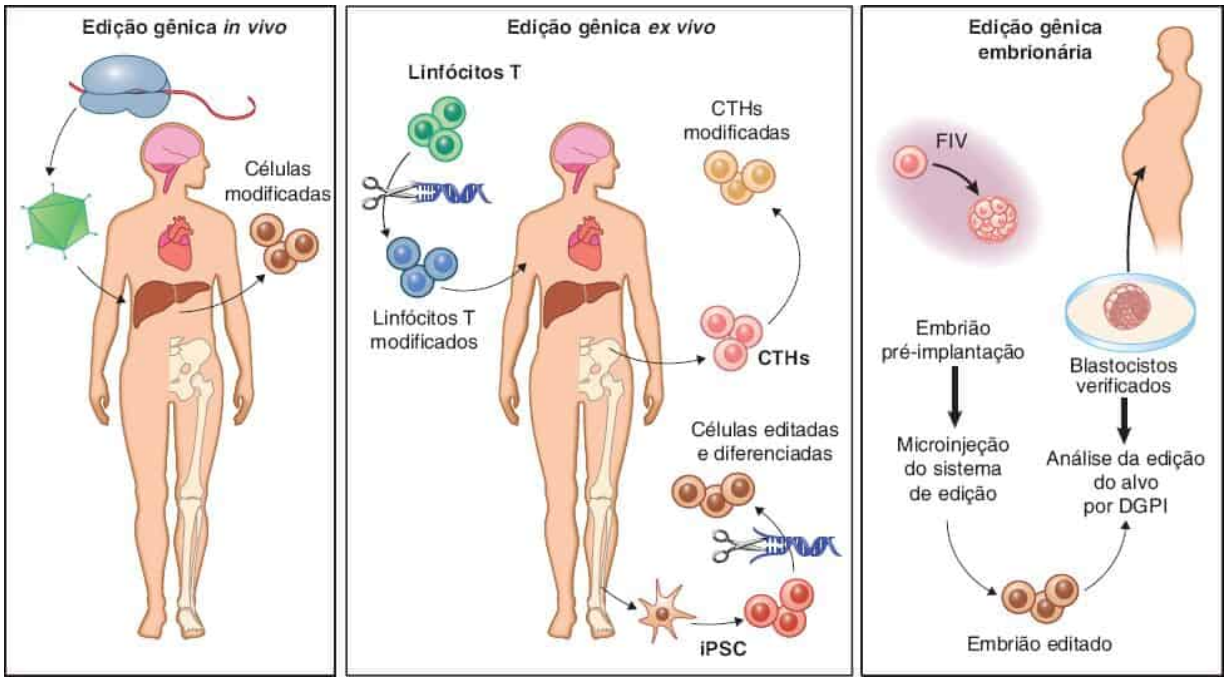


**FIGURA 38.8 Estratégias de terapia genômica *ex vivo versus in vivo*.** Na terapia de edição gênica *ex vivo*, as células são removidas de um paciente, passam pela edição genômica, são expandidas e, então, recolocadas no paciente para que elas repovoem o órgão ou os tecidos com células saudáveis. Candidatos importantes para essa abordagem são as células-tronco hematopoéticas (CTHs), que podem ser reintroduzidas por transplante de medula óssea. Candidatas alternativas são iPSC paciente-específicas, que podem ser geradas a partir de um indivíduo doente, modificadas geneticamente, induzidas a se diferenciarem na linhagem celular desejada (células cardíacas, nervosas, hepáticas etc.) e, então, transplantadas de volta para o mesmo paciente. A terapia *in vivo* envolve a edição genômica das células *in situ*. A entrega dos vetores pode ser sistêmica ou localizada, com os órgãos candidatos preferidos sendo o fígado, os músculos, o cérebro e os olhos. Para a correção embrionária, o embrião em estágio inicial formado durante os processos de fertilização *in vitro* pode ser editado

geneticamente e, então, o blastocisto corrigido pode ser implantado na mãe.

Alvos atraentes para a abordagem *ex vivo* poderiam ser as células-tronco adultas, que poderiam ser extraídas do paciente, modificadas geneticamente *ex vivo*, expandidas e, então, enxertadas de volta no paciente para que elas repovoem o tecido ou o órgão com essas células saudáveis. A longa experiência clínica com purificação, cultivo, modificação genética e transplante de células-tronco hematopoéticas fez com que as doenças que afetam o sistema sanguíneo fossem bons alvos para essas estratégias de edição genômica *ex vivo*. Alvos potenciais incluem IDCG, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich, progéria,[15d] e anemia falciforme. O desafio para essas abordagens será alcançar modificação gênica eficiente, robusta e específica das células-tronco hematopoéticas *ex vivo* porque, ao contrário das iPSC, por exemplo, elas não apresentam expansão clonal efetiva. Os primeiros estudos clínicos envolvendo CRISPR/Cas9 na China e nos EUA buscam alvos semelhantes e ambas envolvem a disrupção nos genes da morte programada 1 (PD-1) ou codificadores do receptor dos linfócitos T em células CAR-T, como descrito anteriormente, para a geração de imunoterapias para o câncer mais eficazes para mieloma múltiplo, câncer pancreático e pulmonar ou glioblastoma.

Quando as abordagens somáticas não parecem promissoras, os pesquisadores estão considerando uma terceira abordagem pela realização de mudanças permanentes nos genomas de embriões humanos. Da perspectiva médica, isso tem a vantagem de que a correção gênica será permanente; nem o indivíduo tratado nem os seus descendentes apresentarão o alelo doente. Em princípio, o procedimento envolveria a manipulação de embriões em um estágio muito inicial, em conjunto com a fertilização *in vitro* (Figura 38.8C). Dois grupos chineses publicaram recentemente artigos descrevendo os passos iniciais na produção dessas modificações em embriões viáveis e inviáveis. Algumas falhas reveladas nesses estudos incluem o potencial de modificações não intencionais induzidas pelo sistema CRISPR/Cas9 (foi observado que as células continham edições indesejadas fora do gene-alvo), bem como o potencial de mosaicismo (quando o embrião consiste em uma mistura de células editadas

e não editadas). Finalmente, em um estudo recente, pesquisadores dos EUA conseguiram introduzir várias melhorias técnicas nesse processo e corrigiram uma mutação genética no gene *MYBPC3* (responsável pela miocardiopatia hipertrófica) em embriões humanos pré-implantação viáveis sem evidências de modificações não intencionais ou mosaicismo. Em todos esses estudos – e em outros esforços que estão sendo realizados – não havia a intenção de resultar em gravidez e esses embriões nunca foram implantados, mas foi demonstrada a plausibilidade dessa abordagem controversa.

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Wen Y, Ding J, Zhang B, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy for non-ischemic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:1-9.

A2. Jeyaraman MM, Rabbani R, Copstein L, et al. Autologous bone marrow stem cell therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:1611-1623.

A3. Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387:1178-1186.

A4. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.

A5. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376:1430-1440.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Higuchi A, Kumar SS, Benelli G, et al. Stem cell therapies for reversing vision loss. *Trends Biotechnol*. 2017;35:1102-1117.
1b. Blau HM, Daley GQ. Stem cells in the treatment of disease. *N Engl J Med*. 2019; 380:1748-1760.
2. Khademhosseini A, Langer R. A decade of progress in tissue engineering. *Nat Protoc*. 2016;11:1775-1781.
3. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature*. 2017;548:592-596.
4. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136:680-686.
5. Melton DA. Applied developmental biology: making human pancreatic beta cells for diabetics. *Curr Top Dev Biol*. 2016;117:65-73.
5b. High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med*. 2019;381:455-464.
6. Dunbar CE, High KA, Joung JK, et al. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018;359:1-10.
7. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood*. 2016; 128:45-54.
8. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015;372:1887-1897.
9. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity Factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377:2215-2227.
10. Samelson-Jones BJ, Arruda VR. Protein-engineered coagulation factors for hemophilia gene therapy. *Mol Ther*

*Methods Clin Dev*. 2019;12:184-201.

11. Penny WF, Hammond HK. Randomized clinical trials of gene transfer for heart failure with reduced ejection fraction. *Hum Gene Ther*. 2017;28:378-384.

11b. Epstein JA, Rosenthal N, Feldman AM. Teasing the immune system to repair the heart. *N Engl J Med*. 2020;382:1660-1662.

12. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64-73.

12b. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1331-1342.

13. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, et al. Therapeutic miRNA and siRNA: moving from bench to clinic as next generation medicine. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8:132-143.

14. Skipper KA, Mikkelsen JG. Toward in vivo gene therapy using CRISPR. *Methods Mol Biol*. 2019;1961:293-306.

15. Cornu TI, Mussolino C, Cathomen T. Refining strategies to translate genome editing to the clinic. *Nat Med*. 2017;23:415-423.

15b. Urnov FD. Prime time for genome editing? *N Engl J Med*. 2020;382:481-484.

15c. Falkenberg M, Hirano M. Editing the mitochondrial genome. *N Engl J Med*. 2020;383:1489-1491.

15d. Koblan LW, Erdos MR, Wilson C, et al. In vivo base editing rescues Hutchinson-Gilford progeria syndrome in mice. *Nature*. 2021;589:608-614.

**O reparo de menisco por meio de construção de um arcabouço implantável semeado com células-tronco mesenquimais que se diferenciam em condrócitos seria um exemplo de:**

- A. Terapia gênica *ex vivo.*
- B. Implantação de tecido de menisco autólogo.
- C. Engenharia tecidual.
- D. Reprogramação direta de células-tronco.
- E. Terapia gênica somática.

Concluir questão

**Até o momento, a única aplicação clínica estabelecida de terapia celular de origem fetal tem sido em pacientes com qual das seguintes condições?**

- A. Doença de Parkinson.
- B. Infarto do miocárdio.
- C. Insuficiência cardíaca.
- D. Transfusão de hemoderivados.
- E. Reparo de cartilagem.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir *não* é um tipo de terapia gênica?**

- A. Transfecção.
- B. Transdução.
- C. RNA de interferência.
- D. Edição gênica.
- E. Eletroporação de DNA.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 7

## PRINCÍPIOS DE IMUNOLOGIA E DE INFLAMAÇÃO


**39** SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

**40** SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

**41** MECANISMOS DE LESÃO TECIDUAL MEDIADA PELO SISTEMA IMUNE

**42** MECANISMOS DE INFLAMAÇÃO E REPARO TECIDUAL

**43** IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE

**44** SISTEMA COMPLEMENTO NA DOENÇA

39

# SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

MARY K. CROW

## SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO NA DEFESA DO HOSPEDEIRO E NA PATOGÊNESE DAS DOENÇAS

O sistema imunológico, formado por células, pelas moléculas que elas produzem e pelos órgãos que organizam esses componentes, evoluiu ao longo de milhões de anos em resposta a infecções por microrganismos patogênicos. Seu papel essencial para a manutenção da saúde baseia-se no reconhecimento e na eliminação ou controle desses agentes microbianos estranhos; desse modo, a capacidade de distinguir o que é externo e perigoso do que é próprio do organismo é central para o sucesso de seu papel protetor.[1] Além das contribuições para a defesa do hospedeiro, o sistema imunológico está envolvido na prevenção do câncer, por buscar e reconhecer células próprias que expressem antígenos diferentes,[2] além de participar da resolução e do reparo dos danos teciduais.

O sistema imunológico geralmente é descrito como sendo composto por um *sistema imunológico inato* e um *sistema imunológico adaptativo*. O primeiro fornece uma linha de defesa rápida e inicial e respostas celulares a um estímulo estranho. O adaptativo, que depende de ativação pela resposta imune inata, desenvolve uma resposta mais específica, direcionada para o microrganismo externo e que gera memória, de modo que aquele estímulo possa ser elicitado rapidamente caso o microrganismo seja encontrado em uma ocasião posterior (Capítulo 40).[2b]

As células do sistema imunológico são derivadas de células precursoras da linhagem hematopoética na medula óssea (Capítulo 147)[3] e estão localizadas em órgãos linfoides bem-definidos, incluindo linfonodos, baço e timo, além de pele e intestino. As células do sistema imunológico inato

agem como sentinelas em locais em que é provável encontrar microrganismos estranhos e, após sua ativação, frequentemente se deslocam até um órgão linfoide local. A indução da resposta imune adaptativa ocorre no contexto de agregados estruturados de células imunes inatas e adaptativas nos órgãos linfoides. Uma vez ativadas e diferenciadas para a produção de moléculas efetoras, as células do sistema imunológico podem ser observadas no sangue conforme se deslocam até os locais de infecção ou dano tecidual. Lá, elas podem interagir diretamente com as células-alvo para mediar a morte celular ou fornecer sinais de ativação para a expansão ou regulação de uma resposta, ou ainda secretar níveis locais elevados de substâncias imunomoduladoras chamadas de citocinas. As citocinas são pequenas proteínas solúveis que medeiam a comunicação das células no sistema imunológico ou entre as células do sistema imunológico e as de outros tecidos.[4] As células e os produtos do sistema imunológico agem como um sistema complexo regulado finamente. Variações hereditárias em centenas de genes evoluíram, sob a pressão de desafios microbianos, para garantir uma defesa adequada contra microrganismos patogênicos em toda a população humana. Entretanto, em qualquer indivíduo, o perfil genético complexo pode causar predisposição a infecções ou doenças autoimunes ou inflamatórias.

A resposta imune inata foi vista tradicionalmente como mediadora de uma proteção inespecífica via produção de moléculas efetoras pré-formadas. Entretanto, avanços importantes na caracterização dos receptores de reconhecimento de padrão (RRP) intracelulares e na superfície celular, particularmente a família de receptores *Toll-like* (TLR; do inglês, *Toll-like receptor*) e as vias de sinalização utilizadas pelas células imunes inatas para a implementação de uma resposta defensiva, possibilitaram a atual compreensão de que o sistema imunológico inato exibe especificidade relativa para os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP; do inglês, *pathogen-associated molecular patterns*), que são característicos de algumas categorias de microrganismos.[5] Ao contrário dos sistemas de receptores que iniciam uma resposta imune inata, os produtos proteicos que implementam a resposta, seja para a expansão da reação a outras células, para a promoção do deslocamento a um local mais relevante ou para a modulação dos programas de diferenciação das células do sistema

imunológico adaptativo, não apresentam especificidade ao estímulo inicial de disparo. Os produtos da resposta imune inata podem ser altamente efetivos em eliminar ou limitar o grau de infecção e podem gerar um programa de reparo tecidual capaz de estabelecer uma resolução satisfatória para o episódio infeccioso. Entretanto, quando esses processos são sustentados ou mal regulados, eles podem representar um mecanismo fisiopatológico importante para muitas doenças autoimunes e inflamatórias.

## Células do sistema imunológico inato

### Monócitos e macrófagos

Os monócitos circulam no sangue periférico com meia-vida de 1 a 3 dias. Os macrófagos surgem a partir dos monócitos que migraram para fora da circulação sanguínea e proliferaram e se diferenciaram no tecido. Os macrófagos teciduais incluem os macrófagos alveolares nos pulmões, as células de Kupffer no fígado,[5b] os osteoclastos nos ossos, a micróglia no sistema nervoso central (SNC) e os sinoviócitos do tipo A na membrana sinovial. Os macrófagos secretam numerosos produtos, incluindo enzimas hidrolíticas, espécies reativas de oxigênio, citocinas e quimiocinas. Eles envolvem microrganismos e partículas estranhas diretamente ou são ativados por complexos proteicos contendo anticorpos que se ligam a receptores na superfície celular para a porção Fc das moléculas de imunoglobulina (receptores Fc ou RFc). Esses encontros ativam vias de sinalização intracelular que induzem a transcrição de genes-alvo, principalmente aqueles que codificam mediadores da inflamação ou da morte de microrganismos mediada por enzimas. As citocinas de outras células do sistema imunológico, incluindo interferona γ (IFN-γ) ou interleucina (IL)-4, podem promover a diferenciação dos macrófagos para a produção de mediadores que são principalmente pró-inflamatórios ou então para um perfil funcional promotor de cicatrização. Os pesquisadores caracterizaram esses fenótipos funcionais como M1 ou M2, embora seja conhecido que o contexto da resposta imune inata determinará a resposta funcional, sendo comuns perfis mistos.[6]

Além de responder a organismos estranhos, os macrófagos contribuem para a eliminação de células senescentes ou apoptóticas de maneira que

evita a indução de uma resposta inflamatória. Os macrófagos também interagem com outros tipos celulares por intermédio de receptores de adesão na superfície celular ou de receptores coestimuladores. Após a captura do antígeno, eles podem agir como células apresentadoras de antígenos para os linfócitos T e, então, conseguem interagir com células de outros sistemas que não o imunológico, como células endoteliais ou fibroblastos.

## Células dendríticas

As células dendríticas (CD) consistem em uma família complexa de células que desempenham funções essenciais na resposta imune inata e são intermediárias para a ativação da resposta imune adaptativa. As CD mieloides conseguem incorporar antígenos derivados de microrganismos invasores, deslocar-se para linfonodos próximos e apresentar peptídios antigênicos processados para os linfócitos T (células T) na forma de complexos entre moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC; do inglês, *major histocompatibility complex*) e peptídios. Elas são as células apresentadoras de antígenos mais efetivas com base na expressão de moléculas coestimuladoras na superfície celular e elas produzem citocinas, incluindo IL-12 e IL-23, após a interação com PAMP. Assim, elas contribuem para o direcionamento do programa de diferenciação dos linfócitos T para a geração das funções celulares efetoras. As células dendríticas plasmocitoides (pCD) já foram identificadas como altamente efetivas na produção de IFN do tipo I, um mediador central da defesa do hospedeiro contra infecções virais.[7]

## Células *natural killer*

As células *natural killer* (NK) e os linfócitos T NK constituem a primeira defesa contra infecções virais e outros patógenos intracelulares, enquanto as respostas adaptativas estão se desenvolvendo. As células NK são sensibilizadas por citocinas, incluindo IFN tipo I, liberadas por pCD e macrófagos, secretando quantidades abundantes de IFN-γ, que ativa macrófagos e outras células. Elas também são capazes de eliminar células infectadas por vírus pela injeção de enzimas formadoras de poro e de

granzimas. A ativação das células NK é inibida pela interação com as moléculas MHC da classe I do próprio indivíduo nas células-alvo. Quando não existem esses autoantígenos de histocompatibilidade, a morte mediada pelas células NK é implementada. As células NK são importantes para a vigilância contra os tumores porque conseguem eliminar células tumorais deficientes em MHC da classe I, que não são mais suscetíveis às respostas imunes adaptativas. Além das células NK, as células linfoides inatas, um tipo de linfócito que participa do início das respostas imunes inatas, mas não expressa receptores rearranjados, são foco de muitos estudos atuais e parecem ser particularmente importantes para as respostas imunes no intestino.[8]

## Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos circulantes mais abundantes. Eles são recrutados rapidamente para os sítios de inflamação e podem fagocitar e digerir microrganismos (Capítulo 158). A ativação dos neutrófilos e a fagocitose são facilitadas pelos receptores Fc ou receptores de complemento. Os fagossomos contendo microrganismos se fundem com os lisossomos, que contêm enzimas, proteínas e peptídios que inativam e digerem esses agentes. Além de sua capacidade fagocítica, os neutrófilos produzem vários produtos tóxicos. A liberação desses produtos é conhecida como "explosão respiratória" porque ela é acompanhada por aumento do consumo de oxigênio. Durante a explosão respiratória, são gerados radicais de oxigênio pelas oxidases de fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NADPH). Os neutrófilos também contribuem para a defesa do hospedeiro com a extrusão de seu DNA e de proteínas associadas na forma de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET; do inglês, *neutrophil extracellular traps*), onde as bactérias acabam ficando grudadas, facilitando sua remoção. Apesar de sua contribuição efetiva para a resposta imune inata e a defesa do hospedeiro contra microrganismos, os neutrófilos podem gerar danos colaterais consideráveis. As NET têm a capacidade de induzir a produção de citocinas por pCD e podem danificar as células endoteliais vasculares.[9] A secreção do conteúdo dos grânulos dos neutrófilos, particularmente suas enzimas (mieloperoxidase, elastase, colagenase e

lisozima), causa danos celulares diretos e danifica as macromoléculas nos locais de inflamação.

### Eosinófilos

Ao contrário dos macrófagos e dos neutrófilos, a capacidade fagocítica dos eosinófilos é baixa; porém, eles são células efetoras citotóxicas potentes contra parasitos. Seu principal mecanismo efetor é a secreção de proteínas catiônicas (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos). Essas proteínas são liberadas no espaço extracelular, onde elas destroem diretamente os microrganismos invasores, mas também danificam o tecido hospedeiro (Capítulo 161).

### Basófilos e mastócitos

Os basófilos e os mastócitos teciduais secretam mediadores anti-inflamatórios, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e algumas citocinas. A liberação dessas substâncias é disparada quando receptores da imunoglobulina E (IgE) na superfície celular encontram IgE monomérica. Essas células são importantes nas alergias atópicas, em que antígenos do alergênio se ligam à imunoglobulina E (IgE) e fazem ligação cruzada com receptores FcεRs. Os mastócitos foram observados no tecido sinovial da artrite reumatoide e foram implicados em respostas inflamatórias locais (Capítulo 240). Assim como as pCD e os macrófagos, os mastócitos expressam TLR e FcR e produzem citocinas após encontrarem complexos imunes compostos por ligantes de TLR.

## Receptores de reconhecimento e gatilhos de resposta imune inata

### Receptores *Toll-like*

O sistema imunológico inato utiliza RRP intracelulares e na superfície celular para o reconhecimento de estruturas conservadas em microrganismos (PAMP). Exemplos de PAMP são lipopolissacarídeos bacterianos, peptidoglicanos, manana, DNA bacteriano, RNA de fita dupla e glicanas. A descoberta e a caracterização da família de TLR e de seus

ligantes relevantes chamaram a atenção para os mecanismos que possibilitam que a resposta imune inata modele a natureza dos programas inflamatórios ou de reparo resultantes, bem como as funções efetoras dos linfócitos T após o reconhecimento de antígenos presentes no patógeno relevante. Os TLR têm como característica comum domínios ricos em leucina e ligam PAMP comuns a classes de organismos patogênicos. Por exemplo, o TLR-4, um RRP expresso na superfície celular, liga lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas, enquanto o TLR-2 reconhece peptidoglicanas e lipoproteínas bacterianas, frequentemente com base na dimerização com outros membros da família TLR. Avanços importantes no reconhecimento das doenças sistêmicas autoimunes ocorreram após a caracterização de TLR endossomal, com especificidade relativa para RNA de fita simples (TLR-7 e TLR-8), para DNA enriquecido com 5′-citosina-fosfato-guanina-3' (CpG) metilado (TLR-9) e RNA de fita dupla (TLR-3, que está presente tanto na superfície celular quanto no endossomo). A distribuição de TLR particulares entre as células do sistema imunológico inato varia e membros adicionais da família de TLR ainda podem ser descobertos e caracterizados. O TLR desempenha papéis centrais para alertar o sistema imunológico de que um microrganismo, tipicamente uma bactéria no caso de TLR-2 e TLR-4, ou um vírus no caso de TLR-3, TLR-7, TLR-8 e TLR-9, está ameaçando o hospedeiro. Porém, em alguns casos, quando um complexo imune com ácidos nucleicos do próprio indivíduo ganha acesso a um TLR endossomal, pode ser iniciada ou amplificada uma resposta imune inata autodirigida.[10]

## Sensores citoplasmáticos de ácidos nucleicos

Após a descrição da família de TLR e da capacidade de os TLR endossomais reconhecerem ácidos nucleicos microbianos e do próprio indivíduo, foi definida uma segunda categoria de receptores intracelulares do sistema imunológico inato, capazes de reconhecer RNA ou DNA de microrganismos, principalmente de vírus, que chegam ao citoplasma celular. A família de helicases DExD/H-box inclui o gene I induzível por ácido retinoico (RIG-I) e a proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (MDA5), descritos como membros da família de receptores do tipo RIG-I que reconhece RNA viral com características estruturais em

particular para a distinção do RNA viral do RNA do hospedeiro (Figura 39.1).[11] RNAs circulares, que não têm extremidades 5′ e 3′, parecem ser cruciais para as respostas efetivas a patógenos sem induzir autoimunidade.[11b] Também foram identificados receptores citoplasmáticos de DNA, sendo que foi descoberto que a enzima monofosfato cíclico de guanosina/adenina sintase (GAS) é um sensor importante de DNA citoplasmático, capaz de incitar respostas do sistema imunológico inato após a interação com o estimulador de genes de IFN (STING; do inglês, *stimulator of IFN genes*).[12] Quando DNA ou RNA estimulam esses sensores citoplasmáticos, o resultado é a transcrição e a produção de IFN-β e de outras citocinas pró-inflamatórias que coordenam a resposta imune antiviral inicial. O receptor de hidrocarbonetos de arila é outro receptor no citosol que pode ser estimulado por vários ligantes, demonstrando uma resposta cruzada com outras vias intracelulares.

## Receptores NOD

Uma outra categoria de receptores intracelulares é importante para a defesa antimicrobiana, bem como para a ativação dos estados inflamatórios. A família de receptores semelhantes ao domínio oligomerização por ligação de nucleotídios (NOD; do inglês, *nucleotide-binding oligomerization domain*, e NLR; do inglês, *NOD-like receptor*) é formada por componentes de uma estrutura intracelular chamada de inflamassomo, uma plataforma de sinalização que organiza a ativação do sistema imunológico inato em resposta a alguns estímulos.[13] O inflamassomo pode ativar caspase-1, uma enzima importante para a maturação das citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18. O inflamassomo contendo NLRP3 foi bastante estudado e relacionado com a resposta imune aos cristais de urato monossódico, o gatilho das crises de gota (Capítulo 257). Mutações no gene *NLRP3* constituem a base para síndromes autoinflamatórias crônicas que estão associadas a uma produção exagerada de IL-1 (revistas no Capítulo 245).

## Receptores de lectina tipo C

Os membros da família de receptores de lectina tipo C apresentam um domínio de reconhecimento de carboidratos e um domínio de ligação de

cálcio que promovem a sinalização após a interação com microrganismos que expressem carboidratos, bem como moléculas do próprio organismo. CD-SIGN (do inglês, *specific intracellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin*) é um exemplo de um membro da família que reconhece estruturas ricas em manose em antígenos estranhos e que auxilia a ativação das CD. Receptores de manose em macrófagos, CD e outros tipos celulares, como nas células mesangiais renais, participam da depuração de microrganismos, bem como na imobilização de antígenos para que estes sejam apresentados para as células do sistema imunológico adaptativo. A família de proteínas selectinas tem um domínio de lectina, ligam-se a ligantes de carboidratos e medeiam os passos iniciais da migração leucocitária. A selectina do tipo L está presente em virtualmente todos os leucócitos; as selectinas P e são expressas em células endoteliais ativadas e a selectina P também está armazenada em plaquetas. As selectinas capturam leucócitos circulantes e iniciam seus processos de ligação e rolamento sobre as células endoteliais ativadas.

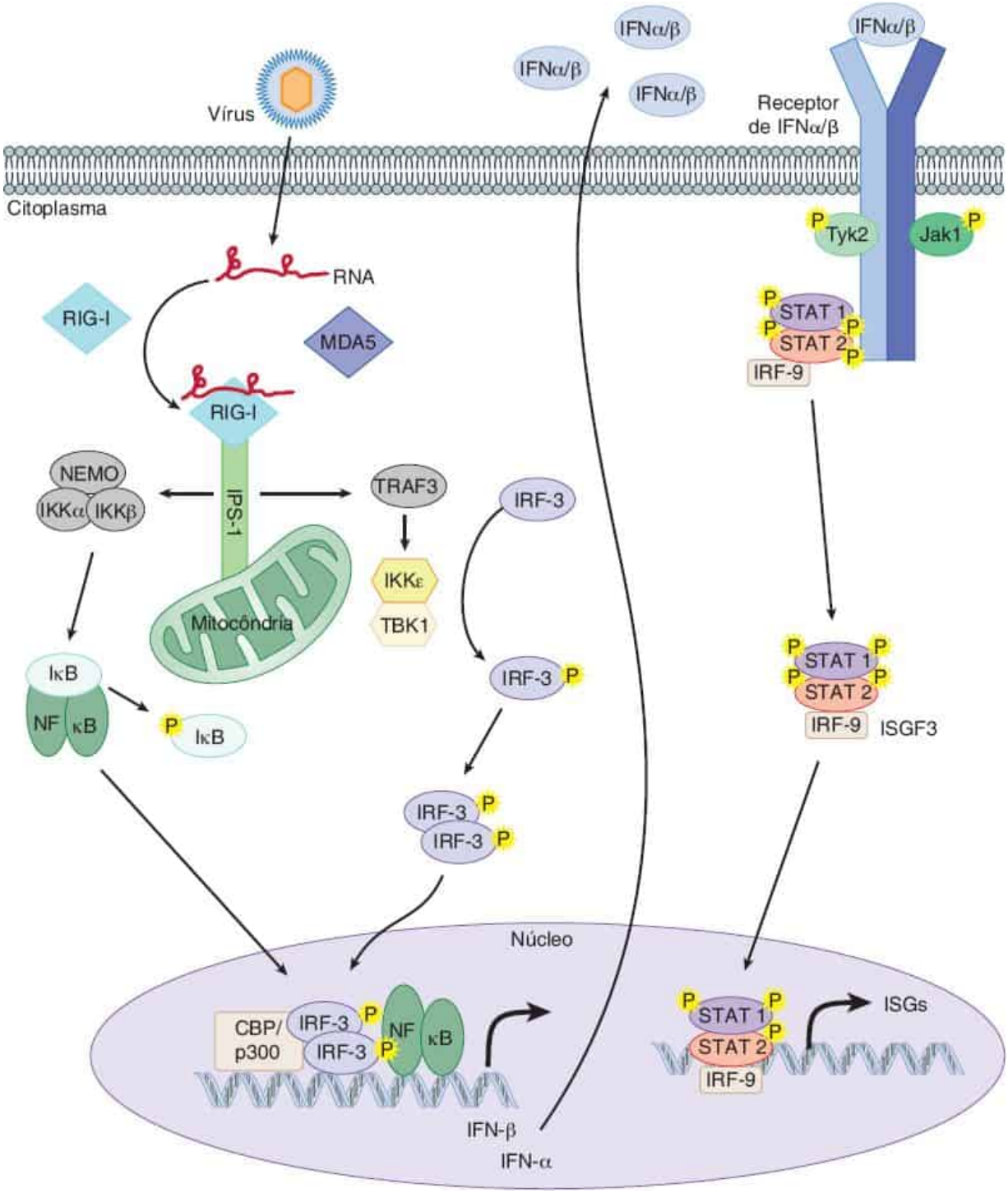


**FIGURA 39.1 Indução de resposta antiviral por interferona do tipo I (IFN).** Sensores citoplasmáticos de RNA, incluindo o gene 1 induzível por ácido retinoico (RIG-1) e a proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (MDA5), disparam uma cascata de

sinalização que resulta na translocação do fator regulatório de interferona (IRF-3) para o núcleo e na transcrição de interferonas. Essas citocinas promovem uma resposta imune antiviral após se ligarem a seus receptores, ativando as vias do transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) e Janus quinase (JAK). CBP/p300 = proteína ligadora de CREB; NEMO = modulador essencial do fator nuclear κB (do inglês *nuclear factor-κB essential modulator*); IkB = inibidor de κB; IKK = inibidor da subunidade quinase do fator nuclear κB (do inglês, *inhibitor of nuclear factor κB kinase subunit*); IPS-1 = estimulador do promotor de interferona β; ISG = gene estimulado por interferona (do inglês, *interferon stimulated gene*); ISGF3 = fator gênico 3 estimulado por interferona (do inglês, *interferon-stimulated gene factor 3*); NF-κB = fator nuclear κB (do inglês, *nuclear factor κB*); P = fosfato; TBK1 = quinase 1 ligadora de TANK (do inglês, *TANK-binding kinase 1*); TRAF3 = fator associado ao receptor de TNF (do inglês, *TNF receptor–associated factor*); Tyk = tirosinoquinase. (Fonte: Wilkins C, Gale M Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol.* 2010; 22:41-47.)

## Receptores *scavenger*

Os receptores *scavenger* constituem uma família diversa de receptores que apresentam em comum o papel funcional de reconhecer vários ligantes e transportar ou remover alvos não próprios ou alterados.[14] Eles podem participar na depuração de microrganismos e no transporte de colesterol, mas também podem contribuir para a patologia das doenças. Por exemplo, entre os receptores *scavenger* está o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, que podem promover a geração de macrófagos carregados de lipídios e aterosclerose quando acumuladas em excesso, além de receptores para substâncias relativamente inertes como o silício, que pode disparar uma resposta inflamatória após ser englobado por células fagocíticas. Os receptores *scavenger* também podem participar na ativação

do inflamassomo, como ocorre após a ligação com a proteína amiloide sérica A.

## Receptores contendo domínios semelhantes à imunoglobulina

A família de receptores do tipo receptor inibitório *assassino* semelhante à imunoglobulina (KIR; do inglês, *killer inhibitory receptor*) participa da distinção das células do próprio organismo e das células de origem estranha, ou ainda das células tumorais expressando moléculas próprias modificadas. As células NK estão prontas para produzir seus mediadores tóxicos, mas elas são mantidas inativadas por receptores inibitórios que reconhecem moléculas MHC de classe I ou semelhantes a MHC de classe I. O reconhecimento das moléculas de MHC classe I fornece um sinal negativo que suprime a atividade celular. A observação de que as células NK matam células que não contêm moléculas de MHC de classe I levou à hipótese de *perda do próprio*. Testando as superfícies celulares para a expressão de moléculas de MHC de classe I, o sistema imunológico inato coleta informação a respeito de quão intactos os tecidos se encontram, enfatizando o papel crucial dessas moléculas de MHC de classe I como marcadoras da integridade tecidual. A família de receptores da superfície celular chamada de TREM (do inglês, *triggering receptors expressed by myeloid cells*) foi reconhecida como um importante regulador da inflamação.[15] TREM-1 atua em sinergia com outros receptores de reconhecimento de patógenos nas respostas antivirais e TREM-2 participa da imunidade inata contra a doença de Alzheimer.[16]

## Receptores Fc e de complemento

A maior parte das células do sistema imunológico inato apresenta receptores (FcR) que interagem especificamente com a região constante (porção Fc) das imunoglobulinas e podem ligar anticorpos ligados a antígenos. O isótipo do anticorpo determina qual tipo celular será ativado em determinada resposta. A ligação da maior parte dos FcR transmite sinais de ativação, porém, FcR inibitórios em linfócitos do tipo B (células B) e em macrófagos podem limitar respostas. A ligação de um FcγR em macrófagos

ou em neutrófilos promove a fagocitose do antígeno, a ativação da "explosão respiratória" e a indução de citotoxicidade. Nas células NK, os FcγR iniciam a citotoxicidade mediada por células e dependente de anticorpos. FcR em pCD são importantes para levar complexos imunológicos até compartimentos intracelulares contendo TLR endossomal. FcR em mastócitos, basófilos e em eosinófilos ativados ligam IgE monomérica com afinidade extremamente elevada. A ligação cruzada de IgE constitutivamente ligada à superfície celular induz ativação celular e a liberação de grânulos citoplasmáticos. Alguns isótipos de imunoglobulinas fixam o complemento e receptores de complemento em monócitos amplificam a ativação celular induzida por complexos imunológicos antígeno-anticorpo-complemento (Capítulo 44). O receptor de complemento 1 (RC1) liga C3b e C4b, produtos iniciais da degradação da ativação do complemento que, quando ativado, promove a fagocitose de um complexo imune carregando complemento. CR3 e CR4 são integrinas $\beta_2$ que ligam o produto de degradação iC3b.

## Receptores de citocinas e de quimiocinas

As células do sistema imune inato expressam receptores para muitas citocinas – moléculas de glicoproteínas solúveis e com baixo peso molecular que são produzidas por diversas fontes celulares.[5] A ligação de IFN-γ, produzida por células NK ou por linfócitos T *helper* do tipo 1 ($T_H1$), por seus receptores localizados em monócitos ativa um programa de diferenciação que expande uma resposta inflamatória. Receptores de IL-4 em monócitos induzem um programa de transcrição gênica que é mais propenso a induzir a cicatrização de feridas e um programa de reparo. O fator de necrose tumoral α (TNF-α) é um produto de macrófagos ativados, mas se liga a receptores específicos nessas mesmas células, expandindo a resposta inflamatória. As células imunes inatas também expressam receptores para IL-6, que induz reagentes de fase aguda e IFN do tipo I. Esses mediadores coordenam um amplo programa de defesa do hospedeiro contra infecções virais (Figura 39.2). Receptores de quimiocinas incluem muitos membros de famílias que são distribuídos diferencialmente entre as células do sistema imunológico e eles detectam o gradiente gerado por

quimiocinas solúveis, resultando na atração de células para locais onde são necessárias para implementarem funções inflamatórias ou imunológicas.

## Vias de sinalização e mediadores efetores do sistema imunológico inato

Cada família de receptores do sistema imunológico inato utiliza uma rede complexa de moléculas para transmitir informação da superfície celular ou do citoplasma para o núcleo, resultando na indução de um amplo programa de transcrição gênica e de síntese de proteínas que implementam a fase seguinte da resposta. As contribuições de cada uma das vias de transdução de sinais para a resposta imune inata geral dependerão das proteínas produzidas e determinarão se os produtos celulares resultantes direcionarão a função imunológica para a redução dos efeitos maléficos da infecção viral no hospedeiro, para a limitação da inflamação e do dano tecidual após uma infecção bacteriana ou fúngica ou para a cicatrização de uma ferida pela produção de um tecido de cicatrização.

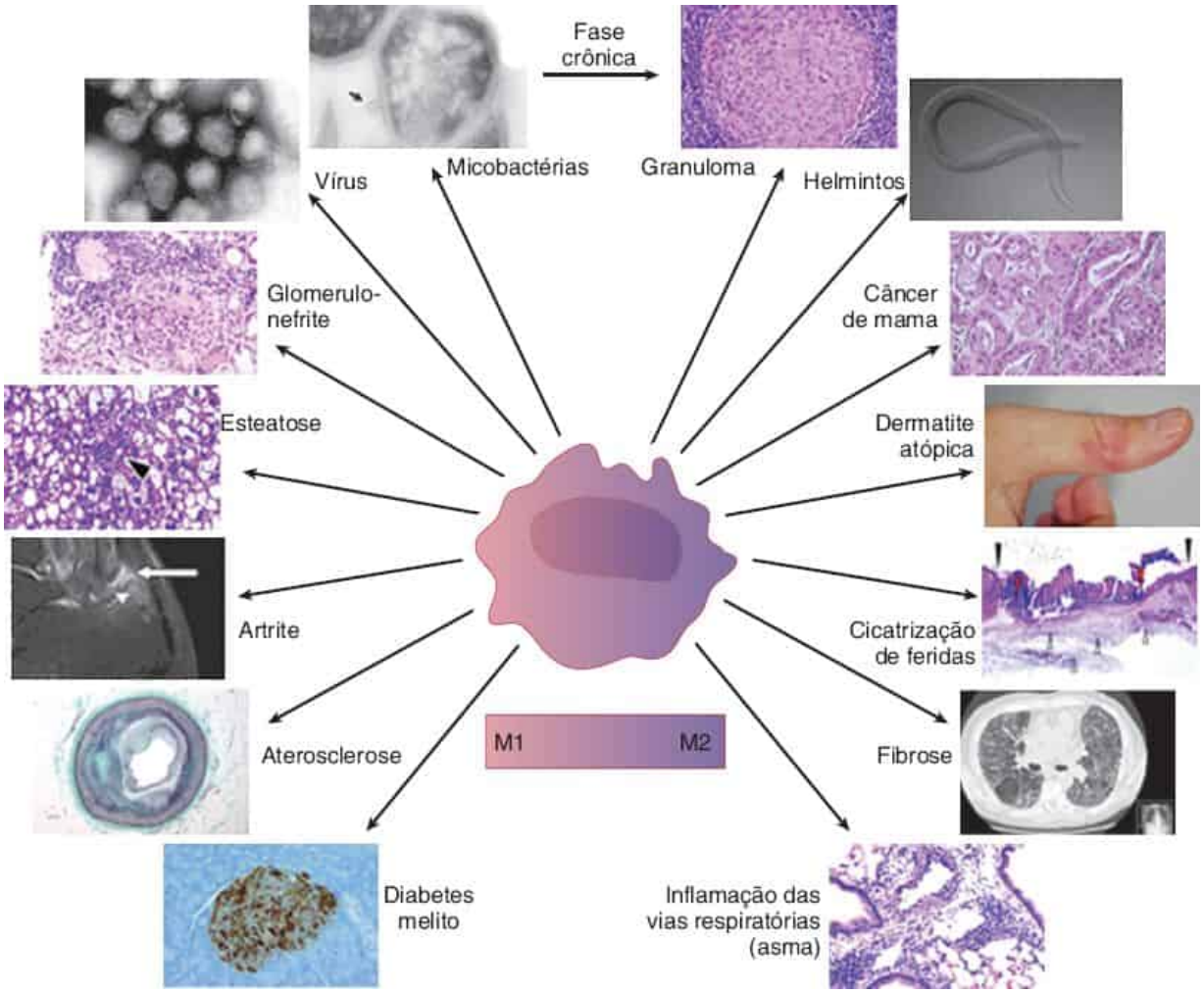


**FIGURA 39.2 Representação esquemática da plasticidade e da polarização de macrófagos na patologia.** Ocorrem mudanças dinâmicas ao longo do tempo com a evolução da patologia: por exemplo, mudança da polarização de macrófagos do perfil M1 (pró-inflamatório/classicamente ativado) para M2 (anti-inflamatório/alternadamente ativado) caracteriza a transição da fase aguda para a fase crônica de uma infecção. Além disso, podem coexistir fenótipos mistos ou populações contendo fenótipos mistos. (Fonte: Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012; 122:787-795.)

## Vias de sinalização mediadas por receptores

Alguns sistemas comuns de sinalização celular são utilizados por muitos sistemas de receptores e células. Indiscutivelmente, o sistema de sinalização mais importante é a via do acentuassomo de cadeia leve do fator nuclear κ dos linfócitos B ativados (NF-κB). NF-κB é um fator de transcrição de ação rápida porque ele já se encontra pré-formado nas células do sistema imunológico inato e não requer uma nova síntese proteica para começar a agir. Sua atividade é induzida pela ligação de TLR e de muitos receptores de citocinas. Os fatores de transcrição que compõem essa via são translocados para o núcleo celular após a degradação de um componente inibitório, o inibidor de κB (IκB), onde se ligam a regiões promotoras de genes que codificam mediadores de inflamação e de proliferação celular. Outra via importante é mediada pela família de fatores regulatórios de IFN (IRF), incluindo fatores de transcrição que são ativados por TLR endossomal em resposta à ligação de DNA ou RNA, ou por sensores citoplasmáticos de ácido nucleicos, em geral provenientes de fontes virais. O IRF-3 é particularmente importante para a promoção da transcrição de IFN-β, que é produzido tipicamente no início de uma resposta antiviral do sistema imunológico inato. IRF-7 é particularmente facilitador da produção de IFN-α induzida por TLR endossomal e é encontrado constitutivamente em pCD, os maiores produtores de IFN-α.

As vias do transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) e Janus quinase (JAK) são utilizadas por muitos receptores de citocinas e envolvem reações enzimáticas sequenciais por quinases que culminam na translocação de proteínas STAT para o núcleo, onde se ligam a promotores de genes, induzindo a transcrição e a síntese de produtos importantes para a implementação da imunorregulação e da inflamação.

Os membros da família de receptor de TNF ativam uma via complexa de sinalização que envolve proteínas contendo domínio de morte associado ao receptor de TNF (TRADD) e fatores associados ao receptor de TNF (TRAF), ativando finalmente as vias de NF-κB e de proteinoquinase ativada por mitógeno (MAP).

O receptor de TGF-β é um receptor de serino/treoninoquinase que fosforila proteínas citoplasmáticas da família SMAD, que agem como fatores de transcrição após a ligação do receptor por TGF-β. A sinalização

de TGF-β tem participação importante no término da resposta imune inata e no início do programa de reparo tecidual ou de cicatrização de feridas.

É evidente que estratégias comuns de sinalização intracelular são utilizadas por muitos sistemas de receptores que ativam e regulam o sistema imunológico inato, com os complexos de ligantes e receptores disparando a ativação de quinases que fosforilam vias proteicas a jusante, resultando na translocação de fatores de transcrição importantes do citoplasma para o núcleo, onde ocorrerá a transcrição de novos genes.

## Produtos solúveis da resposta imune inata

As células do sistema imunológico inato são as principais produtoras de muitas citocinas pró-inflamatórias e regulatórias que já foram mencionadas e também são seus alvos. Além das citocinas descritas, as células do sistema imunológico inato produzem quimiocinas que atraem as células do sistema imunológico até os locais de dano tecidual ou de infecção, produzindo fatores de sobrevida e de diferenciação celulares que ajudam a desenvolver uma resposta imune adaptativa. Macrófagos e CD produzem IL-12 e IL-23 para ajudar no desenvolvimento de programas de linfócitos T efetores. Eles também produzem o fator de ativação de linfócitos B (BAFF), um mediador solúvel da família de TNF. BAFF sustenta a sobrevida dos linfócitos B e pode fornecer sinais coestimulatórios para os linfócitos B que tenham recebido sinais de ativação antígeno-específicos em seus receptores de antígenos superficiais, promovendo sua diferenciação em plasmócitos produtores de anticorpos.

Um conjunto de produtos particularmente importante inclui componentes do sistema complemento, um grupo de enzimas e de proteínas regulatórias plasmáticas que são convertidas de um estado pró-enzimático inativo para enzimas ativas em uma cascata controlada e sistemática, que é crucial para a ligação do reconhecimento microbiano com a função celular efetora (Capítulo 44). A lectina que liga manose circula no plasma sanguíneo e age como uma opsonina, estando envolvida na ativação da via do complemento. A proteína C reativa, uma proteína da fase aguda, participa na opsonização por se ligar a fosfolipídios bacterianos. Macrófagos e neutrófilos são importantes na fase inicial de uma resposta imune inata pela produção de defensinas antimicrobianas, de proteínas

catiônicas ricas em cisteína e de peptídios do tipo catelicidina, como LL37. Ambas as categorias de mediadores podem auxiliar na eliminação dos microrganismos em fagossomos. Os neutrófilos provocam a extrusão DNA estimulatório na forma de NET ou liberam DNA mitocondrial, junto com proteínas associadas ao DNA, como HMGB1 (do inglês, *high-mobility group box 1*), que amplifica as respostas de TLR em pCD ou em macrófagos.

## Papel do sistema imunológico inato na localização, extensão e resolução de uma reação de defesa do hospedeiro

### Localização das células do sistema imunológico inato

A maior parte das células da resposta do sistema imunológico inato são agentes livres, transitando de um local para o outro. A mobilidade dos constituintes celulares do sistema imunológico inato é necessária para iniciar efetivamente uma resposta contra agentes invasores. As células utilizam um processo de adesão e de ativação com várias etapas. Inicialmente, os leucócitos rolam sobre as células endoteliais ativadas, seus receptores de quimiocina são ativados, ocorre um aumento em sua adesividade e, por fim, migram através da camada endotelial seguindo um gradiente de quimiocinas. A família selectina de proteínas medeia as primeiras etapas da migração leucocitária. A selectina P e a selectina E são expressas em células endoteliais ativadas e a selectina P também é armazenada nas plaquetas. As selectinas capturam leucócitos flutuantes e iniciam a ligação e o rolamento sobre as células endoteliais ativadas. Para transformar a ligação e o rolamento em adesão firme, é necessária uma ação coordenada entre quimiocinas, receptores de quimiocinas e integrinas. As integrinas são heterodímeros formados por diferentes tipos de cadeia α e β; diferentes combinações de α/β são expressas em distintos tipos celulares. É apenas após a ativação que as integrinas conseguem agir com ligantes nas células endoteliais. A ativação envolve uma modificação do domínio citoplasmático da cadeia β, resultando em modificação estrutural dos domínios extracelulares. Esse processo é chamado de *sinalização de dentro para fora*. A última etapa do processo de recrutamento é a migração

transendotelial. Nessa etapa, os leucócitos ligados firmemente migram através da monocamada celular endotelial e da membrana basal da parede do vaso.

## Transição para a resposta imune adaptativa

O movimento das células do sistema imunológico inato também é necessário para a transição da resposta do hospedeiro de uma que depende principalmente das células do sistema imunológico inato para outra que envolve a participação dos linfócitos B e T.[16b] As CD residentes na pele e no intestino agem como sentinelas e como a primeira linha de defesa contra organismos invasores. Quando essas células são ativadas após a detecção de PAMP pelos RRP e após a captação de componentes microbianos pelas CD, essas células migram para linfonodos locais onde seus constituintes, agora já expressos em sua superfície em associação com as moléculas de MHC das classes I ou II, podem ser apresentados aos linfócitos T. Como dito anteriormente, macrófagos ativados, CD e pCD produzem citocinas que orientam o programa de diferenciação dos linfócitos T. Além disso, moléculas coestimulatórias na superfície celular induzidas após a ativação mediada por TLR, como CD80 e CD86, fornecem sinais de ativação acessórios essenciais para os linfócitos T, garantindo sua ativação efetiva. Macrófagos e CD também auxiliam o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa por intermédio da produção de fatores de sobrevida e de diferenciação. O Capítulo 40 fornece uma descrição completa do sistema imunológico adaptativo e de sua implementação.

## Papel das células do sistema imunológico inato na resolução de uma resposta imune e no reparo tecidual

Os macrófagos são particularmente importantes para a resolução de uma resposta imune e para a organização do reparo ao tecido danificado. O paradigma clássico que descreve macrófagos pró-inflamatórios/classicamente ativados (M1) e anti-inflamatórios/alternativamente ativados (M2) (ver seção de Monócitos e macrófagos) é, provavelmente, simplista demais. Ainda assim, está claro que, durante uma infecção crônica, os macrófagos conseguem modificar seu

perfil funcional de M1 para M2, em alguns casos sob o controle das citocinas de linfócitos T e IL-4 e IL-13, para desenvolverem um programa de expressão gênica que inclua a produção de TGF-β, que sustenta uma resposta fibrótica, e de IL-10, uma citocina que inibe a função celular de apresentação de antígenos. Embora um perfil do tipo M1 determinado por IFN-γ seja altamente eficiente em alcançar um controle inicial sobre um microrganismo patogênico invasor e os mediadores derivados da resposta M2 promovam a cicatrização de feridas, deve ficar claro que qualquer um desses dois fenótipos de macrófagos, além de perfis intermediários complexos, pode estar associado a qualquer estado patológico (Figura 39.2). As pesquisas atuais estão revelando os mecanismos imunológicos inatos que contribuem para doenças tão diversas quanto aterosclerose (Capítulo 71), considerada associada a macrófagos M1, quanto a fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 86), que possivelmente envolve macrófagos do tipo M2.

## Contribuição da resposta imune inata para a patogênese de doenças autoimunes

Entre as descobertas mais significativas da última década está a contribuição essencial do sistema imunológico inato para a patogênese de doenças autoimunes e inflamatórias. Por exemplo, em ambientes Amish, com sua ênfase em práticas tradicionais de agricultura, ocorre uma proteção contra asma em razão da influência da resposta imune inata.[17] Como descrito anteriormente, as células do sistema imunológico inato são agentes integrais no reconhecimento inicial de microrganismos patogênicos invasores; portanto, quando as funções desse sistema complexo são equilibradas e orquestradas cuidadosamente, o resultado é a remoção, ou pelo menos o isolamento eficiente, desses microrganismos. Entretanto, se eles não forem efetivamente removidos do sistema e persistirem, o resultado será um estado crônico de infecção associado à ativação imunológica e ao dano tecidual. De maneira interessante, podem ser traçados muitos paralelos entre as alterações imunológicas observadas nas situações de infecção viral crônica e a imunorregulação prejudicada que é característica da doença autoimune prototípica chamada de lúpus

eritematoso sistêmico. A produção excessiva de IFN-α é uma característica da maioria dos pacientes com essa doença e agora se sabe que a ativação de TLR endossomal ou de sensores citosólicos, ou ambos, por complexos imunológicos contendo ácidos nucleicos amplifica a atividade da resposta imune inata e direciona a produção de IFN tipo I e outras citocinas pró-inflamatórias. Agora é conhecido que os neutrófilos contribuem para a indução daquela resposta por intermédio da produção de HMGB1, catelicidinas e da extrusão de agregados estimulatórios de DNA. A ativação de TLR possivelmente contribui para muitas outras doenças inflamatórias e autoimunes, porque ligantes endógenos de TLR podem agir como estímulos efetivos de TLR no contexto de um ambiente pró-inflamatório associado a um dano celular apoptótico ou oxidativo. Alterações na degradação de RNA e de DNA endógenos com base em mutações monogênicas podem causar a ativação de sensores citosólicos de ácidos nucleicos, além de manter uma alta produção de IFN do tipo I e causar lesões na pele e no SNC em doenças chamadas de interferonopatias do tipo I.[18,19] O inflamassomo e seus componentes proteicos, incluindo receptores do tipo NOD, são reconhecidos como mediadores das respostas inflamatórias induzidas por cristais de urato, resultando nas crises de gota (Capítulo 257) e eles são alvos de mutações que definem síndromes autoinflamatórias importantes (Capítulo 245), particularmente em crianças.

## Conclusão

As células e os produtos da resposta imune inata, considerados por muitos anos como menos sofisticados e importantes do que os linfócitos B e T altamente específicos da resposta imune adaptativa, hoje são reconhecidos como defensores essenciais contra microrganismos patogênicos. Graças ao reconhecimento de padrões moleculares comuns de microrganismos por membros de famílias de receptores, alguns ainda sendo descobertos, as células da resposta imune inata orquestram os programas efetores que são ajustados para agir sobre as vulnerabilidades de cada tipo de patógeno, matando-o ou, pelo menos, impedindo sua expansão. Avanços na compreensão dos mecanismos utilizados pela resposta imune inata e nas síndromes clínicas resultantes quando componentes desse sistema se encontram alterados geneticamente elucidaram o papel central que

receptores e produtos do sistema imunológico inato desempenham na patogênese de doenças autoimunes e inflamatórias. Essas descobertas estão guiando esforços para o desenvolvimento de terapias direcionadas que permitirão o controle ou, até mesmo, a prevenção de doenças humanas nas quais o sistema imunológico inato desempenha um papel importante na patogênese.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716-724.
2. Salomé B, Jandus C. Innate lymphoid cells in antitumor immunity. *J Leukoc Biol*. 2018;103:479-483.

2b. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:375-388.

3. Bernarreggi D, Pouyanfard S, Kaufman DS. Development of innate immune cells from human pluripotent stem cells. *Exp Hematol*. 2019;71:13-23.
4. Mortha A, Burrows K. Cytokine networks between innate lymphoid cells and myeloid cells. *Front Immunol*. 2018;9:1-14.
5. Majer O, Liu B, Barton GM. Nucleic acid-sensing TLRs: trafficking and regulation. *Curr Opin Immunol*. 2017;44:26-33.

5b. Bernsmeier C, van der Merwe S, Périanin A. Innate immune cells in cirrhosis. *J Hepatol*. 2020;73:186-201.

6. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233:6425-6440.

7. Li S, Wu J, Zhu S, et al. Disease-associated plasmacytoid dendritic cells. *Front Immunol*. 2017;8:1-12.
8. Li S, Bostick JW, Zhou L. Regulation of innate lymphoid cells by aryl hydrocarbon receptor. *Front Immunol*. 2018;8:1-13.
9. Gloude NJ, Khandelwal P, Luebbering N, et al. Circulating dsDNA, endothelial injury, and complement activation in thrombotic microangiopathy and GVHD. *Blood*. 2017;130: 1259-1266.
10. Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Dinarello CA, et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:344-357.
11. Crowl JT, Gray EE, Pestal K, et al. Intracellular nucleic acid detection in autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:313-336.
11b. Li I, Chen YG. Emerging roles of circular RNAs in innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 2021;68:107-115.
12. Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J Exp Med*. 2018;215:1287-1299.
13. Lugrin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations. *Immunol Rev*. 2018;281:99-114.
14. PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al. A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. *J Immunol*. 2017;198:3775-3789.
15. Pandupuspitasari NS, Khan FA, Huang CJ, et al. Novel attributions of TREMs in immunity. *Curr Issues Mol Biol*. 2016;20:47-54.
16. Li JT, Zhang Y. TREM2 regulates innate immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15:1-7.

16b. Arneth B. Trained innate immunity. *Immunol Res*. 2021;69:1-7.
17. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med*. 2016;375:411-421.
18. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA. Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases. *Transl Res*. 2015;165:296-305.
19. Lee-Kirsch MA. The type I interferonopathies. *Annu Rev Med*. 2017;68:297-315.

**Qual tipo celular a seguir *não* é considerado um componente do sistema imunológico inato?**

- A. Macrófagos.
- B. Neutrófilos.
- C. Linfócitos T.
- D. Células dendríticas plasmocitoides.
- E. Eosinófilos.

Concluir questão

**Os receptores *Toll-like* (TLR) endossomais reconhecem quais tipos de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP)?**

- A. Flagelina.
- B. Lipopolissacarídeo.
- C. Peptídios antigênicos.
- D. Ácidos nucleicos.

Concluir questão

**Em qual estímulo a seguir o sistema imunológico inato utiliza o inflamassomo para deflagrar uma doença inflamatória?**

- A. Peptídio-complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II.
- B. Cristais de urato monossódico.
- C. Interleucina-6 (IL-6).
- D. Imunoglobulina E.
- E. Complemento.

Concluir questão

**Os macrófagos M2 participam de:**

- A. Respostas de cicatrização de feridas.
- B. Apresentação de antígenos.
- C. Produção de IL-12.
- D. Reconhecimento de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada.
- E. Ativação do complemento.

Concluir questão

**As células do sistema imunológico inato produzem mediadores solúveis que contribuem para a ativação e a expansão de uma resposta imunológica adaptativa. Entre esses mediadores, encontram-se:**

- A. BAFF.
- B. IL-23.
- C. LL37.
- D. Todas as anteriores.
- E. A e B.

Concluir questão

# 40

# SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

JOSEPH CRAFT

## PRINCÍPIOS DA ATIVAÇÃO DO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO: RECONHECIMENTO DE ANTÍGENOS

### Estrutura dos receptores específicos para antígenos

O sistema imune inato reconhece padrões estruturais que são comuns no mundo microbiano, enquanto o sistema imune adaptativo é projetado para responder a todo o *continuum* de antígenos.[1,2,2b] Essa meta é alcançada por intermédio de dois tipos principais de receptores para reconhecimento de antígenos (Ag): anticorpos (Ac) e receptores de linfócitos T (TCR; do inglês, *T-cell receptors*). Os anticorpos, ou imunoglobulinas, são expressos como receptores na superfície dos linfócitos B ou são secretados, e ambos apresentam a mesma especificidade para os antígenos. Eles reconhecem estruturas conformacionais formadas pela configuração terciária das proteínas e, em alguns casos, carboidratos e lipídios. Já os TCR α/β, a classe mais abundante de TCR, se encaixam especificamente em epítetos formados por pequenos peptídios lineares integrados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) na superfície das células apresentadoras de antígenos.

### Anticorpos

Os anticorpos são formados por duas cadeias pesadas idênticas e por duas cadeias leves idênticas, que estão ligadas covalentemente por ligações dissulfeto. O domínio amino (N) terminal de cada cadeia é variável e representa a estrutura de reconhecimento que interage com o antígeno. Cada anticorpo tem dois braços de ligação com especificidade idêntica. As

extremidades carboxila (C) terminais das cadeias pesadas e leves formam a região constante, que define a subclasse do anticorpo (κ ou λ para as cadeias leves; imunoglobulina M (IgM), IgA, IgD, IgE ou IgG para as cadeias pesadas). Existem subclasses adicionais para IgG e IgA. A região constante dos anticorpos inclui a região Fc. As regiões Fc podem se polimerizar (IgA) ou pentamerizar (IgM) na presença de uma cadeia J (de junção). As regiões Fc também são ligantes para os receptores de Fc (FcR) nas células do sistema imune inato.

## Receptores de linfócitos T

Os TCR são dímeros de cadeias α e β ou de cadeias γ e δ, cada um contendo três locais de ligação determinantes da complementariedade no domínio N terminal.[3] Esses locais determinantes da complementariedade definem a especificidade. Os TCR α/β reconhecem fragmentos de peptídios nas moléculas de MHC, embora alguns deles possam ligar antígenos glicolipídicos, por exemplo, das micobactérias, apresentadas por moléculas com singularidade estrutural ao MHC. Os TCR γ/δ são mais variáveis e conseguem reconhecer peptídios ou alguns antígenos glicolipídicos no contexto das moléculas semelhantes a MHC ou, até mesmo, antígenos não processados, com funcionamento semelhante a anticorpos; um reflexo de sua similaridade estrutural.

## Especificidades dos anticorpos e dos receptores de linfócitos T

O repertório, ou número total de especificidades, de anticorpos e de TCR é extremamente elevado e estima-se que em seres humanos seja de, respectivamente, $10^{11}$ ou mais e $10^{18}$ combinações. Essa diversidade enorme é reflexo da natureza antecipatória dos receptores do sistema imune adaptativo e precisa ser adquirida; não é possível codificar cada um deles individualmente, ao contrário do que acontece com os receptores do sistema imune inato. Sua base consiste em menos de 400 genes que são recombinados e modificados. As cadeias pesadas da imunoglobulina são formadas a partir de quatro segmentos gênicos – as regiões variável, de diversidade, de junção e constante dos segmentos gênicos. Além disso, as

cadeias β e δ do TCR são formadas pela recombinação de segmentos das regiões variável, de diversidade, de junção e constante dos genes TCR. As cadeias leves da imunoglobulina e as cadeias α e γ do TCR não têm o segmento de diversidade, sendo compostas por três segmentos gênicos. Durante o rearranjo para a formação de anticorpos ou de TCR, os segmentos gênicos são cortados por nucleases e recombinados no nível do DNA, formando unidades de codificação linear para cada gene receptor. Por intermédio da combinação de vários mecanismos diferentes, é gerada uma diversidade enorme de receptores. Primeiro, o genoma contém várias formas dos segmentos gênicos; cada receptor ou anticorpo utiliza uma combinação diferente desses segmentos gênicos. Em seguida, o processo de recombinação e de reparo é impreciso, introduzindo variações de nucleotídios nas junções das porções variável-diversidade, diversidade-junção e variável-junção. Essas imprecisões causam mudanças no RNA mensageiro, resultando em sequências de aminoácidos completamente diferentes. Finalmente, podem ser inseridos nucleotídios nas regiões de junção por uma enzima chamada de desoxinucleotidiltransferase terminal.

Uma vez geradas, as sequências de TCR permanecem inalteradas. Essa regra não se aplica às imunoglobulinas, que sofrem modificações. As modificações das imunoglobulinas incluem: (1) substituição de uma região variável inteira, ou edição do receptor, ocorrendo tipicamente na medula óssea durante o desenvolvimento das células B para modificarem os receptores de imunoglobulinas que sejam capazes de, inadequadamente, ligarem antígenos do próprio organismo na recombinação inicial de segmentos gênicos; (2) mudança de classe, em que os genes da unidade variável-diversidade-junção se combinam com diferentes regiões constantes (mudança de isótipo); ou (3) hipermutação somática, em que as áreas de contato do anticorpo com o antígeno sofrem mutações durante uma resposta imune para melhorar a afinidade (maturação de afinidade). Os dois últimos eventos ocorrem em tecidos linfoides secundários, como o baço, os linfonodos e no tecido linfoide associado à mucosa, onde são iniciadas as respostas imunes aos antígenos.

## Processamento de antígenos

As células T contendo TCR α/β reconhecem fragmentos peptídicos que são apresentados no contexto das moléculas de MHC das classes I e II por um processo chamado de *apresentação de antígenos*. As duas classes de moléculas de MHC são utilizadas como elementos de restrição por dois subtipos diferentes de células T. Os linfócitos T $CD4^+$ reconhecem peptídios antigênicos associados às moléculas de MHC da classe II, enquanto os linfócitos T $CD8^+$ ligam peptídios complexados com moléculas de MHC da classe I. Geralmente, as moléculas de MHC da classe II são expressas apenas em células apresentadoras de antígenos especializadas – chamadas de profissionais – como as células dendríticas, os monócitos, os macrófagos e os linfócitos B, enquanto as proteínas da classe I são apresentadas por virtualmente todas as células nucleadas, facilitando o reconhecimento de peptídios provenientes de vírus (que frequentemente têm uma grande variedade de alvos teciduais) pelos linfócitos T $CD8^+$. Os peptídios ligados às moléculas de MHC da classe II tipicamente são derivados de antígenos extracelulares que são capturados e internalizados em endossomos para serem digeridos por proteinases, principalmente a catepsina. Entretanto, ocasionalmente, proteínas intracelulares ou proteínas membranares são capturadas nesse processo. As moléculas de MHC da classe II são "montadas" no retículo endoplasmático em associação a uma proteína chamada de *cadeia invariante* (Figura 40.1). As moléculas são transportadas para o endossomo, onde a cadeia invariante é removida da fenda de ligação peptídica, fazendo com que a fenda possa ser acessada por peptídios derivados das proteínas extracelulares. As moléculas de MHC da classe II, estabilizadas por peptídios de 10 a 30 aminoácidos, são mostradas na superfície celular, onde reconhecem os linfócitos T $CD4^+$.

Os peptídios associados ao MHC da classe I são gerados no citosol pelo proteassomo, um grande complexo enzimático e multiproteico citoplasmático (Figura 40.1), possibilitando o reconhecimento de peptídios microbianos produzidos dentro das células infectadas pelos linfócitos T $CD8^+$. Proteínas transportadoras especializadas, chamadas de *transportador no processamento de antígenos* (TAP; do inglês, *transporter in antigen processing*) facilitam a translocação de peptídios do proteassomo citosólico para o retículo endoplasmático. Ali, os peptídios se ligam a moléculas de MHC da classe I recentemente formadas e são transportados para a

superfície celular, onde são reconhecidos por linfócitos T $CD8^+$ antígeno-específicos. Os peptídios associados ao MHC da classe I também podem se originar do ambiente extracelular e ser apresentados aos linfócitos T pelo processo chamado adequadamente de *via de apresentação cruzada*. Isso possibilita que os linfócitos T $CD8^+$ reconheçam peptídios estranhos, por exemplo, provenientes de vírus, que são originados de células infectadas ou de células morrendo e que foram ingeridas por células mieloides e, então, apresentadas por moléculas de MHC da classe I.

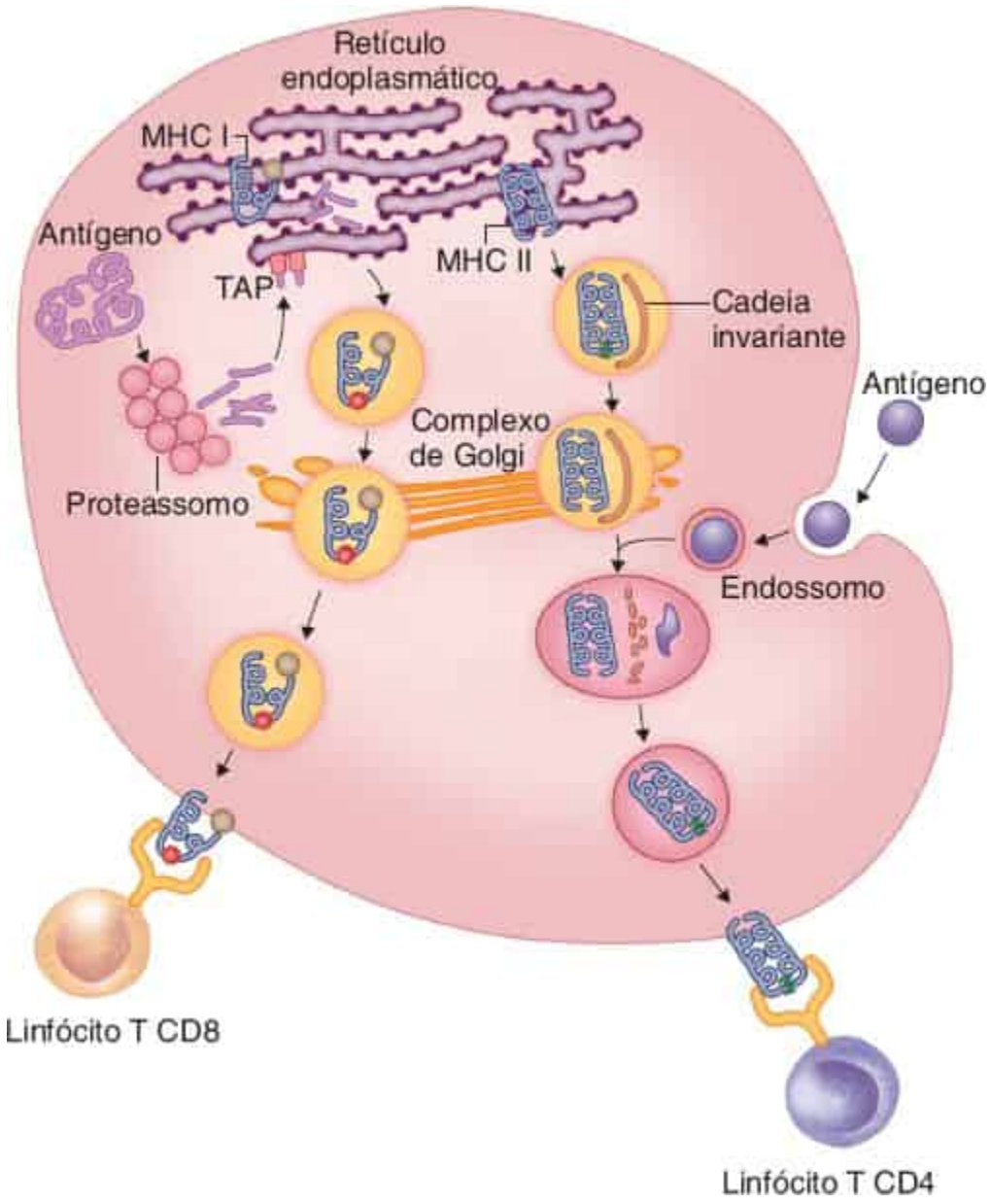


**FIGURA 40.1 Via de processamento de antígenos e sua incorporação nas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC).** As proteínas citosólicas são degradadas pelo proteassomo, gerando fragmentos peptídicos que são transportados para o retículo endoplasmático por transportadores especializados de peptídios (transportador no processamento de antígenos [TAP]). Após os peptídios se ligarem às moléculas de MHC da classe I, os complexos de MHC-peptídio

são liberados do retículo endoplasmático e são deslocados até a superfície celular, onde eles são ligantes dos receptores dos linfócitos T $CD8^+$ (TCR). Antígenos extracelulares estranhos são captados em vesículas intracelulares, chamadas de *endossomos*. Conforme o pH do endossomo diminui gradualmente, são ativadas proteases que digerem os antígenos em fragmentos peptídicos. Após a fusão com vesículas contendo moléculas de MHC da classe II, são colocados peptídios antigênicos no local de ligação de antígenos. Os complexos de MHC da classe II-peptídio são transportados para a superfície celular, onde são reconhecidos por linfócitos T $CD4^+$ contendo TCR.

A natureza da via de processamento de antígenos determina a sequência de eventos na resposta imune. Em geral, antígenos extracelulares entram no conjunto endossomal e são associados a moléculas de MHC da classe II para a estimulação dos linfócitos T $CD4^+$. Antígenos citosólicos, incluindo antígenos de agentes infecciosos intracelulares, são degradados e apresentados no contexto de moléculas de MCH da classe I para promoverem respostas mediadas por linfócitos T $CD8^+$.

## ELEMENTOS CELULARES DO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

### Linfócitos T

#### Desenvolvimento dos linfócitos T

Os precursores dos linfócitos T são derivados de progenitores hematopoéticos que migram para o timo, um tecido linfoide primário, onde ocorrem todos os estágios subsequentes na maturação dos linfócitos T (Figura 40.2). Os linfócitos no estágio pré-T expressam duas enzimas, a RAG recombinase e a desoxinucleotidiltransferase terminal, que possibilitam a recombinação dos genes TCR. A cadeia β do TCR é rearranjada primeiro e é expressa junto com uma cadeia α pré-TCR. Sinais

do complexo TCR imaturo inibem o rearranjo do segundo alelo da cadeia β, induzindo a proliferação dos timócitos e a expressão de ambas as moléculas – CD4 e CD8 – gerando os timócitos chamados de duplos-positivos. Subsequentemente, a cadeia α do TCR é recombinada, formando um TCR maduro. A partir de então, o timócito passa por muitas etapas de diferenciação e de seleção moduladas pelo microambiente do timo, com o resultado sendo a formação de um linfócito T pronto para migrar para um tecido linfoide secundário e reconhecer peptídios antigênicos. Os timócitos dos primeiros estágios estão localizados no córtex do timo, onde interagem principalmente com as células epiteliais. Eles, então, migram para a medula do timo, entrando em contato com células dendríticas e com macrófagos na junção corticomedular. As células estromais do timo regulam a proliferação dos linfócitos T pela secreção de fatores de crescimento linfopoéticos, como interleucina-7 (IL-7). Interações do TCR com as moléculas de MHC expressas nas células epiteliais ou nas células dendríticas (ou nos macrófagos) determinam o destino do timócito. O reconhecimento com baixa avidez de complexos peptídio-MHC nas células corticais do timo pelo TCR resulta em uma seleção positiva. Esse evento de reconhecimento resgata as células da morte celular por apoptose e garante que apenas os linfócitos T com receptores funcionais capazes de reconhecer as moléculas de MHC – o que é crítico para a ativação dos linfócitos T e sua localização subsequente no baço e nos linfonodos – sobrevivam. Após a seleção positiva, os timócitos migram para as células epiteliais na medula tímica, que expressam e apresentam seletivamente antígenos dos tecidos periféricos para a mediação da seleção negativa dos linfócitos T autorreativas. Os timócitos que expressam o receptor que não se liga a nenhum complexo MHC-antígeno morrem. A interação de alta afinidade do TCR com o complexo MHC-peptídio induz a morte apoptótica desse linfócito T. Esse processo de seleção negativa elimina os linfócitos T com especificidade para autoantígenos e é responsável pela tolerância central de muitos autoantígenos. Estima-se que apenas 1% dos timócitos sobreviva a esse processo rigoroso de seleção. Durante a seleção, os linfócitos T continuam a se diferenciar, com uma expressão ordenada de moléculas na superfície celular, que fazem contato com as proteínas de MHC das classes I e II, respectivamente, ajudando a estabilizar interações com o TCR para a geração de um sinal mais durável para os linfócitos T. Os timócitos duplos-

positivos expressando tanto CD4 quanto CD8 inicialmente perdem a expressão de CD4 e, se isso não tiver efeito na magnitude do sinal de TCR, a célula se tornará um linfócito T $CD8^+$ citotóxico. Entretanto, se a perda do CD4 resultar em redução do sinal de TCR, a célula se tornará um linfócito T $CD4^+$ do tipo *helper*. Essas células positivas apenas para CD4 ou CD8 são linfócitos T maduros prontos para migrar pela circulação até os órgãos linfoides secundários, incluindo baço, linfonodos e tecidos linfoides associado a mucosas, seguindo sinais de quimiocinas e utilizando moléculas de adesão para entrar nesses locais. Essas células existem na forma inativa (*naïve*) nesses tecidos até receberem sinais antigênicos apropriados para que sejam ativadas e adquiram subsequentemente sua função efetora.

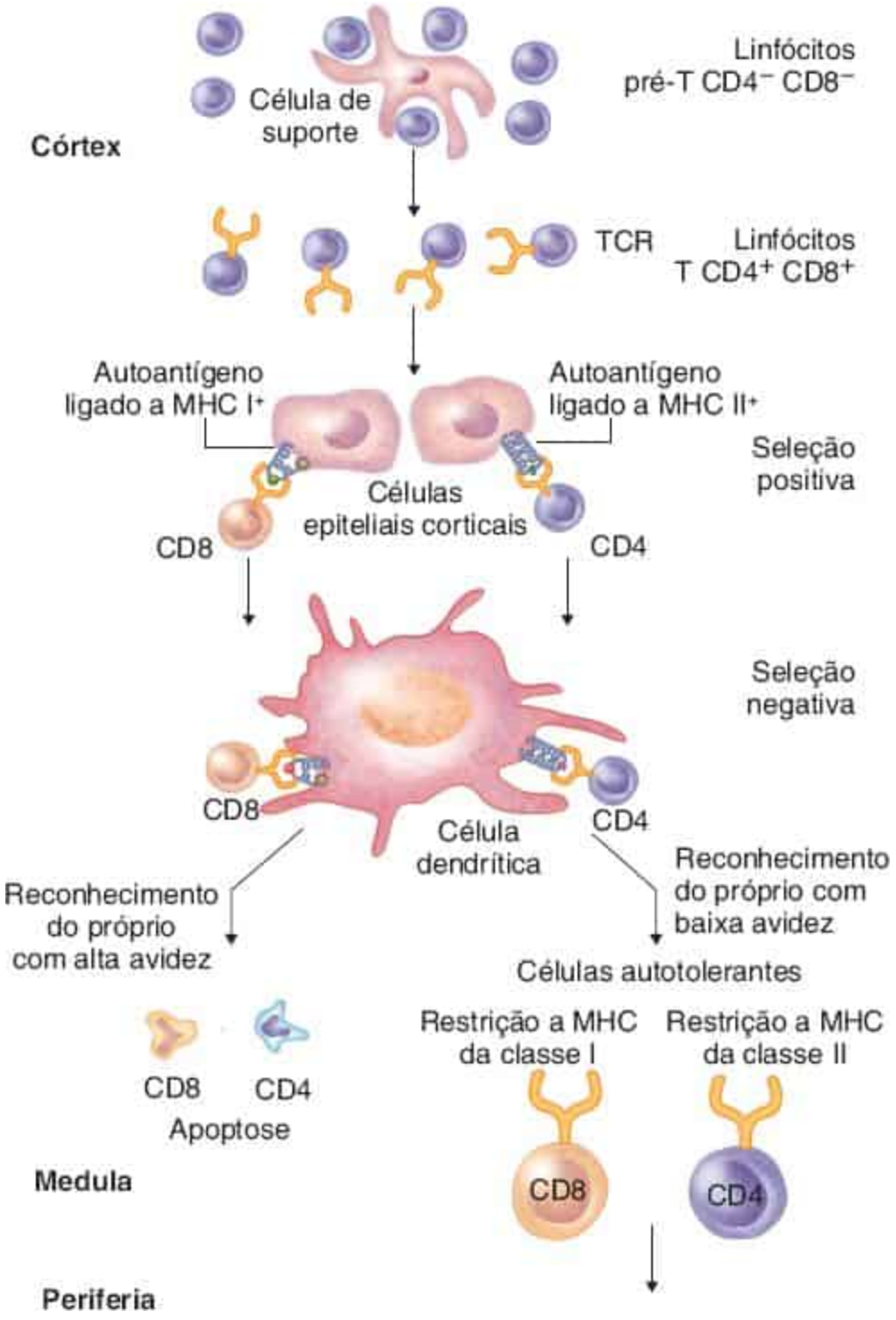


**FIGURA 40.2** **Maturação dos linfócitos T no timo.** Células precursoras condicionadas para a linhagem T chegam ao timo e começam a sofrer o rearranjo dos genes do receptor de linfócitos T (TCR). Os linfócitos T imaturos com receptores se ligam ao

complexo de histocompatibilidade principal (MHC) das células epiteliais corticais, recebendo sinais para a sua sobrevida (seleção positiva). Na junção corticomedular, os linfócitos T sobreviventes encontram autoantígenos apresentados por células dendríticas e por macrófagos. Os linfócitos T que conseguem reagir fortemente a esses autoantígenos são eliminadas por apoptose (seleção negativa). Os linfócitos T liberados para a periferia são tolerantes aos antígenos próprios (*self*) e reconhecem antígenos estranhos que estejam associados às moléculas de MHC.

## Estimulação dos linfócitos T em moléculas acessórias

A ativação dos linfócitos T é iniciada quando complexos de TCR reconhecem peptídios antigênicos associados à molécula de MHC adequada na superfície de uma célula apresentadora de antígenos em um órgão linfoide secundário.[3b] As principais células apresentadoras de antígeno para a ativação das células T *naïve* são as células dendríticas. O reconhecimento de peptídios associados a MHC pelo TCR, o primeiro sinal para a ativação dos linfócitos T, promove a agregação do receptor e a fosforilação do domínio intracelular do complexo proteico de CD3, o componente sinalizador do TCR, por tirosinoquinases associadas ao receptor. Esses eventos transmitem sinais para o núcleo e iniciam a ativação da célula T. Os correceptores CD4 e CD8 também são críticos para os eventos iniciais da ativação da célula T, por intermédio de sua interação com as moléculas de MHC classe II e classe I, respectivamente, apoiando os sinais mediados por CD3. Ainda assim, esse primeiro sinal de ativação fornecido pelo TCR e por seus correceptores não é capaz de sozinho promover sobrevivência e diferenciação robustas das células T. É necessário haver a complementação por intermédio da interação de moléculas acessórias na célula T com seus ligantes na célula apresentadora de antígenos. Foi identificada uma grande variedade de moléculas acessórias, sendo que a molécula CD28 é a mais conhecida e ela é ativada por CD80 e CD86 (também conhecidas como B7.1 e B7.2, respectivamente) nas células apresentadoras de antígeno (e-Tabela 40.1). A ligação de CD28 fornece às células T um segundo sinal,

também chamado de sinal coestimulatório. Esse segundo sinal, fornecido pela célula dendrítica apresentadora de antígeno, garante a sobrevivência e a expansão das células T. Os sinais mediados por CD28 são obrigatórios para a expressão de muitos marcadores de ativação nas células T envolvidas e, particularmente, para a secreção de IL-2. Na ausência desse segundo sinal, as células T são consideradas não responsivas e anérgicas, podendo sofrer apoptose. Finalmente, moléculas de adesão (integrinas) estabilizam a interação das células T com as células apresentadoras de antígeno.

**e-Tabela 40.1** Citocinas e suas funções.

| CITOCINAS | PRINCIPAIS CÉLULAS PRODUTORAS | AÇÃO PRINCIPAL |
|---|---|---|
| **FAMÍLIA DA HEMATOPOETINA** | | |
| IL-2 | Linfócitos T | Proliferação de linfócitos T, linfócitos B e células NK |
| IL-3 | Linfócitos T | Hematopoese inicial |
| IL-4 | Linfócitos T, mastócitos | Ativação de linfócitos B, troca de IgE e inibição de linfócitos $T_H1$ |
| IL-5 | Linfócitos T, mastócitos | Crescimento e diferenciação de eosinófilos |
| IL-6 | Macrófagos, células endoteliais | Crescimento e diferenciação de linfócitos B e de linfócitos T, indução de proteínas da fase aguda |
| IL-7 | Medula óssea, epitélio tímico | Crescimento de linfócitos nos estágios pré-B e pré-T |

| | | |
|---|---|---|
| IL-9 | Linfócitos T | Estimulação de mastócitos e de linfócitos $T_H2$ |
| IL-11 | Fibroblastos estromais | Hematopoese |
| IL-13 | Linfócitos T | Crescimento e diferenciação de linfócitos B, inibição de linfócitos TH1 e dos macrófagos |
| G-CSF | Fibroblastos e monócitos | Desenvolvimento e diferenciação de neutrófilos |
| IL-15 | Linfócitos não T | Crescimento de linfócitos T e de células NK |
| GM-CSF | Macrófagos, linfócitos T | Crescimento e diferenciação de células da linhagem mielomonocítica |
| **FAMÍLIA DA INTERFERONA** | | |
| IFN-α | Células dendríticas plasmocitoides, outros leucócitos | Antiviral, aumenta a expressão de MHC da classe I |
| IFN-β | Fibroblastos | Antiviral, aumenta a expressão de MHC da classe I |
| IFN-γ | Linfócitos T, células NK | Ativação de macrófagos, aumenta a expressão de moléculas de MHC, comutação da classe das |

| | | |
|---|---|---|
| | | imunoglobulinas, inibição de linfócitos $T_H2$ |
| **FAMÍLIA DO FATOR DE NECROSE TUMORAL** | | |
| TNF-α | Macrófagos, células NK, linfócitos T | Indução de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células endoteliais, apoptose |
| TNF-β (LT-α) | Linfócitos T, linfócitos B | Morte celular, ativação endotelial, desenvolvimento de órgãos linfoides |
| LT-β | Linfócitos T, linfócitos B | Morte celular, desenvolvimento de órgãos linfoides |
| **OUTROS** | | |
| TGF-β | Monócitos, linfócitos T | Anti-inflamatório, inibe o crescimento celular, induz secreção de IgA |
| IL-1α, IL-1β | Macrófagos, células endoteliais | Resposta de fase aguda, febre, ativação de macrófagos, coestimulação |
| IL-10 | Linfócitos T, macrófagos | Supressão das funções dos macrófagos |
| IL-12 | Macrófagos, células dendríticas | Ativação das células NK, diferenciação de linfócitos $T_H1$ |
| IL-16 | Linfócitos T, mastócitos, eosinófilos | Quimioatrativa para linfócitos T $CD4^+$, monócitos e eosinófilos |

| | | |
|---|---|---|
| IL-17 | Linfócitos T $CD4^+$ | Produção de citocinas pelos epitélios, pelas células endoteliais e pelos fibroblastos |
| IL-18 | Macrófagos | Produção de IFN-γ pelos macrófagos e pelas células NK |
| IL-23 | Macrófagos, células dendríticas | Diferenciação de linfócitos $T_H17$ |

CD = *cluster* de diferenciação; G-CSF = fator de estimulação de colônias de granulócitos (do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*); GM-CSF = fator de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos (do inglês *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); IFN = interferona; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; LT = linfotoxina; MHC = complexo de histocompatibilidade principal (do inglês *major histocompatibility complex*); NK = *natural killer*; TGF = fator transformador de crescimento (do inglês *transforming growth factor*); $T_H$ = linfócito T *helper*; TNF = fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor*).

Sinais do TCR resultam na ativação de muitos genes e promovem a entrada da célula T no ciclo celular. Os sinais são transmitidos por uma cascata de eventos citoplasmáticos. A ligação do TCR e as mudanças conformacionais nas moléculas de CD3 associadas resultam no recrutamento e na ativação de tirosinoquinases e na fosforilação dos constituintes moleculares do TCR e de várias moléculas adaptadoras. Os sinais mediados por TCR ativam, então, várias vias bioquímicas, que coletivamente promovem a ativação de fatores de transcrição que regulam a expressão gênica.

Três variáveis importantes determinam o resultado da estimulação do TCR: a duração e a afinidade da interação TCR-antígeno, o estágio de maturação dos linfócitos T em questão e a natureza da célula apresentadora de antígenos. As células apresentadoras de antígenos são guardiães do início das respostas dos linfócitos T. Elas podem aumentar a expressão de moléculas acessórias que fornecem os sinais coestimulatórios às células T.

Os complexos MHC-peptídio são particularmente densos nas células dendríticas, permitindo que elas ativem as células T *naïve*. Já as células de memória e efetoras apresentam um limiar mais baixo para a ativação, podendo reagir a antígenos apresentados nas células dos tecidos periféricos.

## Diferenciação e funções efetoras das células T

A ativação das células T induz sua proliferação com o objetivo de selecionar e expandir clonalmente células T antígeno-específicas. O grau de proliferação clonal é impressionante. As células T $CD8^+$ antígeno-específicas se expandem muitos milhares de vezes; as células T $CD4^+$ proliferam um pouco menos. Durante a fase de crescimento rápido, as células T se diferenciam do estado *naïve*, que é essencialmente desprovido de funções efetoras em células T efetoras, necessárias para a eliminação dos organismos infecciosos (patógenos). A transição em células efetoras está associada a uma mudança fundamental em seu perfil funcional. Em primeiro lugar, as células T efetoras não requerem coestimulação para funcionar e podem realizar a vigilância em tecidos que não contêm células especializadas em apresentação de antígenos. Em segundo lugar, elas modificam a expressão de receptores de quimiocinas e de moléculas de adesão para que consigam acessar os tecidos periféricos. Então, finalmente, elas adquirem suas funções efetoras.

A principal função efetora das células T $CD8^+$ é romper células infectadas, contendo antígenos. Esse comprometimento a uma função citotóxica eventual é realizado durante o desenvolvimento no timo. Após a migração para fora do timo no estado *naïve*, ou inativado, as células T $CD8^+$ circulam até os tecidos linfoides secundários, procurando células dendríticas apresentadoras de antígenos contendo o complexo MHC classe I-peptídio adequado para a ativação do TCR e dos sinais coestimulatórios necessários. Após a ativação, as células T $CD8^+$ adquirem funções citotóxicas e, utilizando uma variedade de receptores e de moléculas de adesão, saem dos órgãos linfoides secundários para tecidos periféricos, buscando células infectadas por vírus ou por bactérias intracelulares por intermédio de moléculas de MHC classe I contendo peptídios derivados desses patógenos. Após o reconhecimento do complexo adequado de MHC classe I-peptídio, as células T $CD8^+$ induzem a apoptose das células-alvo. A

célula T sofre uma polarização na direção do contato com o antígeno e grânulos contendo substâncias líticas especializadas são agrupados na área de contato. Uma proteína formadora de poros, a perforina, é liberada desses grânulos líticos e inserida na membrana plasmática da célula-alvo. Proteases (granzimas) são injetadas nas células-alvo, iniciando processos apoptóticos pela ativação de cascatas enzimáticas. Os mecanismos utilizados pelas células T $CD8^+$ são essencialmente idênticos aos das células *natural killer* (NK). As células T $CD4^+$ também podem induzir a apoptose, mas por um mecanismo diferente das células T $CD8^+$. Após a ativação, elas expressam moléculas superficiais como ligante de Fas (CD178) e TRAIL, que iniciam a cascata apoptótica seletivamente nas células que expressam Fas (CD95) respectivos ou os receptores de morte DR4 e DR5.

Em comparação com as células T $CD8^+$, o espectro de opções para as células T $CD4^+$ é maior. Elas são geralmente caracterizadas como células T *helper*, ou $T_H$, porque elas produzem citocinas e expressam moléculas na superfície que promovem a função efetora de outros linfócitos e fagócitos. Assim como as células T $CD8^+$, elas são ativadas inicialmente nos órgãos linfoides secundários após o contato com células dendríticas contendo complexos MHC-peptídio (MHC classe II, ao contrário do MHC classe I para a ativação das células T $CD8^+$) ligado a um TCR específico, junto com sinais coestimulatórios adequados. Após a ativação, subtipos diferentes de células T $CD4^+$ efetoras podem ser discriminados com base na produção preferencial de determinas citocinas (e-Tabela 40.1). As células T do tipo $T_H1$ produzem predominantemente interferona-γ (IFN-γ) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e estão envolvidas na imunidade mediada por células, como nas reações de hipersensibilidade do tipo retardado. Essas citocinas, entre outras ações, promovem a ativação de macrófagos, que é crítica para as respostas protetoras contra patógenos intracelulares como micobactérias e listéria. As células $T_H2$ produzem preferencialmente IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas que promovem a manutenção dos eosinófilos, sua expansão e acumulação tecidual, bem como a função macrofágica; todos esses fatores são importantes para a proteção do hospedeiro após uma infecção por helmintos, como esquistossomo e outros vermes. As células T do tipo $T_H17$ produzem IL-17, que é crítica para a expansão e a função dos neutrófilos, causando a morte de bactérias extracelulares, como estreptococos, além de

fungos patogênicos. Essas células também produzem IL-22, que promove a função de proteção do hospedeiro em superfícies de barreira, como a pele e o intestino. As células T *helper* foliculares ($T_{HF}$) migram para os folículos linfoides, onde as células B se acumulam, e expressam o ligante de CD40 (CD154), outras proteínas de superfície e citocinas, incluindo IL-21, IL-4 e IFN-γ críticas para a maturação das células B em plasmócitos e em células B de memória. A decisão a respeito de qual via de diferenciação seguir é dependente de vários fatores, incluindo (1) as citocinas produzidas pela célula apresentadora de antígenos envolvida e de outras células do sistema imune inato no microambiente, (2) da natureza dos sinais coestimulatórios e (3) da avidez da interação de TCR e MHC. O desenvolvimento do subconjunto (linhagem) de células T $CD4^+$ geralmente está relacionado com a expressão de fatores de transcrição específicos (T-bet para $T_H1$, GATA3 para $T_H2$, RORγt para $T_H17$ e Bcl6 para os linfócitos $T_{HF}$). Entretanto, o comprometimento com uma linhagem entre os linfócitos T $CD4^+$ não é absoluto ou terminal, sendo possível a transição entre diferentes tipos efetores.

## Linfócitos T regulatórios

Dependendo do seu perfil de citocinas, os linfócitos T $CD4^+$ apresentam a capacidade de inter-regulação, de influenciar a diferenciação dos linfócitos T e de suprimir a atividade efetora deles. Exemplos clássicos de linfócitos T com atividade regulatória geradas durante uma resposta imune normalmente são as células produtoras de IL-10 e fator transformador do crescimento β (TGF-β). Além disso, subconjuntos especializados de linfócitos T regulatórios (Treg) são caracterizados pela expressão do fator de transcrição do tipo forquilha P3 (Foxp3). Os linfócitos Treg $Foxp3^+$ de ocorrência natural são originados durante o desenvolvimento dos linfócitos T no timo e reconhecem autoantígenos. Eles também podem surgir a partir de linfócitos T $CD4^+$ convencionais na periferia. Os linfócitos Treg naturais e induzíveis são, de muitas maneiras, indistinguíveis, particularmente porque o seu desenvolvimento e sua função dependem de Foxp3 e conseguem suprimir a expansão dos linfócitos T, além de expressar constitutivamente vários marcadores superficiais, embora esses marcadores não sejam necessariamente específicos para os linfócitos Treg porque os

linfócitos T ativados também os expressam. Os linfócitos Treg são importantes para a tolerância periférica, controlando a expansão de linfócitos T autorreativos. Eles também atuam nas respostas imunes aos patógenos em razão da sua capacidade de suprimir a função efetora dos linfócitos T e, por conseguinte, modular negativamente a resposta inflamatória induzida pelos linfócitos T efetores, uma consequência natural da eliminação do patógeno.[4] Os linfócitos Treg também podem especializar-se de acordo com o microambiente tecidual. Por exemplo, podem regular seletivamente a inflamação provocada pelos linfócitos $T_H1$, $T_H2$ e $T_H17$, além de regular os linfócitos $T_{HF}$, que promove a promoção de autoanticorpos por linfócitos B em doenças autoimunes.[5]

Uma diferença importante entre os linfócitos Treg naturais e induzidos é que estes patrulham principalmente mucosas e outras superfícies expostas ao ambiente. Apesar de extensos estudos em diferentes modelos, os mecanismos *in vivo* de funcionamento dos linfócitos Treg ainda não são completamente conhecidos, embora sua ação seja certamente uma consequência da secreção de citocinas regulatórias, como IL-10 e TGF-β, que conseguem reduzir as respostas inflamatórias, bem como agir como um "ralo" para as citocinas pró-inflamatórias, como IL-2. Os linfócitos Treg também podem expressar a molécula de linfócitos T chamada de antígeno de linfócito T citotóxico (CTLA)-4 (CD152) que, assim como o CD28, liga CD80 e CD86 nas células apresentadoras de antígenos. Ao contrário do CD28, que recebe um sinal positivo de CD80 e de CD86, causando a ativação robusta dos linfócitos T, a ligação dessas moléculas em células apresentadoras de antígenos pelo CTLA-4 nos linfócitos Treg reduz a capacidade de as células apresentadoras de antígenos ativarem linfócitos T *naïve*.

## Homeostase dos linfócitos T

A imunidade efetiva depende da capacidade de o sistema imune gerar rapidamente numerosos linfócitos T Ag-específicos, mas o espaço no compartimento dos linfócitos T é limitado. Para evitar a competição por espaço e recursos e não comprometer a diversidade de linfócitos T pela exposição crônica a antígenos, o sistema imune adaptativo emprega vários mecanismos regulatórios. Nos estágios mais finais do processo de ativação,

é gerado um forte sinal negativo a partir da interação de CTLA-4 com CD80/CD86 nas células apresentadoras de antígenos. Além disso, os linfócitos T sofrem morte celular induzida por ativação. Os linfócitos T $CD4^+$ ativados passam a secretar ligante de Fas e adquirem sensibilidade à morte mediada por Fas, induzindo o suicídio celular por apoptose e o fratricídio dos linfócitos T vizinhos. Esses mecanismos impõem restrições nos estágios iniciais da resposta dos linfócitos T aos antígenos. Outros mecanismos controlam a redução rápida dos linfócitos T antígeno-específicos recém-expandidos, após a eliminação do antígeno ter sido alcançada. A remoção do antígeno causa escassez de citocinas e de moléculas coestimulatórias e os linfócitos T privados de fatores de crescimento morrem por apoptose. Estima-se que apenas 5% da população expandida após o contato com o antígeno sobreviva depois da remoção deste, tornando-se células de memória cuja função será responder em caso de o hospedeiro ser desafiado novamente pelo mesmo patógeno.

## Linfócitos B

### Desenvolvimento dos linfócitos B

Os linfócitos B são gerados na medula óssea, que, assim como o timo, é um órgão linfoide primário. As células-tronco linfoides se diferenciam em células distintas da linhagem B na medula óssea, auxiliadas por um microambiente especializado de células estromais não linfoides, que fornecem as quimiocinas necessárias, incluindo o fator derivado de células estromais 1 (CXCL12) e citocinas (IL-7). Os precursores de linfócitos B entram em um processo sequencial e altamente controlado de rearranjos nos genes da cadeia pesada e da cadeia leve das imunoglobulinas. Nos linfócitos no estágio pré-B, a cadeia μ na membrana está associada a uma cadeia leve precursora (ou substituta), formando um receptor de linfócito pré-B (BCR). Sinais fornecidos por esse receptor induzem a proliferação da progênie que, subsequentemente, rearranjam diferentes segmentos do gene da cadeia leve.

Estima-se que apenas 10% dos linfócitos B gerados na medula óssea chegue ao *pool* circulante. As perdas se devem principalmente à seleção negativa e à deleção clonal dos linfócitos B imaturos que expressem

receptores contra antígenos próprios. A ligação cruzada da IgM de superfície por antígenos próprios multivalentes faz com que os linfócitos B imaturos morram. Esses linfócitos B autorreativos podem ser resgatados do programa de morte celular pela substituição da cadeia leve por outra posteriormente rearranjada e que não seja mais autorreativa, um processo chamado de *edição de receptor*. Durante a maturação, os linfócitos B começam a expressar IgD em sua superfície. Os linfócitos B positivos para IgD e IgM são exportados da medula óssea e migram para os tecidos linfoides periféricos seguindo um gradiente de quimiocinas, um processo análogo ao de migração dos linfócitos T *naïve* do timo para os mesmos tecidos (Figura 40.3). A localização dos linfócitos T e B nos tecidos linfoides secundários facilita sua interação após a exposição a um antígeno. Isso possibilita que os linfócitos B recebam ajuda dos linfócitos T para sua ativação e função, incluindo o desenvolvimento de memória e de secreção de anticorpos, processos necessários para a resposta a antígenos proteicos.

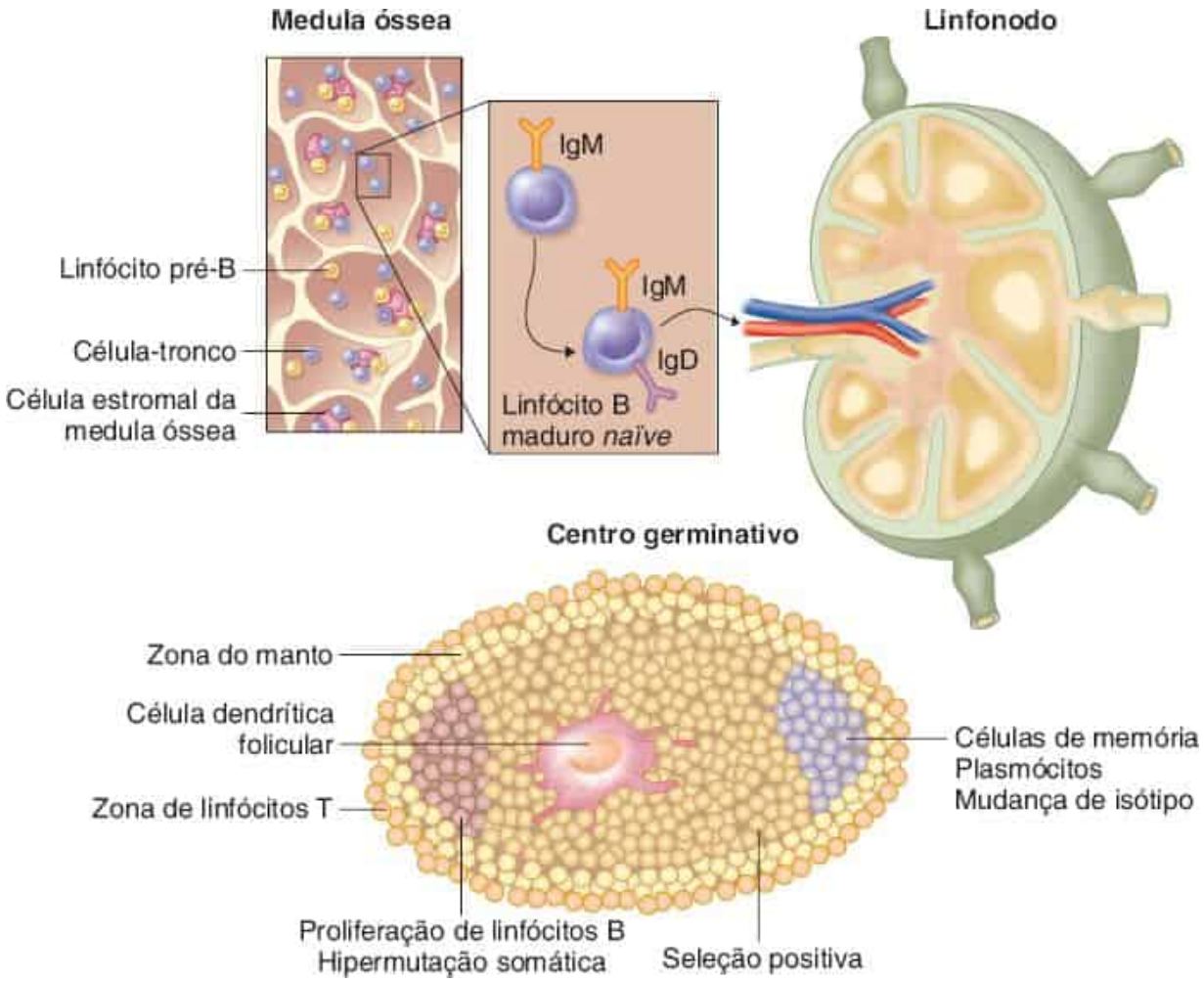


**FIGURA 40.3 Desenvolvimento e diferenciação dos linfócitos B.** Os estágios iniciais do desenvolvimento dos linfócitos B ocorrem na medula óssea, com as células progredindo através de um programa de desenvolvimento determinado pelo rearranjo e pela expressão de genes de imunoglobulina (Ig). Os linfócitos B imaturos com receptores para autoantígenos multivalentes morrem na medula óssea. Os linfócitos B sobreviventes coexpressam os receptores de superfície IgD e IgM. Eles são exportados para os órgãos linfoides periféricos, para onde migram e recebem sinais de sobrevida, tornando-se linfócitos B *naïve* de duração mais longa. Os linfócitos B de ligação a antígenos e os linfócitos B de apresentação de antígenos recebem ajuda de linfócitos T antígeno-específicos e são

ativados por intermédio de moléculas ligadas à membrana plasmática ou secretadas. Os linfócitos B ativados migram para os folículos, levando à formação de centros germinativos. Os linfócitos B nos centros germinativos passam por uma hipermutação somática dos genes de imunoglobulina. As células com alta afinidade para antígenos apresentados na superfície das células dendríticas foliculares são selecionadas e se diferenciam em plasmócitos protetores, que secretam anticorpos e têm vida longa. Essas células migram para a medula óssea, enquanto as células que se diferenciam em linfócitos B de memória de vida longa têm afinidade variável pelos antígenos, possibilitando respostas mais diversas em caso de reinfecção por patógenos que evoluem, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou o vírus influenza.

## Estimulação dos linfócitos B

Os linfócitos B maduros, porém *naïve*, nos órgãos linfoides secundários são ativados por antígenos solúveis ou ligados às células e se desenvolvem em células efetoras secretoras de anticorpos. Os linfócitos B respondem a uma grande variedade de antígenos, incluindo proteínas, polissacarídeos e lipídios. A ligação de antígenos em moléculas de IgM na superfície celular induz o agrupamento de BCR, o passo inicial na ativação dos linfócitos B. Além da imunoglobulina ligadora de antígenos, o BCR ainda é formado por outras duas proteínas, Ig-α e Ig-β. O heterodímero Ig-α/Ig-β age como um transdutor de sinais e inicia a cascata de sinalização intracelular, de maneira análoga à molécula CD3 do TCR. Desse modo, a composição do BCR, com unidades ligadoras de ligantes e transdutoras de sinais, além dos eventos de sinalização que levam à indução gênica, são semelhantes ao TCR. A sinalização de BCR é aumentada por correceptores, assim como o TCR. O complexo de BCR e correceptores é composto por CD81, CD19 e CD21, de maneira análoga aos correceptores CD4 e CD8 do TCR. O CD21 se liga a fragmentos de complemento em antígenos opsonizados ligados ao BCR, resultando na fosforilação da porção intracelular de CD19 por tirosinoquinases, aumentando o sinal mediado por BCR.

Assim como os linfócitos T *naïve*, os linfócitos B *naïve* precisam de sinais acessórios além da ligação do antígeno em seu receptor. Elas recebem sinais secundários tanto dos linfócitos T *helper* foliculares quanto de componentes microbianos. Constituintes microbianos, como polissacarídeos bacterianos, podem induzir a produção de anticorpos na ausência de linfócitos T *helper*, sendo conhecidos como antígenos independentes do timo, ou independentes de linfócitos T.[6] Já no caso de antígenos proteicos, que são dependentes de linfócitos T, o estímulo inicial de BCR prepara a célula para interação subsequente com linfócitos T *helper* foliculares. Esses linfócitos B ativados começam a entrar no ciclo celular, aumentam a expressão de moléculas de superfície, como CD80 e CD86, que fornecem sinais coestimulatórios para os linfócitos T e aumentam a expressão de alguns receptores de citocinas. Assim, esses linfócitos B passam a estar preparados para ativar os linfócitos T *helper* e a responder a citocinas secretadas por esses linfócitos T, mas não conseguem se diferenciar em células produtoras de anticorpos sem a ajuda de um linfócito T. Fatores de sobrevida e de diferenciação produzidos pelas células mieloides, como o fator de ativação de linfócitos B (BAFF), também estimulam os linfócitos B e ajudam a manter o conjunto de linfócitos B.

## Diferenciação dos linfócitos B

A diferenciação dos linfócitos B ativados por antígenos proteicos depende da interação com linfócitos T *helper*. Os linfócitos B utilizam seu receptor de antígenos não apenas para reconhecê-los, mas também para internalizá-los.[7] Após o processamento dos antígenos endocitados, aparecem complexos de MHC classe II com peptídios na superfície celular, onde os linfócitos T $CD4^+$ antígeno-específicos conseguem detectá-los. Além disso, os linfócitos B expressam moléculas coestimulatórias e fornecem condições ótimas para a ativação dos linfócitos T. Após sua ativação, os linfócitos T $CD4^+$ expressam CD154, também conhecido como ligante de CD40, em sua superfície e são capazes de estimular a molécula de CD40 no linfócito B parceiro. A interação CD40-CD154 é essencial para a proliferação e a diferenciação do linfócito B. Citocinas secretadas pelos linfócitos T *helper* agem em conjunto com CD154 para amplificar a diferenciação dos linfócitos B e para determinar o tipo de anticorpo por intermédio do

controle da expressão de isótipo. Os isótipos influenciam bastante a versatilidade dos anticorpos como moléculas efetoras e as citocinas promovem a comutação da classe das imunoglobulinas. Isso ocorre porque elas estimulam a ativação transcricional de regiões a montante dos genes das regiões constantes da cadeia pesada, facilitando a excisão do gene da cadeia pesada de IgM e a recombinação dos segmentos VDJ com uma das regiões constantes a jusante, IgG, IgA ou IgE.

A ativação dos linfócitos B dependente de linfócitos T e a sua maturação ocorrem nos centros germinativos, áreas especializadas nos tecidos linfoides secundários onde os linfócitos B proliferam rapidamente e alteram a porção variável (ligadora de antígenos) de seus receptores superficiais de imunoglobulina (BCR) em um processo chamado de *hipermutação somática* (Figura 40.3). Os linfócitos B contendo receptores com mutações que conferem afinidades muito elevada para antígenos são selecionadas para sobrevivência com ajuda de sinais específicos fornecidos pelos linfócitos T *helper* foliculares, enquanto aquelas com mutações conferindo uma afinidade menor morrem por apoptose. Esse processo possibilita a maturação dos linfócitos B que se liguem mais eficientemente ao antígeno, facilitando sua remoção e a eliminação do patógeno. Conforme ocorrem os processos de hipermutação e de maturação no centro germinativo, também acontece a comutação da classe dos receptores de imunoglobulinas.

## Linfócitos e tecido linfoide

O início das respostas imunes adaptativas depende de os raros linfócitos B e T antígeno-específicos encontrarem células apresentadoras de antígenos contendo antígenos relevantes. O reconhecimento de um antígeno específico no tecido por esses linfócitos T raros apresenta baixa probabilidade, e é improvável que quantidades suficientes de células apresentadoras de antígenos e de linfócitos T se aproximem para fornecer a ativação crucial. O sistema imune utiliza microestruturas linfoides especializadas para aproximar os antígenos dos locais de trânsito e de acúmulo de linfócitos. Os órgãos linfoides secundários incluem o baço para antígenos presentes no sangue, os linfonodos para antígenos encontrados nos tecidos periféricos e os tecidos linfoides associados a mucosas, a

brônquios e ao intestino, onde são coletados antígenos provenientes das superfícies epiteliais. Os linfócitos circulam pelos órgãos linfoides secundários, buscando constantemente seu antígeno.[8] Sua migração até os linfonodos é facilitada por microvasos especializados, chamados de *vênulas de endotélio alto*, que fornecem a estrutura adequada para que essas células deixem a circulação sanguínea e entrem no tecido. Os tecidos linfoides secundários desenvolveram várias estratégias para o sequestro dos antígenos relevantes. Antígenos nos tecidos periféricos são encontrados primeiro pelas células dendríticas, que, após sua ativação, são mobilizadas para transportar os antígenos até os linfonodos locais pela linfa sendo drenada. Essas células dendríticas contendo antígenos entram nos linfonodos por intermédio dos vasos linfáticos aferentes e se instalam em zonas ricas em linfócitos T para apresentar os antígenos processados aos linfócitos T. O resultado desse processo é o acúmulo e a concentração de antígenos em um ambiente que pode ser prontamente rastreado pelos raros linfócitos T antígeno-específicos.

Os linfócitos B são segregados dos linfócitos T nos linfonodos e se encontram nos folículos. Os linfócitos B *naïve* captam antígenos conforme circulam pelos tecidos linfoides secundários, como os que são apresentados a eles pelas células dendríticas migratórias ou por macrófagos na região subcapsular dos linfonodos. Se, após a ligação com o antígeno, os linfócitos B encontrarem os linfócitos T de cooperação (cognatos) na borda das áreas ricas em linfócitos T e dos folículos, ambos recebem sinais para entrar nos centros germinativos e enviar sinais semelhantes aos linfócitos T *helper* foliculares cognatos. Os centros germinativos contêm uma rede de células dendríticas foliculares que capturam partículas de antígenos ou de complexos imunes na superfície celular. Esses antígenos não processados são captados por linfócitos B antígeno-específicos, processados, apresentados e reconhecidos por linfócitos $T_{HF}$ antígeno-específicos. Eles fornecem citocinas e sinais de contato célula-célula para sustentar a reação no centro germinativo, um processo que inclui a hipermutação somática, a seleção por afinidade e a comutação da classe das imunoglobulinas (Figura 40.3). Os centros germinativos são essenciais para a geração de plasmócitos de vida longa secretores de anticorpos e linfócitos B de memória.

O desenvolvimento dos órgãos linfoides é extremamente dependente de fatores ambientais. A relação simbiótica entre o sistema imune do hospedeiro e dos microrganismos é bem exemplificada pelo sistema digestório. O desenvolvimento do tecido linfoide associado ao intestino é absolutamente dependente da colonização bacteriana. Cada vez mais evidências sugerem que interações do hospedeiro com os microrganismos simbiontes regulam as funções imunológicas adaptativas ao longo de toda vida. Alterações da microbiota bacteriana e incapacidade de manter a homeostase intestinal são importantes em várias doenças, incluindo a doença inflamatória intestinal (Capítulo 132) e defeitos imunes associados ao HIV.

## Memória

Uma consequência importante da imunidade adaptativa é a geração da memória imunológica, a base da proteção em longo prazo após uma infecção primária. A indução de memória pela vacinação é um marco do sucesso em Medicina. A memória imunológica é definida como a capacidade de responder mais rápida e efetivamente a patógenos com os quais já houve contato prévio. As bases da memória imunológica são as mudanças qualitativas e quantitativas nos linfócitos B e T[8b] antígeno-específicos. Como resultado direto da expansão clonal e da seleção nas respostas induzidas por antígeno, as frequências de linfócitos B e T antígeno-específicos de memória aumentam 10 e 1.000 vezes, respectivamente, em comparação com os repertórios *naïve*. Os mecanismos pelos quais os linfócitos T e B de memória escapam da redução clonal nos estágios terminais da resposta imune primária são consequência da regulação positiva de um grupo seleto de fatores de transcrição que garantem a sobrevivência. O enriquecimento de linfócitos B e T antígeno-específicos aumenta a sensibilidade do sistema para novos desafios, fornecendo um ponto de partida de 4 a 10 divisões celulares. Além do aumento em sua frequência, os linfócitos B e T de memória são funcionalmente diferentes dos linfócitos *naïve*. As células de memória sobrevivem por longos períodos, mesmo na presença de determinadas citocinas e sem a necessidade de estimulação antigênica contínua, garantindo memória imunológica por toda a vida daquela célula individual.

Os linfócitos B de memória produzem predominantemente anticorpos IgG e IgA, com evidências de hipermutação somática e de alta afinidade para o antígeno, sendo que IgA é importante para a proteção nas superfícies de mucosas. Anticorpos IgE de alta afinidade também são produzidos após o contato com determinados patógenos, como os helmintos e após a exposição a alergênios. A expressão na superfície celular de anticorpos de alta afinidade permite uma captação mais eficiente de antígenos, o que aumenta as interações cruciais com os linfócitos T. Após o encontro com o antígeno, os linfócitos B de memória se modificam em plasmócitos secretores de anticorpos ou retornam para o centro germinativo, onde a alta afinidade de seu receptor de imunoglobulina fornece a elas uma vantagem competitiva em relação aos linfócitos B *naïve* para a ligação com o antígeno, causando maturação progressiva na afinidade das moléculas de anticorpos mutadas somaticamente.

Como o TCR não sofre comutação da classe das imunoglobulinas ou maturação por afinidade, é mais difícil distinguir os linfócitos T de memória dos linfócitos T *naïve* ou dos linfócitos T efetores. Ao contrário das células efetoras, os linfócitos T de memória não têm marcadores de ativação e precisam de estimulação antigênica para restaurar suas funções efetoras. Ao contrário dos linfócitos T *naïve*, os linfócitos T de memória têm menor limiar de ativação e são menos dependentes de sinais coestimulatórios. Essencialmente, sua necessidade de estimulação antigênica é menor e seu tamanho clonal é maior, permitindo respostas rápidas e eficientes em próximos encontros com o antígeno. Além disso, os linfócitos T de memória retomam suas funções efetoras sem ter que passar por divisões celulares.

## Tolerância imunológica e autoimunidade

A falta de responsividade ao que é próprio (*self*) é uma propriedade fundamental do sistema imune e é essencial para a manutenção da integridade tecidual do hospedeiro. A distinção entre o que é próprio do que não é próprio é relativamente direta no sistema imune inato, onde os receptores para as moléculas estranhas são codificados geneticamente e selecionados evolutivamente. Essa discriminação é muito mais complexa para o sistema imune adaptativo, em que receptores Ag-específicos são

gerados aleatoriamente e todo o espectro de antígenos pode ser reconhecido. Desse modo, o sistema imunológico adaptativo deve adquirir a capacidade de distinguir o que é próprio do que não é próprio. São utilizados vários mecanismos diferentes, que são chamados coletivamente de *tolerância*. A tolerância no sistema imune adaptativo é Ag-específica; sua indução exige o reconhecimento do antígeno por linfócitos em uma situação definida. A incapacidade de geração de tolerância ao que é próprio resulta em respostas imunes contra antígenos do próprio organismo.[9] Essas reações são chamadas de *autoimunidade* e podem originar doenças autoimunes inflamatórias crônicas.

Os mecanismos centrais e periféricos de tolerância podem ser diferenciados. Na tolerância central, os linfócitos autorreativos são deletados durante o desenvolvimento. Esse processo de seleção negativa é particularmente importante para os linfócitos T. Durante o desenvolvimento tímico, os linfócitos T que reconhecem antígenos com alta afinidade, sobretudo antígenos expressos constitutivamente nas células apresentadoras de antígenos, são deletados. A tolerância central para os linfócitos B segue os mesmos princípios. O reconhecimento de antígenos pelos linfócitos B em desenvolvimento na medula óssea induz apoptose ou edição do receptor, substituindo o receptor autorreativo por outro contendo o produto do gene da cadeia leve rearranjado. A seleção negativa é particularmente importante para os linfócitos B que reconhecem antígenos multivalentes porque eles não dependem da ajuda dos linfócitos T e não conseguem ser controlados perifericamente.

Nem todos os linfócitos T autorreativos são removidos centralmente do repertório; alguns antígenos não são encontrados em densidade suficiente no timo. Além disso, todos os linfócitos T têm algum grau de autorreatividade, que é necessária para a seleção positiva no timo e para a sobrevida na periferia. Os mecanismos de tolerância dos linfócitos T na periferia incluem (1) anergia, (2) deleção periférica, (3) ignorância clonal e (4) supressão das respostas imunes pelos linfócitos T regulatórios. A anergia dos linfócitos T é transitória e é mantida ativamente. Ela é induzida quando os linfócitos T $CD4^+$ reconhecem antígenos apresentados por moléculas de MHC da classe II e não recebem os sinais coestimulatórios. Em geral, as moléculas coestimulatórias como CD80 e CD86 são expressas

apenas nas células apresentadoras de antígenos e sua expressão é dependente do reconhecimento microbiano, que promove a ativação das células apresentadoras de antígenos. A apresentação de peptídios do MHC aos linfócitos T por células apresentadoras de antígenos imaturas ou inativadas, ou ainda por qualquer outra célula que não seja apresentadora de antígenos resulta em anergia porque essas células tipicamente não expressam as moléculas coestimulatórias. Células dendríticas imaturas residentes nos tecidos devem ser ativadas por citocinas ou pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) para que possam estimular os linfócitos T e não promover sua anergia. O segundo mecanismo de tolerância, a deleção periférica, é induzido como consequência da hiperestimulação. A hiperestimulação dos linfócitos T (p. ex., por altas doses de antígenos e altas concentrações de IL-2) ativa preferencialmente as vias pró-apoptóticas e causa a eliminação do linfócito T que responde com tal especificidade. Esse mecanismo pode ser responsável pela eliminação de linfócitos T específicos para uma grande variedade de autoantígenos periféricos e também pela eliminação de linfócitos T capazes de reconhecer antígenos presentes abundantemente durante uma infecção. Enquanto a indução da anergia e a morte celular induzida por ativação são consequências ativas do reconhecimento de antígenos, o terceiro mecanismo de tolerância, a ignorância clonal, é menos compreendido. A ignorância clonal é definida como a existência de linfócitos autorreativos que não reconhecem nem respondem a antígenos periféricos. Essas células permanecem responsivas a desafios antigênicos se houver um meio adequado. Um exemplo de ignorância clonal é a falta de responsividade a antígenos "sequestrados" que não são acessíveis ao sistema imune. Entretanto, outro mecanismo deve existir porque a ignorância clonal também foi demonstrada para antígenos acessíveis. O quarto mecanismo, os linfócitos T reguladores (Treg), é crucial na manutenção da tolerância periférica. Durante uma resposta imune, os linfócitos T adquirem a capacidade de produzir citocinas regulatórias, como TGF-β, IL-10 ou IL-4, que suprimem as respostas imunes. Um subconjunto dedicado de linfócitos Treg, os linfócitos T $CD4^+$ $Foxp3^+$, foi identificado e caracterizado. A avaliação das frequências e da função dessas células é uma abordagem promissora para o restabelecimento da tolerância periférica no tratamento de doenças autoimunes ou ainda facilitar a tolerância a

transplantes;[10] sua eliminação ou supressão funcional potencializa a imunoterapia anticâncer.

Um mecanismo criticamente importante para a tolerância periférica dos linfócitos B é mantido pela ausência de linfócitos T *helper*. Os linfócitos B precisam de sinais dos linfócitos T para se diferenciar em células efetoras. Linfócitos B que reconhecem autoantígenos na periferia sem ajuda de linfócitos T se tornam anérgicos ou são impossibilitados de penetrar nos folículos linfoides, onde poderiam receber a ajuda dos linfócitos T. Esse processo faz com que essas células sejam excluídas das respostas imunes. A seleção negativa e a autotolerância dos linfócitos T são cruciais para esse processo.

A geração e a manutenção da autotolerância podem falhar e, nesse caso, desenvolve-se uma resposta autoimune.[11] Em geral, doenças inflamatórias crônicas induzidas por falhas de tolerância ocorrem em cerca de 5% da população geral. Dada a complexidade dessa regulação, é surpreendente que as doenças autoimunes não sejam mais frequentes. Acredita-se que a maioria das doenças autoimunes resulte de disfunções no sistema imune adaptativo, embora a ativação do sistema imune inato possa ser o passo inicial para uma resposta imune adaptativa autorreativa. Muitos modelos de autoimunidade se baseiam na hipótese de que a anergia periférica é rompida. A expressão aberrante de moléculas coestimulatórias em células apresentadoras de antígenos "não profissionais" ou a ativação inapropriada das células dendríticas residentes no tecido prepara o terreno para a indução de respostas de linfócitos T "proibidas". Além disso, linfócitos B autorreativos que reconhecem autoantígenos complexados com antígenos estranhos fagocitam esse complexo e recebem ajuda de linfócitos T específicos contra o antígeno estranho. A autoimunidade também pode surgir se a ignorância antigênica for prejudicada. Isso pode ocorrer se as barreiras teciduais forem rompidas e antígenos que geralmente estão "escondidos" do sistema imune, como os do sistema nervoso central (SNC) ou dos olhos, se tornarem acessíveis. Os mecanismos de tolerância de anergia ou de ignorância clonal também podem falhar se um antígeno estranho for suficientemente diferente de um autoantígeno para deflagrar uma resposta imune, mas semelhante o suficiente para que os linfócitos T

ativados promovam as funções efetoras dos linfócitos T e B (mimetismo molecular).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Zak DE, Aderem A. Systems integration of innate and adaptive immunity. *Vaccine*. 2015;33:5241-5248.
2. Kipnis J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science*. 2016;353:766-771.

2b. Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, et al. The innate part of the adaptive immune system. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:151-154.

3. Mahe E, Pugh T, Kamel-Reid S. T cell clonality assessment: past, present and future. *J Clin Pathol*. 2018;71:195-200.

3b. Germain RN. The cellular determinants of adaptive immunity. *N Engl J Med*. 2019;381:1083-1085.

4. Rosenblum MD, Way SS, Abbas AK. Regulatory T cell memory. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:90-101.
5. Khan U, Ghazanfar H. T lymphocytes and autoimmunity. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:125-168.
6. Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19:665-673.
7. Sigvardsson M. Molecular regulation of differentiation in early B-lymphocyte development. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1-15.
8. Kotas ME, Locksley RM. Why innate lymphoid cells? *Immunity*. 2018;48:1081-1090.

8b. Jarjour NN, Masopust D, Jameson SC. T Cell Memory: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2021;54:14-18.

9. Toben C, Baune BT. An act of balance between adaptive and maladaptive immunity in depression: a role for T lymphocytes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:595-609.
9b. Gray JI, Al-Khabouri S, Morton F, et al. Tolerance induction in memory CD4 T cells is partial and reversible. *Immunology*. 2021;162:68-83.
10. Rodriguez RM, Suarez-Alvarez B, Lopez-Larrea C. Therapeutic epigenetic reprogramming of trained immunity in myeloid cells. *Trends Immunol*. 2019;40:66-80.
11. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T cells signaling and subsets in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1-15.

**Os anticorpos IgG são caracterizados por todas as opções a seguir, exceto:**

- A. Duas cadeias pesadas e duas cadeias leves.
- B. Uma cadeia γ comum.
- C. Ligações dissulfeto.
- D. Subclasses.

Concluir questão

**Os linfócitos T $CD4^+$ reconhecem peptídios antigênicos expressos por:**

- A. Células epiteliais.

B. Moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) da classe I.

C. Moléculas de MHC da classe II.

D. Moléculas coestimulatórias.

E. CD80.

Concluir questão

**Qual das funções a seguir é realizada por linfócitos T diferenciados?**

A. Produção de interleucina-17 (IL-17).

B. Lise de células-alvo infectadas por vírus.

C. Ajuda para ativação e diferenciação de linfócitos B.

D. Produção de interferona-γ.

E. Todas as anteriores.

Concluir questão

**Os linfócitos B minimizam a autorreatividade por intermédio de um processo chamado de:**

- A. Comutação da classe das imunoglobulinas.
- B. Coestimulação.
- C. Hipermutação somática.
- D. Recombinação.
- E. Edição de receptor.

Concluir questão

**A tolerância imunológica é mediada por:**

- A. Deleção tímica de linfócitos T que reconhecem antígenos com alta afinidade.
- B. Linfócitos T regulatórios.
- C. Ignorância clonal.
- D. Ativação de linfócitos T na ausência de coestimulação.
- E. Todas as anteriores.

Concluir questão

# 41

# MECANISMOS DE LESÃO TECIDUAL MEDIADA PELO SISTEMA IMUNE

JANE E. SALMON

## RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

### Definição

A resposta imune adaptativa (Capítulo 40) é um componente crucial da defesa do hospedeiro contra infecções. Sua característica única e distinta é a capacidade de reconhecimento específico de patógenos, com base na seleção clonal de linfócitos que apresentam receptores antígeno-específicos. Antígenos não associados a agentes infecciosos também podem causar respostas imunes adaptativas.[1] Muitas doenças clinicamente importantes são caracterizadas por respostas imunes normais direcionadas contra um antígeno inadequado, tipicamente na ausência de infecção. Respostas imunes direcionadas contra agentes não infecciosos ocorrem na alergia, em que o antígeno é uma substância estranha inócua, e na autoimunidade, em que a resposta ocorre contra um autoantígeno.

Os mecanismos efetores que eliminam os patógenos durante as respostas imunes adaptativas são essencialmente idênticos aos da imunidade inata (Capítulo 39). A característica de reconhecimento de antígenos específicos da resposta imunológica adaptativa parece ter evoluído do sistema de defesa inato preexistente. Como resultado, as células e moléculas inflamatórias do sistema imune inato são essenciais para as funções efetoras dos linfócitos B e T. Além de iniciar as respostas protetoras, elas medeiam a lesão tecidual nos processos de alergia, hipersensibilidade e autoimunidade.

### Mecanismos efetores

As ações efetoras dos anticorpos dependem do recrutamento de células e moléculas do sistema imune inato. Anticorpos são adaptadores que ligam antígenos a células inflamatórias inespecíficas, direcionando suas respostas efetoras destrutivas. Os anticorpos também ativam o sistema do complemento, que aumenta a opsonização dos antígenos, recrutam as células fagocíticas e amplificam (ou *complementam*) o dano deflagrado pelos anticorpos. O isótipo ou classe de anticorpo produzido determina qual mecanismo efetor será utilizado.

Os receptores celulares de imunoglobulinas (Ig) são o elo entre os elementos humorais e celulares da cascata imunológica e são importantes no processo de opsonização de materiais estranhos ou endógenos, para a sua identificação e destruição. Esses locais de ligação celular de anticorpos, chamados de *receptores Fc*, interagem com a região constante (porção Fc) da cadeia pesada da imunoglobulina de uma classe específica de anticorpos, independentemente de sua especificidade a antígenos. Células acessórias sem especificidade intrínseca, como neutrófilos, macrófagos e mastócitos, são recrutadas para que participem das respostas inflamatórias por intermédio da interação de seus receptores Fc com anticorpos antígeno-específicos. Receptores distintos para diferentes isótipos de imunoglobulina são expressos em diferentes células efetoras.

Os receptores de IgG (FcγR) são um grupo diverso de receptores expressos como moléculas de superfície em células hematopoéticas em fagócitos (macrófagos, monócitos, neutrófilos), plaquetas, mastócitos, eosinófilos e células *natural killer* (NK).[2,2b] Os FcγR são expressos frequentemente como um par estimulador e inibidor. A ativação de FcγR estimulador inicia uma cascata de eventos, incluindo a fagocitose, a citotoxicidade mediada por células e dependente de anticorpos, a secreção de grânulos e a liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas, oxidantes reativos e proteases. A grande diversidade estrutural dos membros da família FcγR causa diferenças em sua capacidade de ligação, nas vias de transdução de sinais e nos padrões de expressão específicos dos tipos celulares. Ela possibilita que os complexos de IgG ativem um programa abrangente de funções celulares relevantes para inflamação, defesa do hospedeiro e autoimunidade. A ativação dos fagócitos é promovida pelos FcγR estimulatórios, facilitando o reconhecimento, a captação e a destruição de alvos cobertos por anticorpos,

enquanto a ligação de IgG multivalente a FcγR em plaquetas promove a agregação plaquetária e a trombose e a ligação de FcγR em células NK promove citotoxicidade dos alvos cobertos por anticorpos.

IgE se liga a FcεR de alta afinidade em mastócitos, basófilos e em eosinófilos ativados. Ao contrário dos FcγR, que apresentam baixa afinidade e se ligam a IgG multivalente em vez de moléculas de IgG individuais circulantes, FcεR conseguem ligar IgE monomérica. Um único mastócito pode ter moléculas de IgE específicas para diferentes antígenos, todas elas ligadas a FcεR superficial. Os mastócitos, localizados abaixo da mucosa dos sistemas digestório e respiratório e na derme da pele, aguardam a exposição a antígenos multivalentes, que fazem ligações cruzadas com IgE de superfície ligadas a FcεR e promovem a liberação de grânulos contendo histamina, além da geração de citocinas e de outros mediadores inflamatórios (Capítulo 240). A ativação de eosinófilos mediada por IgE, células normalmente presentes no tecido conjuntivo próximo aos epitélios respiratórios, urogenitais e intestinais, promove a liberação de grânulos proteicos altamente tóxicos, radicais livres e mediadores químicos como prostaglandinas, citocinas e quimiocinas (Capítulo 161). Essas moléculas amplificam as respostas inflamatórias locais por ativarem as células endoteliais, recrutando e ativando mais eosinófilos e leucócitos. Os grânulos previamente formados e com alta afinidade a FcεR, que se ligam à IgE monomérica livre, permitem uma resposta imediata a patógenos ou alergênios no primeiro local de sua entrada, onde as células que expressam FcεR residem.

Já os FcγR inibitórios, que modulam os limiares de ativação e encerram os sinais estimulatórios, são cruciais na regulação da função efetora. Visto que os receptores de Fc inibitórios ou estimulatórios são frequentemente coexpressos nas mesmas células, a resposta efetora a um estímulo específico em determinada célula representa o equilíbrio entre sinais estimulatórios e inibitórios. FcγR inibitórios podem inativar as respostas disparadas por FcεR nos mastócitos e a inflamação mediada por FcγR nos locais de deposição de imunocomplexos.

As atividades efetoras mediadas por IgG e por IgM também podem envolver componentes do sistema complemento (Capítulo 44). A imunoglobulina multimérica ligada a antígenos pode causar a ativação da via clássica do complemento, aumentando a fagocitose de complexos antígeno-anticorpo, a permeabilidade vascular e o recrutamento e ativação de células inflamatórias. O local de lesão é especificado pelo anticorpo e o grau de dano é determinado pelas atividades sinergéticas de imunoglobulinas e complemento.

Os linfócitos T efetores antígeno-específicos também podem causar lesão tecidual. Após a exposição a um antígeno adequado, os linfócitos T de memória são estimulados a liberar citocinas e quimiocinas que ativam células endoteliais locais e que recrutam e ativam macrófagos e outras células inflamatórias.[3] As células efetoras direcionadas pelas citocinas derivadas de linfócitos T ou os próprios linfócitos T citolíticos medeiam o dano tecidual. Os linfócitos T *helper* 1 ($T_H1$) produzem interferona-γ (IFN-γ) e ativam macrófagos que causam lesões, enquanto os linfócitos $T_H2$ produzem interleucina-4 (IL-4),[3b] IL-5 e eotaxina (uma quimiocina específica de eosinófilos) e deflagram respostas inflamatórias com predomínio de eosinófilos. Os linfócitos $T_H17$ secretam várias moléculas efetoras, incluindo IL-17, que age tanto sobre células imunes quanto células não imunes, promovendo sua diferenciação, liberação de moléculas, citocinas e quimiocinas antimicrobianas e recrutamento de células para os locais de inflamação. Foram identificados recentemente novos subtipos de linfócitos $T_H$ efetores, incluindo os linfócitos T *helper* foliculares ($T_{HF}$), que auxiliam os linfócitos B nos centros germinativos e são, portanto, reguladores essenciais das respostas humorais e da produção de anticorpos.

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Em indivíduos com predisposição, antígenos ambientais inócuos podem estimular uma resposta imune adaptativa, memória imunológica e, em uma exposição subsequente ao antígeno, inflamação. Essas *reações exageradas* do sistema imune a antígenos ambientais inofensivos (alergênios) chamadas de *reações de hipersensibilidade* ou *alérgicas*, provocam dano tecidual e podem causar doenças sérias. As reações de hipersensibilidade são agrupadas em quatro tipos de acordo com os mecanismos efetores responsáveis por sua produção (Tabela 41.1). Os efetores das reações de hipersensibilidade dos tipos I, II e III são moléculas de anticorpos, enquanto as reações do tipo IV são mediadas por linfócitos T efetores antígeno-específicos.

As doenças autoimunes são caracterizadas por anticorpos e linfócitos T específicos para autoantígenos expressos nos tecidos-alvo. Os mecanismos de reconhecimento de antígenos e a função efetora que leva ao dano tecidual em doenças autoimunes são semelhantes aos mecanismos ativados por patógenos e antígenos ambientais.

Esses mecanismos lembram algumas reações de hipersensibilidade e podem ser classificados de acordo com elas (e-Tabela 41.1).

| e-Tabela 41.1 | Classificação das doenças autoimunes de acordo com o mecanismo de lesão tecidual. | |
|---|---|---|
| | **DOENÇA AUTOIMUNE** | **AUTOANTÍGENO** |
| **TIPO II** | | |
| Anticorpo contra antígenos na superfície celular | Anemia hemolítica autoimune | Antígenos para o grupo sanguíneo Rh, antígeno I |
| | Púrpura trombocitopênica idiopática (imune) | Glicoproteína integrina IIb/IIIa plaquetária |
| Anticorpo contra receptores | Doença de Graves | Receptor do hormônio tireoestimulante (TSH) (anticorpos agonistas) |
| | Miastenia *gravis* | Receptor de acetilcolina (anticorpos antagonistas) |
| Anticorpos contra antígenos de matriz | Síndrome de Goodpasture | Colágeno da membrana basal (cadeia $\alpha_3$ do colágeno do tipo IV) |
| | Pênfigo vulgar | Caderina epidérmica (desmogleína) |
| **TIPO III** | | |
| Doenças imunes complexas | Crioglobulinemia essencial mista | Complexos IgG do fator reumatoide (com ou sem antígenos de hepatite C) |
| | Lúpus eritematoso sistêmico | DNA, histonas, ribossomos e proteínas ribonucleares |
| **TIPO IV** | | |
| Doenças mediadas por linfócitos T | Diabetes melito dependente de insulina | Antígeno de linfócitos B pancreáticos |
| | Artrite reumatoide | Antígeno desconhecido na articulação sinovial |
| | Esclerose múltipla | Proteína básica da mielina, proteína proteolipídica |

As doenças autoimunes causadas por anticorpos específicos contra antígenos da superfície celular ou da matriz extracelular correspondem às reações de hipersensibilidade do tipo II; doenças causadas pela formação de complexos imunes (imunocomplexos) solúveis que são depositados subsequentemente nos tecidos correspondem à hipersensibilidade do tipo III e doenças causadas por linfócitos T efetores correspondem à hipersensibilidade do

tipo IV. Tipicamente, vários desses mecanismos patogênicos atuam nas doenças autoimunes. Entretanto, as respostas de IgE não estão associadas a danos na autoimunidade.

## Reações de hipersensibilidade do tipo I

As reações de hipersensibilidade do tipo I (Figura 41.1) são provocadas pela interação de um antígeno com a IgE antígeno-específica ligada a FcεR em mastócitos, causando a ativação desse mastócito.[4] Enzimas proteolíticas e mediadores tóxicos, como a histamina, são liberados imediatamente por grânulos pré-formados e quimiocinas, citocinas e leucotrienos são sintetizados após a ativação. Juntos, esses mediadores aumentam a permeabilidade vascular, degradam proteínas da matriz extracelular e promovem a produção e a ativação de eosinófilos (IL-3, IL-5 e fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos [GM-CSF]), causando influxo de leucócitos efetores (fator de necrose tumoral alfa [TNF-α], fator de ativação de plaquetas e proteína inflamatória de macrófagos [MIP-1]), contração do músculo liso, estimulação da secreção de muco e amplificação das respostas celulares $T_H2$ (IL-4 e IL-13). Eosinófilos e basófilos, ativados por intermédio de FcεR na superfície celular, liberam rapidamente proteínas granulares altamente tóxicas (proteína básica principal, peroxidase de eosinófilos e colagenase) e, ao longo de um período maior, produzem citocinas (IL-3, IL-5 e GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas e leucotrienos que ativam células epiteliais, leucócitos e eosinófilos, aumentando a inflamação local e o dano tecidual.

Os efetores contendo FcεR agem de maneira coordenada. A reação inflamatória alérgica imediata iniciada pelos produtos de mastócitos é seguida por uma resposta tardia que envolve o recrutamento e a ativação de eosinófilos, basófilos e linfócitos $T_H2$. As manifestações das reações mediadas por IgE dependem do local da ativação do mastócito. Os mastócitos residem nos tecidos epiteliais e vasculares em todo o corpo. Em um hospedeiro sensibilizado (um indivíduo com respostas de IgE a antígenos), a reexposição ao antígeno promove a hipersensibilidade do tipo I apenas nos mastócitos expostos ao antígeno. A inalação de antígenos provoca broncoconstrição e aumento da secreção de muco (asma e rinite alérgica); a ingestão de antígenos provoca aumento da peristalse e de secreção (diarreia e vômitos) e antígenos subcutâneos deflagram aumento da permeabilidade vascular e edema (urticária e angioedema). Antígenos sanguíneos promovem ativação sistêmica dos mastócitos, aumentando a permeabilidade capilar e promovendo hipotensão, edema tecidual e contração da musculatura lisa – características de anafilaxia sistêmica.[5]

**Tabela 41.1** **Quatro tipos principais de reações de hipersensibilidade imunomediadas.***

| ESPECIFICIDADE IMUNOLÓGICA | TIPO I (ANTICORPO IgE) | TIPO II (ANTICORPO IgG) | TIPO III (ANTICORPO IgG) | T | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | LINFÓCITOS $T_H1$ | LINF $T_H2$ |
| Antígeno | Alergênio antígeno-solúvel | Antígeno associado a células ou à matriz | Antígenos solúveis | Antígenos solúveis | Antíg sol |
| Mecanismo efetor | Ativação de mastócitos dependente de FcεRI ou FcγRIII, com a liberação de mediadores/citocinas | Células FcγR⁺ (fagócitos, células NK), complemento | Células FcγR⁺, complemento | Ativação de macrófagos | Ativa eos |
| Exemplos | Anafilaxia sistêmica, asma, rinite alérgica, urticária, angioedema | Algumas reações a fármacos e reações de incompatibilidade de transfusões sanguíneas | Reação de Arthus e outras reações mediadas por | Dermatite de contato, reação de tuberculina | Infla alé crô ex. crô rini |

| | | |
|---|---|---|
| | complexos imunes (p. ex., doença do soro, endocardite bacteriana subaguda) | alé crô |

*As reações de hipersensibilidade foram classificas em quatro tipos por Coombs e Gell (1963) e modificadas por Janeway, *et al.* (2001). FcγR = receptor Fc para imunoglobulina G; FcεR = receptor Fc para imunoglobulina E; NK = *natural killer*. (De Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, UK: Blackwell; 1963; e Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M: *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.)

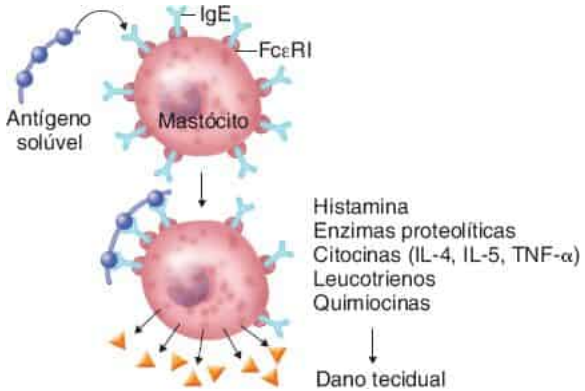


**FIGURA 41.1 Hipersensibilidade do tipo I.** As respostas do tipo I são mediadas por imunoglobulina E (IgE), que induz a ativação de mastócitos. A ligação cruzada do receptor Fc para IgE (FcεR) nos mastócitos, promovida pela interação de antígenos multivalentes com IgE antígeno-específica ligada a FcεR, promove a liberação de grânulos pré-formados contendo histamina e proteases. Citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos são sintetizados após a ativação celular. IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

## Reações de hipersensibilidade do tipo II

As reações de hipersensibilidade do tipo II (Figura 41.2) são causadas pela modificação química de antígenos na superfície celular ou associados à matriz que geram epítopos "estranhos" para os quais o sistema imunológico não é tolerante. Os linfócitos B respondem a esse desafio antigênico produzindo IgG, que se liga a essas células modificadas, tornando-as suscetíveis à destruição pela ativação do complemento, pela fagocitose e pela citotoxicidade dependente de anticorpos.

Esse fenômeno é observado clinicamente quando fármacos interagem com constituintes sanguíneos e alteram seus antígenos celulares. A anemia hemolítica causada pela destruição de eritrócitos imunomediada (Capítulo 151) e a trombocitopenia causada pela destruição de plaquetas (Capítulo 163), ambas reações de hipersensibilidade do tipo II, são efeitos colaterais de alguns fármacos. As moléculas de fármacos quimicamente reativos se ligam covalentemente à superfície de eritrócitos ou de plaquetas, criando novos epítopos que, em um pequeno subconjunto de indivíduos, são reconhecidos como antígenos estranhos pelo sistema imune, estimulando a produção de anticorpos IgM e IgG reativos contra a associação do fármaco com a proteína na superfície celular. A IgG específica para penicilina se liga a proteínas modificadas pela penicilina em eritrócitos, incitando a ativação da cascata do complemento. A ativação dos componentes do complemento C1 por C3 resulta na ligação covalente de C3b à membrana do eritrócito, fazendo com que os eritrócitos circulantes fiquem suscetíveis à fagocitose por FcγR e por macrófagos contendo receptores de complemento no baço ou no fígado. A ativação dos componentes do complemento C1 a C9 e a formação do complexo de ataque à membrana causam a lise intravascular dos eritrócitos. Os fatores que predispõem apenas algumas pessoas às reações de hipersensibilidade do tipo II induzidas por fármacos não são conhecidos. Penicilina, quinidina e metildopa foram associadas a anemia

hemolítica e trombocitopenia por intermédio desse mecanismo. Outro exemplo é a trombocitopenia ou trombose induzida por heparina, uma complicação grave e potencialmente fatal que ocorre em de 1 a 3% dos pacientes expostos à heparina (Capítulo 163). As interações de heparina, fator plaquetário 4 humano, anticorpos para o complexo heparina-fator plaquetário 4 humano, FcγRIIA plaquetário e FcγR no baço (que remove plaquetas opsonizadas) estão envolvidas na patogênese dessa doença.

Autoanticorpos direcionados contra antígenos na superfície celular ou na matriz extracelular causam danos teciduais por mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade do tipo II.[6] Anticorpos IgG ou IgM contra eritrócitos promovem a destruição celular na anemia hemolítica autoimune porque as células opsonizadas (cobertas com IgG ou IgM e complemento) são removidas da circulação por fagócitos no fígado ou no baço ou são lisadas pela formação do complexo de ataque à membrana. A destruição de plaquetas na púrpura trombocitopênica autoimune ocorre por intermédio de um processo semelhante. Como as células nucleadas expressam proteínas regulatórias do complemento ligadas à membrana, elas são menos sensíveis à lise pelo complexo de ataque à membrana, mas, quando estão cobertas por anticorpos, elas se tornam alvos de fagocitose ou de citotoxicidade dependente de anticorpos. Esse mecanismo é responsável pela neutropenia autoimune e aloimune (Capítulo 158).

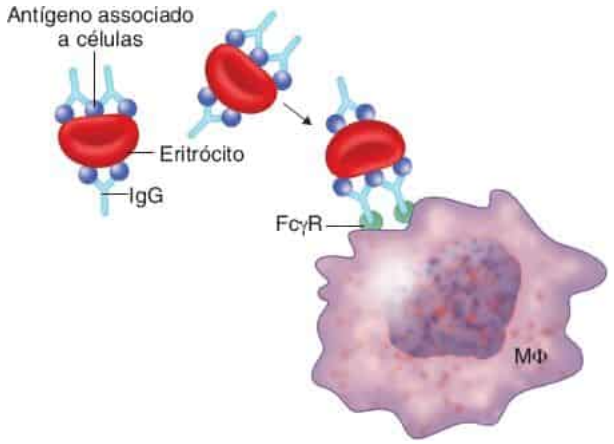


**FIGURA 41.2 Hipersensibilidade do tipo II.** As respostas do tipo II são mediadas por imunoglobulina G (IgG) direcionada contra antígenos na superfície celular ou na matriz extracelular, que deflagra respostas efetoras por intermédio do receptor Fc para IgG (FcγR) e complemento. As contribuições relativas dessas vias variam dependendo da subclasse de IgG e da natureza do antígeno. Apenas a fagocitose mediada por FcγR e realizada por macrófagos (MΦ) é mostrada nesta figura. A ativação dos componentes do complemento resultaria na ligação de C3b à membrana dos eritrócitos, tornando-os suscetíveis à fagocitose e causando a formação do complexo de ataque à membrana e lise celular.

Anticorpos IgM e IgG capazes de reconhecer antígenos dentro dos tecidos ou de se ligar a antígenos extracelulares causam danos inflamatórios locais por mecanismos envolvendo FcγR e complemento. Pênfigo vulgar (Capítulo 410) é uma doença séria resultante da perda de adesão entre os queratinócitos causada por autoanticorpos contra as porções extracelulares da desmogleína 3, uma estrutura de adesão intercelular dos queratinócitos epidérmicos. Outro exemplo de uma reação de hipersensibilidade do tipo II é a síndrome de Goodpasture (Capítulo 85), em que anticorpos contra a cadeia $\alpha_3$ do colágeno do tipo IV (o colágeno das membranas basais) são depositados nas membranas basais glomerulares e pulmonares. Autoanticorpos ligados ao tecido ativam monócitos, neutrófilos e basófilos por FcγR, iniciando a liberação de proteases, oxidantes reativos, citocinas e prostaglandinas. A ativação local do complemento, particularmente C5a, recruta e ativa células inflamatórias, amplificando o dano tecidual. As células circunjacentes são lisadas pelo acúmulo de complexo de ataque à membrana ou por citotoxicidade dependente de anticorpos, iniciada por FcγR.

Autoanticorpos contra receptores de superfície celular provocam doenças por estimularem ou bloquearem a função do receptor. Na miastenia *gravis* (Capítulo 394), autoanticorpos contra receptores de acetilcolina nas células musculares esqueléticas se ligam ao receptor, induzindo sua internalização e degradação em lisossomos, reduzindo a eficiência da transmissão neuromuscular e causando fraqueza muscular progressiva. Já a doença de

Graves (Capítulo 213) é caracterizada por autoanticorpos que agem como agonistas. Autoanticorpos contra os receptores do hormônio tireoestimulante (TSH) ligam-se ao receptor, mimetizando o ligante natural e induzindo a superprodução de hormônios tireoidianos e prejudicando a regulação por retroalimentação, causando hipertireoidismo.

## Reações de hipersensibilidade do tipo III

As reações de hipersensibilidade do tipo III (Figura 41.3) são causadas pela deposição tecidual de pequenos imunocomplexos solúveis que contêm antígenos e anticorpos IgG de alta afinidade contra esses antígenos. A deposição localizada de imunocomplexos ativa mastócitos e fagócitos contendo FcγR iniciando a cascata do complemento, sendo todos esses mecanismos efetores do dano tecidual.

Os imunocomplexos são gerados em todas as respostas humorais (de anticorpos). A formação e o destino deles dependem das propriedades biofísicas e imunológicas do antígeno e do anticorpo. Essas propriedades incluem o tamanho, a carga elétrica total e a valência do antígeno; a classe e a subclasse do anticorpo; a afinidade da interação anticorpo-antígeno; a carga elétrica total e a concentração do anticorpo; a razão molar entre antígenos disponíveis e anticorpos e a capacidade de o imunocomplexo interagir com proteínas do sistema complemento. O tamanho do imunocomplexo é influenciado fortemente pelo tamanho físico e pela valência do antígeno, pela associação constante do anticorpo para aquele antígeno, pela razão molar de antígeno e anticorpo e pelas concentrações absolutas dos reagentes. Agregados maiores fixam o complemento mais eficientemente, apresentam um conjunto multivalente mais amplo de ligantes para que complemento e FcγR se liguem e são captados mais prontamente por fagócitos mononucleares no fígado e no baço, sendo removidos da circulação. Imunocomplexos menores, que se formam quando há excesso de antígenos – como ocorre no início de uma resposta imune – circulam pelo sangue e são depositados em vasos sanguíneos, onde iniciam reações inflamatórias e dano tecidual por intermédio de interações de FcγR e receptores do complemento.

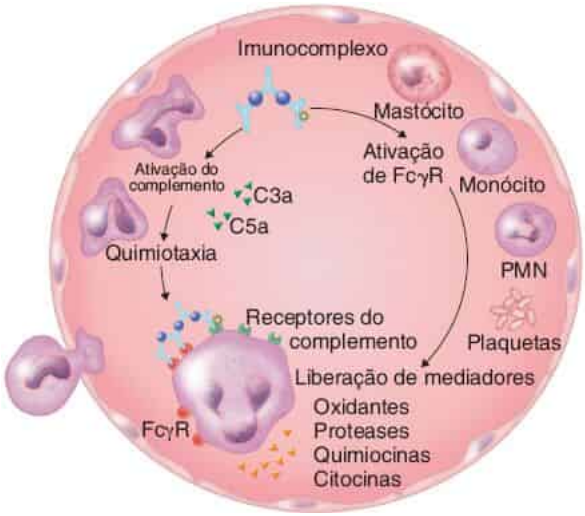


**FIGURA 41.3 Hipersensibilidade do tipo III.** As respostas do tipo III são mediadas por imunoglobulina (IgG) direcionada contra antígenos solúveis. A deposição localizada de imunocomplexos ativa mastócitos, monócitos, neutrófilos e plaquetas contendo o receptor de Fc para IgG (FcγR), iniciando a cascata do complemento e todos os efetores de dano tecidual. A geração de componentes do complemento C3a e C5a recruta e estimula células inflamatórias, amplificando as funções efetoras. PMN = leucócito polimorfonuclear (também chamado de *neutrófilo*).

A doença do soro[7] é uma reação de hipersensibilidade sistêmica do tipo III, historicamente descrita em pacientes que receberam injeções terapêuticas de soro equino para o tratamento de infecções bacterianas. Geralmente, a doença do soro ocorre após a injeção de grandes doses de antígeno solúvel. As características clínicas incluem febre, calafrios, erupções cutâneas, urticária, artrite e glomerulonefrite. As manifestações da

doença se tornam evidentes de 7 a 10 dias após a exposição ao antígeno, quando os anticorpos são gerados contra as proteínas estranhas e formam imunocomplexos com esses antígenos circulantes. Os imunocomplexos são depositados nos vasos sanguíneos, onde eles ativam fagócitos e complemento, provocando extensa lesão tecidual e sintomas clínicos. Entretanto, os efeitos são transitórios e desaparecem após a remoção do antígeno.

Uma síndrome semelhante à doença do soro ocorre em infecções crônicas em que os patógenos persistem mesmo com uma resposta imune contínua. Na endocardite bacteriana subaguda (Capítulo 67), a produção de anticorpos continua, mas não consegue eliminar os microrganismos infectantes. Conforme os patógenos se multiplicam, gerando novos antígenos, são formados imunocomplexos na circulação, que são depositados em pequenos vasos sanguíneos, onde causam danos inflamatórios a pele, rins e nervos. A infecção pelo vírus de hepatite B (Capítulos 139 e 140) pode estar associada à deposição de imunocomplexos no início de seu curso, durante um período de excesso antigênico, porque a produção de anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) é relativamente ineficiente; alguns pacientes anictéricos apresentam artrite aguda. A crioglobulinemia essencial mista, que pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), é uma vasculite mediada por imunocomplexos em que a deposição de complexos contendo IgG, IgM e antígenos do HCV causa inflamação dos nervos periféricos, dos rins e da pele. A doença do soro também pode acontecer em receptores de transplante que são tratados com anticorpos monoclonais de camundongo específicos para os linfócitos T humanos, prevenindo sua rejeição, e em pacientes com infarto do miocárdio tratados com a enzima bacteriana estreptoquinase para promover a trombólise.

O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), protótipo de doença autoimune mediada por imunocomplexos, é caraterizado pela produção de IgG circulantes direcionada contra constituintes celulares comuns, tipicamente DNA e proteínas ligadoras de DNA. Imunocomplexos pequenos são depositados na pele, nas articulações e nos glomérulos, iniciando o dano tecidual local.

## Reações de hipersensibilidade do tipo IV

As reações de hipersensibilidade do tipo IV (Figura 41.4), também conhecidas como reações de hipersensibilidade do tipo tardio, são mediadas por linfócitos T efetores antígeno-específicos. Elas se diferenciam das outras reações de hipersensibilidade pelo tempo entre a exposição ao antígeno e a resposta ficar evidente (1 a 3 dias). O antígeno é captado, processado e, então, apresentado por macrófagos ou por células dendríticas. As células efetoras $T_H1$ que reconhecem aquele antígeno específico (elas são raras e demoram para chegar) são estimuladas a liberar quimiocinas, que recrutam macrófagos para o local, citocinas, que medeiam a lesão tecidual, e fatores de crescimento, que estimulam a produção de monócitos. A IFN-γ ativa macrófagos e aumenta a liberação de mediadores inflamatórios por essas células, enquanto TNF-α e TNF-β ativam células endoteliais, aumentam a permeabilidade vascular e danificam o tecido local. A reação de hipersensibilidade do tipo IV prototípica é o teste tuberculínico, mas reações semelhantes podem ocorrer após o contato com agentes sensibilizantes (p. ex., hera venenosa, alguns metais), levando a reações epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltração celular e vesículas. Os linfócitos T $CD8^+$ também podem mediar danos por toxicidade direta.

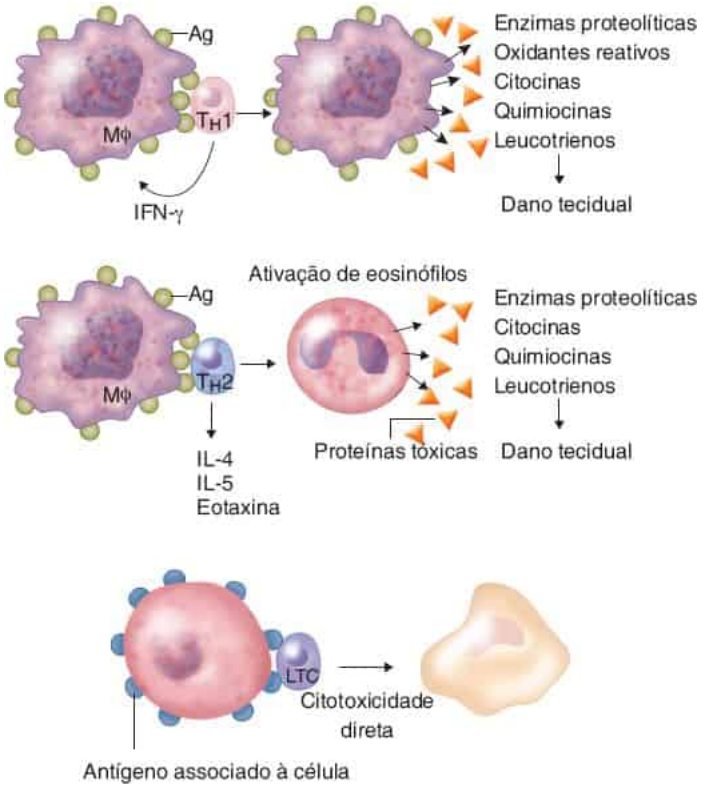


**FIGURA 41.4 Reação de hipersensibilidade do tipo IV.** As respostas do tipo IV são mediadas por linfócitos T por três vias diferentes. Na primeira, os linfócitos T *helper* do tipo 1 ($T_H1$) reconhecem antígenos (Ag) solúveis e liberam interferona-γ (IFN-γ), ativando células efetoras, nesse caso, macrófagos (MΦ), causando lesão tecidual. Nas respostas mediadas por $T_H2$, os eosinófilos predominam. Os linfócitos $T_H2$ produzem citocinas para recrutar e ativar eosinófilos, levando à sua degranulação e à lesão tecidual. Na terceira via, o dano é causado diretamente por linfócitos T citolíticos (LTC). IL = interleucina.

Ao contrário das reações de hipersensibilidade mediada por $T_H1$, em que as células efetoras são os macrófagos, os eosinófilos predominam nas respostas mediadas por $T_H2$. Os linfócitos T efetores $T_H2$ estão associadas ao dano tecidual na asma crônica (Capítulo 81). Os linfócitos $T_H2$ produzem citocinas que recrutam e ativam eosinófilos (IL-5 e eotaxina), causando sua degranulação, aumentando a lesão tecidual e o dano crônico e irreversível às vias respiratórias.

Linfócitos $T_H$ efetores adicionais, como os linfócitos $T_H17$, medeiam danos teciduais. Estes últimos produzem citocinas da família IL-17, bem como IL-21, IL-22 e GM-CSF, que regulam efetores inatos e orquestram a inflamação local pela indução da liberação de citocinas e de quimiocinas pró-inflamatórias, promovendo a proliferação e a ativação de células efetoras e de outras células-alvo, recrutando neutrófilos e aumentando a inflamação mediada por linfócitos $T_H2$, amplificando as respostas alérgicas e autoimunes. Os linfócitos $T_H17$ foram associados a distúrbios alérgicos (dermatite atópica, asma), a doenças autoimunes e inflamatórias (psoríase, doença intestinal inflamatória, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla) e a rejeição crônica de transplantes.[8]

Em algumas doenças autoimunes, os linfócitos T efetores reconhecem especificamente autoantígenos, causando dano tecidual, seja por citotoxicidade direta ou por respostas inflamatórias mediadas por macrófagos ativados. No diabetes melito do tipo 1, dependente de insulina, os linfócitos T promovem a destruição das células β nas ilhotas pancreáticas. Linfócitos T produtores de IFN-γ específicos para proteínas básicas da mielina foram relacionados com esclerose múltipla. A artrite reumatoide é outra doença autoimune causada, pelo menos em parte, por linfócitos $T_H1$ ativados.[8b]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-immune system crosstalk in AKI. *Semin Nephrol*. 2019;39:96-106.
2. Bournazos S, Ravetch JV. Fcg receptor function and the design of vaccination strategies. *Immunity*. 2017;47:224-233.

2b. Pierce S, Geanes ES, Bradley T. Targeting natural killer cells for improved immunity and control of the adaptive immune response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;19;10:231.

3. White KD, Chung WH, Hung SI, et al. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:219-234.

3b. Heeb LEM, Egholm C, Boyman O, et al. Evolution and function of interleukin-4 receptor signaling in adaptive immunity and neutrophils. *Genes Immun*. 2020;21:143-149.

4. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol*. 2018;39:151-162.
5. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018; 73:1322-1330.
6. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:1-42.
7. Yorulmaz A, Akin F, Sert A, et al. Demographic and clinical characteristics of patient with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1389-1394.
8. Zhang A, Wang K, Zhou C, et al. Knockout of microRNA-155 ameliorates the Th1/Th17 immune response and tissue injury in chronic rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36: 175-184.

8b. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol*. 2021;22:10-18.


**As reações de hipersensibilidade do tipo III são causadas pela deposição tecidual de complexos imunes que ativam efetores locais, causando lesões. Quais dos mediadores a seguir *não* é característico dessa via de inflamação?**

- A. Receptores Fc para IgE.
- B. Complemento.
- C. Neutrófilos.
- D. Fagócitos mononucleares.

Concluir questão

**As reações de hipersensibilidade do tipo IV, exemplificadas pelo teste tuberculínico, *não* exigem qual dos elementos a seguir?**

- A. IgG.
- B. Macrófagos.
- C. Células efetoras $T_H1$.
- D. IFN-γ.

Concluir questão

**Em qual das seguintes situações clínicas os autoanticorpos *não* são deflagradores críticos de dano tecidual?**

- A. Asma.
- B. Pênfigo vulgar.
- C. Doença de Graves.
- D. Lúpus eritematoso sistêmico.

Concluir questão

**Uma síndrome semelhante à doença do soro ocorre em qual das seguintes infecções?**

- A. Hepatite B.
- B. Tuberculose.
- C. Pneumonia pneumocócica.
- D. *Influenza*.

Concluir questão

**Os mecanismos efetores que causam dano tecidual em doenças autoimunes são semelhantes aos elicitados durante as respostas a antígenos ambientais que resultam em alergia. Qual reação de hipersensibilidade está corretamente associada a uma condição autoimune que ocorre por um mecanismo semelhante?**

- A. Lúpus eritematoso sistêmico e doença do soro.
- B. Púrpura trombocitopênica idiopática e asma.

- C. Esclerose múltipla e trombocitopenia induzida por heparina.
- D. Miastenia *gravis* e dermatite atópica.

**Concluir questão**

# 42

# MECANISMOS DE INFLAMAÇÃO E REPARO TECIDUAL

GARY S. FIRESTEIN E STEPHANIE M. STANFORD

## RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Os mecanismos de defesa do hospedeiro evoluíram para conseguirem reconhecer rapidamente os patógenos, para inativá-los e para reparar o tecido danificado. Esses eventos complexos e altamente regulados também podem ser elicitados por estímulos ambientais como agentes químicos e mecânicos prejudiciais. Em condições normais, respostas altamente controladas protegem contra danos adicionais e curam o tecido danificado. Entretanto, em algumas doenças, a inflamação patológica pode levar à destruição marcante da matriz extracelular (MEC) e à disfunção orgânica.

### Início da resposta inflamatória

Quando o tecido encontra um patógeno, as células residentes são estimuladas pela ativação dos receptores de reconhecimento de padrões que, por sua vez, ativam um braço ancestral da defesa do hospedeiro conhecida como *imunidade inata*. Ao contrário da *imunidade adaptativa*, que exibe especificidade refinada aos antígenos, as respostas imunes inatas reconhecem motivos comuns nos patógenos (Capítulo 39). Receptores citoplasmáticos adicionais conseguem perceber sinais de "perigo" a partir de um ambiente tóxico ou do estresse celular, como a presença de urato ou de trifosfato de adenosina (ATP). Mecanismos inatos são projetados para fornecerem respostas rápidas (entre minutos e horas) se comparados com o sistema adaptativo, mais lento, que pode demorar entre dias e semanas para se desenvolver. Além de orquestrar os eventos iniciais que permitem a defesa do hospedeiro, as células do sistema imunológico inato organizam a

cascata adaptativa subsequente por intermédio da geração de quimiocinas, que organizam o tecido linfoide e a apresentação de antígenos aos linfócitos. A imunidade inata proporciona continuidade intergeracional no sentido de que os receptores são codificados na linhagem germinativa e passam inalterados para a próxima geração, protegendo a espécie. Em contrapartida, cada indivíduo precisa gerar seu próprio sistema imune adaptativo por intermédio de mutações somáticas e de rearranjos gênicos. Isso resulta em defesa específica para cada membro da espécie; sua complexidade e conformação possibilitam especificidade, mas também criam oportunidades de erro como as respostas contra autoantígenos na autoimunidade.[1,1b]

## RECONHECIMENTO DOS PADRÕES MOLECULARES ASSOCIADOS A PATÓGENOS (PAMP)

A sinalização por TLR2 e TLR4 progride por intermédio de proteínas adaptadoras e frequentemente converge na quinase MyD88, que orquestra várias cascatas de sinalização a jusante. A fosforilação da quinase-β e κB (IKKβ) ativa o fator nuclear-κB (NF-κB), um regulador importante dos genes inflamatórios. A translocação nuclear de NF-κB estimula a produção de citocinas (p. ex., interleucina-6 [IL-6], IL-8 e fator de necrose tumoral [TNF]), a maquinaria para a liberação de prostaglandinas (p. ex., ciclo-oxigenase 2 [COX-2]) e os genes que regulam a MEC (p. ex., metaloproteinases). Também existem vias independentes de MyD88; por exemplo, a ativação de TLR3 ativa uma via separada envolvendo IKKβ e fator regulador de interferona-3 (IRF-3). IRF-3, em combinação com outros fatores de transcrição, induz a expressão de genes como interferona-β (IFN-β), que estabelece um estado antiviral.

Esses genes oferecem proteção contra patógenos por iniciarem mecanismos essenciais de defesa. Entretanto, essas mesmas vias podem gerar um meio perigoso e tóxico para as células hospedeiras em razão da produção de radicais de oxigênio, de óxido nítrico e de outros

intermediários reativos. Essas moléculas podem danificar o DNA e prejudicar células adjacentes, ou ainda levar à neoplasia (e-Tabela 42.1).

As proteínas dos receptores do tipo *Toll-like* (TLR; do inglês, *Toll-like receptor*) ligam padrões comuns das estruturas moleculares existentes em patógenos microbianos e que não são encontradas normalmente nas células de mamíferos.[2] Os TLR são membros críticos para o sistema imune inato, agindo como sentinelas que iniciam uma resposta rápida. Alguns desses receptores são expressos na superfície celular, como TLR2, que é ativado por peptidoglicanas e lipoproteínas bacterianas, e TLR4, que é ativado por lipopolissacarídeo (LPS ou endotoxina). Outros são expressos na membrana interna das vesículas citoplasmáticas, como TLR9, que é ativado por sequências bacterianas ricas em CpG não metilado, ou TLR3 e TLR7, que promovem defesa antiviral por se ligarem a RNA virais de fita dupla ou de fita simples, respectivamente. Algumas estruturas endógenas podem se ligar em TLR, incluindo proteínas do choque térmico e lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL). Essas moléculas são importantes na patogênese da aterosclerose, em que LDL ativa TLR4 nas placas vasculares, promovendo fatores quimiotáticos derivados de macrófagos e de células endoteliais locais, que recrutam linfócitos T para o ateroma.

Sensores citoplasmáticos não TLR têm objetivo semelhante. RIG-1 e MDA5 podem detectar vírus de RNA e iniciar uma resposta inflamatória. Eles apresentam, em alguns casos, uma redundância parcial com TLR3 e 7 e podem ativar vias de sinalização semelhantes.

Os mecanismos de transdução dos sinais de TLR integram estímulos ambientais e geram uma resposta antipatogênica ampla que também ativa as respostas adaptativas. TLR direcionam as células dendríticas (Capítulo 39) a migrarem dos tecidos periféricos para os órgãos linfoides centrais. As células dendríticas produzem citocinas e, após sua maturação, migram para os tecidos periféricos a partir dos órgãos linfoides centrais. As células dendríticas produzem citocinas e, após sua maturação, apresentam antígenos para os linfócitos T por intermédio das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal do tipo II e das proteínas coestimulatórias

superficiais. Os linfócitos T ativados migram então para o tecido, aumentando e amplificando a respostas do hospedeiro.

## ESTRESSE AMBIENTAL E PADRÕES MOLECULARES ASSOCIADOS A PERIGO

As moléculas dos padrões moleculares associados ao perigo (DAMP; do inglês, *danger-associated molecular pattern*), também conhecidas como "alarminas", servem para detectar e responder a danos microambientais. O dano tecidual em virtude de traumatismo ou de estímulos tóxicos inicia uma resposta inflamatória associada a dano microvascular, ao extravasamento de leucócitos e à passagem de plasma e de proteínas para o tecido. As alarminas se encontram frequentemente pré-formadas nas células, como os mastócitos, e são liberadas ou processadas e secretadas rapidamente em resposta ao estresse. Proteínas endógenas, incluindo receptores de ATP, proteínas S100, proteínas do choque térmico e a proteína do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1; do inglês, *high mobility-group box 1*) medeiam a liberação de moléculas que refletem a toxicidade celular e induzem uma resposta celular. Outras alarminas incluem produtos de dano tecidual, como ATP ou ácido úrico. Os canais iônicos sensíveis a ácido (ASIC; do inglês, *acid-sensitive ion channels*) localizados na superfície celular também podem detectar estressores ambientais por perceberem a redução do pH tecidual. Eles medeiam várias funções celulares, inclusive a morte celular por apoptose, ou ainda as respostas de dor que levam a comportamentos adaptativos, limitando ainda mais a exposição ao estímulo nocivo.

## PROTEASES, COAGULAÇÃO E INFLAMAÇÃO

Embora a principal função do sistema de coagulação seja a manutenção da integridade vascular, as proteases que regulam a coagulação também promovem respostas iniciais durante o dano tecidual e a inflamação. Por exemplo, o plasminogênio é uma proenzima circulante que pode ser clivada em plasmina por enzimas da via de coagulação, incluindo os Fatores XIa e XIIa. O fator tecidual de ativação de plasminogênio e a calicreína também têm essa capacidade. Uma vez ativada, a serinoprotease plasmina pode digerir fibrina, fibronectina, trombospondina e laminina, bem como ativar

metaloproteinases pró-matriz como colagenase (MMP1). Graças ao remodelamento da MEC, esse sistema consegue regular o recrutamento celular e o dano tecidual.

A sepse pode causar desregulação do sistema homeostático e promover coagulação intravascular disseminada. Desse modo, interferir nessa via poderia ser terapeuticamente benéfico. Como prova de conceito, a trombomodulina humana recombinante, que reduz a coagulação mediada por trombina, reduz a taxa de mortalidade por sepse e seu uso foi aprovado nos EUA.

A formação de trombos no local do dano vascular pode começar a cascata inflamatória via liberação de aminas vasoativas (p. ex., serotonina), pela liberação de proteases lisossomais e pela formação de produtos eicosanoides. As plaquetas também podem regular posteriormente a cicatrização pela liberação de fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF; do inglês, *platelet-derived growth factor*) e o fator transformador de crescimento β (TGF-β; do inglês, *transforming growth factor*-β).

## INFLAMASSOMO

O inflamassomo é um dos mecanismos mais bem caracterizados para a detecção de perigo e inclui a família com 22 membros dos receptores humanos semelhantes a *Nod like* (NLR; do inglês, *Nod-like receptor*), que são proteínas citoplasmáticas.[3] A ativação das proteínas NLR recruta proteínas adicionais, formando um complexo com a caspase-1 e com a molécula adaptadora chamada ASC (do inglês, *apoptosis-associated specklike protein*). A ativação de caspase-1 é uma função primordial dos inflamassomos, que resulta na clivagem e na ativação de interleucina-1 (IL-1), IL-18 e da alarmina IL-33.

Distúrbios do inflamassomo estão associados a um grupo de condições conhecidas como doenças autoinflamatórias (Capítulo 245). As síndromes prototípicas conhecidas como síndrome autoinflamatória familiar associada

ao frio, doença Muckle-Wells e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID; do inglês, *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*) são resultantes de mutações não conservadoras no gene NLR, que codifica a proteína criopirina (também conhecida como NALP3). Essas doenças raras são caracterizadas por uma ativação anormal do inflamassomo, com produção anormal de IL-1β ativada. O papel crítico de IL-1 foi demonstrado por estudos utilizando tratamentos com inibidores de IL-1, que foram capazes de prevenir erupções e de reverter danos em órgãos. O inflamassomo também participa da gota (Capítulo 257), em que cristais de urato podem ativar o inflamassomo e pode ser ativado pela infecção pelo SARS-CoV-2 (Capítulo 342A).[3b]

## COMPLEXOS IMUNES E COMPLEMENTO

Indivíduos portadores de anomalias nos componentes iniciais do complemento, sobretudo C1q, C2 e C4, em geral apresentam incidência minimamente elevada de infecções, mas correm risco elevado para o desenvolvimento de doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Capítulo 250), possivelmente em razão de remoção ineficiente de complexos imunes. O aumento da ativação e do consumo das proteínas do complemento também pode ocorrer no LES acompanhado por níveis plasmáticos baixos de C3 e C4, especialmente em associação a exacerbações da doença. A deficiência de C3 ou C5 aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas, enquanto defeitos nos componentes tardios do sistema complemento, que formam o complexo de ataque à membrana, resultam em aumento da incidência de bacteriemia por *Neisseria* sp. Entretanto, o bloqueio da formação do complexo de ataque à membrana pode ser utilizado para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) por proteger os eritrócitos da hemólise intravascular mediada pelo complemento.[4] Um anticorpo direcionado contra C5 também foi efetivo em vários ensaios clínicos de HPN.

O sistema complemento (Capítulo 44) é outro mecanismo de defesa ancestral que conecta a imunidade inata com o braço humoral da imunidade

adaptativa. Tanto a via clássica do complemento, ativada por imunoglobulina G (IgG) e por complexos imunes contendo IgM, quanto a via alternativa, ativada por produtos bacterianos, convergem no terceiro componente do complemento, C3, com a liberação proteolítica de fragmentos que amplificam a resposta inflamatória e medeiam a lesão tecidual. C3a e C5a aumentam diretamente a permeabilidade vascular e a contração do músculo liso. C5a induz os mastócitos a liberarem histamina, mediando indiretamente o aumento da permeabilidade vascular. C5a também ativa leucócitos, aumentando sua quimiotaxia, adesão e degranulação, resultando em liberação de proteases e de metabólitos tóxicos. C5b se liga à superfície de células e de microrganismos e é o primeiro componente na montagem do complexo de ataque à membrana C5b-9.

## REDES EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos contribuem para a eliminação dos microrganismos pela fagocitose, pela geração de espécies reativas de oxigênio e pela degranulação. Outra atividade antimicrobiana descoberta mais recentemente é a extrusão de fibras de cromatina contendo peptídios e enzimas antimicrobianas, um produto chamado de redes extracelulares de neutrófilos (NET; do inglês, *neutrophil extracellular traps*).[5] Essas estruturas imobilizam e matam microrganismos invasores. Elas também podem contribuir para distúrbios autoimunes e inflamatórios por se ligarem e apresentarem autoantígenos extracelulares ou por estimularem a formação de trombos.

## Segunda onda da resposta inflamatória

A maioria dos fibroblastos teciduais e das células endoteliais vasculares encontram-se quiescentes antes da migração dos PMN para o tecido. Entretanto, essas células residentes podem ser estimuladas a proliferar e migrar para o local de lesão e sintetizar citocinas, proteases e componentes

da MEC. São liberados fatores de crescimento, como o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), estimulando a formação de novos vasos sanguíneos. Em conjunto com o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), esses fatores de crescimento contribuem para a proliferação celular e para a amplificação da resposta inflamatória, induzindo a maturação de células dendríticas que processam antígenos. Fibroblastos e células endoteliais também secretam proteínas da MEC, MMP e outras enzimas que digerem MEC. Inicialmente, a resposta favorece a atividade proteolítica que remove a infraestrutura danificada. Isso é seguido por um deslocamento na produção de MEC nova, permitindo o reparo tecidual e a cicatrização da ferida.

O aumento da permeabilidade vascular possibilita que proteínas sanguíneas, como fibrinogênio, fibronectina e vitronectina, extravasem para a MEC perivascular. A interação com a MEC preexistente possibilita a interação de novos ligantes para as moléculas de adesão (p. ex., integrina $\alpha5\beta3$ e $\alpha v\beta3$). A mudança no perfil de moléculas de adesão e de ligantes, em conjunto com a liberação de moléculas quimiotáticas, contribui para o recrutamento de leucócitos para os sítios de inflamação. As quimiocinas envolvidas são IL-8 (para neutrófilos), a proteína quimioatraente de macrófagos-1 (MCP-1) para monócitos, RANTES (expressa e secretada por linfócitos T, regulada após a ativação) para monócitos e eosinófilos e IL-16 (para os linfócitos T $CD4^+$).

As quimiocinas têm a capacidade de recrutar subconjuntos específicos de células por se ligarem a receptores de quimiocinas acoplados à proteína G.[6] A ação direta sobre as quimiocinas, como CCL2, encontrou sucessos limitados nos ensaios clínicos, talvez porque esse sistema seja bastante complexo e altamente redundante. Anticorpos contra CXCL10, por sua vez, foram testados com sucesso nos ensaios clínicos iniciais para AR e colite ulcerativa. Outra abordagem poderia ser o bloqueio dos receptores de quimiocinas. Entretanto, nem os antagonistas de CCR2 ou de CCR5 foram bem-sucedidos nos ensaios clínicos para AR, possivelmente em razão das funções redundantes de várias quimiocinas. Uma abordagem alternativa seria interferir nos mecanismos intracelulares distais à ligação do receptor de quimiocinas, como o sistema de fosfoinositídio-3 fosfato quinase (PI3K).

PI3Kγ é expresso principalmente em células derivadas da medula óssea e é o ponto de convergência de vários fatores quimiotáticos.

A ligação de integrinas nos leucócitos prolonga sua sobrevida, uma vez que essas células tenham migrado para o tecido danificado, prevenindo a apoptose desses leucócitos. O papel central de pares específicos de ligante-molécula de adesão foi confirmado em doenças humanas. Por exemplo, α4β1 é essencial para o recrutamento de linfócitos para o sistema nervoso central na esclerose múltipla e o bloqueio dessa interação suprime a atividade da doença (Capítulo 383). Os eosinófilos utilizam os mesmos receptores de adesão para migrarem para o pulmão na asma induzida por alergênios (Capítulo 81).

O aumento de expressão na molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e da molécula de adesão de células vasculares 1 (VCAM-1), bem como o aumento da expressão de quimiocinas é evidente em outros tipos celulares, como no epitélio das vias respiratórias após um desafio com alergênios na asma. O influxo rápido e transitório de neutrófilos ocorre na doença alérgica das vias respiratórias, junto com a ativação de linfócitos T locais e de mastócitos. Os neutrófilos produzem mediadores lipídicos, intermediários reativos de oxigênio e proteases como elastase, que podem contribuir para a obstrução do fluxo de ar, para o dano epitelial e para o remodelamento. A elastase de neutrófilos, bem como as quimiocinas liberadas pelos linfócitos T recrutados e ativados por alergênios e por mastócitos, recruta eosinófilos.

A ativação da imunidade inata leva rapidamente a um influxo vigoroso de células inflamatórias. As células residentes, como as células endoteliais vasculares, os mastócitos, as células dendríticas e os fibroblastos intersticiais respondem pela liberação de mediadores solúveis, incluindo eicosanoides e citocinas pró-inflamatórias (e-Tabela 42.2). Esses mediadores amplificam a resposta inflamatória e recrutam leucócitos adicionais. As células estimuladas localmente, junto com as células inflamatórias chegadas recentemente ao local, liberam intermediários reativos de nitrogênio e de oxigênio bastante tóxicos, bem como várias proteases, principalmente de metaloproteinases (MMP) de matriz, serinoproteases e cisteína proteases. Na maioria das situações, a resposta fisiológica normal é um programa de coordenação precisa que utiliza

enzimas proteolíticas para remodelar a MEC e para promover um ambiente facilitador da cura de feridas em vez do dano tecidual.

| e-Tabela 42.2 | Sinais para a indução e o reparo da inflamação. |
|---|---|
| **INFLAMAÇÃO** | **RESOLUÇÃO E REPARO TECIDUAL** |
| **CITOCINAS E FATORES DE CRESCIMENTO** | |
| TNF | TGF-β |
| Família IL-1 (IL-1, IL-18, IL-33) | IL-10 |
| Família IL-6 (IL-6, IL-11, LIF, osteopontina) | FGF |
| IL-4, IL-13 | Osteoprotegerina |
| IL-15 | IL-1RII |
| Família IL-17 (IL-17A-F) | IL-1Ra |
| Família IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27) | TNF-R solúvel |
| VEGF | Proteína ligadora de IL-18 |
| Quimiocinas<br>IL-8<br>MCP-1<br>RANTES<br>IL-16<br>CCL2 | |

| | |
|---|---|
| CXCL10 | |
| Alarminas<br>HMGB1<br>Receptores de ATP<br>Proteínas S100<br>Proteínas do choque térmico<br>IL-33 | |
| **Proteases** | |
| Metaloproteinases de matriz<br>Colagenases<br>Gelatinases<br>Estromelisinas<br>Matrilisinas | TIMP |
| Serinoproteases<br>Tripsina<br>Quimiotripsina<br>Calicreína<br>Plasmina | SERPIN, macroglobulina-α2 |
| Cisteinoproteases | |
| Família ADAMTS<br>Agrecanases | |
| **PEQUENAS MOLÉCULAS MEDIADORAS** | |
| Prostaglandinas<br>(especialmente $PGE_2$) | Lipoxinas |

| | |
|---|---|
| Leucotrienos (especialmente $LTB_4$) | Ciclopentenona |
| C3a e C5a | Antioxidantes |
| Histamina | |
| Bradicinina | |
| Oxigênio reativo | |
| Nitrogênio reativo | |
| **REGULADORES DE APOPTOSE** | |
| Ligantes solúveis de Fas | Fas<br>TRAIL<br>Oxigênio reativo<br>Nitrogênio reativo |
| **OUTRO** | Fosfatases |

ADAMTS = família de metaloproteinase e desintegrina; ATP = trifosfato de adenosina; CCL2 = ligante 2 de quimiocinas com motivo C-C; CXCL10 = quimiocina 10 com motivo C-X-C; FGF = fator de crescimento de fibroblastos; IL = interleucina; LIF = fator inibidor de leucemia; MCP-1 = proteína 1 quimiotática de monócitos; R = receptor; Ra = antagonista do receptor; RANTES = proteína expressa e secretada por linfócitos T normais, regulada por ativação [do inglês *regulated on activation, T-cell expressed and secreted*]); SERPIN = inibidor de serinoprotease; TGF = fator transformador de crescimento; TIMP = inibidores teciduais de metaloproteinases; TNF = fator de necrose tumoral; TRAIL = ligante indutor de apoptose relacionado com TNF; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular; HMGB1 = grupo de alta mobilidade 1.

| **e-Tabela 42.1** | Exemplos de vias inflamatórias na doença. |
|---|---|
| **DOENÇA** | **VIAS ATIVADAS** |

| | |
|---|---|
| Aterosclerose | Ativação do receptor do tipo *Toll-like* (p. ex., oxLDL)<br>Recrutamento leucocitário mediado por quimiocinas (p. ex., MCP-1) |
| Câncer | Mutações induzidas por intermediários de nitrogênio e por espécies reativas de oxigênio<br>Neoplasia mediada por ciclo-oxigenase 2 (p. ex., cólon, mama)<br>NF-κB prolonga a sobrevida de células danificadas |
| Asma | Ativação de mastócitos mediada por IgE<br>Ativação de leucócitos mediada por citocinas $T_H2$<br>Broncospasmo induzido por leucotrienos<br>Remodelamento das vias respiratórias induzido por proteases |
| Artrite reumatoide | Ativação dos receptores do tipo *Toll* (p. ex., peptidoglicanas)<br>Produção de citocinas por macrófagos-fibroblastos, incluindo IL-1, TNF e IL-6<br>Indução de ciclo-oxigenase 2<br>Destruição de cartilagem mediada por protease<br>Ativação sinovial do complemento |
| Lúpus eritematoso | Ativação do complemento em vários |

| | |
|---|---|
| sistêmico | órgãos<br>Produção de interferona-α e assinatura de interferona |
| Doenças autoinflamatórias | Ativação de inflamassomo, incluindo a produção de IL-1, IL-18 e IL-33 |
| Psoríase | Ativação de linfócitos $T_H17$<br>Inflamação mediada por IL-17A, IL-12 e IL-23 |

IgE = imunoglobulina E; MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos 1; NF-κB = fator nuclear-κB; oxLDL = lipoproteína de baixa densidade oxidada; $T_H2$ = linfócito T *helper* do tipo 2; $T_H17$ = linfócito T *helper* do tipo 17; TNF = fator de necrose tumoral.

## RESPOSTA CELULAR

IL-1 e TNF consistem em uma pequena fração da resposta aguda de citocinas. Muitos outros fatores também participam, incluindo IL-6 e suas citocinas relacionadas (IL-11, osteopontina e fator inibitório de leucemia), que podem induzir reagentes da fase aguda e uma resposta imune com fenótipos de linfócitos T *helper* do tipo 1 ($T_H1$) ou $T_H2$ (Capítulo 40). GM-CSF pode regular a maturação das células dendríticas, aumentar a expressão de antígeno leucocitário humano (HLA-DR) nessas células e aumentar a apresentação de antígenos. A linfocina $T_H1$ IFN-γ também pode induzir a expressão de HLA-DR, aumentar a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais e inibir a produção de colágeno. IL-1, IL-6 e IL-23 podem coordenar a diferenciação para o fenótipo $T_H17$, o que contribui para a autoimunidade em razão da produção de IL-17A e, talvez, de IL-17F. O TGF-β direciona as células para o fenótipo de linfócitos T reguladores (Treg), que pode diminuir as respostas antígeno-específicas de outros linfócitos T. IL-6 e IL-21 autócrina promovem a diferenciação de linfócitos T *helper* foliculares ($T_{FH}$), que secretam CXCL13, IL-21 e IL-24, regulando

a formação do centro germinativo e sua função e fornecendo ajuda especializada aos linfócitos B. As citocinas também governam a diferenciação de células linfoides inatas (ILC, do inglês *innate lymphoid cells*), que não apresentam receptores de antígenos e são abundantes nos tecidos epiteliais e de parênquima, agindo como uma barreira local contra infecções e tumores, além de responderem ao dano tecidual. As ILC podem ser classificadas em quatro subconjuntos: ILC1, ILC2, ILC3 e células *natural killer* (NK), que apresentam expressão de citocinas e funções imunológicas semelhantes a seus conjuntos homólogos de linfócitos T CD4 (Th1, Th2 e Th17) ou CD8, respectivamente.

Muitas citocinas ativam as células por se ligarem a seus receptores e ativarem as moléculas de sinalização da família Janus quinase (JAK), incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2. Essas proteinoquinases fosforilam as proteínas STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição). As STAT agem como fatores de transcrição que iniciam a expressão de outras citocinas e mediadores de inflamação. A inibição de JAK representa uma abordagem alternativa para a supressão da resposta inflamatória. O inibidor de JAK tofacitinibe diminui rapidamente os níveis plasmáticos de CXCL10 e reduz os níveis sinoviais de fosfo-STAT1 e de fosfo-STAR3 na AR.[A1]

As citocinas desempenham um papel essencial para o estabelecimento e a perpetuação das doenças mediadas pelo sistema imunológico. Como dito anteriormente, redes de citocinas autócrinas e parácrinas desempenham um papel crítico na perpetuação da inflamação na AR (Capítulo 248). MCP-1 recruta e ativa macrófagos em ateromas contendo oxLDL e células espumosas. Na asma alérgica (Capítulo 81) IL-13 tem se revelado uma citocina inflamatória central. IL-13 age se ligando aos receptores de IL-4 na superfície celular e camundongos deficientes em IL-4R são relativamente resistentes ao desenvolvimento de asma.

O papel das citocinas pró-inflamatórias varia entre diferentes doenças, como mostrado pelo benefício variável de inibidores individuais de citocinas entre diferentes doenças. Por exemplo, o bloqueio de IL-6 é efetivo na AR, enquanto a inibição de IL-12/23 e IL-17A é bastante efetiva contra a psoríase, mas não contra a AR.

A infiltração de células inflamatórias no local de dano tecidual começa com a liberação de quimiocinas e de mediadores solúveis a partir das células

residentes, incluindo fibroblastos intersticiais, mastócitos e células endoteliais vasculares. A sinalização promovida por esses eventos altera o perfil de moléculas de adesão local e gera um gradiente quimiotático que recruta células de toda a corrente sanguínea. Os mastócitos agem como sentinelas capazes de desgranularem em segundos após a ligação a imunorreceptores e a ativação da molécula de sinalização tirosinoquinase (Syk) no baço, liberando aminas vasoativas. Nas respostas agudas, os leucócitos polimorfonucleares (PMN) são, habitualmente, as primeiras células inflamatórias a chegarem no local da lesão, seguidos pelas células mononucleares.

## MEDIADORES SOLÚVEIS

### Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias, frequentemente produzidas por macrófagos e fibroblastos, são mediadores que ativam o sistema imunológico. Os membros pró-inflamatórios da família IL-1 (IL-1α, IL-1β, IL-18 e IL-33) e TBF têm atividades pleotrópicas e podem aumentar a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, induzir a proliferação de células endógenas e estimular a apresentação de antígenos. IL-1 e TNF aumentam a expressão de enzimas capazes de degradar a MEC, como colagenase e estromelisina, e estimulam a síntese de outros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas pelos fibroblastos. Os inibidores de TNF (Capítulo 33) são efetivos em doenças inflamatórias como a psoríase, a AR e a doença inflamatória intestinal. Além disso, os inibidores de IL-1 são benéficos em doenças genéticas como as criopirinopatias.

### Eicosanoides

As respostas inflamatórias locais causam a liberação de eicosanoides derivados de lipídios. Essas moléculas são produzidas em locais adjacentes à lesão e suas meias-vidas variam entre segundos e minutos. Os

eicosanoides, como os prostanoides e os leucotrienos, são produzidos a partir de lipídios da membrana plasmática quando a ativação celular promovida por traumatismo mecânico, citocinas, fatores de crescimento ou outros estímulos causam a liberação de ácido araquidônico livre a partir de fosfolipídios da membrana. Esse processo ocorre principalmente pela ação da enzima fosfolipase $A_2$ citosólica ($cPLA_2$). Os prostanoides, inclusive as prostaglandinas, as prostaciclinas e os tromboxanos, são produzidos a partir do ácido araquidônico livre pela ação de ciclo-oxigenases (COX) e de isomerases específicas. Essas moléculas agem sobre os neurônios sensoriais periféricos e sobre locais centrais na medula espinal e no encéfalo, causando dor e hiperalgesia. Sua produção encontra-se elevada na maior parte das condições inflamatórias agudas, inclusive nas exacerbações da artrite e da doença inflamatória intestinal. Em resposta a pirógenos exógenos e endógenos, a $PGE_2$ produzida pela ciclo-oxigenase 2 (COX-2) promove uma resposta central de febre. As prostaglandinas, um tipo de prostanoide, agem em sinergia com a bradicinina e com a histamina, aumentando a permeabilidade vascular e o edema.[5] Os níveis de prostaglandinas em tecidos normais encontram-se muito baixos, mas aumentam rapidamente durante a inflamação aguda, muito antes do recrutamento dos leucócitos. A indução de COX-2 pelos estímulos inflamatórios possivelmente contribui para os altos níveis de prostanoides na inflamação crônica.

COX-2 é essencial nas interações de plaquetas e células endoteliais, aumentando a produção de prostaciclinas ($PGI_2$) nas células endoteliais. O aumento no risco de infarto do miocárdio associado ao uso de alguns inibidores de COX-2 pode estar relacionado com a produção descontrolada de tromboxano $A_2$ por COX-1 em plaquetas. A prostaciclina também protege contra aterosclerose em camundongos e o bloqueio de COX-2 anula esse efeito benéfico. Desse modo, os inibidores da COX têm o potencial de aumentar a frequência de eventos trombóticos.

Um conjunto distinto de enzimas direciona os metabólitos do ácido araquidônico para a síntese de leucotrienos. Sua importância relativa depende do órgão-alvo específico na resposta inflamatório. Por exemplo, antagonistas de receptores de leucotrienos são efetivos na asma, enquanto abordagens semelhantes são menos impressionantes no tratamento da AR.

Ao contrário das prostaglandinas, os leucotrienos são produzidos principalmente por células inflamatórias como neutrófilos, macrófagos e mastócitos. A enzima 5-lipo-oxigenase transforma o ácido araquidônico liberado em epóxido leucotrieno $A_4$ ($LTA_4$) junto com a proteína ativadora de lipo-oxigenase 5 (FLAP). $LTA_4$ pode ser hidrolisado pela enzima $LTA_4$ hidrolase em $LTB_4$, uma molécula potente para atração de neutrófilos e também um estimulador da adesão de leucócitos a células endoteliais. $LTA_4$ também pode ser conjugado a glutationa, formando $LTC_4$ pela enzima $LTC_4$ sintase localizada no envelope nuclear. $LTC_4$ pode ser metabolizado no meio extracelular em $LTD_4$ e $LTE_4$. Esses leucotrienos promovem o extravasamento de plasma a partir das vênulas pós-capilares e também aumentam a expressão de moléculas de adesão na superfície celular e causam broncoconstrição.

## Produtos dos mastócitos

A histamina é uma amina vasoativa produzida por basófilos e por mastócitos (Capítulo 240) que aumenta expressivamente a permeabilidade capilar. Nos basófilos, a histamina é liberada em resposta a sequências bacterianas formadas por formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP), pelos fragmentos do complemento C3a e C5a e por IgE. O edema resultante pode ser facilmente observado durante a urticária (Capítulos 237 e 411) e na rinite alérgica (Capítulo 398). O estímulo para a liberação de histamina pelos grânulos dos mastócitos é o mesmo dos basófilos, exceto pela ausência do receptor de f-MLP nos mastócitos. A histamina age sinergicamente com $LTB_4$ e $LTC_4$ produzidos localmente. Além disso, a histamina aumenta o rolamento de leucócitos e sua adesão firme, induzindo fenestrações no revestimento das células endoteliais e aumentando o extravasamento leucocitário.

Apesar da produção de histamina na asma e na sinovite aguda, os bloqueadores de histamina disponíveis atualmente apresentam efeitos terapêuticos mínimos nessas doenças. A ação sobre o receptor de histamina do tipo 4 (HR4), que exerce vários efeitos imunomodulatórios sobre as células derivadas da medula óssea, sugere que a inibição mais precisa dessa via de histamina pode apresentar sucessos mais importantes.

A triptase é uma serinoprotease neutra liberada pelos mastócitos em resposta a alergênios e é utilizada como biomarcador de mastocitose e de anafilaxia sistêmica.[8] A triptase também pode contribuir para a inflamação por promover angiogênese.

## Cininas

As cininas induzem vasodilatação, edema e contração da musculatura lisa, bem como dor e hiperalgesia por intermédio da estimulação das fibras do tipo C.[9] Elas são formadas a partir de cininogênios de alto ou de baixo peso molecular pela ação da serinoprotease calicreína no plasma e nos tecidos periféricos. Os principais produtos da digestão do cininogênio são a bradicinina e a lisil-bradicinina. Esses produtos têm alta afinidade para o receptor B2, que é amplamente expresso. Os peptídios desArg-BK e Lys-desArg-BK são gerados por carboxipeptidases e se ligam ao subtipo de receptor de cinina B1, que não é expresso nos tecidos normais; porém, sua expressão é rapidamente aumentada pela ação de ligantes de TLR e citocinas. As ações das cininas estão associadas à produção secundária de outros mediadores de inflamação, incluindo óxido nítrico, produtos derivados de mastócitos e as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8.

# METABOLISMO CELULAR

Muitas vias de sinalização ativadas durante a inflamação alteram o metabolismo celular, auxiliando o crescimento e a sobrevivência.[10] As células ativadas respondem ao estresse e à inflamação pelo aumento da captação da glicose e da glicólise. Isso possibilita o aumento da proliferação celular pelo aumento da geração de ATP e pelo fornecimento de substratos para a síntese de macromoléculas. O acréscimo no fluxo através de várias vias metabólicas foi relatado nas células do sistema imunológico e no sangue de pacientes com várias condições inflamatórias como LES, AR, espondilite anquilosante e gota.

# REGULAÇÃO EPIGENÉTICA DA INFLAMAÇÃO

A regulação epigenética da expressão gênica, como por intermédio da metilação do DNA ou da modificação das histonas, pode alterar profundamente a função celular.[11,12] Por exemplo, o equilíbrio dos linfócitos Th1 e Th2 por modificações na metilação do DNA contribui para o risco de doenças como a asma. Aberrações no padrão de metilação do DNA e do *imprinting* celular também foram observadas nas células do sangue periférico de pacientes com LES e nas células sinoviais na AR. Os genes e as vias que são modificados por esses marcadores epigenéticos frequentemente envolvem vias imunológicas, como interações de receptores de citocinas, adesão celular e migração celular. As assinaturas de cada doença que regulam o comportamento das células dos sistemas imunes inato e adaptativo podem ser utilizadas para identificar novos alvos terapêuticos e para fornecer uma compreensão mais profunda da patogênese dessas condições.

## Mecanismos de dano tecidual na inflamação

### OXIGÊNIO E NITROGÊNIO REATIVOS

Macrófagos, neutrófilos e outros fagócitos geram intermediários reativos de oxigênio tóxicos (ROI; do inglês, *reactive oxygen intermediates*) e intermediários reativos de nitrogênio (RNI; do inglês, *reactive nitrogen intermediates*), que matam diretamente os patógenos. ROI e RNI também agem como moléculas de transdução de sinal capazes de regular a expressão de genes inflamatórios.

Essas moléculas também têm efeitos deletérios nos tecidos normais por danificarem o DNA, oxidarem lipídios nas membranas e por nitrosilarem as proteínas. A liberação de intermediários reativos pode ser iniciada por produtos microbianos, por citocinas inflamatórias e pela ativação dos receptores Fc por IgG. Esses eventos causam a translocação de várias proteínas citosólicas, incluindo Rac2 e trifosfatase de guanosina (GTPase) da família Rho, para o complexo ligado à membrana que carreia citocromo *c*, com a ativação subsequente da enzima oxidase de fosfato de dinucleotídio de adenina e nicotinamida reduzida (NADPH). A reação catalisada pela NADPH oxidase leva à produção de superóxido, que, por

sua vez, aumenta a produção de peróxido de hidrogênio, de radicais e ânions contendo hidroxila, de ácido hipocloroso e de cloraminas.

ROI também contribui diretamente para o início de doenças crônicas. A oxidação lipídica produz aldeídos que substituem resíduos de lisina na apolipoproteína B-100. Esse meio alterado pode ligar a TLR2, induzindo a produção de citocinas, ou ser internalizado por macrófagos, promovendo a produção de células espumosas e estrias gordurosas, as primeiras lesões da aterosclerose. Subsequentemente, epítopos alterados em proteínas danificadas do hospedeiro podem ser apresentados aos linfócitos T para iniciar uma resposta imune adaptativa que amplifica a lesão vascular inflamatória.

As sintases de óxido nítrico (NOS; do inglês, *nitric oxide sintase*) convertem L-arginina e oxigênio molecular em L-citrulina e óxido nítrico (NO). Existem três isoformas de NOS: NOS neuronal (nOS ou NOS1) e NOS de células endoteliais (ecNOS ou NOS3), que são expressas constitutivamente, enquanto NOS de macrófagos (macNOS, iNOS ou NOS2) é induzida por citocinas pró-inflamatórias, por produtos virais, microrganismos, por baixa tensão de oxigênio ou por um pH ambiental baixo.

## PROTEASES E DANOS À MATRIZ

A produção de enzimas que degradam a MEC regula a renovação tecidual na inflamação. A reconfiguração da matriz remodela o tecido danificado, libera fatores de crescimento e citocinas ligados à matriz, prepara o tecido para o crescimento de novos vasos sanguíneos e modifica o meio local, possibilitando a adesão e a retenção de células recentemente recrutadas.

A degradação da MEC em geral é iniciada por colagenases, que clivam o colágeno nativo. O colágeno desnaturado é reconhecido e degradado ainda mais por gelatinases e estromelisinas. Ao contrário das colagenases, as estromelisinas apresentam uma ampla especificidade de substratos e agem sobre muitas proteínas da MEC, como proteoglicanas, fibronectina,

laminina e proteínas da cartilagem. As estromelisinas amplificam o processo de remodelamento por ativarem a colagenase por intermédio de proteólise limitada.

A expressão de MMP pode ser induzida por muitas citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF, IL-1, IL-17A e IL-18, principalmente por intermédio da proteína 1 ativadora de fator de transcrição (AP-1). AP-1 é um dímero que inclui membros das famílias Jun e Fos. As citocinas regulam a expressão de MMP pela ativação de MAPK, especialmente a quinase aminoterminal c-Jun (JNK), que fosforila c-Jun e aumenta bastante a produção de MMP. NF-κB e sítios de ligação semelhantes a NF-κB também contribuem para a transcrição de proteases.

Outras proteases remodelam a MEC, incluindo serino e cisteinoproteases. Níveis elevados de serinoproteases ativas, como tripsina, quimiotripsina e elastase, são liberados por infiltrados de PMN nos locais de inflamação, podendo digerir diretamente a MEC ou ativar algumas proenzimas de MMP secretadas. A família ADAM (desintegrina e metaloproteinase) pode clivar o domínio extracelular dos receptores de citocinas. Essas proteases de MEC incluem dois membros da família agrecanase. Anticorpos dirigidos contra agrecanase 2 (ADAMTS5) estão sendo explorados para a osteoartrite porque eles diminuem a destruição de cartilagem nos modelos murinos dessa doença.

As MMP são uma família com mais de 20 endopeptidases extracelulares que participam da degradação e do remodelamento da MEC (Tabela 42.1). Elas são produzidas como proenzimas e exigem proteólise limitada ou desnaturação parcial para que o local catalítico seja exposto. Elas são dependentes de íons metálicos (superfamília de zinco/metzincina) para a sua habilidade de degradar as proteínas da MEC. As MMP também clivam moléculas na superfície celular e outras proteínas pericelulares que não são MEC, regulando assim, o comportamento celular. As MMP podem alterar o crescimento celular por digerirem proteínas de matriz associadas a fatores de crescimento como FGF e TGF-β. A proteólise da matriz libera fatores de crescimento, tornando-os disponíveis para receptores na superfície celular. MMP também degrada diretamente fatores de crescimento, ativando-os, além de afetar a migração celular por alterar locais de receptores célula-matriz ou célula-célula.

| Tabela 42.1 | Metaloproteinases de matriz (MMP) comuns e seus substratos. | |
|---|---|---|
| **FAMÍLIA DE MMP** | **SUBSTRATOS DE MATRIZ** | **OUTROS SUBSTRATOS** |
| Colagenase | Colágenos I, II, III, VII e X | Pró-MMP-1, -2, -8, -9, -13 |
| | Agrecana | Pró-TNF |
| Entactina | Inibidores de proteinase-$\alpha_1$ | |
| | Gelatina | |
| | Tenascina | |
| Gelatinase | Agrecana | Pró-MMP-1, -2, -13 |
| | Colágeno desnaturado | Pró-TNF |
| | Elastina | Pró-IL-1β |
| | Fibronectina | TGF-β latente |
| | Laminina | |
| | Vitronectina | |
| Matrilisina | Proteoglicanas | Pró-MMP-2, -7 |
| | Colágenos desnaturados | Pró-TNF |
| | Entactina | Ligante de Fas (FasL) ligado à membrana |
| | Fibrina, fibrinogênio | |
| | Fibronectina | Plasminogênio |

| | | |
|---|---|---|
| | Gelatina | Integrinas β4 |
| | Laminina | |
| | Tenascina | |
| | Vitronectina | |
| Estromelisinas | Proteoglicanas | Pró-MMP-1, -3, -7, -8, -9, -10, -13 |
| | Agrecana | |
| | Colágenos III, IV, V, IX, X e XI | Pró-TNF |
| | Pró-IL-1β | |
| | Entactina | Plasminogênio |
| | Fibrina, fibrinogênio | Inibidores de proteinase-$\alpha_1$ |
| | Fibronectina | |
| | Gelatina | |
| | Laminina | |
| | Tenascina | |
| | Vitronectina | |

IL = interleucina; TGF = fator transformador de crescimento; TNF = fator de necrose tumoral.

## Reparo tecidual e resolução da inflamação

A inflamação é uma resposta fisiológica normal, mas pode causar lesões sérias ao hospedeiro se persistir. São necessários mecanismos para o restabelecimento da homeostase uma vez que essa resposta seja iniciada. A supressão da inflamação aguda pela remoção ou desativação dos

mediadores e das células efetoras permite que o hospedeiro repare os tecidos danificados por intermédio da elaboração de fatores de crescimento e citocinas adequados (Figura 42.1). Assim como ocorre na geração da resposta inflamatória, os componentes da resolução incluem uma resposta celular (apoptose e necrose), a formação de mediadores solúveis (como citocinas anti-inflamatórias e antioxidantes) e a produção de efetores diretos (como inibidores de protease).

## DELEÇÃO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS

As células podem ser removidas do local da inflamação por diversos mecanismos. Primeiramente, o influxo celular pode ser reduzido pela supressão da produção de fatores de quimiotaxia e da expressão de moléculas de adesão vascular. Em segundo lugar, as células, especialmente os linfócitos, podem ser liberadas do tecido e retornar para a circulação pelo sistema linfático. Em terceiro lugar, as células estressadas podem sofrer necrose com a liberação de seu conteúdo para o ambiente local. Um quarto mecanismo, conhecido como autofagia, pode causar a digestão de organelas internas e causar a morte celular.

Talvez o método mais crítico e efetivo para a remoção das células de um local inflamatório seja a morte celular programada, ou apoptose. Os fagócitos PMN apresentam meia-vida muito curta no tecido e a persistência ou a liberação de seus conteúdos no microambiente após sua morte pode ser deletéria. Outras células, incluindo os linfócitos T, sofrem apoptose após sua ativação para evitar persistência exagerada da resposta do hospedeiro. Defeitos na apoptose ou mesmo a persistência de células apoptóticas capazes de escapar do processo de remoção contribuem para doenças inflamatórias crônicas e autoimunes.

A remoção dos corpos apoptóticos é rápida e pode ser feita por macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais, células musculares e células dendríticas. Os receptores de superfície utilizados para o reconhecimento e a remoção das células apoptóticas incluem integrinas (p.

ex., αvβ3), lectinas, receptores *scavenger*, transportador 1 do cassete ligador de trifosfato de adenosina (ATP), receptor de LPS, CD14 e receptores CR3 e CR4 do complemento. Alguns desses receptores podem ser utilizados em vias pró-inflamatórias e apoptóticas e a divergência entre elas pode ser baseada em ligantes e moléculas acessórias variáveis. As células apoptóticas apresentam vários padrões moleculares associados à membrana plasmática que interagem com receptores em fagócitos. Uma característica geral das células apoptóticas é a perda da assimetria de fosfolipídios, com apresentação externa de fosfatidil serina.

O comprometimento celular com a apoptose é iniciado por muitos fatores, incluindo ROI no microambiente celular e a sinalização pelas vias dos receptores de morte (p. ex., FasL/Fas e ligante indutor de apoptose relacionado com TNF [TRAIL; do inglês, *TNF-related apoptosis-inducing ligand*]). ROI podem danificar o DNA e se o dano for excessivo, o reparo pelos mecanismos normais é interrompido e a morte celular programada pode ser iniciada por genes como a proteína p53. As mutações induzidas por ROI ou RNI na inflamação crônica podem acumular-se ao longo do tempo e causar substituições de aminoácidos em proteínas regulatórias. Em última análise, como já foi observado na colite ulcerativa, pode ocorrer uma doença neoplásica.

Embora algumas células imunes sejam removidas durante a fase de resolução, outras linhagens celulares proliferam. As células mesenquimais, especialmente os fibroblastos, proliferam e produzem nova matriz que pode se contrair, formando uma cicatriz fibrótica. Fatores de crescimento produzidos localmente, como PDGF, induzem a síntese de DNA nessas células estromais pela ativação de PI3K. TGF-β também estimula a proliferação de fibroblastos e converte o fenótipo celular na direção de formação de matriz em vez de sua destruição por aumentar a produção de colágeno e suprimir a expressão de MMP. Além disso, células-tronco mesenquimais que residem no tecido ou que migram a partir do sangue periférico podem se diferenciar na linhagem apropriada específica ao órgão em questão. As células pluripotentes, em um meio adequado, podem se tornar adipócitos, condrócitos, células ósseas ou outras células estromais terminalmente diferenciadas.

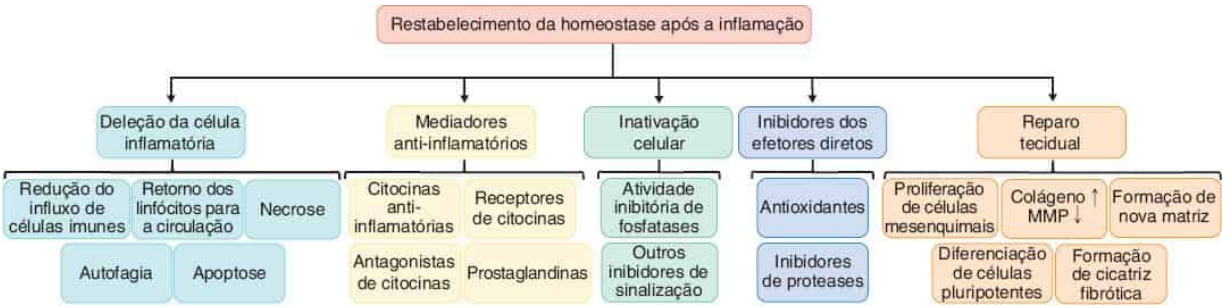


**FIGURA 42.1 Mecanismos que resolvem a inflamação e promovem o reparo da matriz extracelular.** MMP = metaloproteinases de matriz.

## MEDIADORES SOLÚVEIS

### Citocinas anti-inflamatórias

Várias citocinas anti-inflamatórias são liberadas por células residentes e do infiltrado inflamatório. TGF-β e IL-10 são produzidos por macrófagos, fibroblastos intersticiais ou linfócitos T. As citocinas dos linfócitos T, incluindo IL-4, IL-10 e IL-13, suprimem a expressão de MMP pelas células estimuladas por IL-1 ou TNF. Além de aumentar a proliferação dos fibroblastos, TGF-β suprime a produção de colagenase, aumenta a deposição de colágeno e diminui a atividade de MMP pela indução da produção de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP; do inglês, *tissue inhibitor of metalloproteinases*). A fase de reparo se encontra anormal em doenças em que a fibrose tecidual representa manifestação patológica importante. Por exemplo, o escleroderma (Capítulo 251) é marcado pela fibrose difusa e é acompanhado por níveis elevados de TGF-β e produção elevada de MEC.

Pelo menos dois mecanismos distintos contribuem para a inibição natural de IL-1. Um receptor *decoy* (*chamariz*, os ligantes de associam a ele, mas não há transdução de sinal) de IL-1 (IL-1R do tipo II) apresenta formas solúveis ou ligadas à membrana que neutralizam a atividade de IL-1. Um antagonista natural de IL-1, IL-1Ra, também pode se ligar a

receptores funcionais de IL-1, competindo com IL-1α ou IL-1β. IL-1Ra não transduz sinal para a célula e bloqueia as funções de IL-1. O equilíbrio da produção de IL-1 e de IL-1Ra depende de muitas influências. Por exemplo, monócitos produzem mais IL-1, enquanto macrófagos maduros produzem IL-1Ra.

Receptores de citocinas também podem reduzir a resposta inflamatória. Os receptores podem ser liberados da superfície celular após a clivagem proteolítica e absorver citocinas, evitando que elas se liguem a receptores funcionais nas membranas celulares. Esses inibidores de citocinas podem ser liberados de maneira coordenada para evitar inflamação desregulada, como ocorre no choque séptico (Capítulo 100), em que as endotoxinas induzem a produção de receptores solúveis. Outras proteínas ligadoras de citocinas são produzidas como mecanismos contrarregulatórios, incluindo a proteína ligadora de IL-18 (IL-18PL), um receptor relacionado com a superfamília da Ig que captura IL-18. Durante o remodelamento ósseo, interações do receptor ativador de NF-κB (RANK) com o ligante de RANK são necessárias para a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. O antagonista competitivo osteoprotegerina é um membro da família de receptores de TNF capaz de ligar o ligante de RANK e inibir a ativação dos osteoclastos.

## Inativação das vias de sinalização

As vias de sinalização que iniciam uma resposta inflamatória têm mecanismos intracelulares que garantem que o processo seja autolimitado. Muitas quinases, como os receptores de fatores de crescimento e as MAPK, exigem modificações pós-tradução, como fosforilação, para aumentar a atividade enzimática. Um sistema de fosfatases que removem esses grupos fosfatos pode retornar as quinases a seu estado de repouso. Várias fosfatases, incluindo PTP1B, suprimem a sinalização de fatores de crescimento por desfosforilarem quinases na superfície celular que agem como receptores de fatores de crescimento. Várias fosfatases inibem a sinalização por desfosforilação de MAPK. A enzima DUSP1 desfosforila a MAPKp38, assim como outros membros de MAPK. A expressão de DUSP1 é aumentada pela MAPK p38; desse modo, o próprio processo de ativação celular por p38 é responsável pelo seu mecanismo

contrarregulatório. A ativação de NF-κB é tipicamente iniciada pela fosforilação de IkB, o que direciona essa proteína para a proteólise.[13] A expressão de IkB aumenta dramaticamente posteriormente e interrompe a sinalização dessa via. A sinalização de JAK-STAT é inibida por proteínas supressoras da estimulação de citocinas (SOCS; do inglês, *supressor of cytokine stimulation*), bem como por fosfatases que desfosforilam as proteínas JAK ou STAT.

### Prostanoides anti-inflamatórios e ciclo-oxigenases

COX-2 é induzida por mediadores pró-inflamatórios e aparece no início das respostas inflamatórias, contribuindo para a sua evolução. Entretanto, a expressão tardia de COX-2 sugere que ela também funciona limitando a inflamação. Essa regulação pode ocorrer por intermédio da formação de prostaglandinas ciclopentenonas (CyPG). Esses prostanoides podem agir como ligantes para os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR; do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptors*)[14] (Capítulo 216). Existem três classes principais de receptores PPAR – PPARα, PPARβ/δ e PPARγ – todos eles capazes de se ligar ao DNA na forma de heterodímeros em associação com o receptor de retinoide X. A ativação de PPARg por CyPG está associada à supressão da proteína ativadora 1 (PA-1) e às vias de transcrição de STAT em macrófagos. Vários agonistas naturais e sintéticos de PPAR apresentam eficácia demonstrada em modelos de lesão por isquemia e reperfusão, artrite e doenças inflamatórias das vias respiratórias.

## INIBIDORES DOS EFETORES DIRETOS

### Antioxidantes

As interações dos radicais livres com as moléculas circunjacentes podem gerar espécies radicais secundárias em uma reação em cadeia autopropagadora. Antioxidantes são capazes de quebrar essa cadeia e são

pequenas moléculas que conseguem receber ou doar um elétron, formando assim um subproduto estável contendo um radical. Essas moléculas antioxidantes são classificadas como de fase aquosa (vitamina C, albumina, glutationa reduzida) ou de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol-10, carotenoides e flavonoides). Proteínas ligadoras de metais de transição (ceruloplasmina, ferritina, transferrina e lactoferrina) podem agir como antioxidantes sequestrando ferro e cobre catiônicos e, desse modo, inibindo a propagação dos radicais hidroxila.

Enzimas antioxidantes como catalase e superóxido dismutase[14b] inativam intermediários tóxicos. A catalase é uma enzima do peroxissomo que catalisa a conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. As enzimas superóxido dismutase (SOD) catalisam a dismutação de superóxido em peróxido de hidrogênio que, por sua vez, é removido pela catalase ou pela glutationa peroxidase. A glutationa peroxidase e a glutationa redutase constituem mecanismos adicionais para a manutenção do equilíbrio redox e para a redução de metabólitos tóxicos. A produção insuficiente de antioxidantes intracelulares como a glutationa pode suprimir as respostas linfocitárias e contribuir para sinalização defeituosa dos receptores dos linfócitos T e para os danos imunológicos dos linfócitos T encontrados no líquido sinovial na AR (Capítulo 248).

## Inibidores de protease

Os inibidores de protease (Tabela 42.2) regulam a função das proteases endógenas e reduzem a probabilidade de danos colaterais aos tecidos. Eles são classificados como inibidores de locais ativos ou como macroglobulina-$\alpha_2$ (α2M).[15] A família de inibidores de serinoprotease (SERPIN) são os membros mais abundantes da primeira classe de inibidores de protease que desempenham um papel importante na regulação da resolução dos coágulos sanguíneos e na inflamação, como indicado por muitos de seus nomes: antitrombina III, inibidores do ativador de plasminogênio 1 e 2, antiplasmina-$\alpha_2$, antitripsina-$\alpha_1$ e calistatina. A última classe age ligando covalentemente a protease à cadeia α2M, e desse modo bloqueando o acesso aos substratos. A macroglobulina-$\alpha_2$ se liga a todas as classes de proteases e, após formar a ligação covalente, entrega essas enzimas às

células via endocitose mediada por receptor para inativação enzimática subsequente.

A família de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP) bloqueia o funcionamento da maioria das MMP. TIMP se liga às MMP ativadas e bloqueia irreversivelmente seus locais catalíticos. Exemplos de estados patológicos com um equilíbrio desfavorável entre TIMP e MMP incluem a perda de cartilagem na artrite e a regulação da metástase tumoral. O desequilíbrio entre TIMP e MMP em formas destrutivas de artrite parece ser causado pela capacidade limitada de produção de inibidores de protease, que é dominada pela expressão prodigiosa de MMP. Enquanto IL-1 e TNF induzem MMP, IL-6 e TGF-β suprimem a produção de MMP e aumentam os níveis de TIMP. Portanto, o perfil de citocinas exerce influência crucial no estado do remodelamento. Quando as citocinas pró-inflamatórias predominam, o equilíbrio favorece a destruição da matriz; quando existem inibidores de citocinas inflamatórias e de fatores de crescimento, a produção de proteínas da matriz aumenta e as MMP são inibidas por TIMP.

**Tabela 42.2** **Inibidores comuns de protease e seus alvos.**

| CLASSE DO INIBIDOR | PROTEASE-ALVO | MECANISMO |
|---|---|---|
| Macroglobulina-$\alpha_2$ | Inibidor pamprotease | Prende covalentemente a protease em um estado irreversível, quase ativo; substratos compostos por pequenas moléculas, mas não proteínas, podem ser hidrolisados |

| | | |
|---|---|---|
| SERPIN (p. ex., antitrombina III, inibidores de proteinase-$\alpha_1$, inibidores do ativador de plasminogênio, antiplasmina-$\alpha_2$, antitripsina-$\alpha_1$, calistatina, PI9) | Serinoproteases (p. ex., trombina, ativador de plasminogênio, tripsina, granzimas) | Ligação covalente com as proteases e distorção irreversível do local ativo |
| TIMP<br>TIMP-1, -2, -4<br>TIMP-3 | Metaloproteinase<br>MMP<br>MMP, ADAM e proteases ADAMTS | Bloqueiam o acesso ao local ativo da protease e coordenam íons metálicos catalíticos |
| Cistatinas | Cisteínoproteases (p. ex., calpaína) | Bloqueiam o acesso ao local ativo da protease |
| XIAP | Caspases | Bloqueia a entrada do substrato nos locais ativos de caspase-3 e caspase-7; sequestra a caspase-9 em um estado monomérico |

MMP = metaloproteinase da matriz; PI9 = inibidor de protease 9; TGF = fator transformador de crescimento; SERPIN = inibidor de serinoprotease; XIAP = proteína inibidora de apoptose ligada ao X.

A1. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1311-1316.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46:183-196.

1b. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol*. 2021;22:10-18.

2. Satoh T, Akira S. Toll-like receptor signaling and its inducible proteins. *Microbiol Spectr*. 2016;4:1-7.

3b. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, et al. Inflammasomes are activated in response to SARSCoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218. [Epub ahead of print.]

4. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:402-413.

5. Peinhaupt M, Sturm EM, Heinemann A. Prostaglandins and their receptors in eosinophil function and as therapeutic targets. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1-12.

6. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015;63:18-24.

7. Dutra RC. Kinin receptors: key regulators of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2017;16:192-207.

8. Al-Ani F, Chin-Yee I, Lazo-Langner A. Eculizumab in the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient

selection and special considerations. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1161-1170.

9. Szekanecz Z, Koch AE. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:5-13.
10. Guma M, Tiziani S, Firestein GS. Metabolomics in rheumatic diseases: desperately seeking biomarkers. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:269-281.
11. Tost J, Gay S, Firestein G. Epigenetics of the immune system and alterations in inflammation and autoimmunity. *Epigenomics*. 2017;9:371-373.
12. Keenan CR, Allan RS. Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging. *Aging Cell*. 2019. 18:e12878.
13. Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-kappab and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2017;18:861-869.
14. Derosa G, Sahebkar A, Maffioli P. The role of peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in clinical practice. *J Cell Physiol*. 2018;233:153-161.

14b. Yan Z, Spaulding HR. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biol*. 2020;32:101508.

15. Agbowuro AA, Huston WM, Gamble AB, et al. Proteases and protease inhibitors in infectious diseases. *Med Res Rev*. 2018;38:1295-1331.

# 43

# IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE

MEGAN SYKES

## DEFINIÇÃO

O transplante clínico engloba transplante de órgãos e de ilhotas de Langerhans contendo células β produtoras de insulina, em que é necessário suprimir a resposta imune do hospedeiro contra o enxerto (HCE) para evitar a rejeição, bem como o transplante de células hematopoéticas (TCH) (Capítulo 168), em que é necessário lutar não apenas contra a resposta imune do HCE, mas também contra a resposta imune do enxerto contra o hospedeiro (ECH). Como as preparações de medula óssea ou de células-tronco do sangue periférico mobilizadas (mCTSP) contêm linfócitos T maduros, sua administração a receptores condicionados e, consequentemente, imunoincompetentes está associada a risco de desenvolvimento da doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). Os órgãos e os tecidos transplantados incluem córnea, rins, fígado, coração, pulmões, intestino delgado, pâncreas e até mãos e face. Os transplantes originados de um membro da mesma espécie são chamados de *alotransplantes*. Entretanto, transplantes de outras espécies, chamados de *xenotransplantes*, constituem uma solução promissora para um suprimento muitas vezes inadequado de órgãos e tecidos alogênicos, podendo ser utilizados no futuro. Transplantes de tecidos ou células originárias do próprio receptor, seja processando as células do próprio órgão do receptor (p. ex., ilhotas de Langerhans após pancreatectomia para o tratamento de pancreatite crônica) ou populações celulares (p. ex., células-tronco e progenitoras hematopoéticas $CD34^+$ coletadas por leucoférese após a mobilização da medula óssea antes de aplicação de altas doses de radiação ou de quimioterapia para o tratamento do câncer) são chamados de *autólogos*. No futuro, esses transplantes podem incluir células autólogas derivadas de células-tronco utilizadas para propósitos terapêuticos.

## ANTÍGENOS NO TRANSPLANTE

Os principais antígenos reconhecidos durante a rejeição ao enxerto e os tipos celulares envolvidos estão resumidos na Tabela 43.1.

## Antígenos de histocompatibilidade principal

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC; do inglês, *major histocompatibility complex*; também chamado de antígeno leucocitário humano [HLA; do inglês, *human leukocyte antigen*] em seres humanos) controla as respostas imunológicas adaptativa e algumas inatas e é de importância central em muitas doenças mediadas pelo sistema imune. O MHC também representa o maior obstáculo imunológico para todos os tipos de aloenxertos. A molécula de HLA tem duas isoformas principais, chamadas de classe I e classe II, sendo que ambas são codificadas pelo complexo do MHC localizado no cromossomo 6. Embora todas as moléculas de HLA tenham uma estrutura geral semelhante, as moléculas de classe I e de classe II apresentam padrões diferentes de expressão, sendo que MHC de classe I é expresso na maior parte das células do corpo enquanto os antígenos de classe II são expressos principalmente nas populações de células apresentadoras de antígenos (CAA), como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B, bem como as células epiteliais tímicas envolvidas na seleção de linfócitos T. As moléculas de MHC classe II podem também ser expressas nas células endoteliais vasculares humanas e nos linfócitos T ativados.

A função das duas classes de moléculas de MHC é apresentar antígenos peptídicos para os receptores de linfócitos T (TCR), possibilitando a ocorrência de respostas imunes (Capítulo 40). As moléculas de classe I tipicamente apresentam peptídios contendo de 8 a 9 aminoácidos provenientes de proteínas citosólicas (p. ex., proteínas virais), que são transportados para o retículo endoplasmático, onde são processados e carreados nas moléculas de classe I. As moléculas CD8 interagem com o domínio $\alpha_3$ da cadeia pesada de classe I, fortalecendo a interação dos linfócitos T $CD8^+$ que reconhecem os complexos de peptídios com MHC de classe I. Os peptídios apresentados pelas moléculas de MHC classe II, por sua vez, costumam ser formados por entre 10 e 20 aminoácidos e são derivados de proteínas exógenas (p. ex., bactérias fagocitadas), que são processados pela via de processamento endossomal e são reconhecidos pelos TCR nos linfócitos T cujas moléculas de CD4 estreitam a interação global entre o linfócito T e a CAA. A via de apresentação de classe I é de importância particular porque possibilita a destruição de células infectadas por vírus, consistente com a expressão de MHC de classe I em praticamente todos os tipos celulares no corpo. Uma exceção ocorre quando as moléculas de classe I apresentam peptídios provenientes de antígenos exógenos, resultando em apresentação cruzada e ativação cruzada de linfócitos T. A apresentação de MHC de classe II de antígenos exógenos ocorre principalmente em CAA profissionais e nos linfócitos B, o que é consistente com o papel dos linfócitos T $CD4^+$ no início das respostas imunes pela ativação das CAA,

fornecendo *ajuda* direta e indireta (por intermédio de CAA ativadas que também apresentam peptídios nas moléculas de classe I) para os linfócitos T $CD8^+$ citotóxicos (LTC) e para os linfócitos B produtores de anticorpos. Os linfócitos B conseguem focar em antígenos reconhecidos por seus receptores específicos de imunoglobulinas na superfície celular por ligarem e internalizarem esses antígenos, que entram na via de processamento de antígenos nos endossomos e passam a ser apresentados por moléculas de classe II aos linfócitos B. Essa capacidade de os linfócitos B apresentarem preferencialmente peptídios derivados de seus antígenos cognatos para os linfócitos T CD4 que reconhecem esses aloantígenos é importante para o direcionamento da produção de aloanticorpos.

**Tabela 43.1 Linfócitos envolvidos na rejeição ao enxerto.**

| TIPO CELULAR | ANTÍGENOS RECONHECIDOS | FUNÇÃO | RELEVÂNCIA |
|---|---|---|---|
| Células T $CD4^+$ | MHC de classe II alogênico (+ peptídio)<br>MHC de classe II próprio + peptídio doador | Ativação celular apresentadora de antígeno<br>Ajuda (citocinas e coestimulação)<br>Produção de citocinas pró-inflamatórias<br>Citotoxicidade<br>Funções regulatórias | Alotransplantes de órgãos<br>Alotransplantes celulares<br>Xenotransplantes<br>DEVH |
| Células T $CD8^+$ | MHC de classe I alogênico (+ peptídio)<br>MHC de classe I próprio + peptídio doador | Citotoxicidade<br>Produção de citocinas<br>Função regulatória | Alotransplantes de órgãos<br>Alotransplantes celulares<br>Xenotransplantes<br>DEVH |
| Células | MHC de classe I | Citotoxicidade | Alotransplantes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| NK | (ativa ou inibe a função da célula NK)<br>Outros ligantes ativadores | Produção de citocinas | de órgãos<br>Alotransplantes celulares<br>Xenotransplantes |
| Células B | MHC de classe I e de classe II<br>Antígenos do grupo sanguíneo<br>Carboidratos xenogênicos | Rejeição mediada por anticorpos (rejeição hiperaguda, aguda humoral e crônica) | Alotransplantes de órgãos e células hematopoéticas<br>Alotransplantes celulares<br>Xenotransplantes |

LTC = linfócito T citotóxico; DEVH = doença do enxerto *versus* hospedeiro; MHC = complexo de histocompatibilidade principal; NK = *natural killer*.

Algumas moléculas de MHC foram cristalizadas, tanto sozinhas quanto em conjunto com os TCR que as reconhecem. A estrutura de ligação dos TCR das moléculas de MHC classe I e classe II é semelhante e inclui tanto a fenda de ligação peptídica formada por uma folha β-pregueada quanto duas α-hélices, que formam as laterais da fenda (e-Figura 43.1). Entretanto, as moléculas de MHC de classes I e II apresentam diferenças estruturais significativas, resumidas na e-Tabela 43.1. Os TCR interagem fisicamente com ambas as α-hélices das moléculas de MHC e as cadeias laterais do peptídio que se encontra ligado na fenda, representando uma interação trimolecular de MHC-peptídio-TCR (e-Figura 43.1). É a porção mais variável ("hipervariável") do TCR, formada pelos rearranjos somáticos VD (para TCRb)-J e as inserções N-terminais das cadeias α e β do TCR conhecidas como região 3 de determinação de complementaridade (CDR3; do inglês, *complementarity-determining region 3*), que reconhece os complexos específicos de MHC e peptídio.

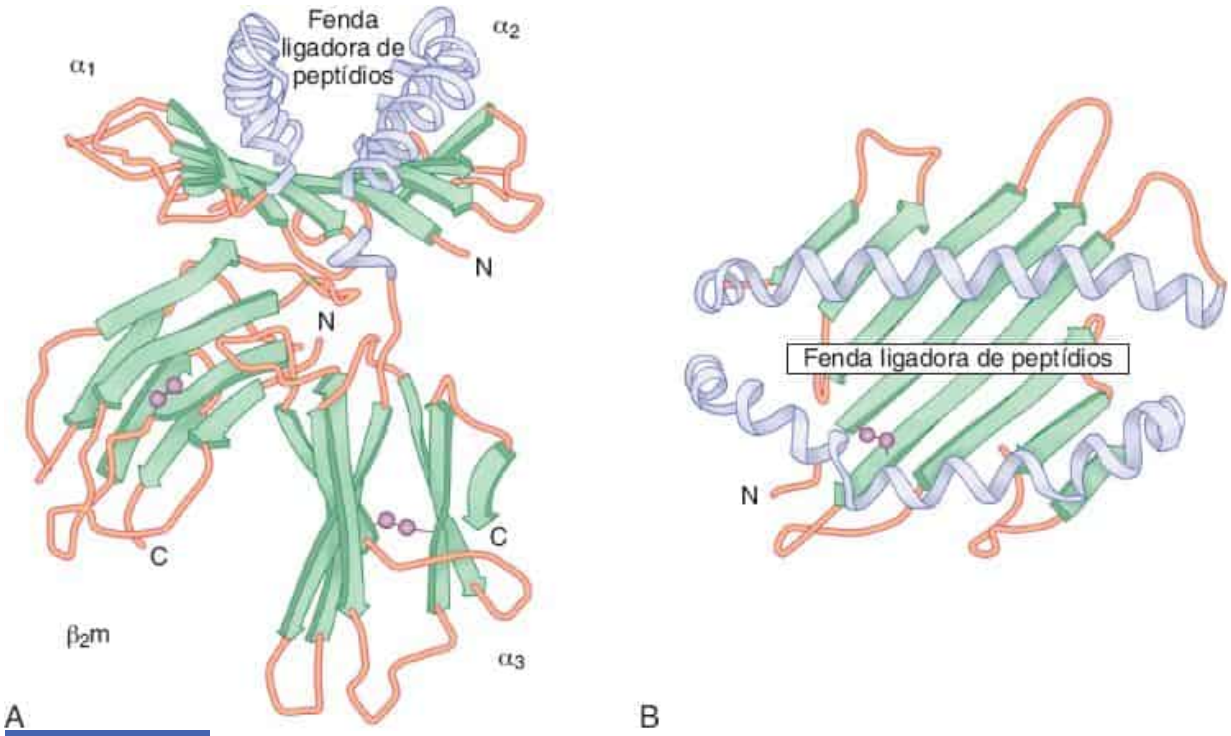


**E-FIGURA 43.1 Duas vistas de uma molécula de antígeno leucocitário humano (HLA) classe I. A.** Diagrama em fita mostrando uma estrutura por cristalografia de raios X de uma molécula de HLA da classe I (vista lateral). As estruturas de fitas β-pregueadas são indicadas pelas *setas verdes grossas* (orientadas no sentido amino para carboxila), enquanto as alças conectoras são indicadas como *linhas finas*. As α-hélices são mostradas ao lado de uma fenda ligadora de peptídios no topo (porção distal à membrana plasmática) da molécula. A base (porção proximal à membrana plasmática) da molécula é formada por uma associação não covalente entre o domínio $\alpha_3$ da cadeia α de classe I e a microglobulina $\beta_2$ ($\beta_2$m). **B.** Vista a partir do topo da molécula enfatizando que a base da fenda ligadora de peptídios é formada por folhas β-pregueadas cercadas por estruturas a-helicoidais. C = terminal C; N = terminal N. (Adaptada de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoi B, et al. Structure of the class I histocompatibility antigen Hla-A2. *Nature*. 1987; 329:506-512.)

**e-Tabela 43.1** Comparação das características estruturais e funcionais dos isótipos de antígeno leucocitário humano (HLA) classes I e II.

| CARACTERÍSTICA | HLA CLASSE I | HLA CLASSE II |
|---|---|---|
| Estrutura de cadeia do heterodímero | Cadeia α de 45 kDa<br>Microglobulina-$\beta_2$ de 12 kDa | Cadeia α de 34 kDa<br>Cadeia β de 28 kDa |
| Distribuição tecidual | Todas as células nucleadas | Células apresentadoras de |

| | | |
|---|---|---|
| | | antígeno (monócitos, linfócitos B, células dendríticas, células de Langerhans), epitélio tímico e alguns linfócitos T; induzível em outros tipos celulares por interferona-γ |
| Tamanho dos peptídios ligados | 8 a 9 aminoácidos | 10 a 20 aminoácidos |
| Fonte dos peptídios | Citosólica | Endossomal |
| Funções | Apresentação de peptídios antigênicos para os linfócitos T CD8+; ligantes para os receptores das células *natural killer* | Apresentação de peptídios antigênicos para os linfócitos T $CD4^+$ |

As moléculas de HLA são todas codificadas em uma região com 3,6 milhões de pares de bases que codifica mais de 200 genes, incluindo os genes do complemento e do fator de necrose tumoral (TNF) e muitas outras moléculas com funções imunológicas, além do MHC. A organização da região HLA se encontra ilustrada na e-Figura 43.2. A região de classe II contém dois genes de cadeias α e β, mas apenas um dos dois é funcional, para cada HLA-DQ e DP. Entretanto, o *locus* DR contém quantidades diferentes de cadeias β para diferentes alelos de HLA. Algumas dessas cadeias DR β são pseudogenes, mas vários alelos de HLA-DR contêm um ou dois genes funcionais de cadeia β.

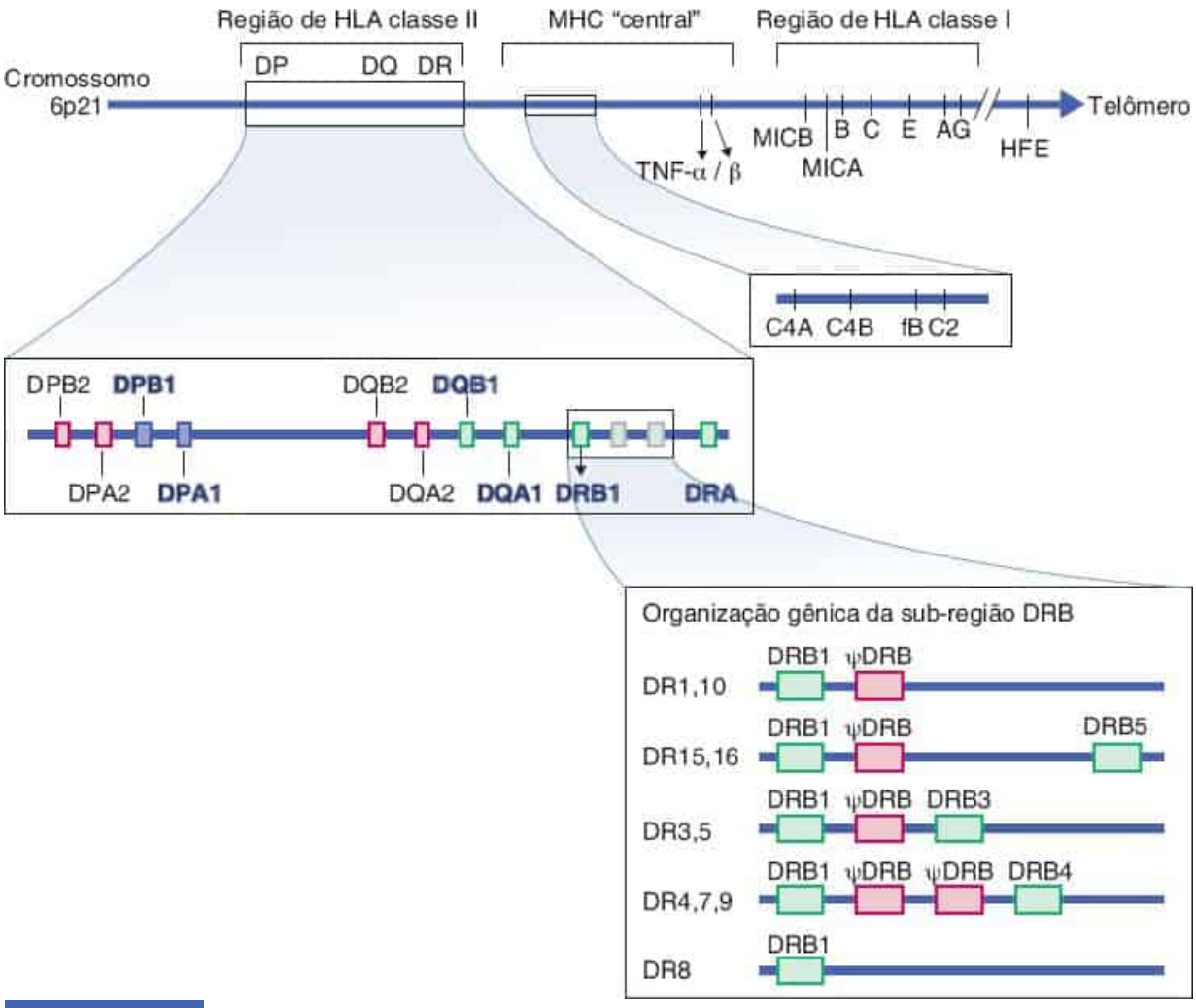


**E-FIGURA 43.2 Mapa do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) humano formado por aproximadamente 3,5 milhões de pares de bases no braço curto do cromossomo 6.** As moléculas de MHC de classes I e II são codificadas por regiões distintas do MHC. A região HLA classe II contém três sub-regiões: DR, DQ e DP. Cada uma dessas sub-regiões contém uma quantidade variável de genes de cadeias α e β. Os *loci* de HLA classe II com produtos proteicos funcionais conhecidos estão indicados em negrito. No caso de DR, estão presentes quantidades diferentes de genes DRB em diferentes haplótipos, sendo que alguns deles são pseudogenes não funcionais (*Ψ*). Um resumo dos tipos mais comuns é mostrado no detalhe. As sub-regiões DQ e DP contém cada uma delas um par de genes de cadeias α e β. A região HLA de classe I contém três genes de classe I "clássicos" – HLA-A, HLA-B e HLA-C – bem como outras moléculas de classe I *não clássicas*, como MICA, MICB, HLA-E e HLA-G. O gene da hemocromatose familiar (HFE) é encontrado telomericamente à região do HLA classe I, cerca de 3 milhões de pares de bases distante de HLA. O MHC *central* também contém uma quantidade de genes relacionados com a função imunológica, incluindo os componentes do complemento (C4A, C4B, C2 e fator B), bem como o fator de necrose tumoral (TNF)-α e β. Também há mais de 100 genes adicionais que não são mostrados na figura, muitos dos quais estão localizados no MHC central. Uma listagem completa dos genes codificados por MHC pode ser encontrada em Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004; 5:889-899.

Uma das características marcantes das moléculas de HLA (e do MHC na maior parte das espécies mamíferas) é seu polimorfismo extenso.[1] Existem milhares de alelos de HLA definidos nas regiões de classe I e de classe II. Como a principal função da apresentação de antígenos para os linfócitos T é possibilitar a responsividade e a remoção de microrganismos patogênicos, esse polimorfismo pode ter evoluído para a manutenção da diversidade da resposta imune a vários patógenos em uma população, evitando a aniquilação dessa população por um único microrganismo que poderia não ser bem apresentado por determinado MHC. Os alelos de HLA foram reconhecidos originalmente por painéis de soro humano altamente sensibilizado contendo vários aloanticorpos. Entretanto, esse método não consegue reconhecer muitas diferenças alélicas que sejam de importância funcional para o reconhecimento e a ligação de antígenos pelos linfócitos T. Foi apenas com o desenvolvimento dos métodos moleculares para a distinção de alelos em nível genômico, finalmente via sequências genômicas específicas, que foi revelado todo o grau de polimorfismo dessa região. Além desse conhecimento, é necessário revisar e refinar continuamente o sistema de nomenclatura que define esses alelos. De acordo com a nomenclatura aceita mais recentemente, os alelos de HLA são identificados pelo *locus* (p. ex., HLA-A), seguido por um asterisco e, então, por um número único com até quatro conjuntos de dígitos separados por dois pontos. O primeiro conjunto descreve o grupo alélico (p. ex., HLA-A*02), que em geral corresponde a um antígeno definido sorologicamente, e o segundo conjunto indica o alelo específico (p. ex., HLA-A*02:101). O terceiro e o quarto conjunto de dígitos são de menor importância prática porque identificam substituições silenciosas de nucleotídios em diferentes alelos e variações nas porções não traduzidas do gene, respectivamente.

Entretanto, em algumas populações, o nível de diversidade nos grupos alélicos pode ser bastante limitado em razão da origem genética comum do alelo. Por exemplo, para o grupo alélico HLA-DR3, que foi originalmente definido por métodos sorológicos, existe pouca diversidade entre as populações do norte da Europa, uma vez que a maior parte desses indivíduos é portadora do alelo DRB1*0301. Desse modo, para essa população, é razoável se referir ao tipo sorológico HLA-DR3 como o definidor desse alelo. Existem alguns alelos que predominam dentro de grupos étnicos. Por exemplo, cinco alelos DRB1 predominam entre populações do norte europeu, sendo que cada alelo é representado em 10 a 30% dessa população. A e-Tabela 43.2 resume os principais grupos alélicos DRB1 que foram definidos inicialmente em nível sorológico e, mais tarde, foram sequenciados genomicamente.

**e-Tabela** Resumo dos principais grupos alélicos no *locus* DRB1 e

| 43.2 | sua relação com os alelos DRB1 comuns definidos no nível de sua sequência. | |
|---|---|---|
| ***GRUPOS ALÉLICOS (TIPAGEM SOROLÓGICA)*** | | **EXEMPLOS DE ALELOS COMUNS (INDIVÍDUOS BRANCOS DO NORTE DA EUROPA) DEFINIDOS POR SEQUÊNCIA*** |
| **GRUPOS PRINCIPAIS** | **"DIVISÕES" SOROLÓGICAS** | |
| DR1 | | DRB1***0101**, 0102, 0103 |
| DR2 | DR15 | DRB1***1501**, 1502 |
| | DR16 | DRB1*1601 |
| DR3 | | DRB1***0301** |
| DR4 | | DRB1***0401**, 0402, 0403, 0404, 0405, 0406, 0407, 0408 |
| DR5 | DR11 | DRB1*1101, 1102, 1103, 1104 |
| | DR12 | DRB1*1201 |
| DR6 | DR13 | DRB1*1301, 1302, 1303 |
| | DR14 | DRB1*1401 |
| DR7 | | DRB1***0701** |
| DR8 | | DRB1*0801, 0802, 0803, 0804, 0806 |
| DR9 | | DRB1*0901 |
| DR10 | | DRB1*1001 |

*Os alelos em negrito são encontrados em pelo menos 10% dos indivíduos na população. (De Williams F, Meenagh A, Single R, et al. High resolution HLA-DRB1 identification of a Caucasian population. *Hum Immunol*. 2004; 65:66-77.)

A maior parte dos transplantes de órgãos ocorre com incompatibilidade (*mismatch*) HLA e as fortes abordagens imunossupressoras utilizadas nos receptores de transplantes são projetadas para prevenirem a rejeição por essa resposta imune excepcionalmente forte. Ao contrário das respostas de linfócitos T a antígenos peptídicos derivados de proteínas estranhas, que são reconhecidos por uma pequena fração de linfócitos T *naïve* (na faixa de 1 em $10^5$), uma proporção muito alta, estimada em de 1 a 10% do repertório de linfócitos T, reconhece aloantígenos em MHC. A aplicação recente de sequenciamento em alta escala das regiões hipervariáveis dos TCR dos linfócitos T que proliferam em resposta a MHC alogênico demonstrou diretamente o grande número de clones de linfócitos T que contribuem para essa resposta.[2] A forte imunogenicidade das moléculas de MHC alogênicas está relacionada com o modo de seleção dos linfócitos T no timo; timócitos em desenvolvimento não sobrevivem a menos que possam reconhecer fracamente um complexo de MHC/peptídio próprio em uma célula do estroma do timo. Esse processo é chamado de *seleção positiva*. Os timócitos cujos receptores têm alta afinidade para complexos MHC/próprio são deletados, de modo que linfócitos T fortemente autorreativos raramente conseguem chegar ao conjunto de linfócitos T periféricos. Antígenos alogênicos não fazem parte desse processo de *seleção negativa*. O resultado dessas etapas de seleção e reatividade cruzada inerente dos TCR é que o "repertório" de linfócitos T reconhece moléculas alogênicas de MHC, constituindo uma barreira para o transplante de órgãos e de células hematopoéticas. No caso de transplantes de órgãos, em que são utilizados por períodos prolongados fármacos poderosos imunossupressores visando à prevenção da rejeição do enxerto, isso pode ser melhorado utilizando órgãos com compatibilidade de HLA. Apesar da desvantagem da isquemia fria prolongada associada ao transporte de um enxerto de um doador morto, um estudo de transplante de rim pediátrico apresentou desfechos superiores em doadores falecidos de rins, mas com alta compatibilidade de HLA, em comparação com doadores vivos, mas com baixa compatibilidade de HLA.[3] Em razão das altas taxas de perda tardia do enxerto associada à formação *de novo* de anticorpos anti-HLA, foram realizados esforços para reduzir esse desfecho pela identificação de incompatibilidades de HLA para reduzir a chance de produção desses aloanticorpos.

Para o transplante de células hematopoéticas (Capítulo 168), os riscos de DEVH e falha de enxertia da medula óssea são muito amplificados na presença de incompatibilidades extensas de HLA. Isso fez com que esse tipo de transplante tenha sido bastante evitado no passado. Disparidades nas moléculas de classe I e de classe II altamente polimórficas predispõem à DEVH. O risco de DEVH é elevado por disparidades em HLA-DPB1, apesar de seu baixo nível de polimorfismo,

especialmente quando a variante rs9277534 na região regulatória é um alelo altamente expresso em receptores, mas é pouco expresso nos doadores. Se não houver um doador aparentado e com alta compatibilidade, tipicamente é conduzida busca em grandes registros contendo milhões de doadores voluntários não aparentados. Em razão do substancial polimorfismo, é difícil encontrar doadores não aparentados com moléculas idênticas de MHC, mesmo se a busca fosse realizada em toda a população humana. Para indivíduos com genótipos comuns de HLA, a probabilidade de encontrar um doador não aparentado compatível é maior do que para indivíduos com genótipos raros. Essa situação está relacionada em parte em virtude do fenômeno de *desequilíbrio de ligação*, em que alelos de *loci* próximos são encontrados juntos no mesmo segmento cromossômico, ou *haplótipo*, mais frequentemente do que ocorreria por acaso. O padrão de desequilíbrio de ligação é diferente nos distintos grupos étnicos, de modo que a chance de encontrar um haplótipo verdadeiramente idêntico genotipicamente é maior na mesma população.

Avanços recentes na capacidade de realização de transplante a partir de doadores alternativos aumentou a disponibilidade de transplante de células hematopoéticas (TCH) em indivíduos sem doadores aparentados HLA-idênticos (Capítulo 168). Avanços para evitar a DEVH em TCH com doadores aparentados haploidênticos aumentaram a segurança para os casos de TCH com algumas incompatibilidades de HLA, gerando resultados que podem ser superiores ao uso de doadores não aparentados HLA-idênticos e, em alguns casos, comparáveis com resultados encontrados com doadores irmãos.[4]

## Antígenos secundários de histocompatibilidade

Antígenos de histocompatibilidade "secundários" são peptídios derivados de proteínas polimórficas apresentados por uma molécula de MHC. Mesmo irmãos HLA-idênticos genotipicamente apresentam muitos antígenos secundários de histocompatibilidade diferentes. Isso é suficiente para induzir a rejeição do enxerto se não for utilizada a farmacoterapia imunossupressora e também pode afetar o risco de rejeição apesar da imunossupressão. Por exemplo, o *locus LIMS1* codifica um antígeno secundário de histocompatibilidade associado à rejeição de alotransplantes renais em razão da produção de anticorpos anti-LIMS1 IgG2 e IgG3.[4b] Além disso, a DEVH frequentemente (30 a 50% das vezes) complica o TCH entre irmãos HLA-idênticos, mesmo com o uso de imunoprofilaxia farmacológica.

## Outros antígenos

Os antígenos do grupo sanguíneo principal (ABO) podem ser alvo de um processo dramático de rejeição "hiperaguda" que ocorre quando enxertos vascularizados e não compatíveis são transplantados. O reconhecimento de antígenos do grupo sanguíneo na superfície endotelial dos vasos do enxerto pelos anticorpos "naturais" do receptor (anticorpos que estão presentes mesmo sem uma sensibilização conhecida aos antígenos) ativam as cascatas de complemento e coagulação, resultando em trombose e isquemia rápida do enxerto. Um desfecho semelhante pode ocorrer após o transplante em um indivíduo com anticorpos anti-HLA do doador pré-formados, resultantes de pré-sensibilização por transplantes, transfusões ou gestações prévias. Anticorpos contra outros antígenos polimórficos, como a cadeia A relacionada com MHC de classe I (MICA; do inglês, *MHC class I–related chain A*) estão associados à rejeição do enxerto. No passado, transplantes não podiam ser realizados com sucesso quando ocorria uma reação cruzada contra o doador. Entretanto, foram alcançados sucessos consideráveis no transplante de rins, fígado e coração (no caso do coração, apenas no período neonatal) entre diferentes tipos ABO, além de transplantes de rins em pacientes altamente pré-sensibilizados.[5,6] No caso dos transplantes de rim e fígado, a remoção inicial dos anticorpos e, algumas vezes, a depleção dos linfócitos B, bem como a infusão intravenosa de imunoglobulina (IVIG) promoveram esses sucessos. O transplante de coração neonatal entre diferentes tipos ABO foi bem-sucedido porque os transplantes foram realizados antes que os receptores tivessem desenvolvido níveis elevados de anticorpos contra antígenos dos grupos sanguíneos e os linfócitos B parecem ter se tornado tolerantes ao grupo sanguíneo do doador em razão do processo de transplante. O reconhecimento de antígenos do grupo sanguíneo também pode ser importante nos casos de TCH em que as barreiras ABO são rotineiramente ultrapassadas nos dois sentidos. Isso pode causar a hemólise dos eritrócitos do receptor se o desencontro for no sentido ECH, mas esse problema pode ser evitado se o produto celular for *lavado* antes da infusão. Incompatibilidades sentido HCE podem causar problemas mais persistentes em razão da destruição contínua das células eritropoéticas do doador, resultando em aplasia pura da série vermelha. Entretanto, é mais frequente que que a eritropoese do doador seja estabelecida com sucesso e que iso-hemaglutininas contra o doador desapareçam completamente da circulação. Em decorrência da realização cada vez mais comum de TCH com doadores incompatíveis, foi reconhecida a importância dos aloanticorpos contra HLA no cerne da rejeição aos enxertos e pode ser necessária a realização de procedimentos de dessensibilização semelhantes aos utilizados em receptores de alotransplantes em órgãos sensibilizados.[7]

Os antígenos dos grupos sanguíneos A e B são consequência da presença ou da ausência de enzimas específicas de glicosilação em diferentes indivíduos. Semelhantemente, uma especificidade antigênica de grande importância em xenotransplantes é um epítopo de carboidrato, Galα1–3Galβ1–4GlcNAc (αGal), que é produzido por uma galactosil transferase específica. Seres humanos e macacos do Velho Mundo não apresentam uma transferase αGal funcional e produzem altos níveis de anticorpos naturais contra o epítopo αGal ubíquo. Uma vez que os animais de interesse como fontes de xenotransplante (p. ex., porcos) expressam altos níveis de αGal em seu endotélio vascular, o transplante de órgãos vascularizados de porcos resulta em rejeição hiperaguda. Portanto, o desenvolvimento de porcos nocautes para αGal foi um feito importante para o avanço do campo do xenotransplante. O reconhecimento mais recente dos alvos dos anticorpos naturais contra carboidratos não Gal nas células de porcos nocautes para aGal levou a modificações genéticas adicionais nesses animais, um procedimento que tem sido facilitado pelas técnicas atuais de edição gênica.

Em outro tipo de reação de transplante, o reconhecimento como estranho é resultante não da presença de um antígeno, mas, paradoxalmente, da ausência de uma molécula própria de MHC. As células *natural killer* (NK) expressam vários receptores inibitórios e ativadores na superfície celular que, coletivamente, determinam se a célula NK matará ou não uma célula-alvo em potencial. Os ligantes para os receptores inibitórios são as moléculas de MHC classe I e os receptores reconhecem grupos específicos de alelos. Uma célula NK pode matar um alvo alogênico que não tenha um ligante inibitório de MHC próprio. Esse fenômeno pode resultar em uma rejeição rápida de medula óssea em modelos animais, podendo ser importante no caso de TCH com incompatibilidade de HLA. O possível papel das células NK na rejeição de alotransplantes de órgãos é controverso, mas acredita-se que ele seja importante para o xenotransplante de órgãos. As células NK claramente são importantes na rejeição de células hematopoéticas xenogênicas, uma observação que é relevante na abordagem para a indução de tolerância (ver adiante).

## MECANISMOS DE REJEIÇÃO E DOENÇA DO ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO

### Mediadores celulares

Muitos tipos celulares diferentes participam das respostas de rejeição e há uma redundância considerável. Os linfócitos T desempenham papéis importantes na maior parte dos tipos de rejeição, sendo a exceção a rejeição induzida por

anticorpos na ausência de ajuda de linfócitos T, como na rejeição hiperaguda e aguda vascular induzida por anticorpos naturais. Vários estudos sugerem um papel dominante para os linfócitos T de memória na rejeição aos transplantes, mas é difícil determinar se os linfócitos T *de memória* detectados após um transplante foram convertidos a partir de linfócitos T *naïve* antes ou após o transplante.

## Alorreconhecimento direto, semidireto e indireto

As respostas dos linfócitos T são induzidas por CAA que apresentam aloantígenos. O reconhecimento de aloantígenos pode ser categorizado como *direto*, *semidireto* e *indireto* (Figura 43.1). O alorreconhecimento direto envolve o reconhecimento de antígenos doadores nas CAA do doador fornecidas pelo enxerto.[8] A frequência extraordinariamente alta de linfócitos T com alorreatividade é causada pelo reconhecimento de MHC alogênico. Entretanto, os linfócitos T com essas especificidades também podem detectar seus ligantes nas CAA do receptor, uma vez que podem reconhecer complexos intactos de MHC-peptídio do doador que tenham sido transferidos em exossomos. Essa via *semidireta* pode ser importante para a manutenção de alorrespostas diretas fortes muito tempo após as CAA do doador no órgão enxertado serem substituídas pelas do receptor. O reconhecimento indireto é o reconhecimento de antígenos doadores que foram assimilados, processados e apresentados em moléculas de MHC do receptor localizadas em CAA do receptor. A resposta indireta é mais semelhante às respostas de linfócitos T "normais", em que CAA profissionais apresentam antígenos peptídicos para os linfócitos T que se encontram presentes com uma frequência relativamente baixa no repertório *naïve*. A resposta indireta, assim como a resposta semidireta, pode ser mantida pelo conjunto de CAA do receptor, que é constantemente renovado. A resposta indireta é de importância particular para a indução de resposta envolvendo anticorpos.

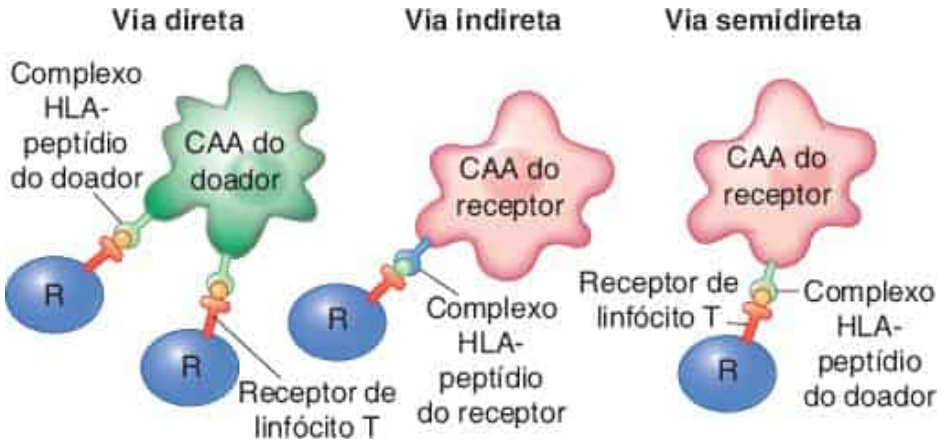


**FIGURA 43.1 Alorreconhecimento direto e indireto.** O alorreconhecimento direto envolve o reconhecimento de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) (com ou sem um peptídio) por um linfócito T em uma célula apresentadora de antígenos (CAA) do doador. O alorreconhecimento indireto envolve o reconhecimento pelo receptor de linfócitos T que um peptídio doador apresentado em uma CAA do receptor que tenha captado e processado antígenos doadores. HLA = antígeno leucocitário humano.

## Mecanismos efetores da rejeição

Os linfócitos T podem promover a rejeição do enxerto por intermédio de vários mecanismos efetores. Fazem parte deles os processos dependentes de anticorpos que já foram discutidos. Os linfócitos T CD4 fornecem ajuda cognata aos linfócitos B quando seus TCR reconhecem complexos de MHC próprio com antígenos peptídicos derivados do MHC doador produzidos pelos linfócitos B cujos receptores superficiais de Ig reconhecem e captam o antígeno de MHC doador. Anticorpos contra o doador podem causar o quadro histopatológico da rejeição humoral aguda e também podem participar em um processo mais lento de rejeição crônica. A rejeição crônica de alotransplantes de rim e coração é caracterizada por lesões vasculares específicas com espessamento da íntima e perda do espaço do lúmen do vaso. A rejeição crônica de transplantes de pulmão é chamada de bronquiolite obliterante. Os mecanismos por trás dessas lesões de rejeição crônica não são bem compreendidos e vários processos imunes diferentes podem levar a lesões semelhantes. Respostas induzidas pelos autoantígenos expostos pelo tecido transplantado e lesionado foram relacionadas com vários tipos de rejeição crônica.

Outra via efetora principal que promove a rejeição do transplante envolve os linfócitos T citotóxicos (LTC), que são predominantemente $CD8^+$, mas também incluem linfócitos T $CD4^+$. Vários mecanismos efetores promovem a morte das células-alvo pelos LTC, incluindo as vias de granzimas/perforina e Fas/ligante de Fas (FasL), além de outros membros das famílias de TNF/receptor de TNF (Capítulo 41). Uma vez que os linfócitos T $CD8^+$ reconhecem as moléculas de MHC de classe I, que são amplamente expressas, não é difícil perceber que a destruição do enxerto possa ocorrer pelos LTC $CD8^+$. Os LTC $CD8^+$ podem ser ativados por uma CAA que tenha sido estimulada inicialmente pelo contato com um linfócito T $CD4^+$ alorreativo. Esse é um tipo de *ajuda* de um linfócito T $CD4^+$ para um linfócito T $CD8^+$. Além disso, os linfócitos T $CD8^+$ podem ser dependentes de citocinas como interleucina-2 (IL-2) produzida pelos linfócitos T $CD4^+$ para sua expansão e sua diferenciação citotóxica. Entretanto, existem muitos exemplos de rejeição mediada por linfócitos T $CD8^+$ independentes da *ajuda* dos linfócitos T $CD4^+$. As moléculas de MHC de classe II, que são reconhecidas pelos linfócitos T $CD4^+$, são menos amplamente expressas nos tecidos enxertados do que as moléculas de MHC classe I, embora possam ser encontradas em células endoteliais e nas células parenquimatosas do enxerto na presença de citocinas inflamatórias como interferona-γ (IFN-γ).

Além dos mecanismos citotóxicos resultantes do alorreconhecimento direto, os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ com especificidade indireta também parecem ser capazes de causar a destruição do enxerto em algumas circunstâncias. Citocinas como IFN-γ e TNF-α, bem como mediadores celulares do sistema imunológico inato, estão relacionadas com alguns casos. Porém, em geral, as vias de destruição indireta do enxerto não são bem compreendidas.

## Papel da circulação de linfócitos T

Os processos de rejeição exigem o deslocamento de linfócitos T para o enxerto, que ocorre após a ativação inicial de linfócitos T *naïve* localizados nos tecidos linfoides. Os linfócitos T *naïve* podem migrar para os linfonodos em razão de sua expressão do receptor de quimiocina CCR7 e da molécula de adesão selectina L. Esses linfócitos T são ativados pelas CAA migratórias do enxerto que também entram nos linfonodos. A ativação dos linfócitos T está associada à perda da expressão de CCR7 e de selectina L e à aquisição de um novo conjunto de receptores de quimiocinas e de moléculas de adesão que permitem o rolamento e a adesão ao endotélio do enxerto e sua entrada em seu parênquima (Capítulo 42). A inflamação no enxerto, como a induzida pela lesão de isquemia-reperfusão e pelo procedimento de transplante, bem como a induzida pelos linfócitos T da resposta

inicial, está associada ao aumento da expressão de quimiocinas e de ligantes de adesão capazes de promover a entrada dos linfócitos no enxerto. Além disso, enxertos bem incorporados podem ser lentamente rejeitados pelos linfócitos T de memória transferidos adotivamente, demonstrando que a lesão aguda do enxerto e a inflamação não são essenciais para a rejeição quando existe uma resposta estabelecida de linfócitos T de memória. A rejeição de enxertos de células hematopoéticas pode envolver muitos desses mesmos mecanismos discutidos para os órgãos sólidos, embora existam menos trabalhos detalhados nessa área.

### Mecanismos da doença do enxerto *versus* hospedeiro

O início da DEVH (Capítulo 168) exige que os linfócitos T do doador sejam capazes de reconhecer aloantígenos do hospedeiro. Linfócitos T do doador infiltram vários tecidos epiteliais do receptor, principalmente pele, intestino e fígado. Modelos animais demonstraram claramente os papéis dos linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ na gênese da DEVH e cada subconjunto é capaz de realizar esse processo independentemente um do outro. Os mecanismos da DEVH incluem a ativação de linfócitos T alorreativos do doador por CAA do receptor dentro dos tecidos linfoides do receptor, promovendo a diferenciação de células efetoras com atividade citotóxica direta e produção de citocinas em resposta a antígenos do hospedeiro. Um papel central é desempenhado pelo TNF-α, cuja produção é induzida em parte pela translocação de bactérias através da barreira intestinal, promovendo a ativação do sistema imune inato pelos receptores *Toll-like* (Capítulo 39). Um ambiente intensamente pró-inflamatório é produzido pela combinação de lesões teciduais induzidas pelo condicionamento com a quebra de barreiras mucosas, ativação bacteriana do sistema imunológico inato e alorresposta ECH. Agora é reconhecido um papel importante do microambiente inflamatório nos tecidos-alvo para a promoção do deslocamento de linfócitos T reativos ao ECH para esses tecidos.[9]

## ESTRATÉGIAS PARA EVITAR A DOENÇA DO ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO

Tendo em vista o papel crítico dos linfócitos T do doador na indução da DEVH, uma estratégia óbvia para a prevenção dessa complicação é a remoção dos linfócitos T maduros da medula enxertada. Essa abordagem tem sido utilizada tanto em modelos animais quanto em ensaios clínicos e se mostrou efetiva na prevenção da DEVH. Entretanto, existem muitas desvantagens nessa abordagem. Uma delas é que humanos adultos, sobretudo aqueles submetidos a quimioterapia e

radioterapia prévias, têm pouco tecido tímico restante e, portanto, demonstram recuperação lenta dos linfócitos T, o que causa infecções oportunistas graves. Por exemplo, a inclusão de imunoglobulina antilinfócito T humano em um esquema de condicionamento mieloablativo em pacientes com leucemia aguda diminuiu significativamente a taxa de DEVH, mas não melhorou significativamente a sobrevida.[A1]

A depleção de linfócitos T dos enxertos de células hematopoéticas utilizados para o tratamento de malignidades hematológicas está associada a aumento na taxa de recidiva em razão da perda do efeito enxerto contra o tumor (ECT), que é em grande parte mediado pela alorreatividade ECH. A separação da DEVH do efeito ECT é meta importante das pesquisas na área de TCH e algumas estratégias promissoras têm sido exploradas (e-Tabela 43.3). Por exemplo, ruxolitinibe é eficaz na DEVH refratária a esteroides após transplante de células hematopoéticas (Capítulo 168).[9b] Ensaios clínicos com baixas doses de IL-2 apresentaram eficácia na prevenção da DEVH, aparentemente pela expansão de linfócitos T reguladores.[10] A infusão de linfócitos T reguladores expandidos também foi incluída em ensaios clínicos[11] e a infusão de células estromais mesenquimais apresentou benefícios para o tratamento da DEVH refratária.[12] A prevenção do trânsito de linfócitos T para os tecidos-alvo epiteliais da DEVH é uma abordagem particularmente promissora em razão da preservação teórica do efeito ECT em tecidos linfo-hematopoéticos. O bloqueio de receptor de quimiocinas é uma abordagem promissora para alcançar essa meta.[13]

**e-Tabela 43.3** Estratégias experimentais para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro.

| ESTRATÉGIA | VANTAGENS | LIMITAÇÕES |
|---|---|---|
| Polarização $T_H2$ dos linfócitos T do doador (p. ex., condicionamento com GAT e ILT; estimulação *in vitro* com exposição a citocinas) | Pode preservar ECL | Pode limitar ECL; $T_H2$ pode contribuir para DEVH aguda e crônica |
| Indução de | Algumas | Imunossupressão global |

| | | |
|---|---|---|
| tolerância dos linfócitos T do doador (p. ex., bloqueio coestimulatório; inibidores da ativação de vias) | estratégias podem promover tolerância seletiva em linfócitos T reativas de ECH (p. ex., exposição a antígenos *in vitro* com bloqueio coestimulatório) | pode limitar ECL e a imunidade anti-infecciosa; a tolerância (*i. e.*, proteção contra ECH) pode ser incompleta |
| Infusão ou indução de células reguladoras (p. ex., IL-2 em baixas doses) | ECL e imunidade contra infecções podem ser preservadas. Não compromete o enxerto | ECL pode ser comprometida por redução da alorreatividade |
| Depleção de linfócitos T *naïve* do doador | Pode preservar ECL e respostas de memória à infecção | Proteção incompleta contra DEVH |
| Depleção de linfócitos T do doador junto com infusão de células NK durante transplante com incompatibilidade de classe I | As células NK não causam DEVH, mas podem mediar efeitos antitumorais; as células NK do doador podem eliminar CAA do hospedeiro que promovem DEVH | Efeito antitumoral apenas contra alguns tipos de malignidade; requer disparidade de MHC e expressão de receptores polimórficos adequados em células NK; imunidade insuficiente de linfócitos T contra infecções |
| Depleção de linfócitos T do | Preserva níveis elevados de | Efeito antitumoral atrasado até o momento da ILD; |

| | | |
|---|---|---|
| doador seguida por infusão tardia de linfócitos do doador (ILD) | ECL em razão da reatividade ECH<br>DEVH não ocorre se a inflamação do hospedeiro pelo condicionamento tiver diminuído e o TCH inicial não contiver linfócitos T do doador | mais aplicável para tumores linfo-hematopoéticos resistentes. DEVH é mais difícil de controlar em seres humanos do que em modelos animais, provavelmente em razão de infecção oculta ou não, resultante da deficiência de linfócitos T antes da ILD |
| Depleção de linfócitos T do doador que reconheçam aloantígenos do hospedeiro por ativação/depleção *in vitro* ou *in vivo* (*i. e.*, *alodepleção*) | Preserva imunidade contra infecções e respostas antígeno-específicas contra tumores enquanto limita DEVH | A perda de reatividade ECH limitará ECL e enxertia; métodos altamente eficientes de alodepleção ainda não estão disponíveis. Linfócitos T residuais poderiam causar DEVH |
| Depleção de linfócitos T do doador com infusão de linfócitos T específicos para agentes infecciosos que tenham sido expandidos (p. ex., especificidade para CMV ou EBV) | Reduz o potencial de DEVH enquanto protege contra microrganismos infecciosos significativos | Ausência de efeito ECL; ausência de imunidade ampla contra infecções; custo e ineficiência da expansão in vitro dos linfócitos T; perda de sobrevivência/potencial de migração dos linfócitos T em cultura |

| | | |
|---|---|---|
| Depleção de linfócitos T do doador com infusão de linfócitos T antígeno-específicos contra tumores que tenham sido expandidos *in vitro* (expandidos a partir do repertório natural ou transduzidos com um receptor de linfócitos T ou com um receptor quimérico de antígeno) | ECL sem DEVH | Ausência de imunidade anti-infecciosa; custo e ineficiência da expansão in vitro de linfócitos T específicos para tumores; perda de sobrevida/potencial de migração dos linfócitos T cultivados |
| Inserção de gene suicida (p. ex., timidinoquinase) nos linfócitos T do doador | Fármacos que agem sobre o gene inserido (p. ex., ganciclovir) matam os linfócitos T do doador para o tratamento da DEVH após o início de ECL | Custo e ineficiência da transdução *in vitro* de linfócitos T; perda da função/sobrevida/potencial de migração dos linfócitos T em cultura; risco de DEVH se a transdução for incompleta; redução de ECL quando os linfócitos T do doador são mortos *in vivo* |
| Bloqueio do deslocamento de linfócitos T para o epitélio de tecidos-alvo de DEVH (p. ex., bloqueio de | Permite a ocorrência de reações de ECH linfo-hematopoéticas, com efeitos ECL associados. | A redundância das vias de migração nos ambientes inflamatórios pode limitar a eficácia; tumores fora do sistema linfo-hematopoético não são afetados |

| | | |
|---|---|---|
| moléculas de adesão ou quimiocinas, agonistas de esfingosina 1-fosfato | Preserva a imunidade contra infecções | |
| Bloqueio das lesões/promoção de reparo nos epitélios de tecidos-alvo (p. ex., fator de crescimento de queratinócitos) | Possibilita que ocorram reações ECH linfo-hematopoéticas, com efeitos de ECL associados. Preserva a imunidade contra infecções | A eficácia pode ser limitada |

CAA = célula apresentadora de antígeno; GAT = globulina antitimócito; CMV = citomegalovírus; ILD = infusão de linfócitos do doador; EBV = vírus Epstein-Barr, do *inglês Epstein-Barr virus*; DEVH = doença enxerto *versus* hospedeiro; ECH = enxerto contra o hospedeiro; ECL = efeitos do enxerto contra a leucemia; TCH = transplante de células hematopoéticas; MHC = complexo de histocompatibilidade principal, do inglês *major histocompatibility complex*; NK = célula *natural killer*; $T_H2$ = linfócitos T *helper* do tipo 2; ILT = irradiação linfoide total.

Uma terceira desvantagem da depleção dos linfócitos T é que isso elimina os efeitos promotores de enxertia que são conferidos pelos linfócitos T alorreativos, resultando em taxas elevadas de rejeição dos aloenxertos, especialmente em transplantes com incompatibilidades de HLA. O reconhecimento de células NK no sentido ECH, resultado da ausência de ligantes de MHC classe I no receptor (e-Figura 43.3), pode estimular um receptor inibitório de células NK do doador (KIR; do inglês, *NK-cell inhibitory receptor*), podendo promover o enxerto das células hematopoéticas e os efeitos antitumorais contra leucemias mieloides agudas no contexto de TCH com incompatibilidade de HLA e depleção de linfócitos T. O papel das incompatibilidades de KIR doador-receptor e dos polimorfismos no genótipo e na expressão de KIR para seus efeitos antitumorais, para a DEVH e para a imunidade contra infecções em TCH é complexo e pode variar com diferentes doenças e tipos de condicionamento para o transplante, além dos diferentes tipos de incompatibilidade doador-receptor.

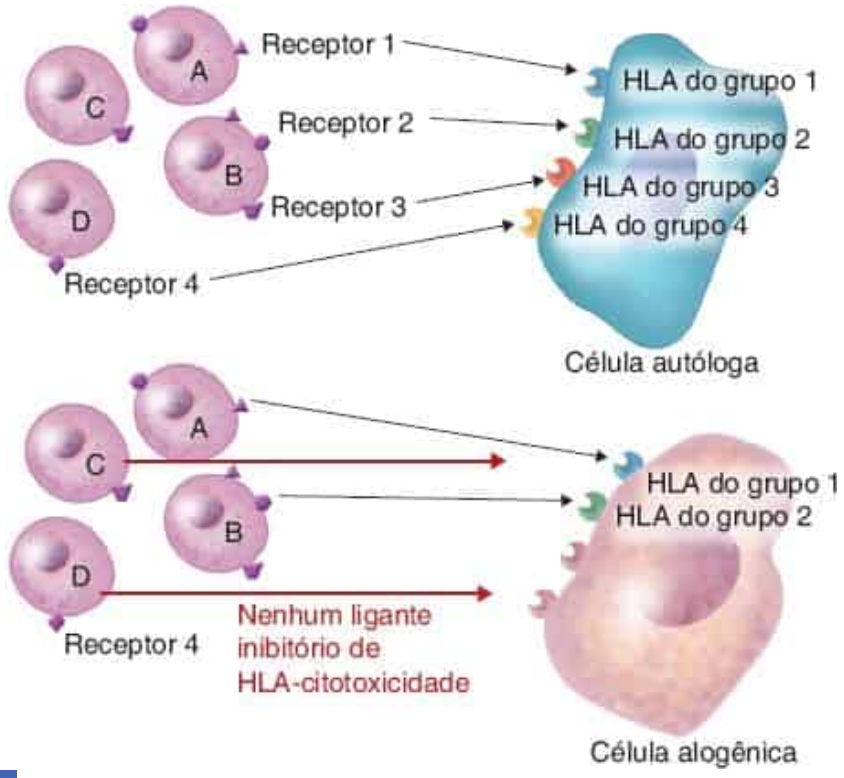


**E-FIGURA 43.3 Morte dos alvos alogênicos por células *natural killer* (NK) em razão da *falta do próprio*.** As células NK expressam receptores inibitórios (KIR) distribuídos clonalmente e com especificidade para diferentes grupos de alelos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I, chamados na figura de grupos 1, 2, 3 e 4 do antígeno leucocitário humano (HLA). Quatro células NK diferentes (A, B, C e D) são mostradas e cada uma delas conta com um conjunto diferente de KIR (chamados de receptores 1, 2, 3 e 4). Exemplos de grupos de alelos HLA em seres humanos são os grupos HLA-Cw4, HLA-Cw3 e HLA-Bw4; exemplos de KIR são os ligantes para esses grupos de alelos – especificamente KIR2DL1, KIR2DL2/3 e KIR3DL1, respectivamente. Cada célula NK funcional apresenta um ou mais receptores inibitórios que reconhecem uma molécula de HLA *própria* (*self* ou autóloga). Embora algumas células NK (p. ex., as células A e B na figura) também acabem encontrando ligantes de HLA para os quais seus receptores se liguem em células alogênicas, outras (p. ex., as células C e D) não. Essas últimas células, portanto, não receberão sinais inibitórios provenientes das células alogênicas e as matarão em razão do reconhecimento por outros receptores (ativadores).

Clinicamente, a profilaxia imunossupressora farmacológica é utilizada por, pelo menos, os primeiros 6 meses após o TCH para minimizar o risco de complicações da DEVH. Além disso, doadores HLA-idênticos ou quase idênticos são escolhidos sempre que possível porque a DEVH aumenta em frequência e gravidade a cada barreira de HLA que é ultrapassada. Ainda assim, essas medidas são insuficientes e a DEVH ainda é uma grande complicação no TCH. Desse modo, muitas estratégias novas estão sendo exploradas para transplantes de órgãos e outros campos de pesquisa que buscam a prevenção da DEVH em modelos experimentais.

Entretanto, é importante ter em mente que a tolerância dos linfócitos T doadores aos aloantígenos do receptor (ver discussão adiante) pode não ser completamente benéfica no contexto de TCH para tratamento de doenças malignas porque a perda de alorreatividade ECH possivelmente é acompanhada por perdas dos efeitos antitumorais.

## ESTRATÉGIAS PARA A PREVENÇÃO DA REJEIÇÃO DOS ALOENXERTOS

### Imunossupressão inespecífica

Os fármacos imunossupressores são o pilar do transplante de órgãos e melhoras nesses fármacos após a descoberta da ciclosporina possibilitaram o transplante de órgãos como coração, pulmões, pâncreas, fígado e outros órgãos e tecidos nos últimos 30 anos. Os mecanismos de ação desses agentes são discutidos no Capítulo 32. Entretanto, é importante ressaltar que, apesar desses avanços e de seu grande impacto na sobrevida inicial do enxerto, esses agentes são menos efetivos na prevenção da perda tardia dos enxertos. Como os processos crônicos de rejeição imunológica e os efeitos colaterais dos fármacos imunossupressores são responsáveis pela maior parte dessa perda tardia do enxerto, a melhora dos agentes imunossupressores e a indução de imunotolerância (ver discussão adiante) são metas importantes da pesquisa na área de transplantes.

### Bloqueio coestimulatório

Conforme a compreensão a respeito das respostas imunes aumentou, os anos recentes trouxeram a exploração de vários agentes biológicos – incluindo anticorpos e pequenas moléculas capazes de ativar receptores do sistema imunológico, bem como terapias celulares[13b] – em esforços para aumentar a sobrevivência dos aloenxertos. Em razão do papel central desempenhado pelos linfócitos T na resposta imune foi devotada atenção considerável em bloqueadores da coestimulação dos linfócitos T. Quando um linfócito T *naïve* reconhece um antígeno por seu TCR único, sinais *coestimulatórios* adicionais são necessários para permitir que a ativação, a expansão e a diferenciação dessas células ocorram. Esses sinais são frequentemente fornecidos por CAA na forma de ligantes (p. ex., B7-1 e B7-2) para receptores coestimulatórios (p. ex., CD28) no linfócito T. A comunicação cruzada entre o linfócito T e CAA (p. ex., em razão da ativação de CD40 promovida pelo aumento da regulação de CD154 no linfócito T ativado) amplifica ainda mais a atividade coestimulatória da CAA, possibilitando que ela

ative efetivamente outros linfócitos T. A interação de CD154 (linfócito T) e CD40 (linfócito B) também promove a mudança de classe de Ig e o funcionamento dos linfócitos B como CAA. O bloqueio desses processos (p. ex., por LTCA4Ig e anticorpos monoclonais [mAb] anti-CD154 ou CD40) possibilitou um importante prolongamento da sobrevida dos aloenxertos em modelos de roedores e de animais de grande porte. Foi alcançada tolerância sistêmica e robusta aos antígenos doadores em roedores que receberam transplantes de medula óssea com bloqueio coestimulatório e pouco ou nenhum condicionamento adicional. Alguns desses agentes se juntaram ao conjunto de agentes imunossupressores em ensaios clínicos em transplantes e doenças autoimunes. LTCA4Ig possibilitou que fosse evitado o uso dos inibidores de calcineurina – que são nefrotóxicos – com melhora na sobrevida a longo prazo tanto do paciente quanto do alotransplante renal.[A2] Embora os anticorpos anti-CD154 tenham sido relacionados com complicações tromboembolíticas, evitando que fossem avaliados em ensaios clínicos de transplante, anticorpos anti-CD40 desenvolvidos recentemente apresentaram efeitos promissores em estudos pré-clínicos. Várias vias adicionais coestimulatórias ou inibitórias que afetam as respostas dos linfócitos T já foram descritas e todas elas são alvos em potencial para a manipulação adicional da alorresposta.

## Imunotolerância

A *imunotolerância* é um estado no qual o sistema imune é especificamente não reativo ao enxerto do doador (ou ao receptor no caso da reatividade ECH) enquanto permanece com respostas normais a outros antígenos.[13c] A tolerância é diferente do estado provocado pelos agentes imunossupressores inespecíficos, que aumentam os riscos de infecção e malignidade. Foram descritas várias abordagens para a indução da tolerância em modelos de roedores, principalmente em razão da forte geração de tolerância de enxertos primariamente vascularizados de coração, fígado e rins nesses animais. Esses enxertos são menos indutores de tolerância em seres humanos e, até hoje, poucas dessas estratégias foram aplicadas efetivamente na prática clínica. As estratégias de tolerância adequadas para a avaliação clínica devem ser testadas primeiramente em modelos *convincentes*, incluindo enxertos altamente imunogênicos como transplante de pele com incompatibilidade de MHC em roedores e modelos de transplante de órgãos vascularizados em animais de grande porte.

Os três mecanismos principais de tolerância de linfócitos T são deleção, anergia e supressão (frequentemente chamada de *regulação*). *Deleção* significa a destruição dos linfócitos T com receptores capazes de reconhecer antígenos

doadores; ela pode ser alcançada durante o desenvolvimento dos linfócitos T no timo, por exemplo, pela indução de quimerismo misto em hospedeiros com depleção de linfócitos T. A deleção também pode ser aplicada a linfócitos T maduros na periferia, por exemplo, pelo transplante de um órgão indutor de tolerância ou um enxerto de medula óssea em combinação com o bloqueio de moléculas coestimulatórias. *Anergia* significa a incapacidade de resposta plena dos linfócitos T aos antígenos que reconhecem e ela pode ser induzida pela apresentação de antígenos sem coestimulação. *Supressão* atraiu um interesse considerável desde a descoberta de que linfócitos T $CD25^+$ do subconjunto $CD4^+$ têm atividade supressora dependente da expressão do fator de transcrição FoxP3 (do inglês *Forkhead Box Protein 3*). Esses e outros tipos de linfócitos T supressores (p. ex., células T NK, linfócitos $CD8^+$ reguladores, linfócitos B, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, monócitos regulatórios e células dendríticas) foram implicados em modelos de indução de tolerância após transplantes em roedores e na prevenção da autoimunidade. O uso de células reguladoras expandidas foi aplicado recentemente em ensaios clínicos tanto para transplantes quanto para doenças autoimunes, incluindo terapias celulares reguladoras antígeno-específicas e antígeno-inespecíficas (*policlonais*).[14] Outros tipos celulares reguladores, incluindo monócitos e células dendríticas indutores de tolerância, também foram utilizados em ensaios clínicos. Entretanto, na ausência de estudos com animais de grande porte demonstrando a eficácia dessas terapias celulares na indução de tolerância e sem biomarcadores validados de tolerância, a remoção rápida da imunossupressão para testar a indução de tolerância não é o objetivo desses estudos. Também há interesse no desenvolvimento de estratégias para a ativação ou a expansão *in vivo* de linfócitos T reguladores, favorecendo desse modo a resposta imune supressora em detrimento da aloimunidade destrutiva.

Os avanços em modelos animais e a compreensão dos mecanismos imunológicos descritos aqui forneceram ímpeto para a realização de esforços para alcançar imunotolerância em transplantes clínicos. Todos os centros de transplante têm relatos sem comprovação científica de pacientes que interromperam o uso crônico de imunossupressores e não apresentaram rejeição ao enxerto. Entretanto, para cada caso assim existem outras dúzias de pacientes que experimentaram rejeição com a redução da dose ou a remoção dos fármacos imunossupressores. Ensaios de remoção lenta de terapia imunossupressora para aloenxertos renais tiveram pouco sucesso, mas apresentaram taxa de sucesso um pouco mais elevada em um grupo altamente seleto de receptores de aloenxertos hepáticos, especialmente crianças com sobrevida a longo prazo do enxerto sem rejeição.[15] A aplicação dessa abordagem em um grupo maior de pacientes dependerá de avanços

futuros na capacidade de identificar *assinaturas de tolerância* molecular com valor preditivo suficiente para possibilitar que essa remoção seja realizada com segurança.

Uma abordagem desenvolvida em modelos animais foi aplicada com sucesso para a indução de imunotolerância em um pequeno grupo de pacientes que receberam alotransplantes renais. Essa abordagem, envolvendo o transplante de medula óssea após condicionamento mieloablativo, que é bem menos tóxico do que o condicionamento padrão de TCH, foi efetiva nos modelos de roedores e de animais de grande porte mais rigorosos antes de ser avaliada clinicamente. O sucesso inicial utilizando transplante combinado de rins e de medula óssea em pacientes com insuficiência renal devido a mieloma múltiplo levou a estudos-piloto em pacientes com insuficiência renal sem malignidades, com resultados encorajadores. Esse protocolo envolveu a indução de quimerismo transiente em combinação com um alotransplante renal de doadores HLA-incompatíveis e não ocorreram complicações provenientes de DEVH. O desenvolvimento de abordagens baseadas em sequenciamento de nova geração para a identificação e o rastreamento do amplo repertório de linfócitos T reativos ao doador possibilitou a demonstração de um papel da deleção clonal na tolerância a longo prazo.[16] Outra abordagem não mieloablativa obteve sucesso, alcançando tolerância e quimerismo mais duráveis, mas apenas em transplantes envolvendo irmãos HLA-idêntico, e uma terceira abordagem promoveu o quimerismo completo dos doadores, mesmo com extensas barreiras de HLA, mas houve toxicidade significativa, incluindo DEVH. Com refinamentos adicionais dessa abordagem e provas de sua eficácia em modelos de animais de grande porte, espera-se que o transplante de todos os tipos de órgãos possa ser realizado rotineiramente sem a necessidade de terapia imunossupressora crônica, com suas complicações inerentes e sua capacidade limitada em controlar rejeições crônicas. Como as doenças autoimunes são os principais contribuintes para doenças renais em estágio terminal (DRET), da perda de células β no diabetes melito tipo 1 (DM1) e de outros tipos de falência de órgãos, o potencial de reversão da autoimunidade por essas estratégias ao mesmo tempo que elas induzam tolerância ao alotransplante também é uma fonte de esperança.[17] Entretanto, todas essas abordagens precisam ser realizadas com cautela, porque os regimes bem-sucedidos também podem levar à imunotolerância a microrganismos infecciosos ativos.

A1. Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2016;374:43-53.

A2. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374:333-343.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Migalska M, Sebastian A, Radwan J. Major histocompatibility complex class I diversity limits the repertoire of T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:5021-5026.
2. DeWolf S, Sykes M. Alloimmune T cells in transplantation. *J Clin Invest*. 2017; 127:2473-2481.
3. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, et al. Donor-recipient matching based on predicted indirectly recognizable HLA epitopes independently predicts the incidence of de novo donor-specific HLA antibodies following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:3076-3086.
4. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Alternative donor graft sources for adults with hematologic malignancies: a donor for all patients in 2017! *Oncologist*. 2017;22:1125-1134.

4b. Steers NJ, Li Y, Drace Z, et al. Genomic mismatch at *LIMS1* locus and kidney allograft rejection. *N Engl J Med*. 2019;380:1918-1928.

5. Morath C, Zeier M, Döhler B, et al. ABO-incompatible kidney transplantation. *Front Immunol*. 2017;8:1-7.
6. Susal C, Opelz G. Transplantation: desensitization and survival in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:196-198.
7. Morin-Zorman S, Loiseau P, Taupin JL, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:1-6.
8. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med*. 2018;379:1150-1160.
9. Zuber J, Sykes M. Mechanisms of mixed chimerism-based transplant tolerance. *Trends Immunol*. 2017;38:829-843.

9b. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*. 2020;135:1739-1749.

10. Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2016;128:130-137.

11. Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of tolerance induction to prevent acute graft-vs.-host disease. *Front Immunol*. 2019;10:1-17.

12. Munneke JM, Spruit MJ, Cornelissen AS, et al. The potential of mesenchymal stromal cells as treatment for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a critical review of the literature. *Transplantation*. 2016;100:2309-2314.

13. Moy RH, Huffman AP, Richman LP, et al. Clinical and immunologic impact of CCR5 blockade in graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2017;129:906-916.

13b. Hoogduijn MJ, Issa F, Casiraghi F, et al. Cellular therapies in organ transplantation. *Transpl Int*. 2021;34:233-244.

13c. Bluestone JA, Anderson M. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2020;383:1156-1166.

14. Lam AJ, Hoeppli RE, Levings MK. Harnessing advances in T regulatory cell biology for cellular therapy in transplantation. *Transplantation*. 2017;101:2277-2287.

15. Feng S. Spontaneous and induced tolerance for liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:53-58.

16. Morris H, DeWolf S, Robins H, et al. Tracking donor-reactive T cells: evidence for clonal deletion in tolerant kidney transplant patients. *Sci Transl Med*. 2015;1-12.

17. Zhang P, Lu Q. Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:575-585.

# 44

# SISTEMA COMPLEMENTO NA DOENÇA

JOHN P. ATKINSON

O sistema complemento consiste em proteínas plasmáticas e membranares que participam na defesa do hospedeiro contra infecções e na remoção de debris celulares e extracelulares, bem como em uma grande variedade de estados autoimunes e inflamatórios (Figura 44.1).[1-3] O complemento é essencial para a imunidade inata e é um braço efetor potente da imunidade adaptativa (humoral). Ele é uma das *primeiras* respostas, especialmente no sangue, após uma invasão bacteriana ou viral (Tabela 44.1). Ele ajuda a manter a esterilidade (*guardião do espaço intravascular*) por depositar em segundos seus fragmentos capazes de promover opsonização e perturbação na membrana plasmática da superfície do patógeno. Uma segunda atividade principal do complemento é a promoção da resposta inflamatória por intermédio da liberação de fragmentos solúveis (*anafilotoxinas*). Eles se ligam a seus receptores, promovendo ativação celular, inclusive quimiocinese e quimiotaxia de células fagocíticas, e, desse modo, aumentam a proteção contra infecções. Além disso, a deposição de fragmentos do complemento em complexos imunes evita que eles precipitem e promove sua adesão aos eritrócitos, para que eles sejam entregues aos monócitos e às células dendríticas no fígado e no baço.

Graças a essas interações, o complemento também orienta as respostas do sistema imunológico adaptativo. Antígenos cobertos por proteínas do complemento são captados de modo mais eficiente por monócitos, células dendríticas foliculares, linfócitos B e por outras células apresentadoras de antígenos, resultando em uma resposta imunológica adaptativa (o sistema complemento frequentemente é chamado de *adjuvante da natureza*). Desse modo, a ativação do complemento é necessária para uma resposta ótima de anticorpos contra a maior parte dos antígenos externos.[4] Indivíduos sem o sistema complemento funcional são predispostos a infecções bacterianas, predominantemente por organismos encapsulados, incluindo estreptococos, estafilococos, *Haemophilus* spp. e *Neisseria* spp. Surpreendentemente, a ausência completa de um componente inicial da via clássica do complemento predispõe o portador a doenças autoimunes, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES).[5] Essa associação sugere que o complemento é necessário não apenas para a defesa do hospedeiro contra agentes externos, mas também para a identificação e a remoção segura de materiais próprios (p. ex., remoção de debris), particularmente moléculas de RNA e de DNA como em condições como rabdomiólise.[5b]

Uma característica notável do sistema complemento é que ele é capaz de reagir em segundos (Tabela 44.2). Em menos de dois minutos, ele consegue cobrir uma bactéria gram-positiva encapsulada com muitos milhões de fragmentos de C3b e de lisar bactérias gram-

negativas pela inserção de seus componentes terminais (o complexo de ataque à membrana). Ele funciona ainda mais rapidamente se for direcionado pela ligação de imunoglobulina M (IgM) ou IgG ao antígeno sobre a membrana plasmática microbiana para a ativação da cascata. Anticorpos e lectinas direcionam o processo de ativação para a superfície do patógeno. De modo geral, a cascata do complemento é projetada para se ligar à superfície de um patógeno, particularmente de bactérias. Moléculas chamadas de *reguladoras da ativação do complemento* inibem a formação dos complexos sobre a superfície de células *próprias* normais.

A maior parte das patologias mediadas pelo complemento gira em torno da alça de amplificação da via alternativa. Essa alça de amplificação por retroalimentação é essencial para a promoção da ativação no início de uma resposta imune; entretanto, ela deve ser regulada rigorosamente para prevenir a ativação sobre células normais do próprio organismo e a ativação excessiva sobre células lesionadas.[6] Aproximadamente metade das proteínas associadas ao sistema complemento é dedicada a controlar sua ativação e suas funções efetoras, especialmente para manter a homeostase da alça de amplificação da via alternativa.

Na clínica médica, o sistema do complemento participa de três processos patológicos: (1) redução hereditária em sua atividade funcional, levando a: aumento de suscetibilidade a infecções bacterianas e a autoimunidade; (2) mediação de dano tecidual indesejável com ativação por autoanticorpos e complexos imunes; e (3) ativação excessiva em locais de lesão tecidual em indivíduos portadores de variantes genéticas nos reguladores (Tabelas 44.3 e 44.4).

O conhecimento a respeito de como o complemento é ativado e de como ele pode ser controlado aponta para oportunidades para o desenvolvimento de agentes terapêuticos, como a terapia com anticorpos monoclonais anti-C5, que foram aprovados recentemente para o tratamento de vários distúrbios hemolíticos dependentes do complemento.

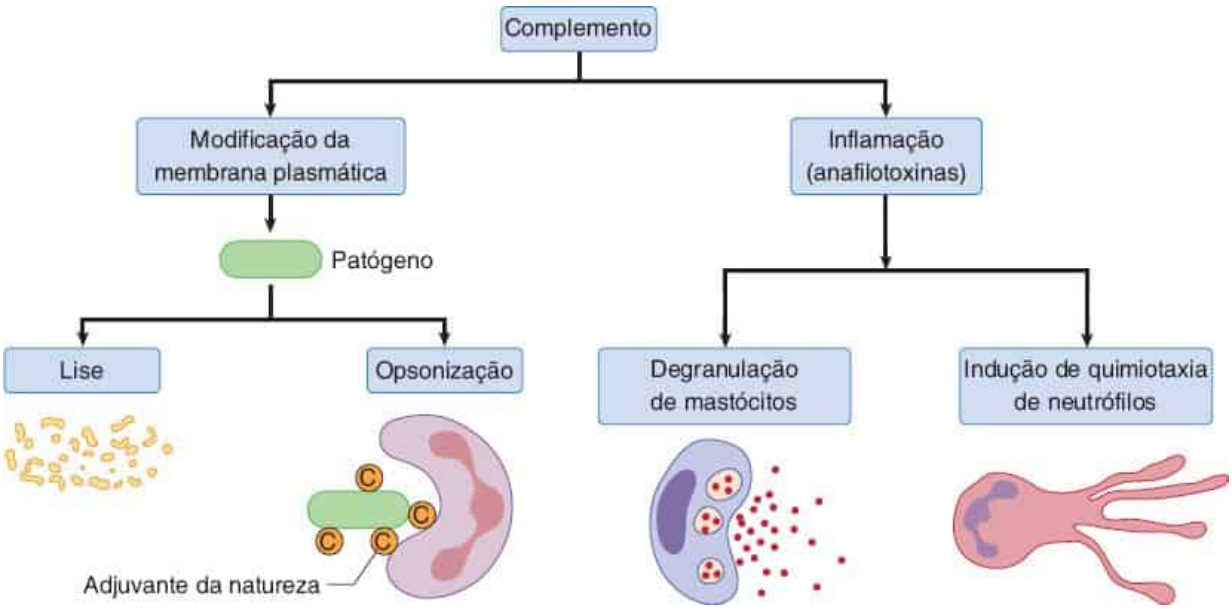


**FIGURA 44.1 Função do sistema complemento.** A função mais importante do sistema complemento é alterar a membrana plasmática de patógenos cobrindo sua superfície com grupos de fragmentos de ativação. Em um caso, eles facilitam os processos essenciais de opsonização em que C4b e C3b interagem com receptores do complemento. No outro caso, assim como acontece com algumas bactérias gram-negativas e com vírus, o complexo de ataque à membrana destrói o microrganismo. A segunda função crítica do complemento é a ativação das células e, assim, a promoção das respostas inflamatórias e imunológicas. Os fragmentos do complemento C3a e C5a (chamados de anafilotoxinas) estimulam muitos tipos celulares, como mastócitos, a liberarem seus conteúdos e estimulam as células fagocíticas a migrarem até os locais de inflamação (quimiotaxia). Por intermédio desses fenômenos de opsonização e de ativação celular, o sistema complemento age como um adjuvante da natureza, preparando, facilitando e instruindo a resposta imunológica adaptativa do hospedeiro. Como a ativação do complemento ocorre em alguns segundos, esse sistema imunológico inato inicialmente ataca a maioria dos patógenos, especialmente aqueles que tentam entrar no espaço vascular. Como será discutido, essas funções básicas também são necessárias para a remoção de complexos imunes e para a prevenção da autoimunidade. (Modificada de Arthritis Foundation. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2001.)

| Tabela 44.1 | Sistema complemento na defesa do hospedeiro contra bactérias e vírus. |
|---|---|

| ATIVIDADE | PARTICIPANTES |
|---|---|
| Opsonização | (C3b > C4b, C1q, MBL)* |
| Alteração da membrana plasmática, incluindo lise (o complexo de ataque à membrana) | (C5b-C9) |
| Pró-inflamatória por ativação celular (as anafilotoxinas e seus receptores) | (C3a, C4a, C5a) |

*C3b é a principal opsonina do sistema complemento. C1q e MBL (lectina ligadora de manose ou manana, do inglês *mannose or mannan-binding lectin*) participam tanto da via de ativação clássica quanto da via de ativação por lectina, respectivamente, mas também se ligam a seus receptores específicos após se ligarem a um alvo.

| Tabela 44.2 | Características importantes do sistema complemento. |
|---|---|

Sistema de imunidade inata ancestral encontrado predominantemente no sangue (ou *guardião do espaço intravascular*)

Capaz de opsonizar e de lisar rapidamente bactérias e vírus (milhões de fragmentos ativos podem ser depositados sobre um alvo)

Funciona em segundos!

A maior parte das proteínas é sintetizada pelo fígado

São renovadas constantemente (proteína C3 da VA é renovada em uma taxa de 1 a 2%/hora)

A VA também contém uma alça de retroalimentação ou amplificação, que requer um controle preciso

Ramo efetor do sistema imunológico humoral (IgM e IgG)

Crítico para a remoção de debris próprios (remoção de lixo)

Após imunoglobulinas e albumina, as proteínas do complemento são as mais abundantes no sangue

Adjuvante da natureza (quase todos os antígenos externos são cobertos por fragmentos do complemento); instrui a resposta imunológica adaptativa

A deficiência de um ativador causa infecções bacterianas ou autoimunidade (LES)

A deficiência de um regulador promove danos celulares e teciduais indesejáveis em locais de lesão ou degeneração (ativação excessiva): SHUa, DMI

SHUa = síndrome hemolítico-urêmica atípica; DMI = degeneração macular relacionada com a idade; VA = via alternativa; Ig = imunoglobulina; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

| Tabela 44.3 | Participação do sistema complemento em doenças humanas. |
|---|---|

| |
|---|
| Ativação por autoanticorpos (formação de complexos imunes) |
| Combate a elementos próprios (*self*) modificados (remoção de debris ou *restos celulares*)<br>• Processos degenerativos (doenças do envelhecimento, como degeneração macular relacionada com a idade)<br>• Danos celulares e teciduais (lesão por isquemia e reperfusão; síndrome hemolítico-urêmica atípica) |

| Tabela 44.4 | Condições patológicas associadas à ativação do complemento. |
|---|---|
| Exemplos de doenças em que a ativação do complemento contribui para a imunopatologia: | |
| Síndrome hemolítico-urêmica atípica*† | |
| Hemoglobinúria paroxística noturna† | |
| Degeneração macular relacionada com a idade*† | |
| Glomerulonefrite membranoproliferativa (tipos 1, 2 e 3)†‡ | |
| Miastenia *gravis*‡ | |
| Penfigoide bolhoso‡ | |
| Lúpus eritematoso sistêmico/síndrome antifosfolipídio‡ | |
| Artrite reumatoide‡ | |
| Anemias hemolíticas imunes‡ | |
| Vasculite imune (as síndromes ANCA-positivas)‡ | |
| Lesão por isquemia e reperfusão*† | |
| Alotransplante‡ | |
| Doença do soro‡ | |
| Exposição a materiais estranhos (p. ex., membranas, nanopartículas)* | |

*Lesão, isquemia, traumatismo, degeneração ou corpos estranhos são o gatilho (ativação do sistema imune inato). † A ausência de regulação adequada contribui para a patogênese da doença em questão. ‡ Ativação do sistema complemento dependente de anticorpos (ativação do sistema imunológico humoral adaptativo). ANCA = anticorpo contra citoplasma de neutrófilo (do inglês *antineutrophil cytoplasmic antibody*).

## ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO

### Via clássica

A ligação de IgM ou IgG a um antígeno específico ativa essa via excepcionalmente poderosa e rápida para a destruição dos microrganismos (Figuras 44.2 e 44.3).[7] A cascata de reação da via clássica é projetada para opsonisar e perturbar a superfície da membrana plasmática de microrganismos. É claro que autoanticorpos também disparam essa via clássica altamente eficiente. A ativação do complemento mediada por complexos imunes pode, então, causar danos celulares e teciduais. Exemplos instrutivos de doenças mediadas por autoanticorpos e pelo complemento são as anemias hemolíticas imunes, a miastenia *gravis* e o penfigoide bolhoso. O problema básico ou defeito patológico nesse tipo de doença humana é a formação do autoanticorpo. A identificação errônea do que é próprio (*self*) é consequente à disrupção da tolerância. Nessa situação patológica, o sistema complemento é acionado pelo autoanticorpo.

**FIGURA 44.2 As três vias de ativação do complemento.** O sistema é projetado para apresentar eficiência máxima sobre a superfície da membrana plasmática. Entretanto, a ativação do complemento na fase fluida, como por exemplo na doença do soro, também pode ocorrer. Além disso, a via alternativa se renova continuamente em níveis baixos (hidrólise espontânea ou *tickover*) na fase fluida (Figura 44.3).

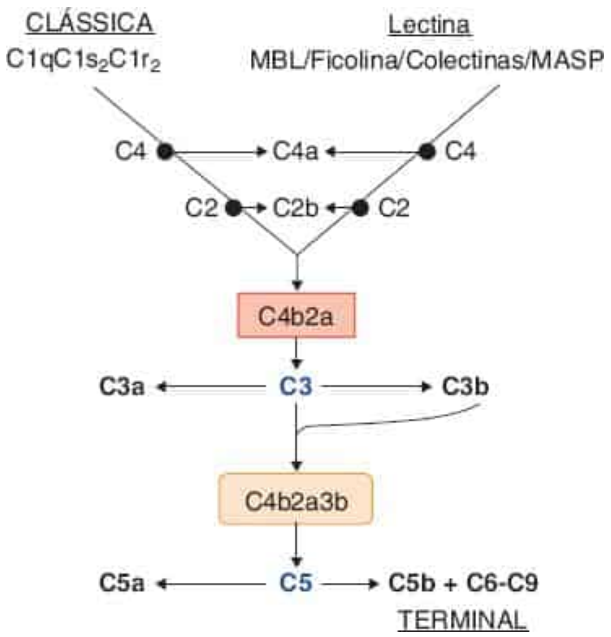


**FIGURA 44.3 Ativação das vias clássica e da lectina.** MBL = lectina ligadora de manose ou manana; MASP = serinoprotease associada à lectina.

A via clássica também é ativada por outros mecanismos além da formação de complexos imunes contendo IgM e IgG. Proteínas β-amiloides nas placas neuríticas de pacientes com doença de Alzheimer ativam diretamente a via clássica por intermédio de uma interação com C1q (Tabela 44.5). Semelhantemente, a proteína C reativa (PCR) e a proteína amiloide sérica se ligam à cromatina e a outros complexos ribonucleoproteicos liberados por células apoptóticas e esses complexos ativam a via clássica. Como dito anteriormente, a via clássica desempenha um papel central na opsonização e na remoção de debris nucleares. Aproximadamente 80% dos pacientes com ausência hereditária de C1q ou C4 desenvolvem LES. Depósitos de PCR e de C1 ativado foram encontrados em tecidos isquêmicos como o miocárdio humano após o infarto. Essas observações indicam que a ativação da via clássica por esses mecanismos independentes de anticorpos é crítica para a proteção contra respostas autoimunes pela facilitação da remoção de debris.

A regulação da ativação da via clássica ocorre em dois níveis. Primeiramente, um inibidor de serinoprotease (serpina), conhecido como inibidor de C1 (C1-INH) bloqueia a atividade de muitas proteases, incluindo o fator XIIa, calicreína e fator XIa do sistema de coagulação, bem como C1r, C1s e MASP-2 do sistema do complemento. A importância de C1-INH é exemplificada por sua participação no angioedema hereditário (Tabela 44.6). Nessa doença hereditária autossômica dominante, a deficiência de C1-INH possibilita proteólise descontrolada de C4 e de C2, além da geração de bradicinina, causando episódios recorrentes de edema. Essa serpina evita a ativação crônica da cascata da via clássica e, após alguns minutos, ajuda a inativar o sistema. A ativação da via clássica também é regulada por vários inibidores no passo crucial da ativação de C3. Essas proteínas plasmáticas e membranares inibem a formação de C3 convertase nas células saudáveis do organismo. Os reguladores na membrana plasmática são altamente expressos na maioria dos tipos celulares, onde eles

evitam a ativação do complemento sobre células normais e também a ativação exagerada sobre células alteradas ou células estranhas.

## Via da lectina

A proteína lectina ligadora de manose (MBL; do inglês, *mannan or mannose- binding lectin*) é um membro da família de colectina, que também inclui os surfactantes pulmonares A e D.[8] MBL apresenta uma estrutura semelhante a C1q, porque é constituída por várias subunidades; especificamente, um domínio composto por uma cabeça globular de reconhecimento de carboidratos e uma cauda semelhante a colágeno, que interage com serinoproteases. No caso do MBL, o domínio globular é uma lectina (proteína) que se liga a resíduos repetitivos de manose e de *N*-acetilglicosamina sobre a superfície de patógenos (Figuras 44.2 e 44.3). Muitos microrganismos são reconhecidos por MBL, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas, micobactérias, fungos, parasitos e vírus (incluindo o vírus da imunodeficiência humana [HIV-1]). Geralmente, como seria esperado, glicoproteínas e glicolipídios de mamíferos não são prontamente reconhecidos por MBL e pelas lectinas relacionadas (ficolinas e colectinas), que ativam a via da lectina.

Três serinoproteases, MASP-1, MASP-2 e MASP-3, se associam a MBL (e a ficolinas e colectinas) por intermédio do seu domínio semelhante ao colágeno. Isso é análogo à associação de C1r e C1s a C1q. A ativação de MASP-2, com alguma ajuda de MASP-1, resulta na clivagem de C2 e de C4, promovendo a formação da C3 convertase da via clássica/lectina (C4b2a).

Variações genéticas nas porções estrutural e regulatória do gene MBL levam a diferenças grandes em seus níveis séricos. Uma baixa quantidade de MBL está associada a infecções recorrentes em crianças e adultos e é um fator de risco para o desenvolvimento de LES. Mais marcante é a associação entre níveis baixos de MBL e infecções no contexto do tratamento do LES. Por exemplo, deficiência heterozigota de MBL está associada a um aumento de 4 vezes no risco de pneumonia bacteriana e a deficiência homozigótica está associada a um aumento de mais de 100 vezes.

| Tabela 44.5 | Lesão ou degeneração tecidual e ativação do complemento.* |
|---|---|
| Degeneração macular relacionada com a idade | |
| Osteoartrite (doença articular degenerativa) | |
| Infarto isquêmico | |
| Infarto do miocárdio | |
| Lesão traumática (p. ex., cérebro, rins, fígado, intestino) | |
| Lesão por isquemia e reperfusão | |
| Queimaduras | |
| Síndrome respiratória aguda grave | |
| Choque séptico | |

| |
|---|
| Síndromes de disfunção de múltiplos órgãos |
| Doença de Alzheimer |

*Nessas condições, a ativação do complemento promove a deposição de fragmentos no local da lesão; entretanto, não se sabe quanto da lesão tecidual é atribuível ao sistema complemento. Em muitos casos, modelos animais apoiam um papel patológico para o sistema complemento. Apenas no caso de degeneração macular relacionada com a idade existe evidência genética poderosa em seres humanos que indicam um papel essencial para o sistema do complemento.

**Tabela 44.6** **Fatores solúveis e ligados à membrana plasmática que regulam o complemento.**

| ***FATORES SOLÚVEIS QUE REGULAM O COMPLEMENTO*** | | | |
|---|---|---|---|
| **NOME** | **LIGANTE OU FATOR DE LIGAÇÃO** | **ATIVIDADE FUNCIONAL** | **PATOLOGIA, SE DEFICIENTE** |
| C1-INH | C1r, C1s, MASP-2 | Liga e desloca C1r e C1s de C1q e MASP-2 do MBL | AEH |
| C4bp* (proteína ligadora de C4, do inglês *C4 binding protein*) | C4b, GAG | Desloca C2a (AAD); cofator da clivagem de C4b pelo fator I (AC) | Nenhuma síndrome clínica foi bem definida |
| CPN-1 (carboxipeptidase-N) | C3a, C5a | Inativa C3a e C5a | Urticária e angioedema |
| Fator H*† | C3b, C3d, GAG | Desloca Bb das C3 e C5 convertases da VA (AAD) e é um cofator para que o fator I clive C3b (AC) | DMI, SHUa, glomerulopatias C3; infecções bacterianas secundárias aos baixos níveis de C3 |
| Fator I† | C3b, C4b | Serinoprotease; cliva C3b e C4b, precisa de uma proteína como cofator (AC) | DMI, SHUa; infecções bacterianas secundárias aos baixos níveis de C3 |
| Proteína S (vitronectina) | C5b67 | Inibe a ligação de C5b67 à | Nenhuma definida |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | membrana plasmática | |
| ***FATORES LIGADOS À MEMBRANA PLASMÁTICA QUE REGULAM O COMPLEMENTO*** | | | |
| **NOME** | **LIGANTE OU FATOR DE LIGAÇÃO** | **ATIVIDADE FUNCIONAL** | **DOENÇA, SE DEFICIENTE** |
| FAD (CD55) | C3 e C5 convertases | Evita a ligação e desloca Bb da convertase da VA e C2a das convertases das vias clássica ou da lectina, respectivamente | HPN |
| Proteína cofator de membrana (PCM, CD46) | C3b, C4b | Cofator para o fator I (AC) | SHUa |
| Protectina (CD59) | C8, C9 | Inibe a formação e a inserção de CAM | HPN |
| CR1 (CD35) (aderência imune ou receptor de C4b/C3b) | C3b, C4b, C3 e C5 convertases | Cofator para que o fator I clive C4b e C3b (AC); desloca Bb de C3b e C2a de C4b para inibir convertases (AAD) | Nenhuma deficiência completa foi descrita; níveis reduzidos em doenças mediadas por complexos imunes como o lúpus |
| RCIg | C3b, iC3b, C3c | Inibe a ativação de VA | Nenhuma definida |

*Fator H e C4bp também se ligam a superfícies, particularmente em locais de lesão tecidual e celular, onde eles desempenham atividades regulatórias.

†Se for deficiente de modo heterozigoto, o indivíduo apresenta predisposição a DMI e a SHUa. Se for deficiente de modo homozigoto, ocorre renovação excessiva de VA, resultando em doença renal (glomerulopatias de C3) e infecções bacterianas (secundárias aos níveis muito baixos de C3). SHUa = síndrome hemolítico-urêmica atípica; DMI = degeneração macular relacionada com a idade; VA = via alternativa; $(C3b)_2$ Bb = C5 convertase da via alternativa; C3bC4bC2a = C5 convertase das vias clássica e de lectina; C4bC2a = C3 convertase das vias clássica e de lectina; AC = atividade de cofator; CR1 =

receptor de complemento do tipo 1, do inglês *complement receptor type 1*; RCIg = receptor de complemento da superfamília de imunoglobulina; AAD = atividade de aceleração de decaimento; FAD = fator de aceleração do decaimento; GAG = glicosaminoglicana; AEH = angioedema hereditário; CAM = complexo de ataque à membrana; MASP = serinoprotease associada à lectina ligadora de manana (do inglês *mannan-binding lectin-associated serine protease)*; MBL = lectina ligadora de manose ou manana (do inglês *mannan or mannose-binding lectin)*; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna.

## Via alternativa

A via alternativa se beneficia do fato de que C3 sofre ativação espontânea, em baixos níveis e crônica (Figura 44.4; ver também as Figuras 44.2 e 44.3). Esse C3b se liga de modo covalente a qualquer célula; entretanto, em células normais, a amplificação da cascata é bloqueada por inibidores. Já a sua deposição sobre polissacarídeos em membranas bacterianas e sobre outros alvos, como em células infectadas por vírus ou afetadas por endotoxinas, promovendo ativação rápida dessa via. Esses locais, de modo semelhante aos complexos imunes e a quase todos os tipos de biomaterial (circulação extracorpórea e membranas de hemodiálise, nanopartículas e assim por diante), não têm reguladores e pode ocorrer ativação rápida e substancial.

Durante a ativação espontânea, chamada de hidrólise espontânea ou de *tickover*, pequenas quantidades de C3 ativado são geradas continuamente (a taxa de renovação de C3 no sangue é de 1 a 2% por hora). Isso pode iniciar uma alça de retroalimentação e clivar mais C3 em C3b. Além disso, C3b inicial pode ser derivado tanto da via clássica quanto da via de lectina. Desse modo, a ativação do complemento por qualquer uma dessas três vias tem o potencial de ser rapidamente amplificada.[9] A C3 convertase da via alternativa é controlada negativamente (para manter a homeostase) tanto na fase fluida quanto nas células do hospedeiro por duas proteínas abundantes no plasma sanguíneo e por duas proteínas também expressas em abundância nas membranas plasmáticas celulares.[10]

O papel central da via alternativa como amplificador da ativação do complemento é comprovado por sua associação a alguns estados patológicos em casos de regulação deficiente (Tabelas 44.6 e 44.7). Por exemplo, algumas formas de glomerulonefrite membranoproliferativa (Capítulo 113) estão relacionados com deposição excessiva de fragmentos de C3 nos rins em razão ou da presença de autoanticorpos (fatores nefríticos C3 ou C4) que estabilizam as C3 convertases ou de uma deficiência genética em alguma proteína regulatória do complemento (fator H ou fator I)[11,12] Da mesma maneira, a síndrome hemolítico-urêmica atípica (*i. e.*, não associada a infecção enteropática prévia envolvendo toxinas semelhantes à *Shiga*) pode ocorrer (Capítulo 163) em portadores de variantes *missense* em heterozigose no fator H, na proteína cofator de membrana (PCM) ou no fator I, ou ainda em casos de variantes do tipo ganho de função no fator B ou em C3.[13,14] Estudos de associação genômica ampla (GWAS) e de sequenciamento de nova geração de alvos específicos também relacionaram a degeneração macular relacionada com a idade e retinopatia diabética[14b] (Capítulo 396) com mutações na região codificante funcional dos fatores H e I e, mais raramente, no fator B e em C3.[15] Finalmente, modelos roedores de artrite reumatoide, LES e de síndromes vasculares positivas para o anticorpo contra citoplasma de neutrófilo (ANCA) sofrem melhoras se a via alternativa for interrompida.

## Convertases de C3 e C5

As três vias de ativação convergem em C3. Uma característica notável de C3 é a presença de uma ligação tioéster. Dentro da estrutura tridimensional da proteína C3 se encontra um grupo γ-carbóxi de um resíduo reativo de ácido glutâmico ligado a uma cisteína em um *tioéster interno*. Após sua clivagem, por apenas alguns microssegundos, pode ocorrer uma ligação covalente por uma ligação de éster ou de amida a qualquer grupo hidróxi ou amino adjacente. A maior parte das ligações tioéster clivadas é hidrolisada pela água, produzindo uma forma de C3 (conhecida como C3[$H_2O$]). Entretanto, um percentual substancial forma uma ligação éter ou amida a grupos amino ou a carboidratos, ligando covalentemente C3b à superfície do alvo. Além disso, a adição de C3b em C4b2a (C3 convertase das vias clássica/lectina) ou em C3bBb (C3 convertase da via alternativa) forma então a C5 convertase (C3bBbC3b para a via alternativa e C4bC2aC3b para as vias clássica/lectina).

## Reguladores da ativação do complemento nas etapas C3 e C5

Os reguladores da ativação do complemento (Tabela 44.2) limitam a produção de C3b, principalmente pelas convertases de C3 da via alternativa. Como a adição de C3b em uma C3 convertase a transforma em uma C5 convertase, a regulação desses dois complexos enzimáticos está associada.

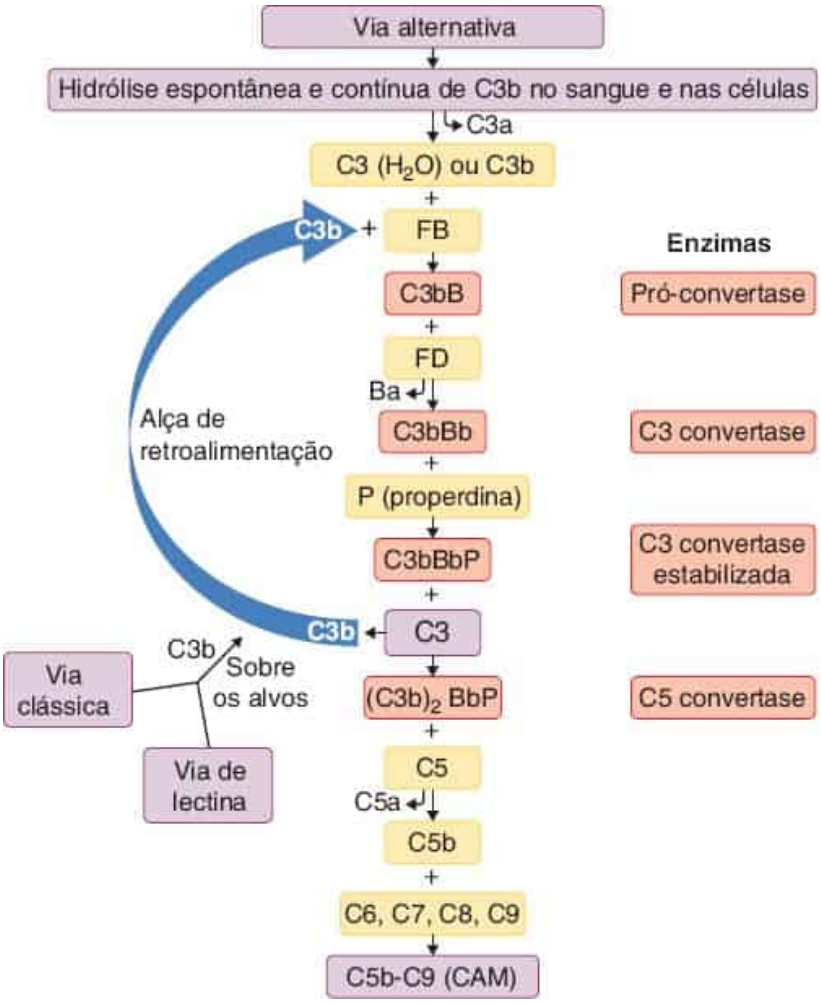


**FIGURA 44.4 Via de ativação do complemento.** Na reação em cascata mostrada, C3b ou C3 ($H_2O$) se liga à proenzima fator B (FB) e o complexo C3bB ou C3 ($H_2O$)B é, então, clivado pela protease fator D (FD). A adição de properdina (P) ao complexo enzimático aumenta sua meia-vida em aproximadamente 10 vezes. Embora a fonte de C3b possa ser a ativação da via de lectina (VL), a via clássica (VC) ou sua renovação espontânea, a alça de retroalimentação da via alternativa (VA) comumente se destaca, gerando a maior parte do C3b que se liga a um alvo. A via alternativa está continuamente se renovando. Se C3b ativado ou C3 ($H_2O$) permanecer na fase fluida, ele é rapidamente inibido pelos reguladores plasmáticos fator H e fator I. Se C3b ativado se ligar a uma célula normal ou saudável, ele é impedido de formar uma convertase pela proteína cofator de membrana (PCM [CD46]), que é expressa ubiquamente, e pelo fator de aceleração do decaimento (FAD [CD55]) (não mostrado). FAD evita que B se ligue a C3b e remove o domínio catalítico Bb (uma parada temporária), mas PCM induz uma parada permanente porque, após sua ligação, C3b é clivado proteoliticamente em C3b inativo (iC3b)

pela serinoprotease fator I. A alça de retroalimentação é um sistema poderoso de amplificação. Uma única bactéria *Escherichia coli* no sangue pode ser recoberta por vários milhões de moléculas de C3b em alguns minutos!

As proteínas regulatórias da ativação do complemento controlam esse processo por dois mecanismos. O primeiro mecanismo é a *ativação de aceleração de decaimento*, que se refere a quando o inibidor se liga transientemente a C3b ou a C4b na convertase e, desse modo, dissocia outros membros do complexo, tornando-o enzimaticamente inativo (uma vez que o componente liberado é o próprio domínio catalítico da protease). O segundo é a atividade de cofator, que requer o reconhecimento de C3b ou de C4b por uma proteína plasmática que atue como cofator. Após essa interação, a protease – cofator I – cliva C3b ou C4b. A clivagem de C3b pelo fator I faz com que a convertase se inative irreversivelmente (ocorre a formação de iC3b, que não participa da formação da convertase).

## Complexo de ataque à membrana

A clivagem de C5 gera C5a, a mais potente das anafilotoxinas do complemento, e C5b. C5b se associa a C6 e a C7, gerando um trímero lipofílico, que é a porção inicial do complexo de ataque à membrana (e-Figura 44.1). O trímero C5b67 se insere na bicamada lipídica e age como um sítio de ligação para C8 e C9. C9 sofre autopolimerização, acumulando de 12 a 18 moléculas de C9 para a formação de uma estrutura em formato de anel, completando o complexo de ataque à membrana. O complexo de ataque à membrana lembra o formato de uma rosca, com um poro de 10 nm em seu centro. Esse poro permite que água e íons entrem nas células, levando a sua lise osmótica. Muitos patógenos, como as bactérias gram-positivas, têm uma cápsula que as torna resistentes à lise. Nesses casos, a opsonização, levando à fagocitose, é a principal maneira de eliminar esses organismos.

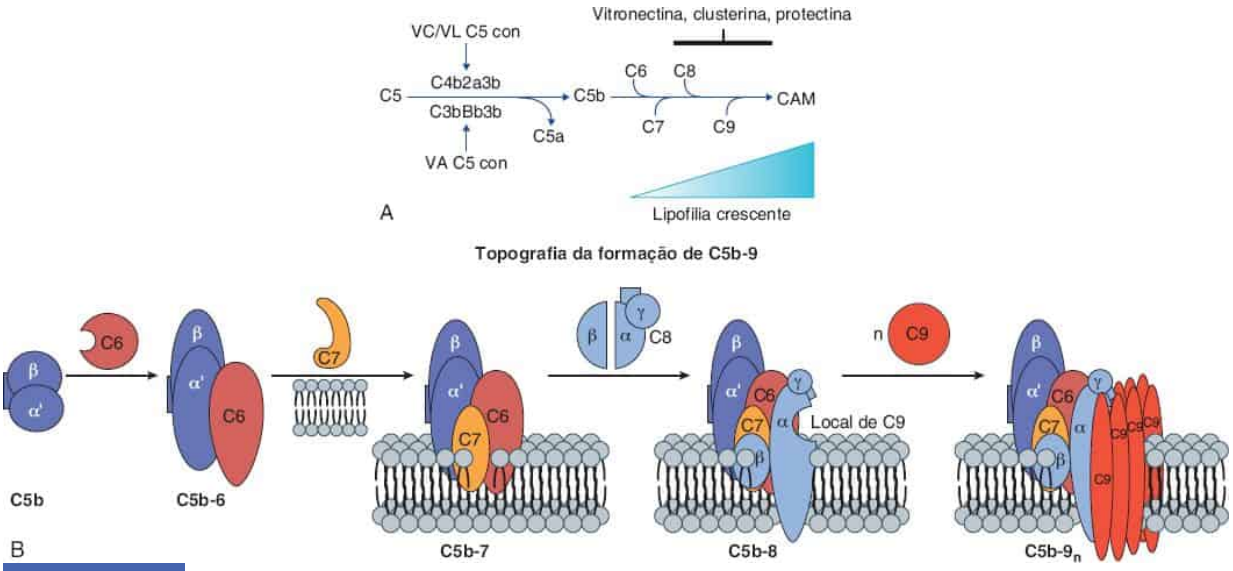


**E-FIGURA 44.1 Ativação de C5 e do complexo de ataque à membrana (CAM). A.** As C5 convertases (con) são as mesmas C3 convertases, exceto por um C3b ligado a C4bC2a ou a um segundo C3b no caso da C5 convertase da via alternativa (VA). **B.** Representação esquemática da formação do CAM em uma membrana celular. C5b (composto por duas cadeias) se liga a C6 e, depois, a C7. O complexo C5b-7 pode se inserir em uma membrana e, então, ligar-se a C8 (composto por três cadeias) e a vários C9, formando um poro, ou canal, na membrana plasmática. A ausência completa de C5, C6, C7, C8 ou C9 predispõe o indivíduo a infecções por *Neisseria*, especialmente por meningococos (Capítulo 282), mas não a outros distúrbios infecciosos ou imunes. Embora não seja mostrado nesta figura (ver Figura 44.4), a properdina estabiliza as C5 convertases e, geralmente, é necessária para a atividade eficiente das C3 convertases e de C5. VC = via clássica; VL = via da lectina. (Modificada de Liszewski MK, Atkinson JP. Regulatory proteins of complement. In: Volanakis JE, Frank MM, eds. *The Human Complement System in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1998.)

O complexo de ataque à membrana parece ser essencial apenas para a eliminação de *Neisseria* spp. Indivíduos com deficiência completa de C5, C6, C7, C8 ou C9 apresentam risco elevado de infecção por meningococos ou gonococos (Capítulos 282 e 283). A deficiência de C9 é uma imunodeficiência comum no Japão, com frequência de heterozigose em torna de 3 a 5%. Desse modo, a deficiência em heterozigose parece não ser deletéria para a população em geral, mas pode apresentar uma vantagem seletiva.

A ativação extensa do complemento durante uma resposta inflamatória pode resultar em deposição de complexo de ataque à membrana suficiente para produzir a lise da célula hospedeira. Entretanto, as células hospedeiras apresentam mecanismos para resistir às mudanças osmóticas causadas pelo complexo de ataque à membrana e para bloquear a formação desse complexo (a proteína é conhecida como protectina ou CD59). Os efeitos não letais da deposição de complexos de ataque à membrana sublíticos são possivelmente capazes de contribuir para estados patológicos. Na maior parte das células, isso ocorre por intermédio da ativação de várias vias de sinalização intracelular.

A resposta à deposição de complexos de ataque à membrana nos locais de ativação do complemento depende do tipo celular envolvido (Tabela 44.8). Nas células fagocíticas, como neutrófilos ou macrófagos, a inserção de complexos de ataque à membrana sublíticos promove a produção de espécies reativas de oxigênio (p. ex., superóxido, peróxido de hidrogênio), bem como a liberação de prostaglandinas e leucotrienos. Plaquetas sofrendo uma

*inserção de complexo de ataque à membrana* expõem fosfatidilserina na porção externa de sua membrana plasmática, facilitando a montagem de complexos enzimáticos de coagulação sanguínea sobre a sua superfície, com um efeito potencial de pró-coagulação. Sobre as células endoteliais, a deposição de complexos de ataque à membrana induz a síntese de interleucina-1α (IL-1α), que leva a uma ativação autócrina e parácrina adicional da célula endotelial. Isso estimula um estado pró-coagulação por (1) alterar a composição fosfolipídica da membrana endotelial; (2) induzir a síntese de fator tecidual e aumentar a síntese do inibidor de ativador de plasminogênio; (3) aumentar a expressão de moléculas de adesão, incluindo a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e selectina E e (4) estimular as células endoteliais a proliferarem por intermédio da produção de fatores de crescimento. Em resumo, embora a morte celular não ocorra em geral, a deposição de níveis sublíticos de complexos de ataque à membrana promove uma situação potencialmente perigosa, com o aumento de inflamação, um estado pró-coagulação e proliferação celular. É claro que parte dessa resposta é necessária nos locais de lesão para a eliminação de patógenos e de debris para facilitar o reparo das feridas. A curta duração da ativação do complemento e a presença de inibidores ajudam a manter a homeostase.

**Tabela 44.7** **O sistema complemento medeia processos patológicos e sua inibição trata a condição.**

| DOENÇA | FISIOPATOLOGIA | ETIOLOGIA | TRATAMENTO | APROVAÇÃO PELA FDA |
|---|---|---|---|---|
| HPN | Lise de eritrócitos | Mutação adquirida em células-tronco somáticas hematopoéticas em um gene necessário para a síntese da âncora de GPI | mAC para C5 | Sim |
| SHUa | Danos às células endoteliais | Variantes de perda de função herdadas em reguladores da VA ou variantes de ganho de função em ativadores da VA | mAC para C5 | Sim |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AEH | Geração de bradicinina | Variantes autossômicas dominantes no gene inibidor de C1 | Reposição do inibidor de C1<br>Bloqueio do receptor de bradicinina<br>Inibidor de calicreína | Sim<br>Sim<br>Sim |
| DMI | Degeneração da retina | Variantes hereditárias em um regulador (FH ou FI) ou ganho de função em um componente da via alternativa (C3 ou FB) | Ensaios clínicos em progresso | Não |

SHUa = síndrome hemolítico-urêmica atípica; DMI = degeneração macular relacionada com a idade; VA = via alternativa; FB = fator B; FDA = Food and Drug Administration; FH = fator H; FI = fator I; AEH = angioedema hereditário; GPI = glicosil fosfatidilinositol, do inglês *glycosyl phosphatidylinositol*; mAC = anticorpo monoclonal; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna.

**Tabela 44.8** **Respostas à ativação sublítica de complexos de ataque à membrana.**

| TIPO CELULAR | EFEITOS |
|---|---|
| Maior parte das células | Aumento do fluxo de cálcio intracelular<br>Ativação de proteínas G<br>Ativação de proteinoquinases<br>Ativação de fatores de transcrição<br>Proliferação |
| Neutrófilos e macrófagos | Liberação de espécies reativas de oxigênio<br>Ativação de fosfolipase A2<br>Liberação de prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos |
| Plaquetas | Liberação de ATP<br>Aumento da expressão de selectina P<br>Mudanças pró-coagulantes na membrana plasmática |

| | |
|---|---|
| Células endoteliais | Aumento na síntese de IL-1α<br>Aumento de liberação de fator tecidual<br>Aumento de liberação de fator de von Willebrand<br>Aumento da síntese dos fatores de crescimento: derivado de plaquetas e básico de fibroblastos |
| Sinoviócitos | Aumento da síntese de prostaglandinas<br>Aumento da síntese de IL-6<br>Aumento da produção de metaloproteinase de matriz |
| Epitélio glomerular | Ativação de fosfolipase $A_2$<br>Síntese de prostaglandinas<br>Aumento da síntese de colágeno e de fibronectina |
| Oligodendrócitos | Aumento da síntese de proteína básica de mielina e proteolipídios<br>Aumento da proliferação |

ATP = trifosfato de adenosina; IL = interleucina.

A regulação da formação do complexo de ataque à membrana é importante clinicamente (Figura 44.5). Duas proteínas plasmáticas, clusterina e S-proteína (vitronectina), se ligam ao complexo C5b-7 e evitam sua associação com lipídios da membrana plasmática. C8 e várias moléculas de C9 aderem a esse complexo solúvel, chamado de *C5b-9 solúvel*, que é liticamente inativo. CD59 (protectina) é um inibidor da formação do complexo de ataque à membrana encontrado na membrana plasmática. Essa pequena glicoproteína se liga à membrana plasmática por uma ponte de glicosil fosfatidilinositol (a chamada âncora de GPI). Ela se liga a C5b-8, inserido na membrana celular, evitando a ligação e a polimerização de C9. A expressão de CD59 é deficiente em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (Capítulo 151), em razão da incapacidade de síntese de âncoras de GPI, utilizadas por essa e por muitas outras proteínas de membrana (inclusive o fator de aceleração de decaimento [FAD]). As características clínicas da HPN são principalmente a hemólise crônica e a trombose intermitente. A hemólise é causada pela ativação do complemento sobre os eritrócitos em razão da falta de FAD e, particularmente, de CD59. A trombose (Capítulo 73) possivelmente é secundária à ativação intravascular do complemento, causando ativação das células endoteliais. O principal defeito é a mutação adquirida nas células-tronco hematopoéticas em um gene do cromossomo X responsável por codificar a primeira enzima na via de síntese de âncoras de GPI.

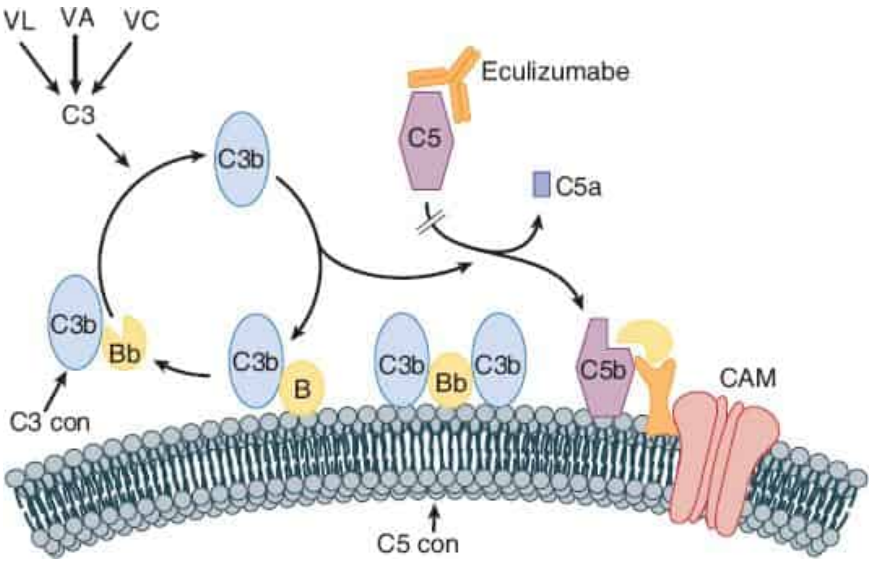


**FIGURA 44.5 Ativação do complemento e mecanismo de ação de eculizumabe (anticorpo monoclonal para C5).** A via alternativa (VA) sofre uma hidrólise espontânea constantemente, mas pode ser induzida pela via clássica (VC) e pela via de lectina (VL). O C3b formado interage com o fator B (B), que é, então, clivado pelo fator D, formando uma C3 convertase (C3bB). Conforme mais C3b é gerado, uma fração se liga à C3 convertase e forma uma C5 convertase. Anticorpos monoclonais contra C5 (eculizumabe) previnem a clivagem de C5 pela C5 convertase. A figura não mostra, mas properdina se liga a ambas as convertases (C3 e C5), aumentando suas meias-vidas em aproximadamente cinco a dez vezes (de cerca de 30 segundos para vários minutos). (Modificada de Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome [aHUS]. *Mol Immunol.* 2013;56[3]:199-212.)

## Anafilotoxinas

As anafilotoxinas exercem um papel inicial importante disparando uma resposta inflamatória local uma vez que elas ativam vias que preparam a célula para encarar um patógeno ou uma lesão (Tabela 44.9). Como o complexo de ataque à membrana, as anafilotoxinas são outra fonte importante de dano patológico potencial resultante da ativação do complemento. Esses peptídios, C3a e C5a, são clivados a partir de suas proteínas respectivas durante a ativação do complemento. Eles apresentam 77 (C3a) ou 74 (C5a) aminoácidos e contêm uma arginina essencial na porção carbóxi (C)-terminal. Eles interagem com receptores de anafilotoxinas. No plasma, a arginina C-terminal é removida pela carboxipeptidase-N a partir de anafilotoxinas não ligadas a seus receptores. Dependendo da resposta estudada, essa remoção inativa totalmente a anafilotoxina ou reduz sua potência em cerca de 1.000 vezes.

O receptor de C5a (C5aR [CD88]) é uma proteína com sete domínios transmembrana que transduz a ligação do ligante extracelular a uma sinalização por proteína G. Expresso em

células mieloides, particularmente em neutrófilos e em eosinófilos, ele medeia a poderosa propriedade quimiotática de C5a para esses dois tipos celulares. A sinalização por CD88 leva à secreção rápida de todo o conteúdo em grânulos. Isso inclui lipases e proteases, bem como lactoferrina de neutrófilos e peroxidase, proteína básica principal e proteína catiônica de eosinófilos. C5a também induz a liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF; do inglês, *tumor necrosis factor*), IL-1, IL-6, IL-8 e moléculas de adesão, promovendo a resposta inflamatória. C5aR é expresso em vários outros tecidos, incluindo hepatócitos, epitélio brônquico e alveolar, endotélio vascular, células mesangiais e células epiteliais tubulares renais e nas células neuronais. Essas células são ativadas pela ligação ao receptor, promovendo a produção e a liberação de citocinas, quimiocinas e prostaglandinas – atividades que induzem a proliferação celular.

O receptor de C3a também é uma proteína com sete domínios transmembrana. Ele é expresso em quase todas as células mieloides, incluindo mastócitos, onde ele medeia a liberação de mediadores alérgicos. C3aR também foi detectado em muitos tecidos, incluindo no cérebro e nos pulmões.

As anafilotoxinas têm muitos efeitos biológicos. Em geral, provocam contração da musculatura lisa e recrutamento de granulócitos, monócitos e mastócitos. Teoricamente, podem contribuir para a fisiopatologia de qualquer condição inflamatória. Em modelos de doenças, foi demonstrado que C3a e C5a atuam em condições patológicas como a síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos, choque séptico, lesão miocárdica por isquemia e reperfusão, asma, artrite reumatoide, LES e síndrome inflamatória intestinal. Os peptídios de anafilotoxinas também são responsáveis pela síndrome pós-perfusão observada em pacientes que recebem hemodiálise ou submetidos à circulação extracorpórea. A exposição do sangue às membranas de diálise ou de perfusão causa a ativação do complemento. Alguns minutos após o início da circulação extracorpórea, ocorre elevação importante dos níveis de C3a e de C5a no circuito extracorpóreo que retorna ao paciente. Esse aumento pode estar associado a distúrbios respiratórios, hipertensão pulmonar e edema pulmonar. Foi mostrado que o intervalo de tempo em que os pacientes ficam em ventilação após a cirurgia com circulação extracorpórea está relacionado com os níveis de C3a gerado durante a reperfusão.

**Tabela 44.9** **Distribuição de receptores de anafilotoxinas e suas respostas celulares.**

| TIPO CELULAR | RESPOSTAS |
|---|---|
| **C5aR (CD88)** | |
| Neutrófilos | Quimiotaxia |
| Eosinófilos | Liberação de enzimas |
| Basófilos | Geração de espécies reativas de oxigênio |
| Mastócitos | Aumento da expressão de moléculas de adesão |

| | |
|---|---|
| Monócitos | Aumento da síntese de IL-1, IL-6 e IL-8 |
| | Síntese de prostaglandina e leucotrienos |
| Hepatócitos | Aumento da síntese de reagentes de fase aguda |
| Epitélio pulmonar | Aumento de IL-8 |
| Células neuronais | Ativação celular |
| Células endoteliais | Aumento da expressão de selectina P |
| Células epiteliais/mesangiais renais | Proliferação e síntese de fatores de crescimento |
| **C3aR** | |
| Eosinófilos | Quimiotaxia |
| Mastócitos | Liberação de enzimas |
| Plaquetas | Geração de espécies reativas de oxigênio |
| | Aumento da expressão de moléculas de adesão |
| Células epiteliais, endoteliais etc. | Ativação celular |

IL = interleucina.

C3a e C5a têm sido relacionados com o início e o prolongamento da SDRA (Capítulo 96) e com a falência de múltiplos órgãos. Após traumatismo importante, os níveis de C3a medidos sugerem que houve ativação de todo o conjunto circulante de C3. Essa ativação causa broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, hipotensão e adesão de leucócitos ao endotélio vascular. A ativação dos leucócitos perpetua o ciclo de dano tecidual com ativação adicional do complemento. Elevações contínuas nos níveis de C3a no caso de choque ou de SDRA é um sinal de prognóstico ruim. C3a e C5a também parecem desempenhar um papel importante na patogênese da asma (Capítulo 81).

## Receptores do complemento

A opsonização do alvo por C4b e por C3b é efetiva para a prevenção de infecções porque esses dois fragmentos de complemento (e os produtos subsequentes de clivagem no caso de C3b) são ligantes para os receptores do complemento (Figura 44.6). Após a ligação covalente de C4b e de C3b, ocorre aderência imunológica entre o microrganismo opsonizado e as células do sistema imune, predominantemente neutrófilos, monócitos e macrófagos. As opsoninas do complemento são mediadoras altamente efetivos da aderência imune. Nas células fagocíticas, isso é o início do processo de ingestão e de destruição do antígeno-alvo.

Nos eritrócitos, a aderência imune é seguida pela transferência da carga coberta por C4b/C3b para monócitos e macrófagos no fígado e no baço. CR1 é particularmente eficiente nesse processo de aderência imune. Modificações proteolíticas em C3b formam iC3b, que é um ligante para os receptores altamente fagocíticos CR3 e CR4. Uma degradação adicional de iC3b formando C3d leva a uma interação com CR2, reduzindo o limiar de ativação de células B. Em geral, o processo é projetado para alcançar dois objetivos: (1) destruição do microrganismo pelo processo de fagocitose e (2) recobrir os antígenos microbianos para uma resposta imune adaptativa. Por exemplo, células dendríticas foliculares e linfócitos B expressam CR1, CR2, CR3 e CR4, que facilitam a ligação, a internalização e a apresentação para outras células imunes de antígenos recobertos por complemento. CR3 e CR4 facilitam a fagocitose e CR2 em células dendríticas foliculares facilita a geração de memória imunológica.

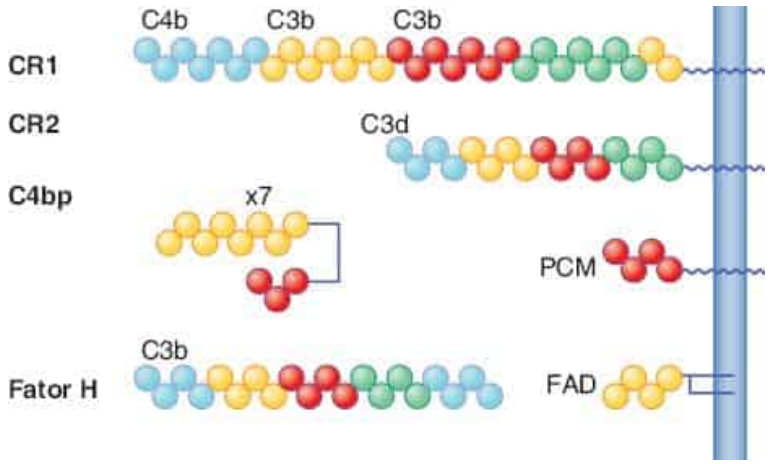


**FIGURA 44.6 Modelo de reguladores do complemento necessários para a inibição da ativação do complemento em células próprias nas etapas de clivagem de C3 e de C5.** Os *círculos* representam repetições individuais de controle do complemento (cerca de 60 aminoácidos cada um) e o *sombreado* indica unidades com maior organização compostas por várias repetições. As localizações aproximadas para a ligação dos fragmentos C3b e C4b são indicadas. Fator H e C4bp são proteínas plasmáticas. C4bp = proteínas ligadoras de C4; CR = receptor do complemento, do inglês *complement receptor*; FAD = fator de aceleração do decaimento; PCM = proteína cofator de membrana.

## INIBIDORES DO COMPLEMENTO

Dados os muitos estados patológicos em que o complemento é um dos mediadores centrais da patologia, não é surpreendente que inibidores do complemento estejam em desenvolvimento pré-clínico ou clínico para o tratamento de doenças humanas (Tabela 44.2 e Figura 44.6).[15b] Esses inibidores têm diferente formatos. Enquanto alguns deles são variações de inibidores

fisiológicos, outros são produtos de buscas em biologia molecular para a descoberta de novos compostos.

É importante levar em consideração em que local da via do complemento um inibidor deve ser projetado para agir. A inibição de vias de ativação limita a produção de peptídios ativos biologicamente. A inibição da ativação de C3 não apenas evita a geração da anafilotoxina C3a como também deixa o paciente suscetível a infecções por limitar a deposição de C3b sobre os alvos. A inibição da deposição de C3b reduziria a habilidade de o paciente remover complexos imunes, potencialmente resultando em danos renais, pulmonares e/ou vasculares. Isso também poderia promover o desenvolvimento de anticorpos para antígenos do próprio indivíduo.

A inibição das convertases de C5 é um objetivo atraente porque isso preveniria a geração da anafilotoxina C5a e do complexo de ataque à membrana (Figura 44.5). Essa estratégia inibiria a ativação do complemento sem limitar a deposição de C3b. Inibidores baseados nesse conceito obtiveram sucesso; o anticorpo monoclonal contra C5 foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de HPN e de síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) (Capítulo 163).

Outras considerações a respeito da inibição do complemento incluem se ela é de curto ou longo prazo e se ela é sistêmica ou local. A inibição a longo prazo do complemento, particularmente dos passos iniciais, possivelmente predispõe a infecções e, possivelmente, a autoimunidade. É improvável que a inibição a curto prazo (horas ou dias) de qualquer passo cause problemas. Uma vez que a inflamação é, em geral, um fenômeno local, vários mecanismos estão sendo testados para ativarem inibidores do complemento nesses locais. Dessa maneira, níveis elevados de inibição podem ser obtidos quando necessário e com menores doses de inibidor.

## Inibidores naturais do complemento

Compostos que ocorrem naturalmente e controlam a ativação do complemento incluem produtos ou extratos de plantas, fungos, insetos, bactérias, vírus e venenos. O mecanismo de inibição do complemento por alguns desses produtos naturais é conhecido e tem importância experimental e clínica. Particularmente, para conseguirem se proteger do sistema complemento do hospedeiro, poxvírus, herpes-vírus e flavivírus produzem substâncias que mimetizam os reguladores humanos das células que eles invadiram ou proteínas capazes de se ligarem aos reguladores do hospedeiro, como a proteína fator H. Bactérias também expressam uma ampla variedade de inibidores do sistema do complemento humano. *Staphylococcus aureus*, por exemplo, sintetiza até 10 proteínas diferentes que inibem quase todos os passos da cascata do complemento. O fator do veneno de cobra (FVC) é uma forma modificada de C3b secretada pelas glândulas de veneno das cobras, localizadas na cavidade oral. Ela é uma glicoproteína de 144.000 dáltons que forma uma convertase da via alternativa em associação com o fator B do hospedeiro. Após sua injeção, FCV promove ativação significativa da via alternativa, resultando em choque e em lesão microvascular pulmonar em animais de experimentação. Ele é resistente aos inibidores do hospedeiro porque o local de interação encontra-se alterado no FVC. Talvez o inibidor da ativação do complemento mais amplamente utilizado seja a heparina. Ela diminui a ativação da via clássica e da via

alternativa. Na prática clínica, o efeito anticomplemento da heparina tem sido utilizado para prevenir a ativação do complemento durante cirurgias com circulação extracorpórea. Medidas de produtos de ativação do complemento, com C3b ou C5b-9 solúvel, após cirurgias com circulação extracorpórea mostraram reduções entre 35 e 70% em pacientes adultos e pediátricos quando foram utilizados circuitos extracorpóreos cobertos por heparina. Embora vários estudos tenham abordado a redução da ativação do complemento com circuitos de circulação extracorpórea recobertos por heparina, houve poucas tentativas de correlacionar esses dados com o desfecho clínico.

## Anti-C5

O inibidor do complemento que ganhou a maior atenção como agente terapêutico para interromper a ativação do sistema complemento é o anticorpo monoclonal contra C5, que evita sua clivagem em C5a (anafilotoxina potente) e em C5b (iniciador do complexo de ataque à membrana) (Figura 44.5). A geração de C3b e de C4b ainda ocorre, permitindo a opsonização de patógenos e a formação de complexos imunes. Uma vez que a ativação dos componentes iniciais da cascata do complemento também é importante para a manutenção da tolerância a autoantígenos, a inibição da ativação de C5 é menos preocupante do que a ativação da inibição de C3. A única consequência da deficiência de C5 em seres humanos é o aumento no risco de infecções por *Neisseria* (Capítulos 282 e 283), que pode ser mitigada pela vacinação. O anticorpo monoclonal anti-C5 – eculizumabe – teve seu uso aprovado pela FDA para pacientes com HPN e SHUa.

O sistema complemento está passando por um renascimento. Existem vários motivos, mas provavelmente o principal é a descoberta de que mutações em reguladores do complemento causam SHUa e DMI. Em segundo lugar está o sucesso terapêutico do anticorpo monoclonal contra C5 no tratamento de SHUa e de HPN. Em terceiro lugar, a introdução de C1-INH purificado, de inibidores de calicreína e de antagonista do receptor de bradicinina para prevenção e tratamento dos edemas de pacientes com angioedema hereditário. Por último, dados recentes intrigantes implicam o sistema complemento na fisiopatologia de vários distúrbios, incluindo DMI, lesão por isquemia e reperfusão, regeneração de órgãos, desenvolvimento do cérebro (destruição de sinapses indesejáveis), obesidade, asma, fenômenos de ativação de linfócitos T associados a doenças alérgicas ou reumáticas[16] e muito mais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Barnum S. Complement: a primer for the coming therapeutic revolution. *Pharmacol Ther*. 2017;172:63-72.
2. Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, et al. Production of complement components by cells of the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2017;188:183-194.

3. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, et al. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol*. 2017;18:1288-1298.
4. Killick J, Morisse G, Sieger D, et al. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2018;40:37-48.
5. Sandhu V, Quan M. SLE and serum complement: causative, concomitant or coincidental? *Open Rheumatol J*. 2017;11:113-122.
5b. Boudhabhay I, Poillerat V, Grunenwald A, et al. Complement activation is a crucial driver of acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Kidney Int.* 2021;99:581-597.
6. West EE, Kolev M, Kemper C. Complement and the regulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:309-338.
7. Garcia BL, Zwarthoff SA, Rooijakkers SH, et al. Novel evasion mechanisms of the classical complement pathway. *J Immunol*. 2016;197:2051-2060.
8. López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, et al. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;85:86-97.
9. Harrison RA. The properdin pathway: an "alternative activation pathway" or a "critical amplification loop" for C3 and C5 activation? *Semin Immunopathol*. 2018;40:15-35.
10. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Science Transl Med*. 2017;9:1-13.
11. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int*. 2016;89:278-288.
12. Cook HT, Pickering MC. Clusters not classifications: making sense of complement-mediated kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:9-12.
13. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129:2847-2856.
14. Skattum L. Analysis of C3 nephritic factors by ELISA. *Methods Mol Biol*. 2019; 1901:177-182.
14b. Shahulhameed S, Vishwakarma S, Chhablani J, et al. A systematic investigation on complement pathway activation in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:1-14.
15. Toomey CB, Johnson LV, Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: bridging genetic associations and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:38-57.
15b. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18:707-729.
16. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation—an overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40:49-64.

Cecil

# SEÇÃO 8

## § DOENÇAS CARDIOVASCULARES


45 ABORDAGEM DO PACIENTE COM POSSÍVEL DOENÇA CARDIOVASCULAR

46 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

47 FUNÇÕES CARDÍACA E CIRCULATÓRIA

48 ELETROCARDIOGRAFIA

49 ECOCARDIOGRAFIA

50 EXAMES DE IMAGEM CARDÍACOS NÃO INVASIVOS

51 CATETERISMO E ANGIOGRAFIA

52 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

53 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: MANEJO E PROGNÓSTICO

54 DOENÇAS DO MIOCÁRDIO E DO ENDOCÁRDIO

55 PRINCÍPIOS DE ELETROFISIOLOGIA

56 ABORDAGEM AO PACIENTE COM SUSPEITA DE ARRITMIA

57 ABORDAGEM A PARADA CARDÍACA E ARRITMIAS POTENCIALMENTE FATAIS

**58** ARRITMIAS CARDÍACAS SUPRAVENTRICULARES

**59** ARRITMIAS VENTRICULARES

**60** CIRURGIA E PROCEDIMENTOS INTERVENCIONISTAS ELETROFISIOLÓGICOS

**61** CARDIOPATIA CONGÊNITA EM ADULTOS

**62** *ANGINA PECTORIS* E CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL

**63** SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ANGINA INSTÁVEL E INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

**64** INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST E COMPLICAÇÕES

**65** TRATAMENTO INTERVENCIONISTA E CIRÚRGICO DA DOENÇA DA ARTÉRIA CORONÁRIA

**66** VALVOPATIA CARDÍACA

**67** ENDOCARDITE INFECCIOSA

**68** DOENÇAS PERICÁRDICAS

# 45 ABORDAGEM DO PACIENTE COM POSSÍVEL DOENÇA CARDIOVASCULAR

LEE GOLDMAN

Os pacientes com doenças cardiovasculares (DCV) podem apresentar uma grande variedade de sintomas e sinais, e cada um deles pode ser causado por condições não cardiovasculares. Da mesma maneira, pacientes com DCV substancial podem ser assintomáticos. Uma vez que as DCV são a principal causa de morte nos EUA e em outros países desenvolvidos, é crucial que os pacientes sejam avaliados cuidadosamente para a detecção precoce, que seus sinais ou sintomas sejam avaliados detalhadamente e que seja instituída terapia adequada. Melhoras no diagnóstico, na terapia e na prevenção contribuíram para uma redução de cerca de 70% nas taxas de morte por doença cardiovascular nos EUA desde a década de 1960, mesmo com ajustes para a idade. Além disso, entre pessoas com 65 anos ou mais, consultas regulares a um médico de cuidado primário estão associadas a redução de 25 a 30% na taxa de mortalidade total. Entretanto, a quantidade absoluta de mortes por DCV nos EUA não diminuiu proporcionalmente em razão do aumento na população com mais de 40 anos, bem como do envelhecimento da população em geral.

Ao avaliar um paciente com uma doença cardíaca conhecida ou suspeita, o médico precisa determinar rapidamente se existe uma condição potencialmente letal. Nessas situações, a avaliação deve focar na questão específica daquele momento e ser acompanhada pela realização rápida de exames adicionais direcionados adequadamente. Exemplos de condições potencialmente letais incluem o infarto agudo do miocárdio (IAM) (Capítulo 64), a angina instável (Capítulo 63), a dissecção aórtica (Capítulo 69), o edema pulmonar (Capítulo 73) e a embolia pulmonar (Capítulo 74).

## USO DA ANAMNESE PARA A DETECÇÃO DE MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

Os pacientes podem queixar-se espontaneamente de vários sinais/sintomas cardiovasculares (Tabela 45.1); porém, algumas vezes, esses sintomas são descobertos apenas com uma anamnese completa e cuidadosa. Em pacientes com DCV conhecida ou suspeita, perguntas a respeito das manifestações cardiovasculares são componentes essenciais da história da doença atual (HDA); em outros pacientes, essas questões são uma parte fundamental da revisão dos sistemas.

### Dor torácica

Desconforto ou dor torácica é a manifestação cardinal da isquemia miocárdica resultante de doença da artéria coronária (DAC) ou de qualquer outra condição que cause isquemia miocárdica por um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio pelo miocárdio em comparação com o suprimento de oxigênio (Capítulo 62). Dor de aparecimento recente, aguda e frequentemente persistente pode indicar IAM, angina instável ou dissecção aórtica; uma causa pulmonar, como embolia pulmonar aguda ou irritação pleural; uma condição musculoesquelética da parede torácica ou dos ombros; ou ainda uma anomalia do sistema digestório, como refluxo ou espasmo esofágico, úlcera péptica ou colecistite (Tabela 45.2). O desconforto torácico causado por infarto do miocárdio ocorre comumente sem uma causa clínica imediata ou óbvia e sua intensidade aumenta por pelo menos alguns minutos; a sensação pode variar desde desconforto até dor intensa (Capítulo 64). Embora possam ser utilizados vários adjetivos pelos pacientes na tentativa de descrever a sensação, os médicos devem desconfiar de qualquer desconforto, especialmente se ele irradiar para pescoço, ombro ou braços. A probabilidade de IAM pode ser estimada pela combinação de dados da anamnese, do exame físico e do eletrocardiograma (ECG) (e-Figura 45.1).[1] Testes rápidos com troponina de alta sensibilidade são muito úteis no rastreamento de pacientes com ECG não diagnósticos (Capítulo 63).[2,2b]

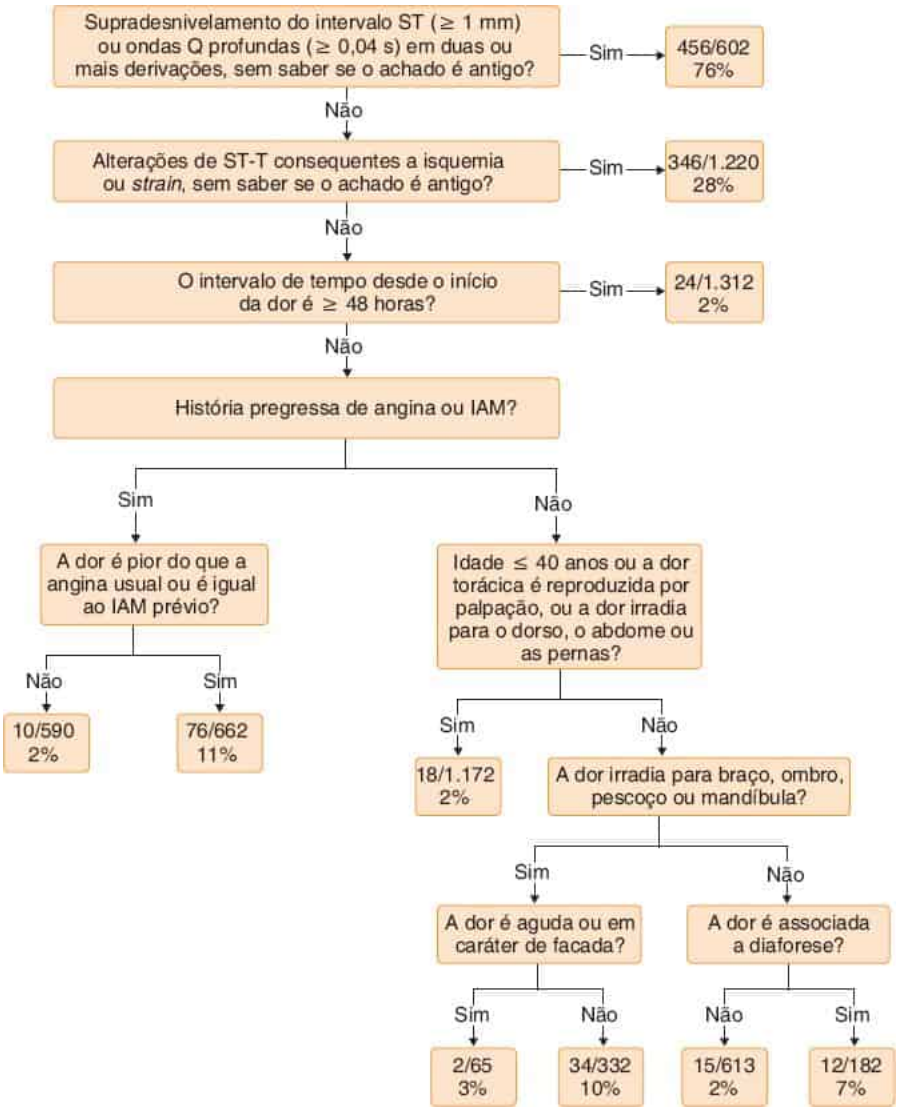


**E-FIGURA 45.1 Fluxograma para estimar o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) em departamentos de emergência em pacientes com dor torácica aguda.** Para cada subconjunto clínico, o risco aproximado de IAM é indicado. (Modificada de Pearson SD, Goldman L, Garcia TB, et al. Physician response to a prediction rule for the triage of emergency department patients with chest pain. *J Gen Intern Med*. 1994;9:241-247.)

| Tabela 45.1 | Sinais/sintomas cardinais de doenças cardiovasculares. |
|---|---|
| Dor ou desconforto torácico | |
| Dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, sibilos | |
| Palpitações, tontura, síncope | |
| Tosse, hemoptise | |
| Fadiga, fraqueza | |
| Dor nos membros durante esforços (claudicação) | |

O desconforto torácico causado por angina instável é clinicamente indistinguível daquele causado por infarto do miocárdio, exceto pelo fato de que o primeiro pode ser precipitado mais claramente pela atividade e pode

responder mais rapidamente à terapia antianginosa (Capítulo 63). A dissecção aórtica (Capítulo 69) se apresenta classicamente com início súbito de dor torácica intensa que irradia para o dorso; a localização da dor frequentemente fornece indícios sobre a localização da dissecção. Dissecções na aorta ascendente se apresentam comumente com desconforto torácico que irradia para o dorso, enquanto dissecções da aorta descendente frequentemente se apresentam com dor nas costas que irradia para o abdome. Dorsalgia ou história pregressa de hipertensão arterial ou outros fatores predisponentes, como a doença de Marfan, devem indicar uma avaliação cuidadosa dos pulsos periféricos para determinar se os grandes vasos foram afetados pela dissecção e deve ser solicitada radiografia do tórax para avaliar o tamanho da aorta. Se essa avaliação inicial for sugestiva, são indicados testes adicionais com ecocardiografia transesofágica, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). A dor da pericardite (Capítulo 68) pode simular a dor de um IAM, pode ser primariamente pleurítica ou pode ser contínua; um achado físico essencial é o atrito pericárdico. A dor da embolia pulmonar (Capítulo 74) comumente é de natureza pleurítica e é associada à dispneia; pode ocorrer hemoptise. A hipertensão pulmonar (Capítulo 75) de qualquer causa pode estar associada a desconforto torácico aos esforços; ela comumente está associada à dispneia intensa e à cianose.

Desconforto torácico episódico e recorrente pode ocorrer na angina *pectoris* e com muitas causas cardíacas e não cardíacas (Capítulo 62). Vários testes de esforço (Tabela 45.3) podem ser utilizados para provocar isquemia miocárdica reversível em indivíduos suscetíveis para ajudar a determinar se a isquemia é a explicação fisiopatológica do desconforto torácico (Capítulo 62).

## Dispneia

A dispneia, que é a conscientização desconfortável da respiração, comumente é causada por DCV ou pulmonares. Uma abordagem sistemática (ver Figura 77.2, no Capítulo 77) com exames selecionados quase sempre revela a causa. A dispneia aguda pode ser causada por isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial grave, tamponamento pericárdico, embolia pulmonar, pneumotórax, obstrução das vias respiratórias superiores, bronquite aguda ou pneumonia ou por superdosagem de alguns fármacos (p. ex., salicilatos). Dispneia crônica ou subaguda também é uma apresentação comum ou um sintoma frequente em pacientes com doenças pulmonares (Capítulo 77). A dispneia também pode ser causada por anemia grave (Capítulo 149) e pode ser confundida com a fadiga que é notada frequentemente em pacientes com doenças sistêmicas e neurológicas (Capítulos 241 e 368).

Na insuficiência cardíaca, a dispneia tipicamente é notada como “avidez por ar” e anseio ou urgência em respirar. A sensação de que a respiração está mais trabalhosa ou que é necessário mais esforço para respirar é mais típica de obstrução nas vias respiratórias ou de uma doença neuromuscular. Sensação de aperto ou constrição torácica durante a respiração é típica de broncoconstrição, que é causada comumente por doença obstrutiva das vias respiratórias (Capítulos 81 e 82), mas também pode ser vista no edema pulmonar. Sensação de “respiração pesada”, de “respiração rápida” ou uma necessidade de “respirar mais” está classicamente associada à falta de condicionamento físico.

Nas condições cardiovasculares, a dispneia crônica geralmente é causada por elevação da pressão venosa pulmonar como resultado de insuficiência ventricular esquerda (Capítulos 52 e 53) ou de valvopatia cardíaca (Capítulo 66). A ortopneia, que é uma exacerbação da dispneia quando o paciente está reclinado, é causada por aumento no trabalho da respiração em razão de maior retorno venoso para a vasculatura pulmonar ou da perda de assistência gravitacional para o esforço diafragmático. A dispneia paroxística noturna é uma forma grave de dispneia que desperta o paciente à noite e o força a adotar a posição sentada ou ortostática para promover redistribuição gravitacional do líquido. Uma característica notável é que a diurese aguda alivia a dispneia causada por insuficiência cardíaca grave, mas o alívio dos sinais/sintomas não está sempre relacionado diretamente com o grau da diurese.[3]

**Tabela 45.2** **Causas de dor torácica.**

| CONDIÇÃO | LOCALIZAÇÃO | CARACTERÍSTICAS | DURAÇÃO | FATORES DE AGRAVAMENTO OU ALÍVIO |
|---|---|---|---|---|
| **CAUSAS CARDIOVASCULARES** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Angina | Região retroesternal; irradia para (ou é ocasionalmente isolada em) pescoço, mandíbula, epigástrio, ombro ou braços (o esquerdo é o mais comum) | Pressão, queimação, aperto, sensação de peso, indigestão | < 2 a 10 min | Precipitada por exercício, tempo frio ou estresse emocional; aliviada por repouso ou nitroglicerina; angina atípica (Prinzmetal) pode não estar relacionada com atividade, frequentemente no início da manhã |
| Angina instável ou em repouso | A mesma da angina | As mesmas da angina, porém mais intensas | Geralmente < 20 min | Os mesmos da angina, com menor tolerância aos esforços o em repouso |
| Infarto do miocárdio | Subesternal ou pode irradiar como a angina | Sensação de peso, pressão, queimação, constrição | ≥ 30 min, mas é variável | Não é aliviada por repouso ou nitroglicerina |
| Pericardite | Geralmente começa sobre o esterno ou na direção do ápice cardíaco e pode irradiar para pescoço ou ombro esquerdo; frequentemente é mais localizada do que a dor do infarto do miocárdio | Aguda, semelhante a facada | Dura muitas horas ou dias; pode piorar e melhorar | Agravada por respirações profundas, ao girar o tórax ou decúbito dorsa é aliviada ao se sentar e ao se inclinar para a frente |
| Dissecção aórtica | Face anterior do tórax; pode irradiar para o dorso | Excruciante, dilacerante, semelhante a facada | Início súbito, constante | Geralmente ocorre em pacientes hipertensos ou com condições |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | predisponentes como a síndrome de Marfan |
| Embolia pulmonar (com frequência não ocorre dor torácica) | Região subesternal ou sobre a área de infarto pulmonar | Dor pleurítica (no infarto pulmonar) ou semelhante à angina | Início súbito; minutos a menos de 1 h | Pode ser agravada pela respiração |
| Hipertensão pulmonar | Subesternal | Pressão; opressiva | Semelhante à angina | Agravada por esforço |
| **CAUSAS NÃO CARDÍACAS** | | | | |
| Pneumonia com pleurisia | Localizada sobre a área envolvida | Pleurítica, localizada | Breve ou prolongada | Respiração dolorosa |
| Pneumotórax espontâneo | Unilateral | Aguda, bem localizada | Início súbito, dura muitas horas | Respiração dolorosa |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Distúrbios musculoesqueléticos | Variável | Dolorimento | Duração curta ou longa | Agravada pelo movimento; relato de esforço ou lesão muscular |
| Herpes-zóster | Distribuição em dermátomos | Queimação, prurido | Prolongada | Nenhuma |
| Refluxo esofágico | Subesternal, epigástrica | Queimação, desconforto visceral | 10 a 60 min | Agravada pelas refeições, pelo decúbito dorsal pós-prandial; alívio com antiácidos |
| Úlcera péptica | Epigástrica, subesternal | Queimação visceral, dolorimento | Prolongada | Alívio com refeições, antiácidos |
| Doenças na vesícula biliar | Epigástrica, quadrante superior direito do abdome | Visceral | Prolongada | Pode não ser provocada ou ocorrer após as refeições |
| Estado de ansiedade | Frequentemente precordial | Variável; a localização frequentemente muda de lugar | Varia; frequentemente fugaz | Situacional |

Modificada de Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In: *Cecil Essentials of Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 34-35.

**Tabela 45.3** **Protocolos comuns de teste de esforço.***

| PROTOCOLO | ESTÁGIO | DURAÇÃO (min) | NOTA (%) | RITMO (km/h) | EQUIVALENTES METABÓLICOS NA CONCLUSÃO | CLASSE FUNCIONAL |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Protocolo Bruce modificado† | 1 | 3 | 0 | 2,7 | 2,5 | III |
| | 2 | 3 | 10 | 2,7 | 5 | II |
| | 3 | 3 | 12 | 4,0 | 7 | I |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 4 | 3 | 14 | 5,4 | 10 | I |
| | 5 | 3 | 16 | 6,7 | 13 | I |
| Protocolo Naughton‡ | 0 | 2 | 0 | 3,2 | 2 | III |
| | 1 | 2 | 3,5 | 3,2 | 3 | III |
| | 2 | 2 | 7 | 3,2 | 4 | III |
| | 3 | 2 | 10,5 | 3,2 | 5 | II |
| | 4 | 2 | 14 | 3,2 | 6 | II |
| | 5 | 2 | 17,5 | 3,2 | 7 | I |

*Os protocolos de rampa, em que a carga de trabalho é gradualmente aumentada com base na capacidade funcional estimada do paciente para alcançar o esforço máximo em aproximadamente 10 minutos, também são úteis. †Normalmente usado em pacientes ambulatoriais. ‡Normalmente usado em pacientes com infarto do miocárdio recente, angina instável ou outras condições que provavelmente limitem o exercício. Modificada de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

## Palpitações

Palpitações (Capítulo 56) descrevem a sensação subjetiva de frequência cardíaca irregular ou anormal. As palpitações podem ser causadas por qualquer arritmia (Capítulos 58 e 59), com ou sem doença cardíaca estrutural importante. As palpitações podem ser definidas em termos de duração e frequência dos episódios; dos fatores precipitadores e relacionados e por qualquer sintoma associado, como dor torácica, dispneia, tontura ou síncope. É crucial que a anamnese seja feita para determinar se as palpitações são causadas por contrações cardíacas irregulares ou regulares. A sensação associada a uma contração prematura (extrassístole) atrial ou ventricular, frequentemente descrita como "um batimento que foi pulado" ou "uma reviravolta no coração", precisa ser diferenciada do ritmo irregular da fibrilação atrial e do ritmo rápido, porém regular, da taquicardia supraventricular. Sintomas associados de dor torácica, dispneia, tontura ou diaforese sugerem um efeito importante no débito cardíaco e exigem avaliação adicional. Em geral, a avaliação começa com um ECG ambulatorial (Tabela 45.4), que é indicado para pacientes com palpitações associadas a doença cardíaca estrutural ou sinais/sintomas substanciais. Dependendo da série, entre 9 e 43% dos pacientes têm doença cardíaca importante. Nesses pacientes, é necessária uma avaliação mais detalhada (ver Figura 56.1, no Capítulo 56).

*Tonturas* ou *síncopes* (Capítulo 56) podem ser causadas por qualquer condição que diminua o débito cardíaco (p. ex., bradiarritmia, taquiarritmia, obstrução do influxo ou do efluxo ventricular direito ou esquerdo, tamponamento cardíaco, dissecção aórtica ou grave falência de bomba), por instabilidade vasomotora mediada por reflexos (p. ex., síncope vasovagal, situacional ou do seio carotídeo) ou por hipotensão ortostática (ver Tabela 56.1, no Capítulo 56). As doenças neurológicas (p. ex., enxaqueca, ataques isquêmicos transitórios ou convulsões) também podem causar perda transitória da consciência. A anamnese, o exame físico e o ECG frequentemente diagnosticam a causa da síncope (ver Tabela 56.2, no Capítulo 56). Síncopes causadas por arritmia cardíaca geralmente ocorrem sem aviso. Síncopes aos esforços ou logo após o término do esforço físico tipicamente são causadas por estenose aórtica e por miocardiopatia hipertrófica obstrutiva. Em muitos pacientes são necessários exames adicionais para documentar uma doença do sistema nervoso central, a causa da redução do débito cardíaco ou a síncope causada pelo seio carotídeo. Quando a anamnese, o exame físico e o ECG não fornecem informações diagnósticas úteis que apontem para uma causa específica da síncope, é imperativo que os pacientes com doença cardíaca ou com um ECG anormal sejam testados com monitoramento ambulatorial contínuo de ECG para diagnosticar uma possível arritmia; em alguns pacientes, pode ser indicado um estudo eletrofisiológico formal (Capítulo 56). Em pacientes sem evidência de doença cardíaca, o teste de inclinação ortostática (Capítulo 56) pode ajudar a detectar instabilidade vasomotora mediada por reflexo.

**Tabela 45.4** **Diretrizes de American Heart Association/American College of Cardiology para solicitação de exames a pacientes com palpitação.***

| | |
|---|---|
| **ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL** | |
| Classe I | Palpitações, síncope, tontura |
| Classe II | Dispneia, dor torácica ou fadiga (não explicada de outra maneira, episódica e fortemente sugestiva de arritmia como causa em razão da relação do sintoma com a palpitação) |
| Classe III | Não se espera que os sintomas sejam causados por arritmia |
| **ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO** | |
| Classe I | Pacientes com palpitações e com frequência de pulso documentada por profissionais de saúde como inadequadamente rápida nos quais registros eletrocardiográficos não documentaram a causa da palpitação<br>Pacientes com um episódio de síncope precedido por palpitação |
| Classe II | Pacientes com palpitações clinicamente significativas, com suspeita de origem cardíaca e nos quais os sintomas são esporádicos e não puderam ser documentados; os estudos são realizados para determinar o mecanismo da arritmia, para direcionar ou fornecer terapia e para avaliar o prognóstico |
| Classe III | Pacientes com palpitações com causas extracardíacas documentadas (p. ex., hipertireoidismo) |
| **ECOCARDIOGRAFIA** | |
| Classe I | Arritmias com evidências de doença cardíaca<br>História familiar de distúrbio genético associado a arritmias |
| Classe II | Arritmias comumente associadas a, mas sem evidências de, doença cardíaca<br>Fibrilação ou *flutter* atrial |
| Classe III | Palpitações sem evidências de arritmias<br>Arritmias benignas sem evidências de doença cardíaca |

*Classe I, o consenso geral é que o teste é útil e indicado; classe II, o teste é utilizado frequentemente, mas existe divergência a respeito de sua utilidade; classe III, o consenso geral é de que o teste não é útil. (De Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:132.)

## Outros sintomas

A *tosse* não produtiva (Capítulo 77), especialmente a tosse persistente (Figura 77.1), pode ser manifestação precoce de aumento na pressão venosa pulmonar e de insuficiência cardíaca não diagnosticada. Fadiga e *fraqueza* são manifestações comuns de doença cardíaca avançada e refletem a incapacidade de realizar as tarefas cotidianas normais. São utilizadas diversas abordagens para classificar a gravidade das limitações cardíacas, variando da classe I (pouca ou nenhuma limitação) até a classe IV (limitação importante) (Tabela 45.5). *Hemoptise* (Capítulo 77) é um achado clássico em pacientes com embolia pulmonar, mas também é comum em pacientes com estenose mitral, edema pulmonar, infecções pulmonares e neoplasias malignas (Tabela 77.6). A *claudicação*, que é a dor nos membros aos esforços físicos, deve alertar o médico para a possibilidade de doença arterial periférica (Capítulos 71 e 72).

## Anamnese

A anamnese deve incluir uma revisão abrangente dos sistemas, da história familiar, da história social e da história patológica pregressa (Capítulo 12). A revisão dos sistemas pode revelar outros sintomas sugestivos de uma doença sistêmica como a causa de qualquer distúrbio cardiovascular. A história familiar deve focar em aterosclerose

prematura ou nas evidências de anomalias familiares, como as que são encontradas em várias causas de síndrome do QT longo (Capítulo 59) ou em miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54).

A história social deve incluir perguntas específicas sobre tabagismo, etilismo e uso de substâncias psicoativas. A história patológica pregressa (HPP) pode revelar condições prévias ou medicamentos sugestivos de doenças sistêmicas, variando desde doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que pode explicar uma queixa de dispneia, até a hemocromatose, que pode ser uma causa de cardiomiopatia restritiva. Uma anamnese cuidadosa que inclua perguntas a respeito de procedimentos odontológicos recentes é crucial se a endocardite bacteriana for parte do diagnóstico diferencial.

## EXAME FÍSICO PARA DETECÇÃO DE SINAIS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O exame físico cardiovascular, que é um subconjunto do exame físico completo, fornece indícios importantes para o diagnóstico de doenças cardíacas sintomáticas e assintomáticas e pode revelar manifestações cardiovasculares de doenças não cardiovasculares. O exame físico cardiovascular começa com a aferição cuidadosa do pulso e da pressão arterial (Capítulo 7). Se uma dissecção aórtica (Capítulo 69) estiver sendo considerada, a pressão arterial deve ser aferida nos dois braços e, preferencialmente, em pelo menos um membro inferior. Se a suspeita for coarctação da aorta (Capítulo 61), a pressão arterial tem de ser aferida em pelo menos um membro inferior e em ambos os braços. Discrepâncias na pressão arterial entre os dois braços também podem ser causadas por doença aterosclerótica dos grandes vasos. O pulso paradoxal, que é maior do que a queda usual de 10 mmHg na pressão arterial sistólica durante a inspiração, é típico de tamponamento pericárdico (Capítulo 68).

### Aspecto geral

A frequência respiratória pode estar aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca. De modo geral, os pacientes com edema pulmonar apresentam taquipneia acentuada e a respiração é trabalhosa. Pacientes com insuficiência cardíaca avançada podem apresentar respiração de Cheyne-Stokes.

**Tabela 45.5** **Uma comparação dos três métodos para avaliar o comprometimento cardiovascular.**

| CLASSE | CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA NEW YORK HEART ASSOCIATION | CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY | ESCALA DE ATIVIDADE ESPECÍFICA |
|---|---|---|---|
| I | Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitações de atividade física<br>A atividade física ordinária não causa fadiga, palpitação, dispneia ou angina indevidas | A atividade física ordinária, como caminhar e subir escadas, não causa angina<br>Angina com esforço extenuante ou rápido ou prolongado no trabalho ou em atividades recreativas | Os pacientes conseguem completar qualquer atividade que exija ≥ 7 equivalentes metabólicos, por exemplo, conseguem subir até 8 degraus carregando 11 kg de peso; carregam objetos que pesem até 36 kg; realizam atividades externas (remover a neve, cavar a terra); realizam atividades recreativas (esqui, basquete, *squash*, handebol, correr ou caminhar a 8 km/h) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| II | Pacientes com doença cardíaca que resulta em limitação leve da atividade física<br>Eles sentem conforto durante o repouso<br>A atividade física ordinária resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou angina | Limitação leve da atividade ordinária<br>Caminhar ou subir escadas rapidamente, subir ladeira, caminhar ou subir escadas após as refeições, no frio, ao vento ou sob estresse emocional ou apenas durante as primeiras horas após acordar<br>Caminhar > 2 quarteirões em nível plano e subir > 1 lance de escadas normais em um ritmo normal e em condições normais | O paciente consegue completar qualquer atividade que requeira ≥ 5 equivalentes metabólicos, mas não consegue completar atividades que requeiram ≥ 7 equivalentes metabólicos, como ter relações sexuais sem paradas, jardinagem, utilizar ancinho, andar de patins, dançar foxtrote, caminhar a 6,4 km/h em terreno plano |
| III | Pacientes com doença cardíaca que resulta em limitação importante da atividade física<br>Eles sentem conforto durante o repouso<br>A atividade física menos do que ordinária resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou angina | Limitações importantes durante a atividade física ordinária<br>Caminhar um ou dois quarteirões em terreno plano e subir > 1 lance de escadas em condições normais | O paciente consegue completar qualquer atividade que requeira ≥ 2 equivalentes metabólicos, mas não consegue completar atividades que requeiram ≥ 5 equivalentes metabólicos, como tomar banho sem pausas, trocar a roupa de cama, limpar janelas, caminhar a 4 km/h, jogar boliche, golfe, se vestir sem pausas |
| IV | Pacientes com doença cardíaca que resulta em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto<br>Sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginal podem estar presentes mesmo durante o repouso<br>Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumenta | Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto – a síndrome anginal pode estar presente em repouso | O paciente não consegue completar atividades que requeiram ≥ 2 equivalentes metabólicos; ele não consegue realizar as atividades listadas acima (escala de atividade específica, classe III) |

De Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981; 64:1227-1234. Reproduzida, com autorização, da American Heart Association.

Doenças sistêmicas, como hipertireoidismo (Capítulo 213), hipotireoidismo (Capítulo 213), artrite reumatoide (Capítulo 248), esclerodermia (Capítulo 251) e hemocromatose (Capítulo 201), podem ser suspeitadas a partir do aspecto geral do paciente. Síndrome de Marfan (Capítulo 244), síndrome de Turner (Capítulo 222), síndrome de Down (Capítulo 36) e várias anomalias congênitas também são evidentes.

## Exame oftalmológico

O exame do fundo de olho (fundoscopia) detecta retinopatia diabética (Figura 395.22) ou hipertensiva (Figura 395.24), ou ainda manchas de Roth (Figura 395.26), típicas de endocardite infecciosa. Dilatações das artérias retinianas são um achado típico em hipercolesterolemia grave. A osteogênese imperfeita, que está associada à esclera azulada, também tem associação com a dilatação aórtica e com o prolapso da valva mitral. A oclusão da artéria retiniana (Figura 395.27) pode ser causada por um êmbolo derivado de um coágulo no átrio esquerdo ou no ventrículo esquerdo, um mixoma atrial esquerdo ou por debris ateroscleróticos dos grandes vasos. O hipertireoidismo pode se apresentar com exoftalmia e olhar típico (Figura 395.5), enquanto a distrofia miotônica, que está associada a bloqueios atrioventriculares (BAV) e a arritmias, frequentemente está relacionada com ptose e face sem expressão (Figura 393.4).

## Veias jugulares

As veias jugulares externas ajudam na avaliação da pressão atrial direita média, que normalmente varia entre 5 e 10 $cmH_2O$; a altura (em centímetros) da pressão venosa central é medida somando 5 cm à altura da distensão venosa jugular observada acima do ângulo de Louis do esterno (Figura 45.1). O pulso venoso jugular normal, que é mais bem observado na veia jugular interna (e não é visto na veia jugular externa a menos que exista insuficiência das válvulas das veias jugulares), inclui uma onda *a*, causada por contração atrial direita; uma onda *c*, que reflete a pulsação da artéria carótida; um colapso *x*; uma onda *v*, que corresponde à contração ventricular direita isovolumétrica e é mais acentuada na insuficiência tricúspide; e um colapso *y*, que ocorre quando a valva tricúspide se abre e o ventrículo começa a se encher de sangue (Figura 45.2). Anomalias da pressão venosa jugular (Figura 45.3) são úteis para a detecção de insuficiência cardíaca e elas se correlacionam bem com os níveis de peptídio natriurético cerebral (Capítulo 52) e com evidências ecocardiográficas de elevação da pressão arterial pulmonar (Capítulo 49). A pressão venosa jugular também ajuda a diagnosticar doença pericárdica, doença da valva tricúspide e hipertensão pulmonar (Tabela 45.6).

## Pulso carotídeo

O pulso carotídeo deve ser avaliado em termos de volume e contorno. O pulso carotídeo (Figura 45.4) pode estar aumentado em frequência e pode ser mais intenso do que o normal em pacientes com um volume sistólico mais elevado secundário a regurgitação aórtica, fístula arteriovenosa, hipertireoidismo, febre ou anemia. Na regurgitação aórtica ou na fístula arteriovenosa, o pulso ser bisfério ou bifásico (Capítulo 66) e ter contorno normal, mas com redução na amplitude em qualquer causa de diminuição do volume sistólico.

## Inspeção e palpação cardíacas

A inspeção do precórdio pode revelar a hiperinsuflação de doença pulmonar obstrutiva ou assimetria unilateral do lado esquerdo do tórax decorrente de hipertrofia ventricular direita antes da puberdade. A palpação pode ser realizada com o paciente em decúbito dorsal ou lateral esquerdo; o decúbito lateral esquerdo desloca o ápice ventricular esquerdo para uma posição mais próxima da parede torácica e aumenta a capacidade de palpar o ponto de impulso máximo (*ictus cordis*) e outros fenômenos. Fenômenos de baixa frequência, como elevação sistólica do ventrículo esquerdo (no ápice cardíaco) ou do ventrículo direito (paraesternal no terceiro ou no quarto espaço intercostal), são mais bem percebidos pela base da palma da mão. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, essa técnica também permite a palpação de um galope por $B_3$ em casos de insuficiência cardíaca avançada ou de um galope por $B_4$ em casos de pouca distensibilidade ventricular esquerda durante a diástole. O ápice do ventrículo esquerdo é mais difuso e, algumas vezes, é francamente discinético em pacientes com doença cardíaca avançada. A parte distal da palma é melhor para sentir os frêmitos, que são os equivalentes táteis aos sopros cardíacos. Por definição, um frêmito significa um sopro de grau 4/6 ou maior. Eventos de frequência mais elevada podem ser sentidos com as pontas dos dedos; exemplos incluem o estalido de abertura da estenose mitral ou componente pulmonar ($P_2$) hiperfonético da segunda bulha cardíaca da hipertensão pulmonar.

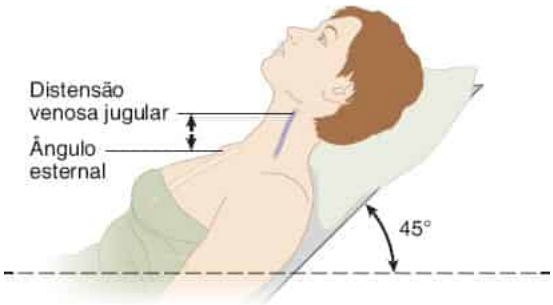


**FIGURA 45.1 A distensão venosa jugular é definida pelo ingurgitamento da veia jugular interna de mais de 5 cm acima do ângulo esternal a 45 graus.** A pressão venosa central é a distensão venosa observada acima do ângulo esterno mais 5 cm.

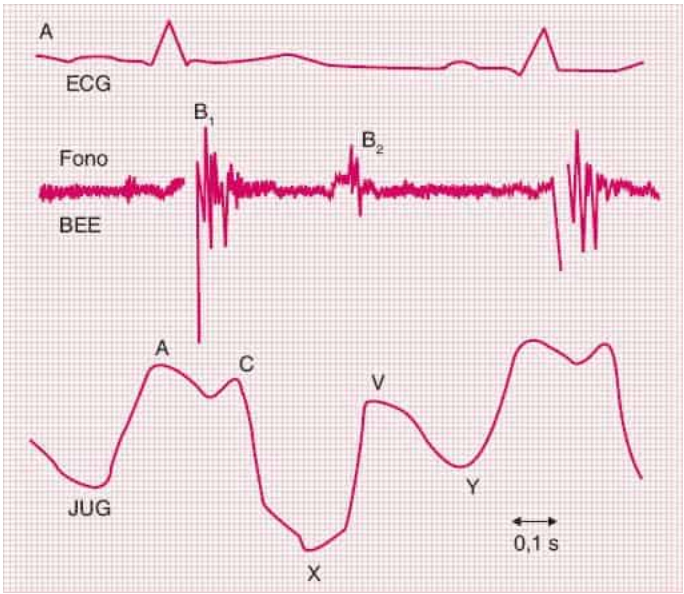


**FIGURA 45.2 Pulso venoso jugular normal.** ECG = eletrocardiograma; JUG = veia jugular; BEE = borda esternal esquerda; Fono = fonocardiograma; $B_1$ = primeira bulha cardíaca; $B_2$ = segunda bulha cardíaca.

**FIGURA 45.3 Distensão típica da veia jugular interna.** (De http://courses.cvcc.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm.)

| Tabela 45.6 | Anomalias da pressão venosa e do pulso venoso e sua importância clínica. |
|---|---|
| Refluxo hepatojugular positivo | Suspeita de insuficiência cardíaca, particularmente de disfunção sistólica ventricular esquerda (recomenda-se ecocardiografia) |
| Elevação da pressão venosa sistêmica sem colapso x ou *y* óbvio, ausculta precordial sem alterações e pulso paradoxal | Suspeita de tamponamento cardíaco (recomenda-se ecocardiografia) |
| Elevação da pressão venosa sistêmica com colapso y acentuado, sinal de Kussmaul e ausculta precordial sem alterações | Suspeita de pericardite constritiva (cateterismo cardíaco e RM ou TC são recomendadas) |
| Elevação da pressão venosa sistêmica com colapso *y* acentuado e breve, sinal de Kussmaul e evidências de hipertensão pulmonar e regurgitação tricúspide | Suspeita de miocardiopatia restritiva (cateterismo cardíaco e RM ou TC são recomendadas) |
| Uma onda *a* proeminente com ou sem elevação da pressão venosa sistêmica média | Exclui estenose tricúspide, hipertrofia ventricular direita causada por estenose pulmonar e hipertensão pulmonar (ecocardiograma com Doppler é recomendado) |
| Uma onda *v* proeminente com colapso *y* acentuado | Suspeita de regurgitação tricúspide (ecocardiograma com Doppler ou cateterismo cardíaco para determinar a etiologia) |

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

De Braunwald E, ed. *Heart Disease*: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.

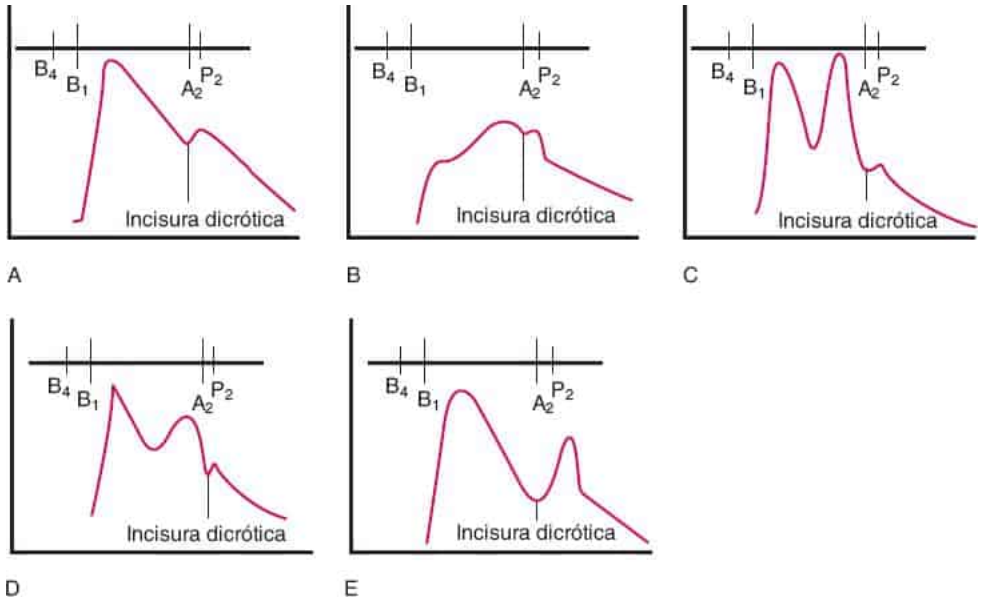


**FIGURA 45.4 Diagramas esquemáticos das alterações na configuração no pulso carotídeo e seu diagnóstico diferencial.** As bulhas cardíacas estão ilustradas. **A.** Normal. **B.** Pulso anacrótico com ascensão inicial lenta. O pico se encontra próximo da segunda bulha cardíaca. Essas características sugerem obstrução fixa do efluxo ventricular esquerdo, como estenose da valva aórtica. **C.** Pulso bisfério ou bifásico, onda de pulso central com dois picos separados por uma depressão messossistólica bem definida. Esse tipo de contorno no pulso carotídeo é observado mais frequentemente em pacientes com regurgitação aórtica hemodinamicamente significativa ou com combinação de estenose e regurgitação da valva aórtica, com dominância da regurgitação. Ele raramente é observado em pacientes com prolapso da valva mitral ou em indivíduos normais. **D.** Pulso bisfério (bifásico) na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva. Esse achado raramente é detectado à beira do leito por palpação. **E.** O pulso dicrótico é resultante de uma onda dicrótica acentuada e tende a ocorrer na sepse, na insuficiência cardíaca grave, no choque hipovolêmico, no tamponamento cardíaco e após valvoplastia aórtica. $A_2$ = componente aórtico da segunda bulha cardíaca ($B_2$); $P_2$ = componente pulmonar da $B_2$; $B_1$ = primeira bulha cardíaca; $B_4$ = quarta bulha cardíaca (atrial). (De Chatterjee K. Bedside evaluation of the heart: the physical examination. In: Chatterjee K, Chetlin MD, Karliner J, et al., eds. *Cardiology: An Illustrated Text/Reference*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:3.11-3.51.)

## Ausculta

A primeira bulha cardíaca (Figura 45.5) é produzida principalmente pelo fechamento das valvas mitral e (em menor grau) tricúspide, sendo hiperfonética em pacientes com estenose da valva mitral cujas válvulas conservam seu movimento. $B_1$ é hipofonética em pacientes com regurgitação mitral (Capítulo 66). A segunda bulha cardíaca é causada primariamente pelo fechamento da valva aórtica, mas o fechamento da valva pulmonar também é comumente audível. Em indivíduos normais, o som mais alto do fechamento da valva aórtica ocorre primeiro, seguido pelo fechamento da valva pulmonar. Na expiração, os dois sons são virtualmente sobrepostos. Na inspiração, o aumento do débito sistólico do ventrículo direito comumente leva a separação perceptível do segundo componente de $B_2$. Esse desdobramento de $B_2$ pode ser fixo em pacientes com defeitos no septo interatrial (Capítulo 61) ou com bloqueio de ramo direito (BRD). O desdobramento pode ser paradoxal em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) ou outras causas de retardo no esvaziamento ventricular esquerdo. O componente aórtico ($A_2$) da segunda bulha cardíaca tem sua intensidade aumentada na hipertensão sistêmica e diminuída em pacientes com estenose aórtica. O componente pulmonar de $B_2$ é hiperfonético na hipertensão pulmonar.

Os sons protossistólicos de ejeção estão associados à abertura vigorosa da valva aórtica ou pulmonar. Esses sons são comuns em estenose congênita da valva aórtica, com valva móvel; na hipertensão arterial, com abertura vigorosa da valva aórtica e, em indivíduos jovens saudáveis, especialmente quando o débito cardíaco está aumentado. Cliques mesossistólicos ou telessistólicos são causados mais comumente por prolapso da valva mitral (Capítulo 66). Os cliques são sons de frequência relativamente elevada e que são mais bem auscultados com o diafragma do estetoscópio.

$B_3$ corresponde ao enchimento ventricular rápido durante o início da diástole. A terceira bulha cardíaca pode ocorrer em crianças e em adultos jovens normais, especialmente se o volume sistólico for aumentado. Entretanto, após os 40 anos, $B_3$ deve ser considerada anormal; é causada por condições que aumentam o volume do enchimento ventricular durante o início da diástole (p. ex., regurgitação mitral) ou que elevam a pressão no início da diástole (p. ex., insuficiência cardíaca avançada). Um galope por $B_3$ ventricular esquerda é mais bem auscultado no ápice, enquanto o galope por $B_3$ ventricular direita é mais bem auscultado no quarto espaço intercostal na borda paraesternal esquerda e ambos são mais bem auscultados com a campânula do estetoscópio. $B_4$ raramente é auscultada em indivíduos jovens, mas é comum em adultos com mais de 40 ou 50 anos em razão da redução da complacência ventricular durante a contração atrial; a quarta bulha cardíaca é um achado quase universal em pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca ou cardiopatia isquêmica.

O estalido de abertura da estenose mitral e, menos comumente, da estenose tricúspide (Capítulo 66) ocorre no início da diástole mecânica, antes de começar a fase de enchimento ventricular rápido. Um estalido de abertura é agudo e mais bem auscultado com o diafragma do estetoscópio; essa característica ajuda a distinguir um estalido de abertura de uma $B_3$ durante o exame físico. Um estalido de abertura pode ser comumente diferenciado de hiperfonese de $P_2$ pela localização diferencial (estalido de abertura mitral no ápice, estalido de abertura tricúspide no terceiro ou quarto espaço intercostal esquerdo e $P_2$ no segundo espaço intercostal esquerdo) e pelo intervalo mais longo entre $B_2$ e o estalido de abertura.

Os sopros cardíacos podem ser classificados como sistólicos, diastólicos ou contínuos (Tabela 45.7). Os sopros são classificados por intensidade em uma escala que vai de 1 a 6. O sopro de classe 1 (+/++++++) é sutil e detectado apenas com ausculta cuidadosa; o sopro de classe 2 é facilmente audível; o sopro de classe 3 é moderadamente forte; o sopro de classe 4 é forte e associado a frêmito palpável; o sopro de classe 5 é forte e audível com o estetoscópio colocado apenas parcialmente sobre o tórax; o sopro de classe 6 é forte o suficiente para ser escutado sem o estetoscópio no tórax. Os sopros sistólicos de ejeção são, em geral, máximos entre o início e o meio da sístole, quando a ejeção ventricular esquerda é máxima; exemplos incluem estenose aórtica infravalvar, supravalvar ou valvar fixa e estenose pulmonar. O sopro da miocardiopatia hipertrófica obstrutiva tem características de ejeção semelhantes, embora seu pico seja mais tardio na sístole, quando a obstrução dinâmica é máxima (Capítulo 54). Os sopros pansistólicos são característicos de regurgitação (insuficiência) mitral ou tricúspide ou com um desvio da esquerda para a direita em condições como o defeito do septo interventricular (do ventrículo esquerdo para o ventrículo direito). Um sopro telessistólico é característico de prolapso da valva mitral (Capítulo 66) ou de disfunção isquêmica do músculo papilar. As características dos sopros de ejeção também podem ser observadas em pacientes com valvas normais, mas com aumento do fluxo, como ocorre com a anemia importante, a febre ou a bradicardia secundária a um BAV completo congênito; eles também podem ser auscultados através de uma valva que esteja a jusante do fluxo aumentado em razão de um desvio (*shunt*) intracardíaco. Manobras como inspiração, expiração, ficar de pé, agachamento e preensão manual (*handgrip*) são especialmente úteis para o diagnóstico diferencial de um sopro; entretanto, a ecocardiografia é, com frequência, necessária para realizar um diagnóstico definitivo de causa e gravidade (Tabela 45.8).

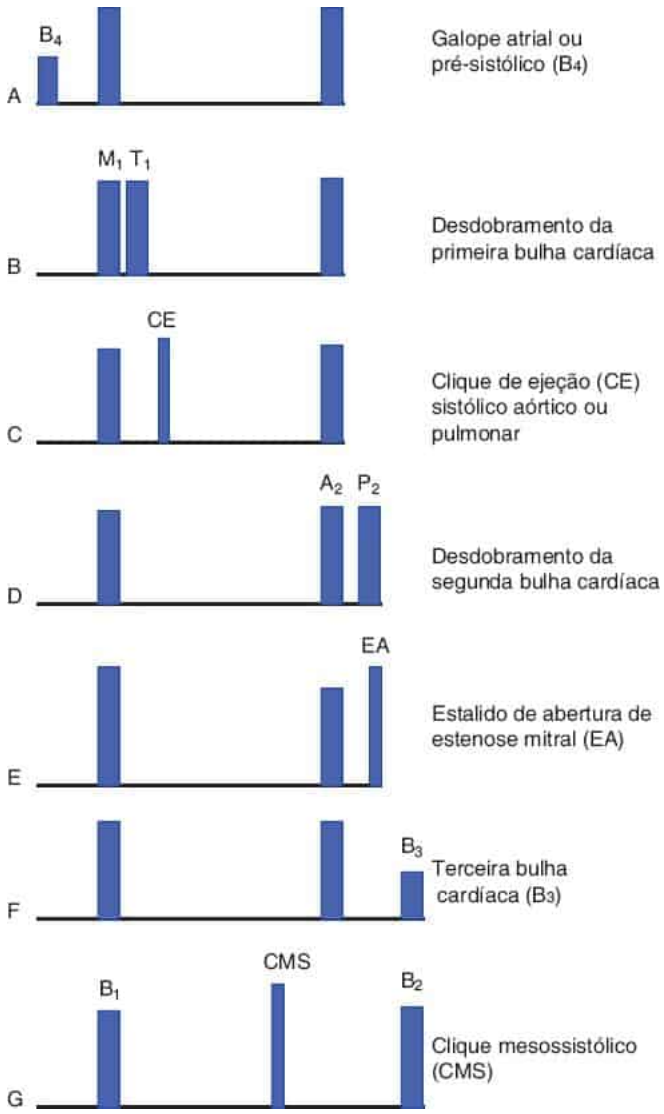


**FIGURA 45.5 Cronologia das bulhas cardíacos e de ruídos adventícios.** (Modificada de Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1968.)

Sopros protodiastólicos agudos são típicos de regurgitação aórtica e de regurgitação pulmonar e têm causas. Os sopros de estenose tricúspide ou mitral começam no início até a metade da diástole e tendem a ter sua intensidade reduzida no final da diástole se não houver contração atrial efetiva, mas eles tendem a aumentar em intensidade no final da diástole se houver contração atrial efetiva.

Sopros contínuos podem ser causados por qualquer anomalia associada a um gradiente de pressão na sístole e na diástole. Exemplos incluem persistência do canal arterial (PCA), ruptura do aneurisma do seio de Valsalva, fístula arteriovenosa (da artéria coronária, da artéria pulmonar ou da artéria torácica) e sopro (*soufflé*) mamário. Em algumas situações, os sopros de duas condições coexistentes (p. ex., estenose e regurgitação aórticas, defeito do septo interatrial com um grande desvio e consequentes sopros de fluxo de estenose pulmonar e mitral relativa) podem mimetizar um sopro contínuo.

Embora examinadores experientes ainda sejam capazes de diagnosticar valvopatia cardíaca significativa de maneira acurada pela ausculta,[4] a maior parte dos médicos generalistas não é tão acurada, mesmo após treinamento.[5] Como resultado, a ecocardiografia (Capítulo 49) é crítica para a avaliação de pacientes com suspeita de cardiopatia estrutural.

## Abdome

A causa mais comum de hepatomegalia em pacientes com doença cardíaca é o aumento do fígado resultante de elevações nas pressões nas câmaras cardíacas direitas associadas a insuficiência ventricular direita de qualquer causa. O refluxo hepatojugular é elicitado pela compressão do fígado com elevação da pressão venosa jugular; indica insuficiência ventricular direita avançada ou obstrução ao enchimento ventricular direito. A avaliação do abdome também pode revelar hepatomegalia causada por uma doença sistêmica, como a hemocromatose (Capítulo 201) ou a sarcoidose (Capítulo 89), que também afetam o coração. Nos casos mais graves, também podem ser observadas esplenomegalia e ascite. Rins policísticos grandes e palpáveis (Capítulo 118) estão comumente associados à hipertensão arterial. Um sopro sistólico sugestivo de estenose arterial renal (Capítulo 116) ou de alargamento da aorta abdominal (Capítulo 69) é um indício de aterosclerose.

## Membros

Os membros devem examinados à procura de pulsos arteriais periféricos, edema, cianose e baqueteamento digital. A redução dos pulsos arteriais periféricos sugere doença arterial periférica (Capítulos 71 e 72). Pulsos arteriais retardados nos membros inferiores são consistentes com coarctação da aorta e são observados após dissecção aórtica.

*Edema* (Figura 45.6) é manifestação cardinal de insuficiência cardíaca direita. Quando ele é causado por insuficiência cardíaca, doença pericárdica ou hipertensão pulmonar, o edema é geralmente simétrico e ascende a partir dos tornozelos; cada uma dessas causas de edema cardíaco está comumente associada à distensão venosa jugular e, frequentemente, com congestão hepática. Edema unilateral sugere tromboflebite, obstrução venosa proximal ou obstrução linfática (Figura 45.7). Edema sem evidências de insuficiência cardíaca direita ou esquerda sugere doença renal, hipoalbuminemia, mixedema ou outras causas não cardíacas. Cerca de 40% dos pacientes com edema bilateral têm uma cardiopatia que explica o quadro, cerca de 40% apresentam pressão arterial pulmonar elevada, cerca de 20% têm doença venosa bilateral, cerca de 20% têm doença renal e cerca de 25% têm edema idiopático. A compressão terapêutica dos membros inferiores consegue reduzir o risco de celulite nos pacientes com edema crônico e celulite recorrente em membros inferiores.[A1b]

*Cianose* (Figura 45.8) consiste em coloração azulada causada por níveis de hemoglobina reduzida superiores a 5 g/dℓ no leito capilar. A cianose central é observada em pacientes com baixa saturação de oxigênio resultante de redução na concentração do oxigênio inspirado ou incapacidade de oxigenar o sangue nos pulmões (p. ex., como resultado de uma doença pulmonar avançada, de edema pulmonar, de fístula arteriovenosa pulmonar ou de um desvio da direita para a esquerda); ela também pode ser vista em pacientes com eritrocitose marcante. A metemoglobinemia (Capítulo 149) também pode se apresentar com cianose. A cianose periférica pode ser causada por redução do fluxo sanguíneo para os membros, o que pode ocorrer em razão vasoconstrição, insuficiência cardíaca ou choque. Baqueteamento digital (Figura 45.9), que é a perda da configuração côncava normal da unha quando ela emerge da falange distal, é observada em pacientes com anomalias pulmonares, como câncer de pulmão (Capítulo 182) e em pacientes com cardiopatia congênita cianótica (Capítulo 61).[6,6b]

**Tabela 45.7 Algumas causas comuns de sopros cardíacos.***

| | LOCALIZAÇÃO HABITUAL | ACHADOS ASSOCIADOS COMUNS |
|---|---|---|
| **SOPROS SISTÓLICOS** | | |
| Holosistólico | | |
| Regurgitação mitral | Ápice → axila | ↑ na manobra de preensão manual; $B_3$ se houver regurgitação mitral significativa; dilatação ventricular esquerda comum |
| Regurgitação tricúspide | BEIE | ↑ com a inspiração; dilatação ventricular direita é comum |

| | | |
|---|---|---|
| Defeito do septo interventricular | BEIE → BEID | Frequentemente com frêmito |
| Protossistólico a mesossistólico | | |
| Estenose da valva aórtica | BESD | |
| Supravalvar ou subvalvar fixa | BESD | Clique de ejeção se a valva for móvel; $A_2$ suave ou ausente se a valva for imóvel; pico tardio associado a estenose mais grave |
| Infravalvar dinâmica | BEIE → ápice + axila | Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; o sopro é mais alto se o volume ventricular esquerdo for menor ou se a contratilidade estiver aumentada, será mais baixo se o volume ventricular esquerdo diminuir;† pode ser mais tarde na sístole se houver atraso em razão da obstrução |
| Estenose valvar pulmonar | BESE | ↑ com inspiração |
| Infravalvar (infundibular) | BESE | ↑ com inspiração |
| Supravalvar | BESE | ↑ com inspiração |
| "Sopros de fluxo" | BESE | Anemia, febre, aumento no fluxo por qualquer causa‡ |
| Mesossistólico a telessistólico | | |
| Prolapso da valva mitral | BEIE ou ápice → axila | Precedido por um clique; o sopro se alonga com manobras que diminuem o volume ventricular esquerdo† |
| Disfunção dos músculos papilares | Ápice → axila | Cardiopatia isquêmica |
| **SOPROS DIASTÓLICOS** | | |
| Protodiastólico | | |
| Regurgitação aórtica | BESD, BESE | Sopro agudo de caráter aspirativo; endocardite, doenças da aorta, estenose da valva aórtica associada; sinais de resistência vascular periférica diminuída |
| Regurgitação da valva pulmonar | BESE | A hipertensão pulmonar é um fator causal |
| Mesodiastólico a telediastólico | | |
| Estenose mitral, estenose tricúspide | Ápice, BEIE | Som grave; na cardiopatia reumática o estalido de abertura comumente precede o sopro; pode ser causado por aumento de fluxo sanguíneo através de uma valva normal‡ |
| Mixomas atriais | Ápice (E), BEIE (D) | *"Plop tumoral"* |

| | | |
|---|---|---|
| Contínuo | | |
| Zumbido venoso (*venous hum*) | Sobre a veia jugular ou hepática ou sobre a mama | |
| Persistência do canal arterial (PCA) | BESE | |
| Fístula arteriovenosa | | |
| Coronariana | BESE | |
| Pulmonar, brônquica, parede do tórax | Sobre a fístula | |
| Ruptura no aneurisma do seio de Valsalva | BESD | Início súbito |

*Ver também os Capítulos 61 e 66. †O volume ventricular esquerdo diminui quando o indivíduo está em pé ou durante expiração forçada e prolongada contra a glote fechada (manobra de Valsalva); ele aumenta com agachamento ou elevação dos membros inferiores; a contratilidade aumenta por estimulação adrenérgica ou no batimento extrassistólico. ‡Inclusive um *shunt* da direita para a esquerda decorrente de um defeito no septo interatrial nos sopros de fluxo pulmonar ou tricúspide e um defeito no septo interventricular (comunicação interventricular) nos sopros de fluxo pulmonar ou mitral. BEIE = borda esternal inferior esquerda (quarto espaço intercostal); BESE = borda esternal superior esquerda (segundo e terceiro espaços intercostais); BEID = borda esternal inferior direita (quarto espaço intercostal); BESD = borda esternal superior direita (segundo e terceiro espaços intercostais).

**Tabela 45.8** **Sensibilidade e especificidade das manobras à beira do leito para a identificação de sopros sistólicos.**

| MANOBRA | RESPOSTA | SOPRO | SENSIBILIDADE (%) | ESPECIFICIDADE (%) |
|---|---|---|---|---|
| Inspiração | ↑ | LD | 100 | 88 |
| Expiração | ↓ | LD | 100 | 88 |
| Manobra de Valsalva | ↑ | MCH | 65 | 96 |
| Agachar e depois levantar | ↑ | MCH | 95 | 84 |
| Levantar e depois agachar | ↓ | MCH | 95 | 85 |
| Elevação dos membros inferiores | ↓ | MCH | 85 | 91 |
| Preensão manual | ↓ | MCH | 85 | 75 |
| Preensão manual | ↑ | RM e DSV | 68 | 92 |
| Oclusão arterial transitória | ↑ | RM e DSV | 78 | 100 |

MCH = cardiomiopatia hipertrófica; RM = regurgitação mitral; LD = lado direito; DSV = defeito do septo interventricular. Modificada, com autorização, de Lembo NJ, Dell'Italia IJ, Crawford MH, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. *N Engl J Med*. 1988; 318:1572-1578. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.

**FIGURA 45.6 Edema com cacifo (depressível) em um paciente com insuficiência cardíaca.** Uma depressão permanece no edema por alguns minutos após compressão firme com a ponta do dedo da mão. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

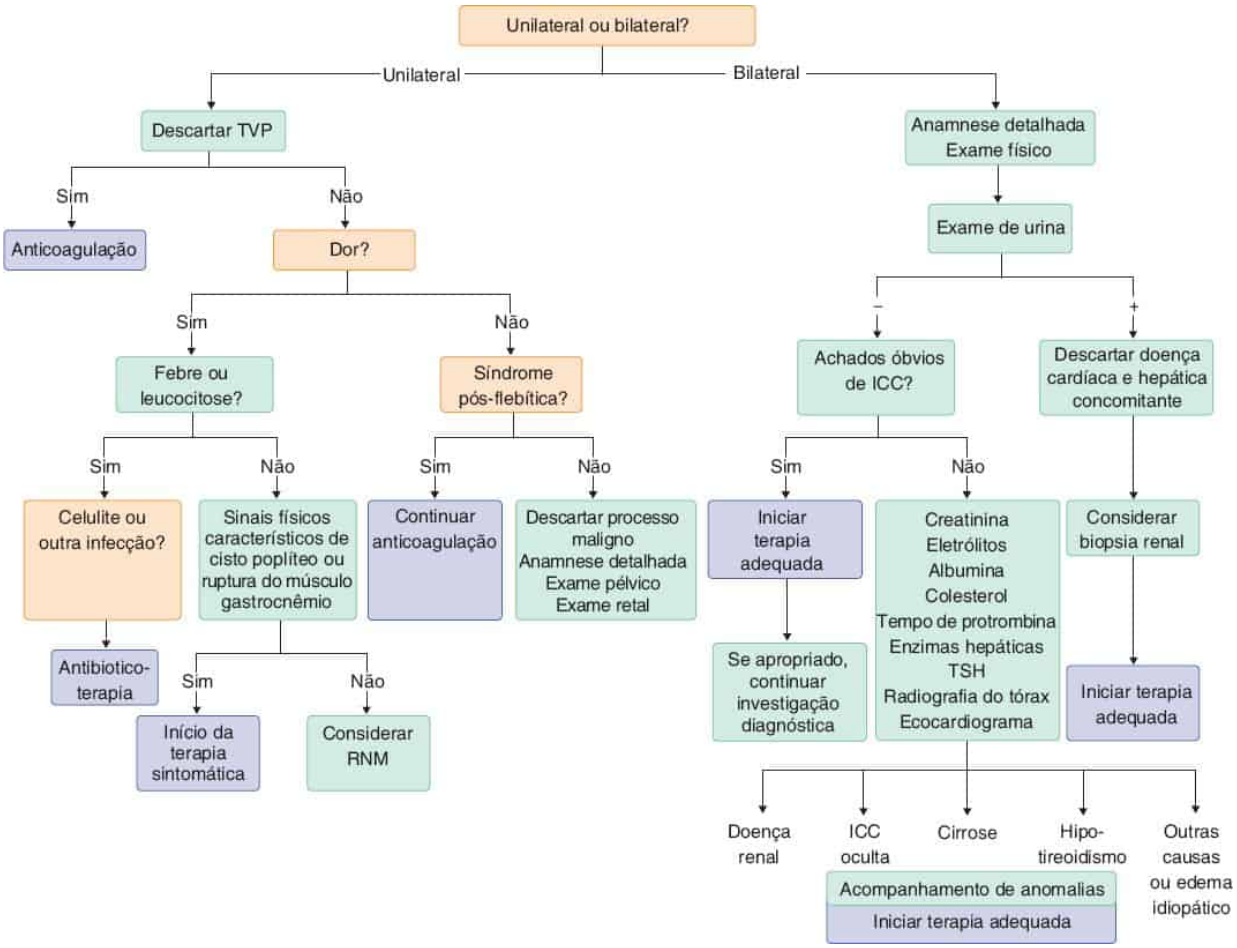


**FIGURA 45.7 Abordagem diagnóstica para pacientes com edema.** ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TVP = trombose venosa profunda; RNM = ressonância nuclear magnética; TSH = hormônio tireoestimulante. (De Chertow G. Approach to the patient with edema. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.)

**FIGURA 45.8 Embolia arterial causando isquemia aguda e cianose na perna.** A palidez inicial da perna e do pé foi seguida por cianose. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## Exame da pele

O exame da pele pode revelar pigmentação bronze típica da hemocromatose (Capítulo 201); icterícia (Figura 137.1), característica de insuficiência cardíaca direita ou de hemocromatose ou ainda hemangiomas capilares típicos de telangiectasia hemorrágica hereditária (Figura 164.4), que também está associada a fístulas arteriovenosas pulmonares e cianose. Endocardite infecciosa pode estar associada a nódulos de Osler (Figura 67.2), a lesões de Janeway ou a hemorragias subungueais (Figura 45.10)[7] (Capítulo 67). Xantomas (e-Figura 45.2)

são depósitos subcutâneos de colesterol que são observados nas superfícies extensoras dos membros ou nas palmas e nos sulcos digitais; eles são encontrados em pacientes com hipercolesterolemia grave.

**E-FIGURA 45.2 Xantomas eruptivos das superfícies extensoras dos membros inferiores.** Esse paciente tem hipertrigliceridemia importante. (De Massengale WT, Nesbitt Jr. Xanthomas. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby; 2003:1449.)

**FIGURA 45.9 Baqueteamento digital grave em um paciente com cardiopatia congênita cianótica.** (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## Exames laboratoriais

Todos os pacientes com cardiopatia conhecida ou suspeita devem realizar um ECG e uma radiografia do tórax. O ECG (Capítulo 48) ajuda a identificar a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco, as anomalias de condução e de possível isquemia miocárdica. A radiografia do tórax (Capítulo 50) fornece informações importantes sobre o aumento das dimensões das câmaras, da vasculatura pulmonar e dos grandes vasos.

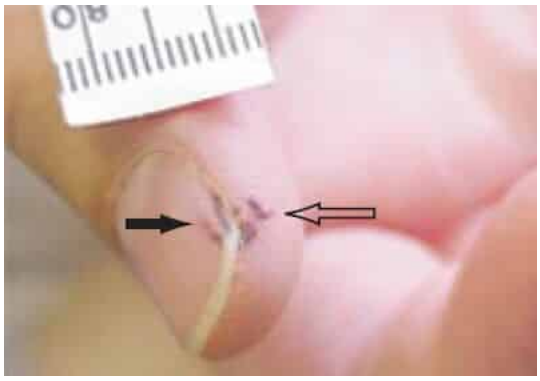

**FIGURA 45.10 Hemorragia subungueal (*seta sólida*) e lesões de Janeway (*seta vazada*).** Esses achados devem estimular a investigação diagnóstica de endocardite. (Cortesia de Daniel L. Stulberg, MD.)

Exames de sangue em pacientes com cardiopatia conhecida ou suspeita devem ser adequados para as condições em questão. Geralmente, hemograma completo, provas de função tireóidea e lipidograma fazem parte da avaliação padrão. A determinação dos níveis dos biomarcadores no departamento de emergência pode reduzir internações desnecessárias e a duração mediana da internação. Por exemplo, nos pacientes avaliados para IAM, um nível de troponina indetectável na apresentação ao hospital reduz a probabilidade de um IAM ou de um evento coronariano agudo para menos de 1%.[8] Um protocolo em que o ECG e a determinação dos níveis de troponina são repetidos após duas horas é tão bom quanto observações mais prolongadas para a avaliação de pacientes com dor torácica aguda e suspeita de infarto do miocárdio.[A1] Entretanto, o advento de ensaios de alta sensibilidade para troponina também aumentou bastante o risco de um diagnóstico falso-positivo de infarto do miocárdio, especialmente em razão das elevações crônicas de troponina em muitas doenças cardíacas e em pacientes idosos (Capítulo 63). A determinação dos níveis do peptídio natriurético do tipo pró-B é útil para a avaliação de um paciente com insuficiência cardíaca em potencial, sendo que o nível < 300 pg/mℓ praticamente exclui o diagnóstico.[9]

A ecocardiografia (Capítulo 49) é o exame mais útil para analisar a função ventricular e valvular. Utilizando métodos de fluxo de Doppler, lesões regurgitantes e estenóticas podem ser quantificadas. A ultrassonografia manual realizada por médicos generalistas melhora a avaliação da função ventricular esquerda, da cardiomegalia e da efusão (derrame) pericárdica. A ecocardiografia transesofágica é o método de escolha para a avaliação de uma possível dissecção aórtica e para identificar coágulos nas câmaras cardíacas. Cintilografias (Capítulo 50) conseguem medir a função ventricular esquerda, avaliar a isquemia miocárdica e determinar se o miocárdio isquêmico é viável. A TC consegue detectar o cálcio coronariano, que é um fator de risco para DAC sintomática (Capítulo 50). Em casos de dor torácica aguda, a TC é efetiva para o diagnóstico de DAC. Em um ensaio clínico randomizado em pacientes que procuram um departamento de emergência com risco baixo ou intermediário de uma possível síndrome coronariana aguda, a angiografia coronariana por TC resultou em taxa mais elevada de alta do departamento de emergência (50% *versus* 23%), duração mais curta da estadia (mediana, 18 *versus* 24,8 horas) e taxa mais elevada de detecção de DAC (9% *versus* 3,5%), sem alteração da taxa de eventos adversos sérios. Entretanto, em um ensaio clínico randomizado subsequente com pacientes que chegavam ao departamento de emergência com sintomas sugestivos de síndromes coronarianas agudas, mas sem mudanças isquêmicas em ECG ou sem um teste inicial positivo para troponina, a incorporação da angiografia coronariana por TC na estratégia de rastreamento não reduziu os gastos globais do atendimento médico.

As provas de esforço, seja físico ou farmacológico, são úteis para precipitar isquemia miocárdica que possa ser detectada por ECG, por anomalias de perfusão em cintilografias ou por anomalias transitórias no movimento da parede em ecocardiografia. Esses exames são, frequentemente, cruciais para o diagnóstico de uma possível isquemia miocárdica (Capítulo 62) e para o estabelecimento de prognóstico em pacientes com doença cardíaca isquêmica conhecida. Em pacientes sintomáticos com suspeita de DAC, as estratégias que utilizam inicialmente angiografia coronariana por TC e testes funcionais como ECG durante o exercício, cintilografia de esforço ou ecocardiografia de esforço fornecem desfechos clínicos equivalentes ao longo de um acompanhamento mediano de 2 anos.[A2,A3] mas angiotomografia computadorizada seria preferível quando o acompanhamento é estendido para 5

anos.[A3b] Entretanto, nenhum desses testes é recomendado atualmente para o rastreamento de indivíduos assintomáticos ou antes da participação em esportes.

O cateterismo cardíaco (Capítulo 51) consegue medir gradientes precisos através das valvas cardíacas estenóticas, além de determinar a intensidade de desvios (*shunts*) intracardíacos e as pressões intracardíacas. A angiografia coronariana fornece um diagnóstico definitivo de DAC e é um prelúdio necessário para a revascularização miocárdica, seja via intervenção percutânea ou cirurgia (Capítulo 65).

O monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial contínuo ajuda a diagnosticar arritmias. Várias tecnologias mais recentes permitem o monitoramento a longo prazo de pacientes com sintomas importantes, porém de ocorrência infrequente (Capítulo 56). Testes eletrofisiológicos invasivos formais podem ser úteis para o diagnóstico de taquicardia complexa supraventricular ou ventricular e são cruciais para orientar uma ampla gama de novas terapias eletrofisiológicas invasivas (Capítulo 60).

## Resumo

A anamnese, o exame físico e a avaliação laboratorial devem ajudar o médico a estabelecer a causa de qualquer condição cardiovascular; identificar e quantificar qualquer anomalia anatômica; determinar o estado fisiológico das valvas, do miocárdio e do sistema de condução; determinar a capacidade funcional; estimar o prognóstico e fornecer prevenção primária ou secundária. Estratégias preventivas importantes, incluindo modificação dietética, reconhecimento e tratamento de hiperlipidemia, abandono do tabagismo e exercício físico adequado devem ser parte da abordagem a qualquer paciente, com ou sem doença cardíaca.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1b. Webb E, Neeman T, Bowden FJ, et al. Compression therapy to prevent recurrent cellulitis of the leg. *N Engl J Med*. 2020;383:630-639.

A1. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:51-58.

A2. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1623-1631.

A3. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease: results from the PROMISE randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1995-2007.

A3b. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:920-928.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2015;314:1955-1965.

2. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:996-1012.

2b. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:483-494.

3. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1409-1419.

3b. Weinstock C, Wagner H, Snuckel M, et al. Evidence-based approach to palpitations. *Med Clin North Am*. 2021;105:93-106.

4. Draper J, Subbiah S, Bailey R, et al. Murmur clinic: validation of a new model for detecting heart valve disease. *Heart*. 2019;105:56-59.
5. Kagaya Y, Tabata M, Arata Y, et al. Variation in effectiveness of a cardiac auscultation training class with a cardiology patient simulator among heart sounds and murmurs. *J Cardiol*. 2017;70:192-198.
6. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37:157-195.
6b. Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:1-8.
7. Haber R, Khoury R, Kechichian E, et al. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55:1304-1310.
8. Peacock WF, Baumann BM, Bruton D, et al. Efficacy of high-sensitivity troponin T in identifying very-low-risk patients with possible acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2018;3:104-111.
9. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-terminal pro–B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1191-1200.

# 46

# EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

DONALD M. LLOYD-JONES

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte, incapacitação e custos médicos no mundo e espera-se que o quadro permaneça dessa maneira durante o futuro vislumbrado. As DCV se manifestam de vários modos diferentes, incluindo: malformações vasculares e cardíacas congênitas (Capítulo 61); doença da artéria coronária (DAC) (Capítulos 62, 63, 64 e 65); insuficiência cardíaca (Capítulo 53); miocardiopatias (Capítulo 54); valvopatia cardíaca (Capítulo 66); arritmias (Capítulos 56, 57, 58 e 59); doenças pericárdicas (Capítulo 68); doenças aórticas (Capítulo 69), periféricas (Capítulo 71) e cerebrovasculares (Capítulo 378); hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70); vasculites (Capítulo 254); doença tromboembólica venosa (Capítulo 74) e hipertensão vascular pulmonar (Capítulo 75). Dessas doenças, a DAC, o acidente vascular encefálico (AVE) e a insuficiência cardíaca, que compartilham muitos fatores de risco, apresentam o maior impacto sobre a população em termos de incidência, prevalência, qualidade de vida e custos médicos.

## SOBRECARGA NOS EUA

As DCV são a principal causa de morte nos EUA em todos os anos dos séculos XX e XXI, exceto por 1918, quando a gripe espanhola as ultrapassou. As DCV contribuem para uma a cada três mortes nos EUA por ano, ou cerca de 800.000 mortes, incluindo cerca de 400.000 mulheres e um número um pouco maior entre os homens.[1] A taxa de morte geral ajustada pela idade decorrente de DCV nos EUA é de cerca de 222 para cada 100.000 indivíduos, com taxas mais elevadas em homens do que em

mulheres e em negros do que em brancos ou hispânicos ou asiáticos norte-americanos. Em razão das tendências seculares nos fatores de risco e do desenvolvimento de tratamentos eficientes nos últimos 40 a 50 anos, as taxas de mortalidade em virtude de AVE e DAC diminuíram em cerca de 70%, mas tendências recentes sugerem um nivelamento nesses declínios.[2]

As DCV também são a principal causa de hospitalização e de gastos com saúde nos EUA. Todos os anos, cerca de 5,8 milhões de norte-americanos são hospitalizados por DCV, sendo que um pouco mais de 1,3 milhão são em razão de DAC e outro milhão por insuficiência cardíaca. Atualmente, nos EUA, US$ 320 bilhões por ano são gastos em custos diretos decorrentes de DCV, e projeta-se que esses custos totais excedam US$ 800 bilhões por ano a partir de 2030.

Nos EUA, cerca de 16,5 milhões de adultos (6,3%) têm DAC, e aproximadamente 50% desses indivíduos teve um infarto do miocárdio. Todos os anos, norte-americanos sofrem cerca de um milhão de novos e recorrentes infartos do miocárdio, com cerca de 360.000 mortes decorrentes de DAC, sendo um grande percentual de mortes súbitas cardíacas. Nos EUA, existem cerca de 7,2 milhões de sobreviventes de AVE (2,7%), com 800.000 novos AVE (ou AVE recorrentes) todos os anos. Os AVE são especialmente proeminentes no chamado "cinturão do AVE" no sudeste dos EUA, onde muitos afro-americanos vivem. Com o envelhecimento, os riscos de desenvolvimento de AVE e de insuficiência cardíaca tendem a aumentar mais tarde nas mulheres e nos afro-americanos do que em homens brancos, cujo risco coronariano aumenta mais cedo. Até a presente data, mais de 5 milhões de norte-americanos sofrem com insuficiência cardíaca crônica, com um número aproximadamente igual de homens e mulheres afetados. Entretanto, a prevalência de insuficiência cardíaca é cerca de duas vezes maior em negros do que em brancos.

## SOBRECARGA GLOBAL

As DCV, incluindo DAC e AVE, se tornaram a principal causa de morte e de incapacitação no mundo no início do século XXI (e-Figura 46.1). Cerca de 80% das mortes e eventos cardiovasculares acontecem agora em países com renda baixa ou média e o início da DCV tende a ocorrer em idades

menores nesses países.[3] Por exemplo, cerca de 50% das mortes em virtude de DAC ocorrem antes dos 70 anos na Índia, enquanto apenas cerca de 25% dessas mortes ocorrem nessa idade em países com alta renda.[3b] Tendências globais desfavoráveis em padrões de alimentação, taxas elevadas de tabagismo e níveis crescentes de obesidade, diabetes melito e hipertensão arterial estão aumentando o ônus das DCV. Embora o AVE tenha sido a causa dominante de morte e de incapacidade nos países do leste asiático por décadas em razão da hipertensão arterial resultante da alta ingestão de sódio, mudanças recentes na dieta, nos níveis de atividade física e no tabagismo fizeram com que a DAC se tornasse uma sobrecarga equivalente ou maior nessa área do mundo.

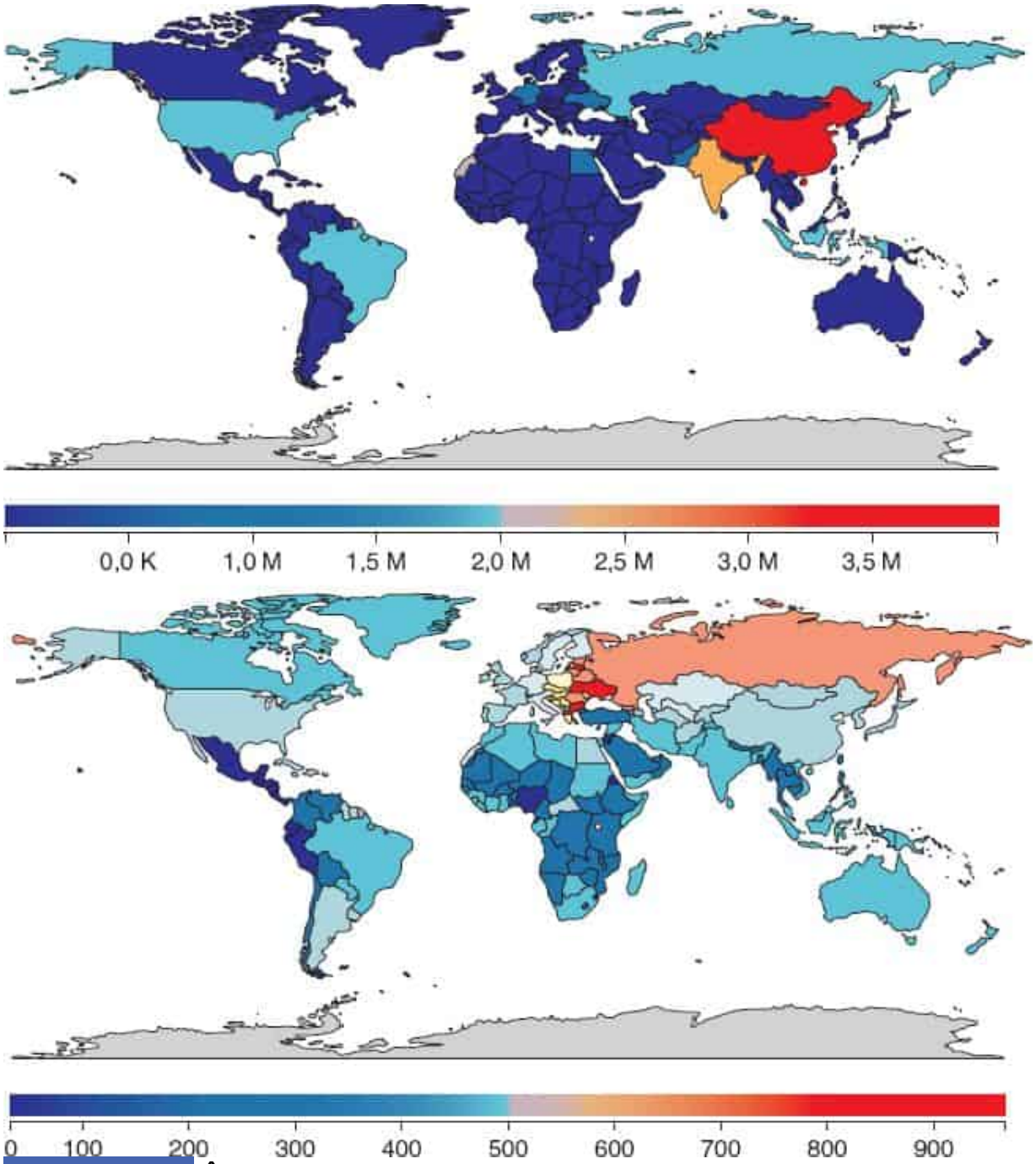


**E-FIGURA 46.1 Ônus global das mortes por doenças cardiovasculares em 2016 em termos de (A) mortes totais e (B) taxas de mortalidade por 100.000 indivíduos.** (Os dados e a visualização foram retirados de Global Burden of Disease Study: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.)

## FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

## Fatores de risco estabelecidos

Alguns fatores causais foram estabelecidos para DCV com base em sua força e consistência de associações, especificidade, temporalidade e plausibilidade biológica. Além disso, esses fatores de risco estabelecidos explicam a vasta maioria do risco para o infarto do miocárdio incidente. Estudos longitudinais demonstram que 90% dos indivíduos que sofrem um infarto do miocárdio têm pelo menos um fator de risco estabelecido antes do primeiro evento e níveis adversos de nove fatores e comportamentos de risco contribuem coletivamente para mais de 90% do risco de infarto do miocárdio em homens e mulheres, em indivíduos idosos e jovens em todas as regiões do mundo. Esses nove fatores e comportamentos de risco incluem tabagismo (Capítulo 29), razão elevada entre apolipoproteína B/apolipoproteína A1 (Capítulo 195), hipertensão (Capítulo 70), diabetes (Capítulo 216), obesidade abdominal (Capítulo 207), fatores psicossociais, baixo consumo de frutas e vegetais (Capítulo 202), etilismo (Capítulo 30) e sedentarismo (Capítulo 13). Muitos dos fatores de risco estabelecidos tendem a se agrupar em uma *síndrome metabólica*, que é caracterizada por adiposidade abdominal, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, níveis elevados de triglicerídeos e níveis baixos de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL; do inglês, *high-density lipoprotein*).[4] Esse agrupamento de fatores de risco cardiovascular pode causar aumentos sinérgicos no risco para o desenvolvimento de eventos.

A *idade* é o fator de risco mais poderoso para o desenvolvimento da maioria das DCV, especialmente AVE (Capítulo 379), insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53) e fibrilação atrial (Capítulo 58). A idade cronológica integra a exposição agregada de um indivíduo a vários efeitos fisiológicos e ambientais sobre o sistema circulatório. A incidência de DCV pelo menos dobra a cada década adicional de idade na vida adulta até idades avançadas, quando a pesada sobrecarga de outras causas de morte (Capítulo 20) limita a progressão adicional.

O impacto do *sexo* de um indivíduo sobre a DCV é importante. Em termos absolutos, aproximadamente a mesma quantidade de homens e mulheres morre anualmente por DCV nos EUA. Entretanto, as mulheres tendem a desenvolver fatores de risco mais tarde na vida do que os homens

e as taxas de incidência em mulheres ocorrem aproximadamente 10 anos depois dos homens. As contribuições precisas dos hormônios sexuais para essas tendências são incertas, mas muitas mulheres desenvolvem piora nos níveis de fatores de risco, particularmente no que diz respeito a lipídios, pressão arterial, peso e resistência à insulina durante e após a transição da menopausa (Capítulo 227).

A *etnia* não é considerada um fator de risco independente para DCV e os fatores de risco causais estabelecidos têm efeitos basicamente semelhantes em todos os grupos étnicos. Ainda assim, a hipertensão tende a ser mais prevalente em indivíduos com ancestralidade africana, especialmente em ambientes com alto consumo de sódio, e tende a ter uma associação um pouco mais forte com eventos cardiovasculares, especialmente insuficiência cardíaca e AVE. Em comparação com caucasianos, indivíduos com ascendência do leste e sul asiáticos tendem a correr risco maior para o desenvolvimento de síndrome metabólica, resistência à insulina e diabetes melito em um nível menor de índice de massa corporal (IMC). Entretanto, algumas das diferenças no risco cardiovascular observadas entre grupos étnicos podem ser atribuídas a diferenças de nível socioeconômico em vez da etnia em si.

Os níveis de *lipídios sanguíneos* (Capítulo 195), incluindo os níveis de colesterol sérico total e suas subfrações, sobretudo o colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL; do inglês, *low-density lipoprotein*), apresentam associações significativas, contínuas e gradativas com o risco de DAC e doença aterotrombótica arterial periférica.[5] Medidas feitas durante toda a vida da pessoa são mais preditivas do que uma única medida,[5b] portanto, quanto mais precocemente for realizada a redução dos níveis de lipídios, maior será o benefício absoluto.[5c] Em comparação, associações diretas e independentes entre lipídios sanguíneos e AVE ou insuficiência cardíaca são muito mais fracas. Partículas contendo apolipoproteína B constituem a subpopulação de partículas circulantes contendo colesterol que representam as frações lipoproteicas aterogênicas. Essas partículas são consideradas os atores principais no início e na promoção da aterogênese com base em um corpo substancial de evidências epidemiológicas, clínicas e da ciência básica. Entre adultos norte-americanos com mais de 20 anos, 40% (ou cerca de 95 milhões) apresentam

níveis sanguíneos de colesterol total acima da faixa desejável de menos de 200 mg/dℓ e 12% (29 milhões) apresentam níveis iguais ou maiores do que 240 mg/dℓ. Os níveis médios de colesterol têm diminuído bastante nas décadas recentes em razão de mudanças na composição dietética e, também, em virtude do uso mais comum de fármacos capazes de reduzir os níveis de lipídios circulantes. Na década de 1970, as concentrações médias de colesterol total eram de aproximadamente 220 mg/dℓ, enquanto atualmente elas estão logo abaixo de 200 mg/dℓ. Essas melhoras têm contribuído bastante para o declínio nas taxas de morte por DAC ao longo do mesmo período de tempo. Ensaios clínicos randomizados estabeleceram inequivocamente o LDL-colesterol (e as partículas que carregam ele) como um agente causal da DAC e as terapias redutoras de LDL-colesterol (Capítulo 195) são efetivas para a redução das taxas de DAC e de AVE de maneira significativa e substancial.[A1]

A *pressão arterial* (Capítulo 70) tem uma associação forte, contínua e independente com a incidência de DAC, AVE e insuficiência cardíaca. Em estudos em todo o mundo com quase um milhão de indivíduos, o risco em cada idade para todos os tipos de morte por DCV dobrou a cada 20 mmHg de aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e a cada 10 mmHg de aumento da pressão arterial diastólica (PAD), a partir de uma pressão arterial de 115/75 mmHg. Em 2017, as diretrizes de pressão arterial sistêmica nos EUA reduziram a definição de hipertensão arterial sistêmica para valores iguais ou maiores que 130 mmHg de PAS ou 80 mmHg ou mais de PAD.

Entre os indivíduos normotensos aos 55 anos, o risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica até o fim da vida é de 90%. Aproximadamente um terço de todos os adultos norte-americanos têm hipertensão atualmente e sua prevalência tem aumentado em razão da epidemia da obesidade. A hipertensão tem associações relativas mais fortes com AVE e insuficiência cardíaca do que com DAC, em parte em virtude de seus efeitos sobre o remodelamento miocárdico e cerebrovascular. Nos EUA, as taxas de tratamento e controle da hipertensão arterial sistêmica têm aumentado gradualmente. O tratamento efetivo da hipertensão reduz o risco de AVE, insuficiência cardíaca e eventos coronarianos.[A2] Dados atuais sugerem que a meta terapêutica de PAS menor do que 120 mmHg (com

uma média alcançada de PAS entre 120 e 124 mmHg) reduz a taxa de eventos cardiovasculares e a taxa de mortalidade por todas as causas em comparação com a meta de PAS menor do que 140 mmHg em pacientes sem insuficiência cardíaca preexistente ou diabetes melito.[A3,] [6] Para pacientes com diabetes, a meta de PAS menor do que 130 mmHg é razoável.[A4,] [7]

O *tabagismo (cigarros)* (Capítulo 29) é um dos fatores de risco mais fortes para eventos cardiovasculares. Após o ajuste para outros fatores de risco, o tabagismo confere um risco duas a três vezes mais elevado para todas as manifestações de doença cardiovascular, especialmente de DAC e de doença arterial periférica (DAP). Felizmente, esforços consistentes de saúde pública conseguiram reduzir a prevalência de tabagismo nos EUA de cerca de 45% em 1960 para menos de 15% hoje em dia. A prevalência do uso de tabaco ainda é mais elevada em muitos países europeus e asiáticos e ela continua a aumentar em algumas partes do mundo, o que causa tendências desfavoráveis nas taxas de mortalidade e morbidade cardiovascular. Numerosas evidências indicam que a exposição ambiental à fumaça do tabaco por não fumantes (fumo "passivo") também aumenta o risco de eventos cardiovasculares de maneira substancial (Capítulo 29), contribuindo para a sobrecarga populacional dessas doenças. Dados substanciais também suportam os benefícios da interrupção do tabagismo para a redução dos riscos de um evento coronariano subsequente e de morte.

*Sobrepeso* e *obesidade* têm aumentado nos EUA e no restante do mundo. Antes de 1985, menos de 10% dos norte-americanos eram obesos, com a obesidade definida como um IMC maior ou igual a 30 $kg/m^2$. Entretanto, hoje em dia, aproximadamente 70% (157 milhões) dos adultos norte-americanos têm sobrepeso ou obesidade, sendo metade em cada categoria (Capítulo 207). Vinte e dois por cento (24 milhões) das crianças norte-americanas com idades entre 2 e 19 anos têm sobrepeso ou obesidade (Capítulo 207), novamente com metade delas em cada estrato.[8] Grandes mudanças na disponibilidade e no conteúdo dietético dos alimentos, associadas a reduções nos níveis de atividade física, produziram essa epidemia sem precedentes. Embora sobrepeso e obesidade tendam a ser preditores independentes fracos de eventos cardiovasculares a curto prazo,

eles são importantes para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia e dislipidemias, que são grandes contribuidores para a incidência de DCV em curto e longo prazos. A existência de um "paradoxo da obesidade", em que indivíduos diagnosticados com DCV e que tenham sobrepeso ou obesidade pareçam viver mais do que indivíduos com peso normal, parece representar um início precoce de DCV em razão do sobrepeso, com menor longevidade total e mais tempo gasto com a DCV.[9]

A *glicemia* (Capítulo 216) e seu marcador alternativo de níveis crônicos, a hemoglobina A1c, apresentam uma associação contínua e independente com eventos cardiovasculares.[9b] Pessoas com diabetes melito, seja ele diagnosticado ou não, correm um risco ajustado de duas a três vezes mais elevado para eventos cardiovasculares em comparação com indivíduos sem diabetes e elas também correm riscos substancialmente mais elevados para o desenvolvimento de doença renal crônica (Capítulo 121). Enquanto o diabetes era relativamente incomum antes de 1980, a epidemia da obesidade causou um aumento dramático na prevalência de diabetes melito do tipo 2 (DM2) e de alterações nos níveis de glicose em jejum, chamada de *pré-diabetes*. Atualmente nos EUA, mais de 23 milhões de pessoas, representando mais de 9% de todos os adultos, têm diabetes diagnosticado e outros 7,5 milhões (cerca de 3,1% dos adultos) tem diabetes melito não diagnosticado. Além disso, 81 milhões de adultos, ou cerca de 34% da população norte-americana adulta, têm pré-diabetes. Se a tendência atual continuar, estima-se que 77% dos homens e 53% das mulheres nos EUA possam ter pré-diabetes em 2020. O diabetes melito afeta desproporcionalmente grupos étnicos não caucasianos, como ameríndios, afro-americanos, asiáticos e latinos, que parecem ter maior probabilidade de apresentar resistência à insulina com níveis menores de IMC e em proporções muitos maiores do que os brancos. Infelizmente, um controle rígido da glicemia em indivíduos com diabetes não está associado de maneira consistente a reduções significativas no risco de DCV do tipo macrovascular (Capítulo 216). Todavia, o tratamento do diabetes melito do tipo 2 com inibidores de cotransporte de sódio-glicose 2 ou agonistas dos receptores de peptídio glucagon-símile 1 consegue reduzir o risco de eventos cardiovasculares (Capítulo 216).[A4b,9c]

A *dieta adversa* (Capítulo 202) é um grande contribuinte para obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e hiperlipidemia. Padrões saudáveis de alimentação se baseiam em uma ingestão calórica menor e no consumo de frutas e vegetais, além de gorduras saudáveis provenientes de oleaginosas e de azeite de oliva, fontes magras de proteína como peixe, grãos integrais, ingestão reduzida de sódio e limitação na ingestão de alimentos processados, gorduras não saudáveis e açúcares simples. Esse padrão alimentar é típico da dieta mediterrânea, que está associada a menor incidência de DCV[A5] e ao padrão alimentar DASH (do inglês *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (Capítulo 202).[10] Por sua vez, suplementos vitamínicos, minerais e de ácidos graxos n-3, independentemente do padrão alimentar, não reduzem de maneira conclusiva o risco cardiovascular,[A6,A7] mesmo em pacientes com diabetes melito ou com cardiopatia preexistente.[A8,A9-A9c]

O *etilismo* (Capítulo 30) apresenta uma associação complexa com eventos cardiovasculares. A ingestão moderada de uma porção de álcool por dia está associada a um risco moderadamente menor de DCV, mas não está claro se essa associação é causal.[10b] Entretanto, em níveis maiores de ingestão de álcool, os riscos de mortalidade total, hipertensão, AVE e insuficiência cardíaca claramente tendem a aumentar. Enquanto o consumo excessivo de álcool e padrões de bebedeira estão associados à insuficiência cardíaca e à fibrilação atrial, a associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e DCV aterosclerótica é menos clara.

A *inatividade física* (Capítulo 13) e um *estilo de vida sedentário* também são fatores de risco significativos para DCV. Indivíduos que não participam de nenhuma atividade física apresentam os riscos mais elevados de eventos cardiovasculares. Os riscos são significativamente menores em pessoas que participam de atividade física mesmo mínima e esses riscos diminuem a cada nível maior de atividade, particularmente porque eles contribuem para a melhora na aptidão física. A biologia e os riscos do tempo sedentário podem ser maiores do que apenas a ausência de atividade física, uma vez que o estilo de vida sedentário, medido pelas horas gastas em frente a uma tela de televisão ou computador, parece ter um efeito adverso independente do tempo gasto em atividade física.

O *histórico familiar* é claramente um fator importante de risco cardiovascular, independentemente de outros fatores de risco mensuráveis. Variantes genéticas que influenciam os fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial e níveis lipídicos, afetam o risco ao longo da vida mais do que seria estimado por estudos epidemiológicos ou intervencionais.[10c] Entretanto, níveis ideais de saúde cardiovascular não parecem ser programados geneticamente e escores de risco poligênicos são um acréscimo mínimo aos fatores de risco padrão, hereditariedade de uma saúde cardiovascular ideal é menor do que 20%, sugerindo assim influências fortes do ambiente e do comportamento no desenvolvimento de doença cardiovascular.[10d-10f]

## Novos marcadores de risco

Os *marcadores sanguíneos de inflamação* e de *dano a órgãos-alvo*, como a proteína C reativa, a troponina de alta sensibilidade e os níveis de peptídio natriurético, parecem ter associações significativas com a incidência de eventos cardiovasculares, independentemente dos fatores de risco estabelecidos. Por exemplo, uma redução nos níveis de proteína C reativa com o uso de canaquinumabe, um anticorpo monoclonal que age sobre interleucina-1β, pode reduzir significativamente a incidência de eventos cardiovasculares recorrentes, independentemente de redução lipídica em pacientes com infarto do miocárdio prévio e um nível de proteína C reativa de alta sensibilidade de 2 mg/ℓ ou mais.[A10] Entretanto, esse tratamento foi associado a aumento no risco de infecções e não reduziu significativamente a taxa de mortalidade por todas as causas. Ainda assim, esse ensaio mostra o potencial dos tratamentos que agem sobre novos fatores de risco.

*Exames de imagem* e *testagem cardíaca não invasiva* têm potencial mais claro para a detecção de doenças pré-clínicas e para guiar intervenções precoces ou evitar a terapia farmacológica em indivíduos que estejam em risco, mas que não tenham evidência de doença pré-clínica. Por exemplo, evidências eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda conferem um aumento significativo no risco de DAC acima do conferido pela hipertensão arterial sistêmica e por outros fatores de risco. Níveis mais elevados de calcificação coronariana na tomografia computadorizada (TC) do coração (Capítulo 50) ou aumento na espessura das camadas íntima e

média da artéria carótida medida por ultrassonografia (US) em modo B das artérias carótidas conferem um risco maior de eventos cardiovasculares futuros. Uma vez que esses marcadores em exames de imagem detectam evidências das doenças subjacentes de interesse (*i. e.*, hipertrofia ventricular esquerda ou aterosclerose), em vez de fatores de risco inespecíficos, eles são mais efetivos na identificação de indivíduos com alto risco para a incidência de eventos clínicos, como insuficiência cardíaca, AVE e infarto do miocárdio. Entre as modalidades disponíveis, o rastreamento por TC para identificação de calcificação arterial coronariana é um método amplamente disponível para a detecção de indivíduos em risco próximo. Por exemplo, indivíduos assintomáticos com níveis de cálcio arterial coronariano de mais de 100 unidades Agatston apresentam risco relativo para um evento coronariano 7 a 10 vezes mais elevado do que pessoas sem calcificação coronariana, mesmo após ajustes para os principais fatores de risco estabelecidos. Os escores de cálcio coronariano são o método mais efetivo e confiável para a reclassificação de risco após uma avaliação quantitativa utilizando fatores de risco estabelecidos, com a capacidade de reclassificar corretamente indivíduos em baixo risco, mas que ainda assim terão um evento cardiovascular, bem como indivíduos em alto risco que não terão um evento cardiovascular.[11]

## Avaliação do risco de doença cardiovascular

### Estimativa do risco em curto prazo

Níveis adversos de qualquer fator ou marcador de risco unitário estão associados a aumento do risco de incidência de eventos cardiovasculares. Entretanto, combinações de fatores de risco adversos são aditivas e, algumas vezes, sinérgicas para o aumento do risco. Para melhorar a predição de eventos cardiovasculares e fornecer uma avaliação quantitativa do risco, foram desenvolvidas algumas equações ou pontuações de risco multivariável, como Pooled Cohort Equations.[12] A maioria dos escores de risco disponíveis focam na predição do risco absoluto em 10 anos e essencialmente todos eles incluem idade, sexo, tabagismo, colesterol e pressão arterial, com alguns incluindo diabetes, história familiar, IMC, nível socioeconômico ou novos biomarcadores. Os pontos de interesse para as

diversas equações de risco variam bastante, desde a predição apenas da morte por motivos cardiovasculares até a predição de eventos coronarianos importantes fatais ou não fatais, eventos ateroscleróticos importantes (DAC e AVE) ou uma gama ampla de eventos cardiovasculares (incluindo insuficiência cardíaca, revascularização miocárdica, angina ou claudicação). Como exemplo, o risco em 10 anos para a incidência de DCV aterosclerótica pode ser predito para homens e mulheres com 50 anos de acordo com sexo, etnia e níveis diferentes de fatores de risco (e-Figura 46.2) e os riscos são dramaticamente mais elevados quanto maiores forem os fatores de risco.

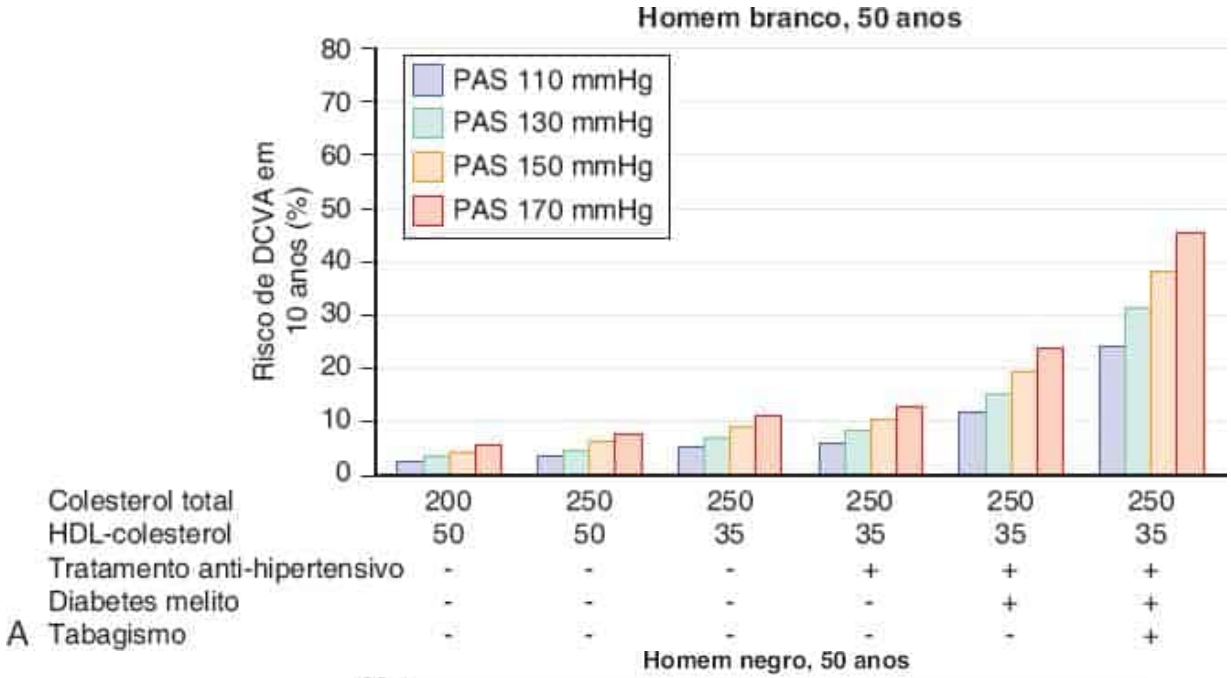
Homem branco, 50 anos
Risco de DCVA em 10 anos (%)
PAS 110 mmHg
PAS 130 mmHg
PAS 150 mmHg
PAS 170 mmHg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Colesterol total 200 250 250 250 250 250
HDL-colesterol 50 50 35 35 35 35
Tratamento anti-hipertensivo - - - + + +
Diabetes melito - - - - + +
A Tabagismo - - - - - +

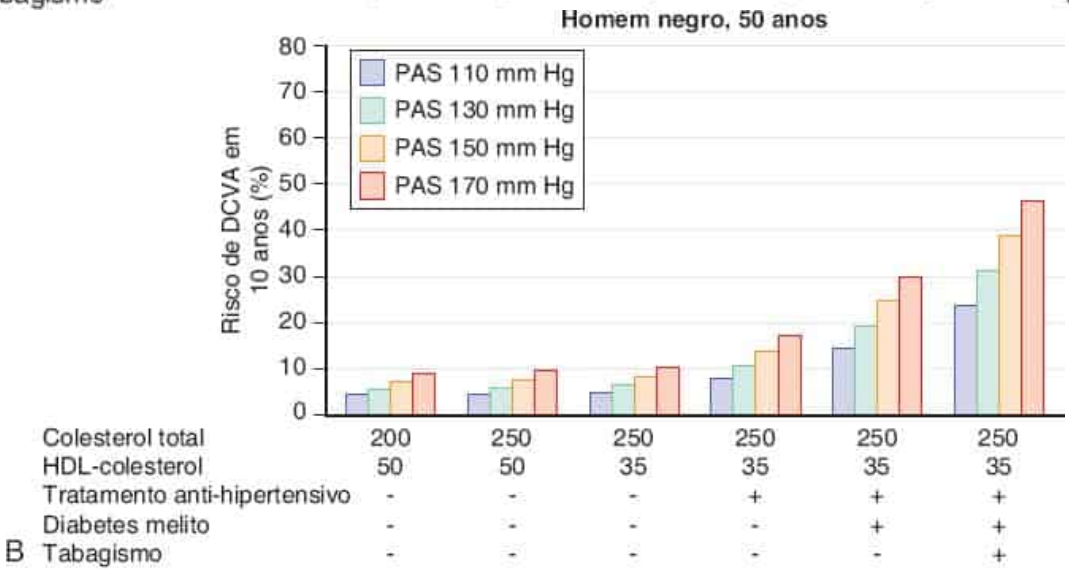
Homem negro, 50 anos
Risco de DCVA em 10 anos (%)
PAS 110 mm Hg
PAS 130 mm Hg
PAS 150 mm Hg
PAS 170 mm Hg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Colesterol total 200 250 250 250 250 250
HDL-colesterol 50 50 35 35 35 35
Tratamento anti-hipertensivo - - - + + +
Diabetes melito - - - - + +
B Tabagismo - - - - - +

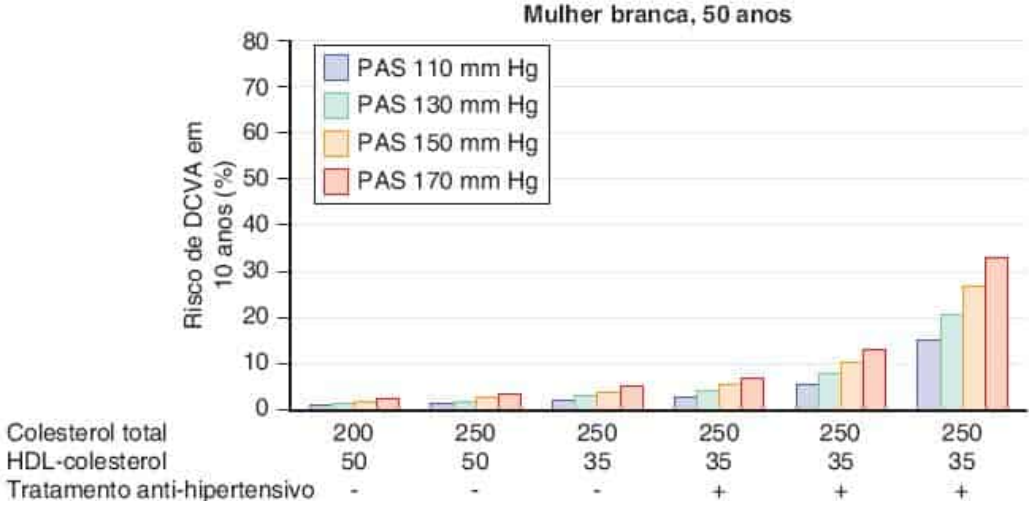
Mulher branca, 50 anos
Risco de DCVA em 10 anos (%)
PAS 110 mm Hg
PAS 130 mm Hg
PAS 150 mm Hg
PAS 170 mm Hg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Colesterol total 200 250 250 250 250 250
HDL-colesterol 50 50 35 35 35 35
Tratamento anti-hipertensivo - - - + + +

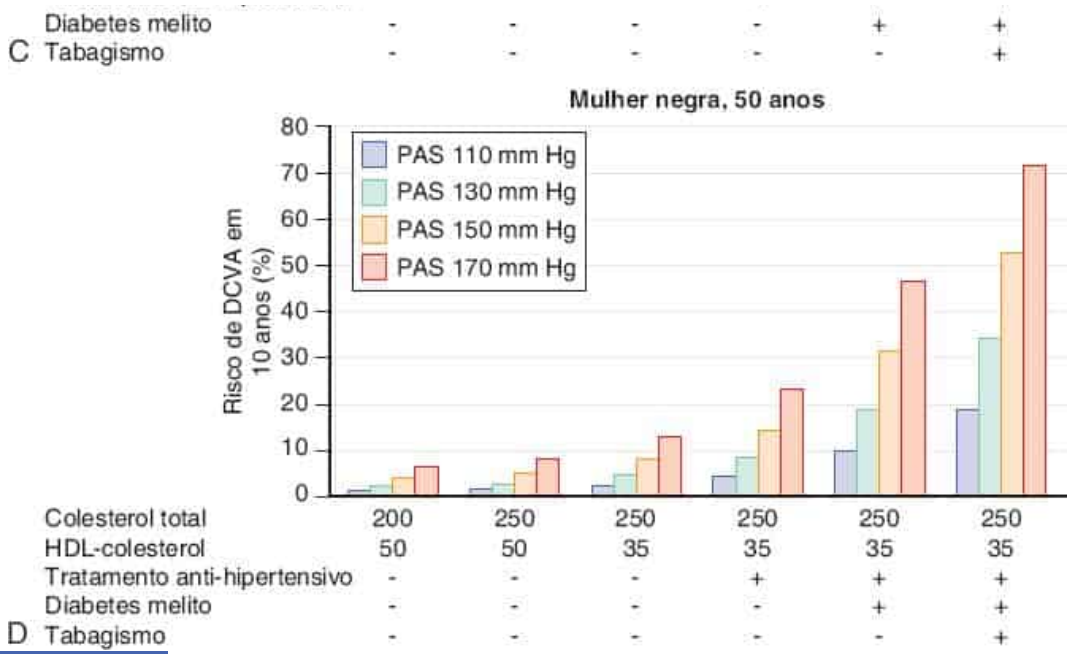


**E-FIGURA 46.2** Predição dos riscos em 10 anos para doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), incluindo doença da artéria coronária (DAC) fatal, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico (AVE) fatal ou não fatal, como função de fatores de risco selecionados em (**A**) um homem branco, (**B**) um homem negro, (**C**) uma mulher branca e (**D**) uma mulher negra, todos com 50 anos. PAS = pressão arterial sistólica; HDL = lipoproteína de alta densidade. (Os riscos previstos são derivados das *Pooled Cohort Equations* disponíveis na publicação de 2013 do American College of Cardiology/American Heart Association Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk.)

## Estimativa de risco ao longo da vida

Apesar do amplo uso das estimativas de risco em 10 anos para orientar estratégias de prevenção, essa abordagem tem limitações importantes. Por exemplo, uma consequência do enfoque substancial da idade nas equações de risco em 10 anos é que homens e mulheres mais jovens, mesmo com fatores de risco substanciais, não tendem a apresentar um risco elevado a curto prazo. Quando são aplicados limiares de tratamento para as estimativas quantitativas de risco em diretrizes clínicas, homens com menos de 50 anos e mulheres com menos de 60 anos raramente vão exceder esses limiares. Portanto, diretrizes recentes levam em consideração horizontes mais longos para o risco, como 30 anos ou o restante da vida. Os fatores de risco estabelecidos estão todos associados a riscos de DCV ao longo da vida toda, mas a natureza das relações algumas vezes é diferente das associações

a curto prazo porque alguns fatores de risco competem entre si. Por exemplo, o tabagismo é um fator de risco forte para eventos cardiovasculares em um futuro próximo, mas um preditor fraco para o risco de eventos cardiovasculares ao longo da vida em razão do risco simultâneo e substancial de morte por câncer, o que limita o risco de DCV ao longo da vida nos fumantes. Como resultado, as estimativas de risco ao longo da vida podem melhorar a comunicação para os pacientes individualmente, mas como elas devem ser utilizadas na tomada de decisões a respeito do estabelecimento de terapias farmacológicas preventivas é menos certo.

## Prevenção das doenças cardiovasculares

Em pacientes com dor torácica estável, terapias guiadas por angiografia coronariana por TC podem reduzir o risco de morte por DAC ou de infarto do miocárdio não fatal em comparação com o cuidado habitual.[A11] Uma vez que pacientes com uma DCV sintomática prevalente apresentam os maiores riscos, intervenções preventivas como modificações no estilo de vida e terapia farmacológica são mais efetivas e custo-efetivas quando utilizadas como terapia para a prevenção secundária de eventos recorrentes. Exemplos de modificações intensas em estilo de vida e de terapias comprovadas incluem ácido acetilsalicílico (AAS),[A12] estatinas[A13] e medicamentos anti-hipertensivos,[A14] bem como a implantação de dispositivos que possam prevenir complicações como infarto do miocárdio ou arritmias ventriculares fatais (Capítulo 60).

Para a prevenção primária, indivíduos assintomáticos podem correr risco em virtude de história familiar de DCV prematura, por um ou mais fatores de risco bastante elevados ou por vários fatores de risco moderadamente elevados. Por exemplo, o rastreamento de homens dinamarqueses com idades entre 65 e 74 anos para aneurisma aórtico abdominal (AAA), doença vascular periférica e hipertensão arterial sistêmica reduziu a taxa de mortalidade em 7% nos 4 ou 5 anos subsequentes.[A15] Para a prevenção primária, o AAS não é melhor do que o placebo em indivíduos idosos saudáveis, nos quais houve, na verdade, redução da sobrevida livre de incapacidade e da sobrevida geral,[A16,A17] sem reduzir o risco de DCV.[A18] Mesmo em pacientes com diabetes ou pacientes com risco moderado de DCV, quaisquer benefícios para a prevenção de

eventos cardiovasculares futuros são sobrepujados pelos efeitos colaterais do AAS.[A19,A20]

O paradigma atual de prevenção primária é combinar a intensidade dos esforços de prevenção com o risco absoluto do paciente.[12b] Intervenções adequadas no estilo de vida (p. ex., parar de fumar, perder peso, modificar a dieta)[A20b] são recomendadas para todas as pessoas,[12c] enquanto a terapia farmacológica é recomendada apenas para indivíduos para os quais os benefícios absolutos possam exceder os efeitos adversos em potencial dos fármacos, mantendo a custo-efetividade. Em ambientes com limitação de recursos, uma única pílula contendo 200 mg de atorvastatina e 12,5 mg de hidroclorotiazida (seja com [a] 2,5 mg de anlodipino mais 12,5 mg de losartana ou [b] 81 mg de AAS mais 5 mg de enalapril), foi efetiva para reduzir níveis lipídicos, pressão arterial[A20c] e, até mesmo, grandes eventos cardiovasculares[A20d] em comparação com o cuidado usual. Mesmo em países desenvolvidos, a combinação de sinvastatina (40 mg), atenolol (100 mg), hidroclorotiazida (25 mg) e ramipril consegue reduzir significativamente os eventos cardiovasculares quando é prescrita como prevenção primária para pessoas com risco intermediário ou alto.[A20e] O tratamento que restabelece níveis ótimos dos fatores de risco não implica necessariamente que o indivíduo tratado agora passará a ter taxas muito baixas de incidência, iguais às observadas em pessoas que mantiveram níveis ótimos dos fatores de risco ao longo de toda a vida adulta, até a meia-idade. Como resultado, um conceito que está ganhando importância é o de *prevenção primordial*, que é a prevenção do desenvolvimento inicial dos fatores de risco.[13,14] A prevenção primordial requer um foco em comportamentos saudáveis que possam evitar o desenvolvimento de dislipidemia, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica, bem como estratégias populacionais que tentem gerar um ambiente favorável a comportamentos saudáveis. Aplicativos móveis também podem ajudar no autocuidado que possivelmente é crítico para esses esforços.[15]

## Saúde cardiovascular: um novo paradigma

Após décadas de declínio nas taxas de mortalidade por DCV e AVE nos EUA, a nova meta é a promoção da saúde cardiovascular em indivíduos e na população em geral, monitorá-la ao longo do tempo e melhorá-la com

ações orquestradas.[15b] Central ao conceito de saúde vascular é a observação de que níveis ótimos de sete comportamentos e fatores (Tabela 46.1) estão associados à saúde cardiovascular ideal. Embora cerca de 40% dos adultos norte-americanos acreditem que tenham saúde cardiovascular ideal, menos de 1% apresenta todas as sete métricas em níveis ideais, principalmente em virtude da dieta de baixa qualidade. Indivíduos que mantêm níveis elevados de saúde cardiovascular desde a juventude até a meia-idade apresentam desfechos extremamente favoráveis durante o envelhecimento, inclusive aumento marcante da longevidade; qualidade de vida melhor; incidência significativamente menor de eventos cardiovasculares fatais e não fatais; menor incidência de outras doenças crônicas relacionadas com o envelhecimento, como câncer, demência e tromboembolismo venoso; taxa menor de aterosclerose subclínica (p. ex., espessura das túnicas íntima e média das artérias carótidas, calcificação das artérias coronárias); níveis mais elevados de função cognitiva na meia-idade e na velhice e redução dos gastos médicos. Esses desfechos são observados em todos os segmentos da população, bem como em todas as faixas etárias e em ambos os sexos.

**Tabela 46.1** **Definições de saúde cardiovascular baixa, intermediária e ideal para cada uma das sete métricas, em adultos e em crianças.**

| MÉTRICA | BAIXA | INTERMEDIÁRIA | IDEAL |
|---|---|---|---|
| **TABAGISMO ATUAL** | | | |
| Adultos | Sim | Ex-fumante, ≤ 12 m | Nunca fumou ou parou > 12 meses |
| Crianças | Tentou nos últimos 30 dias | – | Nunca experimentou; nunca fumou um cigarro inteiro |
| **ÍNDICE DE MASSA CORPORAL** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Adultos | 30 kg/m$^2$ | 25 a 29,9 kg/m$^2$ | < 25 kg/m$^2$ |
| Crianças | > 95º percentil | 85º ao 95º percentil | < 85º percentil |
| **ATIVIDADE FÍSICA** | | | |
| Adultos | Nenhuma | 1 a 149 min de atividade física moderada ou 1 a 74 min de atividade física vigorosa por semana | ≥ 150 min de atividade física moderada ou ≥ 75 min de atividade física vigorosa por semana |
| Crianças | Nenhuma | 1 a 59 min de atividade física moderada ou vigorosa diariamente | ≥ 60 min de atividade física moderada ou vigorosa diariamente |
| **PONTUAÇÃO DE DIETA SAUDÁVEL*** | | | |
| Adultos | Pontua de 0 a 1 componente | Pontua de 2 a 3 componentes | Pontua de 4 a 5 componentes |
| Crianças | Pontua de 0 a 1 componente | Pontua de 2 a 3 componentes | Pontua de 4 a 5 componentes |
| **COLESTEROL TOTAL** | | | |
| Adultos | ≥ 240 mg/dℓ | 200 a 239 mg/dℓ ou tratamento até alcançar a meta | < 200 mg/dℓ sem tratamento |
| Crianças | ≥ 200 mg/dℓ | 170 a 199mg/dℓ | < 170 mg/dℓ sem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | tratamento |
| **PRESSÃO ARTERIAL** | | | |
| Adultos | PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg | PAS 120 a 139 mmHg ou PAD 80 a 89 mmHg ou tratamento até alcançar a meta | < 120/< 80 sem tratamento |
| Crianças | > 95º percentil | 90º a 95º percentil ou PAS ≥ 120 mmHg ou PAD ≥ 80 mmHg | < 90º percentil sem tratamento |
| **GLICOSE EM JEJUM** | | | |
| Adultos | ≥ 126 mg/dℓ | 120 a 125 mg/dℓ ou tratamento até alcançar a meta | < 100 mg/dℓ sem tratamento |
| Crianças | ≥ 126 mg/dℓ | 120 a 125 mg/dℓ ou tratamento até alcançar a meta | < 100 mg/dl sem tratamento |

PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica. *A pontuação de dieta saudável é formada por cinco componentes, incluindo baixa ingestão de sódio, baixo consumo de bebidas açucaradas e consumo elevado de frutas/vegetais, peixes e grãos integrais. (Adaptada de Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, et al. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25:505-521.)

É muito mais provável que pessoas com estilos de vida saudáveis desde a juventude até a meia-idade preservem a saúde cardiovascular ideal do que aquelas pessoas que não o fazem: 60% do primeiro grupo em comparação com 3% do segundo grupo conservaram fatores de saúde cardiovascular ideais durante a meia-idade. Portanto, a promoção da saúde cardiovascular representa uma importante mudança de paradigma e uma oportunidade em termos de saúde pública.

## O futuro da epidemiologia cardiovascular

Décadas de sucesso na pesquisa epidemiológica observacional continuam a fornecer novas descobertas nas tendências e nos marcadores de risco para DCV, bem como a influência de exposições *in utero* e no início da vida e seus efeitos sobre as DCV no futuro. Novas técnicas para a caracterização de exposições ambientais e comportamentais, a fisiologia, o estado de saúde e os precursores das doenças incluem epigenética, proteômica, metabolômica e imageamento de alta resolução. Com essas ferramentas, a pesquisa epidemiológica avançou e melhorou a caracterização da evolução das DCV ao longo da vida de indivíduos e de populações, ampliando a compreensão da interação complexa de genes e ambiente. Por exemplo, estudos do genótipo de indivíduos nos extremos da distribuição dos níveis de LDL-colesterol levaram à descoberta de polimorfismos em um gene chamado de subtilisina/kexina convertase de pró-proteína tipo 9 (*PCSK9*). Embora esses polimorfismos sejam incomuns, mutações específicas do tipo *missense* (sentido trocado) ou *nonsense* (sem sentido) em homens e mulheres brancos ou afro-americanos estão associadas a níveis substancialmente mais baixos de LDL-colesterol ao longo da vida. Por sua vez, indivíduos com esses polimorfismos apresentam incidência de 47 a 88% menor de DAC ao longo dos 15 anos de acompanhamento em comparação com indivíduos sem esses polimorfismos. Desde então, *PCSK9* se tornou um novo alvo terapêutico para a redução do risco cardiovascular aterosclerótico. Outros genes, como o gene semelhante à angiopoetina 3 (*ANGPTL3*), também podem se tornar alvos terapêuticos em breve.[16]

Um segundo foco emergente na pesquisa epidemiológica cardiovascular é o estudo dos efeitos de intervenções em populações por políticas sociais e de saúde pública. Por exemplo, estudos demonstraram reduções importantes nas hospitalizações por infarto agudo do miocárdio (IAM) que ocorreram rapidamente após o início de proibições de fumo em ambientes internos em vários locais. Estudos de modelagem resumiram dados de várias fontes epidemiológicas e mostraram que aproximadamente entre 50 e 75% das reduções nas taxas de morte por motivos coronarianos em países ocidentais podem ser atribuídas a mudanças populacionais nos níveis dos fatores de risco, apesar da piora recente na prevalência de obesidade e de diabetes melito, e o restante dessa redução é possivelmente atribuível a avanços nas

terapias clínicas e cirúrgicas. A ampla disponibilidade de prontuários eletrônicos dos pacientes e de tecnologias de dispositivos usados como acessórios (*wearables*) oferece uma promessa substancial para os estudos futuros em epidemiologia cardiovascular em segmentos maiores e bem definidos da população.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.

A2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-967.

A3. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-781.

A4. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, et al. J curve in patients randomly assigned to different systolic blood pressure targets: an experimental approach to an observational paradigm. *Circulation*. 2017;136:2220-2229.

A4b. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573.

A5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e1-e14.

A6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.

A7. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.

A8. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540-1550.

A9. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-234.

A9b. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;143:528-539.

A9c. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268-2280.

A10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.

A11. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-933.

A12. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804-813.

A13. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, et al. Drugs for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *JAMA Cardiol*. 2016;1:341-349.

A14. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2176-2198.

A15. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:2256-2265.

A16. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.

A17. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-1528.

A18. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509-1518.

A19. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-1539.

A20. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036-1046.

A20b. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, et al. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:2076-2094.

A20c. Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med*. 2019;381:1114-1123.

A20d. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2019;394:672-683.

A20e. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384:216-228.

A20f. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711-720.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492.
2. Roth GA, Johnson CO, Abate KH, et al. The burden of cardiovascular diseases among US states, 1990-2016. *JAMA Cardiol*. 2018;3:375-389.
3. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1260-1344.

3b. Zou Z, Cini K, Dong B, et al. Time trends in cardiovascular disease mortality across the BRICS: an age-period-cohort analysis of key nations with emerging economies using the Global Burden of Disease Study 2017. *Circulation*. 2020;141:790-799.

4. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:397-406.
5. Hadjiphilippou S, Ray KK. Lipids and lipoproteins in risk prediction. *Cardiol Clin*. 2018;36:213-220.

5b. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1507-1516.

5c. Pencina MJ, Pencina KM, Lloyd-Jones D, et al. The expected 30-year benefits of early versus delayed primary prevention of cardiovascular disease by lipid lowering. *Circulation*. 2020;142:827-837.

6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.

7. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. *JAMA*. 2018;319:1319-1320.

8. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA*. 2018;319:1723-1725.

9. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3:280-287.

9b. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, et al. Glycemic index, glycemic load, and cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2021;384:1312-1322.

9c. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;384:1248-1260.

10. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:780-800.

10b. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393:1831-1842.

10c. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322:1381-1391.

10d. Björnsson E, Thorleifsson G, Helgadóttir A, et al. Association of genetically predicted lipid levels with the extent of coronary atherosclerosis in Icelandic adults. *JAMA Cardiol*. 2020;5:13-20.

10e. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA*. 2020;323:636-645.

10f. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA*. 2020;323:627-635.

11. Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:139-147.

12. American College of Cardiology. ASCVD risk estimator plus. http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/. Accessed: April 1, 2019.

12b. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1376-1414.

12c. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:2069-2075.

13. Vu TH, Lloyd-Jones DM, Liu K, et al. Optimal levels of all major cardiovascular risk factors in younger age and functional disability in older age: the Chicago Heart Association detection project in industry 32-year follow-up health survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:355-363.

14. Allen NB, Zhao L, Liu L, et al. Favorable cardiovascular health, compression of morbidity, and healthcare costs: forty-year follow-up of the CHA study (Chicago Heart Association detection project in industry). *Circulation*. 2017;135:1693-1701.

15. Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, et al. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:505-521.

15b. Gupta R, Wood DA. Primary prevention of ischaemic heart disease: populations, individuals, and health professionals. *Lancet*. 2019;394:685-696.

16. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:211-221.

# 47 FUNÇÕES CARDÍACA E CIRCULATÓRIA

ANDREW R. MARKS

O coração tem a tarefa desafiadora de bombear volume suficiente de sangue para satisfazer suas próprias demandas metabólicas e as dos outros órgãos. Ao contrário de todos os outros órgãos, a incapacidade de o coração realizar sua tarefa por até mesmo alguns minutos causa a morte. O coração satisfaz continuamente esse papel fisiológico graças a várias funções elétricas, contráteis e estruturais que controlam o fluxo de sangue para os órgãos.

## ESTRUTURA DO CORAÇÃO

### Desenvolvimento cardíaco

Em seres humanos, a formação de um tubo cardíaco linear a partir do crescente cardíaco primário ocorre entre os dias 21 e 23 da gestação. O dobramento do tubo cardíaco e a formação das trabéculas ventriculares ocorre aos 26 dias de gestação (e-Figura 47.1). Na sexta semana de gestação, a comunicação interventricular embrionária se fecha, e, em seguida, ocorrem o espessamento e o remodelamento das paredes ventriculares ao longo do primeiro trimestre. Até o final da sétima semana de gestação, a morfogênese cardíaca está essencialmente terminada, embora o coração continue a crescer ao longo da gestação.

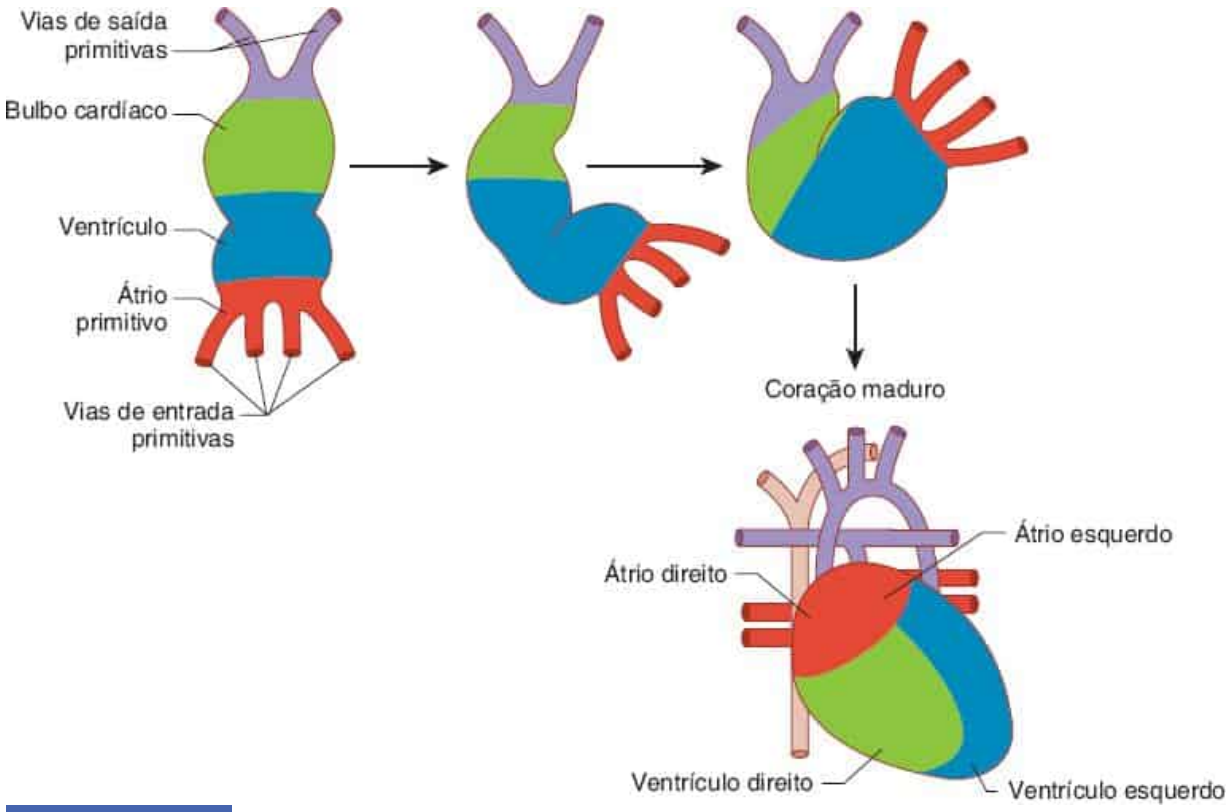


**E-FIGURA 47.1 Dobramento do tubo cardíaco durante o desenvolvimento.** A via de saída primitiva se transforma na artéria pulmonar e na aorta. Os átrios esquerdo e direito, junto com as veias pulmonares e as veias cavas superior e inferior, são derivados das vias de entrada primitivas. A área coberta pelo bulbo cardíaco e pelo ventrículo contribui para o desenvolvimento dos ventrículos direito e esquerdo.

## Células elétricas

O coração é uma bomba muscular controlada por impulsos elétricos regulares provenientes de células musculares especializadas no sistema de condução (Capítulo 55). A base molecular para a atividade elétrica do coração é a ativação de canais iônicos específicos (Figura 47.1). A ativação e a inativação coordenadas dos canais iônicos cardíacos regulam o potencial de membrana das células do coração, resultando em uma sequência rápida de despolarização, seguida por repolarização. Essa atividade elétrica, que se manifesta na superfície corporal e pode ser detectada pelo eletrocardiograma (ECG), é conhecida como potencial de ação, responsável pela ativação da contração do músculo cardíaco. Em uma frequência cardíaca típica de 70 batimentos por minuto (bpm), o coração contrai cerca de 100.000 vezes/dia, ou 37 milhões de vezes por ano, o que corresponde a

3 bilhões de contrações ao longo de uma vida de 80 anos. A incapacidade de propagar o sinal pelo coração (p. ex., bloqueio atrioventricular [AV]) ou ritmos anormais (arritmias), que podem ser muito lentos (bradicardia) ou muito rápidos (taquicardia), podem resultar em morte (Capítulo 56). Estudos indicam que as arritmias cardíacas podem ser disparadas por extravasamento de cálcio dentro dos miocardiócitos, sugerindo um possível novo alvo terapêutico para o desenvolvimento de novos agentes antiarrítmicos.

## Canais iônicos

Canais de sódio, de potássio e de cálcio determinam a atividade elétrica do coração por se abrirem e se fecharem com um padrão bem coordenado, que determina o potencial de ação do coração. A regulação elétrica cardíaca, que é refletida pelas concentrações iônicas relativas dentro e fora das células musculares do coração, determina as quatro fases do potencial de ação (Capítulo 55). O potencial de ação começa com a abertura de canais de sódio, que promovem um influxo rápido de sódio (fase 0) a favor de seu gradiente de concentração (cerca de 145 mmol fora da célula muscular, cerca de 10 mmol dentro dela). Após uma breve repolarização inicial proveniente da ativação de canais de potássio (fase 1), o influxo rápido de sódio despolariza a célula, ativando, assim, os canais de cálcio que possibilitam o influxo de cálcio (fase 2) a favor de seu gradiente de concentração (cerca de 3 mmol fora, cerca de 100 nmol dentro). Esse influxo de cálcio deflagra o acoplamento entre excitação e contração, que resulta no bombeamento de sangue pelo coração. Canais de potássio então se abrem, causando a repolarização (fase 3), conforme o potássio flui para fora da célula de acordo com seu gradiente de concentração (cerca de 4 mmol fora, cerca de 135 mmol dentro). O potencial de membrana retorna para o nível do repouso, de cerca de –90 mV (fase 4). Mutações nos genes que codificam os canais iônicos foram relacionadas com formas hereditárias de arritmias atriais e ventriculares (Capítulos 58 e 59).

## Sistema de condução

Células marca-passos especializadas localizadas no nó sinoatrial (Figura 47.2) apresentam potenciais de repouso um pouco mais elevados (menos negativos) e despolarizam gradualmente durante a fase 4 em razão da atividade de canais de cálcio e de potássio e de canais controlados por nucleotídios cíclicos e ativados por hiperpolarização, que são responsáveis por uma pequena corrente de influxo (despolarizante). No coração normal, as células marca-passos são as primeiras a se despolarizar e promovem a despolarização subsequente das células localizadas nas fibras de condução especializadas que propagam o sinal elétrico pelo músculo cardíaco de modo integrado e regular. A propagação da ativação elétrica (despolarização) através dos átrios para o nó AV é refletida pela onda P no ECG (Capítulo 48). O alentecimento da condução no nó AV contribui para o intervalo PR no ECG. Após atravessar o nó AV, o sinal despolarizante entra no feixe de His, onde a condução é rápida. O feixe de His se divide nos ramos direito e esquerdo, que conduzem os sinais despolarizantes para os ventrículos, contribuindo para o complexo QRS no ECG. A repolarização é representada pelo segmento ST e pelas ondas T e U do ECG.

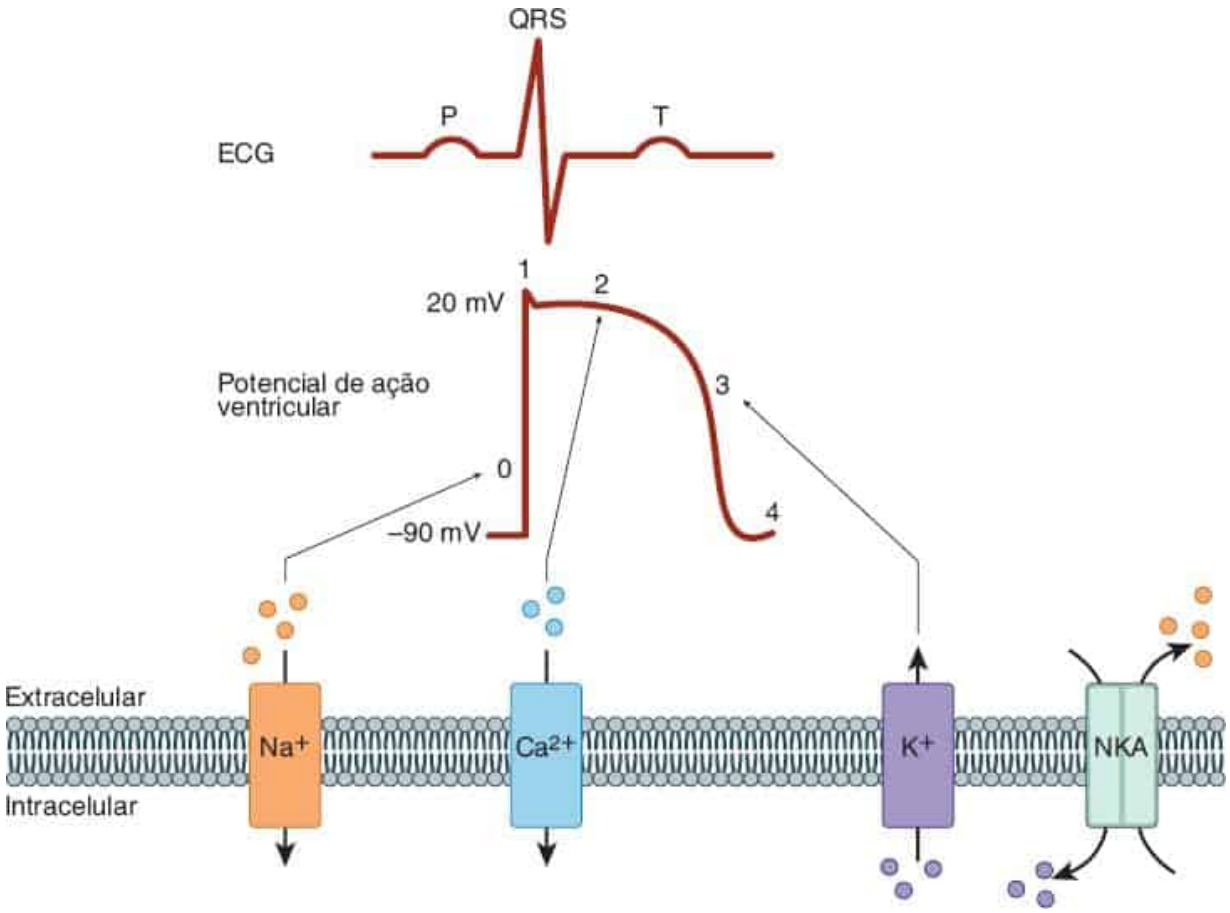


**FIGURA 47.1 Potencial de ação cardíaco e canais iônicos.** A contração miocárdica começa quando canais de sódio se abrem e os íons sódio com carga elétrica positiva fluem para dentro da célula, causando a despolarização da membrana plasmática (fase 0). Durante as fases 1, 2 e 3, íons cálcio fluem para dentro da célula através de canais de cálcio do tipo L, enquanto o potássio flui para fora da célula através de canais de potássio dependentes de voltagem. Essas três fases correspondem à contração miocárdica, que corresponde ao complexo QRS no eletrocardiograma (ECG) de superfície. A sódio-potássio adenosina trifosfatase (NKA) ajuda o sistema a retornar ao seu estado de repouso.

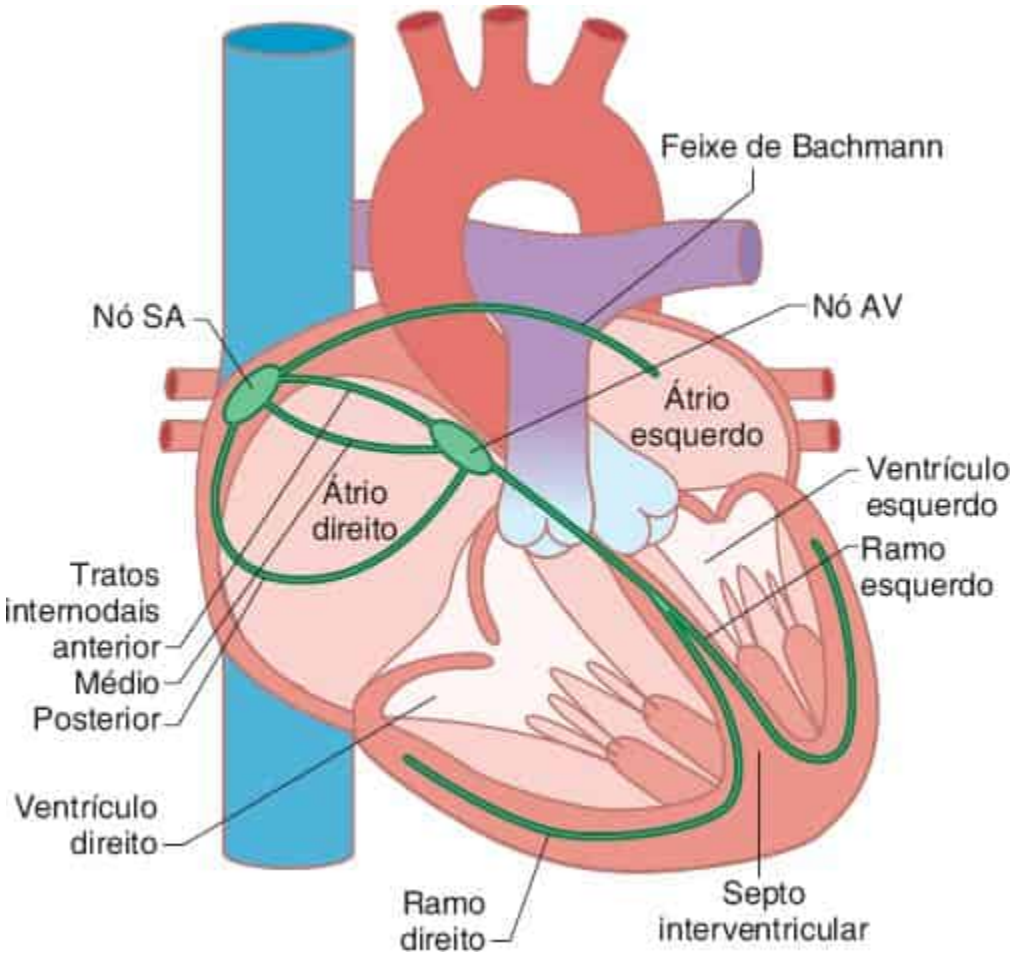


**FIGURA 47.2** **Anatomia cardíaca.** A anatomia cardíaca é formada por componentes elétricos e estruturais. O impulso elétrico que direciona a contração cardíaca é originado no nó sinoatrial (SA) e é conduzido rapidamente através dos átrios por um sistema de condução especializado. Os impulsos se fundem no nó atrioventricular (AV), onde, após uma pequena pausa, são conduzidos rapidamente para os ventrículos pelo feixe de His, que é composto por células de Purkinje especializadas. O sangue se move dos átrios para os ventrículos através das valvas tricúspide e mitral durante a diástole. Durante a sístole, o sangue dos ventrículos é bombeado para a artéria pulmonar e para a aorta através das valvas pulmonar e aórtica, respectivamente.

## Células contráteis

O músculo cardíaco é composto por bilhões de células individuais conhecidas como miocardiócitos, que contêm uma maquinaria elaborada necessária para a contração coordenada que bombeia o sangue. Cada miocardiócito está conectado aos outros miocardiócitos por junções especializadas que possibilitam o trabalho como uma única unidade contrátil.

Os miocardiócitos são cheios de proteínas contráteis especializadas organizadas em unidades altamente regulares, chamadas de sarcômeros, que dão aos músculos padrões característicos conhecidos como estriações (e-Figura 47.2). Desse modo, assim como o músculo esquelético, o músculo cardíaco é chamado de estriado, ao contrário dos músculos lisos que formam a vasculatura e órgãos como bexiga, útero e estômago. Os miocardiócitos também são repletos de mitocôndrias, que fornecem a energia (trifosfato de adenosina [ATP]) necessária para satisfazer as necessidades energéticas das contrações (sístole) e relaxamentos (diástole) do coração ao longo de toda a vida.

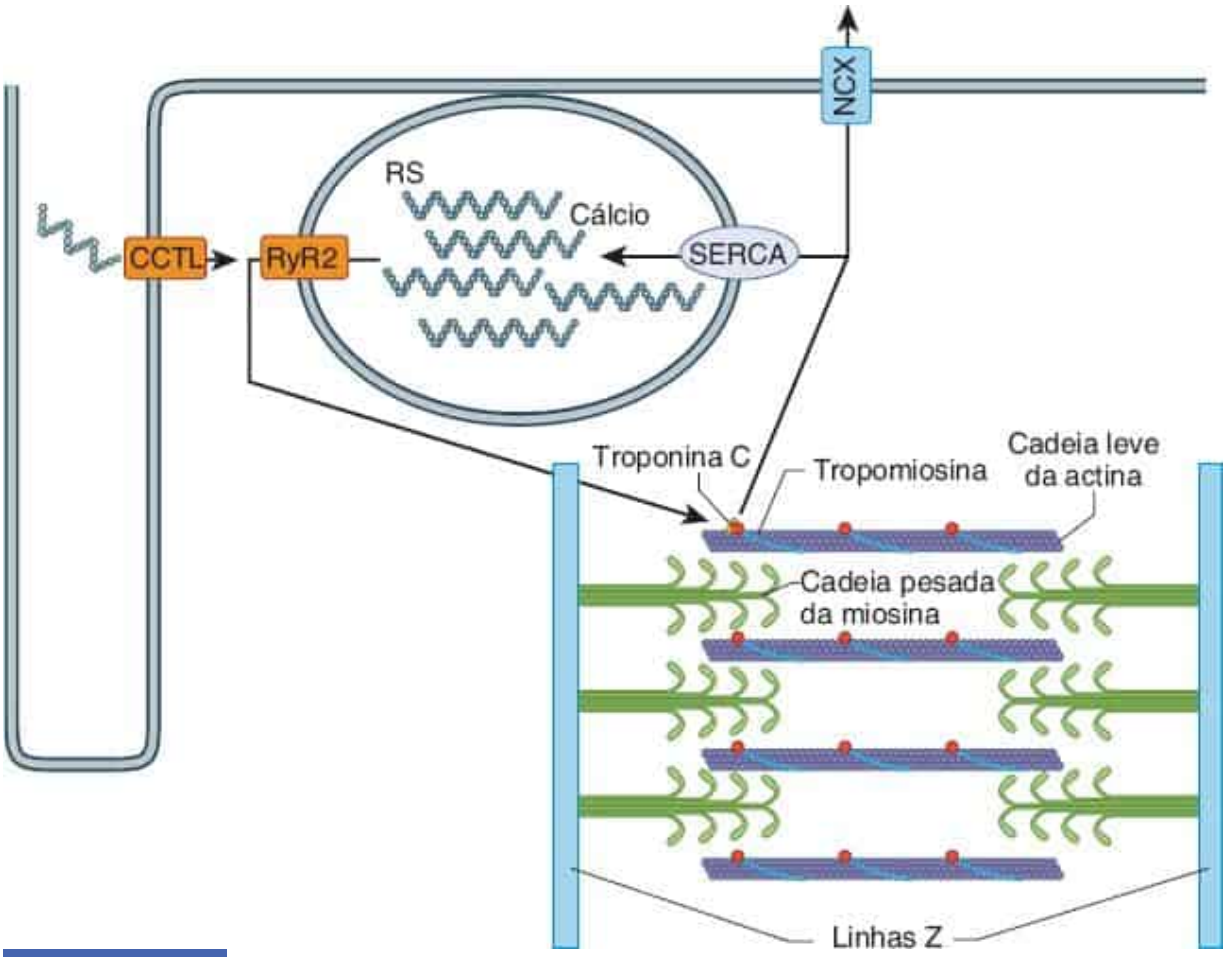


**E-FIGURA 47.2 O sarcômero e o acoplamento excitação-contração.** A despolarização da membrana celular causa influxo de cálcio pelos canais de cálcio do tipo L (CCTL), que ativa os receptores de rianodina (RyR2) a liberarem as grandes reservas de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS). O cálcio se liga à troponina C e induz mudança conformacional na tropomiosina, que possibilita que as cabeças da miosina interajam com os filamentos de actina e causem a contração. Durante o relaxamento, o cálcio é bombeado de volta para o retículo sarcoplasmático pela ATPase de cálcio do retículo sarcoendoplasmático (SERCA, do inglês *sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase*) e para fora da célula pelo trocador sódio-cálcio (NCX).

## Ultraestrutura

A unidade básica do sistema contrátil é o sarcômero, definido anatomicamente como a distância entre duas linhas Z, que ancoram filamentos finos compostos por actina, tropomiosina e troponina. Os filamentos finos deslizam pelos filamentos grossos (compostos por miosina e titina) de maneira dependente de cálcio, encurtando o comprimento do

sarcômero. Mutações nos genes que codificam proteínas contráteis foram relacionadas com as miocardiopatias dilatada e hipertrófica (Capítulo 54).[1] As proteínas contráteis são circundadas por uma membrana repleta de cálcio chamada de retículo sarcoplasmático. O retículo sarcoplasmático forma associações especializadas com os túbulos transversos, que são invaginações da membrana plasmática e contêm canais de cálcio dependentes de voltagem. Quando o músculo é ativado pela despolarização de sua membrana, esse sinal elétrico chega até o interior do músculo através dos túbulos transversos. Dentro do músculo, o sinal elétrico despolarizante ativa canais dependentes de voltagem, que se abrem e possibilitam a entrada de algum cálcio nas células musculares. Esse influxo de cálcio, por sua vez, ativa o receptor de rianodina do tipo 2 (RyR2), que são canais de liberação de potássio localizados no retículo sarcoplasmático. Os canais de RyR2 se abrem e liberam cálcio suficiente para que as concentrações desse íon no mioplasma se elevem em cerca de 10 vezes. Como resultado, o cálcio se liga à troponina C nos filamentos finos, causando mudança conformacional que permite a ligação cruzada entre actina e miosina, promovendo o deslizamento dos filamentos, o encurtamento do sarcômero e a contração muscular. A hidrólise do ATP fornece a energia necessária para a geração de força pela interação actina-miosina. A conversão de energia elétrica (despolarização da membrana plasmática) em energia mecânica é conhecida como acoplamento excitação-contração. O relaxamento do músculo cardíaco ocorre quando o cálcio é bombeado de volta para o retículo sarcoplasmático pela ATPase do retículo sarcoendoplasmático.

## Sinais que regulam a contração

A força contrátil pode ser aumentada durante o estresse pela ativação da via beta-adrenérgica, que aumenta tanto a liberação de cálcio quanto a captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (e-Figura 47.3). Agonistas β (p. ex., epinefrina ou norepinefrina) se ligam aos receptores beta-adrenérgicos, ativando adenililciclase, que gera monofosfato cíclico de adenosina e ativa a proteinoquinase A. A proteinoquinase A fosforila fosfolamban, o canal de cálcio dependente de voltagem, o canal de liberação de cálcio/receptor de rianodina e proteínas regulatórias sarcoméricas, resultando em aumento da

liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e da contratilidade cardíaca.

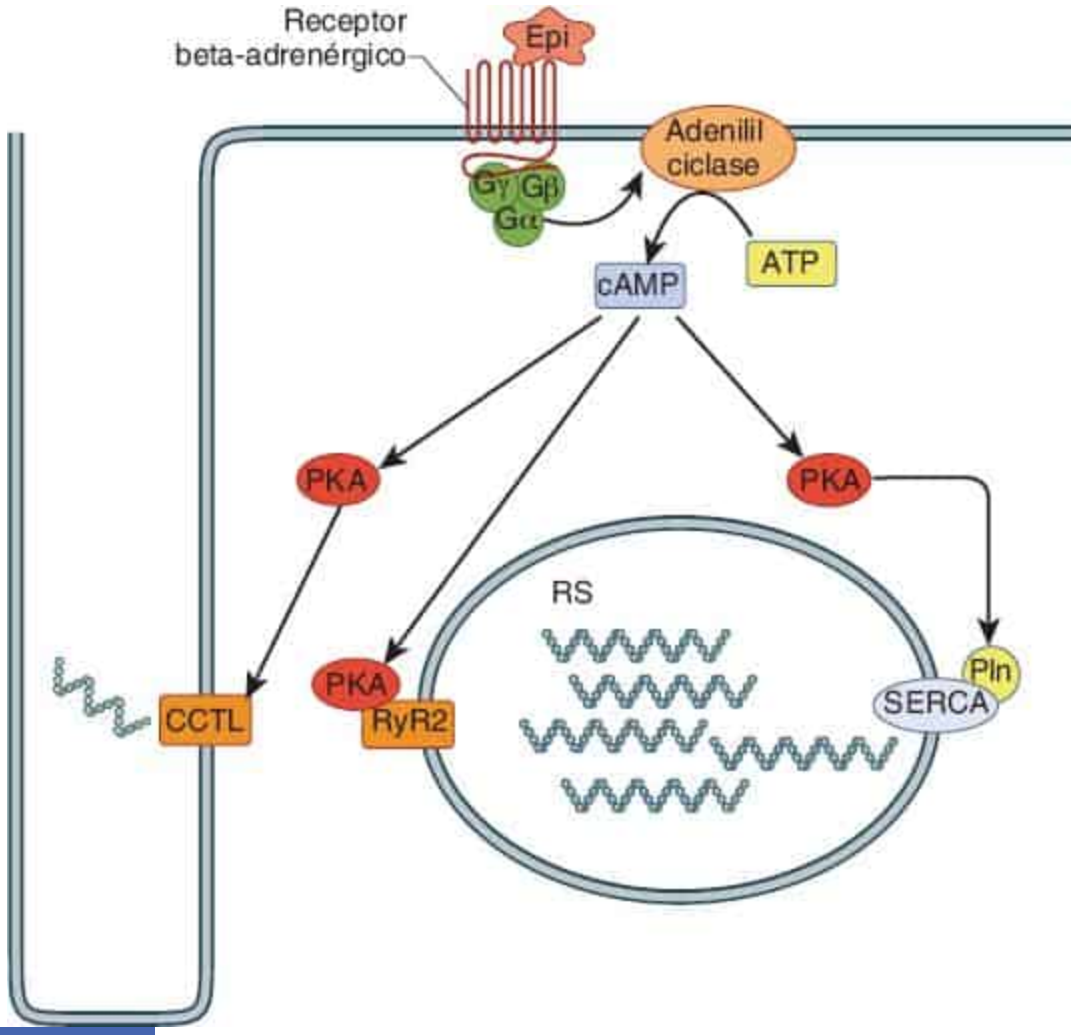


**E-FIGURA 47.3** **Sinalização do miocardiócitos.** A ligação de catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) ao receptor beta-adrenérgico, um receptor acoplado à proteína G, promove a ativação de adenililciclase, que converte o trifostato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). O cAMP ativa a proteinoquinase A (PKA), que fosforila várias proteínas do manejo de cálcio, incluindo os canais de cálcio do tipo L (CCTL), os receptores de rianodina (RyR2) e a fosfolamban (Pln), causando aumento geral em suas atividades e maior contratilidade. Epi = epinefrina; SERCA = ATPase de cálcio do retículo sarcoendoplasmático; RS = retículo sarcoplasmático.

## Células não musculares

Embora o coração seja uma bomba muscular, entre 60 e 70% de seu conteúdo celular são compostos por fibroblastos cardíacos, e não células

musculares. Esses fibroblastos fornecem componentes críticos de matriz extracelular que determinam a estrutura cardíaca. O colágeno, que é produzido pelos fibroblastos cardíacos, é um componente importante da matriz extracelular, onde ele forma uma rede que envolve os miocardiócitos e gera um tecido capaz de suportar o estresse do bombeamento constante. Em algumas condições patológicas, incluindo hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca, os fibroblastos cardíacos respondem ao estresse gerando excesso de matriz extracelular, o que causa fibrose e pode prejudicar a função cardíaca. De fato, várias terapias utilizadas comumente para doenças cardíacas, inclusive fármacos para a redução dos teores lipídicos, como estatinas ou fibratos e tratamentos anti-hipertensivos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), exercem parte de seus efeitos benéficos sobre os fibroblastos cardíacos pela redução da fibrose, resultando, desse modo, em um remodelamento "reverso" favorável do coração. Linhagens de fibroblastos residentes medeiam a fibrose cardíaca induzida por sobrecarga de pressão.

## ANATOMIA DO CORAÇÃO

A principal câmara bombeadora de sangue do coração é o ventrículo esquerdo, cujas paredes grossas são formadas por bilhões de miocardiócitos conectados terminoterminalmente por junções comunicantes. O ventrículo direito é uma câmara de parede mais fina, separada do ventrículo esquerdo pelo *septo interventricular*. Acima dos ventrículos se encontram os átrios direito e esquerdo, que são câmaras de parede fina que recebem sangue venoso sob baixa pressão; eles são separados dos ventrículos pela *valva tricúspide* no lado direito e pela *valva mitral* no lado esquerdo. Essas valvas são ligadas aos *músculos papilares* que emergem das paredes ventriculares pelas *cordas tendíneas*. O gradiente de pressão entre os ventrículos e os átrios abre as valvas AV. Os músculos papilares ajudam a estabelecer o posicionamento das válvulas das valvas e evitam o fluxo regurgitante durante a contração. As *valvas aórtica e pulmonar* separam os ventrículos esquerdo e direito de suas conexões arteriais e possibilitam o fluxo de sangue para fora dos ventrículos.

## Fluxo de sangue coronariano

As artérias coronárias recebem sangue da aorta, diretamente acima da valva aórtica, e atravessam o epicárdio que envolve o coração, fornecendo sangue para o músculo cardíaco (ver Figura 51.1, no Capítulo 51). A pressão arterial diastólica na aorta ascendente, logo acima da valva aórtica, determina a maior parte do fluxo de sangue para as artérias coronárias normais (sem estenose) enquanto o coração está relaxado. Durante a sístole, o fluxo coronariano é determinado pela pressão intracavitária no ventrículo esquerdo, que é igual à pressão na parede miocárdica interna, onde as artérias coronárias são comprimidas durante a sístole. O sangue coronariano flui para o epicárdio durante a sístole e a diástole, mas ele flui para o endocárdio predominantemente durante a diástole.

## Regulação metabólica do sistema cardiovascular

O músculo cardíaco precisa de perfusão coronariana constante para atender suas demandas de oxigênio e de outros metabólitos. O aumento do consumo energético por causa de elevação da contratilidade exigida por elevação da pressão arterial (PA) ou aumento da frequência cardíaca (p. ex., durante o exercício) pode ser alcançado apenas pelo aumento do fluxo de sangue nas artérias coronárias. Sinais que aumentam o fluxo de sangue nas artérias coronárias (em até seis vezes) incluem óxido nítrico, adenosina, bradicinina, prostaglandinas e dióxido de carbono. A clivagem de ATP é a fonte de adenosina, enquanto o óxido nítrico é produzido pela ação da enzima óxido nítrico sintase, que metaboliza o aminoácido L-arginina. Mecanismos autorregulatórios, incluindo constrição em resposta a aumentos das pressões luminais e dilatação em resposta à redução da pressão, também participam na determinação do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias. Outros fatores metabólicos que causam vasoconstrição incluem endotelina, serotonina, 5-hidroxitriptamina, tromboxano, angiotensina II e estimulação $\beta_1$-adrenérgica.

As vias simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo e o sistema renina-angiotensina exercem efeitos regulatórios potentes sobre a função cardiovascular. O sistema nervoso simpático é essencial na resposta ao estresse (p. ex., a resposta de luta ou fuga), aumentando a frequência

cardíaca e a contratilidade miocárdica e reduzindo o tônus vascular. A regulação da função cardiovascular pelo sistema nervoso simpático é mediada pela norepinefrina liberada nas terminações nervosas e pela epinefrina proveniente da glândula suprarrenal. A sinalização beta-adrenérgica é mediada por epinefrina, que aumenta a frequência cardíaca e dilata o leito arterial central, resultando em uma redução da pós-carga, que, por sua vez, ajuda a aumentar o débito cardíaco (DC).

Os nós sinoatrial e AV são regulados pela inervação parassimpática, que reduz a taxa de disparo do marca-passo e sua condução pelo nó AV por meio da liberação de acetilcolina. A vasoconstrição do sistema venoso é mediada pelo sistema nervoso simpático, o que limita a perda de líquido e sangue após um traumatismo.

O sistema renina-angiotensina também regula a pressão arterial, a vasoconstrição periférica e a contratilidade de maneira coordenada com o sistema nervoso simpático. Tanto o sistema nervoso simpático quanto o sistema renina-angiotensina se encontram ativados cronicamente durante a insuficiência cardíaca (Capítulo 52), quando o remodelamento do sistema cardiovascular promove a progressão para a insuficiência cardíaca. A redução da perfusão para os rins, a diminuição do fornecimento de sódio na mácula densa ou o aumento da atividade simpática resulta em liberação do hormônio renina pelas células da mácula densa dentro do aparelho justaglomerular dos rins. A renina resulta na produção de angiotensina II, um potente constritor das artérias periféricas e coronárias. Por sua vez, a angiotensina II promove a liberação do hormônio capaz de reter sódio chamado aldosterona, pela glândula suprarrenal (Capítulo 214). Juntos, esses sinais resultam em retenção de sódio e em aumento da pressão arterial.

## FISIOLOGIA CARDÍACA E CONTROLE CIRCULATÓRIO

### Energética cardíaca

A principal fonte imediata de energia no coração é a oxidação de ácidos graxos e de glicose. Quando o suprimento de oxigênio é limitado, o

metabolismo da glicose é favorecido porque ele gera mais ATP por molécula de oxigênio consumida. O coração não consegue realizar metabolismo anaeróbico (*i. e.*, glicólise) e, portanto, é dependente de oxigênio para o seu funcionamento. Por exemplo, a função cardíaca é deteriorada imediatamente em condições de hipoxia, isquemia e intoxicação por monóxido de carbono.

O metabolismo basal, o trabalho mecânico total realizado pelo coração, a sua contratilidade e a frequência cardíaca determinam o consumo de oxigênio e de energia pelo coração. Durante o acoplamento excitação-contração, duas etapas essenciais exigem consumo de energia (hidrólise de ATP): a liberação da interação da cabeça da miosina com a actina e a recaptação de cálcio para o retículo sarcoplasmático.

O trabalho mecânico do coração é determinado pela *área total de pressão-volume*, que está relacionada com o número de pontes cruzadas entre actina e miosina, que são formadas durante a contração. Isso se dá pela soma do trabalho externo realizado pelo coração bombeando sangue do ventrículo para a aorta (representado pela área dentro da alça pressão-volume) e da energia armazenada no miocárdio ao final da contração. O aumento a contratilidade exige aumento do consumo de oxigênio porque qualquer acréscimo no cálcio liberado pelo retículo sarcoplasmático demanda mais ATP e consumo de oxigênio para bombear o cálcio liberado de volta para o retículo sarcoplasmático, por intermédio da ação da ATPase no retículo sarcoplasmático. Com base nesses princípios, o aumento da frequência cardíaca depende de aumento do consumo de oxigênio. Se a frequência cardíaca aumentar de 70 para 140 bpm durante exercício ou estresse, o consumo de oxigênio aumenta quase duas vezes acima do valor basal.

## Contração e relaxamento

### Ciclo cardíaco

Em seres humanos em repouso, o coração contrai aproximadamente uma vez por segundo. A cada contração, o coração passa por quatro eventos hemodinâmicos representados por variações em pressões e volumes (e-Figura 47.4), bem como em sua atividade elétrica – representada pelo ECG.

Quando o músculo cardíaco está relaxado ao final da diástole, a pressão ventricular se encontra em seu nível de repouso (*pressão diastólica final*) e os volumes ventriculares se encontram em seus valores máximos (*volume diastólico final [VDF]*). A pressão aórtica diminui conforme o sangue ejetado na aorta durante a contração ventricular anterior flui para a circulação periférica. A contração atrial fornece um acréscimo final ao volume ventricular imediatamente antes da sístole ventricular. A contração ventricular aumenta a pressão no ventrículo; quando essa pressão excede aquela do átrio, a valva mitral se fecha. Entretanto, como a pressão ventricular ainda é menor do que a pressão aórtica, a valva aórtica permanece fechada e nenhum sangue entra ou sai do ventrículo durante essa primeira fase do ciclo cardíaco, chamada de fase de *contração isovolumétrica*. Durante a sístole, a pressão ventricular acaba excedendo a pressão aórtica e, a partir desse momento, a valva aórtica se abre, o sangue é ejetado para a aorta e o volume ventricular diminui durante a fase de *ejeção* do ciclo. No final da sístole, quando a contração é máxima, a ejeção termina e os volumes ventriculares se encontram em seus menores valores (*volume sistólico final*). O volume de sangue ejetado, que é chamado de volume sistólico (VS), é definido como a diferença entre o VDF e o volume sistólico final. A fração de ejeção (FE), definida como o percentual de VDF ejetado durante uma contração ($FE = 100 \times VS/VDF$), é um índice do funcionamento do coração. A fase seguinte do ciclo ocorre quando o músculo cardíaco relaxa, as pressões ventriculares são menores do que a pressão aórtica e a valva aórtica se fecha. Durante essa fase de *relaxamento isovolumétrico*, os volumes ventriculares permanecem constantes porque, mais uma vez, ambas as valvas (mitral e aórtica) estão fechadas. Quando as pressões ventriculares se tornam menores do que as pressões atriais, as valvas mitral e tricúspide se abrem e o sangue flui dos átrios para os ventrículos durante a fase de *enchimento*.

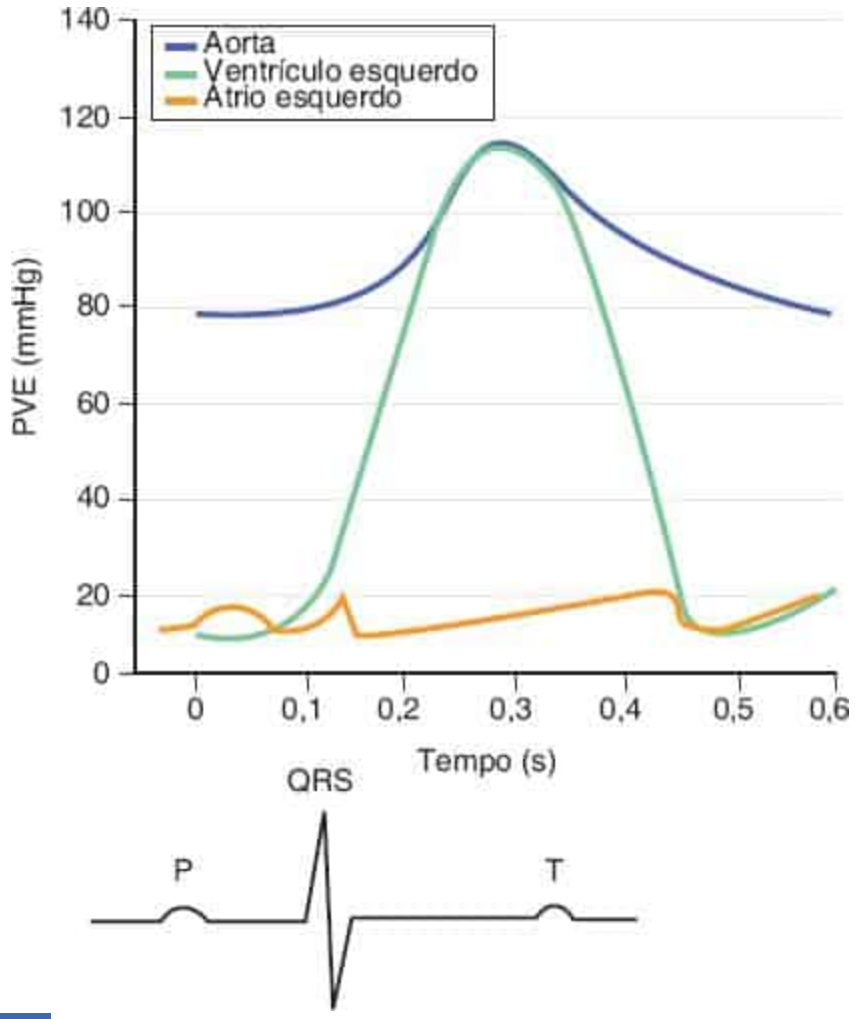


**E-FIGURA 47.4 Diagrama de Wiggers.** Mudanças nas pressões aórtica, ventricular esquerda e atrial esquerda são representadas graficamente em função do tempo, com os sinais correspondentes no eletrocardiograma para cada uma dessas mudanças. PVE = pressão ventricular esquerda.

Essas quatro fases do ciclo cardíaco podem ser representadas por um diagrama *pressão-volume* (e-Figura 47.5), que mostra a pressão ventricular instantânea contra o volume, permitindo o cálculo da alça *pressão-volume*. Efeitos semelhantes ocorrem nos lados esquerdo e direito do coração, mas as pressões são maiores do lado esquerdo (Tabela 47.1).

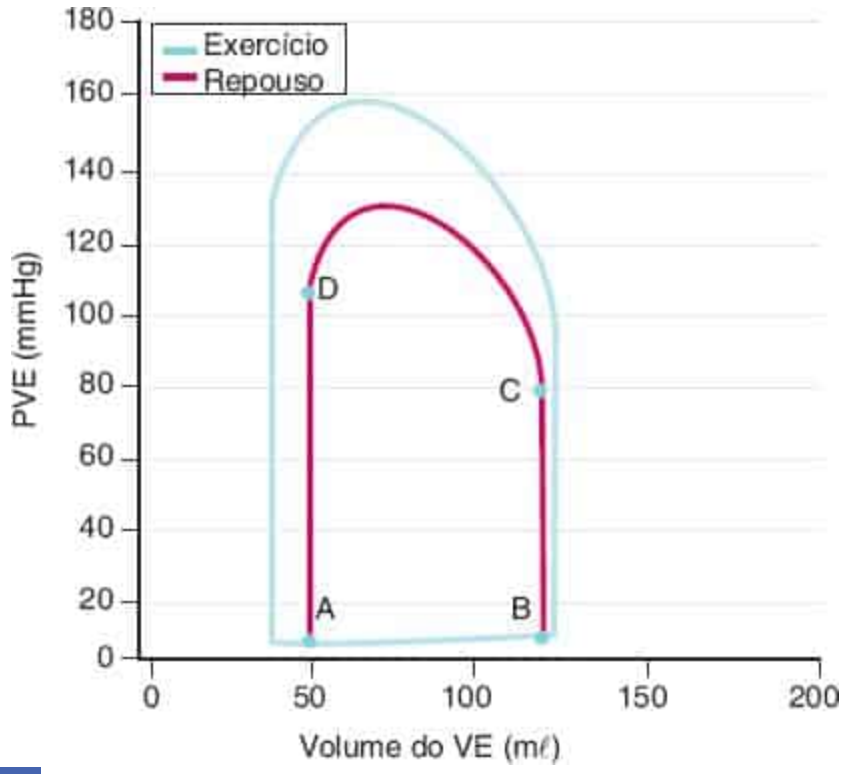


**E-FIGURA 47.5** **Alça pressão-volume.** O ventrículo esquerdo (VE) começa a se encher quando a pressão na câmara se torna menor do que a do átrio esquerdo, fazendo com que a valva mitral se abra (ponto A). A pressão no ventrículo aumenta lentamente conforme as fibras musculares se alongam pelo volume crescente. Quando o miocárdio contrai (ponto B), a pressão no VE sobe, fazendo com que a valva mitral se feche e aprisionando o sangue dentro da câmara (contração isovolumétrica). Quando a pressão no VE se torna maior do que a pressão na aorta, a valva aórtica se abre (ponto C) e o sangue é ejetado para fora do ventrículo esquerdo. Conforme o VE para de contrair, a pressão na aorta se torna maior do que a pressão no ventrículo esquerdo e a valva aórtica se fecha (ponto D). Durante esse período de relaxamento isovolumétrico, o ventrículo rapidamente relaxa até que começa a se encher novamente. Durante o exercício, a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas promove aumento da contratilidade miocárdica. Como resultado, o ventrículo esquerdo gera pressões mais elevadas e ejeta um volume maior de sangue a cada contração. PVE = pressão ventricular esquerda.

| Tabela 47.1 | Variação dos valores hemodinâmicos normais em repouso. |
|---|---|
| **PRESSÃO** | |
| Venosa central (média): 0 a 5 mmHg | |

| |
|---|
| Atrial direita (média): 0 a 5 mmHg |
| Ventricular direita (sistólica/diastólica): 20 a 30/0 a 5 mmHg |
| Artéria pulmonar (sistólica/diastólica): 20 a 30/8 a 12 mmHg |
| Atrial esquerda (média): 8 a 12 mmHg |
| Ventricular esquerda (sistólica/diastólica): 100 a 150/8 a 12 mmHg |
| Aórtica (sistólica/diastólica): 100 a 150/70 a 90 mmHg |
| **MEDIDAS RELACIONADAS COM O VOLUME** |
| Volume diastólico final do ventrículo direito: 70 a 100 mℓ |
| Volume diastólico final do ventrículo esquerdo: 70 a 100 mℓ |
| Volume sistólico: 40 a 70 mℓ |
| Índice cardíaco: 2,5 a 4,0 ℓ/min/$m^2$ |
| Fração de ejeção: 55 a 70% |
| **RESISTÊNCIA ARTERIAL** |
| Resistência vascular sistêmica: 10 a 20 mmHg · min/ℓ |
| Resistência vascular pulmonar: 0,5 a 1,5 mmHg · min/ℓ |

## Relações pressão-volume

O volume de uma câmara ventricular está relacionado com o comprimento de seus músculos e sarcômeros. No ventrículo esquerdo, com sua área transversal circular, a lei de Laplace define a relação entre a pressão na câmara (P), a tensão muscular (T, força/unidade de área transversal do músculo), a espessura da parede da câmara (h) e o raio interno da câmara (R): $P \approx 2 \cdot T \cdot h/R$. Tanto o cálcio quanto o comprimento do músculo cardíaco determinam a força (Figura 47.3). Cada músculo é composto por um arranjo linear de feixes de sarcômeros. A força máxima é alcançada em um comprimento sarcomérico de cerca de 2,2 a 2,3 μm, que resulta em sobreposição ótima entre os filamentos grossos e finos. Quando o comprimento sarcomérico é menor do que 2,0 μm, as extremidades dos

filamentos finos entram em contato entre si, resultando em redução da força. Quando os sarcômeros são alongados além de 2,3 μm, a força diminui em virtude da redução da sobreposição entre as cabeças de miosina e actina.

As relações entre força e comprimento, que são determinadas medindo-se a força desenvolvida em diferentes comprimentos musculares enquanto se evita que o músculo reduza seu comprimento (contração isométrica), caracterizam as propriedades contráteis sistólica e diastólica do músculo cardíaco. Com o aumento do comprimento muscular, a força sistólica final aumenta mais do que a força diastólica final. A diferença entre a força no final da diástole e no final da sístole aumenta conforme o comprimento muscular é alongado como resultado da força aumentada gerada pelo músculo alongado. Essa relação entre força e comprimento é chamada de lei de Frank-Starling do coração.

## Trabalho cardíaco

O desempenho cardiovascular é refletido na pressão arterial e no DC (fluxo sanguíneo arterial médio) que, por sua vez, é dependente de quatro fatores: pré-carga, pós-carga, contratilidade ventricular e frequência cardíaca.

A *pré-carga* se refere ao grau de distensão dos sarcômeros imediatamente antes da sístole e é definida pela pressão ou pelo VDF. A lei de Frank-Starling do coração dita que a pressão ventricular e o DC variam com a pré-carga, de modo que uma redução na pré-carga reduz o volume e a pressão diastólicos finais, a pressão máxima e o débito (volume) sistólico. Ao contrário, o aumento da pré-carga aumenta a pressão e o débito ventriculares, até os limites nos quais a pressão de pré-carga pode ser aumentada. Pressões diastólicas finais no ventrículo esquerdo maiores do que de 20 a 25 mmHg causam exsudação de líquido para os alvéolos e edema pulmonar (Capítulo 52).

A *pós-carga* se refere à tensão que o ventrículo precisa superar para ejetar o sangue. A PA máxima reflete a tensão máxima imposta aos miocardiócitos de acordo com a lei de Laplace (descrita anteriormente como $P \approx 2 \cdot T \cdot h/R$). Enquanto não houver obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo, a PA reflete a pós-carga dos miócitos, assim como a

*resistência periférica total* (RPT), que corresponde ao tônus dos vasos de resistência. A RPT é a razão entre a redução de pressão média no sistema arterial (pressão arterial média [PAM] menos a pressão venosa central [PVC]) e o DC: RPT = (PAM − PCV)/DC. Quando a RPT aumenta, a relação pressão-volume se desloca de modo que a pressão máxima aumenta, enquanto o débito sistólico e a FE diminuem.

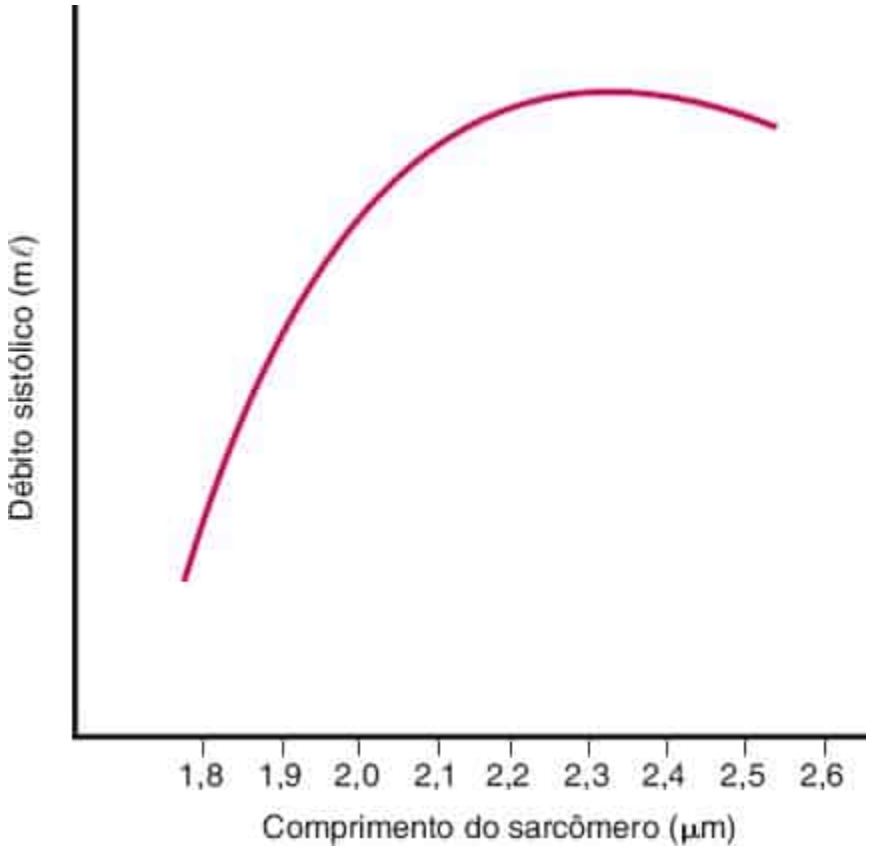


**FIGURA 47.3 Lei de Frank-Starling.** O débito cardíaco, representado como débito ou volume sistólico (o volume sistólico final menos o volume diastólico final), como uma função do comprimento inicial do sarcômero. Quanto maior o comprimento inicial das fibras durante a diástole, chamado de pré-carga, mais força é gerada durante a sístole.

A *contratilidade* do músculo cardíaco (*contratilidade miocárdica*) ou de um ventrículo (*contratilidade ventricular*) é a capacidade intrínseca de geração de força independentemente da pré-carga ou da pós-carga. Quando

a contratilidade ventricular aumenta, a relação pressão-volume se desloca de modo que pressão, débito sistólico e FE estão aumentados em um volume de pré-carga e em uma resistência arterial constantes. Comparativamente, a contratilidade ventricular está diminuída na miocardiopatia dilatada (Capítulo 54) e a contratilidade atrial está diminuída na miopatia atrial que pode preceder a fibrilação atrial e ocorrer comumente após a mesma.[2]

O DC é medido em litros por minuto e é igual ao volume de sangue ejetado em cada contração cardíaca (débito ou volume sistólico de ejeção em litros por contração) multiplicado pelo número de batimentos por minuto. Como resultado, a *frequência cardíaca* é um determinante poderoso do desempenho cardíaco. O DC e a PAM podem se relacionar com pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca por intermédio das curvas de Frank-Starling, que relacionam a pressão diastólica final com o DC ou a PAM, gerando um quadro global da função ventricular esquerda.

## RESPOSTAS CARDIOVASCULARES A ESTRESSORES

### Exercício físico

O exercício físico exige aumentos substanciais da função cardíaca combinados com remodelamento da circulação periférica para satisfazer as demandas metabólicas aumentadas de órgãos críticos e para redirecionar o fluxo sanguíneo para esses órgãos. De fato, o consumo de oxigênio durante o exercício pode aumentar até 18 vezes. Cerca de um terço da demanda de consumo aumentado de oxigênio é satisfeito pela melhora na extração de oxigênio do sangue para os músculos (reduzindo a saturação venosa de cerca de 75% para cerca de 25%) e o restante ocorre pelo aumento do DC em até seis vezes. O aumento da função cardíaca é alcançado principalmente por estimulação simpática e redução do tônus vagal, que se combinam para aumentar a frequência cardíaca, a FE, as taxas de enchimento e a pressão arterial sistólica, além de reduzir a impedância aórtica. Em indivíduos saudáveis jovens, a frequência cardíaca pode aumentar de um valor basal de 60 a 70 bpm durante o repouso para valores

de 170 a 200 bpm com o exercício. Para aumentar em vez de reduzir o DC nessas frequências cardíacas elevadas, que podem limitar o enchimento ventricular e o VS, a contratilidade também precisa aumentar, o que ocorre por intermédio de um fenômeno conhecido como relação positiva entre força e frequência ou fenômeno de Bowditch. Junto com o aumento na contratilidade cardíaca, a vasodilatação arterial na aorta e em outras artérias importantes reduz a resistência ao fluxo de sangue que deixa o coração. Tanto o aumento da contratilidade cardíaca quanto a dilatação arterial são deflagrados pelos mesmos sinais do sistema nervoso simpático. Com o aumento do DC, o retorno venoso também precisa aumentar de modo que a pré-carga possa ser mantida, além de aumentar a função cardíaca pelo mecanismo de Frank-Starling. Em resposta ao estresse do exercício repetido (p. ex., em atletas treinados), o coração sofre hipertrofia fisiológica, que deve ser diferenciada da hipertrofia patológica promovida por hipertensão arterial sistêmica, IAM e ativação crônica de vias neuro-hormonais (p. ex., sistema renina-angiotensina) (e-Figura 47.6).

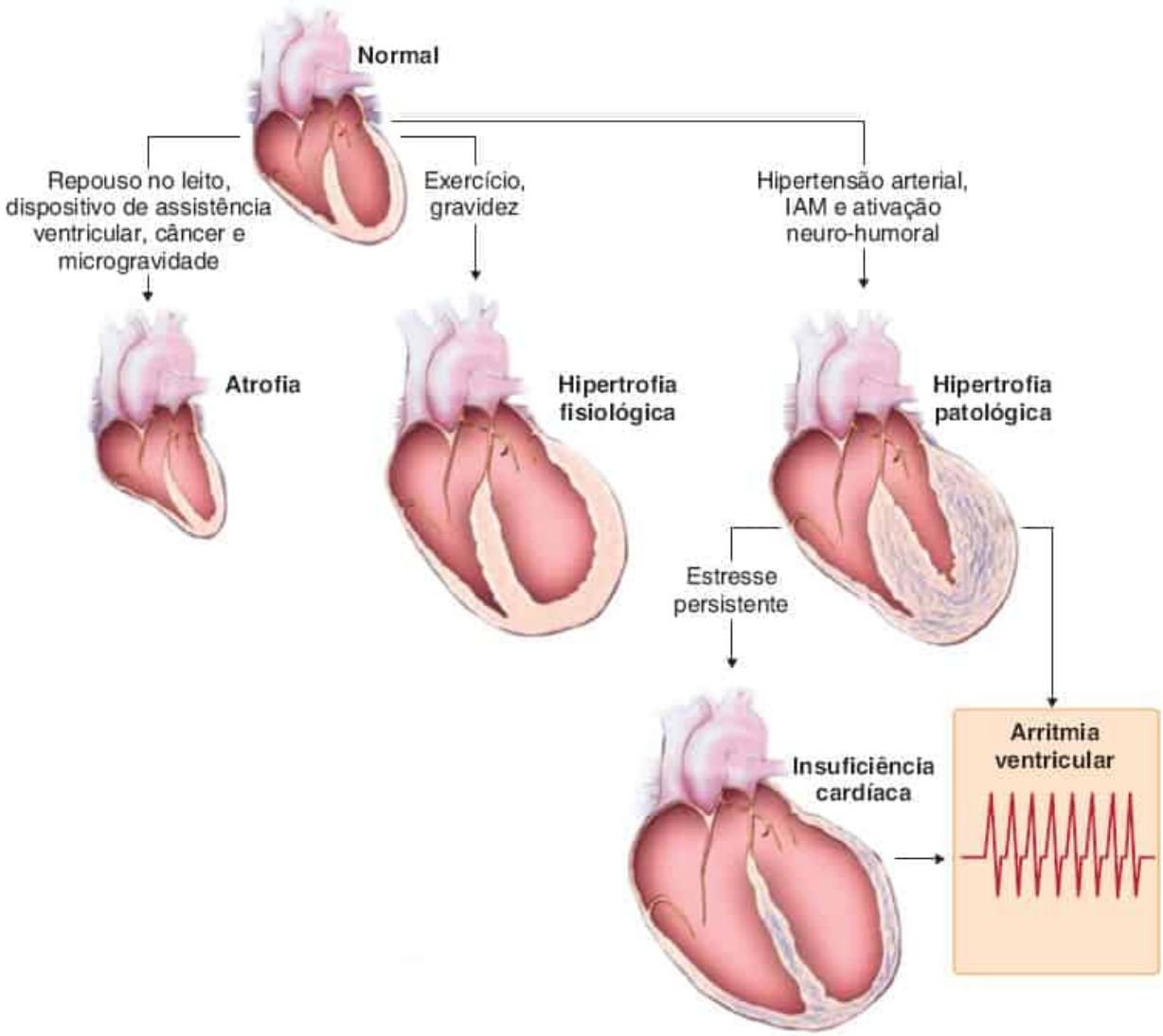


**E-FIGURA 47.6 Remodelamento do coração em resposta ao estresse.** O coração pode sofrer remodelamento fisiológico em resposta ao estresse (tensão) normal (exercício frequente) ou pode sofrer remodelamento fisiopatológico após um infarto agudo do miocárdio (IAM) ou em resposta à hipertensão crônica. A atrofia, ou redução do volume cardíaco, pode ocorrer na microgravidade (viagens espaciais), na perda de peso, na caquexia do câncer e em outras condições associadas à redução do trabalho de bombeamento cardíaco. (De Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008; 358:1370-1380.)

## Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca pode ser definida como a incapacidade de o coração fornecer fluxo sanguíneo adequado para satisfazer as demandas metabólicas dos órgãos (Capítulo 52). A insuficiência cardíaca pode ser

causada por disfunção sistólica com sobrecarga de volume, o que ocorre mais frequentemente como consequência de cardiopatia isquêmica (IAM) ou como a consequência final da hipertensão arterial sistêmica. A insuficiência cardíaca sistólica é caracterizada por aumentos no tamanho de várias câmaras cardíacas (deslocamento para a direita da relação entre pressão e volume diastólicos finais). Em outro tipo de insuficiência cardíaca, conhecida como *insuficiência cardíaca diastólica*, o coração não necessariamente aumenta de tamanho e a função sistólica é preservada.[3] Dados mais recentes mostram que alterações na regulação do cálcio dentro dos miocardiócitos participam na patogênese da fraqueza muscular cardíaca e esquelética, que é observada na insuficiência cardíaca.

## Envelhecimento

O prolongamento dos tempos de contração e relaxamento, que são anomalias comuns em indivíduos idosos, pode ser relacionado com hipertrofia cardíaca como uma consequência da alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica durante o envelhecimento (Capítulo 70). Um "endurecimento" progressivo das grandes artérias com o avanço da idade aumenta a resistência, embora o mecanismo subjacente a essa alteração não seja compreendido. A frequência cardíaca e as respostas contráteis aos sinais simpáticos são reduzidas, comprometendo a capacidade de responder a condições de pós-carga aguda, como elevação da pressão arterial ou IAM.

## Regeneração cardíaca

Alguns animais, como peixe-zebra, conseguem regenerar porções substanciais de seus corações após uma lesão, algumas vezes recrutando miócitos atriais para que eles substituam miócitos ventriculares danificados. Entretanto, em mamíferos, os miocardiócitos param de proliferar logo após o nascimento. Qualquer aumento subsequente do coração em resposta ao estresse (p. ex., hipertensão) ou a uma perda de miocárdio (p. ex., infarto do miocárdio) é limitado à hipertrofia dos miocardiócitos existentes. Entretanto, alguns estudos mostraram que microRNA (miRNA) podem ativar a proliferação dos miocardiócitos e permitir o reparo tecidual por fazerem com que miocardiócitos terminalmente diferenciados entrem

novamente no ciclo celular e proliferem. Esses microRNA são RNA curtos não codificantes que infrarregulam os mRNA-alvo por se ligaram a sequências parcialmente complementares e reduzirem a expressão das proteínas codificadas por eles. Em camundongos, miRNA conseguem induzir regeneração cardíaca e prevenir a perda da função do coração após um infarto do miocárdio, levantando a possibilidade do uso de terapias envolvendo essas moléculas para um tratamento potencial das doenças cardíacas, bem como para aumentar a compreensão a respeito delas. Entretanto, até a presente data, as terapias com células-tronco têm sido decepcionantes para a insuficiência cardíaca[A1] e para o IAM.[A2]

## COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO CIRCULATÓRIA: ATEROSCLEROSE

A aterosclerose, que é um processo dependente de idade que causa dano progressivo aos vasos arteriais, pode prejudicar o fluxo de sangue coronariano e resultar em isquemia miocárdica (Capítulo 62) e infarto do miocárdio (Capítulos 63 e 64). A aterosclerose está relacionada a fatores de risco cardíacos que incluem níveis elevados de colesterol, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, genética (história familiar positiva) e diabetes melito.[4] A aterosclerose pode causar bloqueios parciais ou completos nas artérias em razão da formação de placas ateroscleróticas formadas por lipoproteínas, células inflamatórias e tecido conjuntivo. As placas ateroscleróticas podem se romper, causando trombos e oclusões arteriais que resultam em infarto do miocárdio (Capítulos 63 e 64), acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (Capítulo 379) e doença arterial periférica (Capítulo 71). Repetidos ataques isquêmicos induzidos por aterosclerose podem resultar em miocardiopatia dilatada e em insuficiência cardíaca (Capítulo 52). Estima-se que 90% dos casos de IAM (Capítulo 64), 60% dos AVE (Capítulo 379), a maioria dos casos de insuficiência cardíaca (Capítulo 52) e até um terço de todos os casos de demência (Capítulo 374) sejam causados por aterosclerose.

### Fatores de risco para aterosclerose

Os principais fatores de risco que promovem o desenvolvimento de aterosclerose são nível elevado de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Capítulo 195), tabagismo (Capítulo 29), diabetes melito (Capítulo 216), hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70) e história familiar de cardiopatia isquêmica, AVE isquêmico ou doença arterial periférica. Outras condições que aumentam o risco de doença ou de eventos ateroscleróticos incluem nível baixo de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Capítulo 195), obesidade, hipertrigliceridemia, níveis plasmáticos elevados de lipoproteína A, hiperfibrinogenemia, homocistinúria e inatividade física (Capítulo 46).

Um fenótipo lipoproteico aterogênico (caracterizado pela predominância de partículas LDL pequenas e densas, hipertrigliceridemia e baixa concentração plasmática de HDL-colesterol) e a síndrome metabólica estão associados a fatores aterogênicos e trombóticos, incluindo níveis elevados de fibrinogênio plasmático, de inibidor do ativador de plasminogênio-1 e fator de coagulação VII, bem como hiperatividade plaquetária. O biomarcador inflamatório proteína C reativa não causa aterosclerose, mas reflete inflamação ativa que pode acelerar o processo aterosclerótico.[5]

## Fisiopatologia da aterosclerose

Quando LDL se acumula na parede interna das artérias (íntima), torna-se oxidada, resultando na liberação de quimiocinas e de moléculas de adesão que promovem a inflamação, que se caracteriza pelo recrutamento de monócitos, que se tornam macrófagos (e-Figura 47.7). Os macrófagos acumulam colesterol e se tornam células espumosas carregadas de colesterol.[6] Outros macrófagos produzem mediadores pró-inflamatórios, incluindo fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), eicosanoides pró-inflamatórios, radicais livres de oxigênio e de nitrogênio e fatores pró-trombóticos.

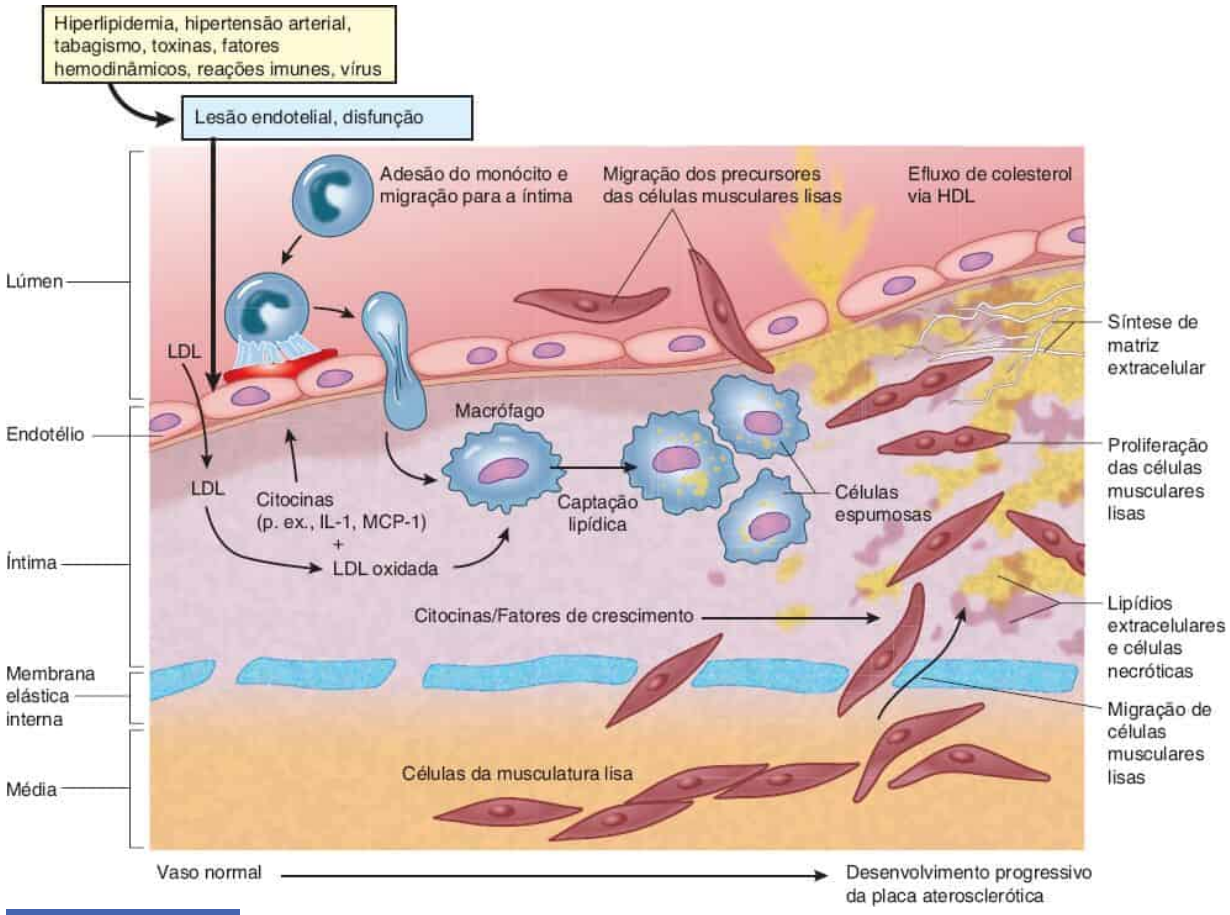


**E-FIGURA 47.7 Formação das placas ateroscleróticas.** As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) se deslocam da corrente sanguínea para a íntima arterial e se acumulam sob a camada de células endoteliais. As partículas de LDL sofrem modificação oxidativa na íntima (denotada pelas protuberâncias nas partículas de LDL), promovendo, assim, sua ligação aos receptores *scavenger* e sua captação pelos macrófagos, que acumulam colesterol e se transformam em células espumosas. O efluxo de colesterol para a lipoproteína de alta densidade (HDL) equilibra a tendência de formação de células espumosas. Moléculas liberadas pela LDL modificada oxidativamente ativam as células endoteliais a expressarem moléculas de adesão de leucócitos, promovendo a ligação de monócitos e de linfócitos T à superfície da artéria. Quimiocinas estimulam monócitos e linfócitos T a migrarem para a íntima, onde os monócitos se diferenciam em macrófagos e as citocinas promovem proliferação das células musculares lisas da vasculatura. Alguns macrófagos são ativados, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, eicosanoides, radicais e proteases. Os linfócitos T, que passam por mecanismos semelhantes aos dos monócitos, conseguem reconhecer antígenos locais, como componentes de LDL, que são apresentados a eles por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos), que expressam moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*). Os linfócitos T cujos receptores conseguem reconhecer antígenos locais são ativados, promovendo a liberação de várias citocinas capazes de

ativar macrófagos e exacerbar a inflamação vascular. Partículas remanescentes de lipoproteínas, ricas em triglicerídeos, exercem efeitos colaterais sobre a função endotelial, penetram o espaço subendotelial da íntima normal e formam placas ateroscleróticas. Por sua vez, partículas antiaterogênicas de HDL medeiam o efluxo de colesterol para as células por agirem como aceptoras do colesterol associado a proteínas específicas de transporte chamadas de cassete ligador de trifosfato de adenosina (ABC, do inglês *adenosine triphosphate–binding cassette*) A1 e G1. (De Kumar, et al. *Robbins Basic Pathology*, 8e.)

## Ativação plaquetária, trombose e infarto

O processo aterosclerótico é, tipicamente, silencioso por meses, anos e, até mesmo, décadas e pode nunca resultar em manifestações clínicas. Entretanto, se a placa se romper pode ocorrer oclusão trombótica da artéria (Figura 47.4).[6b] Os agregados plaquetários que se formam sobre as superfícies expostas são estabilizados por uma rede de fibrina. O fator tecidual, expresso pelas células musculares lisas da vasculatura e por macrófagos da placa aterosclerótica, é o principal iniciador celular da cascata de coagulação sanguínea que leva à formação de fibrina. Os trombos ateroscleróticos se expandem rapidamente e conseguem preencher o lúmen em minutos, causando isquemia e infarto.

As metaloproteinases de matriz e as cisteinoproteinases, que são produzidas por macrófagos, são encontradas nos locais de ruptura de placa e estão associadas a essa ruptura, mas seus efeitos sobre a composição e as dimensões das lesões são complexos. A morte celular é um deflagrador importante da ruptura da placa. Células apoptóticas contidas na placa em geral são removidas por eferocitose. Se esse processo falhar, ocorre necrose secundária, causando redução da integridade mecânica e acúmulo do material pró-trombótico proveniente de células mortas.

## Terapia antiaterosclerótica

O tratamento atual da aterosclerose foca na redução dos fatores de risco, incluindo interrupção do fumo, redução dietética e farmacológica dos níveis de LDL-colesterol (Capítulo 195), manejo da pressão arterial (Capítulo 70), tratamento da hiperglicemia (Capítulo 216), da hipertrigliceridemia

(Capítulo 195), da obesidade (Capítulo 207) e da inatividade física (Capítulo 13).

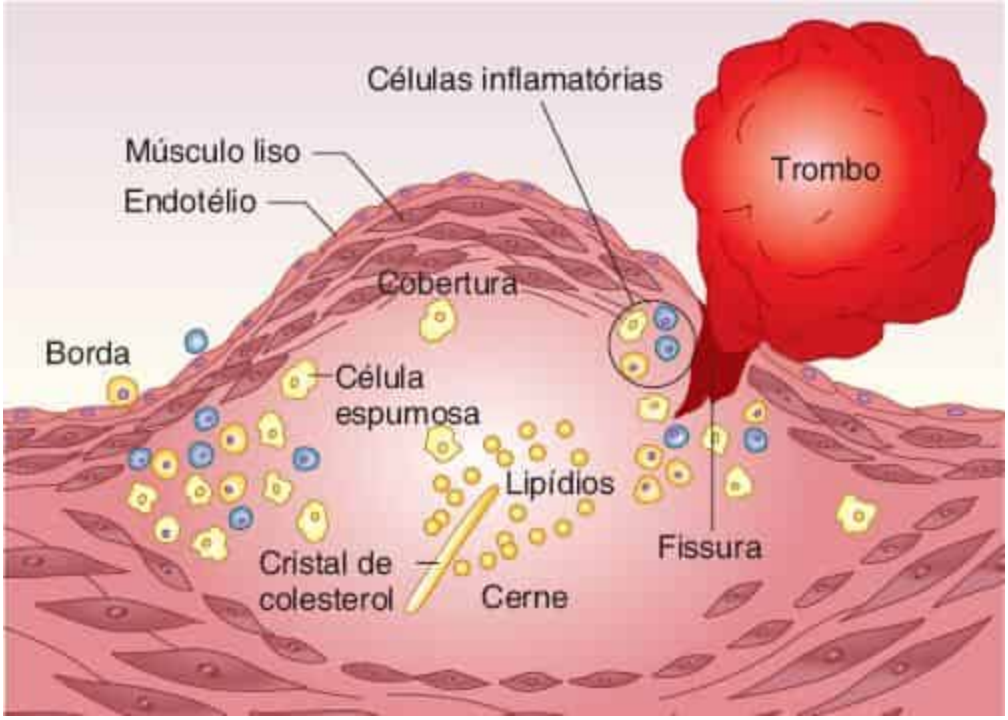


**FIGURA 47.4** **Ruptura da placa e aterotrombose.** A placa aterosclerótica avançada tem um núcleo central com lipídios (especialmente colesterol), células vivas e mortas, material necrótico das células espumosas mortas e sais de cálcio. A placa é recoberta por uma estrutura fibrosa que consiste em células musculares lisas e colágeno (produzido pelas células musculares) e também por uma camada intacta de células endoteliais. Células inflamatórias (macrófagos, linfócitos T, mastócitos, células dendríticas e linfócitos B ocasionais) se encontram misturadas com esses componentes e são particularmente abundantes nas bordas das placas, onde fissuras (também chamadas de rupturas) podem expor o cerne trombogênico (p. ex., lipídios, colágeno, fator tecidual) para os componentes sanguíneos. Esse evento promove a agregação plaquetária e a coagulação humoral, levando à formação de trombo no local da fissura. Os trombos se expandem localmente e obstruem o fluxo sanguíneo ou eles se descolam e causam embolização.

A redução dos níveis de colesterol com o uso de estatinas,[A3] ezetimiba[A4] e anticorpos contra PCSK9 (do inglês *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*)[A5,A6] consegue reduzir as lesões ateroscleróticas, inibir sua progressão e diminuir a taxa de eventos coronarianos subsequentes. Embora a metanálise de 35 ensaios clínicos com PCSK9 não tenha mostrado benefícios em termos de taxas de mortalidade por todas as causas ou cardiovascular,[A7] talvez porque o acompanhamento não foi longo o suficiente, estudos mais recentes mostraram esse efeito benéfico.[A7b] Mais recentemente, a inibição da síntese hepática de PCSK9 por uma injeção subcutânea de inclisiran resultou em redução de 50% ou mais dos níveis de LDL-colesterol por 18 meses.[A7c,A7d] O ácido acetilsalicílico (AAS)[A8] e outros inibidores da agregação plaquetária, além de bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos, de antagonistas de angiotensina II ou IECA também são parte da rotina de prevenção secundária da cardiopatia isquêmica (Capítulos 62, 63 e 64). Inibidores da agregação plaquetária são amplamente utilizados para a prevenção secundária da doença cardiovascular aterosclerótica.[6c] O AAS inibe a formação de prostaglandinas pró-agregatórias, enquanto outros inibidores da agregação plaquetária modulam a expressão de moléculas de adesão nas plaquetas. Além das terapias médicas, terapias intervencionais têm afetado bastante os impactos da aterosclerose na saúde. Essas terapias incluem a angioplastia coronariana e a inserção de *stents*, inclusive *stents* farmacológicos (Capítulo 65).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Nguyen PK, Rhee JW, Wu JC. Adult stem cell therapy and heart failure, 2000 to 2016: a systematic review. *JAMA Cardiol*. 2016;1:831-841.

A2. Fisher SA, Doree C, Taggart DP, et al. Cell therapy for heart disease: trial sequential analyses of two Cochrane reviews. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100:88-101.

A3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*.

2013;1:CD004816.

A4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.

A5. Zhu Y, Shen X, Jiang Q, et al. Effects of monoclonal antibodies against PCSK9 on clinical cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2019;44:336-346.

A6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.

A7. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-55.

A7b. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2019;140:103-112.

A7c. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-1519.

A7d. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520-1530.

A8. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804-813.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van der Harst P, van Setten J, Verweij N, et al. 52 genetic loci influencing myocardial mass. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1435-1448.

2. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018;49:980-986.
3. Røe ÅT, Aronsen JM, Skårdal K, et al. Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved $Ca^{2+}$ handling during left ventricular concentric hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2017;113:1161-1172.
4. Lacey B, Herrington WG, Preiss D, et al. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:1-10.
5. Zhao TX, Mallat Z. Targeting the immune system in atherosclerosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1691-1706.
6. Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy. *Am J Pathol*. 2017;187:1211-1221.

6b. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, et al. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74:1608-1617.

6c. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a review. *JAMA*. 2021;325:1545-1555.

**Quais tipos de músculo são encontrados no coração?**

- A. Esquelético e cardíaco.
- B. Cardíaco e liso.
- C. Apenas liso.

D. Apenas cardíaco.

E. Liso, cardíaco e esquelético.

Concluir questão

**Qual das funções a seguir *não* é uma propriedade do músculo cardíaco mamífero adulto?**

A. Contrações rítmicas que determinam o débito cardíaco.

B. Relaxamento para possibilitar que a câmara cardíaca encha novamente.

C. Hipertrofia em resposta a aumento da pós-carga (p. ex., hipertensão arterial sistêmica).

D. Aumento da contratilidade dependendo da frequência cardíaca.

E. Regeneração após a lesão.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir *não* é verdadeira?**

A. A troponina C é crítica para o músculo cardíaco.

B. O potássio é o íon que ativa a contração muscular esquelética e cardíaca.

C. O mecanismo de contração muscular cardíaca envolve o encurtamento dos sarcômeros.

D. Filamentos finos e grossos são encontrados nos sarcômeros dos músculos cardíaco, esquelético e liso.

E. Os processos farmacomecânico e eletromecânico conseguem ativar o músculo cardíaco.

Concluir questão

**A fase 0 do potencial de ação, quando a célula muscular cardíaca é despolarizada, representa o influxo de qual dos íons a seguir?**

A. Cálcio.

B. Cobre.

C. Potássio.

D. Magnésio.

E. Sódio.

Concluir questão

**Qual dos passos a seguir no acoplamento excitação-contração do músculo cardíaco *não* exige consumo de ATP?**

A. Bombeamento de cálcio de volta para o retículo sarcoplasmático.

B. Liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

C. Formação de pontes cruzadas de actina-miosina e contração.

D. Troca de sódio e potássio através da membrana plasmática.

E. Extrusão de cálcio da célula através da membrana plasmática.

Concluir questão

**Um homem de 64 anos apresenta angina leve aos esforços há 5 anos. Seu eletrocardiograma é normal. Seu colesterol total é 210, o LDL-colesterol é 160 e o HDL-colesterol, 35. Ao jogar basquete com seu filho, ele sentiu dor torácica excruciante. Uma equipe de emergência foi chamada e ele foi levado ao hospital local, onde o ECG durante a admissão mostrou elevação da onda T. A causa mais provável da dor torácica e das alterações eletrocardiográficas é:**

A. Indigestão.

B. Raiva e estresse por perder a partida para o filho.

C. Ruptura e trombose de uma placa em uma artéria coronária.

D. Espasmo coronariano.

E. Proliferação das células musculares lisas vasculares da artéria coronária.

Concluir questão

# 48

# ELETROCARDIOGRAFIA

LEONARD GANZ E MARK S. LINK

A eletrocardiografia, que, surpreendentemente, mudou muito pouco desde a sua introdução por Einthoven no início dos anos 1900, possibilita o registro simultâneo da ativação miocárdica a partir de vários pontos na superfície do corpo, permitindo assim a análise da ativação elétrica em diferentes regiões miocárdicas. A eletrocardiografia de superfície pode ser suplementada por registros intracardíacos, que são particularmente úteis para o diagnóstico e o manejo de arritmias cardíacas (Capítulo 56).

## FUNÇÃO E ELETROCARDIOGRAMA NORMAIS

### Ativação cardíaca normal

A ativação elétrica do coração depende da propagação pelo músculo cardíaco de uma onda despolarizante proveniente das células marca-passo, bem como por tecidos especializados de condução (Figura 48.1). Em circunstâncias normais, as células no nó sinoatrial (SA), localizado na porção epicárdica lateral superior do átrio direito, se despolarizam espontaneamente em uma frequência mais elevada e, portanto, constituem o marca-passo cardíaco dominante (Capítulo 55). Essa onda elétrica se espalha pelos átrios direito e esquerdo e células especializadas de condução chamadas de feixe de Bachmann aceleram a onda despolarizante para o átrio esquerdo. A ativação elétrica atrial promove a contração muscular atrial, propelindo assim o sangue através das valvas tricúspide e mitral para os ventrículos direito e esquerdo. Normalmente, o nó atrioventricular (AV), onde a condução é atrasada de maneira fisiológica, age como o único local de conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos; os anéis das valvas AV são isolados eletricamente. A onda despolarizante deixa o nó AV e passa

para o feixe de His, um tecido de condução especializado capaz de conduzir rapidamente a onda elétrica. O feixe de His se bifurca em ramos direito e esquerdo; o ramo esquerdo se divide em fascículos esquerdos anterior e posterior. Os ramos do feixe de His e suas porções mais distais contendo tecido de condução especializado são chamados de sistema de Purkinje. A partir desses tecidos condutores especializados, a onda despolarizante entra e se move através do músculo ventricular. Assim como ocorre nos átrios, a ativação elétrica ventricular promove a contração muscular, que bombeia o sangue através das valvas semilunares para as circulações pulmonar e sistêmica. Após a ativação elétrica, ou despolarização, é necessário um período de recuperação elétrica, ou repolarização, antes de uma nova ativação.

Em nível celular, uma ação orquestrada complexa de abertura e fechamento de potenciais iônicos determina o potencial de membrana durante esse processo. O fluxo de íons para dentro e para fora das células miocárdicas constitui o potencial de ação, que reflete a despolarização e a repolarização, bem como a despolarização espontânea das células marca-passo (Capítulo 55).

## Ondas eletrocardiográficas

Nomeadas alfabeticamente, começando com a onda P, as ondas básicas do eletrocardiograma (ECG) correspondem a esses eventos elétricos (Figura 48.2). A onda P representa a despolarização do músculo atrial; durante a hiperpotassemia grave, a ativação elétrica atrial pode ser desacoplada da ativação muscular atrial e não ocorrer uma onda P. O ritmo resultante é chamado de sinoventricular. O complexo QRS representa a despolarização muscular ventricular; a disparidade entre as massas musculares atrial e ventricular gera tipicamente um complexo QRS muito maior em amplitude de voltagem do que a onda P. Registrado a partir de vários pontos, o complexo QRS fornece muitas informações a respeito da estrutura e da função do tecido ventricular. Em circunstâncias normais, o intervalo PR, que é o segmento desde o início da onda P até o início do complexo QRS, representa o retardo entre as despolarizações atrial e ventricular. O segmento ST e a onda T (e, ocasionalmente, a onda U) representam a repolarização ventricular, um processo de recuperação elétrica que deve

ocorrer antes que o ventrículo possa ser despolarizado novamente. O ponto J (de junção) denota o final do complexo QRS e o início do segmento ST. A musculatura atrial também precisa ser repolarizada antes da onda despolarizante seguinte. Como a massa ventricular excede em muito a massa atrial, a onda de repolarização atrial, de baixa amplitude, é mascarada pelo complexo QRS e, portanto, não é observada no ECG.

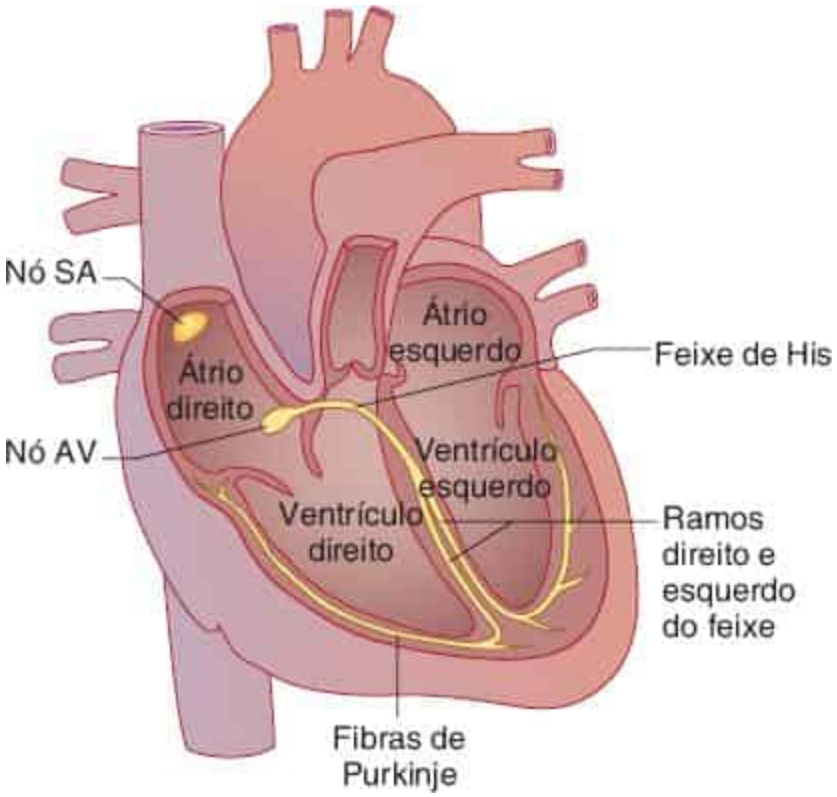


**FIGURA 48.1 Sistema de condução cardíaco.** O sistema de condução normal consiste em células marca-passo no complexo do nó sinoatrial (SA), tratos especializados de condução intra-atrial (incluindo o feixe de Bachmann), nó atrioventricular (AV), o sistema His-Purkinje e miocárdio ventricular e atrial de trabalho.

Um achado raro no ECG, a onda J (de Osborn), quebra a convenção alfabética das outras ondas eletrocardiográficas. Definida como uma deflexão positiva no ângulo de descida do complexo QRS ou no ponto J, a onda J é vista mais comumente em situações de hipotermia (Figura 48.3). Ela também é observada em situações de hipercalcemia e de lesão cerebral

e está relacionada com o risco de fibrilação ventricular idiopática (ver adiante).

## Padrões eletrocardiográficos

Um ECG padrão é registrado em papel (e, frequentemente, digitalmente) com linhas de grade de 1 mm (quadrados "pequenos"), bem como de 5 mm (quadrados "grandes") (Figura 48.2). A amplitude da voltagem é medida no eixo vertical (tipicamente 10 mm significam 1 mV) e o tempo é registrado no eixo horizontal. Como a velocidade usual de registro de ECG é de 25 mm/s, cada linha de grade de 1 mm (quadrado pequeno) representa 0,04 segundo (40 ms) e cada linha de grade de 5 mm (quadrado grande) é igual a 0,2 segundo (200 ms). Esses parâmetros, que são tipicamente impressos no ECG para ajudar na interpretação adequada, representam a calibração usual, ou padronização, mas eles podem ser modificados em circunstâncias incomuns.

Um ECG padrão é registrado ao longo de um período de 10 segundos, embora os registros possam ser realizados por períodos substancialmente maiores, se for necessário. Várias derivações são tipicamente registradas de maneira simultânea do início até o fim da página. Os agrupamentos usuais de derivações incluem I, II e III; aVR, aVL e aVF; $V_1$, $V_2$ e $V_3$ e $V_4$, $V_5$ e $V_6$ (ver adiante). Cada grupo de derivações é gravado por 2,5 segundos. Um registro de uma única derivação (ou de várias derivações) é registrado na porção inferior ao longo de todos os 10 segundos. Desse modo, se um ECG for examinado da esquerda para a direita, o indivíduo vê 10 segundos de atividade cardíaca, com cada complexo registrado simultaneamente em várias derivações.

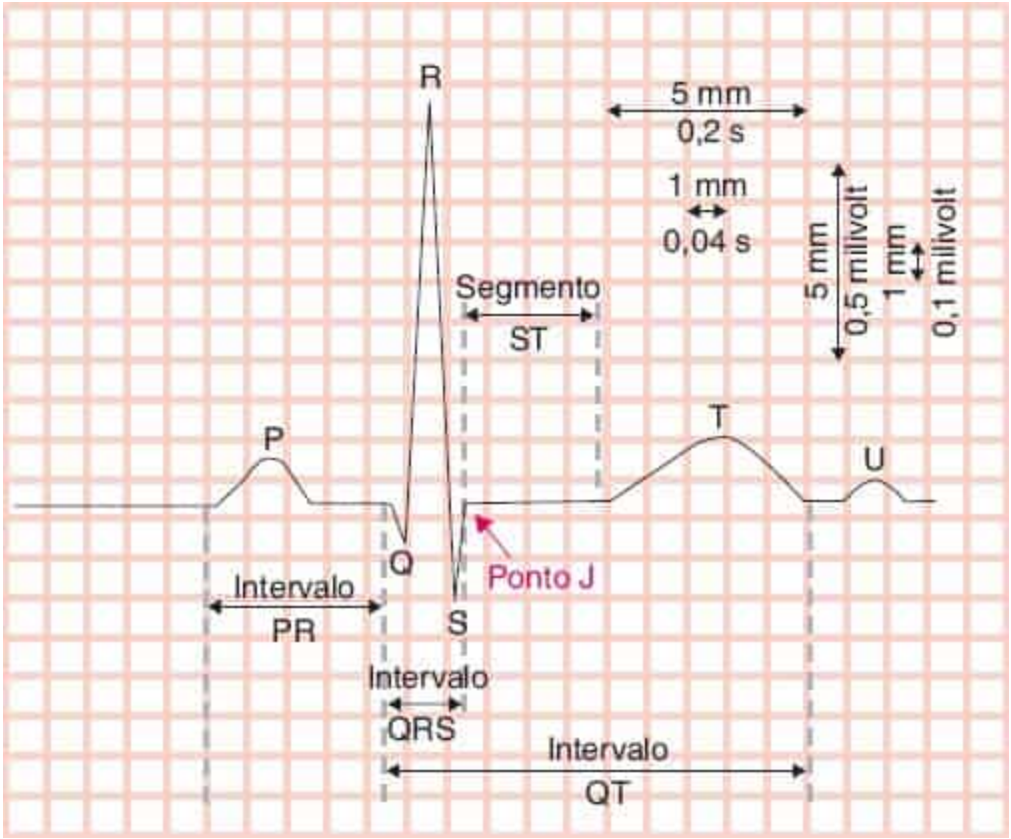


**FIGURA 48.2 Inscrição de um eletrocardiograma (ECG) normal.** A despolarização do nó sinoatrial não é visível no ECG de superfície; a onda P corresponde à despolarização muscular atrial. O intervalo PR denota a condução através do músculo atrial, do nó atrioventricular e do sistema His-Purkinje. O complexo QRS reflete a despolarização do músculo ventricular. O segmento ST e a onda T correspondem à repolarização ventricular. O ponto J se encontra na junção do final do complexo QRS com o início do segmento ST. O intervalo QT é medido desde o início do complexo QRS até o final da onda T. Repare nas linhas de grade. No eixo horizontal, cada linha de 1 mm (o quadrado "pequeno") denota 0,04 segundo (40 ms); uma caixa "grande" denota 0,2 segundo (200 ms). No eixo vertical, 1 mm (caixa "pequena") corresponde a 0,1 mV; 10 mm (duas caixas "grandes"), portanto, correspondem a 1 mV.

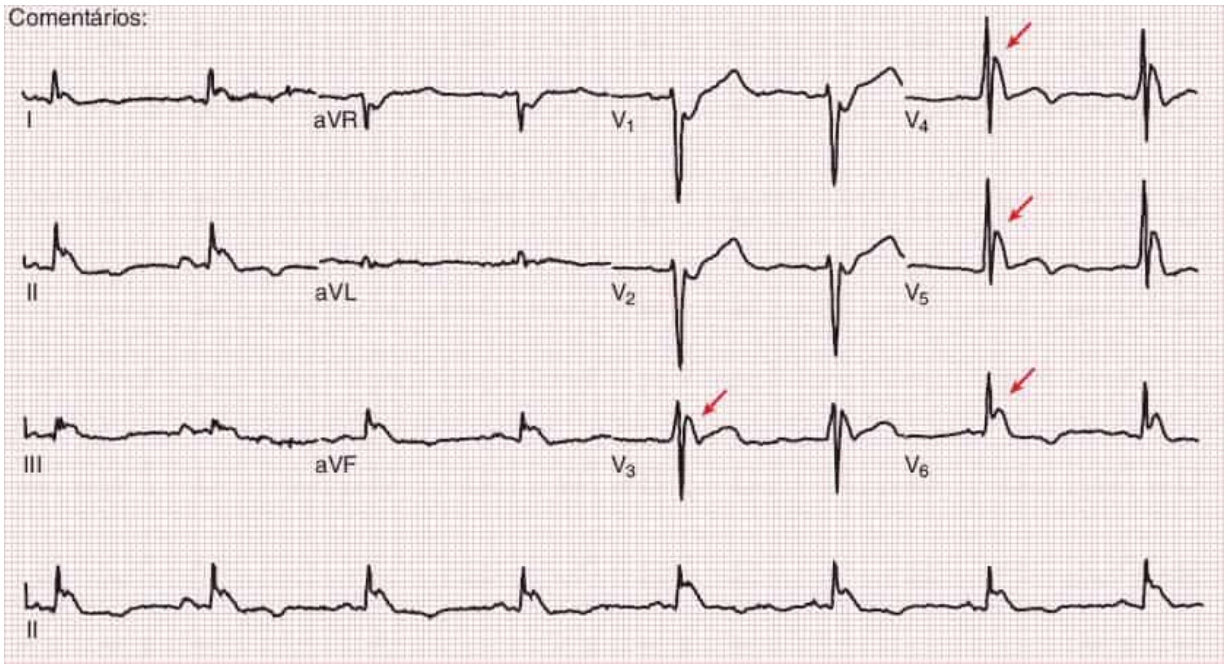


**FIGURA 48.3 Onda J de Osborn.** Esse eletrocardiograma (ECG) foi registrado em mulher diabética de 40 anos apresentando hipotermia profunda (26,6°C), cetoacidose diabética e hipopotassemia. Repare nas grandes ondas J nos eletrodos $V_3$-$V_6$ e ondas J menores nas derivações I, II, III e aVF. Outros achados notáveis incluem bradicardia sinusal e prolongamento do intervalo QT.

## Intervalos normais

Cada um dos vários intervalos e ondas do ECG apresenta faixas de normalidade, definidas a partir de numerosos registros eletrocardiográficos em indivíduos (presumivelmente) saudáveis (Tabela 48.1 e Figura 48.2).[1,2]

O intervalo RR (idêntico ao intervalo PP no ritmo sinusal) que é a medida de uma onda R até outra onda R (ou de uma onda P até outra onda P) permite o cálculo da frequência cardíaca (FC). Como existem 60.000 ms em um minuto, a FC, em batimentos por minuto, pode ser facilmente calculada a partir do intervalo RR ou PP em milissegundos:

$$FC = \frac{60.000}{RR}$$

Embora tradicionalmente a faixa de FC em um adulto normal em repouso seja definida como entre 60 e 100 bpm, a faixa entre 50 e 90 bpm é, na realidade, mais condizente com a fisiologia normal de um indivíduo em repouso. Vários estressores (exercício, dor, febre etc.) aumentam a FC; uma FC menor é observada após as refeições e durante o sono. As frequências cardíacas em repouso tendem a diminuir com a idade. Quando a FC é grosseiramente irregular, como ocorre na fibrilação atrial (Capítulo 58), o intervalo RR pode ser calculado a partir da média de alguns ciclos cardíacos para a estimativa da FC. Como um ECG padrão registra 10 segundos, a FC (batimentos por minuto) será igual ao número de batimentos registrados em um ECG padrão multiplicado por seis. Alternativamente, em um ritmo regular, a FC pode ser rapidamente estimada contando o número de quadrados grandes entre dois complexos QRS ou ondas P consecutivas (*i. e.*, dois quadrados grandes = 150 bpm, três quadrados grandes = 100 bpm, quatro quadrados grandes = 75 bpm, cinco quadrados grandes = 60 bpm e assim por diante).

## Duração da onda P

A duração da onda P, desde o início até o fim de uma onda P, tipicamente é menor do que 0,12 segundo (120 ms, três quadrados pequenos) em comprimento. Uma onda P alargada reflete um atraso de condução intra-atrial e/ou interatrial. Anomalias na amplitude, na morfologia e no eixo elétrico da onda P podem refletir dilatação atrial.

| Tabela 48.1 | Intervalos eletrocardiográficos normais. |
|---|---|
| Frequência cardíaca | 50 a 100 bpm |
| Duração da onda T | < 0,12 s (120 ms) |
| Intervalo PR | 0,09 a 0,20 s (90 a 200 ms) |
| Duração do complexo QRS | 0,075 a 0,11 s (75 a 110 ms) |
| Intervalo QTc | homens: 0,39 a 0,45 s (390 a |

| | |
|---|---|
| | 450 ms); mulheres: 0,39 a 0,46 s (390 a 460 ms) |
| Eixo elétrico do complexo QRS | –30 a +90° |

## Intervalo PR

O intervalo PR, medido desde o início da onda P até o início do complexo QRS, normalmente dura entre 0,09 e 0,2 segundo (90 a 200 ms). Uma condução AV de *1:1* com um intervalo PR maior do que 0,2 segundo é tradicionalmente chamada de *bloqueio AV (BAV) de primeiro grau*, mas o termo *atraso da condução AV* seria mais adequado. A condução através do tecido atrial, do nó AV e do sistema His-Purkinje contribui para o intervalo PR. Quando o intervalo PR é prolongado, o atraso ocorre geralmente no nó AV, embora outros locais de retardo sejam possíveis. Um intervalo PR curto pode refletir pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White), ritmo juncional ou condução mais lenta no nó AV (Capítulos 56 e 58) e esse achado está associado a risco elevado de morbidade e mortalidade cardíacas.[3]

## Complexo QRS

O complexo QRS, que reflete a ativação elétrica muscular ventricular, fornece informações importantes sobre pacientes com doença da artéria coronária (DAC), cardiomiopatia, anomalias metabólicas e outras condições. As letras maiúsculas (Q, R, S) denotam deflexões de grande amplitude (≥ 5 mm ou 0,5 mV), enquanto letras minúsculas (q, r, s) significam deflexões de baixa amplitude (< 5 mm ou 0,5 mV). As ondas Q, q, S e s são excursões negativas da linha de base isoelétrica, enquanto as ondas R e r são deflexões positivas. As ondas Q e q são deflexões negativas iniciais e as ondas S e s são deflexões negativas após uma deflexão positiva (onda R ou r); um complexo QS é uma deflexão completamente negativa. As ondas Q podem refletir infarto prévio (Capítulos 62 a 64). Uma onda R' ou r' se refere a uma segunda deflexão positiva após uma onda S (ou s). A duração do complexo QRS reflete o tempo necessário para a despolarização ventricular. A ativação ventricular, em geral, exige pelo menos 0,075

segundo (75 ms, praticamente dois quadrados pequenos). Existe algum debate a respeito do limite superior da faixa normal de duração QRS; um consenso recente especificou esse valor em 0,11 segundo (110 ms), cerca de 3 três quadrados pequenos. Se a duração do QRS for prolongada, está presente um atraso de condução intraventricular e/ou interventricular. Padrões específicos de atraso de condução interventricular são chamados de bloqueio de ramo (ver adiante).

## Intervalo QT

O intervalo QT é medido desde o início do complexo QRS até o final da onda T. Embora o intervalo QT geralmente seja utilizado como sinônimo da repolarização ventricular, ele também inclui o tempo necessário para a despolarização ventricular (duração do complexo QRS). O intervalo QT geralmente é medido nas derivações II, $V_5$ e $V_6$ (ver adiante) e é considerado como o maior intervalo entre os três, usando a média de três a cinco ciclos. Se o intervalo QT não puder ser medido com precisão nessas três derivações, outras derivações podem ser utilizadas. O intervalo QT deve ser corrigido para possibilitar a comparação desse intervalo em diferentes frequências cardíacas. A abordagem utilizada mais comumente, a fórmula de Bazett, define um intervalo QT corrigido (QTc) como:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

A fórmula de Bazett trabalha razoavelmente bem em frequências cardíacas na faixa da normalidade, mas ela corrige demais em frequências elevadas e corrige de menos em frequências baixas. Ritmos irregulares (principalmente a fibrilação atrial) complicam o cálculo do QTc. Alguns pesquisadores recomendam a medida de pelo menos três intervalos QT para a obtenção da média e, então, utilizar o intervalo RR calculado como a média ao longo de 10 ciclos. Fórmulas de regressão mais complexas foram desenvolvidas para a correção do intervalo QT em diferentes frequências cardíacas. Por exemplo, a fórmula de Fridericia:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Ela é mais acurada que a fórmula de Bazett em casos de fibrilação atrial e melhor para a predição de desfechos adversos,[4] mas não tem uso clínico amplo.

A existência de uma onda U complica a medida do intervalo QT (e, portanto, do QTc); pode não ficar claro onde a onda T termina e se a onda U deve ser incluída em um intervalo QTU. Se a linha de base isoelétrica for alcançada entre as ondas T e U, a onda U geralmente não é incluída no intervalo QT. Se a onda T se fundir com a onda U sem que a linha de base isoelétrica seja alcançada, a onda U é incluída no intervalo QT (ou QTU). O QTc de um dado paciente pode variar ao longo do dia e tende a ser um pouco mais longo em mulheres jovens e de meia-idade do que nos homens. O limite superior de um QTc normal é discutível, mas um ponto de corte de 0,45 segundo (450 ms) em homens e 0,46 segundo (460 ms) em mulheres geralmente é utilizado. O intervalo QT é sensível a efeitos de fármacos, bem como a anormalidades de eletrólitos e metabólitos. Pacientes com complexos QRS alargados frequentemente apresentam intervalos QT e QTc prolongados. Nesses pacientes, o intervalo JT (desde o ponto J até o final da onda T) pode ser um indicador mais acurado da repolarização, mas ainda não foram estabelecidos padrões normais. Pacientes com prolongamento de QTc, seja congênito ou adquirido, podem estar em risco de desenvolver taquicardia ventricular do tipo *torsade de pointes* (Capítulo 59). Um intervalo QTc muito curto (< 390 ms) é incomum e o raro paciente com síndrome do QT curto também corre risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas.[5]

## Derivações eletrocardiográficas

O registro de uma única derivação de ECG possibilita o cálculo da FC e, muitas vezes, o diagnóstico acurado do ritmo cardíaco. Quando o ECG é registrado simultaneamente em vários pontos na pele a direção (ou vetor) da ativação conforme a onda elétrica se move através do coração pode ser inferida. Embora diferentes sistemas de derivação (e alguns deles são realmente utilizados em ambientes de pesquisa) sejam possíveis, a

eletrocardiografia padronizada utiliza 12 pontos (*i. e.*, derivações), a partir de 10 eletrodos, sendo seis na parede torácica e quatro nos membros. Na realidade, apenas três derivações nos membros são utilizadas de verdade para a geração dos registros; a derivação na perna direita funciona como "terra". As derivações nos membros, chamadas de derivações no plano frontal, geram registros de derivações bipolares e unipolar aumentada. Os eletrodos no peito ou precordiais geram registros unipolares. Derivações bipolares registram a diferença de potencial entre dois eletrodos na pele. Nos registros unipolares, a derivação de interesse, o eletrodo sendo avaliado, é comparada com um eletrodo de referência. Por convenção, é gerada uma deflexão positiva se a onda elétrica estiver se movendo em direção a um eletrodo positivo em um par bipolar ou em direção ao eletrodo exploratório em uma derivação unipolar.

As derivações bipolares em membros medem diferenças de potencial entre os eletrodos em pares de membros e lembram bastante os registros originais no galvanômetro de Einthoven. A derivação I compara o braço direito (negativo) e o braço esquerdo (positivo), a derivação II compara o braço direito (negativo) com a perna esquerda (positivo) e a derivação III compara o braço esquerdo (negativo) com a perna esquerda (positivo) (e-Figura 48.1). Como o sentido tanto da despolarização atrial quanto da despolarização ventricular é para longe do braço direito e na direção do braço esquerdo, geralmente são registrados onda P e complexo QRS positivos na derivação I. Da mesma maneira, a onda P e o complexo QRS são positivos nas derivações II e III em um ritmo sinusal normal porque a ativação atrial e ventricular se dá no sentido craniocaudal.

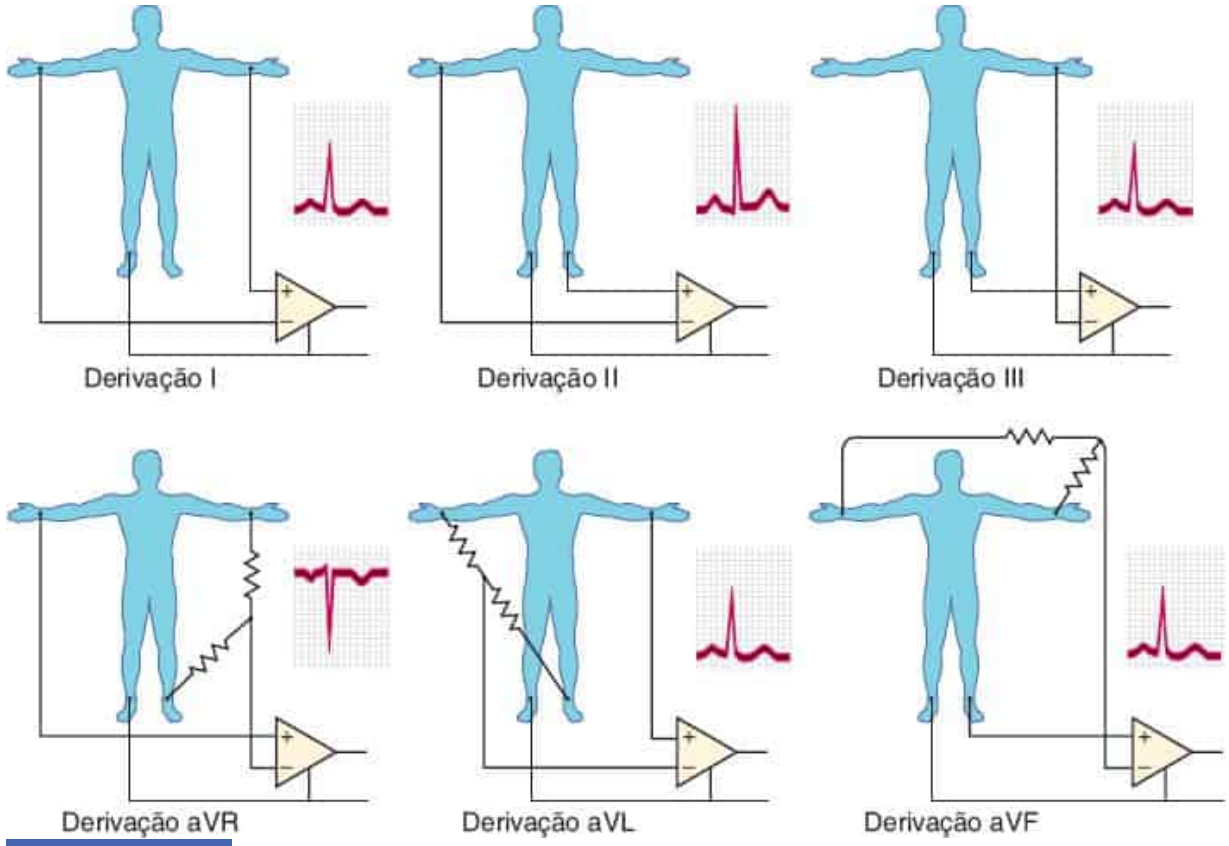


**E-FIGURA 48.1 Ativação cardíaca normal observada nas derivações dos membros.** Em circunstâncias normais, as ondas P e o complexo QRS são tipicamente positivos nas derivações I, II, III e aVF e invertidos em aVR. Na derivação aVL, as ondas P em geral são positivas, embora os complexos QRS possam ser tanto positivos quanto negativos. O eletrodo na perna direita age como "terra" nesse sistema.

As derivações aVR, aVL e aVF são derivações unipolares aumentadas em que o potencial em cada membro é comparado com um eletrodo de referência. Para a derivação aVR, o potencial do braço direito é comparado com uma referência composta pelos eletrodos no braço esquerdo e na perna esquerda. A derivação aVL compara o potencial do braço esquerdo com uma referência que combina o braço direito com a perna esquerda; aVF compara a perna esquerda com uma referência nos braços direito e esquerdo. Como a ativação atrial e ventricular normalmente se move da direita para a esquerda e tem direção craniocaudal, a onda P e o complexo QRS são negativos na derivação aVR, mas são positivos na derivação aVF. Na derivação aVL, as ondas P e os complexos QRS geralmente são para cima, embora um complexo rS possa ser registrado, sobretudo em pacientes jovens.

Os eletrodos precordiais são posicionados em pontos específicos na parede torácica (e-Figura 48.2A). Essas derivações unipolares comparam o potencial elétrico entre o eletrodo torácico com um eletrodo de referência chamado de terminal central de Wilson. O terminal central de Wilson combina os potenciais do braço direito, do braço esquerdo e da perna esquerda com resistores de 5.000 Ω. As seis derivações precordiais definem a ativação atrial e ventricular em um plano um pouco transversal através da parede torácica (e-Figura 48.2B). Nesse plano, a ativação atrial se move da direita para a esquerda. A ativação ventricular inicial envolvendo o septo é direcionada da esquerda para a direita; a despolarização ventricular esquerda, que domina a despolarização ventricular direita em razão da diferença de massa miocárdica, se move apical e lateralmente. Na derivação $V_1$, à direita do esterno, a onda P é bifásica (refletindo a ativação atrial direita e, então, esquerda). A ativação ventricular inicial do septo inscreve uma onda r, enquanto a ativação subsequente para longe da derivação $V_1$ registra uma onda S dominante. Na derivação $V_6$, a onda P é positiva e a despolarização septal ventricular inicial inscreve uma pequena onda q "septal" (em geral ≤ 0,02 segundo). A despolarização ventricular subsequente registra uma onda R dominante.

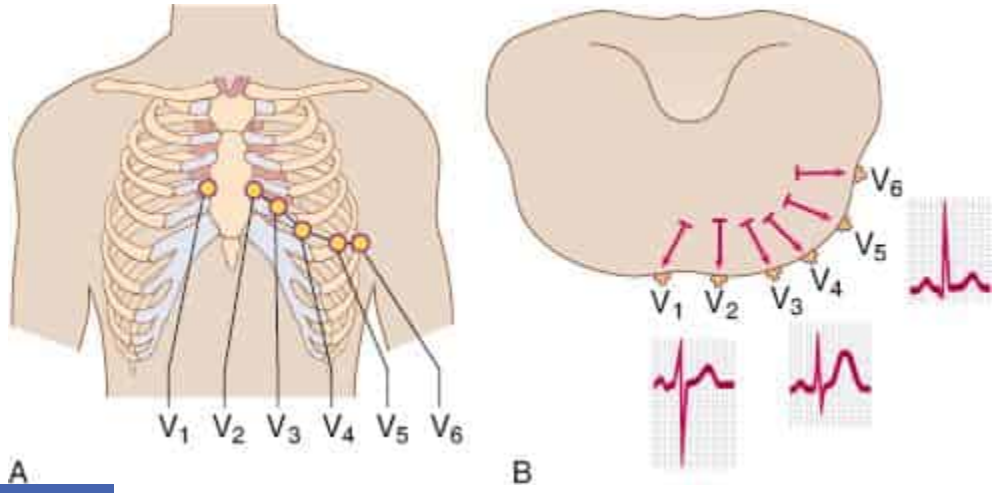


**E-FIGURA 48.2 Derivações precordiais. A.** Posicionamento dos eletrodos precordiais na parede torácica. **B.** Ativação cardíaca normal observada nas derivações precordiais. Repare a pequena onda r e a onda S profunda na derivação $V_1$, a transição próxima de $V_3$ ou $V_4$, a onda q (septal) e a grande onda R na derivação $V_6$.

As derivações no lado direito do tórax devem ser realizadas quando se suspeita de anomalias ventriculares direitas. $RV_3$ corresponde à derivação $V_3$ no lado direito do peito e é registrada rotineiramente em pacientes pediátricos em virtude da possibilidade de doença cardíaca congênita. Em adultos, supradesnivelamento do segmento ST na derivação $RV_3$ é bastante específico para infarto ventricular direito em pacientes sendo avaliados para um infarto agudo na parede inferior do miocárdio.

## Eixo elétrico

Um eixo de ativação elétrica pode ser definido no plano frontal pela combinação das derivações bipolares e unipolares aumentadas nos membros (e-Figura 48.3 A). Por convenção, o eixo elétrico paralelo à derivação I, para a esquerda, é chamado de 0 grau. Um eixo no plano frontal entre –30 e +90° é normal; outros eixos são anormais (e-Figura 48.4). Desvios leves para a direita no eixo, além de +90°, são variações normais em crianças e adolescentes. O eixo no plano frontal pode ser estimado pela identificação da derivação no membro em que o complexo QRS seja mais isoelétrico (uma amplitude semelhante nas deflexões positiva e negativa); o eixo é perpendicular a esse eletrodo (e-Figura 48.3 B). Como é possível desenhar duas linhas com uma angulação de 180° perpendicularmente a qualquer linha, a avaliação da derivação no outro membro define a direção para a qual o eixo aponta. Se o complexo QRS for positivo em qualquer derivação em membro, o eixo será orientado para a direção da derivação daquele membro, e não se afastando dele. Por outro lado, o eixo elétrico se encontra na faixa da normalidade se os complexos QRS estiverem positivos nas derivações I e II.

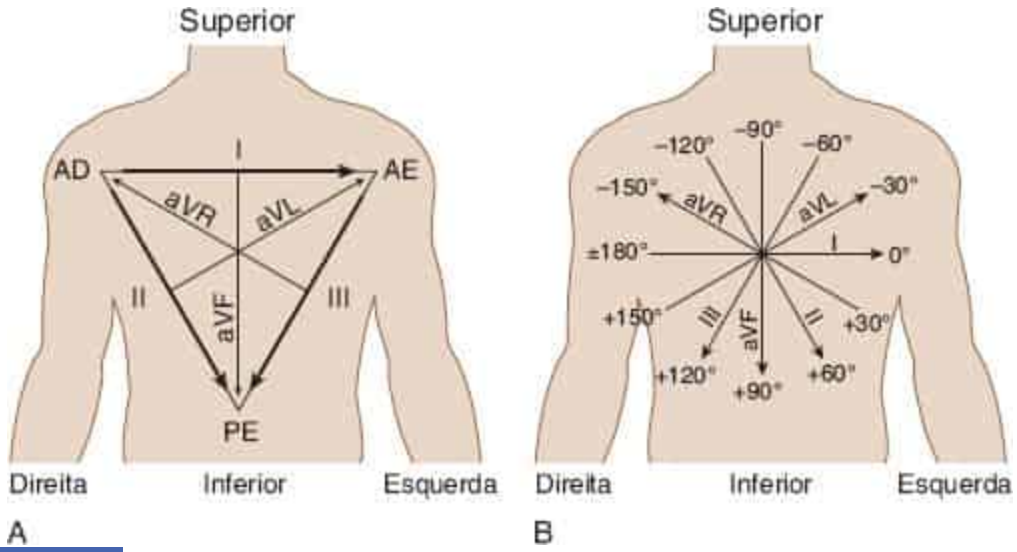


**E-FIGURA 48.3** **Eixo de ativação elétrica. A.** Vetores para as derivações de membros no plano frontal. **B.** Referência hexa-axial para a determinação do eixo do plano frontal. Repare que os vetores para as derivações I, II e III estão na mesma direção que em **A**, mas, agora, assim como nas derivações aumentadas dos membros, esses vetores nas derivações dos membros se moveram de modo que eles passaram a emanar do centro da figura.

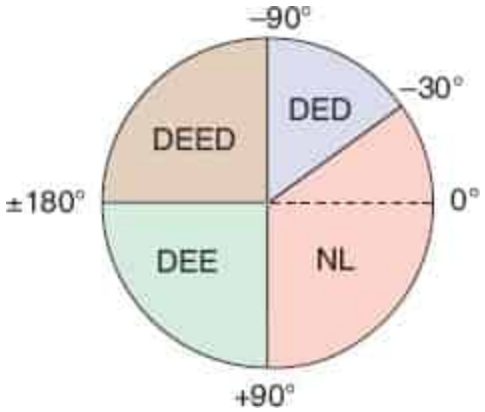


**E-FIGURA 48.4** **Gráfico dos eixos no plano frontal.** Normal (NL) = –30 a +90°; desvio do eixo elétrico para a esquerda (DEE) = –30 a –90° (moderado –30 a –45°; marcante –45 a –90°); desvio do eixo elétrico para a direita (DED) = +90 a +180° (moderado +90 a +120°; marcante +120 a +180°); desvio extremo do eixo elétrico para a direita (DEED) = –90 a ± 180°. O DED leve é considerado normal em crianças, adolescentes e adultos jovens.

Um eixo elétrico em si não é definido pelas derivações precordiais. Em vez disso, uma vez que a progressão típica das derivações $V_1$ a $V_6$ ocorre a partir de um complexo QRS predominantemente negativo para um positivo, o ponto de transição em geral é definido como o ponto no qual a amplitude

da onda R passa a exceder a amplitude da onda S. A rotação no sentido horário (zona de transição em $V_4$ ou posterior) é preditiva de risco mais elevado de eventos coronarianos futuros e a rotação no sentido anti-horário (zona de transição em $V_3$ ou anterior) implica um risco menor de eventos.

## ABORDAGEM PARA A INTERPRETAÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA

Uma abordagem detalhada para a interpretação do ECG garante que nenhuma característica do traçado deixará de ser observada (Tabela 48.2).

### Eletrocardiograma normal

A Figura 48.4 é um exemplo de ECG normal. O ritmo sinusal ocorre em cerca de 78 bpm, com pequenas variações nos intervalos RR (arritmia sinusal). O intervalo PR, a duração QRS e o QTc estão todos normais. O complexo QRS é mais isoelétrico na derivação aVL, então o eixo QRS será perpendicular à derivação aVL. Como aVL aponta a –30°, o eixo elétrico do complexo QRS deve estar em aproximadamente –120 ou +60°. Como o complexo QRS é positivo nas derivações I e II (grandes ondas R), o eixo elétrico do complexo QRS está em aproximadamente +60°. A transição das derivações precordiais ocorre tipicamente na derivação $V_3$ ou $V_4$. A onda P é bifásica na derivação $V_1$ e passa a ser positiva nas outras derivações precordiais. As ondas q septais não refletem infarto lateral, e sim, a despolarização inicial normal do septo e são observadas nas derivações $V_5$ e $V_6$. Pequenas ondas q, uma variação normal, são observadas nas derivações inferiores.

| Tabela 48.2 | Abordagem detalhada para a interpretação do eletrocardiograma. |
|---|---|
| Calcule a frequência cardíaca | |
| Defina o ritmo cardíaco (regular *versus* irregular; a relação das ondas P com os complexos QRS) | |

Meça os intervalos (PR, duração de QRS, QT)

Calcule/estime o intervalo QTc

Estime o eixo elétrico do complexo QRS

Examine a morfologia, a duração e o eixo elétrico da onda P

Avalie a progressão de QRS e a transição nas derivações precordiais

Avalie os complexos QRS nos grupos regionais (derivações septais [$V_1$, $V_2$], derivações anteriores [$V_2$, $V_3$, $V_4$], derivações laterais [I, aVL, $V_5$, $V_6$], derivações inferior e posterior [II, III, aVF, $V_1$, $V_2$])

Avalie os segmentos ST nos grupos regionais

Avalie as ondas T nos grupos regionais

## Eletrocardiograma anormal

A eletrocardiografia em pacientes com DAC é revisada nos Capítulos 62 a 64 e em pacientes com arritmias nos Capítulos 55 a 60.

## Anomalias de condução e desvios no eixo

Anomalias no sistema especializado de condução (*i. e.*, sistema His-Purkinje) refletem condução lenta ou ausente em uma estrutura específica (Tabela 48.3 e Figura 48.5). Um bloqueio fascicular posterior ou anterior esquerdo não prolonga a duração QRS além de 120 ms. Um ramo incompleto se refere a padrões QRS morfologicamente semelhantes a um bloqueio no ramo esquerdo ou direito, mas com duração menor do que 0,12 segundo (120 ms). Um atraso de condução interventricular geralmente é definido como duração QRS maior do que 0,11 segundo (110 ms). Quando o complexo QRS tem duração de pelo menos 0,12 segundo (120 ms), frequentemente ele tem a configuração de um bloqueio em um ramo específico. Um bloqueio isolado no ramo esquerdo em um indivíduo considerado saudável está associado a um risco duas vezes maior para o desenvolvimento de um evento cardiovascular ou de morte por causa

cardiovascular. Como resultado, esse achado deve indicar a avaliação para uma possível doença cardíaca. Por comparação, um bloqueio completo no ramo direito geralmente não está associado a risco elevado, embora um estudo tenha sugerido um aumento de até 30% no risco de morte cardiovascular.[6]

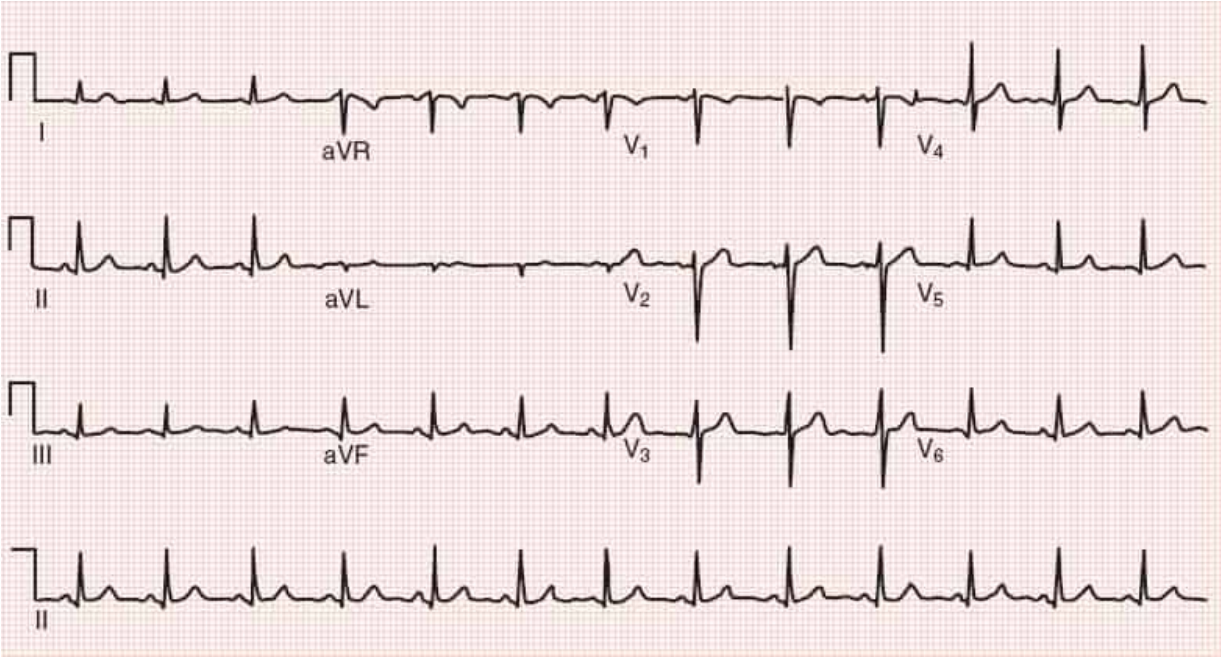


**FIGURA 48.4 Eletrocardiograma normal.** A frequência cardíaca é de aproximadamente 78 bpm, com uma leve irregularidade. Existe arritmia sinusal. O eixo elétrico é de aproximadamente +60°. Os intervalos PR, QRS e QT são de aproximadamente 140, 90 e 360 ms, respectivamente. A morfologia, a duração e o eixo elétrico da onda P são normais. A transição ocorre na derivação $V_4$. Não há onda Q anormal. Os segmentos ST são isoelétricos e as ondas T são concordantes com os complexos QRS.

| Tabela 48.3 | Bloqueios fasciculares e de ramos. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | DURAÇÃO QRS | EIXO | MORFOLOGIA DO QRS | SEGMENTOS ST E ONDAS |

| | | | | T |
|---|---|---|---|---|
| BFAE | < 0,12 s (120 ms) | –45 a 90° | Transição atrasada através de QR e aVL precordiais | Normal |
| BFPE | < 0,12 s (120 ms) | +90 a +180° | Transição atrasada em rS I, aVL<br>qR em III, aVF | Normal |
| BRD | ≥ 0,12 s (120 ms) | Normal | rsr', rsR', rSR' em $V_1$ (e, em geral, em $V_2$); S longa em $V_6$ e I | Discordante em $V_1$ e $V_2$ |
| BRD com BFAE | ≥ 0,12 s (120 ms) | –45 a –90° | rsr', rsR', rSR' em $V_1$ (e, em geral, em $V_2$); S longa em $V_6$ e I | Discordante em $V_1$ e $V_2$ |
| BRD com BFPE | ≥ 0,12 s (120 ms) | +90 a +180° | rsr', rsR', rSR' em $V_1$ (e, em geral, em $V_2$); S longa em $V_6$ e I | Discordante em $V_1$ e $V_2$ |
| BRE | ≥ 0,12 s (120 ms) | Variável | rS ou QS em $V_1$ (S ampla e entalhada); R ampla e entalhada sem q em $V_5$, $V_6$ e I<br>R ampla e entalhada com ou sem q | Discordante em $V_1$ a $V_6$ |

| | |
|---|---|
| | pequena em aVL |

BFAE = bloqueio fascicular anterior esquerdo; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; BFPE = bloqueio fascicular posterior esquerdo; BRD = bloqueio do ramo direito.

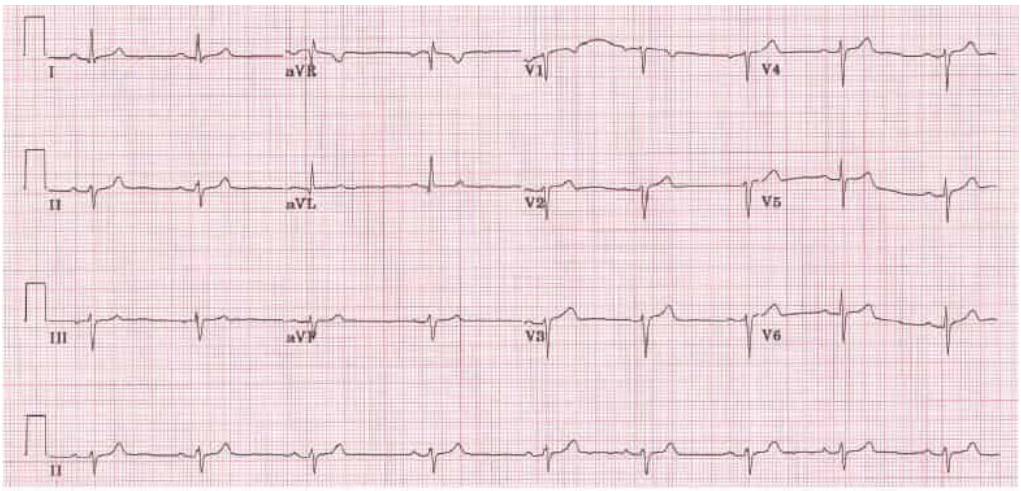
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

A

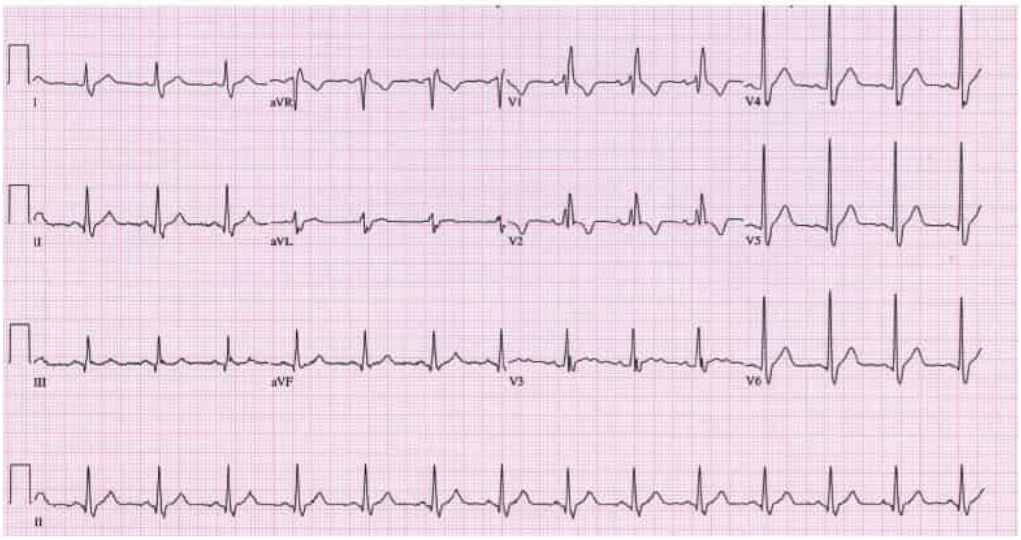
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

B

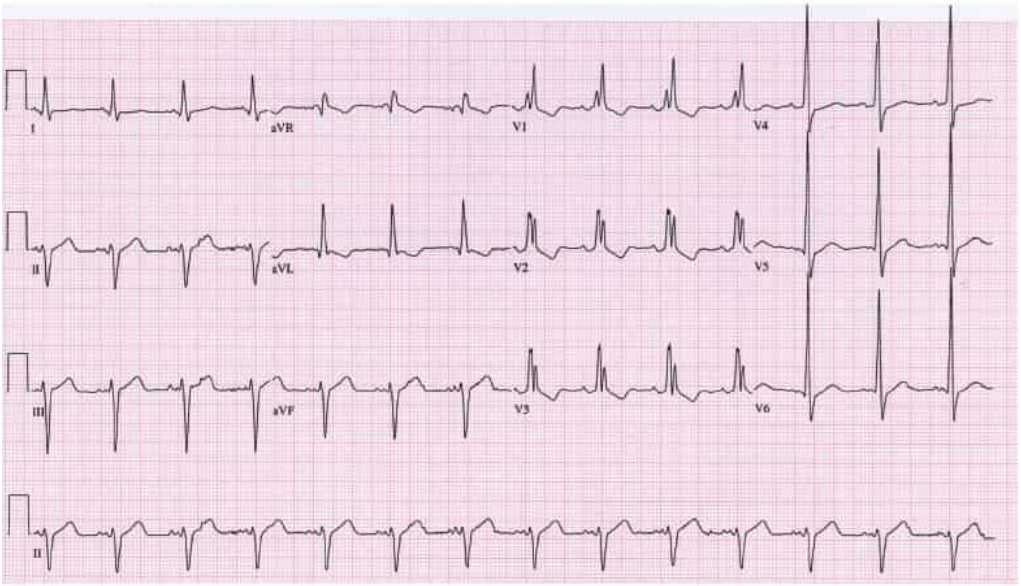
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

C

**FIGURA 48.5 Bloqueios fasciculares e nos ramos. A.** Bloqueio fascicular anterior esquerdo (BFAE). Existe desvio para a esquerda do eixo elétrico; o eixo é de aproximadamente –60°. A duração do complexo QRS é normal e ocorre um atraso na progressão da onda R nas derivações precordiais (transição tardia). Pequenas ondas q são observadas nas derivações I e aVL e pequenas ondas r nas derivações II, III e aVF. **B.** Bloqueio de ramo direito (BRD). O complexo QRS está alargado, com um padrão rsR' na derivação $V_1$ e uma ampla onda S terminal na derivação $V_6$. Os segmentos ST apresentam uma queda na linha de base e as ondas T são discordantes com o complexo QRS nas derivações precordiais direitas. O eixo elétrico é normal e existem sinais de ativação septal normal (ondas q na derivação $V_6$). **C.** BRD e BFAE. Além das características diagnósticas do BRD, existe um eixo elétrico de –60°.

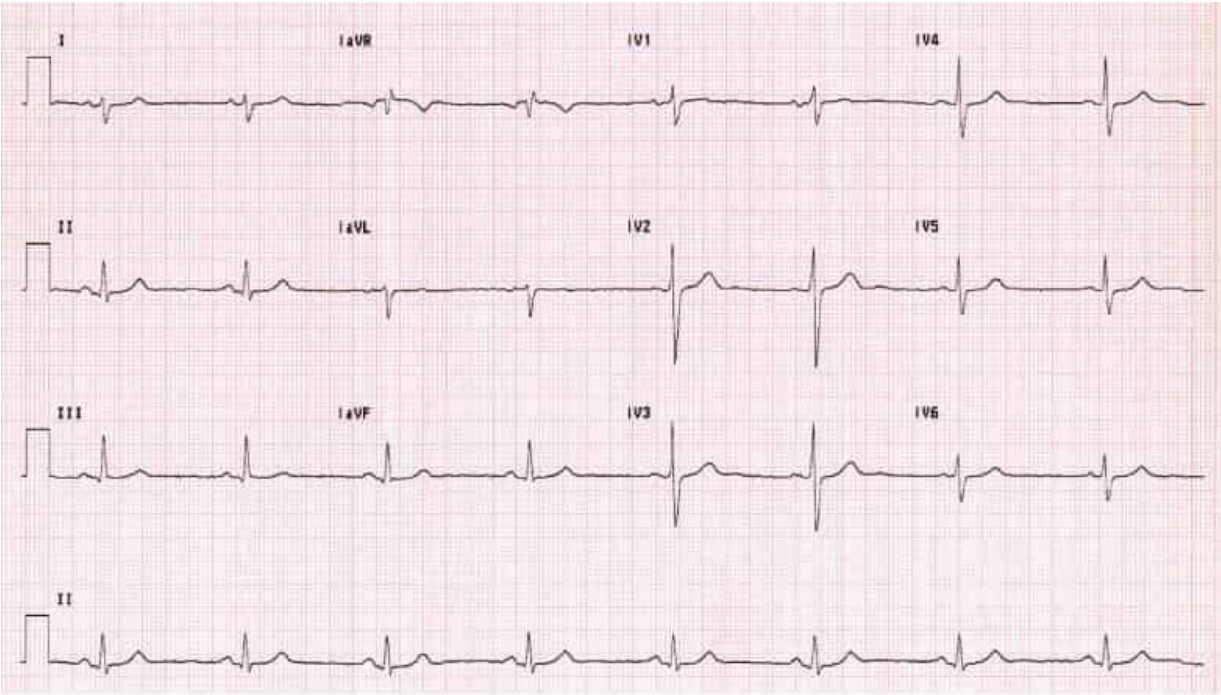


D

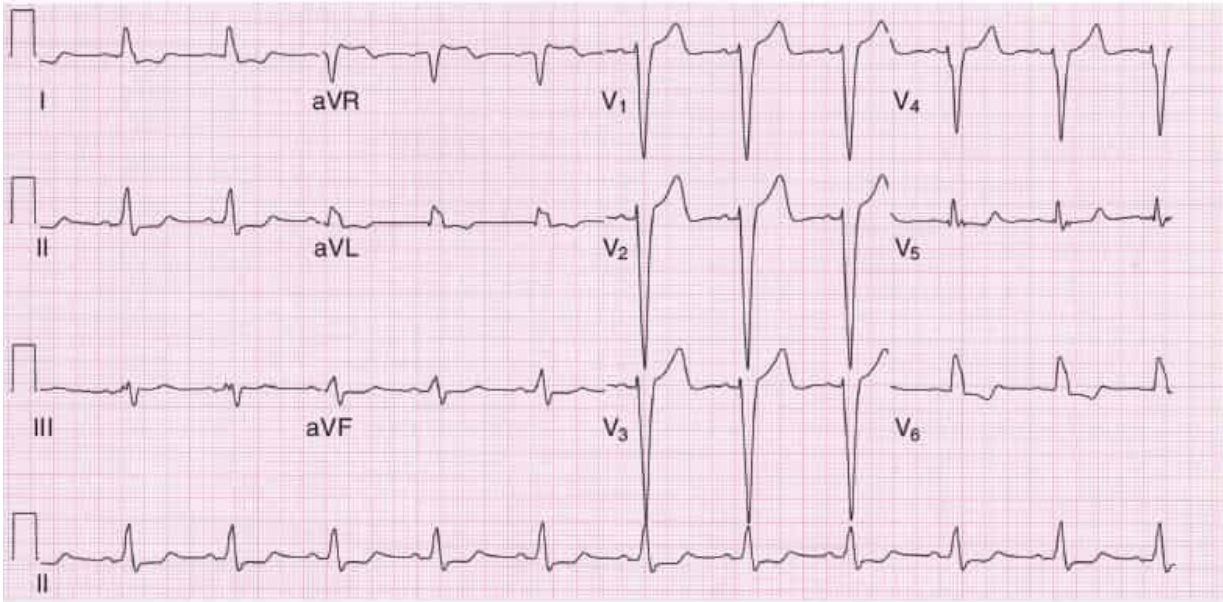


E

**FIGURA 48.5** **D.** Bloqueio fascicular posterior esquerdo (BFPE). Está presente desvio do eixo à direita (+120 graus). A duração do QRS é normal e a progressão da onda R ao longo da derivação precordial está atrasada. As derivações I e AVL têm complexos rS e as derivações inferiores têm ondas q insignificantes. **E.** Bloqueio de

ramo esquerdo (BRD). O QRS é alargado, com complexo amplo e entalhado nas derivações I, aVL e nas derivações precordiais esquerdas. Ondas r pequenas e ondas S amplas e profundas estão presentes nas derivações precordiais direitas. Com BRE, o eixo é geralmente normal ou desviado para a esquerda. Os segmentos ST e as ondas T são discordantes com o complexo QRS em todo o precórdio.

## Hipertrofia de câmara

Já foram propostos diversos critérios para a definição de hipertrofia ventricular esquerda (HVE; Figura 48.6) e de hipertrofia ventricular direita (HVD). Todos os critérios de HVE têm baixa sensibilidade (variando entre 30 e 50%), embora a especificidade seja boa (85 a 95%). O critério de voltagem de Cornell, desenvolvido com um padrão ecocardiográfico para HVE, simplesmente soma a amplitude da onda S em $V_3$ com a amplitude da onda R em aVL; um total maior do que 2,0 mV em mulheres e de 2,8 mV em homens implica HVE. Em muitos ambientes clínicos, o critério de Cornell foi substituído pelo critério mais complicado de Romhilt-Estes, que designa pontos para a amplitude QRS, para anomalias de repolarização (padrão de "*strain*"), desvios para a esquerda do eixo elétrico e outras características eletrocardiográficas. Esses critérios ajustados para o peso corporal também parecem ser o método preferido para detecção de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em indivíduos obesos.[6b] A HVD é muito menos comum do que a HVE. Critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de HVD têm sensibilidade ainda menor (10 a 20%) do que para HVE, embora a especificidade seja semelhante. O critério de Sokolow-Lyon para HVD soma a amplitude da onda R em $V_1$ com a amplitude da onda S em $V_1$ ou $V_6$; uma soma maior do que 1,05 mV implica HVD.

## Baixa voltagem do complexo QRS

Baixa voltagem do complexo QRS é definida como voltagem menor do que 5 mm (0,5 mV) em todas as derivações nos membros ou voltagem menor do que 10 mm (1 mV) em todas as derivações precordiais. O diagnóstico

diferencial é amplo (Tabela 48.4) e muitos pacientes não terão uma explicação clinicamente aparente.

## Anomalias de repolarização

As anomalias do segmento ST e/ou das ondas T são extremamente comuns (Tabela 48.5). As ondas T podem ter a mesma direção (concordantes) do complexo QRS ou podem ser discordantes. Desequilíbrios eletrolíticos e de outros metabólitos, efeitos de fármacos (sobretudo digoxina e outros antiarrítmicos) e efeitos secundários causados por HVE ou bloqueio de ramo são bastante encontrados. Padrões anormais de despolarização frequentemente produzem repolarização anormal.

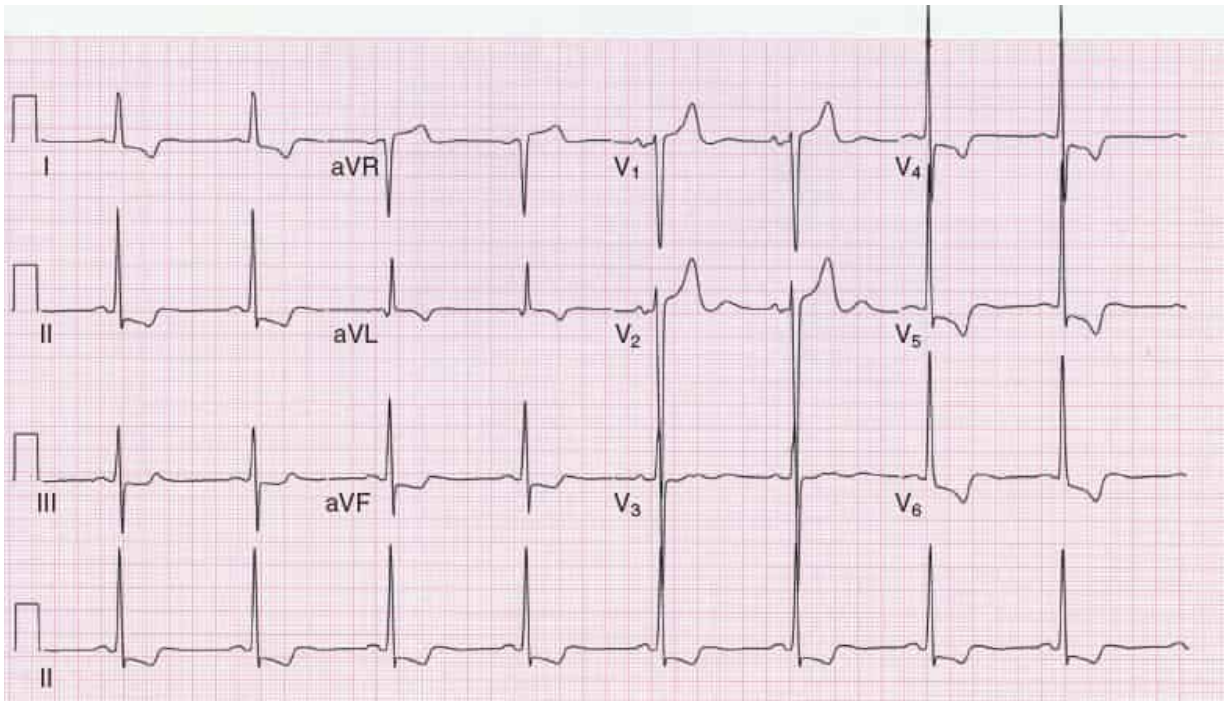


**FIGURA 48.6 Hipertrofia ventricular esquerda.** Repare na grande amplitude da onda S nas derivações precordiais direitas e na amplitude da onda R nas derivações precordiais esquerdas. Existem anomalias de repolarização nas derivações precordiais esquerdas, bem como nas derivações dos membros. A amplitude da onda S em $V_3$ (2,4 mV), somada à amplitude da onda R em aVL (1,0 mV) totaliza 3,4 mV, satisfazendo facilmente o critério de voltagem de Cornell neste homem de 76 anos com hipertensão. Também há bradicardia sinusal (50 bpm).

| Tabela 48.4 | Causas de baixa voltagem do complexo QRS. |
|---|---|
| Variação normal | |
| Efusão pericárdica | |
| Infarto do miocárdio | |
| Cardiomiopatia | |

| |
|---|
| Hipotireoidismo |
| Obesidade |
| Sarcoidose |
| Amiloidose |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| Anasarca |

| Tabela 48.5 | Causas de anomalias de repolarização. |
|---|---|
| Coração de atleta | |
| Repolarização precoce (variação normal) | |
| Isquemia/lesão do miocárdio | |
| Pericardite | |
| Anormalidades eletrolíticas | |
| Hipertrofia ventricular esquerda | |
| Bloqueio de ramo/atraso de condução intraventricular | |
| Efeitos de fármacos (digitálicos, antiarrítmicos etc.) | |
| Síndrome do QT longo | |
| Acidente vascular encefálico/transtorno neurológico | |

A repolarização precoce, um padrão relativamente comum de supradesnivelamento do segmento ST e que era considerado benigno, ocorre mais comumente em pacientes com fibrilação ventricular idiopática do que em controles e tem sido associada a aumento do risco relativo de

morte cardíaca. O risco absoluto de morte súbita em pacientes aparentemente saudáveis com padrão de repolarização precoce ainda assim permanece bastante baixo. Não está claro se a "síndrome de repolarização precoce" é uma síndrome arrítmica distinta ou se é um fator de predisposição em pacientes com outros substratos arrítmicos.[7]

## Armadilhas nos laudos computadorizados automatizados de eletrocardiogramas

Interpretações computadorizadas automáticas de ECG geralmente são acuradas para o cálculo das frequências cardíacas, dos eixos elétricos e dos intervalos. Um grande estudo com pacientes que fizeram ECG pré-hospitalar mostrou que a interpretação automatizada de supradesnivelamento do segmento ST em infarto do miocárdio (STEMI; do inglês, *ST elevation MI*) apresenta sensibilidade e especificidade de 92,8 e 98,7%, respectivamente. Interpretações falso-positivas ocorreram principalmente por causa de artefatos e de causas não isquêmicas de supradesnivelamento do segmento ST; os falso-negativos foram raros, mas estavam relacionados principalmente com problemas no algoritmo.[8] Entretanto, um estudo comparando três algoritmos de automatização relatou sensibilidades e especificidades muito menores.[9] Laudos computadorizados não são confiáveis para o diagnóstico de distúrbios de ritmo, uma fraqueza importante desses programas. Ainda é obrigatória a interpretação do ECG por um médico, incluindo a comparação com traçados prévios, quando disponível.

## Eletrocardiogramas em atletas

O treinamento físico substancial causa adaptações estruturais, eletrofisiológicas e autonômicas que podem parecem anormais em um ECG.[10] Entre as alterações mais importantes encontram-se ritmos sugestivos de hipervagotonia, repolarização precoce e aumento no tamanho das câmaras (Tabela 48.6 e Figura 48.7). A diferenciação entre as adaptações fisiológicas ao exercício e anomalias potencialmente fatais pode ser difícil e, frequentemente, exige o parecer de um especialista. Os padrões

de repolarização precoce são vistos frequentemente em atletas e não implicam, necessariamente, risco significativo nesse contexto.

| Tabela 48.6 | Achados geralmente benignos em eletrocardiogramas de atletas. |
|---|---|
| Arritmia sinusal, bradicardia sinusal, marca-passo migratório atrial, ritmo juncional | |
| BAV de primeiro grau | |
| BAV de segundo grau Mobitz I (Wenkebach) | |
| Bloqueio incompleto do ramo direito | |
| Critérios isolados de voltagem para HVE (sem anomalias de repolarização, desvios do eixo elétrico para a esquerda, anomalia atrial esquerda, ondas Q patológicas etc.) | |
| Padrão de repolarização precoce | |

BAV = bloqueio atrioventricular.

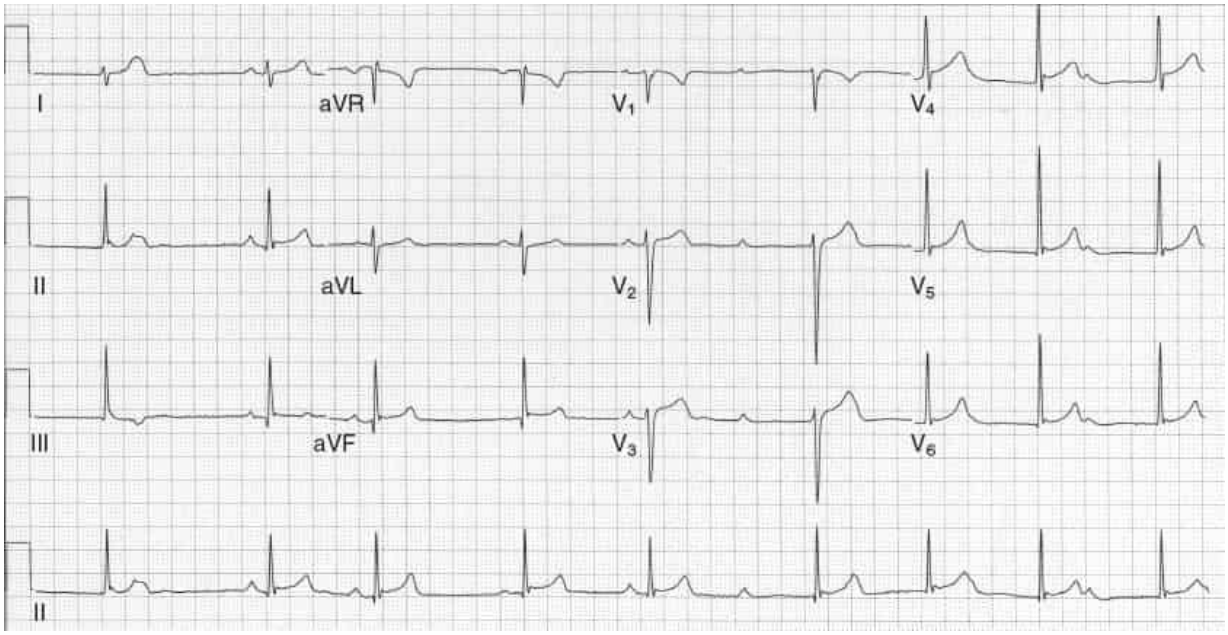


**FIGURA 48.7** **Coração de atleta.** Bradicardia, morfologia variável da onda P, bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo grau Mobitz I (Wenkebach) e batimento ectópico originado na junção AV refletem hipervagotonia nesse atleta magro de 18 anos. Existe discreto desvio do eixo elétrico para a direita, que não é incomum em adolescentes e adultos jovens. Existem ondas S proeminentes nas derivações $V_2$ e $V_3$, embora não existam critérios formais de voltagem para HVE. Note as ondas P sinusais após os batimentos juncionais, que estão bloqueados; isso não é uma fisiologia anormal.

## Eletrocardiograma na COVID-19

Os pacientes com taquiarritmias relacionadas à febre, à hipoxia e a envolvimento miocárdico. Fibrilação atrial de aparecimento recente (Capítulo 56), prolongamento do intervalo QT, alterações do segmento ST e da onda T e arritmias ventriculares (Capítulo 59) estão associados a prognóstico menos satisfatório.[10b]

## Eletrocardiograma como exame de rastreamento

Embora sejam frequentemente recomendados por cardiologistas e por médicos da atenção primária, ECG de rastreamento e ECG durante o exercício (*i. e.*, teste de esforço) não melhoram os desfechos em adultos assintomáticos. A U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) é contra o uso de ECG em repouso ou em exercício como exame de rastreamento de adultos assintomáticos e com baixo risco de eventos cardíacos coronarianos (Capítulo 12).[A1,11] Para adultos assintomáticos com risco intermediário ou elevado, as evidências ainda são insuficientes para fazer tal recomendação. O American College of Cardiology faz, especificamente, uma recomendação contra a realização de ECG antes de algum procedimento quando os pacientes são de baixo risco e assintomáticos (Capítulo 403).[12] A realização de ECG para fins de rastreamento de atletas de competição antes da participação em eventos ainda é motivo de controvérsia.[13] Dispositivos vestíveis (*wearables*) para rastreamento de arritmias, sobretudo fibrilação atrial, aumentam a capacidade de detectar eventos assintomáticos em aproximadamente 10 vezes e orienta a instituição de tratamento anticoagulante profilático, mas seus benefícios potenciais plenos e riscos ainda precisam ser determinados.[A1b]

## Eletrocardiografia ambulatorial

A eletrocardiografia ambulatorial (Capítulo 56) é utilizada principalmente para a correlação de sintomas, como palpitações e tontura, com arritmias cardíacas intermitentes.[14] O monitoramento ambulatorial do segmento ST tem sido utilizado para avaliar isquemia miocárdica em um contexto de pesquisa, mas não clinicamente. Nos anos recentes surgiram inúmeros aplicativos para monitoramento eletrocardiográfico e de FC utilizando *smartphones*. O uso desses aplicativos para a promoção da aptidão física parece bastante evidente e os médicos começaram a ver "autodiagnósticos" de arritmias, tanto as benignas quanto as mais sérias, usando essas tecnologias.

A1. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, et al. Screening for cardiovascular disease risk with resting or exercise electrocardiography: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:2315-2328.

A1b. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K, et al. Screening for atrial fibrillation in the older population: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:558-567.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palhares DMF, Marcolino MS, Santos TMM, et al. Normal limits of the electrocardiogram derived from a large database of Brazilian primary care patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:1-23.
2. Yeo TJ, Sharma S. Using the 12-lead electrocardiogram in the care of athletic patients. *Cardiol Clin*. 2016;34:543-555.
3. Skov MW, Rasmussen PV, Ghouse J, et al. Electrocardiographic preexcitation and risk of cardiovascular morbidity and mortality: results from the Copenhagen ECG study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;136:418-423.
4. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5:1-10.
5. Mazzanti A, Underwood K, Nevelev D, et al. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: short QT syndrome and early repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:1226-1236.
6. Xiong Y, Wang L, Liu W, et al. The prognostic significance of right bundle branch block: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Cardiol*. 2015;38:604-613.

6b. Snelder SM, van de Poll SWE, de Groot-de Laat LE, et al. Optimized electrocardiographic criteria for the detection of

left ventricular hypertrophy in obesity patients. *Clin Cardiol*. 2020;43:483-490.

7. Cheng YJ, Li ZY, Yao FJ, et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. *Heart Rhythm*. 2017;14:1157-1164.
8. Bosson N, Sanko S, Stickney RE, et al. Causes of prehospital misinterpretations of ST elevation myocardial infarction. *Prehosp Emerg Care*. 2017;21:283-290.
9. Garvey JL, Zegre-Hemsey J, Gregg R, et al. Electrocardiographic diagnosis of ST segment elevation myocardial infarction: an evaluation of three automated interpretation algorithms. *J Electrocardiol*. 2016;49:728-732.
10. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1057-1075.

10b. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;41:96-103.

11. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for cardiovascular disease risk with electrocardiography: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:2308-2314.
12. American College of Cardiology. Five things physicians and patients should question. Released April 4, 2012; recommendation #5 updated February 28, 2017. http://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-cardiology/. Accessed January 12, 2019.
13. Johri AM, Poirier P, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position

statement on the cardiovascular screening of competitive athletes. *Can J Cardiol*. 2019;35:1-11.

14. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14:e55-e96.

# 49

# ECOCARDIOGRAFIA

CATHERINE M. OTTO

A ecocardiografia é o padrão clínico para a avaliação da função cardíaca em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita. Este capítulo revisa os princípios básicos da ecocardiografia, as abordagens ecocardiográficas, as medidas quantitativas e as indicações clínicas. As indicações específicas de ecocardiografia[1b] e de imagens ecocardiográficas adicionais são apresentadas em outros capítulos junto com os tipos individuais de doenças cardiovasculares.

## ECOCARDIOGRAFIA

### Princípios

A ecocardiografia se baseia no uso de um cristal piezoelétrico que converte energia elétrica em energia mecânica e vice-versa, possibilitando tanto a transmissão quanto a recepção de um sinal de ultrassom. A frequência das ondas de ultrassom utilizadas para a obtenção de imagens diagnósticas varia de 2 a 10 MHz; as frequências menores apresentam maior penetração tecidual, e as maiores fornecem melhor resolução de imagem. Cada transdutor consiste em um conjunto complexo de cristais piezoelétricos organizados para que forneçam imagens 2D ou 3D triangulares; a porção estreita superior desse setor indica a origem do sinal do ultrassom. Os transdutores também incluem uma lente acústica que determina a profundidade focal, a altura e a largura do feixe de ultrassom.

As imagens são geradas com base na reflexão do ultrassom por interfaces acústicas; por exemplo, a interface entre o sangue no ventrículo esquerdo e o miocárdio. O atraso temporal entre a transmissão e a recepção é utilizado para determinar a profundidade da origem da reflexão do ultrassom. As profundidades dos sinais refletidos a partir de vários feixes de ultrassom são combinadas para a geração de uma imagem. A velocidade da análise do sinal possibilita a aquisição de imagens bidimensionais em frequências de 30 a 60 quadros por segundo e de imagens tridimensionais em frequências menores. O feixe de ultrassom é muito atenuado por osso e ar, de modo que a ecocardiografia conta com "janelas" acústicas, em que o feixe de ultrassom consegue penetrar o coração evitando as costelas e os pulmões. Na ecocardiografia transtorácica, o paciente é posicionado de modo a aproximar as estruturas cardíacas da parede torácica, em geral em decúbito lateral esquerdo, e o transdutor é colocado sobre o tórax, com o uso de gel para a geração de um acoplamento acústico entre o transdutor e a pele. As janelas acústicas padronizadas são paraesternal, apical, subcostal e incisura supraesternal.[1]

### Planos padrão de aquisição de imagens

A partir da janela paraesternal, o plano da imagem é ajustado manualmente pelo médico para a geração das imagens nos eixos longo e curto. Os planos padronizados de aquisição de imagens cardíacas são alinhados em relação ao eixo do coração, com o eixo longo sendo definido como o plano que faz interseção com o ápice cardíaco e com a porção média da valva aórtica. Os eixos curtos são perpendiculares a esse eixo longo, sendo que os planos padronizados de aquisição de imagens estão nos níveis da base cardíaca (nível da valva aórtica), da valva mitral e medioventriculares. A partir da janela apical, o transdutor é rotacionado para fornecer três vistas orientadas a 60° entre elas, produzindo uma

vista de quatro câmaras, outra de duas câmaras e uma do eixo longo (Figura 49.1; Vídeo 49.1). Esses planos também podem ser adquiridos com transdutores de ultrassom tridimensionais e é possível reconstruir o plano padrão bidimensional a partir dos dados tridimensionais.

### Medidas

A ecocardiografia fornece as dimensões cardíacas acuradas a partir dos registros tridimensionais e bidimensionais. As medidas fornecidas tipicamente incluem os diâmetros sistólico final e diastólico final do ventrículo esquerdo, além de espessura da parede, diâmetro e volume do átrio esquerdo e diâmetro do seio aórtico. A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo é determinada a partir das imagens tridimensionais ou bidimensionais em duas vistas ortogonais (Figuras 49.2 e 49.3; Vídeo 49.2).[2] O volume ventricular diastólico final (VDF) e o volume ventricular sistólico final (VSF) são calculados por fórmulas validadas e a FE é calculada da seguinte maneira:

$$FE = (VDF - VSF)/VDF$$

### Limitações

A ecocardiografia é um exame de imagem acurado e amplamente disponível. Em alguns pacientes, a qualidade da imagem é subótima por causa de penetração tecidual insatisfatória (p. ex., excesso de tecido adiposo, posição dos pulmões em relação ao coração), mas as imagens não são diagnósticas em menos de 5% dos pacientes. As reflexões são mais fortes quando a interface é perpendicular ao feixe do ultrassom, de modo que as estruturas paralelas ao feixe podem não ser visíveis, um artefato chamado de *echo dropout*. Essa limitação em potencial é evitada utilizando várias posições de transdutor e de plano de aquisição de imagens. Artefatos de ultrassom, como espessura do feixe, sombra acústica e reverberações, podem ser mal interpretados por observadores inexperientes.

Experiência e treinamento são cruciais para a obtenção de imagens ecocardiográficas de alta qualidade. Um algoritmo de aprendizado profundo pode ajudar os principiantes a obter imagens adequadas em locais com poucos recursos.[2b]

## ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER

### Princípios

A energia do ultrassom, que é dispersa de volta para o transdutor pelos eritrócitos em movimento, é deslocada para uma frequência mais elevada quando o sangue se desloca em direção do transdutor e para uma frequência mais baixa quando o sangue se afasta do transdutor. A magnitude desse desvio de Doppler corresponde à velocidade do fluxo sanguíneo.

### Modalidades

O *Doppler pulsado* possibilita a medida da velocidade do fluxo em um local intracardíaco específico com as vantagens de resolução elevada temporal e espacial. Entretanto, a localização espacial é baseada em uma amostragem intermitente em um intervalo de tempo correspondente à profundidade de interesse. A frequência de amostragem, que é dependente da profundidade, limita a velocidade máxima detectável por causa de um fenômeno chamado de ambiguidade de direção do sinal (*signal aliasing*). O Doppler pulsado comumente possibilita o registro das velocidades de fluxo intracardíacas normais, que são de cerca de 1 m/s.

O *Doppler de onda contínua* possibilita a medida de altas velocidades ao longo de todo o comprimento do feixe de ultrassom, mas a origem do sinal de alta velocidade deve ser inferida a partir das

imagens bidimensionais. Se as valvas forem estenóticas e regurgitantes, a velocidade do fluxo sanguíneo poderá chegar a 5 a 6 m/s, exigindo o uso de Doppler no modo de onda contínua. Tanto no caso do Doppler pulsado quanto no de onda contínua, as velocidades são mostradas como um gráfico de velocidade por tempo, com a densidade espectral correspondendo à força do sinal.

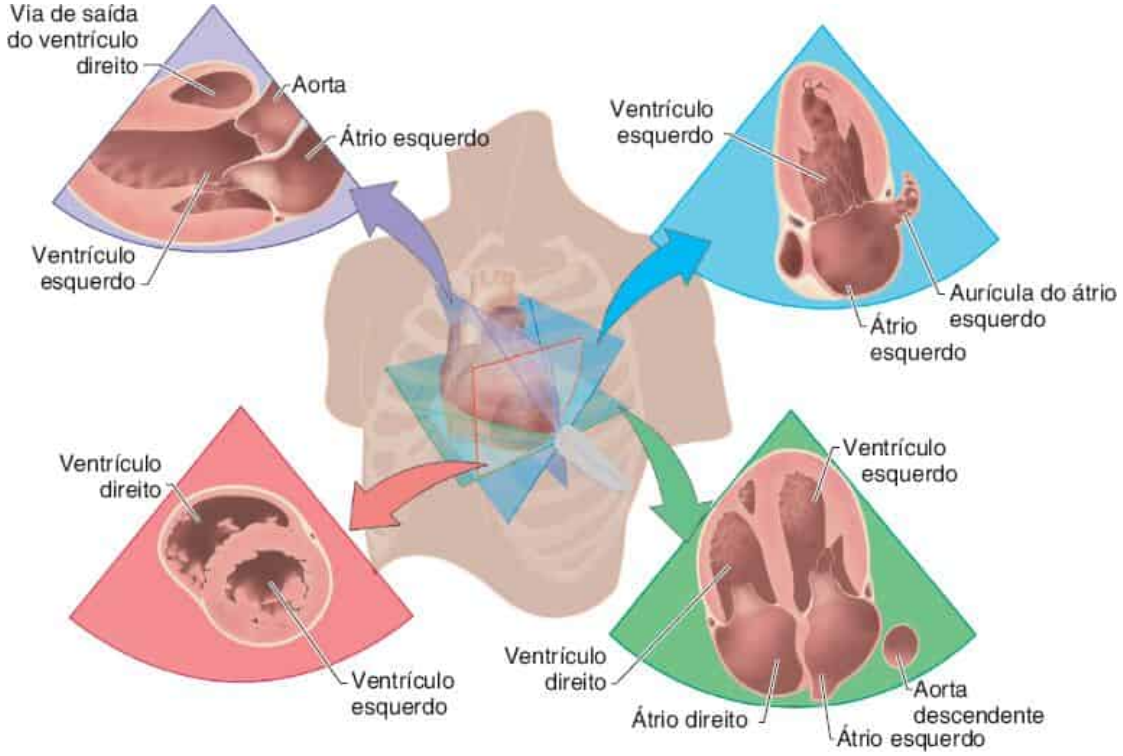


**FIGURA 49.1 Os quatro planos básicos de aquisição de imagem utilizados na ecocardiografia transtorácica.** Uma posição ou "janela" transdutora paraesternal é utilizada para obter vistas do eixo longo e do eixo curto. A vista do eixo longo (*destaque em roxo*) se estende a partir do ápice ventricular esquerdo até o plano da valva aórtica. A vista do eixo curto é perpendicular à vista do eixo longo, resultando em uma vista circular do ventrículo esquerdo (*destaque em vermelho*). O transdutor é colocado no ápice ventricular para a obtenção de visões de duas câmaras (*destaque em azul*) e de quatro câmaras (*destaque em verde*), sendo que cada uma delas apresenta uma rotação de cerca de 60° a partir da vista do eixo longo e são perpendiculares à vista do eixo curto. A vista de quatro câmaras inclui ambos os átrios e ambos os ventrículos. A vista de duas câmaras inclui o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo; algumas vezes o apêndice atrial é visualizado. Ver Vídeo 49.1. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

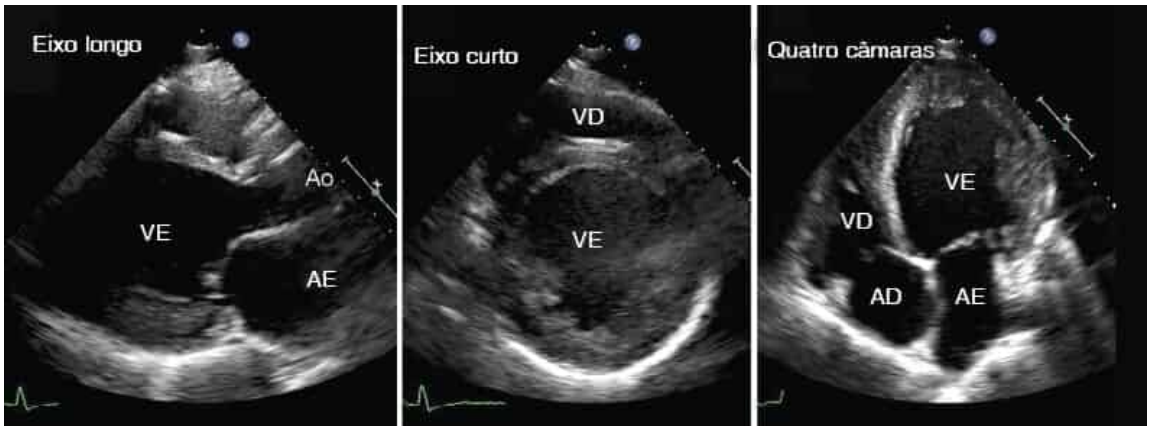


**FIGURA 49.2** **Miocardiopatia dilatada em um ecocardiograma.** Este exemplo mostra dilatação importante do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica nos planos de aquisição de imagens padronizados do eixo longo paraesternal (*esquerda*), do eixo curto paraesternal (*centro*) e apical das quatro câmaras (*direita*). Ao = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. Ver Vídeo 49.2.

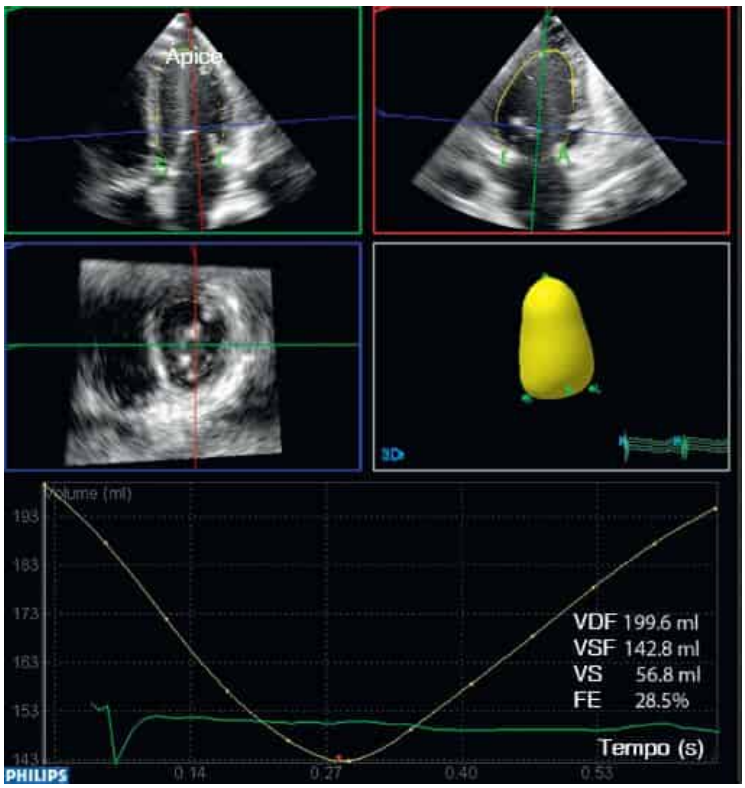


**FIGURA 49.3** **Medida ecocardiográfica tridimensional dos volumes e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.** O ventrículo é mostrado nas vistas de quatro câmaras (*superior esquerda*), de duas câmaras (*superior direita*) e do eixo curto (*inferior esquerda*) a partir de aquisição de imagens 3D. O ventrículo esquerdo é reconstruído na porção direita inferior. A fração de ejeção (FE) é de 28,5%. VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final; VS = volume sistólico.

A ecocardiografia com *Doppler colorido* é uma modificação do Doppler pulsado em que a velocidade de fluxo é mostrada por uma imagem 2D ou 3D com uma escala de cor indicando a direção e a velocidade. A vantagem é uma apresentação visualmente atraente dos padrões de fluxo intracardíaco. As desvantagens são a baixa resolução temporal (frequência de quadros de 10 a 30 por segundo) e a baixa resolução de velocidade por causa do sinal de amostragem.

O *Doppler tecidual* utiliza o princípio de Doppler para registrar a velocidade do movimento da parede miocárdica. Os registros de Doppler tecidual do miocárdio adjacente ao anel mitral são utilizados para avaliar a função ventricular diastólica. A aferição *strain*[a] por *speckle tracking* possibilita a avaliação direta da mecânica miocárdica (e-Figura 49.1).

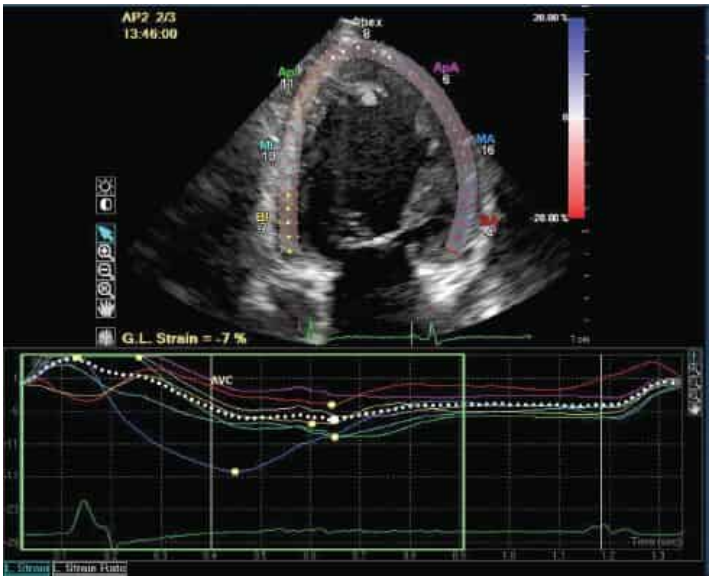


**E-FIGURA 49.1 Imageamento de *strain* miocárdico avaliado por *speckle tracking*.** Em uma visão apical de quatro câmaras, o *strain* miocárdico é calculado pela variação na distância (dividida pela distância original) entre *speckles* miocárdicos ecogênicos para cada segmento, indicados pelos pontos coloridos. A relação entre tempo (eixo x) com *strain* (eixo y) é mostrada em cores correspondentes às da imagem bidimensional e o *strain* longitudinal global é mostrado em branco. Essa imagem é do mesmo paciente das Figuras 49.2 e 49.3 e mostra um *strain* longitudinal global reduzido (de apenas 7% e o normal é de –16 a –22%).

## Medidas

Uma ecocardiografia padrão inclui a medida de Doppler pulsado das velocidades de fluxo anterógrado (transmitral e transaórtico) e a avaliação de regurgitação valvar com as modalidades de Doppler colorido e de onda contínua. Outras medidas de Doppler dependem da indicação clínica específica.

As medidas quantitativas utilizando dados de Doppler são derivadas a partir de dois conceitos básicos: a razão entre volume e fluxo e a relação entre pressão e velocidade. O volume sistólico (VS, em centímetros cúbicos) é calculado como o volume de um cilindro, em que a base é a área transversal (AT, em centímetros quadrados) do fluxo, determinada como a área de um círculo a partir das medidas de diâmetro bidimensional. A altura do cilindro é a distância que a célula sanguínea média percorre em um ciclo cardíaco, que é a integral da velocidade-tempo (IVT, em centímetros) de fluxo. Portanto,

$$VS\ (cm^3) = AT\ (cm^2) \times IVT\ (cm)$$

Essa abordagem foi validada para as medidas de fluxo transaórtico, transmitral e transpulmonar. As medidas da razão de fluxo de volume em dois locais intracardíacos possibilitam a quantificação de

desvios (*shunts*) intracardíacos e de regurgitação valvar.

A relação entre o gradiente de pressão (ΔP) através de um estreitamento e a velocidade (v) do fluxo sanguíneo é descrita pela equação de Bernoulli simplificada:

$$\Delta P = 4v^2$$

Essa equação possibilita o cálculo dos gradientes máximo e médio através de valvas estenóticas, a estimativa da pressão sistólica pulmonar e uma avaliação detalhada da hemodinâmica intracardíaca quando há regurgitação valvar.

## ABORDAGENS ECOCARDIOGRÁFICAS

A *ecocardiografia transtorácica* é a abordagem clínica padrão para a maior parte dos pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita (Tabela 49.1). As vantagens são que esse método é não invasivo, não tem efeitos colaterais conhecidos e fornece dados detalhados de anatomia e fisiologia cardíacas. As limitações incluem baixa qualidade de imagem em alguns pacientes, visualização limitada das estruturas distantes do transdutor (p. ex., septo interatrial, apêndice atrial esquerdo) e a incapacidade de visualizar estruturas distais a próteses valvares cardíacas por causa da sombra acústica.

A *ecocardiografia transesofágica* oferece uma qualidade superior de imagem por causa da distância menor entre o transdutor e o coração, da ausência de interposição de ossos ou pulmão e do uso de um transdutor de frequência mais elevada (Tabela 49.2). A ecocardiografia transesofágica em geral é bem tolerada, mas ela envolve algum risco, uma vez que a maior parte dos médicos realiza esse procedimento com o paciente sob sedação moderada. A ecocardiografia transesofágica é muito mais sensível do que a ecocardiografia transtorácica para a detecção de trombo atrial esquerdo (95 *versus* 50%), vegetação valvar (99 *versus* 60%) e regurgitação de valva mitral protética (Figura 49.4).

| Tabela 49.1 | Indicações de ecocardiografia transtorácica no contexto agudo e em pacientes com sinais ou sintomas cardíacos. |
|---|---|

**SINAIS E SINTOMAS CARDÍACOS**

- Sintomas cardíacos incluindo dor torácica, dispneia, palpitação, síncope/pré-síncope, AIT, AVE ou evento embólico periférico
- Sopro cardíaco anormal (qualquer sopro diastólico ou sistólico de grau maior ou igual a 3)
- Resultados de exames prévios sugestivos de cardiopatia estrutural
- Fibrilação atrial, TSV, TV, ESV frequente ou induzida por exercício
- Avaliação de hipertensão pulmonar
- Suspeita de endocardite infecciosa (valva nativa ou prótese valvar) com hemoculturas positivas ou sopro cardíaco novo

**CONTEXTO AGUDO**

- Hipotensão ou instabilidade hemodinâmica com suspeita de etiologia cardíaca
- Dor torácica aguda com suspeita de IAM, mas sem diagnóstico por ECG
- Biomarcadores cardíacos elevados sem outras características de SAC
- Suspeita de complicações de IAM
- Avaliação da função ventricular após SAC

- Insuficiência respiratória de etiologia desconhecida
- Guiar terapia com embolia pulmonar aguda
- Traumatismo torácico ou lesão por desaceleração grave com possíveis consequências cardíacas

SAC = síndrome aguda coronariana; ECG = eletrocardiograma; IAM = infarto agudo do miocárdio; TSV = taquicardia supraventricular; AIT = ataque isquêmico transitório; AVE = acidente vascular encefálico; ESV = extrassístole ventricular; TV = taquicardia ventricular. (Resumida a partir de Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-1166. Reproduzida a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

A *ultrassonografia em ponto de atendimento (point of care [POCUS])* se refere ao uso de sistemas de ultrassom menores e mais baratos, operados pelo médico para a realização de exames rápidos e limitados no departamento de emergência, à beira do leito em casos de internação ou em situações ambulatoriais (Tabela 49.3).[3] Os sistemas de ecocardiografia POC variam desde aparelhos que cabem no bolso até um *laptop*. Alguns são muito simples, com apenas imagens bidimensionais e controles limitados; outros sistemas fornecem imagens de alta qualidade e modalidades de Doppler. POCUS não substituem um estudo de imagem completo, mas auxiliam no exame físico, sobretudo no cuidado agudo, como para diferenciar dilatação ventricular de efusão pericárdica, para estimar o desempenho sistólico ventricular ou para testar estenose aórtica crítica.

A *ecocardiografia contrastada* é realizada com a injeção intravenosa de solução salina agitada para opacificar as câmaras cardíacas do lado direito.[b] Essas microbolhas são relativamente grandes e não atravessam os capilares pulmonares. Portanto, o aparecimento do contraste no lado esquerdo do coração uma ou duas contrações após o lado direito se tornar opaco é consistente com um desvio (*shunt*) intracardíaco. Embora muitos desvios atriais sejam predominantemente da esquerda para a direita, existem alguns desvios da direita para a esquerda, que é a base dessa abordagem.

| Tabela 49.2 | Indicações para o uso de ecocardiografia transesofágica como um exame inicial ou suplementar. |
|---|---|

- Pacientes com uma grande probabilidade de ETT não diagnóstica por causa de características do próprio paciente ou da capacidade de visualizar as estruturas de interesse
- Suspeita de doença aórtica aguda, incluindo dissecção e transecção
- Suspeita de endocardite com uma probabilidade pré-teste moderada ou elevada (p. ex., bacteriemia por estafilococos, fungemia, prótese valvar cardíaca ou dispositivo intracardíaco)
- Avaliação de estrutura e função valvares para a verificação da adequação de intervenções valvares por cateterismo ou cirurgia
- Guiar intervenções cardíacas não coronarianas percutâneas, incluindo, mas não limitado a ablação septal, valvoplastia mitral, fechamento de PFO/CIA, ablação por radiofrequência
- Avaliação de pacientes com fibrilação ou *flutter* atrial para facilitar a tomada de decisões clínicas a respeito de anticoagulação, cardioversão ou ablação por radiofrequência
- Avaliação de fonte cardíaca de embolia sem uma fonte identificada na ETT

- Reavaliação de alterações em comparação com ETE prévia, quando estiver prevista mudança na terapia
- Suspeita de complicações de endocardite (p. ex., abscessos, fístulas)*
- Suspeita de disfunção em valva mitral protética*
- Avaliação de estruturas posteriores (p. ex., condutores atriais) em pacientes com cardiopatia congênita*

*Não considerada nos documentos contendo diretrizes de adequação, mas geralmente aceita como indicação adequada para ecocardiografia transesofágica como abordagem inicial. PFO/CIA = persistência do forame oval/comunicação interatrial; ETE = ecocardiografia transesofágica; ETT = ecocardiografia transtorácica. (Adaptada de Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-1166. Reproduzida a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

A ecocardiografia contrastada também pode ser realizada com microbolhas disponíveis comercialmente (com 1 a 5 mm). Como essas microbolhas são menores do que os capilares pulmonares, o lado esquerdo do coração é opacificado após o lado direito e isso aprimora a avaliação da função sistólica quando a qualidade da imagem é subótima, especialmente durante a ecocardiografia de estresse (Figura 49.5).

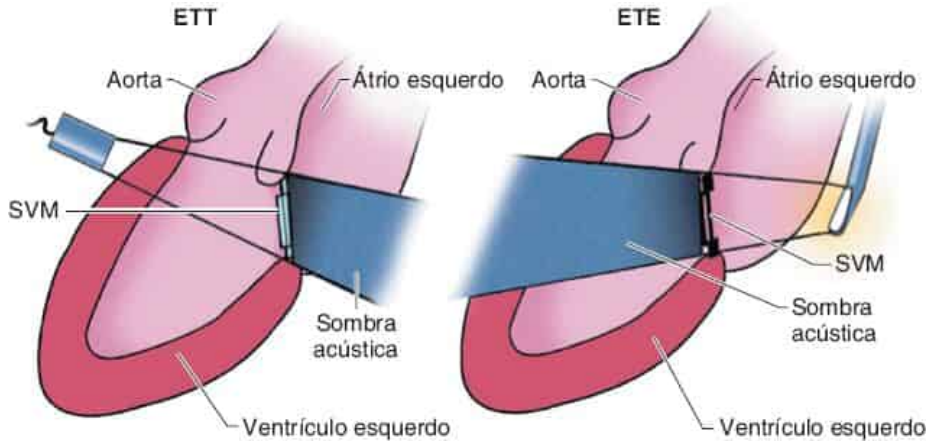


**FIGURA 49.4 O problema da sombra acústica a partir de uma substituição de valva mitral por uma prótese (SVM).** *Esquerda*, com a ecocardiografia transtorácica (*ETT*), a sombra acústica distal à valva protética obscurece o átrio esquerdo, limitando a avaliação da regurgitação valvar por técnicas de Doppler. *Direita*, com a ecocardiografia transesofágica (*ETE*), o átrio esquerdo agora pode ser avaliado para a regurgitação valvar. Entretanto, a sombra acústica agora obscurece o ventrículo esquerdo. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

| Tabela 49.3 | Indicações da ecocardiografia POC. |
|---|---|
| Avaliação clínica urgente (departamento de emergência ou unidade de terapia intensiva) | |
| • Dimensões (volume) e função sistólica do ventrículo esquerdo | |

- Dimensões e função sistólica do ventrículo direito
- Efusão (derrame)/tamponamento pericárdico

Rastreamento de populações em risco (atletas, cardiopatia reumática etc.)

Exames seriados frequentes para uma anomalia conhecida (p. ex., resposta à terapia de insuficiência cardíaca)

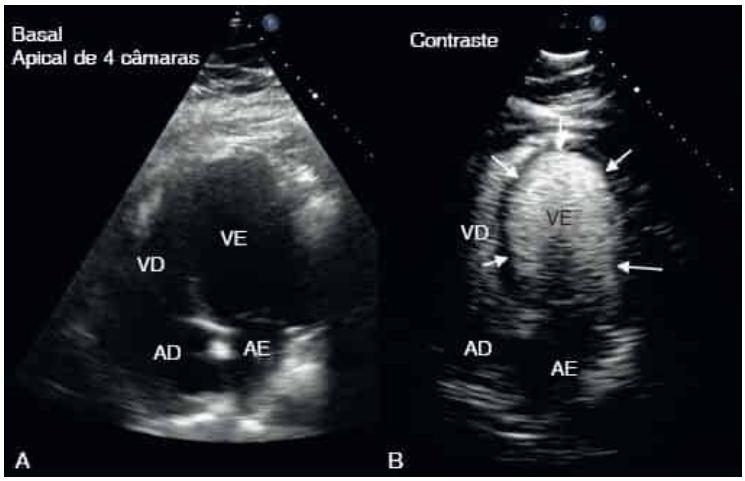


**FIGURA 49.5 Vista apical de baixa qualidade (A) com aprimoramento marcante na definição da cavidade ventricular esquerda após a imagem se tornar opaca pela ecocardiografia contrastada (B).** As *setas* indicam uma identificação melhor da borda endocárdica do ventrículo esquerdo para o cálculo da fração de ejeção. AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito.

A *ecocardiografia tridimensional* está cada vez mais disponível e é recomendada para a quantificação da função ventricular esquerda, para a avaliação de doenças cardíacas estruturais complexas e orientar intervenções no uso de cateter (Figura 49.6; Vídeo 49.3).[c]

A *ecocardiografia de estresse* é uma abordagem padrão para a avaliação de pacientes com doença da artéria coronária (DAC) conhecida ou suspeita que tem altas sensibilidade (85 a 95%) e especificidade (80 a 90%).[4] O infarto agudo do miocárdio (IAM) resulta em adelgaçamento e acinesia da parede afetada. Entretanto, na ausência de infarto, a função miocárdica em repouso é normal, mesmo quando existe DAC epicárdica grave. O aumento da demanda miocárdica associado a um estresse farmacológico ou por exercício físico causa isquemia miocárdica, resultando em anomalia do movimento em uma região da parede, frequentemente antes do início da dor torácica ou de alterações eletrocardiográficas (Figura 49.7; Vídeo 49.4).

Em pacientes que possam se exercitar, as vistas padronizadas do ventrículo esquerdo são registradas na linha de base e imediatamente após um exercício máximo em esteira ou em bicicleta ergométrica. Se a definição endocárdica for subótima, é utilizado um contraste no lado esquerdo. As imagens durante o repouso e após o exercício são comparadas em um formato de *loop* lado a lado. Existirá isquemia miocárdica se o movimento da parede durante o repouso for normal, mas com hipocinesia ou acinesia após o exercício. O padrão de movimento regional da parede identifica acuradamente a área do miocárdio em risco e é razoavelmente confiável para a identificação da artéria coronária afetada. Quando houver doença em três artérias coronárias, em vez de uma anomalia do movimento em uma região da parede, o único indício no exame de imagem poderá ser a ausência da redução esperada das dimensões das câmaras durante o ápice do exercício, que é causada por isquemia difusa. A interpretação de um ecocardiograma

após o exercício inclui a duração do exercício, a resposta hemodinâmica, os sintomas e as mudanças eletrocardiográficas, além das imagens ecocardiográficas.

Em pacientes incapazes de se exercitar, o teste de estresse é realizado com uma infusão intravenosa gradual de dobutamina, começando com dose de 5 a 10 µg/kg/minuto e gradualmente aumentando até uma dose máxima de 40 µg/kg/minuto. Se necessário, é utilizada atropina para alcançar 85% da frequência cardíaca máxima prevista. Além de avaliar isquemia miocárdica, a viabilidade do miocárdio é evidenciada por melhora no movimento endocárdico da linha de base para a baixa dose de dobutamina, com piora subsequente de função com doses mais elevadas – a resposta "bifásica".

A *ecocardiografia intracardíaca* é realizada com uma sonda de ultrassom em um cateter que é inserido no lado direito do coração através da veia femoral. A ecocardiografia intracardíaca é utilizada no laboratório de cateterismo cardíaco para guiar o fechamento percutâneo de persistência do forame oval (PFO), além de outros procedimentos. No laboratório de eletrofisiologia, a ecocardiografia intracardíaca ajuda a posicionar o cateter e a identificar complicações.

## MEDIDAS DA FUNÇÃO CARDÍACA

Além das descrições qualitativas da anatomia e da fisiologia cardíacas, a ecocardiografia fornece a quantificação precisa da função cardíaca (tanto da função ventricular sistólica quanto da diastólica), a estimativa da gravidade da estenose e da regurgitação valvares e a estimativa não invasiva das pressões pulmonares.

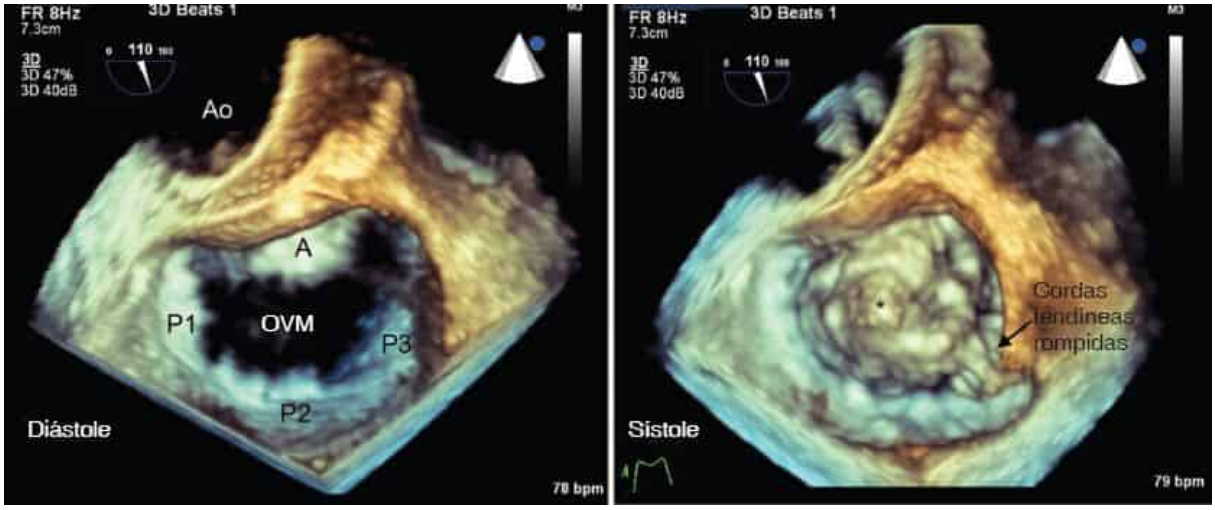


**FIGURA 49.6 A vista tridimensional de um cirurgião da valva mitral a partir do lado atrial esquerdo da valva, com a valva aórtica no topo da imagem.** Na diástole, a válvula anterior (A) e a válvula posterior (com as porções P1, P2 e P3) são vistas na posição aberta, com o orifício normal da valva mitral (OVM). Na sístole, é observado prolapso significativo da válvula anterior, sobretudo uma seção protuberante (*asterisco*) e é visualizado um segmento ondulado com duas pequenas cordas tendíneas rompidas (*seta*). Essas anomalias causam regurgitação mitral importante e direcionada posteriormente. Ao = aorta. Ver Vídeo 49.3. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

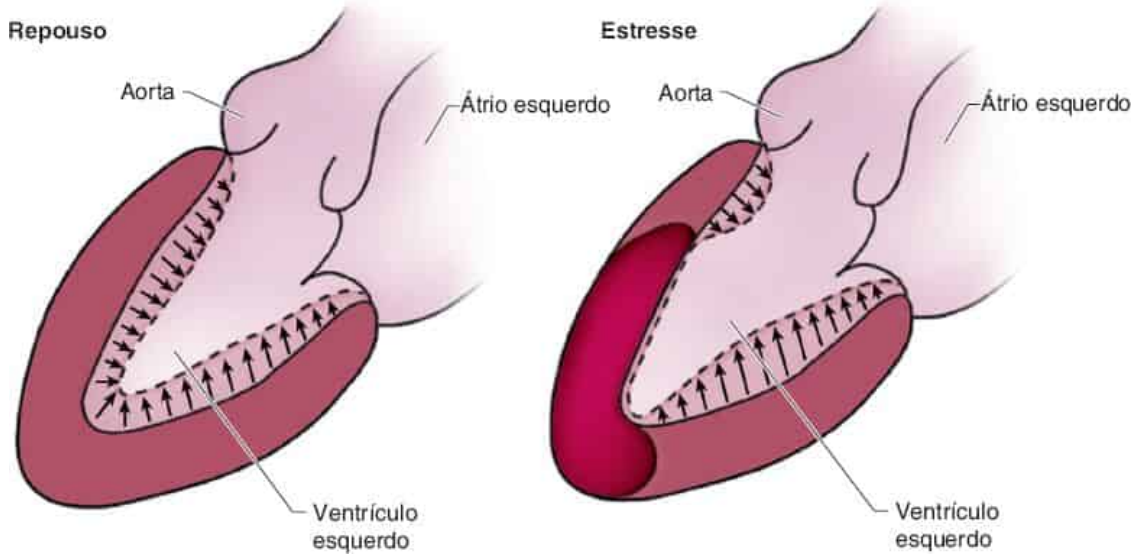


**FIGURA 49.7 O conceito de ecocardiografia de estresse em um paciente com estenose de 70% no terço proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda.** Durante o repouso (*esquerda*) o movimento do endocárdio e a espessura da parede são normais. Após o estresse (*direita*), seja ele por exercício ou farmacológico, os segmentos médio e apical da parede anterior se tornam isquêmicos, mostrando a redução do movimento da parede endocárdica e o espessamento da parede. Se a artéria coronária descendente anterior esquerda se estender ao redor do ápice, o segmento apical da parede posterior também será afetado, como é mostrado aqui. O segmento normal da parede posterior apresenta hipercinese compensatória (ver Vídeo 49.4). (De CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

## Função ventricular sistólica

A função ventricular esquerda sistólica é classificada por uma estimativa visual, com uma correspondência aproximada com a FE da seguinte maneira: normal (FE > 55%), levemente reduzida (FE 40 a 55%), moderadamente reduzida (FE 20 a 40%) e muito reduzida (FE < 20%). Entretanto, a quantificação mais precisa com o cálculo da FE tridimensional ou bidimensional biplanar é realizada rotineiramente hoje em dia. Os cálculos do débito cardíaco não são rotineiros, mas podem ser úteis para o monitoramento não invasivo da terapia de pacientes com insuficiência cardíaca. Como as medidas de FE são afetadas pela pré-carga e pela pós-carga, medidas que são menos dependentes das condições de carga, incluindo a dimensão ou o volume sistólico final, são geralmente preferidas para a tomada de decisão clínica em situações como em qual momento realizar uma cirurgia para regurgitação valvar crônica.

*Speckle tracking* é menos dependente da carga do que a aquisição de imagens padrão e possibilita a avaliação da função ventricular regional e global. Redução da deformação miocárdica (*strain*) longitudinal global pode ser observada antes de ocorrer diminuição detectável na FE em pacientes com miocardiopatias hereditárias ou após quimioterapia cardiotóxica. A aferição do *strain* também fornece informações sobre a dissincronia ventricular, embora a utilidade clínica dessas medidas seja controversa.

A avaliação quantitativa da função ventricular direita por ecocardiografia é difícil por causa do formato complexo dessa câmara. Medidas úteis incluem o diâmetro basal, a excursão sistólica no plano anular da valva tricúspide e a velocidade sistólica com Doppler no anel. A ressonância magnética

cardíaca possibilita uma quantificação mais acurada dos volumes ventriculares direitos e de sua função, quando for clinicamente necessário.

## Função ventricular diastólica

A avaliação da função ventricular diastólica é desafiadora porque os padrões de enchimento ventricular são afetados pela pré-carga, pela frequência cardíaca e por regurgitação valvar coexistente, além das propriedades diastólicas do ventrículo. Entretanto, a ecocardiografia pode classificar a função diastólica com base na combinação do influxo ventricular esquerdo, do fluxo na veia pulmonar, nas velocidades de Doppler tecidual e do tempo de relaxamento isovolumétrico.[5] Também pode ser inferida uma estimativa da pressão de enchimento ventricular esquerdo (p. ex., pressão diastólica final do ventrículo esquerdo [PDFVE]) com o uso dessas abordagens.

## Estenose valvar

A ecocardiografia é o padrão clínico para a avaliação da estenose valvar (Figuras 66.2 e 66.4). O cateterismo cardíaco é reservado para casos em que a ecocardiografia não é diagnóstica, os dados clínicos não são compatíveis com os achados ecocardiográficos ou a anatomia coronariana precisa ser avaliada (Capítulo 66).

Em pacientes com estenose aórtica, a medida mais direta da gravidade da estenose é a velocidade anterógrada através da valva, indicando obstrução valvar leve (< 3 m/s), moderada (3 a 4 m/s) ou grave (> 4 m/s). Os gradientes de pressão transaórtica máximo e médio também podem ser calculados pela equação de Bernoulli. A avaliação adequada depende da observação cuidadosa por um cardiologista experiente.

A área valvar aórtica (AVA) é calculada pela equação de continuidade, com base no conceito de que as taxas de fluxo de volume proximais e em um orifício estreitado são iguais:

$$AVA \times IVT_{EAo} = AT_{VSVE} \times IVT_{VSVE}$$

ou

$$AVA = (AT_{VSVE} \times IVT_{VSVE})/IVT_{EAo}$$

Em que VSVE é a via de saída do ventrículo esquerdo, IVT é a integral velocidade-tempo, AT é a área transversal e EAo é a estenose aórtica (Figura 49.8). É especialmente importante o cálculo da AVA quando a disfunção sistólica ventricular esquerda for acompanhada por valvopatia aórtica. Em alguns pacientes, a ecocardiografia por estresse com o uso de baixas doses de dobutamina é útil para a distinção da disfunção ventricular causada por estenose aórtica grave de uma doença miocárdica primária com estenose aórtica moderada concomitante.

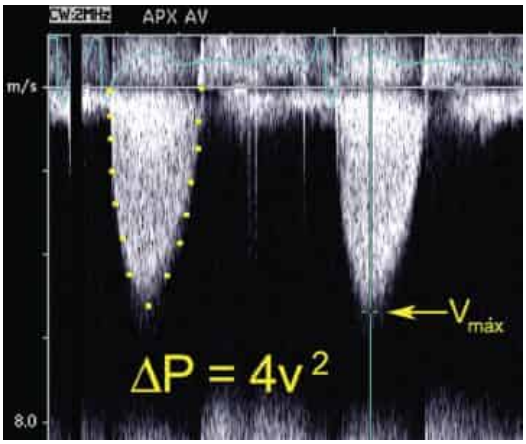


**FIGURA 49.8 Em um paciente com estenose aórtica, a velocidade do jato aórtico é registrada com Doppler contínuo a partir da janela que possibilitar a maior velocidade do sinal.** A velocidade máxima ($V_{máx}$) é utilizada para calcular o gradiente sistólico máximo. É traçada uma curva de Doppler, como mostrado, para o cálculo do gradiente sistólico médio com a equação de Bernoulli, em que o gradiente pressórico (ΔP) é igual a quatro vezes o quadrado da velocidade.

A avaliação da estenose mitral (Figura 66.4) inclui a medida do gradiente transmural médio a partir da curva de velocidade e o cálculo da área valvar, ambos obtidos a partir de planimetria direta da área do orifício em imagens 2D ou 3D a partir da inclinação de desaceleração da curva de Doppler (método de tempo de meia-pressão).

## Regurgitação valvar

A abordagem atual para a avaliação da regurgitação valvar (Figuras 66.5 e 66.8) é baseada na geometria proximal do jato regurgitante, com a medida da menor largura de jato (*vena contracta*). Quando for necessária uma quantificação adicional, são calculados o volume regurgitante, a fração de regurgitação e a área do orifício regurgitante. Embora a visualização do fluxo colorido da perturbação do fluxo possa ser útil para a detecção da regurgitação e para a compreensão do mecanismo de disfunção valvar, essa abordagem não deve mais ser utilizada para a avaliação da gravidade.

No caso de regurgitação aórtica, uma *vena contracta* estreita (< 3 mm) indica regurgitação leve, enquanto uma *vena contracta* larga (> 6 mm) indica regurgitação grave. A avaliação adicional da gravidade da regurgitação aórtica se baseia na presença de uma reversão do fluxo holodiastólico na aorta abdominal e na densidade e na inclinação da curva de velocidade Doppler de onda contínua. A abordagem para a avaliação da regurgitação mitral (Figura 66.5) é semelhante, começando com a medida da *vena contracta*. Além de cálculos baseados nas taxas de fluxo dos volumes transmitral *versus* transaórtico, a aceleração proximal do fluxo no orifício regurgitante permite a avaliação com jatos regurgitantes centrais. O fluxo colorido mostra uma área de superfície de mesma velocidade proximal.

## Pressões pulmonares

A estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar (PAP) é o componente padrão de um exame completo. A diferença de pressão sistólica entre o ventrículo direito e o átrio direito é calculada a partir do pico de velocidade no jato regurgitante na valva tricúspide ($V_{TR}$), com o uso da equação de Bernoulli. Desse modo, a pressão atrial direita (PAD) é estimada a partir do tamanho e da aparência da veia cava

inferior. Como as pressões sistólicas da artéria pulmonar e do ventrículo direito são iguais (na ausência de estenose pulmonar),

$$PAP = 4\ (V_{TR})^2 + PAD$$

A maioria dos pacientes apresenta regurgitação tricúspide discreta, de modo que as pressões pulmonares podem ser estimadas com essa abordagem em mais de 90% deles. Como essa abordagem mede apenas a pressão sistólica pulmonar e não a resistência vascular pulmonar, ainda é necessária avaliação invasiva em alguns contextos clínicos (Capítulo 75).

## ECOCARDIOGRAFIA

### Indicações clínicas

A ecocardiografia não é útil para rastreamento da população geral em países desenvolvidos,[A1] mas ela é uma abordagem efetiva para a avaliação inicial de muitos sinais e sintomas cardíacos (Tabela 49.4),[6,7] com melhor sensibilidade do que a avaliação clínica para a detecção de disfunção ventricular esquerda e de doença cardíaca valvar.[7b] O rastreamento pode ser efetivo em contextos de poucos recursos que tenham uma alta prevalência de cardiopatia reumática.[8,9] Mesmo quando a ecocardiografia transesofágica é útil, a maior parte dos médicos solicita primeiro um ecocardiograma transtorácico. Uma exceção é o paciente com uma possível dissecção aórtica aguda (Capítulo 69), para quem a ecocardiografia transesofágica deve ser realizada o mais rápido possível; além da avaliação de uma possível trombose atrial esquerda antes de cardioversão (Capítulo 58). A ecocardiografia em repouso não é útil para o diagnóstico de DAC; o exame de imagem sob estresse é necessário se a suspeita for esse diagnóstico (Capítulo 62). Em pacientes com cardiopatia conhecida, a ecocardiografia é utilizada para a avaliação da gravidade, para medir os resultados de intervenções médicas e cirúrgicas e para guiar procedimentos. A ultrassonografia portátil é útil para o rastreamento rápido da função ventricular esquerda global e para a detecção de efusão (derrame) pericárdica (Figura 49.9; Vídeo 49.5).

**Tabela 49.4** **Indicações para ecocardiografia transtorácica (ETT) por diagnóstico conhecido.**

| DIAGNÓSTICO CLÍNICO | PRINCIPAIS ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS | LIMITAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA | ABORDAGENS ALTERNATIVAS |
|---|---|---|---|
| **VALVOPATIA CARDÍACA (CAPÍTULO 66)** | | | |
| Estenose valvar | Causa da estenose, anatomia da valva<br>ΔP transvalvar, área da valva<br>Dilatação e hipertrofia de câmara<br>Função sistólica do VE e do VD<br>Regurgitação valvar associada | Possível subestimativa da gravidade da estenose<br>Possível DAC coexistente | Cateterismo cardíaco; RMC |
| Regurgitação valvar | Mecanismo e causa da | ETE pode ser | Cateterismo |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | regurgitação<br>Gravidade da regurgitação<br>Dilatação de câmara<br>Função sistólica de VE e de VD<br>Estimativa da pressão da AP | necessária para a avaliação da gravidade do regurgitamento mitral e da anatomia da valva (especialmente antes do reparo da VM) | cardíaco; RMC |
| Função de prótese valvar | Evidências de estenose<br>Detecção de regurgitação<br>Dilatação de câmara<br>Estimativa da pressão da AP<br>Função ventricular | A ETT é limitada por sombreamento e reverberações<br>A ETE é necessária quando houver suspeita de regurgitação mitral por causa do "mascaramento" do AE na ETT | Cateterismo cardíaco; fluoroscopia |
| Endocardite (Capítulo 67) | Detecção de vegetações (sensibilidade da ETT, 70 a 85%)<br>Existência e grau da disfunção valvar<br>Dilatação e função de câmara<br>Detecção de abscesso<br>Possíveis implicações prognósticas | A ETE é mais sensível para a detecção de vegetações (> 90%)<br>Um diagnóstico definitivo de endocardite também depende de critérios bacteriológicos<br>A ETE é mais sensível para a detecção de abscessos | Hemoculturas e achados clínicos também são critérios diagnósticos para a endocardite |
| **DOENÇA DA ARTÉRIA CORONÁRIA** | | | |
| Infarto agudo do miocárdio (Capítulos 63 e 64) | Anomalias no movimento de segmentos da parede refletem "miocárdio em risco"<br>Função global do VE (FE)<br>Complicações:<br>Regurgitação mitral aguda *vs.* CIV<br>Pericardite | A anatomia da artéria coronária não é visualizada diretamente | Angiografia coronária (cateterismo ou TC)<br>Cintilografia ou PET para a perfusão miocárdica |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Trombo, aneurisma ou ruptura em VE<br>Infarto do VD | | |
| Angina (Capítulo 62) | Função sistólica do VE global e segmentar<br>Exclusão de outras causas de angina (p. ex., EAo, MCH) | O movimento da parede em repouso pode ser normal apesar de DAC significativa<br>A ecocardiografia sob estresse é necessária para induzir isquemia e anomalia do movimento da parede | Angiografia coronária<br>Cintilografia ou PET<br>ETE |
| Pré-revascularização/pós-revascularização (Capítulo 65) | Avaliação de espessamento de parede e do movimento endocárdico na linha de base<br>Melhora da função segmentar após o procedimento | A ecocardiografia com contraste sob estresse com o uso de dobutamina é necessária para a detecção de miocárdio viável, porém não funcional | RMC<br>Angiografia coronária<br>Cintilografia ou PET<br>Ecocardiografia com contraste |
| Doença isquêmica em estado terminal | Função sistólica global de VE (FE)<br>Pressões da AP<br>Regurgitação mitral associada<br>Trombo em VE<br>Função sistólica de VD | – | Angiografia coronária (cateterismo ou TC)<br>Cintilografia ou PET<br>RMC para a viabilidade miocárdica |
| **MIOCARDIOPATIA (CAPÍTULOS 52 A 54)** | | | |
| Dilatada | Dilatação da câmara (todas as quatro)<br>Função sistólica de VE e de VD (qualitativa e FE)<br>Regurgitação de valva atrioventricular coexistente<br>Pressão sistólica em AP<br>Trombo em VE | Medidas indiretas da PDFVE<br>Uma medida acurada de FE pode ser difícil se a qualidade da imagem não for boa | RMC para verificar tamanho, função e fibrose miocárdica em VE<br>Angiografia de VE com hemodinâmica cardíaca |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (direita e esquerda) |
| Restritiva | Espessura da parede de VE<br>Função sistólica de VE<br>Função diastólica de VE<br>Pressão sistólica de AP | Tem de ser diferenciada de pericardite constritiva | Cateterismo cardíaco com medida simultânea da pressão em VD e em VE após carga de volume<br>RMC |
| Hipertrófica | Padrão e magnitude da hipertrofia de VE<br>Obstrução dinâmica da VSVE (ecocardiografia e Doppler)<br>Regurgitação mitral coexistente<br>Disfunção diastólica em VE | Ecocardiograma sob estresse por exercício para a detecção de obstrução induzível da via de saída de VE | RMC<br>Aferição do *strain* e da taxa de *strain* |
| **HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (CAPÍTULO 70)** | | | |
| | Espessura da parede de VE e dimensões das câmaras<br>Hipertrofia de VE<br>Disfunção diastólica de VE<br>Função sistólica de VE<br>Esclerose da valva aórtica, fibrocalcificação do anel da valva mitral | A disfunção diastólica precede a disfunção sistólica, mas a detecção é difícil por causa da idade e de outros fatores | *Speckle tracking*; aferição do *strain* e da taxa de *strain*<br>*Twist* e torção de VE |
| **DOENÇA PERICÁRDICA (CAPÍTULO 68)** | | | |
| | Espessamento pericárdico<br>Detecção, dimensões e localização da EP<br>Sinais bidimensionais da fisiologia do tamponamento<br>Sinais de Doppler da fisiologia do tamponamento | O diagnóstico de tamponamento é um diagnóstico hemodinâmico e clínico<br>A pericardite constritiva é um diagnóstico difícil<br>Nem todos os pacientes com | Medidas da pressão intracardíaca para tamponamento ou constrição<br>RMC ou TC para a detecção de espessamento pericárdico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | pericardite apresentam efusão pericárdica | |
| **DOENÇAS DA AORTA (CAPÍTULO 69)** | | | |
| Dilatação da raiz aórtica | Causa de dilatação aórtica<br>Medidas acuradas do diâmetro da raiz aórtica<br>Anatomia dos seios de Valsalva (especialmente para a síndrome de Marfan)<br>Regurgitação aórtica associada | A aorta ascendente é visualizada apenas parcialmente na ETT na maior parte dos pacientes | TC<br>RMC<br>ETE |
| Dissecção aórtica | Imagens 2D da aorta ascendente, do arco aórtico e da aorta torácica descendente e abdominal proximal<br>Imagem do “retalho” de dissecção<br>Regurgitação aórtica associada<br>Função ventricular | A ETE é mais sensível (97%) e mais específica (100%)<br>Não consegue acessar os leitos vasculares distais | Aortografia<br>TC<br>RMC<br>ETE |
| **MASSAS CARDÍACAS (CAPÍTULO 54)** | | | |
| Trombo em VE | Sensibilidade e especificidade elevadas para o diagnóstico de trombo em VE<br>Suspeita com anomalia no movimento da parede apical ou disfunção sistólica difusa em VE | Artefatos técnicos podem enganar<br>É necessário um transdutor com frequência maior ou igual a 5 MHz e vistas apicais anguladas | O trombo em VE pode não ser reconhecido por angiografia com contraste ou radionuclídeos |
| Trombo em AE | Baixa sensibilidade para a detecção de trombo em AE, mas a especificidade é elevada<br>Suspeita com dilatação de AE, valvopatia mitral | A ETE é necessária para a detecção confiável de trombos em AE | ETE |
| Tumores cardíacos | Tamanho, localização e | O envolvimento | ETE |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | consequências fisiológicas da massa tumoral | extracardíaco não é visto eficientemente<br>Não consegue distinguir tumores benignos de malignos ou tumores de trombos | TC<br>RMC (com sincronização cardíaca)<br>Ecocardiografia intracardíaca |
| **HIPERTENSÃO PULMONAR (CAPÍTULO 75)** | | | |
| | Estimativa da pressão de AP<br>Evidência de doença cardíaca esquerda que contribua para aumento da pressão na AP<br>Tamanho de VD e sua função sistólica (*cor pulmonale*)<br>RT associada | Medida indireta da pressão de AP<br>Dificuldade para a determinação acurada da resistência vascular pulmonar | Cateterismo cardíaco |
| **CARDIOPATIA CONGÊNITA (CAPÍTULO 61)** | | | |
| | Detecção e avaliação de anomalias anatômicas<br>Quantificação de anomalias fisiológicas<br>Dilatação de câmara<br>Função ventricular | Nenhuma medida direta de pressão intracardíaca<br>A anatomia complicada pode ser difícil de avaliar se a qualidade da imagem não for boa (ETE é útil) | RMC com reconstrução tridimensional<br>Cateterismo cardíaco<br>ETE<br>Ecocardiografia tridimensional |

EAo = estenose aórtica; DAC = doença da artéria coronária; RMC = ressonância magnética cardíaca; TC = tomografia computadorizada; FE = fração de ejeção; TEE = teste de esforço com exercício físico; MCH = miocardiopatia hipertrófica; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo; ΔP = gradiente de pressão; AP = artéria pulmonar; EP = efusão pericárdica; PET = tomografia por emissão de pósitrons; VD = ventrículo direito; ETE = ecocardiografia transesofágica; RT = regurgitação tricúspide; ETT = ecocardiografia transtorácica; CIV = comunicação interventricular. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

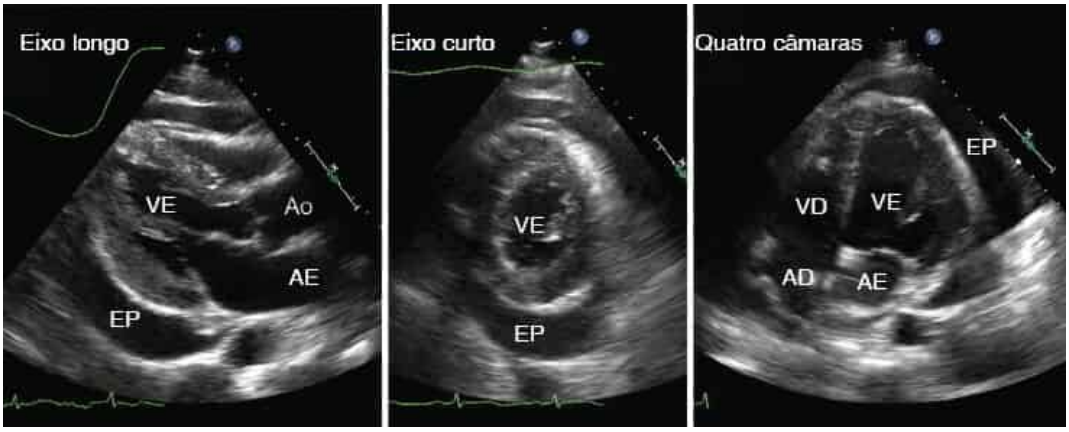


**FIGURA 49.9 Efusão (derrame) pericárdica.** Um grande espaço anecoico é observado anterior e posteriormente à estrutura cardíaca na vista do eixo longo paraesternal (*esquerda*), na vista do eixo curto (*centro*) e na vista apical de quatro câmaras (*direita*), consistente com efusão pericárdica (EP). Ao = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. Ver Vídeo 49.5.

### Achados normais

Regurgitação valvar mínima a leve é considerada "fisiológica" e é vista em de 70 a 80% das valvas mitrais, de 80 a 90% das valvas tricúspides e de 70 a 80% das valvas pulmonares em indivíduos normais. A prevalência de regurgitação aórtica aumenta com a idade, mas ela é encontrada em apenas 5% dos adultos jovens normais; o achado de regurgitação aórtica levanta a possibilidade de anomalias sutis da valva ou da raiz aórtica.

PFO (Capítulo 61) é encontrada em 25 a 35% dos indivíduos normais e pode ser identificada por Doppler colorido ou por ecocardiografia contrastada. O uso da manobra de Valsalva aumenta a identificação de PFO por causa da discreta elevação da pressão atrial direita, que pode provocar pequeno desvio (*shunt*) da direita para a esquerda. A importância da PFO em pacientes sem eventos clínicos não é clara. Outras variantes anatômicas comuns observadas durante a ecocardiografia incluem cordões aberrantes (ou "teias") no ventrículo esquerdo; pequenos ecos móveis lineares associados às valvas (excrescências de Lambl)[d] e apêndices normais nos átrios esquerdo e direito.

Alterações inesperadas também podem ser encontradas em exames solicitados por outros motivos. Valva aórtica bicúspide é encontrada em de 1 a 2% da população; muitos desses pacientes são assintomáticos até uma fase mais avançada da vida, de modo que muitos casos são diagnosticados "incidentalmente" por ecocardiografia. A esclerose valvar aórtica, que é um diagnóstico ecocardiográfico inesperado e frequente, é um marcador de doença cardiovascular e risco elevado de infarto do miocárdio, mesmo se a função valvar não for normal.

## INTEGRAÇÃO DOS ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS E CLÍNICOS

O pedido de ecocardiografia deve indicar o motivo específico para o exame e qualquer sintoma ou sinal relevante. A avaliação ecocardiográfica pode então ser direcionada para a resposta da pergunta clínica. Programas educacionais conseguem reduzir a solicitação desnecessária de ecocardiogramas e, talvez, aumentar o número de ecocardiogramas bem indicados, mesmo por cardiologistas experientes.[A2,A3]

Os resultados ecocardiográficos devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos. Se os dados do ecocardiograma não forem compatíveis com os dados clínicos, o médico que pediu o exame

deve revisar as imagens junto com o cardiologista para a identificação de áreas de incerteza e para a determinação do próximo passo diagnóstico, para que ele seja o melhor possível.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Lindekleiv H, Lochen ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1592-1598.

A2. Dudzinski DM, Bhatia RS, Mi MY, et al. Effect of educational intervention on the rate of rarely appropriate outpatient echocardiograms ordered by attending academic cardiologists: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:805-812.

A3. Bhatia RS, Ivers NM, Yin XC, et al. Improving the appropriate use of transthoracic echocardiography: the Echo WISELY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1135-1144.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

1b. Hackett I, Ward RP. Appropriate use criteria for echocardiography in the era of value-based care: mission accomplished or future mandates? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:1-8.

2. Luis SA, Chan J, Pellikka PA. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: an overview of contemporary techniques, including speckle-tracking echocardiography. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:125-138.

2b. Narang A, Bae R, Hong H, et al. Utility of a deep-learning algorithm to guide novices to acquire echocardiograms for limited diagnostic use. *JAMA Cardiol*. 2021. [Epub ahead of print.].

3. Kimura BJ. Point-of-care cardiac ultrasound techniques in the physical examination: better at the bedside. *Heart*. 2017;103:987-994.

4. Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15:1-16.

5. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1451-1464.

6. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1191-1204.

7. Kovell LC, Ali MT, Hays AG, et al. Defining the role of point-of-care ultrasound in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2018;122:1443-1450.

7b. Marbach JA, Almufleh A, Di Santo P, et al. Comparative accuracy of focused cardiac ultrasonography and clinical examination for left ventricular dysfunction and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171:264-272.

8. Nascimento BR, Nunes MC, Lopes EL, et al. Rheumatic heart disease echocardiographic screening: approaching practical and affordable solutions. *Heart*. 2016;102:658-664.

9. Roberts K, Cannon J, Atkinson D, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in indigenous Australian children: a cost-utility analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-14.

**Os volumes ventriculares esquerdos medidos por ecocardiografia tridimensional em um homem de 55 anos recebendo quimioterapia cardiotóxica são de 120 mℓ no final da diástole e de 60 mℓ no final da sístole. A fração de ejeção (FE) ventricular esquerda é de:**

- A. 30%.
- B. 40%.
- C. 50%.
- D. 60%.
- E. 70%.

Concluir questão

**A avaliação ecocardiográfica em uma paciente de 82 anos e murmúrio sistólico mostra uma valva aórtica bastante calcificada. A gravidade da obstrução valvar é mais bem avaliada por:**

- A. Imageamento tridimensional.
- B. Doppler pulsátil.
- C. Doppler tecidual.
- D. Imageamento de Doppler com fluxo colorido.
- E. Doppler de onda contínua.

Concluir questão

**Um homem de 68 anos apresenta um histórico de dispneia crescente há 2 semanas e é descoberto que está com fibrilação atrial e uma frequência ventricular de 120 bpm. O teste mais adequado para a avaliação de trombo atrial esquerdo antes de cardioversão é:**

- A. Ecocardiografia portátil.
- B. Ecocardiografia transtorácica.
- C. Ecocardiografia intracardíaca.
- D. Ecocardiografia transesofágica.
- E. Nenhum exame é necessário.

Concluir questão

**Uma paciente de 63 anos apresenta histórico de pressão na porção média do esterno há 6 meses, que ocorre tanto durante o repouso quanto durante o esforço. Seu único fator de risco cardíaco é hipertensão crônica com terapia farmacológica. Ela também tem osteoartrite nos joelhos e consegue caminhar apenas distâncias curtas. O eletrocardiograma da linha de base mostra hipertrofia ventricular esquerda com um padrão de *strain*. Um exame diagnóstico adequado para a avaliação dessa paciente para doença da artéria coronária (DAC) é:**

- A. Teste de esforço eletrocardiográfico em esteira.
- B. Teste de esforço ecocardiográfico em esteira.
- C. Teste de esforço com perfusão nuclear utilizando bicicleta supina.
- D. Ecocardiografia sob estresse com dobutamina.
- E. Angiografia coronariana.

Concluir questão

**Um homem de 68 anos se apresenta ao departamento de emergência com um histórico de dor grave no peito há uma hora e diaforese. O eletrocardiograma mostra depressão ST nas derivações laterais. A ecocardiografia no ponto de atendimento é apropriada para avaliar:**

- A. Dissecção aórtica.
- B. Estenose da valva aórtica.

- C. Infarto anterior agudo.
- D. Ruptura de músculo papilar.
- E. Efusão pericárdica.

Concluir questão

[a]N.R.T.: *Strain* e taxa de *strain* são índices clínicos de deformação miocárdica regional e global que podem ser aferidos pela técnica do rastreamento de pontos (*speckle tracking*) na ecocardiografia bidimensional. A tecnologia de *speckle tracking* é objeto de vários estudos científicos que descrevem a mecânica miocárdica; consiste na captura e no rastreamento de pontos no ecocardiograma 2D ao longo do ciclo cardíaco, gerando vetores de movimento e curvas de deformação.

[b]N.R.T.: Ver atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020 da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em: https://www.derc.org.br/Diretriz%20Cardiologia%20Nuclear_portugues_06-02-2020.pdf.

[c]N.R.T.: A Resolução CNRM nº 4, de 07 de dezembro de 2020, aprova a matriz de competências dos Programas de Residência Médica na Área de Atuação em Ecocardiografia no Brasil (ver https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cnrm-n-4-de-07-de-dezembro-de-2020-293193442), que inclui a ecocardiografia (contrastada, 3D, de estresse).

[d]N.R.T.: As excrescências de Lambl são estruturas filiformes nos locais de fechamento valvar que podem ser encontradas sem outras evidências de cardiopatia. Originam-se como pequenos trombos nas superfícies endomiocárdicas onde as margens valvares têm contato (locais de lesão mínima do endotélio).

# 50

# EXAMES DE IMAGEM CARDÍACOS NÃO INVASIVOS

CHRISTOPHER M. KRAMER, GEORGE A. BELLER E KLAUS D. HAGSPIEL

## RADIOGRAFIA DO CORAÇÃO

A radiografia do tórax é um exame de imagem de rápida realização, amplamente disponível e relativamente barato, com uma dose média de radiação efetiva de 0,03 a 0,1 mSv. O coração é mais bem avaliado nas incidências posteroanterior (PA) e lateral (perfil), com o coração mais próximo do detector da imagem.

Na radiografia do tórax, o coração aparece como uma sombra homogênea, cercada pelos pulmões, de modo que a avaliação diagnóstica do coração e dos grandes vasos é baseada nas dimensões e no formato da silhueta cardíaca, em vez da visualização direta da anatomia cardíaca interna. Ainda assim, o tamanho e o formato do coração, suas mudanças ao longo do tempo e a aparência da vasculatura pulmonar ajudam no diagnóstico de doenças cardíacas. O aspecto radiográfico do coração também é influenciado pela técnica radiográfica, pela incidência, pelo biotipo, pelo grau de inspiração e pela posição do paciente (decúbito dorsal ou posição ortostática) durante o exame.

Na incidência PA, o coração normal está localizado no mediastino médio, com aproximadamente dois terços se projetando para a esquerda da porção média do esterno (Figura 50.1). O segmento superior da borda cardíaca direita é uma linha mais ou menos reta formada pela veia cava superior e pela veia braquiocefálica. O segmento inferior é convexo e formado pelo átrio direito. A borda cardíaca esquerda consiste em três segmentos: o arco aórtico na porção superior, a artéria pulmonar principal

na porção média e o ventrículo esquerdo (VE) na porção inferior. O apêndice atrial esquerdo encontra-se situado na junção entre os segmentos inferior e médio; se ele estiver aumentado, ele pode aparecer como um segmento separado e proeminente. A borda cardíaca inferior algumas vezes não é bem diferenciada do diafragma (Figura 50.1).

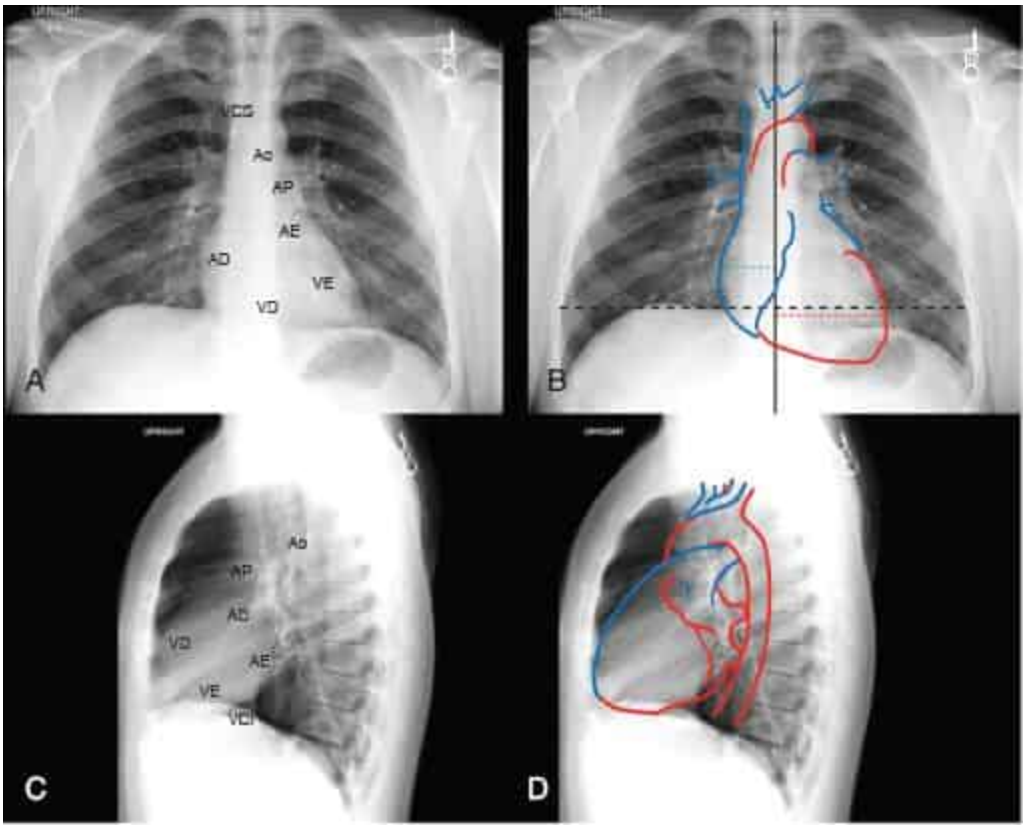


**FIGURA 50.1** **Anatomia normal.** Incidências radiográficas posteroanterior (**A**) e lateral (**B**) do tórax em um homem saudável de 28 anos. As câmaras cardíacas e os grandes vasos estão marcados nos desenhos correspondentes (**C**, **D**). A razão cardiotorácica (**C**) é calculada dividindo-se o diâmetro transversal máximo da silhueta cardíaca (*linha azul*: maior distância entre a borda cardíaca direita e o ponto médio da coluna vertebral; *linha vermelha*: maior distância entre a borda cardíaca esquerda e o ponto médio da coluna vertebral) pela distância entre a margem interna das costelas no topo do diafragma direito (*linha preta*). Ao = aorta; VCI = veia cava inferior; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito; AP = artéria pulmonar; VCS = veia cava superior.

Nas imagens laterais do tórax, o ventrículo direito (VD) e a via de saída do VD formam a borda cardíaca anterior, com o VD em contato com o terço

inferior do esterno. O pulmão entre o esterno e o VD curvado posteriormente e a via de saída do VD forma o espaço retroesternal. A borda cardíaca posterior, que é vista entre a carina e o diafragma nas incidências laterais, consiste superiormente no átrio esquerdo e inferiormente no VE. O trajeto ascendente da veia cava inferior é oblíquo antes de chegar ao átrio direito. A aorta ascendente, o arco aórtico e a aorta torácica descendente proximal em geral são vistas com clareza nas incidências laterais (Figura 50.1).

Alterações no contorno cardíaco geralmente são causadas por dilatação dos átrios, dos ventrículos ou dos vasos sanguíneos. As radiografias de tórax não são sensíveis para a detecção de hipertrofia cardíaca, a menos que ela seja substancial.

Uma análise cardiovascular abrangente das radiografias do tórax exige a avaliação do tamanho e da morfologia do coração e dos grandes vasos, da vasculatura pulmonar e da existência e do posicionamento de qualquer calcificação ou dispositivo implantado, como próteses valvares, marca-passos e desfibriladores.

## Avaliação radiográfica das dimensões cardíacas

A razão cardiotorácica (Figura 50.1) estima as dimensões do coração. Um valor menor do que 0,5 é considerado normal em uma radiografia realizada durante uma inspiração profunda. Deformidades do tipo tórax escavado (*pectus excavatum*) (Capítulo 92) e depósitos de gordura epicárdica podem resultar em uma razão cardiotorácica anormalmente grande, apesar de um coração de tamanho normal. A dilatação do VE, que aumenta a razão cardiotorácica, aparece como uma borda cardíaca esquerda média côncava e um alongamento de toda a borda cardíaca esquerda, com um ápice apontando para baixo e se projetando para baixo do diafragma nas incidências PA (Figura 50.2). A extensão da margem posterior do VE maior do que 2 cm posterior à veia cava inferior nas incidências laterais é considerada um sinal de aumento das dimensões do VE. Aumento localizado e não global do VE em geral indica aneurisma ventricular (Capítulo 64). A hipertrofia de VE sem dilatação geralmente não é detectável nas radiografias do tórax.

A causa mais comum de aumento das dimensões do átrio esquerdo é secundária à disfunção de VE, especialmente a dilatação de VE. O aumento isolado do átrio esquerdo em geral é uma sequela de anomalias da valva mitral ou de fibrilação atrial. O aumento do átrio esquerdo também pode ocorrer com hipertrofia de VE sem dilatação em pacientes com estenose aórtica (Capítulo 66) ou com cardiomiopatia hipertrófica (Capítulo 54). A retificação da borda cardíaca esquerda entre a artéria pulmonar principal e o VE, logo abaixo do brônquio principal esquerdo, por causa do aumento do apêndice atrial esquerdo é um dos primeiros sinais de aumento atrial esquerdo; com o aumento do tamanho, esse segmento se torna convexo. Um contorno duplo dentro da borda cardíaca direita (sinal de densidade dupla), o deslocamento da carina e a elevação do brônquio principal direito são sinais menos frequentes (Figura 50.3).

O VD normalmente não faz parte da borda cardíaca nas incidências PA, mas um aumento significativo do VD pode provocar convexidade anormal da borda cardíaca esquerda, com elevação e deslocamento para a esquerda do ápice cardíaco. A melhor indicação radiográfica do aumento de VD é a obliteração do espaço retroesternal na incidência lateral por causa da dilatação da via de saída do VD (Figura 50.4).

A dilatação do átrio direito faz com que o segmento inferior da borda cardíaca direita se torne mais proeminente e progressivamente arredondado. Em casos mais graves, toda a borda cardíaca direita torna-se aumentada; em casos extremos, o átrio direito pode fazer parte da borda direita em incidência lateral (ver Figura 50.3).

## Derrame (efusão) pericárdico

Grandes derrames epicárdicos causam aumento significativo da silhueta cardíaca apesar de um mediastino superior normal – o chamado “sinal de garrafa d’água”. O líquido no saco pericárdico vai obscurecer os vasos hilares na incidência PA da radiografia de tórax (Figura 50.5), ao contrário da cardiomegalia sem efusão, em que as estruturas hilares frequentemente são relativamente conspícuas. O deslocamento posterior da linha de gordura pericárdica nas incidências laterais também é um achado valioso para a detecção de efusões pericárdicas.

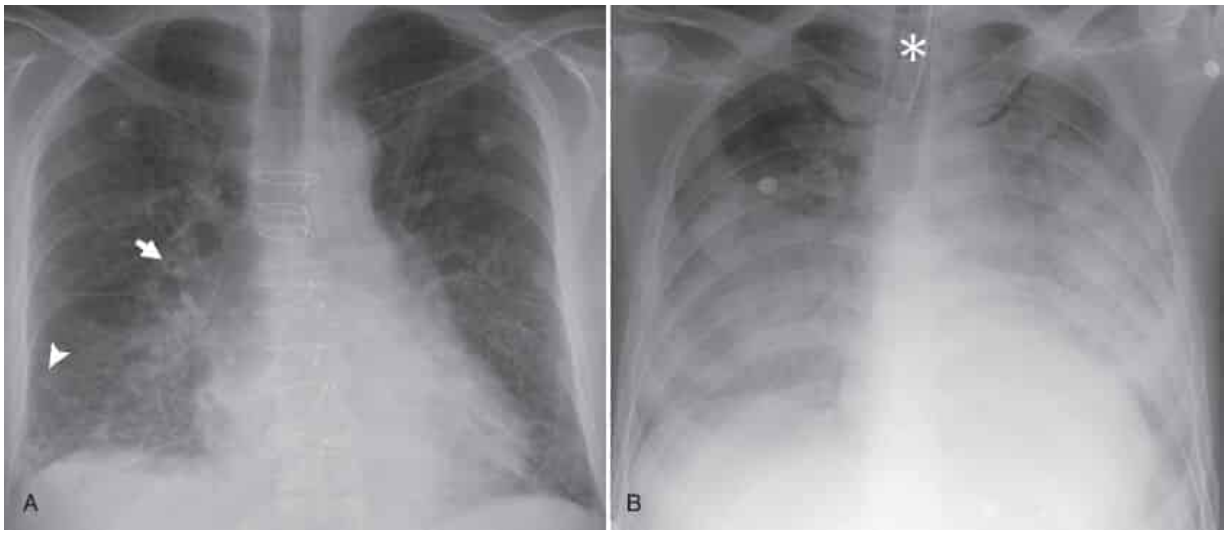


**FIGURA 50.2 Aumento ventricular esquerdo e edema pulmonar em dois pacientes diferentes.** A imagem da esquerda (**A**) foi obtida em um paciente com infarto agudo do miocárdio e que havia passado anteriormente por um enxerto aórtico (os fios da esternotomia e do enxerto são observados). O edema intersticial é evidenciado pela redistribuição vascular, pelas linhas B de Kerley (*ponta de seta*) e por espessamento peribrônquico (*seta*). A imagem à direita (**B**) foi obtida em um paciente com edema alveolar cardiogênico. O ventrículo esquerdo está significativamente aumentado e há consolidação de ar bilateral extensiva com aerobroncograma. Repare na posição normal de um tubo endotraqueal (*asterisco*) e de um tubo nasogástrico.

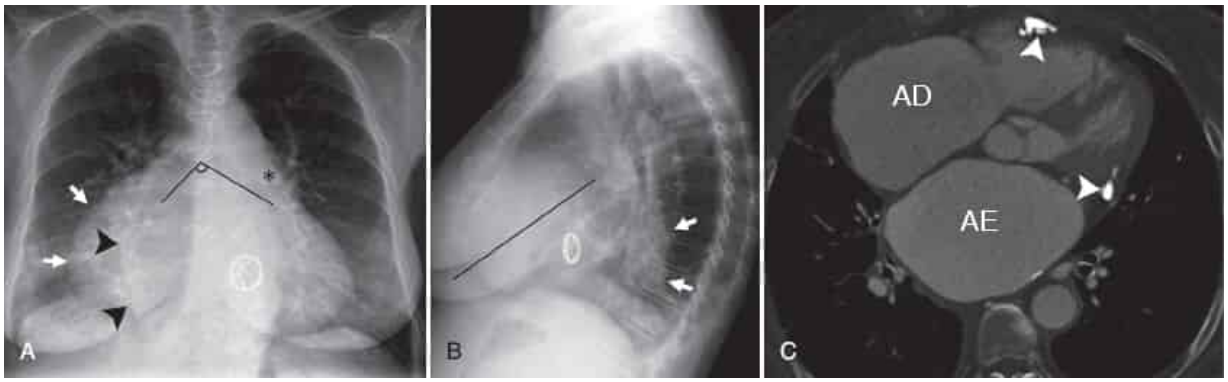


**FIGURA 50.3 Dilatação biatrial em uma paciente que sofreu reparo da valva mitral.** A radiografia, incidência posteroanterior (PA) (**A**), do tórax mostra uma aurícula de átrio esquerdo proeminente (*asterisco*), o sinal de densidade dupla (*pontas de seta*) e o deslocamento da carina. Também há dilatação do átrio direito, evidenciada pela proeminência e pelo formato arredondado da borda direita na incidência PA (*setas*). O abaulamento posterior do coração (*setas*) por causa da dilatação biatrial é observado na incidência lateral (**B**). Existe edema pulmonar intersticial. A localização das valvas cardíacas é avaliada mais adequadamente em uma incidência lateral (**B**), por uma linha imaginária entre a carina e o recesso costofrênico anterior (*linha preta*). As valvas pulmonar e aórtica em geral estão posicionadas superiormente a essa linha e as valvas tricúspide e mitral estão localizadas inferiormente a ela. A tomografia computadorizada (**C**) também demonstra dilatação biatrial, bem como calcificações pericárdicas. AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito.

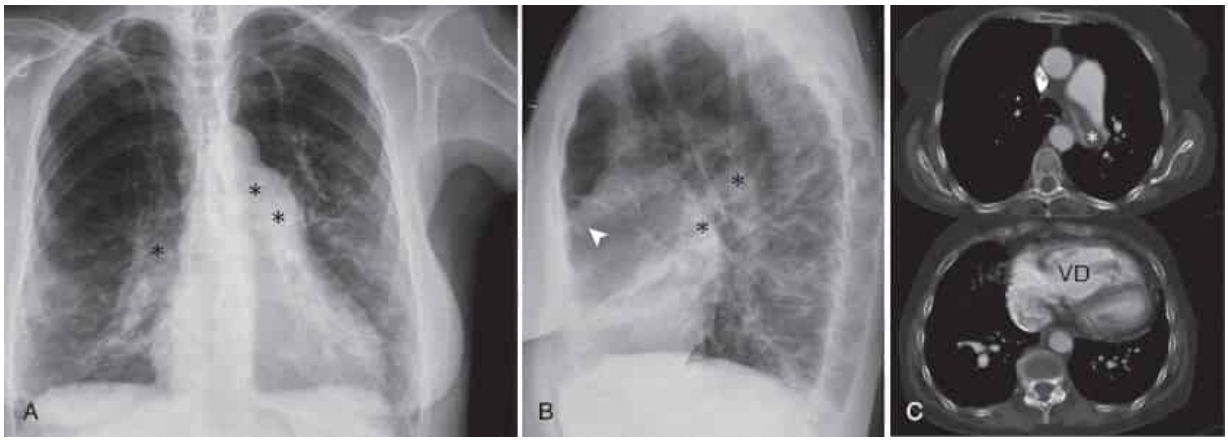


**FIGURA 50.4 Hipertensão arterial pulmonar em uma paciente com enfisema pulmonar grave e embolia pulmonar crônica.** As artérias pulmonares centrais aumentadas (*asteriscos*) e o "sinal da árvore podada" podem ser observados nas incidências posteroanterior (**A**) e lateral (**B**). A hipertransparência em ambos os lobos superiores se deve a enfisema pulmonar extenso. O crescimento ventricular direito obliterou o espaço retroesternal na incidência lateral (*ponta de seta*) (**B**). A imagem de tomografia computadorizada (TC) mostra dilatação das artérias pulmonares centrais com êmbolo pulmonar crônico aderente (*asterisco*) (**C**), bem como dilatação e hipertrofia do ventrículo direito (*VD*).

## Vasculatura pulmonar

As artérias e veias de tamanho grande e médio podem ser observadas na radiografia como sombras lineares e suas dimensões e seu aspecto estão relacionados com o fluxo de sangue pulmonar e com a pressão venosa pulmonar. Os vasos nas zonas pulmonares inferiores normalmente são maiores do que nas zonas superiores por causa da distribuição normal do fluxo sanguíneo pulmonar (Figura 50.1). Em pacientes com desvios (*shunts*) da direita para a esquerda (Capítulo 61), a vasculatura pulmonar exibe calibre reduzido. Nos desvios da esquerda para a direita, a vascularidade aumenta e os vasos são destacados acentuadamente se o paciente não tiver insuficiência cardíaca (Figura 50.6). Com o aumento da pressão venosa pulmonar, como observado na insuficiência cardíaca

(Capítulos 52 e 53), os vasos da zona superior se encontram aumentados na radiografia do tórax. Com aumentos adicionais na pressão venosa pulmonar, o fluido extravasa para o interstício pulmonar e os vasos pulmonares perdem sua demarcação precisa. Linhas horizontais na periferia dos pulmões (linhas B de Kerley) e linhas verticais nos lobos superiores (linhas A de Kerley) representam septos interglobulares espessados. O fluido no interstício das paredes brônquicas causa espessamento peribrônquico (Figura 50.2). Em casos mais avançados, os pulmões têm aspecto de vidro difuso que mascara as estruturas vasculares e edema pulmonar acaba se desenvolvendo (Figura 50.2). A hipertensão arterial pulmonar de longa data causa dilatação das artérias pulmonares centrais, com alteração abrupta no calibre, em vez do afinamento normal. O tamanho e o número dos ramos arteriais periféricos diminuem, resultando em aspecto de árvore podada (Figura 50.4).

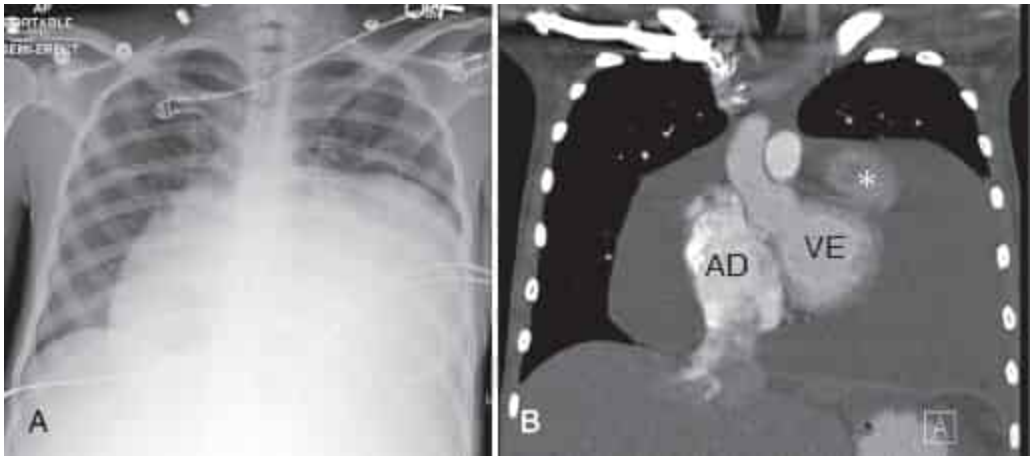


**FIGURA 50.5 Jovem de 17 anos apresentando derrame pericárdico substancial.** A incidência posteroanterior (PA) (**A**) da radiografia de tórax mostra o sinal de garrafa d'água; os vasos hilares estão obscurecidos. Uma imagem de tomografia computadorizada (TC) no plano coronal (**B**) mostra o líquido no saco pericárdico, bem como dilatação do átrio direito e da aurícula do átrio esquerdo (*asterisco*). VE, ventrículo esquerdo; AD = átrio direito.

## Calcificações

Calcificações são frequentemente observadas nas radiografias do tórax. No coração, as calcificações envolvem mais frequentemente as valvas e o anel mitral (Capítulo 66). A maioria das calcificações valvares é degenerativa e ocorre em valvas até então normais, mas sua incidência se encontra elevada nas valvas bicúspides ou em pacientes que tiveram febre reumática. A calcificação do anel mitral é comum e, em geral, é um achado assintomático. As calcificações das artérias coronárias são frequentes, mas raramente são observadas em radiografias do tórax. As calcificações ventriculares são vistas mais frequentemente em pacientes com infarto prévio do miocárdio ou aneurismas ventriculares (Figura 50.7). As calcificações pericárdicas tendem a ser mais espessas do que as calcificações no miocárdio e, em casos graves, conseguem circundar todo o coração (Figura 50.3).

## Dispositivos implantados

Muitos dispositivos podem ser observados em uma radiografia do tórax e é importante estar familiarizado com seu aspecto para que seja possível avaliar sua posição correta e sua integridade. A avaliação acurada da posição do dispositivo exige ocasionalmente a solicitação de exames de imagem (Figuras 50.2, 50.3 e 50.7).

## Aspecto característico da silhueta cardíaca

Alguns conjuntos de achados nas radiografias do tórax podem ser característicos de distúrbios específicos. Na estenose mitral, o aumento do átrio esquerdo, a hipertensão venosa pulmonar, uma pequena protuberância aórtica e o aumento da artéria pulmonar principal são achados típicos. Na estenose aórtica, o aumento de VE, calcificações da valva aórtica e dilatação da aorta ascendente frequentemente estão presentes. Na estenose da valva pulmonar, o aumento do tronco pulmonar é o sinal radiográfico mais comum, com ou sem sinais de aumento de VD. Nos defeitos do septo atrial, o coração comumente apresenta tamanho normal, com uma vasculatura pulmonar proeminente (desvio de vascularidade). Nos defeitos do septo interventricular (comunicação interventricular [CIV]), o átrio

esquerdo e o VE são proeminentes e existe desvio de vascularidade. Vários sinais clássicos nas radiografias do tórax foram descritos para pacientes com cardiopatia congênita mais complexa (Capítulo 61). Esses achados incluem o formato de ovo com pedículo estreitado na transposição das grandes artérias, o sinal de pescoço de ganso nos defeitos dos coxins endocárdicos, o coração com formato de bota na tetralogia de Fallot (e-Figura 50.1), os sinais de 3 e de 3 reverso na coarctação da aorta, o coração com formato quadrado na anomalia de Ebstein, o sinal do homem de gelo no retorno venoso pulmonar totalmente anômalo e o sinal de cimitarra no retorno venoso pulmonar parcialmente anômalo. Por causa do diagnóstico e do tratamento precoces de cardiopatias congênitas, o papel diagnóstico da radiografia do tórax nessas condições é limitado hoje em dia, mas ela ainda é útil para o monitoramento da progressão da doença e sua resposta ao tratamento.

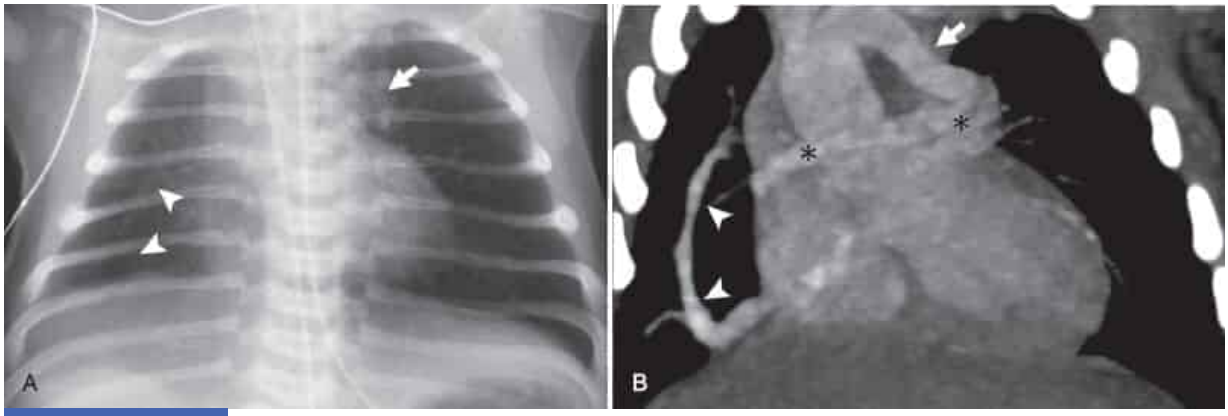


**E-FIGURA 50.1 Lactente com tetralogia de Fallot, atresia pulmonar e retorno venoso pulmonar anômalo.** A incidência anteroposterior (**A**) mostra o padrão clássico de coração com formato de bota que é visto na tetralogia de Fallot; o sinal da cimitarra, por causa da drenagem anormal da veia pulmonar direita para a veia cava inferior (*pontas de seta*), e uma densidade anormal do mediastino no lado esquerdo paraesternal superior causada pela drenagem da veia pulmonar superior esquerda na veia braquiocefálica esquerda (*seta*). A tomografia computadorizada reformatada coronal (**B**) confirma esses achados. As artérias pulmonares são pequenas (*asteriscos*).

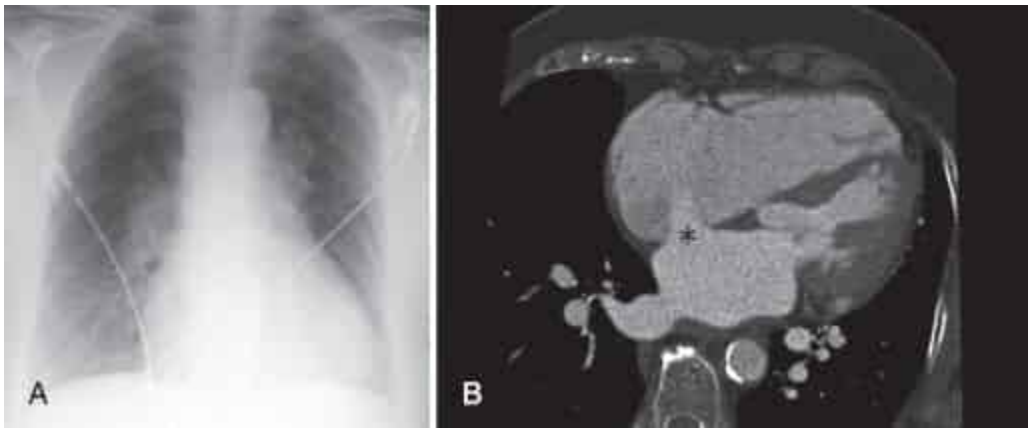


**FIGURA 50.6 Mulher com defeito do septo interatrial do tipo *ostium secundum*.** A incidência posteroanterior (**A**) mostra dilatação das artérias pulmonares, desvio da vascularidade e aumento da borda cardíaca direita. Uma imagem de tomografia computadorizada (**B**) mostra o defeito septal (*asterisco*), com desvio da direita para a esquerda. Também é observado aumento do coração direito.

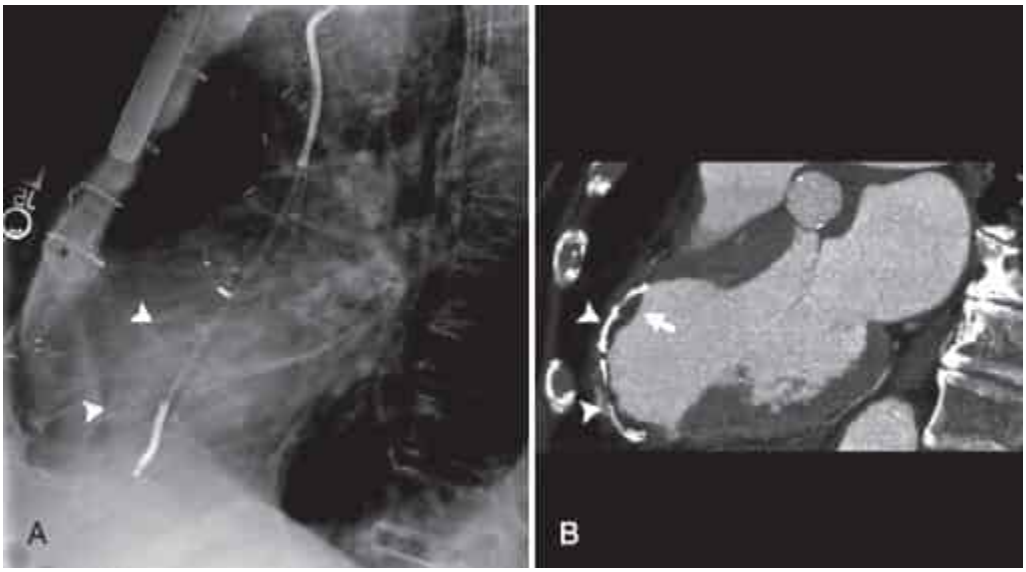


**FIGURA 50.7 Infarto crônico do miocárdio com calcificação.** A incidência lateral (**A**) demonstra calcificações curvilíneas finas (*pontas de seta*) na região do ápice ventricular esquerdo. Uma imagem de tomografia computadorizada (TC) do coração (**B**) mostra dilatação de aneurisma e afinamento do ápice, além de calcificações curvilíneas e trombo (*seta*). Também são observados eletrodos de marca-passo de câmara dupla, clipes de *bypass* aortocoronariano e fratura do fio mais inferior da esternotomia (*asterisco*) na incidência lateral (**A**).

## CARDIOLOGIA NUCLEAR

As técnicas de cardiologia nuclear possibilitam a aquisição de imagens de modo não invasivo da perfusão miocárdica sob estresse ou em repouso, além da função global e regional em repouso com o uso de radionuclídeos e de câmeras para a detecção de partículas gama ou de pósitrons com processamento computadorizado associado. Todas essas técnicas se baseiam na aquisição de imagens provenientes de agentes emissores de radioatividade localizados no músculo cardíaco ou no sangue presente no VE e no VD. A aquisição de imagens da perfusão miocárdica é a técnica de cardiologia nuclear realizada com mais frequência, muitas vezes em conjunto com estresse farmacológico ou por exercício, com a finalidade de

produzir heterogeneidade de fluxo entre as regiões miocárdicas hipoperfundidas e normalmente perfundidas. A tomografia computadorizada com emissão de um único fóton (SPECT; do inglês, *single-photon emission computed tomography*) é outra técnica utilizada para registrar a captação de traçadores no miocárdio. Na angiografia com radionuclídeos, eritrócitos marcados com tecnécio-99m ($^{99m}$Tc) ou outros agentes marcados com $^{99m}$Tc são injetados por via intravenosa (IV) para a medida da fração de ejeção do VE e para a avaliação do movimento regional da parede, especialmente para monitorar mudanças na função global do VE. A tomografia com emissão de pósitrons (PET; do inglês, *positron emission tomography*) consegue avaliar o metabolismo miocárdico regional para estimar a viabilidade miocárdica, mais frequentemente com o uso de 2-desoxiglicose marcada com flúor-18 (FDG; do inglês, *fluorine-18-labeled 2-deoxyglucose*), bem como para estimar a perfusão miocárdica com o uso de amônia contendo nitrogênio-13 ($^{13}$N) ou rubídio-82 ($^{82}$Rb).

## Aquisição de imagens da perfusão miocárdica

## AGENTES DE IMAGEAMENTO

Para a avaliação da perfusão miocárdica utilizando SPECT, agentes de perfusão marcados com $^{99m}$Tc ou com tálio-201 ($^{201}$Tl) são utilizados durante estresse farmacológico ou por exercício para avaliar pacientes com cardiopatia isquêmica conhecida ou suspeita. Entre os vários agentes marcados com $^{99m}$Tc, os mais comuns são $^{99m}$Tc-sestamibi e $^{99m}$Tc-tetrofosmina. Esses agentes marcados com $^{99m}$Tc possibilitam a avaliação simultânea da função global e da função regional do VE e seus volumes utilizando tecnologia de SPECT sincronizada com ECG. As vantagens da PET da perfusão miocárdica em comparação com SPECT incluem maiores sensibilidade e especificidade para a detecção de doença da artéria coronária (DAC), utilizando uma dose mais baixa de radiação. A comparação do fluxo sanguíneo durante o estresse com o fluxo em repouso possibilita que a PET cardíaca dinâmica também quantifique o fluxo sanguíneo miocárdico regional absoluto em mℓ/min/g e da reserva de fluxo coronariana.

## DETECÇÃO DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA

As principais indicações para aquisição de imagens de perfusão miocárdica em repouso ou sob estresse são o diagnóstico de cardiopatia isquêmica, a avaliação do seu prognóstico e para a detecção da viabilidade miocárdica.[1] A aquisição de imagens da perfusão miocárdica sob estresse farmacológico ou por exercício em pacientes com dor torácica tem sensibilidade para a detecção de 88% por SPECT e de 93% por PET.[2] A especificidade para a exclusão de cardiopatia isquêmica é de 76% para SPECT e de 81% para PET. A aquisição de imagens da perfusão sob estresse farmacológico ou por exercício utilizando SPECT tem sensibilidade e especificidade superiores ao uso de teste de esforço com eletrocardiograma (ECG) sozinho. A especificidade da SPECT da perfusão miocárdica aumenta com a inspeção da função regional em imagens direcionadas por ECG e com algoritmos computadorizados, que corrigem a atenuação.[3] Tanto a sensibilidade quanto a especificidade para a detecção de cardiopatia isquêmica aumentam com a quantificação da imagem.

A aquisição de imagens da perfusão miocárdica é particularmente importante em comparação com testes de esforço com ECG em pacientes com anomalias no ECG de repouso, como as observadas na hipertrofia de VE ou no bloqueio do ramo esquerdo (BRE). A aquisição de imagens da perfusão sob estresse vasodilatador aumenta a detecção de cardiopatia isquêmica em pacientes que não conseguem alcançar mais de 85% da frequência cardíaca máxima prevista. A detecção de doença em múltiplas artérias coronárias aumenta com a identificação de espessamento sistólico regional ou de anomalias no movimento da parede em imagens de SPECT em comparação com a avaliação baseada apenas na perfusão. Se possível, fármacos como nitratos de longa ação, betabloqueadores e bloqueadores de cálcio capazes de diminuir a frequência cardíaca devem ter seu uso interrompido por 24 horas antes do teste de esforço realizado para o diagnóstico ou para a exclusão de DAC como a causa de dor torácica. Avanços na tecnologia das câmeras gama permitiram o desenvolvimento de uma nova geração de câmeras gama de SPECT de alta velocidade que utilizam detectores semicondutores com telureto de zinco e cádmio.[4] Essa tecnologia apresenta melhor resolução espacial, possibilita o uso de uma dose efetiva menor de traçador para a aquisição de imagens e exige menos

tempo de exame em comparação com uma câmera gama convencional (Figura 50.8).

O emprego de um protocolo “apenas de estresse” para a aquisição de imagens da perfusão miocárdica por SPECT em pacientes com uma probabilidade pré-teste de DAC baixa ou intermediária com base nas variáveis clínicas reduz a exposição à radiação e o tempo de aquisição de imagens. O protocolo convencional de SPECT de 1 dia envolve realizar primeiro uma SPECT em repouso, seguida por SPECT sob estresse algumas horas depois utilizando doses mais altas de traçador. Com a abordagem “apenas de estresse”, o estudo sob estresse é realizado primeiro. Se o estudo sob estresse for normal, não é realizado o estudo em repouso; porém, se o estudo sob estresse for anormal, o paciente deve retornar no dia seguinte para o estudo em repouso para observar se o defeito de perfusão em questão é reversível e indicativo de isquemia induzível. As duas abordagens são igualmente boas para a predição das taxas futuras de eventos por DAC (e-Figura 50.2).

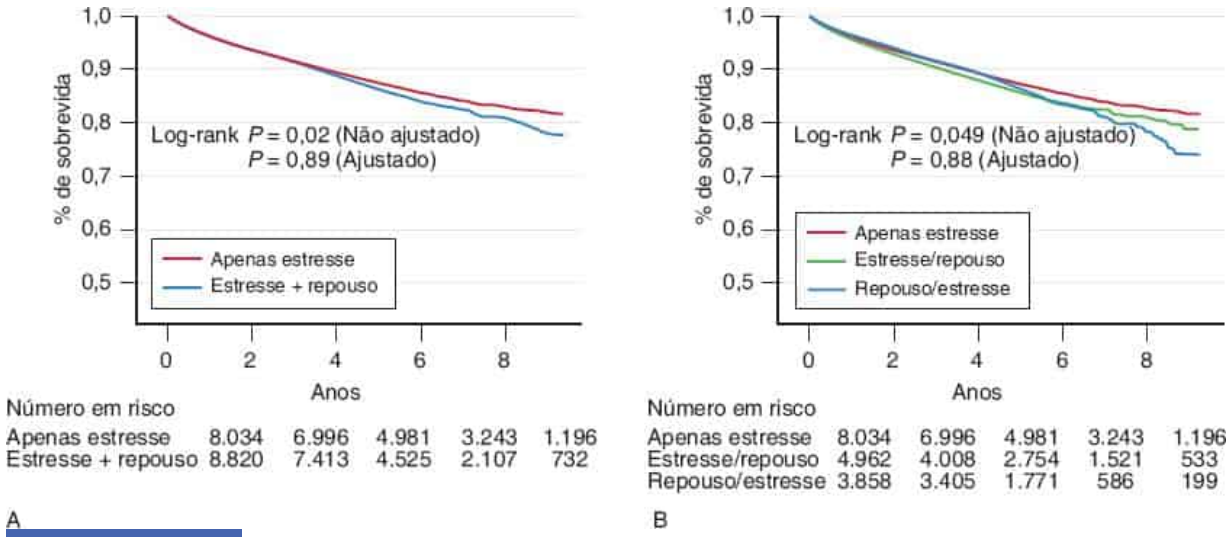


**E-FIGURA 50.2 Curvas de sobrevida de pacientes com imagens normais de tomografia computadorizada por emissão de um único fóton (SPECT) sincronizada de estresse em comparação com pacientes que realizaram as imagens tanto em repouso quanto sob estresse.** As curvas de sobrevida não são ajustadas ou são ajustadas para as características clínicas basais (idade, sexo, índice de massa corporal, história pregressa de doença da artéria coronária, tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dor torácica e resultados do teste de esforço com eletrocardiograma). Após o ajuste para as características clínicas basais, os dois protocolos de aquisição de imagens foram igualmente preditivos. (Reproduzida de Oddstig J, Hedeer F, Jögi J, et al. Reduced administered activity, reduced acquisition time, and preserved image quality for the new CZT camera. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:38-44.)

Algumas câmeras gama e PET são combinadas com um *scanner* de TC, o que possibilita a aquisição de imagens híbridas de multimodalidades envolvendo a anatomia e a fisiologia cardíacas. A aquisição de imagens da perfusão miocárdica pode ser adicionada à angiocoronariografia por TC se for observada estenose coronariana intermediária entre 50 e 70% do diâmetro do vaso. Já a angio-TC pode ser realizada após resultado ambíguo de SPECT ou PET para diferenciar entre defeitos de perfusão verdadeiro-positivos e falso-positivos. A aquisição de imagens híbrida também possibilita combinar a avaliação da deposição de cálcio nas artérias coronárias com a perfusão miocárdica.

## AQUISIÇÃO DE IMAGENS SOB ESTRESSE FARMACOLÓGICO

Em pacientes incapazes de se exercitar a 85% de sua frequência cardíaca máxima prevista para a idade em protocolos de teste de esforço, os testes sob estresse farmacológico com o uso de vasodilatadores ou de dobutamina são uma alternativa ao exercício para a detecção de estenoses arteriais coronarianas fisiologicamente significativas. SPECT da perfusão miocárdica sob estresse vasodilatador pode utilizar dipiridamol ou adenosina. O agente de estresse vasodilatador utilizado mais comumente nos EUA agora é a regadenosona, um agonista do receptor de adenosina do tipo A2A, administrado em *bolus* intravenoso. A adição de exercício limitado à aquisição de imagens com o uso de adenosina ou regadenosona pode atenuar a redução na pressão arterial induzida pelo vasodilatador e aprimorar a qualidade da imagem por aumentar a razão entre a captação do traçador pelo coração e pelo fígado. O estresse com dobutamina é preferível no caso de pacientes com broncospasmo ou história pregressa de asma, ou que tenham consumido cafeína, que é um antagonista do receptor de adenosina, 12 horas antes do exame. Pacientes que apresentam efeitos colaterais como hipotensão e dor torácica durante a infusão do vasodilatador devem ser tratados com aminofilina intravenosa, um antagonista de adenosina. A administração de regadenosona normalmente aumenta a frequência cardíaca e sua incapacidade de provocar esse aumento é um sinal prognóstico adverso.

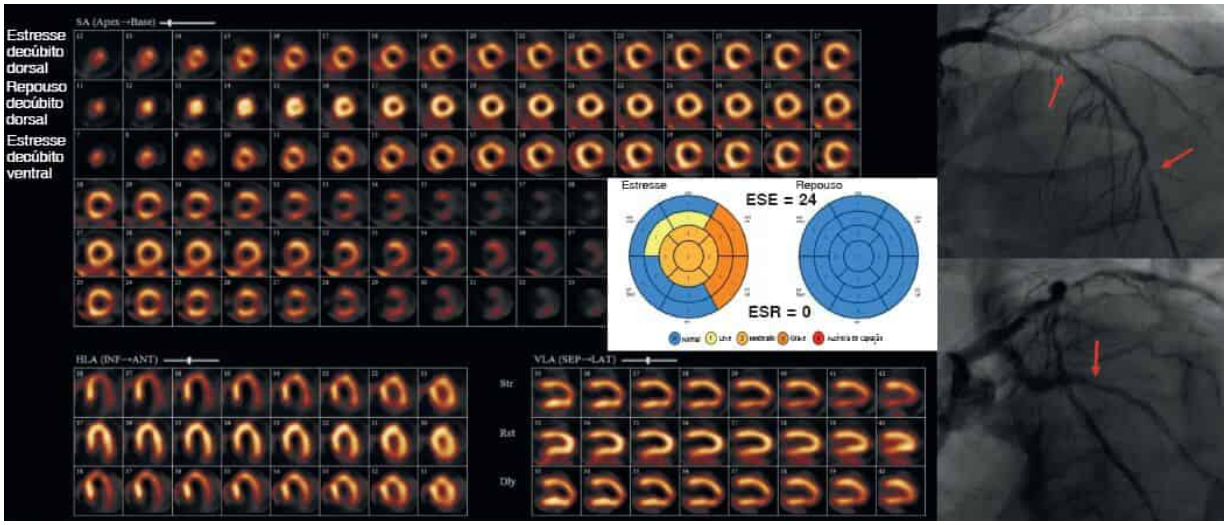


**FIGURA 50.8 Imagens de tomografia computadorizada com emissão de um único fóton (SPECT) em decúbito dorsal pós-estresse, em repouso e decúbito ventral pós-estresse (*à esquerda*), bem como imagens de angiografia coronária (*à direita*) em paciente com angina.** Há defeitos reversíveis de perfusão envolvendo as paredes apical até anterior média/ápice e apical até lateral média. O escore somado no estresse (*ESE*) foi de 24 e o escore somado no repouso (ESR) foi zero, indicando isquemia apenas com estresse. A angiocoronariografia do paciente apresentou doença da artéria coronária (DAC) grave e estenoses na artéria coronária descendente anterior esquerda e na artéria coronária circunflexa esquerda, correspondendo aos dois defeitos de perfusão observados nas imagens de SPECT. (Cortesia da University of Virginia.)

## AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO

Os graus de hipoperfusão e de isquemia induzível (*i. e.*, defeitos reversíveis) nas imagens de perfusão por SPECT pós-estresse fornecem uma informação prognóstica incremental importante quando somados às características clínicas, à fração de ejeção do VE em repouso, às variáveis do teste de esforço com ECG e, até mesmo, à anatomia arterial coronariana.

Pacientes não diabéticos com dor torácica e exame de imagem de perfusão miocárdica normal no ponto máximo do exercício ou sob estresse vasodilatador apresentam uma taxa de infarto ou de morte cardíaca menor do que 1% por ano e geralmente são candidatos adequados à terapia médica (Capítulo 62) ou precisam de investigação diagnóstica adicional de uma causa não cardíaca para dor torácica (Capítulos 45 e 128). Já pacientes com resultados de exames de imagem indicando alto risco podem se beneficiar de uma indicação precoce para estratégias invasivas, incluindo revascularização do miocárdio (Capítulo 65), mesmo se os sintomas forem leves. Pacientes com defeitos de perfusão isquêmicos envolvendo mais de 10% do miocárdio do VE podem ter um desfecho melhor com a revascularização do miocárdio do que com a terapia farmacológica.

A dilatação da cavidade do VE isquêmica transitória, em que a cavidade do VE aparece mais dilatada nas imagens sob estresse em comparação com as imagens durante o repouso, ocorre quando a isquemia subendocárdica após o estresse causa uma redução na captação do traçador no subendocárdio. Esse achado é preditivo de desfechos piores em pacientes que também apresentam defeitos de perfusão, mas tem valor limitado em pacientes de baixo risco cujas imagens são normais e nenhum defeito é observado.[5]

A avaliação da função regional do VE em imagens de SPECT pós-estresse aumenta a detecção de doença em múltiplas artérias coronárias. A fração de ejeção do VE e os volumes diastólico final e sistólico final também podem ser medidos por SPECT. A aquisição de imagens de perfusão miocárdica sob estresse não parece adicionar informações prognósticas úteis em relação ao teste de esforço com ECG em pacientes capazes de alcançar 10 ou mais equivalentes metabólicos sem infradesnivelamento isquêmico do segmento ST no ECG durante o exercício. Da mesma maneira, em mulheres de baixo risco e com boa capacidade física, uma estratégia diagnóstica utilizando apenas ECG durante o exercício é tão boa quanto a aquisição de imagens de perfusão miocárdica por SPECT sob estresse por exercício para a predição dos desfechos em 2 anos e ainda é mais barata. Outra limitação significativa do imageamento da perfusão miocárdica por SPECT é a incapacidade de identificar DAC na artéria principal esquerda e em múltiplos vasos em

alguns pacientes que tenham isquemia equilibrada, em que a captação do agente de imageamento no estresse máximo é diminuída homogeneamente por todo o miocárdio do VE por causa de uma redução difusa do fluxo em regiões abastecidas por todas as três artérias coronárias principais. O imageamento da perfusão miocárdica por PET quantitativo consegue identificar esses pacientes, demonstrando redução global no fluxo coronariano absoluto e reserva anormal de fluxo coronariano.

## DETERMINAÇÃO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE UM ÚNICO FÓTON OU COM TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

A aquisição de imagens de perfusão por SPECT é realizada no estado de repouso para identificar a viabilidade miocárdica residual em zonas correspondentes a anomalias graves do movimento regional da parede em pacientes com DAC e redução na função do VE. Quando a disfunção grave do VE é causada por "hibernação" (um estado de contratilidade reduzida crônica por causa de isquemia substancial), e não por necrose miocárdica irreversível, as áreas de hipoperfusão em repouso que são viáveis e que contribuem para a hibernação apresentam defeitos iniciais nas primeiras imagens, mas não apresentam defeito ou apresentam defeitos menos graves nas imagens após três horas. Se a captação exceder 50 ou 60% da captação máxima nessas regiões, existe uma alta probabilidade (65 a 75%) de que a função miocárdica regional poderá melhorar após uma revascularização bem-sucedida, em comparação com apenas 10 a 20% de probabilidade para as zonas miocárdicas que apresentam menos de 50% da captação máxima nas imagens em repouso.

O metabolismo miocárdico regional pode ser avaliado de maneira não invasiva por PET utilizando FDG ou um traçador de fluxo como amônia [$^{13}$N] ou $^{82}$Rb. FDG é um análogo da glicose que é captado inicialmente pelas células miocárdicas e fica retido no seu interior após sua conversão a FDG-6-fosfato. O FDG é impermeável pelas membranas plasmáticas e permanece dentro das células viáveis em altas concentrações por mais de 40 a 60 minutos. O aumento de atividade de FDG nas imagens de PET em

áreas de redução do fluxo sanguíneo regional, determinadas pela aquisição de imagens com amônia [$^{13}$N], é característico da viabilidade miocárdica. Essas áreas de incompatibilidade entre fluxo sanguíneo e FDG em geral apresentam melhora da função regional após a revascularização coronariana. Quando o grau de viabilidade (hibernação) por PET-FDG for maior do que 10% do VE, a revascularização está associada a melhora na sobrevida a longo prazo em comparação com a terapia farmacológica. Regiões do coração que apresentam hipoperfusão e diminuição da captação de FDG (um padrão de compatibilidade) representam predominantemente o miocárdio inviável, com uma probabilidade de apenas 10 a 15% de apresentarem melhora na função sistólica após a revascularização. Pacientes com miocardiopatia isquêmica e baixa viabilidade miocárdica no SPECT de repouso ou na PET têm desfecho pior após a revascularização do miocárdio em comparação com pacientes com um miocárdio predominantemente viável. A combinação de aquisição de imagens da perfusão por PET com FDG tem sido efetiva para o diagnóstico da inflamação na sarcoidose cardíaca e no monitoramento da resposta terapêutica a essa doença (Capítulo 54).

## Aquisição de imagens da função ventricular

As funções ventriculares direita e esquerda, segmentar e global podem ser avaliadas com acurácia pelo imageamento do sangue dentro do coração, originando angiografia ou ventriculografia por radionuclídeos. Essa técnica é realizada após uma mistura efetiva de células sanguíneas marcadas com $^{99m}$Tc no compartimento intravascular, após a injeção intravenosa do traçador. Como o $^{99m}$Tc permanece no sangue, exames seriados podem ser realizados durante muitas horas. A aquisição das imagens é sincronizada com o complexo QRS do ECG por intermédio de uma abordagem multicanal em que cada ciclo cardíaco é dividido em vários quadros. A diminuição uniforme da função sistólica do VE sem anomalias segmentares no movimento da parede sugere miocardiopatia dilatada não isquêmica (Capítulo 54), enquanto a redução global na função do VE associada a anomalias segmentares no movimento da parede sugere cardiopatia isquêmica. A função do VE também pode ser avaliada por SPECT e a fração de ejeção do VE, além da extensão das anomalias do movimento da

parede, fornece informações prognósticas para a estratificação de risco em comparação com a perfusão sozinha.

### Exames de imagem da amiloidose cardíaca

A amiloidose cardíaca por transtiretina (Capítulos 54 e 179) é uma causa de insuficiência cardíaca cuja prevalência aumenta com a idade, pode ser diagnosticada por cintigrafia com Tc-$^{99m}$pirofosfato ($^{99m}$Tc-PYP). Em um paciente com manifestações típicas de amiloide cardíaco na ecocardiografia ou na RM cardíaca, captação grau 2 ou 3 na $^{99m}$Tc-PYP com ausência de processo plasmocitário clonal é diagnóstico de amiloidose cardíaca por transtiretina.

## TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA

No caso da TC, a aquisição de imagens com alta resolução espacial e temporal e sincronização com ECG enquanto o paciente prende a respiração gera quadros (*frames*) do coração, que podem ser reconstruídos a partir da mesma fase do ciclo cardíaco.[6] A angiocoronariografia por TC pode capturar uma imagem tridimensional do coração em um ou dois batimentos cardíacos nos aparelhos mais recentes, bem como fornecer uma avaliação da deposição de cálcio nas artérias coronárias sem o uso de contraste e com pouca radiação. A angiocoronariografia por TC exige entre 60 e 100 mℓ de contraste contendo iodo. Com os aparelhos mais recentes, doses de radiação de 1 a 2 mSv são alcançáveis, embora a radiação ainda possa ser da ordem de 5 a 20 mSv em aparelhos mais antigos, com 64 detectores. Frequentemente são utilizados betabloqueadores para alcançar uma frequência cardíaca de 60 batimentos por minutos (bpm) ou menos para otimizar a aquisição de imagens, uma vez que ritmos irregulares como a fibrilação atrial reduzem a qualidade da imagem.

### Escore de cálcio arterial coronariano

O cálcio coronariano é um indicador da sobrecarga da placa aterosclerótica, embora não haja correlação entre a quantidade de cálcio coronariano local e o significado fisiológico ou anatômico de uma estenose coronariana. Os

escores de cálcio geralmente são calculados como um escore de Agatston, que corresponde à área de cálcio de cada lesão coronariana multiplicada pelo valor máximo de atenuação de TC daquela lesão, que é então somada para toda a árvore coronariana (Figura 50.9). Escores elevados conferem um aumento de risco para eventos cardíacos futuros e morte, com taxas de mortalidade em 15 anos em pacientes assintomáticos variando de 3 a 28% em indivíduos com escores de calcificação arterial coronariana de 0 a 1.000, ou mais.[7] Os escores de cálcio são dependentes de idade, sexo e etnia, mas eles predizem os eventos relacionados com DAC independentemente dos fatores de risco padrão. A utilidade dos escores de cálcio é maior em pacientes com risco intermediário para o desenvolvimento de DAC, com base nos dados de risco de Framingham (Capítulo 46). Por comparação, um escore de cálcio em pacientes de risco baixo ou elevado raramente modifica o manejo, embora escores de cálcio muito elevados encorajem, algumas vezes, o uso de teste de esforço cardíaco.

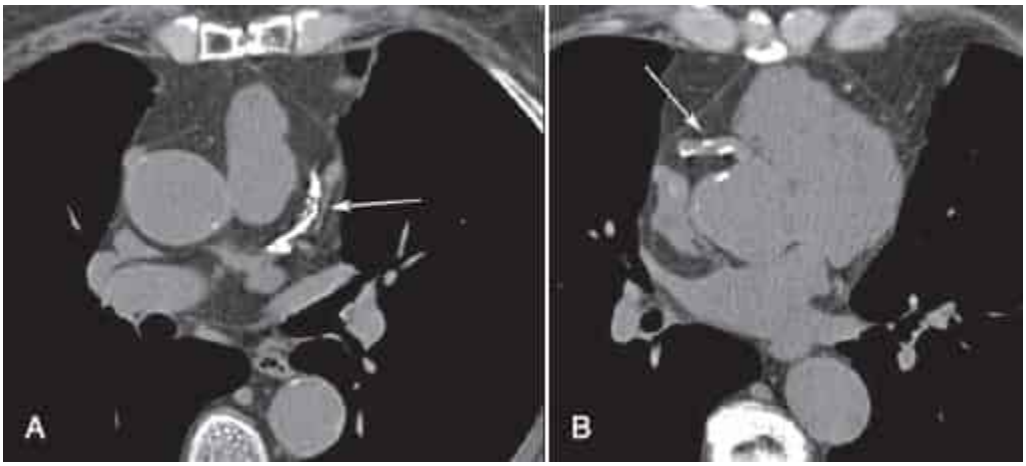


**FIGURA 50.9 Cortes axiais de tomografia computadorizada sem uso de contraste em duas localizações cardíacas para a determinação do escore de cálcio coronariano como parte da avaliação de risco em um paciente assintomático. A.** O corte inclui a artéria coronária descendente anterior esquerda, que apresenta calcificação extensa em sua porção proximal (*seta*). **B.** O corte inclui a artéria coronária direita com calcificação errática proximal (*seta*). O escore de cálcio desse paciente foi 457, colocando-o em um grupo de risco maior independentemente do escore de risco de Framingham.

## Angiocoronariografia por tomografia computadorizada

A angiocoronariografia por TC é uma técnica excelente para o diagnóstico de anomalias na anatomia arterial coronariana em adultos (e-Figura 50.3). Para a detecção de DAC, valores preditivos positivos (VPP) se encontram na faixa de 64 a 91%, e valores preditivos negativos (VPN) se aproximam de 99%. Assim, a técnica é um modo excelente para excluir (Figura 50.10) ou detectar doença significativa nas três artérias coronárias principais (Figura 50.11). Uma limitação da técnica é sua baixa especificidade em vasos muito calcificados, que são mais comuns em pacientes idosos. A acurácia para a detecção de estenose em enxertos nas artérias coronárias é bastante alta, embora a avaliação de doença em artérias coronárias nativas seja limitada nesses pacientes por causa da calcificação extensa e do

tamanho menor desses vasos. A aquisição de imagens dentro da maioria dos *stents* coronarianos é bastante difícil. As medidas da reserva de fluxo fracional em artérias coronárias específicas utilizando dinâmica de fluxo computacional consegue aprimorar a acurácia (especialmente a especificidade) da angiografia (e-Figura 50.4).

**E-FIGURA 50.3 Angiotomografia computadorizada (angio-TC) contrastada em um paciente jovem com dor torácica e artéria coronária direita (ACD) anômala.** A ACD tem origem fissuriforme na válvula semilunar esquerda da valva aórtica (*seta*) e passa anteriormente entre a aorta e a via de saída do ventrículo direito. A artéria coronária principal esquerda se origina normalmente na válvula semilunar esquerda da valva aórtica.

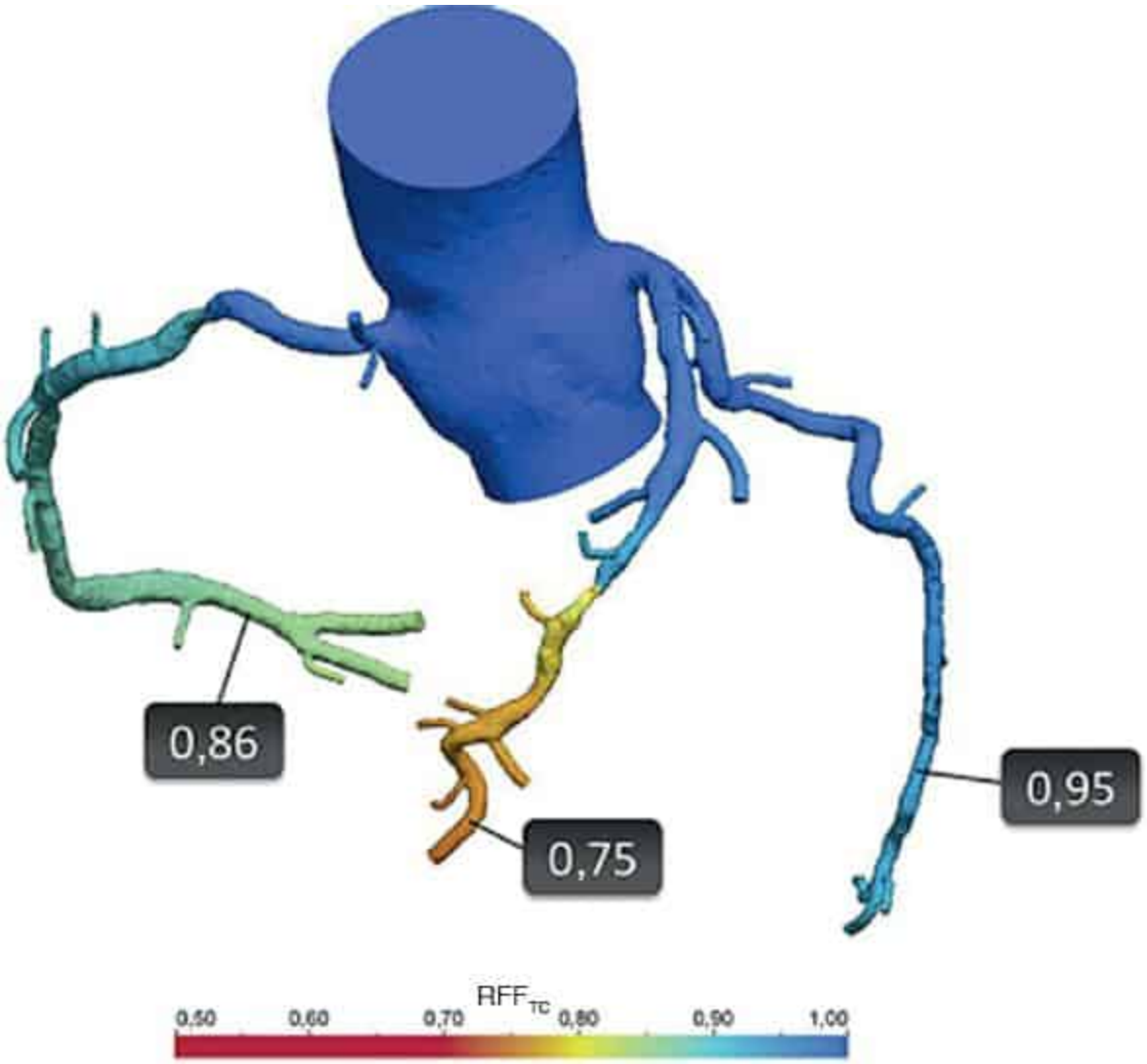


**E-FIGURA 50.4 Dados de reserva de fluxo fracional (RFF) calculados a partir de angiotomografia computadorizada (angio-TC) coronária típica.** Um valor de RFF ≥ 0,8 é considerado normal. A artéria coronária DAE apresenta redução da RFF (0,75), sendo, portanto, considerada como estenose significativa, enquanto as artérias coronárias circunflexas esquerda e direita são normais.

A angiocoronariografia por TC não é recomendada como exame rotineiro de rastreamento em pacientes assintomáticos, mesmo naqueles com diabetes melito.[A1] Entretanto, ela é útil em algumas situações, como em pacientes com risco baixo ou intermediário que chegam ao departamento de emergência com dor torácica, mas sem alterações eletrocardiográficas ou elevação de biomarcadores cardíacos (Capítulos 45 e 63).[A2,A3] O alto valor preditivo negativo da angio-TC frequentemente consegue descartar a possibilidade de DAC e evitar a necessidade de outros

exames nesse grupo de pacientes que apresentam IAM sem supradesnivelamento do segmento ST, a angiotomografia computadorizada tem valores preditivos positivo e negativos elevados em comparação com a angiografia invasiva. e seria uma alternativa para pacientes de risco mais baixo com essa apresentação clínica.[7b]

Em pacientes sintomáticos com suspeita de DAC, as estratégias de angiocoronariografia por TC inicial e teste funcional utilizando eletrocardiografia durante o exercício, cintilografias de esforço ou ecocardiografia de estresse fornecem desfechos clínicos equivalentes com um custo também equivalente ao longo de um acompanhamento mediano de 2 anos.[A4,A5,A6] Entretanto, a angio-TC pode melhorar o desfecho em comparação com o cuidado padrão em pacientes com angina estável por estimular o uso de terapias medicamentosas mais agressivas sem aumentar as taxas de angiocoronariografia ou de revascularização do miocárdio.[A7] A angio-TC também pode ser útil em pacientes com testes de esforço não diagnósticos ou insuficiência cardíaca de início recente. O grau e a gravidade da DAC encontrada na angio-TC está relacionada com a mortalidade subsequente por todas as causas de maneira semelhante à angiografia coronariana por cateterismo[8] e a progressão da calcificação está associada a um risco levemente aumentado de eventos subsequentes após o ajuste para outros fatores de risco.[9] Já em pacientes assintomáticos, a angio-TC não melhora a estratificação de risco além do escore de cálcio.

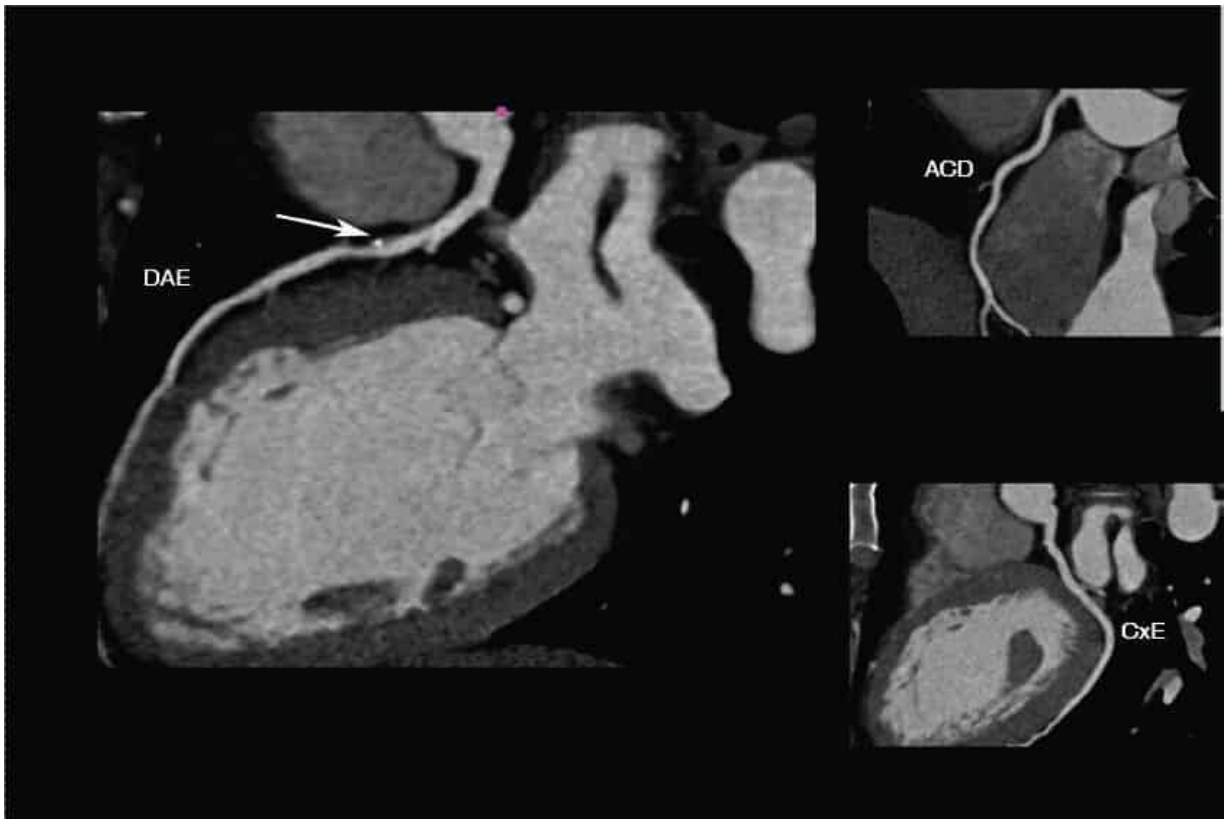


**FIGURA 50.10 Angiocoronariografia por tomografia computadorizada contratada em *scanner* de fonte dupla, com 64 detectores, em paciente com dor torácica atípica.** A artéria coronária descendente anterior esquerda (*DAE*) apresenta uma lesão não obstrutiva (*seta*) contendo uma placa não calcificada (mole), que aparece escura, e uma área focal de calcificação. A artéria coronária direita (*ACD*) e a artéria coronária circunflexa esquerda (*CxE*) são normais.

**FIGURA 50.11** **Angiocoronariografia por tomografia computadorizada contrastada da artéria coronária descendente**

**anterior esquerda (DAE) em um homem de 54 anos, que chegou ao departamento de emergência com fatores de risco e dor torácica atípica.** A porção média da DAE apresenta uma placa obstrutiva mista, com componentes calcificados e não calcificados.

## Outras aplicações cardíacas

Os mesmos dados adquiridos pela angiocoronariografia por TC podem ser reformatados e utilizados para o exame de imagem cardíaco funcional, incluindo a medida dos volumes do VE, da fração de ejeção, da espessura da parede e do movimento da parede global e segmentar. A angio-TC pode complementar a ecocardiografia para a avaliação da anatomia cardíaca em pacientes com cardiopatia congênita. A TC pode avaliar a espessura pericárdica e a calcificação em pacientes com suspeita de pericardite constritiva (Figura 68.7) e pode avaliar estruturas valvares nativas e protéticas (e-Figura 50.5), além de massas cardíacas quando o imageamento com outras modalidades é inadequado.

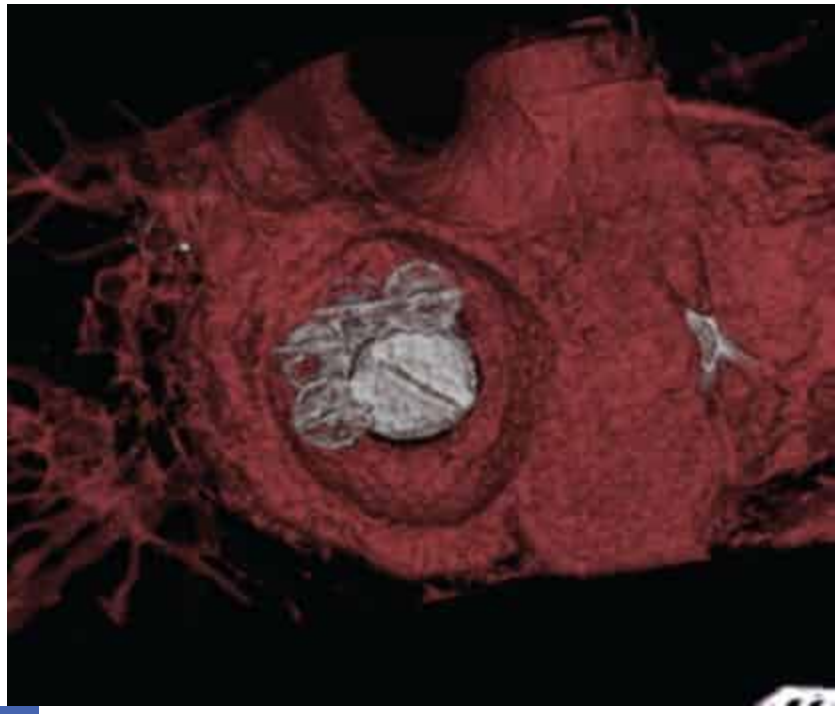

**E-FIGURA 50.5 Reconstrução tridimensional de angiotomografia computadorizada (angio-TC) em paciente com prótese mecânica de St. Jude da valva mitral e extravasamento paravalvar, que foi fechado com quatro dispositivos Amplatzer®.**

A angio-TC frequentemente é utilizada para a aquisição de imagens do átrio esquerdo e da anatomia venosa pulmonar, além de descartar a possibilidade de trombos atriais esquerdos antes da ablação da veia pulmonar para a fibrilação atrial (Capítulo 60). A TC é um exame importante para o planejamento pericirúrgico de pacientes sendo avaliados para a reposição da valva aórtica por transcateterismo (Capítulo 66).

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

### Indicações, contraindicações e sequências de pulsos

A RMC é uma modalidade versátil e flexível de aquisição de imagens que pode ser aplicada em vários distúrbios cardiovasculares utilizando *scanners* com 1,5 ou 3 teslas (T). As vantagens da RMC incluem a ausência de radiação ionizante, a variedade de tecidos que podem ser caracterizados e a capacidade de registrar o coração em qualquer plano arbitrário. As imagens tipicamente são obtidas utilizando sincronização com ECG e técnicas de apneia.

Embora alguns dispositivos metálicos sejam contraindicações para a RMC, pacientes com sistemas de marca-passo e de desfibriladores mais recentes podem ser avaliados seguindo cuidadosamente as instruções dos fabricantes. Além disso, alguns pacientes que não sejam dependentes do marca-passo e que apresentem modelos mais antigos de marca-passo ou de desfibrilador podem ser avaliados cuidadosamente com monitoramento próximo, bem como reprogramando o dispositivo após o procedimento. A RMC é segura para todas as próteses valvares cardíacas e *stents* intracoronarianos. Os agentes de contraste baseados em gadolínio são contraindicados para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mℓ/minuto/1,83 $m^2$, por causa de sua associação com fibrose sistêmica nefrogênica (Capítulo 251).

Uma RMC abrangente inclui a avaliação da estrutura cardíaca, da sua função, das características teciduais, de sua perfusão e da existência de tecido fibrótico (cicatricial). A RMC é extremamente acurada para a avaliação quantitativa não invasiva dos volumes do VE e do VD e de suas frações de ejeção. Os componentes da avaliação são adaptados para a pergunta diagnóstica em particular.

## Aplicações clínicas específicas

## DOENÇA DA ARTÉRIA CORONÁRIA

Para a detecção da isquemia miocárdica, a aquisição de imagens de perfusão da primeira passagem de gadolínio durante estresse por uso de vasodilatador como adenosina ou regadenosona consegue mostrar defeitos, geralmente no subendocárdico, que persistem durante pelo menos cinco contrações cardíacas durante a primeira passagem do contraste em pacientes com DAC (Figura 50.12). A RMC sem gadolínio também pode diferenciar a DAC epicárdica da DAC microvascular.[10] O exame de imagem frequentemente é repetido em repouso após aproximadamente 10 minutos para garantir que qualquer defeito observado com o estresse não tenha sido um artefato ou causado por um infarto (o infarto é excluído utilizando a combinação de realce tardio de gadolínio). O teste de esforço com RMC é mais acurado do que a SPECT e é um forte preditor de eventos cardiovasculares e da sobrevida. Em pacientes com suspeita de angina, a RMC consegue reduzir o número de angiografias desnecessárias em até 12 meses em comparação com o cuidado clínico rotineiro, mas não em comparação com a cintilografia da perfusão miocárdica.[A8] A RM cardiovascular com perfusão pode ser empregada para avaliar o fluxo coronariano. Nos pacientes com angina estável, a RM cardiovascular com perfusão é uma medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio tão boa quanto a angiografia invasiva na previsão de eventos coronarianos futuros e pode reduzir o número de encaminhamentos para revascularização coronariana.[A8b] A angiocoronariografia por TC tem resolução espacial e acurácia superiores em comparação com a RMC para a aquisição de imagens das artérias coronárias, mas a aquisição de imagens das artérias coronárias por RMC é útil para o diagnóstico de anomalias nesses vasos.

A RMC com realce tardio por gadolínio é a técnica padrão-ouro para a avaliação de fibrose miocárdica produzida por um infarto do miocárdio, com acurácia melhor do que as cintilografias, especialmente para infartos menores, sem onda Q (Figura 50.13). No infarto agudo do miocárdio (IAM), imagens ponderadas em T2 da RMC conseguem avaliar o miocárdio em risco e estimar o volume de miocárdio resgatado pela reperfusão. Áreas de baixo sinal no centro endocárdico do infarto representam regiões de

obstrução microvascular, com destruição significativa dos capilares e são um marcador para o remodelamento adverso subsequente do VE e de desfecho pior. Para acessar a viabilidade miocárdica em pacientes com DAC crônica, a RMC com o realce tardio por gadolínio tem a melhor sensibilidade para a recuperação da função com a revascularização, mas a reserva contrátil com baixa dose de dobutamina apresenta a melhor especificidade.

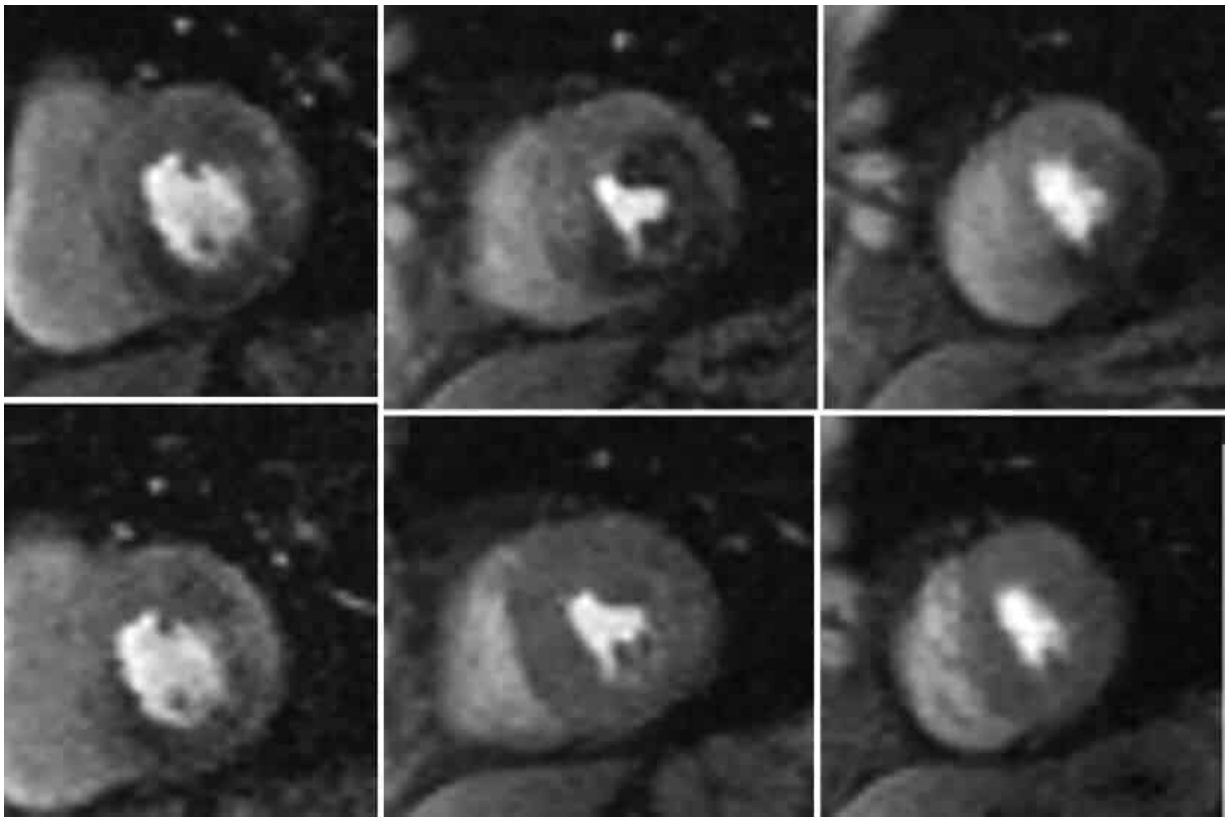

**FIGURA 50.12 Conjunto de imagens de perfusão por ressonância magnética na primeira passagem de gadolínio durante estresse induzido por adenosina (*linha de cima*) e em repouso (*linha de baixo*) na base (*esquerda*), no meio do ventrículo (*centro*) e no ápice (*direita*).** As imagens durante o estresse demonstram um grande defeito de perfusão nas paredes inferolateral e anterolateral (posições do ponteiro de uma hora a sete horas), especialmente no meio do ventrículo e no ápice, enquanto as mesmas regiões permanecem normais durante o repouso.

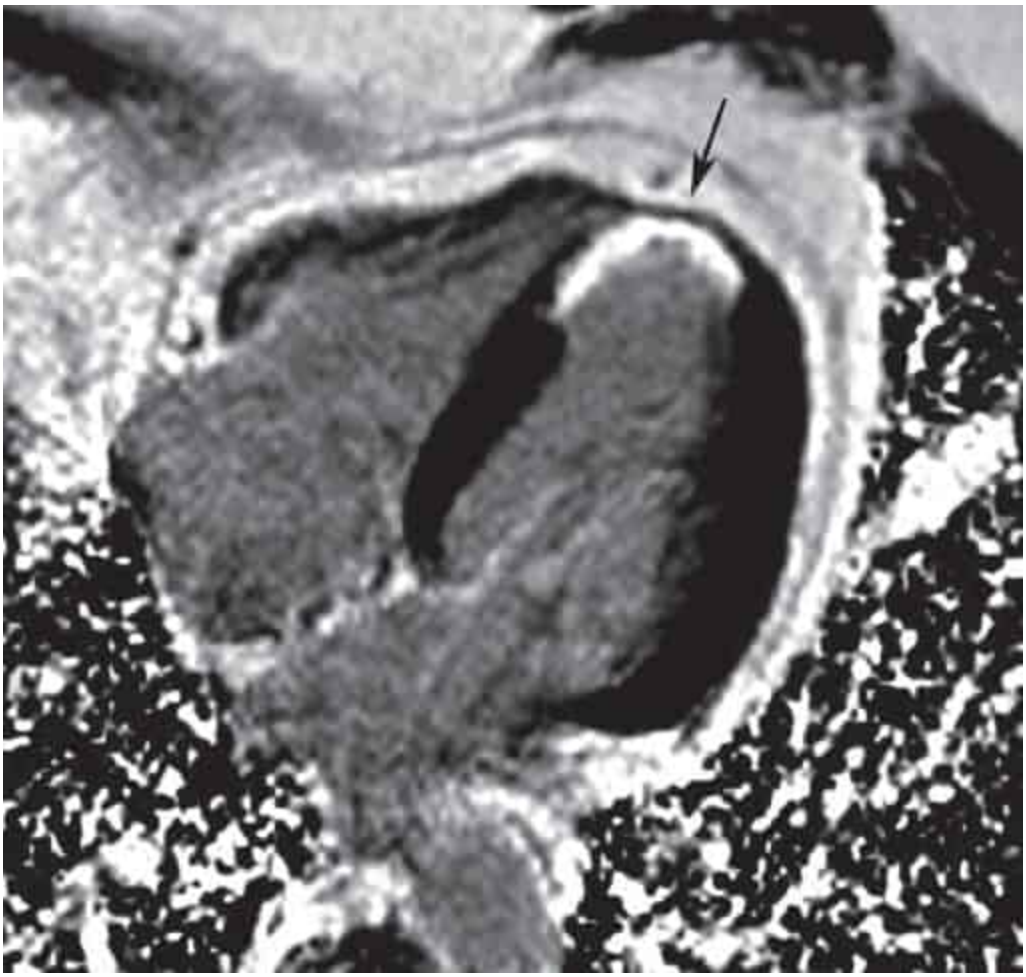

**FIGURA 50.13** **Imagem de eixo longo, quatro câmaras, com realce tardio por gadolínio em um paciente com cicatriz (*seta*) causada por IAM prévio.**

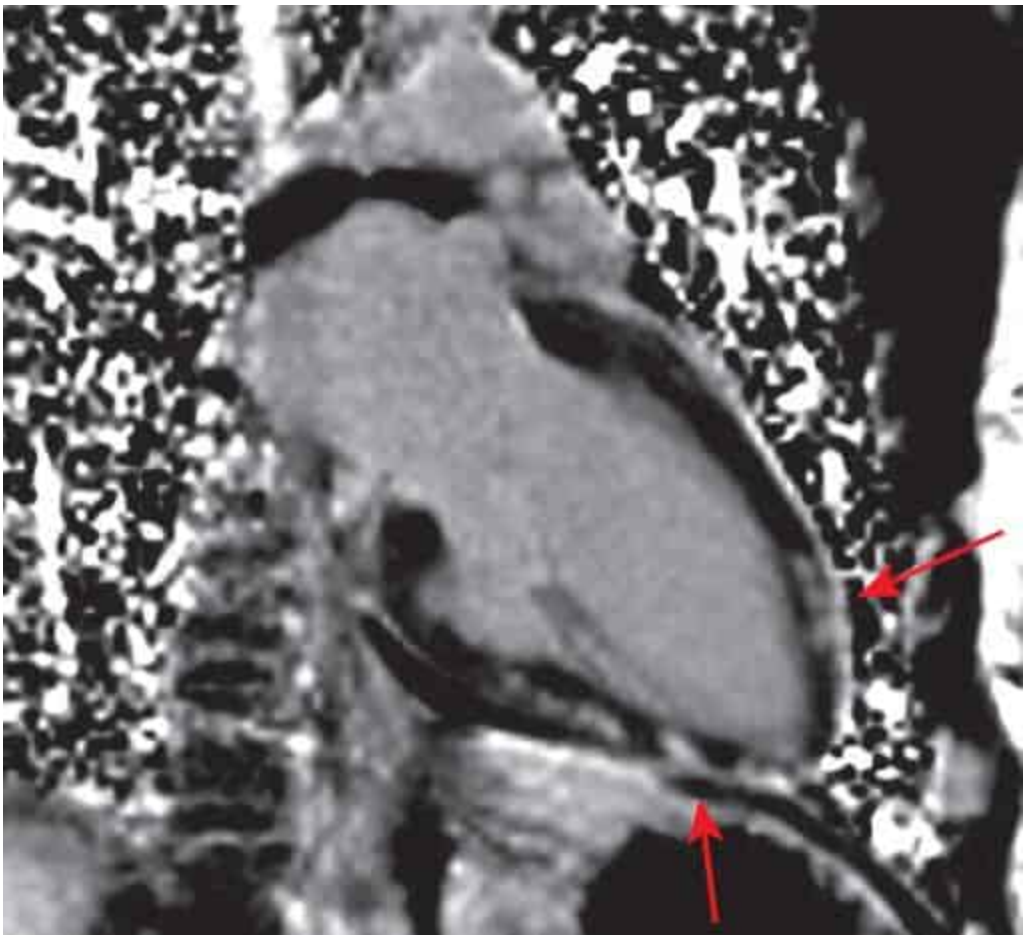

**FIGURA 50.14 Imagem contrastada por gadolínio em um homem com 22 anos mostra realce subepicárdico heterogêneo (*setas*), característico de miocardite aguda.**

## MIOCARDIOPATIA

A RMC frequentemente é utilizada para identificar a etiologia das miocardiopatias (Capítulo 54).[11] Em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca aguda ou dor torácica associada a níveis elevados de troponina, mas com arteriografia coronária negativa, a RMC é adequada para a identificação de miocardite (Capítulo 54) (Figura 50.14). Em pacientes com miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54), a RMC é mais sensível do que a ecocardiografia para a identificação do aumento regional da espessura da parede e pode demonstrar realce tardio por gadolínio (Figura 50.15); o grau desse aumento está relacionado com o risco de morte súbita. A amiloidose

cardíaca (Capítulos 54 e 179) pode ser vista como realce subendocárdico difuso ou heterogêneo ou, ainda, simplesmente como dificuldade em igualar aos valores do miocárdio normal. Um método sem o uso de contrastes, o mapeamento nativo de T1, consegue identificar a amiloidose pela medida de valores marcantemente elevados de T1 no miocárdio. A fibrose de distribuição heterogênea é prontamente identificada na sarcoidose cardíaca (Capítulos 54 e 89) (Figura 50.16) e é mais sensível do que a biopsia endomiocárdica. O achado de fibrose por realce tardio por gadolínio em quase todas as formas de doença cardíaca está associado a prognóstico adverso em comparação com os pacientes sem fibrose. A RMC tem sido muito útil no diagnóstico de lesão miocárdica, tipicamente miocardite subendocárdica, associada a COVID-19 (Capítulo 342A).[11b]

A RMC é utilizada frequentemente no diagnóstico de miocardiopatia arritmogênica do VD (Figura 50.17; Capítulos 54 e 59), que é caracterizada por dilatação global do VD e por acinesia ou discinesia regional do VD. Realce tardio por gadolínio algumas vezes é observado, mas pode ser difícil de identificar na parede fina do VD. Gordura é um achado inespecífico. Em condições de sobrecarga de ferro, como a talassemia (Capítulo 153), a aquisição de imagens com ponderação em T1 e T2* consegue identificar o grau de sobrecarga de ferro e pode ser utilizada para acompanhar os efeitos da terapia de quelação. Causas mais raras de miocardiopatia, como a não compactação ventricular, a doença de Chagas (Capítulos 54 e 326) e a miocardiopatia *takotsubo* (Capítulo 54), também têm achados característicos e RMC. Infelizmente, a RM cardiovascular de rotina não resulta em diagnósticos mais específicos do que a avaliação clássica rotineira com RM cardiovascular direcionada.[A8c]

## DOENÇA AÓRTICA, DOENÇA PERICÁRDICA E MASSAS

A RMC é um exame excelente para identificar aneurismas, mas é um exame de segunda linha para a detecção de dissecção aórtica aguda (Figura 69.5) ou um hematoma aórtico intraluminal (Figura 69.6) em pacientes estáveis. A RMC também é um exame excelente para a avaliação de doença pericárdica crônica (Figura 50.18) porque identifica com acurácia a espessura do pericárdio, bem como a aderência do pericárdio ao epicárdio em casos de pericardite constritiva. A aquisição de imagens em tempo real

consegue demonstrar a interdependência ventricular, um achado característico dessa doença. A RMC também é uma ferramenta ideal para o diagnóstico de massas intracardíacas (Figura 50.19) e extracardíacas, como mixomas, trombos e tumores (Capítulo 54) por causa de sua alta resolução espacial e de sua capacidade para realizar a caracterização tecidual.

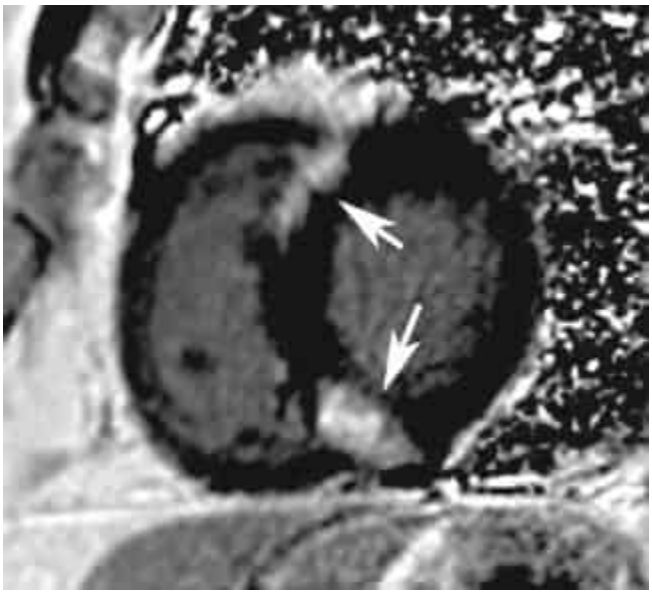

**FIGURA 50.15 Imagem do eixo curto, ressonância magnética (RM), com realce tardio por gadolínio em um homem de 35 anos e miocardiopatia hipertrófica mostrando um padrão clássico de realce, que identifica fibrose (*setas*) nos locais de inserção no ventrículo direito.**

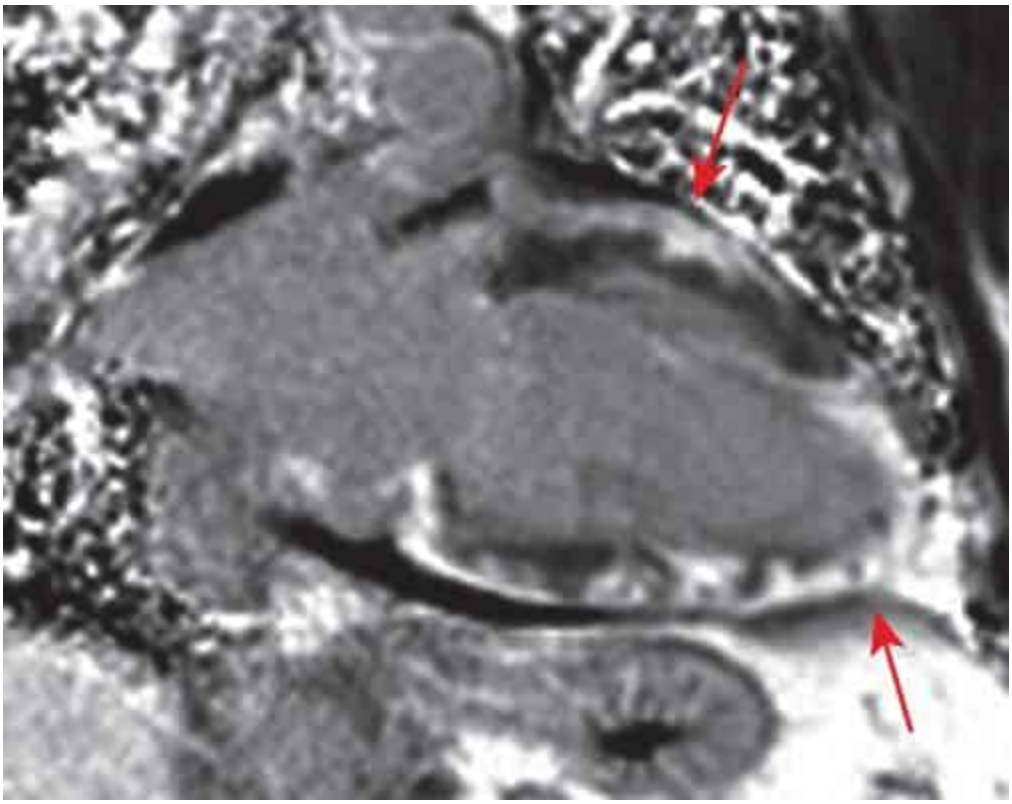

**FIGURA 50.16 Ressonância magnética com realce tardio por gadolínio em um homem de 47 anos e insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular e linfadenopatia hilar, incluindo realce subepicárdico na parede anterior (*seta superior*) e realce apical quase transmural (*seta inferior*), consistente com sarcoidose miocárdica.**

## CARDIOPATIA CONGÊNITA

A RMC é útil para a avaliação de cardiopatias congênitas simples ou complexas e é utilizada frequentemente de maneira adicional à ecocardiografia (Capítulo 61). Por exemplo, a velocidade de fase da RMC quantifica rapidamente o fluxo sanguíneo nos principais vasos sanguíneos, facilitando, assim, a avaliação acurada da razão entre fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico quando existem desvios (*shunts*). A RMC é particularmente valiosa para a avaliação de anormalidade dos grandes vasos, como coarctação da aorta (Figura 50.20), da anatomia extracardíaca ou da drenagem venosa pulmonar anômala, além de pacientes com

cardiopatia congênita que realizaram cirurgia corretiva ou paliativa prévia, como na tetralogia de Fallot ou na síndrome cardíaca esquerda hipoplástica. A RMC é especialmente capaz de medir com acurácia os volumes ventriculares direitos, o que é frequentemente importante nesse contexto.

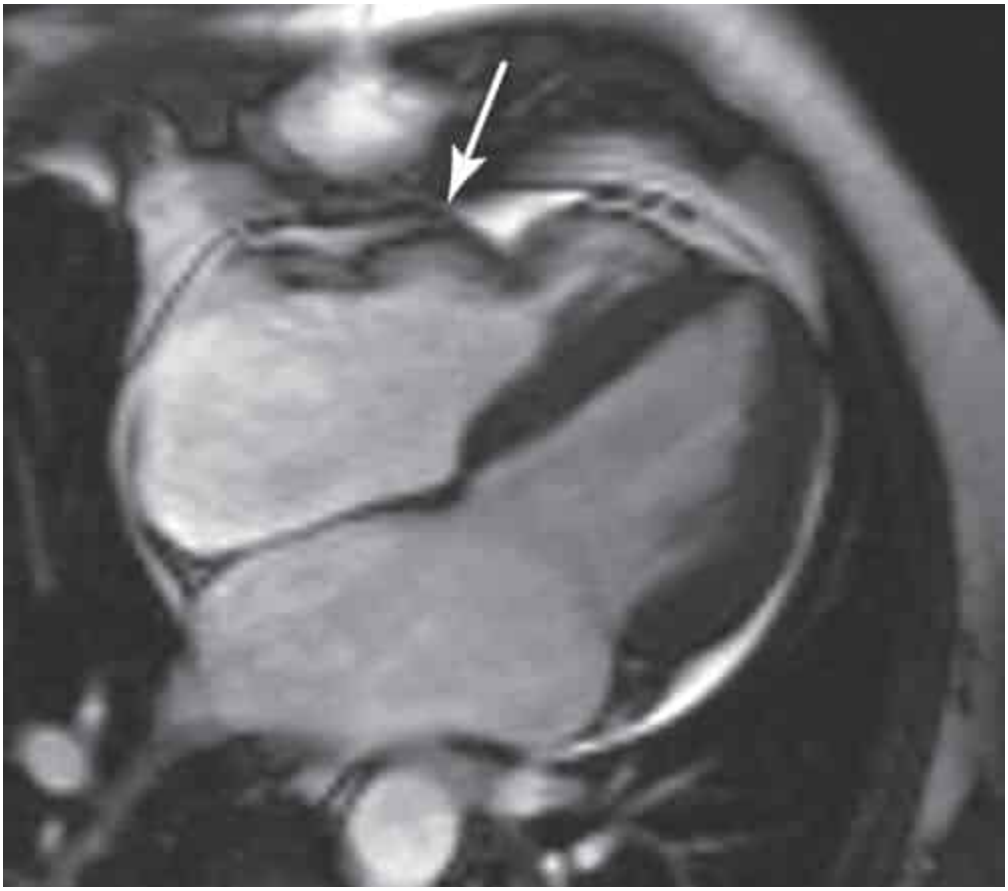

**FIGURA 50.17 Ressonância magnética de mulher de 27 anos com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (VD) mostrando disfunção sistólica regional de VD, que é patognomônica dessa condição.** A *seta* mostra uma região de discinesia de VD no fim da sístole e o VD assemelha-se a um acordeão no fim da sístole.

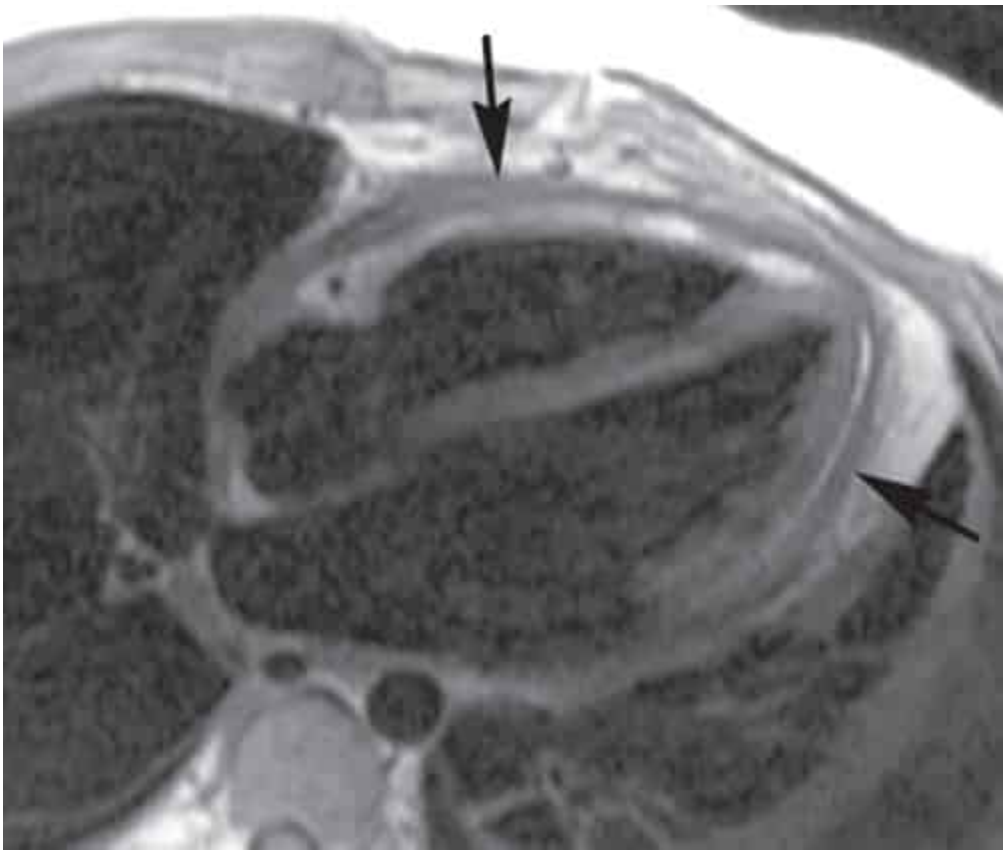

**FIGURA 50.18** **Ressonância magnética, homem de 35 anos com dispneia muitos anos após radioterapia para linfoma de Hodgkin mostrando espessamento do pericárdio (*setas*) em torno dos ventrículos direito e esquerdo.**

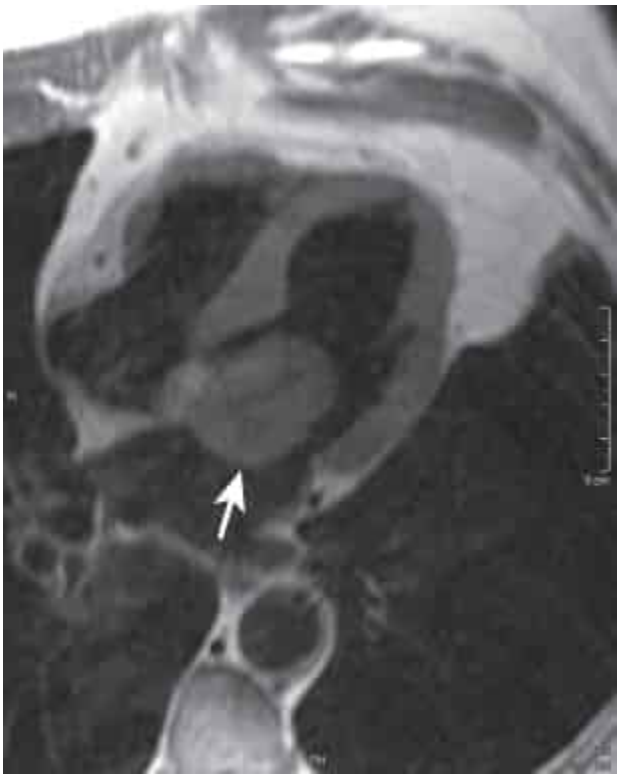

**FIGURA 50.19** **Ressonância magnética, imagem da diástole, em um paciente com mixoma atrial esquerdo grande (*seta*), mostrando que ele está ligado ao septo interatrial e prolapsando através da valva mitral.**

**FIGURA 50.20 Angiorressonância magnética tridimensional contrastada em paciente com coarctação da aorta (*seta*).**

## Recomendações de grau A


A1. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2234-2243.

A2. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.

A3. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.

A4. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-1300.

A5. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1623-1631.

A6. Mark DB, Federspiel JJ, Cowper PA, et al. Economic outcomes with anatomical versus functional diagnostic testing for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2016;165:94-102.

A7. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-933.

A8. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1051-1060.

A8b. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2418-2428.

A8c. Paterson DI, Wells G, Erthal F, et al. OUTSMART HF: a randomized controlled trial of routine versus selective cardiac magnetic resonance for patients with nonischemic heart failure (IMAGE-HF 1B). *Circulation*. 2020;141:818-827.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dweck MR, Doris MK, Motwani M, et al. Imaging of coronary atherosclerosis—evolution towards new treatment strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:533-548.
2. Rozanski A, Berman DS. Long-term risk assessment after the performance of stress myocardial perfusion imaging. *Cardiol Clin*. 2016;34:87-99.

3. Huang JY, Huang CK, Yen RF, et al. Diagnostic performance of attenuation-corrected myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2016;57:1893-1898.
4. Gimelli A, Liga R, Duce V, et al. Accuracy of myocardial perfusion imaging in detecting multivessel coronary artery disease: a cardiac CZT study. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:687-695.
5. Bajas NS, Singh S, Farag A, et al. The prognostic value on non-perfusion variables obtained during vasodilator stress imaging. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:390-413.
6. Hamon M, Geindreau D, Guittet L, et al. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29:3044-3061.
7. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J*. 2018;39:934-941.
7b. Linde JJ, Kelbæk H, Hansen TF, et al. Coronary CT angiography in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:453-463.
8. Nielsen LH, Botker HE, Sorensen HT, et al. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2017;38:413-421.
9. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation*. 2018;137:665-679.

10. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Gadolinium-free cardiac MR stress T1-mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:957-968.
11. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of non-ischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1180-1193.
11b. Ojha V, Verma M, Pandey NN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of cardiac magnetic resonance imaging findings in 199 patients. *J Thorac Imaging*. 2021;36:73-83.

**Qual das seguintes declarações a respeito da avaliação do coração com radiografia do tórax está correta?**

A. O valor principal de uma radiografia do tórax é sua capacidade de diagnosticar distúrbios cardíacos congênitos por causa do grande número de sinais específicos para doenças.

B. Desde o advento da ecocardiografia, a radiografia do tórax não é mais utilizada para a avaliação do paciente com doença cardíaca.

C. A radiografia do tórax é útil para monitorar o progresso da doença cardíaca e sua resposta ao tratamento.

D. A radiografia do tórax é um exame de imagem acurado que avalia a posição exata de um dispositivo implantado.

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**Qual dos seguintes grupos de pacientes são bons candidatos para a determinação do escore de cálcio arterial coronariano?**

- A. Após cirurgia de revascularização do miocárdio.
- B. Após a colocação de *stent* coronariano.
- C. Alto risco no escore de Framingham.
- D. Risco intermediário no escore de Framingham.
- E. Risco baixo no escore de Framingham.

Concluir questão

**A angiocoronariorafia por tomografia computadorizada (ATC) é útil para a indicação a seguir:**

- A. A avaliação dos vasos nativos em pacientes após cirurgia de revascularização do miocárdio.
- B. Avaliação da reestenose no *stent*.
- C. Rastreamento de pacientes assintomáticos com história familiar importante de cardiopatia isquêmica.

D. Avaliação de pacientes com risco baixo ou intermediário no departamento de emergência.

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**Um homem branco de 64 anos apresenta desconforto torácico na região subesternal, que ocorre com esforço leve, mas, também, ocasionalmente durante o repouso. Ela parece irradiar para a garganta e é aliviada em alguns minutos de repouso. Ele também relata dispneia recentemente quando sobe ladeiras. Sua história patológica pegressa inclui doença de refluxo gastresofágico e hérnia de hiato. Nega hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito ou tabagismo. Seu IMC é 35 e seu LDL-colesterol é de 162 mg/dℓ. O pai morreu subitamente de causa desconhecida aos 60 anos. Ele pratica a dieta do mediterrâneo há 2 meses. Ao exame físico, sua pressão arterial é de 130/80 mmHg e o restante do exame físico não revela nada digno de nota. Foi encaminhado pelo médico assistente para SPECT de perfusão miocárdica sob estresse (exercício físico). Ele se exercita até uma carga de 6 MET e uma frequência cardíaca máxima que representa 77% do máximo previsto para a sua idade. Ele para por causa de dispneia e de leve desconforto torácico. O ECG durante o exercício mostrou discreto achatamento do**

**segmento ST, mas sem infradesnivelamento superior a 0,5 mm. Essas alterações desapareceram durante a recuperação. A SPECT de perfusão miocárdica não apresentou defeitos de perfusão. A cavidade ventricular esquerda pareceu maior durante o estresse do que nas imagens em repouso. Houve hipocinesia difusa e a fração de ejeção ventricular esquerda foi de 42%. Qual das declarações a seguir está INCORRETA a respeito desse paciente?**

- A. Sua pressão arterial não precisa ser reduzida adicionalmente.
- B. Muito provavelmente apresenta miocardiopatia não isquêmica.
- C. Muito provavelmente apresenta doença de múltiplas artérias coronárias.
- D. Já foi demonstrado que a dieta mediterrânea reduz o risco de desenvolver doença da artéria coronária (DAC).
- E. De acordo com as diretrizes, deve iniciada a terapia com estatinas.

Concluir questão

**Miocardiopatias que podem ser identificadas e caracterizadas por ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio por gadolínio incluem todas as seguintes opções, exceto:**

- A. Amiloidose.
- B. Sarcoidose.
- C. Hemocromatose.
- D. Miocardite.

Concluir questão

# 51

# CATETERISMO E ANGIOGRAFIA

MORTON J. KERN E AJAY J. KIRTANE

O cateterismo cardíaco é a inserção e a passagem de pequenos tubos plásticos (cateteres) nas artérias e veias do coração para a obtenção de imagens radiográficas da vasculatura coronariana e das câmaras cardíacas (angiografia e ventriculografia) e para medir as pressões dentro do coração (hemodinâmica). A angiografia coronária, que é realizada por injeções seletivas nas artérias coronárias epicárdicas, pode definir sua morfologia, bem como o local e a gravidade das lesões nas artérias coronárias (tipicamente ateroscleróticas). A angiografia coronária também consegue identificar anomalias na vasculatura coronariana, bem como qualquer irrigação sanguínea colateral visível além dos segmentos dos vasos ocluídos. O cateterismo cardíaco é utilizado não apenas para diagnosticar doença da artéria coronária (DAC), valvopatias (Capítulo 66) e miocardiopatias (Capítulo 54), mas também para realizar procedimentos terapêuticos (intervencionistas) para aliviar a obstrução causada por estenoses arteriais (Capítulo 65), para abrir ou substituir valvas estreitadas ou para fechar defeitos intracardíacos (Capítulo 61), por intermédio de técnicas percutâneas minimamente invasivas, com base em cateteres (e-Tabela 51.1). Muitas dessas mesmas técnicas diagnósticas e terapêuticas são utilizadas também na circulação arterial periférica com algumas modificações para a investigação das doenças vascular periférica (Capítulos 71 e 72), renal e carotídea, bem como de aneurismas aórticos (Capítulo 69) e desvios vasculares (Tabela 51.1).

| e-Tabela 51.1 | Procedimentos realizados atualmente em laboratórios de cateterismo cardíaco. |
|---|---|

Cateterismo cardíaco diagnóstico (cateterismo direito e/ou esquerdo, incluindo estudos com fármacos)

Angiografia coronariana

Intervenção coronariana, incluindo *stents*

Aquisição de imagens intravasculares coronarianas e avaliação hemodinâmica translesional

Aterectomia coronariana (rotacional, orbital, *laser*)

Biopsia endomiocárdica

Inserção de balão intra-aórtico (BIA)

Inserção percutânea de dispositivos de assistência ventricular

Pericardiocentese

Ablação septal alcoólica

Punção transeptal

Valvoplastia por balão

Substituição/reparo por via percutânea de valva (tricúspide, pulmonar, mitral, aórtica)

Tratamento por via percutânea de complicações de acesso (oclusão de balão, stents cobertos em vasos iliofemorais)

Fechamento de forame oval persistente

Tratamento de defeitos cardíacos congênitos (defeito no septo interatrial, persistência do canal arterial, coarctação, procedimentos cirúrgicos pós-congênitos)

Implantação de dispositivos de shunt intra-atrial

Fechamento de um apêndice atrial esquerdo

Implantação de sensor de pressão na artéria pulmonar (para monitoramento hemodinâmico remoto)

Angiografia periférica/intervenção periférica (subclávia, membro inferior: ilíaca, femoral, poplítea, tibial)

Angiografia cerebral e intervenção

Angiografia carotídea e intervenções (stent)

Trombectomia venosa/trombólise intravascular/filtro na veia cava

Angiografia renal e intervenção

Reparo de aneurisma na aorta abdominal ou torácica

## INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DE CATETERISMO CARDÍACO

As indicações para a realização de cateterismo cardíaco incluem a necessidade de diagnosticar DAC, anomalias no funcionamento do músculo cardíaco (miocardiopatias), anomalias valvares e cardiopatia congênita (Tabela 51.2). As contraindicações são poucas, embora seja sempre importante lembrar que o cateterismo cardíaco é um procedimento invasivo e que existem alternativas não invasivas para o diagnóstico de cardiopatia isquêmica e valvopatia. As contraindicações absolutas envolvem apenas equipamentos ou ambientes inadequados para a sua realização. As contraindicações relativas dependem da urgência do procedimento e das condições clínicas.

## PROCEDIMENTO DO CATETERISMO

Após a explicação a respeito do procedimento, de suas indicações, riscos e benefícios e a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo paciente, ele é colocado sobre a mesa de cateterismo e posicionado de maneira centralizada sob o braço em C do aparelho radiográfico (e-Figura 51.1). Após um tempo adequado de anestesia, são completadas preparações estéreis, além do campo cirúrgico. Anestesia local é administrada sobre o local do acesso vascular – preferencialmente a artéria radial ou a artéria femoral. Em comparação com o acesso femoral, o acesso pela artéria radial[1b] está associado a menos sangramento e bem como melhores desfechos em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAM CSST) ou com síndromes coronarianas agudas (SCA).[A1-A1d] A artéria é puncionada e é inserido um acesso vascular através do qual o cateter angiográfico avança sobre um fio-

guia com 0,889 mm cuja ponta contém uma mola, que permite a passagem segura e sem traumatismos do cateter até coração. Cateteres com formatos especiais são posicionados no óstio da artéria coronária e são conectados a um coletor para medir a pressão e para a injeção de contraste radiográfico para a realização de arteriografia coronária e de ventriculografia esquerda (quando indicado). Além disso, os dados hemodinâmicos tipicamente são adquiridos para auxiliar a avaliação da função cardíaca em repouso (ou, em alguns casos, após exercício estacionário). Após a angiografia coronária diagnóstica, pode ser realizada uma intervenção coronariana percutânea (ICP) (Capítulo 65) em indivíduos adequados.

**E-FIGURA 51.1 Laboratório moderno de cateterismo cardíaco.** (1) *Gantry* de imageamento anteroposterior. (2) *Gantry* de imageamento lateral com o sistema de raios X à direita do paciente e (3) Intensificador de imageamento do plano lateral à esquerda do paciente. (4) Posição do apoio para cabeça do paciente na mesa do laboratório de cateterismo. (5) Injetor de material de contraste angiográfico. (6) Painel de monitoramento angiográfico e hemodinâmico. (7) Carrinho de emergência. (8) Suporte para transdutor de pressão. (9) Painel de controle para o sistema de imageamento intravascular e para o monitor. (10) Painel de controle para as imagens de raios X. (11) Mesa de controle para os movimentos do sistema de raios X. (12) Proteção de chumbo sob a mesa. (13) Pedais de controle para a fluoroscopia e a cineangiografia.

Ao final do procedimento de cateterismo, os cateteres são removidos e é iniciada a hemostasia no local de punção. Para a abordagem radial, o introdutor arterial é removido com a aplicação de um dispositivo de compressão especializado; o paciente consegue caminhar imediatamente após o procedimento e pode ter alta de 2 a 4 horas após a sua realização. Para a artéria femoral, a hemostasia é alcançada por compressão manual, que exige que o paciente permaneça imóvel no leito por 4 horas, ou pelo

uso de um dispositivo de fechamento vascular enquanto o paciente permanece no leito por um período de 1 a 2 horas; os pacientes em geral recebem alta após 4 a 6 de recuperação.

| Tabela 51.1 | Procedimentos que acompanham a angiografia coronária. |
|---|---|
| **PROCEDIMENTO** | **COMENTÁRIOS** |
| Acesso venoso central: femoral, antecubital, jugular interna, subclávia | O acesso intravenoso é usado para infusão de medicamentos ou soluções em situações de emergência e colocação de marca-passo temporário; a colocação de marca-passo não é obrigatória na maioria das angiografias coronárias |
| Avaliação hemodinâmica, pressões do lado esquerdo do coração, da aorta e do ventrículo esquerdo | Rotina para todos os estudos |
| Pressões combinadas dos lados direito e esquerdo do coração | Não é rotina em casos de DAC, mas é obrigatória para valvopatia cardíaca e é rotineira para insuficiência cardíaca, disfunção ventricular direita, doença pericárdica, miocardiopatia, desvios (shunts) intracardíacos e anomalias congênitas |
| Ventriculografia esquerda | Rotina para todos os estudos; pode não ser feita em pacientes de alto risco com estenose aórtica ou na artéria coronária principal esquerda, |

| | |
|---|---|
| | além de casos de insuficiência cardíaca congestiva grave ou insuficiência renal |
| Angiografia de enxerto (veia safena e artéria torácica [mamária] interna) | Rotina para a realização de CRM |
| Estudos farmacológicos:<br>Avaliação de espasmo coronariano (uso de ergonovina ou acetilcolina e realizado apenas em centros de pesquisa especializados)<br>Uso de vasodilatadores | Conduzidos rotineiramente para angiografia coronária com uso de nitroglicerina (para espasmo coronariano)<br>Óxido nítrico é utilizado para hipertensão pulmonar |
| Aortografia | Rotina para insuficiência aórtica, dissecção e aneurisma da aorta e pode ser realizada em pacientes com estenose aórtica; é rotina para a localização de enxertos não visualizados por angiografia seletiva |
| Estudos eletrofisiológicos cardíacos | Avaliação de arritmias |
| Técnicas intervencionistas e especiais | Intervenção coronariana percutânea: inclui angioplastia por balão, stent farmacológico ou de metal e aterectomia coronariana rotacional<br>Ultrassonografia intravascular e medida da reserva de fluxo fracional |

| | |
|---|---|
| | para avaliar a gravidade funcional de uma estenose coronariana |
| | Valvoplastia por cateter de balão; substituição da valva aórtica por cateter; biopsia miocárdica; fechamento de defeitos do septo interatrial ou de forame oval persistente; perfuração transeptal para a avaliação de valvopatia cardíaca; ablação eletrofisiológica com cateter |
| Dispositivos de fechamento vascular | Rotineiramente disponível para pacientes propensos a sangramentos no acesso arterial femoral |

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença da artéria coronária. Modificada de Kern MJ, ed. *The interventional cardiac catheterization handbook*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

## ANGIOGRAFIA CORONÁRIA

A angiografia coronária registra as imagens das artérias coronárias preenchidas por contraste a partir de vários ângulos utilizando um sistema radiográfico com braço em C móvel. As imagens são exibidas e preservadas em sistemas digitais de imageamento. Para que as imagens radiográficas bidimensionais mostrem a circulação coronariana tridimensional, são necessárias várias angulações do sistema de radiográfico de aquisição de imagens (Figura 51.1). A angiografia coronária documenta o trajeto das artérias coronárias (incluindo origens e ramificações anômalas) e avalia outros atributos de seu lúmen. A angiografia identifica não apenas a existência e a localização das estenoses, como também sua proximidade com ramificações laterais principais e secundárias, além de anomalias luminais (p. ex., trombos), áreas de calcificação e circulação colateral. Todos esses fatores influenciam a decisão e as técnicas utilizadas para a revascularização.

| Tabela 51.2 | Indicações e contraindicações para o cateterismo cardíaco. |
|---|---|

| INDICAÇÕES |
|---|
| Identificação do grau e da gravidade da DAC e avaliação da função ventricular esquerda |
| Avaliação da gravidade de distúrbios miocárdicos ou valvares, como estenose ou insuficiência aórtica, estenose ou insuficiência mitral e diversas miocardiopatias para determinar a necessidade de correção cirúrgica |
| Coletar dados que confirmem e complementem estudos não invasivos |
| Determinação de doença da artéria coronária em pacientes com apresentações clínicas ambíguas ou dor torácica de origem incerta |
| **CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS** |
| Ambientes inadequados |
| Recusa do paciente |
| **CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS** |
| Hipertensão arterial sistêmica grave e não controlada |
| Arritmias ventriculares |
| Acidente vascular encefálico agudo recente |
| Anemia grave |
| Sangramento gastrintestinal ativo |
| Alergia aos meios de contraste radiográfico |
| Insuficiência renal aguda |
| Insuficiência congestiva não compensada (o paciente não consegue ficar deitado) |

| |
|---|
| Estado febril sem explicação ou infecção ativa não tratada |
| Anomalias eletrolíticas (p. ex., hipopotassemia) |
| Coagulopatia grave |
| Gravidez |
| Arritmias descontroladas, hipertensão arterial sistêmica |
| Paciente pouco cooperativo ou recusa do paciente |

DAC = doença da artéria coronária.

## Avaliação de estenoses coronarianas

O grau de uma estenose é relatado mais frequentemente como um percentual estimado visualmente da redução do diâmetro luminal do segmento com o estreitamento mais significativo em comparação com um segmento adjacente angiograficamente "normal" ou não obstruído, como observado na incidência radiográfica com maior gravidade (Figura 51.2). Como o cirurgião vascular/radiologista intervencionista tradicionalmente utiliza uma estimativa da gravidade da estenose, variações de 20% entre as leituras de dois ou mais profissionais experientes são tipicamente esperadas. Contudo, não se deve usar, sobretudo no caso de estenoses na faixa de 40 a 90%, a gravidade de uma estenose isolada para a predição do grau de anomalia fisiológica (fluxo) e de isquemia resultante. Além disso, como a DAC é um processo difuso, irregularidades luminais mínimas na angiografia podem representar DAC significativa, mas não obstrutiva.

O impacto fisiológico preciso ou os detalhes morfológicos de estenoses específicas podem ser avaliados com maior reprodutibilidade com o uso de cateteres especializados e com guias com sensores nas pontas. Por exemplo, lesões com gravidade intermediária (estreitamento de 40 a 90%) sem evidências prévias de isquemia podem ser acessadas com um fio-guia com sensor de pressão para determinação da pressão translesional durante o fluxo de sangue máximo (*i. e.*, hiperemia induzida por adenosina). A razão entre as pressões coronária e aórtica medida com fluxo máximo, chamada de reserva de fluxo fracional, representa o percentual de fluxo normal através da estenose.[1] Lesões estáveis com valores de reserva de fluxo fracional maiores do que 0,80 são consideradas não isquêmicas e,

tipicamente, não exigem revascularização. Por sua vez, uma ICP é justificada para uma lesão com uma reserva de fluxo fracional menor do que 0,80 em um cenário clínico adequado. Durante a realização da ICP, o comprimento da lesão, seu diâmetro real, sua excentricidade e seu grau de calcificação podem ser determinados por ultrassonografia (US) intravascular com aquisição de imagens por cateter ou pela luz refletida por tomografia de coerência óptica (TCO) (e-Figura 51.2). Entretanto, nem a US intravascular nem a TCO substituem a determinação calculada da gravidade de uma estenose pela reserva de fluxo fracional. Intervenções (Capítulo 65) com base em reservas de fluxo fracional conseguem melhorar o desfecho de cardiopatia isquêmica estável[A2-A2c] e aprimorar as decisões a respeito da abordagem em lesões não causadoras de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM SSST).[A3-A3b] Atualmente estão sendo pesquisadas medidas fisiológicas em repouso (não hiperêmicas) alternativas.

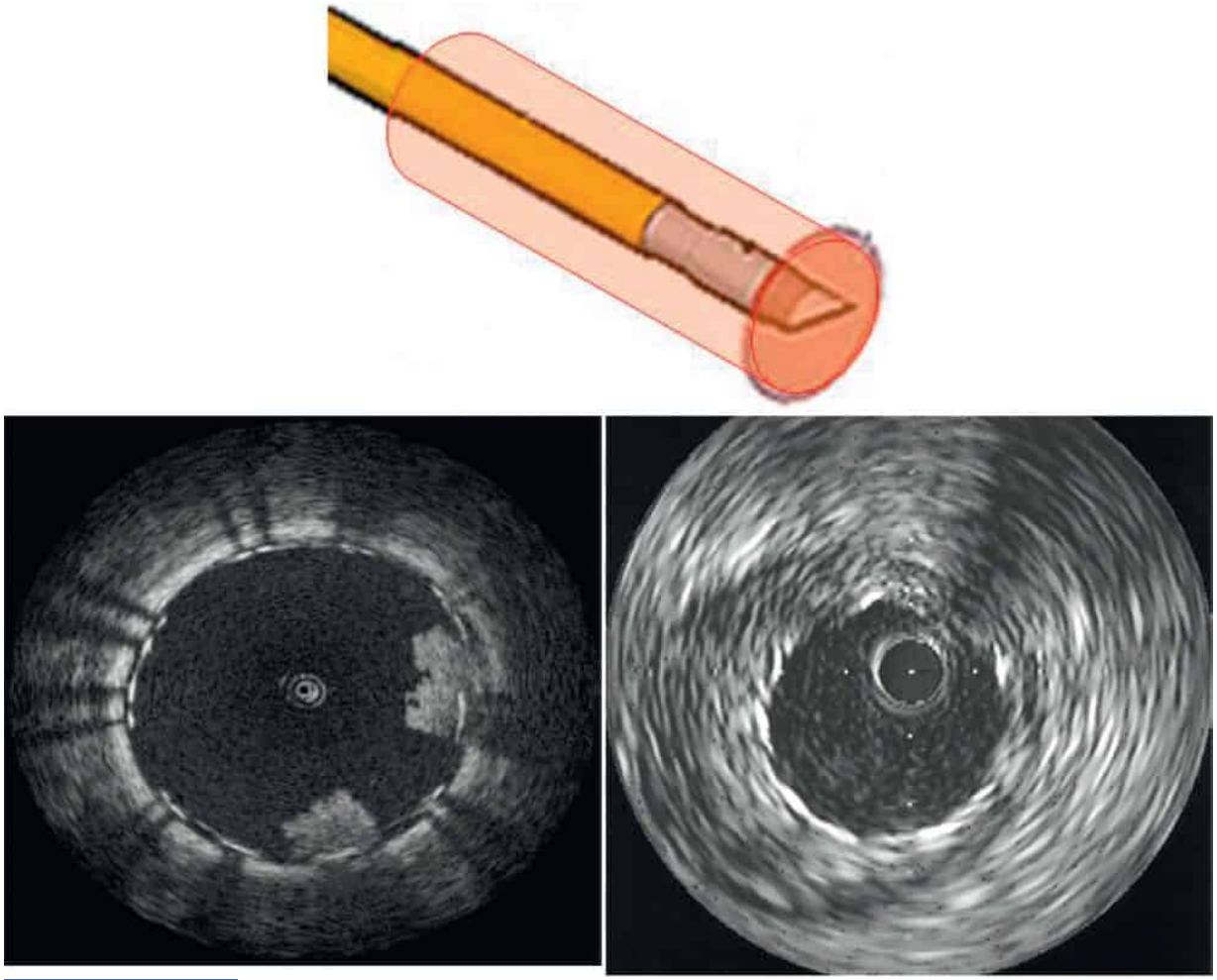

**E-FIGURA 51.2** **Imagem transversal do interior de uma artéria coronária com tomografia de coerência óptica (*esquerda*) e ultrassonografia intravascular (*direita*).**

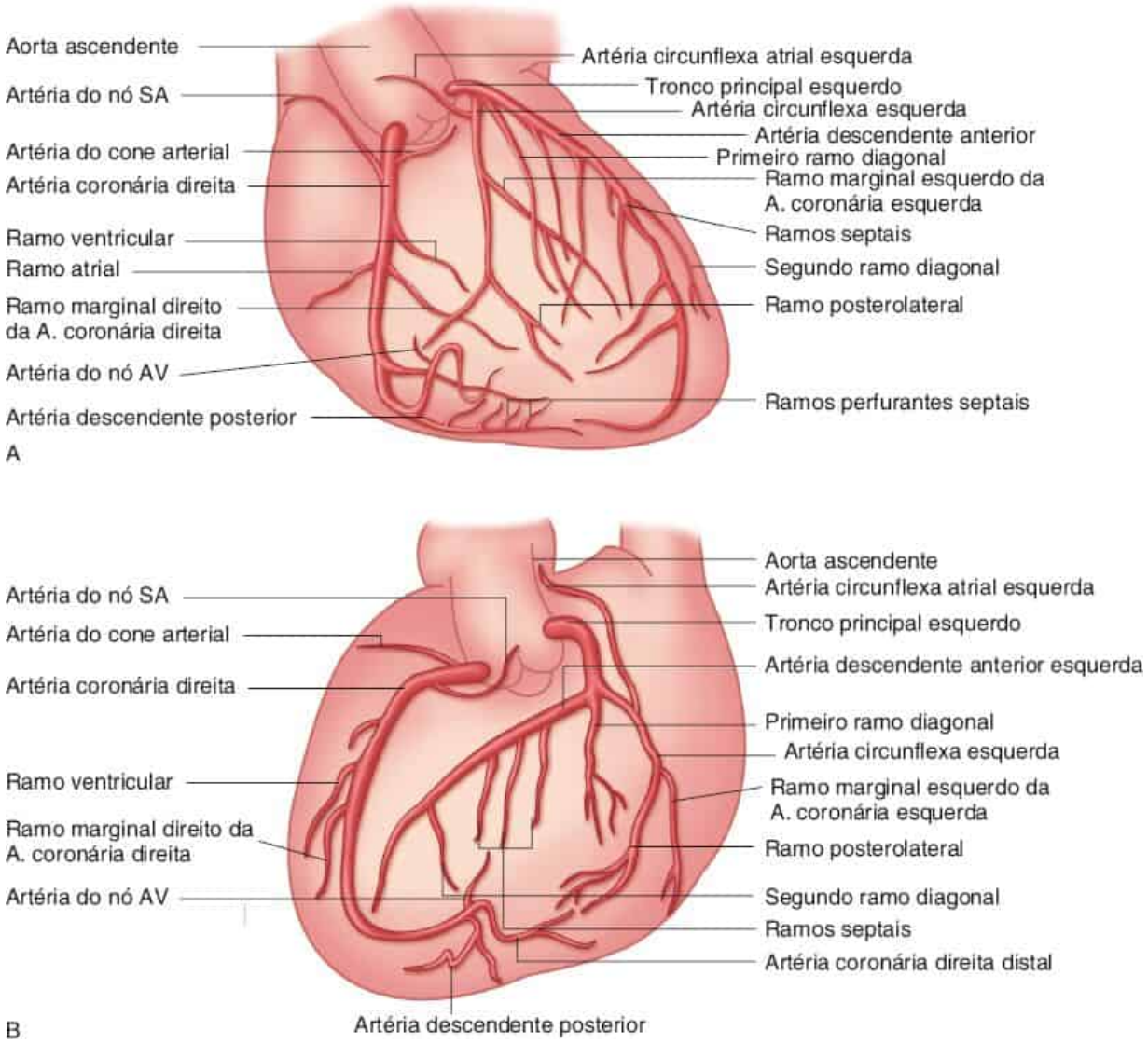


**FIGURA 51.1** **Artérias coronárias.** Vistas oblíquas anterior direita (**A**) e anterior esquerda (**B**). As principais artérias são a artéria esquerda principal, as artérias coronária descendente anterior esquerda, coronária circunflexa e coronária direita. AV = atrioventricular; SA = sinoatrial. (Modificada de Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, et al., eds. *From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters*. Philadelphia: Oxford University Press; 1988.)

**FIGURA 51.2 Exemplo de estenose significativa (*seta*) na artéria coronária direita.**

O grau de colateralização detectado pela angiografia também é importante. Por exemplo, pacientes com cardiopatia isquêmica estável e com circulação colateral significativa apresentam taxa de mortalidade cerca de 35% menor do que os pacientes com baixa colateralização.

## Anomalias das artérias coronárias

Anomalias das artérias coronárias podem ser encontradas em pacientes com síndromes de dor torácica ou em pessoas jovens que sobreviveram à morte súbita. O aspecto angiográfico das anomalias das artérias coronárias nem sempre é bem-definido, e a angiotomografia computadorizada (angio-TC)

(Capítulo 50) se tornou o exame de imagem mais adequado para delinear a origem e o trajeto da anomalia (Figura 51.3). Apesar disso, anomalias das artérias coronárias algumas vezes são reconhecidas primeiro durante uma angiografia coronária invasiva.

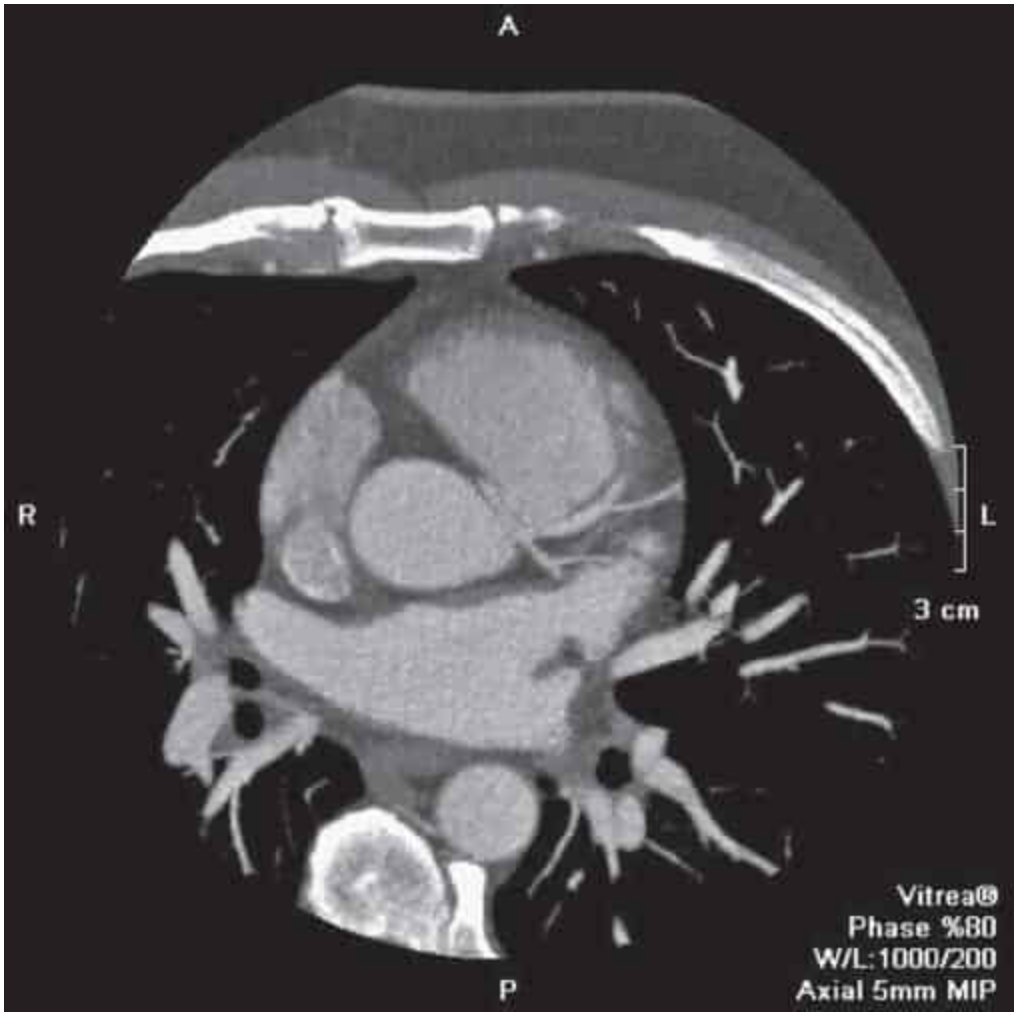


**FIGURA 51.3 Imagem de angiotomografia computadorizada (angio-TC) mostrando a origem da artéria coronária principal esquerda a partir do seio direito de Valsalva e seu trajeto anterior entre a aorta e a artéria pulmonar.**

## Ventriculografia esquerda

A avaliação do ventrículo esquerdo (VE) pode ser uma parte integral de um procedimento de cateterismo cardíaco, embora essa técnica esteja sendo

cada vez mais suplantada por avaliações não invasivas da função ventricular (p. ex., ecocardiografia e ressonância magnética). Um cateter específico para ventriculografia, que possibilita a injeção de contraste radiográfico que extravasa através de múltiplos orifícios, é inserido dentro do VE. Após o registro da pressão no VE, a ventriculografia é realizada pela injeção de contraste radiográfico (aproximadamente 25 a 45 mℓ) sob pressão elevada (1.000 psi) para a aquisição de imagens do movimento da parede do VE (Figura 51.4), além do tamanho da câmara, da existência de regurgitação da valva mitral e do formato da raiz aórtica. O padrão normal de contração do VE é um movimento para dentro, coordenado, uniforme e quase concêntrico em todos os pontos da superfície ventricular interna durante a sístole. As contrações descoordenadas são nomeadas de acordo com sua gravidade (p. ex., hipocinesia moderada ou grave, acinesia e aneurisma-discinesia). Focos de movimento anormal na parede indicam isquemia, infarto ou aneurisma. A fração de ejeção do VE é calculada como um percentual do volume diastólico ejetado (o normal é entre 50 e 70%).

### Intervenções coronarianas percutâneas após o cateterismo

Após a angiografia coronária diagnóstica ser completada, é avaliada a necessidade de revascularização coronariana (Capítulo 65). Se existirem obstruções arteriais coronarianas sintomáticas, pode ser realizada uma ICP ao mesmo tempo, desde que a decisão tenha sido discutida com o paciente e este tenha consentido antecipadamente. Outra opção é indicar intensificação (ou redução) da terapia medicamentosa, ou fornecer dados para discussões sobre cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou uma ICP em uma data posterior.

## COMPLICAÇÕES DO CATETERISMO CARDÍACO

Para o cateterismo cardíaco diagnóstico, os riscos de morte são menores do que 0,2%, menores do que 0,5% para infarto agudo do miocárdio (IAM), menores do que 0,07% para acidente vascular encefálico (AVE), menores do que 0,5% para arritmias sérias e menores do que 1% para complicações vasculares importantes, como trombose, embolia de colesterol (Capítulo

116)[2] e sangramento que exija transfusão ou pseudoaneurisma (Tabela 51.3).[3] Na maioria dos centros com boa experiência em cateterismo cardíaco, os riscos são ainda menores, chegando a 0,8% para o desfecho combinado de morte, IAM, AVC, derrame pericárdico, dissecação coronariana iatrogênica ou cirurgia de revascularização do miocárdio não planejada em 72 h.[3b] As complicações vasculares ocorrem mais frequentemente na abordagem pela artéria femoral em comparação com a artéria radial. A abordagem pela artéria braquial, que é utilizada apenas quando não é possível acesso femoral ou radial, tem a taxa mais elevada de complicações vasculares, enquanto a abordagem da artéria radial apresenta a menor taxa.

Rotineiramente não é prescrito esquema de anticoagulação para um cateterismo diagnóstico. Para a abordagem radial, a anticoagulação preexistente pode, tipicamente, ser mantida sem interrupção. Para pacientes que estejam utilizando varfarina ou novos anticoagulantes orais e o cateterismo será feito pela abordagem femoral, não é necessário interromper a anticoagulação. Entretanto, o risco de sangramento tipicamente será maior, de modo que a anticoagulação frequentemente é interrompida 2 ou 3 dias antes do procedimento. Para um paciente que utilize varfarina após a colocação de prótese valvar mecânica, a substância deverá ser suprimida por cerca de 3 dias antes do cateterismo, a razão normalizada internacional (RNI) deve ser monitorada, e o paciente poderá receber heparina até o momento do procedimento; a varfarina é retomada após o cateterismo.

Para cateterismos eletivos em pacientes com diabetes melito insulinodependente (DMID), metade da dose matinal usual de insulina é administrada na manhã do procedimento para fornecer uma cobertura razoável e evitar hipoglicemia. A metformina deve ser suspensa antes do estudo para evitar a ocorrência de acidose láctica se o paciente apresentar lesão renal aguda induzida pelo contraste, após o cateterismo. Medicamentos para a hipertensão arterial sistêmica e para outros distúrbios clínicos tipicamente são continuados até a manhã do procedimento.

| Tabela 51.3 | Complicações do cateterismo cardíaco. |
|---|---|

| COMPLICAÇÕES MAIS GRAVES |
| --- |
| Morte |
| Acidente vascular encefálico |
| Infarto agudo do miocárdio, choque |
| Taquicardia ou fibrilação ventricular |
| **COMPLICAÇÕES RARAS, PORÉM SÉRIAS** |
| Dissecção aórtica |
| Perfuração cardíaca |
| Tamponamento |
| Insuficiência cardíaca |
| Reação aos agentes de contraste, anafilaxia |
| Nefrotoxicidade |
| Arritmias, incluindo bloqueio atrioventricular (BAV), assistolia, taquiarritmias supraventriculares |
| Hemorragia, local ou retroperitoneal |
| Infecção |
| Reação à injeção de protamina |
| Complicações vasculares, incluindo trombose, embolia, lesão vascular, pseudoaneurisma |

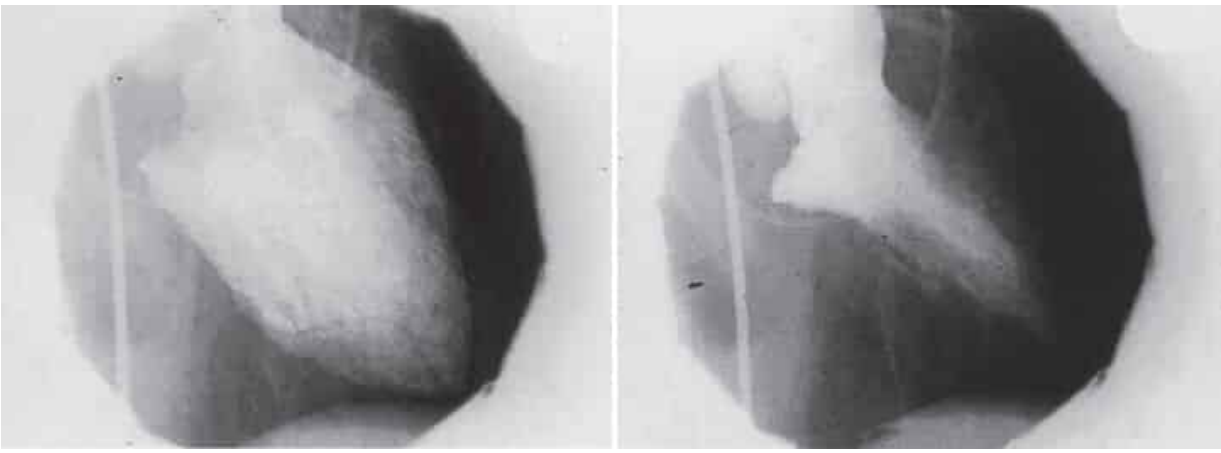

**FIGURA 51.4 Exemplo de ventriculografia esquerda.** O contorno ventricular é observado na diástole (*esquerda*) e na sístole (*direita*).

A nefropatia induzida pelo contraste, que geralmente se torna clinicamente evidente de 2 a 3 dias após o cateterismo, é incomum.[4,4b] com lesão clinicamente significativa em aproximadamente 1,2% dos pacientes.[4c] Pacientes com diabetes melito ou insuficiência renal e pacientes que tenham desidratado por qualquer motivo correm risco 3 a 4 vezes mais elevado de desenvolver lesão renal aguda induzida por contraste. Para pacientes com insuficiência renal e com alto risco de insuficiência renal induzida por contraste por causa de diabetes melito ou desidratação, a hidratação com cloreto de sódio pode ser utilizada para aumentar o volume urinário,[A4] embora dados recentes questionem sua utilidade no cuidado atual em que os pacientes são normalmente mantidos bem hidratados.[A5] O tratamento com *N*-acetilcisteína ou com bicarbonato de sódio não tem valor incremental e não é recomendado rotineiramente para a prevenção de nefropatia induzida por contraste.[A6,A7] A administração antes do procedimento de uma estatina oral (p. ex., rosuvastatina, seja 40 mg na admissão seguidos por 20 mg/dia para pacientes com síndrome coronariana aguda ou 10 mg por 2 dias antes e 3 dias após o procedimento para pacientes com diabetes melito e doença renal crônica) pode reduzir o risco de lesão renal aguda em cerca de 50%.[A8] Nos pacientes com formas avançadas de doença renal crônica que não conseguem tolerar radiocontraste, a ICP pode ser feita sob orientação de ultrassonografia intravascular e medidas fisiológicas.[4d]

As reações adversas ao meio de contraste são raras, com uma incidência geral de menos de 5%, mas são potencialmente sérias. As reações adversas acometem 10 a 12% dos pacientes com história pregressa de alergia e 15% dos pacientes que relataram reação a um exame radiográfico prévio com o uso de contraste. Existem três tipos de alergia ao meio de contraste: manifestações cutâneas e mucosas, respostas anafilactoides menores e da musculatura lisa e respostas anafilactoides cardiovasculares e importantes, envolvendo edema pulmonar ou laríngeo. O pré-tratamento com corticosteroides é útil para a redução de todos os tipos de reação, exceto da urticária. Pacientes que tenham relatado reações alérgicas prévias ao meio de contraste devem ser pré-medicados com prednisona (60 mg VO na noite anterior e na manhã do procedimento) e difenidramina (de 25 a 50 mg VO na manhã do procedimento). Pacientes com reações anafilactoides prévias conhecidas devem ser pré-medicados com esteroides na mesma dose. O tratamento rotineiro com um bloqueador do receptor de histamina do tipo 2 (p. ex., cimetidina) não parece ter efeitos benéficos.

Hipotensão durante e após o cateterismo cardíaco pode ocorrer em virtude de resposta vasovagal, de sangramento retroperitoneal oculto, de isquemia ou IAM ou de tamponamento cardíaco. A hipotensão vasovagal é tratada com reposição volêmica e atropina (0,5 a 1,0 mg intravenosamente). Hipotensão associada a dorsalgia sugere hematoma e sangramento retroperitoneais. A hipotensão decorrente de tamponamento cardíaco, que pode ocorrer após ICP ou outras intervenções cardíacas, exige diagnóstico rápido, pericardiocentese urgente e tratamento da condição subjacente (p. ex., perfuração coronariana) (Capítulo 68).

Congestão pulmonar pode se desenvolver em pacientes com função marginal do VE ou valvopatia cardíaca crítica. A congestão compromete as funções hemodinâmica e respiratória e é uma emergência que deve ser tratada com oxigênio, diuréticos, nitroglicerina, agente inotrópicos, intubação e suporte mecânico do VE (p. ex., balão intra-aórtico, dispositivo de assistência ventricular esquerda percutâneo e oxigenação por membrana extracorpórea), conforme indicado (Capítulo 99).

Dor torácica durante a angiografia coronária é incomum, mas isquemia miocárdica com dor e com mudanças no segmento ST pode ocorrer durante uma ICP (Capítulo 65). O tratamento com nitroglicerina, heparina e

medicamentos antiplaquetários em geral controla a isquemia do miocárdio antes da revascularização (Capítulo 63). Arritmias leves (p. ex., extrassístoles atriais ou ventriculares, episódios curtos de taquicardia supraventricular) são comuns e em geral desaparecem sem tratamento. Taquicardia ou fibrilação ventricular é uma ocorrência rara, mas que exige desfibrilação imediata (Capítulo 57).

## DADOS HEMODINÂMICOS OBTIDOS DURANTE O CATETERISMO CARDÍACO

Dados hemodinâmicos são os registros da pressão e dos sinais de fluxo gerados pelo coração durante o procedimento do cateterismo. Uma onda de pressão é gerada pela contração muscular cardíaca e é transmitida pelo circuito arterial. As ondas de pressão são medidas por cateteres preenchidos por líquido e contendo um transdutor de pressão, que converte a pressão mecânica em um sinal elétrico que é exibido em um monitor de vídeo.

Medidas simultâneas de pressão através das valvas cardíacas são utilizadas frequentemente para diagnosticar a função valvar (estenose ou regurgitação). Além das medidas de pressão, os dados hemodinâmicos também incluem a análise da saturação de oxigênio no sangue nos lados direito e esquerdo do coração para identificar possíveis desvios intracardíacos. O débito cardíaco é medido comumente por termodiluição ou pela técnica de Fick.[5] Os dados hemodinâmicos (Tabela 47.1) possibilitam o cálculo das resistências pulmonar e vascular e das áreas das valvas cardíacas. Os dados hemodinâmicos completos exigem cateterismo dos lados direito e esquerdo do coração e são indicados para a avaliação de dispneia de qualquer etiologia; para confirmar achados ecocardiográficos quando os dados obtidos não são compatíveis com o quadro clínico ou com outros exames; para determinar as condições de valvopatias cardíacas, miocardiopatias ou doenças cardíacas constritivas ou restritivas.

As complicações do cateterismo no lado direito do coração são raras. O distúrbio mais comum é uma arritmia transitória resultante da estimulação mecânica conforme o cateter atravessa a via de saída do ventrículo direito. Em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo (BRE), pode ser necessário

um marca-passo temporário se ocorrer bloqueio do ramo direito (BRD) durante o cateterismo no lado direito do coração.

## Exemplos de hemodinâmica para valvopatia cardíaca

A gravidade de uma estenose valvar é baseada no gradiente de pressão e de fluxo através da valva. Quando houver suspeita de estenose aórtica, um gradiente de pressão transvalvar deve ser obtido sempre que houver conflito entre os dados clínicos e ecocardiográficos (e-Figura 51.3 e Figura 51.5). A área normal da valva aórtica é de 2,5 a 3,5 $cm^2$ em adultos. Estenoses graves da valva aórtica estão associadas a áreas valvares menores do que 1,0 $cm^2$.

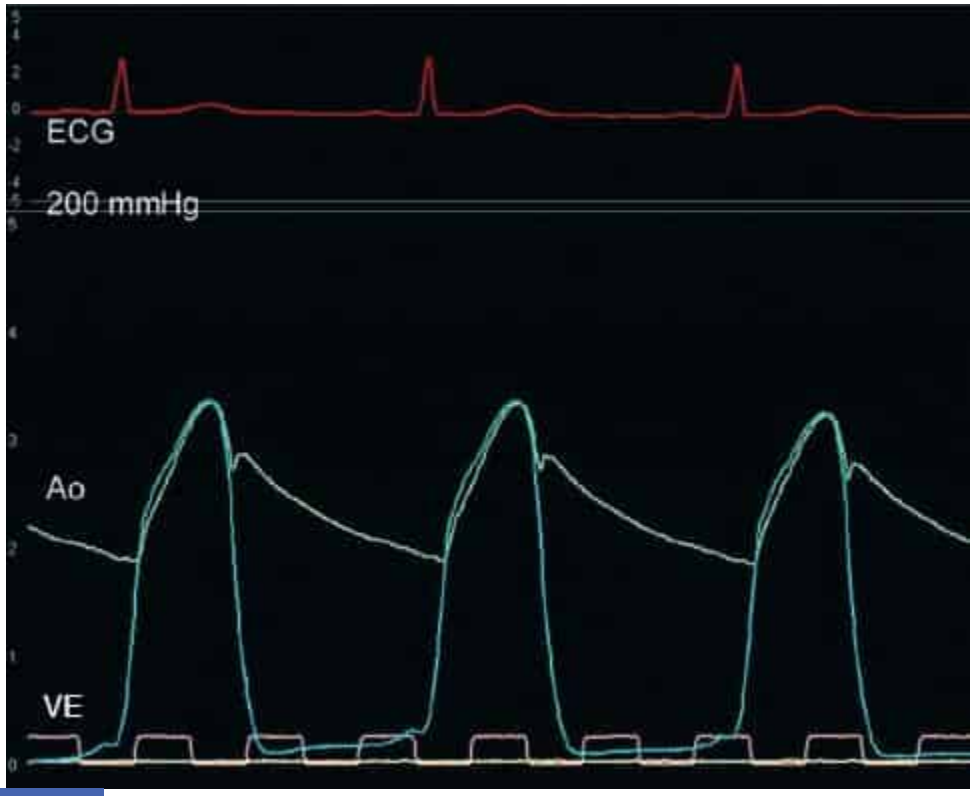


**E-FIGURA 51.3 Pressões ventricular esquerda (*VE*) e aórtica (*Ao*) normais medidas com um cateter transdutor duplo de alta fidelidade.**

Em pacientes com estenose mitral, o gradiente valvar frequentemente é medido com as pressões nos capilares pulmonares e no VE (e-Figura 51.4). A área normal da valva mitral é de 4 a 6 $cm^2$. Áreas menores do que 1,0 a 1,2 $cm^2$ são consideradas estenoses mitrais graves. Nos pacientes com

calcificação anular mitral, que atualmente é a principal causa de estenose mitral em países desenvolvidos, até mesmo um gradiente leve na valva mitral tem importância prognóstica independente.[4e]

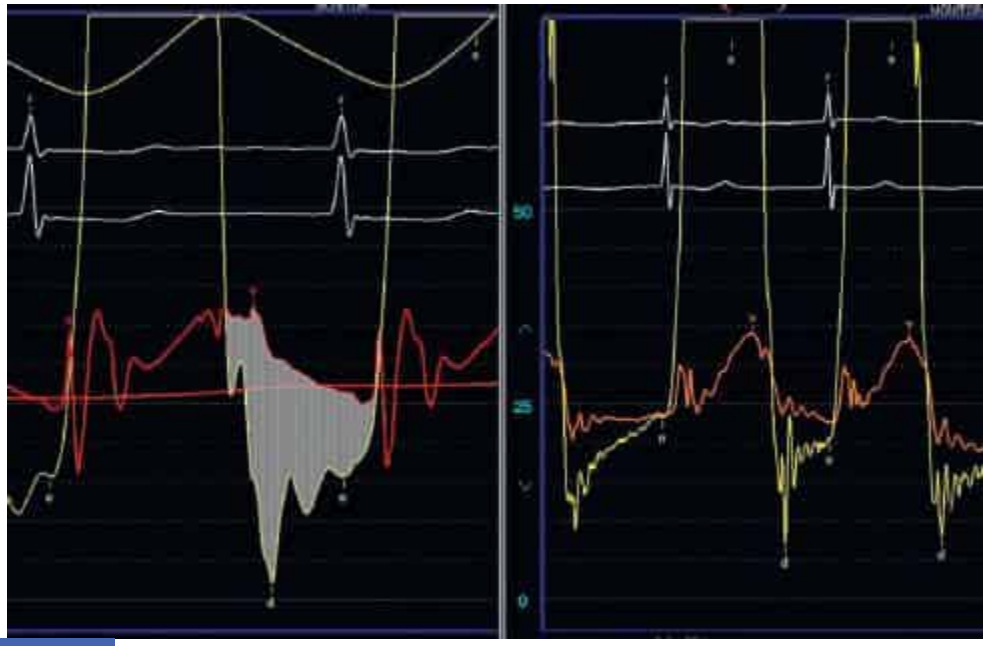

**E-FIGURA 51.4 Estenose mitral.** A diferença entre a pressão capilar pulmonar (PCP, *painel esquerdo* e atrial esquerda no *painel direito*) e a pressão do ventrículo esquerdo (VE) durante a diástole define o gradiente (*área sombreada*) na estenose da valva mitral. A pressão atrial esquerda é mais acurada do que a PCP para a avaliação do gradiente em casos de estenose mitral.

Em pacientes com regurgitação mitral, o estudo hemodinâmico frequentemente mostra uma onda *v* grande característica no traçado dos capilares pulmonares (e-Figura 51.5). Durante a ventriculografia esquerda, a classificação angiográfica da regurgitação mitral ocorre em uma escala de gravidade semiquantitativa que varia de 1 a 4, com base no fluxo retrógrado de material de contraste observado do VE para o átrio esquerdo através da valva mitral incompetente. Na regurgitação mitral angiográfica de grau 1 há pequeno refluxo de material de contraste para o átrio esquerdo que é esvaziado imediatamente; o grau 2 mostra material de contraste preenchendo o átrio esquerdo em três contrações com densidade moderada; o grau 3 mostra material de contraste preenchendo imediatamente o átrio esquerdo, com densidade moderada e que persiste por 2 ou 3 contrações; e o grau 4 mostra material de contraste preenchendo todo o átrio esquerdo,

frequentemente até o apêndice atrial, com densidade igual à do VE por várias contrações após a injeção.

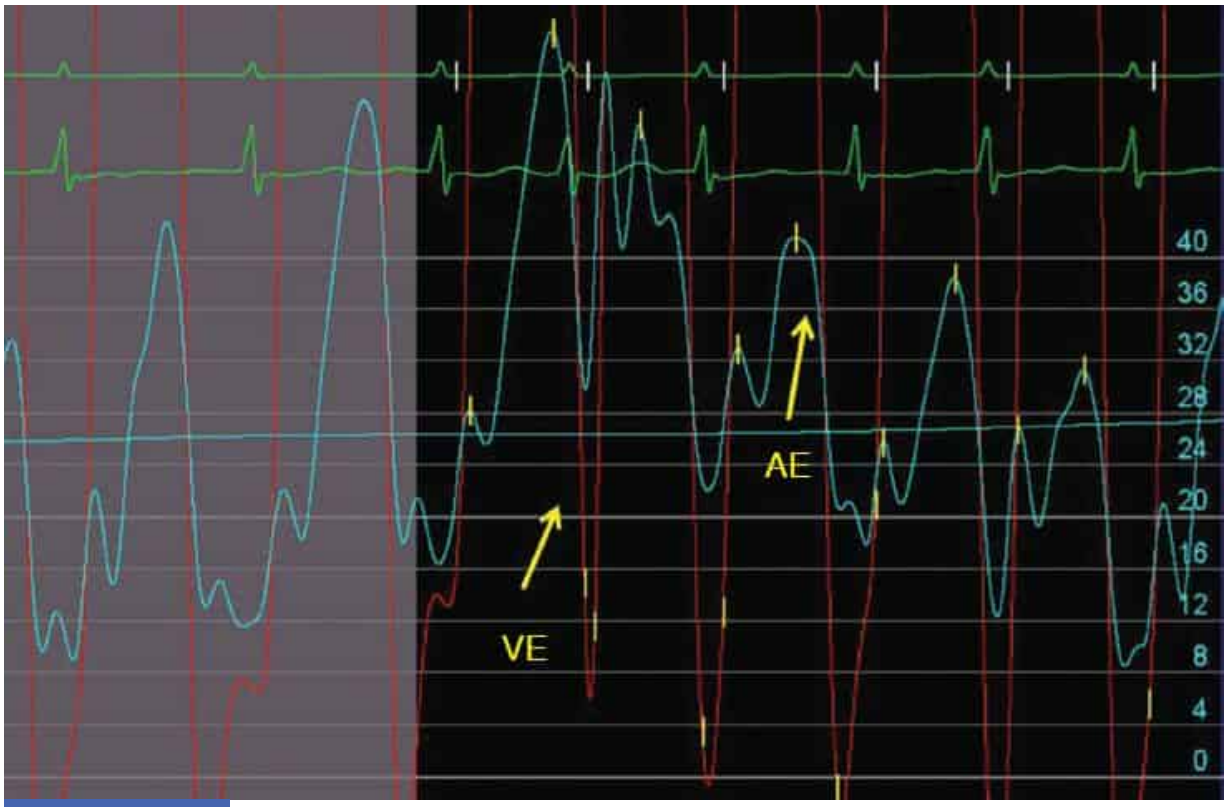


**E-FIGURA 51.5 Traçados hemodinâmicos em um paciente com regurgitação mitral caracterizada por uma onda *v* gigante na pressão atrial esquerda.** A onda *v* gigante da regurgitação mitral grave observada no traçado de pressão do átrio esquerdo (AE) (*azul*) em comparação com o traçado de pressão do ventrículo esquerdo (VE) (*vermelho*) em uma escala de 0 a 40 mmHg.

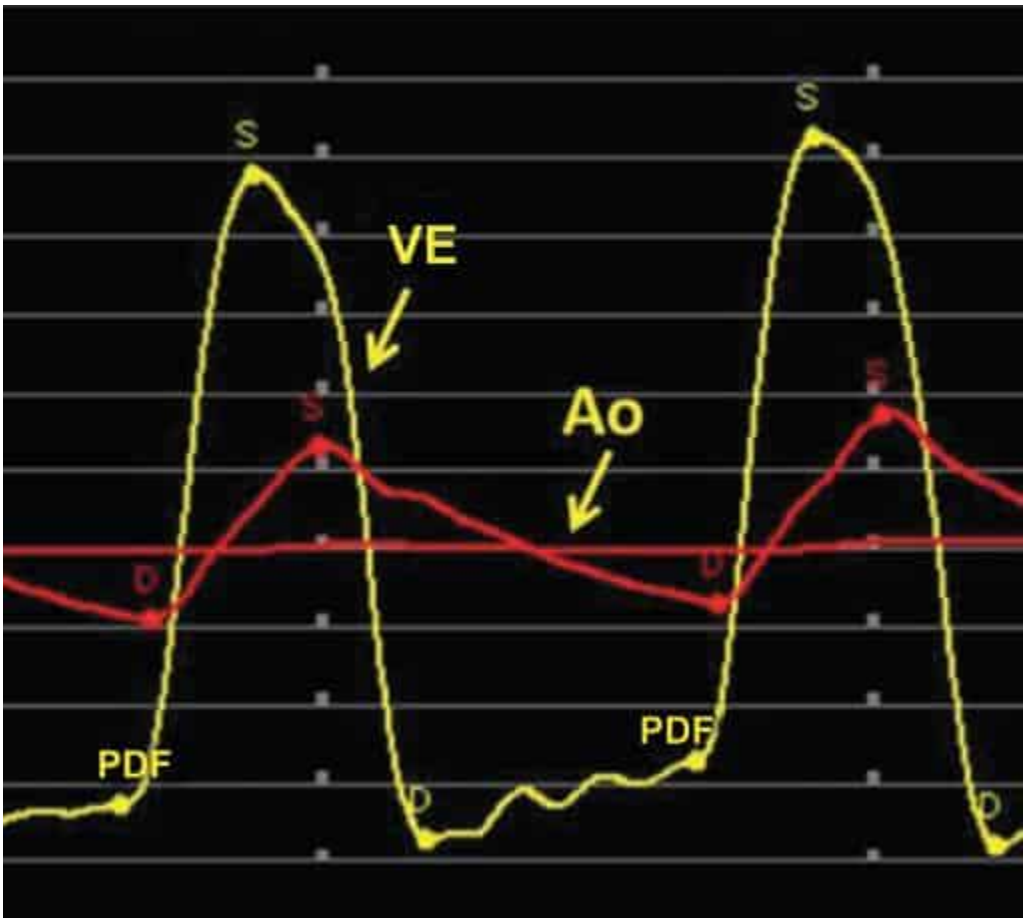


**FIGURA 51.5 Hemodinâmica da estenose aórtica.** As pressões aórtica (*Ao*) e do ventrículo esquerdo (*VE*) em um paciente com estenose aórtica são medidas com um cateter com lúmen duplo. D = ponto mais precoce da pressão diastólica no VE; PDF = pressão diastólica final; S = pico de pressão no VE (sístole).

## PROCEDIMENTOS ADICIONAIS REALIZADOS NO LABORATÓRIO DE CATETERISMO

### Angiografia não cardíaca

Outros estudos angiográficos cardiovasculares que podem acompanhar a angiografia coronária e a ventriculografia esquerda incluem aortografia (Capítulo 69), angiografia pulmonar (Capítulo 74) e angiografia vascular periférica da aorta, dos grandes vasos (incluindo as artérias carótidas), das

artérias ilíacas e dos membros inferiores (Capítulos 71 e 72) ou das artérias renais (Capítulo 116).

### Estudos eletrofisiológicos e técnicas de ablação

Um estudo eletrofisiológico (EEF) é um procedimento invasivo que envolve a colocação de cateteres contendo eletrodos multipolares em vários locais intracardíacos (Capítulo 56). Os propósitos gerais de um EEF são caracterizar as propriedades eletrofisiológicas do sistema de condução, induzir e analisar o mecanismo da arritmia e avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas. Os cateteres e eletrodos são colocados rotineiramente no átrio direito, através do anel da valva tricúspide na área do nó atrioventricular e do feixe de His (fascículo atrioventricular), no ventrículo direito, no seio coronário e, algumas vezes, no VE. O EEF é utilizado rotineiramente no manejo clínico de pacientes com arritmias supraventriculares e ventriculares (Capítulos 58 e 59). Esses estudos também podem ser utilizados para orientar procedimentos terapêuticos de ablação para arritmias sintomáticas e/ou malignas.

## INTERVENÇÕES EM DOENÇAS CARDÍACAS ESTRUTURAIS

### Cateterismo cardíaco transeptal

O acesso transeptal pelo uso de um cateter longo contendo uma agulha para puncionar a membrana septal atrial fina no local da fossa oval possibilita a colocação de um cateter no átrio esquerdo e, então, no VE. A punção transeptal é uma técnica estabelecida utilizada para a aquisição de dados hemodinâmicos precisos e de alta qualidade para pacientes com estenose aórtica, valvopatia mitral (tanto estenose quanto regurgitação), miocardiopatia hipertrófica (gradiente de obstrução da via de saída) e para fornecer acesso para técnicas de valvoplastia mitral (Capítulo 66). As punções transeptais também são utilizadas para intervenções na valva mitral e para o fechamento via cateter de apêndice atrial esquerdo (aurícula esquerda segundo a Terminologia Anatômica). Os riscos do cateterismo

transeptal – que incluem perfurações na raiz aórtica, no seio coronário ou na parede livre posterior do átrio – são potencialmente letais.

## Biopsia endomiocárdica

Os procedimentos de biopsia endomiocárdica utilizam um acesso venoso (veia jugular interna ou veia femoral) para a inserção de um biótomo de metal flexível para a obtenção de quatro a seis fragmentos de 1 μℓ do miocárdio ventricular direito. Existem duas indicações definitivas para a biopsia endomiocárdica: o monitoramento da rejeição de transplante cardíaco (Capítulo 53) e a detecção de cardiotoxicidade por antraciclina (Capítulo 54). Outras indicações em pacientes selecionados incluem o diagnóstico de miocardiopatia e de miocardite e a diferenciação entre miocardiopatias restritiva e constritiva.

## Outros procedimentos

A pericardiocentese (Capítulo 68) e a ICP (Capítulo 65) são realizadas no laboratório de cateterismo com indicações específicas. Outros procedimentos incluem valvoplastia por cateter-balão[a] e a substituição da valva aórtica por cateterismo em casos de valvas estenóticas (Capítulo 66),[6] intervenções na valva mitral (em casos de estenose ou regurgitação), fechamento de defeito de septo interatrial (comunicação interatrial [CIA]) ou de persistência de forame oval (Capítulo 61) e fechamento de apêndice atrial esquerdo para a prevenção de AVE em casos de fibrilação atrial (Capítulo 58).

A1. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-2476.

A1b. Andò G, Capodanno D. Radial versus femoral access in invasively managed patients with acute coronary syndrome: a systematic

review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:932-940.

A1c. Le May M, Wells G, So D, et al. Safety and efficacy of femoral access vs radial access in STsegment elevation myocardial infarction: the SAFARI-STEMI randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:126-134.

A1d. Chiarito M, Cao D, Nicolas J, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021. [Epub ahead of print.]

A2. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.

A2b. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208-1217.

A2c. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1853-1860.

A3. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.

A3b. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36:100-111.

A4. Chong E, Poh KK, Lu Q, et al. Comparison of combination therapy of high-dose oral N-acetylcysteine and intravenous sodium bicarbonate hydration with individual therapies in the reduction of Contrast-induced nephropathy during cardiac catheterisation and percutaneous coronary intervention (CONTRAST): a multi-centre, randomised, controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015;201:237-242.

A5. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated

contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:1312-1322.

A6. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:406-416.

A7. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-614.

A8. Wang N, Qian P, Yan TD, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016;206:143-152.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia D, Harbaoui B, van de Hoef TP, et al. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance—practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. *PLoS ONE*. 2019;14:1-16.

1b. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, et al. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cariovasc Interv*. 2018;11:1-21.

2. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: an under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018;31:407-415.

3. Slicker K, Lane WG, Oyetayo OO, et al. Daily cardiac catheterization procedural volume and complications at an

academic medical center. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6:446-452.

3b. Al-Hijji MA, Lennon RJ, Gulati R, et al. Safety and risk of major complications with diagnostic cardiac catheterization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:1-9.

4. Sedhai YR, Golamari R, Timalsina S, et al. Contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: culprits, consequences and predictors. *Am J Med Sci*. 2017;354:462-466.

4b. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2019;380:2146-2155.

4c. Weisbord SD, Palevsky PM, Kaufman JS, et al. Contrast-associated acute kidney injury and serious adverse outcomes following angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1311-1320.

4d. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Nazif T, et al. Imaging- and physiology-guided percutaneous coronary intervention without contrast administration in advanced renal failure: a feasibility, safety, and outcome study. *Eur Heart J*. 2016;37:3090-3095.

4e. Bertrand PB, Churchill TW, Yucel E, et al. Prognostic importance of the transmitral pressure gradient in mitral annular calcification with associated mitral valve dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41:4321-4328.

5. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking (VA CART) program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1090-1099.

6. Fiorilli PN, Anwaruddin S, Zhou E, et al. Catheterization laboratory: structural heart disease, devices, and transcatheter aortic valve replacement. *Anesthesiol Clin*. 2017;35:627-639.

**Qual dos seguintes pacientes é indicado para cateterismo cardíaco?**

A. Homem de 60 anos com desconforto torácico atípico, sem fatores de risco para doença da artéria coronária, resultado negativo de teste de esforço e alívio dos sintomas com famotidina.

B. Homem de 67 anos e cirurgia de revascularização de miocárdio prévia que se encontra assintomático e completamente ativo e agora quer adquirir um novo seguro de vida.

C. Mulher de 39 anos com dispneia e um clique mesodiastólico durante o exame físico.

D. Homem de 41 anos com palpitações.

E. Homem de 53 anos com palpitações, hipertensão arterial sistêmica controlada com betabloqueadores e ácido acetilsalicílico (AAS) e defeito reversível na cintilografia de perfusão sob estresse.

Concluir questão

**Qual dos pacientes a seguir corre o maior risco de complicações pelo cateterismo cardíaco?**

- A. Mulher de 82 anos com hipertensão arterial sistêmica.
- B. Homem de 76 anos e concentração de creatinina de 1,7 mg/dℓ.
- C. Mulher de 61 anos e índice de massa corporal (IMC) de 28.
- D. Homem de 58 anos e sopro cardíaco.
- E. Mulher de 40 anos e história pregressa de síncope.

Concluir questão

**Qual das condições a seguir não exige a realização de um estudo hemodinâmico cardíaco direito?**

- A. Insuficiência sistólica ventricular esquerda.
- B. Insuficiência diastólica ventricular esquerda.
- C. Doença pericárdica.
- D. Estenose aórtica.
- E. Doença grave em três artérias coronárias.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é uma contraindicação absoluta para o cateterismo cardíaco?**

- A. Taquicardia ventricular.
- B. Sepse.
- C. Equipamento inadequado de aquisição de imagens.
- D. Hipertensão arterial sistêmica descontrolada.
- E. Concentração sérica de creatinina de 2,4 mg/dℓ.

Concluir questão

**Qual das anomalias coronarianas a seguir está associada à morte súbita?**

- A. Uma artéria coronária direita se originando no seio coronário esquerdo.
- B. Uma artéria coronária direita se originando na válvula semilunar anterior da valva aórtica.
- C. Uma artéria coronária esquerda que se origina na válvula semilunar direita da valva aórtica e que passa entre a aorta e a artéria pulmonar.

D. Uma artéria coronária circunflexa que surge a partir da válvula semilunar direita da valva aórtica e passa entre as artérias aorta e pulmonar.

E. Uma artéria coronária circunflexa que surge a partir da válvula semilunar direita da valva aórtica e que passa atrás da aorta.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes, 2017, em http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/05_diretriz_valvopatias.pdf.

52

# INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

JOSEPH G. ROGERS E CHRISTOPHER M. O'CONNOR

## DEFINIÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica que ocorre quando anomalias na estrutura e na função do miocárdio prejudicam o débito cardíaco ou diminuem o enchimento ventricular.[1] Os aspectos característicos da síndrome da insuficiência cardíaca incluem dispneia, fadiga, pouca tolerância ao exercício e edema. A congestão é uma característica comum, porém não é universal, de modo que o termo *insuficiência cardíaca congestiva* não é mais utilizado.

## EPIDEMIOLOGIA

O risco de insuficiência cardíaca ao longo da vida varia entre 20 e 45%, dependendo da idade e da etnia. A prevalência de insuficiência cardíaca continua a aumentar por causa do aumento da sobrevida a longo prazo de pacientes com outros tipos de cardiopatia e de sua forte associação à idade avançada.[2] Mais de 40% das pessoas com mais de 85 anos têm insuficiência cardíaca[3] e mais de oito milhões de pessoas nos EUA terão insuficiência cardíaca em 2030. Nos EUA, a insuficiência cardíaca é a principal causa de hospitalização em pacientes com mais de 65 anos e, uma vez que um paciente tenha sido hospitalizado por insuficiência cardíaca, o risco de re-hospitalização em 30 dias é de 25% e o risco de morte em até 30 dias após a alta é de 10%. Embora a sobrevida tenha melhorado, as taxas absolutas de mortalidade por insuficiência cardíaca permanecem em cerca de 50% nos 5 anos seguintes ao diagnóstico.

Aproximadamente metade dos pacientes com insuficiência cardíaca tem fração de ejeção preservada. Em comparação com os pacientes portadores de insuficiência cardíaca, mas com fração de ejeção reduzida, os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada tendem a ser mais velhos e mulheres com história pregressa de hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. A taxa de mortalidade dos pacientes com fração de ejeção preservada é um pouco menor do que dos pacientes com fração de ejeção reduzida, mas ainda é mais elevada do que a população geral com a mesma idade. As taxas de hospitalização e re-hospitalização são compatíveis para os pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente de sua fração de ejeção.

## Disparidades

Os afro-americanos correm risco aumentado de incidência de insuficiência cardíaca em comparação com os norte-americanos brancos e eles também têm hospitalizações mais frequentes. Os afro-americanos com insuficiência cardíaca também apresentam taxa de mortalidade mais elevada do que da população branca. Os motivos para essas disparidades são multifatoriais e incluem diferenças na etiologia da insuficiência cardíaca, na prevalência das comorbidades, no estado socioeconômico e na resposta a terapias.

Nos EUA, os hispânicos representam uma fração crescente de pacientes com insuficiência cardíaca. Embora os estudos em grande escala sejam limitados, dados preliminares sugerem que essa população seja particularmente vulnerável à insuficiência cardíaca.

## Classificação

A classificação da insuficiência cardíaca leva em consideração o estado da doença e de sua progressão, o grau de intolerância ao exercício (Capítulo 45), a medida da função cardíaca pela fração de ejeção e sua causa.[4] Na primeira abordagem, a insuficiência cardíaca é classificada por sua progressão ao longo de quatro estágios, desde um estado pré-patológico até o de sintomas avançados (Figura 52.1). A segunda abordagem avalia os estados funcionais com o uso de sistemas de classificação padronizados, como a classificação da New York Heart Association, o sistema da

Canadian Cardiovascular Society ou outras medidas validadas de tolerância ao exercício (Tabela 45.5). O estado funcional é o modo mais adequado para compreender as limitações de um paciente e o impacto da insuficiência cardíaca na sua qualidade de vida. Ele também está relacionado com o prognóstico e é utilizado comumente como uma análise secundária nos ensaios clínicos. A terceira abordagem descreve a insuficiência cardíaca com base na fração de ejeção. Esse método estratifica os pacientes em indivíduos com fração de ejeção reduzida (< 40%), intermediária (40 a 50%) e preservada (> 50%). Essa abordagem também ajuda a compreender os processos fisiopatológicos do paciente e ajuda a guiar terapias adequadas. A classificação baseada em etiologia, em geral isquêmica *versus* não isquêmica (Capítulo 54), é útil para guiar a avaliação diagnóstica e para adequar o tratamento.

## Causas da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca tem várias causas (Tabela 52.1). Nos países desenvolvidos, a doença da artéria coronária (DAC), habitualmente com um infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, contribui para quase 70% dos casos de insuficiência cardíaca (Capítulo 64). Comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e obesidade são comumente associadas à insuficiência cardíaca.[5] Doenças do miocárdio (Capítulo 54), das valvas (Capítulo 66) e do pericárdio (Capítulo 68), bem como endocrinopatias, anomalias metabólicas e condições genéticas[5b] podem causar insuficiência cardíaca. Quimioterapia (p. ex., antraciclinas e trastuzumabe; Capítulo 169) e radioterapia torácica (Capítulo 17) podem danificar o miocárdio. Disfunções miocárdicas reversíveis causadas pela exposição a toxinas (p. ex., cocaína [Capítulo 31] e ingestão excessiva de álcool etílico [Capítulo 30]), pela taquicardia persistente (Capítulos 58 e 59) e por estresse mental/emocional significativo (p. ex., miocardiopatia Takotsubo [Capítulo 54]) podem causar disfunção ventricular que melhora após a remoção do agente causal. A insuficiência cardíaca direita é causada, mais frequentemente, por insuficiência cardíaca esquerda, mas também pode resultar de doença tromboembólica pulmonar (Capítulo 74), doença pulmonar crônica (Capítulos 82 e 86) e hipertensão arterial pulmonar (Capítulo 75).[5c]

Os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a sobrecarga da insuficiência cardíaca variam em cada região. Por exemplo, a miocardiopatia de Chagas (Capítulo 54) é prevalente na América Central e na América do Sul. Valvopatia reumática é uma causa comum de insuficiência cardíaca em países em desenvolvimento, mas é infrequente em países desenvolvidos.

| **Tabela 52.1** | **Causas de insuficiência cardíaca.** |
|---|---|
| DAC ou IAM prévio ou lesão isquêmica | |
| Hipertensão arterial sistêmica | |
| Distúrbios familiares e genéticos, incluindo miocardiopatia dilatada, miocardiopatia hipertrófica, doenças de armazenamento e distrofias musculares | |
| Doenças valvares: estenose ou regurgitação valvar | |
| Danos induzidos por agentes tóxicos/medicamentos, incluindo quimioterapia prévia | |
| Processos infiltrativos, como sarcoide, amiloide e hemocromatose (*i. e.*, miocardiopatia restritiva) | |
| Disfunção relacionada com arritmia, incluindo miocardiopatia induzida por contração ventricular prematura e disfunção relacionada com taquiarritmia atrial | |
| Miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito | |
| Doença cardíaca pulmonar, incluindo *cor pulmonale* | |
| Agentes infecciosos, incluindo infecções virais e doença de Chagas | |
| Lesão miocárdica imunomediada | |

| |
|---|
| Desvios (*shunts*) intracardíacos e extracardíacos |
| Pericardite constritiva (*i. e.*, processos não miocárdicos) |
| Distúrbios nutricionais, como beribéri |
| Doença cardíaca inflamatória, como lúpus eritematoso sistêmico |
| Estados de alto débito cardíaco como anemia crônica e tireotoxicose |

DAC = doença da artéria coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio.

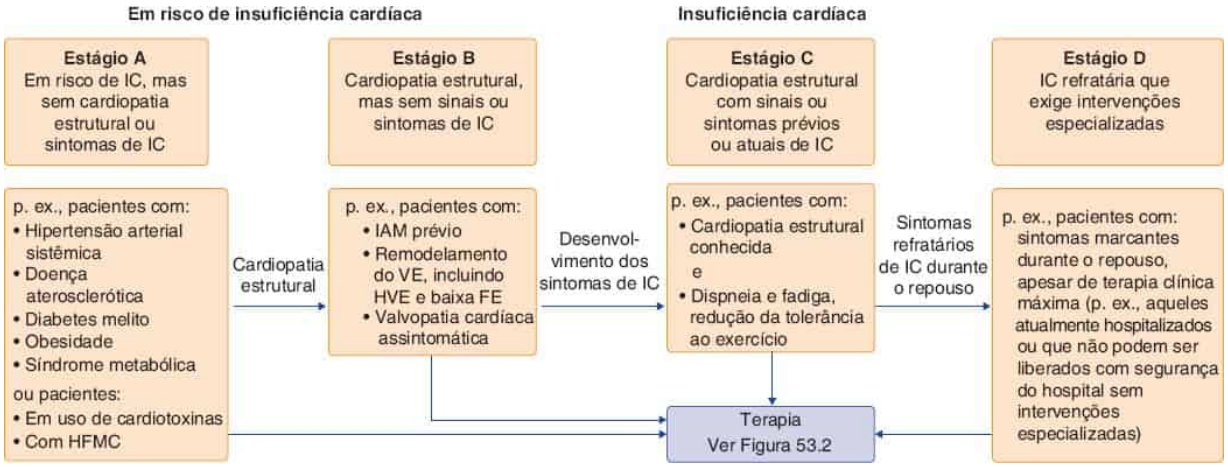


**FIGURA 52.1 Estágios da insuficiência cardíaca.** FE = fração de ejeção; HFMC = história familiar de miocardiopatia; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio. (Modificada de Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-e82.)

O grande número de causas potenciais de insuficiência cardíaca pode desafiar o médico. A descompensação aguda da insuficiência cardíaca pode

estar relacionado com a piora da causa primária, com um novo distúrbio cardíaco ou pulmonar, com a influência de outros estados patológicos que requeiram aumento do débito cardíaco, com uma baixa adesão à terapia farmacológica ou com a adição de medicamentos utilizados para o tratamento de outras condições (Tabela 52.2). Como resultado, o uso de uma abordagem sistemática para a avaliação clínica é crucial. Alguns pacientes apresentarão insuficiência cardíaca descompensada que exige hospitalização, enquanto outros terão insuficiência cardíaca como uma comorbidade durante a hospitalização por outro problema.

## BIOPATOLOGIA

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca (Tabela 52.3). A contribuição relativa desses mecanismos para as manifestações fisiopatológicas globais da insuficiência cardíaca (e-Figura 52.1) varia em cada paciente.

**E-FIGURA 52.1 Fisiopatologia da insuficiência cardíaca.** Os fatores que contribuem e exacerbam os processos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca.

## Insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção

Um dogma central da insuficiência cardíaca é que uma anomalia na função miocárdica é responsável pela incapacidade de o coração bombear sangue em uma frequência adequada às necessidades do metabolismo tecidual ou que o coração consegue satisfazer essas necessidades apenas nas situações de pressões de enchimento elevadas. A biopatologia do coração insuficiente resulta de regulação inadequada de várias vias neuro-hormonais que reduzem a contratilidade cardíaca intrínseca e que causam o remodelamento ventricular prototípico (Capítulo 47). Alterações na matriz extracelular e fibrose aumentam o teor de tecido conjuntivo e prejudicam ainda mais as

funções sistólica e diastólica (Capítulo 47). Várias vias neuro-hormonais regulam a fibrose miocárdica, incluindo aldosterona, metaloproteinases de matriz, inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPS; do inglês, *tissue inhibitors of metalloproteinases*), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e ST2.

A ativação do sistema nervoso adrenérgico é importante no desenvolvimento e na progressão da disfunção ventricular esquerda. A redução da pressão de pulso ativa barorreceptores arteriais e estimula a atividade do sistema nervoso simpático, aumentando os níveis de norepinefrina circulante e aumentando a liberação de norepinefrina por vários órgãos, incluindo o coração. A exposição dos miocardiócitos a níveis cronicamente elevados de norepinefrina reduz a densidade de seus receptores beta-adrenérgicos, diminui as vias de sinalização e é diretamente tóxica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona, que também é ativado relativamente cedo na insuficiência cardíaca, causa vasoconstrição e retenção de sódio. Os supostos mecanismos de indução incluem hipoperfusão renal, estímulo do sistema beta-adrenérgico e hiponatremia. As ativações adrenérgicas e do sistema renina-angiotensina-aldosterona estimulam o coração insuficiente e ajudam a circulação a curto prazo. Entretanto, com o passar do tempo, a ativação prolongada desses sistemas causa remodelamento inadequado e disfunção ventricular adicional. Além disso, o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona são corregulados, de modo que o aumento da atividade de cada uma dessas vias estimula o aumento simultâneo na outra.

| **Tabela 52.2** | **Fatores que precipitam descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica.** |
|---|---|
| Isquemia ou infarto do miocárdio | |
| Arritmias | |
| Piora da hipertensão arterial sistêmica | |
| Piora da regurgitação mitral ou tricúspide | |
| | |

| |
|---|
| Uso de medicamentos que pioram a insuficiência cardíaca (antagonistas de cálcio, betabloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides, agentes antiarrítmicos, fármacos quimioterápicos e hipoglicemiantes) |
| Incapacidade de aderir ao manejo direcionado por diretrizes |
| Imprudência dietética |
| Sobrecarga de volume iatrogênica (transfusão, administração de líquido) |
| Consumo de álcool |
| Febre ou infecção |
| Anemia |
| Anomalias da tireoide |
| Exposição a toxinas ambientais |
| Exposição a altitudes elevadas |
| Gravidez |

| **Tabela 52.3** | **Mecanismos biopatológicos da insuficiência cardíaca.** |
|---|---|
| Hemodinâmica | |
| Neuro-hormônios | |
| Interações cardiorrenais | |
| Ciclo anormal de cálcio | |
| Morte celular | |
| Genética do miocárdio | |

Os peptídios natriuréticos equilibram a ação vasoconstritora e de retenção de sódio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, promovendo dilatação arterial e venosa, natriurese e diurese. O grau da ativação da via natriurética é um marcador da gravidade da insuficiência cardíaca e está associado a desfechos adversos, incluindo o risco de hospitalização e morte.[6]

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam níveis elevados de endotelina e de vasopressina. A vasopressina induz vasoconstrição por intermédio de um receptor vascular ($V_1$) e reduz a depuração (*clearance*) de água livre por intermédio de um receptor nos túbulos renais ($V_2$). A endotelina causa vasoconstrição prolongada, reduz a taxa de filtração glomerular e promove constrição nas arteríolas pulmonares.

As interações cardiorrenais destacam o papel integral da disfunção renal na piora da insuficiência cardíaca, com ambos os órgãos contribuindo para a retenção de sódio e água. Na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, os rins são anatômica e estruturalmente normais, mas a congestão venosa passiva e a redução da perfusão renal contribuem para o agravamento da função renal e para o desenvolvimento de um ciclo vicioso de disfunção progressiva em ambos os sistemas. A insuficiência renal pode limitar a habilidade do uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Ciclos anormais de cálcio reduzem o teor de cálcio no retículo sarcoplasmático por causa de um vazamento diastólico através de receptores de rianodina alterados. A redução do teor de cálcio no retículo sarcoplasmático altera as interações da miosina cardíaca com os miofilamentos de actina durante a contração. Além disso, a perda na função da SERCA2a (ATPase 2a de transporte de cálcio do retículo sarcoendoplasmático) cardíaca, que é responsável pela remoção do cálcio citoplasmático, afeta o relaxamento ventricular e promove a disfunção diastólica.

Em todos os tipos de insuficiência cardíaca, vários estímulos (p. ex., níveis elevados de neuro-hormônios, ativação adrenérgica, mecanismos inflamatórios e exposição a toxinas) aumentam a morte celular. Níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias (incluindo fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β e interleucina-6) induzem disfunção contrátil,

fibrose miocárdica e necrose dos miocardiócitos, possivelmente pela mediação de algumas das respostas deletérias das catecolaminas e da angiotensina II.

A taquicardia persistente (p. ex., fibrilação atrial com resposta ventricular rápida) também pode resultar em insuficiência cardíaca, possivelmente relacionada com o estímulo hiperadrenérgico crônico.[6b] Em alguns pacientes, a resposta taquicárdica à insuficiência cardíaca contribui para a piora da insuficiência cardíaca. Esses tipos de insuficiência cardíaca podem ser reversíveis, dependendo da contribuição relativa da taquicardia para a disfunção miocárdica.

Mutações genéticas estão sendo cada vez mais identificadas como mediadores importantes das anomalias funcionais e estruturais cardíacas relacionadas com a insuficiência cardíaca sintomática (e-Tabela 54.1). A maioria das miocardiopatias familiares (Capítulo 54), a maior parte delas herdada de modo autossômico dominante, está relacionada com defeitos em proteínas do citoesqueleto ou do núcleo. As miocardiopatias hereditárias também estão associadas a distrofias musculares, doenças infiltrativas como hemocromatose e distúrbios mitocondriais. Uma concentração plasmática baixa de transtiretina é um marcador de instabilidade do tetrâmero de transtiretina associada a risco mais elevado de insuficiência cardíaca na população geral, mesmo na ausência de amiloidose.[6c]

## Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

O mecanismo fisiopatológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é complexo e inclui alterações na estrutura e no funcionamento cardíaco, anomalias vasculares, disfunção orgânica e comorbidades inter-relacionadas (Tabela 52.4). Em princípio, a disfunção diastólica na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada pode ser resultado de aumento da rigidez ventricular decorrente de hipertrofia e de fibrose intersticial, bem como de relaxamento ventricular anormal causado por uma disfunção nos ciclos de cálcio. Embora existam muitas causas potenciais para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a maior parte dos pacientes apresenta hipertensão atual ou prévia; a hipertrofia e a fibrose ventriculares esquerdas resultantes são responsáveis pelo aumento da rigidez da câmara. A cardiopatia isquêmica

também pode contribuir para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada por causa da fibrose subendocárdica ou como resultado de uma disfunção isquêmica intermitente. A idade em si é um fator de predisposição crucial porque ela causa perda de miócitos (apoptose), aumento da fibrose, com deposição de tipos mais rígidos de colágeno, e perda da complacência vascular.

O relaxamento miocárdico é um processo dependente de energia. Processos que interferem com o metabolismo energético do miocárdio, como a isquemia, comprometem o relaxamento miocárdico. Essas alterações reduzem a complacência ventricular e aumentam as pressões de enchimento. O aumento das pressões de enchimento eleva a pressão nos capilares pulmonares e contribui para a sensação de dispneia. A disfunção diastólica pode permanecer assintomática por anos, mas o aumento da idade, a disfunção renal, a hipertensão e disfunção ventricular esquerda progressiva estão associados ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática. O perfil hemodinâmico em repouso na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada frequentemente é normal, mas perturbações fisiológicas como taquicardia ou exercício resultam em aumentos exagerados na pressão de enchimento. Esse fenômeno contribui para as limitações ao esforço observadas nessa síndrome.[7] Além disso, como a contração atrial é responsável por uma fração desproporcionalmente grande do enchimento diastólico ventricular em um ventrículo não complacente, a fibrilação atrial pode exacerbar os sintomas. Anomalias no relaxamento ventricular e na rigidez miocárdica limitam o enchimento ventricular, de modo que os pacientes apresentam uma janela estreita de volume ótimo de líquido. Sobrecargas modestas de volume podem exacerbar substancialmente os sintomas de dispneia e a diurese pode precipitar hipotensão sintomática por causa de um baixo enchimento ventricular. Embora possa ocorrer disfunção diastólica isolada, a maior parte dos pacientes com disfunção ventricular apresenta componentes tanto sistólicos quanto diastólicos. Como resultado, é preferível caracterizar os pacientes como sendo portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou sendo portadores insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em vez de dizer que eles apresentam insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica.

A *insuficiência cardíaca de alto débito cardíaco* é observada em casos de anemia grave e de hipertireoidismo (Capítulo 213). Ela também é observada em pacientes com estados vasodilatadores como obesidade (Capítulo 207), doença renal em estado avançado (Capítulo 145), desvios arteriovenosos, doença pulmonar hipóxica ou hipercápnica e distúrbios mieloproliferativos/mielofibróticos com hematopoese extramedular (Capítulo 157).[8]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico da insuficiência cardíaca pode ser aparente quando os pacientes apresentam os sintomas clássicos de dispneia em combinação com um exame físico consistente com sobrecarga de volume. Um histórico prévio de infarto do miocárdio ou de hipertensão mal controlada deve aumentar a suspeita diagnóstica do médico. Por sua vez, o diagnóstico pode não ser realizado ou demorar em pacientes que apresentam um curso mais insidioso, com sintomas vagos, como fadiga e intolerância ao exercício. O uso de biomarcadores como os peptídios natriuréticos melhorou significativamente a acurácia diagnóstica nos últimos anos.

| Tabela 52.4 | Contribuições para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. |
|---|---|
| Hipertrofia ventricular esquerda | |
| Hipertensão arterial sistêmica | |
| Fibrose miocárdica | |
| Fibrose subendocárdica (por isquemia intermitente, especialmente com diabetes melito) | |
| Rigidez arterial | |
| Disfunção endotelial | |
| Inflamação | |

A avaliação de um paciente com suspeita de insuficiência cardíaca deve ocorrer de maneira organizada e objetiva (Figura 52.2 e Tabela 52.5).

## Sintomas

### *Dispneia*

A dispneia (Capítulo 77) é o sintoma mais comum, porém inespecífico, da insuficiência cardíaca porque pacientes com doença pulmonar ou anemia também podem ter sintomas semelhantes. Na maior parte dos pacientes com insuficiência cardíaca, a dispneia está presente apenas durante a atividade. Ela é o motivo mais comum para os pacientes buscarem cuidado para a insuficiência cardíaca, tanto durante o estado crônico quanto com a insuficiência cardíaca agudamente descompensada. A causa mais importante de dispneia é a congestão pulmonar, que aumenta o acúmulo de líquido intersticial ou intra-alveolar, reduz a complacência pulmonar e aumenta o trabalho respiratório (e-Figura 52.2). O alívio da dispneia é um objetivo terapêutico primário por causa de seu efeito sobre a qualidade de vida e sua associação a desfechos piores intra-hospitalares e após a alta.

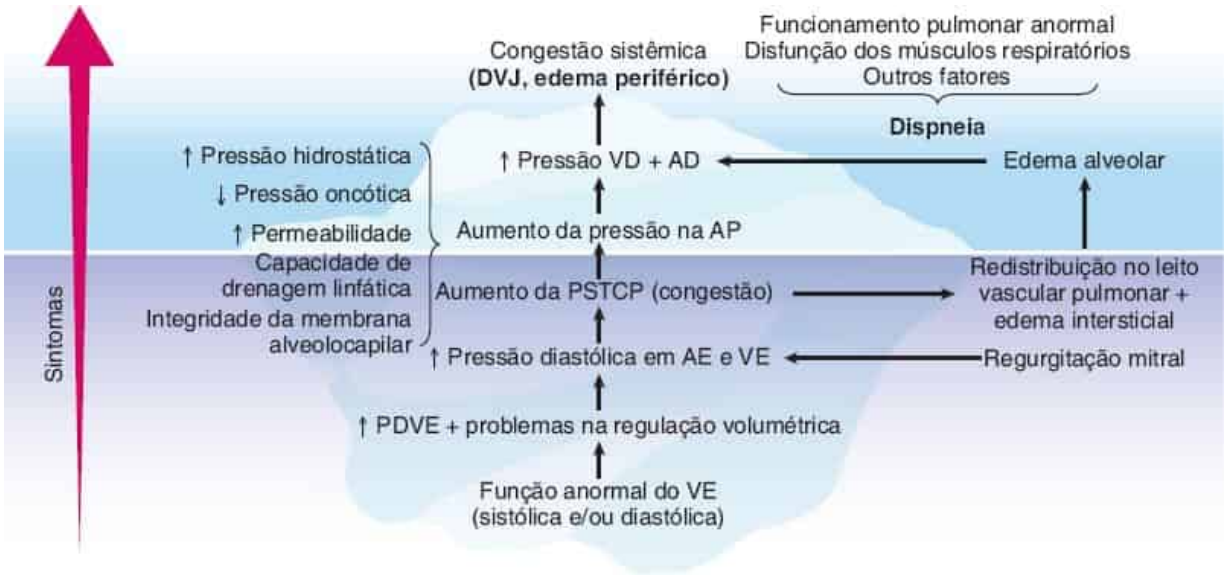


**E-FIGURA 52.2 Papel da congestão na insuficiência cardíaca.** DVJ = distensão venosa jugular; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; PDVE = pressão diastólica ventricular esquerda; AP = artéria pulmonar; PSTCP = pressão da secção transversal dos capilares pulmonares; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. (De Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423-433.)

Quando a dispneia ocorre no decúbito, ela é chamada de *ortopneia*. Resulta de aumento do retorno venoso dos membros e da circulação esplâncnica para a circulação central em função de mudanças na postura. O aumento na pré-carga ventricular eleva as pressões hidrostáticas nos capilares e nas veias pulmonares. A ortopneia é caracterizada clinicamente pelo número de travesseiros de que o paciente precisa para dormir de modo confortável sem dispneia. Indivíduos com ortopneia podem relatar incapacidade de dormir em uma cama e acabam dormindo sentados. Trata-se de um sintoma específico da insuficiência cardíaca e está relacionado com a gravidade da congestão pulmonar.

A *bendopneia*[a] é definida como a dispneia que ocorre ao se curvar. O mecanismo da bendopneia é mal definido, mas parece estar relacionado com aumentos nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo quando pacientes com elevação na pressão capilar pulmonar se curvam. Parece haver uma associação entre a bendopneia e uma incompatibilidade entre as

pressões de enchimento do lado esquerdo e do lado direito (*i. e.*, aumento na pressão de secção transversal de maneira desproporcional à pressão no átrio direito). O espectro clínico desse sintoma e sua relação com os desfechos não são bem entendidos, mas dados recentes sugerem que esse sintoma seja mais comum do que foi reconhecido anteriormente.

A *dispneia paroxística noturna* (DPN) é uma dispneia aguda e intensa que acorda o paciente de seu sono. De modo geral, ocorre cerca de 1 hora após o paciente se deitar e desaparece quando ele se senta ou levanta da cama. A DPN resulta de aumento do retorno venoso e da mobilização do líquido intersticial proveniente da circulação esplâncnica e dos membros inferiores, com o acúmulo de edema alveolar. Esse sintoma é relativamente incomum, mas quase sempre representa insuficiência cardíaca grave e parece estar associada ao aumento da taxa de mortalidade.

## Fadiga

A fadiga ocorre em mais de 90% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Embora seja inespecífica e difícil de quantificar, pode ser manifestação oculta e incômoda.

## Dor torácica

A dor torácica (Capítulo 45) pode ser mediada pela isquemia do miocárdio relacionada com DAC ou com aumento do estresse de parede, que é proporcional ao grau de dilatação do ventrículo esquerdo. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) pode causar dor torácica por causa de incompatibilidade entre o aporte de oxigênio e a demanda de oxigênio. Pacientes com cardiopatia amiloide apresentam dor torácica por causa de isquemia transitória causada pela deposição da proteína amiloide na camada média das arteríolas miocárdicas.

**FIGURA 52.2 Avaliação diagnóstica da insuficiência cardíaca.** Os vários componentes da avaliação diagnóstica dos pacientes com insuficiência cardíaca são apresentados, desde a anamnese, os sintomas e a avaliação dos exames complementares. RM = ressonância magnética; DPN = dispneia paroxística noturna.

| **Tabela 52.5** | **Abordagem para o diagnóstico da insuficiência cardíaca.** |
|---|---|
| Obtenha o histórico médico e realize a avaliação física para identificar distúrbios ou comportamentos que possam causar ou exacerbar a insuficiência cardíaca | |
| Obtenha o histórico familiar para ajudar no diagnóstico de causas hereditárias da insuficiência cardíaca | |
| Avalie o estado volumétrico e os sinais vitais em cada encontro | |
| Pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca recente ou aguda devem realizar uma radiografia do tórax para avaliar o tamanho do coração e a congestão pulmonar, além de detectar | |

| |
|---|
| outras doenças que possam causar ou contribuir para os sintomas do paciente |
| Um eletrocardiograma com 12 derivações deve ser obtido em todos os pacientes com insuficiência cardíaca |
| O ecocardiograma deve ser realizado durante a avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca para avaliar a função ventricular e a função valvar |
| A dosagem dos peptídios natriuréticos é recomendada com as seguintes indicações:<br>Para auxiliar o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes ambulatoriais com dispneia, bem como naqueles com possível insuficiência cardíaca aguda, especialmente no contexto de um diagnóstico incerto<br>Para estabelecer o prognóstico ou a gravidade da doença na insuficiência cardíaca |
| A avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca deve incluir um hemograma completo, urinálise e função renal, eletrólitos séricos, perfil lipídico e de glicose, provas de função hepática e hormônio tireoestimulante (TSH) |
| O monitoramento hemodinâmico é recomendado para guiar a terapia em pacientes com distúrbios respiratórios ou evidências clínicas de distúrbios de perfusão em quem a adequação ou o excesso de pressão de enchimento intracardíaco não pode ser determinada a partir da avaliação clínica |

Modificada de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.

## *Caquexia cardíaca*

Conforme a insuficiência cardíaca progride, os pacientes podem desenvolver sintomas sistêmicos ou constitucionais, que incluem náuseas,

vômito, anorexia, dor abdominal e perda muscular. O desenvolvimento da caquexia cardíaca está associado a um prognóstico ruim.[9] Em muitos pacientes, esses sintomas são causados por insuficiência cardíaca direita, com ou sem regurgitação concomitante da tricúspide, e que resulta em congestão venosa passiva na vasculatura abdominal ou no fígado. Pacientes com congestão hepática significativa podem desenvolver dor no quadrante abdominal superior direito e icterícia, que pode ser difícil de distinguir clinicamente de doenças na vesícula biliar ou de outras condições abdominais (Capítulo 146). Em pacientes com choque cardiogênico avançado (Capítulo 99), dor abdominal intensa é um sinal particularmente notável de isquemia abdominal (Capítulo 134).

## *Disfunção cognitiva e transtornos do humor*

A disfunção cognitiva (Capítulo 374) é comum, particularmente em pacientes idosos com insuficiência cardíaca. A confusão pode ser manifestação da piora da insuficiência cardíaca relacionada com hipotensão relativa ou precipitada por medicamentos utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca, como os betabloqueadores. Embora a função cerebral intrínseca não seja afetada na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca, a hipoperfusão cerebral na insuficiência cardíaca avançada pode causar problemas de memória, atenção limitada e raciocínios alterados.

Sintomas depressivos (Capítulo 369) ocorrem em até 25% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Os sintomas depressivos podem ser detectados por perguntas simples como o módulo de depressão do Questionário de Saúde do Paciente (Capítulo 21), que tem um valor preditivo de 80% para depressão e está associado a desfechos piores nos pacientes com insuficiência cardíaca.

## *Transtornos do sono*

A apneia do sono é observada em até 70% dos pacientes com insuficiência cardíaca e está associada ao aumento de morbidade e de mortalidade. Padrões de apneia do sono incluem a apneia obstrutiva e a apneia central/respiração de Cheyne-Stokes (Capítulo 80). Os pacientes podem ter

ambos os tipos de apneia e a proporção relativa de cada modalidade varia com a gravidade da insuficiência cardíaca e com o seu tratamento. O movimento rostral de do líquido corporal à noite a partir dos membros inferiores em pacientes com insuficiência cardíaca agrava a apneia do sono do tipo obstrutivo. A apneia do sono do tipo central é devida, em parte, à instabilidade dos sistemas de controle ventilatório na insuficiência cardíaca.

A apneia do sono crônica também causa várias alterações que podem precipitar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. A apneia do sono aumenta a pressão arterial e o risco de arritmias.

Os sinais/sintomas da apneia do sono (Capítulo 377) incluem hipersonolência, engasgo durante o sono, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga diurna e prejuízos para a concentração ou a memória. Eles podem ser difíceis de distinguir dos outros sintomas da insuficiência cardíaca, incluindo sono não reparador por causa de ortopneia ou de DPN. Os dados preliminares sugerem que o diagnóstico e o tratamento da apneia do sono com ventilação com pressão positiva possam aumentar a qualidade do sono em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, mas não houve redução da taxa de mortalidade.[A1] O uso de servo-ventilação adaptativa aumenta a mortalidade e deve ser evitado nessa população.[A2]

## Exame físico

Um exame físico realizado cuidadosamente é crítico para a elaboração de um diagnóstico acurado, para avaliar as comorbidades e para estimar o prognóstico.

### *Observação global e sinais vitais*

A aparência geral do paciente pode fornecer detalhes a respeito da acuidade e da gravidade da insuficiência cardíaca. Pacientes com sinais/sintomas graves podem ser pálidos ou diaforéticos e incapazes de falar frases completas. Em circunstâncias extremas, eles não conseguem permanecer em decúbito (dorsal, ventral, lateral) no leito por causa de dispneia intensa. A frequência cardíaca pode estar aumentada (> 100 bpm) e são comuns contrações ventriculares prematuras (extrassístoles ventriculares) ou arritmias atriais. Aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência

cardíaca têm fibrilação atrial (Capítulo 58). O pulso alternante (amplitude alternada de batimentos sucessivos) é um sinal incomum, mas é virtualmente diagnóstico de insuficiência cardíaca avançada. A pressão arterial (PA) é mais comumente normal ou elevada, mas pode ser baixa (PA sistólica < 90 mmHg) na insuficiência cardíaca avançada. Os níveis de PA têm sido identificados historicamente como um importante marcador do prognóstico (*i. e.*, PA mais elevada está associada a melhores desfechos a longo prazo), mas esses dados não são aplicáveis a todos os subgrupos de pacientes, especialmente os idosos. Uma pressão diferencial estreita (p. ex., < 30 a 35 mmHg) é indicativa de insuficiência cardíaca mais grave. O peso deve ser avaliado e comparado com a trajetória recente de peso do paciente. A avaliação do peso corporal não apenas ajuda o médico a avaliar a gravidade da sobrecarga de volume, como também pode ajudar a quantificar o grau de caquexia cardíaca. A frequência respiratória deve ser avaliada. São encontradas frequências respiratórias tanto baixas quanto elevadas na insuficiência cardíaca. Da mesma maneira, tanto a hipotermia quanto a hipertermia podem ser informativas de choque ou de causas secundárias de insuficiência cardíaca.

## *Veias jugulares*

O exame das veias jugulares avalia a pressão atrial direita (Figura 45.2). A pressão atrial direita pode ser estimada medindo a altura do pulso jugular em centímetros acima do ângulo esternal e adicionando 5 $cmH_2O$ (normal = 8 $cmH_2O$; Figura 45.3). Uma alternativa é avaliar a altura das veias em relação à clavícula. As pulsações jugulares podem ser diferenciadas das pulsações carotídeas por sua localização mais lateral, pela falta de palpabilidade e por um formato de onda dupla visível. Também pode ser útil comparar a cronometragem com a carótida contralateral ou com o pulso radial. Se a pulsação jugular não for observada no pescoço, a pressão atrial direita pode ser muito elevada ou muito baixa. A presença de refluxo abdominojugular, que é um sinal de pressões de enchimento direitas anormalmente elevadas, deve ser avaliada colocando-se pressão sustentada sobre o abdome por 30 segundos; um achado positivo é de um aumento de pelo menos 1 cm na pressão jugular, que, então, diminui lentamente quando a pressão abdominal é removida. Tanto uma pressão venosa jugular elevada

quanto um refluxo jugular abdominal anormal foram relatados em 80% dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Um achado adicional importante no pescoço é a evidência de regurgitação da tricúspide, que é visualizada como uma onda *cv* grande (Figura 45.3). Esse achado frequentemente é corroborado pelas pulsações hepáticas, que podem ser detectadas durante a avaliação abdominal. Dificuldade na palpação dos pulsos carotídeos pode sugerir baixo débito cardíaco por causa da insuficiência cardíaca, da estenose aórtica ou da doença arterial carotídea (Figura 45.4).

## *Avaliação pulmonar*

Apesar de as elevadas pressões de enchimento no ventrículo esquerdo serem transmitidas para o átrio esquerdo e para a circulação pulmonar, a maior parte dos pacientes com insuficiência cardíaca não tem evidência de congestão pulmonar durante o exame físico. Os pulmões dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sofrem mudanças adaptativas e apresentam uma drenagem linfática robusta que compensa as pressões de enchimento elevadas. Entretanto, um subconjunto de pacientes pode desenvolver acúmulo de líquido alveolar, que é observado como estertores (Capítulo 77), sendo um preditor independente do prognóstico entre pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.[9b] Esses achados são mais comuns em pacientes com edema pulmonar agudo por causa de uma descompensação súbita causada por algum evento.

Os líquidos também podem se acumular no espaço pleural por causa de aumento na transudação de líquidos e de redução na drenagem linfática no contexto de aumento das pressões venosas sistêmicas (Capítulo 92). O médico deve escutar e procurar pela possível presença de efusões pleurais (Capítulo 92), que tendem a apresentar lateralização direita por causa da maior área superficial dos pulmões e da posição do diafragma.[10] O diagnóstico de efusão pleural moderada ou grande é crítico porque a drenagem da efusão pode melhorar a dispneia.

## *Exame cardíaco*

O exame cardíaco é a pedra central da avaliação do paciente com insuficiência cardíaca. A inspeção visual e a palpação podem revelar impulsão sistólica na borda esternal, sugestiva de disfunção ventricular direita e de hipertensão pulmonar. A localização, o tamanho e a duração do ponto de impulso máximo contra a parede torácica podem revelar detalhes a respeito do grau de dilatação ventricular esquerda; o impulso tipicamente é deslocado no contexto de aumento do ventrículo esquerdo e pode ser sustentado em casos de HVE.

A ausculta dos sons cardíacos fornece informações importantes a respeito do ritmo e da frequência de contrações ectópicas. A ausculta de P2 hiperfonético ou a capacidade de auscultar P2 fora do foco pulmonar sugere hipertensão pulmonar. A existência (ou a piora) de distúrbios valvares (Capítulo 66) pode ser caracterizada por sua contribuição potencial para a disfunção cardíaca. Um ritmo de galope por $B_3$ apical (Figura 45.6 no Capítulo 45) é comum em casos de disfunção grave do VE e sua ocorrência está relacionada com aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e prognóstico ruim. Um ritmo de galope por $B_4$ é comum em pacientes com cardiopatia isquêmica e hipertensão arterial sistêmica e é possivelmente um indicativo de disfunção diastólica. As efusões (derrames) pericárdicas (Capítulo 68) também ocorrem ocasionalmente no contexto da insuficiência cardíaca, sobretudo nas miocardiopatias inflamatórias.

## *Abdome*

A avaliação física deve estimar as dimensões do fígado e do baço para a identificação de ascite (Capítulo 137). A congestão venosa abdominal pode causar hipertensão venosa renal e, subsequentemente, disfunção renal. Um fígado aumentado e pulsátil é observado em indivíduos com pressões cardíacas direitas altamente elevadas e em pacientes com insuficiência significativa da valva tricúspide. No contexto de doença hepática irreversível (*i. e.*, cirrose cardíaca), os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam um risco substancialmente elevado durante intervenções cirúrgicas. Desse modo, a avaliação abdominal extensa representa um componente crítico da avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca.

### *Extremidades*

O edema (Capítulo 45) é resultado da retenção de sódio por causa do baixo débito cardíaco e da redução das pressões de perfusão renal, que levam a aumentos nas pressões de enchimento no lado direito do coração, elevando as pressões hidrostáticas na circulação venosa e a passagem de líquidos para os espaços intersticiais dependentes, especialmente nos tornozelos e nas extremidades inferiores.[11] O edema é medido comumente em uma escala de 0 a 3+, mas esse sistema tem uma variação importante entre os observadores. O edema periférico é um achado não específico e o edema decorrente da insuficiência cardíaca deve ser diferenciado do edema relacionado com o uso de medicamentos (p. ex., bloqueadores de canal de cálcio, tiazolidinedionas ou agentes anti-inflamatórios não esteroidais), com insuficiência venosa ou com hipoproteinemia.

A temperatura das extremidades também deve ser avaliada. Extremidades frias sugerem baixo débito cardíaco ou doença arterial periférica concomitante (Capítulo 71).

## DIAGNÓSTICO

### Padrões de apresentação

A apresentação inicial varia desde achados sutis em pacientes ambulatoriais até descompensação aguda que requer hospitalização. Nos pacientes criticamente doentes com comprometimento respiratório, a distinção entre edema pulmonar cardíaco e síndrome do desconforto respiratório (Capítulo 96) pode ser difícil.[12]

Uma apresentação inicial da insuficiência cardíaca pode representar a progressão gradual de casos conhecidos, mas anteriormente assintomáticos (estágio A ou B) da insuficiência cardíaca ou ser a primeira indicação de um funcionamento cardíaco alterado. Em pacientes com histórico prévio de insuficiência cardíaca, fatores precipitantes, como IAM (Capítulo 64), taquiarritmias (Capítulos 58 e 59), anomalias valvares novas ou não identificadas anteriormente (Capítulo 66), lesão tóxica (incluindo o excesso de álcool) ou miocardite aguda (Capítulo 54) devem ser levados em consideração.

Quando os pacientes nos estágios C ou D da insuficiência cardíaca apresentam sintomas de piora, os fatores precipitantes também podem incluir isquemia, arritmias ou piora da função valvar (Tabela 52.2). Outras condições podem incluir anemia, infecção, problemas na tireoide e qualquer processo patológico que possa acompanhar ou requerer um débito cardíaco mais elevado. Entretanto, em muitos pacientes, a piora pode ser gradual, anunciada por sintomas e sinais bastante sutis (Figura 52.3).

## Eletrocardiograma

Um eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações (Capítulo 48) deve ser realizado em todos os pacientes que apresentem possível insuficiência cardíaca para a avaliação do ritmo cardíaco, para identificar isquemia atual ou IAM prévio e para detectar evidências de HVE. As anomalias do ritmo podem ser responsáveis pelo desenvolvimento ou pela exacerbação da disfunção cardíaca. Por exemplo, uma taquiarritmia pode levar ao desenvolvimento de disfunção sistólica ventricular esquerda reversível com intervenções adequadas. As ondas Q sugerem que a DAC seja um possível fator contribuindo para a disfunção ventricular. Os critérios de voltagem para a HVE sustentam um diagnóstico de cardiopatia hipertensiva, incluindo insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. As anomalias de condução, como o retardo na condução ventricular (*i. e.*, morfologia de bloqueio de ramo), determinam os critérios de elegibilidade para a terapia de ressincronização cardíaca em pacientes adequados (Capítulos 53 e 60) e apresentam implicações prognósticas importantes. O monitoramento por Holter algumas vezes é útil para determinar o fardo das arritmias ventriculares ou das extrassístoles, porque as miocardiopatias mediadas por taquicardia podem ser revertidas com terapia farmacológica ou com ablação.

## Radiografia do tórax

Pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca nova ou de piora do quadro devem realizar uma radiografia do tórax para avaliar as dimensões cardíacas e a congestão pulmonar, bem como para detectar outras doenças que possam causar ou contribuir para os sintomas do paciente.[13] Muitos

pacientes com insuficiência cardíaca aguda e um pequeno número dos pacientes crônicos apresentam evidências claras de hipertensão venosa pulmonar (redistribuição vascular do lobo superior, aumento das veias pulmonares) ou de edema pulmonar (infiltrados periféricos com distribuição heterogênea ou peri-hilar; Figura 50.2). Efusões (derrames) pleurais, geralmente do lado direito se forem unilaterais, mas se apresentando frequentemente bilaterais, também são identificadas na radiografia do tórax (Figura 92.3). A radiografia do tórax também ajuda na localização dos eletrodos de dispositivos intracardíacos, como marca-passos biventriculares. Posicionamento inadequado de um eletrodo pode ser observado em pacientes com piora dos sintomas de insuficiência cardíaca.

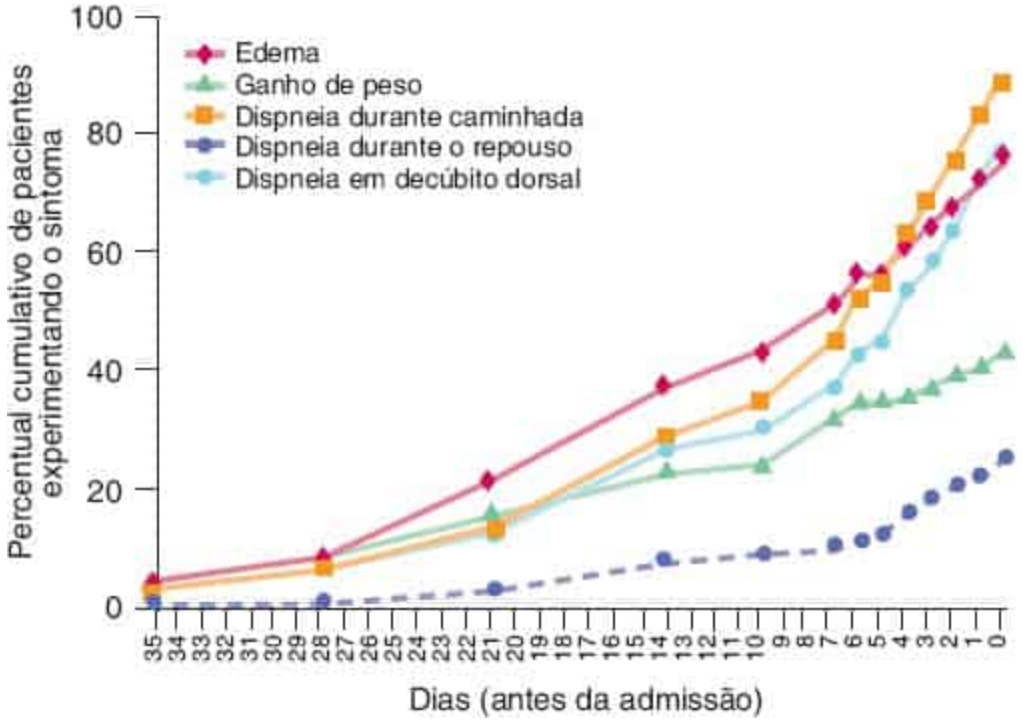


**FIGURA 52.3 Número de dias desde o início da piora de alguns sintomas de insuficiência cardíaca até a admissão hospitalar: percentual cumulativo de pacientes.** (De Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*. 2003;114:625-630.)

## Exames laboratoriais

A avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca deve incluir um hemograma completo para a detecção de anemia e de doenças sistêmicas com manifestações hematológicas; urinálise e provas de função renal para identificar doença renal; valores de eletrólitos séricos para identificar anomalias que precisem de tratamento e para fornecer uma linha de base para a terapia subsequente; níveis de glicose e perfil lipídico para diagnosticar diabetes e dislipidemia, que devem ser manejados cuidadosamente nos pacientes com insuficiência cardíaca e níveis de hormônio tireoestimulante (TSH). Os marcadores de congestão hepática, como aumentos dos níveis séricos de aminotransferase e de bilirrubina (Capítulo 138) também devem ser avaliados porque eles apresentam importância prognóstica. O rastreamento de hemocromatose (Capítulo 201) ou de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é razoável em alguns pacientes com insuficiência cardíaca. Exames complementares para doenças reumatológicas (Capítulo 241), amiloidose (Capítulo 179) ou feocromocitoma (Capítulo 215) não são indicados rotineiramente, mas devem ser realizados em pacientes com achados secundários sugestivos dessas condições. Os títulos de anticorpos virais geram pouca informação adicional e raramente são indicados na avaliação da insuficiência cardíaca.

## *Peptídios natriuréticos*

O peptídio natriurético cerebral (BNP; do inglês, *brain natriuretic peptide*) e o seu fragmento aminoterminal (NT-pró-BNP) fornecem informação diagnóstica e prognóstica adicionais acima e além da anamnese e da avaliação física de pacientes com insuficiência cardíaca. Os níveis de peptídio natriurético devem ser avaliados para auxiliar o diagnóstico da insuficiência cardíaca em pacientes ambulatoriais apresentando dispneia, bem como em pacientes com possível insuficiência cardíaca aguda, especialmente no contexto de um diagnóstico incerto. Ele também é útil para estimar a gravidade da insuficiência cardíaca e seu prognóstico.

Os níveis de BNP são relativamente sensíveis (cerca de 95 a 99%), mas são marcadores menos específicos (cerca de 50 a 60%) para o diagnóstico de insuficiência cardíaca confirmada clinicamente. Seus níveis circulantes são influenciados por processos de comorbidade. Por exemplo, a obesidade reduz os níveis de BNP, enquanto idade avançada e disfunção renal estão

associados a níveis mais elevados. A maioria das terapias para insuficiência cardíaca reduz os níveis de BNP, mas a utilidade da terapia guiada pelos níveis de BNP não é bem estabelecida.[A3,A4]

## *Troponina*

Por causa da sensibilidade cada vez maior dos ensaios atualmente disponíveis para a dosagem de troponina, a maior parte dos pacientes admitidos com insuficiência cardíaca aguda apresenta elevações nos níveis de troponina circulante, mesmo sem qualquer isquemia miocárdica óbvia. Essas elevações, que sugerem lesão ou necrose atual nos miocardiócitos, estão associadas a piores desfechos clínicos e a maior mortalidade.[14]

## *Outros biomarcadores: galectina-3 e ST2*

Alguns outros biomarcadores adicionais caracterizam inflamação, lesão celular, aumento da regulação neuro-hormonal e renovação da matriz extracelular em pacientes com insuficiência cardíaca (e-Tabela 52.1 e e-Figura 52.3). Futuramente, estratégias que combinam vários biomarcadores em um modelo de estratificação de risco podem fornecer informações adicionais para o julgamento clínico.

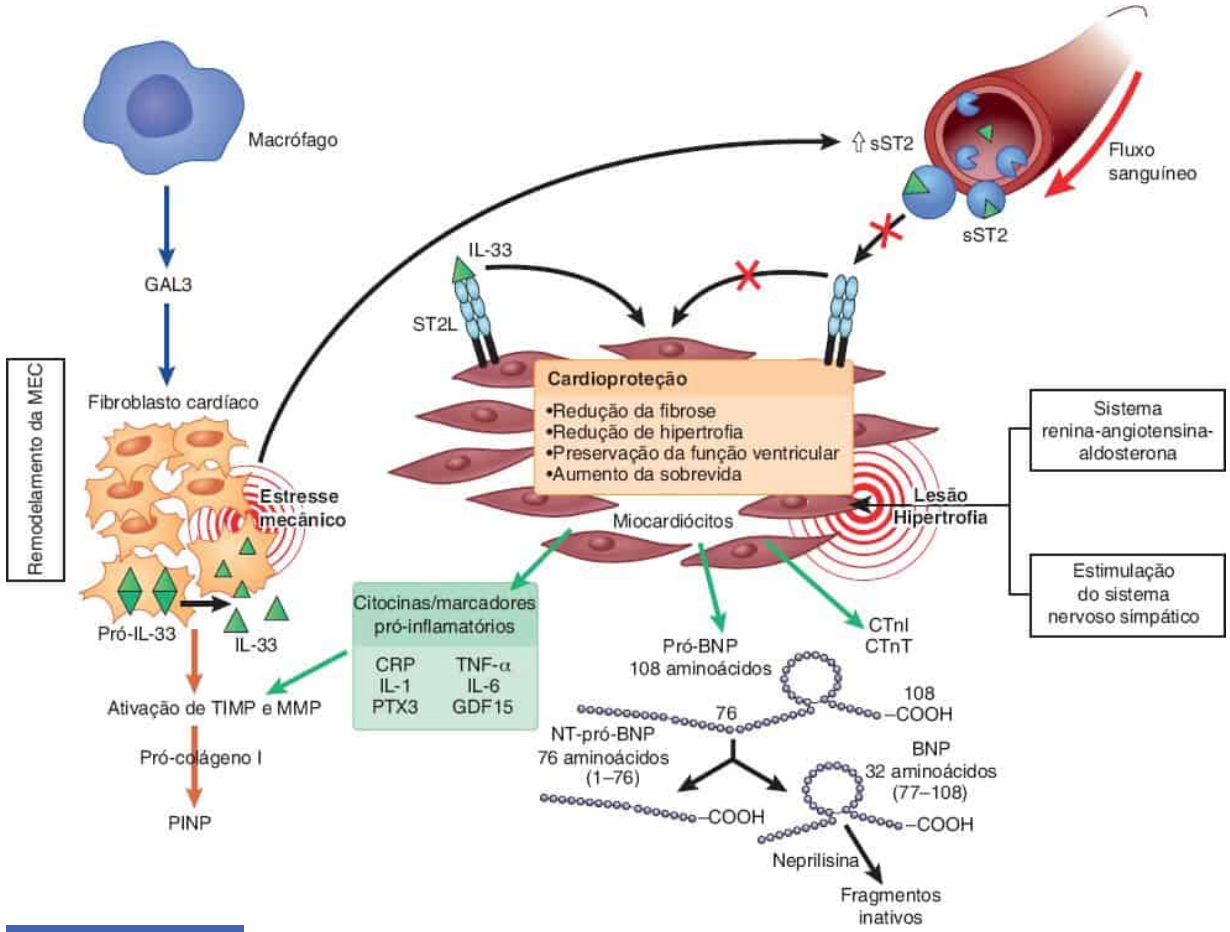


**E-FIGURA 52.3 Mecanismos moleculares e respostas à lesão miocárdica na insuficiência cardíaca.** Muitas dessas moléculas e vias de sinalização formam a base atual ou futura dos biomarcadores no diagnóstico e na estratificação de risco da insuficiência cardíaca. BNP = peptídio natriurético do tipo B; PCR =proteína C reativa; cTn = troponina cardíaca; MEC = matriz extracelular; GAL3 = lipocaína-3 associada à gelatinase; GDF-15 = fator de diferenciação e crescimento-15; IL = interleucina; MMP = metaloproteinase de matriz; NT-proBNP = pró-peptídio natriurético do tipo B N-terminal; PINP = porção N-terminal intacta do pró-colágeno I (do inglês *procollagen I intact N-terminal*); PTX-3 = petraxina 3; sST2 = supressor solúvel de tumorigenicidade 2; ST2L = receptor de ST2 ligado à membrana; TIMP = inibidor tecidual de metaloproteinase de matriz (do inglês *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase*); TNF-α = fator de necrose tumoral-α (do inglês *tumor necrosis factor alpha*) (De Crow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054-e1091.)

| e-Tabela 52.1 | Biomarcadores emergentes na insuficiência cardíaca crônica. |
|---|---|

| BIOMARCADOR | FISIOPATOLOGIA PROPOSTA | VALOR POTENCIAL EM PACIENTES COM IC CRÔNICA |
|---|---|---|
| Copeptina | Substituto plasmático estável para a vasopressina, que é liberada pelo hipotálamo em resposta a variações na osmolalidade plasmática e a reduções no débito cardíaco<br>Níveis elevados de vasopressina contribuem para o desenvolvimento de hiponatremia, vasoconstrição e remodelamento cardíaco adverso | Valor independente como um marcador prognóstico em pacientes com IC crônica<br>Valor potencial como marcador molecular em terapias individualizadas com antagonismo de vasopressina |
| Cistatina C | Inibidor de cisteíno-proteases mais sensível e específico a variações da TFG do que a creatinina<br>Produzida em uma taxa constante por todas as células | Preditor independente da mortalidade em pacientes com IC crônica<br>Identifica prognóstico ruim mesmo em pacientes com níveis normais de creatinina, sugerindo valor |

| | | |
|---|---|---|
| | nucleadas do corpo | como marcador de SCR |
| Endotelina 1 | Produzida pelo endotélio em resposta à ATII, à inflamação e ao estresse na parede vascular<br>Promove vasoconstrição e remodelamento cardíaco adverso | Preditor independente de mortalidade em pacientes com IC crônica<br>Sua aplicação clínica requer a avaliação de um precursor mais estável (CT-proET-1)<br>Não está claro se pacientes com níveis elevados de CT-proET-1 se beneficiariam do antagonismo de endotelina 1 |
| Galectina-3 | Lectina ligadora de β-galactosídeo, produzida por vários tecidos<br>Promove a proliferação dos fibroblastos cardíacos e a síntese de colágeno (remodelamento mal adaptativo) | Prediz a mortalidade independentemente dos níveis de peptídios natriuréticos em pacientes com IC crônica<br>Não parece ser modificado pelo tratamento<br>Valor potencial como alvo terapêutico |
| GDF-15 | Membro da família de citocinas TGF- | Preditivo de mortalidade em |

| | | |
|---|---|---|
| | β<br>Expressa na maior parte dos tecidos<br>A expressão dos miocardiócitos é deflagrada por isquemia, estiramento, inflamação e ativação neuro-hormonal<br>Pode proteger os miócitos contra apoptose e hipertrofia | pacientes com IC crônica independentemente dos biomarcadores já estabelecidos<br>Mudanças seriadas estão associadas ao prognóstico<br>Pode levar ao desenvolvimento de tratamentos únicos para pacientes com IC crônica |
| as-cTn | Proteínas envolvidas na regulação da contração muscular cardíaca e esquelética<br>Liberada após a perda de miócitos por necrose, apoptose ou por lesão reversível com aumento da permeabilidade da membrana | Preditivo da mortalidade por IC crônica em pacientes sem cardiopatia isquêmica conhecida<br>Preditor independente de mortalidade em pacientes com IC crônica<br>O efeito das mudanças seriadas nos níveis de as-cTn sobre o prognóstico e sobre como a terapia deve ser modificada com |

| | | |
|---|---|---|
| | | base nessas alterações são desconhecidos |
| RM-proADM | Produzida por vários tecidos do sistema cardiovascular em resposta ao estresse hemodinâmico<br>Efeitos favoráveis sobre a vasculatura – inotropismo positivo e vasodilatação | Pode adicionar valor prognóstico aos modelos preditivos para pacientes com IC crônica além do que é fornecido pelos peptídios natriuréticos e por fatores de risco clínicos tradicionais |
| Neurregulina 1 | Pertence a uma família de fatores de crescimento com um papel importante no desenvolvimento cardíaco e na patogênese da IC crônica<br>Importante na promoção do crescimento de miocardiócitos em resposta ao estresse | Estudos preliminares mostram associações independentes com a gravidade da doença e com o risco de desfechos adversos em pacientes com IC crônica<br>Um alvo promissor para a terapia farmacológica<br>Os ensaios utilizando neurregulina recombinante já estão sendo |

| | | |
|---|---|---|
| | | realizados, um ensaio de fase II apresentou melhora na estrutura e no funcionamento do coração |
| NGAL | Uma pequena glicoproteína liberada por vários tipos celulares durante a inflamação e a lesão<br>Envolvida na sobrevida celular, na inflamação e na degradação da matriz<br>Marcador precoce de dano tubular renal<br>São encontrados níveis elevados em pacientes com IC crônica | Detecção precoce de lesão renal em pacientes com IC crônica<br>Um marcador mais efetivo de SCR do que a creatinina<br>Preditor independente de mortalidade em pacientes com IC crônica |
| sST2 | Membro da família de receptores IL-1, que é secretado pelos miocardiócitos durante o estresse biomecânico | Preditor independente de mortalidade e de morbidade em pacientes com IC crônica<br>Possível valor como novo alvo terapêutico |

| | |
|---|---|
| | Possível mediador da hipertrofia miocárdica e da fibrose por comprometer os efeitos favoráveis da sinalização de IL-33/ST2 |

ATII = angiotensina II; SCR = síndrome cardiorrenal; CT-proET-1 = proendotelina 1 C-terminal; GDF = fator de diferenciação do crescimento (do inglês *growth differentiation factor*); TFG = taxa de filtração glomerular; IC = insuficiência cardíaca; as-cTn = troponinas cardíacas medidas por um ensaio de alta sensibilidade; IL = interleucina; RM-proADM = pró-adrenomedulina regional média; NGAL = lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (do inglês *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*); TGF = fator transformador do crescimento (do inglês *transforming growth factor*). (De Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, et al. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:347-359.)

## Ecocardiograma

Um ecocardiograma deve ser realizado durante a avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca para avaliar as funções ventricular e valvar. Ecocardiogramas de repetição também são indicados quando os pacientes apresentam alteração significativa de seu estado clínico ou quando recebem tratamento que possa ter um efeito significativo sobre a função cardíaca. Já a repetição rotineira das medidas da função ventricular esquerda na ausência de mudança no estado clínico ou no tratamento não deve ser realizada.[15]

A ecocardiografia (Capítulo 49) possibilita a avaliação da função ventricular sistólica e diastólica (Figuras 49.2 e 49.3). A espessura da parede, o tamanho da câmara e anomalias no movimento em regiões da parede fornecem evidências a respeito da etiologia e da cronicidade da insuficiência cardíaca. A ecocardiografia também avalia a disfunção valvar (Capítulo 66), que pode ser resultado ou a causa da piora da função ventricular e dos sintomas. Medidas quantitativas da pressão arterial pulmonar e da pressão venosa central ajudam a caracterizar o grau de hipertensão pulmonar e podem guiar as terapias diuréticas em

circunstâncias nas quais as veias jugulares sejam difíceis de visualizar. A detecção de trombos atriais ou ventriculares exige anticoagulação. Novos métodos utilizando análise da deformação do miocárdio (*strain*) ventricular e ecocardiografia tridimensional podem fornecer informações adicionais a respeito do desempenho miocárdico.

## Cardiologia nuclear e angiografia coronariana

Quando a isquemia do miocárdio puder estar contribuindo para a insuficiência cardíaca, a arteriografia coronária (Capítulo 51) é razoável para avaliar a elegibilidade para a revascularização. Os preditores mais poderosos do prognóstico de pacientes com miocardiopatia isquêmica são história pregressa de IAM, estenose maior do que 75% da artéria coronária descendente anterior esquerda proximal ou da artéria coronária principal esquerda, estenose maior do que 75% de dois ou mais vasos epicárdicos e a gravidade da disfunção ventricular. A angiocoronariografia guiada por TC (Capítulo 50) é modalidade não invasiva para a avaliação de DAC em pacientes adequadamente selecionados.

Exames de imagem não invasivos (Capítulo 50) para detecção da isquemia miocárdica e de sua viabilidade são uma opção razoável para pacientes que apresentam insuficiência cardíaca *de novo* e em pacientes com DAC conhecida e sem angina, a menos que eles não sejam elegíveis para a revascularização. A avaliação da viabilidade é razoável em algumas situações no planejamento da revascularização em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e DAC.[16] Entretanto, até hoje os testes de esforço para avaliar a viabilidade miocárdica não foram capazes de identificar pacientes que se beneficiariam da revascularização em comparação com a terapia médica sozinha.

O uso do traçador *m*-iodobenzilguanidina (mIBG) para a tomografia computadorizada com emissão de um único fóton (SPECT) tem sido amplamente utilizado para o estudo das causas e dos efeitos da hiperatividade simpática cardíaca. A aquisição de imagens do sistema simpático cardíaco com mIBG é uma ferramenta não invasiva que pode auxiliar na estratificação de risco dos pacientes com insuficiência cardíaca. A captação e a distribuição de mIBG pelo miocárdio podem ser visualizadas e quantificadas calculando a razão entre o coração e o

mediastino. Essa abordagem fornece um índice altamente reprodutível da atividade simpática cardíaca. São necessários estudos adicionais para determinar o valor desse exame de imagem na estratificação de risco da insuficiência cardíaca e no cuidado clínico.

## Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) (Capítulo 50) fornece medidas acuradas do volume e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e é útil quando a ecocardiografia é inadequada. Ele também é útil para avaliar miocardiopatias infiltrativas potenciais quando a causa da insuficiência cárdica, especialmente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não é clara. O realce tardio por gadolínio adiciona informações prognósticas importantes em relação a arritmias ventriculares e ao risco de mortalidade (Figura 50.15).

## Biopsia miocárdica

As diretrizes indicam que a biopsia endomiocárdica não deve ser realizada na avaliação de rotina de pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, a biopsia endomiocárdica pode ser útil em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca e uma suspeita diagnóstica específica poderia influenciar a terapia. Por exemplo, em pacientes com miocardite aguda ou com miocardite das células gigantes e em pacientes com miocardiopatia sarcoide ou amiloide (Capítulo 54), o diagnóstico histopatológico adequado pode informar as recomendações para o tratamento e o prognóstico. Em algumas circunstâncias, a biopsia é realizada junto com a testagem genética (p. ex., mutação do gene da transtirretina) para informar as decisões sobre o manejo e para aconselhar os membros da família.

## Avaliação da capacidade de realização de exercícios

A capacidade de realização de exercícios por um paciente com insuficiência cardíaca pode ser quantificada por diferentes modalidades de testes, incluindo a distância caminhada em seis minutos e o teste de esforço cardiopulmonar (Capítulo 79). Embora esses testes não sejam recomendados rotineiramente, eles são úteis para determinar a contribuição

relativa das causas cardíacas e das causas pulmonares da limitação funcional. Os resultados do teste de esforço cardiopulmonar são críticos para determinar a aptidão para o transplante cardíaco ou para a implantação de um dispositivo de assistência ventricular (Capítulo 53). Um consumo máximo de oxigênio menor do que 14 mℓ/kg/minuto está associado a um prognóstico suficientemente ruim, habilitando o paciente para o transplante ou a implantação de um dispositivo de assistência para o ventrículo esquerdo. Testes de esforço cardiopulmonar seriados, o teste de caminhada por seis minutos ou o teste de caminhada de 18,3 metros podem ser úteis para acompanhar a evolução de alguns pacientes de maneira objetiva.

### Diagnóstico invasivo e monitoramento hemodinâmico

O monitoramento invasivo pode ser útil em alguns pacientes com insuficiência cardíaca aguda, que apresentam sintomas persistentes apesar do ajuste das terapias padronizadas e para aqueles cujo estado de líquidos ou de perfusão seja incerto. Entretanto, é desencorajado o uso rotineiro de cateteres arteriais pulmonares.

Até 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção têm um dispositivo implantável que detecta arritmias e que pode fornecer avaliação hemodinâmica. Medidas indiretas, como as mudanças na impedância ou a variabilidade da frequência cardíaca, são precursores da piora dos sintomas da insuficiência cardíaca. Monitores hemodinâmicos crônicos (*i. e.*, medidas diretas das pressões pulmonares e da pressão ventricular direita) foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) e agora estão disponíveis naquele país para a avaliação seriada da pressão de enchimento ventricular esquerda. Perguntas acerca desses dispositivos podem se tornar parte do acompanhamento diagnóstico de rotina para orientar a terapia de pacientes com estresse respiratório ou com evidência clínica de prejuízos à perfusão, em quem a adequação ou o excesso de pressão de enchimento intracardíaco não pode ser determinada a partir da avaliação clínica.

## CONSEQUÊNCIAS DO DIAGNÓSTICO INCORRETO

O diagnóstico da insuficiência cardíaca pode ser bastante direto em um paciente com dispneia, sinais de congestão e níveis elevados de BNP. Ao contrário, muitos pacientes apresentam várias comorbidades que fazem com que a avaliação da dificuldade respiratória seja um dilema diagnóstico. Condições pulmonares como doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 82) representam o motivo mais comum de diagnóstico incorreto. Os níveis de BNP e o ecocardiograma fornecem informações úteis para distinguir essas condições. Outras causas potenciais de edema ou de sobrecarga de volume incluem insuficiência renal (Capítulo 122), trombose venosa (Capítulo 74) e insuficiência venosa. Se a função sistólica ventricular esquerda estiver normal, pode ser difícil fazer uma determinação conclusiva do papel relativo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em comparação com outras condições concomitantes, como constrição pericárdica,[17] obesidade grave, falta de condicionamento físico, anemia crônica ou outras doenças sistêmicas. Os níveis de BNP podem ser úteis em algumas circunstâncias. Em outras situações, o teste de esforço ou exames hemodinâmicos invasivos podem ser necessários para o estabelecimento do diagnóstico adequado. Diagnósticos errôneos podem resultar em exames excessivos e desnecessários, custos elevados e aumento da morbidade e da mortalidade decorrente do uso inadequado ou da falta de uso adequado de terapias farmacológicas.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Khan SU, Duran CA, Rahman H, et al. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2018;39:2291-2297.

A2. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-1105.

A3. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD008966.

A4. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-proBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?). *Circulation*. 2018;137:1671-1683.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390:1981-1995.
2. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391:572-580.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
5. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, et al. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013-2014 epidemiological follow-up study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7:15-20.

5b. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:286-297.

5c. Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduwat M, et al. Aetiology and outcomes of severe right ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41:1273-1282.

6. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1054-e1091.

6b. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-oftheart review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2328-2344.

6c. Greve AM, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, et al. Association of low plasma transthyretin concentration with risk of heart failure in the general population. *JAMA Cardiol*. 2021;6:258-266.

6d. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40:3297-3317.

7. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes using personalized $O_2$ pathway analysis. *Circulation*. 2018;137:148-161.

8. Reddy YN, Melenovsky V, Redfield MM, et al. High-output heart failure: a 15-year experience. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:473-482.

9. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1684-1691.

9b. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140:1369-1379.
10. Morales-Rull JL, Bielsa S, Conde-Martel A, et al. Pleural effusions in acute decompensated heart failure: prevalence and prognostic implications. *Eur J Intern Med*. 2018;52:49-53.
11. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e578-e622.
12. Komiya K, Akaba T, Kozaki Y, et al. A systematic review of diagnostic methods to differentiate acute lung injury/acute respiratory distress syndrome from cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care*. 2017;21:1-10.
13. Vogel-Claussen J, Elshafee ASM, Kirsch J, et al. ACR Appropriateness Criteria® Dyspnea—suspected cardiac origin. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:s127-s137.
14. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. *Circulation*. 2018; 137:286-297.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
16. Bax JJ, Di Carli M, Narula J, et al. Multimodality imaging in ischaemic heart failure. *Lancet*. 2019;393:1056-1070.

17. Geske JB, Anavekar NS, Nishimura RA, et al. Differentiation of constriction and restriction: complex cardiovascular hemodynamics. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2329-2347.

**Qual das declarações a seguir é verdadeira a respeito da epidemiologia da insuficiência cardíaca?**

A. Pacientes brancos têm incidência aumentada de insuficiência cardíaca em comparação com pacientes negros.

B. Pacientes negros correm risco elevado de re-hospitalização por insuficiência cardíaca.

C. As mulheres têm melhor sobrevida a longo prazo após o diagnóstico da insuficiência cardíaca do que os homens.

D. A população portadora de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada representa aproximadamente um terço de todos os casos de insuficiência cardíaca.

E. A taxa de mortalidade absoluta após o diagnóstico de insuficiência cardíaca é de aproximadamente 25% em 5 anos.

Concluir questão

**Qual das declarações a seguir está correta em relação às recomendações das diretrizes para o diagnóstico da insuficiência cardíaca?**

A. Avaliações seriadas de rotina da função ventricular esquerda em pacientes sem alterações do estado clínico são razoáveis.

B. A medida dos níveis de peptídios natriuréticos é recomendada para auxiliar o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes ambulatoriais com dispneia, bem como naqueles com possível insuficiência cardíaca aguda.

C. Existe um papel bem estabelecido para medidas hemodinâmicas invasivas periódicas ou de rotina no manejo da insuficiência cardíaca.

D. A biopsia endomiocárdica deve ser realizada na avaliação rotineira de pacientes com insuficiência cardíaca dada a necessidade de diagnosticar sua etiologia.

E. No teste de esforço cardiopulmonar, captação máxima de oxigênio ($V_O2$ máxima) acima de 20 mℓ/kg/min está associada a um prognóstico relativamente ruim.

Concluir questão

**Qual das declarações a seguir está correta a respeito do exame físico nos pacientes com insuficiência cardíaca?**

A. Distúrbios respiratórios durante o sono têm prevalência semelhante nos pacientes com insuficiência cardíaca e na população geral.

B. Edema de membros inferiores é um sinal relativamente específico de insuficiência cardíaca.

C. Estertores no exame pulmonar são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca por causa do aumento das pressões de enchimento ventricular.

D. Ritmo de galope com $B_3$ apical é um forte indicador de disfunção sistólica ventricular esquerda e de aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo.

E. A pressão arterial é mais comumente baixa (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Concluir questão

[a]N.R.T: O termo original é *bendopnea*, que deriva do verbo *to bend*, que significa “dobrar”. A bendopneia foi descrita, pela primeira vez, por Thibodeau, et al. (2014) em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica grave. Nesse estudo, foram analisados 102 pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 40%, que seriam submetidos a cateterismo cardíaco direito. Tais voluntários foram avaliados imediatamente antes da realização do exame por um clínico independente. Bendopneia foi definida como o surgimento de dispneia em um paciente sentado, pelo menos 30 segundos após a adoção de posição inclinada para frente. Nesse grupo de pacientes, a prevalência desse sintoma foi de 28%, e o tempo mediano em posição fletida para o seu surgimento foi 8 segundos.

53

# INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: MANEJO E PROGNÓSTICO[a]

JOHN J. V. MCMURRAY E MARC A. PFEFFER

## AVALIAÇÃO E MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

*Insuficiência cardíaca* é um termo que descreve uma síndrome (*i. e.*, um conjunto de sinais e sintomas) que abrange um vasto espectro de distúrbios cardiovasculares e que está associada a um risco bastante elevado de morte e de eventos cardiovasculares adversos não fatais (Capítulo 52). O tratamento é direcionado inicialmente para a prevenção da lesão cardíaca (p. ex., consequente a hipertensão arterial sistêmica ou infarto do miocárdio) ou para limitar a progressão estrutural se o dano cardíaco já tiver ocorrido (p. ex., remodelamento do ventrículo esquerdo com redução da fração de ejeção ventricular esquerda) e depois para o retardo do desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática. Quando os sintomas se desenvolvem, os tratamentos também são direcionados para a melhora do estado funcional, bem como do prognóstico.

Aproximadamente um em cada cinco adultos desenvolverá insuficiência cardíaca. Nos EUA, 6,5 milhões de pessoas têm insuficiência cardíaca e 900.000 pacientes são liberados dos hospitais norte-americanos todos os anos com um diagnóstico de insuficiência cardíaca.[1] O custo estimado com a insuficiência cardíaca nos EUA é de cerca de US$ 31 bilhões por ano. Ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) fornecem uma abordagem para a quantificação do que cada abordagem terapêutica pode oferecer. Mesmo quando eles são definitivos, os ECR geram dados apenas sobre os riscos e benefícios médios da opção terapêutica testada em uma coorte selecionada. Como as respostas de um paciente individual podem

apenas ser inferidas a partir das respostas globais estimadas para o grupo, os ECR não conseguem direcionar definitivamente a abordagem para cada paciente e não conseguem responder ao grande número de perguntas com que o médico se depara a respeito das circunstâncias específicas daquele paciente. Outra limitação importante dos ECR é seu período de observação relativamente limitado, geralmente de apenas meses a poucos anos, em comparação com as experiências epidemiológicas que duram décadas. Apesar dessas limitações, os ECR são a ferramenta principal da medicina baseada em evidências e o campo da insuficiência cardíaca felizmente tem sido o foco de ECR de alta qualidade, que forneceram evidências robustas para a melhora do cuidado clínico e do prognóstico (Tabela 53.1). De fato, a implementação das evidências obtidas pelos ECR na prática clínica resultou em melhoras temporais impressionantes na sobrevida após a alta hospitalar em que ocorreu o diagnóstico da insuficiência cardíaca. Além disso, a idade em que a insuficiência cardíaca sintomática se torna evidente pela primeira vez também aumentou. Apesar desses avanços tangíveis, a insuficiência cardíaca continua sendo a principal causa de morbidade e de mortalidade em pessoas idosas.

| **Tabela 53.1** | **Terapias com benefício provado para a insuficiência cardíaca.** |
|---|---|
| Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) | |
| Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) | |
| Betabloqueadores | |
| Antagonistas do receptor de mineralocorticoide (ARM) | |
| Sacubitril-valsartana | |
| Hidralazina-dinitrato de isossorbida | |
| Ivabradina | |
| Digitálicos | |
| Terapia de ressincronização cardíaca | |
| Cardiodesfibrilador | |

Dispositivo de assistência ventricular

Transplante cardíaco

Treinamento físico

## ESTÁGIOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As diretrizes de American Heart Association/American College of Cardiology para avaliação e manejo da insuficiência cardíaca crônica no adulto utilizam uma classificação em estágios para avaliar a evolução e progressão da gravidade da insuficiência cardíaca (Figura 53.1).[2] Essa classificação enfatiza o uso de diferentes estratégias e de opções terapêuticas ao longo de todo o espectro da síndrome, desde a prevenção da insuficiência cardíaca até os cuidados paliativos dos pacientes com doença em estágio terminal.

### Estágio A: indivíduos em risco de desenvolver insuficiência cardíaca

O estágio A designa pacientes em risco de desenvolver insuficiência cardíaca com base em suas doenças cardiovasculares concomitantes, como hipertensão, doença da artéria coronária (DAC) e diabetes melito. Também estão incluídos no estágio A indivíduos com exposição prévia a agentes cardiotóxicos, como doxorrubicina (Capítulo 169) e indivíduos com histórico familiar de miocardiopatia (Capítulo 54). Embora esses fatores predisponentes tecnicamente não façam parte da síndrome da insuficiência cardíaca, as diretrizes destacam a importância de identificar os indivíduos com fatores modificáveis porque isso representa uma oportunidade importante para a redução do número de pacientes em risco.

Abordagens preventivas populacionais podem reduzir a incidência da insuficiência cardíaca. Por exemplo, programas de saúde pública cujo objetivo era erradicar o inseto vetor do parasito *Trypanosoma cruzi* (Capítulo 326) reduziram a incidência da miocardiopatia de Chagas (Capítulo 54) em regiões endêmicas das Américas do Sul e Central.

Outras abordagens populacionais para a redução da incidência da insuficiência cardíaca incluem esforços de rastreamento para a identificação de indivíduos com fatores de risco modificáveis. O fator mais importante, porém, infelizmente, não modificável para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca é a idade avançada; a incidência de insuficiência cardíaca aumenta bastante para cada década de vida após a idade de 45 anos (Capítulo 52). Para cada década de idade após os 45 anos, a incidência de insuficiência cardíaca duplica e essa doença é o principal diagnóstico hospitalar de pacientes com mais de 65 anos nos EUA.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Entre os fatores modificáveis, a hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70) sem dúvida contribui com o maior risco atribuível em nível populacional para a insuficiência cardíaca. Em outras palavras, mesmo que o aumento do risco de insuficiência cardíaca em um indivíduo hipertenso seja modesto, a alta prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população geral significa que, em um nível populacional, a hipertensão é a maior causa de insuficiência cardíaca.

A contribuição da hipertensão para o risco de insuficiência cardíaca foi um achado consistente em todos os principais estudos epidemiológicos cardiovasculares e os primeiros ECR de terapia anti-hipertensivas mostraram reduções claras no risco de insuficiência cardíaca. Entre os componentes da pressão arterial (PA), o aumento da PA sistólica tem a maior influência sobre a incidência de insuficiência cardíaca, em comparação com a PA diastólica. De fato, o envelhecimento está associado a elevação progressiva da PA sistólica e queda da PA diastólica conforme a complacência da árvore arterial diminui (Capítulo 70). Em estudos realizados em comunidades, hipertensão sistólica isolada e pressão diferencial ("pressão de pulso") elevada foram as medidas de PA mais preditivas para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O tratamento anti-hipertensivo visando à PA sistólica de 130 mmHg parece reduzir o risco do desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[A1] Uma redução da PA sistólica para valores menores do que 120 mmHg fornece benefícios adicionais para a redução de eventos cardiovasculares não fatais e de mortalidade por todas as causas em pacientes sem diabetes melito ou

insuficiência cardíaca prévia,[A2] mas ao custo de mais hipotensão, distúrbios eletrolíticos e comprometimento renal (Capítulo 70). A meta atual para a PA é abaixo de 120 mmHg para pacientes selecionados com alto risco cardiovascular e sem diabetes melito ou insuficiência cardíaca prévia ou menor do que 130 mmHg para o restante da população.[3]

Ensaios

| Terapia | Estágio A | Estágio B | Estágio C | Estágio D |
|---|---|---|---|---|
| Agentes anti-hipertensivos | ✓ | ✓ | ✓ | |
| Estatinas | ✓ | ✓ | (✓) | (✓) |
| Betabloqueadores | | ✓ | ✓ | ✓ |
| IECA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i) | (✓) | (✓) | ✓ | |
| Hidralazinanitratos | | | ✓ | ✓ |
| INBRA | | | ✓ | ✓ |
| Digoxina | | | ✓ | ✓ |
| Ivabradina | | | ✓ | ✓ |
| Antagonistas de mineralocorticoides | | | ✓ | ✓ |
| Cardiodesfibrilador implantável (CDI) | | ✓ | ✓ | (✓) |
| Terapia de ressincronização cardíaca (TRC) | | | ✓ | ✓ |
| Dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) | | | | ✓ |

| Estágio A<br>Risco elevado de IC sem cardiopatia estrutural ou sintomas de IC | Estágio B<br>Cardiopatia estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC | Estágio C<br>Cardiopatia estrutural com sintomas prévios ou atuais de IC | Estágio D<br>IC refratária que exige intervenções especializadas |
|---|---|---|---|
| Pacientes com<br>• Hipertensão arterial sistêmica<br>• Doença aterosclerótica<br>• Diabetes melito<br>• Obesidade<br>• Síndrome metabólica<br>ou<br>• Paciente utilizando cardiotoxinas e apresentando história familiar de miocardiopatia (HFMC) | Pacientes com<br>• IAM prévio<br>• Remodelamento do VE, incluindo HVE e baixa FE<br>• Doença valvar assintomática | Pacientes com<br>• Cardiopatia estrutural conhecida<br>• Dispneia e fadiga, baixa tolerância ao exercício | Pacientes com sintomas importantes durante o repouso, apesar de terapia clínica máxima (p. ex., aqueles que estão hospitalizados atualmente ou que não podem ser liberados com segurança do hospital sem intervenções especializadas) |
| **Terapia** | **Terapia** | **Terapia** | **Terapia** |
| **Metas**<br>• Tratar a hipertensão arterial sistêmica<br>• Encorajar o abandono do tabagismo<br>• Tratar dislipidemia<br>• Encorajar o exercício regular<br>• Desencorajar a ingestão de álcool, o uso de substâncias psicoativas<br>• Controlar a síndrome metabólica<br>**Fármacos**<br>• IECA ou BRA conforme indicado para pacientes com doença vascular ou diabetes melito<br>• Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i) em pacientes com diabetes melito do tipo 2 | **Metas**<br>• Tratar a hipertensão arterial sistêmica<br>• Encorajar o abandono do tabagismo<br>• Tratar dislipidemia<br>• Encorajar o exercício regular<br>• Desencorajar a ingestão de álcool, o uso de substâncias psicoativas<br>• Controlar a síndrome metabólica<br>**Fármacos**<br>• IECA ou BRA conforme indicado para pacientes com doença vascular ou diabetes melito<br>• Betabloqueadores em pacientes adequados<br>• Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i) em pacientes com diabetes melito do tipo 2<br>**Dispositivos em pacientes selecionados**<br>• Desfibriladores implantáveis | **Metas**<br>• Tratar a hipertensão arterial sistêmica<br>• Encorajar o abandono do tabagismo<br>• Tratar dislipidemia<br>• Encorajar o exercício regular<br>• Desencorajar a ingestão de álcool, o uso de substâncias psicoativas<br>• Controlar a síndrome metabólica<br>• Restrição do sal dietético<br>**Fármacos de uso rotineiro**<br>• Diuréticos para a retenção hídrica<br>• IECA ou INBRA<br>• Betabloqueadores<br>• Antagonistas de mineralocorticoides<br>• Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i)<br>**Fármacos em pacientes selecionados**<br>• BRA<br>• Digitálicos<br>• Hidralazina/nitratos<br>• Ivabradina<br>**Dispositivos em pacientes selecionados**<br>• Estimulação (*pacing*) biventricular (TRC)<br>• Desfibriladores implantáveis | **Metas**<br>• Terapias adequadas dos estágios A, B, C<br>• Decidir sobre a readequação do nível de cuidado<br>**Opções**<br>• Cuidado de fim da vida com empatia<br>• Medidas extraordinárias<br>• Transplante cardíaco<br>• Tratamento inotrópico crônico<br>• Suporte mecânico permanente<br>• Cirurgia ou fármacos experimentais |

**FIGURA 53.1 Estágios da insuficiência cardíaca e terapias para cada um desses estágios.** Os quadros assinalados indicam terapias comprovadamente benéficas por ensaios randomizados; os quadros assinalados contendo parênteses indicam benefícios incertos. IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; INBRA = inibidor de neprilisina/bloqueador de receptor de angiotensina; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IAM = infarto agudo do miocárdio.

## DIABETES MELITO

Indivíduos com DM (Capítulo 216) também correm risco elevado de mortalidade e de morbidade cardiovascular prematura, incluindo insuficiência cardíaca. DM2 está, frequentemente, associado a hipertensão arterial sistêmica, obesidade e sedentarismo, exacerbando os riscos associados a cada condição. Entretanto, os níveis de glicose são um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca. Ao contrário da hipertensão arterial sistêmica, em que a terapia farmacológica geralmente apresenta um impacto favorável na redução do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, historicamente, as terapias para a redução dos níveis de glicose não parecem reduzir o risco de insuficiência cardíaca. Entretanto, recentemente foi mostrado que inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 p. ex., 10 mg diários de dapagliflozina; (Capítulo 216) reduzem o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com DM2 e fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular preexistente ou doença renal crônica (Capítulo 121) com ou sem diabetes melito do tipo 2 associado.[A3,A4-A4f] Os agonistas do receptor do peptídio-1 semelhante a glucagon (GLP-1; do inglês, *glucagon-like peptide-1*), a acarbose, um inibidor de alfaglicosidade, a insulina e a meglitinida nateglinida não aumentam o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com alterações na tolerância a glicose, diabetes ou ambos,[A5] embora esse risco aumentado

não seja observado com outros inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).[3b]

Em comparação, as tiazolidinedionas causam retenção de sódio e de água e não devem ser utilizadas em pacientes com risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A saxagliptina também aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca por pacientes portadores de diabetes tipo 2 e de fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular prévia.[A6]

## OUTROS FATORES DE RISCO

O tratamento dos fatores de risco ateroscleróticos, como hipercolesterolemia (Capítulo 195) e a promoção de medidas que encorajem estilos de vida mais saudáveis, como a interrupção do tabagismo (Capítulo 29), o controle do peso (Capítulo 207), a adoção de uma dieta mediterrânea (Capítulo 202) e o exercício aeróbico (Capítulo 13) também devem reduzir a quantidade de pessoas que progridem do estágio A para o estágio B (cardiopatia estrutural, mas sem sintomas de insuficiência cardíaca). Os IECA protegem contra o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes melito e evidências de aterosclerose. Níveis elevados de peptídios natriuréticos e de troponina podem ajudar a identificar pacientes com risco elevado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Muitos fármacos utilizados contra o câncer – sobretudo antraciclinas, ciclofosfamida e trastuzumabe – podem causar dano miocárdico e insuficiência cardíaca, bem como a radioterapia no mediastino. A constrição pericárdica pode ser resultado de radioterapia prévia e o envolvimento maligno do pericárdio pode causar efusão e tamponamento (Capítulo 68).

## Estágio B: cardiopatia funcional ou estrutural assintomática

O estágio B identifica pacientes assintomáticos (classe I da New York Heart Association ou da Canadian Cardiovascular Society; Capítulo 52) que

apresentam um distúrbio cardíaco funcional ou estrutural (p. ex., hipertrofia, aumento ou disfunção ventricular esquerda ou disfunção e anomalias valvares), mas não apresentam sinais e sintomas, como dispneia e fadiga, da síndrome da insuficiência cardíaca. Além do exame físico e da anamnese, frequentemente são necessários um eletrocardiograma (Capítulo 48), rastreamento mais detalhado incluindo ecocardiografia (Capítulo 49) ou outros exames de imagem (Capítulo 50) para a detecção de pacientes com anomalias estruturais cardíacas assintomáticas.

Um paciente com infarto agudo do miocárdio (IAM) não complicado por insuficiência cardíaca precoce é um exemplo óbvio de alguém que está passando do estágio A para o estágio B. A rápida reperfusão coronariana farmacológica ou mecânica é uma das metas imediatas da terapia, com a finalidade de limitar o grau de lesão miocárdica e de reduzir o risco de morte e do desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca (Capítulos 63 e 64). Os sobreviventes da fase aguda do infarto do miocárdio, uma coorte bem estudada do estágio B, correm risco particularmente elevado para o desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca, com uma incidência anual geral de 2% por ano – mas esses valores são maiores em pacientes mais velhos, que apresentem uma fração de ejeção ventricular esquerda menor, que não realizem regularmente exercícios pelo menos moderados ou que tenham hipertensão arterial sistêmica ou diabetes melito. Por exemplo, estima-se que um paciente assintomático clinicamente estável que tenha se recuperado de um IAM, mas que tenha mais de 60 anos e uma fração de ejeção menor do que 50% associada a história pregressa de diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica, tenha uma probabilidade de morrer ou de desenvolver insuficiência cardíaca em 5 anos de 30%; se ele não tiver diabetes ou hipertensão, essa taxa em 5 anos passa a ser 12%. Comparativamente, espera-se que um sobrevivente de IAM mais jovem que tenha uma fração de ejeção ventricular esquerda acima de 50% e que não tenha diabetes ou hipertensão tenha uma taxa de insuficiência cardíaca ou morte em 5 anos de apenas 3%. Avaliações da função ventricular direita e de biomarcadores como peptídios natriuréticos e troponina fornecem uma predição adicional independente para o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Com as melhoras contínuas no cuidado dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (Capítulo 63 e 64) e com o uso de

cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) após IAM em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, esse conjunto de pacientes no estágio B – que representa um "reservatório" para novos casos de insuficiência cardíaca – tem aumentado cada vez mais. É recomendável a implantação de um CDI em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda menor do que 35% e que tenham sobrevivido pelo menos 40 dias após um infarto agudo do miocárdio para reduzir seu risco de morte (Capítulo 64).

A redução da função ventricular esquerda, frequentemente causada por IAM prévio, pode causar um aumento progressivo da câmara. Esse processo, também chamado de remodelamento ventricular esquerdo, descreve alterações estruturais tempo-dependentes e, frequentemente, nocivas que ocorrem no ventrículo esquerdo adoecido. Isso faz com que a relação entre o volume da cavidade ventricular esquerda aumente desproporcionalmente em relação à sua massa, de modo que a geometria ventricular se torna mais distorcida, em geral mais esférica. Essa distorção da geometria ventricular esquerda frequentemente causa regurgitação mitral. Essas mudanças estruturais produzem aumentos regionais e globais no estresse de parede do miocárdio, o que pode promover um remodelamento adicional e contribuir para a deterioração progressiva da função e da estrutura cardíacas, o que está associado aos estágios posteriores da insuficiência cardíaca sintomática.

## TRATAMENTO

O tratamento da insuficiência cardíaca é guiado pelo estágio dos sintomas e dos sinais (Figura 53.1), bem como por uma literatura robusta sobre as terapias comprovadamente benéficas a partir de ensaios randomizados (Figura 53.2).[4]

### Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina

Estudos mecanísticos confirmam que os IECA inibem o aumento progressivo do ventrículo esquerdo por atuarem sobre a tensão na parede ao longo de todo o ciclo cardíaco, bem como por

inibição mais direta sobre as vias de sinalização intracelulares envolvidas na hipertrofia miocárdica e na fibrose intersticial. Essa atenuação do remodelamento ventricular pelos IECA reduz o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática ou de morte, incluindo morte súbita e não explicada, em pacientes assintomáticos no estágio B com disfunção ventricular esquerda de cerca de 20%.

Vários IECA são efetivos como terapia profilática para pacientes de alto risco no estágio B e a dose-alvo de cada agente já foi estabelecida (Tabela 53.2). Portanto, pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, insuficiência cardíaca ou ambas as situações complicando o infarto agudo do miocárdio devem receber um IECA para reduzir o risco de insuficiência cardíaca crônica, de reinfarto, de acidente vascular encefálico (AVE) e de morte. O bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) valsartana é tão efetivo quanto o captopril na redução do risco de morte cardiovascular e de outros desfechos cardiovasculares não fatais, constituindo uma classe farmacológica alternativa de agentes para os pacientes que não toleram um IECA por causa de tosse ou de angioedema. Importantemente, em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca aguda no contexto de um IAM, a combinação de IECA e BRA não é melhor do que a terapia isolada com esses fármacos, de modo que não é recomendada a terapia combinada nesse contexto.

## Betabloqueadores

É conhecido há bastante tempo que os bloqueadores do receptor beta-adrenérgico (betabloqueadores) reduzem o risco de morte e de infarto recorrente quando são administrados durante a fase aguda do infarto do miocárdio em pacientes sem congestão pulmonar (Capítulo 64). Entretanto, o carvedilol (Tabela 53.3) também melhora a sobrevida, reduz IAM não fatais subsequentes e tem uma tendência favorável para a redução de hospitalizações decorrentes de insuficiência cardíaca em pacientes com um

infarto do miocárdio recente e redução na fração de ejeção ventricular esquerda (≤ 40%), quando combinado a um IECA e deve ser considerado para esses pacientes. Para os pacientes do estágio B cuja disfunção ventricular esquerda não tenha etiologia isquêmica, a evidência dos betabloqueadores é menos conclusiva.

### Tratamento de arritmias

Distúrbios funcionais, bem como estruturais, podem levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Por exemplo, uma frequência ventricular persistentemente rápida em pacientes com fibrilação atrial pode causar miocardiopatia relacionada com a frequência (induzida por taquicardia) (Capítulo 58). O controle farmacológico adequado da frequência ventricular ou intervenções que restabeleçam o ritmo sinusal ou que removam as vias de reentrada (Capítulo 60) podem reduzir o risco de insuficiência cardíaca.

### Outras terapias

Quaisquer tratamentos que controlem a hipertensão ou que reduzam o risco de IAM beneficiarão os pacientes do estágio B. Exemplos incluem estatinas, agentes antiplaquetários e interrupção do tabagismo os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT 2i) também diminuem o risco dos pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida ou doença renal crônica desenvolvam insuficiência cardíaca.

## Estágios C e D: insuficiência cardíaca sintomática

O desenvolvimento de sinais e sintomas da síndrome de insuficiência cardíaca define a transição dos pacientes dos estágios assintomáticos “em risco” (A e B) para aqueles que preenchem o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca sintomática (Capítulo 52). Essa transição para a fase sintomática evidencia a natureza progressiva da insuficiência cardíaca e traz um declínio marcante para o prognóstico. Em um estudo, por exemplo, a

taxa de mortalidade em 2 anos foi de 27% em pacientes sintomáticos e de 10% em pacientes assintomáticos, apesar de frações de ejeção ventriculares esquerdas reduzidas de maneira semelhante e do ajuste para comorbidades.

## TRATAMENTO

Os objetivos terapêuticos para o paciente com insuficiência cardíaca de estágios C ou D são alívio dos sintomas, evitar admissões hospitalares decorrentes da piora da insuficiência cardíaca e prevenção da morte prematura. Em geral, as medidas preventivas que são valiosas durante os estágios A e B devem ser mantidas para os pacientes com os estágios C e D da insuficiência cardíaca.

### Insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida

#### Tratamento farmacológico

Os fármacos são a base terapêutica para os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com base nas experiências acumuladas a partir dos ECR, particularmente para pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida.[4b-4d] Entretanto, dispositivos e cirurgias apresentam um papel importante e crescente para pacientes com insuficiência cardíaca sintomática avançada (estágios C e D; Figura 53.1). O exercício claramente melhora o bem-estar e o desfecho clínico, mas as evidências de outras intervenções no estilo de vida são menos robustas. A organização e o oferecimento do cuidado também têm um impacto substancial nos desfechos.

#### *Diuréticos*

#### Mecanismos de ação

Os diuréticos convencionais (Tabela 108.6 no Capítulo 108) agem bloqueando a reabsorção de sódio na alça de Henle e nos túbulos distais do rim, aumentando, assim, a excreção urinária de sódio e de água.

**Benefícios clínicos**

Embora não tenha sido mostrado em ensaios grandes que eles melhorem a mortalidade ou a morbidade, os diuréticos são necessários para quase todos os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (estágios C e D) para aliviar a dispneia e os sinais de retenção de sódio e de água ("congestão"), ou seja, os edemas periférico e pulmonar[4e]. Nenhum outro tratamento alivia os sinais e sintomas de sobrecarga de sódio e de água tão rápida e efetivamente quanto os diuréticos. Uma vez que um paciente precise de um diurético, o tratamento em geral é necessário para o resto da vida desse indivíduo, embora a dose e o tipo de diurético possam variar.

**Uso prático**

O princípio-chave é a prescrição da dose mínima de diurético necessária para manter um estado de ausência de edema ("peso seco"). O uso excessivo pode causar desequilíbrio eletrolíticos como hiponatremia, hipopotassemia (e o risco de toxicidade com o uso de digitálicos), hiperuricemia (e o risco de gota) e uremia. O risco de disfunção renal é aumentado com o uso concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). A hipovolemia induzida pelos diuréticos também pode causar hipotensão sintomática e azotemia pré-renal. A restrição da ingestão dietética de sódio também pode ajudar a reduzir, mas não elimina, a necessidade do uso de diuréticos. A dose do diurético deve ser flexível, com aumentos temporários se houver evidências de retenção hídrica (p. ex., piora dos sintomas, ganho de peso, edema) e diminuição se houver evidências de hipovolemia (p. ex., como uma consequência da perda aumentada de eletrólitos causada por gastrenterite e/ou redução da ingestão de líquido).

Em alguns pacientes com sintomas mais leves de insuficiência cardíaca e função renal preservada (estágio C), um diurético do tipo tiazida, como a clortalidona, pode bastar. Na insuficiência cardíaca mais avançada (estágio D) ou em pacientes com disfunção renal concomitante, frequentemente é necessário o uso de um diurético de alça, como a furosemida. Os diuréticos de alça

causam início rápido de diurese intensa, mas relativamente curta, em comparação com os efeitos mais duradouros, porém mais moderados, de um diurético do tipo tiazida. O momento da administração de um diurético de alça, que não precisa ser tomado logo que o paciente acorda, pode ser ajustado de acordo com as atividades sociais do paciente. A dose pode ser adiada, ou até mesmo temporariamente omitida, se o paciente tiver que viajar ou se tiver outra atividade que possa ser comprometida pela ação rápida do diurético. Na insuficiência cardíaca grave (estágio D), os efeitos da administração a longo prazo de um diurético de alça podem ser reduzidos pelo aumento da reabsorção de sódio no túbulo distal. Esse problema pode ser contornado pelo uso combinado de um diurético de alça e de uma tiazida, ou de um diurético do tipo tiazida (p. ex., hidroclorotiazida ou metolasona), que agem em sinergia com o diurético de alça, bloqueando a reabsorção de sódio em diferentes segmentos do néfron. Essa combinação requer o monitoramento mais frequente dos eletrólitos e da função renal para a hiponatremia induzida pelos diuréticos, anomalias do nível sérico de potássio e azotemia pré-renal.

Um período de administração intravenosa de diurético de alça, administrado como injeções em *bolus* ou por infusão contínua, pode ser necessário tanto no contexto ambulatorial quanto no contexto hospitalar em pacientes que tenham se tornado resistentes à ação dos diuréticos orais. Não está claro porque essa resistência se desenvolve, mas fatores importantes incluem um prejuízo na absorção dos diuréticos orais causado por edema intestinal, hipotensão, redução do fluxo sanguíneo renal, congestão venosa renal e mudanças adaptativas no néfron.

Os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (estágios C e D) também devem ser considerados para a terapia com um antagonista do receptor de mineralocorticoide (aldosterona), como espironolactona, que aumenta a excreção de sódio, mas não a de potássio (ver adiante). Os pacientes que recebem uma combinação de diuréticos requerem o monitoramento cuidadoso

dos níveis sanguíneos de eletrólitos e de marcadores renais e do estado clínico. O uso de um antagonista do receptor de mineralocorticoide (ou, raramente, de um diurético poupador de potássio) junto com um IECA, um BRA ou associação de um inibidor de neprilisina e bloqueador do receptor de angiotensina (INBRA) (o tratamento com os três não é recomendado) requer cuidado em particular e a vigilância para hiperpotassemia.

Embora eles sejam altamente efetivos em aliviar alguns sintomas e sinais da insuficiência cardíaca, os diuréticos sozinhos não são suficientes para tratar essa condição. Em caso de sobrecarga de volume grave resistente, a remoção mecânica de líquido por ultrafiltração pode ser considerada. A adição de outros tratamentos modificadores da doença retardará a progressão estrutural, melhorará a manutenção da estabilidade clínica e reduzirá o risco de admissão hospitalar e de morte prematura.

### *IECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)*

#### Mecanismo de ação

Os IECA inibem a enzima que converte o decapeptídio inativo angiotensina I no octapeptídio ativo angiotensina II (e que também cliva a bradicinina). Em pacientes com insuficiência cardíaca, acredita-se que a angiotensina II em excesso exerça várias ações danosas mediadas pela estimulação do receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R), incluindo vasoconstrição (que aumenta a pós-carga ventricular), crescimento excessivo de miócitos e de matriz extracelular (contribuindo para o remodelamento ventricular esquerdo mal adaptativo), ativação do sistema nervoso simpático, ações pró-trombóticas e aumento da liberação da vasopressina e, consequentemente, da retenção de sódio (tanto diretamente quanto por intermédio da estimulação da secreção de aldosterona, que ativa o receptor de mineralocorticoide). Os BRA bloqueiam seletivamente a ação da angiotensina II sobre o receptor AT1. Embora sejam farmacologicamente diferentes dos inibidores da ECA, seus efeitos clínicos são semelhantes.

A inibição da ECA também reduz a clivagem de bradicinina e o acúmulo resultante de bradicinina é responsável direta ou indiretamente por dois dos efeitos colaterais específicos dos inibidores da ECA: tosse e angioedema. Os BRA não inibem a cininase II, nem a clivagem da bradicinina, de modo que eles não causam tosse e estão associados a taxas menores de angioedema do que os inibidores da ECA. Essa diferença entre BRA e inibidores da ECA explica por que a combinação de inibidor de neprilisina (que também cliva a bradicinina e pode causar por si só angioedema) e um BRA é segura (e por que a combinação de um IECA e de um inibidor de neprilisina aumenta significativamente o risco de angioedema e não é recomendada).

**Benefícios clínicos**

Os ensaios clínicos mostraram que o tratamento com um IECA, quando utilizado sozinho ou combinado com diuréticos e digoxina, reduz o tamanho ventricular esquerdo, aumenta a fração de ejeção, reduz os sintomas e as admissões hospitalares e prolonga a sobrevida. Esses agentes também reduzem o risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio e, possivelmente, de diabetes e de fibrilação atrial. Consequentemente, o tratamento com um IECA é recomendado para todos os pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, independentemente dos sintomas ou da etiologia. Os inibidores da ECA não são substitutos dos diuréticos, mas mitigam a hipopotassemia induzida por diuréticos.

Quando utilizados como o único agente na insuficiência cardíaca, os BRA produzem benefícios semelhantes aos dos inibidores da ECA. Um BRA pode ser utilizado como substituto em pacientes com tosse ou angioedema após o tratamento com um IECA. Quando eles são utilizados em doses clinicamente efetivas, são encontrados outros efeitos colaterais, como hipotensão, disfunção renal e hiperpotassemia tão frequentemente quanto com um IECA.

**Uso prático**

Um IECA (ou BRA) deve ser introduzido o mais rapidamente possível no tratamento do paciente. As únicas contraindicações são um histórico de angioedema (para um IECA), hipotensão sintomática atual e estenose bilateral das artérias renais (Capítulo 116); essa última condição está frequentemente associada a um aumento rápido e marcante nos níveis séricos de nitrogênio ureico e de creatinina quando a perfusão renal é bastante reduzida pela inibição da produção e das ações da angiotensina II. O uso combinado de um IECA e de um BRA é contraindicado porque ele causa mais efeitos colaterais sem aumentar a eficácia.

O tratamento deve começar com uma dose baixa (Tabela 53.2) e a dose deve aumentar gradualmente até a dose desejada, que tenha sido comprovadamente benéfica em um ensaio clínico. O paciente deve ser avaliado para presença de hipotensão sintomática, uremia e hiperpotassemia após cada aumento na dose; esses efeitos colaterais são incomuns e em geral podem ser resolvidos reduzindo a dose do diurético (se o paciente não tiver edema) ou de medicamentos concomitantes que sejam hipotensivos ou nefrotóxicos (p. ex., nitratos, bloqueadores do canal de cálcio ou AINE). Uma tosse seca, não produtiva, ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes tratados com um IECA e se ela for problemática, é recomendada a substituição por um BRA. Nos raros casos de angioedema (Capítulo 237), o IECA deve ser interrompido e não deve ser utilizado novamente; um BRA pode ser utilizado com cuidado (ver adiante).

***Inibição da neprilisina***

A neprilisina é uma enzima que cliva peptídios natriuréticos e outras substâncias vasoativas, incluindo adrenomedulina e bradicinina. A inibição da neprilisina aumenta a concentração dessas substâncias, que apresentam ações vasodilatadoras e natriuréticas e também inibe o crescimento patológico, incluindo a hipertrofia e a fibrose. Como a neprilisina também degrada a angiotensina II, um inibidor da neprilisina deve ser combinado com um agente que bloqueie o sistema renina-angiotensina. Como tanto a ECA como a neprilisina degradam a bradicinina, a

inibição de ambas as enzimas causa um aumento significativo no risco de angioedema. Quando combinado com um betabloqueador ou um antagonista do receptor de mineralocorticoide, sacubitril/valsartana (200 mg 2 vezes/dia) reduz a hospitalização por insuficiência cardíaca, a mortalidade cardiovascular, a morte por todas as causas e outras medidas da piora progressiva da insuficiência cardíaca em comparação com a adição de enalapril (10 mg, 2 vezes/dia).[A7] Em comparação com o enalapril, a combinação sacubitril/valsartana causa mais hipotensão e um pouco mais de angioedema, porém, com menos disfunção renal e hiperpotassemia. A inibição da neprilisina aumenta os níveis de peptídio natriurético do tipo B, mas não da porção N-terminal do peptídio natriurético do tipo pró-B (Tabela 53.4).

***Uso prático***

A troca para sacubitril/valsartana[a] deve ser considerada quando os pacientes apresentam sintomas persistentes apesar da tolerância ao tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou com BRA (Tabela 53.4). A combinação sacubitril/valsartana também pode ser considerada como terapia de primeira linha em vez de IECA ou BRA. Uma vez que a inibição da neprilisina com sacubitril aumenta a bradicinina, um episódio anterior de angioedema constitui contraindicação para a prescrição de sacubitril/valsartana. Sacubitril/valsartana nunca deve ser combinado com um IECA e é necessário um período de 36 horas entre a interrupção do IECA e o início da associação de inibidor de neprilisina e bloqueador de receptor de

angiotensina. Uma vez que a inibição da neprilisina aumenta os níveis de vários peptídios vasodilatadores, a hipotensão é mais comum com sacubitril/valsartana do que com um IECA ou BRA e essa troca não é recomendada para pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg.

### *Betabloqueadores*

#### Mecanismo de ação

A insuficiência cardíaca é caracterizada pela ativação excessiva do sistema nervoso simpático, que causa vasoconstrição e retenção de sódio, aumentando, assim, a pré-carga e a pós-carga cardíacas e, frequentemente, induzindo isquemia miocárdica ou arritmias. Além disso, a norepinefrina pode causar hipertrofia dos cardiomiócitos e aumentar sua taxa de apoptose. Os betabloqueadores agem inibindo muitos desses efeitos danosos da hiperatividade do sistema nervoso simpático. Uma frequência cardíaca elevada é um fator prognóstico importante na insuficiência cardíaca entre pacientes com ritmo sinusal e os betabloqueadores reduzem a frequência cardíaca.

#### Benefícios clínicos

A combinação a longo prazo de um betabloqueador com um IECA (ou um BRA ou um INBRA) e diurético, digoxina e antagonista do receptor de mineralocorticoide melhora ainda mais a função ventricular esquerda e os sintomas, reduz as admissões hospitalares e aumenta bastante a sobrevida. Consequentemente, recomenda-se o uso de um betabloqueador para todos os pacientes com disfunção sistólica sintomática, independentemente da etiologia e da gravidade e a combinação de um betabloqueador com um IECA (ou BRA ou INBRA) agora é o pilar do tratamento da insuficiência cardíaca sintomática (Figura 53.1). O tratamento com um betabloqueador combinado com um IECA (ou BRA ou INBRA) e com um antagonista do receptor de mineralocorticoide geralmente é recomendado para todos os

pacientes com sintomas (classes II a IV da NYHA) e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, independentemente da etiologia.

Em uma análise retrospectiva dos dados coletados em 11 ensaios randomizados em pacientes com insuficiência cardíaca, os betabloqueadores melhoraram a fração de ejeção ventricular esquerda, mas não pareceram reduzir a mortalidade por todas as causas em pacientes com fibrilação atrial, enquanto eles reduziram a mortalidade em 27% em pacientes que tinham ritmo sinusal.[A8] Embora a interpretação desses resultados seja controversa, os betabloqueadores ainda são o tratamento de preferência para o controle da frequência ventricular em pacientes com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida por causa de seu excelente perfil de segurança.

**Uso prático**

As principais contraindicações para o uso de um betabloqueador são asma (embora seja importante observar que dispneia causada pela congestão pulmonar pode ser confundida com uma doença reativa das vias respiratórias) e bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau. O início do tratamento durante um episódio de insuficiência cardíaca descompensada aguda também deve ser evitado até que o paciente tenha sido estabilizado. Além disso, é preciso ter cuidado com pacientes com frequência cardíaca menor do que 60 bpm ou com pressão sistólica menor do que 90 mmHg. Recomenda-se que seja utilizado um betabloqueador que tenha produzido benefícios em um ensaio randomizado.

Assim como um IECA (ou um BRA ou INBRA), os betabloqueadores devem ser introduzidos o mais rapidamente possível no tratamento de um paciente, começando com uma dose baixa (Tabela 53.3) e aumentando gradualmente até a dose desejada, utilizada em um ensaio clínico (a abordagem “comece baixo – vá devagar”). O paciente deve ser observado para hipotensão sintomática e bradicardia excessiva após cada aumento na dose, mas ambos os efeitos colaterais são incomuns

e a hipotensão frequentemente pode ser resolvida reduzindo-se a dose de outros medicamentos não essenciais capazes de reduzir a pressão arterial (p. ex., nitratos e bloqueadores do canal de cálcio). A bradicardia é mais comum em pacientes que também estejam recebendo digoxina e amiodarona e o uso simultâneo desses agentes deve ser reavaliado se ocorrer bradicardia excessiva. Ocasionalmente, pode ocorrer piora dos sintomas e retenção hídrica (p. ex., ganho de peso ou edema) após o início de um betabloqueador ou durante a titulação da dose; esses efeitos colaterais em geral podem ser resolvidos por um aumento temporário na dose do diurético, sem a necessidade de interromper o uso do betabloqueador.

O tratamento com um betabloqueador deve ser administrado por toda a vida, embora a dose possa ser reduzida (ou, raramente, o tratamento possa ser descontinuado) temporariamente durante episódios de descompensação aguda se o paciente apresentar sinais de subperfusão circulatória ou de congestão refratária.

### *Antagonistas do receptor de mineralocorticoide (aldosterona, ARM)*

#### Mecanismo de ação

A aldosterona, que é o segundo hormônio efetor na cascata renina-angiotensina-aldosterona, apresenta ações vasculares, renais, autonômicas e cardíacas deletérias quando produzida em excesso em pacientes com insuficiência cardíaca. O excesso de aldosterona promove retenção de sódio e hipopotassemia e acredita-se que ele contribua para a fibrose do miocárdio, predispondo o indivíduo a arritmias. A aldosterona medeia esses efeitos pela ativação do receptor de mineralocorticoide, que também é estimulado por outros corticosteroides endógenos. Os ARM bloqueiam essas ações indesejáveis e, em altas doses, também agem como diuréticos poupadores de potássio.

#### Benefícios clínicos

O antagonista do receptor de mineralocorticoide espironolactona melhora os sintomas, reduz as admissões hospitalares e aumenta a sobrevida quando combinado com um IECA (e diuréticos e digoxina) em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida e insuficiência cardíaca gravemente sintomática. A eplerenona, outro antagonista do receptor de mineralocorticoide, reduz a mortalidade e a morbidade quando combinado com um IECA e um betabloqueador em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida e insuficiência cardíaca com sintomas leves (classe II da NYHA). Consequentemente, um antagonista do receptor de mineralocorticoide deve ser considerado para todos os pacientes que permaneçam sintomáticos (classes II a IV) apesar do tratamento com um diurético, um IECA (ou BRA ou INBRA) e um betabloqueador.[A9] Uma vez que o tratamento se inicie, um antagonista do receptor de mineralocorticoide deve ser fornecido indefinidamente.

**Uso prático**

O tratamento com um antagonista do receptor de mineralocorticoide deve ser iniciado com uma dose baixa (Tabela 53.5) e com monitoramento cuidadoso dos eletrólitos séricos e da função renal. Hiperpotassemia e uremia são os efeitos colaterais de maior preocupação (assim como com inibidores da ECA, BRA ou INBRA) e um antagonista do receptor de mineralocorticoide não deve ser administrado a pacientes com concentrações séricas de potássio maiores do que 5,0 mmol/ℓ, concentrações séricas de creatinina maiores do que 2,5 mg/dℓ (> 221 μmol/ℓ) ou outra evidência de função renal com redução importante. A importância da seleção dos pacientes e da dose terapêutica é ressaltada pelos relatos de uma incidência preocupante de hiperpotassemia grave em clínicas comunitárias. A espironolactona pode ter efeitos antiandrogênicos, especialmente ginecomastia dolorosa em homens; como a eplerenona tem uma ação menor sobre o receptor de androgênios, ela é um substituto razoável para pacientes que experimentam esse efeito adverso.

***Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i)***

**Mecanismo de ação**

o SGLT2 é encontrado no túbulo renal proximal, onde é responsável pela reabsorção da glicose filtrada no glomérulo; a inibição do SGLT2i resulta em aumento da excreção urinária de glicose e sódio, juntamente com diurese osmótica. Ainda não se sabe se essa ação é parcial ou totalmente responsável pelos efeitos benéficos desses fármacos em pacientes com insuficiência cardíaca (e doença renal crônica). Além do aumento da glicosuria e da redução resultante da glicemia, os outros efeitos consistentes dos inibidores de SGLT2i são elevação do hematócrito, alentecimento do declínio em longo prazo da taxa de filtração glomerular (após uma queda inicial dessa taxa) e redução discreta da pressão arterial. Muitas outras ações de SGLT2 foram especuladas, mas não foram confirmadas em seres humanos.

**Benéficos clínicos**

Ensaios clínicos já mostraram que a combinação de um inibidor de SGLT2 ou a um bloqueador do sistema renina-aldosterona (ou INBRA), betabloqueador, um antagonista de receptor de mineralocorticoide e um inibidor de neprilisina reduz as dimensões do ventrículo esquerdo, melhora a fração de ejeção, alivia os sintomas, reduz as hospitalizações e prolonga a sobrevida de homens e mulheres, independentemente de eles terem DM2, doença renal crônica ou agravamento recente da insuficiência cardíaca.[A9b-A9h]

Esses agentes também reduzem o risco de agravamento da função renal[A9d] e, possivelmente, de desenvolvimento de diabetes melito. Consequentemente, o tratamento com um inibidor de SGLT2 é recomendado para todos os pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, tanto para pacientes com diabetes melito como para aqueles não diabéticos. Os inibidores de SGLT2 também reduzem a hiperpotassemia induzida por antagonistas de receptores de mineralocorticoides.

**Uso prático**

Embora apenas recentemente tenha sido demostrada a efetividade dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, seus efeitos benéficos consistentes e significativos, sua facilidade de uso e sua boa tolerabilidade torna provável que esses agentes se tornem a terapia padrão para a maioria dos pacientes com redução da fração de ejeção do VE. As únicas contraindicações são diabetes melito do tipo 1 (DM1), história pregressa de cetoacidose diabética e disfunção renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] <20 mL/min/1,73m$^2$). Nos pacientes com diabetes melito do tipo 2 (DM2) (Capítulo 216) pode ser necessário ajustar a dose de ouros agentes hipoglicemiantes, sobretudo se houver relato recente de hipoglicemia. A dose de insulina não deve ser diminuída em mais de 25% e é prudente discutir as modificações na posologia da insulina com um endocrinologista antes de iniciar um inibidor de SGLT2.

Ao contrário de outros tratamentos para insuficiência cardíaca, os inibidores de SGLT2 são prescritos como dose única e não é necessário aumentar progressivamente essa dose (Tabela 53.5A). O tratamento pode promover diurese inicial discreta, mas fugaz, e pequena redução da TFGe, embora não representem um problema clínico. É aconselhável verificar a função renal um mês após iniciar o tratamento, sobretudo quando os pacientes apresentavam TFGe basal muito baixa. Raramente ocorre alteração clinicamente importante da pressão arterial. Infecções fúngicas da pele genital ocorrem em 5 a 10% dos pacientes, mas raramente geram desconforto e podem, habitualmente, ser tratadas com creme antifúngico. Nos raros casos de cetoacidose (Capítulo 216), o inibidor de SGLT2 deve ser interrompido imediatamente. Os pacientes que correm maior risco de cetoacidose são aqueles que fazem uso concomitante de insulina ou que têm deficiência de insulina (p. ex., como resultado de pancreatite prévia). Os inibidores de SGLT2 devem ser suspensos temporariamente em situações que poderiam deflagrar cetoacidose ( ou seja, doença que resulta em redução do

consumo de alimentos líquidos e sólidos ou interrupção ou redução da dose de insulina), inclusive cirurgia eletiva, quando os inibidores de SGLT2 devem ser suspensos três dias antes da intervenção.

### *Inibidores do nó sinusal: ivabradina*

#### Mecanismo de ação

A ivabradina é a primeira de uma nova classe de fármacos desenvolvida para inibir o canal ou corrente mista de sódio e potássio (também conhecido como canal *funny*, abreviado como $I_f$ ou $I_{kf}$) no nó sinoatrial e, desse modo, reduzir a frequência cardíaca. A redução da frequência cardíaca é o único mecanismo de ação conhecido da ivabradina, que apresenta esse efeito apenas em pacientes com ritmo sinusal.

#### Benefícios clínicos

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA), uma fração de ejeção reduzida (≤ 35%) e ritmo sinusal com uma frequência maior ou igual a 70 bpm, a ivabradina melhora os sintomas e a fração de ejeção e reduz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (mas não a mortalidade) quando administrada em conjunto com um IECA (ou um BRA ou, presumivelmente, um INBRA), um betabloqueador e um antagonista do receptor de mineralocorticoide.A9i

#### Uso prático

A ivabradina deve ser considerada me pacientes com sintomas persistentes (classes II a IV da NYHA) apesar do tratamento com um diurético e de outras terapias modificadoras da doença (*i. e.*, um IECA [ou BRA ou INBRA], betabloqueador e um antagonista do receptor de mineralocorticoide) e que tenham ritmo sinusal, como frequência cardíaca maior ou igual a 70 bpm. A ivabradina não é um substituto para os betabloqueadores e não é efetiva na fibrilação atrial. O tratamento deve começar com 5 mg, 2 vezes/dia e deve aumentar para 7,5 mg, 2 vezes/dia após 14 dias, a menos que a frequência cardíaca diminua para valores menores

do que 60 bpm. O tratamento deve ser em geral reduzido para 2,5 mg, 2 vezes/dia se a frequência for menor do que 50 bpm. Bradicardia sintomática e distúrbios visuais (fosfenos) são incomuns, mas requerem a redução da dose ou a interrupção do tratamento com ivabradina. A ivabradina também pode aumentar o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial, que deve levar à interrupção do fármaco. A ivabradina não deve ser utilizada em combinação com agentes que prolonguem o intervalo QT (p. ex., amiodarona) e deve ser utilizada cuidadosamente com inibidores (inclusive o suco de toranja) ou indutores de CYP3A4.

### *Digoxina*

#### Mecanismo de ação

Os glicosídeos digitálicos inibem a bomba $Na^+,K^+$-ATPase na membrana plasmática, aumentando, assim, os níveis intracelulares de cálcio e a contratilidade miocárdica. Além disso, acredita-se que a digoxina aumente a atividade nervosa parassimpática e reduza a atividade simpática, além de inibir a liberação de renina.

#### Benefícios clínicos

No único grande ECR que avaliou os efeitos do início do tratamento com digoxina (ao contrário da remoção desse fármaco), a digoxina não reduziu a mortalidade, mas diminuiu o risco de admissão hospitalar decorrente da piora da insuficiência cardíaca e aumentou a qualidade de vida quando foi administrada em conjunto com um diurético e um IECA. Em pacientes com ritmo sinusal, a adição da digoxina pode ser considerada se a insuficiência cardíaca permanecer sintomática apesar do tratamento com um diurético e com três fármacos modificadores da doença (*i. e.*, um IECA [ou BRA ou INBRA], um betabloqueador e um antagonista do receptor de mineralocorticoide). Entretanto, a digoxina não foi muito bem estudada e pode não ser tão segura quanto a ivabradina quando utilizada em conjunto com as terapias atuais. Em pacientes com fibrilação atrial, a digoxina pode ser utilizada em um estágio

anterior se o betabloqueador não conseguir controlar a frequência ventricular durante o exercício (Capítulo 58). A digoxina também pode ser utilizada para controlar a frequência ventricular quando o tratamento com um betabloqueador estiver começando ou estiver sendo titulado.

Se o efeito da digoxina for necessário com urgência, pode ser utilizado um esquema de 10 a 15 μg/kg de peso corporal magro, administrado em três doses separadas por seis horas. A dose de manutenção deve ser de um terço dessa dose. Doses de manutenção ainda menores (p. ex., um quarto dessa dose inicial e não mais do que 62,5 μg/dia) devem ser utilizadas em pacientes idosos e em pacientes com função renal reduzida, bem como em pacientes com massa corporal baixa. O monitoramento da concentração sérica de digoxina é recomendado por causa da estreita janela terapêutica. Um estado de estabilidade é alcançado entre 7 e 10 dias após o início do tratamento; o sangue deve ser coletado pelo menos 6 h (e, idealmente, entre 8 e 24 h) após a última dose. A faixa terapêutica recomendada atualmente é de 0,5 a 1,0 ng/mℓ.

A digoxina pode causar anorexia, náuseas, arritmias, confusão e distúrbios visuais, especialmente se a concentração sérica for acima de 2,0 ng/mℓ. A hipopotassemia aumenta a suscetibilidade a efeitos adversos. A dose de digoxina deve ser reduzida em pacientes idosos e em pacientes com disfunção renal. Alguns fármacos aumentam a concentração sérica de digoxina, incluindo a amiodarona.

### *Hidralazina e dinitrato de isossorbida*

#### Mecanismo de ação

A hidralazina é um agente dilatador arterial de ação direta poderoso. Seu mecanismo de ação não é bem compreendido, embora ela possa inibir a produção enzimática de superóxido, que neutraliza o óxido nítrico e pode induzir tolerância ao nitrato. Os nitratos dilatam tanto as veias quanto as artérias, reduzindo a pré-carga e a pós-carga por intermédio do estímulo da via do óxido

nítrico e pelo aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclica na musculatura lisa vascular. Nenhum fármaco sozinho ou com qualquer outro vasodilatador de ação direta foi demonstradamente benéfico na insuficiência cardíaca.

**Benefícios clínicos**

A adição de hidralazina e de dinitrato de isossorbida reduz a taxa de mortalidade, as admissões hospitalares decorrentes de insuficiência cardíaca e os sintomas da insuficiência cardíaca quando combinados com os fármacos modificadores usuais (*i. e.*, um IECA [ou, presumivelmente, um BRA ou um INBRA], um betabloqueador e um antagonista do receptor de mineralocorticoide) em pacientes afro-americanos com sintomas classes III ou IV da NYHA e uma fração de ejeção menor ou igual a 45%. A dose é uma combinação fixa de 37,5 mg de hidralazina e de 20 mg de dinitrato de isossorbida; se um comprimido for tolerado, é administrado um segundo após 12 horas. Então o comprimido é administrado 3 vezes/dia durante 3 a 5 dias, quando a dose é aumentada até a dose de manutenção de dois comprimidos 3 vezes/dia (*i. e.*, uma dose diária de 225 mg de hidralazina e de 120 mg de dinitrato de isossorbida). Não está claro se a adição de hidralazina/dinitrato de isossorbida à terapia padrão em pacientes não afro-americanos seja efetiva.

**Uso prático**

Além do uso em afro-americanos, a principal indicação da combinação de hidralazina e de dinitrato de isossorbida é como um substituto para pacientes intolerantes a IECA, BRA e INBRA. Entretanto, muitos pacientes que não conseguem tolerar essas três classes de fármacos também não toleram hidralazina e dinitrato de isossorbida. A hidralazina e o dinitrato de isossorbida também podem ser utilizados como um tratamento adicional em indivíduos não afro-americanos que permaneçam sintomáticos mesmo com o uso de outras terapias comprovadas. Os principais efeitos colaterais limitadores da dose de hidralazina e de dinitrato de isossorbida são dor de cabeça e tontura. Um efeito colateral

raro de altas doses de hidralazina, especialmente em acetiladores lentos, é uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250).

### *Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3*

Em um ensaio, um grama de AGP In-3 (850 a 852 mg de ácido eicosapentaenoico e ácido docosa-hexaenoico na forma de ésteres de etil, com uma proporção média de 1:1,2) por dia promoveu uma pequena redução na morbidade e na mortalidade cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca. Embora esse agente possa apresentar efeitos anti-inflamatórios e antiarrítmicos benéficos, seu papel atual no tratamento da insuficiência cardíaca não está claro, especialmente porque ensaios realizados em sobreviventes de infarto agudo do miocárdio não mostraram benefícios (Capítulo 64).[A10]

### *Outros agentes*

Vericiguate, um estimulador oral solúvel da guanilato ciclase na dose diária de 10 mg, reduziu o risco composto de morte de causas cardiovasculares ou hospitalização por causa de insuficiência cardíaca em 10% em um estudo randomizado, mas seu valor terapêutico ainda não foi bem definido.[A10b] O ativador seletivo da miosina cardíaca, omecantive mecarbil, também reduziu o risco do desfecho composto de morte por causas cardiovasculares ou piora da insuficiência cardíaca em 8% em um estudo randomizado, mas seu valor potencial no tratamento ainda é incerto.[A10c] Outros tratamentos foram testados em ensaios randomizados e mostraram efeitos neutros (p. ex., anlodipino) ou incertos (p. ex., bosentana e etanercepte) sobre a mortalidade e a morbidade ou, em alguns casos, apresentaram aumentos na mortalidade (p. ex., dronedarona, milrinona, flosequinana, vesnarinona e moxonidina). O inibidor direto de renina alisquireno é inferior a um IECA e não é recomendado como uma alternativa aos IECA (ou BRA ou INBRA) em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.[A11] O valor potencial da terapia com células-tronco cardíacas ainda é incerto.[4g]

***Outras questões farmacológicas***

Algumas terapias que apresentam valor comprovado para problemas cardiovasculares que causam ou que estão associados à insuficiência cardíaca têm benefícios incertos (tratamento antiplaquetário, Capítulo 76) ou não melhoram os desfechos (estatinas, Capítulo 195) em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática persistente. Anticoagulantes orais de ação direta mais recentes ou a varfarina são indicados para pacientes com fibrilação atrial para reduzir o risco de tromboembolismo, a menos que os pacientes tenham contraindicações para o seu uso (Capítulo 58). Anticoagulantes também podem ser utilizados em pacientes com evidência de trombo intracardíaco (p. ex., detectado durante um exame ecocardiográfico) ou tromboembolismo sistêmico, mas eles não são indicados em pacientes que não tenham fibrilação atrial.[A12] As muitas interações da varfarina com outros fármacos, incluindo algumas estatinas e a amiodarona (Capítulo 76), devem sempre ser consideradas. Os anticoagulantes orais diferentes da vitamina K são contraindicados para pacientes com prejuízos renais graves e devem ser administrados em uma dose reduzida para pacientes com prejuízos menos graves (Capítulo 76).[5] A profilaxia com heparina (Capítulo 76) contra a trombose venosa profunda é indicada quando os pacientes com insuficiência cardíaca estão acamados, como durante uma internação hospitalar. A vacinação contra influenza e infecção pneumocócica é aconselhável (Capítulo 15) em todos os pacientes com insuficiência cardíaca porque essas infecções podem causar uma deterioração clínica grave.

## Insuficiência cardíaca refratária e edema pulmonar

Os pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca aguda incluem aqueles que desenvolvem insuficiência cardíaca *de novo* como uma consequência de outro evento cardíaco, em geral um infarto do miocárdio,[6] e aqueles que apresentam pela primeira vez um quadro já descompensado de disfunção cardíaca

anteriormente assintomática e frequentemente desconhecida (pacientes previamente no estágio B, uma transição com implicações prognósticas profundas). Entretanto, por causa das recorrências frequentes, a maior parte dos episódios de descompensação ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estabelecida que piorou ou como resultado de uma progressão natural inevitável da síndrome, com um evento intercorrente cardíaco (p. ex., arritmia) ou não cardíaco (p. ex., pneumonia), ou, ainda, como uma consequência de um motivo evitável, como a não adesão ao tratamento ou o uso de um agente capaz de alterar a função renal. Embora nem sempre isso possa ser identificado, a busca por um agente precipitador reversível é um aspecto importante do plano terapêutico inicial (Tabela 53.6). Muitos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada apresentam piora ao longo de um período de dias ou semanas antes de procurarem o médico.

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada requerem admissão hospitalar, especialmente se houver edema pulmonar. Ao contrário do contexto ambulatorial, geralmente não há dados suficientes de ECR para guiar uma terapia efetiva para a piora da insuficiência cardíaca crônica ou para a nova insuficiência cardíaca aguda.[6b] Os principais objetivos do manejo desse grupo heterogêneo de pacientes são o alívio dos sintomas (o mais importante sintoma é a dispneia extrema) e a manutenção ou o restabelecimento da perfusão dos órgãos vitais.[7] A administração precoce intravenosa em *bolus* ou por infusão de um diurético de alça e, em pacientes hipoxêmicos, de oxigênio são os principais tratamentos de primeira linha.[8] Um pequeno ECR sugeriu que uma alta dose de diuréticos (maior do que 2,5 vezes a dose oral prévia) resulta em um alívio maior da dispneia e da congestão em comparação com uma dose baixa de diurético (a dose intravenosa igual à dose oral prévia), mas ao custo de uma disfunção renal maior, porém transiente.[A13] Uma infusão contínua de furosemida pode aumentar o débito urinário em comparação com a administração intermitente em *bolus*, mas não

reduz a mortalidade.[A13b] Um opiáceo intravenoso também pode ser utilizado com cuidado em alguns pacientes para aliviar a ansiedade e o estresse.

A ventilação não invasiva utilizando máscara justa para fornecer ventilação com pressão positiva reduz o desconforto respiratório e as perturbações metabólicas mais rapidamente do que a terapia padrão com oxigênio, mas não reduz a mortalidade a curto prazo. A infusão intravenosa de um nitrato (p. ex., infusão intravenosa contínua de 20 a 200 μg/min de nitroglicerina, titulado de acordo com a resposta sintomática e com as medidas hemodinâmicas, particularmente da pressão arterial) também pode ser valiosa para pacientes com hipertensão e isquemia miocárdica (Figura 53.3).

A administração intravenosa de nesiritida pode reduzir a pressão transversal nos capilares pulmonares mais rapidamente do que a administração intravenosa de nitroglicerina, mas apresenta efeitos mínimos sobre a dispneia e não melhora outros desfechos clínicos.[A14] Em pacientes com sobrecarga de volume e insuficiência cardíaca grave não responsiva a diuréticos, a ultrafiltração é uma opção em centros especializados, embora ela não tenha sido superior à intensificação da terapia farmacológica em um ensaio recente.

Em pacientes com hipotensão marcante ou outra evidência de hipoperfusão orgânica, um agente inotrópico como a dobutamina (infusão intravenosa contínua de 2,5 a 25 μg/kg/min, titulado de acordo com a resposta hemodinâmica e de frequência cardíaca e com a indução de arritmias ou de isquemia miocárdica) ou um inibidor de fosfodiesterase (p. ex., milrinona) deve ser considerada, embora nenhum desses tratamentos tenha sido efetivo para a redução de morte intra-hospitalar. Em alguns países, o sensibilizador de cálcio levosimendana também está disponível para uso nesses pacientes. Em geral, agentes inotrópicos potentes devem ser utilizados em um ambiente de monitoramento cardíaco na menor dose efetiva clinicamente e pela menor duração possível (Capítulo 99). Embora uma baixa

dose de dopamina (infusão intravenosa de 2,5 μg/kg/min) seja administrada frequentemente em uma tentativa de melhorar a diurese e a função renal, esses benefícios não foram confirmados por ECR.

**Dispositivos e cirurgia**

Em pacientes criticamente doentes (Capítulo 99), o suporte circulatório mecânico percutâneo temporário (p. ex., com uma bomba intra-aórtica) também pode ser considerado. O objetivo do tratamento é auxiliar a circulação do paciente e a função dos órgãos vitais até que o próprio coração do paciente se recupere ou que um procedimento cirúrgico definitivo possa ser realizado (p. ex., intervenção coronariana percutânea, implantação de um dispositivo de assistência ventricular ou transplante cardíaco).

***Cardiodesfibrilador implantável***

Cerca de metade dos pacientes com insuficiência cardíaca morre subitamente, principalmente como resultado de uma arritmia ventricular. O risco relativo de morte súbita, ao contrário da morte por insuficiência cardíaca progressiva, é maior em pacientes com sintomas mais leves. Em pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada, as mortes decorrentes de insuficiência progressiva da bomba são relativamente mais comuns. Fármacos antiarrítmicos não melhoram a sobrevida na insuficiência cardíaca. Entretanto, os CDI (Capítulo 60) reduzem o risco de morte em pacientes selecionados após um infarto do miocárdio (Capítulo 64) e, em um grande ECR, melhoraram a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca de classe II ou III e a disfunção sistólica refratária comparativamente que era considerado a terapia médica ótima naquele momento. Entretanto, recentemente, um grande ECR com acompanhamento mais longo não observou reduções na mortalidade por todas as causas quando um CDI foi adicionado a uma terapia farmacológica excelente atual e à terapia com dispositivos em pacientes mais velhos com insuficiência cardíaca não isquêmica.[A15] Atualmente, além de seu papel em pacientes com

etiologia isquêmica, as evidências favorecem o uso de CDI em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica,[A16] comorbidades limitadas (*i. e.*, um baixo risco de morte não cardiovascular), sobrevida prevista de pelo menos 1 ano e fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 35% apesar de pelo menos 3 meses de tratamento com terapia modificadora (*i. e.*, um IECA [ou BRA ou INBRA], betabloqueador e antagonista do receptor de mineralocorticoide).[9]

***Terapia de ressincronização cardíaca***

Cerca de 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida apresentam um prolongamento substancial da duração do complexo QRS ao eletrocardiograma, que é um marcador de ativação elétrica anormal do ventrículo esquerdo, causando dissincronia da contração, esvaziamento ventricular menos eficiente e, frequentemente, regurgitação mitral. O acoplamento atrioventricular também pode ser anormal, como refletido por um intervalo PR prolongado, assim como pode ocorrer na sincronia interventricular. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com indução de ritmo atrial-biventricular ou multissítio otimiza a ativação atrioventricular e melhora a sincronização da contração cardíaca. Em pacientes sintomáticos (classes II a IV da NYHA), que tenham ritmo sinusal, disfunção sistólica marcante (fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 35%) e um QRS largo, a adição da TRC à terapia médica ótima e a um CDI melhora a função de bomba, reduz a regurgitação mitral, alivia os sintomas e prolonga significativamente a capacidade de realização de exercícios. A TRC também reduz substancialmente o risco de morte e de admissão hospitalar por piora da insuficiência cardíaca nesses pacientes.[A17] Muitas outras medidas de desfecho, incluindo a qualidade de vida, também são melhoradas. Não está claro se a TRC é benéfica para pacientes com fibrilação atrial ou com alargamento de QRS decorrente de bloqueio em ramo cardíaco não esquerdo. Todos os pacientes com ritmo sinusal e sintomas persistentes (classes II a IV da NYHA), além de fração de ejeção menor ou igual a 35%, apesar

de terapia médica modificadora ótima (IECA [ou BRA ou INBRA], betabloqueador e antagonista do receptor de mineralocorticoide) devem ser considerados para TRC se apresentarem duração de QRS maior ou igual a 130 ms, especialmente se houver morfologia de bloqueio do ramo esquerdo, com os maiores benefícios observados em pacientes com duração de QRS maior ou igual a 150 ms. Já pacientes com duração de QRS menor do que 130 ms podem ser prejudicados pela TRC.[A18]

***Cirurgia***

Exceto para o transplante cardíaco e os dispositivos de assistência ventricular, não existem critérios amplamente aceitos para a intervenção cirúrgica. O uso de procedimentos cirúrgicos é variável entre os centros médicos e é bastante dependente da experiência e da *expertise* locais. Em geral são necessários exames de imageamento realizados por especialistas e avaliações hemodinâmicas e funcionais detalhadas quando qualquer paciente com insuficiência cardíaca é considerado para uma cirurgia e é essencial um trabalho próximo entre os especialistas relevantes nesses campos. A *expertise* coletiva nos centros cirúrgicos frequentemente é utilizada para a tomada de decisões altamente individualizadas sobre se é necessário operar e quais procedimentos serão realizados. Tratamentos cirúrgicos "estabelecidos" para insuficiência cardíaca incluem enxerto de *bypass* arterial coronariano, cirurgia cardíaca, intervenções cirúrgicas ou percutâneas para a estenose da valva aórtica e para a incompetência da valva mitral (Capítulo 66), implantação de dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco.

**Intervenção coronariana percutânea e enxerto de *bypass* arterial coronariano**

A intervenção coronariana percutânea ou o uso de *bypass* arterial coronariano (Capítulo 65), quando adequado, é indicado para o alívio da angina. Os graus de isquemia e da viabilidade miocárdica residual podem ser determinados por avaliações não invasivas como a ecocardiografia com dobutamina (Capítulo 49),

o imageamento por ressonância magnética (Capítulo 50) e a tomografia por emissão de pósitrons (Capítulo 50) em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda prejudicada. O enxerto de *bypass* arterial coronariano reduz o risco de morte cardiovascular e de hospitalização cardiovascular (incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca) em pacientes com miocardiopatia isquêmica, fração de ejeção menor ou igual a 35% e DAC tratável por *bypass* arterial coronariano (embora o principal estudo tenha excluído indivíduos com doença na artéria principal esquerda e angina de classes III-IV de acordo com a Canadian Cardiovascular Society).[A19] O benefício líquido não foi aparente até aproximadamente 2 anos após a randomização por causa da mortalidade peroperatória relacionada com a cirurgia. O enxerto de *bypass* arterial coronariano é, portanto, recomendado em pacientes que sejam elegíveis para a cirurgia e que tenham uma expectativa de vida prevista de pelo menos 2 anos. Não está claro se a intervenção coronariana percutânea tem o mesmo benefício prognóstico.

**Transplante cardíaco**

O transplante cardíaco ainda é a intervenção cirúrgica mais aceita (Tabela 53.7) para o estágio terminal da insuficiência cardíaca. Os critérios de seleção em geral focam em pacientes com insuficiência cardíaca refratária, ou seja, aqueles com sintomas e limitações funcionais graves (com pico de consumo de oxigênio menor do que 12 mℓ/kg por minuto), bem como um curso clínico e um prognóstico particularmente preocupantes atribuídos ao problema cardíaco. Esses pacientes frequentemente são dependentes de agentes inotrópicos administrados intravenosamente e de suporte mecânico.

São realizados cerca de 3.000 transplantes cardíacos por ano nos EUA (em comparação com cerca de 4.000 implantações de dispositivos de assistência ventricular). A principal limitação é a escassez de órgãos. Os critérios de exclusão absolutos e relativos para o transplante cardíaco (Tabela 53.8) incluem idade

avançada, comorbidades sérias, resistência vascular pulmonar não reversível de mais de 6 unidades Wood.

Para diagnosticar a rejeição ao transplante, que pode ser mediada por anticorpos ou por células, em geral são realizadas biopsias endomiocárdicas transjugulares semanalmente durante 1 mês ou a cada 2 semanas durante 2 meses e, então, a cada 1 ou 2 meses durante o primeiro ano. Em pacientes assintomáticos com baixas doses de corticosteroide, a análise do perfil de expressão gênica do sangue periférico[10] pode fornecer desfechos clínicos equivalentes com menos biopsias.[A20] A rejeição celular em geral é facilmente tratada com altas doses de corticosteroides, mas a rejeição humoral pode precisar de imunossupressão mais agressiva (Capítulo 43).

Outro tipo de rejeição crônica é a vasculopatia do transplante, que ocorre em uma taxa anual de 5 a 10%.[11] As apresentações mais comuns dessa síndrome são fadiga, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmia ventricular ou morte súbita e, menos frequentemente, angina com o esforço. Os pacientes são tipicamente avaliados por angiografia coronariana realizada anualmente, além de ecocardiografia sob estresse e tomografia com emissão de pósitrons. O tratamento utiliza altas doses de estatinas (Tabela 195.3 no Capítulo 195) e inibidores de mTOR (p. ex., sirolimo ou everolimo),[A21] mas pode ser necessário um segundo transplante.

A taxa de sobrevida após o transplante cardíaco atualmente é de cerca de 85 a 90% no primeiro ano, de 70 a 75% em 5 anos e de 20% em 20 anos. Vasculopatia do transplante e malignidades contribuem para quase um terço das mortes entre pacientes que sobrevivem 10 ou mais anos após o transplante.

## Suporte circulatório mecânico

Dada a escassez de órgãos para transplante, pode ser utilizado o suporte circulatório mecânico com um dispositivo de assistência ventricular esquerda (ou biventricular) – DAVE – como uma “ponte até o transplante” ou, em alguns centros, como uma alternativa

permanente e definitiva ao transplante ("terapia final").[12] O suporte circulatório mecânico também pode ser utilizado como uma "ponte para a elegibilidade" (*i. e.*, para tentar melhorar suficientemente o estado clínico de um paciente para que este se torne elegível para o transplante).[13] Um dispositivo de fluxo axial contínuo pode fornecer a 46% dos pacientes uma sobrevida de 2 anos livre de uma segunda cirurgia ou de derrame incapacitante. Uma nova bomba ventricular de fluxo centrífugo com levitação magnética pode fornecer melhores desfechos a curto prazo e em 2 anos do que a bomba de fluxo axial.[A22,A22b]

Como nem todo hospital pode ou deve oferecer todos esses níveis de suporte para os pacientes com insuficiência cardíaca avançada, existe um reconhecimento geral de que esses dispositivos devem estar concentrados em uma quantidade limitada de centros especializados. Os centros que oferecem esses dispositivos utilizam critérios como sintomas graves persistentes (> 2 meses) apesar de terapia farmacológica ótima e com o uso de dispositivos ou, ainda, outras características que coloquem os pacientes em alto risco de morte (p. ex., fração de ejeção ventricular esquerda < 25%, três ou mais hospitalizações decorrentes de insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses, pico de consumo de oxigênio < 12 mℓ/kg por minuto, dependência de terapia inotrópica intravenosa, disfunção orgânica progressiva e deterioração da função ventricular direita) para decidir quem deve receber o suporte circulatório mecânico.

## Organização do cuidado e monitoramento remoto

Estudos mostraram que um cuidado organizado, liderado por enfermeiros e multidisciplinar pode melhorar os desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca, particularmente por reduzir a recorrência de internações hospitalares. Desse modo, recomenda-se que todos os pacientes com insuficiência cardíaca participem de um programa de manejo da doença. A abordagem mais bem-sucedida de manejo da doença parece envolver a educação dos pacientes, de seus familiares e de seus cuidadores

a respeito da insuficiência cardíaca e de seu tratamento (incluindo a flexibilidade da dose do diurético e reforçando a importância de aderir ao tratamento), reconhecendo (e intervindo) na deterioração precoce (dispneia, ganho súbito de peso, edema) e otimizando tratamentos farmacológicos consolidados. Uma abordagem centrada na casa do paciente em detrimento a uma clínica pode ser melhor, embora sejam necessários ensaios para comparar diretamente esses tipos de intervenção. Até mesmo o acompanhamento por telefone é valioso.[A23] Também estão sendo testadas novas tecnologias que permitem o monitoramento não invasivo a distância das medidas fisiológicas (p. ex., frequência e ritmo cardíacos, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória, peso e estimativa do teor de água corporal) e dos dispositivos implantados, que coletam dados semelhantes e que podem ser avaliados a distância. Porém, estudos ainda não forneceram resultados consistentes. Apesar da utilidade do peptídio natriurético cerebral (BNP) para o diagnóstico da insuficiência cardíaca e como medida prognóstica, o tratamento guiado pelos níveis de BNP não foi demonstrado em ensaios randomizados como sendo consistentemente melhor do que o cuidado padrão, baseado em evidências. Por sua vez, em um ECR moderadamente grande, o tratamento baseado em dados hemodinâmicos transmitidos a partir de um sensor de pressão implantado na artéria pulmonar reduziu as hospitalizações decorrentes de insuficiência cardíaca em 30% ao longo de um período de 6 meses.[A24]

**Educação**

A educação do paciente, de sua família e de seus cuidadores (Tabela 53.9) é valiosa. A autodetecção dos sinais e sintomas precoces da deterioração do quadro permite uma intervenção mais rápida. O aconselhamento a respeito do uso adequado das terapias, com ênfase sobre a adesão, é crítico.

Existem materiais úteis direcionados para os pacientes disponíveis a partir de várias fontes confiáveis: a Heart Failure Society of America (http://www.hfsa.org/patient/patient-tools/), a

American Heart Association (http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/Heart-Failure_UCM_002019_SubHomePage.jsp), o National Heart, Lung and Blood Institute (http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hf/HF_WhatIs.html), a Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (http://www.heartfailurematters.org/en_GB) e outras organizações elaboraram documentos.

***Aconselhamento sobre o uso dos medicamentos***

Quando adequado, é preciso ensinar o paciente a ajustar a dose do diurético dentro de limites individualizados. A dose pode ser aumentada (ou pode ser adicionado um diurético suplementar) se houver evidências de retenção hídrica (sintoma de congestão) ou diminuída se houver evidências de hipovolemia (p. ex., aumento da sede associada a perda de peso ou tontura postural, especialmente durante dias quentes ou alguma doença que cause redução da ingestão de líquido ou de sódio e perda de água). Se a hipovolemia for mais evidente, as doses de outros medicamentos também devem ser reduzidas.

Os efeitos esperados, benéficos ou adversos, dos outros fármacos também devem ser explicados detalhadamente (p. ex., possível associação entre tosse e IECA). É útil informar os pacientes que as melhoras com o uso de qualquer fármaco são graduais e podem se tornar totalmente evidentes apenas após várias semanas ou meses do início do tratamento. Também é importante explicar a necessidade da titulação gradual com um IECA, BRA, INBRA e betabloqueador até o nível desejado, o que novamente pode demorar semanas ou meses para alcançar. Os pacientes devem ser aconselhados a não utilizarem AINE sem consultar um médico e a serem cautelosos a respeito do uso de fitoterápicos ou outros compostos não registrados (Capítulo 34).

***Adesão***

A orientação e o aconselhamento do paciente, de seus familiares e de seus cuidadores promovem a adesão, que está associada a

desfechos melhores. A adesão farmacológica também pode ser melhorada por visitas em casa, programas especializados de acompanhamento e alguns auxílios farmacológicos, como caixas para a alocação das doses (organização da medicação).

## Modificação do estilo de vida

### *Exercícios físicos*

O exercício aeróbico supervisionado, estruturado e personalizado é seguro e melhora a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. Uma prescrição adequada de exercícios também pode reduzir a hospitalização e a taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. A atividade física regular ou o treinamento de exercícios, se disponível, é recomendado para todos os pacientes com insuficiência cardíaca capazes de se exercitarem.

### *Dieta, nutrição e etilismo*

A maior parte das diretrizes defende evitar alimentos com teor de sódio relativamente elevado na crença de que dessa maneira é possível reduzir a necessidade de terapia com diuréticos. Essa recomendação se baseia na experiência clínica, que sugere que o excesso de ingestão de sódio pode precipitar uma descompensação clínica. Alguns substitutos para o sal de cozinha apresentam alto teor de potássio, que pode causar hiperpotassemia.

A restrição da ingestão de líquido é indicada apenas durante episódios de descompensação associados a edema periférico ou hiponatremia. Nessas situações, a ingestão diária deve ser restrita a de 1,0 a 2,0 ℓ para ajudar a facilitar a redução do volume de líquido extracelular e a evitar hiponatremia.

A redução do peso em excesso diminui o trabalho cardíaco e pode reduzir os níveis de pressão arterial (Capítulo 70). Por sua vez, uma dieta inadequada é comum em casos de insuficiência cardíaca grave e o desenvolvimento de caquexia cardíaca é um sinal desfavorável. A redução da ingestão de alimentos algumas

vezes é causada por náuseas (p. ex., relacionadas com o uso de digoxina ou por congestão hepatoesplênica) ou inchaço abdominal (p. ex., decorrente de ascite). Nesses casos, refeições pequenas e frequentes e líquidos ricos em proteínas e calorias podem ser úteis. Na insuficiência cardíaca descompensada grave, comer e se inclinar podem ser atividades difíceis por causa da dispneia – a chamada “bendopneia”.

Acredita-se que o consumo moderado de álcool etílico não seja prejudicial na insuficiência cardíaca, embora a ingestão excessiva possa causar miocardiopatia e arritmias atriais em indivíduos suscetíveis. Em pacientes com suspeita de miocardiopatia alcoólica, a abstinência de álcool pode melhorar a função cardíaca.

***Tabagismo***

O tabagismo causa vasoconstrição periférica, que é prejudicial na insuficiência cardíaca. A terapia de substituição de nicotina (Capítulo 29) é segura na insuficiência cardíaca. A segurança da bupropiona é incerta na insuficiência cardíaca, especialmente porque ela sabidamente eleva a pressão arterial e a vareniclina aumenta o risco cardiovascular.

***Atividade sexual***

A atividade sexual não precisa ser reduzida nos pacientes com insuficiência cardíaca compensada, embora a dispneia possa ser um fator limitante. Em homens com disfunção erétil (Capítulo 221), o tratamento com um inibidor de fosfodiesterase de monofosfato de guanina cíclica do tipo 5 pode ser útil, mas esses fármacos não devem ser ingeridos em menos de 24 horas após o uso de um nitrato e os nitratos não devem ser retomados durante pelo menos 24 horas após o uso desses fármacos. É preciso tomar cuidado quando sildenafila ou outro inibidor de fosfodiesterase do tipo 5 é utilizado junto com sacubitril/valsartana por causa do risco de hipotensão.

***Direção***

Os pacientes com insuficiência cardíaca podem continuar a dirigir veículos automotivos, desde que sua condição não induza dispneia, fadiga ou outros sintomas incapacitantes. Pacientes que já tenham experimentado recentemente síncope, cirurgia cardíaca, intervenção coronariana percutânea ou implantação de dispositivo podem ser aconselhados a restringir a direção, pelo menos temporariamente, de acordo com as regulações locais. Os pacientes com carteira de motorista profissional também estão sujeitos a restrições adicionais.

***Viagens***

Voos curtos dificilmente causam problemas para um paciente com insuficiência cardíaca compensada. Para pacientes com um DAVE, a viagem deve ser planejada com antecedência e em conjunto com a equipe que atende o paciente. A pressão da cabine geralmente é mantida para fornecer um nível de oxigênio que não seja menor do que o equivalente a 1.830 metros acima do nível do mar, o que deve ser bem tolerado por pacientes sem doença pulmonar grave ou hipertensão pulmonar. Viagens mais longas podem causar edema e desidratação, por causa da perda insensível de líquido, agravada pelo consumo de bebidas cafeinadas e pelo álcool, predispondo, assim, à trombose venosa. Evitar a desidratação é especialmente importante em pacientes com um DAVE porque o funcionamento desses dispositivos é sensível ao volume sanguíneo. Os ajustes posológicos de diuréticos e de outros tratamentos devem ser discutidos com o paciente que deseje viajar para um clima quente ou para um país em que o risco de gastrenterite seja elevado. Também é aconselhável que o paciente com insuficiência cardíaca carregue uma lista de medicamentos, o contato de seu médico e, para a segurança no aeroporto, as informações do dispositivo implantado. Nos pacientes com DAVE, é aconselhável entrar em contato com um médico no destino do paciente.

**Comorbidades**

As comorbidades, que são comuns e importantes nos pacientes com insuficiência cardíaca, podem estar relacionadas com a doença cardiovascular que causou ou contribuiu para a insuficiência cardíaca (p. ex., hipertensão arterial sistêmica, DAC, diabetes melito), podem surgir como uma complicação da insuficiência cardíaca (p. ex., arritmias) ou podem ser resultado de um efeito colateral de algum tratamento fornecido para a insuficiência cardíaca (p. ex., gota). As causas exatas de outras comorbidades na insuficiência cardíaca, como diabetes (Capítulo 216), depressão (Capítulo 369), apneia do sono (Capítulo 377), disfunção renal (Capítulo 121) e anemia (Capítulo 149) são complexas e incertas. Essas e outras comorbidades, como DPOC e asma, são importantes porque constituem o principal determinante do prognóstico e limitam o uso de alguns tratamentos para a insuficiência cardíaca (p. ex., disfunção renal limitando o uso de IECA ou asma limitando o uso de betabloqueadores) e porque o tratamento das comorbidades pode afetar a estabilidade da insuficiência cardíaca (p. ex., AINE necessário para o tratamento de condições reumáticas pode causar retenção de sal e de água e disfunção renal). Tanto a prevenção (p. ex., diabetes melito) quanto o tratamento (p. ex., anemia) das comorbidades estão sendo avaliados como uma nova meta terapêutica potencial na insuficiência cardíaca.

***Angina e isquemia***

Os betabloqueadores são benéficos tanto para a angina quanto para a insuficiência cardíaca. Semelhantemente, a ivabradina, que reduz a frequência cardíaca por inibir a corrente $I_f$ no nó SA, também é benéfica tanto para a angina quanto para a insuficiência cardíaca. Os nitratos aliviam a angina, mas não apresentam valor comprovado na insuficiência cardíaca crônica. Os bloqueadores de canal de potássio devem geralmente ser evitados na insuficiência cardíaca porque têm ação inotrópica negativa e causam edema periférico; apenas anlodipino comprovadamente não exerce efeitos colaterais na sobrevida, mas aumenta o risco de edema pulmonar. Trimetasidina,

ranolasina e nicorandil são fármacos para o tratamento da angina disponíveis em alguns países; sua segurança para pacientes com insuficiência cardíaca não é conhecida. A revascularização percutânea ou cirúrgica (Capítulo 65) também é valiosa para o alívio da angina em alguns pacientes com insuficiência cardíaca (ver adiante). O enxerto coronariano pode reduzir o risco de morte e de hospitalização por causas cardiovasculares (incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca) em alguns pacientes com insuficiência cardíaca e angina, além de fração de ejeção reduzida.[A25]

### *Fibrilação atrial*

A fibrilação atrial (Capítulo 58) pode ser a causa ou a consequência da insuficiência cardíaca em um paciente com fibrilação atrial e uma frequência ventricular acelerada e essa distinção pode ser difícil, especialmente porque fibrilações atriais prolongadas podem levar a miocardiopatia relacionada com a frequência cardíaca. Tireotoxicose (Capítulo 213) e valvopatia mitral (Capítulo 66), especialmente a estenose, devem ser excluídas. O abuso de álcool etílico também deve ser considerado. São oferecidos betabloqueadores e digoxina para o controle da frequência ventricular. O paciente deve ser supervisionado atentamente após o início desses tratamentos porque disfunções do nó SA podem aumentar o risco de bradicardia. Se o paciente se apresentar no departamento de emergência com insuficiência cardíaca grave, choque ou isquemia miocárdica, deve ser considerado o uso de cardioversão elétrica ou farmacológica urgente (Capítulo 60). Afora isso, existe pouca ou nenhuma evidência para justificar uma estratégia de restabelecimento do ritmo sinusal além do controle da frequência ventricular na maior parte dos pacientes com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca (Capítulo 58). Um ECR de tamanho modesto mostrou que a ablação por cateter reduz as hospitalizações e a taxa de mortalidade de alguns pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial[A26] e metanálise utilizando principalmente aquele estudo chegou a uma conclusão

semelhante.[A26b] Entretanto, esses achados precisam ser confirmados por ensaios adicionais. Se a terapia farmacológica não conseguir controlar a frequência ventricular, pode ser necessária a ablação ou estimulação do nó atrioventricular (Capítulo 60). Existe uma indicação forte de profilaxia de tromboembolismo com o uso de um anticoagulante de ação direta ou de varfarina em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial paroxística, persistente ou permanente (Capítulo 58).

### *Asma e obstrução reversível das vias respiratórias*

A asma é uma contraindicação para o uso de betabloqueador, mas a maior parte dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 82) consegue tolerar um betabloqueador. A congestão pulmonar pode mimetizar a DPOC. A administração sistêmica de um corticosteroide para tratar uma obstrução reversível das vias respiratórias pode causar retenção de sódio e de água e exacerbar a insuficiência cardíaca, enquanto a terapia inalatória é mais bem tolerada.

### *Diabetes melito*

A prevalência e a incidência de diabetes melito são elevadas na insuficiência cardíaca e o risco de desenvolvimento de diabetes melito do tipo 2 (DM2) pode ser reduzido com o uso de inibidores da ECA e de BRA. O tratamento com betabloqueador não é contraindicado e é benéfico para os pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca. Em pacientes com insuficiência cardíaca e DM2, o uso de sacubitril/valsartana reduz o nível de hemoglobina glicada e a necessidade de instituição de tratamento insulínico em comparação com o uso de um IECA.

Para pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca, o ideal seria utilizar medicamentos que não piorem ou, melhor ainda, que reduzam os sintomas da insuficiência cardíaca ou que melhorem o prognóstico.

Nem a insulina nem os antagonistas do receptor do peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1; do inglês, *glucagon-like peptide-*

*1*) aumentam o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ambos são considerados seguros em pacientes com insuficiência cardíaca. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT 2) (p. ex., dapagliflozina na dose de 10 mg/dia)[13b] atingem sua meta ao reduzir o risco de agravamento da insuficiência cardíaca, mesmo em pacientes não diabéticos,[A26c-A26] e inclusive aqueles em uso de sacubitril/valsartana.[A26f] Comparativamente, vários agentes não são recomendados para pacientes com insuficiência cardíaca grave. As tiazolidinedionas causam retenção de sódio e de água; a metformina pode causar acidose láctica em pacientes com insuficiência cardíaca grave e a saxagliptina, que aumenta o risco de desenvolver insuficiência cardíaca, deve ser evitada. Embora não existam evidências de um risco semelhante com o uso de outros inibidores dipeptil peptidase-4, esses medicamentos também não são recomendados.

### *Função tireoidiana anormal*

Tanto a tireotoxicose quanto o hipotireoidismo podem causar insuficiência cardíaca (e a tireotoxicose pode causar fibrilação atrial, o que pode precipitar a insuficiência cardíaca). A amiodarona também pode induzir tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo, sendo que o hipertireoidismo é particularmente difícil de diagnosticar. O risco de disfunção tireoidiana pode ser menor com o agente antiarrítmico dronedarona, mas a dronedarona aumenta a mortalidade na insuficiência cardíaca grave e deve ser evitada por pacientes com insuficiência cardíaca de estágios C ou D ou com insuficiência cardíaca recentemente descompensada.

### Gota

A hiperuricemia e a gota (Capítulo 257) são frequentes na insuficiência cardíaca e podem ser causadas ou agravadas pelo tratamento com diurético. Crises agudas de gota são tratadas mais eficientemente com colchicina, esteroides orais ou esteroides intra-articulares em vez de AINEs. O alopurinol

também pode prevenir os ataques de gota com mais segurança do que o febuxostate.[A27]

### *Disfunção renal*

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca apresenta uma taxa de filtração glomerular reduzida. IECA, BRA, sacubitril/valsartana e ARM frequentemente causam redução inicial, porém pequena, da taxa de filtração glomerular e aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina, porém, se esses aumentos forem limitados, o tratamento não deve ser interrompido. Elevações acentuadas da ureia sanguínea e da creatinina sérica, por sua vez, devem ser observadas atentamente e deve ser investigada estenose arterial coronariana (Capítulo 116). A disfunção renal também pode ser causada por depleção de sódio e de água (p. ex., decorrente de diurese excessiva, diarreia e vômitos), que leva à hipovolemia e à hipotensão relativas. Por sua vez, a congestão venosa renal contribui para a disfunção renal em pacientes com sobrecarga importante de volume. Agentes nefrotóxicos como AINEs também são uma causa comum de disfunção renal na insuficiência cardíaca.

### *Obstrução prostática*

Para a doença prostática (Capítulo 120), um inibidor da 5α-redutase pode ser preferível a um antagonista do adrenorreceptor-α, que pode causar hipotensão e retenção de sódio e de água. Um inibidor da fosfodiesterase do tipo 5 é uma alternativa, mas não pode ser utilizado em pacientes tratados com nitratos e deve ser utilizado com cuidado por pacientes em uso de sacubitril/valsartana. A obstrução prostática também deve ser considerada em homens com deterioração da função renal.

### *Anemia*

Anemia normocítica e normocrômica (Capítulo 149) é comum na insuficiência cardíaca, parcialmente por causa da alta prevalência de disfunção renal. A subnutrição e a perda sanguínea também podem contribuir. Os ECRs mostraram que o tratamento

intravenoso com carboximaltose férrica consegue reduzir, com segurança, o risco de insuficiência cardíaca em pacientes com deficiência de ferro e fração de ejeção de VE < 50%.[A27b] O agente estimulador de eritropoese darbepoetina não apresentou benefícios para pacientes com insuficiência cardíaca e anemia.

***Depressão***

Depressão (Capítulo 369) é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, talvez em parte por causa de distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise e de outras vias neuroquímicas, mas também como resultado de isolamento social e de ajuste à doença crônica. A depressão está associada a um estado funcional pior, redução na adesão ao tratamento e desfechos clínicos insatisfatórios. Tanto as intervenções psicossociais quanto o tratamento farmacológico são úteis. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são considerados os agentes farmacológicos com melhor tolerância, enquanto os antidepressivos tricíclicos devem ser evitados por causa de suas ações anticolinérgicas e de seu potencial para causar arritmias.

***Apneia do sono***

Distúrbios respiratórios durante o sono, incluindo tanto a apneia do sono do tipo obstrutivo quanto do tipo central (Capítulo 377), são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca. A administração contínua de ar com pressão positiva melhora os sintomas da apneia do sono do tipo obstrutivo em alguns pacientes (Capítulo 377), mas a servo-ventilação adaptativa aumenta o risco de morte em pacientes com insuficiência cardíaca e apneia do sono do tipo central.

***Fármacos que devem ser utilizados com cuidado na insuficiência cardíaca***

Pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente se ela for grave, frequentemente têm disfunções renal e hepática, de modo que qualquer fármaco excretado predominantemente pelos rins ou metabolizado pelo fígado pode se acumular no organismo (Capítulo 26). Da mesma forma, por causa de suas comorbidades

significativas, pacientes com insuficiência cardíaca são inevitavelmente tratados com vários fármacos, aumentando, assim, o risco de interações medicamentosas.

Fármacos que devem ser evitados, se possível, na insuficiência cardíaca incluem a maioria dos antiarrítmicos (incluindo dronedarona, embora a amiodarona e a dofetilida possam ser utilizadas), muitos bloqueadores do canal de cálcio (com a possível exceção sendo anlodipino, embora esse fármaco aumente o risco de edema pulmonar), corticosteroides, AINE, inibidores da ciclo-oxigenase-2, tiazolidinedionas, saxagliptina, metformina, muitos antipsicóticos (p. ex., clozapina) e anti-histamínicos. A FDA recentemente levantou a suspeita de que o agonista de dopamina pramipexol, utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (Capítulo 381), também aumente o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Alguns substitutos do sal de cozinha contêm quantidades substanciais de potássio e devem ser utilizados com cuidado. Outros constituintes dietéticos (p. ex., sucos de toranja e *cranberry*) e suplementos como hipérico podem interagir com os fármacos utilizados pelos pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente a varfarina e a digoxina. Antagonistas do adrenorreceptor-α, utilizados comumente para sintomas prostáticos (Capítulo 120), podem causar hipotensão e retenção hídrica. Vários fármacos usados contra o câncer, incluindo trastuzumabe, podem agravar a insuficiência cardíaca (Tabela 169.4).

## Subtipos de insuficiência cardíaca

### Insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) ventricular esquerda preservada

Embora todos os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática compartilhem vários sinais e sintomas, além de redução na capacidade física e na qualidade de vida, alguns apresentam FE ventricular esquerda preservada (geralmente > 45%)[14] e muitos têm disfunção diastólica (Capítulo 52). A insuficiência cardíaca com FE preservada frequentemente tem uma causa diferente da

insuficiência cardíaca sistólica e apresenta melhores taxas de sobrevida (Capítulos 47, 52 e 54). Essa distinção é importante porque a maior parte dos ECR que geraram evidências para o tratamento da insuficiência cardíaca incluíram apenas pacientes com FE ventricular esquerda reduzida. O tratamento dos distúrbios cardiovasculares subjacentes à insuficiência cardíaca com FE preservada ou de outros distúrbios que possam contribuir para os estágios C e D dessa doença, como hipertensão arterial sistêmica, isquemia miocárdica e diabetes melito, é tão crítico quanto para os estágios A e B (ver seções anteriores). Em pacientes com fibrilação atrial, o controle da frequência ventricular com um betabloqueador ou com um bloqueador do canal de cálcio que limite a frequência (ou que restabeleça o ritmo sinusal) pode ajudar (Capítulo 58). Os diuréticos são utilizados empiricamente para tratar a retenção de sódio e de água, de acordo com os mesmos princípios da insuficiência cardíaca com FE ventricular esquerda reduzida. O tratamento com o antagonista do receptor de mineralocorticoide espironolactona pode reduzir o risco de admissões hospitalares decorrentes de insuficiência cardíaca e pode ser benéfico para a redução da morte cardiovascular.[A28] Pequenos estudos realizados em pacientes com ritmo sinusal mostraram que o bloqueador do canal de cálcio verapamil pode melhorar os sintomas e a capacidade física de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda preservada, mas não foi mostrado que ele possa reduzir a taxa de mortalidade. Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a ivabradina não apresentou efeitos benéficos sobre a capacidade física e o tratamento com mononitrato de isossorbida tende a piorar os níveis de atividade.[A29] A combinação de inibidor de neprilisina e bloqueador de receptor de angiotensina (sacubitril/valsartana) em geral não é benéfica para pacientes com fração de ejeção > 45% mas pode ter algum efeito benéfico até um valor mediano de fração de ejeção de VE de 57%.[A29b]

Em um pequeno ECR, um dispositivo intracardíaco transcateter para gerar um desvio intra-atrial da esquerda para a direita reduziu a pressão arterial esquerda durante o repouso e o exercício.[15] Entretanto, ensaios maiores são necessários para verificar a eficácia e a segurança a longo prazo.

**Insuficiência cardíaca decorrente de valvopatia cardíaca**

A insuficiência cardíaca também pode ser decorrente de valvopatia cardíaca regurgitante ou estenótica (Capítulo 66). Algumas vezes é difícil determinar se a regurgitação mitral é primária ou secundária em um paciente com insuficiência cardíaca e dilatação ventricular esquerda, embora história pregressa de valvopatia cardíaca conhecida ou de febre reumática sugira valvopatia primária. O objetivo do tratamento da valvopatia cardíaca primária é a prevenção da insuficiência cardíaca pelo reparo cirúrgico ou pela substituição da valva lesionada (Capítulo 66). O desenvolvimento de insuficiência cardíaca é um mau sinal e algumas vezes exige substituição emergencial da valva (p. ex., estenose aórtica), mas, algumas vezes, indica que a reposição da valva não é possível (p. ex., por causa de hipertensão pulmonar grave).

***Estenose aórtica***

A avaliação da valva aórtica (Capítulo 66) pode ser difícil em pacientes com função sistólica ventricular esquerda prejudicada. Esses pacientes podem ter um débito cardíaco insuficiente para gerar um gradiente alto através de uma valva muito estenótica. Por sua vez, uma valva aórtica calcificada e degenerada, porém não estenótica, pode parecer estenosada simplesmente porque ela não se abre normalmente em pacientes com um débito cardíaco muito baixo. O cálculo da área valvar fornece uma avaliação melhor da gravidade da estenose aórtica nesses pacientes. A ecocardiografia de estresse (Capítulo 49) pode ajudar a avaliar o potencial de recuperação ventricular após o alívio da estenose aórtica. Devem ser feitas considerações a respeito de se a isquemia miocárdica concomitante decorrente de

DAC também possa contribuir para depressão reversível da função sistólica. A reposição da valva por cateterismo é uma técnica valiosa para pacientes com estenose aórtica, mas com alto risco de uma substituição aberta de valva.

### *Regurgitação mitral*

A regurgitação mitral pode ter uma causa primária (orgânica) ou ser manifestação secundária (funcional) em um paciente com insuficiência cardíaca e dilatação ventricular esquerda (Capítulo 66). Na regurgitação mitral primária, algumas vezes a cirurgia resultará em melhora clínica, mas alguns pacientes com disfunção ventricular esquerda avançada não obtêm benefício substancial (p. ex., cirurgia da valva mitral em um paciente com regurgitação mitral grave há muito tempo). O reparo da valva é preferível à sua substituição,[A30] embora nenhum procedimento tenha comprovadamente melhorado a sobrevida. Geralmente, a terapia clínica e o uso de dispositivos (p. ex., TRC) é preferível a uma cirurgia isolada de valva por regurgitação secundária.

O valor do reparo percutâneo da valva mitral ainda é incerto e está sob investigação. Dois ensaios recentes relataram resultados conflitantes,[A31,A32] mas um sugeriu que essa abordagem poderia reduzir o risco de morte e de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes bem selecionados.

### Insuficiência cardíaca decorrente de miocardiopatia dilatada não isquêmica

Pacientes com insuficiência cardíaca e artérias coronárias normais devem ser avaliados à procura de possíveis causas reversíveis. A hipertensão arterial sistêmica não tratada é, atualmente, uma causa incomum de miocardiopatia dilatada nos EUA, mas a hipertensão arterial sistêmica já foi uma causa importante dessa condição nos EUA e ainda é um problema importante em muitas partes do mundo. As miocardiopatias infiltrativas (p. ex., hemocromatose, amiloide, sarcoide) e as arterites algumas vezes têm terapias específicas recomendadas (Capítulos 54, 89, 179 e 201). A doença de Chagas (Capítulo

326) deve ser considerada em pacientes provenientes de áreas endêmicas. Álcool e outras toxinas (p. ex., agentes quimioterapêuticos) são outras causas reconhecidas de miocardiopatia dilatada. A miocardiopatia dilatada também pode ocorrer no período periparto. A maior parte dos casos de miocardiopatia dilatada não isquêmica em geral são chamados de "idiopáticos" (*i. e.*, sem que possa ser determinada uma etiologia específica), embora muitos possam ter uma origem genética, especialmente se houver história familiar positiva. Em muitos centros são realizados rotineiramente testes genéticos em pacientes mais jovens com miocardiopatia dilatada não explicada, sobretudo quando houver história familiar de insuficiência cardíaca ou de morte súbita e naqueles com doença de condução (p. ex., bloqueio de ramo). Independentemente da etiologia, a miocardiopatia dilatada não isquêmica deve ser tratada da mesma maneira que a miocardiopatia dilatada isquêmica.

**Insuficiência cardíaca decorrente de miocardiopatia hipertrófica**

A insuficiência cardíaca pode ocorrer em pacientes com miocardiopatia hipertrófica por causa de disfunção diastólica predominante, da incompetência mitral associada ou do desenvolvimento de disfunção sistólica. O manejo da miocardiopatia hipertrófica e de suas complicações frequentemente é bastante diferente do manejo da miocardiopatia dilatada (Capítulo 54), mostrando, dessa maneira, a importância da ecocardiografia para a avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca.

## Acompanhamento ambulatorial

Para os pacientes que recebem alta hospitalar, o planejamento da alta e o manejo subsequente são importantes para a redução do risco de readmissão hospitalar. Idealmente, um esquema efetivo de diuréticos orais já deve ter sido estabelecido e as estabilidades bioquímica e volêmica já devem ter sido alcançadas. Essa otimização do volume e o desenvolvimento de um esquema oral

estável antes da alta hospitalar reduz o risco de readmissão precoce. O tratamento com um IECA (ou BRA ou INBRA), um betabloqueador e um antagonista do receptor de mineralocorticoide, quando adequado, deve ser iniciado e titulado no paciente estabilizado antes da alta. O acompanhamento ambulatorial deve ser providenciado para garantir que qualquer um dos tratamentos que não tenha sido iniciado antes da alta seja começado o mais rapidamente possível e que a dose de cada fármaco seja aumentada, conforme a tolerância, até o alvo adequado.

A chave para o sucesso do acompanhamento é a observação cuidadosa dos sintomas clínicos e do peso do paciente, que, frequentemente, envolve entrevistar não apenas o paciente, mas também seus familiares, que podem estar mais alertas para mudanças no estado do paciente do que ele próprio. O tratamento da insuficiência cardíaca estabelecida com base nos níveis de peptídios natriuréticos não parece melhorar os desfechos em comparação com o melhor cuidado padrão.[A33,A34] A continuidade do cuidado e a transição suave do ambiente hospitalar para o ambulatorial são aspectos cruciais do manejo ótimo. Pacientes com insuficiência cardíaca avançada e aqueles com episódios frequentes de hospitalização precisam de atenção especial. Programas que fornecem acompanhamento telefônico dos sintomas e do peso diário podem detectar a deterioração do quadro clínico a tempo de intervir antes da necessidade de nova hospitalização e a implantação de um monitor da pressão arterial pulmonar pode ser valiosa para alguns pacientes. Embora esses programas possam ser caros, várias análises chegaram à conclusão de que elas são custo-efetivas. Uma vez que o cuidado desses pacientes exige experiência considerável, foram desenvolvidos programas especializados para o manejo da doença, que podem fornecer benefícios adicionais em relação ao cuidado tradicional.

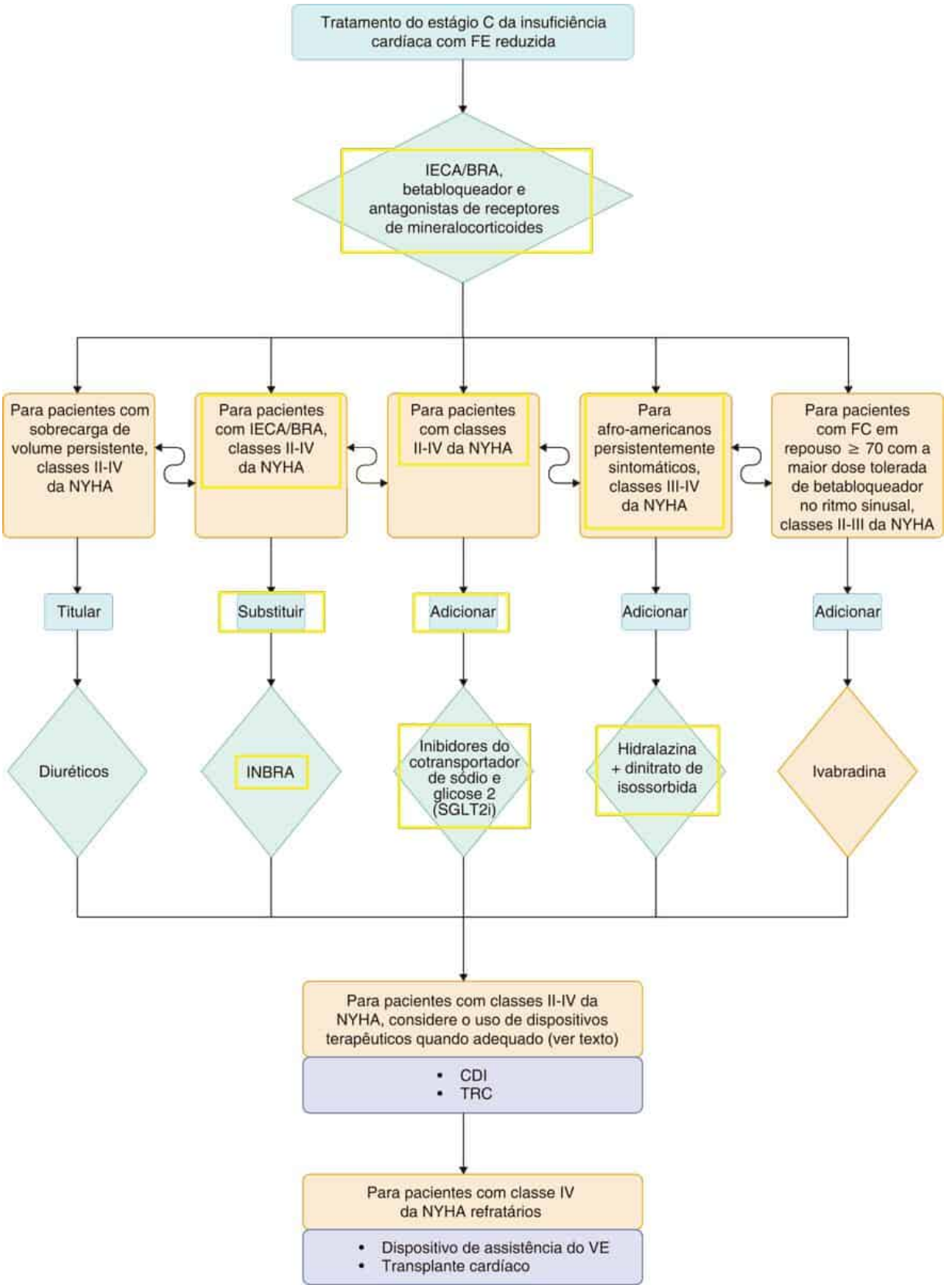
Tratamento do estágio C da insuficiência cardíaca com FE reduzida
IECA/BRA, betabloqueador e antagonistas de receptores de mineralocorticoides
Para pacientes com sobrecarga de volume persistente, classes II-IV da NYHA
Para pacientes com IECA/BRA, classes II-IV da NYHA
Para pacientes com classes II-IV da NYHA
Para afro-americanos persistentemente sintomáticos, classes III-IV da NYHA
Para pacientes com FC em repouso ≥ 70 com a maior dose tolerada de betabloqueador no ritmo sinusal, classes II-III da NYHA
Titular
Substituir
Adicionar
Adicionar
Adicionar
Diuréticos
INBRA
Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i)
Hidralazina + dinitrato de isossorbida
Ivabradina
Para pacientes com classes II-IV da NYHA, considere o uso de dispositivos terapêuticos quando adequado (ver texto)
• CDI
• TRC
Para pacientes com classe IV da NYHA refratários
• Dispositivo de assistência do VE
• Transplante cardíaco

**FIGURA 53.2 Abordagem geral para a insuficiência cardíaca.** Estágio C da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Terapia médica direcionada por diretrizes e baseada em evidências. FE = fração de ejeção; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; INBRA = inibidor de neprilisina/bloqueador do receptor de angiotensina; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; FC = frequência cardíaca; CDI = cardiodesfibrilador implantável; VE = ventrículo esquerdo; NYHA = New York Heart Association SGLT2 = inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2. (Adaptada de Yancy CW, Januzzi JL, Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:201-230.)

| Tabela 53.2 | **Orientação prática para o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e de bloqueadores do receptor de angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca causada por disfunção sistólica ventricular esquerda.** |
|---|---|

**POR QUÊ?**

Ensaios randomizados mostraram conclusivamente que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) aumentam a sobrevida, reduzem as admissões hospitalares e melhoram a classe segundo a NYHA e a qualidade de vida de pacientes com todos os graus de insuficiência cardíaca sintomática. Outros ensaios randomizados em pacientes com disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio mostram que os IECA aumentam a sobrevida. Em pacientes com insuficiência

cardíaca, as análises cujos endpoints eram a morte ou a admissão hospitalar mostraram que estes eram reduzidos com doses mais elevadas de um IECA em comparação com doses mais baixas. Os IECA também retardam ou previnem o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática

Em pacientes intolerantes aos IECA, é indicado o uso de um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA). Por exemplo, a candesartana reduz o risco de desfechos como morte por causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, também reduz o risco de admissão hospitalar por insuficiência cardíaca e melhora a classe da NYHA. A valsartana é tão efetiva quanto o IECA captopril na redução da mortalidade e da morbidade cardiovascular em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, insuficiência cardíaca ou ambas as condições complicadas por infarto agudo do miocárdio

## EM QUEM E QUANDO?

### IECA/BRA

Indicações

- Potencialmente todos os pacientes portadores de insuficiência cardíaca e FE baixa
- Tratamento de primeira linha (junto com betabloqueadores) em pacientes com insuficiência cardíaca de classes II a IV da NYHA; começar o mais rápido possível no curso da doença. Os IECA (e provavelmente os BRA) também beneficiam pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática (classe I da NYHA)

Contraindicações

- Apenas IECA – história pregressa de angioedema
- Estenose arterial renal bilateral conhecida

- Combinação com um bloqueador do receptor de angiotensina/inibidor de neprilisina (valsartana/sacubitril) – risco de angioedema se combinado com um IECA (e disfunção renal e hiperpotassemia quando combinado com um IECA ou um BRA)

Cuidados/buscar orientação de especialista

- Hiperpotassemia significativa ($K^+$ > 5,0 mmol/ℓ)
- Disfunção renal significativa (creatinina > 221 µmol/ℓ ou > 2,0 mg/dℓ)
- Hipotensão assintomática ou sintomática grave (PA sistólica < 90 mmHg)

Interações medicamentosas para observar

- Suplementos de $K^+$/diuréticos poupadores de $K^+$ (p. ex., amilorida e triantereno [fique alerta para a combinação de preparações com furosemida])
- Antagonistas do receptor de mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona), BRA e anti-inflamatórios não esteroides*
- Substitutos do tipo “sal *light*” com um alto teor de $K^+$
- Bloqueador do receptor de angiotensina/inibidor de neprilisina (valsartana/sacubitril) – ver anteriormente (contraindicado)

**ONDE?**

Na comunidade para a maior parte dos pacientes

Exceções – ver Cuidados/solicitar parecer de especialista

**QUAL IECA E QUAL DOSE?**

| | DOSE INICIAL | DOSE DESEJADA |
|---|---|---|
| Captopril | 6,25 mg, 3 vezes/dia | 50 mg, 3 vezes/dia |
| Enalapril | 2,5 mg, 2 vezes/dia | 10 a 20 mg, 2 vezes/dia |

| | | |
|---|---|---|
| Lisinopril | 2,5 a 5,0 mg, 1 vez/dia | 20 a 35 mg, 1 vez/dia |
| Ramipril | 2,5 mg, 1 vez/dia | 5 mg, 2 vezes/dia ou 10 mg, 1 vez/dia |
| Trandolapril | 0,5 mg, 1 vez/dia | 4 mg, 1 vez/dia |

**QUAL BRA E QUAL DOSE?**

| | **DOSE INICIAL** | **DOSE DESEJADA** |
|---|---|---|
| Candesartana | 4 ou 8 mg, 1 vez/dia | 32 mg, 1 vez/dia |
| Valsartana | 40 mg, 2 vezes/dia | 160 mg, 2 vezes/dia |
| Losartana | 50 mg, 1 vez/dia | 150 mg/dia |

**COMO UTILIZAR?**

Comece com uma dose baixa (ver as doses na coluna ao lado)

Duplique a dose em intervalos não menores do que 2 semanas

Busque a dose desejada (ver as doses na coluna ao lado) e, se não for possível, a maior dose tolerada

Lembre-se: algum IECA/BRA é melhor do que nenhum IECA/BRA

Monitore a pressão arterial e os exames de sangue (ureia/nitrogênio na ureia sanguínea, creatinina, $K^+$)

Refaça os exames de sangue 1 a 2 semanas após o início do tratamento e de 1 a 2 semanas após chegar na dose final

Quando parar a titulação, reduzir a dose ou interromper o tratamento – veja Resolução de problemas

Um farmacêutico ou um enfermeiro especialista em insuficiência cardíaca pode ajudar na educação do paciente, no acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), no monitoramento bioquímico e na titulação da dose

**ACONSELHAMENTO DO PACIENTE**

Explique os benefícios esperados (ver Por quê?)

O tratamento é fornecido para melhorar os sintomas, para prevenir a piora da insuficiência cardíaca que causa admissão hospitalar e para aumentar a sobrevida

Os sintomas melhoram em algumas semanas ou poucos meses após o início do tratamento

Aconselhe os pacientes a relatarem os principais efeitos adversos (*i. e.*, tontura/hipotensão sintomática, tosse) – veja Resolução de problemas

Aconselhe os pacientes a evitarem fármacos anti-inflamatórios não esteroidais que não tenham sido prescritos por um médico (automedicação) e substitutos do sal contendo alto teor de $K^+$ – veja Resolução de problemas

## RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Pressão arterial baixa assintomática

Em geral não requer nenhuma mudança na terapia

Hipotensão sintomática

Se ocorrer tontura, vertigem ou confusão e uma baixa pressão arterial, reconsidere a necessidade de nitratos, de bloqueadores do canal de cálcio† e outros vasodilatadores

Se não houver sinais ou sintomas de congestão, considere reduzir a dose do diurético

Se essas medidas não resolverem o problema, busque o aconselhamento de um especialista

Tosse

A tosse é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, muitos dos quais apresentam doença pulmonar relacionada com o tabagismo

A tosse também é um sintoma de edema pulmonar, que deve ser excluído quando se desenvolve piora ou uma nova tosse

- A tosse induzida por IECA raramente pode não necessitar da descontinuidade do tratamento
- Quando uma tosse problemática se desenvolve (p. ex., uma que interrompe o sono do paciente) e que comprovadamente foi causada por uma inibição da ECA (i. e., some após a remoção do IECA e retorna após o uso do IECA), deve ser considerada a substituição por um BRA

Piora da função renal

- É esperado algum aumento nos níveis de ureia (nitrogênio da ureia sanguínea), na creatinina e no potássio após o início do tratamento com um IECA/BRA; se o aumento for pequeno e o paciente permanecer assintomático, nenhuma ação é necessária
- Um aumento na creatinina maior do que 50% em relação à linha de base, ou valores acima de 266 μmol/ℓ (3 mg/dℓ), o que for menor, é aceitável
- Um aumento nos níveis de potássio até valores ≤ 5,5 mmol/ℓ é aceitável, mas deve ser dosado novamente
- Se os níveis de ureia, creatinina ou potássio aumentarem excessivamente, considere interromper os fármacos nefrotóxicos concomitantes (p. ex., AINE)* e outros suplementos de potássio ou agentes retentores de $K^+$ (triantereno, amilorida, espironolactona-eplerenona) e, se não houver sinais de congestão, reduzir a dose do diurético
- Se os aumentos nos níveis de creatinina ou de potássio forem maiores do que os descritos anteriormente e se eles persistirem apesar dos ajustes nos medicamentos concomitantes, a dose do IECA deve ser diminuída pela metade e um novo exame de sangue deve ser feito entre 1 e 2 semanas; se a resposta ainda for insatisfatória, um especialista deve ser consultado
- Se os níveis de potássio forem maiores do que 5,5 mmol/ℓ ou se os níveis de creatinina aumentarem mais do que 100% em relação à linha de base ou alcançarem valores de 310 μmol/ℓ

(3,5 mg/dℓ), o IECA/BRA deve ser interrompido e um especialista deve ser consultado

Os exames de sangue devem ser realizados frequentemente e de maneira seriada até que os níveis de creatinina e de potássio alcancem um platô

*Nota*: raramente é necessário interromper o tratamento com um IECA/BRA e a deterioração clínica é provável com a interrupção do tratamento. Idealmente, um especialista deve ser consultado antes da interrupção do tratamento.

*Evite fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), a menos que sejam essenciais.

†Os bloqueadores do canal de cálcio devem ser interrompidos, a menos que eles sejam absolutamente essenciais (p. ex., para angina ou hipertensão).

Modificada de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:710-721.

| Tabela 53.3 | **Orientação prática para o uso de betabloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica ventricular esquerda.** |
|---|---|

**POR QUÊ?**

Vários ensaios clínicos importantes controlados e randomizados mostraram, conclusivamente, que alguns betabloqueadores aumentam a sobrevida, reduzem as internações hospitalares e melhoram a classe de acordo com a New York Heart Association (NYHA) e a qualidade de vida quando combinados com a terapia padrão (diuréticos, digoxina e inibidores da enzima conversora de angiotensina [IECA]) em pacientes com insuficiência cardíaca. O carvedilol é substancialmente mais efetivo do que uma dose baixa de metoprolol de ação curta*

**EM QUEM E QUANDO?**

Indicações

- Potencialmente *todos* os pacientes com insuficiência cardíaca *estável* com sintomas leves ou moderados; pacientes com insuficiência cardíaca grave devem buscar avaliação de especialistas
- Tratamento de primeira linha (junto com IECA) para pacientes com insuficiência cardíaca estável de classes II ou III da NYHA; começar o mais rapidamente possível no curso da doença

Contraindicações

- Asma
- BAV de segundo ou terceiro grau

Cuidados/buscar orientação de especialista

- Insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA)
- Exacerbação atual ou recente (< 4 semanas) da insuficiência cardíaca (p. ex., internação hospitalar com piora da insuficiência cardíaca. BAV ou frequência cardíaca < 60 bpm)
- Sinais persistentes de congestão, hipotensão/pressão arterial baixa (sistólica < 90 mmHg), pressão venosa jugular elevada, ascite, edema periférico significativo

Interações medicamentosas para observar

- Verapamil, diltiazem (deve ser interrompido)[†]
- Digoxina, amiodarona

**ONDE?**

Na comunidade em pacientes estáveis (classe IV da NYHA/pacientes com insuficiência cardíaca grave devem ser encaminhados para um especialista)

Não em pacientes instáveis hospitalizados com piora da insuficiência cardíaca

Outras exceções – ver Cuidados/buscar orientação de especialista

**QUAL BETABLOQUEADOR E QUAL DOSE?**

| | DOSE INICIAL | DOSE DESEJADA |
|---|---|---|
| Bisoprolol | 1,25 mg, 1 vez/dia | 10 mg, 1 vez/dia |
| Carvedilol | 3,125 mg, 2 vezes/dia | 25 a 50 mg, 2 vezes/dia |
| Metoprolol CR/XL | 12,5 a 25 mg, 1 vez/dia | 200 mg, 1 vez/dia* |
| Nebivolol | 1,25 mg, 1 vez/dia | 10 mg, 1 vez/dia |

**COMO UTILIZAR?**

Começar com uma dose baixa (ver a dose mostrada na coluna ao lado)

Duplicar a dose com intervalos *não menores do que* 2 semanas

Buscar a dose desejada (ver a dose mostrada na coluna ao lado) ou, se não for possível, a maior dose tolerada

Lembre-se: *algum* betabloqueador é melhor do que *nenhum* betabloqueador

Monitorar a frequência cardíaca, a pressão arterial e o estado clínico (sintomas, sinais – especialmente sinais de congestão, aumento do peso corporal)

Solicitar exames de bioquímica de 1 a 2 semanas após o início do tratamento e de 1 a 2 semanas após a titulação da dose final

Quando parar a titulação, reduzir dose ou interromper o tratamento – ver Resolução de problemas

Um enfermeiro com capacitação em insuficiência cardíaca pode ajudar com a orientação do paciente, com o acompanhamento (pessoalmente ou por telefone) e com a titulação da dose

**ORIENTAÇÃO DO PACIENTE**

Explicar os benefícios esperados (ver Por quê?)

O tratamento visa melhorar os sintomas, para prevenir a piora da insuficiência cardíaca, que leva à internação hospitalar e para aumentar a sobrevida

A melhora sintomática pode se desenvolver lentamente após o início do tratamento, geralmente levando de 3 a 6 meses, ou mais

Pode ocorrer uma deterioração temporária dos sintomas durante a fase de titulação; a longo prazo, os betabloqueadores melhoram o bem-estar

Orientar o paciente a relatar as deteriorações (ver Resolução de problemas) e explicar que a deterioração (sensação de cansaço, fadiga, dispneia) em geral pode ser manejada com facilidade pelo ajuste de outros medicamentos; os pacientes não devem ser aconselhados a suspender o betabloqueador sem consultar o médico

Para detectar e tratar rapidamente a piora, os pacientes devem ser encorajados a se pesarem diariamente (após acordar, antes de se vestir, antes de comer) e aumentarem sua dose de diurético se o peso aumentar persistentemente (> 2 dias), ganhando > 1,5 a 2,0 kg‡

**RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS**

Piora dos sintomas ou dos sinais (p. ex., piora da dispneia, fadiga, edema, ganho de peso)

- Se aumentar a congestão, aumentar a dose do diurético ou diminuir pela metade a dose do betabloqueador (se o aumento da dose do diurético não funcionar)
- Se houver fadiga importante (ou bradicardia – ver adiante), diminuir a dose do betabloqueador pela metade (isso raramente é necessário); reavaliar o paciente em 1 a 2 semanas; se não houver melhora, solicitar parecer de especialista
- Se houver deterioração séria, diminuir a dose do betabloqueador pela metade ou interromper esse tratamento (raramente é

necessário); buscar orientação de um especialista

Frequência cardíaca baixa

- Se < 50 bpm e os sintomas estiverem piorando, diminuir a dose do betabloqueador pela metade ou, se houver deterioração grave, interromper o betabloqueador (isso raramente é necessário)
- Reavaliar a necessidade de outros fármacos capazes de reduzir a frequência cardíaca (p. ex., digoxina, amiodarona, diltiazem ou verapamil)†
- Solicitar ECG para excluir BAV
- Solicitar parecer de especialista

Pressão arterial baixa assintomática

- Em geral não exige modificação da terapia

Hipotensão sintomática

- Se houver tontura, vertigem ou confusão e hipotensão, reavaliar a necessidade de nitratos, de bloqueadores de canal de cálcio† e outros vasodilatadores
- Se não houver sinais ou sintomas de congestão, considerar redução da dose do diurético
- Se essas medidas não solucionarem o problema, solicitar parecer de um especialista

*Nota:* os betabloqueadores não devem ser interrompidos subitamente, a menos que seja absolutamente necessário (existe o risco de aumento "de rebote" da isquemia ou do infarto do miocárdio e nas arritmias). Idealmente, deve ser buscada orientação de um especialista antes de interromper o tratamento.

*O tartarato de metoprolol não deve ser utilizado em vez de um betabloqueador baseado em evidências na insuficiência cardíaca.

†Os bloqueadores de canal de cálcio devem ser interrompidos, a menos que sejam absolutamente necessários e o diltiazem e o verapamil geralmente são contraindicados na insuficiência cardíaca.

‡Essa geralmente é uma boa orientação para todos os pacientes com insuficiência cardíaca.

Modificada de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:710-721.

| Tabela 53.4 | Orientação prática para o uso de uma combinação de inibidor de neprilisina/bloqueador do receptor de angiotensina (sacubitril/valsartana) em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica ventricular esquerda. |
|---|---|

**POR QUÊ?**

Em um grande ensaio randomizado, os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e que foram tratados previamente com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou com um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) foram randomizados para receber um inibidor de neprilisina e um BRA (INBRA) – sacubitril/valsartana – ou o IECA enalapril. Ambos os grupos também recebiam a terapia farmacológica padrão (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoide [ARM] e digoxina). Pacientes tratados com sacubitril/valsartana tiveram sobrevida melhor, menos admissões hospitalares e classe melhor de acordo com a New York Heart Association (NYHA), além de melhor qualidade de vida em comparação com os pacientes tratados com enalapril

**EM QUEM E QUANDO?**

Indicações

Potencialmente todos os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção baixa

Tratamento de primeira linha (junto com betabloqueadores e ARM) para pacientes com insuficiência cardíaca das classes II a IV da NYHA, como uma alternativa a um IECA ou BRA

Contraindicações

História pregressa de angioedema

Estenose bilateral das artérias renais conhecida

Combinação com um IECA ou BRA – risco de angioedema se houver combinação com um IECA (e disfunção renal e hiperpotassemia quando combinado com um IECA ou BRA)

Cuidados/buscar orientação de especialista

Hiperpotassemia significativa ($K^+$ > 5,0 mmol/ℓ)

Disfunção renal significativa (creatinina > 221 μmol/ℓ ou > 2,5 mg/dℓ)

Hipotensão sintomática ou assintomática (pressão arterial sistólica < 95 mmHg)

Interações medicamentosas para observar

- Suplementos de $K^+$/diuréticos poupadores de $K^+$ (p. ex., amilorida e triantereno [esteja alerta para a combinação de preparações com a furosemida])
- Antagonistas do receptor de mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona), AINE*
- Substitutos do tipo “sal *light*”, com um alto teor de $K^+$
- Inibidor da ECA/BRA – ver acima (contraindicado)

**ONDE?**

Na comunidade para a maior parte dos pacientes

Exceções – ver Cuidados/buscar orientação de especialista

**QUAL DOSE?**

DOSE INICIAL Em geral sacubitril/valsartana 49 mg/51 mg, 2 vezes/dia se estiver substituindo IECA/BRA (24 mg/26 mg, 2 vezes/dia se essa combinação for o primeiro tratamento)

DOSE DESEJADA Sacubitril/valsartana 97/103 mg, 2 vezes/dia

**COMO UTILIZAR?**

Assim como os IECA/BRA

O tratamento com o IECA deve ser interrompido 36 horas antes do início da combinação sacubitril/valsartana (para minimizar o risco de angioedema)

**ORIENTAÇÃO DO PACIENTE**

Igual aos IECA/BRA

**RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS**

Igual aos IECA/BRA (o manejo da tosse relacionada com a inibição da neprilisina é igual ao da tosse induzida por IECA)

*Evite o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), a menos que sejam essenciais.

| Tabela 53.5 | Orientação prática para o uso de antagonistas do receptor de mineralocorticoide (ARM) em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica ventricular esquerda. |
|---|---|

**POR QUÊ?**

O tratamento com um ARM (espironolactona ou eplerenona) aumenta a sobrevida, reduz as admissões hospitalares e melhora a classe da New York Heart Association (NYHA) quando adicionado à terapia padrão (diurético, digoxina, IECA/BRA e betabloqueador) em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA). A eplerenona também aumenta a sobrevida e reduz as admissões hospitalares por motivos cardíacos em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (ou diabetes) complicando um infarto *agudo* do miocárdio

**EM QUEM E QUANDO?**

Indicações

Potencialmente todos os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA)

Tratamento de segunda linha (após IECA/BRA/INBRA e betabloqueador) em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA) e uma FEVE ≤ 40%

Cuidados/buscar orientação de especialista

Hiperpotassemia significativa ($K^+$ > 5,0 mmol/ℓ)†

Disfunção renal significativa (creatinina > 221 μmol/ℓ ou > 2,5 mg/dℓ)†

Interações medicamentosas para observar

Suplementos de $K^+$/diuréticos poupadores de $K^+$ (p. ex., amilorida e triantereno; esteja alerta para a combinação de preparações com a furosemida)

IECA, BRA, INBRA, AINE‡

Substitutos do tipo "sal *light*", com alto teor de $K^+$

**ONDE?**

Na comunidade ou no hospital

Exceções – ver Cuidados/buscar orientação de especialista

**QUAL DOSE?**

| | DOSE INICIAL | DOSE DESEJADA |
|---|---|---|
| Espironolactona | 25 mg, 1 vez/dia ou em dias alternados | 25 a 50 mg, 1 vez/dia |
| Eplerenona | 25 mg, 1 vez/dia | 50 mg, 1 vez/dia |

**COMO UTILIZAR?**

Começar com uma dose baixa (ver as doses mostradas na coluna ao lado)

Verificar a bioquímica sanguínea após 1, 4, 8 e 12 semanas; após 6, 9 e 12 meses e a cada 6 meses a partir de então

Se os níveis de $K^+$ alcançarem valores maiores do que 5,5 mmol/l ou se a creatinina alcançar valores maiores do que 221 µmol/l (2,5 mg/dl), reduzir a dose para 25 mg em dias alternados e monitorar a bioquímica sanguínea

Se os níveis de $K^+$ alcançarem valores maiores do que 6,0 mmol/l ou se a creatinina alcançar valores maiores do que 310 µmol/l (3,5 mg/dl), interromper imediatamente o tratamento com ARM e buscar orientação de um especialista

Um enfermeiro com capacitação em insuficiência cardíaca pode ajudar na orientação do paciente, com o acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), com o monitoramento bioquímico e com a titulação da dose

## ORIENTAÇÃO DO PACIENTE

Explique os benefícios esperados (ver Por quê?)

O tratamento visa melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que causa internação hospitalar e prolongar a sobrevida

A melhora dos sintomas ocorre após algumas semanas ou meses do início do tratamento

Evite o uso de AINE‡ não prescritos por um médico (comprados por conta própria) e de substitutos de sal ricos em $K^+$

Se ocorrerem diarreia ou vômitos, os pacientes devem interromper o uso de ARM e entrar em contato com o médico

## RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Piora da função renal/hiperpotassemia

Ver a seção Como utilizar?

A principal preocupação é a hiperpotassemia (> 6,0 mmol/ℓ)

Algumas vezes são desejáveis níveis de potássio dentro da normalidade, mas próximos ao limite superior, em pacientes

com insuficiência cardíaca, especialmente se eles estiverem tomando digoxina

É importante evitar outros fármacos capazes de reter $K^+$ (p. ex., diuréticos poupadores de $K^+$ como amilorida ou triantereno) e agentes nefrotóxicos (p. ex., AINE)‡

A segurança da abordagem de iniciar um ligador de $K^+$ para permitir a manutenção de ARM não é conhecida e essa prática não é recomendada até que haja evidências disponíveis

Alguns substitutos do tipo "sal light" têm alto teor de $K^+$

Homens tratados com espironolactona podem desenvolver desconforto nas mamas ou ginecomastia (esses efeitos colaterais são significativamente menos comuns com o uso de eplerenona)

Modificada de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:710-721.

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; INBRA = inibidor de neprilisina/bloqueador do receptor de angiotensina; ARM = antagonista do receptor de mineralocorticoide; AINE = anti-inflamatório não esteroide.

†É extremamente importante aderir a essas preocupações e a essas doses à luz das evidências recentes de hiperpotassemia grave com o uso de espironolactona na prática clínica, que foi relatada em Ontário, no Canadá.

‡Evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), a menos que sejam essenciais.

| Tabela 53.5A | Orientação prática para uso de inibidores de cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) em pacientes com insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. |
|---|---|

**POR QUE USAR?**

**Por que usar?**

O tratamento com inibidores de SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) aumenta a sobrevida, reduz o número de

hospitalizações e melhora sintomas/qualidade de vida quando combinado com a medicação padrão (diuréticos, IECA/BRA ou um INRA, um betabloqueador e um ARM) em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA). Os inibidores de SGLT2 também alentecem o declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ao longo do tempo.

## QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES?

Indicações

- Potencialmente todos os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA)
- terapia de primeira linha (juntamente com IECA/BRA/INRA, betabloqueador e ARM) para pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA) e FEVE ≤ 40%

Contraindicações:

- Cetoacidose diabética prévia
- TFGe < 20 ml/min/1,73 $m^2$

Advertências/procurar especialista:

- Disfunção renal significativa (TFGe < 30 ml/min/1,73 $m^2$)
- Hipoglicemia recorrente
- Tratamento com insulina em caso de hipoglicemia ou controle glicêmico estrito (ou seja, hemoglobina glicada < 7%)
- Possível insuficiência pancreática (p. ex., devido a pancreatite prévia)
- Relato de infecção fúngica genital
- O consumo excessivo de álcool etílico e dietas cetogênicas pobres em carboidratos aumentam o risco de cetoacidose (ou provocam confusão diagnóstica)

Interações medicamentosas:

- Terapia hipoglicemiante, sobretudo insulina ou secretagogos de insulina (como as sulfonilureias) por causa do pequeno risco de

hipoglicemia se controle glicêmico estrito (ou seja, hemoglobina glicada < 7%)

**ONDE?**

Na comunidade ou no hospital

Exceções — ver Advertências/procurar orientação de especialista

**QUAL É A POSOLOGIA?**

| | Dose inicial | Dose-alvo |
|---|---|---|
| Dapagliflozina | 10 mg 1 vez/dia | 10 mg 1 vez/dia |
| Empagliflozina | 10 mg 1 vez/dia | 10 mg 1 vez/dia |

**COMO USAR?**

Começar com a dose sugerida adiante

Verificar a função renal em 4 a 8 semanas; mais cedo se a TFGe for < 30 mℓ/ min/1,73 $m^2$. Não é necessário monitoramento regular exceto se houver declínio inicial da função renal (raro).

Um enfermeiro com formação em insuficiência cardíaca pode ajudar na orientação do paciente, no acompanhamento (pessoalmente ou por contato telefônico), no monitoramento bioquímico e aumento da dose.

**ORIENTAÇÃO DO PACIENTE**

Explicar os efeitos benéficos esperados (ver *Indicações*).

O tratamento é prescrito para melhorar os sintomas, para prevenir o agravamento da insuficiência cardíaca com subsequente hospitalização e aumentar a sobrevida.

Melhora sintomática ocorre em algumas semanas a meses após o início do tratamento.

Avisar do risco pequeno (5 a 10%) de infecção cutânea fúngica genital — mais comum em mulheres e homens não

circuncidados. Provavelmente menos comum em pessoas não diabéticas. A higiene da pele genital é importante.

Avisar do pequeno risco (< 5%) de hipoglicemia — apenas em pacientes com diabetes melito do tipo 2 e, provavelmente, apenas naqueles tratados com insulina ou secretagogos de insulina. Mais provável em indivíduos sob controle glicêmico estrito (ou seja, hemoglobina glicada < 7%)

Recomendar suspensão temporária do inibidor de SGLT2 e/ou interrupção/redução da dose de insulina em situações que poderiam desencadear cetoacidose diabética (p.ex., doença que leva a redução do consumo de alimentos líquidos e sólidos). Por exemplo, interromper o uso de inibidores de SGLT2 3 dias antes de uma intervenção cirúrgica. Cetoacidose não ocorre em pacientes sem diabetes melito do tipo 2, e o maior risco é nos pacientes tratados com insulina ou secretagogos de insulina.

## RESOLUÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS

O efeito colateral mais comum é infecção cutânea fúngica genital. Geralmente pode ser tratada com um creme antifúngico e não exige interrupção do tratamento com inibidores de SGLT2; uma alternativa é agente antifúngico oral.

Uma preocupação é a cetoacidose, que é rara mas grave.

- O diagnóstico pode ser tardio porque não há elevação da glicemia (ou a elevação é discreta).
- Sinais e sintomas preocupantes são dor abdominal, vômitos, confusão mental, hálito “adocicado”
- Outras manifestações típicas (p. ex., dispneia, sede) não são úteis quando os pacientes têm insuficiência cardíaca
- É comum ocorrer discreta elevação dos níveis de cetonas durante o uso de inibidores de SGLT (até 1 mmol/L)

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador de receptor de angiotensina; INRA = inibidor de neprilisina/receptor de angiotensina; ARM = antagonista de receptor de mineralocorticoide.

| Tabela 53.6 | Algumas causas frequentes de insuficiência cardíaca. |
|---|---|
| Isquemia ou infarto agudo do miocárdio | |
| Fibrilação atrial ou outras taquicardias supraventriculares | |
| Hipertensão arterial sistêmica descontrolada | |
| Valvopatia cardíaca | |
| Taquicardia ventricular | |
| Embolia pulmonar | |
| Doença pericárdica | |
| Sepse | |
| Anemia | |
| Baixa adesão à dieta ou ao tratamento médico | |
| Efeitos colaterais de fármacos | |
| Hipertireoidismo ou hipotireoidismo | |
| Desconhecida/inexplicada* | |

*Comumente nenhum agente é identificado como a causa da insuficiência cardíaca. (Adaptada de Kimmelstiel CD, DeNofrio D, Konstam MA. Heart failure. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:360.)

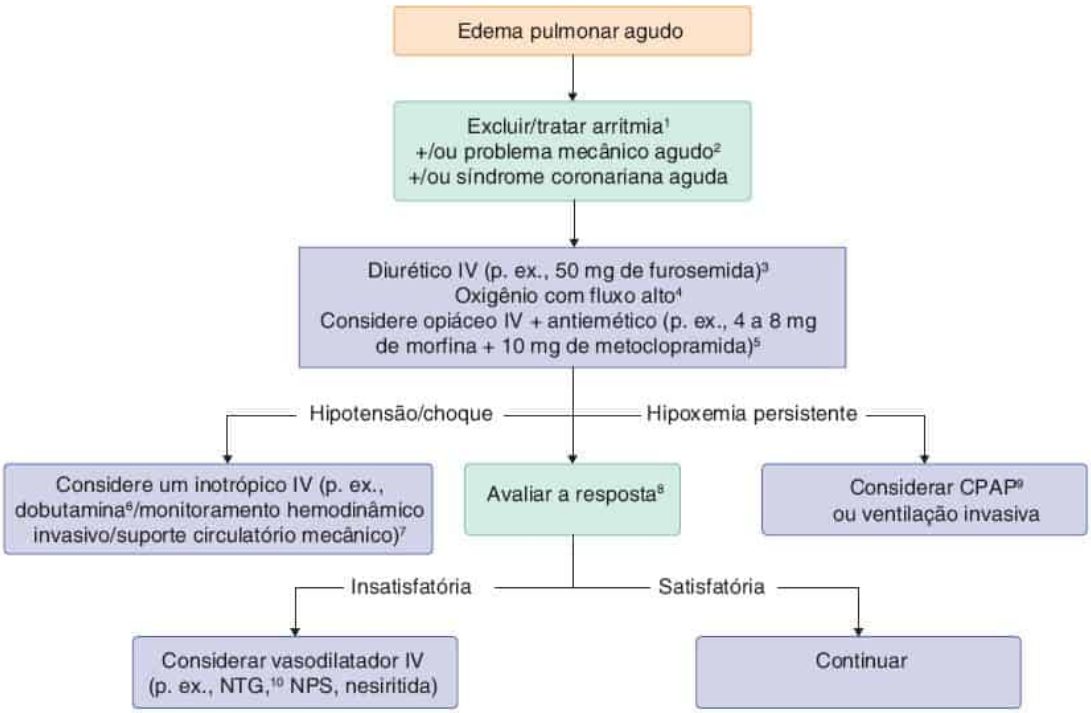


[1] Arritmia casual (p. ex., taquicardia ventricular). Pode ser difícil determinar se a fibrilação atrial é a causa primária do edema pulmonar agudo ou se é secundária a ele. Um ECG é essencial para a investigação.
[2] Problemas mecânicos agudos incluem ruptura do septo interventricular e ruptura do músculo papilar da valva mitral. Suporte mecânico (p. ex., balão intra-aórtico) e cirurgia urgente devem ser considerados. Um ecocardiograma deve ser realizado o mais rapidamente possível, sobretudo no paciente sem diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca/outra cardiopatia relevante (p. ex., infarto prévio do miocárdio ou valvopatia cardíaca).
[3] A dose do diurético depende do uso anterior do diurético e da função renal – uma dose mais baixa pode ser suficiente se a função renal estiver preservada e se não houver uso anterior de diurético.
[4] O oxigênio causa aumento da resistência vascular sistêmica e redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, devendo ser administrado apenas quando os pacientes apresentam hipoxemia.
[5] Considerar se o paciente estiver agitado/estressado/com dor; pode causar depressão respiratória e a dose deve ser reduzida em indivíduos muito idosos.
[6] Uma infusão intravenosa de dobutamina pode começar com uma dose de 2,5 mg/kg/min dobrando a cada 15 minutos de acordo com a resposta e a tolerância (a titulação em geral é limitada por taquicardia excessiva, arritmia ou isquemia). Raramente é necessária uma dose acima de 20 mg/kg/min.
[7] Por exemplo, um balão intra-aórtico.
[8] Melhora dos sintomas, da perfusão periférica e débito urinário adequado – o paciente deve ser monitorado atentamente e a resposta ocorre, em geral, em até 30 minutos. O cateterismo da bexiga urinária ajuda no monitoramento do débito urinário.
[9] A pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP; do inglês, *continuous positive airway pressure*) é valiosa para o edema pulmonar grave, especialmente se houver associação com hipoxemia. Intubação endotraqueal e ventilação mecânica invasiva devem ser consideradas para pacientes com hipoxemia persistente e exaustão ventilatória física.
[10] Se a pressão arterial sistólica estiver adequada (> 100 mmHg), pode ser considerada uma infusão intravenosa de nitroglicerina (NTG). Começar com uma dose de 10 μg/min e dobrar a cada 10 minutos de acordo com a resposta e a tolerância (em geral a titulação é limitada pela hipotensão). Raramente é necessária uma dose maior do que 100 μg/min.

**FIGURA 53.3 Abordagem ao paciente com edema pulmonar agudo.** NPS = nitroprussiato de sódio.

| Tabela 53.7 | Indicações para o transplante cardíaco. |
|---|---|

1. Choque cardiogênico refratário que exija suporte inotrópico

intravenoso contínuo ou suporte circulatório mecânico com um balão intra-aórtico, oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial ou dispositivo de assistência ventricular esquerda

2. Insuficiência cardíaca congestiva persistente de classe IV da NYHA refratária à terapia médica máxima (pico de consumo de oxigênio < 10 a 12 mℓ/kg/min)
3. Sintomas intratáveis ou graves de isquemia em pacientes com DAC que não responda à revascularização percutânea ou cirúrgica
4. Arritmias recorrentes potencialmente fatais e refratárias à terapia clínica, à ablação por cateterismo, à implantação de desfibrilador intracardíaco ou a uma combinação desses tratamentos
5. Cardiopatia congênita com disfunção ventricular grave que não possa ser corrigida ou atenuada por tratamento clínico ou cirúrgico

De Mancini D, Naka Y. Cardiac transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

| **Tabela 53.8** | **Critérios de contraindicação para o transplante cardíaco.** |
|---|---|

I. Contraindicações absolutas
   1. Doença sistêmica com limitação da expectativa de vida apesar do transplante cardíaco, incluindo:
      a. Malignidade de órgãos sólidos ou de sangue ativa ou recente
      b. Disfunção renal ou hepática irreversível em pacientes aguardando apenas por transplante de coração
      c. Doença pulmonar obstrutiva grave ($VEF_1$ < 1 ℓ/min)
      d. Doenças multissistêmicas ativas

2. Hipertensão pulmonar fixa com um gradiente transpulmonar médio > 5 mmHg ou resistência vascular pulmonar > 6 unidades Wood que não seja reduzida por vasodilatadores, por agentes inotrópicos parenterais, por inibidores da fosfodiesterase do tipo V, por antagonistas do receptor de endotelina ou por um dispositivo de assistência mecânica

II. Contraindicações relativas

1. Idade > 72 anos
2. Qualquer infecção ativa (exceto por infecções relacionadas ao dispositivo em pacientes com dispositivo de assistência ventricular)
3. Úlcera péptica ativa
4. Diabetes melito com envolvimento moderado de órgãos (neuropatia, nefropatia ou retinopatia)
5. Doença cerebrovascular ou vascular periférica grave
6. Obesidade mórbida (IMC > 35) ou caquexia (IMC < 18)
7. Disfunção renal crônica significativa com níveis de creatinina > 2,5 mg/dℓ, depuração (*clearance*) de creatinina < 25 mℓ/min*
8. Disfunção hepática significativa com níveis de bilirrubina > 2,5 mg/dℓ, níveis séricos de transaminase > 3 vezes o normal, RNI > 1,5 sem varfarina
9. Disfunção pulmonar grave com $VEF_1$ < 40% do normal
10. Infarto pulmonar nas últimas 6 a 8 semanas
11. Distúrbio neuromuscular ou neurológico irreversível
12. Doença mental ativa ou instabilidade psicossocial
13. Abuso de substâncias psicoativas, tabaco ou álcool etílico nos últimos 6 meses
14. Coagulopatias significativas

*Pode ser elegível para o transplante cardíaco se o suporte inotrópico ou se o manejo hemodinâmico produzir valores de creatinina < 2 mg/dℓ e depuração (*clearance*) de creatinina > 50 mℓ/min. O transplante também pode ser aconselhável na forma de um transplante duplo de coração e rim.
IMC = índice de massa corporal; $VEF_1$ = volume expiratório forçado em 1 segundo; RNI = razão normalizada internacional.
De Mancini D, Naka Y. Cardiac transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

| Tabela 53.9 | Tópicos que devem ser conversados com os pacientes com insuficiência cardíaca e com seus familiares e cuidadores. |
|---|---|
| **ORIENTAÇÃO GERAL** | |
| Explicar o que é a insuficiência cardíaca e por que ocorrem os sinais/sintomas | |
| Causas da insuficiência cardíaca | |
| Como reconhecer os sinais/sintomas | |
| O que fazer se ocorrerem sinais/sintomas | |
| Como se pesar (para identificar retenção de líquido) | |
| **BASE RACIONAL DO TRATAMENTO** | |
| A importância da adesão aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos (p. ex., dieta) | |
| Aconselhamento sobre tabagismo | |
| Prognóstico | |
| **ACONSELHAMENTO SOBRE OS FÁRMACOS** | |
| Análise racional (i. e., benefícios dos fármacos individuais) | |
| Dose e cronologia da administração | |
| Efeitos colaterais potenciais (e qual ação deve ser tomada, se for o caso) | |
| O que fazer se esquecer uma dose | |

| |
|---|
| Automanejo (p. ex., dosagem flexível de diurético) |
| **REPOUSO E EXERCÍCIO** |
| Repouso |
| Exercício e atividades relacionadas com o trabalho |
| Atividade física diária |
| Atividade sexual |
| Reabilitação |
| **ASPECTOS PSICOSSOCIAIS** |
| Depressão |
| Função cognitiva |
| Suporte social |
| **VACINAÇÕES E IMUNIZAÇÕES** |
| Antigripal |
| Pneumococos |
| **OUTROS** |
| Viagem |
| Direção de veículos automotivos |
| Hábitos sociais e dietéticos |
| Controle da ingestão de sódio, quando necessário (p. ex., alguns pacientes com insuficiência cardíaca grave) |
| Evitar o excesso de líquido na insuficiência cardíaca grave |
| Evitar o consumo excessivo de álcool etílico e de substâncias psicoativas |

Modificada de McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of

Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca melhorou graças aos avanços terapêuticos. Embora seja difícil prever o prognóstico em pacientes individuais, até recentemente os pacientes com sintomas durante o repouso (classe IV da NYHA) tinham taxa de mortalidade anual entre 30 e 50%, pacientes sintomáticos com atividade leve (classe III) tinham taxa de mortalidade anual entre 10 e 20% e pacientes com sintomas apenas durante a atividade moderada (classe II) apresentavam taxa de mortalidade anual entre 5 e 10%. As taxas de mortalidade são maiores em pacientes mais velhos, homens, pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida[16] ou cardiopatia isquêmica, além de pacientes com níveis séricos elevados de alguns biomarcadores (p. ex., peptídios natriuréticos e troponina de alta sensibilidade).[17,18]

### Considerações na terminalidade

Embora prever a evolução da doença em pacientes com insuficiência cardíaca avançada seja notoriamente difícil, frequentemente é evidente quando um paciente progrediu para insuficiência cardíaca em estágio terminal, comumente associada a insuficiência renal concomitante. Nessas circunstâncias, a experiência da equipe de cuidados paliativos é especialmente útil (Capítulo 3).[A35] *Sites* úteis da internet fornecem informações a respeito do cuidado paliativo relevante para a insuficiência cardíaca (http://www.goldstandardsframework.org.uk/, http://www.palliativecarescotland.org.uk/content/links e https://www.hospiceuk.org/what-we-offer/clinical-and-care-support/heart-failure-and-hospice-care).[b] Medicamentos como opiáceos parenterais (com um antiemético) e benzodiazepínicos podem ser particularmente úteis para aliviar a dispneia, a ansiedade e a dor decorrentes de ascite, congestão hepática, edema de membros inferiores e pontos de pressão. Nesse estágio da doença do paciente, pode ser adequado discutir a retirada do tratamento convencional, a inativação de um CDI para evitar descargas elétricas

indesejáveis e desagradáveis e a elaboração de um documento solicitando a não reanimação do paciente se ele e os seus cuidadores concordarem que o cuidado com o conforto é adequado.[19] Os cuidados paliativos podem ser escolhidos por algumas pessoas nesse momento.

## NO FUTURO

Várias abordagens experimentais empregando a biologia regenerativa estão sob investigação, mas nenhuma gerou dados suficientes para promover seu uso clínico. A terapia com uso de dispositivos continua a avançar e o desenvolvimento de um coração totalmente artificial ainda é a meta a longo prazo.

A1. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-443.

A2. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-781.

A3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

A4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.

A4b. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536.

A4c. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.

A4d. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.

A4e. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-1435.

A4f. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.

A5. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877-886.

A6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.

A7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

A8. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.

A8b. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42:671-680.

A9. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10:1-12.

A9b. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.

A9c. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.

A9d. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-829.

A9e. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;384:129-139.

A9f. Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in men and women with heart failure with reduced ejection fraction: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial. *JAMA Cardiol*. 2021. [Epub ahead of print.]

A9g. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128.

A9h. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR Reduced trial. *Circulation*. 2021;143:337-349.

A9i. Patel PA, Ali N, Roy A, et al. Effects of ivabradine on hemodynamic and functional parameters in left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33:1561-1570.

A10. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-234.

A10b. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.

A10c. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med*.

2021;384:105-116.

A11. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2016;374:1521-1532.

A12. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1332-1342.

A13. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.

A13b. Kuriyama A, Urushidani S. Continuous versus intermittent administration of furosemide in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2019;24:31-39.

A14. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956-1964.

A14b. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:2292-2302.

A15. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.

A16. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:144-150.

A17. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694-1701.

A18. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395-1405.

A19. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*.

2016;374:1511-1520.

A20. Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, et al. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail*. 2015;8:557-564.

A21. Som R, Morris PJ, Knight SR. Graft vessel disease following heart transplantation: a systemic review of the role of statin therapy. *World J Surg*. 2014;38:2324-2334.

A22. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:1386-1395.

A22b. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device—final report. *N Engl J Med*. 2019;380:1618-1627.

A23. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-207.

A24. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387:453-461.

A25. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.

A26. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.

A26b. Turagam MK, Garg J, Whang W, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2019;170:41-50.

A26c. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353-1368.

A26d. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121-128.

A26e. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128.

A26f. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8:811-818.

A27. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-1210.

A27b. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396:1895-1904.

A28. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131:34-42.

A29. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2015;373:2314-2324.

A29b. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-1620.

A30. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.

A31. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.

A32. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.

A33. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:713-720.

A34. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-proBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions? *Circulation*. 2018;137:1671-1683.

A35. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331-341.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492.
2. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:201-230.
3. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390:1981-1995.

3b. Seferoviæ PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position

paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:196-213.

4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.

4b. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, et al. Heart failure drug treatment. *Lancet*. 2019;393:1034-1044.

4c. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr J. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA*. 2020;324:488-504.

4d. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: a redefinition of evidence-based medicine. *Circulation*. 2021;143:875-877.

4e. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1178-1195.

4f. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-772.

4g. Epstein JA, Rosenthal N, Feldman AM. Teasing the immune system to repair the heart. *N Engl J Med*. 2020;382:1660-1662.

5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.

6. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:179-186.

6b. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011.

7. Hunter BR, Martindale J, Abdel-Hafez O, et al. Approach to acute heart failure in the emergency department. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60:178-186.

8. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377: 1964-1975.

9. Bennett M, Parkash R, Nery P, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society 2016 implantable cardioverter-defibrillator guidelines. *Can J Cardiol*. 2017;33: 174-188.

10. Halloran KM, Parkes MD, Chang J, et al. Molecular assessment of rejection and injury in lung transplant biopsies. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:504-513.

11. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, et al. Allograft vasculopathy: the Achilles' heel of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:80-91.

12. Miller LW, Rogers JG. Evolution of left ventricular assist device therapy for advanced heart failure: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3:650-658.

13. Miller RJH, Teuteberg JJ, Hunt SA. Innovations in ventricular assist devices for end-stage heart failure. *Annu Rev Med*. 2019;70:33-44.

13b. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:435-447.

14. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016;375: 1868-1877.
15. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation*. 2018;137:364-375.
16. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:1770-1780.
17. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, et al. B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2079-2088.
18. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. *Circulation*. 2018;137: 286-297.
19. Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, et al. Palliative care in heart failure: rationale, evidence, and future priorities. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1919-1930.

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, 2018, da SBC, em http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf.

[b]N.R.T.: Ver Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda da SBC, de 2018, em http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf.

[a] N.R.T.: O Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde publicou no *Diário Oficial da União* de 06 de agosto de 2019 uma nota que confirma a incorporação do sacubitril/valsartana ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT-ProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE ≤ 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários.

# 54

# DOENÇAS DO MIOCÁRDIO E DO ENDOCÁRDIO

WILLIAM J. MCKENNA E PERRY M. ELLIOTT

## DOENÇA MIOCÁRDICA

Uma minoria substancial dos casos de insuficiência cardíaca resulta de distúrbios familiares (genéticos) ou não familiares (adquiridos), que podem ser confinados ao coração ou multissistêmicos. O termo *miocardiopatia* se refere a distúrbios nos quais o músculo cardíaco se encontra estrutural e funcionalmente anormal na ausência de doença da artéria coronária (DAC) (Capítulo 64), hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70), valvopatia cardíaca (Capítulo 66) ou cardiopatia congênita (Capítulo 61) suficientes para causar a anomalia miocárdica observada. As miocardiopatias são classificadas de acordo com a morfologia ventricular e a fisiopatologia em quatro tipos principais: miocardiopatia dilatada, miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia restritiva e miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (Tabela 54.1 e Figura 54.1). As doenças que não se encaixam nesses grupos (como a fibroelastose endocárdica e a não compactação do ventrículo esquerdo) são chamadas de miocardiopatias não classificadas. Podem existir fenótipos mistos; por exemplo, pacientes com miocardiopatias hipertrófica e dilatada frequentemente apresentam uma fisiologia ventricular esquerda restritiva ou desenvolvem dilatação ventricular.

### Miocardiopatia hipertrófica

#### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A miocardiopatia hipertrófica é definida como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) não explicada em pacientes sem condições de carga anormal (valvopatia cardíaca, hipertensão, defeitos cardíacos congênitos) suficientes para explicar o grau de hipertrofia.[1] A doença ocorre em todos os grupos étnicos, com uma prevalência entre 0,2 e 0,5%.

**Tabela 54.1** **Perfis da doença miocárdica.**

| | HIPERTRÓFICA | DILATADA | RESTRITIVA | ARRITMOGÊNICA |
|---|---|---|---|---|
| Causas | Genética (e-Tabela 54.1) | Miocardite (Tabela 54.3)<br>Metabólica/endócrina<br>Genética (e-Tabela 54.1) | Doenças infiltrativas ou de armazenamento (Tabela 54.7)<br>Endomiocárdica (p. ex., Löffler, carcinoide)<br>Genética (e-Tabela 54.1) | Genética (e-Tabela 54.1) |
| Fração de | Aumentada | Reduzida | 25 a 50% | Normal ou |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ejeção | | | | levemente reduzida em VE e VD até os estágios finais |
| Dimensão diastólica final do VE | Em geral diminuída | Aumentada | Normal | Normal ou levemente aumentada em VE e VD até os estágios finais |
| Espessura da parede do VE | Aumentada | Normal | Normal ou um pouco aumentada | Normal |
| Tamanho atrial | Aumentada | Aumentada | Aumentada; pode ser massiva | Átrios normais até os estágios finais |
| Valvopatia cardíaca | Regurgitação mitral (MSA) | Mitral (funcional); regurgitação tricúspide nos estágios tardios | Regurgitação mitral ou tricúspide, raramente grave | |
| Sintomas comuns | Dispneia; dor torácica, síncope<br>Tardiamente: ortopneia, DPN | Dispneia, fadiga<br>Tardiamente: ortopneia, DPN | Dispneia<br>Tardiamente: ortopneia, DPN, insuficiência cardíaca direita | Palpitações, síncope<br>Estágio final: insuficiência cardíaca direita e/ou esquerda |
| Arritmia | Fibrilação atrial, taquicardia ventricular; bloqueio de condução em *PRKAG2*, mitocondrial; doença de Fabry | Taquiarritmias ventriculares; BAV na doença de Chagas, miocardite de células gigantes, laminopatias | Fibrilação atrial; bloqueio de condução na sarcoidose, na doença amiloide e nas desminopatias | Ectopia biventricular e taquicardia |

BAV = bloqueio atrioventricular; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; PRKAG2 = mutação na subunidade não catalítica gama 2 da proteinoquinase ativada por AMP; MSA = movimento sistólico anterior da valva mitral; DPN = dispneia paroxística noturna.

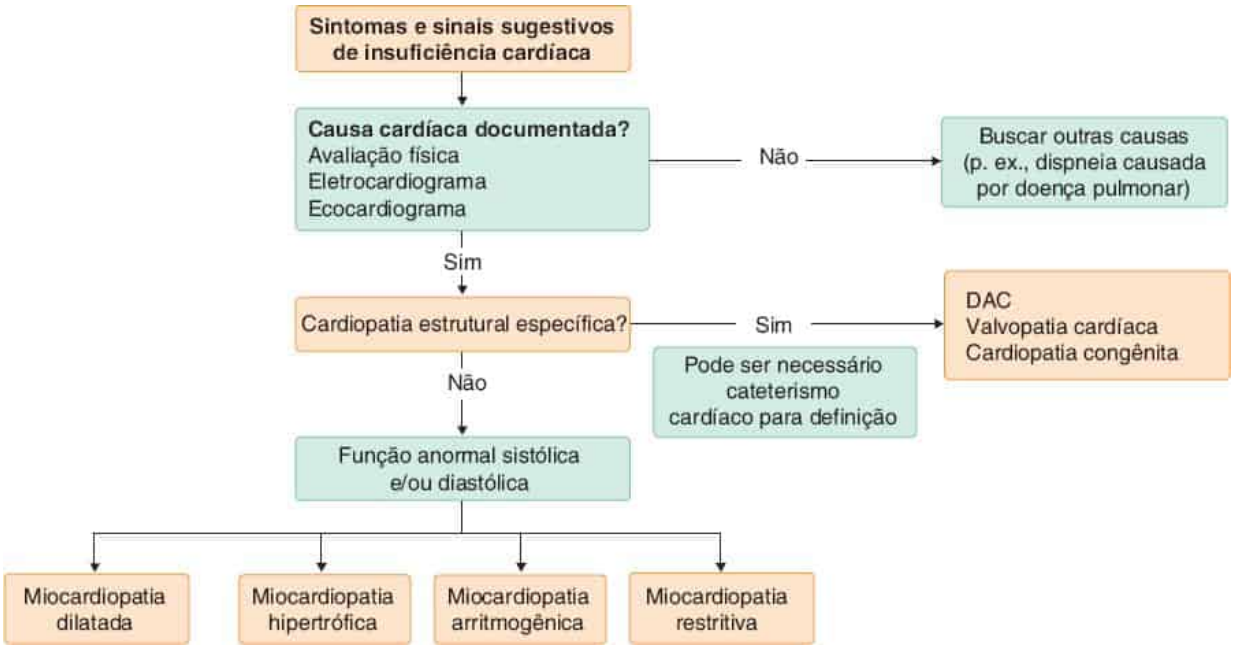


**FIGURA 54.1 Abordagem inicial para a classificação das miocardiopatias.** A avaliação dos sintomas e dos sinais consistentes com insuficiência cardíaca incluem a confirmação de que eles podem ser atribuídos a uma causa cardíaca. Embora essa conclusão frequentemente seja evidente a partir do exame físico de rotina e do eletrocardiograma, um ecocardiograma confirma a cardiopatia e fornece indícios de outras cardiopatias, como anomalias focais sugestivas de valvopatia cardíaca primária ou de cardiopatia congênita. Após a exclusão dessas condições, a miocardiopatia geralmente é classificada como dilatada, restritiva ou hipertrófica, como mostrado na Tabela 54.1. Pacientes com estrutura e contração cardíacas aparentemente normais ocasionalmente apresentam padrões de fluxo intracardíaco anormal consistentes com disfunção diastólica, mas também devem ser avaliados cuidadosamente à procura de outras causas de seus sintomas. A maioria dos pacientes com a chamada disfunção diastólica também apresenta critérios pelo menos limítrofes para hipertrofia ventricular esquerda frequentemente no contexto de hipertensão arterial sistêmica crônica e de diabetes melito. A diminuição moderada da fração de ejeção sem dilatação significativa ou sem o padrão de miocardiopatia restritiva algumas vezes é chamada de miocardiopatia minimamente dilatada, que pode representar uma entidade distinta ou uma transição entre a doença aguda e a doença crônica. DAC = doença da artéria coronária.

## BIOPATOLOGIA

A miocardiopatia hipertrófica é, em geral, de caráter familiar com herança autossômica dominante. Mutações nos genes que codificam as proteínas contráteis do sarcômero (e-Tabela 54.1 e e-Tabela 54.2) representam aproximadamente 50 a 60% dos casos. Foram identificadas mais de 1.400 mutações diferentes, com uma variação importante na penetrância da doença e na expressão clínica. Um fenótipo clínico semelhante é observado em associação com outros distúrbios genéticos incomuns, incluindo síndrome de Noonan (Capítulo 61), ataxia de Friedreich (Capítulo 393), neurofibromatose (Capítulo 389), esferocitose hereditária (Capítulo 152), distúrbios da cadeia respiratória, doenças do armazenamento de

glicogênio (Capítulo 196) e distúrbios do armazenamento lisossomal (Capítulo 195), especialmente a doença de Fabry.[2]

| e-Tabela 54.1 | Causas genéticas de miocardiopatia. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **GENE** | **SÍMBOLO** | **HERANÇA** | **FENÓTIPO** | **FREQUÊNCIA ESTIMADA** |
| **Proteínas sarcoméricas** | | | | |
| Cadeia pesada da β-miosina cardíaca | MYH7 | AD | Variável: prognóstico moderado a grave; MCH; NCVE; MCD; miopatia distal de Laing | MCH 30 a 40%; MCD 4 a 6% |
| Proteína C de ligação à miosina cardíaca | MYBPC3 | AD | MCH de início tardio; casos em crianças com hipertrofia grave também foram relatados; MCD | MCH 30 a 40%; MCD ~1% |
| Troponina T cardíaca | TNNT2 | AD | MCH: possível incidência elevada de morte súbita; MCD | MCH 10 a 15%; MCD 3 a 5% |
| Troponina I cardíaca | TNNI3 | MCH: AD<br>MCD: AD, AR | MCR; MCH; MCD | MCH 2 a 5%; MCD < 1% |
| α-tropomiosina | TPM1 | AD | MCH; MCD | MCH ~1 a 2%; MCD < 1% |
| Cadeia leve regulatória da miosina | MYL2 | AD | MCH; MCD | MCH ~1%; MCD rara |
| Actina cardíaca | ACTC | AD | MCD; NCVE; MCH | MCD ~1%; MCH ~1% |
| Cadeia leve essencial da miosina | MYL3 | AD | MCH; MCD | Rara |
| Cadeia pesada | MYH6 | AD | MCD; MCH | MCH < 1%; |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| da α-miosina cardíaca | | | | MCD rara |
| Troponina C cardíaca | TNNC | AD | MCH; MCD | Rara |
| **PROTEÍNAS SARCOMÉRICAS E RELACIONADAS COM O DISCO Z** | | | | |
| Titina | TTN | AD | MCD; MCH; ACM | MCH rara; MCD 15 a 25%; MCA rara |
| Atanogene 3 associado a BCL2 | BAG3 | AD | MCD | 2 a 4% |
| *Cypher/zasp* | LDB3 | AD | NCVE; MCD; ACM | MCD < 1% |
| *Cap* de titina ou teletonina | TCAP | AD | MCH; MCD | MCH < 1%; MCD rara |
| α-actinina-2 | ACTN2 | AD | MCH; MCD | Rara |
| Proteína 1 contendo domínios de repetição de ancirina | ANKRD1 | AD | MCD | Rara |
| Proteína 3 rica em cisteína e glicina (proteína LM cardíaca) | CSRP3 | AD | MCD; MCH | Rara |
| Proteína 1 quatro e meio LIM | FHL1 | AD | MCD | Rara |
| Proteína 2 quatro e meio LIM | FHL2 | AD | MCD | Rara |
| Miosenina 2 | MYOZ2 | AD | MCH | Rara |
| Miopaladina | MYPN | AD | MCD | Rara |
| Nexilina | NEXN | AD | MCH; MCD | Rara |
| Nebulete | NEBL | AD | MCD | Rara |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Proteína 3 com domínio PDZ e LIM | PDLIM3 | AD | MCD; MCH | Rara |
| Metavinculina | VCL | AD | MCD; MCH | Rara |
| **PROTEÍNAS CITOESQUELÉTICAS** | | | | |
| Desmina | DES | AD, AR | MCD; desminopatias; MCD com características clínicas associadas usualmente a MCA | MCD < 1% |
| Distrofina | DMD | XL | MCD na distrofia muscular de Duchenne (DMD); distrofia muscular de Becker (DMB) | MCD < 1% |
| Caviolina-3 | CAV3 | AD | MCH | Rara |
| Cristalina α-B | CRYAB | AD | MCD; miopatias miofibrilares | Rara |
| Sarcoglicanas α, β, γ e δ | SGCA, SGCB, SGCG, SGCD | SGCD: AD | MCD | Rara |
| Filamina C | FLNC | AD | MCD; MCA; MCH; MCR; miopatia miofibrilar | MCD 1%; MCA ~5% |
| **PROTEÍNAS NUCLEARES** | | | | |
| Lamina A/C | LMNA | NCVE, MCD: AD EMD2: AD<br>EMD3: AR<br>LGMD1B: AD MCA: AD | NCVE; MCD; MCD nas distrofias musculares de Emery-Dreifuss dos tipos 2 e 3 (EMD2 e EMD3); MCD na distrofia muscular; | MCD 4 a 8% |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | MCD com características clínicas associadas geralmente a MCA | |
| Distrobrevina | a-DTNA | AD | MCD; NCVE | Rara |
| Emerina | EMD | XL | MCD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss | Rara |
| **GENE** | **SÍMBOLO** | **HERANÇA** | **FENÓTIPO** | **FREQUÊNCIA ESTIMADA** |
| Proteína 16 contendo domínio PR | PRDM16 | AD | NCVE; MCD | Rara |
| Sintrofina | SNTA1 | AD | MCD | Rara |
| Envelope nuclear 1 contendo repetição de espectrina | SYNE1 | AD | MCD | Rara |
| Envelope nuclear 2 contendo repetição de espectrina | SYNE2 | AD | MCD | Rara |
| Proteína transmembrana 43 | TMEM43 | AD | MCA | Rara |
| Timopoietina | TMPO | AD | MCD | Rara |
| Deficiência de α-quinase 3 | ALPK3 | AD? | MCH, MCD infantis | Rara |
| **CANAIS IÔNICOS E ASSOCIADAS A CANAIS IÔNICOS** | | | | |
| Canal de sódio cardíaco | SCN5A | AD | MCD; NCVE | MCD 1 a 2% |
| Subunidade SUR2A regulatória do canal cardíaco K(ATP) | ABCC9 | AD | MCD | Rara |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PROTEÍNAS DESMOSSOMAIS** | | | | |
| Placofilina 2 | PKP2 | AD, AR | MCAVD | AD 30 a 40%; AR rara |
| Desmogleína 2 | DSG2 | AD | MCAVD, MCA | 12 a 40% |
| Desmoplaquina | DSP | MCAVD: AD<br>Síndrome de Carvajal: AR | MCA; MCAVD; MCD na síndrome de Carvajal | MCA/MCAVD 6 a 39% |
| Desmocolina 2 | DSC2 | AD | MCAVD | Rara |
| Placoglobina | JUP | MCAVD: AD<br>Doença de Naxos: AR | MCAVD; doença de Naxos | Rara |
| **PROTEÍNAS DE MANEJO DE CÁLCIO** | | | | |
| Fosfolamban | PLN | AD | MCD; MCH; MCA | Efeito fundador da MCD na Holanda, caso contrário, rara |
| Calsequestrina 2 (músculo cardíaco) | CASQ2 | AD | NCVE; TVPC | Rara |
| Juntofilina 2 | JPH2 | AD | MCH | Rara |
| Receptor de rianodina cardíaco | RYR2 | AD | TVCP; MCAVD | Rara |
| Calreticulina-3 | CALR3 | AD | MCAVD; MCD | Rara |
| **PROTEÍNAS METABÓLICAS** | | | | |
| Amilo-1,6-glicosidase | AGL | AR | Miocardiopatia na doença de Forbes | ? |
| α-1,4-glicosidase ácida | GAA | AR | Miocardiopatia na doença de Pompe | ? |
| α-galactosidase A | GLA | XL | MCH na doença de Anderson-Fabry | ? |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Proteína de membrana 2 associada ao lisossomo | LAMP2 | XL | MCH na doença de Danon | ? |
| Subunidade não catalítica $\gamma_2$ da proteinoquinase ativa por AMP | PRKAG2 | AD | MCH na síndrome Wolff-Parkinson-White | Rara |
| Frataxina | FRDA | AR | MCH na ataxia de Friedreich | ? |
| **OUTRAS** | | | | |
| Proteína 20 de ligação ao RNA | RBM20 | AD | MCD | 3 a 5% |
| Receptor muscarínico $M_2$ | CHRM2 | AD | MCD | Rara |
| Cardiotrofina 1 | CTF1 | AD | MCD | Rara |
| α-T-catenina | CTNNA3 | AD | CVDA | Rara |
| Dolicol quinase | DOLK | AD | MCD | Rara |
| Ausência de óleos 4 | EYA4 | AD | MCD | Rara |
| Proteína relacionada à fucutina | FKRP | AD, AR | MCD associada à distrofia 2I;<br>Distrofia muscular das cinturas escapular e pélvica | Rara |
| Fucutina | FKTN | AD, AR | MCD; distrofia muscular das cinturas escapular e pélvica | Rara |
| Proteína 1 contendo domínio de dedo de zinco GATA | GATAD1 | AR | MCD | Rara |
| Hemocromatose hereditária | HFE | AR | MCD e MCR na hemocromatose hereditária | Rara |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Laminina α2 | LAMA2 | AD | MCD | Rara |
| Laminina α4 | LAMA4 | AD | MCD | Rara |
| Cinase ligada à integrina | ILK | AD | MCD | Rara |
| **GENE** | **SÍMBOLO** | **HERANÇA** | **FENÓTIPO** | **FREQUÊNCIA ESTIMADA** |
| Genes codificantes e componentes mitocondriais | MTTG, MTTY, MTND5, outros | AD, materna | MCH nas síndromes MELAS, MERRF, LHON | ? |
| Proteína de super-hélice relacionada ao músculo | MURC | AD | MCD | Rara |
| Quinase 2 da cadeia leve de miosina | MYLK2 | AD | MCH | Rara |
| Miomesina 1 | MYOM1 | AD | MCH | Rara |
| Miomesina 2 | MYOM2 | AD | MCH | Rara |
| Miotilina | MYOT | AD | MCD | Rara |
| Pressenilina 1 | PSEN1 | AD | MCD | Rara |
| Pressenilina 2 | PSEN2 | AD | MCD | Rara |
| Genes da via RAS-MAPK | PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1-2, outros | AD | MCH na síndrome de Noonan e na síndrome LEOPARD | ? |
| Tafazina | TAZ | LX | MCD; NCVE; síndrome de Barth | Rara |
| Fator de transcrição TBX20 | TBX20 | AD | MCD com anomalias do desenvolvimento | Rara |
| Fator transformador | TGFB3 | AD | | Rara |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| de crescimento β3 | | | MCAVD | |
| Ring finger 1 muscular (MuRF1) | TRIM63 | AD | MCH | Rara |
| Amiloidose hereditária | TTR | AD | MCH e MCR na amiloidose hereditária | Rara |
| Proteínas associadas ao centrossomo e aos corpos basais | ALSM1 | AD | MCD; síndrome de Alstron | Rara |
| Domínio de homologia aplextrina | PLEKHM2 | AR | MCD; NCVE | Rara |

MCA = miocardiopatia arritmogênica; AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; MCAVD = miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; MCD = miocardiopatia dilatada; MCH = miocardiopatia hipertrófica; NCVE = não compactação do ventrículo esquerdo; MCR = miocardiopatia restritiva; LX = ligado ao X.

## Histopatologia

No tipo comum de miocardiopatia hipertrófica autossômica dominante, a hipertrofia miocárdica em geral afeta o septo interventricular mais do que as outras regiões do ventrículo esquerdo. Outros padrões, incluindo o concêntrico, o ventricular médio (algumas vezes associado a um divertículo apical ventricular esquerdo) e o apical também são encontrados. Também coexiste hipertrofia ventricular direita (HVD) em até 44% dos casos. Os músculos papilares frequentemente são pouco desenvolvidos e podem estar deslocados anteriormente, contribuindo, assim, para o movimento sistólico anterior da válvula anterior da valva mitral em 25% dos pacientes e das válvulas posteriores em 10% dos casos no estado de repouso. Frequentemente, a valva mitral tem estrutura anormal, com um alongamento da válvula anterior e, ocasionalmente, com uma inserção direta do músculo papilar na válvula anterior. A característica histológica marcante da miocardiopatia hipertrófica é uma tríade composta por hipertrofia dos miocardiócitos, desarranjo dos miocardiócitos e fibrose intersticial. O desarranjo dos miócitos se refere à desorganização da arquitetura do miocárdio, com os miócitos adjacentes alinhados oblíqua ou perpendicularmente entre si, associados a aumento dos níveis de colágeno intersticial. A arquitetura miofibrilar dentro do miócito também se encontra desorganizada. Embora possa ocorrer desarranjo dos miócitos com estenose aórtica, hipertensão a longo prazo e alguns tipos de doença cardíaca congênita, acredita-se que a presença de um desarranjo extenso (mais de 10% dos miócitos do septo ventricular) seja um marcador altamente específico para a miocardiopatia hipertrófica. As pequenas artérias coronárias intramurais frequentemente são displásicas e estreitas por causa do espessamento da parede provocado pela hiperplasia das células musculares lisas.

# FISIOPATOLOGIA

A geometria ventricular anormal, o espessamento da parede, a hipertrofia dos miocardiócitos, o desarranjo dos miocardiócitos e das miofibrilas e a fibrose miocárdica contribuem para a deterioração da função diastólica do ventrículo esquerdo. Os resultados finais são elevação das pressões diastólicas finais do ventrículo esquerdo, sinais/sintomas de insuficiência cardíaca e redução da tolerância ao exercício. As medidas globais da função sistólica ventricular esquerda frequentemente são normais, mas a disfunção regional do miocárdio e o prejuízo progressivo à função sistólica são relativamente comuns.

Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo durante o repouso, que é causado pelo contato da válvula anterior da valva mitral com o septo interventricular durante a sístole ventricular. Muitos pacientes sem obstrução da via de saída durante o repouso acabam desenvolvendo essa condição durante intervenções fisiológicas ou farmacológicas que reduzem o volume diastólico final do ventrículo esquerdo ou que aumentam a contratilidade ventricular esquerda.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos pacientes é assintomática ou apresenta apenas sintomas leves ou intermitentes. A progressão sintomática em geral é lenta, está relacionada com a idade e associada a uma deterioração gradual da função ventricular esquerda ao longo de décadas. Menos de 5% dos pacientes apresentam deterioração rápida e sintomática. Os sintomas podem se desenvolver em qualquer idade, mesmo muitos anos após o aparecimento das manifestações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas da HVE. Ocasionalmente, a morte súbita é a apresentação inicial. Entretanto, a maior parte dos indivíduos com miocardiopatia hipertrófica tem poucos ou nenhum sintoma e o diagnóstico frequentemente resulta de rastreamento familiar ou da detecção incidental de um sopro cardíaco ou de uma anomalia no eletrocardiograma (ECG).

Aproximadamente entre 20 e 30% dos adultos desenvolvem dor torácica (Capítulos 45 e 62), que pode ocorrer durante o esforço, durante o repouso ou à noite. A angina pós-prandial associada a esforços leves é típica. Dispneia leve ou moderada aos esforços é relativamente comum e alguns pacientes desenvolvem dispneia paroxística noturna (DPN) que pode ser causada por isquemia miocárdica transitória ou por arritmia. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam síncope (Capítulos 45 e 56) e uma proporção semelhante se queixa de pré-síncope. As palpitações (Capítulo 56) são frequentes, e em geral, atribuíveis a ectopias supraventriculares ou ventriculares ou a contrações cardíacas vigorosas. As palpitações sustentadas costumam ser causadas por taquiarritmias supraventriculares, mas uma apresentação inicial com uma arritmia sintomática é incomum. Pacientes com hipertrofia distal ou apical apresentam menos sintomas e arritmias, melhor capacidade de exercício e bom prognóstico. Entretanto, ocasionalmente, os pacientes com hipertrofia distal ou apical apresentam dor torácica intensa refratária ou arritmias supraventriculares preocupantes.

## DIAGNÓSTICO

Uma história familiar de três ou quatro gerações que deve ser obtida de todos os pacientes com um novo diagnóstico de miocardiopatia ajuda a determinar a probabilidade de doença familiar e seu modo de herança. A avaliação diagnóstica inicial inclui história familiar focando em cardiopatias prematuras ou morte súbita, anamnese abrangente focando nos sintomas cardiovasculares, exame físico cuidadoso, ECG com 12 derivações e ecocardiograma bidimensional.[3]

A avaliação geral pode fornecer indícios diagnósticos em pacientes cuja miocardiopatia hipertrófica esteja associada a síndromes ou distúrbios metabólicos. Por exemplo, a síndrome de Noonan é caracterizada por baixa estatura, retardo do desenvolvimento, anomalias cutâneas (manchas café com leite), hipertelorismo, ptose, implantação baixa e posterior das orelhas e pescoço alado. Essas características são compartilhadas com a síndrome de LEOPARD, que é menos comum. Angioceratomas, anidrose, manifestações semelhantes ao fenômeno de Raynaud com neuropatia, córnea verticilata,

dilatação vascular da retina, tinido, diarreia e proteinúria são manifestações típicas da doença de Fabry (Capítulo 197).[3b]

A avaliação clínica do sistema cardiovascular frequentemente é normal. Quando existe obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, o pulso arterial exibe ascensão e queda rápidas (algumas vezes com caráter bisférico), o batimento apical é sustentado ou duplo (refletindo um impulso atrial palpável seguido por contração ventricular esquerda) e a ausculta detecta sopro de ejeção sistólico que é auscultado mais claramente na borda esternal esquerda e que irradia para a borda esternal superior e para o ápice (Capítulo 45). A maioria dos pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo também apresenta sopro de regurgitação mitral, que é resultado da incapacidade de as válvulas da valva mitral se fecharem por causa do movimento sistólico anterior da valva mitral. As manobras fisiológicas e farmacológicas que diminuam a pós-carga e o retorno venoso (p. ex., posição ortostática, manobra de Valsalva, inalação de nitrato de amila) ou que aumentem a contratilidade (p. ex., contração pós-extrassístole) aumentarão a intensidade do sopro, enquanto intervenções que aumentem a pós-carga e o retorno venoso (p. ex., agachamento ou preensão manual) reduzem o sopro (Tabela 45.8). Já os sinais físicos na maior parte dos pacientes sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo são sutis e limitados a características que refletem a contração hiperdinâmica (pulso de subida rápida) e dos ventrículos direito (uma onda *a* proeminente na pressão venosa jugular) e esquerdo (galope por $B_4$, batimento duplo no ápice) pouco complacentes (Capítulo 45).

## Exames complementares

Mais de 95% dos pacientes apresentam achados anormais de ECG, mas nenhuma alteração é específica da doença. As anomalias mais comuns são aumento da voltagem do complexo QRS consistente com HVE, desvio do eixo elétrico para a esquerda (15 a 20%), ondas Q anormais (25 a 30%, mais comumente nas derivações inferolaterais) e modificações no segmento ST ou na onda T (> 50%). Um aumento isolado da voltagem do complexo QRS sem alterações do segmento ST ou sem inversão da onda T é raro na miocardiopatia hipertrófica. Espessamento predominantemente distal ou apical está associada a inversão negativa gigante da onda T, que é máxima nas derivações $V_3$ e $V_4$.

A ecocardiografia bidimensional (Capítulo 49) é o principal método de imagem para fins de diagnóstico, mas a RM (Capítulo 50) e a TC (Capítulo 50) são alternativas se o ecocardiograma tiver pouca qualidade. Na maioria dos pacientes, a hipertrofia é assimétrica e envolve o septo atrioventricular anterior e posterior (Figura 54.2). Entretanto, a hipertrofia pode ser mais generalizada e envolver a parede livre do ventrículo esquerdo ou ela pode ser localizada e confinada a outras áreas além do septo, como a parede lateral ou posterior do ventrículo esquerdo. O ecocardiograma pode medir a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, tanto durante o repouso quanto após manobras provocativas. Pacientes com gradiente na via de saída igual ou superior a 30 mmHg tipicamente apresentam movimento sistólico anterior da valva mitral, com o contato entre a válvula anterior ou a válvula posterior (menos comumente) da valva mitral e o septo intraventricular durante a sístole, em associação a um jato direcionado posteriormente de regurgitação mitral. A gravidade desse jato é proporcional à magnitude da obstrução. A maioria dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica apresentam aumento da cavidade atrial bem como evidências ecocardiográficas de disfunção diastólica. A ressonância magnética (RM), embora não seja necessária para o diagnóstico, demonstra facilmente as anomalias características (e-Figuras 54.1 a 54.4).

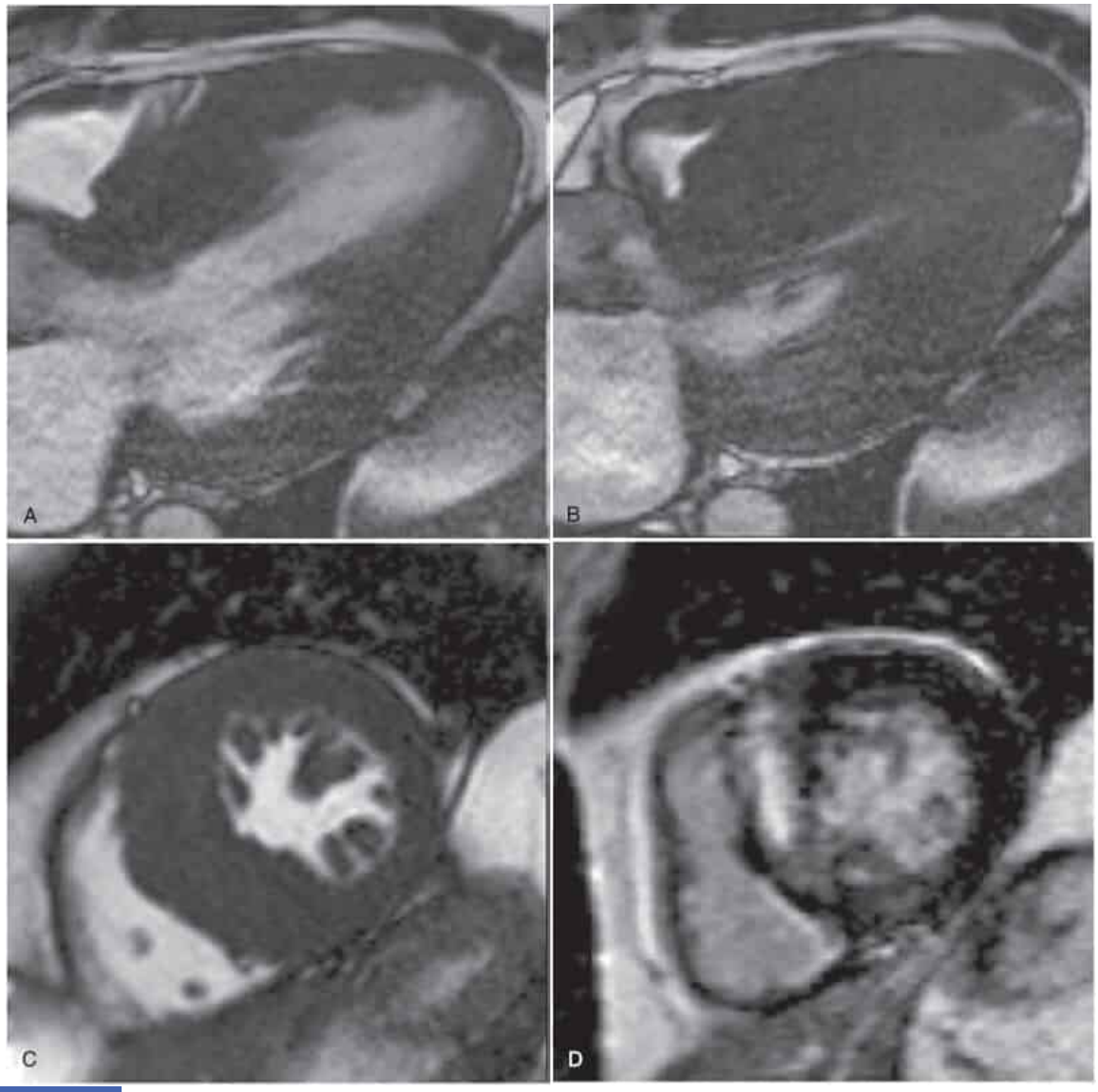


**E-FIGURA 54.1 Imagem de ressonância magnética cardíaca em um homem de 40 anos e miocardiopatia hipertrófica.** Movimento em três câmaras na diástole (**A**) e na sístole (**B**). Há obliteração no meio da cavidade e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, com movimento anterior sistólico completo da valva mitral. A imagem de eixo curto basal (**C**) na diástole mede 30 mm e há fibrose na porção média do miocárdio, visualizada como realce tardio por gadolínio (**D**).

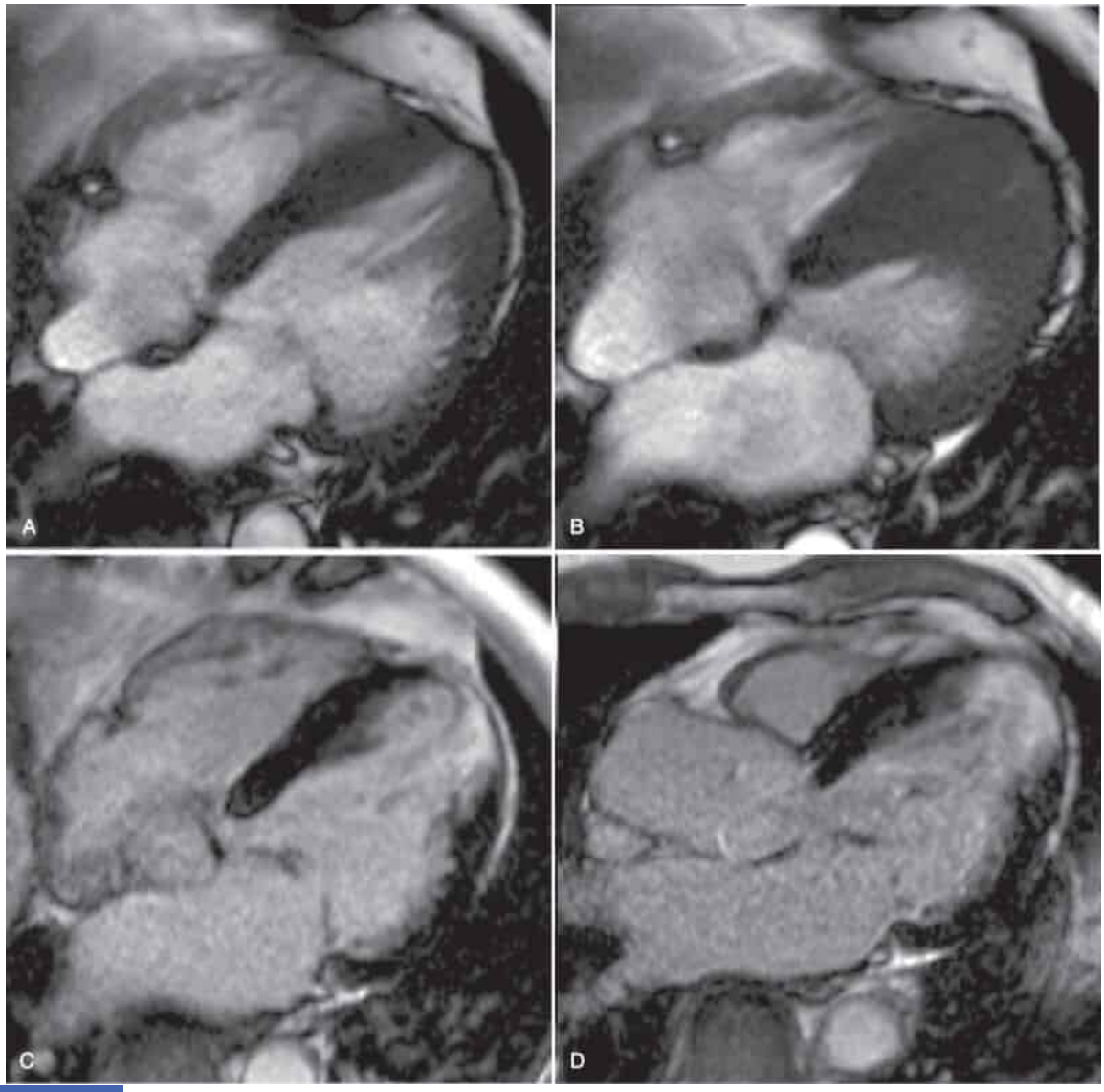


**E-FIGURA 54.2** **Um homem de 70 anos com miocardiopatia hipertrófica apical.** Imagem de quatro câmaras em uma diástole (**A**) e em uma sístole (**B**). Há hipertrofia apical (16 mm) com 3 cm de obliteração da cavidade apical na sístole. Repare na inserção distal do músculo papilar. Existe fibrose apical (**C**, **D**) sem aneurisma apical óbvio.

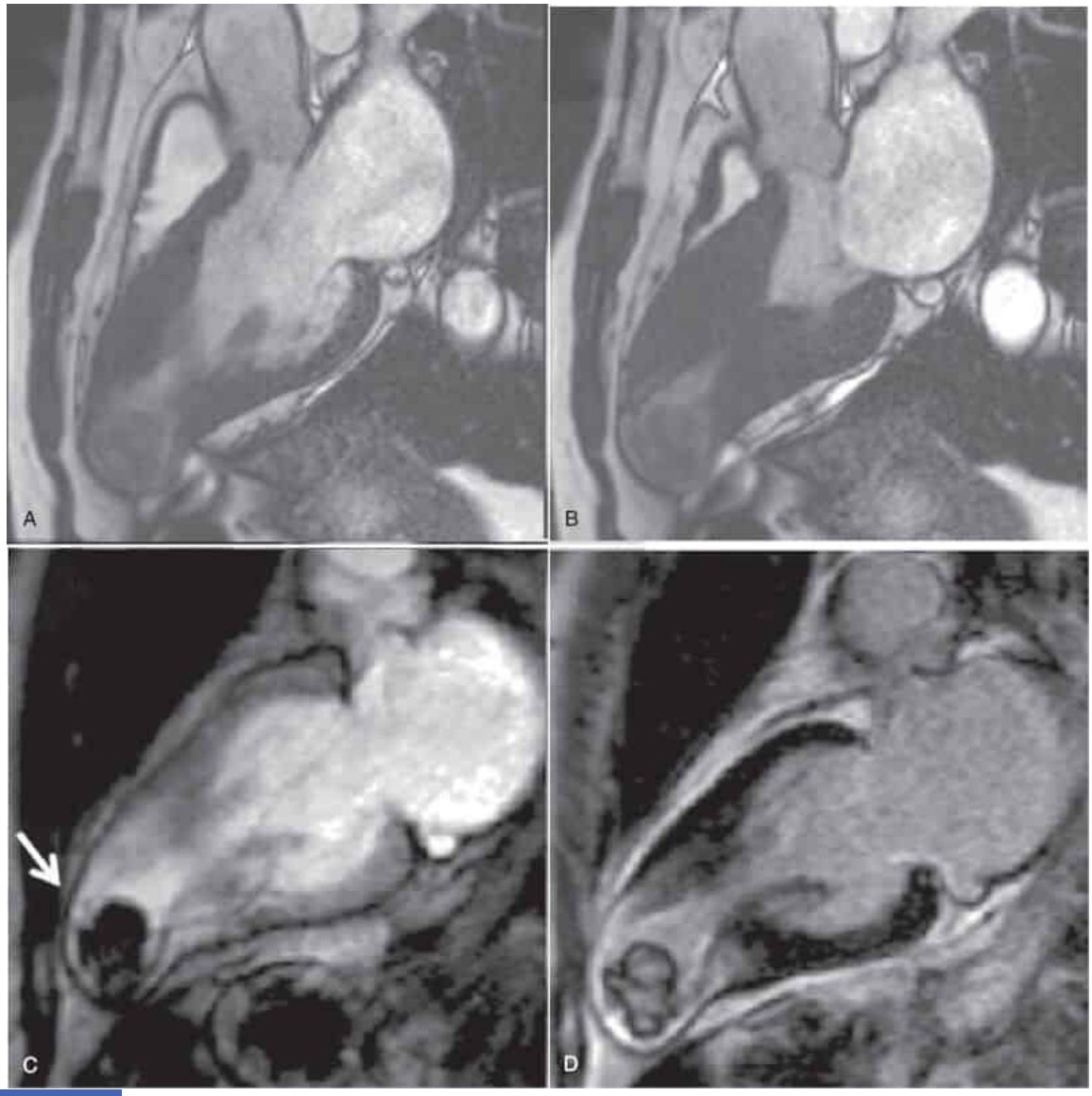


**E-FIGURA 54.3 Ressonância magnética cardíaca em um homem de 70 anos com uma anomalia eletrocardiográfica, taquicardia ventricular prévia (não sustentada) e acidente vascular encefálico isquêmico recente.** As imagens de ressonância magnética (**A**, diástole; **B**, sístole) mostram hipertrofia e obstrução da porção média da cavidade e um aneurisma apical contendo um defeito de enchimento avascular com realce por gadolínio (**C**, *seta*, trombo), com fibrose apical extensa (**D**). Essa é uma miocardiopatia hipertrófica apical com formação de aneurisma apical.

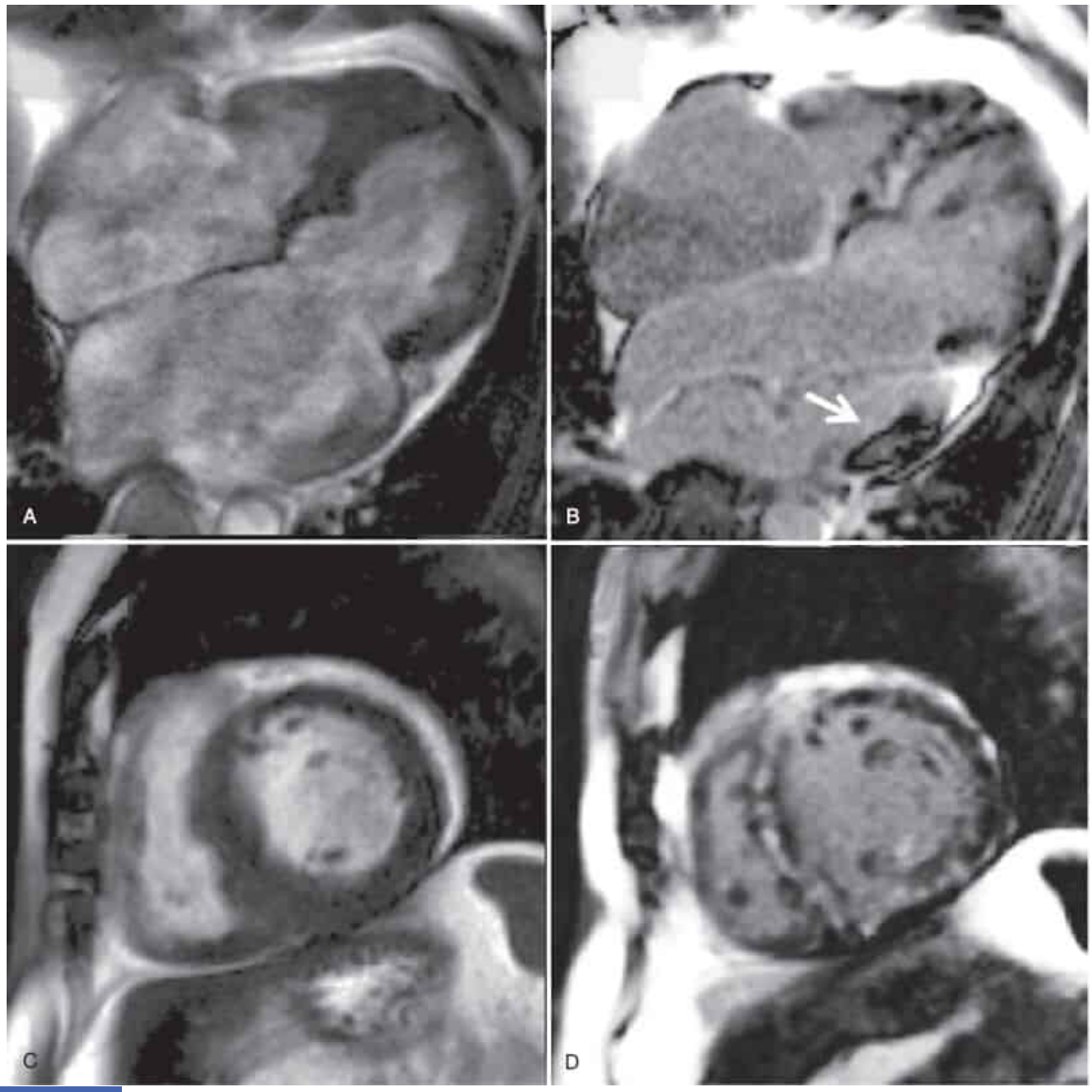


**E-FIGURA 54.4 Um homem de 50 anos e miocardiopatia hipertrófica em uma fase avançada (dilatada) da doença.** A fração de ejeção ventricular esquerda é de 35%, com fisiologia provavelmente restritiva, embora o paciente esteja em fibrilação atrial. Há dilatação ventricular esquerda, particularmente para a miocardiopatia hipertrófica e dilatação atrial grave (**A**, quadro diastólico). A espessura máxima da parede se mostrou reduzida em um acompanhamento recente (**C**, era de 23 mm e agora é de 18 mm). Há fibrose miocárdica não isquêmica extensa, estimada em 40% do miocárdio (**B**, **D**) e um trombo atrial esquerdo (*seta* em **B**).

Quando disponível, o teste de esforço cardiopulmonar com medidas da troca de gases pelo metabolismo fornece uma avaliação precisa e reprodutível da capacidade de realização de exercícios, que pode ser seguida de maneira seriada. O cateterismo cardíaco raramente é necessário para o diagnóstico ou para o manejo, mas ele pode ser indicado quando a avaliação das pressões intracardíacas é necessária para guiar as decisões terapêuticas (p. ex., em pacientes com regurgitação mitral grave) e para a exclusão de DAC coexistente em pacientes com dor torácica.

## Critérios diagnósticos

Uma espessura de parede maior do que dois desvios padrões acima da média, corrigida para idade, sexo e estatura, geralmente é aceita como diagnóstica. Em adultos, esse valor é tipicamente de 1,5 cm ou mais em

homens e de 1,3 cm ou mais em mulheres. Quando existem outras causas de HVE, como hipertensão arterial sistêmica ou estenose aórtica de longa data, o diagnóstico da MCH pode ser problemático. Entretanto, a hipertrofia secundária a outras causas raramente excede 1,8 cm. A hipertrofia em atletas altamente treinados em geral é menor do que 1,6 cm em homens e do que 1,4 cm em mulheres e tipicamente ocorre em associação a um aumento na dimensão diastólica final ventricular esquerda e do débito sistólico. Um traçado de ECG mostrando alterações nas ondas Q ou na repolarização inferolateral em um atleta favorece o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica.

**Tabela 54.2 Critérios diagnósticos para miocardiopatia hipertrófica em parentes de primeiro grau de pacientes afetados.***

| CRITÉRIOS PRINCIPAIS | CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS |
|---|---|
| **ECOCARDIOGRAFIA** | |
| Espessura da parede ventricular esquerda ≥ 13 mm no septo anterior ou na parede posterior ou ≥ 15 mm no septo posterior ou na parede livre | Espessura da parede ventricular esquerda de 12 mm no septo anterior ou na parede posterior ou de 14 mm no septo posterior ou na parede livre |
| MSA significativo da valva mitral (contato septo-válvula) | MSA moderado da valva mitral (sem contato entre a válvula da valva mitral e o septo) |
| | Válvulas redundantes da valva mitral |
| **ELETROCARDIOGRAFIA** | |
| Hipertrofia ventricular esquerda com mudanças na repolarização (Romhilt e Estes) | Bloqueio completo de ramo ou defeitos (pequenos) de condução interventricular (nas derivações ventriculares esquerdas) |
| Inversão da onda T nas derivações I e aVL (≥ 3 mm com uma diferença ≥ 30° no eixo da onda QRS-T), $V_3$-$V_6$ (≥ 3 mm) ou II, III e aVF (≥ 5 mm) | Mudanças menores de repolarização nas derivações ventriculares esquerdas |
| | Onda S profunda na derivação $V_2$ (> 25 mm) |
| Ondas Q anormais (> 40 ms ou > 25% da onda R) em pelo menos duas derivações entre II, III e aVF (na ausência de hemibloqueio anterior esquerdo) e $V_1$-$V_4$; ou I, aVL, $V_5$-$V_6$ | Dor torácica, dispneia ou síncope sem explicação |

*O diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica em parentes em primeiro grau de pacientes com a doença se baseia em um critério principal, dois critérios ecocardiográficos secundários ou um critério ecocardiográfico secundário associado a dois critérios eletrocardiográficos secundários.

aVF = derivação de voltagem aumentada unipolar no pé esquerdo; aVL = derivação de voltagem aumentada unipolar no braço esquerdo; MSA = movimento sistólico anterior. (Modificada de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, et al. Experience in clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1997;77:130-132.)

Dada a probabilidade de 50% da doença em parentes em primeiro grau de um paciente com MCH, critérios diagnósticos modificados (Tabela 54.2) consideram a alta probabilidade de que seus achados ecocardiográficos ou eletrocardiográficos não explicados de outra maneira reflitam a expressão incompleta da doença, com os riscos correspondentes de complicações e de passar o gene para os filhos.

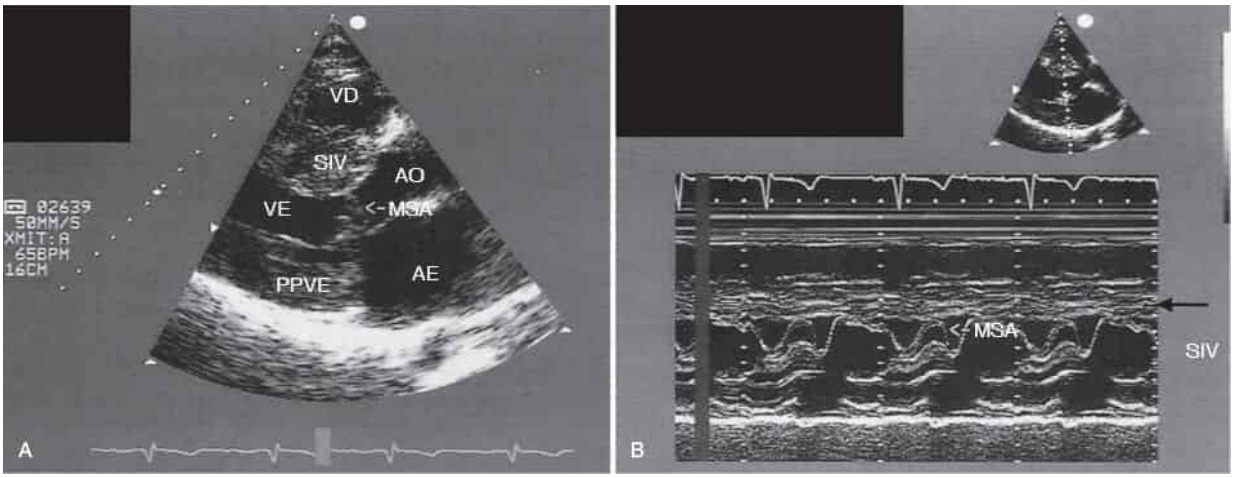


**FIGURA 54.2** **Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva. A.** A vista bidimensional do eixo longo paraesternal mostra as câmaras cardíacas. A parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) está espessada e a anomalia mais característica é a hipertrofia do septo interventricular (SIV). Outra característica marcante é o efeito Venturi: conforme o sangue deixa o ventrículo esquerdo (VE), ele suga o folheto anterior da valva mitral para a frente, um fenômeno chamado de movimento sistólico anterior (MSA). **B.** Esse fenômeno é mostrado mais claramente no eixo longo paraesternal no ecocardiograma em modo M. O espessamento massivo do septo também é óbvio na imagem do modo M (SIV). AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## TRATAMENTO

O manejo clínico é baseado principalmente nos sintomas (Figura 54.3).[4,5,5b] As exceções incluem terapias específicas para as doenças de armazenamento lisossomal, como a doença de Pompe (Capítulo 196) e a doença de Fabry (e-Figura 54.5; Capítulo 197); além da ataxia de Friedreich (Capítulo 393). O tratamento do restante dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica foca no aconselhamento dos familiares, no manejo dos sintomas, no aconselhamento a respeito do estilo de vida, especialmente em relação ao exercício,[A1] e nas complicações relacionadas com a doença.

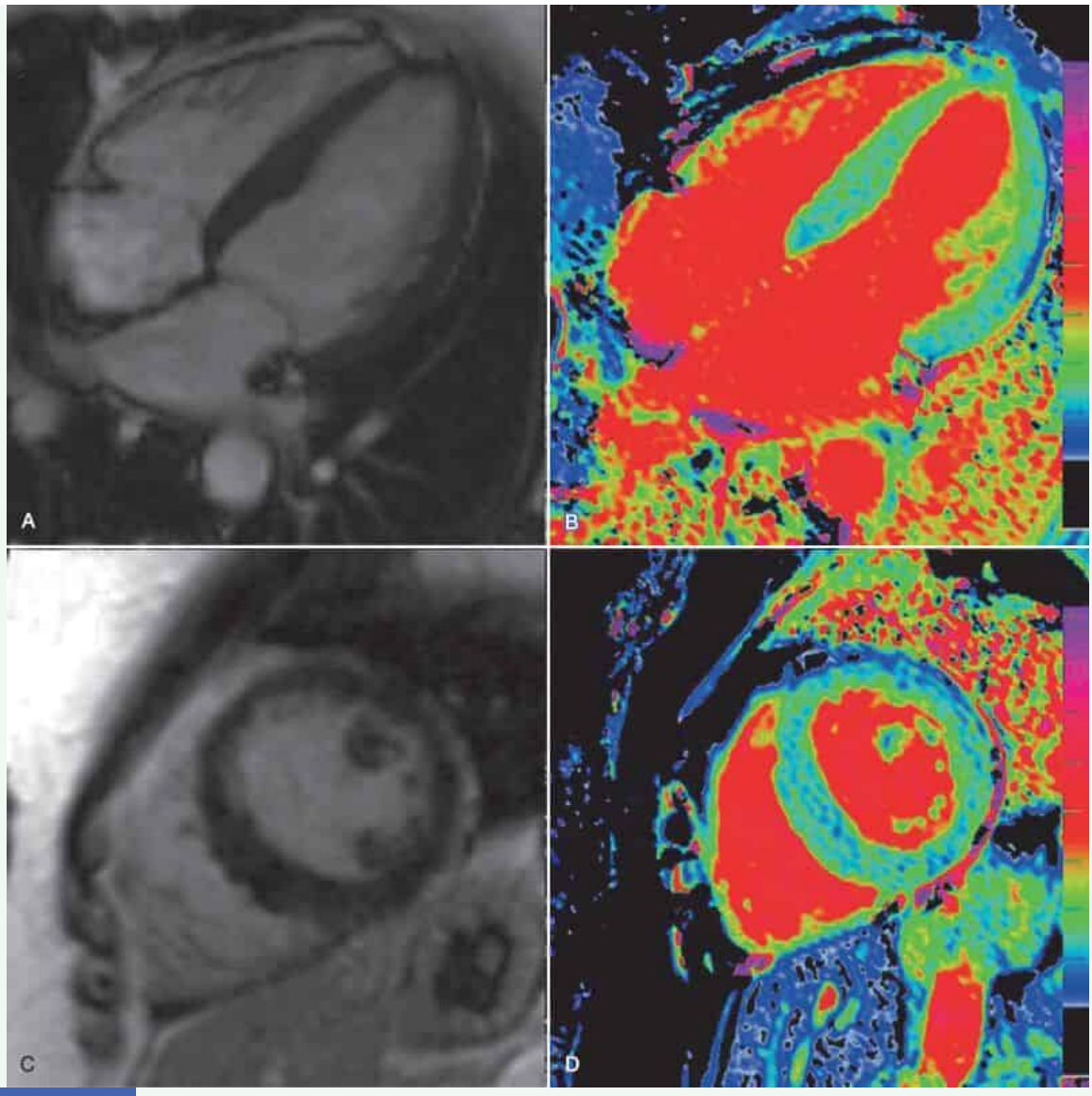


**E-FIGURA 54.5 Um homem de 38 anos com doença de Fabry e envolvimento cardíaco.** A imagem de ressonância magnética mostra hipertrofia leve nas visões de quatro câmaras (**A**) e diastólica final do eixo curto (**C**). O mapa de T1 sem contraste mostra áreas azuis (redução de T1) circunferenciais nos segmentos basais (**B**, **D**). Esse achado é concordante com o acúmulo de glicoesfingolipídios nos miocardiócitos. Esse caso não apresenta T1 elevado na parede inferolateral basal (em muitos pacientes, o sinal vermelho que indica fibrose nessa escala de cor é observado nessa região em uma área que corresponde à cicatriz após o uso de contraste).

## Avaliação familiar

Todos os pacientes com miocardiopatia hipertrófica devem ser aconselhados a respeito das implicações do diagnóstico para seus familiares. A análise cuidadosa do heredograma pode ser tranquilizadora para os familiares que não correm risco de desenvolver a doença. Para aqueles em risco, as diretrizes atuais recomendam a avaliação com um ECG de 12 derivações e um ecocardiograma em intervalos de 12 a 18 meses, geralmente começando aos 12 anos (a menos que haja história familiar “maligna” de morte súbita prematura, que a criança seja sintomática ou um atleta competitivo ou, ainda, que exista uma suspeita clínica de HVE) até que sejam alcançados o crescimento e a maturação totais (geralmente por volta dos 18 aos 21 anos). A partir de então, se não houver sinais de expressão da doença,

recomenda-se o rastreamento em intervalos de aproximadamente 5 anos porque o início da HVE pode ser retardado até idades avançadas em algumas famílias. Critérios diagnósticos modificados (Tabela 54.2) consideram a alta probabilidade de que anomalias eletrocardiográficas e ecocardiográficas sem outra explicação nos familiares em primeiro grau do paciente reflitam uma expressão incompleta da doença.

Quando disponíveis, os exames genéticos podem identificar a mutação causadora da doença em um caso índice e, assim, possibilitar o diagnóstico pré-sintomático dos familiares. Sempre que os exames genéticos forem considerados, os indivíduos devem ser informados a respeito do objetivo do teste, do modo mais provável de herança e dos potenciais riscos e limitações da testagem genética.

## Manejo dos sintomas

### Terapia clínica

As opções para pacientes *sem* gradientes na via de saída no ventrículo esquerdo são limitadas predominantemente à terapia farmacológica. O uso de betabloqueadores melhora a dor torácica e a dispneia. A dose (começando com uma dose equivalente a 120 mg/dia de propranolol) deve ser titulada para alcançar uma frequência cardíaca desejada de 50 a 70 bpm durante o repouso e de 130 a 140 bpm no pico de exercício. Os antagonistas de cálcio, como verapamil (começando com uma dose de 120 mg/dia) e diltiazem (começando com uma dose de 180 mg/dia) são alternativas úteis, particularmente para pacientes com dor torácica refratária, porém podem ser necessárias doses elevadas (p. ex., verapamil > 480 mg/dia, diltiazem > 360 mg/dia). Em pacientes com dispneia paroxística noturna e sem evidências de obstrução da via de saída ventricular, um mecanismo transitório como isquemia do miocárdio ou arritmia pode estar implicado, embora as investigações em geral não consigam identificar a causa precisa. Esses pacientes, bem como aqueles com pressões pulmonares cronicamente elevadas, podem precisar de diuréticos (p. ex., furosemida, entre 20 e 40 mg VO conforme necessário, seguida por 20 mg/dia, se necessário). A dose e a duração da terapia com diurético devem ser minimizadas porque o uso indiscriminado desses fármacos pode ser perigoso, particularmente em pacientes com disfunção diastólica grave ou obstrução lábil.

Em pacientes com sintomas causados por obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, o principal objetivo do tratamento é reduzir o gradiente na via de saída. As opções tradicionais incluem fármacos inotrópicos negativos, cirurgia, estimulação elétrica sequencial atrioventricular e ablação alcoólica percutânea do septo interventricular. Aproximadamente 60 a 70% dos pacientes melhoram com o uso de betabloqueadores, embora frequentemente sejam necessárias doses elevadas (o equivalente a 480 mg/dia de propranolol) e os efeitos colaterais frequentemente sejam limitantes. Quando apenas a administração de betabloqueadores não for efetiva, disopiramida, titulada até a dose máxima tolerada (em geral entre 400 e 600 mg/dia), pode ser efetiva em até dois terços dos pacientes, mas os efeitos colaterais relacionados às suas ações anticolinérgicas (p. ex., olhos e boca secos, retenção urinária) limitam seu uso. A disopiramida deve ser administrada concomitantemente a uma dose pequena ou média de betabloqueador (p. ex., propranolol, 120 a 240 mg/dia), o que reduz a frequência cardíaca e retarda a condução nodal atrioventricular rápida, se ocorrerem arritmias supraventriculares. Em pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo que estejam utilizando betabloqueador e disopiramida, devem ser evitados outros fármacos antiarrítmicos que alterem a repolarização (p. ex., sotalol ou amiodarona) por causa do potencial efeito pró-arrítmico. Em pacientes com gradientes na via de saída, o verapamil pode ser efetivo, mas é necessário cuidado em pacientes com obstrução grave ou com pressão pulmonar elevada. Uma nova e promissora abordagem é o mavacanten, que é uma pequena molécula inibidora da miosina cardíaca. Esse agente (em doses tão baixas quanto 5

mg/dia VO) consegue reduzir a obstrução melhora a capacidade física e a qualidade de vida. A1b,A1c Dados preliminares sugerem efeitos benéficos em pacientes com miocardiopatia hipertrófica não obstrutiva.[5c] Foi aprovado pela FDA em 2022.

A losartana (100 mg/dia) é segura, mas não apresenta benefícios em termos de desempenho miocárdico ou de progressão da doença.[A2] Da mesma forma, a ranolazina (1.000 mg 2 vezes/dia) é segura para a redução da ectopia ventricular, mas ela não altera o desempenho de exercícios, os níveis plasmáticos de peptídio natriurético cerebral, a função diastólica ou a qualidade de vida.[A3] Uma pequena molécula experimental inibidora da contratilidade sarcomérica pode suprimir a MCH em camundongos, mas não existe esse tipo de terapia disponível atualmente para seres humanos.

**Terapia intervencionista**

A cirurgia deve ser considerada em pacientes com obstrução significativa da via de saída (gradiente > 50 mmHg) cujos sintomas sejam refratários à terapia médica.[6] O procedimento cirúrgico realizado mais comumente, a miectomia do septo interventricular, abole ou reduz substancialmente o gradiente em 95% dos casos, reduz a regurgitação mitral e melhora a capacidade de realização de exercícios e os sintomas. A cirurgia deve ser realizada em um centro especializado, cuja taxa de mortalidade deve ser menor do que 1% para a miectomia isolada. As principais complicações (bloqueio atrioventricular, defeitos no septo ventricular) são incomuns (2 a 5%). Como são necessários procedimentos concomitantes (p. ex., reparo ou substituição da valva mitral, enxerto coronariano) ou quando existirem outras comorbidades significativas, as taxas de mortalidade no período peroperatório são mais elevadas (4 a 5%).

Em centros especializados, a injeção seletiva de álcool em um ramo perfurador septal da artéria coronária descendente anterior esquerda para a geração de uma cicatriz septal localizada gera resultados semelhantes à cirurgia. A principal complicação não fatal é um bloqueio atrioventricular que requer o uso de marca-passo em 5 a 20% dos pacientes.

O uso de marca-passo de câmara dupla com um pequeno atraso atrioventricular programado para produzir pré-excitação máxima mantendo o transporte atrial efetivo pode reduzir o gradiente na via de saída entre 30 e 50%, mas isso fornece pouca melhora objetiva na capacidade de realização de exercícios para a maior parte dos pacientes. Os desfechos (redução do gradiente, melhora dos sintomas) são melhores em pacientes mais velhos, com septos angulados e com hipertrofia localizada na porção superior do septo.

**Arritmia supraventricular**

A fibrilação atrial na MCH está associada a um risco elevado de embolismo sistêmico, de modo que a anticoagulação (razão normalizada internacional na faixa de 2,0 a 3,0) deve ser considerada para todos os pacientes com fibrilação atrial paroxística ou sustentada (Capítulo 58). O tratamento com doses baixas de amiodarona, 1.000 a 1.400 mg/semana, é efetivo para a manutenção do ritmo sinusal e para o controle da resposta ventricular durante episódios de fibrilação. A adição de uma dose baixa de betabloqueador, verapamil ou diltiazem pode ser necessária para o controle da frequência. Efeitos colaterais sérios com o uso de doses baixas de amiodarona são incomuns. Os betabloqueadores, particularmente aqueles com ação de classe III (p. ex., sotalol), são alternativas menos eficientes. Geralmente, os princípios para o manejo da fibrilação atrial em pacientes com MCH são semelhantes aos de outras condições (Capítulo 58), com a observação de que o limiar para o uso de anticoagulante deve ser baixo por causa do risco significativo de embolismo.

**Prevenção da morte súbita**

O risco global de morte súbita em crianças e adultos com MCH é de aproximadamente 0,5 a 1% por ano, mas uma minoria de indivíduos corre risco muito mais elevado de arritmia ventricular e morte súbita. O preditor mais poderoso para a morte súbita cardíaca na miocardiopatia hipertrófica é o relato de parada cardíaca prévia. Em pacientes com esse tipo de relato, os marcadores mais úteis de risco são história familiar de morte súbita cardíaca prematura (< 40 anos), síncope sem explicação (não relacionada a mecanismos neurocardiogênicos), resposta hipotensiva ou sem aumento da pressão arterial ao realizar exercício na posição ortostática, taquicardia ventricular não sustentada durante o monitoramento ambulatorial por ECG ou durante o exercício e HVE grave ao ecocardiograma (definida como espessura máxima da parede ventricular esquerda maior ou igual a 30 mm). O modelo de predição do risco clínico de morte súbita (disponível *online* em http://www.hcmrisk.org/) pode estimar o risco absoluto de morte súbita em 5 anos para um paciente. Pacientes com uma taxa de mortalidade anual de 4 a 6%, com base no preditor de risco *online* ou na presença de dois ou mais desses marcadores, devem ser considerados para o uso de um cardiodesfibrilador implantável (CDI) (Capítulo 60). Todos os pacientes com miocardiopatia hipertrófica devem ser aconselhados a evitar esportes competitivos e esforço físico intenso. Não há justificativa para o uso de CDI em pacientes sem outros fatores de risco. Para os pacientes com um fator de risco, as decisões sobre o uso de CDI devem ser individualizadas com base na idade do paciente, na gravidade da doença e no nível de risco aceitável pelo paciente.

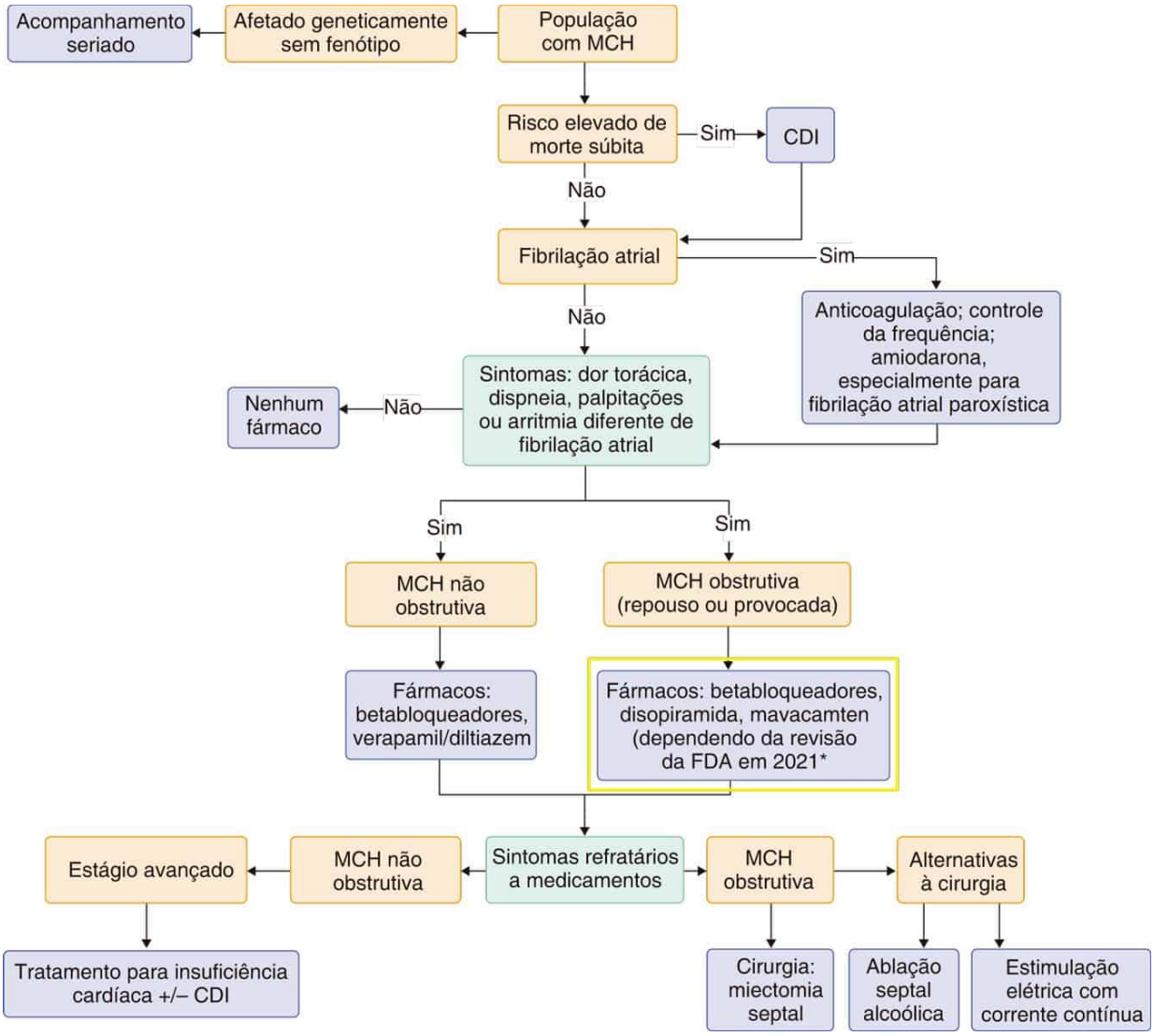


**FIGURA 54.3 Abordagem para o manejo da miocardiopatia hipertrófica (MCH).** CD = câmara dupla; CDI = Cardioversor-desfibrilador implantável. (Modificada de Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-1713.) * N.R.T.: Em 28 de abril de 2022 A Bristol Myers Squibb anunciou a aprovação da FDA desse fármaco para tratamento de MCH obstrutivas das classes II e II.

## PROGNÓSTICO

A evolução da maioria dos pacientes com MCH é estável e benigna, com risco baixo de eventos adversos e uma sobrevida semelhante à população normal corrigida para idade e sexo, mas muitos experimentam sintomas progressivos causados por arritmia atrial e deterioração gradual na função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo. Com as terapias modernas, a taxa de mortalidade relacionada especificamente com a miocardiopatia hipertrófica é de 0,53% por ano, com taxas de sobrevida relacionadas à miocardiopatia em 5 e 10 anos de 98 e 94%, respectivamente.[7] A incidência anual de acidente vascular encefálico (AVE) varia de 0,56 a 0,8% por ano, chegando a 1,9% em pacientes com mais de 60 anos e 23% desses AVE são fatais. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca sistólica grave está associado a prognóstico ruim, com uma

taxa de mortalidade global de até 11% por ano. A incidência de endocardite infecciosa é de 1,4 para cada 1.000 pessoas/ano, mas é de 3,8 para cada 1.000 pessoas/ano em pacientes com obstrução.

## Miocardite

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A miocardite, que é um processo inflamatório envolvendo o miocárdio, pode ser causada por infecções, danos mediados pelo sistema imune ou toxinas (Tabela 54.3). A incidência e a prevalência da miocardite são difíceis de estimar porque a apresentação clínica varia desde anomalias eletrocardiográficas assintomáticas até o colapso hemodinâmico e a morte súbita. As estimativas populacionais da prevalência da miocardite variam de 1 a cada 100.000 até 1 a cada 10.000 indivíduos, enquanto estudos *post mortem* relatam o achado de miocardite em até 12% das vítimas jovens de morte súbita cardíaca. Miocardite também pode ser a manifestação clínica inicial da fase inflamatória de uma miocardiopatia arritmogênica.

Em todo o planeta, a miocardite infecciosa mais comum é a da doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário endêmico de áreas rurais das Américas Central e do Sul (Capítulo 326).[8] No mundo ocidental, a miocardite viral é a causa mais frequente de doença cardíaca inflamatória. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 360) está associada à miocardite linfocítica e é um preditor forte de um prognóstico ruim. A COVID-19 (Capítulo 342A) provoca elevação dos níveis de troponina em uma minoria substancial de pacientes.[8b] A vacina contra varíola (Capítulo 15) pode causar miopericardite, com uma incidência relatada de 7,8 casos para cada 100.000 vacinas administradas. Outras miocardites raras incluem a miocardite de células gigantes, a miocardite como complicação de distúrbios autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), abuso de cocaína (Capítulo 31) e como complicação da combinação de terapias com inibidores do *checkpoint* imunológico (Capítulo 169).[9]

### BIOPATOLOGIA

A miocardite é definida histologicamente por lesões aos miocardiócitos, com degeneração ou necrose, e infiltrado inflamatório que não é causado por isquemia. São reconhecidos quatro padrões: a *miocardite ativa*, com degeneração ou necrose de miocardiócitos e um infiltrado celular definido com ou sem fibrose; a *miocardite limítrofe*, com um infiltrado celular definido, mas sem evidências de lesão às células do miocárdio; a *miocardite persistente*, com miocardite ativa em biopsias seriadas e a *miocardite resolvida*, caraterizada pela diminuição ou ausência de infiltrado e com evidência de cicatrização do tecido conjuntivo em biopsias seriadas. Apesar de seu amplo uso, os chamados critérios de Dallas têm especificidade e sensibilidade baixas, com rendimento diagnóstico de 10 a 20% em alguns casos. Portanto, são utilizadas técnicas mais modernas de virologia em conjunto com a microscopia óptica convencional, incluindo o uso de reação da cadeia da polimerase do tipo *nested* ou reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa a partir de RNA ou de DNA extraídos de amostras de biopsia endomiocárdica em conjunto com marcações imuno-histoquímicas para a identificação de subtipos de linfócitos infiltrantes e de padrões de expressão anormal de moléculas de adesão celular nas células intersticiais ou endoteliais.

| Tabela 54.3 | Causas de miocardite. |
|---|---|
| **INFECÇÃO** | |
| **Viral** | |
| Vírus Coxsackie, vírus da imunodeficiência humana, vírus ECHO (vírus órfãos humanos citopáticos entéricos), adenovírus, vírus influenza, vírus do sarampo, vírus da caxumba, parvovírus, poliovírus, vírus da rubéola, vírus varicela-zóster, herpes-vírus simples (HSV), | |

citomegalovírus (CMV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da raiva, vírus sincicial respiratório, vírus vacinais, vírus da dengue, vírus da febre amarela

**Protozoário**

*Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*

**Bácterias**

*Brucella, Corynebacterium diphtheriae, Salmonella, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis* (meningococo)*, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus, Mycobacterium, Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)*, Vibrio cholerae*

**Espiroquetas**

*Treponema pallidum, Borrelia, Leptospira*

**Fungos**

*Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Actinomyces, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides*

**Riquétsias**

*Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi*

**Parasitária**

*Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium*

**DISTÚRBIOS IMUNOMEDIADOS**

**Aloantígenos**

Rejeição de transplante cardíaco

**Autoantígenos**

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (chamada anteriormente de síndrome Churg-Strauss), doença celíaca, doença de Whipple, miocardite de células gigantes, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, sarcoidose, esclerodermia, polimiosite, púrpura trombocitopênica

**Alergênios (fármacos)**

Penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, metildopa, estreptomicina, antidepressivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, dobutamina, indometacina

**CAUSAS TÓXICAS**

**Fármacos/drogas**

Antraciclinas, catecolaminas, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluoruracila, trastuzumabe, interferona, interleucina-2

**Agentes físicos**

Choque elétrico, radiação, hiperpirexia

| Metais pesados |
| --- |
| Cobre, ferro, chumbo |
| **Outros** |
| Arsênico, picada de cobra, picada de escorpião, ferrão de besouro, picada de aranha, fósforo, monóxido de carbono |
| **DISTÚRBIOS GENÉTICOS** |
| Miocardiopatias hereditárias com patogênese mediada pelo sistema imune (miocardiopatias ventricular direita e dilatada) |

### Miocardite viral

A maior parte dos dados sobre a patologia da miocardite viral é proveniente de modelos murinos. Inicialmente, ocorre invasão direta do miocárdio pelos vírus cardiotrópicos, que entram no miocardiócito por endocitose mediada por receptor. O genoma viral, que é traduzido intracelularmente para a produção de proteínas virais ou é incorporado ao genoma da célula hospedeira, pode contribuir para a disfunção dos miócitos pela clivagem da distrofina. Na segunda fase, a ativação do sistema imune do hospedeiro, incluindo o recrutamento de células *natural killer* e macrófagos, aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 e fator de necrose tumoral. A ativação dos linfócitos T $CD4^+$ promove a expansão clonal dos linfócitos B, resultando em dano adicional às células miocárdicas, inflamação e produção de anticorpos circulantes contra o coração, direcionados contra proteínas contráteis, estruturais ou mitocondriais do coração. Essa resposta autoimune pode causar um remodelamento ventricular a longo prazo por causa dos efeitos diretos sobre os componentes da estrutura miocárdica ou de alterações na matriz extracelular.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Alguns pacientes relatam sintomas prodrômicos de viremia, incluindo febre, mialgia, coriza e gastrenterite, mas muitos indivíduos com miocardite são assintomáticos e manifestam apenas alterações eletrocardiográficas transitórias, como alterações inespecíficas no segmento ST e na onda T, ondas Q patológicas e baixa voltagem do complexo QRS. Apresentações menos comuns incluem infarto agudo do miocárdio (IAM) com artérias coronárias angiograficamente normais (Capítulo 64), bloqueio atrioventricular (Capítulo 58) e arritmias ventriculares (Capítulo 59). Pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda podem apresentar sintomas e sinais de choque cardiogênico fulminante (Capítulo 99), com colapso cardiovascular agudo. Em alguns casos, a morte súbita cardíaca é a primeira apresentação.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da miocardite exige um alto grau de suspeita porque pode mimetizar outras condições comuns. Não existem alterações típicas no ecocardiograma, mas pode existir comprometimento do desempenho sistólico ventricular direito ou esquerdo (com ou sem dilatação ventricular), anomalias regionais no movimento da parede, trombos ventriculares esquerdos (ou direitos), comprometimento diastólico e efusões (derrames) pericárdicas. A RM consegue detectar a inflamação miocárdica e a lesão aos miocardiócitos, com edema pericelular e celular.

Exames de sangue de rotina, como o hemograma e a velocidade de hemossedimentação (VHS), em geral não são úteis. Os marcadores séricos de lesão miocárdica, como troponinas T e I, podem estar elevados, mas a miocardite pode ser demonstrada por biopsia mesmo na ausência de aumento nos níveis

séricos de troponina. A creatinoquinase e a sua isoforma cardíaca CK-MB são menos sensíveis e específicas do que a troponina. Níveis elevados de autoanticorpos contra proteínas miocárdicas (como miosina e a proteína translocadora do nucleotídio adenina) são biomarcadores da miocardite autoimune e estão correlacionados com a piora progressiva da função ventricular.

A RM contrastada (gadolínio) pode mostrar evidências de miocardite (Figura 54.4), mas o cateterismo cardíaco com biopsia do endomiocárdio ventricular direito ainda é o "padrão-ouro" para o diagnóstico. Nos EUA, as biopsias geralmente são reservadas para pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao manejo padrão, características sugestivas de doença sistêmica (p. ex., doença do tecido conjuntivo [Capítulo 244], amiloidose [Capítulo 179], hemocromatose [Capítulo 201] e sarcoidose [Capítulo 89]) ou com suspeita de miocardite das células gigantes por causa de insuficiência cardíaca recente associada a taquiarritmias ou a doença de condução. Comparativamente, uma diretriz europeia recomenda que a biopsia endomiocárdica alcance um diagnóstico etiológico e oriente novas opções terapêuticas em potencial em pacientes com "suspeita clínica de miocardite" apesar da ausência de dados definitivos que sustentem essa recomendação.

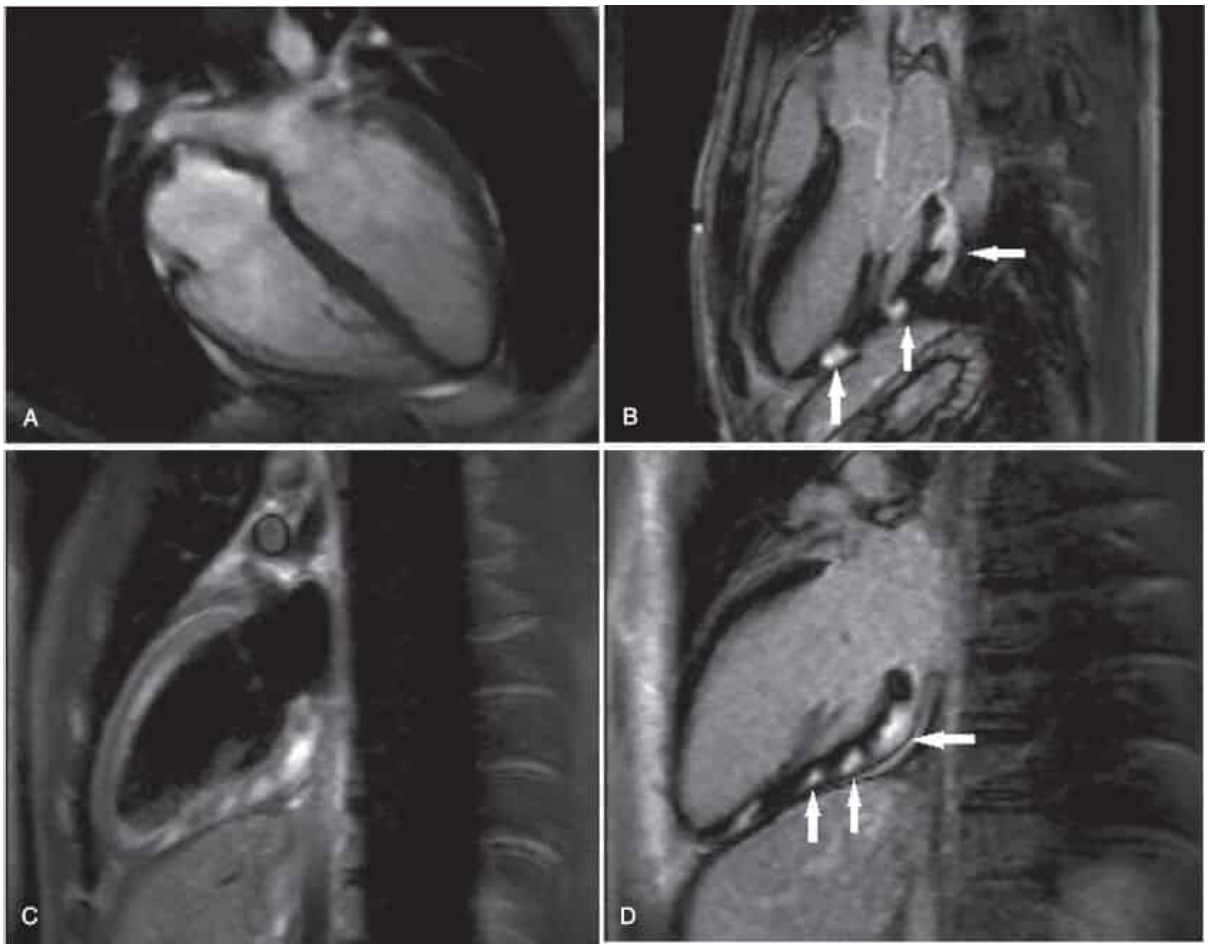


**FIGURA 54.4 Um rapaz de 17 anos e miocardite aguda aparente.** A vista diastólica final das quatro câmaras (**A**) mostra um ventrículo esquerdo levemente dilatado. Existe um aumento tardio de gadolínio em porções das paredes inferior e lateral (**B**, **D**, *setas*). É observado edema na imagem T1 (**C**), em que ocorre um aumento tardio extenso. O diagnóstico diferencial dessas imagens também inclui a miocardite sarcoide e das células gigantes.

## Causas específicas

A suspeita de miocardite viral pode ocorrer a partir do quadro clínico de febre recente, frequentemente com mialgias proeminentes, seguida por dor torácica semelhante à angina, dispneia ou arritmias. Os níveis elevados de troponina sustentam o diagnóstico e títulos virais crescentes (para vírus Coxsackie, vírus ECHO, adenovírus ou vírus influenza) são consistentes com infecções recentes. A correlação com miocardite comprovada por biopsia é mais forte na infecção pelo HIV e na doença de Lyme (causada por espiroquetas pertencentes ao complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*). A miocardiopatia clínica ocorre entre 10 e 40% dos pacientes infectados com HIV por causa da infecção pelo HIV em si ou pela coinfecção por citomegalovírus (CMV).

A *miocardite de células gigantes*, que representa 10 a 20% dos casos de miocardite confirmados por biopsia, se manifesta por dor torácica de início rápido, febre e comprometimento hemodinâmico, frequentemente com taquicardia ventricular ou BAV. Quando as taquiarritmias ventriculares ou a insuficiência cardíaca progressiva são as principais características de suspeita clínica de miocardite, particularmente em um indivíduo jovem, recomenda-se a biopsia endomiocárdica para determinar se existe miocardite de células gigantes.

A *miocardite causada por toxoplasmose* (Capítulo 328), devido à ruptura intermitente de cistos no miocárdio, pode causar dor torácica atípica, arritmias, pericardite e sintomas de insuficiência cardíaca. O diagnóstico é realizado a partir dos títulos de anticorpos. A cardite de Lyme (Capítulo 305)[9b] se manifesta classicamente com anomalias no sistema de condução resultantes da infecção por *Borrelia burgdorferi*, que é diagnosticada por sorologia.

A *miocardite imunomediada* pode estar associada à polimiosite (Capítulo 253) ou ao lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), embora pericardite e vasculite coronariana sejam mais comuns. Reações de hipersensibilidade, especialmente a fármacos/drogas (Capítulo 239), podem causar miocardite, que está associada frequentemente à eosinofilia periférica e que pode ser confirmada por biopsia endomiocárdica.

## TRATAMENTO

O tratamento de primeira linha para miocardite é o de suporte com redução da pós-carga e diurese (Capítulo 53). Pacientes com miocardite aguda fulminante podem necessitar de suporte inotrópico, dispositivos de assistência mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (Capítulo 99). Após a estabilização inicial, os pacientes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca devem receber inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, betabloqueadores e anticoagulantes, de acordo com as diretrizes atuais (Capítulo 53). Pacientes com insuficiência cardíaca intratável ou em deterioração podem necessitar de transplante cardíaco (Capítulo 53).

O papel da imunossupressão não está claro. Em um ensaio randomizado e controlado com placebo com 111 adultos portadores de miocardite comprovada por biopsia, não houve diferença na mortalidade ou na função ventricular esquerda nos pacientes tratados com prednisolona em conjunto com ciclosporina ou azatioprina. Já em um ensaio randomizado com pacientes com expressão do complexo de histocompatibilidade principal nas amostras de biopsia endomiocárdica e que foram randomizados para receberem prednisolona (1 mg/kg/dia até uma dose de manutenção de 0,2 mg/kg/dia durante um total de 90 dias) e azatioprina (1 mg/kg/dia durante um total de 100 dias) ou um placebo, a fração de ejeção ventricular esquerda melhorou no grupo imunossuprimido, mas não foram observadas diferenças nas taxas de mortalidade, de transplante ou de re-hospitalização ao longo de um período de acompanhamento de 2 anos.[10] A imunossupressão parece ser benéfica para pacientes com miocardite de células gigantes e as recomendações atuais estendem a imunossupressão para outros tipos de miocardite comprovada por biopsia, negativa para agentes infecciosos e

mediada pelo sistema imunológico, incluindo a miocardite eosinofílica, a sarcoidose cardíaca e a miocardite linfocítica, refratária à terapia convencional para insuficiência cardíaca.[A4] O regime ótimo ainda deve ser determinado e a terapia com o uso intravenoso de imunoglobulina não é útil.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com miocardite aguda e insuficiência cardíaca leve ou sintomas sugestivos de isquemia ou infarto do miocárdio tipicamente melhoram em algumas semanas sem sequelas. Uma apresentação aguda de miocardite com insuficiência cardíaca avançada (fração de ejeção < 35%) pode se resolver, mas pode causar disfunção ventricular esquerda crônica (miocardiopatia dilatada) ou progredir para a morte ou transplante cardíaco. Os pacientes que se apresentam com miocardite fulminante aguda, por sua vez, podem ter um prognóstico excelente, com taxas de sobrevida maiores do que 90%. Entretanto, a miocardite viral comprovada por biopsia frequentemente está associada a mortalidade a longo prazo de quase 20% em 4,7 anos e a presença de disfunção biventricular na apresentação é o melhor preditor para a mortalidade por todas as causas. A miocardite das células gigantes em geral é fatal sem transplante cardíaco, mas pode ser estabilizada com um diagnóstico precoce e a introdução imediata de imunossupressão.[11,11b]

# Miocardiopatia dilatada

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A miocardiopatia dilatada é um distúrbio do músculo cardíaco definido pela dilatação e pelo prejuízo à função sistólica do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos, na ausência de DAC, de anomalias valvares ou de doença pericárdica. Nos adultos, a prevalência estimada é 1 em 250.[11c] Em crianças, a miocardiopatia dilatada é a miocardiopatia mais comum, contribuindo para até 58% dos casos. De maneira geral, homens e mulheres são afetados de maneira aproximadamente igual, exceto pela miocardiopatia dilatada associada a distúrbios neuromusculares ou a erros inatos do metabolismo, em que há predominância masculina porque algumas dessas condições apresentam herança ligada ao X.

## BIOPATOLOGIA

Várias condições estão associadas à miocardiopatia dilatada, incluindo distúrbios neuromusculares, erros inatos do metabolismo e síndromes envolvendo malformação. Na maior parte dos pacientes, não é identificada uma causa e a doença é chamada de miocardiopatia dilatada idiopática.

### Miocardiopatia dilatada genética

Entre 20 e 50% dos indivíduos afetados pela miocardiopatia dilatada têm evidências de doença familiar (e-Tabela 54.1).[12] A herança autossômica dominante, que contribui para 68% dos casos familiares, tem duas formas principais: a miocardiopatia dilatada isolada, que se manifesta como um quadro clínico de insuficiência cardíaca, e a miocardiopatia dilatada, em que uma arritmia associada (*i. e.*, fibrilação atrial, doença do sistema de condução, taquicardia ventricular ou fibrilação) em geral é a manifestação inicial. Essa última miocardiopatia, agora chamada de miocardiopatia arritmogênica, também pode resultar em insuficiência cardíaca ou estar associada à miopatia esquelética. Os genes implicados na miocardiopatia dilatada (MCD) com predominância de insuficiência cardíaca incluem genes de proteínas sarcoméricas e do citoesqueleto. Mutações que levam à falta de função do gene *TTN*, que codifica a proteína sarcomérica titina, ocorrem em aproximadamente 25% dos casos familiares de MCD e em 18% dos casos esporádicos. Os genes implicados na miocardiopatia arritmogênica incluem genes de proteínas do desmossomo, de filamento intermediário, do envelope nuclear e dos canais iônicos. Mutações no gene lamina A/C, que codifica uma proteína do envelope nuclear, causam arritmia atrial e ventricular e doença de condução

atrioventricular progressiva, que pode preceder o desenvolvimento da miocardiopatia dilatada. Deleções no gene da filamina C, que codifica uma importante proteína do filamento intermediário, provocam um fenótipo misto de miocardiopatia dilatada e miocardiopatia arritmogênica, tipicamente em arritmias ventriculares letais em adolescentes e adultos jovens e com insuficiência cardíaca subsequente em sobreviventes.

A herança ligada ao X contribui para 2 a 5% dos casos familiares de MCD. Distúrbios neuromusculares contribuem para 26% dos casos, sendo que 90% deles são as distrofias de Duchenne, Becker e Emery-Dreifuss (Capítulo 393). A miocardiopatia dilatada isolada ligada ao X, também causada por mutações no gene da distrofina, é caracterizada pelo aumento sérico das isoformas musculares de creatinoquinase, mas não resulta em sinais ou sintomas clínicos de distrofia muscular esquelética.

### Miocardiopatia dilatada adquirida

As causas comuns adquiridas de miocardiopatia dilatada incluem miocardite infecciosa, quimioterapia (Capítulo 169), radioterapia (Capítulo 17), álcool etílico (Capítulo 30), cocaína (Capítulo 31), deficiências nutricionais (Capítulo 203), sobrecarga de ferro (Capítulo 201), distúrbios inflamatórios e autoimunes (Capítulos 250 e 254), endocrinopatias (Capítulo 213) e gravidez (Capítulo 226). A miocardiopatia mediada por taquicardia (taquimiocardiopatia) é rara e em geral é revertida uma vez que a taquicardia seja controlada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas e sinais associados à miocardiopatia dilatada dependem da díade do paciente e do grau de disfunção ventricular esquerda. Embora a primeira apresentação possa ser morte súbita ou um evento tromboembólico, a maior parte dos pacientes apresenta sintomas de aumento da pressão venosa pulmonar ou baixo débito cardíaco (Capítulo 52), que podem ser agudos e, algumas vezes, precipitados por doenças ou arritmias intercorrentes, ou podem ser crônicos. A miocardiopatia dilatada tem sido cada vez mais diagnosticada em indivíduos assintomáticos durante o rastreamento familiar.

Os adultos inicialmente apresentam tolerância reduzida ao exercício e dispneia ao esforço. Com a piora da função ventricular esquerda, os pacientes podem desenvolver dispneia durante o repouso, ortopneia, DPN, edema periférico e ascite. Os sintomas relacionados à isquemia mesentérica, como dor abdominal após as refeições, náuseas, vômitos e anorexia podem ser dominantes, especialmente em crianças. Os sintomas arrítmicos, como palpitações, pré-síncope e síncope podem ocorrer em qualquer idade.

Com o aumento da idade, as características do baixo débito cardíaco incluem taquicardia sinusal, pulsos periféricos fracos e hipotensão. A pressão venosa jugular pode estar elevada e o impulso apical pode estar deslocado. O edema periférico, a hepatomegalia e a ascite são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca. A ausculta do tórax tipicamente revela crepitações basais. A ausculta cardíaca pode revelar uma terceira bulha cardíaca ($B_3$) (e, algumas vezes, uma quarta bulha cardíaca). Em pacientes com regurgitação mitral funcional, pode ser escutado um sopro pansistólico no ápice que irradia para a axila, mas frequentemente nenhum sopro é auscultado, mesmo quando existir incompetência da valva mitral, especialmente se o débito cardíaco for muito baixo.

## DIAGNÓSTICO

O ECG pode estar normal, mas tipicamente ele apresenta taquicardia sinusal, mudanças inespecíficas do segmento ST e na onda T (mais comumente nas derivações inferior e lateral), aumento atrial e critérios de voltagem para hipertrofia ventricular. O bloqueio atrioventricular (BAV) aumenta a possibilidade de mutações no gene lamina A/C. São comuns arritmias supraventriculares e ventriculares. A radiografia do tórax em geral é anormal, com um aumento da razão cardiotorácica (> 0,5), refletindo a dilatação do átrio e

do ventrículo esquerdos. Pacientes com edema pulmonar apresentam acentuação da trama vascular pulmonar e efusão (derrame) pleural.

No ecocardiograma, o achado de dimensões ventriculares diastólicas finais maiores do que dois desvios-padrões em relação à média corrigida pela área da superfície corporal (ou maior do que 112% da dimensão prevista) e de frações de encurtamento menores do que 25% é suficiente para a realização do diagnóstico. Outras características comuns incluem regurgitação funcional das valvas mitral e tricúspide e anomalias na função diastólica ventricular esquerda. A RM pode revelar áreas de fibrose miocárdica (e-Figura 54.6).

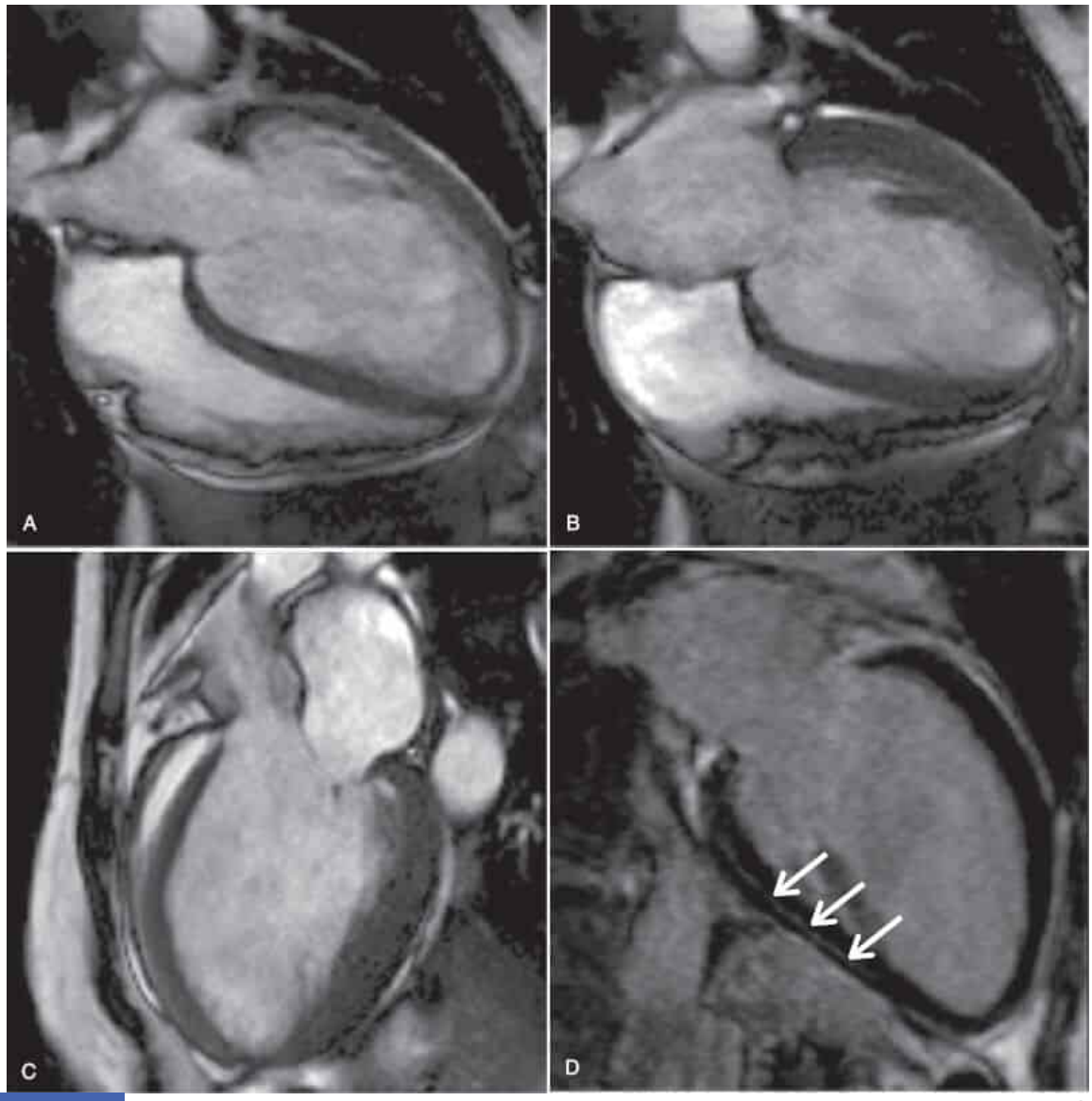


**E-FIGURA 54.6 Uma paciente de 45 anos e miocardiopatia dilatada, bloqueio do ramo esquerdo e insuficiência cardíaca.** A fração de ejeção ventricular esquerda é de 27% e o ventrículo esquerdo está substancialmente dilatado (volume diastólico de 288 m*ℓ*; **A**, quadro diastólico; **B**, **C**, quadros sistólicos). Há um anel de realce tardio por gadolínio na porção média do miocárdio na parede inferior (*setas* em **D**).

Outros testes recomendados (Tabela 54.4) incluem hemograma completo e provas das funções renal, tireoidiana e hepática. Os níveis séricos de creatinoquinase devem ser medidos em todos os pacientes com miocardiopatia dilatada porque isso pode fornecer indícios etiológicos importantes. Por exemplo, a

miocardiopatia dilatada ligada à distrofina foi diagnosticada em até 8% dos homens com miocardiopatia dilatada e deve ser considerada em homens com níveis séricos elevados de creatinoquinase e história familiar ligada ao X. Outros biomarcadores cardíacos, como troponina I e troponina T, podem estar elevados. Os níveis plasmáticos de peptídio natriurético do tipo B predizem a sobrevida, as taxas de hospitalização e a indicação para transplante cardíaco. O teste de esforço limitado pelos sintomas, combinado com a análise dos gases respiratórios, é uma técnica útil para determinar a limitação funcional e a progressão da doença em pacientes com miocardiopatia dilatada estável.

O cateterismo cardíaco raramente é necessário, exceto talvez para descartar a possibilidade de DAC grave ou para fornecer informações mais acuradas sobre uma possível valvopatia cardíaca. A biopsia endomiocárdica pode ser diagnóstica para a miocardite e para alguns distúrbios metabólicos ou mitocondriais, mas raramente ela é aconselhável. A avaliação hemodinâmica das pressões diastólica final do ventrículo esquerdo e da artéria pulmonar pode ser útil antes do transplante.

| Tabela 54.4 | Avaliação laboratorial para miocardiopatia. |
|---|---|
| **AVALIAÇÃO CLÍNICA** | |
| Anamnese e exame físico para a identificação de distúrbios cardíacos e não cardíacos* | |
| Avaliação da capacidade de realizar atividades rotineiras e desejadas* | |
| Avaliação da volemia* | |
| **AVALIAÇÃO LABORATORIAL** | |
| Eletrocardiograma* | |
| Radiografia do tórax* | |
| Ecocardiograma bidimensional com Doppler* | |
| Exame de sangue | |
| Níveis séricos de sódio,* potássio,* glicose, creatinina,* ureia,* cálcio,* magnésio* | |
| Albumina,* proteínas totais,* provas de função hepática,* ferro sérico, ferritina | |
| Urinálise | |
| Creatinoquinase | |
| Hormônio tireoestimulante (TSH)* | |
| Hematologia | |
| Hemoglobina/hematócrito* | |
| Contagem diferencial de leucócitos,* incluindo eosinófilos | |
| Velocidade de hemossedimentação (VHS) | |
| **AVALIAÇÃO INICIAL APENAS EM PACIENTES SELECIONADOS** | |
| Titulação quando houver suspeita de infecção | |
| Viral aguda (vírus Coxsackie, vírus ECHO, vírus influenza) | |
| Vírus da imunodeficiência humana, vírus Epstein-Barr | |
| Doença de Lyme, toxoplasmose | |
| Doença de Chagas | |

Cateterismo com angiocoronariografia em pacientes com angina e que são candidatos à intervenção*

Estudos sorológicos para doença reumatológica ativa

Biopsia endomiocárdica

*Recomendações de nível I obtidas a partir de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.

## TRATAMENTO

A terapia de suporte inclui restrição de sódio e hídrica, evitar o consumo de álcool etílico e de outras toxinas e utilizar medicamentos estabelecidos para a insuficiência cardíaca (Capítulo 53).[13] Embora as recomendações mais antigas enfatizassem o repouso e a não realização de exercícios físicos, esse aconselhamento deve ser limitado a pacientes com miocardite ou miocardiopatia periparto; para todos os outros pacientes, é desejável um regime de exercícios submáximos para sustentar a mobilidade, evitar o descondicionamento físico e manter a saúde física e psicológica. Pacientes com fibrilação atrial ou com evidências ecocardiográficas de um trombo mural no ventrículo ou no átrio esquerdo devem utilizar anticoagulantes para alcançar uma razão normalizada internacional de 2,0 a 3,0. Um CDI é preferível a medicamentos em caso de arritmias ventriculares[A5] e alguns pacientes precisam de manejo para insuficiência cardíaca avançada (Capítulo 53), como estimulação biventricular, metabolismo inotrópico, dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco (Capítulo 53).[14]

### Rastreamento familiar

A avaliação familiar dos parentes em primeiro grau por meio de anamnese, exame físico e testagem genética[15] é justificável após o diagnóstico. Se a testagem genética for positiva ou indeterminada, deve ser realizado um ecocardiograma bidimensional e um ECG com 12 derivações. Algoritmos precisos para orientar o intervalo da avaliação seriada ainda precisam ser desenvolvidos; como a progressão da doença em geral é lenta, considera-se que a avaliação a cada 5 anos até os 50 anos seja adequada. A detecção dos estágios iniciais da doença em um familiar oferece uma oportunidade para iniciar o tratamento, em geral com o uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de betabloqueador, mas a eficácia dessa terapia ainda deve ser determinada.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico tanto da miocardiopatia dilatada idiopática quanto da miocardiopatia determinada geneticamente está relacionado com a gravidade da doença no momento da apresentação e na resposta ao tratamento. A maior parte dos pacientes melhora com o tratamento, mas a sobrevida em 5 anos é de menos de 50% em pacientes que apresentam doença grave (p. ex., fração de ejeção < 25%, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo > 65 mm e consumo máximo de oxigênio < 12 mℓ/kg/min).

### Causas específicas da miocardiopatia dilatada

#### *Miocardiopatia alcoólica*

Nos EUA, o consumo excessivo de álcool etílico (Capítulo 30) contribui para mais de 10% dos casos de insuficiência cardíaca. O álcool etílico e seu metabólito, o acetaldeído, são cardiotoxinas. A depressão miocárdica inicialmente é reversível, mas se o consumo de álcool etílico for sustentado pode causar

vacuolização dos miócitos, anomalias mitocondriais e fibrose miocárdica. Entretanto, mesmo nos estágios crônicos, a insuficiência cardíaca representa uma soma da disfunção miocárdica reversível e da disfunção irreversível. O consumo de álcool necessário para provocar miocardiopatia sintomática em indivíduos suscetíveis não é conhecido, mas estima-se que seja seis drinques (cerca de 120 mℓ de etanol puro) por dia durante 5 a 10 anos. O consumo excessivo frequente, sem consumo diário, também pode ser suficiente. Miocardiopatia alcoólica pode se desenvolver em pacientes sem evidências sociais de alcoolismo. A abstinência gera melhora em pelo menos 50% dos pacientes com sinais/sintomas graves e alguns deles normalizam a fração de ejeção ventricular esquerda. Pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca também devem limitar seu consumo de álcool.

## *Quimioterapia*

A cardiotoxicidade causada por *antraciclinas* (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina) (Capítulo 169) provoca mudanças histológicas características em biopsias endomiocárdicas com insuficiência cardíaca em de 5 a 10% dos pacientes que tenham recebido doses iguais ou maiores do que 450 mg/m$^2$ de área superficial corporal. A maior parte da cardiotoxicidade ocorre no primeiro ano e está associada a dose elevada de antraciclinas e com uma fração de ejeção ventricular esquerda menor.[16] Em adultos que recebem esses fármacos, o tratamento combinado com enalapril (começando com doses de 1,25 mg ou 2,5 mg, 2 vezes/dia e aumentando até 10 mg, 2 vezes/dia, conforme tolerado com pressões sistólicas ≥ 90 mmHg) e carvedilol (começando com 6,25 mg, 2 vezes/dia e aumentando até 25 mg, 2 vezes/dia se não houver insuficiência cardíaca, bradicardia ou bloqueio atrioventricular) pode reduzir significativamente o risco de dilatação ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.[A6,A7] Pacientes que receberam antraciclinas no período pré-puberal e que não tenham cardiotoxicidade evidente podem desenvolver insuficiência cardíaca quando adultos jovens. O risco é mais elevado em pacientes com frações de ejeção basais menores, ou que tenham recebido radioterapia concomitante ou doses mais elevadas de antraciclinas. A *ciclofosfamida* e a *ifosfamida* podem causar insuficiência cardíaca aguda grave e arritmias ventriculares malignas. Alguns *inibidores da tirosinoquinase* (p. ex., sunitinibe) causam redução da função sistólica, especialmente quando há DAC, mas esses pacientes respondem bem à remoção do fármaco e à terapia clínica convencional (Capítulo 169). A *5-fluoruracila* pode causar espasmo coronariano e redução da contratilidade ventricular esquerda. Até 11% dos pacientes que receberam trastuzumabe (Capítulo 188), um anticorpo monoclonal recombinante que se liga ao fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2, desenvolvem miocardiopatia dilatada, que é reversível após a interrupção do composto e com o tratamento farmacológico convencional. O risco de cardiotoxicidade aumenta com tratamentos prévios com antraciclinas e radiação. A *interferona alfa* pode estar associada a hipotensão e arritmias em até 10% dos pacientes e a *interleucina-2* raramente é associada à cardiotoxicidade.

## *Doença metabólica e endócrina*

O excesso de catecolaminas, como ocorre no *feocromocitoma* (Capítulo 215), pode lesionar o coração por comprometer a microcirculação coronariana ou por causar efeitos tóxicos diretos sobre os miócitos. A *cocaína* (Capítulo 31) aumenta as concentrações sinápticas de catecolaminas por inibir a recaptação nas terminações nervosas; o resultado pode ser uma síndrome coronariana aguda ou miocardiopatia crônica.

A *deficiência de tiamina* causada por problemas nutritivos ou por alcoolismo (Capítulo 205) pode causar a doença cardíaca por beribéri, com vasodilatação e um alto débito cardíaco, que é seguido por baixo débito. A *deficiência de cálcio* resultante de hipoparatireoidismo, anomalias gastrintestinais ou de quelação compromete diretamente a contratilidade miocárdica.

A *hipofosfatemia* (Capítulo 111), que pode ocorrer no alcoolismo, durante a recuperação da desnutrição e na hiperalimentação, também reduz a contratilidade miocárdica. Pacientes com *depleção de magnésio* por causa de problemas de absorção ou de aumento da excreção renal (Capítulo 111) também podem apresentar disfunção ventricular esquerda.

O *hipotireoidismo* (Capítulo 213) diminui a contratilidade e a condução e pode causar efusões pericárdicas, enquanto o *hipertireoidismo* aumenta o débito cardíaco, pode piorar uma insuficiência cardíaca já existente e raramente é a única causa de insuficiência cardíaca.

O sinal de apresentação do *diabetes* (Capítulo 216) pode ser a miocardiopatia, especialmente com disfunção diastólica, independentemente de aterosclerose coronariana epicárdica. O diabetes é um grande fator de risco para a aterosclerose.

A *obesidade* (Capítulo 207) pode causar miocardiopatia com aumento da massa ventricular e redução da contratilidade, que melhora após a perda de peso ou que pode agravar a insuficiência cardíaca decorrente de outras causas.

### *Miocardiopatia periparto*

A miocardiopatia periparto surge no último mês da gravidez ou nos primeiros 5 meses após o parto na ausência de doença cardíaca preexistente (Capítulo 226).[17,17b] A incidência é de 1 a cada 3.000 até de 1 a cada 15.000 partos, com risco elevado em mães mais velhas ou em casos de gêmeos, subnutrição, terapia tocolítica, toxemia ou hipertensão. A miocardite linfocítica, encontrada em 30 a 50% das biopsias, sugere um componente imunológico, talvez a reatividade cruzada entre proteínas uterinas e dos miocardiócitos ou uma suscetibilidade aumentada à miocardite viral. Mais recentemente, foi sugerido que o aumento do estresse oxidativo promove a ativação de catepsina D, uma enzima lisossomal ubíqua que cliva a prolactina sérica em sua forma de 16 kDa antiangiogênica e pró-apoptótica, que parece promover inflamação endotelial e prejudicar o metabolismo e a contração dos miocardiócitos. Cerca de 15% dos pacientes apresentam mutações nos mesmos genes que foram implicados na miocardiopatia dilatada, especialmente no gene *TTN*.

A apresentação em geral se dá com ortopneia e dispneia aos mínimos esforços, mais frequentemente nas primeiras semanas após o parto, quando o excesso de volume da gravidez normalmente seria mobilizado.[17c] Deve ser excluída a presença de doença cardíaca preexistente. Diuréticos facilitam a diurese pós-parto e inibidores da enzima conversora de angiotensina melhoram os sintomas (Capítulo 53).[18] O uso oral de bromocriptina (2,5 mg 2 vezes/dia durante 2 semanas e, então, diariamente por 6 semanas) pode melhorar significativamente a recuperação da função ventricular esquerda e pode reduzir o risco de morte.[A8] O prognóstico é a melhora para uma fração de ejeção normal ou perto do normal durante os 6 meses seguintes em mais de 50% das pacientes. Cerca de 4% delas requerem transplante cardíaco e cerca de 9% sofrem morte súbita ou morrem por complicações do transplante cardíaco.

### *Sobreposição com a miocardiopatia restritiva*

Doenças que causam miocardiopatias primariamente restritivas podem ocasionalmente ter sobreposições, causando um quadro consistente com miocardiopatia dilatada. Por exemplo, a *hemocromatose* (Capítulo 201) e a *sarcoidose* (Capítulo 89) devem ser consideradas durante a avaliação de qualquer paciente com miocardiopatia, embora essas condições sejam consideradas mais frequentemente como doenças restritivas. A *amiloidose* (Capítulo 179) é confundida menos frequentemente com a miocardiopatia dilatada do que é com a miocardiopatia hipertrófica, mas essa condição deve ser considerada em um paciente com um ventrículo de parede espessa e função contrátil moderadamente reduzida.

## Miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (Capítulo 59) é um tipo de miocardiopatia arritmogênica determinada geneticamente, caracterizada histologicamente por perda de miocardiócitos e com substituição por tecido fibroso ou gorduroso no miocárdio ventricular direito; clinicamente por arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca e morte súbita e histologicamente por perda de

miocardiócitos e sua substituição. A doença é observada em pacientes com ancestralidade europeia, africana e asiática, com uma prevalência estimada entre 1 a cada 1.000 e 1 a cada 5.000 adultos.

## BIOPATOLOGIA

A miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito é uma doença hereditária autossômica dominante com penetrância incompleta, embora sejam reconhecidas formas recessivas com manifestações cutâneas (e-Tabela 54.1). A maior parte dos casos é causada por mutações em heterozigose em genes que codificam componentes da junção desmossomal dos miocardiócitos. As mutações mais comuns ocorrem nos genes que codificam as proteínas placofilina 2, desmocolina 2, desmoplaquina e desmogleína 2. Mutações em homozigose na placoglobina e na desmoplaquina são responsáveis por formas autossômicas recessivas raras (*i. e.*, doença de Naxos[a] e síndrome de Carvajal). Uma mutação altamente penetrante letal na proteína citoplasmática transmembrana 43 (TMEM43) foi descrita em famílias da Terra Nova. Dois outros genes não desmossomais, o receptor cardíaco de rianodina e o fator transformador do crescimento-β3, foram relacionados com a miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, mas provavelmente não são importantes para a maior parte dos pacientes.

### Histopatologia

A principal característica histopatológica é a perda progressiva do miocárdio ventricular direito, que é substituído por tecido adiposo e fibroso. Essas alterações começam nas regiões da via de entrada, da via de saída e apical do ventrículo direito. A formação de aneurisma nessas áreas é típica. O envolvimento progressivo do miocárdio resulta em dilatação ventricular direita global. A doença ventricular direita grave frequentemente está associada a substituição fibroadiposa do miocárdio ventricular esquerdo, com a área da parede posterolateral sendo afetada preferencialmente.

Mutações nos genes das proteínas desmossomais aumentam a suscetibilidade miocárdica aos efeitos prejudiciais do estresse mecânico, predispondo os miocardiócitos a se soltarem, morrerem e, por fim, serem substituídos por tecido fibroadiposo. A fase aguda da lesão miocárdica pode ser acompanhada por inflamação. A predileção pelo ventrículo direito foi explicada por sua parede fina e por sua maior distensibilidade. Conforme as proteínas desmossomais interagem com muitas outras proteínas, incluindo os componentes do citoesqueleto celular e dos filamentos intermediários, é possível que ocorra disfunção ventricular como resultado de menor integridade citoesquelética e de redução na transdução de força. Algumas proteínas desmossomais, particularmente a placoglobina, também são moléculas de sinalização importantes que regulam a transcrição de muitos outros genes. Finalmente, a redução do número e do tamanho das junções comunicantes pode diminuir um defeito de acoplamento elétrico, aumentando, assim, a propensão a arritmias sem mudanças morfológicas significativas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Por convenção, a história natural da miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito é dividida em quatro fases, mas não é inevitável que os pacientes progredirão por todas essas fases. Na fase inicial, os pacientes em geral são assintomáticos, mas ressuscitaram de uma parada cardíaca e a morte súbita pode ser a manifestação inicial, particularmente em adolescentes e adultos jovens. A fase de arritmias em geral começa em adolescentes e adultos jovens, quando os pacientes reparam em palpitações ou síncope. As arritmias sustentadas sintomáticas em geral são acompanhadas com o uso de ECG e as anomalias morfológicas e funcionais do ventrículo direito podem preencher os critérios diagnósticos para miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito. Uma pequena proporção de pacientes progride para uma fase mais avançada, que é caraterizada por disfunção ventricular difusa direita ou esquerda, que exige tratamento convencional para insuficiência cardíaca (Capítulo 53).

## DIAGNÓSTICO

A avaliação clínica inclui perguntas a respeito de sintomas de arritmias (síncope, pré-síncope e palpitação sustentada); história familiar de sintomas cardíacos prematuros ou de morte súbita; ECG de 12 derivações e de 24 horas; teste de esforço máximo e duas ecocardiografias bidimensionais com vistas específicas do ventrículo direito. A ecocardiografia contrastada pode ser necessária para obter uma definição melhor do endocárdio do ventrículo direito e do ápice do ventrículo esquerdo. A ressonância magnética (Capítulo 50) pode fornecer uma avaliação acurada dos volumes ventriculares e também uma caracterização não invasiva dos tecidos fibrosos e gordurosos característicos, que estabelecem o diagnóstico e fornecem informação prognóstica (Figura 54.5).[19]

As arritmias ventriculares com morfologia de bloqueio do ramo esquerdo (BRE), consistentes com uma origem ventricular direita, são características. Entretanto, o ECG e as manifestações arrítmicas não são específicos da miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito e podem apresentar sobreposições com muitos outros estados patológicos, de modo que são recomendados os critérios padrões para o diagnóstico (Tabela 54.5). Como esses critérios são extremamente específicos, mas têm baixa sensibilidade para a detecção de estágios precoces da doença, são recomendados critérios mais sensíveis para os parentes em primeiro grau dos casos conhecidos (Tabela 54.6). O diagnóstico em um probando também levanta a possibilidade de análises de mutação na família para identificar os indivíduos em risco e que precisam de avaliações seriadas, bem como aqueles que não precisam de um acompanhamento específico.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras miocardiopatias hereditárias, as síndromes arrítmicas hereditárias (síndrome do QT longo, síndrome de Brugada e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; Capítulo 59), sarcoidose cardíaca, miocardite e causas de dilatação ventricular direita, como desvios (*shunts*) intracardíacos ou extracardíacos (Capítulo 61). A diferenciação com a chamada taquicardia benigna da via de saída do ventrículo direito pode ser problemática, embora o ECG de 12 derivações e os estudos de imagem do ventrículo direito sejam tipicamente normais e não haja doença familiar. Alguns pacientes com mutações no gene que codifica proteínas desmossomais apresentam o envolvimento do ventrículo esquerdo no início da doença e uma minoria apresenta um fenótipo de miocardiopatia ventricular esquerda predominante. (p. ex., variantes truncadas na desmoplaquina), enquanto sobreviventes desenvolvem um fenótipo predominante de miocardiopatia dilatada ventricular esquerda com risco de arritmias letais.

## TRATAMENTO

O tratamento farmacológico é a opção de primeira linha para pacientes com arritmias ventriculares bem toleradas e que não ameaçam a vida, como extrassístoles ventriculares frequentes. O tratamento dos pacientes com arritmias ventriculares sintomáticas é feito com um CDI,[20] com o uso suplementar de sotalol (160 a 240 mg/dia) ou mesmo amiodarona (dose de manutenção de 200 mg/dia). A ablação por cateter (Capítulo 60) pode ser necessária em pacientes com arritmia ventricular incessante e refratária aos medicamentos ou com recorrências frequentes de taquicardias ventriculares após a implantação de um CDI, embora a recorrência seja comum.

As análises retrospectivas de séries histopatológicas e clínicas identificaram alguns possíveis preditores de desfechos adversos nos probandos, incluindo idade precoce no início dos sintomas, atividade esportiva competitiva, dilatação ventricular direita grave, envolvimento ventricular esquerdo, síncope, episódios de arritmias ventriculares complexas ou TV e ainda aumento da dispersão QRS no ECG com 12 derivações. Recomenda-se a implantação de um cardiodesfibrilador para a prevenção de morte súbita cardíaca em pacientes com taquicardia

ventricular sustentada documentada ou com fibrilação ventricular e uma expectativa razoável de sobrevida, com um bom estado funcional por mais de 1 ano. O CDI também pode ser adequado para pacientes com doença extensa, incluindo aqueles com envolvimento ventricular esquerdo ou com síncope sem diagnóstico quando taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular não forem excluídas como causas.

A terapia padrão para insuficiência cardíaca, incluindo o uso de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores, é indicada para pacientes cuja miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito tenha evoluído para insuficiência cardíaca grave ou disfunção sistólica biventricular (Capítulo 53). A anticoagulação deve ser considerada quando houver fibrilação atrial (Capítulo 58), dilatação ventricular significativa ou aneurismas ventriculares. Quando a insuficiência cardíaca for refratária, o transplante cardíaco (Capítulo 53) deve ser considerado.

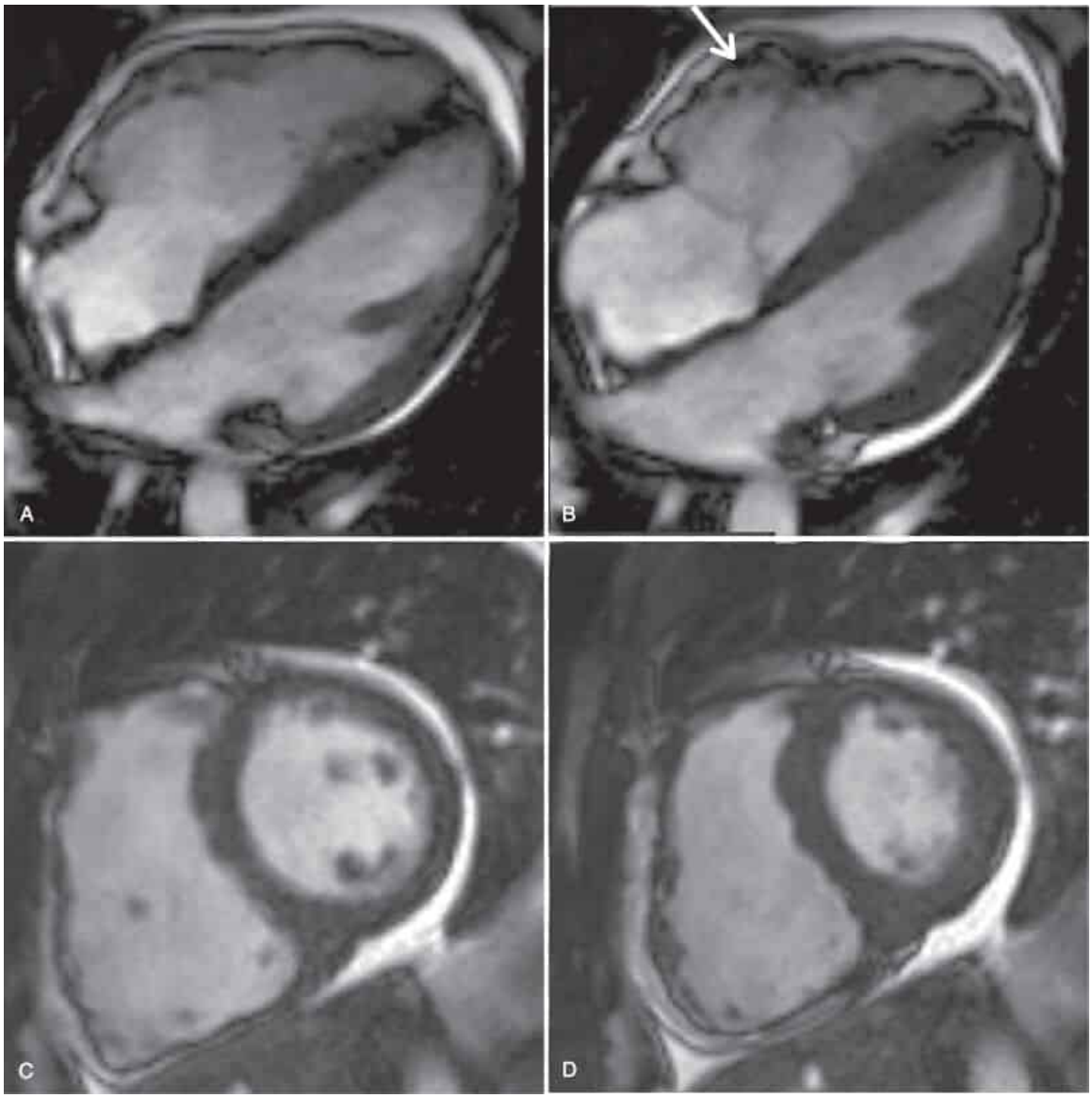


**FIGURA 54.5 Um rapaz de 21 anos com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito.** Quadros do fim da diástole (**A**) e do fim da sístole (**B**) a partir de uma vista de quatro câmaras, com ventrículo direito comprometido e dilatado e com uma anomalia do movimento da parede basal (*seta*), confirmada pelas vistas diastólica final (**C**) e sistólica final (**D**) do eixo curto. Esse indivíduo não apresentava fibrose no ventrículo esquerdo e tinha a função sistólica preservada; o exame de imagem da cicatriz (fibrose) na parede ventricular fina (com gordura adjacente e uma pequena efusão) foi ambígua.

| **Tabela 54.5** | **Critérios revisados pela força-tarefa da miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito em probandos.*** |
|---|---|
| ***CRITÉRIOS*** | |
| **PRINCIPAIS** | **SECUNDÁRIAS** |

| I. DISFUNÇÃO REGIONAL OU GLOBAL E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS* | |
|---|---|
| **Por ecocardiografia bidimensional**<br>• Acinesia, discinesia ou aneurisma regional do VD<br>• *e* uma das seguintes condições (no fim da diástole):<br>VELP VSVD ≥ 32 mm (corrigido para o tamanho corporal [VELP/ASC] ≥ 19 mm/m$^2$)<br>VECP VSVD ≥ 36 mm (corrigido para o tamanho corporal [VECP/ASC] ≥ 21 mm/m$^2$)<br>*Ou* variação fracional da área ≤ 33% | **Por ecocardiografia bidimensional**<br>• Acinesia ou discinesia do VD<br>• *e* uma das seguintes condições (no fim da diástole):<br>VELP VSVD ≥ 29 mm a < 32 mm (corrigido para o tamanho corporal [VELP/ASC] ≥ 16 mm/m$^2$ a < 19 mm/m$^2$)<br>VECP VSVD ≥ 32 mm a < 36 mm (corrigido para o tamanho corporal [VECP/ASC] ≥ 18 mm/m$^2$ a < 21 mm/m$^2$)<br>*Ou* variação fracional da área > 33% a ≤ 40% |
| **Por IRM**<br>• Acinesia ou discinesia regional do VD ou contração dissíncrona do VD<br>• *e* uma das seguintes condições:<br>Volume diastólico final do VD indexado a ASC ≥ 110 mℓ/m$^2$ (homens) ou ≥ 100 mℓ/m$^2$ (mulheres)<br>*Ou* fração de ejeção do VD ≤ 40% | **Por IRM**<br>• Acinesia ou discinesia regional do VD ou contração dissíncrona do VD<br>• *e* uma das seguintes condições:<br>Volume diastólico final do VD indexado a ASC ≥ 100 ml/m$^2$ a < 110 mℓ/m$^2$ (homens) ou ≥ 90 mℓ/m$^2$ a < 100 mℓ/m$^2$ (mulheres)<br>*Ou* fração de ejeção do VD > 40% a ≤ 45% |
| **Por angiografia do VD**<br>• Acinesia, discinesia ou aneurisma regional do VD | |
| **II. CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL DA PAREDE** | |
| • Miócitos residuais < 60% pela análise morfométrica (ou < 50% se for estimada) com substituição fibrosa do miocárdio da parede livre do VD em ≥ 1 amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biopsia endomiocárdica | • Miócitos residuais de 60 a 75% pela análise morfométrica (ou de 50 a 65% se for estimada) com substituição fibrosa do miocárdio da parede livre do VD em ≥ 1 amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biopsia endomiocárdica |
| **III. ANOMALIAS DE REPOLARIZAÇÃO** | |
| • Ondas T invertidas nas derivações precordiais direitas ($V_1$, $V_2$ e $V_3$) ou mais em indivíduos > 14 anos (na ausência de bloqueio completo do ramo direito com QRS ≥ 120 ms) | • Ondas T invertidas nas derivações $V_1$ e $V_2$ em indivíduos > 14 anos (na ausência de bloqueio completo do ramo direito) ou em $V_4$, $V_5$ ou $V_6$<br>• Ondas T invertidas nas derivações $V_1$, $V_2$, $V_3$ e $V_4$ em indivíduos > 14 anos |
| **IV. ANOMALIAS DE DESPOLARIZAÇÃO/CONDUÇÃO** | |
| • Onda épsilon (sinais de baixa amplitude reprodutíveis entre o fim do complexo QRS | • Potenciais tardios por ECGMS em ≥ 1 de três parâmetros na ausência de duração do |

| | |
|---|---|
| e o início da onda T) nas derivações precordiais direitas ($V_1$ a $V_3$) | QRS ≥ 110 ms no ECG padrão<br>• Duração do QRS filtrada (fQRS) ≥ 114 ms<br>• Duração do QRS terminal < 40 μV (duração de sinal de baixa amplitude) ≥ 38 ms<br>• Raiz quadrada da voltagem média dos 40 ms terminais ≥ 20 μV<br>• Duração da ativação terminal do QRS ≥ 55 ms, medida a partir do fim do complexo QRS, incluindo R' em $V_1$, $V_2$ ou $V_3$, na ausência de bloqueio completo do ramo direito |
| **V. ARRITMIAS** | |
| • Taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada da morfologia do ramo esquerdo com eixo superior (QRS negativo ou indeterminado nas derivações II, III e aVF e positivo na derivação aVL) | • Taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada de configuração da via de saída do VD, morfologia de BRE com eixo inferior (QRS positivo nas derivações II, III e aVF e negativo na derivação aVL) ou de eixo desconhecido<br>• > 500 extrassístoles ventriculares em 24 h (Holter) |
| **VI. HISTÓRIA FAMILIAR** | |
| • MCAVD confirmada em um parente em primeiro grau que satisfaça os critérios atuais da força-tarefa<br>• MCAVD confirmada patologicamente em uma necropsia ou cirurgia em um parente em primeiro grau<br>• Identificação de uma mutação† patogênica, caracterizada como associada ou provavelmente associada a MCAVD no paciente em avaliação | • História de MCAVD em um parente em primeiro grau em quem não seja possível ou prático determinar se o familiar satisfaz os critérios atuais da força-tarefa<br>• Morte súbita prematura (< 35 anos) por causa de suspeita de MCAVD em um parente em primeiro grau |

*A hipocinesia não é incluída nesta definição ou nas subsequentes de anomalias regionais do movimento da parede do ventrículo direito (VD) para os critérios modificados propostos. †Uma mutação patogênica é uma alteração do DNA associada à MCAVD que altere, ou que se espere que altere, a proteína codificada, que não seja observada ou que seja rara em populações-controle não portadoras de MCAVD e que altere (ou modelos predigam que altere) a estrutura ou a função da proteína ou, ainda, que tenha ligação demonstrada com o fenótipo da doença em um heredograma conclusivo. MCAVD = miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito; aVF = derivação unipolar de voltagem aumentada no pé esquerdo; aVL = derivação unipolar de voltagem aumentada no braço esquerdo; ASC = área de superfície corporal; ECG = eletrocardiograma; RM = ressonância magnética; VELP = vista do eixo longo paraesternal; VECP = vista do eixo curto paraesternal; VSVD = via de saída do ventrículo direito; ECGMS = eletrocardiograma com média de sinal. Terminologia diagnóstica para os critérios originais: o diagnóstico é satisfeito pela presença de dois critérios principais, um critério principal e dois secundários ou quatro critérios secundários de diferentes grupos. Terminologia diagnóstica para os critérios revisados: diagnóstico definitivo: dois critérios principais, um critério principal e dois secundários ou quatro critérios secundários a partir de diferentes categorias; limítrofe: um critério principal e um critério secundário ou três critérios secundários de diferentes categorias; possível: um critério principal ou dois critérios secundários de diferentes categorias. (De Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533-1541.)

| Tabela 54.6 | Miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito: critérios diagnósticos para parentes em primeiro grau que não preencham os critérios de probandos.* |
|---|---|
| MCAVD em um parente de primeiro grau e uma das situações a seguir: | |
| ECG | Inversão da onda T nas derivações precordiais direitas ($V_2$ e $V_3$) |
| ECG com sinal médio | Potenciais tardios observados no ECG com sinal médio |
| Arritmia | Taquicardia ventricular do tipo bloqueio do ramo esquerdo no ECG, no monitoramento de Holter ou durante o teste de esforço; > 200 extrassístoles em um período de 24 h |
| Anomalia estrutural ou funcional do ventrículo direito | Dilatação ventricular direita global leve ou redução na fração de ejeção com ventrículo esquerdo normal; dilatação segmentar leve do ventrículo direito; hipocinesia ventricular direita regional |

*Qualquer um desses critérios é adequado para o diagnóstico.
MCAVD = miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito; ECG = eletrocardiograma. (De Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1445-1450.)

## PROGNÓSTICO

A maior parte dos dados sobre prognóstico foi gerada a partir de pequenos estudos com populações de alto risco. Por volta dos 40 anos, a sobrevida livre de eventos é de 50 a 60% em pacientes com doença de Naxos e de algumas formas autossômicas dominantes. Em pacientes que tiveram síncope ou arritmia ventricular sustentada e que são tratados com CDI, a liberdade conquistada pela terapia com choques adequados é de cerca de 75% 48 meses após a implantação, com 96% dos pacientes vivos. Os fatores de risco para morte súbita cardíaca incluem doença ventricular direita grave, envolvimento ventricular esquerdo e um histórico de síncope sem explicação.

# Miocardiopatia restritiva

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência de miocardiopatia restritiva em adultos não são conhecidas. As miocardiopatias restritivas (Tabela 54.7) são caracterizadas por rigidez, comprometimento do enchimento ventricular, pressões diastólicas ventriculares esquerdas elevadas e redução do volume diastólico do ventrículo direito ou esquerdo, apesar de função sistólica e espessura de parede normais ou próximas ao normal.[21,22] Formas primárias são incomuns, enquanto as formas secundárias, em que o coração é afetado como parte de um distúrbio multissistêmico, em geral se apresentam em estágios avançados de uma doença infiltrativa (p. ex., amiloidose ou sarcoidose) ou como uma doença sistêmica de armazenamento (p. ex., hemocromatose). A cardiopatia restritiva idiopática afeta pacientes de ambos os sexos e pode se manifestar em crianças e adultos jovens.

## BIOPATOLOGIA

Aproximadamente 30% dos pacientes com miocardiopatia restritiva idiopática apresentam doença familiar e a maior parte desses pacientes terá mutações nos genes que codificam proteínas sarcoméricas cardíacas,

particularmente a troponina I e a cadeia pesada da β-miosina. Mutações no gene que codifica a desmina (um filamento intermediário) causam miocardiopatia restritiva associada à miopatia esquelética e a anomalias no sistema de condução cardíaco.

As características macroscópicas da miocardiopatia restritiva incluem dilatação biatrial e cavidades ventriculares pequenas. Em muitos corações, há trombos nos apêndices atriais e fibrose endocárdica difusa. As características histológicas da miocardiopatia restritiva idiopática tipicamente não são específicas, com fibrose intersticial difusa, mas o desarranjo dos miócitos não é incomum em pacientes com miocardiopatia restritiva pura. Amiloidose, hemocromatose e sarcoidose estão entre as doenças sistêmicas que causam miocardiopatia restritiva (ver adiante).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos pacientes apresenta sintomas e sinais de insuficiência cardíaca e de arritmia. Os sintomas comuns incluem dispneia durante a realização de exercícios, infecções recorrentes do sistema respiratório, fadiga geral e fraqueza. Os sintomas podem progredir rapidamente para dispneia durante o repouso, ortopneia, DPN e desconforto abdominal causado por hepatomegalia. A maioria dos pacientes se queixa de dor torácica e palpitação. A síncope é um sintoma inicial em 10% das crianças. Raramente, a morte súbita é a manifestação inicial da doença.

| Tabela 54.7 | Causas de miocardiopatias restritivas. |
|---|---|
| **DISTÚRBIOS INFILTRATIVOS** | |
| Amiloidose | |
| Sarcoidose | |
| **DISTÚRBIOS DE ARMAZENAMENTO** | |
| Hemocromatose | |
| Doença de Fabry | |
| Doença de armazenamento de glicogênio | |
| **DISTÚRBIOS FIBRÓTICOS** | |
| Radiação | |
| Escleroderma | |
| Fármacos (p. ex., doxorrubicina, serotonina, ergotamina) | |
| **DISTÚRBIOS METABÓLICOS** | |
| Deficiência de carnitina | |
| Defeitos no metabolismo de ácidos graxos | |
| **DISTÚRBIOS ENDOMIOCÁRDICOS** | |
| Fibrose endomiocárdica | |
| Síndrome hipereosinofílica (endocardite de Löffler) | |
| **CAUSAS VARIADAS** | |
| Síndrome carcinoide | |

O exame físico tipicamente revela elevação da pressão venosa jugular, que exibe colapso *y* proeminente e não consegue diminuir (ou até aumenta) durante a inspiração (sinal de Kussmaul). Na ausculta cardíaca, o componente pulmonar ($P_2$) da segunda bulha cardíaca pode ser hiperfonético se a resistência vascular pulmonar for elevada. Uma terceira bulha cardíaca ($B_3$) e, ocasionalmente, uma quarta bulha cardíaca ($B_4$) comumente produzem um ritmo de galope. Edema periférico, ascite e hepatomegalia são comuns.

## DIAGNÓSTICO

As anomalias eletrocardiográficas mais frequentes incluem P mitral e P pulmonar, anomalias inespecíficas do segmento ST e da onda T, infradesnivelamento do segmento ST e inversão da onda T, geralmente nas derivações inferolaterais. Podem existir critérios de voltagem para HVE e HVD, embora os pacientes com amiloidose apresentem complexos QRS de baixa voltagem. As anomalias de condução incluem atraso na condução intraventricular e ondas Q anormais.

Nos exames de imagem os dois átrios estão muito dilatados e podem diminuir o tamanho dos ventrículos em pacientes com função sistólica global normal e um ventrículo esquerdo não dilatado e não hipertrofiado. As velocidades de Doppler pulsado tipicamente mostram aumento da velocidade de enchimento no início da diástole, diminuição da velocidade de enchimento atrial, aumento da razão entre enchimento diastólico inicial e enchimento atrial, redução do tempo de desaceleração da onda E e redução do tempo de relaxamento isovolumétrico. As velocidades de Doppler pulsado da veia pulmonar e da veia hepática demonstram velocidades diastólicas maiores do que as sistólicas, aumento das velocidades reversas atriais e duração reversa atrial maior do que a duração de enchimento atrial mitral. O Doppler tecidual em geral mostra redução nas velocidades anulares diastólicas e aumento na razão entre a velocidade anular no início da diástole pelo Doppler tecidual e a velocidade de enchimento diastólico inicial mitral, refletindo aumento das pressões diastólicas finais no ventrículo esquerdo.

A característica hemodinâmica no cateterismo cardíaco é um declínio precoce, rápido e profundo na pressão ventricular no início da diástole, com aumento rápido até um platô no início da diástole ("mergulho e platô" ou "sinal da raiz quadrada") (Figura 54.6). As pressões diastólica final do ventrículo esquerdo, atrial esquerda e de secção transversal dos capilares pulmonares são marcantemente elevadas, em geral 5 mmHg ou mais acima das pressões diastólicas finais do ventrículo direito e do átrio direito. A carga de volume e o exercício acentuam a diferença entre as pressões do lado esquerdo e do lado direito.

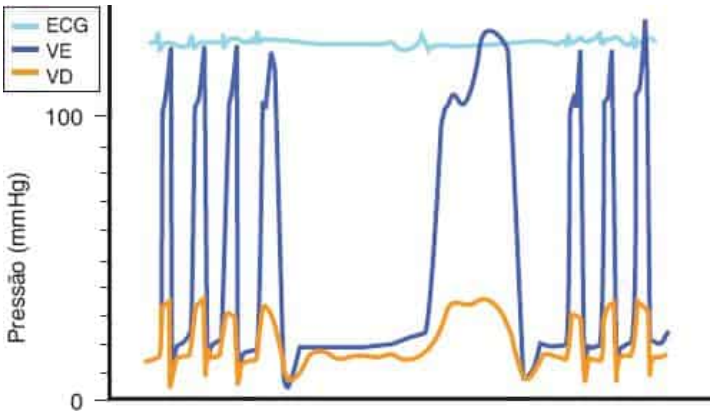


**FIGURA 54.6 Miocardiopatia restritiva idiopática.** Traçados eletrocardiográficos (*ECG*) com a pressão do ventrículo direito (*VD*) e do ventrículo esquerdo (*VE*) em um paciente com miocardiopatia restritiva idiopática. É observado um padrão "mergulho e platô" em ambos os ventrículos e as pressões de enchimento diastólico se encontram elevadas. Os platôs ocorrem em diferentes pressões, aproximadamente 16 mmHg para o traçado do VD em comparação com 20 mmHg para o traçado do VE. O diagnóstico de doença restritiva foi confirmado por toracotomia. (Adaptada de Benofti JR, Grossman W, Cohn PF. The clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 1980;61:1206.)

A avaliação diagnóstica tem como objetivo descartar condições potencialmente reversíveis. Nesses casos, as manifestações cardíacas podem fornecer pistas, mas o diagnóstico definitivo é baseado na demonstração das características específicas da doença, como proteína amiloide na amiloidose (Capítulo 179), granulomas não necróticos na sarcoidose (Capítulo 89), estudos anormais de ferro na hemocromatose (Capítulo 201) ou redução nos níveis de α-galactosidase A na doença de Fabry (Capítulo 197). Raramente é necessária uma biopsia endomiocárdica para a realização desses diagnósticos.

### TRATAMENTO

Os diuréticos são a principal terapia para os sintomas da insuficiência cardíaca (Capítulo 53), mas devem ser administrados cuidadosamente para que não haja redução das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo ao ponto de hipotensão. IECA e betabloqueadores são recomendados comumente apesar dos poucos dados acerca de seus benefícios. Em pacientes com miocardiopatias restritivas secundárias, o tratamento específico da doença sistêmica frequentemente é apropriado (ver adiante). Deve ser considerada a avaliação da indicação de transplante precocemente porque pode ocorrer hipertensão pulmonar, causando a necessidade de transplante de coração e pulmão.

## PROGNÓSTICO

Em adultos com miocardiopatia restritiva, o curso clínico em geral é lento e prolongado. A sobrevida a partir do momento do diagnóstico é frequentemente maior do que 10 anos, exceto para amiloidose AL, que progride muito mais rapidamente. Os sinais/sintomas de insuficiência cardíaca geralmente são progressivos e respondem mal aos tratamentos.

### Síndromes clínicas específicas

## SARCOIDOSE

A frequência do envolvimento miocárdico em pacientes com sarcoidose (Capítulo 89) é difícil de determinar por sua natureza frequentemente subclínica e difusa. Estudos *post mortem* sugerem que o coração esteja envolvido em pelo menos 25% dos pacientes, mas o envolvimento cardíaco clínico ocorre em menos de 10% dos pacientes. As manifestações clínicas da sarcoidose incluem insuficiência cardíaca, anomalias de condução, arritmias atriais e ventriculares, efusão (derrame) pericárdica, disfunção valvar e, raramente, morte súbita cardíaca. A insuficiência cardíaca direita secundária à hipertensão pulmonar pode ocorrer em pacientes com doença pulmonar fibrótica extensiva. A infiltração miocárdica pelos granulomas sarcoides resulta em miocardiopatia restritiva ou dilatada. O local mais comum é a parede lateral do ventrículo esquerdo. O envolvimento dos músculos papilares é responsável pela valvopatia mais comum, a regurgitação mitral. A formação de granulomas no septo interventricular basal pode causar anomalias de condução. Arritmias ventriculares também são frequentes. A biopsia de regiões extracardíacas em geral é adequada para o diagnóstico, mas a cintilografia com gálio, a RM (imagem ponderada em T2) ou a PET/TC frequentemente revelam inflamação cardíaca. Uma biopsia miocárdica pode mostrar os granulomas, mas, por causa da distribuição focal das lesões, ela pode não ser diagnóstica. A terapia com corticosteroide pode melhorar as arritmias, mas a insuficiência cardíaca pode piorar apesar dessa terapia. Um CDI geralmente é indicado para arritmias ventriculares.[23] As estimativas de sobrevida livre de transplante em 1, 5 e 10 anos são de 97%, 90% e 83%, respectivamente, mas a insuficiência cardíaca na apresentação prediz um prognóstico ruim, com sobrevida livre de transplante em 10 anos de apenas 53%.

## AMILOIDOSE

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A amiloidose pode resultar na deposição de proteínas amiloides nos átrios, ventrículos, vasos coronarianos, sistema de condução e valvas. O grau de envolvimento cardíaco varia entre os subtipos.[24] Distúrbios hematológicos (Capítulo 178), associados à produção excessiva de imunoglobulina de cadeia leve (AL) são a causa mais comum de amiloide cardíaco. As formas familiares causadas pelo acúmulo de proteínas mutantes (transtirretina ou apolipoproteína A) (Capítulo 179) apresentam envolvimento cardíaco variável.[24b] A amiloidose secundária, causada pela deposição de proteína amiloide A sérica em doenças inflamatórias crônicas, raramente afeta o coração. Na amiloidose sistêmica senil, que quase sempre acomete pessoas com mais de 70 anos de idade a miocardiopatia é causada pela deposição de transtirretina normal.

### DIAGNÓSTICO

O traçado de ECG na maior parte dos tipos de amiloide cardíaco apresenta caracteristicamente voltagem reduzida apesar de aumento na espessura da parede no ecocardiograma. Os achados característicos da ecocardiografia bidimensional na amiloidose cardíaca avançada são hipertrofia biventricular, valvas e septo interatrial espessados, átrios dilatados e uma pequena efusão pericárdica. O miocárdio tem uma textura granular hiper-reflectiva (Figura 54.7), que é observada melhor em uma análise digital. A ecocardiografia com Doppler na doença avançada mostra um padrão de enchimento ventricular esquerdo restritivo. A RM revela realce tardio por gadolínio na região subendocárdica, com cinética anormal de gadolínio (Figura 54.8). Imagens nucleares com componente P amiloide sérico marcado com $I^{123}$ são altamente específicas. Na amiloidose hereditária relacionada com transtirretina, as anomalias são, em geral, detectadas com cintilografia do tipo $^{99m}$Tc-DPD antes do aparecimento das alterações ecocardiográficas e consegue diferenciar esse tipo de amiloidose de outras amiloidoses AL e de outras miocardiopatias com fração de ejeção preservada.

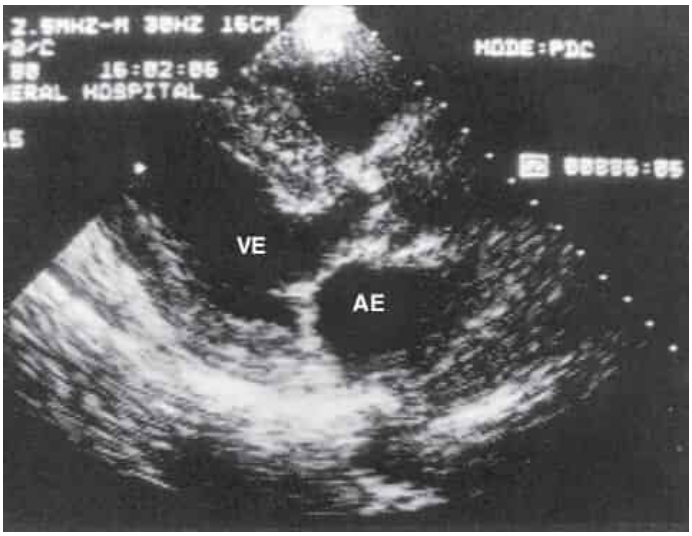


**FIGURA 54.7 Amiloidose.** Ecocardiografia, vista apical de quatro câmaras, revela hipertrofia biventricular em um paciente com amiloidose comprovada por biopsia. AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo. (De Levine RA. Echocardiographic assessment of the cardiomyopathies. In: Weyman AE, ed. *Principles and Practice of Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:810.)

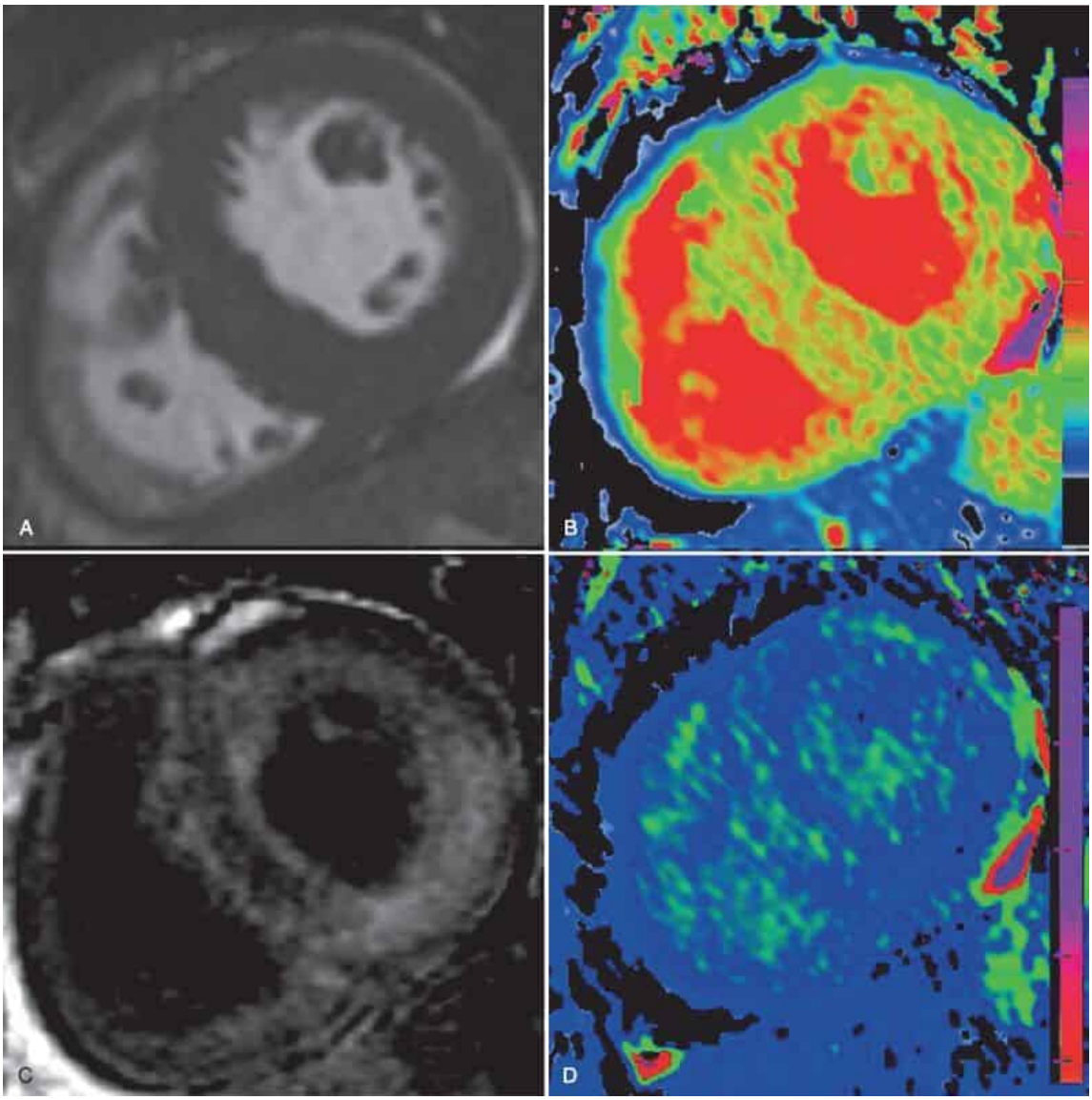


**FIGURA 54.8 Mulher de 68 anos com amiloidose AL e envolvimento cardíaco.** Observar a hipertrofia concêntrica no eixo curto (**A**) e no sinal vermelho no miocárdio, sugestivo de T1 "nativo" alto (**B**). Existe um padrão de realce tardio por gadolínio transmural e circunferencial (**C**), que é típico da amiloidose cardíaca. Na imagem pós-contraste (**D**), as áreas azul-escuras intramiocárdicas são caracterizadas por gadolínio e T1 menor do que em outras partes do miocárdio e do sangue (*verde*). Esses achados sugerem elevado volume extracelular (substituição de fibrilas amiloides) dentro do miocárdio.

Um diagnóstico definitivo exige uma amostra de biopsia tecidual, que pode ser obtida de outros locais. Por exemplo, a punção aspirativa com agulha fina (PAF) da gordura abdominal é positiva para depósitos amiloides em mais de 80% dos pacientes com amiloidose AL, mas é menos sensível para o diagnóstico de outros tipos de amiloides.[25] Se o resultado for negativo, a biopsia endomiocárdica tem sensibilidade bastante elevada.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Terapias específicas que impeçam a produção da proteína precursora e a formação de fibrilas devem ser implementadas sempre que possível (Capítulo 179). Tafamadis[b] (20 a 80 mg/dia) pode reduzir a taxa de declínio funcional e a mortalidade por todas as causas na miocardiopatia amiloide transtirretina[A9] e patisirana[c] (0,3 mg/kg IV a cada 3 semanas) pode reduzir o declínio funcional e os desfechos cardíacos adversos.[A10] Os diuréticos, utilizados frequentemente em doses elevadas (p. ex., furosemida, 40 a 80 mg/dia), são o cerne do regime paliativo da insuficiência cardíaca. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou de angiotensina II devem ser utilizados com cuidado porque eles são frequentemente pouco tolerados e sua eficácia não é comprovada em amiloides cardíacas. Os inibidores de aldosterona podem ser úteis em casos avançados. Os pacientes podem ser hipersensíveis à digoxina por causa da maior ligação do fármaco às fibrilas amiloides. Pacientes com fibrilação atrial na amiloidose AL devem receber anticoagulação (Capítulo 76) por causa de uma taxa elevada de tromboembolismo. O transplante cardíaco ainda é controverso, mas o transplante cardíaco (Capítulo 53) com altas doses de quimioterapia e transplante de células-tronco (Capítulo 168) tem sido utilizado em pacientes com amiloidose AL.

Pacientes com amiloidose e insuficiência cardíaca têm um tempo mediano de sobrevida menor do que 1 ano e uma taxa de sobrevida em 5 anos menor do que 5%, mas novas terapias, como tafamadis, reduziram a mortalidade em cerca de 30%. A maior parte das mortes ocorre subitamente. Pacientes com transtiretina mutante apresentam declínio mais rápido do que os pacientes com amiloidose senil, mas um curso mais lento do que pacientes com gamopatia monoclonal.

## HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

A hemocromatose hereditária (Capítulo 201) é um distúrbio autossômico recessivo causado pelo excesso de deposição de ferro em vários órgãos, incluindo fígado, baço, pâncreas, glândulas endócrinas e coração. Em indivíduos brancos, sua prevalência está entre 1 a cada 200 e 1 a cada 500 pessoas, com uma prevalência ainda maior na população irlandesa. O tipo mais comum é causado por mutações no gene *HFE*, com duas mutações do tipo *missense* contribuindo para a maior parte dos casos (C282Y e H63D).

A maior parte dos pacientes com a doença clássica se apresentam entre os 40 e os 60 anos e têm hiperpigmentação, diabetes melito e hepatomegalia. Até 35% dos pacientes com hemocromatose experimentam insuficiência cardíaca e 36% desenvolvem arritmias. Características fisiológicas restritivas dominam no início da doença, seguidas por dilatação ventricular. O diagnóstico geralmente é feito a partir do quadro clínico, de níveis séricos de ferro elevados e de uma elevada saturação da transferrina. Testes genéticos são úteis e o diagnóstico pode ser confirmado por biopsia subendocárdica. A flebotomia e a terapia de quelação de ferro com o uso de deferoxamina (Capítulo 201) podem melhorar a função cardíaca antes que a lesão celular se torne irreversível. O tratamento padrão para a insuficiência cardíaca (Capítulo 53) geralmente é recomendado. A morte por hemocromatose ocorre mais frequentemente por causa de cirrose e carcinoma hepático do que por doença cardíaca.

## Miocardiopatias não classificadas

## NÃO COMPACTAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

A incapacidade de compactação da camada trabecular ou espongiforme do miocárdio pode ocorrer com doença cardíaca congênita, incluindo defeitos septais atriais e ventriculares e coarctação da aorta (Capítulo 61) e com o raro distúrbio multissistêmico ligado ao X chamado de síndrome de Barth.[26] Com as melhoras

recentes na tecnologia de imageamento, ela também foi reconhecida em pacientes com miocardiopatia hipertrófica ou dilatada. A prevalência de áreas localizadas de não compactação é desconhecida, mas a não compactação ventricular esquerda isolada clinicamente significante e na ausência de outras anomalias cardíacas é desconhecida.

Áreas de miocárdio não compactado podem ser melhor diferenciadas do miocárdio normal pela demonstração de fluxo no miocárdio por Doppler, ecocardiografia contrastada ou RM (Figura 54.9). Quando áreas extensas estão envolvidas, o desempenho sistólico é comprometido e há risco de arritmias ventriculares e embolia sistêmica. O tratamento, quando necessário, se dá para a insuficiência cardíaca associada (Capítulo 53), para arritmias (Capítulos 58 e 59) e para o risco de embolia (Capítulo 53). A história natural e o prognóstico não estão bem estabelecidos.

## MIOCARDIOPATIA *TAKOTSUBO*

A miocardiopatia *takotsubo* é uma síndrome de disfunção ventricular esquerda apical transitória que mimetiza IAM (Capítulo 64).[27] Cerca de 90% dos pacientes são mulheres. Os mecanismos postulados incluem espasmos arteriais coronarianos, miocardite, síndrome hiperadrenérgica e obstrução dinâmica no meio da cavidade. Cerca de 35% dos eventos são desencadeados por eventos emocionais e cerca de 30% deles são disparados por eventos físicos, sem fatores deflagradores óbvios no restante dos pacientes.

A síndrome clínica classicamente inclui dor torácica, supradesnivelamento do segmento ST e elevação dos níveis dos biomarcadores cardíacos. A arteriografia coronariana revela vasos epicárdicos normais. A fração de ejeção média em um grande conjunto de pacientes foi de 40%.

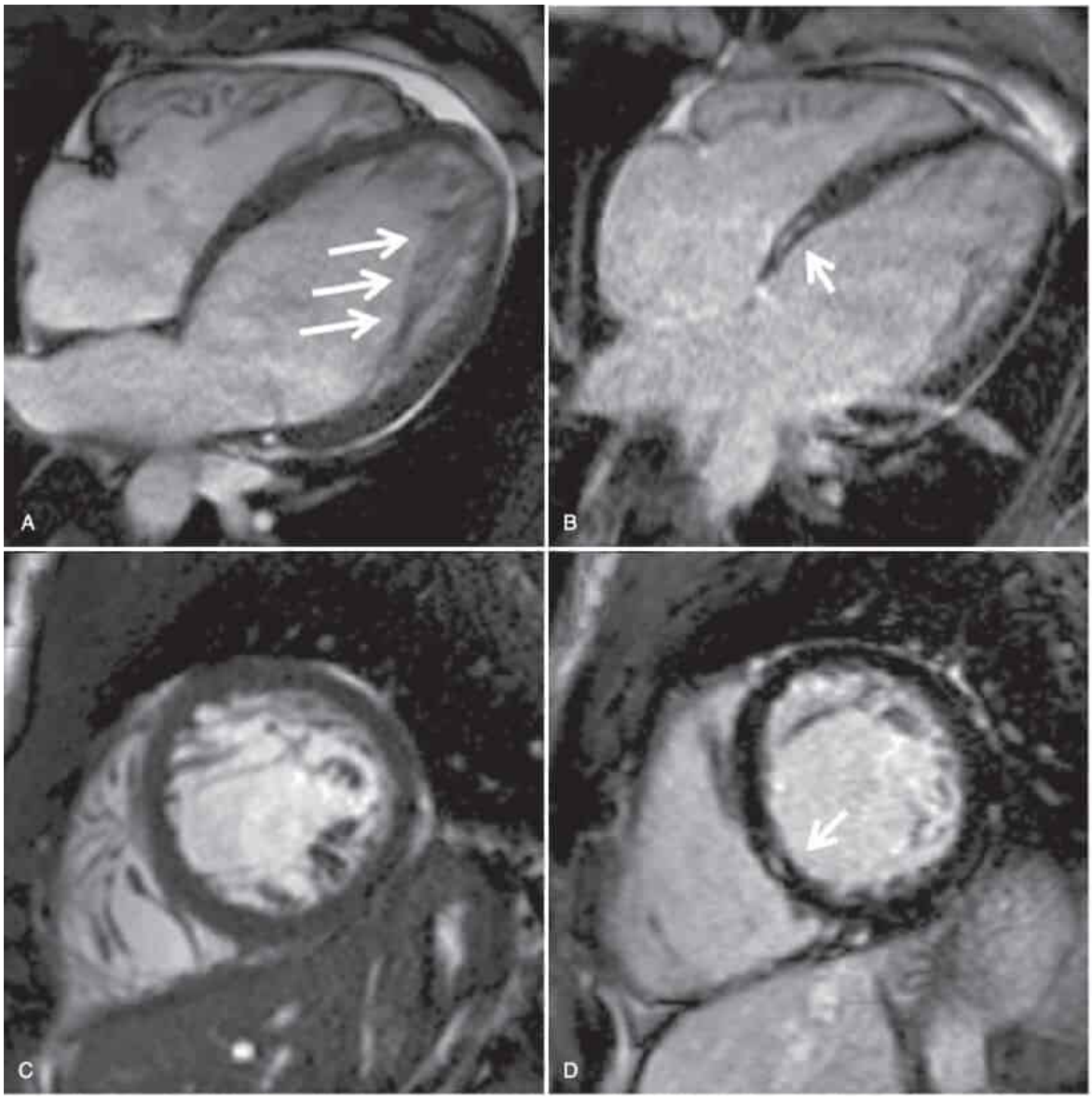


**FIGURA 54.9 Um homem branco de 23 anos e não compactação do ventrículo esquerdo.** Vistas diastólica final das quatro câmaras (**A**) e do eixo curto (**C**) mostram dilatação ventricular esquerda, trabéculas proeminentes (*setas longas*) e músculos papilares pouco formados. A fração de ejeção foi de 55%. Existe um aumento tardio de gadolínio septal no meio do miocárdio e limitado.

O tratamento conservador com reidratação e remoção dos determinantes do estresse resulta parcialmente em resolução rápida, algumas horas após o início dos sintomas, das mudanças eletrocardiográficas e das anomalias no movimento da parede. Entre os aproximadamente 12.000 pacientes que desenvolvem miocardiopatia de *takotsubo* todos os anos nos EUA, a taxa de mortalidade intra-hospitalar é de 4,2%, principalmente de pessoas que tenham outra doença crítica. Entretanto, muitos pacientes apresentam limitações cardíacas persistentes[28] e a taxa de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares a longo prazo pode ser de até 10% por ano e a taxa de mortalidade é de cerca de 5,5% por ano.

## DOENÇAS DO ENDOCÁRDIO

Fibrose, fibroelastose e trombose endocárdicas são subclassificadas como doença endomiocárdica com hipereosinofilia (síndromes hipereosinofílicas) e doença endomiocárdica sem hipereosinofilia (p. ex., fibrose endomiocárdica) (Tabela 54.7).

### Síndrome hipereosinofílica

As síndromes hipereosinofílicas são um grupo raro e heterogêneo de distúrbios definidos como eosinofilia sanguínea persistente (> $1,5 \times 10^9/\ell$) por mais de 6 meses consecutivos, associada a evidências de danos orgânicos induzidos pelos eosinófilos na ausência de causas que justifiquem a hipereosinofilia como distúrbios alérgicos, parasitários e malignidades (Capítulo 161). Os mecanismos patogênicos incluem mutações em células-tronco que causam a expressão de genes fusionados contendo PDGFRA, principalmente o gene fusionado *FIP1L1-PDGFRA*, com atividade constitutiva de tirosinoquinase e superprodução sustentada de interleucina-5 pelos subconjuntos de linfócitos T ativados. Clinicamente, a síndrome hipereosinofílica pode ser classificada em leucemia eosinofílica crônica, síndrome hipereosinofílica linfocítica, síndrome hipereosinofílica mieloproliferativa e síndrome hipereosinofílica idiopática. O termo *doença eosinofílica restrita a um órgão*, como gastrenterite, dermatite ou pneumonia eosinofílica é utilizado quando um órgão ou tecido específico é o alvo exclusivo da infiltração eosinofílica e do dano causado por essas células. O termo *endocardite fibroplástica Löffler* com eosinofilia tem sido utilizado para descrever o dano cardíaco causado pela toxicidade direta dos eosinófilos circulantes em pacientes com hipereosinofilia persistente, mas seu uso agora é desencorajado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A síndrome hipereosinofílica é um distúrbio raro que tende a ocorrer em pacientes com idade entre 20 e 50 anos, mas todos os grupos etários são afetados. O envolvimento cardíaco geralmente evolui em três fases: um estágio necrótico inicial que envolve o endomiocárdio, que é em geral assintomático, mas que pode se manifestar como insuficiência cardíaca aguda; um estágio trombótico, em que trombos se desenvolvem no endocárdio ventricular, algumas vezes causando embolia periférica e o estágio fibrótico final, a fibrose endomiocárdica, que causa miocardiopatia restritiva e danos às valvas atrioventriculares.[29] Os sintomas típicos são dor torácica, tosse, dispneia ou ortopneia e edema de membros inferiores. Alguns pacientes também desenvolvem arritmias.

Os achados ecocardiográficos bidimensionais característicos incluem espessamento endocárdico, obliteração apical de um ou ambos os ventrículos por material ecogênico, contração hiperdinâmica das paredes ventriculares poupadas com aumento atrial bilateral e padrão restritivo na ecocardiografia com Doppler.

### TRATAMENTO

Pacientes com rearranjo cromossômico e fusão de genes F/P devem ser tratados com o inibidor de tirosinoquinase imatinibe (100 mg/dia durante 1 semana, aumentando semanalmente em 100 mg até chegar à dose de 400 mg, guiado pela toxicidade e pela resposta hematológica); a duração da terapia ainda está sendo avaliada. Como alguns pacientes desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva grave alguns dias após o início da terapia, algumas autoridades no assunto recomendam pré-tratamento com corticosteroides. Para pacientes sem a fusão F/P, a terapia de primeira linha mais comum é o uso de corticosteroides (dose diária máxima mediana de prednisona de 40 mg [variando de 5 a 60 mg] por uma duração que varia de 2 meses a 20 anos; a dose de manutenção mediana é de 10 mg/dia [variando entre 1 e 40 mg/dia]). Fármacos de segunda linha poupadores de

esteroides incluem a hidroxiureia (dose diária máxima mediana de 1.000 mg [variando de 500 a 2.000 mg], ajustada pela resposta), interferona alfa (dose máxima mediana de 14 milhões de unidades por semana [variando de 3 a 40 milhões de unidades por semana], ajustada pela resposta) e imatinibe (ver anteriormente).

## Fibrose endomiocárdica tropical

A fibrose endomiocárdica tropical é, provavelmente, o tipo mais comum de miocardiopatia restritiva em todo o planeta.[30] O distúrbio ocorre predominantemente entre os trópicos e afeta principalmente crianças e adolescentes, geralmente de nível socioeconômico baixo. Sua causa não é conhecida, mas fatores potenciais que contribuem incluem infecção, autoimunidade, predisposição genética, etnia, dieta, clima e pobreza.

Hipereosinofilia significativa é encontrada em alguns pacientes no estágio inicial da doença; é caracterizada por doença febril, pancardite, edema facial e periorbital, prurido, urticária e sintomas neurológicos. Essa fase é seguida por trombose ventricular, que afeta o ápice e os aparatos subvalvares e, então, envolve a fibrose endocárdica. O estágio final é caracterizado por fisiologia restritiva, por regurgitação da valva atrioventricular e dilatação atrial substancial. A morte ocorre em decorrência de complicações da insuficiência cardíaca crônica, mas pode ocorrer subitamente por causa de tromboembolismo ou arritmia.

A fibrilação atrial é comum na apresentação. Na doença avançada, o ECG mostra complexos QRS com baixa voltagem, alterações inespecíficas do segmento ST e na onda T e anomalias de condução. A ecocardiografia demonstra obliteração apical, redução do tamanho da cavidade ventricular e retração das válvulas da valva mitral e/ou da valva tricúspide. Não existe exame laboratorial específico e a hipereosinofilia ocorre apenas no início da doença.

Não existe tratamento específico para a fibrose endomiocárdica. Tratamento clínico é utilizado para controlar a insuficiência cardíaca (Capítulo 53) e as arritmias (Capítulos 58 e 59). A ressecção cirúrgica do endocárdio, combinada com reparo ou substituição de valva, apresenta taxa de mortalidade no período pós-operatório inicial entre 15 e 30%. O prognóstico em geral é ruim, com taxa de mortalidade de 44% em 1 ano, aumentando para quase 90% em 3 anos.

## Síndrome carcinoide

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Os tumores carcinoides são neoplasias malignas neuroendócrinas raras (1 a cada 100.000 indivíduos) que se originam principalmente das células enterocromafins do sistema digestório (Capítulo 219). A síndrome carcinoide, com rubor cutâneo, diarreia e broncospasmo, ocorre após células tumorais formarem metástases no fígado e após a entrada na circulação sistêmica de substâncias vasoativas produzidas pelos tumores através da veia hepática.

A lesão cardíaca típica é a placa carcinoide, que é composta por células musculares lisas, miofibroblastos e tecido elástico, que forma uma camada fibrosa na superfície endocárdica do ventrículo e do átrio direitos, dos folhetos da valva e no aparato subvalvar, incluindo os músculos papilares e das cordas tendíneas. As placas na valva tricúspide tendem a se desenvolver no lado ventricular dos folhetos, enquanto eles aderem ao endocárdio mural e causam regurgitação valvar. Na valva pulmonar, a lesão predominante é a estenose. Em pacientes com um forame oval patente, pode ocorrer envolvimento valvar esquerdo. Pacientes ocasionais podem ter metástases miocárdicas concomitantes e efusões pericárdicas decorrentes diretamente da invasão tumoral.

A apresentação mais comum é dispneia, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita. O ECG e a radiografia não são específicos. A ecocardiografia mostra espessamento da valva tricúspide, do aparato

subvalvar e da valva pulmonar. Na doença grave, as válvulas da valva tricúspide são retraídas e fixadas, com perda da coaptação normal. Achados semelhantes podem ser observados na ressonância magnética.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento do carcinoide subjacente com um análogo de somatostatina pode melhorar os sintomas sistêmicos (Capítulo 219). Atualmente a substituição valvar tem uma taxa de mortalidade operatória menor do que 10% (Capítulo 219). Sem tratamento, os pacientes com cardiopatia carcinoide têm uma expectativa média de vida de 1,6 ano, mas a cirurgia cardíaca para valvopatia cardíaca está associada a um desfecho melhor.[31]

## Endocardite trombótica não bacteriana (marântica)

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Massas de fibras plaquetárias que são aderentes às valvas mitral ou aórtica são observadas em cerca de 20% dos pacientes com tumores malignos, especialmente adenocarcinomas produtores de mucina, melanomas, leucemias e linfomas. As lesões são estéreis, comumente verruciformes e sem inflamação associada.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A endocardite trombótica não bacteriana é virtualmente sempre assintomática, mas, ocasionalmente, ela é uma fonte de êmbolos sistêmicos. Por causa do pequeno tamanho de muitos dos êmbolos, a primeira apresentação frequentemente consiste em sintomas cerebrais. Lesões maiores são detectáveis por ecocardiografia, mas mesmo a ecocardiografia transesofágica não é sensível o bastante para identificar lesões que sejam encontradas na necropsia e que sejam a fonte de êmbolos sistêmicos.

### TRATAMENTO

Nenhum tratamento se mostrou eficaz. Entretanto, anticoagulação sistêmica semelhante à utilizada em pacientes com trombose venosa profunda associada a tumores é tentada frequentemente (Capítulos 74 e 162).

# TUMORES CARDÍACOS

## Tumores miocárdicos

A maioria dos tumores cardíacos primários (Tabela 54.8) é benigna. Entretanto, todos os tumores que se estendem de outros tecidos para o coração são malignos, assim como as lesões metastáticas.

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Tumores primários do coração são incomuns, com prevalência entre 1 a cada 2.000 e 1 a cada 4.000 necropsias. Quase todos esses tumores primários são mixomas benignos, embora também possam ocorrer fibromas, lipomas e fibroelastomas. Rabdomiomas são observados em crianças, especialmente com esclerose tuberosa (Capítulo 389). Os raros tumores primários malignos incluem os sarcomas, especialmente os angiossarcomas (Tabela 54.8). Raramente, um mesotelioma ou um linfoma primário ocorre no coração.

Até 20% dos cânceres avançados envolvem o pericárdio, o epicárdio ou as câmaras cardíacas, seja por extensão direta do tumor primário ou por doença metastática. A extensão direta ocorre principalmente em cânceres de pulmão, mama, esôfago e mediastino. A extensão pela veia cava inferior até o átrio direito, e até mesmo o ventrículo direito, ocorre com cânceres de rim, glândula suprarrenal e fígado. Disseminação metastática é mais comum no caso de melanomas ou linfomas.

## Tumores pericárdicos

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores pericárdicos quase sempre são resultado da extensão direta de tumores, principalmente pulmão e mama, que produzem derrame (efusão) pericárdico que pode progredir para tamponamento cardíaco (Capítulo 68). Os pacientes tipicamente são assintomáticos ou minimamente sintomáticos em termos do envolvimento cardíaco até que a efusão seja volumosa, embora eles frequentemente estejam muito doentes por causa da progressão tumoral em outro local.

| Tabela 54.8 | Tumores cardíacos. |
|---|---|
| **PRIMÁRIOS** | |
| **Benignos** | |
| Mixoma | |
| Lipoma | |
| Fibroma | |
| Rabdomioma | |
| Fibroelastoma | |
| **Malignos** | |
| Sarcoma | |
| Mesotelioma | |
| Linfoma | |
| **SECUNDÁRIOS** | |
| **Extensão direta** | |
| Câncer de pulmão | |
| Câncer de mama | |
| Tumores mediastinais | |
| **Tumores metastáticos** | |
| Melanoma maligno | |
| Leucemia | |
| Linfoma | |
| **Extensão venosa** | |
| Câncer de células renais | |

Câncer de glândula suprarrenal

Câncer hepático

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é frequentemente suspeito em um paciente com doença maligna avançada e evidências de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica ou arritmia e a confirmação se dá por ecocardiografia. A diferenciação entre o envolvimento pericárdico pelo tumor e pericardite pós-radiação depende de pericardiocentese, frequentemente guiada por ecocardiografia, e avaliação citológica.

### TRATAMENTO

O tamponamento cardíaco tem de ser tratado com pericardiocentese urgente, preferencialmente guiada por ecocardiografia ou por radiologia (Capítulo 68). Embora esse tipo de procedimento possa salvar vidas e fornecer cuidado paliativo a curto prazo ou por mais tempo, o controle do derrame (efusão) pericárdico frequentemente exige drenagem prolongada, administração intrapericárdica de agentes quimioterápicos ou pericardiectomia limitada ou completa (Capítulo 68). Alguns pacientes com tumores pericárdicos respondem à quimioterapia sistêmica agressiva, mas o acúmulo recorrente de líquido é bastante indicativo de que deve ser feita uma janela pericárdica antes da alta hospitalar.

## PROGNÓSTICO

Em muitos casos, um tumor que causa a pericardite se estendeu ou se estenderá através do espaço pericárdico até o miocárdio, de modo que possivelmente nenhuma terapia será bem-sucedida. O prognóstico é muito ruim, exceto em casos incomuns em que o tumor responda dramaticamente à terapia sistêmica.

# Tumores intracavitários

# MIXOMA

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O mixoma é uma neoplasia polipoide benigna originária de células endocárdicas, que se encontra ligado ao septo interatrial, em geral se projetando para o átrio esquerdo, mas, ocasionalmente, para o átrio direito e raramente para os ventrículos. Os mixomas são muito mais comuns em mulheres, especialmente entre 30 e 60 anos. Esses tumores podem ser familiares e raramente estão associados a outras anomalias sistêmicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os mixomas têm crescimento lento e, em geral, não provocam sintomas ou sinais até que estejam grandes o suficiente. A apresentação típica se dá com um êmbolo tumoral, em que em geral pequenas porções do mixoma se soltam e causam uma embolia única ou chuveiro de êmbolos. Entretanto, um êmbolo grande proveniente de um mixoma pode ter tamanho suficiente para obstruir uma artéria de tamanho médio. Alguns pacientes têm sintomas sistêmicos, incluindo febre, mal-estar e artralgias, como parte de uma síndrome clínica que pode ser confundida com endocardite bacteriana (Capítulo 67) ou com uma colagenose. Mixomas grandes podem prolapsar através do orifício da valva mitral durante a diástole, ou

eles podem obstruir o fluxo de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo e mimetizar estenose mitral reumática.

## DIAGNÓSTICO

Um mixoma grande o suficiente para obstruir o orifício mitral pode produzir um som audível ("*plop* tumoral") quando o mixoma prolapsa e obstrui o fluxo de sangue durante a diástole, ao mesmo tempo que o estalido de abertura da estenose mitral seria tipicamente auscultado. Se a obstrução for incompleta, o "*plop* tumoral" pode ser seguido por um ruflar diastólico. Conforme a obstrução se agrava, o débito cardíaco pode cair precipitosamente. A ecocardiografia (Capítulo 49) é, em geral, definitiva; a ecocardiografia transesofágica tem sensibilidade superior à da ecocardiografia transtorácica e a ressonância magnética pode ser útil.

### TRATAMENTO

A remoção cirúrgica geralmente é curativa, embora os mixomas possam ser múltiplos ou apresentar recorrência em cerca de 5% dos casos. O acompanhamento pós-operatório com ecocardiografia geralmente é recomendado. Entretanto, a frequência e a duração ótimas para o acompanhamento ainda não foram determinadas.

## OUTROS TUMORES INTRACAVITÁRIOS PRIMÁRIOS

Os *fibroelastomas papilares* são tumores raros, tipicamente arborescentes que se originam em uma valva cardíaca, frequentemente a valva mitral, e, em geral, são um achado incidental na ecocardiografia. Entretanto, assim como os mixomas, eles podem se manifestar como êmbolos sistêmicos ou coronarianos. A excisão cirúrgica é, em geral, bem-sucedida.

Os *angiossarcomas*, que são mais frequentes em homens do que em mulheres, tipicamente envolvem o pericárdio e o átrio direito. Eles causam obstrução com sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca direita. Esses sarcomas geralmente não respondem à terapia.

## EXTENSÃO DO TUMOR PARA AS CAVIDADES CARDÍACAS

A extensão direta do tumor até a veia cava inferior, para dentro do átrio direito, pode ser observada em alguns carcinomas de células renais e, menos comumente, em câncer de fígado e da glândula suprarrenal. Em alguns casos, a extensão tumoral é acompanhada por um coágulo aderente, e o tumor ou o coágulo pode causar obstrução ou embolia pulmonar (Capítulo 74). De modo geral, nenhum tratamento é bem-sucedido e o prognóstico é ruim.

### Tumores intramiocárdicos

Os tumores intracardíacos malignos primários são raros, com uma incidência de cerca de 35 a cada 100 milhões. Os tumores mais comuns são sarcomas (Capítulo 192), linfomas (Capítulos 176 e 177) e mesoteliomas (Capítulos 92 e 182). As taxas de sobrevida em 5 anos para esses tumores são de cerca de 10, 35 e 25%, respectivamente.[32]

Tumores benignos no miocárdio incluem lipomas, fibromas e rabdomiomas. Tumores malignos primários incluem sarcomas, linfomas e mesoteliomas. Os tumores metastáticos incluem melanomas, linfomas e leucemias. Os tumores podem ser clinicamente silenciosos, ou podem provocar arritmias ou até mesmo comprimir as artérias coronárias, causando síndromes isquêmicas. Tumores grandes podem se projetar para a câmara cardíaca e causar obstrução. As terapias não são bem-sucedidas, exceto por

pacientes ocasionais cujos tumores metastáticos respondem à quimioterapia sistêmica ou cujos tumores primários foram curados por transplante cardíaco.

### Recomendações de grau A

A1. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1349-1357.

A1b. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:759-769.

A1c. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 2019;170:741-748.

A2. Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, et al. Functional effects of losartan in hypertrophic cardiomyopathy—a randomised clinical trial. *Heart*. 2016;102:285-291.

A3. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:1-10.

A4. Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:631-637.

A5. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-236.

A6. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and caRvedilol for preventing ChemOtherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hEmopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-2362.

A7. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-2290.

A8. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:2671-2679.

A9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.

A10. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: an analysis of the APOLLO study. *Circulation*. 2019;139:431-443.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749-770.
2. Cecchi F, Iascone M, Maurizi N, et al. Intraoperative diagnosis of Anderson-Fabry disease in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy undergoing surgical myectomy. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1147-1151.
3. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389:1253-1267.

3b. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:922-936.
4. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. *JACC Heart Fail*. 2018;6:364-375.
5. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. An international external validation study of the 2014 European society of cardiology guideline on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (evidence from HCM). *Circulation*. 2018;137:1015-1023.
5b. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2020;142:e533-e557.
5c. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2649-2660.
6. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:655-668.
7. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1399-1409.
8. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94.
8b. Rezkalla SH, Kloner RA. Viral myocarditis: 1917-2020: from the influenza A to the COVID-19 pandemics. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31:163-169.
9. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755-1764.
9b. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of lyme carditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:717-726.
10. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J*. 2015;79:4-7.
11. Xu J, Brooks EG. Giant cell myocarditis: a brief review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140: 1429-1434.
11b. Bang V, Ganatra S, Shah SP, et al. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1122-1134.
11c. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:22-36.
12. McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res*. 2017;121:731-748.
13. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390: 400-414.
14. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e579-e646.
15. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20:899-909.

16. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104:971-977.
17. Koenig T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy. *Herz*. 2018;43:431-437.
17b. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:207-221.
17c. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J*. 2020;41:3787-3797.
18. Cruz MO, Briller J, Hibbard JU. New insights in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45:281-298.
19. Oomen A, Semsarian C, Puranik R, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: progress and pitfalls. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1310-1317.
20. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrythmogenic cardiomyopathy: executive summary. *Heart Rhythm*. 2019;16:e373-e407.
21. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1130-1148.
22. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 2 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1149-1166.
22b. Yafasova A, Fosbol EL, Schou M, et al. Long-term adverse cardiac outcomes in patients with sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:767-777.
23. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2017;38:2663-2670.
24. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28:10-21.
24b. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-2891.
25. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1905-1908.
25b. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J*. 2019;40:3699-3706.
25c. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7-e22.
26. Finsterer J, Stollberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:224-237.
27. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the taskforce on takotsubo syndrome of the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8-27.
27b. Lyon AR, Citro R, Schneider B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome: JACC state-of-theart review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:902-921.

28. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137: 1039-1048.
29. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2363-2375.
30. Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, et al. Tropical endomyocardial fibrosis: natural history, challenges, and perspectives. *Circulation*. 2016;133:2503-2515.
31. Edwards NC, Yuan M, Nolan O, et al. Effect of valvular surgery in carcinoid heart disease: an observational cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:183-190.
31b. Sultan I, Bianco V, Habertheuer A, et al. Long-term outcomes of primary cardiac malignancies: multi-institutional results from the National Cancer Database. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2338-2347.
32. Nomoto N, Tani T, Konda T, et al. Primary and metastatic cardiac tumors: echocardiographic diagnosis, treatment and prognosis in a 15-years single center study. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:1-9.

**Um homem de 35 anos sem fatores de risco para doenças vasculares tem uma anomalia no eletrocardiograma (ECG), com desvio do eixo elétrico para a esquerda (–45 graus) e um intervalo PR prolongado (260 ms) em associação a hipertrofia ventricular esquerda leve e fração de ejeção discretamente reduzida (56%). O exame físico é normal. É feito um diagnóstico de miocardiopatia dilatada com doença de condução. Qual das seguintes recomendações é a mais adequada?**

A. Elaborar um heredograma de três gerações focando em cardiopatia prematura.

B. Realizar estudos de perfusão miocárdica para determinar a necessidade de angiocoronariografia.

C. Realizar tomografia computadorizada ou angiocoronariografia invasiva para descartar a possibilidade de DAC significativa.

D. Iniciar e titular o tratamento com betabloqueador e um inibidor da enzima conversora de angiotensina.

E. Procurar um geneticista para análise de mutações.

Concluir questão

**Um homem assintomático de 70 anos tem uma anomalia no ECG de 12 derivações durante uma avaliação clínica pré-operatória. Um ecocardiograma bidimensional revela hipertrofia septal assimétrica de 2 cm sem características de gradiente na via**

**de saída do ventrículo esquerdo. A avaliação familiar à procura de miocardiopatia hipertrófica revela que seu filho de 43 anos tem uma anomalia no ECG, mas ecocardiograma normal, enquanto um neto assintomático de 18 anos tem hipertrofia septal assimétrica de 2,2 cm, sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Um ECG de 24 horas revela três batimentos de taquicardia ventricular não sustentada a 130 batimentos por minuto. O risco absoluto estimado em 5 anos para morte súbita cardíaca no avô é de 3,4%; no filho, 2,2% e no neto, 5,2%. Qual das seguintes recomendações é a mais adequada?**

A. O neto deve receber um cardiodesfibrilador implantável.

B. Deve ser realizado um exame genético para possibilitar o rastreamento em cascata da família.

C. Terapias de redução septal devem ser consideradas se a capacidade de realização de exercícios do avô for menor do que 75% do previsto durante o teste objetivo.

D. Tanto o paciente quanto seu neto devem receber um cardiodesfibrilador implantável.

E. Nenhuma intervenção deve ser realizada no paciente, em seu filho ou em seu neto, mas avaliações seriadas devem ser feitas para avaliar o risco de fibrilação atrial, embolia e arritmia ventricular séria e, assim, iniciar precocemente a terapia profilática.

Concluir questão

**Uma maratonista afro-americana de 18 anos apresenta síncope pós-esforço. O ECG com 12 derivações é anormal, com uma onda T bifásica nas derivações $V_2$ a $V_4$. A história familiar revela um sobrinho materno que morreu subitamente aos 23 anos enquanto dançava em um clube. Seu ecocardiograma bidimensional é normal. Qual das declarações a seguir está incorreta?**

A. Recomenda-se o uso de cardiodesfibrilador implantável, por causa da história familiar e do episódio de síncope pós-esforço.

B. Uma anomalia no ECG frequentemente é a manifestação mais precoce da miocardiopatia hipertrófica, da miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito e da sarcoidose cardíaca.

C. Ecocardiografia bidimensional ou ressonância magnética fornece o diagnóstico definitivo de miocardiopatia hipertrófica.

D. A avaliação familiar é importante para determinar o diagnóstico e o risco potencial para a paciente.

E. Uma onda T bifásica em $V_1$ e $V_3$ é uma variante reconhecidamente normal em atletas afro-americanos.

Concluir questão

[a]N.R.T.: A doença de Naxos é uma condição de herança recessiva com displasia/miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito e um fenótipo cutâneo (cabelo encaracolado e ceratodermia palmoplantar). Foi descrita pela primeira vez em famílias oriundas da ilha grega de Naxos.

[b]N.R.T.: Tafamadis meglumina é um estabilizador seletivo de TTR; esse agente se liga, com cooperatividade negativa, aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR, evitando a dissociação em monômeros, que é a etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico. É comercializado no Brasil na forma de cápsulas de 20 mg.

[c]N.R.T.: No Brasil, é comercializada como solução para diluição para infusão intravenosa, em frasco de vidro de 10 mℓ (10,5 mg de patisirana sódica).

55

# PRINCÍPIOS DE ELETROFISIOLOGIA

GLENN I. FISHMAN

A contração rítmica do coração reflete a atividade integrada altamente regulada de vários complexos proteicos que controlam o fluxo de íons através das membranas celulares, incluindo canais, transportadores, permutadores e junções comunicantes.[1] O coração humano se contrai quase 3 bilhões de vezes ao longo de uma vida de duração normal e mesmo períodos breves de disfunção podem ter consequências fatais. Desse modo, a frequência de falhas no ritmo cardíaco é excepcionalmente baixa. Apesar disso, síndromes hereditárias, bem como doenças cardíacas adquiridas, podem afetar o ritmo cardíaco e esses distúrbios causam morbidade e mortalidade substanciais, incluindo morte súbita cardíaca (Capítulo 57). Este capítulo revisa os determinantes moleculares, celulares e orgânicos da geração de ritmo cardíaco e relaciona esses princípios aos mecanismos fundamentais responsáveis por arritmias clinicamente importantes.

## CONCEITOS BÁSICOS

A função do coração como uma bomba altamente dinâmica está intrinsecamente entrelaçada com a ativação elétrica finamente regulada de seus miocardiócitos. Durante cada ciclo cardíaco, o impulso elétrico chamado de *potencial de ação* é gerado espontaneamente por um número relativamente pequeno de células marca-passo no nó sinoatrial e, então, é propagado para os miocardiócitos vizinhos via canais intercelulares conhecidos como junções comunicantes. Subpopulações de miocardiócitos no coração têm propriedades elétricas únicas que refletem a especialização regional. Os miócitos do nó sinoatrial e do nó atrioventricular produzem potenciais de ação espontâneos que refletem sua função de marca-passo.

Células do sistema His-Purkinje são otimizadas para fornecerem rapidamente uma corrente excitatória para a grande massa do miocárdio ventricular, enquanto os miócitos ventriculares apresentam potenciais de ação otimizados para viabilizar o acoplamento entre excitação e contração, ou seja, para deflagrar a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático e promover a formação das pontes cruzadas entre actina e miosina, que causam a contração cardíaca (Capítulo 47). Anomalias na eletrofisiologia cardíaca, seja como resultado de distúrbios mendelianos, de síndromes oligogênicas ou de estressores ambientais que evocam uma doença cardíaca adquirida, podem levar a distúrbios na inicialização, na propagação ou na condução dos impulsos elétricos e, como resultado, causam uma ampla gama de síndromes arrítmicas.

## BASES IÔNICAS DA ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

### Potencial de ação cardíaco

O potencial de ação cardíaco (Figura 55.1) é um registro do potencial de ação da membrana celular, $V_m$, em relação ao tempo. Durante cada ciclo cardíaco, os íons se movem de um lado para o outro através da membrana celular dos miocardiócitos, modificando, assim, o $V_m$. O potencial de ação cardíaco, que reflete o comportamento integrado de numerosas correntes iônicas individuais, é grandemente dominado pelo movimento dos íons $Na^+$, $Ca^{2+}$ e $K^+$. Esses íons atravessam a membrana celular graças a poros seletivos formados pela associação de proteínas integrais de membrana e de proteínas acessórias. O comportamento dessas vias iônicas é altamente regulado e a permeabilidade a íons específicos é influenciada por vários fatores, sendo os mais importantes as mudanças no potencial de membrana (*i. e.*, ativação por voltagem), a atividade de ligantes, segundos mensageiros como monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e modificações pós-traducionais. A função do canal e, por extensão, o comportamento do potencial de ação são regulados dinamicamente em resposta a fatores fisiológicos normais, especialmente a frequência cardíaca. Entretanto, vários estressores patológicos influenciam a atividade dos canais, incluindo

síndromes adquiridas que estão associadas à hipertrofia e à insuficiência cardíacas, bem como um número cada vez maior de doenças congênitas. Independentemente da etiologia da patologia, os efeitos sobre o comportamento do potencial de ação podem promover atividade arrítmica.

O potencial de ação cardíaco é dividido em fases, cada uma delas refletindo os principais movimentos iônicos que ocorrem. Nos miocardiócitos de trabalho, como os miócitos ventriculares ou atriais, o *potencial de repouso da membrana* durante a diástole, ou a fase 4 do potencial de ação cardíaco, é determinado pelos gradientes iônicos e de cargas que existem através da membrana do sarcolema. Esses gradientes são gerados por bombas e transportadores, sendo o mais importante a $Na^+$,$K^+$-ATPase. Essa bomba eletrogênica que demanda energia é o principal alvo de compostos semelhantes a ouabaína, como a digoxina, promove extrusão de três íons $Na^+$ do compartimento intracelular em troca de dois íons $K^+$, resultando em gradientes com sentidos opostos de íons $Na^+$ (exterior > interior) e íons $K^+$ (interior > exterior). Nas condições de repouso, um subconjunto de canais de membrana altamente permeáveis ao $K^+$ está aberto, mas aqueles que possibilitam a passagem de outros íons, como $Na^+$ ou $Ca^{2+}$, são apenas minimamente permeáveis. Como consequência, o gradiente de concentração promove o movimento de íons potássio de dentro para fora da célula até que o excesso resultante de carga elétrica negativa dentro da célula equilibre as forças de difusão e que seja estabelecido um equilíbrio eletroquímico. O potencial de equilíbrio para determinado íon é calculado utilizando a *equação de Nernst*, em que $E_{eq}$ é o potencial de equilíbrio, R é a constante universal dos gases, T é a temperatura absoluta, z é a valência do íon e F é a constante de Faraday:

$$E_{eq} = \frac{RT}{zF} \times ln \left( \frac{[X]_{ext}}{[X]_{int}} \right)$$

Se a membrana celular fosse permeável *apenas* aos íons $K^+$, nas concentrações de $K^+$ intracelular e extracelular medidas, o potencial de repouso da membrana seria de aproximadamente –100 mV. Entretanto, por causa da permeabilidade pequena, mas mensurável a outras espécies iônicas, que têm potenciais Nernst menos negativos do que o de $K^+$, o

potencial de repouso real em um miocardiócito ventricular típico é próximo a –85 mV.

Quando a célula cardíaca é despolarizada até o seu limiar excitatório, um potencial de ação é disparado por intermédio de alterações tempo-dependentes e altamente reguladas das condutâncias iônicas (Figura 55.1B). A corrente rápida de sódio é ativada e despolariza rapidamente a membrana durante a fase 0 do potencial de ação. A corrente de sódio é inativada no pico da despolarização, que é de aproximadamente +40 mV. O aumento do $V_m$ durante a fase 0 ativa várias outras correntes dependentes de voltagem. Uma corrente transitória de efluxo de potássio, ou $I_{to}$, repolariza rapidamente a célula, produzindo uma pequena endentação no potencial de ação, o que é chamado de fase 1. O aumento de $V_m$ durante a fase 0 também ativa, embora mais lentamente, a corrente de influxo de cálcio do tipo L, $I_{Ca\text{-}L}$. Esse é o gatilho de $Ca^{2+}$ que é responsável pela liberação de $Ca^{2+}$ pelo retículo sarcoplasmático e crucial para o processo de acoplamento excitação-contração (Capítulo 47). A corrente de influxo de $Ca^{2+}$ é balanceada por várias correntes repolarizantes de efluxo, incluindo o componente rápido da corrente retificadora retardada de potássio $I_{Kr}$, o componente lento da corrente retificadora tardia de potássio $I_{Ks}$ e o permutador eletrogênico $Na^{+}$-$Ca^{2+}$, resultando, assim, em um platô no potencial de ação, que é conhecido como fase 2. Quando as correntes de efluxo de potássio aumentam e a corrente de cálcio diminui no final da fase 2, o potencial de ação progride para a fase 3, que é a fase de repolarização rápida. A corrente retificadora de influxo de potássio $I_{K1}$ contribui significativamente para essa fase final da repolarização e leva o potencial de ação de volta ao seu potencial de membrana de repouso, ou fase 4, o ponto em que a célula está pronta para o próximo potencial de ação.

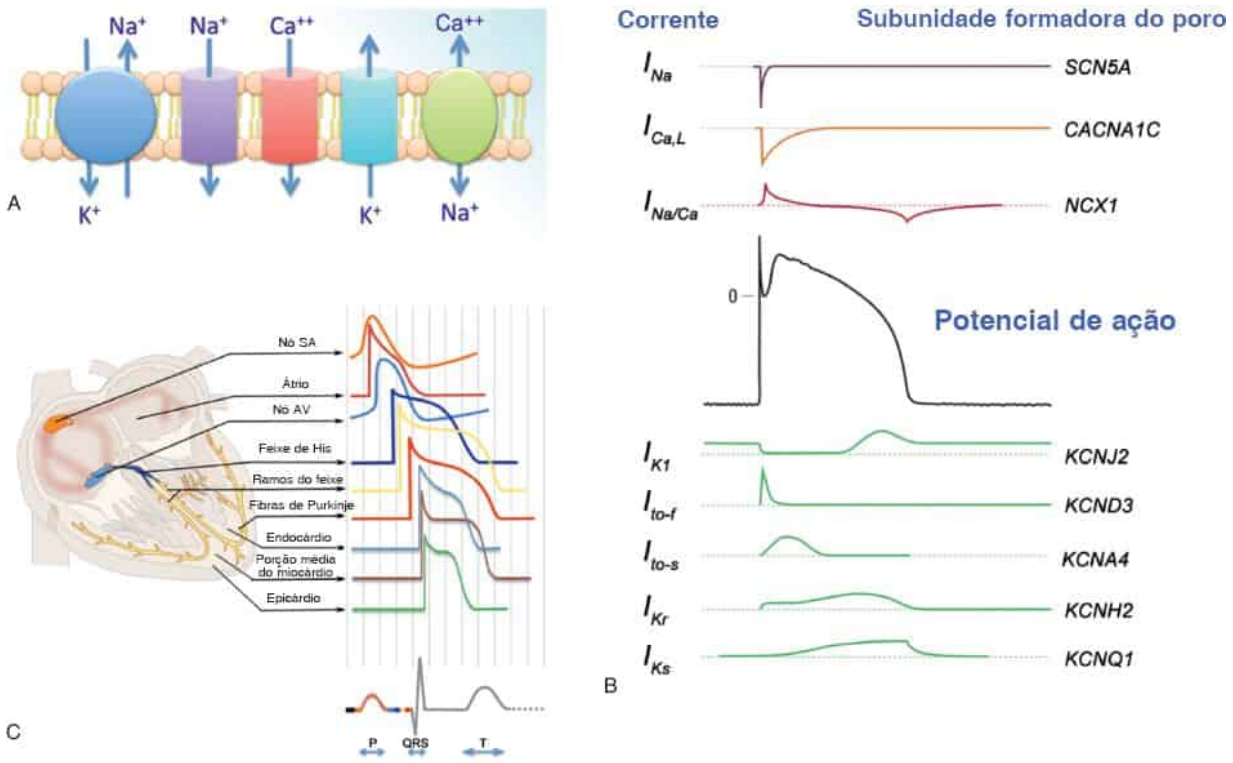


**FIGURA 55.1** **Canais iônicos e potencial de ação cardíaco. A.** Canais essenciais envolvidos na excitabilidade cardíaca e na geração do potencial de ação cardíaco. Correntes de influxo são compostas por canais de $Na^+$ (*roxo*) e por canais de $Ca^{2+}$ (*vermelho*). Correntes repolarizantes são compostas principalmente por canais de $K^+$ (*azul*). A $Na^+/K^+$ ATPase é um permutador dependente de energia que bombeia $Na^+$ para fora da célula e $K^+$ para dentro da célula e é essencial para o estabelecimento dos gradientes iônicos em repouso e do potencial de repouso da membrana. **B.** Correntes iônicas ao longo do tempo e sua magnitude relativa durante o potencial de ação cardíaco. As correntes de influxo são representadas por deflexões para baixo e as correntes de efluxo, como deflexões para cima. **C.** Potenciais de ação de diferentes regiões do coração e suas relações com o eletrocardiograma superficial são indicados. (Adaptada de Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415:213-218.)

Os registros do potencial de ação de miocardiócitos atriais e de células do sistema His-Purkinje são qualitativamente semelhantes aos descritos anteriormente, mas com algumas diferenças notáveis que refletem principalmente a expressão diferencial de correntes repolarizantes de potássio que tendem a abreviar (no caso das células atriais) ou prolongar (para a células de Purkinje) a duração do potencial de ação (Figura 55.1C).

As populações relativamente pequenas de células no nó sinoatrial e no nó atrioventricular expressam complementos únicos das correntes iônicas, que são responsáveis pela despolarização espontânea durante a fase 4 e pelo disparo de potenciais de ação. As células marca-passo expressam substancialmente menos $I_{K1}$ em comparação com os miocardiócitos ventriculares e, como consequência, seu $V_m$ mínimo é de –65 mV e elas não repolarizam tanto quanto os miocardiócitos ventriculares de trabalho. Além disso, as células marca-passo têm o que é conhecido como corrente *funny*, $I_f$, que é ativada por hiperpolarização e carreada por sódio. A ativação de $I_f$ durante a fase 4 despolariza lentamente a membrana celular. Além disso, um relógio de cálcio abaixo do sarcolema contribui para a despolarização diastólica por intermédio da liberação espontânea e rítmica de $Ca^{2+}$ do retículo sarcoplasmático, um processo que está ligado ao relógio de voltagem por intermédio da atividade da corrente permutadora de sódio e cálcio, $I_{NCX}$. Visto que existe um mínimo de $I_{Na}$ de influxo rápido expressado nas células nodais, o potencial de ação disparado por essa despolarização espontânea da fase 4 se deve à ativação de correntes de cálcio carreadas por $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,T}$. A magnitude de $I_f$ e de $I_{Ca}$ e, portanto, a inclinação da despolarização da fase 4, bem como a velocidade de ascensão do potencial de ação das células marca-passo, estão aumentadas por estimulação adrenérgica, que provoca uma resposta cronotrópica.

Por causa da considerável heterogeneidade regional da densidade das correntes iônicas individuais, mesmo em compartimentos distintos do coração, como o miocárdio ventricular, nem todos os potenciais de ação são idênticos (Figura 55.1C). Muito dessa heterogeneidade se deve a diferenças na magnitude de várias correntes repolarizantes de $K^+$. Por exemplo, embora o acoplamento eletrotônico por intermédio das junções comunicantes reduza essa heterogeneidade intrínseca, os potenciais de ação registrados nas células epicárdicas, miocárdicas e endocárdicas apresentam

diferenças substanciais em morfologia, tanto no repouso quanto especialmente na resposta a estímulos de provocação, como alterações da frequência ou agentes farmacológicos. Além disso, a morfologia do potencial de ação não é estática; ela varia em resposta a mudanças no estado fisiológico. A *adaptação da duração do potencial de ação*, que reflete o encurtamento normal do potencial de ação observado durante o aumento da frequência cardíaca, fornece um mecanismo para a preservação do tempo adequado de enchimento ventricular durante a diástole. O encurtamento da duração do potencial de ação neste contexto se deve ao aumento efetivo das correntes repolarizantes, principalmente do aumento de $I_{Ks}$ e do modo reverso de $I_{NaCa}$. Essa adaptação é regulada, pelo menos parcialmente, pela cinética de ativação e inativação dos canais responsáveis por essas correntes, bem como por sua modulação por várias cascatas de sinalização, como aquelas reguladas pelo sistema nervoso autônomo. Entretanto, regulação mal-adaptativa das correntes iônicas é manifestação frequente de tipos adquiridos de doença cardíaca e esse *remodelamento elétrico patológico* pode amplificar heterogeneidades intrínsecas na eletrofisiologia cardíaca e formar um substrato que promove o comportamento arrítmico.

## Propagação do impulso

No coração intacto, os potenciais de ação não apenas devem ser gerados, como também devem ser propagados célula a célula, como uma onda de excitação através do miocárdio atrial e ventricular. Para a propagação bem-sucedida, a célula excitada a montante precisa fornecer uma carga suficiente para levar o potencial de membrana, $V_m$, das células a jusante até o seu potencial limiar de excitação. As junções comunicantes, que são conjuntos de canais intercelulares, fornecem a base estrutural para esse fluxo eletrotônico de corrente intercelular. Para que a propagação seja bem-sucedida, a razão entre a carga elétrica gerada e a consumida durante o ciclo de excitação, conhecida como *fator de segurança*, tem de ser superior a 1.

Ao contrário das células nervosas, a duração do potencial de ação dos miocardiócitos humanos é bastante longa, na ordem de 200 ms. Essa duração maior do potencial de ação é necessária de modo que cada miócito tenha tempo suficiente para a contração e o relaxamento antes da contração

cardíaca seguinte. Impulsos precoces não produzirão potenciais de ação normais. Se o impulso ocorrer durante a fase de ascensão ou de platô (fases 0 a 2), os canais de sódio não terão tempo suficiente para se recuperar da inativação rápida e a célula exibirá *refratariedade absoluta*. Se o impulso ocorrer um pouco mais tarde, durante a fase 3 do potencial de ação, um estímulo supranormal é necessário para superar as correntes de potássio que permaneceram ativas durante a porção terminal do potencial de ação, um fenômeno conhecido como *refratariedade relativa*. Além disso, como nem todos os canais de sódio terão se recuperado da inativação, a taxa de aumento de voltagem durante a fase 0 do batimento prematuro pode estar diminuída.

## BASES MOLECULARES DA ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

As correntes individuais responsáveis pela excitabilidade cardíaca refletem o comportamento integrado de vários complexos proteicos que se unem em canais específicos para íons, além de transportadores e permutadores.[2] Em nível molecular, os canais iônicos são formados por glicoproteínas com várias subunidades, incluindo uma subunidade principal formadora de poro, ou subunidade α, e por uma ou várias proteínas acessórias (e-Figura 55.1). Essas proteínas acessórias influenciam várias propriedades do canal, que incluem o deslocamento da subunidade principal para a membrana do sarcolema, bem como para a regulação das propriedades biofísicas do canal, ou seja, a abertura e o fechamento do canal em resposta a vários fatores como a voltagem de membrana, os ligantes, os estímulos mecânicos, os segundos mensageiros ou as modificações pós-traducionais.

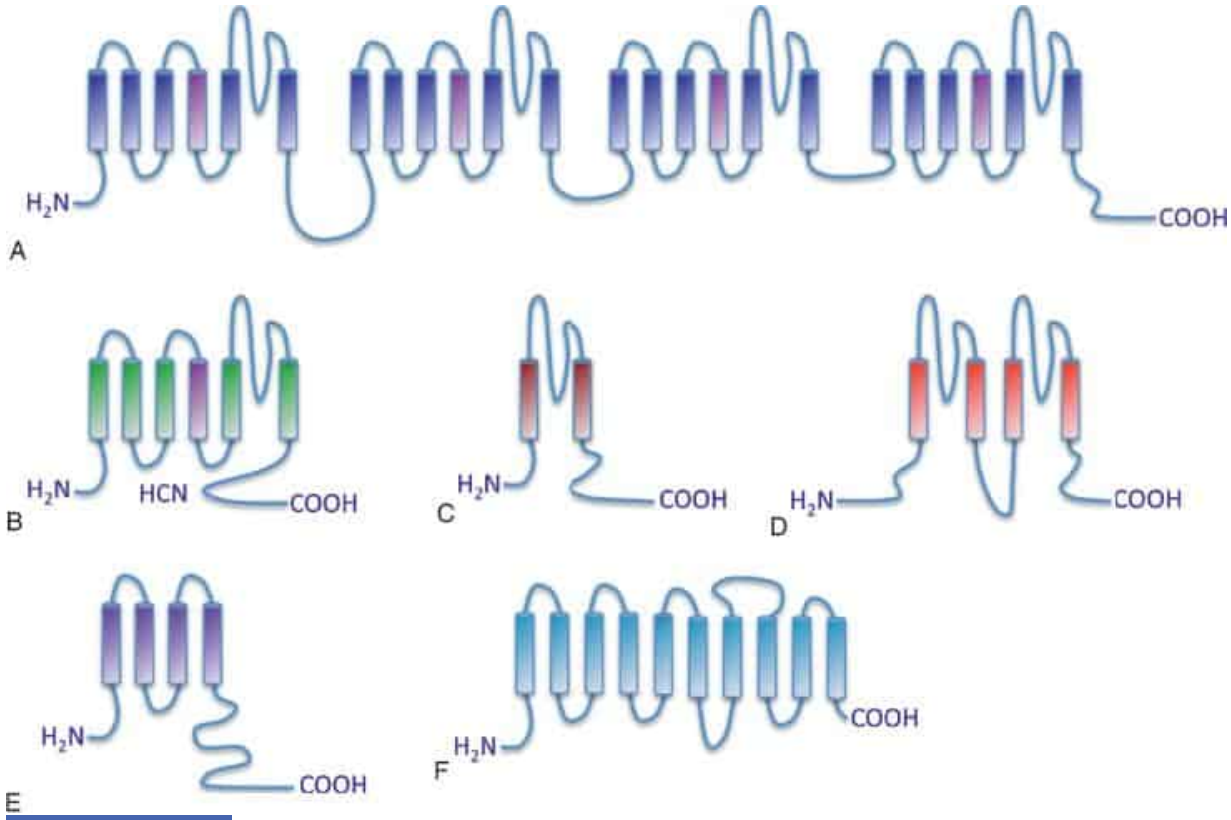


**E-FIGURA 55.1 Estrutura das subunidades formadoras de poro dos canais iônicos expressos no coração.** Barris individuais representam domínios transmembranares. Em todos os casos, os domínios amino e carboxiterminais residem no compartimento citoplasmático. **A.** Canais de sódio e de cálcio dependentes de voltagem. **B.** Canal de potássio dependente de voltagem. **C.** Canal de potássio retificador de influxo. **D.** Canal de potássio com dois poros. **E.** Canal de junção comunicante. **F.** Trifosfatase de adenosina sódio-potássio.

## Canais de sódio

Os canais de sódio dependentes de voltagem são responsáveis pela ativação e propagação do potencial de ação cardíaco. Não é surpreendente que síndromes adquiridas ou hereditárias que afetem o funcionamento dos canais de sódio dependentes de voltagem no coração sejam responsáveis por uma ampla gama de fenótipos arrítmicos. Os canais de sódio cardíacos são ativados de modo extremamente rápido, dentro de 1 ms, e começam a ser inativados quase completamente após alguns milissegundos. A proporção muito pequena de canais que permanecem ativos por algumas centenas de milissegundos resulta na corrente de $Na^+$ tardia ou persistente, $I_{NaL}$.

O canal de sódio mais abundante no coração é formado por uma subunidade a formadora do poro conhecida como $Na_v1.5$ e por várias subunidades acessórias menores, ou subunidades β, que são nomeadas $Na_v\beta1$ a 4. A subunidade α é uma proteína com aproximadamente 260 kDa, que consiste em quatro domínios homólogos, cada um contendo seis segmentos membranares. Trabalhos experimentais substanciais identificaram as regiões essenciais da proteína que regulam as propriedades do canal, incluindo sua dependência de voltagem, ativação e inativação, bem como os sítios de ligação para agentes farmacológicos, como anestésicos locais, fármacos antiarrítmicos e neurotoxinas. As subunidades β são proteínas contendo um único domínio transmembrana que se associam ao $Na_v1.5$ por intermédio de seus domínios extracelulares. Eles agem aumentando a chegada da subunidade a à membrana do sarcolema e influenciando o funcionamento do canal. As subunidades β também aumentam a localização subcelular do canal e suas interações com vários adaptadores, moléculas de sinalização e proteínas do citoesqueleto. Além de $Na_v1.5$, várias subunidades α "neuronais" são expressas em níveis baixos no coração e possivelmente contribuem para a heterogeneidade regional do funcionamento do canal de sódio. Mutações em $Na_v1.5$, em subunidades β específicas e em várias proteínas regulatórias, podem influenciar o comportamento da corrente de sódio no coração e provocar várias síndromes arrítmicas, incluindo a síndrome do QT longo do tipo 3 (SQTL3) e a síndrome de Brugada (Capítulo 59).[3]

A corrente $I_f$ contribui para a despolarização da fase 4 nas células marca-passo e é um reflexo da atividade dos canais de hiperpolarização ativados por nucleotídio cíclico, ou *HCN*. Os canais completos são compostos por dímeros de proteínas *HCN*, cada uma delas com seis domínios transmembrana. *HCN4* e *HCN1* são as isoformas predominantes encontradas nos nós, enquanto *HCN2* é encontrado em todo o sistema de condução. A ligação do cAMP, um segundo mensageiro essencial na cascata de sinalização adrenérgica, com a porção carboxiterminal do canal desloca a ativação positivamente, aumentando a inclinação da despolarização da fase 4 e permitindo a conexão entre o tônus autonômico e a frequência cardíaca.

## Canais de cálcio

Os canais de cálcio dependentes de voltagem são importantes para a geração do potencial de ação nos nós sinoatrial e atrioventricular e para o acoplamento entre excitação e contração em virtualmente todos os miocardiócitos contráteis. Os tipos dominantes expressos no coração são os canais de cálcio do tipo L (grande e de duração longa) e do tipo T (pequeno e transitório). Ambos os tipos de canal apresentam subunidades a formadoras de poro, semelhante à estrutura geral dos canais de sódio dependentes de voltagem.

Os canais de $Ca^{2+}$ do tipo L contam com uma subunidade $\alpha_1$, uma subunidade acessória β que não é ligada covalentemente ao canal ($Ca_v\beta$1-4) e uma subunidade $\alpha_2$-δ, que sofre *splicing* alternativo e é processada após tradução por clivagem e formação de ligação de sulfeto. A subunidade $\alpha_1$ dominante no coração é a $Ca_v$1.2, enquanto $Ca_v$1.3 tem sua expressão restrita principalmente às células nodais e atriais. Ambas as subunidades $\alpha_1$ sofrem *splicing* alternativo, produzindo variantes que são reguladas de maneira única.

Os canais de cálcio do tipo T também são encontrados no coração, mas exibem propriedades biofísicas diferentes em comparação com os canais de $Ca^{2+}$ do tipo L; eles são ativados em voltagens mais negativas (–70 mV) e são inativados mais rapidamente. A isoforma mais expressa no coração é a $Ca_v$3.1 e, em menor quantidade, a $Ca_v$3.2. Esses canais normalmente estão restritos aos nós, às células de Purkinje e aos miocardiócitos atriais. Nas células marca-passo, as correntes do tipo T contribuem para a despolarização da fase 4. Mutações nas subunidades dos canais de $Ca^{2+}$ também são responsáveis por várias síndromes arrítmicas, incluindo a síndrome de Timothy (LQT8) e por um subconjunto de indivíduos com síndrome de Brugada.

## Canais de potássio

Numerosas classes de canais de potássio são expressas no coração, onde eles contribuem para a repolarização e para a manutenção do potencial de repouso. A expressão heterogênea de canais de potássio em diferentes regiões e tipos celulares é a principal responsável pelas morfologias

variáveis observadas nos potenciais de ação. Assim como ocorre com os canais de sódio e de cálcio, os canais de potássio são formados pela associação entre subunidades formadoras do poro e várias subunidades β acessórias. Entretanto, as subunidades α dos canais de potássio apresentam entre dois e seis domínios transmembrana e o canal completo é formado como um dímero ou um tetrâmero, dependendo da subfamília específica. Expressão e função desreguladas dos canais de potássio são bastante comuns em muitos tipos adquiridos de doença cardíaca. A perda resultante nas correntes de repolarização promovem a prolongação da duração do potencial de ação e a síndrome do QT longo adquirida. Além disso, mutações hereditárias que diminuem as correntes de potássio são responsáveis por vários tipos de síndrome do QT longo adquirida, enquanto mutações de ganho de função podem provocar a síndrome do QT curto.

Os canais de potássio dependentes de voltagem, ou canais *Kv*, são ativados pela despolarização da membrana. Já foram identificadas numerosas classes de canais *Kv* no coração. As subunidades a são proteínas com seis domínios transmembrana. Ao contrário dos canais de sódio e de cálcio, canais funcionais de potássio são formados pela associação de quatro subunidades α e de várias subunidades β. A corrente de efluxo transitória tem dois componentes, $I_{to,rápido}$ e $I_{to,lento}$, ambos são ativados rapidamente e contribuem para a fase 1 do potencial de ação cardíaco, mas suas cinéticas de recuperação são diferentes. $I_{to,rápido}$ é particularmente proeminente na camada epicárdica dos ventrículos, especialmente no ventrículo direito. Essa expressão diferencial contribui para a patologia das síndromes de onda J, incluindo as síndromes de Brugada.

A outra principal classe de canais de potássio dependentes de voltagem no coração é responsável pelas correntes retificadoras retardadas, classificadas amplamente como correntes $I_K$. Esses canais incluem a corrente de ativação ultrarrápida $I_{Kur}$, que é restrita aos miocardiócitos atriais, e as correntes retificadoras retardadas $I_{Kr}$ e $I_{Ks}$ – ambas contribuem para a fase 3, de repolarização, do potencial de ação cardíaco. $I_{Kr}$ é ativado e inativado rapidamente e apresenta uma forte retificação de influxo; ou seja, a corrente se move mais facilmente (mas não exclusivamente) na direção de influxo do que na direção de efluxo, embora a corrente de efluxo tenha maior relevância fisiológica. $I_{Ks}$ é ativado lentamente e não apresenta

retificação de influxo. Ambas as correntes também apresentam uma grande heterogeneidade regional. Vários medicamentos cardíacos e não cardíacos, bem como síndromes hereditárias que reduzem a magnitude dessas correntes (particularmente $I_{Kr}$), causam prolongamento do potencial de ação e síndrome do intervalo QT longo adquirida ou hereditária.

A segunda classe principal de correntes de potássio no coração são as correntes *Kir*, compostas por canais de potássio de retificação de influxo. $I_{K1}$ é observado tanto nos miocardiócitos atriais quanto nos ventriculares. A condutância através desses canais é alta em potenciais de membrana negativos, de modo que essa corrente é crítica para a repolarização final (fase 3) e para o estabelecimento do potencial de repouso (fase 4). Outra corrente retificadora de influxo de potássio é carreada por canais $I_{KATP}$. Os canais completos incluem não apenas a subunidade formadora do poro, mas também subunidades *SUR* auxiliares, que são alvos da inibição do canal pelos fármacos da classe sulfonilureia. Como as correntes $I_{KATP}$ são inibidas por trifosfato de adenosina intracelular, elas são ativadas em contextos de isquemia. As correntes aumentadas de efluxo encurtam a duração do potencial de ação e abreviam a sístole, diminuindo as necessidades energéticas. Desse modo, os canais $I_{KATP}$ são uma conexão entre o estado metabólico e a excitabilidade da membrana. Importantemente, o encurtamento da duração do potencial de ação resultante da ação desses canais diminui o período refratário, o que pode aumentar o risco de arritmias de reentrada. A última classe de retificadores de influxo inclui os canais de potássio ativados por acetilcolina ou por adenosina, que são codificados por $K_{ir}3.1$ e $K_{ir}3.4$. Esses canais, que são enriquecidos nos miocardiócitos atriais e nodais, são ativados quando os ligantes se ligam aos receptores muscarínicos ou purinérgicos associados à proteína G, que facilita o desacoplamento de $G_{\beta\gamma}$ de $G_{\alpha}$ e a ativação dos canais $K_{ir}$ pelo $G_{\beta\gamma}$ liberado.

## Canais de junções comunicantes

Os canais de junções comunicantes, que são responsáveis pelo acoplamento eletrotônico dos miocardiócitos, são essenciais para a propagação normal do impulso através do miocárdio. Os canais são formados pela associação

hexamérica de monômeros de conexina, sendo que cada um é uma proteína que atravessa a membrana plasmática quatro vezes. A conexina 43 é a isoforma dominante expressa no miocárdio ventricular e atrial, enquanto a conexina 40 também é expressa abundantemente no átrio. Os nós expressam quantidades variáveis de conexina 45 e de conexina 30.2 e os ramos do feixe e as fibras de Purkinje expressam níveis significativos de conexina 40. As junções comunicantes no nó integram a frequência intrínseca de batimentos de cada célula nodal em uma unidade funcional única. Anomalias na expressão e no funcionamento das conexinas, um processo chamado de remodelamento patológico das junções comunicantes, são observadas em miocardiócitos atriais e ventriculares em muitos tipos de doenças cardíacas adquiridas. O remodelamento contribui para a propagação anormal de impulsos e predispõe ao comportamento arrítmico. Além disso, mutações germinativas ou somáticas nos genes das conexinas cardíacas estão associadas a síndromes arrítmicas, especialmente a fibrilação atrial.

## MECANISMOS DE ARRITMOGÊNESE

As arritmias cardíacas, que são distúrbios na frequência ou no ritmo dos batimentos do coração, são um reflexo da formação ou da condução anormal dos impulsos. Visto que os miocardiócitos residem em um ambiente multicelular complexo e estão eletrotonicamente acoplados por junções comunicantes, as síndromes arrítmicas quase sempre refletem a interação complexa de propriedades individuais, ou *autônomas*, dentro de uma rede multicelular. A maior parte das arritmias clinicamente importantes ocorrem no contexto de doenças cardíacas adquiridas, em que o *remodelamento elétrico* patológico, resultante da desregulação da expressão ou da função dos canais iônicos, acompanha o *remodelamento estrutural*. Entretanto, muitas síndromes arrítmicas, incluindo aquelas que são induzidas por fármacos,[4] são resultantes de variações genéticas ou são exacerbadas por elas. Essas variações incluem alterações patológicas nas regiões codificantes que afetam diretamente o funcionamento das proteínas, que regulam a eletrofisiologia cardíaca, bem como variantes em regiões genômicas regulatórias ou não codificantes, que parecem regular o comportamento transcricional e pós-transcriccional.[5]

## Distúrbios da formação dos impulsos

No coração saudável, o nó sinoatrial, que está localizado na junção entre o átrio direito e a veia cava superior, é o marca-passo predominante. Marca-passos secundários com ritmos intrinsecamente menores são encontrados a jusante no sistema de condução especializado do nó atrioventricular e no sistema His-Purkinje. A frequência de disparo das células marca-passo é regulada principalmente pelo tônus autonômico: a estimulação simpática aumenta a inclinação da despolarização da fase 4, enquanto a estimulação parassimpática diminui a inclinação por aumentar as correntes de repolarização. A supressão nodal pode ser decorrente de agentes farmacológicos, como bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio ou digitálicos, bem como de doenças fibróticas. Além disso, mutações em vários genes que afetam o relógio de voltagem (*SCN5A* e *HCN4*), o relógio de cálcio (*RYR2* e *CASQ2*) ou ambos (*ANKB*) podem causar disfunção familiar do nó sinoatrial.

Em condições patológicas, as células miocárdicas fora do sistema especializado de condução podem exibir atividade espontânea, um fenômeno chamado de *automatismo anormal*. O automatismo anormal é observado mais frequentemente em casos de isquemia ou reperfusão, em que os potenciais diastólicos máximos são reduzidos até valores de cerca de –60 mV a –50 mV, um nível no qual os canais de $Na^+$ ou $Ca^{2+}$ podem alcançar seu limiar de ativação e disparar potenciais de ação.

## Pós-despolarização e atividade deflagrada

Durante a repolarização cardíaca, várias correntes de influxo e efluxo são ativadas e pequenas mudanças na condutância de canais individuais podem afetar bastante a trajetória da repolarização. As *pós-despolarizações*, que são oscilações anormais no potencial de membrana, ocorrem durante (pós-despolarização precoce) ou após (pós-despolarizações tardias) um potencial de ação. As pós-despolarizações de magnitude suficiente para evocar um potencial de ação produzem a atividade “trigada”. As pós-despolarizações precoces quase sempre são observadas no contexto de um prolongamento anormal da duração do potencial de ação, que fornece tempo suficiente para a reativação dos canais de $Ca^{2+}$ tipo L durante o platô do potencial de ação.

Desse modo, síndromes congênitas, bem como bradicardia, hipopotassemia, hipomagnesemia, medicamentos antiarrítmicos e outros fármacos não cardíacos estão associados ao prolongamento do intervalo QT e à promoção de pós-despolarizações precoces. Por sua vez, ritmos rápidos e fármacos que encurtam a duração do potencial de ação tendem a suprimir as pós-despolarizações precoces. As pós-despolarizações precoces no contexto de prolongamento da duração do potencial de ação frequentemente promovem *torsade de pointes* (Capítulo 59), uma taquicardia ventricular polimórfica, especialmente quando há aumento da dispersão de repolarização. Já as pós-despolarizações tardias em geral são resultantes de sobrecarga intracelular de $Ca^{2+}$ e tipicamente são observadas nos contextos de excesso de catecolaminas, isquemia, concentrações tóxicas de agentes semelhantes a digitálicos e algumas síndromes congênitas, incluindo a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. A carga excessiva de $Ca^{2+}$ ativa o permutador $Na^{+}$-$Ca^{2+}$ eletrogênico, produzindo uma corrente de influxo despolarizante transitória, $I_{TI}$.

## Distúrbios da condução de impulsos

Durante cada ciclo cardíaco, os impulsos devem ser gerados nas células marca-passo dentro do nó sinoatrial e uma onda de excitação deve se propagar através dos átrios, passar para o sistema de condução especializado (incluindo o nó atrioventricular e o sistema His-Purkinje) e, então, ativar o miocárdio ventricular. Processos que reduzam o acoplamento intercelular, como fibrose ou calcificação do sistema de condução especializado, podem diminuir o fator de segurança para a condução, produzindo graus variáveis de bloqueio atrioventricular (BAV). Defeitos hereditários na condução foram observados com mutações nas subunidades do canal de sódio *SCN5A* e *SCN1B* que afetam a fase 0 do potencial de ação cardíaco; no *KCNJ2*, que afeta a repolarização terminal e o potencial de repouso e em vários distúrbios congênitos que afetam o sistema de condução cardíaco, como a síndrome de Holt-Oram, a distrofia muscular de Emery-Dreifuss e a distrofia miotônica do tipo 1. O bloqueio de condução também pode ser observado com o remodelamento elétrico secundário associado à doença cardíaca estrutural e com fármacos cardioativos.

## Reentrada

A reentrada é considerada o mecanismo mais comum responsável por arritmias cardíacas clinicamente significativas, incluindo tanto distúrbios supraventriculares quanto ventriculares. Fundamentalmente, a reentrada envolve ondas autoperpetuadoras de excitação que circulam um obstáculo inexcitável. Dependendo da quantidade de ondas de reentrada em um tecido (uma ou várias), seu tamanho e sua estabilidade espacial, o eletrocardiograma superficial pode revelar um ritmo relativamente organizado, como um *flutter* atrial ou taquicardia ventricular monomórfica; ou, ainda, um ritmo aparentemente desorganizado, como na fibrilação atrial e na taquicardia ventricular polimórfica. A reentrada normalmente exige bloqueio unidirecional de uma via de condução "rápida" ao redor de um obstáculo, combinado com a recirculação do impulso proveniente de uma via secundária "lenta" na direção retrógrada, como pode ocorrer em uma junção Purkinje-ventrículo bifurcante, ou ao redor de tecido cicatricial de um infarto do miocárdio cicatrizado (e-Figura 55.2). Entretanto, o "obstáculo" também pode ser miocárdio viável que se encontra inexcitável por causa de suas propriedades eletrofisiológicas intrínsecas, como desacoplamento celular ou refratariedade, um fenômeno chamado de *bloqueio funcional*. Como a refratariedade depende criticamente da duração do potencial de ação, áreas do miocárdio com prolongamento na duração do potencial de ação podem formar um substrato adequado para a reentrada funcional.

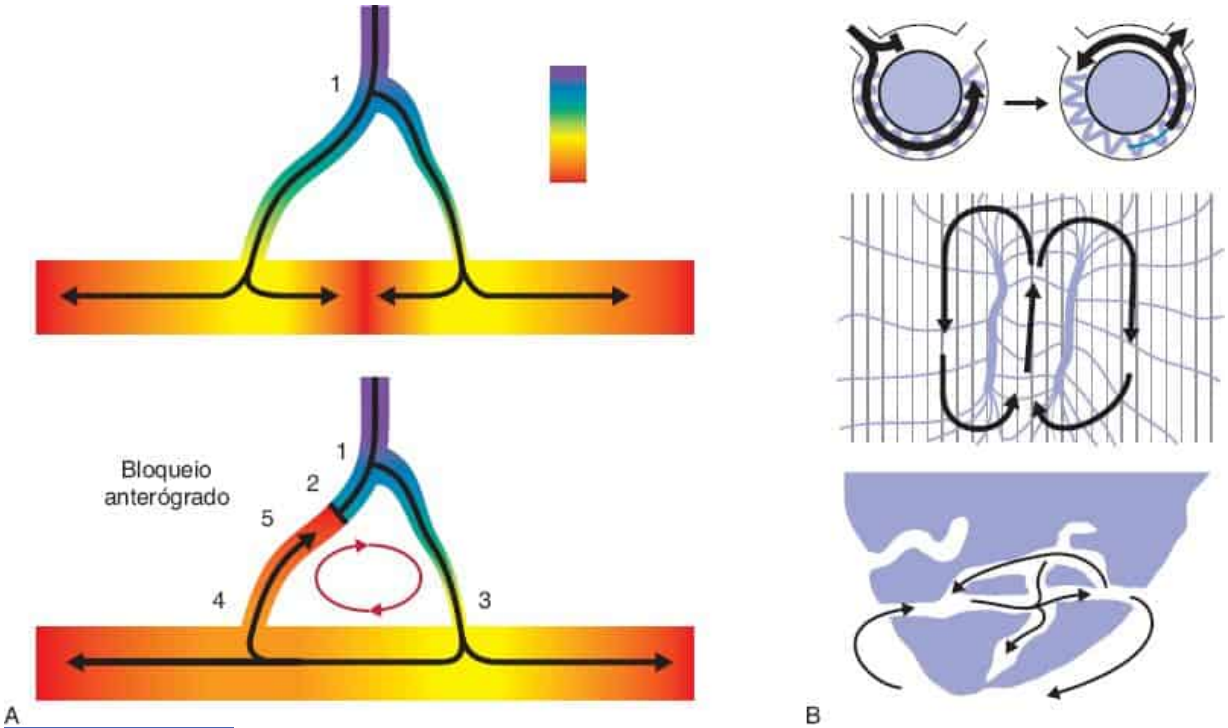


**E-FIGURA 55.2 Arritmias cardíacas de reentrada. A.** Reentrada na junção Purkinje-ventrículo. *Parte superior*: normalmente um impulso é propagado ao longo de uma fibra de Purkinje e se divide em duas vias (*1*) e, juntas, elas ativam o miocárdio ventricular. *Parte inferior*: o impulso é propagado pela via da direita (*3*), mas é bloqueado na via esquerda (*2*). O impulso original percorre o miocárdio ventricular, reentra na via da esquerda em sentido retrógrado (*4*) e consegue se propagar através da área com bloqueio (*5*). A propagação contínua por esse circuito (círculo vermelho) provocaria uma taquicardia ventricular reentrante. **B.** Reentrada associada à fibrose no miocárdio. *Parte superior*: diagrama representando um único circuito de reentrada que é iniciado com um bloqueio unidirecional. O circuito deve ser mais longo do que o período refratário mais longo do circuito. *Painel médio*: as *setas* formam um "8" em que a reentrada é estabelecida por causa da dispersão de refratariedade durante a taquicardia. *Parte inferior*: circuito de labirinto anatômico, criado por feixes de miocárdio viável no tecido fibrótico, com potencial para vários circuitos de reentrada. (A imagem à direita é reproduzida de Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol [Engl Ed]*. 2012;65:939-955.)

A heterogeneidade na duração do potencial de ação e a *dispersão da refratariedade* concomitante também desempenham papéis críticos na manutenção do comportamento arrítmico, especialmente por causa de um fenômeno conhecido como *reentrada de fase 2*. Esse termo se refere ao fluxo de corrente durante a fase 2 do potencial de ação cardíaco de uma

célula despolarizada para células vizinhas que se encontram mais completamente repolarizadas e não refratárias à reexcitação. Esse princípio é bem caracterizado nas síndromes de onda J,[6] especialmente a síndrome de Brugada, em que a perda de função de correntes de influxo ($I_{Na}$ ou $I_{Ca}$) ou o ganho de função de correntes de efluxo ($I_{to}$, $I_{K\text{-}ATP}$) causam a perda do domo do potencial de ação durante a fase 2, abreviando a duração do potencial de ação em um conjunto de miocardiócitos. A corrente pode então fluir para essas células a partir de células vizinhas em que o domo do potencial de ação é mantido, causando, assim, a reexcitação local, uma extrassístole bastante próxima e o início da reentrada. Na síndrome de Brugada, acredita-se que esse processo surja na via de saída do ventrículo direito, onde a densidade de correntes transitórias de efluxo é significativamente maior no epicárdio em comparação com o endocárdio (Figura 55.2).

## RESUMO

Os conceitos de eletrofisiologia cardíaca, incluindo a gênese do potencial de ação, as bases moleculares da excitabilidade cardíaca e os mecanismos responsáveis pelos ritmos cardíacos anormais fornecem a base para a compreensão e a identificação de arritmias clinicamente relevantes. A compreensão da base biofísica das síndromes arrítmicas hereditárias e do remodelamento patológico observado nas síndromes arrítmicas adquiridas resultou em várias novas terapias guiadas pela expressão, pelo funcionamento e pela regulação dos canais iônicos.

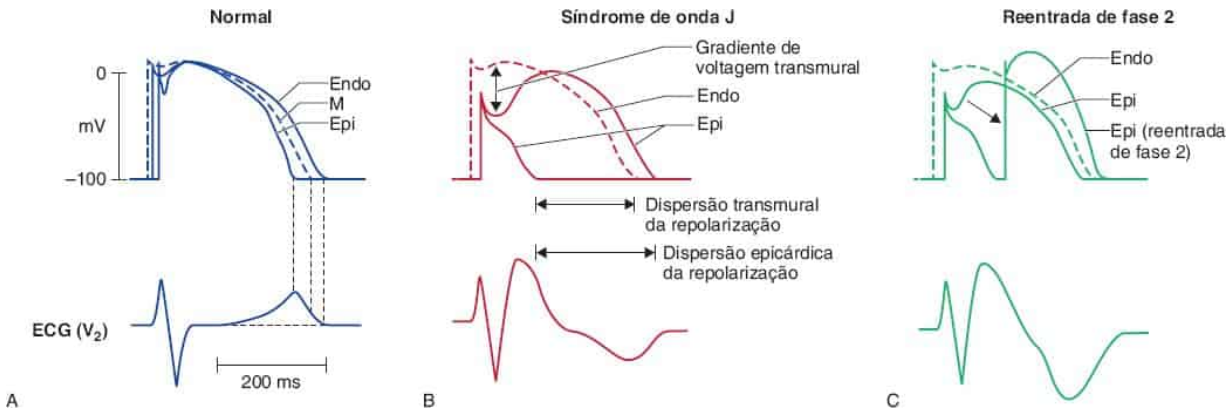


**FIGURA 55.2 Bases celulares para as síndromes de onda J e a reentrada de fase 2.** Em condições normais, o segmento ST é isoelétrico por causa da ausência de gradientes de voltagem transmurais no nível do platô do potencial de ação. A acentuação de indentação da fase 1 em condições fisiopatológicas, como perda de função de $I_{Na}$ ou ganho de função de $I_{to}$, leva à perda do domo do potencial de ação em alguns locais do epicárdio, mas não em outros, produzindo mudanças no segmento ST e na onda T que são observadas tipicamente na síndrome de Brugada. A perda do domo do potencial de ação no epicárdio, mas não no endocárdio, resulta no desenvolvimento de uma dispersão transmural marcante de repolarização e condução do domo do potencial de ação a partir de locais em que ele se encontra mantido em direção aos locais onde ele foi perdido, causando, assim, a reexcitação local por um mecanismo de reentrada de fase 2. (Modificada de Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30:9-54.)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Park DS, Fishman GI. Development and function of the cardiac conduction system in health and disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017;4:1-16.

2. Carmeliet E. Pacemaking in cardiac tissue. From IK2 to a coupled-clock system. *Physiol Rep*. 2019;7:1-11.

2b. Mellor GJ, Behr ER. Cardiac channelopathies: diagnosis and contemporary management. *Heart*. 2021. [Epub ahead of print.]

3. Savio-Galimberti E, Argenziano M, Antzelevitch C. Cardiac arrhythmias related to sodium channel dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;246:331-354.

3b. Crotti L, Odening KE, Sanguinetti MC. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1542-1556.

4. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:36-47.

5. Mosley JD, Shoemaker MB, Wells QS, et al. Investigating the genetic architecture of the PR interval using clinical phenotypes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:1-23.

6. Di Diego JM, Antzelevitch C. J wave syndromes as a cause of malignant cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:684-699.

# 56

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM SUSPEITA DE ARRITMIA

JEFFREY E. OLGIN

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com suspeita de arritmia podem se apresentar de diversas maneiras. Os sintomas típicos incluem palpitações, síncope e pré-síncope (tontura). Ocasionalmente, as arritmias se manifestam mais sutilmente como intolerância ao exercício, letargia ou queixas vagas de mal-estar. O paciente pode ser totalmente assintomático. Por outro lado, as arritmias ocasionalmente se manifestam como morte súbita cardíaca abortada (parada cardíaca) (Capítulo 57). O diagnóstico diferencial específico, o prognóstico e o tratamento dessas manifestações são determinados pela gravidade das mesmas (*i. e.*, se elas resultam em síncope) e se o paciente tem doença cardíaca (cardiopatia) estrutural subjacente. Em geral, a probabilidade de arritmia com risco de morte, como taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV), em um paciente com sintomas de palpitações ou síncope é significativamente maior em um paciente com cardiopatia estrutural. Portanto, determinar se o paciente tem doença cardíaca estrutural é crucial no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com suspeita de arritmia. A exceção a essa regra geral ocorre em pacientes com história familiar significativa sugestiva de uma síndrome arrítmica hereditária (p. ex., síndrome do intervalo QT longo, síndrome de Brugada), nos quais uma história familiar de síncope e/ou morte súbita deve incitar encaminhamento para eletrofisiologista cardíaco.

### Palpitações

Palpitações, definidas como a percepção de batimentos cardíacos irregulares ou rápidos, são mais comumente devidas a batimentos ectópicos – contrações atriais prematuras (CAP, extrassístoles atriais; Capítulo 58) e contrações ventriculares prematuras (CVP, extrassístoles ventriculares; Capítulo 59) – ou a taquiarritmias. Uma anamnese meticulosa consegue, muitas vezes, distinguir palpitações benignas daquelas que necessitam de avaliação adicional. Pode ser útil pedir ao paciente para percutir com um dedo como as palpitações são percebidas. Um padrão irregularmente anormal sugere fibrilação atrial, enquanto um padrão mais regular e rápido sugere taquicardia sustentada. Um sintoma confiável sugerindo que as palpitações são provocadas por uma taquiarritmia, sobretudo taquicardia supraventricular (TSV), é a sensação de um sobressalto rápido, regular, no pescoço. Por outro lado, a maioria dos pacientes que se queixam de extrassístoles atriais ou ventriculares frequentemente está mais ciente da pausa pós-extrassístole ou do débito acentuado do batimento pós-extrassístole do que do próprio batimento prematuro real. A maioria dos pacientes com sintomas sugestivos de extrassístoles, mas não de taquicardia sustentada, não necessita de avaliação adicional se eles não tiverem outros sintomas ou evidências de cardiopatia estrutural – ou seja, história patológica pregressa, exame físico e eletrocardiograma (ECG) normais sob todos os demais aspectos (Tabela 45.4). Entretanto, se os sintomas não forem devidos a uma extrassístole ocasional isolada ou forem acompanhados por pré-síncope ou síncope, é necessária avaliação adicional (Figura 56.1). A terapia antiarrítmica não é, em geral, necessária para tratar as extrassístoles atriais ou ventriculares, a menos que os sintomas sejam frequentes ou graves. Os betabloqueadores (p. ex., metoprolol 25 mg/dia ou atenolol 25 mg/dia) são a terapia de primeira linha para os pacientes altamente sintomáticos com extrassístoles atriais ou ventriculares documentadas. Dados recentes sugerem que pacientes cujas extrassístoles ventriculares representam mais de 24% dos batimentos ao longo de um monitoramento de 24 horas correm maior risco de desenvolver miocardiopatia induzida por extrassístoles ventriculares.[1]

As palpitações são a manifestação inicial mais comum das taquiarritmias, enquanto as bradiarritmias raramente se manifestam como palpitações. A maioria das taquiarritmias em pacientes sem cardiopatia estrutural é devida a taquicardias supraventriculares (Capítulo 58) que se resolvem espontaneamente dentro de alguns segundos. Quando a taquiarritmia é mais prolongada, ela frequentemente se resolverá com intervenções simples. Os próprios

pacientes podem tossir várias vezes, efetuar a manobra de Valsalva, exalar com força contra a glote fechada por vários segundos, ou mesmo massagear delicadamente seus globos oculares. Um médico pode usar massagem no seio carotídeo (Capítulo 58), efetuada pela pressão e massagem do pulso carotídeo logo abaixo do ângulo da mandíbula por 5 a 15 segundos. Essa manobra deve ser evitada em pacientes idosos e em pacientes que tenham histórico de acidente vascular encefálico (AVE) prévio, estenose conhecida de artéria carótida ou sopro carotídeo à ausculta. Em pacientes com doença cardíaca estrutural, as palpitações podem significar TV (Capítulo 59), particularmente se ocorrerem com síncope ou pré-síncope. Ocasionalmente, um paciente sem doença cardíaca estrutural pode se apresentar com TV idiopática (tipicamente proveniente dos tratos de saída ventriculares; Capítulo 59), mas esses pacientes geralmente têm um curso mais benigno do que os pacientes com doença cardíaca estrutural e são facilmente curáveis com ablação (Capítulo 60).

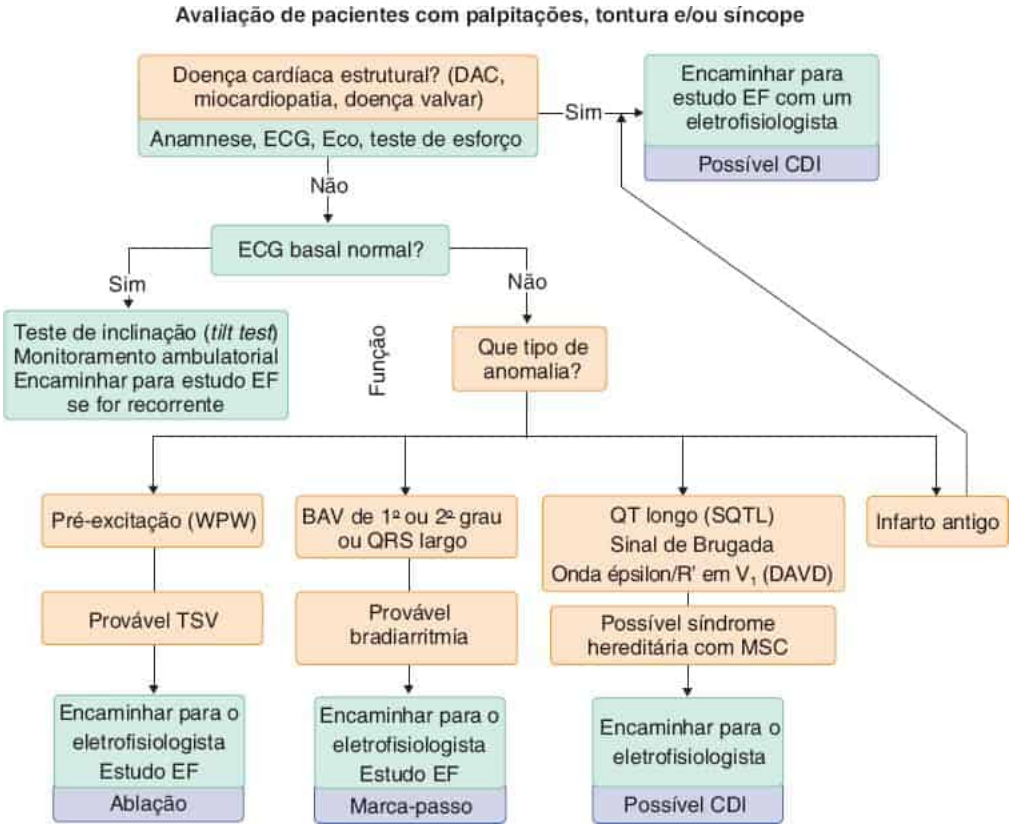


**FIGURA 56.1 Algoritmo para a avaliação de pacientes com sintomas de palpitação, tontura ou síncope.** DAVD = displasia arritmogênica do ventrículo direito; BAV = bloqueio atrioventricular; DAC = doença da artéria coronária; ECG = eletrocardiograma; Eco = ecocardiograma; EF = eletrofisiológico; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; SQTL = síndrome do intervalo QT longo; MSC = morte súbita cardíaca; TSV = taquicardia supraventricular; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

## Pré-síncope e síncope

A síncope, definida como a perda súbita de consciência, e a pré-síncope, ou vertigem, são provocadas por comprometimento global do fluxo sanguíneo para o cérebro (Tabela 56.1). A síncope pode ser manifestação de taquiarritmias, bradiarritmias ou síncope neurocardiogênica, ou ainda pode não estar relacionada com nenhuma arritmia. Anamnese e exame físico cuidadosos são necessários para excluir outras causas cardíacas (p. ex., isquemia aguda, estenose aórtica) ou causas neurológicas. Os aspectos importantes da anamnese, que sugerem uma causa arrítmica, são a associação a palpitações e a ausência de qualquer déficit neurológico, que precedem ou seguem-se ao evento. A obstrução do trato de saída ventricular esquerdo, seja por causa de estenose aórtica

(Capítulo 66), seja por causa de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (Capítulo 54) pode se apresentar como síncope, frequentemente durante ou logo após um esforço.

Os diagnósticos diferenciais importantes incluem condições outras que não sejam a tontura, mas que podem ser chamadas assim pelo paciente. A vertigem (Capítulo 400), a sensação de desequilíbrio ou "as paredes rodando", e a ataxia (Capítulo 382) podem em geral ser distinguidas pela anamnese e pelo exame físico. A possibilidade de convulsões (Capítulo 375) também deve ser avaliada porque a síncope a partir de uma arritmia ou síncope neurocardiogênica ocasionalmente resulta em atividade semelhante à convulsiva e porque convulsões podem às vezes ser confundidas com síncope. A característica distintiva mais importante é que sintomas pós-ictais, uma característica-chave dos distúrbios convulsivos, estão ausentes quando a síncope é o resultado de uma arritmia. Os pacientes com síncope por arritmia geralmente acordarão sem qualquer alteração neurológica, a não ser que o paciente tenha tido uma parada cardíaca com hipoxia prolongada e tenha necessitado de reanimação. Entre os pacientes que são hospitalizados com um primeiro episódio de síncope e em quem não é possível excluir embolia pulmonar com base em um escore de Wells baixo (Tabela 74.3) e um resultado negativo de dímero D, a embolia pulmonar pode ser encontrada em 25% dos pacientes que não tenham outra causa óbvia para a síncope e em cerca de 13% dos pacientes que tenham uma explicação alternativa para a síncope.[2] Comparativamente, entre todos os pacientes que chegam ao departamento de emergência com síncope, apenas cerca de 1,5% parecem ter embolia pulmonar.[2b]

| Tabela 56.1 | Causas de síncope e sua prevalência. |
|---|---|
| **CAUSAS NEUROCARDIOGÊNICAS** | |
| Vasovagal (8 a 41% dos pacientes) | |
| Situacional (1 a 8% dos pacientes) | |
| Micção | |
| Defecação | |
| Deglutição | |
| Tosse | |
| Síncope do seio carotídeo (0,4% dos pacientes) | |
| Neuralgias | |
| Transtornos psiquiátricos | |
| Medicamentos, exercício | |
| **HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (4 A 10% DOS PACIENTES)** | |
| **DIMINUIÇÃO DO DÉBITO CARDÍACO** | |
| Obstrução ao fluxo (1 a 8% dos pacientes) | |
| Obstrução do trato de saída ou do trato de entrada do ventrículo esquerdo: estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, estenose mitral, mixoma | |
| Obstrução do trato de saída ou influxo do ventrículo direito: estenose pulmonar, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, mixoma | |
| Outras doenças cardíacas | |
| Insuficiência da bomba, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, espasmo coronário, tamponamento, dissecção aórtica | |
| **ARRITMIAS (4 A 38% DOS PACIENTES)** | |
| Bradiarritmias: doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, mau funcionamento do marca-passo, bradiarritmias induzidas por medicamentos | |

| |
|---|
| Taquiarritmias: taquicardia ventricular, *torsade de pointes* (p. ex., associada à síndrome do QT longo congênita ou prolongamento QT adquirido), taquicardia supraventricular |
| **DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS (3 A 32% DOS PACIENTES)** |
| Enxaqueca |
| Ataques isquêmicos transitórios |
| **DESCONHECIDA (13 A 41% DOS PACIENTES)** |

Adaptada de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

Uma vez que a maioria dos surtos episódicos de perda da consciência ocorre sem observação médica, a anamnese é a parte mais crítica da avaliação (Tabela 56.2).[2c] Cada episódio de síncope deve ser revisado em detalhes, com especial atenção aos sintomas que precedem o episódio, eventos durante a perda de consciência e os sintomas e o tempo de recuperação da orientação após a consciência ser restaurada. As informações de uma testemunha podem ser essenciais para a avaliação.

A atividade e o posicionamento pré-sintomáticos do paciente, bem como os sintomas quando o episódio de síncope começou, são indícios diagnósticos importantes. Convulsões ou arritmias cardíacas podem ocorrer em qualquer posição corporal, mas pacientes deitados raramente desenvolvem síncope neurocardiogênica (vasovagal) e nunca apresentam hipotensão ortostática. A tontura prodrômica (mas raramente vertigem), zumbido bilateral, náuseas, fraqueza difusa e borramento visual são sintomas de hipoperfusão cerebral e corroboram o diagnóstico de síncope, que pode vir de uma causa cardíaca, ortostática ou neurocardiogênica. A perda de consciência de maneira tão rápida que não há pródromos pode ocorrer nas convulsões e durante algumas arritmias cardíacas, como a assistolia, que causa perda da consciência em 4 a 8 segundos na posição ortostática, porém necessita de 12 a 15 segundos no decúbito. Palpitações durante os pródromos sugerem taquiarritmia. A atividade do paciente imediatamente antes do início dos sintomas também pode auxilia o diagnóstico. A síncope associada à cessação do esforço ou à ansiedade ou à dor sugere síncope neurocardiogênica, enquanto os sintomas durante o esforço sugerem arritmia. A síncope associada a alteração postural sugere causa ortostática, enquanto a síncope durante o esforço ao urinar sugere uma síncope neurocardiogênica situacional.

| **Tabela 56.2** | **Manifestações clínicas sugerindo causas específicas.** |
|---|---|
| **CONSIDERAÇÃO DIAGNÓSTICA** | |
| **Neurocardiogênica** | |
| Sintomas após ficar em pé por muito tempo, dor repentina e inesperada, medo, visão, som ou cheiro desagradável | |
| Síncope em um atleta bem treinado após esforço (sem doença cardíaca) | |
| Síncope situacional durante ou imediatamente após a micção, tosse, deglutição ou defecação | |
| Síncope com dor de garganta ou facial (neuralgia glossofaríngea ou trigeminal) | |
| **Doença cardíaca orgânica (p. ex., DAC, estenose aórtica, arritmia primária, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, hipertensão pulmonar)** | |
| Breve perda de consciência, sem pródromos, história pregressa de doença cardíaca | |
| Síncope aos esforços | |
| História familiar de morte súbita | |
| **Neurológica** | |
| Convulsões: confusão por > 5 min após recuperar a consciência | |

| |
|---|
| Ataque isquêmico transitório, roubo da subclávia, enxaqueca basilar: síncope associada a vertigem, disartria, diplopia, exercício de braço |
| Enxaqueca: síncope associada a episódios anteriores de cefaleia |
| **Outras considerações vasculares** |
| Seio carotídeo: síncope com rotação da cabeça ou compressão do seio carotídeo (tumores, depilação, colares apertados) |
| Hipotensão ortostática: síncope imediatamente ao se levantar |
| Roubo da subclávia ou dissecção aórtica: diferenças na pressão arterial ou pulso entre os dois braços |
| **Induzida por fármaco** |
| O paciente está tomando um medicamento que pode causar síndrome do QT longo, ortostase ou bradicardia |
| **Doença psiquiátrica** |
| Síncope frequente, queixas somáticas, sem doença cardíaca |

DAC = doença da artéria coronária. (Adaptada de Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343:1856-1862.)

A descrição de uma testemunha a respeito dos eventos durante o episódio de perda da consciência é muito útil. Embora enrijecimento do corpo e espasmos dos membros ocorram com convulsões generalizadas, movimentos semelhantes podem ser resultado de hipoperfusão cerebral, especialmente se a perfusão não for restaurada rapidamente. Este abalo muscular é frequentemente multifocal e pode ser síncrono ou assíncrono. Ao contrário das convulsões epilépticas, que geralmente provocam atividade tônico-clônica por pelo menos um a dois minutos, o abalo muscular na síncope raramente persiste por mais de 30 segundos. Se a arritmia persistir ou o paciente for mantido em posição ortostática, pode ocorrer enrijecimento tônico do corpo seguido de movimentos espasmódicos dos membros. Ocasionalmente, ocorrem movimentos motores idênticos a uma convulsão tônico-clônica e o diagnóstico equivocado de epilepsia pode ser feito. A incontinência urinária durante a síncope é frequentemente usada para sustentar ou refutar o diagnóstico de epilepsia; entretanto, desmaiar com a bexiga cheia pode resultar em incontinência, enquanto convulsionar com a bexiga vazia pode não resultar. A mordedura da língua favorece o diagnóstico de convulsão.

O período de tempo até a recuperação da consciência e da orientação é, talvez, o indício mais importante para diferenciar as crises epilépticas da síncope. A recuperação da orientação após a síncope neurocardiogênica ocorre segundos após o retorno da consciência. A recuperação da orientação após síncope associada à arritmia autorreversível é em geral proporcional à duração da perda de consciência e geralmente é rápida (0 a 10 segundos). As arritmias potencialmente fatais (p. ex., assistolia prolongada ou FV) geralmente não melhoram sem reanimação, e a confusão após a recuperação da consciência pode ser permanente devido à lesão cerebral isquêmica (Capítulo 57). Em comparação, o período confusional após convulsões frequentemente é acompanhado por agitação psicomotora, com duração de 2 a 20 minutos após a recuperação da consciência.

## DIAGNÓSTICO

A probabilidade de causa arrítmica para uma síncope é maior em pacientes com cardiopatia subjacente, pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 90 mmHg ou acima de 180 mmHg, duração de QRS > 130 ms ou um intervalo QTc > 480 ms.[3] As arritmias são geralmente classificadas como bradiarritmias (frequências cardíacas lentas), taquiarritmias (frequências cardíacas rápidas) ou contrações prematuras (extrassístoles atriais [Figura 58.10] ou ventriculares [Figura 59.2] isoladas, respectivamente) (Tabela 56.1). Embora não seja uma arritmia primária, a síncope neurocardiogênica é uma questão diagnóstica e de manejo correlata porque os seus sintomas são frequentemente semelhantes àqueles das arritmias e porque a síncope neurocardiogênica resulta secundariamente em bradicardia (ver adiante). Uma abordagem sistemática pode otimizar a probabilidade de identificar a causa da perda transitória de consciência (Tabela 56.3).

## Bradiarritmias

As bradiarritmias (Capítulo 58) podem ser devidas à disfunção no nó SA, no nó atrioventricular (AV) ou no sistema His-Purkinje (abaixo do nó AV). A bradicardia sinusal manifesta-se como frequência atrial (sinusal) baixa e pode ocorrer em repouso ou como uma frequência inapropriadamente baixa durante o exercício (incompetência cronotrópica). A parada sinusal pode ser intermitente, quando a perda transiente da atividade sinusal (perda da onda P no ECG) causa breves pausas sinusais, ou persistente, quando ocorre perda prolongada da ativação atrial. A frequência sinusal e mesmo as pausas sinusais são influenciadas pelo tônus autônomo. Portanto, os indivíduos saudáveis – particularmente os pacientes mais jovens e atletas bem treinados (com tônus vagal alto) – têm ocasionalmente retardo sinusal frequentemente durante o sono. Uma pausa sinusal de mais de três segundos é considerada patológica quando está associada a sintomas, enquanto o paciente está acordado. A bradicardia sinusal e a parada sinusal também podem ser resultantes de medicamentos, tipicamente betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Quando não é "fisiológica" ou devida a medicamentos, a bradicardia sinusal e a parada sinusal são o resultado de uma doença intrínseca do sistema de condução. A bradicardia sinusal, especialmente se for intermitente, também pode significar doença da artéria coronária direita.

**Tabela 56.3** **Resumo das recomendações clínicas para perda transitória de consciência.**

| TÓPICO | RECOMENDAÇÕES |
|---|---|
| Avaliação inicial | Anamnese detalhada, especialmente de testemunhas<br>Exame clínico completo<br>ECG de 12 derivações |
| Desmaios sem complicações | As características sugestivas incluem:<br>Postura: ocorrência durante a permanência em pé por períodos prolongados ou episódios semelhantes prévios que foram evitados ao se deitar<br>Fatores provocadores, como dor ou procedimento médico<br>Sintomas prodrômicos, como suor ou sensação de calor ou calor antes da PTC<br>Não é necessário investigação adicional nem encaminhamento para especialista |
| Epilepsia | As características sugestivas são língua mordida; cabeça girando para um lado durante a PTC; nenhuma lembrança de comportamento anormal antes, durante ou após a PTC; postura incomum; espasmos prolongados dos membros (atividade breve semelhante a uma convulsão frequentemente ocorre durante a síncope, incluindo desmaios não complicados); confusão após o evento; ou déjà vu ou jamais vu prodrômico<br>Se houver características da epilepsia, solicitar revisão imediata por um especialista em epilepsia<br>Não fazer EEG antes da avaliação neurológica<br>Observe que uma breve atividade semelhante a convulsão frequentemente ocorre durante a síncope, incluindo desmaios sem complicações<br>Não suspeitar de epilepsia, a menos que haja características sugestivas. Solicitar avaliação cardiovascular se a causa da PTC for pouco clara |
| Encaminhamento urgentepara | Instituir tratamento imediato para condições clinicamente urgentes (como BAV completo ou sangramento grave) |

| | |
|---|---|
| especialista | Solicitar avaliação cardiovascular urgente para pacientes em risco de um evento adverso grave (como aqueles com intervalo QT longo, arritmia cardíaca ou cardiopatia estrutural) |
| Avaliação cardiovascular adicional | Concentrar-se em distúrbios específicos que possam causar PTC, como hipotensão ortostática, síndrome do seio carotídeo, cardiopatia estrutural ou arritmia cardíaca<br>A avaliação deve incluir repetição da anamnese, do exame clínico e do ECG de 12 derivações<br>Para suspeita de arritmia cardíaca ou PTC inexplicável, realizar ECG ambulatorial para avaliação adicional:<br>Episódios muito frequentes: usar monitoramento Holter de 24 a 48 h<br>Episódios moderadamente frequentes: usar monitoramento de eventos externos<br>Episódios infrequentes: usar um gravador de eventos implantável<br>Em pacientes sintomáticos ou com motivos suficientes que justifiquem a admissão hospitalar e não tenham pontuação de Wells baixa (Capítulo 74) e um ensaio de dímero D negativo, investigar possível embolia pulmonar (angiotomografia computadorizada pulmonar ou cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão) |

AV = atrioventricular; ECG = eletrocardiograma; EEG = eletroencefalograma; PTC = perda transitória de consciência. (Adaptada de Cooper PN, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Ann Intern Med*. 2011;155:543-549.)

As bradiarritmias por doença do nó AV são resultado de falhas da condução do impulso do átrio para o ventrículo. Assim como o nó SA, o nó AV também é dramaticamente afetado pelo tônus autônomo. O BAV Mobitz do tipo I de segundo grau (bloqueio Wenckebach; Figura 58.6) pode ser visto durante períodos de alto tônus vagal (como durante o sono) e não é necessariamente patológico; por exemplo, ele não progride para BAV completo e não é associado a um complexo QRS alargado. Muitos fármacos, como os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio, comumente causam BAV de primeiro grau e devem ser considerados como causa potencial de qualquer grau de BAV. O BAV Mobitz tipo II (Figura 58.7) significa que o nível do BAV está abaixo do nó AV no sistema His-Purkinje, que não é sensível ao tônus autônomo; o QRS resultante é alargado e há alta probabilidade de progressão para BAV completo (BAV de terceiro grau; Figuras 58.8 e 58.9). O BAV paroxístico idiopático, detectado por monitoramento contínuo de ECG, também pode causar síncope. O BAV completo intermitente, que pode resultar em episódios de queda ou de Stokes-Adams, é geralmente precedido por achados anormais no ECG de base, como bloqueio de ramo ou BAV de segundo grau.

## Taquiarritmias

As taquiarritmias podem originar-se do átrio ou do nó AV (taquicardias supraventriculares) ou do ventrículo (taquicardias ventriculares). As taquiarritmias supraventriculares, que podem estar associadas às palpitações, à pré-síncope ou à síncope, incluem a taquicardia atrial (Figura 58.16), a taquicardia reentrante nodal AV (Figura 58.20), a taquicardia juncional AV (Figura 58.18), o *flutter* atrial (Figura 58.21) e a fibrilação atrial (Figura 58.22), ou, algumas vezes, em associação às vias de condução acessórias que facilitam a reentrada necessária para sustentar a arritmia (taquicardia AV recíproca). As taquiarritmias ventriculares incluem as várias formas de TV (Figuras 59.1 a 59.5).

## Síncope neurocardiogênica e síndromes relacionadas

A síncope neurocardiogênica é o início súbito de tontura ou perda de consciência como resultado de reflexos autônomos e é mais comum em pacientes mais jovens (da adolescência à terceira década de vida). Às vezes, é chamada de episódio vasovagal, desmaio comum ou síncope situacional, se estiver claramente induzida por determinada atividade (p. ex., síncope associada à micção). Algumas famílias apresentam síncope vasovagal

autossômica dominante, que é um quadro geneticamente heterogêneo, mas parece estar relacionado ao cromossomo 15q26.

Na síncope neurocardiogênica, a eferência parassimpática aumentada, seja devido à estimulação direta (p. ex., tosse, micção, defecação, dor abdominal ou outras condições gastrintestinais) ou como um reflexo em resposta à estimulação simpática (p. ex., visualização de sangue, interrupção abrupta de exercício), resultam em dilatação arterial (chamada resposta vasodilatadora) e inibição da atividade do nó sinusal e AV (resposta cardioinibitória). O resultado é diminuição transitória da pressão arterial, frequentemente manifestada como tontura ou síncope. Como estão associados à eferência parassimpática (vagal), os episódios são frequentemente acompanhados de náuseas, diaforese e salivação. Análises com irmãos gêmeos revelaram fortes evidências de fatores genéticos na síncope vasovagal.

Raramente, a síncope situacional está associada à deglutição ou à tosse. A deglutição pode desencadear os reflexos do tronco encefálico que causam bradiarritmia induzida vagalmente, resultando em síncope. Este fenômeno pode ou não estar associado a dor intensa no pilar tonsilar, que pode irradiar para a orelha (*i. e.*, neuralgia glossofaríngea; Capítulo 370). A síncope relacionada com a tosse pode ocorrer com tosse intensa, repetida, o que pode aumentar a pressão torácica e resultar em aumento do tônus vagal ou redução transitória na drenagem das veias intracranianas, seguida por elevação transitória da pressão intracraniana (PIC) e comprometimento do fluxo sanguíneo.

Uma causa relacionada de síncope é a hipersensibilidade do seio carotídeo, na qual o tônus vagal é aumentado pela estimulação direta deste. Esta condição é frequentemente vista em pacientes mais velhos (sobretudo homens com mais de 60 anos), nos quais os episódios estão associados à estimulação mecânica do pescoço (p. ex., virar a cabeça, barbear-se, usar colarinho ou gravata apertada). O uso de betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e digitálicos pode exacerbar ou predispor a essa condição. Este tipo de síncope é diagnosticado documentando-se pausas mais longas que 3 segundos em resposta à massagem do seio carotídeo.

A hipotensão postural ou ortostática pode resultar em síncope recorrente.[4] A anamnese confirma que os pacientes estão na posição ortostática durante os surtos, que os sintomas prodrômicos são os de hipoperfusão cerebral e que os sintomas são aliviados quando o paciente adota o decúbito dorsal. O diagnóstico é confirmado pela detecção de queda de 30 mmHg ou mais da PAS ou de 10 mmHg ou mais na pressão diastólica entre as medidas em decúbito e na posição ortostática. Entre as muitas causas estão fármacos/drogas, polineuropatias (Capítulo 392), a síndrome de taquicardia ortostática postural (um aumento ≥ 30 bpm da frequência cardíaca ao se levantar)[4b] ou distúrbios degenerativos (Capítulo 381).

A síncope cerebrovascular resulta da hipoperfusão cerebral devido aos fenômenos vasculares, ao contrário da hipotensão generalizada causada por arritmias ou reflexos neurocardiogênicos. A perda de consciência pode ser um componente de um ataque isquêmico transitório (AIT) da artéria basilar, mas outros sintomas relacionados ao tronco encefálico quase sempre precedem ou acompanham a falta de consciência. A vertigem é o sintoma mais frequente, porém diplopia ou distúrbios do campo visual, dormência hemifacial ou perioral e disartria ou ataxia também são comuns. A recuperação da consciência pode demorar 30 a 60 minutos. Embora o diagnóstico seja sugerido pela anamnese e pela apresentação clínica, os estudos de imagem podem ser úteis para confirmá-lo. Os estudos com Doppler das artérias carótidas podem demonstrar vários graus de estenose, especialmente nos pacientes mais velhos. Entretanto, a perda da consciência exige disfunção bi-hemisférica; e a estenose unilateral da artéria carótida isoladamente não causa síncope. Os estudos com Doppler transcraniano ou a angiografia com ressonância magnética (ARM) da artéria basilar estão indicados apenas se houver sintomas isquêmicos do tronco encefálico associados à perda da consciência; testes falso-positivos são comuns, especialmente com o avançar da idade.

Outras síndromes que podem causar síncope incluem a estenose da artéria subclávia, que pode resultar em fluxo sanguíneo retrógrado da artéria vertebral para um braço, tendo como consequência a hipoperfusão do tronco encefálico (*i. e.*, síndrome do roubo da subclávia). Quase sempre, observa-se assimetria na pressão arterial dos membros superiores em média de 45 mmHg. Sintomas do tronco encefálico semelhantes aos dos AIT basilares ocorrem e podem incluir perda da consciência, mas um AVE subsequente, entretanto, é raro. A síncope também pode ocorrer em até 10% dos pacientes com enxaqueca da artéria basilar (Capítulo 370). Ela pode ter manifestação postural (ortostática) ou estar associada a outros sintomas da artéria basilar.

A síncope neuropsiquiátrica é um diagnóstico de exclusão, mas é sugerido por fatores como idade jovem, surtos frequentes, múltiplos sintomas (p. ex., tontura, vertigem, sensação de desmaio, dormências) e reprodução

dos sintomas do paciente pela hiperventilação com a boca aberta por 2 a 3 minutos. Enquanto a síncope e as convulsões ocorrem com os olhos abertos, frequentemente com desvio do olhar, os eventos psicogênicos muitas vezes começam com o fechamento dos olhos.

As convulsões (Capítulo 375) podem provocar perda de consciência e, ocasionalmente, se manifestar clinicamente como síncope. Entretanto, as convulsões geralmente têm uma apresentação característica e incluem uma fase pós-ictal, enquanto a maioria dos pacientes que experimentam um episódio de síncope rapidamente recuperam a consciência, exceto quando a perfusão cerebral é tão comprometida que provoca uma convulsão secundária ou anoxia persistente e dano cerebral.

## Exames complementares

### *Eletrocardiografia*

O ECG basal é crítico na avaliação do paciente com palpitações ou síncope. O achado de pré-excitação ventricular, manifestada como intervalo PR curto e onda delta (Figura 58.19 e e-Figura 58.2), estabelece um diagnóstico provável de síndrome de Wolff-Parkinson-White em um paciente com palpitações e taquicardia AV recíproca (Capítulo 58); ela também pode ser utilizada para determinar a localização da via acessória responsável. O ECG basal oferece informações preditivas úteis acerca da probabilidade de anormalidades do sistema de condução serem responsáveis por bradiarritmias (p. ex., bradicardia sinusal sugere disfunção do nó sinusal, intervalo PR prolongado sugere doença do nó AV e complexo QRS alargado sugere doença abaixo do nó AV). O ECG também é útil no diagnóstico de infarto do miocárdio prévio (p. ex., achado de ondas Q patológicas), que aumenta a probabilidade de TV como causa potencial de síncope ou palpitações. Anomalias como prolongamento do intervalo QT em um paciente com síncope e história familiar de síncope ou morte súbita sugere uma das síndromes de QT longo congênitas (Capítulo 59). Um bloqueio de ramo direito (BRD) incompleto com elevação do segmento ST no ECG em $V_1$ ou $V_2$ em um paciente com síncope ou palpitações sugere a síndrome de Brugada, enquanto uma onda épsilon, um BRD incompleto e ondas T invertidas em $V_1$ são sugestivos de displasia ventricular direita (Capítulo 59). Todas estas síndromes acarretam risco aumentado de síncope recorrente e morte súbita se não tratadas (Capítulos 57 a 59). A síndrome do QT curto (QTc $\leq$ 330 ms ou QTc $\leq$ 360 ms e história familiar de morte súbita) também predispõe à duração de arritmias ventriculares.

A realização de um ECG durante um episódio de palpitações é extremamente útil para fazer um diagnóstico definitivo. Em taquicardias com complexos QRS estreitos, a TSV específica pode frequentemente ser presumida a partir do ECG de 12 derivações obtido durante os sintomas (Figura 56.2). Além disso, no caso de taquicardias com complexos QRS largos, o ECG de 12 derivações é útil para diferenciar uma TSV (com aberrância) de uma TV (Figura 56.3). O achado de batimentos de fusão ou dissociação AV durante uma taquicardia com complexos QRS largos leva ao diagnóstico de TV. Nas TV, a morfologia do complexo QRS é útil para determinar a localização do foco da TV e para identificar a TV idiopática (via de saída do ventrículo direito ou fascicular), que tem evolução muito mais benigna do que a TV no contexto de cardiopatia isquêmica (Capítulo 59).

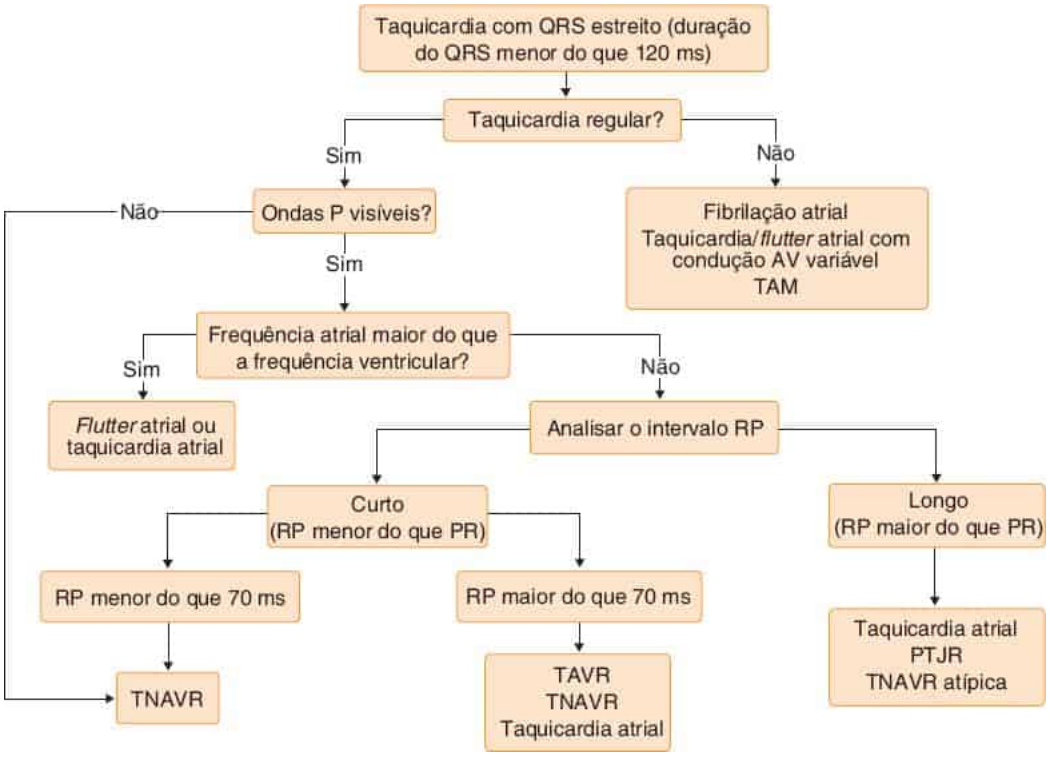


**FIGURA 56.2 Algoritmo de ECG para diagnóstico de taquicardias de complexo estreito.** TNAVR = taquicardia nodal atrioventricular recíproca; TAVR = taquicardia atrioventricular recíproca; TAM = taquicardia atrial multifocal; PTJR = forma permanente de taquicardia juncional recíproca. (De Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-1909.)

O efeito da massagem do seio carotídeo, manobras vagais ou adenosina (6 mg administrados em *bolus* IV rápido e repetida em uma dose de 12 mg se a dose inicial não for efetiva) também é útil para estreitar o diagnóstico diferencial de uma taquicardia. Essas manobras retardam a condução através do nó AV. Portanto, as taquicardias que terminam com essas manobras tendem a envolver o nó AV como um componente crítico do circuito de reentrada (taquicardia por reentrada nodal AV ou taquicardia por reentrada AV). Se a manobra induzir BAV, mas não cessar a arritmia, as causas prováveis são fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardias atriais (ou, ocasionalmente, TV se o complexo QRS for largo). Em raras ocasiões, taquicardias atriais e algumas taquicardias ventriculares idiopáticas são interrompidas em resposta à adenosina. Indícios importantes quanto ao mecanismo específico podem ser obtidos no início ou no término da taquicardia; portanto, obter um ECG contínuo de 12 derivações durante a massagem do seio carotídeo ou durante a administração de adenosina é muito útil.

Durante bradicardias, o ECG é útil na determinação do nível do sistema de condução (nó SA, nó AV ou feixe de His) responsável pela bradicardia. A bradicardia sinusal é diagnosticada quando uma frequência atrial (onda P) baixa (< 50 por minuto em repouso) é conduzida ao ventrículo. A parada sinusal ou pausas sinusais são diagnosticadas por ondas P ausentes ou perdidas. O BAV de primeiro grau (Figura 58.5) é definido como um intervalo PR prolongado (> 200 ms) e o BAV de segundo grau é definido por ondas P que ocasionalmente não são conduzidas para o ventrículo (onda P sem um QRS subsequente); o BAV de segundo grau Mobitz do tipo I (também conhecido como bloqueio de Wenckebach; Figura 58.6) é caracterizado por alongamento progressivo do intervalo PR até que uma onda P não seja conduzida ao ventrículo. Este tipo de BAV é frequentemente visto em pacientes mais jovens, em geral é benigno e raramente progride para BAV completo (bloqueio AV de terceiro grau). O BAV de segundo grau Mobitz tipo II (Figura 58.7), que é caracterizado pela perda súbita e inesperada da condução de uma onda P para o ventrículo (QRS perdido), significa doença do sistema His-Purkinje e muitas vezes progride para BAV completo. O BAV completo ou o BAV de terceiro grau (Figuras 58.8 e 58.9) é

diagnosticado pela dissociação das ondas P dos complexos QRS, com frequência atrial mais rápida do que a frequência ventricular.

### *Monitoramento ambulatorial*

No caso de sintomas intermitentes, como palpitações, tontura ou síncope, muitas vezes é difícil obter um ECG de 12 derivações enquanto os sintomas estão acontecendo. Portanto, o monitoramento ambulatorial, que possibilita o monitoramento do ECG durante longos períodos, constitui uma ferramenta vital para o diagnóstico.[5] Atualmente há quatro tipos de monitores ambulatoriais: os monitores Holter, que registram continuamente o ECG durante 24 a 48 horas; gravadores de eventos, que são gravadores de alça portáteis que registram somente durante eventos específicos (o paciente ativa o gravador por causa de sintomas ou o gravador detecta uma frequência cardíaca acima ou abaixo de um limiar especificado), mas podem ser usados durante 1 mês ou mais; telemetria ambulatorial cardíaca, que funciona de maneira semelhante aos gravadores de eventos, mas transmite os dados em tempo real através de uma rede sem fio até uma central de monitoramento e que pode ser utilizada por até 1 mês; e gravadores de alça implantáveis, que funcionam de modo semelhante aos gravadores de eventos, mas podem ser usados por até 3 anos. Mais recentemente, foram desenvolvidos dispositivos de ECG para *smartphones* para serem utilizados diretamente pelos consumidores, que se ligam a esses dispositivos e podem registrar um ECG de uma única derivação sob o comando do usuário. A escolha entre as opções de monitoramento ambulatorial é, em grande parte, determinada pela frequência e pela intensidade dos sintomas e pela probabilidade de capturar um episódio em um dado período de monitoramento.

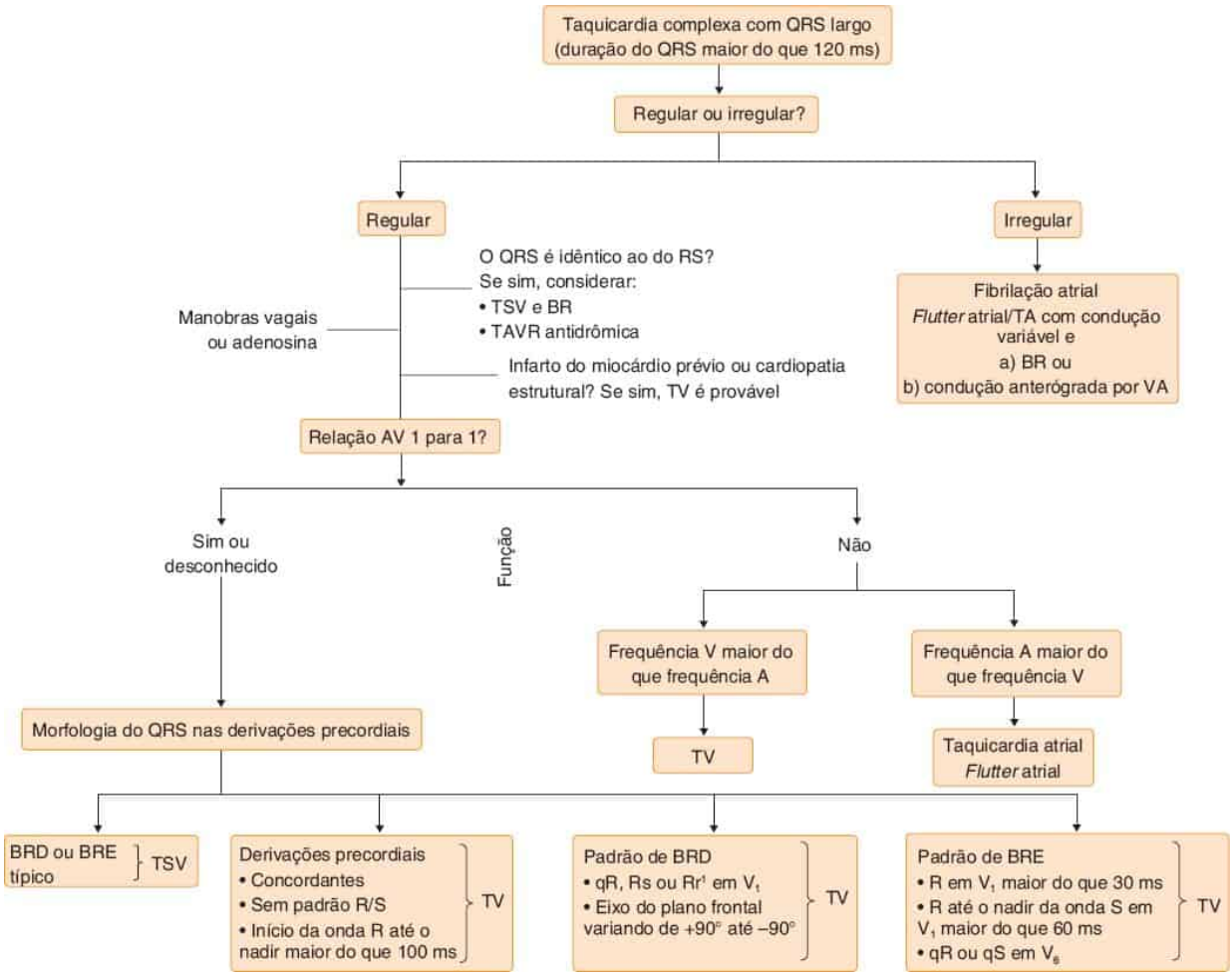


**FIGURA 56.3 Algoritmo de ECG para diagnóstico de taquicardias de complexo largo.** A = atrial; VA = via acessória; TA = taquicardia atrial; AV = atrioventricular; TAVR = taquicardia atrioventricular recíproca; BR = bloqueio de ramo; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; BRD = bloqueio de ramo direito; RS = ritmo sinusal; TSV = taquicardia supraventricular; V = ventricular; TV = taquicardia ventricular. (De Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias–executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-1909.)

O monitoramento ambulatorial é diagnóstico apenas se houver anormalidades durante os sintomas ou se o paciente tiver sintomas típicos sem quaisquer anormalidades concomitantes. Um registro "normal" de monitoramento não é diagnóstico se o paciente não apresentar sintomas durante o período.

## *Monitores Holter*

Os monitores Holter utilizam uma fita (em dispositivos mais antigos) ou meios digitais (em dispositivos mais recentes) para registrar um ECG de superfície de 3, 5 ou 12 derivações continuamente, em geral por 24 a 48 horas, mas podem ser utilizados por até 3 semanas quando indicado. O processamento, a impressão e a análise dos registros são efetuados *off-line* com sistemas comerciais. Além do registro do ritmo, análises como variabilidade da frequência cardíaca, alterações do segmento ST e contagens precisas de extrassístoles atriais ou ventriculares podem ser automatizadas. Alguns sistemas permitem extrapolação para produzir um registro "virtual" de 12 derivações a qualquer momento durante o período de monitoramento. O monitoramento com Holter é útil para a detecção de sintomas que sejam frequentes (várias vezes por dia) e para o diagnóstico de disfunção do nó SA (parada do nó SA, doença do nó SA) ou BAV intermitente. Ele também pode ser útil para avaliar a adequação do

controle da frequência ventricular em um paciente com fibrilação atrial ou com numerosas extrassístoles ventriculares. Novas tecnologias possibilitaram a geração de monitores mais confortáveis e que permitem registros mais longos (como o uso de *patches*), viabilizando registros por várias semanas.

## Monitores de eventos

Os monitores de eventos, também conhecidos como gravadores de alça, são destinados a registrar episódios intermitentes durante longos períodos (semanas a meses) e são, assim, úteis para pacientes com sintomas menos frequentes. O sistema registra o ECG para uma memória em *loop* que é continuamente atualizada e sobrescrita. A duração da memória varia de alguns segundos a alguns minutos e é geralmente programável. Quando ativado, a informação é "trancada" na memória e o equipamento continua a registrar durante um período pré-programado de tempo. Os sistemas mais recentes possibilitam tanto a gravação ativada pelo paciente (quando ocorrem sintomas) quanto ativada por evento (quando a frequência cardíaca está acima ou abaixo de um limiar pré-ajustado).[5b] Alguns modelos têm algoritmos para detectar e gravar a fibrilação atrial automaticamente, independentemente da frequência cardíaca. Depois que os episódios foram registrados, o paciente então transmite a gravação por telefone para receptores centralizados. Sistemas mais modernos utilizam tecnologias baseadas em *smartphones* ou *smartwatches* para transmitir os dados automaticamente.[5c] Alguns monitores de eventos exigem cabos semelhantes aos monitores Holter, enquanto outros são usados no punho ou são postos em pequenos aparelhos do tamanho de um cartão de crédito que são colocados sobre o tórax durante os sintomas. O último modelo é útil somente em pacientes cujos sintomas duram vários minutos e que não tenham síncope.

### Telemetria cardíaca móvel e ambulatorial

Os dispositivos de telemetria cardíaca móvel e ambulatorial são semelhantes aos monitores de eventos externos, exceto pelo fato de que os dados são transmitidos em tempo real e sem o uso de fios para uma central de monitoramento. Esses dispositivos são úteis para pacientes com sintomas intermitentes e graves ou para o diagnóstico diferencial, que inclui arritmias potencialmente perigosas e que devem ser diagnosticadas rápida e eficientemente. Por exemplo, um adesivo sensor de ECG utilizado como acessório (*wearable*) consegue acelerar o diagnóstico de FA em pacientes de alto risco.[A1] A central de monitoramento também tem a capacidade de acionar serviços de emergência se for necessário.

### Gravadores de alças implantáveis

Os gravadores de alça implantáveis são pequenos aparelhos com derivações integradas, que são implantados em uma pequena bolsa subcutânea durante uma cirurgia simples geralmente no laboratório de eletrofisiologia. Eles funcionam de modo semelhante aos gravadores de eventos em termos do registro de ECG. Os pacientes conseguem ativar o aparelho com um pequeno transmissor ou o dispositivo pode ser autodisparado com base em frequências cardíacas pré-programadas.[6] O aparelho pode ser escaneado por um computador, de modo semelhante aos marca-passos, para programar os parâmetros do aparelho e para recuperar ECG que foram registrados. Dispositivos mais recentes podem se comunicar via *wireless* com uma "base" conectada ao telefone na própria casa do paciente, para fazer o *upload* dos dados logo após um evento. Em pacientes com síncope recorrente de difícil diagnóstico, um gravador de alça implantável é melhor do que a combinação de teste de inclinação, monitoramento externo prolongado de ECG e estudo eletrofisiológico para o estabelecimento de diagnóstico de arritmia.[A2]

## Teste de inclinação (tilt test)

O teste de inclinação (*tilt test*) é usado para confirmar o diagnóstico de síncope neurocardiogênica. Ele envolve o monitoramento contínuo da frequência cardíaca e pressão arterial durante inclinação com cabeça para cima. Depois de medições básicas em decúbito dorsal, o paciente é inclinado de 60 a 80° durante 60 minutos. Alguns laboratórios usam isoproterenol ou nitroglicerina como estimulação adicional. Um resultado positivo ocorre quando há queda súbita e precipitada da pressão arterial e da frequência cardíaca, com reprodutibilidade concomitante dos sintomas (síncope). Como existe uma taxa apreciável de resultados falso-positivos, ele é mais bem indicado como teste de confirmação em pacientes com relato sugestivo de síncope neurocardiogênica ou em pacientes com síncope após serem descartadas cardiopatia estrutural e outras causas de síncope.

### *Estudos eletrofisiológicos*

Os estudos eletrofisiológicos (EEF) envolvem a colocação de vários cateteres transvenosos no coração para realizar medições temporárias de eletrogramas intracardíacos e para efetuar estimulação. Os EEF são úteis para identificar o mecanismo preciso de taquiarritmias e são uma etapa preliminar necessária a uma ablação curativa (Capítulo 60). A maioria das arritmias, especialmente aquelas com mecanismos reentrantes, podem ser facilmente induzidas durante estudos eletrofisiológicos. Além disso, a existência e as características das vias AV acessórias (*i. e.*, aquelas responsáveis pela síndrome de Wolff-Parkinson-White ou outras taquiarritmias reentrantes) podem ser facilmente avaliadas por um EEF. Em pacientes com infarto do miocárdio prévio, os EEF são úteis para determinar a existência de um substrato para arritmias ventriculares (Capítulo 59), que pode ser tratado com ablação ou desfibriladores implantáveis (Capítulo 60). Os EEF também são úteis para determinar a integridade do sistema de condução e o mecanismo preciso de bradiarritmias que podem estar causando síncope. Portanto, EEF são indicados para pacientes com taquiarritmias documentadas ou suspeitadas, como uma etapa preliminar para a ablação curativa em pacientes com TV idiopática ou TSV documentada ou suspeitada; em pacientes com um infarto do miocárdio prévio (mas com fração de ejeção de ventrículo esquerdo > 30 a 35%) e síncope, pré-síncope ou palpitações, para descartar TV; além de em pacientes com sinais/sintomas graves ou prolongados e nenhum diagnóstico aparente pela anamnese ou monitoramento ambulatorial, especialmente quando o ECG é anormal. Entretanto, com o advento dos gravadores de alça implantáveis capazes de um monitoramento eletrocardiográfico prolongado e do benefício conhecido da terapia com cardioversor-desfibrilador implantável em muitos pacientes com função ventricular esquerda reduzida, o papel dos estudos eletrofisiológicos cardíacos invasivos com fins diagnósticos diminuiu substancialmente em pacientes com síncope sem explicação.

### *Outros testes*

#### *Ecocardiografia*

A ecocardiografia (Capítulo 49) pode ser útil para assegurar que um paciente não tenha cardiopatia estrutural subjacente, o que pode ser um fator prognóstico importante em pacientes com TV ou síncope. A ecocardiografia deve ser realizada em pacientes que apresentam síncope que não seja obviamente neurocardiogênica, para garantir que não haja causa valvar ou miocárdica.

#### *Teste de esforço*

O teste de esforço (Capítulos 45 e 62) pode ser útil para avaliar arritmias, particularmente em pacientes cujos sintomas estejam relacionados com o exercício. O teste de esforço também pode ser útil na avaliação de pacientes com bradiarritmias para diagnosticar incompetência cronotrópica e na diferenciação de BAV devido ao tônus autônomo (melhora com exercício) em relação à doença intrínseca do sistema de condução (geralmente piora com o aumento da frequência cardíaca).

#### *Exames neurológicos*

O eletroencefalograma (EEG) de rotina (Capítulo 368) não é útil porque um estudo isolado pode ser normal, mesmo em pacientes epilépticos. Doenças estruturais cerebrais raramente causam perda episódica da consciência; portanto, estudos de imagem cerebrais de rotina estão indicados somente para pacientes com achados neurológicos focais.[7] Os estudos com Doppler das artérias carótidas (Capítulo 379) podem documentar a estenose, mas a perda de consciência exige disfunção bi-hemisférica. O Doppler transcraniano ou a angiografia por ressonância magnética (ARM) da artéria basilar estão indicados apenas para pacientes com sinais/sintomas sugestivos de isquemia do tronco encefálico.

## TRATAMENTO

O tratamento da síncope depende da causa subjacente (Capítulos 58 e 59).[8,8b] bem como o risco de recorrência. Uma abordagem para estratificação de risco é o Canadian Syncope Risk Score (Tabelas 56.3A e 56.3B).[8c] A admissão hospitalar imediata (p. ex., observação em uma unidade de dor torácica, unidade de síncope ou equivalente) é recomendada quando o paciente apresenta um Canadian Syncope Risk Score maior do que 3 ou características de alto risco (Tabela 56.4); quando

a causa da síncope é incerta (especialmente pacientes idosos, frágeis ou com comorbidades); a síncope resulta em lesões significativas; quando se suspeita que o paciente tenha causas cardíacas ou cerebrovasculares para a síncope ou quando o paciente satisfaz os critérios estabelecidos pelas sociedades profissionais (Tabela 56.5).[9] Os pacientes de alto risco têm pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 90 mmHg, história pregressa de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, queixa de dispneia, ECG inicial anormal ou hematócrito menor que 30%.

Até que a causa da síncope seja determinada e tratada, os pacientes devem ser orientados a evitar situações que possam causar lesão como resultado da síncope, especialmente se não houver pródromos e os episódios forem frequentes. Consideração cuidadosa deve ser dada às restrições da direção de veículos automotores, que podem ser obrigatórias de acordo com as leis locais, além de restrições a atividades laborais perigosas (p. ex., para pilotos, operadores de máquinas pesadas, motoristas de ônibus) até que a terapia definitiva seja administrada.

## Síncope cardíaca

Em pacientes com síncope de origem cardíaca, os alvos terapêuticos incluem troca valvar em casos de estenose aórtica (Capítulo 66); medicações para miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54); implantação de marca-passo para bradiarritmias (Capítulos 58 e 60) e hipersensibilidade do corpo carotídeo; cardioversão, cardioversor-desfibrilador implantável, ablação ou medicamentos para taquiarritmias (Tabela 56.6; Capítulos 57 a 59) e reposição de líquidos para a hipotensão ortostática.

## Síncope neurocardiogênica

Em pacientes com síncope neurocardiogênica, as terapias mais efetivas são comportamentais: evitar os gatilhos, utilizar meias de compressão e manter hidratação e ingestão de sal adequadas. Deitar-se com os pés elevados e realizar exercícios isométricos com as mãos abortam um episódio agudo. Os pacientes devem ser orientados especificamente sobre como tensionar seus braços e pernas e tracionar suas mãos durante os sintomas prodrômicos para aumentar a resistência periférica e a pressão arterial sistêmica.

Se a síncope neurocardiogênica recidivar apesar das orientações e mudanças no estilo de vida, fludrocortisona (0,1 mg/dia, dose inicial, aumentando para 0,2 mg/dia se o paciente tolerar ou reduzir para 0,05 mg/dia se o paciente não tolerar) consegue expandir o volume intravascular e reduzir os episódios de síncope,[A3] mas esse fármaco não foi definitivamente comprovado para a prevenção de síncope. A midodrina (geralmente de 5 a 10 mg 3 vezes/dia), um agonista do receptor $\alpha_1$ e vasoconstritor, mostrou benefício potencial,[A4] porém outros α-agonista, não. A paroxetina (20 mg/dia), um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, teve desempenho decepcionante. A fluoxetina (entre 10 e 40 mg/dia) pode ser útil em pacientes com síncope neurocardiogênica recorrente causada por ansiedade.[A5] Os betabloqueadores (p. ex., pindolol, entre 5 e 15 mg, 2 vezes/dia) podem ter benefícios limitados. O uso de marca-passo reduz a síndrome neurocardiogênica recorrente em alguns pacientes com componente cardioinibitório primário ou com síncope com assistolia grave mediada pelo sistema nervoso.[10] Por exemplo, em pacientes com mais de 40 anos e episódios frequentes de síncope (pelo menos três episódios em 2 anos) e que (a) demonstram bradicardia (assistolia ou BAV) durante um evento (≥ 3 segundos durante um episódio de síncope ou ≥ 6 segundos durante um episódio de pré-síncope) ou que (b) tenham tido um resultado positivo no teste de inclinação, o uso de estimulação (*pacing*) de dupla câmara reduz significativamente as síncopes subsequentes.[A6,A7]

Na síncope relacionada com a neuralgia glossofaríngea (Capítulo 370), a dor pode, em geral, ser prevenida com o uso de carbamazepina (400 a 1.000 mg/dia no total, divididos em duas a três doses orais por dia). Nos casos refratários, fenitoína (300 mg/dia em doses divididos de 1 a 4 vezes/dia) pode ser adicionada.

## Síncope neurológica

Pacientes que correm risco de AVE por comprometimento da artéria basilar devem ser tratados com ácido acetilsalicílico e devem ser considerados para outros tratamentos (p. ex., cirurgia, colocação de *stent*) apropriados para seus sintomas e anatomia (Capítulo 379). Para a estenose de artéria

subclávia, o reparo da estenose é o tratamento de escolha. Para outros pacientes com doenças cerebrovasculares, o valor potencial da terapia antitrombótica e dos procedimentos de revascularização cerebral deve ser considerado de acordo com os critérios padronizados (Capítulo 379). Convulsões exigem a prescrição de medicamentos antiepilépticos (Capítulo 375). A enxaqueca relacionada com a artéria basilar exige terapia clínica cuidadosa (Capítulo 370).

**Tabela 56.3A** **Canadian Syncope Risk Score.**

| | PONTOS |
|---|---|
| Anamnese e exame físico | |
| Características vasovagais* | −1 |
| História pregressa de cardiopatia† | 1 |
| Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 180 mmHg‡ | 2 |
| Dados laboratoriais | |
| Nível elevado de troponina | 2 |
| Eixo elétrico do QRS < –30o ou > 100o | 1 |
| Duração do QRS > 130 ms | 1 |
| Intervalo QT corrigido > 480 ms | 2 |
| Diagnóstico clínico no setor de emergência | |
| Síncope vasovagal | −2 |
| Síncope cardíaca | 2 |
| Escore total (–3 a 11) | |

*Deflagradas por posição ortostática durante longos períodos, medo, emoção, dor ou permanência em um lugar quente e com muitas pessoas.
†DAC ou valvopatia cardíaca, insuficiência cardíaca, miocardiopatia, história pregressa de arritmias ventriculares ou atriais ou dispositivo de ritmo cardíaco.
‡A qualquer momento desde a chegada ao setor de emergência até a alta.
Thiruganasambandmoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. CMAJ. 2016;188:E289-E298.

**Tabela 56.3B** **Desfechos graves em 30 dias com base no Canadian Syncope Risk Score.**

| RISCO | NÚMERO DE PONTOS | DESFECHOS GRAVES* | MORTES |
|---|---|---|---|
| Muito baixo | −3 a −2 | 0,2% | 0 |
| Baixo | −1 a 0 | 0,7% | 0 |
| Médio | 1 a 3 | 8% | 0,1% |
| Alto | 4 a 5 | 19% | 3% |
| Muito alto | 6 a 11 | 51% | 9% |

*Arritmia grave (p. ex., marcapasso/desfibrilador, cardioversor para tratar arritmia) ou condições graves não arrítmicas, como infarto agudo do

miocárdio, cardiopatia estrutural grave recente, dissecção da aorta, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar grave, hemorragia significativa, hemorragia subaracnóidea, qualquer condição grave que provoque síncope ou morte.
Thiruganasambandmoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the Canadian
Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. CMAJ. 2016;188:E289-E298.

| Tabela 56.4 | Características da síncope de alto risco, geralmente exigindo monitoramento, internação e/ou parecer de um especialista. |
|---|---|
| **ANAMNESE** | |
| Durante o esforço | |
| Em decúbito dorsal | |
| Aparecimento recente de desconforto torácico | |
| Palpitações antes da síncope | |
| História familiar de morte súbita | |
| Insuficiência cardíaca ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35% | |
| Estenose aórtica ou obstrução do fluxo ventricular esquerdo | |
| Miocardiopatia (dilatada ou hipertrófica) | |
| Miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito | |
| Arritmia ventricular previamente documentada | |
| Doença da artéria coronária | |
| Doença cardíaca congênita | |
| Hipertensão pulmonar | |
| Implantação prévia de CDI | |
| **EXAME FÍSICO** | |
| Pressão arterial sistólica mais baixa < 90 mmHg | |
| Bradicardia sinusal (< 40 bpm) | |
| Suspeita de valvopatia | |
| **AVALIAÇÃO LABORATORIAL** | |
| Anemia (hemoglobina < 9 g/dℓ) | |
| Hipoxia | |
| **ELETROCARDIOGRAMA** | |
| Novas (ou previamente desconhecidas) alterações isquêmicas, bloqueio de ramo esquerdo ou ritmo não sinusal | |
| Bloqueio bifascicular | |
| QTc prolongado (> 450 ms) | |
| Padrão de Brugada | |

Adaptada de Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J*. 2016;37:1493-1498.

| Tabela 56.5 | Indicações para observação inicial e avaliação rápida da síncope. |
|---|---|
| **EUROPEAN SOCIETY OF** | **CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY†** |

| CARDIOLOGY* | |
|---|---|
| Cardiopatia isquêmica ou estrutural conhecida, insuficiência cardíaca ou arritmia anterior | Insuficiência cardíaca ou história de cardiopatia isquêmica, arrítmica, obstrutiva ou valvar |
| ECG mostrando taquicardia ventricular não sustentada, bloqueio bifascicular, bradicardia sinusal < 50 bpm, bloqueio sinoatrial, pré-excitação ou evidências de doença hereditária | ECG anormal: arritmia, doença de condução, nova isquemia ou evidências de infarto do miocárdio prévio |
| Síncope durante o esforço ou em decúbito dorsal, palpitações precedendo a síncope, história familiar de morte cardíaca súbita | Pressão arterial sistólica < 90 mmHg |
| Comorbidades importantes (p. ex., anemia grave, distúrbio eletrolítico) | Comorbidades: idade > 60 anos, dispneia, hematócrito < 30%, hipertensão arterial sistêmica, doença cerebrovascular, história familiar de morte súbita antes dos 50 anos, síncope em decúbito dorsal, síncope durante o exercício, síncope sem sintomas prodrômicos |

ECG = eletrocardiograma; bpm = batimentos por minuto. *Moya A, Sutt on R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671. †Sanatani S, Chau V, Fournier A, et al. Canadian Cardiovascular Society and Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on the Approach to Syncope in the Pediatric Patient. *Can J Cardiol*. 2017;33:189-198.

**Tabela 56.6** **Causas arrítmicas de palpitações e síncope.**

| ETIOLOGIA | ARRITMIA ESPECÍFICA | *SINTOMAS* | | | TRATAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|
| | | PALPITAÇÕES | TONTURA | SÍNCOPE | |
| **BRADIARRITMIAS** | | | | | |
| Disfunção do nó SA | Bradicardia sinusal | Não | Ocasional | Raros | Marca-passo (s sintomática) |
| | Parada sinusal | Ocasionais | Sim | Ocasional | Marca-passo |
| | Síndrome do nó sinusal | Ocasionais | Sim | Ocasional | Marca-passo |
| Doença do nó AV | BAV de primeiro grau | Não | Não | Não | Nenhum |
| | BAV de segundo grau do tipo I | Ocasionais | Não | Não | Nenhum |
| | BAV de | Ocasionais | Raros | Não | Marca-passo s |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | segundo grau do tipo II | | | | grave |
| | BAV de terceiro grau | Sim | Sim | Sim | Marca-passo |
| Síndrome taqui-bradi | | Sim | Sim | Ocasional | Tratar a taquicardia, s possível<br>Marca-passo |
| **TAQUIARRITMIAS** | | | | | |
| TSV | Taquicardia atrial | Sim | Ocasional | Rara | Ablação<br>Betabloqueado (p. ex., metoprolol, atenolol) *<br>Bloqueadores d canais de cál (p. ex., diltiaz *<br>Ablação |
| | *Flutter* atrial | Sim | Ocasional | Rara | Ablação<br>Fármacos antiarrítmicos ex., amiodaro<br>Cardioversão (episódio agu |
| | Fibrilação atrial | Sim | Ocasional | Rara | Controle de frequência ventricular<br>Varfarina<br>Fármacos antiarrítmicos ex., amiodaro<br>Cardioversão (episódio agu<br>Ablação |
| | Taquicardia reentrante nodal AV | Sim | Sim | Rara | Ablação<br>Betabloqueado (p. ex., metoprolol, atenolol)*<br>Bloqueadores d canais de cál (p. ex., diltiaz |
| | Taquicardia reentrante AV (WPW) | Sim | Sim | Rara | Ablação |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Fármacos antiarrítmicos |
| TV | Idiopática (via de saída do VD, fascicular) | Sim | Sim | Ocasional | Ablação |
| | TV secundária à DAC, miocardiopatia | Sim | Sim | Sim | CDI<br>Amiodarona (4 mg, 1 ×/dia)*<br>Ablação |
| | Reentrada em ramo | Sim | Sim | Sim | Ablação |
| | Síndromes genéticas (p. ex., síndrome do QT longo, Brugada, displasia ventricular direita arrítmica) | Ocasionais | Sim | Sim | CDI |
| Ectópica | Extrassístole atrial | Ocasionais | Não | Não | Nenhum<br>Betabloqueado (p. ex., atenol metoprolol) se sintomático* |
| | Extrassístole ventricular | Ocasionais | Não | Não | Nenhum<br>Betabloqueado (p. ex., atenol metoprolol) se sintomático* |
| **SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA** | | Não | Sim | Sim | Comportament (hidratação, e gatilhos, abor os episódios)<br>Midodrina (10 r 3 vezes/dia) |

*Veja a Tabela 58.5 para as doses dos fármacos. BAV = bloqueio atrioventricular; DAC = doença da artéria coronária; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

## PROGNÓSTICO

Um evento de síncope é preditivo de risco substancial de síncope recorrente. Embora a síncope por si só não pareça aumentar o risco de morte, os pacientes com causas cardíacas ou cerebrovasculares têm taxas de mortalidade mais altas que os pacientes com causas não cardíacas ou sem causa definida. Para indivíduos saudáveis em todos os outros aspectos e que tiveram alta hospitalar com um diagnóstico primário de síncope, o risco subsequente de morte por todas as causas aumenta em 6%, o risco de AVE aumenta em 35% e o de hospitalização por motivos cardiovasculares aumenta em 75%. Entre os pacientes que procuram atendimento de urgência, a taxa de mortalidade é de cerca de 7,5% em 1 ano. Em pacientes com arritmias hereditárias, como a síndrome do QT longo (Capítulo 59), a síncope piora o prognóstico. Em comparação com outros pacientes com TSV, a síncope em si não aumenta a taxa de mortalidade, mas aumenta a probabilidade de que sejam necessárias terapias clínicas ou de ablação (Capítulo 60).

Em pacientes com arritmias, um fator essencial é se eles devem ser autorizados a dirigir um veículo motor. As recomendações de consenso variam, dependendo da arritmia e de seu tratamento (Tabela 56.7).

**Tabela 56.7 Condução de veículos automotores por pacientes com arritmias.**

| DISTÚRBIO CARDIOVASCULAR | RESTRIÇÃO DE DIREÇÃO |
|---|---|
| TSV: fibrilação atrial, *flutter* atrial, TSV de complexo QRS estreito, TSV de complexo QRS largo | Proibido dirigir se for sintomático<br>Pode dirigir se assintomático por 1 mês (3 a 6 meses para TSV de complexo QRS largo) |
| TV, FV | Sem dirigir por 6 meses |
| Bradiarritmias | Sem restrição se assintomático; não dirigir se ocorrer síncope |
| Após ablação por cateter com sucesso | Pode dirigir após a recuperação do procedimento |
| Após a implantação de marca-passo | Sem dirigir por 1 semana (4 semanas para motoristas profissionais) |
| Após a implantação de um CDI | Sem dirigir por 6 meses (proibido de dirigir profissionalmente) |

CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; TSV = taquicardia supraventricular; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular. (Adaptada de Banning AS, Ng GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J*. 2013;34:236-244.)

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:146-155.

A2. Solbiati M, Costantino G, Casazza G, et al. Implantable loop recorder versus conventional diagnostic workup for unexplained recurrent syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011637.

A3. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1-9.

A4. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.

A5. Flevari P, Leftheriotis D, Repasos E, et al. Fluoxetine vs. placebo for the treatment of recurrent vasovagal syncope with anxiety sensitivity. *Europace*. 2017;19:127-131.

A6. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566-2571.

A7. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720-1728.

A7b. Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tiltinduced asystole. *Eur Heart J*. 2021;42:508-516.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamon D, Blaye-Felice MS, Bradfield JS, et al. A new combined parameter to predict premature ventricular complexes induced cardiomyopathy: impact and recognition of epicardial origin. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:709-717.
2. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med*. 2016;375:1524-1531.

2b. Badertscher P, du Fay de Lavallaz J, Hammerer-Lercher A, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:744-754.

2c. Albassam OT, Redelmeier RJ, Shadowitz S, et al. Did this patient have cardiac syncope?: The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2019;321:2448-2457.

3. Thiruganasambandamoorthy V, Stiell IG, Sivilotti MLA, et al. Predicting short-term risk of arrhythmia among patients with syncope: the Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score. *Acad Emerg Med*. 2017;24:1315-1326.
4. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1294-1309.

4b. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1207-1228.

5. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136:e25-e59.

5b. Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, et al. Wearable devices for ambulatory cardiac monitoring: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1582-1592.

5c. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381:1909-1917.

6. Padmanabhan D, Kancharla K, El-Harasis MA, et al. Diagnostic and therapeutic value of implantable loop recorder: a tertiary care center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42:38-45.
7. Pournazari P, Oqab Z, Sheldon R. Diagnostic value of neurological studies in diagnosing syncope: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2017;33:1604-1610.
8. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883-1948.

8b. Goldberger ZD, Petek BJ, Brignole M, et al. ACC/AHA/HRS versus ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2410-2423.

8c. Thiruganasambandamoorthy V, Sivilotti MLA, Le Sage N, et al. Multicenter emergency department validation of the Canadian Syncope Risk Score. *JAMA Intern Med*. 2020;180:737-744.

9. Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J*. 2016;37:1493-1498.

10. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, et al. Pacing as a treatment for reflex-mediated (vasovagal, situational, or carotid sinus hypersensitivity) syncope: a systematic review for the 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136:e123-e135.

**Qual é o fator mais importante na determinação do prognóstico em pacientes com suspeita de arritmia?**

- A. A existência de doença cardíaca estrutural subjacente (p. ex., doença da artéria coronária [DAC], infarto do miocárdio prévio ou disfunção ventricular).
- B. A duração dos sintomas.
- C. A frequência dos sintomas.
- D. História familiar de palpitações.
- E. Responsividade às manobras de Valsalva.

Concluir questão

**Um paciente de 25 anos sem cardiopatia preexistente conhecida apresenta há 3 meses palpitações intermitentes, que ocorrem a intervalos de algumas semanas, persistem por até cerca de 5 minutos e remitem espontaneamente. Ocasionalmente, são acompanhadas de tontura e, em um episódio recente, houve síncope. Qual seria o *primeiro* exame mais adequado para avaliar esse paciente?**

- A. Um cateterismo cardíaco.
- B. Um teste de inclinação (*tilt test*).
- C. Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações.
- D. Um monitor Holter de 24 horas.
- E. Um hemograma completo e painel de eletrólitos.

Concluir questão

**Que tipo de monitoramento ambulatorial seria mais apropriado para um paciente com palpitações intermitentes que ocorrem a cada 1 a 2 semanas?**

- A. Um monitor Holter de 48 horas.

- B. Um gravador de alça implantável.
- C. Monitoramento ambulatorial de pressão arterial (MAPA).
- D. Um monitor de eventos usado como acessório de vestuário.
- E. Um colete desfibrilador usado como acessório de vestuário.

Concluir questão

**Quando um paciente apresenta taquicardia com complexo QRS estreito, qual das alternativas a seguir é o exame complementar *mais* útil?**

- A. Massagem do seio carotídeo.
- B. Um ECG de 12 derivações da taquicardia.
- C. Administração de adenosina durante o registro de um ECG contínuo de 12 derivações.
- D. Um ecocardiograma durante o episódio de taquicardia.
- E. Cintilografia de esforço.

Concluir questão

**Quais características do histórico são mais importantes na distinção entre síncope neurocardiogênica e transtorno convulsivo?**

- A. Confusão pós-ictal com duração maior do que 5 minutos.
- B. Movimentos bruscos dos membros durante o episódio.
- C. Provocado pela dor.
- D. Um pródromo de náuseas e suor.
- E. A, C e D.

Concluir questão

# 57

# ABORDAGEM A PARADA CARDÍACA E ARRITMIAS POTENCIALMENTE FATAIS

ROBERT J. MYERBURG

A parada cardíaca súbita é caracterizada por perda abrupta de consciência devido à ausência de fluxo sanguíneo por causa da perda da ação de bombeamento cardíaco. Se não for tratada imediatamente, pode causar lesões no sistema nervoso central ou morte em minutos. A parada cardíaca súbita é frequentemente precedida por alteração no estado cardiovascular, como indicado pelo aparecimento ou agravamento de sintomas relacionados com arritmias transitórias, tais como palpitações, tonturas, síncope ou quase síncope (Capítulo 56). Outros avisos prévios podem incluir sintomas novos ou piora de sintomas como dor torácica, dispneia ou fraqueza. Entretanto, em pacientes individuais estes sintomas de alerta têm sensibilidade e poder preditivo limitados para a parada cardíaca súbita porque eles também predizem síndromes coronarianas agudas (Capítulo 63) e um infarto agudo do miocárdio (IAM) (Capítulo 64).

## EPIDEMIOLOGIA

A carga populacional de parada cardíaca súbita levando à morte cardíaca súbita é descrita pela regra dos 50 – responsável por 50% de todas as mortes cardiovasculares, 50% dos quais são primeiros eventos cardíacos em indivíduos aparentemente saudáveis com doença não reconhecida e resultando em 50% da perda de anos de produtividade devido a doenças cardiovasculares.[1] A incidência na população geral acima de 35 anos é de 1 a 2 por 1.000 por ano. Nos adolescentes e adultos jovens, é de 1 por 100.000 por ano. A maioria das paradas cardíacas súbitas ocorre fora do hospital (> 375.000/ano nos EUA, com uma taxa de sobrevida média de 10%) e 200.000 adicionais ocorrem no hospital, com uma taxa de sobrevida de 26%.[2]

A doença da artéria coronária (DAC) é a causa mais comum de parada cardíaca súbita, seja durante eventos agudos ou como consequência de doença crônica. Os pacientes com miocardiopatias isquêmicas e não isquêmicas avançadas (Capítulo 54) e com insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53) estão em maior risco, embora a incidência na insuficiência cardíaca pareça estar diminuindo como resultado de melhores terapias a longo prazo. Os pacientes com certas síndromes de arritmia adquirida e herdada (Capítulos 58 e 59) também correm risco aumentado de parada cardíaca súbita. Além disso, atletas recreativos competitivos e de alta intensidade têm aumento baixo, mas finito, no risco de parada cardíaca súbita. O risco é maior em homens e está associado a esportes específicos, como basquete e futebol americano nos EUA e ciclismo, corrida e futebol na Europa.[3] Em adolescentes e adultos jovens nos EUA, miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54) é a causa estrutural mais comumente identificada em atletas competitivos;[4] mas além da idade de 30 a 35 anos, a DAC é mais comum (Capítulo 64). Filhos em famílias em que a parada cardíaca súbita foi a manifestação inicial de doença cardíaca correm

risco aumentado de parada cardíaca como manifestação inicial da doença cardíaca, enfatizando, assim, a importância da história familiar cuidadosa para a avaliação de risco.[5]

## BIOPATOLOGIA

No passado, a fibrilação ventricular (FV) e a taquicardia ventricular (TV) sem pulso foram os mecanismos elétricos identificados inicialmente mais comuns de parada cardíaca súbita (Capítulo 59), em grande parte, em associação com IAM. No entanto, assistolia e atividade elétrica sem pulso são agora o primeiro ritmo registrado na maioria dos casos intra e extra-hospitalares. A assistolia pode ser primária ou pode seguir deterioração ou interrupção ativa de FV por cardioversão eléctrica. A atividade elétrica sem pulsação é definida como primária quando é o ritmo inicial observado em pacientes com distúrbios cardíacos predisponentes e como secundária quando ocorre no estabelecimento de fatores predisponentes não cardíacos, como hipoxia, distúrbios metabólicos, embolia pulmonar maciça ou perda de sangue.

Contrações ventriculares prematuras (CVP) e episódios curtos de TV não sustentada podem prevenir um risco a longo prazo de parada cardíaca súbita, principalmente quando associadas à doença cardíaca estrutural avançada, mas não há evidência de que a supressão de CVP crônicas seja protetora. Em contraste, as taquicardias sustentadas com QRS largo são de maior preocupação e devem ser consideradas de origem ventricular, devido ao seu elevado potencial de risco imediato, até que determinado de outra forma (Capítulo 56). A maior parte das taquicardias de QRS largo (Figura 56.3) é abordada como uma urgência médica ou emergência, enquanto a maioria das taquicardias de QRS estreito (Figura 56.2) é composta por taquicardias supraventriculares (TSV) e abordada com menos urgência (Capítulos 58 e 59). No entanto, quaisquer frequências rápidas associadas a quase síncope ou síncope devem ser tratadas com urgência.

É importante reconhecer que nem todas as mortes súbitas extra-hospitalares têm origem cardíaca. Outras causas incluem embolia pulmonar (Capítulo 74), ruptura de aneurisma de aorta (Capítulo 69), dissecção aórtica (Capítulo 69) e eventos neurológicos agudos, como hemorragia intracerebral ou subaracnoide (Capítulo 380).[6,7]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ausência de pulso, em conjunto com nenhum esforço respiratório ou apenas respiração ofegante ou agonizante, é diagnóstico de parada cardíaca. Embora a ausência de pulso carotídeo ou femoral seja um critério diagnóstico primário para profissionais de saúde, a palpação para verificar o pulso não é mais recomendada para respondedores leigos. A ausência de esforços respiratórios ou estridor grave com *persistência de pulso* sugere uma parada respiratória primária que pode levar a parada cardíaca em pouco tempo. Nessa última circunstância, os esforços iniciais devem incluir exploração orofaríngea em busca de um corpo estranho e manobra de Heimlich, o que implica envolver os braços ao redor da vítima na parte de trás e entregar um impulso acentuado para a parte superior do abdome com o punho fechado, particularmente em um ambiente em que a aspiração seja provável (p. ex., desmaio em um restaurante).

## DIAGNÓSTICO

### Distinção de taquicardias supraventriculares de ventriculares

Diferenciar a TSV (Capítulo 58) com complexos QRS estreitos ou largos da TV é um desafio clínico importante tanto para a predição de risco quanto para a terapia. Embora seja geralmente aceito que as taquicardias com complexo QRS estreito sejam TSV, TV ocasionalmente tem complexo QRS estreito, especialmente quando analisado em uma fita de ritmo com uma ou duas derivações, mimetizando, assim, a TSV. Sempre que possível, a classificação de uma taquicardia como TSV ou TV deve ser baseada em um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. No entanto, um ECG padrão não será sempre suficiente porque os pacientes com anomalias de condução intraventricular (tais como um bloqueio de ramo esquerdo ou direito) terão taquicardias com complexo largo durante a TSV. Além disso, quando uma TSV é muito rápida, um bloqueio de ramo funcional pode prolongar transitoriamente a duração do QRS e deslocar o eixo QRS. Taquicardias de complexo QRS largo recorrentes que podem ser TSV mimetizando TV podem exigir um estudo eletrofisiológico para esclarecer o diagnóstico (Capítulo 56).

Quando se suspeita clinicamente de uma TSV com complexo largo, a estimulação vagal transiente com massagem no seio carotídeo ou um agente de bloqueio nodal atrioventricular, tal como adenosina intravenosa (Tabela 58.5), pode ser útil para transitoriamente reduzir a frequência ventricular ou encerrar uma TSV. Uma fita de ritmo contínuo deve ser registrada durante as manobras vagais ou a administração de adenosina, porque as mudanças transientes características, quando vistas na tela de um monitor, podem não ser confiáveis. Agentes intravenosos bloqueadores de cálcio geralmente não devem ser utilizados para o diagnóstico ou tratamento de taquicardias com QRS largo, especialmente se houver doença cardíaca estrutural, devido aos seus efeitos depressores do miocárdio. A exceção é quando se sabe com certeza que o ritmo é uma TSV em um paciente com função ventricular esquerda normal ou quase normal.

A TV sustentada ocorre mais comumente quando há doença cardíaca estrutural e deve ser interpretada como um aviso prévio de arritmia fatal nesse contexto. É caracterizada por complexos QRS que geralmente têm mais de 0,12 segundo, com um vetor médio que é marcadamente diferente do vetor QRS dos impulsos conduzidos normalmente. A frequência da maioria das TV está entre 140 e 200 impulsos por minuto, mas pode ser mais lenta ou mais rápida. A TV pode ser eletricamente estável (como padrões de TV monomórficos em frequências relativamente lentas; Figura 57.1A) ou instável (como TV polimórficas ou TV monomórficas em frequências superiores a 190 a 200 por minuto; Figura 57.1B) (Capítulo 59).

## TRATAMENTO

O manejo de um paciente em parada cardíaca envolve a manutenção artificial do fluxo sanguíneo para preservar a viabilidade do sistema nervoso central, do coração e de outros órgãos vitais, junto ao empenho para restaurar a circulação espontânea o mais rapidamente possível. Esses objetivos são alcançados avaliando o paciente e contatando um sistema de resposta emergencial (SRE), seguido rapidamente por: iniciar o suporte básico à vida (SBV); desfibrilação precoce para aqueles com FV ou TV sem pulso; suporte avançado de vida (SAV) conforme necessário e cuidados pós-parada cardíaca.

A reanimação cardiopulmonar (RCP) realizada por leigos antes da chegada do SRE está associada com uma taxa de sobrevida em 30 dias mais de duas vezes maior do que a não realização de RCP antes da chegada do SRE.[8] Nos EUA, um sistema baseado em telefonia móvel que envia voluntários leigos, mas com

treinamento em RCP, e localizados a cerca de 500 metros da vítima pode aumentar a frequência de resposta em cerca de 40%.[A1]

## Suporte básico à vida

Após uma avaliação inicial para resposta à voz ou estimulação tátil e a observação dos movimentos respiratórios e da cor da pele, além da palpação simultânea das artérias principais para avaliar se há pulso, a determinação de que um incidente potencialmente fatal está em andamento deve imediatamente levar a uma chamada para o SRE (192).

Depois de confirmar a parada cardíaca, a meta do SBV é estabelecer a perfusão o mais rápido possível usando RCP ou o conceito de reanimação cardiocerebral (ver mais adiante). O algoritmo “ARC” de SBV (vias respiratórias-respiração-compressão) foi alterado para “CAR” (compressão-vias respiratórias-respiração), com base no reconhecimento de que a compressão por si só é a manobra principal porque o paciente é melhor perfundido, minimizando as interrupções entre as compressões e pode ser prejudicado pela ventilação excessiva.

Um soco precordial pode ser aplicado por um socorrista treinado como parte de uma resposta inicial, embora seu benefício adicional seja questionável. A técnica envolve um ou dois golpes aplicados com firmeza na junção dos terços médio e inferior do esterno, de uma altura de 20 a 25 centímetros. Esta técnica não deve ser utilizada em pacientes não monitorados com taquicardia rápida perceptível ou sem perda completa de consciência devido à preocupação com a conversão da atividade elétrica organizada em FV.

O início imediato da RCP, que pode ser realizado por médicos e paramédicos, por técnicos de emergência médica e por leigos treinados é o elemento-chave para a reanimação bem-sucedida. O intervalo entre o diagnóstico e o início da RCP deve ser mínimo. Se houver apenas uma testemunha, a única atividade que deve preceder o SBV é o contato telefônico com o SRE. O espectador leigo não treinado pode ser instruído sobre como realizar a RCP pelo telecomunicador do SRE.[9]

A liberação das vias respiratórias inclui inclinar a cabeça para trás e levantar o queixo, além de explorar as vias respiratórias em busca de corpos estranhos – incluindo dentaduras – e removê-los. A manobra de Heimlich deve ser realizada se houver motivo para suspeitar de um corpo estranho alojado na orofaringe, como sugerido por estridor respiratório grave, em vez de respirações agonais lentas ou apneia. Quando a pessoa no local não tem força física suficiente para realizar a manobra, o deslocamento mecânico de um corpo estranho pode às vezes ser obtido por impulsos abdominais com o paciente inconsciente em decúbito dorsal. Se houver suspeita de que a parada respiratória tenha precipitado a parada cardíaca, particularmente se houver obstrução mecânica das vias respiratórias, um segundo golpe precordial deve ser aplicado após a desobstrução das vias respiratórias.

Com a cabeça bem-posicionada e a orofaringe limpa, a respiração boca a boca pode ser iniciada. Entretanto, exceto as manobras de Heimlich, as estratégias de ventilação mecânica agora são reservadas para profissionais de saúde e profissionais de resposta ao SRE, em vez de não profissionais. Os dispositivos para estabelecer a ventilação incluem vias respiratórias orofaríngeas de plástico, obturadores esofágicos

para estabelecer a ventilação, uma bolsa Ambu (bolsa-válvula-máscara) e tubos endotraqueais. A intubação é o procedimento de escolha, mas o tempo não deve ser sacrificado, mesmo em ambiente hospitalar, enquanto se espera um tubo endotraqueal ou pessoa treinada para inseri-lo. Suporte temporário com ventilação com bolsa Ambu é o método usual no hospital até que a intubação endotraqueal possa ser realizada. Quando o suporte ventilatório é fornecido por socorristas do SRE no ambiente extra-hospitalar, os pulmões devem ser inflados duas vezes seguidas após cada 30 compressões no tórax.

O suporte circulatório, que é o elemento principal do SBV, tem como objetivo manter o fluxo sanguíneo até que medidas definitivas possam ser tomadas. O raciocínio baseia-se na hipótese de que a compressão torácica mantém uma função de bomba acionada externamente por esvaziamento e enchimento sequencial de suas câmaras, com válvulas competentes favorecendo o fluxo na direção correta. A palma de uma mão é colocada sobre a porção inferior do esterno, enquanto a base da outra repousa sobre o dorso da mão inferior. O esterno é então deprimido com os braços do reanimador retos na altura dos cotovelos para fornecer um fulcro menos cansativo e mais forte na junção dos ombros e costas. Deve ser aplicada força suficiente para comprimir o esterno em pelo menos 5 centímetros, com relaxamento abrupto. O ciclo é realizado a uma frequência de cerca de 100 compressões por minuto. A RCP somente com compressão é tão boa quanto, senão ligeiramente melhor do que, o resgate com respiração e compressão, em parte porque pode ser mais eficaz do que sequências de compressão-ventilação, incentiva mais RCP por espectadores não treinados ou treinados remotamente que não tenham confiança e também diminui as preocupações sobre a ventilação boca a boca de vítimas desconhecidas na ausência de dispositivos mecânicos para vias respiratórias.[A2,A3] Uma alternativa é uma relação compressão-ventilação de 30:2 para respondedores únicos para vítimas até a idade adulta e para dois respondedores para vítimas adultas. Para RCP com dois operadores para lactentes e crianças, a razão compressão/ventilação recomendada é de 15:2. Outra modificação sugerida recentemente é a técnica “somente com as mãos” (somente cardíaca, somente compressão), que usa 200 compressões sucessivas sem interrupção. No ambiente pré-hospitalar, a hipotermia terapêutica não é benéfica.[A4][10]

## Suporte intermediário de vida: desfibriladores externos automatizados

Apesar do benefício temporário do SBV, o tempo até a desfibrilação é o principal determinante da sobrevida para vítimas de FV ou TV sem pulso. Como as estratégias de SAV são geralmente implementadas por pessoal hospitalar ou atendentes de SRE fora do hospital, uma estratégia intermediária é o uso de desfibriladores externos automatizados por indivíduos não convencionais que estejam fornecendo a primeira resposta.[11] Esses dispositivos solicitam que o usuário aplique um choque de desfibrilação quando considerado apropriado por um sistema computadorizado de detecção de ritmo integrado ao dispositivo. Os operadores podem ser policiais treinados, agentes de segurança, pessoal de aviação ou espectadores leigos treinados ou não treinados (Tabela 57.1). Vários estudos sugeriram taxas de sobrevida melhoradas quando tais estratégias são implantadas em locais públicos,[A5]

mas um estudo inicial de uma estratégia implementada em domicílios foi decepcionante. Estudos adicionais são necessários uma vez que entre 70 e 80% de das paradas cardíacas fora do hospital ocorrem em casa, com taxas de sobrevida menores do que 6%. Os desfibriladores externos automatizados, que servem como um suplemento intermediário para a sequência SBV-SAV, têm como objetivo tentar uma desfibrilação precoce enquanto se espera a chegada do pessoal de emergência treinado em SAV.

## Suporte avançado de vida em cardiologia

Os métodos SAV, exceto aqueles diretamente relacionados ao controle de taquiarritmias, são guiados por protocolos abrangentes para ajudar os respondedores em uma ampla extensão de circunstâncias clínicas e mecanismos de parada cardíaca, variando de eventos clínicos transitórios a doença multissistêmica em estágio terminal. Os objetivos gerais do SAV são restaurar um ritmo cardíaco hemodinamicamente eficaz, otimizar a ventilação e manter e apoiar a circulação restaurada. Durante o SAV, TV sem pulso ou FV persistente é prontamente cardiovertida ou desfibrilada como a primeira prioridade, se o equipamento apropriado estiver imediatamente disponível. Se a parada cardíaca durar de 4 a 5 minutos antes da disponibilidade de um desfibrilador, um curto período de compressão cardíaca imediatamente antes da desfibrilação aumenta a probabilidade de sobrevida. A administração de epinefrina neste cenário a todos os pacientes pode aumentar a sobrevida geral de 30 dias, mas não a sobrevida com um resultado neurológico favorável.[A6]

Após a tentativa inicial de restaurar um ritmo hemodinamicamente eficaz, o paciente é intubado e oxigenado, se necessário. Deve-se tentar a estimulação elétrica do coração se houver bradiarritmia ou assistolia grave (Capítulo 60). Um acesso intravenoso é estabelecido para administrar medicamentos. Após a intubação, o objetivo da ventilação é reverter a hipoxemia e não apenas atingir uma Po2 alveolar alta. Quando disponível, oxigênio em vez de ar ambiente deve ser usado para ventilar o paciente e a saturação arterial de $O_2$ deve ser monitorada, quando possível. No ambiente extra-hospitalar, geralmente é usada máscara facial ou bolsa Ambu por meio de tubo endotraqueal.

## Abordagem para arritmias específicas

### Parada cardíaca taquiarrítmica

As TV monomórficas lentas e bem toleradas, especialmente na ausência de doença cardíaca estrutural, podem geralmente ser tratadas com fármacos antiarrítmicos ou agentes bloqueadores beta-adrenérgicos em algumas circunstâncias (Tabela 58.5). Em contraste, quando a TV ou a FV rápida é identificada em um monitor ou por telemetria, a cardioversão ou a desfibrilação deve ser realizada imediatamente (Figura 57.2).[12] Quando uma causa reversível, como uma síndrome isquêmica aguda ou distúrbio eletrolítico, for o mecanismo, o ritmo normal pode ser restaurado com sucesso em até 90% das vítimas de FV com peso de até 90 kg com choque monofásico de corrente contínua (CC) de até 360 joules (J) ou com choque bifásico de até 200 J, administrado em 2 a 3 minutos. A falha do choque inicial em restaurar

um ritmo efetivo é um sinal de mau prognóstico. Embora alguns algoritmos anteriores tenham sugerido uma sucessão de choques monofásicos com energias de 200 a 360 J, ou formas de onda bifásica de 100 a 200 J, durante uma sequência de tentativas, há pouco a ser obtido quando o protocolo inicia com energias menores do que 300 J monofásicos ou menos de 150 J bifásicos durante uma parada cardíaca.

Após um único choque, o paciente deve ser examinado imediatamente quanto ao restabelecimento de um pulso espontâneo; a RCP deve ser continuada por cinco ciclos se o pulso permanecer ausente. Posteriormente, um segundo choque deve ser administrado, seguido por epinefrina, 1 mg por via intravenosa (IV). Se o pulso ainda estiver ausente, a RCP é repetida por cinco ciclos antes do próximo choque. A epinefrina pode ser repetida em intervalos de 3 a 5 minutos com choques desfibriladores entre eles, mas a epinefrina em altas doses não parece fornecer benefício adicional. A vasopressina, 40 U administrada IV de uma vez, é uma alternativa igualmente boa à epinefrina,[A7] mas a combinação não parece ser melhor do que qualquer uma delas sozinha.

As TSV podem causar parada cardíaca em duas circunstâncias. Uma é em pacientes com DAC de alto grau e nos quais a frequência cardíaca elevada pode causar isquemia miocárdica devido à dependência do fluxo sanguíneo coronariano do intervalo diastólico. Nesse cenário, a arritmia deve ser tratada com urgência restaurando o ritmo sinusal ou diminuindo a frequência cardíaca, seja por terapia clínica (p. ex., adenosina intravenosa, betabloqueadores ou bloqueadores de $Ca^{2+}$) (Capítulo 58) ou por cardioversão elétrica com corrente contínua (Capítulo 60). O segundo mecanismo de preocupação é a fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), que podem ter frequências ventriculares superiores a 300 bpm quando a via acessória tem um curto período refratário (Figura 58.19). Essa fisiopatologia pode causar TV ou FV hipotensiva e requer redução imediata ou término da TSV (Capítulo 58).

**Terapia farmacológica para arritmias resistentes**

Para um paciente que continue em FV ou TV sem pulso, apesar de várias tentativas de cardioversão CC após epinefrina, ou que tenha episódios recorrentes de FV ou TV após cardioversão, a probabilidade de retorno da circulação espontânea e sobrevida à hospitalização podem ser aumentadas pela administração intravenosa de agentes antiarrítmicos enquanto continuam os esforços de reanimação (Figura 57.2). Dados de ensaios clínicos randomizados sugerem que a amiodarona e a lidocaína são equivalentes e melhores do que o placebo quando a parada cardíaca é testemunhada por passantes ou SRE, mas também não é melhor do que placebo para pacientes que sofrem paradas sem testemunhas.[A8]

A amiodarona é administrada em *bolus* intravenoso de 150 mg ao longo de um período de 10 minutos, seguido de 1 mg/minuto por até 6 horas e 0,5 mg/minuto daí em diante. Uma dosagem em *bolus* adicional, até um máximo de 500 mg, pode ser tentada se o *bolus* inicial não tiver sucesso. A dose de lidocaína é um *bolus* intravenoso de 1,0 a 1,5 mg/kg, com a dose repetida em 2 minutos. Nenhum fármaco precisa ser administrado como rotina a indivíduos que respondem à desfibrilação inicial com um ritmo persistentemente estável. Para pacientes que permanecem

eletricamente instáveis ou apresentam episódios recorrentes de TV ou FV após a desfibrilação e oxigenação iniciais, a terapia antiarrítmica continuada é indicada.

Se houver evidência clínica suficiente de que a parada cardíaca foi associada a uma síndrome coronariana aguda ou que arritmias recorrentes são causadas por isquemia, a lidocaína pode ser usada em detrimento à amiodarona. Em outras circunstâncias, a amiodarona intravenosa pode ser o fármaco inicial de escolha. Em todas as circunstâncias, o medicamento alternativo pode ser experimentado se a escolha inicial falhar. A procainamida intravenosa (infusão de ataque de 100 mg/5 minutos a uma dose total de 500 a 800 mg, seguida por uma infusão contínua de 2 a 5 mg/minuto) agora é raramente usada, mas pode ser tentada em pessoas com arritmias hemodinamicamente instáveis persistentes.

Em pacientes com hiperpotassemia aguda como o evento desencadeador de FV resistente, hipocalcemia ou parada potencialmente causada por doses excessivas de fármacos bloqueadores de cálcio, gliconato de cálcio a 10% (5 a 20 mℓ infundidos a uma taxa de 2 a 4 mℓ/minuto) pode ser útil. Caso contrário, o cálcio não deve ser utilizado rotineiramente durante a reanimação, embora os níveis de $Ca^{2+}$ ionizado possam ser baixos durante a reanimação de parada cardíaca.

Tipos resistentes de TV polimórficas (*torsade de pointes*), TV monomórfica rápida, *flutter* ventricular (frequência > 260/minuto) ou FV resistente podem responder ao sulfato de magnésio ($MgSO_4$) (1 a 2 g administrado IV ao longo de um período de 1 a 2 minutos) ou para terapia com betabloqueador (propranolol, *bolus* de 1 mg IV para uma dose total de até 15 a 20 mg; ou metoprolol, 5 mg IV, até 20 mg). O $MgSO_4$ é especificamente indicado para TV polimórficas causadas por padrões de QT longo hereditários ou adquiridos (induzidos por fármacos) (Capítulo 59). Esse padrão de TV também ocorre com hipopotassemia acentuada; portanto, 20 mEq/hora de cloreto de potássio intravenoso devem ser incluídos no tratamento de pacientes com níveis séricos de $K^+$ menores do que 3 mEq/ℓ. No entanto, a hipopotassemia também pode ocorrer após as mudanças acidobásicas e eletrolíticas associadas a paradas prolongadas e não deve ser considerada a causa primária da parada cardíaca nessa circunstância.

**Assistolia, bradiarritmias e atividade elétrica sem pulso**

A abordagem de um paciente com bradiarritmia, parada em assistolia ou atividade elétrica sem pulso difere da abordagem de pacientes com eventos taquiarrítmicos (TV/FV sem pulso). A RCP efetiva é crítica porque nenhuma estratégia elétrica é efetiva para restaurar a circulação. Assim que esse mecanismo de parada cardíaca for reconhecido, os esforços devem se concentrar na continuidade da RCP, na intubação e no estabelecimento do acesso intravenoso. Possíveis causas reversíveis, incluindo hipovolemia, hipoxia, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, acidose preexistente, superdosagem de drogas/fármacos, hipotermia e hiperpotassemia, devem ser identificadas e tratadas imediatamente (Figura 57.3). As causas respiratórias da atividade elétrica sem pulso ou assistolia podem responder prontamente às intervenções apropriadas, assim como o tamponamento e as causas hipovolêmicas. Epinefrina (1,0 mg IV a cada 3 a 5 minutos) ou isoproterenol (até 15 a 20 μg/minuto IV), que são normalmente utilizados na tentativa de induzir atividade

elétrica espontânea ou aumentar a frequência de uma bradicardia, têm apenas sucesso limitado. Em um estudo observacional, a epinefrina pré-hospitalar aumentou a chance de retorno da circulação espontânea antes da chegada ao hospital, mas diminuiu a chance de sobrevida e bons resultados funcionais 1 mês após o evento. Em um ensaio randomizado de pacientes com parada cardíaca que requerem vasopressores, a combinação de vasopressina-epinefrina e metilprednisolona durante a RCP e hidrocortisona em dose de estresse no choque pós-reanimação melhorou a sobrevida até a alta hospitalar com estado neurológico favorável em comparação com o placebo de epinefrina e solução salina.[A9] Na ausência de um acesso intravenoso, a epinefrina (1 mg, ou seja, 10 mℓ de uma solução 1:10.000) pode ser administrada por via intracardíaca, mas há um perigo de laceração da artéria coronária ou do miocárdio. O bicarbonato de sódio, 1 mEq/kg, pode ser testado para hiperpotassemia preexistente conhecida ou fortemente suspeita ou acidose responsiva ao bicarbonato, mas não é mais recomendado para uso de rotina. A atropina não é mais recomendada para o manejo de paradas cardíacas bradiarrítmicas devido à falta de eficácia.

A estimulação externa (Capítulo 60) deve ser tentada para parada bradicárdica ou assistólica fora do hospital, embora os dados existentes sugiram pouco efeito no resultado. No hospital, a estimulação externa é geralmente utilizada durante a resposta inicial a uma parada bradicárdica ou assistólica, mas deve ser substituída por estimulação transvenosa se a parada for prolongada, se a estimulação contínua for necessária ou se o dispositivo externo não conseguir estabelecer o ritmo. Infelizmente, um paciente em *assistolia* continua a ter um prognóstico muito ruim.

## Cuidados pós-reanimação

Após o retorno da circulação espontânea, particularmente após uma reanimação prolongada, a atenção se volta para os elementos da lesão causada pela parada cardíaca. Os quatro componentes da síndrome pós-parada cardíaca incluem lesão cerebral, disfunção miocárdica, respostas sistêmicas de isquemia-reperfusão e controle de fatores precipitantes persistentes. O objetivo terapêutico é manter um estado elétrico, hemodinâmico e do sistema nervoso central estável. A terapia específica é determinada pelas circunstâncias clínicas. A questão mais premente é a encefalopatia anóxica, que é um forte preditor de morte intra-hospitalar e incapacidade pós-parada. Para prevenir a encefalopatia pós-parada, a hipotermia terapêutica a 33 ou 34°C é melhor que ter como alvo monotermia (37°C) [A9b] no caso de pacientes com ritmo que não é passível de reversão, mas pode ser não é melhor do que o resfriamento a 36°C.[A10,13] Nem solução salina fria intravenosa[A10b] nem resfriamento evaporativo transnasal durante a parada fornecem benefício incremental,[A10c] sugerindo, assim, que o benefício da hipotermia pode estar mais relacionado à prevenção da febre pós-parada do que à redução das demandas metabólicas. Após 24 a 48 horas de resfriamento, os pacientes devem ser reaquecidos gradativamente até 37°C. Para pacientes que sofrem parada cardíaca dentro do hospital, a hipotermia terapêutica não parece ser benéfica.

Durante ou após a terapia destinada a restaurar um ritmo cardíaco eletricamente estável, o estado metabólico geral do paciente deve ser tratado melhorando a

oxigenação e revertendo a acidose. O bicarbonato de sódio intravenoso (1 mEq/kg), com até 50% desta dose repetida a cada 10 a 15 minutos durante o curso da RCP, é recomendado para pacientes com causas de acidose responsivas a bicarbonato preexistentes conhecidas ou suspeitas, para algumas superdosagens de drogas/fármacos (Capítulo 102) e após tentativas prolongadas e malsucedidas de reanimação. Entretanto, é importante ter cuidado porque quantidades excessivas de bicarbonato de sódio podem ser deletérias, causando alcalose, hipernatremia e hiperosmolalidade. Além disso, a otimização da oxigenação cerebral direcionada ao objetivo não melhora os resultados neurológicos.[A10d] Quando possível, pH, $P_O2$ e $P_{CO}2$ arteriais devem ser monitorados durante a reanimação. A lesão miocárdica (Capítulo 64) e a disfunção hemodinâmica (Capítulo 99) são tratadas por técnicas padrão.

Paralelamente ao suporte terapêutico pós-parada, ações diagnósticas também são indicadas, especialmente quando se suspeita que a parada seja decorrente de uma síndrome coronariana aguda (Capítulo 63). O mais urgente é o cateterismo cardíaco seguido por intervenções coronarianas (Capítulo 65), para ajudar a controlar os ritmos instáveis associados à isquemia contínua e preservar o miocárdio nos sobreviventes.[14] No entanto, em pacientes sem supradesnivelamento do segmento ST, a angiografia imediata não é melhor do que atrasar a angiografia até após a recuperação neurológica.[A10e-A10g] Essas atividades exigem transporte SRE para hospitais com capacidade de atendimento avançado 24 horas por dia, 7 dias por semana. Um tempo de transporte adicional de menos de 15 minutos para alcançar o atendimento avançado imediato foi sugerido como uma compensação apropriada. A administração por 2 dias de amoxicilina-clavulanato (1 g, 200 mg) pode reduzir o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica, mas não a mortalidade em 28 dias.[A10h]

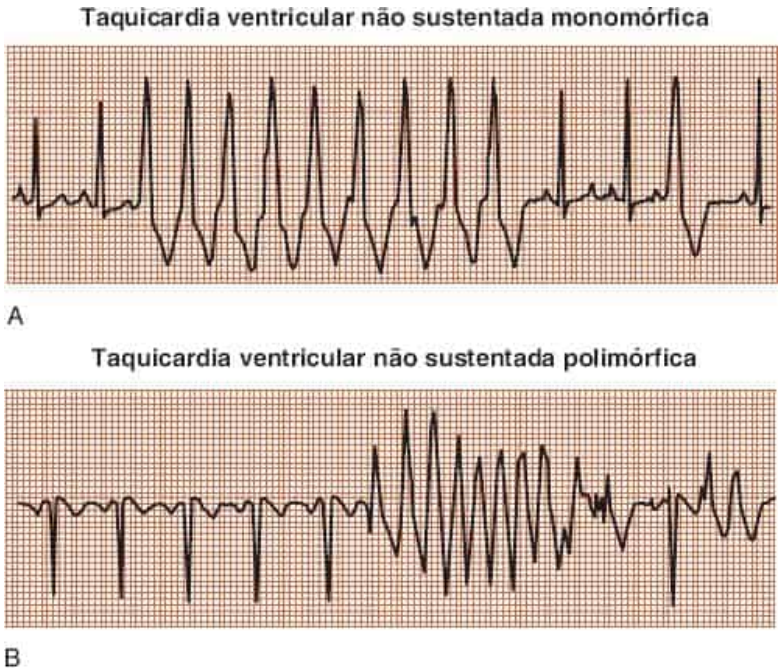


**FIGURA 57.1 Taquicardia ventricular não sustentada.** Os padrões monomórficos (**A**) são caracterizados por um padrão elétrico mais lento e estável do que os padrões polimórficos (**B**). Ambos têm implicações prognósticas a longo prazo para pacientes com doença cardíaca estrutural avançada, mas os padrões monomórficos tendem a ser mais estáveis a curto prazo.

**Tabela 57.1 Estratégias de desfibrilador externo automatizado para resposta rápida a paradas cardíacas causadas por fibrilação ventricular.**

| LOCAIS | EXEMPLOS | RESPONDEDORES | VANTAGENS | LIMITAÇÕES |
|---|---|---|---|---|
| Veículos de emergência | Carros de polícia<br>Carros de bombeiros<br>Ambulâncias | Pessoal de emergência treinado | Usuários experientes<br>Ampla implantação<br>Objetividade | Tempo de implantação<br>Atrasos na chegada<br>Variações da comunidade |
| Locais de acesso público | Edifícios públicos<br>Estádios, *shoppings*<br>Aeroportos<br>Aviões de passageiros | Pessoal de segurança<br>Socorristas designados<br>Leigos aleatórios | Densidade populacional<br>Atrasos mais curtos<br>Acesso de pessoal | Baixas taxas de eventos<br>Usuários inexperientes<br>Pânico e confusão |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | leigo e de emergência | |
| Conjuntos multifamiliares | Apartamentos<br>Condomínios<br>Hotéis | Pessoal de segurança<br>Socorristas designados<br>Membros da família | Locais familiares<br>Pessoal definido<br>Atrasos mais curtos | Uso pouco frequente<br>Baixas taxas de eventos<br>Fatores geográficos |
| Habitações de uma única família | Casas particulares<br>Apartamentos<br>“Vigilância cardíaca” na vizinhança | Membros da família | Acesso imediato<br>Ambiente familiar | Aceitação<br>Vítima pode estar sozinha<br>Usuário ocasional; pânico |

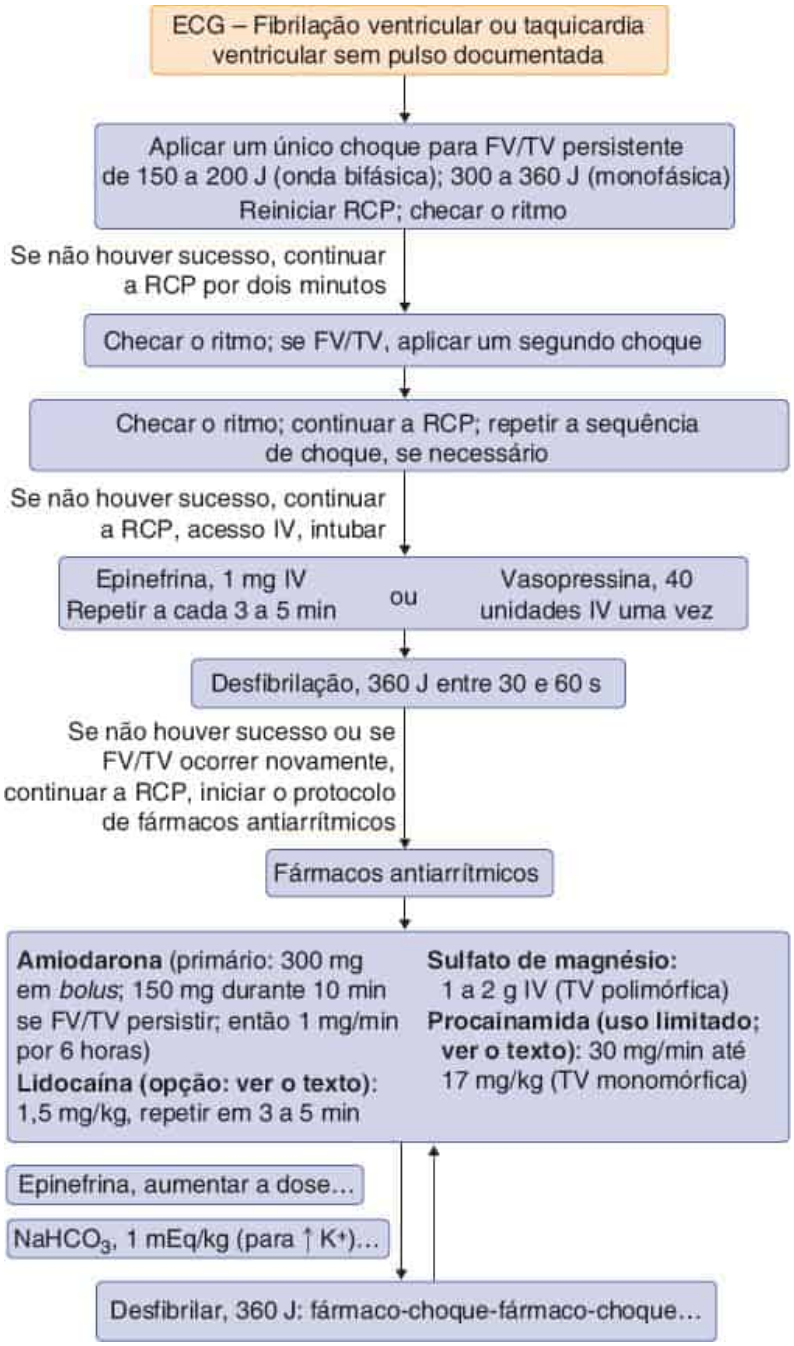


**FIGURA 57.2 Algoritmo geral para suporte avançado de vida em cardiologia (SAVC) em resposta à fibrilação ventricular (FV) ou à taquicardia ventricular sem pulso (TV).** Para obter mais detalhes, consulte as diretrizes SAVC nas Recomendações de grau A. *Observação*: em um comunicado de 2008, 200 sequências apenas de compressão foram sugeridas como uma alternativa aos ciclos padronizados de reanimação cardiopulmonar (RCP) entre choques e esta abordagem está sendo considerada para diretrizes futuras. ECG = eletrocardiograma; IV = intravenoso; $K^+$ = potássio; $NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio.

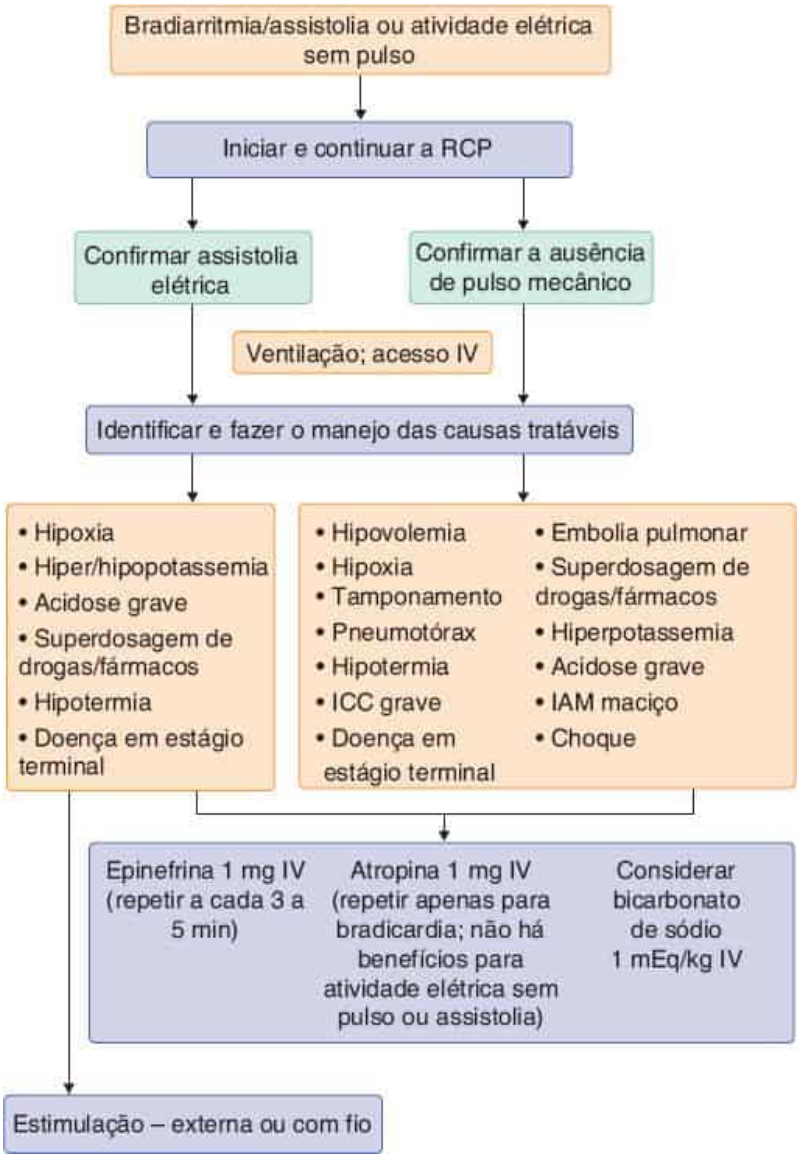


**FIGURA 57.3 Algoritmo geral para suporte avançado de vida em cardiologia em resposta à parada cardíaca bradicárdica ou assistólica ou atividade elétrica sem pulso.** Para obter mais detalhes, consulte as Recomendações de grau A. ICC = insuficiência cardíaca congestiva; RCP = reanimação cardiopulmonar; IV = intravenoso; IAM = infarto agudo do miocárdio.

## PROGNÓSTICO

A probabilidade de sobrevida após uma intervenção imediata é de cerca de 25 a 30% para FV/TV sem pulso em comparação com cerca de 10 a 15% para atividade elétrica sem pulso e menos de 5% para assistolia. No hospital, a probabilidade de sobrevida é determinada pela categoria específica de paciente (síndromes agudas melhores do que doenças em estágio terminal), o mecanismo de parada cardíaca (melhor para taquiarritmias do que para bradiarritmias, assistolia ou atividade elétrica sem pulso) e o local do hospital (melhor em unidades de terapia intensiva ou

outros ambientes monitorados do que em uma unidade de cuidados gerais não monitorada). A desfibrilação imediata em ambientes altamente protegidos, tais como um laboratório de cateterização cardíaca, onde os tempos de resposta menores do que 60 segundos são a norma, está associada com uma taxa de sobrevida maior do que 90% para FV na ausência de condições fisiopatológicas que tendam a perpetuar a arritmia potencialmente fatal. Em muitos ambientes de tratamento intensivo, incluindo pacientes com síndromes coronarianas agudas (Capítulos 63 e 64), os desfechos também podem ser excelentes. Para outras configurações intra-hospitalares e a maioria das configurações fora do hospital, o número absoluto e a proporção de sobreviventes permanecem baixos.

Alguns locais públicos podem ter tempos de resposta muito rápidos e atingir taxas de sobrevida de 50% ou mais. Se, entretanto, transcorrerem 3 a 4 minutos desde o início da parada cardíaca súbita até a tentativa de desfibrilação, a sobrevida cai para menos de 50% na maioria das circunstâncias intra e extra-hospitalares. As taxas de sobrevida continuam a cair rapidamente depois disso, diminuindo para 25% ou menos em 4 a 6 minutos e para menos de 10% em 10 minutos. Embora a desfibrilação imediata seja preferida nos primeiros minutos após o início, um breve período de RCP melhora a capacidade de sobrevida quando o tempo até a desfibrilação ultrapassar 4 a 5 minutos.

O prognóstico a longo prazo após a alta é determinado por vários fatores, incluindo função ventricular pré-evento, histórico de insuficiência cardíaca e gravidade da lesão neurológica residual. A reanimação e a desfibrilação realizadas por transeuntes não apenas melhoram a sobrevida, mas também reduzem a taxa de danos cerebrais e internação em clínicas de repouso.[15] No geral, cerca de 40% dos sobreviventes de parada cardíaca fora do hospital apresentam boa qualidade de vida e estado funcional. Os pacientes cuja parada cardíaca súbita tenha resultado de fatores transitórios, que tenham função ventricular esquerda preservada e que tenham defeitos neurológicos mínimos ou nenhum, apresentam bom prognóstico. Por outro lado, os pacientes com doença cardíaca avançada têm taxas de mortalidade anuais que variam de 10 a 50%. Os sobreviventes que recebem um desfibrilador implantável após uma parada cardíaca súbita não devido a fatores transitórios (Capítulo 60) alcançam uma redução do risco relativo de 25 a 30%, com o risco absoluto diminuindo de 21 a 25% para 15 a 18% em um período de acompanhamento de 2 anos.[A11] O teste genético é frequentemente indicado em parentes de pacientes com morte súbita sempre que uma necropsia não demonstrar uma causa anatômica da morte.[15b]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2015;372:2316-2325.

A2. Nichol G, Leroux B, Wang H, et al. Trial of continuous or interrupted chest compressions during CPR. *N Engl J Med*. 2015;373:2203-2214.

A3. Zhan L, Yang LJ, Huang Y, et al. Continuous chest compression versus interrupted chest compression for cardiopulmonary resuscitation of non-asphyxial out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010134.

A4. Szarpak L, Filipiak KJ, Mosteller L, et al. Survival, neurological and safety outcomes after out of hospital cardiac arrests treated by using prehospital therapeutic hypothermia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:168-177.

A5. Holmberg MJ, Vognsen M, Andersen MS, et al. Bystander automated external defibrillator use and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;120:77-87.

A6. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2018;379:711-721.

A7. Zhang Q, Liu B, Zhao L, et al. Efficacy of vasopressin-epinephrine compared to epinephrine alone for out of hospital cardiac arrest patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1555-1560.

A8. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2016;374:1711-1722.

A9. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:270-279.

A9b. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med*. 2019;381:2327-2337.

A10. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33°C versus 36°C. *Circulation*. 2015;131:1340-1349.

A10b. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:341-350.

A10c. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. Effect of trans-nasal evaporative intra-arrest cooling on functional neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest: the PRINCESS randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1677-1685.

A10d. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W, et al. Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect postcardiac arrest trial. *Eur Heart J*. 2019;40:1804-1814.

A10e. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2019;380:1397-1407.

A10f. Kern KB, Radsel P, Jentzer JC, et al. Randomized pilot clinical trial of early coronary angiography versus no early coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation: the PEARL study. *Circulation*. 2020;142:2002-2012.

A10g. Nikolaou NI, Netherton S, Welsford M, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of routine early angiography in patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021;163:28-48.

A10h. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2019;381:1831-1842.

A11. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-111.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart Lung Circ*. 2019;28:6-14.
2. Myerburg RJ, Goldberger JJ. Sudden cardiac arrest risk assessment: population science and the individual risk mandate. *JAMA Cardiol.* 2017;2:689-694.
3. Landry CH, Allan KS, Connelly KA, et al. Sudden cardiac arrest during participation in competitive sports. *N Engl J Med*. 2017;377:1943-1953.
4. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden cardiac death in athletes. *JACC Heart Fail*. 2018;6:30-40.
5. Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: from the CASPER (cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry). *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:1-8.
6. Tseng Z, Olgin J, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: the San Francisco postmortem systematic investigation of sudden cardiac death (POSTSCD) study. *Circulation*. 2018;137:2689-2700.
7. Myat A, Song KJ, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet*. 2018;391:970-979.
8. Ong MEH, Perkins GD, Cariou A. Out-of-hospital cardiac arrest: prehospital management. *Lancet*. 2018;391:980-988.
9. Bobrow BJ, Spaite DW, Vadeboncoeur TF, et al. Implementation of a regional telephone cardiopulmonary resuscitation program and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Cardiol*. 2016;1:294-302.
10. Chan PS, Berg RA, Tang Y, et al. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2016;316:1375-1382.
11. Baekgaard JS, Viereck S, Moller TP, et al. The effects of public access defibrillation on survival after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2017;136:954-965.

11b. Grunau B, Kime N, Leroux B, et al. Association of intra-arrest transport vs continued on-scene resuscitation with survival to hospital discharge among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2020;324:1058-1067.

12. Nichol G, Sayre MR, Guerra F, et al. Defibrillation for ventricular fibrillation: a shocking update. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1496-1509.
13. Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017;88:2141-2149.
14. Hassager C, Nagao K, Hildick-Smith D. Out-of-hospital cardiac arrest: in-hospital intervention strategies. *Lancet*. 2018;391:989-998.

15. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2017;376:1737-1747.
15b. Laracuente R, Waase MP, Kalia I, et al. Cases in precision medicine: genetic assessment after a sudden cardiac death in the family. *Ann Intern Med*. 2019;170:710-716.

**Qual dos seguintes padrões de eletrocardiograma (ECG) no primeiro contato com uma vítima de parada cardíaca tem a menor probabilidade de sobrevida?**

- A. Assistolia.
- B. Taquicardia ventricular polimórfica.
- C. Taquicardia ventricular sem pulso.
- D. Atividade elétrica sem pulso.
- E. Fibrilação ventricular.

Concluir questão

**Uma atleta universitária de 19 anos sofreu uma parada cardíaca enquanto jogava basquete e foi descoberta pela equipe de resgate de emergência em fibrilação ventricular. Não havia história patológica pregressa de dor torácica, palpitações ou uma infecção viral recente e um ECG pré-participação recente era normal. Uma causa estrutural de sua parada cardíaca foi identificada no exame *post mortem*. Qual dos distúrbios a seguir é a causa mais provável de sua parada cardíaca?**

- A. Estenose aórtica.
- B. Síndrome congênita do intervalo QT longo.
- C. Origem anômala de uma artéria coronária.
- D. Miocardiopatia hipertrófica.
- E. Miocardiopatia dilatada não isquêmica.

Concluir questão

**Um homem de 45 anos chega ao pronto-socorro em razão de início súbito de uma taquicardia associada a leve tontura. O ECG inicial mostra taquicardia com complexo QRS largo e regular a uma frequência de 165 bpm; a pressão arterial é 126/82 mmHg. Ele nega história pregressa de cardiopatia e não há informações disponíveis sobre a função ventricular esquerda. Qual dos medicamentos a seguir não deve ser usado como tratamento inicial dessa arritmia?**

- A. Adenosina.
- B. Digoxina.
- C. Metoprolol.
- D. Procainamida.
- E. Verapamil.

Concluir questão

**Uma senhora de 72 anos com infarto do miocárdio prévio e fração de ejeção de 40% desmaiou em um *shopping center*. Um espectador descobriu que ela estava sem pulso e começou a reanimação cardiopulmonar (RCP) "apenas com compressão". Um desfibrilador externo automático foi utilizado aproximadamente 3 minutos após o colapso e demonstrou fibrilação ventricular. Um choque bifásico inicial de 200 J não conseguiu restaurar o ritmo sinusal. Qual das alternativas a seguir deve ser a próxima etapa do manejo?**

- A. Aplicar um segundo choque bifásico de 200 J imediatamente.
- B. Inflar os pulmões com respiração boca a boca duas vezes e aplicar um segundo choque.

C. Retomar a RCP por cinco ciclos de compressões/ventilações 15:2 antes de aplicar outro choque.

D. Aplicar um golpe precordial e verificar novamente o ritmo.

E. Retomar a RCP imediatamente e aplicar outro choque bifásico de 200 J após 2 minutos de compressões torácicas.

Concluir questão

**Uma vítima de parada cardíaca, cujo colapso foi testemunhado por um espectador, foi encontrada em fibrilação ventricular. Múltiplas tentativas de restaurar a circulação espontânea falharam, apesar da RCP, de uma tentativa de desfibrilação e do uso de epinefrina. Qual dos seguintes medicamentos intravenosos a seguir deve ser tentado em seguida?**

A. A amiodarona é o fármaco de escolha.

B. A lidocaína ou a amiodarona são alternativas aceitáveis.

C. Sulfato de magnésio.

D. Procainamida.

E. Propranolol.

Concluir questão

# 58

# ARRITMIAS CARDÍACAS SUPRAVENTRICULARES

PETER ZIMETBAUM

As arritmias supraventriculares são divididas em bradiarritmias e taquiarritmias. Qualquer ritmo que se origine acima da bifurcação do feixe de His em seus ramos direito e esquerdo é considerado de origem supraventricular.

## ANATOMIA E ELETROFISIOLOGIA NORMAL

O impulso cardíaco normal começa no complexo do nó sinusal, que está localizado na junção do átrio direito e da veia cava superior. Ele então se propaga através do átrio direito e ativa o átrio esquerdo, principalmente através do seio coronário. O tempo necessário para ativar os átrios é representado pela onda P no eletrocardiograma (ECG). Após despolarizar os átrios, o impulso entra no nó atrioventricular, que está localizado na região do septo inferior do átrio direito, onde ocorre um atraso. Esse atraso possibilita que o átrio se contraia e encha os ventrículos. Na maioria dos indivíduos, o impulso viaja através do nó atrioventricular por uma via funcional uniforme. Algumas pessoas têm duas ou mais vias funcionais, chamadas vias nodais atrioventriculares (vias rápida e lenta). O atraso no nó atrioventricular representa a maior parte da porção isoelétrica do intervalo PR no ECG (e-Figura 58.1). A duração usual da ativação atrial, incluindo o atraso no nó AV, é de até 140 ms e pode ser medida diretamente como o intervalo atrial-His. O impulso então se propaga pelo sistema de condução especializado infranodal, ou seja, através do feixe de His, depois para os ramos direito e esquerdo e para a rede de Purkinje. A rede de Purkinje se estende por todo o endocárdio ventricular. Os impulsos são conduzidos rapidamente pela rede de Purkinje, permitindo ativações quase simultâneas dos ventrículos. Uma pequena porção do segmento isoelétrico do intervalo PR representa a condução infranodal. Esta condução infranodal pelo sistema His-Purkinje também pode ser medida diretamente (intervalo His-ventrículo) e sua duração deve ser de 40 a 60 ms. Uma vez fora do sistema de Purkinje, o impulso prossegue de maneira relativamente lenta da superfície endocárdica para a superfície epicárdica dos ventrículos. O complexo QRS no ECG representa a despolarização dos ramos do sistema especializado de condução e do miocárdio ventricular. Os pacientes que têm pré-excitação ventricular ativam os ventrículos por meio de uma via alternativa ao sistema de condução ventricular normal. Esses pacientes têm vias anômalas ou vias acessórias sobre as quais o miocárdio ventricular pode ser ativado diretamente, em vez de ter que viajar pelo nó atrioventricular e pelo sistema His-Purkinje (SHP). Essas vias, que se desenvolvem como uma falha da separação fibrosa normal dos átrios e ventrículos, estão localizadas nas proximidades das valvas mitral e tricúspide. A ativação direta do miocárdio ventricular sem o atraso usual no nó atrioventricular resulta em uma ativação ascendente lenta do complexo QRS, chamada de onda delta (δ) (e-Figura 58.2).

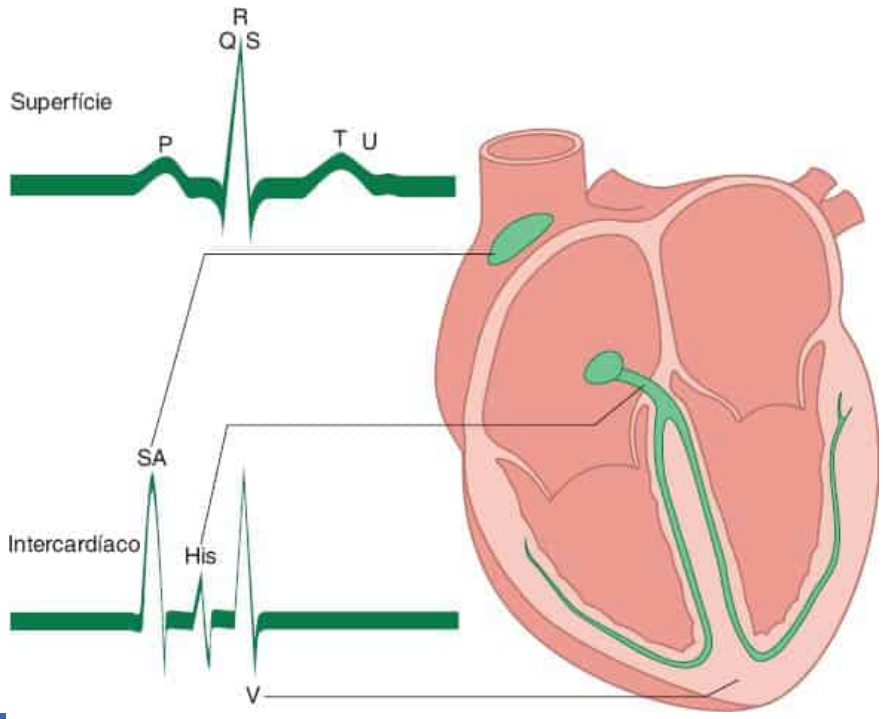


**E-FIGURA 58.1 Diagrama do eletrocardiograma de superfície (ondas P, QRS, T e U) e os eletrogramas intracardíacos relacionados (SA, His e V).** O eletrograma atrial (*SA*) representa a condução intra-atrial. O eletrograma do feixe de His (*His*) representa o registro de um potencial de His e o eletrograma ventricular (*V*) representa a ativação dos ventrículos. O intervalo SA-His corresponde à condução intra-atrial e ao atraso no nó atrioventricular. O intervalo His-V representa a condução entre o feixe de His e os ventrículos (condução infranodal).

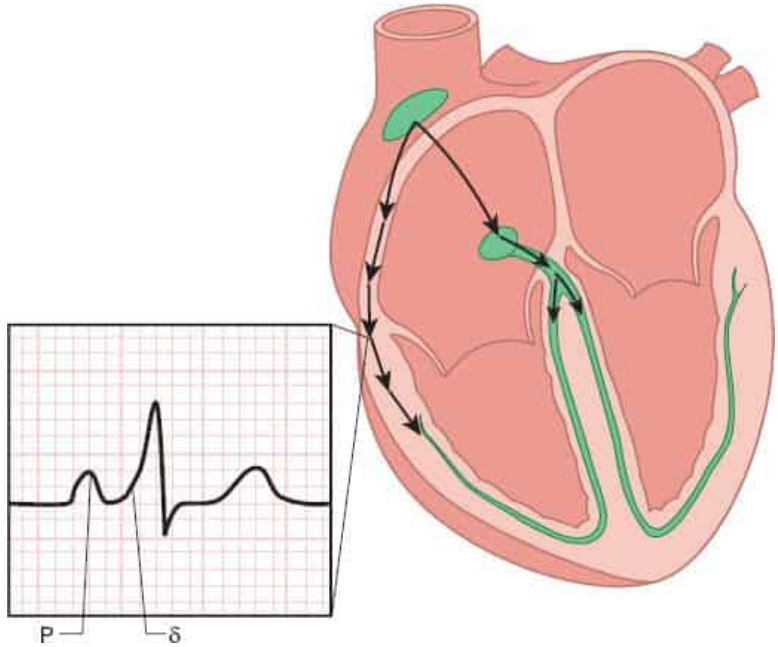


**E-FIGURA 58.2 Condução por uma via acessória resultando em uma onda delta (δ).**

A frequência cardíaca normal é gerada por tecidos ou células marca-passo com automatismo intrínseco. As células do nó sinusal produzem a maior frequência (entre 60 e 100 batimentos por minuto [bpm]) de automatismo e suprimem outros tecidos potencialmente automáticos (junção

atrioventricular, de 40 a 55 bpm; células do SHP, de 15 a 40 bpm) com taxas mais lentas de despolarização. O nó sinusal e o nó atrioventricular são fortemente influenciados pelos sistemas nervosos parassimpático (vagal) e simpático (adrenérgico). Em repouso, o sistema parassimpático controla o automatismo do nó sinusal. Com o esforço ou estresse emocional ou físico, ocorrem supressão do tônus parassimpático e aumento na frequência cardíaca, que é então perpetuada pelo tônus simpático, aumentando ainda mais a frequência cardíaca. A arritmia sinusal se refere à variação normal na frequência cardíaca com a inspiração e a expiração. Com a inspiração, uma suspensão do tônus vagal aumenta a frequência cardíaca; em comparação, a expiração é associada à queda na frequência cardíaca (Figura 58.1). Durante o sono, o predomínio do tônus vagal diminui a frequência cardíaca.

## BRADIARRITMIAS

As bradiarritmias podem ser causadas por disfunção no nó sinusal, no nó atrioventricular ou no sistema His-Purkinje (Tabela 58.1).

### Bradicardia sinusal e disfunção do nó sinusal

A bradicardia sinusal (Figura 58.2) é geralmente definida como frequência sinusal menor que 60 bpm. Entretanto, é importante destacar que frequências sinusais de até 45 a 50 bpm, sobretudo em repouso, podem ser fisiologicamente normais. A disfunção do nó sinusal abrange um grupo de distúrbios, incluindo bradicardia sinusal, bloqueio do nó sinoatrial (SA), pausa sinusal (pausa > 2 a 3 segundos) durante o ritmo sinusal, a incompetência cronotrópica e a síndrome de taquicardia-bradicardia (taqui-bradi).[1] A disfunção do nó sinusal associada a sintomas como fadiga, tonturas, síncope ou pré-síncope (Capítulos 45 e 56) ou à piora da insuficiência cardíaca (Capítulo 52) é chamada de doença do nó sinusal. A síndrome taqui-bradi é frequentemente identificada por demora prolongada na recuperação do nó sinusal após interrupção da fibrilação atrial (Figura 58.3). O bloqueio SA refere-se ao fenômeno eletrofisiológico de atraso ou bloqueio do impulso à medida que ele se desloca do nó sinusal para o tecido atrial adjacente (Figura 58.4). O bloqueio SA pode ser de primeiro grau, de segundo grau (tipo 1 ou 2) e de terceiro grau. O bloqueio SA de primeiro grau é difícil de diagnosticar a partir do ECG de superfície. O bloqueio SA de segundo grau tipo 1 se manifesta pelo encurtamento progressivo do intervalo PP antecedendo a pausa sinusal. O intervalo PP após a pausa deve ser maior que duas vezes o intervalo PP que precedeu a pausa. O bloqueio SA de segundo grau tipo 2 é caracterizado por uma pausa igual a um múltiplo exato da frequência sinusal (*i. e.*, intervalo PP constante antes e depois da pausa). O bloqueio de saída SA de alto grau se refere à ausência de ondas P múltiplas com uma pausa ainda correspondente a um múltiplo absoluto dos intervalos PP subjacentes, enquanto o bloqueio atrioventricular (BAV) de terceiro grau resulta em ausência completa das ondas P sinusais.

| Tabela 58.1 | Bradicardias. |
|---|---|
| **DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL** | |
| Bradicardia sinusal < 45 bpm | |
| Bloqueio de saída sinoatrial | |
| Primeiro grau | |
| Segundo grau | |
| Terceiro grau | |

| |
|---|
| Parada sinusal |
| Síndrome de bradicardia-taquicardia |
| **BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR** |
| Primeiro grau |
| Segundo grau |
| Mobitz tipo I (fenômeno de Wenckebach) |
| Mobitz tipo II |
| Grau superior (p. ex., 2:1, 3:1) |
| Terceiro grau |
| Nó atrioventricular |
| Sistema His-Purkinje |

A incompetência cronotrópica refere-se à incapacidade de aumentar a frequência sinusal de maneira apropriada em resposta ao exercício ou a outra demanda fisiológica. Na maioria dos pacientes, a incompetência cronotrópica se manifesta por frequência cardíaca máxima de menos de 100 bpm.

## DISTÚRBIOS DE CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR

Os distúrbios da condução atrioventricular se referem à condução anormal no nó atrioventricular ou no SHP, abaixo do nó atrioventricular. A transmissão elétrica através do sistema de condução atrioventricular é primariamente limitada pelo nó atrioventricular, que conduz de forma decremental para impedir a condução excessivamente rápida para os ventrículos. O nó atrioventricular normal raramente conduz mais rápido do que 200 bpm, e ele se torna mais lento com o envelhecimento. O nó atrioventricular é fortemente influenciado pelo tônus autônomo e pode conduzir mais do que 200 bpm na vigência de aumento do tônus simpático e inibição do tônus parassimpático. A condução pelo SHP é mais rápida e não decremental.

**FIGURA 58.1 Arritmia sinusal.** Observe a variação nas frequências sinuais, que flutuam com variações normais no tônus autonômico.

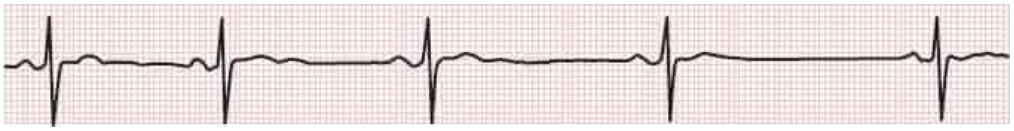

**FIGURA 58.2 Bradicardia sinusal.** Bradicardia sinusal progressiva – nesse caso, relacionada ao tônus vagal elevado durante o sono.

**FIGURA 58.3 Evidência eletrocardiográfica da síndrome de taqui-bradi.** Fibrilação atrial com resposta ventricular taquicárdica seguida de conversão para bradicardia. sinusal.

**FIGURA 58.4 Bloqueio sinoatrial.** O bloqueio de saída sinoatrial, provavelmente do tipo 2, é caracterizado por uma pausa igual a um múltiplo exato da frequência sinusal.

Os BAV são classificados como de primeiro grau, de segundo grau, de alto grau e de terceiro grau. O BAV de primeiro grau é um nome impróprio porque, na verdade, nada é bloqueado – em vez disso, há um atraso, geralmente no nó atrioventricular, manifestado por um intervalo PR prolongado (Figura 58.5). O BAV de segundo grau é dividido em Mobitz do tipo I (Wenckebach) ou Mobitz do tipo II. O BAV Mobitz do tipo I é definido por prolongamento progressivo do intervalo PR que evolui para bloqueio após uma onda P (Figura 58.6). O prolongamento no intervalo PR inicial é maior, os intervalos RR subsequentes são mais curtos e o intervalo PR após a onda P bloqueada é mais curto do que o último intervalo PR conduzido antes da onda P bloqueada. O BAV Mobitz do tipo I geralmente ocorre no nó AV. O BAV Mobitz do tipo II, que é caracterizado por insuficiência abrupta da condução depois de uma onda P sem prolongamento do intervalo PR precedente, representa comprometimento da condução abaixo do nó AV. Em pacientes com bloqueio 2:1 (duas ondas P para cada complexo QRS) pode ser difícil determinar se o bloqueio é Mobitz I no nó AV ou Mobitz II abaixo do nó atrioventricular. Os sinais de comprometimento da condução no nó atrioventricular incluem intervalo PR prolongado (*i. e.*, mais do que 300 ms) e complexo QRS estreito (duração diminuída). Os sinais de comprometimento da condução abaixo do nó atrioventricular incluem intervalo PR normal, mas com um bloqueio de ramo (Figura 58.7).

**FIGURA 58.5 Bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau.** Repare na condução atrioventricular prolongada (> 200 ms).

**FIGURA 58.6 BAV Mobitz do tipo I.** Prolongamento progressivo do intervalo PR de 320 a 615 ms, seguido por uma onda P bloqueada. O intervalo PR conduzido subsequente é menor do que o intervalo PR antes da onda P descartada.

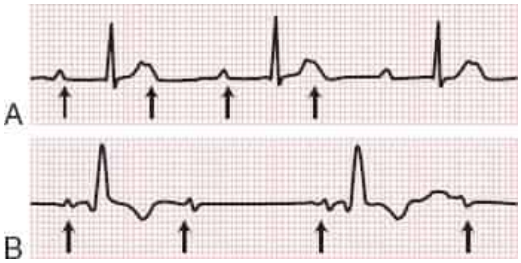


**FIGURA 58.7 Condução dois para um no nó atrioventricular e abaixo do nó atrioventricular. A.** Condução dois para um, com os batimentos conduzidos demonstrando intervalo PR prolongado (> 300 ms) e complexo QRS estreito, indicando BAV Mobitz do tipo I no nó AV. **B.** Intervalo PR conduzido de duração normal e complexo QRS alargado favorecendo o bloqueio de Mobitz do tipo II em um local de bloqueio infranodal.

**FIGURA 58.8 Bloqueio atrioventricular (BAV) de alto grau.** Períodos de BAV completo com três ondas P não conduzidas (a primeira delas ocluída no primeiro complexo QRS) seguidas por duas ondas P, a segunda das quais é conduzida para o ventrículo com um intervalo PR longo. As três ondas P subsequentes são novamente não conduzidas, com a última onda P ocluída pelo último complexo QRS.

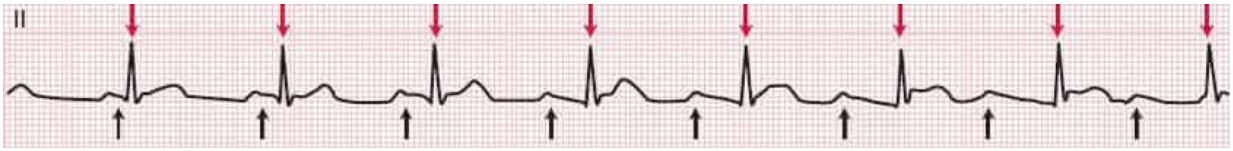


**FIGURA 58.9 Bloqueio atrioventricular (BAV) completo com batimentos atriais (*setas pretas*) dissociados dos batimentos ventriculares (*setas vermelhas*).** Observe a elevação de ST nas derivações III e aVF, indicando infarto agudo do miocárdio inferior como a causa do BAV completo.

O BAV de alto grau ou avançado, que é uma forma de BAV de segundo grau com múltiplas ou sucessivas ondas P não conduzidas, ou ambas (Figura 58.8), frequentemente recorre ou persiste. O BAV de terceiro grau (ou BAV completo) se refere a um ritmo em que a atividade atrial e a atividade ventricular ocorrem de forma independente e a frequência atrial geralmente excede a frequência ventricular. O BAV de terceiro grau pode ser visto com ritmo sinusal ou com qualquer taquiarritmia atrial com um ritmo de escape regular na junção AV ou abaixo dela (Figura 58.9). Algumas vezes, não há ritmo de escape e o BAV resulta em assistolia. O BAV completo, particularmente quando é agudo e acompanhado por um ritmo de escape, pode estar associado a prolongamento acentuado do intervalo QT, o que significa risco de *torsade de pointes* (Capítulo 59). Por esse motivo, os pacientes que se submetem à ablação do nó atrioventricular têm seus marca-passos programados para 80 bpm durante pelo menos 6 semanas após o procedimento, para prevenir prolongamento do QT e *torsade de pointes*. Por fim, a frequência de estimulação pode ser reduzida a níveis mais fisiológicos sem o risco continuado de arritmia ventricular. BAV completo e outros tipos de bradiarritmia grave podem manifestar-se com síncope, se houver uma pausa prolongada antes que um ritmo de escape se

desenvolva. Mais frequentemente, esses ritmos se apresentam com sintomas de fadiga e dispneia. A pressão arterial muitas vezes está elevada devido à vasoconstrição periférica e pode haver insuficiência renal secundária à redução do débito cardíaco.

O termo "dissociação atrioventricular" refere-se a qualquer ritmo em que os átrios e os ventrículos se contraem de maneira independente. Se a frequência atrial for mais rápida do que a frequência ventricular, ela é chamada de BAV completo ou BAV de terceiro grau. A dissociação atrioventricular com frequência atrial mais lenta do que o marca-passo subsidiário geralmente é observada nas taquicardias juncionais ou ventriculares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Bradicardia sinusal e diversos graus de BAV podem ocorrer assintomaticamente durante o sono em indivíduos saudáveis. Os BAV assintomáticos de primeiro e segundo graus, especialmente quando revertidos parcial ou completamente pelo exercício, costumam ser benignos. Os BAV de segundo e terceiro graus persistentes são anormais e frequentemente estão associados a tontura, fadiga, dispneia aos esforços, piora da insuficiência cardíaca, pré-síncope ou síncope. O BAV de terceiro grau, com um bom mecanismo de escape juncional que se acelera durante o exercício, como bem notado em pacientes com BAV congênito, pode permanecer assintomático. Os pacientes com BAV congênito podem não perceber o seu potencial para um estilo de vida mais ativo, devido à ausência de um ponto de referência, mas se sentem muito melhores quando uma aceleração apropriada da frequência cardíaca pode ser obtida após a terapia com marca-passo.

## DIAGNÓSTICO

As bradicardias são tipicamente diagnosticadas por ECG. Em pacientes sintomáticos com sintomas sugestivos de bradiarritmia, o monitoramento com Holter de 24 horas ou o monitoramento de alça prolongado geralmente pode fazer o diagnóstico, mas alguns pacientes podem precisar de um estudo eletrofisiológico formal (Capítulo 56). Qualquer bradicardia, incluindo disfunção do nó sinusal (Tabela 58.2) e bloqueio do nó atrioventricular (Tabela 58.3), pode ser causada pelo menos em parte pelas influências vagais, como episódios vasovagais, vômitos, cirurgia abdominal e procedimentos invasivos nos segmentos superior e inferior do sistema digestório. A síncope, algumas vezes causada por bradicardia e, algumas vezes, por vasodepressão com hipotensão, pode ocorrer (Capítulos 45 e 56). Medicamentos, doenças infiltrativas, degeneração fibrocálcica e várias outras causas devem ser consideradas. A doença de Lyme é uma causa comum de BAV completo reversível, em geral localizado no nó atrioventricular.

| Tabela 58.2 | Causas da disfunção do nó sinusal. |
|---|---|
| **INTRÍNSECAS** | |
| Hipotireoidismo | |
| Degeneração de fibrocalcificação | |
| Tônus vagal aumentado, especialmente na apneia do sono | |
| Mutações congênitas | |
| Esclerodermia | |
| Amiloidose | |

| |
|---|
| Doença de Chagas |
| **EXTRÍNSECAS** |
| Traumatismo, incluindo cirurgia cardíaca |
| Fármacos |
| Bloqueadores dos canais de cálcio |
| Betabloqueadores |
| Digoxina |
| Medicamentos antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, sotalol, flecainida, propafenona) |
| Lítio |

| **Tabela 58.3** | **Causas de bloqueio atrioventricular.** |
|---|---|
| Todas as causas de disfunção do nó sinusal listadas na Tabela 58.2 e também: | |
| Doença de Lyme | |
| Endocardite bacteriana com formação de abscesso | |
| Sarcoidose cardíaca com granuloma | |
| Infarto do miocárdio (parede inferior) | |
| Infarto do miocárdio (parede anterior) (menos comum e frequentemente associado a choque cardiogênico) | |
| Mutações congênitas (possivelmente associadas ao lúpus eritematoso materno e transmissão de anticorpos anti-Ro e La) | |
| Transposição corrigida dos grandes vasos | |
| Doença de Chagas | |
| Algumas condições neurológicas (especialmente distrofia miotônica) | |
| Fármacos como na Tabela 58.2 | |

## TRATAMENTO

O tratamento da disfunção do nó sinusal e dos bloqueios atrioventriculares consiste, em primeiro lugar, na interrupção dos medicamentos que podem precipitar a disfunção (Tabela 58.2).[1b] Embora alguns pacientes possam recuperar a condução normal, a suscetibilidade a medicamentos geralmente indica anormalidade de condução subjacente que pode piorar com o tempo. Por exemplo, a bradicardia sinusal assintomática (< 50 bpm) em adultos de meia-idade ou mais velhos não parece estar associada à incidência de doença cardiovascular ou morte, exceto em pacientes que utilizam fármacos modificadores da frequência cardíaca.[2]

A disfunção do nó sinusal assintomática não precisa de terapia. O BAV assintomático, particularmente se o complexo QRS de escape for estreito, também pode ser tratado sem

intervenção, a menos que o intervalo QT esteja acentuadamente prolongado, quando um marca-passo deve ser considerado. Para a disfunção sintomática do nó sinusal e BAV de segundo e terceiro graus sintomáticos, o manejo agudo inclui atropina intravenosa (1 mg) ou isoproterenol (geralmente uma infusão de 1 a 2 μg/minuto) para aumentar a frequência cardíaca. A estimulação cardíaca temporária (Capítulo 60) pode ser necessária. Se a disfunção do nó sinusal ou o BAV for causado por anomalias transitórias, como as síndromes isquêmicas agudas induzidas por fármacos, o marca-passo temporário geralmente é suficiente; no entanto, quando se suspeita de um bloqueio infra-His ou intra-His (p. ex., BAV induzido pelo exercício ou BAV Mobitz do tipo II assintomático) e o local puder ser documentado com o registro do eletrograma do feixe de His, um marca-passo definitivo (Tabelas 60.1 e 60.2) é a única terapia efetiva a longo prazo e as recomendações de consenso para o implante do marca-passo devem guiar seu uso. Para todas as formas de disfunção do nó sinusal sintomática persistente ou BAV de segundo ou terceiro grau, o marca-passo definitivo é a terapia de escolha (Capítulo 60). Em pacientes com BAV e disfunção sistólica, prefere-se o uso de marca-passo biventricular.[A1] A única exceção é a doença de Lyme, em que a maioria dos casos de BAV melhora com 1 semana de terapia com antibióticos (Capítulo 305).

### Ritmos supraventriculares com frequência normal

As contrações prematuras atriais (CPA) ou extrassístoles atriais podem se originar do átrio direito ou esquerdo, ou, ainda, das veias pulmonares. A onda P, que difere da onda P do ritmo sinusal a menos que a CPA se origine próximo ao nó sinusal, sempre precede o complexo QRS (Figura 58.10). Entretanto, se a onda P for bloqueada, a mesma não é seguida por um complexo QRS. Uma extrassístole atrial bloqueada pode ser confundida com BAV de segundo grau, a não ser que a prematuridade seja reconhecida, ou com disfunção do nó sinusal, se ela for imperceptível. Uma aparência alterada do segmento ST-T frequentemente é um indício de onda P. Quando um complexo QRS prematuro tem a morfologia do ritmo sinusal subjacente, mas não é precedido por uma onda P, é rotulado como extrassístole juncional (Figura 58.11).

Um ritmo atrial ectópico se refere a um ritmo atrial não sinusal de um único foco com uma única morfologia da onda P (Figura 58.12). O marca-passo migratório atrial se refere a um ritmo atrial ectópico com pelo menos três morfologias diferentes da onda P em frequências entre 50 e 100 bpm (Figura 58.13).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As extrassístoles atriais frequentemente são assintomáticas, mas, ocasionalmente, são percebidas como palpitações (Capítulo 56). Da mesma forma, os ritmos atriais ectópicos, incluindo o marca-passo migratório atrial, são virtualmente sempre assintomáticos. Raramente, o ritmo atrial ectópico é muito lento e associado ao sintoma de fadiga.

**FIGURA 58.10 Contração atrial prematura.** Ritmo sinusal com contração atrial prematura como o terceiro complexo na fita de ritmo. A onda P está ocluída pela onda T anterior.

**FIGURA 58.11 Contração prematura juncional.** A contração prematura é estreita, mas discretamente diferente na morfologia em comparação com os batimentos sinusais adjacentes. Essa contração prematura é proveniente da junção atrioventricular ou ligeiramente mais distal nos fascículos. A onda P invertida após o complexo QRS representa a ativação retrógrada dos átrios.

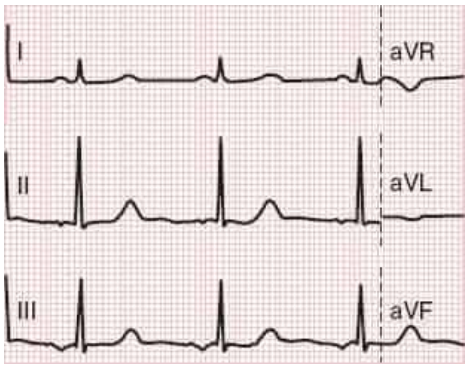


**FIGURA 58.12 Ritmo atrial ectópico.** As ondas P invertidas nas derivações II, III e aVF indicam uma onda P não sinusal originando-se na porção inferior do átrio direito.

**FIGURA 58.13 Marca-passo migratório atrial.** Ritmo com três morfologias distintas de ondas P.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das CPA, dos ritmos ectópicos atriais e do ritmo atrial multifocal são todos feitos pelo ECG ou Holter ou um gravador de eventos (Capítulo 56).

## TRATAMENTO

As extrassístoles atriais geralmente não exigem tratamento, a menos que estejam associadas a sintomas significativos. O tratamento consiste principalmente em betabloqueadores (p. ex., atenolol, de 25 a 100 mg/dia) ou bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem de ação prolongada, de 180 a 300 mg/dia). Os ritmos atriais ectópicos e o marca-passo migratório atrial raramente são sintomáticos e não são tratados com medicamentos. Raramente, um ritmo ectópico lento associado à fadiga pode ser tratado com marca-passo atrial a uma frequência mais rápida do que o ritmo atrial

ectópico. CPA muito frequentes aumentam o risco de FA e de outras arritmias atriais graves e elas estão associadas a aumento no risco a longo prazo de acidente vascular encefálico (AVE) e de doença cardiovascular clínica.[3]

## Taquiarritmias supraventriculares

As taquicardias supraventriculares (TSV) são definidas como arritmias com três ou mais batimentos a uma frequência maior do que 100 bpm (Tabela 58.4). Os batimentos, que podem ser regulares ou irregulares, são geralmente de complexo estreito, mas podem ser de complexo largo quando associados a bloqueio de ramo (aberrância) ou a condução por via acessória. Dilatação atrial, infarto agudo do miocárdio (IAM), embolia pulmonar, estados inflamatórios agudos ou crônicos ou cicatrizes de cirurgia prévia envolvendo o miocárdio atrial ou o pericárdio estão entre as causas de taquiarritmias atriais.

As pistas diagnósticas mais importantes para a determinação do tipo de TSV incluem a frequência da resposta ventricular, sua regularidade e, se for conhecido, quão súbito é o início da taquicardia. O complexo QRS é regular durante a taquicardia sinusal, o *flutter* atrial, a taquicardia reentrante do nó AV, a taquicardia com reciprocidade AV e a taquicardia atrial; ele é irregular com FA, *flutter* atrial com BAV variável, múltiplas CPA e taquicardia atrial multifocal. O início e o fim súbitos sugerem FA aguda, *flutter* atrial, taquicardia reentrante do nó AV, taquicardia com reciprocidade AV e taquicardia atrial. Início e fim graduais sugerem taquicardia sinusal, FA crônica, extrassístoles atriais e taquicardia atrial multifocal.

## TAQUICARDIA SINUSAL

A taquicardia sinusal (Figura 58.14) é uma arritmia que quase sempre é uma resposta fisiológica a um estresse emocional ou físico, como ansiedade, exercício, anemia, hipotensão, hipoxemia, febre, tireotoxicose ou insuficiência cardíaca. Ela é caracterizada por aumento e diminuição graduais na frequência cardíaca e raramente excede 180 bpm. Em casos raros é uma condição não fisiológica chamada de taquicardia sinusal inapropriada, que é caracterizada por taquicardia sinusal que se desenvolve em resposta ao estresse mínimo e que continua além do tempo em que a resposta normal teria diminuído.

A reentrada sinusal é uma forma rara de TSV causada pela reentrada no nó sinusal. Em oposição à TS fisiológica, ela começa abruptamente, é muitas vezes desencadeada por uma contração atrial prematura e termina abruptamente. A morfologia da onda P é idêntica à do ritmo sinusal e os betabloqueadores são o tratamento de escolha, caso seja necessário para o tratamento dos sintomas.

## TAQUICARDIA ATRIAL

O termo taquicardia atrial refere-se a um grupo de TSV que se origina a partir de localizações anatômicas focais nos átrios e se propaga em um padrão centrífugo (Figura 58.15). Essas localizações incluem as veias pulmonares, a crista terminal do átrio direito, o anel mitral ou tricúspide, o seio coronariano, o septo atrial, o apêndice atrial esquerdo, a continuidade aortomitral ou regiões de tecido cicatricial de cirurgia cardíaca prévia. As taquicardias atriais, que são, em geral, ritmos regulares que raramente excedem 200 bpm, podem apresentar-se na idade jovem, mas se desenvolvem com mais frequência em idades mais avançadas. As taquicardias atriais podem ser: reentrantes, por atividade deflagrada ou automáticas em seus mecanismos. Algumas formas de taquicardia atrial são incessantes e podem predispor a uma miocardiopatia relacionada com a taquicardia (Capítulo 54). Outros tipos de taquicardia atrial são as paroxísticas e podem ter remissão espontânea sem tratamento. Quando

persistentes, as taquicardias atriais podem ser tratadas com medicamentos (bloqueadores do canal de cálcio, betabloqueadores ou outros fármacos antiarrítmicos). O mapeamento eletrofisiológico e a ablação (Capítulo 60) da taquicardia atrial são altamente eficazes e oferecidos cada vez mais como terapia de primeira linha. A taquicardia atrial multifocal (Figura 58.16), que é a única forma de taquicardia atrial caracterizada por três ou mais morfologias de ondas P, distingue-se do marca-passo migratório atrial pela frequência igual ou maior que 100 bpm. É um ritmo irregular e ocorre quase que exclusivamente em pacientes com doença pulmonar avançada.

**Tabela 58.4** **Taquicardias supraventriculares.**

| | REGULARIDADE R-R | MORFOLOGIA DA ONDA P |
|---|---|---|
| **TAQUICARDIAS ATRIAIS** | | |
| Taquicardia sinusal | Regular | Positiva em II, III, aVF; negativa em aVR |
| Reentrada do nó sinusal | Regular | Positiva em II, III, aVF; negativa em aVR |
| Taquicardia atrial, unifocal | Regular | P diferente do nó sinusal |
| Taquicardia atrial, multifocal | Irregular | Três ou mais morfologias distintas de onda P |
| *Flutter* atrial, frequente:<br>Anti-horário<br>Horário | Regular; irregular se bloqueio atrioventricular variável | Ondas de *flutter* serrilhadas; onda de forma regular; negativa em II, III, aVF, positiva em $V_1$, negativa em $V_6$<br>Positiva em II, III, aVF; negativa em $V_1$; positiva em $V_6$ |
| Flutter atrial: infrequente | Regular; irregular se bloqueio atrioventricular variável | Padrão diferente do *flutter* atrial frequente (anti-horário ou horário) |
| Fibrilação atrial | Irregularmente irregular | Ondas de fibrilação irregulares |
| **TAQUICARDIAS JUNCIONAIS ATRIOVENTRICULAR** | | |
| Reentrada atrioventricular (usando vias acessórias)<br>Ortodrômica<br>Antidrômica<br>Condução lenta | Regular<br>Pré-excitado regular, exceto em fibrilação atrial pré-excitada irregular<br>Regular<br>Pré-excitado regular | P retrógrada na onda ST-T<br>P retrógrada, RP curto<br>P retrógrada no final da onda T ou mais tarde (RP longo)<br>P retrógrada, RP curto |

| | | |
|---|---|---|
| Atriofascicular (antidrômica) | | |
| Reentrada do nó atrioventricular<br>Frequente (lenta-rápida)<br>Infrequente (rápida-lenta)<br>Outras (lenta-lenta) | Regular<br>Regular<br>Regular | P retrógrada obscurecida por QRS ou altera o final de QRS (RP curto)<br>P retrógrada no final da onda T ou mais tarde (RP longo)<br>PR-RP aproximadamente iguais |
| Taquicardia juncional não paroxística* | Regular, frequência lenta | Dissociação atrioventricular |
| Taquicardia juncional automática* | Regular | Dissociação atrioventricular |

*O local de origem geralmente é infranodal.

**FIGURA 58.14 Taquicardia sinusal a 120 bpm.**

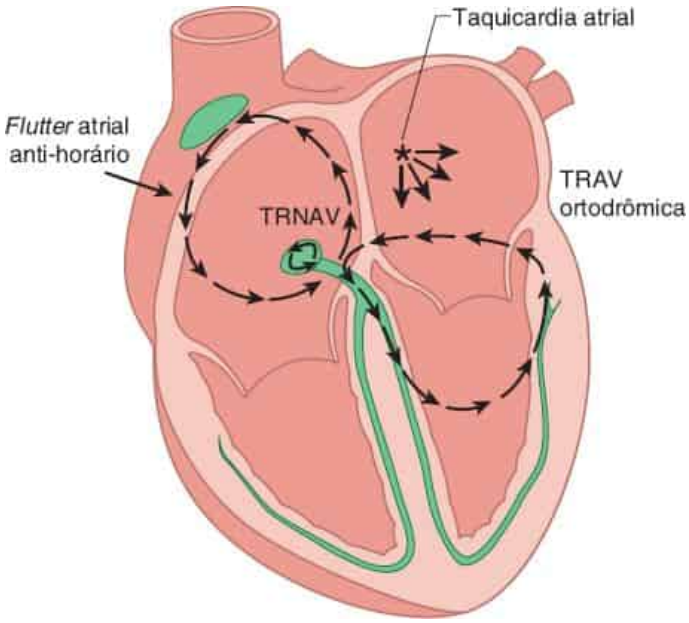


**FIGURA 58.15 Diagrama do local e do mecanismo dos tipos comuns de taquicardia supraventricular.** TRNAV = taquicardia reentrante nodal atrioventricular; TRAV = taquicardia reentrante atrioventricular.

**FIGURA 58.16 Taquicardia atrial multifocal.** Uma taquicardia atrial com três morfologias de ondas P distintas.

## TAQUICARDIA POR REENTRADA NODAL ATRIOVENTRICULAR

A taquicardia por reentrada nodal atrioventricular (TRNAV), que é um tipo comum de TSV em todos os grupos etários, se apresenta mais frequentemente em jovens adultos e muitas vezes ocorre após mudança de posição.[4] É mais comum em mulheres do que em homens e pode se desenvolver ou ser exacerbada pela gravidez ou certas fases do ciclo menstrual. Os pacientes com TRNAV têm duas vias nodais atrioventricular funcionais (dupla via). Tipicamente, uma contração atrial prematura bloqueia em uma via (via rápida) e conduz lentamente sobre a outra (via lenta). Se esse batimento conduz de volta para a via rápida e, em seguida, reentra na via lenta, acontece a reentrada nodal AV (Figura 58.17). Este circuito reentrante é restrito ao nó atrioventricular e o resultado é que tanto os átrios como os ventrículos são ativados quase simultaneamente. As ondas P podem não ser visíveis no ECG porque elas estão embutidas no complexo QRS. Quando as ondas P estão presentes, elas geralmente são vistas logo após o QRS e apresentam um eixo superior ou negativo (negativo nas derivações II, III e aVF; taquicardia RP curta) (Figura 58.15). A TRNAV atípica é rara e ocorre com a condução anterógrada pela via rápida e retrógrada através da via lenta, com um longo intervalo entre a onda R precedente e a onda P negativa subsequente (p. ex., taquicardia de RP longo).

## TAQUICARDIA JUNCIONAL

A taquicardia juncional refere-se a uma taquicardia focal (não reentrante) originada na junção atrioventricular (Figura 58.18).[5] Várias formas diferentes de taquicardia juncional têm diferentes padrões clínicos. A taquicardia juncional não paroxística benigna é uma arritmia que raramente excede 120 bpm e, geralmente, exibe um padrão de "aquecimento" e de "resfriamento". Uma forma paroxística mais rápida que a taquicardia juncional ocorre em adultos jovens e é, muitas vezes, associada ao exercício. A taquicardia ectópica juncional congênita, que ocorre na população pediátrica, é associada a frequências muito rápidas e um risco de miocardiopatia relacionada com a taquicardia.

## TAQUICARDIAS RELACIONADAS COM VIAS ACESSÓRIAS

As taquicardias associadas a uma via acessória ou via anômala são denominadas taquicardias reentrantes atrioventriculares (TRAV). Essas taquicardias conduzem mais frequentemente para os ventrículos, pelo sistema de condução atrioventricular normal e, de maneira retrógrada, por uma via acessória (TRAV ortodrômica) (Figura 58.15). A taquicardia antidrômica é rara representa a condução anterógrada pela via acessória e retrógrada pelo sistema de condução normal ou, menos comumente, por uma segunda via acessória. A síndrome de Wolff-Parkinson-White é definida pelo achado de ondas delta ou pré-excitação no ECG em ritmo sinusal (Figura 58.19), em combinação com história pregressa de TRAV. Entretanto, é importante reconhecer que muitos pacientes com pré-excitação ventricular nunca chegam a ter TRAV. Além disso, até 40% dos pacientes com vias acessórias têm FA. Como o tecido da via acessória, diferente do nó atrioventricular, geralmente é não decremental, uma via acessória de condução rápida pode permitir que a FA conduza para os ventrículos em frequências muito elevadas e precipite fibrilação ventricular. Medicamentos como a digoxina, que aceleram a condução pela via acessória, devem ser evitados nesses pacientes.

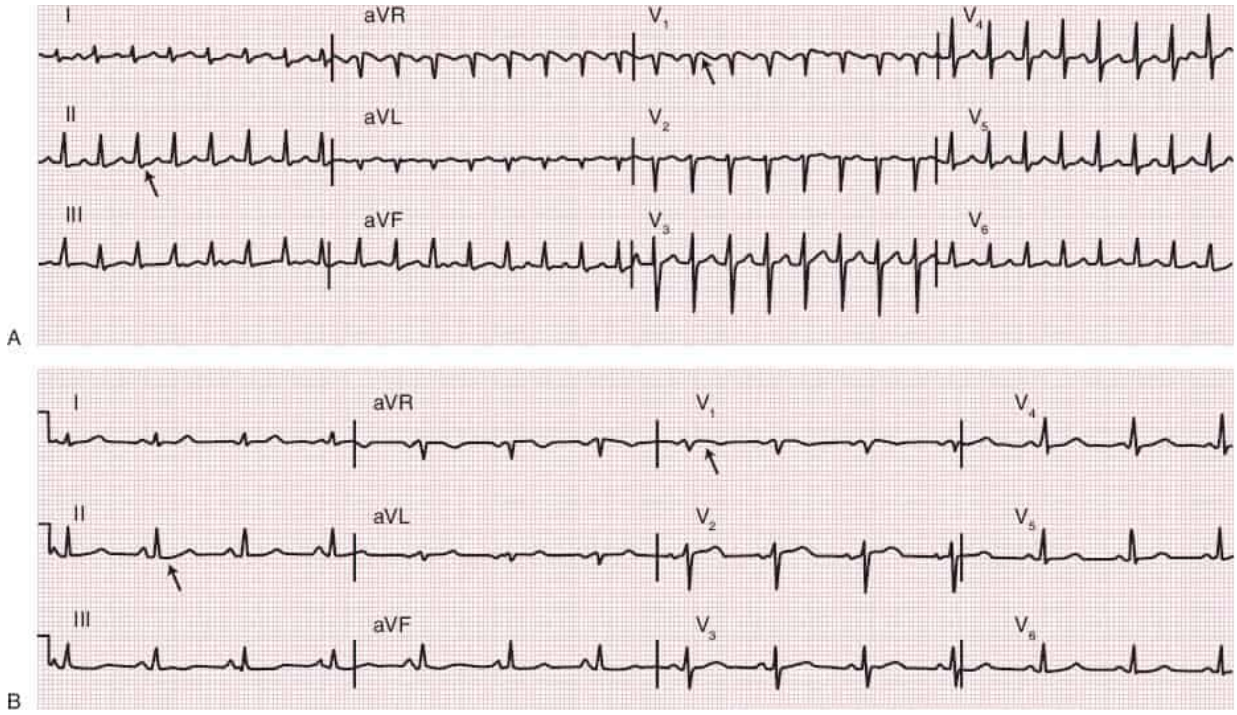


**FIGURA 58.17** **Eletrocardiogramas demonstrando ritmos diferentes no mesmo paciente. A.** Taquicardia reentrante nodal atrioventricular, com *setas* indicando ondas P retrógradas (negativas na derivação II, positivas em $V_1$). **B.** O mesmo paciente em ritmo sinusal. A ausência de uma deflexão negativa no final do complexo QRS na derivação II e uma deflexão positiva em $V_1$ confirmam que esses achados no painel **A** eram ondas P retrógradas.

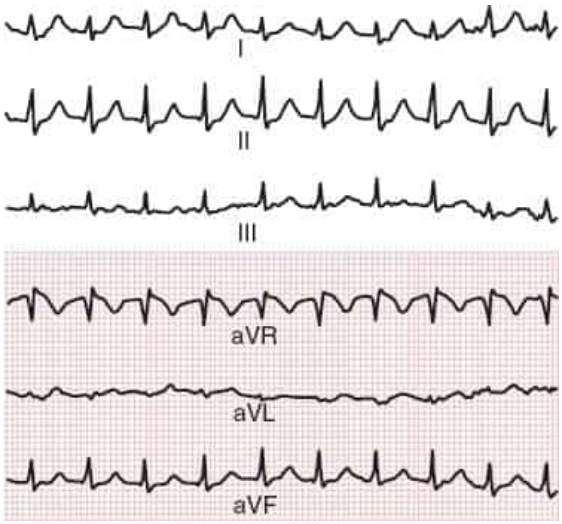


**FIGURA 58.18** **Taquicardia juncional.** Uma taquicardia sem ondas P evidentes. As deflexões negativas no final das derivações II, III e aVF representam ondas P retrógradas. Este ritmo é impossível de distinguir da taquicardia reentrante nodal atrioventricular no eletrocardiograma de superfície.

O ECG durante a TRAV ortodrômica pode ter um complexo QRS estreito, mas um complexo QRS largo pode ser observado se houver aberração proveniente de um bloqueio no ramo, especialmente em frequências mais elevadas. A onda P retrógrada é negativa nas derivações I e aVL se ela conduzir ao longo de uma via acessória lateral esquerda e é negativa nas derivações II, III e aVF se ela conduzir ao longo de uma via acessória septal ou posterosseptal (Figura 58.20). A onda P ocorre mais tardiamente (após a onda R precedente), em comparação com TRNAV, porque na TRAV o impulso deve ser conduzido além do nó atrioventricular e para dentro do ventrículo antes de retornar aos átrios através de uma via acessória. Na TRAV antidrômica o complexo QRS é largo, com ativação inicial lenta, e se assemelha ao que é visto com a taquicardia ventricular em oposição a um bloqueio de ramo. A condução antidrômica com FA geralmente é rápida, ampla e irregular (Figura 58.19).

## *FLUTTER* ATRIAL

O *flutter* atrial é uma arritmia com uma frequência atrial de aproximadamente 300 bpm e uma resposta ventricular de 150 (2:1), 100 (3:1), ou múltiplos mais lentos.[6] O *flutter* atrial típico é um circuito macrorreentrante que circula no átrio direito em uma alça tanto no sentido horário como no anti-horário (Figura 58.21). A porção inferior do *flutter* típico utiliza a região estreita entre a veia cava inferior e o anel da tricúspide como um istmo crítico de condução. O *flutter* atrial típico quase sempre ocorre em pacientes com doenças cardiovasculares ou pulmonares subjacentes. Ele também pode se desenvolver em pacientes que recebem fármacos antiarrítmicos (p. ex., bloqueadores do canal de sódio) para o tratamento da FA. O *flutter* atrial atípico se refere aos circuitos atriais macrorreentrantes que não usam esse istmo cavotricúspide como parte crítica do circuito. Essas formas atípicas de *flutter* atrial frequentemente ocorrem no átrio esquerdo após cirurgia valvar mitral ou ablação por cateter da FA. O *flutter* atrial típico pode ser reconhecido pela morfologia de uma onda P "serrilhada", que é predominantemente negativa nas derivações II, III e aVF e positiva em $V_1$ (*flutter* atrial anti-horário) ou positiva nas derivações II, III e aVF e negativa em $V_1$ (*flutter* atrial horário).

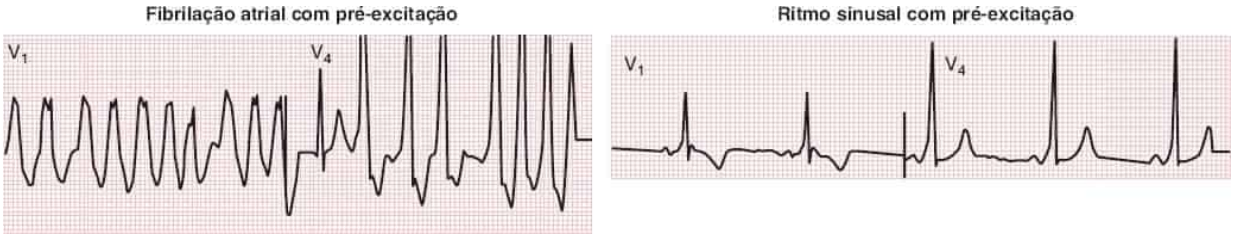


**FIGURA 58.19 Dois painéis do mesmo paciente com pré-excitação ventricular.** O ritmo à esquerda é rápido, amplo e irregular, indicando fibrilação atrial com condução por uma via acessória. O ritmo à direita é sinusal com condução por uma via acessória.

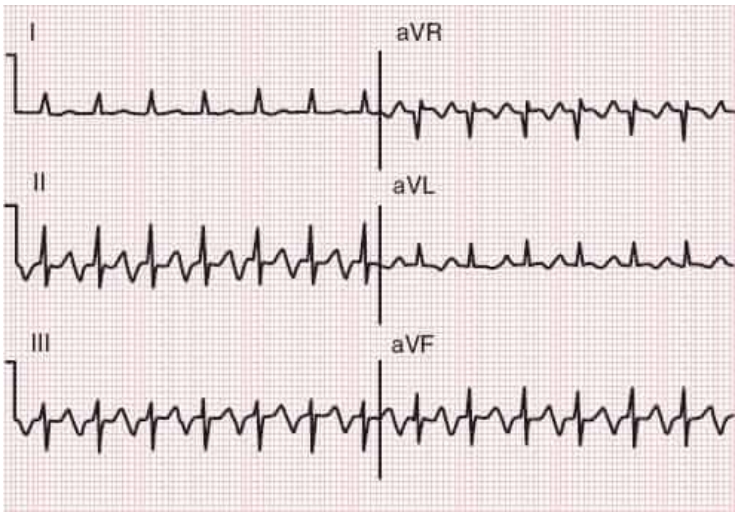


**FIGURA 58.20** **Taquicardia reentrante atrioventricular.** Ondas P negativas são observadas nas derivações II, III e aVF, indicativas de condução retrógrada para os átrios por uma via acessória septal.

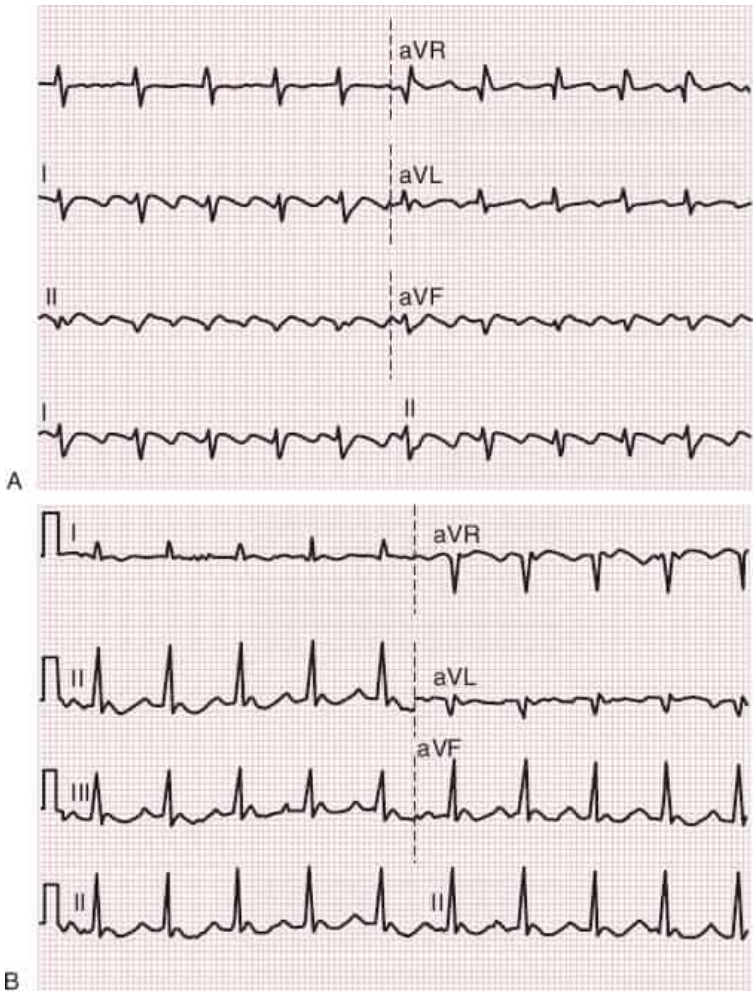


**FIGURA 58.21** **Dois exemplos de *flutter* atrial. A. *Flutter*** atrial direito no sentido anti-horário típico com as ondas serrilhadas clássicas vistas nas derivações II, III e aVF. **B.** *Flutter* atrial direito no sentido horário.

## FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA é identificada pela ausência de ondas P e a presença de uma frequência ventricular irregularmente irregular. A FA "grossa", descrita pela presença de atividade atrial residual ao ECG, geralmente é mais bem observada na derivação $V_1$ com ausência da atividade semelhante à onda P em outras derivações (Figura 58.22). A FA pode estar associada à frequência ventricular regular quando há dissociação atrioventricular concomitante (p. ex., BAV completo ou taquicardia ventricular).

A FA, que é a arritmia mais comum na prática clínica, afeta mais de dois milhões de norte-americanos. A probabilidade do desenvolvimento de FA aumenta com a idade, com um aumento de três vezes na prevalência estimada à medida que a população norte-americana envelhecer nos próximos 20 anos. A FA quase sempre é um distúrbio recorrente, com a possível exceção de quando se desenvolve em associação com hipertireoidismo (Capítulo 213) ou cirurgia (Capítulo 405). A FA pode ser paroxística (termina espontaneamente) ou persistente (persiste por pelo menos 7 dias ou até que haja cardioversão). A FA paroxística pode ocorrer como arritmia autorremissiva por décadas ou pode

progredir para a FA permanente. Os pacientes com FA persistente em geral progridem para a FA permanente, a menos que o ritmo sinusal tenha sido restaurado com a cardioversão.

Além de sua associação com o envelhecimento, a FA frequentemente ocorre em associação com a hipertensão (Capítulo 70) ou outras comorbidades, como diabetes melito, tireotoxicose, insuficiência cardíaca, doença da artéria coronária (DAC), valvopatia cardíaca ou doença pulmonar, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou apneia do sono obstrutiva. Cerca de 20% dos pacientes não apresentam comorbidades associadas e têm o que se pode chamar de *FA isolada*. Alguns pacientes desenvolvem FA após consumo compulsivo de bebidas alcoólicas (síndrome do coração pós-feriado)[7] ou após ondas parassimpáticas, como após exercício vigoroso ou uma farta refeição (FA vagal). O consumo excessivo de cafeína é uma causa muito rara, mas frequentemente citada na FA. A FA requer um gatilho na forma de despolarizações prematuras atriais, que frequentemente se originam em veias pulmonares e que, nos indivíduos suscetíveis, resultam em FA. A suscetibilidade à FA pode estar relacionada com as alterações na função elétrica do átrio esquerdo. Os períodos prolongados de FA podem levar ao remodelamento estrutural e elétrico dos átrios e promover a perpetuação adicional de FA ("FA causa FA").

A FA provoca a perda da contribuição atrial para o enchimento ventricular. Esta chamada perda de expulsão rápida é geralmente bem tolerada em indivíduos normais, nos quais apenas cerca de 15% do enchimento ventricular são resultado da contração atrial. Entretanto, em pacientes que apresentam ventrículos rígidos, não complacentes (p. ex., pacientes com estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica ou restritiva ou hipertensão de longa data), até 40% do enchimento ventricular podem estar relacionados com a contração atrial, de modo que o volume sistólico pode cair notavelmente nesses pacientes.

**FIGURA 58.22 Fibrilação atrial grosseira.** A linha de base ondulada é sugestiva de atividade atrial e pode ser mal interpretada como ondas P ou ondas de *flutter*. A irregularidade dos complexos QRS indica que se trata de fibrilação atrial.

A principal comorbidade associada à FA é o tromboembolismo. O tromboembolismo em pacientes com FA não valvar normalmente resulta de formação e deslocamento do trombo do apêndice atrial esquerdo. O risco de tromboembolismo está relacionado com doença vascular subjacente, mas não com o padrão de FA (persistente ou paroxística). Por exemplo, mesmo a FA subclínica está associada a um risco aumentado em 2,5 vezes de AVE isquêmico ou embolia sistêmica. Entretanto, o risco de embolia aumenta ainda mais nas primeiras 3 a 4 semanas após a cardioversão, quando o retorno gradual da função mecânica atrial pode resultar em um risco particularmente maior de tromboembolismo. O risco de tromboembolismo na FA aumenta com idade, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, episódios embólicos prévios, doença vascular e insuficiência cardíaca. A menor incidência (< 1% anualmente) se dá em pacientes com menos de 65 anos e FA isolada. A FA está associada a um risco cerca de 1,4 vez maior de comprometimento cognitivo e demência, com ou sem história pregressa de AVE clínico. Cerca de 12% dos eventos clínicos de embolia são extracranianos e, cerca de 70% deles afetam os membros e o restante afeta principalmente a circulação mesentérica visceral.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As TSV podem provocar sintomas especificamente relacionados ao ritmo, incluindo fadiga, palpitações (Capítulo 56), tonturas, dispneia, desconforto torácico, pré-síncope e síncope. Esses sintomas são principalmente relacionados à rapidez da resposta ventricular e são mais prevalentes no início da arritmia. Ao contrário de outros tipos de TSV, os episódios assintomáticos de FA também são comuns em pacientes que têm FA sintomática.

A TSV incessante e as frequências ventriculares descontroladas podem causar miocardiopatia relacionada com a taquicardia, que é reversível com o controle dessas arritmias. Entretanto, em algumas situações, o quadro clínico pode ser dominado pela condição subjacente que precipita a arritmia, como febre, esforço físico, hipovolemia, insuficiência cardíaca (Capítulo 52), hipoxia, medicamentos simpatomiméticos ou parassimpatolíticos, tireotoxicose (Capítulo 213) e feocromocitoma (Capítulo 215).

As taquicardias reentrantes começam e terminam abruptamente, seja sem tratamento ou quando interrompidas com manobras vagais ou medicamentos intravenosos. Uma via acessória com pré-excitação ventricular pode não ser diagnosticada até a idade adulta, quando pode simular infarto do miocárdio ou hipertrofia ventricular direita ao ECG.

## DIAGNÓSTICO

A chave para o diagnóstico é o ECG de 12 derivações. O monitoramento com Holter é útil se houver possibilidade de detectar a arritmia por um monitoramento contínuo de 24 a 48 horas, ao passo que é preferível um gravador de eventos, que pode ser usado por até 1 mês e é ativado pelo paciente para gravação durante os sintomas, se a arritmia for menos frequente (Capítulo 56). Outra alternativa é um dispositivo que registra os dados continuamente e os transmite a uma estação central, capturando tanto as arritmias sintomáticas quanto as assintomáticas por um período de até 1 mês.

Ao exame físico, os pacientes com batimento atrial bloqueado ou TRNAV podem ter grandes ondas "a" (ondas "a" em canhão) detectadas na análise do pulso venoso jugular (Figura 45.3). A massagem do seio carotídeo, que tem um efeito vagal sobre o nó AV, pode interromper as TSV que dependem do nó AV como parte do seu circuito (TRNAV e TRAV). A massagem do seio carotídeo também pode ocasionalmente interromper a taquicardia atrial, embora mais frequentemente acarrete a diminuição da frequência de pulso por redução do número de impulsos atriais conduzidos através do nó AV. Da mesma forma, a massagem do seio carotídeo desacelerará a frequência ventricular, mas não terminará o *flutter* atrial e a FA.

O uso de adenosina (6 mg aplicados intravenosamente de maneira rápida, de 1 a 3 segundos) reduz a frequência cardíaca na taquicardia sinusal, na taquicardia atrial, na FA ou no *flutter* atrial e pode interromper a taquicardia reentrante do nó AV, a taquicardia AV com reciprocidade e algumas taquicardias atriais. Ela não deve ser administrada em pacientes com complexos QRS largos e irregulares porque ela pode exacerbar a FA na síndrome Wolff-Parkinson-White.

O estudo eletrofisiológico (Capítulo 60) é o método definitivo para o diagnóstico diferencial entre a TSV e a taquicardia ventricular (Tabela 59.2). A TSV pode muitas vezes ser iniciada por estimulação cardíaca programada, após a qual o mecanismo e o local da arritmia podem ser determinados.

## TRATAMENTO

### Terapia aguda[8]

#### Taquicardias sinusal, atrial, juncional e por reentrada nodal atrioventricular

A taquicardia sinusal raramente deve ser tratada diretamente. Em vez disso, o tratamento deve se concentrar na identificação e no tratamento de quaisquer condições subjacentes precipitantes, especialmente insuficiência cardíaca, doença pulmonar, febre, anemia e doença tireoidiana. Nos pacientes ocasionais que requerem tratamento para os sintomas associados à taquicardia sinusal inadequada, o uso de 5 mg de ivabradina 2 vezes/dia induz melhora significativa e elimina completamente os sintomas em aproximadamente metade dos pacientes.[9]

A taquicardia atrial multifocal é relativamente não responsiva à terapia clínica, é muito difícil de ser abolida e é mais bem abordada pelo manejo do distúrbio pulmonar ou cardíaco subjacente. Para os casos que precisem de tratamento agudo, as opções incluem o uso intravenoso de diltiazem, verapamil ou metoprolol (Tabela 58.5). A cardioversão não é útil.

Entretanto, episódios sustentados ou repetidos de TSV não sustentada geralmente exigem terapia efetiva. Se o controle rápido for desejado (p. ex., em pacientes com isquemia miocárdica ou hipotensão), a cardioversão é a melhor solução (Capítulo 60). As taquicardias atriais, incluindo o *flutter* atrial ou a FA, podem reverter espontaneamente ou após o tratamento de uma causa subjacente, como a hipoxia ou a insuficiência cardíaca, ou após a interrupção dos medicamentos precipitantes.

Um episódio agudo de TRNAV muitas vezes pode ser interrompido por manobras vagais, como a massagem do seio carotídeo. Em um ensaio randomizado, a realização de manobra de Valsalva modificada, realizada na posição semirrecumbente, com reposicionamento em decúbito dorsal e levantamento passivo dos membros inferiores imediatamente após a manobra aumentou a conversão de TSV para 43%, em comparação com os 17% da manobra clássica de Valsalva.[A2] Na maioria das taquicardias atriais, a adenosina e/ou a estimulação vagal provocam suficiente BAV para desmascarar a origem atrial da taquicardia. No entanto, algumas taquicardias atriais e a maioria dos episódios de TRNAV são interrompidas após a administração de adenosina. Os betabloqueadores intravenosos ou os bloqueadores dos canais de cálcio (Tabela 58.5) também podem ser usados para o mesmo propósito. Para o controle sustentado da frequência ventricular durante a taquicardia atrial, esmolol e diltiazem por via intravenoso são efetivos.

**Taquicardias da via acessória**

O manejo agudo das TSV que usam uma via acessória (TRAV) depende do mecanismo do ritmo cardíaco. Se a taquicardia utiliza o nó AV como parte essencial do circuito, ela pode ser interrompida por manobras vagais, como a massagem do seio carotídeo. Se a taquicardia utiliza uma via acessória, como a alça anterógrada (TRAV antidrômico), é importante evitar medidas que possam acelerar as propriedades de condução da via acessória. Por exemplo, a digoxina e a epinefrina irão aumentar a condução pela via acessória e podem, potencialmente, acelerar a taquicardia. Os pacientes podem ter resposta adrenérgica à queda na pressão arterial, induzida pelas propriedades vasodilatadoras dos betabloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio, sobretudo quando a FA conduz ao longo de uma via acessória. Como resultado dessas complicações em potencial, a adenosina (Tabela 58.5) é o medicamento de escolha para a interrupção aguda da TRAV antidrômica, mas um verdadeiro fármaco antiarrítmico, como a amiodarona intravenosa, ou a cardioversão, deve ser considerada para a FA conduzida pela via acessória. Na TRAV ortodrômica, em que o nó AV é o ramo anterógrado da

taquicardia, os betabloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio podem ser usados, assim como a adenosina.

### *Flutter* atrial

Pode ser muito difícil o controle da frequência do *flutter* atrial agudo, que geralmente deve ser tratado com a restauração do ritmo sinusal. A ibutilida intravenosa é aproximadamente 60% efetiva na conversão de *flutter* atrial para o ritmo sinusal. A cardioversão elétrica com corrente direta, que é altamente (> 95%) efetiva para a restauração do ritmo sinusal, não deve ser realizada a menos que o episódio de *flutter* atrial tenha menos de 48 horas de duração, ou o ETE tenha excluído coágulo no apêndice atrial esquerdo, ou até que o risco de AVE tenha sido minimizado ao se alcançar razão normalizada internacional (RNI) terapêutica de 2 a 3 com varfarina ou com a administração de uma dose terapêutica de dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana (Capítulo 76) nas 4 semanas anteriores.

### Fibrilação atrial

Para a FA aguda sem hipotensão, o controle da frequência cardíaca é crucial e pode ser obtido com esmolol, metoprolol, verapamil ou diltiazem (Tabela 58.5); em geral, a digoxina é um agente de terceira linha (Figura 58.23).[10] A maioria dos pacientes com FA de início recente deve ser anticoagulada com uma dose terapêutica de um anticoagulante oral de ação direta (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana; Capítulo 76), que agora é tipicamente utilizado em vez de heparina e varfarina. No caso de fibrilação atrial aguda, a cardioversão farmacológica com procainamida (15 mg/kg IV em 30 min) seguida por cardioversão elétrica se a fibrilação atrial persistir é equivalente a cardioversão imediata e aproximadamente 50% dos pacientes que respondem à procainamida não precisam ser sedados nem precisam de outros recursos necessários para cardioversão elétrica.[A2b] Além disso, cerca de 50% dos pacientes com FA de início recente retornarão espontaneamente ao ritmo sinusal nas primeiras 48 a 96 horas. Portanto, mesmo em pacientes com fibrilação atrial sintomática de início recente, uma abordagem expectante – o controle da frequência com retardo da cardioversão se a FA não desaparecer nas primeiras 48 horas – é tão eficiente quanto a cardioversão precoce para o alcance do retorno ao ritmo sinusal no período de 1 mês.[A2c]

A decisão de restaurar e manter o ritmo sinusal ou permitir recorrências ou progressão para FA permanente é um componente fundamental do manejo da FA. Os testes de uma estratégia de controle da frequência em comparação com a estratégia de controle do ritmo com fármacos antiarrítmicos não demonstraram diferença na taxa de mortalidade total ou por arritmia associada a estas duas abordagens, mesmo após cirurgia cardíaca[A3] e em pacientes com fração de ejeção reduzida. Como um componente significativo dos eventos adversos experimentados nos ramos de controle do ritmo nesses estudos ocorreu devido ao AVE em pacientes não anticoagulados e à toxicidade dos fármacos antiarrítmicos, avanços na tecnologia dos medicamentos antiarrítmicos e anticoagulantes, bem como o advento de terapias ablativas confiáveis para a FA, podem promover uma reavaliação dessa questão.

No entanto, um componente significativo dos eventos adversos experimentados nos ramos de controle do ritmo nesses estudos ocorreu devido ao AVE em pacientes não anticoagulados e à toxicidade dos fármacos antiarrítmicos. A disponibilidade de anticoagulantes orais de ação direta bem como o advento de terapias ablativas confiáveis para a FA, modifica a estratégia preferida. Em um estudo recente de pacientes com

condições cardíacas subjacentes e idade média de 70 anos, a randomização para controle de ritmo no ano seguinte ao diagnóstico reduziu o risco de morte ou AVC em aproximadamente um terço em comparação com o controle da frequência,[A3b] talvez porque 35% do controle de ritmo cardíaco foi conseguido por meio de ablação por cateter. Visto que os benefícios absolutos foram pequenos (1,0 *versus* 1,3 mortes e 0,6 *versus* 0,9 AVC/100 pessoas-ano), a taxa de eventos adversos graves foi mais elevada (1,0 *versus* 0,2/100 pessoas-ano) e aproximadamente 45% dos pacientes randomizados tinham comprometimento cognitivo inicial pelo menos leve, não se sabe se o controle do ritmo se tornará a intervenção precoce preferida (ver manejo em longo prazo).

Se uma estratégia de controle de frequência[11] for escolhida, é importante confirmar uma frequência cardíaca de 80 a 110 bpm em repouso e menor do que 140 bpm com o exercício, preferivelmente monitorando a frequência cardíaca durante o exercício em uma esteira ou por meio do monitoramento ambulatorial. O controle de frequência mais rigoroso não é benéfico. A falha em confirmar o controle da frequência pode resultar no desenvolvimento de miocardiopatia induzida por taquicardia. A terapia de primeira linha para controle da frequência inclui betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio; a digoxina também pode ser usada, embora sua eficácia um pouco maior seja superada pelo maior risco de efeitos adversos.[A3c] Vale mencionar que os betabloqueadores não parecem reduzir a taxa de mortalidade por todas as causas quando utilizados por pacientes cuja FA é complicada por insuficiência cardíaca, mas não está claro se a digoxina é preferível nesse contexto. Do ponto de vista prático, os pacientes frequentemente precisam de uma combinação de medicamentos para atingir as frequências cardíacas almejadas.

Se uma estratégia do controle de ritmo[12] for escolhida, muitos pacientes necessitarão primeiro de cardioversão, seja farmacológica ou elétrica (Capítulo 60). O risco de formação do coágulo deve ser mitigado antes da cardioversão em todos os pacientes com FA de mais de 48 horas de duração. A primeira etapa geralmente é realizar a ecocardiografia transesofágica (ETE) (Capítulo 49). Se a ETE não mostrar evidências de um coágulo no átrio esquerdo, a cardioversão pode ser realizada sem anticoagulação sistêmica; se o paciente tiver fatores de risco para AVE em associação com FA, no entanto, a maioria dos médicos administra a anticoagulação durante a cardioversão e pelas próximas 4 semanas. Se a ETE mostrar evidências de coágulo, são necessárias 4 semanas consecutivas de anticoagulação pré-cardioversão (com doses terapêuticas de dabigatrana, rivaroxabana,[A4] apixabana ou endoxabana,[A5] ou, ainda, varfarina com RNI de pelo menos 2) e a anticoagulação deve ser mantida por pelo menos 3 a 4 semanas após a cardioversão. Mesmo quando não houver coágulo, a anticoagulação a longo prazo é recomendada comumente em pacientes com FA paroxística ou recorrente (ver adiante). A cardioversão elétrica, que deve ser realizada com um mínimo de 200 joules, é bem-sucedida em mais de 90% dos casos. A cardioversão farmacológica pode ser realizada com medicamentos intravenosos, como a ibutilida, que é mais bem-sucedida para o *flutter* atrial (60% de eficácia) do que para a FA (50%). Os medicamentos orais também podem ser utilizados como quando surgem os sintomas. Os pacientes podem tomar uma dose única de propafenona (600 mg) ou flecainida (300 mg), com uma taxa de reversão da FA de início recente (< 48 horas de duração) de aproximadamente 50%, sem necessidade de rastreamento por ETE. A amiodarona oral (dose de impregnação de 10 g durante a primeira semana, seguida por 400 a 600 mg/dia pelas próximas 3 semanas) também pode ser usada para a cardioversão e é bem-sucedida em aproximadamente 50% dos pacientes com FA, tanto recente quanto mais prolongada.

## Manejo a longo prazo

### TRNAV, TRAV, taquicardias atriais e *flutter* atrial

A terapia crônica para a taquicardia atrial multifocal deve ser instituída apenas se for absolutamente necessária apesar dos melhores esforços para tratar a doença cardíaca ou pulmonar subjacente. As opções incluem diltiazem ou verapamil.

O tratamento crônico para TRNAV é guiado de acordo com a frequência e a gravidade dos sintomas. Muitos pacientes conseguem conviver com esse ritmo com recorrências infrequentes, que terminam espontaneamente ou com adenosina. A ablação de TRNAV (Capítulo 60) é efetiva e deve ser considerada como terapia de primeira linha. Para os pacientes que não são elegíveis para ablação ou que recusam esse procedimento, são utilizados betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio. Bloqueadores dos canais de sódio ou de potássio são opções quando as outras abordagens falham.

A maioria dos pacientes com TRAV sintomática é tratada com ablação por cateter (Capítulo 60). A ablação das vias acessórias localizadas próximas ao nó AV ou ao feixe de His acarreta em risco de 1% de BAV completo, enquanto a ablação das vias acessórias do lado esquerdo do coração e distantes do nó AV e da região do feixe de His não é associada a um risco de BAV, porém apresenta um pequeno risco de AVE. No momento, o tratamento ablativo das vias acessórias em pacientes sem arritmias sintomáticas não é considerado padrão. As opções farmacológicas incluem betabloqueadores, diltiazem e verapamil, enquanto fármacos como flecainida ou propafenona são reservados para os casos refratários.

O manejo a longo prazo da taquicardia atrial depende dos sintomas. Se o ritmo for altamente sintomático, ele geralmente é tratado com um bloqueador dos canais de cálcio ou com um betabloqueador. Se esses medicamentos não forem bem-sucedidos ou não forem tolerados, a ablação é frequentemente recomendada, mas os medicamentos antiarrítmicos são uma alternativa.

Em pacientes com *flutter* atrial, o controle da frequência ventricular é possível por meio do BAV com betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e digitálicos. Entretanto, a ablação por radiofrequência, que é curativa, agora é a escolha preferida para a maioria dos pacientes com *flutter* atrial (Capítulo 60), especialmente o *flutter* atrial recorrente. Uma vez que o *flutter* atrial também acarreta em risco de 3% por ano de tromboembolismo, os pacientes com *flutter* devem também receber anticoagulação a longo prazo semelhante ao que é recomendado para a FA (ver adiante). Se a ablação do *flutter* atrial for bem-sucedida, o risco de recorrência é muito pequeno e a anticoagulação a longo prazo não é necessária.

### Fibrilação atrial

As terapias para a manutenção crônica de ritmo sinusal em pacientes com FA incluem abordagens farmacológicas e não farmacológicas (Figura 58.24). o acompanhamento cuidadoso com suporte multidisciplinar pode aumentar o tempo fora do hospital. A5b Em etilistas regulares a abstinência alcoólica consegue reduzir a probabilidade de fibrilação atrial paroxística recorrente em aproximadamente um terço.A5c

## *Fibrilação atrial persistente*

Devido ao aumento de eficácia com técnicas melhores,13,13b a ablação por cateter que isola eletricamente as veias pulmonares do átrio esquerdo é cada vez mais oferecida

como terapia de primeira linha para FA persistente. A ablação reduz as recorrências de fibrilação atrial e melhora a qualidade de vida, embora não reduza o risco de morte, AVE ou os eventos adversos.[A6-A6d,13c] Vale mencionar que a continuação de uma terapia antiarrítmica anteriormente inefetiva após a ablação consegue reduzir ainda mais o risco de FA recorrente.[A7] A abordagem por cateter apresenta um pequeno risco de perfuração cardíaca, incluindo tamponamento pericárdico e formação de fístula atrioesofágica, além de um risco de 1% de AVE. Também existe um pequeno risco de estenose da veia pulmonar, que foi reduzido por tecnologias mais recentes. Um segundo procedimento normalmente é oferecido a pacientes com FA recorrente após um primeiro procedimento baseado em cateter. Adicionar ablação linear ou ablação de eletrogramas fracionados complexos não reduz a FA recorrente em pacientes com FA persistente.

A ablação por cateter é claramente a terapia inicial preferida para pacientes com FA persistente e insuficiência cardíaca sintomática, especialmente pacientes com insuficiência cardíaca cujas condições exijam a implantação de um cardioversor-desfibrilador ou terapia de ressincronização cardíaca (Capítulo 53).[A8,A9b-A9c] Para pacientes com FA persistente de longa data, as taxas de sucesso de 5 anos são de 20% para um único procedimento de ablação e de 45% para vários procedimentos de ablação.

Uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva consegue isolar eletricamente as veias pulmonares da superfície externa do coração com a ressecção adicional do apêndice atrial esquerdo e reduzir ainda mais a FA recorrente.[A10] Outra opção menos comum em pacientes com FA permanente, insuficiência cardíaca e QRS estreito é a ablação da junção atrioventricular combinada com estimulação biventricular.[A10b]

A abordagem cirúrgica implica maior risco de sangramento cardíaco, particularmente durante a ressecção do apêndice atrial esquerdo, e está associada a um tempo de recuperação significativamente mais longo do que a abordagem percutânea. No entanto, não deve haver risco de AVE associado ao procedimento cirúrgico, porque é realizado totalmente na superfície epicárdica do coração. Uma operação cirúrgica mais extensa, chamada de procedimento de labirinto, exige toracotomia completa e é mais frequentemente realizada concomitantemente como parte da cirurgia de revascularização do miocárdio a céu aberto ou uma operação de valva a céu aberto. Nesse procedimento, linhas elétricas de bloqueio são criadas no átrio esquerdo para interromper a perpetuação da FA, as veias pulmonares são isoladas e o apêndice atrial esquerdo é ressecado. As taxas de sucesso desse procedimento, que deve ser reservado para FA sintomática refratária, ultrapassam 80%. Por exemplo, a ablação cirúrgica da FA persistente durante a cirurgia da valva mitral a céu aberto reduz significativamente a FA subsequente, mas com pequeno aumento da necessidade de um marca-passo permanente.[A13]

As opções farmacológicas para o tratamento da FA incluem bloqueadores dos canais de sódio, dos canais de potássio ou uma combinação de canais cardíacos. O bloqueio desses canais resulta em retardo da condução cardíaca (canais de sódio) e no prolongamento da repolarização cardíaca (canais de potássio), bem como em efeitos adicionais da modulação do sistema nervoso autônomo. A escolha do fármaco antiarrítmico é baseada na condição clínica subjacente do paciente (Tabela 58.6).

A amiodarona é o medicamento mais usado para FA, com uma eficácia de 60 a 70% em 1 ano. Está associada a várias interações medicamentosas, principalmente com varfarina e digoxina. Seu risco associado de toxicidade para a tireoide, o fígado e o pulmão, relacionado em parte às porções de iodo neste composto, exige acompanhamento cuidadoso. Para a prevenção de FA recorrente, a amiodarona oral é

significativamente mais efetiva do que a propafenona, a flecainida, a dofetilida ou o sotalol, que são as alternativas recomendadas. A dronedarona (400 mg, 2 vezes/dia), que está relacionada à amiodarona, mas não tem iodo e tem meia-vida de 24 horas, é bem tolerada em termos de efeitos colaterais não cardiovasculares, mas foi associada a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, AVE e morte em pacientes com FA permanente. Como resultado, deve ser descontinuada quando o ritmo sinusal não for bem mantido.

Quinidina, procainamida e disopiramida são bloqueadores predominantemente dos canais de sódio que também bloqueiam os canais de potássio em frequências cardíacas lentas. Cada um desses fármacos é moderadamente bem-sucedido na FA, com cerca de 50% dos pacientes tratados em ritmo sinusal em 1 ano, mas cada um deles também tem toxicidades não cardiovasculares idiossincráticas que podem limitar significativamente sua utilidade (Tabela 58.5). A propafenona e a flecainida também são bloqueadores dos canais de sódio amplamente utilizados para a manutenção do ritmo sinusal. Esses fármacos são moderadamente efetivos, com uma taxa de 50% do ritmo sinusal em 1 ano, e geralmente são bem tolerados, mas devem ser evitados em pacientes com doença cardíaca estrutural, sobretudo quando houver história pregressa de infarto do miocárdio e comprometimento da função ventricular esquerda, por causa do risco de arritmia ventricular induzida por fármacos. Dofetilida é um medicamento bloqueador dos canais de potássio moderadamente efetivo na supressão da FA, mas apresenta risco dose-dependente de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*.

***Fibrilação atrial paroxística***

No caso de fibrilação atrial paroxística, a ablação por cateter reduz as recorrências e melhora a qualidade de vida (em comparação com a medicação antiarrítmica).[A11,A12-A12c] Embora a ablação não reduza o risco de eventos adversos importantes,[A12d] é cada vez mais usada como terapia de primeira linha para pacientes com fibrilação atrial paroxística.13d Uma alternativa é a medicação SOS (ver Figura 58.24).[14]

A abordagem cirúrgica implica maior risco de sangramento cardíaco, particularmente durante a ressecção do apêndice atrial esquerdo, e estaassociada a um tempo de recuperação significativamente mais longo do que a abordagem percutânea. No entanto, não deve haver risco de AVE associado ao procedimento cirúrgico, porque e realizado totalmente na superfície epicárdica do coração. Uma operação cirúrgica mais extensa, chamada de procedimento de labirinto, exige toracotomia completa e e mais frequentemente realizada concomitantemente como parte da cirurgia de revascularização do miocárdio a céu aberto ou uma operação de valva a céu aberto. Nesse procedimento, linhas elétricas de bloqueio são criadas no átrio esquerdo para interromper a perpetuação da FA, as veias pulmonares são isoladas e o apêndice atrial esquerdo e ressecado. As taxas de sucesso desse procedimento, que deve ser reservado para FA sintomática refrataria, ultrapassam 80%. Por exemplo, a ablação cirúrgica da FA persistente durante a cirurgia da valva mitral a céu aberto reduz significativamente a FA subsequente, mas com pequeno aumento da necessidade de um marca-passo permanente.[A13]

A amiodarona é o medicamento mais utilizado na fibrilação atrial, com uma eficácia de 60 a 70% em 1 ano; está associada a várias interações medicamentosas, mais notadamente com varfarina e digoxina. Por causa do risco de efeitos tóxicos tireóideos, hepáticos e pulmonares, relacionados em parte ao iodo existente na amiodarona, é necessário acompanhamento cuidadoso. Para prevenção de fibrilação atrial recorrente, a amiodarona oral é significativamente mais efetiva do que propafenona, flecainida, dofetilida ou sotalol, que são as alternativas recomendadas. Dronedarona (400 mg 2

vezes/dia), que é correlata a amiodarona mas sem iodo e com meia-vida de 24 horas, sendo bem tolerada em termos de efeitos colaterais não cardiovasculares, embora esteja associada a risco aumentado de insuficiência cardíaca, AVC e morte em pacientes com fibrilação atrial permanente. portanto, seu uso deve ser interrompido quando o ritmo sinusal não é mantido satisfatoriamente.

**Anticoagulação**

Anticoagulação prolongada com dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana (ou, menos comumente, varfarina) é geralmente recomendada para todos os pacientes com FA persistente ou paroxística, com mais de 65 anos e sem contraindicações à anticoagulação (Tabela 58.7).[5,16,16b] A anticoagulação também deve ser mantida por 6 meses após cateter e procedimentos cirúrgicos em pacientes sem fatores de risco clínicos para AVE e cronicamente em pacientes com fatores de risco.

Para a profilaxia tromboembólica em pacientes que têm FA sem prótese valvar ou FA não valvar e cardiopatia reumática, medicamentos anticoagulantes orais de ação direta ou novos (Tabela 76.3) geralmente substituem a varfarina devido a sua facilidade de uso, eficácia superior ou equivalente e excelente perfil de segurança.[A14] As opções incluíram rivaroxabana (inibidor oral do fator Xa a 20 mg/dia), apixabana (inibidor oral do fator Xa a 5 mg, 2 vezes/dia), dabigatrana (inibidor direto da trombina a 150 mg, 2 vezes/dia) e edoxabana (30 ou 60 mg, 1 vez/dia). Todos os quatro medicamentos são eliminados pelo rim (apixabana 25%, edoxabana 50%, rivaroxabana 65% e dabigatrana 85%), de modo que não são recomendados para pacientes com disfunção renal significativa, e as doses devem ser reduzidas em pacientes com disfunção renal moderada (Capítulo 76).[17] Mesmo em pacientes com mais de 75 anos, esses agentes parecem ser pelo menos tão efetivos quanto a varfarina, com dados observacionais sugerindo que apixabana é preferível à rivaroxabana.[17b] Em pacientes muito idosos que não são considerados candidatos à anticoagulação em doses plenas, a edoxabana em baixas doses (15 mg/dia) é segura e eficaz.[A14b] O idarucizumabe (4 a 5 g IV) pode reverter rapidamente a dabigatrana[18] e o andexanete alfa (400 a 800 mg em bolus IV durante 15 a 30 minutos seguido por uma infusão de 400 a 960 mg) consegue reverter a rivaroxabana ou a apixabana e atingir hemostasia de boa a excelente em cerca de 75% dos pacientes com sangramento em 12 horas.[19]

Em pacientes com FA e doença da artéria coronária estável (Capítulo 65), rivaroxabana (10 mg, 1 vez/dia para pacientes com depuração da creatinina de 15 a 49 mℓ/min ou 15 mg, 1 vez/dia para pacientes com depuração da creatinina ≥ 50 mℓ/min) sozinha é mais segura e tão eficaz quanto combiná-la com um agente antiplaquetário.[A14c] Em pacientes com FA após uma síndrome coronariana aguda (Capítulo 63) ou um *stent* coronariano, a dose padrão de apixabana (5 mg, 2 vezes/dia ou 2,5 mg, 2 vezes/dia para pacientes que atendam a dois ou mais dos seguintes critérios de redução de dose: pelo menos 80 anos, peso não superior a 60 kg ou nível de creatinina sérica de 1,5 mg/dℓ ou superior) mais um inibidor $P2Y_{12}$, como o clopidogrel, é mais seguro e tão eficaz quanto os dois medicamentos mais ácido acetilsalicílico.[A14c] Outra opção eficaz para pacientes com *stent* é a terapia dupla com dabigatrana (110 ou 150 mg, 2 vezes/dia) mais clopidogrel ou ticagrelor.[A15] A adição de dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana ao ácido acetilsalicílico é preferível do que a adição de varfarina.[A16] A anticoagulação ponte (*bridging* anticoagulation) não é melhor do que interromper a anticoagulação[A17] no momento de um procedimento invasivo (Capítulo 403).[20]

Para os pacientes com próteses valvares mecânicas, a varfarina tem de ser usada em vez de um anticoagulante oral de ação direta. A varfarina como agente único reduz o risco de AVE em aproximadamente 60%. Embora haja algum efeito protetor em uma RNI tão baixa quanto 1,8, a RNI-alvo para anticoagulação crônica com varfarina deve ser de 2 a 3 para evitar RNI menores que 1,8. Todavia, quando os pacientes têm próteses valvares biológicas, rivaroxabana (20 mg/dia) é mais segura e efetiva do que a varfarina.[A17b] Da mesma forma, anticoagulantes orais de ação direta são mais seguros, mais eficazes ou ambos em comparação com a varfarina para outras indicações.

Para pacientes com risco muito elevado de sangramento, ou que apresentam sangramento importante, ou, ainda, estão recebendo anticoagulação, a exclusão por cateter percutâneo do apêndice atrial esquerdo é uma alternativa não inferior no acompanhamento de 20 meses.[A17c] Nesse procedimento, complicações graves ocorrem em aproximadamente 2% dos pacientes e os benefícios efetivos da redução do sangramento aumentam com o passar do tempo.[20b]

**Tabela 58.5** **Fármacos antiarrítmicos: doses e efeitos colaterais.**

| FÁRMACO ANTIARRÍTMICO E USO COMUM | DOSE/METABOLISMO | EFEITOS COLATERAIS E MONITORAMENTO NECESSÁRIO | ALGUMAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS |
|---|---|---|---|
| **CONTROLE DE FREQUÊNCIA** | | | |
| Betabloqueadores (selecionados) | Hepático, renal<br>Apenas renal (atenolol, nadolol)<br>IV: esmolol, 250 a 500 µg por 1 min, então 50 a 300 µg/kg/min por 4 min; metoprolol, 2,5 a 5 mg em bolus IV por 2 min, até 3 doses com 10 min de intervalo<br>Oral: acebutolol, 200 a 600 mg, 2 ×/dia; atenolol, 25 a 100 mg, 1 ×/dia; carvedilol, 3,125 a 50 mg, 2 ×/dia; metoprolol, 25 a 150 mg, 2×/dia; nadolol, 20 a 120 mg, 1 ×/dia; nebivolol, 5 a 40 mg, 1 ×/dia; propranolol, 10 a 120 mg, 2 ×/dia | Fadiga, depressão, broncospasmo, disfunção erétil | Mínima, exceto para carvedilol e metoprolol, cujos níveis podem ser aumentados por amiodarona, propafenona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina e cimetidina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bloqueador dos canais de cálcio (não di-hidropiridínico) | Hepático<br>Inibição de CYP3A4<br>IV: diltiazem, 20 mg em bolus IV por 2 min, em seguida, infusão de manutenção de 5 a 15 mg/hora; verapamil, bolus IV de 5 a 10 mg por 2 min (se não houver resposta, 10 mg adicionais após 30 min e, em seguida, uma infusão de 0,005 mg/kg/min)<br>Oral: verapamil de ação prolongada 120 a 480 mg, 1 ×/dia<br>Diltiazem de ação prolongada 180 a 300 mg, 1 ×/dia | Constipação intestinal, erupção cutânea, edema periférico | Inibe CYP3A4 – aumentará os níveis de alprazolam, carbamazepina, di-hidropiridínicos, ciclosporina, inibidores de HMG-CoA. Verapamil (mas não diltiazem) aumenta os níveis de digoxina |
| Digoxina | Renal, hepático, gastrintestinal, 0,125 a 375 mg/dia | Anorexia, náuseas, fadiga, confusão, visão alterada com halos verde-amarelados | Níveis de ou sensibilidade à digoxina aumentados por hipopotassemia, quinidina, verapamil, amiodarona, propafenona, insuficiência renal, hipoxia, redução da massa muscular<br>Os níveis de digoxina ou a sensibilidade a ela diminuíram por má absorção, hiperpotassemia, hipocalcemia |
| **CONTROLE DE RITMO** | | | |
| Adenosina | Eritrócitos, células endoteliais<br>Injeção IV de 6 mg, seguida, se | Náuseas, cefaleia, rubor, dor torácica, broncospasmo | Metilxantinas competem com a adenosina pela ligação aos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | necessário, de 12 mg após 1 a 2 min | (contraindicada para asmáticos) | receptores de adenosina<br>O dipiridamol diminui o metabolismo da adenosina |
| Amiodarona | Meia-vida hepática de 50 dias<br>Dose de ataque VO de 10 g por 7 a 10 dias, depois 400 mg por 3 semanas, então 200 mg/dia para fibrilação atrial<br>Dose de manutenção de 400 mg/dia para TV<br>Reduzir a dose em caso de bradicardia ou prolongamento do intervalo QT<br>IV: *bolus* de 150 a 300 mg, em seguida, infusão de 1 mg/min por 6 h, seguido por 0,5 mg/min depois disso | Pulmonar (pneumonite de hipersensibilidade aguda, infiltrados intersticiais crônicos), hepatite<br>Tireoide (hipo ou hipertireoidismo)<br>Fotossensibilidade, coloração cinza-azulada com alta dose crônica, náuseas, ataxia, tremor, alopecia<br>Evitar se for identificado nódulo tireoidiano<br>PFH duas a três vezes por ano, PFT duas vezes por ano, PFP e RXT na iniciação e RXT anual posteriormente<br>Prolongamento de QT esperado; reduza a dose se exceder 500 ms | Inibe as enzimas CYP450 – aumenta as concentrações de varfarina, digoxina, ciclosporina, alprazolam, carbamazepina, inibidores de HMG-CoA, fenitoína e quinidina |
| Sotalol | Renal: 80 a 120 mg, 2 ×/dia<br>Dose máxima, 240 mg, 2 ×/dia | Broncospasmo<br>Prolongamento de QT/*torsade de pointes* | Sem interações significativas |
| Ibutilida | CYP3A4 hepático 1 mg IV por 10 min, repita após 10 min, se necessário | Náuseas<br>Prolongamento de QT e *torsade de pointes*<br>Deve monitorar por 4 h após o início | Nenhuma |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | do fármaco | |
| Propafenona | Hepático<br>150 a 300 mg a cada 8 h ou liberação sustentada 225 a 425 mg, 2 ×/dia | Gosto metálico, tontura, SIADH<br>*Flutter* atrial, taquicardia ventricular | Pode diminuir o metabolismo da varfarina<br>Aumenta os níveis de digoxina |
| Flecainida | Renal, hepático CYP2D6<br>50 a 100 mg, 2 ×/dia; dose máxima, 300 a 400 mg/dia | Tontura, cefaleia, borramento visual<br>*Flutter* atrial, taquicardia ventricular | Pode aumentar os níveis de digoxina<br>Os níveis de flecainida aumentaram com amiodarona, haloperidol, quinidina, cimetidina e fluoxetina |
| Disopiramida | Renal, hepático (CYP3A4)<br>Dose: 100 a 400 mg a cada 8 a 12 h; dose máxima, 800 mg/24 h<br>Reduzir a dose para disfunção renal ou hepática | Anticolinérgico (contraindicado para glaucoma de ângulo estreito): xerostomia, retenção urinária, constipação intestinal, borramento visual<br>Prolongamento de QT/*torsade de pointes* | Nenhuma |
| Procainamida | Principalmente hepático – acetiladores rápidos produzem mais NAPA; NAPA liberado por via renal<br>Dose VO: 50 mg/kg/24 h<br>Dose IV: 1 g por 25 min, em seguida, infusão de 20 a 60 µg/kg/min<br>Reduzir a dose em caso de disfunção | Erupção cutânea, febre, artralgias, lúpus induzido por fármacos, particularmente em acetiladores lentos<br>Agranulocitose<br>Prolongamento de QT/*torsade de pointes* | Depuração de procainamida reduzida por trimetoprima, cimetidina e ranitidina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | renal ou baixo débito cardíaco | | |
| Quinidina | CYP3A4 hepático (70%), renal (30%)<br>Dose: sulfato – 600 mg, 3 vezes/dia, gliconato – 324 a 648 mg a cada 8 h<br>Dose reduzida para insuficiência renal | Trombocitopenia, cinchonismo<br>Prurido, erupção cutânea<br>Prolongamento de QT/*torsade de pointes* | ↑ Concentrações de digoxina e amiodarona<br>A quinidina inibe CYP2D6 e pode aumentar os fármacos metabolizados por esta enzima, por exemplo, c efeito de antidepressivos tricíclicos, haloperidol, alguns betabloqueadores, fluoxetina, narcóticos<br>Metabolismo da quinidina é inibido pela cimetidina<br>O metabolismo da quinidina aumentou por fenobarbital, fenitoína e rifampicina |
| Dofetilida | Renal, hepático CYP3A4<br>CrCl > 60 (500 μg 2 vezes/dia), CrCl 40 a 60 (250 μg 2×/dia), CrCl 20 a 39 (125 μg 2×/dia) | Prolongamento de QT e *torsade de pointes*<br>São necessários 3 dias de monitoramento no hospital durante o início do medicamento | Contraindicado com verapamil, cetoconazol, cimetidina, megestrol, proclorperazina e trimetoprima<br>A hidroclorotiazida aumenta os níveis de dofetilida<br>É preciso interromper a amiodarona pelo menos 3 meses antes do início da dofetilida |
| Ivabradina[a] (não disponível nos EUA) | Dose inicial de 2,5 mg, 5 mg, 2×/dia durante 1 mês seguido de | Bradicardia sinusal<br>Cefaleia<br>Brilho visual | Antifúngicos azólicos, antibióticos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | aumento para 7,5, 2×/dia, se necessário | | macrolídios, nefazodona, nelfinavir, ritonavir |
| Dronedarona | Hepático, CYP3A4, meia-vida de 30 h<br>400 mg VO, 2 ×/dia<br>Melhor absorção com alimentos | Reduz a secreção de creatinina sem redução da TFG<br>Insuficiência hepática<br>Evitar na insuficiência cardíaca | Aumenta os níveis de digoxina (a dose reduz a digoxina pela metade)<br>Pode aumentar a miosite com sinvastatina<br>Evitar toranja |

[a]N.R.T.: Comercializada no Brasil em comprimidos de 5 e 7,5 mg. ClCr = *clearance* (depuração) da creatinina; RXT = radiografia de tórax; CYP = citocromo P-450; TFG = taxa de filtração glomerular; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; IV = administração intravenosa; TFH = prova de função hepática; NAPA = *N*-acetil procainamida; TFP = prova de função pulmonar; VO = via oral; SIADH = síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético; TFT = teste de função tireoidiana; TV = taquicardia ventricular.

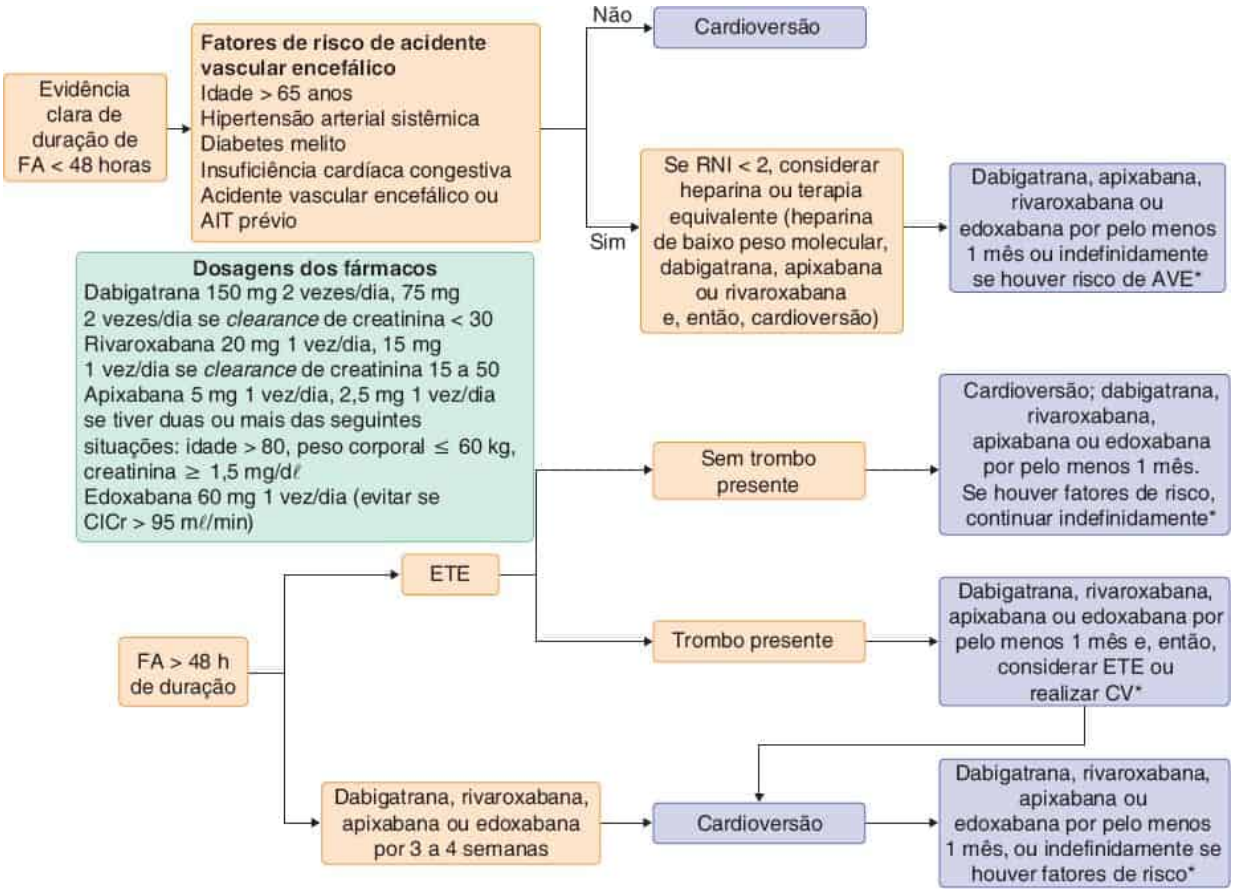


**FIGURA 58.23 Manejo da fibrilação atrial (FA) de início recente.** ClCr = *clearance* (depuração) de creatinina; CV = cardioversão; RNI = razão normalizada internacional; ETE = ecocardiografia transesofágica; AIT = ataque isquêmico transitório.

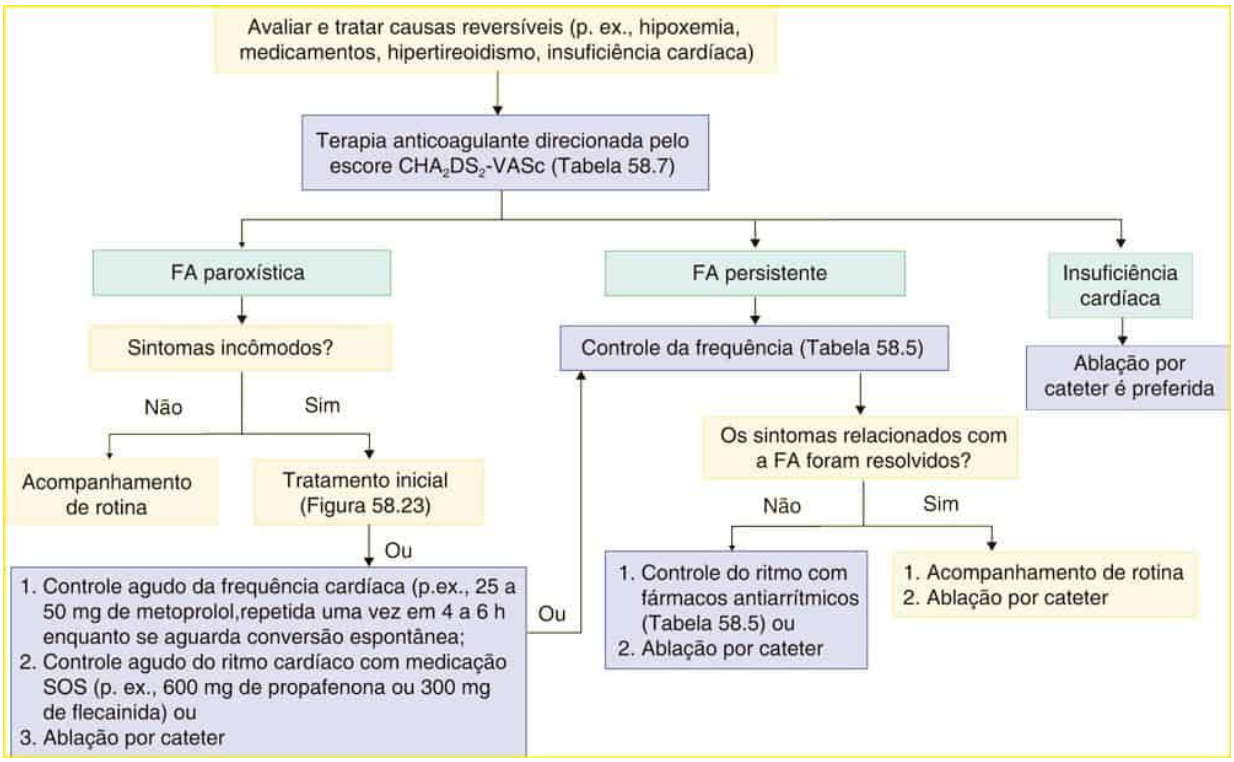


**FIGURA 58.24 Tratamento da fibrilação atrial (FA) paroxística crônica ou persistente.** Os anticoagulantes orais mais novos são preferidos em detrimento à varfarina. Se a varfarina for usada, a meta da razão normalizada internacional geralmente é de 2 a 3. (Adaptada de Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:278-288.)

**Tabela 58.6 Coletânea de medicamentos antiarrítmicos.**

| CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES | OPÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS |
|---|---|
| Sem doença cardíaca estrutural | *Primeira linha*: flecainida, propafenona, dronedarona, sotalol, amiodarona, dofetilida |
| Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida com insuficiência cardíaca | *Primeira linha*: amiodarona, dofetilida<br>*Evitar*: dronedarona, flecainida, propafenona |
| Doença da artéria coronária sem insuficiência cardíaca congestiva | *Primeira linha*: sotalol, dronedarona, dofetilida, amiodarona<br>*Evitar*: flecainida, propafenona |
| Miocardiopatia hipertrófica | *Primeira linha*: amiodarona, sotalol<br>*Segunda linha*: disopiramida |

| Tabela 58.7 | Recomendações atuais para profilaxia tromboembólica para pacientes com fibrilação atrial com base em fatores de risco para acidente vascular encefálico (AVE). |
|---|---|
| **FATORES DE RISCO*** | **RECOMENDAÇÕES** |
| Insuficiência cardíaca (1 ponto)<br>Hipertensão (1 ponto)<br>Idade ≥ 65 (1 ponto), ≥ 75 (2 pontos)<br>Diabetes melito (1 ponto)<br>AVE/AIT (2 pontos)<br>Doença vascular (1 ponto)<br>Sexo feminino (1 ponto) | Dois pontos ou mais: anticoagulação com varfarina ou um novo anticoagulante oral<br>1 ponto: anticoagulação ou nenhuma terapia, dependendo da preferência do paciente e do médico assistente<br>0 ponto: sem terapia |

*Com base no sistema de pontuação de estratificação de risco $CHA_2DS_2$-VASc. AIT = ataque isquêmico transitório. (De January CT, Wann S, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-e76.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-1593.

A1b. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K, et al. Screening for atrial fibrillation in the older population: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2021;6:558-567.

A2. Appelboam A, Reuben A, Mann C, et al. Postural modification to the standard valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1747-1753.

A2b. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. Lancet. 2020;395:339-349.

A2c. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, et al. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380:1499-1508.

A3. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-1921.

A3b. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020;383:1305-1316.

A3c. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. JAMA. 2020;324:2497-2508.

A4. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-3355.

A5. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.

A5b. Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1523-1534.

A5c. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020;382:20-28.

A6. Chen C, Zhou X, Zhu M, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52:9-18.

A6b. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059-1068.

A6c. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1275-1285.

A6d. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261-1274.

A6e. Terricabras M, Mantovan R, Jiang CY, et al. Association between quality of life and procedural outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3:e2025473.

A7. Duytschaever M, Demolder A, Phlips T, et al. Pulmonary vein isolation with vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with recurrent atrial fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1429-1437.

A8. Zhu M, Zhou X, Cai H, et al. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-7.

A9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.

A9b. Turagam MK, Garg J, Whang W, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2019;170:41-50.

A9c. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. Circulation. 2021;143:1377-1390.

A10. Friedman DJ, Black-Maier EW, Barnett AS, et al. Left atrial appendage electrical isolation for treatment of recurrent atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:112-120.

A10b. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. Eur Heart J. 2018;39:3999-4008.

A11. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017;103:368-376.

A11b. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39:3999-4008.

A12. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.

A12b. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2021;384:316-324.

A12c. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. N Engl J Med. 2021;384:305-315.

A12d. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Cardiol. 2021;6:697-705.

A13. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-1409.

A14. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2018;359:1-13.

A14b. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020;383:1735-1745.

A14c. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. N Engl J Med. 2019;381:1103-1113.

A14d. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380:1509-1524.

A14e. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;172:474-483.

A15. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.

A16. Bennaghmouch N, de Veer A, Bode K, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2018;137:1117-1129.

A17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.

A17b. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. N Engl J Med. 2020;383:2117-2126.

A17c. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75:3122-3135.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Byrnes TJ, Costantini O. Tachyarrhythmias and bradyarrhythmias: differential diagnosis and initial management in the primary care office. *Med Clin North Am*. 2017;101:495-506.

1b. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:932-987.

2. Dharod A, Soliman EZ, Dawood F, et al. Association of asymptomatic bradycardia with incident cardiovascular disease and mortality: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *JAMA Intern Med*. 2016;176:219-227.
3. Huang BT, Huang FY, Peng Y, et al. Relation of premature atrial complexes with stroke and death: systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40:962-969.
4. Katritsis DG, Josephson ME. Classification, electrophysiological features and therapy of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5:130-135.
5. Di Biase L, Gianni C, Bagliani G, et al. Arrhythmias involving the atrioventricular junction. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9:435-452.
6. Cosio FG. Atrial flutter, typical and atypical: a review. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6:55-62.
7. Brunner S, Herbel R, Drobesch C, et al. Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Octoberfest: results from the Munich beer related electrocardiogram workup study (MunichBREW). *Eur Heart J*. 2017;38:2100-2106.

7b. Csengeri D, Sprünker NA, Di Castelnuovo A, et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. *Eur Heart J*. 2021;42:1170-1177.

8. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J*. 2018;39:1442-1445.
9. Koruth JS, Lala A, Pinney S, et al. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1777-1784.
10. Andrade JG, Macle L, Nattel S, et al. Contemporary atrial fibrillation management: a comparison of the current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Can J Cardiol*. 2017;33: 965-976.
11. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:818-828.
12. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:829-840.

12b. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.

13. Pallisgaard JL, Gislason GH, Hansen J, et al. Temporal trends in atrial fibrillation recurrence rates after ablation between 2005 and 2014: a nationwide Danish cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:442-449.

13b. Upadhyay GA, Alenghat FJ. Catheter ablation for atrial fibrillation in 2019. *JAMA*. 2019;322:686-687.

13c. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-132.

13d. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:353-361.

14. Conti S, Verma A. Should ablation be first-line therapy for patients with paroxysmal AF? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:1-11.

15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.

16. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;154:1121-1201.

16b. Link MS. Important changes for practicing physicians in the focused atrial fibrillation guideline update. *Circulation*. 2020;142:2399-2401.

17. Fanaroff AC, Ohman EM. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation. *Annu Rev Med*. 2019;70:61-75.

17b. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172:463-473.

18. Brennan Y, Favaloro EJ, Pasalic L, et al. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern Med J*. 2019;49:59-65.

19. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:273-281.

20. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology clinical expert consensus document task force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871-898.

20b. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1503-1518.

**Taquiarritmias supraventriculares. Uma jovem de 25 anos chega ao pronto-socorro com palpitações e com o eletrocardiograma ilustrado adiante. Qual das seguintes afirmações é falsa?**

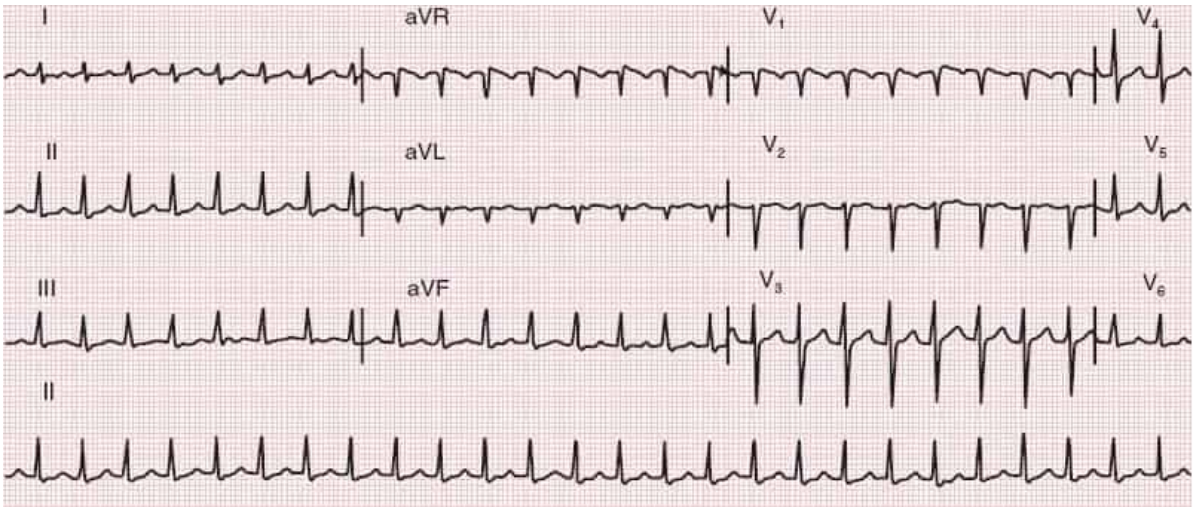


- A. O ritmo pode ser tratado com diltiazem intravenoso.
- B. O ritmo é mais bem tratado com adenosina.
- C. O ritmo é curável com ablação por radiofrequência.
- D. O ritmo é mais consistente com *flutter* atrial.
- E. O ritmo é mais consistente com taquicardia reentrante nodal atrioventricular.

Concluir questão

**Taquiarritmias supraventriculares. Um homem de 54 anos dá entrada no pronto-socorro com palpitações de início recente e dispneia. O eletrocardiograma a seguir é obtido. Qual é o diagnóstico?**

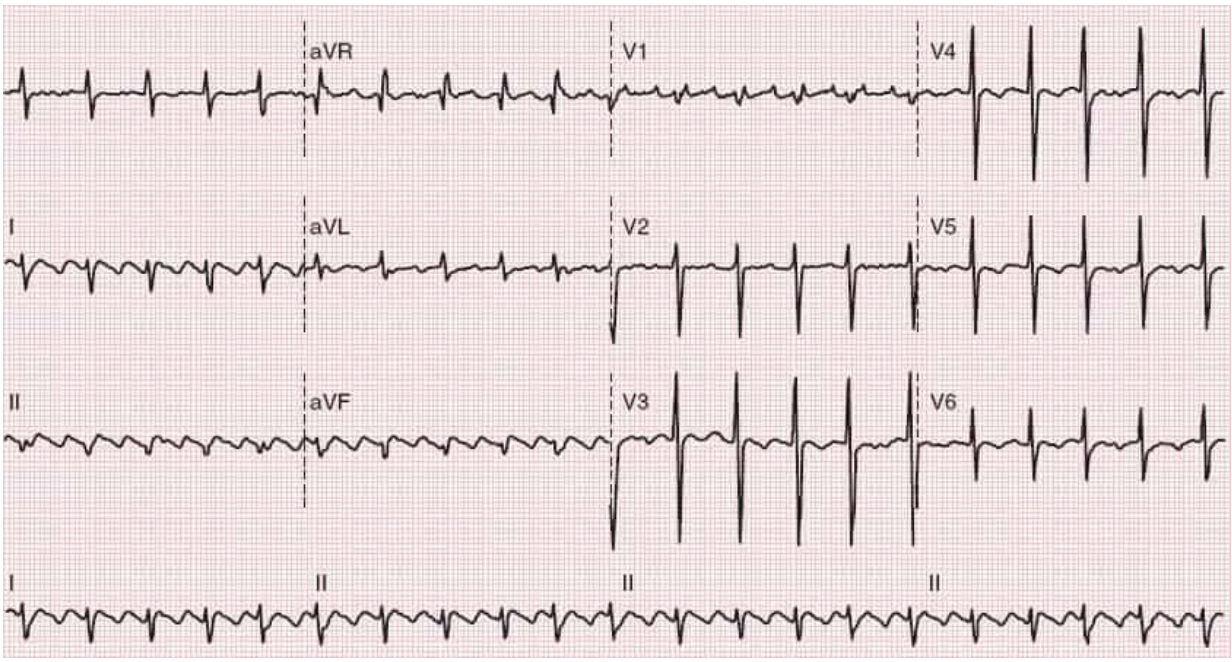


- A. Taquicardia reentrante nodal atrioventricular.
- B. Taquicardia reentrante atrioventricular.
- C. *Flutter* atrial.
- D. Fibrilação atrial.
- E. Taquicardia atrial.

Concluir questão

**Distúrbios da condução atrioventricular. Um jovem de 18 anos chega ao hospital com fadiga há 1 semana. É final de agosto e ele passou o verão em Nantucket como salva-vidas. Sua frequência de pulso é de 40 batimentos por minuto (bpm) e o eletrocardiograma a seguir é obtido. Qual é o diagnóstico mais provável?**

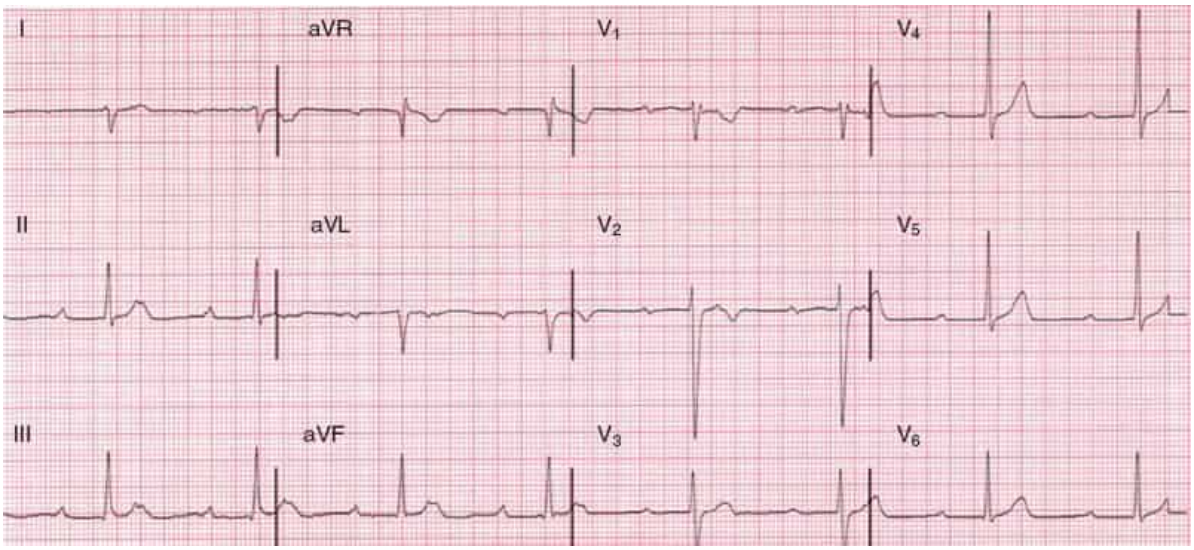


- A. Bradicardia sinusal.
- B. Bloqueio atrioventricular (BAV) Wenckebach.
- C. BAV completo.
- D. BAV 2:1.
- E. Ritmo juncional.

Concluir questão

**Taquicardia supraventricular. Um rapaz de 18 anos apresenta um episódio de síncope ao jogar basquete. Ele é levado ao pronto-socorro, onde o seguinte eletrocardiograma é registrado. Sua pressão arterial está estável. Qual é o diagnóstico?**

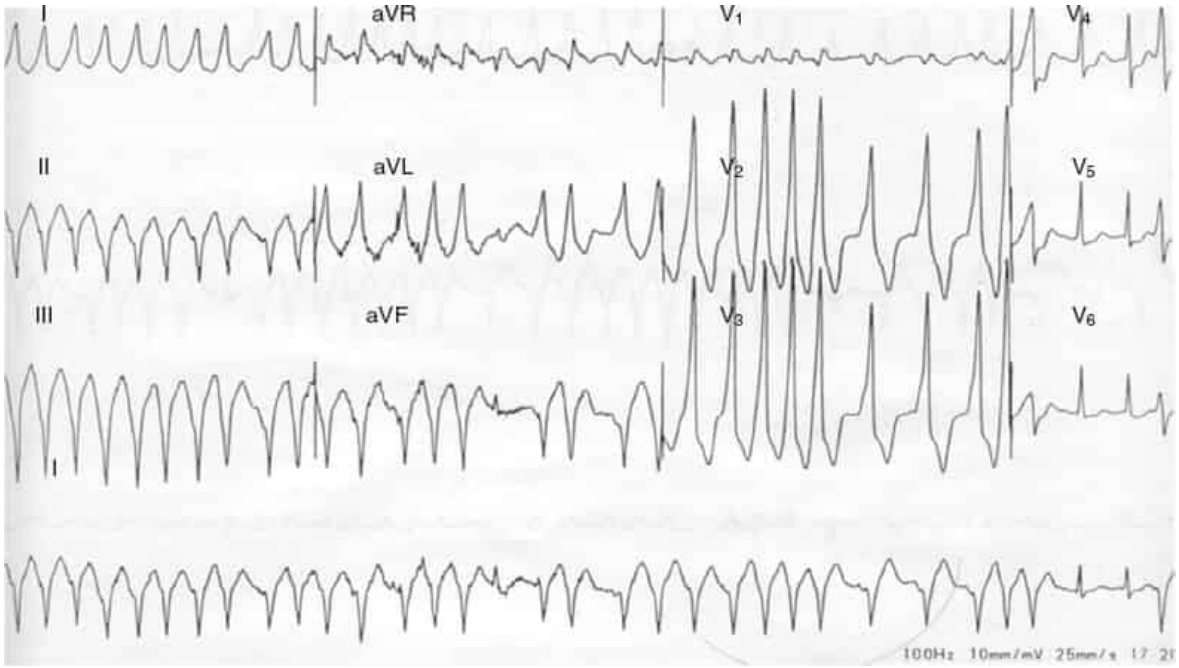


- A. Taquicardia ventricular.
- B. Taquicardia atrioventricular com aberrância.
- C. Taquicardia atrioventricular sem aberrância.
- D. Fibrilação atrial com condução ao longo de uma via acessória (via de desvio).
- E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Bradiarritmias. Um homem de 45 anos se queixa de sonolência diurna. A avaliação é notável para obesidade mórbida e hipertensão arterial sistêmica. Ele toma 20 mg de lisinopril para hipertensão. A seguinte fita de telemetria ocorreu durante o sono e não foi associada a sintomas. Durante o dia, sua frequência cardíaca nunca caiu abaixo de 70 bpm. Qual afirmação é verdadeira?**

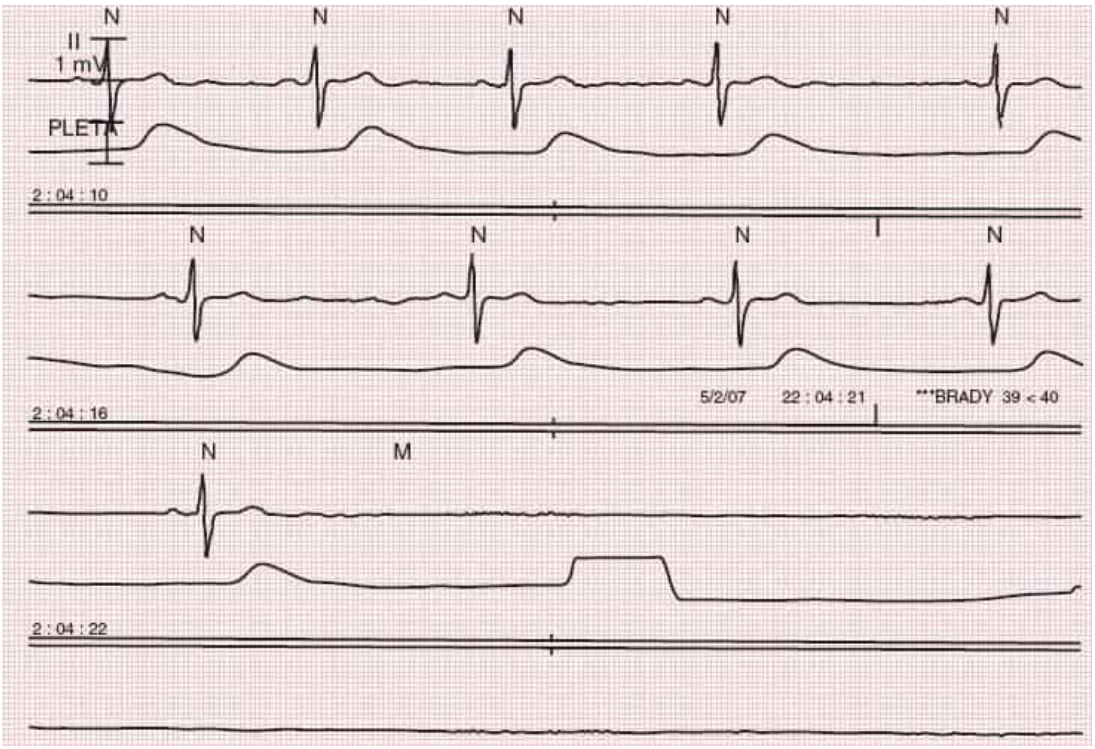


A. A fita de telemetria mostra BAV completo.

B. A fita de telemetria mostra disfunção do nó sinoatrial (SA), que exige colocação de marca-passo.

C. A fita de telemetria mostra bradicardia sinusal progredindo para parada sinusal, consistente com um mecanismo vagal.

D. A bradicardia sinusal é causada pelo metoprolol.

E. A fita de telemetria mostra arritmia sinusal.

Concluir questão

# 59

# ARRITMIAS VENTRICULARES

HASAN GARAN

## DEFINIÇÕES

Arritmias ventriculares são ritmos cardíacos que se originam no miocárdio ventricular ou no tecido de His-Purkinje. Elas incluem um amplo espectro de arritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras (CVP) ou extrassístoles ventriculares isoladas (Figura 59.1A), taquicardia ventricular não sustentada (Figura 59.1B), taquicardia ventricular sustentada (Figura 59.1C) e fibrilação ventricular (FV) com ameaça imediata à vida (Figura 59.2).

Duas extrassístoles ventriculares consecutivas são denominadas *pareadas* ou *geminadas*, enquanto a *taquicardia ventricular* (TV) é arbitrariamente definida como três ou mais contrações ventriculares consecutivas em uma frequência superior a 100 batimentos por minuto (bpm) (Figura 59.1B). A definição de TV *sustentada* – um ritmo ventricular contínuo, em uma frequência superior a 100 bpm, sem interrupção por 30 segundos ou mais – é igualmente arbitrária. No entanto, a maioria, se não todas as TV sustentadas, é muito mais rápida do que 100 bpm (Figura 59.1C), persistem por mais de 30 segundos e causam diminuição substancial na função ventricular e débito cardíaco, especialmente em pacientes com cardiopatias orgânicas subjacentes. Essas alterações fisiológicas abruptas podem resultar em insuficiência cardíaca aguda, hipotensão, síncope ou mesmo colapso circulatório alguns segundos a minutos após o início da TV.

A TV monomórfica é definida, segundo os achados no eletrocardiograma (ECG), como uma taquicardia de complexo QRS largo sem alteração da configuração do complexo QRS, do eixo frontal ou do

eixo horizontal de um batimento para o outro (Figura 59.3A). A TV polimórfica é caracterizada por alterações batimento a batimento da morfologia e do eixo do complexo QRS e uma TV polimórfica muito rápida pode ser difícil de distinguir da FV (Figura 59.3B). A FV, que é um ritmo ventricular flagrantemente irregular, geralmente em uma frequência superior a 300 bpm, aparece como atividade elétrica contínua de baixa amplitude no ECG de superfície e não gera débito cardíaco. *Torsade de pointes* e TV polimórfica bidirecional são dois subtipos distintos de TV polimórfica. A TV *pleomórfica* descreve o fenômeno de múltiplas TV monomórficas clínicas, cada uma com configurações e eixos de QRS distintos observados em momentos diferentes no mesmo paciente.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de CVP varia de acordo com o método e a duração da amostragem e extrassístoles ventriculares podem ser observadas em 50% dos indivíduos aparentemente saudáveis se o tempo de monitoramento for igual ou superior a 24 horas. Entretanto, as extrassístoles ventriculares assintomáticas podem ser um marcador de doença cardíaca subjacente mais séria.

A TV não sustentada é registrada em até 3% dos indivíduos aparentemente saudáveis sem cardiopatia identificável. A prevalência de TV não sustentada aumenta não apenas com a idade, mas também com a existência e a gravidade da cardiopatia subjacente. Portanto, o achado de TV não sustentada resulta, com frequência, em avaliação cardíaca para descartar a possibilidade de cardiopatia orgânica, mesmo que seja incidental em um paciente assintomático. A prevalência de TV não sustentada aumenta para 7 a 12% na fase tardia do infarto do miocárdio e pode chegar a 80% em pacientes com insuficiência cardíaca devido a miocardiopatia dilatada (Capítulo 54).

Aproximadamente 10% dos pacientes com TV sustentada documentada não têm cardiopatia identificável e, nesse caso, a TV é denominada idiopática. FV idiopática é extremamente rara. A morte cardíaca súbita (Capítulo 57) devido a arritmias ventriculares é responsável por cerca de 50% de todas as mortes cardiovasculares anuais nos EUA.

A natureza da doença cardíaca subjacente em pacientes que morrem de TV ou FV depende da idade. Antes dos 30 anos, a cardiopatia orgânica mais comumente associada à TV e à FV é a miocardiopatia genética (Capítulo 54), enquanto IAM e miocardiopatia isquêmica crônica são as cardiopatias subjacentes mais comuns em indivíduos com mais de 40 anos. Em 13% dos casos de morte súbita cardíaca sem cardiopatia orgânica subjacente óbvia na necropsia, a análise genética *post mortem* pode identificar mutação patológica clinicamente acionável em um canal iônico – a chamada canalopatia deletéria que predispõe à TV e à FV.[1]

## BIOPATOLOGIA

Com base em seus mecanismos subjacentes, as arritmias ventriculares são classificadas como reentrantes, deflagradas ("trigadas") ou automáticas (Capítulo 55). A reentrada, comumente o resultado da ativação em circuitos adjacentes que compartilham uma via comum conhecida como istmo, é iniciada pela ocorrência simultânea de bloqueio de condução em um ramo do circuito e condução anormalmente lenta em um ramo adjacente, possibilitando, assim, a recuperação da excitabilidade no primeiro (e-Figura 59.1A). Um tipo de atividade desencadeada é resultado de pós-potenciais precoces, que são despolarizações oscilatórias que ocorrem durante a fase final do potencial de ação no contexto de um processo de repolarização anormalmente atrasado (e-Figura 59.1B). Outro tipo de atividade desencadeada resulta de pós-potenciais tardios, que ocorrem no contexto de concentrações elevadas de cálcio intracelular. Essas despolarizações transitórias ocorrem imediatamente após o término do potencial de ação e podem atingir o limiar de ativação (e-Figura 59.1B). Arritmias automáticas surgem da atividade acelerada do marca-passo (e-Figura 59.1C).

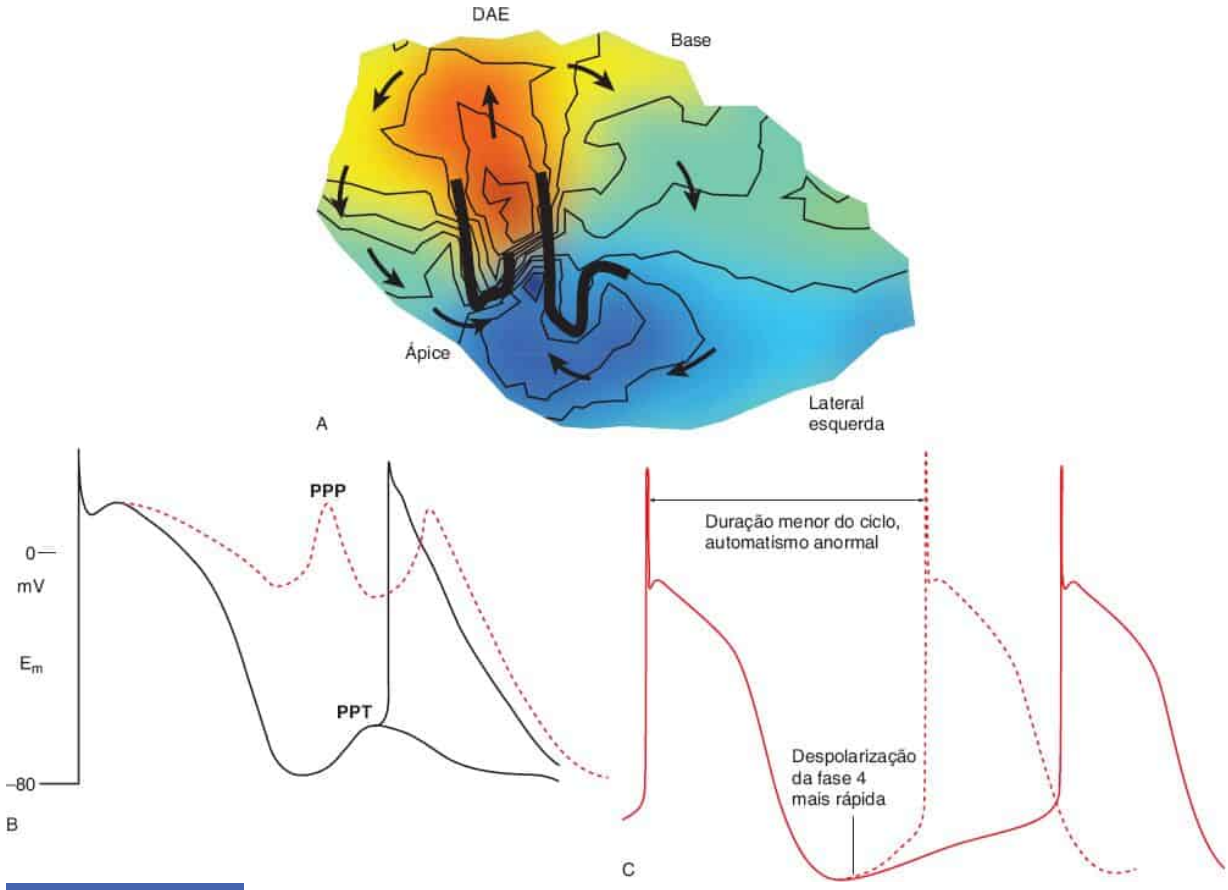


**E-FIGURA 59.1** **A.** Reentrada na zona de infarto do miocárdio em um modelo experimental canino de taquicardia ventricular (TV). A região central de condução anormal lenta, comumente referida como istmo, é caracterizada por muitas linhas isócronas estreitas flanqueadas por arcos de bloqueio de condução bidirecional representados por *linhas escuras*, isolando o istmo e possibilitando a manutenção da reentrada. As *setas* indicam a propagação da onda de despolarização fora do istmo central, em forma de oito, com a *zona vermelha* como o rompimento inicial de ativação e a *área azul-escura* como a ativação tardia no ciclo TV, que também é o ponto de reentrada no istmo. **B.** Representação esquemática do potencial de ação cardíaco com pós-potenciais precoces (PPP) durante a fase 3 de um potencial de ação prolongado (*linhas tracejadas*) e pós-potenciais tardios (PPT) atingindo o limiar e resultando em um potencial de ação prematuro no final da fase 3 e bem no início da fase 4. **C.** Representação esquemática do potencial de ação cardíaco com uma inclinação aumentada da despolarização em direção ao limiar durante a fase 4, em um local de taquicardia automática. DAE = artéria coronária descendente anterior esquerda; $E_m$ = potencial de membrana.

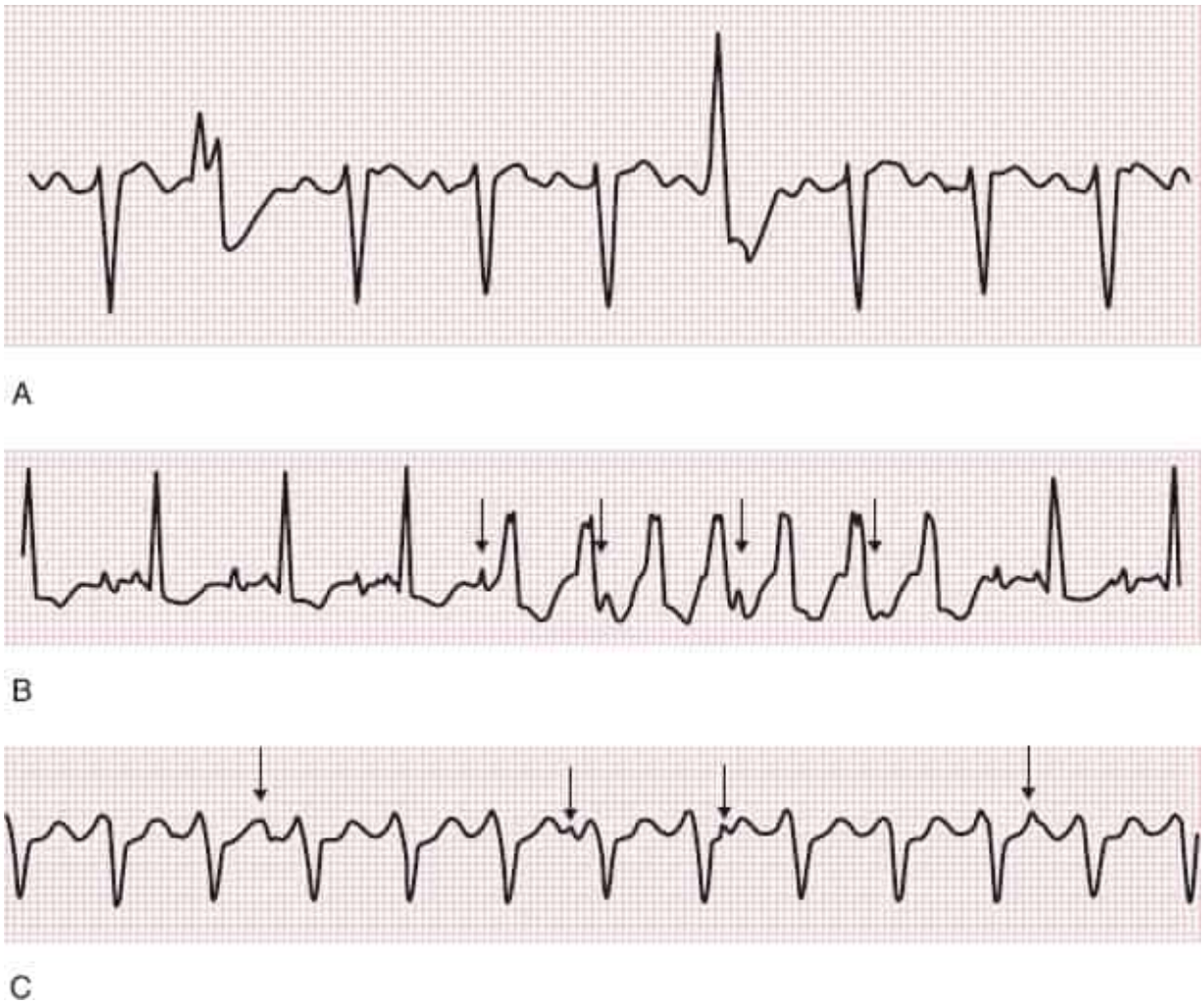


**FIGURA 59.1** **Arritmias ventriculares. A.** Batimentos ventriculares prematuros multifocais. **B.** Taquicardia ventricular (TV) monomórfica não sustentada. Observe as ondas P dissociadas indicadas por *setas*. **C.** TV monomórfica sustentada. As ondas P dissociadas são indicadas por *setas* e o oitavo batimento no traçado é um batimento de fusão.

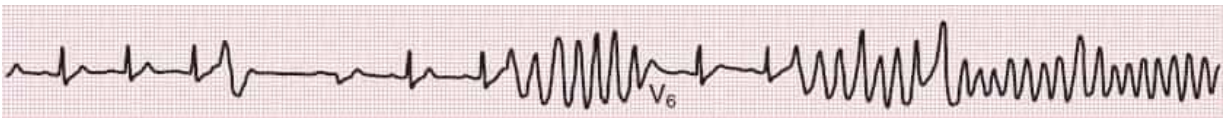


**FIGURA 59.2** **Este eletrocardiograma em um paciente com fibrilação ventricular (FV) idiopática mostra contrações ventriculares prematuras (CVP) recorrentes e estreitamente acopladas e o início da FV por uma dessas CVP estreitamente acopladas.**

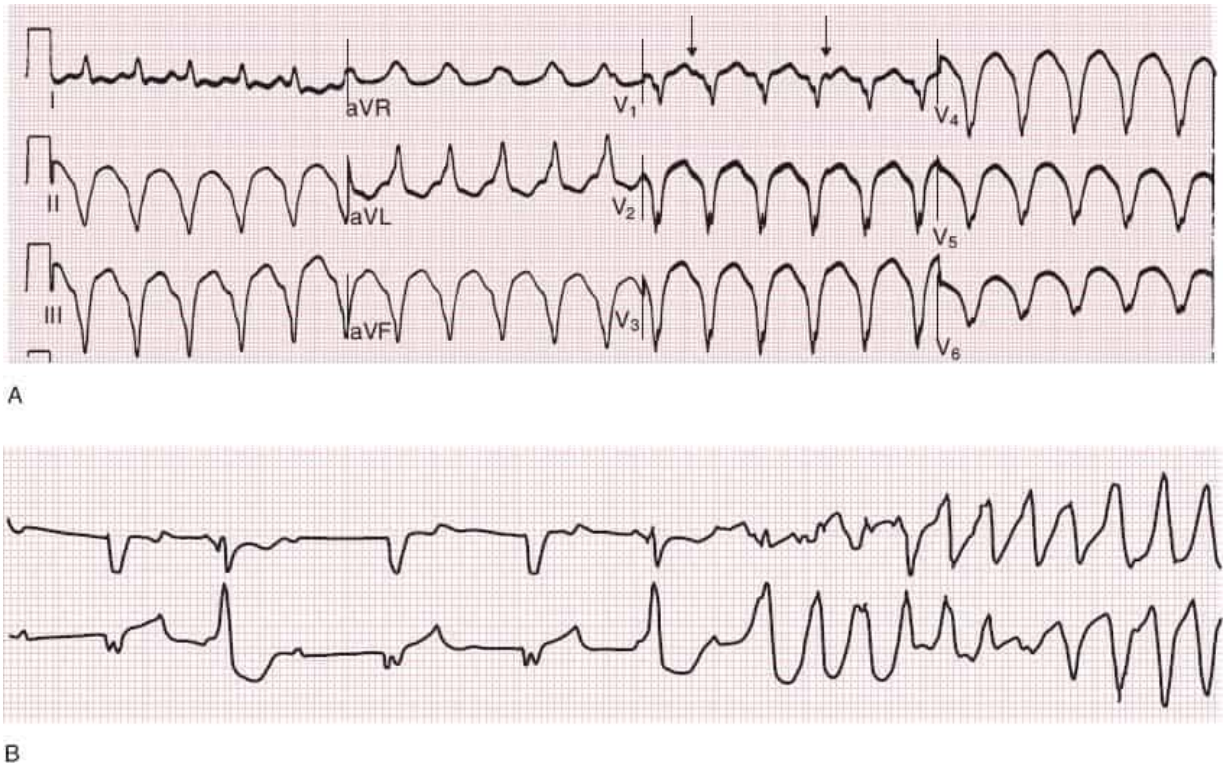


**FIGURA 59.3** **A.** Taquicardia ventricular (TV) monomórfica em paciente com infarto do miocárdio prévio. As *setas* identificam as ondas P na derivação $V_1$, mostrando a dissociação atrioventricular. Nenhuma onda R é registrada nas derivações precordiais $V_1$ a $V_6$ durante a TV. **B.** TV polimórfica em paciente com miocardiopatia isquêmica crônica e bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau acentuado. Não há prolongamento do intervalo QT antes do início da TV polimórfica.

A ativação reentrante sustentada no miocárdio é a causa mais comum de TV monomórfica. A reentrada geralmente surge quando o tecido fibrótico (que pode ser subendocárdico, transmural ou subepicárdico), mais comumente como resultado de lesão isquêmica prévia, cria um substrato eletrofisiologicamente anormal. Outras condições patológicas capazes de criar um substrato para a reentrada incluem inflamação, granuloma (p. ex., sarcoidose cardíaca), infiltrado fibrogorduroso (p. ex., miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito), alteração dos sarcômeros geneticamente causada (p. ex., miocardiopatia hipertrófica) e fibrose ou reparo iatrogênico (p. ex., reparo cirúrgico de tetralogia de Fallot). Esses substratos também podem resultar em TV e FV polimórficas por um mecanismo de reentrada semelhante.

Na síndrome de Brugada, a causa primária é a condução anormal no epicárdio da via de saída do ventrículo direito. Acredita-se que a atividade desencadeada, que resulta de despolarizações diastólicas tardias em vez de reentrada, seja o mecanismo subjacente para TV monomórfica idiopática que tem um local focal de origem na via de saída do ventrículo direito, em um dos seios de Valsalva, no endocárdio sob a valva aórtica ou no segmento miocárdico denominado ápice do ventrículo esquerdo. A TV idiopática de reentrada nos fascículos do ramo esquerdo tem um complexo QRS relativamente estreito que mimetiza o bloqueio do ramo direito (BRD) e o bloqueio fascicular anterior ou posterior.

*Torsade de pointes* é causada por despolarizações diastólicas precoces que surgem durante um potencial de ação anormalmente prolongado devido a um processo de repolarização retardado no contexto de síndromes genéticas de intervalo QT longo ou intervalo QT longo adquirido durante a terapia com determinados fármacos. A causa pode ser a diminuição das correntes de efluxo de potássio ou o aumento das correntes de influxo de sódio ou de cálcio. Embora muitos episódios terminem espontaneamente, as frequências geralmente são muito rápidas e um episódio de *torsade*, se for longo o suficiente, pode se transformar em FV sustentada.

A reentrada no ramo, que resulta da ativação da reentrada incorporando os ramos direito e esquerdo unidos distalmente pelo miocárdio septal de condução lenta, pode causar um ou dois batimentos ventriculares não sustentados em um coração normal. No entanto, a reentrada sustentada no

ramo ocorre quando a doença miocárdica causa aumento da câmara e o alongamento do ramo e/ou a doença (comprometimento) no sistema de condução causa condução anormalmente lenta, criando, assim, o cenário para a reentrada sustentada no ramo. O tipo comum de reentrada no ramo tem ativação anterógrada no feixe direito e usa o feixe esquerdo retrogradamente, resultando em um padrão de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) no ECG de superfície, mas no sentido oposto ao padrão de BRD também ocorre raramente.

A atividade acelerada do marca-passo em um local ectópico, com frequências excedendo a frequência de ritmo sinusal subjacente, pode surgir em contextos como inflamação transitória, níveis excessivos de digoxina, carga de cálcio intracelular, desequilíbrio eletrolítico e reperfusão coronariana após oclusão trombótica. Acredita-se que a TV bidirecional resulte da sobrecarga de cálcio dos miócitos devido à função anormal adquirida ou congênita do receptor de rianodina ou da calsequestrina, ou da intoxicação digitálica; pode ser um prelúdio de TV e FV polimórficas mais malignas.

Por fim, não há consenso quanto aos mecanismos subjacentes à FV. Teoricamente, a FV pode ser iniciada quando uma contração prematura cai no período vulnerável do potencial de ação, precipitando, assim, uma onda reentrante que se quebra em ondas irmãs e resulta em atividade elétrica de alta frequência. Na verdade, a FV pode ser considerada um estágio final de várias anormalidades eletrofisiológicas graves que resultam em ativação caótica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As arritmias ventriculares podem se manifestar em várias condições clínicas (Tabela 59.1). Frequentemente, as arritmias ventriculares são assintomáticas e são detectadas por um pulso irregular no exame físico, em um ECG de rotina, em um teste de esforço ou no monitoramento hospitalar de rotina. Em outros pacientes, as arritmias ventriculares sintomáticas podem se manifestar como palpitações, tontura, síncope (Capítulos 45 e 56), dispneia ou parada cardíaca súbita (Capítulo 57). O diagnóstico pode ser confirmado por monitoramento ambulatorial de ECG de 24 horas (Capítulo 56), mas o

monitoramento mais demorado por um gravador de alça é frequentemente necessário porque a arritmia pode ser rara e intermitente. O monitoramento ambulatorial também pode ajudar a correlacionar arritmias com quaisquer sintomas potencialmente relacionados. Em alguns pacientes, o teste de esforço pode ser útil para o diagnóstico, especialmente em pacientes com sintomas induzidos por exercício.

| Tabela 59.1 | Taquicardia ventricular e diagnóstico cardíaco. |
|---|---|
| **CARDIOPATIA ESTRUTURAL** | |
| Cardiopatia adquirida | |
| Infarto agudo do miocárdio | |
| Infarto do miocárdio prévio, cardiopatia isquêmica | |
| Miocardiopatia dilatada não isquêmica | |
| Cardiopatia hipertensiva | |
| Valvopatia cardíaca | |
| Sarcoidose cardíaca | |
| Amiloidose cardíaca | |
| Outras doenças infiltrativas (p. ex., doença de Chagas) | |
| Tumores cardíacos | |
| Doença cardíaca congênita | |
| Miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito | |
| Miocardiopatia hipertrófica | |
| Miocardiopatias dilatadas genéticas | |
| Iatrogênica | |
| Cardiopatia congênita reparada cirurgicamente | |
| Dispositivos de assistência ventricular esquerda | |
| **SEM DOENÇA CARDÍACA ESTRUTURAL** | |

- Taquicardia ventricular idiopática
  - Taquicardias de via de saída dos ventrículos direito e esquerdo
  - Reentrada intrafascicular esquerda
  - Taquicardias de músculo papilar
- Mutações de canais iônicos/receptor de rianodina
  - Síndromes do QT longo
  - Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
  - Síndrome do QT curto
- Etiologia mista
  - Síndrome de Brugada
- Fibrilação ventricular idiopática

## Infarto agudo do miocárdio

A TV e a FV podem surgir minutos a horas após o início dos sintomas de IAM e a TV e a FV pré-hospitalares durante o IAM são responsáveis por uma grande proporção de mortes cardíacas súbitas fora do hospital (Capítulo 57). A incidência de FV peri-infarto diminuiu nas últimas duas décadas, talvez relacionada à ampla aplicação de revascularização do miocárdio precoce bem-sucedida (Capítulo 65) durante IAM.[2] Entre os pacientes com supradesnivelamento do segmento ST causado por IAM que agora chegam ao hospital, cerca de 3 a 4% desenvolvem TV, principalmente durante a fase aguda. A incidência de TV em pacientes com IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (Capítulo 63) é menor, cerca de 1%. O ritmo idioventricular acelerado (RIVA) é um ritmo ventricular automático mais rápido do que a frequência sinusal, mas geralmente inferior a 120 bpm. Pode ocorrer no IAM e é comumente observado imediatamente após a reperfusão coronariana; tipicamente a resolução é espontânea, sem causar instabilidade hemodinâmica.

# DIAGNÓSTICO

Nem toda taquicardia de complexo largo é TV (Figura 56.3). O diagnóstico é direto quando um eletrograma de feixe de His é registrado durante uma taquicardia de complexo largo no laboratório de eletrofisiologia cardíaca, mas o diagnóstico em um ECG padrão de 12 derivações pode ser desafiador (Tabela 59.2). O diagnóstico diferencial de uma taquicardia sustentada de complexo largo de frequência regular inclui qualquer tipo de taquicardia supraventricular (TSV) com condução aberrante (Capítulo 58),[3] taquicardias supraventricular com pré-excitação ventricular, reentrada de ramo (que é um tipo específico de TV) e TV miocárdica. O ambiente clínico e a anamnese do paciente (p. ex., história pregressa de IAM ou miocardiopatia) são importantes para fazer um diagnóstico acurado. A taquicardia de complexo largo de início recente em um indivíduo jovem e saudável sem cardiopatia estrutural é mais provavelmente TSV com aberrância ou TSV com pré-excitação, mas também pode ser TV idiopática.

**Tabela 59.2 Distinção entre taquicardia ventricular e taquicardia supraventricular com condução aberrante.**

| TAQUICARDIA VENTRICULAR | TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR |
|---|---|
| Dissociação AV | Mesma morfologia de QRS que o bloqueio de ramo preexistente em ritmo sinusal |
| aVR: R > S inicial ou R ou Q inicial > 40 ms | $V_1$: rsR’ |
| Ausência de ondas R em $V_1$ a $V_6$ | |
| $V_1$ a $V_6$: início de R a S > 100 ms em qualquer derivação | |
| Duração do QRS > 160 ms | |
| Onda R inicial em aVR | |

AV = atrioventricular.

A observação eletrocardiográfica mais confiável em favor de TV é evidência de dissociação AV (*i. e.*, ausência de qualquer relação entre a frequência atrial e ventricular, com a frequência ventricular mais rápida do que a atrial) (Figura 59.1C) ou uma taquicardia normal de complexo largo com os átrios fibrilantes. No entanto, a ausência de dissociação atrioventricular (AV) não exclui TV porque condução ventriculoatrial ocorre em cerca de 25% das TSV. Batimentos de fusão (que ocorrem quando um batimento sinusal ocasional é conduzido através do nó AV e atinge o sistema His-Purkinje ao mesmo tempo que a fonte de TV ativa o miocárdio, resultando, assim, em um batimento com morfologia que é o híbrido de um complexo QRS conduzido e de um complexo TV) (Figura 59.1C) também confirmam a dissociação AV, mas são observados apenas quando as frequências de TV são relativamente baixas. Outros achados que favorecem a TV incluem duração QRS maior que 160 ms, ou maior que 140 ms com um padrão BRD. Uma abordagem, com base na configuração QRS no ECG, usa a ausência do complexo RS em todas as derivações precordiais ou um intervalo de mais de 100 ms do início de R até o nadir da onda S como observações que favorecem fortemente a TV (Figura 59.4 e Figura 59.3A). A ausência de ondas R nos complexos QRS registrados em todas as seis derivações precordiais (Figura 59.3A), descrita como *concordância negativa*, sugere fortemente a TV, mas infelizmente não é um achado comum. Ondas R proeminentes observadas em todas as seis derivações de ECG precordial, denominadas *concordância positiva*, podem ser vistas na TSV com pré-excitação do ventrículo esquerdo, mas, por outro lado, também sugerem TV com um local de origem basal. Na ausência de pré-excitação, uma frequência lenta de aumento da voltagem durante os primeiros 40 a 60 ms do início do QRS sugere TV, assim como a presença de onda R inicial na derivação aVR. Uma taquicardia de complexo largo com morfologia QRS idêntica à do ritmo sinusal conduzido de forma aberrante, manifestando bloqueio de ramo (BR) em um ECG previamente registrado no mesmo paciente deve levantar suspeita de TV de reentrada de ramo se o ECG mostrar dissociação AV que exclua TSV 1:1 conduzida de forma aberrante.

Se não houver dissociação AV, o diagnóstico diferencial inclui TSV com condução aberrante, mas a rara condição de pré-excitação com uma via

acessória atriofascicular também deve ser considerada em um paciente com padrão de BRE e razão AV de 1:1. Uma taquicardia monomórfica de complexo largo com frequência irregular, manifestada por uma diferença de mais de 60 ms na duração do ciclo de um batimento para o próximo, é provável que seja fibrilação atrial (FA) ou *flutter* atrial, com bloqueio AV variável e condução aberrante ou com pré-excitação. É importante enfatizar que desequilíbrios eletrolíticos graves ou o uso de fármacos antiarrítmicos diminui a precisão preditiva de todas essas pistas diagnósticas.

A taquicardia polimórfica de complexo largo sustentada com alterações importantes batimento a batimento na morfologia QRS é sempre ventricular e termina espontaneamente ou se transforma em FV. *Torsade de pointes*, um tipo específico de TV polimórfica, deriva seu nome da "torção" ou rotação do eixo QRS à medida que a taquicardia progride. Ocorre na síndrome do QT longo genético ou adquirido e é frequentemente dependente da pausa – começando tipicamente quando um batimento prematuro cai na onda T prolongada do batimento após um longo intervalo RR (Figura 59.5). Finalmente, a TV bidirecional manifestando uma característica única de alternância do eixo batimento a batimento pode ocorrer com toxicidade digitálica ou na síndrome de TV polimórfica catecolaminérgica congênita.

Vários algoritmos diferentes baseados nas configurações dos complexos QRS têm alta sensibilidade, alta especificidade e acurácia preditiva aceitável para distinguir TV epicárdica de TV endocárdica (Tabela 59.3). Todos são baseados em critérios de ECG para determinar se a ativação inicial provavelmente começa em um local epicárdico. Nesse caso, o sistema His-Purkinje de condução rápida não está disponível imediatamente e o atraso de condução intramiocárdica produz um componente inicial indistinto do complexo QRS, frequentemente chamado de *onda pseudodelta*, que se manifesta como frequência lenta de aumento de voltagem antes de atingir a deflexão intrinsecoide (Figura 59.6). O reconhecimento precoce dos achados de ECG sugerindo uma origem epicárdica de TV é importante no planejamento e preparação de um paciente antes de um procedimento de ablação por cateter (Capítulo 60) porque a abordagem epicárdica requer uma técnica especial no laboratório de eletrofisiologia cardíaca.

O teste de eletrofisiologia cardíaca (Capítulo 56) pode ser indicado em pacientes com doença cardíaca orgânica e síncope recorrente, mas nos quais a anamnese, o exame físico, o ECG, o ecocardiograma e o monitoramento ambulatorial do ritmo cardíaco falham em esclarecer a causa, especialmente se o paciente tiver um histórico de IAM ou miocardiopatia: em ambos os casos ocorre aumento na probabilidade de que a TV possa ser a causa da síncope. Esse tipo de estudo também pode diagnosticar ou excluir doença avançada no sistema de condução. Outra indicação diagnóstica para um estudo de eletrofisiologia cardíaca é identificar o mecanismo subjacente a uma taquicardia de complexo largo documentada antes de considerar a terapia de ablação por cateter (Capítulo 60).

## Identificação da causa subjacente de arritmias ventriculares

Em pacientes com arritmia ventricular diagnosticada, a próxima etapa é realizar uma avaliação cuidadosa para excluir qualquer doença cardíaca estrutural subjacente. Essa avaliação deve incluir anamnese e exame físico abrangentes (Capítulo 45), eletrocardiografia, ecocardiografia (Capítulo 49) e teste de esforço (Capítulo 62). O histórico familiar pode fornecer pistas para a presença de miocardiopatia hereditária (Capítulo 54). A ressonância magnética cardíaca (Capítulo 50) é indicada em pacientes selecionados para excluir condições como sarcoidose e miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito ou para estratificação de risco na miocardiopatia hipertrófica.

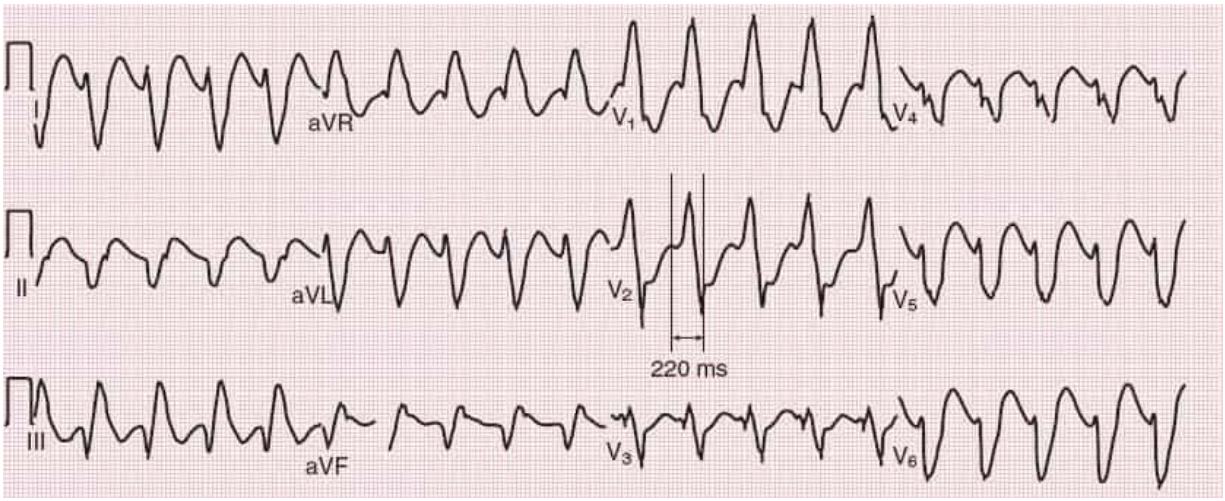


**FIGURA 59.4 Taquicardia ventricular monomórfica em paciente com miocardiopatia isquêmica crônica.** Na derivação $V_2$, a duração do início da onda R ao nadir da onda S é de 220 ms. Veja o texto para mais explicações.

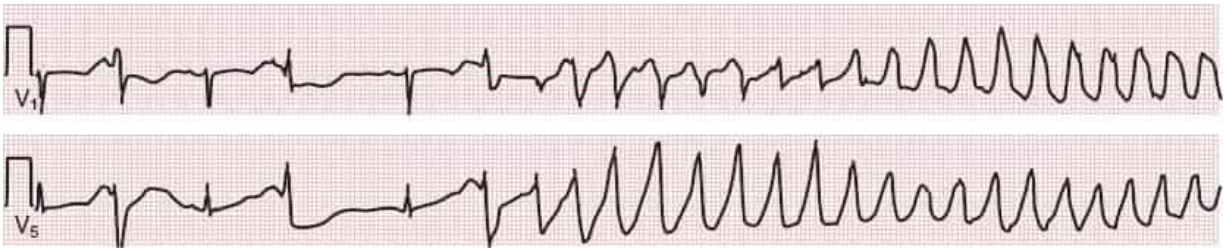


**FIGURA 59.5 *Torsade de pointes* (TdP) em um paciente com um intervalo QT acentuadamente prolongado.** Um batimento ventricular prematuro logo após o pico da onda T inicia a TdP. À medida que a taquicardia progride, a rotação ou "torção" do eixo QRS é claramente observada na derivação $V_1$, com a polaridade do sinal mudando gradualmente de negativa para positiva.

| Tabela 59.3 | Parâmetros eletrocardiográficos para ajudar a predizer uma origem epicárdica da taquicardia ventricular. |
|---|---|
| **PARÂMETRO** | **CRITÉRIO** |

| | |
|---|---|
| Onda pseudodelta | > 75 ms favorece o local epicárdico |
| Tempo de deflexão intrinsecoide | > 85 ms favorece o local epicárdico |
| Início de R ao nadir de S em derivações precordiais | > 120 ms favorece o local epicárdico |
| Duração do QRS | Epicárdica é mais longa |
| Ondas Q durante TV na derivação I | Favorece o local epicárdico |
| Ondas Q durante TV em II, III, aVF | Favorece o local endocárdico |
| Razão de amplitude aVR/aVL | Epicárdica é maior |

TV = taquicardia ventricular.

Apesar de uma avaliação abrangente, cerca de 10 a 15% dos pacientes terão CVP ou TV sem causa estrutural ou geneticamente identificável. A maioria das TV monomórficas idiopáticas estão em uma de duas categorias, distinguíveis pela morfologia do ECG. As TV que surgem na via de saída do ventrículo direito ou esquerdo tipicamente manifestam um eixo frontal dirigido inferiormente e marcadamente positivo nas derivações inferiores (e-Figura 59.2); a configuração do complexo QRS observada nas derivações precordiais direitas ($V_1$ e $V_2$) pode discriminar ainda mais os locais de origem como a via de saída do ventrículo esquerdo ou direito ou um dos seios de Valsalva. A TV com origem no seio de Valsalva direito se assemelha muito à TV com origem na via de saída do ventrículo direito. Na TV originada no seio esquerdo de Valsalva, a duração da onda R e a relação da amplitude das ondas R/S nas derivações $V_1$ e $V_2$ estão significativamente aumentadas em comparação com a TV da via de saída do ventrículo direito. Em comparação, a taquicardia ventricular esquerda idiopática resultante da reentrada intrafascicular geralmente mimetiza o BRD e o desvio do eixo para a esquerda, mas também pode haver desvio do eixo para a direita. Os

complexos QRS tipicamente não são muito largos porque a região envolvida é o tecido de His-Purkinje adjacente ao septo interventricular. O diagnóstico diferencial inclui TV idiopática surgindo em um dos músculos papilares do ventrículo esquerdo com complexos QRS semelhantes aos da reentrada intrafascicular (e-Figura 59.3). Quando qualquer um desses padrões típicos é observado em um paciente sem doença cardíaca estrutural, o médico deve suspeitar de TV idiopática. Por outro lado, a TV sustentada que não se enquadra em nenhuma dessas duas grandes categorias deve sempre levantar um alto índice de suspeita de que doença cardíaca orgânica pode estar presente.

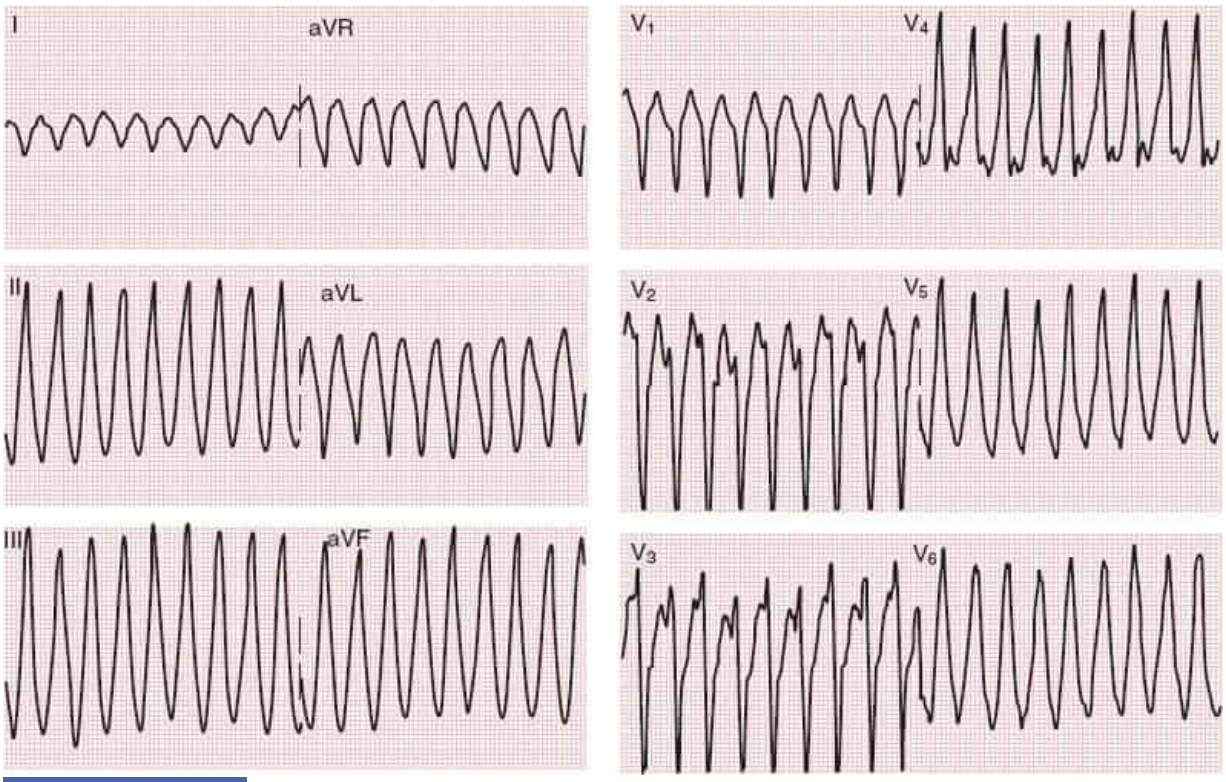


**E-FIGURA 59.2 Eletrocardiograma registrado durante taquicardia ventricular idiopática originada na via de saída do ventrículo direito e manifestando eixo frontal profundamente inferior e mimetismo de bloqueio de ramo esquerdo nas derivações precordiais.**

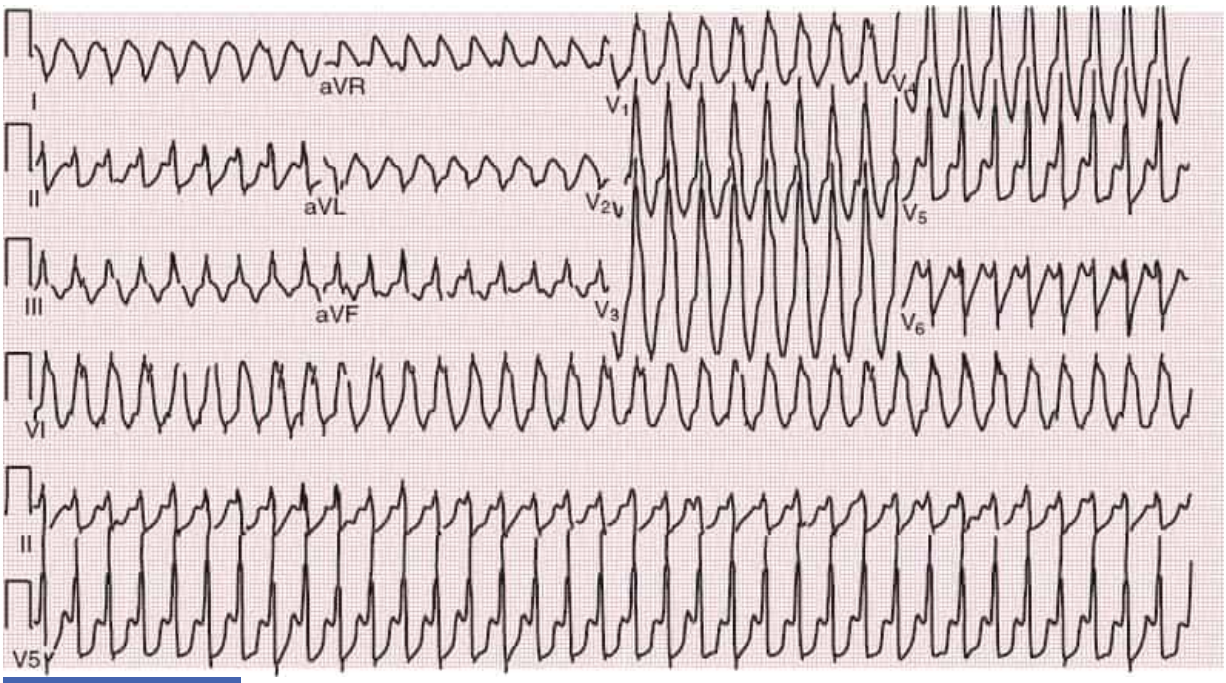


**E-FIGURA 59.3 Taquicardia ventricular (TV) com origem no músculo papilar anterolateral.** Observe o mimetismo do bloqueio de ramo direito do complexo QRS e o desvio do eixo para a direita, semelhante à configuração eletrocardiográfica de TV de reentrada interfascicular.

## Doença cardíaca isquêmica crônica e taquicardia ventricular pós-infarto do miocárdio

Em sobreviventes de IAM com supradesnivelamento do segmento ST (Capítulo 64), o risco de morte cardíaca súbita é 10 vezes maior durante o primeiro mês do que mais tarde durante a recuperação. A prevalência de TV sustentada por 6 semanas é de cerca de 1% e a TV pode ocorrer até 15 a 20 anos após o IAM, sem eventos intermediários. A TV comumente, mas nem sempre, reflete a função ventricular esquerda deficiente. O substrato eletrofisiológico é o tecido sobrevivente, mas eletrofisiologicamente anormal, inserido na zona infartada, o que cria as condições para a reentrada. As áreas que abrigam as vias subjacentes à reentrada podem ser identificadas por eletrogramas locais fracionados de baixa amplitude registrados no final da sístole do endocárdio durante o ritmo sinusal no laboratório de eletrofisiologia cardíaca. Até 16% das TV na doença isquêmica do coração são de origem epicárdica. O mesmo substrato patológico pode causar TV e FV polimórficas, que não dependem de um

intervalo QT longo e são diferentes das *torsade de pointes* observadas com anormalidades de repolarização.

## Miocardiopatia dilatada não isquêmica

A causa mais comum de TV monomórfica sustentada na miocardiopatia não isquêmica (Capítulo 54) também é a reentrada no miocárdio, mas difere da TV pós-infarto no contexto de doença cardíaca isquêmica crônica. O substrato patológico, como a fibrose, pode ser difícil de identificar. Os eletrogramas locais fracionados, anormais e de baixa voltagem tendem a estar localizados nas áreas ventricular esquerda basal, lateral e frequentemente perivalvar, o que pode se correlacionar com a localização da cicatriz intramiocárdica ou subepicárdica identificada pela ressonância magnética cardíaca. A proporção de TV monomórficas devido à reentrada de ramo é maior na miocardiopatia dilatada não isquêmica em comparação com a doença cardíaca isquêmica crônica e TV com um mecanismo focal em vez de reentrante raramente é observada. Além disso, a TV na miocardiopatia dilatada não isquêmica tem mais probabilidade de ter origem epicárdica – tão alta quanto 22 a 35% em muitas séries e chegando a 70% na doença de Chagas.

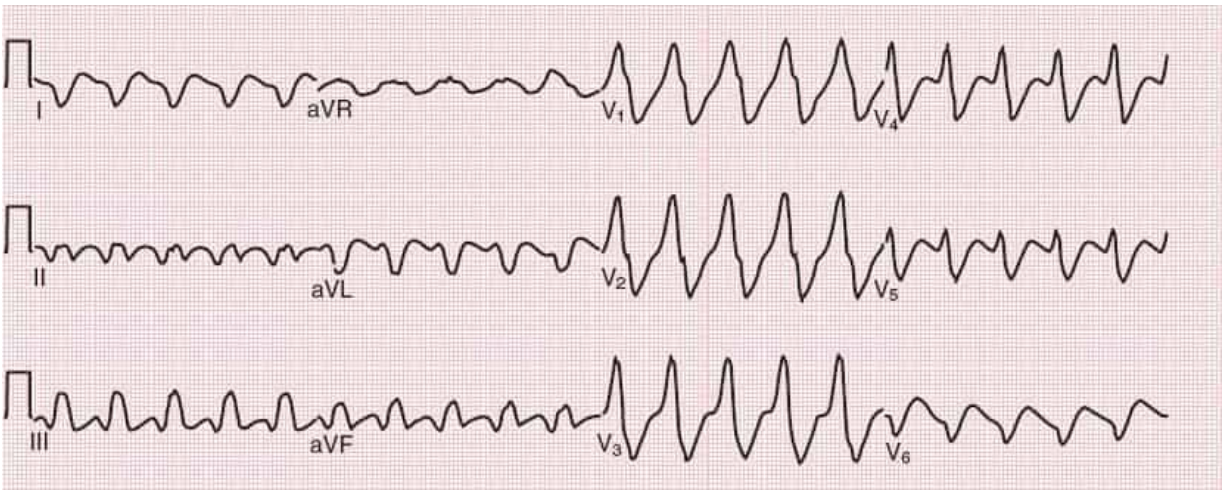


**FIGURA 59.6 Taquicardia ventricular epicárdica monomórfica em paciente com miocardiopatia dilatada não isquêmica.** A onda pseudodelta de polaridade positiva é proeminente nas derivações precordiais direitas e a onda pseudodelta de polaridade negativa é proeminente nas derivações do membro inferior.

## Miocardiopatia de reversão rápida

Os pacientes com miocardiopatia induzida por estresse (*takotsubo*) (Capítulo 54) se recuperam ao longo de vários dias a semanas e os pacientes com miocardite viral também podem se recuperar. Apesar da recuperação da função sistólica ventricular, os dados observacionais sugerem que certos subgrupos com histórico de miocardite têm maior incidência de TV e mortalidade subsequentes do que os controles saudáveis durante o acompanhamento a longo prazo.[4]

## Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca por qualquer causa subjacente (Capítulo 52) é altamente vulnerável a arritmias ventriculares. A proporção de morte arrítmica súbita depende da classe da insuficiência cardíaca e pode ser tão alta quanto 60% na insuficiência cardíaca de classes II a III, enquanto a proporção de mortes devido à insuficiência cardíaca avançada, em vez de arritmia ventricular súbita, é maior em pacientes com insuficiência cardíaca classe IV. A TV de reentrada é comum, especialmente em pacientes cuja

insuficiência cardíaca é decorrente de doença cardíaca isquêmica avançada, mas a atividade desencadeada resultante de distúrbios da homeostase do cálcio também pode desempenhar um papel importante. Além disso, fatores hormonais, anormalidades eletrolíticas e mudanças na atividade do sistema nervoso autônomo também aumentam a vulnerabilidade do coração com insuficiência às arritmias ventriculares.

## Doença inflamatória e infiltrativa

Entre os pacientes com sarcoidose (Capítulo 89), cerca de 40 a 50% têm envolvimento cardíaco, que pode se manifestar primeiro como bloqueio AV progressivo, TV ou ambos. Embora a verdadeira prevalência de TV na sarcoidose não seja conhecida, nos pacientes selecionados que receberam desfibriladores cardíacos implantáveis (CDI) para sarcoidose cardíaca diagnosticada por biopsia endomiocárdica, ressonância magnética cardíaca ou tomografia por emissão de pósitrons, cerca de 15% por ano têm descargas apropriadas do CDI para TV sustentada. Pacientes com outras doenças cardíacas infiltrativas, como amiloidose (Capítulo 179), doença de Fabry (Capítulo 197) e hemocromatose (Capítulo 201), também apresentam risco elevado de TV e arritmias ventriculares com risco à vida.

## Doença cardíaca congênita em adultos

A TV pode ocorrer no contexto de qualquer cardiopatia congênita adulta com uma cicatriz ou remendo cirúrgico ventricular, como é visto após o reparo da tetralogia de Fallot, ou um fechamento de defeito do septo ventricular ou um ventrículo sistêmico falho (Capítulo 61). Em pacientes com tetralogia de Fallot reparada cirurgicamente, a via de saída do ventrículo direito, com sua cicatriz e material artificial, serve como um ambiente ideal para a reentrada e para a TV. Nesses pacientes, a prevalência de TV é de cerca de 5 a 10% e cerca de 2% apresentam morte cardíaca súbita.

## Miocardiopatias herdadas geneticamente

A miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54) é responsável por mais de um terço das mortes cardíacas súbitas em pacientes com menos de 25 anos

(Capítulo 57) e a mortalidade em pacientes jovens com miocardiopatia hipertrófica é quase exclusivamente devida à TV e à FV. Nem o teste genético nem um estudo de eletrofisiologia cardíaca podem identificar definitivamente os pacientes com alto risco de TV e FV e o risco é determinado com base em achados como histórico de síncope, TV não sustentada documentada, especialmente em um paciente jovem, um acentuado espessamento (> 3 cm) do septo interventricular e diminuição paradoxal da pressão arterial durante o exercício. Estudos recentes sugerem que a extensão do realce tardio do gadolínio na ressonância magnética cardíaca possa ser um preditor confiável de arritmias ventriculares graves em pacientes com miocardiopatia hipertrófica.[5]

A miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito é uma miocardiopatia congênita (Capítulo 54),[6] geralmente com herança autossômica dominante. O infiltrado fibrogorduroso do miocárdio ventricular direito, que também pode envolver o septo interventricular e o ventrículo esquerdo, resulta em alteração histológica progressiva e anormalidades eletrofisiológicas importantes, que podem se manifestar no ECG de superfície como uma onda épsilon (Figura 59.7). As características de condução marcadamente alteradas conduzem à reentrada. A incidência de TV na miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito está relacionada à gravidade das alterações miocárdicas histopatológicas e varia de 25 a 100%, dependendo da penetrância e da expressividade da doença. A TV é, tipicamente, iniciada por exercício e imita o BRE nas derivações de ECG precordiais. No entanto, ao contrário da TV idiopática da via de saída do ventrículo direito, o eixo frontal nem sempre pode ser direcionado para baixo e existem vários locais de origem endocárdica e epicárdica em cerca de 60% dos casos. Exercícios vigorosos podem acelerar a progressão da miocardiopatia.

## “Canalopatias” herdadas geneticamente

Várias síndromes geneticamente adquiridas, incluindo as síndromes do intervalo QT longo, síndrome de Brugada e TV polimórfica catecolaminérgica, aumentam o risco de morte cardíaca súbita devido a taquiarritmias ventriculares. Apesar da notável heterogeneidade genética da síndrome do QT longo, a maioria dos casos de LQT1, LQT2 e LQT3

resultam de mutações nos genes que codificam para um dos canais de potássio ou de sódio.[7] As outras mutações genéticas são extremamente raras. A TV da síndrome do QT longo é *torsade de pointes* e tanto a bradicardia quanto as pausas aumentam sua probabilidade em pacientes predispostos. A incidência de *torsade de pointes* é influenciada por vários fatores, incluindo idade, sexo, mutação genética específica e magnitude do prolongamento QT (Figura 59.8A).

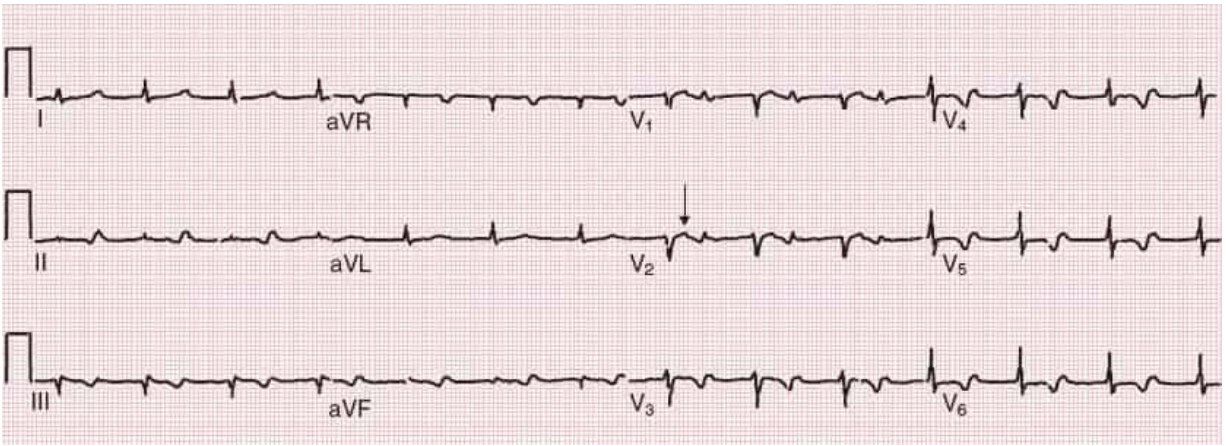


**FIGURA 59.7 Este eletrocardiograma foi registrado em um paciente com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau acentuado e taquicardia ventricular recorrente.** As ondas épsilon, marcadas pela *seta*, são visíveis nas derivações precordiais direitas.

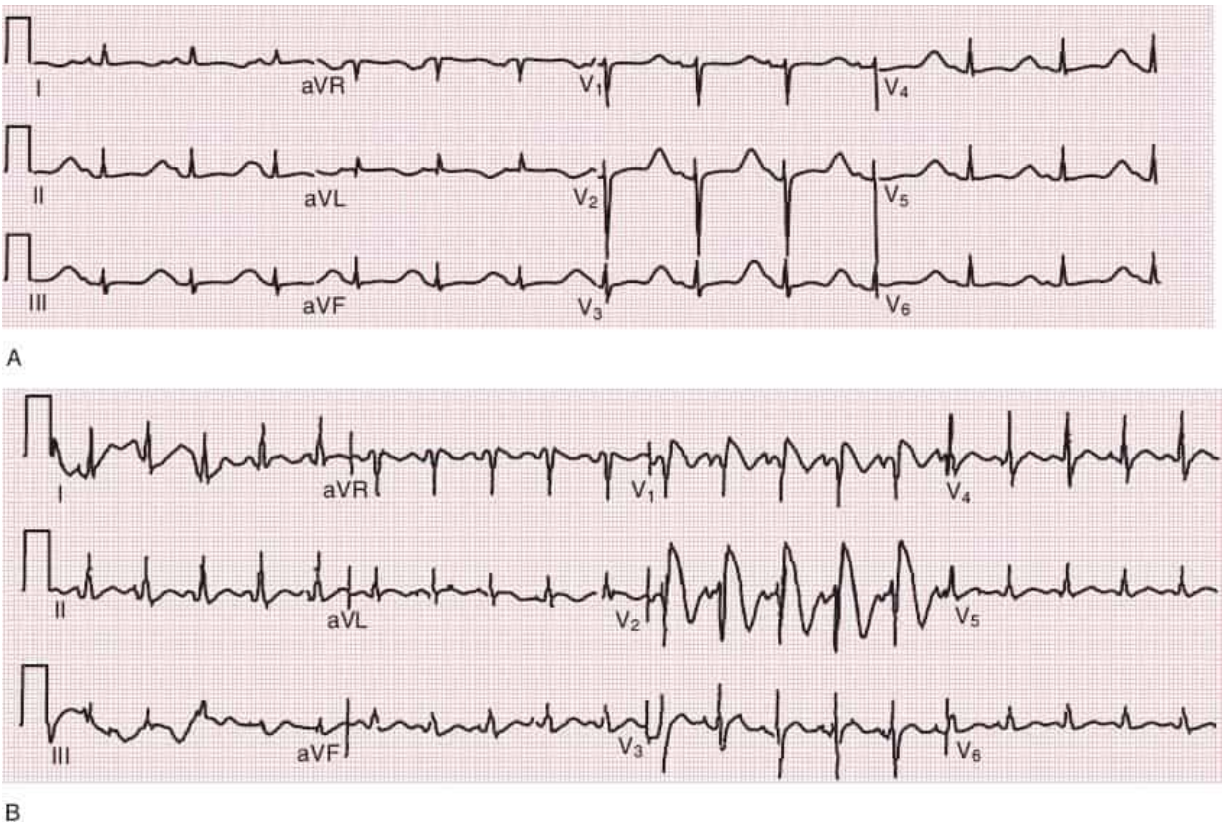


**FIGURA 59.8** **A.** Eletrocardiograma mostrando um intervalo QT de 640 ms em mulher com síndrome QT1, com a porção terminal da onda Q fundindo-se com a onda P. **B.** Eletrocardiograma de um homem com síndrome de Brugada, mostrando o típico supradesnivelamento "convexo" na derivação $V_1$.

A característica eletrocardiográfica da síndrome de Brugada, que também predispõe a taquiarritmias ventriculares e morte cardíaca súbita, é o supradesnivelamento convexo do segmento ST nas derivações precordiais direitas (Figura 59.8B). Em alguns casos, esse padrão não é encontrado, exceto quando o paciente está febril. A herança é autossômica dominante, mas a genética é complexa. Uma variante patogênica do gene *SCN5A* é encontrada em 20% dos casos. A TV polimórfica catecolaminérgica é uma doença genética rara resultante da homeostase anormal do cálcio. É caracterizada por taquicardia de complexo largo induzida por exercício, manifestando eixos de ECG alternados de um batimento para o outro. Essa condição também predispõe o paciente à FV induzida pelo exercício. Além

disso, um haplótipo cromossômico que causa superexpressão da proteína 6 semelhante à dipeptidil peptidase foi descrito em um tipo de FV idiopática familiar, um subconjunto raro, mas desafiador, de síndromes de arritmia hereditária que causam morte cardíaca súbita.

## Taquicardia ventricular iatrogênica e fibrilação ventricular

Medicamentos que prolongam o intervalo QT, incluindo medicamentos antiarrítmicos de classe III (consulte www.torsades.org), podem precipitar *torsade de pointes* e FV em indivíduos geneticamente predispostos, mesmo se o intervalo QTc basal for normal ou limítrofe. Os medicamentos antiarrítmicos da classe IC podem causar TV potencialmente fatal em pacientes com cardiopatia isquêmica ou qualquer outra cardiopatia orgânica e em pacientes com síndrome de Brugada. Fibrose ventricular devido a aneurismectomia, reparo de tetralogia de Fallot, reparo de defeito do septo interventricular, ablação do septo interventricular com álcool para aliviar a obstrução da via de saída dinâmica na miocardiopatia hipertrófica ou implantação de um dispositivo de assistência ventricular esquerdo pode criar um substrato para reentrada e TV.

# TRATAMENTO

## Manejo agudo de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular

O manejo da TV e FV hemodinamicamente instáveis deve estar de acordo com as diretrizes para suporte avançado de vida em cardiologia (Capítulo 57), com ênfase na desfibrilação. Para pacientes com TV sustentada que apresentam hipotensão modesta e estado mental normal, a terapia com fármacos intravenosos com lidocaína (administrada em *bolus* de 50 mg), procainamida (10 mg/kg em 20 minutos) ou amiodarona (150 mg infundidos por via IV em 10 minutos) pode ser tentada. A lidocaína efetivamente interrompe a TV, que sempre ocorre em

alta frequência, mas não para prevenir recorrências, exceto no contexto de isquemia aguda. Em um estudo randomizado, a procainamida foi superior à amiodarona por encerrar prontamente a taquicardia de complexo largo com menos efeitos adversos.[A1] Em comparação, a amiodarona é mais efetiva em frequências cardíacas mais lentas e, portanto, é melhor para prevenir TV recorrente após o ritmo sinusal ser restaurado. A terapia intravenosa com bloqueadores dos canais de cálcio não deve ser administrada, a menos que o mecanismo seja conhecido com certeza como taquicardia ventricular esquerda idiopática sensível ao verapamil.

Os fatores mais importantes na prevenção da recorrência precoce são a identificação imediata e a reversão de quaisquer causas precipitantes. Os exemplos incluem hipopotassemia e outros desequilíbrios eletrolíticos, baixa saturação de oxigênio, agentes β-agonistas intravenosos ou milrinona, insuficiência cardíaca aguda (Capítulo 53) ou isquemia miocárdica (Capítulos 63 e 64). A insuficiência cardíaca deve ser tratada rigorosamente (Capítulo 53) e deve-se suspeitar de isquemia miocárdica residual se a FV for recorrente. A viabilidade da revascularização do miocárdio (Capítulo 65) deve ser avaliada, mas mesmo assim as recorrências são comuns.

## Tratamento de “tempestade elétrica”

*Tempestade elétrica* é um termo usado para descrever TV ou FV frequentemente recorrente, exigindo desfibrilações repetidas. A tempestade elétrica raramente ocorre na miocardiopatia não isquêmica ou em arritmias ventriculares adquiridas geneticamente. Quando essa condição é encontrada na fase inicial do IAM, o alívio da isquemia é de suma importância. Se a tempestade elétrica continuar mesmo após a reperfusão coronariana, a inserção de um balão intra-aórtico e o uso de terapia com betabloqueador intravenoso, de preferência com um medicamento de meia-vida curta (p. ex., esmolol 50 a 300 μg/kg por minuto por infusão intravenosa), deve ser considerada.

Lidocaína intravenosa (2 a 4 mg por minuto) ou amiodarona intravenosa (0,5 a 1,0 mg por minuto) também podem ser usadas se esmolol for ineficaz. A ablação por cateter, se possível, pode reduzir a taxa de recorrência e potencialmente melhorar a sobrevida.8 Quando a ablação por cateter não é bem-sucedida, a desnervação renal pode ser efetiva.[8b]

## Tratamento de contrações ventriculares prematuras (CVP) e taquicardia ventricular idiopática

Na ausência de doença cardíaca estrutural, não há evidência convincente de que a atividade ectópica ventricular influencie a sobrevida, embora existam casos muito raros, anedóticos, relatados em que CVP desencadeiam FV. Portanto, as CVP não precisam de tratamento em pacientes assintomáticos.[8c] Se a ectopia ventricular resultar em sintomas que diminuem substancialmente a qualidade de vida, um betabloqueador cardiosseletivo (p. ex., metoprolol 50 mg, 2 vezes/dia ou atenolol 50 mg, 1 vez/dia) é uma terapia de primeira escolha segura, mas não muito eficaz para diminuir a frequência das CVP. Pacientes com CVP têm maior probabilidade a longo prazo de desenvolver insuficiência cardíaca[9] e CVP frequentes e TV não sustentada podem atingir um nível crítico, que resulta em diminuição da função ventricular sistólica. Esses pacientes devem ser tratados agressivamente, incluindo mapeamento de cateter e ablação (Capítulo 60), para evitar uma potencial miocardiopatia avançada sem os efeitos adversos dos medicamentos antiarrítmicos.

Em pacientes com doença cardíaca orgânica avançada, CVP frequentes e TV não sustentada pressagiam um prognóstico ruim, mas não há evidências de que a supressão da atividade ectópica ventricular com medicamentos antiarrítmicos reduza esse risco. Na verdade, a supressão de CVP com fármacos antiarrítmicos da classe IC em pacientes com IAM prévio aumenta a mortalidade.

Embora a parada cardíaca resultante da transformação de TV idiopática em FV seja extremamente rara, a TV sustentada a uma frequência superior a 200 bpm comumente causa sintomas

cardiopulmonares e pode causar síncope (Capítulo 56), mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural. As TV idiopáticas com origem na via de saída podem responder à terapia com betabloqueadores (p. ex., metoprolol 50 mg a cada 12 horas ou atenolol 50 mg/dia) e algumas podem responder a uma prova empírica de bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem de liberação lenta 120 a 240 mg/dia ou verapamil de liberação lenta 120 a 240 mg/dia). No entanto, as taxas de sucesso são baixas, variando de 25 a 50%. A chamada taquicardia ventricular esquerda idiopática resultante da reentrada fascicular esquerda frequentemente responde ao verapamil (p. ex., liberação lenta de 180 a 360 mg/dia), mas a TV do músculo papilar pode não responder.

A terapia de ablação por cateter (Capítulo 60) pode ser curativa para TV idiopáticas e deve ser considerada como uma alternativa preferida à terapia com fármacos antiarrítmicos a longo prazo. A via de saída do ventrículo esquerdo ou a continuidade aortomitral devem ser consideradas como possíveis locais de origem se o mapeamento cuidadoso do cateter na via de saída do ventrículo direito não fornecer um alvo adequado. Quando a origem é em um dos seios de Valsalva, um sinal pré-sistólico inicial distinto pode frequentemente ser registrado durante a TV no laboratório de eletrofisiologia cardíaca. A taxa de sucesso a longo prazo da ablação por cateter para esses locais focais pode ser próxima a 90%. Pacientes com reentrada interfascicular ventricular esquerda idiopática e aqueles com taquicardia do músculo papilar podem ser curados com terapia de ablação por cateter.

Em comparação com o prognóstico relativamente benigno da TV sustentada idiopática, a FV idiopática é responsável por 5 a 10% de todos os casos de morte cardíaca súbita (Capítulo 57). O tratamento apropriado para sobreviventes de FV idiopática não é diferente do que para qualquer outro sobrevivente de FV (*i. e.*, terapia com CDI), mas alguns pacientes podem ter achados em testes eletrofisiológicos que são passíveis de ablação por cateter

– o que pode diminuir o risco de recorrência, mas ainda não elimina a necessidade de proteção com uso de CDI.

## Terapia para taquicardia ventricular e fibrilação ventricular na doença cardíaca estrutural

### Desfibrilador cardíaco implantável e medicamentos antiarrítmicos

TV ou FV sustentadas em pacientes com doença cardíaca orgânica são indicação primária para terapia com CDI.[10,11, A2,A3] Dados recentes sugerem que um CDI subcutâneo é tão seguro e efetivo quanto um CDI transvenoso em pacientes sem indicação para colocação de marcapasso.[A3b]

Após um IAM, um CDI implantado como terapia de prevenção primária reduz a taxa de mortalidade em pacientes que sobreviveram mais de 40 dias e têm fração de ejeção ventricular esquerda de 30% ou menos. Para pacientes com insuficiência cardíaca da classe II ou III, independentemente da etiologia de sua cardiopatia orgânica, e que tenham fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 35%, um CDI também reduz significativamente a morte cardíaca súbita, embora possa não prolongar a vida em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica devido ao alto índice de mortalidade por outras causas.[A4] Em comparação, os CDI não reduzem a mortalidade quando rotineiramente implantados logo após o IAM ou em pacientes após revascularização recente do miocárdio.

Em pacientes com cardiopatia isquêmica e fração de ejeção cronicamente deprimida inferior a 30%, a colocação de um CDI reduz a taxa de mortalidade em 20%, de 36 para 29%, nos 5 anos subsequentes. Em comparação, a amiodarona (Tabela 58.5) reduz o risco de morte arrítmica súbita, mas não melhora a sobrevida.

Nenhum ensaio randomizado comparou a terapia com fármacos antiarrítmicos com placebo para a prevenção secundária de TV recorrente em pacientes com doença cardíaca

orgânica. Como resultado, os fármacos antiarrítmicos atualmente servem como tratamentos paliativos para modificar a evolução da TV, em vez de como terapia definitiva. Em pacientes com CDI, a amiodarona (100 a 400 mg/dia) tem mais sucesso do que betabloqueadores ou sotalol para terapia paliativa de TV.[A5]

Em pacientes clinicamente instáveis devido à TV incessante apesar de um CDI, os fatores precipitantes reversíveis devem ser pesquisados e, se presentes, corrigidos imediatamente. Betabloqueadores intravenosos (p. ex., esmolol 50 a 300 µg/kg por minuto) e amiodarona (0,5 a 1,0 mg por minuto) constituem a terapia de primeira linha. A lidocaína intravenosa (p. ex., 2 a 4 mg por minuto) pode ser adicionada, especialmente se houver isquemia miocárdica, e a ablação por cateter pode ser considerada.

**Ablação por cateter**

A ablação por cateter pode reduzir significativamente a frequência de TV recorrente e descarga de CDI em pacientes com arritmias ventriculares e IAM prévio.[12,12b] A ablação por cateter é mais bem-sucedida quando a TV clínica pode ser reproduzida no laboratório de eletrofisiologia cardíaca e tolerada por um período longo o suficiente para permitir o mapeamento detalhado do cateter. Por exemplo, os pacientes submetidos à ablação por cateter para TV relacionada à cicatriz podem atingir 1 ano de liberdade de TV em 70 a 75% dos casos, com taxas de sucesso ligeiramente menores em pacientes com insuficiência cardíaca.[13] No entanto, ablação por cateter preventiva antes de CDI não é melhor que a opção de fazer a ablação como terapia suplementar.[A5b]

## *Torsade de pointes*

A primeira linha de terapia para *torsade de pointes* em pacientes com síndrome do QT longo é a terapia com betabloqueadores (p. ex., metoprolol 50 a 100 mg/dia, atenolol 50 mg/dia ou nadolol 40 mg/dia e titulados conforme a tolerância), mas seu sucesso é influenciado pelo sexo e pela magnitude do prolongamento do QT, bem como pelo genótipo específico. Em um quadro agudo com

*torsade de pointes* frequentemente recorrentes, o sulfato de magnésio (1 a 2 g de infusão intravenosa durante 10 a 30 minutos) pode ser eficaz. Um CDI é recomendado para pacientes que apresentam parada cardíaca abortada e aqueles que desenvolvem síncope recorrente ou *torsade de pointes* documentadas durante a terapia com betabloqueador. A denervação simpática cardíaca esquerda pode resultar em uma redução substancial na incidência de *torsade de pointes* e síncope em pacientes de alto risco que experimentam tempestades de arritmia ventricular.

Os betabloqueadores (Tabela 58.5) também são os medicamentos de escolha para a TV polimórfica catecolaminérgica e a terapia com CDI é recomendada para pacientes com síncope recorrente ou TV documentada durante terapia com betabloqueadores. A flecainida oral (Tabela 58.5) pode ser um adjuvante efetivo em tais pacientes.

## Tratamento de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular geneticamente adquiridas

A maioria das TV observadas em pacientes com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito pode ser induzida com reprodutibilidade por estimulação cardíaca programada e são passíveis de ablação por cateter. Quase metade dessas TV tem um local de origem epicárdico e o mapeamento e ablação por cateteres endocárdico e epicárdico simultâneos podem ser o método de tratamento mais eficaz. No entanto, a ablação por cateter não substitui a terapia de CDI concomitante. Em pacientes com miocardiopatia hipertrófica, a terapia com CDI é rotineiramente recomendada em pacientes de alto risco (Capítulo 54) e a amiodarona às vezes pode ser útil.

Para a síndrome de Brugada, a ablação por cateter do substrato eletrofisiologicamente anormal no epicárdio da via de saída do ventrículo direito consegue promover o desaparecimento o supradesnivelamento patognomônico de ST no ECG. Quinidina (600 a 900 mg/dia em três ou quatro doses divididas) é a único

fármaco antiarrítmico que parece ser útil para tratar esta síndrome, mas ainda não foi comprovado se a ablação por cateter ou quinidina será um substituto para um CDI em pacientes de alto risco, que apresentam padrão de Brugada não provocado em seu ECG de repouso e têm história pregressa de síncope.

### Taquicardia ventricular iatrogênica

Para a TV monomórfica sustentada em pacientes com cardiopatia congênita reparada cirurgicamente, o mapeamento por cateter e a ablação são recomendados. As técnicas são semelhantes às usadas para ablação por cateter de TV isquêmica. Embora a TV e a FV sustentadas durante a terapia com dispositivo de assistência ventricular esquerda sejam geralmente bem toleradas de forma aguda, a TV ou a FV intratáveis recorrentes podem resultar em insuficiência cardíaca direita e em choques frequentes do CDI, ambos podendo acarretar morbidade significativa. A terapia com amiodarona (200 a 400 mg/dia) e betabloqueador (p. ex., metoprolol 100 a 200 mg/dia) é efetiva em pelo menos interromper a TV e a terapia de ablação por cateter tem sido tentada ocasionalmente na TV refratária com sucesso modesto.

## PROGNÓSTICO

Não foi demonstrado que a TV ou a FV nos primeiros minutos ou horas após um IAM afete o prognóstico a longo prazo em pacientes que sobrevivem à alta hospitalar. A TV monomórfica sustentada ocorrendo após a fase hiperaguda, mas nos dias seguintes a um IAM de parede anterior, pressagia um prognóstico ruim, com aumento de cerca de sete vezes da taxa de mortalidade subsequente, porque geralmente ocorre após a necrose de um volume significativo de miocárdio.

A evolução natural moderna da TV e da FV não tratadas talvez possa ser mais bem avaliada a partir de estudos prospectivos de pacientes recebendo terapia com CDI. Entre os pacientes com TV sustentada documentada, a terapia apropriada com CDI para TV ou FV ocorre em cerca de 70% dos pacientes em 2 anos e 85% dos pacientes em 3 anos. Para

pacientes que sobreviveram a uma parada cardíaca, a frequência é de cerca de 70% em 3 anos. Esses números ressaltam a alta frequência de recorrência de TV e FV em pacientes com cardiopatia orgânica apresentando arritmias ventriculares sustentadas.

O prognóstico de pacientes com CVP ou TV não sustentada é menos bem conhecido, mas é criticamente dependente da cardiopatia subjacente. Nenhum estudo até o momento demonstrou benefício em termos de sobrevida do tratamento de extrassístoles ventriculares ou TV não sustentada em pacientes sem cardiopatia orgânica subjacente e que não desenvolvem miocardiopatia como resultado de sua atividade ectópica ventricular. Em pacientes de alto risco com cardiopatia isquêmica, fração de ejeção inferior a 40% e TV sustentada eletricamente induzida, a taxa de parada cardíaca ou morte por arritmia ventricular é superior a 30% em 2 anos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Ortiz M, Martin A, Arribas F, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;38:1329-1335.

A2. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-111.

A3. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-236.

A3b. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2020;383:526-536.

A4. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.

A5. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD008093.

A5b. Willems S, Tilz RR, Steven D, et al. Preventive or deferred ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable defibrillator (BERLIN VT): a multicenter randomized trial. *Circulation*. 2020;141:1057-1067.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2134-2145.
2. Kosmidou I, Embacher M, McAndrew T, et al. Early ventricular tachycardia or fibrillation in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention and impact on mortality and stent thrombosis (from the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial). *Am J Cardiol*. 2017;120:1755-1760.
3. Michowitz Y, Tovia-Brodie O, Heusler I, et al. Differentiating the QRS morphology of posterior fascicular ventricular tachycardia from right bundle branch block and left anterior hemiblock aberrancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:1-11.
4. Te ALD, Wu TC, Lin YJ, et al. Increased risk of ventricular tachycardia and cardiovascular death in patients with myocarditis during the long-term follow-up: a national representative cohort from the national health insurance research database. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-17.
5. Maron BJ, Maron MS. LGE means better selection of HCM patients for primary prevention implantable defibrillators.

*JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1403-1406.

6. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2540-2550.
7. Crotti L, Kotta MC. The role of genetics in primary ventricular fibrillation, inherited channelopathies and cardiomyopathies. *Int J Cardiol*. 2017;237:45-48.
8. Vergara P, Tung R, Vaseghi M, et al. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm*. 2018;15:48-55.

8b. Hawson J, Harmer JA, Cowan M, et al. Renal denervation for the management of refractory ventricular arrhythmias: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:100-108.

8c. Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation*. 2020;141:1404-1418.

9. Agarwal V, Vittinghoff E, Whitman IR, et al. Relation between ventricular premature complexes and incident heart failure. *Am J Cardiol*. 2017;119:1238-1242.
10. Bennett M, Parkash R, Nery P, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society 2016 implantable cardioverter-defibrillator guidelines. *Can J Cardiol*. 2017;33: 174-188.
11. Kusumoto FM, Bailey KR, Chaouki AS, et al. Systematic review for the 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1653-1676.

12. Pathak RK, Ariyarathna N, Garcia FC, et al. Catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias. *Heart Lung Circ*. 2019;28:102-109.

12b. Shivkumar K. Catheter ablation of ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 2019;380: 1555-1564.

13. Wolf M, Sacher F, Cochet H, et al. Long-term outcome of substrate modification in ablation of post-myocardial infarction ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:1-14.

60

# CIRURGIA E PROCEDIMENTOS INTERVENCIONISTAS ELETROFISIOLÓGICOS

PETER A. SANTUCCI E DAVID J. WILBER

## CARDIOVERSÃO E DESFIBRILAÇÃO TRANSTORÁCICAS

A desfibrilação transtorácica, na qual é aplicada rapidamente uma carga elétrica armazenada ao coração por meio de dois eletrodos superficiais do tipo pá ou adesivo, é usada de modo emergencial no caso de taquicardias potencialmente fatais (Capítulo 57). A cardioversão, que se refere à administração de choque sincronizado com o complexo QRS, é recomendada a pacientes com arritmias supraventriculares (Capítulo 58) ou taquicardia ventricular (TV) (Capítulo 59) porque um choque elétrico não sincronizado coincidente com o período vulnerável da onda T pode precipitar uma fibrilação ventricular (FV). O choque resultante extingue as arritmias reentrantes despolarizando simultaneamente grandes porções dos átrios e/ou ventrículos. A desfibrilação é usada para ritmos desorganizados nos quais a sincronização com o complexo QRS não seja apropriada, como FV ou TV polimórfica rápida. Nessas situações emergenciais, as tentativas de sincronizar atrasam a aplicação do choque.

O sucesso da cardioversão ou da desfibrilação é afetado pela forma de onda de choque e pela força do choque. Os choques bifásicos são recomendados porque são significativamente mais efetivos do que os choques monofásicos com energias equivalentes. As energias de choque variam por indicação e entre as unidades desfibriladoras, mas geralmente são de 50 a 360 J. Outras variáveis dependentes da técnica que maximizam

a energia fornecida ao coração incluem aumento da pressão da pá, aplicação do choque durante a expiração e choques repetitivos. Os fatores relacionados ao paciente que diminuem a probabilidade de cardioversão e desfibrilação bem-sucedidas incluem distúrbios metabólicos, maior duração da arritmia, cardiomegalia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tórax em tonel ou barril e peso corporal elevado. A cardioversão eletiva é realizada com o paciente em jejum, geralmente sob a ação de um agente anestésico de curta ação.

### Precauções e complicações

A cardioversão de fibrilação atrial (FA) e de *flutter* atrial (Capítulo 58) pode ser complicada por tromboembolismo, mas esse risco pode ser minimizado pela exclusão de um trombo atrial em um ecocardiograma transesofágico ou por anticoagulação terapêutica por 3 semanas antes da cardioversão eletiva. Os anticoagulantes orais mais novos são pelo menos tão seguros e efetivos quanto a varfarina para esse propósito (Capítulos 58 e 76).[A1,A2] Todos os pacientes devem ser anticoagulados por 1 mês após a cardioversão se a FA ou *flutter* atrial persistir por mais de 48 h.

FV ocorre raramente, mesmo quando os choques são sincronizados com o complexo QRS. O risco aumenta com distúrbios eletrolíticos e intoxicação digitálica; portanto, a cardioversão eletiva deve ser adiada nesses pacientes. Embora os pacientes possam desenvolver elevações leves dos níveis séricos de troponina após a cardioversão, às vezes com supradesnivelamento transitório do segmento ST, a disfunção miocárdica clínica é rara. Bradicardia ou assistolia pós-choque exige, ocasionalmente, administração de atropina (0,5 a 2 mg por via intravenosa [IV]) ou estimulação transcutânea de emergência. Se um paciente tiver um marca-passo ou um cardiodesfibrilador implantável (CDI), os eletrodos de choque devem ser colocados o mais longe possível do gerador e tanto o gerador quanto o limiar de estimulação devem ser verificados após o procedimento.

## DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS CARDÍACOS IMPLANTÁVEIS

Dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis são a base do manejo moderno das arritmias. Os gravadores de alça implantáveis podem detectar arritmias paroxísticas infrequentes (Capítulo 56). Os marca-passos são implantados para eliminar a bradicardia e os CDI oferecem proteção extremamente efetiva para taquiarritmias ventriculares com risco à vida (Capítulo 59). Além disso, a ressincronização cardíaca tornou-se uma ferramenta essencial para o manejo da insuficiência cardíaca (Capítulo 53) e está disponível em dispositivos que também incluem marca-passos e CDI.

Os dispositivos modernos são altamente programáveis e fornecem inúmeras informações diagnósticas que o médico pode usar para diagnosticar anomalias e personalizar a terapia. Muitas vezes, os dados podem ser transmitidos diretamente de casa para o médico assistente.

Uma questão cada vez mais importante é o uso de ressonância magnética (RM) em pacientes com um dispositivo cardíaco implantado. Historicamente, esses dispositivos eram considerados uma contraindicação para a RM, mas muitos agora são projetados para serem classificados como "compatível com RM" e os pacientes com esse dispositivo podem ser submetidos à RM com segurança com o manejo adequado do dispositivo. Mesmo muitos pacientes com dispositivos incompatíveis com RM mais modernos podem fazer esses exames quando existem indicações torácicas e não torácicas, desde que os pacientes sejam devidamente examinados e que seus dispositivos sejam reprogramados de acordo com os protocolos padrão.[1,2, A3]

## Estimulação temporária

A estimulação temporária é usada em pacientes que podem não necessitar de estimulação a longo prazo, bem como em emergências, como parada cardíaca assistólica (Capítulo 57). A estimulação transcutânea com eletrodos aplicados na parede torácica pode ser a opção mais rápida e pode salvar vidas, mas é desconfortável e deve ser usada com moderação. Normalmente, entretanto, o tempo permite que os eletrodos provisórios do marca-passo sejam inseridos percutaneamente, através de uma veia jugular interna ou subclávia, e posicionados suavemente no ápice ventricular direito, idealmente sob orientação fluoroscópica. Outra indicação para

estimulação temporária é manter uma frequência de 85 a 100 bpm, a fim de suprimir *torsade de pointes* (Capítulo 59) até que o fator causal, especialmente um medicamento causador, seja eliminado. A estimulação temporária profilática é usada em pacientes com bloqueio atrioventricular (BAV) de alto grau no contexto de um infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64) e em pacientes com alto risco de desenvolver bradicardia sintomática durante um procedimento cardíaco cirúrgico ou intervencionista.

A complicação mais comum da estimulação temporária é a infecção. O risco pode ser minimizado por técnica estéril adequada, limitando a estimulação temporária a 48 horas ou substituindo o eletrodo nesse momento em condições estéreis ideais.

## Estimulação permanente

Os sistemas de estimulação permanente geralmente consistem em um gerador de pulso conectado com um a três eletrodos implantados no coração para detectar a atividade intrínseca e fornecer os pulsos de estimulação conforme necessário (Figura 60.1). A estimulação sem eletrodo, com um gerador miniaturizado e sistema de aplicação combinados em uma única unidade, é uma opção mais recente para implantação dentro do coração.[3]

Com os sistemas tradicionais, os geradores de pulso são alimentados por baterias de marca-passo à base de lítio, que têm uma vida útil de 8 a 12 anos (ou mais) e podem pesar menos de 30 g. Esses geradores são comumente implantados por via subcutânea na região infraclavicular. A programabilidade de muitos parâmetros diferentes tornou-se padrão, assim como a capacidade do marca-passo de fornecer dados diagnósticos e telemétricos.

Os eletrodos do marca-passo são inseridos percutaneamente pela veia axilar ou subclávia, ou por corte da veia cefálica. Menos frequentemente, os eletrodos são colocados no epicárdio durante a cirurgia cardíaca. Os eletrodos ventriculares são tipicamente posicionados no ápice do ventrículo direito, septo do ventrículo direito ou trato de saída, e são fixados no lugar com um parafuso helicoidal, conhecido como “fixação ativa”. Os eletrodos atriais são frequentemente colocados no apêndice atrial direito, mas podem ser colocados em vários locais, em parte com base nas medições do limiar

elétrico local (e-Figura 60.1). A estimulação permanente do feixe de His utiliza o sistema de condução intrínseco do paciente, evitando, assim, a dissincronia ventricular. É uma opção emergente para estimulação fisiológica, mas ainda é usada de forma limitada devido a problemas técnicos e à falta de dados de desfechos suficientes.[4]

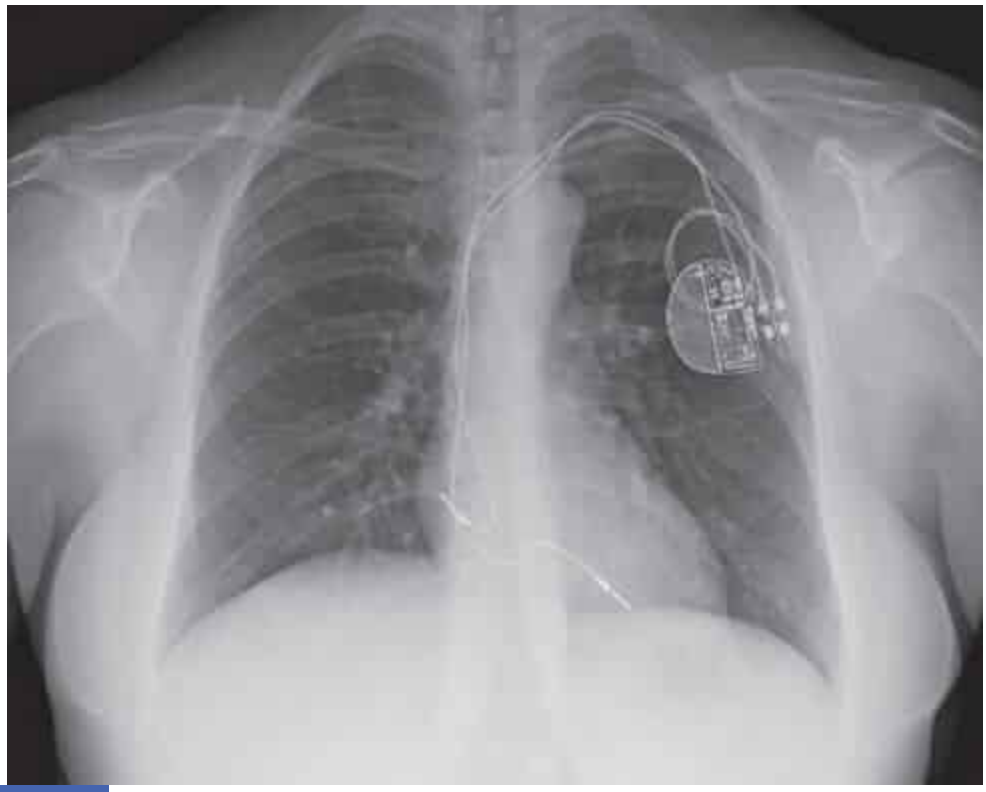

**E-FIGURA 60.1 Colocação típica do eletrodo para marca-passo permanente de dupla câmara.**

**FIGURA 60.1 Radiografia de tórax de marca-passo permanente monocâmara sem chumbo (*seta*) com posicionamento septal ventricular direito.** Também existe substituição transcateter anterior da valva aórtica.

## Indicações para marca-passo permanente

Os marca-passos são implantados para aliviar os sinais/sintomas causados pela bradicardia ou para prevenir sintomas graves em pacientes nos quais seja provável o desenvolvimento de bradicardia sintomática (Tabelas 60.1 e 60.2).[5] Os sinais/sintomas mais comuns induzidos pela bradicardia são tontura ou vertigem, síncope ou quase síncope (Capítulos 45 e 56) e insuficiência cardíaca. A intolerância ao exercício causada por resposta insatisfatória da frequência cardíaca ao esforço (incompetência cronotrópica) é outra indicação comum. Como esses sinais/sintomas podem ser inespecíficos, a documentação de uma associação entre os sinais/sintomas e a bradicardia deve ser obtida sempre que possível antes que um marca-passo seja recomendado.[5b] Em alguns pacientes, um eletrocardiograma (ECG) simples pode ser suficiente para documentar a necessidade de um marca-passo. Se a bradicardia for intermitente, outros exames complementares, como o monitoramento ambulatorial de 24 horas, um gravador de alça externo ou implantável contínuo, um monitor de

eventos implantável ou um teste de eletrofisiologia (Capítulo 56), podem ser necessários para documentar uma relação entre os sinais/sintomas e a bradicardia.

As causas corrigíveis de bradicardia (Capítulo 58) devem ser excluídas. Os exemplos incluem hipotireoidismo (Capítulo 213), distúrbios eletrolíticos e medicamentos como agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes bloqueadores dos canais de cálcio, digitálicos e antiarrítmicos (Capítulo 58). Outras causas temporárias de bradicardia que não exigem marca-passo permanente incluem isquemia aguda ou IAM, bradicardia peroperatória após cirurgia cardíaca e causas neurocardiogênicas. Às vezes, um marca-passo é necessário para permitir a continuação do tratamento com um medicamento responsável pela bradicardia, como um agente bloqueador beta-adrenérgico necessário para FA paroxística com uma resposta ventricular rápida.

## Modos de estimulação

Os modos de estimulação são descritos por um código simples. A primeira letra representa a câmara que está sendo estimulada (A para átrio, V para ventrículo, D para câmara dupla). A segunda letra identifica a câmara cujas despolarizações são detectadas pelo marca-passo (A, V, D ou O para nenhuma detecção). A terceira letra indica se o marca-passo está funcionando em modo inibido (I), modo de rastreamento (T; do inglês, *tracking*), em ambos os modos (D), ou de forma assíncrona (O). A quarta letra designa se o marca-passo consegue modular a frequência de estimulação, geralmente aumentando as frequências de estimulação com atividade física (R). Uma letra adicional é raramente usada para definir a capacidade do marca-passo de fornecer estimulação antitaquicardia (P), aplicar choques (S) ou ambos (D).

| Tabela 60.1 | Indicações de classe I* para implantação de marca-passo permanente. |
|---|---|
| **DISFUNÇÃO DO NÓ SA** | |
| Bradicardia sinusal sintomática | |

Incompetência cronotrópica sintomática

Bradicardia sinusal sintomática resultante de terapia medicamentosa necessária

**BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR**

BAV de terceiro grau e de segundo grau avançado associado a bradicardia sintomática

BAV de terceiro grau e de segundo grau avançado em um paciente acordado com assistolia > 3 s ou uma frequência de escape de < 40 bpm ou com um ritmo de escape infranodal

Fibrilação atrial com uma pausa ≥ 5 s

BAV de terceiro grau e de segundo grau avançado devido a BAV pós-operatório sem expectativa de resolução

BAV de terceiro grau e de segundo grau avançado com doenças neuromusculares, como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre e distrofia de Erb

BAV de terceiro grau assintomático se cardiomegalia ou disfunção ventricular esquerda estiver presente ou se o bloqueio estiver abaixo do nó AV

**BLOQUEIO BIFASCICULAR CRÔNICO**

BAV de segundo grau avançado ou intermitente de terceiro grau

BAV de segundo grau do tipo II

Bloqueio de ramo alternante

**FASE PÓS-AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO**

BAV infranodal de segundo grau com bloqueio de ramo alternante

BAV infranodal de terceiro grau

BAV transitório avançado infranodal de segundo ou terceiro grau e bloqueio de ramo associado

BAV sintomático persistente de segundo ou terceiro grau

| SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO |
| --- |
| Síncope recorrente causada por estimulação espontânea do seio carotídeo ou pressão do seio carotídeo que induz assistolia > 3 s de duração |

*As indicações de Classe I são condições para as quais um marca-passo é indicado. SA = sinoatrial; BAV = bloqueio atrioventricular. Adaptada de Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:682-703.

| Tabela 60.2 | Indicações de classe IIA* para implantação de marca-passo permanente. |
| --- | --- |

| DISFUNÇÃO DO NÓ SA |
| --- |
| Frequência cardíaca < 40 bpm quando não foi demonstrada uma associação clara entre os sintomas consistentes com bradicardia e a presença real de bradicardia |
| Síncope de etiologia obscura quando a disfunção do nó SA for demonstrada por testes eletrofisiológicos |
| **BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR** |
| BAV de terceiro grau persistente com frequência de escape > 40 bpm em um adulto assintomático sem cardiomegalia |
| BAV infranodal de segundo grau assintomático |
| BAV de primeiro ou segundo grau associado a sintomas semelhantes à síndrome do marca-passo |
| BAV de segundo grau assintomático do tipo II com complexo QRS estreito |
| **BLOQUEIO BIFASCICULAR CRÔNICO** |
| Síncope, quando outras causas potenciais de síncope tiverem sido excluídas |

| |
|---|
| Um intervalo HV ≥ 100 ms |
| BAV infranodal induzido por estimulação patológica durante o teste eletrofisiológico |
| **SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO** |
| Síncope sem eventos provocativos claros e com assistolia > 3 s durante compressão do seio carotídeo |

BAV = bloqueio atrioventricular; HV = His-ventrículo. SA = sinoatrial. Adaptada de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297-1313.

O modo de estimulação mais apropriado tem de ser determinado para cada indivíduo. Os modos de estimulação permanente mais utilizados atualmente nos EUA são DDD e DDDR. Os modos VVI e VVIR são usados em pacientes com FA crônica com pausas sintomáticas ou bradicardia. Os marca-passos de mudança de modo podem estimular no modo DDD durante o ritmo sinusal e mudar automaticamente para estimulação ventricular com resposta em frequência (VVIR) durante FA paroxística ou outras arritmias supraventriculares. A troca automática do modo de AAI(R) para DDD(R) também está disponível para pacientes com disfunção do nó SA e BAV intermitente.

Muitos dispositivos de pacientes são programados em configurações escolhidas para minimizar a carga de estimulação, não apenas para conservar a bateria, mas também para reduzir a dissincronia ventricular induzida por estimulação, que às vezes pode levar à função ventricular prejudicada. Esse efeito colateral potencial é particularmente comum em pacientes que têm duração intrínseca normal de complexo QRS e, então, são submetidos a estimulação ventricular direita de câmara única.

Em pacientes com disfunção do nó SA, a estimulação atrial ou de dupla câmara reduz significativamente o risco de FA e melhora a qualidade de vida em comparação com a estimulação ventricular. Como esses pacientes apresentam risco substancial de BAV sintomático, a estimulação inicial de dupla câmara é comumente usada, embora a estimulação atrial isolada seja

uma opção para pacientes selecionados com condução AV normal. Como a incompetência cronotrópica é frequente nessa população de pacientes, um modo responsivo à frequência (AAIR ou DDDR) geralmente é recomendado. Em pacientes com BAV, a estimulação de dupla câmara melhora a qualidade de vida, reduz o risco de desenvolver FA e evita o risco de 7 a 25% de desenvolver a síndrome do marca-passo, que consiste em sintomas de fraqueza, tontura, intolerância ao exercício ou palpitações devido à ausência de sincronia AV durante a estimulação ventricular de câmara única. Por esses motivos, as diretrizes de consenso atuais recomendam estimulação de dupla câmara para a maioria dos pacientes com disfunção do nó SA ou BAV.

## Complicações dos marca-passos

As complicações podem ser agudas ou tardias. Cerca de 1 a 2% dos pacientes desenvolvem complicações do próprio procedimento de implantação, incluindo infecção, pneumotórax, perfuração do átrio ou ventrículo, deslocamento do eletrodo, trombose da veia subclávia e complicações da bolsa. A bolsa subcutânea pode desenvolver hematoma, seroma, deiscência ou infecção local. Os hematomas de bolsa do gerador podem ser dolorosos e aumentar o risco de infecção. Sua ocorrência pode ser minimizada por técnica operatória meticulosa e cuidados pós-operatórios, bem como pela interrupção da anticoagulação, quando possível. Nos pacientes que precisam de anticoagulação ininterrupta, uma estratégia de tratamento contínuo com varfarina no momento do implante de um marca-passo ou CDI reduz significativamente a incidência de hematoma de bolsa do gerador de modo clinicamente significativo em comparação com a terapia de ponte com heparina. Os novos anticoagulantes orais também podem ser usados com mínima ou nenhuma interrupção do tratamento.

Além da infecção, as complicações a longo prazo incluem trombose ou obstrução venosa (incluindo a síndrome da veia cava superior; Figura 92.8), a síndrome do marca-passo, a dissincronia ventricular induzida por marca-passo e várias formas de mau funcionamento do marca-passo. Os últimos incluem falha na estimulação, falha na captura e detecção de anormalidades, muitas vezes resultantes de anormalidades do eletrodo

(fraturas do condutor, quebras de isolamento ou alterações na interface eletrodo-tecido). As infecções do marca-passo geralmente envolvem principalmente a bolsa subcutânea do marca-passo, mas a resolução a longo prazo da infecção geralmente requer a remoção do gerador de pulso e dos eletrodos, bem como antibioticoterapia prolongada (Capítulo 67). Quase 40% dos pacientes têm envolvimento valvar coexistente, predominantemente infecção valvar tricúspide (Capítulo 67), com taxas de mortalidade de até 15% no hospital e 20 a 25% em 1 ano. Menos comumente, há disfunção do gerador de pulsos, incluindo esgotamento prematuro da bateria. Problemas a longo prazo também podem resultar de programação inadequada. O uso cada vez maior de estimulação sem eletrodo elimina muitos dos riscos dos sistemas de estimulação convencionais e provavelmente se tornará cada vez mais comum à medida que aumenta a experiência com essa tecnologia.

## Cardiodesfibriladores implantáveis

### Indicações

Os CDI inicialmente evoluíram como prevenção secundária para tratar pacientes que sobreviveram a um episódio de FV ou TV hemodinamicamente instável e correm alto risco de morte subsequente devido a arritmias ventriculares recorrentes. No entanto, as taxas de sobrevida de uma parada cardíaca inicial são bastante baixas e os CDI agora são mais comumente implantados como prevenção primária em indivíduos com alto risco de uma primeira parada cardíaca com base em vários ensaios clínicos randomizados e análises cuidadosas de risco-benefício (Tabela 60.3). Os exemplos incluem pacientes com miocardiopatia isquêmica ou não isquêmica dilatada com fração de ejeção igual ou inferior a 35% e insuficiência cardíaca de classe II ou III,[A4] bem como pacientes selecionados com condições como miocardiopatia hipertrófica, síndrome de Brugada e síndrome do QT longo (Capítulos 54, 59 e 64). Essas indicações continuam a evoluir à medida que mais dados se tornam disponíveis.

### Geradores de pulso e eletrodos do cardiodesfibrilador implantável

Os procedimentos de implantação de CDI são análogos aos usados para marca-passos permanentes. Os geradores de pulso, embora ainda um pouco maiores que os marca-passos (com alguns modelos agora com < 1 cm de espessura, < 28 mℓ em volume e cerca de 60 g), distribuem choques bifásicos em energias programáveis enquanto registram o eletrograma durante a arritmia e seu tratamento. Eles também podem fornecer estimulação de antitaquicardia (Figura 60.2), bem como estimulação de bradicardia em duas câmaras ou terapia de estimulação de ressincronização cardíaca.

| **Tabela 60.3** | **Indicações para o uso de cardiodesfibrilador implantável.** |
|---|---|
| **CLASSE I*: PREVENÇÃO SECUNDÁRIA** | |
| Sobrevivente de parada cardíaca (FV ou TV sustentada instável não associada a uma causa completamente reversível) | |
| TV sustentada espontânea (independentemente da estabilidade) e doença cardíaca estrutural | |
| Síncope de origem desconhecida associada a TV sustentada clinicamente relevante e hemodinamicamente significativa ou TV induzida em teste eletrofisiológico | |
| **CLASSE I*: PREVENÇÃO PRIMÁRIA** | |
| Infarto do miocárdio prévio (≥ 40 dias), FEVE < 35%, classe II ou III da NYHA | |
| Infarto do miocárdio prévio (≥ 40 dias), FEVE < 30%, classe I da NYHA | |
| Miocardiopatia dilatada não isquêmica, FEVE ≤ 35%, classe II ou III da NYHA | |
| Infarto do miocárdio prévio, FEVE < 40%, TVNS espontânea, TV sustentada induzida ou FV em teste eletrofisiológico | |
| **CLASSE IIA†** | |

| |
|---|
| Miocardiopatia dilatada não isquêmica, disfunção ventricular esquerda significativa e síncope |
| TV sustentada e função ventricular normal ou quase normal |
| Miocardiopatia hipertrófica e um ou mais fatores de risco para morte súbita |
| Miocardiopatia ventricular direita arritmogênica e um ou mais fatores de risco para morte súbita |
| Síndrome do QT longo com síncope ou TV, apesar da terapia com betabloqueador |
| Pacientes não hospitalizados aguardando transplante cardíaco |
| Síndrome de Brugada e síncope ou TV |
| TV polimórfica catecolaminérgica e síncope ou TV na terapia com betabloqueador |
| Sarcoidose cardíaca, miocardite de células gigantes ou doença de Chagas |

*As indicações de classe I são condições para as quais um cardiodesfibrilador implantável é indicado. † As indicações de classe IIA são condições para as quais um cardiodesfibrilador implantável é razoável. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada, FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular. Adaptada de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297-1313.

O implante do CDI e a configuração do eletrodo são projetados para fornecer energia suficiente ao miocárdio ventricular para garantir uma desfibrilação confiável. O caminho mais comum para essa energia é do gerador de pulsos peitorais implantado até um eletrodo em espiral na porção distal do eletrodo transvenoso que é posicionado no ventrículo direito. A energia necessária para uma desfibrilação bem-sucedida é probabilística, com uma zona intermediária na qual a taxa de sucesso de qualquer tentativa de desfibrilação é variável. A maioria dos geradores de pulso de CDI transvenoso fornece até 30 a 40 J, que excede o limite de energia de

desfibrilação típico de 10 a 15 J, permitindo, assim, margem de segurança substancial para desfibrilação.

Uma alternativa mais recente é o CDI totalmente subcutâneo. Como este sistema não exige a colocação de eletrodo no coração ou na vasculatura, várias complicações potenciais dos sistemas transvenosos podem ser evitadas. No entanto, esses sistemas atualmente têm um gerador de pulso maior, longevidade de bateria um pouco mais curta e não têm os efeitos habituais de estimulação bradicárdica, antitaquicardia ou ressincronização. A desfibrilação é obtida pelo fluxo de corrente entre um gerador de pulso implantado abaixo da axila e uma bobina subcutânea implantada paralela e acima ou apenas lateralmente ao esterno (Figura 60.3). O gerador de pulso deve fornecer maior energia armazenada (80 J) em comparação com a desfibrilação transvenosa para garantir margem de segurança adequada para a desfibrilação, mas os dados sugerem que a efetividade do dispositivo para detectar e encerrar FV seja comparável à dos sistemas transvenosos. É uma opção atraente para pacientes que tiveram complicações anteriores de sistemas transvenosos (p. ex., trombose venosa, infecção) ou problemas com acesso intravenoso, bem como para a prevenção primária em pacientes nos quais choques frequentes não são previstos. No entanto, a escolha de um sistema de CDI tem de ser individualizada de acordo com as necessidades gerais de cada paciente.[6]

## Programação dos cardiodesfibriladores implantáveis

A programação ideal do CDI possibilita: detecção apropriada de todas as arritmias; discriminação entre ritmos ventriculares e supraventriculares; terapia antitaquicárdica apropriada apenas quando necessária e desejada para arritmias sustentadas; evitando terapias desnecessárias e minimizando a aplicação de choque. A estimulação antitaquicardia deve ser ideal para interrupção bem-sucedida da TV enquanto minimiza a aceleração para FV e os choques são programados para fornecer margem de segurança adequada para cardioversão e desfibrilação confiáveis. Além disso, a estimulação bradicárdica deve ser otimizada, proporcionando uma resposta apropriada da frequência cardíaca ao esforço e minimizando a estimulação ventricular direita. Por outro lado, os ventrículos têm estimulação ideal para todos os batimentos em pacientes nos quais a ressincronização cardíaca é necessária.

Uma proporção substancial de recipientes de CDI sofreu TV monomórfica que pode ser interrompida sem dor por estimulação antitaquicárdica no momento adequado. Os choques do CDI são desconfortáveis e, portanto, não se destinam à conversão de rotina de taquicardias mais benignas. Os CDI incorporam vários algoritmos de discriminação programáveis projetados para reter terapias desnecessárias para episódios breves de arritmias supraventriculares rápidas, especialmente taquicardia sinusal ou FA. Além disso, muitas arritmias ventriculares, particularmente em frequências mais baixas, terminam por si mesmas em segundos; portanto, algoritmos projetados para atrasar a terapia por um curto período de tempo podem reduzir choques desnecessários. A programação ideal reduz o desconforto do paciente, maximiza a vida útil da bateria do gerador de pulso e reduz os potenciais efeitos adversos de choques desnecessários. Incorporar pontos de corte de frequência mais altos, retardo de detecção, discriminadores de ritmo e estimulação antitaquicardia pode reduzir choques inadequados do dispositivo em 50% e mortalidade em 30% em comparação com a programação de CDI padrão, sem aumentar significativamente o risco de síncope. Muitos atletas com CDI podem se envolver em esportes vigorosos e competitivos sem lesão física ou falha na interrupção da arritmia.[7]

## Terapia de ressincronização cardíaca

A ativação ventricular anormal e prolongada, indicada pela duração do complexo QRS superior a 120 ms, contribui para a ativação dessincronizada e mal coordenada do ventrículo esquerdo, que muitas vezes compromete a função sistólica. A estimulação ventricular direita, principalmente do ápice, também está associada a uma sequência de ativação retardada e, como resultado, à dissincronia mecânica inter e intraventriculares. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) exige estimulação sincronizada de ambos os ventrículos (estimulação biventricular) – mais comumente pela colocação transvenosa de um eletrodo no ventrículo direito e outro no sistema venoso coronariano para estimulação do ventrículo esquerdo lateral (Figura 60.4).

## Indicações para terapia de ressincronização cardíaca

A otimização do tempo entre a estimulação do septo ventricular direito e a parede livre do ventrículo esquerdo promove uma contração ventricular mais síncrona e resulta em "remodelamento reverso", com redução dos volumes ventriculares, melhora da função sistólica e melhora clínica da insuficiência cardíaca (Capítulo 53). Em ensaios clínicos de pacientes com função sistólica reduzida, duração do QRS superior a 120 ms e insuficiência cardíaca classe III ou classe IV ambulatorial,[8] a adição de TRC à terapia médica orientada por diretrizes está associada a redução de aproximadamente 30% nas hospitalizações e redução de 24 a 36% na mortalidade total. A melhora funcional dos sinais/sintomas de insuficiência cardíaca e na qualidade de vida é observada na maioria dos pacientes, mas 30 a 40% dos pacientes podem não melhorar sintomaticamente. Desfechos melhores estão associados a QRS mais longos (> 150 ms) e configuração de QRS de bloqueio de ramo esquerdo, enquanto pacientes com dissincronia mecânica identificada por imagem isolada, na ausência de prolongamento do complexo QRS, não melhoram com a TRC.

Os ensaios clínicos também estabeleceram que o benefício da TRC se estende a pacientes com sinais/sintomas de insuficiência cardíaca menos graves (classe I ou II), nos quais a TRC parece atrasar o início da insuficiência cardíaca sintomática e reduzir significativamente os eventos de insuficiência cardíaca nos próximos 1 a 7 anos se a fração de ejeção for 30% ou menos e a duração do complexo QRS for superior a 130 ms, especialmente em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo. Além disso, a carga de comorbidade não parece comprometer os benefícios clínicos da TRC-D em comparação com o CDI sozinho.[A5] Em pacientes com bradicardia e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de até 50%, a TRC deve ser considerada se for antecipada estimulação ventricular direita significativa (> 40% dos batimentos cardíacos).

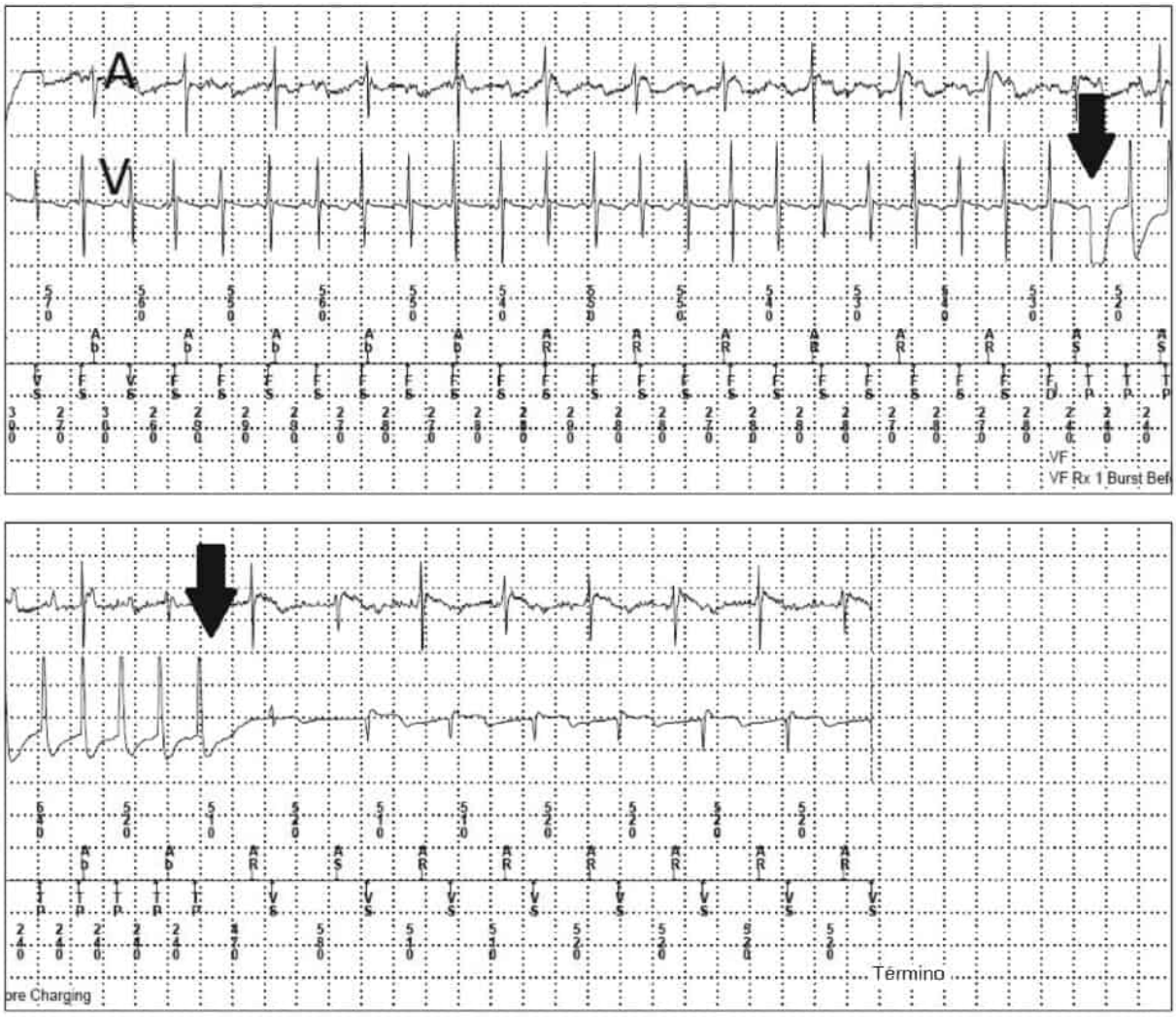


**FIGURA 60.2 Eletrogramas intracardíacos armazenados (canais atrial [A], ventricular [V] e marcadores) da terapia com cardiodesfibrilador implantável para taquicardia ventricular (TV)**. A TV rápida (270 ms) é detectada apropriadamente, iniciando a terapia de estimulação antitaquicardia a 240 ms (*entre as setas*), que interrompe com sucesso a taquicardia sem dor e sem aplicação de choque. A dissociação ventriculoatrial é aparente durante a TV.

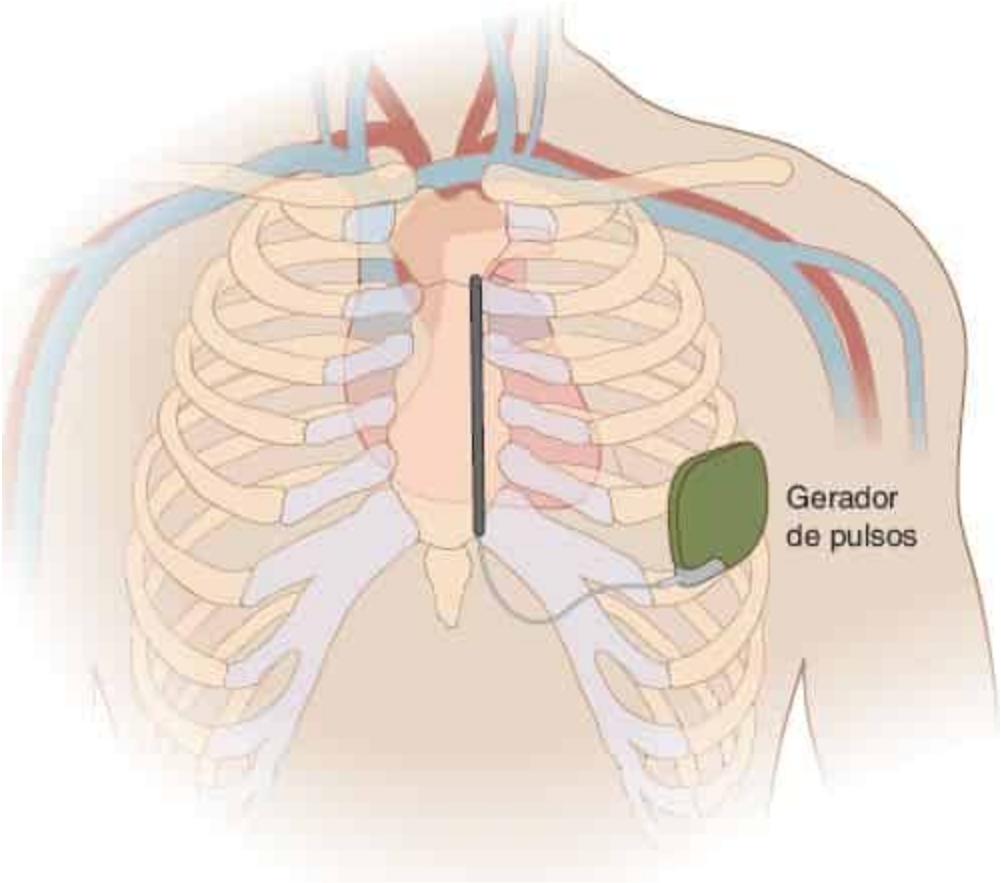


**FIGURA 60.3 Esquema do gerador de pulsos e posição do eletrodo para o desfibrilador subcutâneo.** (Reproduzida, com autorização, de Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010;363:36-44.)

As indicações atuais para a terapia de TRC (Tabela 60.4) provavelmente continuarão a evoluir à medida que evidências adicionais forem acumuladas. Em pacientes que atendam aos critérios para implantação de TRC e CDI, algumas evidências sugerem que a implantação de dispositivos com ambas as funções (TRC-D) pode proporcionar benefício adicional na mortalidade. No entanto, a TRC isolada pode ser apropriada para alguns pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada, comorbidade significativa e expectativa de vida limitada quando o objetivo primário for a melhora sintomática e o valor agregado da desfibrilação é menos claro,

como em alguns pacientes com cardiopatias não isquêmicas e um alto risco de morte por outras causas que não a morte súbita.[A6]

## Complicações

Muitas das complicações relacionadas aos procedimentos de implantação de CDI e TRC são semelhantes às associadas aos marca-passos. As principais complicações relacionadas ao procedimento incluem pneumotórax, perfuração do miocárdio e infecção, todos devendo ter uma incidência inferior a 1%. O uso de um envelope eluidor de antibiótico absorvível pode reduzir significativamente o risco de infecção grave.[A6b] No geral, complicações importantes ocorrem em 2 a 3% dos novos implantes de CDI e são mais comuns durante a substituição do gerador de pulso (5 a 6%). As complicações a longo prazo estão principalmente relacionadas à infecção e à falha do eletrodo. Devido ao seu tamanho e complexidade maiores, os eletrodos de CDI têm maior probabilidade de falhar (1 a 4% ao ano) do que os eletrodos de marca-passo (< 0,5% ao ano). A falha do eletrodo é geralmente devido à falha do isolamento ou à fratura dos fios condutores. Os dispositivos de TRC têm a maior probabilidade de complicações relacionadas ao procedimento, principalmente devido ao deslocamento do eletrodo do seio coronariano. Em países em desenvolvimento um desfibrilador ou marcapasso reesterilizado pode ser implantado e as taxas de infecção e fracasso não são diferentes daquelas de dispositivos novos.[8b]

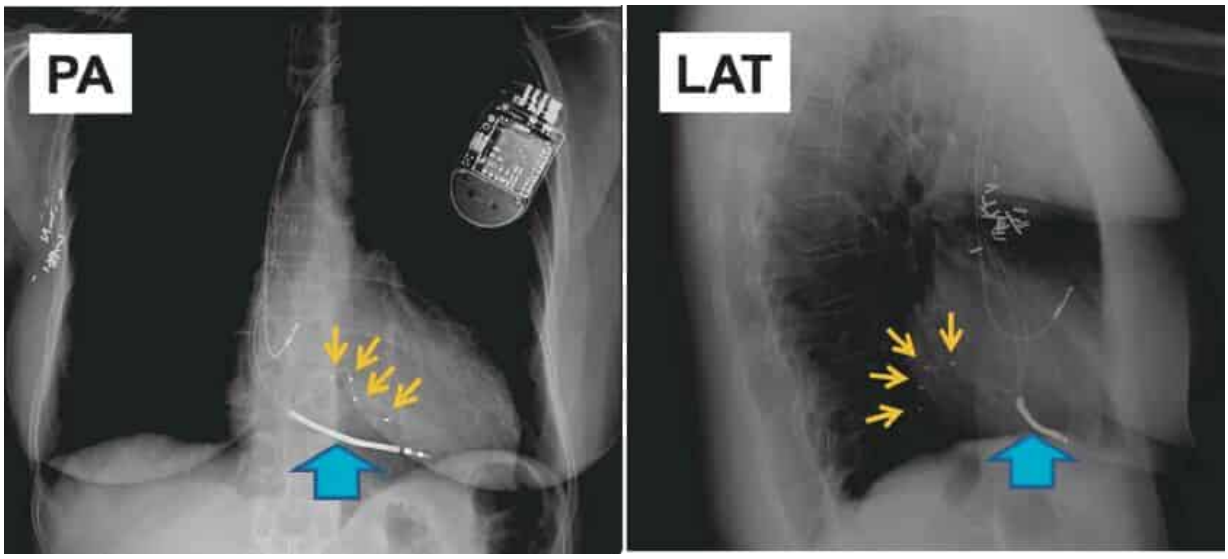


**FIGURA 60.4 Posição típica do eletrodo de estimulação ventricular esquerda (*setas amarelas*) em um ramo posterolateral do seio coronariano em uma paciente com dispositivo de ressincronização cardíaca.** Observe a bobina desfibriladora no eletrodo distal do ventrículo direito (*seta azul*), indicando que o dispositivo também é capaz de desfibrilação. LAT = lateral; PA = posteroanterior.

| Tabela 60.4 | Indicações para implante de dispositivo de terapia de ressincronização cardíaca (TRC). |
|---|---|
| **INDICAÇÕES DE CLASSE I*** | |
| FEVE ≤ 35%, ritmo sinusal, BRE (≥ 150 ms), classe II, III ou classe IV ambulatorial da NYHA em terapia médica orientada por diretrizes | |
| **INDICAÇÕES DE CLASSE IIA†** | |
| FEVE ≤ 35%, ritmo sinusal, BRE (120 a 149 ms), classe II, III ou classe IV ambulatorial da NYHA em terapia médica orientada por diretrizes | |

FEVE < 35%, ritmo sinusal, não BRE (≥ 150 ms), classe III ou classe IV ambulatorial da NYHA em terapia médica orientada por diretrizes

FEVE ≤ 35%, fibrilação atrial em terapia médica orientada por diretrizes e ambos:

- Exige estimulação ventricular ou atende a outros critérios de TRC
- Aproximadamente 100% de estimulação com TRC podem ser alcançados por ablação do nó AV ou controle de frequência farmacológica

FEVE ≤ 35% em terapia médica orientada por diretrizes e estão passando por implante de dispositivo novo ou de substituição com necessidade prevista de estimulação ventricular significativa (> 40%)

*As indicações de classe I são condições para as quais a TRC é indicada. †As indicações de classe IIA são condições para as quais a TRC é razoável. BRE = bloqueio de ramo esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; NYHA = New York Heart Association (classe funcional). Adaptada de Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-2329; e Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297-1313.

Embora uma descarga terapêutica ocasional do CDI seja comum, salvas de choques exigem avaliação urgente para determinar a causa. Essas causas podem variar de salvas de TV ou FV, que podem ter um fator precipitante corrigível (p. ex., desequilíbrio eletrolítico, efeitos tóxicos de fármacos), FA ou outra taquicardia supraventricular (TSV) com resposta ventricular rápida, fratura de eletrodo ou falha de isolamento. Em alguns casos, a terapia com fármacos antiarrítmicos (Tabelas 58.5 e 58.6), ablação por cateter ou ambos reduzem ou eliminam as arritmias associadas a choques frequentes.

## ABLAÇÃO POR CATETER

As técnicas de ablação por cateter tornaram-se comuns no manejo de vários tipos de taquicardias. Para arritmias apropriadas, a ablação frequentemente tem taxas de sucesso mais altas e é mais definitiva do que a terapia médica. Além disso, o tratamento pode ser curativo para algumas arritmias e evitar a necessidade de medicação crônica ou intervenção urgente. A ablação é baseada no conceito de que cada arritmia requer uma região anatômica crítica ou regiões do tecido miocárdico para iniciar e/ou manter o impulso anormal que pode ser necrosado seletivamente para eliminar a arritmia. Para muitas arritmias, os locais-alvo para a ablação são selecionados registrando-se a sequência de ativação elétrica durante um episódio de taquicardia sustentada. Para essas arritmias, a reprodução da arritmia clínica durante o teste eletrofisiológico diagnóstico (Capítulo 56) é crítica e pode ser facilitada pelo uso criterioso de sedação e infusão intravenosa de catecolaminas. Alternativamente, o(s) local(is)-alvo às vezes podem ser selecionados com base em pontos de referência anatômicos específicos ou tecidos e características elétricas identificados durante o ritmo sinusal. O mapeamento eletroanatômico facilitou a ablação de muitos tipos de taquiarritmias, permitiu reduções substanciais na necessidade de fluoroscopia e possibilitou a ablação de arritmias complexas com boas taxas de sucesso (Figura 60.5).

### Efeitos teciduais da energia aplicada

O tipo mais comum de energia usada na ablação por cateter é a corrente de radiofrequência (RF), tipicamente na faixa de 300 a 750 kHz. A energia é aplicada de forma unipolar entre um pequeno eletrodo de ponta de cateter em contato com o miocárdio-alvo e um grande eletrodo cutâneo dispersivo. A pequena área do eletrodo resulta em uma corrente de alta densidade e rápido aquecimento resistivo no miocárdio imediatamente subjacente ao eletrodo, com aquecimento condutor mais lento das camadas mais profundas do miocárdio. A lesão irreversível aos miócitos ocorre com uma temperatura tecidual superior a 50°C, com destruição visualmente aparente do tecido em temperaturas superiores a 60°C. A irrigação com solução salina do eletrodo reduz o aquecimento na interface tecido-eletrodo,

possibilita maior aplicação de energia quando necessário, desloca a zona de aquecimento máximo mais profundamente no tecido e, portanto, provoca lesões maiores e mais profundas com menos risco de carbonização superficial e coágulo. Entre outras fontes de energia, a crioablação é a mais amplamente utilizada, enquanto micro-ondas, *laser* e ultrassom têm aplicações limitadas atualmente.

## Ablação por radiofrequência de taquicardias supraventriculares

A ablação por RF é o tratamento de primeira linha recomendado para TSV paroxística, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou *flutter* atrial tipo 1 (típico) que seja sintomático o suficiente para justificar terapia (Capítulo 58). Para *flutters* atriais atípicos, a ablação está se tornando mais comum à medida que as taxas de sucesso agora se aproximam daquelas para *flutters* atriais típicos. A ablação raramente é recomendada para taquicardia sinusal inadequada porque os resultados são menos previsíveis, geralmente parciais e podem resultar em disfunção do nó SA indesejada. A taquicardia nodal reentrante AV (Capítulo 58), que é o tipo mais comum de TSV paroxística, é eliminada com sucesso em 98% dos casos (com um risco < 1% de BAV de alto grau) por ablação por RF do ramo “lento” do circuito de reentrada, geralmente na face posterosseptal do átrio direito.

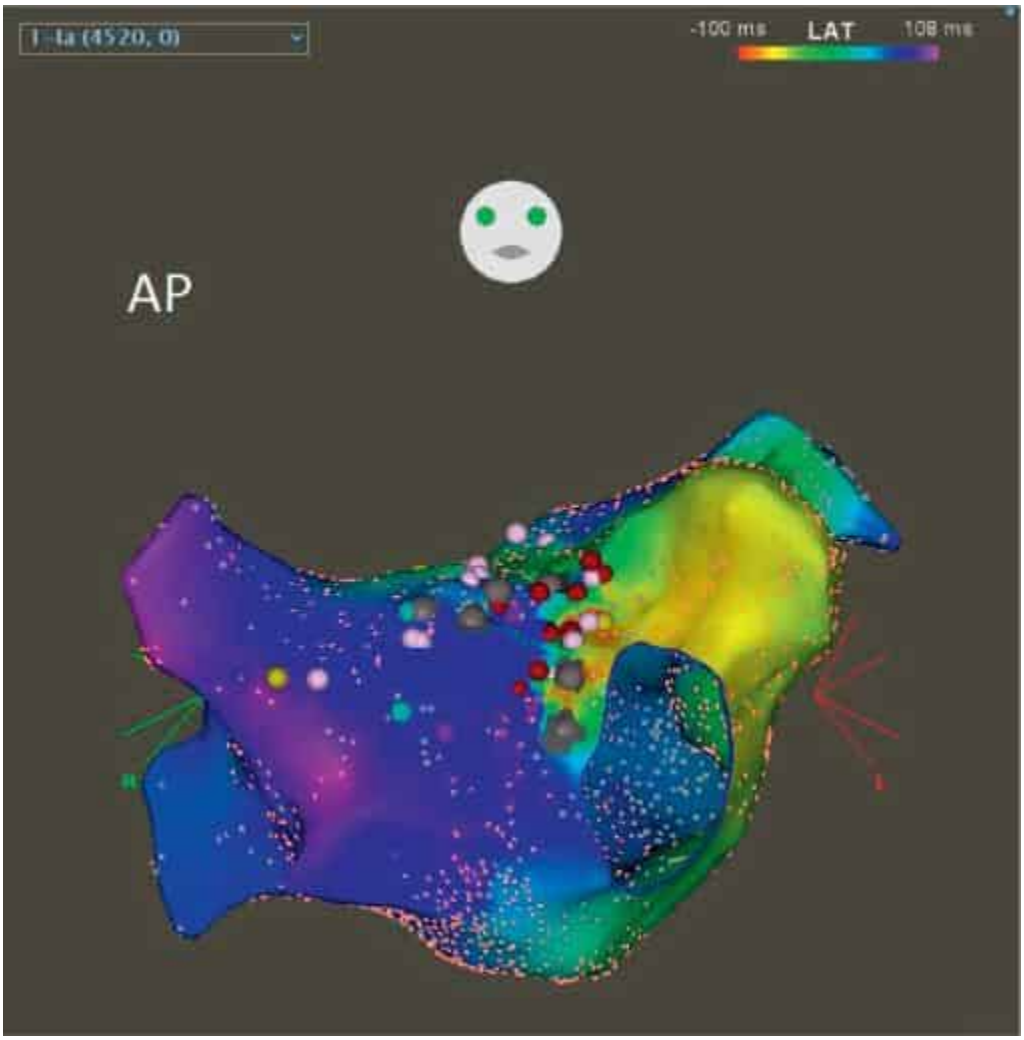


**FIGURA 60.5 Mapa eletroanatômico de uma taquicardia atrial esquerda complexa devido à macrorreentrada.** A ablação aplicada a um canal crítico no teto atrial (*marcadores vermelho-escuros*) eliminou essa taquicardia. AP = anteroposterior; LAT = hora de ativação local, do inglês *local activation time*.

As vias acessórias são a próxima causa mais comum de TSV paroxística e podem ser decorrentes de vias acessórias manifestas mostrando pré-excitação (síndrome de WPW) ou vias ocultas que conduzem apenas de forma retrógrada (sem pré-excitação em um ECG). As vias acessórias do lado esquerdo são submetidas a ablação usando uma abordagem aórtica retrógrada ou transeptal, enquanto uma abordagem venosa é utilizada nas lesões do lado direito e septais. O mapeamento detalhado é essencial para

identificar o local ideal para ablação, geralmente na face atrial ou ventricular do anel mitral ou tricúspide. Para a ablação de uma via acessória, a taxa de sucesso é de 90 a 98%, com uma taxa geral de complicações de 2 a 3% e menos de 0,1% de risco de complicação fatal. A maioria das taquicardias atriais surge no átrio direito e é mapeada por meio de uma abordagem venosa, mas as taquicardias atriais esquerdas requerem uma abordagem transeptal. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com taquicardia atrial têm mais de um foco e podem estar associados a outras formas de TSV, particularmente taquicardia de reentrada nodal AV. Se a taquicardia atrial se origina de um único local, a ablação tem uma taxa de sucesso de cerca de 90% e as complicações são raras. Para pacientes com múltiplas fontes de taquicardia atrial, as taxas de sucesso a longo prazo são mais baixas.

O *flutter* atrial típico (Capítulo 58), que surge no átrio direito, pode ser eliminado por ablação dirigida a um istmo crítico localizado no átrio direito baixo, entre o anel tricúspide e a veia cava inferior. A taxa de sucesso a longo prazo é superior a 90%, com risco inferior a 1% de complicações graves.

As complicações graves mais comuns da ablação são tamponamento cardíaco, devido à perfuração mecânica do coração por um cateter de eletrodo, e BAV de alto grau quando o alvo está próximo ao nó AV. A crioablação é uma alternativa razoável quando o tecido-alvo está próximo ao nó AV.

## Ablação de fibrilação atrial

A meta primária da ablação de FA atualmente é reduzir a carga de episódios recorrentes de FA em pacientes com sintomas e, assim, melhorar a qualidade de vida. A ablação por cateter da FA é efetiva no tratamento da FA paroxística, persistente e persistente de longa data (> 1 ano).[8c] A abordagem ideal para ablação de FA (Capítulo 58) é uma área de investigação ativa, mas o isolamento da veia pulmonar continua sendo a pedra angular da maioria dos procedimentos de ablação de FA. Para pacientes com FA paroxística recorrente, um fator causal primário da arritmia é proveniente de fontes focais nas regiões ao redor das porções

proximais da veia pulmonar e, às vezes, de outras veias torácicas à medida que se inserem no miocárdio atrial. Arritmias desencadeadas focalmente podem surgir de outros locais atriais direito e esquerdo em 10 a 20% dos pacientes.

Para pacientes com FA paroxística sintomática recorrente, apesar do uso de fármacos antiarrítmicos, a ablação por RF ou por cateter criogênico reduz o risco de arritmias atriais recorrentes em 50 a 70% e melhora significativamente a qualidade de vida em comparação com as tentativas contínuas de controlar a arritmia com terapia medicamentosa alternativa.[9] A ablação por cateter criogênico e a ablação por RF têm eficácia semelhante para FA paroxística.[A7] Os dados de ensaios clínicos também demonstram melhores resultados para reduzir a FA recorrente em pacientes selecionados com FA paroxística nos quais a ablação por cateter é usada como tratamento de primeira linha, embora as recorrências permaneçam comuns mesmo em pacientes submetidos à ablação.[A7b-A7d] Como a FA é uma doença progressiva, entretanto, a janela de oportunidade para intervenção para prevenir a progressão de FA paroxística para permanente ou para prevenir acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca ou morte pode ser limitada.

Em pacientes com FA persistente, o isolamento da veia pulmonar também é comumente realizado, mas tem menos sucesso em pacientes com FA persistente por mais de 1 ano de duração.[10] Para pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, FEVE de 35% ou menos e FA persistente, a ablação pode melhorar os sintomas e o estado neuro-hormonal em comparação com a terapia de controle de frequência. Em pacientes com FA persistente no contexto de insuficiência cardíaca (e tanto um CDI de dupla câmara quanto um desfibrilador TRC), a ablação por cateter de FA é superior ao tratamento com amiodarona para obter cesação de FA no acompanhamento a longo prazo, bem como para reduzir hospitalização não planejada e mortalidade.[A8] Além disso, a ablação por cateter está associada a menor taxa de mortalidade total mais hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e uma fração de ejeção inferior a 35%.[A9] A ablação por cateter também pode ser melhor do que o controle da frequência em pacientes com insuficiência cardíaca inexplicada devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.[A10]

Devido às respostas limitadas apenas com o isolamento da veia pulmonar, uma variedade de alvos adicionais de ablação foi tentada, com resultados mistos e frequentemente decepcionantes. O isolamento elétrico empírico do apêndice atrial esquerdo mais a ablação extensa pode ser melhor do que a ablação extensa por si só, para proporcionar liberdade a longo prazo de arritmias atriais.[A11] A infusão de etanol na veia de Marshall (veia oblíqua do átrio esquerdo) também aumenta a efetividade da ablação por cateter.[A11b] No entanto, o valor de estratégias de ablação mais extensas continua a ser avaliado, sem qualquer consenso claro sobre a melhor abordagem.

No geral, a taxa de sucesso de 1 ano da ablação por cateter é de 75 a 85% para FA paroxística e de 60 a 75% para FA persistente. As complicações mais sérias da ablação de FA são perfuração atrial, tromboembolismo e fístula atrioesofágica, com um risco geral de cerca de 2%. Outras complicações são lesão do nervo frênico, estenose da veia pulmonar ou problemas de acesso vascular. Arritmias macrorreentrantes do átrio esquerdo, que podem ser uma sequela da ablação de FA, podem exigir ablação adicional.

Em pacientes com FA refratária associada a uma frequência ventricular não controlada apesar do bloqueio farmacológico do nó AV, a ablação do nó AV pode melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a função ventricular esquerda. Na ablação do nó AV, o BAV de terceiro grau é induzido intencionalmente com uma taxa de sucesso que se aproxima de 100%. Quando as lesões induzidas pela ablação são proximais o suficiente da junção AV, um ritmo de escape juncional geralmente pode ser preservado. Todos os pacientes precisam de marca-passo permanente para fornecer resposta adequada à atividade física.

## Ablação de arritmias ventriculares

A ablação por RF está se tornando um tratamento comum para TV e não apenas para TV monomórfica idiopática, mas também para TV associada a cardiopatia estrutural, incluindo miocardiopatia isquêmica, miocardiopatia dilatada não isquêmica, miocardiopatia ventricular direita arritmogênica, sarcoidose e síndrome de Brugada.[11,11b] Ela apresenta uma taxa de sucesso

de 85 a 100% para o tratamento de TV idiopática focal (Capítulo 59), quer surja na via de saída do ventrículo direito (com configuração de bloqueio de ramo esquerdo e eixo inferior) ou surja de outros locais, incluindo os anéis da valva AV, os seios de Valsalva, o septo ventricular esquerdo ou os músculos papilares. Dados esses resultados, a ablação é recomendada em pacientes sintomáticos, seja após a falha da terapia inicial com fármacos ou como terapia de primeira linha, dependendo da preferência do paciente. As complicações são raras e os pacientes podem evitar medicamentos ou um CDI.

Em comparação, a TV em pacientes com doença da artéria coronária (DAC) e outros tipos de doença cardíaca estrutural geralmente surge em tecido doente em qualquer um dos ventrículos. Em pacientes com infarto do miocárdio prévio, a ablação é frequentemente realizada endocardicamente, adjacente ou dentro de uma área de infarto anterior no ventrículo esquerdo. Em pacientes com TV recorrente, apesar dos medicamentos antiarrítmicos, a ablação de TV é mais eficaz do que um escalonamento da terapia medicamentosa.[A12]

Em outros tipos de doença estrutural, a ablação epicárdica percutânea é frequentemente necessária. A ablação por RF pode não ser curativa, mas reduz bastante a frequência dos episódios de TV e as descargas do CDI. As taxas de sucesso variam de 65 a 95%, com complicações graves em cerca de 5% dos pacientes. Para pacientes com TV refratária de alto risco, o tratamento não invasivo com radioablação guiada por eletrofisiologia é uma técnica experimental promissora.[12]

## CIRURGIA PARA ARRITMIA

### Fibrilação atrial

A ablação cirúrgica da FA pode envolver o isolamento da veia pulmonar ou um procedimento de labirinto (*maze*) biatrial completo, no qual várias incisões ou lesões lineares criadas por crioablação ou ablação por RF subdividem os átrios em partes muito pequenas para sustentar a FA. A indicação atual mais comum para o procedimento de labirinto é o tratamento da FA sintomática em pacientes submetidos a outros procedimentos cirúrgicos cardíacos, como revascularização miocárdica ou

valvoplastia. A cirurgia de FA adicionada à cirurgia da valva mitral reduz significativamente a recorrência de FA em pacientes com FA persistente ou persistente de longa data.[A13] Vários procedimentos operatórios mais simples e até mesmo minimamente invasivos foram desenvolvidos para a FA, mas sua eficácia a longo prazo e seu valor no tratamento da FA permanecem obscuros.

## Taquicardia ventricular

A ressecção subendocárdica ou crioablação do tecido fibrótico que desencadeia TV monomórfica (Capítulo 59) em pacientes com infarto do miocárdio prévio consegue erradicar TV em alguns pacientes, com uma taxa de sucesso de 85 a 90%, mas uma taxa de mortalidade operatória de 5 a 15%, mesmo em centros experientes. Por causa dessa alta taxa de mortalidade e do desenvolvimento de técnicas baseadas em cateter, este procedimento é geralmente limitado a pacientes com TV refratária ou que tenham TV recorrente e outras indicações para cirurgia cardíaca, como aneurismas grandes associados a insuficiência cardíaca ou a necessidade de implante de um dispositivo de assistência ventricular esquerda.

A1. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;268:143-148.

A2. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2959-2971.

A3. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med*. 2017;377:2555-2564.

A4. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-111.

A4b. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2020;383:526-536.

A5. Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP, et al. Multiple comorbidities and response to cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2369-2379.

A6. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.

A6b. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1895-1905.

A7. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-2245.

A7b. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-315.

A7c. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-324.

A7d. Terricabras M, Mantovan R, Jiang CY, et al. Association between quality of life and procedural outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025473.

A8. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1637-1644.

A9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.

A10. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-1961.

A11. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1929-1940.

A11b. Valderrábano M, Peterson LE, Swarup V, et al. Effect of catheter ablation with vein of Marshall ethanol infusion vs catheter ablation alone on persistent atrial fibrillation: the VENUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1620-1628.

A12. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med*. 2016;375:111-121.

A13. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-1409.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shulman RM, Hunt B. Cardiac implanted electronic devices and MRI safety in 2018—the state of play. *Eur Radiol*. 2018;28:4062-4065.
2. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med*. 2017;376:755-764.
3. Tjong FV, Reddy VY. Permanent leadless cardiac pacemaker therapy: a comprehensive review. *Circulation*. 2017;135:1458-1470.

4. Patel B, Garg J, Chaudhary R, et al. His bundle pacing: hemodynamics and clinical outcomes. *Cardiol Rev*. 2018;26:201-206.
5. Honarbakhsh S, Hunter L, Chow A, et al. Bradyarrhythmias and pacemakers. *BMJ*. 2018;360:1-9.
5b. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:932-987.
5c. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012-2032.
6. Al-Khatib SM, Friedman P, Ellenbogen KA. Defibrillators: selecting the right device for the right patient. *Circulation*. 2016;134:1390-1404.
7. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation*. 2017;135:2310-2312.

8. Boriani G, Nesti M, Ziacchi M, et al. Cardiac resynchronization therapy: an overview on guidelines. *Heart Fail Clin*. 2017;13:117-137.
8b. Khairy TF, Lupien MA, Nava S, et al. Infections associated with resterilized pacemakers and defibrillators. N Engl J Med. 2020;382:1823-1831.
8c. Upadhyay GA, Alenghat FJ. Catheter ablation for atrial fibrillation in 2019. *JAMA*. 2019;322:686-687.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-1678.
10. Lin YJ, Lin CY, Chen SA. Ablation of persistent atrial fibrillation and beyond. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34:16-22.
11. Kumar S, Romero J, Mehta NK, et al. Long-term outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease. *Heart Rhythm*. 2016;13:1957-1963.
11b. Shivkumar K. Catheter ablation of ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 2019;380: 1555-1564.
12. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2017;377:2325-2336.

**Mulher de 43 anos com miocardiopatia hipertrófica e um cardiodesfibrilador implantável (CDI) de dupla câmara precisa fazer uma ressonância magnética do cérebro. O eletrocardiograma (ECG) mostra fibrilação atrial, com uma frequência conduzida de 86 batimentos por minuto (bpm). Qual das seguintes opções é a recomendação mais adequada?**

A. Retirar o CDI para fazer a ressonância magnética (RM) do cérebro; reimplantar após o exame.

B. Fazer a ressonância magnética. Nenhuma precaução especial é necessária.

C. Verificar a compatibilidade do dispositivo com RM. Fazer a RM apenas se o sistema do CDI for compatível.

D. Fazer a ressonância magnética. É crucial que equipe com experiência no manejo de dispositivos esteja presente se o dispositivo ou eletrodo não for compatível com RM.

E. A RM é contraindicada. Solicitar outros exames de imagem.

Concluir questão

**Um homem ativo de 84 anos tem bradicardia sinusal (56 bpm) e dispneia aos esforços. Em um teste de esforço em esteira rolante, sua frequência cardíaca máxima foi 74 bpm. Ritmo sinusal com BRD e duração de QRS de 150 ms durante todo o teste. Uma angiografia realizada há 8 meses não mostrou doença da artéria coronária (DAC). Um ecocardiograma é normal. Recomenda-se um marca-passo. Qual é a modalidade de ritmo apropriada?**

A. VVIR de câmara única.

B. AAI de câmara única.

C. Modo VDD de câmara dupla.

D. Modo DDDR de câmara dupla.

E. Estimulação biventricular de dupla câmara (TRC-P) no modo DDD.

Concluir questão

**Um homem de 61 anos com insuficiência cardíaca (fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 30%) em razão de miocardiopatia isquêmica há 2 anos apresenta edema e piora da dispneia aos esforços. O ECG e a telemetria mostram ritmo sinusal com BAV 2:1 persistente (frequência, 38 bpm) e episódios de fibrilação atrial a 65 bpm. A duração do complexo QRS é normal (105 ms). Qual dispositivo deve ser recomendado?**

A. Marca-passo AAIR.

B. Marca-passo de dupla câmara.

C. CDI de câmara única.

D. CDI subcutâneo.

E. CDI com terapia de ressincronização cardíaca (TRC-D).

Concluir questão

61

# CARDIOPATIA CONGÊNITA EM ADULTOS

JUDITH THERRIN E ARIANE J. MARELLI

A convergência de grandes avanços na medicina, pediatria e cirurgia cardiovascular resultou na sobrevida de um número cada vez maior de pacientes adultos com cardiopatias congênitas. Estima-se que 2,4 milhões de pessoas vivam atualmente com cardiopatias congênitas nos EUA, dois terços das quais são adultos.[1] Os médicos que atendem adultos estão se tornando cada vez mais responsáveis por esses pacientes, geralmente em conjunto com um cardiologista e uma unidade de cuidados terciários.

## EPIDEMIOLOGIA

Os defeitos cardíacos congênitos são diagnosticados em aproximadamente 1% dos nascimentos nos EUA. Uma prevalência geral de 3 a 4 a cada 1.000 adultos foi documentada. A idade mediana dos pacientes com lesões *graves* aumentou da infância para o final da adolescência. Os avanços na terapia clínica e cirúrgica aumentaram a sobrevida de pacientes com defeitos cardíacos congênitos. Estima-se que cerca de 300.000 pessoas nos EUA tenham cardiopatias congênitas graves, definidas como uma combinação de pelo menos duas ou mais anormalidades, tipicamente associadas à cianose no nascimento.

A valva aórtica bicúspide ocorre em cerca de 2% da população geral, é a anomalia cardíaca congênita mais comumente encontrada em populações adultas e é responsável por até metade dos casos cirúrgicos de estenose aórtica em adultos (Capítulo 66). Os defeitos do septo interatrial, ou comunicação interatrial (CIA), constituem 30 a 40% dos casos de cardiopatia congênita em adultos, com a CIA do tipo *ostium secundum* representando 7% de todas as lesões congênitas. Um defeito do septo interventricular, ou comunicação interventricular (CIV), solitário representa 15 a 20% de todas as lesões

congênitas e é a lesão mais comumente observada em crianças; suas altas taxas de fechamento espontâneo explicam a menor prevalência em adultos. A persistência do canal arterial (PCA) representa 5 a 10% de todas as lesões cardíacas congênitas em recém-nascidos com peso normal. A estenose pulmonar e a coarctação da aorta representam 3 a 10% de todas as lesões congênitas.

A tetralogia de Fallot é a cardiopatia congênita cianótica mais comumente observada em adultos. Juntamente com a transposição completa das grandes artérias, essas lesões são responsáveis por 5 a 12% das cardiopatias congênitas em recém-nascidos/lactentes. Lesões mais complexas, como atresia tricúspide, coração univentricular, transposição congênita corrigida das grandes artérias, anomalia de Ebstein e dupla saída de ventrículo direito, representam 2,5% ou menos de todas as cardiopatias congênitas.

## BIOPATOLOGIA

### Determinantes genéticos

Cerca de 20% dos defeitos cardíacos congênitos estão associados a uma síndrome ou anomalia cromossômica e a anomalia cromossômica mais comum é a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), na qual cerca de 50% dos pacientes têm defeitos nos coxins endocárdicos e no septo interventricular. As CIV também ocorrem em 90% dos pacientes com trissomia do 13 e trissomia do 18. Os defeitos mais frequentemente observados em pacientes com síndrome de Turner (45,X) são coarctação aórtica, estenose aórtica e defeito do septo atrial. Cerca de 15% dos pacientes com tetralogia de Fallot têm uma deleção no cromossomo 22q11; a prevalência é maior naqueles com arco aórtico à direita. Anormalidades envolvendo a banda cromossômica 22q11 também podem resultar em um grupo de síndromes, a mais comum delas é a síndrome de DiGeorge. As características fenotípicas compartilhadas são chamadas de síndromes CATCH-22, ou seja, uma combinação de defeitos **c**ardíacos, faces **a**normais, hipoplasia **t**ímica, fenda palatina (do inglês **c***left*) e **h**ipocalcemia. Para famílias com um filho portador de malformação cardíaca congênita devido a uma anomalia cromossômica, o risco de malformação cardíaca em filhos futuros está relacionado ao risco de recorrência da própria anomalia cromossômica.

Normalmente, genes mutantes únicos também estão associados a síndromes de malformações cardiovasculares, embora nem todo paciente com a síndrome tenha a anomalia cardíaca característica. Os exemplos incluem osteogênese imperfeita (autossômica recessiva; Capítulo 244), associada à doença da valva aórtica; síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (autossômica recessiva) e síndrome de Romano-Ward (autossômica dominante), associada a um prolongamento do intervalo QT e morte súbita; e a síndrome de Holt-Oram (autossômica dominante), na qual ocorre uma CIA com uma série de outras anomalias esqueléticas. As telangiectasias de Osler-Weber-Rendu (Capítulo 164) estão associadas às fístulas arteriovenosas pulmonares. A síndrome de Williams (Capítulos 35 e 36) ocorre com estenose aórtica supravalvar na maioria dos casos. A síndrome de Noonan está associada a estenose pulmonar, CIA e cardiomiopatia hipertrófica. Embora a herança autossômica dominante tenha sido implicada em ambos, a maioria dos casos é esporádica. A deleção no cromossomo 7q11.23 foi identificada em pacientes com síndrome de Williams e um defeito genético foi mapeado para 12q22-qter em pacientes com síndrome de Noonan (Capítulo 54).

O risco de recorrência quando a mãe é portadora de uma lesão congênita de ocorrência esporádica varia de 2,5 a 18%, dependendo da lesão. Lesões obstrutivas da via de saída do ventrículo esquerdo têm as maiores taxas de recorrência na prole. Quando o pai tem a lesão, 1,5 a 3% da prole são afetados. Quando um irmão tem uma anomalia cardíaca congênita, o risco de recorrência em outro irmão varia de 1 a 3%.

O rastreamento genético para a microdeleção 22q11.2 deve ser considerado se os pacientes com tetralogia de Fallot planejarem ter filhos. Sem a deleção 22q11, o risco de cardiopatia congênita no feto é de 4 a 6%.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Anamnese

A cardiopatia congênita é uma condição vitalícia durante a qual o paciente e a lesão evoluem concomitantemente. O diagnóstico diferencial da anatomia nativa e cirúrgica no adulto com diagnóstico desconhecido depende de o paciente ser cianótico ou acianótico. Ao completar a avaliação, as seguintes questões devem ser respondidas (Figura 61.1): Qual é a anatomia nativa? Este

paciente foi submetido a cirurgia para essa condição? Quais são, se houver, as sequelas hemodinâmicas residuais?

## Exame físico

O exame físico do coração e da circulação inclui aspecto físico geral, pulso arterial, pulso venoso jugular, inspeção do tórax, percussão e palpação precordial e ausculta (Capítulo 45).

## Exames laboratoriais

Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, radiografia de tórax e saturação basal de oxigênio devem fazer parte de todas as avaliações iniciais. A ecocardiografia transtorácica bidimensional (Capítulo 49) e o Doppler e imagem de fluxo em cores são usados para estabelecer o diagnóstico e monitorar a evolução das complicações hemodinâmicas documentadas. A ecocardiografia transesofágica é particularmente útil em adultos e é cada vez mais importante durante a cirurgia e a terapia intervencionista guiada por cateter. A ressonância magnética (RM) (Capítulo 50) e a tomografia computadorizada (Capítulo 50) são exames adjuvantes úteis. O cateterismo cardíaco para cardiopatia congênita mudou do diagnóstico puro para incluir intervenção. A arteriografia coronariana é recomendada para adultos com mais de 40 anos para os quais a intervenção cirúrgica é considerada.

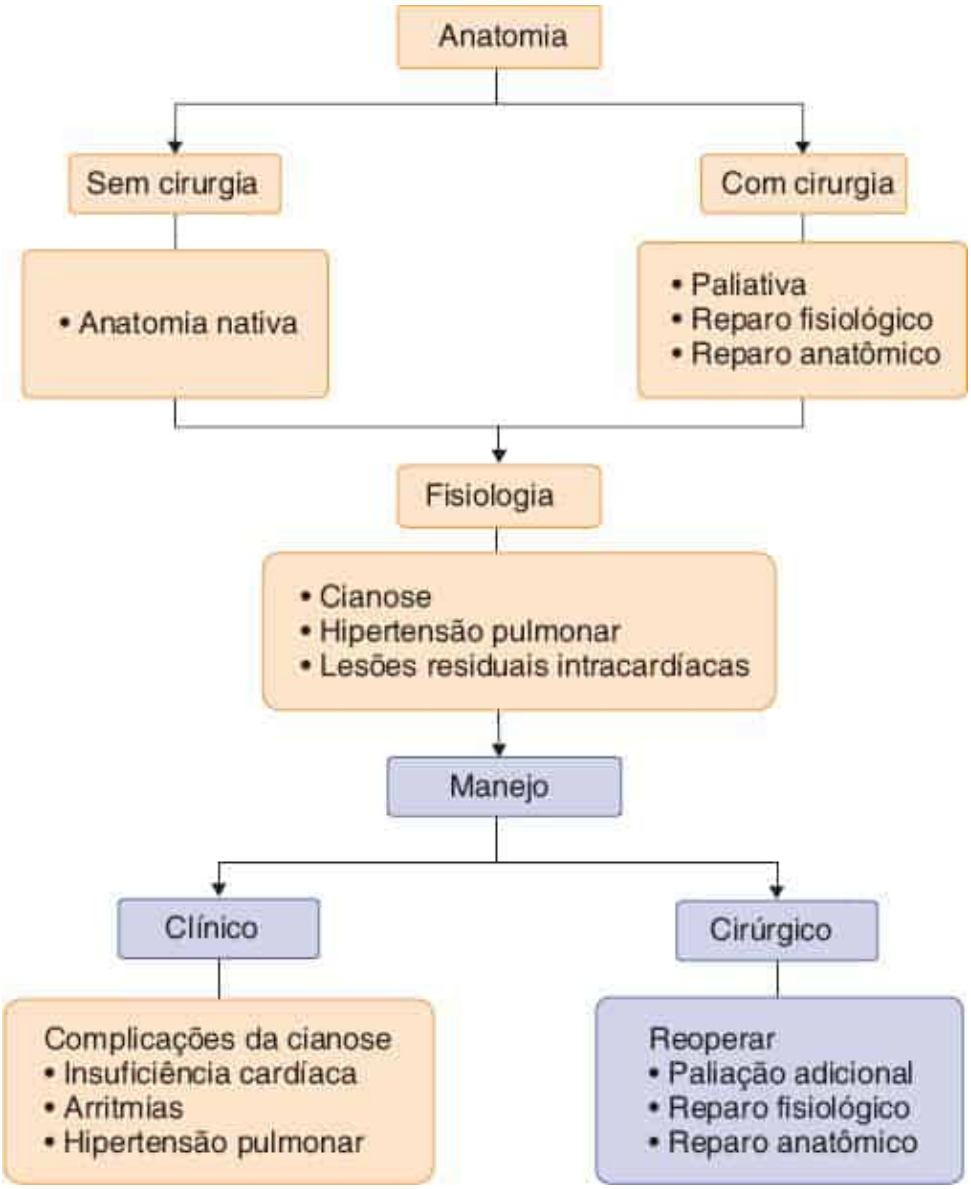


**FIGURA 61.1 As metas da avaliação clínica completa em cardiopatias congênitas são definir a anatomia e as sequelas residuais para determinar o manejo e o acompanhamento adequados.**

## LESÕES SIMPLES

### Lesões com *shunts* isolados

As complicações hemodinâmicas de *shunts* significativos estão relacionadas a sobrecarga de volume e dilatação da câmara primária que recebe o *shunt*

esquerda-direita em excesso e a danos ao leito vascular pulmonar. As dimensões e a duração do *shunt* determinam o curso clínico e, portanto, as indicações para o fechamento. O grau de desvio é função tanto do tamanho da comunicação quanto, dependendo de sua localização, da complacência biventricular ou da resistência vascular pulmonar (RVP) e sistêmica. Sequelas hemodinâmicas clinicamente evidentes de *shunts* são tipicamente observadas ou podem ocorrer quando as taxas de fluxo pulmonar e sistêmico, conforme inferido por ecocardiografia com Doppler ou medido por cateterismo cardíaco, excedem 1,5:1. Aumento secundário das câmaras cardíacas recebendo fluxo excessivo de *shunt* na diástole ocorre se o tamanho do *shunt* for hemodinamicamente significativo; além disso, a artéria pulmonar aumenta com o aumento da pressão pulmonar.

## Persistência do forame oval e defeito do septo interatrial

A classificação das CIA é baseada na localização anatômica. Mais comumente, uma CIA do tipo *ostium secundum* ocorre na porção central do septo interatrial como resultado de um forame oval alargado ou reabsorção excessiva do *septum primum* (Vídeo 61.1). A combinação de uma CIA do tipo *secundum* e estenose mitral adquirida é conhecida como *síndrome de Lutembacher*, cuja fisiopatologia é determinada pela gravidade relativa de cada uma. O desenvolvimento anormal dos coxins endocárdicos embriológicos resulta em vários defeitos do canal atrioventricular, o mais comum dos quais consiste em um defeito na parte inferior do septo interatrial na localização do *ostium primum*, tipicamente acompanhado por uma fenda na valva mitral e regurgitação mitral. O defeito do seio venoso, que corresponde a 2 a 3% de todas as CIA, está localizado superiormente na junção da veia cava superior e átrio direito e geralmente está associado à drenagem anômala das veias pulmonares do lado direito para a veia cava superior ou para o átrio direito. Menos frequentemente, as CIA podem ser observadas no local do seio coronariano, tipicamente associadas com uma veia cava superior esquerda anômala.

A fisiopatologia é determinada pelos efeitos do *shunt* no coração e na circulação pulmonar. A dilatação do átrio direito e do ventrículo direito ocorre à medida que o tamanho do *shunt* aumenta com as taxas de fluxo pulmonar para sistêmico maiores que 1,5:1. A hipertensão arterial sistêmica em conjunto com a doença da artéria coronária (DAC) modifica a complacência do

ventrículo esquerdo e favorece o *shunt* da esquerda para a direita. Valvopatia mitral ocorre em até 15% dos pacientes com mais de 50 anos. A insuficiência cardíaca direita, a fibrilação atrial ou o *flutter* atrial podem ocorrer como resultado de sobrecarga de volume direita crônica e dilatação ventricular e atrial progressiva. O acidente vascular encefálico (AVE) pode resultar de êmbolos paradoxais, arritmias atriais ou ambos. Um aumento na pressão pulmonar ocorre por causa do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. A hipertensão pulmonar é incomum antes dos 20 anos, mas é observada em 50% dos pacientes com mais de 40 anos. A incidência geral de doença obstrutiva vascular pulmonar é de 15 a 20% em pacientes com CIA. O complexo de Eisenmenger (ver adiante) com *shunt* reverso, uma complicação tardia e rara de CIA do tipo *secundum* isolada, é relatado em 5 a 10% dos pacientes.

Até 30% dos adultos têm evidências de persistência do forame oval sem evidências hemodinâmicas de *shunt* em repouso. Estudos clínicos demonstraram que a prevalência de persistência do forame oval é 3 vezes maior em pacientes com AVE criptogênico (Capítulo 379), particularmente antes dos 55 anos, devido ao *shunt* da direita para a esquerda e à embolização paradoxal do material proveniente da circulação venosa.

## DIAGNÓSTICO

### Defeito do septo interatrial

Embora a maioria das CIA seja minimamente sintomática nas três primeiras décadas, mais de 70% apresentam comprometimento funcional na quinta década de vida. Os sintomas iniciais incluem intolerância ao exercício, dispneia aos esforços e fadiga causada mais comumente por insuficiência cardíaca direita e hipertensão pulmonar. Palpitações, síncope e AVE podem ocorrer com o desenvolvimento de arritmias atriais.

A palpação do precórdio geralmente revela um impulso ventricular esquerdo (*ictus cordis*) normal, a menos que o paciente também tenha doença da valva mitral. Se o paciente tiver *shunt* significativo da esquerda para a direita, o impulso ventricular direito geralmente pode ser sentido na área paraesternal esquerda no final da expiração ou na área subxifoide no final da inspiração. Uma artéria pulmonar dilatada às vezes é palpada no segundo espaço intercostal esquerdo. Na ausculta, a marca registrada de uma CIA é o desdobramento amplo e fixo da segunda bulha cardíaca ($B_2$), porque o aumento

no retorno venoso eleva a pressão atrial direita durante a inspiração, diminuindo, assim, o grau de desvio da esquerda para a direita e alterando as mudanças respiratórias fásicas usuais. O fechamento da valva pulmonar, refletido por $P_2$, é retardado devido à sobrecarga do ventrículo direito e ao aumento da capacitância do leito vascular pulmonar. Um sopro mesossistólico suave gerado pelo aumento do fluxo através da valva pulmonar geralmente é auscultado no segundo espaço intercostal esquerdo. Quando existe desvio (*shunt*) de sangue volumoso da esquerda para a direita, o aumento do fluxo através da valva tricúspide é auscultado como um sopro mesodiastólico na borda esternal esquerda inferior. Na insuficiência cardíaca direita avançada, há evidências de congestão venosa sistêmica.

O ECG mostra caracteristicamente um padrão de bloqueio de ramo direito (BRD) incompleto (Figura 61.2). Desvio do eixo elétrico para a direita e anormalidades atriais, incluindo um intervalo PR prolongado, fibrilação e *flutter* atriais, também são vistos. Tipicamente, a radiografia de tórax mostra pletora vascular pulmonar com trama vascular acentuada em ambos os campos pulmonares consistentes com aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (Figura 50.6). A artéria pulmonar principal e ambos os ramos estão dilatados. Dilatação do ventrículo e do átrio direitos também é observada. A ecocardiografia é diagnóstica e fornece informações prognósticas importantes (e-Figura 61.1). As CIA do tipo *ostium primum* e *secundum* são facilmente identificáveis nos cortes transtorácicos, mas uma CIA de seio venoso pode não ser detectada, a menos que seja especificamente procurada. No estudo com Doppler, as pressões da artéria pulmonar podem ser quantificadas e a razão de *shunt* interatrial pode ser estimada.

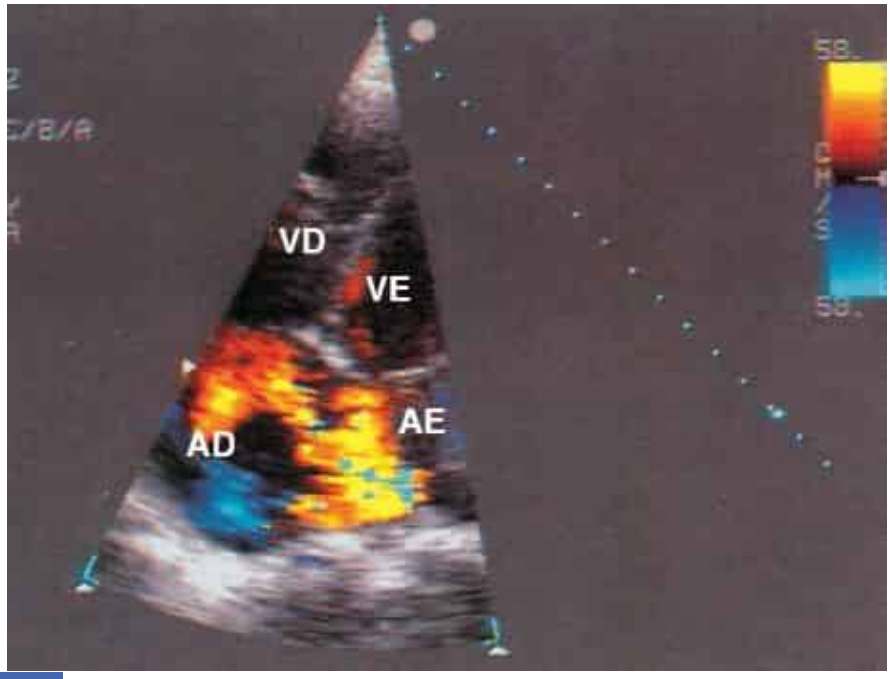


**E-FIGURA 61.1 Doppler colorido com fluxo em corte de quatro câmaras apical mostrando fluxo sanguíneo do átrio esquerdo (AE) para o átrio direito (AD) através de um defeito do septo interatrial de tamanho moderado.** VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

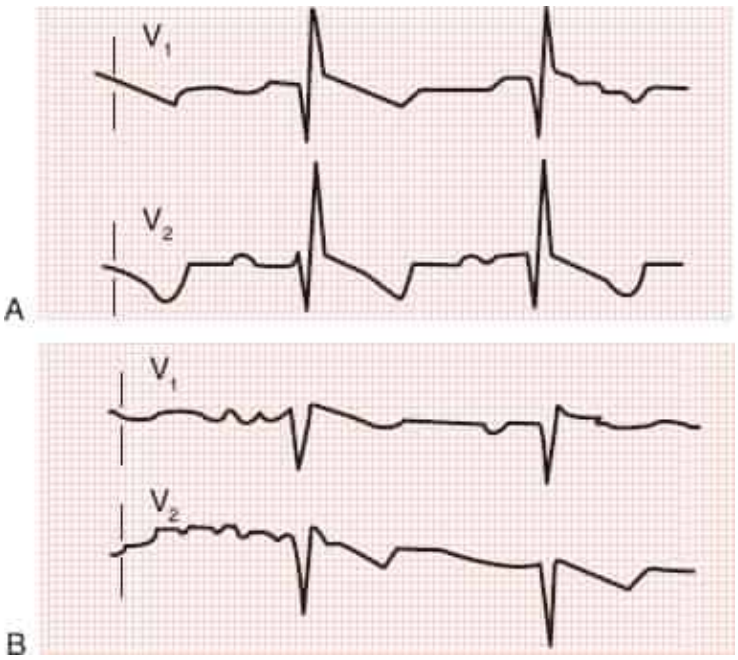


**FIGURA 61.2 Características eletrocardiográficas em um defeito do septo interatrial.** As derivações precordiais direitas $V_1$ e $V_2$ ilustram duas variantes de um padrão de bloqueio de ramo direito incompleto, o padrão rSrT (**A**) e o padrão rsR′ (**B**).

## Persistência do forame oval

A persistência do forame oval sem *shunt* em repouso não é detectável no exame físico e não está associada a anormalidades no ECG. O diagnóstico é estabelecido por ecocardiografia transesofágica com Doppler acompanhada de injeções de solução salina agitada para detectar um *shunt* da direita para a esquerda durante a manobra de Valsalva (Capítulo 45).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O fechamento de uma CIA por via percutânea ou cirúrgica é indicado quando houver aumento do lado direito do coração, com ou sem sintomas. Em pacientes com mais de 40 anos com sintomas e *shunts* significativos, o fechamento melhora o estado funcional e a sobrevida. Uma CIA localizada centralmente ou persistência de forame oval com até 3,5 cm pode ser ocluída por técnicas transcateter em um laboratório de cateterismo cardíaco.[2,2b] As

vantagens dessa abordagem incluem evitar a esternotomia e a circulação extracorpórea.[A1] O fechamento cirúrgico geralmente é reservado para pacientes para os quais seja necessário reparo concomitante de anomalias valvares associadas, quando existem veias pulmonares anômalas ou quando o fechamento do dispositivo não é tecnicamente viável. Em pacientes que tiveram um AVE criptogênico,[3] o fechamento por via percutânea de um forame oval persistente reduz o risco de AVE recorrente e anticoagulação crônica, mas à custa de uma taxa mais alta de fibrilação atrial.[A2-A4b]

Quando existe *shunt* significativo, o fechamento de uma CIA antes dos 25 anos sem evidências de hipertensão pulmonar resulta em um desfecho a longo prazo semelhante ao de controles pareados por idade e sexo. Idade avançada (60 anos) não é uma contraindicação para o fechamento da CIA quando existe *shunt* significativo, porque um número significativo de pacientes mostrará evidências de melhora sintomática, embora esse fechamento tardio não melhore a longevidade.[2c] A pressão arterial pulmonar pré-operatória e a existência ou não de doença vascular pulmonar são importantes preditores do sucesso de abordagens intervencionistas.

Nos pacientes que apresentaram AVC criptogênico,[3] a existência de aneurisma no septo interatrial é mais preditivo de AVC recorrente do que as dimensões do *shunt*.[3b] O fechamento percutâneo de forame pérvio reduz o risco de AVC recorrente e anticoagulação crônica à custa de taxa mais elevada de complicações periprocedimento,[A2-A4b] e o fechamento é, com frequência, recomendado se o infarto parece ser embólico e nenhuma outra causa foi identificada.[3c] *Shunt* residual após o fechamento está associado a maior risco de AVC futuro, com o risco sendo geralmente proporcional a magnitude do *shunt* residual.[3d]

## Defeito do septo interventricular

Para classificação anatômica das CIV, o septo interventricular pode ser dividido em quatro regiões. Os defeitos do septo membranoso, ou CIV infracristais, estão localizados em uma pequena área translúcida abaixo da valva aórtica e representam até 80% das CIV. Essas CIV geralmente mostram um grau

considerável de extensão na entrada ou saída do septo, daí sua designação como perimembranosa (Vídeo 61.2). Os defeitos infundibulares ou CIV supracristal ocorrem no septo conal acima da crista supraventricular e abaixo da valva pulmonar. Defeitos de entrada são identificados no ponto crucial do coração entre as valvas tricúspide e mitral e geralmente estão associados a outras anomalias do canal atrioventricular. Os defeitos do septo trabecular ou muscular podem ser múltiplos e ocorrer distalmente à ligação do septo à valva tricúspide e em direção ao ápice.

Aproximadamente metade de todas as CIV nativas são pequenas e mais da metade delas fecham espontaneamente; CIV moderadas ou mesmo grandes também podem fechar em 10% ou menos dos casos. As maiores taxas de fechamento são observadas na primeira década de vida; o fechamento espontâneo na vida adulta é incomum.

Pacientes que apresentam um pequeno defeito com *shunts* triviais ou leves são definidos como aqueles com um *shunt* menor que 1,5 e pressão arterial pulmonar e resistência vascular normais. Defeitos mínimos ou leves geralmente não causam anormalidades hemodinâmicas ou fisiológicas significativas.

Pacientes com defeitos moderados apresentam razão de *shunt* maior que 1,2, com pressão arterial pulmonar elevada, mas sem RVP elevada. Pacientes com um defeito grande e grave têm um *shunt* da esquerda para a direita (1,5:1 ou mais) com pressão pulmonar elevada e RVP elevada. Um defeito moderado ou grave causa dilatação atrial e ventricular esquerda consistente com o grau de *shunt* da esquerda para a direita. O desvio através do septo ventricular ocorre predominantemente durante a sístole, quando a pressão do ventrículo esquerdo excede a do direito; anormalidades de enchimento diastólico ocorrem no átrio esquerdo. Com defeitos moderados ou graves, o lado direito do coração é afetado em função do aumento da pressão da artéria pulmonar e do fluxo sanguíneo pulmonar.

O complexo de Eisenmenger se desenvolve em cerca de 10% dos pacientes com CIV, geralmente quando não há resistência ao fluxo no nível do defeito, que pode ser tão grande quanto a aorta. Quando um gradiente de pressão sistólica está presente entre os ventrículos, a gravidade fisiológica pode ser trivial ou leve, mas também pode ser moderada ou grave.

## DIAGNÓSTICO

Um adulto com uma CIV apresenta mais comumente uma pequena lesão restritiva que era pequena ao nascimento ou sofreu algum grau de fechamento espontâneo. Os pacientes com um *shunt* trivial ou leve através de uma CIV pequena e restritiva geralmente são assintomáticos. O exame físico não revela evidências de congestão venosa sistêmica ou pulmonar e a pressão venosa jugular é normal. Um frêmito pode ser palpável na borda esternal esquerda. A ausculta revela $B_1$ e $B_2$ normais sem galopes. Um sopro pansistólico de grau 4 ou mais alto, amplamente distanciado e de alta frequência é auscultado ao máximo no terceiro ou quarto espaço intercostal e reflete o gradiente de alta pressão entre os ventrículos esquerdo e direito durante a sístole. O contraste marcante entre um sopro alto e outros achados normais no exame cardíaco é uma pista importante para o diagnóstico. O ECG e a radiografia de tórax também são normais em pacientes com pequenas CIV.

Os pacientes com CIV de tamanho moderado geralmente são sintomáticos quando crianças e, portanto, são mais propensos a fazer o reparo em uma idade jovem. Adultos com CIV grandes e não restritivos que não foram operados tipicamente tiveram complexo de Eisenmenger durante a maior parte de suas vidas. Caso contrário, geralmente apresentam uma combinação de hipertensão pulmonar e sobrecarga de volume do lado esquerdo resultante de um *shunt* da esquerda para a direita significativo. Tais pacientes raramente são vistos hoje em países desenvolvidos, mas ainda podem ser encontrados em países em desenvolvimento.

Em adultos, a dispneia aos esforços pode ser resultado tanto de congestão venosa pulmonar quanto de pressão pulmonar elevada. No exame físico, um impulso ventricular esquerdo palpável difuso ocorre com um grau variável de hipertrofia ventricular direita e hiperfonese de $B_2$. Um sopro sistólico persiste enquanto a RVP for menor do que a resistência sistêmica. O ECG comumente mostra aumento do átrio esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda. A radiografia de tórax mostra a vascularização do *shunt* com átrio e ventrículo esquerdos aumentados. O grau de hipertensão pulmonar determina as dimensões do tronco da artéria pulmonar.

A ecocardiografia consegue identificar o defeito e determinar a importância do *shunt* avaliando o tamanho do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo, a pressão da artéria pulmonar e a existência ou não de hipertrofia ventricular direita. O cateterismo cardíaco é reservado para possíveis candidatos à cirurgia. Adultos com um pequeno defeito sem importância fisiológica não precisam ser estudados invasivamente. Aqueles com complexo de Eisenmenger têm doença

vascular pulmonar grave e não são candidatos à cirurgia. Os pacientes que tenham um desvio moderado e que pareça ser hemodinamicamente significativo e nos quais as pressões pulmonares sejam elevadas são mais propensos a se beneficiar de medições diretas da resistência e da reatividade da vasculatura pulmonar.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Pacientes com complexo de Eisenmenger apresentam RVP proibitiva à cirurgia. Para esse grupo de pacientes, o manejo se concentra nas complicações clínicas da cianose (ver mais adiante). Em alguns pacientes com pequenos defeitos, as complicações podem estar relacionadas à insuficiência tricúspide progressiva causada pela formação de aneurisma septal ou à insuficiência aórtica adquirida quando uma válvula da valva aórtica é comprometida pelo fluxo de jato de alta velocidade gerado pelo defeito. O grupo intermediário de pacientes com defeito de importância fisiológica moderada deve ter suas CIV fechadas, a menos que o fechamento seja contraindicado por alta RVP. Para uma CIV perimembranosa, o fechamento transcateter é tão efetivo quanto o fechamento com cirurgia a céu aberto e tem uma taxa menor de eventos adversos leves.[A5]

A sobrevida cumulativa, que é de cerca de 85% aos 40 anos, é ligeiramente menor do que na população em geral. A sobrevida livre de eventos cumulativa após a cirurgia é de cerca de 70% aos 40 anos e uma lesão cardíaca concomitante (p. ex., PCA) e o tempo de clampeamento aórtico são determinantes dos eventos tardios. Os resultados tardios após o fechamento operatório de CIV isoladas incluem persistência residual do defeito em até 20% dos pacientes, apenas cerca de 5% dos quais precisam de uma segunda cirurgia. Os distúrbios do ritmo após o fechamento cirúrgico de CIV incluem taquiarritmias e distúrbios de condução. BRD ocorre em um terço a dois terços dos pacientes, enquanto bloqueio atrioventricular de primeiro grau e BAV completo ocorrem em menos de 10%. A morte cardíaca súbita após a correção cirúrgica da CIV ocorre em 2% dos pacientes.

## Persistência do canal arterial

O canal arterial conecta a aorta descendente ao tronco pulmonar principal próximo à origem da artéria subclávia esquerda (e-Figura 61.2). O fechamento pós-natal normal resulta em fibrose e alterações degenerativas no lúmen do canal arterial, deixando em seu lugar o ligamento arterioso residual, que raramente se torna parte de um anel vascular anormal.

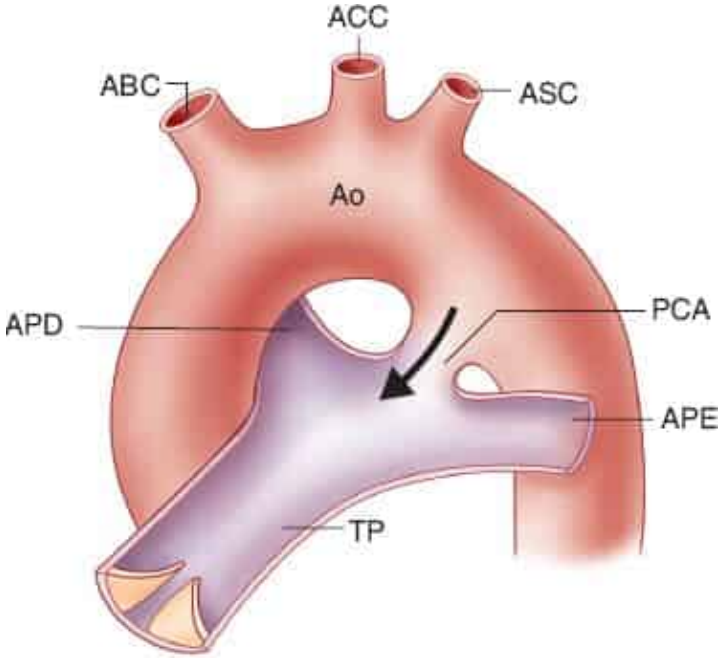


**E-FIGURA 61.2 Anatomia da persistência do canal arterial.** Observe as relações espaciais do canal arterial, da artéria subclávia esquerda e da bifurcação da artéria pulmonar. Ao = aorta; ABC = artéria braquiocefálica; ACC = artéria carótida comum; APE = artéria pulmonar esquerda; PCA = persistência do canal arterial; TP = tronco pulmonar; APD = artéria pulmonar direita; ASC = artéria subclávia. (De Perloff JK, ed. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:510.)

As consequências fisiológicas da PCA são determinadas por suas dimensões e comprimento, bem como pela relação entre pressão e resistência das circulações pulmonar e aórtica em qualquer um dos ductos. Se as pressões sistólica e diastólica na aorta excederem a da artéria pulmonar, o sangue aórtico flui continuamente por um gradiente de pressão na artéria pulmonar e então retorna ao átrio esquerdo. O átrio esquerdo e, subsequentemente, o ventrículo esquerdo dilatam-se, enquanto o lado direito do coração torna-se progressivamente afetado à medida que a hipertensão pulmonar se desenvolve.

PCA pequena tem fluxo contínuo durante todo o ciclo cardíaco, sem dilatação do lado esquerdo do coração, hipertensão pulmonar ou sintomas. No entanto, os pacientes com PCA de pequenas dimensões desenvolvem endarterite infecciosa a uma taxa de cerca de 0,45% ao ano após a segunda década de vida e o fechamento deve ser considerado.

PCA moderada ou grande, mas ainda restritiva, quando *shunt* da esquerda para a direita ocorre durante toda a sístole e na diástole tem duração variável. A dilatação do átrio esquerdo ou ventrículo esquerdo e a hipertensão pulmonar variam com o volume de sangue desviado da esquerda para a direita, bem como com os efeitos secundários no leito vascular pulmonar. Os sinais/sintomas geralmente pioram na segunda e na terceira décadas de vida e incluem dispneia, palpitações e intolerância aos exercícios. À medida que se desenvolve insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou endarterite, a taxa de mortalidade aumenta para 3 a 4% ao ano na quarta década de vida e dois terços dos pacientes morrem até os 60 anos. O complexo de Eisenmenger com pressão pulmonar sistêmica ou suprassistêmica e *shunt* da direita para a esquerda se desenvolve em 5% dos pacientes com PCA isolada.

## DIAGNÓSTICO

Em pacientes com fisiologia de Eisenmenger, um *shunt* da direita para a esquerda da artéria pulmonar para a aorta descendente resulta em diminuição da saturação de oxigênio nos membros inferiores em comparação com os membros superiores. Essa diferença na cianose e no baqueteamento digital é mais proeminente nos dedos dos pés. Com um grande *shunt* da esquerda para a direita, a pressão diferencial aumenta à medida que o fluxo diastólico para a artéria pulmonar reduz a pressão diastólica sistêmica. A amplitude do pulso arterial aumenta como resultado da elevação do volume sistólico. A palpação do precórdio revela impulsos ventriculares esquerdo e direito variáveis, conforme determinado pelo grau relativo de sobrecarga de volume do lado esquerdo e hipertensão pulmonar. Quando existe gradiente aortopulmonar contínuo, o clássico sopro de “maquinário” da PCA pode ser auscultado no primeiro ou segundo espaço intercostal esquerdo abaixo da clavícula esquerda. À medida que a pressão pulmonar aumenta, o componente diastólico do sopro torna-se progressivamente mais curto. Com o desenvolvimento da fisiologia de Eisenmenger e a equalização das pressões aórtica e pulmonar, o sopro desaparece e os achados clínicos são dominados pela hipertensão pulmonar.

Em pacientes mais velhos, a radiografia de tórax mostra calcificação no local da PCA. Caracteristicamente, a aorta ascendente e a artéria pulmonar estão dilatadas e as câmaras cardíacas do lado esquerdo estão aumentadas. A ecocardiografia não visualiza diretamente a PCA, mas consegue identificá-la acuradamente por um sinal de Doppler que frequentemente acompanha a duração do sopro. Cateterismo cardíaco para avaliar a RVP é comumente indicado antes do fechamento.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Ibuprofeno consegue acelerar o fechamento de PCA em recém-nascidos prematuros, mas não reduz a necessidade de procedimento intervencionista para eliminar o shunt.[A5b] Após a ligadura de PCA na primeira infância, a função cardíaca geralmente é normal e não é necessário acompanhamento especial. Se a pressão arterial pulmonar e a RV P estiverem substancialmente elevadas, a avaliação pré-operatória deve incluir o grau de reversibilidade. O fechamento é contraindicado para o complexo de Eisenmenger. O fechamento de PCA por via percutânea ou cirúrgica é indicado quando existe aumento das câmaras cardíacas do lado esquerdo ou se já ocorreu endarterite. As taxas de mortalidade operatória relatadas variam de menos de 1 a 8%, dependendo da existência de calcificação e do grau de hipertensão pulmonar. A oclusão transcateter ou com mola é um procedimento aceito em adultos. As taxas de *shunts* residuais variam de 0,5 a 8%, dependendo do dispositivo usado.

## Fístulas arteriovenosas pulmonares

As fístulas arteriovenosas pulmonares podem ocorrer como distúrbios congênitos isolados ou como parte da telangiectasia hemorrágica hereditária generalizada (síndrome de Osler-Weber-Rendu; Capítulo 164). Essas fístulas ocorrem tipicamente nos lobos inferiores ou no lobo médio direito e podem ser pequenas ou grandes, únicas ou múltiplas. A irrigação geralmente provém de um ramo dilatado e tortuoso da artéria pulmonar.

O achado mais comum é o de opacidade anormal em uma radiografia de tórax em um paciente com manchas rubi na boca ou em um adulto saudável

com cianose leve. A mistura entre o sangue arterial pulmonar desoxigenado e o sangue venoso pulmonar oxigenado resulta em *shunt* (desvio) fisiológico da direita para a esquerda. O grau de desvio é tipicamente pequeno e não é significativo o suficiente para resultar em dilatação do átrio e do ventrículo esquerdos. Insuficiência cardíaca é incomum. Pode ocorrer hemoptise se uma fístula se romper em um brônquio. Em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária, os angiomas ocorrem nos lábios e na boca, bem como no sistema digestório e nas superfícies pleural, hepática e vaginal. Epistaxe é mais comum, mas também podem ocorrer AVE. Pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária podem ter sinais/sintomas semelhantes aos de um ataque isquêmico transitório (AIT), mesmo quando não existe *shunt* da direita para a esquerda. No exame físico, cianose e baqueteamento digital podem ser notáveis ou quase imperceptíveis. A ausculta revela sopros sistólicos suaves ou não cardíacos contínuos na parede torácica adjacente à fístula. O sopro é, tipicamente, acentuado pela inspiração. O ECG geralmente é normal. A radiografia de tórax mostra uma ou mais densidades, geralmente nos lobos inferiores ou no lobo médio direito. Um ecocardiograma pode confirmar a fístula, mostrando opacificação precoce do átrio esquerdo na ausência de qualquer outra comunicação intracardíaca quando solução salina é injetada em uma veia periférica. A ausência de *shunt* hemodinamicamente significativo pode ser confirmada pelo achado de câmaras cardíacas com dimensões normais.

Se a hipoxemia for progressiva ou se uma complicação neurológica for documentada por causa de êmbolos paradoxais, o fechamento da fístula deve ser considerado.[4] As opções incluem técnicas de cateter percutâneo se a fístula for pequena e acessível ou uma ressecção em cunha pulmonar ou lobectomia se a fístula for grande. Fístulas múltiplas ou recorrentes criam um grande desafio terapêutico.

## Lesões obstrutivas isoladas das vias de saída dos ventrículos direito e esquerdo

As complicações das lesões obstrutivas da via de saída estão relacionadas aos efeitos secundários da exposição à sobrecarga de pressão na câmara proximal à obstrução. A incapacidade de aumentar o fluxo de sangue sistêmico ou pulmonar quando existe obstrução fixa pode causar intolerância ao exercício, perfusão miocárdica inadequada, arritmias ventriculares e morte súbita.

## OBSTRUÇÃO DA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO DIREITO

A obstrução da via de saída do ventrículo direito pode ocorrer no nível da valva pulmonar (ver adiante), acima dela na artéria pulmonar principal ou seus ramos, ou abaixo dela no próprio ventrículo direito. As estenoses supravalvar e de ramo da artéria pulmonar são complicações importantes e comuns em pacientes com tetralogia de Fallot (ver adiante). A estenose pulmonar supravalvar residual é às vezes observada após bandagem paliativa da artéria pulmonar para diminuir o fluxo sanguíneo pulmonar em pacientes com grandes *shunts* da esquerda para a direita. A estenose da artéria pulmonar congênita pode ocorrer de forma isolada ou com estenose pulmonar valvar, lesões de *shunt* ou várias síndromes.

## ESTENOSE PULMONAR VALVAR

A estenose pulmonar valvar congênita isolada (Capítulo 66) é uma lesão comum devido a uma valva bicúspide em 20% dos casos, uma valva displásica causada por alterações mixomatosas e espessamento grave em 10% dos casos e uma valva com três válvulas anormais na maioria dos demais casos. A fusão das válvulas resulta em grau variável de espessamento e calcificação em pacientes idosos.

### DIAGNÓSTICO

Um paciente com estenose pulmonar moderada ou mesmo grave pode ser assintomático. Quando a estenose é grave, a intolerância ao exercício pode estar associada a pré-síncope e arritmias ventriculares. Insuficiência cardíaca progressiva do lado direito é a causa mais comum de morte. No exame físico de pacientes com estenose pulmonar significativa, a pressão venosa jugular tem uma onda *a* dominante, refletindo um ventrículo direito não complacente. A palpação revela elevação paraesternal sustentada da hipertrofia ventricular direita. Um clique de ejeção sistólica expiratória é característico se as válvulas da valva ainda estiverem móveis. Na estenose moderada ou grave, um sopro sistólico de grau 3 ou mais alto pode ser auscultado e palpado no segundo espaço intercostal esquerdo. A duração do sopro aumenta à medida que atinge seu pico progressivamente mais tarde na sístole, com um grau crescente de obstrução. Se ocorrer insuficiência cardíaca do lado direito, os pacientes apresentarão insuficiência tricúspide e congestão venosa sistêmica. O ECG

pode mostrar o desvio do eixo elétrico para a direita e ondas P apiculadas altas do átrio direito na derivação II. Na estenose com gravidade maior do que leve, a onda R excede a onda S na derivação $V_1$. Na radiografia de tórax, o tronco da artéria pulmonar pode estar dilatado, mesmo se a estenose for leve. Caracteristicamente, a artéria pulmonar esquerda é mais dilatada do que a direita por causa da direção esquerda do jato de alta velocidade. Um grau variável de hipertrofia ventricular direita se manifesta como aumento da câmara do lado direito. A ecocardiografia pode estabelecer o diagnóstico e determinar a gravidade por ultrassonografia com Doppler, portanto, o cateterismo cardíaco não é necessário.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A sobrevida em 25 anos de pacientes com estenose valvar pulmonar é superior a 95%. Endocardite bacteriana, arritmias ventriculares complexas e progressão da estenose são incomuns em pacientes com estenose pulmonar leve (gradientes < 50 mmHg) ou moderada (gradientes de 50 a 80 mmHg).

Dependendo dos sinais/sintomas, a valvotomia percutânea por cateter com balão deve ser considerada para pacientes com estenose valvar pulmonar isolada e gradientes médios de Doppler de 30 mmHg ou mais, a menos que haja regurgitação pulmonar moderada ou grave. Se houver valva cupuliforme, a valvoplastia pulmonar é o procedimento de escolha para adultos, que alcançam resultados persistentemente bons em 10 anos de acompanhamento. Quando a valvoplastia não puder ser realizada ou não for bem-sucedida, a substituição transcateter da valva pulmonar tem bons desfechos hemodinâmicos e clínicos durante pelo menos 7 anos após a implantação. Para pacientes com artérias pulmonares hipoplásicas ou estenose subvalvar (ventrículo direito de dupla câmara), a ressecção cirúrgica das bandas musculares do ventrículo direito pode ser realizada.

## OBSTRUÇÃO DA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A estenose da via de saída do ventrículo esquerdo pode ocorrer na altura da valva aórtica ou abaixo ou acima da mesma. A estenose subaórtica bem-definida, mais comumente causada por um anel fibromuscular logo abaixo da valva, é responsável por 15 a 20% de todos os casos de obstrução congênita da via de saída do ventrículo esquerdo. A insuficiência aórtica concomitante ocorre em 50% dos casos. A estenose aórtica supravalvar resulta do espessamento da média e da íntima acima dos seios da aorta; pode ocorrer aterosclerose coronariana precoce ou mesmo obstrução de óstios coronarianos.

## ESTENOSE AÓRTICA VALVAR CONGÊNITA

A valva aórtica normal tem três válvulas e comissuras. Uma valva aórtica univalvular é responsável pela maioria dos casos de estenose aórtica grave em recém-nascidos/lactentes (Capítulo 66). Uma valva aórtica bicúspide, que é a malformação cardíaca congênita mais comum (ocorrendo em cerca de 0,8% dos recém-nascidos),[4b] funciona normalmente no nascimento, mas frequentemente torna-se gradualmente obstruída à medida que ocorrem calcificação e fibrose.

## DIAGNÓSTICO

Os sintomas incluem angina, dispneia aos esforços, pré-síncope e síncope e podem progredir para a insuficiência cardíaca. A característica auscultatória de uma valva aórtica bicúspide em um adolescente ou adulto jovem é um clique de ejeção sistólico audível que é tipicamente de um tom mais alto que a primeira bulha cardíaca ($B_1$) e é mais bem auscultado no ápice e não na base cardíaca. O clique é causado pelo movimento súbito da valva estenótica conforme ela se move superiormente na sístole e é seguido pelo típico sopro de estenose aórtica (Capítulo 66). Quando calcificação significativa da valva resulta em mobilidade reduzida, o clique de ejeção não é mais auscultado. O diagnóstico é facilmente confirmado pela ecocardiografia bidimensional, na qual o número e a orientação das válvulas da valva aórtica podem ser prontamente identificados.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O manejo conservador é geralmente indicado para estenose leve com gradiente máximo inferior a 25 mmHg, mas supervisão

cuidadosa é necessária porque 20% desses pacientes precisam de intervenção durante o acompanhamento a longo prazo. A participação atlética ilimitada é permitida apenas para pacientes assintomáticos com gradientes máximos inferiores a 20 a 25 mmHg, ECG normal e teste de esforço normal. A valvoplastia aórtica pode ser considerada para adultos jovens, mas a calcificação limita seu sucesso e a substituição valvar geralmente é necessária (Capítulo 66). Para adultos, as decisões de tratamento são semelhantes às da estenose aórtica por outras causas. Para pacientes com estenose aórtica subvalvar, a intervenção cirúrgica é indicada quando existem gradientes máximos superiores a 50 mmHg, sinais/sintomas ou insuficiência aórtica progressiva significativa.

A taxa de sobrevida global estimada em 25 anos para pacientes com estenose aórtica valvar congênita diagnosticada na infância é de 85%. Crianças com gradientes máximos iniciais inferiores a 50 mmHg no cateterismo cardíaco têm taxas de sobrevida a longo prazo superiores a 90%, em oposição a taxas de sobrevida de 80% quando os gradientes são iguais ou superiores a 50 mmHg.

## COARCTAÇÃO DA AORTA

Tipicamente, a coarctação da aorta ocorre distalmente à artéria subclávia esquerda no local da inserção ductal aórtica ou em seu ligamento arterioso residual. Menos comumente, a crista de coarctação é proximal à artéria subclávia esquerda. Uma valva aórtica bicúspide é a anomalia coexistente mais comum, mas CIV e PCA também ocorrem.

As complicações mais comuns da coarctação da aorta são hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70) e hipertrofia ventricular esquerda secundária com insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca ocorre mais comumente em recém-nascidos/lactentes e depois dos 40 anos. A alta pressão proximal à obstrução estimula o crescimento de colaterais a partir das artérias mamária interna, escapular e intercostal superior até as artérias intercostais provenientes da aorta descendente. A circulação colateral aumenta com a idade e contribui para a perfusão dos membros inferiores e da medula espinal. Os aneurismas ocorrem mais notavelmente na aorta ascendente e no círculo de Willis. Acredita-se que a cardiopatia isquêmica prematura esteja relacionada à hipertensão arterial sistêmica resultante. Complicações, incluindo endarterite

bacteriana no local da coarctação ou, mais comumente, endocardite no local de uma valva aórtica bicúspide, complicações cerebrovasculares, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e dissecção aórtica, ocorrem em 2 a 6% dos pacientes, mais frequentemente naqueles com o avançar da idade que não se submeteram a cirurgia.

## DIAGNÓSTICO

Os adultos jovens podem ser assintomáticos com hipertensão arterial sistêmica incidental e pulsos de membros inferiores diminuídos.[5] A coarctação deve ser sempre considerada em adolescentes e homens adultos jovens com hipertensão arterial sistêmica inexplicada nos membros superiores. O diferencial de pressão pode causar epistaxe, cefaleia, fadiga nos membros inferiores ou claudicação. Os pacientes mais velhos apresentam angina, sintomas de insuficiência cardíaca e complicações vasculares.

No exame físico, a metade inferior do corpo é tipicamente um pouco menos desenvolvida do que a metade superior. A pressão arterial deve ser aferida nos dois braços e em uma perna; a medição anormal é um aumento inferior a 10 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) poplítea em comparação com a PAS nos braços. A pressão arterial diastólica (PAD) deve ser a mesma nos membros superiores e inferiores. Uma diferença de pressão de mais de 30 mmHg entre os braços direito e esquerdo é consistente com o fluxo comprometido na artéria subclávia esquerda. A palpação braquial direita revela caracteristicamente um pulso forte ou latejante em comparação com um pulso femoral, poplíteo ou pedioso de ascensão lenta ou ausente. O exame do fundo dos olhos pode revelar artérias retinianas tortuosas ou com aspecto de saca-rolhas. A palpação do precórdio é consistente com a sobrecarga de pressão do ventrículo esquerdo. Na ausculta, deve-se procurar um sopro de ejeção sistólico refletindo uma valva aórtica bicúspide. A coarctação em si gera um sopro sistólico auscultado posteriormente, na região torácica média, cuja duração se correlaciona com a gravidade da coarctação. Na face anterior do tórax, sopros sistólicos refletindo aumento do fluxo colateral podem ser auscultados nas áreas infraclaviculares e na borda esternal ou nas axilas.

Na coarctação de adultos, o achado mais comum no ECG é a hipertrofia ventricular esquerda. Na radiografia de tórax, a localização do segmento de coarctação entre a artéria subclávia esquerda dilatada acima e a convexidade esquerda da aorta descendente abaixo resulta no “sinal do 3” (Figura 61.3). O

entalhe costal bilateral como resultado da dilatação das artérias intercostais posteriores é visto na parte posterior da terceira à oitava costelas, quando a coarctação está abaixo da artéria subclávia esquerda. O entalhe costal unilateral poupando as costelas esquerdas é observado quando a coarctação ocorre proximal à artéria subclávia esquerda. A ecocardiografia transtorácica documenta o gradiente na aorta descendente e revela a hipertrofia ventricular esquerda. A RM (Capítulo 50) é a melhor modalidade para visualizar a anatomia da aorta descendente. O cateterismo cardíaco deve medir as pressões e avaliar a circulação colateral quando a cirurgia é considerada.

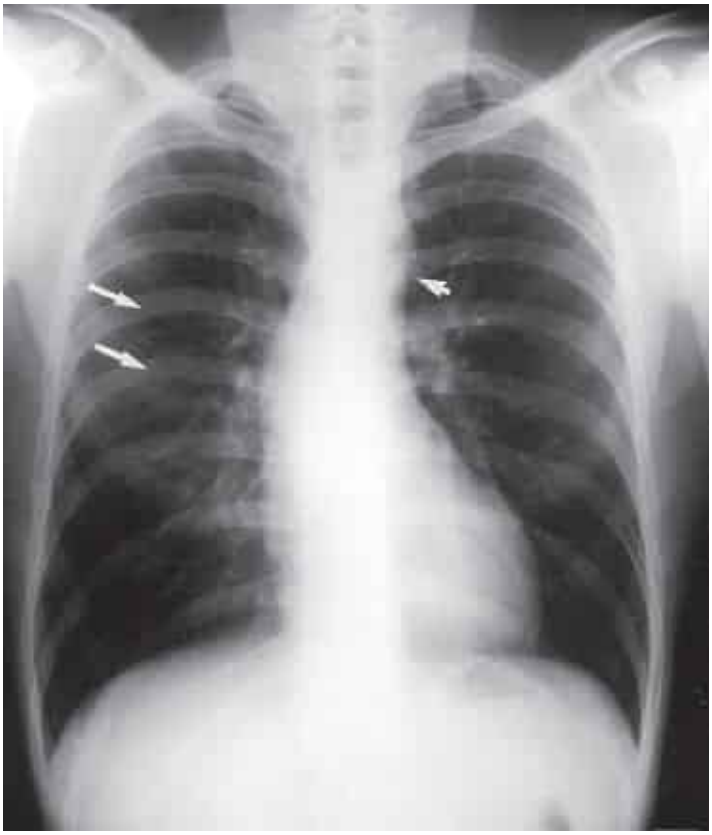

**FIGURA 61.3 Radiografia do tórax de um paciente com coarctação da aorta.** O "sinal do 3" radiográfico formado pela artéria subclávia dilatada acima e a aorta dilatada abaixo (*seta curta*) é mostrado. Observe o entalhe, mais bem observado no nível da sétima e oitava costelas (*setas longas*). O segmento dilatado da aorta ascendente também pode ser visto.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

A intervenção, tipicamente via cateter em adultos, é recomendada para pacientes que têm hipertensão arterial sistêmica com um gradiente máximo de 20 mmHg ou mais no cateterismo cardíaco (Capítulo 51) ou evidências de fluxo colateral significativo em estudos de imagem. Cinquenta por cento dos pacientes com cardiopatias congênitas corrigidas quando têm mais de 40 anos apresentam hipertensão arterial sistêmica residual, enquanto aqueles que se submeteram à cirurgia entre 1 e 5 anos apresentam prevalência de hipertensão inferior a 10% no acompanhamento a longo prazo.

## Anomalias dos seios de Valsalva e artérias coronárias

## ANEURISMAS DO SEIO DE VALSALVA

Na base da raiz aórtica, as válvulas da valva aórtica estão inseridas na parede da aorta, acima da qual existem três pequenas bolsas, ou seios. A artéria coronária direita origina-se de um seio e a artéria coronária esquerda se origina de outro; o terceiro é denominado *seio não coronariano*. Uma fraqueza na parede do seio pode resultar na formação de aneurisma com ou sem ruptura. Em mais de 90% dos casos, o aneurisma envolve a válvula direita ou não coronariana da valva. A ruptura ocorre tipicamente no lado direito do coração no nível do átrio ou ventrículo direito com um grande *shunt* da esquerda para a direita resultante, impulsionado pela alta pressão aórtica.

Um homem jovem previamente assintomático geralmente se queixa de dor torácica e dispneia de progressão rápida, às vezes após esforço físico. O exame físico é compatível com insuficiência cardíaca significativa. Mesmo que a comunicação seja entre a aorta e o lado direito do coração, a insuficiência biventricular não é incomum. O sopro clássico é alto e contínuo, muitas vezes com um frêmito. Um sopro de insuficiência aórtica secundário a dano à valva aórtica adjacente pode estar sobreposto. A radiografia de tórax mostra sobrecarga de volume de ambos os ventrículos com evidências de vascularização do *shunt* e congestão venosa pulmonar. O ecocardiograma confirma o diagnóstico. O cateterismo cardíaco consegue determinar a integridade da artéria coronária adjacente ao aneurisma roto.

Embora os sintomas possam diminuir à medida que o coração se dilata, a descompensação cardíaca progressiva geralmente resulta em morte em 1 ano após a ruptura. A ruptura do aneurisma do seio de Valsalva, portanto, exige reparo cirúrgico urgente.

## FÍSTULAS ARTERIAIS CORONARIANAS

As fístulas surgem das artérias coronárias direita ou esquerda e em 90% dos casos drenam para o ventrículo direito, o átrio direito ou a artéria pulmonar em ordem decrescente de frequência. Tipicamente, os pacientes jovens são assintomáticos, mas arritmias supraventriculares ocorrem com a dilatação progressiva das câmaras intracardíacas. A angina pode ocorrer quando a fístula cria um roubo coronariano, desviando o sangue do miocárdio. A insuficiência cardíaca é observada com grandes fístulas. Um sopro contínuo auscultado em um paciente jovem, de outra forma normal acianótico, assintomático, deve sugerir o diagnóstico. A maioria das fístulas está associada a um pequeno *shunt* e, portanto, o sopro costuma ser menor que grau 3 e é auscultado no precórdio. A menos que o *shunt* seja grande, o ECG é normal, assim como a radiografia de tórax. O ecocardiograma, sobretudo o transesofágico, confirma o diagnóstico. O fechamento transcateter percutâneo com embolização por meio de mola é preferível, mas a ligadura cirúrgica também é uma alternativa.

## ORIGEM ANÔMALA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

A artéria coronária principal esquerda normalmente origina-se do seio de Valsalva esquerdo e segue para a esquerda, posteriormente à via de saída do ventrículo direito. A artéria coronária direita origina-se do seio de Valsalva direito e segue para a direita até o ventrículo direito. Origens ectópicas ou anômalas isoladas das artérias coronárias (Figura 51.3) são observadas em 0,6 a 1,5% dos pacientes submetidos à angiografia coronariana.

A anomalia mais comum é a origem ectópica da artéria circunflexa esquerda a partir do seio de Valsalva direito, seguida pela origem anômala da artéria coronária direita a partir do seio esquerdo e a origem anômala do tronco da artéria coronária esquerda a partir do seio direito. Se a artéria coronária anômala não passar entre a artéria pulmonar e a aorta, o prognóstico é favorável. Os riscos de isquemia, infarto do miocárdio e morte são maiores quando o tronco da artéria coronária esquerda passa entre os dois grandes vasos.

As artérias coronárias também podem se originar a partir do tronco pulmonar. Se as artérias coronárias direita e esquerda se originam do tronco pulmonar, a morte geralmente ocorre no período neonatal. Se apenas a artéria coronária descendente anterior esquerda origina-se do tronco pulmonar, a taxa de sobrevida até a idade adulta é de aproximadamente 10%, dependendo do desenvolvimento de fluxo colateral retrógrado para a artéria anômala a partir de uma artéria coronária normal. Esse fluxo colateral pode causar um sopro contínuo ao longo da borda esternal esquerda, insuficiência cardíaca congestiva por causa do grande *shunt* e uma síndrome de roubo coronariano quando o sangue é desviado da artéria coronária normal.

Um único óstio coronariano pode fornecer uma única artéria coronária que se ramifica nas artérias coronárias direita e esquerda, a esquerda dando origem às artérias circunflexa e descendente anterior. O óstio pode originar-se do seio aórtico direito ou esquerdo. A circulação coronariana é funcionalmente normal, a menos que um dos ramos passe entre a aorta e a artéria pulmonar.

Os procedimentos de diagnóstico incluem angiografia, RM e ecocardiografia transesofágica. Para uma artéria coronária anômala que se origina na artéria pulmonar, o reimplante cirúrgico na aorta é preferível. Para uma artéria anômala que passa entre a artéria pulmonar e a aorta, um *bypass* para o vaso distal é preferível.

## LESÕES COMPLEXAS ESPECÍFICAS

### Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot, a malformação cianótica mais comum, é caracterizada pelo deslocamento superior e anterior do septo infundibular subpulmonar, que causa a tétrade da estenose pulmonar, CIV, sobreposição (cavalgamento) da aorta e hipertrofia ventricular direita. A CIV é perimembranosa em 80% dos casos. Anomalias cardíacas adicionais incluem arco aórtico do lado direito em até 25% dos pacientes. Uma origem anômala da artéria descendente anterior esquerda a partir da válvula coronariana direita da valva aórtica e que cruza a via de saída do ventrículo direito é observada em 10% dos casos. Outras anomalias associadas incluem CIA, veia cava superior esquerda, defeitos do canal atrioventricular e insuficiência aórtica. Na atresia pulmonar, o fluxo sanguíneo pulmonar ocorre via circulação colateral aortopulmonar.

O reparo cirúrgico completo na infância consiste no fechamento do *patch* da CIV e no alívio da obstrução da via de saída do ventrículo direito. O fluxo sanguíneo pulmonar adequado é garantido pela reconstrução do leito da artéria pulmonar distal. Os *shunts* paliativos anteriores geralmente são removidos. O reparo completo na infância produz uma taxa de sobrevida em 10 anos de 90 a 95% com bons resultados funcionais e as taxas de sobrevivência em 30 anos podem chegar a 85%.

Após o reparo, pode ser observada estenose pulmonar residual, proximal ou distal. Algum grau de insuficiência pulmonar é comum, especialmente se um *patch* foi inserido no nível da valva pulmonar ou se uma valvotomia pulmonar foi realizada. CIV residuais podem ser encontradas em até 20% dos pacientes. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas relacionados a complicações a longo prazo após o reparo cirúrgico. Os sintomas podem refletir pressão residual do ventrículo direito ou sobrecarga de volume ou arritmias em repouso ou com exercício. A angina pode ocorrer em um paciente jovem se o reparo cirúrgico tiver danificado uma artéria descendente anterior esquerda anômala ao longo da via de saída do ventrículo direito. Em adultos acianóticos, o baqueteamento digital comumente regride.

No exame físico, um impulso ventricular direito é frequentemente sentido como resultado de insuficiência pulmonar residual ou estenose. Um sopro sistólico pode representar estenose pulmonar residual, CIV residual ou insuficiência tricúspide. Um sopro diastólico pode refletir insuficiência aórtica ou pulmonar. Arritmias ventriculares são comuns após o reparo, com incidência de morte súbita de até 5%.

O ECG na tetralogia de Fallot não reparada mostra desvio do eixo para a direita, aumento do átrio direito e forças dominantes do ventrículo direito nas derivações precordiais. O achado mais comum após o reparo é o bloqueio completo do ramo direito, que ocorre em 80 a 90% dos pacientes. A radiografia do tórax geralmente mostra um ápice voltado para cima com um segmento de artéria pulmonar côncava, criando o aspecto clássico de coração em formato de bota. A Figura 61.4 demonstra os achados em um adulto após o reparo. O ápice é persistentemente voltado para cima, embora o segmento da artéria pulmonar não seja mais côncavo. A ecocardiografia pode confirmar o diagnóstico e documentar complicações intracardíacas em pacientes reparados ou não reparados. A permeabilidade do *shunt* pode ser determinada por exame com Doppler. A RM documenta acuradamente a estenose no leito da artéria pulmonar distal. O cateterismo cardíaco é reservado para pacientes nos quais o

tratamento operatório ou reoperatório seja contemplado ou nos quais a integridade da circulação coronariana precise ser verificada.

Pacientes com alteração da tolerância ao exercício, angina ou evidências de insuficiência cardíaca direita e aqueles com arritmias sintomáticas ou síncope devem ser encaminhados para avaliação completa. Reintervenção cirúrgica é geralmente considerada quando a pressão do ventrículo direito é mais do que dois terços da pressão arterial sistêmica por causa da obstrução residual da via de saída do ventrículo direito, da regurgitação pulmonar livre com a disfunção ventricular direita, de arritmias sustentadas ou de CIV residual que provoque *shunt* significativo.

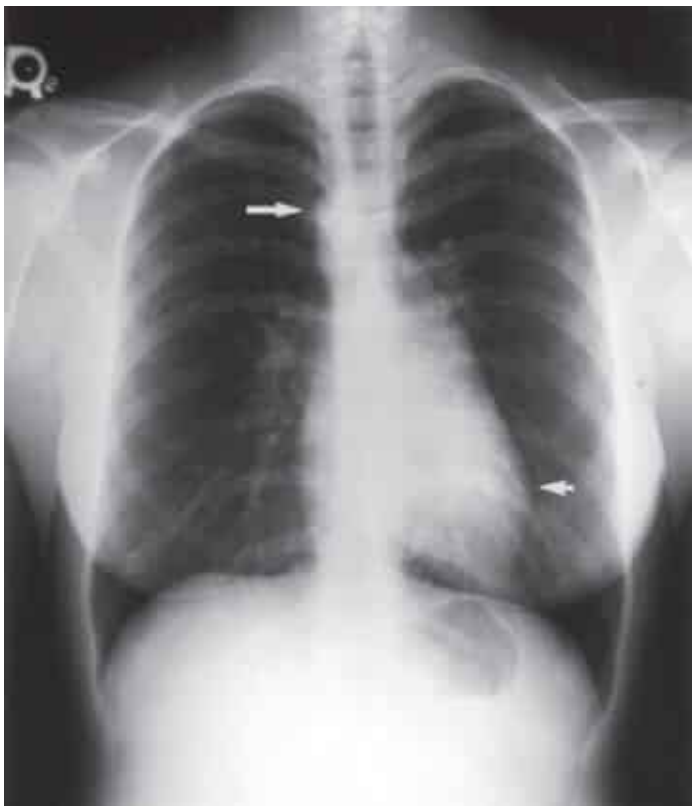

**FIGURA 61.4 Radiografia do tórax de mulher adulta após correção da tetralogia de Fallot.** Um arco aórtico direito com endentação à direita da traqueia (*seta longa*) pode ser visto. O ápice do ventrículo direito permanece voltado para cima (*seta curta*). Observe os fios esternais consistentes com reparo intracardíaco, esclarecendo a plenitude do segmento da artéria pulmonar frequentemente visto após extenso alargamento da via de saída do ventrículo direito.

Os pacientes devem ser examinados anualmente por um cardiologista especialista em cardiopatias congênitas em adultos para avaliação da função ventricular direita, disfunção da valva pulmonar e arritmia. A vigilância deve incluir anamnese, exame físico e ECG de 12 derivações. A morte súbita cardíaca pode ocorrer em 3 a 6% dos pacientes observados entre 20 e 30 anos, às vezes apesar da hemodinâmica favorável.[6]

## Transposição completa das grandes artérias

A transposição completa das grandes artérias é a segunda lesão cianótica mais comum e adultos corrigidos cirurgicamente são cada vez mais comuns. Na transposição simples das grandes artérias, os átrios e os ventrículos estão em suas posições normais, mas a aorta origina-se do ventrículo direito e a artéria pulmonar origina-se do ventrículo esquerdo. Quando a aorta está anterior e à direita em relação à artéria pulmonar, como é mais comum, a transposição D está presente. A anatomia nativa tem as circulações pulmonar e sistêmica em paralelo, com sangue desoxigenado recirculando entre o lado direito do coração e a circulação sistêmica, enquanto o sangue oxigenado recircula do lado esquerdo do coração para os pulmões. A condição é incompatível com a vida, a menos que exista CIV, PCA ou CIA ou que seja criada uma CIA; uma CIV hemodinamicamente significativa é encontrada em 15% dos casos. A obstrução subpulmonar da via de saída do ventrículo esquerdo ocorre em 10 a 25% dos casos.

A operação de troca arterial corta a aorta e a artéria pulmonar acima de suas respectivas valvas e elas são realinhadas com as vias de saída fisiológicas e os ventrículos apropriados. As artérias coronárias proximais são translocadas dos seios da aorta nativa para a neoaorta (artéria pulmonar nativa). A sobrevida em 22 anos dos pacientes com transposição das grandes artérias operados entre 1990 e 2009 é de 93%. As complicações a longo prazo incluem regurgitação neoaórtica, estenose supravalvar e complicações nas artérias coronárias.[7]

## Transposição das grandes artérias congenitamente corrigida

Na transposição das grandes artérias congenitamente corrigida, as grandes artérias são transpostas, os ventrículos são invertidos, mas os átrios permanecem em sua posição normal. A circulação sistêmica (átrio esquerdo,

ventrículo direito morfológico e aorta) e a circulação pulmonar (átrio direito, ventrículo esquerdo morfológico e artéria pulmonar) estão em série. O paciente é, portanto, acianótico, a menos que exista um *shunt* intracardíaco. O ventrículo direito está alinhado com a aorta e realiza trabalho sistêmico por toda a vida, o que é responsável, em parte, por sua inevitável falência. Pacientes com transposição das grandes artérias congenitamente corrigida e sem outros defeitos associados podem permanecer assintomáticos até a sexta década de vida, quando ocorre regurgitação valvar atrioventricular significativa, insuficiência do ventrículo direito (sistêmico), arritmias supraventriculares e bloqueio atrioventricular (BAV).

## Anomalia de Ebstein

Na anomalia de Ebstein da valva tricúspide, o lado direito do coração consiste em três componentes anatômicos: o átrio direito propriamente dito, o ventrículo direito verdadeiro e a porção atrializada do ventrículo direito entre os dois. As válvulas septal e posterior da valva tricúspide deslocadas ficam entre o ventrículo direito atrializado e o ventrículo direito verdadeiro. Funcionalmente, a valva é regurgitante porque não há aposição das três válvulas durante a contração ventricular. A regurgitação valvar e a função ventricular direita anormal e assíncrona causam a dilatação e a insuficiência cardíaca do lado direito observadas nas formas mais graves da lesão. O amplo espectro de gravidade da anomalia é baseado no grau de fixação da válvula da valva tricúspide e na proporção relativa entre o ventrículo direito atrializado e o verdadeiro. O defeito cardíaco mais comumente associado, uma CIA do tipo *secundum* ou persistência do forame oval, é relatado em mais de 50% dos pacientes. No exame físico, um clique semelhante ao "som de vela de barco" é auscultado como o segundo componente da primeira bulha cardíaca ($B_1$) quando o fechamento da valva tricúspide se torna alto e atrasado.

O ECG de 12 derivações geralmente mostra ondas P muito apiculadas com um complexo QRS alargado e frequentemente de aspecto bizarro. A pré-excitação (Capítulo 58) ocorre em 20% dos pacientes, enquanto taquiarritmias supraventriculares, fibrilação atrial e *flutter* atrial ocorrem em 30 a 40% dos pacientes.

Quando pacientes de todas as idades são considerados juntos, a taxa de mortalidade prevista é de aproximadamente 50% na quarta ou quinta década de

vida. As complicações incluem arritmias atriais, cianose e, se houver comunicação intra-atrial, AVE.

A intervenção é considerada quando o estado funcional ou cianose piora, arritmias atriais significativas são documentadas ou ocorre um AVE. As opções cirúrgicas incluem a substituição ou reparo da valva tricúspide e o fechamento da CIA.

## Defeito do canal atrioventricular

Um defeito parcial do canal atrioventricular refere-se a uma CIA do tipo *ostium primum* com uma fenda na valva mitral. A anomalia se manifesta como uma combinação hemodinâmica de uma CIA com um grau variável de regurgitação mitral. O ECG de 12 derivações mostra os achados típicos de desvio do eixo elétrico para a esquerda com uma onda Q nas derivações I e aVL e intervalo PR prolongado. O ecocardiograma mostra um defeito na porção inferior do septo interatrial e a fenda na valva mitral.

Um defeito completo do canal atrioventricular é um defeito incomum que consiste em uma CIA do tipo *primum*, uma CIV de entrada que geralmente se estende ao septo interventricular membranoso e uma valva atrioventricular comum. Os adultos que não foram operados geralmente têm síndrome de Eisenmenger.

O reparo cirúrgico consiste no fechamento da CIA ou interventricular com reconstrução da valva atrioventricular comum ou fechamento da fenda na valva mitral. Um adulto que foi submetido a reparo pode ter regurgitação residual significativa da valva mitral ou tricúspide. Mesmo após a cirurgia, pode ocorrer obstrução subaórtica adquirida.

## Coração univentricular e atresia tricúspide

Os termos *ventrículo único*, *ventrículo comum* e *coração univentricular* têm sido usados como sinônimos e descrevem o ventrículo de entrada dupla, no qual uma câmara ventricular recebe fluxo das valvas tricúspide e mitral. Em 75 a 90% dos casos, o ventrículo único é um ventrículo esquerdo morfológico. A obstrução de uma das grandes artérias é comum.

Na atresia tricúspide, não há comunicação entre o átrio direito e o ventrículo direito, mas existe um ventrículo direito subdesenvolvido ou hipoplásico. O ventrículo esquerdo morfológico está normalmente

desenvolvido de forma consistente e, portanto, torna-se o único ventrículo funcional. Tipicamente, o sangue flui para o átrio direito, em seguida, através de uma CIA obrigatória para o átrio esquerdo, de onde segue para o ventrículo esquerdo. As características variáveis incluem CIV, posição anormal das grandes artérias e estenose pulmonar relativa, todas usadas para classificar a atresia tricúspide.

Pacientes adultos raramente não foram operados. Eles podem ser acianóticos após a operação de Fontan. No acompanhamento de 5 anos, 80% ou mais dos sobreviventes de Fontan estão na classe funcional I ou II da New York Heart Association, com gravidez bem-sucedida relatada em um número pequeno de pacientes. Quando pacientes de todas as idades são considerados juntos, as taxas de sobrevida em 10 anos variam de 60 a 70%. As mortalidades tardias se devem a reoperação, arritmia, insuficiência ventricular, enteropatia perdedora de proteínas e disfunção hepática. O acompanhamento anual com exames de imagem especializados é recomendado.

## Anomalias do retorno venoso pulmonar

No retorno venoso pulmonar anômalo parcial (RVPAP), uma ou mais, mas não todas as quatro veias pulmonares não estão ligadas ao átrio esquerdo. O padrão mais comum tem as veias pulmonares direitas conectadas à veia cava superior, geralmente com uma CIA do seio venoso.

No retorno venoso pulmonar anômalo total (RVPAT),[8] todas as veias pulmonares se conectam anormalmente ao átrio direito ou a uma das veias sistêmicas acima ou abaixo do diafragma. Ocorre obstrução simultânea das veias pulmonares quando a drenagem ocorre abaixo do diafragma e variável quando a drenagem ocorre acima dele. Uma CIA é essencial para sustentar a vida. Um terço dos casos ocorre com malformações cardíacas complexas maiores. O tratamento cirúrgico é indicado.

No *cor triatriatum*, as veias pulmonares drenam para uma câmara acessória, geralmente conectada ao átrio esquerdo por uma abertura de dimensões variáveis. As consequências hemodinâmicas são determinadas pelo tamanho dessa abertura e são semelhantes às da estenose mitral.

## Dextrocardia e mesocardia

Na dextrocardia, o coração está no lado direito do tórax, com ou sem *situs inversus*. Quando o coração está do lado direito com átrios invertidos, o estômago está do lado direito e o fígado está do lado esquerdo, a combinação é dextrocardia com *situs inversus*. O coração geralmente funciona normalmente e o diagnóstico muitas vezes é fortuito. As bulhas cardíacas são mais audíveis no hemitórax direito e o fígado é palpável no lado esquerdo do abdome. A radiografia de tórax mostra um ápice cardíaco do lado direito com um hemidiafragma inferior esquerdo e uma bolha gástrica do lado direito. O ECG mostra onda P e onda T invertidas na derivação I com uma deflexão QRS negativa e um padrão reverso entre aVR e aVL. Uma progressão de imagem espelhada é vista de $V_1$ para uma derivação $V_6$ do lado direito. Um ecocardiograma deve ser realizado para garantir que a anatomia intracardíaca seja normal.

Quando ocorre dextrocardia com *situs solitus*, os ventrículos são invertidos, mas não as vísceras e, portanto, não os átrios. Malformações cardíacas graves associadas são típicas. Na mesocardia, o coração está localizado centralmente no tórax com anatomia atrial e visceral normais. O ápice é central ou deslocado para a direita na radiografia de tórax. Tipicamente, não há malformações cardíacas associadas.

## CASOS ESPECIAIS

### Hipertensão pulmonar e suas complicações

A hipertensão pulmonar (Capítulo 75) secundária a doença estrutural do coração ou da circulação pode ocorrer com ou sem aumento da RVP. A doença obstrutiva vascular pulmonar ocorre quando a RVP aumenta e se torna fixa e irreversível. A *fisiologia de Eisenmenger* designa a resposta fisiológica na qual ocorre um *shunt* (desvio) da direita para a esquerda em resposta à elevação da RVP.

Nas anomalias congênitas mais comuns, a hipertensão pulmonar é resultado do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar por causa de um *shunt* da esquerda para a direita nativo. Os exemplos incluem CIA, uma CIV de grandes dimensões, PCA e várias lesões complexas. A velocidade de progressão da hipertensão pulmonar para doença obstrutiva vascular pulmonar varia de uma lesão para outra e depende, pelo menos em parte, da origem do fluxo sanguíneo pulmonar. A hipertensão pulmonar tipicamente se desenvolve em pacientes

com uma CIA após a quarta década de vida; a síndrome de Eisenmenger é uma complicação tardia observada em apenas 5 a 10% dos casos. Em contraste, em pacientes com uma grande CIV ou PCA, a elevação progressiva da RVP ocorre rapidamente porque o leito vascular pulmonar está exposto não apenas ao excesso de volume do *shunt* da esquerda para a direita, mas também às pressões arteriais sistêmicas. Como resultado, o complexo de Eisenmenger se desenvolve em aproximadamente 10% dos pacientes com uma grande CIV durante a primeira década de vida.

O termo *síndrome de Eisenmenger* deve ser reservado para pacientes nos quais a doença obstrutiva pulmonar vascular esteja presente e a RVP seja fixa e irreversível. Esses achados, em combinação com a ausência de *shunt* da esquerda para a direita, tornam o paciente inoperável.

As manifestações clínicas da síndrome de Eisenmenger incluem dispneia aos esforços, síncope, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva e sintomas relacionados a eritrocitose e hiperviscosidade. No exame físico, cianose central e hipocratismo digital são achados marcantes. A saturação sistêmica de oxigênio normalmente varia entre 75 e 85%. A pressão diferencial diminui à medida que o débito cardíaco diminui. O exame da pressão venosa jugular revela onda *a* dominante refletindo um ventrículo direito não complacente até que a insuficiência tricúspide seja grave o suficiente para gerar uma grande onda *v*. Um impulso ventricular direito proeminente é sentido na borda paraesternal esquerda no final da expiração ou na área subcostal no final da inspiração. Uma artéria pulmonar palpável é comumente sentida. O componente pulmonar de $B_2$ é hiperfonético e pode ser palpado na maioria dos casos. Sopros de ejeção pulmonar são comuns quando a artéria pulmonar está dilatada com uma valva estruturalmente normal. O galope atrial direito é auscultado com mais frequência quando a onda *a* é dominante. Um sopro de insuficiência tricúspide é comum, mas o aumento inspiratório do sopro (sinal de Carvallo) desaparece quando ocorre insuficiência ventricular direita. Na diástole, um sopro de insuficiência pulmonar é frequentemente auscultado. O ECG de 12 derivações mostra evidências de aumento do átrio direito, hipertrofia ventricular direita e desvio do eixo elétrico para a direita. Os achados radiográficos do tórax incluem um segmento da artéria pulmonar dilatado, cardiomegalia e atenuação da trama vascular pulmonar. A ecocardiografia confirma a sobrecarga de pressão do lado direito e o aumento da artéria pulmonar, bem como insuficiência tricúspide e pulmonar. O cateterismo cardíaco é indicado se houver dúvida sobre a reversibilidade

potencial da RVP elevada em um paciente que de outra forma poderia se beneficiar da cirurgia.[9]

Cianose ocorre quando a mistura venosa arterial persistente resulta em hipoxemia. Os mecanismos adaptativos para aumentar o aporte de oxigênio incluem aumento do teor de oxigênio, deslocamento para a direita na curva de dissociação da oxi-hemoglobina, hematócrito mais alto e aumento no débito cardíaco. Quando a cianose não é aliviada, a hipoxemia crônica e a eritrocitose resultam em complicações hematológicas, neurológicas, renais e reumáticas.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Em pacientes com síndrome de Eisenmenger, terapia vasodilatadora pulmonar (p. ex., bosentana (62,5 mg 2 vezes/dia durante 4 semanas, então 125 mg 2 vezes/dia) melhora a hemodinâmica e a capacidade de exercício após 4 meses de uso. É improvável que a oxigenoterapia crônica seja benéfica em pacientes com hipoxemia causada por desvio da direita para a esquerda RVP fixa. A oxigenoterapia é considerada para pacientes cianóticos durante voos de longa distância.

As indicações para flebotomia são hiperviscosidade sintomática em um paciente com reservas adequadas de ferro e prevenção de sangramento excessivo no período peroperatório. Quando as reservas de ferro são adequadas, os sinais/sintomas de hiperviscosidade moderada a grave ocorrem tipicamente quando os níveis de hematócrito excedem 65%. Se não houver evidências de desidratação, a remoção de 500 mℓ de sangue durante um período de 30 a 45 minutos deve ser seguida por reposição volêmica quantitativa com soro fisiológico ou dextrana (e-Figura 61.3). O procedimento pode ser repetido a cada 24 horas até que ocorra melhora sintomática.

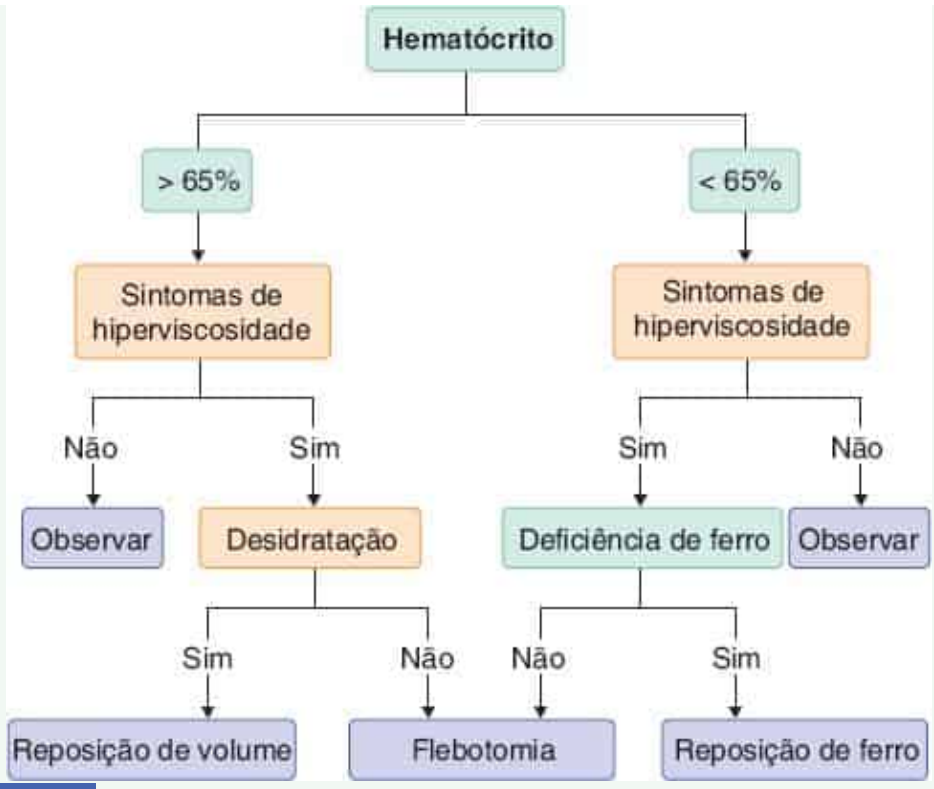


**E-FIGURA 61.3 Algoritmo de tratamento para eritrocitose de cardiopatia congênita cianótica.**

O tratamento do sangramento espontâneo é ditado por sua gravidade e pelos parâmetros hemostáticos anormais (e-Figura 61.4). Para sangramento grave, são prescritos transfusões de plaquetas, plasma fresco congelado, vitamina K, crioprecipitado e desmopressina. A redução da massa eritrocitária também melhora a hemostasia, de modo que os pacientes cianóticos submetidos a cirurgia devem fazer flebotomia profilática se o hematócrito for maior que 65%.

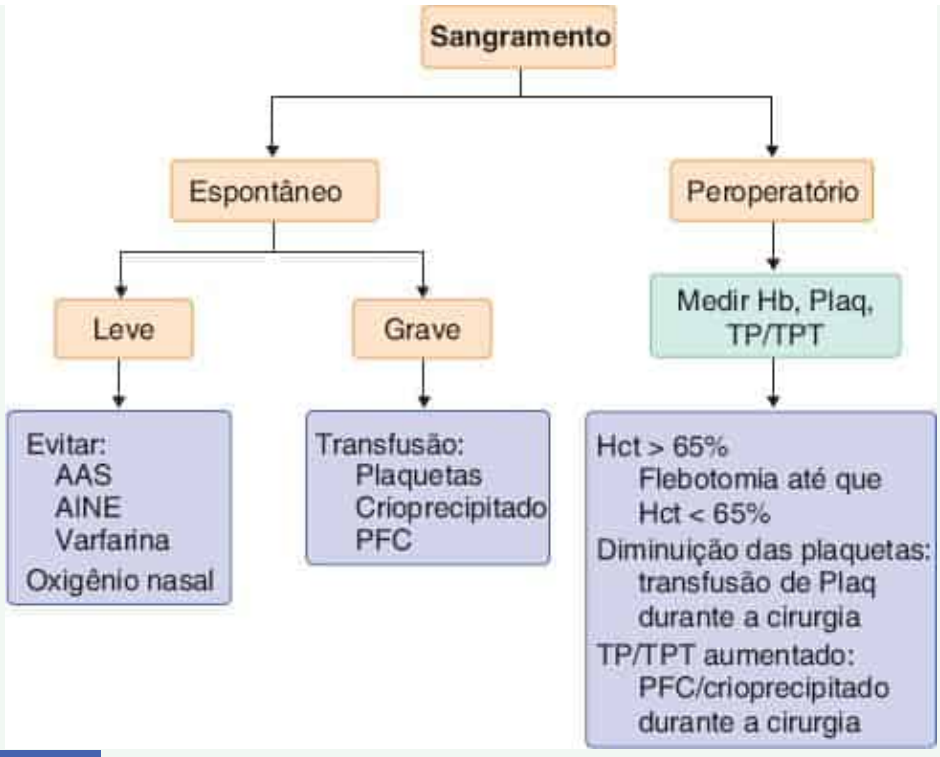


**E-FIGURA 61.4 Algoritmo de tratamento para diátese hemorrágica de cardiopatia congênita cianótica.** AAS = ácido acetilsalicílico; PFC = plasma fresco congelado; Hb = hemoglobina; Hct = hematócrito; AINE = anti-inflamatórios não esteroidais; Plaq = plaquetas; TP = tempo de protrombina; TPT = tempo parcial de tromboplastina.

Hiperuricemia sintomática e artrite gotosa (Capítulo 257) podem ser tratadas conforme necessário com colchicina, probenecida ou alopurinol. É melhor evitar anti-inflamatórios não esteroides, porque esses pacientes apresentam anomalias hemostáticas basais.

## Profilaxia contra endocardite

A sobrevida prolongada de pacientes com cardiopatias congênitas complexas resultou em uma população com risco aumentado de endocardite infecciosa (Capítulo 67). Adultos com cardiopatias congênitas devem ser informados sobre os riscos de endocardite. Qualquer febre inexplicada exige a coleta de sangue para cultura antes do início dos antibióticos. Devem ser realizados ecocardiogramas transtorácicos e transesofágicos completos para pesquisar vegetações. Se houver suspeita de infecção do material protético, deve-se solicitar parecer precoce de um cirurgião cardíaco devido ao potencial de

deterioração rápida. O risco de endocardite é maior em pacientes com cardiopatias congênitas cianóticas e material protético.

Profilaxia com antibiótico antes de procedimentos odontológicos que envolvam a manipulação da gengiva, das regiões periapicais dos dentes ou da mucosa é indicada para pacientes com endocardite infecciosa anterior, lesões cianóticas não reparadas, *shunts* ou condutos paliativos, próteses valvares ou material protético usado para reparo valvar, cardiopatia congênita reparada com material protético ou dispositivo transcateter nos 6 meses anteriores à intervenção e cardiopatia congênita reparada com lesões residuais no local ou adjacente ao local de correção cirúrgica ou dispositivo protético (Capítulo 67). Também é razoável considerar a profilaxia contra endocardite antes do parto vaginal, no momento da ruptura da membrana em tais pacientes. Profilaxia não é indicada para procedimentos não odontológicos na ausência de infecção ativa.

## Exercício

A meta da avaliação de exercícios é analisar os resultados funcionais de intervenções terapêuticas e fornecer diretrizes para prescrições de exercícios. Pacientes com lesões hemodinâmicas residuais ou anomalias cardíacas congênitas não corrigidas devem ser avaliados anualmente com exame físico, ECG e ultrassonografia cardíaca, se indicado. Testes adicionais pertinentes podem incluir monitoramento de Holter e teste de esforço. A atenção deve ser dirigida à detecção de hipertensão pulmonar, arritmias, disfunção miocárdica e sintomas induzidos por exercício, como tontura, síncope, dispneia ou dor torácica.

Pacientes que tenham realizado um reparo de uma única lesão de *shunt* sem hipertensão pulmonar, arritmias ou evidências de disfunção miocárdica há mais de 6 meses podem participar de todos os esportes (e-Tabela 61.1).[9b] No caso de *shunts* residuais, se o pico de pressão da artéria pulmonar for inferior a 40 mmHg na ausência de disfunção ventricular ou arritmias significativas, os pacientes podem desfrutar de uma gama livre de atividades. Pacientes com RVP elevada correm risco de morte súbita durante exercícios intensos; embora a maioria autolimite sua atividade, a participação em esportes competitivos é contraindicada. Pacientes com estenose aórtica ou pulmonar devem ser orientados como recomendado anteriormente, de acordo com a magnitude da alteração do gradiente. Para pacientes com coarctação aórtica não complicada, a participação atlética é permitida se o gradiente de pressão arterial braço-perna

for igual ou inferior a 20 mmHg em repouso e o pico da PAS durante o exercício for normal. Para pacientes após o reparo da tetralogia de Fallot, reparo da transposição das grandes artérias e operação de Fontan, as recomendações de exercícios variam de acordo com a função ventricular residual e a existência ou não de arritmias.

| **e-Tabela 61.1** | Recomendações de exercícios para adultos com cardiopatia congênita. | | |
|---|---|---|---|
| **CONDIÇÃO** | **SEM RESTRIÇÕES** | **INTENSIDADE BAIXA A MODERADA*** | **PROIBIDO** |
| CIA† | Sem HP; sem arritmia; função ventricular normal | Pressão AP > 40 mmHg *com* TTE normal; sem arritmia | Eisenmenger |
| CIV† | Pequena; sem HP; sem arritmia; função ventricular normal | CIV moderada | Eisenmenger |
| PCA† | Pequena; sem HP; sem arritmia; função ventricular normal | Pressão AP > 40 mmHg *com* TTE normal; sem arritmia | Eisenmenger |
| Coarctação‡ | Gradiente ≤ 20 mmHg entre braço e perna; PA normal em | Gradiente ≥ 20 mmHg entre braço e perna com PA | Gradiente ≥ 50 mmHg entre braço e perna *ou* aneurisma aórtico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | repouso e exercício | normal e TTE normal | |
| EP | Gradiente < 40 mmHg; sem arritmia; função ventricular normal | Gradiente 40 a 60 mmHg | Gradiente ≥ 70 mmHg *ou* arritmia ventricular |
| EA | Gradiente < 30 mmHg; ECG normal; TTE normal; assintomático | Gradiente 30 a 50 mmHg *com* ECG normal, TTE normal; assintomático | Gradiente > 50 mmHg *ou* arritmia ventricular |
| TDF após reparo | Pressão VD normal; sem *shunt*; sem arritmia | Pressão VD aumentada ou RP ou TSV moderada | Pressão VD ≥ 65% da pressão sistêmica *ou* arritmia ventricular em TTE *ou* RP grave |
| Técnica de Mustard ou Senning | | Sem cardiomegalia, arritmia ou síncope; TTE normal | Cardiomegalia *ou* arritmia em repouso *ou* exercício |
| TGA-c não operado | Sem cardiomegalia; RT leve; sem arritmia; TTE normal | Disfunção VD moderada, RT moderada; sem arritmia | RT grave *ou* arritmia não controlada |
| Anomalia | Ebstein leve; | RT moderada | Ebstein grave |

| | | | |
|---|---|---|---|
| de Ebstein | sem arritmia; operado com RT leve | *sem* arritmia | *ou* arritmia não controlada |
| Fontan | | Saturação normal de $O_2$ *com* TTE e função ventricular quase normais | RM ou RT moderado-grave *ou* arritmia não controlada |

*Com base nos componentes estáticos e dinâmicos de pico do exercício durante a competição para esportes individuais (consulte a linha de referência). †Não operado ou 6 meses após a cirurgia. ‡Não operado ou 1 ano após a cirurgia. EA = estenose aórtica; CIA = comunicação interatrial; PA = pressão arterial; TGA-c = transposição das grandes artérias corrigida; ECG = eletrocardiograma; TTE = teste de tolerância ao exercício; RM = regurgitação mitral; AP = artéria pulmonar; PCA = persistência do canal arterial; HP = hipertensão pulmonar; RP = regurgitação pulmonar; EP = estenose pulmonar; VD = ventrículo direito; TSV = taquiarritmia supraventricular; TDF = tetralogia de Fallot; RT = regurgitação tricúspide; CIV = comunicação interventricular. (Com base nas diretrizes recomendadas em Graham TP, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Task Force 2: Congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1326-1333.)

## Pacientes mais velhos

A sobrevida global é semelhante à da população geral em pacientes sem cianose, fisiologia univentricular, distúrbios genéticos, disfunção ventricular, lesões hemodinâmicas residuais ou complicações tardias adquiridas. No entanto, a sobrevida média é de apenas 56 anos em pacientes com um ou mais desses fatores de risco.[10] Entre as mulheres que engravidam, o retardo do crescimento fetal é cerca de 30% mais comum se a cardiopatia congênita for simples, mas as lesões congênitas complexas estão associadas a um risco 60% maior de retardo do crescimento fetal e um risco 80 vezes maior de morte materna.[11]

Um número crescente de adultos mais velhos é sobrevivente de cirurgias e está sujeito a desenvolver uma gama completa de condições cardíacas relacionadas à idade, bem como complicações tardias de sua anomalia congênita corrigida cirurgicamente.[11b] Atenção cuidadosa à pressão arterial (Capítulo 70), níveis séricos de lipídios (Capítulo 195) e outras abordagens

preventivas (Capítulo 46), incluindo atividade física (Capítulo 13), dieta (Capítulo 202) e abandono do tabagismo (Capítulo 29), é extremamente importante. Déficits de neurodesenvolvimento na infância e na adolescência também contribuem para declínio cognitivo detectável (Capítulo 374) e demência na idade adulta.[12]

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Villablanca PA, Briston DA, Rodes-Cabau J, et al. Treatment options for the closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;241:149-155.

A2. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033-1042.

A3. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1022-1032.

A4. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1011-1021.

A4b. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1638-1649.

A5. Yang J, Yang L, Yu S, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1159-1168.

A5b. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, et al. Effect of nonintervention vs oral ibuprofen in patent cuctus arteriosus in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174:755-763.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, et al. Congenital heart defects in the United States: estimating the magnitude of the affected population in 2010. *Circulation*. 2016;134:101-109.

2. O'Byrne ML, Levi DS. State-of-the-art atrial septal defect closure devices for congenital heart. *Interv Cardiol Clin*. 2019;8:11-21.

2b. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;14:1389-1402.

2c. Oster M, Bhatt AB, Zaragoza-Macias E, et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1579-1595.

3. Coughlan JJ, Daly A, Arnous S, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: contemporary evidence and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:27-37.

3b. Turc G, Lee JY, Brochet E, et al. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2312-2320.

3c. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94:876-885.

3d. Deng W, Yin S, McMullin D, et al. Residual shunt after patent foramen ovale closure and longterm stroke recurrence: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172:717-725.

4. Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, et al. British Thoracic Society clinical statement on pulmonary arteriovenous malformations. *Thorax*. 2017;72:1154-1163.

4b. Sillesen AS, Vøgg O, Pihl C, et al. Prevalence of bicuspid aortic valve and associated aortopathy in newborns in Copenhagen,

Denmark. *JAMA*. 2021;325:561-567.

5. Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart*. 2017;103:1148-1155.

5b. Goldstein BH, Kreutzer J. Transcatheter intervention for congenital defects involving the great vessels: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:80-96.

6. Smith CA, McCracken C, Thomas AS, et al. Long-term outcomes of tetralogy of Fallot: a study from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *JAMA Cardiol.* 2019;4:34-41.

7. Safi LM, Bhatt AB. Update on the management of adults with arterial switch procedure for transposition of the great arteries. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:1-6.

8. Shi G, Zhu Z, Chen J, et al. Total anomalous pulmonary venous connection: the current management strategies in a pediatric cohort of 768 patients. *Circulation*. 2017;135:48-58.

9. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, et al. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:11-18.

9b. Budts W, Pieles GE, Roos-Hesselink JW, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with congenital hart disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2020;41:4191-4199.

10. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez AE, et al. Risk factors for excess mortality in adults with congenital heart diseases. *Eur Heart J*. 2017;38:1233-1241.

11. Hayward RM, Foster E, Tseng ZH. Maternal and fetal outcomes of admission for delivery in women with congenital heart disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2:664-671.

11b. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42:563-645.

12. Marelli A, Miller SP, Marino BS, et al. Brain in congenital heart disease across the lifespan: the cumulative burden of injury. *Circulation*. 2016;133:1951-1962.

**Um homem de 43 anos dá entrada no pronto-socorro com histórico de tetralogia de Fallot e síncope. Ele atualmente se sente bem. Nega dor torácia. Seu eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações mostra bloqueio de ramo direito e três extrassístoles ventriculares ectópicas. Qual é o seu plano em relação à disposição deste paciente?**

A. Você o interna em um leito monitorado e consulta um cardiologista com experiência em cardiopatia congênita em adultos.

B. Você verifica o ECG do paciente e descobre que não há alterações, então o envia para casa para fazer acompanhamento ambulatorial com seu cardiologista.

C. Você consulta o neurologista porque está preocupado porque, em razão do histórico dele, ele pode ter tido uma convulsão.

D. Você o internou para um cateterismo cardíaco porque sabe que a tetralogia de Fallot pode estar associada a uma artéria coronária anômala.

E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Mulher de 50 anos chega ao seu consultório com queixa de dispneia. Há 1 ano, ela teve um infarto do miocárdio de tamanho moderado, foi submetida à dilatação com sucesso de uma lesão da artéria circunflexa média sem complicações. Ela nega angina. Você a examina e descobre que sua pressão arterial é 140/90 mmHg e sua frequência cardíaca é de 80 bpm. Ela não tem evidências de congestão venosa sistêmica ou pulmonar. Ela apresenta refluxo hepatojugular e desdobramento amplo da segunda bulha cardíaca. Ela apresenta bloqueio incompleto de ramo direito no ECG, sem alterações isquêmicas. Você pede um ecocardiograma e descobre que ela apresenta aumento das câmaras cardíacas direitas, o que não foi visto em seu último ecocardiograma há 1 ano. Em quais investigações você está interessado?**

A. Você revisa o ecocardiograma procurando evidências de um *shunt* da direita para a esquerda no nível atrial.

B. Você solicita um cateterismo cardíaco para excluir doença da artéria coronária (DAC) direita.

C. Você revisa o ecocardiograma procurando evidências de um *shunt* da esquerda para a direita no nível atrial.

D. Você solicita um ecocardiograma de exercício para ver se há novas anomalias de movimento da parede.

E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Um jovem de 20 anos é encaminhado a você por causa de hipertensão arterial sistêmica inexplicável. Fora isso, ele se sente bem. Você percebe que ele tem um tronco bem desenvolvido e ele diz que levanta pesos. A pressão arterial é 150/90 mmHg em ambos os braços. Ele tem um impulso apical sustentado e um clique de ejeção mesossistólico. Seu ECG mostra hipertrofia ventricular esquerda. Qual seria seu plano de manejo?**

A. Você solicita um ecocardiograma para excluir uma valva aórtica bicúspide e inicia a terapia com betabloqueadores.

B. Você solicita uma avaliação para estenose da artéria renal e inicia a terapia com um inibidor da enzima conversora da angiotensina.

C. Você não tem certeza do que fazer, então o encaminha a um cardiologista local.

D. Você solicita um ecocardiograma para excluir coarctação da aorta, solicita monitoramento da pressão arterial (MAPA) de 24 horas para confirmar a hipertensão arterial sistêmica e agenda uma consulta de acompanhamento em 2 semanas com a intenção de iniciar a medicação anti-hipertensiva.

E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Mulher de 45 anos é encaminhada para você por clínico geral que está se aposentando. Ela está em uma cadeira de rodas com tanque de oxigênio e cânulas nasais. Ela tem coloração azulada da pele e baqueteamento digital. Ela explica que tem uma cardiopatia e está aqui para fazer sua flebotomia mensal. O que você deveria fazer?**

A. Você realiza a flebotomia e ela volta em 1 mês.

B. Você revisa o prontuário da paciente, verifica se existem sinais/sintomas de hiperviscosidade, descarta desidratação e solicita estudos de ferro sérico.

C. Certifica-se de que ela não fuma e solicita parecer de pneumologista para determinar se ela precisa de oxigênio.

D. Você examina o prontuário da paciente e se pergunta por que ela não fez uma operação para a cianose. Você deve consultar o cardiologista especialista em cardiopatia congênita em adulto mais próximo.

E. Todos os anteriores.

Concluir questão

**Uma jovem de 25 anos com valva aórtica bicúspide e regurgitação aórtica leve consulta você antes de ir ao dentista. Ela pede uma receita de antibióticos como profilaxia antes de fazer uma extensa limpeza dentária. Como você responde?**

- A. Você dá a receita conforme ela pede.
- B. Você liga para o dentista, que confirma a solicitação, e passa a receita para ela.
- C. Você faz uma anamnese cuidadosa para ter certeza de que ela não seja alérgica à penicilina.
- D. Você explica que a profilaxia com antibióticos não é mais necessária para procedimentos odontológicos e faz um laudo para o dentista.
- E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

# 62

# ANGINA *PECTORIS* E CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL

WILLIAM E. BODEN

## DEFINIÇÃO

A cardiopatia isquêmica é mais comumente causada por obstrução ou estenose de uma ou mais das artérias coronárias epicárdicas por placa ateromatosa, mas é cada vez mais reconhecido que tanto angina quanto isquemia podem ocorrer na ausência de obstrução de artéria coronária epicárdica – particularmente em mulheres que podem apresentar isquemia microvascular. Tanto a estenose quanto a obstrução coronariana podem causar isquemia do miocárdio e podem culminar em infarto (Capítulos 63 e 64) com os sinais/sintomas associados de angina, dispneia, insuficiência cardíaca (Capítulo 52), complicações arrítmicas (Capítulos 57 a 59) e, finalmente, a morte.

A angina *pectoris* resulta do desequilíbrio entre aporte e demanda de oxigênio do miocárdio quando aumento da atividade física ou estresse emocional aumenta a carga de trabalho cardíaca ou "demanda" com aumento concomitante da frequência cardíaca, da pressão arterial e da contratilidade, que, por sua vez, leva a aumento na tensão de parede do ventrículo esquerdo (VE); mas as artérias coronárias estenóticas (Capítulo 51) não conseguem aumentar o fluxo anterógrado ou "suprir" adequadamente em resposta a esse aumento na demanda. Esse desequilíbrio resulta classicamente em desconforto torácico (Capítulo 45) de intensidade e duração variadas. A angina *pectoris* é geralmente definida como um desconforto torácico ou áreas adjacentes, que ocorre de forma previsível e reproduzível em determinado nível de esforço e é aliviado com repouso ou nitroglicerina.

### Classificação da angina *pectoris*

A escala de graduação de angina segundo a Canadian Cardiovascular Society (CCS) é uma escala ordinal de quatro pontos amplamente usada que classifica a angina *pectoris* como leve (classe I: angina que ocorre apenas durante atividades físicas extenuantes ou prolongadas) a grave (classe IV: incapacidade para realizar qualquer atividade sem angina ou angina em repouso) e inclui todo o espectro da angina de estável crônica a instável (Tabela 45.5). Operacionalmente, escala de angina da CCS possibilita que os médicos categorizem os pacientes como leves ou estáveis (em geral, as classes I e II CCS) *versus* graves ou instáveis (tipicamente classes de III e IV CCS). Para fins de classificação, os indivíduos com cardiopatia isquêmica estável geralmente exibem sintomas de CCS classe I-II, que geralmente são provocados pelo esforço. Outros sistemas de graduação incluem uma escala de atividade específica, que é baseada no custo metabólico de atividades específicas, além de um escore anginoso, que integra as características clínicas e o ritmo da angina com alterações eletrocardiográficas e oferece informações prognósticas independentes além das fornecidas por idade, sexo, função ventricular e anatomia coronariana.

## EPIDEMIOLOGIA

Mais de 85 milhões de adultos norte-americanos (mais de um em cada três) têm pelo menos um tipo de doença cardiovascular, que inclui mais de 17 milhões de pessoas com cardiopatia isquêmica (Capítulo 45), incluindo 7,6 milhões de pessoas que sobreviveram a um infarto agudo do miocárdio (IAM), cerca de 10 milhões com angina *pectoris*, 5,7 milhões com insuficiência cardíaca e 6,6 milhões com acidente vascular encefálico (AVE) (de todos os tipos). Entre os adultos de 60 a 79 anos, aproximadamente 25% dos homens e 16% das mulheres têm cardiopatia isquêmica e entre pessoas com mais de 80 anos, as porcentagens aumentam para 37% e 23%, respectivamente.[1]

O Global Burden of Disease Study estima que cerca de 17 milhões anuais de mortes no mundo estejam relacionadas com doenças cardiovasculares (DCV), um aumento de mais de 40% desde 1990.[2] Embora as mortes atribuíveis à cardiopatia isquêmica tenham diminuído nos EUA durante as últimas décadas, houve mais de 600 mil mortes nos EUA durante o ano de 2015. Além disso, a cardiopatia isquêmica é agora a principal causa de morte em todo o mundo e espera-se que esta taxa de aumento continue a acelerar na próxima década, em consequência do aumento da epidemia da obesidade (Capítulo 207), diabetes melito do tipo 2 (Capítulo 216) e síndrome metabólica, provocando aumento do risco de doença da artéria coronária (DAC) prematura em gerações mais jovens.

## BIOPATOLOGIA

A angina é a expressão clínica mais frequente da isquemia miocárdica. A isquemia, que se desenvolve rapidamente quando surge uma incompatibilidade entre as necessidades de oxigênio do miocárdio e o suprimento de oxigênio do miocárdio, pode se manifestar clinicamente de muitas maneiras além da angina, de nenhum sintoma (p. ex., isquemia miocárdica silenciosa) a angina instável, IAM ou morte cardíaca súbita. Ela pode permanecer estável por muitos anos em pacientes selecionados ou pode progredir rapidamente com mudança abrupta na frequência e no andamento durante dias a semanas. Por outro lado, a aterosclerose, que é a causa mais comum de isquemia miocárdica, pode evoluir por anos sem qualquer manifestação de isquemia.

Em contraste com a complexidade patogenética inerente mediada por diferentes mecanismos associados à ruptura abrupta, a fissura ou a erosão das placas em pacientes que se apresentam como síndrome coronariana aguda (SCA; Capítulo 63), a patogênese da cardiopatia isquêmica estável é, por comparação, menos complicada e heterogênea porque é uma consequência de uma incompatibilidade entre oferta e demanda do miocárdio. Na maioria dos pacientes, a aterosclerose envolve um processo histopatológico fundamentalmente diferente (pequeno cerne lipídico necrótico com uma capa fibrosa espessa ou muito espessa sobrejacente e baixa propensão à ruptura da placa) em comparação com a SCA, em que o quadro histopatológico principal é aquele de um grande cerne lipídico subtendido por um fibroateroma de capa fina, que abriga a placa de alto risco ou vulnerável com alta propensão à ruptura.

Dois mecanismos patogenéticos principais podem resultar em isquemia miocárdica e angina no contexto crônico: a chamada *angina de demanda*, que é causada pelo aumento nas necessidades de oxigênio do miocárdio e na carga de trabalho; e a *angina de suprimento*, que é causada pela redução da oferta de oxigênio ao tecido miocárdico. A angina de demanda é consequente às necessidades aumentadas de oxigênio do miocárdio que ocorrem com o aumento da atividade física, emoção ou estresse. Em um paciente com perfusão miocárdica diminuída devido ao estreitamento aterosclerótico crônico de uma artéria coronária, essa demanda aumentada pode causar angina. Outros fatores precipitantes extracardíacos da angina incluem as demandas metabólicas excessivas impostas por febre, tireotoxicose (Capítulo 213), anemia grave (Capítulo 149) por perda de sangue, taquicardia de qualquer etiologia (Capítulos 57 a 59), hipoglicemia (Capítulo 217) e dor.

Por outro lado, a angina de suprimento pode ocorrer em pacientes com SCA (Capítulo 63) ou cardiopatia isquêmica estável por reduções transitórias na oferta de oxigênio ao miocárdio como consequência de constrição coronariana com estenose coronariana dinâmica resultante. Quando existe estreitamento luminal coronariano devido à aterosclerose, trombos plaquetários e leucócitos sobrepostos podem produzir substâncias vasoconstritoras, como serotonina e tromboxano $A_2$, enquanto danos endoteliais em artérias coronárias "doentes" diminuem a produção de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico e adenosina. O resultado é uma resposta vasoconstritora fisiológica anormal ao exercício e outros estímulos, como a adenosina administrada exogenamente ou a resposta vasoconstritora paradoxal à hiperemia reativa mediada por fluxo típica associada à compressão da artéria braquial. Alguns pacientes com cineangiocoronariografias normais ou estenoses que não limitem o fluxo podem apresentar obstrução dinâmica isolada, o que pode causar isquemia do miocárdio e resultar em angina em repouso (angina de Prinzmetal [variante]). Por outro lado, em pacientes com estenoses coronarianas que limitam o fluxo sanguíneo, apenas um pequeno aumento na obstrução dinâmica pode reduzir o fluxo sanguíneo o suficiente para causar isquemia miocárdica.

A base fisiopatológica da angina e isquemia em pacientes com cardiopatia isquêmica estável tem implicações importantes para a seleção de agentes anti-isquêmicos. Em pacientes com *angina de demanda* – na qual os aumentos nas necessidades de oxigênio do miocárdio são desencadeados por aumentos na frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade – agentes terapêuticos que reduzem a frequência cardíaca e a tensão da parede, como betabloqueadores ou antagonistas de cálcio não di-hidropiridínicos, serão frequentemente a terapia com maior benefício clínico. Em comparação, nitratos e antagonistas de cálcio com propriedades vasodilatadoras mais potentes (particularmente os di-hidropiridínicos) serão mais benéficos para aliviar a angina e a isquemia mediada por constrição coronariana e reduções no fornecimento de oxigênio ao miocárdio.

Embora a causa mais comum da cardiopatia isquêmica estável seja o estreitamento de uma artéria coronária aterosclerótica com obstrução ao fluxo sanguíneo epicárdico, a DAC obstrutiva também pode ter causas não ateroscleróticas, incluindo as anomalias congênitas das artérias coronárias (Capítulo 61), dissecção de artéria coronária, ponte miocárdica, arterite coronariana em associação com vasculites sistêmicas (Capítulo 254) e DAC induzida por radiação (Capítulo 17). A isquemia miocárdica e a angina *pectoris* também podem ocorrer na ausência de DAC obstrutiva, como no caso de valvopatia aórtica (Capítulo 66), miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54) e miocardiopatia dilatada. Além disso, a cardiopatia isquêmica estável pode coexistir com esses outros tipos de doença cardíaca.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Anamnese

É importante reconhecer que existem muitas causas de desconforto torácico (Tabela 45.2), que a dor torácica semelhante à angina pode não representar cardiopatia isquêmica (Tabela 62.1), que a cardiopatia isquêmica causa outros sintomas além da dor anginosa (Tabela 62.2) e que anormalidades não ateroscleróticas da artéria coronária podem causar dor torácica isquêmica (Tabela 62.3).

A angina *pectoris* tem quatro características clínicas principais: o desconforto, sua localização e distribuição, sua provocação e sua duração. O desconforto da angina é tipicamente descrito como uma sensação de pressão que transmite uma sensação de estrangulamento e ansiedade (Capítulo 45), mas os pacientes também podem usar descritores como peso, aperto, compressão, sufocamento e esmagamento. Em alguns pacientes, especialmente mulheres e idosos, a sensação é mais vaga e atípica. Alguns pacientes descrevem o desconforto como uma sensação de queimação no meio do epigástrio ou como entorpecimento e desconforto. *Equivalentes anginosos* (*i. e.*, sintomas de isquemia

miocárdica diferentes da angina), como dispneia, fadiga, tontura ou vertigem e eructação gástrica, também podem ser manifestações de doença cardíaca isquêmica.

O local e a distribuição do desconforto anginoso são predominantemente esternais ou retroesternais, mas também podem ser precordiais. A irradiação é comum, geralmente para o lado esquerdo do pescoço e ombro e para baixo na superfície ulnar do braço esquerdo; a irradiação para o braço direito é menos comum. O desconforto que irradia para a mandíbula é comum e deve ser diferenciado da dor dentária. Pode ocorrer desconforto epigástrico isolado ou em associação com a pressão torácica. A provocação da angina é classicamente causada por esforço ou atividade física, estresse emocional, exposição ao frio, relação sexual ou ingestão de uma refeição farta. A angina que ocorre em repouso ou noturna frequentemente anuncia mudança no padrão de estável para instável e pode indicar que há uma ruptura de placa incipiente levando à SCA. A angina vasospástica (ou de Prinzmetal) pode ocorrer espontaneamente em repouso ou à noite, sem provocação.

**Tabela 62.1** **Probabilidade de pré-teste de doença da artéria coronária (DAC) por idade, sexo e sintomas.**

| IDADE (ANOS) | SEXO | ANGINA *PECTORIS* TÍPICA/DEFINIDA | ANGINA *PECTORIS* ATÍPICA/PROVÁVEL | DOR TORÁCICA NÃO ANGINOSA |
|---|---|---|---|---|
| ≤ 39 | Masculino | Intermediária | Intermediária | Baixa |
| | Feminino | Intermediária | Muito baixa | Muito baixa |
| 40 a 49 | Masculino | Alta | Intermediária | Intermediária |
| | Feminino | Intermediária | Baixa | Muito baixa |
| 50 a 59 | Masculino | Alta | Intermediária | Intermediária |
| | Feminino | Intermediária | Intermediária | Baixa |
| ≥ 60 | Masculino | Alta | Intermediária | Intermediária |
| | Feminino | Alta | Intermediária | Intermediária |

Alta: > 90% de probabilidade pré-teste. Intermediária: entre 10 e 90% de probabilidade pré-teste. Baixa: entre 5 e 10% de probabilidade pré-teste. Muito baixa: probabilidade pré-teste < 5%. (Adaptada de Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:380-406.)

A duração típica de um episódio de angina *pectoris* é breve. Um episódio geralmente começa gradualmente e atinge a sua intensidade máxima durante um período de minutos antes de diminuir. É incomum que a angina *pectoris* atinja o pico e a depressão em menos de um minuto e é comum que os pacientes com angina causada por esforço prefiram descansar, sentar-se ou parar de andar durante os episódios que podem ser precipitados pela atividade interrompida. Desconforto torácico que persiste por mais de 15 a 20 minutos, especialmente em repouso ou noturno, pode representar SCA ou IAM.

Em contraste, as características que sugerem uma etiologia não cardíaca da angina *pectoris* incluem dor pleurítica, dor reproduzida por movimento ou palpação da parede torácica, dor aguda ou constante com duração de muitas horas, dor ou desconforto que um paciente pode localizar na parede torácica com a ponta do dedo e episódios muito breves de dor que duram segundos (Capítulo 45). A angina *pectoris* típica é geralmente aliviada em minutos com repouso ou uso de nitroglicerina sublingual, oral ou cutânea. A resposta à nitroglicerina sublingual é frequentemente uma ferramenta de diagnóstico útil, embora dor não cardíaca (p. ex., espasmo esofágico) também melhore com nitroglicerina.

| Tabela 62.2 | Outras manifestações de cardiopatia isquêmica crônica. |
|---|---|
| **DISPNEIA** | |
| Dispneia aos esforços | |
| Dispneia em repouso | |
| Dispneia paroxística noturna (DPN) | |
| Alteração temporal do aumento da dispneia aos esforços com diminuição da tolerância ao esforço | |
| **LOCAIS EXTRATORÁCICOS DE DESCONFORTO (NO EXERCÍCIO OU EM REPOUSO)** | |
| Desconforto ou dor no pescoço ou mandibular | |
| Sensação de “aperto na garganta” | |
| Desconforto no ombro | |
| Desconforto no braço ou antebraço (mais frequentemente no lado esquerdo) | |
| Desconforto interescapular ou infraescapular | |
| **EPIGÁSTRICA OU ABDOMINAL** | |
| Queimação na porção média do epigástrio, frequentemente no período pós-prandial | |
| Dor abdominal aguda (atípica, mais comum em mulheres) | |
| Desconforto no quadrante superior direito do abdome (pode mimetizar doença da vesícula biliar ou pancreatite) | |
| Náuseas ou vômitos (frequentemente associados ao aumento do tônus vagal secundário a isquemia ou infarto da parede inferior do miocárdio) | |
| **DIAFORESE** | |
| **FADIGA EXCESSIVA E FRAQUEZA** | |
| Frequentemente, um pródromo perceptível de fadiga crescente com tolerância aos esforços decrescentes | |
| **TONTURA E SÍNCOPE** | |
| Pouco comum, a menos que precipitado ou exacerbado por alterações da frequência ou ritmo cardíaco (p. ex., bradiarritmia, taquiarritmia, BAV), pressão arterial (p. ex., hipotensão) ou débito cardíaco (p. ex., perfusão cerebral diminuída) | |

BAV = bloqueio atrioventricular.

| Tabela 62.3 | Causas não ateroscleróticas de dor torácica de origem isquêmica. |
|---|---|
| **CAUSA CARDÍACA PRIMÁRIA** | |
| Anormalidades da artéria coronária | |
| Espasmo coronariano | |
| Arterite coronariana | |
| Dissecção coronariana | |
| Anomalias da artéria coronária | |
| DAC induzida por radiação | |
| Ponte miocárdica | |
| Estenose aórtica | |
| Miocardiopatia hipertrófica | |
| Miocardiopatia dilatada | |
| Taquicardia | |
| **CAUSA NÃO CARDÍACA PRIMÁRIA** | |
| Anemia | |
| Anemia falciforme | |
| Hipoxemia | |
| Envenenamento por monóxido de carbono | |
| Hiperviscosidade (p. ex., policitemia) | |
| Hipertireoidismo | |
| Feocromocitoma | |

DAC = doença da artéria coronária.

Embora o desconforto torácico seja geralmente o sintoma predominante na cardiopatia isquêmica estável, o desconforto torácico pode estar ausente, atípico ou não proeminente em alguns pacientes. Os pacientes com cardiopatia isquêmica estável podem queixar-se predominantemente ou exclusivamente de dispneia, diminuindo a tolerância ao exercício, fadiga ou fraqueza. Outros apresentam primeiro um resultado de teste de esforço anormal ou outra evidência de isquemia do miocárdio sem quaisquer sintomas (a chamada *isquemia miocárdica silenciosa*). Alguns pacientes podem apresentar arritmias cardíacas ou até morte cardíaca súbita.

## Exame físico

Muitos pacientes com cardiopatia isquêmica estável apresentam achados físicos normais, mas um exame físico diligente pode revelar achados que representam as consequências da isquemia miocárdica ou evidências de fatores de risco para cardiopatia isquêmica. A inspeção dos olhos pode revelar um arco da córnea e o exame da pele pode mostrar xantomas (e-Figura 45.2). Alterações

arteriolares retinianas são comuns em pacientes com cardiopatia isquêmica que têm hipertensão arterial sistêmica ou diabetes melito (Figuras 395.22 e 395.24).

O exame cardíaco geralmente apresenta benefício limitado na avaliação de pacientes com dor torácica ou no estabelecimento de um diagnóstico de cardiopatia isquêmica estável. Durante um episódio de desconforto torácico, a isquemia miocárdica pode produzir uma terceira bulha cardíaca ($B_3$) ou uma quarta bulha cardíaca ($B_4$).

A isquemia miocárdica também pode causar um sopro apical holossistólico transitório ou mesodiastólico a telediastólico devido à disfunção reversível do músculo papilar que resulta em regurgitação mitral. Esses sopros são mais prevalentes em pacientes com DAC extensa, principalmente com isquemia inferior ou inferoposterior por doença da artéria coronária direita. É importante distinguir esse sopro do sopro de estenose aórtica ou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (Tabelas 45.7 e 45.8). Um impulso apical de VE deslocado, sobretudo se houver discinesia, é um sinal de disfunção sistólica significativa do VE.

Se os pacientes apresentarem insuficiência cardíaca coexistente, pode haver elevação da pressão venosa jugular, estertores pulmonares e edema periférico (Capítulo 52). O exame físico pode revelar outras condições envolvidas ou contribuintes, como aumento da tireoide (Capítulo 213) ou anemia grave (Capítulo 149).

## DIAGNÓSTICO

Além de anamnese e exame físico cuidadosos, a avaliação dos pacientes com cardiopatia isquêmica estável inclui um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, a medição de marcadores bioquímicos e inflamatórios e exames complementares não invasivos.[3] A primeira meta é avaliar a probabilidade de o paciente ter isquemia para que uma avaliação apropriada possa acelerar a terapia eficaz (Figura 62.1).

### Eletrocardiograma em repouso

Embora a resposta possa ser focal, os achados diagnósticos de infradesnivelamento do segmento ST ou inversões da onda T (Figura 62.2) no ECG em repouso de pacientes com cardiopatia isquêmica estável, mesmo aqueles com doença anatômica extensa da artéria coronária podem ter um traçado normal de ECG em repouso. Além da isquemia miocárdica, outras condições que podem produzir anormalidades da onda ST-T incluem hipertrofia e dilatação do VE devido a hipertensão arterial sistêmica de longa data e valvopatia cardíaca (p. ex., estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica), anormalidades eletrolíticas, efeitos neurogênicos e fármacos antiarrítmicos. O achado de novas alterações do segmento ST e da onda T no ECG em repouso, no entanto, pode ser útil no diagnóstico de DAC e pode estar correlacionado com a gravidade da cardiopatia subjacente.

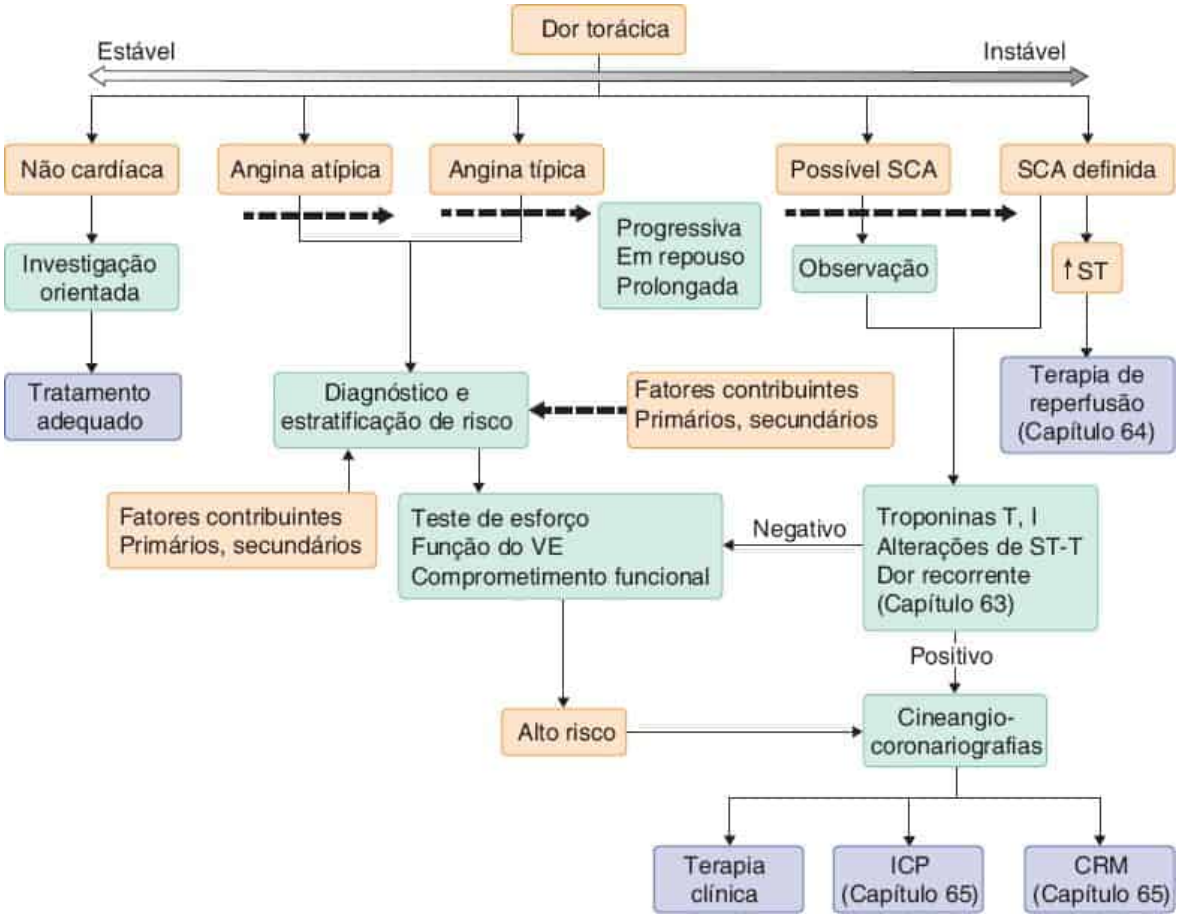


**FIGURA 62.1** **Avaliação da dor torácica**. SCA = síndrome coronariana aguda; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; VE = ventrículo esquerdo; ICP = intervenção coronariana percutânea. (Modificada de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.)

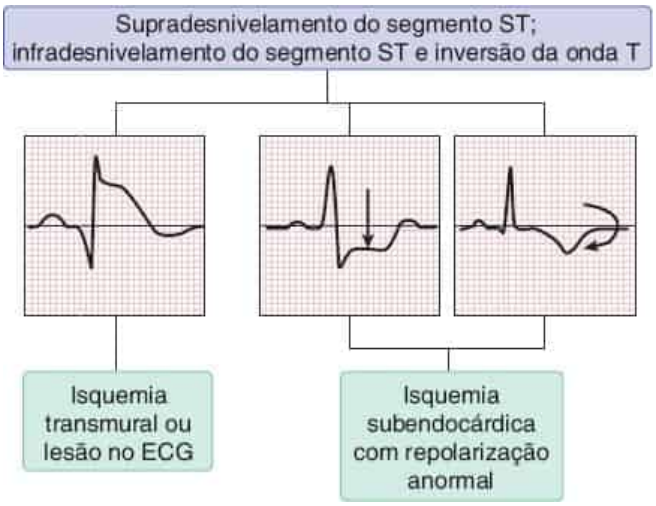


**FIGURA 62.2** **Alterações isquêmicas do segmento ST e alterações de repolarização no eletrocardiograma (ECG).**

Além de anormalidades focais no segmento ST e na onda T, o ECG pode revelar diversas alterações da condução, mais frequentemente bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e bloqueio fascicular anterior esquerdo (Capítulo 48). O achado de ondas Q anormais é relativamente específico de IAM prévio, mas não ajuda a determinar quando tal evento ocorreu. Arritmias, especialmente extrassístoles ventriculares (Capítulo 59), podem ser encontradas no ECG, mas têm baixa sensibilidade e especificidade para DAC.

Durante um episódio espontâneo de angina *pectoris* ou durante esforço ou estresse, o ECG torna-se anormal em 50% ou mais dos pacientes com ECG normais em repouso. A anormalidade mais comumente observada é o infradesnivelamento focal do segmento ST, geralmente em um ou mais grupos de derivações do ECG, o que significa isquemia subendocárdica. Ocasionalmente, supradesnivelamento transitório e mínimo do segmento ST e normalização do infradesnivelamento ou inversão de ST-T prévia em ECG de repouso (pseudonormalização) ocorrem durante angina e isquemia crônicas, embora supradesnivelamento do segmento ST seja muito mais comumente observado em pacientes com SCA com ruptura de placa.

### *Radiografia de tórax*

A menos que haja história pregressa de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou cardiopatia estrutural, a radiografia de tórax (Capítulo 50) geralmente é normal em pacientes com angina crônica ou cardiopatia isquêmica estável. Se a silhueta cardíaca estiver aumentada, isso geralmente indica IAM prévio com dilatação do VE e remodelamento cardíaco. Outras causas de cardiomegalia incluem hipertensão arterial sistêmica de longa data (Capítulo 70), valvopatia concomitante (Capítulo 66), efusão (derrame) pericárdica (Capítulo 68) e miocardiopatia não isquêmica (Capítulo 54).

## Exames laboratoriais

Em pacientes com início recente ou agravamento dos sintomas, as medições seriadas da troponina conseguem distinguir IAM e SCA da cardiopatia isquêmica estável (Capítulos 63 e 64). Os níveis plasmáticos de peptídio natriurético cerebral, que aumenta em resposta a isquemia espontânea ou provocada, não distinguem com confiança a cardiopatia isquêmica estável da cardiopatia instável, mas estão associados ao risco de eventos cardiovasculares futuros em pacientes que correm risco de cardiopatia isquêmica.

Todos os pacientes com angina *pectoris* crônica devem ter uma avaliação bioquímica do colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, creatinina sérica (filtração glomerular estimada), além da glicemia em jejum (Tabela 62.4). Outros marcadores bioquímicos que não são recomendados rotineiramente, mas estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares futuros, incluem lipoproteína (a), apolipoproteína B, LDL-colesterol pequeno e denso (sd-LDL; do inglês, *small dense LDL cholesterol*) e fosfolipase $A_2$ associada à lipoproteína. Os níveis de homocisteína estão correlacionados com o risco de desenvolvimento de cardiopatia isquêmica, mas os ensaios randomizados não conseguiram demonstrar redução dos eventos clínicos quando os níveis elevados de homocisteína são reduzidos; como resultado, o rastreamento de rotina para um nível elevado de homocisteína não é recomendado.

| Tabela 62.4 | Exames de sangue para solicitar rotineiramente (ou seletivamente)* em pacientes com cardiopatia isquêmica estável crônica. |
|---|---|
| **NÍVEIS LIPÍDICOS** | |

| |
|---|
| Colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de alta densidade (HDL) |
| Nível de triglicerídeos |
| Eletroforese de LDL (especialmente apolipoproteína B e LDL pequeno e denso)* |
| Lipoproteína (a)* |
| Fosfolipase $A_2$ associada à lipoproteína* |
| **AVALIAÇÃO METABÓLICA** |
| Concentração plasmática de glicose em jejum |
| Nível sérico de creatinina |
| Nível de tiroxina |
| Hemoglobina $A_{1c}$ em pacientes com diabetes melito conhecido ou suspeito* |
| **MARCADORES DE INFLAMAÇÃO OU FUNÇÃO CARDÍACA** |
| Proteína C reativa de alta sensibilidade* |
| Peptídio natriurético cerebral* |
| **AVALIAÇÃO PRÓ-TROMBÓTICA** |
| Fibrinogênio plasmático |
| Contagem de plaquetas |
| Fator V de Leiden* |
| Dímero D* |
| Inibidor do ativador de plasminogênio do tipo 1* |
| **PARA AVALIAR OUTROS FATORES DE RISCO CARDÍACOS EM POTENCIAL** |
| Nível de homocisteína sérica* |

A proteína C reativa de alta sensibilidade, um reagente de fase aguda da inflamação, tem uma relação forte e consistente para o risco de eventos cardiovasculares futuros e um nível elevado justifica avaliação diagnóstica e terapia mais agressivas. Da mesma forma, níveis elevados de peptídio natriurético N-terminal pró-tipo B conseguem predizer desfechos piores em pacientes com cardiopatia isquêmica estável.[4] Um novo exame de sangue que incorpora um escore de expressão gênica de mesma idade e sexo a partir dos níveis de microRNA de 23 genes selecionados de mais de 1.000 pacientes com dor torácica encaminhados para cineangiocoronariografia diagnóstica pode ajudar os médicos a descartar DAC obstrutiva.[5]

## Diagnóstico diferencial de angina

Muitos distúrbios não cardíacos comuns podem se manifestar com características clínicas que podem ser confundidas com angina *pectoris* (Tabela 45.2). Em alguns casos, os sintomas podem ser indistinguíveis de cardiopatia isquêmica. Por exemplo, muitos pacientes com angina apresentam distúrbios esofágicos coexistentes (Capítulo 129) e tanto a angina quanto o desconforto esofágico

podem ser aliviados pela nitroglicerina (Capítulo 45). Uma característica distintiva da angina é que o desconforto esofágico é frequentemente aliviado por antiácidos, inibidores da bomba de prótons ou alimentos.

A costocondrite pode mimetizar angina, mas geralmente pode ser distinguida pela dor bem localizada à palpação. No entanto, a pressão, se for aplicada com muita força à parede anterior do tórax durante o exame de um paciente com suspeita de angina *pectoris*, pode provocar desconforto até mesmo em indivíduos normais. A radiculopatia cervical pode causar dor com irradiação para os ombros, pescoço ou antebraços e pode ser confundida com angina. No entanto, essa condição geralmente causa dor constante que é frequentemente exacerbada pelo movimento ou rotação do pescoço e pode ser acompanhada por déficit sensorial focal ou radiculopatia.

A *hipertensão pulmonar* (Capítulo 75) pode causar desconforto torácico por esforço que pode compartilhar muitas das características da angina *pectoris*. Acredita-se que a isquemia ventricular direita durante o esforço físico possa causar esse desconforto juntamente com sintomas associados de dispneia aos esforços, tontura e síncope. Os achados no exame físico geralmente incluem uma elevação paraesternal, um componente pulmonar ($P_2$) hiperfonético (e, às vezes, palpável) da segunda bulha cardíaca e achados de hipertrofia ventricular direita no ECG.

A dor torácica também pode ser uma característica clínica importante de embolia pulmonar (Capítulo 74). Os achados físicos geralmente incluem taquicardia e taquipneia, $P_2$ hiperfonético e, ocasionalmente, um galope por $B_4$ no lado direito. Desconforto pleurítico sugere infarto pulmonar, enquanto relato de dor exacerbada pela inspiração ou respiração profunda, junto com atrito pleural, geralmente ajuda a distingui-la da angina *pectoris*.

A *pericardite aguda* (Capítulo 68) pode ser confundida com o desconforto da angina *pectoris*, mas a pericardite tende a causar dor torácica que geralmente é aguda, não é aliviada por repouso ou nitroglicerina, é exacerbada por movimento ou respiração profunda e está associada a atrito pericárdico que pode ser evanescente. A dissecção da aorta (Capítulo 69), que pode se manifestar com dor torácica intensa e aguda, pode ser confundida com um IAM agudo, mas geralmente não com angina.

## Probabilidade pré-teste em pacientes com angina ou equivalentes isquêmicos

Quando sintomas de angina ou dispneia aos esforços sugerem cardiopatia isquêmica e a necessidade de avaliação cardíaca adicional, o médico deve primeiro fazer uma estimativa da probabilidade de DAC obstrutiva. Existem vários modelos de avaliação de risco validados que, em geral, são úteis no cálculo dessa probabilidade da seguinte forma:

- Probabilidade pré-teste baixa: menos de 10% de probabilidade de pré-teste de cardiopatia isquêmica
- Probabilidade pré-teste intermediária: entre 10 e 90% da probabilidade pré-teste de cardiopatia isquêmica
- Probabilidade pré-teste alta: maior que 90% de probabilidade pré-teste de cardiopatia isquêmica.

## Testes não invasivos

Teste de esforço não invasivo com esteira rolante padrão ou exercício de bicicleta, cintilografia (Capítulo 50), ecocardiografia de estresse (Capítulo 49) ou modalidades diagnósticas mais recentes, como ressonância magnética cardíaca (RMC; Capítulo 50) e tomografia por emissão de pósitrons (PET; Capítulo 50) são úteis e clinicamente importantes para estabelecer o diagnóstico e o prognóstico

em pacientes com cardiopatia isquêmica estável (Figura 62.3). A acurácia preditiva desses testes é definida não apenas por sua sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença (ou probabilidade pré-teste) na população em estudo. O teste não invasivo deve ser realizado apenas se as informações incrementais provavelmente modificarão a estratégia de manejo planejada. Desse modo, o valor do teste de estresse não invasivo é limitado em pacientes com probabilidade muito baixa de cardiopatia isquêmica (Capítulo 46) e é maior quando a probabilidade pré-teste é intermediária, porque o resultado do teste provavelmente terá o maior efeito na probabilidade pós-teste de DAC e, assim, na tomada de decisão clínica.[6]

Cada teste não invasivo tem uma sensibilidade e uma especificidade (Tabela 62.5) que, quando combinadas com a probabilidade pré-teste do paciente (Tabela 62.1), podem gerar uma probabilidade pós-teste para DAC (Figura 62.4). A escolha entre os testes depende das características do paciente (Tabela 62.6).

## *Angiografia por tomografia computadorizada cardíaca*

A angiografia por tomografia computadorizada cardíaca (ATCC; Capítulo 50) é um método altamente sensível para detectar calcificação coronariana (Figura 50.9), que está fortemente associada à aterosclerose coronariana e também pode fornecer angiografia não invasiva das artérias coronárias proximais. Embora a calcificação coronariana seja um achado altamente sensível (aproximadamente 90%) em pacientes com DAC, a especificidade para a identificação de pacientes com DAC obstrutiva é muito mais baixa (aproximadamente 50%). Devido ao potencial de testes desnecessários causados por resultados falso-positivos, a ATCC não é atualmente recomendada como uma abordagem de rastreamento de rotina para suspeita de DAC obstrutiva em indivíduos assintomáticos ou de baixo risco (< 10% de risco estimado em 10 anos de eventos coronarianos).

Por outro lado, o rastreamento seletivo de pacientes de risco intermediário pode ser razoável porque um escore de cálcio alto pode reclassificar esses indivíduos como de maior risco e, portanto, levar a uma modificação mais intensa do fator de risco.[6b] Em pacientes sintomáticos que tenham uma probabilidade pré-teste intermediária de DAC obstrutiva, a imagem de perfusão miocárdica de estresse e ATCC são equivalentes na previsão do desfecho composto de morte, IAM ou hospitalização por SCA.[A1,A2] Uma ATCC negativa indica um prognóstico muito favorável.[7] Uma vez que ATCC identifica tanto a DAC obstrutiva quanto a não obstrutiva, ela parece ser melhor em fornecer informação prognóstica geral[A3,A4b] e tem substituído testes funcionais em algumas diretrizes recentes.[8]

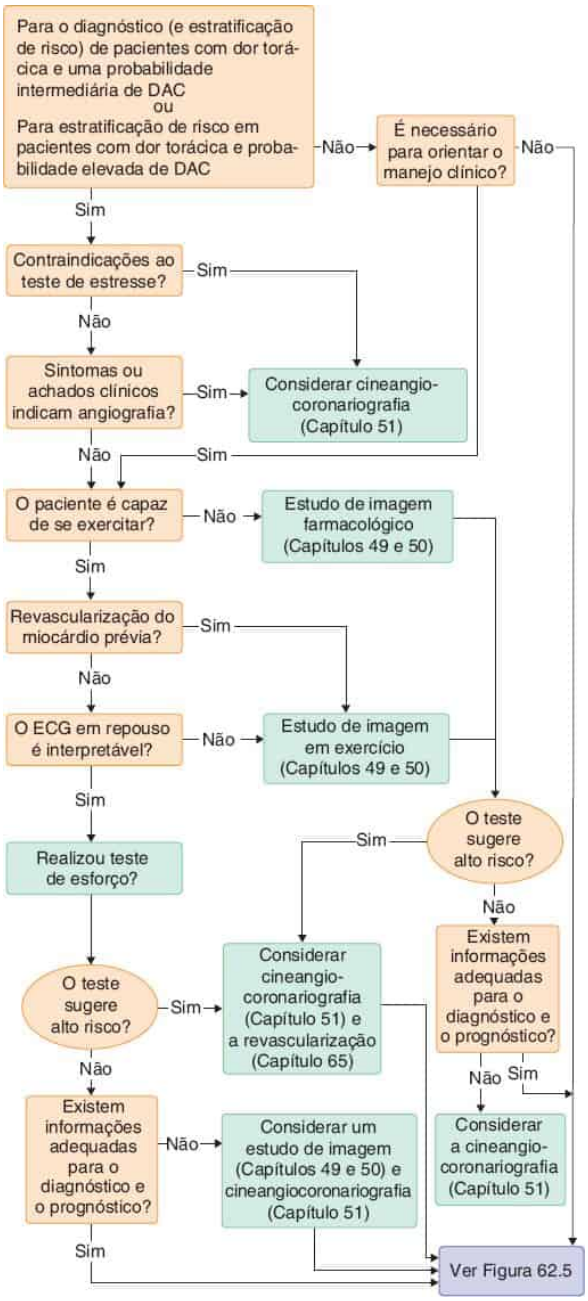


**FIGURA 62.3 Abordagem do uso de testes de estresse e angiografia para avaliação da angina estável crônica.** ECG = eletrocardiograma; DAC = doença da artéria coronária. (Modificada de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. *ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines*. Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

## *Eletrocardiografia de esforço*

Um ECG de esforço é o teste preferido em pacientes com suspeita de angina *pectoris* e que sejam considerados como tendo uma probabilidade moderada de DAC se o ECG de repouso for interpretável (*i. e.*, os segmentos ST não estão obscurecidos por cardiopatia estrutural ou medicação), desde que os

indivíduos consigam atingir uma carga de trabalho adequada. A interpretação do ECG de esforço deve incluir a capacidade de exercício alcançada (duração e equivalentes metabólicos do trabalho realizado; Tabela 45.5), a magnitude e a extensão do desvio do segmento ST, as respostas clínicas e hemodinâmicas ao exercício e a rapidez com que a frequência cardíaca retorna ao normal após o exercício (fase de recuperação).

**Tabela 62.5** **Sensibilidade e especificidade aproximadas de testes comuns para diagnosticar doença da artéria coronária (DAC).**

| ATCC | SENSIBILIDADE | ESPECIFICIDADE |
|---|---|---|
| **ELETROCARDIOGRAFIA COM EXERCÍCIO** | | |
| Infradesnivelamento de ST > 1 mm | 0,70 | 0,75 |
| Infradesnivelamento de ST > 2 mm | 0,33 | 0,97 |
| Infradesnivelamento de ST > 3 mm | 0,20 | 0,99 |
| **CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO** | | |
| SPECT de exercício | 0,88 | 0,72 |
| SPECT farmacológica | 0,90 | 0,82 |
| **ECOCARDIOGRAFIA** | | |
| Exercício | 0,85 | 0,81 |
| Estresse farmacológico | 0,81 | 0,79 |
| ATCC | 0,95 | 0,83 |
| **PET** | 0,95 | 0,95 |

ATCC = angiografia por tomografia computadorizada cardíaca; PET = tomografia por emissão de pósitrons; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton. (Adaptada de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina–summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.)

O protocolo de teste de esforço é geralmente ajustado à tolerância do paciente, visando 6 a 12 minutos de tempo de exercício (*i. e.*, estágios II a IV do protocolo de Bruce) para atingir o consumo máximo de oxigênio e obter evidências objetivas de isquemia induzida, se existente. O teste de estresse com exercício é geralmente seguro, com morte ou IAM ocorrendo em menos de um caso a cada 2.500 testes, quando tal teste provocativo é evitado em pacientes com SCA, estenose aórtica grave, hipertensão arterial sistêmica grave ou insuficiência cardíaca não controlada. Outras contraindicações são IAM, arritmias sintomáticas, embolia pulmonar aguda e suspeita de dissecção aórtica aguda. Contraindicações relativas são hipertensão arterial com PA sistólica superior a 200 mmHg ou PA diastólica superior a 110 mmHg, estenose aórtica significativa, miocardiopatia hipertrófica e bloqueio atrioventricular (BAV) de alto grau.

A terapia antianginosa concomitante (principalmente o uso de betabloqueadores) reduz a sensibilidade do teste ergométrico como ferramenta de rastreamento. Se o objetivo do teste de esforço

for diagnosticar isquemia, deve ser realizado, sempre que possível, antes do início dos betabloqueadores ou 2 a 3 dias após sua suspensão.

### *Cintilografia*

A cintilografia de perfusão miocárdica de estresse (Capítulo 50) com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ECG simultâneo (Figura 50.8) é particularmente útil no diagnóstico de DAC em pacientes com ECG de repouso anormais e entre aqueles nos quais as respostas do segmento ST não podem ser interpretadas de modo acurado, como pacientes com anormalidades de repolarização causadas por hipertrofia do VE, aqueles com BRE e aqueles que recebem digitálicos. Sua sensibilidade e sua especificidade são superiores às do ECG de esforço na detecção de DAC (especialmente quando há lesão em múltiplas artérias), na identificação de defeitos de perfusão regionais que localizam e se correlacionam às artérias com alterações patológicas e no delineamento da magnitude e extensão do miocárdio isquêmico e infartado. O teste em esteira rolante é preferido para pacientes que conseguem realizar tal atividade física devido às informações adicionais de diagnóstico e prognóstico obtidas com exercícios graduais. Em 40 a 50% dos pacientes que são incapazes de se exercitar adequadamente, entretanto, a cintilografia de perfusão miocárdica com estresse vasodilatador farmacológico com dipiridamol, adenosina ou regadenosona pode ser a abordagem preferida para o teste não invasivo.

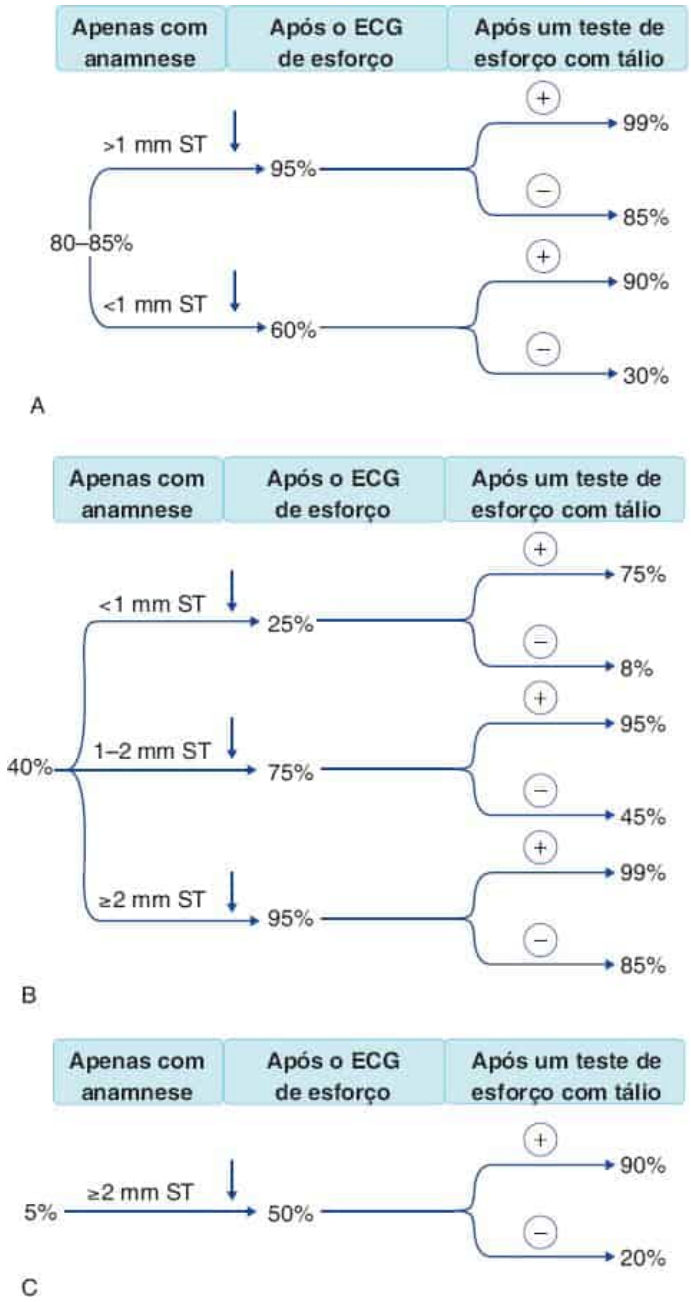


**FIGURA 62.4 Probabilidades aproximadas de doença da artéria coronária (DAC) em diferentes grupos de pacientes. A.** Probabilidade aproximada de DAC antes e após o teste não invasivo em um paciente com angina *pectoris* típica. Esses percentuais demonstram como o uso sequencial de um eletrocardiograma (ECG) e de um teste de esforço com tálio podem afetar a probabilidade de DAC em um paciente com angina *pectoris* típica. **B.** Probabilidade aproximada de DAC antes e após o teste não invasivo em um paciente com sintomas de angina atípica. **C.** Probabilidade aproximada de DAC antes e após o teste não invasivo em um indivíduo assintomático na faixa etária de doença da artéria coronária. (Redesenhada de Branch WB Jr, ed. *Office Practice of Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:45.)

### *Ecocardiografia de estresse (Capítulo 49)*

A ecocardiografia bidimensional de estresse com exercício ou estresse farmacológico consegue detectar isquemia regional identificando novas anormalidades de movimento da parede (Figura 49.7). Informações clínicas adicionais sobre cardiopatias estruturais associadas, dimensões das câmaras e função valvar podem ser obtidas prontamente. A ecocardiografia de esforço consegue detectar DAC com acurácia semelhante à da cintilografia de perfusão miocárdica de estresse e é útil para localizar e quantificar segmentos miocárdicos isquêmicos. O estresse farmacológico é geralmente realizado com dobutamina em pacientes que sejam incapazes de se exercitar e naqueles incapazes de atingir frequências cardíacas adequadas com o exercício.

| **Tabela 62.6** | **Sugestões de testes não invasivos em diferentes tipos de pacientes com angina estável.** |
|---|---|
| Angina de esforço, angina mista, angina atravessável, angina pós-prandial com ou sem infarto do miocárdio prévio | |
| ECG normal em repouso | Teste de esforço em esteira com ECG |
| ECG de repouso anormal e não interpretável | Cintilografia de perfusão miocárdica durante o exercício (201Tl,99mTc-sestamibi) ou ecocardiografia de exercício |
| Inadequado para exercícios | Cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenosona; ecocardiografia sob estresse com dobutamina |
| Dor torácica atípica com ECG de repouso normal ou limítrofe ou com ECG de estresse não diagnóstico, principalmente em mulheres | Cintilografia de perfusão miocárdica de exercício, ecocardiografia de exercício |
| Angina vasospástica | ECG durante dor no peito, ECG ambulatorial do segmento ST, teste de esforço |
| Miocardiopatia isquêmica dilatada com angina típica ou para avaliação de miocárdio hibernando ou atordoado | Fração de ejeção regional e global por ventriculografia radionuclídica ou ecocardiografia bidimensional, cintilografia de perfusão miocárdica com radionuclídeo; em pacientes selecionados, estudos de fluxo e metabólicos com tomografia por emissão de pósitrons |
| Síndrome X | ECG de esforço em esteira, fluxo sanguíneo coronariano por tomografia por emissão de pósitrons, sonda Doppler |
| Estenose aórtica grave conhecida ou | Testes de esforço físico contraindicados; |

| | |
|---|---|
| miocardiopatia hipertrófica grave com angina estável | cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenosona em pacientes selecionados; angiografia coronariana é preferível |
| Doença valvar aórtica leve ou miocardiopatia hipertrófica com angina de esforço típica | Cintilografia de perfusão miocárdica em esteira "prudente"; cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenosona |

ECG = eletrocardiograma de 12 derivações. (Modificada de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Care Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.)

### *Ressonância magnética cardíaca de estresse (Capítulo 50)*

A RM cardíaca (RMC) com estresse farmacológico está se tornando cada vez mais disponível em muitos centros e é muito útil na detecção de cardiopatia estrutural, além da suspeita de DAC. A RMC contrastada (com gadolínio) é a maneira mais acurada de diagnosticar tecido cicatricial de um IAM prévio (Figura 50.13). Dados preliminares sugerem que a RM cardiovascular pode ser igualmente sensível, embora mais específica do que a reserva de fluxo fracional (RFF) (consulte "Cineangiocoronariografia diagnóstica") para determinar quais pacientes se beneficiarão da revascularização.[A4c]

### Cineangiocoronariografia diagnóstica

Apesar da evolução contínua dos testes diagnósticos não invasivos, a cineangiocoronariografia invasiva (Capítulo 51) continua sendo o "padrão-ouro" para a definição anatômica de DAC. Entre os pacientes com diagnóstico clínico de cardiopatia isquêmica estável encaminhados para cineangiocoronariografia, um estreitamento do diâmetro luminal de 70% ou mais é encontrado em uma (cerca de 25%), duas (cerca de 25%) ou todas as três (cerca de 25%) artérias coronárias epicárdicas em cerca de 75% dos casos; outros 5 a 10% dos pacientes apresentam obstrução do tronco da artéria coronária esquerda e os 15 a 20% restantes não têm obstruções coronarianas limitantes de fluxo. Esses dados enfatizam o valor da cineangiocoronariografia para fins diagnósticos (Tabela 62.7), mas esse exame também é útil para a estratificação de risco em pacientes com angina nítida e cardiopatia isquêmica. Em pacientes com estenose coronariana menos grave (*i. e.*, 50 a 70% na cineangiocoronariografia), a ultrassonografia intravascular coronariana (Figura 51.2) aprimora substancialmente a quantificação da obstrução e vulnerabilidade do ateroma coronariano à instabilidade futura. Alternativamente, uma abordagem fisiológica invasiva com o uso de um fio de pressão posicionado proximal e distal a uma estenose coronariana consegue quantificar a estenose e determinar se existe redução do fluxo funcionalmente significativa (*i. e.*, uma RFF aumentada < 0,8). Esta técnica pode ser útil quando há estenose coronariana visual limítrofe (50 a 60%) na cineangiocoronariografia, sobretudo se tal estenose subtende um segmento miocárdico isquêmico observado em teste não invasivo. Uma RFF abaixo de 0,8 é geralmente considerada redução suficientemente importante no fluxo coronariano para justificar intervenção coronariana percutânea (ICP) (Capítulo 65) para reduzir os sintomas e a necessidade subsequente de revascularização urgente.[A5] Por outro lado, uma RFF de 0,8 ou superior indicaria que a revascularização do miocárdio suprido pela artéria coronária estenótica teria pouco benefício clínico.

| Tabela 62.7 | Cineangiocoronariografia para diagnóstico e estratificação de |
|---|---|

| | risco em pacientes com angina crônica e cardiopatia isquêmica estável. |
|---|---|
| **PARA INDICAÇÃO DE DIAGNÓSTICO INICIAL** | |
| **Recomendada com base em evidências ou consenso geral** | |
| Pacientes com suspeita de angina e evidências de risco intermediário-alto, isquemia moderada-grave em testes não invasivos ou alteração do padrão de angina que sobreviveram a morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular grave | |
| **Peso da evidência ou opinião é a favor** | |
| Diagnóstico incerto após o teste não invasivo e o benefício de um diagnóstico mais certo supera o risco e custo da angiografia coronariana | |
| Incapacidade de se submeter a testes não invasivos devido a incapacidade, doença ou obesidade mórbida | |
| Requisito ocupacional para um diagnóstico definitivo | |
| Suspeita de causa não aterosclerótica de isquemia miocárdica | |
| Suspeita de espasmo coronariano | |
| Alta probabilidade pré-teste de doença na artéria esquerda principal ou em três vasos | |
| Hospitalização recorrente por dor torácica na ausência de diagnóstico definitivo | |
| Necessidade mandatória de um diagnóstico definitivo e probabilidade maior do que baixa de DAC | |
| **Não recomendada** | |
| Comorbidade significativa em pacientes nos quais o risco de cineangiocoronariografia supera o benefício do procedimento | |
| Desejo pessoal mandatório de um diagnóstico definitivo e baixa probabilidade de DAC | |
| **PARA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO INICIAL OU INDICAÇÃO DE TRATAMENTO** | |
| **Recomendada com base em evidências ou consenso geral** | |
| Com angina estável crônica incapacitante (CCS de classe III e classe IV), apesar da terapia clínica | |
| Com critérios de alto risco em testes não invasivos, independentemente da gravidade da angina | |
| Pacientes com angina que sobreviveram a morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular grave | |
| Angina e sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva | |
| Características clínicas que indicam alta probabilidade de DAC grave | |
| **Peso da evidência ou opinião é a favor** | |
| Disfunção ventricular esquerda significativa (FE < 45%), angina de CCS de classe I ou classe II e isquemia demonstrável, mas inferior aos critérios de alto risco em testes não invasivos | |
| Critérios de alto risco sugerindo isquemia em testes não invasivos | |

| |
|---|
| Informações prognósticas inadequadas após o teste não invasivo |
| Características clínicas que indicam alta probabilidade de DAC grave |
| Angina de CCS de classe I ou classe II, função ventricular esquerda preservada (FE > 45%) e critérios de baixo risco em testes não invasivos |
| Angina de CCS classe III ou classe IV que melhora para classe I ou classe II com terapia clínica |
| Angina de CCS classe I ou classe II, mas intolerância (efeitos colaterais inaceitáveis) à terapia clínica adequada |
| **Não recomendado** |
| Angina de CCS classe I ou classe II em pacientes que respondem à terapia clínica e que não têm evidência de isquemia em testes não invasivos |
| Pacientes que preferem evitar a revascularização após explicação adequada |

DAC = doença da artéria coronária; CCS = Canadian Cardiovascular Society; FE = fração de ejeção. (Modificada de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina–summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.)

## Estratificação de risco

Critérios clínicos e não invasivos podem ser usados de forma complementar para refinar a estimativa de risco para o paciente individual com doença cardíaca isquêmica estável (Tabela 62.8). Características clínicas que incluem idade, sexo masculino, diabetes melito, IAM prévio e sintomas típicos de angina são preditivos da presença de DAC. A insuficiência cardíaca e a disfunção do VE (geralmente definida por uma fração de ejeção < 50%), a gravidade e a extensão da angina e os sintomas associados, como dispneia, também são preditores importantes de desfecho em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

A simples classificação da doença em uniarterial, biarterial ou triarterial ou DAC esquerda continua a ser a abordagem mais amplamente utilizada (Tabela 62.9). Informações prognósticas adicionais são fornecidas pela gravidade e extensão do estreitamento luminal coronariano e sua localização. Por exemplo, lesões de alto grau do tronco da coronária esquerda ou seu equivalente, conforme definido por doença descendente anterior proximal e DAC circunflexa esquerda proximal, são particularmente fatais. O estudo SYNTAX permitiu a identificação de subconjuntos de pacientes com DAC em três tercis de achados anatômicos de baixo, moderado e alto risco com base em múltiplas características lesionais (Tabelas 62.8 e 62.9). No entanto, a placa que causa a estenose crônica mais grave não é necessariamente aquela que se romperá subsequentemente para causar SCA ou IAM.

| Tabela 62.8 | Utilização dos resultados da estratificação de risco não invasivo para orientar a tomada de decisões clínicas. |
|---|---|
| **ALTO RISCO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL > 3%)** | |
| Disfunção ventricular esquerda grave em repouso (FEVE < 35%) | |
| Pontuação de esteira de alto risco (≤ –11)* | |
| Disfunção ventricular esquerda grave em exercício (FEVE de exercício < 35%) | |

| |
|---|
| Grande defeito de perfusão induzido por estresse (particularmente se anterior) |
| Defeitos de perfusão múltiplos induzidos por estresse de tamanho moderado |
| Grande defeito de perfusão fixo com dilatação ventricular esquerda ou aumento da captação pulmonar (201Tl) |
| Defeito de perfusão moderado induzido por estresse com dilatação ventricular esquerda ou aumento da captação pulmonar (201Tl) |
| Anormalidade ecocardiográfica do movimento da parede (envolvendo mais de dois segmentos) se desenvolvendo com baixa dose de dobutamina ou com baixa frequência cardíaca (< 120 bpm) |
| Evidências ecocardiográficas de estresse de isquemia extensa |
| **RISCO INTERMEDIÁRIO (TAXA ANUAL DE MORTALIDADE DE 1 A 3%)** |
| Disfunção ventricular esquerda em repouso leve a moderada (FEVE = 35 a 49%) |
| Pontuação de esteira de risco intermediário (–11 < pontuação < 5)* |
| Defeito de perfusão moderado induzido por estresse sem dilatação ventricular esquerda ou aumento da captação pulmonar (201Tl) |
| Isquemia ecocardiográfica de estresse limitada com anormalidade do movimento da parede apenas com doses mais altas de dobutamina envolvendo dois segmentos ou menos |
| **BAIXO RISCO (TAXA ANUAL DE MORTALIDADE < 1%)** |
| Pontuação de esteira de baixo risco (≥ 5)* |
| Defeito de perfusão miocárdica normal ou pequeno em repouso ou com estresse† |
| Movimento de parede normal na ecocardiografia de estresse ou nenhuma alteração das anormalidades limitadas do movimento da parede em repouso durante o estresse† |

*Pontuação = (duração do exercício em minutos) – (5 × mm de infradesnivelamento do segmento ST) – (4 × pontuação de angina), em que 0 = sem angina, 1 = angina não limitante e 2 = angina que provoca a interrupção do teste. †Embora os dados publicados sejam limitados, os pacientes com esses achados provavelmente não serão de baixo risco quando a pontuação na esteira for de alto risco ou quando houver disfunção ventricular esquerda grave em repouso (FEVE < 35%). FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (De Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina–summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.)

**Tabela 62.9** **Índice prognóstico de doença da artéria coronária.**

| EXTENSÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA | TAXA DE MORTALIDADE EM 5 ANOS (%)* |
|---|---|
| Doença de um vaso, 75% | 7 |
| Doença > 1 vaso, 50 a 74% | 7 |
| Doença de um vaso, ≥ 95% | 9 |

| | |
|---|---|
| Doença de dois vasos | 12 |
| Doença de dois vasos, ambos ≥ 95% | 14 |
| Doença de um vaso, ≥ 95% DAE proximal | 17 |
| Doença de dois vasos, ≥ 95% DAE | 17 |
| Doença de dois vasos, ≥ 95% DAE proximal | 21 |
| Doença de três vasos | 21 |
| Doença de três vasos, ≥ 95% em pelo menos um | 27 |
| Doença de três vasos, 75% DAE proximal | 33 |
| Doença de três vasos, ≥ 95% DAE proximal | 41 |

*Supondo apenas tratamento médico. DAE = artéria coronária descendente anterior esquerda. (De Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. Task Force 5: stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1007-1019.)

## TRATAMENTO

O manejo abrangente da angina e da doença cardíaca isquêmica estável (Figura 62.5) envolve múltiplas abordagens terapêuticas para a identificação e tratamento de doenças associadas que podem precipitar ou piorar a angina e a isquemia (Tabela 62.10): identificação e intervenção de fatores de risco cardíaco; aplicação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas para prevenção secundária; tratamento farmacológico e sintomático da angina e isquemia; e revascularização do miocárdio com ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), quando indicado (Tabela 62.11). Uma abordagem de manejo multidimensional integra todas essas considerações, muitas vezes simultaneamente, em cada paciente. Entre as farmacoterapias, três classes de fármacos são classificadas como “modificadoras da doença”, pois demonstraram reduzir as taxas de mortalidade e morbidade em pacientes com cardiopatia isquêmica estável e função VE preservada: agentes antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico (AAS); inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e agentes hipolipemiantes efetivos, principalmente estatinas. Outras terapias, como nitratos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio e ranolazina, podem reduzir a isquemia miocárdica, melhorar ou prevenir a angina e melhorar o desempenho nos exercícios, mas não foi demonstrada redução da taxa de mortalidade em pacientes com cardiopatia isquêmica estável.

### Terapias modificadoras da doença

Atenção cuidadosa ao estilo de vida e ao manejo dos fatores de risco coronariano são essenciais (Figura 62.6). Essas estratégias de prevenção secundária podem reduzir o risco de cardiopatia isquêmica progressiva, morbidade e mortalidade.

#### Fármacos que alteram o metabolismo lipídico

Cada aumento de 1% no nível de LDL-colesterol resulta em um aumento de 2 a 3% no risco de eventos coronarianos (Capítulo 46). Ensaios clínicos grandes e randomizados

em pacientes com cardiopatia isquêmica mostraram redução consistente e significativa da taxa de mortalidade e dos eventos cardíacos com a terapia com estatinas (Capítulo 195). Pacientes com angina estável devem ser tratados rotineiramente com estatinas[9] (Tabela 195.3). As diretrizes atuais dos EUA recomendam altas doses de estatina (p. ex., atorvastatina até 80 mg/dia ou rosuvastatina até 40 mg/dia) sem monitoramento dos níveis de LDL. Em comparação, as diretrizes europeias geralmente recomendam monitorar os níveis de LDL, muitas vezes para a meta de menos de 70 mg/dℓ. Com a documentação recente do benefício adicional da ezetimiba e dos antagonistas de PCSK9, a maioria dos cardiologistas dos EUA também adotou essa abordagem direcionada.[10]

A ezetimiba adicionada a estatinas diminui os níveis de LDL-colesterol e os eventos cardiovasculares subsequentes em pacientes que sobreviveram a uma SCA,[A6] mesmo quando as estatinas tiverem reduzido os níveis de LDL-colesterol a valores de 50 a 125 mg/dℓ. Se elas serão igualmente efetivas em pacientes com angina estável não foi comprovado, mas é provável. Os antagonistas de PCSK9, que podem reduzir os níveis de LDL-colesterol em 60%, são uma opção efetiva para pacientes com níveis elevados de LDL-colesterol, apesar dos agentes orais (Capítulo 195).[A7]

Apesar da ligação epidemiológica do LDL-colesterol com eventos de DAC, outros agentes hipolipemiantes direcionados a reduzir triglicerídios ou aumentar o HDL-colesterol não provaram fornecer benefícios clínicos incrementais além do alcançado com as estatinas. Esses agentes incluem quelantes de ácidos biliares, fibratos e várias preparações de óleo de peixe (Capítulos 195). No entanto, um derivado de ácido eicosapentaenoico puro (um éster icosapentaetílico) pode reduzir a morte cardiovascular, IAM e AVE e mortalidade por todas as causas quando adicionado a estatinas em pacientes com cardiopatia isquêmica estável, níveis de LDL-colesterol bem controlados (40 a 100 mg/dℓ) e triglicerídeos basais elevados (135 a 500 mg/dℓ).[A8] Para subgrupos selecionados de alto risco cujos níveis de LDL-colesterol estejam na meta, mas que tenham níveis de triglicerídeos e/ou níveis de colesterol não HDL persistentemente elevados, os fibratos podem ser adicionados como terapia adjuvante para redução de lipídios. A terapia medicamentosa que eleva os níveis de HDL-colesterol com inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol ou niacina tem sido universalmente decepcionante.

### Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (Tabela 70.5) reduzem eventos cardíacos, taxa de mortalidade cardiovascular e taxa de mortalidade por todas as causas em pacientes com fatores de risco para ou com DAC previamente diagnosticada, incluindo pacientes de alto risco com doença vascular ou diabetes e pacientes com cardiopatia isquêmica estável e nenhuma evidência clínica de insuficiência cardíaca. No entanto, o benefício incremental de tais agentes em pacientes bem tratados com cardiopatia isquêmica estável e nenhuma outra indicação para eles não é claro.[A9]

### Agentes antiplaquetários e anticoagulantes

AAS reduz o risco de eventos cardiovasculares adversos em 33% em pacientes com angina estável. A redução nos eventos vasculares é comparável nas doses de 75 a 150 mg/dia e 160 a 325 mg/dia, mas doses diárias inferiores a 75 mg têm menos benefícios. Portanto, na ausência de contraindicações, AAS, 75 a 325 mg, 1 vez/dia, deve ser prescrito rotineiramente para todos os pacientes com angina e cardiopatia isquêmica estável.

A terapia antiplaquetária dupla parece ser preferível ao uso isolado de AAS.[11] Embora o clopidogrel e ticagrelor (Capítulo 76) tenham benefício comprovado quando combinados com AAS para reduzir os valores das análises finais de morte, IAM ou AVE em pacientes com SCA e em pacientes que se submetem a ICP, especialmente com *stents* revestidos com fármacos (Capítulos 63 e 65), esses agentes não mostraram ser superiores ao AAS em dose baixa (75 a 162 mg/dia) isolada em pacientes com angina e doença hematológica isquêmica estável. Ticagrelor, 60 a 90 mg/dia, quando adicionado ao AAS de baixa dose em pacientes com histórico de infarto do miocárdio prévio (1 a 3 anos) é superior ao AAS para reduzir um desfecho primário composto de IAM, AVE ou morte por causas cardiovasculares.[A10] No entanto, a combinação de AAS e ticagrelor não é melhor do que AAS sozinho em pacientes com cardiopatia isquêmica estável (com história pregressa de infarto do miocárdio ou AVE) e diabetes melito porque a redução de eventos cardiovasculares é pelo menos compensada por eventos hemorrágicos maiores.[A10b] Clopidogrel deve ser usado para pacientes que não tolerem AAS ou tenham insensibilidade ao AAS.

Rivaroxabana em dose baixa (2,5 mg, 2 vezes/dia) combinada com AAS em dose baixa (81 a 100 mg/dia) é superior ao AAS para reduzir o *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, IAM ou AVE,[A11] incluindo 23% de redução da taxa de mortalidade em pacientes com cardiopatia isquêmica estável,[A12] embora cause mais sangramento. A varfarina é geralmente tão efetiva quanto o AAS para prevenir eventos coronarianos em pacientes com angina e é preferível ao AAS para pacientes com fibrilação atrial concomitante (Capítulo 58), mas está associada a um risco maior de sangramento. A terapia combinada com varfarina e AAS é superior à monoterapia com AAS se a razão normalizada internacional (RNI) for mantida acima de 2,0, mas o benefício da combinação deve ser pesado contra um risco de sangramento de 1 por 100 pacientes/ano.

**Agentes terapêuticos para reduzir a angina e a isquemia**

A meta da terapia antianginosa é aliviar os sintomas da isquemia cardíaca e melhorar a qualidade de vida.[12,13] Os betabloqueadores, que previnem a ligação das catecolaminas ao receptor beta-adrenérgico, diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, reduzindo a carga de trabalho miocárdica, a demanda miocárdica de oxigênio, a isquemia e os sintomas anginosos. Os betabloqueadores aumentam o limiar de isquemia e retardam ou previnem o aparecimento de angina com o exercício. Os betabloqueadores também reduzem a frequência de eventos cardíacos secundários e morte cardíaca súbita em pacientes pós-infarto do miocárdio, mas até o momento não foram realizados ensaios de desfecho controlados com placebo em pacientes com angina. Todos os betabloqueadores parecem ser igualmente efetivos em pacientes com angina estável crônica (Tabela 62.12). A dose do betabloqueador deve ser titulada para a meta de frequência cardíaca em repouso de 50 a 60 bpm, conforme tolerado pelo paciente.

Os *bloqueadores do canal de cálcio* (Tabela 62.13) reduzem a pós-carga graças aos seus efeitos vasodilatadores periféricos e, assim, diminuem a carga de trabalho do miocárdio e sua demanda de oxigênio. Bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a resistência vascular coronariana e inibem o espasmo coronariano por prevenir a contração da musculatura lisa das artérias coronárias. Essa redução favorável na demanda miocárdica de oxigênio, associada a aumento do suprimento miocárdico de oxigênio, resulta em redução da angina e da isquemia. Os bloqueadores dos canais de

cálcio não di-hidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, também reduzem a frequência cardíaca. Por outro lado, os antagonistas dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, como o anlodipino, têm maior efeito no músculo liso vascular, são melhores vasodilatadores periféricos e coronarianos e, portanto, podem ter vantagens para o uso no paciente hipertenso com angina. Em ensaios clínicos randomizados, os bloqueadores dos canais de cálcio e os betabloqueadores são geralmente igualmente efetivos no alívio da angina, melhorando o tempo para o início da angina e melhorando o tempo até ocorrer infradesnivelamento isquêmico do segmento ST durante o exercício. Como os bloqueadores dos canais de cálcio não mostraram reduzir a morte ou IAM em pacientes com cardiopatia isquêmica estável ou previamente instável, esses agentes são geralmente prescritos para pacientes que não toleram betabloqueadores ou que precisam de farmacoterapia adicional para controlar seus sintomas. Quando os bloqueadores de canais de cálcio são usados com betabloqueadores, deve-se ter cuidado para não causar bradicardia sintomática com verapamil e diltiazem. Quando os bloqueadores dos canais de cálcio são usados isoladamente, o diltiazem costuma ser preferido porque os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos podem aumentar a frequência cardíaca.

Os *nitratos* (Tabela 62.14) continuam a ser amplamente prescritos para o tratamento antianginoso e são efetivos quando administrados por via sublingual, oral ou tópica.[14] Eles atuam como vasodilatadores ao entrarem na musculatura lisa vascular, onde são metabolizados em óxido nítrico, que relaxa a musculatura lisa vascular, inclusive nas artérias coronárias. Esses efeitos reduzem a angina, melhorando o fluxo sanguíneo coronariano. Os nitratos também diminuem a pré-carga por causa de seus efeitos venodilatadores, com redução resultante da pressão diastólica final do VE e da tensão da parede, que por sua vez diminui a demanda subendocárdica de oxigênio. Quando nitratos são utilizados em pacientes com angina estável, eles melhoram a tolerância ao exercício, o tempo até o início da angina e o infradesnivelamento do segmento ST durante o teste de esforço em esteira. Os nitratos de ação prolongada, que frequentemente são combinados com betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, têm efeitos antianginosos e anti-isquêmicos aditivos em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. Nitroglicerina sublingual ou *spray* oral podem interromper um episódio de angina e podem ser usados como profilaxia para prevenir angina de esforço. Os nitratos de longa ação administrados por via oral ou transdérmica são usados para prevenir a angina e melhorar a tolerância ao exercício. Para evitar tolerância ao nitrato ou taquifilaxia, recomenda-se um intervalo diário sem nitrato de 8 a 12 horas. A nitroglicerina e os nitratos podem causar cefaleia induzida pela vasodilatação, diminuição da pressão arterial e, mais raramente, hipotensão grave com bradicardia devido à ativação do reflexo vagal de Bezold-Jarisch. Como a vasodilatação pela nitroglicerina é acentuada e prolongada quando são uados inibidores da fosfodiesterase sildenafila, vardenafila e tadalafila, esses agentes e os nitratos não devem ser usados concomitantemente.

A *ranolazina* (iniciada com uma dose de 500 mg, 2 vezes/dia e titulada até uma dose máxima de 1.000 mg, 2 vezes/dia) reduz a sobrecarga de cálcio intracelular em miócitos isquêmicos, inibindo a corrente de influxo tardio de sódio. O efeito líquido da redução da corrente sódica interna é uma redução na tensão da parede do VE e na demanda de oxigênio do miocárdio, reduzindo, assim, a angina e a isquemia. A ranolazina aumenta a tolerância ao exercício em pacientes com angina estável, reduz os episódios de isquemia recorrente e fornece benefícios antianginosos adicionais em pacientes que já estão

recebendo terapia antianginosa intensiva com betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, mas não foi demonstrada a redução nas taxas de hospitalizações causadas por isquemia ou revascularizações coronarianas.[A13] Não foi comprovado se a ranolazina pode reduzir morte, IAM ou isquemia recorrente em comparação com o placebo em pacientes com angina crônica.

**Tratamento da inflamação**

Injeções de um anticorpo monoclonal (canaquinumabe) direcionado à interleucina-1beta (IL-1β), administrado em combinação com o tratamento padrão (incluindo terapia de redução de lipídios) em pacientes com um infarto do miocárdio prévio e uma proteína C reativa de alta sensibilidade maior ou igual a 2 mg/ℓ, reduz o desfecho primário composto de IAM não fatal, AVE e morte cardiovascular em 15% durante uma mediana de 3,7 anos de acompanhamento.[A14] De modo semelhante, a colchicina (0,5 mg/dia) consegue reduzir significativamente os eventos cardiovasculares subsequentes em aproximadamente 30% em pacientes com coronariopatia crônica, mas está associada a risco mais elevado de morte de causa não cardiovascular.[A14b] Em comparação, um ensaio randomizado de metotrexato em baixa dose não reduziu os biomarcadores inflamatórios nem os eventos cardiovasculares.[A15] Portanto, se o tratamento das vias inflamatórias se tornará parte do tratamento padrão é incerto devido ao seu efeito concomitante desconhecido sobre os lipídios sanguíneos.

## Tratamento não farmacológico

A contrapulsação externa é um tratamento alternativo para pacientes com angina refratária. A contrapulsação externa é geralmente administrada como 35 sessões sequenciais (1 hora diária; 5 dias/semana) durante 7 semanas. A contrapulsação externa não reduz a isquemia na cintilografia de perfusão miocárdica e os mecanismos subjacentes aos seus efeitos são mal compreendidos. Os possíveis mecanismos incluem alterações hemodinâmicas duráveis que reduzem a demanda miocárdica de oxigênio, melhora na perfusão miocárdica por aumento diastólico do fluxo coronariano retrógrado e melhora da função endotelial. Embora a contrapulsação externa tenha aumentado o tempo até ocorrer infradesnivelamento do segmento ST durante o teste de esforço, reduzido a angina e melhorado a qualidade de vida relacionada à saúde por pelo menos 1 ano em um estudo randomizado duplo-cego de pacientes com angina estável crônica, seu valor no tratamento da angina permanece obscuro. Em pacientes com angina *pectoris* refratária apesar da terapia clínica e que não são candidatos para revascularização, a redução do retorno venoso via seio coronariano redistribui potencialmente o fluxo para as zonas isquêmicas do miocárdio e é uma abordagem experimental para reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

## Revascularização miocárdica

A revascularização cirúrgica do miocárdio (mas não ICP) (Capítulo 65) prolonga a vida, reduz os principais eventos cardiovasculares e melhora o estado de saúde, a qualidade de vida e a capacidade funcional em pacientes selecionados com cardiopatia isquêmica estável e crônica que atendem a certos critérios anatômicos: doença de artéria coronária esquerda principal significativa, doença em três artérias coronárias ou DAC múltipla em pacientes que tenham uma fração de ejeção do VE inferior a 50% ou tenham diabetes melito.[15]

**Comparações entre a ICP e a terapia clínica ótima**

Numerosos ensaios clínicos randomizados compararam a ICP com a terapia clínica em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. A ICP melhora os sintomas de angina, mas não reduz o risco de morte, infarto do miocárdio ou outros eventos cardiovasculares importantes quando adicionada à terapia clínica ótima como estratégia de manejo inicial em pacientes com cardiopatia isquêmica estável,[A16,A17] [A17d] incluindo pacientes com oclusão total crônica de uma artéria coronária principal.[A18] Como resultado, a terapia clínica ótima para controlar os sintomas é justificável e mais custo-efetiva para pacientes cuja cardiopatia isquêmica estável não esteja associada a características anatômicas para as quais a revascularização cirúrgica do miocárdio demonstrou prolongar a vida.[15b,15c] Para pacientes com angina estável e lesões coronarianas com RFF reduzida abaixo de 0,8 em uma ou mais artérias visualmente estenóticas (≥ 50% de estenose), a ICP inicial reduz significativamente a necessidade de hospitalização para revascularização urgente, mas não foi mostrado reduzir o *endpoint* composto de IM ou morte. Assim, a prevenção secundária intensiva com farmacoterapias comprovadas combinadas com a modificação do estilo de vida é de suma importância na redução de eventos cardiovasculares maiores em tais pacientes e deve ser considerada a base do tratamento.

**Comparações entre CRM e terapia clínica**

Ensaios clínicos randomizados comparando CRM com terapia médica indicam que maior gravidade de isquemia, extensão maior de DAC anatômica e disfunção sistólica de VE favorecem magnitude maior de benefício de sobrevida da CRM em relação à terapia clínica. A CRM prolonga a sobrevida em pacientes com doença da artéria coronária esquerda significativa, independentemente dos sintomas, em pacientes com DAC múltipla e função do VE prejudicada (fração de ejeção < 50%) e em pacientes com doença em duas ou três artérias coronárias, incluindo a parte proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda. Pacientes com DAC múltipla e extensa parecem derivar um benefício de sobrevida da CRM, particularmente se eles também forem diabéticos, enquanto a ICP pode ser considerada apropriada para o alívio dos sintomas, particularmente em pacientes com doença em uma ou duas artérias coronárias. Também vale a pena enfatizar, no entanto, que os ensaios randomizados de CRM em comparação com a terapia clínica foram realizados há mais de 40 anos e os aprimoramentos subsequentes tanto da terapia clínica quanto da CRM tornam cada vez mais difícil extrapolar esses achados iniciais à prática clínica contemporânea.

**Comparações de ICP com CRM para DAC múltipla**

Em ensaios clínicos randomizados que compararam ICP com CRM em pacientes com DAC múltipla, foram excluídos pacientes com doença de artéria coronária esquerda significativa e esses ensaios foram conduzidos em uma era anterior ao advento dos *stents* e de outros avanços na tecnologia de ICP, incluindo novas terapias clínicas adjuvantes cujo uso é cada vez mais difundido. Em pacientes com doença grave de três artérias coronárias ou doença na artéria coronária principal esquerda que foram randomizados para CRM ou ICP com um *stent* liberador do fármaco paclitaxel, a CRM reduziu significativamente os *endpoints* de morte cardíaca, IAM recorrente e revascularização repetida nos pacientes com DAC múltipla tratados com CRM, especialmente em pacientes diabéticos.[A19] Em um grande estudo randomizado de pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica multiarterial, mas estável, a CRM reduziu

significativamente tanto a morte quanto o IAM, bem como o *endpoint* composto de morte, IAM e AVE, em comparação com ICP durante um acompanhamento de 5 anos.[A20] Além disso, uma análise conjunta de pacientes diabéticos mostrou que a CRM é superior tanto à ICP quanto à terapia clínica ótima na redução do *endpoint* composto de morte ou IAM em pacientes com cardiopatia isquêmica estável com doença de duas ou três artérias coronárias durante um acompanhamento de 5 anos.[A21] Em estudos recentes de pacientes com doença principal esquerda isolada, a ICP parece ser aproximadamente equivalente à CRM para o *endpoint* combinado de morte, AVE ou IAM, mas pode haver uma vantagem de sobrevida com a CRM.[A21b]

Em resumo, entre os pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento intensivo ou que apresentam isquemia substancial ou DAC extensa, ICP ou CRM é apropriada para indivíduos que não responderam à terapia clínica ótima. No entanto, se a meta da revascularização for melhorar a sobrevida ou reduzir os eventos clínicos, a CRM é claramente superior à ICP em pacientes sintomáticos que tenham cardiopatia isquêmica estável e que tenham uma doença anatomicamente mais complexa, incluindo doença de três artérias coronárias ou da artéria coronária esquerda e em pacientes diabéticos com DAC múltipla (Tabela 62.11; Capítulo 64).[15d] Embora a ICP pareça proporcionar desfechos de sobrevida equivalentes em pacientes de baixo risco (principalmente em pacientes com doença de uma ou duas artérias coronárias), procedimentos repetidos são mais frequentemente necessários durante o acompanhamento.

## Angina refratária

Alguns pacientes apresentam angina refratária à medicação e à revascularização.[15e] Uma alternativa é a contrapulsação externa reforçada (EECP, *enhanced external counterpulsation*), geralmente 35 sessões sequenciais (1 hora por dia; 5 dias/semana) durante 7 semanas. A EECP não reduz isquemia na cintigrafia miocárdica de perfusão e os mecanismos subjacentes a esses efeitos são pouco compreendidos. Possíveis mecanismos incluem alterações hemodinâmicas de longa data que reduzem a demanda miocárdica de oxigênio, melhora da perfusão miocárdica pelo aumento diastólico do fluxo coronariano retrogrado e melhora da função endotelial. Embora a EECP tenha prolongado o infradesnivelamento do segmento ST durante a prova de esforço, reduzido a angina e melhorado a qualidade de vida relacionada a saúde durante pelo menos um ano em um estudo randomizado duplo-cego de pacientes com angina estável crônica, ainda não foi elucidado seu valor no tratamento da angina. Nos pacientes com angina refratária apesar da terapia clínica e que não são candidatos à revascularização, a redução do retorno venoso via seio coronário poderia redistribuir o fluxo para áreas de miocárdio isquêmico e é uma abordagem experimental para reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

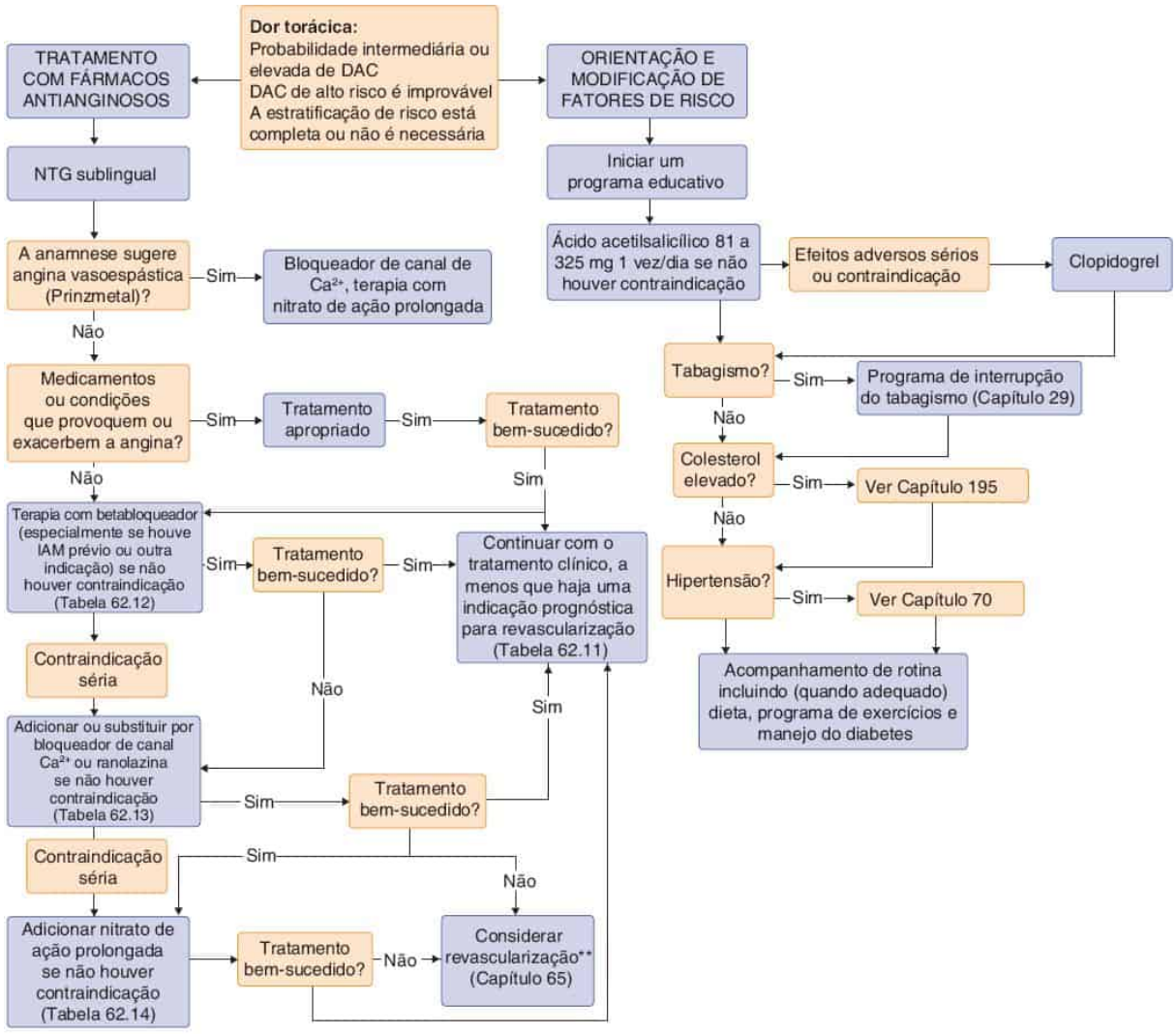


**FIGURA 62.5 Algoritmo para o tratamento da angina estável.** EA = estenose aórtica; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença da artéria coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; NTG = nitroglicerina; ACTP = angioplastia coronariana transluminal percutânea. (Modificada de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. *ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines*. Philadelphia: Elsevier Science; 2000.).

| Tabela 62.10 | Tratamento de pacientes com angina estável. |
|---|---|
| **MEDIDAS GERAIS** | |

Eliminar e controlar as condições agravantes

- Doenças não cardíacas associadas
- Doença cardíaca associada
- Uso de fármacos agravando angina

Parar de fumar

Aconselhamento dietético para peso corporal e controle de lipídios

Prescrição de exercícios

Tratar para alvos

- Hipertensão
- Lipídios sanguíneos
- Diabetes

**TERAPIA FARMACOLÓGICA: RECOMENDAÇÕES DE FARMACOTERAPIA PARA PREVENIR IAM E MORTE E PARA REDUZIR OS SINTOMAS**

**Recomendado com base em evidências ou consenso geral**

Ácido acetilsalicílico na ausência de contraindicações

Betabloqueador como terapia inicial na ausência de contraindicações em pacientes com IAM prévio ou sem IAM anterior

Inibidor da enzima conversora da angiotensina em todos os pacientes com DAC que também tenham diabetes ou disfunção sistólica ventricular esquerda

Terapia de redução de níveis de LDL em pacientes com DAC documentada ou suspeita, com meta < 55 mg/dℓ usando estatinas de alta potência, ezetimiba e inibidores de PCSK9

Nitroglicerina sublingual ou spray de nitroglicerina para o alívio imediato da angina

Antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos de ação prolongada como terapia inicial para redução dos sintomas quando os betabloqueadores forem contraindicados

Antagonistas do canal de cálcio ou nitratos de ação prolongada em combinação com betabloqueadores quando o tratamento inicial com betabloqueadores não for bem-sucedido

Antagonistas do canal de cálcio e nitratos de ação prolongada como um substituto para betabloqueadores se o tratamento inicial com betabloqueadores levar a efeitos colaterais inaceitáveis

**Peso da evidência ou opinião é a favor**

Rivaroxabana 2,5 mg 2 vezes/dia adicionada ao ácido acetilsalicílico em baixa dose (81 a 100 mg/dia)

Clopidogrel quando o ácido acetilsalicílico for contraindicado

Antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos de longa ação em vez de betabloqueadores como terapia inicial

Redução de peso e aumento da atividade física em pessoas com síndrome metabólica

| |
|---|
| Considerar derivados de ácido fíbrico para pacientes de alto risco com triglicerídeos elevados se LDL-colesterol for o alvo na terapia com estatinas |
| Inibidor da enzima conversora da angiotensina em pacientes com DAC ou outra doença vascular |
| **Não recomendado** |
| Dipiridamol |
| Terapia de quelação |

DAC = doença da artéria coronária; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; IAM = infarto agudo do miocárdio. (De Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-1949.)

| **Tabela 62.11** | **Recomendações atuais para a revascularização miocárdica em pacientes com angina crônica estável.** |
|---|---|

| **CRM *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA** |
|---|
| A CRM é indicada para melhorar os sintomas de pacientes com angina *pectoris* refratária a medicamentos |
| Entre os pacientes com angina *pectoris* clinicamente estável, a CRM é indicada para prolongar a vida de pacientes com doença da artéria coronária esquerda principal ou de três artérias coronárias (independentemente da função ventricular esquerda) e, possivelmente, para aliviar os sintomas |
| A CRM é indicada para prolongamento da vida se houver comprometimento da parte proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda (independentemente do número de artérias coronárias comprometidas) |
| A CRM consegue reduzir o endpoint composto de morte, infarto do miocárdio ou AVE em pacientes diabéticos com DAC significativa e múltipla (duas a três artérias) em comparação com a terapia clínica |
| A cirurgia de CRM consegue reduzir os sintomas, eventos cardiovasculares e morte em pacientes diabéticos com angina estável |
| **ICP *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA** |
| Para o manejo inicial de pacientes com cardiopatia isquêmica estável, a ICP não reduz o risco de morte, infarto do miocárdio ou outros eventos cardiovasculares importantes quando adicionada à terapia clínica ótima |
| A ICP é indicada para melhorar os sintomas de pacientes com angina *pectoris* sintomática |
| A ICP é indicada quando existe isquemia miocárdica grave, independentemente dos sintomas. A ICP não parece melhorar a sobrevida de pacientes com alterações em uma ou mais artérias coronárias em comparação com o tratamento clínico |

| |
|---|
| Na ausência de sintomas ou isquemia miocárdica, a ICP não é indicada (apenas se houver estenose anatômica) |
| **ICP *VERSUS* CRM** |
| Para doença uniarterial, a ICP e a CRM fornecem excelente alívio dos sintomas, mas procedimentos de revascularização repetidos são necessários com mais frequência após a ICP. O *stent* intracoronariano é preferível à ICP regular, mas a comparação direta com a cirurgia de CRM é limitada |
| Para pacientes diabéticos tratados com alterações em duas ou três artérias coronárias, a CRM é o tratamento de escolha |
| Para pacientes não diabéticos, ICP multiarterial e CRM são alternativas aceitáveis. A escolha de ICP ou CRM para o tratamento inicial depende principalmente da experiência local e das preferências do paciente e do médico |
| Em geral, a ICP é preferida para pacientes de baixo risco e a CRM para pacientes de alto risco |

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea.

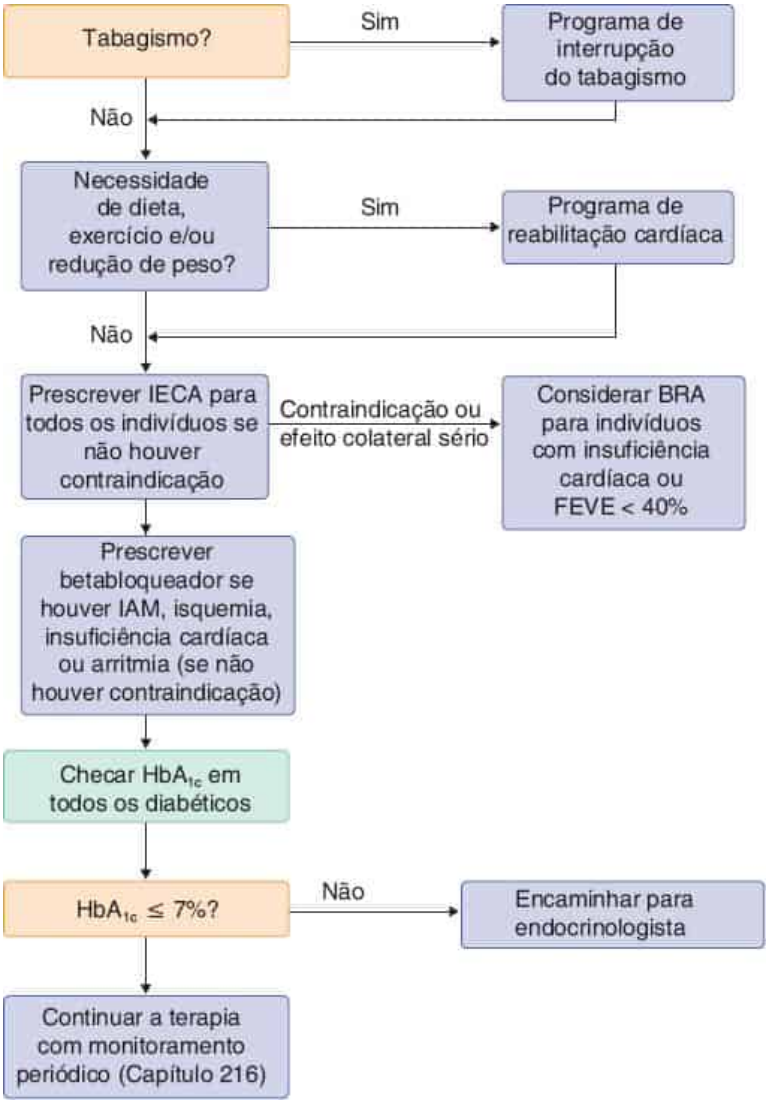


**FIGURA 62.6 Abordagem de intervenções no estilo de vida e farmacoterapia.** IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; $HbA_{1c}$ = hemoglobina $A_{1c}$; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio.

**Tabela 62.12 Uso clínico de betabloqueadores.**

| FÁRMACO POR ATIVIDADE DO RECEPTOR $\beta_1$ E $\beta_2$ | ATIVIDADE SIMPATOMIMÉTICA INTRÍNSECA* | EFEITO DE ESTABILIDADE DA MEMBRANA | MEIA-VIDA (H) | EXCREÇÃO | USO |
|---|---|---|---|---|---|
| Propranolol | – | ++ | 1 a 6 | Hepática | 20 a 80 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mg, de 2 a 3 vezes/dia |
| Propranolol de liberação prolongada | – | ++ | 8 a 11 | Hepática | 80 a 360 mg/dia |
| Nadolol | – | – | 40 a 80 | Renal | 40 a 80 mg/dia |
| Pindolol | + | + | 3 a 4 | Renal | 2,5 a 7,5 mg, 3 vezes/dia |
| Sotalol | – | – | 7 a 18 | Renal | 40 a 160 mg, 2 vezes/dia |
| Timolol | – | – | 4 a 5 | Hepatorrenal | 10 a 15 mg, 2 vezes/dia |
| **SELETIVIDADE $\beta_1$** | | | | | |
| Acebutolol | + | + | 3 a 4 | Hepática | 200 a 600 mg, 2 vezes/dia |
| Atenolol | – | – | 6 a 9 | Renal | 50 a 200 mg/dia† |
| Bisoprolol | – | – | 9 a 12 | 50% renal | 5 a 20 mg/dia |
| Metoprolol | – | – | 3 a 7 | Hepática | 50 a 200 mg, 2 vezes/dia |
| Metoprolol de liberação prolongada | – | – | 14 a 25 | Hepática | 25 a 400 mg |
| Esmolol | – | – | 4,5 min | Esterases nos eritrócitos | *Bolus* IV 500 µg/kg<br>50 a 300 µg/kg/min |
| **$\beta_1$, $\beta_2$, $\alpha_2$** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Labetalol | + | – | 6 | Hepática | 200 a 600 mg, 2 vezes/dia |
| Carvedilol | – | + | 6 a 10 | Hepática | 25 a 50 mg, 2 vezes/dia |

*Comumente associada à manutenção ou aumento da frequência cardíaca; ausência associada à diminuição da frequência cardíaca. †Atenolol é prescrito para indivíduos mais velhos em uma dose mais baixa de 25 mg 1 vez/dia. (De Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.)

**Tabela 62.13** **Propriedades de fármacos bloqueadores de canais de cálcio em uso clínico.**

| FÁRMACO | DOSE USUAL | MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (H) | EFEITO HEMODINÂMICO | | EFEITOS COLATERAIS |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | FC | RVP | |
| **DI-HIDROPIRIDÍNICOS** | | | | | |
| Nifedipino PA* | 10 a 40 mg, 2 vezes/dia | 10 | ↑↑ | ↓↓↓ | Hipotensão, tontura, rubor, edema, constipação intestinal |
| Nifedipino XL* | 30 a 120 mg/dia | 24 | ↑ | ↓↓ | |
| Anlodipino | 2,5 a 10 mg/dia | 30 a 50 | = | ↓↓↓ | Cefaleia, edema |
| Felodipino | 2,5 a 10 mg/dia | 11 a 16 | ↑ | ↓↓↓ | Cefaleia, tontura |
| Isradipino | 2,5 a 10 mg, 2 vezes/dia | 8 | = | ↓↓↓ | Cefaleia, fadiga |
| Nicardipino | 20 a 40 mg, 3 vezes/dia | 2 a 4 | ↑ | ↓↓↓ | |
| Nicardipino SR* | 30 a 60 mg, 2 vezes/dia | 8 a 10 | ↑ | ↓↓ | Cefaleia, tontura, rubor, edema |
| Nisoldipino | 10 a 40 mg/dia | 7 a 12 | = | ↓↓↓ | Iguais aos do nifedipino |
| Nitrendipino | 20 mg/dia ou 2 vezes/dia | 5 a 12 | ↑ | ↓↓↓ | Iguais aos do nifedipino |
| **OUTROS** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Bepridil | 200 a 400 mg/dia | 24 a 40 | ↓ | ↓ | Arritmias, tonturas, náuseas |
| Diltiazem | 30 a 90 mg, 3 vezes/dia | 4 a 6 | ↓ | ↓ | Hipotensão, tontura, bradicardia, edema |
| Diltiazem CD* | 120 a 540 mg/dia | – | ↓ | ↓ | |
| Verapamil | 80 a 160 mg, 3 vezes/dia | 3 a 8 | ↓ | ↓↓ | |
| Verapamil SR* | 120 a 480 mg/dia | – | ↓ | ↓↓ | Hipotensão, insuficiência cardíaca, edema, bradicardia |

*PA, XL, SR, CD: ação lenta. FC = frequência cardíaca; RVP = resistência vascular periférica. (De Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.)

**Tabela 62.14** **Uso clínico de nitroglicerina e nitratos.**

| | DOSE | DURAÇÃO DA AÇÃO | INDICAÇÃO |
|---|---|---|---|
| **NITROGLICERINA** | | | |
| Sublingual ou *spray* bucal | 0,15 a 1,5 mg | Alívio da angina | Antes ou no início da dor |
| Pomada | 7,5 a 40 mg | 8 a 12 h | Profilaxia de angina |
| Transdérmica | 0,1 a 0,8 mg/h | 8 a 16 h | Profilaxia de angina |
| Intravenosa | 5 a 400 µg/h | Contínua; aumentar as doses conforme necessário | Dor torácica recorrente, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca esquerda |
| **DINITRATO DE ISOSSORBIDA** | | | |
| Oral | 5 a 40 mg, 3 vezes/dia | 6 a 8 h | Profilaxia de angina |
| **5-MONONITRATO DE ISOSSORBIDA** | | | |
| Oral | 20 mg, 2 | 8 a 12 h | Profilaxia de angina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | vezes/dia | | |
| Oral, liberação lenta | 30 a 240 mg/dia | 12 a 20 h | Profilaxia de angina |

De Théroux P. Angina *pectoris*. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

## OUTRAS SÍNDROMES ANGINOSAS

### Angina variante ou angina de Prinzmetal

O diagnóstico de angina variante ou de Prinzmetal é baseado na documentação de supradesnivelamento transitório do segmento ST durante um episódio de dor torácica na ausência de estenose coronariana fixa grave.[16] A angina variante de Prinzmetal é tipicamente causada por espasmo oclusivo superposto a estenose da artéria coronária que, em outras circunstâncias, não limita o fluxo sanguíneo de forma significativa. Em alguns pacientes, entretanto, nenhuma estenose subjacente é observada. Fenômeno de Raynaud e enxaqueca associado foram descritos em alguns pacientes, sugerindo que a síndrome faça parte de um distúrbio vasoespástico mais generalizado.

O desconforto torácico ocorre predominantemente em repouso, embora aproximadamente um terço dos pacientes também possa sentir dor durante o exercício. A dor tende a acordar o paciente nas primeiras horas da manhã, quando a atividade simpática está aumentando. A síndrome é frequentemente cíclica; períodos de exacerbação com episódios repetitivos de dor torácica podem persistir apenas por segundos ou ser mais prolongados e intensos, alternando-se com períodos com poucos ou nenhum sintoma. Os sintomas são geralmente aliviados pela nitroglicerina. Supradesnivelamento do segmento ST que acompanha a dor significa isquemia transmural devido à oclusão abrupta total de uma estenose coronariana epicárdica não significativa na ausência de circulação colateral adequada. A reperfusão rápida subsequente explica a alta prevalência de arritmias graves com risco de morte.

A cineangiocoronariografia, com estimulação de espasmos, como a injeção de acetilcolina na artéria coronária afetada, geralmente precipita a síndrome. Esse teste é útil para estabelecer o diagnóstico e avaliar a resposta à terapia, especialmente em pacientes com cineangiocoronariografias normais ou quase normais, nos quais o diagnóstico não é claro. Bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos (p. ex., anlodipino, 5 a 10 mg/dia VO) são preferidos para pacientes com angina de Prinzmetal.

### Angina microvascular com cineangiocoronariografia normal

Angina pode ocorrer apesar das artérias coronárias normais, mesmo após estimulação com acetilcolina. A maioria dos pacientes com angina, mas sem DAC obstrutiva detectável na angiografia, apresenta anormalidades coronarianas ocultas que podem ser detectadas por RM cardíaca[17] ou por um cateterismo coronariano detalhado. Esses testes detalhados podem revelar aumento da resistência coronariana e incapacidade de aumentar a resistência e o fluxo coronarianos em resposta a estímulos como exercício, adenosina, dipiridamol e estimulação atrial.

Os sintomas ocorrem com mais frequência em repouso e frequentemente em relação ao estresse emocional. Os períodos de exacerbação geralmente se alternam com períodos sem sintomas. A síndrome é mais frequente em mulheres e alguns pacientes têm percepção alterada de dor ou de hipersensibilidade a certos estímulos.

O diagnóstico exige documentação objetiva da isquemia baseada em alterações no segmento ST-T, anomalia metabólica, defeito de perfusão regional transitório ou uma nova anomalia no movimento da parede em ecocardiografia ou disfunção endotelial que limita a reserva de fluxo sanguíneo.[17b] A vasorreatividade dependente do endotélio anormal pode estar associada a defeitos de perfusão miocárdica regionais na SPECT e na PET.

Os betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio redutores da frequência cardíaca podem ser úteis, particularmente quando os pacientes apresentam taquicardia relativa, hipertensão arterial sistêmica ou diminuição da variabilidade da frequência cardíaca no monitoramento de Holter. A nitroglicerina alivia os sintomas em aproximadamente 50% dos pacientes e os nitratos de ação prolongada às vezes também são úteis.

O prognóstico é geralmente favorável e não difere daquele de uma população geral de mesma idade na ausência de DAC.[18] No entanto, alguns estudos indicam que uma resposta isquêmica ao exercício está associada a aumento da taxa de mortalidade.

### Isquemia miocárdica silenciosa

Até 20% dos pacientes com cardiopatia isquêmica não apresentam angina e são frequentemente descritos como tendo isquemia miocárdica silenciosa. Alguns pacientes são totalmente assintomáticos, apesar da DAC obstrutiva, que pode ser grave. Outros apresentam isquemia silenciosa após um IAM previamente documentado. A terceira e mais comum forma ocorre em pacientes que também podem apresentar as formas usuais de angina estável crônica, angina instável e angina de Prinzmetal. Quando monitorados, esses pacientes, que geralmente apresentam episódios de isquemia silenciosa além de isquemia sintomática, às vezes são referidos como tendo *angina mista*. Estima-se que essa angina mista ocorra em aproximadamente um terço de todos os pacientes com angina tratados, embora uma prevalência ainda maior tenha sido relatada em pacientes diabéticos. Nestes pacientes, cerca de 85% dos episódios isquêmicos ambulatoriais ocorrem sem dor torácica e 66% dos episódios de angina não são acompanhados por infradesnivelamento do segmento ST, sugerindo que a angina *pectoris* é meramente a "ponta do *iceberg*". Os agentes farmacológicos que reduzem ou abolem os episódios de isquemia sintomática também reduzem ou abolem os episódios de isquemia silenciosa.

## PROGNÓSTICO COM MANEJO ÓTIMO

Os tratamentos modernos melhoraram o prognóstico de pacientes com cardiopatia isquêmica estável a uma taxa de mortalidade anual de 1 a 3% e uma taxa de 1 a 2% de eventos isquêmicos importantes. A taxa de morte cardiovascular em 1 ano é agora de 1,9% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,7 a 2,1), com uma taxa de 2,9% (IC 95%, 2,6 a 3,2) de mortalidade por todas as causas e uma taxa de 4,5% (IC de 95%, 4,2 a 4,8) do desfecho combinado de morte cardiovascular, IAM ou AVE. Mesmo em pacientes com angina refratária e não candidatos à revascularização, o tratamento clínico moderno está associado a uma taxa de mortalidade de apenas 4% em 1 ano e 30% em 9 anos.

Angina recorrente é uma queixa subsequente comum em muitos pacientes com cardiopatia isquêmica estável, mesmo aqueles que foram inicialmente tratados com sucesso com ICP. Cerca de 30% dos pacientes continuam a sentir angina uma ou mais vezes por semana, com maior limitação física associada e pior qualidade de vida e quase 80% dos pacientes que se submeteram inicialmente a ICP com sucesso para angina crônica ainda fazem uso de um ou mais agentes antianginosos em 1 ano. A reabilitação com exercícios aumenta discretamente a capacidade de exercício, mas não tem implicações prognósticas evidentes.[A22]

Os pacientes com angina estável crônica requerem acompanhamento regular (em geral, pelo menos a cada 6 a 12 meses). Em cada consulta, uma anamnese detalhada e um exame físico meticuloso devem ser realizados para discernir quaisquer desenvolvimentos importantes, tais como:

- Mudança na atividade física
- Qualquer alteração na frequência, gravidade ou padrão da angina
- Tolerância e adesão ao esquema farmacológico prescrito
- Modificação de fatores de risco cardíaco
- Desenvolvimento de comorbidades novas ou agravadas.

Em adição aos níveis lipídicos e de glicose sanguínea, um ECG deve ser obtido se os medicamentos mudaram e um ecocardiograma (bem como um ECG) é indicado se houver novas descobertas na anamnese ou no exame físico. No entanto, a vigilância não invasiva de rotina não é necessária em pacientes estáveis.

A seleção do tratamento ideal exige compreensão total dos riscos e benefícios potenciais de cada abordagem terapêutica. Em pacientes com sintomas estáveis que não tiveram um teste adequado de terapia clínica (p. ex., 8 a 12 semanas de terapia clínica multifacetada e intervenção no estilo de vida), essa abordagem inicial de terapia clínica agressiva e intervenção no estilo de vida é fortemente recomendada e apoiada por diretrizes profissionais. Finalmente, é importante enfatizar que os resultados dos estudos randomizados envolvendo farmacoterapia e revascularização precisam ser individualizados em alguns pacientes, enquanto uma abordagem multidisciplinar para a tomada de decisão clínica pode garantir que todas as opções terapêuticas sejam discutidas de forma completa e transparente para que sejam oferecidas aos pacientes as recomendações de tratamento baseadas em evidências mais adequadas, adaptadas ao nível de risco isquêmico e aos achados anatômicos coronarianos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-1300.

A2. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease: results from the PROMISE randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1995-2007.

A3. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation*. 2017;135:2320-2332.

A4. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation*. 2017;136:1993-2005.

A4b. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:920-928.

A4c. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2418-2428.

A5. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019;40:180-186.

A6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.

A7. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-13.

A8. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, REDUCE-IT Investigators, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.

A9. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:1-10.

A10. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.

A10b. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1309-1320.

A11. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-218.

A12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.

A13. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD011747.

A14. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.

A14b. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838-1847.

A15. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, CIRT Investigators, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380:752-762.

A16. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1937-1946.

A17. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.

A17b. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407.

A17c. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1408-1419.

A17d. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, et al. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020;142:841-857.

A18. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018;39:2484-2493.

A19. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.

A20. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.

A21. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: A pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018;277:186-194.

A21b. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1820-1830.

A22. Long L, Anderson L, Dewhirst AM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD012786.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1-25.
3. Ohman EM. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2016;374:1167-1176.
4. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, et al. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:813-826.
5. Ladapo JA, Budoff MJ, Sharp D, et al. Utility of a precision medicine test in elderly adults with symptoms suggestive of coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:309-315.
6. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39:3322-3330.

6b. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42:563-645.

7. Mittal TK, Pottle A, Nicol E, et al. Prevalence of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with stable symptoms and a zero-coronary calcium score. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:922-929.
8. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, et al. The updated NICE guidelines: cardiac CT as the first-line test for coronary artery disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10:1-7.

8b. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.

8c. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2252-2266.
9. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*. 2017;77:265-284.
10. White CM, Weeda ER, Nguyen E. Should an LDL-cholesterol target-based approach be readopted? *Ann Pharmacother*. 2018;52:175-184.
11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-260.
12. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, et al. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22:499-510.
13. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019;40:190-194.
14. Divakaran S, Loscalzo J. The role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2393-2410.
15. Patel AV, Bangalore S. Challenges with evidence-based management of stable ischemic heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:1-9.
15b. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2252-2266.
15c. Mancini GBJ, Boden WE. Diagnostic implications in the aftermath of the ISCHEMIA trial. *Am J Cardiol*. 2020;125:1438-1440.
15d. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:964-976.
15e. Davies A, Fox K, Galassi AR, et al. Management of refractory angina: an update. *Eur Heart J*. 2021;42:269-283.
16. Al-Lamee RK, Nowbar AN, Francis DP. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Heart*. 2019;105:11-19.
17. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Gadolinium-free cardiac MR stress T1-mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:957-968.
17b. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504-3520.

18. Ouellette ML, Loffler AI, Beller GA, et al. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries, non-obstructive or obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1-13.

# 63

# SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ANGINA INSTÁVEL E INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

RICHARD A. LANGE E DEBABRATA MUKHERJEE

## DEFINIÇÃO

O termo *síndrome coronariana aguda* (SCA) é usado para descrever o espectro de isquemia miocárdica (angina *pectoris* instável) ou infarto (com ou sem supradesnivelamento concomitante do segmento ST). O paciente com *angina instável* tem dor torácica cardíaca que é nova, piorando (*i. e.*, mais grave, prolongada ou frequente do que episódios anteriores de angina), ou ocorrendo em repouso, *sem* evidências sorológicas de necrose de miócitos, ou seja, sem elevação de concentrações séricas de troponina ou isoenzima MB da creatinoquinase (CK-MB). O paciente com dor torácica cardíaca *com* evidências sorológicas de mionecrose e sem supradesnivelamento do segmento ST é dito como tendo um *infarto agudo do miocárdio* (IAM) *sem supradesnivelamento do segmento ST*. Como a angina instável e o IAM sem supradesnivelamento do segmento ST são caracterizados pela ausência de supradesnivelamento do segmento ST, eles são denominados coletivamente *SCA sem supradesnivelamento do segmento ST* ou SCA-SSST (Figura 63.1). Diz-se que o paciente com dor torácica de origem cardíaca e de início agudo, evidências sorológicas de mionecrose e supradesnivelamento do segmento ST persistente (> 20 minutos) tem um *IAM com supradesnivelamento do segmento ST* (Capítulo 64).

## EPIDEMIOLOGIA

Quase 1,2 milhão de indivíduos nos EUA são hospitalizados anualmente por causa de SCA, dos quais aproximadamente dois terços têm SCA-SSST. Mais da metade das pessoas com SCA-SSST têm mais de 65 anos e quase metade são mulheres. A SCA-SSST é mais comum em indivíduos com um ou mais fatores de risco para aterosclerose (Capítulo 46), doença vascular periférica ou distúrbio inflamatório crônico, como artrite reumatoide, psoríase ou infecção.

A maioria dos indivíduos com SCA tem a chamada SCA primária, que é precipitada pela ruptura de uma placa aterosclerótica em artéria coronária, com subsequente agregação plaquetária e formação de trombo, levando, por sua vez, à diminuição do fluxo sanguíneo na artéria envolvida. Um indivíduo ocasional tem a chamada SCA secundária, que é causada por desequilíbrio acentuado, transitório ou sustentado, entre o aporte e a demanda de oxigênio do miocárdio. Reduções substanciais do aporte de oxigênio, por exemplo, podem ser causadas por hipotensão arterial sistêmica grave, anemia ou hipoxemia; aumentos substanciais da demanda de oxigênio podem ser causados por taquicardia, hipertensão arterial sistêmica grave ou tireotoxicose. Quando existe suspeita de SCA secundária, a terapia deve ser dirigida para a causa subjacente.

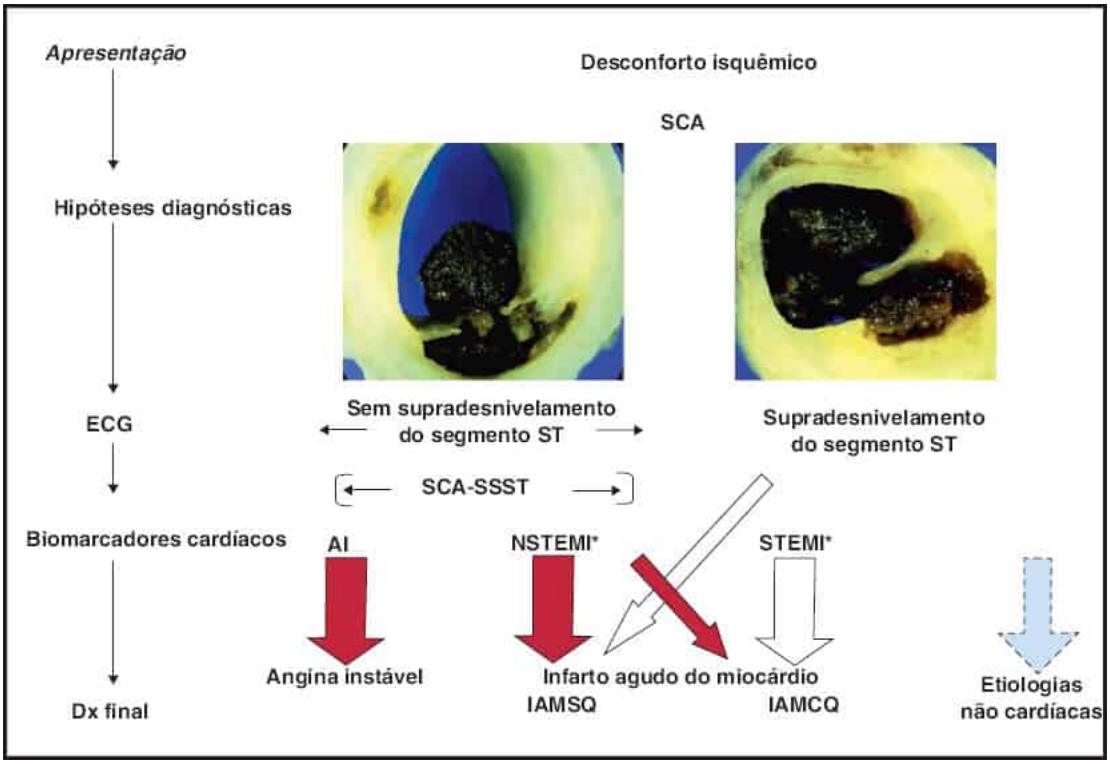


**FIGURA 63.1 Síndrome coronariana aguda (SCA).** Achados sintomáticos, morfológicos, eletrocardiográficos e sorológicos em pacientes com vários tipos de SCA. Indivíduos com SCA geralmente se queixam de dor torácica. Se a artéria coronária envolvida for totalmente ocluída por um trombo fresco (mostrado na *direita*), o eletrocardiograma (ECG) do paciente revela supradesnivelamento do segmento ST, os biomarcadores cardíacos, subsequentemente, são elevados e o paciente é diagnosticado com um infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI; do inglês, *ST segment elevation myocardial infarction* ou IAM CSST). Em alguns casos, o supradesnivelamento do segmento ST inicial pode levar a infarto do miocárdio sem onda Q. Se a artéria coronária envolvida estiver parcialmente obstruída por trombo novo (mostrado à *esquerda*), o ECG do paciente não mostra supradesnivelamento do segmento ST. Se os biomarcadores cardíacos não estiverem elevados, o paciente é diagnosticado com angina instável (AI). Se os biomarcadores cardíacos permanecerem negativos ou não se elevarem durante a hospitalização, o diagnóstico final permanece como angina instável. Se os biomarcadores cardíacos estiverem elevados, o paciente é diagnosticado com IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI; do inglês, *non-ST segment elevation MI* ou IAM SSST). A maioria dos pacientes que apresentam NSTEMI desenvolve IAMSQ, mas alguns desenvolvem IAMCQ. Dx = diagnóstico; IAMSQ = infarto agudo do miocárdio sem onda Q; IAMCQ = infarto agudo do miocárdio com onda Q.

## BIOPATOLOGIA

O evento precipitante em quase todos os indivíduos com SCA-SSST é a ruptura ou erosão da placa aterosclerótica em artéria coronária, com subsequente agregação plaquetária e formação de trombo, levando à oclusão subtotal da artéria envolvida (IAM do tipo 1).[1] Em um paciente ocasional, a oclusão total trombótica da artéria leva a SCA-SSST, em vez de IAM com supradesnivelamento do segmento ST, quando irrigação colateral substancial perfunde a região do miocárdio distal à artéria ocluída.

Alguns pacientes apresentam incompatibilidade entre o aporte e a demanda de oxigênio do miocárdio, causada por um processo secundário que não seja a doença da artéria coronária (IAM do tipo 2). Por exemplo, espasmo

intenso de um segmento de uma artéria coronária epicárdica, devido à disfunção endotelial focal (*i. e.*, angina de Prinzmetal) ou uso de drogas/fármacos (p. ex., por cocaína, agentes quimioterápicos ou um dos agonistas do receptor de serotonina "triptanos") causa comprometimento transitório ou sustentado do fluxo sanguíneo arterial coronariano, com SCA-SSST resultante. A dissecção espontânea da artéria coronária, que ocorre mais frequentemente em mulheres no periparto e pacientes com vasculite, pode resultar em SCA-SSST.

## Ruptura de placa

A ruptura ou erosão da placa aterosclerótica em artéria coronária (Capítulo 47) é o evento inicial na maioria dos pacientes com SCA-SSST. Vários fatores participam na deterioração da capa fibrosa protetora que separa o ateroma na parede do vaso do lúmen da artéria coronária. Inflamação local e sistêmica, características mecânicas e alterações anatômicas contribuem para a transformação de uma placa aterosclerótica estável em uma placa chamada vulnerável, cuja ruptura desencadeia aderência, ativação e agregação plaquetária, com subsequente formação de trombo.

A deposição de lipoproteína de baixa densidade oxidada na parede da artéria coronária estimula uma resposta inflamatória, que resulta no acúmulo de macrófagos e linfócitos T na borda da placa. Essas células inflamatórias secretam citocinas (p. ex., fator de necrose tecidual, interleucina-1, interferona-?), que inibem a síntese e a deposição do colágeno, bem como enzimas (p. ex., metaloproteinases de matriz e catepsinas), que promovem a degradação do colágeno e da elastina, tornando assim a capa fibrosa sobrejacente vulnerável à ruptura.

A inflamação sistêmica pode desempenhar um papel na ruptura da placa, conforme evidenciado pela predisposição ao desenvolvimento de SCA em indivíduos com gengivite crônica, artrite reumatoide e infecção crônica ou aguda. Os estudos angiográficos e angioscópicos das artérias coronárias de pacientes com SCA frequentemente demonstram ulceração e trombose da placa em mais de um local, sugerindo a presença de um processo inflamatório sistêmico e de uso difuso.

As características mecânicas e a localização das placas arteriais coronarianas parecem influenciar sua estabilidade. Por exemplo, as capas fibrosas finas têm maior probabilidade de erodir ou romper do que as grossas. Locais de baixo estresse de cisalhamento, como bifurcações vasculares, têm produção reduzida de substâncias vasodilatadoras endoteliais (*i. e.*, óxido nítrico e prostaciclina), acúmulo acelerado de lipídios e células inflamatórias, degradação aumentada da matriz extracelular e adelgaçamento da capa fibrosa, todos contribuindo para a instabilidade da placa.

O exame histológico detalhado das placas ateroscleróticas em evolução revela uma rica neovascularização que é o resultado de peptídios angiogênicos, como fatores de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento placentário, oncostatina M e fator induzível por hipoxia, que é secretado por células musculares lisas, células inflamatórias e plaquetas. Essa neovascularização contribui para o crescimento do ateroma e para o tráfego de leucócitos, hemorragia de placa e desestabilização.

## Formação de trombo

As plaquetas desempenham um papel fundamental na biopatologia da SCA. Após a erosão ou ruptura de uma placa vulnerável, as plaquetas circulantes *aderem* às proteínas subendoteliais expostas, após as quais são *ativadas*. Com a ativação, as plaquetas mudam de formato de discoide para estrelado, aumentando, assim, a área de superfície na qual a formação de trombina pode ocorrer. As plaquetas então liberam o conteúdo de seus grânulos intracelulares (*i. e.*, tromboxano, serotonina, difosfato de adenosina [ADP], fator de von Willebrand, fibrinogênio) no ambiente imediato e promovem vasoconstrição focal do segmento arterial adjacente e ativação de plaquetas próximas. As plaquetas também aumentam o número de receptores da glicoproteína IIb/IIIa em sua superfície e a afinidade desses receptores para se ligarem ao fibrinogênio circulante. O resultado é a agregação plaquetária, que ocorre quando o fibrinogênio se liga aos receptores da glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas adjacentes, criando assim um "tampão plaquetário".

Com a formação do tampão plaquetário, o sistema de coagulação se ativa e gera trombina, que é um poderoso estimulador da ativação e agregação plaquetária. A trombina também converte o fibrinogênio em fibrina, que é incorporada ao trombo. A oclusão arterial coronariana subtotal por esse trombo rico em plaquetas compromete o fluxo sanguíneo na artéria envolvida, resultando, assim, em um desequilíbrio do suprimento e da demanda de oxigênio dos miócitos perfundidos pela artéria. A embolização distal de trombos ricos em plaquetas no local de uma placa rompida pode contribuir para o comprometimento do fluxo sanguíneo. Se o desequilíbrio entre oferta e

demanda for transitório, os miócitos envolvidos tornam-se isquêmicos, mas não morrem porque a isquemia é de duração insuficiente para causar necrose. O paciente tipicamente se queixa de dor torácica cardíaca em repouso, mas não há evidências sorológicas de mionecrose (p. ex., concentrações séricas elevadas de troponina ou CK-MB); um diagnóstico de *angina instável* é feito. Por outro lado, se o desequilíbrio entre oferta e demanda for sustentado, os miócitos isquêmicos começam a morrer e ocorre o infarto. O paciente tipicamente se queixa de dor torácica de origem cardíaca em repouso e as evidências sorológicas de mionecrose confirmam o diagnóstico de IAM SSST.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas

O paciente com SCA-SSST geralmente se queixa de pressão retroesternal, contração ou sensação de peso que pode ser intermitente e recorrente ou persistente (Capítulo 45). Se os episódios forem intermitentes e recorrentes, a duração de cada episódio pode variar de apenas alguns minutos a várias horas. A dor torácica pode irradiar para o braço esquerdo, pescoço ou mandíbula e pode ser acompanhada por diaforese, náuseas, dor abdominal, dispneia ou síncope.

As apresentações atípicas de SCA-SSST não são incomuns e podem incluir dor ou desconforto torácico vago, dor epigástrica, indigestão de início agudo, fadiga inexplicada ou dispneia. Essas queixas atípicas são frequentes em pacientes mais jovens (25 a 40 anos) e mais velhos (> 75 anos), mulheres e pacientes com diabetes melito, insuficiência renal crônica ou demência.

### Exame físico

O paciente com SCA-SSST frequentemente apresenta achados normais ao exame físico. Ocasionalmente, evidências de disfunção ventricular esquerda (Capítulo 52), como estertores basilares ou galope ventricular, hipotensão ou hipoperfusão periférica, acompanham um episódio de SCA-SSST ou surgem logo em seguida. Meta importante do exame físico é excluir outras causas potenciais dos sintomas do paciente, incluindo as não cardíacas (*i. e.*, costocondrite, pneumotórax, embolia pulmonar, pneumonia) e outras doenças cardíacas não atribuíveis à isquemia miocárdica (*i. e.*, dissecção aórtica, pericardite, hipertensão arterial sistêmica grave, arritmias; Capítulo 45). Consequentemente, diferenças na pressão arterial entre os membros superiores e inferiores, diminuição dos sons pulmonares, estertores crepitantes e dor à palpação esternal sugerem um diagnóstico diferente de SCA-SSST. Outros achados no exame físico – como pressão arterial elevada, taquicardia, palidez ou aumento da sudorese ou tremor – apontam para condições precipitantes, como hipertensão não controlada (Capítulo 70), arritmias (Capítulos 58 e 59), anemia (Capítulo 149) ou tireotoxicose (Capítulo 213).

## DIAGNÓSTICO

O paciente com suspeita de SCA deve ser avaliado imediatamente, porque um diagnóstico acurado e rápido viabiliza o início oportuno da terapia apropriada, o que pode reduzir a taxa de complicações. A avaliação inicial deve ser direcionada para determinar se os sintomas do indivíduo são prováveis de serem causados por isquemia miocárdica, IAM ou algum outro distúrbio. A probabilidade de SCA pode ser estimada a partir da anamnese, do exame físico e do eletrocardiograma (ECG). No quadro agudo, a existência ou não de fatores de risco tradicionais para aterosclerose é menos importante para determinar se existe ou não SCA do que os sintomas do paciente, os achados de ECG e as evidências sorológicas de mionecrose. Como resultado, esses fatores de risco a longo prazo não são essenciais para determinar se um indivíduo deve ser avaliado, hospitalizado ou tratado para SCA. As condições que aumentam a probabilidade de o paciente sintomático apresentar isquemia miocárdica ou IAM incluem idade avançada, diabetes melito, doença vascular extracardíaca e dor torácica irradiando para o braço esquerdo, pescoço ou mandíbula como o sintoma inicial. A isquemia miocárdica é altamente provável se os sintomas anginosos forem acompanhados por anormalidades de ECG (*i. e.*, ondas Q, infradesnivelamento do segmento ST ou supradesnivelamento ≥ 1 mm de magnitude ou inversão da onda T em múltiplas derivações precordiais) ou concentrações séricas elevadas de troponina ou CK-MB.

Em um paciente com DAC conhecida, os sintomas típicos são provavelmente causados por isquemia miocárdica ou IAM do que por outra condição, particularmente se o paciente confirmar que os sintomas são semelhantes aos episódios anginosos anteriores. Por outro lado, um indivíduo jovem que tem um ECG normal e

sem fatores de risco para a aterosclerose é improvável que tenha SCA mesmo quando informa dor torácica com características compatíveis com isquemia ou infarto.

É importante indagar sobre o uso de cocaína e metanfetaminas no paciente com suspeita de SCA, principalmente em menores de 40 anos ou com poucos fatores de risco tradicionais para aterosclerose. Essas substâncias psicoativas aumentam a demanda miocárdica de oxigênio e, concomitantemente, diminuem o suprimento de oxigênio ao causar vasospasmo e trombose. Uma análise toxicológica da urina deve ser considerada quando houver suspeita de abuso de substância psicoativa como causa de SCA.

## Eletrocardiograma

Um ECG, que deve ser realizado e interpretado nos primeiros 10 minutos após a chegada do paciente ao hospital, é particularmente valioso se obtido durante um episódio sintomático. Se o paciente apresentar supradesnivelamento persistente (> 20 minutos) do segmento ST, a terapia de reperfusão imediata deve ser iniciada (Capítulo 64). Alterações transitórias do segmento ST que se desenvolvem durante um episódio sintomático em repouso e desaparecem quando o paciente está assintomático sugerem fortemente SCA-SSST. Infradesnivelamento do segmento ST (ou supradesnivelamento transitório do segmento ST) e anormalidades da onda T ocorrem em até 50% dos pacientes com SCA-SSST.

Um ECG completamente normalmente não exclui a possibilidade de SCA-SSST; na verdade, cerca de 5% dos pacientes que recebem alta do departamento de emergência e são diagnosticados com SCA apresentam um ECG normal. Isquemia ou infarto no território da artéria coronária circunflexa esquerda frequentemente escapa da detecção com um ECG padrão de 12 derivações, mas pode ser detectado com as derivações do lado direito ($V_4R$ e $V_3R$) ou derivações posteriores ($V_7$ a $V_9$). No paciente cujo ECG inicial é normal, ECG seriados (p. ex., intervalos de 15 a 30 minutos durante a primeira hora) devem ser realizados rotineiramente e durante episódios sintomáticos, e devem ser comparados com traçados anteriores para identificar novas anormalidades no segmento ST ou na onda T. A inversão da onda T simétrica e profunda (> 2 mm) nas derivações anteriores está frequentemente associada a uma estenose hemodinamicamente significativa da artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE) proximal ou esquerda principal.

## Biomarcadores séricos

Infelizmente, a anamnese inicial, o exame físico e o ECG sozinhos não conseguem confirmar ou excluir um SCA.[2] Em comparação, os modernos testes de alta sensibilidade podem detectar a troponina (Capítulo 64) no sangue dentro de 2 horas do início dos sintomas em pacientes com IAM SSST.[A1] Um nível indetectável de troponina de alta sensibilidade na apresentação ao hospital reduz a probabilidade de IAM para menos de 1%[3] e pode identificar dois terços dos pacientes de risco muito baixo que podem ser enviados para casa com segurança.[4] Com os ensaios convencionais, as elevações da troponina são geralmente detectáveis em até 4 horas após o início da mionecrose, mas a detecção pode demorar até 8 horas em alguns indivíduos. Como uma única medição normal da troponina sérica é insuficiente para excluir IAM em um paciente com sintomas recentes, os pacientes com suspeita de IAM são geralmente observados, seja no departamento de emergência ou em uma unidade de avaliação de dor torácica, com uma medição repetida da troponina (e um ECG repetido) de 3 a 6 horas após o início dos sintomas ou sempre que houver recorrência da dor no peito. Os níveis de troponina sérica também ajudam na estratificação de risco agudo de todos os pacientes com SCA no momento da chegada do paciente ao hospital.

As concentrações de troponina sérica podem ser medidas com instrumentos de tratamento preventivo à beira do leito do paciente por dispositivos de mesa ou ensaios qualitativos rápidos portáteis.[4c] A vantagem dos sistemas portáteis para evitar atrasos deve ser comparada com seus custos mais altos e a necessidade de um controle de qualidade rigoroso. Além disso, os ensaios portáteis são qualitativos ou semiquantitativos e dependentes do observador, ao passo que o laboratório central fornece informações quantitativas mais precisas relativas a concentrações de biomarcadores.

## Exames complementares não invasivos

Uma radiografia de tórax pode identificar as causas pulmonares da dor torácica e pode mostrar um mediastino alargado na dissecção aórtica (Capítulo 69). O paciente considerado com baixa probabilidade de SCA (com base na anamnese, no exame físico, no ECG e nos biomarcadores séricos) deve ser submetido a um teste de esforço

oportuno (Capítulo 45). Embora o teste de esforço não estabeleça nem exclua de modo categórico DAC, ele tem a vantagem de também definir a tolerância ao exercício do paciente, o que ajuda a definir decisões terapêuticas. Por outro lado, a angiocoronagrafia por tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD), que tem valor preditivo negativo alto (> 98%) para descartar DAC quando realizada e interpretada em centros experientes, ajuda a reduzir a internação hospitalar quando os achados são normais em pacientes de pronto-socorro com risco baixo a intermediário de possível SCA. No entanto, a angio-TC coronariana não tem valor incremental em pacientes com um ensaio de troponina negativo e um ECG não isquêmico.[A2] Por outro lado, o paciente que se acredita ter maior risco de SCA ou que continua a ter dor torácica isquêmica típica com anormalidades no ECG ou biomarcadores cardíacos elevados não deve ser submetido a teste de esforço ou angio-TC coronariana, mas sim a cineangiocoronariografia ou ficar assintomático com terapia clínica antes do teste de esforço.

Um ecocardiograma pode ser útil no paciente com dor torácica se o ECG não for diagnóstico (*i. e.*, anormalidades mínimas do segmento ST ou da onda T). Se hipocinesia ou acinesia ventricular esquerda for observada durante um episódio de dor torácica e, em seguida, melhorar quando os sintomas remitem, é provável que haja isquemia miocárdica. No paciente com inversão da onda T anterior de etiologia incerta, a hipocinesia da parede anterior do ventrículo esquerdo sugere que a anormalidade da onda T observada é causada por estenose grave da artéria coronária DAE. Como a ecocardiografia ajuda a avaliar e identificar causas alternativas para a dor torácica do paciente (*i. e.*, miocardite [Capítulo 54], dissecção aórtica [Capítulo 69] ou embolia pulmonar [Capítulo 74]), é recomendada em pacientes cujo diagnóstico seja incerto.

## Cineangiocoronariografia

A cineangiocoronariografia (Capítulo 51) deve ser realizada em pacientes considerados de alto risco de morte, IAM ou isquemia recorrente nos dias, semanas e meses seguintes (ver adiante); em pacientes com isquemia miocárdica espontânea ou induzível, apesar da terapia clínica apropriada; e em pacientes com apresentação clínica indeterminada ou difícil e subsequente avaliação não invasiva inconclusiva. Os resultados da cineangiocoronariografia ajudam a determinar se a revascularização é apropriada e, se for o caso, se deve ser realizada por cirurgia ou intervenção coronariana percutânea (ICP) (Capítulo 65).

Em pacientes com SCA-SSST, a cineangiocoronariografia demonstra estenose significativa da artéria coronária esquerda principal em cerca de 15% dos pacientes, de todas as três maiores artérias coronárias epicárdicas em cerca de 30 a 35% dos pacientes, de duas das três artérias epicárdicas em cerca de 20 a 30% dos pacientes e de uma das principais artérias epicárdicas em 20 a 30% dos pacientes. Cerca de 15% dos pacientes não apresentam estreitamento arterial coronariano com repercussão hemodinâmica. As mulheres com SCA-SSST têm, provavelmente, DAC menos extensa do que os homens e os pacientes com IAM SSST geralmente têm doença mais extensa do que aqueles com angina instável.

Na cineangiocoronariografia, a lesão arterial coronariana responsável pela SCA-SSST cutânea é, tipicamente, assimétrica ou excêntrica, com bordas irregulares e uma base ou colo estreito, características que refletem a ruptura da placa e a formação de trombos subjacentes. Embora o trombo óbvio seja visível pela angiografia em apenas um terço dos pacientes com SCA-SSST, a angioscopia coronariana mostra ruptura da placa com trombo sobreposto na maioria. Vale mencionar que a lesão que é o nicho para a SCA frequentemente não significativamente estenótica quando avaliada em cineangiocoronariografias realizadas recentemente; na verdade, dois terços das lesões responsáveis anteriormente tinham estreitamento inferior a 50% do diâmetro luminal (e, portanto, não seriam consideradas adequadas para revascularização).

## Avaliação de risco e rastreamento

A avaliação inicial do paciente com possível ou suspeita de SCA deve se concentrar na avaliação do risco do paciente de sofrer de forma aguda um evento isquêmico cardíaco (morte, IAM ou isquemia recorrente).[5] Pacientes considerados de baixo risco para evento isquêmico cardíaco podem ser observados em uma unidade de avaliação de dor torácica por várias horas, com níveis repetidos de troponina e ECG. Se os achados dessa avaliação breve forem normais, o paciente deve ter alta hospitalar, com nova avaliação realizada em ambulatório.

A testagem cardíaca não invasiva realizada nos três dias seguintes a apresentação inicial está associada a redução discreta do risco subsequente de eventos cardíacos graves, mas seu valor em pacientes com níveis normais de troponina é, provavelmente, pequeno.[5b] Por outro lado, os pacientes que não são considerados de baixo risco devem ser hospitalizados para avaliação e tratamento adicionais. A disponibilidade de ensaios de alta sensibilidade

da troponina cardíaca impactou significativamente o rastreamento inicial de pacientes com sintomas sugestivos de SCA (Figura 63.2) e um teste negativo na apresentação e 1 a 3 horas depois está associado a um risco suficientemente baixo que possibilita a alta com um risco de morte ou infarto do miocárdio em 30 dias de apenas 0,4%.[6,6b, A2b] Ao fazer esta avaliação, a maior segurança vem da observação contínua ou admissão de pacientes que tenham um nível de troponina positivo na apresentação ou em testes seriados, evidência de isquemia em seu ECG ou sintomas indicativos de uma exacerbação aguda de doença da artéria coronária (DAC) prévia.[7,7b]

Após a decisão de rastreamento inicial ser tomada, as intervenções terapêuticas são baseadas no risco de eventos adversas nas horas, dias, semanas e meses subsequentes – estimado pelo algoritmo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ou pelo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) – equilibrado com o risco de uma complicação hemorrágica causada por uma terapia clínica intensiva (Tabela 63.1) ou um evento adverso de um procedimento cardíaco invasivo. Com base nessa avaliação inicial, a terapia do paciente deve ser adaptada para minimizar a probabilidade de eventos adversos.

Embora os marcadores séricos de mionecrose representem apenas uma das variáveis de risco TIMI ou GRACE, essa variável por si só identifica o paciente como de alto risco. No entanto, embora os marcadores séricos elevados indiquem mionecrose, eles não fornecem informações sobre sua causa porque a mionecrose pode ocorrer em outras patologias que não a DAC (p. ex., embolia pulmonar, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão arterial sistêmica grave ou taquicardia, anemia, sepse). Assim, na avaliação do paciente com possível SCA, o achado de marcadores séricos elevados deve ser avaliada em conjunto com outras variáveis.

O aumento da idade está associado a maior incidência de eventos isquêmicos cardíacos relacionados à SCA e complicações de terapia clínica intensiva e procedimentos cardíacos invasivos. Embora os idosos corram maior risco de complicações relacionadas ao tratamento, eles obtêm maior benefício absoluto e relativo dessa terapia intensiva em comparação com os indivíduos mais jovens. Além dessa avaliação de risco inicial, o estado clínico geral e cognitivo do paciente com SCA, a expectativa de vida antecipada e, o mais importante, as preferências pessoais devem ser avaliadas e consideradas.

## Diagnóstico diferencial

A definição universal atual de infarto do miocárdio reconhece cinco tipos diferentes (Tabela 63.2),[7 c] incluindo IAM CSST (Capítulo 64) ou IAM SSST relacionado a trombose coronariana aguda, IAM causado por incompatibilidade entre a oferta e a demanda do miocárdio,[7 d] IAM associado com parada cardíaca súbita, mas não documentada *ante mortem* (Capítulo 57) e IAM associado a uma ICP ou revascularização cirúrgica do miocárdio (Capítulo 65). O uso de ensaios de alta sensibilidade para troponina aumenta a detecção dos cinco tipos.[7e]

A lesão cardíaca com elevação dos níveis séricos de troponina, mas sem outras evidências de isquemia, também pode ocorrer após procedimentos cardíacos e não cardíacos (Capítulo 405). Diversas condições cardíacas e não cardíacas, algumas das quais potencialmente fatais, mimetizam a SCA-SSST. O paciente com embolia pulmonar (Capítulo 74) frequentemente se queixará de dor torácica e dispneia e pode ter anormalidades no ECG e concentração sérica elevada de troponina. A dissecção aórtica (Capítulo 69) deve ser considerada e excluída porque as terapias para SCA-SSST são contraindicadas para pacientes com essa condição. Acidente vascular encefálico (AVE) (Capítulo 379) e hemorragia subaracnóidea (Capítulo 380) podem ser acompanhados por alterações de ECG, anomalias no movimento da parede de segmentos do ventrículo esquerdo e concentrações elevadas de biomarcadores séricos. Condições cardíacas crônicas subjacentes, como valvopatia cardíaca (*i. e.*, estenose aórtica, regurgitação aórtica) e miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54), podem estar associadas a sintomas semelhantes aos de SCA-SSST, concentrações elevadas de biomarcadores séricos e anormalidades no ECG. Miocardite (Capítulo 54), pericardite (Capítulo 68) e miopericardite frequentemente causam dor torácica que se assemelha a angina, anormalidades de ECG e concentrações elevadas de biomarcadores séricos; uma infecção semelhante à influenza ou das vias respiratórias superiores (inclusive a COVID-19)[7f] torácica frequentemente precede ou acompanha essas condições. Pacientes com "miocardiopatia de estresse" (síndrome de *takotsubo*)[a] geralmente têm dor no peito, anormalidades do segmento ST e ondas T profundamente invertidas e concentrações de biomarcadores séricos levemente elevadas (Capítulo 54).

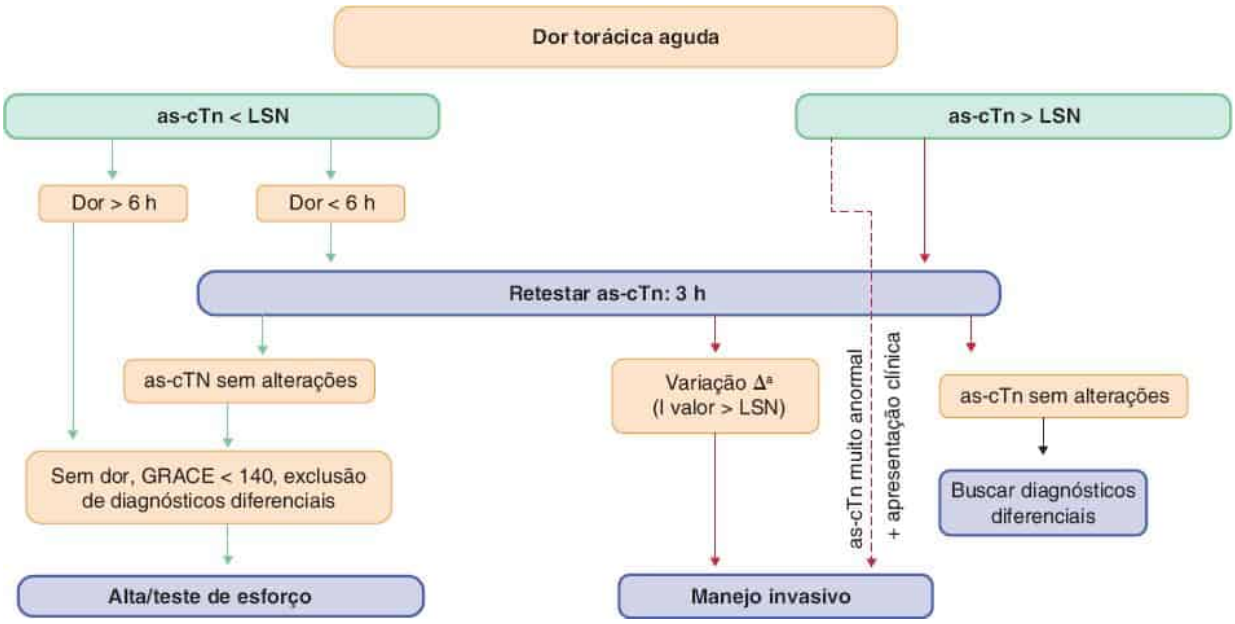


**FIGURA 63.2 Rastreamento inicial para pacientes com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda (SCA) usando ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade.** GRACE = pontuação do Global Registry of Acute Coronary Events; as-cTn = troponina cardíaca de alta sensibilidade; LSN = limite superior do normal, percentil 99 dos controles saudáveis. [a]Δ, variação, dependente do ensaio. Valores de asTn muito anormais são definidos por valores além de 5 vezes o limite superior do normal. (Adaptada de Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology [ESC]. *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.)

| **Tabela 63.1** | **Variáveis de risco para eventos isquêmicos e complicações hemorrágicas.** |
|---|---|
| **VARIÁVEIS DE RISCO PREDITIVAS DE MORTE, INFARTO DO MIOCÁRDIO OU ISQUEMIA RECORRENTE** | |
| **Pontuação do Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*** | |
| Idade > 65 anos | |
| Três ou mais fatores de risco para aterosclerose | |
| Doença da artéria coronária (DAC) conhecida (cineangiocoronariografia ou infarto do miocárdio prévios) | |
| Dois ou mais episódios de dor torácica anginosa em repouso nas 24 h anteriores à hospitalização | |
| Uso de ácido acetilsalicílico nos 7 dias antes da hospitalização | |
| Desvio do segmento ST ≥ 0,5 mV | |
| Concentrações séricas elevadas de troponina ou CK-MB | |
| **Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)†** | |
| Idade | |
| Classe de insuficiência cardíaca (Killip) | |

| |
|---|
| Frequência cardíaca |
| Pressão arterial sistólica |
| Desvio do segmento ST em relação à linha de base |
| Parada cardíaca durante apresentação |
| Concentração de creatinina sérica |
| Marcadores séricos elevados de mionecrose |
| **FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS COM TERAPIA INTENSIVA‡** |
| Sexo feminino |
| Idoso |
| Insuficiência renal |
| Baixo peso corporal |
| Taquicardia |
| Pressão arterial sistólica (alta ou baixa) |
| Anemia |
| Diabetes melito |

*Indivíduos com três ou mais destas variáveis são considerados como estando em risco elevado, ao passo que aqueles com nenhuma, uma ou duas são considerados como sendo de baixo risco. (De Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:1396-1402.) †Cada variável recebe uma pontuação numérica com base em seu valor específico e as oito pontuações são somadas para produzir uma pontuação total, que é aplicada a um nomograma de referência para determinar o risco do paciente. A ferramenta de aplicação GRACE está disponível *online* em www.outcomes-umassmed.org/grace. (De Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:888-894.) ‡O risco de sangramento do paciente pode ser estimado com a ferramenta disponível em www.crusadebleedingscore.org. (De Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines] Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.)

## TRATAMENTO

As metas do tratamento do indivíduo com SCA-SSST são prevenir isquemia recorrente (corrigindo o desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio do miocárdio), prevenir a propagação do trombo e estabilizar a placa vulnerável. Medicamentos antianginosos, como nitroglicerina (Tabela 62.14), bloqueadores beta-adrenérgicos (Tabela 62.12) e bloqueadores dos canais de cálcio (Tabela 62.13), afetam favoravelmente o aporte e a demanda de oxigênio do miocárdio, prevenindo, assim, a isquemia recorrente. Os agentes antiplaquetários e antitrombóticos retardam a propagação do trombo e as estatinas promovem a estabilização da placa.

Após determinar o risco do paciente com SCA, a terapia é iniciada e ajustada ao risco do paciente de sofrer um evento cardíaco isquêmico subsequente ou uma complicação relacionada ao tratamento (Tabela 63.3).[8] Por exemplo, um paciente considerado de baixo risco para um evento isquêmico subsequente não se beneficia de terapia antitrombótica intensiva ou de uma cineangiocoronariografia, além de revascularização. Por outro lado, em pacientes considerados de alto risco para um evento isquêmico, a terapia ótima – incluindo cineangiocoronariografia e revascularização (se apropriado) – resulta em uma redução de 20 a 40% no risco de isquemia recorrente e IAM e uma redução de aproximadamente 10% na mortalidade, com um adiamento de cerca de 18 meses de IAM recorrente ou morte.[A3] Uma abordagem invasiva também parece ser preferível em pacientes com mais de 75 anos.[A4]

Todo paciente com SCA-SSST, independentemente do nível de risco, deve receber imediatamente medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária e uma estatina, a menos que sejam contraindicados. Um paciente considerado de baixo risco pode receber heparina não

fracionada, mas uma terapia anticoagulante mais intensiva não é necessária porque essa terapia aumenta o risco de sangramento sem reduzir ainda mais o risco de um evento cardíaco isquêmico. A angiografia coronariana de rotina e a revascularização não são benéficas e devem ser reservadas para o paciente com isquemia recorrente, apesar da terapia clínica intensiva.

Por outro lado, o paciente de alto risco deve receber medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária, estatina, terapia anticoagulante intensiva e angiografia coronariana seguida de revascularização (se indicada). No paciente cuja anatomia coronariana é adequada, a revascularização reduz a incidência de isquemia e IAM recorrente e também melhora a sobrevida de alguns pacientes (ver adiante).

## Terapia antianginosa

### Nitroglicerina

A nitroglicerina (Tabela 62.14), que é um venodilatador em doses baixas e um dilatador arteriolar em doses mais altas, pode prevenir isquemia recorrente em pacientes com angina instável, mas nenhum estudo de poder estatístico suficiente determinou se reduz o risco de IAM nesta população de pacientes. Em pacientes que se queixam de sintomas recorrentes, a nitroglicerina deve ser administrada por via sublingual ou por *spray* bucal (0,3 a 0,6 mg). Pacientes com dor torácica contínua ou recorrente devem receber nitroglicerina intravenosa (5 a 10 µg/minuto com o uso de tubo não absorvível), com aumento da dose em incrementos de 10 µg/minuto até que os sintomas desapareçam ou se desenvolvam efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns da nitroglicerina são cefaleia, náuseas, tonturas, hipotensão e taquicardia reflexa.

A tolerância ao nitrato pode ser evitada fornecendo periodicamente ao paciente um período sem nitrato (*i. e.*, uma breve interrupção da administração do medicamento). A nitroglicerina não deve ser administrada a pacientes que receberam um inibidor da fosfodiesterase-5 (*i. e.*, sildenafila, tadalafila ou vardenafila) nas 24 a 48 horas anteriores, pois pode ocorrer hipotensão grave.

### Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos diminuem os sintomas e o risco de infarto do miocárdio em pacientes com SCA que ainda não estejam tomando um betabloqueador no momento da hospitalização. Nos pacientes normotensos sem dor no peito em curso ou taquicardia e sem contraindicações aos betabloqueadores, metoprolol deve ser iniciado com 25 a 50 mg VO a cada 6 a 8 horas, com a dose aumentada (para 100 mg, 2 vezes/dia), como necessário para controlar a frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas. Em pacientes de alto risco e em pacientes com taquicardia ou pressão arterial sistêmica elevada, o metoprolol deve ser administrado por via intravenosa (três *bolus* de 5 mg cada administrados com 5 minutos de intervalo) inicialmente, após o qual uma dose oral deve ser iniciada. Uma meta razoável de frequência cardíaca é de 50 a 60 bpm em repouso.

Os betabloqueadores não devem ser administrados a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, hipotensão, instabilidade hemodinâmica ou bloqueio atrioventricular avançado. Como a maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença vascular periférica usa betabloqueadores sem dificuldade, essas condições não devem impedir automaticamente seu uso.

### Bloqueadores do canal de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, que causam dilatação arterial, aumentam o fluxo sanguíneo arterial coronariano e reduzem a pressão arterial sistêmica. Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos diltiazem e verapamil diminuem a frequência cardíaca e são recomendados para pacientes com contraindicação a um bloqueador beta-adrenérgico ou sintomas persistentes ou recorrentes, apesar do tratamento com nitroglicerina ou um betabloqueador. Diltiazem (30 a 90 mg VO, 4 vezes/dia, da formulação de ação rápida ou até 360 mg VO, 1 vez/dia da formulação de ação prolongada) é o bloqueador de canal de cálcio preferível porque reduz a incidência de isquemia miocárdica e IAM recorrente em pacientes com SCA-SSST. O diltiazem é contraindicado para pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda ou congestão vascular pulmonar. Deve-se ter

cuidado ao combinar um betabloqueador com diltiazem porque os dois medicamentos podem agir sinergicamente para deprimir a função sistólica do ventrículo esquerdo, bem como a condução sinusal e nodal atrioventricular. Pacientes com SCA não devem receber nifedipino de ação rápida, a menos que já estejam recebendo um betabloqueador, pois pode aumentar o risco de morte. Os riscos e benefícios das di-hidropiridinas de ação prolongada em pacientes com SCA-SSST são indefinidos.

## Agentes antiplaquetários

Os pacientes com SCA devem receber terapia antiplaquetária dupla (ácido acetilsalicílico e um inibidor do receptor de ADP) de forma aguda e por até 1 ano, a menos que o paciente tenha alergia o ácido acetilsalicílico ou sangramento ativo.[9,9b] Em pacientes com SCA-SSST, o ácido acetilsalicílico (Capítulo 76) reduz o risco de morte ou IAM em cerca de 50%. A dose recomendada é de 81 mg/dia, continuada indefinidamente. A escolha de qual antagonista do receptor de ADP usar em combinação com o ácido acetilsalicílico é determinada pelas características de cada paciente (*i. e.*, risco de sangramento), custos da medicação e propriedades farmacológicas do agente (ver detalhes a seguir). O paciente que é alérgico ou intolerante o ácido acetilsalicílico deve ser tratado apenas com um inibidor do receptor de ADP (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel [se tratado com ICP]). Entre essas três opções, prasugrel e ticagrelor reduzem os eventos isquêmicos, mas aumentam o sangramento em comparação com clopidogrel, e ticagrelor parece ser preferido para reduzir a taxa de mortalidade geral.[A4b]

O *clopidogrel* (Capítulo 76) é a primeira tienopiridina que bloqueia o receptor de ADP $P2Y_{12}$, diminuindo, assim, a ativação plaquetária mediada por ADP. Sua atividade antiplaquetária é sinérgica com o ácido acetilsalicílico porque os dois agentes inibem diferentes vias de ativação plaquetária. O clopidogrel é um profármaco que deve ser metabolizado pelo sistema do citocromo P-450 para gerar a forma ativa. Polimorfismos na isoforma CYP2C19 do citocromo P-450, que estão presentes em 15 a 20% dos indivíduos, retardam o metabolismo do profármaco para a forma ativa, reduzindo assim a magnitude da inibição plaquetária. Os medicamentos que são inibidores potentes da enzima CYP2C19 (p. ex., omeprazol, esomeprazol, cimetidina, fluconazol, cetoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina e fluvoxamina) não devem ser administrados com clopidogrel porque afetam a metabolização para a sua forma ativa e reduzem seus efeitos antiplaquetários.

Em indivíduos com SCA-SSST, a adição de clopidogrel (uma dose de ataque de 300 a 600 mg, depois 75 mg/dia durante até 1 ano) o ácido acetilsalicílico reduz o desfecho composto de morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVE em 20% (redução de 2,1% no risco absoluto) em comparação com o tratamento apenas com ácido acetilsalicílico. O benefício de uma combinação de ácido acetilsalicílico-clopidogrel é visto logo 24 horas após o início do fármaco e persistiu durante os 12 meses do estudo, apesar de um pequeno aumento nos sangramentos.

O *prasugrel* (Capítulo 76), outra tienopiridina, tem maior efeito antiplaquetário e início de ação mais rápida do que o clopidogrel. Em pacientes com SCA encaminhados para ICP, o prasugrel em combinação com ácido acetilsalicílico reduz os eventos isquêmicos (*i. e.*, uma combinação de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVE) em 20% em comparação com a terapia concomitante de clopidogrel e ácido acetilsalicílico (redução de risco absoluto de 2,2%).[A5] No entanto, este benefício é obtido com um aumento de 0,5% no risco de sangramento com risco de morte e um aumento de 0,3% no risco de sangramento fatal. Comparado com o ticagrelor, o prasugrel consegue reduzir significativamente o risco de morte, infarto do miocárdio ou AVE em 1 ano, com um risco discretamente menor de sangramento.[A5b] Presentemente, o prasugrel está aprovado pela FDA para utilização em doentes com SCA que são encaminhados para ICP. Em combinação com ácido acetilsalicílico, é administrado como uma dose de ataque oral de 60 mg seguida por uma dose de manutenção diária de 10 mg. Como as complicações hemorrágicas associadas ao prasugrel são maiores em pacientes com um AVE prévio ou ataque isquêmico transitório, idade superior a 75 anos ou peso corporal inferior a 60 kg, ele não deve ser usado em pacientes com qualquer uma dessas características.

O *ticagrelor* (Capítulo 76), uma tienopiridina que não requer ativação hepática, tem início mais rápido e inibição plaquetária mais pronunciada do que o clopidogrel. É um inibidor reversível do

receptor $P2Y_{12}$, de modo que a função plaquetária retorna mais rapidamente após a descontinuação do que com o clopidogrel. Em um ensaio randomizado em pacientes com SCA-SSST, a adição de ticagrelor ao ácido acetilsalicílico reduziu o desfecho composto de morte vascular, IAM não fatal ou AVE em cerca de 15% em comparação com o tratamento com clopidogrel e ácido acetilsalicílico, mas aumentou o sangramento não relacionado ao procedimento por 0,7% absoluto. Em combinação com ácido acetilsalicílico, ticagrelor é administrado como uma dose de ataque oral de 180 mg, seguida por uma dose de manutenção de 90 mg, 2 vezes/dia. Em pacientes que recebem ticagrelor, a dose diária de manutenção de ácido acetilsalicílico deve ser de 100 mg ou menos e ticagrelor não deve ser usado em pacientes com histórico de hemorragia intracraniana. Mesmo em pacientes com mais de 1 ano após um NSTEMI, o tratamento com ticagrelor a 60 ou 90 mg 2 vezes/dia, além de ácido acetilsalicílico, reduz significativamente o risco de morte cardiovascular, IAM ou AVE, mas não de morte geral devido a risco aumentado de sangramento importante.[A6]

Os *inibidores da glicoproteína IIb/IIIa* (Capítulo 76) bloqueiam a agregação plaquetária em resposta a todos os agonistas potenciais; portanto, são os agentes antiplaquetários mais potentes disponíveis. Estão disponíveis três inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, cada um dos quais deve ser administrado por via parenteral: abciximabe é o fragmento Fab de um anticorpo monoclonal para o receptor; eptifibatida é um peptídio e tirofibana é uma molécula peptidomimética.

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa reduzem a incidência de eventos isquêmicos recorrentes em pacientes com SCA-SSST submetidos a ICP, mas não em pacientes tratados apenas com terapia medicamentosa. Quando um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa é administrado a pacientes com ICP, ele deve ser iniciado no momento da angiografia porque sua administração de rotina anterior acarreta um risco aumentado de sangramento e nenhuma melhora nos resultados. A infusão do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (Tabela 63.3) normalmente é continuada por 12 a 24 horas após a ICP.

## Anticoagulantes

A terapia anticoagulante deve ser administrada a todos os pacientes com SCA, a menos que haja contraindicação, como sangramento ativo. Para o paciente no qual uma estratégia de manejo não invasiva guiada por isquemia é escolhida, o tratamento com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux é apropriado, com fondaparinux recomendado para o paciente com risco aumentado de sangramento. Para o paciente no qual uma estratégia de tratamento invasivo é selecionada, heparina não fracionada e HBPM são os agentes de escolha. Embora a bivalirudina possa ser preferida em pacientes submetidos a ICP, ela não é usada no manejo inicial do paciente com SCA.

### Heparina

A heparina não fracionada (Capítulo 76) exerce seu efeito anticoagulante, acelerando a ação da antitrombina circulante; impede a propagação do trombo, mas não lisa os trombos existentes. No paciente com SCA-SSST, a adição de heparina ao ácido acetilsalicílico reduz a taxa de eventos isquêmicos intra-hospitalares (*i. e.*, morte ou IAM) em 33%.

A heparina não fraccionada deve ser iniciada com um *bolus* IV de 60 U/kg, seguida de uma infusão IV contínua de cerca de 12 U/kg/hora (no máximo, 1.000 U/hora), ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em 1,5 a 2,5 vezes o controle (*i. e.*, 50 a 70 segundos) ou uma concentração de heparina de 0,3 a 0,7 U/mℓ (por determinações de antifator Xa). A infusão deve ser continuada por 48 h ou até que a revascularização seja realizada, o que ocorrer primeiro. O monitoramento frequente do TTPa ou da concentração de heparina é necessário porque a resposta anticoagulante a uma dose padrão de heparina não fracionada varia amplamente entre os indivíduos; mesmo quando um nomograma baseado em peso (Tabela 74.6) é seguido, o TTPa está fora da faixa terapêutica mais de um terço das vezes.

A trombocitopenia leve ocorre em 10 a 20% dos pacientes tratados com heparina não fracionada. Em 1 a 5% dos pacientes, desenvolve-se uma forma mais grave de trombocitopenia. Esta resposta mediada por anticorpos geralmente ocorre 4 a 14 dias após o início do tratamento (embora possa aparecer mais rapidamente em pacientes que receberam heparina nos 6 meses anteriores) e está associada a sequelas tromboembólicas em 30 a 80% dos indivíduos (Capítulo 163).

**Heparina de baixo peso molecular**

As HBPM (Capítulo 76), que são fragmentos de heparina não fracionada, exercem um efeito anticoagulante mais previsível, têm meia-vida mais longa e são menos propensas a causar trombocitopenia em comparação com a heparina não fracionada. Como fornecem anticoagulação previsível e sustentada com administração subcutânea (SC) 1 ou 2 vezes/dia, não é necessário monitorar seu efeito anticoagulante.

A HBPM é superior a heparina não fracionada (HNF) na prevenção de IAM ou morte durante a hospitalização em pacientes com SCA-SSST que apresentam biomarcadores cardíacos séricos elevados, bem como naqueles considerados de alto risco para isquemia recorrente (Tabela 63.1). Nos indivíduos de baixo risco, heparina não fracionada e HBPM têm eficácia semelhante.

Duas HBPM, enoxaparina e dalteparina, são aprovadas pela FDA para o tratamento do paciente com SCA-SSST. A dose de enoxaparina é de 1 mg/kg SC, 2 vezes/dia e a dose de dalteparina é de 120 UI/kg (máximo, 10.000 UI) SC, 2 vezes/dia. A terapia deve ser continuada durante a hospitalização, até 8 dias, ou até que a revascularização seja realizada (o que ocorrer primeiro). Em pacientes obesos (> 120 kg), magros (< 60 kg) ou com insuficiência renal (depuração da creatinina < 30 mℓ/minuto), a dose de HBPM deve ser ajustada para atingir uma concentração de antifator Xa de 0,5 a 1,5 UI/mℓ de 4 a 6 horas após a administração do medicamento. A HBPM deve ser evitada em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina. No paciente com insuficiência renal, o tratamento com HBPM foi associado ao desenvolvimento de hiperpotassemia.

**Fondaparinux**

O fondaparinux (Capítulo 76), que é um inibidor seletivo do fator Xa, não requer ajuste de dose e monitoramento. O fondaparinux não causa trombocitopenia. O fondaparinux é tão eficaz quanto a enoxaparina na prevenção de eventos cardíacos isquêmicos, mas com 50% menos episódios de sangramento maior (2,2% *versus* 4,1%). Como foi relatado um aumento na incidência de trombose relacionada ao cateter após o tratamento com fondaparinux, ele não é recomendado para pacientes que provavelmente serão submetidos à angiografia coronariana. O fondaparinux é um anticoagulante desejável para os pacientes com SCA que são tratados de forma guiada por isquemia, especialmente pacientes com maior risco de complicação de sangramento com terapia anticoagulante, mas não para outros pacientes.

Para o paciente com SCA, o fondaparinux é administrado como uma injeção subcutânea de 2,5 mg, 1 vez/dia durante até 5 dias ou até a alta hospitalar. Seu uso é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave e com peso igual ou inferior a 50 kg, não devendo ser utilizado como único anticoagulante durante uma ICP.

**Bivalirudina**

A bivalirudina, um inibidor direto da trombina, é atualmente recomendada como um anticoagulante alternativo para pacientes submetidos a ICP. Em pacientes cuja SCA é tratada com uma estratégia guiada por isquemia, sua administração em um ambiente diferente do laboratório de cateterismo cardíaco não é recomendada. No paciente submetido a ICP, bivalirudina (0,75 mg/kg em *bolus* intravenoso seguido por uma infusão de 1,75 mg/kg/hora durante até 4 horas após a ICP) é tão efetiva quanto a heparina não fracionada[A7] e quanto a combinação da terapia com heparina e inibidor de glicoproteína IIb/IIIa na prevenção de eventos isquêmicos, mas causa poucos episódios de sangramento maior. A bivalirudina é o anticoagulante de escolha para o paciente com SCA que tem trombocitopenia induzida por heparina.

**Novos anticoagulantes orais**

Adicionar um novo anticoagulante oral (p. ex., apixabana, rivaroxabana e dabigatrana) a um único agente antiplaquetário parece ter pouco efeito no sangramento ou nas complicações cardiovasculares em pacientes com SCA. Em comparação, adicionar um deles à terapia antiplaquetária dupla parece aumentar o sangramento significativo em cerca de 2,2 vezes, com apenas uma redução modesta de 14% nos eventos cardíacos adversos.[A8]

## Redução do colesterol

O início imediato da terapia com estatinas é recomendado em todos os pacientes com SCA-SSST para promover a estabilização da placa e restaurar a função endotelial. Além disso, quando a terapia com estatina é iniciada durante a hospitalização do paciente (em vez de na alta hospitalar), a adesão clínica a longo prazo melhora substancialmente. Se não houver contraindicações, atorvastatina em alta dose (40 a 80 mg/dia) ou rosuvastatina (20 a 40 mg/dia) devem ser administrados por via oral ao paciente com SCA-SSST, independentemente da concentração sérica basal de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; uma dose mais baixa não é tão eficaz na redução de eventos isquêmicos.[10] A adição de ezetimiba (10 mg/dia) deve ser considerada mesmo em pacientes que atingirem nível de lipoproteína de baixa densidade de 50 a 125 mg/dℓ com uma estatina.[A9]

## Angina instável recorrente ou refratária

Na maioria dos pacientes hospitalizados com SCA-SSST, os sintomas não reaparecem após a instituição da terapia antianginosa adequada. O paciente ocasional com dor torácica contínua ou recorrente, apesar da terapia clínica ótima, apresenta alto risco de infarto do miocárdio. Para o paciente com isquemia miocárdica refratária ou instabilidade hemodinâmica, apesar da terapia clínica ótima, a contrapulsação por balão intra-aórtico pode reduzir a incidência de episódios isquêmicos até que a revascularização possa ser realizada. A função do balão intra-aórtico é sincronizada com o ECG do paciente para que ele se infle durante a diástole e se esvazie durante a sístole, aumentando assim o fluxo sanguíneo arterial coronariano e reduzindo a demanda de oxigênio do miocárdio pela diminuição da pós-carga. A contrapulsação com balão intra-aórtico (BIA) causa isquemia dos membros inferiores em aproximadamente 3% dos pacientes nos quais o dispositivo é colocado, mas essa complicação geralmente desaparece com sua remoção.

## Revascularização coronariana

A revascularização do miocárdio é realizada para aliviar a angina que é persistente ou recorrente apesar da terapia clínica ótima, para prevenir isquemia recorrente ou IAM em pacientes com alto risco de um evento isquêmico subsequente e para melhorar a sobrevida em pacientes com anatomia arterial coronariana adequada.

A revascularização do miocárdio tem sucesso no alívio dos sintomas em 90% dos pacientes com angina refratária à terapia medicamentosa. Se a cirurgia de revascularização do miocárdio ou a ICP é o método mais apropriado de revascularização é determinado pela localização e gravidade das estenoses arteriais coronarianas e pelas comorbidades clínicas que podem afetar o desempenho ou a segurança do procedimento de revascularização.

O paciente que se torna assintomático com terapia clínica ideal deve ser submetido a uma avaliação para determinar se corre alto risco ou risco relativamente baixo de sofrer um evento isquêmico cardíaco (morte, IAM ou isquemia recorrente) nos dias, semanas e meses seguintes e uma complicação hemorrágica decorrente de terapia clínica intensiva ou procedimento cardíaco invasivo. Pacientes com baixo risco de ter um evento isquêmico subsequente (aqueles com concentração normal de troponina sérica, idade inferior a 75 anos e zero, uma ou duas variáveis de risco TIMI) devem ser avaliados de forma não invasiva para isquemia induzível antes da alta hospitalar. Se o paciente tiver isquemia espontânea ou provocável, cineangiocoronariografia e, se apropriado, revascularização deve ser realizada.

O paciente com SCA com concentração detectável de troponina sérica, idade superior a 75 anos ou três ou mais variáveis de risco TIMI é considerado de alto risco para um evento subsequente e deve ser encaminhado para cineangiocoronariografia de rotina e revascularização (se apropriado) durante a hospitalização, pois essa estratégia de manejo reduz a incidência de eventos cardíacos isquêmicos subsequentes.[A10] Na maioria dos indivíduos, a terapia invasiva precoce (dentro de 24 horas de hospitalização) não é melhor na prevenção de morte, IAM ou AVE do que o manejo invasivo tardio (mediana, 60 horas),[A11] embora esteja associado a diminuição modesta na ocorrência de isquemia recorrente. Em contraste, em um terço dos indivíduos considerados de risco muito alto (pontuação de risco GRACE de > 140, correspondendo a uma incidência de morte intra-hospitalar ou IAM > 20%), uma estratégia de tratamento invasivo precoce é superior a uma estratégia retardada na

redução da incidência de morte, infarto do miocárdio ou derrame. O efeito benéfico da estratégia invasiva parecem ser prolongados, mesmo em pacientes com mais de 80 anos de idade.[10b]

O paciente com características clínicas ou com resultados de testes não invasivos sugestivos de DAC grave (*i. e.*, disfunção ventricular esquerda, instabilidade hemodinâmica, arritmias ventriculares com risco de morte ou isquemia induzível extensa) deve ser encaminhado para cineangiocoronariografia (Tabela 63.4) para determinar se há comprometimento da artéria coronária principal esquerda ou de três artérias coronárias porque os pacientes com esses achados anatômicos coronarianos obtêm um benefício de sobrevida com a revascularização do miocárdio em comparação com a terapia clínica (Capítulo 65). Em pacientes que estejam tomando um inibidor do receptor de ADP e nos quais a cirurgia de revascularização do miocárdio possa ser adiada, o medicamento deve ser descontinuado (5 dias para clopidogrel ou ticagrelor e pelo menos 7 dias para prasugrel) para possibilitar a dissipação do efeito antiplaquetário. O momento da cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes com SCA-SSST tratados com um inibidor de $P2Y_{12}$ deve equilibrar um risco potencial aumentado de sangramento com os riscos de adiar a cirurgia.

Para ICP, uma revascularização completa de estágio único é provavelmente preferida em comparação com a revascularização em estágio da artéria culpada imediatamente seguida por outras estenoses significativas posteriormente.[A12] Os *stents* farmacológicos são preferíveis aos *stents* de metal puro.[A13] A colocação do *stent* pode ser realizada com segurança em locais sem centro cirúrgico cardíaco.[11]

## Complicações

Pacientes com SCA-SSST podem desenvolver eventos isquêmicos recorrentes ou qualquer uma das complicações associadas ao IAM CSST, incluindo arritmias, insuficiência cardíaca e complicações mecânicas (Capítulo 64). No entanto, as complicações agudas diferentes da isquemia recorrente acontecem com menos frequência em indivíduos com SCA-SSST porque o dano miocárdico geralmente é menor.

Como a terapia clínica intensiva em conjunto com o manejo invasivo pode levar a complicações hemorrágicas com risco de morte, o risco do paciente deve ser avaliado antes que essas terapias sejam instituídas. Sexo feminino, idade avançada, insuficiência renal, baixo peso corporal, taquicardia, pressão arterial sistólica, hematócrito e diabetes melito predizem um risco elevado de grande hemorragia, muitas vezes devido à dosagem excessiva de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. O risco de sangramento pode ser estimado com a ferramenta disponível em www.crusadebleedingscore.org.

## Abordagem integrada para o tratamento

Embora o tratamento do indivíduo com SCA-SSST deva ser individualizado, levando em consideração as características específicas da doença e as circunstâncias particulares do paciente, os algoritmos fornecem uma estrutura útil (Figura 63.3). Parar de fumar (Capítulo 29), redução do colesterol (Capítulo 195) e controle da pressão arterial (Capítulo 70), da obesidade e do diabetes melito (Capítulo 216) são estratégias importantes de prevenção a longo prazo.[12-14] A manutenção da adesão à terapia médica a longo prazo parece reduzir o risco de um futuro evento isquêmico em até 80%.

| Tabela 63.2 | Definição universal de infarto do miocárdio. |
|---|---|

***Tipo 1***

Aumento e/ou queda dos valores da troponina cardíaca, com pelo menos um valor acima do percentil 99 e pelo menos um dos seguintes:

- Sintomas de isquemia miocárdica aguda
- Novas alterações isquêmicas de ECG ou desenvolvimento de novas ondas Q patológicas

| |
|---|
| • Nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional consistente com uma causa isquêmica na imagem<br>• Trombo coronariano na angiografia, imagem intracoronariana ou necropsia |
| ***Tipo 2*** |
| Aumento e/ou queda dos valores da troponina cardíaca, com pelo menos um valor acima do percentil 99, evidência de um desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio não relacionado à trombose coronariana aguda, e pelo menos um dos seguintes:<br>• Sintomas de isquemia miocárdica aguda<br>• Novas alterações isquêmicas de ECG ou desenvolvimento de novas ondas Q patológicas<br>• Nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional consistente com uma causa isquêmica no imageamento |
| ***Tipo 3*** |
| • Morte cardíaca em um paciente com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica acompanhada por supostas alterações isquêmicas de ECG ou fibrilação ventricular, antes que as amostras de sangue para biomarcadores possam ser obtidas ou aumentos nos biomarcadores cardíacos possam ser identificados<br>• Infarto do miocárdio detectado na necropsia |
| ***Tipo 4*** |
| Infarto do miocárdio associado a intervenção coronariana percutânea |
| ***Tipo 5*** |
| Infarto do miocárdio relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio |

ECG = eletrocardiograma. (De Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-e651.)

**Tabela 63.3** **Estratégias de manejo para pacientes com síndrome coronariana aguda.**

| TERAPIA | INÍCIO | DURAÇÃO | DOSE, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E DURAÇÃO | BENEFÍCIO *VERSUS* PLACEBO (INCIDÊNCIA REDUZIDA DE …) |
|---|---|---|---|---|
| **PACIENTE DE BAIXO RISCO** | | | | |
| **Antianginosa** | | | | |
| Betabloqueador* | Dentro de 24 h | Hospitalização ± indefinidamente | Metoprolol, 25 a 50 mg VO, 2 vezes/dia, titulado até 100 mg, 2 vezes/dia; ou atenolol, 50 a 100 mg/dia VO | Isquemia recorrente |
| Nitroglicerina | Imediatamente | Hospitalização ± indefinidamente | 0,3 a 0,6 mg SL ou 5 a 10 µg/min IV | Não estudado |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | inicialmente e aumentado em 10 µg/min a cada 5 min | |
| Diltiazem ou verapamil† | Imediatamente | Hospitalização ± indefinidamente | 30 a 90 mg VO, 4 vezes/dia ou até 360 mg VO de preparação de ação prolongada ao dia | IAM, isquemia recorrente |
| **Redução de lipídios** | | | | |
| Estatina | Imediatamente | Indefinidamente | Atorvastatina, 40 a 80 mg ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia VO | Isquemia recorrente |
| **Antiplaquetária** | | | | |
| Ácido acetilsalicílico | Imediatamente | Indefinidamente | Dose inicial de 162 a 325 mg VO, em seguida, 81 mg/dia VO | Morte, IAM |
| Clopidogrel | Imediatamente | 1 a 12 meses | Dose inicial de 300 mg VO, em seguida, 75 mg/dia VO | IAM, isquemia recorrente |
| **Anticoagulante** | | | | |
| Heparina não fracionada | Imediatamente | 2 a 5 dias | *Bolus* IV de 60 U/kg, depois 12 U/kg/hora IV ajustado para atingir um TTPa de 50 a 70 s | Morte ou IAM (combinado) |
| **PACIENTE DE ALTO RISCO** | | | | |
| **Antianginosa** | | | | |
| Betabloqueador* | Nas primeiras 24 h | Hospitalização ± indefinidamente | Metoprolol, 25 a 50 mg VO, 2 vezes/dia, titulado até 100 mg VO, 2 vezes/dia; ou atenolol, 50 a 100 mg/dia VO | Morte, IAM, isquemia recorrente |
| Nitroglicerina | Imediatamente | Hospitalização ± indefinidamente | 0,3 a 0,6 mg SL ou 5 a 10 µg/min IV inicialmente e aumentado em | Não estudado |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 10 µg/min a cada 5 min | |
| Diltiazem ou verapamil[†] | Imediatamente | Hospitalização ± indefinidamente | 30 a 90 mg, VO 4 vezes/dia ou até 360 mg de preparação de ação prolongada VO ao dia | IAM, isquemia recorrente |
| **Redução de lipídios** | | | | |
| Estatina | Antes da alta hospitalar | Indefinidamente | Atorvastatina, 40 a 80 mg ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia VO | Isquemia recorrente |
| **Antiplaquetária** | | | | |
| Ácido acetilsalicílico *e* | Imediatamente | Indefinidamente | Dose inicial de 162 a 325 mg VO, em seguida, 81 mg VO | Morte, IAM |
| Clopidogrel *ou* | Imediatamente | ≥ 12 meses | Dose inicial de 300 a 600 mg VO, em seguida, 75 mg/dia VO | IAM, isquemia recorrente |
| Prasugrel *ou* | No momento da ICP | ≥ 12 meses | Dose inicial de 60 mg VO, em seguida, 10 mg VO diariamente | Morte cardiovascular IAM ou AVE (combinado)[‡] |
| Ticagrelor | Imediatamente | ≥ 12 meses | 180 mg VO inicialmente, depois 90 mg, 2 vezes/dia | Morte vascular, IAM ou AVE (combinado)[‡] |
| Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (eptifibatida, tirofibana ou abciximabe) | No momento da ICP | 12 a 24 h após a ICP | Abciximabe, bolus IV de 0,25 mg/kg, depois 0,125 µg/kg/min IV (máx. 10 µg/min) por 12 h; ou eptifibatida, bolus IV de 180 µg/kg, em seguida 2,0 µg/kg/min IV por 18 a 24 h; ou tirofibana, 0,4 µg/kg/min IV por 30 min, depois 0,1 µg/kg/min IV por 12 a 24 h | IAM |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Anticoagulantes** | | | | |
| Heparina não fracionada *ou* | Imediatamente | 2 a 5 dias; descontinuar após ICP bem-sucedida | *Bolus* IV de 60 U/kg, então 12 U/kg/hora IV ajustado para atingir um TTPa de 50 a 70 s | Morte ou IAM (combinado) |
| Enoxaparina *ou* | Imediatamente | Duração da internação (até 8 dias); descontinuar após o sucesso da ICP | 1 mg/kg SC, 2 vezes/dia | IAM, isquemia recorrente[§] |
| Bivalirudina *ou* | Imediatamente (apenas em pacientes com um manejo de estratégia invasiva precoce) | Até 72 h; descontinuar 4 h após a ICP | Dose de ataque de 0,10 mg/kg seguida por 0,25 mg/kg/hora | Sangramento[#] |
| Fondaparinux | Imediatamente | Duração da internação (até 8 dias); se usado durante a ICP, deve ser coadministrado com outro anticoagulante com atividade do fator IIa | Injeção SC de 2,5 mg, 1 vez/dia | Sangramento[¶] |
| **MANEJO INVASIVO** | | | | |
| Cineangiocoronariografia seguida de revascularização (se apropriado) | Até 36 a 80 h após a hospitalização; dentro de 24 h em pacientes de "risco muito alto" | | | IAM, isquemia recorrente |

*Evitar quando o paciente apresenta sinais de insuficiência cardíaca descompensada, evidências de estado de baixo débito, risco aumentado de choque cardiogênico ou outras contraindicações para bloqueio beta (p. ex., intervalo PR > 0,24 s, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau sem um marca-passo cardíaco, asma ativa ou doença reativa das vias respiratórias). [†]Evitar em pacientes com disfunção ventricular esquerda clinicamente significativa, risco aumentado de choque cardiogênico, intervalo PR > 0,24 s ou bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo ou terceiro grau sem marca-passo cardíaco. [‡]Comparado com clopidogrel. [§]Comparado com heparina não fracionada. [#]Como monoterapia em comparação com a combinação de heparina e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. [¶]Comparado com enoxaparina. TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea. (Modificada de Lange RA, Hillis LD. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;260:2237-2240.)

**Tabela 63.4** **Seleção da estratégia de tratamento inicial: invasiva *versus* conservadora.**

| ESTRATÉGIA GERALMENTE PREFERIDA | CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE |
|---|---|
| Invasiva | Angina ou isquemia recorrente em repouso ou com atividades de baixa intensidade, apesar da terapia clínica intensiva |
| | Biomarcadores cardíacos elevados (troponina) |
| | Infradesnivelamento do segmento ST de aparecimento recente ou presumivelmente recente |
| | Sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou regurgitação mitral nova ou com piora |
| | Descobertas de alto risco de testes não invasivos |
| | Instabilidade hemodinâmica |
| | Taquicardia ventricular sustentada |
| | ICP há menos de 6 meses |
| | CRM anterior |
| | Pontuação de alto risco (p. ex., TIMI, GRACE) |
| | Disfunção renal leve a moderada |
| | Diabetes melito |
| | Função sistólica ventricular esquerda reduzida (FEVE < 40%) |
| Conservadora | Pontuação de baixo risco (p. ex., TIMI [0 ou 1] ou GRACE [< 109]) |
| | Mulheres de baixo risco, troponina-negativas |
| | Preferência do paciente ou médico quando não houver características de alto risco |

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; FE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; IC = insuficiência cardíaca; ICP = intervenção coronariana percutânea; TIMI = Trombólise no Infarto do Miocárdio.

## PROGNÓSTICO

Como o número de derivações de ECG demonstrando infradesnivelamento do segmento ST e a magnitude de tal depressão são indicativos da extensão e gravidade da isquemia miocárdica e IAM, não é surpreendente que a depressão do segmento ST se correlacione com o prognóstico do paciente. Em comparação com indivíduos sem depressão do segmento ST, o paciente com SCA-SSST que apresenta infradesnivelamento do segmento ST igual ou superior a 1 mm em duas ou mais derivações tem quase quatro vezes mais probabilidade de morrer em 1 ano e o paciente com infradesnivelamento do segmento ST igual ou superior a 2 mm tem probabilidade quase seis vezes maior de morrer em 1 ano. Se for encontrado infradesnivelamento do segmento ST igual ou superior a 2 mm em mais de uma região do ECG, a taxa de mortalidade aumenta 10 vezes. Mesmo os 20% dos pacientes com SCA que têm apenas 0,5 a 1 mm de infradesnivelamento do segmento ST têm um prognóstico adverso. Pacientes com infradesnivelamento do segmento ST também correm risco maior de eventos cardíacos subsequentes em comparação com pacientes com apenas inversões da onda T (> 1 mm).

A magnitude da concentração de troponina sérica é preditiva de riscos em curto (30 dias) e em longo (1 ano) prazos de IAM recorrente e morte, independentemente de anormalidades no ECG ou marcadores de atividade inflamatória. Pacientes com um nível de troponina de alta sensibilidade < 5 mg/ℓ correm baixo risco de um evento nos 30 dias seguintes,[15] mas os riscos aumentam progressivamente para níveis mais altos, mesmo se os níveis forem estáveis e, portanto, não são indicativos de SCA.[16]

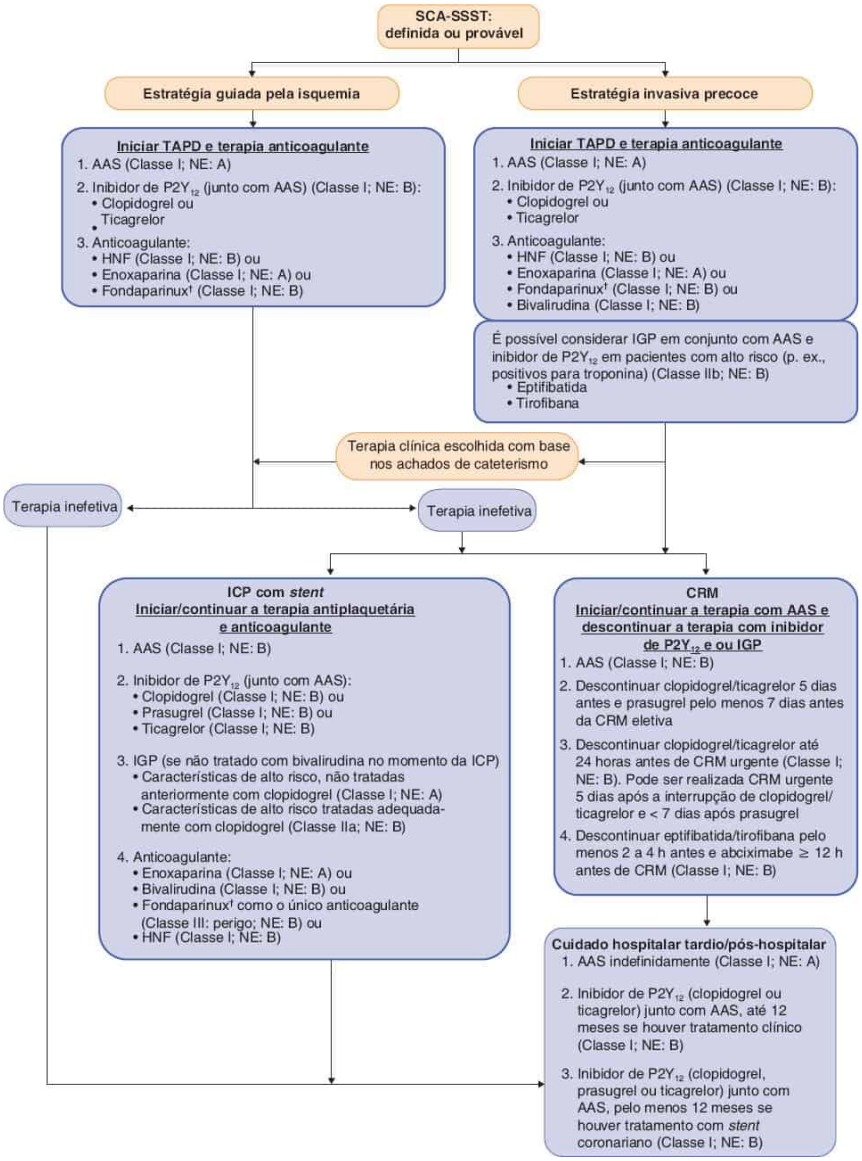


**FIGURA 63.3 Abordagem ao paciente com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SSST).** *Enoxaparina ou fondaparinux é preferível à heparina não fracionada (HNF). AAS = ácido acetilsalicílico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; HNF = heparina não fracionada; NE = nível de evidência; TAPD = terapia antiplaquetária dupla; IGP = inibidor de glicoproteína; ICP = intervenção coronariana percutânea. (De Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139-228.)

A proteína C reativa, medida em um ensaio de alta sensibilidade, é um marcador amplamente usado de inflamação mas não é útil no diagnóstico de SCA. A proteína C reativa é, entretanto, preditiva de morte a longo prazo (6 meses) nos pacientes com SCA-SSST negativos para troponina. Concentrações séricas elevadas de peptídios natriuréticos (peptídio natriurético tipo B [BNP] ou seu pró-hormônio N-terminal [NT-pró-BNP]) estão associadas a um aumento de três a cinco vezes da taxa de mortalidade em pacientes com SCA-SSST, embora eles tenham valor limitado para diagnóstico, estratificação de risco inicial e seleção de uma estratégia de tratamento inicial. Concentrações de peptídios natriuréticos medidos em alguns dias após o início dos sintomas têm melhor

valor preditivo do que as medições realizadas no momento da hospitalização. Em pacientes com SCA-SSST, uma avaliação simultânea de troponina, proteína C reativa de alta sensibilidade e BNP é superior a avaliação de um único biomarcador na previsão do desfecho a curto prazo.

Em contraste com pacientes com IAM CSST, em quem a maioria dos eventos ocorre antes ou logo após a apresentação ao hospital, os pacientes com SCA-SSST continuam a ser de alto risco para tais eventos durante os dias, semanas e meses subsequentes. Embora a taxa de mortalidade intra-hospitalar seja maior em pacientes com IAM CSST do que naqueles com SCA-SSST (7 *versus* 5%, respectivamente), as taxas de mortalidade em 6 meses são semelhantes para as duas condições (12 *versus* 13%, respectivamente). Durante o acompanhamento a longo prazo de pacientes hospitalizados com SCA, as taxas de morte são realmente mais elevadas em pacientes com SCA-SSST do que em pessoas com IAM com supradesnivelamento do segmento ST, com uma diferença de duas vezes após 4 anos. Como resultado, estratégias de tratamento para SCA-SSST devem abordar as questões relacionadas tanto com os eventos agudos quanto com o tratamento a longo prazo.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:919-928.

A2. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018;360:1-14.

A2b. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the rapid assessment of possible acute coronary syndrome in the emergency department with high-sensitivity troponin T study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140:1543-1556.

A3. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737-746.

A4. Garg A, Garg L, Agarwal M, et al. Routine invasive versus selective invasive strategy in elderly patients older than 75 years with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:436-444.

A4b. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, et al. Comparative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: network meta-analysis of 52 816 patients from 12 randomized trials. *Circulation*. 2020;142:150-160.

A5. Rodriguez AE, Rodriguez-Granillo AM, Ascarrunz SD, et al. Did prasugrel and ticagrelor offer the same benefit in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary interventions compared to clopidogrel? Insights from randomized clinical trials, registries and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24:465-477.

A5b. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-1534.

A5c. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOSTREDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet*. 2020;396:1079-1089.

A6. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.

A6b. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J*. 2020;41:3533-3545.

A6c. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary cyndrome: the TICO tandomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2407-2416.

A7. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
A8. Khan SU, Arshad A, Riaz IB, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of the oral anticoagulant agents (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;121:301-307.
A9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
A10. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (after eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1057-1065.
A11. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;138:2741-2750.
A12. Gaffar R, Habib B, Filion KB, et al. Optimal timing of complete revascularization in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-11.
A13. Feinberg J, Nielsen EE, Greenhalgh J, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD012481.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2019;124:150-160.
2. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2015;314:1955-1965.
3. Nejatian A, Omstedt Å, Höijer J, et al. Outcomes in patients with chest pain discharged after evaluation using a high-sensitivity troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2622-2630.
4. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:996-1012.
4b. Wassie M, Lee MS, Sun BC, et al. Single vs serial measurements of cardiac troponin level in the evaluation of patients in the emergency department with suspected acute myocardial infarction. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2037930.
4c. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1111-1124.
5. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134:547-564.
5b. Kawatkar AA, Sharp AL, Baecker AS, et al. Early noninvasive cardiac testing after emergency department evaluation for suspected acute coronary syndrome. *JAMA Intern Med*. 2020; 180:1621-1629.
6. Peacock WF, Baumann BM, Bruton D, et al. Efficacy of high-sensitivity troponin T in identifying very-low-risk patients with possible acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2018;3:104-111.
6b. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380:2529-2540.
7. Andruchow JE, Kavsak PA, McRae AD. Contemporary emergency department management of patients with chest pain: a concise review and guide for the high-sensitivity troponin era. *Can J Cardiol*. 2018;34:98-108.
7b. McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, et al. Myocardial injury in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays: a practical approach for clinicians. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1034-1042.

7c. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-e651.
7d. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 myocardial infarction: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1846-1860.
7e. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2020;141:161-171.
7f. Cruz Rodriguez JB, Lange RA, Mukherjee D. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: a contemporary review. *J Investig Med*. 2020;68:1334-1340.
8. Rodriguez F, Mahaffey KW. Management of patients with NSTE-ACS: a comparison of the recent AHA/ACC and ESC guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:313-321.
9. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1082-1115.
9b. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a review. *JAMA*. 2021;325:1545-1555.
10. Vavuranakis M, Kariori M, Siasos G, et al. Statins in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des*. 2017;23:7086-7098.
10b. Kaura A, Sterne JAC, Trickey A, et al. Invasive versus non-invasive management of older patients with non-ST elevation myocardial infarction (SENIOR-NSTEMI): a cohort study based on routine clinical data. *Lancet*. 2020;396:623-634.
11. Goel K, Gupta T, Kolte D, et al. Outcomes and temporal trends of inpatient percutaneous coronary intervention at centers with and without on-site cardiac surgery in the United States. *JAMA Cardiol*. 2017;2:25-33.
12. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134: e505-e529.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017;e13-e115.
14. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(suppl 3):1-203.
15. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2017;318:1913-1924.
16. Roos A, Bandstein N, Lundbäck M, et al. Stable high-sensitivity cardiac troponin T levels and outcomes in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2226-2236.

**Em comparação com pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI ou IAM CSST)), as taxas de mortalidade para indivíduos com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SSST) são:**

○ A. Menores no hospital, semelhantes em 6 meses e maiores a longo prazo.

B. Semelhantes no hospital, aos 6 meses e a longo prazo.

C. Superiores no hospital, 6 meses depois e a longo prazo.

D. Inferiores no hospital, 6 meses depois e a longo prazo.

E. Superiores no hospital, semelhantes em 6 meses, bem como a longo prazo.

Concluir questão

**O paciente com síndrome coronariana aguda (SCA) com os seguintes critérios é considerado de alto risco e, a menos que seja contraindicado, deve receber terapia clínica agressiva, bem como angiografia coronariana e revascularização, se for anatomicamente apropriado:**

A. Idade inferior a 65 anos, diabetes melito e histórico de tabagismo.

B. Três ou mais variáveis de risco de trombólise em infarto do miocárdio (TIMI), idade acima de 75 anos e troponina sérica positiva.

C. Infradesnivelamento do segmento ST, troponina sérica positiva e sexo masculino.

D. Cirurgia de revascularização do miocárdio anterior ou intervenção coronariana percutânea, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica.

E. Frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto, inversões da onda T em várias derivações e mais de três variáveis de risco do escore TIMI.

Concluir questão

**Para promover a estabilização da placa, todos os pacientes com SCA-SSST devem receber antes e após a alta hospitalar:**

A. Rosuvastatina, 10 mg/dia.

B. Sinvastatina, 40 mg/dia.

C. Rosuvastatina, 5 mg/dia.

D. Pravastatina, 40 mg/dia.

E. Atorvastatina, 80 mg/dia.

Concluir questão

**O anticoagulante de escolha para o indivíduo com trombocitopenia induzida por heparina que é encaminhado para cineangiocoronariografia é:**

- A. Heparina de baixo peso molecular.
- B. Dextrana.
- C. Fondaparinux.
- D. Bivalirudina.
- E. Ácido acetilsalicílico em altas doses e clopidogrel.

Concluir questão

[a]N.R.T.: *Takotsubo* significa, em japonês, “armadilha de pesca para polvos”. O ventrículo esquerdo dos pacientes com essa condição tem formato semelhante a um dispositivo de pesca.

# 64

# INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST E COMPLICAÇÕES[a]

JEFFREY L. ANDERSON E JAMES C. FANG

## DEFINIÇÃO

Conceitualmente, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a necrose miocárdica causada por isquemia.[1] Na prática, o IAM pode ser diagnosticado e avaliado por métodos clínicos, eletrocardiográficos, bioquímicos, radiológicos e histopatológicos. O IAM é classificado com base no achado de supradesnivelamento do segmento ST (IAM CSST) ou não (IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM SSST). O IAM pode ser classificado em cinco tipos: tipo 1, IAM devido a aterotrombose coronariana; tipo 2, IAM devido a incompatibilidade de oferta/demanda; tipo 3, IAM causando morte (súbita) sem a oportunidade de confirmação por ECG ou biomarcadores; tipo 4, IAM relacionado à intervenção coronariana percutânea (ICP) ou à trombose de um *stent* coronariano; e tipo 5, IAM relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM, Tabela 63.2). Este capítulo se concentra principalmente no IAM CSST do tipo 1. O IAM SSST é abordado no Capítulo 63.

O IAM CSST é caracterizado por isquemia miocárdica aguda profunda ("transmural") que afeta áreas relativamente maiores do miocárdio. A causa subjacente é essencialmente a interrupção *completa* do fluxo sanguíneo miocárdico regional. Em contrapartida, o IAM SSST é caracterizado por bloqueio *incompleto* do fluxo coronariano, para o qual diferentes terapias agudas são apropriadas (Capítulo 63).

## EPIDEMIOLOGIA

O risco de doenças cardiovasculares (DCV) e IAM diminuiu nas últimas décadas. Desde 1987, a taxa de incidência ajustada de hospitalização por IAM ou doença da artéria coronária (DAC) fatal nos EUA diminuiu 4 a 5% ao ano. No entanto, as DCV continuam sendo a principal causa de morte nos EUA, com 801.000 mortes anualmente (31% de todas as mortes) e se tornaram os principais contribuintes para o ônus das doenças em todo o mundo (Capítulo 46). A DAC é a principal doença cardiovascular, causando 580.000 primeiros IAM, 210.000 IAM recorrentes e cerca de 160.000 IAM "silenciosos" anualmente; 360.000 mortes por ano são atribuídas à DAC ou 1 em cada 7 mortes.

Os declínios nas DCV e IAM foram particularmente notáveis para IAM CSST, com taxas caindo em dois terços desde 2008. O IAM CSST atualmente compreende 25% ou menos das síndromes coronarianas agudas (SCA).[2] Esse declínio pode ser atribuído a mudanças demográficas, estilos de vida e terapias clínicas.

## BIOPATOLOGIA

O mecanismo de iniciação usual do IAM é a fissura, ruptura ou erosão de uma placa coronariana aterosclerótica preenchida por lipídios, resultando, assim, na exposição do sangue circulante ao cerne da placa altamente trombogênica e os materiais da matriz (Capítulo 47). Na era das estatinas, a erosão da placa tornou-se uma causa cada vez mais comum. As plaquetas aderem, são ativadas e se agregam. A trombina é gerada, acelerando, assim, a ativação das plaquetas e a fibrina resultante "aprisiona" os eritrócitos e leva à formação de trombo. Um trombo com oclusão total resulta, tipicamente, em IAM CSST. Em comparação, a oclusão parcial, ou oclusão quando existe circulação colateral, resulta em SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, frequentemente com infradesnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T (Capítulo 63). A isquemia resultante da redução do fluxo coronariano provoca lesão ou morte das células miocárdicas, disfunção ventricular e arritmias cardíacas. A necrose miocárdica começa após 15 a 20 minutos da oclusão coronariana e prossegue rapidamente em uma frente

de onda do endocárdio para o epicárdio. O resgate parcial do miocárdio pode ser obtido por reperfusão em 3 a 6 horas, sendo o grau de resgate inversamente proporcional à duração e à extensão da isquemia. A extensão da necrose miocárdica também depende da demanda metabólica e do suprimento sanguíneo colateral.

IAM na ausência de aterosclerose coronariana epicárdica crítica representa cerca de 5 a 10% dos IAM.[3-3c] Os mecanismos incluem doença microvascular, disfunção endotelial, dissecção da artéria coronária,[3c-3f] êmbolos coronarianos, trombose *in situ*, vasculite, vasospasmo primário, doença infiltrativa ou degenerativa, doenças da aorta, anomalias congênitas de uma artéria coronária ou traumatismo (Tabela 64.1).

## FATORES DE RISCO

O risco ao longo da vida de DAC varia substancialmente dependendo da idade, do sexo, do perfil lipídico (Capítulo 195), da pressão arterial (PA) (Capítulo 70), da coexistência de diabetes melito (Capítulo 216), de tabagismo (Capítulo 29), da história familiar e da etnicidade (Capítulo 46). Quando todos os fatores de risco modificáveis são ideais, o risco vitalício de DAC para uma pessoa de 45 anos é estimado em menos de 5%; em comparação a 50% para homens e de 31% para mulheres com dois ou mais fatores de risco principais. Todos os fatores de risco modificáveis combinados (incluindo obesidade, dieta, atividade física, etilismo e fatores psicossociais) são responsáveis por mais de 90% do risco atribuível à população de IAM globalmente. A contribuição genética para o risco de DAC é estimada em cerca de 40% e os escores de risco poligênico baseados em variantes genéticas comuns podem fornecer informações prognósticas suplementares.[4]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de IAM tradicionalmente se baseava na tríade de desconforto torácico do tipo isquêmico, anormalidades do eletrocardiograma (ECG) e biomarcadores cardíacos séricos de necrose elevados. O diagnóstico de IAM era feito quando existiam pelo menos dois dos três critérios. Graças às suas sensibilidade e especificidade crescentes, os níveis séricos de troponina cardíaca (*i. e.*, troponina I [TnI] e troponina T [TnT]) assumiram um papel dominante na confirmação do diagnóstico de IAM em pacientes com características clínicas ou ECG sugestivos.[5]

### Anamnese

O IAM pode se manifestar tipicamente como desconforto torácico do tipo isquêmico ou atipicamente com dispneia, náuseas, desconforto epigástrico, mal-estar e/ou fraqueza inexplicada. Desconforto torácico do tipo isquêmico, geralmente o sintoma clínico mais proeminente no IAM, é percebido como sensação de queimação ou de pressão retroesternal intensa, persistente (> 10 a 20 minutos), difusa e profunda; raramente o IAM é percebido como dor aguda e geralmente a dor não é em caráter de facada (Tabela 45.2). O desconforto associado ao IAM é qualitativamente semelhante ao da angina *pectoris*, embora seja mais intenso e persistente (Capítulos 45 e 62).

A localização primária da dor isquêmica típica é mais consistentemente retroesternal, mas também pode se apresentar paraesternalmente à esquerda, precordialmente à esquerda ou na face anterior do tórax (Capítulo 45). Às vezes, o desconforto é percebido predominantemente na região anterior do pescoço, na mandíbula, nos braços ou no epigástrio. Geralmente é difusa; a dor bem localizada (ponta do dedo) raramente é angina ou IAM. O padrão mais característico de irradiação da dor é para o braço esquerdo, mas para o braço direito ou para ambos os braços também pode ocorrer. Os ombros, o pescoço, a mandíbula, os dentes, o epigástrio e as áreas interescapulares também são locais de radiação. Desconforto acima da mandíbula ou abaixo do umbigo não é típico do IAM. Os sinais/sintomas associados incluem, com frequência, náuseas, vômitos, diaforese, fraqueza, dispneia, inquietação e apreensão.

O desconforto provocado por IAM não é aliviado de forma confiável por repouso ou nitroglicerina. O início do IAM geralmente não está relacionado a exercício físico ou outros fatores precipitantes evidentes. No entanto, o IAM pode começar durante o estresse físico ou emocional ou algumas horas após e é mais comum nessa situação do que poderia ser atribuído ao acaso.

Estima-se que pelo menos 20% dos IAM sejam indolores ("silenciosos") ou atípicos (não reconhecidos). Pacientes idosos, especialmente mulheres, e diabéticos são particularmente propensos a IAM indolor ou atípico, que ocorre em até um terço a metade desses pacientes. Como o prognóstico é pior em pacientes idosos e

diabéticos, é necessária vigilância diagnóstica. Nesses pacientes, o IAM pode se manifestar como dispneia súbita (que pode progredir para edema pulmonar), fraqueza, tontura, náuseas e vômito. Estados confusionais, perda súbita de consciência, um novo distúrbio do ritmo e uma queda inexplicável da PA são outras apresentações incomuns. O diagnóstico diferencial de desconforto torácico isquêmico também deve incluir distúrbios gastrintestinais (p. ex., esofagite de refluxo; Capítulo 129), dor musculoesquelética (p. ex., costocondrite), ansiedade ou ataques de pânico, pleurisia ou embolia pulmonar (Capítulo 74) e dissecção aguda da aorta (Tabela 45.2 e Capítulo 69).

## Exame físico

Nenhum achado físico é diagnóstico ou patognomônico de IAM. O exame físico geralmente é inteiramente normal ou pode revelar apenas anormalidades inespecíficas. Um galope por $B_4$ é, com frequência, auscultado se for cuidadosamente pesquisado. Com frequência, a PA está elevada inicialmente, mas pode ser normal ou baixa. Sinais de hiperatividade simpática (taquicardia, hipertensão, diaforese ou qualquer combinação desses três) frequentemente acompanham o IAM de parede anterior, enquanto a hiperatividade parassimpática (bradicardia e/ou hipotensão) é mais comum no IAM de parede inferior.

| Tabela 64.1 | Condições diferentes da aterosclerose coronariana que podem causar infarto agudo do miocárdio. |
|---|---|
| Êmbolos coronarianos | As causas incluem lesões da valva aórtica ou mitral, trombos atriais ou ventriculares esquerdos, próteses valvares, êmbolos gordurosos, neoplasias intracardíacas, endocardite infecciosa e êmbolos paradoxais |
| Doença trombótica da artéria coronária | Pode ocorrer com o uso de anticoncepcionais orais, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, policitemia vera, trombocitemia essencial, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, deficiência de antitrombina III e outros estados hipercoaguláveis, macroglobulinemia e outros estados de hiperviscosidade, mieloma múltiplo, leucemia, malária e bloqueio do sistema fibrinolítico secundário a comprometimento da ativação do plasminogênio ou inibição excessiva |
| Vasculite coronariana | Observada na doença de Takayasu, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso, esclerodermia, artrite reumatoide e degeneração vascular imunomediada em aloenxertos cardíacos |
| Espasmo coronariano | Pode estar associada a angina variante, abstinência de nitrato, abuso de cocaína ou anfetamina e angina com artérias coronarianas “normais” |
| Doença vascular coronariana infiltrativa e degenerativa | Pode resultar de amiloidose, distúrbios do tecido conjuntivo (p. ex., pseudoxantoma elástico), distúrbios de armazenamento de lipídios e mucopolissacaridoses, homocistinúria, diabetes melito, colagenoses, distrofias musculares e ataxia de Friedreich |
| Dissecção coronariana espontânea | Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres mais jovens. A causa predisponente dominante é a displasia fibromuscular (Capítulo 69); outras causas incluem várias arteriopatias e condições relacionadas à gravidez. Os fatores precipitantes incluem estressores físicos e emocionais extremos; terapia |

| | |
|---|---|
| | hormonal intensa e trabalho de parto, parto e estado pós-parto. A apresentação é IAM CSST em cerca de 50% dos casos e a taxa estimada de eventos cardíacos adversos principais em 10 anos é de cerca de 50%. |
| Oclusão do óstio coronariano | Associada a dissecção aórtica, aortite luética, estenose aórtica e espondilite anquilosante |
| Anomalias coronarianas congênitas | Incluindo a síndrome de Bland-White-Garland de origem anômala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar, origem da artéria coronária esquerda a partir do seio anterior de Valsalva, fístula arteriovenosa coronariana ou aneurismas e ponte miocárdica com degeneração vascular secundária |
| Traumatismo | Associada e responsável pela dissecção coronariana, laceração ou trombose (com dano endotelial secundário a traumatismo, como angioplastia) e lesão miocárdica direta por radiação e contusão cardíaca |
| Necessidades aumentadas de oxigênio do miocárdio excedendo o aporte de oxigênio | Ocorre na estenose aórtica, na insuficiência aórtica, na hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia ventricular esquerda grave, feocromocitoma, tireotoxicose, metemoglobinemia, envenenamento por monóxido de carbono, choque e síndromes de hiperviscosidade |

O exame é mais focado na avaliação geral da função cardíaca. A adequação dos sinais vitais e da perfusão periférica deve ser observada. Sinais de insuficiência cardíaca, tanto do lado esquerdo quanto do direito (p. ex., galope por $B_3$, congestão pulmonar, veias do pescoço distendidas) devem ser procurados e a observação de arritmias e complicações mecânicas (p. ex., novos sopros) é essencial. Se houver hipoperfusão, a determinação de sua causa primária (p. ex., hipovolemia, insuficiência cardíaca direita, insuficiência cardíaca esquerda) é crítica para o manejo.

## DIAGNÓSTICO

### Eletrocardiografia

Em pacientes com possível IAM, um ECG de 12 derivações deve ser obtido imediatamente, com meta de menos de 10 minutos a partir da chegada a uma unidade de saúde. Embora o ECG inicial não seja perfeitamente sensível nem específico para pacientes que desenvolvem IAM CSST, ele é crítico na estratificação inicial, no rastreamento e no manejo (Capítulo 45).[6] Em um cenário clínico apropriado, um padrão de supradesnivelamento do segmento ST de 2 mm (0,2 mV) ou mais no ponto J em $V_2$ a $V_3$ em homens ou 1,5 mm (0,15 mV) ou mais em mulheres na ausência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), ou 1 mm (0,1 mV) ou mais em duas ou mais derivações contíguas no tórax ou nos membros, sugere oclusão coronariana causando isquemia miocárdica acentuada. Nesses pacientes, a reperfusão de emergência (angioplastia primária ou fibrinólise) deve ser realizada, a menos que seja contraindicada. Alterações hiperagudas da onda T sugerem o diagnóstico na fase inicial do IAM CSST antes do aparecimento do supradesnivelamento do segmento ST. Um bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo ou presumivelmente novo, que dificulta a análise de supradesnivelamento do segmento ST, sugere um equivalente de IAM CSST no cenário clínico apropriado. O infradesnivelamento do segmento ST em duas ou mais derivações precordiais $V_1$ a $V_4$ pode indicar lesão transmural posterior devido à oclusão da artéria coronária circunflexa esquerda; estender a análise de ECG para as derivações $V_7$ a $V_9$ (*i. e.*, sobre o tórax posterior esquerdo) ajuda a confirmar esse diagnóstico. Outros padrões de ECG (infradesnivelamento do segmento ST, inversão da onda T, alterações inespecíficas, ECG normal) em associação com desconforto isquêmico no tórax são consistentes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST e são usados estratégias de rastreamento e tratamento inicial diferentes (Capítulo 63).

## *Evolução eletrocardiográfica*

Traçados de ECG seriados melhoram a sensibilidade e a especificidade do ECG para o diagnóstico de IAM e auxiliam na avaliação dos resultados da terapia. Enquanto o supradesnivelamento típico do segmento ST persiste por horas e é seguido em questão de horas a dias por inversões de ondas T e ondas Q, o diagnóstico de IAM pode ser feito praticamente com certeza. As alterações do ECG no IAM CSST evoluem com três fases sobrepostas: hiperaguda ou aguda precoce, aguda evoluída e crônica (estabilizada).

### *Fase aguda precoce*

Esta fase mais inicial começa em minutos, persiste e evolui durante horas. As ondas T aumentam em amplitude e se alargam sobre a área da lesão (padrão hiperagudo). Os segmentos ST evoluem de padrões côncavos para retos e convexos para cima (padrão agudo). Quando proeminente, o padrão de lesão aguda do segmento ST e da onda T combinadas pode ter aspecto de lápide (Figuras 64.1 e 64.2). Os infradesnivelamentos do segmento ST observados nas derivações opostas àquelas com supradesnivelamento do segmento ST são conhecidos como alterações recíprocas e estão associados a áreas maiores de lesão e a um pior prognóstico, mas também com maior potencial de benefício da terapia de reperfusão.

Outras causas de supradesnivelamento do segmento ST têm de ser consideradas e excluídas (Tabela 64.2). Essas condições incluem pericardite (Capítulo 68), HVE com elevação do ponto J e repolarização precoce variante normal (Capítulo 48). A pericardite (ou perimiocardite) é particularmente preocupante porque pode simular o IAM clinicamente, mas o uso de agentes fibrinolíticos não é indicado e pode ser perigoso.

### *Fase aguda evoluída*

Durante a segunda fase, o supradesnivelamento do segmento ST começa a regredir, as ondas T que levam ao supradesnivelamento do segmento ST tornam-se invertidas e as ondas Q ou QS patológicas tornam-se totalmente desenvolvidas (duração > 0,03 segundo e/ou profundidade > 30% da amplitude da onda R).

### *Fase crônica*

A resolução do supradesnivelamento do segmento ST é variável. A resolução geralmente é concluída em 2 semanas no caso de IAM de parede inferior, mas pode demorar ainda mais após um IAM de parede anterior. O supradesnivelamento persistente do segmento ST, frequentemente observado nos casos de IAM grande de parede anterior, é indicativo de uma grande área de acinesia, discinesia ou aneurisma ventricular. As inversões simétricas da onda T podem desaparecer ao longo de semanas a meses ou podem persistir por um período indefinido; portanto, a idade de um IAM, quando existe inversão da onda T, é, com frequência, denominada indeterminada. As ondas Q geralmente não desaparecem após um IAM de parede anterior, mas frequentemente desaparecem após um IAM da parede inferior.

A terapia de reperfusão precoce acelera a evolução das alterações do ECG em minutos ou horas, em vez de dias ou semanas. Os segmentos ST retrocedem rapidamente, as inversões da onda T e a perda das ondas R ocorrem mais cedo e as ondas Q podem não se desenvolver ou progredir e, ocasionalmente, regridem. De fato, a ausência de normalização do supradesnivelamento do segmento ST em mais de 50 a 70% no decorrer de 1 a 2 horas sugere fracasso da fibrinólise e deve solicitar encaminhamento para angiografia urgente e consideração de "angioplastia de resgate".

## *Infarto agudo do miocárdio de parede posterior verdadeiro e padrões de IAM da artéria coronária circunflexa esquerda*

O *IAM de parede posterior verdadeiro* apresenta um padrão especular de lesão nas derivações $V_1$ a $V_2$ a $V_4$ do ECG (Figura 64.2). A localização da lesão de um IAM de parede posterior verdadeiro isolado por RM, na verdade, envolve porções da parede *lateral* do VE e é tipicamente causada pela oclusão de uma artéria circunflexa esquerda não dominante. Nas derivações precordiais, a fase aguda é caracterizada por infradesnivelamento do segmento ST em vez de supradesnivelamento do segmento ST. As fases evoluída e crônica mostram aumento da amplitude e alargamento da onda R em vez de ondas Q. O reconhecimento de um padrão de IAM de parede posterior verdadeiro isolado é desafiador, mas importante porque o diagnóstico deve

levar a uma estratégia de reperfusão imediata. O acréscimo de derivações posteriores esquerdas $V_7$ a $V_9$ aumenta a sensibilidade para detecção de padrões de lesão relacionada à artéria circunflexa esquerda (*i. e.*, supradesnivelamento do segmento ST) com excelente especificidade (Capítulo 48). Outras causas de forças anterosseptais verticais proeminentes incluem hipertrofia ventricular direita (HVD), variantes de pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White; Capítulo 58), miocardiopatias, bloqueio de ramo direito (BRD) e variantes normais com progressão inicial da onda R. O novo aparecimento dessas alterações ou a associação com um IAM de parede inferior ou em evolução geralmente possibilita que o diagnóstico seja feito.

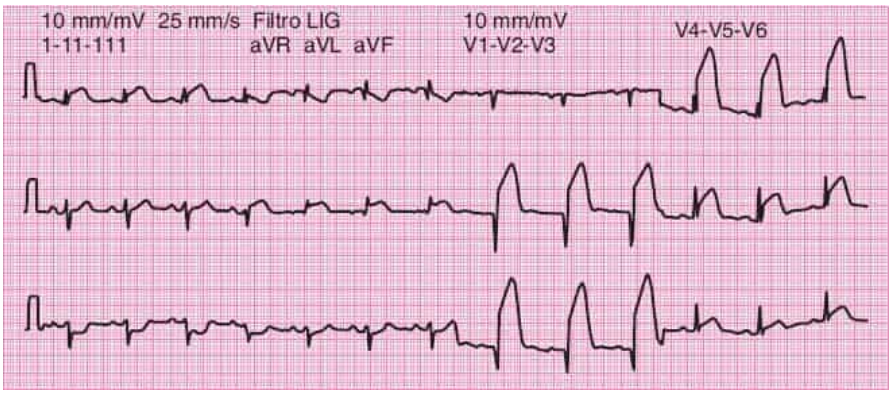


**FIGURA 64.1 O traçado eletrocardiográfico mostra um infarto agudo do miocárdio de parede anterolateral.** Observe o supradesnivelamento do segmento ST nas derivações I, aVL e $V_1$ a $V_6$ com ondas Q em $V_1$ a $V_4$.

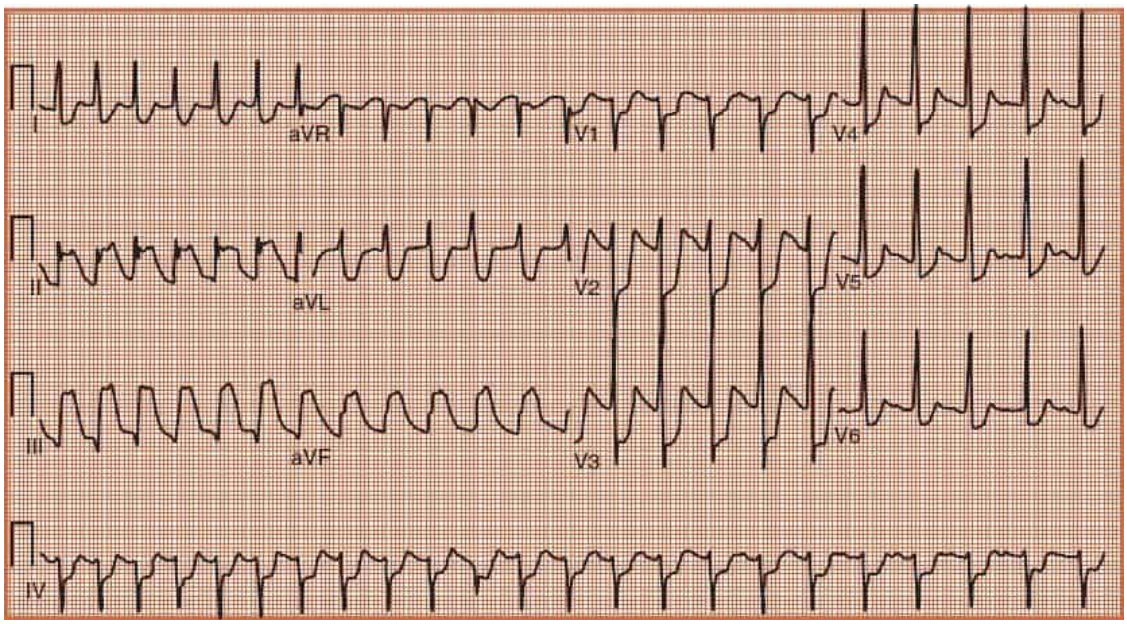


**FIGURA 64.2 O traçado eletrocardiográfico mostra um infarto agudo do miocárdio de parede inferoposterior.**

| Tabela 64.2 | Condições que podem mimetizar infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. |
|---|---|
| Repolarização precoce com dor torácica não coronariana | |
| Miocardite | |

Pericardite

Síndrome de *takotsubo* (miocardiopatia de estresse)

Hiperpotassemia

### *Infarto de ventrículo direito*

A oclusão proximal da artéria coronária direita antes da ramificação marginal aguda pode causar infarto de VD, bem como IAM de parede inferior em cerca de 30% dos casos. Como o prognóstico e o tratamento do IAM de parede inferior são diferentes quando existe infarto de VD, é importante fazer esse diagnóstico. O diagnóstico é auxiliado pela obtenção das derivações precordiais direitas do ECG, que são rotineiramente indicadas para IAM de parede inferior (Capítulo 48). O supradesnivelamento agudo do segmento ST de pelo menos 1 mm (0,1 mV) em uma ou mais derivações $V_4R$ a $V_6R$ é sensível e específico (> 90%) para identificar lesão aguda de VD e as ondas Q ou QS identificam efetivamente o infarto de VD.

### *Diagnóstico quando existe bloqueio de ramo*

BRE frequentemente dificulta a análise do segmento ST em pacientes com suspeita de IAM. O achado de um novo (ou supostamente novo) BRE combinado com achados clínicos (e laboratoriais) sugestivos de IAM está associado a alta taxa de mortalidade; os pacientes com BRE de início recente se beneficiam substancialmente da terapia de reperfusão e devem ser submetidos a rastreamento e tratamento da mesma forma que os pacientes com IAM CSST. Alguns padrões de ECG, embora relativamente insensíveis, sugerem IAM se houver BRE: ondas Q em duas das seguintes derivações I, aVL, $V_5$ e $V_6$; regressão da onda R de $V_1$ a $V_4$; supradesnivelamento do segmento ST de 1 mm ou mais nas derivações com complexo QRS positivo; infradesnivelamento do segmento ST de 1 mm ou mais nas derivações $V_1$, $V_2$ ou $V_3$ e supradesnivelamento do segmento ST de 5 mm ou mais associado a complexo QRS negativo. Bloqueio de ramo direito (BRD) geralmente não mascara as alterações típicas de ST-T ou da onda Q, exceto em casos raros de IAM posterior verdadeiro isolado, que são caracterizados por ondas R precordiais altas à direita e infradesnivelamento do segmento ST.

## Diagnóstico diferencial

Embora o IAM CSST seja frequentemente um diagnóstico fácil de fazer com base na apresentação e nos resultados dos exames laboratoriais (ver mais adiante), outras considerações incluem a pericardite aguda (Capítulo 68), miocardite aguda (Capítulo 54), miocardiopatia induzida por estresse (síndrome de *takotsubo*) (Capítulo 54), hiperpotassemia e repolarização precoce (Tabela 64.2). Todos, exceto a repolarização precoce, podem ser associados a biomarcadores anormais, mas nenhum está associado a oclusão coronariana. A cineangiocoronariografia precoce é recomendada quando a causa do supradesnivelamento do segmento ST não é clara (Tabela 64.1).

## Biomarcadores séricos cardíacos de necrose

A troponina-I (cTnI) e a troponina-T (cTnT) derivadas do coração são proteínas específicas dos sarcômeros. A determinação seriada das troponinas cardíacas agora se tornou a abordagem de biomarcador preferida para diferenciar IAM de angina instável e síndromes coronarianas não agudas. No contexto clínico apropriado, o IAM é indicado por um padrão de elevação e/ou queda dos níveis de troponina, com um ou mais valores acima do limite superior de referência do percentil 99. Essa tendência crescente tornou-se cada vez mais importante à medida que ensaios mais sensíveis foram surgindo. As troponinas tornam-se detectáveis por ensaios tradicionais 1 a 4 horas após o início do IAM. Com os ensaios de maior sensibilidade, o aumento da sensibilidade diagnóstica oferece a possibilidade de descartar efetivamente a possibilidade de IAM em 1 a 2 horas.[7] De fato, vias de investigação agora foram propostas que podem excluir IAM após uma única amostra.[8] No entanto, essa testagem tem especificidade clínica reduzida para IAM porque os ensaios de alta sensibilidade conseguem detectar a troponina na maioria dos indivíduos normais e níveis aumentados são observados em várias condições que não o IAM, incluindo miocardite (Capítulo 54) e outras causas de lesão cardíaca, como insuficiência cardíaca, renal e respiratória (Capítulo 96); acidente vascular encefálico (AVE) (Capítulo 379) e hemorragia intracraniana

(Capítulo 380); choque séptico (Capítulo 100) e cardiopatias estruturais crônicas (Capítulo 62) (Tabela 64.3). Como resultado, o médico sempre precisa levar em conta o contexto clínico, bem como o achado de elevação e queda temporais dos níveis de troponina.

| Tabela 64.3 | Causas de níveis elevados de troponina diferentes de infarto do miocárdio. |
|---|---|
| **OUTRAS CAUSAS CARDÍACAS** | |
| Lesão miocárdica: contusão cardíaca, cirurgia, ablação, choques | |
| Inflamação miocárdica: miocardite, pericardite | |
| Insuficiência cardíaca | |
| Miocardiopatia: infiltrativa, induzida por estresse, hipertensiva, hipertrófica | |
| Dissecção aórtica | |
| Estenose aórtica grave | |
| Taquicardias | |
| **CAUSAS PULMONARES** | |
| Embolia pulmonar | |
| Hipertensão pulmonar | |
| Insuficiência respiratória | |
| **CAUSAS NEUROLÓGICAS** | |
| Acidente vascular encefálico | |
| Hemorragia intracraniana | |
| **OUTRAS** | |
| Choque: séptico, hipovolêmico, cardiogênico | |
| Insuficiência renal | |

Modificada de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.

A sensibilidade e a especificidade das TnI e TnT cardioespecíficas tornam-nas o "padrão-ouro" para detecção de necrose miocárdica. No entanto, a decisão de prosseguir com a reperfusão urgente (angioplastia primária ou fibrinólise) no IAM CSST deve ser baseada na anamnese do paciente e no ECG inicial e não deve ser adiada pelo teste de troponina (Capítulo 45).

Clinicamente, cTnI e cTnT têm utilidade aproximadamente equivalente, exceto que a insuficiência renal (Capítulo 122) tem maior probabilidade de estar associada a elevações falso-positivas de cTnT do que de cTnI. As troponinas têm sensibilidade máxima em 8 a 12 horas, pico em 10 a 24 horas e persistem por 5 a 14 dias. No entanto, essa persistência torna mais desafiador o diagnóstico de um IAM recorrente precoce, para o qual marcadores eliminados mais rapidamente (*i. e.*, a isoenzima MB da creatinoquinase [CK-MB]) podem ser seletivamente complementares. No entanto, a medição concomitante dos níveis de CK-MB ou mioglobina é redundante e não é recomendada.

## Outros exames laboratoriais

Na admissão, a avaliação de rotina de hemograma completo e contagem de plaquetas, estudos padrão de bioquímica sanguínea, um painel lipídico e coagulograma (tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina) são úteis. Os resultados auxiliam na avaliação de comorbidades e prognóstico, além de orientar a terapia. Os testes hematológicos fornecem uma linha de base útil antes do início da terapia com agente

antiplaquetário, anticoagulante e fibrinolítico ou cineangiocoronariografia ou angioplastia. A lesão miocárdica precipita leucocitose polimorfonuclear, geralmente resultando em elevação da contagem de leucócitos para até 12.000 a 15.000/μℓ, que aparece em algumas horas e tem picos em 2 a 4 dias. O painel metabólico é útil na avaliação de eletrólitos, glicose e função renal. Os níveis de lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) também podem estar elevados, particularmente no contexto de grandes infartos, mas não devem ser solicitados para fins diagnósticos.

Na admissão hospitalar ou na manhã seguinte, um painel lipídico em jejum é recomendado como linha de base para a terapia hipolipemiante (estatina) (Capítulo 195). A menos que haja suspeita de retenção de dióxido de carbono, a oximetria digital é adequada para diagnosticar hipoxemia e titular a oxigenoterapia. O nível de proteína C reativa aumenta com IAM, mas seu valor prognóstico nos quadros agudos não foi estabelecido. O peptídio natriurético do tipo B, que aumenta com o estresse da parede ventricular e a sobrecarga hídrica circulatória relativa, pode fornecer informações prognósticas adicionais úteis no contexto do IAM.

## Exames de imagem

O rastreamento rápido de pacientes com IAM CSST para terapia de reperfusão, na maioria das vezes para cineangiocoronariografia com intenção de realizar ICP, não deve ser retardado por estudos de imagem de rotina. Uma radiografia de tórax é o único exame de imagem rotineiramente considerado no departamento de emergência para IAM CSST e sua utilidade é limitada a pacientes selecionados com a preocupação de encontrar resultados que possam impactar o manejo inicial. Embora a radiografia de tórax seja frequentemente normal, os achados de congestão venosa pulmonar, cardiomegalia ou alargamento do mediastino contribuem de maneira importante para o diagnóstico e as decisões de tratamento. Por exemplo, o relato de dor intensa e "dilacerante" no tórax e no dorso em associação com alargamento do mediastino deve levantar a questão de um aneurisma dissecante da aorta (Capítulo 69). Nesses casos, a terapia fibrinolítica tem de ser suspensa até um diagnóstico por imagem mais definitivo da aorta e a abordagem à angiografia ser modificada. Outros exames de imagem não invasivos (p. ex., ecocardiografia [Capítulo 49], cintilografia cardíaca [Capítulo 50] e outros) podem ser realizados durante a hospitalização para investigar distúrbios clínicos específicos, incluindo complicações suspeitas de IAM ou para estratificação de risco pré-alta. A cineangiocoronariografia (Capítulo 51) é realizada em caráter de urgência como parte de uma estratégia intervencionista para IAM CSST, ou mais tarde, para estratificação de risco em pacientes de alto risco que inicialmente recebem tratamento clínico.

### *Ecocardiografia*

A ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler colorido é o exame não invasivo mais geralmente útil obtido durante a evolução hospitalar (Capítulo 49). A ecocardiografia avalia com eficiência a função cardíaca, global e regional, e possibilita investigação de complicações suspeitas do IAM. A sensibilidade e a especificidade da ecocardiografia para avaliação da movimentação regional da parede são altas (> 90%), embora a idade da anormalidade (novo *versus* antigo) seja obrigatoriamente determinada por avaliação clínica ou por ECG. A ecocardiografia é útil para determinar a causa da insuficiência circulatória com hipotensão (hipovolemia relativa, insuficiência do VE, insuficiência do VD ou complicação mecânica de IAM). A ecocardiografia também pode auxiliar na diferenciação da pericardite e perimiocardite do IAM. A ecocardiografia com Doppler é indicada para avaliar sopro cardíaco de aparecimento recente e outras complicações mecânicas suspeitas de IAM (p. ex., disfunção ou ruptura do músculo papilar, defeito do septo ventricular agudo e ruptura da parede livre do VE com tamponamento ou pseudoaneurisma). Mais tarde, no curso do IAM, a ecocardiografia pode ser usada para avaliar o grau de recuperação do miocárdio atordoado (*stunned*) após terapia de reperfusão, o grau de disfunção cardíaca residual e as indicações para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e outras terapias para insuficiência cardíaca e a existência de aneurisma de VE e trombo mural (exigindo anticoagulantes orais).

### *Cintilografia, ressonância magnética e outros estudos de imagem*

As cintilografias são, em geral, exames demorados e são incômodas para o uso de rotina no contexto agudo de IAM definido ou provável. Mais comumente, são usadas na estratificação de risco antes ou após a alta hospitalar para aprimorar os resultados do teste de esforço farmacológico ou por exercício (Capítulo 50). As cintilografias com tálio ($^{201}$Tl) ou tecnécio sestamibi ($^{99m}$Tc) ou PET com rubídio ($^{82}$Rb) conseguem avaliar a perfusão e a

viabilidade miocárdicas, bem como o tamanho do infarto. A RM cardíaca (Capítulo 50) com contraste tardio com gadolínio também consegue avaliar as dimensões do infarto, bem como a função miocárdica durante a fase de convalescença. Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) também podem ser úteis para avaliar pacientes com suspeita de aneurisma dissecante da aorta (Capítulo 69). Quando uma causa não aterosclerótica de necrose miocárdica for suspeitada (p. ex., perimiocardite simulando IAM), a TC coronariana contemporânea utilizando múltiplos cortes fatias (p. ex., 64 a 256) consegue avaliar DAC qualitativa e semiquantitativamente, bem como distinguir outras causas de síndromes de dor torácica (Capítulos 45 e 50).

## TRATAMENTO

### Fase pré-hospitalar

A parada cardíaca pré-hospitalar (Capítulo 57) e a necrose extensa são causas importantes de morbidade e mortalidade associadas ao IAM. A primeira hora após o início dos sintomas representa a melhor oportunidade de resgate do miocárdio com terapia de reperfusão. Assim, as metas primárias do atendimento pré-hospitalar são reconhecer os sintomas imediatamente e procurar atendimento médico, implantar atendimento cardíaco de emergência e transportar o paciente rapidamente para uma unidade de saúde com capacidade de atendimento coronariano avançado, incluindo terapia de reperfusão (ICP primária ou fibrinólise).[9] As diretrizes definem um intervalo de 90 minutos ou menos entre a chegada do paciente à unidade de saúde e a instituição do tratamento. Para pacientes que inicialmente chegam ou são transportados para um hospital sem capacidade para ICP, a meta é de 120 minutos ou menos. O maior lapso de tempo para a terapia de reperfusão é a demora do paciente em pedir ajuda. Os esforços de educação pública para reduzir esse atraso produziram resultados mistos e abordagens inovadoras são necessárias.

Equipes especializadas de atendimento de emergência realizam ECG pré-hospitalares, comunicam diagnósticos preliminares e transportam pacientes preferencialmente para um hospital com capacidade para ICP, onde uma equipe treinada em IAM CSST já está aguardando. Esta abordagem resulta em ICP primária mais rápida (economia média de cerca de 15 minutos) e desfechos clínicos superiores. O rastreamento direto no laboratório de cateterismo, em vez do departamento de emergência, também diminui o tempo de reperfusão. No entanto, até um terço das ativações iniciais da equipe de IAM CSST é falso-positivo.

Ácido acetilsalicílico (162 a 325 mg, mastigado) e nitroglicerina (0,4 mg SL a cada 5 minutos em até três doses) são administradas no primeiro contato médico, quando apropriado. A administração extra-hospitalar de terapia fibrinolítica por equipes de atendimento com médicos é viável quando o tempo de trânsito esperado é longo (*i. e.*, > 120 minutos), mas essa prática é rara nos EUA. A terapia antiplaquetária pré-hospitalar de pacientes com IAM CSST com ticagrelor não melhora a reperfusão coronariana pré-ICP.

### Fases hospitalares

#### Departamento de emergência

As metas do atendimento do departamento de emergência são identificar pacientes com isquemia aguda do miocárdio rapidamente, estratificá-los em IAM CSST e outras SCA (Figura 64.3), para iniciar uma estratégia de reperfusão e outros cuidados médicos apropriados, para avaliar o risco (e-Figura 64.1) e para fazer o rastreamento deles rapidamente para tratamento hospitalar (pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA) ou tratamento ambulatorial (pacientes sem suspeita de isquemia) (Figura 63.2).

**Calculadora de risco de morte até 6 meses após a alta hospitalar por SCA**

Anotar a pontuação para cada variável na porção inferior esquerda e somar os pontos para calcular a pontuação total de risco. Encontre a pontuação total no eixo x do nomograma impresso. A probabilidade correspondente no eixo y é a probabilidade estimada de morte por todas as causas em até 6 meses após a alta hospitalar.

**Anamnese**

| ① Idade em anos | Pontos |
|---|---|
| ≤29 | 0 |
| 30–39 | 0 |
| 40–49 | 18 |
| 50–59 | 36 |
| 60–69 | 55 |
| 70–79 | 73 |
| 80–89 | 91 |
| ≥90 | 100 |

② História pregressa de ICC

③ História pregressa de IAM

**Achados na apresentação hospitalar inicial**

| ④ Frequência cardíaca em repouso, bpm | Pontos |
|---|---|
| ≤49,9 | 0 |
| 50–69,9 | 3 |
| 70–89,9 | 9 |
| 90–109,9 | 14 |
| 110–149,9 | 23 |
| 150–199,9 | 35 |
| ≥200 | 43 |

| ⑤ PAS, mmHg | |
|---|---|
| ≤79,9 | 24 |
| 80–99,9 | 22 |
| 100–119,9 | 18 |
| 120–139,9 | 14 |
| 140–159,9 | 10 |
| 160–199,9 | 4 |
| ≥200 | 0 |

⑥ Infradesnivelamento do segmento ST ____11

**Achados durante a hospitalização**

| ⑦ Creatinina sérica inicial, mg/dℓ | Pontos |
|---|---|
| 0–0,39 | 1 |
| 0,4–0,79 | 3 |
| 0,8–1,19 | 5 |
| 1,2–1,59 | 7 |
| 1,6–1,99 | 9 |
| 2–3,99 | 15 |
| ≥4 | 20 |

⑧ Enzimas cardíacas elevadas ____15

⑨ Sem ICP intra-hospitalar ____14

| | Pontos |
|---|---|
| ① | |
| ② | |
| ③ | |
| ④ | |
| ⑤ | |
| ⑥ | |
| ⑦ | |
| ⑧ | |
| ⑨ | |

**Pontuação de risco total** _____ **(Soma dos pontos)**

**Risco de morte** _____ **(do gráfico)**

**E-FIGURA 64.1 Calculadora de pontuação de risco do Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) para morte por todas as causas, desde a alta após a síndrome coronariana aguda até 6 meses após a alta.** SCA = síndrome coronariana aguda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IAM = infarto agudo do miocárdio; bpm = batimentos por minuto; PAS = pressão arterial sistólica; ICP = intervenção coronariana percutânea. (Reimpressa com permissão de Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-2733.)

A avaliação de pacientes com dor torácica e outras SCA suspeitas começa com um ECG de 12 derivações (com meta de 10 minutos após a chegada ao hospital) e continua com anamnese focada e exame físico direcionado. O monitoramento contínuo de ECG é iniciado, um acesso intravenoso (IV) é estabelecido e os exames de sangue de admissão são coletados (incluindo biomarcadores cardíacos, ou seja, cTnI ou cTnT). O mais rápido possível, o paciente é estratificado em IAM CSST agudo SCA provável ou definitiva sem supradesnivelamento do segmento ST, possível SCA sem supradesnivelamento do segmento ST ou categorias de dor torácica não cardíaca.

## Medidas terapêuticas emergenciais e cuidados hospitalares precoces

### *Terapia de reperfusão*

A reperfusão coronariana é realizada por ICP primária (angioplastia e colocação de *stent*) ou por terapia fibrinolítica IV.[10]

**ICP primária:** ICP imediata (com meta de < 90 minutos a partir do primeiro contato com um médico) é a abordagem preferida em hospitais com capacidade para ICP para pacientes com IAM CSST nas primeiras 12 horas após o aparecimento dos sintomas e é razoável para ECG e evidências clínicas de isquemia contínua em 12 a 24 horas após o início dos sintomas (Tabela 64.4). Também é indicada para pacientes com choque cardiogênico (Capítulo 99) ou insuficiência cardíaca aguda grave, independentemente do tempo transcorrido. As vantagens da ICP primária em relação à fibrinólise incluem taxas mais baixas de mortalidade precoce, reinfarto e hemorragia intracraniana, com os efeitos benéficos persistindo durante pelo menos 16 anos.[A1b]

As diretrizes atuais de IAM CSST apoiam o implante de *stents* farmacológicos ou não farmacológicos,[11] mas os *stents* farmacológicos de geração avançada fornecem os melhores desfechos.[A1] A trombectomia por aspiração não oferece benefício incremental e não é indicada.

Ensaios randomizados apoiam que a ICP emergente aborda não apenas a artéria relacionada ao infarto, mas também estenoses significativas em artérias "não culpadas",[A2,A3] ou no momento do procedimento inicial ou no próximo mês ou assim por diante,[A3b-A3e] exceto pacientes internados que estão em choque cardiogênico.[A4] Essa abordagem reduz a necessidade de revascularização de repetição e diminui a taxa subsequente de IAM recorrente não fatal, especialmente se a importância hemodinâmica dessas estenoses adicionais for documentada pela avaliação da reserva de fluxo fracionada.[A5] No entanto, o impacto desta estratégia mais agressiva na taxa de mortalidade geral subsequente é incerto.[A6]

O local de acesso preferencial para ICP de emergência é a artéria radial,[A7] porque resulta em menor taxa de mortalidade, bem como menos sangramento em comparação com o acesso pela artéria femoral.

**Terapia fibrinolítica:** com a crescente disponibilidade de instalações com capacidade para ICP, o uso de terapia fibrinolítica (Tabela 64.5) diminuiu. Quando a ICP terá um retardo de mais de 120 minutos, entretanto, a terapia fibrinolítica é indicada em até 12 horas após o início dos sintomas, desde que não haja contraindicações. Ela deve começar imediatamente no pronto-socorro (ou ambulância, se disponível) com meta de intervalo de tempo do atendimento até o procedimento de menos de 30 minutos. Quando a ICP não está disponível, a fibrinólise também é razoável quando há evidências clínicas e eletrocardiográficas de lesão isquêmica nas primeiras 12 a 24 horas após o início dos sintomas em pacientes que são hemodinamicamente instáveis ou têm uma grande área de miocárdio em risco (Figura 64.3).

Quando a fibrinólise é usada, um esquema acelerado de um ativador de plasminogênio tecidual (mais heparina IV) é preferível à estreptoquinase porque a taxa de perviedade da artéria relacionada ao infarto em 90 minutos é maior e a taxa de mortalidade é menor. Variantes de ação mais longa do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), dadas injeções em *bolus* IV único (tenecteplase) ou *bolus* IV duplo (reteplase), agora são mais comumente usadas do que t-PA (alteplase) na prática clínica porque são mais convenientes para administrar, mas eles não melhoram ainda mais a sobrevida.[A8]

A razão risco-benefício deve ser avaliada em cada paciente quando a fibrinólise é considerada e os esquemas específicos são selecionados (Tabela 64.6). O principal risco da terapia fibrinolítica é o sangramento. A hemorragia intracraniana é a complicação mais séria e frequentemente fatal; sua taxa de incidência é de 0,5 a 1% com os esquemas aprovados atualmente. Idade avançada (> 70 a 75 anos), sexo feminino, hipertensão arterial sistêmica e doses relativas mais altas de ativadores do plasminogênio e heparina aumentam o risco de hemorragia intracraniana.

Em caso de fracasso da fibrinólise, a transferência urgente para um hospital com capacidade de ICP para realização de uma ICP de resgate é mais efetiva do que a fibrinólise repetida. Mesmo para pacientes com reperfusão bem-sucedida, a transferência rápida para uma unidade de saúde com capacidade para realização de ICP, onde a angiografia e a ICP são realizadas o mais cedo possível

dentro da janela de 3 a 24 horas após a fibrinólise, pode reduzir o risco de isquemia recorrente, reinfarto, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou morte em cerca de 35%.

### *Terapias auxiliares e outras*

#### Manejo clínico geral

Além do início imediato da reperfusão e outra terapia antitrombótica, o manejo inicial inclui repouso no leito (*i. e.*, por 12 horas ou até que a isquemia tenha sido aliviada e os parâmetros hemodinâmicos tenham estabilizado) com monitoramento de ECG. A suplementação de oxigênio de rotina não beneficia pacientes normoxêmicos.[A9,A10] O oxigênio deve ser usado em doses apenas suficientes para evitar hipoxemia (p. ex., inicialmente de 2 a 4 ℓ/minuto por cânula nasal; a oximetria do dedo pode ser usada para monitorar o efeito) em pacientes com hipoxemia (saturação de oxigênio < 90%), distúrbio respiratório ou outras características de alto risco para hipoxemia. O início ou a manutenção da terapia com estatina de alta intensidade (p. ex., atorvastatina 80 mg/dia ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia), começando na admissão, é apoiado por ensaios clínicos.

Pacientes com desconforto ou dor isquêmica torácica devem receber nitroglicerina sublingual (0,4 mg a cada 5 minutos em até três doses). Posteriormente, a nitroglicerina IV, titulada para o alívio dos sintomas e efeitos na PA, pode ser considerada para tratar o desconforto contínuo, hipertensão arterial sistêmica não controlada ou insuficiência cardíaca. A bradicardia é uma contraindicação relativa aos nitratos, particularmente no contexto de IAM de parede inferior com supradesnivelamento do segmento ST, no qual pode diminuir ainda mais a frequência cardíaca. A dor isquêmica persistente pode ser tratada com doses IV tituladas de morfina (*i. e.*, 1 a 4 mg, repetida em 5 a 30 minutos conforme necessário para aliviar a dor).

A terapia com betabloqueador IV de rotina não beneficia os pacientes com IAM CSST tratados com ICP primária.[A11] No entanto, estudos mais antigos e recomendações de diretrizes apoiam a iniciação hospitalar de betabloqueadores orais titulados (p. ex., tartarato de metoprolol, 12,5 mg VO a cada 6 horas, aumentado para 25 a 50 mg a cada 6 horas conforme tolerado) em pacientes elegíveis, começando nas primeiras 24 horas. A terapia IV (p. ex., tartarato de metoprolol, 5 mg a cada 2 a 5 minutos, até 3 doses, em seguida, a transição para a terapia oral, por exemplo, 25 a 50 mg a cada 8 horas) pode ser usada para hipertensão arterial sistêmica não aliviada. Os betabloqueadores devem ser evitados em pacientes com insuficiência cardíaca ativa ou choque cardiogênico. No entanto, o bloqueio β, preferencialmente com carvedilol, deve ser considerado para pacientes com fração de ejeção do VE < 40% após a resolução da insuficiência cardíaca.

Se não houver contraindicações (p. ex., hipotensão), IECA (p. ex., inicialmente captopril 6,25 mg a cada 8 horas ou lisinopril 2,5 mg, 2 vezes/dia, titulado para cima conforme tolerado) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (p. ex., losartana 12,5 a 25 mg, 1 ou 2 vezes/dia, titulado para cima conforme tolerado) deve ser iniciado nas primeiras 24 horas em pacientes com IAM de parede anterior, disfunção VE ou insuficiência cardíaca. Subsequentemente (p. ex., em 3 a 14 dias), pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 40% e insuficiência cardíaca sintomática ou diabetes melito tornam-se candidatos à adição de um antagonista da aldosterona (*i. e.*, eplerenona; inicialmente, 25 mg, 1 vez/dia) ou espironolactona (12,5 a 25 mg, 2 vezes/dia).

A faixa ideal de PA sistólica durante o IAM é geralmente de 100 a 140 mmHg. A hipertensão excessiva geralmente responde a nitroglicerina titulada, betabloqueadores e morfina. A hipotensão relativa pode exigir descontinuação desses medicamentos, reposição volêmica e/ou outras medidas adequadas ao subconjunto hemodinâmico (Tabela 64.7). Atropina (0,5 a 1,5 mg IV) deve estar disponível para tratar bradicardia sintomática e hipotensão relacionada à hipervagotonia.

#### Terapia antiplaquetária

Dado o papel crítico da trombose coronariana na precipitação do IAM, a terapia antitrombótica, complementar à ICP primária ou fibrinólise, é fundamental nos casos de IAM CSST (Figura 64.4 e Tabela 64.7).

Ácido acetilsalicílico (162 a 325 mg, sem revestimento entérico) deve ser administrado na apresentação a todos os pacientes, a menos que seja contraindicado (Figura 64.4). Uma dose diária

de manutenção de AAS de 81 a 325 mg é então administrada e continuada indefinidamente. Uma dose de manutenção de 81 mg de AAS é necessária com ticagrelor e preferível com prasugrel. No entanto, uma dose inicial mais elevada (325 mg/dia durante 30 dias) de AAS pode ser preferível com clopidogrel.

Além do AAS, uma dose de ataque de um *inibidor do receptor de difosfato de adenosina ($P2Y_{12}$)* (*i. e.*, clopidogrel 600 mg, prasugrel 60 mg ou ticagrelor 180 mg) deve ser administrada o mais cedo possível ou no momento da ICP primária para pacientes com IAM CSST para os quais uma abordagem invasiva esteja planejada, seguida por uma dose de manutenção diária por pelo menos 1 ano. O *prasugrel* e o *ticagrelor* mais potentes são preferidos ao *clopidogrel* para pacientes com IAM CSST submetidos a ICP primária quando o risco de sangramento for aceitável, com dados sugerindo que o prasugrel é mais efetivo e igualmente seguro.[A11b] Em comparação, o clopidogrel é preferido para pacientes com história pregressa de AVE ou AIT e também é recomendado durante pelo menos 14 dias e até 1 ano após a terapia com fibrinolítico. *Cangrelor*, um inibidor IV do receptor de $P2Y_{12}$ de curta duração (administrado como um *bolus* IV de 30 µg/kg seguido imediatamente por uma infusão de 4 µg/kg/min durante pelo menos 2 horas ou até o final do procedimento), tem início e fim da ação muito rápidos (meia-vida de 3 a 6 minutos) e é melhor do que o clopidogrel para prevenir eventos isquêmicos, mas à custa de aumento do sangramento.[A12] É considerado para pacientes que não foram pré-tratados com um inibidor de receptor P2Y12 oral por ocasião da ICP e para pacientes que não conseguem absorver agentes orais.

Os *inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa* (Tabela 64.7) podem fornecer um início rápido da atividade antiplaquetária no ambiente de laboratório de pré-cateterização ou para prevenção e tratamento de complicações trombóticas periprocedimento. Caso contrário, seu uso agora é limitado.

**Terapia anticoagulante**

A inibição da geração de trombina é crucial para o manejo de trombos coronarianos oclusivos nos casos de IAM CSST. O início de um inibidor de trombina parenteral (anticoagulante) é recomendado no momento da apresentação para todos os pacientes com IAM CSST (Figura 64.4). A *heparina não fracionada* IV e a *bivalirudina* são alternativas comparativamente efetivas para o *endpoint* composto de morte, IAM recorrente e sangramento importante no suporte de ICP e terapia antiplaquetária intensiva.[A13] Durante a IC P, é recomendada anticoagulação parenteral adicional para pacientes medicados com anticoagulantes orais de ação direta (Capítulo 76) independentemente do horário da última dose e para pacientes em uso de varfarina se a RNI for inferior a 2,5. Se for usada enoxaparina antes da angiografia, ela deve ser mantida em caso de ICP; não é preconizada troca para heparina não fracionada. Os anticoagulantes geralmente são interrompidos após uma ICP não complicada. As opções recomendadas para apoiar a terapia fibrinolítica incluem *heparina não fracionada, enoxaparina e fondaparinux* (Tabela 64.7).

**Terapia combinada de anticoagulante oral e agentes antiplaquetários**

As diretrizes atuais recomendam a terapia antiplaquetária dupla combinada com um anticoagulante oral para pacientes pós-IAM que correm risco elevado de fibrilação atrial (Capítulo 58), prótese valvar cardíaca mecânica, (Capítulo 66) tromboembolismo venoso (Capítulo 74) ou estados hipercoaguláveis (Capítulo 73), mas que a duração da terapia tripla seja tão curta quanto possível (geralmente 1 semana até 1 mês). Varfarina (RNI desejado de 2,0 a 2,5) é indicada para pacientes com prótese valvar cardíaca mecânica ou trombo em VE, tipicamente combinada com clopidogrel.[A14] Para pacientes com fibrilação atrial11b ou história pregressa de TEV , dá-se preferência a um anticoagulante oral de ação direta: as opções incluem rivaroxabana em dose baixa (15 mg/dia) mais um inibidor do receptor de P2Y12 (principalmente clopidogrel apixabana (2,5 ou 5 mg 2 vezes/dia, dependendo da função renal) + um inibidor de P2Y12 (primariamente clopidogrel),[A14b] ou rivaroxabana em dose muito baixa (2,5 mg, 2 vezes/dia) mais terapia antiplaquetária dupla; com AAS + um inibidor de P2Y12.[A15]

**Terapia intensiva coronariana**

A terapia de reperfusão imediata reduziu substancialmente a prevalência de arritmias ventriculares relacionadas ao IAM. Após a ICP primária bem-sucedida precoce, os pacientes com pequenos infartos que estão hemodinâmica e eletricamente estáveis podem ser transferidos para uma unidade monitorada em 24 horas.

No tratamento contemporâneo de pacientes com IAM CSST, a indicação primária da admissão na unidade coronariana (Tabela 64.8) é tratar pacientes com ou em risco de complicações de IAM. As metas da unidade coronariana incluem monitoramento contínuo de ECG e terapia para arritmias graves (p. ex., rápida desfibrilação da fibrilação ventricular [FV]; Capítulo 59), monitoramento do sucesso da ICP primária, monitoramento ou continuação da terapia com agente fibrinolítico, início ou continuação de outras terapias médicas agudas (conforme discutido anteriormente), avaliação hemodinâmica e monitoramento apropriados e diagnóstico e tratamento de complicações mecânicas e fisiológicas do IAM.

As medidas de cuidado geral na unidade coronariana incluem atenção a atividade, dieta e atividade intestinal, orientação, segurança e sedação. O repouso no leito é incentivado nas primeiras 12 horas. Se não houver complicações, atividades como sentar-se no leito com as pernas para fora da cama, caminhadas da cama até a cadeira e de autocuidado podem começar em 24 horas (ou antes) após a terapia de reperfusão bem-sucedida. Quando a estabilização ocorrer, geralmente em 1 a 3 dias, os pacientes poderão ser transferidos para uma unidade de menor complexidade onde se promoverá a ambulação progressiva. O risco de vômito e aspiração ou a antecipação de cineangiocoronariografia ou outros procedimentos geralmente exige dieta zero ou dieta líquida sem resíduos nas primeiras 4 a 12 horas. Depois disso, recomenda-se uma dieta saudável para o coração em pequenas porções. Para os pacientes com alto risco de sangramento de úlceras de estresse gástrico é recomendado um inibidor da bomba de prótons ou um antagonista do receptor $H_2$. Muitos pacientes se beneficiam de um analgésico (p. ex., sulfato de morfina, em incrementos de 1 a 4 mg) para aliviar dor contínua e um ansiolítico ou sedativo durante a fase aguda. Um benzodiazepínico é frequentemente selecionado, mas o uso rotineiro de ansiolíticos não é necessário nem recomendado. Sedativos não devem substituir a orientação e a tranquilização dos cuidadores preocupados para aliviar o estresse emocional e melhorar o comportamento. Constipação intestinal geralmente ocorre com repouso na cama e narcóticos; emolientes fecais e uma cadeira sanitária ao lado da cama são recomendados.

O ECG deve ser monitorado continuamente durante a internação para detectar arritmias graves e orientar a terapia. Medidas para limitar o infarto (*i. e.*, reperfusão coronariana) e para otimizar a hemodinâmica também estabilizam o coração eletricamente. A profilaxia antiarrítmica de rotina (p. ex., com lidocaína ou amiodarona) não é indicada, mas arritmias específicas exigem tratamento (ver adiante).

A avaliação hemodinâmica é útil para avaliar o prognóstico e orientar a terapia (Tabela 64.9). A avaliação clínica e não invasiva dos sinais vitais é adequada para pacientes normotensos sem congestão pulmonar. Pacientes com congestão venosa pulmonar correm alto risco e devem ser monitorados cuidadosamente em termos de equilíbrio hídrico, oxigenação e débito urinário (Capítulo 53). O monitoramento hemodinâmico invasivo é apropriado apenas quando a causa da insuficiência circulatória for incerta ou quando a titulação de terapias IV depender de medições hemodinâmicas (p. ex., pressão capilar pulmonar e débito cardíaco). Cateteres arteriais são apropriados e úteis em pacientes clinicamente instáveis e hipotensos que não respondam à infusão de líquido para repor ou expandir o volume intravascular (ver discussão posterior sobre complicações).

**Fase hospitalar posterior**

A transferência da unidade coronariana para uma unidade de menor complexidade geralmente ocorre em 1 a 3 dias, quando o ritmo cardíaco e a hemodinâmica estão estáveis. A duração dessa fase tardia do atendimento hospitalar é geralmente de 1 a 3 dias adicionais em casos não complicados. Os níveis de atividade devem ser aumentados progressivamente sob monitoramento contínuo de ECG. A terapia clínica deve progredir de agentes parenterais e de ação curta para medicamentos orais apropriados e convenientes para uso ambulatorial a longo prazo.

A estratificação de risco e as avaliações funcionais são fundamentais para avaliar o prognóstico e orientar a terapia no momento da alta, que pode ser de 2 a 3 dias em pacientes não complicados e reperfundidos com sucesso. A avaliação funcional também pode ser estendida ao período inicial após a alta hospitalar. Deve ser fornecida educação sobre dieta, atividade, fumo e outros fatores de risco (p. ex., lipídios, hipertensão e diabetes – ver adiante).

## Manejo de complicações

As complicações do IAM diminuíram com a reperfusão precoce e a terapia médica moderna, mas continuam sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade.[12]

### Dor torácica recorrente

A dor torácica recorrente pode ser causada por isquemia pós-infarto das zonas limítrofes do território infartado, fechamento agudo da artéria relacionada ao infarto tratada, lesões coronarianas não relacionadas ao infarto, complicações mecânicas (ver adiante) e pericardite. A caracterização da dor, o exame físico, o ECG, a ecocardiografia e as determinações dos marcadores cardíacos auxiliam no diagnóstico diferencial. O tratamento deve ser específico para a causa.

Angina pós-infarto que se desenvolve espontaneamente durante a hospitalização para IAM, apesar da terapia médica, pode indicar extensão do infarto ou reinfarto e geralmente merece angiografia coronariana. A expansão do infarto implica deslizamento circunferencial com afinamento do miocárdio infartado. A expansão do infarto pode estar associada à dor torácica, mas sem elevação recorrente dos marcadores cardíacos. O remodelamento expansivo pode levar a um aneurisma do VE. O risco de remodelamento é reduzido pela terapia de reperfusão precoce e administração de inibidores da ECA. Betabloqueadores e nitroglicerina são terapias médicas recomendadas.

Dor com elevação recorrente do segmento ST ou elevação recorrente de marcadores cardíacos pode ser devido ao fechamento agudo (p. ex., trombose de *stent*) da artéria relacionada ao infarto tratada. Uma abordagem invasiva é recomendada e preferida para aliviar o desconforto que ocorre horas a dias após um IAM e que está associado a sinais objetivos de novo infarto. Outras estratégias potenciais de tratamento incluem a readministração de terapia trombolítica ou um inibidor da GP IIb/III, junto com nitroglicerina, bloqueio beta e heparina. A estreptoquinase, que induz anticorpos neutralizantes, geralmente não deve ser readministrada após os primeiros dias de uma administração inicial. O teste de esforço com perfusão de radionuclídeos pode ser útil em pacientes com desconforto transitório ou de origem isquêmica incerta. Para lesões com graus questionáveis de estenose na angiografia, o gradiente de pressão coronariana (reserva de fluxo fracionário) ou a velocimetria Doppler ou ultrassom intracoronariano podem determinar se a ICP é justificada.

O tratamento de lesões coronarianas não relacionadas ao infarto que produzem isquemia deve ser individualizado, mas essas lesões geralmente justificam o tratamento, seja no momento da ICP inicial ou em uma fase posterior. Os benefícios incluem uma redução no IAM recorrente e na necessidade de revascularização futura. No entanto, uma redução na mortalidade cardiovascular ou geral não foi estabelecida.

A pericardite aguda se manifesta mais comumente nos dias 2 a 4, quando um grande infarto transmural causa inflamação pericárdica. Ocasionalmente, ocorre o desenvolvimento de fossa hemorrágica com tamponamento, portanto, anticoagulação excessiva deve ser evitada. A pericardite que se desenvolve mais tarde (2 a 10 semanas) após um IAM pode representar a síndrome de Dressler, que se acredita ser imunomediada. A incidência dessa síndrome pós-IAM diminuiu dramaticamente na era moderna da reperfusão. Dor pericárdica após IAM CSST geralmente é tratada com AAS, mas colchicina, paracetamol ou analgésicos narcóticos (Capítulo 68) são razoáveis se o AAS (mesmo em altas doses) não for efetivo. Glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são potencialmente prejudiciais após IAM CSST e devem ser evitados.

### Distúrbios do ritmo

***Arritmias ventriculares***

O IAM está associado a um ambiente pró-arrítmico que inclui isquemia miocárdica heterogênea, tônus adrenérgico elevado, distúrbio eletrolítico intracelular, lipólise e produção de ácido graxo livre, além da geração de radicais livres de oxigênio pela reperfusão. Como resultado, arritmias são comuns durante a fase inicial do IAM. Provavelmente, microrreentrada é o mecanismo eletrofisiológico mais comum das arritmias de fase inicial, embora a automaticidade aumentada e a atividade desencadeada também sejam observadas em modelos experimentais.

O *ritmo idioventricular acelerado* (60 a 100 bpm) frequentemente ocorre nas primeiras 12 horas e é geralmente benigno (*i. e.*, não é um fator de risco para arritmias ventriculares mais graves). Na verdade, o ritmo idioventricular acelerado frequentemente anuncia reperfusão bem-sucedida. A terapia antiarrítmica não é indicada, exceto para ritmo ventricular acelerado sustentado e hemodinamicamente comprometedor.

A *FV primária* está associada a taxas maiores de internação hospitalar em 24 horas e mortalidade a curto prazo, mas o risco a longo prazo de taquicardia ventricular (TV) recorrente ou FV e morte não é afetado em grande parte nos sobreviventes. A *TV polimórfica* e, menos comumente, a *TV monomórfica* são arritmias potencialmente fatais associadas que podem ocorrer em quase 6% dos pacientes na fase inicial do IAM. As características clínicas (incluindo arritmias de alerta) não são adequadamente específicas ou sensíveis para identificar pacientes em risco de taquiarritmias ventriculares sustentadas; portanto, todos os pacientes devem ser monitorados continuamente. A lidocaína profilática, que reduz a FV primária, mas não diminui (e pode aumentar) a taxa de mortalidade, não é recomendada.

Em pacientes comatosos com IAM CSST reanimados de uma *parada cardíaca* fora do hospital devido à FV ou à TV sem pulso, a hipotermia terapêutica a uma temperatura-alvo de 36°C é benéfica e deve ser iniciada o mais rápido possível após a chegada ao hospital (Capítulo 57). O resfriamento pré-hospitalar não oferece benefício incremental.

A cardioversão elétrica é necessária para FV e TV polimórfica sustentada (choque não sincronizado) e para TV monomórfica sustentada (choque sincronizado) que causa comprometimento hemodinâmico (Capítulos 59 e 60). Uma breve sedação IV é administrada a pacientes “estáveis” e conscientes. Para TV mais lenta e estável e TV não sustentada que requerem terapia, amiodarona IV ou lidocaína IV é comumente considerada. Após episódios de TV ou FV, infusões de fármacos antiarrítmicos podem ser administradas por 6 a 24 horas; o risco contínuo de arritmia é então reavaliado. O desequilíbrio eletrolítico e acidobásico e a hipoxia devem ser corrigidos. O bloqueio beta é útil em pacientes com TV polimórfica frequente associada à ativação adrenérgica (“tempestade elétrica”). Medidas agressivas adicionais devem ser consideradas para reduzir a isquemia cardíaca (p. ex., ICP de emergência ou CRM) e para tratar a disfunção VE (p. ex., balão intra-aórtico ou dispositivo de assistência VE) em pacientes com TV polimórfica recorrente, apesar do uso de betabloqueadores ou amiodarona ou ambos.

A *FV tardia*, que é definida como FV se desenvolvendo mais de 48 horas após o início do IAM, pressagia um prognóstico pior e merece terapia agressiva (ver próximo parágrafo). A TV monomórfica resultante da reentrada no contexto de um IAM recente ou antigo também pode aparecer tardiamente após o IAM e os pacientes podem necessitar de terapia a longo prazo (ver adiante).

Um cardiodesfibrilador implantável (CDI; Capítulo 60) é indicado em pacientes com FV ou TV sustentada hemodinamicamente significativa ocorrendo mais de 2 dias após IAM CSST e não devido a uma causa transitória ou reversível (p. ex., isquemia, reinfarto, anormalidades metabólicas) (Figura 64.5). Um CDI também pode ser considerado para pacientes com disfunção ventricular esquerda grave (fração de ejeção ≤ 0,30) pelo menos 40 dias após IAM CSST e 3 meses após CRM, mesmo sem TV ou FV espontânea ou induzida. Em comparação, o implante precoce de CDI não é benéfico para um grupo mais amplo de pacientes porque sua utilidade na prevenção de mortes súbitas é contrabalanceada por uma alta taxa de mortes não repentinas.

***Fibrilação atrial e outras taquiarritmias supraventriculares***

A FA, que é uma arritmia relacionada a IAM importante e relativamente comum, ocorre em 5 a 10% dos pacientes com IAM, com frequência no primeiro dia (Capítulo 58). A incidência de *flutter* atrial e outras taquiarritmias supraventriculares é muito mais baixa. O risco de FA aumenta com a idade, IAM maiores, insuficiência cardíaca, pericardite, infarto atrial, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipoxia, doença pulmonar e estados hiperadrenérgicos. A incidência de FA é reduzida por reperfusão precoce efetiva. Comprometimento hemodinâmico com frequências cardíacas rápidas e embolia sistêmica (em cerca de 2% dos casos) são consequências adversas da FA. Embolia sistêmica pode ocorrer no primeiro dia; portanto, a anticoagulação imediata com heparina é indicada.

As recomendações para o manejo da FA incluem cardioversão elétrica para pacientes com comprometimento hemodinâmico ou isquemia; controle da frequência cardíaca com digoxina IV para pacientes com disfunção ventricular (*i. e.*, administre 1,0 mg, metade inicialmente e metade em 4 horas), com um betabloqueador IV (p. ex., metoprolol, 5 mg em 2 minutos até um total de 15 mg em 10 a 15 minutos) naqueles sem disfunção ventricular clínica ou com diltiazem IV ou verapamil em pacientes hemodinamicamente compensados com contraindicação aos betabloqueadores e anticoagulação com heparina (ou heparina de baixo peso molecular [HBPM]). A amiodarona, que geralmente é reservada para pacientes com recorrência de FA ou com alto risco dessa condição, pode ser iniciada e continuada por 6 semanas se o ritmo sinusal for restaurado e mantido. A anticoagulação a longo prazo pode não ser necessária depois disso, a menos que existam outras indicações.

### *Bradicardias, atrasos na condução e BAV*

Bradicardias causadas por *retardo nodal sinusal ou atrioventricular (AV)*, tipicamente devido ao aumento do tônus parassimpático associado a IAM de parede inferior, são comuns e geralmente benignas. A atropina (0,5 a 1,5 mg IV) é útil para casos sintomáticos (p. ex., frequências cardíacas geralmente < 50 bpm associadas a hipotensão, isquemia ou arritmias ventriculares de escape). A estimulação temporária raramente é necessária. Em comparação, a atropina pode piorar o *BAV infranodal* (geralmente observado em associação com IAM de parede anterior e um ritmo de escape de complexo largo), por isso é importante diferenciar os dois (Capítulo 58).

BAV infranodal, bloqueio intraventricular e bloqueio de ramo de início recente são preditivos de aumento de quatro a seis vezes da taxa de mortalidade intra-hospitalar, mas esse aumento está mais relacionado ao dano miocárdico extenso do que ao próprio BAV. Marca-passo temporário geralmente é indicado, mas melhora pouco a sobrevida. Felizmente, a incidência dessas arritmias diminuiu acentuadamente na era da reperfusão (de 10 a 20% para cerca de 4%).

As indicações de estimulação (marca-passo) permanente após IAM dependem do prognóstico do BAV e não apenas dos sintomas. As indicações incluem BAV de segundo grau ou de terceiro grau transitório em associação com bloqueio de ramo e BAV sintomático contínuo em qualquer nível. No entanto, o bloqueio no nível do nó AV (Wenckebach) raramente é persistente ou sintomático o suficiente para garantir estimulação permanente.

### Insuficiência cardíaca e outros estados de baixo débito

De todas as complicações graves relacionadas ao BAV, a insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53) é a mais comum e é a principal causa de morte relacionada ao IAM em hospitais.[13] As manifestações de insuficiência circulatória podem incluir pulso fraco, hipotensão, extremidades frias, terceira bulha cardíaca ($B_3$), congestão pulmonar, oligúria e obnubilação. No entanto, a falha da bomba tem vários mecanismos e causas distintas, que têm de ser distinguidas umas das outras, bem como da depleção de volume como causa de um estado de baixo débito cardíaco. Cada um exige uma abordagem específica para diagnóstico, monitoramento e terapia (consulte a Tabela 64.7).

### *Disfunção ventricular esquerda*

O grau de disfunção do VE se correlaciona bem com a extensão da isquemia aguda e do infarto. O comprometimento hemodinâmico torna-se evidente quando o comprometimento envolve 20 a 25%

do ventrículo esquerdo e choque cardiogênico ou morte ocorre com envolvimento de 40% ou mais (Capítulo 99). Congestão pulmonar e galopes por $B_3$ e $B_4$ são os achados físicos mais comuns. A reperfusão precoce (com agentes fibrinolíticos, ICP ou CRM) é a terapia mais efetiva para reduzir as dimensões do infarto, a disfunção ventricular e a insuficiência cardíaca associada. O tratamento clínico da insuficiência cardíaca relacionada à disfunção ventricular do IAM é geralmente semelhante ao da insuficiência cardíaca em outros contextos (Capítulo 53) e inclui oxigenação adequada e indução de diurese (iniciada precocemente, desde que a PA permita e continuada a longo prazo, se necessário). O sulfato de morfina (*i. e.*, 1 a 4 mg IV, com incrementos conforme necessário após 5 a 30 minutos ou mais) é útil para pacientes com congestão pulmonar. A terapia com IECA oral titulada (p. ex., captopril, a dose é aumentada de 3,125 a 6,25 mg, 3 vezes/dia para 50 mg, 2 vezes/dia conforme tolerado, ou lisinopril, 1,25 a 2,5 mg, 1 ou 2 vezes/dia, titulada conforme tolerado até 10 a 20 mg, 2 vezes/dia) também é indicado para insuficiência cardíaca e edema pulmonar, a menos que haja hipotensão excessiva (PA sistólica < 100 mmHg). A nitroglicerina reduz a pré-carga e também a pós-carga e alivia efetivamente os sinais/sintomas congestivos; o tratamento pode ser iniciado por via sublingual (0,4 mg a cada 5 minutos, 3 vezes) e, em seguida, a transição pode ser feita para terapia IV (inicialmente 5 a 10 µg/minuto, incrementando em 5 a 20 µg/minuto até que os sintomas sejam aliviados ou até que a PA média caia em 10% em pacientes normotensos ou 30% em pacientes hipertensos, mas não < 90 mmHg ou > 30 mmHg abaixo do valor basal).

***Depleção de volume***

Hipovolemia relativa ou absoluta é uma causa frequente de hipotensão e insuficiência circulatória e é facilmente corrigida se for reconhecida e tratada prontamente. Hidratação insatisfatória, vômitos, diurese e vasodilatação periférica induzida por doença ou fármacos contribuem para essa condição. A hipovolemia deve ser identificada e corrigida com soluções IV antes que terapias mais agressivas sejam consideradas. Reposição volêmica empírica pode ser tentada em situações clínicas apropriadas (p. ex., para hipotensão na ausência de congestão, para IAM de parede inferior ou VD e para hipervagotonia). Se as pressões de enchimento forem medidas, a infusão cautelosa de líquido até uma pressão capilar pulmonar de até cerca de 18 mmHg pode otimizar o débito cardíaco e a PA sem comprometer a oxigenação.

***Infarto de ventrículo direito***

A isquemia e o infarto de VD ocorrem com oclusão proximal da artéria coronária direita (antes da saída dos ramos do VD). Dez a quinze por cento dos IAM CSST de parede inferior mostram características hemodinâmicas clássicas e esses pacientes formam o subgrupo de IAM de parede inferior de maior risco para morbidade e mortalidade (25 a 30% *versus* < 6% de taxa de mortalidade hospitalar). A melhora da função do VD comumente ocorre ao longo do tempo, um achado que sugere reversão do atordoamento (*stunning*) isquêmico e outras adaptações favoráveis se o manejo a curto prazo for bem-sucedido.

A hipotensão em pacientes com pulmões limpos e pressão venosa jugular elevada no contexto de IAM de parede inferior ou inferoposterior deve levantar a suspeita de infarto de VD. O sinal de Kussmaul (distensão das veias jugulares durante a inspiração) é relativamente específico e sensível neste cenário. Supradesnivelamento do segmento ST na derivação $V_1$ e na derivação precordial direita $V_4R$ (Capítulo 48), sobretudo nas primeiras 24 horas, é o marcador de ECG mais sensível de infarto de VD. A ecocardiografia é útil para confirmar o diagnóstico. (Dilatação e disfunção do VD são observadas.) Quando as pressões nas câmaras cardíacas direitas são medidas, uma pressão atrial direita de 10 mmHg ou mais e 80% ou mais da pressão capilar pulmonar são relativamente sensíveis e específicas para disfunção isquêmica do VD.

O manejo do infarto do VD consiste na manutenção precoce da pré-carga do VD com reposição volêmica, redução da pós-carga do VD (*i. e.*, medicamentos que reduzem apenas a pós-carga para disfunção VE; consideração de um balão intra-aórtico [BIA] ou dispositivo auxiliar de VE), reperfusão precoce, suporte inotrópico a curto prazo se necessário e evitar o uso de venodilatadores (p. ex., nitratos) e diuréticos usados para insuficiência do VE (podem causar

hipotensão acentuada). A reposição de volume com soro fisiológico é, com frequência, efetiva. Se o débito cardíaco não melhorar após 500 a 1.000 mℓ de líquido, o suporte inotrópico com dobutamina IV (começando com 2 µg/kg/minuto e titulando para efeito hemodinâmico ou tolerância, até 20 µg/kg/minuto) é recomendado. O BAV de alto grau é comum e a restauração da sincronia AV com estimulação AV sequencial temporária pode levar a melhora substancial do débito cardíaco. Como o início da FA (em até um terço dos infartos de VD) pode causar grave comprometimento hemodinâmico, exige cardioversão imediata. A reperfusão coronariana precoce com ICP ou fibrinólise melhora significativamente os desfechos.

***Choque cardiogênico***

O choque cardiogênico (Capítulo 99) é uma forma de insuficiência VE grave caracterizada por hipotensão acentuada (PA sistólica < 90 mmHg) e reduções no índice cardíaco (para < 1,8 ℓ/minuto/$m^2$), apesar da alta pressão de enchimento VE (pressão capilar pulmonar > 18 mmHg). A causa é a perda de massa funcional crítica (> 40%) do ventrículo esquerdo. Os fatores de risco incluem idade, IAM grande (geralmente de parede anterior), IAM prévio e diabetes melito. O tratamento e o prognóstico do choque cardiogênico são discutidos no Capítulo 53.

**Complicações mecânicas**

Complicações mecânicas do IAM podem ocorrer durante a internação hospitalar e incluem regurgitação mitral aguda (muitas vezes causada por disfunção ou ruptura do músculo papilar), defeito do septo interventricular e ruptura da parede livre do VE.[14,14b] Essas complicações mecânicas diminuíram substancialmente nas últimas três décadas, em grande parte devido à terapia de reperfusão precoce: em pacientes com IAM CSST tratados com ICP primária, os riscos atuais são de cerca de 0,5% para ruptura da parede livre, 0,2% para defeito do septo interventricular e 0,3% para ruptura do músculo papilar, para uma taxa total de complicações mecânicas de 1% ou menos. O diagnóstico rápido e a cirurgia precoce, embora ainda associados a alta taxa de mortalidade, levam a desfechos melhores do que o diagnóstico tardio e a terapia clínica apenas.

Um aneurisma de VE pode se desenvolver após um grande IAM, mais comumente de parede anterior, e criar complicações mecânicas e elétricas. Se ocorrer insuficiência cardíaca refratária, TV ou embolização sistêmica apesar da terapia medicamentosa e ICP, a aneurismectomia com CRM é indicada.

**Complicações tromboembólicas**

O tromboembolismo arterial, tipicamente originado do ventrículo esquerdo ou átrio esquerdo, diminuiu acentuadamente em pacientes com IAM CSST com reperfusão precoce e terapias antitrombóticas agressivas. A embolia arterial pode causar eventos clínicos dramáticos, como hemiparesia (Capítulo 379), perda de pulso, isquemia intestinal (Capítulo 134) ou alterações repentinas da PA, dependendo da circulação regional envolvida.

A trombose mural com embolia ocorre tipicamente no contexto de um grande IAM CSST (especialmente de parede anterior) e insuficiência cardíaca. O risco de embolia é particularmente alto quando um trombo mural é detectado por ecocardiografia. Assim, em pacientes com IAM CSST de parede anterior e em outros pacientes de alto risco, a ecocardiografia deve ser realizada durante a internação; se os resultados forem positivos, a anticoagulação oral deve ser iniciada e continuada por 6 meses.

Os êmbolos pulmonares geralmente surgem de trombos nas veias dos membros inferiores. A trombose venosa profunda (TVP) pode ser prevenida por compressão terapêutica dos membros inferiores, pela limitação da duração do repouso no leito e pelo uso de heparina não fracionada (HNF) subcutânea ou HBPM (em pacientes em risco e que não recebem heparina IV) até que os pacientes estejam totalmente deambulantes (Capítulo 74).

O acréscimo de um anticoagulante ao AAS e um inibidor dos receptores $P2Y_{12}$ para prevenção de doença tromboembólica venosa (Capítulos 73 e 74) ou para prevenção de embolização sistêmica em pacientes com FA (Capítulo 58) deve ser restrito a situações em que o benefício de prevenir um evento tromboembólico exceda o risco aumentado de sangramento (Figura 64.6). A

terapia anticoagulante é indicada para pacientes com IAM CSST com FA e alto risco de êmbolos sistêmicos, próteses valvares cardíacas mecânicas (Capítulo 66), tromboembolismo venoso recente ou estado hipercoagulável. A duração da terapia antitrombótica tripla deve ser limitada ao menor tempo possível para minimizar o risco de sangramento. A terapia anticoagulante também é apropriada para pacientes com IAM CSST e um trombo mural no VE assintomático e geralmente deve ser adicionada à terapia antiplaquetária para esse objetivo[15] (e pode ser considerada para pacientes em risco com acinesia ou discinesia de parede anterior) por 3 meses. Como não existem dados suficientes sobre os anticoagulantes orais mais novos (Capítulo 76) em contextos diferentes da FA, recomenda-se a varfarina, geralmente com RNI de 2,0 a 2,5. Para minimizar o sangramento em pacientes de risco, deve-se prestar muita atenção à seleção e às doses apropriadas dos esquemas antitrombóticos com base em idade, peso, função renal e outras comorbidades.

## Estratificação de risco após infarto do miocárdio

A estratificação de risco é um processo contínuo que começa na admissão e prossegue até a alta hospitalar. As metas da estratificação de risco antes e logo após a alta para IAM são avaliar a função ventricular e clínica, isquemia latente e risco de arritmia; usar essas informações para orientação do paciente e avaliação prognóstica e para orientar estratégias terapêuticas. Ferramentas de estratificação formal do risco (p. ex., Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI], Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) foram desenvolvidas e validadas para pacientes com SCA para uso na admissão e na alta hospitalar (e-Figura 64.1).

### Avaliação funcional cardíaca

Um ecocardiograma deve ser obtido para avaliar a função do VE em repouso antes da alta em todos os pacientes com IAM CSST. Pacientes que inicialmente apresentam fração de ejeção do VE reduzida e que são possíveis candidatos a CDI devem ter a fração de ejeção do VE reavaliada 40 dias ou mais após a alta.

A estratificação de risco durante a hospitalização ou em torno do momento da alta também geralmente envolve a avaliação da capacidade de exercício com teste de esforço submáximo 4 a 6 dias após o infarto ou teste de esforço limitado em 2 a 6 semanas após a alta (para a frequência cardíaca máxima de 120 a 130 bpm ou 70% do máximo previsto), a menos que os pacientes tenham angina instável pós-IAM, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas graves. Como alternativa ou além disso, os pacientes podem ser submetidos a testes de esforço limitados por sintomas de 2 a 6 semanas antes de retornar ao trabalho ou retomar outras atividades físicas aumentadas. Os resultados anormais do teste incluem não apenas infradesnivelamento do segmento ST no ECG, mas também baixa capacidade funcional, hipotensão ao esforço e arritmias graves. Pacientes com resultados de teste positivos devem ser considerados para cineangiocoronariografia. O teste de estresse aprimorado por cintilografia de perfusão (Capítulo 50), ecocardiografia (Capítulo 49) ou RM cardíaca (Capítulo 50) pode aumentar a sensibilidade para detectar isquemia latente em comparação com testes de esforço com ECG, pode fornecer informações sobre a fração de ejeção e as dimensões do infarto e deve ser usado para pacientes com alterações no ECG que impeçam uma interpretação acurada do ECG durante o esforço. Para pacientes incapazes de fazer exercícios, o teste de estresse farmacológico pode ser realizado com cintilografia com uso de adenosina, um análogo de adenosina de longa ação administrada em *bolus* (p. ex., regadenosona) ou por dipiridamol.

### Monitoramento eletrocardiográfico

Os modernos sistemas de telemetria capturam informações completas do ritmo durante as observações hospitalares e possibilitam a identificação de pacientes com arritmias graves; portanto, o monitoramento de rotina de ECG (Holter) ambulatorial de 24 a 48 horas antes ou após a alta hospitalar não é mais recomendado. Pacientes com TV ou FV sustentada ocorrendo tardiamente durante a hospitalização ou provocada durante o estudo eletrofisiológico ou com TV não sustentada no monitoramento são candidatos a um CDI, especialmente se a fração de ejeção for inferior a 40% (Figura 64.5) (Capítulos 59 e 60). A colocação profilática de CDI pelo menos 1 mês após o IAM

evita morte súbita para pacientes com função gravemente deprimida (fração de ejeção ≤ 30%), independentemente do *status* do ritmo.

## Prevenção secundária

Os avanços na prevenção secundária resultaram em medidas cada vez mais efetivos para reduzir IAM recorrente e a morte cardiovascular. A prevenção secundária deve ser aplicada conscienciosamente após IAM (Tabela 64.10).

Um *perfil lipídico em jejum* é recomendado nas primeiras 24 horas da admissão e a terapia hipolipemiante de alta intensidade com uma estatina deve começar no hospital, de preferência na admissão, e ser continuada como terapia ambulatorial em todos os pacientes com IAM CSST e sem contraindicação para seu uso (p. ex., atorvastatina, 80 mg/dia, ou rosuvastatina, 20 a 40 mg/dia) (Capítulo 195).[16] Ezetimiba (10 mg/dia) ou um inibidor de PCSK9 pode ser considerado em pacientes que não atingiram a meta de LDL-colesterol[17] igual ou inferior a 70 mg/dℓ.

A persistência do tabagismo duplica o risco de morte subsequente após o infarto do miocárdio e o *abandono do tabagismo* reduz o risco de reinfarto e morte em 1 ano (Capítulo 29). Um plano individualizado de abandono do tabagismo deve ser formulado, incluindo auxiliares farmacológicos (goma de mascar e adesivos de nicotina, bupropiona ou vareniclina).

A *terapia antiplaquetária* (Capítulo 76) é indicada para todos os pacientes, e alguns pacientes precisam de terapia anticoagulante concomitante (Figura 64.4). Após ICP para IAMCST, é indicada pelo menos um ano de terapia antiagregante plaquetária dupla (geralmente 81 mg/dia de AAS + um inibidor de P2Y12) para reduzir eventos isquêmicos e trombose de stent, com o tratamento por mais de um ano fornecendo efeitos benéficos anti-isquêmicos adicionais, mas às custas de mais sangramento.[A16,A17] Todavia, evidências cumulativas com stents farmacológicos de segunda geração (sem polímero) (Capítulo 65) sugerem segurança com apenas um mês de terapia antiagregante plaquetária dupla porque atualmente a trombose de stent é menos comum,[A17b,A17c] e que a duração e as doses da terapia antiagregante plaquetária dupla deve ser individualizada18 de acordo com os riscos de sangramento e trombose (Figura 64.6). Para pacientes que não correm risco elevado de sangramento, prasugrel (10 mg/dia) ou ticagrelor (90 mg 2 ×/dia) são os inibidores de P2Y12 preferidos em vez de clopidogrel (75 mg/dia) por causa da maior eficácia e prasugrel parece ser superior a ticagrelor.[A17d] Uma abordagem guiada pelo genótipo para seleção de prasugrel em vez de clopidogrel por ocasião da alta hospitalar tem efeito benéfico incerto.[A17e]

No caso de pacientes com fibrilação atrial (Capítulo 58), estudos recentes apoiam a prescrição por um período encurtado de terapia antitrombótica tripla (ou seja, ≤ 1 mês) seguida por terapia antitrombótica dupla constituída por anticoagulante oral direto e um inibidor de P2Y12 (p. ex., dabigatrana [110 ou 150 mg 2 ×/dia] + clopidogrel ou ticagrelor; ou apixabana + clopidogrel),A17f,A17g com clopidogrel sendo habitualmente preferido ao ticagrelor por causa do seu menor risco de sangramento (Figura 64.6). Pacientes com doença tromboembólica venosa (Capítulo 67) podem ser tratados de modo semelhante. Para outros estados de hipercoagulabilidade (Capítulo 73), os dados são escassos, embora a terapia antiagregante plaquetária seja, habitualmente, acrescentada à terapia anticoagulante. Em termos comparativos, pacientes com trombo em ventrículo esquerdo ou prótese valvar mecânica precisam de anticoagulação crônica cuidadosa com varfarina além da terapia antiagregante plaquetária (ver Figura 66.6).

A *terapia com inibidor da ECA* pode prevenir o remodelamento miocárdico adverso após o IAM e pode reduzir a insuficiência cardíaca e a morte; é fortemente indicado para uso a longo prazo em pacientes com IAM prévio ou uma fração de ejeção do VE inferior a 40%. Os inibidores da ECA também reduzem o IAM recorrente em pacientes de alto risco com fração de ejeção maior que 40%. Em contraste, a inibição da ECA, quando adicionada a outras terapias contemporâneas, oferece poucos benefícios adicionais na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC estável e baixo risco para um evento coronariano recorrente. Esses dados apoiam o uso de inibidores de ECA a longo prazo (p. ex., ramipril, 2,5 mg titulado para 10 mg/dia ou lisinopril, 2,5 a 5 mg titulado para 10 mg/dia) na maioria dos pacientes após IAM, exceto talvez aqueles de menor

risco (*i. e.*, sem insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose ou fração de ejeção reduzida). Um *BRA* (p. ex., valsartana, 80 a 160 mg, 2 vezes/dia, losartana, 50 a 100 mg/dia) deve ser utilizado em pacientes que não toleram o inibidor da ECA (Capítulo 53). Um *bloqueador do receptor de aldosterona* (p. ex., eplerenona, 25 mg/dia VO, aumentada para 50 mg/dia após 4 semanas, se tolerado, com monitoramento dos níveis de potássio sérico) também deve ser adicionado ao esquema de inibidor da ECA ou de BRA (mas não ambos) a longo prazo em pacientes com fração de ejeção reduzida (≤ 0,40) e insuficiência cardíaca clínica ou diabetes melito, a menos que essa abordagem seja contraindicada.

A *terapia com* betabloqueador a longo prazo é recomendada para sobreviventes de IAM sem insuficiência cardíaca descompensada ou outras contraindicações. As opções incluem metoprolol, 25 a 200 mg/dia e carvedilol, 6,25 a 25 mg, 2 vezes/dia. No entanto, a terapia com betabloqueador a longo prazo em pacientes com baixo risco cardiovascular subsequente (função ventricular normal, reperfusão bem-sucedida, ausência de arritmias) atualmente é vista como razoável, mas não obrigatória.[19]

A *nitroglicerina* (0,4 mg) é prescrita rotineiramente por via sublingual ou bucal para episódios agudos de angina. Terapia de ação mais longa (mononitrato de isossorbida, 30 a 60 mg VO todas as manhãs, ou dinitrato, 10 a 40 mg VO, 2 ou 3 vezes/dia) ou nitroglicerina tópica (p. ex., começar com 1,25 cm; pode ser titulada para até 5 cm, a cada 6 horas por 2 dias) podem ser adicionados a esquemas de tratamento para angina ou insuficiência cardíaca em pacientes selecionados.

Os *bloqueadores dos canais de cálcio* são negativamente inotrópicos e não são administrados rotineiramente a longo prazo. No entanto, eles podem ser usados em pacientes selecionados sem disfunção de VE (fração de ejeção > 0,40) que sejam intolerantes aos betabloqueadores e que requeiram esses medicamentos para terapia antianginosa (p. ex., anlodipino, 5 a 10 mg/dia VO; ou diltiazem, 120 a 480 mg/dia VO como preparações de liberação sustentada ou em doses divididas) ou para o controle da frequência cardíaca na FA (p. ex., diltiazem, 120 a 480 mg/dia VO; ou verapamil, 180 a 480 mg/dia VO, como preparações de liberação sustentada ou em doses divididas). O nifedipino de curta ação deve ser evitado.

Em pacientes que sobreviveram a um IAM e têm um nível de proteína C reativa de alta sensibilidade de 2 mg/ℓ ou mais, o uso de canaquinumabe, um anticorpo monoclonal contra a interleucina-1β (150 mg SC a cada 3 meses) reduziu o risco de IAM não fatal subsequente, AVE não fatal ou morte cardiovascular.[A18] Colchicina (0,5 mg/dia), sobretudo se iniciada nos três seguintes ao IAM, também consegue reduzir o risco de eventos cardiovasculares subsequentes em pacientes que sobrevivem ao IAM.[A18b,A18c] Se essas terapias se tornarão parte da assistência médica rotineira pós-IAM ainda não foi determinado.

A *terapia de reposição hormonal* (Capítulo 227) com estrogênio com ou sem progesterona não é iniciada após um IAM porque aumenta o risco tromboembólico e não previne o reinfarto. Para mulheres que já estejam recebendo reposição hormonal, a terapia deve ser descontinuada, a menos que esteja sendo administrada por uma condição que tenha forte indicação.

*Hipertensão arterial sistêmica* (Capítulo 70) e *diabetes melito* (Capítulo 216) têm de ser avaliados e rigidamente controlados em pacientes após um IAM. IECA ou betabloqueadores, conforme descrito anteriormente, são geralmente as terapias de primeira escolha para hipertensão arterial sistêmica, com os BRA indicados quando os IECA não são tolerados. Os IECA e os BRA também conseguem reduzir as complicações a longo prazo do diabetes melito.

A *suplementação com antioxidantes* (p. ex., vitamina E, vitamina C) não beneficia os pacientes após IAM e não é recomendada. A terapia com folato reduz os níveis de homocisteína, mas não reduz os eventos clínicos. O uso rotineiro de suplementos de óleo de peixe também não é apoiado pelas evidências atuais.

Os *medicamentos antiarrítmicos* geralmente não são recomendados após IAM e os agentes antiarrítmicos de classe I podem aumentar o risco de morte súbita. Os medicamentos da classe III (amiodarona, sotalol, dofetilida) podem ser usados como parte da estratégia de manejo de arritmias específicas (p. ex., FA, TV) (Capítulos 58 e 59).

## Orientação e reabilitação do paciente

A internação hospitalar oferece uma oportunidade importante para orientar os pacientes sobre seu infarto do miocárdio e seu tratamento, fatores de risco coronariano e modificação comportamental. A orientação deve começar na admissão e continuar até e após a alta. Na alta hospitalar, um plano de cuidados detalhado e baseado em evidências deve enfatizar a importância de um estilo de vida saudável, incluindo dieta (Capítulo 202), prática de exercícios físicos (Capítulo 13), abandono do tabagismo (Capítulo 29) e adesão à medicação prescrita. O acompanhamento ambulatorial também deve ser agendado e deve ser fornecido um encaminhamento para um programa de reabilitação. A reabilitação cardíaca baseada em exercícios físicos reduz o infarto em cerca de 50% e a taxa de mortalidade geral em cerca de 25%, com programas baseados em casa sendo tão seguros e efetivos quanto programas em centros de reabilitação.[A19] Muitos hospitais usam gestores de caso e especialistas em prevenção para complementar o trabalho de médicos e enfermeiros, fornecer materiais educacionais, revisar conceitos importantes, auxiliar na formulação e atualização de planos individuais de redução de risco e garantir o acompanhamento ambulatorial adequado e oportuno. Este acompanhamento deve incluir consultas de retorno antecipado com o médico do paciente (dentro de 2 semanas a algumas semanas). Instruções sobre as atividades também devem ser fornecidas antes da alta.

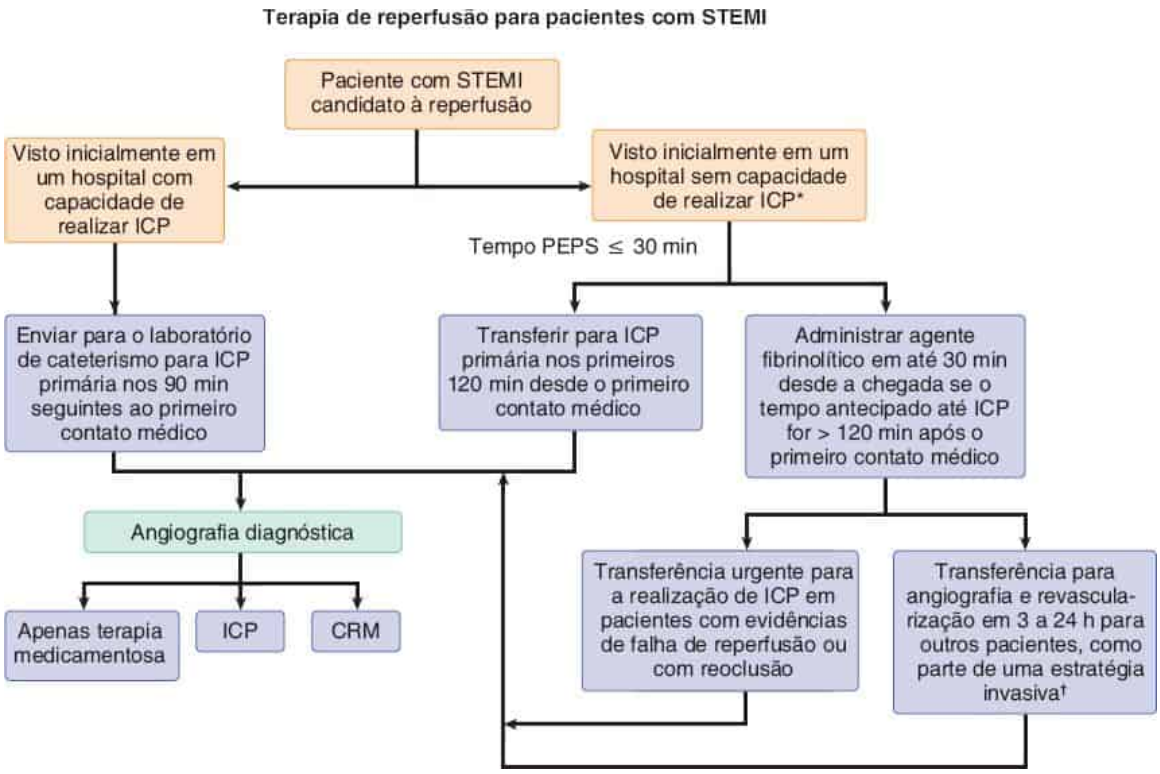


**FIGURA 64.3 Terapia de reperfusão para pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI/IAM CSST).** Todos os pacientes elegíveis com STEMI também são medicados com antiplaquetário associado a um anticoagulante na admissão (ver texto). *Pacientes com choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca grave vistos inicialmente em um hospital sem capacidade de intervenção coronariana percutânea (ICP) devem ser transferidos para cateterismo cardíaco e revascularização o mais rápido possível, independentemente do intervalo de tempo desde o início do IAM (classe I, nível de evidência: B). †Angiografia e revascularização não devem ser realizadas nas primeiras 2 a 3 horas após a administração da terapia fibrinolítica. CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; PEPS = porta de entrada-porta de saída. (Modificada de O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.)

| Tabela 64.4 | Indicações para angioplastia primária e comparação com terapia fibrinolítica. |
|---|---|

| INDICAÇÕES |
|---|
| Uma estratégia de reperfusão preferida para IAM com supradesnivelamento do segmento ST ou IAM com BRE nas primeiras 12 h após início dos sintomas (ou > 12 h se os sintomas persistirem) |
| Choque cardiogênico que ocorre nas primeiras 36 h após IAM com supradesnivelamento do segmento ST/onda Q ou IAM com BRE em pacientes < 75 anos que podem ser revascularizados nas primeiras 18 h após o início do choque |
| Recomendado em centros que realizam > 400 ICP/ano com cirurgia cardíaca de reserva e profissionais que realizam > 75 ICP/ano |

| |
|---|
| ICP primária pode ser realizada em centros sem cirurgia cardíaca no local, se realizada em pacientes cuidadosamente selecionados por profissionais experientes e se houver arranjos para transferência rápida para um centro com capacidade cirúrgica quando necessário |
| **VANTAGENS DE ICP PRIMÁRIA** |
| Taxas de reperfusão inicial mais altas |
| Risco reduzido de hemorragia intracerebral |
| Menos estenose residual; isquemia ou infarto menos recorrente |
| Útil quando a fibrinólise é contraindicada |
| Melhora dos desfechos com choque cardiogênico |
| **DESVANTAGENS DA ICP PRIMÁRIA (EM COMPARAÇÃO COM TERAPIA FIBRINOLÍTICA)** |
| Acesso, vantagens restritas a centros de alto volume |
| Maior tempo médio até tratamento |
| Maior dependência da perícia do médico para resultados |
| Maior complexidade e mais custos para o sistema de saúde |

BRE = bloqueio de ramo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea (inclui angioplastia com balão, colocação de *stent*).

**Tabela 64.5** **Características dos agentes fibrinolíticos intravenosos aprovados pela FDA dos EUA.**

| CARACTERÍSTICAS | ESTREPTOQUINASE (SK) | ALTEPLASE (t-PA) | RETEPLASE (r-PA) | TENECTEPLASE (TNK-t-PA) |
|---|---|---|---|---|
| Dose | 1,5 MU em 30 a 60 min | 100 mg em 90 min* | 10 U + 10 U, 30 min de intervalo | 30 a 50 mg† durante 5 s |
| Meia-vida de circulação (minutos) | ≅ 20 | ≅ 4 | ≅ 18 | ≅ 20 |
| Reações antigênicas/alérgicas | Sim | Não | Não | Não |
| Depleção sistêmica de fibrinogênio | Grave | Leve a moderada | Moderada | Mínima |
| Hemorragia intracerebral | ≅ 0,4% | ≅ 0,7% | ≅ 0,8% | ≅ 0,7% |
| Taxa de perviedade (TIMI 2/3), 90 min‡ | ≅ 51% | ≅ 73 a 84% | ≅ 83% | ≅ 77 a 88% |
| Vidas salvas por 100 tratados | ≅ 3§ | ≅ 4i | ≅ 4 | ≅ 4 |
| Custo por dose (dólares americanos aproximados) | 300 | 1.800 | 2.200 | 2.200 |

*Um esquema acelerado de alteplase é administrado da seguinte maneira: 15 mg em *bolus* IV, depois 0,75 mg/kg durante 30 min (máximo, 50 mg) e, a seguir, 0,50 mg/kg durante 60 min (máximo, 35 mg). †TNK-t-PA é dosado por peso (fornecido em frascos de 5 mg/mℓ): < 60 kg = 6 mℓ; 61 a 70 kg = 7

mℓ; 71 a 80 kg = 8 mℓ; 81 a 90 kg = 9 mℓ; > 90 kg = 10 mℓ. [‡]TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction. (De Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. Drugs. 1992;44:293-325; e Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996;94:891-898.) [§]Pacientes com supradesnivelamento do segmento ST ou bloqueio de ramo, tratados < 6 h. [i]Com base no achado do ensaio GUSTO de que t-PA salva mais uma vida adicional por 100 tratados do que SK. (De The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682; e Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1923-1928.)

**Tabela 64.6 Indicações e contraindicações para terapia fibrinolítica.**

| |
|---|
| **INDICAÇÕES** |
| Desconforto torácico do tipo isquêmico ou equivalente por 30 min a 12 h com supradesnivelamento do segmento ST novo ou presumidamente novo em duas derivações contíguas superior ou igual a 2 mm (≥ 0,2 mV) nas derivações $V_1$, $V_2$ ou $V_3$ ou ≥ 1 mm em outras derivações |
| Bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumidamente novo associado a sintomas consistentes com IAM |
| Ausência de contraindicações |
| **CONTRAINDICAÇÕES, ABSOLUTAS** |
| Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (menstruação excluída) |
| AVE hemorrágico prévio, AVE isquêmico nos 3 meses anteriores, exceto AVE isquêmico agudo nas 3 a 4,5 h anteriores |
| Neoplasia intracraniana ou da medula espinal ou malformação arteriovenosa |
| Dissecção aórtica suspeita ou conhecida |
| Traumatismo cranioencefálico ou facial fechado em 3 meses |
| **CONTRAINDICAÇÕES, RELATIVAS** |
| Hipertensão arterial sistêmica grave não controlada por relato ou na apresentação (> 180/110 mmHg) |
| Anticoagulação com RNI em nível terapêutico ou elevada (> 2 a 3) |
| AVE isquêmico antigo (> 3 meses atrás); doença intracerebral diferente das anteriores |
| Traumatismo/cirurgia de grande porte recente (< 3 semanas) ou reanimação cardiopulmonar prolongada (> 10 min) ou sangramento interno |
| Úlcera péptica ativa |
| Punções vasculares não compressíveis recentes |
| Gravidez |
| Para estreptoquinase/anistreplase: exposição anterior (especialmente se há mais de 5 dias) ou reação alérgica |

AVE = acidente vascular encefálico. (Modificada de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;120:2271-2306.)

**Tabela 64.7 Dosagem hospitalar de alguns medicamentos antitrombóticos.**

| FÁRMACO | DOSE INICIAL | DOSE DE MANUTENÇÃO |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Abciximabe | *Bolus* IV 0,25 mg/kg | 0,125 µg/kg/min [máx. 10 µg/min] por até 12 h |
| AAS | 162 a 325 mg | 81 mg* a 325 mg/dia |
| Clopidogrel | ICP: 300 a 600 mg*<br>Fibrinólise e idade > 75: 75 a 150 mg | 75 mg/dia (opcional: 150 mg/dia durante 1 semana) |
| Cangrelor | 30 mcg/kg *bolus* IV | 4 µg/kg/min durante o procedimento (ou pelo menos 2 h) |
| Eptifibatida | *Bolus* IV 180 µg/kg (2×)† | 2,0 µg/kg/min por até 18 h; reduzir a velocidade de infusão em 50% para CrCl < 50 mℓ/min |
| Prasugrel | 60 mg | 10 mg/dia |
| Ticagrelor | 180 mg | 90 mg 2 vezes/dia (administrado com AAS 81 mg/dia) |
| Tirofibana | *Bolus* IV 25 µg/kg | 0,15 µg/kg/min por até 12 a 18 h; reduzir a velocidade de infusão em 50% para CrCl < 30 mℓ/min |
| HNF | ICP‡: *bolus* IV 70 a 100 U/kg<br>Fibrinolítico§: *bolus* IV 60 U/kg (máx., 4.000 U) | Repetir para alcançar e manter a meta de TCA<br>12 U/kg/h [máx. 1.000 U/h], ajuste inicial de TTPa para 1,5 a 2,0 × controle [cerca de 50 a 70 s] |
| Bivalirudina | ICP‡: *bolus* IV 0,75 mg/kg<br>0,3 mg/kg adicional SOS | Infusão IV de 1,75 mg/kg/h<br>1 mg/kg/h para CrCl < 30 mℓ/min |
| Enoxaparina | Fibrinolítico§: *bolus* IV de 30 mg<br>Idade > 75: sem *bolus* | 1 mg/kg SC em 15 min e a cada 12 h [máx. 100 mg]<br>0,75 mg/kg SC a cada 12 h [máx, 75 mg]<br>Todas as idades, CrCl < 30 mℓ/min: 1 mg/kg a cada 24 h |
| Fondaparinux | Fibrinolítico§: 2,5 mg IV | 2,5 mg SC diariamente, começando no dia seguinte<br>Contraindicado se CrCl < 30 mℓ/min |

*Dose geralmente preferida. †Os *bolus* IV são aplicados com intervalo de 10 min. ‡Os anticoagulantes geralmente são interrompidos após ICP não complicada. §Administrado para a hospitalização índice [até 48 h (HNF) ou até 8 dias (enoxaparina ou fondaparinux)] ou até a revascularização. TCA = tempo de coagulação ativado; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; CrCl = depuração (*clearance*) da creatinina; IV = intravenoso; máx = máximo; ICP = intervenção coronariana percutânea (p. ex., colocação de *stent*); SC = subcutâneo; HNF = heparina não fracionada; AAS = ácido acetilsalicílico.

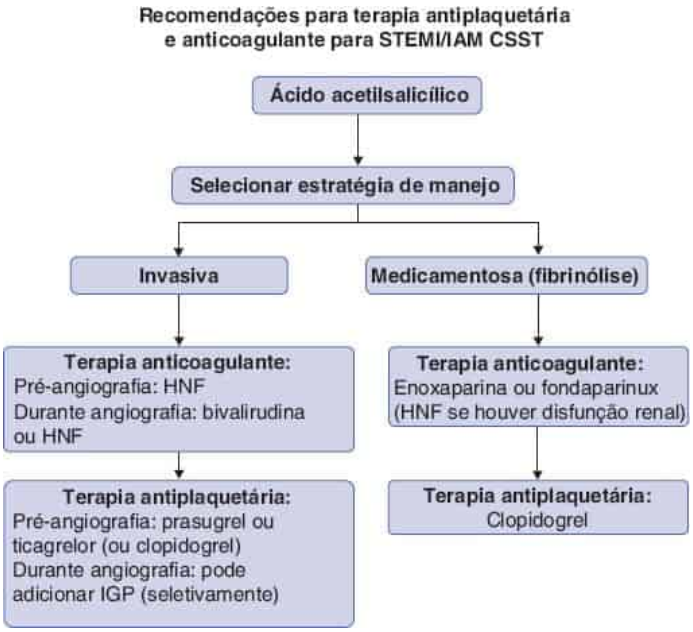


**FIGURA 64.4 Recomendações para terapia antiplaquetária e anticoagulante para infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI).** Ver doses no texto. IGP = inibidor da glicoproteína IIb/IIIa; HNF = heparina não fracionada.

| Tabela 64.8 | Exemplo de conduta para infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. |
|---|---|
| Diagnóstico | Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST |
| Admissão | Unidade coronariana com telemetria |
| Condição | Grave |
| Sinais vitais | A cada 30 min até estabilidade, então a cada 1 a 4 h se necessário; oximetria de pulso durante 24 h; notificar se a frequência cardíaca < 50 ou > 100; frequência respiratória < 8 ou > 20; PAS < 90 ou > 150 mmHg; Saturação de O2 < 90% |
| Atividade | Repouso no leito durante 12 h com cadeira sanitária; após, atividade leve, se estável |
| Dieta | Dieta zero, exceto por goles de água até ficar estável e sem dor; em seguida, 2 g de sódio, dieta saudável para o coração, conforme tolerado, a menos que esteja programado cateterismo (ou outro teste que exija dieta zero) |
| Exames laboratoriais* | Troponina I ou T em 2 h, depois a cada 8 h (3×); painel bioquímico sanguíneo abrangente, magnésio, hemograma completo com contagem de plaquetas; TP/RNI, TTPa; BNP; perfil lipídico (jejum matinal); radiografia de tórax portátil |
| Terapia IV | Soro glicosado a 5% ou soro fisiológico para manter acesso venoso (aumentar a reposição volêmica em caso de hipovolemia relativa); ter outro acesso venoso se for administrada medicação IV |

| | |
|---|---|
| Terapia de reperfusão* | Angioplastia coronariana primária de emergência ou fibrinólise (se apropriado e se ainda não tiver sido realizada)<br>1. Angioplastia primária (preferencial se disponível em 90 min)<br>2. Tenecteplase, reteplase ou alteplase (de preferência); ou estreptoquinase (ver doses na Tabela 64.5), se ICP primária não estiver disponível em 90 a 120 min |
| Medicações | 1. $O_2$ nasal a 2 ℓ/min se o paciente apresentar hipoxemia ou correr risco de fazê-lo, titulado para manter a saturação de $O_2$ > 90%<br>2. AAS 162 a 325 mg mastigados na admissão, então 81 a 365 mg/dia VO<br>3. Heparina IV, bolus de 60 U/kg (máximo, 4.000 U) e 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), titulação para atingir TTPa 1,5 a 2,0 × controle (cerca de 50 a 70 s); ou enoxaparina (preferencial com fibrinolítico), 30 mg IV, então 1 mg/kg SC a cada 12 h (doses SC máximas, 100 mg no dia 1; reduzir para 0,75 mg/kg para idade ≥ 75 anos, aumentar o intervalo para a cada 24 h para CrCl < 30 mℓ/min); ou bivalirudina (com ICP primária), *bolus* IV de 0,75 mg/kg, depois 1,75 mg/kg/h (retardar 30 min se for administrada heparina)<br>4. Metoprolol, 12,5 mg VO 6/6 h, incrementado para 25 a 50 mg 6/6 h conforme tolerado (manter para PAS < 100 mmHg, pulso < 50 bpm, asma, insuficiência cardíaca); considerar metoprolol IV se for necessário efeito imediato (taquiarritmia, hipertensão arterial sistêmica grave, dor não aliviada) na ausência de insuficiência cardíaca<br>5. Considerar gotejamento de nitroglicerina IV durante 24 a 48 h (titular para PAS 100 a 140 mmHg)<br>6. Sulfato de morfina, 1 a 4 mg IV e aumentar a dose em 5 a 30 min (esquema SOS) para dor não aliviada<br>7. Emoliente fecal<br>8. Ansiolítico ou hipnótico, se necessário<br>9. IECA para hipertensão, IAM prévio ou disfunção VE, em dose oral baixa (p. ex., captopril, 6,25 mg 8/8 h), iniciado dentro de 24 h ou quando estável (PAS > 100 mmHg) e ajustado para cima<br>10. Terapia hipolipemiante (*i. e.*, estatina de alta intensidade), independentemente dos níveis de LDL: redução-alvo do LDL ≥ 50%; administrar atorvastatina 80 mg VO ou rosuvastatina 20 a 40 mg VO na admissão (pré-cateterismo) e continuar diariamente<br>11. Terapia antiplaquetária: ticagrelor, 180 mg VO na admissão, depois 90 mg VO 2 vezes/dia ou prasugrel, 60 mg VO na admissão e, em seguida, 10 mg VO por dia com uma estratégia de ICP primária (preferível ao clopidogrel se houver risco de sangramento aceitável); *ou* clopidogrel, 600 mg VO na admissão para uma estratégia primária de ICP ou 300 mg VO com fibrinolítico, então 75 mg/dia VO<br>Ver tratamentos específicos para subgrupos hemodinâmicos na Tabela 64.9. |

*Se não for solicitado no departamento de emergência. IECA = inibidor de enzima conversora da angiotensina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; BNP = peptídio natriurético cerebral; CrCl = depuração (*clearance*) de creatinina; RNI = razão normalizada internacional; IV =

intravenoso; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VE = ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea; TP = tempo de protrombina; PAS = pressão arterial sistólica; SC = subcutâneo.

**Tabela 64.9** **Subconjuntos hemodinâmicos de infarto agudo do miocárdio.**

| | PRESSÃO ARTERIAL (RELATIVA) | ACHADOS FÍSICOS TÍPICOS | ÍNDICE CARDÍACO (ℓ/min/m²) | PRESSÃO CAPILAR PULMONAR (mmHg) | INTERVENÇÕES SUGERIDAS |
|---|---|---|---|---|---|
| Normal | Normal | ± $B_4$ | > 2,5 | ≤ 12 | Nenhuma necessária |
| Hiperdinâmico | Normal ou alta | Ansiedade | > 3 | < 12 | Controlar a dor, ansiedade; betabloqueador; reduzir a PAS para < 140 mmHg |
| Hipovolemia | Baixa | Seca | ≤ 2,7 | ≤ 9 | Reposição volêmica para manter a pressão normal; pode desenvolver edema pulmonar se a hipotensão for causada por insuficiência ventricular esquerda não reconhecida |
| Insuficiência leve do VE | Baixa a alta | Estertores, ± $B_3$ | 2 a 2,5 | > 15 | Diurese; nitratos, IECA; considerar betabloqueador de baixa dose |
| Insuficiência grave do VE | Baixa a normal | Achados mencionados acima + $B_3$, ± c PVJ, ± edema | < 2 | > 20 | Diurese; nitratos; IECA de baixa dosagem; evitar betabloqueadores; considerar inotrópicos, revascularização urgente |
| Choque cardiogênico | Muito baixa | Achados mencionados acima + frio, úmido; T função mental ou renal | ≤ 1,5 | > 25 | Evitar agentes hipotensores; colocar balão intra-aórtico ou dispositivo de assistência VE; revascularização urgente se possível |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Infarto do VD | Muito baixa | ↑ PVJ com pulmões limpos | < 2,5 | ≤ 12 | Administrar líquido IV; evitar nitratos e agentes hipotensores; dobutamina se refratária a fluidos |

↑ = aumento; ↓ = queda; IECA = inibidor de enzima conversora da angiotensina; IV = intravenoso; PVJ = pressão venosa jugular; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; PAS = pressão arterial sistólica. (Modificada de Forrester JS, DIMond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295:1404-1413.)

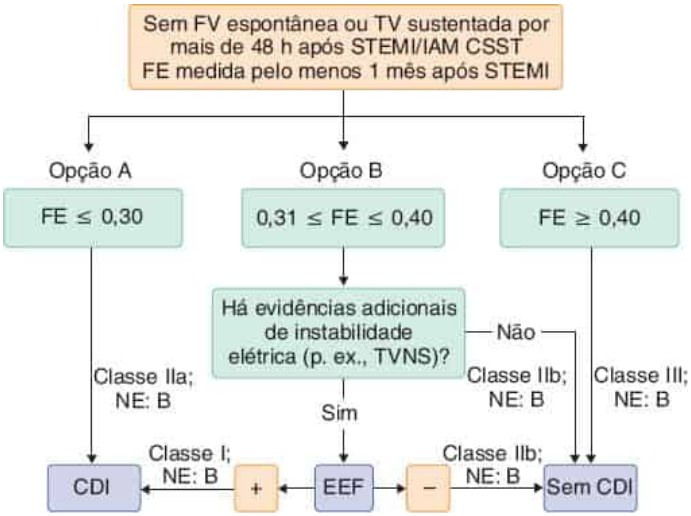


**FIGURA 64.5 Algoritmo para auxiliar na seleção de cardiodesfibrilador implantável (CDI) em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI/IAM CSST) e fração de ejeção (FE) diminuída.** O manejo apropriado é selecionado com base na FE ventricular esquerda medida pelo menos 1 mês após o STEMI/IAM CSST. Todos os pacientes, com CDI implantado ou não, devem receber terapia clínica. EEF = estudos eletrofisiológicos; NE = nível de evidência; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular. (Modificada de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction–executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636.)

**Tabela 64.10 Lista de verificação de medicamentos para alta após infarto do miocárdio.***

| MEDICAMENTO | DOSES | MOTIVOS PARA NÃO UTILIZAR | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|
| Ácido acetilsalicílico | 81 (preferencial) a 325 mg/dia | Alto risco de sangramento | Reduz a taxa de mortalidade, reinfarto e AVE |
| Clopidogrel *ou* | 75 mg/dia | Alto risco de sangramento; resposta | Indicado após ICP durante pelo menos 1 ano (tempo mais curto para colocação de stent não farmacológico se houver |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | antiplaquetária subótima | alto risco de sangramento); também reduz os eventos vasculares quando adicionado ao AAS no IAM SSST (também útil com base em ensaios clínicos após IAM CSST)<br>Variantes genéticas (CYP2C19) podem reduzir a resposta<br>Interação controversa com inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol) |
| Prasugrel<br>*ou* | 10 mg/dia | Alto risco de sangramento | Evitar se houver história pregressa de AVE ou AIT |
| Ticagrelor | 90 mg 2 vezes/dia | | Considerar 5 mg de prasugrel por dia em pacientes > 75 anos ou < 60 kg<br>Evitar se houver história pregressa de sangramento intracraniano<br>Limitar a dose diária de AAS a 81 mg |
| Betabloqueador (p. ex., metoprolol, carvedilol) | Metoprolol: 25 a 200 mg/dia<br>Carvedilol: 6,25 a 25 mg, 2 vezes/dia | Asma, bradicardia, insuficiência cardíaca | Reduz a taxa de mortalidade, reinfarto, morte súbita, arritmia, hipertensão arterial sistêmica, angina, progressão da aterosclerose |
| IECA (p. ex., ramipril, lisinopril) ou BRA (p. ex., valsartana, losartana) | Ramipril: 2,5 a 10 mg/dia<br>Lisinopril: 5 a 10 mg/dia<br>Valsartana: 80 a 160 mg, 1 a 2 vezes/dia<br>Losartana: 50 a 100 mg/dia | Hipotensão, alergia, hiperpotassemia | Reduz a taxa de mortalidade, reinfarto, AVE, insuficiência cardíaca, diabetes melito, progressão da aterosclerose |
| Agente hipolipemiante (i. e., uma estatina de alta intensidade; p. ex., atorvastatina, rosuvastatina) | Atorvastatina: 80 mg/dia<br>Rosuvastatina: 20 a 40 mg/dia | Miopatia, rabdomiólise, hepatite | Meta = redução de LDL ≥ 50% (as estatinas também podem beneficiar pacientes com LDL mais baixo)[†] |
| Nitroglicerina sublingual | 0,4 mg SL se necessário para angina | Estenose aórtica; uso de sildenafila | Instruir sobre o uso SOS e a necessidade apropriada de atenção médica |

*Os medicamentos administrados na alta hospitalar melhoram a adesão a longo prazo. †Heart Protection Study (*Lancet*. 2002;360:7); e estudo PROVE-IT (*N Engl J Med*. 2004;350:1495). IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; LDL = lipoproteína de baixa densidade; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea; AIT = ataque isquêmico transitório; AVE = acidente vascular encefálico; SL = sublingual; AAS = ácido acetilsalicílico; IAM CSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAM SSST = infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

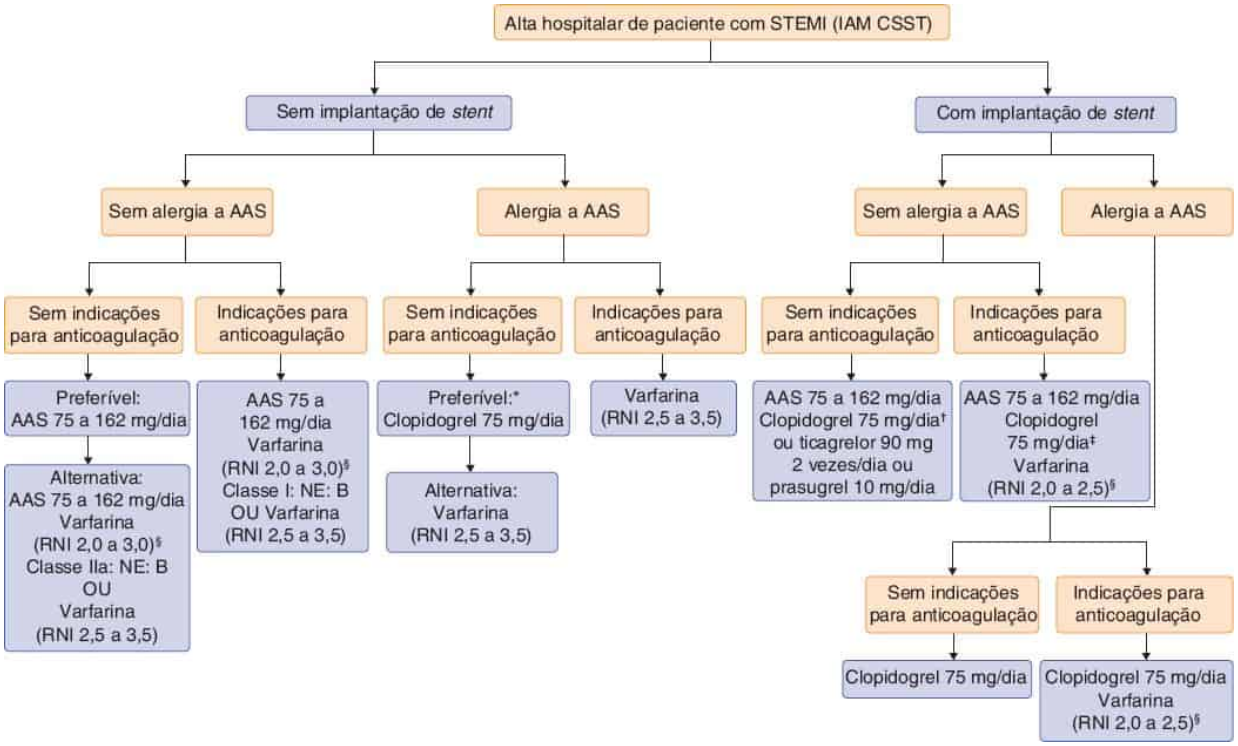


**FIGURA 64.6 Terapia antitrombótica a longo prazo na alta hospitalar após infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI/IAM CSST).** *O clopidogrel é preferível à varfarina devido ao aumento do risco de sangramento e à baixa adesão do paciente aos estudos com varfarina. † Por 12 meses. ‡ Descontinuar o clopidogrel 1 mês após o implante de um *stent* não farmacológico ou vários meses após o implante de um *stent* farmacológico (3 meses após sirolimo e 6 meses após paclitaxel) devido ao risco potencialmente aumentado de sangramento com varfarina e dois agentes antiplaquetários. Continuar ácido acetilsalicílico (AAS) e varfarina a longo prazo se a varfarina for indicada por outros motivos, como fibrilação atrial, trombo ventricular esquerdo, êmbolos cerebrais ou anormalidade extensa de movimento da parede regional. §Razão normalizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0 é aceitável com controle rígido, mas a extremidade inferior dessa faixa é preferível. A combinação de terapia antiplaquetária e varfarina pode ser considerada para pacientes com menos de 75 anos que corram baixo risco de sangramento e que possam ser monitorados de forma confiável. NE = nível de evidência. (Modificada de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction–executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636.)

## PROGNÓSTICO

Graças à ampla aplicação de reperfusão e outras terapias contemporâneas, a taxa de mortalidade em 30 dias após IAM CSST é agora inferior a 6% e a taxa de mortalidade em 1 ano é de 7 a 8%. Como as reduções das taxas de

mortalidade podem estar diretamente relacionadas ao número de terapias baseadas em evidências dadas, os pacientes tratados em hospitais de alto desempenho vivem cerca de 1 ano mais do que os pacientes tratados em hospitais de baixo desempenho.[20] É importante notar que a sobrevida a longo prazo é semelhante em pacientes internados que tenham e não tenham evidências de DAC obstrutiva na cineangiocoronariografia aguda,[21] e é razoavelmente semelhante em pacientes com diagnóstico de IAM em comparação com aqueles cujo IAM não foi inicialmente reconhecido.[22]

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Thrane PG, Kristensen SD, Olesen KKW, et al. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020;41:847-854.

A1. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-366.

A2. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115-1123.

A3. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-671.

A3b. Wood DA, Cairns JA, Wang J, et al. Timing of staged nonculprit artery revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: COMPLETE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2713-2723.

A3c. Bainey KR, Engstrøm T, Smits PC, et al. Complete vs culprit-lesion-only revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5:881-888.

A3d. Bainey KR, Engstrøm T, Smits PC, et al. Complete vs culprit-lesion-only revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020.

A3e. Pavasini R, Biscaglia S, Barbato E, et al. Complete revascularization reduces cardiovascular death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2020;41:4103-4110.

A4. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-1710.

A5. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.

A6. Spencer FA, Sekercioglu N, Prasad M, et al. Culprit vessel versus immediate complete revascularization in patients with ST-segment myocardial infarction-a systematic review. *Am Heart J*. 2015;170:1133-1139.

A7. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:835-848.

A8. Jinatongthai P, Kongwatcharapong J, Foo CY, et al. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390:747-759.

A9. Hofmann R, Witt N, Lagerqvist B, et al. Oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:2730-2739.

A10. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1240-1249.

A11. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705-2715.

A11b. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-1534.
A12. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303-1313.
A13. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-1142.
A14. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-1115.
A14b. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-1524.
A15. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.
A16. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
A17. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
A17b. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-2042.
A17c. Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1208-1218.
A17d. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-1534.
A17e. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:761-771.
A17f. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.
A17g. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med*. 2020;172:474-483.
A18. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
A18b. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-2505.
A18c. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the colchicine cardiovascular outcomes trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41:4092-4099.
A19. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6).CD007130.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-2264.
2. Reynolds K, Go AS, Leong TK, et al. Trends in incidence of hospitalized acute myocardial infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med*. 2017;130:317-327.
3. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 2018;39:91-98.

3b. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation*. 2021;143:624-640.
3c. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *Eur Heart J*. 2020;41:870-878.
3d. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40:1188-1197.
3e. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: JACC state-oftheart review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:961-984.
3f. Kim ESH. Spontaneous coronary-artery dissection. *N Engl J Med*. 2020;383:2358-2370.
4. Natarajan P, Young R, Stitziel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation*. 2017;135:2091-2101.
5. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017;389:197-210.
6. Miranda DF, Lobo AS, Walsh B, et al. New insights into the use of the 12-lead electrocardiogram for diagnosing acute myocardial infarction in the emergency department. *Can J Cardiol*. 2018;34:132-145.
7. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, et al. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:620-632.
8. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1-9.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
10. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376: 2053-2064.
11. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133:1135-1147.
11b. Ibanez B, James S, Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;119-177.
12. Puerto E, Viana-Tejedor A, Martínez-Sellés M, et al. Temporal trends in mechanical complications of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:959-966.
13. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6:179-186.
14. Durko AP, Budde RPJ, Geleijnse ML, et al. Recognition, assessment and management of the mechanical complications of acute myocardial infarction. *Heart*. 2018;104:1216-1223.
14b. Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review. *JAMA Cardiol*. 2021;6:341-349.

15. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:201-208.
16. Vavuranakis M, Kariori M, Siasos G, et al. Statins in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des*. 2017;23:7086-7098.
17. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1785-1822.
18. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-1749.
19. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:12-20.
20. Bucholz EM, Butala NM, Ma S, et al. Life expectancy after myocardial infarction, according to hospital performance. *N Engl J Med*. 2016;375:1332-1342.
21. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:102-110.
22. Acharya T, Aspelund T, Jonasson TF, et al. Association of unrecognized myocardial infarction with long-term outcomes in community-dwelling older adults: the ICELAND MI study. *JAMA Cardiol.* 2018;3:1101-1106.

**A duração recomendada da terapia antiplaquetária com um inibidor $P2Y_{12}$ após a colocação de *stent* farmacológico para infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI ou IAM CSST) é:**

- A. 1 mês.
- B. 3 meses.
- C. 6 meses.
- D. 1 ano.
- E. Indefinidamente.

Concluir questão

**Qual dos seguintes cenários *não* deve ser considerado para terapia de reperfusão imediata (p. ex., intervenção coronariana percutânea [ICP] primária) em um paciente com suspeita de síndrome coronariana aguda?**

A. Supradesnivelamento do segmento ST > 2 mm em derivações precordiais ou > 1 mm em derivações de membro.

B. Bloqueio de ramo esquerdo de início recente.

C. Parada cardíaca por fibrilação ventricular (FV) com reanimação bem-sucedida.

D. Infradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais e supradesnivelamento do segmento ST nas derivações suplementares $V_7$ a $V_9$.

E. Nenhuma das opções anteriores (*i. e.*, todas as opções anteriores estão corretas).

Concluir questão

**Os novos ensaios de alta sensibilidade da troponina cardíaca específica prometem as seguintes vantagens diagnósticas, *exceto*:**

A. Sensibilidade diagnóstica aumentada.

B. Aumento da especificidade diagnóstica.

C. Tempo reduzido para diagnóstico de elevação dos níveis de troponina após o início da dor.

D. Todas as opções anteriores.

E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Um cardiodesfibrilador implantável (CDI) deve ser considerado antes da alta para qual dos seguintes pacientes com STEMI?**

A. STEMI (IAM CSST) apresentando FV (reanimação bem-sucedida).

B. STEMI (IAM CSST) com taquicardia ventricular (TV) sustentada/FV ocorrendo mais de 48 horas após a apresentação.

C. STEMI (IAM CSST) com execuções contínuas de TV não sustentada em telemetria.

D. STEMI (IAM CSST) com fração de ejeção pré-alta igual ou inferior a 30%, independentemente do ritmo.

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021 em http://abccardiol.org/wp-content/uploads/2020/10/Diretrizes-da-SBC-Angina-Instavel-e-Infarto-Agudo-2021-portugues-3.x80020.pdf.

# 65

# TRATAMENTO INTERVENCIONISTA E CIRÚRGICO DA DOENÇA DA ARTÉRIA CORONÁRIA

PAUL S. TEIRSTEIN

A intervenção coronariana percutânea (ICP)[a] e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) representam abordagens alternativas e, às vezes, complementares. Cada uma tem suas indicações, vantagens, desvantagens e contraindicações relativas. Presumivelmente por causa do aprimoramento do cuidado médico, o número desses procedimentos de revascularização nos beneficiários do Medicare nos EUA diminuiu mais de 4% ao ano desde 2010.

## INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

A ICP é aplicável à maioria dos tipos de doença da artéria coronária (DAC), incluindo doença multiarterial, oclusões totais, doença no enxerto de veia safena, angina instável (Capítulo 63) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (Capítulo 64). Estima-se que 2 milhões de ICP sejam realizadas em todo o mundo a cada ano, tornando-se um dos procedimentos médicos mais comuns. Sua popularidade é amplamente baseada em sua simplicidade, na necessidade de apenas anestesia local, na hospitalização curta (≈ 1 dia ou mesmo ambulatorial) e no pequeno tempo de recuperação pós-procedimento. Nos EUA, a ICP é a base do tratamento das síndromes coronarianas agudas (Capítulos 63 e 64), mas o número de ICP não agudas diminuiu em mais de um terço desde 2010.

### Mecanismos e considerações técnicas

Sob anestesia local, uma agulha oca é inserida por via percutânea em uma artéria periférica (geralmente a artéria radial ou femoral). Um fio-guia é introduzido nessa agulha e avançado até a aorta. A agulha é removida, deixando o fio-guia, sobre o qual um cateter de pequeno calibre (≈ 3 mm), com formato diferenciado (denominado cateter-guia) é avançado sob orientação fluoroscópica para o óstio da artéria coronária obstruída. Com o uso de injeções de contraste radiográfico que fornecem visualização fluoroscópica do lúmen da artéria coronária, um fio-guia fino (≈ 0,035 cm) e altamente orientável é direcionado para baixo na artéria coronária e através da lesão estenótica. Esse fio-guia torna-se um "trilho" sobre o qual ferramentas terapêuticas, como balões infláveis, *stents* e cateteres de aterectomia, são passadas até o segmento com alterações patológicas (Figura 65.1).

Cateteres-balão (Figura 65.2) geralmente têm dois lumens, um para possibilitar a passagem sobre o fio-guia e outro para transportar uma mistura de solução salina e material de contraste radiográfico para insuflar um balão na ponta distal do cateter. Sob fluoroscopia, o balão é centrado na lesão e insuflado a 3 a 20 atmosferas de pressão. A insuflação do balão alarga o lúmen estreitado ao distender o vaso e, na maioria dos casos, causando ruptura (dissecção terapêutica) nas bordas da placa, onde o ateroma encontra a camada média sem alterações patológicas. Cateteres de aterectomia, que também são passados por um fio-guia para o segmento da doença, removem a placa por um mecanismo de raspagem, trituração, corte ou sucção. Os *stents* coronarianos são dispositivos metálicos ou com polímeros que são comprimidos em um cateter-balão desinflado antes de sua inserção no vaso acometido (Vídeos 65.1 a 65.3). Durante a insuflação do balão, o *stent* colapsado é expandido para apoiar o lúmen do vaso (e-Figura 65.1 e Vídeo 65.4). Embora os balões e os dispositivos de aterectomia criem um canal adequado, embora áspero, através das artérias doentes, a estrutura de suporte do *stent* consegue alargar o lúmen até quase as dimensões anteriores à doença. Com um *stent*, os retalhos de tecido são "fixados" contra a parede e o recuo é limitado (Vídeo 65.5). A maioria dos *stents* é projetada de forma que as hastes metálicas ocupem apenas cerca de 20% da área superficial, possibilitando a endotelização, com consequente redução do risco de trombose.[1]

**E-FIGURA 65.1** ***Stent* coronariano expansível por balão.** O *stent* de aço inoxidável é comprimido em um cateter de balão para permitir a passagem de suave através da artéria coronária. Ao ser posicionado transversalmente à lesão, o balão é inflado, expandindo o *stent* (**A**). Após a desinsuflação e a remoção do balão, o *stent* permanece, fornecendo uma estrutura que suporta o lúmen do vaso e se adapta à geometria do vaso (**B**).

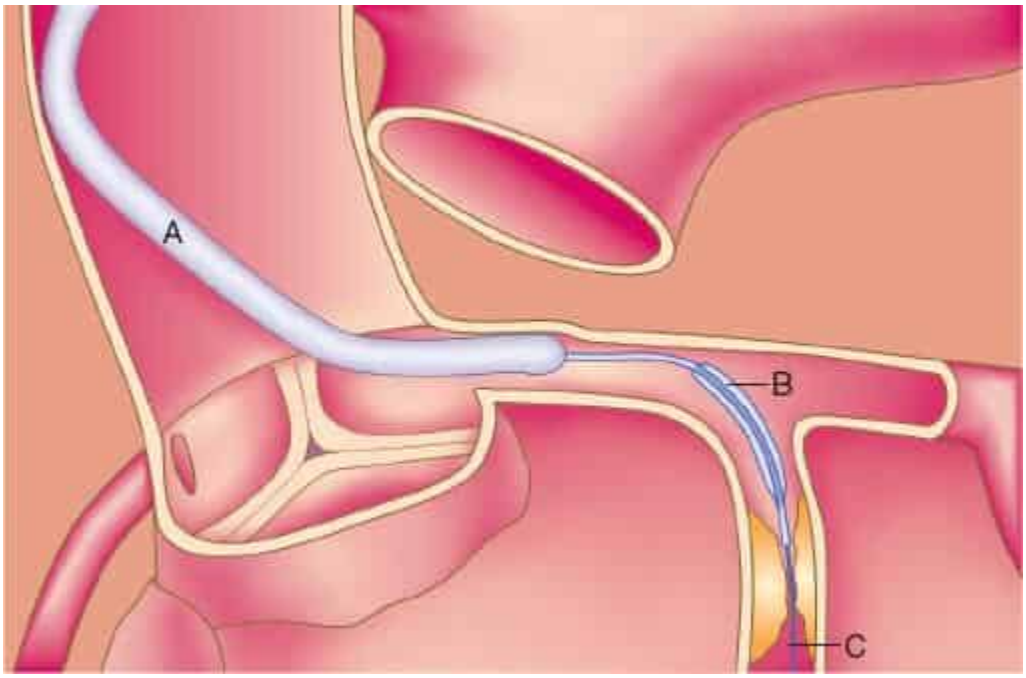


**FIGURA 65.1 Vista esquemática da técnica de angioplastia coronariana.** Um cateter-guia (*A*) é inserido no óstio da artéria coronária (nesta figura, a artéria principal esquerda) e um cateter-balão (*B*) é avançado sobre um fio-guia fino (*C*) para dentro da lesão. A insuflação do balão dilata a região estenótica. (Modificada de Baim DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)

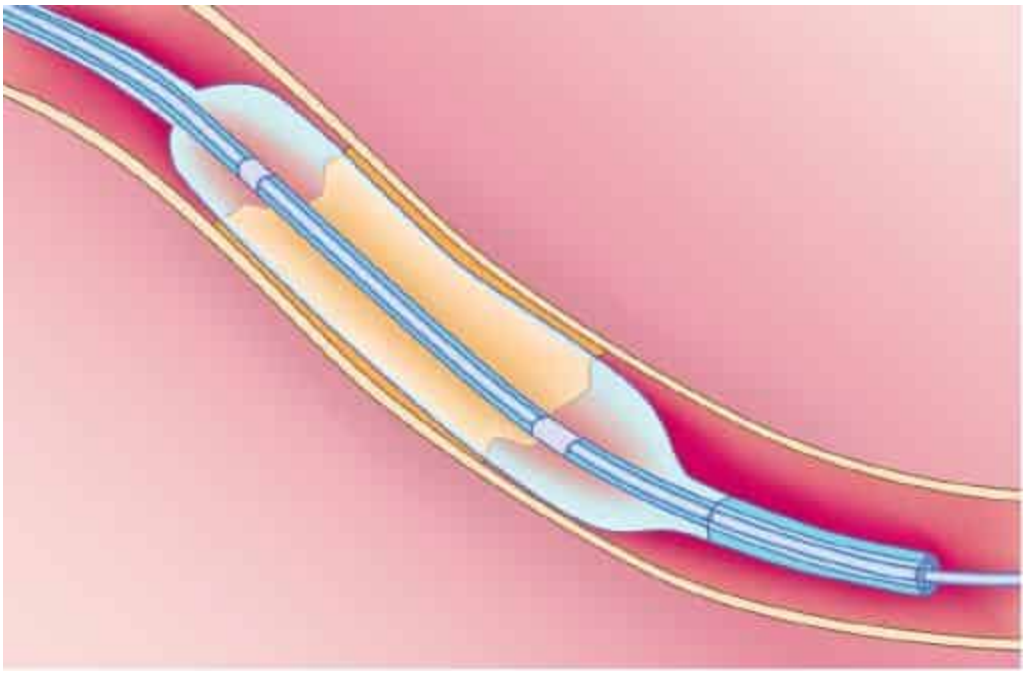

**FIGURA 65.2 Cateter de angioplastia com balão.** O cateter consiste em dois lumens, um lúmen de insuflação e um lúmen de fio-guia. Dois marcadores radiopacos, indicando as margens laterais do balão, auxiliam no posicionamento do balão antes da insuflação.

Filtros implantados em uma artéria coronária além da lesão-alvo para limitar a embolização distal da placa, agregados de plaquetas e outros *debris* conseguem reduzir ainda mais as complicações isquêmicas em vasos com endotélio friável, como enxerto de veia safena. *Stents* compostos de polímeros ou metais que fornecem um suporte temporário e depois biodegradação (geralmente ao longo de vários anos) estão atualmente passando por intenso estudo clínico.

Durante a ICP, o cardiologista intervencionista é capaz de avaliar o vaso-alvo mediante fluoroscopia, por meio de injeções de material de contraste via cateter-guia (Figura 65.3). Após a desobstrução bem-sucedida da artéria coronária, todos os cateteres são retirados e o local de acesso arterial é selado por pressão mecânica, um tampão absorvível ou um dispositivo de sutura remoto. Pacientes sem comorbidades são liberados para deambular em 3 a 6 horas. A alta hospitalar geralmente ocorre 3 a 6 horas depois ou na manhã seguinte ao procedimento, após serem

confirmados a estabilidade do local de acesso arterial, os biomarcadores cardíacos e o eletrocardiograma.

## Seleção de pacientes para intervenção coronariana percutânea

Qualquer decisão de realizar ICP deve incluir uma revisão da cineangiocoronariografia (Capítulo 51) por um cardiologista intervencionista experiente para avaliar a adequação técnica da lesão para o procedimento. A doença obrigatoriamente reduz o lúmen da artéria coronária em pelo menos 60% e o volume de miocárdio subtendido pelo vaso não deve ser trivial. A queda de pressão em uma estenose, chamada de *reserva de fluxo fracional* (RFF), durante hiperemia máxima (geralmente induzida por adenosina intravenosa) reflete sua gravidade hemodinâmica. Uma queda de pressão de mais de 20% (que corresponde a RFF < 0,80) prevê um benefício clínico da ICP.[A1,A2] Pacientes com lesões caracterizadas por comprimento mais longo, tortuosidade do vaso, calcificação ou presença de trombo podem ser tratados com ICP, mas estão associados a risco aumentado. Para cada paciente, os benefícios da ICP têm de ser avaliados em relação ao risco do procedimento. As características do paciente que implicam risco aumentado incluem idade avançada (*i. e.*, > 75 anos), diabetes melito, vasos menores frequentemente encontrados em mulheres, IAM prévio, comprometimento significativo da função ventricular esquerda e insuficiência renal.

## Sucesso do procedimento e complicações

Com o uso de técnicas modernas em pacientes adequadamente selecionados, a maioria dos procedimentos de ICP tem uma taxa de sucesso superior a 95%. A única exceção é a oclusão coronariana total crônica (obstrução de 100% do lúmen), em que a capacidade do cardiologista intervencionista de guiar um fio-guia através do bloqueio é de apenas cerca de 60 a 90% e varia substancialmente em função da destreza do profissional. Com o aumento do uso de *stents* coronarianos e agentes antiplaquetários adjuvantes, o fechamento da artéria coronária raramente é encontrado. Quando a ICP é realizada por um cardiologista intervencionista

experiente em pacientes adequadamente selecionados, o risco de morte intra-hospitalar é inferior a 1%; O risco de tipo 4 IAM (geralmente pequeno, IAM sem supradesnivelamento do segmento ST [IAM SSST]; ver Tabela 63.1A) pode chegar a aproximadamente 13% com base em ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade.[2b] A necessidade de CRM urgente ou emergente é inferior a 1%, o risco de acidente vascular encefálico (AVE) é inferior a 0,1%, a chance de perfuração coronariana é inferior a 1% e morbidade no local de acesso arterial (*i. e.*, hematoma, pseudoaneurisma ou fístula arteriovenosa) ocorre em menos de 5% dos pacientes. Como resultado dessas baixas taxas de complicações, a ICP sem disponibilidade de cirurgia no local não está associada a taxas mais elevadas de mortalidade ou CRM em caráter de emergência.

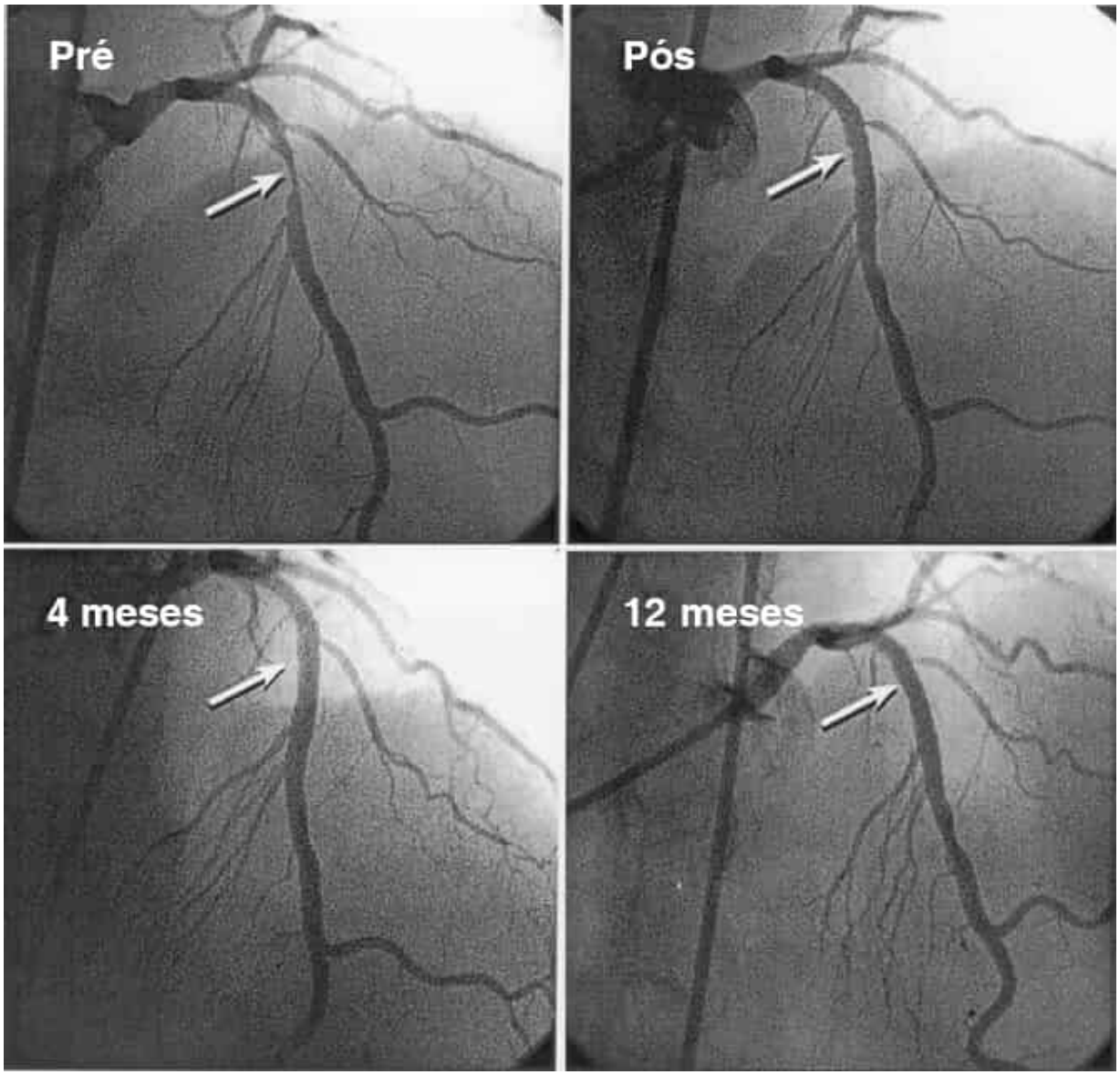


**FIGURA 65.3 Imagens angiográficas antes, depois e no acompanhamento tardio após a colocação de um *stent* farmacológico.** A artéria coronária descendente anterior esquerda apresenta uma estenose rígida (*seta, painel superior esquerdo*). Após o implante do *stent* (*painel superior direito*), a estenose desaparece (*seta*). O acompanhamento aos 4 e 12 meses (*painéis inferiores*) revela um lúmen completamente aberto sem evidências de reestenose (*setas*).

## Reestenose e trombose

A reestenose é um reestreitamento de uma artéria após um procedimento de ICP, geralmente resultante de um de dois mecanismos.[2] O primeiro mecanismo, remodelamento desfavorável e recuo elástico, é um estreitamento mecânico causado pela constrição adventícia e retração do lúmen do vaso. O segundo mecanismo, a hiperplasia neoíntima, é causado pela proliferação de células musculares lisas e matriz em resposta à lesão causada por balões, *stents* ou dispositivos de aterectomia. A restenose ocorre em 10 a 50% dos pacientes com ICP após angioplastia por balão sem implante de *stent*, geralmente nos primeiros 6 meses após o procedimento. Os *stents* coronarianos de metal puro, que fornecem um suporte semirrígido dentro do lúmen e reduzem a reestenose, eliminando o estreitamento mecânico causado por remodelamento desfavorável e recuo elástico, reduzem a reestenose em cerca de um terço em comparação com a angioplastia por balão sozinha.

Embora os *stents* não revestidos de metal eliminem o componente mecânico da reestenose, o componente proliferativo é aumentado. A divisão da célula do músculo liso e a formação da matriz podem migrar através das hastes do *stent* para estreitar o lúmen do vaso. Os *stents* farmacológicos, que contêm e liberam medicamentos antiproliferativos (p. ex., sirolimo, everolimo, zotarolimo e paclitaxel) reduzem a necessidade de repetição precoce de ICP para menos de 5%.[A3] Não obstante, nos EUA cerca de 10% de todos os procedimentos de ICP são realizados por causa de reestenose.[2c]

## Opções relacionadas ao implante de *stent*

Os *stents* farmacológicos modernos têm baixas taxas de reestenose e complicações trombóticas;[A4,A4b] portanto, os *stents* de metal raramente são usados hoje em dia. Quando um *stent* farmacológico é colocado, é necessária terapia antiagregante plaquetária dupla.[3] A manutenção da terapia antiagregante plaquetária dupla por 30 ou 36 meses reduz os eventos cardiovasculares, embora aumente os episódios de sangramento.[A5]

Embora, os pacientes que recebem *stents* farmacológicos geralmente devam continuar a terapia antiplaquetária dupla com ácido acetilsalicílico (AAS) um inibidor de receptor $P2Y_{12}$ por um período mínimo de 3 a 6

meses se o *stent* foi implantado em um paciente estável e 6 a 12 meses se o *stent* foi realizado devido a uma síndrome coronariana aguda (angina instável ou infarto do miocárdio),[A6,4] dados sugerem que a troca para ticagrelor apenas é segura e efetiva em pacientes de alto risco após 4 meses de terapia antiagregante plaquetária dupla.[A6b] No caso de stents farmacológicos sem polímero,[5] os dados sugerem que um mês de terapia antiagregante plaquetária dupla seguido por 11 meses de clopidogrel apenas pode ser adequado.[A6c-A6e] Em pacientes com fibrilação atrial (Capítulo 58) a terapia dupla com dabigatrana (110 mg ou 150 mg 2 vezes/dia) e clopidogrel ou ticagrelor promove benefícios equivalentes com menor risco de sangramento em comparação com a terapia tripla com AAS, varfarina e clopidogrel ou ticagrelor.[A7] Suportes biodegradáveis com eluição de fármacos, que se dissolvem completamente após 2 a 3 anos, são uma nova tecnologia promissora, mas parecem estar associados a maior risco de trombose intrastent e infarto do miocárdio em comparação com stents farmacológicos metálicos em 3 anos de acompanhamento.[A8,A8b]

A aterectomia pulveriza a placa em micropartículas que passam pela microcirculação coronariana e é particularmente útil para o tratamento de lesões altamente calcificadas. Após a remoção de parte da placa por meio de aterectomia, geralmente é implantado um *stent* farmacológico.

## Questões relacionadas com a alta hospitalar

O planejamento de alta após a ICP representa uma oportunidade importante para enfatizar o tratamento clínico baseado em evidências da doença aterotrombótica e da modificação do fator de risco coronariano. Todos os pacientes devem fazer uso de AAS (81 mg/dia) indefinidamente. Para pacientes que recebem *stents* de metal, um ciclo mínimo de 2 semanas de uma tienopiridina (p. ex., clopidogrel 75 mg/dia, prasugrel 10 mg/dia ou ticagrelor 90 mg/dia) é obrigatório. Se um *stent* farmacológico for implantado, essa terapia antiplaquetária dupla é necessária por 3 a 12 meses.[5] O prolongamento da terapia antiplaquetária dupla para 30 ou 36 meses reduz os eventos cardiovasculares, mas aumenta o sangramento.[A8] O uso prolongado de AAS, clopidogrel, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores e agentes hipolipemiantes deve ser considerado com base em estudos randomizados que mostraram melhora no

desfecho a longo prazo, particularmente em pacientes que apresentam síndromes coronarianas instáveis (Capítulos 62 a 64). Abandono do tabagismo (Capítulo 29), controle da pressão arterial (Capítulo 70), manejo do estresse, exercícios, perda de peso, mudanças nos hábitos alimentares e controle estrito da glicemia para pacientes com diabetes melito (Capítulo 216) também são elementos importantes do plano de alta.

As restrições de atividade após a ICP são modestas. Se a artéria femoral foi instrumentada, levantamento de peso é desencorajado por vários dias. Os exercícios aeróbicos intensos geralmente são desencorajados por 2 a 4 semanas (especialmente após o implante do *stent*) porque o exercício pode ativar as plaquetas e levar à formação de trombo no local da angioplastia. Os pacientes podem retornar ao trabalho 1 ou 2 dias após o procedimento se sua ocupação não incluir levantamento de peso ou exercícios físicos excessivos. Geralmente, não há restrição para dirigir um automóvel.

## ANGIOPLASTIA CORONARIANA *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA

A ICP reduz a angina e comumente leva a melhor desempenho de exercícios em esteira ergométrica e melhora nas medidas de qualidade de vida. No entanto, a ICP não reduziu os riscos de morte, IAM ou outros eventos cardiovasculares importantes em comparação com a terapia clínica ótima moderna em pacientes com angina estável (Capítulo 62).[A9,A10-A10c] Em pacientes verdadeiramente assintomáticos, a isquemia significativa deve primeiro ser documentada por testes funcionais ou grande volume de miocárdio deve ser suprido pela artéria coronária estenótica. Os pacientes que apresentam IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAM CSST) (Capítulo 64) representam um subgrupo importante no qual a ICP se mostrou benéfica em comparação com a terapia clínica (Figura 65.4). No IAM CSST, os ensaios randomizados mostraram consistentemente redução da taxa de mortalidade, AVE, IAM subsequente e isquemia recorrente com ICP imediata em comparação com terapia trombolítica ou com terapia trombolítica inicial seguida por ICP de resgate conforme necessário, mesmo se a ICP imediata exigir transferência para outro hospital. Para IAM SSST e muitos pacientes com angina instável, uma abordagem agressiva precoce

que inclui ICP ou CRM em pacientes angiograficamente adequados é geralmente preferível a uma estratégia conservadora, exceto em pacientes de baixo risco (Capítulo 63).[6]

## CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

A CRM é baseada na premissa de que a morbidade e a mortalidade associadas à aterosclerose coronariana estão amplamente relacionadas a estenoses coronarianas ateroscleróticas que podem ser demonstradas por cineangiocoronariografia (Capítulo 51) e que, se os enxertos forem usados para desviar o fluxo sanguíneo dessas estenoses, a irrigação miocárdica poderá ser melhorada ou preservada, os sintomas cardíacos aliviados, os eventos cardíacos diminuídos e a sobrevida prolongada.[7]

Os tipos mais comuns de enxerto para revascularização do miocárdio são segmentos invertidos da veia safena e das artérias torácicas internas. Os enxertos de veia safena são anastomosados à aorta (anastomose proximal) e à artéria coronária distal à obstrução principal (Figura 65.5). Os enxertos de veia safena têm as vantagens de disponibilidade, dimensões maiores do que a maioria das artérias coronárias e características favoráveis para manipulação. Com o tempo, entretanto, o enxerto de veia safena pode desenvolver alterações patológicas intrínsecas, fibroplasia da íntima e aterosclerose, cada uma das quais pode levar a estreitamento ou oclusões. O tratamento moderno com inibidores de plaquetas e estatinas (Capítulo 195) diminuiu o risco de falha do enxerto venoso, mas não conseguiu eliminá-lo. Os enxertos de artéria torácica interna, por outro lado, são resistentes ao desenvolvimento de aterosclerose tardia. Quando usado como um enxerto *in situ* (origem subclávia intacta) para a artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE), o enxerto de artéria torácica interna esquerda tem uma taxa de perviedade de mais de 90% em até 20 anos após a operação. Como resultado, os pacientes que recebem uma artéria torácica interna esquerda para enxerto na artéria coronária DAE, com ou sem enxerto de veia safena, têm melhor taxa de sobrevida a longo prazo, menos reoperações e menos eventos cardíacos em comparação com pacientes que receberam enxertos de veia safena apenas. A artéria torácica interna direita

também pode ser usada para revascularização como um enxerto *in situ*, como uma aorta para enxerto em artéria coronária ou como um enxerto arterial composto proveniente da artéria torácica interna esquerda para uma artéria coronária. Apesar de seu apelo teórico, o uso de ambas as artérias torácicas internas como enxerto não oferece benefício adicional em comparação com o enxerto de uma artéria torácica interna e está associado a taxa mais alta de infecções e complicações esternais.[A11,A11b] Para o segundo enxerto, a artéria radial é preferível a um enxerto de veia safena.[A12,A12b]

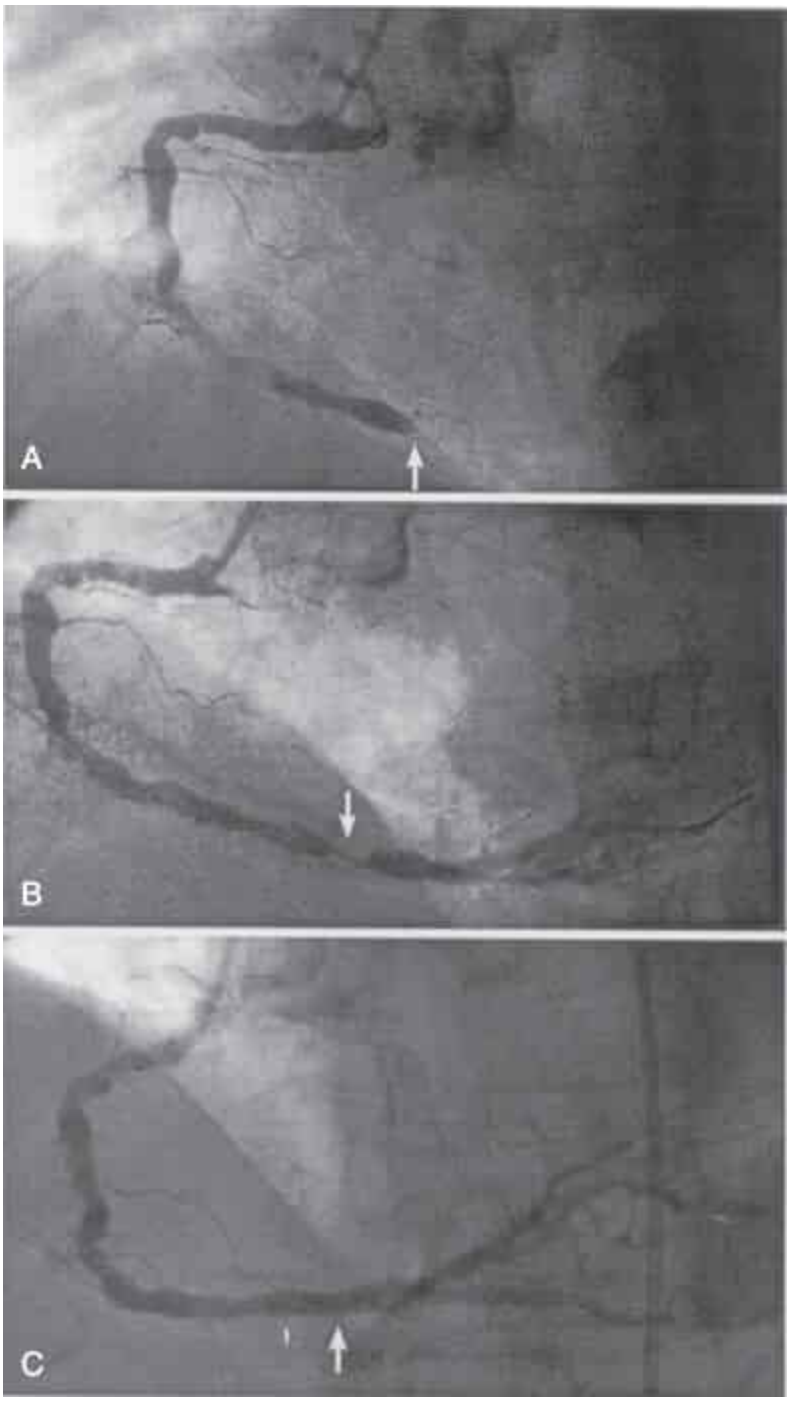


**FIGURA 65.4 Angioplastia coronariana primária para infarto agudo do miocárdio.** Este homem de 50 anos procurou assistência médica à meia-noite com queixa de 70 minutos de sensação intensa de pressão torácica subesternal acompanhada de supradesnivelamento do segmento ST inferior. Angiografia de

emergência realizada 45 minutos após a chegada encontrou oclusão de 100% da artéria coronária direita (*seta* em **A**). Em 10 minutos, um fio-guia foi guiado através da obstrução (provavelmente causada por trombo fresco), possibilitando a perfusão para a parte distal do vaso e revelando uma lesão estenótica de alto grau (*seta* em **B**). Após implantação de *stent* coronariano (*seta* em **C**), a estenose foi abolida e dano miocárdico significativo foi interrompido.

A maioria das CRM é realizada com uma incisão de esternotomia mediana completa, historicamente com o auxílio de circulação extracorpórea, clampeamento cruzado da aorta e solução cardioplégica – técnicas que possibilitam a exposição e a parada do coração de modo que anastomoses microcirúrgicas detalhadas possam ser feitas enquanto a função miocárdica é efetivamente protegida. Em comparação, as operações realizadas por meio de incisões menores (cirurgia minimamente invasiva) tiveram aplicação limitada para revascularizações do miocárdio. Em estudos randomizados, a cirurgia sem circulação extracorpórea não reduziu a taxa de morbidade de forma consistente e foi frequentemente associada a uma taxa mais baixa de perviedade do enxerto a longo prazo e não fornece melhores desfechos;[A13] como resultado, geralmente é reservada para pacientes cuidadosamente selecionados.

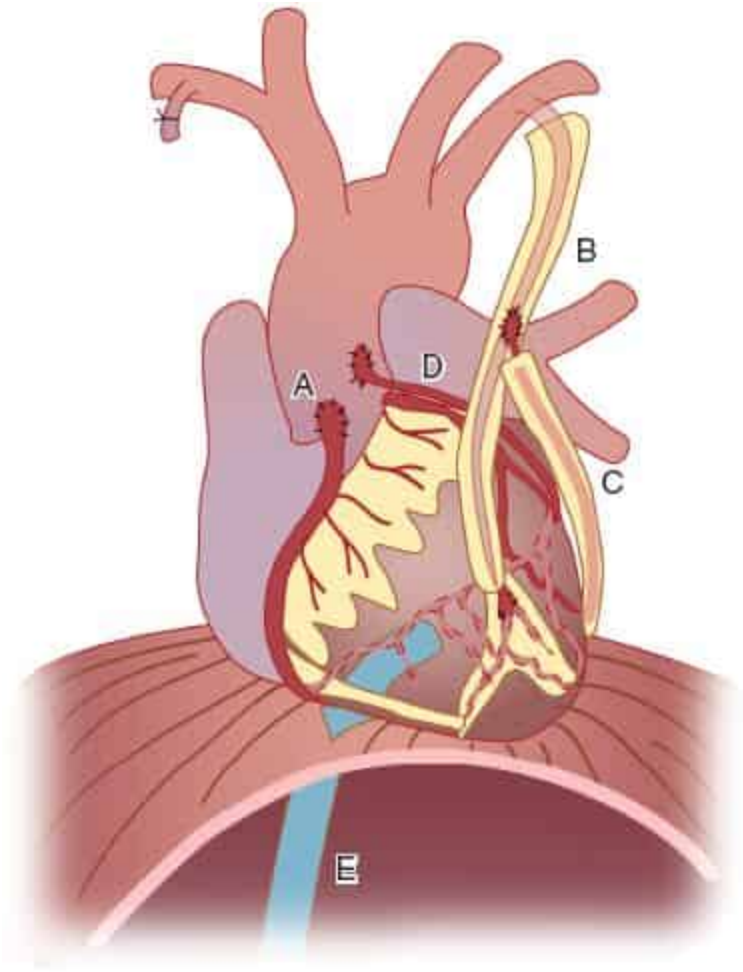


**FIGURA 65.5 Tipos de enxertos de revascularização.** Os enxertos de revascularização incluem enxerto de veia safena invertida da aorta para a artéria coronária direita (*A*), enxerto *in situ* de artéria torácica (mamária) interna esquerda na artéria coronária descendente anterior (*B*), enxerto em Y da artéria torácica (mamária) interna direita da artéria torácica (mamária) interna esquerda para a artéria coronária circunflexa (*C*), enxerto de artéria radial da aorta para a artéria coronária circunflexa (*D*) e enxerto gastroepiploico *in situ* para o ramo descendente posterior da artéria coronária direita (*E*).

## Riscos peroperatórios

O risco de morte associado à CRM se correlaciona com isquemia no momento da operação, função ventricular esquerda, extensão de estenoses coronarianas, aterosclerose não cardíaca e comorbidades, bem como com a experiência, habilidade e julgamento do cirurgião. A proteção miocárdica reduziu efetivamente o risco incremental com base na gravidade da cardiopatia. Para pacientes com menos de 70 anos sem comorbidades graves, o risco de morte da CRM primária é inferior a 1% em mãos experientes. No entanto, a CRM em pacientes com isquemia miocárdica contínua causada por IAM, angina instável ou obstrução aguda de vaso após ICP ainda está associada a risco aumentado. Comorbidades não cardíacas (aterosclerose aórtica, função renal, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios do sistema de coagulação) aumentam o risco peroperatório quando essas condições são graves.

A morbidade pós-operatória mais séria após a CRM é o AVE, frequentemente relacionado com aterosclerose aórtica ou cerebrovascular e embolização aterosclerótica. Maior consciência da importância da aterosclerose aórtica e carotídea e estratégias de tratamento aprimoradas parecem ter diminuído o risco de AVE em pacientes anteriormente com alto risco. Complicações sérias da ferida da esternotomia mediana são incomuns (1 a 2%).

## Desfechos tardios

Os desfechos tardios após a CRM estão relacionados a idade, gravidade da cardiopatia antes da operação, comorbidades não cardíacas, progressão da aterosclerose e a própria operação. A CRM tende a diminuir, mas não a eliminar, as diferenças de sobrevida a longo prazo com base no número de artérias coronárias com lesões, estenose da artéria coronária principal esquerda e função ventricular esquerda. A obtenção de revascularização completa (enxertos em todas as artérias coronárias estenóticas) e o uso de enxerto de artéria torácica interna melhoram as taxas de sobrevida a longo prazo e o estado sintomático.

Para subgrupos de pacientes com DAC grave, a CRM prolonga a expectativa de vida (ver discussão adiante). Mais de 80% dos pacientes vivem mais de 10 anos após a operação. A longo prazo, o controle da

progressão da aterosclerose por meio de modificações no estilo de vida, tratamento farmacológico da hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70) e da dislipidemia (Capítulo 195) e o uso de inibidores de plaquetas (Capítulo 76) parecem estender os benefícios da CRM.

## INDICAÇÕES PARA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

As metas da CRM são aliviar os sintomas e prolongar a expectativa de vida. Com base em ensaios clínicos randomizados e no surgimento de tratamentos clínicos alternativos e ICP, a população cirúrgica evoluiu em direção aos pacientes que mais se beneficiam da CRM em relação a outros tratamentos: aqueles com condições complexas, frequentemente envolvendo doença triarterial ou da artéria principal esquerda, estenoses coronarianas difusas, vasos totalmente obstruídos, função ventricular esquerda anormal e diabetes melito.[8] Pacientes tratados cirurgicamente com doença uniarterial geralmente apresentam estenoses da artéria coronária DAE ou tratamentos alternativos não foram bem-sucedidos.

### Alívio dos sintomas

Se os pacientes que apresentam angina tiverem estenoses graves em artérias coronárias enxertáveis que irrigam áreas do miocárdio isquêmico em repouso ou sob estresse, a CRM aliviará a angina de forma confiável. Ensaios randomizados demonstraram que o alívio da angina após CRM é mais consistente do que aquele alcançado com tratamentos alternativos. Quando os sintomas de insuficiência cardíaca intermitente representam um "equivalente anginoso" que também é causado pela isquemia, tais sintomas também respondem bem ao alívio da isquemia por CRM. Para pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca em repouso, a ecocardiografia com dobutamina (Capítulo 49), tomografia por emissão de pósitrons (Capítulo 50) e ressonância magnética cardíaca (Capítulo 50) conseguem identificar segmentos de miocárdio viável, mas hibernando (isquêmico em repouso) que pode melhorar com a cirurgia de revascularização, reduzindo, assim, os sintomas de insuficiência cardíaca.

## Sobrevida

### Angina estável crônica

Em ensaios clínicos randomizados de pacientes com angina estável crônica leve a moderada, uma taxa de sobrevida melhorada foi documentada para pacientes tratados com CRM inicial em comparação com aqueles que receberam tratamento clínico inicial e apresentavam estenose superior a 50% do diâmetro da artéria coronária principal esquerda, doença triarterial, doença de dois vasos com lesão proximal em artéria coronária DAE, função ventricular esquerda anormal ou um resultado de teste de esforço fortemente anormal (Capítulo 62). A metanálise desses ensaios randomizados também sugere um benefício de sobrevida da CRM para qualquer paciente com lesão proximal na artéria coronária DAE e isquemia miocárdica. Esses são subgrupos de pacientes para os quais a cirurgia de revascularização deve ser fortemente considerada, mesmo quando os sinais/sintomas forem graves. Durante esses ensaios, os pacientes com angina grave não foram randomizados, mas foram incluídos em estudos observacionais que observaram taxas de sobrevida melhoradas com revascularização do miocárdio para pacientes com doença em dois ou três vasos e função ventricular esquerda normal ou anormal. Foram realizados avanços substanciais nos tratamentos clínico, intervencionista e cirúrgico desde que esses ensaios foram completados.

### Síndrome coronariana aguda e miocardiopatia isquêmica

Os dados atuais sugerem uma estratégia agressiva, incluindo revascularização do miocárdio quando indicada, pacientes hospitalizados com angina instável ou IAM SSST (Capítulo 63).[9] Pacientes com DAC, insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda grave frequentemente podem ser controlados sintomaticamente com medicamentos (Capítulo 53). No entanto, CRM adicionada à terapia clínica orientada por diretrizes reduz significativamente a morte por todas as causas, morte por causas cardiovasculares e morte por qualquer causa ou hospitalização por causas cardiovasculares em 10 anos,[A14] independentemente de melhorar a função ventricular esquerda.[A14b]

## Síndromes isquêmicas sem ensaios randomizados

### *Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST*

Para pacientes com IAM CSST, a CRM pode ser indicada no contexto agudo quando a terapia trombolítica ou ICP não tiver sido efetiva, a isquemia persistir e grandes áreas do miocárdio permanecerem comprometidas. CRM após um IAM completo pode ser indicada quando isquemia persistente em áreas não infartadas do miocárdio provocar angina pós-infarto ou instabilidade hemodinâmica. Complicações mecânicas de necrose miocárdica, incluindo ruptura do músculo papilar, ruptura do septo interventricular e ruptura da parede livre do miocárdio, são situações agudas potencialmente fatais que exigem operação urgente para reparo do defeito, muitas vezes combinadas com a CRM (Capítulo 64).

### *Fracasso da intervenção coronariana percutânea*

A disponibilidade de *stents* intracoronarianos diminuiu a necessidade de CRM de emergência para tratar o fracasso agudo de ICP. As indicações atuais para CRM de emergência incluem obstrução real ou provável de um vaso que irriga um volume significativo de miocárdio.

### *Reoperações de revascularização miocárdica*

Os pacientes nos quais novas estenoses se desenvolvem nas artérias nativas ou no enxerto de revascularização podem apresentar síndromes isquêmicas recorrentes. A aterosclerose grave de enxerto venoso é uma lesão instável que frequentemente leva a eventos cardíacos graves, particularmente se a artéria DAE ou múltiplos vasos estiverem comprometidos; a reoperação parece melhorar a taxa de sobrevida desses pacientes. Por outro lado, se a artéria coronária DAE receber um enxerto de artéria torácica interna pérvio, a reoperação não parece melhorar a sobrevida, embora melhore os sintomas. As reoperações são mais difíceis e perigosas do que os procedimentos primários, mas o risco agora se aproxima daquele dos procedimentos primários em instituições que realizam um grande número

de reoperações. A ICP é, às vezes, uma alternativa para o tratamento da doença no enxerto venoso.

### Cardiopatia coexistente

Durante as operações cardíacas realizadas por causa de doença valvar (Capítulo 66) ou aórtica (Capítulo 69), o tratamento padrão consiste na colocação de enxertos nas principais artérias coronárias com estenoses angiográficas de mais de 50% do diâmetro luminal. Nenhum ensaio randomizado abordou essa questão e essas indicações, embora lógicas, tendo em vista a história natural da aterosclerose, permanecem padrões de prática baseados em consenso, mas não em dados definitivos.

## INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA *VERSUS* CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

A decisão entre ICP e CRM é amplamente determinada pelo estado clínico e pelas características anatômicas, mas algumas áreas permanecem controversas. Para pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA), a ICP é a abordagem inicial preferida e sabe-se que melhora a taxa de sobrevida de pacientes com IAM CSST. A CRM é reservada para pacientes cuja ICP aguda não foi bem-sucedida ou para quando há isquemia miocárdica residual. Para pacientes com síndromes coronarianas crônicas, atualmente não há dados para confirmar que ICP prolongue a vida, independentemente da anatomia, mas ensaios randomizados, embora mais antigos, demonstram que CRM prolonga a expectativa de vida de pacientes com DAC grave, sobretudo daqueles com disfunção ventricular esquerda ou grave isquemia. A cirurgia, portanto, é frequentemente a abordagem inicial para esses subconjuntos de pacientes.

Ensaios clínicos randomizados forneceram informações que auxiliam na seleção da terapia.[10] Pacientes com DAC múltipla e mais complexa se beneficiam mais com CRM, incluindo uma clara melhora na taxa de sobrevida, mas pacientes com DAC mais limitada têm desfechos de sobrevida equivalentes com ICP farmacológica.[A15] Para os pacientes com

lesões na artéria coronária principal esquerda, a ICP parece ser um pouco inferior à cirurgia de revascularização do miocárdio em termos de morte, AVE, infarto do miocárdio subsequentes, ou necessidade de nova revascularização,[A16,A16b] e a taxa de mortalidade geral parece ser maior com ICP.[A16c,A16d] Os ensaios clínicos randomizados também mostram que pacientes diabéticos com DAC múltipla têm melhores taxas de sobrevida com CRM em comparação com ICP.[A17]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.

A2. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813-1823.

A3. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-366.

A4. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242-1252.

A4b. Piccolo R, Bonaa KH, Efthimiou O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2019;393:2503-2510.

A5. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113-1121.

A6. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary

intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274-1284.

A6b. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-2042.

A6c. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2414-2427.

A6d. Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1208-1218.

A6e. Giacoppo D, Matsuda Y, Fovino LN, et al. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2021;42:308-319.

A7. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017;390:760-772.

A8. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017;390:760-772.

A8b. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Durable polymer versus biodegradable polymer drug-eluting stents after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: the HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS trial. *Circulation*. 2021;143:1081-1091.

A9. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1937-1946.

A10. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.

A10b. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407.

A10c. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, et al. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020;142:841-857.

A11. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540-2549.

A11b. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med*. 2019;380:437-446.

A12. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2018;378:2069-2077.

A12b. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Association of radial artery graft vs saphenous vein graft with long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:179-187.

A13. Smart NA, Dieberg G, King N. Long-term outcomes of onversus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:983-991.

A14. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.

A14b. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*.

2019;381:739-748.

A15. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-948.

A16. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1079-1088.

A16b. Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395:191-199.

A16c. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1820-1830.

A16d. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1638-1646.

A17. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:985-995.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmidt T, Abbott JD. Coronary stents: history, design, and construction. *J Clin Med.* 2018;7:1-8.
2. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:2455-2462.

2b. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, et al. Cardiac procedural myocardial injury, infarction, and mortality in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J*. 2021;42:323-334.

2c. Moussa ID, Mohananey D, Saucedo J, et al. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1521-1531.

3. Cuisset T, Verheugt FWA, Mauri L. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary revascularisation. *Lancet*. 2017;390:810-820.

4. Gulizia MM, Colivicchi F, Abrignani MG, et al. Consensus document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: long-term antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J Suppl*. 2018;20:F1-F74.

5. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-2047.

6. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:2053-2064.

7. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, et al. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation*. 2017;136:1331-1345.

8. Alexander JH, Smith PK. Coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2016;374:1954-1964.

9. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria

Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:570-591.

10. Ruel M, Falk V, Farkouh ME, et al. Myocardial revascularization trials. *Circulation*. 2018;138:2943-2951.

**Os *stents* coronarianos de metal puro reduzem a reestenose por:**

- A. Fornecimento de um suporte semirrígido que resiste ao recuo e ao remodelamento do vaso.
- B. Inibição da proliferação da íntima.
- C. Redução da formação de trombos.
- D. Aumento do fluxo sanguíneo na artéria coronária.
- E. Redução do espasmo do vaso.

Concluir questão

**Comparada com a terapia médica, a intervenção coronária percutânea:**

- A. Reduz a taxa de mortalidade em pacientes com angina estável.

B. Reduz custos associados a cuidados médicos.

C. Reduz a taxa de mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

D. Diminui o infarto do miocárdio em pacientes com doença da artéria coronária (DAC) estável.

E. Reduz as taxas de hospitalização.

Concluir questão

**Ensaios randomizados comparando a cirurgia de revascularização com *stents* coronarianos:**

A. Encontraram um aumento na taxa de acidente vascular encefálico (AVE) tardio em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização.

B. Encontraram menos angina em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização.

C. Encontraram taxas mais altas de IAM em pacientes submetidos a implante de *stent*.

D. Demonstraram resultados tardios melhorados em pacientes com diabetes submetidos a implante de *stent*.

E. Demonstraram melhora na sobrevida para cirurgia de revascularização em pacientes com DAC complexa extensa.

Concluir questão

**Qual é um componente importante da operação de cirurgia de revascularização coronariana para aumentar a expectativa de vida?**

- A. Enxerto de veia safena para a artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE).
- B. Enxerto radial para a artéria coronária direita.
- C. Cirurgia minimamente invasiva.
- D. Enxerto de artéria mamária interna esquerda para a artéria coronária DAE.
- E. O enxerto gastroepiploico direito para a artéria coronária direita.

Concluir questão

**Qual é a indicação mais comum para recomendar a cirurgia de revascularização para pacientes com angina estável em preferência a outras opções de tratamento?**

- A. Para prevenir o infarto do miocárdio.
- B. Para aumentar a capacidade de exercício.

C. Para melhorar a expectativa de vida.

D. Para diminuir os efeitos colaterais da terapia médica ideal.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea, de 2017, em https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-19.01s1-0001/0066-782X-abc-19.01s1-0001.x80020.pdf.

# 66

# VALVOPATIA CARDÍACA[a]

BLASE A. CARABELLO

As valvas cardíacas possibilitam o fluxo sanguíneo anterógrado livre através do coração quando estão abertas, enquanto evitam o fluxo retrógrado quando estão fechadas. A maioria das valvopatias causa estenose com obstrução ao fluxo anterógrado ou regurgitação valvar com fluxo retrógrado. A estenose valvar resulta em sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo (VE) ou direito (VD) porque essas câmaras precisam gerar pressão mais alta que o normal para superar a obstrução e manter o fluxo anterógrado. A regurgitação valvar impõe sobrecarga de volume ao coração, que precisa bombear um volume adicional para compensar o que é regurgitado. Quando a valvopatia é grave, essas cargas hemodinâmicas podem levar a disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita (Tabela 66.1). Em quase todos os casos, a terapia definitiva para valvopatia grave é a restauração mecânica da função valvar.

## ESTENOSE AÓRTICA

### EPIDEMIOLOGIA

#### Valvas aórticas bicúspides e outras anomalias congênitas

Aproximadamente 0,8% da população nasce com valva aórtica bicúspide,[1b] com preponderância masculina (Capítulo 61). Embora essa anormalidade não cause geralmente um distúrbio hemodinâmico ao nascimento, as valvas aórticas bicúspides tendem a se deteriorar com a idade. Aproximadamente um terço dessas valvas torna-se estenótica, outro terço se torna regurgitante e o restante causa apenas pequenas anormalidades hemodinâmicas. Quando a estenose se desenvolve, geralmente ocorre quando os pacientes estão na faixa dos 40, 50 e 60 anos.[1]

Às vezes, a estenose aórtica congênita de uma valva unicúspide, bicúspide ou mesmo tricúspide anormal causa sintomas durante a infância e requer correção na adolescência. Ocasionalmente, essas valvas aórticas com estenose congênita são detectadas apenas na idade adulta.

#### Estenose da valva aórtica tricúspide

Em alguns pacientes nascidos com valvas aórticas com três válvulas (tricúspides) aparentemente normais, o espessamento e a calcificação se desenvolvem de forma semelhante ao que ocorre nas valvas bicúspides. Quando a estenose venosa se desenvolve em valvas aórticas tricúspides previamente normais, geralmente ocorre entre os 60 e 80 anos. Embora a estenose e as calcificações das valvas aórticas bicúspides e tricúspides fossem anteriormente consideradas processos degenerativos, está claro que esse tipo de estenose aórtica decorre de um processo inflamatório ativo semelhante ao da cardiopatia isquêmica. Este conceito é apoiado por muitas evidências. Primeiro, a lesão inicial da estenose aórtica é semelhante à placa da cardiopatia isquêmica. Em segundo lugar, ambas as doenças se acompanham de hipertensão arterial sistêmica e hiperlipidemia, incluindo hiperlipidemia familiar e níveis elevados de lipoproteína(a), como fatores de risco. Em terceiro lugar, há excelente correlação entre calcificação da valva aórtica e calcificação das artérias coronárias. Em quarto lugar, os pacientes com estenose aórtica mais grave apresentam os níveis mais elevados de proteína C reativa. No entanto, muitas valvas aórticas comprometidas demonstram formação óssea real, não apenas calcificação. Os alvos futuros para controlar ou prevenir a doença provavelmente terão como meta as vias de formação de ossos.

#### Valvopatia cardíaca reumática

A valvopatia reumática é agora uma causa rara de estenose aórtica em países desenvolvidos, mas a febre reumática e suas sequelas ainda são comuns em muitos países em desenvolvimento (Capítulo 274). Em

praticamente todos os casos, a valva mitral também é flagrantemente anormal.

## BIOPATOLOGIA

A área normal da valva aórtica é de 3 a 4 $cm^2$, e há pouco comprometimento hemodinâmico até que o orifício seja reduzido para cerca de metade do normal, quando se desenvolve um gradiente sistólico entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta. As pressões VE e aórtica normalmente são quase iguais durante a sístole. Na estenose aórtica, a pressão intracavitária do VE precisa aumentar acima da pressão aórtica para produzir o fluxo anterógrado através da valva estenótica e atingir a pressão a jusante aceitável (Figura 51.5 no Capítulo 51). Cada um dos processos que causam estenose aórtica tem uma configuração anatomopatológica típica (Figura 66.1). Há progressão geométrica da magnitude do gradiente à medida que a área valvar diminui. Dado um débito cardíaco normal, o gradiente aumenta rapidamente de 10 a 15 mmHg nas áreas da valva de 1,5 a 1,3 $cm^2$ para cerca de 25 mmHg a 1,0 $cm^2$, 50 mmHg a 0,8 $cm^2$, 70 mmHg a 0,6 $cm^2$ e 100 mmHg a 0,5 $cm^2$. A velocidade de progressão da estenose aórtica varia amplamente de paciente para paciente; pode permanecer estável por muitos anos ou aumentar em mais de 15 mmHg por ano. Uma resposta compensatória importante ao aumento da pressão do VE associada à estenose aórtica é o desenvolvimento de hipertrofia concêntrica do VE (HVE). A equação de Laplace – Tensão (s) = Pressão (p) × Raio (r)/2 × Espessura (e) – indica que a força sistólica em qualquer unidade do miocárdio do VE (pós-carga) varia diretamente com a pressão ventricular e o raio e inversamente com a espessura da parede. À medida que a pressão aumenta, ela pode ser compensada pelo aumento da espessura da parede do VE (hipertrofia concêntrica). Os determinantes da fração de ejeção do VE são a contratilidade, pré-carga e pós-carga. Ao normalizar a pós-carga, o desenvolvimento de hipertrofia concêntrica ajuda a preservar a fração de ejeção e o débito cardíaco, apesar da sobrecarga de pressão. Embora a hipertrofia tenha função compensatória, ela também tem um papel patológico e é em parte responsável pelos sintomas clássicos e pelo desfecho ruim da estenose aórtica sintomática não tratada.

### Angina

Em geral, a angina (Capítulo 62) resulta de isquemia miocárdica quando a demanda de oxigênio (e outros nutrientes) do VE excede a oferta, o que é fornecido pelo fluxo sanguíneo coronariano. Em indivíduos normais, o fluxo sanguíneo coronariano consegue aumentar 5 a 8 vezes sob demanda metabólica máxima, mas em pacientes com estenose aórtica, essa reserva é limitada. A reserva reduzida do fluxo sanguíneo coronariano pode ser causada por diminuição relativa no crescimento capilar para atender às necessidades do VE hipertrofiado ou por um gradiente transcoronariano reduzido para o fluxo sanguíneo coronariano devido à pressão diastólica final elevada do VE. A reserva do fluxo sanguíneo coronariano restrita é, em parte, responsável pela angina em muitos pacientes com estenose aórtica, apesar das artérias coronárias epicárdicas normais, mas muitos pacientes com fluxo restrito não desenvolvem angina. Em outros pacientes, os sintomas anginosos são causados pelo aumento da demanda de oxigênio quando a hipertrofia inadequada aumenta a tensão da parede, um determinante crucial do consumo de oxigênio do miocárdio.

### Síncope

A síncope (Capítulos 45 e 56) geralmente ocorre devido à perfusão cerebral inadequada. Na estenose aórtica, a síncope geralmente está relacionada ao esforço. Pode ocorrer quando o esforço causa queda da resistência periférica total que não pode ser compensada pelo aumento do débito cardíaco, porque o débito é limitado pela obstrução ao efluxo do VE. Além disso, os pacientes com cavidade pequena do VE são mais propensos à síncope devido ao menor volume sistólico; esta combinação reduz a pressão arterial (PA) sistêmica e a perfusão cerebral. Além disso, a alta pressão do VE durante o exercício pode desencadear uma resposta vasodepressora sistêmica que reduz a PA e provoca síncope. As arritmias cardíacas, possivelmente causadas por isquemia de esforço, também causam hipotensão e síncope.

### Insuficiência cardíaca

Na estenose aórtica, disfunção contrátil (insuficiência sistólica) e comprometimento do relaxamento normal (insuficiência diastólica) ocorrem e causam sintomas (Capítulo 52). A contração ventricular é governada pela

contratilidade e pela pós-carga. Na estenose aórtica, a contratilidade (a capacidade de gerar força) está, frequentemente, reduzida. Os mecanismos de disfunção contrátil podem incluir manipulação anormal de cálcio, hiperpolimerização microtubular causando uma carga viscosa interna no miócito e isquemia miocárdica. Em alguns casos, a função contrátil é normal, mas a hipertrofia é inadequada para normalizar a tensão exercida na parede e a pós-carga se torna excessiva. Pós-carga excessiva inibe a ejeção, reduz débito cardíaco (fluxo anterógrado) e leva à insuficiência cardíaca.

**Tabela 66.1** **Resumo de valvopatia grave.**

| | ESTENOSE AÓRTICA | ESTENOSE MITRAL | REGURGITAÇÃO MITRAL | REGURGITAÇÃO AÓRTICA |
|---|---|---|---|---|
| Etiologia | Calcificação idiopática de uma valva bicúspide ou tricúspide<br>Congênita<br>Reumática | Febre reumática<br>Calcificação anular | Prolapso da valva mitral<br>Cordas tendíneas rompidas<br>Endocardite<br>Disfunção ou ruptura do músculo papilar isquêmico<br>Colagenoses<br>Secundária a doenças miocárdicas de VE | Ectasia anuloaórtica<br>Hipertensão arterial sistêmica<br>Endocardite<br>Síndrome de Marfan<br>Espondilite anquilosante<br>Dissecção da aorta<br>Sífilis<br>Colagenoses |
| Fisiopatologia | Sobrecarga de pressão no VE com compensação por HVE<br>À medida que a doença avança, a redução da reserva do fluxo coronariano predispõe à angina<br>A hipertrofia e o excesso de pós-carga resultam em disfunção sistólica e diastólica do VE | A obstrução ao influxo do VE aumenta a pressão no AE e limita o débito cardíaco, imitando, assim, a insuficiência do VE<br>A obstrução da valva mitral aumenta o trabalho (pressão) do VD<br>A sobrecarga de pressão no VD é aumentada ainda mais quando a hipertensão pulmonar se desenvolve | Impõe sobrecarga de volume no VE<br>O ventrículo responde com hipertrofia excêntrica e dilatação, o que permite aumento do volume sistólico ventricular<br>Eventualmente, entretanto, a disfunção do VE se desenvolve se a sobrecarga de volume não for corrigida | *Crônica*:<br>O volume sistólico total causa circulação hiperdinâmica, induz hipertensão arterial sistólica e causa sobrecarga de pressão e volume<br>A compensação é por hipertrofia concêntrica e excêntrica<br>Aguda:<br>Como a dilatação cardíaca ainda não se desenvolveu, não existem achados |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | hiperdinâmicos. A alta pressão diastólica do VE causa pré-fechamento da valva mitral e potencializa a isquemia e a falência do VE |
| Sintomas | Angina<br>Síncope<br>Insuficiência cardíaca | Dispneia<br>Ortopneia<br>DNP<br>Hemoptise<br>Rouquidão<br>Edema<br>Ascite | Dispneia<br>Ortopneia<br>DNP | Dispneia<br>Ortopneia<br>DNP<br>Angina<br>Síncope |
| Sinais | Sopro de ejeção sistólico irradiando para o pescoço<br>Atraso na ascensão carotídea<br>$B_4$, $B_2$ hipofonética ou desdobramento paradoxal de $B_2$ | Ruflar diastólico após um estalido de abertura<br>$B_1$ hiperfonética<br>*Ictus* de ventrículo direito<br>$P_2$ hiperfonético | Sopro apical holossistólico irradiando para a axila, $B_3$<br>Ponto de impulso máximo deslocado | *Crônica*:<br>Sopro diastólico<br>Circulação hiperdinâmica<br>Ponto de impulso máximo deslocado<br>Pulso de Quincke<br>Sinal de Musset<br>Sopro de Austin Flint<br>*Aguda*:<br>Sopro diastólico curto<br>$B_1$ hipofonética |
| Eletrocardiograma | AAE<br>HVE | AAE<br>HVD | AAE<br>HVE | AAE<br>HVE |
| Radiografia do tórax | Coração em formato de bota<br>Calcificação da valva aórtica na incidência lateral | Retificação da borda esquerda do coração<br>Densidade dupla na borda direita do coração<br>Linhas B de Kerley<br>Artérias pulmonares dilatadas | Cardiomegalia | *Crônica*:<br>Cardiomegalia<br>Aorta desenrolada<br>*Aguda*:<br>Congestão pulmonar com tamanho normal do coração |
| Achados | HVE concêntrica | Movimento restrito | Anormalidades | *Crônica*: |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ecocardiográficos | Separação reduzida da cúspide da valva aórtica<br>O Doppler mostra gradiente médio ≥ 40 mmHg na maioria dos casos graves | das válvulas da valva mitral<br>Área da valva ≤ 1,5 $cm^2$ na maioria dos casos graves<br>O Doppler pode revelar hipertensão pulmonar | em VE e AAE na doença crônica grave<br>Doppler: jato regurgitante significativo | Aumento de VE<br>Grande jato no Doppler<br>TMP < 400 ms<br>*Aguda*:<br>VE pequeno<br>Pré-fechamento da valva mitral |
| Achados do cateterismo | Aumento da PDFVE<br>Gradiente transaórtico 40 mmHg<br>AVA ≤ 0,8 na maioria dos casos graves | Pressão capilar pulmonar elevada<br>Gradiente transmitral geralmente > 5 mmHg em casos graves<br>AVM < 1,5 $cm^2$ | Pressão capilar pulmonar elevada<br>A ventriculografia mostra regurgitação do contraste para o VE | Pressão diferencial ampla<br>Aortografia mostra regurgitação de contraste para o VE<br>Geralmente desnecessário |
| Terapia clínica | Evitar vasodilatadores<br>Digitálicos, diuréticos e nitroglicerina em casos inoperáveis | Diuréticos para sintomas leves<br>Anticoagulação na fibrilação atrial<br>Digitálicos, betabloqueadores, verapamil ou diltiazem para controle da frequência cardíaca | Vasodilatadores na doença aguda<br>Nenhuma terapia comprovada formas crônicas | *Crônica*:<br>Vasodilatadores em doença crônica assintomática com hipertensão arterial sistêmica, mesmo se a função VE estiver normal<br>*Aguda*:<br>Vasodilatadores |
| Indicações para cirurgia | Aparecimento de sintomas em pacientes com doença grave (ver texto) | Aparecimento de sintomas moderados a graves<br>Desenvolvimento de hipertensão pulmonar<br>Aparecimento de fibrilação atrial persistente | Aparecimento de sintomas<br>FE < 0,60<br>DSF ≥ 40 mm | *Crônica*:<br>Aparecimento de sintomas<br>FE < 0,50<br>DSF ≥ 50 mm<br>*Aguda*:<br>Mesmo com insuficiência cardíaca leve<br>Pré-fechamento da valva mitral |

AVA = área da valva aórtica; FE = fração de ejeção; DSF = diâmetro sistólico final; AE = átrio esquerdo; AAE = anormalidade em átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo ou ventricular esquerdo; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; AVM = área da valva mitral; TMP = tempo de meia-pressão; DPN = dispneia paroxística noturna; VD = ventrículo direito ou ventricular direito; HVD = hipertrofia ventricular direita.

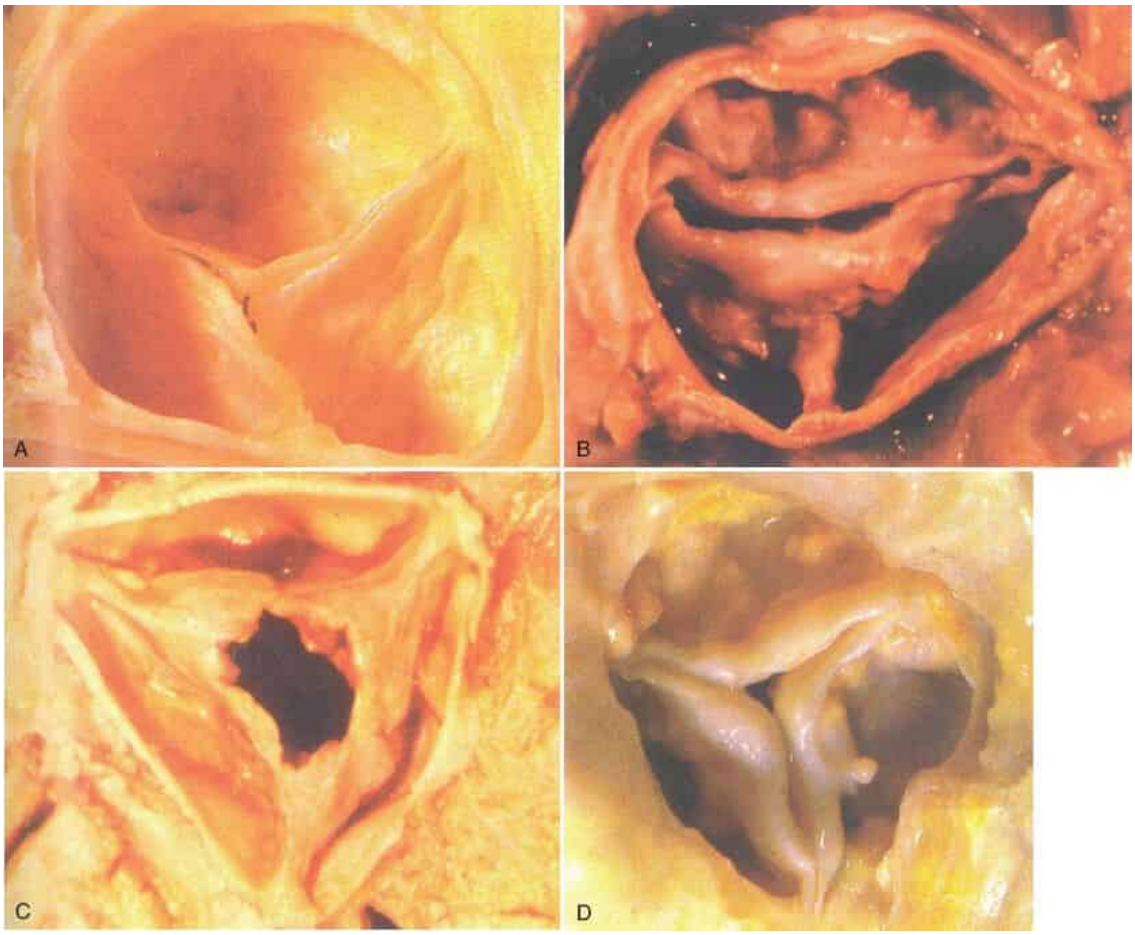


**FIGURA 66.1 Anatomopatologia da estenose aórtica. A.** Valva aórtica normal. **B.** Valva aórtica bicúspide congênita estenótica. **C.** Estenose aórtica reumática. **D.** Valva aórtica tricúspide estenótica calcificada. (De Bonow RO, Braunwald E. Valvar heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1583.)

O aumento da espessura da parede que ajuda a normalizar a tensão aumenta a rigidez diastólica. Mesmo se as propriedades musculares permanecerem normais, uma pressão de enchimento mais alta é necessária para distender um ventrículo mais espesso. À medida que a estenose aórtica avança, a deposição de colágeno também enrijece o miocárdio e aumenta a disfunção diastólica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de estenose aórtica geralmente é suspeitado pela primeira vez quando o sopro de ejeção sistólico clássico é auscultado durante o exame físico (Capítulo 45). O sopro é mais alto no foco aórtico e se irradia para o pescoço. Em alguns casos, o sopro desaparece sobre o esterno e reaparece sobre o ápice do VE, dando, assim, a falsa impressão de que também existe um sopro de regurgitação mitral (fenômeno de Gallavardin). A intensidade do sopro aumenta com a duração do ciclo porque ciclos mais longos estão associados a maior fluxo aórtico. Na forma leve, o sopro atinge sua intensidade máxima no início ou no meio da sístole. À medida que a estenose se

agrava, o sopro atinge seu pico progressivamente mais tarde na sístole. Talvez o indício mais útil da gravidade da estenose aórtica pelo exame físico seja o retardo característico no pulso carotídeo com diminuição de seu volume (Figura 45.4, no Capítulo 45); em pacientes idosos, entretanto, o aumento da rigidez carotídea pode pseudonormalizar os movimentos ascendentes da artéria carótida. O impulso apical do VE na estenose aórtica não é deslocado, mas é aumentado e forte. A palpação simultânea de contração vigorosa no ápice do VE e pulso carotídeo retardado e enfraquecido é um indício sugestivo de estenose aórtica grave. $B_1$ na estenose aórtica é geralmente normal. Na estenose aórtica congênita, quando a valva não está calcificada, $B_1$ pode ser seguida por um clique de ejeção sistólico. Na doença calcificada, $B_2$ pode ser única e hipofonética quando o componente aórtico ($A_2$) desaparece porque a valva não abre nem fecha bem. Em alguns casos, o esvaziamento tardio do VE secundário à disfunção do VE pode criar desdobramento paradoxal de $B_2$. Um galope por $B_4$ é comum. Na doença avançada, hipertensão pulmonar e sinais de insuficiência do lado direito são comuns.

Devido às terríveis consequências de perder o diagnóstico de estenose aórtica, o médico precisa ter um baixo limiar para solicitar ecocardiograma sempre que a estenose aórtica não puder ser excluída pelo exame físico, especialmente em pacientes com um história pregressa de angina, síncope ou insuficiência cardíaca. Em pacientes assintomáticos com sopros suspeitos, o diagnóstico precoce permite que o paciente e o médico estejam mais vigilantes em relação a possíveis sinais e sintomas precoces.

O advento da ecocardiografia com Doppler e as tendências nas causas da estenose aórtica mudaram a história natural, a fisiopatologia e até mesmo os achados do exame físico da estenose aórtica nos últimos 40 anos. Sintomas leves resultam em terapia precoce. Como resultado, a definição de estenose aórtica grave mudou de uma área valvar de 0,75 $cm^2$ para 1,0 $cm^2$, com o gradiente médio associado à estenose aórtica grave diminuindo de 50 para 40 mmHg. Consequentemente, o retardo no movimento ascendente da artéria carótida é menos pronunciado hoje do que há 50 anos e a segunda bulha cardíaca ($B_2$) apresenta, mais frequentemente, desdobramento fisiológico. Ao mesmo tempo, a etiologia da estenose aórtica no mundo desenvolvido mudou de doença reumática em pacientes relativamente jovens para doença calcificada em idosos. Os pacientes agora são comumente identificados embora pareçam assintomáticos, mas eles e seus médicos estão mais atentos aos primeiros sintomas. Alguns pacientes mais velhos são mais propensos a ter níveis mais altos de PA e a obstrução ao efluxo do VE é provocada menos pela própria estenose aórtica e um pouco mais pela resistência vascular periférica elevada. Portanto, mesmo após a substituição bem-sucedida da valva aórtica, alguns pacientes não melhoram se sua hipertensão não for tratada com sucesso.

## DIAGNÓSTICO

O eletrocardiograma (ECG) em pacientes com estenose aórtica geralmente mostra HVE (Capítulo 48). Em alguns casos de estenose aórtica grave, no entanto, não há sinais de HVE no ECG, possivelmente devido à ausência de dilatação do VE. A anormalidade do átrio esquerdo (AE) é comum porque a rigidez do VE aumenta a pós-carga do AE e faz com que o AE se dilate.

A radiografia de tórax na estenose aórtica geralmente não é diagnóstica. A silhueta cardíaca geralmente não é aumentada, mas pode assumir uma configuração de bota. Em casos avançados, pode haver sinais de cardiomegalia e congestão pulmonar; a calcificação da valva aórtica pode ser observada na incidência lateral.

A ecocardiografia (Capítulo 49) é indispensável para avaliar a extensão da HVE, o desempenho da ejeção sistólica e a anatomia da valva aórtica (Figura 66.2). A interrogação de Doppler da valva aórtica faz uso da equação de Bernoulli modificada (Gradiente = 4 × velocidade$^2$) para avaliar a gravidade da estenose (Capítulo 49). À medida que o sangue flui da cavidade do VE através da valva estenótica, a velocidade do fluxo deve aumentar para que o volume permaneça constante. A interrogação de Doppler da valva pode ser realizada para detectar esse aumento na velocidade para estimativa do gradiente e da área da valva. A velocidade máxima do fluxo aórtico em pacientes com função sistólica do VE preservada é um guia clínico útil para o diagnóstico. Em pacientes com velocidade de fluxo de 3,0 m/segundo ou menos, é improvável que os sintomas se desenvolvam nos próximos 5 anos; em comparação, em pacientes com velocidade de fluxo igual ou superior a 4,0 m/s, os sintomas geralmente se desenvolvem em 2 anos e, quando a velocidade excede 5 m/s, os sintomas tendem a se desenvolver dentro de 1 ano.

Embora o teste de esforço seja contraindicado para pacientes sintomáticos com estenose aórtica devido ao alto risco de complicações, o teste de esforço cauteloso está ganhando preferência em pacientes assintomáticos.[2]

Tais testes frequentemente revelam sintomas latentes ou instabilidade hemodinâmica que não foi reconhecida durante as atividades diárias normais do paciente. Hipotensão ou sintomas induzidos por exercício são indicações para troca valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica grave,[3] em pacientes com estenose aórtica leve a moderada, outra fonte de limitação ao exercício deve ser buscada.

Os níveis de peptídio natriurético cerebral (BNP; do inglês, *brain natriuretic peptide*) podem ser mais elevados em pacientes que se tornarão sintomáticos em um curto período de tempo. Níveis superiores a 550 pg/mℓ indicam mau prognóstico e níveis crescentes de BNP em medições repetidas devem ser motivo de preocupação. No entanto, ainda é prematuro contar com esse biomarcador para indicar a necessidade de troca valvar.

É agora reconhecido que a extensão da calcificação da valva se correlaciona diretamente e bem com a gravidade da estenose aórtica. A quantificação da estenose aórtica com o escore de cálcio da valva está ganhando aceitação como teste adjuvante quando outras medidas deixam sua gravidade em dúvida.[4]

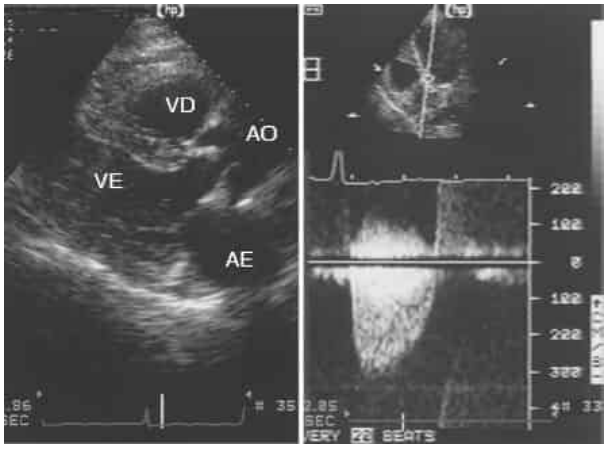


**FIGURA 66.2 Ecocardiograma com Doppler de um paciente com estenose aórtica.** O *painel esquerdo* mostra válvulas espessadas da valva aórtica que se inserem na aorta com abertura restrita na sístole. O *painel superior direito* mostra uma vista apical miniaturizada de quatro câmaras na parte superior com um cursor Doppler através da aorta e o *painel inferior direito* mostra um sinal Doppler espectral de onda contínua com velocidade de pico de 3 m/segundo. O pico do gradiente da valva pode ser calculado como $4 \times 3^2$ ou 36 mmHg. AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito. (Cortesia do Dr. Anthony DeMaria.)

O cateterismo cardíaco para a realização de arteriografia coronária geralmente é realizado antes da cirurgia porque a maioria dos pacientes com estenose aórtica está na idade em que a doença da artéria coronária (DAC) é comum. Quando a ecocardiografia mostra estenose aórtica grave e o paciente tem um ou mais dos sintomas clássicos da doença, a documentação invasiva formal da gravidade da estenose não é necessária e a angiografia coronariana não precisa ser realizada em adultos jovens. Quando o diagnóstico hemodinâmico não é claro, no entanto, cateterismo cardíaco direito e esquerdo deve ser realizado para determinar o gradiente de pressão valvar transaórtica e débito cardíaco, que são usados para calcular a área da valva aórtica pela fórmula de Gorlin:

$$A = \frac{[(DC/PES) \times FC]}{(44{,}3\sqrt{h})}$$

Em que DC é o débito cardíaco (mℓ/minuto), PES é o período de ejeção sistólica (segundos), FC é a frequência cardíaca e h é o gradiente médio.

## Estenose aórtica com baixo fluxo e baixo gradiente

Dois tipos de fisiopatologia conseguem reduzir o débito cardíaco e o gradiente aórtico, induzindo o médico a subestimar a intensidade e a gravidade clínica da estenose aórtica. O primeiro tipo ocorre em pacientes que desenvolveram disfunção sistólica. Muitos desses pacientes não conseguem tolerar a sobrecarga de pressão. Nesses pacientes, a fração de ejeção e o débito sistólico estão reduzidos, assim como o gradiente transvalvar. Embora esses pacientes tenham um prognóstico pior do que aqueles com função do VE preservada, muitos ainda se beneficiam da troca da valva aórtica. O segundo tipo são os pacientes com HVE grave, o que reduz o volume do VE. Embora a fração de ejeção seja normal, o volume sistólico e o gradiente da valva estão reduzidos. Esses pacientes também costumam se beneficiar com a substituição da valva.

Em geral, o diagnóstico de estenose aórtica grave não deve basear-se em um único valor de diagnóstico ou exame. Em vez disso, os achados do exame físico, velocidade do jato, gradiente transvalvar, área valvar, biomarcadores e cálcio valvar devem ser vistos em sua totalidade.[5,6]

## Associação de regurgitação e estenose aórticas moderadas

Alguns pacientes apresentam uma combinação de regurgitação e estenose moderadas da valva aórtica, mas nenhuma das condições exige, por si só, terapia. Todavia, agora se sabe que pacientes sintomáticos com estenose aórtica moderada e regurgitação aórtica moderada têm prognóstico seme-lhante a de pacientes com formas graves de estenose aórtica pura se a velocidade máxima do jato aórtico for igual ou superior a 4,0 m/s. Portanto, eles devem ser submetidos a substituição da valva aórtica.

# TRATAMENTO

## Pacientes assintomáticos

Em pacientes assintomáticos, o acompanhamento rigoroso é muito impor-tante, mas nenhum tratamento clínico é indicado. Infelizmente, as estati-nas não são úteis, apesar da biopatologia semelhante entre a estenose aó rtica e a doen ça da artéria coronária (DAC). Nos pacientes com estenose grave, entretanto, a história natural é ruim,6b e a substituição da valva aórtica melhora os desfechos.[A1b]

## Pacientes sintomáticos

Também não há terapia clínica efetiva aceita para estenose aórtica sintomática. Em pacientes com insuficiência cardíaca aguardando cirurgia, os diuréticos podem ser usados com cautela para aliviar a congestão pulmonar. Os nitratos também podem ser usados com cautela para tratar a angina de peito. Embora os vasodilatadores, especialmente os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), tenham se tornado a base da terapia para insuficiência cardíaca, eles não são recomendados para estenose aórtica. Com a obstrução valvar fixa para o fluxo, a vasodilatação reduz a pressão distal à obstrução sem aumentar o débito cardíaco e pode causar síncope. Quando a cirurgia é malsucedida ou impossível, os diuréticos podem ser usados para aliviar os sintomas, sabendo-se que eles não melhorarão a expectativa de vida.

**Cirurgia de substituição de valva**

A única terapia comprovadamente efetiva para a estenose aórtica é a substituição da valva aórtica. Mesmo os octogenários se beneficiam da substituição da valva, a menos que outras comorbidades impeçam a cirurgia, portanto, a substituição da valva aórtica não deve ser negada simplesmente com base na idade. As indicações de classe I para substituição da valva aórtica incluem a existência de sintomas, disfunção ventricular esquerda assintomática que se acredita ser causada por estenose aórtica ou doença grave em pacientes submetidos a outra operação cardíaca. No entanto, a substituição da valva também pode ser considerada para pacientes com velocidades de jato muito altas (> 5 m/s) e em pacientes com testes de tolerância ao exercício positivos. A substituição da valva também não deve ser negada porque a fração de ejeção está reduzida, porque o excesso de pós-carga imposto pela valva estenótica é aliviado com a substituição da valva, e a fração de ejeção deprimida geralmente melhora dramaticamente após a cirurgia. A exceção a esta regra é uma fração de ejeção muito reduzida em face de apenas um pequeno

gradiente da valva aórtica; nesse caso, a gravidade da estenose aórtica pode ser superestimada porque a insuficiência do VE tem dificuldade para abrir uma valva de leve a moderadamente estenótica. Em tais pacientes, a disfunção do músculo VE tem outra causa ou é frequentemente tão grave que não se recupera após a troca da valva. As evidências indicam, no entanto, que mesmo alguns pacientes bem selecionados nesta categoria, como os pacientes que demonstram aumento do débito cardíaco durante a infusão de dobutamina, podem se beneficiar da substituição da valva aórtica.

**Substituição por via percutânea da valva aórtica**

O implante percutâneo de valva aórtica transcateter reduz a taxa de mortalidade em 1 ano em 45% (de 51 para 31%) em pacientes com estenose aórtica grave e muito enfermos para serem submetidos à cirurgia. Essa vantagem de sobrevida de 1 ano permanece significativa (uma redução subsequente de 42% da taxa de mortalidade) nos pacientes que sobrevivem além do primeiro ano, mas o benefício da mortalidade pode ser limitado para pacientes que não apresentam comorbidades importantes. O implante percutâneo de valva transfemoral também é tão bom ou melhor do que a substituição valvar padrão em adultos de alto risco, risco intermediário e baixo risco[A1-A4, A4b-A4f] e talvez ainda melhor com as novas próteses autoexpansíveis.[A4g] Em pacientes de risco intermediário com DAC não complexa, a substituição valvar percutânea com implante de *stent* coronariano é tão boa quanto a troca valvar aberta e cirurgia de revascularização do miocárdio.[A4e] Mesmo nos pacientes de alto risco submetidos ao procedimento, as estatísticas dos EUA mostram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 5,5% e uma taxa de acidente vascular encefálico (AVE) de 2%, com a taxa de AVE agora provavelmente menor do que com a substituição cirúrgica da valva. Nos pacientes de risco intermediário com DAC não complexa, a substituição valvar por via percutânea associada a colocação de stent coronariano é tão boa quanto a substituição valvar a céu aberto e a cirurgia de revascularização do miocárdio.[A4h] Após a implantação, dá-se preferência a 3 meses de AAS em vez de 3 meses de terapia antiagregante plaquetária dupla quando os pacientes não têm indicação de anticoagulação oral.[A4i] Os principais estudos randomizados foram limitados a pacientes com valvopatia aórtica degenerativa. dados recentes sobre os dispositivos atuais sugerem desfechos equivalentes em pacientes com valvas bicúspides[6c] e estenose aórtica reumática.[6d] O implante percutâneo de valva aórtica (TAVI) também é uma alternativa à cirurgia a céu aberto em pacientes com prótese biológica aórtica prévia que precisam de substituição.[6e]

Dois tipos de valvas estão disponíveis em grande parte do mundo, incluindo os EUA. Um é expansível por balão e o outro usa uma plataforma de autoexpansão. No primeiro tipo, a valva nativa é dilatada e, em seguida, uma valva com *stent* é inserida sobre um balão no anel aórtico (Figura 66.3). O balão é expandido para proteger a valva e seu *stent*, que tem o objetivo de ajudar a prevenir a reestenose. No segundo tipo, a estrutura bimetálica se expande quando entra em contato com o calor do corpo. A regurgitação paravalvar, que era uma grande preocupação com a primeira geração de valvas percutâneas, agora ocorre raramente com valvas mais novas e a taxa de deterioração estrutural das valvas mais recentes parece ser semelhante a das valvas teciduais cirúrgicas.[6f]

## PROGNÓSTICO

Em pacientes assintomáticos com valvas aórticas bicúspides funcionando normalmente ou minimamente disfuncionais, a taxa de sobrevida é razoavelmente semelhante à dos participantes controles de mesma idade e a morte súbita é rara, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes assintomáticos. No entanto, a mortalidade é aumentada com um gradiente de valvar acima de 20 mmHg[6g] e 27% dos pacientes precisam de cirurgia 20 anos após o diagnóstico. Em adultos com estenose aórtica assintomática, mas hemodinamicamente significativa, os sintomas tipicamente se desenvolvem em 5 anos. Um pico mais alto de velocidade aórtica, calcificação valvar importante, resultado positivo de teste de esforço, disfunção ventricular esquerda grave e níveis elevados de peptídio natriurético do tipo b são preditivos de prognóstico pior e podem justificar a consideração da substituição da valva em pacientes assintomáticos com doença grave.

A progressão de estenose aórtica leve para moderada e, depois, para a forma grave é crucial na história natural da doença e é bastante variável. A estenose aórtica permanece leve por uma década ou mais em alguns pacientes, mas, em outros, pode progredir para doença grave em apenas 5 anos.

Quando os sintomas se desenvolvem, a sobrevida diminui vertiginosamente. Aproximadamente 35% dos pacientes com estenose aórtica são avaliados inicialmente para angina. Destes, 50% morrem em 5 anos, a menos que a troca da valva aórtica seja realizada. Aproximadamente 15% têm síncope; destes, 50% morrem em apenas 3 anos, a menos que a valva aórtica seja substituída. Dos 50% com sintomas de insuficiência cardíaca, 50% morrem em 2 anos sem troca da valva aórtica. Ao todo, apenas 25% dos pacientes com estenose aórtica sintomática sobrevivem 3 anos na ausência de troca valvar e o risco anual de morte súbita varia de 10% em pacientes com angina a 15% com síncope e 25% com insuficiência cardíaca. Após a cirurgia de substituição da valva, o prognóstico melhora para quase normal, especialmente para pacientes com mais de 65 anos no momento do implante da valva, presumivelmente porque pacientes mais velhos têm menos anos de risco de complicações relacionadas à valva.

## ESTENOSE MITRAL

### EPIDEMIOLOGIA

Em quase todos os casos de estenose mitral adquirida, a causa é a cardiopatia reumática.[7] À medida que a população envelhece, entretanto, a calcificação grave do anel mitral está causando cada vez mais a estenose mitral em adultos idosos na ausência de envolvimento reumático. A estenose mitral reumática é três vezes mais comum em mulheres e geralmente se desenvolve entre 40 e 50 anos idade. Embora a doença tenha se tornado rara em países desenvolvidos graças ao declínio da incidência de febre reumática, a estenose mitral ainda é prevalente em países em desenvolvimento, onde a febre reumática é comum (Capítulo 274). Também é observada em cerca de 5% dos pacientes com calcificação grave do anel mitral.[8]

### BIOPATOLOGIA

No início da diástole, um gradiente transitório entre o AE e o VE inicia normalmente o enchimento do VE. Após o enchimento inicial, as pressões do AE e do VE se equilibram. Na estenose mitral, a obstrução ao enchimento do VE aumenta a pressão do AE e produz um gradiente persistente entre o AE e o VE. A combinação de pressão elevada no AE (e pressão venosa pulmonar) e restrição do influxo no VE limita o débito cardíaco. Embora o envolvimento miocárdico do processo reumático ocasionalmente afete a função muscular do VE, o próprio músculo é normal na maioria dos pacientes com estenose mitral. No entanto, em aproximadamente um terço dos pacientes com estenose mitral, o desempenho de ejeção do VE é reduzido, apesar da função muscular normal, devido à pré-carga reduzida (devido à obstrução do influxo) e ao aumento da pós-carga como resultado da vasoconstrição reflexa causada pela redução do débito cardíaco.

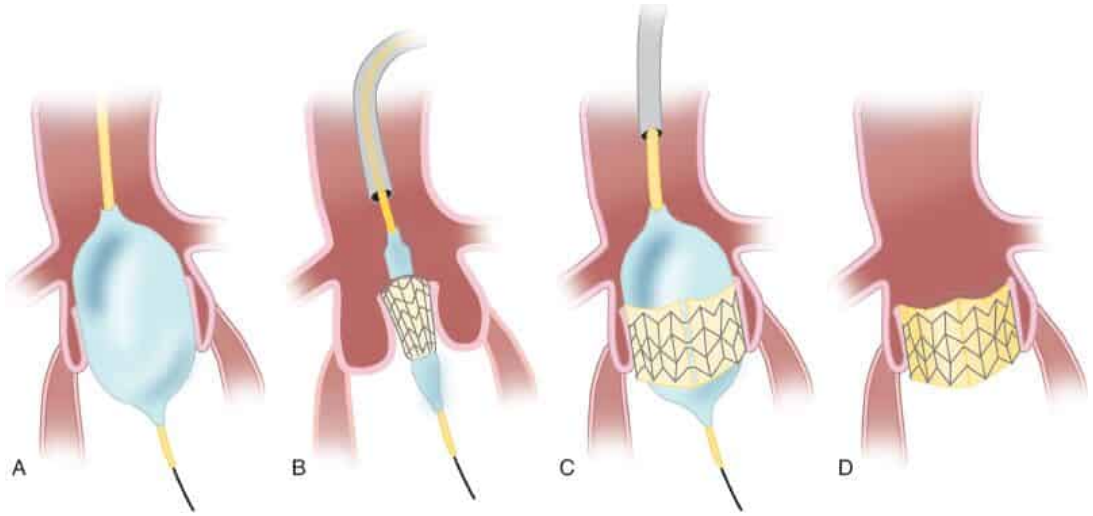


**FIGURA 66.3 Etapas para a substituição transcateter da valva aórtica. A.** Dilatação da valva estenótica nativa. **B.** Uma valva com *stent* frisada foi inserida sobre um fio-guia no anel aórtico. **C.** A inflação do balão abre a valva. **D.** O balão é esvaziado e removido com a valva aórtica substituída. (Modificada de Cleveland Clinic. Heart valve disease – percutaneous interventions. http://my.clevelandclinic.org/heart/percutaneous/percutaneousValve.aspx.)

Como o VD gera a maior parte da força que impulsiona o sangue através da valva mitral, o VD incorre na sobrecarga de pressão do gradiente transmitral. Além disso, desenvolve-se vasoconstrição pulmonar secundária, mas reversível, aumentando ainda mais a pressão da artéria pulmonar e a carga sobre o VD. Conforme a estenose mitral piora, ocorre insuficiência do VD.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com estenose mitral geralmente permanecem assintomáticos até que a área valvar seja reduzida para cerca de um terço de seu tamanho normal de 4 a 5 $cm^2$. Em seguida, o sintoma típico de insuficiência do lado esquerdo – dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna – desenvolve-se. Conforme a doença progride e ocorre a insuficiência do VD, ascite e edema são comuns. A hemoptise, que é comum na estenose mitral, mas incomum em outras causas de hipertensão do AE, se desenvolve quando a alta pressão do AE rompe as anastomoses de pequenas veias brônquicas. Em alguns casos, um AE grande comprime o nervo laríngeo recorrente esquerdo e provoca rouquidão (síndrome de Ortner) ou comprime o esôfago e causa disfagia.

### Exame físico

Embora a estenose mitral induza achados típicos e diagnósticos no exame físico, o diagnóstico é frequentemente perdido porque os achados auscultatórios podem ser sutis. Na palpação do precórdio o impulso apical máximo (*ictus cordis*) tem intensidade diminuída. Se hipertensão pulmonar e hipertrofia do VD (HVD) se desenvolverem, o examinador observa elevação paraesternal. $B_1$ é tipicamente hiperfonética e pode ser o achado físico mais proeminente da doença. A primeira bulha cardíaca é hiperfonética porque o gradiente transmitral mantém a valva mitral aberta durante a diástole até que a sístole ventricular feche a valva totalmente aberta com um som alto de fechamento. Na doença avançada, a valva mitral pode estar tão danificada que nem se abre nem fecha bem, de modo que $B_1$ se torna hipofonética. Há desdobramento normal de $B_2$; o componente pulmonar ($P_2$) é hiperfonético se houver hipertensão pulmonar. Sons de galope por $B_3$ e $B_4$ do lado esquerdo, que representam os componentes ventricular e atrial do preenchimento rápido do VE, são extremamente raros na estenose mitral, porque a obstrução na valva mitral impede o enchimento rápido. $B_2$ é geralmente seguida por um clique de abertura. A distância entre $B_2$ e o estalido de abertura fornece uma estimativa razoável da pressão do AE e da gravidade da estenose mitral. Quanto mais alta a pressão do AE, mais cedo a pressão do AE e a pressão

decrescente do VE do relaxamento ventricular inicial se equilibram. Nesse ponto de equilíbrio, a valva mitral se abre e ocorre o estalido de abertura. Quando a pressão no AE é alta, o estalido de abertura ocorre logo após (0,06 s) a segunda bulha cardíaca ($B_2$). Por outro lado, quando a pressão do AE é relativamente normal, o estalido ocorre mais tarde (0,12 s) e pode imitar a cadência de um galope por $B_3$. O estalido de abertura é seguido pelo clássico ruflar protodiastólico da estenose mitral, cuja duração aumenta conforme a estenose mitral piora. Este sopro pode ser inaudível se o paciente tiver um débito cardíaco em repouso relativamente baixo. Exercícios modestos, como *handgrip* isométrico, podem acentuar a intensidade do sopro. Se o paciente estiver em ritmo sinusal, a sístole atrial pode produzir reforço pré-sistólico do sopro. Se houver desenvolvimento de hipertensão pulmonar, a intensidade do componente pulmonar de $B_2$ aumenta e se torna tão alto ou mais alto que o componente aórtico ($A_2$). Na hipertensão pulmonar, um sopro diastólico de insuficiência pulmonar (sopro de Graham Steell) é frequentemente auscultado, embora, em muitos casos, um sopro coexistente de insuficiência aórtica leve seja confundido com esse sopro. Se ocorrer insuficiência do VD, os pacientes apresentam distensão jugular, ascite e edema.

## DIAGNÓSTICO

A fibrilação atrial é comum, especialmente em pacientes com mais de 50 anos, mas anormalidade do AE geralmente é encontrada no ECG se o paciente estiver em ritmo sinusal. Se houver desenvolvimento de hipertensão pulmonar, frequentemente há evidências de HVD.

Na radiografia de tórax, o aumento do AE provoca retificação da borda esquerda do coração e uma densidade dupla na borda direita do coração como resultado da combinação das silhuetas do AD e AE. A hipertensão venosa pulmonar produz aumento da vascularização. Linhas B de Kerley, que representam espessamento dos septos pulmonares secundário ao ingurgitamento venoso crônico, também podem ser observadas.

O ecocardiograma produz excelentes imagens da valva mitral e é a ferramenta diagnóstica mais importante para confirmar o diagnóstico (Figura 66.4). A ecocardiografia transtorácica ou, se necessário, a ecocardiografia transesofágica faz o diagnóstico em quase 100% dos casos e avalia acuradamente a gravidade da estenose. A estenose mitral, semelhante à estenose aórtica, pode ser quantificada pela avaliação do gradiente transvalvar com o princípio de Bernoulli modificado. A estenose é considerada grave quando a área for menor que 1,5 $cm^2$ e muito grave quando a área valvar for menor que 1,0 $cm^2$.

Durante a ecocardiografia, a adequação da valva para valvotomia por balão também pode ser avaliada (ver adiante). Se houver regurgitação tricúspide leve, o gradiente sistólico através da valva tricúspide pode ser usado para medir a pressão da artéria pulmonar, que é um importante fator prognóstico na estenose mitral, porque o prognóstico piora com o aumento da pressão pulmonar.

### Avaliação invasiva

#### *Cateterismo cardíaco*

O cateterismo cardíaco geralmente é desnecessário para avaliar a gravidade da estenose mitral. Como muitos pacientes com estenose mitral estão em uma idade na qual poderia existir cardiopatia isquêmica, entretanto, a arteriografia coronária é geralmente realizada se a cirurgia cardíaca for prevista ou se o paciente tiver angina coexistente. Nesses casos, é comum realizar cateterismo cardíaco esquerdo e direito para confirmar o gradiente transmitral e calcular a área valvar a partir da fórmula de Gorlin (ver anteriormente).

## PREVENÇÃO, TRATAMENTOE PROGNÓSTICO

A estenose mitral pode ser prevenida pelo tratamento antibiótico apropriado para infecções causadas por estreptococos beta-hemolíticos (Capítulo 274).

### Terapia clínica

Pacientes assintomáticos com estenose mitral e ritmo sinusal não precisam de terapia. Os sintomas de dispneia e ortopneia leves podem ser tratados apenas com diuréticos. Quando os sintomas

pioram ou se a hipertensão pulmonar se desenvolve, a correção mecânica da estenose é preferível à terapia clínica porque melhora a longevidade em pacientes com manifestações clínicas graves.

Os pacientes com estenose mitral nos quais a fibrilação atrial se desenvolve geralmente descompensam porque a frequência cardíaca rápida reduz o tempo de enchimento diastólico, aumenta a pressão do AE e diminui o débito cardíaco. A frequência cardíaca deve ser controlada imediatamente, de preferência com uma infusão de diltiazem, amiodarona ou esmolol para fibrilação atrial aguda ou com um betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio ou digoxina oral na fibrilação atrial crônica (Capítulo 58).

A conversão para o ritmo sinusal é rotineiramente recomendada, seja farmacologicamente ou com cardioversão elétrica por corrente contínua (Capítulo 58) após a anticoagulação terapêutica. Deve-se notar que os pacientes com fibrilação atrial reumática foram excluídos dos ensaios de cardioversão guiada por ecocardiograma sem anticoagulação e dos ensaios de controle de frequência *versus* controle de ritmo para o manejo crônico de fibrilação atrial. Se o ritmo sinusal não puder ser mantido, a terapia mecânica para a estenose mitral é geralmente recomendada na esperança de que o ritmo sinusal possa ser restaurado após a obstrução ao fluxo atrial ser corrigida. No entanto, a causa da fibrilação atrial em pacientes com estenose mitral provavelmente inclui inflamação reumática atrial, então a restauração do ritmo sinusal é imprevisível, mesmo após intervenção mecânica.

Como os pacientes com estenose mitral concomitante e fibrilação atrial correm risco extraordinariamente alto de embolia sistêmica, eles devem ser submetidos à anticoagulação crônica com varfarina com a meta de razão normalizada internacional (RNI) de 2,5 a 3,5, a menos que haja uma contraindicação séria ao seu uso. Deve-se notar que a fibrilação atrial em pacientes com estenose mitral reumática ou valva cardíaca mecânica requer anticoagulação com antagonista da vitamina K em vez de novos anticoagulantes orais diretos (Capítulo 76).

## Terapia mecânica

Quando os sintomas progridem para além da classe funcional II, ou seja, sintomas em atividades além do habitual, ou se ocorrer hipertensão pulmonar, o prognóstico é pior, a menos que a estenose mitral seja aliviada. Na maioria dos casos, um resultado excelente pode ser alcançado com a valvotomia percutânea por balão. Ao contrário da estenose aórtica, na estenose mitral ocorre fusão dos folhetos valvares nas comissuras. A dilatação por balão produz uma comissurotomia e um aumento substancial na área valvar que parece persistir por pelo menos uma década e fornece melhora comparável àquela de comissurotomia aberta ou fechada em pacientes adequados. A estenose mitral não reumática causada por calcificação anular mitral não responde à valvotomia por balão. A única terapia mecânica eficaz para essa condição é o desbridamento cirúrgico do anel mitral seguido pela troca da valva mitral. A adequação para valvotomia por balão é determinada parcialmente durante a ecocardiografia. Pacientes com valvas flexíveis, pouca calcificação valvar, pouco envolvimento do aparelho subvalvar e insuficiência mitral menor que moderada são candidatos ideais. Mesmo quando a anatomia valvar não é ideal, a valvotomia pode ser tentada em pacientes com idade avançada ou em situações em que comorbidades aumentem o risco cirúrgico. Em pacientes saudáveis com anatomia valvar desfavorável, a cirurgia para realizar uma comissurotomia aberta ou troca valvar é realizada. Mesmo aos 20 anos, 30% dos pacientes apresentam benefício funcional duradouro após uma comissurotomia mitral percutânea.

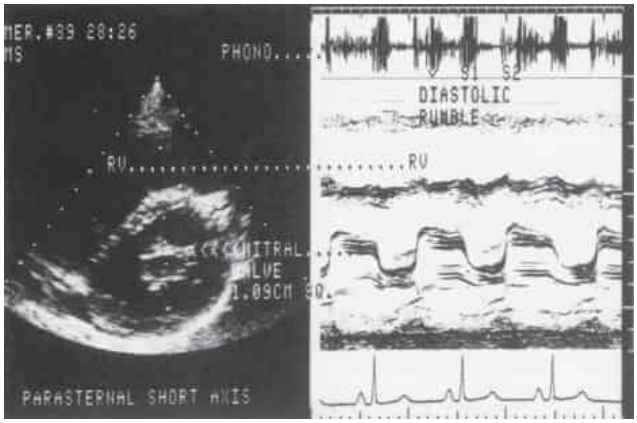


**FIGURA 66.4** **Estenose mitral.** Vista frontal de uma valva mitral estenótica no eixo curto do ventrículo esquerdo é mostrada à *esquerda*. A planimetria do orifício da valva mitral revelou uma área de 1,09 $cm^2$. O ecocardiograma em modo M à *direita* foi alinhado com as estruturas apropriadas à *esquerda*. Ele mostra a restrição na abertura da valva mitral na diástole associada ao clássico sopro diastólico estrondoso. VD = ventrículo direito. (De Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvar heart disease. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:709.)

## REGURGITAÇÃO MITRAL PRIMÁRIA (ORGÂNICA)

### EPIDEMIOLOGIA

A valva mitral é composta pelo anel mitral, por válvulas, pelas cordas tendíneas e por músculos papilares. Anormalidades em qualquer uma dessas estruturas resultam em regurgitação mitral. Na regurgitação mitral primária, as anormalidades valvares provocam extravasamento de sangue para o átrio; a sobrecarga hemodinâmica resultante, se prolongada e grave, causa danos ao VE, insuficiência cardíaca e, por fim, morte se não for tratada. Esta condição tem de ser diferenciada da regurgitação mitral secundária ou funcional, na qual a doença do VE provoca extravasamento através da valva; essa regurgitação mitral secundária é discutida posteriormente neste capítulo.

A causa mais comum de regurgitação mitral primária nos EUA é o prolapso da valva mitral (PVM), que é responsável por aproximadamente 90% de todos os casos e compreende muitas doenças, incluindo degeneração mixomatosa da valva (e-Figura 66.1). Calcificação anular, endocardite, disfunção ou infarto da musculatura papilar, colagenoses e cardiopatia reumática são causas menos comuns. Os agonistas do receptor da dopamina, como pergolida, cabergolina e derivados do *ergot*, fungos do gênero *Claviceps*, e agonistas do receptor da serotonina, como a fenfluramina, quando usados em altas doses e por períodos prolongados de tempo, podem causar regurgitação mitral.

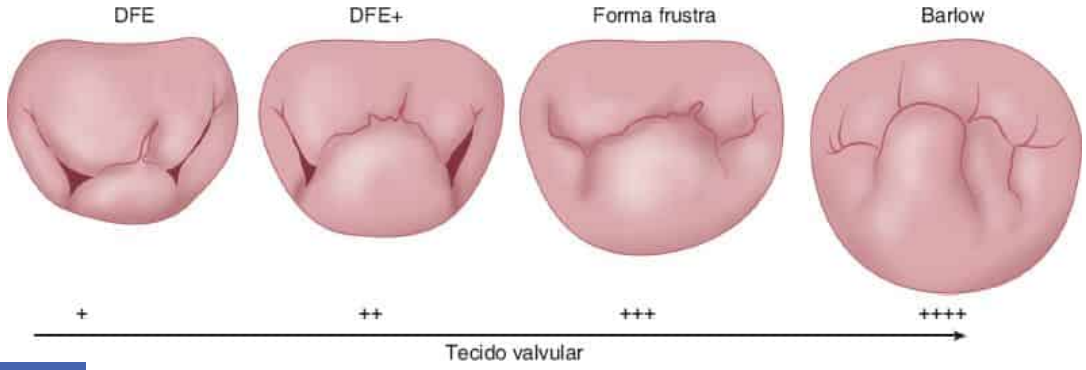


**E-FIGURA 66.1 Amostras anatomopatológicas de degeneração mixomatosa da valva mitral mostrando a progressão da doença de sua forma mais simples (deficiência fibroelástica, DFE) para DFE mais extensa (DFE+) para os estágios iniciais de uma valva do tipo Barlow (forma frustra) para valva do tipo Barlow altamente redundante.** (De DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*. 2010;31:1958-1966.)

A regurgitação mitral primária pode ser subdividida com base na cronicidade. Causas comuns de regurgitação mitral aguda (RMA) grave incluem ruptura das cordas tendíneas e endocardite infecciosa. A regurgitação mitral crônica grave é, mais provavelmente, causada por dilatação e remodelamento do ventrículo esquerdo, degeneração mixomatosa da valva, cardiopatia reumática ou calcificação anular.[8c]

## BIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da regurgitação mitral pode ser dividida em três fases (Figura 66.5). Na RMA de qualquer causa, a ejeção repentina de sangue no AE "desperdiça" uma parte do volume sistólico do VE como fluxo retrógrado em vez de anterógrado. A combinação dos fluxos regurgitante e anterógrado causa sobrecarga de volume do VE e alonga os sarcômeros existentes até seu comprimento máximo. O mecanismo de Frank-Starling é maximizado e o volume diastólico final (VDF) aumenta concomitantemente. O fluxo retrógrado de sangue para o AE (de impedância relativamente baixa) esvazia o VE na sístole e, assim, reduz o volume sistólico final (VSF). Embora o VDF aumentado e o VSF diminuído atuem em conjunto para aumentar o volume sistólico total, o volume sistólico anterógrado é subnormal porque uma grande parte do volume sistólico total é regurgitada para o AE. Esse volume regurgitante aumenta a pressão do AE, de modo que o paciente apresenta insuficiência cardíaca com baixo débito cardíaco e congestão pulmonar, apesar da função contrátil do VE normal.

Em muitos casos, a RMA grave exige correção cirúrgica de emergência. Em comparação, os pacientes que podem ser tratados durante a fase aguda ou nos quais as anormalidades valvares se desenvolvem mais lentamente podem entrar na fase de compensação hemodinâmica. Nesta fase, a HVE excêntrica e o VDF aumentado, combinados com a função contrátil normal, possibilitam a ejeção de um volume sistólico total suficiente para que o volume sistólico anterógrado volte ao normal. A dilatação do AE possibilita a acomodação do volume regurgitante a uma pressão de enchimento mais baixa. Nessa fase, o paciente pode ficar relativamente assintomático, mesmo durante exercícios extenuantes. Embora se acredite frequentemente que a regurgitação mitral reduza a pós-carga do VE, a pós-carga reduzida ocorre apenas na regurgitação mitral primária aguda, grave. Na fase crônica, o aumento do raio do VE retorna a pós-carga (estresse de parede) ao normal e a impedância diminui apenas nos casos mais graves.[9]

Embora a regurgitação mitral grave possa ser tolerada por muitos anos, a lesão frequentemente causa disfunção do VE, fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca em até 5 anos após a detecção de regurgitação mitral grave. O ventrículo agora danificado prejudicou o desempenho de ejeção e o volume sistólico final aumenta. O volume residual no VE maior no final da sístole aumenta o VDF e a pressão diastólica final e os sintomas de congestão pulmonar reaparecem. A dilatação VE adicional agrava a regurgitação, causando aumento adicional do anel mitral e desalinhamento dos músculos papilares. Embora haja disfunção contrátil substancial, a pré-carga elevada e a regurgitação de sangue, que atenua a pós-carga elevada esperada do aumento ventricular, incrementa a fração de ejeção e pode mantê-la em uma faixa relativamente normal.

As causas da disfunção contrátil do VE em pacientes com regurgitação mitral podem estar relacionadas a perda de proteínas contráteis e anormalidades no manuseio do cálcio. Em pelo menos alguns casos, a disfunção

contrátil é reversível por cirurgia valvar mitral oportuna.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas habituais de insuficiência cardíaca esquerda devem ser investigados na anamnese (Capítulo 52). Uma tentativa para descobrir as causas potenciais deve ser feita questionando-se sobre a existência prévia de sopro cardíaco ou achados anormais no exame cardíaco (Capítulo 45), cardiopatia reumática, endocardite (Capítulo 67) ou uso de fármacos anorexígenos.

A sobrecarga de volume do VE desloca o impulso apical para baixo e para a esquerda. $B_1$ está hipofonética, enquanto $B_2$ apresenta geralmente desdobramento fisiológico. Na regurgitação mitral grave, $B_2$ é seguida por $B_3$ e isso não indica insuficiência cardíaca, mas reflete o enchimento rápido do VE pelo grande volume de sangue armazenado no AE durante a sístole. O sopro típico da regurgitação mitral é um sopro apical holossistólico que frequentemente se irradia para a axila (Capítulo 45). Existe uma correlação grosseira entre a intensidade do sopro e a gravidade da doença, mas essa correlação é muito fraca para ser usada na tomada de decisão clínica porque o sopro pode ser suave quando o débito cardíaco é baixo. Ao contrário da estenose aórtica, a intensidade do sopro geralmente não varia com o intervalo RR. Na RMA, uma grande onda v pode provocar rápido equilíbrio das pressões no AE e no VE, reduzindo o gradiente e encurtando o sopro. Hipertensão pulmonar pode se desenvolver e produzir sinais do lado direito; incluindo *ictus* de VD, $P_2$ hiperfonético e, se ocorrer disfunção do VD, sinais de insuficiência cardíaca do lado direito.

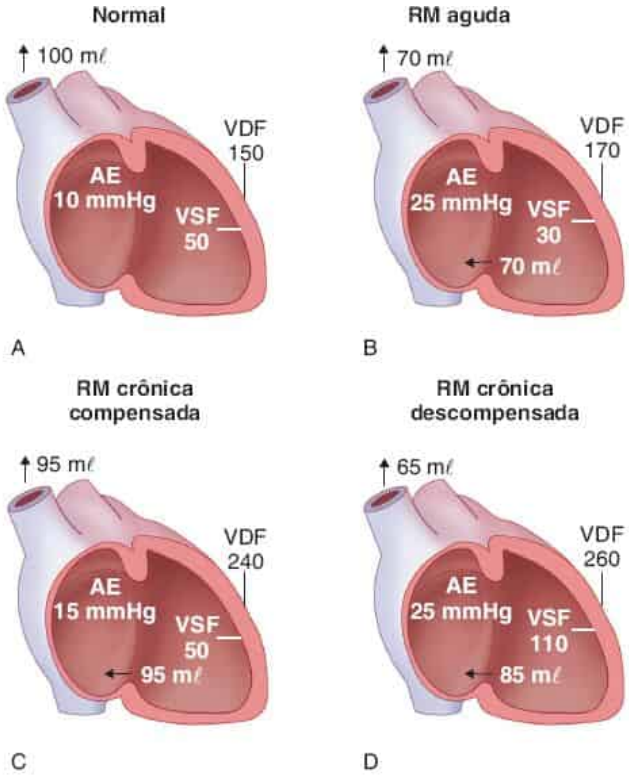


| | Pré-carga CS (μ) | Pós-carga VSF (kdina/cm²) | FC | FE | FR | VSA (mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 2,07 | 90 | N | 0,67 | 0 | 100 |
| RMA | 2,25 | 60 | N | 0,82 | 0,50 | 70 |
| RMCC | 2,19 | 90 | N | 0,79 | 0,5 | 95 |
| RMCD | 2,19 | 120 | ↓ | 0,58 | 0,57 | 65 |

**FIGURA 66.5** **Regurgitação mitral.** A fisiologia normal (*N*) (**A**) é comparada com a fisiologia da regurgitação mitral aguda (RMA) (**B**). Agudamente, a sobrecarga de volume aumenta a pré-carga (comprimento do sarcômero [*CS*]) e o volume diastólico final (*VDF*) aumenta de 150 para 170 mℓ. O esvaziamento do ventrículo esquerdo em decorrência da regurgitação para o AE diminui a pós-carga (estresse sistólico final [*ESF*]) e o volume sistólico final (*VSF*) cai de 50 para 30 mℓ. Essas alterações resultam em um aumento na fração de ejeção (*FE*). Como 50% do volume sistólico total do ventrículo esquerdo (*VE*) (fração regurgitante [*FR*]) é ejetado para o átrio esquerdo (*AE*); entretanto, o volume sistólico anterógrado (*VSA*) cai de 100 para 70 mℓ. Nesse estágio, a função contrátil (*FC*) é normal. **C.** Regurgitação mitral crônica compensada (*RMCC*). Na RMCC, desenvolveu-se hipertrofia cardíaca excêntrica e o VDF aumentou substancialmente. O VDF aumentado, combinado com a função contrátil normal, permite a ejeção de um volume sistólico total maior e um volume sistólico anterógrado maior do que na fase aguda. O aumento do átrio esquerdo reduz a pressão do átrio esquerdo. Como o termo do raio na equação de Laplace aumenta com a elevação do volume do VE, a pós-carga e o VSF voltam ao normal. **D.** Regurgitação mitral crônica descompensada (*RMCD*). Nesse estágio, a disfunção contrátil causa grande aumento no VSF com queda no volume sistólico total e anterior. O aumento adicional do VE leva ao agravamento da regurgitação mitral. No entanto, as

condições de carga relativamente favoráveis nesta fase ainda permitem uma FE normal apesar da disfunção contrátil. (De Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1988;57:53-57.)

## DIAGNÓSTICO

O ECG geralmente mostra HVE e anormalidades de AE. A radiografia de tórax geralmente mostra cardiomegalia; a ausência de cardiomegalia indica que a regurgitação mitral é leve ou que não é crônica o suficiente para promover dilatação cardíaca.

A ecocardiografia mostra a extensão do aumento do AE e do VE (Capítulo 49). A ultrassonografia da valva mitral é excelente e oferece informações sobre as anormalidades da valva mitral responsáveis pela regurgitação. Em alguns pacientes, a ecocardiografia tridimensional consegue fornecer dados anatomopatológicos adicionais que podem auxiliar o reparo cirúrgico da valva. O exame da valva com Doppler de fluxo em cores (Figura 66.6) ajuda a avaliar a gravidade da regurgitação, mas como essa técnica registra a velocidade de fluxo em vez do fluxo real, está sujeita a erros de interpretação. A técnica Doppler é excelente para descartar regurgitação mitral e para diferenciar formas leves e graves. As técnicas mais recentes quantificam a regurgitação com mais precisão, mas não são aplicáveis a todos os pacientes, e o Doppler de fluxo colorido padrão não é suficiente para a quantificação exata da regurgitação mitral ou para determinar se a gravidade da lesão é suficiente para acabar provocando disfunção do VE. A ressonância magnética cardíaca (RMC) (Capítulo 50), quando disponível, consegue quantificar mais precisamente a gravidade da regurgitação. Quando houver dúvidas sobre a gravidade da regurgitação mitral ou se a cirurgia da valva mitral estiver sendo considerada, o cateterismo cardíaco (Capítulo 51) pode ser útil na resolução da gravidade da lesão; a arteriografia coronariana deve ser incluída em pacientes com mais de 40 anos ou com sintomas sugestivos de cardiopatia isquêmica (Capítulo 62).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

### Terapia clínica

#### Regurgitação mitral aguda grave

Na RM aguda grave, o paciente geralmente é sintomático com insuficiência cardíaca ou mesmo choque. A meta da terapia clínica é aumentar o débito cardíaco anterógrado e, ao mesmo tempo, reduzir o volume regurgitante (Capítulo 53).[10] Os dilatadores arteriais reduzem a resistência sistêmica ao fluxo e, preferencialmente, aumentam o efluxo aórtico e, simultaneamente, reduzem a regurgitação mitral e aumentam a pressão no AE. Se o paciente já apresentar hipotensão, vasodilatadores como o nitroprussiato reduzem ainda mais a PA e não podem ser usados. Nesses casos, a contrapulsação com balão intra-aórtico (BIA) (Capítulo 99) é preferida se a valva aórtica for competente. A contrapulsação aumenta o débito cardíaco anterógrado, reduzindo a pós-carga ventricular enquanto aumenta a PA diastólica sistêmica.

#### Regurgitação mitral sintomática crônica

Em pacientes com regurgitação mitral *sintomática*, os IECA (p. ex., lisinopril, 20 mg/dia) reduzem o volume do VE e melhoram os sintomas, mas não modificam o desfecho e são reservados para pacientes inoperáveis. Evidências observacionais sugerem que tais pacientes podem se beneficiar da administração de betabloqueadores. A cirurgia da valva mitral, em vez da terapia clínica, é indicada para a maioria dos pacientes sintomáticos com regurgitação mitral. Quando há fibrilação atrial, a anticoagulação é indicada.

#### Regurgitação mitral assintomática crônica

Os vasodilatadores tiveram pouco efeito na redução do volume do VE ou na melhora da tolerância ao exercício normal em pacientes com RM, talvez porque a pós-carga geralmente não está aumentada nos indivíduos com RM crônica assintomática. Não há indicação definitiva para começar a redução da pós-carga antes que os sintomas apareçam porque não há grandes ensaios

randomizados realizados e estudos menores geralmente não mostraram efeitos benéficos dessas terapias.

## Terapia cirúrgica

A cronologia da cirurgia da valva mitral precisa avaliar os riscos da operação e da colocação de uma prótese, se houver indicação, em relação ao risco de disfunção irreversível do VE se a cirurgia for retardada imprudentemente. Para a maioria dos outros tipos de doenças valvares, a correção cirúrgica geralmente exige a colocação de uma prótese valvar, mas nos pacientes com RM, a valva nativa geralmente pode ser reparada. Como a preservação da valva nativa elimina os riscos associados à prótese, a opção de reparo da valva mitral deve influenciar o paciente e o médico para a realização mais precoce da cirurgia.

### Tipos de cirurgia da valva mitral

#### *Reparo da valva mitral*

Quando viável, o reparo da valva mitral (Figura 66.7) é a operação preferida.[11] O reparo restaura a competência valvar, mantém os aspectos funcionais do aparelho e evita a inserção de uma prótese. O reparo é mais aplicável em casos de ruptura da corda tendínea posterior; o envolvimento anterior e o envolvimento reumático tornam o reparo mais difícil. Atualmente, a porcentagem de cirurgias de valva mitral que são reparos valvares varia de 0 a 95% em diferentes centros hospitalares, com média de cerca de 70% nos EUA em geral.

O reparo percutâneo da valva mitral com implantação de um dispositivo de grampo é menos invasivo do que o reparo convencional da valva mitral, mas também é substancialmente menos efetivo do que a cirurgia a céu aberto para reduzir a regurgitação mitral.[A5] É aprovado nos EUA para uso em pacientes inoperáveis sintomáticos. O reparo percutâneo geralmente deixa o paciente com regurgitação residual leve a moderada, que geralmente não piora com o tempo. Em todos os casos, a viabilidade do reparo depende da causa anatomopatológica da regurgitação mitral e da habilidade e experiência do cirurgião.

#### *Substituição da valva mitral com preservação do aparelho mitral*

Nesse procedimento, uma prótese valvar é inserida, mas a continuidade entre as válvulas da valva nativa e os músculos papilares é mantida. Esse procedimento tem a vantagem de garantir a competência da valva mitral, preservando as características funcionais do VE e do aparelho mitral. Mesmo que apenas as válvulas posteriores e as cordas tendíneas sejam preservadas, o paciente se beneficia da melhora da função ventricular pós-operatória e possivelmente de melhor sobrevida. Em muitos casos, é possível preservar os anexos cordais anterior e posterior, embora a continuidade anterior possa estar associada à obstrução do trato de saída do VE. Embora o paciente se beneficie da competência da valva mitral restaurada e da manutenção da função do VE, a inserção de uma prótese ainda acarreta todos os riscos associados à prótese. A mortalidade operatória com todas as operações de substituição da valva mitral é pelo menos duas vezes mais alta do que com o reparo da valva mitral.

#### *Substituição da valva mitral sem preservação do aparelho mitral*

Quando a valva nativa não pode ser reparada ou as cordas preservadas, como na deformidade reumática grave, os folhetos da valva mitral e seu aparelho são removidos e uma valva protética é inserida. Embora essa operação quase garanta a competência da valva mitral, o aparelho da valva mitral é responsável por coordenar a contração do VE e por ajudar a manter a forma elipsoide eficiente do VE. A destruição do aparelho leva a uma queda súbita da função do VE e a um declínio na fração de ejeção pós-operatória que costuma ser permanente.

#### *Substituição da valva mitral transcateter*

A substituição da valva mitral transcateter também é viável e tem sido usada principalmente em pacientes com calcificação anular mitral grave[12] ou que foram considerados de risco operatório extremamente alto.[13] Embora a taxa de sucesso técnico seja promissora, o procedimento ainda é experimental. Todavia, dados recentes apoiam o implante transcateter de valva mitral em pacientes

com prótese mitral biológica disfuncional e correm alto risco de serem submetidos a outra cirurgia a céu aberto.[13b]

**Momento da cirurgia**

***Pacientes sintomáticos***

A maioria dos pacientes com sintomas de dispneia, ortopneia ou fadiga deve ser submetida à cirurgia, independentemente de qual operação é realizada, porque eles já apresentam limitações de estilo de vida devido à doença. A mera presença de sintomas agrava o prognóstico, apesar da função do VE relativamente bem preservada. O início ou piora dos sintomas é um resumo da fisiopatologia do paciente e pode dar uma visão mais ampla da integridade cardiovascular do que seria possível com qualquer medição única de pressão ou função. Para pacientes com RMA devido a falhas nos folhetos da valva mitral, a cirurgia precoce parece ser melhor do que o manejo médico prolongado, mas não foram realizados ensaios randomizados.

***Pacientes assintomáticos com função ventricular esquerda normal***

A cirurgia tem sido cada vez mais considerada em pacientes assintomáticos que tenham função normal do VE, mas achados ecocardiográficos indicando que o *reparo* valvar provavelmente terá sucesso. Embora esses pacientes apresentem baixo risco sem cirurgia, o risco associado ao reparo valvar é inferior a 1% e essa abordagem reduz os riscos de disfunção do VE ou fibrilação atrial subsequente, que podem ocorrer se a doença valvar progredir. Além disso, a expectativa de vida pode ser normal após o reparo bem-sucedido antes do desenvolvimento da disfunção do VE. O reparo da valva elimina a necessidade de um acompanhamento demorado e caro e fornece uma correção durável da lesão. Entretanto, essa abordagem é sensata apenas se houver certeza de que o reparo valvar pode ser realizado porque a inserção de uma prótese acarreta um risco inaceitável neste grupo de baixo risco.

***Pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda***

O início da disfunção do VE em pacientes com regurgitação mitral pode ocorrer sem causar sintomas. A cirurgia precoce é garantida para evitar que a disfunção muscular se torne grave ou irreversível. Independentemente de o reparo valvar ou a substituição ser eventualmente realizada, a sobrevida é prolongada se a cirurgia for realizada antes que a fração de ejeção diminua para menos de 0,60 ou antes que o VE seja incapaz de se contrair a uma dimensão sistólica final de 40 mm. Pacientes com regurgitação mitral grave devem ser monitorados anualmente com anamnese, exame físico e avaliação ecocardiográfica da função do VE. Quando o paciente relatar sintomas ou a ecocardiografia mostrar o início de disfunção do VE, a cirurgia deve ser realizada. No entanto, não é necessário esperar até que esses limites sejam atingidos para recomendar a cirurgia. Se estiver claro que o reparo valvar é altamente provável e o paciente está se aproximando desses “gatilhos” para intervenção, a cirurgia deve ser considerada nesse momento.

***Pacientes idosos assintomáticos***

Entre os beneficiários do Medicare nos EUA, a taxa de mortalidade operatória é de 4% para pacientes submetidos a reparo da valva mitral e 9% para pacientes submetidos a substituição. As estimativas de sobrevida de 1, 5 e 10 anos são 91, 77 e 54%, respectivamente, para pacientes em reparo em comparação com 83, 65 e 37% para pacientes em substituição, respectivamente. Pacientes com mais de 75 anos podem ter resultados cirúrgicos piores do que pacientes mais jovens, especialmente se houver DAC ou se a substituição da valva mitral em vez de reparo deve ser realizada. No entanto, os resultados da cirurgia em pacientes mais velhos com regurgitação mitral melhoraram rapidamente durante a última década e pacientes idosos com sintomas refratários à terapia medicamentosa são frequentemente subtratados, embora possam se beneficiar da cirurgia.[14] No entanto, há poucos motivos convincentes para submeter pacientes *assintomáticos* a uma operação da valva mitral.

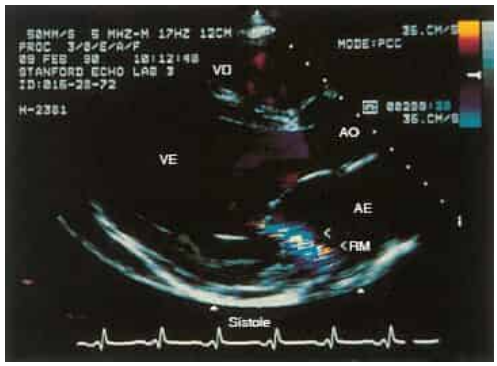


**FIGURA 66.6 Ecocardiograma bidimensional de regurgitação mitral com mapeamento de fluxo com Doppler sobreposto em uma porção da imagem.** A informação de cor é representada no setor do plano de imagem que se estende desde o ápice do plano triangular até as duas pequenas setas na parte inferior do plano de imagem. A regurgitação mitral é indicada (*pontas de seta abertas*) e se estende desde as válvulas da valva mitral para a face posterior do átrio esquerdo (*AE*) durante a sístole. O mosaico de cores que representa o sinal regurgitante mitral é típico do fluxo turbulento de alta velocidade. O sinal *laranja/amarronzado* de baixa intensidade representa o fluxo direcionado para longe do transdutor na parede torácica e os tons de *azul* representam o sangue na via de saída do ventrículo esquerdo movendo-se em direção ao transdutor. AO = aorta; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito.

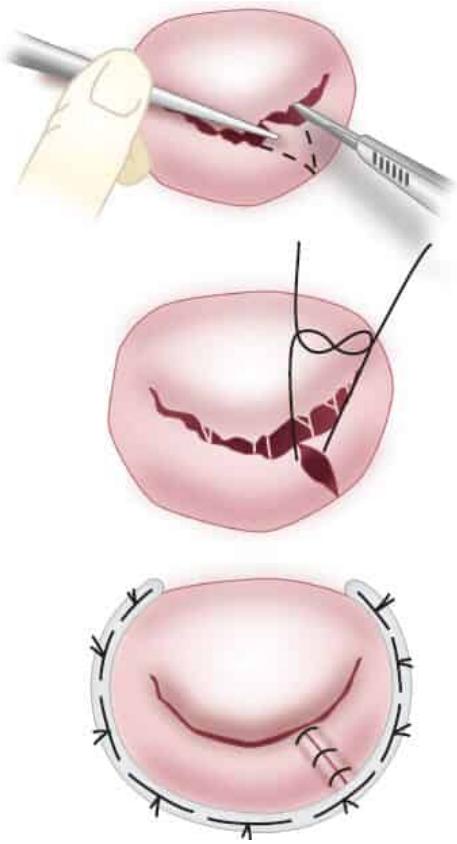

**FIGURA 66.7 As etapas do reparo da valva mitral.** (Modificada de Cleveland Clinic. Mitral valve repair. http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx.)

## PROLAPSO DA VALVA MITRAL

### DEFINIÇÃO

O PVM ocorre quando um ou ambos os folhetos da valva mitral se projetam para o AE superior ao plano anular da valva mitral durante a sístole.[15] A importância do PVM varia de paciente para paciente. Em alguns casos, o prolapso é simplesmente uma consequência da fisiologia normal do VE sem impacto médico significativo, como em situações que produzem um VE pequeno (p. ex., a manobra de Valsalva ou um defeito do septo atrial), em que a redução do volume ventricular causa o alongamento relativo das cordas tendíneas e subsequente PVM. Na outra extremidade do espectro, a gravidade e a deformidade da valva, que ocorrem na degeneração valvar mixomatosa, aumentam o risco de AVE, arritmia, endocardite e progressão para regurgitação mitral grave.

### DIAGNÓSTICO

#### Anamnese

A maioria dos pacientes com PVM é assintomática. Em alguns casos, entretanto, o PVM está associado a sintomas, incluindo palpitações, síncope e dor torácica. Em alguns casos, a dor torácica está associada a uma cintilografia com tálio positiva indicando a presença de isquemia verdadeira apesar das artérias coronárias epicárdicas normais, talvez porque a tensão excessiva nos músculos papilares aumente o consumo de oxigênio e cause isquemia. Palpitações, síncope e pré-síncope, quando presentes, estão associadas à disfunção autonômica (Capítulos 45, 56 e 390), que parece ser mais prevalente em pacientes com PVM.

#### Exame físico

Ao exame físico, a síndrome do PVM produz os achados característicos de um clique mesossistólico e um sopro sistólico tardio. O clique ocorre quando as cordas tendíneas são estiradas ao máximo pela valva mitral em prolapso no meio da sístole. À medida que isso ocorre, os folhetos mitrais passam de seu ponto de coaptação, permitem a regurgitação mitral e causam o sopro sistólico tardio (Tabela 45.7 no Capítulo 45). Manobras que tornam o VE menor, como a manobra de Valsalva, fazem com que o clique apareça mais cedo e o sopro seja mais holossistólico e frequentemente mais alto (Tabela 45.8 no Capítulo 45). Em alguns casos de PVM comprovado ecocardiograficamente, nem o clique nem o sopro estão presentes; em outros casos, apenas um desses achados está presente.

#### Avaliação não invasiva

A ecocardiografia é útil para comprovar a presença de prolapso, para obter imagens da quantidade de regurgitação e seus efeitos fisiológicos e para discernir a anatomia patológica da valva mitral. Embora um ecocardiograma não seja necessário para diagnosticar o prolapso em pacientes com os achados físicos clássicos, o ecocardiograma fornece informações prognósticas significativas, pois pode detectar pacientes com morfologia valvar especificamente anormal e nos quais ocorre a maioria das complicações da doença. O prolapso mostrado na visão ecocardiográfica de quatro câmaras deve ser confirmado na visão do eixo longo paraesternal.

### TRATAMENTO

Como a maioria dos casos de PVM são assintomáticos, a terapia geralmente é desnecessária. Embora a profilaxia contra endocardite infecciosa tenha sido recomendada anteriormente nesses pacientes, as diretrizes não recomendam mais a profilaxia antibiótica com base nos dados disponíveis (Capítulo 67). Em pacientes com palpitações e disfunção autonômica, os betabloqueadores costumam ser eficazes no alívio dos sintomas. A terapia com ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses foi recomendada para pacientes com folhetos redundantes porque esses pacientes apresentam um risco ligeiramente aumentado de AVE. No entanto, não há dados de grandes estudos disponíveis para apoiar esta afirmação. Se houver regurgitação mitral grave ou falha do folheto mitral, a terapia é a mesma que para outras causas de regurgitação mitral. Caso se

opte por reparo valvar cirúrgico, a preservação das válvulas da valva e a ressecção dessas válvulas fornecem resultados equivalentes.[A5b]

## PROGNÓSTICO

Em cerca de 25% dos casos diagnosticados na comunidade, o PVM progride para regurgitação mitral significativa. No entanto, a maioria dos pacientes com PVM tem um curso clínico benigno; mesmo para pacientes propensos a complicações com folhetos mitrais redundantes e disformes, as complicações são relativamente raras. Aproximadamente 10% dos pacientes com folhetos espessados apresentam endocardite infecciosa, AVE, progressão para regurgitação mitral grave ou morte súbita. A progressão para regurgitação mitral grave varia com sexo e idade e os homens têm aproximadamente duas vezes mais chances de progredir do que as mulheres. Aos 50 anos, apenas aproximadamente um em cada 200 homens necessita de cirurgia para corrigir a regurgitação mitral. Aos 70 anos, o risco aumenta para cerca de 3%.

# REGURGITAÇÃO MITRAL SECUNDÁRIA (FUNCIONAL)

## DEFINIÇÃO

A regurgitação mitral secundária ou funcional é uma doença muito diferente da regurgitação mitral primária. Na regurgitação mitral primária, o tratamento da regurgitação mitral cura o paciente. Por outro lado, a regurgitação mitral secundária é uma consequência da disfunção miocárdica do VE causada por infarto do miocárdio ou cardiomiopatia dilatada.[16,16b] Como o tratamento da regurgitação mitral secundária não pode reverter essas entidades, o papel da terapia valvar é frequentemente obscuro.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 5 milhões de norte-americanos tenham insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53) e cerca de metade deles tem insuficiência cardíaca com uma fração de ejeção reduzida. Cerca de 75% desses últimos pacientes também têm algum grau de regurgitação mitral secundária, que é grave em cerca de 20% deles.

## BIOPATOLOGIA

Na regurgitação mitral secundária, a própria valva é normal. A regurgitação ocorre porque o dano ventricular leva à dilatação, que causa o deslocamento dos músculos papilares, o que, por sua vez, impede que uma valva normal alcance seu ponto de coaptação. O fechamento mitral é ainda mais prejudicado pela dilatação do anel mitral e redução da força de fechamento do miocárdio enfraquecido.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como praticamente todos os pacientes com regurgitação mitral secundária apresentam insuficiência cardíaca, quase todos se queixam dos sintomas de insuficiência cardíaca. Alguns podem notar uma piora dos sintomas quando ocorre mais do que uma regurgitação mitral secundária leve. Provavelmente porque a própria valva mitral é normal, bem como por causa da força de contração enfraquecida, o sopro da regurgitação mitral funcional pode ser inexpressivo ou até mesmo inaudível.

## DIAGNÓSTICO

A ecocardiografia é a base do diagnóstico. Além de avaliar a gravidade da própria regurgitação mitral, o ecocardiograma é útil para estabelecer a extensão da cardiomiopatia dilatada ou do infarto do miocárdio prévio, responsável por causar a regurgitação mitral secundária.

## TERAPIA E PROGNÓSTICO

A presença de regurgitação mitral em pacientes com disfunção sistólica está associada à piora do prognóstico, que, por sua vez, provavelmente reflete tanto a pior função do VE quanto a imposição de uma sobrecarga de volume extra em um VE já debilitado.

Como quase todos os pacientes com regurgitação mitral secundária têm insuficiência cardíaca, eles devem receber tratamento padrão para insuficiência cardíaca (Capítulo 53). Para regurgitação mitral funcional secundária devido à insuficiência cardíaca com dilatação ventricular esquerda, a combinação de sacubitrila/valsartana (49/51 mg, 2 vezes/dia, titulado conforme tolerado em intervalos de 4 semanas para uma dose máxima de 97/103 mg, 2 vezes/dia) é melhor do que a valsartana sozinha para reduzir a regurgitação.[A5c] Muitos pacientes com regurgitação mitral secundária também apresentam anormalidades no sistema de condução e pacientes com bloqueio de ramo esquerdo podem se beneficiar da terapia de ressincronização cardíaca (Capítulos 53 e 60), que melhora a função sistólica, embora muitas vezes reduza a regurgitação mitral secundária, às vezes até mesmo a eliminando. Quando as terapias anteriores não conseguem aliviar os sintomas, o tratamento cirúrgico pode ser considerado. Ao contrário da regurgitação mitral primária, não está claro se o reparo da valva é superior à substituição da valva e também não está claro se a cirurgia mitral prolonga a vida.

Para a regurgitação mitral isquêmica grave, o reparo da valva mitral e a substituição da valva mitral poupadora das cordas tendíneas fornecem resultados clínicos equivalentes em 1 e 2 anos, embora a substituição tenha resultado em menos regurgitação mitral residual e esteja associada a insuficiência cardíaca menos grave, menos eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca e menos internações cardiovasculares.[A6] Para a regurgitação mitral isquêmica moderada, o reparo da valva mitral não agrega claramente os benefícios descritos antes e benefícios adicionais aos da cirurgia de revascularização do miocárdio.[A7]

Para a regurgitação mitral secundária à insuficiência cardíaca, os dados são mais mistos. Vários estudos mostraram que o reparo mitral percutâneo não é melhor do que a terapia clínica ótima[A8] ou a cirurgia a céu aberto,[A9] mas um ensaio demonstrou melhor sobrevida do que a terapia clínica.[A10] A taxa média de sobrevida em 5 anos é de cerca de 50% e este valor não mudou muito nas últimas décadas.

## REGURGITAÇÃO AÓRTICA

### DEFINIÇÃO

A regurgitação aórtica é causada por anormalidades dos folhetos aórticos ou por anormalidades da raiz aórtica proximal. As anormalidades de folheto que causam regurgitação aórtica incluem valva aórtica bicúspide, endocardite infecciosa e cardiopatia reumática. Os agonistas dos receptores da dopamina e os agonistas dos receptores da serotonina também foram implicados. Anormalidades comuns da raiz aórtica que causam regurgitação aórtica incluem síndrome de Marfan (Capítulo 244), ectasia anuloaórtica induzida por hipertensão, dissecção aórtica (Capítulo 69), sífilis (Capítulo 303), espondilite anquilosante (Capítulo 249) e artrite psoriásica (Capítulo 249). A regurgitação aórtica aguda geralmente é causada por endocardite infecciosa (Capítulo 67) ou dissecção aórtica.

### BIOPATOLOGIA

Tal como acontece com a regurgitação mitral, a regurgitação aórtica confere uma sobrecarga de volume no VE porque o VE deve bombear o fluxo anterógrado que entra do AE e o volume regurgitante retornando através da valva aórtica incompetente. Assim como com a regurgitação mitral, a sobrecarga de volume é compensada pelo desenvolvimento de hipertrofia cardíaca excêntrica, que aumenta o tamanho da câmara e permite ao ventrículo bombear maior volume sistólico total e maior volume sistólico anterógrado. O aumento ventricular também permite ao VE acomodar a sobrecarga de volume a uma pressão de enchimento mais baixa. Em contraste com a regurgitação mitral, todo o volume sistólico é ejetado para a aorta na regurgitação aórtica. Como a pressão de pulso é proporcional ao volume sistólico e à perda de elasticidade da aorta, o volume sistólico aumentado

aumenta a pressão sistólica. A hipertensão sistólica leva a um excesso de pós-carga, o que geralmente não ocorre na regurgitação mitral. Consequentemente, a geometria ventricular também difere entre a regurgitação mitral e a aórtica porque o excesso de pós-carga na regurgitação aórtica causa um elemento modesto de hipertrofia concêntrica, bem como hipertrofia excêntrica grave.

Na insuficiência aórtica aguda, como pode ocorrer na endocardite infecciosa, a sobrecarga de volume grave do VE previamente despreparado resulta em queda súbita no débito cardíaco anterógrado, enquanto aumenta abruptamente a pressão de enchimento do VE. É provavelmente essa combinação de fatores fisiopatológicos que leva à rápida descompensação, presumivelmente porque o gradiente muito diminuído para o fluxo sanguíneo coronariano causa isquemia e deterioração progressiva da função do VE. Na insuficiência aórtica aguda, o reflexo de vasoconstrição aumenta a resistência vascular periférica. Na insuficiência aórtica crônica compensada, não há vasoconstrição e a resistência vascular pode estar reduzida e contribuir para a circulação hiperdinâmica observada nesses pacientes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas mais comuns da regurgitação aórtica crônica são aqueles de insuficiência cardíaca esquerda, ou seja, dispneia aos esforços, ortopneia e fadiga. Na regurgitação aórtica aguda, a queda do débito cardíaco e o choque podem desenvolver-se rapidamente. O aparecimento de sintomas em pacientes com a regurgitação aórtica crônica geralmente anuncia o início da disfunção sistólica do VE. Entretanto, alguns pacientes com sintomas têm função sistólica aparentemente normal e os sintomas podem estar relacionados à disfunção diastólica. Outros pacientes têm disfunção ventricular, mas permanecem assintomáticos.

Angina também pode ocorrer em pacientes com insuficiência aórtica, mas é menos comum do que nos indivíduos com estenose aórtica. A causa da angina na regurgitação aórtica é provavelmente multifatorial. A reserva de fluxo sanguíneo coronariano é reduzida em alguns pacientes porque o escoamento diastólico para o VE reduz a pressão diastólica aórtica, enquanto aumenta a pressão diastólica do VE; essas duas influências diminuem o gradiente de pressão motriz para o fluxo através do leito coronariano. Quando angina ocorre em um paciente com regurgitação aórtica, ela pode ser acompanhada de rubor. Outros sintomas incluem dor na artéria carótida e percepção desagradável dos batimentos cardíacos.

## DIAGNÓSTICO

### Exame físico

A regurgitação aórtica crônica provoca inúmeros sinais porque um VE hiperdinâmico e aumentado de tamanho ejeta um grande volume sistólico sob alta pressão na circulação sistêmica. A palpação do precórdio revela um impulso apical máximo hiperativo e deslocado para baixo e para a esquerda. $B_1$ e $B_2$ são geralmente normais. $B_2$ é seguida por um sopro diastólico, mais bem auscultado ao longo da borda esternal esquerda, com o paciente sentado com as costas retas. Na doença leve, o sopro pode ser curto e auscultado apenas no início da diástole, quando o gradiente entre a aorta e o VE é mais alto. Conforme a doença piora, o sopro pode persistir por toda a diástole. Um segundo sopro, um ruflar da valva mitral, é ouvido no ápice do VE em pacientes com insuficiência aórtica grave. Embora a causa ainda seja debatida, esse sopro de Austin Flint é provavelmente produzido quando o jato regurgitante atinge a valva mitral e faz com que ela vibre.

Na regurgitação aórtica crônica, o alto volume sistólico e a resistência sistêmica reduzida resultam em uma ampla pressão diferencial (pressão de pulso), que pode gerar vários sinais, incluindo pulso de Corrigan (movimento acentuado para cima e declínio rápido do pulso carotídeo), sinal de Musset (balanço da cabeça), sinal de Duroziez (sopros sistólicos e diastólicos combinados que são criados pela compressão da artéria femoral pelo estetoscópio) e pulso de Quincke (pletora sistólica e branqueamento diastólico no leito ungueal quando tração suave é aplicada na unha). Talvez o mais confiável dos sinais físicos que indicam regurgitação aórtica grave seja o sinal de Hill, que consiste em elevação da PA sistólica femoral de 40 mmHg ou mais em comparação com a PA sistólica na artéria braquial.

Em contraste com a insuficiência aórtica crônica com seus inúmeros sinais clínicos, a insuficiência aórtica aguda é sutil em suas manifestações. A hipertrofia excêntrica, que compensa a insuficiência aórtica crônica, ainda não ocorreu e não existe o grande volume sistólico total responsável pela maioria dos sinais de insuficiência

aórtica crônica. Os únicos indícios de insuficiência aórtica aguda podem ser um sopro diastólico curto e $B_1$ hipofonética. Este último sinal ocorre porque a alta pressão diastólica do VE fecha a valva mitral no início da diástole (pré-fechamento da valva mitral), de modo que, quando ocorre a sístole ventricular, apenas o componente tricúspide de $B_1$ é auscultado.

## Avaliação não invasiva

O ECG em pacientes com insuficiência aórtica é inespecífico, mas quase sempre revela HVE. A radiografia de tórax mostra um coração dilatado, frequentemente sem enrolamento e alargamento da raiz da aorta.

A ecocardiografia (Capítulo 49) é o exame não invasivo mais importante para avaliar a gravidade da insuficiência aórtica e seu impacto na geometria e função do VE (Figura 66.8). Durante a ecocardiografia, a dimensão diastólica final do VE, a dimensão sistólica final e a fração de encurtamento são determinadas. A anatomia da valva aórtica e a anatomia da raiz aórtica podem ser avaliadas e a causa da regurgitação aórtica frequentemente pode ser determinada. O exame com Doppler de fluxo de cores da valva aórtica ajuda a quantificar a gravidade da regurgitação aórtica, avaliando a profundidade e a largura em que o jato diastólico penetra no VE. Outra maneira de avaliar a gravidade da regurgitação aórtica é o método de tempo de meia-pressão: a avaliação da valva aórtica com Doppler de onda contínua mostra a diminuição da velocidade do fluxo retrógrado através da valva. Na insuficiência aórtica leve, o gradiente através da valva é alto ao longo da diástole e seu decaimento é lento, com produção de um longo tempo de meia-pressão por Doppler (o tempo que leva a velocidade para diminuir de seu pico até aquele valor dividido pela raiz quadrada de 2). Na regurgitação aórtica grave, há um equilíbrio rápido entre a pressão na aorta e a pressão no VE e o tempo de meia-pressão por Doppler é curto. Se pré-fechamento da valva mitral for detectado na insuficiência aórtica aguda, uma cirurgia urgente será necessária. Quando houver dúvidas sobre a gravidade da insuficiência aórtica, a ressonância magnética consegue quantificar o fluxo regurgitante ou o cateterismo com a aortografia consegue visualizar o fluxo regurgitante para resolver o problema.

# TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

## Terapia clínica

### Pacientes assintomáticos com função ventricular esquerda normal

Como a regurgitação aórtica aumenta a pós-carga do VE, o que diminui a eficiência cardíaca, a redução da pós-carga com nifedipino e outros vasodilatadores, incluindo IECA e hidralazina, melhora a hemodinâmica a curto prazo. Embora os dados iniciais sugerissem que tal terapia poderia atrasar ou reduzir a necessidade de cirurgia da valva aórtica sem quaisquer efeitos adversos quando a cirurgia é finalmente realizada, dados mais recentes sugerem que não há benefício com tal terapia. Esses resultados discrepantes de estudos relativamente pequenos impedem recomendações firmes. Quando hipertensão acompanha a regurgitação aórtica, ela deve ser tratada de acordo com as diretrizes padrão (Capítulo 70).

### Pacientes sintomáticos ou com disfunção ventricular esquerda

Pacientes que apresentam sintomas ou manifestam disfunção do VE não devem ser tratados com medicamentos, exceto para estabilização a curto prazo, mas devem ser submetidos à cirurgia da valva aórtica assim que possível.

## Terapia cirúrgica

### Regurgitação aórtica aguda

Quando algum dos sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca se desenvolve, mesmo que leves, a taxa de mortalidade clínica é alta e se aproxima de 75%. Evidências ecocardiográficas de pré-fechamento da valva mitral devido à alta pressão diastólica intracavitária do VE são sinal especialmente nefasto. A terapia com vasodilatadores, como nitroprussiato, melhora temporariamente a condição do paciente antes da cirurgia, mas nunca é um substituto para a cirurgia. Em pacientes com regurgitação aórtica aguda causada por endocardite bacteriana

(Capítulo 67), a cirurgia pode ser adiada para possibilitar o ciclo total ou parcial de antibióticos, mas a regurgitação aórtica grave e persistente exige substituição valvar de emergência. Mesmo quando as hemoculturas tiverem sido positivas recentemente e a antibioticoterapia de curta duração, a taxa de infecção valvar é baixa, de 0 a 10%, com troca ou reparo valvar. A cirurgia de emergência não deve ser suspensa simplesmente porque a duração da antibioticoterapia foi breve.

**Regurgitação aórtica crônica**

Pacientes assintomáticos com manifestações clínicas de disfunção de VE se beneficiam da cirurgia. Como as condições de carga são diferentes entre a regurgitação aórtica e mitral, os marcadores objetivos de disfunção do VE também são diferentes. Na regurgitação aórtica, quando a fração de ejeção é menor que 0,50 ou a dimensão sistólica final é maior que 50 mm, o desfecho pós-operatório é prejudicado, provavelmente porque esses marcadores indicam que existe disfunção do VE. Os dados sugerem que a cirurgia deve ser agendada mesmo antes de ser alcançada dimensão diastólica final de 45 mm.[17, 17b] Um orifício regurgitante calculado acima de 30 $mm^2$ indica pior prognóstico e justifica a realização de cirurgia.

Pacientes com sintomas avançados correm risco aumentado de desfecho cirúrgico abaixo do ideal, independentemente de terem evidências de disfunção do VE. Os pacientes devem ser submetidos à troca da valva aórtica antes que os sintomas prejudiquem o estilo de vida.

Embora alguns pacientes possam ser submetidos a um reparo de valva aórtica com sucesso para restaurar a competência da valva aórtica, a maioria dos pacientes precisa de uma prótese de valva aórtica.

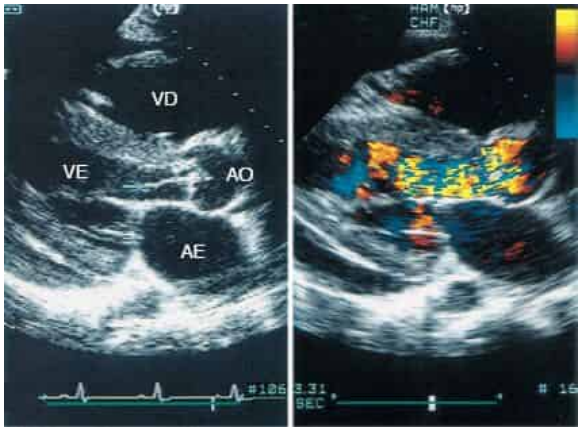


**FIGURA 66.8 Ecocardiograma de um paciente com regurgitação aórtica causada por endocardite infecciosa.** O *painel esquerdo* mostra uma vegetação linear (*seta*) se projetando para a via de saída do ventrículo esquerdo (VE) a partir da válvula da valva aórtica na diástole. O *painel direito* é uma imagem Doppler de fluxo colorido exibindo fluxo sanguíneo turbulento que enche o VE durante a diástole. AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito. (Cortesia do Dr. Anthony DeMaria.)

## REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE

### DEFINIÇÃO

A regurgitação tricúspide geralmente é secundária à sobrecarga hemodinâmica no VD em vez de deformidade valvar estrutural. Doenças que causam hipertensão pulmonar, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou *shunts* intracardíacos, provocam dilatação do VD e subsequente regurgitação tricúspide. Como a maior parte da força necessária para encher o VE é fornecida pelo VD, a disfunção do VE que leva à elevação da pressão de enchimento do VE também coloca o VD sob sobrecarga hemodinâmica e pode acabar levando a falência do VD e

regurgitação tricúspide. Em alguns casos, a regurgitação tricúspide é causada por patologia da própria valva. A causa mais comum de regurgitação tricúspide primária é a endocardite infecciosa, geralmente decorrente de abuso de drogas e injeções não estéreis. Outras causas incluem traumatismo (especialmente impacto no volante ou painel em acidentes com veículos motorizados), síndrome carcinoide, envolvimento reumático da valva tricúspide, degeneração mixomatosa, infarto de VD e percalços durante a biopsia endomiocárdica. Eletrodos de marca-passo colocados através da valva tricúspide também são uma causa comum de regurgitação tricúspide significativa.

## DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da regurgitação tricúspide são as de insuficiência cardíaca direita e incluem ascite, edema e, ocasionalmente, dor no quadrante superior direito do abdome.[18] No exame físico, a regurgitação tricúspide provoca distensão venosa jugular acentuada por uma grande onda v à medida que o sangue é regurgitado para o AD durante a sístole. A regurgitação para as veias hepáticas causa hepatomegalia e pulsação hepática. O aumento do VD é detectado como uma elevação paraesternal (*ictus* de VD). Ascite e edema são comuns. O sopro da regurgitação tricúspide é holossistólico, auscultado ao longo da borda esternal esquerda, frequentemente intensificado pela inspiração. O sopro pode ser fraco e geralmente só é auscultado nas melhores condições possíveis.

O diagnóstico definitivo de regurgitação tricúspide é feito durante a ecocardiografia. A avaliação da valva tricúspide por Doppler mostra distúrbio sistólico do reservatório sanguíneo do átrio direito. A ecocardiografia (Capítulo 49) também pode ser usada para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar, medir a dilatação do VD e avaliar se a própria valva é intrinsecamente normal ou anormal.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A terapia para regurgitação tricúspide secundária geralmente é direcionada para a causa da lesão. Se a falência do VE for responsável pela insuficiência do VD e pela regurgitação tricúspide, a terapia padrão para melhorar a falência do VE (Capítulo 53) diminui a pressão de enchimento do VE, reduz a hipertensão pulmonar secundária, alivia parte da carga hemodinâmica do VD e restaura parcialmente a competência da valva tricúspide. Se a causa primária for uma doença pulmonar, a terapia é direcionada para melhorar a função pulmonar. A terapia medicamentosa direcionada à regurgitação tricúspide geralmente é limitada aos diuréticos porque os vasodilatadores que são tão úteis no tratamento da insuficiência cardíaca esquerda não são, com frequência, efetivos no tratamento da hipertensão pulmonar. No entanto, várias opções conseguem melhorar os sintomas de estágio terminal que são causados principalmente pela própria hipertensão pulmonar (Capítulo 75).

A intervenção cirúrgica para a valva tricúspide raramente é considerada isoladamente. No entanto, se outra cirurgia cardíaca for planejada para um paciente com regurgitação tricúspide grave, anuloplastia ou reparo da valva tricúspide concomitante é frequentemente tentada para garantir competência pós-operatória da valva tricúspide. Como uma segunda operação para tratar a regurgitação tricúspide residual após cirurgia bem-sucedida da valva do lado esquerdo se acompanha de uma taxa de mortalidade inaceitavelmente alta, a anuloplastia tricúspide concomitante agora é considerada para regurgitação tricúspide leve a moderada durante a cirurgia da valva do lado esquerdo. A substituição da valva tricúspide geralmente não é bem tolerada e raramente é realizada, exceto quando uma deformidade grave, como frequentemente observada na endocardite ou doença carcinoide, impede o reparo da valva. O reparo da valva tricúspide transcateter é uma técnica potencialmente promissora.[19-19d]

Mesmo a regurgitação tricúspide primária *isolada* na ausência de disfunção ventricular detectável está associada a um risco aumentado de desenvolver insuficiência cardíaca.[19b] No entanto, nenhuma intervenção precoce tem benefício comprovado.

## ESTENOSE PULMONAR

### DEFINIÇÃO

A estenose pulmonar é uma doença congênita resultante da fusão das válvulas da valva pulmonar (Capítulo 61). Geralmente é detectada e corrigida durante a infância, mas ocasionalmente os casos são diagnosticados pela primeira vez na idade adulta. Os sintomas de estenose pulmonar incluem angina e síncope. Ocasionalmente, há sintomas de insuficiência cardíaca direita. Durante o exame físico, a valva não calcificada na estenose pulmonar produz um clique de ejeção protossistólico na abertura. Durante a inspiração, o clique diminui ou desaparece porque o fluxo aumentado para o lado direito do coração durante a inspiração abre parcialmente a valva pulmonar na diástole, de modo que a sístole causa menos som de abertura. Esse clique é seguido por um sopro de ejeção sistólico que se irradia para a base do coração. Se o gradiente transvalvar for grave, ocorrem HVD e elevação paraesternal (*ictus* de VD).

O diagnóstico de estenose pulmonar é confirmado pela ecocardiografia, que quantifica o gradiente transvalvar e o grau de HVD e disfunção.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Para pacientes assintomáticos com gradiente inferior a 25 mmHg, nenhuma terapia é necessária. Se os sintomas se desenvolverem ou o gradiente exceder 50 mmHg, a comissurotomia com balão efetivamente reduz o gradiente e alivia os sintomas. Embora o prognóstico a longo prazo ainda não esteja estabelecido, 90% dos pacientes não precisaram de reintervenção 10 anos após a terapia com balão. Se for necessária substituição da valva pulmonar, a abordagem transcateter (TAVI) proporciona, habitualmente, bons desfechos.

#### Cuidados pós-operatórios de pacientes com próteses valvares cardíacas

Após a inserção de uma prótese valvar, um ecocardiograma deve ser obtido para fornecer um ponto de referência no caso de suspeita de disfunção da prótese valvar em uma data posterior. A ecocardiografia não precisa ser repetida, a menos que haja mudança no estado clínico ou nos achados físicos. As principais causas de disfunção de prótese valvar mecânica são endocardite infecciosa e formação de trombo. No caso das biopróteses, a endocardite também é um risco, mas a degeneração da valva, que pode causar estenose ou regurgitação, é uma grande preocupação.

Sempre que um paciente com uma prótese valvar apresentar temperatura corporal superior a 37,8°C, a endocardite deve ser excluída por hemocultura; no caso de febre associada a sinais de sepse, antibióticos de amplo espectro devem ser iniciados enquanto se aguardam os resultados da cultura. Para pacientes com biopróteses valvares, próteses mecânicas e homoenxertos, a profilaxia da endocardite deve ser instituída no momento dos procedimentos que estão associados a alto risco de bacteriemia (Capítulo 67). Se a profilaxia é necessária para autoenxertos pulmonares, atualmente não está claro, mas os médicos geralmente prescrevem profilaxia para esses pacientes.

Todos os pacientes com prótese valvar mecânica precisam de anticoagulação. Os valores de RNI recomendados variam de 2,0 para um paciente jovem normotenso em ritmo sinusal com uma prótese valvar aórtica a 3,5 para um paciente com fibrilação atrial e uma prótese valvar mitral. Embora o acréscimo de um agente antiagregante plaquetário à varfarina não é mais recomendado para pacientes com próteses valvares mecânicas, o acréscimo de AAS (75 mg a 100 mg/dia) à varfarina pode ser benéfico no caso de pacientes que têm indicação separada para terapia antiagregante plaquetária. Os anticoagulantes orais de ação direta, como dabigatrana, estão associados a mais trombose e sangramento em pacientes com próteses valvares mecânicas , sejam elas implantadas cirurgicamente ou via transcateter (TAVI),[A10b] e não devem ser prescritos. Os anticoagulantes orais de ação direta, entretanto, são apropriados para pacientes com próteses valvares biológicas que apresentam fibrilação atrial. Quando ocorre trombose em uma prótese valvar, cerca de 60% dos pacientes podem ter a função valvar restaurada após infusão intravenosa de um agente trombolítico. Em pacientes com extravasamentos paravalvares periprotéticos, um procedimento percutâneo pode fechar com sucesso cerca de 85% dos vazamentos.

## Escolhas entre as próteses valvares

Diferentes tipos de próteses valvares (Figura 66.9) têm vantagens e desvantagens distintas (Tabela 66.2).[b] No acompanhamento a longo prazo, a falha da valva primária com a necessidade resultante de reoperação é muito mais comum com biopróteses valvares e o sangramento geralmente é mais comum com próteses valvares mecânicas. No caso da valva mitral, a sobrevida a longo prazo das biopróteses e das próteses valvares mecânicas é semelhante. A sobrevida após a troca da valva aórtica é provavelmente melhor com valvas mecânicas. Outra alternativa, que é atraente em pacientes jovens com estenose aórtica bicúspide congênita, é usar a valva pulmonar do próprio paciente para substituir a valva aórtica comprometida e, em seguida, implantar uma prótese valvar pulmonar (procedimento de Ross).[20, 20b] Em um ensaio randomizado, esse procedimento foi superior à valva de homoenxerto e à substituição da raiz, com uma taxa de sobrevida de 10 anos de 97% em comparação com 83%.

Em geral, uma prótese valvar de tecido é recomendada em pacientes com expectativa de vida de menos de 15 anos ou que são incapazes ou não desejam manter a anticoagulação com varfarina.[21] A prótese valvar mecânica é preferida em pacientes que já tenham outra indicação de anticoagulação ou que tenham maior expectativa de vida e desejem minimizar o risco de reoperação.[22] Como muitos pacientes preferem o risco de reoperação ao da anticoagulação, a idade em que as biopróteses são implantadas tem diminuído constantemente e muitos pacientes de 60 anos agora solicitam e recebem uma bioprótese valvar.

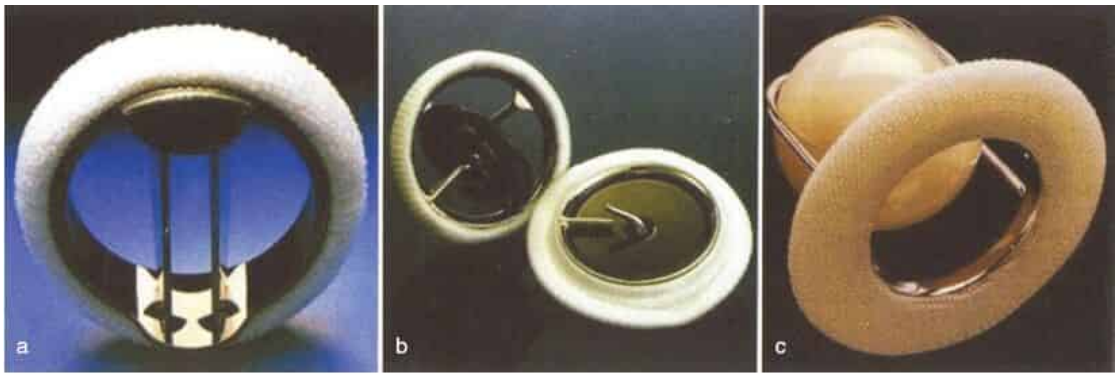


A

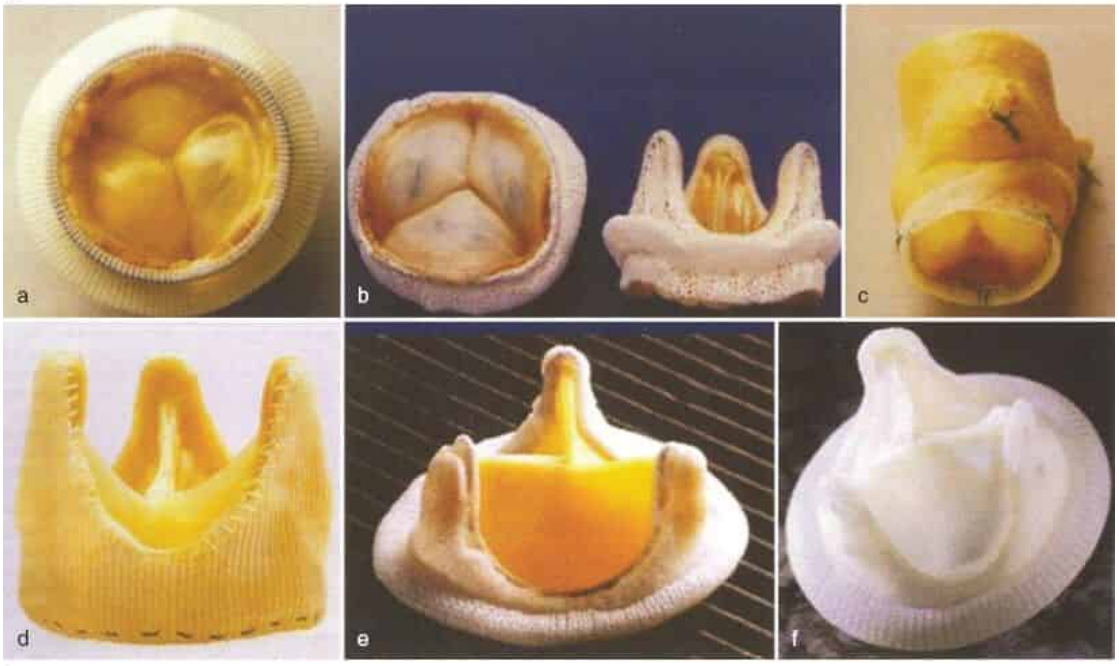


B

**FIGURA 66.9** **A.** Valvas mecânicas comuns: *a*, uma valva de folheto duplo St. Jude Medical; *b*, uma valva do tipo disco basculante Medtronic-Hall; *c*, um valva de gaiola esférica Starr-Edwards (não mais fabricada, mas ainda em uso). (De Antunes MJ, Burke AP, Carabello B. Valvar heart disease. In: Braunwald E, Rahimtoola SH, eds. Essential Atlas of Heart Diseases. 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2005:296-297.) **B.** Biopróteses comuns: *a*, valva com *stent* modificada de Hancock; *b*, valva porcina com *stent* Carpentier-Edwards; *c*, valva sem *stent* de estilo livre da Medtronic; *d*, valva sem *stent* St. Jude Medical Toronto SPV; *e*, valva pericárdica de Carpentier-Edwards; *f*, valva pericárdica autóloga. (De Grunkemeier GL, Rahimtoola SH, Starr A. Prosthetic heart valves. In: Rahimtoola SH, ed. *Valvar Heart Disease*. Philadelphia: Current Medicine Group; 1997:13.9-13.11.)

**Tabela 66.2** **Vantagens e desvantagens das próteses valvares cardíacas.**

| TIPO DE VALVA | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|---|---|---|
| Bioprótese (Carpentier-Edwards, Hancock) | Evita anticoagulação em pacientes com ritmo sinusal | Durabilidade limitada a 10 a 15 anos<br>Relativamente estenótica |

| | | |
|---|---|---|
| Valvas mecânicas (St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards) | Boas características de fluxo em tamanhos pequenos<br>Durável | É necessário instituir anticoagulação |
| Homoenxertos e autoenxertos | Anticoagulação não necessária<br>A durabilidade aumentou em relação à durabilidade das biopróteses | Implante cirúrgico tecnicamente exigente |

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2020;382:111-119.

A1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-1620.

A2. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-1331.

A3. Lazkani M, Singh N, Howe C, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:57-69.

A4. Wang Y, Zhou Y, Zhang L, et al. Midterm outcome of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*. 2018;71:534-539.

A4b. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1695-1705.

A4c. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1532-1540.

A4d. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aorticvalve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:799-809.

A4e. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Health Status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2833-2842.

A4f. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1149-1161.

A4g. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1706-1715.

A4h. Søndergaard L, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI trial. *Circulation*. 2019;140: 1296-1305.

A4i. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020;383:1447-1457.

A5. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2844-2854.

A5b. Chan V, Mazer CD, Ali FM, et al. Randomized, controlled trial comparing mitral valve repair with leaflet resection versus leaflet preservation on functional mitral stenosis: the CAMRA CardioLink- 2 study. *Circulation*. 2020;142:1342-1350.

A5c. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:1354-1365.

A6. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344-353.

A7. Virk SA, Tian DH, Sriravindrarajah A, et al. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:127-136.

A8. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.

A9. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932-1941.

A10. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.

A10b. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:120-129.

A10c. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020;383:2117-2126.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic stenosis. *Ann Intern Med*. 2017;166:ITC1-ITC16.

1b. Sillesen AS, Vøgg O, Pihl C, et al. Prevalence of bicuspid aortic valve and associated aortopathy in newborns in Copenhagen, Denmark. *JAMA*. 2021;325:561-567.

2. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, et al. Stress testing in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2017;135:1956-1976.

3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159-e1195.

3b. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:e25-e197.

4. Tastet L, Enriquez-Sarano M, Capoulade R, et al. Impact of aortic valve calcification and sex on hemodynamic progression and clinical outcomes in AS. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2096-2098.

5. Bonow RO, Brown AS, Gillam LD, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 appropriate use criteria for the treatment of patients with severe aortic stenosis: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2566-2598.

6. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017;38:3351-3358.

6b. Gahl B, Çelik M, Head SJ, et al. Natural history of asymptomatic severe aortic stenosis and the association of early intervention with outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1102-1112.

6c. Halim SA, Edwards FH, ai D, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2020;141:1071-1079.

6d. Mentias A, Saad M, Desai MY, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with rheumatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1703-1713.

6e. Landes U, Sathananthan J, Witberg G, et al. Transcatheter replacement of transcatheter versus surgically implanted aortic valve bioprostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1-14.

6f. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1830-1843.

6g. Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1851-1863.

7. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC Jr, et al. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet*. 2016;387:1335-1346.

8. Banovic M, DaCosta M. Degenerative mitral stenosis: from pathophysiology to challenging interventional treatment. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44:10-35.

8b. Kato N, Padang R, Scott CG, et al. The natural history of severe calcific mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3048-3057.

8c. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40:2194-2202.

9. Carabello BA. A tragedy of modern cardiology: using ejection fraction to gauge left ventricular function in mitral regurgitation. *Heart*. 2017;103:570-571.

10. O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2421-2449.

10b. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2236-2270.

11. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation*. 2017;135:410-422.

12. Guerrero M, Urena M, Himbert D, et al. 1-year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1841-1853.

13. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017;390:773-780.

13b. Whisenant B, Kapadia SR, Eleid MF, et al. One-year outcomes of mitral valve-in-valve using the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1245-1252.

14. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018;391:960-969.

15. Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. Evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2016;133:1688-1695.

16. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231-

1248.
16b. O'Gara PT, Mack MJ. Secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2020;383:1458-1467.
17. Mentias A, Feng K, Alashi A, et al. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2144-2153.
17b. Yang L-T, Anand V, Zambito EI, et al. Association of echocardiographic left ventricular end-systolic volume and volume-derived ejection fraction with outcome in asymptomatic chronic aortic regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2021;6:189-198.
18. Arsalan M, Walther T, Smith RL 2nd, et al. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2017;38:634-638.
19. Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ, et al. Early feasibility study of a transcatheter tricuspid valve annuloplasty: SCOUT trial 30-day results. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1795-1806.
19b. Nickenig G, Weber M, Lurz P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*. 2019;394:2002-2011.
19c. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:229-239.
19d. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:345-356.
19e. Fender EA, Petrescu I, Ionescu F, et al. Prognostic importance and predictors of survival in isolated tricuspid regurgitation: a growing problem. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:2032-2039.
19f. Shahanavaz S, Zahn EM, Levi DS, et al. Transcatheter pulmonary valve replacement with the Sapien prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2847-2858.
20. Um KJ, McClure GR, Belley-Cote EP, et al. Hemodynamic outcomes of the Ross procedure versus other aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59:462-470.
20b. Aboud A, Charitos EI, Fujita B, et al. Long-term outcomes of patients undergoing the Ross procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1412-1422.
21. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2183-2191.
22. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med*. 2017;377:1847-1857.

**Cada um dos seguintes achados indica valvopatia cardíaca grave, exceto:**

- A. Na estenose mitral, a duração do estalido de abertura até $B_2$ é de 0,06 segundo.
- B. Na estenose aórtica, há um sopro sistólico forte com pico mesossistólico.
- C. Na estenose aórtica, há uma segunda bulha hipofonética e sem desdobramento.
- D. Na regurgitação aórtica, ausculta-se um sopro de Austin Flint.
- E. Na regurgitação mitral, uma terceira bulha ($B_3$) é auscultada.

Concluir questão

**Escolha a melhor opção em relação à sobrecarga hemodinâmica da cardiopatia valvar.**

- A. A regurgitação aórtica coloca sobrecarga de volume pura no ventrículo esquerdo.
- B. A estenose aórtica produz sobrecarga combinada de pressão e volume no ventrículo esquerdo.
- C. A regurgitação aórtica coloca sobrecarga combinada de pressão e volume no ventrículo esquerdo.
- D. A regurgitação mitral coloca sobrecarga combinada de pressão e volume no ventrículo esquerdo.
- E. A regurgitação tricúspide impõe sobrecarga combinada de pressão e volume no ventrículo direito.

Concluir questão

**As indicações para cirurgia valvar ou outra intervenção valvar incluem todas, exceto quais das seguintes?**

- A. Um paciente com síncope e uma área valvar aórtica de 0,9 $cm^2$.
- B. Um paciente assintomático com regurgitação mitral grave e fração de ejeção de 0,55.
- C. Um paciente assintomático com estenose mitral e pressão da artéria pulmonar de 60 mmHg.
- D. Um paciente assintomático com sopro de Austin Flint e uma fração de ejeção que diminuiu de 0,60 para 0,45.
- E. Um paciente com regurgitação mitral funcional, sintomas de classe II e bloqueio de ramo esquerdo.

Concluir questão

**A necessidade mais bem definida de terapia clínica na doença valvar é:**

- A. O uso de vasodilatadores na regurgitação aórtica crônica.
- B. O uso de estatinas na estenose aórtica.
- C. O uso de vasodilatadores na regurgitação aórtica assintomática.
- D. O uso de vasodilatadores na regurgitação mitral assintomática.

E. O uso de varfarina em pacientes com estenose mitral, fibrilação atrial e história pregressa de úlcera péptica.

Concluir questão

**A opção menos desejável para o tratamento de valvopatia cardíaca grave é:**

A. Reparo mitral para regurgitação mitral.

B. Valvotomia por balão para estenose mitral.

C. Substituição da valva mitral no caso de paciente com prolapso da válvula posterior.

D. Um autoenxerto pulmonar para um paciente jovem com estenose aórtica.

E. Um reparo da valva tricúspide para regurgitação tricúspide.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020 em *Arq. Bras. Cardiol*, vol. 115, n. 4, São Paulo, Oct. 2020. Epub Oct 23, 2020. https://doi.org/10.36660/abc.20201047.

[b]N.R.T.: Ver Recomendações para Avaliação por Imagens das Próteses Valvares Cardíacas, da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2018/portugues/Revista01/abc-imagem-especial-recomendacoes-proteses-valvares-traducao-v31n1-portugues.pdf.

67

# ENDOCARDITE INFECCIOSA

VANCE G. FOWLER JR., ARNOLD S. BAYER E LARRY M. BADDOUR

## DEFINIÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é definida como uma infecção, geralmente bacteriana, da superfície endocárdica do coração. A EI afeta principalmente as valvas cardíacas, embora, em alguns casos, os septos entre as câmaras, o endocárdio mural ou dispositivos eletrônicos cardiovasculares implantáveis (p. ex., marca-passos) sejam envolvidos. Tradicionalmente, a EI foi categorizada como "aguda" ou "subaguda", com base na duração dos sintomas antes da apresentação. Tipicamente, a EI aguda era causada por *Staphylococcus aureus*, enquanto a EI subaguda era causada por estreptococos do grupo *viridans*. Entretanto, essas categorias se mostraram não confiáveis. Uma classificação que considera o microrganismo causal e a valva envolvida é muito mais clinicamente relevante.

## EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira incidência de EI é difícil de determinar devido aos diferentes critérios de diagnóstico e métodos de notificação. Uma análise baseada em definições estritas de caso revela que apenas uma proporção relativamente pequena (≈ 20%) dos casos diagnosticados clinicamente são categorizados como "definidos". Em 10 grandes pesquisas, a EI foi responsável por aproximadamente um caso por 1.000 admissões em hospitais nos EUA, com uma faixa de 0,16 a 5,4 casos por 1.000 admissões. Estimativas da American Heart Association (AHA) colocam a incidência de EI nos EUA em 10 a 20 mil novos casos por ano. Dados recentes também sugerem que as taxas de EI por *S. aureus* aumentaram significativamente, em parte devido ao aumento do uso de drogas intravenosas ilícitas.[1b,1c]

Os homens são mais comumente afetados do que as mulheres (razão média homem:mulher, 1,7:1 em 18 grandes estudos). No entanto, em pacientes com

menos de 35 anos, ocorrem mais casos em mulheres. Mais de 50% dos pacientes com EI nos EUA têm agora mais de 50 anos, em parte devido à baixa incidência de cardiopatia reumática aguda (Capítulo 274), ao baixo desenvolvimento subsequente de cardiopatia reumática e ao aumento simultâneo da prevalência de valvopatia degenerativa na população idosa.

Embora alguns pacientes não tenham fator de risco claramente definível para endocardite, as condições cardíacas que causam fluxo turbulento na superfície endocárdica ou através de uma valva (Capítulo 66) predispõem os pacientes à EI (Tabela 67.1). As valvas mais comumente afetadas em ordem decrescente de prevalência são apenas a valva mitral, apenas a valva aórtica, as valvas mitral e aórtica juntas, a valva tricúspide, infecção mista dos lados direito e esquerdo e a valva pulmonar.

Historicamente, a cardiopatia reumática com disfunção valvar era a afecção subjacente mais comum, embora sua contribuição tenha diminuído na era dos antibióticos, principalmente nos países desenvolvidos. A doença vascular degenerativa também está associada à EI, sobretudo em pacientes idosos; a crescente relevância da calcificação senil como fator de risco se reflete na proporção crescente de envolvimento da valva aórtica na EI. Os defeitos cardíacos congênitos mais significativos (Capítulo 61) conferem risco aumentado de EI, sobretudo cardiopatia cianótica complexa, como ventrículo único, transposição dos grandes vasos e tetralogia de Fallot. Da mesma forma, desvios (*shunts*) pulmonares sistêmicos construídos cirurgicamente e defeitos do septo interventricular são fatores de risco associados à EI.

**Tabela 67.1 Condições predisponentes associadas a aumento de risco de endocardite.**

| MAIS COMUNS | MENOS COMUNS |
|---|---|
| Prolapso da valva mitral | Cardiopatia reumática† |
| Valvopatia degenerativa | Estenose subaórtica hipertrófica idiopática |
| Uso de drogas intravenosas* | *Shunts* sistêmicos pulmonares* |
| Prótese valvar cardíaca* | Coarctação da aorta |
| Congênita (valvopatia cardíaca ou defeito do septo interventricular) | Episódio prévio de endocardite * |
| | Cardiopatia congênita cianótica complexa* |

*Indica condições com maior risco de endocardite. †Ainda comum em países em desenvolvimento.

O prolapso da valva mitral (PVM) é atualmente a afecção cardíaca subjacente mais comum em pacientes com EI, estatística que reflete sua prevalência na população geral (4%). O PVM é um risco apenas em pacientes com válvulas da valva mitral espessados ou regurgitação mitral significativa, quando o risco de endocardite aumenta cerca de 10 vezes em relação à população em geral. Além disso, os pacientes com miocardiopatia hipertrófica correm risco aumentado de EI, sobretudo quando há obstrução do fluxo. Finalmente, um episódio prévio de endocardite está entre os fatores de maior risco para os casos subsequentes de EI.

Próteses valvares cardíacas representam um importante fator de risco para EI. Mais de 150.000 próteses valvares cardíacas são implantadas anualmente em todo o mundo e a EI da prótese valvar ocorre em 1 a 4% dos receptores no primeiro ano após a troca valvar e em aproximadamente 0,8% dos receptores anualmente depois. As próteses valvares mecânicas são inicialmente mais suscetíveis à EI; contudo, é mais provável que as próteses valvares biológicas desenvolvam EI após 1 ano; em geral, a taxa é semelhante com qualquer tipo de prótese valvar.A endocardite de prótese valvar biológica também pode envolver prósteses de valva aórtica implantadas por via transcateter (TAVI).

A incidência de EI em usuários de drogas injetáveis (Capítulo 31) é 30 vezes maior do que na população em geral e quatro vezes maior do que em adultos com cardiopatia reumática.[1] Em algumas áreas dos EUA, o uso de drogas injetáveis é a causa predisponente mais comum de EI em pacientes com menos de 40 anos. *S. aureus* é o microrganismo predominante e o envolvimento da valva tricúspide é observado em 78% dos casos, o envolvimento mitral em 24% e o envolvimento aórtico em 8%. Mais de uma valva está infectada em aproximadamente 20% dos casos e algumas dessas infecções são polimicrobianas.

A EI associada à assistência médica surge principalmente como consequência de terapias invasivas, incluindo cateteres intravenosos (IV), cateteres de nutrição parenteral total (NPT), marca-passos, outros dispositivos eletrônicos cardiovasculares implantáveis, dispositivos de assistência ventricular esquerda,[1c] e dispositivos de hemodiálise.[2] Em um recente estudo prospectivo de coorte multinacional de mais de 1.600 pacientes não usuários de drogas com endocardite de valva nativa, mais de um terço dos pacientes tinha endocardite infecciosa associada a cuidados de saúde (EI-ACS), sendo que muitos casos eram originados na comunidade (p. ex., em pacientes em hemodiálise ambulatorial)[2b]. A importância emergente da EI-ACS em nações industrializadas também influenciou a microbiologia da doença, com prevalência crescente de *S. aureus* e prevalência

decrescente de estreptococos do grupo *viridans* em grande parte do mundo industrializado.

Dispositivos eletrônicos cardiovasculares podem ser infectados no momento em que são implantados, principalmente se os pacientes desenvolverem complicações, como hematoma, no local da incisão ou precisarem de revisão ou substituição do dispositivo. Outros fatores que aumentam o risco de infecção do dispositivo incluem idade avançada, comorbidades (sobretudo insuficiência renal dependente de diálise) e maior número de eletrodos do dispositivo.[3]

Condições clínicas sistêmicas predispõem os pacientes ao desenvolvimento de EI. Por exemplo, a infecção pelo HIV é um fator de risco independente para o desenvolvimento de EI em usuários de drogas injetáveis, com o risco aumentando à medida que a contagem de linfócitos T CD4 diminui. A bacteriemia relacionada ao cateter vascular é um importante fator de risco para EI nosocomial. Pacientes com doença renal em estágio terminal, sobretudo aqueles que recebem hemodiálise a longo prazo, e pacientes com diabetes melito também correm risco aumentado, presumivelmente por causa das infecções recorrentes do acesso vascular associadas à primeira e a imunossupressão de baixo nível associada a ambas as condições.

## BIOPATOLOGIA

Modelos experimentais de EI demonstraram que a doença segue uma sequência previsível: dano endocárdico, agregação de plaquetas e fibrina para criar uma vegetação estéril, bacteriemia transitória resultante na propagação da vegetação, proliferação microbiana e invasão da superfície endocárdica e infecção metastática de órgãos viscerais (p. ex., rins, baço) e cérebro.

A maioria dos casos de EI começa com uma superfície endocárdica danificada. Danos ao endocárdio podem ser causados por uma série de fatores, variando de inflamação (p. ex., febre reumática) a congênita (p. ex., PVM) a degeneração senil e calcificação; na verdade, qualquer turbulência excessiva ou gradiente de alta pressão pode causar lesão ao endocárdio próximo. Em seguida, os agregados de plaquetas-fibrina se desenvolvem no local do dano formando as vegetações estéreis, também denominadas *endocardite trombótica não bacteriana*, com frequência no anel de sutura cirúrgica. A endocardite trombótica não bacteriana pode ocorrer espontaneamente em pacientes com doenças sistêmicas (p. ex., a endocardite marântica causada por malignidades [Capítulo 54] ou por outras doenças consumptivas e endocardite de Libman-Sacks no lúpus eritematoso sistêmico [Capítulo 250]). Quando ocorre bacteriemia transitória – por exemplo,

como resultado de infecção distante ou manipulações gengivais – a vegetação previamente estéril pode ser semeada. Algumas espécies bacterianas, como estafilococos e estreptococos, são mais avidamente aderentes às vegetações e mais capazes de escapar das defesas endovasculares do hospedeiro inato; portanto, causam mais frequentemente endocardite. As bactérias então proliferam dentro da vegetação e podem, em última instância, atingir uma carga de microrganismos de $10^9$ a $10^{11}$ unidades formadoras de colônias (UFC) por grama de tecido. Por último, as superfícies das valvas e vegetações cardíacas são avasculares, dificultando a terapia com antibióticos e a cicatrização. Dispositivos cardíacos implantáveis perturbam a superfície endotelial e predispõem à infecção e à formação de biofilmes, particularmente logo após sua colocação e antes que ocorram endotelização e fibrose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Anamnese

A apresentação inicial da EI varia enormemente de paciente para paciente. Alguns casos se desenvolvem agudamente, com os sintomas progredindo rapidamente ao longo de vários dias. Outros casos se desenvolvem insidiosamente e se apresentam com sintomas progressivos, mas inespecíficos, por semanas ou meses. Quando há suspeita de EI, a anamnese inicial deve incluir uma revisão completa dos sistemas, um histórico de viagens e uma discussão completa de comportamentos relacionados à saúde, como uso de drogas ilícitas e atividade sexual. A maioria dos pacientes se queixa de febre e manifestações sistêmicas inespecíficas, como fadiga, mal-estar ou perda de peso. Quase 50% dos pacientes se queixam de sintomas musculoesqueléticos que variam de artrite franca a mialgias difusas. Em cerca de 5 a 10% dos pacientes, lombalgia é a queixa principal, mesmo na ausência de osteomielite ou abscesso epidural. Em usuários de drogas intravenosas com EI da valva tricúspide e pacientes com dispositivos implantáveis no coração direito ou em veias, a endocardite pode se apresentar como dor torácica pleurítica e pneumonia multilobar. A EI-ACS tem maior probabilidade de ser clinicamente oculta e demanda alto índice de suspeita.

### Exame físico

Um exame físico completo deve incluir a busca de sinais periféricos (Tabela 67.2), que são muito úteis quando presentes, mas são menos frequentes agora do que no passado. Embora febre ocorra em até 90% dos pacientes, é menos comum em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca. Um aumento

da pressão diferencial ("pressão de pulso") deve alertar o médico para a possibilidade de insuficiência aórtica aguda (Capítulo 66). A pele e as unhas devem ser examinadas cuidadosamente à procura de fenômenos embólicos sugestivos, mas inespecíficos, como petéquias (Figura 67.1), nódulos de Osler, lesões de Janeway e hemorragias subungueais. Petéquias são mais frequentemente encontradas na conjuntiva, no palato e nos membros. Os nódulos de Osler são pequenos nódulos dolorosos encontrados com frequência nas superfícies palmares dos dedos das mãos e dos pés; eles frequentemente aumentam e diminuem (Figura 67.2). Classicamente considerados um fenômeno imunológico, os nódulos de Osler podem ter um componente mediado por complexos imunes, mas são mais provavelmente iniciados por microêmbolos. As lesões de Janeway (Figura 45.10, no Capítulo 45) são manchas hemorrágicas e não dolorosas, também encontradas principalmente nas palmas das mãos e plantas dos pés; elas são de origem embólica e são menos frequentemente observadas do que os outros estigmas cutâneos. As hemorragias subungueais (Figura 45.10, no Capítulo 45) são lesões avermelhadas não esbranquiçadas, lineares e acastanhadas no leito ungueal, paralelas ao sentido do crescimento das unhas; trata-se de um achado inespecífico e ocorrem em uma porcentagem significativa de pacientes hospitalizados sem endocardite infecciosa.

**Tabela 67.2 Exame físico e achados laboratoriais na endocardite infecciosa.**

| ACHADO | PERCENTUAL DE CASOS |
|---|---|
| Febre | 96 |
| Piora de sopro cardíaco preexistente | 20 |
| Novo sopro | 48 |
| Evento embólico vascular | 17 |
| Esplenomegalia | 11 |
| Hemorragia subungueal | 8 |
| Nódulos de Osler | 3 |
| Lesões de Janeway | 5 |

| | |
|---|---|
| Manchas de Roth | 2 |
| VHS elevada | 61 |
| Hematúria | 26 |
| Fator reumatoide positivo | 5 |
| Achados anormais de radiografia de tórax (efusão, infiltrado, êmbolos sépticos) | 67,85 (endocardite infecciosa do lado direito) |

VHS = velocidade de hemossedimentação. (Adaptada de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21 st century: International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-473.)

**FIGURA 67.1 Petéquias na endocardite infecciosa.**

**FIGURA 67.2 Nódulo de Osler na endocardite infecciosa.**

O exame fundoscópico deve ser realizado para procurar manchas de Roth (Figura 395.26 no Capítulo 395), coriorretinite ou endoftalmite; os últimos dois estão presentes em uma proporção substancial dos casos de endocardite fúngica. Um exame cardíaco cuidadoso deve ser realizado para detectar qualquer sopro sistólico ou diastólico, especialmente sopros novos ou evidências de insuficiência cardíaca, que é um sinal de mau prognóstico. É importante ressaltar que pacientes com EI-ACS têm menos probabilidade do que outros de apresentar sopro patológico na apresentação inicial. O abdome deve ser examinado em busca de evidências de esplenomegalia (Capítulo 159), que é mais comum em pacientes com endocardite subaguda. Por fim, um exame neurológico completo deve ser realizado, tanto para avaliar quaisquer déficits neurológicos focais quanto para servir como linha de base durante a internação do paciente. O exame neurológico pode demonstrar evidências de embolia de grandes vasos, paralisia dos nervos cranianos, defeitos de campo visual ou encefalopatia tóxico-metabólica generalizada com estado mental alterado. Até 15 a 20% dos pacientes com endocardite apresentam um acidente vascular encefálico (AVE) antes da apresentação ou durante o curso da doença. Pacientes com EI relacionada ao dispositivo geralmente apresentam sinais e sintomas locais de infecção no local da implantação.

## DIAGNÓSTICO

O "padrão-ouro" para o diagnóstico de EI é a cultura do microrganismo patogênico de uma valva ou outra superfície endocárdica. No entanto, a menos que o paciente seja submetido a troca valvar ou exame *post mortem*, o diagnóstico é feito clinicamente. Os critérios clínicos mais amplamente aceitos são os critérios

de Duke modificados (Tabela 67.3), que dependem fortemente de resultados de hemoculturas e dados ecocardiográficos e que têm sensibilidade estimada de 76 a 100% e especificidade de 88 a 100%, com um valor preditivo negativo (VPN) de pelo menos 92%.[4]

## Microbiologia

Quando existe suspeita de bacteriemia,[4b] pelo menos três conjuntos de hemoculturas, cada conjunto consistindo em um frasco para microrganismos aeróbicos e um frasco para microrganismos anaeróbicos; devem ser coletados em locais distintos, com atenção cuidadosa à técnica asséptica. Visto que algumas bactérias não são eliminadas pela desin-fecção da superfície cutânea, a probabilidade de um contaminante pode ser reduzida em 50% se a hemocultura for coletada após outro tubo de sangue ser coletado no mesmo acesso venoso.[A1b] Iniciar antibióticos antes da coleta de hemoculturas reduzirá a sensibilidade das mesmas em cerca de um terço.[4c] Idealmente, esses conjuntos devem ser coletados com pelo menos 1 hora de intervalo para documentar bacteriemia contínua; no entanto, quando o estado clínico dos pacientes é grave, essa abordagem pode não ser viável.

### *Microrganismos causais*

Cerca de 90% dos casos de EI de valva nativa adquirida na comunidade são causados por estafilococos, estreptococos ou enterococos, que são habitantes normais da pele, orofaringe, sistemas urogenital e digestório, respectivamente, e que têm acesso frequente à corrente sanguínea. Esses microrganismos expressam receptores específicos para fixação e aderência às superfícies endoteliais danificadas. As espécies de estreptococos (Capítulo 274) são a causa mais comum de EI adquirida na comunidade em pacientes sem história pregressa de uso de drogas injetáveis ou contato com a assistência médica. Em pacientes com qualquer um desses últimos fatores de risco epidemiológico, *S. aureus* (Capítulo 272) é a causa predominante de EI. Devido ao surgimento do contato com o sistema de saúde como o fator de risco predominante para infecções da corrente sanguínea, *S. aureus* é agora a causa mais comum de EI na maioria das regiões industrializadas do mundo.

Os estreptococos do grupo *viridans* (Capítulo 274) são os estreptococos mais comumente implicados na endocardite valvar nativa. Este grupo de microrganismos, que normalmente habita a orofaringe, inclui espécies como *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus mitis*. Os

estreptococos do grupo B, microrganismos beta-hemolíticos que também fazem parte das floras normais da orofaringe e do sistema urogenital, causam mais frequentemente EI em pacientes com cirrose hepática ou diabetes melito, bem como em usuários de drogas injetáveis. Entre as espécies de estreptococos, o risco de desenvolver endocardite após infecção da corrente sanguínea é maior com *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis, Streptococcus gallolyticus* (antes conhecido como *Streptococcus bovis*) e *Streptococcus mitis/oralis* e menor no caso de *Streptococcus pneumoniae*.[4d] *Streptococcus gallolyticus*, um estreptococo do grupo D, é agora uma das principais causas de EI em algumas partes do mundo; por exemplo, sua incidência na França aumentou significativamente nos últimos anos. Seu achado em hemoculturas constitui indicação de avaliação endoscópica imediata para adenocarcinoma do cólon ou outras lesões malignas do sistema digestório.Em contrapartida, os estreptococos do grupo A, embora sejam beta-hemolíticos, raramente provocam endocardite infecciosa.

*S. aureus* (Capítulo 272) é o patógeno de maior preocupação nos usuários de drogas injetáveis e pacientes com contato com os serviços de saúde. A evolução clínica da endocardite causada por *S. aureus* é tipicamente aguda, com uma rápida progressão ao longo dos dias. Como cerca de 10 a 15% dos pacientes com bacteriemia por *S. aureus* apresentam evidências ecocardiográficas de endocardite, mesmo na ausência de estigmas clássicos, um possível envolvimento cardíaco deve sempre ser considerado em qualquer paciente com bacteriemia por *S. aureus*, sobretudo aqueles com bacteriemia recorrente ou persistente ou febre, infecções adquiridas na comunidade ou com um dispositivo cardíaco implantável. Os estafilococos coagulase-negativos são uma causa relativamente incomum de endocardite de valva nativa, mas são patógenos importantes na endocardite de prótese valvar cardíaca.

| **Tabela 67.3** | **Critérios de Duke modificados para o diagnóstico de endocardite infecciosa.** |
|---|---|

**CRITÉRIOS PRINCIPAIS**

1. Hemocultura positiva (a *ou* b)
   a. Microrganismo típico (estreptococo α-hemolítico, *Streptococcus bovis*, HACEK ou *Staphylococcus aureus* ou espécies de *Enterococcus* adquiridas na comunidade, sem um foco primário) de 2 hemoculturas separadas ***OU***

   b. Bacteriemia persistente por qualquer microrganismo (duas culturas positivas com > 12 h de intervalo ou três culturas positivas ou maioria de ≥ 4 culturas positivas com > 1 h de intervalo)

2. Evidências de envolvimento endocárdico (a ***OU*** b)
   a. Achados ecocardiográficos: massa móvel ligada à valva ou aparelho valvar, abscesso ou nova deiscência parcial de prótese valvar ***OU***
   b. Nova regurgitação valvar
3. Sorologia: hemocultura positiva única para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpos IgG antifase 1 ≥ 1:800

**CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS**

1. Condição predisponente: uso de drogas intravenosas ou condição cardíaca predisponente
2. Febre ≥ 38°C
3. Fenômenos vasculares: embolia arterial, êmbolos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway
4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
5. Achados do ecocardiograma consistentes com endocardite, mas não atendendo aos critérios principais
6. Evidências microbiológicas: hemoculturas positivas que não atendem aos principais critérios ou evidências sorológicas de infecção ativa consistente com endocardite

**ENDOCARDITE INFECCIOSA DEFINIDA (1 OU 2)**

1. Endocardite infecciosa comprovada histopatologicamente ***OU***
2. Diagnóstico clínico definido por
   a. Dois critérios principais ***OU***
   b. Um critério principal e três critérios secundários ***OU***
   c. Cinco critérios secundários

| POSSÍVEL ENDOCARDITE INFECCIOSA (1 OU 2) |
| --- |
| 1. Um critério principal e um critério secundário ***OU***<br>2. Três critérios secundários |
| **ENDOCARDITE INFECCIOSA DESCARTADA** |
| 1. Diagnóstico alternativo firme ***OU***<br>2. Resolução da síndrome de endocardite infecciosa com antibioticoterapia por ≤ 4 dias ***OU***<br>3. Nenhuma evidência histopatológica de endocardite infecciosa na cirurgia ou necropsia com antibioticoterapia por ≤ 4 dias ***OU***<br>4. Não atende aos critérios para possível endocardite infecciosa, conforme acima |

HACEK = *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.; IgG = imunoglobulina G; IV = intravenoso. (Adaptada de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30:633-638.)

A bacteriemia enterocócica é muito mais comum, sobretudo em pacientes hospitalizados, do que a endocardite enterocócica. No entanto, os enterococos são responsáveis por um número significativo de casos de endocardite adquirida na comunidade e de endocardite hospitalar (nosocomial). Na maioria dos casos, acredita-se que a origem da bacteriemia seja o sistema geniturinário e a apresentação geralmente é subaguda. A endocardite enterocócica, ao contrário de bacteriemia enterocócica, é sugerida pela aquisição de infecção pela comunidade, ausência de uma fonte clara de infecção, valvopatia preexistente e ausência de bacteriemia polimicrobiana. Como na maioria das infecções enterocócicas, a esmagadora maioria dos casos (> 90%) é causada por *Enterococcus faecalis*.

O grupo HACEK de microrganismos gram-negativos (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. [antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*], *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.) é responsável por cerca de 5% dos casos de endocardite. Como esses microrganismos fastidiosos geralmente crescem em hemoculturas em 7 dias usando os métodos atuais, a incubação prolongada não é mais necessária para isolar cepas de HACEK. Foi relatado que muitos outros bacilos gram-negativos causam EI, mas são ainda mais incomuns. Tradicionalmente, o uso de drogas injetáveis tem sido considerado o principal fator de risco para endocardite bacteriana entérica gram-negativa. No entanto, a experiência recente de grandes estudos multinacionais mostra que o

contato com a assistência médica, e não o uso de drogas injetáveis, é o fator de risco mais comum para endocardite entérica gram-negativa.

A endocardite fúngica é frequentemente difícil de diagnosticar e tratar; é mais comumente encontrada em pacientes com histórico de uso de drogas injetáveis, cirurgia cardíaca valvar recente ou uso prolongado de cateteres vasculares de longa permanência, especialmente aqueles usados para NPT. Os fungos mais comumente encontrados na EI são *Aspergillus* e *Candida* spp. *Aspergillus* (Capítulo 319) raramente cresce em hemoculturas e geralmente tem de ser cultivado a partir de uma amostra de tecido local (êmbolo ou vegetação); por outro lado, *Candida* spp. (Capítulo 318) frequentemente cresce em hemoculturas. A taxa de mortalidade é muito alta e a cirurgia de troca valvar geralmente é necessária para endocardite fúngica.

A endocardite de prótese valvar pode ser classificada em um de dois grupos com base no tempo entre a cirurgia valvar e o início da doença: *precoce* (< 2 meses após a cirurgia) e *tardia* (> 2 meses) (Tabela 67.4). Os estafilococos, sobretudo *S. aureus*, predominam durante o período inicial, quando se acredita que a maioria dos episódios de EI esteja relacionada à infecção peroperatória. No período tardio, o espectro de microrganismos torna-se mais semelhante ao da doença de valva nativa adquirida na comunidade, na qual os estreptococos do grupo *S. aureus* e *viridans* predomina. Digno de nota, entre os estafilococos coagulase-negativos, a resistência à oxacilina pode ser observada nesses casos tardios. Mais recentemente, a colocação de próteses valvares por um procedimento transcateter tornou-se mais comum e foi complicada por endocardite, enterococos, *S. aureus* e estafilococos coagulase-negativos como os patógenos mais comuns.

**Tabela 67.4 Causas da endocardite de prótese valvar.***

| PRECOCE (< 2 MESES PÓS-CIRURGIA) | TARDIAS (> 2 MESES PÓS-CIRURGIA) |
|---|---|
| *Staphylococcus aureus* | Estafilococos coagulase-negativos |
| Estafilococos coagulase-negativos | *Staphylococcus aureus* |
| Bacilos gram-negativos | Estreptococos do grupo *viridans* |
| Enterococos | Enterococos |
| Fungos | *Mycobacterium chimaera*[+] |
| Difteroides | |

*Listado em ordem de frequência relativa. + Pode ocorrer até 4 a 5 anos após a substituição da valva cardíaca. (Adaptada de Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007; 297:1354-1361.)

As espécies de estafilococos são responsáveis pela maioria (≥ 70%) das infecções em dispositivos cardíacos implantáveis. A prevalência de resistência à oxacilina entre as cepas de *S. aureus* varia de estudo para estudo, mas geralmente está na faixa de 30 a 50%.

## *Endocardite com hemoculturas negativas*

Na maioria dos pacientes com EI que não receberam antibioticoterapia prévia, todas as hemoculturas são positivas porque a bacteriemia da endocardite é contínua. As hemoculturas são verdadeiramente negativas em menos de 5% dos casos de endocardite; no entanto, a administração prévia de antibióticos reduz o rendimento das hemoculturas em até 35%. Consequentemente, a maioria dos casos de endocardite com "cultura negativa" ocorre em pacientes que receberam recentemente agentes antimicrobianos. Esses casos são provavelmente causados pelos mesmos microrganismos responsáveis pela maioria das endocardites em valvas nativas; os estreptococos do grupo *viridans* e HACEK são os suspeitos mais prováveis porque são muito mais rápidos do que os estafilococos e enterococos e, portanto, têm maior probabilidade de serem afetados pela administração anterior de antibióticos.[5] Em última análise, no entanto, quando as hemoculturas são negativas e há suspeita de endocardite, especialmente quando não há relato de tratamento com antimicrobiano recente, deve-se considerar os microrganismos fastidiosos, os fungos e os microrganismos não cultiváveis (Tabela 67.5), principalmente quando a anamnese do paciente sugere exposição a animais de fazenda ou leite não pasteurizado (*Coxiella burnetii*, *Brucella* spp.), gatos (*Bartonella henselae*), piolhos corporais (*Bartonella quintana*) ou pássaros (*Chlamydia psittaci*). É importante notificar o laboratório de microbiologia que há suspeita de endocardite porque técnicas de cultura especiais conseguem aumentar o rendimento para as espécies HACEK, estreptococos nutricionalmente variantes (*Abiotrophia* e *Granulicatella* spp.), *Brucella* spp., *Legionella* spp. e alguns fungos. A prática tradicional de realizar hemoculturas durante 2 a 4 semanas não é mais necessária rotineiramente. Provas sorológicas específicas conseguem diagnosticar endocardite relacionada a *C. burnetii* (o agente da febre Q), *Brucella* spp., *Bartonella* spp. e *C. psittaci*. *Tropheryma whippelii*, o agente etiológico da doença de Whipple, e vários outros microrganismos podem ser diagnosticados pela reação em cadeia da polimerase. A avaliação por reação da cadeia da polimerase do tecido ressecado consegue, com frequência, confirmar o diagnóstico

etiológico de endocardite com cultura negativa.[5b] Se a busca por um microrganismo causal for infrutífera, as causas não infecciosas, como endocardite marântica ou de Libman-Sacks e mixoma atrial (Capítulo 54), devem ser consideradas.

**Tabela 67.5 Microrganismos causadores de endocardite "cultura-negativa".***

| MICRORGANISMO | EPIDEMIOLOGIA | EXAMES COMPLEMENTARES |
|---|---|---|
| HACEK spp. | Principalmente flora oral, frequentemente com história pregressa de doença periodontal | Pode exigir até 7 dias para crescer |
| Estreptococos nutricionalmente variantes | Evolução lenta e arrastada | Meios de cultura suplementados ou crescimento como colônias satélite em torno da faixa de *Staphylococcus aureus* |
| *Coxiella burnetii* (febre Q) | No mundo todo; exposição ao leite cru, ambiente agrícola ou áreas rurais | Provas sorológicas (altos títulos de anticorpos para antígenos de fase 1 e fase 2); também PCR em sangue ou tecido valvar |
| *Brucella* spp. | Ingestão de leite ou laticínios contaminados; contato próximo com gado infectado | Vegetações volumosas geralmente vistas na ecocardiografia; hemoculturas positivas em 80% dos casos com tempo de incubação |

| | | |
|---|---|---|
| | | de 4 a 6 semanas; a técnica de análise-centrifugação acelera o crescimento; provas sorológicas estão disponíveis |
| *Bartonella* spp. | Bartonella henselae: transmitida por arranhões ou mordidas de gato ou por pulgas de gato; Bartonella quintana: transmitida por piolho-do-corpo humano; fatores predisponentes incluem falta de moradia e abuso de álcool | Prova sorológica (pode apresentar reação cruzada com *Chlamydia* spp.); PCR de valva ou êmbolo é o melhor teste; a técnica de lise-centrifugação pode ser útil |
| *Chlamydia psittaci* | Exposição a pássaros | Provas sorológicas disponíveis, mas é preciso descartar Bartonella spp. devido à reatividade cruzada; colorações diretas de anticorpo monoclonal no tecido podem ser úteis; PCR agora disponível |
| *Tropheryma whippelii* (doença de Whipple) | Os sinais/sintomas sistêmicos incluem artralgias, diarreia, dor abdominal, linfadenopatia, perda de peso, envolvimento do SNC; no entanto, endocardite pode ocorrer | Exame histológico da valva com coloração de PAS; culturas de valvas podem ser feitas usando linhagens celulares de fibroblasto; PCR em material da vegetação |

| | | |
|---|---|---|
| | sem sinais/sintomas sistêmicos | |
| *Legionella* spp. | Sistemas de distribuição de água contaminada; frequentemente surtos nosocomiais; geralmente próteses valvares | Técnica de lise-centrifugação; também subculturas periódicas em meio de extrato de levedura de carvão vegetal tamponado; provas sorológicas e PCR disponíveis |
| *Aspergillus* e outros fungos além de | Prótese valvar cardíaca | Técnica de lise-centrifugação; também cultura e exame direto de qualquer êmbolo |
| *Mycobacterium chimaera* | Após cirurgia cardíaca com unidades de aquecimento/resfriamento contaminadas usadas na circulação extracorpórea | Reação da cadeia da polimerase, hemoculturas e culturas de outros locais estéreis do corpo a procura de micobactérias |

*Listado em ordem aproximada de frequência relativa. SNC = sistema nervoso central; HACEK = *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.; PAS = ácido periódico de Schiff; PCR = reação em cadeia da polimerase.

## Exames complementares

Os exames laboratoriais iniciais devem incluir hemograma completo com contagem diferencial, eletrólitos séricos, provas de função renal e urinálise. A maioria dos pacientes com EI subaguda tem o perfil de ferro sérico de anemia crônica (Capítulo 150). A contagem de leucócitos está frequentemente elevada na EI aguda, sobretudo se *S. aureus* for o microrganismo causal, mas pode não estar elevada nas formas mais subagudas. Hematúria microscópica é comum, assim como a proteinúria.

A radiografia de tórax é anormal – revelando consolidação, atelectasia, derrame pleural ou êmbolos sépticos evidentes – na esmagadora maioria dos pacientes com endocardite do lado direito. Em outros pacientes há evidências de insuficiência cardíaca. O eletrocardiograma (ECG) deve ser examinado cuidadosamente à procura de evidências de bloqueios de condução atrioventricular, especialmente um intervalo PR prolongado (Figuras 58.5 a 58.9 no Capítulo 58), sugestivo de um abscesso de anel aórtico ou infarto agudo do miocárdio (IAM) franco (Figuras 64.1 e 64.2 no Capítulo 64).

A pesquisa de fator reumatoide, que foi incluído nos critérios de Duke modificados como um "critério secundário" na categoria de "fenômeno imunológico", pode ser positiva na endocardite subaguda ou crônica. Outros exames complementares, como a velocidade de hemossedimentação (VHS), o nível de proteína C reativa e o nível de procalcitonina, geralmente não são úteis no estabelecimento de um diagnóstico de endocardite. Além da ecocardiografia, os exames de imagem raramente são úteis para estabelecer o diagnóstico, embora a tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) seja útil na identificação de endocardite em prótese valvar[5c] identifique, às vezes, uma fonte primária não cardíaca de infecção ou um local metastático que requer mudança na abordagem terapêutica.[5d]

## Ecocardiografia

Tanto a ecocardiografia transtorácica (ETT) quanto a ecocardiografia transesofágica (ETE) (Capítulo 49) são exames extremamente específicos (< 98%) quando usados como parte da investigação diagnóstica de suspeita de endocardite. A ETE tem uma sensibilidade muito maior (90 a 95%) neste contexto do que ETT (48 a 63%). Na maioria dos casos em que a endocardite é uma consideração diagnóstica séria, a avaliação deve começar com ETT seguida por ETE assim que possível, uma vez que os dois exames fornecem informações complementares (Figura 67.3). Como a ETE é um método relativamente não invasivo de detectar a extensão perivalvar da infecção, qualquer paciente com uma nova anormalidade do sistema de condução ou febre persistente – preditores clínicos de extensão perivalvar – deve ser avaliado com ETE. Da mesma forma, a ETE é fortemente preferida quando há suspeita de endocardite relacionada à prótese valvar ou a dispositivo implantado, embora coágulos possam ocorrer nos eletrodos de 5 a 10% dos pacientes com dispositivos intracardíacos e o achado de uma "vegetação" em um eletrodo é inespecífico para infecção. A alta sensibilidade da ETE na detecção de vegetações valvares em valvas nativas também pode ser combinada com parâmetros clínicos (p. ex., resolução imediata da bacteriemia e defervescência)

para apoiar a decisão clínica de abreviar a terapia em pacientes com bacteriemia por *S. aureus* associada a cateter vascular. Uma vegetação maior que 10 mm é um preditor significativo de risco aumentado de embolização e mortalidade.[6]

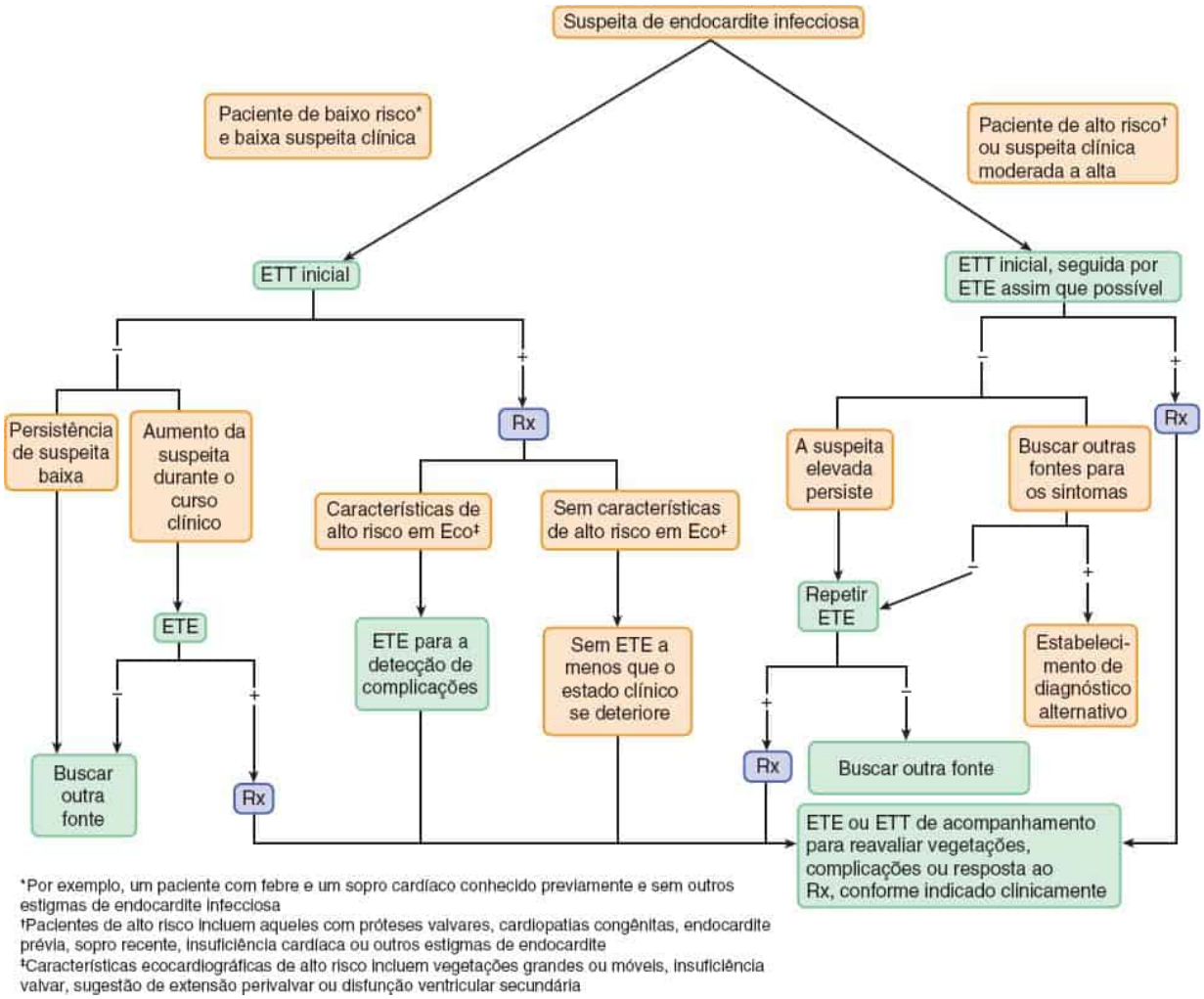


**FIGURA 67.3 Abordagem para o uso diagnóstico da ecocardiografia (Eco).** Rx = tratamento, ETE = ecocardiografia transesofágica, ETT = ecocardiografia transtorácica. (Adaptada de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

Um resultado negativo de ETE tem um valor preditivo negativo (VPN) de cerca de 95%. No entanto, quando a suspeita clínica de endocardite for alta e a

ETE inicial for negativa, a repetição da ETE em 3 a 5 dias pode revelar o diagnóstico. Se a ETE não estiver disponível, tecnicamente impossível ou considerada muito invasiva pelo paciente, é razoável começar com ETT.

## TRATAMENTO

O tratamento definitivo com antibióticos para EI (Tabela 67.6) é orientado por antibiogramas do patógeno responsável isolado de culturas clínicas.[7,8,9-9c] Embora seja frequentemente aconselhável iniciar o tratamento empírico antes que os resultados da cultura definitiva estejam disponíveis, nem todos os pacientes internados por causa de uma possível endocardite precisam necessariamente ser tratados empiricamente[9d]. Pacientes que estão clinicamente estáveis, com uma síndrome de apresentação subaguda e sem evidências de insuficiência cardíaca ou outras complicações de órgãos-alvo, podem ser observados atentamente sem antibióticos para que hemoculturas seriadas sejam obtidas. Da mesma forma, pacientes estáveis que receberam antibióticos empíricos antes da hospitalização e antes da coleta de sangue para culturas podem interromper os antibióticos para que as hemoculturas possam ser obtidas, de preferência no maior tempo possível após a interrupção dos antibióticos. Um nível normal de procalcitonina não exclui endocardite, mas o tratamento orientado por procalcitonina pode ajudar a reduzir a duração do tratamento com antibióticos em pacientes com hemoculturas positivas.[A1c] Por outro lado, pacientes com quadro clínico agudo, pacientes com evidências de complicações de endocardite e pacientes com alto risco de endocardite (p. ex., receptores de próteses valvares) devem ser tratados empiricamente com antibióticos, até chegarem os resultados da cultura. Um infectologista, como parte de uma “equipe” de endocardite, é fundamental para orientar a avaliação diagnóstica e projetar um esquema empírico apropriado e o subsequente esquema antibiótico.

Qualquer um dos dois esquemas fornece cobertura empírica apropriada para pacientes com suspeita de endocardite de valva nativa quando as culturas não revelaram um microrganismo específico: nafcilina (ou oxacilina)-penicilina-gentamicina ou vancomicina-gentamicina (Tabela 67.7). Alguns especialistas recomendam um esquema de nafcilina-ceftriaxona-penicilina-gentamicina para cobrir HACEK isolados que produzem betalactamase. Se *S. aureus* resistente

à meticilina (MRSA; do inglês, *methicillin-resistant S. aureus*) for uma consideração importante, como usuários de drogas injetáveis e pacientes com contato com os serviços de saúde, a terapia empírica deve consistir em vancomicina-ceftriaxona-gentamicina. Pacientes com próteses valvares devem ser tratados empiricamente com vancomicina-gentamicina-rifampicina para cobertura adequada dos patógenos mais importantes neste contexto (MRSA, estafilococos sensíveis à meticilina e estafilococos coagulase-negativos). Os dados sugerem que, após 10 dias de terapia intravenosa, os pacientes com endocardite esquerda estável devido a estreptococos, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ou estafilococos coagulase-negativos podem ser trocados com segurança de antibióticos intravenosos para orais durante o tratamento.[A1d]

## Tratamento de microrganismos específicos

Quando o microrganismo é definitivamente identificado, o tratamento com antibióticos deve ser reduzido de acordo e os esquemas validados devem ser seguidos (Tabela 67.6). Existe mais controvérsia sobre o tratamento de infecção por microrganismos incomuns e a solicitação de parecer de infectologista é aconselhável em tais circunstâncias, especialmente porque os dados de estudos randomizados fornecem poucas evidências sobre esquemas de antibióticos preferíveis.[A1]

Muitos esquemas recomendam a consideração de gentamicina em baixas doses para fornecer sinergia antibacteriana com baixo risco de toxicidade. No entanto, a toxicidade dos aminoglicosídeos é um risco significativo em pacientes idosos e com doença renal preexistente ou deficiência auditiva; mesmo a gentamicina em baixas doses aumenta a probabilidade de diminuição da depuração (*clearance*) da creatinina em cerca de três vezes. Entre os microrganismos listados na Tabela 67.6, a gentamicina é crítica para a cura apenas na endocardite enterocócica. Como resultado desses riscos e dos dados mínimos que apoiam seu benefício, não deve ser usada rotineiramente gentamicina em baixas doses iniciais.

Para a endocardite estreptocócica do grupo *viridans* não complicada, a terapia ambulatorial com ceftriaxona 1 vez/dia é tão efetiva quanto esquemas mais complexos, desde que o paciente tenha sido observado no hospital quanto ao desenvolvimento de complicações. A decisão de prescrever terapia antimicrobiana em

esquema ambulatorial deve, é claro, levar em conta a situação social do paciente, a probabilidade de adesão e outros riscos envolvidos com a colocação de acesso venoso permanente ou de acesso venoso periférico recorrente.

A terapia padrão para EI causada por enterococos totalmente sensíveis inclui penicilina ou ampicilina mais gentamicina. Embora a gentamicina seja preferida à estreptomicina, a escolha de um aminoglicosídeo específico deve ser baseada em testes de sensibilidade *in vitro*. Dados não randomizados sugerem que a duração da terapia com aminoglicosídeos pode ser limitada a 2 a 3 semanas em combinação com penicilina, ampicilina ou vancomicina ou que a terapia com aminoglicosídeo pode ser evitada em favor da terapia combinada com ampicilina mais alta dose de ceftriaxona (2 g IV a cada 12 horas). A terapia ideal para enterococos resistentes a aminoglicosídeos ou vancomicina não está bem definida. A endocardite causada por enterococos resistentes à vancomicina pode ser tratada com daptomicina, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg IV a cada 8 horas) ou linezolida (600 mg por via oral [VO] ou IV 2 vezes/dia); entretanto, a experiência clínica com esses agentes é limitada. Nessa situação, as taxas de recidiva ou fracasso são provavelmente altas e muitos casos exigem intervenção cirúrgica (discutida adiante).

Penicilinas semissintéticas, como a nafcilina, são recomendadas para endocardite causada por *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA). A cefazolina representa uma alternativa às penicilinas semissintéticas quando estas últimas não são toleradas ou passíveis de administração. Embora a vancomicina seja recomendada para pacientes alérgicos a betalactâmicos, as taxas de cura microbiológica e clínica são menores que as da terapia com betalactâmicos. Em um ensaio randomizado recente, a daptomicina (6 mg/kg/dia durante 10 a 42 dias, dependendo da gravidade da infecção) foi tão efetiva quanto uma penicilina antiestafilocócica semissintética ou vancomicina para o tratamento de bacteriemia por *S. aureus* e EI do lado direito causada por MSSA e MRSA e esse agente agora é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para essas indicações. A ceftarolina, uma cefalosporina de quinta geração, pode ser bem-sucedida em pacientes com bacteriemia e endocardite por MRSA.

Rifampicina ou gentamicina podem ser adicionadas a nafcilina ou vancomicina para o tratamento de infecção de próteses valvares

causada por MSSA ou por MRSA, respectivamente. Gentamicina é administrada por 2 semanas e rifampicina é administrada durante a terapia com nafcilina ou vancomicina. A rifampicina nunca é usada como monoterapia devido ao rápido desenvolvimento de resistência.

A endocardite fúngica é geralmente uma consequência de contato demorado com a assistência médica. Tradicionalmente, a endocardite fúngica era considerada uma indicação primária para cirurgia valvar e a anfotericina B (Capítulo 315) era considerada o tratamento adjuvante de escolha. No entanto, muitos pacientes com endocardite por *Candida* podem ser tratados clinicamente com agentes antimicrobianos contendo azóis, com ou sem anfotericina associada. O manejo da endocardite fúngica deve sempre envolver a colaboração de um infectologista experiente.

Endocardite zoonótica é, geralmente, “cultura negativa” e mais comumente causada por *Bartonella* spp. (Capítulo 299), *C. burnetii* (Capítulo 311) ou espécies de *Brucella* (Capítulo 294). Os tratamentos de escolha para esses patógenos fastidiosos são baseados em dados limitados, mas a endocardite por *Bartonella* documentada é tratada com doxiciclina por 6 semanas mais gentamicina nas primeiras 2 semanas.

Em casos de endocardite com cultura negativa presumida, na qual microrganismos incomuns (Tabela 67.5) e outras infecções foram razoavelmente excluídos, um ciclo de tratamento empírico pode ser realizado. A escolha da terapia antimicrobiana deve ser influenciada pelo quadro clínico específico do paciente e é recomendada a solicitação de parecer de um infectologista.

## Cuidados continuados ao paciente com endocardite

Além de antibióticos, o cuidado hospitalar adequado inclui vigilância para o desenvolvimento de complicações. O aumento da pressão diferencial deve alertar o médico para o possível desenvolvimento de insuficiência aórtica aguda (Capítulo 66). Um exame cardíaco cuidadoso deve ser realizado diariamente à procura de novos sopros regurgitantes.

A repetição da ecocardiografia é recomendada durante a terapia para pacientes com febre persistente, eventos embólicos recorrentes, um novo sopro, aumento da pressão diferencial ou sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca. Também é recomendado para rastrear complicações perianulares, especialmente na endocardite da valva

protética. Por comparação, a repetição da ecocardiografia não é recomendada de rotina se os pacientes responderem adequadamente à terapia antimicrobiana, embora ecocardiografia seriada geralmente seja sugerida nos anos seguintes para rastrear disfunção valvar a longo prazo.

ECG seriados não são recomendados como rotina. Anormalidades de condução documentadas por ECG são um sinal tardio de infecções perivalvares em pacientes com endocardite; a ETE é o método de rastreamento preferido se houver suspeita dessa complicação.

Quaisquer novos achados neurológicos devem levar à busca de evidências de complicações do sistema nervoso central (SNC), como eventos embólicos, hemorragia cerebral, aneurisma micótico ou abscesso cerebral. A função renal deve ser monitorada atentamente para que as doses de antibióticos possam ser ajustadas, se necessário. Se a gentamicina for usada por mais do que alguns dias, o paciente deve ser alertado para observar os sinais e sintomas de toxicidade vestibular ou ototoxicidade. É realizada audiometria inicial e esta é repetida periodicamente quando os pacientes correm alto risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos, tais como idosos, pacientes com disfunção renal ou lesão auditiva preexistente, pacientes recebendo ciclos prolongados de gentamicina e pacientes que também recebem outros agentes potencialmente nefrotóxicos. As concentrações séricas de gentamicina também devem ser avaliadas em intervalos regulares (p. ex., 2 vezes/semana e mais frequentemente se a função renal estiver mudando) e devem ser direcionadas para 1 a 3 μg/mℓ ou menos; concentrações mais altas devem levar a uma dosagem mais baixa ou menos frequente ou ambas.

As hemoculturas de acompanhamento podem ser indicadas no final da primeira semana de terapia em pacientes cuja EI é causada por microrganismos que geralmente não respondem ao tratamento de primeira linha, como *S. aureus* ou bacilos gram-negativos aeróbicos. Culturas positivas neste contexto podem sugerir a necessidade de mudar a terapia, pesquisar abscessos metastáticos ou repetir a ecocardiografia, mas as culturas negativas são tranquilizadoras.

Pacientes com EI podem continuar febris por algum tempo após a instituição do tratamento antibiótico apropriado. Cerca de 50% dos pacientes apresentam defervescência 3 dias após o início dos antibióticos, 75% em 1 semana e 90% em 2 semanas. Pacientes cuja

endocardite é causada por *S. aureus*, microrganismos aeróbicos gram-negativos ou fungos tendem a apresentar defervescência mais lentamente do que pacientes infectados por outros microrganismos. A febre prolongada (> 1 semana após a instituição de antibióticos adequados) deve levar à repetição das hemoculturas. Se tais culturas forem negativas, várias possibilidades devem ser consideradas: abscesso do miocárdio, infecção extracardíaca (p. ex., aneurisma micótico, abscesso do músculo psoas ou esplênico, osteomielite vertebral, artrite séptica), dano ao tecido mediado por complexos imunes ou uma complicação da hospitalização e da terapia (p. ex., febre medicamentosa, superinfecção hospitalar, embolia pulmonar). Os estudos apropriados podem incluir ETE, TC do abdome, cintilografia óssea e urinálise com exame microscópico (à procura de evidências de nefrite intersticial). Os locais de acesso IV devem ser examinados cuidadosamente à procura de evidências de infecção e os acessos centrais de longa permanência devem ser trocados de acordo com as diretrizes publicadas.

A anticoagulação em indivíduos com EI é motivo de controvérsia. Embora nova anticoagulação no contexto de endocardite de valva nativa não pareça trazer benefício, manter a anticoagulação já em curso pode ser recomendada. Algumas autoridades no assunto recomendam a anticoagulação contínua em pacientes com endocardite de prótese valvar mecânica. No entanto, a descontinuação de toda a anticoagulação durante pelo menos as primeiras 2 semanas de terapia antibiótica é geralmente recomendada em pacientes com endocardite de prótese valvar por *S. aureus* que tiveram um evento embólico recente no SNC; essa abordagem possibilita a organização do trombo e, potencialmente, evita a transformação hemorrágica aguda das lesões embólicas. A reintrodução da anticoagulação nesses pacientes deve ser cautelosa e RNI deve ser monitorada cuidadosamente. A melhor opção para pacientes com outras indicações de anticoagulação, como trombose venosa profunda (TVP), embolização de grandes vasos ou fibrilação atrial, é menos clara e deve ser decidida de forma multidisciplinar que equilibre riscos e benefícios para cada paciente individualmente.

Ácido acetilsalicílico (AAS) em alta dose (325 mg/dia) não previne eventos embólicos e tende a aumentar a incidência de sangramento em pacientes com EI. Não está definido se um paciente deve permanecer

em uso crônico de AAS em baixa dose (81 mg) se desenvolver EI subsequente.

## Complicações

As complicações da EI podem ser divididas em quatro grupos para facilitar a classificação: dano valvar direto e consequências da invasão local, complicações embólicas, infecções metastáticas por bacteriemia e fenômenos imunológicos. O dano local ao endocárdio ou miocárdio pode erodir diretamente através da valva cardíaca envolvida ou da parede miocárdica adjacente, resultando em perfurações valvares hemodinamicamente significativas ou fístulas intra ou extracardíacas. Essas complicações locais tipicamente se manifestam clinicamente com o início agudo de insuficiência cardíaca e têm um prognóstico ruim, mesmo com cirurgia cardíaca imediata. Os abscessos do anel valvar também exigem intervenção cirúrgica e são mais frequentes em pacientes com próteses valvares. Embora um defeito de condução no ECG possa sugerir o diagnóstico, ETE é o exame preferido para detectar abscesso paravalvar, perfuração valvar ou fístula intracardíaca. Abscessos miocárdicos comuns são encontrados em até 20% dos casos na necropsia e a endocardite por *Aspergillus* invade o miocárdio em mais de 50% dos casos. A pericardite é rara e geralmente está associada a abscesso miocárdico. IAM, provavelmente causado por embolia de material das vegetações nas artérias coronárias, é observado em 40 a 60% dos casos na necropsia, embora a maioria dos casos seja clinicamente silenciosa e não tenha alterações características no ECG. No entanto, até 15% dos pacientes idosos apresentam evidências clínicas de IAM, com complicações potencialmente desastrosas se o IAM for considerado o evento primário e o paciente receber terapia trombolítica. A insuficiência cardíaca é a principal causa de morte na EI, geralmente relacionada a dano valvar direto.

Os eventos embólicos são menos comuns agora do que na era pré-antibiótica, mas cerca de 35% dos pacientes apresentam pelo menos um evento embólico clinicamente evidente. Na endocardite fúngica, a maioria dos pacientes apresenta pelo menos um evento embólico, frequentemente com um grande êmbolo. O achado de vegetações grandes (> 10 mm) móveis no ecocardiograma, principalmente quando a válvula anterior da valva mitral está envolvida, é preditivo de alto risco

de complicações embólicas. Além disso, os pacientes podem ter infarto franco de tecido cutâneo por causa de êmbolos. Além da pele, os êmbolos sistêmicos mais comumente se alojam nos rins, baço, grandes vasos sanguíneos ou SNC. As vegetações da endocardite do lado direito geralmente embolizam para os pulmões e causam anormalidades na radiografia de tórax, embora ocasionalmente essas embolias atinjam a circulação do lado esquerdo por meio de um forame oval patente.

Abscessos renais são raros na EI; no entanto, infarto renal leve é um achado assintomático frequente na TC de abdome, observado em mais de 50% dos casos na necropsia. Da mesma forma, o infarto esplênico ocorre em até 44% dos casos confirmados por necropsia. Esses êmbolos podem ser assintomáticos, mas também podem causar dor no quadrante superior esquerdo do abdome com irradiação para o ombro esquerdo, às vezes como sinal inicial de EI. Um infarto esplênico que progride para formar um abscesso pode causar febre persistente ou bacteriemia; portanto, esses pacientes devem fazer TC de abdome para pesquisar essa complicação.

Aneurismas vasculares micóticos, que frequentemente ocorrem em pontos de bifurcação, podem ser clinicamente silenciosos até que se rompam (o que pode ocorrer meses a anos após antibioticoterapia aparentemente bem-sucedida de EI) e foram encontrados em 10 a 15% dos casos na necropsia. Considerando que os aneurismas micóticos periféricos requerem ressecção cirúrgica, os aneurismas intracerebrais podem ser ressecados ou tratados com técnicas intravasculares (p. ex., molas) se sangrarem ou se causarem um efeito de massa. Para aneurismas micóticos da aorta abdominal, o reparo endovascular pode ser preferível; mas se for usada terapia endovascular, geralmente são necessários antibióticos de longa duração.

Muitos pacientes podem ter evidência de êmbolos cerebrovasculares, que têm predileção pela distribuição da artéria cerebral média e podem ser devastadores. A maioria dos êmbolos no SNC ocorre no início do curso da doença e são evidentes no momento da apresentação ou logo depois. Os AVE embólicos podem sofrer transformação hemorrágica, com piora repentina do estado neurológico do paciente. Muitos pacientes com endocardite fúngica apresentam AVE embólico ou grandes êmbolos que ocluem os vasos principais.

Algumas complicações da EI ocorrem quando a propagação bacteriêmica causa infecção metastática em um local distante. Os pacientes podem apresentar ou desenvolver osteomielite, artrite séptica ou abscesso epidural. A meningite purulenta (Capítulo 384) é uma complicação rara, exceto na endocardite pneumocócica, embora muitos pacientes com EI por *S. aureus* submetidos à punção lombar tenham pleocitose. É importante ressaltar que o achado de uma complicação metastática de EI não exclui a possibilidade de locais adicionais de infecção hematogênica, sobretudo na endocardite por *S. aureus*. Assim, a necessidade de investigação diagnóstica adicional deve ser orientada pelo curso clínico do paciente.

Os fenômenos imunológicos da EI costumam estar diretamente relacionados aos altos níveis de imunocomplexos circulantes. Os resultados da biopsia renal quase sempre são anormais no contexto de EI ativa, que classicamente causa glomerulonefrite associada a hipocomplementemia (Capítulo 113). No exame histopatológico, as alterações glomerulares podem ser focais, difusas ou membranoproliferativas ou podem ser semelhantes à doença por imunocomplexos encontrada no lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, muitas das doenças musculoesqueléticas associadas à EI, incluindo as artrites monoarticulares e oligoarticulares, são provavelmente imunomediadas. Esses fenômenos imunológicos geralmente diminuem com a terapia antimicrobiana bem-sucedida.

## Cirurgia

Alguns pacientes com EI requerem tratamento cirúrgico, seja para curar a infecção ou evitar suas complicações[10,11] (Tabela 67.8). A maioria dos pacientes com evidência de extensão direta da infecção às estruturas miocárdicas, disfunção de prótese valvar ou insuficiência cardíaca por lesão valvar induzida por endocardite deve ser submetida à cirurgia. Além disso, muitos casos de endocardite causada por fungos, por bacilos gram-negativos aeróbicos ou microrganismos MDR (p. ex., enterococos resistentes a vancomicina ou gentamicina) exigem tratamento cirúrgico. Progressão da doença ou persistência da febre e bacteriemia por mais de 7 a 10 dias na presença de antibioticoterapia adequada podem indicar necessidade de cirurgia; no entanto, uma investigação completa deve ser realizada primeiro para excluir outros focos metastáticos de infecção. Em um ensaio randomizado de

pacientes com EI do lado esquerdo, valvopatia grave e grandes vegetações (> 10 mm), a cirurgia precoce não reduziu significativamente a taxa de mortalidade por todas as causas em 6 meses, mas diminuiu significativamente o risco de embolia sistêmica, incluindo AVE e IAM.[A2] O manejo cirúrgico também deve ser considerado para pacientes com eventos embólicos recorrentes (dois ou mais) ou aqueles com grandes vegetações (> 10 mm) na ecocardiografia e um evento embólico, embora os dados nessas situações sejam menos convincentes. Endocardite por *S. aureus* envolvendo a válvula anterior da valva mitral e grandes vegetações (> 10 mm) constitui uma circunstância especial que exige intervenção cirúrgica precoce para reduzir o alto risco de êmbolos do SNC, especialmente quando o reparo da valva mitral, em vez da substituição da valva, pode ser realizado. Infelizmente, apenas cerca de 15 a 20% desses últimos pacientes acabam sendo bons candidatos para o reparo valvar.

Após 7 dias de antibióticos intravenosos antes da cirurgia, o risco de infecção em uma valva implantada é baixo.[11b] Retardar a cirurgia em pacientes com deterioração da função cardíaca na tentativa de esterilizar a valva afetada é desaconselhável porque o risco de insuficiência cardíaca progressiva ou outras complicações geralmente supera o risco relativamente pequeno de EI recorrente após o implante da prótese valvar. As contraindicações relativas à substituição da valva incluem grandes êmbolos do SNC recentes (> 2 cm) ou sangramento (devido ao risco de sangramento no período peroperatório, quando a anticoagulação sistêmica é necessária), múltiplas substituições de valva anteriores (devido à dificuldade de suturar uma nova valva no tecido já enfraquecido por cirurgias anteriores) e uso contínuo de drogas injetáveis. Ocasionalmente, há pacientes com uma indicação convincente para a substituição da valva (p. ex., insuficiência cardíaca aguda) e um evento embólico recente do SNC. O risco de transformação hemorrágica dessas lesões durante a anticoagulação associada à circulação extracorpórea é motivo de controvérsia. No entanto, parece que o maior risco de tais eventos de transformação é em êmbolos maiores (> 2 cm), especialmente aqueles que exibiram um componente hemorrágico. Nestes últimos cenários, é prudente tentar adiar a cirurgia por pelo menos 2 a 4 semanas para permitir a organização e a resolução de tais êmbolos. No entanto, parece não

haver benefício em termos de sobrevida em adiar a cirurgia de substituição valvar indicada (> 7 dias) após um AVE isquêmico.

Após o tratamento cirúrgico definitivo, a maioria dos pacientes deve receber antibioticoterapia adicional, a menos que um curso completo de antibióticos tenha sido administrado antes da cirurgia e não haja evidências de infecção contínua. Se o paciente recebeu antibióticos por menos de 1 semana antes da cirurgia ou se a cultura do local da cirurgia for positiva, o paciente deve receber o equivalente a um curso inicial completo de antibióticos apropriados para o microrganismo. Se o paciente recebeu antibióticos por 2 semanas ou mais e o resultado da cultura do local da cirurgia for negativo (independentemente de a histopatologia da valva mostrar inflamação ou um resultado de coloração de gram-positivo), o paciente deve receber o que resta do ciclo originalmente planejado de antibioticoterapia apropriada.

Em pacientes com EI relacionada a dispositivos cardiovasculares implantados, a remoção completa do dispositivo é obrigatória, independentemente do patógeno, se a meta for a cura da infecção. Em pacientes que realmente não conseguem tolerar a remoção do dispositivo, a antibioticoterapia crônica é a melhor alternativa.[12] Se um dispositivo de substituição precisar ser implantado, o momento ideal para tal procedimento não é claro. No entanto, os resultados da hemocultura devem ser negativos e qualquer infecção concomitante no local ou na bolsa deve ser completamente resolvida.

A duração da terapia antimicrobiana após a extração do dispositivo depende do dispositivo e da infecção.[13] Para EI relacionada a eletrodo, que geralmente está associada a infecção da corrente sanguínea, 2 semanas de terapia são recomendadas se não houver complicações de infecção. Para a infecção causada por *S. aureus*, a terapia deve ser estendida por até 4 semanas.

Quase 40% dos pacientes com EI relacionada a dispositivos cardiovasculares implantáveis têm envolvimento valvar concomitante, predominantemente infecção da valva tricúspide, com taxas de mortalidade intra-hospitalar e em 1 ano de 15 e 23%, respectivamente. A remoção do dispositivo parece reduzir a taxa de mortalidade em cerca de 50% (de cerca de 40% para cerca de 20%). Nesses pacientes, recomenda-se a terapia concomitante de 4 a 6 semanas.

| Tabela 67.6 | Terapia definitiva da endocardite bacteriana. |
|---|---|
| **MICRORGANISMO E ESQUEMA TERAPÊUTICO*** | **COMENTÁRIOS** |
| **ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* SUSCETÍVEIS A PCN (CIM ≤ 0,1 µg/mℓ) E *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS* (ANTES *S. BOVIS*)** | |
| 1. PCN 2 a 3 milhões de unidades IV 4/4 h durante 4 semanas | 1. Também efetiva para outros estreptococos não *viridans* suscetíveis a PCN |
| 2. Ceftriaxona 2 g IV, 1 ×/dia durante 4 semanas | 2. Infecção não complicada por estreptococos viridans em um candidato a tratamento ambulatorial; também para aqueles com alergia a PCN |
| 3. PCN 2 a 3 milhões de unidades IV 4/4 h durante 2 semanas + gentamicina 1 mg/kg IV 8/8 h durante 2 semanas | 3. Infecção não complicada sem: insuficiência renal, déficit do oitavo nervo craniano, infecção de prótese valvar, complicações do SNC, insuficiência cardíaca grave, idade > 65 anos; também não é aceitável para estreptococos nutricionalmente variantes |
| 4. PCN 2 a 4 milhões de unidades IV 4/4 h durante 4 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV 8/8 h durante pelo menos 2 semanas com parecer de infectologista | 4. Cepa nutricionalmente variante; para próteses valvares, prescrever 6 semanas de PCN |
| 5. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h durante 4 semanas | 5. Para alergia a PCN; a meta é um nível mínimo de 15 a 20 mg/ℓ |
| **ESTREPTOCOCOS VIRIDANS RELATIVAMENTE RESISTENTES A PCN (CIM 0,12 A < 0,5 µg/mℓ)** | |

| | |
|---|---|
| 1. PCN 4 milhões de unidades IV, 4/4 h durante 4 semanas + gentamicina 1 mg/kg IV 8/8 h durante 2 semanas | – |
| 2. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h durante 4 semanas | 2. Para alergia a PCN ou para evitar gentamicina; a meta é um nível mínimo de 15 a 20 mg/ℓ |
| **ENTEROCOCOS[†] E ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* RESISTENTES A PCN (PCN CIM > 0,5 µg/mℓ)** | |
| 1. PCN[‡] 18 a 30 milhões de unidades IV por dia em doses divididas durante 4 a 6 semanas ou ampicilina 12 g/24 h IV em 6 doses igualmente divididas + gentamicina 1 mg/kg IV, 8/8 h durante 4 a 6 semanas | 1. Aumentar a duração de ambos os medicamentos para 6 semanas em caso de infecção de prótese valvar ou sinais/sintomas > 3 meses em infecção enterocócica |
| 2. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h durante 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg, 8/8 h durante 6 semanas[§] | 2. Para alergia a PCN; a dessensibilização de PCN também é uma opção; alto risco de nefrotoxicidade com este esquema |
| 3. Ampicilina 12 g/24 h IV em 6 doses igualmente divididas + ceftriaxona 2 g IV, 12/12 h | 3. Enterococos resistentes a aminoglicosídeos suscetíveis a PCN ou pacientes com doença renal subjacente significativa |
| ***STAPHYLOCOCCUS AUREUS*** | |
| 1. Nafcilina 2 g IV, 4/4 h durante 4 a 6 semanas | 1. Cepa sensível à meticilina; omitir gentamicina se houver insuficiência renal significativa |
| 2. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h durante 6 semanas | 2. Alergia a PCN (hipersensibilidade imediata ou anafilaxia) ou MRSA |
| 3. Nafcilina 2 g IV, 4/4 h durante 2 | 3. Cepa sensível à meticilina; |

| | |
|---|---|
| semanas + gentamicina 1 mg/kg IV, 8/8 h durante 2 semanas | esquema de 2 semanas apenas para usuários de drogas IV com apenas infecção da valva tricúspide, sem insuficiência renal e sem infecção extrapulmonar |
| 4. Nafcilina 2 g IV, 4/4 h durante > 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg IV, 8/8 h durante 2 semanas mais rifampicina 300 mg VO/IV, 8/8 h durante ≥ 6 semanas | 4. Infecção de prótese valvar por cepa sensível à meticilina; usar vancomicina em vez de nafcilina para MRSA |
| 5. Cefazolina 2 g IV, 8/8 h durante 4 a 6 semanas | 5. Alergia a PCN diferente de hipersensibilidade imediata |
| 6. Daptomicina 6 mg/kg IV, 1 vez/dia durante 14 a 42 dias | 6. A daptomicina é aprovada pela FDA para o tratamento de endocardite infecciosa por *S. aureus* do lado direito; para adultos, alguns especialistas recomendam 8 a 10 mg/kg IV |
| **ESTAFILOCOCOS COAGULASE-NEGATIVOS, INFECÇÃO DE PRÓTESE VALVAR** | |
| Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h durante > 6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 h durante 2 semanas + rifampicina 300 mg VO/IV, 8/8 h durante > 6 semanas | A nafcilina pode substituir a vancomicina nas doses acima se o microrganismo isolado for sensível à meticilina |
| **CEPAS HACEK** | |
| 1. Ceftriaxona 2 g IV, 1 vez/dia durante 4 semanas; 6 semanas em caso de infecção de próteses valvares | – |

| | |
|---|---|
| 2. Ampicilina-sulbactam 3 g IV, 6/6 h durante 4 semanas; 6 semanas em caso de infecção de próteses valvares | 2. Cepas de HACEK cada vez mais produzem betalactamase |
| **BACILOS GRAM-NEGATIVOS NÃO HACEK** | |
| **Enterobacteriaceae** | |
| PCN de espectro estendido ou cefalosporina + aminoglicosídeos para cepas suscetíveis | Tratar por um mínimo de 6 a 8 semanas; algumas espécies exibem resistência induzível às cefalosporinas de terceira geração; cirurgia valvar é necessária para a maioria dos pacientes com endocardite do lado esquerdo causada por bacilos gram-negativos; é recomendado parecer de infectologista |
| ***Pseudomonas aeruginosa*** | |
| Tobramicina em alta dose (8 mg/kg/dia IV ou IM 1 ×/dia) com manutenção de concentrações máximas e mínimas de 15 a 20 μg/mℓ e ≤ 2 μg/mℓ, respectivamente, em combinação com PCN de amplo espectro (p. ex., ticarcilina, piperacilina, azlocilina); ceftazidima, cefepima ou imipeném em doses plenas; ou imipeném | Tratar por um período mínimo de 6 a 8 semanas; cirurgia valvar precoce geralmente necessária para endocardite por *Pseudomonas* do lado esquerdo; é recomendado parecer de infectologista |
| **Fungos** | |
| Tratamento com um agente antifúngico parenteral (geralmente complexo lipídico de anfotericina B, 3 a 5 mg/kg/dia IV | Terapia supressiva prolongada ou por toda a vida com agentes antifúngicos VO frequentemente |

| | |
|---|---|
| durante pelo menos 6 semanas) e substituição valvar; fluconazol, 400 mg/dia VO é uma alternativa para leveduras suscetíveis; outros azóis, como o voriconazol, podem ser necessários para leveduras ou bolores resistentes | é necessária; é recomendado parecer de infectologista |

*As dosagens são para pacientes com função renal normal; para aqueles com insuficiência renal, ajustes devem ser feitos para todos os medicamentos, exceto nafcilina, rifampicina e ceftriaxona. As doses de gentamicina devem ser ajustadas para atingir concentração sérica máxima de aproximadamente 3 μg/mℓ, 30 min após a dosagem e um nível mínimo de gentamicina < 1 μg/mℓ. †Enterococos devem ser testados quanto a sua sensibilidade aos agentes antimicrobianos. Essas recomendações são para enterococos sensíveis a PCN, gentamicina e vancomicina. ‡Ampicilina 12 g/dia pode ser usada em vez de PCN. §A necessidade de adicionar um aminoglicosídeo não foi demonstrada para estreptococos resistentes a PCN. HACEK = *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.; IM = intramuscular; IV = intravenoso; CIM = concentração inibitória mínima; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; PCN = penicilina; VO = via oral. (Adaptada de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

**Tabela 67.7 Tratamento empírico da endocardite.**

| CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES | ESQUEMA TERAPÊUTICO* |
|---|---|
| Valva nativa, infecção adquirida na comunidade, MRSA improvável | Nafcilina 2 g IV, 4/4 h + penicilina 4 milhões de unidades IV a cada 4 h mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 h |
| Qualquer um dos seguintes: infecção associada a estabelecimentos de saúde ou outro motivo para suspeitar de MRSA; alergia grave à penicilina | Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h† mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 h |
| Prótese valvar | Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 h† + gentamicina 1 mg/kg IV, 8/8 h + rifampicina 300 mg VO/IV, 8/8 h |

IV = intravenoso; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VO = via oral. *As dosagens são para pacientes com função renal normal; quando existe insuficiência renal, ajustes posológicos devem ser feitos para todos os medicamentos, exceto nafcilina. †A meta é o nível mínimo de 15 a 20 mg/ℓ.

**Tabela 67.8 Indicações para cirurgia na endocardite.**

| INDICAÇÃO | CLASSE* |
|---|---|
| **ENDOCARDITE DE VALVA NATIVA** | |
| Insuficiência aórtica aguda ou regurgitação mitral com insuficiência cardíaca | I |
| Insuficiência aórtica aguda com taquicardia e fechamento precoce da valva mitral no ecocardiograma | I |
| Endocardite fúngica | I |
| Evidências de abscesso anular ou aórtico, seio ou aneurisma verdadeiro ou falso da aorta, deiscência valvar, ruptura, perfuração ou fístula | I |
| Evidências de disfunção valvar e infecção persistente após um período prolongado (7 a 10 dias) de terapia apropriada, desde que não haja causas não cardíacas de infecção | I |
| Êmbolos recorrentes após terapia antibiótica apropriada | I |
| Infecção por microrganismos gram-negativos entéricos ou microrganismos com resposta insatisfatória a antibióticos em pacientes com evidência de disfunção valvar | I |
| Vegetação da válvula anterior da valva mitral (especialmente com tamanho > 10 mm) ou vegetação persistente após embolização sistêmica | IIa |
| Aumento das dimensões da vegetação apesar da terapia antimicrobiana adequada | IIb |
| Infecções precoces da valva mitral que provavelmente | III |

| | |
|---|---|
| podem ser reparadas, especialmente quando existem grandes vegetações e/ou êmbolos recorrentes | |
| Febre persistente e leucocitose com hemoculturas negativas | III |
| **ENDOCARDITE DE PRÓTESE VALVAR** | |
| Endocardite de prótese valvar precoce (< 2 meses após a cirurgia) | I |
| Insuficiência cardíaca com disfunção da valva protética | I |
| Endocardite não estreptocócica | I |
| Evidências de extravasamento perivalvar, abscesso anular ou aórtico, seio ou aneurisma aórtico verdadeiro ou falso, formação de fístula ou novos distúrbios de condução | I |
| Bacteriemia persistente após 7 a 10 dias de terapia antibiótica apropriada, com causas não cardíacas para bacteriemia excluídas | IIa |
| Êmbolo periférico recorrente apesar da terapia | IIa |
| Vegetação de qualquer tamanho vista na prótese ou perto dela | IIb |

*Classe I = condições para as quais há evidências ou acordo geral de que determinado procedimento ou tratamento é útil e efetivo; classe II = condições para as quais há evidências conflitantes ou divergência de opinião sobre a utilidade ou eficácia de um procedimento ou tratamento; classe IIa = peso da evidência ou opinião favorável à utilidade ou eficácia; classe IIb = utilidade ou eficácia é menos bem estabelecida por evidências ou opinião; classe III = condições para as quais há evidências ou consenso geral de que o procedimento ou tratamento não é útil e, em alguns casos, pode ser prejudicial. (Adaptada com a permissão de Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvar heart disease. *Circulation*. 1998;98:1949-1984.)

## PREVENÇÃO

Apesar da falta de dados definitivos para procedimentos odontológicos, antibióticos profiláticos são recomendados para prevenir EI (Tabela 67.9) quando os pacientes com maior risco de desfechos adversos de endocardite são

submetidos a procedimentos dentários que envolvam a manipulação do tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral; procedimento invasivo do sistema respiratório, com incisão ou biopsia da mucosa respiratória, como amigdalectomia e adenoidectomia; ou procedimentos invasivos envolvendo pele infectada, estruturas cutâneas ou tecido musculoesquelético (Tabela 67.10). Outras diretrizes de consenso também reduziram as indicações para profilaxia antimicrobiana. No Reino Unido, por exemplo, nenhuma profilaxia é de modo rotineiro recomendada para pacientes odontológicos, independentemente das condições valvares cardíacas subjacentes, mas dando aos dentistas a liberdade de prescrever antibióticos para alguns pacientes. Em contraste, as diretrizes da European Society of Cardiology são amplamente consistentes com as diretrizes atuais da AHA. Desde a recente publicação dessas recomendações mais limitadas da AHA, ESC e NICE, pesquisas de acompanhamento nesses países geraram resultados mistos, sem evidências definitivas de causa e efeito entre a redução no uso de profilaxia dentária e aumento da incidência de endocardite causada por estreptococos do grupo *viridans*. Nos EUA, entretanto, alguns dados sugerem que as taxas de endocardite estreptocócica podem ter aumentado desde a adoção de estratégias de profilaxia menos agressivas em 2007,[14] embora as recomendações tenham sido confirmadas pela AHA em 2021.[14b]

| Tabela 67.9 | **Condições cardíacas de alto risco para as quais a profilaxia de endocardite durante procedimentos dentários é razoável.** |
|---|---|
| Prótese valvar cardíaca ou material protético usado para reparo de valva cardíaca | |
| Endocardite anterior | |
| Cardiopatia congênita complexa envolvendo doença cardíaca congênita cianótica não reparada (incluindo shunts e condutos paliativos), cardiopatia congênita completamente reparada com material protético nos 6 meses anteriores ao procedimento, ou cardiopatia congênita reparada com defeitos residuais no local ou adjacente ao local de material protético | |
| Receptores de transplante cardíaco que desenvolvem valvopatia cardíaca | |

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

| Tabela 67.10 | Recomendações para a profilaxia de endocardite. |
|---|---|

| PROFILAXIA É RECOMENDADA* |
|---|
| Odontológico: todos os procedimentos odontológicos envolvendo manipulação do tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral |
| Respiratório: procedimentos que envolvem incisão ou biopsia da mucosa respiratória, como amigdalectomia e adenoidectomia |
| Outros: procedimentos envolvendo pele infectada, estruturas de pele ou tecido musculoesquelético antes da incisão e drenagem |
| **PROFILAXIA NÃO É RECOMENDADA** |
| Odontológico: injeções anestésicas de rotina através de tecido não infectado, radiografias dentárias, colocação de próteses removíveis ou aparelhos ortodônticos, ajuste de aparelhos ortodônticos, colocação de aparelhos ortodônticos, queda de dentes decíduos, sangramento de traumatismo nos lábios ou na mucosa oral |
| Respiratório: procedimentos que não envolvam incisão ou biopsia da mucosa respiratória, incluindo broncoscopia (a menos que o procedimento envolva incisão da mucosa do sistema respiratório) |
| Geniturinário: a profilaxia antibiótica apenas para prevenir EI não é recomendada |
| Gastrintestinal: profilaxia antibiótica apenas para prevenir EI não é recomendada |

*Apenas em pacientes com condições cardíacas subjacentes associadas ao risco mais elevado de desfecho adverso de endocardite (listado na Tabela 67.9). (Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular

Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.)

Os antibióticos escolhidos para a profilaxia pré-procedimento devem ser ativos contra os microrganismos com maior probabilidade de serem liberados na corrente sanguínea pelo procedimento de interesse (Tabela 67.11). Os dados sugerem que a associação amoxicilina/clavulanato (1.000 mg/200 mg) é a melhor terapia para prevenir a bacteriemia, que a amoxicilina sozinha é melhor do que a azitromicina e que a clindamicina não é melhor do que o placebo na prevenção da bacteriemia[A3] após procedimentos odontológicos. Se esses dados se traduzem na prevenção da endocardite, entretanto, é desconhecido.[15] Assim, os antibióticos ativos contra a flora oral são recomendados para procedimentos dentários e nas vias respiratórias superiores. Para pacientes com as condições listadas na Tabela 67.9 que passam por um procedimento para pele, estrutura da pele ou tecido musculoesquelético infectado, o esquema terapêutico deve conter um agente ativo contra estafilococos e estreptococos beta-hemolíticos.

Pacientes com dispositivos cardíacos implantados não precisam de profilaxia antibiótica para procedimentos odontológicos ou outros procedimentos invasivos. No entanto, esses pacientes precisam de profilaxia do local cirúrgico no momento da colocação do dispositivo. Os esquemas recomendados geralmente incluem betalactâmico (comumente cefazolina, 2 g IV 1 hora antes da colocação do dispositivo), independentemente de um novo dispositivo estar sendo colocado ou de o dispositivo estar sendo revisado. Profilaxia mais agressiva com vancomicina, lavagem de bolsa com bacitracina intraprocedimento e 2 dias de cefalexina oral pós-procedimento não reduz significativamente as taxas de infecção.[A4] No entanto, um ensaio randomizado mostrou que o uso de um envelope eluidor de antibiótico absorvível no momento da colocação do dispositivo, substituição ou revisão da bolsa pode reduzir significativamente as infecções sem efeitos adversos.[A4b]

## PROGNÓSTICO

A EI não tratada é uniformemente fatal. O manejo clínico e cirúrgico agressivo melhora drasticamente o desfecho. A taxa de mortalidade geral por endocardite de valva nativa e de prótese valvar permanece bastante alta, variando de 17 a 36%. Enquanto determinados subgrupos, como pacientes com endocardite causada por estreptococos do grupo *viridans*, correm menor risco de morte, pacientes com endocardite por *S. aureus*, fúngica e zoonótica apresentam taxas de mortalidade mais altas. Insuficiência cardíaca e eventos do SNC são as causas mais frequentes de morte.

| Tabela 67.11 | Antibióticos sugeridos para profilaxia de endocardite para procedimentos odontológicos ou nas vias respiratórias* em pacientes com condições cardíacas de alto risco.† |
|---|---|
| **CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES** | **ESQUEMA‡** |
| Capaz de tomar medicamentos orais | Amoxicilina 2 g VO |
| Incapaz de tomar medicamentos orais | Ampicilina 2 g IV ou IM; ou cefazolina ou ceftriaxona 2 g IM ou IV |
| Alérgico a penicilina ou ampicilina e capaz de ingerir medicamentos | Cefalexina 2 g VO (ou outra cefalosporina oral de primeira ou segunda geração em doses equivalentes para adultos); clindamicina 600 mg VO; azitromicina 500 mg VO; ou claritromicina 500 mg VO<br>As cefalosporinas não devem ser usadas em um indivíduo com história pregressa de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilina ou ampicilina |
| Alérgico a penicilina ou ampicilina e incapaz de ingerir medicamentos | Cefazolina ou ceftriaxona 1 g IM ou IV; ou clindamicina 600 mg IM ou IV |

*Para os procedimentos aplicáveis, consulte a Tabela 67.10. †Para as condições aplicáveis, consulte a Tabela 67.9. ‡Todos os esquemas consistem em uma dose única 30 a 60 minutos antes do procedimento. IM = intramuscular; IV = intravenoso; VO = via oral. (Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.)

A endocardite é recorrente em cerca de 12 a 16% dos pacientes e é mais comum em usuários de drogas injetáveis, idosos e pacientes com próteses valvares. A taxa de recidiva também varia dependendo do microrganismo causal. Infecções facilmente tratáveis, como aquelas causadas por estreptococos do grupo *viridans*, têm uma taxa baixa de recidiva (5%), mas microrganismos mais difíceis de erradicar têm taxas significativamente mais altas.

### Grau A Recomendações de grau A

A1b. Zimmerman FS, Karameh H, Ben-Chetrit E, et al. Modification of blood test draw order to reduce blood culture contamination: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1215-1220.

A1c. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:388-396.

A1d. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-424.

A1. Marti-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, et al. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009880.

A2. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-2473.

A3. Limeres Posse J, Alvarez Fernandez M, Fernandez Feijoo J, et al. Intravenous amoxicillin/clavulanate for the prevention of bacteraemia following dental procedures: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2022-2030.

A4. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3098-3109.

A4b. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1895-1905.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schranz AJ, Fleischauer A, Chu VH, et al. Trends in drug use-associated infective endocarditis and heart valve surgery, 2007 to

2017: a study of statewide discharge data. *Ann Intern Med*. 2019;170:31-40.

1b. Kadri AN, Wilner B, Hernandez AV, et al. Geographic trends, patient characteristics, and outcomes of infective endocarditis associated with drug abuse in the United States from 2002 to 2016. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:1-10.

1c. Blanco-Guzman MO, Wang X, Vader JM, et al. Epidemiology of left ventricular assist device infections: findings from a large nonregistry cohort. *Clin Infect Dis*. 2021;72:190-197.

2. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 2017;317:1652-1660.

2b. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1629-1640.

3. Ozcan C, Raunso J, Lamberts M, et al. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study. *Europace*. 2017;19:1007-1014.

3b. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:3222-3232.

4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.

4b. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, et al. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1339-1347.

4c. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe

manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med*. 2019;171:547-554.

4d. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, et al. Prevalence of infective endocarditis in streptococcal bloodstream infections is dependent on streptococcal species. *Circulation*. 2020;142:720-730.

5. Choi HN, Park KH, Park S, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by HACEK organisms: a case report and systematic review of the literature. *Infect Chemother*. 2017;49:282-285.

5b. Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, et al. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:332-342.

5c. de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of left-sided endocarditis: native vs prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2020;70:583-594.

5d. Lecomte R, Issa N, Gaborit B, et al. Risk-benefit assessment of systematic thoracoabdominal-pelvic computed tomography in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1605-1612.

6. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:502-510.

7. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387:882-893.

8. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:325-344.

9. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA*. 2018;320:72-83.

9b. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, et al. Infective endocarditis: a contemporary review. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:982-997.

9c. Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:297-307.

9d. Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2020;383:567-576.

10. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:950-957.

11. Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, et al. 2016 the American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: surgical treatment of infective endocarditis: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:1241-1258.

11b. Gisler V, Dürr S, Irincheeva I, et al. Duration of pre-operative antibiotic treatment and culture results in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:31-40.

11c. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections--endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012-2032.

12. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint working party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society

(BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:325-359.

13. Tan EM, DeSimone DC, Sohail MR, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic device infection managed with chronic antibiotic suppression. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1516-1521.
14. Thornhill MH, Gibson TB, Cutler E, et al. Antibiotic prophylaxis and incidence of endocarditis before and after the 2007 AHA recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2443-2454.

14b. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e963-e978.

15. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017;103:937-944.

**Um homem de 76 anos com valvopatia reumática conhecida foi submetido à troca eletiva da valva mitral por uma prótese de Saint Jude. Seu dentista liga para aconselhamento sobre a escolha da profilaxia antibiótica antes da extração dentária, porque o paciente desenvolveu broncospasmo e uma erupção urticariforme difusa após a administração de amoxicilina antes de uma limpeza dentária há aproximadamente 6 meses. Qual antibiótico deve ser administrado?**

A. Clindamicina 600 mg por via oral (VO) 1 hora antes do procedimento.

B. Axetil-cefuroxima 500 mg VO antes do procedimento.

C. Amoxicilina 2 g por via intravenosa (IV), 1 hora antes do procedimento com cobertura de corticosteroide e anti-histamínico.

D. Nafcilina sódica 2 g IV, 1 hora antes do procedimento.

E. Sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV, 1 hora antes do procedimento.

Concluir questão

**Um homem de 68 anos com diabetes melito em hemodiálise crônica desenvolveu agudamente febre, calafrios e dor no lado esquerdo do abdome. Ele recebeu um cardiodesfibrilador implantável (CDI) há 3 anos. As hemoculturas apresentaram crescimento de *Staphylococcus aureus* e a ecocardiografia transesofágica revelou vegetações na valva mitral. Infartos esplênicos foram vistos na tomografia computadorizada. Qual das afirmações a seguir é *verdadeira* em relação a esse quadro clínico?**

A. Infecção associada aos cuidados de saúde é responsável por um número crescente de casos de endocardite infecciosa nos EUA.

B. *Escherichia coli* é uma causa comum de endocardite infecciosa na população em hemodiálise.

C. Enquanto se aguardam os resultados do antibiograma, deve ser administrada gentamicina.

D. Para reduzir os custos com cuidados de saúde, a ecocardiografia transtorácica deve ser realizada em vez da ecocardiografia transesofágica.

E. Para hemodiálise crônica, um cateter em túnel tem um risco menor de infecção da corrente sanguínea em comparação com uma fístula arteriovenosa.

Concluir questão

**Um veterinário de 55 anos apresenta febre baixa e sudorese noturna há vários meses. Ele apresenta evidências de endocardite no ecocardiograma. Apesar de não ter recebido antibioticoterapia recente, três séries de hemoculturas permanecem negativas por 7 dias. Qual dos seguintes é o patógeno mais provável?**

A. Estafilococo coagulase-negativo.

B. *Coxiella burnetii*.

C. *Enterococcus faecium*.

D. *Escherichia coli*.

E. Vírus Orf.

Concluir questão

**Mulher de 78 anos apresenta dor na parte superior esquerda do tórax, edema e drenagem purulenta no local onde um gerador de marca-passo permanente foi implantado. Ela não teve febre ou calafrios e sua contagem de leucócitos está normal. Ela foi submetida à troca do gerador há 4 meses e à limpeza dentária**

**sem profilaxia há 3 meses. Qual das afirmações a seguir é *verdadeira* em relação a infecções por dispositivo eletrônico implantável cardíaco (DEIC)?**

A. A profilaxia do local cirúrgico não mostrou reduzir o risco de infecção do local onde o DEIC foi implantado.

B. O antibiótico profilático deve ser administrado antes da limpeza dentária.

C. A manipulação do dispositivo é um fator de risco para infecção do dispositivo.

D. A causa mais provável desta infecção é um microrganismo do grupo HACEK.

E. A terapia com antibióticos por 4 semanas provavelmente curará a infecção do dispositivo sem que o dispositivo seja removido.

Concluir questão

**Um homem de 25 anos com obesidade mórbida, usuário de heroína e cocaína (injetável), apresenta febre e hemoculturas que desenvolvem *Staphylococcus aureus*. Ele tinha uma história pregressa de infecção da corrente sanguínea por *S. aureus* há 2 anos, quando teve uma reação alérgica à vancomicina. Naquela época, ele apresentava evidências de endocardite da valva tricúspide. Qual das seguintes opções é *verdadeira*?**

A. Deve ser obtida uma ecocardiografia transtorácica.

B. A terapia empírica inicial deve incluir daptomicina até que os resultados do antibiograma sejam conhecidos.

C. Seu risco de morte é alto (> 50%).

D. Duas semanas de terapia antibiótica devem ser curativas.

E. A rifampicina deve ser administrada.

Concluir questão

# 68

# DOENÇAS PERICÁRDICAS

BRIAN D. HOIT E JAE K. OH

O pericárdio é uma estrutura sacular com duas camadas – visceral e parietal. O pericárdio visceral é uma monocamada de células da serosa que adere firmemente ao epicárdio, reflete sobre a origem dos grandes vasos e, juntamente com a camada parietal fibrosa e resistente, envolve o coração. O espaço pericárdico encerrado entre as duas camadas serosas normalmente contém até 50 mℓ de ultrafiltrado plasmático. O pericárdio é bem inervado, de modo que a inflamação pericárdica provoca dor intensa e desencadeia reflexos mediados pelo nervo vago.

Como resultado de suas propriedades físicas relativamente inelásticas, o pericárdio limita a dilatação cardíaca aguda e aumenta as interações mecânicas das câmaras cardíacas.[1b] Em resposta ao alongamento crônico, o pericárdio dilata e possibilita que um derrame pericárdico de acúmulo lento se torne muito grande sem comprimir as câmaras cardíacas e que ocorra remodelamento ventricular esquerdo sem restrição pericárdica excessiva. Por outro lado, um pericárdio com tecido fibrótico (cicatricial) ou espessado pode limitar o enchimento do coração, resultando em constrição pericárdica. Apesar das funções importantes do pericárdio normal, a ausência congênita ou a ressecção cirúrgica do pericárdio não parece ter efeito adverso importante.

## PERICARDITE AGUDA

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A inflamação aguda do pericárdio, com ou sem derrame pericárdico associado, pode ocorrer como uma condição clínica isolada ou como manifestação de uma doença sistêmica. Embora cerca de 85% dos casos isolados de pericardite aguda sejam idiopáticos ou virais, a lista de outras causas potenciais é bastante extensa (Tabela 68.1). As causas virais incluem vírus ECHO e vírus Coxsackie do grupo B, mas a obtenção de títulos virais específicos não altera o manejo do paciente. Cerca de 6% dos casos são de origem neoplásica, cerca de 4% são causados por tuberculose, cerca de 3% são causados por outras infecções bacterianas ou fúngicas e cerca de 2% são causados por colagenose.[1] Pacientes com febre maior que 38°C ou evolução subaguda ou que não respondam prontamente à terapia têm maior probabilidade de apresentar pericardite causada por doença autoimune sistêmica, malignidade ou infecção bacteriana.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com pericardite aguda apresenta dor torácica retroesternal aguda (Tabela 45.2, no Capítulo 45), que pode ser muito intensa e debilitante. Em alguns casos, entretanto, a pericardite é assintomática, como a associada a artrite reumatoide. A dor pericárdica geralmente piora com a inspiração e em decúbito dorsal e, geralmente, é aliviada ao sentar-se e inclinar-se para a frente. Tipicamente, a dor pericárdica é referida para a crista da escápula, presumivelmente devido à irritação dos nervos frênicos, que fornecem inervação sensorial ao pericárdio. A dor torácica da pericardite aguda tem de ser diferenciada de embolia pulmonar e isquemia ou infarto do miocárdio (Tabela 68.2).

O atrito pericárdico é o achado clássico em pacientes com pericardite aguda. O atrito é um som estridente e áspero que pode ter um, dois ou três componentes correspondentes a ejeção ventricular, enchimento ventricular rápido no início da diástole e sístole atrial. Um atrito pericárdico, que é diferenciado de um sopro por sua característica áspera, às vezes é localizado em uma pequena área na parede torácica e pode ser intermitente espontaneamente ou com mudanças de posição. Para detectar um atrito, pode ser necessário auscultar o coração com o paciente em várias posições, especialmente usando o diafragma com o paciente inclinado para a frente e não respirando após a expiração completa. O atrito pericárdico tem de ser diferenciado do atrito pleural, que não é auscultado durante apneia, mas o atrito pericárdico não é afetado.

| Tabela 68.1 | Causas de pericardite: infecciosa e não infecciosa. |
|---|---|

**PERICARDITE INFECCIOSA (2/3 DOS CASOS)**

Viral (mais comum): vírus ECHO e vírus Coxsackie (usual), vírus influenza, EBV, CMV, adenovírus, varicela, rubéola, caxumba, HBV, HCV, HIV, parvovírus B19, herpes-vírus humano 6 (relatos crescentes)

Bacteriana: tuberculose (4 a 5%)* e Coxiella burnetii (mais comum); outras causas bacterianas (raras) incluem pneumococos, meningococos, gonococos, Haemophilus, estafilococos, Chlamydia, Mycoplasma, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*

Fúngica (raro): histoplasmose é mais provável em pacientes imunocompetentes; aspergilose, blastomicose, candidíase são mais prováveis em pacientes imunossuprimidos

Parasitário (muito raro): *Echinococcus*, *Toxoplasma*

**PERICARDITE NÃO INFECCIOSA (1/3 DOS CASOS)**

**Pericardite autoimune (< 10%)***

Síndromes de lesão pericárdica: síndrome pós-infarto do miocárdio; síndrome pós-pericardiotomia; pericardite pós-traumática, incluindo pericardite iatrogênica (p. ex., após intervenções coronarianas percutâneas, inserção de marca-passo, ablação)

Pericardite em doenças autoimunes e autoinflamatórias sistêmicas: mais comum no lúpus eritematoso sistêmico, na síndrome de Sjögren, na artrite reumatoide, na esclerose sistêmica, nas vasculites sistêmicas, na síndrome de Behçet, na sarcoidose, na febre familiar do Mediterrâneo

Pericardite autorreativa*†

**Pericardite neoplásica (5 a 7%)***

Tumores primários (raros): mesotelioma pericárdico

Tumores metastáticos secundários (comum): câncer de pulmão e mama, linfoma

**Pericardite metabólica: uremia, mixedema (comum); outros raros**

**Pericardite traumática (rara)**

Lesão direta: lesão torácica penetrante, perfuração esofágica, iatrogênica

Lesão indireta: lesão torácica não penetrante, lesão por radiação

**Pericardite relacionada a medicamentos (rara)**

Procainamida, hidralazina, isoniazida e fenitoína (síndrome semelhante ao lúpus), penicilinas (pericardite de hipersensibilidade com eosinofilia), doxorrubicina e daunorrubicina (frequentemente associada a miocardiopatia); pode causar pericardiopatia

*As porcentagens referem-se a casos não selecionados.

†O diagnóstico de pericardite autorreativa é estabelecido usando os seguintes critérios: (1) aumento do número de linfócitos e leucócitos mononucleares > 5.000/μℓ (linfocítico autorreativo) ou o achado de anticorpos contra o tecido do músculo cardíaco (antissarcolema) no líquido pericárdico (mediada por anticorpos autorreativos); (2) sinais de miocardite nas biopsias epicárdicas ou endomiocárdicas em ≥ 14 células/mm$^2$; e (3) exclusão de infecções, neoplasias e distúrbios sistêmicos e metabólicos.

CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

(De Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121:916-928.)

| Tabela 68.2 | Diferenciação entre pericardite e isquemia miocárdica ou infarto e embolismo pulmonar. |
|---|---|

| ACHADOS | ISQUEMIA MIOCÁRDICA OU | PERICARDITE | EMBOLISMO PULMONAR |
|---|---|---|---|

| | INFARTO DO MIOCÁRDIO | | |
|---|---|---|---|
| **DOR TORÁCICA** | | | |
| Característica | Sensação de compressão ou aperto | Aguda, penetrante, ocasionalmente desconforto | Aguda, em caráter de facada |
| Muda com a respiração | Não | Piora com a inspiração | Em fase com a respiração (ausente quando o paciente está apneico) |
| Muda com a posição corporal | Não | Pior em decúbito dorsal; melhora quando sentado ou inclinado para a frente | Não |
| Duração | Minutos (isquemia); horas (infarto) | Horas a dias | Horas a dias |
| Resposta à nitroglicerina | Melhora | Sem mudança | Sem mudança |
| **EXAME FÍSICO** | | | |
| Atrito | Ausente (a menos que haja pericardite) | Existente na maioria dos pacientes | Pode ocorrer atrito pleural |
| **ELETROCARDIOGRAMA** | | | |
| Supradesnivelamento do segmento ST | Convexa localizada | Côncavo e generalizado | Limitado às derivações III, aVF e $V_1$ |
| Infradesnivelamento do segmento PR | Rara | Frequente | Nenhuma |

Modificada de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.

## DIAGNÓSTICO

Uma avaliação direcionada (Tabela 68.3) pode ajudar a distinguir a pericardite de outras condições,[2] bem como ajudar a estabelecer a causa da pericardite verdadeira (Tabela 68.4).[3] O diagnóstico de pericardite aguda pode ser feito com dois dos seguintes critérios: dor torácica típica; atrito pericárdico; alterações características do eletrocardiograma (ECG) e derrame pericárdico.[4] No início do curso da pericardite aguda, o ECG exibe tipicamente supradesnivelamento do segmento ST difuso associado à depressão do segmento PR (Figura 68.1). O supradesnivelamento do segmento ST geralmente ocorre em todas as derivações, exceto aVR, mas as alterações podem ser atípicas na pericardite pós-infarto agudo do miocárdio (pós-IAM). Classicamente, as alterações do ECG causadas pela pericardite aguda evoluem ao longo de vários dias; a resolução do supradesnivelamento do segmento ST é seguida por ampla inversão da onda T que subsequentemente se normaliza, embora a evolução temporal das alterações do ECG seja muito variável. A pericardite urêmica geralmente ocorre sem as anormalidades típicas do ECG.

| Tabela 68.3 | Exames complementares selecionados na pericardite aguda. |
|---|---|
| **EM TODOS OS PACIENTES** | |
| | |

| |
|---|
| PPD (intradermorreação de Mantoux ou teste tuberculínico) (mais teste intradérmico de controle para excluir anergia) |
| Níveis sanguíneos de ureia e creatinina para excluir uremia |
| Velocidade de hemossedimentação |
| Eletrocardiograma |
| Radiografia de tórax |
| Ecocardiograma |
| **EM PACIENTES SELECIONADOS** |
| Ressonância magnética cardíaca |
| AAN e fator reumatoide para excluir LES ou artrite reumatoide em pacientes com artrite aguda ou derrame pleural |
| TSH e T4 para excluir hipotireoidismo em pacientes com achados clínicos sugestivos de hipotireoidismo e em pacientes assintomáticos com derrame pericárdico inexplicado |
| Teste de HIV para descartar AIDS em pacientes com fatores de risco para a doença pelo HIV ou uma síndrome clínica compatível |
| Hemoculturas em pacientes febris para excluir endocardite infecciosa e bacteriemia |
| Testes sorológicos para fungos em pacientes de áreas endêmicas ou em pacientes imunocomprometidos |
| Título de ASO em crianças ou adolescentes com suspeita de febre reumática |
| Pesquisa de anticorpos heterófilos para descartar mononucleose em pacientes jovens ou de meia-idade com síndrome clínica compatível ou febre aguda, fraqueza e linfadenopatia |

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; AAN = anticorpo antinuclear; ASO = antiestreptolisina O; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LES = lúpus eritematoso sistêmico; $T_4$ = tiroxina; TSH = hormônio tireoestimulante. (Modificada de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.)

Pacientes com pericardite aguda geralmente apresentam evidências de inflamação sistêmica, incluindo leucocitose, elevada velocidade de hemossedimentação (VHS) e nível elevado de proteína C reativa (PCR). Febre baixa é comum, mas temperatura acima de 38°C é incomum e sugere a possibilidade de pericardite bacteriana.

Tipicamente, os níveis de troponina estão pouco elevados na pericardite aguda devido a algum envolvimento do epicárdio pelo processo inflamatório. O nível de troponina aumentado na pericardite aguda geralmente retorna ao normal em 1 a 2 semanas e não está associado a pior prognóstico. Embora o nível elevado de troponina possa levar ao diagnóstico incorreto de IAM com supradesnivelamento do segmento ST (Capítulo 64), a maioria dos pacientes com níveis elevados de troponina e pericardite aguda apresenta angiocoronariografias normais. Um ecocardiograma (Capítulo 49) pode ajudar a evitar um diagnóstico incorreto de IAM.

A ecocardiografia pode demonstrar pequeno derrame pericárdico na pericardite aguda, mas um ecocardiograma normal não descarta o diagnóstico de pericardite aguda. Um ecocardiograma é fundamental, entretanto, excluindo o diagnóstico de tamponamento cardíaco (ver adiante). Quando o diagnóstico de pericardite aguda não é claro, a ressonância magnética cardíaca (RMC) pode demonstrar inflamação pericárdica como um realce tardio do pericárdio (e-Figura 68.1). A pericardiocentese diagnóstica é indicada na suspeita de tuberculose purulenta ou pericardite maligna ou se o paciente apresentar tamponamento cardíaco.

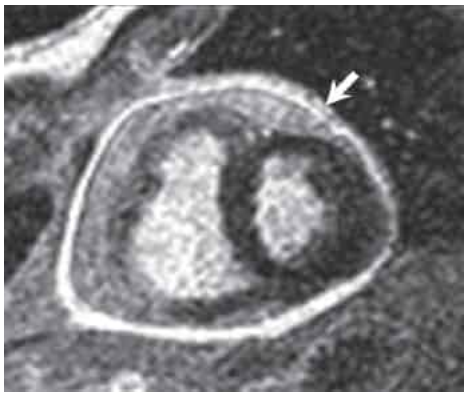

**E-FIGURA 68.1 A imagem de ressonância magnética cardíaca de um paciente com pericardite aguda mostra realce tardio por gadolínio no pericárdio e no epicárdio.**

## TRATAMENTO

Pacientes que apresentam manifestações de um processo sistêmico subjacente, como doença inflamatória, exibem características de alto risco (*i. e.*, febre > 38°C, evolução subaguda, ausência de resposta ao tratamento, nível elevado de troponina com evidências de disfunção ventricular esquerda concomitante, derrame pericárdico, tamponamento pericárdico incipiente ou estabelecido) ou suspeita de IAM (Capítulo 64) justifica hospitalização e avaliação adicional. Pacientes sem essas características geralmente podem ser acompanhados ambulatorialmente (Figura 68.2).

Se a pericardite aguda for manifestação de uma doença subjacente, ela geralmente responde ao tratamento da condição primária. A maioria dos casos de pericardite aguda idiopática ou viral é autolimitada e responde ao tratamento com ácido acetilsalicílico (AAS) (650 mg a cada 6 horas) ou outro anti-inflamatório não esteroide (AINE), como ibuprofeno (300 a 800 mg a cada 6 a 8 horas).[4b] A dose de AINE deve ser reduzida após os sintomas e qualquer derrame pericárdico ter remitido, mas a medicação deve ser tomada por pelo menos 3 a 4 semanas para minimizar o risco de pericardite recorrente.

Além disso, a colchicina (0,6 a 1,2 mg/dia durante 3 meses) deve ser iniciada em todos os pacientes com pericardite aguda[5] para reduzir a taxa de sintomas persistentes em 72 horas, reduzir a probabilidade de pericardite recorrente de 55 para 24% em 18 meses e reduzir a taxa de hospitalização subsequente.[A1] O principal efeito colateral da colchicina é a diarreia. A dose menor de colchicina deve ser usada em pacientes com peso inferior a 70 kg ou que apresentem efeitos colaterais com a dose maior. A colchicina deve ser evitada em pacientes com função renal ou hepática anormal e em pacientes em tratamento com antibióticos macrolídios, que alteram seu metabolismo.

Um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol (20 mg/dia), deve ser considerado para melhorar a tolerabilidade gástrica dos AINE. Varfarina e heparina devem ser evitadas para minimizar o risco de hemopericárdio, mas a anticoagulação pode ser necessária se o paciente tiver fibrilação atrial ou uma valva cardíaca protética. É prudente evitar exercícios até que a dor torácica se resolva completamente. Se a pericardite voltar, o paciente pode reutilizar colchicina e cetorolaco intravenoso (20 mg) e, em seguida, continuar com um AINE oral e colchicina por pelo menos 3 meses.

Embora a pericardite aguda geralmente responda dramaticamente aos corticosteroides sistêmicos, estudos observacionais sugerem fortemente que o uso de esteroides aumenta a probabilidade de recidiva em pacientes tratados com colchicina. Exceto quando necessário para tratar uma doença inflamatória subjacente, todos os esforços devem ser feitos para evitar o uso de esteroides, reservando esteroides de baixa dosagem para pacientes que não toleram AAS e outros AINE ou cuja recorrência não responde à colchicina e aos AINE intravenosos. Se esteroides forem usados, a prednisona em baixas doses (0,2 a 0,5 mg/kg) parece ser tão efetiva quanto as doses mais altas e é menos provável de estar associada à recorrência. Os esteroides devem ser continuados por pelo menos 1 mês antes da redução gradual, que pode ser guiada pelo retorno do

nível de PCR à faixa normal. A pericardiocentese não é recomendada, a menos que haja suspeita clínica de pericardite purulenta ou tuberculosa ou que o paciente não responda a 2 a 3 semanas de terapia com AINE.

**Tabela 68.4** **Apresentação e tratamento das causas mais comuns de pericardite.**

| TIPO | PATOGÊNESE OU ETIOLOGIA | DIAGNÓSTICO | TRATAMENTO | COMPLICAÇÕES | COMENTÁ |
|---|---|---|---|---|---|
| Viral | Vírus Coxsackie B<br>Vírus ECHO tipo 8<br>Vírus Epstein-Barr | Leucocitose<br>VHS elevada<br>Elevação leve do biomarcador cardíaco | Alívio sintomático, AINE, colchicina | Tamponamento<br>Pericardite recidivante | Picos na primavera outono |
| Tuberculosa | *Mycobacterium tuberculosis* | Isolamento do microrganismo do líquido de biopsia<br>Granulomas inespecíficos | Esquema terapêutico com três agentes<br>Drenagem pericárdica seguida por pericardiectomia precoce (4 a 6 semanas) se houver sinais de tamponamento ou constrição | Tamponamento<br>Pericardite constritiva | 1 a 8% dos pacientes pneumon tuberculo descartar infecção p HIV |
| Bacteriana | Estreptococo do grupo A<br>*Staphylococcus aureus*<br>*Streptococcus pneumoniae* | Leucocitose com desvio para a esquerda importante<br>Líquido pericárdico purulento | Drenagem pericárdica por cateter ou cirurgia<br>Antibióticos sistêmicos<br>Pericardiectomia se desenvolver fisiologia constritiva | Tamponamento em um terço dos pacientes | Taxa de mortalida muito alta não for reconheci precocem |
| Pós-infarto agudo do miocárdio | 12 h a 10 dias após o infarto | Febre<br>Atrito pericárdico<br>Eco: derrame | AAS<br>Prednisona | Tamponamento raro | Mais freque em grand infartos d onda Q<br>Anterior > inferior |
| Urêmica | Insuficiência renal não tratada: 50%<br>Diálise crônica: 20% | Atrito pericárdico: 90% | Diálise intensiva<br>Indometacina: provavelmente ineficaz | Tamponamento<br>Instabilidade hemodinâmica em diálise | Evitar AINE<br>≈ 50% responde diálise intensiva |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Drenagem por cateter<br>Drenagem cirúrgica | |
| Neoplásica | Em ordem de frequência: câncer de pulmão, câncer de mama, leucemia e linfoma, outros | Dor torácica, dispneia<br>Eco: derrame<br>TC, RM: metástases tumorais para pericárdio<br>Exame citológico de líquido positivo em 85% | Drenagem por cateter<br>Pericardiectomia subxifoide<br>Quimioterapia dirigida a neoplasia maligna subjacente | Tamponamento<br>Constrição |

AAS = ácido acetilsalicílico; TC = tomografia computadorizada; Eco = ecocardiograma; VHS = velocidade de hemossedimentação; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RM = ressonância magnética; AINE = anti-inflamatórios não esteroides. (Modificada de Malik F, Foster E. Pericardial disease. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:449.)

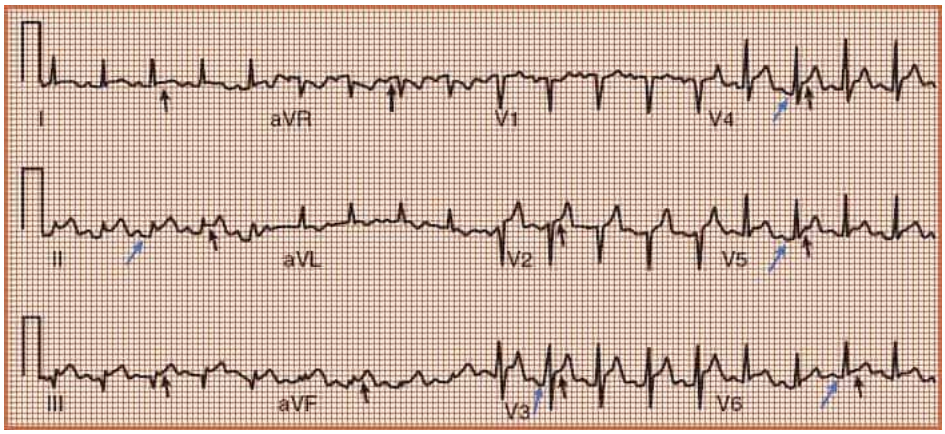


**FIGURA 68.1 Eletrocardiograma demonstrando características típicas de pericardite aguda na apresentação.** Há supradesnivelamento difuso do segmento ST e depressão do segmento PR, exceto em aVR, onde há infradesnivelamento do segmento ST e elevação do segmento PR.

## PROGNÓSTICO

O curso da pericardite viral e idiopática geralmente é autolimitado. Embora a maioria dos pacientes se recupere por completo, a taxa de mortalidade em 5 anos após hospitalização por causa de pericardite é cerca de 30% maior do que nos controles de idade compatível.[5b]

Cerca de 25% dos pacientes apresentam pericardite recorrente semanas a meses depois, provavelmente causada por uma resposta imune, e alguns pacientes têm vários episódios debilitantes. Curiosamente, em pacien-tes internados cuja pericardite aguda é acompanhada por miocardite, conforme evidenciado pela elevação dos níveis de troponina sérica, a taxa de recorrência é mais próxima de 10%. A pericardite recorrente é mais comum em pacientes tratados com esteroides para o episódio agudo, especialmente durante uma redução rápida de esteroides. O tratamento prolongado com AINE em altas doses (p. ex., ibuprofeno 300 a 600 mg, 3 vezes/dia) mais colchicina (0,5 a 0,6 mg 2 vezes/dia, reduzindo para 1 vez/dia após 3 a 6 meses) é eficaz para pericardite recorrente. [A2,A3] Em pacientes que não toleram colchicina ou que apresentam episódios recorrentes apesar do tratamento com

colchicina e altas doses de AINE (p. ex., indometacina 50 mg, 3 vezes/dia ou ibuprofeno 800 mg, 4 vezes/dia), esteroides orais (p. ex., prednisona 0,2 a 0,5 mg/kg/dia durante 2 a 4 semanas; depois diminuindo lentamente ao longo de vários meses) são geralmente recomendados. Para os pacientes resis-tentes a colchicina uma opção seria rilonacepte (proteína dimérica de fusão constituída por domínios de ligação a ligandos das partes extra-celulares do receptor tipo I humano da interleucina-1 (IL-1RI) e da proteína acessória do receptor da IL-1 (IL-1RAcP) que se liga em linha à porção Fc da IgG1 humana) na dose de 320 mg SC e depois 160 mg semanais, que consegue reduzir as recidivas em aproximadamente 90%.[A3b] Em um pequeno ensaio clínico randomizado de pacientes com resis-tência à colchicina com pericardite recorrente e dependência de corti-costeroide, a anacinra (um antagonista recombinante do receptor de interleucina-1b a 2 mg/kg/dia, até 100 mg, por 2 meses) também foi útil na redução da taxa de recorrência.[A4] Uma revisão da série de casos e relatos de caso único sugere que as imunoglobulinas humanas admi-nistradas por via intravenosa (ciclos de 400 a 500 mg/kg/dia durante 5 dias) são agentes poupadores de esteroides bem tolerados na pericar-dite recorrente.[6] Em pacientes com pericardite recorrente refratária, a pericardiectomia cirúrgica pode ser considerada.[7] Pacientes com peri-cardite tuberculosa ou purulenta correm maior risco de progressão para pericardite constritiva (PC) (ver adiante).

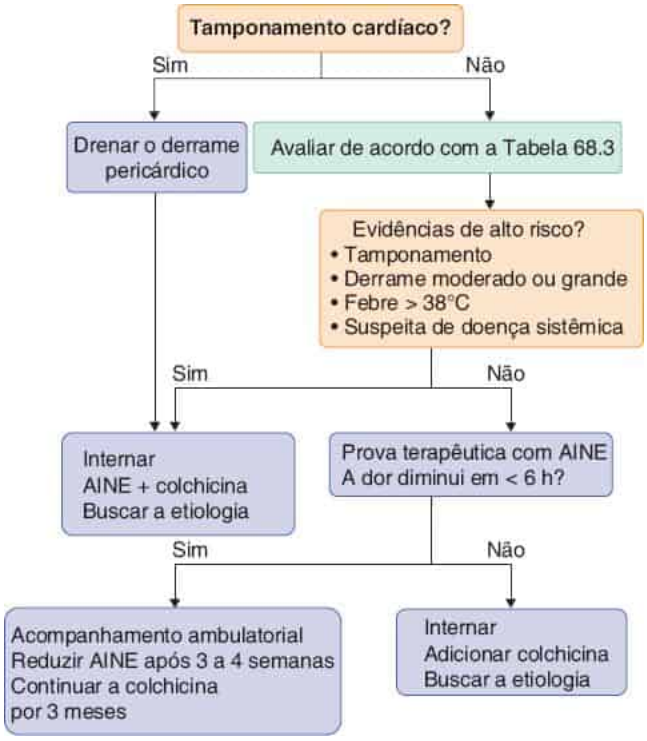


**FIGURA 68.2 Manejo inicial de pacientes com pericardite.** AINE = anti-inflamatório não esteroide.

## DERRAME E TAMPONAMENTO PERICÁRDICOS

### EPIDEMIOLOGIA

Um derrame pericárdico pode ser causado por qualquer doença que cause pericardite aguda (Tabela 68.1), mas a maioria dos casos é causada por outras condições que não a pericardite viral ou idiopática (Tabela 68.5). Por exemplo, o tamponamento ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes com pericardite idiopática, mas se desenvolve em mais de 50% dos pacientes com pericardite maligna, tuberculosa ou purulenta. A tuberculose e a doença neoplásica estão tipicamente associadas a derrames serossanguíneos, mas tais derrames também podem ser vistos com pericardite viral ou idiopática típica, com uremia e após irradiação do mediastino. O hemopericárdio é visto mais comumente com traumatismo, ruptura do miocárdio ou IAM, ruptura da artéria coronária induzida por cateter do miocárdio ou epicárdio, dissecção da aorta com ruptura no espaço pericárdico ou pacientes com hemorragia primária recebendo terapia anticoagulante, frequentemente após a cirurgia cardíaca valvar. O

quilopericárdio é raro e geralmente resulta de lesão traumática ou cirúrgica ou obstrução neoplásica do ducto torácico.

## BIOPATOLOGIA

Em condições normais, o espaço entre os pericárdios parietal e visceral pode acomodar apenas uma pequena quantidade de líquido antes do desenvolvimento da fisiologia do tamponamento. As consequências clínicas de um derrame pericárdio dependem da taxa de aumento. Um derrame de acúmulo rápido, como no hemopericárdio causado por traumatismo ou dissecção aórtica, pode resultar em tamponamento fisiológico com apenas 100 a 200 mℓ de líquido. Não é surpreendente, portanto, que a perfuração cardíaca resulte rapidamente em tamponamento. Em comparação, um derrame de desenvolvimento mais lento alonga gradativamente o pericárdio e muda a relação volume-pressão pericárdica normalmente acentuada para a direita; isso explica por que derrames grandes, mas de desenvolvimento lento, podem não produzir tamponamento.

A fisiologia do tamponamento ocorre quando o acúmulo de líquido no espaço intrapericárdico é suficiente para comprimir o coração, resultando em comprometimento do enchimento cardíaco. O aumento da pressão pericárdica no tamponamento cardíaco acentua a interdependência entre as câmaras cardíacas, pois o volume cardíaco total é limitado pelo derrame pericárdico. Com inspiração normal, o enchimento do ventrículo direito é aumentado, o septo intraventricular é deslocado em direção ao ventrículo esquerdo e o enchimento do ventrículo esquerdo e o volume sistólico resultante são reduzidos; essas alterações são revertidas durante a expiração. No tamponamento, essas variações fisiológicas são aumentadas e são responsáveis pelo achado clínico de "pulso paradoxal". Um pulso paradoxal pequeno (< 10 mmHg), que é um declínio da pressão arterial sistêmica durante a inspiração, é normal e está relacionado aos ventrículos estarem confinados no pericárdio e compartilhando um septo comum. No tamponamento cardíaco, esse fenômeno é exagerado e a pressão arterial sistêmica cai em mais de 10 mmHg durante a inspiração. Um pulso paradoxal também pode estar presente com choque hipovolêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica e broncospasmo.

**Tabela 68.5** **Causas de derrame pericárdico assintomático moderado ou grande.**

| CAUSA | CASOS (%) |
|---|---|
| Idiopática ou viral | 37 |
| Neoplásico | 19 |
| Iatrogenia ou traumatismo | 13 |
| Tuberculosa ou purulenta | 6 |
| Infarto agudo do miocárdio | 6 |
| Doença vascular do colágeno | 4 |
| Insuficiência cardíaca | 4 |
| Uremia | 4 |
| Induzida por radiação | 2 |
| Dissecção aórtica | 2 |
| Hipotireoidismo | 1 |
| Outra | 2 |

Modificada de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um derrame pericárdico isolado de acumulação lenta costuma ser completamente assintomático. Os resultados do exame físico podem ser normais, mas os sons cardíacos podem estar abafados. O diagnóstico geralmente é sugerido por uma radiografia de tórax que mostra cardiomegalia com coração globular (Figura 68.3; ver também Figura 50.5) ou por um ecocardiograma, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) realizada para outra indicação. Pacientes com hipotireoidismo, uremia ou doença vascular do colágeno podem ter derrames assintomáticos descobertos durante avaliações abrangentes.

Os pacientes com tamponamento geralmente ficam ansiosos e taquicárdicos e podem se queixar de dispneia, ortopneia e dor torácica. O aumento da pressão venosa geralmente é aparente como distensão venosa jugular. O colapso x (durante a sístole ventricular) é tipicamente a onda venosa jugular dominante, com pouco ou nenhum colapso y (durante o início da diástole) (Capítulo 45). As bulhas cardíacas estão classicamente hipofonéticas ou abafadas, sobretudo se houver um grande derrame pericárdico. No tamponamento cardíaco de desenvolvimento rápido, especialmente tamponamento cardíaco hemorrágico, as veias jugulares podem não estar distendidas porque o curso do tempo tem sido insuficiente para um aumento compensatório da pressão venosa. Esse tamponamento de "baixa pressão" também pode ocorrer em pacientes com depleção de volume. O paciente pode apresentar sinais de insuficiência cardíaca direita, com edema periférico, dor no quadrante superior direito causada por congestão hepática ou enzimas hepáticas e nível sérico de bilirrubina anormais.

A marca registrada do tamponamento cardíaco é um pulso paradoxal, que é definido como uma queda de mais de 10 mmHg na pressão arterial sistólica inspiratória (geralmente medida com um esfigmomanômetro durante inspiração lenta). Quando grave, o pulso paradoxal pode ser aparente como ausência de pulso braquial ou radial palpável durante a inspiração. Um pulso paradoxal também pode ocorrer quando há grandes oscilações na pressão intratorácica, embolia pulmonar (Capítulo 74) ou choque hipovolêmico (Capítulo 98). Um pulso paradoxal pode ser difícil de reconhecer na presença de choque grave.

## DIAGNÓSTICO

O tamponamento cardíaco, que é uma causa tratável de choque (Capítulo 99), pode ser rapidamente fatal se não for reconhecido. Dessa forma, o tamponamento cardíaco deve ser considerado no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com choque ou atividade elétrica sem pulso.

O tamponamento cardíaco é geralmente suspeito com base na distensão venosa jugular, taquicardia sinusal com hipotensão, pressão de pulso estreita, pulso paradoxal elevado (> 10 mmHg) e sons cardíacos distantes.

O ECG frequentemente mostra baixa voltagem e às vezes alternâncias elétricas (e-Figura 68.2) quando o coração oscila dentro de um grande derrame pericárdico. A radiografia do tórax mostra uma sombra cardíaca aumentada, globular (Figura 50.5 e Figura 68.3) sem congestão venosa pulmonar.

**E-FIGURA 68.2 Alternância elétrica.** $V_5$ longo de um paciente com grande derrame pericárdico e fisiologia de tamponamento cardíaco. Observe a voltagem relativamente baixa e as alternâncias elétricas.

A ecocardiografia, que é o principal teste de diagnóstico para tamponamento cardíaco, deve ser realizada sem demora em qualquer paciente com suspeita dessa condição. A ecocardiografia detecta derrames pericárdicos como um espaço livre de eco ao redor do coração (Figura 68.4), demonstra o tamanho e a distribuição do derrame pericárdico e reflete suas consequências hemodinâmicas. A veia cava inferior está quase sempre aumentada, o colapso do átrio direito e do ventrículo direito indicam compressão cardíaca e a variação respiratória aumentada do enchimento ventricular é manifestação de interdependência ventricular aumentada. O colapso do ventrículo direito é mais específico para tamponamento do que o colapso do átrio direito, mas as câmaras do lado direito podem não colapsar quando o tamponamento ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar. O tamponamento cardíaco pode resultar de um derrame pericárdico loculado após cirurgia ou traumatismo cardíaco e pode se apresentar de forma

atípica. Um derrame loculado pode não ser aparente na ecocardiografia transtorácica, mas a ecocardiografia transesofágica e a TC torácica ou a RM podem delinear os derrames pericárdicos loculados.

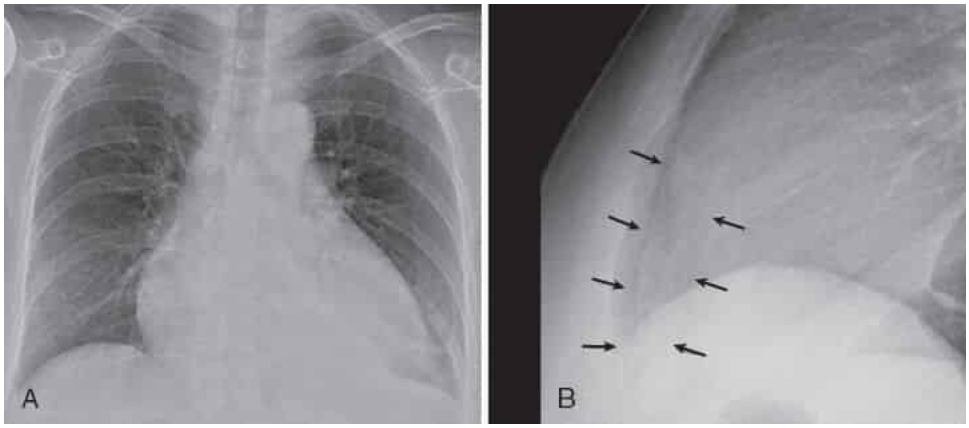


**FIGURA 68.3 Radiografias de tórax em paciente com um grande derrame pericárdico.** A silhueta cardíaca na vista posteroanterior (**A**) é ampliada com a configuração de "bolsa d'água". A vista lateral (**B**) mostra uma separação entre as faixas de gordura pericárdica e epicárdica (*setas*).

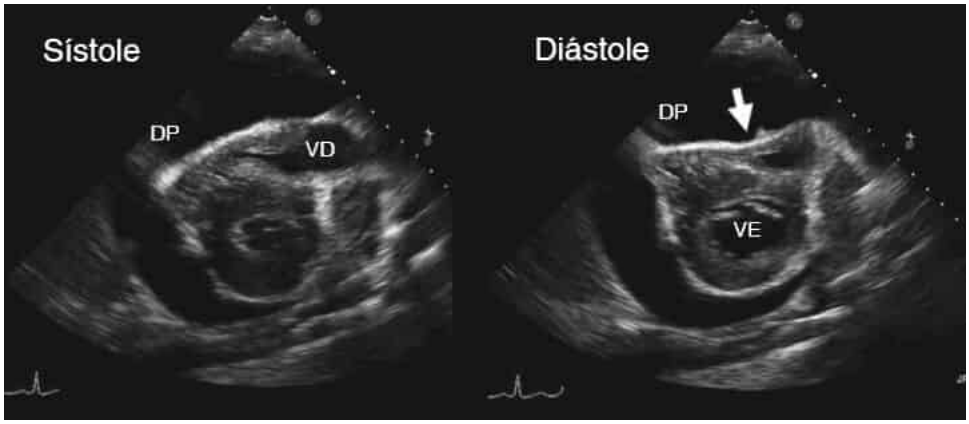


**FIGURA 68.4 Ecocardiograma bidimensional de um paciente com tamponamento cardíaco.** Um grande derrame pericárdico (*DP*) é aparente como um espaço sem eco ao redor do ventrículo esquerdo (*VE*) e do ventrículo direito (*VD*). Na diástole, ocorre colapso do ventrículo direito (*seta*).

No estudo Doppler, a velocidade de influxo mitral (especialmente a velocidade diastólica inicial, designada como velocidade E) normalmente aumenta com a expiração e diminui com a inspiração; a variação respiratória oposta é observada na velocidade de influxo tricúspide. Os achados do Doppler para tamponamento, que são mais sensíveis do que a ecocardiografia bidimensional, incluem variação respiratória aumentada das velocidades de influxo E mitral e tricúspide em função da interdependência ventricular. Essas alterações podem ser observadas antes mesmo que o comprometimento hemodinâmico franco seja causado pelo derrame pericárdico. Embora a ecocardiografia Doppler forneça informações importantes, deve-se enfatizar que o tamponamento cardíaco é, em última análise, um diagnóstico clínico.

A avaliação de rotina deve incluir avaliação da função renal, nível do hormônio estimulador da tireoide, hemograma completo com diferencial, contagem de plaquetas, parâmetros de coagulação e teste cutâneo de tuberculina. Os medicamentos comuns que podem causar derrame pericárdico incluem cromoglicato, isoniazida, fenitoína, hidralazina e procainamida. As hemoculturas são indicadas se houver suspeita de causa infecciosa. Os níveis de complemento, os anticorpos antinucleares e a VHS podem sugerir lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), que pode apresentar-se inicialmente como derrame pericárdico isolado.

## TRATAMENTO

### Derrame pericárdico sem tamponamento

A pericardite aguda costuma ser acompanhada por um pequeno derrame pericárdico que não produz tamponamento. Se não houver comprometimento hemodinâmico e o diagnóstico puder ser estabelecido por outros meios, a pericardiocentese não será necessária (Figura 68.5). Mesmo pequenos derrames pericárdicos podem estar relacionados a doenças sistêmicas subjacentes, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), amiloidose cardíaca (Capítulo 179), esclerodermia (Capítulo 251), hipotireoidismo (Capítulo 213) ou AIDS, por isso é importante considerar e tratar doenças associadas. O derrame pericárdico quiloso, que geralmente está relacionado à obstrução do ducto torácico, pode exigir um procedimento cirúrgico para alívio.

Para suspeita de derrame pericárdico, a ecocardiografia transtorácica é o teste inicial de escolha, embora derrames loculados possam ser identificados melhor por TC ou RM. Se for observado um pequeno derrame pericárdico ecolucente (0,5 a 1 cm) ou "organizado", recomenda-se um ecocardiograma de acompanhamento em 1 a 2 semanas, ou antes, se o paciente se deteriorar. Se o derrame estiver diminuindo, ecocardiogramas subsequentes não são necessários, a menos que a condição clínica do paciente mude.[8]

Para derrames moderados (1 a 2 cm) ou grandes (> 2 cm) em pacientes que estejam hemodinamicamente estáveis e nos quais não haja suspeita de tamponamento, um ecocardiograma de acompanhamento deve ser realizado em 7 dias e, a seguir, a cada mês até que o derrame seja mínimo.[9] Se houver suspeita de pericardite bacteriana ou maligna, a pericardiocentese diagnóstica deve ser realizada imediatamente, mesmo na ausência de instabilidade clínica ou sugestão de tamponamento; a pericardite tuberculosa é melhor diagnosticada por biopsia pericárdica. A anticoagulação com heparina ou varfarina deve ser descontinuada, a menos que o paciente tenha uma valva cardíaca mecânica ou fibrilação atrial.

No hipotireoidismo (Capítulo 213), o derrame e a miocardiopatia coexistente respondem à reposição hormonal, às vezes durante vários meses. Os derrames pericárdicos urêmicos frequentemente respondem ao início da diálise ou diálise mais intensiva (Capítulo 122).

### Tamponamento cardíaco

O tratamento do tamponamento cardíaco é a drenagem urgente do derrame pericárdico, principalmente quando há comprometimento hemodinâmico. A reposição volêmica pode ter um benefício transitório se o paciente apresentar depleção de volume (tamponamento cardíaco hipovolêmico), mas os agentes inotrópicos geralmente não são efetivos porque já existe estimulação adrenérgica endógena intensa. O início da ventilação mecânica em um paciente com tamponamento pode provocar queda repentina da pressão arterial porque a pressão intratorácica positiva prejudica ainda mais o enchimento cardíaco.

A pericardiocentese percutânea guiada por ecocardiografia, que pode ser realizada à beira do leito por médicos experientes (Figura 68.6), é indicada se um paciente estiver em circunstâncias extremas e pelo menos 1 cm de líquido for visto anterior à parede livre do ventrículo médio direito em toda diástole. O local de entrada ideal (geralmente o ápice) é definido por meio da ecocardiografia como a distância mínima da pele ao fluido pericárdico, sem estruturas intermediárias. O espaço pericárdico é penetrado com uma agulha e drenado por um cateter. Embora os indícios clínicos e epidemiológicos devam definir a extensão da avaliação diagnóstica, o líquido pericárdico deve ser analisado quanto a lactato desidrogenase, proteína, contagem de células, citologia, reação em cadeia da polimerase para tuberculose e cultura para bactérias e tuberculose. A drenagem contínua do líquido pericárdico através do cateter permanente minimiza o risco de derrame recorrente. Para derrames hemodinamicamente significativos e menores que 1 cm, derrames organizados ou multiloculados e focais, recomenda-se uma toracotomia-mediastinoscopia limitada e a criação de uma janela pericárdica.

A drenagem cirúrgica pode ser o tratamento de escolha se o tecido pericárdico for necessário para o diagnóstico ou no caso de derrames recorrentes ou pericardite bacteriana. Os derrames pericárdicos malignos frequentemente recorrem e, semelhante a outros derrames pericárdicos recorrentes, podem exigir a criação cirúrgica de uma janela pericárdica que possibilita a drenagem do derrame no espaço pleural, evitando a recorrência do tamponamento cardíaco. Uma alternativa atraente nesses pacientes, especialmente se seu prognóstico geral for ruim devido à malignidade, é a criação percutânea de uma janela pericárdica por dilatação por balão. As lesões hemorrágicas relacionadas a traumatismo cardíaco ou dissecção aórtica são mais bem tratadas por cirurgia de emergência.

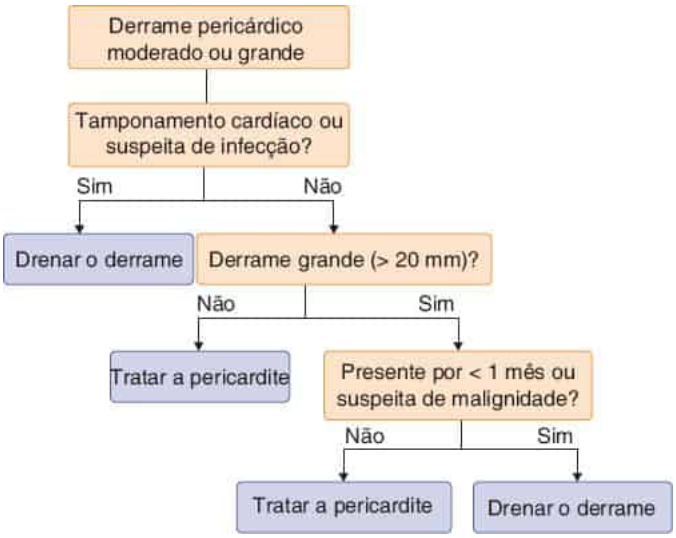


**FIGURA 68.5 Algoritmo para o manejo de pacientes com derrames pericárdicos moderados a grandes.** (Modificada de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.)

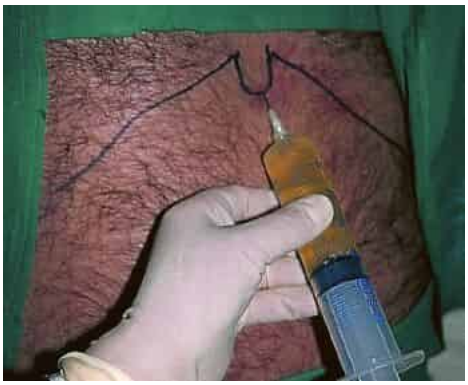

**FIGURA 68.6 A aspiração de líquido pericárdico é indicada para o tamponamento cardíaco ou na obtenção de líquido para fins diagnósticos.** Uma agulha de calibre largo é inserida no epigástrio abaixo do apêndice xifoide e avançada em direção ao terço medial da clavícula direita. Um local alternativo é sobre o ápice ventricular esquerdo. O procedimento deve ser realizado sob orientação ecocardiográfica, mas pode precisar ser realizado de forma emergencial para salvar vidas em outros contextos. As complicações do procedimento incluem punção cardíaca, arritmias, ataque vasovagal e pneumotórax. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## PROGNÓSTICO

Um derrame pericárdico pode ocorrer novamente ou persistir. Os sintomas geralmente são perda de peso, fadiga, dispneia aos esforços e quaisquer sintomas associados à causa específica. O tratamento de derrames idiopáticos crônicos ou recorrentes é semelhante ao tratamento da pericardite recorrente. Se a terapia clínica não for bem-sucedida, a criação de uma janela pericárdica é indicada.

Um grande derrame idiopático assintomático que persiste por 6 meses ou mais pode resultar em tamponamento imprevisível em até 30% dos pacientes durante o acompanhamento a longo prazo; a pericardiocentese diagnóstica ocasionalmente detecta uma causa neoplásica ou tuberculosa. A pericardiocentese com drenagem prolongada resolve muitos grandes derrames pericárdicos crônicos, mas a pericardiectomia é frequentemente necessária. O prognóstico a longo prazo depende da causa do derrame. No caso de tamponamento pericárdico, a taxa de mortalidade hospitalar é inferior a 10%, mas a taxa de mortalidade subsequente é de cerca de 75% com derrame maligno em comparação com apenas 3 a 5% da taxa de mortalidade anual subsequente por outras causas.

# CONSTRIÇÃO PERICÁRDICA

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A constrição pericárdica ou pericardite constritiva (PC),[a] que geralmente é o resultado de inflamação pericárdica de longa duração, ocorre quando um pericárdio fibrótico, espessado ou calcificado compromete o enchimento cardíaco, limitando, assim, o volume cardíaco total. As causas mais frequentes no mundo desenvolvido são cirurgia cardíaca prévia, pericardite crônica idiopática ou viral e irradiação do mediastino. A PC pode ocorrer após a cirurgia cardíaca por várias semanas a meses e pode ocorrer décadas após a irradiação da parede torácica. Nos países em desenvolvimento, a pericardite tuberculosa é uma causa mais comum de PC. Outras causas menos comuns incluem doenças malignas, especialmente câncer de pulmão, câncer de mama ou linfoma; histoplasmose; artrite reumatoide e uremia. No entanto, uma causa específica não é identificada em muitos pacientes.

Na constrição crônica, a espessura do pericárdio aumenta para além de seus 2 mm normais ou menos, calcifica e adere ao epicárdio. Em um subgrupo de pacientes com constrição, o pericárdio está minimamente espessado e menos calcificado. Tecido cicatricial (fibrótico) e aderências de ambas as camadas pericárdicas obliteram a cavidade pericárdica. Os ventrículos não conseguem se encher além do período de enchimento rápido por causa das restrições físicas impostas por um pericárdio espessado, rígido e, às vezes, calcificado. As características fisiopatológicas da constrição pericárdica são a dependência interventricular exagerada e a dissociação das pressões intracardíaca e intratorácica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com PC geralmente apresentam manifestações de pressões venosas sistêmicas elevadas e baixo débito cardíaco. Como há equalização de todas as pressões cardíacas (incluindo as pressões atriais direita e esquerda), a congestão sistêmica é muito mais acentuada do que a pulmonar. Tipicamente, os pacientes desenvolvem distensão venosa jugular acentuada, congestão hepática, ascite e edema periférico, mas seus pulmões permanecem limpos. O débito cardíaco limitado provoca tipicamente intolerância ao exercício e pode progredir para caquexia cardíaca com perda de massa muscular. Na constrição pericárdica de longa duração, derrames pleurais, ascite e disfunção hepática são manifestações clínicas proeminentes. Pacientes com constrição pericárdica têm muito mais probabilidade de apresentar derrames pleurais no lado esquerdo ou bilateral do que no lado direito. Por causa das manifestações clínicas proeminentes de ascite e anormalidades das enzimas hepáticas, os pacientes podem ser avaliados quanto à doença hepática antes que a PC seja reconhecida.

As veias jugulares estão distendidas com colapsos x e y proeminentes. A queda normal da inspiração na distensão da veia jugular pode ser substituída por elevação da pressão intravenosa (sinal de Kussmaul). O achado auscultatório clássico de constrição pericárdica é o *knock* pericárdico (Capítulo 45), que é um som agudo no início da diástole, quando há a interrupção súbita do rápido enchimento diastólico ventricular, coincidindo com o nadir do colapso y.

## DIAGNÓSTICO

A constrição pericárdica deve ser considerada em qualquer paciente com congestão venosa sistêmica inexplicada. A calcificação pericárdica, mais bem observada na incidência lateral da radiografia de tórax, é um achado clássico, mas apenas 25% dos pacientes com PC o apresentam, principalmente naqueles com constrição de longa data. Da mesma forma, a maioria dos pacientes com constrição pericárdica tem pericárdio espessado (> 2 mm) que pode ser visualizado por ecocardiografia, TC e RM (Figura 68.7). No entanto, é importante reconhecer que a constrição pericárdica pode ocorrer sem calcificação pericárdica e, em cerca de 20% dos pacientes, sem qualquer espessamento pericárdico evidente.

A ecocardiografia transesofágica com Doppler pode demonstrar espessamento pericárdico e calcificação, mas o aumento da espessura pericárdica pode não ser detectado em um ecocardiograma transtorácico. A ecocardiografia também diferencia a constrição pericárdica da insuficiência cardíaca direita causada por valvopatia tricúspide ou hipertensão pulmonar associada.

No cateterismo cardíaco, tanto o tamponamento cardíaco quanto a constrição pericárdica reduzem o preenchimento ventricular diastólico e elevam a pressão venosa. No entanto, o enchimento ventricular na constrição é pouco comprometido no início da diástole até que o volume cardíaco alcance o limite anatômico estabelecido pelo pericárdio não complacente, momento em que a pressão diastólica aumenta abruptamente e permanece elevada até o início da sístole. O resultado é um colapso (descenso) y proeminente com um platô elevado de pressão ventricular, que foi denominado sinal de "raiz quadrada" (e-Figura 68.3), que diferencia a constrição do tamponamento, no qual não há colapso y. O volume sistólico e o débito cardíaco são reduzidos por causa do enchimento deficiente, mas a função sistólica intrínseca dos ventrículos pode ser normal.

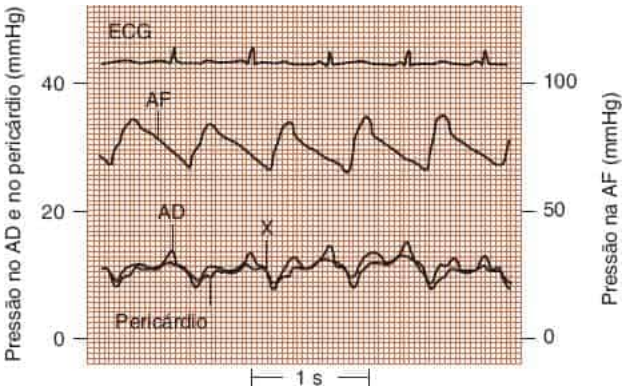


**E-FIGURA 68.3 Registro da pressão do átrio direito (AD) de um paciente com pericardite constritiva.** Observe a elevação da pressão e a descida proeminente em y, correspondendo a um esvaziamento atrial direito diastólico precoce e rápido. ECG = eletrocardiograma; AF = artéria femoral. (De Lorell BH. Profiles in constriction, restriction and tamponade. In: Baim DS, Grossman W, eds. *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 6th ed. Philadelphia: Williams Wilkins; 2000: 832.).

## Diagnóstico diferencial

A diferenciação mais difícil é entre a constrição pericárdica e a miocardiopatia restritiva (Capítulo 54) (e-Figura 68.4), cujas manifestações clínicas podem ser muito semelhantes às da constrição pericárdica (Tabela 68.6).[10] A ecocardiografia com Doppler é o método mais útil para distinguir constrição de restrição. Enquanto os pacientes com constrição pericárdica geralmente apresentam variação respiratória pronunciada (> 25%) da velocidade E do influxo mitral, os pacientes com miocardiopatias restritivas, não. Em alguns pacientes com constrição pericárdica e pressões venosas acentuadamente elevadas, a variação respiratória pode estar presente apenas após a inclinação da cabeça para cima. A medida Doppler tecidual da velocidade anular mitral diastólica precoce (e′) é quase sempre reduzida em pacientes com restrição miocárdica, mas permanece normal ou aumentada em pacientes com constrição pericárdica. Além disso, o e′ lateral, que é maior do que a velocidade e′ septal ou medial na miocardiopatia normal e restritiva, é menor do que o e′ septal na maioria dos pacientes com PC. Enquanto uma reversão diastólica proeminente da velocidade do fluxo da veia hepática durante a expiração é característica de constrição, a velocidade de fluxo reverso ocorre durante a inspiração em pacientes com insuficiência cardíaca direita por outras causas. Pacientes com constrição pericárdica geralmente têm peptídio natriurético cerebral (BNP; do inglês, *brain natriuretic peptide*) minimamente elevado (< 200 pg/mℓ), mas os níveis de BNP são tipicamente aumentados (< 600 pg/mℓ) em pacientes com miocardiopatia restritiva.

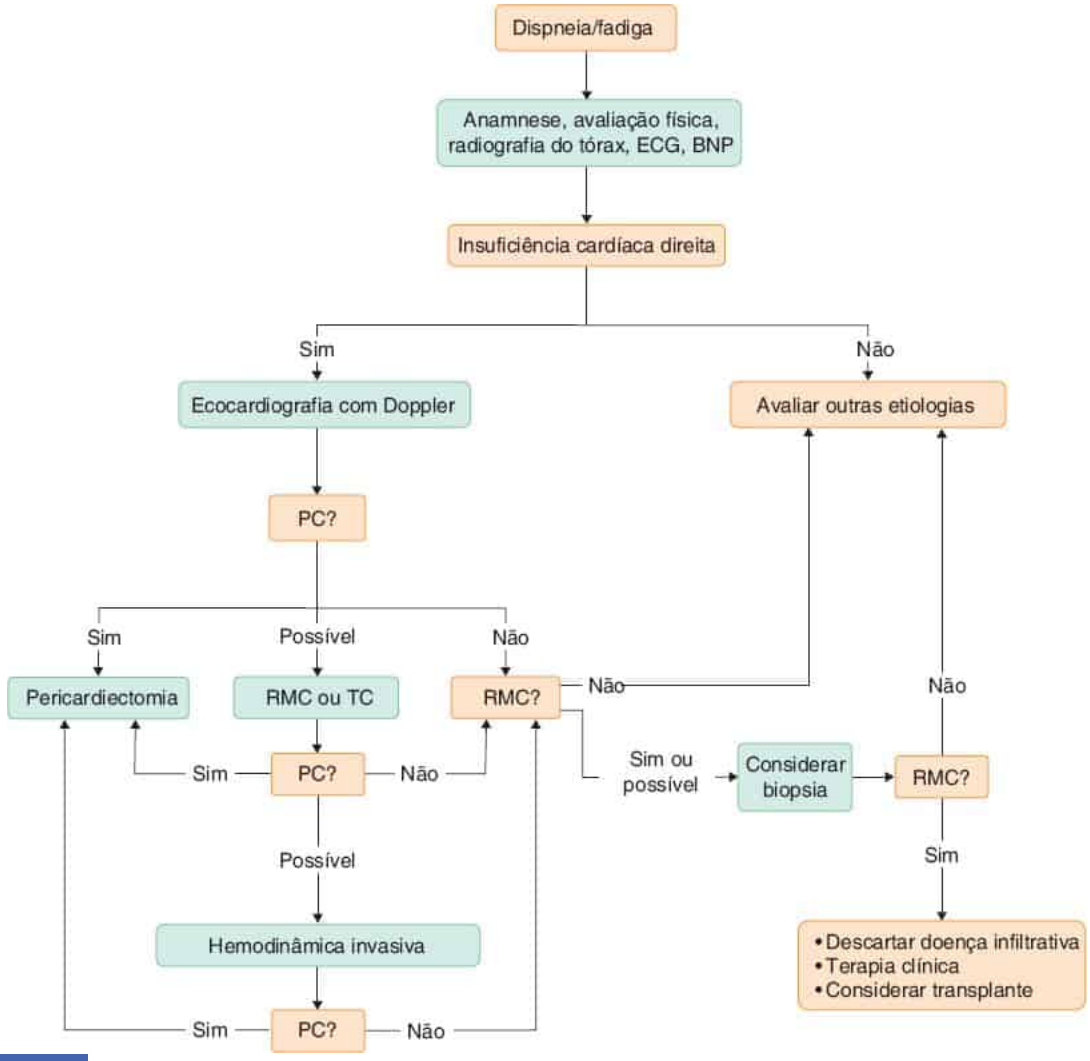


**E-FIGURA 68.4** **Abordagem para a diferenciação entre pericardite constritiva e miocardiopatia restritiva.** BNP = peptídio natriurético cerebral; RMC = ressonância magnética cardiovascular; PC = pericardite constritiva; TC = tomografia computadorizada; ECG = eletrocardiograma; CMR = miocardiopatia restritiva.

**FIGURA 68.7** **Tomografia computadorizada em paciente com pericardite constritiva mostra pericárdio espessado (*seta*).**

**Tabela 68.6** **Diferenciação entre pericardite constritiva e miocardiopatia restritiva.**

| ACHADOS | PERICARDITE CONSTRITIVA | MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA |
|---|---|---|
| **EXAME FÍSICO** | | |
| Congestão pulmonar | Normalmente ausente | Geralmente presente |
| Som diastólico precoce | *Knock* pericárdico | B3 (baixa frequência) |
| **ECO/DOPPLER** | | |
| Variação respiratória na onda E (%) | > 25 | < 20 |
| Velocidade diastólica inicial no anel do septo mitral (cm/s) | > 7 | < 7 |
| **TC/RM** | | |
| Espessura pericárdica | > 2 mm (mas < 2 mm em 20%) | < 2 mm |
| **BIOMARCADOR** | | |
| Peptídio natriurético do tipo B (pg/mℓ) | < 200 | > 600 |
| **HEMODINÂMICA** | | |
| Pressão sistólica AP (mmHg) | < 60 | > 60 |
| Pressão diastólica PCP-VE | Variação respiratória com redução da inspiração | Sem variações |
| Variação respiratória no pico de pressão sistólica VD/VE | Discordante | Concordante |

TC = tomografia computadorizada; VE = ventricular esquerda; RM = ressonância magnética; AP = artéria pulmonar; PCP = pressão capilar pulmonar; VD = ventricular direita. (Modificada de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.)

A confirmação do diagnóstico de constrição pode exigir cateterismo cardíaco em pacientes cuja avaliação não invasiva é inconclusiva. Os achados hemodinâmicos invasivos tradicionais de pressões diastólicas finais equalizadas nos ventrículos direito e esquerdo e o padrão de "mergulho e platô" da pressão ventricular diastólica esquerda não diferenciam confiavelmente a constrição da miocardiopatia restritiva. Características hemodinâmicas invasivas mais específicas de constrição e restrição são baseadas na variação respiratória no enchimento ventricular; a medida simultânea das pressões ventriculares esquerda e direita demonstra alterações discordantes em suas pressões sistólicas com a respiração na PC. Em comparação, a direção dessas pressões é concordante (os lados esquerdo e direito aumentam com a expiração e diminuem com a inspiração) na miocardiopatia restritiva.

Todos os pacientes com constrição pericárdica documentada, mas não explicada, devem ser avaliados para tuberculose potencial.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Em alguns pacientes com PC de duração inferior a 3 meses, os sintomas e a constrição podem se resolver ao longo de várias semanas com terapia clínica que consiste em AINE (p. ex., ibuprofeno 300 a 800 mg a cada 6 a 8 horas), colchicina (0,6 mg, 1 ou 2 vezes diariamente) e o uso cauteloso de diuréticos. Se o paciente apresentar grave comprometimento hemodinâmico, a terapia com esteroides (p. ex., 0,5 a 1,0 mg/kg até uma dose máxima de 60 mg diminuída lentamente ao longo de 3 meses conforme orientado pela resposta clínica e normalização da PCR) pode ser muito eficaz.[11] Os pacientes com PC que respondem à terapia medicamentosa geralmente apresentam biomarcadores inflamatórios elevados (VHS e PCR) e intensa inflamação do pericárdio na RMC. Para os casos de constrição pericárdica mais crônica ou que não respondem à terapia medicamentosa, o tratamento definitivo é a decorticação cirúrgica do pericárdio, com ressecção ampla dos pericárdios visceral e parietal. Esta operação é acompanhada de riscos substanciais (taxa de mortalidade ≈ 10%, mesmo nos centros mais experientes).[12] Em muitos pacientes, a cirurgia não restaura imediatamente a função cardíaca normal; pode levar semanas após a remoção do pericárdio para retornar ao normal. O tratamento empírico da tuberculose (Capítulo 308) pode ser necessário em pacientes com PC e alta suspeita de tuberculose, mesmo sem um diagnóstico definitivo.

### Pericardite efusivo-constritiva

Em alguns pacientes (< 10%) que apresentam tamponamento cardíaco, a pressão atrial direita elevada e a distensão venosa jugular não remitem após a remoção do líquido pericárdico. Nesses pacientes, a pericardiocentese converte a hemodinâmica daquelas típicas de tamponamento para aquelas de constrição. Assim, a restrição do enchimento cardíaco não é atribuível apenas ao derrame pericárdico, mas também à constrição pericárdica, envolvendo predominantemente o pericárdio visceral. A pericardite efusivo-constritiva[13] representa possivelmente uma transição entre pericardite aguda com derrame pericárdico e PC. Frequentemente, os sintomas remitem após várias semanas de tratamento com AINE (p. ex., ibuprofeno 300 a 800 mg a cada 6 a 8 horas).

## TIPOS ESPECÍFICOS DE DOENÇA PERICÁRDICA

### Síndrome pós-pericardiotomia

As síndromes pós-lesão cardíaca compreendem a síndrome pós-pericardiotomia, pericardite pós-IAM (síndrome de Dressler) e pericardite pós-traumática. A síndrome pós-pericardiotomia, como todas as síndromes pós-lesão cardíaca, é iniciada pela combinação de danos às células pericárdicas mesoteliais e ao sangue no espaço pericárdico, que libera antígenos cardíacos e estimula uma resposta imune. Uma resposta inflamatória é gerada posteriormente por complexos imunes que se depositam no pericárdio, na pleura e nos pulmões. Essa síndrome ocorre vários dias a semanas após a cirurgia cardiotorácica. Ocorre mais comumente após cirurgia envolvendo o pericárdio, mas também pode ocorrer após o implante de eletrodo de marca-passo, implante de *stent* coronariano e outros eventos iatrogênicos. Os pacientes apresentam sintomas típicos de pericardite aguda, que está associada a anticorpos antimiocárdicos. Leucocitose e marcadores inflamatórios elevados são achados laboratoriais comuns.

Os derrames pericárdicos são comumente vistos, mas a fisiologia do tamponamento é rara. Também podem ser observados derrames pleurais ou infiltrados pulmonares.

O tratamento da síndrome de pós-cardiotomia é semelhante ao tratamento da pericardite aguda. Um mês de terapia com colchicina (0,5 mg, 2 vezes/dia para pacientes com peso de 70 kg ou mais; metade dessa dose para pacientes menores ou pacientes com efeitos colaterais) iniciada 48 a 72 horas antes da cirurgia cardíaca parece reduzir a taxa da síndrome de pós-cardiotomia de cerca de 30% para menos de 20%, mas não reduziu a ocorrência de fibrilação atrial.[A5]

Alguns pacientes submetidos à cirurgia cardíaca desenvolvem PC tardia sem pericardite aguda anterior devido a sangramento em e ao redor do pericárdio aberto seguido de inflamação, cicatrização e fibrose. Se houver inflamação ativa, pode ser instituída uma prova terapêutica com agentes anti-inflamatórios; no entanto, a remoção cirúrgica do coágulo sanguíneo, geralmente acompanhada por pericardiectomia mais extensa, é tipicamente necessária.

## Pericardite urêmica

Os derrames pericárdicos se desenvolvem em pacientes com insuficiência renal grave, especialmente aqueles em diálise (Capítulo 122). A diálise agressiva pode diminuir o derrame pericárdico, mas às vezes o derrame persiste e requer drenagem ou mesmo pericardiectomia.

## Pericardite infecciosa

### PERICARDITE BACTERIANA

A pericardite bacteriana purulenta pode resultar da extensão direta da pneumonia bacteriana; extensão direta do empiema pleural ou, raramente, peritonite ou abscesso subfrênico. A maioria dos pacientes apresenta um quadro clínico agudo com sepse sistêmica e desenvolve tamponamento agudo. Os microrganismos mais comuns são estreptococos, pneumococos e estafilococos. A pericardiocentese urgente, que é necessária tanto para o diagnóstico quanto para a terapia, mostra leucocitose e pus franco e o nível de glicose no líquido pericárdico está acentuadamente reduzido. A drenagem persistente ou recorrente com cateter de longa permanência ou punções repetidas combinada com terapia antimicrobiana leva a uma alta taxa de sobrevida, mas 30 a 40% dos pacientes evolui para PC tardia que exige pericardiectomia.

### PERICARDITE TUBERCULOSA

A pericardite tuberculosa é comum nos países em desenvolvimento, mas é responsável por menos de 5% dos casos de pericardite aguda nos países desenvolvidos, geralmente em pacientes imunossuprimidos, incluindo infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Os sintomas são frequentemente inespecíficos e a pericardite aguda dolorosa é rara. A maioria dos pacientes apresenta fisiologia efusivo-constritiva ou PC. A radiografia de tórax sugere tuberculose pulmonar ativa em cerca de 30% dos casos e derrame pleural é encontrado em 40 a 60% dos casos. O ecocardiograma tipicamente mostra filamentos fibrosos no derrame pericárdico, com múltiplas densidades de eco aderentes à superfície pericárdica. A pericardiocentese é obrigatória se houver suspeita de pericardite tuberculosa. Cerca de 75% dos pacientes têm uma cultura positiva e um nível de adenosina desaminase no líquido pericárdico de 40 U/ℓ ou mais é observado em 75% dos pacientes. A solicitação de reação da cadeia da polimerase e biopsia pericárdica é recomendada quando houver forte suspeita de pericardite tuberculosa, mas não confirmada de outra forma.

A terapia antituberculose agressiva (Capítulo 308) produz uma taxa de cura de cerca de 85 a 90%. Nem os corticosteroides nem a imunoterapia adjuvante melhoram o desfecho.[A6] O tratamento empírico pode ser necessário em pacientes com quadro clínico compatível com tuberculose, mas sem diagnóstico confirmado.

Mesmo com o tratamento imediato, 30 a 60% dos pacientes desenvolvem PC, para a qual a pericardiectomia cirúrgica é o tratamento de escolha. Em casos de suspeita de PC tuberculosa, a terapia antituberculose (Capítulo 308) deve ser administrada antes e após a cirurgia pericárdica.

### PERICARDITE FÚNGICA

A pericardite fúngica mais comum é a histoplasmose, que geralmente remite em várias semanas e pode ser tratada com sucesso com AINE. A terapia antifúngica específica (Capítulo 315) é recomendada apenas para pacientes com histoplasmose disseminada (Capítulo 316).

## Pericardite maligna

Cerca de 6% dos casos de pericardite aguda que inicialmente não têm causa óbvia e cerca de 20% dos casos de derrames pericárdicos moderados a grandes estão relacionados a doenças malignas; em pacientes com tamponamento cardíaco, a porcentagem é ainda maior. Cerca de 80% das pericardites malignas estão relacionadas ao câncer de mama (Capítulo 188), linfoma (Capítulos 176 e 177) e leucemia (Capítulos 173 a 175). O melanoma (Capítulo 193) é uma causa incomum de pericardite maligna, mas uma grande proporção de pacientes com melanoma tem envolvimento pericárdico.

A maioria dos pacientes tem extensão direta do tumor de uma lesão maligna adjacente ou um tumor de disseminação hematogênica ou linfática. Os derrames pericárdicos também podem ser causados por irritação pericárdica ou drenagem linfática comprometida em pacientes com linfoma mediastinal.

A pericardiocentese é crucial para o diagnóstico e o manejo. Os resultados do exame citológico do líquido pericárdico são positivos em cerca de 85% dos pacientes. Drenagem completa com colocação de cateter permanente por 2 ou 3 dias é o tratamento de escolha; Colchicina (0,6 mg 2 vezes/dia durante 2 meses) pode ser útil.[13b] Se o derrame não remitir, geralmente é recomendada a pericardiectomia, mas a drenagem prolongada por cateter também é uma opção.[14]

O prognóstico depende do tratamento da malignidade subjacente. A taxa de mortalidade em 1 ano é de 80% ou mais, mas pacientes com câncer de mama podem apresentar taxas de sobrevida em 1 ano de até 40%.

## Pericardite pós-radiação

A pericardite pós-radiação se desenvolve em cerca de 2% dos pacientes após radioterapia (técnica de manto) para doença de Hodgkin (Capítulo 177) e em 0,4 a 5% dos pacientes após RT para câncer de mama. Lesão pericárdica ocasionalmente se manifesta durante o tratamento, mas aparece mais comumente meses ou mesmo uma década depois. A pericardite inicial e o derrame pericárdico podem desaparecer espontaneamente, mas podem ocorrer PC, miocardite adjacente e até mesmo lesão da artéria coronária. A pericardiocentese é crítica para distinguir a pericardite pós-RT da doença pericárdica maligna. A pericardiectomia é recomendada para pericardite recorrente e para grandes derrames pericárdicos recorrentes.

## Pericardite autoimune

Até 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250) têm pericardite, geralmente durante uma crise aguda. Os pacientes geralmente apresentam pericardite aguda ou derrame assintomático; tamponamento cardíaco é incomum e PC é rara. Se não houver suspeita de pericardite purulenta, geralmente não é necessária a pericardiocentese. A doença subjacente deve ser tratada agressivamente.

Pericardite aguda ou derrames pericárdicos assintomáticos podem se desenvolver em pacientes internados com artrite reumatoide avançada (Capítulo 248), esclerodermia (Capítulo 251) ou doença mista do tecido conjuntivo (Capítulo 251). O processo geralmente é autolimitado ou responde ao tratamento agressivo da doença subjacente, embora o tamponamento cardíaco possa se desenvolver.

## Miopericardite

A miopericardite concomitante (Capítulo 54) pode se desenvolver em pacientes com pericardite, provavelmente devido à extensão direta do processo inflamatório. Frequentemente, manifesta-se por atrasos na condução do ECG, arritmias ventriculares e níveis elevados de troponina. Não existe tratamento específico.

A dilatação ventricular aguda e a insuficiência cardíaca súbita ou progressiva se desenvolvem em alguns pacientes após a pericardiectomia por PC ou mesmo com a drenagem de um grande derrame pericárdico. A síndrome pode ser devida a uma miocardite subjacente.

## Anormalidades congênitas

A ausência total congênita de pericárdio é assintomática e clinicamente sem importância. No entanto, a ausência parcial ou localizada do pericárdio ao redor do átrio esquerdo pode causar hérnia focal e levar ao estrangulamento. A TC ou a RM consegue estabelecer o diagnóstico. Os pacientes podem apresentar dor torácica atípica ou morte súbita. A correção cirúrgica é frequentemente recomendada para um defeito pericárdico parcial.

## Cistos benignos

Os cistos pericárdicos benignos são raros e geralmente assintomáticos, mas podem estar associados à dor torácica. Eles são tipicamente vistos como estruturas arredondadas ou lobuladas adjacentes ao coração na radiografia de tórax ou adjacentes ao átrio direito na ecocardiografia transtorácica (Capítulo 49). A TC e a RM são úteis para o diagnóstico. Os cistos raramente se rompem e não exigem tratamento, a menos que se tornem sintomáticos com dor torácica. Nessa situação, o cisto pode ser removido cirurgicamente ou drenado por via percutânea ou com um toracoscópio.[15]

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:1522-1528.

A2. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232-2237.

A3. Li YL, Qiao SB, Wang JY, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for pericarditis recurrence: an update meta-analysis. *Herz*. 2016;41:630-638.

A3b. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384:31-41.

A4. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1906-1912.

A5. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1016-1023.

A6. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD000526.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Borlaug BA, Reddy YNV. The role of the pericardium in heart failure: implications for pathophysiology and treatment. *JACC Heart Fail*. 2019;7:574-585.

1. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:1498-1506.

2. Farzad A, Schussler JM. Acute myopericardial syndromes. *Cardiol Clin*. 2018;36:103-114.

3. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med*. 2015;128:784.e1-784.e8.

4. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial disease. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-2964.

4b. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchie A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:76-92.

5. Lazaros G, Imazio M, Brucato A, et al. The role of colchicine in pericardial syndromes. *Curr Pharm Des*. 2018;24:702-709.

5b. Sigvardt FL, Hansen ML, Kristensen SL, et al. Risk factors for morbidity and mortality following hospitalization for pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2623-2631.

6. Imazio M, Lazaaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *J Cardiovascu Med*. 2016;17:263-269.

7. Johnston DR. Surgical management of pericardial diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017; 59:407-416.

8. Hoit BD. Pericardial effusion and cardiac tamponade in the new millennium. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:1-11.

9. Imazio M, Gaido L, Battaglia A, et al. Contemporary management of pericardial effusion: practical aspects for clinical practice. *Postgrad Med*. 2017;129:178-186.

10. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart*. 2018;104:725-731.

11. Miranda WR, Oh JK. Constrictive pericarditis: a practical clinical approach. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59:369-379.

12. Ak K, Demirbas E, Atas H, et al. Results of pericardiectomy for constrictive pericarditis: single-center experience. *Herz*. 2017;42:75-83.

13. Kim KH, Miranda WR, Sinak LJ, et al. Effusive-constrictive pericarditis after pericardiocentesis: incidence, associated findings, and natural history. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11: 534-541.

13b. Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1551-1561.

14. El Haddad D, Iliescu C, Yusuf SW, et al. Outcomes of cancer patients undergoing percutaneous pericardiocentesis for pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1119-1128.

15. Alkharabsheh S, Gentry III JL, Khayata M, et al. Clinical features, natural history, and management of pericardial cysts. *Am J Cardiol*. 2019;123:159-163.

[a]N.R.T.: Vale a pena ler Importância dos Achados Clínicos e Laboratoriais no Diagnóstico e Prognóstico Cirúrgico de Pacientes com PC, da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em https://www.scielo.br/pdf/abc/v109n5/pt_0066-782X-abc-20170147.pdf.

Cecil

# SEÇÃO 9

## § MEDICINA VASCULAR


69 DOENÇAS DA AORTA

70 HIPERTENSÃO ARTERIAL

71 DOENÇA ARTERIAL ATEROSCLERÓTICA PERIFÉRICA

72 OUTRAS DOENÇAS ARTERIAIS PERIFÉRICAS

73 DISTÚRBIOS TROMBÓTICOS: ESTADOS HIPERCOAGULÁVEIS

74 TROMBOSE VENOSA E EMBOLIA

75 HIPERTENSÃO PULMONAR

76 TERAPIA ANTITROMBÓTICA E ANTIPLAQUETÁRIA

# 69

# DOENÇAS DA AORTA

FRANK A. LEDERLE

A aorta ascendente, que se localiza no mediastino anterior, tem cerca de 3 cm de diâmetro e 5 cm de comprimento. A raiz aórtica, que fica logo acima da valva aórtica, é composta pelos três seios de Valsalva. A aorta ascendente encontra o arco aórtico no mediastino superior, onde se ramificam as artérias braquiocefálicas. A aorta torácica descendente, que tem cerca de 2,5 cm de diâmetro e 20 cm de comprimento, segue posteriormente, cruza o diafragma e se torna a aorta abdominal, que normalmente tem 2 cm de diâmetro e se estende por 15 cm até se bifurcar em duas artérias ilíacas comuns.

A aorta é constituída por três camadas. A camada interna fina, a *íntima*, é revestida por células endoteliais. Na camada intermediária espessa, a *média*, lâminas de tecido elástico fornecem a resistência à tração necessária para suportar as pressões sistólicas exercidas sobre ela. A *adventícia* externa, que é composta principalmente de colágeno, fornece suprimento de sangue arterial e venoso para a própria aorta.

## ANEURISMAS AÓRTICOS

### DEFINIÇÃO

Aneurisma é uma dilatação patológica da artéria, geralmente definido como um aumento de 50% em relação ao diâmetro esperado. O aneurisma pode ser definido com base em sua causa, localização, formato e tamanho. Em termos de formato, o aneurisma fusiforme é uma dilatação simétrica da aorta, enquanto o sacular envolve a dilatação principalmente de uma parede. O falso aneurisma ou pseudoaneurisma ocorre quando a aorta está

alargada em decorrência da dilatação apenas das camadas externas da parede do vaso, como pode ocorrer em uma ruptura contida da parede aórtica.

## EPIDEMIOLOGIA

Embora o aneurisma possa se desenvolver em qualquer parte da aorta, os aneurismas da aorta abdominal são muito mais comuns do que os torácicos. Os aneurismas da aorta torácica são mais comuns na aorta ascendente, seguidos, em frequência, pela aorta descendente e pelo arco aórtico. Quando o aneurisma na aorta torácica descendente se estende para a aorta abdominal, ele é denominado *aneurisma da aorta toracoabdominal*.

Para aneurismas da aorta abdominal, os fatores de risco incluem: idade avançada, sexo masculino, tabagismo,[1] histórico familiar da doença e doença aterosclerótica oclusiva. A presença de diabetes e a raça negra estão associadas a um risco menor.

Os aneurismas da aorta torácica ascendente costumam estar associados a mutações genéticas, como nas síndromes de Marfan ou Ehlers-Danlos (Capítulo 244). Os fatores de risco para aneurismas da aorta torácica descendente e da aorta toracoabdominal incluem idade, tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica. Em comparação com os aneurismas da aorta abdominal, os aneurismas torácicos têm um componente familiar mais forte e nenhuma predileção por gênero.

As mortes por aneurisma da aorta abdominal aumentaram acentuadamente de 1950 a 1970, mas têm diminuído nos EUA desde a década de 1990 (e-Figura 69.1). A prevalência de aneurismas da aorta abdominal assintomáticos, definidos como diâmetro maior que 3 cm, detectados no rastreamento, também diminuiu drasticamente, de mais de 5% em homens mais velhos em 1990 para menos de 2%. A explicação mais provável para essas alterações é o aumento e a posterior diminuição nas taxas de tabagismo nos EUA, responsáveis por cerca de três quartos de todos os aneurismas da aorta abdominal. Em comparação, as taxas de mortalidade globais por aneurisma da aorta abdominal não diminuíram, pois as taxas de tabagismo e os níveis de outros fatores de risco cardiovascular não diminuíram. Nos EUA, as mortes por ruptura de

aneurismas da aorta torácica também diminuíram em mais de 50% desde 1997.

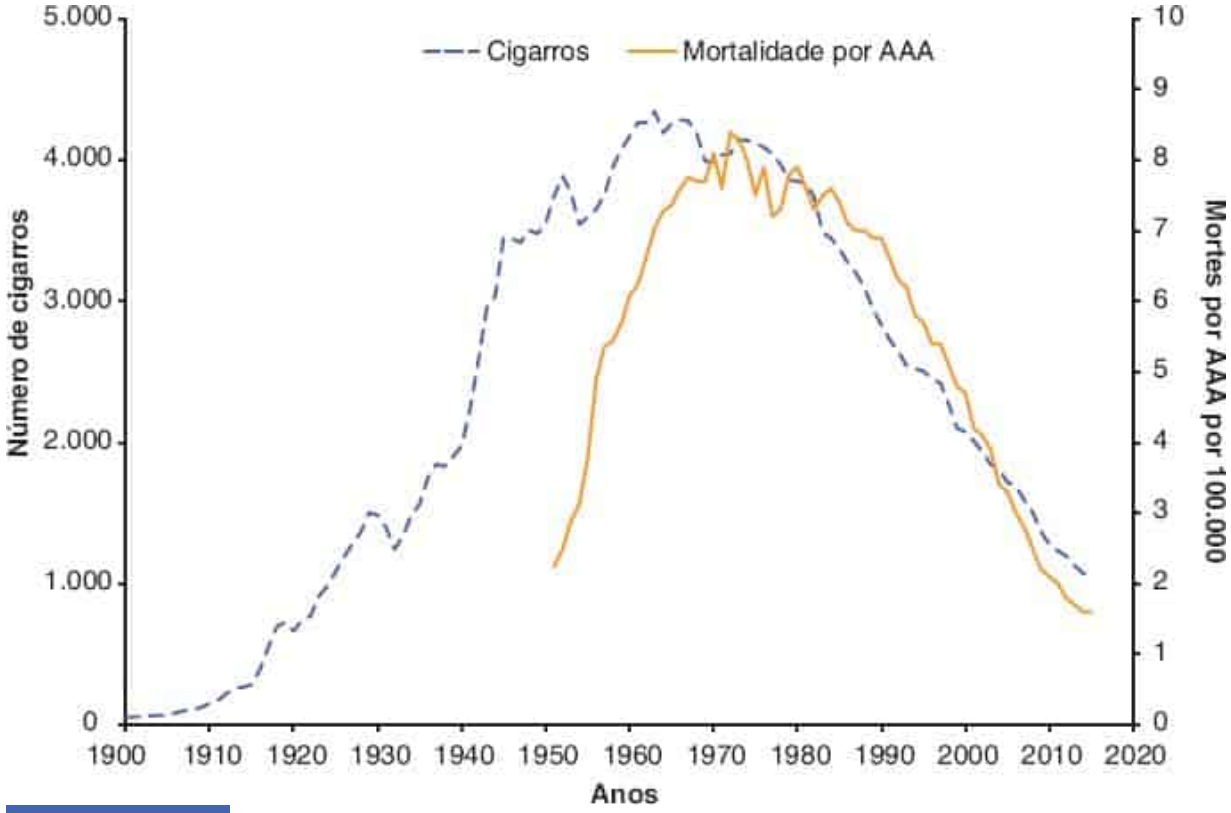


**E-FIGURA 69.1 Consumo anual de cigarros por adulto *per capita* nos EUA e taxa de mortalidade por aneurisma da aorta abdominal (AAA) ajustada para a idade nos EUA por 100.000 homens caucasianos por ano.** As taxas incluem aneurismas abdominais, toracoabdominais e aórticos não especificados e excluem aneurismas torácicos e dissecções. (Atualizada de Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation*. 2011;124:1097-1099.)

## BIOPATOLOGIA

A aterosclerose já foi considerada a causa subjacente mais comum de aneurismas da aorta abdominal, mas essa relação foi questionada por uma série de observações. Por exemplo, o aneurisma da aorta abdominal é menos comum em pacientes com diabetes e está muito mais fortemente associado ao tabagismo e ao sexo masculino do que a aterosclerose. Embora a aterosclerose aórtica possa contribuir para o processo, a patogênese dos aneurismas da aorta abdominal parece incluir fatores genéticos, ambientais, hemodinâmicos e imunológicos. A resistência da

parede aórtica depende da elastina e do colágeno presentes na matriz extracelular de sua camada média. A degradação dessas proteínas estruturais por metaloproteinases da matriz e infiltrados inflamatórios, especialmente macrófagos e linfócitos T, enfraquece a parede aórtica e propicia o desenvolvimento de aneurismas. No entanto, as tentativas de retardar o processo usando doxiciclina, que suprime as metaloproteinases da matriz, não obtiveram sucesso.

Na aorta torácica ascendente, a causa mais importante de aneurismas é a degeneração medial cística, com necrose das células musculares lisas e degeneração das camadas elásticas na camada média, frequentemente relacionada a uma mutação genética como a síndrome de Marfan ou Ehlers-Danlos. Quase todos os pacientes com síndrome de Marfan, que apresentam risco muito alto de desenvolver aneurismas da aorta torácica, exibem degeneração medial cística subjacente. Nos pacientes que desenvolvem aneurismas da aorta ascendente sem evidência clara de doença do tecido conjuntivo, a valva aórtica bicúspide e uma síndrome de aneurisma da aorta torácica familiar são causas congênitas importantes. Antigamente, sífilis (Capítulo 303) era uma causa comum de aneurismas da aorta torácica nos EUA; porém, atualmente ela raramente está envolvida nessa condição. Outras causas incomuns de aneurismas da aorta torácica ascendente incluem: aortite infecciosa, arterite dos grandes vasos, traumatismo aórtico e dissecção da aorta. Os aneurismas da aorta torácica descendente e toracoabdominal também podem ocorrer como resultado de uma dissecção anterior, mas geralmente são idiopáticos e degenerativos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos aneurismas da aorta é assintomática e é descoberta incidentalmente em um exame de imagem ou palpação abdominal de rotina. Sintomas resultantes do aumento progressivo de aneurismas não rotos, como erosão vertebral ou compressão nervosa, são muito raros.

A ruptura do aneurisma da aorta abdominal pode causar morte súbita por colapso cardiovascular. Outros pacientes apresentam dor no hipogástrio, flancos, parte inferior das costas ou quadris. A dor costuma ser intensa e assustadora para o paciente, e pode ser acompanhada de dor abdominal. Os

sintomas de inchaço, constipação intestinal ou retenção urinária podem ser causados por um hematoma comprimindo o intestino ou o sistema urinário ou por suprimento de sangue insuficiente a esses órgãos. Esses sintomas geralmente persistem por horas a alguns dias antes que a morte ocorra ou o aneurisma seja reparado, embora tenham sido relatados alguns casos de ruptura contida crônica que persistiram por semanas ou até meses.

O aneurisma da aorta torácica pode se expandir e comprimir estruturas mediastinais adjacentes. Os sintomas incluem: tosse, respiração ofegante, dispneia, rouquidão, pneumonia recorrente e disfagia. Um aneurisma torácico roto pode se manifestar com dor no peito ou nas costas. As complicações vasculares incluem: insuficiência da aorta, às vezes com insuficiência cardíaca secundária, hemoptise e tromboembolismo arterial.

## DIAGNÓSTICO

Aneurismas da aorta abdominal podem ser detectados na palpação abdominal profunda como uma massa pulsátil, embora a obesidade possa ocultar até mesmo aneurismas grandes. O examinador primeiro palpa profundamente em busca da pulsação aórtica, geralmente localizada alguns centímetros cefálico ao umbigo (o umbigo marca o nível da bifurcação aórtica) e levemente à esquerda da linha média. O examinador posiciona ambas as mãos sobre o abdome, com as palmas voltadas para baixo e um dedo indicador em cada lado da pulsação, com o intuito de confirmar que encontrou a aorta (cada sístole deve mover ambos os dedos) e medir a largura da aorta. Deve-se incluir pele abdominal suficiente entre os dois dedos indicadores e aguardar algum tempo para que os músculos abdominais relaxem. No exame, a largura da pulsação, e não sua intensidade, orienta o diagnóstico. A massa abdominal pulsátil deve ser confirmada por ultrassonografia, que fornece a medida precisa do diâmetro; uma largura igual ou superior a 3 cm estabelece o diagnóstico e garante acompanhamento contínuo.

O diagnóstico clínico de aneurisma da aorta abdominal em ruptura pode ser desafiador. A tríade clássica de dor abdominal, hipotensão e massa abdominal pulsátil não é totalmente confiável, pois a pressão arterial pode estar normal ou quase normal na apresentação e a palpação pode ser difícil

devido a distensão ou defesa abdominal. Além disso, sintomas concomitantes do intestino e da bexiga podem levar a diagnósticos errados. Em pacientes com aneurismas rotos, a contagem de leucócitos geralmente está elevada, mas o hematócrito inicialmente pode estar normal, porque a hemodiluição não ocorre de maneira aguda. O médico deve ter um limite baixo para a realização de exames de imagem apropriados, principalmente em homens idosos com histórico de tabagismo.

Aneurismas da aorta abdominal podem ser detectados e medidos por ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada (TC) (Figura 69.1). No entanto, a TC deve ser realizada mediante suspeita de ruptura, já que rupturas não são diagnosticadas de modo confiável por ultrassonografia.

Aneurismas da aorta torácica geralmente não podem ser palpados, mesmo quando são muito grandes. Como resultado, os aneurismas da aorta torácica frequentemente são descobertos em radiografias de tórax, onde geralmente são diagnosticados por uma silhueta mediastinal ampliada, botão aórtico alargado ou traqueia deslocada da linha média. A TC é precisa para detectar e medir aneurismas torácicos e monitorar seu diâmetro ao longo do tempo. A ecocardiografia transtorácica, que geralmente visualiza a raiz aórtica e a aorta ascendente, é útil para o rastreamento de pacientes com síndrome de Marfan (Capítulo 244), que exibem maior risco para aneurismas envolvendo essa porção da aorta.

## TRATAMENTO

A morbidade e a mortalidade dos aneurismas da aorta ocorrem como resultado tanto da ruptura quanto do reparo eletivo. Portanto, uma estratégia de intervenção criteriosa é essencial. O reparo cirúrgico aberto consiste na inserção de um enxerto de tubo protético sintético. Quando os aneurismas envolvem vasos ramificados, como as artérias renais ou mesentéricas, os vasos devem ser reimplantados no enxerto. Da mesma maneira, quando uma raiz aórtica dilatada precisa ser substituída no reparo de um aneurisma da aorta torácica ascendente, as artérias coronárias devem ser reimplantadas. Uma abordagem alternativa para

reparar aneurismas da aorta abdominal e alguns aneurismas torácicos descendentes é a colocação percutânea de um enxerto de *stent* (endoprótese) endovascular expansível dentro do aneurisma.[2]

Em um paciente com aneurisma da aorta roto, o reparo emergente, preferencialmente pelo método endovascular, quando viável,[A1] é necessário. Estudos clínicos randomizados em pacientes com feridas por arma branca e sangramento gastrintestinal superior e estudos observacionais de aneurismas da aorta abdominal rotos levantaram preocupações de que a expansão do volume e a transfusão excessiva antes do controle do sangramento possam aumentar a taxa de mortalidade.

Para os pacientes com aneurismas da aorta abdominal assintomáticos menores que 5,5 cm de diâmetro, o reparo eletivo, por método aberto ou endovascular, não reduz a taxa de mortalidade geral.[A2] O benefício do reparo eletivo de aneurismas da aorta abdominal maiores foi demonstrado indiretamente por meio de estudos randomizados de rastreamento por ultrassom, o que reduz ambas as mortalidades total e relacionada ao aneurisma.[A3] O reparo endovascular eletivo exibe uma taxa de mortalidade pós-operatória menor do que o reparo aberto (1,5% *vs*. 4%), mas o excesso de mortes tardias após o reparo endovascular resulta em taxas de sobrevivência semelhantes após 3 a 5 anos,[A4,A5] uma taxa de mortalidade maior 8 anos após o reparo em um estudo europeu[A6] e nenhuma diferença na mortalidade até 14 anos em um estudo americano.[A6b] Pacientes com aneurismas grandes e que são clinicamente inadequados para o reparo aberto exibem alta taxa de ruptura, mas podem não se beneficiar do reparo endovascular devido à carga de suas comorbidades.[A7] Os dados de estudos randomizados são insuficientes para mulheres, que exibem maiores taxas de ruptura e mortalidade operatória.

Aneurismas da aorta pequenos devem ser monitorados periodicamente para detectar um possível aumento progressivo, o que pode indicar a necessidade de reparo cirúrgico. A

ultrassonografia é a modalidade preferida para monitorar aneurismas abdominais, e a TC é usada para aneurismas torácicos. Os intervalos de acompanhamento são baseados na probabilidade de exceder o limite operatório.

Para aneurismas da aorta abdominal, os intervalos de rastreamento propostos são a cada 3 anos para aneurismas de 3,0 a 3,9 cm de diâmetro, 2 anos para aneurismas de 4,0 a 4,4 cm de diâmetro e anualmente para aneurismas de 4,5 a 5,4 cm de diâmetro. O reparo eletivo deve ser considerado quando o diâmetro ultrapassa 5,5 cm. Cirurgiões e hospitais com alto volume de cirurgias apresentam melhores desfechos com o reparo eletivo.

Para aneurismas torácicos assintomáticos, o manejo é menos certo. Nenhum estudo randomizado abordou em qual momento os aneurismas da aorta torácica devem ser reparados ou qual método é preferível, e os dados da história natural são limitados. O reparo endovascular de aneurismas da aorta torácica descendente não rotos está associado a uma taxa de mortalidade peroperatória menor do que o reparo aberto (5 a 6% *vs*. 7 a 12%), mas não melhora a taxa de sobrevivência ajustada em 5 anos[3] e pode estar associado a uma taxa de sobrevivência tardia pior.[3b] O diâmetro aórtico normal é 1,5 a 2 vezes maior, a taxa de mortalidade operatória é 2 a 4 vezes maior para o aneurisma da aorta torácica em comparação com o aneurisma da aorta abdominal, e o risco de ruptura é baixo para aneurismas torácicos menores que 6,0 cm de diâmetro. Essas comparações sugerem que os limites de diâmetro para o reparo eletivo provavelmente devam ser maiores que os 5,5 cm estabelecidos para aneurismas da aorta abdominal. Uma exceção pode ser pacientes com síndrome de Marfan, nos quais o risco de dissecção ou ruptura é maior e a taxa de mortalidade operatória é menor, talvez devido à menor idade de tais pacientes. Pacientes com síndrome de Marfan com diâmetros da aorta menores que 5 cm exibem risco baixo, mas os dados de história natural são inadequados para diâmetros maiores. Estudos clínicos randomizados em pacientes

com síndrome de Marfan (Capítulo 244) que envolvem principalmente um pequeno número de pacientes com diâmetros da aorta normais sugeriram que vários medicamentos (p. ex., losartana) podem reduzir o aumento subsequente da raiz aórtica, mas nenhuma diferença foi demonstrada até o momento em relação à progressão para aneurisma ou aos desfechos clínicos.

Para o aneurisma da aorta micótico raro em pacientes que sobreviveram à endocardite bacteriana (Capítulo 67), a cirurgia aberta e a terapia endovascular são opções de tratamento.[4] No entanto, infecções tardias, que costumam ser letais e podem ser mais comuns após o tratamento endovascular, justificam o tratamento com antibióticos e o acompanhamento a longo prazo.

**FIGURA 69.1 Aneurisma da aorta abdominal em um exame de tomografia computadorizada.** Esse sensível exame de imagem possibilita a medição precisa do tamanho (*do ponto A ao ponto B*) e demonstra o espessamento da parede do aneurisma. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.).

## PREVENÇÃO

A ultrassonografia, que é o método mais seguro e prático para detectar aneurismas da aorta abdominal, com o intuito de realizar intervenção precoce contra sua ruptura, é recomendada como rastreamento único para homens com 65 a 75 anos, especialmente se tiverem histórico de tabagismo.[5] Esse rastreamento seguido por intervenção apropriada reduz o risco de ruptura, mas não reduz a taxa de mortalidade por todas as causas[A7b] por causa das comorbidades associadas.[5b] Nenhuma terapia médica demonstrou reduzir o aumento do aneurisma da aorta abdominal, mas parar de fumar é importante tanto para a prevenção quanto para retardar sua

progressão. Por exemplo, dados da Suécia e da Finlândia sugerem que a redução do tabagismo diminuiu a incidência de aneurismas da aorta abdominal[6] e pode ser mais importante do que o rastreamento para reduzir a mortalidade geral.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos aneurismas aumenta lentamente com o passar do tempo e um crescimento médio do diâmetro de aproximadamente 0,17 cm/ ano,[6b] e o risco de ruptura se eleva paralelamente ao aumento do diâmetro. Os aneurismas da aorta abdominal com diâmetros inferiores a 5,5 cm exibem risco de ruptura anual de 1% ou menos. As taxas de ruptura são desconhecidas para bons candidatos à cirurgia com aneurismas maiores, mas são de 10% ou superiores por ano em candidatos ruins à cirurgia com aneurismas da aorta abdominal grandes. Para aneurismas da aorta torácica, um estudo de base populacional relatou um risco de ruptura em 5 anos de 0% para aneurismas com menos de 4,0 cm de diâmetro, 16% para aneurismas de 4,0 a 6,0 cm de diâmetro e 31% para aqueles maiores que 6,0 cm de diâmetro.

A taxa de mortalidade geral em pacientes com aneurisma da aorta roto permanece em torno de 75%, incluindo uma taxa de mortalidade de cerca de 35% mesmo entre os aptos a se submeter à intervenção de emergência.[7] Acompanhamento com exames de imagem por toda a vida é recomendado após o reparo endovascular do aneurisma. Caso contrário, o prognóstico após o reparo do aneurisma é determinado em grande parte pelos fatores de risco e comorbidades, e não pelo aneurisma em si.

O reparo endovascular do aneurisma da aorta abdominal está associado a uma vantagem substancial de sobrevivência precoce em comparação ao reparo aberto, mas essa vantagem diminui gradualmente ao longo do tempo, em parte pelo risco de ruptura tardia.[8] Dados observacionais sugerem que a sobrevivência após o reparo pode ser maior com o tratamento com estatinas, provavelmente porque elas reduzem o risco de morte por doença da artéria coronária concomitante.

## DISSECÇÃO DA AORTA E HEMATOMA AÓRTICO INTRAMURAL

### DEFINIÇÃO

Um hematoma aórtico intramural se desenvolve quando sangue se acumula dentro da camada média da aorta em razão de um sangramento dos *vasa vasorum* ou ruptura da camada íntima. Uma dissecção da aorta ocorre quando a camada média da artéria é dividida longitudinalmente, formando um falso lúmen que se comunica com o lúmen verdadeiro.

Cerca de dois terços das dissecções da aorta são classificados como tipo A (envolvem a aorta ascendente), e o outro terço é classificado como tipo B (não envolve a aorta ascendente) (Figura 69.2). Hematomas e dissecções são classificados como agudos se ocorreram nas 2 últimas semanas, e crônicos depois disso. Hematomas e dissecções agudos que envolvem a aorta ascendente têm maior probabilidade de romper e causar incapacidade física grave ou morte.

A dissecção da aorta é responsável por cerca de 3.000 mortes por ano nos EUA. Nos pacientes sem síndrome de Marfan, o pico de incidência da dissecção da aorta ocorre em indivíduos entre 60 e 80 anos; os homens são 1,5 vez mais afetados do que as mulheres. A hipertensão, especialmente a hipertensão não controlada, é o fator de risco dominante, embora os pacientes com valva aórtica bicúspide também exibam risco elevado. Alguns pacientes são conhecidos por apresentarem aneurismas da aorta torácica preexistentes. Dissecções da aorta são uma complicação rara em mulheres jovens durante o período periparto (Capítulo 226). Procedimentos de cateterismo intra-aórtico e cirurgias cardíacas são causas iatrogênicas da dissecção da aorta.

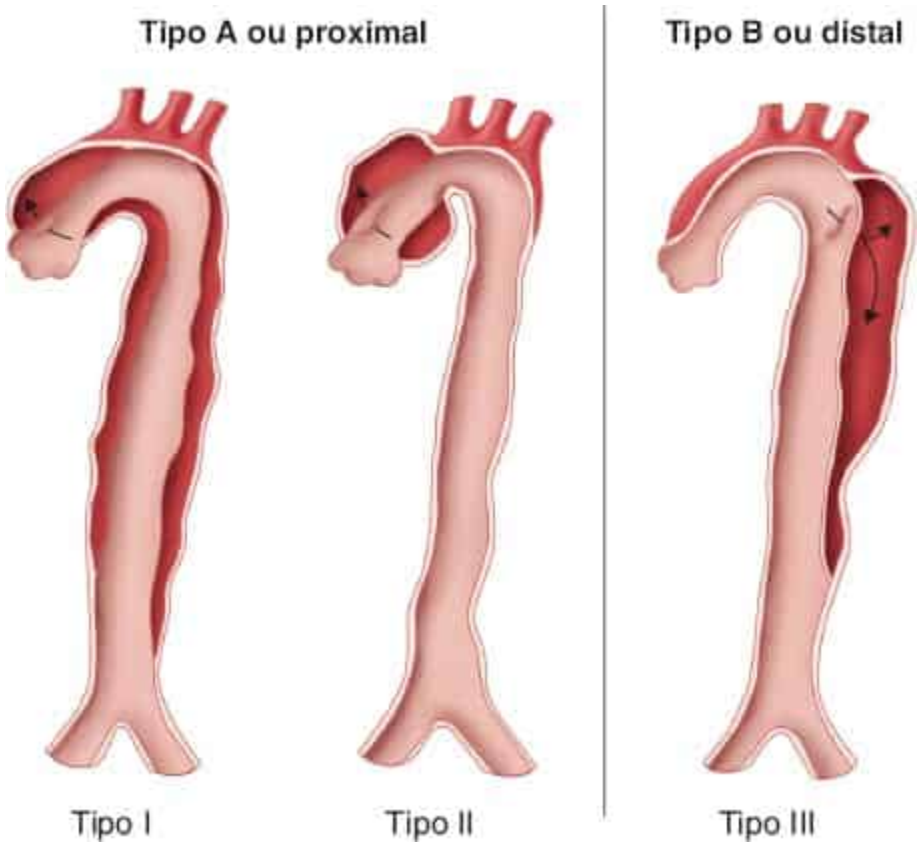


**FIGURA 69.2 Sistemas de classificação para dissecção da aorta.** (De Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1416.)

## BIOPATOLOGIA

O fator predisponente mais comum para a dissecção da aorta é a degeneração do colágeno e da elastina na camada média da aorta. A degeneração medial cística clássica em pacientes com síndrome de Marfan explica o risco particularmente alto de dissecção da aorta em uma idade relativamente jovem. Mutações no fator de transcrição *FOXE3* também predispõem a aneurismas da aorta torácica e dissecções agudas da aorta, aparentemente porque reduzem a capacidade da aorta de suportar as forças biomecânicas do sangue pulsátil. A dissecção da aorta por cateter

iatrogênico é uma complicação rara de procedimentos coronários diagnósticos ou intervencionistas.

A dissecção espontânea da aorta geralmente começa quando uma ruptura na camada íntima da aorta expõe a camada média doente à pressão sistêmica do sangue intraluminal ou quando um vazamento nos *vasa vasorum* cria um hematoma intramural. Esse hematoma pode permanecer relativamente localizado ou, alternativamente, pode prolongar-se longitudinalmente por um comprimento variável da aorta e romper a camada íntima, alcançando o lúmen da aorta. Se essa comunicação ocorrer, o resultado de um hematoma inicialmente intramural se torna igual ao de uma dissecção que começou com uma ruptura na camada íntima. Com a dissecção, a camada média se divide longitudinalmente em duas camadas, produzindo um lúmen falso cheio de sangue que geralmente se prolonga distalmente, mas, às vezes, faz o caminho reverso para dentro da parede aórtica, percorrendo uma distância variável do local da ruptura na camada íntima. A aorta abdominal raramente sofre dissecção, exceto como extensão de uma dissecção da aorta torácica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dor, que é o sintoma inicial mais comum, ocorre em 96% dos casos de dissecção e hematoma intramural da aorta. A dor geralmente é intensa e sentida no peito ou nas costas, embora possa envolver o abdome. Normalmente, a dor começa de repente e é pior no início. Ela é descrita como uma dor aguda ou cortante. Um hematoma isolado raramente causa outros sintomas além de dor. A dissecção, entretanto, pode causar sinais e sintomas relacionados à sua extensão, como insuficiência aguda da aorta, oclusão da artéria coronária direita, hemopericárdio, acidente vascular encefálico, isquemia mesentérica ou neuropatia periférica isquêmica. A síncope (Capítulo 56) está associada à dissecção proximal e a desfechos piores.

A hipotensão verdadeira, presente em mais de 25% dos pacientes, é um prognóstico ruim. A pseudo-hipotensão ocorre quando a pressão arterial medida na extremidade superior está falsamente baixa porque a artéria subclávia está envolvida na dissecção. Atrasos ou déficits de pulso, que

ajudam a identificar quais vasos sanguíneos estão comprometidos pela dissecção, são evidentes no exame físico em pacientes cujas dissecções envolvem as artérias subclávia, carótida ou femoral.

Mais de um terço dos pacientes com dissecção da aorta proximal desenvolve insuficiência aguda da valva aórtica. Em alguns pacientes com insuficiência aguda da aorta, o sopro pode ser indetectável ou inexpressivo, até que o achado de um aumento da pressão de pulso leve a exames mais cuidadosos. Quando a dissecção da aorta compromete uma artéria coronária, especialmente a artéria coronária direita, ocorre isquemia ou infarto do miocárdio (Capítulo 64). A dissecção retrógrada também pode causar hemopericárdio e tamponamento agudo e até fatal (Capítulo 62). O comprometimento do fluxo sanguíneo nas artérias braquiocefálicas pode causar um acidente vascular encefálico (Capítulo 379) ou coma, e o envolvimento das artérias espinais pode causar paraplegia. Quando uma dissecção se estende até a aorta abdominal, o fluxo comprometido para uma ou ambas as artérias renais pode resultar em insuficiência renal aguda (Capítulo 112). A isquemia ou o infarto mesentérico (Capítulo 134) pode se manifestar como dor abdominal e diarreia com sangue. A dissecção distal à bifurcação aórtica pode comprometer ou ocluir uma ou ambas as artérias ilíacas comuns, resultando em déficit de pulso femoral e isquemia dos membros inferiores (Capítulo 71).

## DIAGNÓSTICO

Pode-se suspeitar de dissecção da aorta com base em uma história típica ou quando déficits de pulso são observados no exame físico. No entanto, muitas vezes, uma silhueta mediastinal alargada na radiografia de tórax de um paciente em avaliação em razão de dor no peito (Capítulo 45) e possível isquemia miocárdica levanta preocupações, embora o alargamento do mediastino possa ser observado em apenas dois terços dos pacientes nos quais a dissecção é finalmente diagnosticada. Se a aorta torácica descendente estiver envolvida, um derrame pleural esquerdo é comumente observado, às vezes em decorrência de sangue visível, mas frequentemente em razão de um pequeno exsudato da parede aórtica inflamada. Os achados eletrocardiográficos na dissecção da aorta são inespecíficos. Exames de

sangue não são muito úteis, mas uma dissecção aguda da aorta é improvável se o nível de dímero D plasmático estiver abaixo de 500 ng/mℓ.

Quando a suspeita clínica de dissecção da aorta é alta, o diagnóstico deve ser confirmado ou excluído emergentemente com um exame de imagem (Figura 69.3).[9] A ecocardiografia transesofágica (Figura 69.4) é o meio mais rápido de fornecer detalhes suficientes para prosseguir diretamente para a sala de cirurgia. O exame de TC (Figura 69.5) fornece informações complementares. O exame de ressonância magnética (RM) fornece detalhes anatômicos melhores, mas não é tão fácil de ser realizado de forma emergencial, e pode ser difícil fornecer os cuidados intensivos necessários em uma sala de RM. No exame de imagem em corte transversal, um hematoma intramural isolado é observado como um espessamento crescente ao redor da parede aórtica, em vez de lumens verdadeiro e falso separados por um retalho da camada íntima.

## TRATAMENTO

Sempre que houver suspeita de dissecção ou hematoma intramural da aorta, a terapia deve ser instituída imediatamente, mesmo antes da realização dos exames de imagem, em vez de aguardar a confirmação do diagnóstico.[10] Os objetivos da terapia médica inicial, que são interromper a progressão adicional e reduzir o risco de ruptura, devem ser os mesmos para um hematoma isolado e para uma dissecção verdadeira, em razão do risco de aumento do hematoma.

Apesar da ausência de estudos randomizados, as diretrizes atuais recomendam terapia médica emergente direcionada à redução da pressão arterial, geralmente abaixo de 120 mmHg, e da frequência cardíaca, geralmente abaixo de 60 bpm, enquanto mantém a perfusão no cérebro, coração, rins e quaisquer outros órgãos cujo suprimento arterial possa ser prejudicado pela dissecção.[11]

Para dissecção aguda do tipo A, o reparo cirúrgico urgente é recomendado para reduzir o risco de complicações com risco à vida, como ruptura, tamponamento cardíaco, insuficiência aórtica

grave ou acidente vascular encefálico. Quando os pacientes apresentam hipotensão significativa, a pseudo-hipotensão deve ser excluída. A hipotensão verdadeira pode ser causada por infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64) decorrente do comprometimento da artéria coronária direita ou por hemopericárdio e tamponamento cardíaco (Capítulo 68) como resultado da ruptura da dissecção até o pericárdio. Os pacientes com tamponamento devem ser tratados com expansão de volume e submetidos à cirurgia o mais rápido possível, pois a probabilidade de morte precoce é extremamente alta; a pericardiocentese deve ser realizada apenas como último recurso, pois pode causar colapso hemodinâmico e morte. Em comparação, os pacientes com dissecções crônicas do tipo A muitas vezes podem ser tratados clinicamente, pois já sobreviveram ao período inicial de alta mortalidade associada às dissecções proximais agudas.

Pacientes com dissecção aguda do tipo B exibem risco muito menor de complicações com risco à vida e geralmente são tratados com terapia médica,[12] pois a adição do reparo endovascular de rotina ao tratamento médico não demonstrou melhorar a sobrevivência em estudos clínicos randomizados pequenos de dissecção do tipo B.[A8] Se, no entanto, uma dissecção do tipo B estiver associada a uma complicação grave, como isquemia do órgão-alvo, a intervenção é indicada, com aumento crescente da preferência por técnicas endovasculares em relação à cirurgia aberta.

Para um hematoma intramural isolado, a probabilidade de dissecção progressiva ou outras complicações é menor do que em pacientes que exibem inicialmente a dissecção, especialmente se o hematoma for pequeno e as dimensões da aorta estiverem normais. Em um conjunto de pacientes do Leste Asiático, a maioria dos hematomas intramurais regrediu e a cirurgia geralmente não foi necessária. Em um conjunto de pacientes ocidentais, estima-se que 10% dos hematomas regrediram espontaneamente e 25 a 50% progrediram durante o

período de acompanhamento. Os hematomas na aorta ascendente são os de maior risco, e a cirurgia geralmente é recomendada. Para hematomas intramurais distais, o manejo costuma ser o mesmo da dissecção distal, com a cirurgia indicada para os pacientes com doença progressiva (Figura 69.6).

A dissecção iatrogênica da aorta durante um procedimento coronário diagnóstico ou intervencionista traz um excelente prognóstico a curto e longo prazo com o tratamento conservador, que inclui implante de *stent* quando uma artéria coronária é envolvida como um ponto de entrada. Antes da alta, os pacientes tratados clinicamente devem iniciar um regime que controle a hipertensão e reduza a contratilidade ventricular. As recomendações enfatizam os betabloqueadores (p. ex., 25 a 200 mg de metoprolol 2 vezes/dia) como os medicamentos de escolha neste cenário, mas um segundo (p. ex., 5 a 40 mg/dia de lisinopril) ou terceiro medicamento (2,5 a 10 mg/dia de anlodipino ou 12,5 a 50 mg/dia de hidroclorotiazida) geralmente é necessário para alcançar a meta de pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg (Capítulo 70), embora poucas evidências apoiem objetivos de tratamento diferentes daqueles usados para a população em geral.

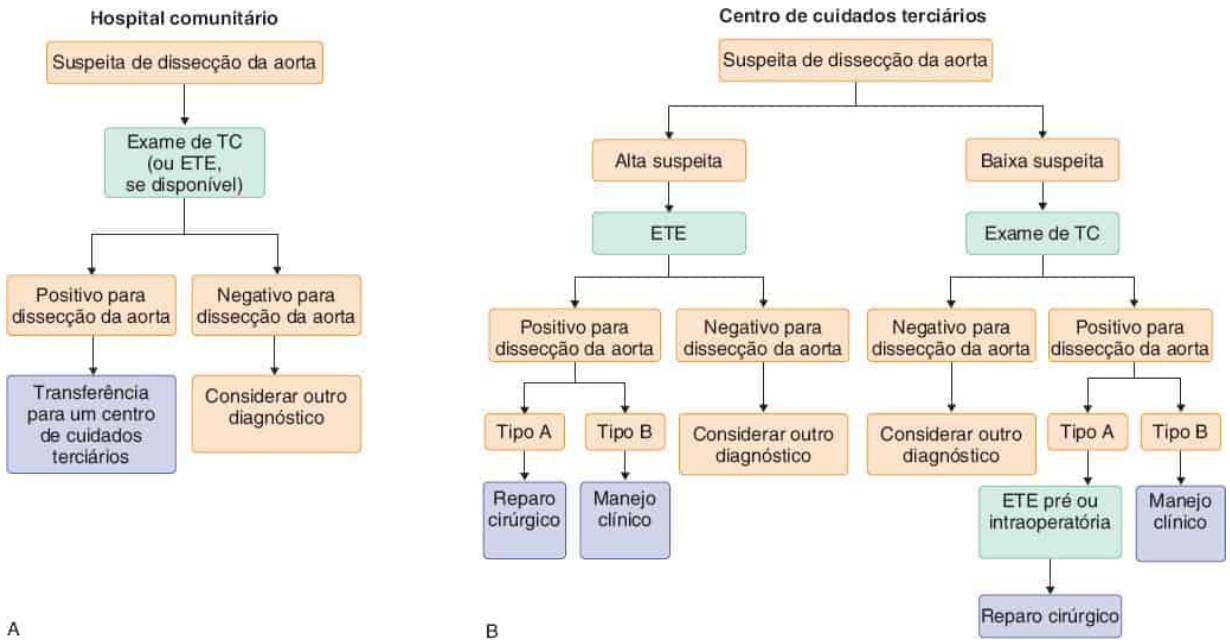


**FIGURA 69.3 Algoritmos para avaliação de suspeita de dissecção aguda da aorta. A.** Essa abordagem é usada em muitos hospitais comunitários onde cirurgias cardíacas não são realizadas. **B.** Essa abordagem é usada em muitos centros de cuidados terciários onde ecocardiografia transesofágica (ETE) e cirurgias cardíacas estão disponíveis. TC = tomografia computadorizada. (Cortesia do Dr. Eric M. Isselbacher.)

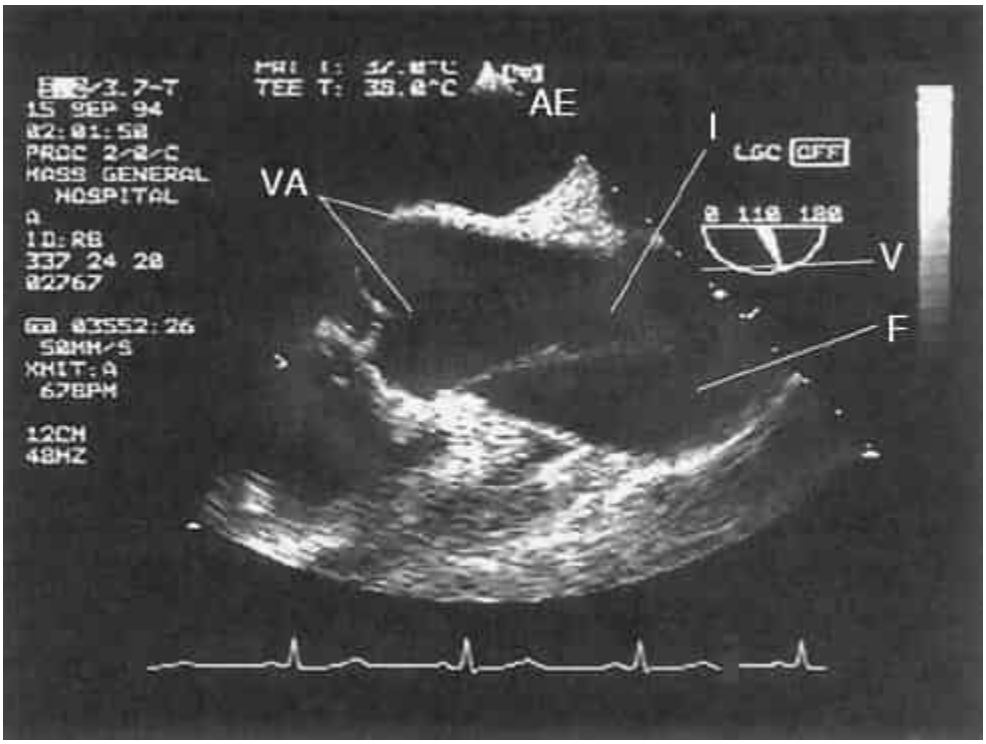


**FIGURA 69.4 Ecocardiograma transesofágico da aorta ascendente no eixo longo em paciente com dissecção da aorta do tipo A.** A valva aórtica (VA) está à esquerda, e a aorta ascendente se estende à direita. Dentro da aorta há um retalho da camada íntima (I) que se origina no nível da junção sinotubular. Os lumens verdadeiro (V) e falso (F) são separados pelo retalho da camada íntima. AE = átrio esquerdo. (De Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1423.)

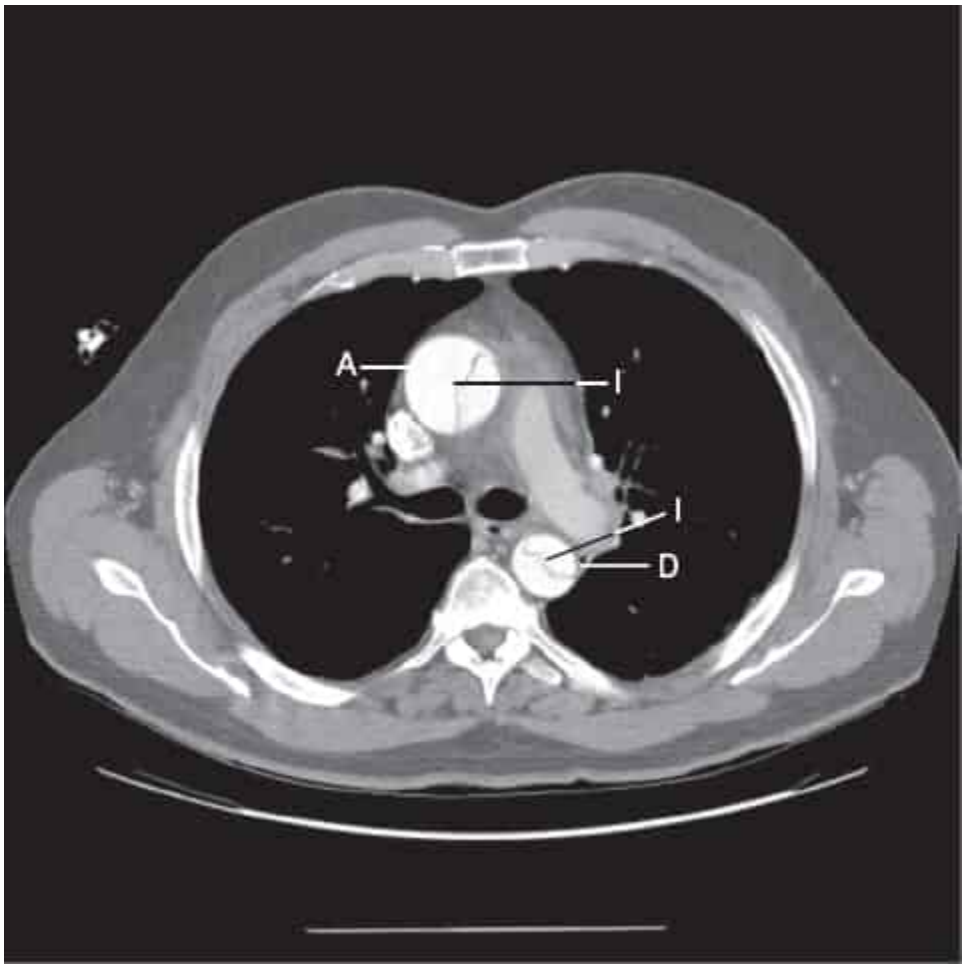


**FIGURA 69.5 Dissecção da aorta.** O exame de tomografia computadorizada com contraste do tórax no nível da artéria pulmonar exibe um retalho da camada íntima (I) separando os dois lumens da aorta torácica ascendente (A) e descendente (D) em uma dissecção da aorta do tipo A. (Cortesia do Dr. Eric M. Isselbacher.)

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade aguda da dissecção do tipo A não tratada é de cerca de 1% por hora, e a maioria das mortes por qualquer um dos tipos de dissecção ocorre no período de 7 dias após o início dos sintomas. No geral, a mortalidade hospitalar varia de 15% para dissecção do tipo A e 7,5% para hematoma intramural do tipo A a 5% para dissecção do tipo B e 1,5% para hematoma intramural do tipo B.[12b] Os pacientes exibem maior risco de

complicações durante os primeiros 2 anos, mas os pacientes que sobrevivem à hospitalização inicial geralmente progridem bem depois disso, independentemente de terem sido tratados clínica ou cirurgicamente. O controle contínuo da pressão arterial pode reduzir o risco de complicações a longo prazo, como insuficiência aórtica, dissecção recorrente, formação de aneurisma e ruptura do aneurisma. Alguma expansão progressiva da aorta geralmente ocorre de maneira assintomática; portanto, os pacientes tratados clinicamente devem ser acompanhados de perto, com exames de imagem seriados da aorta em intervalos de 6 meses nos primeiros 2 anos e anualmente a partir de então, desde que sua anatomia esteja estável.

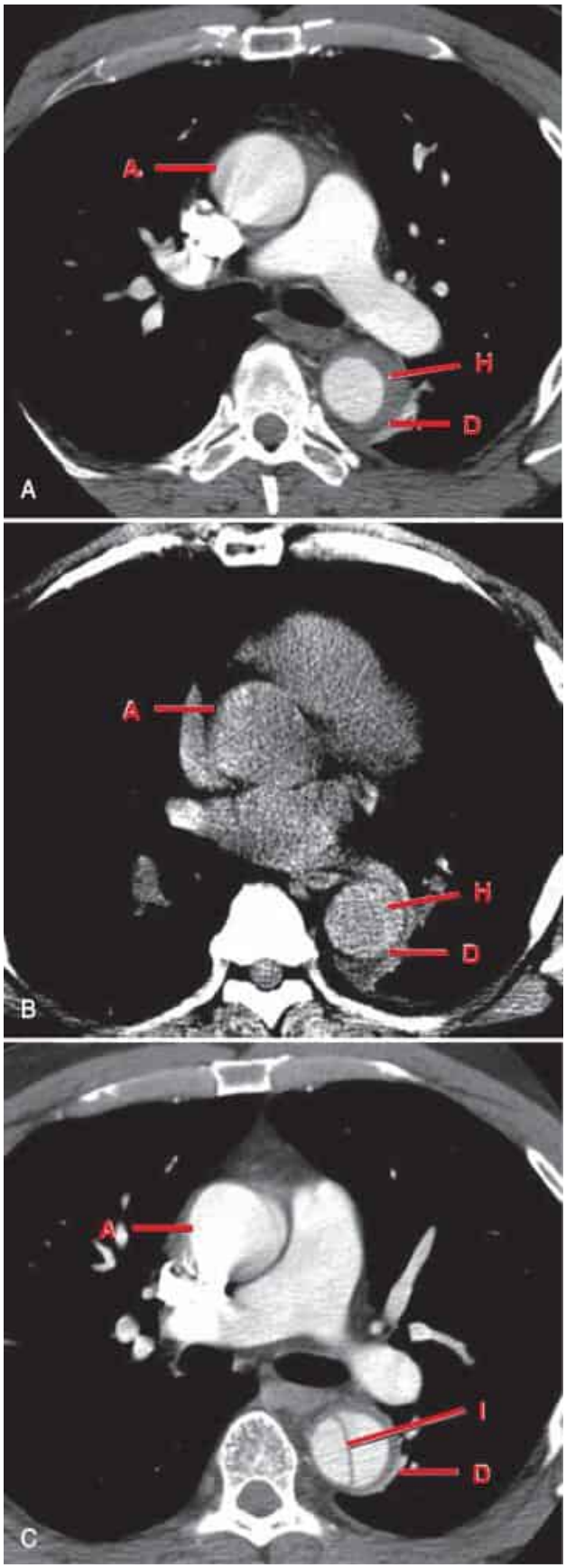
A
H
D
A
A
H
D
B
A
I
D
C

**FIGURA 69.6 Hematoma aórtico intramural. A.** O exame de tomografia computadorizada (TC) com contraste do tórax no nível da artéria pulmonar exibe um hematoma (H) intramural da aorta torácica descendente (D). O hematoma é observado como um espessamento crescente da parede aórtica que não é realçado pelo contraste dentro do lúmen da aorta. A aorta torácica ascendente (A) não está afetada. **B.** Imagem correspondente de um exame de TC sem contraste, em que o hematoma intramural é observado como um espessamento crescente brilhante da parede aórtica, já que a densidade do hematoma é maior que a do sangue dentro do lúmen da aorta. **C.** Imagem correspondente de um exame de TC com contraste realizado 1 semana depois, para acompanhamento, em que o hematoma intramural evoluiu para uma dissecção da aorta clássica com um retalho da camada íntima (I) e contraste evidente dentro de um lúmen falso patente. (Cortesia do Dr. Eric M. Isselbacher.)

## ARTERITE DE TAKAYASU

A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória crônica de causa desconhecida. A idade mediana de início é 29 anos, e ela é oito vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens[13b]. Ela ocorre com maior frequência na Ásia e na África do que na Europa ou América do Norte. O estágio inicial é caracterizado por uma inflamação ativa que envolve a aorta e seus ramos. Frequentemente, a doença progride a uma taxa variável para um estágio esclerótico, com hiperplasia da camada íntima, degeneração da camada média e alterações obliterativas. A maioria das lesões arteriais resultantes é estenótica, mas também podem ocorrer aneurismas.

A arterite de Takayasu envolve a aorta e seus ramos e, ocasionalmente, também envolve a artéria pulmonar. A doença tende a ser mais pronunciada nos pontos de ramificação da aorta, especialmente no arco aórtico, nos vasos braquiocefálicos e na aorta abdominal. A arterite de Takayasu pode

ser difusa ou irregular, e as áreas afetadas podem ser separadas pela aorta normal em comprimentos variáveis.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes inicialmente desenvolve sintomas de um processo inflamatório sistêmico, incluindo fadiga, dor de cabeça, febre, suores noturnos, artralgia e perda de peso.[13] No momento do diagnóstico, no entanto, 90% dos pacientes apresentam sintomas de insuficiência vascular, geralmente com claudicação nas extremidades superiores e às vezes nas extremidades inferiores.

Normalmente, o exame físico exibe ausência de pulso e diminuição da pressão arterial nos membros superiores, o que é consistente com o motivo pelo qual a arterite de Takayasu às vezes é chamada de *doença sem pulso*. Sopros podem ser ouvidos nas artérias afetadas. Mais de 50% dos pacientes têm hipertensão significativa decorrente do envolvimento da artéria renal, mas a hipertensão pode ser difícil de diagnosticar no exame de rotina pela diminuição do pulso. O envolvimento da aorta proximal pode causar insuficiência da valva aórtica. O envolvimento dos óstios das artérias coronárias pode causar angina ou infarto do miocárdio, e os pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca em decorrência de infarto do miocárdio, hipertensão ou insuficiência aórtica. O envolvimento da artéria carótida pode causar isquemia cerebral ou acidente vascular encefálico. Angina abdominal pode ocorrer como resultado do comprometimento da circulação mesentérica.

As anormalidades laboratoriais durante a fase aguda incluem nível elevado de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, anemia, leucocitose leve e níveis elevados de imunoglobulina. O diagnóstico é melhor se feito por aortografia, angiografia por TC ou angiografia por RM, que revelam estenose da aorta e estenose ou oclusão de seus vasos ramificados, frequentemente com dilatação pós-estenótica ou aneurismas associados.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Corticosteroides (p. ex., prednisona 60 a 100 mg/dia, muitas vezes de maneira contínua por meses e reduzida apenas com a diminuição dos sintomas ou evidências de inflamação) são a terapia primária para o estágio inflamatório agudo e podem ser eficazes na melhora dos sintomas constitucionais, reduzindo a VHS e retardando a progressão da doença. Medicamentos imunossupressores adicionais, usados quando a corticoterapia isolada é ineficaz, incluem anticorpo contra o receptor da interleucina-6 tocilizumabe (162 mg/semana SC)[14] e metotrexato (15 a 25 mg/semana). Não se sabe se a terapia médica reduz o risco de complicações maiores ou prolonga a vida.

A angioplastia percutânea com balão pode dilatar efetivamente lesões estenóticas curtas da aorta e suas artérias ramificadas, embora a reestenose seja comum. A cirurgia pode ser necessária para contornar ou reconstruir segmentos-chave, como as artérias coronárias, carótidas ou renais, ou para tratar a insuficiência aórtica. Idealmente, a cirurgia não deve ser realizada durante a fase inflamatória.

Cerca de 50% dos pacientes sofrerão uma recaída no período de 10 anos após o diagnóstico.[15] As taxas aproximadas de sobrevivência global de 15 anos em pacientes com diagnóstico de arterite de Takayasu são 85%, 65% em pacientes com grandes complicações e 95% em pacientes sem grandes complicações. A maioria das mortes ocorre como resultado de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca.

## ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

A arterite de células gigantes (Capítulo 255) geralmente afeta artérias de tamanho médio, mas em 15% dos casos, envolve a aorta e ramos do arco aórtico.[16,17] O estreitamento da aorta é raro, mas o enfraquecimento da parede da aorta ascendente pode causar aneurismas da aorta torácica localizados e insuficiência da valva aórtica secundária. Se os ramos do arco aórtico forem estreitados, os sintomas serão semelhantes aos observados na arterite de Takayasu. As lesões arteriográficas da aorta e de seus ramos primários geralmente são semelhantes às da arterite de Takayasu, sugerindo que a arterite de Takayasu e a arterite de células gigantes pertençam a um espectro da mesma doença. A arterite de células gigantes está associada a

riscos elevados de eventos ateroscleróticos, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.

A idade média de início é aproximadamente 67 anos. Os sintomas incluem dor de cabeça, distúrbios visuais, polimialgia reumática, claudicação da mandíbula e febre (Capítulo 255). VHS elevada é um achado universal; o nível sérico de PCR é tipicamente elevado, e anemia é comum. Como a artéria temporal geralmente está envolvida, o diagnóstico normalmente é feito pela biopsia da artéria temporal, incluindo biopsia contralateral se a primeira biopsia for negativa. Em pacientes com sintomas visuais, o agendamento da biopsia da artéria temporal não deve atrasar o tratamento em razão do risco de cegueira súbita; as amostras de biopsia mantêm seu caráter diagnóstico por semanas após o início da terapia. O manejo é feito com corticoterapia em doses altas (p. ex., 60 a 100 mg/dia de prednisona, geralmente por meses, e reduzida apenas após a diminuição dos sintomas ou evidências de inflamação), à qual a doença geralmente responde. Tocilizumabe (162 mg SC a cada 2 semanas) exibe benefício substancial ao induzir e manter a remissão sem corticosteroides.[A9] A adição de abatacepte (10 mg/kg nos dias 1, 15 e 29 e na semana 8) à prednisona pode reduzir o risco de recidiva.[A10] O uso inicial de uma dose de pulso intravenosa de corticosteroide ou de metotrexato não traz benefícios.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. IMPROVE Trial Investigators. Comparative clinical effectiveness and cost effectiveness of endovascular strategy v open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: three year results of the IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2017;359:1-10.

A2. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, et al. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD001835.

A3. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm screening reduces all-cause mortality. *Angiology*. 2018;69:205-211.

A4. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic

aneurysm. *N Engl J Med*. 2012;367:1988-1997.

A5. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm OVER 5 years. *Br J Surg*. 2017;104:166-178.

A6. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2366-2374.

A6b. Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2019;380:2126-2135.

A7. Sweeting MJ, Patel R, Powell JT, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair: very long-term follow-up in the EVAR-2 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2017;266:713-719.

A7b. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:2219-2238.

A8. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:285-291.

A9. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.

A10. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:837-845.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stackelberg O, Wolk A, Eliasson K, et al. Lifestyle and risk of screening-detected abdominal aortic aneurysm in men. *J Am*

*Heart Assoc*. 2017;6:1-9.

1b. Powell JT, Wanhainen A. Analysis of the differences between the ESVS 2019 and NICE 2020 guidelines for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60:7-15.

2. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67:2-77.

3. Harky A, Kai Chan JS, Ming Wong CH, et al. Open versus endovascular repair of descending thoracic aortic aneurysm disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg*. 2019;54:304-315.

3b. Chiu P, Goldstone AB, Schaffer JM, et al. Endovascular versus open repair of intact descending thoracic aortic aneurysms. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:643-651.

4. Aoki C, Fukuda W, Kondo N, et al. Surgical management of mycotic aortic aneurysms. *Ann Vasc Dis*. 2017;10:29-35.

5. Ying AJ, Affan ET. Abdominal aortic aneurysm screening: a systematic review and meta-analysis of efficacy and cost. *Ann Vasc Surg*. 2019;54:298-303.

5b. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:2211-2218.

6. Johansson M, Zahl PH, Siersma V, et al. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *Lancet*. 2018;391:2441-2447.

6b. Olson SL, Wijesinha MA, Panthofer AM, et al. Evaluating growth patterns of abdominal aortic aneurysm diameter with serial computed tomography surveillance. *JAMA Surg*. 2021;156:363-370.

7. Siracuse JJ, Krafcik BM, Farber A, et al. Contemporary open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2017;65:1023-1028.
8. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, et al. Long-term outcomes of abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *N Engl J Med*. 2015;373:328-338.
8b. Beyer SE, Dicks AB, Shainker SA, et al. Pregnancy-associated arterial dissections: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:4234-4242.
9. Bennett SJ, Dill KE, Hanley M, et al. ACR appropriateness Criteria® suspected thoracic aortic aneurysm. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:S208-S214.
10. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, et al. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *JAMA*. 2016;316:754-763.
11. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*. 2018;39:739-749.
12. Alfson DB, Ham SW. Type B aortic dissections: current guidelines for treatment. *Cardiol Clin*. 2017;35:387-410.
12b. Ahn J-M, Kim H, Kwon O, et al. Differential clinical features and long-term prognosis of acute aortic syndrome according to disease entity. *Eur Heart J*. 2019;40:2727-2736.
13. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:51-56.
13b. Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium- and large-vessel vasculitis. *Circulation*. 2021;143:267-282.
14. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled,

phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:348-354.

15. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation*. 2017;136:1114-1122.
16. Cho HJ, Bloomberg J, Nichols J. Giant cell arteritis. *Dis Mon*. 2017;63:88-91.
17. Guevara M, Kollipara CS. Recent advances in giant cell arteritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-9.

# 70

# HIPERTENSÃO ARTERIAL

RONALD G. VICTOR

## DEFINIÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica era tradicionalmente definida como medida habitual da pressão arterial em consultório igual ou superior a 140/90 mmHg, mas as diretrizes recentes dos EUA mudaram a definição para 130/80 mmHg[1] com base nos níveis de pressão arterial (PA) para os quais os benefícios do tratamento medicamentoso parecem superar os riscos. Esta nova definição é sustentada por dados epidemiológicos que mostram relações positivas contínuas entre os riscos de doença da artéria coronária (DAC) e mortes por acidente vascular encefálico (AVE) com pressão arterial (PA) no consultório de apenas 100 a 110/75 mmHg, bem como novos dados mostrando benefícios adicionais de redução intensiva da pressão arterial sistólica (PAS) para 120 mmHg em determinados grupos de pacientes de alto risco. Além disso, evidências crescentes indicam que as pressões arteriais automatizadas aferidas no consultório sem observador presente, pressões arteriais medidas em casa e, especialmente, MAPA (monitoramento ambulatorial da pressão arterial durante 24 horas) são superiores às aferições manuais da PA no consultório para estabelecer o diagnóstico de hipertensão arterial e para orientar a terapia.

## EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão arterial acomete cerca de 30% da população adulta mundial (80 milhões de adultos nos EUA e 1,4 bilhão de pessoas em todo o mundo). É a principal causa de morte no mundo e a causa mais comum de consultas médicas ambulatoriais.

A hipertensão arterial também é um fator de risco tratável para acidente vascular encefálico (Capítulos 378, 379 e 380), infarto do miocárdio (Capítulos 63 e 64), insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53), doença vascular periférica (Capítulo 71), dissecção aórtica (Capítulo 69), fibrilação atrial (Capítulo 58), doença renal em estágio terminal (Capítulo 121) e demência (Capítulo 374).[A1b] Entre os anos 2000 e 2015, o ônus da hipertensão arterial aumentou acentuadamente – sobretudo em países de baixa renda da África, Ásia e Europa Oriental – em grande parte devido ao envelhecimento da população.[2] A incapacidade mais importante relacionada com a

hipertensão arterial é a cardiopatia isquêmica, seguida por acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico e isquêmico. Cerca de 60% desses quadros ocorrem em indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) em consultório de 140 mmHg ou mais, e os outros 40% ocorrem em indivíduos com PAS em consultório entre 115 e 139 mmHg.

Em decorrência de atrasos no diagnóstico, subtratamento frequente e má adesão ao tratamento medicamentoso, a pressão arterial permanece 140/90 mmHg ou mais em metade dos indivíduos acometidos nos EUA e a prevalência do controle dos níveis tensionais atingiu um platô ou declinou nos EUA desde 2014.[2b]. O custo anual resultante para o sistema de saúde americano ultrapassa 48 bilhões de dólares e estima-se que vá aumentar para 274 bilhões de dólares até o ano de 2030.

## Envelhecimento e pressão diferencial

Tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica são importantes.[2c] Nas sociedades industrializadas, a PAS aumenta progressivamente com a idade; se os indivíduos viverem o suficiente, quase todos (> 90%) desenvolverão hipertensão arterial (Figura 70.1). Essa elevação dos níveis da pressão arterial dependente da idade, especialmente da PAS, não é, entretanto, uma parte essencial da biologia humana. Em países menos desenvolvidos, onde o consumo de sal e calorias é baixo, a pressão arterial é menor e não aumenta tanto com a idade. Em países mais desenvolvidos, a pressão arterial diastólica (PAD) aumenta até a idade de 50 anos e diminui depois disso, provocando assim elevação progressiva da pressão diferencial (pressão sistólica menos pressão diastólica, também chamada pressão de pulso) (e-Figura 70.1).

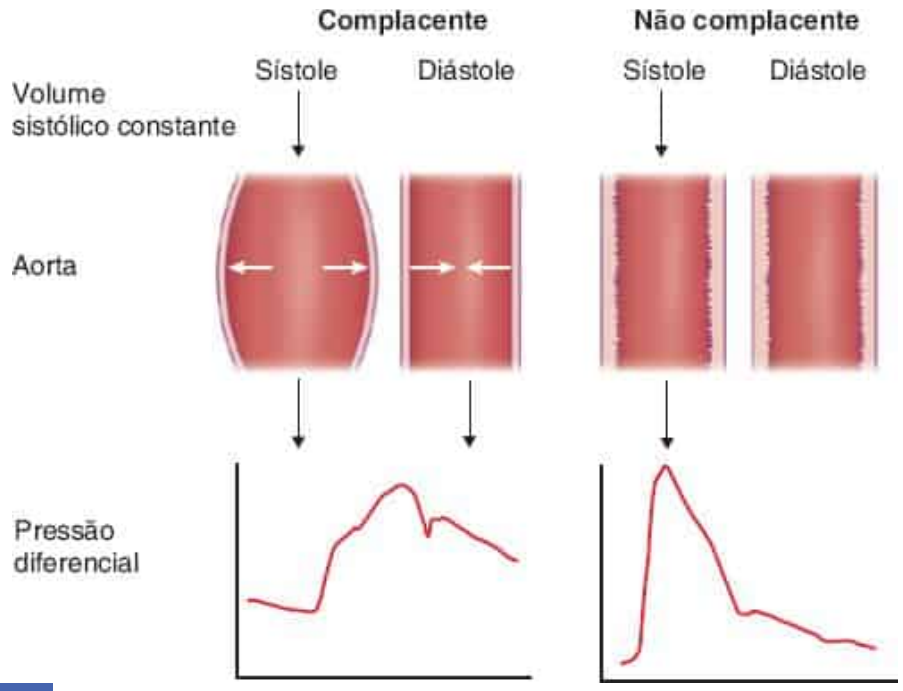


**E-FIGURA 70.1 Envelhecimento e pressão de pulso (diferencial).** Diagrama esquemático mostrando a relação entre complacência aórtica e pressão de pulso (diferencial). (Cortesia do Dr. Stanley Franklin, University of California, em Irvine.)

Diferentes distúrbios hemodinâmicos estão subjacentes à hipertensão arterial em pessoas de meia-idade e idosos. Pacientes que desenvolvem hipertensão arterial antes dos 50 anos geralmente têm *hipertensão sistólica e diastólica combinada*: PAS ≥ 140 mmHg *e* PAD ≥ 90 mmHg. O principal distúrbio hemodinâmico é a vasoconstrição no nível das arteríolas de resistência. Em contrapartida, a maioria dos pacientes que desenvolvem hipertensão arterial após os 50 anos tem *hipertensão sistólica isolada*: PAS ≥ 140 mmHg, mas PAD < 90 mmHg. Na hipertensão sistólica isolada, a principal alteração hemodinâmica é a diminuição da distensibilidade das grandes artérias. O colágeno substitui a elastina na lâmina elástica da aorta, um processo que é acelerado tanto pelo envelhecimento quanto pela hipertensão. Quando a velocidade da onda de pulso aumenta o suficiente, o rápido retorno da onda de pulso arterial da periferia aumenta a pressão sistólica aórtica. O aumento da carga sistólica no ventrículo esquerdo aumenta a demanda miocárdica de oxigênio.

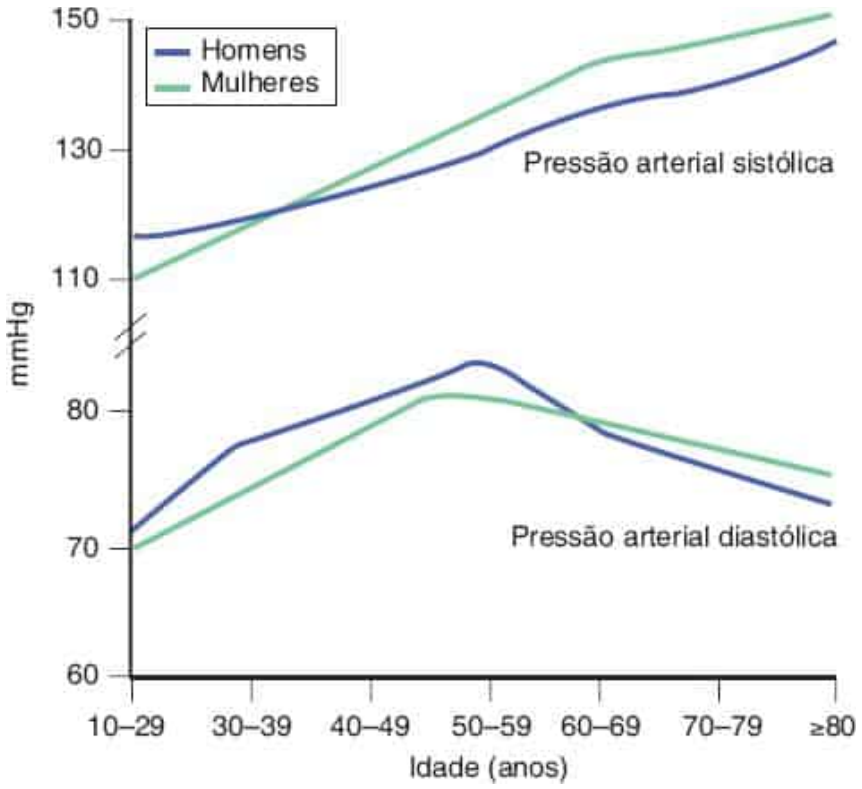


**FIGURA 70.1 Envelhecimento e pressão arterial.** Alterações dependentes da idade na pressão arterial sistólica e diastólica nos EUA. (De Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25:305-313.)

## Gênero e raça/etnia

Antes dos 50 anos, a hipertensão arterial é menos comum em mulheres do que em homens, sugerindo assim um efeito protetor do estrogênio. Após a menopausa, a hipertensão arterial é mais comum em mulheres do que em homens.

Atualmente, cerca de 40% dos adultos negros não hispânicos nos EUA têm hipertensão arterial, em comparação com cerca de 30% dos adultos brancos não hispânicos, 25% dos adultos asiáticos e 25% dos adultos hispânicos. Os negros americanos também apresentam início mais precoce e hipertensão mais grave, e sofrem maiores danos aos órgãos-alvo, resultando em incapacidade prematura excessiva e à morte. No Bogalusa Heart Study, as crianças afro-americanas já tinham pressão arterial mais alta do que as crianças brancas na escola primária. A hipertensão arterial e suas complicações são ainda mais prevalentes em muitos países europeus predominantemente brancos do que em negros americanos, mas são muito menos prevalentes em negros africanos (e-Figura 70.2). Além disso, a prevalência de

hipertensão arterial não varia entre adultos hispânicos negros e não negros em Cuba. Quase dois terços dos indivíduos hipertensos vivem em países de baixa e média renda,[2d] e estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo tenham hipertensão. Esses dados internacionais ressaltam a importância dos determinantes ambientais e sociais da pressão arterial especificamente e da saúde em geral (Capítulo 4).

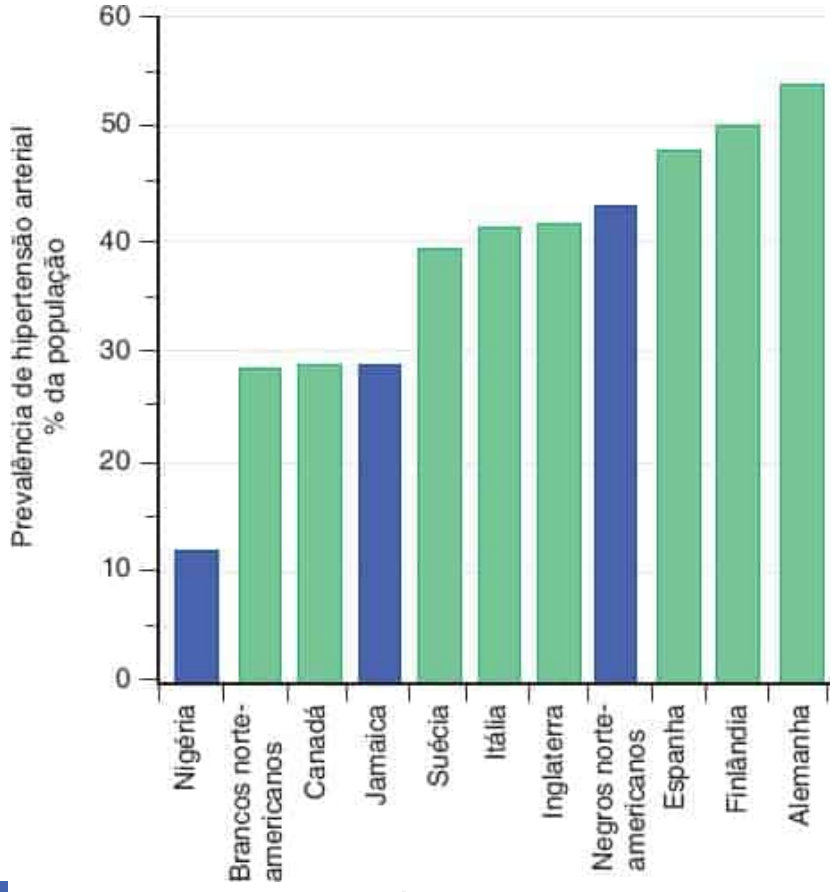


**E-FIGURA 70.2 Variação geográfica na prevalência de hipertensão arterial em populações com ancestrais africanos e europeus.** (De Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005;3:1-8.)

## BIOPATOLOGIA

Em 90 a 95% dos pacientes hipertensos, uma única causa reversível não pode ser identificada, daí o termo *hipertensão arterial primária (HAP)*. No entanto, na maioria dos pacientes com HAP, comportamentos prontamente identificáveis – consumo excessivo de sal, calorias ou álcool – contribuem para os níveis elevados de pressão arterial. Nos 5 a 10% restantes, um mecanismo mais bem definido pode ser identificado, e a condição é denominada *hipertensão arterial secundária ou*

*identificável*. No nível dos sistemas de órgãos, a hipertensão arterial resulta de ganho de função das vias que promovem vasoconstrição e retenção renal de sódio ou perda da função das vias que promovem vasodilatação e excreção renal de sódio. Mecanismos neurais, hormonais, renais e vasculares estão todos envolvidos, daí a vantagem de esquemas terapêuticos com múltiplos fármacos.

## Determinantes comportamentais da variação da pressão arterial nos seres humanos

Os determinantes comportamentais mais importantes da pressão arterial estão relacionados com o consumo alimentar de calorias e sal. Entre as populações, a prevalência de hipertensão arterial aumenta linearmente com o índice de massa corporal (IMC) médio. Em razão da epidemia de obesidade, atenção crescente está sendo dada à *síndrome metabólica* (Capítulo 216): o agrupamento frequente de hipertensão com adiposidade abdominal, resistência à insulina com intolerância à glicose e um padrão dislipidêmico que consiste tipicamente em triglicerídios plasmáticos elevados e baixos níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Os mecanismos pelos quais o ganho de peso leva à hipertensão arterial não são completamente compreendidos, mas há evidências convincentes de volume plasmático expandido associado a hiperatividade simpática. A hiperatividade simpática é considerada uma tentativa compensatória de "queimar gordura", mas à custa de vasoconstrição periférica, retenção renal de sal e água e hipertensão arterial. Pessoas obesas frequentemente têm apneia obstrutiva do sono, que contribui para a hipertensão arterial noturna ao provocar despertares frequentes do sono e ativação simpática (Capítulo 377).

A ingestão de sódio na dieta é outro determinante comportamental importante de hipertensão humana. No estudo INTERSALT de 52 locais em todo o mundo, o risco de desenvolver hipertensão arterial durante três décadas da vida adulta era linear e estava estreitamente relacionado com a ingestão de sódio. A variabilidade interindividual nas respostas da pressão arterial à sobrecarga dietética de sódio e à restrição de sódio indica importante componente genético.

## Determinantes genéticos da variação da pressão arterial humana

A concordância da pressão arterial é maior dentro das famílias do que em indivíduos não aparentados, maior entre gêmeos monozigóticos do que entre gêmeos dizigóticos e maior entre irmãos biológicos do que entre irmãos adotivos que vivem na mesma casa. Até 70% da agregação familiar da pressão arterial são atribuídos a genes compartilhados, e não a um ambiente compartilhado.

A complexa regulação da pressão arterial impediu a elucidação da genética da HAP, com estudos de associação do genoma completo (GWAS) sugerindo vários alelos de risco, cada um com efeitos muito pequenos. Mutações em 20 genes de manipulação de sal causam síndromes ultrarraras de hipotensão grave de início precoce (síndromes perdedoras de sal) ou hipertensão arterial (todas herdadas como traços mendelianos). A relevância clínica dessas mutações para a HAP comum foi limitada, embora as mutações heterozigotas em genes subjacentes às síndromes perdedoras de sal pediátrica (Bartter e Gitelman; Capítulo 119) sejam encontradas em 1 a 2% da população adulta em geral e confiram resistência contra HAP.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A natureza assintomática da hipertensão arterial e a variabilidade inerente da pressão arterial atrasam o diagnóstico de hipertensão. A hipertensão arterial é comumente considerada um "assassino silencioso", que pode ser assintomático, não detectado e não tratado, enquanto danifica silenciosamente os vasos sanguíneos, o coração, o cérebro e os rins.

As principais manifestações clínicas estão relacionadas com danos aos órgãos-alvo, especialmente cardiopatia isquêmica (Capítulos 62, 63 e 64), insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53) e AVE (Capítulos 379 e 380). A lesão renal (Capítulo 116) geralmente é suspeitada pela primeira vez ao ser detectada elevação assintomática do nível de creatinina sérica (Capítulo 106). Raramente em países industrializados, embora mais comumente em países em desenvolvimento, um paciente não diagnosticado anteriormente apresenta uma emergência hipertensiva – pressão arterial tipicamente de 220/130 mmHg ou mais alta, com sinais e sintomas cardíacos ou neurológicos agudos (ver adiante).

## DIAGNÓSTICO

### Avaliação inicial para hipertensão arterial

A avaliação inicial para hipertensão arterial deve ter três meta: aferição acurada da pressão arterial, avaliação do risco global de doença cardiovascular (DCV) do paciente e detecção de formas secundárias (ou seja, identificáveis e potencialmente curáveis) de hipertensão arterial.

### Meta 1: Aferição acurada da pressão arterial

Quatro opções estão disponíveis para a medição confiável da pressão arterial (Tabela 70.1).[2e2f]

## *Pressão arterial convencional auscultatória no consultório*

A aferição auscultatória da pressão arterial por alguém da equipe clínica é a abordagem convencional – e menos acurada – para diagnosticar hipertensão arterial. O diagnóstico deve ser feito pela média de duas ou mais aferições realizadas em duas ou mais consultas. A pressão arterial deve ser aferida pelo menos duas vezes após 5 minutos de repouso, com o paciente sentado em uma cadeira, com as costas apoiadas e o braço descoberto e apoiado na altura do coração. Uma braçadeira grande de tamanho adulto deve ser usada para medir a pressão arterial em adultos com sobrepeso, porque a braçadeira de tamanho padrão pode elevar falsamente as leituras. O consumo de tabaco e cafeína deve ser evitado por mais de 30 minutos antes da aferição. A pressão arterial deve ser aferida em ambos os braços e após 5 minutos na posição ortostática – esta última para excluir hipotensão ortostática, especialmente em pessoas idosas e em pacientes com diabetes ou outras condições (p. ex., doença de Parkinson) que predisponham à insuficiência autônoma (Capítulo 390). Infelizmente, as aferições convencionais feitas em consultório muitas vezes não são acuradas em razão de erros de medição, do pequeno número de aferições, da reação do jaleco branco (alerta), dos estressores da vida diária e da incapacidade de diagnosticar hipertensão noturna.

## *Pressão arterial automatizada no consultório*

A pressão arterial automatizada sem observador presente no consultório pode ser aferida usando-se um monitor oscilométrico que faz três leituras em intervalos de 1 minuto após o paciente ficar sem atendimento pela equipe de saúde e sem acompanhamento de membros da família na sala de exame por 5 minutos. A hipertensão é diagnosticada quando a medida é 135/85 mmHg ou superior. A pressão arterial automatizada no consultório reduz, mas não elimina a reação do jaleco branco.[2g]

**Tabela 70.1** **Definições de hipertensão por níveis de pressão arterial no consultório e fora do consultório.**

| CATEGORIA | SISTÓLICA (mmHg) | | DIASTÓLICA (mmHg) |
|---|---|---|---|
| Pressão arterial em consultório convencional | ≥ 140 | e/ou | ≥ 90 |
| Pressão arterial no consultório automatizada sem observador | ≥ 135 | e/ou | ≥ 85 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| presente | | | |
| Pressão arterial em casa | ≥ 135 | e/ou | ≥ 85 |
| Monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) | ≥ 135 | e/ou | ≥ 85 |
| • Durante o dia (ou acordado) | ≥ 120 | e/ou | ≥ 70 |
| • Durante a noite (ou sono) | ≥ 130 | e/ou | ≥ 80 |
| • 24 h | | | |

Modificada de Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32:1359-1366. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults–2016. *Med J Aust.* 2016;205:85-89.

## *Monitoramento residencial da pressão arterial[a]*

A pressão arterial no consultório, seja a medida pela equipe médica ou por um monitor automatizado, pode superestimar ou subestimar a pressão arterial de uma pessoa que é medida em casa. O MRPA melhora a adesão à medicação ao envolver os pacientes em seus próprios cuidados médicos. Os pacientes devem ser instruídos a realizar o MRPA da seguinte maneira: descansar em silêncio por 5 minutos na posição sentada, com as costas apoiadas e o braço apoiado em uma mesa na altura do coração; fazer três leituras pela manhã e três leituras à noite por pelo menos 4 dias consecutivos. As leituras do primeiro dia devem ser descartadas como falsamente elevadas, e todas as outras leituras devem ser calculadas para tomar decisões clínicas. A hipertensão arterial é diagnosticada pela pressão arterial média (PAM) residencial ≥ 135/85 mmHg. Cada monitor deve ser verificado no consultório quanto a acurácia e tamanho da braçadeira. Infelizmente, alguns pacientes tornam-se obsessivos quanto ao MRPA e pode ser necessária a interrupção dessa modalidade de aferição.

## *Monitoramento ambulatorial da pressão arterial*

O MAPA é o padrão-ouro: fornece medições automatizadas da pressão arterial durante um período de 24 ou 48 horas, enquanto os pacientes estão envolvidos em suas atividades habituais, incluindo o sono (e-Figura 70.3). O MAPA faz melhor previsão de infarto do miocárdio e AVE fatal e não fatal do que a medição padrão de consultório.[2h] As diretrizes consensuais atuais definem hipertensão fora do consultório como: PAM diurna ≥ 135/85 mmHg, ou PA noturna ≥ 120/70 mmHg, ou PA de 24 horas ≥ 130/80 mmHg (Tabela 70.1). Os valores ideais são: PAM diurna < 130/80 mmHg, PA noturna < 110/65 mmHg e PA de 24 horas < 125/75 mmHg. O MAPA evita subtratamento e sobretamento da pressão arterial.

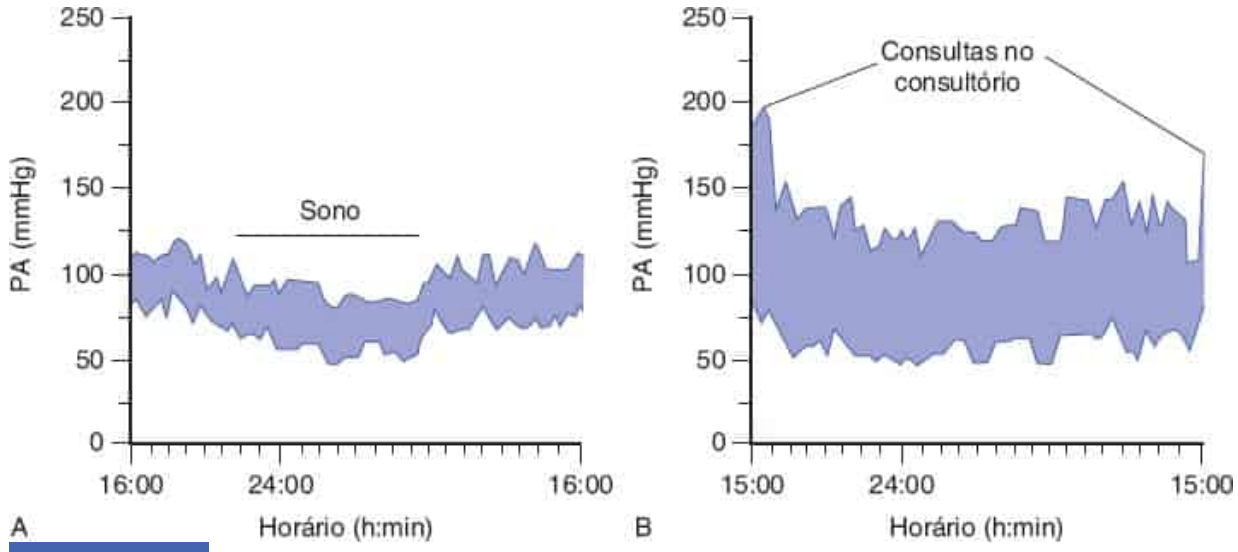


**E-FIGURA 70.3 Traçados de MAPA de 24 horas de dois pacientes diferentes. A.** Pressão arterial (PA) ideal em mulher saudável de 37 anos. Observe a variabilidade normal da pressão arterial, a queda noturna da pressão arterial durante o sono e o aumento acentuado da pressão arterial ao acordar. **B.** Efeito pronunciado do jaleco branco em mulher de 80 anos encaminhada para avaliação de hipertensão arterial refratária à medicação. A documentação do efeito do jaleco branco evitou o sobretratamento da hipertensão sistólica isolada da paciente. (**A,** Fornecida por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, Califórnia; **B,** Cortesia de Wanpen Vongpatanasin, MD, Divisão de Hipertensão, Departamento de Medicina Interna, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

## *Hipertensão do jaleco branco e mascarada*

Pacientes com níveis altos de pressão arterial em consultório podem ter níveis normais em casa e no MAPA. Se a pressão arterial fora do consultório for normal e não houver danos ao órgão-alvo, apesar das leituras altas no consultório, o paciente tem hipertensão do "jaleco branco", que é causada por uma resposta adrenérgica transitória à medição da pressão arterial apenas em ambiente clínico. A hipertensão do jaleco branco com pressão arterial ambulatorial normal é benigna se o risco global de DCV for baixo,[3] mas o risco cardiovascular aumenta se o MAPA revelar hipertensão arterial.[3b] Na realidade, muitos pacientes não têm hipertensão do jaleco branco pura, mas sim uma reação do jaleco branco sobreposta a um nível mais brando de hipertensão arterial fora do consultório que precisa de tratamento (e-Figura 70.3). Tanto a prevalência quanto a gravidade da hipertensão do jaleco branco aumentam acentuadamente com a idade.[4]

Em outros pacientes, as leituras de consultório subestimam a pressão arterial ambulatorial, provavelmente em razão da hiperatividade simpática (p. ex., em decorrência de estresse no trabalho, estresse em casa ou fumaça de tabaco) que se dissipa quando o paciente chega ao consultório. Essa "hipertensão mascarada" carrega o mesmo risco cardiovascular aumentado que a hipertensão arterial em

consultório e em casa e é particularmente comum em idosos e pacientes com diabetes melito ou doença renal crônica (DRC) (e-Figura 70.4).[5] Tanto a hipertensão do jaleco branco quanto a mascarada são tão comuns em pacientes idosos que as medições da pressão arterial no consultório isoladas, sem MAPA ou MRPA, levam a subtratamento ou sobretratamento em três de cada quatro pacientes.

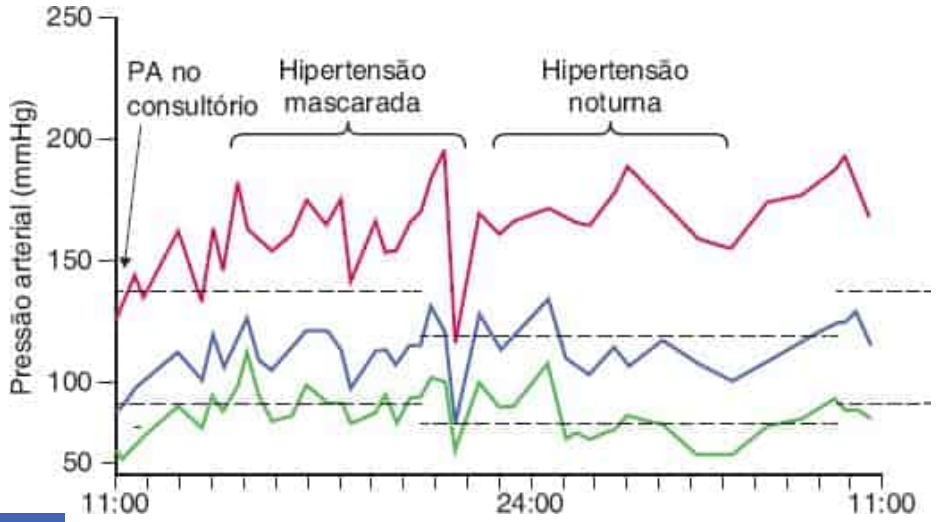


**E-FIGURA 70.4 Registro de MAPA de 24 horas de um paciente com pressão arterial no consultório aparentemente normal, mas com hipertensão arterial mascarada e hipertensão arterial noturna.** O paciente apresentava hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma e doença renal crônica não diabética, que é uma causa comum de hipertensão arterial mascarada e noturna. A medicação anti-hipertensiva foi intensificada para controlar a pressão arterial fora do consultório. (Fornecida por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, Califórnia.)

O MAPA é a única maneira de detectar hipertensão arterial durante o sono (ver e-Figura 70.4). A pressão arterial normalmente cai durante o sono e aumenta drasticamente quando a pessoa acorda e torna-se ativa. A hipertensão arterial noturna aumenta a carga hemodinâmica agregada no sistema circulatório e é mais preditiva de futuras DCVs do que as medições da pressão arterial no consultório ou durante o dia. Com base em crescentes evidências, a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) de 2015 concluiu que o MAPA é o melhor método para diagnosticar hipertensão arterial e recomendou-o para confirmar ou rejeitar o diagnóstico de hipertensão arterial em pacientes com níveis de PA no consultório < 180/110 mmHg. O MAPA também é inestimável para o tratamento de pacientes com aparente hipertensão fármaco-resistente e pacientes com hipotensão ortostática/hipertensão supina relacionada com insuficiência autônoma (Capítulo 390). Não está claro se o MAPA deve ser usado para rastreamento de populações de pacientes de alto risco, como afro-americanos e diabéticos, para prevenir o subtratamento de hipertensão arterial mascarada.

## Meta 2: Estratificação de risco cardiovascular

Embora o risco de DCV aumente com a elevação dos níveis de pressão arterial, ele também aumenta se o paciente apresentar lesão hipertensiva em órgão-alvo ou outros fatores de risco cardiovascular (Tabela 70.2).[6] A testagem laboratorial mínima necessária para a avaliação inicial da hipertensão arterial é a determinação dos níveis de eletrólitos no sangue, glicose em jejum e creatinina sérica (com taxa de filtração glomerular calculada [TFG]), lipidograma em jejum, hematócrito, exame de urina (incluindo razão albumina-creatinina na urina) e eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações em repouso.

| Tabela 70.2 | Riscos que influenciam o prognóstico em pacientes com hipertensão. |
|---|---|
| **FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR** | |
| Níveis mais elevados de pressão arterial sistólica e diastólica | |
| Níveis mais altos de pressão diferencial (de pulso) (em idosos) | |
| Idade: homens > 55 anos; mulheres > 65 anos | |
| Tabagismo | |
| Dislipidemia (LDL-C > 115 mg/dℓ) | |
| Diabetes melito | |
| Alteração da glicemia em jejum (102 a 125 mg/dℓ) ou resultado anormal do teste de tolerância à glicose | |
| História familiar de doença cardiovascular prematura | |
| Obesidade abdominal | |
| **DANOS SUBCLÍNICOS NO ÓRGÃO-ALVO** | |
| Hipertrofia ventricular esquerda | |
| Espessamento ou placa na parede carotídea | |
| Taxa de filtração glomerular estimada baixa (≤ 60 mℓ/min/1,73 m2) | |
| Microalbuminúria com razão albumina/creatinina na urina ≥ 30 mg/g | |
| Índice de pressão arterial tornozelo-braquial < 0,9 | |
| **DANO ESTABELECIDO NO ÓRGÃO-ALVO** | |
| Doença cerebrovascular: acidente vascular encefálico isquêmico, | |

| |
|---|
| hemorragia cerebral, ataque isquêmico transitório |
| Cardiopatia: infarto do miocárdio, angina, revascularização coronária, insuficiência cardíaca |
| Doença renal: nefropatia diabética, insuficiência renal |
| Doença arterial periférica |
| Doença ocular: retinopatia com hemorragias ou exsudatos; papiledema |

LDL-C = colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade.
Modificada de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press.* 2014;23:3-16.

O gradiente de aumento progressivo dos níveis de pressão arterial com risco cardiovascular aumenta à medida que fatores de risco adicionais se acumulam (consulte AHA/ACC Pooled Cohort Calculator em http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/). Pacientes com altos escores de risco cardiovascular merecem consideração para terapia intensiva de redução da pressão arterial. Muitos pacientes hipertensos também se beneficiarão com a terapia com estatinas devido ao aumento geral do risco cardiovascular (Capítulo 195).

## Meta 3: Identificação e tratamento das causas secundárias (identificáveis) de hipertensão arterial

A terceira meta da avaliação inicial é rastrear causas identificáveis de hipertensão (Tabela 70.3), na esperança de encontrar uma cura cirúrgica. Embora a busca por causas identificáveis não seja custo-efetiva na maioria dos pacientes com hipertensão arterial, ela se torna criticamente importante quando há um achado convincente na avaliação inicial ou quando a hipertensão arterial é grave, difícil de controlar ou associada a danos em órgãos-alvo.

## ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

O aldosteronismo primário (também chamado hiperaldosteronismo primário, HAP) é a forma reversível mais comum de hipertensão arterial.[7] Sua prevalência varia de 1% dos pacientes com hipertensão arterial no estágio 1 a até 20% dos pacientes com hipertensão resistente. A secreção excessiva de aldosterona hiperestimula o receptor de mineralocorticoide no néfron distal, causando retenção excessiva de sódio pelo canal epitelial de sódio (ENaC). A retenção de sódio expande o volume sanguíneo, causando hipertensão arterial e leva Na+, K+-ATPase renal a provocar perda renal de potássio. O quadro clássico de aldosteronismo primário é um adulto de meia-idade com hipertensão arterial sistólica/diastólica grave e hipopotassemia não provocada

ou facilmente provocada. No entanto, mais de um terço dos pacientes com essa condição não apresenta hipopotassemia na apresentação inicial, e o diagnóstico também deve ser considerado em qualquer paciente com hipertensão arterial resistente, cardiopatia hipertensiva, hipopotassemia facilmente provocada por terapia diurética, história familiar de aldosteronismo, ou suprarrenal descoberta incidentalmente.

**Tabela 70.3** **Guia para avaliação de causas identificáveis de hipertensão.**

| DIAGNÓSTICO SUSPEITO | INDÍCIOS CLÍNICOS | EXAME DIAGNÓSTICO |
|---|---|---|
| Aldosteronismo primário (Capítulo 214) | Hipertensão arterial fármaco-resistente, doença cardíaca hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda, fibrilação atrial), hipopotassemia, massa suprarrenal descoberta incidentalmente | Renina plasmática e aldosterona sérica; aldosterona na urina de 24 h após a carga oral de sal; amostragem da veia suprarrenal |
| Doença renal crônica (Capítulo 121) | TFG estimada < 60 mℓ/min/1,73 $m^2$ | Razão albumina/creatinina na urina ≥ 30 mg/g<br>Ultrassonografia renal |
| Doença renovascular (Capítulo 116) | Elevação recente da creatinina sérica; elevação acentuada da creatinina sérica com iECA ou BRA; hipertensão arterial fármaco-resistente, edema pulmonar agudo recorrente, | Ultrassonografia duplex com Doppler dos rins; angiografia por TC ou RM; angiografia invasiva |

| | | |
|---|---|---|
| | sopro abdominal ou no flanco | |
| Coarctação da aorta (Capítulo 61) | Pulsos dos membros superiores > pulsos dos membros inferiores, PA nos membros superiores > PA nos membros inferiores, sopros torácicos, incisuras nas costelas na radiografia de tórax | Angio-RM; ETE; angiografia invasiva |
| Síndrome de Cushing (Capítulo 214) | Massa suprarrenal incidental, obesidade troncular, estrias roxas amplas que clareiam à compressão, fraqueza muscular | Teste de supressão de dexametasona 1 mg; cortisol urinário após dexametasona; TC das glândulas suprarrenais |
| Feocromocitoma(Capítulo 215) | Massa suprarrenal incidental; paroxismos de hipertensão arterial, palpitações, transpiração e palidez; diabetes melito | Metanefrinas plasmáticas; metanefrinas e catecolaminas na urina de 24 h; TC ou RM abdominal |

ECA = enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; PA = pressão arterial; TC = tomografia computadorizada; TFG = taxa de filtração glomerular; RM = ressonância magnética; ETE = ecocardiografia transesofágica.

## DIAGNÓSTICO

Pacientes com suspeita de HAP devem ser rastreados com um nível sérico de aldosterona e atividade de renina plasmática às 8 horas da manhã, quando a secreção de aldosterona é mais alta.[8] Pacientes com rastreamento positivo (aldosterona sérica ≥ 12 e atividade de renina plasmática < 1) devem ser encaminhados a um especialista em hipertensão arterial para confirmação, porque dois terços têm adenoma produtor de aldosterona unilateral (síndrome de Conn) e são candidatos a cura cirúrgica. Como

pequenos microadenomas tipicamente causam a síndrome de Conn, tanto a tomografia computadorizada (TC) quanto a ressonância magnética (RM) apresentam muitos resultados falso-positivos e falso-negativos para serem usadas como uma alternativa não invasiva à amostragem invasiva da veia suprarrenal, que deve ser realizada apenas por um radiologista intervencionista experiente em um centro terciário de alto volume.

**TRATAMENTO**

A suprarrenalectomia laparoscópica é recomendada para pacientes com síndrome de Conn. O bloqueio do receptor de mineralocorticoide com eplerenona (tipicamente 50 a 100 mg/dia em doses fracionadas) é recomendado para pacientes que não sejam candidatos à cirurgia ou que tenham hiperplasia suprarrenal bilateral em vez de um adenoma ou microadenoma bem definido. A dose diária aprovada pela FDA de 100 mg pode precisar ser excedida (200 a 400 mg/dia em doses fracionadas) para atingir os desfechos (*endpoints*) clínicos desejados: atividade de renina plasmática > 1, nível de potássio sérico > 4,0 sem suplementos de potássio e controle da hipertensão com um esquema de múltiplos fármacos tolerável.

## HIPERTENSÃO RENAL PARENQUIMATOSA

Mais de 85% dos pacientes com DRC são hipertensos (Capítulo 121) e a hipertensão arterial é um fator causal importante do aumento das taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Os mecanismos que causam hipertensão arterial incluem expansão do volume plasmático e vasoconstrição periférica; a vasoconstrição periférica é causada tanto pela ativação das vias vasoconstritoras (sistemas renina-angiotensina e nervoso simpático) quanto pela inibição das vias vasodilatadoras (óxido nítrico).

A medição isolada da creatinina sérica é um teste de rastreamento inadequado para insuficiência renal. A depuração (*clearance*) da creatinina deve ser calculada (www.nephron.com) (Capítulo 106) para rastreamento de TFG estimada inferior a 60 mℓ/min/1,73 $m^2$. Além disso, uma amostra aleatória de urina deve ser obtida para rastreamento de microalbuminúria, que é definida como razão albumina/creatinina urinária de 30 a 300 mg/g (equivalente à excreção de 30 a 300 mg de albumina em 24 horas), com níveis mais elevados de albuminúria indicando DRC mais avançada.

Em pacientes com DRC com proteinúria leve (estágio 2: TFG de 60 a 90 mℓ/min/1,73 $m^2$) ou moderada (estágio 3: TFG de 30 a 60 mℓ/min/1,73 $m^2$), o

controle rigoroso da pressão arterial é importante tanto para retardar a progressão da doença renal quanto para reduzir o risco cardiovascular excessivo. Em pacientes com DRC grave, a hipertensão arterial frequentemente se torna difícil de tratar e exige (1) tratamento clínico intensivo com diuréticos de alça, vasodilatadores potentes (p. ex., minoxidil), bloqueadores beta-adrenérgicos em altas doses e simpaticolíticos centrais; ou (2) início da hemodiálise crônica como a única forma efetiva de reduzir o volume plasmático. Em pacientes em hemodiálise crônica, o desafio é controlar a hipertensão interdialítica sem exacerbar a hipotensão induzida pela diálise. A taxa de mortalidade anual na população em hemodiálise (Capítulo 122) é de 25%, com metade da mortalidade excedente causada por eventos cardiovasculares relacionada, pelo menos em parte, à hipertensão.

## HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

As duas principais causas de estenose da artéria renal (Capítulo 116) são aterosclerose (85% dos casos), tipicamente em idosos com outras manifestações clínicas de aterosclerose sistêmica, e displasia fibromuscular (15% dos casos), tipicamente em mulheres jovens sem outras alterações. A estenose unilateral da artéria renal pode causar subperfusão das células justaglomerulares, resultando assim em hipertensão arterial dependente de renina, embora o rim contralateral mantenha o volume sanguíneo normal. Em contrapartida, a estenose bilateral da artéria renal (ou estenose unilateral com rim único) constitui uma causa potencialmente reversível de insuficiência renal progressiva e hipertensão arterial dependente do volume.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com artéria renal aterosclerótica é de pessoas idosas com hipertensão arterial, hiperlipidemia e aterosclerose clinicamente evidente em sua circulação coronariana, arterial periférica ou cerebrovascular. Embora a estenose da artéria renal aterosclerótica e a hipertensão arterial frequentemente coexistam, o achado de estenose da artéria renal não prova que a hipertensão arterial do paciente seja de origem renovascular nem que a revascularização irá melhorar a perfusão renal e a pressão arterial.

Três apresentações típicas de aterosclerose grave da artéria renal são: (1) hipertensão arterial refratária a medicamentos, (2) edema pulmonar intermitente e (3) nefropatia isquêmica. A hiperplasia fibromuscular pode ser sugerida com base na doença na artéria carótida ou em outras artérias em pacientes jovens, especialmente mulheres, com hipertensão arterial difícil de tratar (Capítulo 116), mas sem história familiar de hipertensão arterial.

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes com suspeita de estenose da artéria renal (< 5% de todos os hipertensos) devem ser examinados com ultrassonografia duplex não invasiva em um laboratório vascular experiente. Se a estenose da artéria renal for detectada e o índice de resistência for < 80 (indicando doença microvascular insignificante), a estenose de alto grau deve ser confirmada por TC espiral ou angiorressonância magnética (angio-RM). A RM com contraste (gadolínio) é contraindicada para pacientes com DRC avançada e risco de fibrose sistêmica nefrogênica induzida por gadolínio (Capítulo 251). A displasia fibromuscular causa classicamente uma lesão em "colar de contas" na parte média de uma artéria renal (Figura 70.2A), enquanto as lesões ateroscleróticas da artéria renal são proximais e distintas (Figura 70.2B). A angiografia de subtração digital é o padrão-ouro para confirmar o diagnóstico de estenose grave com gradiente passível de intervenção.

### TRATAMENTO

A angioplastia com balão, sem implante de *stent*, é a intervenção de escolha para a displasia fibromuscular, com correção da hipertensão arterial em cerca de 45% dos pacientes (Capítulo 116). Em contrapartida, a maioria das lesões ateroscleróticas da artéria renal não causa hipertensão arterial nem insuficiência renal progressiva, e a maioria dos pacientes não se beneficiará da revascularização (implante de *stent*), que acarreta riscos substanciais de complicações graves.[9] Como resultado, o manejo clínico da hipertensão arterial (com um esquema que inclui um inibidor do sistema renina-angiotensina) e dos fatores de risco ateroscleróticos associados é o tratamento de primeira linha para a artéria renal aterosclerótica. Não foi comprovado se as intervenções são úteis em um grupo selecionado de pacientes com hipertensão arterial verdadeiramente resistente aos medicamentos, um declínio progressivo da função renal (nefropatia isquêmica) ou edema pulmonar agudo recorrente (Capítulo 116).

## FORMAS MENDELIANAS DE HIPERTENSÃO INDUZIDA POR MINERALOCORTICOIDE

Quase todas as formas mendelianas raras de hipertensão arterial são induzidas por mineralocorticoides e envolvem ativação excessiva de ENaC, a via final comum para a reabsorção de sódio no néfron distal. Assim, a hipertensão arterial dependente do

sal pode ser causada por mutações de ganho de função de ENaC ou do receptor de mineralocorticoide e por aumento da produção ou diminuição da depuração de ligantes do receptor de mineralocorticoide, que são aldosterona, desoxicorticosterona e cortisol.

## FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Feocromocitomas são tumores raros produtores de catecolaminas das células cromafins suprarrenais, enquanto os paragangliomas são tumores ainda mais raros das células cromafins extrassuprarrenais (Capítulo 215). O diagnóstico deve ser suspeitado quando a hipertensão arterial for resistente a medicamentos ou paroxística, sobretudo quando acompanhada por episódios súbitos de cefaleia, palpitações, palidez ou sudorese. O feocromocitoma pode ser diagnosticado erroneamente como transtorno do pânico. Uma história familiar de hipertensão arterial de início precoce pode sugerir feocromocitoma como parte das múltiplas síndromes de neoplasia endócrina (Capítulo 218). Um número crescente de feocromocitomas está sendo detectado incidentalmente em estudos de imagem abdominal para indicações não suprarrenais. Se o diagnóstico não for feito, o extravasamento de catecolaminas do tumor pode causar crise hipertensiva insuspeita durante procedimentos cirúrgicos não relacionados, com taxas de mortalidade superiores a 80%.

## OUTRAS CAUSAS NEUROGÊNICAS

Outras causas de hipertensão arterial neurogênica que podem ser confundidas com feocromocitoma incluem uso de agentes simpaticomiméticos (cocaína, metanfetamina; Capítulo 31), ausência de barorreflexo e apneia obstrutiva do sono (Capítulo 377). História pregressa de cirurgia e radioterapia para tumores de cabeça e pescoço (Capítulo 181) levanta suspeita de dano aos barorreceptores. Ronco e sonolência sugerem apneia do sono, mas a pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) para tratar a apneia do sono não melhora a pressão arterial (Capítulo 377).

## OUTRAS CAUSAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

Tipicamente, a coarctação da aorta (Capítulo 61) ocorre imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda, de modo que a pressão arterial é mais baixa nos membros inferiores do que nos membros superiores (o oposto da situação normal). Os pulsos arteriais são mais fracos nos membros inferiores do que nos superiores;

portanto, a pressão arterial deve ser medida nos membros inferiores e também nos dois membros superiores. As artérias colaterais intercostais podem produzir sopros ao exame e incisura costal na radiografia de tórax. As coarctações podem ser curadas com cirurgia ou angioplastia.

O hipertireoidismo (Capítulo 213) pode causar hipertensão arterial sistólica com ampla pressão diferencial (de pulso). O hipotireoidismo pode causar hipertensão diastólica, mas essa associação é incerta. O hiperparatireoidismo (Capítulo 232) também foi associado à hipertensão arterial. A ciclosporina e o tacrolimo frequentemente causam hipertensão arterial em receptores de transplantes por meio da inibição da calcineurina, a fosfatase dependente de cálcio que é expressa não apenas no tecido linfoide, mas também nos tecidos neural, vascular e renal. Na ausência de dados de desfechos, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não di-hidropiridínicos tornaram-se os medicamentos de primeira escolha, mas aumentam os níveis sanguíneos de ciclosporina. A associação de diuréticos, BCC e simpaticolíticos centrais frequentemente é necessária. Além disso, a hipertensão arterial pode ser significativamente melhorada se a imunossupressão puder ser obtida por agentes mais novos que não inibam a calcineurina.

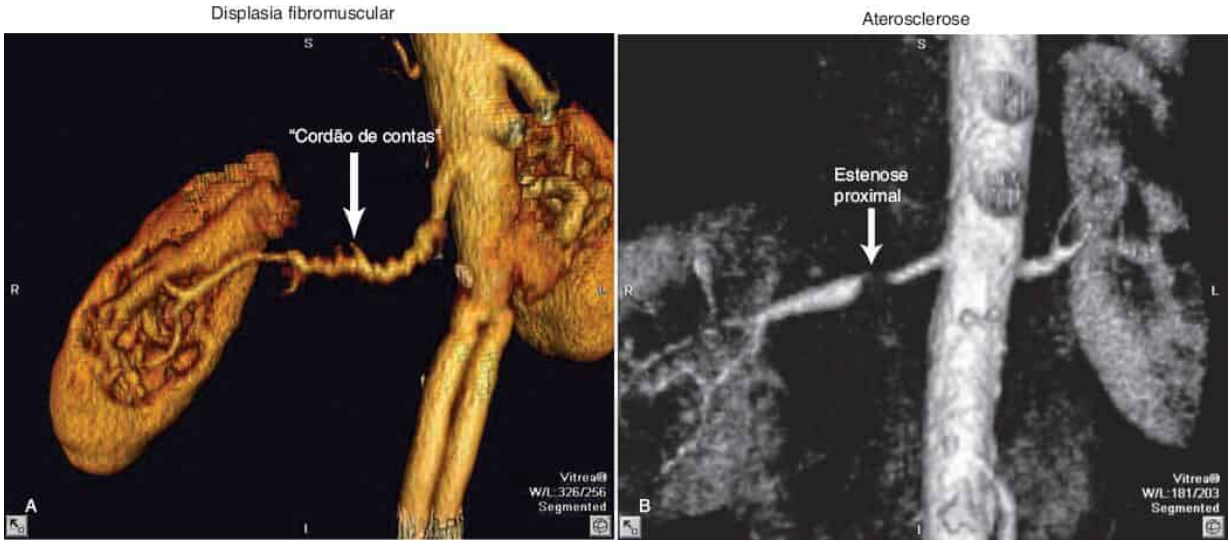


**FIGURA 70.2** **Angiografia por tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional. A.** A clássica lesão em "cordão de contas" da displasia fibromuscular (bilateral neste paciente). **B.** Uma estenose aterosclerótica proximal grave da artéria renal direita e estenose leve da artéria renal esquerda. (Imagens são cortesia de Bart Domatch, MD, Radiology Department, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

## PREVENÇÃO E TRATAMENTODA HIPERTENSÃO ARTERIAL

No nível populacional, a prevenção primária da hipertensão arterial exige mudanças sociais em grande escala, como mais esforços para influenciar a indústria de alimentos a reduzir o sal em alimentos processados, esforços para aumentar a prática de exercícios físicos e a disponibilidade de frutas e vegetais frescos. Depois que a pressão arterial de uma pessoa sobe para níveis hipertensivos ou mesmo pré-hipertensivos, a modificação do estilo de vida por si só quase nunca é suficiente para que ela volte ao normal, e a reincidência é típica.

O manejo efetivo da hipertensão arterial exige continuidade dos cuidados por um médico experiente e consultas médicas frequentes, algo que não ocorre no caso de homens e grupos minoritários de baixa renda. O manejo permanece empírico, frequentemente exigindo três medicamentos com mecanismos de ação complementares, muitas vezes em conjunto com outros medicamentos para comorbidades.[10] A carga de medicamentos tomados por dia, os custos dos medicamentos prescritos, os efeitos colaterais dos medicamentos e o tempo insuficiente para a promoção do engajamento do paciente no tratamento contribuem para a não adesão ao tratamento medicamentoso. Médicos da atenção primária ocupados frequentemente prescrevem subtratamento para a hipertensão arterial.

Embora a terapia farmacológica a curto prazo com um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) de baixa dose possa prevenir a conversão de pré-hipertensão em hipertensão, os níveis de pressão arterial aumentam rapidamente se o BRA for descontinuado. Assim, a prescrição de medicamentos para toda a vida é a base da terapia efetiva da hipertensão arterial primária, com a modificação do estilo de vida servindo como um adjuvante muito importante, mas não como uma alternativa. O objetivo é utilizar terapia medicamentosa anti-hipertensiva para reduzir a pressão arterial e as anormalidades metabólicas associadas de maneira suficiente para reduzir o risco de doença cardiovascular, com benefícios proporcionais à redução da pressão arterial alcançada,[A1,A2] sem comprometer a qualidade de vida do paciente. A redução dos níveis tensionais também diminui o risco de demência ou comprometimento cognitivo incidente. [A2b]

Contudo, na prática, a maioria dos pacientes tratados não atinge os mesmos níveis de baixo risco de pessoas verdadeiramente normotensas porque suas pressões arteriais permanecem mais altas do que o ideal

devido as diretrizes conservadoras, hesitação dos médicos em iniciar e intensificar o tratamento medicamentoso e não adesão ao uso da medicação. Além disso, lesões em órgãos-alvo podem não ter sido tratadas e a hiperlipidemia concomitante pode ter sido subtratada antes que a terapia anti-hipertensiva fosse instituída.

Quase sempre são necessários esquemas com dois ou três medicamentos de classes diferentes para atingir as metas de pressão arterial recomendadas. As combinações de fármacos em baixas doses exercem efeitos benéficos sinérgicos enquanto minimizam os efeitos colaterais dependentes da dose. Para a maioria dos hipertensos, a terapia moderada ou intensiva com estatinas (Capítulo 195) é indicada como parte de uma estratégia abrangente de redução do risco cardiovascular (Capítulo 46). Por exemplo, o acréscimo de 10 mg de rosuvastatina diariamente reduz esse risco residual em pacientes com risco cardiovascular intermediário e pressão arterial levemente elevada e que são tratados com um esquema de redução leve da pressão arterial (candesartana 16 mg/dia e HCTZ 12,5 mg/dia).[A3]

## Modificação de estilo de vida

Embora seja difícil de sustentar a longo prazo, a modificação do estilo de vida (Tabela 70.4) deve fazer parte de todo esquema anti-hipertensivo. Uma dieta mediterrânea (enfatizando frutas frescas, vegetais, peixes gordurosos e óleo de canola ou azeite de oliva) e as Abordagens Dietéticas para Parar a Hipertensão (DASH, enfatizando frutas frescas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura) conseguem reduzir os níveis de pressão arterial em indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão arterial de estágio 1 em média de 6/3 mmHg, mesmo sem restringir a ingestão calórica ou de sódio. A restrição modesta de sódio na dieta reduz a pressão arterial e diminui o risco cardiovascular.[11] Embora os rótulos dos alimentos e alguns restaurantes forneçam informações sobre o teor de sódio (6 g de NaCl = 2,4 g de sódio = 100 mmol de sódio), a pressão social e a regulamentação são cruciais porque a maior parte do sódio dietético vem de alimentos processados e de alimentos de restaurantes.

Programas de exercícios aeróbicos moderadamente intensos conseguem reduzir a PAS em 5 mmHg. Reduções maiores podem ser observadas imediatamente após uma sessão de exercício aeróbico (Capítulo 13), com reduções menores que persistem por horas.

Técnicas de relaxamento e controle do estresse (p. ex., meditação, *biofeedback*, exercícios respiratórios) conseguem diminuir a pressão arterial durante a prática (Capítulo 34). Alguns indivíduos com grande tensão doméstica ou no trabalho ou raiva recorrente (ruminação) se beneficiam da terapia cognitivo-comportamental (Capítulo 369).

A pressão arterial aumenta temporariamente em 10 a 15 mmHg após cada cigarro, de modo que fumantes de mais de 20 cigarros por dia frequentemente têm pressão arterial mais alta fora do consultório do que no consultório sem fumar. Os fumantes devem ser aconselhados a parar completamente (Capítulo 29), porque fumar apenas 4 cigarros por dia aumenta muito o risco cardiovascular.

A pressão arterial aumenta em até 10 a 15 mmHg com a primeira xícara de café da manhã, mas a resposta pressora à cafeína frequentemente torna-se habituada ao longo do dia. Portanto, o consumo de cafeína deve ser reduzido, mas não precisa ser eliminado.

O consumo moderado de álcool etílico (Capítulo 30) (um ou dois drinques por dia) não parece aumentar o risco de hipertensão arterial nas populações ocidentais; mas nas populações japonesas, a hipertensão arterial é mais comum em homens que bebem moderadamente do que em homens que não podem beber em razão de mutação de perda de função no gene da enzima álcool desidrogenase. Em todas as populações, o consumo diário de três ou mais drinques de tamanho padrão ativa o sistema nervoso simpático no dia seguinte durante a abstinência e está associado a aumento da prevalência e da gravidade da hipertensão arterial, que é reversível se o consumo de álcool etílico diminuir.

## Medicamentos anti-hipertensivos

Todo paciente hipertenso deve adotar um estilo de vida sensato, mas quase todos precisarão de medicamentos para otimizar os desfechos. Os anti-hipertensivos reduzem, mas não eliminam o risco de complicações graves.

### Classes de fármacos anti-hipertensivos orais

Várias classes de medicamentos anti-hipertensivos orais são aprovadas pela Food and Drug Administration dos EUA, embora todos tenham contraindicações específicas (Tabelas 70.5 e 70.6).

#### *Fármacos de primeira linha para hipertensão arterial*

As diretrizes de prática recentes recomendam o início do tratamento medicamentoso com uma ou mais das três classes de fármacos de

primeira linha, que têm efeitos aditivos ou sinérgicos quando usados em combinação: (1) bloqueadores dos canais de cálcio, (2) bloqueadores do sistema renina-angiotensina – inibidores da ECA ou BRA e (3) diuréticos tiazídicos.[12,13]

### *Bloqueadores do canal de cálcio*

**Mecanismo de ação.** Todos os BCC bloqueiam a abertura dos canais de $Ca^{2+}$ dependentes de voltagem (tipo L) nos miócitos cardíacos e nas células do músculo liso vascular. Eles baixam a pressão arterial causando dilatação arterial periférica, sendo a ordem de classificação de potência di-hidropiridínicos > diltiazem > verapamil.

**Uso clínico.** Os BCC são geralmente bem tolerados, não exigem monitoramento com exames de sangue e são comprovadamente seguros e efetivos; também são antianginosos úteis (Capítulo 362) e fornecem melhor proteção contra AVE do que outros agentes anti-hipertensivos. O anlodipino é equivalente à clortalidona (um potente diurético tiazídico) e ao lisinopril (um iECA) na proteção contra eventos coronários não fatais, AVE e morte, mas fornece menos proteção contra insuficiência cardíaca. As vantagens do anlodipino incluem potência dose-dependente previsível, dosagem 1 vez/dia por conta de sua meia-vida longa, tolerabilidade e custo. Ao contrário dos diuréticos, iECA e BRA, dieta rica em sal ou terapia concomitante com anti-inflamatório não esteroide (AINE) não compromete a efetividade dos BCC di-hidropiridínicos. Esses fármacos, que têm alguma ação diurética, reduzem a pressão arterial e previnem complicações hipertensivas igualmente em pacientes negros e não negros. O anlodipino e outros BCC di-hidropiridínicos são menos renoprotetores do que os iECA ou BRA em pacientes com DRC proteinúrica. Esses pacientes não devem receber anlodipino como terapia de primeira linha, mas frequentemente se beneficiam dele como adjuvante após o início da terapia de primeira linha apropriada com um iECA ou BRA, bem como um diurético. O diltiazem é uma alternativa geralmente bem tolerada em pacientes que não toleram o anlodipino ou que se beneficiariam de seus outros efeitos. O verapamil não é recomendado porque é um medicamento anti-hipertensivo fraco e causa obstipação.

**Efeitos colaterais.** *Di-hidropiridinas de ação curta não devem ser usadas para tratar a hipertensão.* Ao desencadear uma queda abrupta da pressão arterial com ativação reflexa simpática, esses dilatadores arteriais de ação rápida podem precipitar isquemia/infarto do miocárdio e morte. O principal efeito colateral dos di-hidropiridínicos é o edema maleolar dose-dependente. O edema maleolar provocado por anlodipino é muito mais

comum com uma dose de 10 mg do que com doses de 2,5 ou 5 mg. O edema, que é principalmente vasogênico devido à dilatação arterial seletiva, pode ser reduzido pela terapia concomitante com um iECA ou BRA que causa dilatação arterial e venosa equilibrada. Os BCC di-hidropiridínicos de ação prolongada raramente estão associados a rubor e cefaleia. Todos os BCC podem causar hiperplasia gengival, um efeito colateral raro, mas sério, que é reversível se detectado precocemente. O diltiazem e o verapamil comprometem a condução cardíaca, especialmente em pacientes mais velhos que também recebem betabloqueadores, agentes simpatolíticos centrais ou digoxina.

***Inibidores do sistema renina-angiotensina: inibidores da ECA, BRA e inibidores diretos da renina***

**Mecanismos de ação.** Os iECA bloqueiam a conversão do precursor inativo angiotensina 1 (AT1) em angiotensina 2 (AT2). Os BRA bloqueiam a ação do AT2 no receptor da angiotensina do tipo 1. O inibidor direto da renina alisquireno bloqueia a conversão da pró-renina em renina, bloqueando assim a ativação do sistema renina-angiotensina em sua origem. Altos níveis de pró-renina circulante estimulam as vias de sinalização independentes do receptor AT1 que são potencialmente benéficas e potencialmente prejudiciais.

**Uso clínico.** Os iECA são fáceis de usar e têm curvas de resposta à dose retificadas. A monoterapia com lisinopril é equivalente à monoterapia com anlodipino ou clortalidona em todos os aspectos, embora provoque redução menor da pressão arterial e, portanto, menos proteção contra AVE em indivíduos hipertensos negros. A monoterapia com iECA é geralmente menos efetiva na redução da pressão arterial em pacientes negros e em pacientes mais velhos hipertensos com níveis baixos de renina, mas esses agentes são bastante efetivos nesses grupos quando combinados com um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) ou dose baixa de diurético. Metanálises mostram que os iECA são equivalentes aos BCC na proteção contra eventos coronários, ligeiramente menos efetivos na proteção contra AVE, mas melhores na proteção contra a insuficiência cardíaca. Os BRA conferem os mesmos benefícios que os iECA no tratamento da hipertensão arterial, evitando a tosse provocada por iECA (ver mais adiante). Os BRA potentes, 1 vez/dia e de longa ação, são olmesartana, irbesartana, telmisartana e azilsartana (o último é o mais potente). Em comparação, a losartana é um agente anti-hipertensivo fraco. A meia-vida mais curta da valsartana exige administração 2 vezes/dia.

Os iECA e BRA são a terapia de primeira linha padrão para pacientes com DRC acompanhada de proteinúria. Os iECA e os BRA têm efeitos comparáveis sobre a função renal, mas os BRA promovem maior regressão da hipertrofia ventricular esquerda do que outros anti-hipertensivos. Os iECA e os BRA não devem ser usados juntos porque esse uso aumenta desfechos renais graves, eventos hipotensivos e hiperpotassemia.

**Efeitos colaterais.** Todos os inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA) são contraindicados na gravidez porque causam agenesia renal fetal e outros defeitos congênitos. Os iECA bloqueiam a degradação da bradicinina, que ativa as fibras sensoriais nociceptivas nos pulmões que desencadeiam a tosse seca, mais comum em pacientes negros e ainda mais comum em pacientes asiáticos. A bradicinina também pode estar subjacente ao angioedema induzido por iECA, muito menos comum. Se ocorrer tosse em um paciente que esteja sob tratamento com um iECA e que precise de bloqueio do SRA, um BRA deve ser prescrito no seu lugar.

Os iECA e BRA podem provocar hiperpotassemia em pacientes com DRC ou diabetes melito com acidose tubular renal do tipo 4 (Capítulo 110). Os níveis séricos de potássio e creatinina devem ser monitorados atentamente em todos os pacientes. Em pacientes com DRC em estágio 3 com proteinúria, o início de tratamento com iECA ou BRA frequentemente causa aumento discreto transitório dos níveis séricos de creatinina, mas esses medicamentos devem ser diminuídos na dose ou temporariamente descontinuados apenas se a elevação for superior a 30%.

### *Diuréticos*

**Mecanismo de ação.** Com o início da terapia diurética, a contração do volume sanguíneo causa a queda inicial da pressão arterial. Com a terapia contínua, o volume sanguíneo é parcialmente restaurado e os mecanismos vasodilatadores (p. ex., abertura dos canais de $K^+$ sensíveis ao trifosfato de adenosina [ATP]) sustentam a ação anti-hipertensiva. Os diuréticos de alça bloqueiam o transporte de $Na^+$-$K^+$-$2Cl^-$ na alça de Henle espessa ascendente, onde boa parte do sódio filtrado é reabsorvida. Os diuréticos tiazídicos de ação imediata e de ação mais prolongada, como a clortalidona e a indapamida, bloqueiam o cotransportador $Na^+$-$Cl^-$ no túbulo convoluto distal, onde uma porção menor do sódio filtrado é reabsorvida.

**Uso clínico.** A indapamida e a clortalidona são superiores à hidroclorotiazida (HCTZ) e devem ser o diurético de escolha. Parte do

motivo é que as doses equivalentes para redução da pressão arterial são 1,25 mg de indapamida = 25 mg de clortalidona = 50 a 60 mg de HCTZ. Mesmo com uma dose alta, no entanto, HCTZ é menos efetiva do que a clortalidona porque esta possibilita controle melhor e mais prolongado da pressão arterial, conforme documentado por MAPA,[A4] e melhores desfechos cardiovasculares. Dados comparáveis de MAPA ainda não estão disponíveis para indapamida, mas ela é mais potente do que HCTZ nas doses comumente prescritas, sem causar mais efeitos colaterais metabólicos adversos. A indapamida também teve um bom desempenho em vários estudos randomizados importantes.

Os diuréticos de alça são agentes redutores da pressão arterial menos efetivos e devem ser reservados para o tratamento da hipertensão arterial no contexto de DRC avançada (estágio 3 ou superior). A indapamida ou a clortalidona também podem ser efetivos nesses pacientes.

**Efeitos colaterais.** Os diuréticos tiazídicos podem agravar a intolerância à glicose (particularmente em doses mais altas e quando combinados com um betabloqueador padrão); causar hipopotassemia, hipomagnesemia e hiponatremia; precipitar gota; elevar os níveis séricos de lipídios, com aumento do conteúdo de triglicerídios hepáticos; e causar dermatite de fotossensibilidade. Eles também podem causar disfunção erétil. Os diuréticos tiazídicos são a causa mais comum de hiponatremia grave, especialmente em mulheres mais velhas, e alguns pacientes hipertensos idosos simplesmente não toleram nem mesmo tiazídicos em baixas doses. Em pacientes hipertensos com DRC, altas doses de diuréticos de alça podem precipitar lesão renal aguda, especialmente se combinados com altas doses de iECA ou BRA.

## Medicamento complementar para hipertensão arterial de controle difícil

### *Antagonistas do receptor de mineralocorticoide e antagonistas de ENaC (“diuréticos poupadores de potássio”)*

**Mecanismo de ação.** A eplerenona e a espironolactona evitam que a aldosterona circulante e outros mineralocorticoides ativem o receptor mineralocorticoide no néfron distal, inibindo assim a ativação a jusante de ENaC. Em comparação, o triantereno e a amilorida bloqueiam ENaC diretamente, mas de maneira fraca. Como menos sódio é apresentado à $Na^+$, $K^+$-ATPase no lado vascular das células do ducto coletor, menos potássio é excretado na urina do que com diuréticos tiazídicos ou de alça.

**Uso clínico.** Eplerenona (25 a 100 mg/dia) ou espironolactona em baixa dosagem (12,5 a 100 mg/dia) são amplamente recomendados como fármacos auxiliares muito efetivos para casos difíceis de hipertensão. A eplerenona é um antagonista muito mais específico que evita os efeitos colaterais sexuais raros, mas graves, da espironolactona em baixas doses (ginecomastia dolorosa, disfunção erétil, sangramento uterino não menstrual). Hiperpotassemia precisa ser evitada ao usar esses agentes em pacientes com DRC.

***Bloqueadores beta-adrenérgicos***

**Mecanismo de ação.** Com o início da terapia padrão com betabloqueadores (BB), a pressão arterial muda pouco no início porque aumento compensatório na resistência periférica desencadeia a queda no débito cardíaco. Com o tempo, a pressão arterial cai progressivamente conforme a vasculatura periférica relaxa. Assim, o efeito anti-hipertensivo do betabloqueio envolve diminuições no débito cardíaco (receptores $\beta_1$), liberação de renina (receptores $\beta_1$) e liberação de norepinefrina (receptores $\beta_2$ pré-juncionais). O protótipo de BB, o propranolol, bloqueia de maneira não seletiva os receptores $\beta_1$ e $\beta_2$. Outros BB padrão (metoprolol, atenolol, acebutolol e bisoprolol) são relativamente cardiosseletivos. Em doses baixas, exercem efeito inibitório maior sobre os receptores $\beta_1$ do que sobre os receptores $\beta_2$, mas a seletividade é perdida em altas doses. Os BB vasodilatadores, como labetalol ou carvedilol, também bloqueiam os receptores alfa-adrenérgicos, enquanto o nebivolol estimula a produção endógena de óxido nítrico.

**Uso clínico e efeitos colaterais.** Os BB vasodilatadores (labetalol, carvedilol e nebivolol) são fármacos auxiliares altamente efetivos para hipertensão arterial de controle difícil. Os BB padrão (p. ex., metoprolol, atenolol) não são mais agentes de primeira linha ou mesmo de segunda linha para hipertensão arterial não complicada. Além de serem anti-hipertensivos fracos, eles são menos efetivos do que outros agentes na redução da pressão arterial aórtica central porque a bradicardia possibilita mais tempo para a reflexão da onda e, portanto, para o aumento da pressão central. Eles também oferecem menos proteção contra AVE do que outros medicamentos anti-hipertensivos; eles fornecem proteção modesta contra eventos cardiovasculares, mas não reduzem a taxa de mortalidade por todas as causas.[A5]

Labetalol é o tratamento de primeira linha para muitas urgências hipertensivas e para hipertensão na gravidez, mas tem ação muito curta

para ser recomendado no tratamento crônico da hipertensão arterial. As principais limitações do carvedilol são a meia-vida curta, que exige duas doses ao dia, e a absorção gastrintestinal inconsistente, que é melhorada com a dosagem após o café da manhã e após o jantar. O nebivolol é caro, mas pode ser administrado 1 vez/dia com absorção mais consistente.

Os betabloqueadores predispõem ao diabetes, particularmente quando combinados com um tiazídico. Os efeitos colaterais comuns, como fatigabilidade, causam altas taxas de descontinuação para todos os betabloqueadores. Os betabloqueadores também podem prejudicar a condução cardíaca, precipitar broncospasmo agudo e promover ganho de peso.

### *Bloqueadores alfa-adrenérgicos*

**Mecanismo de ação.** Ao bloquear a interação da norepinefrina com os receptores alfa-adrenérgicos vasculares, esses fármacos causam vasodilatação periférica, reduzindo assim a pressão arterial. Ao aumentar o fluxo sanguíneo do músculo esquelético, eles aumentam a sensibilidade à insulina. Ao dilatar o músculo liso uretral, eles melhoram os sinais/sintomas de prostatismo. Prazosina, doxazosina, terazosina e fentolamina intravenosa bloqueiam seletivamente os adrenorreceptores $\alpha_1$; a fenoxibenzamina bloqueia os receptores $\alpha_1$ e $\alpha_2$.

**Uso clínico e efeitos colaterais.** A fenoxibenzamina é o fármaco de escolha para o manejo pré-operatório do feocromocitoma (Capítulo 215); após o bloqueio a ser alcançado, um betabloqueador deve ser adicionado para bloquear taquicardia reflexa excessiva. Os bloqueadores $\alpha_1$ seletivos não são agentes anti-hipertensivos de primeira linha e não devem ser usados como monoterapia, porque sua propensão a causar retenção de líquido pode levar à taquifilaxia e desmascarar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. Quando usados em um esquema de combinação que inclua um diurético, entretanto, eles podem ser uma terapia complementar efetiva para hipertensão de controle difícil e são particularmente úteis em homens idosos com prostatismo. Embora comercializado especificamente para prostatismo e não como agente anti-hipertensivo, o bloqueador $\alpha_{1A}$ tansulosina seletivo reduz a pressão arterial em alguns homens.

### *Simpatolíticos centrais*

**Mecanismo de ação.** A estimulação de receptores $\alpha_2$-adrenérgicos pós-sinápticos e receptores de imidazolina no SNC reduz o fluxo simpático central, enquanto a estimulação de receptores $\alpha_2$ pré-sinápticos causa

inibição por *feedback* da liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas periféricas. Essas ações combinadas reduzem o impulso adrenérgico para o coração e a circulação periférica.

**Uso clínico e efeitos colaterais.** Os simpaticolíticos centrais são mais bem reservados para o tratamento oral a curto prazo da urgência hipertensiva. Eles são agentes anti-hipertensivos potentes que podem ser necessários como terapia complementar para hipertensão de controle muito difícil, mas seus efeitos colaterais incômodos no SNC reduzem a qualidade de vida. Para evitar hipertensão de rebote entre as doses, a clonidina de ação curta deve ser administrada a cada 6 a 8 horas ou, sempre que possível, interrompida usando um esquema de redução gradual. A hipertensão de rebote entre as doses é menos problemática com a guanfacina de ação mais longa, que é administrada na hora de dormir. O adesivo de clonidina frequentemente causa erupção cutânea e a absorção não é confiável. Alfametildopa não é mais terapia de primeira linha para hipertensão arterial na gravidez (Capítulo 226).

### *Vasodilatadores diretos*

**Mecanismo de ação.** Os potentes vasodilatadores arteriais hiperpolarizantes minoxidil e hidralazina abrem canais de $K^+$ vasculares sensíveis ao ATP.

**Uso clínico e efeitos colaterais.** Por causar dilatação arterial rápida e seletiva, ambos os fármacos causam profunda ativação reflexa simpática e taquicardia. Uma combinação de hidralazina mais nitratos é útil para o tratamento de insuficiência cardíaca, especificamente em pacientes afro-americanos, nos quais a cardiopatia hipertensiva causa insuficiência cardíaca mais comumente (Capítulo 53). A hipertensão grave que acompanha a DRC avançada é a principal indicação para o minoxidil, que deve ser combinado com um betabloqueador para prevenir taquicardia reflexa excessiva e com um diurético de alça para prevenir retenção excessiva de líquido. O início da hemodiálise crônica geralmente é um meio mais efetivo de controlar a hipertensão neste cenário.

## Interações de medicamentos anti-hipertensivos

Ao inibir a capacidade do rim de excretar sódio, os AINEs podem anular a ação anti-hipertensiva dos diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina, mas não dos BCC. O risco de aumento da pressão arterial e eventos cardiovasculares associados é menor com paracetamol e baixa dose de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia), intermediário com AINEs não seletivos para COX-2, incluindo alta dose de AAS e maior com AINEs

seletivos para COX-2. O suco de toranja aumenta a biodisponibilidade dos bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos ao inibir o sistema intestinal do citocromo P-450 3A4 (CYP34A), que é responsável pelo metabolismo de primeira passagem de muitos medicamentos orais. Diltiazem e verapamil, que são inibidores potentes do CYP3A4, devem ser evitados em pacientes submetidos à quimioterapia para câncer anti-VEGF com sunitinibe ou sorafenibe e devem ser usados com cautela em pacientes recebendo digoxina ou terapia imunossupressora com ciclosporina ou tacrolimo porque os níveis sanguíneos irão aumentar e precisam ser monitorados.

## Manejo da hipertensão arterial baseado em evidências

Evidências inequívocas confirmam que o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial reduz o risco de eventos cardiovasculares maiores e morte. Como a maioria dos ensaios clínicos acompanhou pacientes por apenas 3 a 5 anos, as reduções de risco a curto prazo relatadas subestimam o benefício ao longo da vida a ser acumulado ao longo de décadas de tratamento efetivo.

## Até onde diminuir a pressão arterial?

Há controvérsias quanto ao nível limiar ideal de PAS para iniciar a terapia medicamentosa e o nível ideal de pressão arterial a ser alcançado. Os dados epidemiológicos estabelecem que o risco cardiovascular começa a aumentar com a PAS superior a 100 a 110 mmHg, um nível que está muito abaixo de qualquer limite atualmente recomendado para o início da medicação anti-hipertensiva.

Dados recentes mostram que meta de PAS inferior a 120 mmHg (com pressão arterial atingida geralmente de 120 a 124 mmHg) reduziu as taxas de eventos cardiovasculares maiores fatais e não fatais e todas as causas de morte em mais de 25% em comparação com a meta de menos de 140 mmHg em pacientes não diabéticos com alto risco cardiovascular, mas sem AVE prévio, insuficiência cardíaca prévia ou DRC avançada (Figura 70.3).[A6] No entanto, essa meta de redução da pressão arterial não melhora os desfechos e pode até piorá-los em pacientes de baixo risco.[A7,A8] A terapia intensiva não aumenta as taxas de hipotensão ortostática sintomática, quedas com lesões ou síndrome coronariana aguda – mesmo em pacientes com mais de 75 anos. A terapia intensiva é custo-efetiva e bem tolerada, conforme indicado pelos desfechos relatados pelo paciente.[A9] Também reduz o risco de nova hipertrofia

ventricular esquerda em cerca de 50% em negros e não negros, mulheres e homens, pacientes com mais e menos de 75 anos e em pacientes com PAS pré-tratamento tão baixa quanto 132 mmHg.[A10] No entanto, os benefícios da terapia intensiva têm um preço: aumento das taxas de hiponatremia, hipopotassemia, hipotensão e lesão renal aguda. Além disso, esses novos dados não se aplicam diretamente aos pacientes excluídos do estudo: pacientes com diabetes, DRC avançada, insuficiência cardíaca ou AVE anterior ou pacientes idosos institucionalizados.

Algumas metanálises[A11] apoiam a redução da pressão arterial sistólica para 125 mmHg ou menos, mesmo em diabéticos, mas outras sugerem que a redução da PAS no consultório abaixo de 140 mmHg está associada a risco aumentado de morte cardiovascular em pacientes com diabetes.[A12] Na ausência de dados ideais, os padrões da American Diabetes Association (ADA) de 2017[14] recomendam considerar uma meta de pressão arterial de menos de 130/80 mmHg, enquanto a American Association of Clinical Endocrinologists e as diretrizes do American College of Endocrinology[15] recomendam a meta de menos de 120/80 mmHg para pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular, mas baixo risco de efeitos adversos de medicamentos (ou seja, pacientes com diabetes melito recente que não desenvolveram DRC nem hipotensão ortostática).

Dados recentes têm implicações potencialmente profundas para mudar o diagnóstico de rotina e o manejo ambulatorial da hipertensão para dezenas de milhões de pacientes nos EUA.[16] Embora a redução excessiva da pressão arterial possa causar hipotensão, resultando em episódios de quedas em pacientes idosos frágeis, isquemia miocárdica em pacientes com DAC significativa e lesão renal aguda em pacientes com DRC, diretrizes recentes de várias organizações dos EUA e internacionais, mas não o American College of Physicians/American Academy of Family Physicians,[17] geralmente apoiam os benefícios gerais de uma terapia mais agressiva (Figura 70.4) e da manutenção da pressão arterial dentro dos limites desejados.[17b],[17c]

## Quais medicamentos para quais pacientes?

As diretrizes atuais enfatizam a terapia de combinação com quaisquer duas ou todas as três classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha: (1) bloqueadores dos canais de cálcio, (2) bloqueadores do sistema renina-angiotensina e (3) diuréticos tiazídicos. No entanto, as

classes de medicamentos anti-hipertensivos preferidas são diferentes para tipos específicos de pacientes (Tabela 70.7 e e-Tabela 70.1).

| e-Tabela 70.1 | Diferenças entre diretrizes de tratamento atuais para adultos com hipertensão arterial. | | |
|---|---|---|---|
| **DIRETRIZ** | **POPULAÇÃO** | **PA LIMIAR NO CONSULTÓRIO (mmHg) PARA INICIAR OU INTENSIFICAR TERAPIA** | **OPÇÕES INICIAIS DE FÁRMACOS** |
| 2017 AACE/ACE[1] | Diabetes melito | ≥ 130/80 para a maioria<br>≥ 120/80 se alto risco de DCV e baixo risco para efeitos adversos da terapia intensiva para PA<br>Metas menos rigorosas para pacientes frágeis ou para aqueles com efeitos adversos a medicamentos | iECA ou BRA, BCC, tiazídicos, BB |
| 2017 ADA[2] | Diabetes melito | ≥ 140/90<br>≥ 130/80 se alto risco de DCV (especialmente para AVE) | iECA ou BRA, BCC, diurético tiazídico |
| 2017 ACP/AAFP[3] | ≥ 60 a: | ≥ 150 | Tiazídicos, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Geral<br>AVE ou AIT<br>Alto risco CV | ≥ 140<br>≥ 140 | iECA ou BRA, BCC |
| 2017 Hipertension Canada's CHEP[4] | Baixo risco<br>Dano macrovascular em órgão-alvo ou outros fatores de risco<br>Alto risco selecionado (incluindo ≥ 75 anos)<br>Diabetes melito<br>DRC | ≥ 160/100<br>≥ 140/90<br>Considerar meta de PAS < 120 por critérios SPRINT<br>≥ 130/80<br>≥ 140/90 | Diurético tiazídico ou BB (< 60 anos), ou iECA ou BRA (não negro), ou BCC de longa ação<br>Diurético tiazídico + BRA + BCC para terapia intensiva<br>iECA ou BRA, BCC, diurético tiazídico<br>iECA ou BRA, BCC, diurético tiazídico |
| 2016 Australia[5] | Baixo risco<br>Risco moderado<br>Alto risco selecionado (incluindo > 75 anos)<br>Diabetes melito<br>DRC | ≥ 160/100<br>≥ 140/90<br>Considerar meta de PAS < 120 por critérios SPRINT<br>≥ 140<br>≥ 140/90 | Tiazídico, ou BB (< 60 anos), ou iECA ou BRA (não negro), ou BCC de longa ação |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Diurético tiazídico + BRA + BCC para terapia intensiva<br>ECA-I ou BRA, BCC, tipo tiazídico<br>iECA ou BRA, BCC, diurético tiazídico |
| 2015 AHA/ACC/ASH[6] | DAC estável | ≥ 140/90<br>≥ 130/80 para alguns pacientes com DAC, IAM prévio, AVE prévio ou AIT, ou equivalentes de risco de DAC (doença carotídea, DAP, AAA)<br>Evitar reduzir PAD < 60 anos em pacientes com diabetes melito ou ≥ 60 anos | BB, iECA ou BRA; tiazídico ou diurético tiazídico; Não DHP-BCC para pacientes intolerantes a BB; DHP-BCC para terapia adjuvante |
| 2014 JNC 8 Committee[7] | Geral ≥ 60 anos | < 150/90 | Não negros: tiazídico, iECA ou BRA, BCC |

| | | |
|---|---|---|
| Geral < 60 anos | < 140/90 | Negros: tiazídicos, BCC |
| Diabetes melito | < 140/90 | Tiazídico, iECA ou BRA, BCC |
| DRC | < 140/90 | iECA ou BRA |

AAA = aneurisma da aorta abdominal; iECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; DAC = doença da artéria coronária; BB = betabloqueador; BCC = bloqueador dos canais de cálcio; DAP = doença arterial periférica; DHP = di-hidropiridínico; DRC = doença renal crônica; DCV = doença cardiovascular; PAS = pressão arterial sistólica; AIT = ataque isquêmico transitório.

[1]Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017;23:207-238.

[2]Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):s1-s135.

[3]Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher *versus* lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:430-437.

[4]Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:569-588.

[5]Gabb GM, Mangoni A, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults–2016. *Med J Aust.* 2016;205:85-89.

[6]Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1998-2038.

[7]James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520.

## Pacientes hipertensos em geral

Em geral, os benefícios do tratamento anti-hipertensivo dependem da redução da pressão arterial sistólica e não da classe de medicamentos usada para obter essa redução. No entanto, várias advertências devem ser mantidas em mente. *Primeiro,* a combinação de um bloqueador dos

canais de cálcio e um BRA ou iECA (ver Figura 70.4) é uma excelente opção inicial porque é mais efetiva do que a combinação de um iECA e um diurético tiazídico (e-Figura 70.3). Além disso, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) geralmente são mais bem tolerados do que os diuréticos. *Em segundo lugar,* a terapia diurética baseada em evidências favorece um diurético tiazídico – clortalidona ou indapamida, mas não HCTZ. *Terceiro,* os betabloqueadores fornecem menos proteção contra AVE e os BCC mais proteção contra AVE do que outros fármacos. *Quarto,* o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina com um iECA *mais* um BRA deve ser evitado porque não tem vantagem sobre a monoterapia com um desses medicamentos, mas resulta em muito mais hipotensão sintomática e mais comprometimento renal.

**Hipertensão arterial sistólica em pacientes idosos**

A maioria dos pacientes hipertensos tem mais de 65 anos e a maioria apresenta hipertensão arterial sistólica isolada. Os ensaios controlados por placebo fornecem prova inequívoca de que qualquer esquema de redução da pressão arterial reduz eventos coronarianos, AVE, eventos de insuficiência cardíaca e mortes em pacientes hipertensos idosos, mesmo em pacientes ambulatoriais com mais de 80 anos. Além disso, essa redução em eventos cardiovasculares e morte pode ser alcançada sem aumento correspondente de episódios de queda com lesões com redução intensiva da PAS ambulatorial para um valor médio de 124 mmHg. Na prática, a intensidade da redução da pressão arterial tem de ser ponderada em relação aos riscos aumentados de hipotensão ortostática; perindopril, anlodipino, azilsartana, clortalidona e indapamida são os medicamentos com o melhor histórico comprovado em atingir esse equilíbrio.

A maioria dos pacientes idosos precisa de terapia combinada com dois ou três medicamentos para controlar a hipertensão; é importante titular os medicamentos lentamente em idosos e verificar frequentemente a hipotensão ortostática. O monitoramento ambulatorial é fundamental para detectar hipotensão ortostática e hipotensão pós-prandial, ambas comuns em pacientes idosos hipertensos (e-Figura 70.5). Embora o manejo da hipotensão pós-prandial seja desafiador, estratégias úteis incluem pequenas refeições frequentes com pouco carboidrato, cafeína com as refeições e ingestão liberalizada de sal. Se essas estratégias não medicamentosas se mostrarem insuficientes, pode-se adicionar fludrocortisona (0,1 a 0,2 mg/dia); frequentemente piora a hipertensão supina, que pode ser tratada com elevação da cabeceira da cama (com

blocos de concreto de 15 cm produzindo uma inclinação de 30° da cabeceira para cima) e dose baixa de BRA de ação curta (p. ex., losartana 25 a 50 mg) ao deitar.

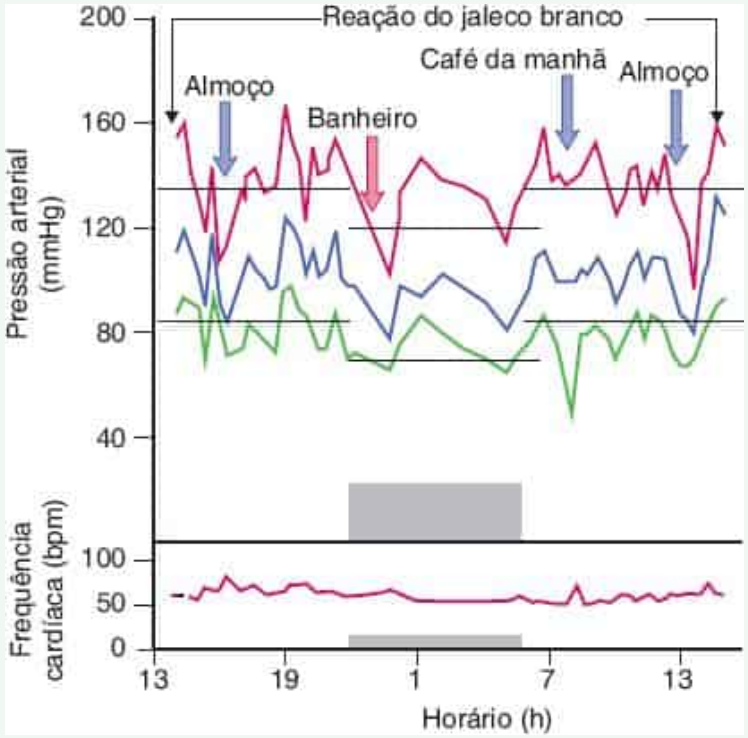


**E-FIGURA 70.5 Traçado de MAPA de 24 horas de uma paciente com hipotensão pós-prandial e ortostática.** Essa mulher frágil de 70 anos foi encaminhada para avaliação de hipertensão arterial lábil e tontura. As *setas azuis* mostram episódios repetidos de hipotensão pós-prandial. A *seta vermelha* mostra um episódio de hipotensão ortostática quando a paciente caminhava até o banheiro 90 minutos após deitar para dormir. As reações do jaleco branco também são observadas quando a paciente vem à clínica, tanto para colocar o monitor como para removê-lo depois. (Fornecida por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, Califórnia.)

Outras complicações potenciais incluem lesão renal aguda e reações adversas a medicamentos, como hiponatremia induzida por tiazida. A não adesão (decorrente de redução da acuidade visual, comprometimento cognitivo) e potenciais interações medicamentosas de polifarmácia são as principais preocupações.

A terapia deve ser simplificada e individualizada, baseada mais na saúde geral ou fragilidade do paciente do que na idade cronológica. Por exemplo, uma pressão arterial sistólica sentada em casa de 155 mmHg seria um alvo terapêutico apropriado para um paciente frágil de 70 anos com hipotensão ortostática e pós-prandial acentuada, enquanto uma pressão arterial sentada em casa de 125 mmHg seria um alvo terapêutico

apropriado para um paciente vigoroso de 80 anos, saudável, cuja principal preocupação é evitar um AVE incapacitante.

**Pacientes com cardiopatia hipertensiva**

A característica fundamental da cardiopatia hipertensiva é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que aumenta muito o risco de fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca. BRA parecem provocar mais regressão da HVE do que outras classes de fármacos. Em pacientes com hipertensão arterial de estágio 2 e HVE no ECG, um esquema baseado em BRA é mais efetivo do que um esquema baseado em betabloqueador para reduzir eventos cardiovasculares, sobretudo AVE. Dados de estudos randomizados constataram que uma terapia mais intensiva da hipertensão arterial protege contra IAM, e preocupações de que a hipoperfusão possa causar isquemia miocárdica não são uma preocupação com as metas sugeridas de pressão arterial.

Para prevenção secundária de eventos coronarianos em pacientes com doença da artéria coronária estável, os agentes de primeira linha incluem a combinação de betabloqueadores (BB) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos, ambos antianginosos. Outros agentes de primeira linha são iECA ou BRA, bem como diuréticos tiazídicos. Os BCC não di-hidropiridínicos são recomendados para pacientes intolerantes aos BB. Os antagonistas da aldosterona são reservados para pacientes com insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial difícil de tratar.

**Hipertensão arterial em pacientes com diabetes melito e função renal normal**

Os pacientes com diabetes melito (DM) comumente têm hipertensão arterial. Nenhuma evidência convincente justifica a prescrição de bloqueadores do sistema renina-angiotensina para pessoas com DM2.[A13] A terapia anti-hipertensiva deve ser instituída com os anti-hipertensivos padrão de primeira linha. Se medicamentos adicionais forem necessários para controlar a hipertensão arterial, os betabloqueadores vasodilatadores não agravam a intolerância à glicose.

**Hipertensão arterial em pacientes com nefropatia diabética ou doença renal crônica**

A nefropatia diabética (Capítulo 115) é acompanhada por proteinúria, perda da autorregulação renal, hipertensão arterial, progressão para doença renal em estágio terminal (DRET) e alta incidência de eventos

cardiovasculares. Como a adição de um BRA, mas não de anlodipino, à terapia anti-hipertensiva de base retarda a progressão da nefropatia em pacientes com diabetes melito do tipo 2 (DM2), o DM2 com nefropatia é uma indicação para um BRA. Da mesma maneira, em pacientes com DRC não diabética e proteinúrica, o ramipril parece ser mais renoprotetor do que o anlodipino ou o metoprolol.

É mais provável que pacientes com DRC morram de doença cardiovascular do que vivam o suficiente para desenvolver DRET dependente de diálise. Em pacientes com DRC moderada não proteinúrica e não diabética basal, a redução intensiva da pressão arterial evita mais eventos cardiovasculares do que a terapia padrão.

**Prevenção secundária de AVE**

Os sobreviventes de AVE (Capítulo 379) apresentam alto risco de AVE recorrente, incapacidade adicional e morte. A redução da pressão arterial sistólica para menos de 130 mmHg com a combinação de indapamida e perindopril consegue reduzir esses riscos. Em pacientes hipertensos com infartos lacunares, a redução da pressão arterial sistólica para menos de 130 mmHg em vez de menos de 140 mmHg reduz o risco de AVE hemorrágico subsequente (Capítulo 380).

**Hipertensão arterial em afro-americanos**

Os afro-americanos têm prevalência maior de hipertensão arterial, complicações hipertensivas e morte relacionada com a hipertensão arterial. Os inibidores da ECA (iECA) parecem promover menos redução da pressão arterial em afro-americanos e, portanto, conferem menos proteção contra AVE do que os diuréticos tiazídicos ou os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). Além disso, na África Subsaariana, um ensaio randomizado apresentou melhor resposta de negros africanos a um diurético do tipo tiazídico mais anlodipino do que a um diurético do tipo tiazídico mais o inibidor da ECA perindopril.[A13b] Na prática clínica, entretanto, atingir as metas de pressão arterial e proteção cardiovascular ideal tipicamente exige a combinação de um iECA com um BCC e/ou um diurético tiazídico. Nessa população, a promoção da saúde por meio de tratamentos conduzidos por farmacêuticos promovidos por barbearias para negros consegue melhorar significativamente a taxa de controle da pressão arterial em homens hipertensos previamente não controlados.[A14]

**Hipertensão arterial associada a contraceptivos orais e reposição de estrogênio**

Os contraceptivos orais, particularmente as preparações atuais de estrogênio em baixas doses, causam um pequeno aumento na pressão arterial na maioria das mulheres, mas raramente causam elevação na faixa hipertensiva. O mecanismo é desconhecido, mas mulheres com mais de 35 anos e tabagistas ou sobrepeso parecem correr maior risco. Se houver desenvolvimento de hipertensão, a terapia contraceptiva oral deve ser descontinuada em favor de outros métodos de contracepção. A terapia de reposição de estrogênio oral após a menopausa parece causar elevação discreta da pressão arterial, enquanto o estrogênio transdérmico (que não sofre metabolismo hepático de primeira passagem) parece causar pequena redução da pressão arterial.

**Hipertensão arterial na gravidez**

Os distúrbios hipertensivos na gravidez são uma das principais causas de morbidade e mortalidade materno-fetal, incluindo uma incidência de 25% de partos prematuros (Capítulo 226). Esses distúrbios incluem hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia – um distúrbio multissistêmico grave e progressivo diagnosticado quando a hipertensão arterial é acompanhada por qualquer um dos seguintes: proteinúria, pressão arterial ≥ 160/110 mmHg, apesar de repouso no leito, trombocitopenia, comprometimento da função hepática, insuficiência renal progressiva, edema pulmonar ou distúrbio cerebral ou visual de início recente.

O tratamento da hipertensão na gravidez, bem como a prevenção e o tratamento da pré-eclâmpsia, é discutido no Capítulo 226.

**Hipertensão arterial fármaco-resistente**

Até um em cada cinco pacientes hipertensos tem *hipertensão arterial resistente*, tradicionalmente definida como pressão arterial alta não controlada apesar de três medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético, ou controlada com quatro ou mais medicamentos. Mais da metade desses pacientes apresenta pseudorresistência devido à aferição inadequada da pressão arterial, reações do jaleco branco, não adesão à medicação, ingestão de medicamentos que aumentam a pressão arterial (p. ex., AINE, álcool etílico em excesso, fármacos psicoativos) ou um esquema anti-hipertensivo inadequado (Tabela 70.8). Fatores corrigíveis comuns incluem o uso de HCTZ em vez de um diurético tiazídico muito mais efetivo (p. ex., clortalidona ou indapamida), terapia diurética inadequada, uso inadequado de um diurético de alça em um paciente com função renal normal, uso inadequado de diurético de alça de ação curta

(p. ex., furosemida 1 vez/dia) e rebote de clonidina (especialmente com dosagem SOS).

Pacientes com hipertensão arterial verdadeiramente fármaco-resistente correm alto risco em razão dos níveis muito elevados da pressão arterial e dos danos aos órgãos-alvo. Os pacientes devem ser examinados para detecção de hipertensão secundária, especialmente aldosteronismo primário (Capítulo 214), DRC e feocromocitoma (Capítulo 215). Se não houver uma causa identificável para a hipertensão arterial, um antagonista do receptor de mineralocorticoide (p. ex., eplerenona 50 a 100 mg/dia ou espironolactona 25 a 50 mg/dia) é o quarto medicamento mais efetivo,[A15] mesmo se o nível sérico de aldosterona estiver dentro da faixa normal.[18] O quinto medicamento, se necessário, deve ser carvedilol ou nebivolol se não houver contraindicação ao uso de betabloqueadores.

Apesar das doses máximas toleradas de 5 ou mais medicamentos anti-hipertensivos diferentes, alguns pacientes ainda apresentam hipertensão arterial não controlada. A denervação renal baseada em cateter consegue reduzir a pressão arterial sistólica em cerca de 3.6 a 7 mmHg em comparação com um procedimento simulado.[A16],[A17-A17d] Um novo *stent* carotídeo – para aumentar a distensibilidade do seio carotídeo e, portanto, o disparo dos barorreceptores carotídeos – produziu dados iniciais promissores em pacientes com hipertensão arterial resistente.[19]

**Hipertensão arterial grave aguda**

Vinte e cinco por cento de todos os pacientes do departamento de emergência apresentam pressão arterial elevada (Capítulo 7). As *emergências hipertensivas* são elevações agudas, muitas vezes substanciais, da pressão arterial, acompanhadas por disfunção de órgão-alvo rapidamente progressiva, como isquemia ou infarto do miocárdio ou cerebral, edema pulmonar ou insuficiência renal.[19b] A pressão arterial tipicamente é igual ou superior a 220/130 mmHg, mas pode ser muito mais baixa em mulheres com pré-eclâmpsia que não eram hipertensas previamente O quadro clínico completo de uma emergência hipertensiva é um paciente em estado crítico que apresenta pressão arterial tipicamente acima de 220/130 mmHg, cefaleia, confusão, borramento visual, náuseas e vômitos, convulsões, edema pulmonar, oligúria e grau 3 ou 4 de retinopatia hipertensiva (ver Figura 395.24 no Capítulo 395). As *emergências hipertensivas* exigem redução imediata da pressão arterial com medicação intravenosa (Tabela 70.9) e monitoramento intra-arterial em unidade de terapia intensiva (UTI). Em contrapartida, a *urgência hipertensiva* denota hipertensão grave não controlada, às vezes com

sintomas vagos (como cefaleia, mal-estar, ansiedade), mas sem evidências objetivas de lesão aguda de órgão-alvo. Se não houver lesão aguda de órgão-alvo, um paciente com pressão arterial igual ou superior a 220/130 mmHg deve ser tratado com medicação oral de curta ação. *Hipertensão arterial grave,* definida como pressão arterial entre 180/110 e 219/129 mmHg sem sintomas ou lesão aguda de órgão-alvo, quase sempre ocorre em pacientes com hipertensão arterial crônica e que ficaram sem ou pararam de tomar seus medicamentos anti-hipertensivos. A medicação oral de ação prolongada pode simplesmente ser reiniciada. Pacientes com urgência hipertensiva ou hipertensão arterial grave precisam de acompanhamento ambulatorial dentro de 24 a 72 horas com um médico do atendimento primário ou especialista em hipertensão.

As emergências cardíacas hipertensivas mais comuns incluem dissecção aórtica aguda (Capítulo 69), hipertensão arterial após cirurgia cardíaca (Capítulo 65), infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64) e angina instável (Capítulo 63). Outras emergências hipertensivas incluem crise simpática induzida por cocaína, eclâmpsia (Capítulo 226), traumatismo cranioencefálico (Capítulo 371), queimaduras corporais graves (Capítulo 103), sangramento pós-operatório de linhas de sutura vascular e epistaxe que não possa ser controlada com tamponamento nasal anterior e posterior. As emergências neurológicas – AVE isquêmico agudo, AVE hemorrágico, hemorragia subaracnóidea (HSA) e encefalopatia hipertensiva – podem ser difíceis de distinguir umas das outras (Capítulos 378 a 380). A encefalopatia hipertensiva (Capítulo 380) é caracterizada por retinopatia hipertensiva grave (hemorragias retinianas e exsudatos, com ou sem papiledema) e leucoencefalopatia posterior (que acomete principalmente a substância branca das regiões parieto-occipitais) observadas na RM ou TC cerebral. Um novo déficit neurológico focal sugere um AVE em evolução, o que exige abordagem muito mais conservadora para a pressão arterial elevada (Capítulo 379).

Na maioria das outras emergências hipertensivas, a meta da terapia parenteral é a redução controlada e gradual da pressão arterial. Uma boa regra prática é reduzir a pressão arterial inicialmente elevada em 10% na primeira hora e em mais 15% durante as próximas 3 a 12 horas, até níveis de pelo menos 160/110 mmHg. A pressão arterial pode ser reduzida ainda mais durante as próximas 48 horas. As exceções a essa regra são a dissecção da aorta (Capítulo 69) e o sangramento pós-operatório das linhas de sutura vascular, duas situações que exigem normalização muito mais rápida da pressão arterial. Na maioria dos outros casos, a correção

desnecessariamente rápida da hipertensão grave para valores completamente normais pode causar isquemia cerebral, cardíaca e renal. Na hipertensão arterial crônica, a autorregulação cerebral é redefinida para tolerar pressões arteriais acima do normal. Esse ajuste compensatório evita hiperperfusão do tecido (aumento da pressão intracraniana) em pressões arteriais muito altas, mas também predispõe à subperfusão do tecido (isquemia cerebral) quando a pressão alta cai muito rapidamente (Capítulo 379). Em pacientes com doença da artéria coronária, a redução muito rápida ou excessiva da pressão arterial na UTI pode precipitar ou exacerbar uma síndrome coronariana aguda (Capítulo 63).

**Medicamentos intravenosos para emergências hipertensivas**

As opções de medicamentos de primeira linha para emergências hipertensivas (Tabela 70.10) são labetalol intravenoso (bloqueador α e β combinado), nitroprussiato, nicardipino (BCC di-hidropiridínico) ou urapidil (um simpatolítico central que atua nas vias serotoninérgicas do cérebro e bloqueia os receptores adrenérgicos $\alpha_1$ periféricos). Em pacientes com autorregulação cerebral prejudicada (ver adiante), o labetalol causa uma queda adversa menor no fluxo sanguíneo cerebral do que o nitroprussiato, mas tem meia-vida mais longa, levando a episódios mais adversos de hipotensão sistêmica. Nicardipino IV parece provocar uma redução mais previsível e consistente da pressão arterial do que o labetalol, com um perfil de segurança semelhante; no entanto, médicos e farmácias hospitalares estão menos familiarizados com o nicardipino.

Após o controle agudo da pressão arterial, o labetalol oral e os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos são agentes particularmente úteis no desmame da terapia parenteral, para que possam ser transferidos da UTI. Muitas vezes são necessárias algumas doses de furosemida intravenosa para superar a resistência aos medicamentos devido à expansão secundária do volume resultante da terapia vasodilatadora parenteral.

A hipertensão arterial secundária deve ser suspeitada em pacientes admitidos na UTI com crise hipertensiva. Os valores normais de catecolaminas na urina de 24 horas ou valores plasmáticos normais de normetanefrina e metanefrina coletados quando a pressão arterial é mais alta (primeiras 24 horas na UTI) excluem efetivamente o feocromocitoma (Capítulo 215). Estenose bilateral da artéria renal (Capítulo 116) e outras causas secundárias devem ser excluídas após o paciente ter sido transferido da UTI, mas antes da alta do hospital.

**Medicamentos orais para urgências hipertensivas**

O labetalol é efetivo na dose de 200 a 300 mg, que pode ser repetida em 2 a 3 horas e, depois, prescrita em doses 2 vezes/dia. Se um betabloqueador for contraindicado, a clonidina é efetiva em uma dose inicial de 0,1 ou 0,2 mg seguida por doses adicionais de 0,1 mg a cada 60 minutos. O captopril, um iECA de ação curta, reduz a pressão arterial em 15 a 30 minutos após a administração oral. Uma pequena dose de teste de 6,25 mg deve ser usada para evitar queda excessiva da pressão arterial em pacientes hipovolêmicos; então, a dose oral total é de 25 mg, que pode ser repetida em 1 a 2 horas e prescrita como 25 a 75 mg, 2 vezes/dia.

**Elevação incidental da pressão arterial no setor de emergência**

Níveis de pressão arterial ≥ 160/110 mmHg são um achado incidental comum em pacientes atendidos em departamentos de emergência e outros ambientes de cuidados agudos para atendimento clínico ou cirúrgico urgente de sinais/sintomas não relacionados com pressão arterial (p. ex., dor musculoesquelética, lesão ortopédica). Em 90% desses pacientes, o nível elevado da pressão arterial é o primeiro sinal de hipertensão arterial crônica não diagnosticada e não uma simples reação fisiológica ao estresse; portanto, o achado representa uma oportunidade importante para iniciar o encaminhamento ao clínico geral para investigação formal de possível hipertensão arterial.[20]

| Tabela 70.4 | Recomendações de estilo de vida para reduzir a pressão arterial em adultos com hipertensão arterial ou pré-hipertensão. |
|---|---|

**DIETA**

1. Adotar uma dieta:
   - *Rica* em vegetais, castanhas, frutas, grãos, laticínios com baixo teor de gordura, peixes, aves etc.
   - Com *baixo* teor de doces, bebidas adoçadas com açúcar e carnes vermelhas

Adaptar este padrão alimentar às necessidades calóricas, preferências alimentares pessoais/culturais e condições clínicas, como diabetes melito

2. Menor ingestão de sódio

**ATIVIDADE FÍSICA**

1. Participar de três a quatro sessões de 40 min de atividade física aeróbica moderada a intensa por semana.

Adaptada de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2960-2984.

**Tabela 70.5 Agentes anti-hipertensivos orais selecionados.**

| FÁRMACO | FAIXA DE DOSE, TOTAL, mg/DIA (DOSES POR DIA) | DOSE INICIAL USUAL, mg/DIA (DOSES POR DIA) |
|---|---|---|
| **BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO** | | |
| **Di-hidropiridínicos** | | |
| Anlodipino | 2,5 a 10 (1) | 2,5 (1) |
| Felodipino | 2,5 a 20 (1 a 2) | 2,5 (2) |
| Isradipino CR | 2,5 a 20 (2) | 2,5 (2) |
| Nicardipino SR | 30 a 120 (2) | 30 (2) |
| Nifedipino XL | 30 a 120 (1) | 30 (1) |
| Nisoldipino | 10 a 40 (1 a 2) | 10 (2) |
| **Não di-hdropiridínicos** | | |
| Diltiazem CD | 120 a 540 (1 a 2) | 180 (1) |
| Verapamil HS | 120 a 480 (1) | 180 (1) |
| **INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA** | | |
| Benazepril | 10 a 80 (1 a 2) | 20 (1) |
| Captopril | 25 a 150 (2) | 25 (2) |
| Enalapril | 2,5 a 40 (2) | 5 (2) |

| | | |
|---|---|---|
| Fosinopril | 10 a 80 (1 a 2) | 20 (2) |
| Lisinopril | 5 a 80 (1 a 2) | 40 (2) |
| Moexipril | 7,5 a 30 (1) | 7,5 (1) |
| Perindopril | 4 a 16 (1) | 4 (1) |
| Quinapril | 5 a 80 (1 a 2) | 40 (2) |
| Ramipril | 2,5 a 20 (1) | 2,5 (1) |
| Trandolapril | 1 a 8 (1) | 2 (1) |
| **BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA** | | |
| Azilsartana | 40 a 80 (1) | 40 (1) |
| Candesartana | 8 a 32 (1 a 2) | 8 (1) |
| Eprosartana | 400 a 800 (1 a 2) | 400 (1) |
| Irbesartana | 75 a 300 (1) | 150 (1) |
| Losartana | 25 a 100 (2) | 50 (1) |
| Olmesartana | 5 a 40 (1) | 20 (1) |
| Telmisartana | 10 a 80 (1) | 40 (1) |
| Valsartana | 80 a 320 (1 a 2) | 160 (2) |
| **DIURÉTICOS** | | |
| **Diuréticos tiazídicos** | | |
| Indapamida | 0,625 a 2,5 (1) | 1,25 (1) |
| Clortalidona | 6,25 a 50 (1) | 12,5 (1) |
| HCTZ* | 12,5 a 50 (1) | 12,5 (1) |
| Metolazona | 2,5 a 5 (1) | 2,5 (1) |
| **Diuréticos de alça** | | |
| Ácido etacrínico | 25 a 100 (2) | 25 (2) |

| | | |
|---|---|---|
| Bumetanida | 0,5 a 2 (2) | 1 (2) |
| Furosemida | 20 a 160 (2) | 20 (2) |
| Torsemida | 2,5 a 20 (1 a 2) | 5 (2) |
| **Poupador de potássio** | | |
| Eplerenona | 25 a 100 (1 a 2) | 25 (1) |
| Espironolactona | 12,5 a 100 (1 a 2) | 12,5 (1) |
| Triantereno | 25 a 100 (1) | 37,5 (1) |
| Amilorida | 5 a 20 (1) | 10 (2) |
| **BETABLOQUEADORES PADRÃO** | | |
| Acebutolol | 200 a 800 (2) | 200 (2) |
| Atenolol | 25 a 100 (1) | 25 (1) |
| Betaxolol | 5 a 20 (1) | 5 (1) |
| Bisoprolol | 2,5 a 20 (1) | 2,5 (1) |
| Carteolol | 2,5 a 10 (1) | 2,5 (1) |
| Metoprolol | 50 a 450 (2) | 50 (2) |
| Metoprolol XL | 50 a 200 (1 a 2) | 50 (1) |
| Nadolol | 20 a 320 (1) | 40 (1) |
| Penbutolol | 10 a 80 (1) | 10 (1) |
| Pindolol | 10 a 60 (2) | 10 (1) |
| Propranolol | 40 a 180 (2) | 40 (2) |
| Propranolol LA | 60 a 180 (1 a 2) | 60 (1) |
| Timolol | 20 a 60 (2) | 20 (2) |
| **BETABLOQUEADORES VASODILATADORES** | | |
| Carvedilol | 6,25 a 50 (2) | 6,25 (2) |

| | | |
|---|---|---|
| Carvedilol CR | 10 a 80 (1) | 20 (1) |
| Labetalol | 100 a 2.400 (2) | 200 (2) |
| Nebivolol | 5 a 40 (1) | 5 (1) |
| **INIBIDOR DIRETO DE RENINA** | | |
| Alisquireno | 150 a 300 (1) | 150 (1) |
| **ALFABLOQUEADORES** | | |
| Doxazosina | 1 a 16 (1 a 2) | 1 (1) |
| Prazosina | 1 a 40 (2 a 3) | 1 (2) |
| Terazosina | 1 a 20 | 1 (1) |
| Fenoxibenzamina para feocromocitoma | 20 a 120 (2) | 20 (2) |
| **SIMPATOLÍTICOS CENTRAIS** | | |
| Clonidina | 0,3 a 1,2 (3) | 0,3 (3) |
| Clonidina em adesivo | 0,1 a 0,6 (semanal) | 0,1 (semanal) |
| Guanabenzo | 2 a 32 (2) | 2 (2) |
| Guanfacina | 1 a 3 (1) (toda noite ao deitar) | 1 (1) |
| Metildopa | 250 a 1.000 (2) | 250 (2) |
| Reserpina | 0,05 a 0,25 (1) | 0,05 (1) |
| **VASODILADORES DIRETOS** | | |
| Hidralazina | 10 a 200 (3) | 25 (3) |
| Minoxidil | 2,5 a 100 (1) | 2,5 (1) |
| **COMBINAÇÕES DE DOSE FIXA** | | |
| Alisquireno/HCTZ | 75 a 300/12,5 a 25 (1) | 150/12,5 (1) |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Amilorida/HCTZ | 5/50 (1) | 5/50 (1) |
| Anlodipino/benazepril | 2,5 a 5/10 a 20 (1) | 2,5/10 (1) |
| Anlodipino/olmesartana | 5 a 10/20 a 40 (1) | 5/20 (1) |
| Anlodipino/telmisartana | 5 a 20/10 a 80 (1) | 5/20 (1) |
| Anlodipino/valsartana | 5 a 10/160 a 320 (1) | 5/160 (1) |
| Atenolol/clortalidona | 50 a 100/25 (1) | 50/25 (1) |
| Azilsartana/clortalidona | 40 a 80/12,5 a 25 (1) | 40/12,5 (1) |
| Benazepril/HCTZ | 5 a 20/6,25 a 25 (1) | 20/6,25 (1) |
| Bisoprolol/HCTZ | 2,5 a 10/6,25 (1) | 2,5/6,25 (1) |
| Candesartana/HCTZ | 16 a 32/12,5 a 25 (1) | 16/12,5 (1) |
| Enalapril/HCTZ | 5 a 10/25 (1 a 2) | 5/25 (1) |
| Eprosartana/HCTZ | 600/12,5 a 25 (1) | 600/12,5 (1) |
| Espironolactona/HCTZ | 25/25 (1/2 a 1) | 25/25 (1/2) |
| Fosinopril/HCTZ | 10 a 20/12,5 (1) | 10/12,5 (1) |
| Irbesartana/HCTZ | 150 a 300/12,5 a 25 (1) | 150/12,5 (1) |
| Losartana/HCTZ | 50 a 100/12,5 a 25 (1) | 50/12,5 (1) |
| Olmesartana/HCTZ | 20 a 40/12,5 (1) | 20/12,5 (1) |
| Olmesartana/anlodipino/HCTZ | 20 a 40/5 a 10/12,5 a 25 (1) | 20/5/12,5 (1) |
| Telmisartana/HCTZ | 40 a 80/12,5 a 25 (1) | 40/12,5 (1) |
| Telmisartana/anlodipino/HCTZ | 40 a 80/2,5 a | 40/5/12,5 (1) |

| | | |
|---|---|---|
| | 10/12,5 a 25 (1) | |
| Trandolapril/verapamil | 2 a 4/180 a 240 (1) | 2/180 (1) |
| Triantereno/HCTZ | 37,5/25 (1/2 a 1) | 37,5/25 (1/2) |
| Valsartana/HCTZ | 80 a 160/12,5 a 25 (1) | 160/12,5 (1) |
| Valsartana/Anlodipino/HCTZ | 80 a 160/5 a 10/12,5 a 25 (1) | 160/5/12,5 (1) |

*HCTZ = hidroclorotiazida; não há evidências que apoiem o uso de 12,5 ou 25 mg de HCTZ para reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

**Tabela 70.6** **Principais contraindicações e efeitos colaterais de fármacos anti-hipertensivos.**

| CLASSE DE FÁRMACOS | PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES | EFEITOS COLATERAIS |
|---|---|---|
| Diuréticos | | |
| Tiazídicos | Gota | Resistência à insulina, DM2 de início recente<br>Hipopotassemia, hiponatremia<br>Hipertrigliceridemia<br>Hiperuricemia, precipitação de gota<br>Disfunção erétil (mais do que outras classes de fármacos)<br>Potencialização de relaxantes musculares não despolarizantes<br>Dermatite de fotossensibilidade |
| Diuréticos de alça | Coma hepático | Nefrite intersticial<br>Hipopotassemia |

| | | |
|---|---|---|
| | | Potencialização de succinilcolina<br>Potencialização de ototoxicidade de aminoglicosídio |
| Diuréticos poupadores de potássio | Concentração de potássio sérico > 5,5 mEq/ℓ<br>TFG < 30 mg/mℓ/1,73 $m^2$ | Hiperpotassemia |
| Inibidores da ECA | Gravidez<br>Estenose bilateral da artéria renal<br>Hiperpotassemia | Tosse<br>Hiperpotassemia<br>Angioedema<br>Leucopenia<br>Toxicidade fetal<br>Icterícia colestática (necrose hepática fulminante rara se o fármaco não for descontinuado) |
| BCC di-hidropiridínicos | Como monoterapia na doença renal crônica com proteinúria | Cefaleias<br>Rubor<br>Edema maleolar<br>Insuficiência cardíaca<br>Hiperplasia gengival<br>Refluxo esofágico |
| BCC não di-hidropiridínicos | BAV<br>Insuficiência cardíaca sistólica | Bradicardia, BAV (especialmente com verapamil)<br>Constipação intestinal (frequentemente grave com verapamil) |

| | | |
|---|---|---|
| | | Piora da função sistólica, insuficiência cardíaca<br>Edema ou hipertrofia gengival<br>Aumento dos níveis sanguíneos de ciclosporina<br>Refluxo esofágico |
| BRA, IDR | Gravidez<br>Estenose bilateral da artéria renal<br>Hiperpotassemia | Hiperpotassemia<br>Angioedema (muito raro)<br>Toxicidade fetal |
| Bloqueadores beta-adrenérgicos | BAV<br>Asma<br>Depressão<br>Abuso de cocaína e metanfetamina | DM2 de início recente (especialmente em combinação com um tiazídico)<br>BAV, insuficiência cardíaca aguda descompensada<br>Broncospasmo<br>Depressão, pesadelos, fadiga<br>Extremidades frias, claudicação (efeito b2)<br>Síndrome de Stevens-Johnson<br>Agranulocitose |
| Bloqueadores alfa-adrenérgicos | Hipotensão ortostática<br>Insuficiência cardíaca sistólica<br>Disfunção ventricular esquerda | Hipotensão ortostática<br>Tolerância a medicamentos (na ausência de terapia diurética)<br>Edema maleolar<br>Insuficiência cardíaca<br>Efeito da primeira dose (hipotensão aguda) |

| | | |
|---|---|---|
| | | Potencialização de hipotensão com inibidores de PDE-5 (p. ex., sildenafila) |
| Simpatolíticos centrais | Hipotensão ortostática | Depressão, xerostomia, letargia<br>Disfunção erétil (dose-dependente)<br>Hipertensão arterial de rebote com a retirada da clonidina<br>Anemia hemolítica com teste de Coombs positivo e enzimas hepáticas elevadas com alfametildopa |
| Vasodilatadores diretos | Hipotensão ortostática | Taquicardia reflexa<br>Retenção de líquido<br>Hirsutismo, derrame pericárdico com minoxidil<br>Lúpus com hidralazina |

ECA = enzima de conversão da angiotensina; BAV = bloqueio atrioventricular; BRA = bloqueadores do receptor da angiotensina; BCC = bloqueadores dos canais de cálcio; DM2 = diabetes melito do tipo 2; IDR = inibidor direto da renina; TFG = taxa de filtração glomerular; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; PDE-5 = fosfodiesterase-5.

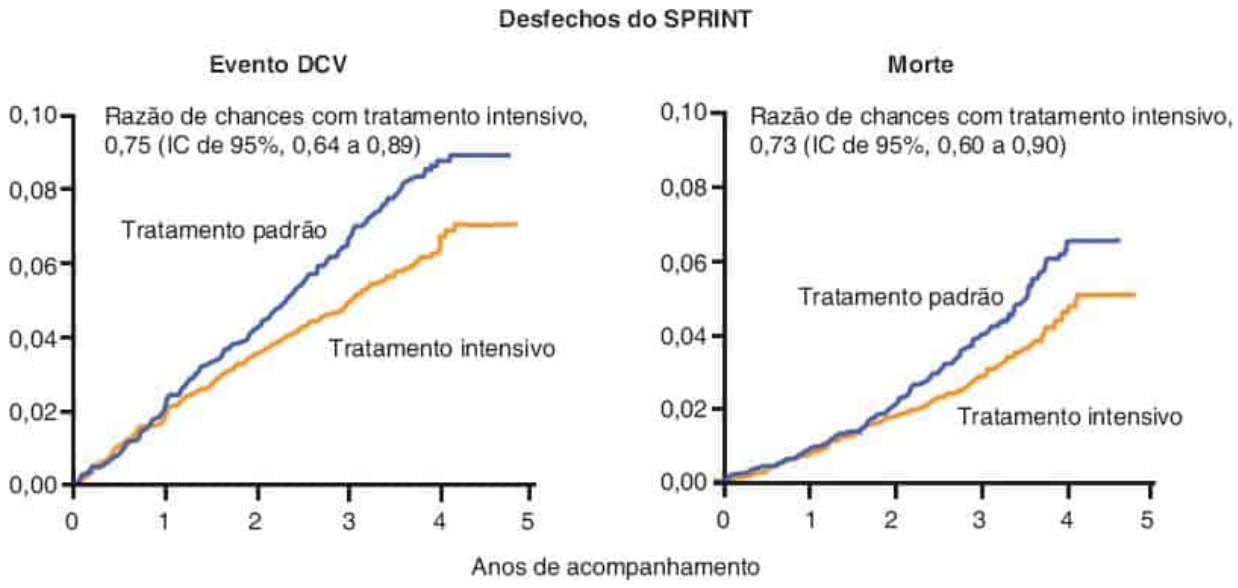


**FIGURA 70.3 Principais desfechos do ensaio de intervenção da pressão arterial sistólica (SPRINT).** A terapia intensiva foi acompanhada por uma redução de 25% no risco de um evento cardiovascular e uma redução de 27% no risco de morte (mortalidade por todas as causas). Critérios de inclusão do SPRINT: (1) idade > 50 anos; (2) pressão arterial sistólica 130 a 180 mmHg; (3) alto risco cardiovascular definido como doença da artéria coronária clínica, taxa de filtração glomerular estimada de 20 a 59 mℓ/min/1,73 $m^2$, escore de 10 anos > 15%* ou idade ≥ 75 anos. Critérios de exclusão SPRINT: (1) diabetes melito;† (2) história de acidente vascular encefálico; (3) proteinúria > 1 g em 24 horas; (4) insuficiência cardíaca; (5) taxa de filtração glomerular estimada < 20 mℓ/min/1,73 $m^2$ ou em diálise. *American College of Cardiology ASCVD Pooled Cohort Calculator http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/. †A terapia intensiva é considerada para pacientes diabéticos que não apresentem hipotensão ortostática significativa nem taxa de filtração glomerular > 60. (De Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton, PK, et al. A randomized trial of intensive *versus* standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116.)

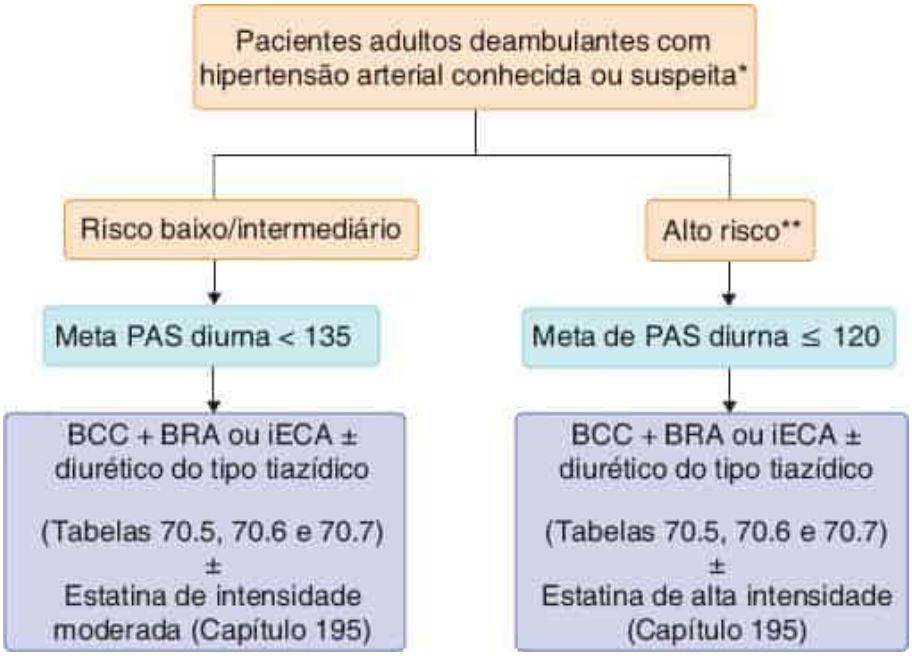


**FIGURA 70.4 Algoritmo simplificado de manejo da hipertensão arterial com base em risco.** Para pacientes com hipertensão arterial não complicada e risco cardiovascular baixo ou intermediário, a meta de PAS diurna é < 135 mmHg conforme avaliada idealmente por MAPA de 24 h ou, se não, por MRPA ou medição automatizada da PA sem observador presente em consultório. Para pacientes de alto risco, a meta diurna deve ser PAS ≤ 120 mmHg. A meta de tratamento da PA deve ser personalizada e tornada menos intensiva (PAS ≥ 140 mmHg) para pacientes frágeis, com hipotensão ortostática e/ou pós-prandial ou com doença da artéria coronária instável. Modificações no estilo de vida (Tabela 70.4) são um adjuvante essencial para medicamentos anti-hipertensivos. A terapia intensiva é considerada para pacientes diabéticos sem hipotensão ortostática significativa nem taxa de filtração glomerular > 60 mℓ/mm/1,73 $m^2$. iECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; BCC = bloqueador dos canais de cálcio; DRC = doença renal crônica; PAS = pressão arterial sistólica.

| Tabela 70.7 | Classes de fármacos anti-hipertensivos orais preferidos em condições específicas. |
|---|---|
| **DOENÇA** | **CLASSE(S) DE FÁRMACOS** |

| | |
|---|---|
| Pré-hipertensão | BRA? |
| Hipertensão arterial em geral | BCC, BRA ou iECA ou D |
| Hipertensão arterial em pacientes idosos | BCC, BRA ou iECA ou D |
| Hipertensão arterial com hipertrofia ventricular esquerda | BRA, D, BCC |
| Hipertensão arterial em pacientes com diabetes melito | BCC, BRA ou iECA ou D |
| Hipertensão arterial em pacientes com nefropatia diabética | BRA, D |
| Hipertensão arterial na doença renal crônica não diabética | iECA ou BRA, BB, D |
| Redução da PA para prevenção secundária de eventos coronarianos | iECA, BCC, BB, D |
| Redução da PA para prevenção secundária de AVE | D + iECA, BCC |
| Manejo da PA para paciente com insuficiência cardíaca | D, BB, iECA ou BRA, antagonista de aldosterona |
| Hipertensão gestacional (estágio 2, sem pré-eclâmpsia) | BB (labetalol), BCC (nifedipino) |
| Aneurisma da aorta torácica | BB, iECA ou BRA, D |
| Fibrilação atrial (controle da frequência ventricular) | BB, BCC não di-hidropiridínicos |

iECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; BB = betabloqueador; BCC = bloqueador dos canais de cálcio; D = diurético (tiazídico, como a clortalidona, é preferido); AVE = acidente vascular encefálico.

Adaptada de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

**Tabela 70.8 Causas de hipertensão pseudorresistente e**

| | verdadeiramente resistente. |
|---|---|
| **HIPERTENSÃO ARTERIAL PSEUDORRESISTENTE** | **HIPERTENSÃO ARTERIAL VERDADEIRAMENTE RESISTENTE** |
| Esquema clínico inadequado<br>Substâncias pressoras (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], inibidores da calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimo, ou simpaticomiméticos, como fenilefrina, cocaína ou metanfetamina)<br>Reação do jaleco branco<br>Aferição inadequada da pressão arterial<br>Não adesão ao tratamento medicamentoso | Aldosteronismo primário<br>Doença renal crônica<br>Outra hipertensão secundária (p. ex., feocromocitoma, síndrome de Cushing, estenose da artéria renal aterosclerótica, estenose fibromuscular da artéria renal, arterite de Takayasu, coarctação da aorta, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo)<br>Hipertensão arterial primária difícil |

**Tabela 70.9** **Tratamento recomendado de emergências hipertensivas segundo o órgão final envolvido.**

| TIPO DE EMERGÊNCIA | LINHA DO TEMPO, PA ALVO | TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA | TERAPIA ALTERNATIVA |
|---|---|---|---|
| Crise hipertensiva com retinopatia, microangiopatia ou insuficiência renal aguda | Várias horas, PAM –20 a –25% | Labetalol | Nitroprussiato<br>Nicardipino<br>Urapidil |
| Encefalopatia hipertensiva | Imediato, PAM –20 a –25% | Labetalol | Nicardipino<br>Nitroprussiato |
| Dissecção aguda da aorta | Imediata, PA | Nitroprussiato + metoprolol | Labetalol |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | sistólica < 110 mmHg | | |
| Edema pulmonar agudo | Imediato, PAM 60 a 100 mmHg | Nitroprussiato + diurético de alça | Nitroglicerina<br>Urapidil com diurético de alça |
| Síndrome coronariana aguda | Imediato, PAM 60 a 100 mmHg | Nitroglicerina | Labetalol |
| AVE isquêmico agudo e PA > 220/120 mmHg | 1 h, PAM –15% | Labetalol | Nicardipino<br>Nitroprussiato |
| Hemorragia cerebral e PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg | 1 h, PAS < 180 mmHg e PAM < 130 mmHg | Labetalol | Nicardipino<br>Nitroprussiato |
| AVE isquêmico agudo com indicação de terapia trombolítica e PA > 185/110 mmHg | 1 h, PAM < –15% | Labetalol | Nicardipino<br>Nitroprussiato |
| Intoxicação por cocaína/XTC | Várias horas, PAS < 140 mmHg | Fentolamina (após benzodiazepínicos) | Nitroprussiato |
| Crise de feocromocitoma | Imediato | Fentolamina | Nitroprussiato<br>Urapidil |
| Hipertensão peroperatória | Imediato | Nicardipino | Urapidil |

| | | | |
|---|---|---|---|
| durante ou após CRM | | | Nitroglicerina |
| Durante ou após craniotomia | Imediato | Nicardipino | Labetalol |
| Pré-eclâmpsia/eclâmpsia grave | Imediato, PA < 160/105 mmHg | Labetalol (+ MgSO4 e medicação anti-hipertensiva oral, como nifedipino com ou sem metildopa) | Cetanserina<br>Nicardipino |

Adaptada de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.
PA = pressão arterial; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistólica; $MgSO_4$ = sulfato de magnésio; XTC = *ecstasy*.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico do paciente com hipertensão arterial está relacionado com duração e gravidade da elevação da pressão arterial e existência de outros fatores de risco cardiovascular. O subtratamento da hipertensão arterial e a subutilização da terapia medicamentosa combinada, ambos comuns em atendimentos ambulatoriais movimentados, pioram os desfechos, enquanto os protocolos de manejo com equipe composta por farmacêuticos com comprimidos contendo combinações de dose fixa/1 vez/dia, acompanhamento proativo e acesso a verificações da pressão arterial sem precisar agendar conseguem melhorar as taxas de controle da hipertensão arterial em 80% ou mais (Tabela 70.11). No nível da comunidade, a prescrição pelo farmacêutico (nos EUA) consegue melhorar o controle da pressão arterial.[A18] As taxas de continuação a longo prazo são melhores para os BRA, intermediárias para os iECA e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e piores para os diuréticos e betabloqueadores. Pacientes com hipertensão arterial fármaco-resistente devem ser encaminhados a um especialista em hipertensão.

| Tabela 70.10 | Fármacos intravenosos para emergências hipertensivas. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **FÁRMACO** | **INÍCIO DE AÇÃO** | **MEIA-VIDA** | **DOSE** | **CONTRAINDICAÇÕES E EFEITOS COLATERAIS** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Labetalol | 5 a 10 min | 3 a 6 h | 0,25 a 0,5 mg/kg; 2 a 4 mg/min até a meta de PA ser atingida, depois 5 a 20 mg/h | BAV de segundo ou terceiro grau; insuficiência cardíaca sistólica, DPOC (relativa); bradicardia; sobrecarga hídrica |
| Nicardipino | 5 a 15 min | 30 a 40 min | 5 a 15 mg/h em infusão contínua, dose inicial de 5 mg/h, aumentar a cada 15 a 30 min com 2,5 mg até a meta de PA, depois diminuir para 3 mg/h | Insuficiência hepática |
| Nitroprussiato | Imediato | 1 a 2 min | 0,3 a 10 µg/kg/min, aumentar 0,5 µg/kg/min a cada 5 min até a meta de PA | Insuficiência hepática/renal (relativa), intoxicação por cianeto |
| Nitroglicerina | 1 a 5 min | 3 a 5 min | 5 a 200 µg/min, aumento de 5 µg/min a cada 5 min | |
| Urapidil | 3 a 5 min | 4 a 6 h | 12,5 a 25 mg como injeções em | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | *bolus*; 5 a 40 mg/h como infusão contínua | |
| Esmolol | 1 a 2 min | 10 a 30 min | 0,5 a 1,0 mg/kg em *bolus*; 50 a 300 µg/kg/min em infusão contínua | BAV de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca sistólica, DPOC (relativa); bradicardia |
| Fentolamina | 1 a 2 min | 3 a 5 min | 1 a 5 mg, repetir após 5 a 15 min até que a meta de PA seja atingida; 0,5 a 1 mg/h em infusão contínua | Taquiarritmia, angina de peito |

BAV = bloqueio atrioventricular; PA = pressão arterial; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.
Adaptada de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.

| **Tabela 70.11** | **Estratégias para otimizar o manejo da hipertensão arterial.** |
|---|---|

**SISTEMA DE SAÚDE**

- Protocolo padronizado de intensificação de medicação
- Abordagem de equipe composta por farmacêuticos
- Protocolo de medição automatizada da pressão arterial

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

- Associações de medicamentos em baixas doses

- Classes de fármacos mais bem tolerados
- Comprimidos com combinação de fármacos em doses fixas
- Fármacos de ação prolongada 1 vez/dia
- Genéricos de baixo custo

**ENVOLVIMENTO DO PACIENTE**

- Metas compartilhadas
- Reconciliação de medicação
- Monitoramento de pressão arterial fora do consultório
- Apoio social da família e colegas

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553-561.

A1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.

A2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs. standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years. *JAMA*. 2016;315:2673-2682.

A2b. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-1944.

A3. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-2043.

A4. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:379-389.

A5. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD002003.

A6. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-781.

A7. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, et al. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-1610.

A8. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-2020.

A9. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:733-744.

A10. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (systolic blood pressure intervention trial). *Circulation*. 2017;136:440-450.

A11. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, et al. J curve in patients randomly assigned to different systolic blood pressure targets: an experimental approach to an observational paradigm. *Circulation*. 2017;136:2220-2229.

A12. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:1-10.

A13. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:1-12.

A13b. Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al. Comparison of dual therapies for lowering blood pressure in black Africans. *N Engl J Med*. 2019;380:2429-2439.

A14. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med*. 2018;378:1291-1301.

A15. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-2068.

A16. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-2355.

A17. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345.

A17b. Fengler K, Rommel K-P, Blazek S, et al. A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation*. 2019;139:590-600.

A17c. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation*. 2019;139:2542-2553.

A17d. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1444-1451.

A18. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, et al. Randomized trial of the effect of pharmacist prescribing on improving blood pressure in the community: the Alberta clinical trial in optimizing hypertension (RxACTION). *Circulation*. 2015;132:93-100.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.

2. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, et al. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens*. 2019;37:1148-1153.

2b. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324:1190-1200

2c. Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381:243-251.

2d. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet*. 2019;394:652-662.

2e. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, et al. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1657-1669

2f. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1650-1656.

2g. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:351-362.

2h. Yang W-Y, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2019;322:409-420.

3. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2033-2043.

3b. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;170:853-862.

4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.

5. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J*. 2017;38:1112-1118.

6. Muntner P, Whelton PK. Using predicted cardiovascular disease risk in conjunction with blood pressure to guide antihypertensive medication treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69: 2446-2456.

7. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine

society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-1916.

8. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167: 630-641.
9. Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101:65-79.
10. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2176-2198.
11. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1609-1617.
12. Carey RM, Whelton PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline. *Ann Intern Med*. 2018;168:351-358.
13. Taler SJ. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2018;378:636-644.
14. Chamberlain JJ, Johnson EL, Leal S, et al. Cardiovascular disease and risk management: review of the American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2018. *Ann Intern Med*. 2018;168:640-650.
15. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23: 207-238.
16. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:463-472.

17. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430-437.

17b. Fatani N, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Systolic blood pressure time in target range and cardiovascular outcomes in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1290-1299.

17c. D'Anci KE, Tipton K, Hedden-Gross A, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes: a systematic review prepared for the 2020 U.S. Department of Veterans Affairs/U.S. Department of Defense Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;173:895-903.

18. Prosser HCG, Azzam O, Schlaich MP. Resistant hypertension: which agent? *Heart Lung Circ*. 2018;27:911-916.

19. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet*. 2017;390: 2655-2661.

19b. Peixoto AJ. Acute severe hypertension. *N Engl J Med*. 2019;381:1843-1852.

20. Goldberg EM, Wilson T, Saucier C, et al. Achieving the BpTRUth: emergency department hypertension screening and the centers for Medicare & Medicaid services quality measure. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:290-294.

**Mulher de 80 anos marca consulta para avaliação inicial de hipertensão, detectada por seu ortopedista. Ela gozou de excelente saúde durante toda a vida e continua muito ativa. Nunca foi tratada para hipertensão. Seu único problema clínico é ciatalgia ocasional decorrente de doença degenerativa de disco lombar. Seu único medicamento é vitamina D com cálcio. No consultório, a pressão arterial da paciente sentada é em média 200/90 mmHg, e a frequência cardíaca é de 77 batimentos por minuto (bpm). Não há**

**alterações ortostáticas significativas da pressão arterial ou frequência cardíaca. Seu painel metabólico completo e eletrocardiograma de repouso são normais. Qual dos seguintes é o curso de ação mais apropriado?**

A. Iniciar a terapia anti-hipertensiva prescrevendo um diurético tiazídico.

B. Agendar uma consulta de retorno em 2 semanas para repetir a medição da pressão arterial para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial antes de prescrever a medicação.

C. Solicitar MAPA.

D. Enviar a paciente ao serviço de emergência para tratamento de urgência hipertensiva.

E. Iniciar a terapia anti-hipertensiva imediatamente com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) mais um diurético tiazídico porque a paciente tem hipertensão arterial em estágio 2.

Concluir questão

**Um homem afro-americano de 61 anos é encaminhado para avaliação de possível hipertensão. Sua pressão arterial no consultório é em média 140/65 mmHg. Ele tem uma história de tabagismo de 30 maços-ano e não consegue parar. O painel metabólico completo é normal. A HbA1c é de 5,5% e seu IMC é 31, então, dieta e exercícios físicos foram recomendados. O paciente pedalou 24 km, 5 dias/semana, e perdeu mais de 9 kg em 9 meses. Sua pressão arterial no consultório é em média 154/75 mmHg. Foi iniciado tratamento com benezopril/HCTZ (20/12,5) como comprimido único, e sua pressão arterial manual no**

**consultório é agora de 143/70 mmHg. O paciente busca uma segunda opinião com você. No consultório, a pressão arterial sem observador presente é de 132/65 mmHg. Um painel lipídico mostra colesterol total = 240 mg/dℓ, HDL-colesterol = 36 mg/dℓ e LDL-colesterol = 154 mg/dℓ. O que você recomendaria?**

A. Continuar a terapia atual porque a hipertensão do paciente agora está bem controlada.

B. Descontinuar o medicamento atual e iniciar terapia intensiva de redução da pressão arterial com anlodipino 5 mg/dia e olmesartana 150 mg/dia, com planos de aumentar as doses de ambos os medicamentos para atingir a pressão arterial em casa de 120 mmHg ou menos.

C. Recomendar uma estatina de alta intensidade (atorvastatina até 80 mg/dia).

D. Recomendar o abandono do tabagismo.

E. B, C e E.

Concluir questão

**Mulher de 69 anos tem hipertensão arterial crônica com diabetes melito do tipo 2 (DM2) diagnosticado recentemente, que está sendo tratado com dieta, programa de exercícios físicos e metformina. Seus medicamentos para pressão arterial são lisinopril/hidroclorotiazida 40/25 mg/dia e anlodipino 5 mg/dia. Com esse esquema de tratamento, ela apresenta tosse seca leve. Sua pressão arterial automatizada sem observador presente em consultório é em média 145/91 mmHg, semelhante à sua PAM residencial, de 140/87 mmHg. Não há alteração da pressão arterial**

**após 5 minutos na posição ortostática. Seu painel metabólico básico inclui: Na = 127 mEq/ℓ, K = 3,7 mEq/ℓ, $CO_2$ = 25 mmol/ℓ, Cl = 100 mmol/ℓ, creatinina = 0,9 mg/dℓ e ureia = 20 mg/dℓ. Sua taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é de 69 mℓ/min/1,73 $m^2$. Sua hemoglobina glicada (HbA1c) é de 6,2%. A razão albumina-creatinina na urina matinal é de 39 mg/g. Seu LDL-colesterol é 130 mg/dℓ. Qual das alternativas a seguir é a próxima etapa mais apropriada?**

A. Adicionar um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) ao esquema atual para prevenir nefropatia diabética.

B. Adicionar o inibidor direto da renina alisquireno ao esquema atual para prevenir a nefropatia diabética.

C. Substituir HCTZ por clortalidona enquanto continua lisinopril e anlodipino.

D. Substituir lisinopril/HCTZ por irbesartana 150 mg, 1 vez/dia e carvedilol 6,25 mg, 2 vezes/dia (após o desjejum e o jantar); continuar anlodipino e adicionar rosuvastatina (20 mg/dia).

E. Não fazer alterações no esquema medicamentoso.

Concluir questão

**Um motorista de ônibus de 55 anos tem como queixa principal hipertensão arterial resistente e lábil e precisa ser liberado para retornar ao trabalho. O painel metabólico completo é normal e não há história pregressa de doença cardiovascular. Seu esquema atual de tratamento é hidroclorotiazida 25 mg/dia, metoprolol XL 100 mg/dia e clonidina 0,2 mg, 2 vezes/dia, com dose extra de 0,1**

**mg se a pressão arterial sistólica estiver acima de 180 mmHg ou a pressão arterial diastólica estiver acima de 110 mmHg. A pressão arterial do paciente no consultório é de 189/98 mmHg, com frequência cardíaca de 50 bpm quando sentado, e 195/106 mmHg, com frequência cardíaca de 50 bpm, na posição otostática. As leituras do MRPA do paciente variam de 85/55 a 225/125 mmHg. Ele geralmente fica letárgico, frequentemente tonto e sente-se ansioso quando a pressão arterial aumenta. Quais são a condição mais provável e o melhor curso de ação?**

A. Não adesão à medicação prescrita: verificar os níveis sanguíneos do fármaco e confrontar o paciente se estiverem baixos.

B. Rebote da clonidina: diminuir a clonidina gradualmente ao iniciar um bloqueador dos canais de cálcio (anlodipino 5 mg/dia) e um bloqueador do receptor da angiotensina (irbesartana 150 mg/dia) e substituir hidroclorotiazida por indapamida 0,625 mg/dia.

C. Feocromocitoma: medir as metanefrinas plasmáticas e iniciar um alfabloqueador (doxazosina 8 mg, 2 vezes/dia).

D. Disautonomia: encaminhar o paciente a um neurologista para teste de função autônoma.

E. Hipertensão arterial resistente: encaminhar o paciente a um especialista em hipertensão para investigação de denervação renal.

Concluir questão

**Um homem afro-americano de 57 anos apresenta aumento progressivo de seu nível de creatinina sérica de 1,7 para 2,8 mg/dℓ (TFGe 41) nos últimos 2 anos, acompanhado de**

**macroalbuminúria (1,6 grama na urina de 24 horas) e hipertrofia ventricular esquerda com anormalidades de repolarização (*strain*) no ECG, apesar de ter pressão arterial de consultório com média consistente de 130/65 mmHg sob o seguinte esquema: furosemida 40 mg/dia, atenolol 50 mg/dia e anlodipino 5 mg/dia. Ele não tem diabetes melito e parou de fumar há 30 anos. O que você recomendaria?**

- A. Solicitar MAPA de 24 horas.
- B. Continuar com os medicamentos atuais e encaminhar o paciente a um nefrologista para biopsia renal.
- C. Substituir a furosemida por indapamida 1,25 mg/dia, reduzir gradualmente o atenolol e adicionar um bloqueador do receptor da angiotensina (telmisartana 40 mg/dia), continuando anlodipino 5 mg/dia.
- D. A, B e C.
- E. A e C.

Concluir questão

[a] N.R.T.: Ver *7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial*, *6ªs Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial* e *4ªs Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial*, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (www.cardiol.br).

[a]N.R.T.: Ver *6ªs Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial* e *4ªs Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial*, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (https://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2018/01_diretriz-mapa-e-mrpa.pdf)

# 71

# DOENÇA ARTERIAL ATEROSCLERÓTICA PERIFÉRICA

CHRISTOPHER J. WHITE

## DEFINIÇÃO

A doença arterial periférica (DAP) aterosclerótica dos membros inferiores é um subconjunto de um grupo maior de doenças vasculares periféricas que inclui todos os distúrbios vasculares não coronarianos que podem acometer a circulação arterial, venosa (Capítulos 72 e 74) ou linfática. As doenças arteriais ateroscleróticas são caracterizadas por estreitamento ou oclusão arterial causada pelo acúmulo de elementos da placa aterosclerótica na parede do vaso. A doença vascular aterosclerótica também pode levar à formação de aneurisma, que é o aumento patológico dos segmentos arteriais, e pode resultar em ruptura, dissecção ou tromboembolismo (Capítulo 69).

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de DAP de membros inferiores nos EUA, na Europa e na Ásia continua aumentando à medida que a população envelhece e é exposta a fatores de risco ateroscleróticos (Capítulo 46). A DAP é definida como um índice tornozelo-braquial (ITB) – a pressão arterial sistólica mais alta no tornozelo dividida pela pressão arterial sistólica mais alta no braço (Figura 71.1) – menor que 0,90. Em indivíduos com 40 anos ou mais, a prevalência é de 4,3% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 3,1 a 5,5%), mas a prevalência em diabéticos varia de 20 a 30%.[1]

Os fatores de risco para aterosclerose (Capítulo 46) aumentam a probabilidade de desenvolver DAP dos membros inferiores (Tabela 71.1).[2] Mais de 95% dos indivíduos com DAP apresentam pelo menos um fator de risco cardiovascular tradicional e a maioria apresenta múltiplos fatores de risco. Mais de um terço dos pacientes com DAP têm doença da artéria coronária significativa e até 25% têm doença da artéria carótida. Como resultado, o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e morte aumenta várias vezes em pacientes com doença arterial periférica.

Entre os fatores de risco ateroscleróticos convencionais, é duas a três vezes mais provável que o tabagismo (cigarro) provoque DAP de membros inferiores do que doença da artéria coronária (DAC). A hipertensão arterial também está associada à DAP dos membros inferiores. O desenvolvimento de DAP é mais provável em pacientes com anormalidades lipídicas (elevação dos níveis séricos de colesterol total e colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade [LDL-c], redução dos níveis séricos de colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade [HDL-c] e hipertrigliceridemia), e o risco aumenta em 5 a 10% para cada aumento de 10 mg/dℓ no colesterol total. Níveis elevados de homocisteína estão associados a um risco duas a três vezes maior de desenvolver DAP aterosclerótica. O diabetes melito aumenta o risco de DAP dos membros inferiores em duas a quatro vezes, e o risco de desenvolver DAP dos membros inferiores é proporcional à gravidade e à duração do diabetes melito. O controle rígido do diabetes melito é importante porque o risco de desenvolver DAP aumenta em 28% para cada 1% de aumento da hemoglobina glicosilada (Capítulo 216). É 7 a 15 vezes mais provável que diabéticos com DAP nos membros inferiores sejam submetidos a uma amputação de grande porte do que os não diabéticos com DAP nos membros inferiores.

A DAP acomete desproporcionalmente indivíduos mais velhos, negros não hispânicos, fumantes ativos, diabéticos e indivíduos com função renal anormal. Nos EUA, a prevalência geral de DAP em pessoas com 70 anos ou mais é de 14,5% (IC 95%, 10,8 a 18,2%), o que corresponde a aproximadamente 4 milhões de indivíduos.

## BIOPATOLOGIA

### Isquemia aguda de membros

A isquemia aguda do membro ocorre quando o fluxo sanguíneo para um membro (superior ou inferior) é interrompido abruptamente ou diminuído acentuadamente, resultando em hipoperfusão que ameaça a viabilidade do membro. A isquemia aguda de membro é mais comumente causada por trombose ou embolia. A maioria dos êmbolos origina-se no coração como um trombo mural de infarto do miocárdio recente (Capítulo 64) ou do apêndice atrial em um paciente com fibrilação atrial (Capítulo 58). Uma causa menos comum de êmbolos de membros inferiores é um aneurisma da aorta abdominal (Capítulo 69), que serve como fonte de êmbolos de colesterol (Capítulo 72).

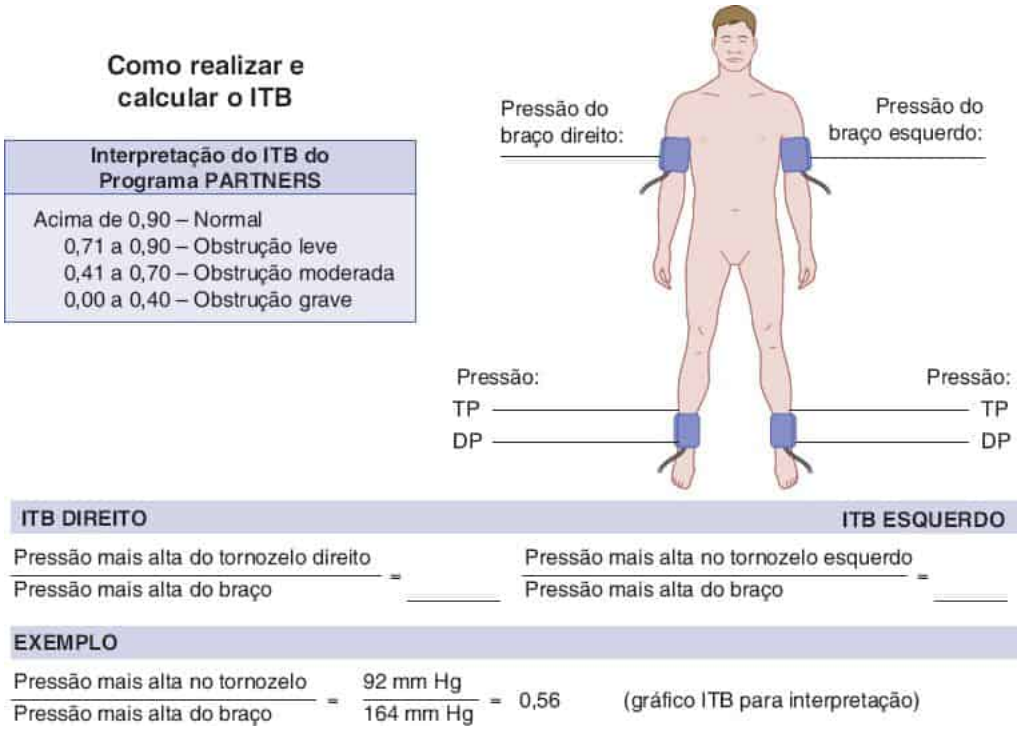


**FIGURA 71.1 Realização de medições de pressão e cálculo do índice tornozelo-braquial (ITB).** Para calcular o ITB, as pressões sistólicas são determinadas em ambos os braços e tornozelos com o uso de um instrumento Doppler portátil. A leitura mais alta nas artérias dorsal do pé (DP) ou tibial posterior (TP) do pé direito e do pé esquerdo é dividida pela leitura da pressão arterial sistólica mais alta no braço direito ou esquerdo para calcular o índice. PARTNERS = Conscientização, risco e tratamento de DAP [doença arterial periférica]: Novos recursos para sobrevida.

| Tabela 71.1 | Pacientes com risco de doença arterial periférica. |
|---|---|

- Idade ≥ 65 anos
- Idade 50 a 64 anos com fatores de risco para aterosclerose (p. ex., diabetes melito, história de tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial; Capítulo 46) ou história familiar de DAP
- Idade < 50 anos com diabetes melito e 1 fator de risco adicional para aterosclerose
- Doença aterosclerótica conhecida em outro leito vascular (p. ex., estenose de artéria coronária, carótida, subclávia, renal e/ou mesentérica ou aneurisma da aorta abdominal)

Adaptada de Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1465-1508.

A trombose arterial *in situ* como resultado da ruptura da placa geralmente representa o estágio final de doença crônica em uma artéria, mais comumente a artéria femoral ou poplítea. Se a trombose da artéria nativa ocorrer na

ausência de estenose preexistente, deve-se realizar pesquisa completa para um estado de hipercoagulabilidade. A trombose de um aneurisma poplíteo pode manifestar-se como isquemia aguda de membro.

### Isquemia crônica de membros

A DAP dos membros inferiores pode manifestar-se como doença crônica estável ou como isquemia crítica dos membros.[3] A DAP é mais comumente causada por aterosclerose, mas também pode ser causada por tromboembolismo, doença inflamatória, traumatismo, doença aneurismática, cistos adventícios, síndromes de encarceramento ou anormalidades congênitas. Os aneurismas podem estar associados à aterosclerose ou podem ser causados por etiologias hereditárias subjacentes (familiares) ou adquiridas (p. ex., tabagismo ou traumatismo).

Pacientes com isquemia crítica de membro têm fluxo sanguíneo inadequado para manter a viabilidade no leito de tecido distal. A isquemia crítica de membro é mais frequentemente causada por aterosclerose, mas também pode ser causada por doença ateroembólica ou tromboembólica, vasculite, trombose *in situ* relacionada com estados hipercoaguláveis, tromboangiite obliterante, doença cística da adventícia, encarceramento poplíteo ou traumatismo. Os pacientes que apresentam isquemia crítica de membro tipicamente são portadores doença multissegmentar ao longo do membro.

A inflamação desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose. Níveis elevados de proteína C reativa (PCR) estão fortemente associados ao desenvolvimento de DAP. Marcadores de inflamação, como interleucina-6, fator de necrose tumoral-α, PCR e ativação plaquetária, estão aumentados em comparação com indivíduos normais.

Nenhum marcador genético específico foi confirmado para DAP, embora um estudo tenha identificado uma ligação no cromossomo 1p. A proporção de baixos ITB atribuíveis à herdabilidade é estimada em 20%. As taxas de concordância entre gêmeos são de cerca de 33% para pares monozigóticos e cerca de 31% para pares dizigóticos, sugerindo um papel limitado para herdabilidade. Juntos, esses dados sugerem um fator de herdabilidade modesto, mas significativo, para DAP.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Isquemia aguda de membros

Um paciente com isquemia aguda de membro apresenta uma extremidade fria e dolorida (Tabela 71.2). Tipicamente, os principais grupos musculares abaixo do nível de obstrução são sintomáticos. A ausência de pulso arterial ajuda a encontrar o local de oclusão, mas os pulsos podem ser normais em casos de microêmbolos ou êmbolos de colesterol (Capítulo 72). O enchimento venoso e capilar é um indicador da gravidade da isquemia aguda do membro. A perna deve ser examinada cuidadosamente quanto a anormalidades de cor e temperatura. No início, observa-se palidez mas, com o tempo, cianose é comum. Poiquilotermia é um achado importante, principalmente se o membro oposto estiver quente. Um nível de transição para mudanças de cor e temperatura, que com frequência é clinicamente evidente, deve ser correlacionado com os pulsos arteriais e denotado como uma referência de momento basal no exame inicial para comparação com exames subsequentes.

**Tabela 71.2** Categorias clínicas de isquemia aguda de membro.

| CATEGORIA | DESCRIÇÃO | PERDA SENSORIAL | FRAQUEZA MUSCULAR | DOPPLER ARTERIAL | DOPPLER VENOSO |
|---|---|---|---|---|---|
| I. Viável | Não imediatamente ameaçado | Nenhuma | Nenhuma | Audível | Audível |
| IIa. Ameaçado marginalmente | Recuperável se prontamente tratado | Mínima ou nenhuma | Nenhuma | Inaudível | Audível |
| IIb. Ameaçado imediatamente | Recuperável se tratado | Mais do que os dedos dos | Leve a moderada | Inaudível | Audível |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | imediatamente | pés, associada a dor em repouso | | | |
| III. Irreversível | Grande perda de tecido inevitável | Profunda, anestesia | Profunda, paralisia, rigidez | Inaudível | Inaudível |

Adaptada de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538.

As alterações sensoriais incluem dormência e parestesias. Paralisia indica que a isquemia avançou para comprometer a sobrevida do membro, a menos que o paciente seja submetido a revascularização em caráter de urgência. Qualquer déficit motor indica anoxia tecidual e implica prognóstico muito ruim. Os déficits motores evoluem de grupos musculares distais para mais proximais; portanto, fraqueza motora precoce é observada nos músculos intrínsecos do pé. Paralisia motora completa é um sinal tardio que sugere lesão irreversível. Na isquemia irreversível, a paralisia evolui para rigidez.

## Isquemia crônica estável dos membros inferiores

Entre os pacientes com DAP crônica estável dos membros inferiores, 50% dos pacientes são assintomáticos, apesar dos exames de pulso anormais, da existência de sopro vascular ou ITB anormal (ver Figura 71.1). Cerca de 40% dos pacientes apresentam sintomas atípicos (p. ex., cansaço nas pernas ou fadiga) e apenas cerca de 10% dos pacientes apresentam manifestações clássicas de claudicação intermitente.

A claudicação é definida como desconforto aos esforços, aliviado com repouso, em grupos musculares específicos com risco de isquemia durante o exercício (Tabela 71.3). Os sintomas geralmente começam um segmento abaixo do nível do estreitamento arterial. Por exemplo, enquanto as obstruções vasculares (oclusões ou estenoses) dos vasos ilíacos geralmente causam dor no quadril, na coxa e na panturrilha, as obstruções da artéria femoral e poplítea tipicamente causam sintomas nos músculos da panturrilha e do pé. A claudicação, que é uma síndrome vascular específica, precisa ser diferenciada de outras condições que causam dor nas pernas por esforço, denominadas *pseudoclaudicação* (Tabela 71.4).

Os sintomas são extremamente variáveis, apesar de graus semelhantes de estenose vascular, em parte pela formação de vasos colaterais. Um paciente com oclusão da artéria femoral superficial, mas com formação colateral substancial via artéria femoral profunda e colaterais geniculadas, que fornecem sangue aos vasos infrapoplíteos, pode ter sintomas mínimos ou nenhum sintoma. Outro paciente com anatomia semelhante, mas circulação colateral insatisfatória, pode ter limitação funcional grave.

**Tabela 71.3** **Classificações clínicas de Fontaine e Rutherford de isquemia crônica de membro inferior.**

| *FONTAINE* | | *RUTHERFORD* | | |
|---|---|---|---|---|
| **ESTÁGIO** | **CLÍNICA** | **GRAU** | **CATEGORIA** | **CLÍNICA** |
| I | Assintomático | 0 | 0 | Assintomático |
| IIa | Claudicação leve | I | 1 | Claudicação leve |
| IIb | Claudicação moderada a grave | I | 2 | Claudicação moderada |
| | | I | 3 | Claudicação grave |
| III | Dor em repouso | II | 4 | Dor em repouso |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IV | Ulceração ou gangrena | III | 5 | Perda de tecido mínima |
| | | IV | 6 | Ulceração ou gangrena |

Adaptada de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(Suppl):S1-S75.

### Isquemia crônica crítica de membros inferiores

A isquemia crítica de membro, que se desenvolve em cerca de 10% de todos os pacientes com DAP, manifesta-se como dor nos membros em repouso, úlceras nos membros inferiores que não cicatrizam ou gangrena (ver Tabela 71.3).[4] Os membros desses pacientes correm risco, e mesmo microtraumatismo causado por um calçado mal ajustado ou uma unha mal cortada pode causar uma ferida que não cicatriza ou uma infecção que leva à amputação. A isquemia crítica de membro pode ser exacerbada por condições que reduzem o fluxo sanguíneo para o leito microvascular, como diabetes melito, estados graves de baixo débito cardíaco e, raramente, doenças vasospásticas.

## DIAGNÓSTICO

### Isquemia aguda de membros

Em pacientes com isquemia aguda de membro, a anamnese e o exame físico são as etapas mais importantes, não apenas para avaliar a causa e a gravidade da isquemia, mas também para determinar o caminho diagnóstico e terapêutico. Após a conclusão da anamnese e do exame físico, o médico deve ser capaz de responder às seguintes perguntas sobre a gravidade da isquemia aguda do membro: O membro é viável? A viabilidade do membro está imediatamente ameaçada? Já existem mudanças irreversíveis que possam impedir o salvamento do membro? Três manifestações que ajudam a diferenciar membros "ameaçados" de "viáveis" são dor persistente, perda sensorial e fraqueza muscular.

### Isquemia crônica de membros

A gravidade clínica da isquemia crônica estável e da isquemia crônica crítica do membro pode ser avaliada semiquantitativamente usando a classificação de Fontaine ou Rutherford (ver Tabela 71.3). O médico precisa distinguir claudicação intermitente de causas não vasculares que podem mimetizar claudicação (*i. e.*, pseudoclaudicação), como dor neurogênica decorrente de estenose espinal ou compressão da raiz nervosa (Capítulo 372), dor musculoesquelética ou artrítica ou desconforto decorrente de congestão venosa ou síndrome compartimental (Tabela 71.4). O relato típico de claudicação tem baixa sensibilidade, mas alta especificidade para DAP.

Pacientes com DAP devem ser avaliados quanto aos fatores de risco ateroscleróticos (pressão arterial, níveis séricos de lipídios e glicose, função renal) e submetidos a exame físico vascular completo, sem sapatos e meias. Um pulso arterial periférico palpável diminuído é insuficientemente sensível para excluir o diagnóstico; portanto, a medição do ITB (ver Figura 71.1) é necessária.[5,6] Os resultados do ITB devem ser relatados uniformemente, com valores não compressíveis definidos como maiores que 1,40, valores normais definidos como 1,00 a 1,40, valores limítrofes como 0,91 a 0,99 e valores anormais como 0,90 ou menos.[7]

### Imagens

A ultrassonografia (US) duplex combina imagens obtidas por ultrassom e medições de velocidade do sangue por Doppler para localizar obstruções vasculares e estimar a gravidade da lesão. A sensibilidade e a especificidade da US duplex para o diagnóstico de estenose de 50% ou mais no membro inferior é de 90% ou mais.[8]

A angiografia por tomografia computadorizada (ATC) e a angiografia por ressonância magnética (ARM) oferecem imagens em corte transversal que podem ser reconstruídas em um angiograma tridimensional (Figura 71.2). Enquanto a ATC exige contraste intravenoso iodado e radiação ionizante, a ARM usa gadolínio e não expõe o paciente à radiação ionizante, mas não pode ser usada em pacientes com implantes metálicos ferromagnéticos,

como marca-passos ou desfibriladores. A principal toxicidade do gadolínio é um distúrbio sistêmico incomum, mas potencialmente letal, denominado fibrose sistêmica nefrogênica ou dermopatia esclerosante nefrogênica (Capítulo 251); uma taxa de filtração glomerular de 60 mℓ/min ou menos é um fator de risco.

**Tabela 71.4** **Diferenciação entre claudicação verdadeira e pseudoclaudicação.**

| | CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE | ESTENOSE ESPINAL | ARTRITE | CONGESTÃO VENOSA | SÍNDROME COMPARTIMENTA |
|---|---|---|---|---|---|
| Natureza do desconforto | Câibras, aperto ou cansaço | O mesmo que claudicação ou formigamento, fraqueza, perda da destreza | Dolorido | Tensão, dor intensa e súbita | Tensão, dor intensa e súbita |
| Localização do desconforto | Nádega, quadril, coxa, panturrilha, pé | Nádega, quadril, coxa | Quadril, joelho | Virilha, coxa | Panturrilha |
| Desconforto induzido por exercício | Sim | Variável | Variável | Depois de caminhar | Exercício excessivo |
| Distância de caminhada até desconforto | Reproduzível | Variável | Variável | Variável | Exercício excessivo |
| Ocorre na posição ortostática | Não | Sim | Sim, mas posicional | Sim, mas posicional | Sim, mas posiciona |
| Alívio do desconforto | Alívio rápido com repouso | Alívio ao sentar ou mudar de posição | Alívio lento ao evitar sustentação de peso | Alívio lento com elevação da perna | Alívio lento com elevação da perna |
| Outros | Associado a aterosclerose e pulsos arteriais diminuídos | História pregressa de distúrbios lombares | Desconforto nas articulações | História pregressa de trombose venosa profunda, sinais de congestão venosa | Típico em atletas |

De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.

**FIGURA 71.2 Aortografia com fluxo distal em três pacientes diferentes por três métodos diferentes: angiografia por subtração digital (ASD), angiografia por tomografia computadorizada (ATC) e angiografia por ressonância magnética (ARM).** (De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

Uma vantagem da ATC sobre ARM é sua capacidade de visualizar *stents* metálicos e enxertos de *stent* (Figura 71.3). A ATC exige apenas cerca de um quarto da radiação necessária para a angiografia digital invasiva e pode ser realizada mais rapidamente e com menos planejamento de pré-tratamento do que a ARM. A calcificação vascular pode ser uma fonte de artefato com a ATC, mas é insignificante com a ARM. A ARM tende a superestimar as lesões nos óstios das artérias devido ao fluxo turbulento.

**FIGURA 71.3 A. Angiografia basal da perna esquerda mostrando oclusão (*pontas de seta*) do segmento femoropoplíteo. B.** Angiografia pós-tratamento após angioplastia com balão e colocação de *stent*. **C.** Mais de 5 anos depois, o paciente retorna com claudicação e índice tornozelo-braquial reduzido. A angiografia por tomografia computadorizada de acompanhamento mostra estreitamento da artéria femoral superficial entre os dois *stents*. **D.** Angiografia final após angioplastia com balão e colocação de *stent*.

A angiografia invasiva de subtração digital continua sendo o "padrão-ouro" para o diagnóstico e avaliação da DAP, apesar da necessidade de contraste iodado e da exposição à radiação ionizante. Os procedimentos angiográficos invasivos (Capítulo 51) estão associados a uma taxa relativamente pequena, mas não trivial, de complicações, como alergia grave ao contraste em 0,1%, complicações de sangramento relacionadas com o acesso e nefropatia induzida por contraste (Capítulo 51).

## TRATAMENTO

O tratamento primário de pacientes com DAP aterosclerótica dos membros inferiores é orientado por diretrizes para reduzir o risco para o paciente de complicações cardiovasculares potencialmente fatais decorrentes da aterosclerose[8b]. A terapia de exercícios estruturados com ou sem estratégias de revascularização melhora o estado funcional, como a distância percorrida.[A1] As estratégias de revascularização para melhorar a distância percorrida e a preservação dos membros mudaram de abordagens cirúrgicas a céu aberto para tratamentos endovasculares percutâneos baseados em cateter devido a relativa segurança, sucesso e durabilidade de *stents* e balões revestidos com

fármacos. Consequentemente, as taxas de amputação por DAP caíram em mais de 25% na última década.

## Isquemia aguda de membros

Pacientes com isquemia irreversível de membro (membro inviável) não devem ser submetidos a angiografia e devem ser agendados para amputação (Figura 71.4). Todos os outros pacientes com isquemia aguda de membro devem ser submetidos a angiografia de emergência para definir a lesão culpada e tratá-la por via endovascular, se possível.

As opções para revascularização imediata incluem (1) terapias endovasculares, com trombólise intra-arterial (p. ex., ativador de plasminogênio tecidual recombinante 0,5 mg/h por via intra-arterial) e/ou trombectomia baseada em cateter e colocação de *stent*, ou (2) trombectomia cirúrgica aberta com ou sem derivação (*bypass*) arterial. Em geral, a terapia endovascular é recomendada para pacientes com início dos sinais/sintomas agudos há menos de 14 dias, e a revascularização cirúrgica é recomendada para pacientes com sinais/sintomas há mais de 14 dias.

## Isquemia crônica dos membros inferiores

O tratamento de pacientes com claudicação visa melhorar a distância percorrida e, talvez mais importante, reduzir o risco para o paciente de complicações cardiovasculares com risco à vida decorrentes da aterosclerose. Modificação do fator de risco (Capítulo 46), prescrição de exercícios, agentes antiplaquetários (Capítulo 76) e terapia clínica para reduzir a claudicação são os elementos básicos do tratamento da DAP estável crônica.[9]

## Modificação dos fatores de risco

Pacientes com DAP conhecida devem ser encorajados a modificar ou eliminar fatores de risco ateroscleróticos, como diabetes melito (Capítulo 216), tabagismo (Capítulo 29), hiperlipidemia (Capítulo 195) e hipertensão arterial (Capítulo 70), e praticar exercícios regularmente (Capítulo 13).

Pacientes que sejam fumantes ou ex-fumantes devem ser questionados sobre o uso de tabaco a cada consulta. Os fumantes devem receber aconselhamento, geralmente receber farmacoterapia (p. ex., terapia de reposição de nicotina, às vezes com vareniclina ou bupropiona) e ser considerados para encaminhamento a um programa de cessação do tabagismo (Capítulo 29). Para pacientes com DAP grave e níveis elevados de PCR, a terapia com estatinas melhora substancialmente a sobrevida global.[10] Em pacientes com DAP e que já estejam em terapia com estatinas, o inibidor da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) evolocumabe reduz ainda mais os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), eventos cardiovasculares e o risco de eventos adversos importantes nos membros.[A2]

Esse achado em pacientes com DAP é compatível com achados em outros estudos de pacientes com história de doença vascular, com ou sem DAP, e com níveis elevados de LDL-colesterol ou níveis elevados de PCR. O controle da pressão arterial é muito importante, especialmente em pacientes com diabetes melito coexistente. Os betabloqueadores são uma terapia anti-hipertensiva efetiva e não são contraindicados para pessoas com DAP.

## Terapia por exercício

Os pacientes devem ser tranquilizados de que a prática de exercícios físicos, embora possa precipitar os sintomas de claudicação, não é prejudicial e é o tratamento inicial de escolha. Metanálise comparando terapia de exercícios supervisionados com não supervisionados demonstrou melhora superior da claudicação com exercícios supervisionados,[A3] enquanto exercícios domiciliares de menor intensidade ou de alta intensidade não parecem ser tão úteis, [A3b] mesmo se combinados com um monitor de atividade usado como acessório e treinamento por telefone.[A4] Frequentemente, é possível conseguir melhorar a distância de caminhada com o manejo farmacológico, interrupção do uso do tabaco e um programa regular de exercícios supervisionados. Por exemplo, um estudo randomizado de pacientes com DAP aortoilíaca que se submeteram a um programa de exercícios supervisionado mostrou maior melhora no desempenho da caminhada em comparação com aqueles que realizaram terapia com *stent* primário ou caminhada domiciliar com cilostazol.

## Terapia antiplaquetária e antitrombótica

A terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico (geralmente 75 a 325 mg/dia) tem um papel estabelecido na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em todos os pacientes com DAP, porque eles correm alto risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte vascular, independentemente de estarem sendo tratados clinicamente, de terem sido submetidos a revascularização endovascular ou cirúrgica anterior ou de terem sido submetidos a amputação anterior. A adição de rivaroxabana em dose baixa (2,5 mg, 2 vezes/dia) ao AAS (100 mg/dia) consegue reduzir ainda mais os eventos cardiovasculares de grande porte, eventos nos membros,[A5] e talvez a taxa de mortalidade por todas as causas,[A6] apesar do aumento dos eventos hemorrágicos.[A6b]

Os tienopiridínicos, como o clopidogrel (geralmente 75 mg/dia), são indicados apenas se o AAS não for tolerado, com base na eficácia do clopidogrel em comparação com o AAS em pacientes com DAP. Evidências recentes sugerem que outro tienopiridínico, ticagrelor (geralmente 90 ou 60 mg, 2 vezes/dia), não é mais efetivo do que o clopidogrel como monoterapia para reduzir eventos cardiovasculares,[A7] mas ticagrelor em pacientes que fazem uso de doses baixas de AAS reduz eventos cardíacos maiores em comparação com o AAS isoladamente em pacientes que também tiveram um IAM.[A8] Um novo e promissor antagonista do receptor 1 ativado por protease, o voraxapar, reduz significativamente a incidência de isquemia aguda de membro e a necessidade de revascularização em pacientes com DAP.[A9]

## Farmacologia

O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase, na dose de 50 a 100 mg, 2 vezes/dia, melhora a distância máxima de caminhada em 40 a 50% em comparação com o placebo e demonstrou-se, em um ensaio randomizado, que reduz a reestenose do *stent* da artéria femoral.[A10] O cilostazol é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca. Prostaglandinas vasodilatadoras orais, vitamina E e terapia de quelação com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) não foram efetivas na melhora dos sintomas ou na distância percorrida.

## Revascularização

A decisão de realizar um procedimento de revascularização endovascular ou cirúrgica para o alívio da claudicação em um paciente com isquemia crônica estável de membro inferior é baseada em uma avaliação de risco/benefício que compara a incapacidade e o desconforto do paciente e os riscos e benefícios do procedimento estimados em curto e longo prazos. Como muito poucos pacientes com claudicação correm o risco de perder seus membros, a meta primária da revascularização é a melhora funcional durável, não o salvamento do membro. Os pacientes selecionados para revascularização para aliviar os sintomas de claudicação intermitente devem ter limitação significativa do estilo de vida ou ser incapazes de trabalhar e devem ter mostrado ser refratários ao tratamento medicamentoso e a um programa de exercícios estruturado.[11]

Estenoses ou oclusões superficiais das artérias femoral e poplítea (e-Figura 71.1) estão comumente associadas à claudicação da panturrilha. A revascularização com técnicas endovasculares ou cirurgia é indicada para o alívio da claudicação vocacional ou limitante do estilo de vida em pacientes que não responderam ao exercício e à terapia farmacológica.

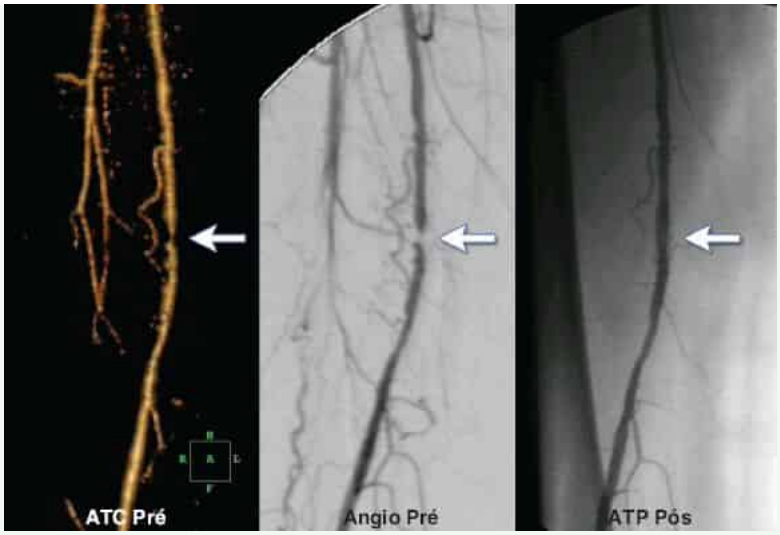


**E-FIGURA 71.1 Estenose bem definida (*setas*) da artéria femoral superficial esquerda observada em angiotomografia computadorizada (ATC Pré; *esquerda*), angiografia por subtração digital Angio Pré; *meio*) e angiografia digital após angioplastia transluminal percutânea (ATP Pós; *direita*).** (De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

Em pacientes com claudicação, a combinação de um programa de exercícios estruturado e angioplastia com balão é superior à terapia de exercícios supervisionados isolada para melhorar o ITB,[A11] a distância percorrida e a qualidade de vida em 1 ano. Ensaios clínicos randomizados comparando cirurgia com angioplastia mostram taxas semelhantes de mortalidade, amputação e perviedade em 4 anos em pacientes com isquemia de membros inferiores.[A12] A terapia percutânea é preferida em lesões tratáveis por suas taxas de mortalidade e morbidade periprocedimento mais baixas. A angioplastia é mais custo-efetiva do que a cirurgia se a taxa de perviedade esperada em 5 anos do vaso tratado for de 30% ou mais.

*Stents* farmacológicos e balões revestidos com fármacos, que parecem ser equivalentes uns aos outros,[A12b] fornecem com segurança um benefício superior e mais durável para claudicação causada por doença femoropoplítea do que angioplastia e implante de *stent* isoladamente.[A13,A14,A14b] Dispositivos de angioplastia adjuvantes, como aterectomia, crioterapia e o balão de corte, não foram testados de maneira significativa em nenhuma população e há poucos dados para apoiar seu uso.

Para isquemia crítica crônica de membros inferiores, a terapia endovascular consegue reduzir a taxa de amputação. Para pacientes com isquemia crítica e membros recuperáveis, o tratamento ideal é a revascularização urgente. A meta terapêutica é restabelecer o fluxo pulsátil em linha reta para a parte distal do membro.

Em pacientes com isquemia crítica de membro causada por doença infrainguinal, a angioplastia e a cirurgia são comparáveis como terapias de primeira linha, mas a terapia endovascular é menos cara e está associada a menor morbidade. É razoável tentar abordagem percutânea primeiro se o paciente for candidato a cirurgia ou angioplastia, principalmente se a expectativa de vida do paciente for inferior a 2 anos. O uso de *stents* farmacológicos coronarianos em artérias tibiais é superior às terapias convencionais.[A15]

No entanto, a amputação primária é indicada para pacientes que apresentam necrose extensa ou gangrena infecciosa com dor em repouso, não deambulam e não são candidatos à revascularização. As terapias celulares e a terapia com fator de crescimento estão sendo investigadas para o salvamento do membro, mas nenhuma ainda se mostrou clinicamente efetiva.

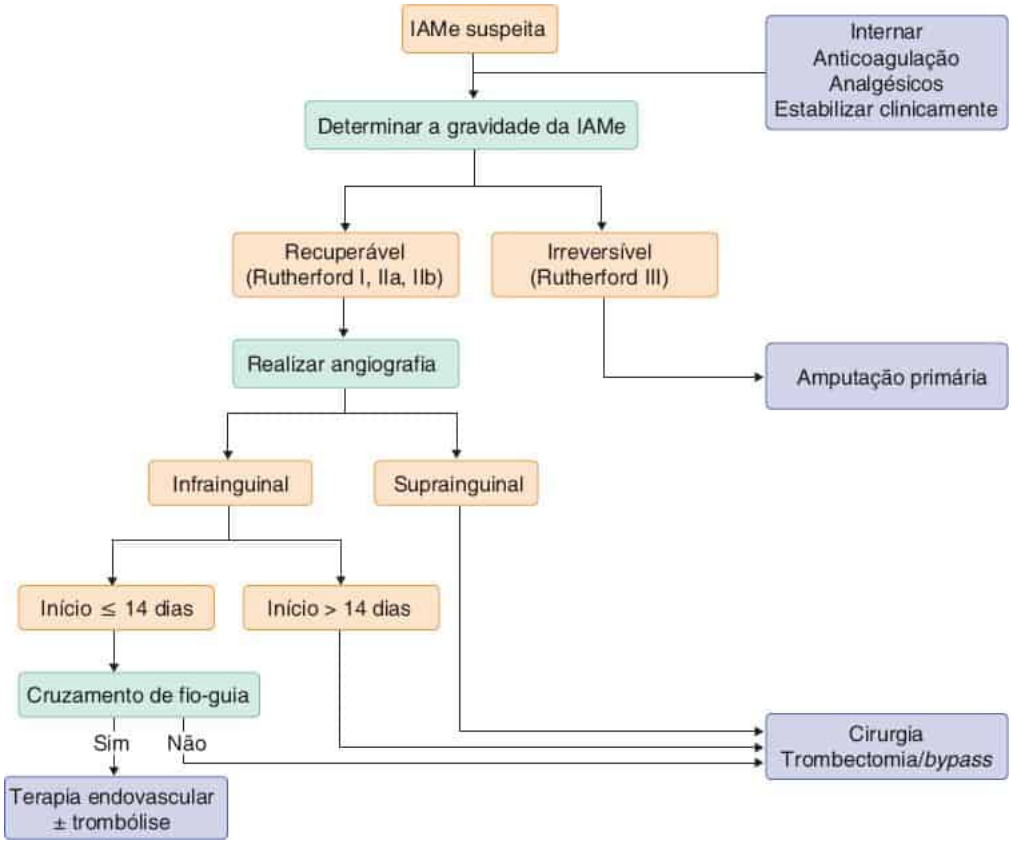


**FIGURA 71.4 Algoritmo de tratamento para isquemia aguda de membro (IAMe).** (Modificada de Gray BH, Conte MS, Dake MD, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower extremity revascularization: state of the art. *Circulation.* 2008;118:2864-2872.)

## PROGNÓSTICO

A DAP é uma causa importante de doenças agudas e crônicas associadas a comprometimento da capacidade funcional, redução da qualidade de vida, perda de membros e maior risco de morte (e-Figura 71.2). Cerca de 18% dos pacientes que se submetem à revascularização arterial periférica têm reinternação não planejada em 30 dias.[12]

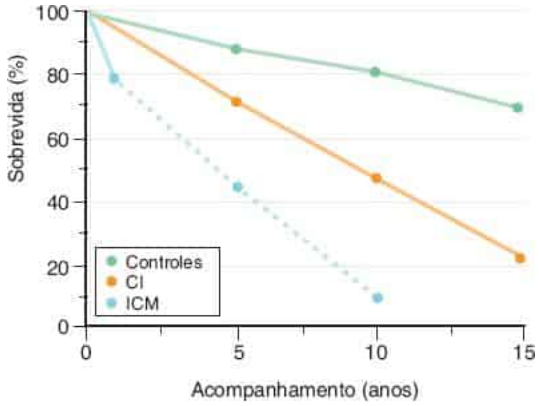


**E-FIGURA 71.2 Curva de sobrevida de pacientes com claudicação intermitente (CI) *versus* isquemia crítica de membro (ICM).** (Modificada de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease [TASCII]. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33[Suppl]:S1-S75.)

Aproximadamente dois terços dos pacientes com DAP têm pelo menos uma artéria coronária com lesões graves, e até um quarto dos pacientes têm estenose significativa da artéria carótida. Consequentemente, os pacientes com DAP correm risco aumentado de eventos isquêmicos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, AVE isquêmico e morte. Estima-se que os eventos adversos coronarianos e cerebrovasculares ocorram duas a quatro vezes mais comumente do que os eventos adversos nos membros em pacientes com DAP. Os desfechos são melhorados quando a terapia recomendada pelas diretrizes é seguida.[13]

A taxa de mortalidade anual dos pacientes com DAP é de cerca de 5%, mas é maior quando os pacientes têm lesões graves. Por exemplo, a taxa de mortalidade estimada em 1 ano para pacientes com isquemia crítica de membro é de 25%, mas pode subir para 45% para pacientes que precisam de amputação; em contrapartida, a taxa de mortalidade anual para pacientes com claudicação intermitente é de apenas 1 a 2%. Para pacientes que apresentam isquemia aguda de membro, a taxa de amputação em 30 dias é de até 40%, e taxas de mortalidade de até 30% foram relatadas.

Pacientes com claudicação de membros inferiores devem ser tranquilizados de que o risco de perda de membro é baixo. Além disso, uma história de claudicação aumenta pouco o risco de amputação após 10 anos. No entanto, um ITB reduzido e diabetes melito estão associados ao desenvolvimento de dor isquêmica em repouso e ulceração isquêmica, que pode levar à perda do membro. Entre os pacientes com DAP, é 15 vezes mais provável que os diabéticos sejam submetidos a amputação do que os pacientes não diabéticos, cuja taxa anual de amputação é inferior a 1%.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1936-1944.

A2. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018;137:338-350.

A3. Pandey A, Banerjee S, Ngo C, et al. Comparative efficacy of endovascular revascularization versus supervised exercise training in patients with intermittent claudication: meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:712-724.

A3b. McDermott MM, Spring B, Tian L, et al. Effect of low-intensity vs high-intensity home-based walking exercise on walk distance in patients with peripheral artery disease: the LITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1266-1276.

A4. McDermott MM, Spring B, Berger JS, et al. Effect of a home-based exercise intervention of wearable technology and telephone coaching on walking performance in peripheral artery disease: the HONOR randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1665-1676.

A5. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306-2315.

A6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.

A6b. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382:1994-2004.

A7. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40.

A8. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719-2728.

A9. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, et al. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2157-2164.

A10. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003748.

A11. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:999-1009.

A12. Goueffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, et al. Stenting or surgery for de novo common femoral artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1344-1354.

A12b. Liistro F, Angioli P, Porto I, et al. Drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for complex femoropopliteal arterial lesions: the DRASTICO study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74: 205-215.

A13. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483.

A14. Schneider PA, Laird JR, Tepe G, et al. Treatment effect of drug-coated balloons is durable to 3 years in the femoropopliteal arteries: long-term results of the IN.PACT SFA randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:1-8.

A14b. Nordanstig J, James S, Andersson M, et al. Mortality with paclitaxel-coated devices in peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2538-2546.

A15. Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, et al. Long-term follow-up of the PADI trial: percutaneous transluminal angioplasty versus drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-11.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1465-1508.
3. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circ J*. 2017;81:281-289.
4. Farber A. Chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med*. 2018;379:171-180.
5. Azzopardi YM, Gatt A, Chockalingam N, et al. Agreement of clinical tests for the diagnosis of peripheral arterial disease. *Prim Care Diabetes.* 2019;13:82-86.
6. Kullo IJ, Rooke TW. Clinical practice. Peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:861-871.
7. Kithcart AP, Beckman JA. ACC/AHA versus ESC guidelines for diagnosis and management of peripheral artery disease: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72: 2789-2801.
8. Ahmed O, Hanley M, Bennett SJ, et al. ACR appropriateness Criteria® vascular claudication-assessment for revascularization. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(suppl):S372-S379.

8b. Krawisz AK, Raja A, Secemsky EA. Femoral-popliteal peripheral artery disease: from symptom presentation to management and treatment controversies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021. [Epub ahead of print.]

9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J*. 2018;39:763-816.

10. Ramos R, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67: 630-640.
11. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, et al. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 appropriate use criteria for peripheral artery intervention: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:214-237.
12. Secemsky EA, Schermerhorn M, Carroll BJ, et al. Readmissions after revascularization procedures for peripheral arterial disease: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2018; 168:93-99.
13. Hussain MA, Al-Omran M, Mamdani M, et al. Efficacy of a guideline-recommended risk-reduction program to improve cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral arterial disease. *JAMA Surg*. 2016;151:742-750.

**Com as seguintes pressões, calcule o índice tornozelo-braquial do paciente: braço direito, 150/80 mmHg; braço esquerdo, 120/98 mmHg; artéria dorsal do pé direito, 100/50 mmHg; artéria tibial posterior direita, 60/40 mmHg; artéria dorsal do pé esquerdo, 75/50 mmHg; e artéria posterior esquerda, 40/20 mmHg.**

- A. Direito, 0,66; esquerdo, 0,50.
- B. Direito, 0,50; esquerdo, 0,33.
- C. Direito, 0,40; esquerdo, 0,33.
- D. Direito, 0,66; esquerdo, 0,625.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir tem o maior impacto sobre a distância percorrida para pacientes com claudicação?**

- A. Terapia de exercícios estruturados.
- B. Revascularização.
- C. Combinação de exercício estruturado e revascularização.
- D. Combinação de terapia clínica direcionada por diretrizes, exercícios estruturados e revascularização.

Concluir questão

**Qual das seguintes complicações graves tem maior probabilidade de ocorrer com a angiografia por ressonância magnética dos membros inferiores?**

- A. Nefropatia induzida por contraste.
- B. Anafilaxia ao contraste de gadolínio.
- C. Fibrose sistêmica nefrogênica.
- D. Anemia hemolítica.

Concluir questão

**A amputação de membros inferiores, em vez de revascularização, é a terapia mais apropriada para um paciente com qual das seguintes condições?**

- A. Isquemia aguda de membro há mais de 2 semanas.
- B. Isquemia crítica de membro em um diabético com artérias tibiais maciçamente calcificadas.
- C. Incapacidade de andar devido a fragilidade e comorbidades.
- D. Gangrena seca do antepé.

Concluir questão

**A principal vantagem da angiografia por ressonância magnética sobre a angiotomografia computadorizada para obtenção de imagens de membros inferiores é:**

- A. Custos totais de diagnóstico mais baixos.
- B. Melhor imagem de artérias calcificadas.
- C. Melhor imagem de *stents* metálicos.
- D. Melhor rendimento decorrente da realização mais rápida das imagens.

Concluir questão

72

# OUTRAS DOENÇAS ARTERIAIS PERIFÉRICAS

MICHAEL R. JAFF E JOHN R. BARTHOLOMEW

## SÍNDROME DE ENCARCERAMENTO DA ARTÉRIA POPLÍTEA

A síndrome do encarceramento da artéria poplítea, que é uma causa de claudicação intermitente em pacientes jovens e frequentemente atletas, resulta da compressão extrínseca da artéria poplítea por músculos ou ligamentos dentro ou ao redor da fossa poplítea. A artéria pode estar presa por vários componentes musculares dentro da fossa poplítea. Em uma versão "funcional" do encarceramento da artéria poplítea, a cabeça medial do músculo gastrocnêmio torna-se hipertrofiada e oclui a artéria poplítea sem uma anormalidade anatômica fixa verdadeira. A veia poplítea também pode estar envolvida, raramente, e às vezes os sintomas são funcionais em razão da hipertrofia da cabeça medial do músculo gastrocnêmio.

Evidências anatômicas de encarceramento podem ser encontradas no exame físico ou em exames de imagem realizados por motivos não relacionados em até 4% dos indivíduos aparentemente normais e evidências de imagem para compressão da artéria poplítea com manobras provocativas em até 80% dos indivíduos assintomáticos. A síndrome do encarceramento da artéria poplítea clinicamente evidente é rara, com um estudo mostrando uma prevalência de aproximadamente 0,16% em recrutas militares.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas da síndrome de encarceramento da artéria poplítea incluem dor nos membros ao esforço, parestesias e pés frios após o exercício, dor

isquêmica em repouso e até mesmo necrose do tecido se os casos não diagnosticados evoluírem para degeneração arterial com tromboembolização. O encarceramento da veia poplítea resulta em edema nas pernas, peso, varicosidades, cãibras noturnas na panturrilha e até mesmo trombose venosa profunda (Capítulo 74).

O diagnóstico da síndrome do encarceramento da artéria poplítea é sugerido pela demonstração da compressão da artéria poplítea na flexão podal plantar ativa contra resistência. Essa compressão é manifestada por diminuição da intensidade do pulso arterial podal ao exame físico e perda do sinal Doppler de onda contínua sobre as artérias pediosas. O volume de pulso arterial e as pressões segmentares dos membros devem ser medidos em repouso com o joelho estendido e o tornozelo nas posições neutra, flexão dorsal e flexão plantar. Estudos em esteira ergométrica também podem demonstrar diminuição da pressão arterial do membro após exercício no membro sintomático. Ultrassonografia (US) duplex arterial, arteriografia dinâmica por tomografia computadorizada (TC) ou arteriografia por ressonância magnética (RM) podem confirmar o diagnóstico, e arteriografia por TC ou RM também definem as estruturas que causam o encarceramento.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento do encarceramento estrutural da artéria poplítea é sobretudo cirúrgico, com alívio do encarceramento por ressecção ou translocação dos elementos compressores. Se a síndrome do encarceramento da artéria poplítea for identificada apenas depois da lesão da artéria, pode ser necessária reconstrução arterial ou desvio (*bypass*) cirúrgico, idealmente com um enxerto autólogo venoso. No encarceramento da artéria poplítea funcional, os sinais/sintomas aos esforços respondem à injeção de toxina botulínica A no espaço poplíteo.[1] Quando os sinais/sintomas de encarceramento funcional persistem, recomenda-se a ressecção ou translocação da cabeça medial do músculo gastrocnêmio. Se a terapia for oferecida no início da síndrome, os pacientes podem

esperar recuperação total com resolução completa dos sinais/sintomas.

## DOENÇA CÍSTICA DA ADVENTÍCIA DAS ARTÉRIAS DOS MEMBROS INFERIORES

Na doença cística da adventícia, um cisto mucinoso desenvolve-se nas camadas adventícias da parede arterial e invade o lúmen arterial.[2] A doença cística da adventícia acomete mais comumente a artéria poplítea, resultando em claudicação intermitente, classicamente em homens de meia-idade. Também foi descrita nas artérias ilíaca externa, femoral, radial e ulnar.

A causa exata da doença cística da adventícia é desconhecida. As teorias incluem distúrbio sistêmico, traumatismo repetitivo e trajeto sinovial embrionário persistente.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A claudicação intermitente é a manifestação inicial mais comum da doença cística da adventícia. No entanto, o desconforto nos membros pode persistir por até 20 minutos após a interrupção da atividade, ao contrário do alívio clássico da dor nos membros na cessação da atividade na doença arterial periférica (DAP) aterosclerótica (Capítulo 71). Os sinais/sintomas da doença cística da adventícia nos membros também tendem a ser inconsistentes, reaparecendo com frequência sem eventos precipitantes evidentes e desaparecendo sem explicação óbvia. Isquemia aguda de membro (Capítulo 71) secundária à compressão arterial e trombose também pode ocorrer.

O diagnóstico é suspeitado quando os pulsos arteriais pediosos desaparecem com a flexão passiva do joelho e, ocasionalmente, com o exercício físico. No entanto, a doença cística da adventícia é mais frequentemente confirmada pela angiografia por RM. Em comparação, a arteriografia revela apenas compressão do lúmen arterial sem identificar o cisto.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A aspiração do cisto guiada por exame de imagem pode ser tentada, mas a recorrência é provável. É improvável que a angioplastia com balão seja uma terapia efetiva e durável, e não é aconselhada. A ressecção cirúrgica do cisto, potencialmente com a colocação de um enxerto venoso interposto, é a terapia primária.[3] Quando essa condição é identificada precocemente, é possível prever a resolução completa da claudicação após a ressecção do cisto.

## ENDOFIBROSE DA ARTÉRIA ILÍACA

A endofibrose da artéria ilíaca representa estenose da artéria ilíaca externa, considerada decorrente de traumatismo repetitivo em atletas altamente funcionais e competitivos. Essa condição geralmente ocorre em ciclistas ou corredores com 30 a 50 anos.

A endofibrose resulta de hiperplasia da íntima e fibrose da parede arterial. Também pode haver proliferação de células de músculo liso e proliferação das camadas média e íntima.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas incluem claudicação intermitente que interfere no exercício, juntamente com sensação de edema ou parestesia na parte proximal do membro inferior no momento de exercício máximo. O exame físico pode ser normal em repouso, embora um sopro possa ser auscultado na fossa pélvica ipsilateral ou na região inguinal.

O diagnóstico por imagem inclui medições de pressão Doppler pré e pós-exercício no tornozelo no momento do exercício máximo em esteira limitado pelos sinais/sintomas. US e angiografia com contraste, preferencialmente quando o membro inferior está flexionado no quadril na posição de ciclismo, revelam estenose concêntrica, frequentemente com alongamento da artéria ilíaca acometida. US intravascular e gradientes de pressão translesional intra-arterial podem ser úteis.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

A revascularização cirúrgica com angioplastia com retalho (*patch*) venoso ou enxertos interpostos é o tratamento recomendado,[4] e geralmente melhora os sinais/sintomas. Em razão do traumatismo contínuo no segmento arterial, justifica-se vigilância cuidadosa para detecção de recorrência.

## DISPLASIA FIBROMUSCULAR

A displasia fibromuscular (Capítulo 116) é uma doença arterial não inflamatória, não aterosclerótica, que envolve, mais comumente, a camada média da parede arterial e pode acometer qualquer artéria do corpo[4b]. É mais comum em mulheres de 20 a 60 anos, com idade média de início de 52 anos, mas variando de 5 a 83 anos. Sua verdadeira prevalência é desconhecida, mas uma série de potenciais doadores renais mostrou uma prevalência de quase 4%.

A displasia fibromuscular (DFM) é multifocal em 90% dos casos e focal em 10% dos casos. A DFM multifocal resulta no aspecto clássico de "colar de contas" na arteriografia com contraste (Figura 72.1). O exame histopatológico mostra segmentos alternados de adelgaçamento e espessamento da camada média arterial, mas a adventícia ou a íntima podem ser predominantemente acometidas, resultando assim em um aspecto angiográfico diferente daquele da fibroplasia da camada média. Outros tipos de DFM incluem uma variante com acometimento da íntima que causa estenose única, focal, reticulada na artéria acometida.

**FIGURA 72.1 Angiografia mostrando um padrão de "colar de contas", típico de displasia fibromuscular da camada média, na artéria ilíaca externa.** Observe também o aneurisma proximal à área de displasia. (Cortesia do Dr. Jeffrey W. Olin.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica dos pacientes com DFM depende das artérias envolvidas e, às vezes, pode ser descoberta de maneira incidental, sem qualquer sintoma, quando o exame de imagem é realizado por outros motivos. Embora a maioria dos sinais/sintomas esteja relacionada com estenoses, cerca de 20% dos pacientes desenvolvem aneurismas e cerca de 25% desenvolvem dissecções.[5]

As artérias renais são acometidas em quase 60% dos casos (Capítulo 116), e as artérias carótidas extracranianas e vertebrais são envolvidas em quase 40% dos casos. Não surpreendentemente, hipertensão arterial

(Capítulo 70) e cefaleia (Capítulo 370) são as manifestações iniciais mais comuns. Os sinais/sintomas menos comuns incluem tontura, sopro cervical e tinido pulsátil. A DFM ocasionalmente acomete as artérias ilíaca, femoral ou poplítea.

O diagnóstico de DFM depende de uma combinação de achados clínicos e de imagem. US duplex, angiografia por RM e angiografia por TC conseguem identificar a DFM e avaliar possíveis aneurismas, mas angiografia por contraste e US intravascular são os melhores exames diagnósticos.

Como a DFM pode envolver vários leitos vasculares, inicialmente devem ser realizadas RM ou TC abrangentes das artérias intracranianas, artérias carótidas extracranianas, partes torácica e abdominal da aorta e seus ramos e artérias renais. Quase 13% dos pacientes têm aneurismas intracranianos detectáveis por exame de imagem.[6] Se aneurismas ou dissecções arteriais forem identificados sem evidências claras de DFM, um distúrbio genético do colágeno deve ser considerado.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da DFM depende do quadro clínico e da extensão do envolvimento arterial.[7] Pacientes assintomáticos recebem ácido acetilsalicílico (AAS) empiricamente prescrito. Em pacientes jovens com início súbito de hipertensão arterial e DFM da artéria renal, a angioplastia transluminal percutânea pode curar a hipertensão frequentemente encontrada (Capítulo 116). Aneurismas de artérias renal e intracranianas devem ser rigorosamente acompanhados para detecção de expansão e podem exigir reparo cirúrgico. A decisão sobre o reparo frequentemente é baseada nas dimensões do aneurisma, na velocidade de expansão e nos sinais/sintomas associados. A DFM da artéria carótida é, geralmente, tratada com agentes antiplaquetários (p. ex., 81 a 325 mg de AAS/dia) ou 3 a 6 meses de anticoagulação com varfarina no caso de dissecção da artéria carótida; a angioplastia transluminal percutânea é reservada para pacientes com sinais/sintomas de isquemia cerebral hemisférica e

dissecção progressiva. A angioplastia transluminal percutânea de artéria periférica é recomendada apenas para pacientes com sintomas de claudicação intermitente.

Em geral, os pacientes com displasia fibromuscular apresentam desfecho excelente. Após angioplastia transluminal percutânea das artérias renais, aproximadamente um terço dos pacientes com hipertensão arterial terá níveis tensionais normais e a maioria dos outros apresentará melhora substancial. A terapia antiplaquetária ideal (p. ex., 81 a 325 mg de AAS/dia) é recomendada para a maioria dos pacientes com displasia fibromuscular. As complicações mais temidas, que ocorrem em menos de 5% dos pacientes, são AVE devido à dissecção carotídea progressiva, ruptura de um aneurisma arterial intracraniano ou ruptura de um aneurisma de artéria visceral.

## TROMBOANGIITE OBLITERANTE (DOENÇA DE BUERGER)

A tromboangiite obliterante é um distúrbio inflamatório segmentar não aterosclerótico que acomete artérias, veias e nervos de pequeno e médio calibres. A tromboangiite obliterante é tipicamente encontrada em pacientes com menos de 50 anos e que fumam ou mascam tabaco.

Embora raramente realizada, a biopsia dos dedos acometidos demonstra trombos inflamatórios altamente celulares com preservação da parede da artéria. A tromboangiite obliterante é um dos poucos distúrbios vasculares que acometem tanto as artérias quanto as veias, portanto, também pode haver desenvolvimento de tromboflebite superficial.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes classicamente apresentam dor digital ou nos membros com isquemia digital, claudicação distal do membro (como no arco do pé ou braço) e ulcerações digitais (Figura 72.2). Mais de 40% dos pacientes apresentam fenômeno de Raynaud.

Os médicos precisam manter um alto grau de suspeita clínica em jovens fumantes com isquemia de extremidade distal e dor sem evidências de aterosclerose. Muitos pacientes apresentam teste de Allen anormal, no qual uma das duas artérias principais da mão (radial ou ulnar) não se enche depois que o examinador comprime a outra artéria, bem como pulsos arteriais periféricos ausentes. O índice tornozelo-braquial (Capítulo 71) é classicamente anormal, embora os estudos pletismográficos demonstrem circulação da artéria proximal essencialmente normal. Os resultados sorológicos não apresentam evidências de vasculite inflamatória (Capítulo 254), e fontes proximais de êmbolos arteriais não são encontradas. A arteriografia com contraste frequentemente é necessária para demonstrar o envolvimento arterial distal sem aterosclerose. Oclusões arteriais segmentares com colaterais em saca-rolhas são comumente encontradas, mas não são patognomônicas.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A pedra angular do tratamento é a abstinência completa do uso do tabaco (Capítulo 29).[8] Embora menos efetiva, a terapia antiplaquetária (p. ex., 81 a 325 mg de AAS/dia) é comumente prescrita. Um curso de 28 dias do análogo da prostaciclina iloprosta (1 ng/kg/min IV por 6 horas diárias) consegue aliviar a dor e acelerar a cicatrização de feridas[A1] em comparação com AAS ou simpatectomia lombar[A1b]. Não há dados que demonstrem benefícios do uso de vasodilatadores, como antagonistas dos canais de cálcio, bloqueadores a periféricos ou sildenafila. Simpatectomia digital, bosentana, estimuladores da medula espinal e compressão pneumática intermitente já foram tentados com sucesso variável. Em um estudo não randomizado, a injeção intramuscular experimental de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo mostrou benefício potencial.[9]

Os pacientes com tromboangiite obliterante precisam interromper toda a exposição ao tabaco. No entanto, pacientes que não melhoram apresentam comumente dor contínua, necrose

tecidual recorrente e necessidade de amputação progressiva do membro.

## LIVEDO RETICULAR

O livedo reticular, que tipicamente ocorre nos membros inferiores, é uma dermopatia isquêmica causada por proeminência aumentada dos leitos venosos devido à obstrução do influxo arterial, dilatação venosa ou bloqueio do fluxo venoso. É um distúrbio vasospástico que se manifesta como coloração reticulada violácea ou azul-avermelhada em torno de uma área central pálida da pele.

O livedo reticular primário é uma condição benigna exacerbada por baixas temperaturas, tabaco ou perturbações emocionais, enquanto a forma secundária, chamada de livedo racemoso, é uma variante patológica observada em associação a vários distúrbios (Tabela 72.1). O livedo reticular primário é comumente encontrado em mulheres saudáveis durante a segunda a quinta décadas de vida e está fortemente associado a anticorpos antifosfolipídio (Capítulo 73). É raro em homens, nos quais o achado justifica investigação de possíveis causas secundárias.

| Tabela 72.1 | Transtornos associados a livedo racemoso. |
|---|---|
| Poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia | |
| Embolização ateromatosa, mixoma atrial | |
| Síndrome antifosfolipídio, síndrome de Sneddon | |
| Infecções | |
| Policitemia vera, trombocitemia essencial, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, doença por crioaglutinina | |
| Calcifilaxia, hiperoxalúria | |
| Medicamentos: amantadina, anfetaminas, ergotaminas, vasopressores (epinefrina, norepinefrina, dopamina), heparina, | |

minociclina

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os membros inferiores e, em menor extensão, os membros superiores são mais comumente envolvidos no livedo reticular primário, enquanto a face, o tronco, as nádegas e os membros são acometidos no livedo racemoso. A mudança de coloração do livedo reticular é agravada quando os membros estão pendentes e melhora com a elevação, mas o livedo racemoso não apresenta essas alterações posturais. É importante diferenciar a rede de vasos geralmente indolor, simétrica e ininterrupta do livedo reticular primário do padrão frequentemente dolorido, irregular, assimétrico e fragmentado observado no livedo racemoso.

Uma anamnese completa deve enfocar as condições agravantes. A investigação laboratorial geralmente não é necessária para a forma primária, mas exames específicos para diagnosticar as formas secundárias, como os níveis de anticorpos antifosfolipídio (incluindo anticoagulante lúpico circulante; anticorpos anticardiolipina; anticorpos P e C contra citoplasma de neutrófilos [p-ANCA e c-ANCA]) devem ser investigados. Uma biopsia de pele pode ser necessária quando as sorologias são indeterminadas e o diagnóstico permanece obscuro. O diagnóstico diferencial inclui eritema *ab igne*, púrpura retiforme, vasculopatia livedoide (um subtipo raro de livedo racemoso) e acrocianose.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Baixas temperaturas, tabagismo e condições estressantes devem ser evitados. O livedo reticular primário não exige tratamento, embora bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipino 10 a 20 mg VO a cada 6 horas ou anlodipino 2,5 a 10 mg/dia VO) possam ser benéficos para pacientes que se sintam desconfortáveis com o aspecto das lesões. O tratamento para livedo racemoso deve concentrar-se no distúrbio subjacente. Anticoagulantes, como varfarina para atingir razão normalizado internacional de 2,0 a 3,0, e/ou agentes antiplaquetários (p. ex.,

81 a 325 mg de AAS/dia) são recomendados para livedo racemoso associado a síndrome antifosfolipídio, doença cerebrovascular (síndrome de Sneddon) ou ambos. O prognóstico é excelente para livedo reticular primário, mas depende do distúrbio subjacente para pacientes com livedo racemoso.

## EMBOLIZAÇÃO ATEROMATOSA

A embolização ateromatosa, também conhecida como embolização de cristais de colesterol, doença renal ateroembólica ou síndrome do dedo do pé azul ou roxo, refere-se ao derramamento de vários pequenos cristais de colesterol ou agregados de fibrina-plaquetas para as extremidades ou qualquer órgão. A incidência exata de embolização ateromatosa é desconhecida, em parte porque frequentemente não é reconhecida. Em séries de necropsias não selecionadas, a prevalência varia de 0,18% a 2%, embora seja relatada como muito maior em indivíduos que foram submetidos a manipulação aórtica, arteriografia ou procedimentos cardíacos ou vasculares. De 5 a 10% de todos os casos de insuficiência renal aguda podem resultar de ateroembolismo (Capítulo 116). A embolização ateromatosa é mais comum em idosos com aterosclerose avançada, mas é menos comumente diagnosticada em negros, em grande parte devido à falha em reconhecer a característica dermatológica clássica devido à pigmentação de sua pele.

**FIGURA 72.2 Doença de Buerger.** Dedo da mão isquemiado de homem jovem (**A**) e dedo do pé isquemiado de mulher de 28 anos (**B**) com doença de Buerger. (Cortesia do Dr. Jeffrey W. Olin.)

A embolização ateromatosa geralmente se origina de placas ateroscleróticas ulceradas ou estenóticas ou aneurismas de artérias grandes e pequenas. Os fatores precipitantes incluem arteriografia, procedimentos endovasculares (cerebrais, coronarianos ou periféricos),[10] cirurgia, traumatismo ou anticoagulação. O ateroembolismo também pode ocorrer espontaneamente. A microscopia óptica demonstra múltiplos cristais de colesterol em forma de agulha, biconvexos, que se alojam nas arteríolas e resultam em resposta inflamatória de corpo estranho na qual leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e células gigantes multinucleadas são observados dias a semanas após o evento inicial. Esse processo subsequentemente causa danos ao órgão-alvo devido à obliteração intraluminal, isquemia e até mesmo, com frequência, infarto.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Alterações dermatológicas nos membros inferiores são a apresentação clínica mais comum (Figura 72.3), mas a embolização ateromatosa pode ser observada em qualquer órgão (Tabela 72.2). A embolização ateromatosa é frequentemente negligenciada ou diagnosticada incorretamente porque os sinais e sintomas são inespecíficos e diversos. Uma vez suspeito, o diagnóstico geralmente pode ser feito apenas com base na clínica. A tríade

clínica de evento precipitante, insuficiência renal aguda e achados cutâneos ou retinais deve levantar a suspeita para o diagnóstico. Em alguns casos, o diagnóstico definitivo exige biopsia da pele, dos rins ou do sistema digestório. Os pacientes podem ter marcadores de inflamação elevados (velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa) ou eosinofilia transitória. Elevações dos níveis de amilase, aminotransferases hepáticas, ureia, creatinina sérica ou creatinoquinase sérica podem ser observadas quando há envolvimento do pâncreas, do fígado, dos rins ou dos músculos, respectivamente. As alterações da urina geralmente são inespecíficas, mas eosinofilúria pode ser observada.

Procedimentos angiográficos diagnósticos invasivos devem ser evitados. Procedimentos não invasivos, como angiografia por TC com múltiplos detectores, angiografia por RM ou ecocardiografia transesofágica, podem ser úteis se revelarem contorno muito irregular da aorta.

O diagnóstico diferencial, que depende do órgão final envolvido, inclui nefropatia induzida por contraste (Capítulos 51 e 112), poliarterite nodosa (Capítulo 254), vasculite leucocitoclástica (Capítulos 254 e 410), crioglobulinemia (Capítulo 178), síndrome antifosfolipídio (Capítulo 73) e púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 163). É preciso aventar neoplasia maligna subjacente quando os pacientes que apresentam sinais/sintomas constitucionais, como anorexia e perda de peso. Fontes cardíacas, como endocardite trombótica não bacteriana (Capítulo 67), endocardite infecciosa (Capítulo 67) ou mixoma atrial (Capítulo 54), devem ser excluídas.

**FIGURA 72.3 Livedo racemoso com ulcerações isquêmicas e padrões violáceos, reticulados e fragmentados em paciente que desenvolveu embolização ateromatosa após cateterismo cardíaco.**

| Tabela 72.2 | Manifestações clínicas de embolização ateromatosa. |
|---|---|
| Pele | Dedos dos pés roxos ou azuis<br>Gangrena nos dedos<br>Livedo reticular ou livedo racemoso<br>Petéquias<br>Úlceras, nódulos<br>Hemorragias subungueais |
| Rim | Hipertensão arterial não controlada<br>Doença renal avançada<br>Doença renal em estágio terminal |

| | |
|---|---|
| Neurológico | Amaurose fugaz<br>Placa de Hollenhorst<br>Ataque isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico<br>Confusão, síndrome cerebral orgânica<br>Infarto da medula espinal |
| Sistema digestório | Dor abdominal<br>Diarreia<br>Sangramento gastrintestinal<br>Intestino isquêmico<br>Pancreatite aguda<br>Colecistite gangrenosa aguda |
| Cardíaco | Angina *pectoris*<br>Infarto do miocárdio |
| Sinais/sintomas constitucionais | Febre<br>Perda de peso<br>Mal-estar, mialgias<br>Anorexia, náuseas, vômitos |

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O aspecto mais importante do tratamento é a prevenção e evitação de ateroembolismo recorrente. Abandono do tabagismo (Capítulo 29) e controle agressivo da hipertensão arterial (Capítulo 70), do diabetes melito (Capítulo 216) e da hiperlipidemia (Capítulo 195) devem ser instituídos para prevenir a progressão da doença. Na ausência de dados de estudos randomizados, a terapia é direcionada para evitar embolizações

recorrentes, remover a fonte dos ateroêmbolos e fornecer cuidados sintomáticos para o(s) órgão(s) final(is) envolvido(s).

Pacientes com úlceras isquêmicas precisam de controle da dor e cuidados locais com a ferida. As estatinas (p. ex., atorvastatina 10 a 80 mg/dia ou rosuvastatina 10 a 40 mg/dia para obter níveis ideais de LDL-colesterol [Capítulo 195]) podem promover atividade estabilizadora de placa. Outras abordagens farmacológicas – como agentes antiplaquetários (AAS ou clopidogrel), bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipino 10 a 20 mg VO a cada 6 horas ou anlodipino 2,5 a 10 mg/dia VO), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (p. ex., lisinopril 20 a 30 mg/dia ou enalapril 10 a 40 mg/dia) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (p. ex., valsartana 80 a 160 mg/dia ou losartana 50 mg/dia), cilostazol (100 mg VO a cada 12 horas), pentoxifilina (400 mg VO a cada 8 horas) e prostaglandinas intravenosas – foram testadas com vários graus de sucesso. O uso de anticoagulantes é controverso devido à preocupação de que eles possam levar à instabilidade da placa, e os dados não dão suporte ao uso de corticosteroides. A aférese agressiva de lipoproteína de baixa densidade é uma abordagem experimental em pacientes com embolia renal recorrente de colesterol.

Abordagens não farmacológicas, como simpatectomia química ou cirúrgica, um estimulador da medula espinal e bombas de fluxo arterial podem ajudar no controle da dor. As terapias endovasculares (angioplastia, colocação de *stent*, aterectomia ou enxertos de *stent* revestidos e o uso de dispositivos de proteção contra embolia) podem ajudar a prevenir eventos embólicos futuros, mas os estudos são limitados e uma avaliação clínica adicional é necessária. Terapias cirúrgicas, como tromboendarterectomia, *bypass* aortobi-ilíaco ou aortobifemoral ou reconstrução extra-anatômica, podem ser necessárias para eliminar a fonte de êmbolos e reduzir embolização posterior.

Pacientes com aterosclerose avançada e embolização ateromatosa têm prognóstico sombrio. A taxa de mortalidade

estimada em 1 ano é de aproximadamente 15%, mesmo com cuidados médicos ideais.

## DISTÚRBIOS TÉRMICOS

Várias síndromes clínicas podem ser causadas por calor ou frio (Figura 72.4).[11]

### Eritromelalgia

O termo *eritromelalgia* é derivado das palavras gregas *erythros* ("vermelho"), *melos* ("extremidades") e *algos* ("dor"). É caracterizada por períodos episódicos de eritema, aumento do calor e intensa dor em caráter de queimação nos membros.

A eritromelalgia é um distúrbio incomum que acomete mulheres (desde mais jovens até de meia-idade), adolescentes e crianças. A incidência exata não é conhecida, mas foi relatada em 1,3 por 100.000 residentes no Condado de Olmsted, Minnesota. A eritromelalgia também ocorre em quase 30% dos pacientes com policitemia vera (Capítulo 157).

Há formas primária (familiar e esporádica/idiopática) e secundária. O evento deflagrador primário é a exposição ao calor ou aumento da temperatura ambiente. A forma familiar é autossômica dominante, com sinais/sintomas surgindo, mais frequentemente, na infância. Acredita-se que a fisiopatologia seja decorrente de neuropatia de pequenas fibras e vasculopatia. Embora a causa exata da eritromelalgia primária seja desconhecida, é um distúrbio neuropático com hiperexcitabilidade neuronal devido a anormalidades no canal de sódio em razão de uma mutação do gene (*SCN9A*) que codifica o canal de sódio Nav1.7v (localizado em 2q).[12] As causas da eritromelalgia secundária (Tabela 72.3) não são tão bem compreendidas, mas acredita-se que sejam decorrentes de alterações funcionais neuropatológicas e microvasculares causadas pela doença subjacente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Uma tríade de achados clínicos, como eritema, aumento do calor e dor intensa em caráter de queimação nas extremidades, geralmente é observada (Figura 72.5). Os membros inferiores (plantas dos pés) são mais acometidos do que as mãos. Já foi relatado envolvimento de joelhos, cotovelos, orelhas e face. Os sinais/sintomas são geralmente bilaterais e paroxísticos. Um episódio, que pode durar de vários minutos ou horas a dias, geralmente é agravado pela posição pendente dos membros, pelo consumo de álcool etílico, por ambientes quentes, pelo calor do verão, pela prática de exercícios físicos ou simplesmente pelo uso de sapatos e meias ou luvas. A eritromelalgia é frequentemente uma condição incapacitante e ulceração ou mesmo gangrena podem ocorrer em formas secundárias.

| Tabela 72.3 | Causas de eritromelalgia secundária. |
|---|---|
| Neoplasias mieloproliferativas: trombocitemia essencial, policitemia vera, leucemia mieloide crônica, síndrome mielodisplásica | |
| Fármacos: bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, bromocriptina, pergolida | |
| Doenças infecciosas: vírus da imunodeficiência humana, vacina contra hepatite B, vacina antigripal, mononucleose infecciosa, vírus da varicela | |
| Doenças do tecido conjuntivo: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide | |
| Neuropática: neuropatia diabética, neuropatias periféricas, neurofibromatose, síndrome de Riley-Day, esclerose múltipla, doença da medula espinal | |
| Neoplásicas: síndrome paraneoplásica, astrocitoma, timoma maligno, câncer colorretal, câncer de pulmão e câncer de tireoide | |
| Outras: ingestão de cogumelos, envenenamento por mercúrio | |

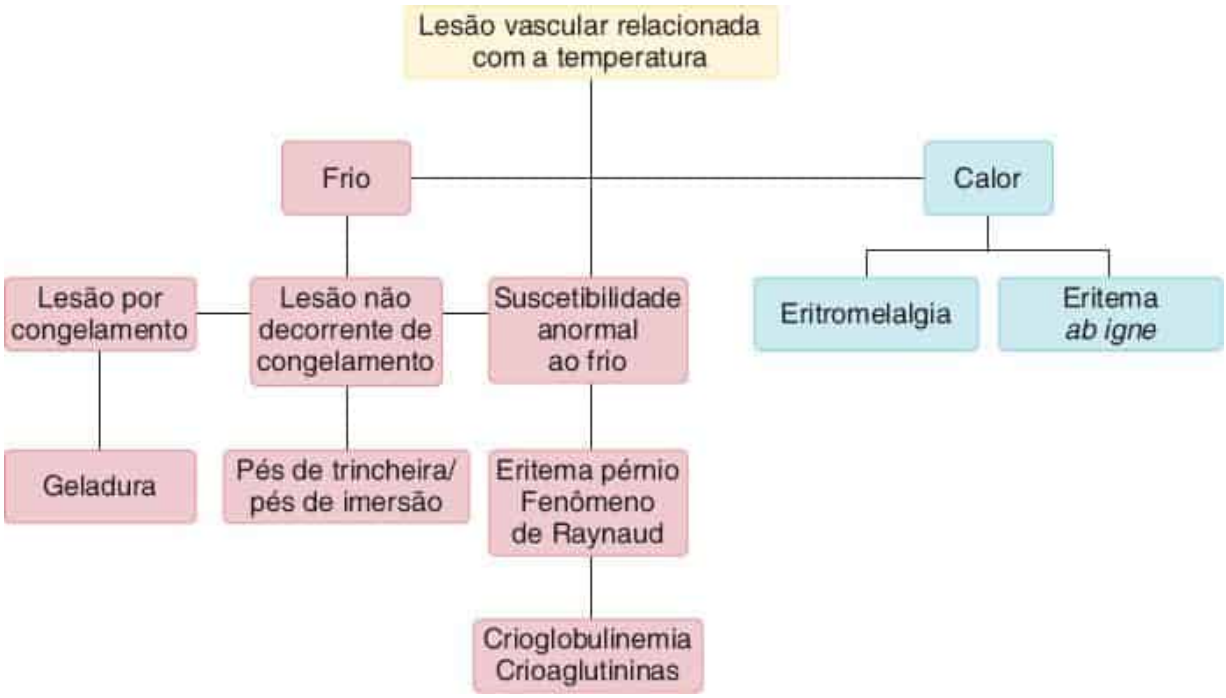


**FIGURA 72.4 Síndromes clínicas causadas por calor ou frio.**

**FIGURA 72.5 Eritromelalgia.** Observe o eritema dos pés. O paciente também apresentou dor e aumento do calor ao exame físico.

A anamnese e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico. O exame físico geralmente é normal, a menos que o paciente seja examinado durante um episódio. Um exame vascular e neurológico completo deve

incluir a demonstração das mudanças de cor e a medição das temperaturas elevadas da pele durante um episódio. Um hemograma completo é essencial para excluir um distúrbio mieloproliferativo subjacente. Estudos de eletromiografia e de condução nervosa, testagem autônoma e de pequenas fibras nervosas e estudos vasculares ajudam a excluir outros distúrbios. O teste quantitativo de reflexo do axônio sudomotor é útil para investigar neuropatia de pequenas fibras. A testagem genética é útil para diagnosticar eritromelalgia primária.

O diagnóstico diferencial inclui síndrome de dor regional complexa (Capítulo 27), celulite (Capítulo 412), neuropatia periférica (Capítulo 392), osteomielite (Capítulo 256), síndrome de Raynaud, acrocianose, doença arterial periférica (Capítulo 71) e gota (Capítulo 257).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Os pacientes precisam evitar condições agravantes, como ambientes quentes, prática de exercícios físicos, sapatos apertados e ingestão de álcool etílico, bem como aprender a resfriar as áreas envolvidas sem causar danos aos tecidos. Os pacientes buscam alívio resfriando a área acometida com um ventilador, toalhas frias, mantas de resfriamento ou imersão em água gelada. A elevação dos pés pode ajudar. Os medicamentos destinados ao tratamento da neuropatia e da vasculopatia são frequentemente experimentados. Iloprosta intravenosa (em doses variáveis por até 6 horas por dia em 3 dias consecutivos) consegue reduzir significativamente os sinais/sintomas e a disfunção simpática em cerca de 60% dos pacientes.[13] Um pequeno ensaio mostrou efeitos benéficos do XEN402 administrado por via oral (um inibidor do Nav1.7 designado como medicamento órfão pela Food and Drug Administration dos EUA) na forma genética.[A2] Pacientes com um evento precipitante infeccioso, traumático ou cirúrgico podem responder a doses variáveis de glicocorticoides se administrados no início de seu curso.[14] AAS pode ajudar pacientes com um distúrbio mieloproliferativo subjacente. Antidepressivos tricíclicos (p. ex.,

nortriptilina 25 a 100 mg/dia VO), anticonvulsivantes (p. ex., pregabalina 50 a 100 mg VO, 3 vezes/dia), mexiletina (10 mg/kg/dia VO), adesivos de lidocaína tópica e opioides (p. ex., hidromorfona 2 a 8 mg VO a cada 4 a 6 horas, em esquema SOS) foram usados com benefício em alguns pacientes. Um gel tópico de amitriptilina a 1% e cetamina a 0,5% demonstrou ser promissor, sem efeitos colaterais sistêmicos. Uma pequena série de casos relatou algum sucesso do agonista alfa-1 de ação periférica midodrina (0,2% aplicado topicamente em um creme hidratante 3 vezes/dia) e da injeção local de toxina botulínica.

Outros métodos, como um programa de reabilitação da dor, *biofeedback*, simpatectomia, estimulador da medula espinal e bloqueios epidurais, foram tentados com vários graus de sucesso. Os pacientes têm qualidade de vida reduzida e a expectativa de vida também é reduzida, principalmente devido ao suicídio.

## Eritema *ab igne*

O eritema *ab igne* é uma doença de pele hiperpigmentada que resulta da exposição repetida ou crônica a uma fonte de aquecimento ou radiação infravermelha que não é quente o suficiente para queimar a pele. As mulheres são acometidas com mais frequência do que os homens.

As manifestações cutâneas resultam de danos à derme e ao plexo venoso. As alterações displásicas podem predispor o paciente a queratose actínica e carcinomas espinocelulares (Capítulo 193). O eritema *ab igne* é um risco ocupacional para pessoas cujos braços são repetidamente expostos ao fogo em padarias, fundições ou cozinhas. Também pode resultar da aplicação repetida de bolsa de água quente, almofadas de aquecimento ou cobertores elétricos para tratamento de dor crônica, ou pode ser observado em pessoas que se sentam muito perto de aquecedores, fogões a lenha ou mesmo aquecedores de carros. O envolvimento da parte anterior das coxas de pessoas que usam *laptops* também já foi relatado.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes podem relatar discreta sensação de queimação ou prurido, mas geralmente são assintomáticos. A mudança de coloração da pele é descrita como reticular, eritematosa ou acastanhada (Figura 72.6). Ulceração e lesões bolhosas foram relatadas em casos crônicos.

**FIGURA 72.6** **Eritema *ab igne*.** Observe o padrão de hiperpigmentação e livedo reticular em uma paciente que usou uma bolsa térmica para dorsalgia.

O diagnóstico é feito clinicamente com base apenas nos achados dermatológicos e na anamnese. A exposição a uma fonte de aquecimento ou radiação infravermelha deve ser pesquisada porque nenhum exame laboratorial é útil. Uma biopsia deve ser obtida se houver sinais de transformação maligna. O diagnóstico diferencial inclui livedo reticular e livedo racemoso.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A remoção da fonte de calor agressora é essencial para o tratamento e os pacientes devem ser aconselhados a evitar exposição prolongada a qualquer forma de calor infravermelho.

Terapias tópicas, como tretinoína ou hidroquinona tópica, têm sido usadas para reduzir a hiperpigmentação.

O prognóstico é favorável quando a fonte é removida, mas a condição pode ser crônica e progressiva se a exposição prolongada e repetida continuar. Os exames de acompanhamento são recomendados devido ao potencial de conversão maligna.

## Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud é definido como episódios de alteração da coloração (branco ou azul) dos dedos provocados por estímulos frios ou emocionais e que resultam em mudança de cor trifásica típica de branco para azul para vermelho.[15] O fenômeno de Raynaud acomete de 3 a 5% da população dos EUA e é observado com mais frequência em mulheres jovens, nas quais há relatos de prevalência de 5 a 15%. A prevalência é maior em climas setentrionais mais frios e em fumantes. História familiar (até 30 a 50% dos pacientes com fenômeno de Raynaud primário têm um parente de primeiro grau com essa condição), exposição a estrogênio e estresse emocional são comumente associados ao fenômeno de Raynaud em mulheres.

A fisiopatologia da vasoconstrição no fenômeno de Raynaud não é bem compreendida. Inclui anormalidades da parede dos vasos sanguíneos, mecanismos de controle neural e fatores intravasculares, incluindo ativação plaquetária e estresse oxidativo. Conforme a constrição arterial diminui, a constrição venular pós-capilar leva à desoxigenação do sangue e ao aspecto cianótico. No reaquecimento, o fluxo sanguíneo aumenta como resultado da vasodilatação, o que leva ao aspecto vermelho ou hiperêmico dos dedos.

O fenômeno de Raynaud primário é um distúrbio vasospástico benigno, ao passo que várias condições estão associadas à forma secundária (Tabela 72.4). Várias características clínicas ajudam a diferenciar essas duas formas (Tabela 72.5).

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O fenômeno de Raynaud é caracterizado por alteração trifásica da cor dos dedos, palidez, cianose e rubor após exposição ao frio ou estímulos estressantes (Figura 72.7). Todas as três mudanças de cor não são observadas na maioria dos indivíduos, e a palidez pode ser o único achado. Os dedos médios e anelares são mais comumente envolvidos, enquanto o polegar pode ser totalmente poupado. O fenômeno de Raynaud também pode acometer os dedos dos pés, o nariz, as orelhas, a língua, os joelhos ou os mamilos. Os pacientes podem apresentar parestesias e perda da destreza manual durante um episódio.

| Tabela 72.4 | Condições subjacentes associadas ao fenômeno secundário de Raynaud. |
|---|---|
| Reumatológicas: esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, distúrbios mistos do tecido conjuntivo | |
| Doença arterial obstrutiva: aterosclerose, tromboangiite obliterante, embolia arterial | |
| Transtornos ocupacionais/ambientais: síndrome hipotenar devido a martelete pneumático, síndrome mão-braço secundária a vibração, geladura | |
| Endócrino: hipotireoidismo | |
| Hematológicos: policitemia vera, mieloma múltiplo, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, crioaglutininas | |
| Drogas/fármacos: anfetaminas, cocaína, bletabloqueadores, clonidina, ergotamina, contraceptivos orais, ciclosporina, determinados agentes antineoplásicos | |
| Infecções: antigenemia dos vírus das hepatites B e C | |
| Síndrome do desfiladeiro torácico, aneurisma da artéria subclávia | |
| Síndrome de dor regional complexa | |
| Fístula arteriovenosa | |
| Envenenamento por chumbo e arsênico | |

| Tabela 72.5 | Características sugestivas do fenômeno de Raynaud primário ou secundário. | |
|---|---|---|
| **CARACTERÍSTICA CLÍNICA** | **FENÔMENO DE RAYNAUD PRIMÁRIO** | **FENÔMENO DE RAYNAUD SECUNDÁRIO** |
| Sexo | Feminino | Feminino ou masculino |
| Idade | < 40 anos | ≥ 40 anos |
| Envolvimento | Bilateral | Unilateral ou bilateral |
| Isquemia ou ulcerações nos dedos | Ausente | ± |
| Causa subjacente | Ausente | Presente |
| Queixas sistêmicas | Ausente | ± |

Uma anamnese meticulosa e um exame físico completo são essenciais, mas podem ser normais no fenômeno de Raynaud primário, a menos que o episódio seja contínuo. Os achados secundários de Raynaud podem incluir ulceração ou necrose da ponta dos dedos.[16] Exames laboratoriais de rotina, como hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa, exame de urina, provas de função da tireoide, anticorpo antinuclear (ANA), eletroforese de proteínas séricas e radiografia de tórax devem ser realizados para avaliar o fenômeno de Raynaud secundário. Se o ANA for positivo ou se a anamnese e o exame físico do paciente indicarem um distúrbio reumatológico subjacente, autoanticorpos específicos devem ser solicitados (Capítulo 242). Outros exames, como níveis de crioglobulina, criofibrinogênio e crioaglutininas, podem ser úteis, dependendo da apresentação clínica (Capítulo 241).

Vários exames não invasivos ajudam a diferenciar os fenômenos de Raynaud primário e secundário e avaliar a magnitude do vasospasmo, como

fotopletismografia, registros de volume de pulso, fluxo de *laser* Doppler, US duplex e microscopia capilar de prega ungueal. O achado de capilares anormais da prega ungueal na capilaroscopia é útil para distinguir pacientes com fenômeno de Raynaud primário daqueles com causas secundárias. A angiografia por RM ou a angiografia de contraste podem ser necessárias, e a última pode ajudar a determinar a causa da isquemia.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Modificações no estilo de vida, como evitar a exposição ao frio (como ao passar de um ambiente quente para um com ar condicionado) e estímulos estressantes conhecidos (com ênfase em manter a temperatura central do corpo e as extremidades aquecidas) são essenciais para evitar os episódios. O fenômeno de Raynaud pode ser tratado com abordagens farmacológicas e não farmacológicas (Tabela 72.6). A nitroglicerina tópica é efetiva, tanto para o fenômeno de Raynaud primário como para o fenômeno de Raynaud secundário.[A3]

Para o fenômeno de Raynaud primário, os bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipino 10 a 20 mg VO, 6/6 h ou anlodipino 2,5 a 10 mg/dia) conseguem reduzir as crises e a gravidade dos sintomas.[A4] Para pacientes com fenômeno de Raynaud secundário, o tratamento agressivo da condição subjacente é essencial, e a adição de bloqueadores dos canais de cálcio também pode ser benéfica. Se os sinais/sintomas de isquemia persistirem ou os efeitos colaterais não forem toleráveis, a adição de inibidores da fosfodiesterase 5 (p. ex., sildenafila 20 mg VO até 3 vezes/dia ou tadalafila VO 5 mg/dia) pode ajudar.[A5] Opções adicionais incluem um inibidor da endotelina 1 (p. ex., bosentana 62,5 a 125 mg VO, 2 vezes/dia) ou uma infusão de prostanoide (p. ex., iloprosta 1 ng/kg/minuto por 6 horas IV diariamente). O controle da dor com narcóticos, simpatectomia química ou cirúrgica e estimulação da medula espinal podem ser necessários nos casos mais graves, particularmente em situações de ulceração digital que não cicatriza e perda de tecido.

O prognóstico para o fenômeno de Raynaud primário é excelente, enquanto o prognóstico para o fenômeno de Raynaud secundário depende da condição subjacente.

**FIGURA 72.7 Fenômeno de Raynaud unilateral.** (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd. ed. London: Mosby; 2003.)

## Eritema pérnio

O eritema pérnio, também conhecido como perniose, é um processo inflamatório vasospástico induzido pelo frio que acomete a pele após exposição a temperaturas não congelantes ou climas úmidos.[17] O eritema pérnio é mais comumente observado no norte dos EUA e no noroeste da Europa. É mais comum em indivíduos com baixa massa corporal e em mulheres jovens entre 15 e 30 anos, embora também possa ocorrer em crianças e idosos.

A causa é desconhecida, mas provavelmente é resultado da vasoconstrição induzida pelo frio que induz inflamação e isquemia dos vasos e do tecido circundante. Já foi descrita como complicação de infecções por SARS-CoV-2 e COVID-19, frequentemente com níveis elevados de dímero D e elevação significativa dos níveis de alfainterferona após estimulação in vitro, embora ainda precise ser confirmado o nexo

causal.[17b] Os achados histopatológicos incluem edema dérmico, necrose de queratinócitos, infiltrado linfocítico dérmico profundo, espessamento das paredes das vênulas e hiperplasia de pericitos.

O eritema pérnio pode ser classificado como agudo ou crônico. O pérnio agudo desenvolve-se algumas horas após a exposição, enquanto o pérnio crônico se desenvolve após exposições repetidas a condições de frio não congelante ou umidade.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O eritema pérnio ocorre com mais frequência no final do outono até o início da primavera em ambientes úmidos ou frios não congelantes. O eritema pérnio agudo é caracterizado por prurido intenso, dormência ou sensação de queimação que se desenvolve logo após a exposição ao frio ou à umidade e desaparece em algumas semanas. O eritema pérnio geralmente é simétrico, envolvendo os dedos das mãos e dos pés e, menos comumente, o nariz, as orelhas ou as bochechas. Também pode ocorrer nas coxas de praticantes de hipismo, mulheres jovens que usam calças justas, motociclistas ou pessoas que aplicam bolsas de gelo com frequência. Está associado a lesões cutâneas eritematosas únicas ou múltiplas, acastanhadas ou azul-púrpura (máculas, pápulas ou placas) que podem evoluir para bolhas ou úlceras (Figura 72.8).

| Tabela 72.6 | Terapias farmacológicas e não farmacológicas para o fenômeno de Raynaud. |
|---|---|
| **TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS** | |
| Orientar e tranquilizar os pacientes sobre sua condição | |
| Evitar exposição ao frio ou outros fatores desencadeantes | |
| Usar roupas quentes para manter a temperatura corporal central (cobrir todo o corpo e usar chapéu e cachecol) | |
| Ensinar como encerrar episódios: sair do frio, técnicas de aquecimento | |

| |
|---|
| Evitar nicotina |
| *Biofeedback* |
| **TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS** |
| Nitroglicerina tópica 2,5 cm, 6/6 h |
| Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino 10 a 20 mg, 6/6 h e anlodipino 2,5 a 10 mg, 24/24 h |
| Inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafila 25 a 50 mg, 3 vezes/dia, tadalafila 5 a 20 mg, 3 vezes/dia) e inibidores da fosfodiesterase 3 (cilostazol 100 mg, 2 vezes/dia) |
| Inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina (especialmente para fenômeno de Raynaud associado à esclerodermia) |
| Outras: hidralazina 10 a 50 mg, 4 vezes/dia; reserpina 0,1 a 0,25 mg/dia VO; bosentana 125 mg VO, 2 vezes/dia |
| Prostaglandinas: iloprosta, epoprostenol, alprostadil, beraprosta |
| Antitrombóticos/anticoagulantes: (AAS 81 a 325 mg/dia, dipiridamol 75 mg, 3 vezes/dia, heparina [via nomograma baseado em peso; consultar a Tabela 74.6 no Capítulo 74], heparina de baixo peso molecular [p. ex., enoxaparina 1 mg/kg, 12/12 h; consultar a Tabela 76.2 no Capítulo 76]) |
| Toxina botulínica A |

O eritema pérnio crônico desenvolve-se após exposições repetidas ao frio e resulta em pápulas, máculas ou nódulos cianóticos. Os pacientes frequentemente relatam episódios semelhantes que se desenvolvem a cada ano durante os meses frios e tipicamente desaparecem com temperaturas mais quentes.

O diagnóstico é baseado na anamnese e no exame físico (Tabela 72.7). Os pacientes geralmente apresentam um exame arterial normal. Os registros do volume de pulso podem revelar vasoconstrição, mas a capilaroscopia geralmente é normal. Uma biopsia de pele pode ser necessária para diferenciar o eritema pérnio de outros distúrbios, como fenômeno de

Raynaud, ulceração por frio, acrocianose, embolização ateromatosa, eritema nodoso (Capítulo 411), eritema indurado (Capítulo 411), lúpus eritematoso (Capítulo 250), sarcoidose (Capítulo 89) ou aterosclerose (Capítulo 71). Os exames laboratoriais são importantes para descartar a possibilidade de colagenose subjacente. Até 35 a 40% dos pacientes apresentam aglutininas frias como causa precipitante (Capítulo 241).

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento começa pelo aquecimento e secagem das áreas acometidas. Corticosteroides tópicos podem ser tentados e bloqueadores dos canais de cálcio orais (nifedipino 20 a 60 mg/dia ou anlodipino 2,5 a 10 mg/dia) podem reduzir os sinais/sintomas. O nifedipino também pode ser administrado na forma de gel tópico. Pentoxifilina (400 mg, 3 vezes/dia)[A6] e capsaicina também foram relatadas como úteis.

### PREVENÇÃO

Os pacientes suscetíveis ao eritema pérnio devem ser orientados a evitar a exposição ao frio. Se precisarem sair em clima frio ou úmido, devem se vestir adequadamente com roupas para atividades ao ar livre em camadas, calçados com isolamento térmico, luvas, cachecol e chapéu.

O eritema pérnio geralmente é autolimitado no estado agudo. O eritema pérnio crônico pode causar cicatrizes, atrofia e doença vascular oclusiva crônica.

## Geladura

A geladura é uma lesão local induzida pelo frio (Capítulo 101) que ocorre quando as pessoas são expostas a temperaturas abaixo do ponto de congelamento da pele íntegra ou em temperaturas acima de zero em associação com ambientes úmidos, altas altitudes e ventos fortes.[18]

A geladura é mais comum em indivíduos de 30 a 49 anos que participam de esportes ao ar livre de inverno e em indivíduos que não têm onde morar, têm doenças psiquiátricas (Capítulo 369), sobrevivem a traumatismos externos (Capítulo 103), consomem álcool etílico em excesso (Capítulo 30) ou usam drogas ilícitas (Capítulo 31). Os pacientes com doença arterial periférica (Capítulo 71), história de tabagismo (Capítulo 29), idade mais jovem ou mais velha ou diabetes melito (Capítulo 216) também correm risco aumentado. A lesão por geladura envolve três componentes fisiopatológicos: lesão tecidual decorrente da formação de cristais de gelo extracelular e intracelular, desidratação intracelular e isquemia.

**FIGURA 72.8** **Eritema pérnio nos dedos do pé direito.** No segundo, no terceiro e no quarto dedos do pé há lesões escamosas vermelhas, marrons e amarelas típicas. A lesão no quinto dedo do pé pode ser confundida com embolização ateromatosa. (Cortesia do Dr. Jeffrey W. Olin.)

| Tabela 72.7 | Critérios diagnósticos de eritema pérnio propostos. |
|---|---|
| **CRITÉRIOS PRINCIPAIS** | |
| Eritema localizado e edema envolvendo locais periféricos e persistindo por > 24 h | |
| **CRITÉRIOS MENORES** | |
| | |

Início e/ou piora nos meses mais frios (entre novembro e março no hemisfério norte)

Biopsia de pele compatível com eritema pérnio (edema dérmico com infiltrado linfocítico perivascular superficial e profundo) sem achados de lúpus eritematoso

Resposta a tratamentos conservadores (aquecimento e secagem das áreas acometidas)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A gravidade da geladura está relacionada com a temperatura absoluta e a duração da exposição. Os dedos das mãos e dos pés representam a maioria das lesões, embora as orelhas, o nariz e as bochechas possam ser acometidos. Os pacientes queixam-se de dormência ou parestesias e relatam perda da destreza e da coordenação fina se as mãos estiverem envolvidas. A dormência pode persistir mesmo após o reaquecimento. A pele pode ser pálida, cérea e fria ao toque, e o paciente pode apresentar edema leve a extenso, dependendo da gravidade da geladura. Muitas vezes aparecem bolhas grandes e transparentes (Figura 72.9), seguidas por crostas pretas. Danos aos músculos, tendões, cartilagem, articulações e ossos ocorrem no congelamento grave. A dor frequentemente é intensa durante o processo de reaquecimento.

O diagnóstico de geladura é feito pelo relato de exposição e pelo exame físico. O diagnóstico diferencial inclui doença arterial periférica, eritema pérnio, pés de trincheira ou queimaduras térmicas.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O reconhecimento adequado da geladura e a remoção da exposição ao frio são essenciais. O reaquecimento local deve começar apenas se o recongelamento não for ocorrer enquanto o paciente estiver sendo transferido para um hospital. O reaquecimento rápido e ininterrupto em uma banheira com água entre 40 e 42°C por 15 a 30 minutos é fundamental para ajudar a

minimizar a perda de tecido. A remoção de roupas molhadas ou úmidas é importante, mas deve-se evitar esfregar ou massagear. A imobilização e a elevação do membro acometido podem ajudar a minimizar o inchaço e melhorar a perfusão. Os pacientes devem receber toxoide tetânico, analgésicos (p. ex., hidromorfona 2 a 8 mg VO ou parenteral a cada 3 a 4 horas, em esquema SOS para dor) e antibióticos de amplo espectro se houver infecção secundária do tecido. A limpeza diária em uma banheira de hidromassagem quente e a fisioterapia são importantes. As bolhas transparentes devem ser deixadas sem tratamento, mas as bolhas rompidas devem ser cobertas com um antibiótico tópico, como pomada de neomicina/bacitracina polimixina B. Uma combinação de AAS (250 mg), prostaciclina (0,5 a 2 ng/kg IV por 6 horas em 8 dias consecutivos) e ativador do plasminogênio tecidual (100 mg no dia 1) mostrou-se promissora na redução acentuada da taxa de amputação em pacientes com geladura grave, em comparação com AAS mais buflomedil. Um ensaio recente usando uma combinação de iloprost por 5 dias, alteplase até no máximo 100 mg ao longo do dia e heparina levou à cura sem a necessidade de amputação. Se possível, o desbridamento cirúrgico e a amputação devem ser evitados até que ocorra a demarcação completa.

Os pacientes que sofrem geladura são mais suscetíveis a futuras lesões por frio, incluindo artrite por geladura das pequenas articulações das mãos ou pés. Eles também são suscetíveis a dor crônica, síndrome de dor regional complexa (Capítulo 27), hipersensibilidade ao frio e sensibilidade reduzida ao toque.

**FIGURA 72.9** **Bolhas em um paciente com geladura.**

## Acrocianose

### DEFINIÇÃO

A acrocianose é uma condição clínica mal definida e, com frequência, mal compreendida que se manifesta como mudança de coloração indolor, simétrica, azulada ou cianótica que acomete as mãos, os pés ou ambos.[19] A acrocianose ocorre nas formas primária e secundária. A acrocianose primária é geralmente uma condição benigna observada com mais frequência em mulheres jovens durante a segunda à quarta décadas de vida. É mais comum em temperaturas mais baixas e uma predisposição familiar foi relatada. A incidência geral não é conhecida, mas relatou-se que sua prevalência é de aproximadamente 20 a 40% em pessoas com anorexia nervosa (Capítulo 206) e até 25% de todos os pacientes com câncer.

A acrocianose foi originalmente considerada um distúrbio vasospástico que se desenvolve quando pequenas artérias cutâneas e arteríolas contraem e reduzem o fluxo sanguíneo, a dilatação e a dessaturação de oxigênio nas vênulas. Dados mais recentes sugerem que baixas pressões e fluxo lento resultam em constrição capilar.

A causa subjacente da acrocianose primária é desconhecida, mas sugeriu-se um papel para o estrogênio. Algumas das causas secundárias de

acrocianose podem estar associadas a uma série de condições, como síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 244), hipoxemia (Capítulo 96), crioglobulinas (Capítulo 178), criofibrinogênios, crioaglutininas, anticorpos antifosfolipídio (Capítulo 165), neoplasia maligna, lesão raquimedular (Capítulo 371), envenenamento por arsênico (Capítulo 19), inanição e alguns medicamentos. Também é observada com a "síndrome da mão inchada", um achado exclusivo dos usuários de drogas intravenosas (Capítulo 31) que injetam nas mãos ou nos dedos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A coloração azulada simétrica, persistente e indolor comumente ocorre nas mãos e nos pés, mas também pode ocorrer nos antebraços, no nariz, nas orelhas e até mesmo nos mamilos. A acrocianose pode ser exacerbada pela exposição ao frio, estresse emocional ou dependência dos membros. Melhora com a elevação. Os pacientes também relatam viscosidade e hiperidrose de mãos e pés. A acrocianose secundária pode ser assimétrica e associada a dor, ulceração ou perda de tecido ou gangrena.

O diagnóstico de acrocianose é baseado na anamnese e no exame físico. A avaliação laboratorial deve incluir hemograma completo, perfil metabólico e níveis de anticorpos antifosfolipídio, crioaglutininas, criofibrinogênios e crioglobulinas, bem como testes para doenças do tecido conjuntivo (Capítulo 241).

O diagnóstico diferencial inclui fenômeno de Raynaud, eritema pérnio, eritromelalgia e cianose periférica. A acrocianose pode ser diferenciada da cianose periférica pela cianose nas mucosas e hipoxia em uma amostra de sangue arterial.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Nenhum tratamento é necessário para a acrocianose primária além de tranquilização e evitar exposições ao frio e à umidade. Um ensaio com agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, como prazosina, pode ser considerado. Bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipino ou nifedipino, geralmente não são

úteis. Bioflavonoides e derivados do ácido nicotínico foram relatados como benéficos em alguns casos, e o bloqueio de nervo simpático e a simpatectomia podem ser tentados em casos mais graves. O tratamento da acrocianose secundária depende da causa subjacente.

O prognóstico da acrocianose primária é excelente. O prognóstico da acrocianose secundária depende da causa subjacente.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Cacione DG, Baptista-Silva JC, Macedo CR. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011033.

A1b. Cacione DG, Macedo CR, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011033.

A2. Goldberg YP, Price N, Namdari R, et al. Treatment of na(v)1.7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain*. 2012;153:80-85.

A3. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1110-1118.

A4. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD000467.

A5. Roustit M, Giai J, Gaget O, et al. On-demand sildenafil as a treatment for Raynaud phenomenon: a series of n-of-1 trials. *Ann Intern Med*. 2018;169:694-703.

A6. Al-Sudany NK. Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial). *Dermatol Ther*. 2016;29:263-268.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Murphy M, Charlesworth J, Koh E. The effects of botulinum toxin injection in an elite sportsman with functional popliteal artery entrapment syndrome: a case report. *Phys Ther Sport.* 2017;27:7-11.
2. Li S, King BN, Velasco N, et al. Cystic adventitial disease-case series and review of literature. *Ann Transl Med*. 2017;5:1-7.
3. Motaganahalli RL, Smeds MR, Harlander-Locke MP, et al. A multi-institutional experience in adventitial cystic disease. *J Vasc Surg*. 2017;65:157-161.
4. INSITE Collaborators. Diagnosis and management of iliac artery endofibrosis: results of a delphi consensus study. *Eur J Vasc Surg*. 2016;52:90-98.

4b. Persu A, Dobrowolski P, Gornik HL, et al. Current progress in clinical, molecular, and genetic aspects of adult fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Res*. 2021. [Epub ahead of print.]

5. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:176-185.
6. Lather HD, Gornik HL, Olin JW, et al. Prevalence of intracranial aneurysm in women with fibromuscular dysplasia: a report from the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. *JAMA Neurol.* 2017;74:1081-1087.
7. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2019;24:164-189.
8. Fazeli B, Dadgar Moghadam M, Niroumand S. How to treat a patient with thromboangiitis obliterans: a systematic review.

*Ann Vasc Surg*. 2018;49:219-228.

9. Ra JC, Jeong EC, Kang SK, et al. A prospective, nonrandomized, no placebo-controlled, phase I/II clinical trial assessing the safety and efficacy of intramuscular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in patients with severe Buerger's disease. *Cell Med*. 2017;9:87-102.
10. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: an under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018;31:407-415.
11. Dean SM. Cutaneous manifestations of chronic vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60:567-579.
12. McDonnell A, Schulman B, Ali Z, et al. Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile. *Brain*. 2016;139:1052-1065.
13. Parker LK, Ponte C, Howell KJ, et al. Clinical features and management of erythromelalgia: long term follow-up of 46 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:80-84.
14. Pagani-Estevez GL, Sandroni P, Davis MD, et al. Erythromelalgia: identification of a corticosteroid-responsive subset. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:506-511.
15. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2016;375:556-565.
16. Ben Salem T, Tougorti M, Bziouech S, et al. Etiological profile of secondary Raynaud's phenomenon in an internal medicine department. About 121 patients. *J Med Vasc*. 2018;43:29-35.
17. Baker JS, Miranpuri S. Perniosis: a case report with literature review. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106:138-140.

17b. Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol. 2021;157:202-206.

18. Handford C, Thomas O, Imray CHE. Frostbite. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35: 281-299.

19. Bergersen TK, Walloe L. Acral coldness—severely reduced blood flow to fingers and toes. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:677-685.

# 73

# DISTÚRBIOS TROMBÓTICOS: ESTADOS HIPERCOAGULÁVEIS

ANDREW I. SCHAFER

Os estados hipercoaguláveis, também conhecidos como trombofilias, abrangem um grupo de doenças herdadas ou adquiridas que estão associadas a risco aumentado de trombose.

Os estados hipercoaguláveis primários são anormalidades quantitativas ou qualitativas em proteínas de coagulação específicas que induzem um estado pró-trombótico. A maioria desses distúrbios envolve mutações hereditárias e polimorfismos que provocam deficiência de um fator antitrombótico fisiológico (tipicamente associado a mutação de perda de função) ou a um nível aumentado de um fator protrombótico (tipicamente associado a uma mutação de ganho de função) (Tabela 73.1). Particularmente quando são combinados com outras mutações pró-trombóticas hereditárias (interações multigênicas), esses estados hipercoaguláveis primários estão associados a uma predisposição vitalícia à trombose.

Os estados hipercoaguláveis secundários, um grupo diverso de afecções mais comumente adquiridas, causam tendência trombótica por mecanismos mais complexos, muitas vezes multifatoriais. O evento deflagrador de um evento trombótico clínico bem-definido é, com frequência, o desenvolvimento de um dos estados hipercoaguláveis secundários adquiridos sobrepostos a um estado hereditário de hipercoagulabilidade (Figura 73.1).[1]

| Tabela 73.1 | Estados hipercoaguláveis primários. |
|---|---|

| DEFICIÊNCIA DE FATORES ANTITROMBÓTICOS |
| --- |
| Deficiência de antitrombina (III) |
| Deficiência de proteína C |
| Deficiência de proteína S |
| **AUMENTO DE FATORES PROTROMBÓTICOS** |
| Fator Va (resistência à proteína C ativada; fator V de Leiden) |
| Protrombina (mutação da protrombina G20210A) |
| Fator IX de Pádua (mutação do fator IX R338L) |
| Fatores VII, XI, IX, VIII; fator de von Willebrand; fibrinogênio (dados epidemiológicos; mecanismos moleculares desconhecidos) |

## ESTADOS HIPERCOAGULÁVEIS PRIMÁRIOS

### Deficiência de antitrombina III

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A deficiência quantitativa ou qualitativa hereditária de antitrombina III leva ao aumento do acúmulo de fibrina e a propensão à trombose por toda a vida (Capítulo 162). A antitrombina é o principal inibidor fisiológico da trombina e de outros fatores de coagulação ativados; portanto, sua deficiência leva ao aumento da atividade da protease e à formação de fibrina.[2]

A frequência de deficiência de antitrombina heterozigótica assintomática na população geral pode ser de 1 em 350. A maioria desses indivíduos apresenta mutações clinicamente silenciosas e nunca ocorrem manifestações trombóticas. A frequência de deficiência sintomática de antitrombina na população em geral foi estimada entre 1 em 2.000 e 1 em 3.000. Nos pacientes observados com tromboembolismo venoso (TEV), a deficiência de antitrombina é detectada em apenas cerca de 1 a 2%, mas é encontrada em aproximadamente 2,5% dos pacientes selecionados com trombose recorrente ou início da trombose em pessoas com menos de 45 anos.

Pacientes com deficiência de antitrombina tipo I apresentam níveis plasmáticos de antitrombina antigênica e funcional proporcionalmente reduzidos, o que resulta de deficiência quantitativa da proteína normal. Síntese comprometida, secreção defeituosa ou instabilidade da antitrombina em indivíduos com deficiência de antitrombina do tipo I é causada por deleções de genes importantes, alterações de nucleotídio único ou inserções ou deleções curtas no gene da antitrombina. Pacientes com deficiência de antitrombina tipo II têm antígeno plasmático normal ou quase normal acompanhado de baixos níveis de atividade, indicando uma molécula funcionalmente defeituosa. A deficiência do tipo II é geralmente causada por mutações pontuais específicas que levam a substituições de um único aminoácido que produzem uma proteína disfuncional. Mais de 250 mutações diferentes que causam deficiência de antitrombina tipo I ou tipo II foram reconhecidas até o momento.

O padrão de herança da deficiência de antitrombina é autossômico dominante. A maioria dos indivíduos acometidos é de heterozigotos cujos níveis de antitrombina são tipicamente cerca de 40 a 60% do normal. Esses indivíduos podem apresentar manifestações clínicas plenas de hipercoagulabilidade durante toda a vida. Pacientes homozigotos raros com deficiência de antitrombina geralmente têm deficiência do tipo II com afinidade reduzida à heparina (e, consequentemente, resistência à heparina), uma variante que está associada a um baixo risco de trombose em sua forma heterozigótica; outras formas de deficiência de antitrombina homozigótica são provavelmente incompatíveis com a vida devido à morte intrauterina relacionada com trombose.

## Deficiência de proteína C

A deficiência de proteína C leva à geração desregulada de fibrina decorrente da inativação comprometida dos fatores VIIIa e Va, dois cofatores essenciais na cascata de coagulação.

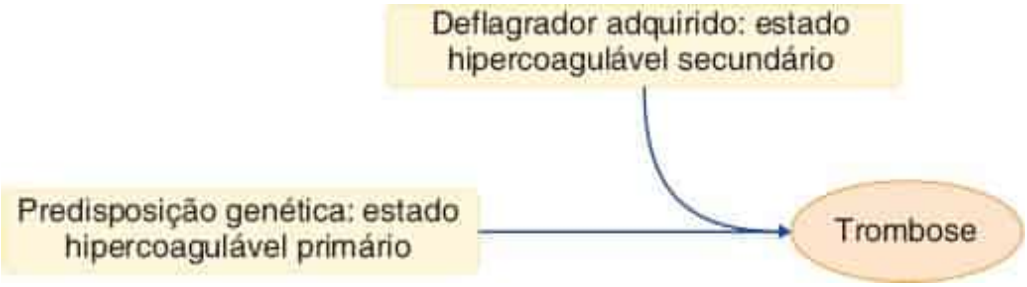


**FIGURA 73.1 Esquema geral da patogenia da trombose.** Um episódio clínico de trombose é desencadeado por um fator adquirido, frequentemente um dos estados hipercoaguláveis secundários, sobreposto a predisposição genética causada por um estado hipercoagulável primário. A magnitude do fator deflagrador adquirido varia de importante (p. ex., cirurgia de joelho ou quadril) até mínima (p. ex., viagem aérea longa) e subclínica (não evidente e identificável). Da mesma maneira, a magnitude da predisposição genética ao longo da vida varia de importante (p. ex., deficiência heterozigota de antitrombina III, de proteína C ou de proteína S; fator V de Leiden homozigoto ou mutação do gene da protrombina; ou dois ou mais estados hipercoaguláveis primários) a mínima (p. ex., fator V de Leiden heterozigoto ou mutação do gene da protrombina).

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de deficiência de proteína C em heterozigose na população geral é de cerca de 1 por 200 a 500. A deficiência de proteína C é encontrada em 2 a 5% de todos os pacientes com TEV.

## BIOPATOLOGIA

Tal como acontece com a deficiência de antitrombina, duas formas gerais de deficiência de proteína C são reconhecidas: tipo I, em que a deficiência quantitativa da proteína está associada a diminuição proporcional no antígeno e atividade da proteína C; e tipo II, em que defeitos qualitativos na proteína C estão associados à atividade da proteína C desproporcionalmente reduzida em relação ao antígeno. Mais de 270 mutações são conhecidas por

causar deficiência de proteína C. Na deficiência mais comum do tipo I, mutações *frameshift*, *nonsense* ou *missense* causam o término prematuro da síntese ou a perda da estabilidade da proteína C. Na deficiência do tipo II, mutações diferentes podem causar anormalidades na ativação ou função da proteína C. O modo de herança da deficiência de proteína C é autossômico dominante. Como na deficiência de antitrombina, a maioria dos indivíduos acometidos é heterozigota. Púrpura fulminante neonatal, uma complicação muito rara que envolve trombose generalizada e, às vezes, fatal, ocorre em indivíduos homozigotos com deficiência de proteína C ou proteína S.

### Deficiência de proteína S

A proteína S é o principal cofator da proteína C ativada (APC), e sua deficiência imita a da proteína C, causando perda de regulação da geração de fibrina por inativação prejudicada dos fatores VIIIa e Va. Um estudo de base populacional mostrou que os baixos níveis de proteína S livre e proteína S total só podiam identificar marginalmente os indivíduos em risco de trombose venosa. Somente quando os níveis de corte para proteína S livre estavam muito abaixo da faixa normal, ou quando a trombose venosa não provocada foi considerada um evento de desfecho, um risco apenas duas a cinco vezes maior foi encontrado.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a deficiência de proteína S ocorra em cerca de 1 em cada 500 na população geral. Sua frequência em todos os pacientes avaliados para TEV (1 a 3%) é comparável à deficiência de proteína C.

## BIOPATOLOGIA

A proteína S circula no plasma parcialmente em complexo com a proteína de ligação a C4b; apenas a proteína S livre, que normalmente constitui cerca de 35 a 40% da proteína S total, pode funcionar como cofator de APC. Como nas deficiências de antitrombina e proteína C, as formas quantitativas (tipo I) e qualitativas (tipo II) de deficiência hereditária de proteína S são conhecidas. Além disso, a deficiência de proteína S tipo III é caracterizada

por níveis plasmáticos normais de proteína S total, mas níveis baixos de proteína S livre.

Mais de 220 mutações no gene da proteína S causaram um estado de deficiência até o momento. A maioria envolve mutações pontuais dos tipos *frameshift*, *nonsense* ou *missense*.

## Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)

### EPIDEMIOLOGIA

A mutação do fator V Leiden é notavelmente frequente (3 a 8%) em populações brancas saudáveis de ascendência europeia, mas é muito menos prevalente em determinadas populações negras e asiáticas. Causa resistência a proteína C ativada. Em vários estudos, a resistência à proteína C ativada foi encontrada em uma ampla faixa de frequências (10 a 64%) em pacientes com TEV.

### BIOPATOLOGIA

Quase todos os indivíduos com resistência funcional à proteína C ativada têm mutação pontual única e específica no gene do fator V, que é um alvo essencial da ação anticoagulante fisiológica da proteína C ativada. Nesta mutação, denominada fator V de Leiden, a guanina é substituída por adenina no nucleotídio 1691 (G1691A), o que leva à substituição do aminoácido Arg504 por Gln e torna o fator Va incapaz de ser inativado por proteína C ativada. A heterozigosidade para a mutação do fator V de Leiden, transmitida autossomicamente, aumenta o risco de trombose por um fator de 5 a 10, enquanto a homozigosidade aumenta o risco por um fator de 50 a 100.

## Mutação do gene da protrombina (protrombina G20210A)

A substituição de G por A no nucleotídio 20210 do gene da protrombina foi associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e a risco aumentado de trombose venosa. A frequência do alelo para esta mutação de ganho de função é de 1 a 6% em populações brancas, mas é muito menos prevalente

em outros grupos raciais. A mutação da protrombina G20210A é encontrada em 3 a 8% de todos os pacientes com TEV.

## Outros estados hipercoaguláveis primários

A primeira trombofilia ligada ao X foi relatada em uma família com mutação de ganho de função no gene do fator de coagulação IX (fator IX de Pádua). A trombose hereditária em uma família japonesa foi associada a uma mutação *missense* no gene da protrombina (protrombina Yukuhashi) que causa inibição prejudicada de seu produto de trombina mutante pela antitrombina. Níveis elevados de atividade coagulante do fator VIII são um fator de risco significativo para trombose venosa e sua recorrência, e estudos familiares sugerem que níveis elevados de fator VIII são frequentemente determinados geneticamente. Níveis aumentados de fator VII, fator IX, fator XI, fibrinogênio, fator de von Willebrand e inibidor de fibrinólise ativável pela trombina, bem como níveis muito baixos de inibidor da via do fator tecidual, também podem conferir risco aumentado. Dados recentes também mostram aumento do risco quando existem mutações em *STAB2*, que codifica a estabilina 2, cuja haploinsuficiência eleva os níveis do pró-coagulante fator de von Willebrand.[2b] Muitas outras anormalidades hereditárias de sistemas antitrombóticos fisiológicos específicos podem estar associadas a uma tendência trombótica. A maioria dessas condições é limitada a relatos de casos ou estudos familiares, suas bases genéticas moleculares são menos bem definidas e suas taxas de prevalência são desconhecidas, mas provavelmente são muito mais baixas do que as dos distúrbios descritos anteriormente. Eles incluem deficiência do cofator II da heparina, trombomodulina disfuncional e muitos distúrbios fibrinolíticos que levam à degradação da fibrina comprometida, incluindo hipoplasminogenemia, displasminogenemia, deficiência do ativador do plasminogênio e determinadas disfibrinogenemias que causam uma diátese trombótica em vez de hemorrágica.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os estados hipercoaguláveis primários estão associados a complicações tromboembólicas predominantemente venosas (Tabela 162.3). A trombose

venosa profunda (TVP) de membros inferiores e a embolia pulmonar (embolia pulmonar) são as manifestações clínicas mais frequentes. As tromboses venosas que ocorrem em locais mais incomuns incluem tromboflebite superficial e trombose venosa esplâncnica e cerebral (Tabela 162.3). A trombose arterial envolvendo as circulações coronária, cerebrovascular e periférica geralmente não está ligada a nenhum dos estados hipercoaguláveis primários. No entanto, a trombose venosa pode resultar em oclusão arterial por embolia paradoxal através de um forame oval pérvio. Além disso, estudos epidemiológicos revelaram risco geral aumentado de doença vascular trombótica e aterosclerótica arterial em pacientes com história pregressa de TEV e vice-versa. A perda recorrente da gravidez é provavelmente aumentada nos estados hipercoaguláveis primários, mas essa associação não é tão fortemente estabelecida como na síndrome antifosfolipídio (ver posteriormente em Estados hipercoaguláveis secundários).

O episódio inicial de TEV pode ocorrer em qualquer idade em pacientes com estados hipercoaguláveis primários, mas geralmente ocorre em adultos jovens. História familiar positiva de trombose é obtida frequentemente. TEV recorrente, especialmente em pessoas jovens, e TEV em locais incomuns (p. ex., veias esplâncnicas ou cerebrais) também sugerem um estado hipercoagulável primário subjacente. O risco de trombose varia entre os estados hipercoaguláveis primários individuais e é mais alto em pacientes com deficiências de fatores antitrombóticos (Tabela 73.2); também é acentuadamente aumentado com a coexistência de múltiplas mutações pró-trombóticas. Pacientes com estados de deficiência homozigótica tendem a ter complicações trombóticas mais graves. Necrose cutânea induzida por varfarina (Figura 73.2) raramente complica o início da terapia anticoagulante oral em pacientes com deficiência de proteína C ou proteína S heterozigótica. Como ambas as proteínas dependem da vitamina K para função normal, seus níveis plasmáticos em pacientes com estados de deficiência hereditária podem cair para quase zero dentro de alguns dias após o início da terapia com varfarina, um antagonista da vitamina K, e levar a um desequilíbrio protrombótico transitório e necrose cutânea causada por trombose vascular dérmica, especialmente em pacientes que iniciaram com doses mais altas de varfarina sem heparina concomitante. No entanto, a

anticoagulação oral fornece profilaxia antitrombótica eficaz a longo prazo nesses indivíduos.

**Tabela 73.2** **Estados hipercoaguláveis hereditários (trombofilias): epidemiologia e risco de tromboembolismo venoso (TEV).**

| | PREVALÊNCIA (%) | | RISCO RELATIVO | |
|---|---|---|---|---|
| **TROMBOFILIA** | ***População geral**** | ***TEV não selecionado*** | ***Primeiro TEV*** | ***TEV recorrente*** |
| Deficiência de antitrombina | 0,02 a 0,3 | 1 a 2 | 5 a 8 | 2,5 |
| Deficiência de proteína C | 0,2 a 0,5 | 2 a 5 | 5 a 8 | 2,5 |
| Deficiência de proteína S | 0,5 | 1 a 3 | 1,7 a 8 | 2,5 |
| Fator V de Leiden | 3 a 8 | 10 a 65 | 5 a 10† | 1,3 |
| Fator II G20210A | 1 a 6 | 3 a 8 | 1,5 a 3,8 | 1,4 |
| Fator V de Leiden e fator II G20210A | 0,01 | – | 20 a 60 | 2,5 |

*Os dados referem-se a populações brancas. A prevalência do fator V de Leiden e do fator II G20210A é muito menor nas populações africanas, afro-americanas e asiáticas.

†O risco relativo de primeiro TEV com fator V de Leiden homozigoto é até 10 vezes maior (50 a 100).

Modificada de Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:683-694.

**FIGURA 73.2 Necrose cutânea aguda em um paciente com deficiência de proteína C previamente desconhecida que recebeu varfarina profilática para prevenção de trombose venosa profunda após cirurgia eletiva de quadril.** O tratamento com varfarina foi suspenso e a anticoagulação, continuada com heparina. Foi necessário enxerto de pele da área acometida. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.).

Na maioria dos pacientes com estados hipercoaguláveis primários, complicações trombóticas clínicas discretas parecem ser provocadas por eventos pró-trombóticos adquiridos (p. ex., gravidez, uso de contraceptivos orais, cirurgia, traumatismo, imobilização), muitos dos quais são os estados hipercoaguláveis secundários (ver Figura 73.1). Por exemplo, a trombose complica a gravidez, especialmente durante o puerpério, em cerca de 30 a 60% das mulheres com deficiência de antitrombina, 10 a 20% com deficiência de proteína C ou proteína S e quase 30% com resistência a proteína C ativada (fator V de Leiden), a menos que anticoagulação profilática seja administrada durante este período.

Se um episódio de TEV foi ou não "provocado", atualmente é considerado fundamental para determinar a duração recomendada de

anticoagulação e, possivelmente, até mesmo a extensão da avaliação necessária para trombofilia subjacente. Embora câncer ativo, imobilização, anticoncepcionais orais ou terapia de reposição hormonal (TRH), gravidez e o estado pós-operatório no momento do TEV sejam fatores claramente "provocadores", muitos fatores de risco transitórios fracos para trombose (p. ex., lesão leve dos tecidos moles em uma perna) ou os fatores de risco que precederam o TEV por algum tempo são eventos menos certamente relacionados. Além disso, muitos gatilhos adquiridos para TEV são subclínicos ou não revelados pelo paciente. Portanto, a noção de uma distinção binária direta entre TEV "provocado" e "não provocado" pode ser questionada como um determinante primário do exame diagnóstico ou da duração da terapia anticoagulante.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial (Capítulo 162) dos estados hipercoaguláveis primários requer testes para cada um dos distúrbios individualmente porque nenhum exame de rastreamento geral está disponível atualmente para determinar se um paciente pode ter tal condição.[3,3b] O fator V de Leiden pode ser diagnosticado por um ensaio baseado em DNA ou por um teste funcional para resistência a proteína C ativada; o ensaio baseado em DNA é necessário para distinguir entre estados heterozigotos e homozigotos. O ensaio baseado em DNA é necessário para identificar a mutação da protrombina G20210A. Em contrapartida, muitas mutações diferentes foram encontradas nos genes da antitrombina, proteína C e proteína S, de modo que testes baseados em DNA não são práticos para o diagnóstico desses estados de deficiência hereditários. Portanto, são detectados por exames funcionais e imunológicos. Como as deficiências do tipo II (qualitativas) de antitrombina, proteína C e proteína S exibem níveis imunológicos normais, os ensaios funcionais para essas proteínas são melhores exames de rastreamento.

A abordagem diagnóstica para um paciente com episódio documentado de TEV inclui uma anamnese completa, exame físico e exames laboratoriais básicos para pesquisar possíveis condições precipitantes ou gatilhos para o evento agudo e para descartar causas adquiridas subjacentes de

hipercoagulabilidade, como doença maligna oculta, conforme discutido posteriormente na seção sobre estados hipercoaguláveis secundários.

Conforme observado no Capítulo 162 (seção sobre Avaliação do paciente com possível estado de hipercoagulabilidade), a falta de fortes evidências de risco claramente aumentado de *recorrência* de trombose em pacientes com história de TEV associada à maioria dos estados hipercoaguláveis primários (trombofilias) tornou discutível o exame de trombofilia após o primeiro episódio. Embora nenhum ensaio randomizado tenha respondido à pergunta sobre se o exame de trombofilia hereditária no momento do primeiro TEV altera o risco de recorrência, as diretrizes comumente não recomendam exames detalhados em adultos com TEV quando existem fatores de risco transitórios importantes (Figura 73.3).

Uma abordagem diagnóstica razoável nesse momento é rastrear pelo menos todos os pacientes "fortemente trombofílicos" após um episódio inicial de TEV: indivíduos com um evento documentado antes dos 40 anos, uma história familiar positiva ou TEV não provocado ou recorrente. A investigação diagnóstica de trombofilia não é recomendada rotineiramente; entretanto, deve ser feita em todos os pacientes após um primeiro episódio de TEV ou naqueles com fatores deflagradores evidentes. A análise dos resultados de um ensaio randomizado mostrou que o TEV recorrente não aumentou, pelo menos durante a terapia com varfarina, na vigência de fator V de Leiden, mutação da protrombina G20210A, deficiência de antitrombina ou níveis elevados de fator VIII, fator XI ou homocisteína. No entanto, não houve nenhum ensaio clínico controlado até o momento que tenha avaliado o benefício do exame de trombofilia em caso de risco de TEV recorrente. Embora a anticoagulação indefinida seja recomendada para pacientes que tiveram dois ou mais eventos de TEV, independentemente de um estado de hipercoagulabilidade primário ser encontrado, o teste desses indivíduos para trombofilia ainda pode ser útil para orientar as estratégias de rastreamento familiar (ver Figura 73.3). Os indivíduos com trombose arterial geralmente não devem ser testados para nenhum desses distúrbios porque os estados hipercoaguláveis primários não estão claramente associados a risco aumentado de trombose arterial. Em contrapartida, alguns dos estados hipercoaguláveis secundários, como hiper-homocisteinemia e a síndrome de anticorpos antifosfolipídio (ver adiante), estão associados a risco aumentado de trombose arterial e venosa.

Em geral, a investigação diagnóstica de estados hipercoaguláveis primários não é recomendada imediatamente após um evento trombótico importante. Idealmente, deve ser realizada em pacientes clinicamente estáveis após a conclusão da anticoagulação oral após um episódio trombótico. Isso ocorre porque a trombose ativa pode consumir e esgotar transitoriamente algumas das proteínas antitrombóticas do plasma e levar ao diagnóstico errôneo de deficiência hereditária de antitrombina, proteína C ou proteína S. Além da trombose aguda, gravidez, uso de estrogênio, doença hepática e coagulação intravascular disseminada (CID) podem causar deficiências adquiridas de antitrombina, proteína C ou proteína S. A anticoagulação também pode interferir em alguns dos testes funcionais para estados hipercoaguláveis primários. O tratamento com heparina pode causar declínio nos níveis de antitrombina para a faixa de deficiência, mesmo em indivíduos normais. Em contrapartida, a varfarina pode elevar os níveis de antitrombina para a faixa normal em pacientes que apresentam um estado de deficiência hereditária. A terapia com varfarina, por seu próprio modo de ação, também reduz previsivelmente os níveis funcionais e, de maneira menos proeminente, os níveis imunológicos de proteína C e proteína S. Essa ação da varfarina, portanto, leva potencialmente a um diagnóstico incorreto de deficiência hereditária. Os anticoagulantes orais diretos podem interferir no teste de anticoagulante lúpico (ver adiante). Para evitar a interferência de anticoagulantes orais nos testes funcionais de estados hipercoaguláveis ou interpretação de seus resultados, o sangue deve ser coletado pelo menos 2 semanas após a interrupção da varfarina e pelo menos 48 a 72 horas após a interrupção de um anticoagulante oral direto.[4]

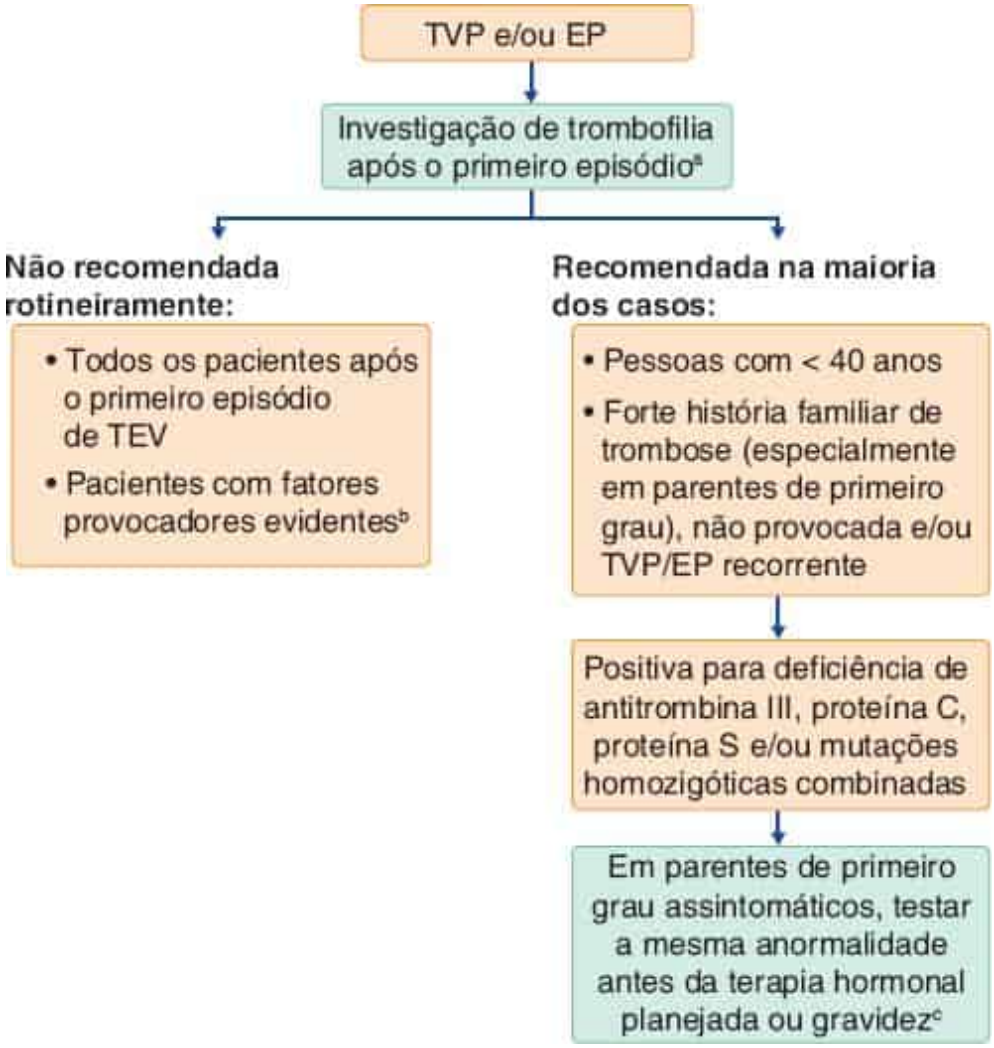


**FIGURA 73.3 Algoritmo para investigação de trombofilia após um primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) e em parentes de primeiro grau assintomáticos.** Na ausência de diretrizes baseadas em evidências fortes (ver texto), as decisões sobre a investigação de trombofilia devem ser individualizadas, variando de "não recomendado rotineiramente" a "recomendado na maioria dos casos". TEV = tromboembolismo venoso. [a]A investigação de trombofilia inclui antitrombina III, proteína C, proteína S, fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina 20210A e anticorpos anticoagulantes lúpicos/antifosfolipídio. [b]Os fatores provocadores incluem doença maligna ativa, estado pós-operatório, imobilização, traumatismo,

doença inflamatória crônica ativa (p. ex., psoríase extensa), neoplasia mieloproliferativa, gravidez, contraceptivos orais e TRH. [c]Em parentes de primeiro grau assintomáticos de tais indivíduos, evitar é uma alternativa ao exame.

Como observado anteriormente, os ensaios de atividade funcional são os melhores exames de rastreamento para deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S porque detectam defeitos quantitativos e qualitativos; os ensaios antigênicos (imunológicos) detectam apenas deficiências quantitativas dessas proteínas. Contudo, ensaios de coagulação funcional para proteína C e proteína S podem render valores falsamente baixos se houver resistência a proteína C ativada. A resistência a proteína C ativada pode ser diagnosticada por novos ensaios de coagulação de alta sensibilidade e alta especificidade ou por análise de DNA de sangue periférico para a mutação do fator V Leiden.

## TRATAMENTO

O tratamento inicial da trombose venosa profunda aguda ou embolia pulmonar aguda em pacientes com estados hipercoaguláveis primários não é diferente daquele em pacientes sem defeitos genéticos (Capítulo 74). Como em pacientes sem trombofilia conhecida, a terapia trombolítica deve ser considerada após trombose venosa maciça ou embolia pulmonar. O manejo agudo é iniciado com pelo menos 5 dias de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular ou fondaparinux. A anticoagulação oral com varfarina pode ser iniciada no primeiro dia de uso de anticoagulação parenteral e continuada durante pelo menos 6 meses em pacientes com um primeiro episódio de TEV na ausência de fatores desencadeantes (p. ex., estado pós-operatório), com regulação da dose para manter uma razão normalizada internacional (tempo de protrombina) entre 2,0 e 3,0.

Anticoagulantes orais diretos (como rivaroxabana, apixabana e dabigatrana) podem ser usados para tratamento agudo (em doses mais altas) e profilaxia a longo prazo contra a recorrência de

tromboembolismo venoso. Além da conveniência da dosagem fixa, eles demonstraram ser pelo menos tão efetivos quanto a varfarina e mais seguros em termos de complicações hemorrágicas. Em algumas circunstâncias específicas, particularmente com próteses valvares cardíacas mecânicas e síndrome antifosfolipídica, eles não se mostraram até o momento superiores ou equivalentes à varfarina em eficácia ou segurança (ver adiante e nos Capítulos 74 e 76). Os anticoagulantes orais de ação direta não são mais preconizados para prevenção secundária de TEV na síndrome antifosfolipídio, sobretudo nos pacientes "triplo-positivo" (dois anticorpos IgG antifosfolipídio positivos + anticoagulante lúpico), para os quais a varfarina é superior.[A1b].

A continuação da profilaxia anticoagulante oral além dos 6 a 12 meses iniciais após um episódio agudo de TEV deve analisar o risco de sangramento com a continuação do tratamento comparando-o com o risco significativo de TEV recorrente após a interrupção da profilaxia anticoagulante. O risco de recorrência após um episódio não provocado de TEV após a interrupção da anticoagulação é maior durante os primeiros 6 meses e, em seguida, diminui linearmente em 4 a 5% ao ano, enquanto o risco de sangramento maior com anticoagulação contínua (pelo menos com varfarina) é baixo e diminui linearmente em menos de 2% ao ano. Entre os pacientes com um primeiro episódio de embolia pulmonar não provocada que receberam 6 meses de anticoagulação, um tratamento adicional de 18 meses com varfarina reduziu a taxa de TEV recorrente em comparação com o placebo, embora esse benefício não tenha sido mantido após a interrupção da profilaxia de anticoagulação.[A1] Esses achados, que são compatíveis com estudos anteriores, destacam o fato de que o TEV não provocado é uma doença crônica, frequentemente recorrente na ausência de profilaxia. Pacientes com estados hipercoaguláveis primários que tiveram dois ou mais eventos trombóticos devem receber anticoagulação oral profilática indefinida ou vitalícia (Capítulo 76). A anticoagulação indefinida ou vitalícia é provavelmente indicada para indivíduos com trombose

recorrente, mesmo na ausência de estados hipercoaguláveis primários identificáveis (Tabela 73.3).

Indivíduos assintomáticos com trombofilia conhecida que não tiveram complicações trombóticas anteriores não requerem anticoagulação profilática, exceto durante períodos de alto risco de trombose. Como cerca de metade dos parentes de primeiro grau de um paciente com um estado hipercoagulável primário deve ser acometida, esses indivíduos devem ser orientados sobre as implicações de testá-los e, potencialmente, fazer um diagnóstico.

O manejo da gravidez em mulheres com estados hipercoaguláveis primários requer consideração especial devido ao alto risco de trombose, principalmente durante o puerpério. Mulheres com trombofilia que já tiveram trombose – e provavelmente também mulheres assintomáticas com trombofilia – devem receber anticoagulação profilática durante a gravidez e por pelo menos 6 semanas após o parto, um período de risco particularmente alto. Os derivados cumarínicos atravessam a placenta e têm o potencial de causar sangramento e efeitos teratogênicos no feto. A segurança dos anticoagulantes orais diretos para o feto ainda não foi estabelecida. Portanto, os anticoagulantes orais não devem ser usados durante a gravidez. A heparina não atravessa a placenta e não causa essas complicações fetais. A heparina de baixo peso molecular e dose fixa é o anticoagulante de escolha durante a gravidez. Nem a varfarina nem a heparina induzem efeito anticoagulante em lactentes quando o medicamento é administrado à mãe que amamenta, portanto, qualquer um deles pode ser administrado com segurança quando indicado no período pós-parto. O mesmo ainda não está estabelecido para os anticoagulantes orais diretos.

Como a necrose cutânea induzida por varfarina (Figura 73.2) é rara, o rastreamento de todos os pacientes à procura de deficiência hereditária de proteína C ou proteína S, condições que sabidamente predispõem a essa complicação, não é indicado antes do início da terapia com varfarina. A maioria dos casos pode ser evitada não se iniciando a terapia com varfarina com altas

doses de ataque e pela cobertura concomitante com heparina. Quando a complicação ocorre, manifestada por lesões cutâneas necróticas dolorosas, vermelhas e, subsequentemente, escuras (ver Figura 73.2) alguns dias após o início da varfarina, essa terapia deve ser descontinuada imediatamente, a vitamina K administrada e a heparina iniciada (Capítulo 76). O uso de plasma fresco congelado ou concentrado de proteína C purificado para normalizar os níveis de proteína C rapidamente pode melhorar os resultados. Apesar dessa complicação rara, a varfarina é um anticoagulante profilático eficaz e a longo prazo em pacientes com deficiência hereditária de proteína C ou proteína S.

O concentrado de antitrombina purificado de plasma humano normal ou antitrombina recombinante humana pode ser um adjuvante útil para a anticoagulação em pacientes "resistentes à heparina", que representam casos incomuns de deficiência de antitrombina tipo II, e em pacientes com deficiência de antitrombina com trombose recorrente, apesar da anticoagulação adequada. A infusão de concentrado de antitrombina também pode ser considerada em alguns ambientes perioperatórios ou obstétricos nos quais a anticoagulação representa um risco de sangramento inaceitável.

**Tabela 73.3** **Manejo a longo prazo de pacientes com estados hipercoaguláveis primários.***

| CLASSIFICAÇÃO DE RISCO | MANEJO |
|---|---|
| Alto risco<br>≥ 2 tromboses espontâneas<br>1 trombose espontânea com risco à vida<br>1 trombose espontânea em um local incomum (p. ex., mesentérica, venosa cerebral)<br>1 trombose espontânea na vigência de síndrome antifosfolipídio, deficiência de | Anticoagulação por período indefinido ou por toda a vida |

| | |
|---|---|
| antitrombina ou mais de um único estado hipercoagulável | |
| Risco moderado<br>1 trombose com estímulo pró-trombótico adquirido | Profilaxia vigorosa durante situações de alto risco |
| Assintomático | |

*Além do período inicial de tromboprofilaxia.

Modificada de Bauer K. Approach to thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:330-342.

## ESTADOS HIPERCOAGULÁVEIS SECUNDÁRIOS

### DEFINIÇÃO

Os estados hipercoaguláveis secundários são distúrbios diversos, principalmente adquiridos, que predispõem os pacientes à trombose por mecanismos fisiopatológicos complexos e multifatoriais. Muitas dessas condições também representam os estímulos provocativos adquiridos para eventos trombóticos clínicos em indivíduos com uma predisposição genética (estados hipercoaguláveis primários). Embora cada distúrbio cause trombose principalmente por meio de anormalidades no fluxo sanguíneo (reologia), na composição do sangue (fatores de coagulação e função plaquetária) ou na parede do vaso, vários mecanismos de sobreposição operam em muitos deles.

### Hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia é um nível elevado de homocisteína no sangue, um aminoácido sulfidrila derivado da metionina por uma via de transmetilação (e-Figura 73.1). A homocisteína é remetilada em metionina ou catabolizada em cistationina. A principal via de remetilação requer folato e cobalamina (vitamina $B_{12}$) e envolve a ação da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR); uma via de remetilação menor é mediada por betaína-

homocisteína metiltransferase. Alternativamente, a homocisteína é convertida em cistationina em uma via de transulfuração catalisada pela cistationina betassintase (CBS), com piridoxina usada como cofator.

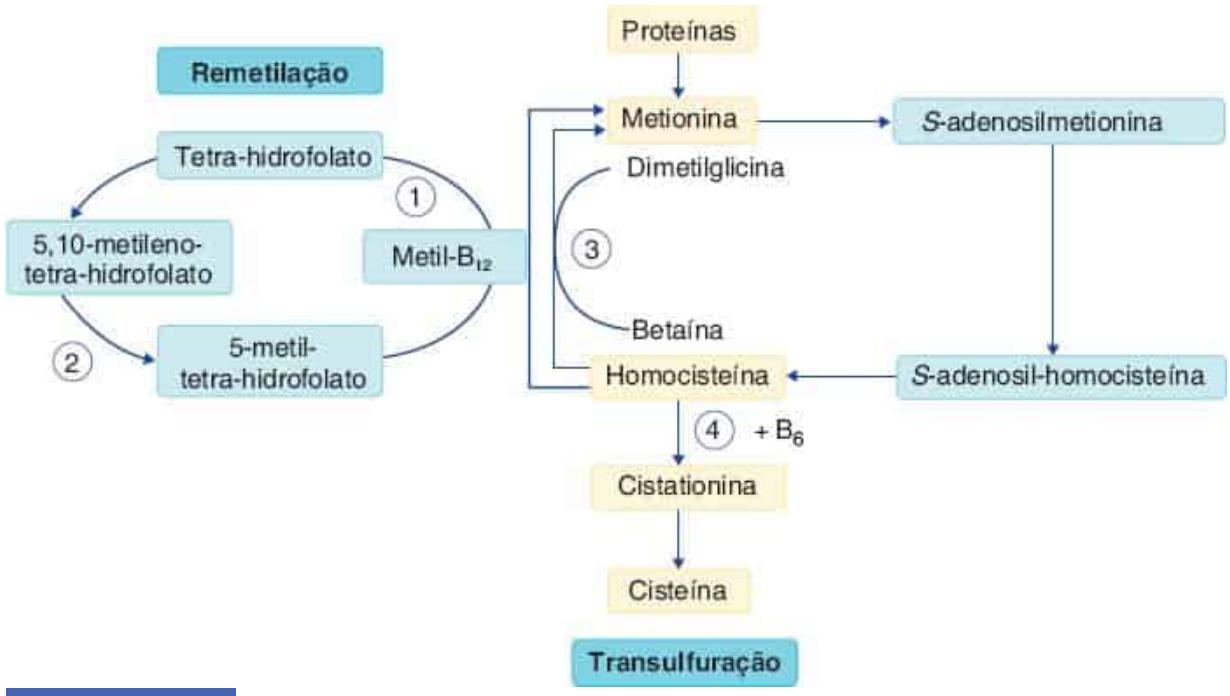


**E-FIGURA 73.1 O metabolismo intracelular da homocisteína ocorre por meio da remetilação para metionina ou transulfuração para cisteína.** Os círculos numerados indicam as principais enzimas envolvidas: (1) metionina sintase; (2) 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase; (3) betaína-homocisteína metiltransferase; (4) cistationina betassintase. (Modificada de De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood.* 1996;87:3531-3544.)

Os estados de deficiência de CBS homozigotos que levam à hiper-homocisteinemia grave (homocistinúria) (Capítulo 198) causam doença aterosclerótica arterial prematura e TEV, bem como retardo mental, defeitos neurológicos, ectopia do cristalino e anormalidades esqueléticas. Em comparação, adultos com deficiência heterozigótica de CBS, com hiper-homocisteinemia leve a moderada resultante, podem ter apenas manifestações trombóticas venosas ou arteriais. A hiper-homocisteinemia resultante de defeitos herdados da via de remetilação geralmente envolve redução da atividade de MTHFR. Em alguns indivíduos homozigotos com a mutação autossômica recessiva C677T do gene *MTHFR*, que ocorre em 15%

de determinadas populações, pode ocorrer hiper-homocisteinemia moderada, corrigível com ácido fólico, piridoxina e cobalamina, mas não parece, por si só, na ausência de hiper-homocisteinemia coexistente, estar relacionada com o risco de trombose venosa. As causas adquiridas de hiper-homocisteinemia em adultos envolvem, mais comumente, deficiências nutricionais dos cofatores necessários para o metabolismo da homocisteína, como piridoxina, cobalamina e folato.

A suplementação de vitaminas com folato, piridoxina e cobalamina pode normalizar os níveis elevados de homocisteína no sangue. No entanto, vários ensaios clínicos prospectivos de terapia para redução da homocisteína falharam em mostrar taxas reduzidas de eventos vasculares em pacientes com doença vascular estabelecida. Resta determinar se esta ausência decepcionante de benefício clínico com a terapia com vitaminas para redução da homocisteína indica que a homocisteína não é um fator aterogênico direto, ou que a terapia com vitaminas neste caso pode ter outros efeitos deletérios, ou que possivelmente outros mecanismos estão operativos.

## Doença maligna

Múltiplas anormalidades de hemostasia estão envolvidas no estado hipercoagulável em pacientes com câncer, muitas das quais iniciam um processo sistêmico de coagulação intravascular disseminada crônica (Capítulo 166). A tendência trombótica de pacientes com câncer também pode estar relacionada com fatores mecânicos, como imobilidade, cateteres venosos centrais de demora ou uma massa tumoral volumosa que comprime os vasos, e a condições comórbidas, como sepse, cirurgia, disfunção hepática secundária a metástases e os efeitos pró-trombóticos de determinados agentes antineoplásicos.[5]

A incidência de complicações trombóticas em pacientes com câncer depende em parte do tipo de doença maligna. A hipercoagulabilidade é mais proeminente em pacientes com câncer pancreático (Capítulo 185), adenocarcinoma do trato gastrintestinal (Capítulos 183 e 184), câncer de pulmão (Capítulo 182), câncer de ovário (Capítulo 189) e neoplasias malignas hematológicas. A presença de doença maligna subjacente aumenta o risco independente de trombose no estado pós-operatório. Há um aumento

de duas vezes no risco de trombose pós-operatória (ver seção posterior, Estado pós-operatório, imobilização e traumatismo) em pacientes com câncer em comparação com pacientes sem câncer. A trombose ocorre mais comumente em pacientes com doença maligna estabelecida ou diagnosticada concomitantemente. Nesses pacientes, o risco de trombose venosa é maior nos primeiros meses após o diagnóstico de doença maligna e, em seguida, diminui progressivamente durante os 15 anos subsequentes.

O risco aumentado de abrigar uma neoplasia maligna não diagnosticada, geralmente oculta, em pacientes que apresentam TEV está bem estabelecido. A prevalência geral de câncer não diagnosticado em pacientes com TEV não provocado é de aproximadamente 3,5 a 6% no momento da trombose e 5 a 10% no primeiro ano após a trombose.[6] Além da anamnese completa, exame físico e exames laboratoriais e radiografias de rotina, o benefício de uma avaliação extensa para câncer oculto, incluindo exames de imagem avançados, contudo, não está estabelecido.[7] Devido à prevalência relativamente baixa de câncer oculto entre adultos com primeiro TEV não provocado, o rastreamento de rotina com tomografia computadorizada (TC) do abdome e pelve[A2] ou PET com F-fluorodesoxiglicose/TC[A3] geralmente não é recomendado. Um algoritmo para avaliar um paciente para detecção de neoplasia maligna oculta após um episódio de TEV é mostrado na Figura 73.4.

As manifestações trombóticas mais frequentes em pacientes com neoplasias são TVP e embolia pulmonar, mas complicações trombóticas mais incomuns e distintas também são encontradas. A síndrome de Trousseau, caracterizada por tromboflebite superficial migratória dos membros superiores ou inferiores, está fortemente ligada ao câncer. A endocardite trombótica não bacteriana envolve vegetações fibrinoplaquetárias nas valvas cardíacas, que provocam manifestações clínicas por embolização sistêmica (Capítulo 54). Dos pacientes com endocardite trombótica não bacteriana, 75% têm neoplasias malignas subjacentes na necropsia. A síndrome de Trousseau e a endocardite trombótica não bacteriana estão altamente associadas aos adenocarcinomas. A ocorrência de qualquer uma das síndromes em pacientes sem câncer conhecido exige pesquisa mais vigorosa da doença maligna oculta do que em outros pacientes com TVP ou embolia pulmonar. A microangiopatia trombótica (Capítulo 163), caracterizada por hemólise com fragmentação de

eritrócitos, trombocitopenia e trombose microvascular com envolvimento de órgãos-alvo, ocorre em cerca de 5% dos pacientes com carcinomas metastáticos, mais comumente aqueles com locais primários gástricos (Capítulo 183), pulmonares (Capítulo 182) e de mama (Capítulo 188).

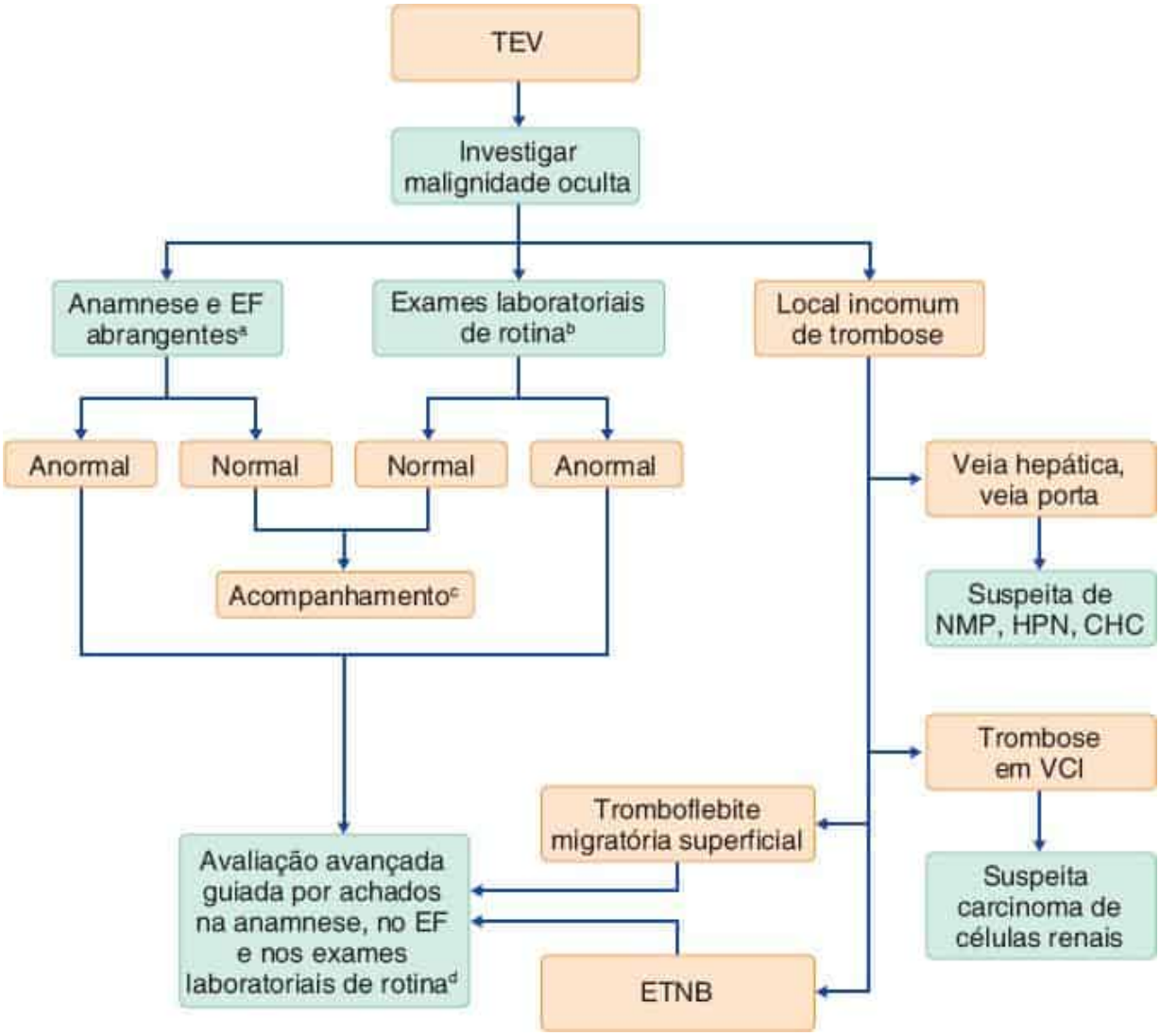


**FIGURA 73.4 Algoritmo para detecção de neoplasia maligna oculta após um episódio não provocado de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar ou trombose em um local incomum.** CHC = carcinoma hepatocelular; VCI = veia cava inferior; NMP = neoplasia mieloproliferativa; ETNB = endocardite trombótica não bacteriana; EF = exame físico; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; TEV = tromboembolismo venoso. [a]Exame físico que inclui exames retal (com coleta de amostra de fezes para pesquisa de sangue oculto) e de mama e pélvico para mulheres. [b]Avaliações complementares de rotina que incluem radiografia de tórax, hemograma completo, análises químicas básicas e

concentração de cálcio. [c]Acompanhamento sugerido em 6 a 12 meses. [d]A testagem avançada poderia incluir exames de imagem mais sofisticados, endoscopias, citologias e semelhantes.

Alguns agentes antineoplásicos por si próprios aumentam o risco de trombose em pacientes com câncer. Estes incluem agentes antiangiogênicos (TEV com talidomida e lenalidomida; trombose arterial com bevacizumabe, sunitinibe, sorafenibe). No mieloma múltiplo (Capítulo 178), o risco trombótico da talidomida aumenta em 10 vezes quando o fármaco é combinado com altas doses de dexametasona e uma antraciclina. Outros agentes quimioterápicos trombogênicos incluem ácido todo-*trans*-retinoico e trióxido de arsênio, particularmente quando usados como quimioterapia de indução para leucemia promielocítica aguda (Capítulo 173); cisplatina (que causa trombose venosa e arterial); L-asparaginase (que também pode causar sangramento); e metotrexato.

## TRATAMENTO

O tratamento de TEV agudo em pacientes com câncer deve ser iniciado como em outros pacientes, mas a anticoagulação profilática subsequente geralmente deve ser continuada enquanto a doença maligna ativa estiver presente.[8,8b] Em alguns pacientes, entretanto, a resolução completa do TEV pode possibilitar a interrupção segura do tratamento.[A4] A anticoagulação pode ser difícil em muitos pacientes com câncer; esses pacientes podem ser resistentes à profilaxia com varfarina. A anticoagulação também pode ser complicada por sangramento nos tumores. O tratamento a longo prazo de pacientes com câncer com heparina de baixo peso molecular (HBPM) após TEV (Capítulo 76) reduz as recorrências e possivelmente diminui as complicações hemorrágicas em comparação com o tratamento com varfarina. A HBPM também reduz o risco de um primeiro TEV em pacientes com câncer[A5] e é mais eficaz do que a varfarina neste caso,[A6] embora não tenha sido demonstrado que aumente a sobrevida geral neste cenário.[A7] Em geral, edoxabana (60 mg/dia) ou outros

anticoagulantes orais de ação direta são tão boa quanto a HBPM, com taxas insignificantemente mais baixas de TEV recorrente em comparação com taxas insignificantemente mais altas de sangramento, sem diferenças na taxa de mortalidade global. A8, A8b Tanto a rivaroxabana (10 mg/dia) quanto a apixabana (2,5 mg/dia) são seguras e eficazes como profilaxia contra um primeiro TEV em pacientes com câncer que apresentam risco intermediário ou alto de desenvolver um TEV. A8c, A8d, A8e

## Neoplasias mieloproliferativas e hemoglobinúria paroxística noturna

A trombose e, aparentemente paradoxalmente, o sangramento são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com neoplasias mieloproliferativas crônicas (Capítulo 157) e o distúrbio de células-tronco da medula óssea relacionado com hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 151). Na policitemia vera não controlada, o aumento da viscosidade do sangue total contribui para a tendência trombótica. Trombocitose, função plaquetária anormal e outros fatores menos compreendidos também estão provavelmente envolvidos no defeito hemostático das neoplasias mieloproliferativas e na hemoglobinúria paroxística noturna.

Além de TVP e embolia pulmonar, algumas manifestações trombóticas distintas são observadas. A trombose venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari) e a trombose portal e outras tromboses venosas intra-abdominais (Capítulo 134) estão associadas a neoplasias mieloproliferativas e hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 151)[9] e podem ser as manifestações iniciais da doença. Neoplasias mieloproliferativas, particularmente policitemia vera (Capítulo 157) e trombocitemia essencial (Capítulo 157), podem causar eritromelalgia, uma síndrome de trombose microvascular manifestada por dor intensa acompanhada de calor, escurecimento e eritema mosqueado, às vezes semelhante a livedo reticular com uma distribuição nas irregular extremidades, mais proeminentemente nos pés; pode ocorrer isquemia microvascular digital que evolui para insuficiência vascular e gangrena (Capítulo 72). Um amplo espectro de

manifestações neurológicas pode ser causado por isquemia cerebrovascular, especialmente em pacientes com trombocitemia essencial.

**TRATAMENTO**

O tratamento do TEV em pacientes com neoplasias mieloproliferativas e hemoglobinúria paroxística noturna deve ser iniciado como em pacientes sem esses distúrbios hematológicos. Em pacientes com trombose associada à policitemia vera, o hematócrito deve ser mantido na faixa normal com flebotomias ou quimioterapia, ou com ambas. Os pacientes mantidos em uma meta de hematócrito de menos de 45% têm uma taxa significativamente menor de morte cardiovascular e trombose grave do que aqueles com metas de hematócrito de 45 a 50%.[A9] O ácido acetilsalicílico em baixas doses (100 mg/dia) pode prevenir complicações trombóticas sem aumentar a incidência de sangramento maior em pacientes com policitemia vera que não têm contraindicações para tal tratamento. Em pacientes com trombocitemia essencial e alto risco ou história prévia de trombose, a citorredução da contagem plaquetária elevada deve ser alcançada com quimioterapia. Pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 151) beneficiam-se do tratamento com um inibidor do componente C5 do complemento, como ravulizumabe (dose de ataque de 2.400 mg para pacientes com peso ≥ 40 a < 60 kg, 2.700 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg e 3.000 mg para pacientes ≥ 100 kg, seguida por dose de manutenção de 3.000 mg para pacientes ≥ 40 a < 60 kg, 3.300 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg e 3.600 mg para pacientes ≥ 100 kg no dia 15 e a cada 8 semanas a partir de então).[A9b,A9c]

## Síndrome de anticorpos antifosfolipídio

A síndrome de anticorpos antifosfolipídio (Capítulo 165) é caracterizada por trombose venosa e arterial, perda gestacional espontânea recorrente (que também pode ser devido à trombose), trombocitopenia e várias

manifestações neuropsiquiátricas.[10] A síndrome está associada a um grupo heterogêneo de autoanticorpos que se ligam a complexos aniônicos fosfolipídio-proteína, cujo cofator de proteína é a $\beta_2$-glicoproteína I. Pacientes com esta síndrome têm qualquer combinação de exames positivos para diferentes anticorpos antifosfolipídio-proteína plasmáticos (p. ex., anticorpos anticardiolipina) e exames de coagulação baseados em fosfolipídios (anticoagulantes lúpicos; Capítulo 242). Os efeitos protrombóticos predominantes desses anticorpos são provavelmente direcionados à parede do vaso.

A TVP e a embolia pulmonar são os eventos trombóticos venosos mais frequentes nesses pacientes.[11] Os eventos vasculares cerebrais são as complicações trombóticas arteriais mais comuns e manifestam-se como acidente vascular encefálico (AVE), ataque isquêmico transitório (AIT) (Capítulo 379), demência por múltiplos infartos cerebrais (Capítulo 374) ou oclusão da artéria retiniana. Oclusão vascular periférica e intra-abdominal é encontrada mais raramente. Cerca de um terço desses pacientes tem vegetações valvares cardíacas não bacterianas (endocardite de Libman-Sacks). As complicações obstétricas mais proeminentes são a perda recorrente da gravidez espontânea e o retardo do crescimento fetal, que são provavelmente decorrentes de trombose dos vasos placentários. Ocasionalmente, pacientes apresentam síndrome de anticorpos antifosfolipídio "catastrófica" envolvendo vários eventos oclusivos vasculares agudos e, às vezes, fatais, ou "tempestade trombótica". As complicações trombóticas são amplamente limitadas a pacientes com síndrome de anticorpos antifosfolipídio primária e pacientes nos quais os anticorpos estão associados à colagenoses, não a medicamentos ou infecções.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O manejo agudo da trombose nesses pacientes é essencialmente o mesmo prescrito para outros indivíduos. O monitoramento da anticoagulação com heparina é difícil em pacientes com anticoagulante lúpico porque eles já têm um prolongamento basal do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa); o uso de

heparina de baixo peso molecular, que não exige monitoramento, pode contornar esse problema. A varfarina é efetiva na prevenção de trombose recorrente, mas geralmente demanda terapia prolongada ou por períodos indefinidos com doses suficientes para atingir uma razão normalizada internacional de 2,0 a 3,0.[11b] Os anticoagulantes orais diretos não são tão bons quanto a varfarina em pacientes com síndrome de anticorpos antifosfolipídio de alto risco.[12,A10b] Embora evidências laboratoriais de anticorpos antifosfolipídio em pacientes com um primeiro episódio de TEV ainda seja geralmente considerada uma indicação para terapia anticoagulante indefinida, uma revisão sistemática mostrou que a força dessa associação é incerta devido às evidências de baixa qualidade que a apoiam. Nenhum tratamento estabelecido para mulheres com síndrome de anticorpos antifosfolipídio comprovadamente impede a perda fetal recorrente. O tratamento com prednisona e ácido acetilsalicílico durante a gravidez não é efetivo na promoção de nascidos vivos e pode aumentar o risco de prematuridade.

## PROGNÓSTICO

Pacientes com anticoagulante lúpico correm risco 6 vezes maior de trombose futura, um risco 2 a 4 vezes maior de trombose recorrente e um aumento de 12% da taxa de mortalidade em 10 anos.[13,14]

## Gravidez, tecnologias de reprodução assistida, contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal

A ativação do sistema de coagulação é iniciada localmente na circulação uteroplacentária materna, em que a placenta é a fonte do aumento da geração de trombina. A ativação plaquetária e o aumento da renovação plaquetária também ocorrem durante a gravidez normal, e cerca de 8% das mulheres saudáveis apresentam trombocitopenia leve a termo. Ao mesmo tempo, o sistema fibrinolítico é progressivamente embotado ao longo da gravidez em razão da ação do inibidor do ativador do plasminogênio placentário do tipo

2. O efeito final dessas alterações de coagulação é a criação de um estado de hipercoagulabilidade que torna as gestantes vulneráveis à trombose, sobretudo no puerpério. Essas alterações sistêmicas são agravadas por fatores mecânicos e reológicos pró-trombóticos na gravidez, como estase venosa nas pernas (especialmente no membro inferior esquerdo) causada pelo útero grávido, lesão da veia pélvica durante o trabalho de parto e traumatismo da cesariana.

As tecnologias de reprodução assistida, principalmente a fertilização *in vitro* (FIV), conferem risco aumentado de tromboembolismo venoso, embora a magnitude absoluta seja bastante baixa. Com a FIV, a incidência de TEV é de aproximadamente 0,1 a 0,5% por ciclo de tratamento. A síndrome de hiperestimulação ovariana, que é uma complicação iatrogênica e potencialmente fatal da FIV, representa um importante fator de risco para trombose.

Os contraceptivos orais induzem um estado pró-trombótico, aumentando os efeitos pró-coagulantes e diminuindo os efeitos anticoagulantes fisiológicos. O uso de contraceptivos orais está associado a risco aumentado de trombose venosa, infarto do miocárdio, AVE e doença arterial periférica, principalmente durante o primeiro ano de uso (Capítulo 225). Inesperadamente, os contraceptivos orais de terceira geração, que contêm menos estrogênio e uma progestina diferente, dobram o risco de TEV em comparação com os de segunda geração. A reposição hormonal após menopausa aumenta o risco de TEV profundo por um fator de 2 a 3,5, pelo menos durante o primeiro ano.[15] A TRH não tem efeito benéfico e possivelmente tem efeito prejudicial sobre o risco de doença arterial (Capítulo 227).[16]

TVP e embolia pulmonar são as complicações trombóticas mais comuns da gravidez e do uso de contraceptivos orais ou TRH. Estados primários hipercoaguláveis coexistentes são um fator de risco pelo menos aditivo em todos esses casos. Se não houver história familiar clara de TEV clínico ou relato de mutação fortemente trombofílica em um parente de primeiro grau, há pouca justificativa, entretanto, para rastrear mutações pró-trombóticas durante a gravidez ou antes de iniciar a TRH ou contraceptivos orais. Aumento da idade, aumento da paridade, cesariana, repouso prolongado no leito ou imobilização, obesidade e tromboembolismo prévio são fatores de

risco pró-trombótico adicionais em gestantes. A maioria dos eventos trombóticos associados à gravidez ocorre no período periparto, especialmente após o parto. Considerações especiais para anticoagulação no caso de gravidez são observadas na seção sobre o tratamento de estados hipercoaguláveis primários.

## Inflamação sistêmica

A inflamação sistêmica está envolvida na patogenia do TEV por meio da inflamação e danos da parede do vaso, bem como da hipercoagulabilidade sistêmica. Pacientes com doenças autoimunes do tecido conjuntivo, sobretudo artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil e lúpus eritematoso sistêmico, correm risco aumentado de TEV. A psoríase, uma doença imunoinflamatória associada a risco cardiovascular e eventos aterotrombóticos, também demonstrou, em um estudo de coorte, risco aumentado de TEV; o risco foi considerado mais alto em pacientes mais jovens com psoríase grave. Outras doenças de pele de etiologia autoimune não foram associadas ao risco de TEV em outro estudo caso-controle de base populacional.

A taxa de trombose global foi descrita como 9,5% em pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 (Capítulo 342A).[16b] Aproximadamente 20% dos pacientes com SARS-CoV-2 e COVID-19 apresentam TTPa prolongado, do qual aproximadamente 90% são causados por anticoagulante lúpico. Esse achado, entretanto, não deve ser considerado obstáculo à anticoagulação quando houver indicação.

## Estado pós-operatório, imobilização e traumatismo

A trombose pós-operatória (Capítulo 405) é causada por uma combinação de fatores mecânicos locais, incluindo diminuição do fluxo de sangue venoso nos membros inferiores e alterações sistêmicas na coagulação.[17] O nível de risco de trombose pós-operatória depende muito do tipo de cirurgia realizada. É agravado por fatores de risco coexistentes, como estado hipercoagulável primário hereditário subjacente ou doença maligna (consulte as seções anteriores), idade avançada e procedimentos prolongados. TVP pós-operatória e embolia pulmonar, as complicações

trombóticas mais comuns, são frequentemente assintomáticas e detectáveis apenas por estudos não invasivos. A incidência de TVP após procedimentos cirúrgicos gerais é de cerca de 20 a 25%, com quase 2% desses pacientes apresentando embolia pulmonar clinicamente significativa. Sem profilaxia, o risco de TVP após artroplastia de quadril e reconstrução de joelho varia de 45 a 70%, e embolia pulmonar clinicamente significativa ocorre em 20% dos pacientes submetidos à artroplastia de quadril. Embora o processo de trombose geralmente comece durante a cirurgia ou alguns dias após uma cirurgia, o risco dessa complicação pode ser prolongado além do momento da alta hospitalar, particularmente em pacientes submetidos a artroplastia de quadril.

Pacientes acamados ou em viagens aéreas prolongadas correm risco aumentado de TEV. O TEV também é uma das causas mais comuns de morbimortalidade em sobreviventes de traumatismos de grande porte, e TVP assintomática de membros inferiores foi detectada por venografia em mais de 50% dos pacientes hospitalizados em decorrência de traumatismo. O risco de trombose venosa após traumatismo aumenta com a idade avançada, necessidade de cirurgia ou transfusões e fraturas de membros inferiores ou lesão da medula espinal.

Métodos mecânicos de profilaxia contra TEV devem ser considerados para pacientes pós-operatórios de alto risco e pacientes acamados com doenças, seja em combinação com profilaxia anticoagulante ou para pacientes que correm risco excepcionalmente alto de sangramento com anticoagulação. Esses métodos incluem meias de compressão graduada, dispositivos de compressão pneumática intermitente e bombas plantares para estimular o retorno venoso.

Para viajantes de longa distância com risco aumentado de TEV, como aqueles que já apresentaram TEV ou que apresentam estados hipercoaguláveis, as recomendações atuais incluem deambulação frequente, hidratação com líquidos não alcoólicos, exercícios para os músculos da panturrilha e o uso de meias de compressão graduada abaixo do joelho adequadamente ajustadas que promovem 15 a 30 mmHg de pressão no tornozelo durante a viagem; meias de compressão não são recomendadas para outros viajantes de longa distância. O uso de ácido acetilsalicílico ou

anticoagulantes para prevenir TEV não é recomendado para viajantes de longa distância com risco aumentado de TEV.

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, et al. Trial of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (TRAPS): two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost*. 2021;19:531-535.

A1. Bova C, Bianco A, Mascaro V, et al. Extended anticoagulation and mortality in venous thromboembolism. A meta-analysis of six randomized trials. Thromb Res. 2016;139:22-28.

A2. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, et al. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11:CD010837.

A3. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:193-199.

A4. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3607-3612.

A5. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies—systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014;53:1230-1237.

A6. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD008500.

A7. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1076-1085.

A8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624.

A8b. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136:1433-1441.

A8c. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-728.

A8d. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.

A8e. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599-1607.

A9. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.

A9b. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133:540-549.

A9c. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-539.

A10. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132:1365-1371.

A10b. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: metaanalysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102711.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1480-1483.
2. Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB. Issues in the diagnosis and management of hereditary antithrombin deficiency. *Ann Pharmacother*. 2016;50:758-767.
2b. Desch KC, Ozel AB, Halvorsen M, et al. Whole-exome sequencing identifies rare variants in STAB2 associated with venous thromboembolic disease. *Blood*. 2020;136:533-541.
3. Pruthi RK. Optimal utilization of thrombophilia testing. *Int J Lab Hematol*. 2017; 39:s104-s110.
3b. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39:49-61.
4. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377: 1177-1187.
4b. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood*. 2020;135:344-350.
5. Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83.
6. van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017;167:410-417.
7. Husseinzadeh H, Carrier M. Occult cancer detection in patients with hemostatic disorder and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018;163:242-245.
8. Frere C, Benzidia I, Marjanovic Z, et al. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes

but new challenges. *Cancers (Basel)*. 2019;1-17.

8b. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38:496-520.

9. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102:36-52.

10. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-2021.

10b. Müller-Calleja N, Hollerbach A, Royce J, et al. Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity. *Science*. 2021;371:eabc0956.

11. Kato M, Hisada R, Atsumi T. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:73-81.

11b. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1296-1304.

12. Dufrost V, Risse J, Zuily S, et al. Direct oral anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? A systematic review of the literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:1-8.

13. Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna lupus anticoagulant and thrombosis study (LATS). *Blood*. 2015;125:3477-3483.

14. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked

venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131:2151-2160.
15. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107:43-51.
16. Pickar JH, Archer DF, Kagan R, et al. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:941-954.
16b. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136:489-500.
17. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative venous thromboembolism: a review. *Anesth Analg*. 2017;125:403-412.

**Um homem de 45 anos foi diagnosticado há 3 dias com trombose venosa profunda (TVP) de membro inferior esquerdo por ultrassonografia (US). Não foram identificados fatores provocadores. Ele recebeu alta do setor de emergência sem avaliação adicional, mas com instruções para iniciar injeções subcutâneas de doses terapêuticas de heparina de baixo peso molecular junto com varfarina na dose diária de 7,5 mg, a ser seguido por você em seu consultório. Qual das seguintes opções você faria nessa consulta?**

A. Iniciar uma avaliação para pesquisar doença maligna oculta com tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve.

B. Obter um tempo de protrombina (razão normalizada internacional).

C. Repetir a US do membro inferior.

D. Solicitar uma angiografia por TC de tórax com múltiplos detectores para diagnosticar ou descartar a possibilidade de embolia pulmonar.

E. Fazer exames para detecção de estados hipercoaguláveis primários mais comuns (trombofilias).

Concluir questão

**Você é o médico de atendimento primário de uma paciente de 50 anos que informa trombose venosa profunda (TVP) associada à gravidez há 20 anos. Ela não fez investigação de estados hipercoaguláveis (trombofilias). A mulher não apresentou tromboembolismo venoso recorrente e não está tomando anticoagulantes, mas está planejando um voo sem escalas de Nova York para Hong Kong. Qual das opções a seguir você recomendaria?**

A. Iniciar ácido acetilsalicílico na dose de 325 mg/dia até que ela volte de Hong Kong.

B. Prescrever uma dose única de injeção subcutânea de heparina de baixo peso molecular imediatamente antes de embarcar em voos de e para Hong Kong.

C. Não recomendar nada, exceto deambulação frequente e hidratação nos voos.

D. Investigar trombofilia antes dos voos.

E. Recomendar fortemente interromper os voos com escalas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações está INCORRETA em relação ao tromboembolismo venoso (TEV) associado ao câncer?**

A. O TEV pode preceder a detecção de uma neoplasia maligna oculta em meses ou anos.

B. O risco de TEV associado ao câncer aumenta ainda mais com a cirurgia.

C. O risco de TEV associado ao câncer é ainda mais aumentado por alguns medicamentos quimioterápicos.

D. O risco de TEV é aumentado tanto no câncer localizado quanto no câncer avançado e metastático.

E. O risco de TEV recorrente é mais bem evitado pelo uso de varfarina enquanto o câncer estiver ativo.

Concluir questão

[a]N.R.T.: A edoxabana é um novo anticoagulante oral (NOAC) aprovado no Brasil em 2018 pela Anvisa. A dose habitual para prevenção de TVP e AVE é de 60 mg, 1 vez/dia. No caso de disfunção renal leve a moderada ou pessoas < 60 kg, deve-se prescrever 30 mg, 1 vez/dia.

# 74

# TROMBOSE VENOSA E EMBOLIA

JEFFREY I. WEITZ E JEFFREY S. GINSBERG

## DEFINIÇÕES

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar. A TVP geralmente envolve as veias profundas das pernas ou braços, mas pode ocorrer em outros locais. A oclusão das veias profundas em um membro por trombo prejudica a drenagem de sangue, causando dor e edema distal à obstrução. A embolia pulmonar refere-se à obstrução de uma artéria pulmonar por trombo que se deslocou de outras partes do corpo, através da corrente sanguínea e para os pulmões. TVP nas pernas, ou menos comumente, nos braços, é sem dúvida a principal fonte de embolia pulmonar.

As complicações crônicas da TVP e da embolia pulmonar incluem síndrome pós-trombótica e hipertensão arterial pulmonar (HAP) tromboembólica crônica, respectivamente. A síndrome pós-trombótica, que ocorre em até 40% dos pacientes com TVP extensa, é caracterizada por edema dependente e desconforto no membro acometido e, em casos graves, pode levar a úlceras venosas. A síndrome é causada por hipertensão venosa como resultado de obstrução venosa por trombo residual e refluxo de sangue decorrente de válvulas venosas incompetentes. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, que complica até 4% dos casos de embolia pulmonar, ocorre quando os êmbolos nas principais artérias pulmonares não desaparecem e são substituídos por tecido fibroso que se incorpora às paredes dos vasos, estreitando-os ou obstruindo-os. A obstrução do leito vascular pulmonar aumenta a resistência arterial pulmonar e pode levar à insuficiência cardíaca direita.

A trombose também pode ocorrer em veias superficiais. Embora benigna e autolimitada quando as veias da mão ou da fossa antecubital estão envolvidas como uma complicação da coleta de sangue, cateteres intravenosos ou administração de substâncias psicoativas, a trombose venosa superficial nos membros inferiores pode estender-se para as veias profundas, levando assim a TVP e embolia pulmonar.

## EPIDEMIOLOGIA

Um primeiro episódio de TEV ocorre em cerca de 1 a 2 pessoas por 1.000 a cada ano nos EUA. A incidência aumenta com a idade, com 5 a 10 casos por 1.000 pessoas por ano aos 80 anos. Embora homens e mulheres sejam acometidos igualmente, a incidência é maior em brancos e afro-americanos do que em hispânicos e em habitantes das ilhas do Pacífico Asiático.[1] A prevalência de TEV é de aproximadamente 17% nos pacientes hospitalizados com infecção pelo SARS-CoV-2 (Capítulo 342). A0, [1b]

Aproximadamente um terço dos pacientes com TEV sintomático apresentam embolia pulmonar, enquanto o restante apresenta TVP.[2] Estima-se que a embolia pulmonar seja responsável por 15% das mortes em pacientes hospitalizados e por cerca de 150.000 mortes a cada ano nos EUA. Como resultado, a TEV é a terceira causa mais comum de morte vascular após infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE).

A TVP geralmente começa nas veias da panturrilha. Em pacientes com sinais/sintomas sugestivos de TVP, o diagnóstico é confirmado em até 25%. A TVP é restrita à panturrilha em cerca de 15% desses pacientes. A maioria dos casos de TVP restrita à panturrilha desaparece espontaneamente, mas em cerca de 20% desses pacientes, o trombo estende-se para as veias proximais, geralmente em 1 semana após o início dos sintomas. Após o trombo estender-se para as veias proximais da perna, eles podem deslocar-se e causar embolia pulmonar.

## BIOPATOLOGIA

Fatores de risco hereditários e adquiridos determinam o risco intrínseco de TEV para cada indivíduo (e-Figura 74.1). Os fatores de risco hereditários

incluem anormalidades associadas à hipercoagulabilidade do sangue (Capítulo 73); as mais comuns são o fator V de Leiden e as mutações do gene da protrombina G20210A.[3] Os fatores de risco adquiridos incluem idade avançada, história de TEV anterior, obesidade e câncer ativo, todos os quais limitam a mobilidade e podem estar associados à hipercoagulabilidade. Sobreposto a este risco de fundo, o VTE frequentemente ocorre na presença de fatores desencadeantes, que aumentam o risco acima do limite crítico. Fatores desencadeantes como cirurgia, traumatismo e gravidez ou terapia com estrogênio levam a ativação celular endotelial, estase e hipercoagulabilidade, que são componentes da tríade de Virchow.

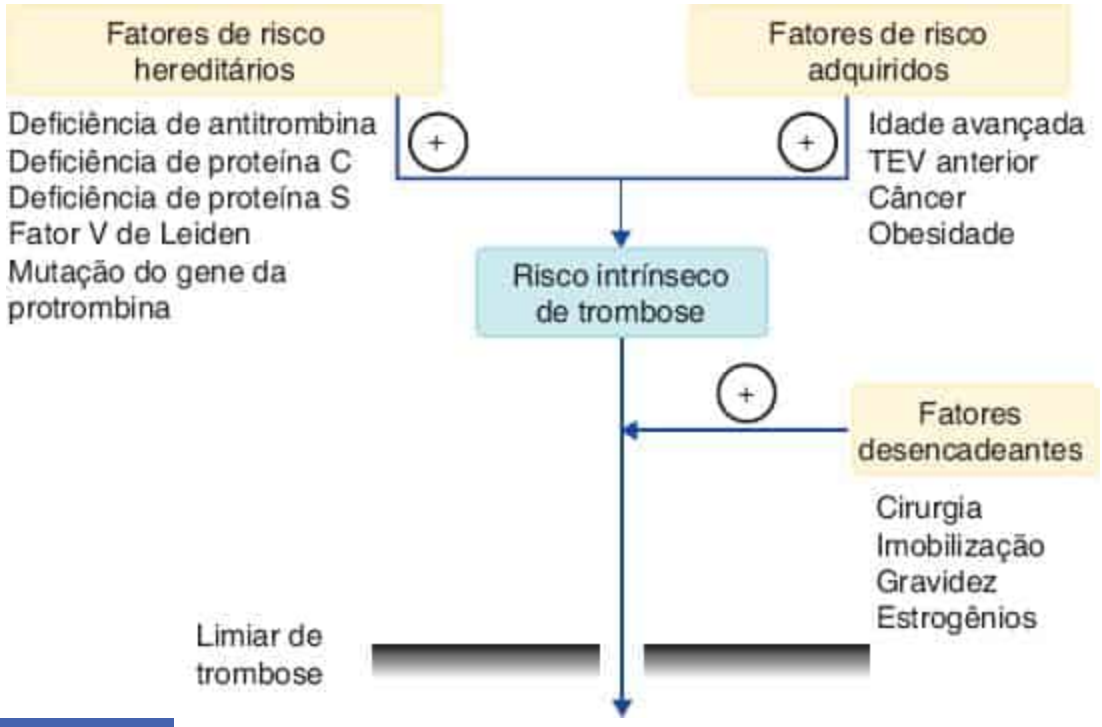


**E-FIGURA 74.1** **Limiar de trombose.** Fatores de risco hereditários e adquiridos se combinam para criar um risco intrínseco de trombose para cada indivíduo. Esse risco é aumentado por fatores desencadeantes extrínsecos. Se as forças intrínsecas e extrínsecas excederem um limiar crítico em que a geração de trombina supere os mecanismos de proteção, ocorre trombose. TEV = tromboembolismo venoso.

Até metade dos pacientes com um primeiro episódio de TEV não apresentou fatores de risco identificáveis e é descrita como tendo TEV não provocado ou idiopático. O restante desenvolve TEV secundário a fatores

de risco ou desencadeantes; esses episódios são considerados provocados. Os fatores de risco para TEV podem ser classificados de acordo com a magnitude e duração como maior ou menor e transitório ou persistente, respectivamente. Os fatores de risco transitórios maiores incluem cirurgia ou traumatismo, enquanto o câncer ativo é um exemplo de fator de risco persistente maior. Fatores de risco transitórios menores incluem terapia com estrogênio ou viagem prolongada, enquanto obesidade, história pregressa ou familiar de TEV e defeitos trombofílicos como fator V de Leiden ou mutações do gene da protrombina são exemplos de fatores de risco persistentes menores (Capítulo 73).

A TVP pode ocorrer em qualquer uma das pernas. Entretanto, a TVP na gravidez envolve veias iliofemorais da perna esquerda em 90% dos casos e tipicamente poupa as veias da panturrilha e poplíteas. Essa localização reflete compressão da veia ilíaca esquerda pelo útero aumentado; um exagero da chamada síndrome de May-Thurner, em que redes venosas e compressão da veia ilíaca pela artéria ilíaca direita sobrejacente reduzem o fluxo sanguíneo e podem causar TVP.

A maior parte dos êmbolos pulmonares origina-se de TVP nos membros inferiores, e a embolia pulmonar pode ser detectada em cerca de 40% dos pacientes com TVP proximal. Da mesma maneira, pelo menos 50% dos pacientes com embolia pulmonar comprovada apresentam TVP demonstrável. A TVP em membro superior envolvendo veias axilares ou subclávias também dá origem a embolia pulmonar, mas apenas em 10 a 15% desses pacientes. A TVP em membro superior ocorre mais frequentemente em pacientes com câncer (Capítulo 169), particularmente em pacientes com cateteres venosos centrais de demora. A TVP espontânea em membro superior, geralmente envolvendo o braço dominante, pode ocorrer com esforço extenuante – a chamada síndrome de Paget-Schroetter.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com TVP tipicamente apresentam edema, dor, calor e vermelhidão no membro acometido (Figura 74.1). Entretanto, alguns pacientes têm sinais/sintomas mínimos. O diagnóstico diferencial inclui traumatismo, infecção, cisto de Baker rompido (Capítulo 248; Tabela 74.1),

doença arterial periférica (Capítulo 71) e outras doenças venosas como insuficiência venosa crônica; TVP pode coexistir com esses distúrbios.

**FIGURA 74.1 Trombose venosa profunda (TVP) manifestando-se como edema agudo da perna esquerda.** Observe a dilatação das veias superficiais. A perna estava quente ao toque e havia dor à palpação ao longo do trajeto das veias poplítea e femoral esquerdas. Menos de 50% dos pacientes com TVP apresentam esses achados, e outras condições podem mimetizar TVP; portanto, investigação adicional é sempre indicada. Observe a lesão psoriásica coincidente abaixo do joelho direito. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

| Tabela 74.1 | Diagnósticos alternativos em 87 pacientes consecutivos com trombose venosa profunda clinicamente suspeita e venogramas normais.* |
|---|---|
| **DIAGNÓSTICO** | **PACIENTES (%)** |
| Tensão muscular | 24 |
| Lesão por torção direta do membro inferior | 10 |
| Edema do membro inferior paralisado | 9 |
| Linfangite, obstrução linfática | 7 |
| Refluxo venoso | 7 |
| Lesão muscular | 6 |
| Cisto de Baker | 5 |
| Celulite | 3 |
| Anormalidade interna do joelho | 2 |
| Desconhecido | 26 |

*O diagnóstico foi feito após a exclusão de trombose venosa profunda por venografia.

Os sinais e sintomas mais comuns de embolia pulmonar incluem dispneia aos esforços, dor torácica que frequentemente é de natureza pleurítica, taquipneia e tosse. Muitos pacientes com embolia pulmonar têm sinais e sintomas concomitantes de TVP. Os sinais e sintomas menos comuns incluem febre, hemoptise, cianose, hipotensão e choque. Outros sintomas inespecíficos incluem palpitações, ansiedade e sensação de desmaio.

Pacientes com embolia pulmonar maciça frequentemente apresentam dispneia em repouso e hipotensão e podem ter síncope (Capítulos 45 e 56) em decorrência de hipoxemia e baixo débito cardíaco. Pode ocorrer cianose central e periférica, e um ritmo de galope pode se desenvolver como consequência da insuficiência cardíaca. As veias jugulares estão distendidas

se houver desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita. A segunda bulha cardíaca ($B_2$) pode ser amplamente desdobrada e o componente pulmonar ($P_2$) pode estar hiperfonético em razão do retardo do esvaziamento do ventrículo direito. Elevação paraesternal do ventrículo direito pode ocorrer na embolia pulmonar maciça e hipertensão pulmonar aguda. A combinação de hipotensão, hipoxemia e aumento da carga de trabalho cardíaca pode desencadear angina (Capítulo 62) ou infarto do miocárdio evidente (Capítulos 63 e 64).

Quando os pacientes apresentam sinais/sintomas torácicos sugestivos de embolia pulmonar, o diagnóstico diferencial inclui distúrbios pulmonares, como pneumonia (Capítulo 91), exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 82) ou asma (Capítulo 81); pleurisia secundária à doença do tecido conjuntivo (Capítulo 92); distúrbios cardíacos, como insuficiência cardíaca (Capítulo 52), síndrome coronariana aguda (Capítulo 63) ou pericardite (Capítulo 68); e distúrbios musculoesqueléticos, como fratura de costelas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de TVP ou embolia pulmonar é, em si, inacurado porque nenhum sinal ou sintoma individual é suficientemente preditivo para confirmar ou excluir o diagnóstico. Portanto, o diagnóstico começa com a determinação da probabilidade pré-teste usando modelos de avaliação de risco validados para TVP (Tabela 74.2) ou embolia pulmonar (Tabela 74.3).[4] Embora essas ferramentas de avaliação clínica categorizem os pacientes de acordo com a probabilidade pré-teste de TEV com razoável precisão, raramente devem ser usadas como testes independentes. Em vez disso, os modelos de avaliação de risco devem ser combinados com outros exames, como o dímero D, que, se normal, pode ser usado para excluir o diagnóstico de TEV em pacientes com probabilidade pré-teste baixa a moderada. Se o teste do dímero D for positivo ou se a probabilidade pré-teste for alta, o diagnóstico de TVP ou embolia pulmonar deve ser confirmado por ultrassonografia (US) de compressão venosa ou angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC), respectivamente (Figura 74.2).

| Tabela 74.2 | Regra de previsão da probabilidade de trombose venosa profunda. |
|---|---|

| CARACTERÍSTICA CLÍNICA | ESCORE* |
|---|---|
| Câncer ativo (tratamento em andamento nos 6 meses anteriores ou tratamento paliativo)* | 1 |
| Paralisia, paresia ou imobilização gessada recente dos membros inferiores | 1 |
| Repouso recente na cama por mais de 3 dias ou cirurgia de grande porte nos 3 meses anteriores que exigiu anestesia | 1 |
| Dor à palpação localizada das veias profundas da perna | 1 |
| Edema de todo o membro inferior | 1 |
| Edema da panturrilha > 3 cm maior do que o lado assintomático medido 10 cm abaixo da tuberosidade tibial | 1 |
| Edema depressível restrito à perna sintomática | 1 |
| Veias superficiais colaterais (não varicosas) | 1 |
| Trombose venosa profunda previamente documentada | 1 |
| Diagnóstico alternativo tão ou mais provável do que trombose venosa profunda | –2 |

*Uma pontuação de 0 ou menos indica baixa probabilidade, 1 ou 2 indica probabilidade moderada e 3 ou mais indica alta probabilidade. O câncer de pele não melanoma não é um risco.

Modificada por Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Valor da avaliação da probabilidade pré-teste de trombose venosa profunda no manejo clínico. *Lancet.* 1997;350:1795-1798.

| Tabela 74.3 | Regra de previsão da probabilidade de embolia pulmonar. |
|---|---|
| **VARIÁVEL** | **PONTOS** |
| **FATORES PREDISPONENTES** | |
| TEV anterior | 1,5 |
| Cirurgia ou imobilização recente | 1,5 |
| Câncer | 1 |
| **SINTOMAS** | |
| Hemoptise | 1 |
| **SINAIS** | |
| Frequência cardíaca > 100 bpm | 1,5 |
| Sinais clínicos de TVP | 3 |
| **JULGAMENTO CLÍNICO** | |
| Diagnóstico alternativo menos provável do que EP | 3 |
| **PROBABILIDADE CLÍNICA** | **TOTAL DE PONTOS** |
| Baixo | < 2 |
| Moderado | 2 a 6 |
| Alto | > 6 |

TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso. Adaptada de Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997-1005.

## Exames de diagnóstico

### *Dímero D*

Um produto de degradação derivado da plasmina da fibrina reticulada, o dímero D pode ser medido no sangue total ou plasma e é um biomarcador que reflete a ativação contínua do sistema de coagulação. Os ensaios de dímero D variam em sua sensibilidade e especificidade. Ensaios imunoenzimáticos e turbidimétricos avançados de dímero D têm sensibilidades acima de 95%, mas não são específicos para o diagnóstico de TEV.[5] Os níveis de dímero D podem ser elevados com a idade avançada, condições inflamatórias crônicas e malignidade. Além disso, os pacientes hospitalizados têm maior probabilidade de apresentar níveis elevados de dímero D do que os pacientes ambulatoriais. Em decorrência dessa falta de especificidade, o valor do ensaio de dímero D reside em seu alto valor preditivo negativo. Um nível normal de dímero D em um paciente com probabilidade pré-teste baixa ou moderada de TVP ou embolia pulmonar essencialmente exclui o diagnóstico, evitando assim a necessidade de exames diagnósticos adicionais.

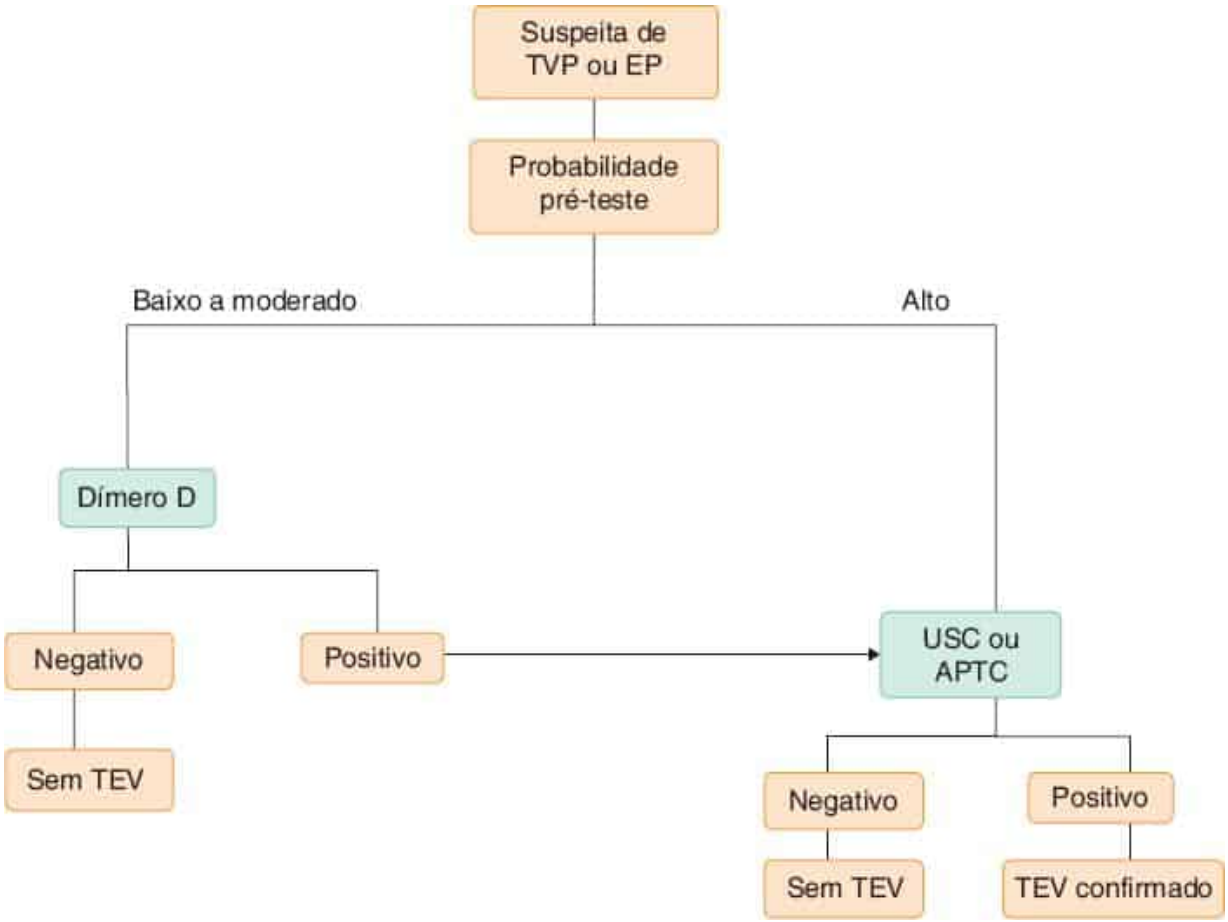


**FIGURA 74.2 Abordagem clínica em pacientes com suspeita de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP).** APTC = angiografia pulmonar por tomografia computadorizada; USC = ultrassonografia de compressão; TEV = tromboembolismo venoso.

## *Ultrassonografia com compressão*

A US com compressão com ou sem imagem Doppler é o exame não invasivo mais amplamente usado para o diagnóstico de TVP em razão de sua acurácia na detecção de trombo envolvendo as veias poplítea ou mais proximais. A ausência de compressibilidade (Figura 74.3) das veias proximais da perna na US confirma o diagnóstico de TVP em pacientes sintomáticos e é uma indicação de tratamento. A sensibilidade da US para detecção de TVP da panturrilha é menor do que para detecção de TVP proximal; consequentemente, alguns centros examinam apenas as veias

acima da trifurcação da panturrilha, enquanto outros examinam as veias proximal e da panturrilha. O resultado normal da US de todo o membro inferior exclui o diagnóstico de TVP. Se apenas as veias proximais forem examinadas, a US deve ser repetida em 1 semana para identificar os 20% dos pacientes que inicialmente têm trombose isolada da veia da panturrilha, mas cujo trombo subsequentemente se estende para as veias proximais.

## *Venografia contrastada*

Embora a venografia com contraste ascendente continue sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de TVP, o exame raramente é realizado em função de seu custo, do desconforto para o paciente e do potencial para complicações. Um defeito de enchimento intraluminal constante é diagnóstico de trombose aguda (Figura 74.4), e a TVP pode ser excluída em pacientes com um venograma normal e realizado de maneira adequada. Efeitos colaterais menores, como dor local, náuseas e vômitos, não são incomuns, enquanto reações adversas mais graves, como anafilaxia ou outras manifestações alérgicas, são raras.

## *Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada*

A angiografia pulmonar por TC (APTC) de multidetectores substituiu amplamente a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão para o diagnóstico de embolia pulmonar devido à sua ampla disponibilidade, à rapidez de seus resultados e às sensibilidade e especificidade suficientes para seu uso como único exame. Ao contrário da cintilografia pulmonar, a APTC não só possibilita a visualização direta de trombos nas artérias pulmonares de pacientes com embolia pulmonar (Figura 74.5), mas também fornece um diagnóstico alternativo em muitos daqueles que comprovam não ter embolia pulmonar. Uma APTC mostrando trombo em artérias pulmonares até o nível segmentar fornece evidências de embolia pulmonar, enquanto uma APTC negativa exclui embolia pulmonar e está associada a desfechos clínicos subsequentes que são pelo menos tão bons quanto aqueles em pacientes com cintilografia pulmonar negativa. Comparada com a cintilografia pulmonar, a APTC detecta mais trombos subsegmentares isolados em cerca de 1 a 5% dos pacientes, mas não está claro se os defeitos

subsegmentares isolados são benignos ou associados a desfechos semelhantes aos de trombos mais proximais. Um dímero D negativo e/ou US com compressão venosa bilateral normal pode ajudar a excluir a possibilidade de TEV.

A APTC pode ser combinada com a venografia por TC para que o diagnóstico de embolia pulmonar e TVP possa ser estabelecido com um único exame e apenas uma injeção de contraste. Comparada com a APTC isolada, a combinação de APTC e venografia por TC aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de embolia pulmonar de 83 para 90%, mas a especificidade permanece inalterada, resultando em apenas um aumento modesto no valor preditivo negativo. A venografia por TC adiciona exposição significativa à radiação e aumenta apenas marginalmente a taxa de detecção geral. Portanto, a US com compressão venosa é preferível à venografia por TC para o diagnóstico de TVP, porque fornece as mesmas informações sem expor os pacientes à radiação ionizante.

## *Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão*

Esse exame em duas partes consiste em uma fase de ventilação e uma fase de perfusão. A fase de ventilação envolve a inalação de um aerossol de isótopos radioativos de xenônio ou tecnécio para avaliar o fornecimento de ar às várias partes do pulmão. Em contrapartida, a fase de perfusão envolve a injeção intravenosa de macroagregados de albumina marcados com tecnécio, o que possibilita a avaliação do fluxo sanguíneo nos pulmões, uma vez que os agregados se alojam na microcirculação pulmonar. As imagens para ambas as partes do exame são adquiridas usando um contador gama. As áreas do pulmão acometidas pela embolia pulmonar não se iluminam na cintilografia de perfusão porque os macroagregados da albumina não conseguem alcançar os locais onde as artérias pulmonares estão obstruídas (Figura 74.6). Em comparação, as áreas com perfusão anormal em razão da embolia pulmonar irão ventilar normalmente, resultando em desequilíbrio entre ventilação e perfusão.

Uma cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão normal exclui efetivamente o diagnóstico de embolia pulmonar, mas apenas 25% dos pacientes com suspeita de embolia pulmonar apresentam uma cintilografia normal. Um ou mais defeitos de perfusão segmentares ou maiores que

ventilam normalmente caracterizam uma cintilografia pulmonar de alta probabilidade, que estabelece o diagnóstico de embolia pulmonar. No entanto, mesmo com a tecnologia de TC de emissão de fóton único, apenas cerca de 10% dos pacientes com suspeita de êmbolos pulmonares apresentam uma cintilografia pulmonar de alta probabilidade. Os 65% restantes dos exames de pulmão exibem áreas menores de incompatibilidade ou defeitos compatíveis e se enquadram na categoria de probabilidade não alta. Como até 40% dos pacientes com exames de não alta probabilidade têm êmbolos pulmonares, esses pacientes requerem investigações adicionais para excluir o diagnóstico.[6]

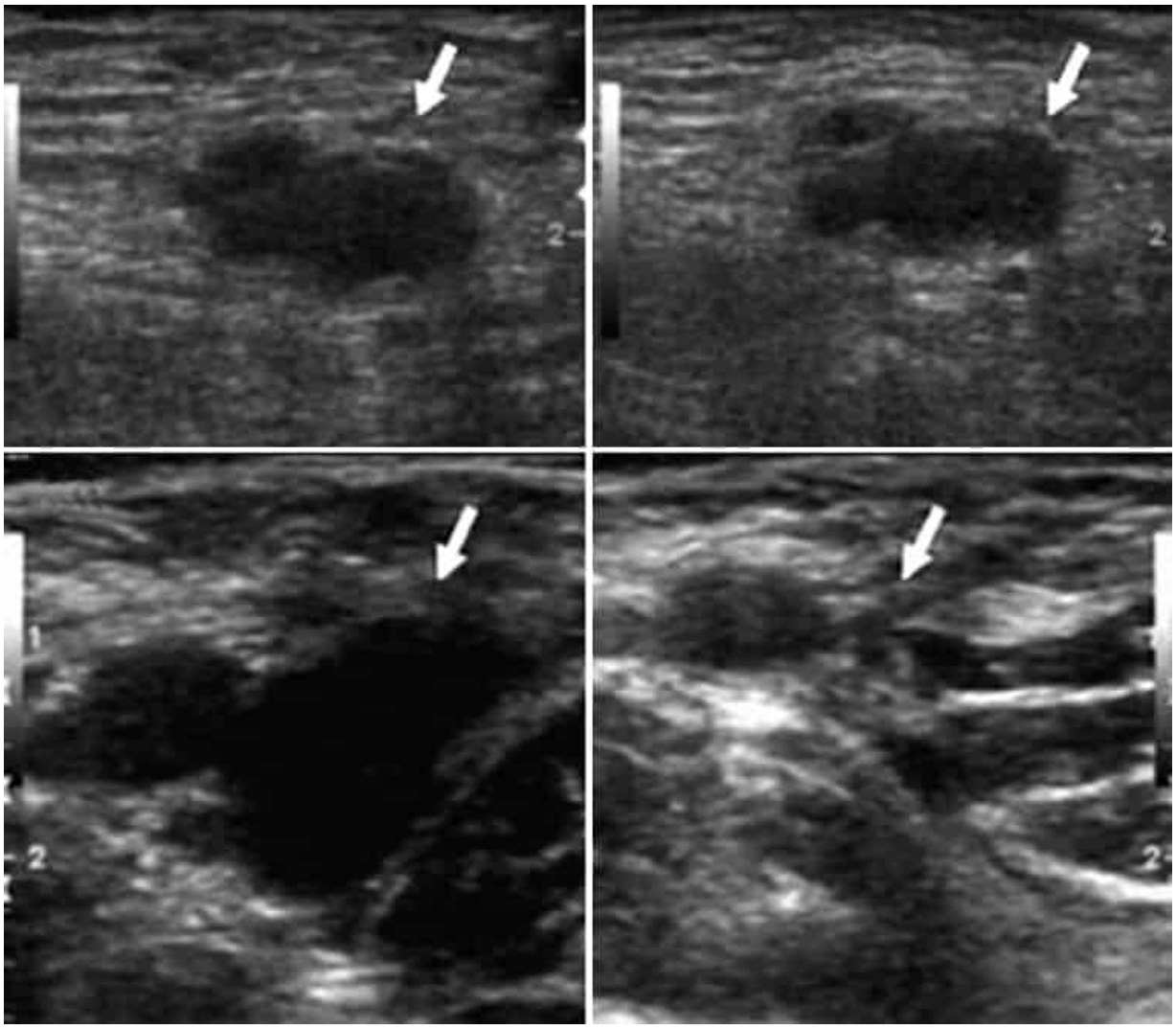

**FIGURA 74.3 A ultrassonografia venosa com compressão demonstra trombose da veia poplítea.** As imagens no *painel superior* mostram o que ocorre sem (*lado esquerdo*) e com (*lado direito*) compressão da pele sobreposta à veia poplítea pelo transdutor. A falta de compressibilidade é diagnóstica de trombose venosa profunda. O *painel inferior* mostra vistas análogas da veia femoral, que mostra compressibilidade parcial.

**FIGURA 74.4** **Venografia ascendente.** O venograma demonstra um defeito de enchimento intraluminal persistente (em duas ou mais vistas diferentes) na veia poplítea.

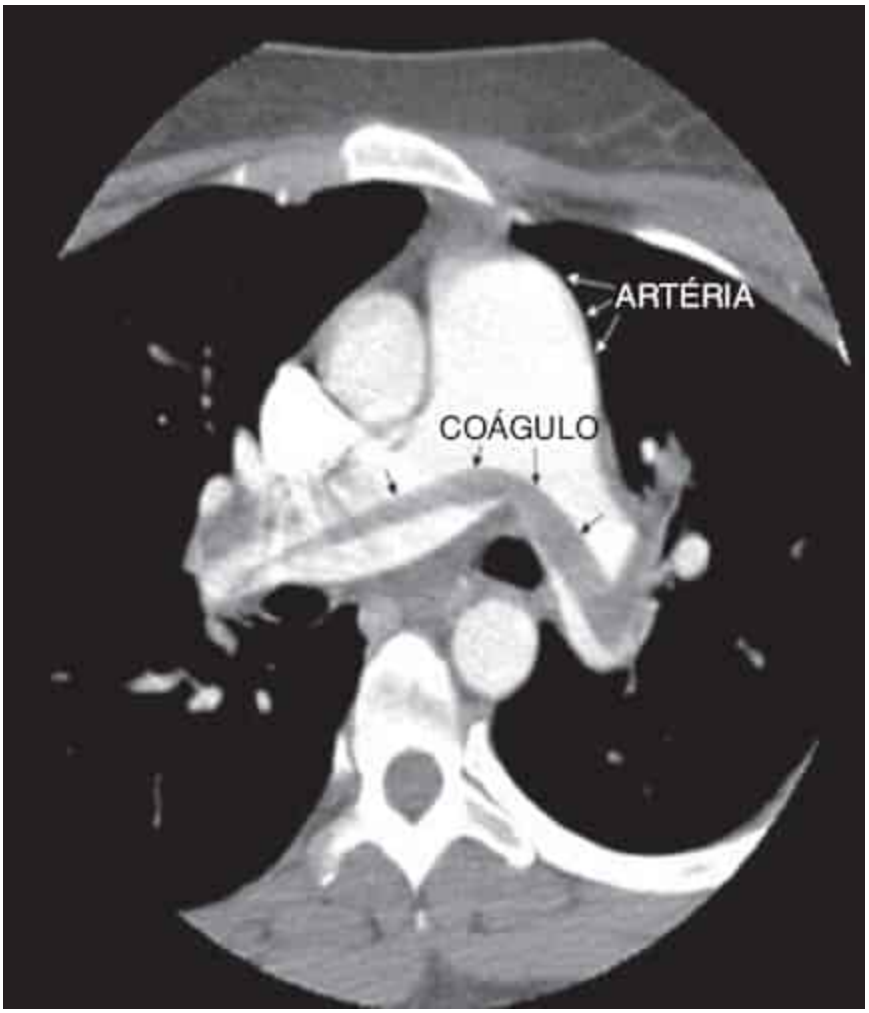


**FIGURA 74.5 Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada.** A imagem mostra um êmbolo em sela na artéria pulmonar principal.

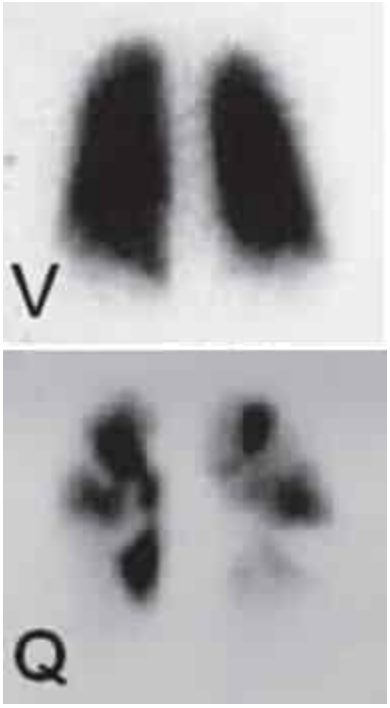


**FIGURA 74.6 Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão.** A cintilografia de ventilação (V) é normal, enquanto a cintilografia de perfusão (Q) mostra múltiplos defeitos. Essa combinação é diagnóstica de embolia pulmonar.

Embora a APTC tenha substituído amplamente a cintilografia pulmonar para o diagnóstico de embolia pulmonar, a cintilografia pulmonar é o exame de escolha para pacientes com insuficiência renal ou história de alergia a meios de contraste angiográficos e para mulheres com menos de 40 anos para reduzir a exposição à radiação das mamas. Para o diagnóstico de embolia pulmonar na gravidez, a cintilografia pulmonar produz menos exposição à radiação materna e fetal e, às vezes, é preferível à APTC. No entanto, o valor incremental de uma varredura de ventilação-perfusão é muito baixo em pacientes com APTC não diagnóstica.[7]

## *Ressonância magnética*

Ao contrário da APTC, a ressonância magnética (RM) com gadolínio não submete os pacientes à radiação ionizante, e o gadolínio pode ser administrado com segurança a pacientes com história pregressa de alergia a

contraste, mas não a pacientes com insuficiência renal. A combinação de angiografia pulmonar por RM com venografia por RM tem sensibilidade maior do que a angiografia pulmonar por RM isolada para o diagnóstico de embolia pulmonar.[8] e a RM pode ser útil sobretudo no diagnóstico de TVP ipsolateral recorrente.[8b] No entanto, os protocolos de angio-RM e venografia são tecnicamente exigentes, então a RM deve ser usada para diagnosticar embolia pulmonar apenas em centros experientes e em pacientes para os quais os exames padrão sejam contraindicados.

## *Angiografia pulmonar contrastada intervencionista*

A angiografia pulmonar exige injeção direta de contraste nas artérias pulmonares, seguida por captura de imagens usando tecnologia de subtração digital. O achado de trombo, que se apresenta como defeito de enchimento ou corte súbito do fluxo sanguíneo em um ramo da artéria pulmonar, estabelece o diagnóstico de embolia pulmonar. Embora a angiografia direta possibilite a visualização de pequenos trombos em artérias pulmonares subsegmentares, a alta variabilidade interobservador na interpretação de defeitos de enchimento isolados neste nível limita a especificidade desse achado. Como exame invasivo, a taxa de mortalidade associada à angiografia pulmonar é de 0,2%, com óbitos geralmente ocorrendo em pacientes com comprometimento hemodinâmico ou insuficiência respiratória. Em razão de seus riscos associados e porque a APTC oferece informações semelhantes ou melhores, a angiografia pulmonar direta raramente é realizada.

## *Outros exames*

Exames de sangue de rotina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de TEV devem contar com hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, uma razão normalizada internacional (RNI) de base e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Os níveis séricos de creatinina e ureia são necessários para ajudar a orientar a escolha da terapia anticoagulante, e os eletrólitos séricos e enzimas hepáticas fornecem informações úteis.

Os marcadores sanguíneos da disfunção ventricular direita, que ocorre com embolia pulmonar extensa, incluem o peptídio natriurético cerebral (BNP) ou seu precursor, o próBNP N-terminal, que são liberados em resposta ao alongamento miocárdico (Capítulo 52). Níveis elevados de troponina I ou T fornecem evidências de lesão miocárdica (Capítulo 63). Embora esses marcadores estejam associados a um pior prognóstico em pacientes com embolia pulmonar, seu valor preditivo positivo (VPP) para o diagnóstico é baixo.

O ECG pode mostrar novas alterações sugestivas de distensão ventricular direita, como inversão da onda T nas derivações $V_1$ a $V_4$, o padrão clássico S1, Q3 e T3 (Figura 74.7) e bloqueio completo ou incompleto de ramo direito. No entanto, essas alterações no ECG têm sensibilidade limitada e são encontradas principalmente em pacientes com êmbolos pulmonares mais extensos.

Achados ecocardiográficos sugestivos de disfunção ventricular direita incluem dilatação ou hipocinesia do ventrículo direito, aumento do diâmetro do ventrículo direito em relação ao ventrículo esquerdo e aumento da velocidade do jato de regurgitação tricúspide. A ecocardiografia também consegue detectar *shunt* da direita para a esquerda através de um forame oval pérvio (Capítulo 61) e pode fornecer evidências de trombo ventricular direito, ambos associados a aumento da mortalidade em pacientes com êmbolos pulmonares. Sem critérios universais para o diagnóstico de disfunção ventricular direita, entretanto, a utilidade da ecocardiografia de rotina permanece incerta. Em geral, a ecocardiografia de rotina é recomendada apenas em pacientes com hipoxemia grave ou outra evidência que sugira comprometimento hemodinâmico.

## TRATAMENTO

O tratamento ambulatorial é tão seguro quanto o tratamento hospitalar de rotina para a maioria dos pacientes com TVP e para pacientes de baixo risco com embolia pulmonar aguda.[A1] Em pacientes com embolia pulmonar de risco intermediário, como pacientes com aumento ventricular direito, o manejo ambulatorial pode ser considerado, mas a internação hospitalar breve é uma

abordagem segura. Portanto, uma rápida estratificação de risco é crucial para ajudar a orientar o tratamento. Pacientes com contraindicações à terapia anticoagulante podem exigir a inserção de um filtro recuperável na veia cava inferior.

A anticoagulação é a base do tratamento para TEV e deve ser iniciada imediatamente em pacientes com suspeita de embolia pulmonar ou TVP, mesmo enquanto aguardam os resultados dos exames confirmatórios. Embora os anticoagulantes ainda sejam o principal tratamento da embolia pulmonar, os pacientes com comprometimento hemodinâmico grave precisam de terapia de reperfusão ou trombectomia cirúrgica para restaurar rapidamente o fluxo sanguíneo para as artérias pulmonares e reduzir a pressão arterial pulmonar.[9]

O risco de TEV recorrente é maior nas primeiras semanas após o diagnóstico, e diminui progressivamente a partir de então. Consequentemente, o tratamento de TEV foi dividido em três etapas: terapia inicial nas primeiras 1 a 3 semanas, cujos objetivos são prevenir a extensão do trombo e embolia pulmonar fatal; terapia para os 3 meses subsequentes, que geralmente é denominada terapia a longo prazo e é administrada para tratar a TEV e reduzir o risco de complicações, como síndrome pós-trombótica e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; e terapia estendida além de 3 meses, administrada quando o risco de TEV recorrente sem terapia anticoagulante é alto e excede o risco de sangramento maior com terapia anticoagulante continuada[9b].

## Embolia pulmonar maciça ou de alto risco

Pacientes de alto risco podem ser identificados à beira do leito com base no comprometimento hemodinâmico. Esses pacientes também podem ter disfunção ventricular direita e níveis elevados de biomarcadores. A causa mais comum de morte em pacientes com embolia pulmonar grave é a insuficiência ventricular direita aguda, que causa baixo débito sistêmico. Para prevenir essa complicação, os pacientes com embolia pulmonar grave requerem

suporte hemodinâmico e respiratório e beneficiam-se da terapia de reperfusão. Pacientes com insuficiência ventricular direita geralmente precisam de uma expansão modesta da volemia e podem precisar de agentes inotrópicos, como dobutamina, dopamina ou norepinefrina, para hipotensão grave ou choque. Dados recentes levantam a possibilidade de que os antagonistas da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase-5 atenuem a hipertensão arterial pulmonar em pacientes com embolia pulmonar grave, mas esses medicamentos não estão atualmente aprovados pela FDA para essa indicação.

Pacientes com embolia pulmonar frequentemente apresentam hipoxemia e hipocapnia. A hipoxemia geralmente pode ser revertida com oxigênio nasal. Medidas para reduzir a febre e a agitação com paracetamol e sedação leve podem ajudar a minimizar o consumo de oxigênio. Em pacientes com embolia pulmonar grave e que requerem ventilação mecânica, volumes correntes baixos devem ser usados e a pressão expiratória final positiva deve ser aplicada com cautela, pois pode reduzir o retorno venoso e piorar a insuficiência ventricular direita (Capítulo 97).

Pacientes com embolia pulmonar maciça associada a hipotensão ou choque podem se beneficiar da terapia de reperfusão farmacológica, mecânica ou cirúrgica. A terapia de reperfusão farmacológica envolve a administração sistêmica de um agente fibrinolítico (Tabela 74.4), de preferência nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sinais/sintomas, mas o tratamento posterior ainda pode ser benéfico. Até 13% dos pacientes que recebem terapia fibrinolítica apresentam sangramento importante, e a taxa de sangramento intracraniano ou fatal pode chegar a 1,8%. Consequentemente, a terapia fibrinolítica atualmente é justificada apenas em pacientes que apresentam embolia pulmonar grave e sem contraindicações (Tabela 74.5). Em pacientes com risco intermediário, a terapia fibrolítica evita a deterioração hemodinâmica, mas aumenta o sangramento e o AVE.[A2] Se os pacientes com embolia pulmonar

grave não receberem terapia de reperfusão, eles devem ser medicados com heparina (Tabela 74.6) porque os outros agentes não foram avaliados extensivamente nesse cenário.

A reperfusão mecânica inclui trombectomia percutânea por cateter, uma abordagem que evita a necessidade de fármacos fibrinolíticos ou terapia fibrinolítica dirigida por cateter (sem ou com assistência de US), que requer doses menores de agentes fibrinolíticos do que as usadas para administração sistêmica. Em alguns centros, a embolectomia pulmonar cirúrgica é uma opção para pacientes que apresentam embolia pulmonar grave, como uma embolia em sela que oclui o tronco da artéria pulmonar (Figura 74.5), e que correm alto risco de sangramento com terapia fibrinolítica sistêmica ou que não tiveram sucesso com esse tratamento. As técnicas mecânicas e cirúrgicas exigem profissionais qualificados e só devem ser realizadas em centros de alto volume.

## TVP e embolia pulmonar de baixo risco

A maioria dos pacientes com TVP e pacientes de baixo risco com embolia pulmonar é tratada ambulatorialmente.[10] As principais indicações de internação incluem instabilidade clínica, impossibilidade de adesão à terapia ambulatorial ou necessidade de intervenções para tratamento de embolia pulmonar maciça ou TVP iliofemoral extensa.

O tratamento começa com um anticoagulante parenteral de ação rápida (p. ex., heparina, heparina de baixo peso molecular [HBPM], fondaparinux ou um inibidor oral do fator Xa (p. ex., rivaroxabana 15 mg, 2 vezes/dia ou apixabana 10 mg, 2 vezes/dia)[10b]. A heparina deve ser usada em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 15 mℓ/min) porque HBPM, fondaparinux, rivaroxabana e apixabana são eliminados pelos rins.

### Anticoagulantes orais diretos

O tratamento de TEV foi revolucionado com a introdução dos anticoagulantes orais diretos, que podem ser administrados em doses fixas sem monitoramento de rotina (Tabela 76.3). Quatro anticoagulantes orais diretos são licenciados para o tratamento de TEV: dabigatrana, que inibe a trombina; e rivaroxabana, apixabana e edoxabana, que inibem o fator Xa (Capítulo 76). Esses agentes são tão efetivos quanto a HBPM seguida pela varfarina, mas estão associados a menos sangramento.[A3] Em pacientes sem câncer ativo, as diretrizes agora favorecem esses agentes para o tratamento de TEV com base em sua eficácia e segurança, bem como na facilidade de dosagem fixa sem a necessidade de monitoramento.

Em pacientes adequados para o tratamento com anticoagulantes orais diretos, apixabana (começa com 10 mg, 2 vezes/dia durante 7 dias, seguidos de 5 mg, 2 vezes/dia depois) e rivaroxabana (inicia-se com 15 mg, 2 vezes/dia durante 21 dias seguidos por 20 mg, 1 vez/dia depois) pode ser iniciado assim que o diagnóstico for estabelecido.[A4,A5] Se dabigatrana ou edoxabana for escolhida, um curso mínimo de 5 dias de tratamento com um anticoagulante parenteral (ver adiante) é necessário antes de seu início porque esses agentes ainda não foram avaliados para o tratamento inicial de TEV.[A6,A7] A dabigatrana é administrada na dose de 150 mg, 2 vezes/dia, enquanto a edoxabana é administrada na dose de 60 mg, 1 vez/dia. A dose de edoxabana é reduzida para 30 mg, 1 vez/dia em pacientes com depuração da creatinina de 15 a 50 mℓ/min, peso de 60 kg ou menos ou que estejam tomando inibidores potentes da glicoproteína P. Os pacientes que precisam de terapia trombolítica para embolia pulmonar maciça ou tratamento farmacomecânico para TVP extensa geralmente iniciam com heparina ou HBPM, mas pode-se trocar para um anticoagulante oral direto quando sua condição se estabilizar.

Anticoagulantes orais diretos devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 15 mℓ/min para rivaroxabana, apixabana e edoxabana e < 30 mℓ/min

para dabigatrana), em pacientes com insuficiência hepática grave associada à coagulopatia, naqueles com menos de 18 anos e em mulheres grávidas ou amamentando. A varfarina ainda é o tratamento de escolha para pacientes com TEV com depuração de creatinina < 15 mℓ/min e para pacientes com síndrome de anticorpos antifosfolipídio (Capítulo 73). Os anticoagulantes orais diretos devem ser usados com cautela em pacientes com peso > 150 kg, porque os dados sobre sua eficácia nesses pacientes são limitados. Pacientes que não possam pagar anticoagulantes orais diretos devem receber tratamento anticoagulante convencional, porque a varfarina é mais barata. Finalmente, se a adesão ao tratamento for uma preocupação, ou se o paciente estiver tomando vários medicamentos que possam interagir com os anticoagulantes orais diretos (p. ex., inibidores fortes da glicoproteína P, como verapamil ou dronederona, ou indutores potentes ou inibidores da glicoproteína P e isoenzimas do citocromo P450 A34, como carbamazepina, fenitoína, refampicina ou itraconazol ou cetoconazol oral), a varfarina pode ser uma escolha melhor porque o monitoramento da RNI garantirá a dosagem terapêutica.

**Anticoagulação parenteral seguida por varfarina**

A terapia anticoagulante parenteral começa com um agente de ação rápida, como heparina não fracionada, HBPM ou fondaparinux, administrado durante pelo menos 5 dias e sobreposto com varfarina.

A heparina não fracionada é o agente parenteral de escolha para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mℓ/min, pois a HBPM e o fondaparinux são eliminados pelos rins. A heparina deve ser administrada por infusão intravenosa contínua e dosada usando um nomograma baseado no peso (Tabela 74.6). Tipicamente, um *bolus* de 80 UI/kg é seguido por uma infusão de 18 UI/kg/hora e as doses subsequentes são ajustadas com base nos resultados do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). O TTPa é determinado 6 h após o início da heparina ou após a alteração da velocidade de infusão. A determinação do

TTPa 1 vez/dia é suficiente após um valor terapêutico ser atingido. A obtenção e a manutenção rápidas dos valores terapêuticos de TTPa são importantes para reduzir o risco de TEV recorrente.

Até 25% dos pacientes com TEV agudo têm resistência à heparina não fracionada, que é definida como uma necessidade de doses maiores do que o esperado para atingir um TTPa terapêutico. Se disponível, o monitoramento com antifator Xa é recomendado no lugar do monitoramento de TTPa nesses pacientes. Além do monitoramento da coagulação, a contagem de plaquetas deve ser medida pelo menos 2 ou 3 vezes/semana em razão do risco de trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 163).

A dose de HBPM é baseada no peso corporal, e o uso de seringas pré-cheias simplifica sua aplicação. Os esquemas de dosagem são diferentes para as várias formulações de HBPM (Tabela 74.7), mas a administração de HBPM 1 vez/dia parece ser tão segura e efetiva quanto a administração 2 vezes/dia. O monitoramento do antifator Xa deve ser considerado para três tipos de pacientes: pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mℓ/min); pacientes com obesidade mórbida, porque o volume de distribuição de HBPM em tais indivíduos pode tornar a dosagem ajustada ao peso inadequada; e mulheres grávidas, porque a dose pode requerer ajuste conforme a mudança de peso corporal. Os níveis de antifator Xa são geralmente determinados em amostras de sangue colhidas 4 h após a injeção subcutânea; foram propostos intervalos terapêuticos de 0,5 a 1,0 UI/mℓ para a dosagem 2 vezes/dia e 1,0 a 1,8 UI/mℓ para a dosagem 1 vez/dia.

O fondaparinux é um análogo sintético da sequência pentassacarídica necessária para a ligação da heparina à antitrombina. O medicamento é administrado por via subcutânea 1 vez/dia de acordo com o peso corporal: 5 mg quando o peso corporal é inferior a 50 kg; 7,5 mg para 50 a 100 kg de peso corporal e 10 mg para pesos superiores a 100 kg.

A varfarina pode ser iniciada no mesmo dia em que a terapia anticoagulante parenteral é iniciada. A terapia anticoagulante parenteral deve ser continuada por pelo menos 5 dias e só deve ser interrompida quando a RNI estiver dentro da faixa terapêutica de 2 a 3 por pelo menos 48 horas. O início da terapia com varfarina deve ser adiado em pacientes com embolia pulmonar maciça ou TVP extensa; esses pacientes devem receber apenas um anticoagulante parenteral até que estejam estabilizados. Fatores farmacogenéticos influenciam a faixa relativamente ampla de necessidades de dose de varfarina entre diferentes populações, mas sua capacidade de orientar a dosagem de varfarina e aumentar a porcentagem de tempo em que os pacientes têm valores de RNI dentro da faixa terapêutica é limitada. As necessidades de varfarina variam com o tempo em pacientes isolados (Capítulo 76) e não se sabe se os algoritmos de dosagem aumentam a eficácia ou a segurança da terapia com varfarina.

Embora a HBPM e o fondaparinux sejam efetivos e seguros, eles exigem injeção subcutânea diária, o que é difícil para alguns pacientes. A varfarina também é problemática porque exige monitoramento frequente e ajustes de dose, que são incômodos para pacientes e médicos e caros para os sistemas de saúde. O uso de anticoagulantes orais diretos contorna esses problemas.

### Terapia trombolítica para TVP

Embora a terapia trombolítica dirigida por cateter com ou sem intervenção mecânica possa aumentar as taxas de permeabilidade precoce em pacientes com TVP proximal, tal terapia não demonstrou reduzir a taxa subsequente de síndrome pós-trombótica.[A8] Portanto, a trombólise é recomendada apenas para pacientes cuja TVP proximal esteja associada a inchaço extenso das pernas ou gangrena venosa incipiente.

## Investigação de malignidade subjacente

Assim que o tratamento estiver em andamento, a possibilidade de malignidade subjacente deve ser considerada, especialmente em

pacientes com TEV aparentemente não provocado. Exames de rastreamento para câncer específicos para idade e sexo (como colonoscopia e mamografia) podem ser considerados para excluir malignidade não diagnosticada anteriormente como o precipitante. Se esses exames forem negativos e a anamnese meticulosa, o exame físico e os exames de rotina (hemogramas, análises químicas do soro, radiografia de tórax, análise de urina, pesquisa de sangue oculto nas fezes) não forem reveladores ou se suas anormalidades forem avaliadas posteriormente sem achados histopatológicos, a probabilidade de encontrar câncer oculto dentro de 1 ano após o diagnóstico é de cerca de 5%.[11] Portanto, a TC abdominal e pélvica de rotina ou a tomografia por emissão de pósitrons não são recomendadas, porque esses exames são caros e não aumentam a taxa de diagnóstico de câncer nem melhoram os desfechos.[A9,A10]

## Terapia anticoagulante a longo prazo

Todos os pacientes com TEV precisam de terapia anticoagulante durante pelo menos 3 meses,[12] quando uma decisão deve ser tomada quanto a interromper ou manter com base no equilíbrio entre o risco de recorrência se o tratamento for interrompido e o risco de sangramento se não for[12b]. A preferência do paciente também é um fator importante a considerar.

Um curso de tratamento de 3 meses é suficiente para pacientes cujo TEV foi provocado por fatores de risco transitórios e reversíveis importantes, como cirurgia ou traumatismo, desde que esses fatores de risco tenham sido resolvidos. O risco de recorrência após a interrupção do tratamento com anticoagulação nesses pacientes é de cerca de 1% em 1 ano e 5% em 5 anos. Mulheres que desenvolvem TEV com terapia com estrogênio também podem ser tratadas por 3 meses se o tratamento hormonal for suspenso.

Pacientes com TEV não provocado ou fatores de risco maiores persistentes, como câncer ativo, correm maior risco de recorrência se a terapia anticoagulante for interrompida e,

portanto, requerem tratamento prolongado, a menos que tenham alto risco de sangramento. Pacientes com embolia pulmonar têm maior probabilidade de apresentar êmbolos pulmonares recorrentes, que estão associados a uma taxa de letalidade duas vezes maior do que a TVP. Pacientes com história de TEV anterior correm risco 1,5 vez maior de recorrência do que após o primeiro TEV. Pacientes com TVP recorrente também correm maior risco de síndrome pós-trombótica e podem se beneficiar de anticoagulação prolongada.

Um nível elevado de dímero D 1 mês após a interrupção da terapia anticoagulante identifica os pacientes com maior risco de recorrência.[13] Mesmo com um nível normal de dímero D, no entanto, os homens correm risco de recorrência de cerca de 9% em 1 ano, o que tipicamente é muito alto para justificar a interrupção da anticoagulação. O risco de recorrência em mulheres com um nível normal de dímero D 1 mês após a interrupção da terapia anticoagulante é de cerca de 5%. Portanto, as únicas mulheres que devem interromper o tratamento são aquelas com menos de 65 anos, não obesas, sem evidências de síndrome pós-trombótica e com nível de dímero D normal 1 mês após a interrupção da terapia anticoagulante ou um nível de dímero D < 250 μg/ℓ enquanto ainda estiver em terapia anticoagulante.[14]

Para terapia de anticoagulação estendida além de 6 meses, a dose de apixabana pode ser reduzida de 5 mg, 2 vezes/dia para 2,5 mg, 2 vezes/dia e a dose de rivaroxabana pode ser reduzida de 20 mg, 1 vez/dia para 10 mg, 1 vez/dia sem comprometer a eficácia e com o potencial de redução do risco de sangramento. A terapia anticoagulante é superior ao ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção secundária de TEV e não está associada a risco aumentado de sangramento importante.[A11,A12] Não se sabe se os esquemas de dose mais baixa de apixabana ou rivaroxabana são tão efetivos quanto os de dose mais alta para prevenção de TEV recorrente em pacientes com câncer ativo. Os esquemas de dose

mais alta devem ser reiniciados se os pacientes desenvolverem TEV recorrente quando a dose for reduzida.

Se a varfarina for usada para terapia de anticoagulação prolongada, a RNI desejada permanece entre 2,0 e 3,0. Para pacientes com valores de RNI erráticos, deve-se considerar a mudança para um anticoagulante oral direto. A troca também pode ser considerada para aqueles que consideram o teste de RNI e o ajuste da dose de varfarina difíceis, tais como pacientes com mobilidade limitada ou que viajam com frequência.

**Efeitos colaterais dos anticoagulantes**

Sangramento é o efeito colateral mais comum da terapia anticoagulante. Fatores como cirurgia recente, traumatismo e uso concomitante de AAS ou terapia trombolítica aumentam o risco de sangramento.

Sangramento importante – como sangramento intracraniano (Capítulo 380), gastrintestinal (Capítulo 126) ou retroperitoneal – leva a hospitalização, transfusão ou morte em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com heparina não fracionada intravenosa para TEV agudo. O risco de sangramento maior com varfarina em dose ajustada direcionada para RNI de 2,0 a 3,0 varia de 1 a 3% ao ano e parece ser maior logo após o início do tratamento ou se a anticoagulação for difícil de controlar. A taxa de sangramento importante em pacientes com TEV tratados com anticoagulantes orais diretos é cerca de 40% menor do que com varfarina. Com varfarina e anticoagulantes orais diretos, o risco de sangramento maior aumenta com a idade, comorbidades (p. ex., diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, sangramento gastrintestinal prévio ou câncer) e o uso de medicamentos concomitantes, sobretudo agentes antiplaquetários.

Se ocorrer sangramento grave com heparina ou HBPM, o sulfato de protamina (Capítulo 76) reverte completamente o efeito anticoagulante da heparina, mas reverte apenas parcialmente o da HBPM porque não consegue se ligar a cadeias mais curtas de

HBPM. Para sangramento grave com varfarina, a vitamina K deve ser administrada por infusão intravenosa lenta junto com o concentrado de complexo de protrombina de quatro fatores para repor os fatores de coagulação dependentes de vitamina K ausentes (Capítulo 76). A dabigatrana pode ser rapidamente revertida com idarucizumabe (Capítulo 76), um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana com alta afinidade.[15] Andexanete alfa, uma variante recombinante do fator Xa que compete com o fator Xa nativo para se ligar a esses fármacos, está licenciada nos EUA para reversão de apixabana e rivaroxabana (Capítulo 76);[16] se não estiver disponível, o concentrado de complexo de protrombina de quatro fatores é recomendado para sangramento com risco à vida (Capítulo 76).

Trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 163), que é uma complicação não hemorrágica relativamente comum da heparina não fracionada, mas uma complicação muito incomum com HBPM ou fondaparinux, tipicamente se apresenta com trombocitopenia e nova trombose (Capítulo 163). O monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado pelo menos 2 a 3 vezes/semana em pacientes que recebem heparina não fracionada terapêutica, mas não é recomendado rotineiramente com HBPM ou fondaparinux.

## Quando os medicamentos falham ou são contraindicados

As estratégias terapêuticas para tratar pacientes nos quais o TEV sintomático recorre enquanto eles estão recebendo varfarina de intensidade convencional ou anticoagulantes orais diretos incluem HBPM, varfarina de alta intensidade (faixa de RNI de 3,0 a 4,0), doses de anticoagulante oral direto mais altas ou inserção de filtro de veia cava. No entanto, o tratamento ideal de tais pacientes é desconhecido porque nenhum estudo randomizado foi realizado.

Os filtros da veia cava inferior, que são inseridos por via percutânea, geralmente são colocados abaixo do nível das veias renais, mas podem ser colocados mais alto se o trombo se

estender para a veia cava inferior. Os filtros permanentes e recuperáveis reduzem o risco de embolia pulmonar recorrente,[17] mas não reduzem a taxa de mortalidade, em parte porque os filtros permanentes podem estar associados a complicações a longo prazo, como oclusão da veia cava inferior em razão de trombo, TVP recorrente e síndrome pós-trombótica.[A13] Filtros recuperáveis, projetados para serem removidos em 2 a 4 semanas após a implantação, podem contornar essas complicações a longo prazo, mas a migração do dispositivo ou trombose ocorre em até 10% dos pacientes com esses filtros porque muitos não são removidos. Em função desses problemas potenciais, os filtros de veia cava devem ser usados apenas em pacientes com alto risco de embolia pulmonar e que tenham uma contraindicação absoluta para terapia anticoagulante, como pacientes que desenvolvem TVP extensa após cirurgia de grande porte, pacientes que apresentam sangramento importante com terapia anticoagulante e gestantes que apresentam TVP pouco antes do parto. Filtros recuperáveis devem ser usados nesses casos, e os dispositivos devem ser removidos assim que a terapia anticoagulante puder ser administrada com segurança. Filtros permanentes são adequados para pacientes com contraindicações contínuas à anticoagulação.

## Subgrupos específicos de pacientes

Pacientes com TEV em quadro de câncer ativo e mulheres que sofrem de TEV durante a gravidez precisam de tratamento especial.

### TEV associado ao câncer

O câncer ativo (Capítulo 73) e seu manejo com quimioterapia, radioterapia e fatores de crescimento ou outros agentes biológicos aumentam o risco de TEV (Capítulo 169). Pacientes com câncer avançado geralmente têm mobilidade limitada, e a compressão venosa pelo tumor aumenta o risco de TEV. Além disso, cateteres de acesso venoso central podem desencadear TVP dos membros superiores, o que pode levar a embolia

pulmonar. Portanto, o índice de suspeita deve ser alto em pacientes com câncer que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TEV. Com os avanços no diagnóstico por imagem, êmbolos pulmonares incidentais podem ser descobertos em TCs realizadas para fins de estadiamento ou para monitorar a resposta ao tratamento. Os êmbolos pulmonares incidentais envolvendo veias segmentares ou mais proximais devem ser tratados, mas não está claro se os êmbolos pulmonares subsegmentares isolados, principalmente se apenas um único vaso estiver envolvido, exigem tratamento.

Em pacientes com câncer ativo, a HBPM reduz o risco de TEV recorrente de maneira mais efetiva que a varfarina, sem aumentar significativamente o risco de sangramento.[A14] No entanto, o tratamento com HBPM é muitas vezes limitado em decorrência de seu custo e pela necessidade de injeções subcutâneas diárias. A edoxabana oral reduz o TEV recorrente em comparação com a dalteparina subcutânea, mas resulta em mais sangramento geral;[A15] no entanto, as taxas de sangramento grave são semelhantes com os dois esquemas, e a maior parte do excesso de sangramento com edoxabana é do sistema digestório e ocorre em pacientes com câncer gastrintestinal. Resultados semelhantes foram relatados com rivaroxabana e apixabana.[A16,A16b] No todo, os anticoagulantes orais de ação direta são uma alternativa adequada para a HBPM no tratamento de TEV associado a câncer, embora devam ser usados com cautela em pacientes com cânceres intactos envolvendo os sistemas digestório ou geniturinário e devem ser evitados quando os pacientes têm contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm$^3$.

Apixibana (2,5 mg, 2 vezes/dia) e rivaroxabana (10 mg/dia) também são eficazes na prevenção de um primeiro TEV em pacientes com câncer de risco intermediário e alto.[A16b,A16c] Como resultado, os anticoagulantes orais diretos representam uma alternativa à HBPM para o tratamento de TEV associado ao câncer e são provavelmente preferidos para a prevenção de um primeiro TEV, mas devem ser usados com cautela em pacientes com câncer envolve o sistema digestório ou urogenital.[18]

**TEV na gravidez**

O tratamento de gestantes com TEV (Capítulo 226) é problemático porque a varfarina e os anticoagulantes orais diretos atravessam a placenta. A varfarina pode causar embriopatia, com hipoplasia nasal e pontilhado epifisário, se o recém-nascido for exposto à varfarina entre 6 e 12 semanas de gestação; sangramento fetal pode ocorrer com exposição mais tarde na gestação. Consequentemente, a heparina não fracionada ou a HBPM, que não atravessam a placenta e são seguras para o feto, são os agentes de escolha para o tratamento de TEV na gravidez. A abordagem mais fácil é iniciar a terapia com doses de tratamento de HBPM ajustadas ao peso (Tabela 74.7),[19] que é continuada durante a gravidez. Conforme a gravidez avança, as mulheres ganham peso e geralmente precisam de doses mais altas de HBPM para atingir um nível de antifator Xa semelhante ao obtido no momento do diagnóstico. A adequação da dose pode ser avaliada medindo-se um nível de antifator Xa pós-injeção de 4 horas e ajustando a dose para atingir um nível de 0,5 a 1,0 UI/mℓ para HBPM 2 vezes/dia e 0,8 a 1,5 UI/mℓ para HBPM 1 vez/dia. Alternativamente, a dose de HBPM pode simplesmente ser ajustada com base no peso.

A heparina não fracionada subcutânea é menos atraente do que a HBPM porque deve ser administrada 2 vezes/dia e está associada a maior redução na densidade óssea e maior risco de trombocitopenia induzida por heparina do que a HBPM. A heparina não fracionada pode ser iniciada por infusão intravenosa contínua em doses ajustadas para manter um TTPa na faixa terapêutica (Tabela 74.6), ou simplesmente com injeções subcutâneas a cada 12 horas durante a gravidez. A dose subcutânea deve ser ajustada para atingir um TTPa terapêutico 6 horas após sua injeção.

As gestantes com TEV devem, provavelmente, ser tratadas durante a gravidez e pelo menos 6 semanas após o parto. Se o TEV ocorrer no início da gravidez, recomenda-se a indução eletiva do parto em aproximadamente 37 semanas com

descontinuação da heparina 24 horas antes. Se o TEV ocorrer na última parte do terceiro trimestre, a heparina intravenosa deve ser administrada por infusão contínua até aproximadamente 6 horas antes da hora prevista para o parto.

A heparina não fracionada intravenosa ou a HBPM subcutânea devem ser iniciadas após o parto assim que a hemostasia for alcançada. A varfarina é segura para lactantes porque nem o fármaco original nem seus metabólitos são secretados no leite materno. Consequentemente, a varfarina pode ser iniciada após o parto, com uso concomitante de HBPM ou heparina não fracionada até que a RNI seja igual ou superior a 2,0. Os anticoagulantes orais diretos não devem ser usados por lactantes porque pequenas quantidades passam para o leite materno.

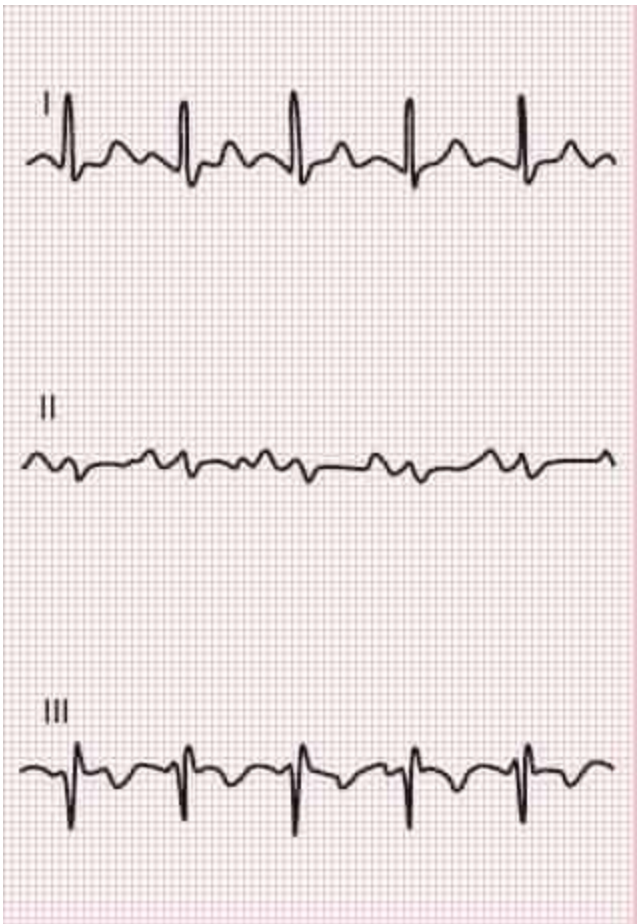


**FIGURA 74.7 Achados de eletrocardiograma clássicos na embolia pulmonar.** Observe as ondas S na derivação I e as ondas Q e as ondas T invertidas na derivação III, achados que compreendem o padrão S1, Q3 e T3.

| **Tabela 74.4** | **Esquemas aprovados pela FDA para terapia fibrinolítica para embolia pulmonar grave.** |
|---|---|
| **AGENTES** | **ESQUEMAS RECOMENDADOS** |
| Estreptoquinase | 250.000 UI como dose de ataque ao longo de 30 min, seguidas por 100.000 UI/h ao longo de 12 a 24 h |
| Ativador de plasminogênio | 100 mg ao longo de 2 h, ou 0,6 mg/kg ao longo de 10 a 15 min (dose máxima de |

| | |
|---|---|
| tecidual | 50 mg) |

| Tabela 74.5 | Contraindicações da terapia fibrinolítica. |
|---|---|
| **CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS** | |
| Qualquer acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico ou AVE de origem desconhecida | |
| Lesão do sistema nervoso central ou neoplasia | |
| Traumatismo grave, cirurgia ou lesão na cabeça nas últimas 3 semanas | |
| Sangramento gastrintestinal no último mês | |
| Sangramento contínuo significativo | |
| **CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS** | |
| AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório nos 6 meses anteriores | |
| Tratamento com um antagonista da vitamina K | |
| Gravidez ou na semana seguinte ao parto | |
| Local de punção não compressível | |
| Reanimação traumática | |
| Doença hepática avançada | |
| Endocardite infecciosa | |
| Úlcera péptica ativa | |

| Tabela 74.6 | Nomograma com base no peso para terapia inicial com heparina intravenosa. |
|---|---|
| **TTPa** | **DOSE (UI/kg)** |

| | |
|---|---|
| Dose inicial | 80 UI/kg em *bolus*, depois 18 UI/kg/h |
| < 35 s (< 1,2 ×)* | 80 UI/kg em *bolus*, depois 4 UI/kg/h |
| 35 a 45 s (1,2 a 1,5 ×) | 40 UI/kg em *bolus*, depois 2 UI/kg/h |
| 46 a 70 s (1,5 a 2,3 ×) | Sem mudança |
| 71 a 90 s (2,3 a 3 ×) | Reduzir a velocidade de infusão em 2 UI/kg/h |
| > 90 s (> 3 ×) | Manter a infusão por 1 h e, em seguida, diminuir a velocidade de infusão em 3 UI/kg/h |

Modificada de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874.881.

*Os números entre parênteses mostram a comparação com o controle.

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativado. Em geral, com reagentes contemporâneos, o intervalo terapêutico alvo é mais do que 1,2 a 2,3 vezes o controle.

**Tabela 74.7 Esquemas posológicos para várias preparações de heparina de baixo peso molecular.**

| AGENTE | DOSE | INTERVALO |
|---|---|---|
| Enoxaparina | 1 mg/kg | 2 vezes/dia |
| | 1,5 mg/kg | 1 vez/dia |
| Dalteparina | 100 UI/kg | 2 vezes/dia |
| | 200 UI/kg | 1 vez/dia |
| Tinzaparina | 175 UI/kg | 1 vez/dia |

UI = unidade internacional (observe que 1 mg de enoxaparina = 100 UI).

## PROGNÓSTICO

Aos 30 dias, as taxas de mortalidade em pacientes com TVP e embolia pulmonar são cerca de 6 e 12%, respectivamente. Muitas dessas mortes são decorrentes de doenças concomitantes, e não do TEV. As taxas de mortalidade são cerca de 75% mais altas se a embolia preliminar se apresentar com síncope.[19b] Se a terapia de anticoagulação for interrompida após 3 meses, os pacientes cujo TEV foi provocado por um importante fator de risco transitório, como cirurgia ou traumatismo, têm o menor risco de recorrência (cerca de 1% em 1 ano e 5% em 5 anos), enquanto aqueles com TEV não provocado apresentam maior risco (cerca de 10% em 1 ano e 25% em 5 anos[19c]). Pacientes cujo TEV foi provocado por fatores de risco não cirúrgicos menores, como viagens prolongadas ou imobilidade a curto prazo, encontram-se em risco intermediário de TEV recorrente (cerca de 5% em 1 ano e 15% em 5 anos), enquanto aqueles com fatores de risco persistentes maiores, como o câncer ativo (particularmente câncer cerebral, pancreático ou colorretal), apresentam maior risco de recorrência (pelo menos 15% em 1 ano e 40% em 5 anos). Portanto, ao avaliar pacientes com TEV, é importante determinar se o episódio foi não provocado ou provocado e, se provocado, se o fator desencadeante foi maior ou menor e transitório ou persistente.

## COMPLICAÇÕES DE TEV A LONGO PRAZO

A síndrome pós-trombótica, o TEV recorrente e a hipertensão arterial pulmonar (HAP) tromboembólica crônica são complicações potenciais a longo prazo de TEV.

### Síndrome pós-trombótica

A dor e o edema iniciais em pacientes com TVP são causados pela obstrução venosa e a inflamação que acompanha a trombose venosa. Após o início da terapia anticoagulante, a obstrução aguda geralmente desaparece à medida que ocorre a recanalização e os canais venosos colaterais se desenvolvem, levando à redução da dor e do edema. No entanto, a hipertensão venosa pode ocorrer se houver obstrução venosa residual e incompetência das válvulas venosas. A hipertensão venosa é característica da síndrome pós-trombótica, que se desenvolve em até 50% dos pacientes

com TVP proximal, geralmente 6 meses a 2 anos após o evento.[20] A síndrome é caracterizada por dor e edema posturais que pioram ao final do dia e são aliviados pela elevação dos membros inferiores.

As meias de compressão não previnem a síndrome pós-trombótica;[A17] portanto, é razoável adiar o uso das meias por vários meses até que o processo inflamatório agudo e a obstrução do fluxo passem e, então, prescrevê-las apenas para pacientes com sintomas persistentes. Alterações no estilo de vida, como elevação frequente dos membros inferiores, evitar ficar em pé ou sentar por muito tempo e o uso ocasional de analgésicos aliviam os sintomas em muitos pacientes. Se os sintomas forem graves, a meia de leve compressão pode ser útil até que o edema melhore. A meia que aplica 30 a 40 mmHg de pressão no tornozelo pode ser prescrita se os sintomas persistirem ou piorarem apesar dessas medidas. No entanto, se os sintomas diminuírem ou tiverem pouco ou nenhum impacto na qualidade de vida, a maioria dos pacientes opta por evitar o uso de meias.

Úlceras venosas, que são a complicação mais grave da síndrome pós-trombótica, geralmente ocorrem na área perimaleolar da perna. O melhor tratamento é a prevenção com a aplicação de meias de compressão graduada, se ocorrerem alterações na pele associadas ao edema de membros inferiores. O tratamento de úlceras consiste em um creme emoliente, como um hidratante, com ou sem corticosteroide tópico de baixa dosagem (Tabela 407.2) e aplicação de ataduras nos membros inferiores. Depois que a úlcera cicatrizar, meias de compressão graduada devem ser prescritas. O fechamento cirúrgico ou a remoção das veias safenas incompetentes não acelera o tempo de cicatrização em pacientes com úlceras venosas crônicas em comparação com o tratamento apenas com curativos, mas pode reduzir significativamente a taxa de ulceração recorrente.[A18]

## Suspeita de TEV recorrente

Aproximadamente 10% dos pacientes com TEV não provocado terão um evento tromboembólico recorrente no primeiro ano após a interrupção da terapia anticoagulante. O diagnóstico de TVP recorrente é complicado pelo fato de muitos pacientes com TVP prévia apresentarem edema posicional e dor nos membros inferiores como resultado da síndrome pós-trombótica.

Essa síndrome e outros distúrbios venosos, como a insuficiência venosa crônica, podem provocar sinais/sintomas semelhantes aos da TVP aguda; portanto, exames complementares acurados para confirmar a recorrência são obrigatórios. Anormalidades venosas residuais na US são comuns em pacientes com história pregressa de TVP proximal e são encontradas em aproximadamente 80% dos pacientes em 3 meses e em 50% dos pacientes em 1 ano após o evento. Portanto, a comparação com imagens anteriores de US é necessária em pacientes com suspeita de recidiva. Embora um aumento no diâmetro da veia de 4 mm ou mais no segmento de veia comprimido sugira TVP recorrente, um novo segmento venoso proximal não compressível é o critério mais confiável para o diagnóstico de recorrência. Um resultado normal do dímero D ajuda a descartar a possibilidade de TVP recorrente.

Para pacientes com suspeita de embolia pulmonar recorrente, o diagnóstico é confirmado pela descoberta de novos trombos na APTC. A comparação com os exames anteriores é importante, principalmente se a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão for realizada, pois os defeitos de perfusão residuais são comuns em pacientes com história prévia de embolia pulmonar. Tal como acontece com a suspeita de TVP recorrente, um teste normal de dímero D ajuda a excluir o diagnóstico. O tratamento de TEV recorrente é o mesmo que para o primeiro evento, exceto que a maioria dos pacientes com TEV recorrente não provocado ou provocado por fatores de risco menores requerem terapia de anticoagulação prolongada.

## Hipertensão arterial pulmonar tromboembólica crônica

Uma complicação rara da embolia pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) tromboembólica crônica desenvolve-se em 0,5 a 5% dos pacientes ao longo de meses ou anos, quando os êmbolos nas principais artérias pulmonares são substituídos por tecido fibroso que se incorpora às paredes dos vasos, estreitando ou obstruindo-os.[21,21b] A obstrução crônica do leito vascular pulmonar aumenta a resistência arterial pulmonar e pode levar à insuficiência cardíaca direita. Embora os pacientes inicialmente possam ser assintomáticos, eles apresentam agravamento da dispneia aos esforços e hipoxemia à medida que a doença evolui. Deve-se suspeitar de

HAP tromboembólica crônica em pacientes com HAP (Capítulo 75), e o diagnóstico pode ser estabelecido com uma combinação de ecocardiografia e cintilografia pulmonar ou APTC.

A terapia clínica concentra-se no tratamento da insuficiência cardíaca direita e no uso de análogos da prostaciclina, como a treprostinila, que é administrada por infusão subcutânea contínua em doses que variam de 1 a 22 ng/kg/min; antagonistas dos receptores da endotelina, como bosentana, que é iniciado com uma dose de 62,5 mg, 2 vezes/dia e aumentada para 125 mg, 2 vezes/dia em pacientes com peso superior a 40 kg; inibidores da fosfodiesterase-5, como sildenafila 40 mg, 3 vezes/dia; ou uma combinação desses, para diminuir a pressão da artéria pulmonar. Riociguate, um estimulador de guanilato ciclase solúvel, começando com 1 mg, 3 vezes/dia e titulado até 2,5 mg, 3 vezes/dia, é outra opção.[A19] Contudo, esses agentes podem ser de utilidade limitada em razão da natureza fibrótica do material obstrutivo. Portanto, o tratamento definitivo envolve tromboendarterectomia cirúrgica para remoção do material que oclui as artérias pulmonares. Para pacientes considerados doentes demais para a cirurgia, a angioplastia pulmonar com balão pode ser efetiva e, em pacientes selecionados, promover desfechos excelentes. Esse procedimento está associado a uma taxa de mortalidade peroperatória que pode chegar a 4%, dependendo da gravidade da doença, e a uma sobrevida de 3 anos de cerca de 80%. Em pacientes com hipertensão pulmonar residual após endarterectomia, a desnervação da artéria pulmonar é uma opção potencial para reduzir os níveis tensionais e melhorar a capacidade funcional.[21c]

## TROMBOSE VENOSA EM MEMBROS SUPERIORES

A TVP em membros superiores (incluindo as veias axilar, subclávia e jugular interna, bem como a veia cava superior) é muito menos comum do que a TVP em membros inferiores, mas não é rara, especialmente em adultos em estado grave internados em unidades de terapia intensiva.[22] Os fatores associados à TVP em membro superior incluem cateteres venosos centrais, trombofilias adquiridas ou hereditárias (Capítulo 73) e compressão anatômica (costela cervical) e fisiológica (indivíduos musculosos) da veia.

A incidência de síndrome pós-trombótica clinicamente importante não é alta se os pacientes receberem terapia anticoagulante.

A venografia contrastada é o padrão-ouro para o diagnóstico de TVP dos membros superiores, mas a US venosa é acurada e menos invasiva. Como não é possível testar a compressão da veia subclávia, o diagnóstico de TVP dessa veia por US é baseado em anormalidades de fluxo ou visualização direta do trombo por US em modo B. A TVP em membro superior pode causar êmbolos pulmonares, embora a frequência exata não seja conhecida. Existe controvérsia sobre o manejo de pacientes nos quais a TVP se desenvolve em associação com um cateter venoso central. Se o cateter não for mais necessário ou estiver obstruído, alguns especialistas recomendam a remoção do cateter sem terapia anticoagulante subsequente, enquanto outros recomendam terapia anticoagulante em dose plena. Se o cateter estiver funcional e for necessário para a administração do medicamento ou acesso venoso, deve-se administrar terapia anticoagulante em dose plena. Essa terapia deve ser administrada a todos os pacientes cuja TVP em membro superior não tiver sido desencadeada por um cateter venoso central. Os medicamentos, as doses, os esquemas e as durações do tratamento geralmente são idênticos aos do tratamento da TVP da perna.[22b]

## TROMBOSE VENOSA SUPERFICIAL

A trombose venosa superficial geralmente se manifesta com dor, edema, vermelhidão e dor à palpação das veias superficiais. Veias varicosas trombosadas (Figura 74.8) podem estar vermelhas, quentes e agrupadas em uma área circunscrita. Quando a trombose da veia superficial envolve as veias safenas maiores ou menores, um cordão doloroso à palpação frequentemente segue o trajeto da veia envolvida na coxa ou na face medial da panturrilha, respectivamente. A trombose da veia superficial também pode ocorrer no local de inserção de cateteres intravenosos. Aproximadamente 25% dos pacientes com trombose de veia superficial no membro inferior têm TVP concomitante no momento da apresentação e aproximadamente 3% dos outros desenvolverão TVP ou embolia pulmonar nos próximos 3 meses, com risco subsequente de cerca de 1% ao ano posteriormente.[23] Portanto, a US com compressão deve ser realizada para

descartar a possibilidade de TVP em pacientes com trombose de veia superficial no membro inferior.

**FIGURA 74.8** **Varizes.** As veias varicosas são um fator de risco para trombose venosa superficial e profunda. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

O tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), doses moderadas ou plenas de HBPM, fondaparinux e rivaroxabana é, cada um, 70% melhor do que o placebo para tratamento de trombose de veias superficiais. A HBPM alivia os sinais/sintomas mais rapidamente e evita a extensão trombótica de maneira mais efetiva do que os AINEs. Fondaparinux, 2,5 mg/dia durante 45 dias, reduz o risco de TVP ou embolia

pulmonar de aproximadamente 1,3% para 0,2% sem efeitos adversos notáveis. Um curso de 45 dias de rivaroxabana (10 mg, 1 vez/dia) é tão efetivo e seguro quanto o fondaparinux.[A20] Desse modo, é razoável usar doses moderadas de rivaroxabana, fondaparinux ou HBPM para tratar a trombose da veia superficial sintomática, sobretudo quando os pacientes apresentam sinais/sintomas graves, trombose da veia safena proximal, doença recorrente ou câncer subjacente ou trombofilia. Para casos menos graves, AINEs tópicos ou sistêmicos podem ser prescritos. Para o tratamento de veias varicosas, os tratamentos a *laser* e cirúrgicos parecem ser superiores à escleroterapia com espuma.[A20b]

## PREVENÇÃO DE TEV

Pelo menos metade de todos os pacientes ambulatoriais com TEV recém-diagnosticado tem história de hospitalização recente e a maioria não recebeu tromboprofilaxia durante a internação. Consequentemente, a embolia pulmonar é a causa de morte evitável mais comum em pacientes hospitalizados nos EUA. Portanto, todo paciente admitido no hospital deve ser avaliado quanto ao risco de TEV e, se indicado, deve ser administrada tromboprofilaxia adequada.

Apesar da abundância de ensaios clínicos randomizados de grande porte que demonstram a eficácia e segurança das medidas mecânicas e farmacológicas na redução do risco de TEV em uma ampla gama de populações de pacientes hospitalizados, a profilaxia ainda é muito subutilizada. Fatores que aumentam o risco de TVP incluem cirurgia (sobretudo cirurgia ortopédica de grande porte e neurocirurgia [Capítulos 260 e 403]), traumatismo grave (Capítulo 103), repouso prolongado no leito ou imobilização, viagens aéreas ou de carro prolongadas (Capítulo 270), história pregressa de TEV, existência de doença maligna, paralisia ou paresia, obesidade mórbida e idade avançada. Vale mencionar que a inibição da PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/quexina do tipo 9) para reduzir os níveis de lipoproteína de baixa densidade também diminui o risco de tromboembolismo venoso, talvez por causa de seus efeitos redutores da Lp(a).

Em geral, a profilaxia mecânica (meias antiembólicas e compressão pneumática intermitente) deve ser usada como adjuvante à profilaxia farmacológica ou como profilaxia independente em pacientes com alto risco de sangramento. A compressão pneumática ou meias são frequentemente adicionadas à tromboprofilaxia farmacológica, mas um estudo randomizado não mostrou valor aumentado de adicionar compressão pneumática a tais medicamentos em pacientes criticamente enfermos.[A20d] A colocação profilática precoce de um filtro de veia cava não traz nenhum benefício em pacientes gravemente feridos que têm contraindicação para tromboprofilaxia farmacológica.[A20e]

Para pacientes de clínica geral admitidos no hospital com uma doença grave e nos quais a mobilidade provavelmente será reduzida por 72 horas ou mais, um curso de 45 dias de betrixabana oral (80 mg, 1 vez/dia) foi superior a um curso de 10 dias de enoxaparina em baixa dose; todavia, betrixabana não é mais comercializada.[A21] Felizmente, um ciclo de 45 dias de rivaroxabana (10 mg/dia) também consegue reduzir o risco de TEV sintomático sem aumento significativo de sangramento importante em pacientes clínicos de alto risco após alta hospitalar.[A21b] Para pacientes hospitalizados com COVID-19 (Capítulo 342A) dá-se preferência a profilaxia com dose padrão (p. ex., 40 mg/dia de enoxaparina) em vez de doses terapêuticas intermediárias (p. ex., 1 mg/kg/dia de enoxaparina). [A21c]

Em pacientes submetidos a cirurgias de quadril ou joelho de grande porte, rivaroxabana oral (10 mg, 1 vez/dia), apixabana (2,5 mg, 2 vezes/dia), varfarina (dose ajustada para atingir uma RNI de 2,0 a 3,0), HBPM subcutânea ou fondaparinux subcutâneo (2,5 mg/dia) deve ser administrado durante pelo menos 14 dias de pós-operatório. Em pacientes de menor risco submetidos a artroplastia de joelho ou quadril, um ciclo de 5 dias de rivaroxabana (10 mg 1 vez/dia) seguido por 9 ou 30 dias de AAS (81 mg/dia) parece ser tão efetivo e seguro quanto um ciclo estendido de rivaroxabana.[A21d] Em pacientes com imobilidade prolongada, a profilaxia deve ser considerada até que a mobilidade total seja recuperada. Em comparação com a inibição do fator Xa, menos ainda é conhecido sobre a utilidade clínica da inibição do fator XIa. Em um estudo, contudo, uma dose IV pós-operatória de osocimabe (anticorpo monoclonal contra o fator XIa) parece ser tão efetiva quanto enoxaparina ou apixabana na prevenção de

tromboembolismo venoso após artroplastia de joelho.[A21e] É preciso aguardar mais estudos para se determinar se essa abordagem será amplamente aplicada.

## EMBOLIA PULMONAR NÃO TROMBÓTICA

### DEFINIÇÃO

Material não trombótico que pode embolizar para os pulmões inclui gordura, ar, líquido amniótico, células tumorais, talco em usuários de drogas intravenosas (UDIV) e dispositivos médicos.

## Síndrome da embolia gordurosa

### EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de embolia gordurosa geralmente ocorre em caso de traumatismo, principalmente após a fratura de ossos longos ou da pelve. O risco aumenta com o número de ossos fraturados, e a síndrome ocorre mais frequentemente com fraturas fechadas do que abertas. A embolia gordurosa também pode complicar a cirurgia ortopédica ou traumatismo em tecidos ricos em gordura, como pode ocorrer com a lipoaspiração.

### BIOPATOLOGIA

Caracterizada por uma combinação de manifestações respiratórias, neurológicas, hematológicas e cutâneas, a síndrome da embolia gordurosa reflete uma combinação de obstrução vascular por glóbulos de gordura (e-Figura 74.2), bem como os efeitos deletérios dos ácidos graxos livres liberados desses glóbulos de gordura pela ação das lipases lipoproteicas. Esses ácidos graxos livres aumentam a permeabilidade vascular, induzem uma síndrome de extravasamento capilar e podem desencadear agregação plaquetária.

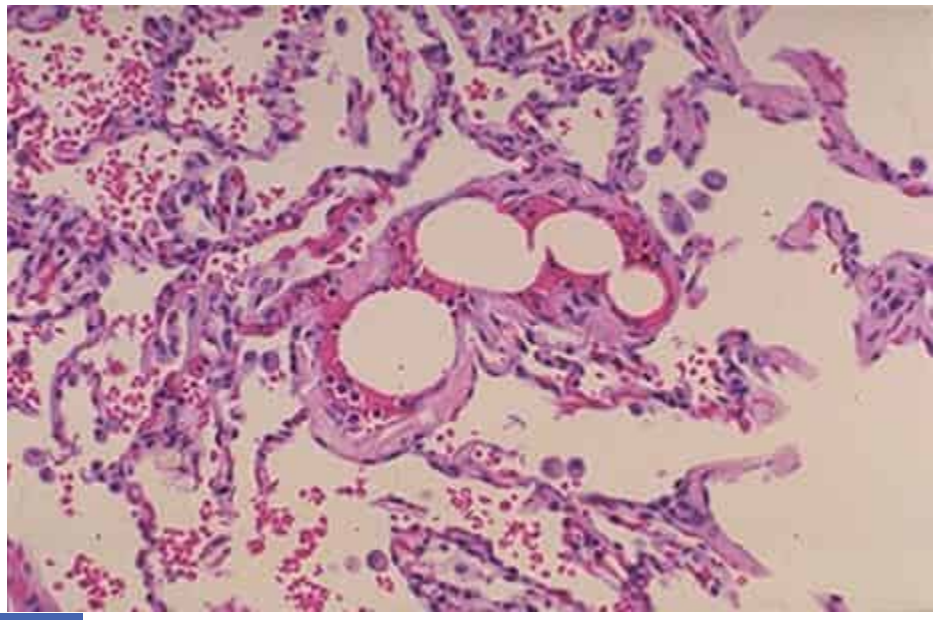

**E-FIGURA 74.2** **Embolia gordurosa.** Glóbulos de gordura em pequenos vasos do pulmão em um paciente que morreu 2 dias após fratura traumática do fêmur.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas geralmente se desenvolvem 24 a 72 horas após traumatismo ou cirurgia. Os pacientes frequentemente se queixam de dor torácica vaga e dispneia.[24] Taquipneia e febre associadas a taquicardia desproporcional são comuns. A síndrome pode evoluir rapidamente para hipoxemia grave que exige ventilação mecânica. As manifestações neurológicas, que frequentemente começam após desconforto respiratório, incluem sonolência, confusão, diminuição do nível de consciência e convulsões. Os pacientes podem ter petéquias, particularmente na conjuntiva, na mucosa oral e na metade superior do corpo.

## DIAGNÓSTICO

A síndrome de embolia gordurosa deve ser suspeitada quando ocorre desconforto respiratório 1 dia ou mais após um grande traumatismo ou cirurgia ortopédica, sobretudo quando há defeitos neurológicos e petéquias associados.[24b] A radiografia de tórax pode revelar infiltrados alveolares difusos. Embora gotículas de gordura possam ser encontradas no líquido do

lavado broncoalveolar, esse achado não é específico para a síndrome da embolia gordurosa.

## PREVENÇÃO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A estabilização precoce de fraturas de ossos longos reduz o risco de embolização de gordura. Deve ser fornecido tratamento de suporte, como oxigênio e ventilação mecânica. A utilidade dos corticosteroides permanece controversa.

Embora taxas de mortalidade de até 10% tenham sido relatadas, o prognóstico é geralmente bom.

# Embolia gasosa venosa

## EPIDEMIOLOGIA

A embolia gasosa venosa, que envolve o aprisionamento de ar ambiental ou gás exógeno no sistema venoso, exige comunicação direta entre o ar e uma veia, bem como um gradiente de pressão que favoreça a entrada de ar na veia. O ar pode ser introduzido por meio de cateteres venosos centrais como consequência de procedimentos cirúrgicos ou clínicos invasivos ou após barotrauma.

## BIOPATOLOGIA

Grandes êmbolos gasosos venosos obstruem a via de saída pulmonar do ventrículo direito, enquanto misturas de bolhas de ar e trombos de fibrina podem obstruir as arteríolas pulmonares. Em ambos os casos, pode ocorrer insuficiência ventricular direita. Quando há persistência do forame oval (Capítulo 61), os êmbolos gasosos no sangue venoso podem entrar na circulação coronária, cerebral ou sistêmica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas dependem do volume de ar e da rapidez com que entra na circulação. *Bolus* grandes e rápidos de ar são menos tolerados do que a

entrada lenta de pequenos volumes. Êmbolos gasosos pequenos podem ser assintomáticos. No caso de êmbolos maiores, os pacientes frequentemente se queixam de dispneia e desconforto torácico retroesternal, e sentem tontura.[25] Os achados físicos incluem taquipneia, taquicardia e evidências de dificuldade respiratória. Os pacientes podem apresentar sinais de insuficiência cardíaca direita. Pode-se auscultar um sopro contínuo, semelhante a um tambor, roda de moinho, que reflete ar no ventrículo direito.

### PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Todos os cateteres devem ser removidos usando técnicas que minimizam a embolia gasosa, o ar deve ser removido das seringas antes da injeção e deve-se tomar cuidado durante a cirurgia para garantir que bolhas de ar não se formem nos vasos sanguíneos. Para evitar embolia gasosa associada ao barotrauma, os mergulhadores precisam ser treinados para mergulhar e emergir com segurança (Capítulo 88).

A fonte de qualquer embolia gasosa deve ser identificada para que outras embolias possam ser prevenidas. O posicionamento em decúbito lateral esquerdo pode beneficiar pacientes que tenham uma grande bolha de ar retida na via de saída do ventrículo direito; esse posicionamento coloca a via de saída abaixo da cavidade ventricular direita, possibilitando, assim, que a bolha de ar migre para uma posição não obstrutiva. A aspiração do ventrículo direito por meio de um cateter venoso central também pode ser benéfica. Os pacientes devem receber oxigênio suplementar de alto fluxo e a oxigenação hiperbárica deve ser considerada para pacientes com disfunção cardíaca ou neurológica.

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes podem apresentar evidências no ECG de disfunção ventricular direita associada a níveis elevados de troponina, indicativos de lesão

miocárdica. A ecocardiografia ou a TC de tórax podem revelar ar no ventrículo direito. Os pacientes podem ter hipoxemia e hipercapnia, e a contagem de plaquetas pode ser baixa.

## PROGNÓSTICO

O desfecho depende da magnitude da embolia gasosa. Com bons cuidados de suporte, a taxa de mortalidade pode ser inferior a 10%, mesmo em pacientes com grandes êmbolos gasosos. Entretanto, defeitos neurológicos residuais frequentemente persistem.

# Embolia de líquido amniótico

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A embolia amniótica é uma complicação rara, mas catastrófica da gravidez, que ocorre em cerca de 1 em 8.000 a 1 em 80.000 gestações.[26] A síndrome desenvolve-se quando líquido amniótico e células fetais entram na corrente sanguínea materna através de pequenas lacerações nas veias uterinas durante o trabalho de parto. Êmbolos para o coração e os pulmões (e-Figura 74.3) causam disfunção cardíaca e dificuldade respiratória. Além disso, o líquido amniótico e outros *debris* ativam o sistema de coagulação e a trombina resultante, então, desencadeia a formação de fibrina e a ativação plaquetária para induzir a coagulação intravascular disseminada (Capítulo 166).

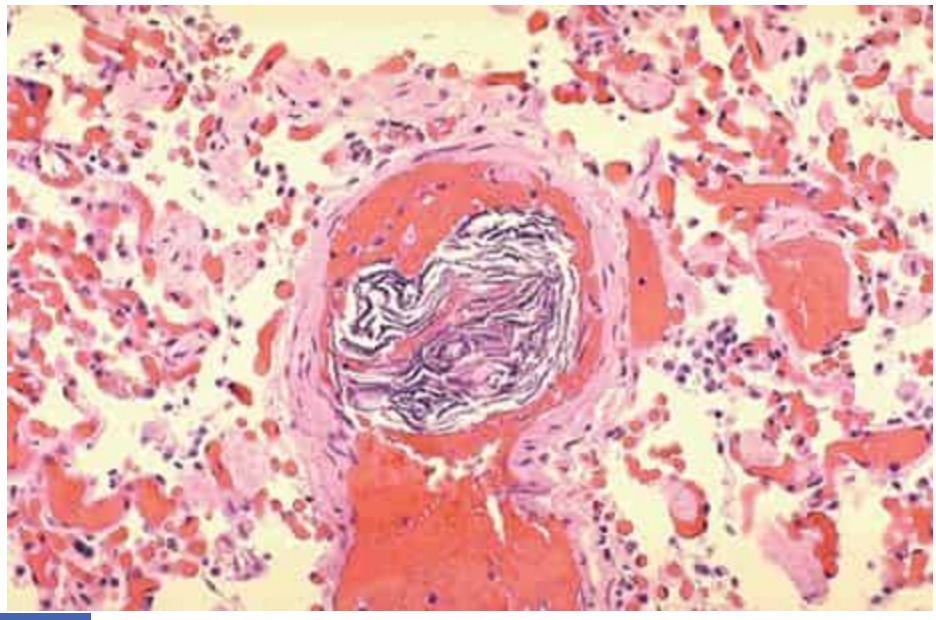

**E-FIGURA 74.3 Embolia de líquido amniótico.** Células escamosas fetais, cabelo e mucina na vasculatura pulmonar de mulher que desenvolveu dispneia aguda, colapso circulatório e coagulopatia logo após o parto.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A síndrome frequentemente começa com o início abrupto de dispneia, cianose e hipotensão que evoluem rapidamente para colapso cardiovascular e morte. As pacientes que sobrevivem a esse estágio frequentemente desenvolvem manifestações de coagulação intravascular disseminada (Capítulo 166), caracterizada por sangramento difuso, petéquias e equimoses.

O diagnóstico deve ser suspeitado em mulheres no final da gravidez, frequentemente em trabalho de parto, que apresentam início súbito de dificuldade respiratória seguida de cianose, hipotensão e choque. Esses achados estão frequentemente associados a confusão ou redução do nível de consciência, convulsões e evidências de coagulopatia consuntiva.

## TRATAMENTO

As medidas de suporte incluem oxigênio, ventilação mecânica e suporte hemodinâmico. Plasma recém-congelado, crioprecipitado e transfusão de plaquetas podem ser administrados para repor os fatores de coagulação e

plaquetas consumidos. A heparina, frequentemente em baixas doses terapêuticas, pode ser útil em alguns casos. Se a embolia por líquido amniótico ocorrer antes ou durante o parto, frequentemente o desfecho fetal é ruim. Assim que as condições da mãe forem estabilizadas, toda atenção deve ser voltada para o feto.

## PROGNÓSTICO

Embora rara, a embolia por líquido amniótico ainda é a principal causa de morte materna durante o trabalho de parto e nas primeiras horas após o parto. Apesar dos avanços no manejo de cuidados intensivos, as taxas de mortalidade materna e fetal continuam sendo de cerca de 60 e 20%, respectivamente, com até metade dos sobreviventes, mãe e recém-nascido, sofrendo de disfunção neurológica permanente induzida por hipoxia.

## Outro material embólico

Muitas substâncias, como talco, amido e celulose, são adicionadas na fabricação de drogas ilícitas.[27] Algumas dessas substâncias são trituradas por usuários de drogas (Capítulo 31), misturadas em líquidos e, em seguida, injetadas por via intravenosa. As partículas de talco, amido e celulose podem ficar aprisionadas na vasculatura pulmonar, onde induzem a formação de granuloma.

Os êmbolos tumorais[28] no pulmão podem mimetizar pneumonia, tuberculose ou doença pulmonar intersticial na radiografia de tórax. Cânceres de próstata e mama são as fontes mais comuns desses êmbolos, seguidos por câncer hepatocelular e câncer de estômago e pâncreas. Embora encontrados em até 26% das necropsias em pacientes com câncer avançado, os êmbolos tumorais raramente são identificados antes da morte.

Vários tipos de dispositivos intravasculares podem embolizar para os pulmões, incluindo filtros de veia cava, pontas de cateter quebradas, fios-guia, fragmentos de *stent* e bobinas (*coils*) usadas para embolização. Muitos desses dispositivos se alojam no átrio direito, no ventrículo direito ou nas artérias pulmonares. É possível recuperar a maioria desses dispositivos por via intravascular; cirurgia a céu aberto pode ser necessária para o restante.

A1. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134-144.

A2. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.

A3. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-386.

A4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

A5. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:1-10.

A6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-772.

A7. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

A8. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2240-2252.

A9. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697-704.

A10. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without $^{18}$f-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult

malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:193-199.

A11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.

A12. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-1222.

A13. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1627-1635.

A14. Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134:1214-1219.

A15. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624.

A16. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36:2017-2023.

A16b. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136:1433-1441.

A16c. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-728.

A16d. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.

A16e. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599-1607.

A17. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:880-888.

A18. Gohel MS, Heatley F, Liu X, et al. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. N Engl J Med. 2018;378:2105-2114.

A19. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

A20. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e105-e113.

A20b. Brittenden J, Cooper D, Dimitrova M, et al. Five-year outcomes of a randomized trial of treatments for varicose veins. *N Engl J Med*. 2019;381:912-922.

A20c. Marston NA, Gurmu Y, Melloni GEM, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism. *Circulation*. 2020;141:1600-1607.

A20d. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019;380:1305-1315.

A20e. Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A multicenter trial of vena cava filters in severely injured patients. *N Engl J Med*. 2019;381:328-337.

A21. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375:534-544.

A21b. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. N Engl J Med. 2018;379:1118-1127.

A21c. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or

mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:1620-1630.

A21d. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. N Engl J Med. 2018;378:699-707.

A21e. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:130-139.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14.

1b. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1182-1196.

2. Di Nisio M, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388:3060-3073.

2b. Lindström S, Wang L, Smith EN, et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood*. 2019;134:1645-1657.

3. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377: 1177-1187.

4. Wells PS, Ihaddadene R, Reilly A, et al. Diagnosis of venous thromboembolism: 20 years of progress. *Ann Intern Med*. 2018;168:131-140.

5. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2411-2420.

5b. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019;381:2125-2134.

6. Hess S, Madsen PH. Radionuclide diagnosis of pulmonary embolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:49-65.

7. Curtis BR, Cox M, Poplawski M, et al. Low yield of ventilation and perfusion imaging for the evaluation of pulmonary embolism after indeterminate CT pulmonary angiography. *Emerg Radiol*. 2017;24:525-530.

8. Benson DG, Schiebler ML, Nagle SK, et al. Magnetic resonance imaging for the evaluation of pulmonary embolism. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26:145-151.

8b. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood*. 2020;135:1377-1385.

8c. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-4738.

9. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;320:1583-1594.

9b. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and treatment of lower extremity venous thromboembolism: a review. *JAMA*. 2020;324:1765-1776.

10. Ghazvinian R, Gottsater A, Elf JL. Efficacy and safety of outpatient treatment with direct oral anticoagulation in pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:319-324.

10b. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135:305-316.

11. van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017;167:410-417.
12. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315-352.
12b. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135:317-325.
13. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 2017;154:35-41.
14. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:1-10.
15. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-441.
16. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131-1141.
17. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1587-1597.
18. Frere C, Benzidia I, Marjanovic Z, et al. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes but new challenges. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1-17.
19. Villani M, Ageno W, Grandone E, et al. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert*

*Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:397-402.

19b. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:4186-4195.

19c. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:1-12.

20. Winter MP, Schernthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1531-1540.

21. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2468-2486.

21b. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2155-2169.

21c. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:916-926.

22. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, et al. Venous thrombosis in unusual sites: a practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53-62.

22b. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020;135:326-334.

23. Chang SL, Huang YL, Lee MC, et al. Association of varicose veins with incident venous thromboembolism and peripheral

artery disease. *JAMA*. 2018;319:807-817.
24. Newbigin K, Souza CA, Torres C, et al. Fat embolism syndrome: state-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings. *Respir Med*. 2016;113:93-100.
24b. Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, et al. From the diagnosis to the therapeutic management: cerebral fat embolism, a clinical challenge. *Int J Gen Med*. 2019;12:39-48.
25. Brull SJ, Prielipp RC. Vascular air embolism: a silent hazard to patient safety. *J Crit Care*. 2017;42:255-263.
26. Bonnet MP, Zlotnik D, Saucedo M, et al. Maternal death due to amniotic fluid embolism: a national study in France. *Anesth Analg*. 2018;126:175-182.
27. Judge C, Mello S, Bradley D, et al. A systematic review of the causes and management of ischaemic stroke caused by nontissue emboli. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:1-8.
28. Hutchinson JC, Fulcher JW, Hanna J, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol*. 2018;39:56-60.

**Qual das seguintes afirmações sobre o exame de dímero D é verdadeira?**

A. Quando anormal, confirma o diagnóstico de TEV.

B. O exame pode ser usado para diagnosticar embolia pulmonar quando a probabilidade pré-teste é alta ou intermediária.

C. Quando os resultados são normais em combinação com uma probabilidade pré-exame baixa na suspeita de TVP, a TVP pode ser excluída.

D. O grau de elevação do dímero D estima com acurácia o tamanho do coágulo.

E. Todos os ensaios de dímero D fornecem resultados equivalentes.

Concluir questão

**Qual das afirmações sobre TEV na gravidez é verdadeira?**

A. Em pelo menos 90% das gestantes com TVP, a perna esquerda está envolvida.

B. A varfarina pode ser usada por gestantes entre 6 e 12 semanas de gestação.

C. Rivaroxabana ou apixabana podem ser usadas com segurança para tratar TEV na gravidez.

D. Rivaroxabana ou apixabana podem ser usadas com segurança em mulheres que amamentam.

E. Fondaparinux é preferível à heparina de baixo peso molecular para o tratamento de TEV na gravidez.

Concluir questão

**Qual dessas afirmações sobre a síndrome pós-trombótica é verdadeira?**

- A. Ela inevitavelmente causa úlceras de pele.
- B. Não existe um exame padrão-ouro para diagnosticá-la.
- C. As meias elásticas reduzem o risco de síndrome pós-trombótica.
- D. Pode ser confundida com TVP recorrente.
- E. As veias varicosas aumentam o risco de síndrome pós-trombótica.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir é o tratamento mais apropriado para um paciente com embolia pulmonar associada ao aumento do ventrículo direito e troponina elevada?**

- A. Tratamento ambulatorial com rivaroxabana.
- B. Terapia trombolítica sistêmica.
- C. Trombólise direcionada por cateter.
- D. Tratamento de paciente internado com heparina de baixo peso molecular até que o paciente esteja estável.

E. Filtro de veia cava inferior e heparina de baixo peso molecular.

Concluir questão

**Qual é a duração sugerida do tratamento para um homem de 65 anos com embolia pulmonar não provocada e que não tem fatores de risco para sangramento?**

A. 3 meses.

B. 6 meses.

C. 12 meses.

D. Parar após 3 meses se o nível de dímero D medido 1 mês após a interrupção for normal.

E. Indefinido.

Concluir questão

# 75

# HIPERTENSÃO PULMONAR

VALLERIE MCLAUGHLIN

## DEFINIÇÃO

A vasculatura pulmonar normal é um sistema de baixa pressão, com menos de um décimo da resistência ao fluxo observada na vasculatura sistêmica. A hipertensão pulmonar refere-se ao estado hemodinâmico no qual a pressão na artéria pulmonar está elevada acima da média de 25 mmHg. Um tipo específico de hipertensão pulmonar, hipertensão arterial pulmonar (HAP), também exige que a pressão de enchimento do lado esquerdo do coração (pressão capilar pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou pressão atrial esquerda) seja de 15 mmHg ou menos e que a resistência vascular pulmonar (RVP) calculada deve ser maior que 3 unidades de Wood (unidade de Wood = [pressão da artéria pulmonar menos pressão capilar pulmonar média] dividida pelo débito cardíaco.) A síndrome de HAP (Tabela 75.1) ocorre quando o fluxo sanguíneo pela circulação pulmonar é restrito, levando a aumentos patológicos da RVP e, em última análise, à insuficiência ventricular direita. A hipertensão pulmonar também pode ser uma consequência de muitas outras doenças crônicas, como insuficiência cardíaca esquerda (Capítulo 52), várias doenças pulmonares do parênquima e doença tromboembólica (Capítulo 74).

## EPIDEMIOLOGIA

A pressão arterial pulmonar (PAP) normal é de 20/10 (média de 15) mmHg em repouso ao nível do mar, aumentando para 30/13 (média de 20) mmHg com exercícios leves. As pressões aumentam com a altitude e, em uma altitude de cerca de 15.000 pés (4.572 m), a PAP normal em repouso é de cerca de 38/14 (média de 20) mmHg. A PAP sistólica aumenta gradativamente com a idade, e cada aumento de 10 mmHg está associado a um risco 2,7 vezes maior de morte.

A HAP idiopática, antes chamada de hipertensão pulmonar primária, é o protótipo de HAP do grupo 1.[1] Essa doença acomete mais as mulheres do que os homens em uma razão de 2:1. Pode manifestar-se em qualquer idade, com idade média de início na quarta à sexta décadas de vida. A prevalência de HAP varia entre 15 e 50 por milhão de pessoas. A HAP hereditária ocorre em um contexto familiar, mais frequentemente

(70%) em razão de uma mutação no receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2. (Consulte Biopatologia.)

A HAP induzida por fármacos e toxinas tem sido mais claramente associada a anorexígenos, incluindo aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina. Embora esses agentes não sejam mais usados, estudos observacionais relacionam anfetaminas, metanfetaminas e L-triptofano à HAP. O inibidor da tirosinoquinase dasatinibe também foi associado ao desenvolvimento de HAP.

| Tabela 75.1 | Classificação clínica de hipertensão pulmonar. |
|---|---|

| GRUPO 1 |
|---|
| Hipertensão arterial pulmonar |
| Hipertensão arterial pulmonar idiopática |
| Hipertensão arterial pulmonar hereditária |
| BMPR2 |
| ALK1, endoglina, SMAD9, CAV1, KCNK3 |
| Desconhecido |
| Hipertensão pulmonar induzida por fármacos e toxinas |
| Associada a |
| Doenças do tecido conjuntivo |
| Infecções pelo HIV |
| Hipertensão porta |
| Cardiopatias congênitas |
| Esquistossomose |
| Doença veno-oclusiva pulmonar idiopática ou hemangiomatose capilar pulmonar |
| Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido |
| **GRUPO 2** |
| Hipertensão pulmonar decorrente de cardiopatia esquerda |
| Disfunção sistólica |
| Disfunção diastólica |
| Valvopatia cardíaca |

| |
|---|
| Obstrução congênita ou adquirida das vias de entrada e saída do coração |
| **GRUPO 3** |
| Hipertensão pulmonar decorrente de doenças pulmonares e/ou hipoxia |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) |
| Doença pulmonar intersticial (DPI) |
| Outras doenças pulmonares com padrão misto de restrição e obstrução |
| Distúrbio respiratório do sono |
| Distúrbios de hipoventilação alveolar |
| Exposição crônica a grandes altitudes |
| Doenças pulmonares do desenvolvimento |
| Hérnia diafragmática congênita |
| Displasia broncopulmonar |
| **GRUPO 4** |
| Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica |
| **GRUPO 5** |
| Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais pouco claros |
| Doenças hematológicas: anemias hemolíticas crônicas, neoplasias mieloproliferativas, esplenectomia |
| Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioliomiomatose, neurofibromatose, vasculite |
| Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios da tireoide |
| Outros: hipertensão arterial pulmonar segmentar, obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica |

ALK1 = quinase tipo 1 semelhante ao receptor de ativina; BMPR2 = receptor tipo 2 da proteína morfogenética óssea; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

De Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34-D41.

Um dos tipos mais comuns de HAP do grupo 1 ocorre nas doenças do tecido conjuntivo. Por exemplo, a prevalência de HAP em pacientes com esclerodermia (Capítulo 251)[2] está na faixa de 7 a 12%. É menos comum no lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), na artrite reumatoide (Capítulo 248) e em outras vasculites

sistêmicas (Capítulo 254). A HAP é uma complicação rara, mas bem estabelecida, da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 366), e sua prevalência de 0,5% nesses pacientes não mudou com o uso disseminado de terapia antirretroviral altamente ativa. Estudos hemodinâmicos prospectivos mostram que 2 a 6% dos pacientes com hipertensão portal (Capítulo 144) desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, embora não seja conhecido o motivo dessa associação.

Uma proporção significativa de pacientes com *shunts* sistêmico-pulmonares não tratados, comumente em razão da cardiopatia congênita (Capítulo 61), desenvolve HAP. A exposição persistente da vasculatura pulmonar ao aumento do fluxo sanguíneo e da pressão resulta em elevação da RVP. Em alguns casos, a síndrome de Eisenmenger (Capítulo 61), com uma reversão do fluxo através do defeito, resulta em *shunt* da direita para a esquerda. A doença veno-oclusiva pulmonar (Capítulo 74)[3] e a hemangiomatose capilar pulmonar são doenças raras que acometem diretamente a vasculatura pulmonar. A apresentação de cada uma é frequentemente semelhante à HAP, mas o prognóstico é particularmente ruim.

A hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda provavelmente representa a causa mais frequente de hipertensão pulmonar observada na prática (pacientes do grupo 2).[4] Doença ventricular esquerda (Capítulo 52) ou valvopatia cardíaca (Capítulo 66) podem aumentar a pressão atrial esquerda, que é então transmitida de volta à vasculatura pulmonar. O gradiente de pressão através dos pulmões (ou seja, a diferença entre a PAP diastólica em comparação com a pressão capilar pulmonar) e a RVP são frequentemente normais. Nesses casos, o tratamento ideal da cardiopatia esquerda resulta na redução das pressões de enchimento do lado esquerdo do coração e, consequentemente, na redução da PAP. No entanto, alguns pacientes apresentam gradiente transpulmonar elevado (> 12 mmHg) com RVP superior a 3 unidades de Wood no estabelecimento de cardiopatia esquerda; esses pacientes podem ter remodelação vascular pulmonar devido a pressões de enchimento do lado esquerdo persistentemente elevadas.

Os pacientes do grupo 3 apresentam hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares ou hipoxia. Qualquer distúrbio que resulte em hipoxemia (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [Capítulo 82], doença pulmonar intersticial [Capítulo 86], distúrbio respiratório do sono [Capítulo 377]) pode resultar em hipertensão pulmonar, embora a elevação da pressão tenda a ser modesta, com PAP média de 25 a 35 mmHg. As observações baseadas na ecocardiografia sugeriram que até 80% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar idiopática têm pressões da artéria pulmonar elevadas. Em pacientes com doença pulmonar parenquimatosa mais avançada e submetidos à avaliação para cirurgia de redução do volume pulmonar ou transplante pulmonar, 40 a 50% apresentam hipertensão pulmonar no momento do cateterismo cardíaco direito. Mais frequentemente, as elevações da PAP são modestas, mas uma pequena proporção de pacientes apresenta elevações mais substanciais.

Os pacientes do grupo 4 têm hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Capítulo 74), que tem de ser diferenciada dos outros grupos porque o tratamento é diferente. Aproximadamente 4% dos pacientes que sofreram embolia pulmonar aguda evoluem para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Aproximadamente metade das pessoas com diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não tem história conhecida de embolia pulmonar aguda.

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia da HAP é complexa e incompletamente elucidada (e-Figura 75.1). O fenótipo da HAP é caracterizado por disfunção endotelial, diminuição da proporção de apoptose em relação à proliferação nas células musculares lisas da artéria pulmonar e adventícia espessada e desordenada na qual as metaloproteases adventícias são excessivamente ativadas. A evolução da doença vascular pulmonar frequentemente origina-se da interação de um estado predisponente e um ou mais estímulos incitadores, conceito denominado hipótese de eventos múltiplos.

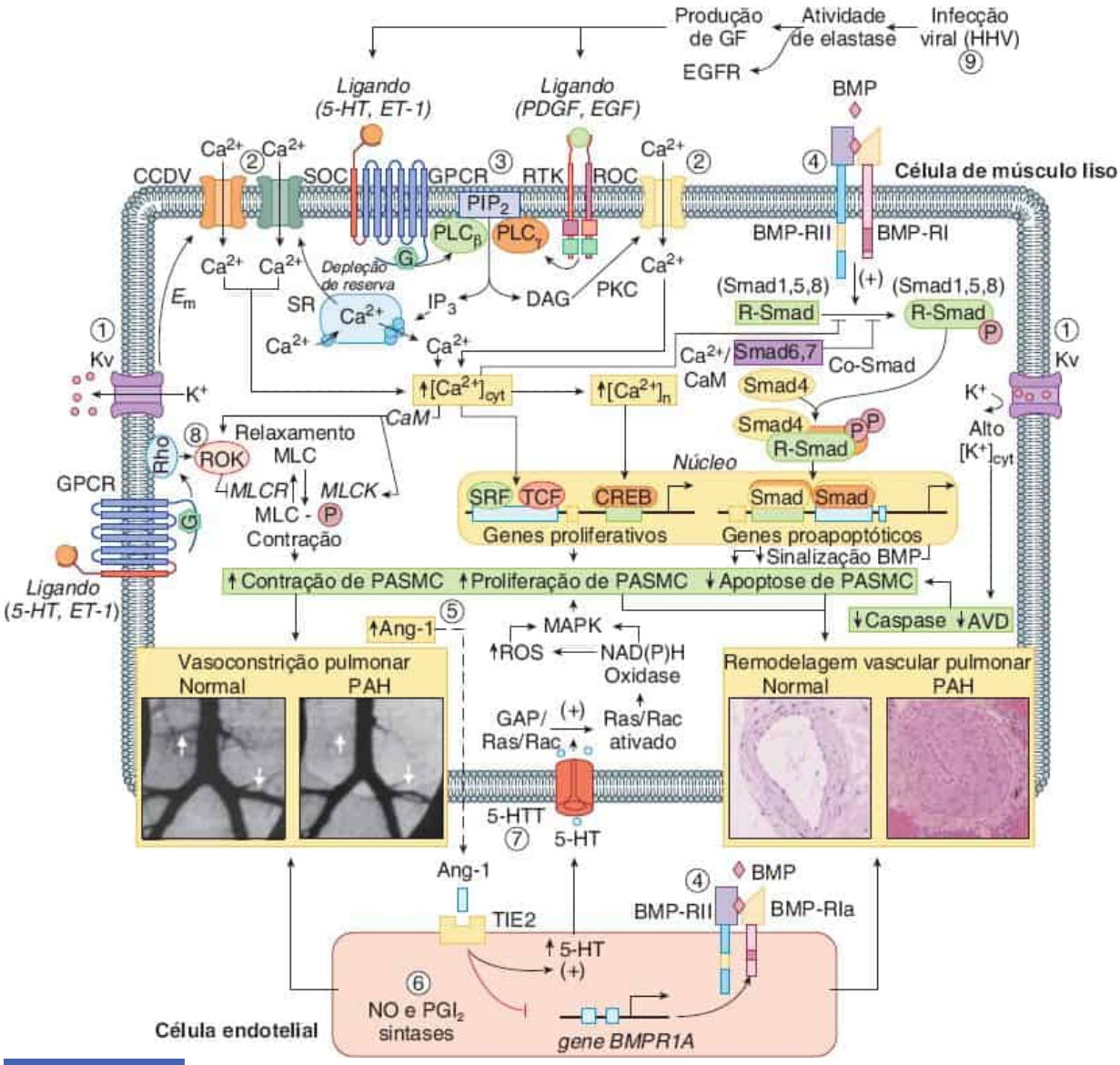


**E-FIGURA 75.1** **Mecanismos potenciais envolvidos no desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar.** Ang = angiopoetina; AVD = diminuição do volume apoptótico; BMP = proteína óssea morfogenética; BMPR = receptor de proteína óssea morfogenética; CaM = calmodulina; CREB = proteína de ligação ao elemento de resposta do cAMP; DAG = diacilglicerol; $E_m$ = potencial de membrana; EGF = fator de crescimento epidérmico; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; ET = endotelina; GAP = proteína ativadora de GTPase; GPCR = receptor acoplado à proteína G; HHV = herpes-vírus humano; HT = hidroxitriptamina (serotonina); HTT = transportador de hidroxitriptamina (serotonina); $IP_3$ = inositol 1,4,5-trisfosfato; Kv = $K^+$ dependente de voltagem; MAPK = proteinoquinase ativada por mitogênio; MLC = cadeia leve de miosina; MLCK = quinase de cadeia leve de miosina; NA(D)PH = fosfato de dinucleotídio de nicotinamida adenina; NO = óxido nítrico; PASMC = célula de músculo liso da artéria pulmonar; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; $PGI_2$ = prostaciclina; PKC = proteinoquinase C; PLC = fosfolipase C; ROC = canais de $Ca^{2+}$ operados por receptor; ROS = espécies reativas de oxigênio; RTK = tirosinoquinase receptora; RS = retículo sarcoplasmático; SRF = fator de resposta sérica; TCF = fator de células T; TIE = tirosinoquinase específica do endotélio; CCDV = canal de

cálcio dependente de voltagem. (Modificada de Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S20-S31.)

No grupo 1 de HAP, os pacientes apresentam panvasculopatia que acomete predominantemente as pequenas arteríolas pulmonares. É caracterizada por várias anormalidades arteriais, incluindo hiperplasia da íntima, hipertrofia medial, proliferação adventícia, trombose *in situ*, vários graus de inflamação e lesões plexiformes. Um paciente pode manifestar todas ou algumas dessas lesões, e a distribuição das lesões pode ser difusa ou focal.

O defeito genético mais bem caracterizado na HAP hereditária é o do receptor de proteína morfogenética óssea do tipo 2, um membro da família de sinalização do fator transformador de crescimento-β (TGF-β). Mutações na quinase tipo 1 do receptor de ativina, ou endoglina, também foram identificadas, geralmente em famílias com telangiectasia hemorrágica hereditária coexistente. Menos comumente, mutações na quinase tipo 1 do receptor de ativina, ou endoglina, foram identificadas em pacientes com HAP, predominantemente com telangiectasia hemorrágica hereditária coexistente (Capítulo 164). Mutações em outros genes (*i. e.*, BMPR1B, caveolina-1 e SMAD9), todos envolvidos na via de sinalização do TGF-β, são consideravelmente menos comuns. Uma nova canalopatia de KCNK3, que foi identificada em casos familiares e idiopáticos de HAP, é a primeira indicação de que a doença pode envolver fatores aparentemente independentes da via de sinalização do TGF-β.

O desequilíbrio na produção ou metabolismo de mediadores vasoativos na vasculatura pulmonar inclui redução da prostaciclina e do óxido nítrico, que têm propriedades vasodilatadoras e antiproliferativas, e aumento do tromboxano e da endotelina, que são vasoconstritores e também mitógenos. A redução da enzima óxido nítrico sintase na HAP diminui a produção de óxido nítrico e, subsequentemente, a produção de monofosfato de guanosina cíclico. A endotelina-1 é um potente vasoconstritor e mitógeno de músculo liso que pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar. A prostaciclina sintase está reduzida na HAP, resultando em produção inadequada de prostaciclina, que é um vasodilatador com potentes efeitos antiproliferativos. Outras aberrações incluem as dos canais de potássio dependentes de voltagem e das vias da serotonina. Distúrbios das vias inflamatórias e de coagulação também foram descritos.

Mudanças crônicas na vasculatura pulmonar também ocorrem como resultado de outros tipos de hipertensão pulmonar. A elevação crônica das pressões de enchimento do lado esquerdo do coração causa transmissão reversa da pressão para o sistema venoso pulmonar e desencadeia constrição do leito arterial pulmonar. Na avaliação histológica, as veias estão anormalmente espessadas e uma neoíntima é formada. Como características secundárias, ocorrem hipertrofia da camada média e espessamento da neoíntima no lado arterial da circulação pulmonar. Essas mudanças podem ser revertidas com terapias que resultam na redução crônica das pressões de enchimento do

lado esquerdo do coração. Na doença pulmonar parenquimatosa, as alterações nos vasos arteriais pulmonares distais estão relacionadas com hipoxia. A hipoxia induz muscularização dos vasos distais e hipertrofia medial dos vasos mais proximais. Não se observa a formação de neoíntima nem o desenvolvimento de lesões plexiformes.

O processo patológico da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é frequentemente distinto da HAP idiopática. As lesões são frequentemente mais variáveis, com algumas vias arteriais que parecem relativamente inalteradas e outras que mostram tromboses vasculares recanalizadas. No entanto, o envolvimento de microvasos distais, principalmente quando as tromboses ocorrem em artérias subsegmentares, pode assemelhar-se à hipertensão arterial pulmonar idiopática com a formação de lesões plexiformes.

### Fisiopatologia

O leito vascular pulmonar normal tem notável capacidade de dilatar e recrutar vasculatura não utilizada para acomodar aumentos do fluxo sanguíneo pulmonar. Na hipertensão pulmonar, a PAP e a RVP aumentam em repouso e aumentam ainda mais com o esforço. Em resposta a esse aumento da pós-carga, o ventrículo direito normalmente muito fino hipertrofia e, por fim, ocorre dilatação. No início do processo, o ventrículo direito pode ser capaz de manter o débito cardíaco normal em repouso, embora não consiga aumentar o débito cardíaco durante esforços físicos, causando dispneia aos esforços. À medida que a doença evolui, a disfunção ventricular direita se agrava até o ponto em que o débito cardíaco em repouso é comprometido. A função ventricular direita é o principal determinante da capacidade funcional e do prognóstico na HAP. Embora o ventrículo esquerdo não seja acometido pela doença vascular pulmonar, a dilatação progressiva do ventrículo direito pode prejudicar o enchimento do ventrículo esquerdo e promover leve aumento da pressão de enchimento do lado esquerdo do coração. O mecanismo fisiopatológico da hipertensão pulmonar relacionada à doença pulmonar e cardíaca do lado esquerdo é ainda mais complicado por esses distúrbios subjacentes.

Os dois mecanismos de morte mais frequentes são a insuficiência ventricular direita progressiva e a morte súbita. A insuficiência ventricular direita, evidenciada por pressão venosa jugular elevada, edema de membros inferiores e, ocasionalmente, ascite, também pode ser acompanhada por evidências de fluxo anterógrado insuficiente devido ao enchimento inadequado do ventrículo esquerdo. Podem ocorrer hipotensão, hipoperfusão e insuficiência renal. Outras causas potenciais de morte incluem pneumonia, sepse e embolia pulmonar.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Anamnese

A dispneia, que é o sintoma mais comum de hipertensão pulmonar, é tipicamente insidiosa no início e gradualmente progressiva. A dispneia é classificada pelo sistema da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é semelhante ao sistema de classificação da New York Heart Association para angina e insuficiência cardíaca (Tabela 45.5) e pode evoluir para dispneia em repouso.

Outros sintomas comuns de hipertensão pulmonar incluem fadiga, tontura, dor torácica (Capítulo 45) e palpitações (Capítulos 45 e 56). A síncope (Capítulo 56), manifestação com prognóstico reservado, ocorre frequentemente aos esforços; significa a incapacidade do ventrículo direito de aumentar o débito cardíaco conforme necessário para a atividade física. Os sinais/sintomas de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema e ascite, indicam doença avançada.

As manifestações inespecíficas de hipertensão pulmonar frequentemente explicam seu reconhecimento tardio. Em várias revisões, o atraso do início dos sintomas até o diagnóstico pode chegar a 2 anos.

Pacientes com hipertensão pulmonar do grupo 2 também podem apresentar dispneia paroxística noturna (DPN) e ortopneia. Pacientes com doença do grupo 3 podem apresentar tosse, produção de escarro ou sibilos. Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica do grupo 4 podem apresentar edema e hemoptise.

## Exame físico

Distensão das veias jugulares (Figura 45.2) significa insuficiência ventricular direita e ondas *v* proeminentes (Figura 45.3) podem ser resultado de regurgitação tricúspide. A amplitude do movimento ascendente da artéria carótida fornece algumas informações sobre o débito cardíaco. O achado clássico no exame físico na hipertensão pulmonar é hiperfonese do componente pulmonar ($P_2$) da segunda bulha cardíaca ($B_2$), que reflete as pressões pulmonares altas que aumentam a força de fechamento da valva pulmonar. A palpação do esterno frequentemente revela elevação paraesternal à medida que o ventrículo direito hipertrofiado e sobrecarregado de pressão oblitera o espaço de ar retroesternal. Uma quarta bulha ($B_4$) do ventrículo direito reflete o enchimento diastólico do ventrículo direito hipertrofiado e não complacente, semelhante à $B_4$ do lado esquerdo em um paciente com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). O sopro da regurgitação tricúspide, que é holossistólico, localizado na borda esternal inferior esquerda e exacerbado pela inspiração, é comum em pacientes com hipertensão pulmonar moderada a grave. Outros achados na ausculta incluem clique protossistólico e sopro de regurgitação pulmonar. Uma terceira bulha ($B_3$) do ventrículo direito frequentemente significa doença avançada e insuficiência cardíaca do lado direito. Outros sinais compatíveis com insuficiência ventricular direita incluem hepatomegalia, edema periférico (Figura 45.6), ascite, hipotensão, pressão diferencial (pressão de pulso) diminuída e extremidades frias.

Outros achados do exame físico fornecem algumas informações sobre a etiologia da hipertensão pulmonar. Por exemplo, cianose central e baqueteamento digital são achados sugestivos de *shunt* intracardíaco e fisiologia de Eisenmenger. Esclerodactilia, isquemia digital (Figura 251.4), telangiectasias (Figura 164.2), artrite, fenômeno de Raynaud (Figura 72.7), e erupções cutâneas aumentam a suspeita de doença do tecido conjuntivo subjacente. Esplenomegalia, angioma em aranha, eritema palmar (Figura 137.2), icterícia (Figura 137.1) e circulação paraumbilical (*caput medusae*) sugerem hipertensão porta como etiologia. Sinais de doença cardíaca esquerda, como congestão pulmonar, $B_3$ esquerda ou achados de valvopatia mitral ou aórtica na ausculta, sugerem hipertensão pulmonar como resultado de doença cardíaca esquerda. Estertores finos, uso de músculos acessórios, sibilos, expiração prolongada e tosse produtiva são sugestivos de hipertensão pulmonar do grupo 3 como resultado de doença pulmonar hipóxica. Sopros vasculares pulmonares sugerem hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

## DIAGNÓSTICO

As avaliações iniciais incluem um eletrocardiograma e uma radiografia de tórax.[5] O eletrocardiograma pode mostrar desvio do eixo direito, aumento do ventrículo direito, aumento do átrio direito e alterações das ondas ST e T no precórdio anterior que refletem a tensão (*strain*) do ventrículo direito (Figura 75.1). A radiografia de tórax pode revelar artérias pulmonares proximais dilatadas (Figura 50.4) com afilamento ou poda periférica da vasculatura pulmonar (Figura 75.2A). A incidência lateral da radiografia de tórax pode revelar a redução do espaço de ar retroesternal como resultado do aumento do ventrículo direito (Figura 75.2B).

Se, com base na anamnese, no exame físico, no ECG e na radiografia de tórax, houver uma suspeita razoável de hipertensão pulmonar, alguns exames complementares devem ser solicitados (Figura 75.3), geralmente começando com um ecocardiograma e com exames adicionais guiados pelo subtipo do paciente. O ecocardiograma fornece informações não apenas sobre a existência de hipertensão pulmonar, mas também sobre distúrbios comuns do lado esquerdo do coração que podem resultar em hipertensão pulmonar. Os achados na ecocardiografia 2D que refletem as pressões da artéria pulmonar elevadas incluem aumento do átrio direito, aumento do ventrículo direito, achatamento do septo intraventricular e ventrículo esquerdo com pouco enchimento (Figura 75.4). A pressão sistólica do ventrículo direito pode ser estimada com base na velocidade do jato regurgitante tricúspide pela equação de Bernoulli modificada (Capítulo 49) (Figura 75.5), embora nem sempre seja possível obter uma estimativa confiável da pressão sistólica do ventrículo direito, e essa medida está sujeita a erros, sobretudo em pacientes com doença pulmonar parenquimatosa.

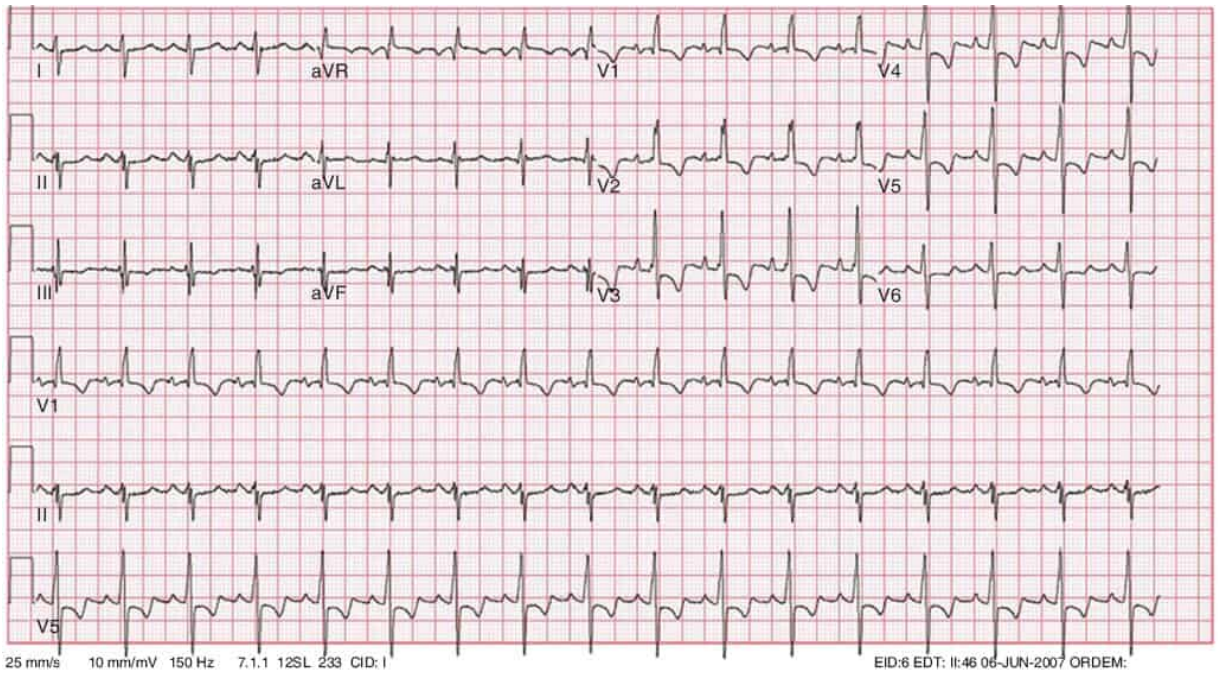


**FIGURA 75.1** **Eletrocardiograma demonstrando ritmo sinusal, desvio do eixo elétrico para a direita e hipertrofia ventricular direita com padrão de *strain*.**

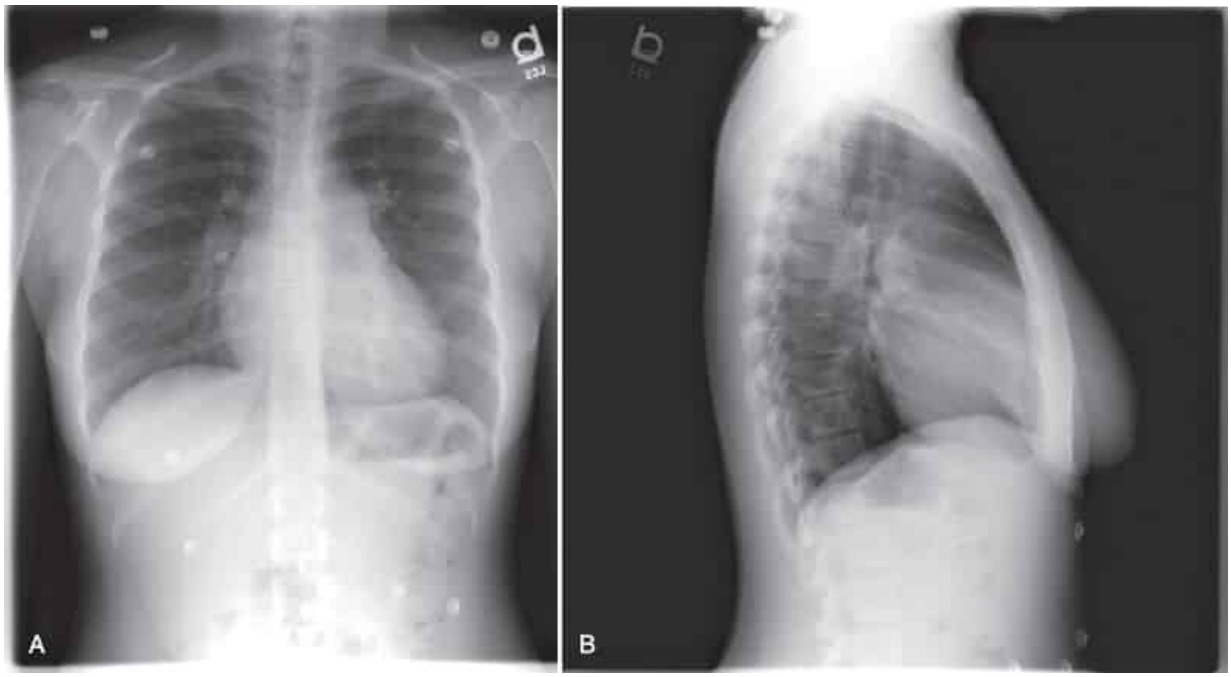


**FIGURA 75.2** **Radiografias de tórax, incidências posteroanterior (A) e lateral (B) demonstrando artérias pulmonares proximais dilatadas e aumento do ventrículo direito.**

O ecocardiograma também é útil para avaliar as causas cardíacas esquerdas de hipertensão pulmonar, como disfunção sistólica, disfunção diastólica e valvopatia cardíaca. Ocasionalmente, um defeito cardíaco congênito previamente desconhecido é descoberto durante esta avaliação. Em aproximadamente 25% dos pacientes, um forame oval pérvio anteriormente trivial desvia o sangue do átrio direito para o átrio esquerdo devido à alta resistência vascular pulmonar e, assim, piora a oxigenação sistêmica.

Em um paciente com dispneia inexplicada e evidências de hipertensão pulmonar na ecocardiografia, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica deve ser excluída.[6] O estudo de escolha para esta avaliação é a cintilografia de ventilação-perfusão (V/Q) (Figura 74.6[6b]) que, com frequência mostra vários defeitos de perfusão que não são compatíveis com a ventilação. Embora a tomografia computadorizada espiral seja excelente para a avaliação de embolia pulmonar aguda, às vezes falha em detectar doença tromboembólica crônica acessível cirurgicamente. Se qualquer um desses estudos detectar uma anormalidade, uma avaliação adicional com angiografia pulmonar pode ser necessária para determinar se a doença trombólica crônica é o diagnóstico e, em caso afirmativo, se é acessível cirurgicamente.

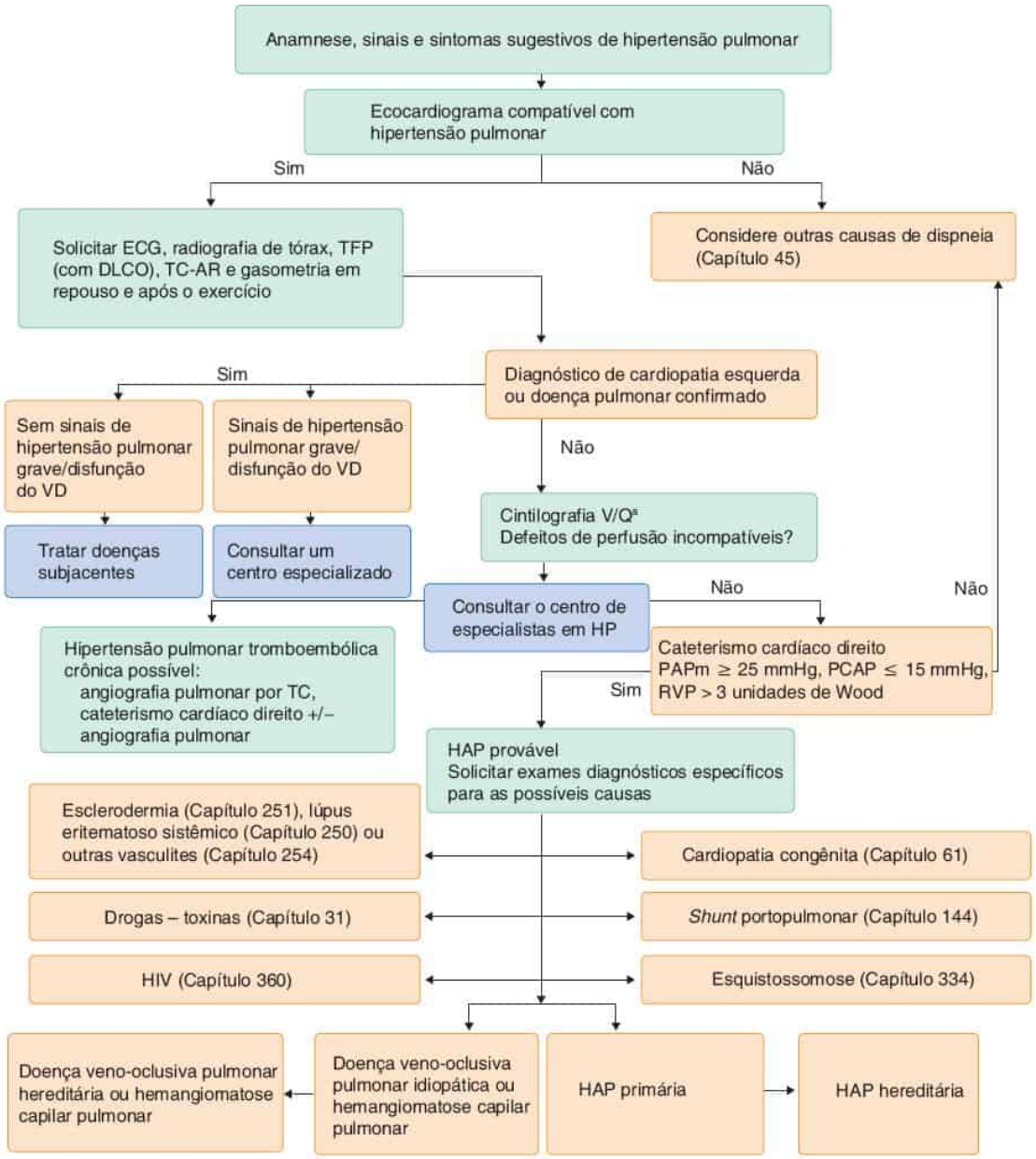


CC = cardiopatias congênitas; TC = tomografia computadorizada; DTC = doença do tecido conjuntivo; HPTEC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; ECG = eletrocardiograma; HIV = vírus da imunodeficiência humana; TC-AR = TC de alta resolução; PAPm = pressão arterial pulmonar média; AP = angiografia pulmonar; HAP = hipertensão arterial pulmonar; PCAP = pressão em cunha da artéria pulmonar; PFP = provas de função pulmonar; HP = hipertensão pulmonar; RVP = resistência vascular pulmonar; CCD = cateterismo cardíaco direito; VD = ventrículo direito; V/Q = ventilação/perfusão.
[a]A realização apenas de angiografia pulmonar por TC pode não fazer o diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

**FIGURA 75.3 Algoritmo de diagnóstico.** (Adaptada de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Respiratory Society [ERS]: endossado pela: Association for

European Paediatric and Congenital Cardiology [AEPC], International Society for Heart and Lung Transplantation [ISHLT]. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.)

As provas de função pulmonar (PFP) em pacientes com HAP podem revelar doença restritiva leve e redução leve da capacidade de difusão do monóxido de carbono. As PFP podem revelar evidências de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva; avaliação adicional com TC de tórax pode ser necessária. A polissonografia pode ser necessária para avaliar a apneia obstrutiva do sono (Capítulo 377).

Os exames sorológicos recomendados, dadas as associações conhecidas, incluem pesquisa de anticorpos antinucleares e sorologia para HIV, além de provas de função hepática (PFH) para investigar doença hepática crônica. Um estudo da capacidade funcional, mais comumente o teste de caminhada de 6 minutos, é útil para avaliar a gravidade da doença, para determinar a necessidade potencial de oxigênio e para estabelecer níveis basais para avaliar as alterações subsequentes na capacidade de exercício como resultado de intervenções médicas. A alta prevalência de HAP em pacientes com esclerodermia serve como uma oportunidade de rastreamento dessa população de alto risco com ecocardiografia para fazer um diagnóstico precoce.[7]

Se houver suspeita de HAP com base na avaliação não invasiva, o diagnóstico precisa ser confirmado com cateterismo cardíaco direito que mede pressão atrial direita, pressão ventricular direita, pressões arteriais pulmonares (sistólica, diastólica e média), pressão capilar pulmonar (reflexo da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou pressão atrial esquerda), índice e débito cardíacos, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e saturações de oxigênio na veia cava superior, na veia cava inferior, na artéria pulmonar e em uma artéria sistêmica. A partir dessas informações, a RVP e a resistência vascular sistêmica (RVS) podem ser calculadas, o desempenho do ventrículo direito pode ser garantido e um *shunt* intracardíaco ou intrapulmonar pode ser confirmado ou excluído.

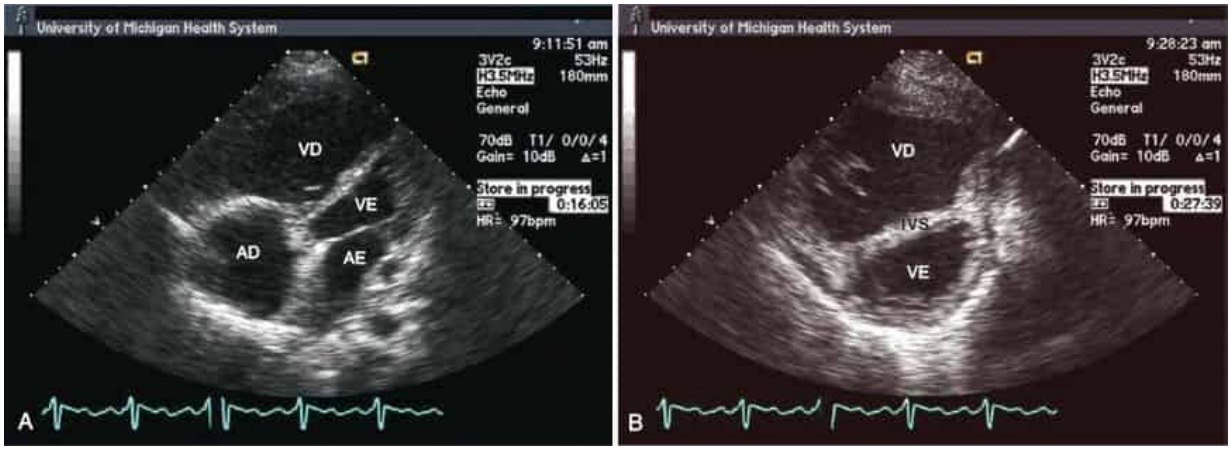


**FIGURA 75.4** **Imagens ecocardiográficas do coração. A,** Incidência de quatro câmaras. Aumento do átrio direito (AD), aumento do ventrículo direito (VD). O átrio esquerdo (AE) e o ventrículo esquerdo (VE) são pequenos e pouco cheios. **B,** Incidência de eixo curto. Aumento do VD. O achatamento do septo intraventricular (SIV) resulta da sobrecarga de pressão e volume do VD.

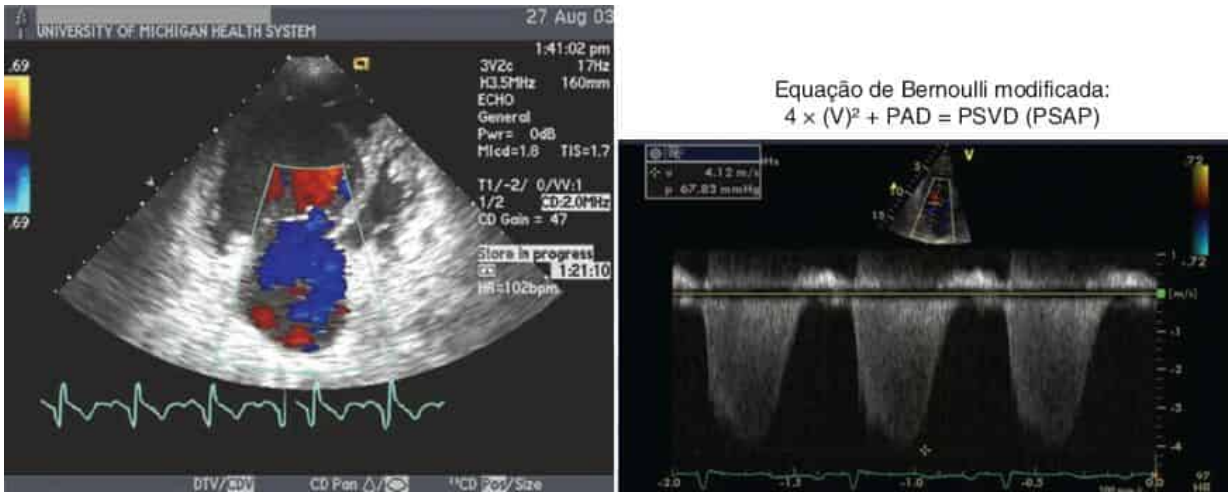


**FIGURA 75.5** **Cálculo da pressão estimada da artéria pulmonar com base na velocidade do jato regurgitante tricúspide.** PAD = pressão atrial direita; PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; V = velocidade do jato tricúspide (m/s).

A medição da pressão pulmonar em cunha (pressão capilar pulmonar), um substituto para a pressão atrial esquerda na ausência de obstrução da veia pulmonar, é útil para excluir hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda ou, em casos raros, doença pulmonar veno-oclusiva. Se um traçado de pressão pulmonar em cunha ideal não puder ser obtido, ou se houver qualquer dúvida sobre a acurácia do

traçado da pressão capilar pulmonar, uma pressão diastólica final do ventrículo esquerdo deve ser obtida. No momento do cateterismo cardíaco direito inicial, a testagem aguda com vasodilatador é recomendada para pacientes com HAP idiopática e pode ser considerada para pacientes com outros subtipos, não apenas por suas implicações prognósticas, mas também para identificar pacientes que podem ser candidatos a terapia com bloqueadores dos canais de cálcio.

Os três agentes mais comumente usados para a testagem aguda com vasodilatador no laboratório de cateterismo cardíaco são óxido nítrico inalado, epoprostenol intravenoso e adenosina intravenosa. Uma resposta positiva a um vasodilatador agudo consiste em diminuição da pressão média da artéria pulmonar em pelo menos 10 mmHg até uma PAP média inferior a 40 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco. Se um paciente atender a esses critérios, é razoável administrar uma prova terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio orais.

## TRATAMENTO

### Medidas gerais

Aconselhamento básico e orientação são componentes importantes no cuidado de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Os pacientes são incentivados a praticar exercícios aeróbicos de baixo nível, como caminhada, conforme tolerado, e a se inscrever em um programa de reabilitação pulmonar intensivo, que pode melhorar as métricas hemodinâmicas e a tolerância ao exercício.[A1] Os pacientes devem evitar esforços físicos pesados ou exercícios isométricos, pois ambos podem provocar síncope ao esforço. A exposição a grandes altitudes pode contribuir para a vasoconstrição pulmonar hipóxica e pode não ser bem tolerada. Uma dieta restrita em sódio (< 2.400 mg/dia) é recomendada e é importante sobretudo para controlar a volemia em pacientes com insuficiência ventricular direita. Imunizações de rotina, como a antigripal e a vacina contra pneumonia pneumocócica (Capítulo 15), são recomendadas. Como a hipoxia é um potente vasoconstritor pulmonar, oxigênio suplementar é recomendado para manter a saturação acima de 92% em repouso, com esforço e durante o sono. Em pacientes com *shunt* intracardíaco e fisiologia de Eisenmenger (Capítulo 61), essa meta pode não ser possível.

Mulheres com HAP foram aconselhadas a evitar a gravidez porque as oscilações hemodinâmicas de gravidez, trabalho de parto, parto e período pós-parto são potencialmente fatais. As diretrizes atuais continuam recomendando que a gravidez seja evitada ou interrompida precocemente em mulheres com HAP, embora o encaminhamento a um centro

especializado possa ser considerado antes da interrupção. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre as opções de contracepção no momento do diagnóstico.

## Terapia de base

Diuréticos (p. ex., furosemida, iniciada com 20 mg e titulada conforme necessário; Tabela 108.6) são indicados para controlar a sobrecarga de volume do ventrículo direito; eletrólitos séricos e função renal devem ser rigorosamente monitorados. A prescrição de anticoagulantes para pacientes com HAP idiopática ainda é motivo de controvérsia, sem dados prospectivos adequados para apoiar melhores desfechos.

## Terapia clínica

A terapia clínica para hipertensão arterial pulmonar[8] é baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios (Tabela 75.2), bem como dados consideráveis sobre agentes que visam distúrbios biopatológicos conhecidos (Figura 75.6).[9] A combinação de agentes é, com frequência, benéfica, e uma resposta insatisfatória a essa terapia inicial é um mau sinal prognóstico.[9b]

É importante considerar o prognóstico e a avaliação de risco ao determinar a terapia apropriada. Os fatores considerados para avaliação de risco nas diretrizes ESC de 2015 (Tabela 75.2) foram validados em populações de registro publicadas recentemente.

### Bloqueadores do canal de cálcio

Aproximadamente 7% dos pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar idiopática têm uma resposta favorável ao teste vasodilatador agudo e um excelente prognóstico com bloqueadores dos canais de cálcio. Nifedipino de ação prolongada (90 a 180 mg/dia), diltiazem (360 a 720 mg/dia) e anlodipino (10 a 20 mg/dia) são os bloqueadores dos canais de cálcio mais comumente usados. Verapamil deve ser evitado em razão de seus potenciais efeitos inotrópicos negativos. Os pacientes devem ser observados atentamente quanto à segurança e à eficácia dessa terapia. Se um paciente que atenda à definição de resposta aguda não melhora para a classe funcional I ou II da OMS com terapia com bloqueadores de canais de cálcio, o paciente não deve ser considerado respondedor crônico; terapia específica para HAP alternativa ou adicional deve ser instituída.

### Terapias direcionadas

Em ensaios clínicos, o epoprostenol intravenoso melhora a classe funcional, a resistência ao exercício, a hemodinâmica e a sobrevida em pacientes com

hipertensão arterial pulmonar idiopática, e também melhora a tolerância ao exercício e hemodinâmica em pacientes com HAP relacionada com o espectro de doenças da esclerodermia. Estudos não controlados também relataram efeitos favoráveis com epoprostenol intravenoso em pacientes com inúmeras formas de HAP associada. O epoprostenol deve ser administrado por infusão intravenosa contínua, comumente iniciada no hospital na dose de 2 ng/kg/min, com a dose titulada com base nos sintomas de HAP e efeitos colaterais da terapia. Cada paciente precisa aprender as técnicas de preparo estéril do medicamento, funcionamento da bomba de infusão ambulatorial e cuidados com o cateter venoso central. Embora a dosagem precise ser altamente individualizada, doses de manutenção na faixa de 25 a 40 ng/kg/min são tipicamente necessárias para pacientes em monoterapia. Os efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, dor na mandíbula, rubor, náuseas, diarreia, erupção na pele e dor musculoesquelética. As infecções e a interrupção da infusão podem ser fatais.

Treprostinila SC pode fornecer melhora modesta, mas estatisticamente significativa, na tolerância ao exercício. As principais limitações dessa terapia são a dor e eritema no local da infusão subcutânea, complicação que ocorre em 85% dos pacientes. Treprostinila também pode ser administrada como infusão intravenosa contínua. Treprostinila oral (começando com 0,25 mg com as refeições 2 a 3 vezes/dia e aumentando para até 12 mg, 2 a 3 vezes/dia, conforme tolerado) também é modestamente eficaz como monoterapia.[A2] e quando adicionado a monoterapia oral.[A2b] Para terapia subcutânea ou oral, outros efeitos colaterais do tipo prostanoide, incluindo cefaleia, diarreia, erupção cutânea e náuseas, também ocorrem. Treprostinila SC é frequentemente iniciada em casa, com a dose titulada com base nos sinais/sintomas de HAP e efeitos colaterais do medicamento. Treprostinila é menos potente do que o epoprostenol, e doses mais altas são necessárias para atingir a eficácia desejada. Treprostinila, inalada 4 vezes/dia também é efetivo, inclusive em pacientes com hipertensão arterial pulmonar causada por doença pulmonar intersticial (Capítulo 86).[A2c] No entanto, a tosse é um efeito colateral adicional com esse método de administração.

Outra opção é o selexipague, que é um agonista seletivo do receptor da prostaciclina, na dose máxima de 1.600 mg VO, 2 vezes/dia. Em um estudo randomizado, o selexipague reduziu significativamente o risco do desfecho composto de morte por qualquer causa ou complicação relacionada com hipertensão arterial pulmonar, embora não tenha reduzido significativamente a taxa de mortalidade.[A3]

O antagonista do receptor da endotelina bosentana (iniciado com 62,5 mg VO, 2 vezes/dia e titulado até 125 mg VO, 2 vezes/dia após 1 mês) melhora a hemodinâmica, a capacidade de exercício e a evolução clínica da HAP.[A4] As enzimas hepáticas devem ser monitoradas mensalmente; a dose deve ser reduzida se as enzimas hepáticas subirem para mais de três a cinco vezes os limites superiores do normal e interrompida se subirem para cinco vezes o limite superior do normal. Ambrisentana (administrada VO em doses de 5 mg ou 10 mg, 1 vez/dia) tem benefícios semelhantes.[A5] Outros efeitos colaterais incluem edema de membros inferiores, cefaleia e congestão nasal. Macitentana, um antagonista duplo do receptor de endotelina, reduz significativamente o desfecho composto de morte, septostomia atrial, transplante de pulmão, início do tratamento com prostanoides parenterais ou agravamento da hipertensão arterial pulmonar em 30% quando administrada na dose diária de 3 mg e em 46% se for administrada na dose de 10 mg/dia.[A6] Os eventos adversos mais frequentes são cefaleia, nasofaringite e anemia, sem aumento da taxa de edema periférico ou elevação das enzimas hepáticas.

Os antagonistas da fosfodiesterase tipo 5 sildenafila e tadalafila são efetivos e úteis para a hipertensão arterial pulmonar.[A7] Sildenafila é aprovada pela FDA na dose de 20 mg, 3 vezes/dia e tadalafila na dose de 40 mg, 1 vez/dia. Os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores são cefaleia, rubor, dispepsia e epistaxe.

Riociguate é um estimulador da guanilato ciclase solúvel de primeira classe, que estimula diretamente a guanilato ciclase solúvel independente do óxido nítrico e aumenta a sensibilidade da guanilato ciclase solúvel ao óxido nítrico. Em um ensaio clínico randomizado que incluiu alguns pacientes que haviam sido tratados anteriormente com antagonistas do receptor de endotelina ou prostanoides não parenterais, o riociguate (em uma dose de 1,0 mg a 2,5 mg, 3 vezes/dia) melhorou significativamente o desfecho primário da caminhada de 6 min de distância, bem como resistência vascular pulmonar, níveis de peptídio natriurético cerebral, classe funcional e tempo para piora clínica.[A8] Os eventos adversos mais comuns incluíram cefaleia, dispepsia, edema periférico e hipotensão. O riociguate não deve ser usado concomitantemente com inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

Muitos pacientes se beneficiam da terapia combinada.[A9] Por exemplo, tadalafila mais ambrisentana é mais efetiva do que qualquer um dos medicamentos isoladamente.[A10] Sotatercepte (proteína de fusão que ajuda a regular a sinalização pela via da proteína morfogenética óssea, administrada na dose de 0,3 a 0,7 mg/kg SC a cada 3 semanas) também consegue

reduzir a resistência vascular pulmonar em pacientes em uso de outros medicamentos para hipertensão arterial pulmonar.[A10b] Reduz, ainda, os níveis de peptídio natriurético cerebral e aumenta a distância caminhada.

## Terapias invasivas

Apesar dos avanços nas terapias clínicas para hipertensão arterial pulmonar, muitos pacientes apresentam declínio funcional progressivo, amplamente relacionado com o agravamento da insuficiência cardíaca direita. Em pacientes cuidadosamente selecionados, a septostomia atrial pode melhorar os sinais/sintomas. A septostomia atrial cria um *shunt* interatrial da direita para a esquerda, diminuindo, assim, as pressões de enchimento do lado direito do coração e melhorando a função cardíaca do lado direito e o enchimento do lado esquerdo. Embora o *shunt* da direita para a esquerda diminua a saturação arterial sistêmica de oxigênio, prevê-se que a melhora no débito cardíaco resulte em aumento geral da oferta sistêmica de oxigênio. As contraindicações para a realização de septostomia atrial incluem insuficiência ventricular direita grave com suporte cardiorrespiratório, pressão atrial direita média de mais de 20 mmHg, índice de resistência vascular pulmonar superior a 55 U/m$^2$, saturação de oxigênio em repouso de menos de 90% em ar ambiente, e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo de mais de 18 mmHg. Em razão da alta morbimortalidade associada a esse procedimento, ele deve ser realizado apenas por operadores experientes em centros especializados.

O transplante pulmonar bilateral (Capítulo 93) ou coração-pulmão (Capítulo 53) é a opção final para pacientes selecionados com HAP quando a terapia medicamentosa falha. As taxas de sobrevida em 1, 3, 5 e 10 anos são de 66%, 57%, 47% e 27%, respectivamente, em pacientes com HAP idiopática submetidos a transplante. O transplante como uma opção terapêutica potencial deve ser discutido com pacientes selecionados no momento do diagnóstico, embora o momento do encaminhamento seja um desafio. A International Society for Heart and Lung Transplantation recomenda que os pacientes com hipertensão arterial pulmonar sejam encaminhados para avaliação de transplante se apresentarem sintomas persistentes de classe funcional III ou IV, apesar do uso de terapias específicas para hipertensão arterial pulmonar, como prostanoides. Pacientes que são bons candidatos a transplante devem ser encaminhados quando apresentarem uma resposta inaceitável às terapias clínicas. Em alguns casos, o suporte circulatório avançado pode ser necessário como medida contemporizadora até o transplante.

## Populações especiais

**Grupo 2: hipertensão venosa pulmonar**

Nenhuma terapia específica está atualmente aprovada pela FDA para o tratamento da hipertensão venosa pulmonar que cause hipertensão pulmonar secundária. O tratamento deve se concentrar no tratamento da própria insuficiência cardíaca (Capítulo 53), com a meta de diminuir a pressão venosa pulmonar e, consequentemente, também a pressão arterial pulmonar.

**Grupo 3: doença pulmonar primária**

Para esses distúrbios, o tratamento da doença pulmonar subjacente é indicado.

**Grupo 4: hipertensão tromboembólica crônica**

Para pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e uma carga de coágulo significativa, endarterectomia pulmonar (e-Figura 75.2) é o tratamento de escolha e é um procedimento potencialmente curativo.[10] A angioplastia pulmonar com balão é uma opção para pacientes que não sejam candidatos à cirurgia devido à doença distal.[11] Riociguate (1,0 a 2,5 mg, 3 vezes/dia) melhora a distância de caminhada de 6 minutos, a resistência vascular pulmonar, o nível de peptídio natriurético cerebral e pró-peptídio natriurético cerebral N-terminal e a classe funcional[A11] em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou hipertensão pulmonar persistente após endarterectomia pulmonar; desnervação da artéria pulmonar pode ser benéfica.[11b] A anticoagulação com varfarina também é recomendada; ainda não se sabe se novos anticoagulantes orais serão úteis.

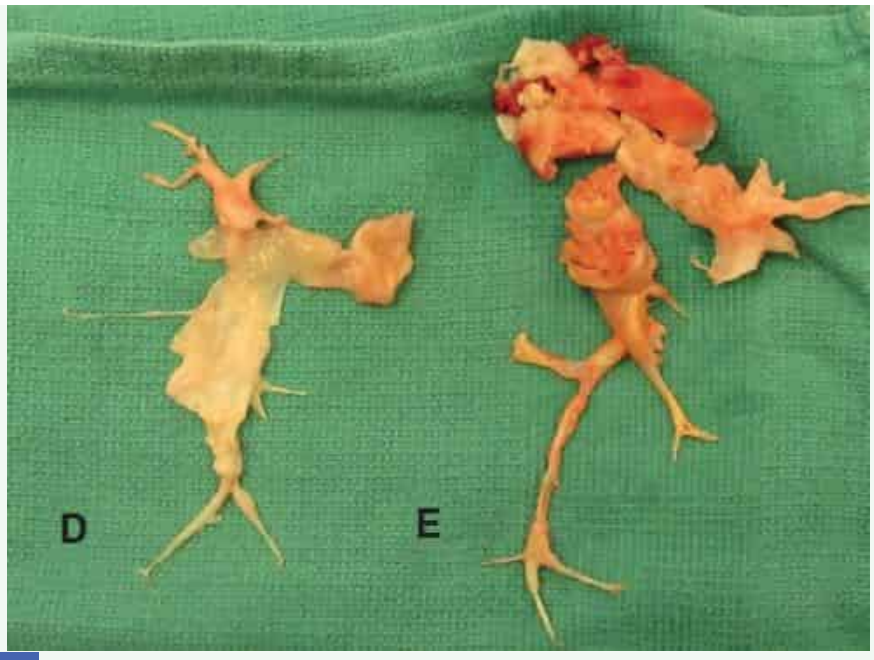


**E-FIGURA 75.2 Material tromboembólico crônico endarterectomizado de um paciente.** (Imagem cortesia do Dr. Jonathan Haft.)

### Grupo 5: outras causas

A hipertensão pulmonar também inclui várias formas de etiologia obscura ou multifatorial. Entre essas condições estão vários distúrbios hematológicos, sistêmicos e metabólicos (Tabela 75.1). Nenhum tratamento tem valor comprovado.

## Avaliação da resposta à terapia

Dada a complexidade da doença, a resposta variável à terapia e a meta de otimizar e individualizar o cuidado, os pacientes com HAP devem ser observados atentamente (Tabela 75.3). As recomendações de consenso baseiam-se na avaliação de rotina de indicadores prognósticos importantes, como classe funcional da OMS, distância de caminhada de 6 minutos e parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos (Tabela 75.2).

## Cuidado colaborativo

Pela natureza rara e complexa da hipertensão arterial pulmonar, o cuidado ideal exige colaboração de muitos profissionais. Nos Centros de Especialistas em Hipertensão Pulmonar, essa colaboração ajuda os pacientes a receber cuidados especializados de alta qualidade para uma doença rara, ao mesmo tempo em que se coordena com o médico de atenção primária e os especialistas locais do paciente.

| Tabela 75.2 | Avaliação de risco na hipertensão arterial pulmonar. | | |
|---|---|---|---|
| **DETERMINANTES DE PROGNÓSTICO* (MORTALIDADE ESTIMADA EM 1 ANO)** | **BAIXO RISCO < 5%** | **RISCO INTERMEDIÁRIO 5 a 10%** | **ALTO RISCO > 10%** |
| Sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita | Ausente | Ausente | Presente |
| Progressão dos sintomas | Não | Lenta | Rápida |
| Síncope | Não | Síncope ocasional† | Síncope repetida‡ |
| Classe funcional da OMS | I, II | III | IV |
| DC6M | > 440 m | 165 a 440 m | < 165 m |
| Teste de exercício cardiopulmonar | $Vo_2$ máximo > 15 mℓ/min/kg (> 65% do previsto)<br>Inclinação VE/Vco2 < 36 | $Vo_2$ máximo > 11 a 15 mℓ/min/kg (35 a 65% do previsto)<br>Inclinação VE/Vco2 = 36 a 44,9 | $Vo_2$ máximo > 11 mℓ/min/kg (< 35% do previsto)<br>Inclinação VE/Vco2 > 45 |
| Níveis plasmáticos de NT-próBNP | BNP < 50 ng/ℓ<br>NT-próBNP < 300 ng/ℓ | BNP 50 a 300 ng/ℓ<br>NT-próBNP = 300 a 1.400 ng/ℓ | BNP> 300 ng/ℓ<br>NT-próBNP < 300 ng/ℓ |
| Exames de imagem (ecocardiografia, RMC) | Área de AD < 18 $cm^2$<br>Sem derrame pericárdico | Área de AD = 18 a 26 $cm^2$<br>Derrame pericárdico ausente ou mínimo | Área de AD > 26 $cm^2$<br>Derrame pericárdico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hemodinâmica | PAD < 8 mmHg<br>IC ≥ 2,5 ℓ/min/$m^2$<br>$Svo_2$ > 65% | PAD = 8 a 14 mmHg<br>IC = 2,0 a 2,4 ℓ/min/$m^2$<br>$Svo_2$ 60 a 65% | PAD > 14 mmHg<br>IC < 2,0 ℓ/min/$m^2$<br>$Svo_2$ < 60% |

DC6M = distância de caminhada de 6 min; BNP = peptídio natriurético cerebral; IC = índice cardíaco; RMC = ressonância magnética cardíaca; NT-próBNP = pró-peptídio natriurético cerebral N-terminal; prev. = previsto; AD = átrio direito; PAD = pressão atrial direita; $SVO_2$ = saturação venosa mista de oxigênio; $VE/VCO_2$ = equivalentes ventilatórios para o dióxido de carbono; $VO_2$ = consumo de oxigênio; OMS = Organização Mundial da Saúde.

*A maioria das variáveis propostas e valores de corte são baseados na opinião de especialistas. Eles podem fornecer informações prognósticas e podem ser usados para orientar as decisões terapêuticas, mas a aplicação a pacientes individuais tem de ser feita com cuidado. A maioria desses fatores foi validada principalmente para HAP idiopática, e os níveis de corte usados acima não se aplicam necessariamente a outras formas de hipertensão arterial pulmonar. Além disso, o uso de terapias aprovadas e sua influência nas variáveis devem ser considerados na avaliação de risco.

†Síncope ocasional durante exercícios vigorosos ou muito intensos, ou síncope ortostática ocasional em um paciente estável.

‡Episódios repetidos de síncope, mesmo com pouca atividade física ou com atividade física regular.

(Adaptada de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.

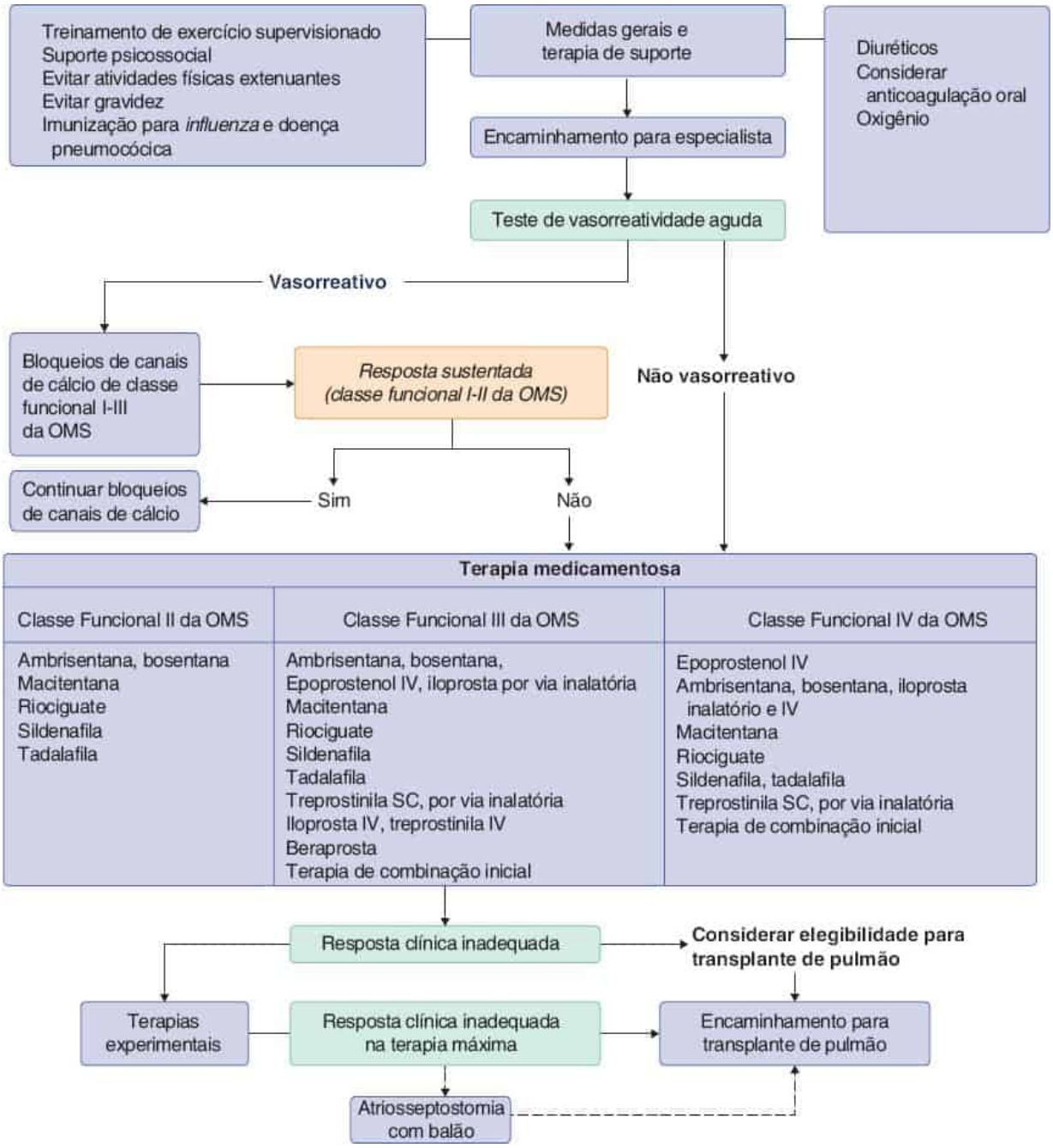


**FIGURA 75.6 Algoritmo de tratamento baseado em evidências de hipertensão pulmonar.** IV = por via intravenosa; SC = por via subcutânea; OMS = Organização Mundial de Saúde (Modificada de Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Algoritmo de tratamento atualizado da hipertensão arterial pulmonar. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60-D72.)

## PROGNÓSTICO

Mesmo a hipertensão pulmonar leve na ecocardiografia, como evidenciado por pressão sistólica da artéria pulmonar estimada de 27 a 39 mmHg, está associada a aumento significativo na mortalidade.[11c] A história natural da HAP idiopática sintomática é uma sobrevida mediana de 2,8 anos com taxas de sobrevida de 1, 3 e 5 anos de 68%, 48% e 34%, respectivamente. Na era das terapias direcionadas, a sobrevida melhorou, mas permanece abaixo do ideal, com sobrevida de 1, 2 e 3 anos de 86%, 70% e 55% para casos incidentes. Vários fatores clínicos estão correlacionados com o prognóstico (Tabela 75.2). Pacientes que têm melhores parâmetros funcionais, ecocardiográficos e hemodinâmicos ou que melhoram esses parâmetros com o tratamento, independentemente da terapia ou abordagem específica utilizada, têm um prognóstico melhor do que aqueles que não atingem esses objetivos ou que apresentam morbidades relacionadas com a hipertensão pulmonar.[12] Por exemplo, conseguir fazer uma caminhada de 6 minutos de mais de 440 metros, sintomas de classe funcional 1 ou 2 e um nível normal de peptídio natriurético cerebral estão associados a uma sobrevida excelente.[13]

Pacientes com HAP relacionada com o espectro de doenças da esclerodermia tendem a ter um prognóstico pior do que aqueles com HAP idiopática, enquanto pacientes com HAP relacionada com cardiopatias congênitas tendem a ter um prognóstico melhor, talvez por terem melhor função ventricular direita. A história natural de pacientes com hipertensão pulmonar dos grupos 2, 3 e 4 é influenciada por suas doenças pulmonares e cardíacas do lado esquerdo. Na maioria dos casos, a hipertensão pulmonar, além da doença subjacente, pressagia mau prognóstico.

**Tabela 75.3** **Avaliação sugerida e cronologia para acompanhamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.**

| | VALOR BASAL | A CADA 3 A 6 MESES* | A CADA 6 A 12 MESES* | 3 A 6 MESES APÓS AS ALTERAÇÕES NA TERAPIA* | EM CASO DE PIORA CLÍNICA |
|---|---|---|---|---|---|
| Avaliação clínica e determinação da classe funcional | + | + | + | + | + |
| Eletrocardiograma | + | + | + | + | + |
| DC6M/Escore de dispneia de | + | + | + | + | + |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Borg | | | | | |
| Teste de esforço cardiopulmonar | + | | + | | + ‖ |
| Ecocardiografia | + | | + | + | + |
| Exames laboratoriais básicos† | + | + | + | + | + |
| Exames laboratoriais ampliados† | + | | + | | + |
| Gasometria§ | + | | + | + | + |
| Cateterismo cardíaco direito | + | | + ¶ | + ‖ | + ‖ |

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BNP = peptídio natriurético cerebral; ARE = antagonistas do receptor da endotelina; CF = classe funcional; RNI = razão normalizada internacional; lab = avaliação laboratorial; NT-próBNP = pró-peptídio natriurético cerebral N-terminal; CCD = cateterismo cardíaco direito; TSH = hormônio tireoestimulante; DC6M = teste de caminhada de 6 minutos.

*Intervalos a serem ajustados de acordo com necessidades dos pacientes.

†Os exames laboratoriais básicos incluem hemograma, RNI (em pacientes recebendo antagonistas da vitamina K), creatinina sérica, sódio, potássio, AST/ALT (em pacientes recebendo AREs), bilirrubina e BNP/NT-próBNP.

‡Os exames laboratoriais ampliados incluem TSH, troponina, ácido úrico, estado de ferro (ferro, ferritina, receptor de transferrina solúvel) e outras variáveis de acordo com as necessidades individuais do paciente.

§Do sangue arterial ou capilar arterializado; pode ser substituída pela saturação periférica de oxigênio em pacientes estáveis ou se gasometria não estiver disponível.

‖Deve ser considerado.

¶Alguns centros realizam CCD em intervalos regulares durante o acompanhamento.

Adaptada de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.

A1. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial

hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37:35-44.

A2. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127:624-633.

A2b. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:707-717.

A2c. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021;384:325-334.

A3. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-2533.

A4. Igarashi A, Inoue S, Ishii T, et al. Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*. 2016;57:466-472.

A5. Jain S, Khera R, Girotra S, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Chest*. 2017;151:90-105.

A6. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-818.

A7. Barnes H, Brown Z, Burns A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012621.

A8. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. Herz. 2019;44:637-643.

A9. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:291-305.

A10. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-844.

A10b. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-1215.

A11. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foshat M, Boroumand N. The evolving classification of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:696-703.
2. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: a review focusing on distinctive clinical aspects. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:1-9.
3. Balko R, Edriss H, Nugent K, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: an important consideration in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2017;132:203-209.
4. Ramu B, Houston BA, Tedford RJ. Pulmonary vascular disease: hemodynamic assessment and treatment selection—focus on group II pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:81-93.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
6. Kharat A, Hachulla AL, Noble S, et al. Modern diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018;163:260-265.

6b. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2155-2169..

7. Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: a review. *Respir Med*. 2018; 134:42-46.
8. Klinger JR, Elliott G, Levine DJ, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults 2018: update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155:565-586.
9. Bhogal S, Mukherjee D, Banerjee S, et al. Current trends and future perspectives in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43:191-216.

9b. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial

hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:484-492.

10. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2468-2486.
11. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7:103-117.

11b. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:916-926.

11c. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol*. 2019; 4:1112-1121.

12. McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:752-763.
13. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1-10.

**Um homem de 63 anos relata dispneia progressiva aos esforços há 3 anos. Ele agora não consegue andar mais de 30 metros sem ficar dispneico. Ao exame físico, apresenta elevação paraesternal, hiperfonese de $P_2$, sopro regurgitante tricúspide, um sopro vascular pulmonar e edema de membros inferiores 1+. Seu ecocardiograma demonstra função ventricular esquerda normal, aumento e disfunção moderada do ventrículo direito e pressão sistólica do ventrículo direito estimada em 75 mmHg. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.
- B. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.
- C. Distúrbio respiratório do sono.

- D. Hipertensão arterial pulmonar idiopática.
- E. Hipertensão arterial pulmonar devido a defeito do septo interatrial.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos relata dispneia progressiva há 1 ano. Ela foi tratada com broncodilatadores, mas não melhorou. A paciente refere dispneia e desconforto torácico aos esforços modestos. O exame físico revela elevação do ventrículo direito, hiperfonese de $P_2$ e um sopro regurgitante tricúspide 2/6. O eletrocardiograma demonstra desvio do eixo elétrico para a direita. Qual é o próximo exame mais adequado para avaliação dessa paciente?**

- A. Teste ergométrico.
- B. Ecocardiograma.
- C. Provas de função pulmonar.
- D. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução.
- E. Cateterismo cardíaco direito.

Concluir questão

**Mulher de 32 anos é diagnosticada com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Na apresentação, ela apresentava dispneia aos mínimos esforços, tontura aos esforços e evidências de insuficiência cardíaca direita com edema 2+ em membros inferiores. O cateterismo cardíaco direito revelou pressão arterial pulmonar média de 60 mmHg, pressão atrial direita de 21 mmHg, pressão**

**capilar pulmonar de 7 mmHg e índice cardíaco de 1,8 ℓ/min/m$^2$. Qual é a terapia inicial mais adequada para ela?**

- A. Macitentana.
- B. Sildenafila.
- C. Riociguate.
- D. Epoprostenol intravenoso.
- E. Iloprosta por via inalatória.

Concluir questão

**Quais das seguintes opções são metas de tratamento aceitas para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?**

- A. Sinais/sintomas de classe funcional I ou II.
- B. Índice cardíaco> 2,5 ℓ/min/m$^2$.
- C. Função ventricular direita quase normal no exame de imagem.
- D. Peptídio natriurético cerebral normal.
- E. Todos os anteriores.

Concluir questão

# 76

# TERAPIA ANTITROMBÓTICA E ANTIPLAQUETÁRIA

SAM SCHULMAN E GLENN N. LEVINE

A terapia antitrombótica suprime os mecanismos hemostáticos naturais (Capítulo 162) e é efetiva no tromboembolismo venoso, cardíaco e arterial. Já existem vários medicamentos que interferem nas diferentes etapas da coagulação e da ativação plaquetária, às vezes com efeitos sinérgicos. Os ensaios clínicos randomizados produziram um corpo substancial de literatura baseada em evidências para orientar o uso da terapia antitrombótica para uma ampla gama de condições clínicas.

## AGENTES ANTICOAGULANTES

### Antagonistas da vitamina K

Por mais de 60 anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis para uso clínico. Agora, com o desenvolvimento de novos agentes orais que têm como alvo as enzimas de coagulação simples (ver mais adiante), a situação está mudando. As cumarinas são antagonistas da vitamina K, das quais a varfarina é a mais amplamente utilizada. As cumarinas inibem uma redutase de vitamina K que catalisa a redução de 2,3-epóxido (epóxido de vitamina K), levando assim à depleção de vitamina $KH_2$, que é necessária para a produção de proteínas de coagulação funcionalmente ativas (gamacarboxiladas) (fatores II [protrombina], VII, IX e X) e proteínas anticoagulantes (proteína C e proteína S) (Capítulo 166). A vitamina $K_1$ em fontes alimentares pode reverter esses efeitos das cumarinas porque é reduzida à vitamina $KH_2$ por uma vitamina K redutase insensível à varfarina (e-Figura 76.1).

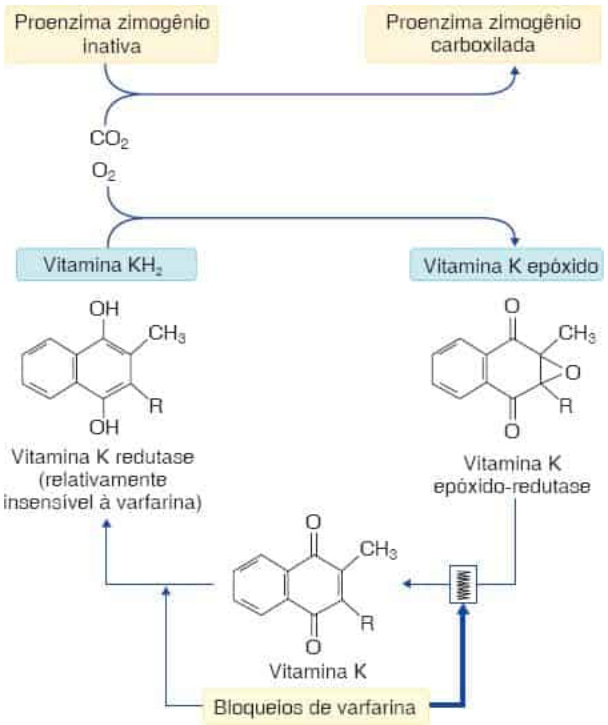


**E-FIGURA 76.1 A varfarina inibe a epóxido-redutase da vitamina K e leva à depleção intracelular (no hepatócito) da vitamina $KH_2$.** A vitamina $KH_2$ é necessária para a conversão (por gamacarboxilação) de proteínas de coagulação funcionalmente inativas em ativas. O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido pela vitamina $K_1$ nos alimentos porque é reduzido à vitamina $KH_2$ por uma vitamina K redutase insensível à varfarina.

A varfarina é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrintestinal. Tem meia-vida de cerca de 40 horas, início de ação retardado (2 a 7 dias, dependendo da dose) e efeito anticoagulante residual por até 5 dias após a interrupção do tratamento. A relação dose-resposta da varfarina varia amplamente entre os indivíduos e é influenciada por muitos fatores, como idade, peso corporal, doença hepática, vitamina $K_1$ na dieta, fatores genéticos, uso concomitante de fármacos, adesão do paciente e ajustes inadequados de dosagem. Desses fatores, o ajuste de dosagem inadequado e a melhora da adesão por meio da educação do paciente são os mais prontamente corrigíveis.

O efeito da varfarina deve ser rigorosamente monitorado para prevenir sobredosagem ou subdosagem. O monitoramento laboratorial é realizado medindo-se o tempo de protrombina e é relatado como uma razão normalizada internacional (RNI). Durante o início da terapia com varfarina, a RNI reflete principalmente a depressão do fator VII, que tem meia-vida de apenas 6 horas. A confiabilidade do monitoramento da varfarina parece ser melhorada com o uso de nomogramas ou algoritmos assistidos por computador. A conveniência do monitoramento é aumentada com um instrumento portátil no ponto de atendimento. A dosagem de varfarina guiada por farmacogenética tem sido decepcionante.[A1]

## Indicações para varfarina

A varfarina é efetiva na prevenção primária e secundária de embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial (Capítulo 58) com valva mitral reumática complicada por estenose ou trombo atrial esquerdo; com valvas cardíacas bioprotéticas ou mecânicas (Capítulo 66); na prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso (TEV) (Capítulo 74); na prevenção de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes de alto risco (Capítulos 63 e 64); e na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) (Capítulo 379), infarto recorrente e morte em pacientes com IAM (Capítulo 64). Uma RNI alvo de 2,5 (intervalo, 2,0 a 3,0) é recomendada para quase todas as indicações. Uma exceção é a valva cardíaca protética mecânica na posição mitral, para a qual uma RNI de 3,0 (variação, 2,5 a 3,5) é recomendada.

## Dosagem e monitoramento

Se um efeito anticoagulante rápido for necessário, heparina e varfarina devem ser iniciadas ao mesmo tempo e sobrepostas durante pelo menos 5 dias. A varfarina é iniciada com dose de manutenção estimada em cerca de 5 mg/dia, com a primeira medição da RNI após 2 a 3 dias, e os pacientes geralmente atingem uma RNI de 2,0 em 4 ou 5 dias. Se não houver elevação da RNI após duas ou três doses, a dose diária deve ser aumentada progressivamente até que uma resposta da RNI seja observada. Em pacientes com baixo risco de sangramento, a varfarina pode ser iniciada com uma dose de 10 mg e ajustada de acordo com os resultados diários de RNI. O tratamento com heparina é descontinuado quando a RNI estiver na faixa terapêutica por 2 dias. A RNI é então realizada 2 ou 3 vezes/semana durante 1 a 2 semanas e depois semanalmente até um intervalo máximo de 4 semanas, dependendo da estabilidade dos resultados da RNI, e mais frequentemente quando um novo medicamento é adicionado ao tratamento. Quando a dose estiver estável, a avaliação da varfarina até a cada 12 semanas parece tão segura e eficaz quanto a cada 4 semanas.

Os ajustes da dose quando a RNI sai da faixa terapêutica devem ser graduais e baseados na dose semanal (p. ex., alterações de 10 a 20% na dose semanal). Os pacientes devem ser encorajados a manter um registro de sua dose e de sua resposta à RNI, porque os benefícios da varfarina estão relacionados com o tempo que a RNI permanece na faixa terapêutica alvo.[1]

## Efeitos adversos

O sangramento relacionado à varfarina é aumentado pelo nível da RNI. O risco de sangramento também aumenta com o uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS), em pessoas com mais de 65 anos, naquelas com história de AVE ou sangramento gastrintestinal e naquelas com comorbidades graves. Pacientes idosos são mais sensíveis à varfarina, necessitando de doses menores para atingir a faixa terapêutica e apresentando tendência aumentada para sangramento, inclusive por via intracraniana, mesmo quando a RNI deles está na faixa terapêutica (Capítulo 21).

*Necrose cutânea induzida por varfarina* (Figura 73.2) ocorre em 1 em 5.000 pacientes, mais frequentemente em mulheres, e acomete principalmente mamas, nádegas e coxas.[2] O desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes moderadamente reduzidos e inibidores naturais muito deprimidos pode causar esse estado hipercoagulável em pacientes com deficiência congênita de proteína C ou proteína S (Capítulo 73), deficiência de vitamina K, câncer ou trombocitopenia induzida por heparina com início prematuro dos antagonistas da vitamina K (Capítulo 163).

## Reversão do efeito da varfarina

O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido por meio de uma das três maneiras: pela descontinuação da terapia, com a expectativa de que a RNI retorne aos valores basais em cerca de 5 dias; pela administração de vitamina $K_1$, com expectativa de que o efeito anticoagulante seja reduzido em 6 horas e revertido em 24 horas; e por infusão de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complexo de protrombina ou fator de coagulação VIIa recombinante (rFVIIa), que produzem reversão imediata (Tabela 76.1).

# Heparina e heparinas de baixo peso molecular

## Heparina

A heparina liga-se à antitrombina (AT), aumentando, assim, a taxa na qual a AT inativa a trombina, o fator X ativado (fator Xa) e outras enzimas de coagulação. A heparina acelera a inativação da trombina pela AT, fornecendo um modelo ao qual a enzima e o inibidor ligam-se formando um complexo ternário (e-Figura 76.2). Em contrapartida, a inativação do fator Xa pelo complexo AT-heparina não exige a formação de complexo ternário e é conseguida pela ligação da AT ligada à heparina ao fator Xa. A heparina liga-se a várias proteínas plasmáticas, de plaquetas e derivadas de células endoteliais que competem com a AT pela ligação à heparina. A ligação da heparina às proteínas plasmáticas contribui para a variabilidade de sua resposta anticoagulante, enquanto a ligação aos macrófagos hepáticos é responsável por sua depuração dependente da dose. Ambas as propriedades contribuem para o efeito anticoagulante imprevisível da heparina e a necessidade de monitoramento laboratorial. A meia-vida plasmática é de cerca de 60 minutos em concentrações terapêuticas.

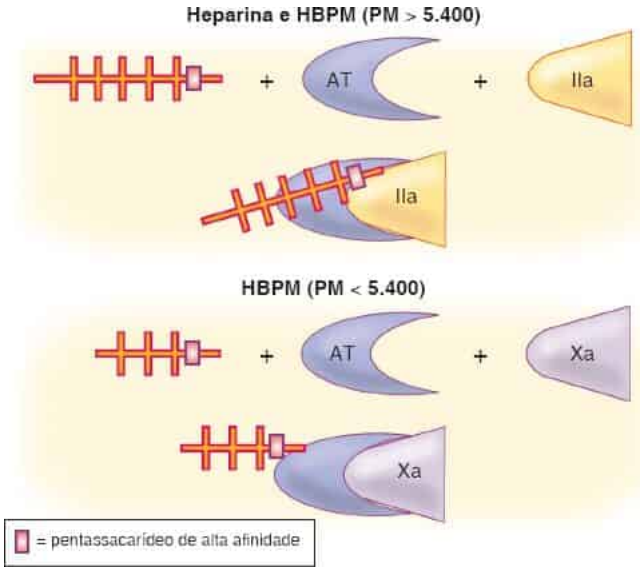


**E-FIGURA 76.2 Apenas um terço das moléculas de heparina contendo pentassacarídeo de alta afinidade e um quinto das moléculas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) contendo pentassacarídeo ativam a antitrombina (AT).** Praticamente todas as moléculas de heparina de alta afinidade são grandes o suficiente para conectar a AT e o fator IIa (trombina). Em contrapartida, apenas 25 a 50% das moléculas de HBPM têm peso molecular (PM) igual ou superior a 5.400, e embora essas moléculas menores inativem o fator Xa, elas não inativam o fator IIa. Embora a heparina tenha atividades antifator IIa e antifator Xa iguais, a HBPM reduziu a atividade antifator IIa.

A heparina é efetiva para prevenção e tratamento de TEV, para o tratamento precoce de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST e IAM com supradesnivelamento do segmento ST, para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, para pacientes submetidos a cirurgia vascular e durante e após a angioplastia coronária e colocação de *stent* coronário.

Os efeitos anticoagulantes da heparina são geralmente monitorados pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Um efeito terapêutico é alcançado quando a proporção de TTPa é equivalente a um nível de heparina de 0,3 a 0,7 unidade de antifator Xa, o que para muitos reagentes é uma proporção de TTPa de 1,5 a 2,5. O risco de complicações hemorrágicas aumenta com o aumento da dosagem de heparina, que por sua vez está relacionada com a resposta anticoagulante. No entanto, outros fatores clínicos, como cirurgia recente, traumatismo e procedimentos invasivos, também são importantes como preditores de sangramento durante o tratamento com heparina.

Para o tratamento de TEV, a heparina é administrada em *bolus* IV de 80 U/kg seguida de 18 U/kg por hora por infusão IV contínua; a dose é ajustada de acordo com o resultado do TTPa em 6 horas pelo uso de um nomograma validado. Doses mais baixas (70 U/kg ou 5.000 U seguidas por 15 U/kg/h ou 1.000 U/h) de heparina são usadas em pacientes com isquemia miocárdica aguda, que também recebem AAS e antagonistas do complexo de glicoproteína plaquetária IIb/IIIa (GPIIb-IIIa) ou terapia trombolítica.

**Tabela 76.1 Manejo recomendado de RNI elevada com ou sem sangramento em pacientes tratados com varfarina.**

| RNI | SANGRAMENTO | VARFARINA | VITAMINA $K_1$ | PFC/4F-PCC (Kcentra)/rFVIIa |
|---|---|---|---|---|
| < 5,0 | Insignificante | Suspender 1 dose ou reduzir a dose | Não | Não |
| 5,0 a 9,9 | Insignificante | Suspender 1 a 2 doses | Geralmente não* | Não |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ≥ 10 | Insignificante | Suspender | 2,5 a 5 mg VO | Não |
| Nenhuma | Grave ou com risco à vida | Suspender | 10 mg IV† e repetir se necessário | Sim |

*1 a 2,5 mg VO para pacientes com risco aumentado de sangramento.

†A infusão intravenosa (IV) deve ser administrada lentamente.

PFC = plasma fresco congelado; RNI = razão normalizada internacional; 4F-PCC = concentrado do complexo de protrombina de quatro fatores; VO = por via oral; rFVIIa, fator recombinante VIIa.

As principais complicações da heparina são sangramento e trombocitopenia induzida pela heparina.[3] As complicações menos comuns são osteoporose e hiperpotassemia induzidas pela heparina. O sangramento relacionado com a heparina está relacionado com a dose, e o risco é maior em pacientes submetidos a um procedimento invasivo e se a heparina for combinada com um antagonista de GPIIb-IIIa de plaquetas ou um agente trombolítico.

Se houver suspeita de trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 163) por motivos clínicos e o tratamento anticoagulante for indicado, a heparina deve ser interrompida e substituída por um inibidor de trombina: hirudina (lepirudina), argatrobana ou danaparoide. A varfarina não deve ser usada isoladamente para tratar a trombocitopenia aguda induzida por heparina porque pode agravar o processo trombótico, mas é segura em combinação com um inibidor da trombina após a contagem de plaquetas subir acima de $100 \times 10^9/\ell$.

## *Heparinas de baixo peso molecular*

As heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) são fragmentos produzidos por despolimerização química ou enzimática da heparina. As HBPMs têm aproximadamente um terço do tamanho da heparina (Tabela 76.2). A despolimerização da heparina altera o perfil do anticoagulante. Como resultado, as HBPMs têm menos ligação a proteínas e células e, como consequência, têm uma resposta à dose mais previsível, melhor biodisponibilidade e meia-vida plasmática mais longa do que a heparina regular. As HBPMs podem, portanto, ser administradas por via subcutânea 1 vez/dia sem monitoramento laboratorial.

Em comparação com a heparina, que tem uma proporção de atividade antifator Xa para antifator IIa de aproximadamente 1:1, as várias HBPM comerciais têm proporções de antifator Xa para antifator IIa que variam entre 4:1 e 2:1, dependendo de sua distribuição de tamanho molecular. As HBPMs são eliminadas principalmente por via renal e a meia-vida é de 3 a 4 horas. Elas estão associadas a menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina e osteoporose induzida por heparina do que a heparina.

As HBPMs são efetivas na prevenção e no tratamento de TEV (Capítulo 74), no tratamento de pacientes com angina instável e SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (Capítulo 63) e como adjuvante da terapia fibrinolítica em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (Capítulo 64). Elas também são comumente usadas para o tratamento e profilaxia de TEV associado ao câncer (Capítulo 73), para os quais são mais efetivas do que a heparina[A2] não fracionada e um pouco menos efetivas, porém mais seguras do que os anticoagulantes orais de ação direta.[A3]

## *Pentassacarídeos*

Com base no conhecimento da sequência de ligação da AT à heparina, foi sintetizado um pentassacarídeo, o fondaparinux, com alta afinidade à AT. A estrutura do fondaparinux foi modificada para aumentar sua afinidade com a AT. O fondaparinux inativa o fator Xa por meio de um mecanismo mediado pela AT. Por ser muito curto para ligar a AT à trombina, o fondaparinux não tem atividade contra a trombina.

Após a injeção subcutânea, o fondaparinux é rápida e completamente absorvido e exibe biodisponibilidade de 100%. O volume de distribuição é semelhante ao volume sanguíneo. O fármaco é excretado principalmente de forma inalterada na urina, com meia-vida terminal de 17 horas em voluntários jovens e 21 horas em voluntários idosos.

O fondaparinux circula amplamente ligado à AT, com ligação mínima a outras proteínas plasmáticas. Estudos experimentais e clínicos limitados sugerem que o fondaparinux tem um risco menor de trombocitopenia induzida por heparina do que a heparina ou HBPM, bem como um risco menor de perda óssea e de reações cutâneas locais.

O fondaparinux é efetivo na prevenção e no tratamento do TEV[A4] e também é eficaz e seguro no tratamento de SCA.

## Anticoagulantes orais de ação direta

As limitações dos anticoagulantes estabelecidos levaram ao desenvolvimento de uma variedade de novos agentes anticoagulantes que almejam várias etapas específicas no mecanismo de coagulação.[3b]

**Tabela 76.2** **Perfis de anticoagulantes, pesos moleculares, meias-vidas plasmáticas e doses recomendadas de heparinas de baixo peso molecular comerciais e heparinoide.**

| | | | | *DOSE RECOMENDADA (UNIDADES INTERNACIONAIS)*** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AGENTE** | **RAZÃO ANTIX$_a$/ANTI-II$_a$** | **PESO MOLECULAR** | **MEIA-VIDA PLASMÁTICA (min)** | **PROFILAXIA CIRÚRGICA GERAL** | **PROFILAXIA DE CIRURGIA ORTOPÉDICA** | **TRATA AGUD** |
| Enoxaparina | 2,7:1 | 4.500 | 129 a 180 | 4.000 U SC, diariamente | 4.000 U SC, diariamente ou 3.000 U SC, 2 vezes/dia | 7.000 veze ou 1 SC, diari |
| Dalteparina | 2:1 | 5.000 | 119 a 139 | 5.000 U SC, diariamente | 2.500 U SC, 2 vezes/dia ou 5.000 U SC, diariamente | 8.400 veze ou 1 SC, diari |
| Nadroparina | 3,2:1 | 4.500 | 132 a 162 | 2.850 U SC, diariamente | 2.700 U SC, diariamente,* 4.000 U SC, diariamente* a partir do dia 4 | 13.300 diari |
| Tinzaparina | 1,9: 1 | 4.500 | 111 | 3.500 U SC, diariamente | 3.500 U SC, diariamente* ou 4.500 U SC, diariamente* | 12.250 diari |
| Ardeparina | 2:1 | 6.000 | 200 | 50 U/kg SC, 2 vezes/dia | – | – |
| Danaparoide‡ | 20:1 | 6.500 | 1.100 | 750 U SC, 2 vezes/dia | 750 U SC, 2 vezes/dia | 2.500 entã cada U/h e U/h, 200 2.00 2 vez |

*Dose ajustada ao peso; dose indicada para paciente de 70 kg.

†A dose diária mais alta é para síndromes coronárias agudas; a dose mais baixa é para trombose venosa profunda.

‡O danaparoide de sódio é um heparinoide.

**A dosagem de heparinas de baixo peso molecular e heparinoide é baseada em unidades internacionais (UI ou U), representando atividade anti-Xa. No caso da enoxaparina apenas, a conversão de U em mg é simples: 1 mg inibe 100 unidades anti-Xa, então a dosagem de enoxaparina pode ser prescrita como 1 mg ou 100 U, por exemplo.

IV = via intravenosa; SC = via subcutânea.

## Inibidores diretos de trombina

Os inibidores diretos da trombina atuam independentemente da AT inativando a trombina livre e a trombina ligada à fibrina. Os inibidores diretos da trombina incluem hirudina, fragmentos sintéticos de hirudina (hirugen, lepirudina e bivalirrudina) e inibidores de baixo peso molecular que reagem com o local ativo da trombina (dabigatrana e argatrobana).

A bivalirudina está aprovada pela FDA para uso em angioplastia coronária (Capítulo 65) e reduz o risco de sangramento importante em comparação com a heparina.[4] Argatrobana e lepirudina são aprovadas para pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 163). Os dados que comparam a argatrobana com a hirudina na trombocitopenia induzida pela heparina são muito limitados para que se tirem conclusões sobre suas eficácia e segurança relativas. A argatrobana é metabolizada no fígado e pode ser usada em pacientes com insuficiência renal, enquanto os outros inibidores diretos da trombina dependem da eliminação por excreção renal e podem ser usados em pacientes com doença hepática.

O etexilato de dabigatrana é administrado por via oral e metabolizado por esterases onipresentes em dabigatrana, um inibidor reversível da trombina no local ativo. As características farmacocinéticas da dabigatrana e dos inibidores orais do fator Xa estão resumidas na Tabela 76.3. O etexilato de dabigatrana foi aprovado na Europa e em vários outros países para profilaxia contra TEV após artroplastia de quadril ou joelho (primeira dose, 110 mg; depois, 220 mg, 1 vez/dia; para pacientes com mais de 70 anos ou com depuração de creatinina de 30 a 50 mℓ/min, primeira dose de 75 mg e depois 150 mg/dia), e nos EUA para artroplastia de quadril (primeira dose, 110 mg; depois, 220 mg, 1 vez/dia, apenas se a depuração (*clearance*) da creatinina for de pelo menos 30 mℓ/min. O efeito é semelhante ao da enoxaparina (40 mg/dia SC). Dabigatrana (150 mg, 2 vezes/dia) é mais efetiva do que a varfarina para profilaxia de AVE na fibrilação atrial, enquanto uma dose mais baixa (110 mg, 2 vezes/dia) é igualmente efetiva com menor risco de sangramento importante. Ambas as doses resultam em menos hemorragias intracranianas do que a varfarina.[5] O esquema de 110 mg não foi aprovado nos EUA, mas para pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina calculada de 15 a 30 mℓ/min, a dose de 75 mg, 2 vezes/dia está disponível. No tratamento de TEV, a dabigatrana (150 mg, 2 vezes/dia) tem efeito comparável ao da varfarina e é pelo menos tão segura quanto ela com relação ao sangramento. Em termos de sangramento periprocedimento, dabigatrana e varfarina têm segurança equivalente, e dabigatrana facilita uma interrupção mais curta da anticoagulação oral. Dabigatrana pode ser continuada com segurança durante a terapia de ablação para fibrilação atrial.[6]

## Inibidores diretos do fator Xa

Vários inibidores do fator Xa direcionados ao local ativo de baixo peso molecular disponíveis VO foram projetados (rivaroxabana, apixabana, betrixabana, edoxabana). Ao contrário das heparinas e dos pentassacarídeos, os inibidores diretos inativam o fator Xa sem necessidade de AT como cofator.

A rivaroxabana, um derivado da oxazolidinona (10 mg/dia durante 30 a 39 dias), é mais efetiva do que a enoxaparina em pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho, mas com tendência a mais sangramento. Para profilaxia de AVE em fibrilação atrial, a rivaroxabana, quando comparada com a varfarina, mostrou eficácia e segurança semelhantes. Em pacientes com SCA, a rivaroxabana, quando adicionada à terapia antiplaquetária padrão, reduz o risco de eventos tromboembólicos ao custo de aumento de sangramento. Em pacientes com doença da artéria coronária (DAC) estável ou doença arterial periférica, a adição de uma dose baixa de rivaroxabana (2,5 mg, 2 vezes/dia) ao AAS reduz a taxa de mortalidade, AVE isquêmico e amputações de membros ao custo de aumento do sangramento.[A5] No tratamento de TEV, a rivaroxabana tem eficácia semelhante aos antagonistas da vitamina K. Para pacientes com embolia pulmonar, a rivaroxabana reduz o risco de sangramento importante.[A6] Para profilaxia estendida após TEV, a rivaroxabana (10 mg ou 20 mg, 1 vez/dia) é mais efetiva do que o AAS, com segurança semelhante.[A7]

Apixabana (2,5 mg, 2 vezes/dia) para profilaxia contra TEV após a artroplastia do quadril ou joelho tem eficácia semelhante ou melhor do que HBPM e risco semelhante ou menor de sangramento. Na fibrilação atrial, a apixabana (5 mg, 2 vezes/dia) reduz o risco de AVE e sangramento significativo em comparação com a varfarina, e reduz o risco de AVE sem aumento de sangramento importante em comparação com o AAS. Para pacientes com TEV, a apixabana (5 mg, 2 vezes/dia) tem benefício semelhante à varfarina, mas com risco reduzido de sangramento importante.[A8] Para profilaxia estendida após TEV, a rivaroxabana (5 mg ou 2,5 mg, 1 vez/dia) é mais efetiva do que o placebo, com segurança semelhante.[A9]

Edoxabana (60 mg/dia após a HBPM inicial) para pacientes com TEV tem efeito e risco semelhantes de sangramento importante que a varfarina.[A10] Para pacientes com embolia pulmonar extensa, a edoxabana parece ser mais efetiva do que a varfarina. Para pacientes com fibrilação atrial, edoxabana (60 mg/dia) apresenta risco semelhante de AVE e menor risco de sangramento importante em comparação com a varfarina.[A11] Para cardioversão de pacientes com fibrilação atrial, edoxabana (60 mg/dia) é tão boa ou ligeiramente melhor do que enoxaparina seguida por varfarina para prevenir AVE, um evento embólico sistêmico, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular, mas com um risco ligeiramente maior de um episódio de sangramento importante.[A12]

**Tabela 76.3** **Características farmacocinéticas e interações medicamentosas dos inibidores da trombina e fator Xa orais.**

| AGENTE E DOSE * | BIODISPONI-BILIDADE (%) | TEMPO PARA PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA (h) | VIAS DE ELIMINAÇÃO | MEIA-VIDA PLASMÁTICA (h) | LIGAÇÃO DE PROTEÍNA PLASMÁTICA (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Dabigatrana | 6 | 2 | Excreção renal de 80% da forma ativa | 14 a 17 | 35 |
| Rivaroxabana | 80 | 2 a 3 | 1/3 excreção renal da forma ativa<br>1/3 metabolizada, excreção renal<br>1/3 na forma inativa metabolismo hepático, excreção fecal | 7 a 11 | 92 a 95 |
| Apixabana | 50 | 3 | Excreção renal e fecal, metabolismo oxidativo | 8 a 14 | 87 |
| Edoxabana | 50 | 1 a 2 | 1/3 excreção renal ativa, 2/3 excreção fecal | 8 a 10 | 40 a 59 |
| Betrixabana | 34 | 3 a 4 | Principalmente bile para as fezes, excreção renal de 15% | 19 a 27 | 60 |

P-gp = glicoproteína p.
*Para dabigatrana, a dose é 75, 110 ou 150 mg, 2 vezes/dia para tratamento, mas 75 ou 150 mg a primeira dose, depois 150 ou 220 mg/dia para cirurgia ortopédica. Para a rivaroxabana, a dose é de 10 mg/dia para profilaxia de TEV, 15 mg, 2 vezes/dia durante 3 semanas para TEV agudo e, caso contrário, 15 ou 20 mg/dia. Para apixabana, a dose é 2,5 mg, 2 vezes/dia para profilaxia para cirurgia ortopédica, 2,5 ou 5 mg, 2 vezes/dia para fibrilação atrial; para TEV, é 10 mg, 2 vezes/dia na primeira semana, depois 5 mg, 2 vezes/dia; e para profilaxia a longo prazo, 2,5 mg, 2 vezes/dia. Edoxabana (60 mg/dia) e betrixabana (80 mg, 1 vez/dia durante 35 a 42 dias) também têm 3 níveis de dosagem diferentes para situações diferentes. Além disso, as recomendações de dose variam entre os EUA e a Europa.

Betrixabana (80 mg, 1 vez/dia durante 35 a 42 dias) para pacientes com doença clínica aguda reduz o risco de TEV com risco semelhante de sangramento importante em comparação com 10 dias de HBPM.[A13]

Nos pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) associado a câncer, os inibidores do fator Xa reduzem o risco de recorrência em comparação com HBPM.[A13] Para pacientes que recebem alta hospitalar após uma doença clínica, rivaroxabana (10 mg/dia por 45 dias após a alta hospitalar) é efetiva, com redução de aproximadamente 30% do risco relativo de eventos tromboembólicos fatais e importantes sem aumento do risco de sangramento importante em comparação com placebo.[A13b] Embora os pacientes hospitalizados com infecção pelo SARS-CoV-2 corram risco aumentado de complicações tromboembólicas, ainda não se conhece a melhor abordagem profilática.[6b]

Em comparação com a inibição do fator Xa, ainda é menos conhecido sobre a utilidade clínica da inibição do fator XIa. Em um estudo, contudo, uma dose IV pós-operatória de osocimabe (anticorpo monoclonal contra o fator XIa) foi tão efetiva quanto enoxaparina ou apixabana na prevenção de tromboembolismo venoso após artroplastia de joelho.[A13c] É preciso aguardar mais estudos para se determinar se essa abordagem será amplamente aplicada.

## Visão geral do anticoagulante oral de ação direta

Dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana estão associadas à redução do risco relativo de 10% para morte e aproximadamente 50% para hemorragia intracraniana em comparação com a varfarina (Tabela 76.4). Em geral, esses agentes são tão ou mais efetivos e seguros que a varfarina para prevenir AVE ou embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial;[A14] para TEV, esses agentes provavelmente não são mais efetivos do que a varfarina, mas o risco de sangramento é um pouco menor.[A15] É difícil afirmar que um anticoagulante oral de ação direta seja melhor do que outro com base apenas em comparações indiretas, embora alguns tenham sido mais bem estudados em tipos específicos de pacientes (Tabela 76.5).

Em pacientes com mais de 75 anos, esses agentes parecem ser pelo menos tão efetivos quanto os antagonistas da vitamina K: em comparação com a varfarina, os inibidores diretos do fator Xa, apixabana e edoxabana, apresentam riscos de sangramento mais baixos, a rivaroxabana apresenta riscos de sangramento semelhantes e a dabigatrana tem maiores riscos de sangramento gastrintestinal, mas menores riscos de sangramento intracraniano.[A16] Para TEV associado ao câncer, a edoxabana é tão efetiva quanto dalteparina subcutânea para o desfecho composto de TEV recorrente ou sangramento significativo (Capítulo 73), com menor TEV recorrente, mas com um pouco mais de sangramento importante.[A17] Nenhum dos novos anticoagulantes oraisdiretos, entretanto, demonstrou eficácia e segurança equivalentes ou superiores em comparação com os anticoagulantes tradicionais em tromboprofilaxia para pacientes com valvas cardíacas mecânicas e, portanto, seu uso nesse caso não é recomendado no momento. Aparentemente, é muito improvável que pacientes em uso de anticoagulantes orais de ação direta apresentem fraturas osteoporóticas em comparação com fraturas em uso de varfarina. Inúmeros fármacos interagem com os anticoagulantes orais de ação direta. é preciso cautela quando combinados a amiodarona, verapamil e diltiazem (apixabana e edoxabana podem ser usadas com segurança com eles). Esses agentes devem ser evitados quando os pacientes fazem uso de fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, fenobarbital ou o fitoterápico hipérico.[6d] Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser usados com cautela. O uso crônico, iniciado antes da instituição da anticoagulação, parece ser seguro, mas o uso recente está associado a risco mais alto de sangramento copioso e clinicamente relevante.[6e]

**Tabela 76.4** **Redução de risco anual absoluto* dos principais desfechos clínicos do uso oral de inibidores da trombina e do fator Xa em comparação com varfarina em pacientes com fibrilação atrial.**

| AGENTE | AVE | TAXA DE | SANGRAMENTO | SANGRAMENTO | SANGRAMEI |
|---|---|---|---|---|---|

| | ISQUÊMICO (%) | MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS (%) | VOLUMOSO (%) | INTRACRANIANO (%) | GASTRINTES (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Varfarina | Referência | Referência | Referência | Referência | Referência |
| Dabigatrana 110 mg | +0,14 | −0,38 | **−0,65** | **−0,26** | +0,10 |
| Dabigatrana 150 mg | **−0,28** | −0,47 | −0,25 | **−0,28** | **+0,49** |
| Rivaroxabana | −0,08 | −0,4 | +0,2 | **−0,18** | **+0,61** |
| Apixabana | −0,08 | **−0,42** | **−0,96** | **−0,47** | −0,10 |
| Edoxabana 30 mg | **+0,52** | **−0,55** | **−1,82** | **−0,31** | **−0,41** |
| Edoxabana 60 mg | 0,0 | −0,36 | **−0,68** | **−0,21** | **+0,28** |

*Os números positivos correspondem ao aumento absoluto do risco. As diferenças estatisticamente significativas estão em negrito. AVE = acidente vascular encefálico.

**Tabela 76.5** **Usos potenciais de inibidores de trombina oral e fator Xa.**

| INDICAÇÕES/PROBLEMAS | FÁRMACO(S) MAIS BEM ESTUDADO(S) |
|---|---|
| Uma tomada diária | Rivaroxabana, edoxabana |
| Idade ≥ 80 anos | Dabigatrana 110 mg, apixabana, rivaroxabana, edoxabana |
| Doença cardiovascular estável | Rivaroxabana 2,5 mg, 2 vezes/dia |
| Previsão de eletrocardioversão | Rivaroxabana |
| Ablação para fibrilação atrial | Dabigatrana |
| Sangramento gastrintestinal anterior | Apixabana |
| História pregressa de AVE | Apixabana, rivaroxabana |
| Alto risco de AVE, baixo risco de sangramento | Dabigatrana 150 mg |
| Alto risco de AVE, alto risco de sangramento | Dabigatrana 110 mg, apixabana ou edoxabana |
| Intervenção coronária percutânea | Rivaroxabana 15 mg, 1 vez/dia ou 2,5 mg, 2 vezes/dia, dabigatrana 110 mg |
| Doença coronária concomitante | Rivaroxabana |
| Doença renal concomitante | Apixabana, rivaroxabana, edoxabana |

AVE = acidente vascular encefálico. Adaptada de Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet.* 2015;386:303-310.

## Reversão do efeito de Anticoagulantes de ação direta

O efeito anticoagulante da dabigatrana pode ser revertido imediata e completamente pelo antídoto específico idarucizumabe, que é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal, administrado como uma dose em *bolus* IV de 5 g.[7] Por volta de 12 horas após a administração, o idarucizumabe é essencialmente eliminado da circulação e a dabigatrana pode ser retomada em 24 horas com efeito total. Cerca de 98% dos pacientes alcançam reversão farmacológica completa e o sangramento gastrintestinal para em 24 horas (mediana de 2,4 horas) em cerca de 70% dos pacientes.[7b]

Outro antídoto, andexanete alfa, é uma molécula do fator Xa chamariz que não tem efeito enzimático, mas se liga estequiometricamente a todos os inibidores do fator Xa (como rivaroxabana, apixabana, edoxabana, fondaparinux e HBPM), revertendo-os imediata e completamente. Uma dose em *bolus* IV inicial deve ser seguida por uma infusão IV durante 2 horas.[8] As doses dependem do anticoagulante oral direto usado, de sua dose e do tempo decorrido desde a última vez que foi tomado. Cerca de 80% dos pacientes alcançam hemostasia boa ou excelente em 12 horas.[8b] O concentrado de complexo de protrombina de quatro fatores em uma dose de 2.000 unidades também parece útil para controlar sangramento importante em pacientes em uso de inibidores orais diretos de Xa.

## Agentes fibrinolíticos

Os agentes fibrinolíticos convertem o plasminogênio na enzima plasmina, que então degrada a fibrina em fragmentos solúveis, causando a lise do trombo. Dos agentes fibrinolíticos disponíveis, a estreptoquinase e a uroquinase não são específicas para fibrina; em contrapartida, o ativador do plasminogênio do tipo tecido recombinante (rt-PA, alteplase) e a variante rt-PA tenecteplase são relativamente específicos da fibrina (Capítulo 64).

A estreptoquinase é um agente fibrinolítico indireto. Ele se liga ao plasminogênio, convertendo-o em uma molécula semelhante à plasmina que, por sua vez, converte o plasminogênio em plasmina. A estreptoquinase tem várias desvantagens. É antigênica, tornando seu uso repetido problemático, e alergênica, produzindo calafrios, febre e tremores em alguns pacientes e, em casos raros, anafilaxia. Anistreplase (APSAC) é um complexo acilado de estreptoquinase e Lys-plasminogênio. Em comparação com a estreptoquinase, é mais específica para fibrina, tem meia-vida plasmática mais longa e é inativa até ser seletivamente ativada por desacilação na superfície da fibrina. Seu perfil de efeito colateral, antigenicidade e eficácia são semelhantes aos da estreptoquinase.

A uroquinase é um ativador do plasminogênio de ocorrência natural que difere da estreptoquinase na medida em que ativa diretamente o plasminogênio e não é antigênico. A uroquinase foi extensamente usada para tratar oclusões vasculares periféricas, mas problemas de produção limitaram sua disponibilidade.

Em seu estado natural, o ativador do plasminogênio tecidual é produzido pelo endotélio vascular; o rt-PA (alteplase) é produzido por tecnologia de DNA recombinante. A alteplase não é antigênica ou alergênica e apresenta maior especificidade de fibrina do que a estreptoquinase. Tem meia-vida curta de cerca de 3,5 minutos e, portanto, é administrado como uma infusão intravenosa contínua.

Formas truncadas de rt-PA foram desenvolvidas; a primeira foi reteplase (r-PA), um mutante de deleção de cadeia única que não apresenta determinados domínios. Como resultado, sua meia-vida é cerca de duas vezes a do rt-PA, possibilitando a terapia em *bolus* duplo com 30 minutos de intervalo. O r-PA tem menor afinidade pela fibrina do que o rt-PA, mas a depleção de fibrinogênio com r-PA é menor do que com estreptoquinase. Nenhuma antigenicidade foi relatada com este composto.

Tenecteplase (TNK-tPA) é um ativador do plasminogênio tecidual mutante com substituições de aminoácidos em três locais. Em comparação com o rt-PA, ele tem meia-vida mais longa, possibilitando a administração em *bolus* único, aumento da especificidade da fibrina e aumento da resistência à inibição pelo inibidor do ativador do plasminogênio 1.

### *Usos clínicos*

A terapia trombolítica reduz a mortalidade em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST e aqueles para os quais a intervenção coronária percutânea primária não está disponível (Capítulo 65), bem como em pacientes com embolia pulmonar extensa e hipotensão. O tratamento com rt-PA IV dentro de 3 horas do início dos sintomas de AVE isquêmico aumenta a probabilidade de um bom desfecho funcional, apesar de um pequeno aumento no risco de hemorragia intracerebral.[9] A trombólise pode ser justificada para embolia pulmonar

grave (Capítulo 74) sem contraindicações, mas a trombólise em pacientes com embolia pulmonar de risco moderado não melhora os desfechos, apesar da melhor hemodinâmica, devido a aumentos de sangramento de grande porte e AVE.[A18]

## Agentes antiplaquetários

As plaquetas desempenham um papel essencial na manutenção da hemostasia após traumatismo de tecido. A lesão vascular e a exposição da matriz extracelular iniciam os processos de adesão, ativação e agregação plaquetária (Capítulo 162). Esse processo evolutivamente vantajoso pode, entretanto, tornar-se patológico no estabelecimento de ruptura, fissura ou desmembramento da placa aterosclerótica (Capítulo 47). Nesses casos, a trombose arterial restringe ou inibe completamente o fluxo de sangue arterial. As plaquetas e a fibrina são os componentes primários dos trombos arteriais, por isso as plaquetas tornaram-se o foco principal para a prevenção e tratamento da aterotrombose.

### Ácido acetilsalicílico

#### *Mecanismo de ação*

O AAS inativa permanentemente as isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2) que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina $H_2$, um precursor de uma variedade específica de tipo celular de eicosanoides, incluindo o tromboxano $A_2$ nas plaquetas. O tromboxano $A_2$, que normalmente é liberado pelas plaquetas em resposta a estímulos (como ADP, trombina e colágeno), por sua vez, leva a maior ativação plaquetária, amplificando assim a cascata de ativação e subsequente agregação plaquetária. Uma única dose de AAS inibe funcionalmente a ativação plaquetária mediada pelo tromboxano $A_2$ pelo tempo de vida de 8 a 10 dias das plaquetas circulantes expostas a ela, porque se liga irreversivelmente e inativa a COX em células que são incapazes de sintetizar novas proteínas, a fim de produzir COX não ligado.

#### *Farmacologia*

O AAS, que é rapidamente absorvido no estômago e no intestino superior, atinge o pico dos níveis plasmáticos cerca de 30 minutos após a ingestão; tem meia-vida de aproximadamente 15 minutos. A inibição da função plaquetária é evidente em 1 hora com AAS sem revestimento, mas pode ser adiada após a administração de AAS com revestimento entérico. Portanto, se apenas os comprimidos com revestimento entérico estiverem disponíveis quando um efeito rápido for necessário, eles devem ser mastigados.

Doses diárias de AAS de apenas 30 a 50 mg inativam a enzima COX plaquetária de todas as plaquetas circulantes expostas a ela e inibem a produção de tromboxano.[10] Clinicamente, doses de 75 a 100 mg/dia fornecem efeitos anti-isquêmicos comparáveis a doses mais altas (≥ 300 por dia),[11] embora alguns dados sugiram que uma dose de 100 mg/dia pode ser inadequada em indivíduos com peso superior a 70 kg.[12]

O efeito colateral primário do AAS é o sangramento, particularmente sangramento gastrintestinal (GI). Doses mais baixas de AAS (75 a 100 mg/dia) estão associadas a um risco menor de sangramento em comparação com doses mais altas, tanto durante a monoterapia com AAS quanto quando o AAS é combinado com um inibidor $P2Y_{12}$ como parte da terapia antiplaquetária dupla.[13] Fatores associados a um risco aumentado de sangramento, além da terapia antiplaquetária dupla, incluem o uso concomitante de um anticoagulante oral, história pregressa de úlceras gastrintestinais ou sangramento, a presença de uma coagulopatia, doença renal crônica, doença hepática grave, hipertensão não controlada e trombocitopenia. A intoxicação por salicilatos (Capítulo 102), atualmente incomum por causa das baixas doses prescritas, é uma emergência potencialmente fatal associada à overdose intencional ou não intencional.[13b]

Dados a proteção isquêmica comparável e os menores riscos de sangramento associados a doses mais baixas de AAS (75 a 100 mg/dia), a maioria das diretrizes agora recomenda tais doses para terapia crônica. Nos EUA, a dose mais comumente prescrita é 81 mg/dia.

#### *Usos clínicos*

Os principais usos clínicos do AAS são para o tratamento agudo de SCA sem supradesnivelamento de ST e IAM com supradesnivelamento de ST, prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (p. ex., IAM

[Capítulos 63 e 64] e AVE [Capítulo 379]), e a prevenção da trombose por *stent* (Capítulo 65) após o implante na coronária ou em outros vasos sanguíneos arteriais.

O AAS (81 mg/dia) pode ser de benefício moderado quando usado para reduzir o risco de um primeiro evento cardiovascular (infarto do miocárdio não fatal e AVE) em adultos de 50 a 69 anos com risco aumentado de doença cardiovascular (risco de DCV em 10 anos ≥ 10%).[14] No entanto, o aumento do risco de sangramento anula quaisquer benefícios antitrombóticos em indivíduos sem doença cardiovascular prexistente,[A19] mesmo que tenham diabetes,[A20] de maneira que o AAS realmente aumenta a mortalidade por todas as causas em idosos saudáveis.[A21] Além disso, AAS não é efetivo na redução da demência ou declínio cognitivo nos idosos.[A21b]

Em pacientes com suspeita de IM *agudo* (SCA sem supradesnivelamento do ST ou IAM com supradesnivelamento do ST), o AAS reduz a incidência de reinfarto não fatal e mortalidade vascular e, portanto, o tratamento precoce desses pacientes é recomendado.

Em pacientes com cardiopatia isquêmica estável (Capítulo 62), o uso de AAS está associado a uma redução relativa de 37% no risco de eventos vasculares graves. Em pacientes com história de IM anterior (Capítulos 63 e 64), a terapia com AAS por uma duração média de 27 meses reduz a incidência de IM não fatal recorrente em 18 por 1.000 pacientes e morte vascular em 14 por 1.000 pacientes. A terapia a longo prazo com AAS é, portanto, recomendada em todos os pacientes com DAC sintomática conhecida.[15]

O AAS é recomendado para a prevenção primária de AVE (Capítulo 379) em pacientes com doença da artéria carótida assintomática. A terapia antiplaquetária, incluindo a opção de monoterapia com AAS, é recomendada em pacientes com AVE isquêmico não cardioembólico ou ataque isquêmico transitório (AIT). A terapia com AAS após a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM; Capítulo 65) melhora a permeabilidade do enxerto de veia safena, particularmente durante o primeiro ano pós-operatório, e, portanto, é recomendada (Capítulo 65).

O AAS reduz o risco de TEV em locais de prevenção primária de alto risco (p. ex., cirurgia ortopédica) e para TEV recorrente, embora para este último a redução seja muito menor do que a alcançada com terapia anticoagulante oral, que é preferencialmente usada na maioria dos casos. O AAS (81 mg/dia) também reduz o risco de desenvolvimento de câncer colorretal (Capítulo 184).[A21c]

Em indivíduos com alergia verdadeira ao AAS (p. ex., urticária, broncospasmo, anafilaxia), a dessensibilização ao AAS ou o uso de clopidogrel é recomendado. O AAS é um componente do tratamento antiplaquetário duplo para a prevenção da trombose do *stent*, conforme discutido adiante.

## Inibidores de $P2Y_{12}$ e agentes antiplaquetários duplos

### *Mecanismo de ação*

Os três inibidores orais atualmente usados do receptor do ADP estimulador de plaquetas, $P2Y_{12}$, são clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. As doses orais recomendadas são clopidogrel 75 mg 1 vez/dia, prasugrel 10 mg 1 vez/dia e ticagrelor 90 mg 2 vezes/dia.

Cangrelor é uma opção administrada por via intravenosa. O clopidogrel e o prasugrel ligam-se irreversivelmente e bloqueiam o receptor plaquetário $P2Y_{12}$, enquanto o ticagrelor e o cangrelor ligam-se reversivelmente e bloqueiam o receptor. Por esse mecanismo, esses agentes impedem a ativação plaquetária mediada por ADP.

### *Farmacologia*

O clopidogrel e o prasugrel são metabolizados no fígado em metabólitos ativos, enquanto o ticagrelor é um fármaco ativo. Dependendo da dose, o clopidogrel atinge efeitos antiplaquetários clinicamente adequados 2 a 6 horas após a ingestão; prasugrel e ticagrelor começam a produzir inibição plaquetária clinicamente relevante aproximadamente 30 a 60 minutos após a ingestão. Em comparação com o clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor provocam um grau maior e mais confiável de inibição plaquetária. Os medicamentos que interagem fortemente com a enzima hepática CYP3A4 podem inibir (p. ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou potencializar (p. ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital) os efeitos do ticagrelor. Por motivos ainda obscuros, o uso de doses mais altas de AAS (> 100 mg) diminui a eficácia clínica de ticagrelor, quando tanto o AAS quanto ticagrelor são usados. A dose diária de AAS neste caso, portanto, deve ser de 75 a 100 mg.

### *Usos clínicos*

A monoterapia com inibidor de P2Y12 é aproximadamente equivalente a monoterapia com AAS.[A21d] O clopidogrel é usado para monoterapia antiplaquetária em pacientes com alergia verdadeira ao AAS e pode ocasionalmente ser usado em pacientes que estejam sendo tratados com terapia "dupla" (terapia anticoagulante oral mais monoterapia antiplaquetária) para fibrilação atrial e uma intervenção coronária percutânea recente (Capítulo 65). Mais comumente, os inibidores de $P2Y_{12}$ são usados, junto com o AAS, como parte da terapia antiplaquetária dupla para diminuir o risco de IM espontâneo futuro e trombose de *stent*. A terapia antiplaquetária dupla é recomendada por pelo menos 1 ano em pacientes que sobreviveram a um SCA, seja SCA sem supradesnivelamento do ST ou IAM com supradesnivelamento do ST (Capítulos 63 e 64), por pelo menos 1 mês após o implante de um *stent* não farmacológico, e por pelo menos 6 meses após a implantação de um *stent* farmacológico coronário para doença cardíaca isquêmica estável ou 12 meses após o implante de um *stent* farmacológico coronário para SCA (Figura 76.1). A terapia antiplaquetária dupla por vários anos leva a uma redução absoluta de cerca de 1 a 3% na trombose tardia por *stent* e complicações isquêmicas à custa de um aumento absoluto de cerca de 1% nas complicações hemorrágicas.[A22]

A terapia antiplaquetária dupla também é usada por um a vários meses em pacientes submetidos ao implante de *stent* em outros leitos vasculares (p. ex., artéria renal ou carótida),[16] mas não é recomendada em pacientes submetidos à substituição transcateter da valva aórtica (Capítulo 66).[A23] A terapia antiplaquetária dupla nos primeiros 12 meses após a cirurgia de revascularização do miocárdio *pode* melhorar a permeabilidade do enxerto venoso, e seu uso para tais fins pode ser razoável.

A terapia antiplaquetária dupla (com clopidogrel) pode ser considerada por 21 dias em vez da monoterapia com AAS em pacientes após um AVE isquêmico menor ou AIT e por 90 dias após um AVE recente ou AIT decorrente de estenose grave de uma artéria intracraniana principal. Em pacientes com fibrilação atrial, AVE isquêmico e impossibilidade de receber terapia anticoagulante oral, a terapia antiplaquetária dupla (com clopidogrel) diminui o risco de AVE recorrente em comparação com o AAS isolado. Em comparação, a terapia antiplaquetária dupla não oferece benefício evidente em pacientes com DAC estável sem histórico de terapia de intervenção percutânea, SCA ou CRM recente; portanto, tal terapia não é recomendada nesses pacientes.

O prasugrel está associado a risco aumentado de hemorragia intracraniana em pacientes com história pregressa de AVE ou AIT, e seu uso nesses pacientes é contraindicado. O risco de sangramento com o prasugrel também aumenta em pacientes com 75 anos ou mais ou com menos de 60 kg; portanto, um inibidor de $P2Y_{12}$ diferente deve ser usado nesses pacientes.

## Monitoramento laboratorial do AAS e terapia com inibidor de $P2Y_{12}$

Os efeitos inibitórios de plaquetas do AAS ou de um bloqueador de $P2Y_{12}$ podem ser monitorados em qualquer indivíduo que receba essa terapia por vários métodos *in vitro*, como exame de sangue em ponto de atendimento. No entanto, os estudos randomizados não conseguiram demonstrar se a terapia antiplaquetária personalizada com base em testes no ponto de atendimento (POC, *point-of-care*) da função plaquetária é efetiva na redução de eventos isquêmicos.[17]

## Inibidores de fosfodiesterase

### *Mecanismo de ação*

O dipiridamol inibe a enzima fosfodiesterase-5 nas plaquetas, aumentando assim os níveis de AMP cíclico e GMP cíclico intraplaquetário, e também bloqueia a captação de adenosina, inibindo a agregação plaquetária. O dipiridamol também leva ao aumento dos níveis de GMP cíclico das células do músculo liso vascular e à vasodilatação da artéria coronária. O cilostazol é um inibidor da fosfodiesterase-3 que inibe a ativação plaquetária e leva ao relaxamento das células musculares lisas.

### *Farmacologia*

A absorção e a biodisponibilidade do dipiridamol são variáveis, e múltiplas formulações do medicamento estão disponíveis comercialmente. Na prática clínica atual, são utilizadas formulações de liberação prolongada ou sustentada de dipiridamol. O dipiridamol é metabolizado no fígado e deve ser evitado em pacientes com doença

renal ou hepática grave. Uma combinação de dipiridamol (200 mg) de liberação prolongada e AAS (25 mg), usada para prevenção de AVE, é ingerida 2 vezes/dia.

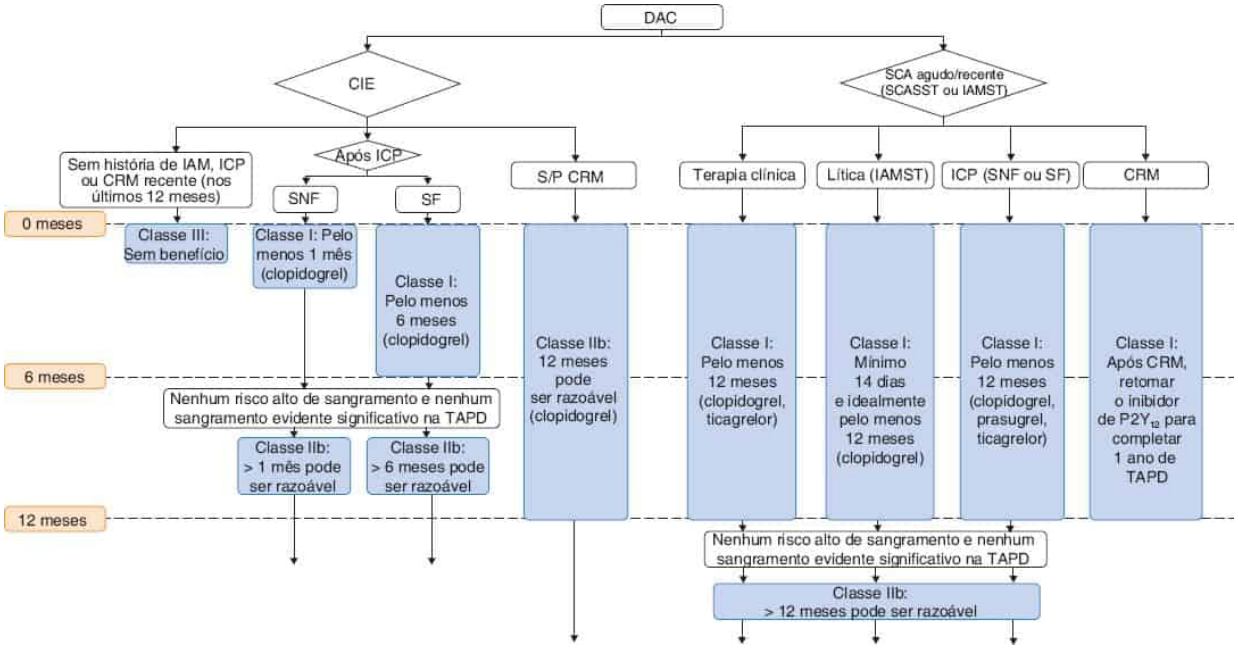


**FIGURA 76.1 Algoritmo de tratamento para duração da terapia com inibidor de $P2Y_{12}$ em pacientes com DAC que recebem TAPD.** As cores correspondem à classe de recomendação. O clopidogrel é o único inibidor de $P2Y_{12}$ atualmente usado estudado em pacientes com CIE submetidos a ICP. A terapia com AAS é quase sempre continuada indefinidamente em pacientes com DAC. Pacientes com história de SCA há mais de 1 ano e que desde então permaneceram livres de SCA recorrente são considerados como tendo feito a transição para CIE. Em pacientes tratados com TAPD após implantação de SF que desenvolvem um alto risco de sangramento (p. ex., tratamento com terapia anticoagulante oral), correm alto risco de complicações graves de sangramento (p. ex., cirurgia intracraniana importante) ou que desenvolvem sangramento evidente significativo, a descontinuação da terapia com inibidor de $P2Y_{12}$ após 3 meses para CIE ou após 6 meses para SCA pode ser razoável. As *setas* na parte inferior da figura denotam que a duração ideal da TAPD prolongada não foi estabelecida. IAM = infarto agudo do miocárdio; SCA = síndrome coronariana aguda; SNF = *stent* não farmacológico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença da artéria coronária; TAPD = terapia antiplaquetária dupla; SF = *stent* farmacológico; Hx = anamnese; Lítica = terapia fibrinolítica; SCASST = síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; CIE = cardiopatia isquêmica estável; IAMST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST. (Reproduzida de Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1082-115.)

O cilostazol é rapidamente absorvido; seus efeitos antiplaquetários são observados já 3 horas após uma dose e persistem por até 12 horas. O cilostazol é metabolizado no fígado pelas enzimas 3A4 e 2C19 do citocromo P-450 hepático. A dose usual é de 100 mg 2 vezes/dia, tomada pelo menos meia hora antes ou duas horas após o café da manhã e jantar. Em pacientes em uso concomitante de inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, eritromicina, diltiazem, suco de toranja) ou CYP2C19 (p. ex., omeprazol), a dose deve ser reduzida para 50 mg 2 vezes/dia.

### *Usos clínicos*

O dipiridamol isoladamente exerce pouco efeito antitrombótico clinicamente relevante, e é prescrito principalmente em combinação com AAS para a inibição plaquetária e redução de eventos isquêmicos cardiovasculares. A combinação de AAS e dipiridamol é pelo menos tão efetiva quanto o AAS isolado para a prevenção secundária de AVE, mas é menos bem tolerada. Na prática clínica atual, o dipiridamol não é usado para a prevenção de eventos isquêmicos cardíacos. No entanto, dipiridamol de liberação prolongada associado a AAS é uma opção efetiva para a prevenção secundária de AVE isquêmico não cardioembólico (Capítulo 379). Em razão de seus efeitos vasodilatadores e potencial para um fenômeno de "roubo coronário", o dipiridamol deve ser usado com cautela em pacientes com SCA recente ou DAC grave.

O cilostazol, presumivelmente por sua ação vasodilatadora, melhora os sintomas de claudicação e é recomendado como terapia efetiva para melhorar os sintomas e aumentar a distância percorrida em pacientes com claudicação (Capítulo 71).[18,19] Cilostazol é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca.

## Antagonistas do receptor de trombina

### *Mecanismo de ação*

A trombina é um potente ativador plaquetário que atua via receptor ativado por protease plaquetária (PAR). O antagonista do receptor de trombina vorapaxar inibe a ativação plaquetária mediada pela trombina ao se ligar ao receptor plaquetário PAR-1.

### *Farmacologia*

O vorapaxar é rápida e quase completamente absorvido pelo sistema digestório. O pico da atividade antiplaquetária ocorre em 1 a 2 horas. O vorapaxar é metabolizado no fígado pela enzima P450 (CYP) 3A4. O vorapaxar não deve ser usado concomitantemente com medicamentos que sejam inibidores ou indutores fortes do CYP3A4. Embora o vorapaxar iniba reversivelmente o receptor PAR-1, a meia-vida longa do medicamento torna-o efetivamente irreversível. A dose de vorapaxar é de 2,08 mg 1 vez/dia.

### *Usos clínicos*

As preocupações com as complicações hemorrágicas limitaram o desenvolvimento, a aprovação e a incorporação dos antagonistas do receptor da trombina na prática clínica. O vorapaxar foi estudado apenas como complemento à terapia com AAS e/ou clopidogrel, não como agente antiplaquetário único. É aprovado pela FDA para a redução de eventos cardiovasculares trombóticos futuros em pacientes com história de IAM (Capítulos 63 e 64) ou com doença arterial periférica (Capítulo 71).

## O futuro

Os dados sugerem que os fatores XIIa e XIa, que são fatores de contato à frente do fator X, podem ser mais importantes para a trombose do que para a hemostasia e, portanto, são bons alvos para anticoagulação mais seguro.[19b] Um estudo randomizado de osocimabe (um anticorpo monoclonal contra o fator XIa) para prevenção de TEV após artroplastia de quadril apoia essa hipótese.[A23b]

A1. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2015;114:768-777.

A2. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD006649.

A3. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-163.

A4. Brandao GM, Junqueira DR, Rollo HA, et al. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011782.

A5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.

A6. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297.

A7. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-1222.

A8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

A9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.

A10. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

A11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.

A12. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.

A13. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-a-nalysis. Thromb Haemost. 2020;120:1128-1136.

A13b. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3140-3147.

A13c. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thrombo-embolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. JAMA. 2020;323:130-139.

A14. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD008980.

A15. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-386.

A16. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.

A17. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624.

A18. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.

A19. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019; 321:277-287.

A20. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-1539.

A21. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-1528.

A21b. Ryan J, Storey E, Murray AM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology*. 2020;95:e320-e331.

A21c. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1855-1863.

A21d. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2020;395:1487-1495.

A22. Sharma A, Hai O, Garg A, et al. Duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42:404-417.

A23. Raheja H, Garg A, Goel S, et al. Comparison of single versus dual antiplatelet therapy after TAVR: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92:783-791.

A23b. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thrombo-embolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:130-139.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, et al. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-17.
2. Karimi K, Odhav A, Kollipara R, et al. Acute cutaneous necrosis: a guide to early diagnosis and treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:425-437.
3. Shen YM, Wolfe H, Barman S. Evaluating thrombocytopenia during heparin therapy. *JAMA*. 2018;319:497-498.

3b. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet*. 2020;396:1767-1776.

4. Zeitouni M, Kerneis M, Nafee T, et al. Anticoagulation in acute coronary syndrome—state of the art. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60:508-513.
5. Mumoli N, Mastroiacovo D, Tamborini-Permunian E, et al. Dabigatran in nonvalvular atrial fibrillation: from clinical trials to real-life experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18:467-477.
6. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-1636.

6b. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-ofthe-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950-2973.

6c. Lau WCY, Cheung CL, Man KKC, et al. Association between treatment with apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin and risk for osteoporotic fractures among patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:1-9.

6d. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1341-1350

6e. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal antiinflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2020;141:10-20.

7. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-441.

7b. Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in the management of patients with gastrointestinal bleeding. *Circulation*. 2019;139:748-756.

8. Tornkvist M, Smith JG. Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: a systematic review. *Thromb Res*. 2018;162:22-31.

8b. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-1335.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.
10. McFadyen JD, Schaff M, Peter K. Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:181-191.
11. Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1760-1776.
12. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018;392:387-399.
13. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1082-1115.
13b. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate toxicity. *N Engl J Med*. 2020;382:2544-2555.
14. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804-813.
15. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-260.
16. Vos CG, Vahl A. Anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease of the femoro-popliteal arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59:164-171.
17. Michelson AD, Bhatt DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood*. 2017;130:713-721.
18. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:e71-e126.
19. Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, et al. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;39:43-52.
19b. Fredenburgh JC, Weitz JI. New anticoagulants: moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021;19:20-29.

**Com base na meia-vida e no início da ação da varfarina, qual das alternativas a seguir é o manejo ideal desse medicamento no caso de cirurgia de grande porte não complicada?**

A. A varfarina deve ser interrompida 5 dias antes da cirurgia e reiniciada assim que o paciente puder ingerir medicamentos após a cirurgia.

B. A varfarina deve ser interrompida 2 dias antes da cirurgia e reiniciada assim que o paciente puder ingerir medicamentos após a cirurgia.

C. A varfarina deve ser interrompida 5 dias antes da cirurgia e reiniciada pelo menos 5 dias após a cirurgia.

D. A varfarina deve ser interrompida 2 dias antes da cirurgia e reiniciada pelo menos 5 dias após a cirurgia.

E. A varfarina deve ser interrompida 1 dia antes da cirurgia e uma dose de vitamina K deve ser administrada 1 dia antes da cirurgia para reverter a varfarina, que então é reiniciada assim que o paciente puder ingerir medicamentos após a cirurgia.

Concluir questão

**Para um paciente que necessita de tratamento para embolia pulmonar, mas com alto risco de sangramento, é desejável eliminação rápida do efeito anticoagulante. Qual das seguintes heparinas é preferível?**

A. Heparina não fracionada (como infusão intravenosa).

B. Fondaparinux.

C. Danaparoide.

D. Heparina de baixo peso molecular.

E. Nenhuma diferença – eles são todos equivalentes.

Concluir questão

**Para qual dos novos anticoagulantes orais o rastreamento com análise do tempo de trombina seria sensível para identificar concentrações plasmáticas clinicamente importantes do fármaco?**

A. Dabigatrana.

B. Rivaroxabana.

C. Apixabana.

D. Edoxabana.

E. Todos os anteriores.

Concluir questão

**Um homem de 59 anos com hipertensão e obesidade é atendido no pronto-socorro com subsequente dor torácica. O ECG mostra supradesnivelamento do segmento ST e ritmo sinusal. Qual a melhor maneira de administrar o ácido acetilsalicílico (AAS) – dose e duração – a esse paciente?**

- A. 81 mg de AAS mastigável imediatamente, e depois diariamente pelo resto de sua vida.
- B. 325 mg de AAS mastigável imediatamente, e depois diariamente por 1 ano, após o qual a dose é reduzida para 81 mg/dia.
- C. 325 mg de AAS mastigável imediatamente e, em seguida, 81 mg/dia durante 1 ano.
- D. 162 a 325 mg de AAS mastigável imediatamente e, em seguida, 162 mg/dia durante 1 ano.
- E. 162 a 325 mg de AAS mastigável imediatamente, e depois 81 mg/dia pelo resto de sua vida.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 10

## § DOENÇAS RESPIRATÓRIAS


77 ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA RESPIRATÓRIA

78 EXAMES DE IMAGEM NA DOENÇA PULMONAR

79 TESTE E FUNÇÃO RESPIRATÓRIOS

80 DISTÚRBIOS DO CONTROLE VENTILATÓRIO

81 ASMA BRÔNQUICA

82 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

83 FIBROSE CÍSTICA

84 BRONQUIECTASIA, ATELECTASIA, CISTOS E DISTÚRBIOS PULMONARES LOCALIZADOS

85 DISTÚRBIOS DE ENCHIMENTO ALVEOLAR

86 DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

87 DISTÚRBIOS PULMONARES OCUPACIONAIS

88 LESÕES FÍSICAS E QUÍMICAS DO PULMÃO

89 SARCOIDOSE

90 BRONQUITE AGUDA E TRAQUEÍTE

**91** VISÃO GERAL DA PNEUMONIA

**92** DOENÇAS DO DIAFRAGMA, DA PAREDE TORÁCICA, DA PLEURA E DO MEDIASTINO

**93** ABORDAGENS INTERVENCIONISTAS E CIRÚRGICAS À DOENÇA PULMONAR

# 77

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA RESPIRATÓRIA

MONICA KRAFT

Os sintomas respiratórios, que estão entre os motivos mais comuns de procura por atendimento médico, são responsáveis por aproximadamente 20% das consultas a um clínico geral. Além de uma anamnese detalhada, um exame físico sistemático é fundamental para um diagnóstico acurado. Mesmo em adultos jovens, os sintomas respiratórios persistentes estão associados a maior probabilidade de desenvolver doença pulmonar crônica.[1]

Um exame pulmonar detalhado complementa o exame físico cardíaco (Capítulo 45). A inspeção pode revelar pressão jugular elevada, indicativa de insuficiência cardíaca direita decorrente de *cor pulmonale* (Capítulo 75). A adenopatia cervical ou supraclavicular (Capítulo 159) pode ser o primeiro indício de malignidade torácica (Capítulo 182) ou infecção por micobactérias (Capítulo 308). O edema unilateral do braço pode ser causado por trombose venosa (Capítulo 74), enquanto o ingurgitamento venoso da cabeça e do pescoço pode ser causado por um tumor que resulta em síndrome da veia cava superior (ver Figura 92.8 no Capítulo 92). No exame cardíaco, a hiperfonese do componente pulmonar ($P_2$) da segunda bulha cardíaca é sugestiva de hipertensão arterial pulmonar, que também pode resultar em um sopro tricúspide (ver Tabela 45.7 no Capítulo 45) ou insuficiência da valva pulmonar.

A inspeção do tórax pode mostrar hiperinsuflação e excursão diafragmática reduzida, típica de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Capítulo 82), anormalidades da parede torácica, como cifoescoliose (Capítulo 92), ou fraqueza da parede do músculo diafragmático, como em muitas síndromes de hipoventilação (Capítulo 80).

A percussão do tórax pode revelar macicez em pacientes com derrame pleural ou com consolidação pulmonar por pneumonia.

A ausculta pulmonar inclui avaliar ambos os ápices e os lobos superior e inferior, anterior e posteriormente, e durante a inspiração e a expiração. Os sons respiratórios durante a inspiração e o início da expiração são um som suave e não musical (Tabela 77.1).[2] *Sons respiratórios brônquicos*, que parecem semelhantes, mas geralmente um pouco mais ásperos do que os sons respiratórios normais, são auscultados durante a expiração e a inspiração, de modo semelhante ao que seria auscultado se o estetoscópio fosse colocado sobre a traqueia.

Estertores finos ou crepitantes não são musicais e são auscultados tipicamente no final da inspiração; são mais comumente um sinal de insuficiência cardíaca (Capítulo 52) ou doença pulmonar intersticial (Capítulo 86). Em comparação, estertores grossos ou bolhosos, que ao contrário dos estertores finos tendem a ser transmitidos pela boca e eliminados pela tosse, são típicos da bronquite crônica (Capítulo 90) e da DPOC (Capítulo 82). *Sibilos* são sons musicais agudos auscultados durante a expiração e, às vezes, durante a inspiração, mais comumente na asma brônquica (Capítulo 81) e ocasionalmente na DPOC (Capítulo 82). Contudo, quando essas doenças são graves, o grau do fluxo de ar pode ser insuficiente para produzir sibilos. *Ronco* é um som musical, de baixa frequência, auscultado tipicamente na expiração e às vezes durante a inspiração; geralmente se resolve com a tosse. Como os estertores de bolhas grossas, os roncos são comuns na bronquite crônica (Capítulo 90) e na DPOC (Capítulo 82). *Atrito pleural*, que classicamente ocorre durante a inspiração, mas às vezes também durante a expiração, é auscultado em pacientes com doenças inflamatórias ou malignidades envolvendo a pleura (Capítulos 92 e 182). *Estridor* é um som musical de alta frequência que pode ser audível sem um estetoscópio e que indica obstrução das vias respiratórias superiores, como encontrado em doenças inflamatórias agudas ou degenerativas crônicas da laringe (Capítulo 401) ou obstrução da traqueia, já que pode ser causado por doenças malignas intratorácicas (Capítulo 182). Não é auscultado murmúrio vesicular em caso de pulmão não ventilado em decorrência de obstrução brônquica completa ou deslocamento do pulmão por derrame pleural.

| Tabela 77.1 | Utilidade diagnóstica da ausculta pulmonar. |
|---|---|
| **ACHADO DA AUSCULTA** | **CORRELAÇÃO CLÍNICA** |
| Broncofonia | Pneumonia ou doença pulmonar intersticial |
| Crepitação de bolhas finas | Insuficiência cardíaca, doença pulmonar intersticial, distúrbios de enchimento alveolar |
| Crepitação de bolhas grossas | Bronquite crônica |
| Sibilo | Asma brônquica, DPOC |
| Ronco | Bronquite crônica, DPOC |
| Estridor | Obstrução das vias respiratórias superiores por inflamação da laringe ou da traqueia, lesões de massa ou compressão externa |
| Atrito pleural | Inflamação ou tumor pleural |

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

O *frêmito tátil*, que é uma sensação vibratória observada durante a respiração, está intensificado em pacientes com pulmão consolidado por pneumonia, porque a vibração é mais bem conduzida por esse tecido pulmonar e está diminuída em pacientes com derrame pleural. A *egofonia*, pela qual a recitação de um som E longo pelo paciente é ouvida na ausculta como um som A longo, é outra indicação de consolidação típica da pneumonia.

No exame do abdome pode ser encontrado fígado palpável, às vezes confundido com uma hepatomegalia, em pacientes com DPOC e diafragma

baixo. O exame das extremidades pode revelar cianose em pacientes hipoxêmicos, geralmente com pressão parcial de oxigênio inferior a 55 mmHg, embora cianose também possa ser observada em pacientes com metemoglobinemia (Capítulo 149). Baqueteamento digital (Capítulo 45) é indicativo de hipoxemia crônica, conforme visto em pacientes com desvio (*shunt*) da direita para a esquerda crônico decorrente de cardiopatia congênita (Capítulo 61) ou outras causas de hipoxemia de longa data (Capítulos 82 e 86), mas também pode ser indicativo de doenças de base pleural (Capítulo 92) como parte da síndrome de osteoartropatia pulmonar hipertrófica (Capítulos 169 e 259).

Em pacientes com suspeita de hipoxemia, análises detalhadas de gasometrias arteriais ajudam a determinar sua gravidade e orientar o tratamento (Capítulo 95). Quando é difícil distinguir entre insuficiência cardíaca e uma causa pulmonar de hipoxemia, um nível elevado de peptídio natriurético cerebral aponta para uma causa cardíaca (Capítulo 52). Os exames de imagem do tórax (Capítulo 78) são uma parte crucial da avaliação de muitas queixas pulmonares em potencial. As provas de função pulmonar (Capítulo 79) podem ser extremamente úteis na distinção entre as causas de doença pulmonar aguda e crônica.

Entre as queixas respiratórias mais comuns estão a tosse, os sibilos, a dispneia e a hemoptise. Cada uma pode e deve ser abordada de maneira sistemática.

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM TOSSE

A tosse é a queixa respiratória isolada mais comum para procura de atendimento médico. O encaminhamento de pacientes com tosse crônica persistentemente problemática de causa desconhecida é responsável por 10 a 38% das consultas ambulatoriais a especialistas respiratórios.

Na tosse aguda, definida como a tosse há menos de 8 semanas, a anamnese detalhada e o exame físico geralmente revelam o diagnóstico[3] (Tabela 77.2). Embora a maioria das tosses agudas tenha repercussões mínimas, ocasionalmente a tosse é um sinal de uma doença potencialmente fatal, como embolia pulmonar (Capítulo 74), pneumonia (Capítulo 91) ou insuficiência cardíaca (Capítulo 52).

Até 98% de todos os casos de tosse crônica, definida como tosse que persiste por mais de 8 semanas, em adultos imunocompetentes são causados por oito condições comuns: síndrome do gotejamento pós-nasal decorrente de várias doenças rinossinusais, frequentemente denominada "síndrome de tosse das vias respiratórias superiores" (STVRS), asma brônquica (Capítulo 81), doença do refluxo gastresofágico (DRGE) (Capítulo 129), bronquite crônica (Capítulo 82), bronquite eosinofílica, bronquiectasia (Capítulo 84), uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e tosse pós-infecciosa. A tosse pós-infecciosa não é, geralmente, produtiva e persiste por 3 a 8 semanas após uma infecção das vias respiratórias superiores; os pacientes têm radiografia de tórax normal. Fatores ambientais e ocupacionais também podem contribuir para a tosse crônica e devem ser investigados.[4] A tosse também pode ser observada em atletas, o que exige abordagem diagnóstica diferente.[5] Causas incomuns de tosse crônica incluem carcinoma broncogênico (Capítulo 182), pneumonia intersticial crônica (Capítulo 86), sarcoidose (Capítulo 89), insuficiência ventricular esquerda (Capítulo 52) e aspiração broncopulmonar (Capítulo 88).

| **Tabela 77.2** | **Espectro de causas e frequências de tosse em adultos imunocompetentes.** |
|---|---|
| **COMUM** | **MENOS COMUM** |
| **TOSSE AGUDA** | |
| Resfriado comum | Exacerbação da asma brônquica |
| Sinusite bacteriana aguda | Pneumonia |
| Coqueluche | Insuficiência cardíaca congestiva |
| Exacerbações da DPOC | Síndromes de aspiração |
| Rinite alérgica | Embolia pulmonar |
| Rinite por irritantes ambientais | Exacerbação de |

| | |
|---|---|
| | bronquiectasias |
| **TOSSE SUBAGUDA** | |
| Tosse pós-infecciosa | |
| Coqueluche | |
| **TOSSE CRÔNICA** | |
| Condições dos seios paranasais/STVRS | Bronquiolite |
| Asma brônquica | Ocupacional e ambiental |
| Bronquite eosinofílica não asma | Aspiração<br>Carcinoma broncogênico |
| Bronquiectasia | Tosse induzida por fármacos |
| Refluxo gastresofágico | Tuberculose |
| Bronquite crônica/DPOC | Doença pulmonar intersticial |

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; STVRS = síndrome da tosse das vias respiratórias superiores.

## DIAGNÓSTICO

Na tosse crônica (Figura 77.1), as características e a cronologia não ajudam no diagnóstico. Deve-se realizar uma radiografia de tórax em todos os pacientes, mas outros exames não devem ser solicitados para tabagistas atuais ou pacientes em uso de inibidores da ECA até que possa ser avaliada a resposta ao abandono do tabagismo ou à descontinuação do medicamento durante pelo menos 4 semanas. Pode-se solicitar radiografias dos seios paranasais, esofagografia com bário, teste de provocação com metacolina, determinação de pH esofágico e broncoscopia como parte da avaliação inicial, dependendo da anamnese e do exame físico (Tabela 77.3; ver Figura 77.1). Se um teste apontar para um possível diagnóstico, é necessário

realizar prova terapêutica para essa condição para confirmar o diagnóstico. Tosse psicogênica é, com frequência, um diagnóstico de exclusão.[6]

## TRATAMENTO

A causa específica da tosse pode ser diagnosticada e tratada com sucesso em 84 a 98% dos casos; portanto, terapia inespecífica para suprimir a tosse raramente é indicada.[7] Não há fortes evidências de que terapias inespecíficas, como antitussígenos, mucolíticos, descongestionantes ou combinações de anti-histamínico-descongestionante, sejam eficazes para tosse aguda no contexto de infecção das vias respiratórias superiores.[A1] Para a tosse persistente inespecífica,[8] o tratamento efetivo da doença de refluxo gastresofágico crônico com um inibidor da bomba de prótons (Capítulo 129)[9] fornece apenas benefício modesto, com melhora de aproximadamente um em cada cinco pacientes. Corticosteroides por via inalatória conseguem reduzir a tosse, mas devem ser usados somente após avaliação por radiografia de tórax e, frequentemente, espirometria.[A2] Dextrometorfano e supressores de tosse contendo codeína conseguem reduzir a tosse crônica em aproximadamente 40%. Em adultos com tosse crônica refratária sem doença respiratória ativa ou infecção, a gabapentina (até uma dose máxima diária de 1.800 mg) ou a pregabalina (300 mg/dia) melhoram significativamente a qualidade de vida específica para tosse em comparação com placebos.[A3] Para tosse em pacientes com câncer de pulmão, aprepitanto (um bloqueador da substância P, que ativa os receptores de neuroquinina 1, e sabidamente suprime náuseas e vômitos) consegue reduzir a tosse em aproximadamente 30% na dose de 125 mg no primeiro dia, seguida por 80 mg/dia durante 2 dias, mas não deve ser prescrito por períodos mais prolongados.[A3b] Na tosse refratária crônica, apesar de avaliação abrangente e terapia com opioides, uma combinação de orientações, intervenção fonoaudiológica, que inclui técnicas de supressão da tosse e aconselhamento, consegue reduzir

significativamente a tosse e seu impacto negativo sobre a qualidade de vida.[A4] A tosse também pode ser reduzida treinando os pacientes a se concentrarem externamente em vez de internamente.

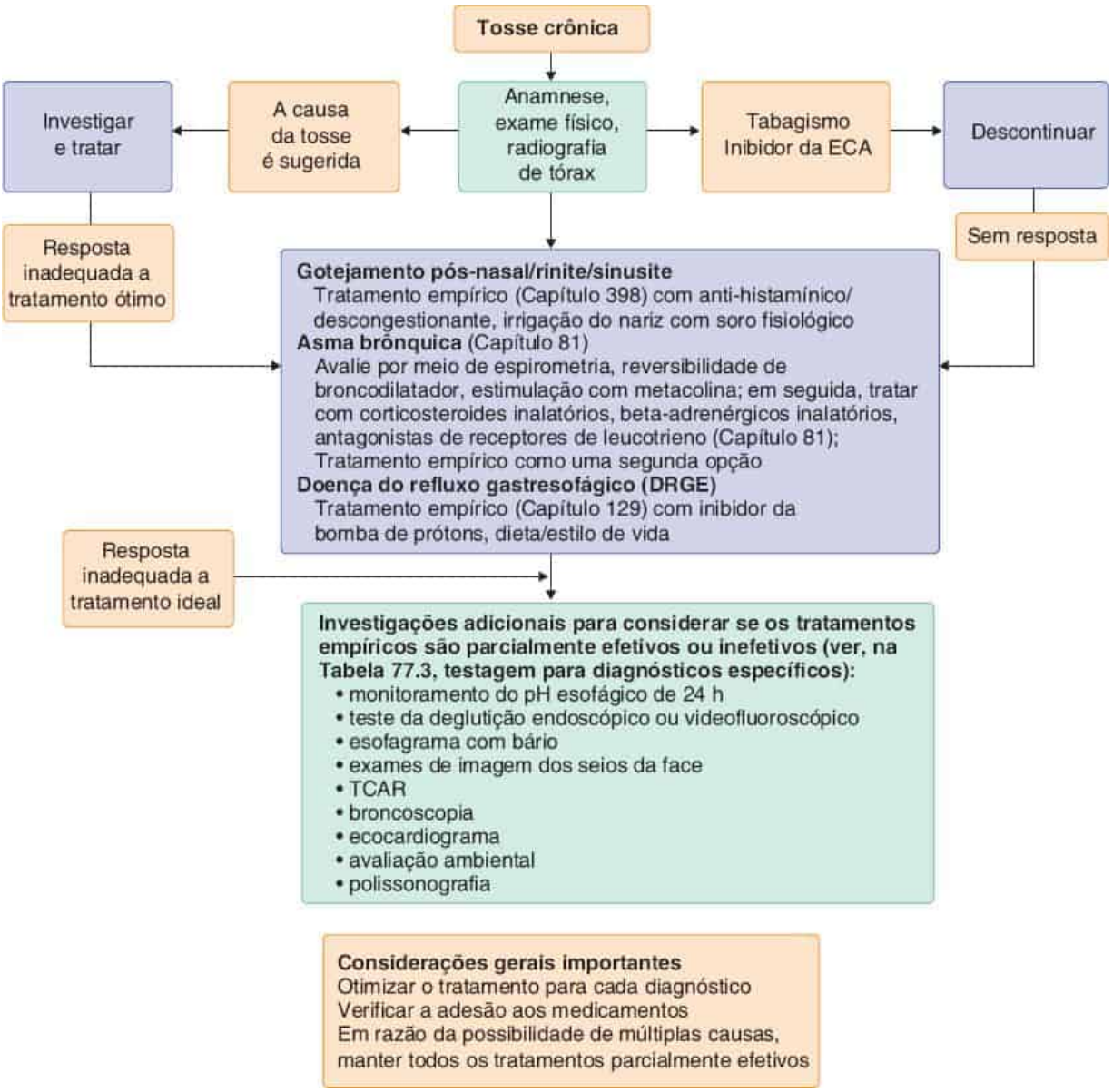


**FIGURA 77.1 Algoritmo para o tratamento da tosse crônica com duração superior a 8 semanas.** ECA = enzima de conversão da angiotensina; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

| Tabela 77.3 | Características dos testes do protocolo diagnóstico para avaliação da tosse crônica. | | |
|---|---|---|---|
| **TESTES** | **DIAGNÓSTICO** | **VALOR PREDITIVO POSITIVO, %** | **VALOR PREDITIVO NEGATIVO, %** |
| Radiografia dos seios paranasais | Sinusite | 57 a 81 | 95 a 100 |
| Provocação com inalação de metacolina | Asma brônquica | 60 a 82 | 100 |
| Esofagografia com bário modificada | DRGE, estenose esofágica | 38 a 63 | 63 a 93 |
| pH esofágico* | DRGE | 89 a 100 | |
| Broncoscopia | Massa/lesão endobrônquica | 50 a 89 | 100 |

*Monitoramento do pH esofágico de 24 horas. DRGE = doença do refluxo gastresofágico.

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM SIBILO

O sibilo é um som musical contínuo que dura mais de 80 a 100 ms, provavelmente produzido pelo fluxo ao longo de brônquios colapsáveis muito estreitados. Embora o sibilo expiratório seja um achado físico comum na asma brônquica (Capítulo 81), as muitas causas de sibilos (Tabela 77.4) (p. ex., DPOC [Capítulo 82], edema pulmonar [Capítulo 52], bronquiolite [Capítulo 86], bronquiectasia [Capítulo 84] e entidades menos comuns, como tumores carcinoides [Capítulo 219] e infecções parasitárias), muitas

vezes podem ser distinguidas com base na anamnese, no exame físico e nas provas de função pulmonar (Capítulo 79).

## DIAGNÓSTICO

Nas provas de função pulmonar, a forma das curvas de fluxo-volume inspiratório e expiratório fornece informações importantes sobre obstrução das vias respiratórias e se a obstrução é extratorácica ou intratorácica (e-Figura 77.1). Uma causa importante de obstrução extratorácica são as lesões das cordas vocais (Capítulo 181). A obstrução intratorácica variável pode ser causada pela traqueomalacia, enquanto a obstrução fixa das vias respiratórias superiores pode ser causada por um tumor traqueal proximal.

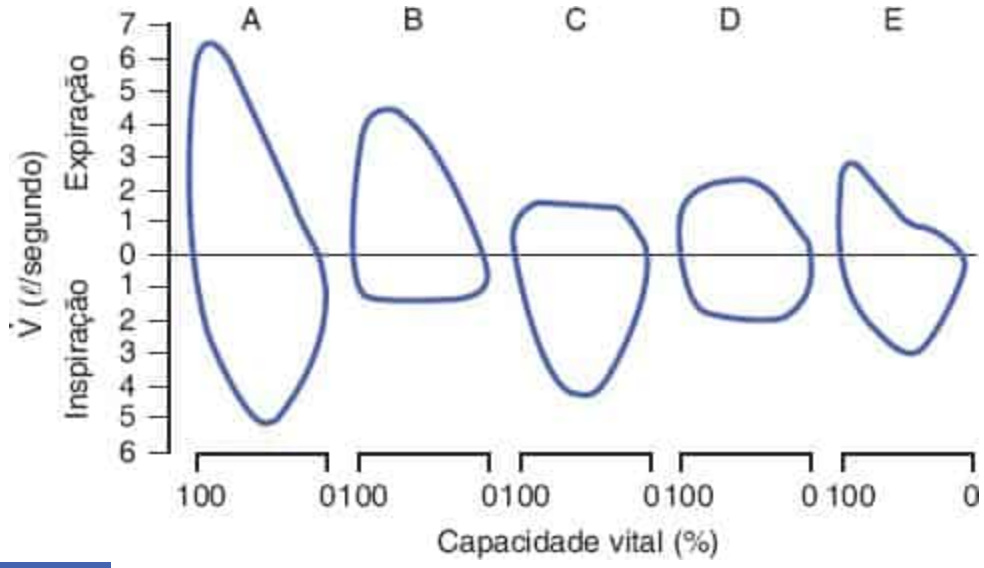


**E-FIGURA 77.1 Configurações esquemáticas de fluxo-volume em um espectro de lesões das vias respiratórias.** *A* é normal; *B* consiste em obstrução extratorácica variável das vias respiratórias superiores; *C* consiste em lesão intratorácica variável das vias respiratórias superiores; *D* consiste em obstrução fixa das vias respiratórias superiores; *E* consiste em obstrução das vias respiratórias de pequeno calibre. ℓ/segundo = litros por segundo; V = ventilação.

## TRATAMENTO

O tratamento da causa específica geralmente promove resolução completa ou pelo menos parcial do sibilo. No entanto, o

tratamento da doença do refluxo gastresofágico assintomática ou minimamente sintomática associada não é benéfico.

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM DISPNEIA

Dispneia é a sensação de respiração difícil, trabalhosa ou desagradável. A palavra *desagradável* é muito importante para esta definição, porque a respiração difícil ou trabalhosa apresentada por indivíduos saudáveis durante o exercício físico não se qualifica como dispneia porque está no nível esperado para o grau de esforço. A sensação de dispneia frequentemente é mal ou vagamente descrita pelo paciente. A fisiologia da dispneia permanece obscura, mas várias vias neurais podem estar envolvidas nos processos que levam à dispneia.

**Tabela 77.4** **Diagnóstico de doenças específicas que causam sibilos que não a asma brônquica.**

| DOENÇAS | CARACTERÍSTICAS DE DISTINÇÃO |
|---|---|
| **DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS SUPERIORES** | |
| Síndrome de gotejamento pós-nasal | Relato de gotejamento pós-nasal, pigarro, secreção nasal; o exame físico mostra secreções orofaríngeas ou mucosa com aspecto de “calçamento de paralelepípedo” |
| Epiglotite | Relato de dor de garganta desproporcional à faringite. Evidências de supraglotite na endoscopia ou radiografias de pescoço em incidência lateral |
| Síndrome de disfunção das cordas vocais | Ausência de resposta sintomática aos broncodilatadores, estridor associado a sibilo na ausência de aumento da P(A-a)O2; obstrução extratorácica variável nas curvas de fluxo-volume; adução paradoxal inspiratória |

| | |
|---|---|
| | e/ou expiratória precoce das pregas vocais na laringoscopia durante sibilo. Essa síndrome pode mimetizar asma brônquica, ser provocada por exercícios e frequentemente coexiste com asma brônquica |
| Abscesso retrofaríngeo | Relato de rigidez de nuca, dor de garganta, febre, traumatismo na faringe posterior; inchaço observado na lateral de pescoço ou em TC |
| Lesão laringotraqueal por canulação traqueal | História de canulação da traqueia por tubo endotraqueal ou traqueostomia; evidências de obstrução variável intratorácica ou extratorácica nas curvas de fluxo-volume, radiografias de pescoço e tórax, laringoscopia ou broncoscopia |
| Neoplasias | Suspeita-se de carcinoma broncogênico, adenoma ou tumor carcinoide quando há hemoptise, sibilo unilateral ou evidências de colapso lobar na radiografia de tórax ou combinações destes; o diagnóstico é confirmado por broncoscopia |
| Anafilaxia | Início abrupto de sibilos com urticária, angioedema, náuseas, diarreia e hipotensão, especialmente após picada de inseto, em associação com outros sinais de anafilaxia, como hipotensão ou urticária, ou administração de fármacos ou contraste IV ou história familiar |
| **DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS INFERIORES** | |
| DPOC | Relato de dispneia aos esforços e tosse produtiva em tabagista. Como a tosse produtiva é inespecífica, ela só deve ser |

| | |
|---|---|
| | atribuída à DPOC quando outras síndromes tiverem sido excluídas, quando o tempo expiratório forçado para eliminar mais de 80% da capacidade vital for > 4 s e quando houver diminuição da intensidade do murmúrio vesicular, sibilos não forçados durante a ausculta e obstrução ao fluxo aéreo expiratório irreversível na espirometria |
| Edema pulmonar | História e exame físico consistentes com congestão passiva dos pulmões, SDRA, comprometimento linfático pulmonar; radiografia de tórax anormal, ecocardiograma, ventriculografia com radionuclídeo, cateterismo cardíaco ou combinações destes |
| Aspiração | História de risco para disfunção faríngea ou doença do refluxo gastresofágico; radiografia de tórax contrastada com bário anormal, monitoramento do pH esofágico de 24 h ou ambos |
| Embolia pulmonar | História de risco para doença tromboembólica, testes confirmatórios positivos |
| Bronquiolite | Relato de infecção respiratória, doença do tecido conjuntivo, transplante, colite ulcerativa, desenvolvimento de obstrução crônica das vias respiratórias ao longo de meses a alguns anos, em vez de muitos anos em um não tabagista; padrão obstrutivo e restritivo misto nas PFP e hiperinsuflação; pode ser acompanhada por infiltrados nodulares finos na radiografia de tórax |
| Fibrose cística | Combinação de tosse produtiva, baqueteamento digital, bronquiectasia, DPOC |

| | |
|---|---|
| | progressiva com colonização e infecção por Pseudomonas sp., azoospermia obstrutiva, história familiar, insuficiência pancreática e duas determinações de cloreto no suor > 60 mEq/l; alguns pacientes não são diagnosticados até a idade adulta, em um caso aos 69 anos; quando o teste do suor ocasionalmente é normal, o diagnóstico definitivo pode exigir medidas de potencial elétrico transepitelial nasal e genotipagem |
| Síndrome carcinoide | Relato de episódios de rubor e diarreia aquosa; nível elevado de ácido 5-hidroxi-indol-acético em amostra de urina de 24 h |
| Bronquiectasia | Relato de episódios de tosse produtiva, febre ou pneumonias recorrentes; radiografias de tórax sugestivas ou achados típicos na TC de tórax; deve-se considerar ABPA quando a bronquiectasia é central |
| Carcinomatose linfangítica | Relato de dispneia ou malignidade prévia; infiltrados reticulonodulares com ou sem derrames pleurais; TC de tórax de alta resolução sugestiva; confirmada por broncoscopia com biopsias |
| Infecções parasitárias | Considerar no caso de paciente não asmático que viajou para uma área endêmica e se queixa de fadiga, perda de peso, febre; eosinofilia no sangue periférico; infiltrados na radiografia de tórax; exame de fezes à procura de ovos e parasitas; estudos sorológicos do sangue à procura de filárias |

ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; TC = tomografia computadorizada; IV = intravenoso; $P(A\text{-}a)O_2$ = gradiente de tensão alveoloarterial de oxigênio; PFP = provas de função pulmonar.

A anamnese, o exame físico e os exames laboratoriais devem, no caso de dispneia aguda, primeiro enfocar as condições potencialmente fatais, incluindo embolia pulmonar (Capítulo 74), edema pulmonar (Capítulos 52 e 53), obstrução aguda das vias respiratórias por anafilaxia ou corpos estranhos, pneumotórax (Capítulo 92) ou pneumonia (Capítulo 91). Na dispneia crônica, as condições específicas a serem consideradas incluem DPOC (Capítulo 82), asma brônquica (Capítulo 81), doença pulmonar intersticial (Capítulo 86), insuficiência cardíaca (Capítulo 52), miocardiopatia (Capítulo 54), DRGE (Capítulo 129), outras doenças respiratórias ou síndrome de hiperventilação (Tabela 77.5).[10]

## DIAGNÓSTICO

A dispneia é frequentemente subdiagnosticada, a menos que os pacientes sejam questionados de maneira específica, especialmente em ambientes de terapia intensiva.[10b] Além de anamnese e exame físico apropriados, radiografias de tórax, eletrocardiogramas (ECG), provas de função pulmonar e testes de esforço com monitoramento por eletrocardiografia e por oximetria de pulso em repouso e durante o exercício são exames importantes para avaliar pacientes com dispneia inexplicada (Figura 77.2). Na dispneia aguda, a testagem de peptídio natriurético do tipo B pode ser extremamente útil para distinguir a insuficiência cardíaca de outras causas.[11] A utilidade de testagem pulmonar mais detalhada com pressões inspiratórias e expiratórias máximas, curvas de fluxo-volume, com ou sem estimulação com metacolina (Capítulo 79), rastreamento por TC de tórax e ecocardiografia dependem da anamnese e do exame físico e dos resultados desses testes. Quando se suspeita de DRGE como causa da dispneia, deve-se considerar um esofagograma de bário modificado ou monitoramento do pH esofágico de 24 horas, ou ambos (Capítulo 129). Outros testes mais invasivos, como cateterismo cardíaco ou biopsia pulmonar, podem ser indicados quando os resultados de testes menos invasivos não forem conclusivos.[12]

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Sempre que possível, faz-se a determinação final da causa da dispneia observando qual tratamento específico a elimina. A dispneia pode ser provocada por mais de uma condição, portanto, cada causa precisa ser tratada. Nos pacientes com dispneia aos esforços crônica, a hipertensão pulmonar induzida pelo exercício físico é um preditor de desfecho pior.[12b] Em casos de dispneia refratária, apesar de doenças cardíacas e pulmonares crônicas tratadas ao máximo, o uso criterioso de opioides pode reduzir a falta de ar.[13]

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM HEMOPTISE

Hemoptise consiste na expectoração de sangue do parênquima pulmonar ou das vias respiratórias. A hemoptise pode ser escassa, raias de sangue vermelho-vivo na expectoração, ou maciça, com expectoração de grandes volumes de sangue. Hemoptise maciça, definida como a expectoração de pelo menos 600 mℓ de sangue em 24 a 48 horas, pode ocorrer em 3 a 10% dos pacientes com hemoptise. Pode haver, ainda, expectoração de coágulos vermelho-escuro quando o sangue persiste nos pulmões há dias.

| Tabela 77.5 | Doenças que causam dispneia agrpadas por mecanismos de ação fisiológicos.* |
|---|---|
| **AUMENTO DO IMPULSO VENTILATÓRIO** | |
| **Estimulação de quimiorreceptores** | |
| Condições que levam à hipoxemia aguda | |
| Trocas gasosas prejudicadas (p. ex., asma brônquica, embolia pulmonar, pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva)† | |
| Hipoxia ambiental (p. ex., altitude, espaço contido com fogo) | |
| Condições que levam a aumento do espaço morto, hipercapnia aguda | |

| |
|---|
| Trocas gasosas prejudicadas (p. ex., asma brônquica aguda e grave; exacerbação da DPOC; edema pulmonar grave) |
| Bomba de ventilação prejudicada (p. ex., fraqueza muscular, obstrução ao fluxo de ar) |
| Acidose metabólica |
| Doença renal (p. ex., insuficiência renal, acidose tubular renal) |
| Diminuição da capacidade de transporte de oxigênio (p. ex., anemia) |
| Diminuição da liberação de oxigênio para os tecidos (p. ex., hemoglobinopatia) |
| Diminuição do débito cardíaco |
| **Estimulação dos receptores pulmonares (irritante, mecânica, vascular)‡** |
| Doença pulmonar intersticial |
| Derrame pleural (atelectasia por compressão) |
| Doença vascular pulmonar (p. ex., tromboembolismo, hipertensão pulmonar idiopática) |
| Insuficiência cardíaca congestiva |
| Asma brônquica leve |
| **Fatores comportamentais** |
| Síndrome de hiperventilação, transtornos de ansiedade, ataques de pânico |
| **BOMBA VENTILATÓRIA: AUMENTO DO ESFORÇO OU TRABALHO RESPIRATÓRIO** |
| **Fraqueza muscular** |
| Miastenia *gravis*, síndrome de Guillain-Barré, lesão raquimedular, miopatia, síndrome pós-poliomielite |

| |
|---|
| **Diminuição da complacência da parede torácica** |
| Cifoescoliose grave, obesidade, derrame pleural |
| **Obstrução ao fluxo de ar (incluindo aumento da carga resistiva por estreitamento das vias respiratórias e aumento da carga elástica por hiperinsuflação)** |
| Asma brônquica, DPOC, laringospasmo, aspiração de corpo estranho, bronquite |

*Algumas doenças aparecem em mais de uma categoria, porque têm diversos mecanismos fisiológicos.

†A insuficiência cardíaca congestiva inclui disfunção sistólica e diastólica. A disfunção sistólica pode provocar dispneia em repouso e aos esforços. Tipicamente, a disfunção diastólica provoca sinais/sintomas principalmente aos esforços. Além dos mecanismos mencionados, a insuficiência cardíaca sistólica também pode provocar dispneia por meio de receptores metabólicos, que se postula existirem nos músculos e serem estimulados por mudanças no meio metabólico quando o aporte não atende à demanda de oxigênio.

‡Essas condições provavelmente provocam dispneia por uma combinação de aumento do impulso ventilatório e aporte sensorial primário dos receptores.

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

A pseudo-hemoptise, que consiste na expectoração de sangue proveniente de uma fonte que não as vias respiratórias inferiores, pode causar confusão diagnóstica quando os pacientes não conseguem descrever claramente a fonte do sangramento. A pseudo-hemoptise pode ocorrer quando sangue da cavidade oral, das narinas, da faringe ou da língua adere à parte posterior da garganta e desencadeia o reflexo de tosse ou quando pacientes com hematêmese aspiram sangue para as vias respiratórias inferiores. Quando a orofaringe está colonizada por *Serratia marcescens*, um bastonete aeróbico gram-negativo produtor de pigmento vermelho, o escarro também pode ser vermelho e ser confundido com hemoptise.

A hemoptise pode ser causada por uma ampla variedade de condições. Praticamente todas as causas de hemoptise (Tabela 77.6) podem resultar em hemoptise maciça,[13b] mas a hemoptise maciça é mais frequentemente causada por infecção (p. ex., tuberculose [Capítulo 308], bronquiectasia, abscesso pulmonar [Capítulo 84] e câncer [Capítulo 182]). Aspergiloma (Capítulo 319) e fibrose cística (Capítulo 83) também estão associados a

hemoptise maciça. As causas iatrogênicas de hemoptise maciça incluem ruptura de uma artéria pulmonar depois de menos de 0,2% dos casos de cateterismo com cateter-balão e fístula da artéria traqueal como complicação de traqueostomia.

A causa de hemoptise não maciça é bronquite em mais de um terço dos casos (Capítulo 90), carcinoma broncogênico (Capítulo 182) em 20% dos casos, tuberculose (Capítulo 308) em 7%, pneumonia (Capítulo 91) em 5% e bronquiectasia em 1% (Capítulo 84) dos casos. Usando uma abordagem diagnóstica sistemática (ver adiante), a causa da hemoptise pode ser encontrada em 68 a 98% dos casos. Os 2 a 32% restantes têm hemoptise idiopática ou central, que ocorre mais comumente em homens entre 30 e 50 anos. O acompanhamento prolongado da hemoptise idiopática quase sempre não revela a fonte do sangramento, embora 10% continuem a ter episódios ocasionais de hemoptise.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica na hemoptise começa com uma anamnese detalhada e um exame físico completo.[14] Deve-se obter informações em relação ao volume de sangramento, bem como detalhes sobre a frequência, a cronologia e a duração da hemoptise. Por exemplo, episódios repetidos de hemoptise que ocorrem durante um período de meses a anos sugerem adenoma brônquico ou bronquiectasia como a causa, enquanto pequenos volumes de hemoptise ocorrendo todos os dias durante semanas são, mais provavelmente, causados por carcinoma broncogênico. O relato de viagens pode sugerir coccidioidomicose (Capítulo 316) e histoplasmose (Capítulo 316) nos EUA, paragonimíase e ascaridíase (Capítulo 334) no Extremo Oriente e esquistossomose (Capítulo 334) na América do Sul. Ortopneia e dispneia paroxística noturna sugerem insuficiência cardíaca congestiva (Capítulo 52), especialmente por estenose mitral (Capítulo 66). Em pacientes com exposição ocupacional ao anidrido trimelítico, que ocorre quando superfícies metálicas aquecidas são pulverizadas com uma resina epóxi resistente à corrosão, a hemoptise pode ser parte da síndrome pós-exposição. Em um paciente com a tríade de doença das vias respiratórias superiores, doença das vias respiratórias inferiores e doença renal, deve-se

suspeitar de granulomatose com poliangiite (Capítulo 254). A hemorragia pulmonar também pode ser manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250). A síndrome de Goodpasture, que geralmente ocorre em homens jovens, também está associada à doença renal (Capítulo 113). Hemorragia alveolar difusa ocorre em 20% dos casos durante o transplante autólogo de medula óssea (Capítulo 168); deve-se suspeitar dessa condição em pacientes submetidos a transplante recente de medula óssea que apresentem tosse, dispneia, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

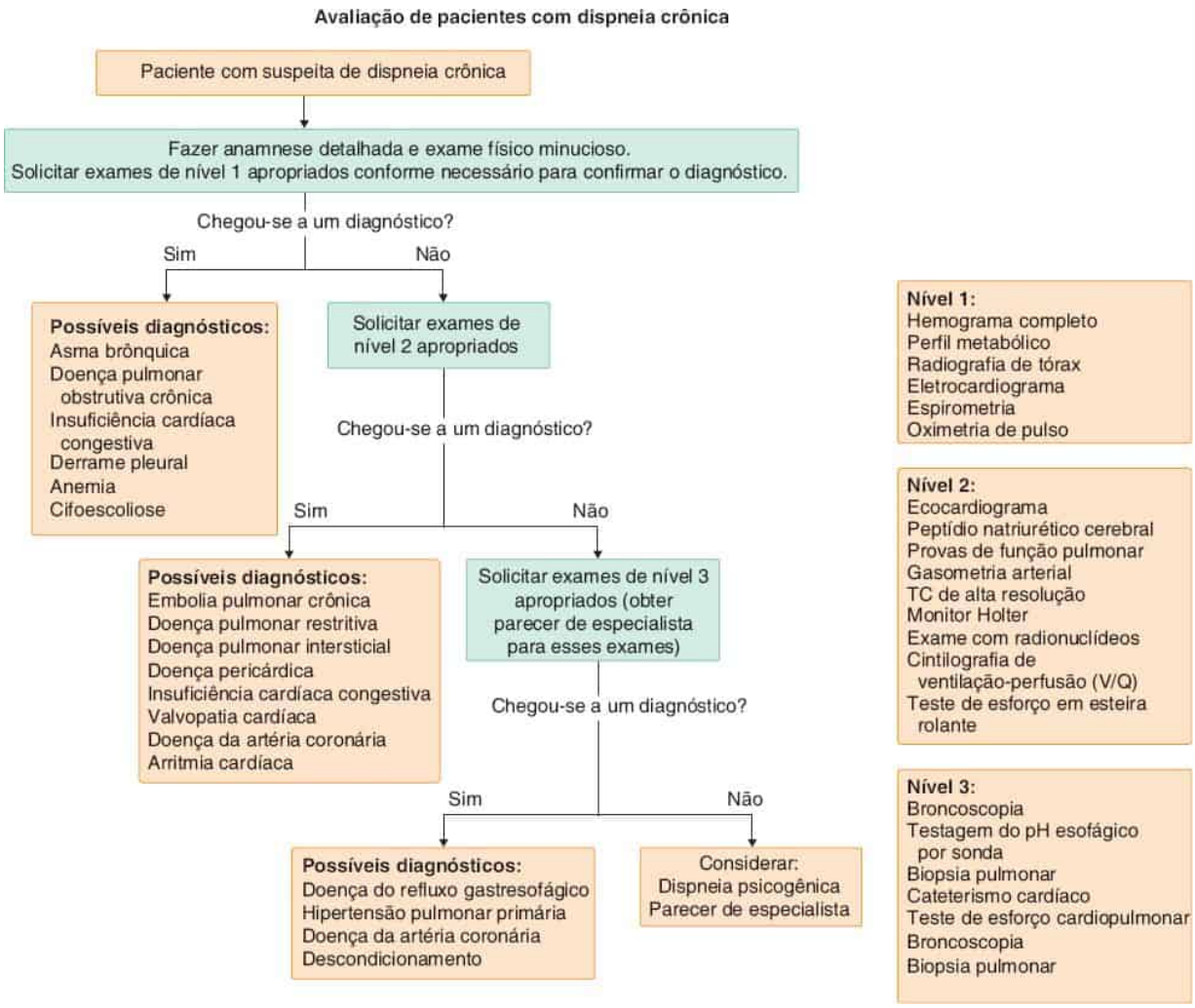


**FIGURA 77.2 Algoritmo que descreve a abordagem à dispneia crônica.** TC = tomografia computadorizada. (Modificada de Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Phys.* 2005;71:1529-1537.)

| Tabela 77.6 | Causas comuns de hemoptise. |
|---|---|
| Cardiovasculares | Doenças traqueobrônquicas/das vias respiratórias |
| Malformação arteriovenosa | Carcinoma broncogênico |
| Doença cardíaca congênita | |

- Embolia pulmonar (gordurosa, séptica, trombótica)
- Insuficiência cardíaca congestiva, especialmente por estenose mitral

Doença pulmonar vascular

- Doença veno-oclusiva pulmonar
- Ruptura da artéria pulmonar após cateterismo
- Endocardite da valva tricúspide

Infecção pulmonar

- Antraz
- Abscesso pulmonar
- Micetoma/infecção fúngica
- Pneumonia necrosante
- Parasita (p. ex., *Paragonimus westermani*)
- Tuberculose ou doença por micobactérias atípicas
- Tularemia
- Viral (p. ex., herpes-vírus simples [HSV])
- *Yersinia pestis* (peste)

Doenças reumáticas

- Amiloidose
- Bronquiectasia, incluindo fibrose cística
- Bronquite, aguda e crônica
- Enfisema bolhoso
- Broncolitíase
- Fístula broncovascular
- Doença de Dieulafoy (artéria brônquica subepitelial)
- Corpo estranho
- Câncer metastático em brônquio ou traqueia

Fármacos e toxinas

- Alcaloide de argemona (p. ex., óleo de cozinha contaminado)
- Bevacizumabe
- Uso de cocaína
- Toxicidade por dióxido de nitrogênio
- Anidrido trimelítico

Traumatismo

- Traumatismo torácico contuso (ruptura brônquica, contusão pulmonar)
- Lesão pulmonar penetrante

Iatrogênicas

- Cânula nas vias respiratórias
- Fístula aortobrônquica decorrente de enxerto ou stent na aorta

- Doença antimembrana basal glomerular (Goodpasture)
- Doença de Behçet
- Defeito do colágeno de origem genética (Ehlers-Danlos)
- Granulomatose com poliangiite
- Hemossiderose pulmonar idiopática
- Síndrome antifosfolipídio primária
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Erosão do tubo traqueal adentrando o tronco braquiocefálico
- Aspiração por agulha transtorácica
- Lesão vascular por cateter de artéria pulmonar

Causas diversas e raras

- Coagulopatia sistêmica ou agentes trombolíticos
- Disfunção plaquetária/medicamentos antiplaquetários/trombocitopenia
- Doença de von Willebrand
- Hemoptise catamenial (endometriose pulmonar)
- Leucemia/transplante de medula óssea

A inspeção da pele e das mucosas durante o exame físico pode detectar telangiectasias sugerindo telangiectasia hemorrágica hereditária (Capítulo 164) ou equimoses e petéquias sugerindo uma anormalidade hematológica (Capítulo 163). Pulsações transmitidas a uma cânula de traqueostomia devem aumentar a suspeita de uma fístula da artéria traqueal. A inspeção do tórax deve revelar evidências de traumatismo torácico recente ou antigo, e sibilos ou estertores unilaterais sugerem doença localizada, como um adenoma ou carcinoma brônquico. Embora a embolia pulmonar (Capítulo 74) não possa ser diagnosticada em definitivo a partir do exame físico, taquipneia, flebite e atrito pleural sugerem esse distúrbio. Se forem auscultados estertores no exame de tórax, deve-se considerar a insuficiência cardíaca e outras doenças que causam hemorragia pulmonar difusa (ver previamente) ou hemossiderose pulmonar idiopática (Capítulo 86). Um exame cardiovascular detalhado ajuda a diagnosticar estenose mitral

(Capítulo 66), fístulas da artéria pulmonar ou hipertensão pulmonar (Capítulo 75).

Os exames laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo, urinálise e coagulograma. O hemograma completo pode sugerir infecção, distúrbio hematológico ou perda crônica de sangue. A urinálise pode revelar hematúria e sugerir uma doença sistêmica (p. ex., granulomatose de Wegener,[a] síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico) associada à doença renal. O coagulograma pode revelar um distúrbio hematológico que é o principal responsável pela hemoptise ou que contribui para o sangramento excessivo por outra doença. O ECG pode sugerir um distúrbio cardiovascular. Embora até 30% dos pacientes com hemoptise tenham radiografia de tórax normal, uma radiografia de tórax de rotina é o início do processo diagnóstico (Figura 77.3).

O local do sangramento pode ser localizado em até 93% dos pacientes por fibrobroncoscopia e em até 86% com broncoscopia rígida; detecta locais de sangramento diferentes daqueles sugeridos pela radiografia de tórax. Os melhores resultados são obtidos quando a broncoscopia é realizada durante o sangramento ativo ou nas 24 h seguintes a esse evento, e as taxas de diagnóstico caem para aproximadamente 50% 48 h após o sangramento. Quando não há sangramento ativo, a broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser útil em pacientes com suspeita de hemorragia intrapulmonar difusa. Os achados típicos incluem líquido de lavado vermelho-vivo ou tinto de sangue proveniente de vários lobos em ambos os pulmões ou número substancial de macrófagos saturados de hemossiderina (ou seja, pelo menos 20% do número total de macrófagos alveolares).

Dependendo dos resultados da avaliação inicial e das prováveis categorias de hemoptise, outros exames complementares podem ser úteis (Tabela 77.7). A broncoscopia não é necessária em pacientes com bronquite crônica estável (Capítulo 82) com um episódio de expectoração de raias de sangue ou que tenham traqueobronquite aguda (Capítulo 82). A broncoscopia também não é necessária quando há causas cardiovasculares óbvias de hemoptise, como insuficiência cardíaca congestiva e embolia pulmonar.

| Tabela 77.7 | Exemplos de investigação de hemoptise de acordo com a categoria de doença.* |
|---|---|
| **DOENÇAS TRAQUEOBRÔNQUICAS** | |
| Escarro expectorado: pesquisa de BAAR, parasitas, fungos e exame citológico | |
| Broncoscopia (se não tiver sido feita) | |
| TC de tórax de alta resolução | |
| **DOENÇAS PARENQUIMATOSAS LOCALIZADAS** | |
| Escarro expectorado: pesquisa de BAAR, parasitas, fungos e exame citológico | |
| TC de tórax | |
| Biopsia pulmonar com colorações especiais | |
| **DOENÇAS PARENQUIMATOSAS DIFUSAS** | |
| Exame citológico de escarro expectorado | |
| Exames de sangue: ureia, creatinina, ANA, FR, complemento, crioglobulinas, ANCA, anticorpo anti-MBG | |
| TC de tórax de alta resolução | |
| Biopsia pulmonar ou renal com colorações especiais | |
| **DOENÇAS CARDIOVASCULARES** | |
| Ecocardiograma | |
| Gasometria arterial com oxigênio a 21 e a 100% | |
| Cintilografia de ventilação-perfusão | |
| TC de tórax com contraste | |
| Aortograma | |
| **DOENÇAS HEMATOLÓGICAS** | |
| | |

Coagulograma

Medula óssea

*Esta tabela não tem a pretensão de incluir todas as possibilidades.

ANA = anticorpo antinuclear; ANCA = anticorpos contra citoplasma de neutrófilos BAAR = bacilos álcool-acidorresistentes (TB); TC = tomografia computadorizada; MBG = membrana basal glomerular; FR = fator reumatoide; TB = tuberculose.

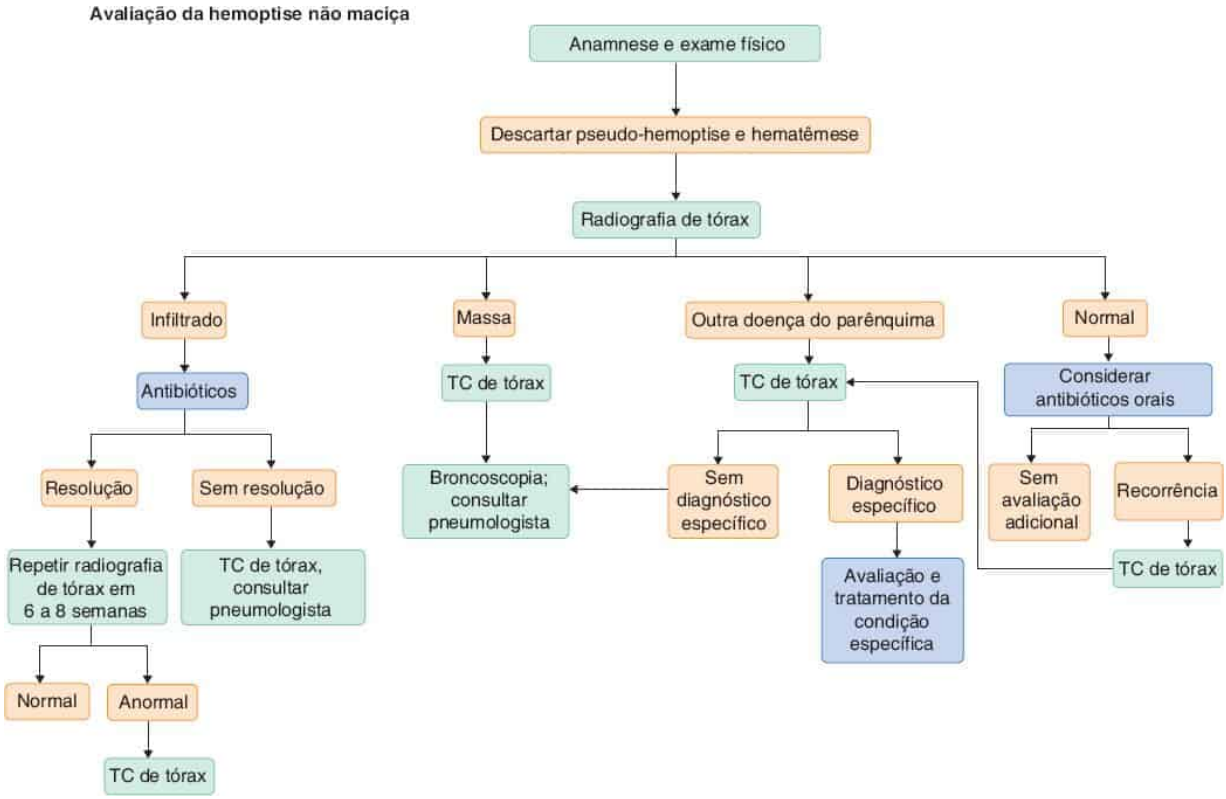


**FIGURA 77.3 Algoritmo para avaliação da hemoptise não maciça.** TC = tomografia computadorizada. (Adaptada de Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: evaluation and management. *Am Acad Fam Physicians.* 2015;91;243-249.)

## TRATAMENTO

O tratamento é direcionado à causa da hemoptise. Abordagens broncoscópicas (Capítulo 93) são cada vez mais usadas para lesões endobrônquicas, assim como a embolização da artéria

brônquica para o tratamento de emergência da hemoptise e o tratamento da hemoptise associada à bronquiectasia.[15]

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831.

A2. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, et al. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009305.

A3. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149:639-648.

A3b. Smith JA, Harle A, Dockry R, et al. Aprepitant for Cough in Lung Cancer. A Randomized Placebocontrolled Trial and Mechanistic Insights. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:737-745.

A4. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax*. 2017;72:129-136.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kalhan R, Dransfield MT, Colangelo LA, et al. Respiratory symptoms in young adults and future lung disease. The CARDIA lung study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197: 1616-1624.
2. Sarkar M, Madabhavi I, Niranjan N, et al. Auscultation of the respiratory system. *Ann Thorac Med*. 2015;10:158-168.
3. Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms:

CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153: 196-209.

4. Tarlo SM, Altman KW, Oppenheimer J, et al. Occupational and environmental contributions to chronic cough in adults: chest expert panel report. *Chest*. 2016;150:894-907.
5. Boulet LP, Turmel J, Irwin RS. Cough in the athlete: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;151:441-454.
6. Vertigan AE. Somatic cough syndrome or psychogenic cough —what is the difference? *J Thorac Dis*. 2017;9:831-838.
7. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med*. 2016;375:1544-1551.
8. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:27-44.
9. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;150:1341-1360.
10. Hale ZE, Singhal A, Hsia RY. Causes of shortness of breath in the acute patient: a national study. *Acad Emerg Med*. 2018;25:1227-1234.

10b. Gentzler ER, Derry H, Ouyang DJ, et al. Underdetection and undertreatment of dyspnea in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1377-1384.

11. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1191-1200.
12. Huang W, Resch S, Oliveira RK, et al. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1190-1199.

12b. Ho JE, Zern EK, Lau ES, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:17-26.
13. Takahashi K, Kondo M, Ando M, et al. Effects of oral morphine on dyspnea in patients with cancer: response rate, predictive factors, and clinically meaningful change (CJLSG1101). *Oncologist*. 2019;27:e583-e589.
13b. Deshwal H, Sinha A, Mehta AC. Life-Threatening Hemoptysis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:145-159.
14. Gavelli F, Patrucco F, Statti G, et al. Mild-to-moderate hemoptysis: a diagnostic and clinical challenge. *Minerva Med*. 2018;109:239-247.
15. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23:307-317.

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à bronquite eosinofílica?**

- A. A condição melhora com terapia broncodilatadora.
- B. Não está associada a hiper-reatividade das vias respiratórias.
- C. Não há eosinófilos no escarro.
- D. A tosse não responde a corticosteroides por via inalatória.
- E. Houve dois episódios de hemoptise.

Concluir questão

**Mulher de 53 anos retorna para reavaliação de tosse que perdura por 1 ano. A tosse é seca, ocorre durante o dia e noite e é desencadeada por falar, rir e ar frio. As provas de função pulmonar estão normais. A tosse não respondeu à terapia apropriada para asma brônquica com corticosteroides inalatórios e beta-agonistas de ação rápida. A paciente informa hipertensão arterial, hiperlipidemia, tabagismo (10 maços-ano, atualmente fuma meio maço por dia). Ela nega história pregressa de doença pulmonar, atopia, rinite, doença do refluxo gastresofágico, disfagia ou apneia obstrutiva do sono. O exame físico revela crepitações bibasilares e edema discreto nos pés. Seus exames cardíacos e abdominais eram normais. Avaliações adicionais, incluindo impedância esofágica e manometria, não foram reveladoras. Qual é a próxima etapa apropriada no manejo dessa paciente?**

- A. TC de alta resolução do tórax.
- B. TC dos seios da face.
- C. Broncoscopia.
- D. Ecocardiograma.
- E. Estudos da deglutição por videofluoroscopia.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos apresenta dispneia aos esforços há cerca de 2 meses. Ele nega dor torácica, tosse e respiração ofegante, mas admite sentir opressão torácica ocasionalmente, sobretudo à noite. Ele nega história pregressa de doenças cardiovasculares, pulmonares ou diabetes. O paciente informa tabagismo de 30 maços-ano, mas parou há 5 anos. Ele toma medicamentos diariamente para a hipertensão arterial e doença do refluxo gastresofágico. Ele não se exercita regularmente. Seu IMC é de 36 kg/m$^2$. Ao exame físico, sua pressão arterial é de 140/88 mmHg e os outros sinais vitais e exames são normais. As provas de função pulmonar revelam $VEF_1$ reduzido e CVF preservada, com razão $VEF_1$/CVF de 65%, compatível com limitação ao fluxo de ar. A radiografia de tórax, o hemograma completo, o ECG e os níveis de peptídio natriurético cerebral estão normais. Qual é a próxima etapa apropriada na avaliação deste paciente?**

- A. Ecocardiograma.
- B. Oximetria de pulso com deambulação (teste de caminhada de 6 minutos).
- C. Teste ergométrico em esteira rolante.

D. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução.

E. Monitoramento Holter de 24 horas.

Concluir questão

**Uma jovem de 17 anos com história pregressa de atopia e rinite alérgica apresenta sibilos há 3 meses. Os sibilos ocorrem principalmente durante o dia durante a prática de futebol, são desencadeados por ar frio e exercícios e não respondem a um ciclo de 6 semanas de corticosteroides inalatórios e beta-agonistas de ação rápida. Ela nega sensação de opressão torácica, dor torácica ou doença pulmonar ou cardiovascular. Informa alergia a poeira, a várias ervas daninhas, a gramíneas e a pelos de animais. Ela tem rinite persistente para a qual realiza lavagens nasais com solução salina e usa corticosteroides intranasais diariamente. Seu exame físico revela sinais vitais normais e eritema de vias respiratórias superiores sem pólipos nasais. O restante do exame físico é normal, sem sibilos. As provas de função pulmonar, a radiografia de tórax e o teste de provocação com metacolina têm resultados normais. Qual é a próxima etapa na avaliação desta paciente?**

A. Tomografia computadorizada dos seios da face.

B. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.

- C. Laringoscopia direta após exercícios.
- D. Ecocardiograma.
- E. Broncoscopia com biopsia.

Concluir questão

**Um homem de 46 anos apresenta tosse que produz expectoração com raias de sangue nos últimos 2 dias. Os sinais/sintomas associados incluem rinorreia, congestão e febre subjetiva. Ele estima que o volume total de sangue perdido seja inferior a uma colher de sopa. A história patológica pregressa não é digna de nota. Ele não fuma, não viajou recentemente, não perdeu peso nem teve sudorese noturna. Seus sinais vitais estão dentro dos limites normais e o paciente parece respirar confortavelmente, exceto por tosse intermitente. O paciente não expectorou sangue durante a consulta. O exame pulmonar revela aumento do frêmito tátil com aumento dos sons respiratórios e egofonia na região inferior do tórax direito. Os exames nasal, orofaríngeo, cardiovascular e abdominal são normais. O hemograma completo é normal e a radiografia de tórax revela pneumonia no lobo inferior direito. Qual é a próxima etapa na avaliação deste paciente?**

- A. TC de tórax de alta resolução.

- B. Embolização da artéria brônquica.
- C. Tratamento com broncodilatadores inalados.
- D. Tratamento com antibióticos.
- E. Ecocardiograma.

Concluir questão

[a]N.R.T.: A nova denominação para essa condição, adotada pelo American College of Rheumatology, pela American Society of Nephrology e pela European League Against Rheumatism, é granulomatose com poliangiite (GPA).

# 78

# EXAMES DE IMAGEM NA DOENÇA PULMONAR

PAUL STARK

## EXAMES DE IMAGEM DOS PULMÕES, DO MEDIASTINO E DA PAREDE TORÁCICA

### EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo, a radiografia de tórax é o procedimento de imagem mais realizado; apenas nos EUA são realizadas mais de 75 milhões de radiografias de tórax a cada ano. As radiografias de tórax fornecem informações úteis sobre a anatomia e a doença do paciente a um custo financeiro mínimo e com exposição à radiação que a maioria dos especialistas concorda que é insignificante (0,05 a 0,1 mSv) (Capítulo 17). Embora muitas novas técnicas de imagem estejam disponíveis, a radiografia de tórax convencional permanece inestimável na avaliação inicial de doenças do pulmão, da pleura, do mediastino e da parede torácica.

### Técnicas de imagem

A radiografia de tórax convencional é realizada a 2 m do ponto focal do tubo de raios X até o detector de imagem, nas incidências frontal e lateral. Se possível, as radiografias devem ser obtidas com o paciente inspirando até a capacidade pulmonar total. Essas imagens, que fornecem visualizações dos pulmões, do mediastino e da parede torácica simultaneamente, tipicamente são adquiridas, armazenadas e distribuídas digitalmente.

#### Radiografia à beira do leito

Embora a radiografia à beira do leito represente boa parte das radiografias de tórax, principalmente na unidade de terapia intensiva (UTI), em geral as imagens obtidas são de qualidade técnica inferior, custam mais e são mais difíceis de interpretar. Os volumes pulmonares são baixos, levando ao apinhamento das estruturas vasculares, e a técnica de baixa quilovoltagem necessária para o equipamento móvel produz radiografias com pulmões superexpostos e mediastino subpenetrado. A incidência anteroposterior (AP) e a angulação levemente lordótica do feixe de raios X combinam-se para distorcer as estruturas pulmonares basais e aumentar a silhueta cardíaca. Exames em posição reclinada também dificultam o reconhecimento de derrames pleurais ou pneumotórax. Na UTI, a radiografia de tórax pode ser solicitada de maneira seletiva e não como rotina diária, sem comprometer o atendimento.

## Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) tem múltiplas vantagens em relação à radiografia convencional. Ela exibe a anatomia transversal sem superposição de estruturas, com resolução de contraste 10 vezes maior. Os aparelhos de TC *multislice* adquirem um conjunto de dados contínuos, volumétricos, quase isotrópicos, com possibilidades de reformatação bidimensional ou tridimensional de alta qualidade (renderização de volume) em qualquer plano. A TC de alta resolução do parênquima pulmonar é uma aplicação importante; a estreita colimação do feixe combinada com um algoritmo de alta frequência espacial de aprimoramento de borda resulta em detalhes requintados de pulmões normais e anormais, e a correlação com a anatomia patológica é alta. A TC de tórax se mostrou especialmente útil na avaliação da gravidade da COVID-19.[1b] A angiotomografia computadorizada também é um componente-chave da avaliação da suspeita de embolia pulmonar (Capítulo 74).[1]

## Ressonância magnética

A ressonância magnética (RNM) depende das propriedades magnéticas dos átomos de hidrogênio. Bobinas magnéticas e bobinas de radiofrequência levam a indução, excitação, relaxamento e, por fim, leitura dos dados dos

prótons magnetizados. O ambiente molecular dos átomos de hidrogênio afetará a taxa de liberação de energia dos mesmos; essa energia produz uma distribuição espacial de sinais que é convertida em imagem por algoritmos de computador, semelhante à TC. Em razão de sua especificidade para os tecidos moles, a RM é valiosa na avaliação da invasão da parede torácica, infiltração mediastinal e envolvimento diafragmático por câncer de pulmão ou mesotelioma maligno.

### Tomografia por emissão de pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons de fluorodeoxiglicose (FDG-PET) usa a fluorodesoxiglicose marcada para obter imagens da via glicolítica das células tumorais ou de outros tecidos metabolicamente ativos com afinidade pela glicose. Essa técnica se mostrou útil no estudo de tumores intratorácicos e viabilizou a investigação de nódulos pulmonares solitários. As imagens integradas de PET-TC melhoraram o diagnóstico e o estadiamento dos tumores intratorácicos.[2]

### Ultrassonografia

Com exceção do coração, a US tradicionalmente tem valor limitado na aquisição de imagens do tórax. Seu uso primário é localizar derrames pleurais e orientar sua drenagem (Capítulo 92). No entanto, alguns dados sugerem que a US pulmonar pode ser usada no rastreamento preliminar de pneumonia, edema pulmonar[3] ou pneumotórax. Na UTI, a US também pode ajudar no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (Capítulo 91), pneumotórax (Capítulo 92) e dano alveolar difuso (Capítulo 85).

## Avaliação das imagens do tórax

As imagens do tórax são mais bem avaliadas examinando regiões do pulmão à procura de achados específicos e relacionando esses achados a grupos diagnósticos conhecidos. Várias características radiográficas críticas devem ser levadas em conta, com análise das causas conhecidas dessas alterações.

## Doença pulmonar difusa

Doença pulmonar difusa é um termo geral para descrever vários padrões radiográficos anormais relacionados no parênquima pulmonar. Embora os radiologistas já tenham tentado separar radiograficamente a doença pulmonar alveolar da intersticial, essa distinção não é mais recomendada porque a correlação entre a localização radiográfica de um compartimento e os achados histopatológicos reais é relativamente insatisfatória. Por exemplo, padrões nodulares podem ser produzidos por uma doença intersticial ou alveolar. Por outro lado, os chamados processos de doença alveolar podem induzir a uma reação intersticial. Opacidades em vidro fosco podem ser induzidas por uma doença alveolar ou intersticial. Os aerobroncogramas, o paradigma presumido da doença alveolar, podem ser identificados em uma pequena porcentagem de pacientes com doença pulmonar predominantemente intersticial, como sarcoidose, linfoma pulmonar e calcinose pulmonar.

Em razão dessas limitações, uma abordagem graficamente descritiva que combina a análise das opacidades predominantes, a avaliação da expansão pulmonar e a distribuição e a profusão da doença produz um diagnóstico diferencial. O termo *infiltrado* deve ser evitado; em vez disso, deve-se usar o termo *opacidades pulmonares*, que são classificadas como grandes (ou seja, > 1 cm na maior dimensão) ou pequenas (ou seja, < 1 cm de diâmetro).

### *Opacidades grandes*

As opacidades grandes (Tabela 78.1) são caracterizadas de acordo com sua distribuição. Opacidades difusas homogêneas são típicas de dano alveolar difuso (Figura 78.1), edema pulmonar decorrente de permeabilidade aumentada (não cardiogênico), pneumonia viral difusa inclusive COVID-19 (ver Capítulo 342A)[3b,3c] (ver Figura 78.1B) ou pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Opacidades irregulares multifocais (ver Figura 78.1C) são encontradas na broncopneumonia multifocal, na aspiração recorrente ou na vasculite (Figura 78.1). Opacidades lobares sem atelectasia são tipicamente vistas na pneumonia lobar (Figura 78.2, e-Figuras 78.2 e 78.3). Opacidades lobares com atelectasia frequentemente resultam da obstrução de um

brônquio lobar por corpos estranhos, tumores ou tampões (rolhas) de muco. Opacidades peri-hilares são observadas no edema pulmonar hidrostático como resultado de insuficiência cardíaca esquerda (Figura 78.3A e B; e-Figura 78.4), da insuficiência renal, da sobrecarga de volume ou da hemorragia pulmonar.

**E-FIGURA 78.1** **Poliangiite microscópica com hemorragia pulmonar.** A tomografia computadorizada mostra opacificação em vidro fosco heterogênea com atenuação em mosaico.

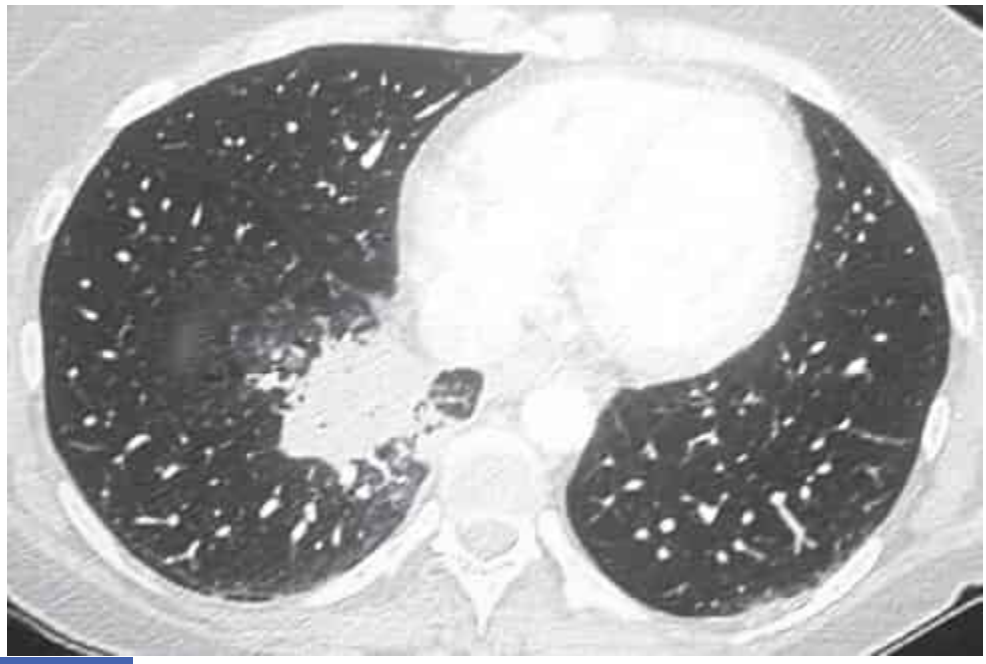

**E-FIGURA 78.2** **Pneumonia por coccidioidomicose primária.** A tomografia computadorizada mostra consolidação segmentar da face médio-basal do lobo inferior direito.

**E-FIGURA 78.3** **Mucormicose em paciente imunocomprometido.** A tomografia computadorizada mostra uma opacidade focal no lobo superior direito com um “sinal do halo invertido”, típico de pneumonia criptogênica focal ou mucormicose.

**E-FIGURA 78.4 Edema pulmonar de reexpansão unilateral após evacuação de pneumotórax direito.** A tomografia computadorizada mostra consolidação unilateral à direita.

## *Opacidades pequenas*

Ao contrário das opacidades pulmonares grandes, vários padrões radiográficos caracterizam as opacidades pulmonares pequenas na doença pulmonar difusa. É útil diferenciar padrões micronodulares, lineares, reticulares ou combinados (Tabela 78.2).

### *Padrões nodulares*

As opacidades micronodulares, que incluem nódulos com 1 mm ou menos de diâmetro, podem resultar de granulomatose por talco em usuários de drogas intravenosas (Capítulo 31), microlitíase alveolar, casos raros de silicose, talcose, pneumoconiose de mineiros de carvão (Capítulo 87) e doenças pulmonares induzidas por berílio (Capítulo 87), além de casos fortuitos de sarcoidose (Capítulo 89) e hemossiderose. O padrão nodular inclui nódulos com até 1 cm de diâmetro. As causas frequentes incluem infecções ou granulomas inflamatórios como tuberculose miliar (Capítulo

308), sarcoidose (Capítulo 89), doenças fúngicas, pneumonia por hipersensibilidade e histiocitose das células de Langerhans (Capítulo 86).[4]

### *Padrões lineares*

Os padrões lineares, também chamados de linhas de Kerley, são em sua maioria reflexo de septos interlobulares espessados. As linhas A de Kerley, que se irradiam de 2 a 4 cm do hilo para a periferia pulmonar e, particularmente, para os lobos superiores (Figura 78.4), refletem o espessamento do compartimento intersticial axial e podem ser manifestação de insuficiência ventricular esquerda ou de reações alérgicas. As linhas B de Kerley, que refletem o espessamento do compartimento intersticial subpleural, têm tipicamente cerca de 1 cm de comprimento e 1 mm de espessura e geralmente são encontradas na periferia dos lobos inferiores, contíguas à pleura. As linhas B são características de insuficiência ventricular esquerda subaguda e crônica (Capítulo 52), valvopatia mitral (Capítulo 66), carcinomatose linfangítica, pneumonia viral e fibrose pulmonar (Capítulo 86). As linhas C de Kerley, que raramente são diagnosticadas por radiologistas, resultam do espessamento do interstício do parênquima pulmonar e formam um padrão reticular nas radiografias de tórax.

| Tabela 78.1 | Classificação de opacidades pulmonares grandes. |
|---|---|
| Difusa homogênea | |
| Heterogênea multifocal | |
| Lobar sem atelectasia | |
| Lobar com atelectasia | |
| Peri-hilar | |
| Periférica | |

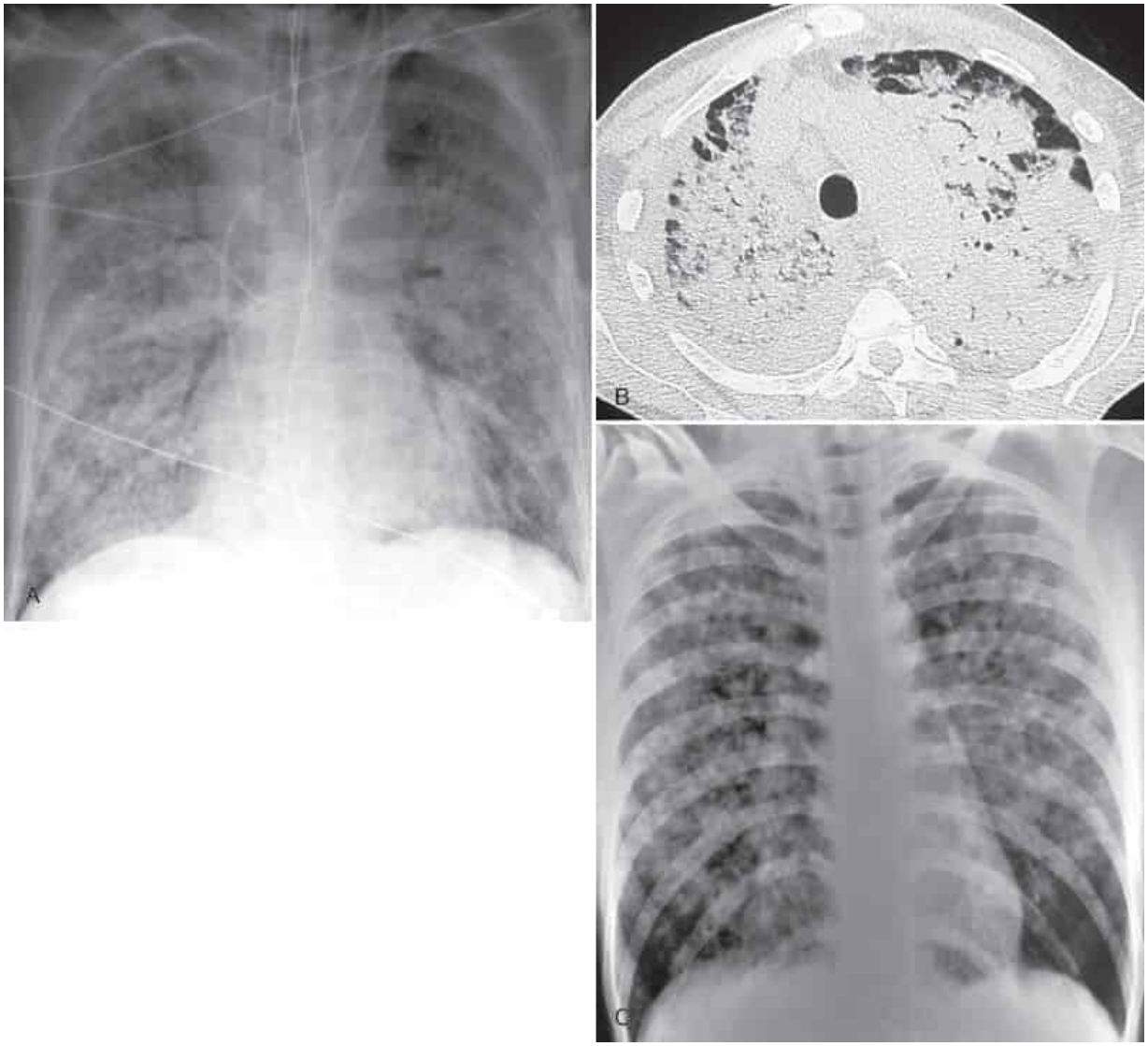


**FIGURA 78.1** **Dano alveolar difuso. A.** A radiografia de tórax mostra opacificação homogênea difusa em ambos os pulmões com aerobroncogramas claramente visíveis. **B.** A TC mostra consolidação difusa com aerobroncogramas estendendo-se para a periferia de ambos os pulmões em um paciente com pneumonia adquirida na comunidade. **C.** Paciente com pneumonia aguda por varicela. A radiografia de tórax mostra múltiplos nódulos acinares com tendência à confluência, resultando em opacificação parenquimatosa multifocal heterogênea.

| Tabela 78.2 | Padrões de pequenas opacidades pulmonares. |
|---|---|
| Micronodular | |
| Acinar | |
| Linear | |
| Reticular | |
| Brônquica | |
| Arterial | |
| Destrutiva | |

### *Padrões reticulares*

Os padrões reticulares são pequenas opacidades poligonais, irregulares ou curvilíneas nas radiografias de tórax (Figura 78.5). O diagnóstico diferencial varia de acordo com a cronologia da alteração histopatológica. O início agudo de um padrão reticular pode ocorrer no edema pulmonar intersticial (p. ex., decorrente de insuficiência cardíaca do lado esquerdo), em pneumonias atípicas (p. ex., pneumonia viral ou por *Mycoplasma*), em alterações exsudativas precoces em um distúrbio do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico; Capítulo 250) e em reações alérgicas agudas (p. ex., reações transfusionais [Capítulo 167] ou reações a picadas de himenópteros). Os processos crônicos que comumente resultam em um padrão reticular incluem as pneumonias intersticiais idiopáticas (Capítulo 86), as doenças do tecido conjuntivo (sobretudo esclerodermia e pulmão reumatoide), a asbestose (Capítulo 87), a fibrose por radiação (Capítulo 86), a pneumonia por hipersensibilidade em estágio terminal (Capítulos 86 e 87), as reações medicamentosas, a disseminação linfangítica do câncer, a infecção granulomatosa em estágio terminal, o linfoma em sua forma broncovascular, o sarcoma de Kaposi em sua manifestação broncovascular e a sarcoidose.

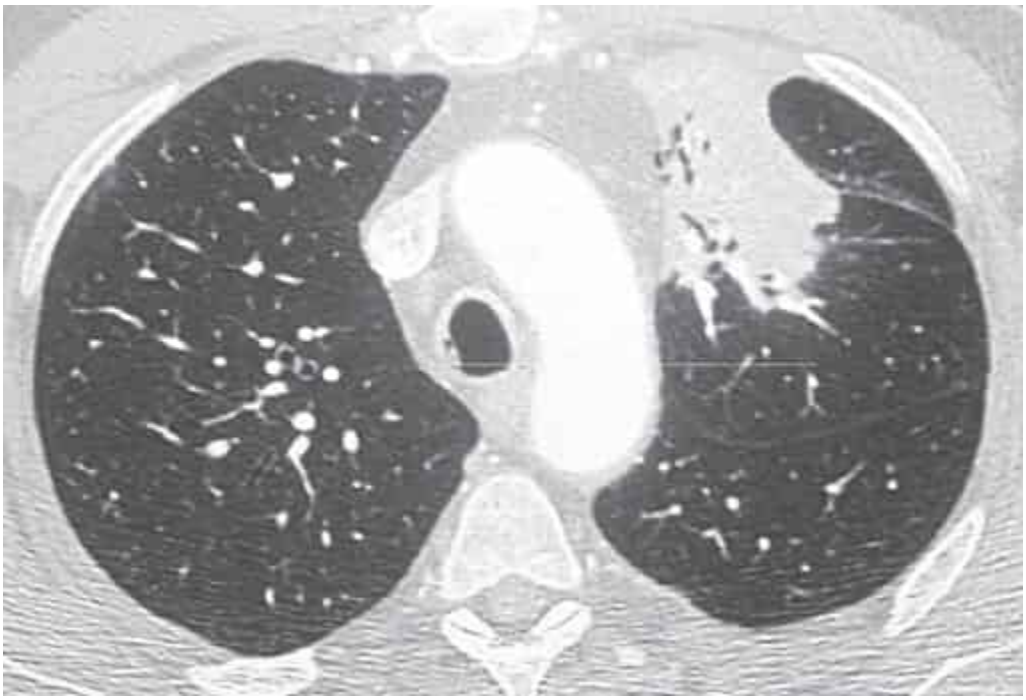

**FIGURA 78.2 Pneumonia bacteriana no lobo superior esquerdo.** A tomografia computadorizada mostra consolidação do segmento anterior do lobo superior esquerdo com aerobroncogramas.

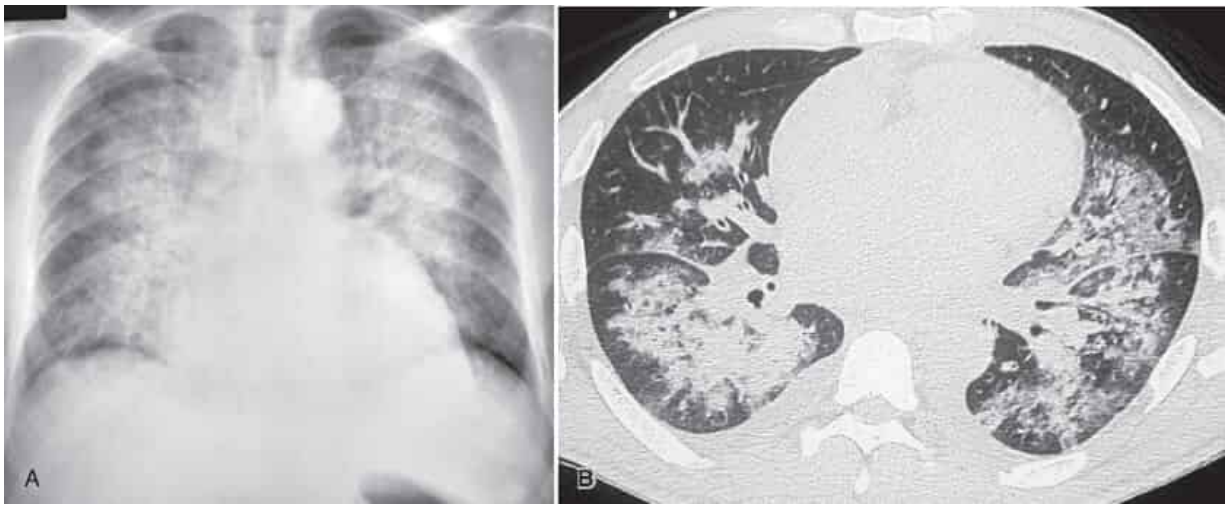


**FIGURA 78.3 Edema pulmonar. A.** A radiografia frontal do tórax mostra a clássica distribuição em “asas de morcego” do edema pulmonar hidrostático. **B.** A TC mostra consolidações peri-hilares bilaterais e um pequeno derrame pleural à direita em um paciente com edema pulmonar.

**FIGURA 78.4 Paciente com reação transfusional conhecida.** A radiografia de tórax mostra opacificação em vidro fosco em ambos os pulmões e linhas A de Kerley bilateralmente, apresentando-se como longas estruturas lineares que se estendem das regiões hilares para a periferia pulmonar.

**FIGURA 78.5 Doença pulmonar reticular difusa.** Radiografia de tórax em um paciente de 94 anos com opacidades reticulares difusas por fibrose pulmonar idiopática com faveolamento e bronquiectasias de tração. Os volumes pulmonares estão tipicamente reduzidos em razão de diminuição da complacência pulmonar.

### *Faveolamento*

O faveolamento, que é um indicador de doença pulmonar intersticial em estágio terminal (Capítulo 86), reflete a reestruturação da anatomia pulmonar acompanhada por bronquiolectasia. Os "favos de mel" (Figura 78.6) formam multicamada de pequenos espaços subpleurais entre 3 e 10 mm de diâmetro. Eles podem ser distinguidos do enfisema parasseptal por sua parede mais espessa e múltiplas camadas.

### *Padrão alveolar*

Um padrão alveolar (Capítulo 85) é caracterizado por nódulos acinares de 0,6 a 1 cm de diâmetro. Esses nódulos abrangem mais do que o ácino, no

sentido anatômico estrito, com tecido pulmonar peribronquiolar circundante. Outros padrões incluem opacidades em vidro fosco (um reflexo do enchimento alveolar incompleto), grandes opacidades coalescentes, consolidação envolvendo lobos ou segmentos inteiros, opacificação em uma distribuição broncocêntrica, aerobroncogramas e alveologramas aéreos. Essas características radiográficas são úteis para colocar uma doença em uma categoria radiológica específica, mas o padrão radiográfico dito *alveolar* não corresponde simplesmente ao enchimento alveolar histológico exclusivo porque o compartimento intersticial também está envolvido na maioria dos casos. Uma descrição mais acurada é opacificação ou consolidação parenquimatosa, em vez de alveolar.

### *Padrões brônquicos*

Os padrões brônquicos, mais bem representados pela bronquiectasia difusa (Capítulo 84), são vistos em radiografias convencionais como radiotransparências e opacidades lineares, tubulares ou císticas que seguem o trajeto esperado dos brônquios, os chamados trilhos de bonde, porque se assemelham a tal. A impactação mucoide, conforme observada em pacientes com asma brônquica, aspergilose broncopulmonar alérgica ou bronquite plástica, leva a opacidades descritas como pasta de dente, cacho de uvas ou dedo na luva. O padrão de "pulmão sujo" observado em tabagistas com bronquite crônica (Capítulo 82) resulta de espessamento da parede brônquica, da fibrose peribrônquica, da bronquiolite respiratória e da hipertensão arterial pulmonar.

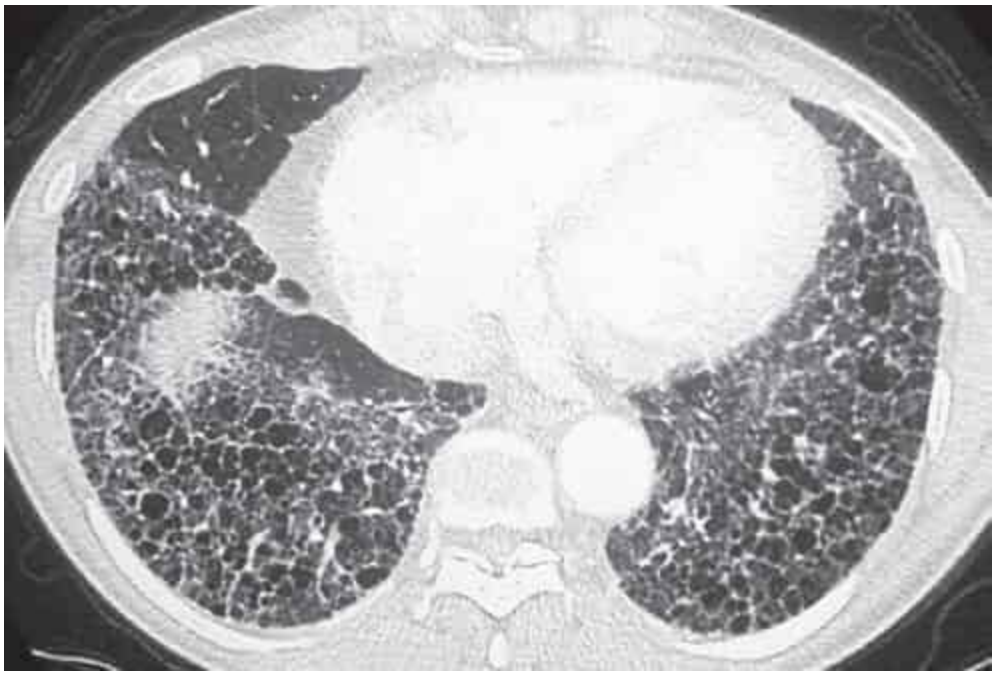

**FIGURA 78.6 Faveolamento em paciente com fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial usual.** A TC mostra múltiplas opacidades reticulares bibasais com faveolamento e bronquiectasias de tração.

### *Padrões vasculares*

Os padrões arteriais refletem alterações da perfusão pulmonar. O termo *caudalização* reflete o padrão normal de distribuição do fluxo sanguíneo em uma pessoa na posição ortostática, em que os vasos nas bases dos pulmões são duas a três vezes mais largos que a vasculatura dos lobos superiores. A *cefalização*, na qual as razões dos diâmetros dos vasos são invertidas, frequentemente é vista em indivíduos em posição reclinada, nos quais pode ser considerada normal; entretanto, quando encontrada em indivíduos na posição ortostática, indica insuficiência ventricular esquerda, valvopatia mitral ou enfisema em base pulmonar (Figura 78.7). Equalização, ou fluxo equilibrado com vasos bem evidentes nas regiões superior e inferior dos pulmões, é encontrada na circulação hipercinética decorrente de anemia, obesidade, gestação, hipertireoidismo ou desvios (*shunts*) da esquerda para a direita. Equalização ou fluxo equilibrado com oligoemia podem ser observados na hipovolemia, no enfisema difuso ou em *shunts* da direita

para a esquerda. Centralização reflete a dilatação das artérias pulmonares centrais, com circulação periférica normal ou diminuída. É, tipicamente, observada na hipertensão arterial pulmonar (Figura 78.8). Lateralização do fluxo, favorecendo um pulmão em detrimento do outro, também chamada de *perfusão assimétrica*, é observada no enfisema unilateral, na bronquiolite obliterante unilateral (síndrome de Swyer-James-McLeod) ou na obstrução unilateral da artéria pulmonar. Vasos pulmonares localmente dilatados ocorrem adjacentes às regiões pulmonares oligêmicas afetadas por enfisema irregular, múltiplos êmbolos pulmonares, malformações arteriovenosas e bronquiolite obliterante não uniforme. Este padrão produz atenuação em mosaico na TC de alta resolução. A oligoemia focal com deficiência vascular é, caracteristicamente, observada no enfisema pulmonar, mas também pode ocorrer após embolia pulmonar (sinal de Westermark). Enfisema centrolobular, enfisema parasseptal e doença pulmonar bolhosa têm predileção pelas regiões superiores do pulmão, enquanto enfisema panlobular induz oligoemia em bases pulmonares com deficiência vascular.

## *Volume pulmonar*

Radiografias convencionais e TC são realizadas durante apneia respiratória em inspiração máxima e capacidade pulmonar total. Volumes pulmonares reduzidos são inferidos pela posição elevada do diafragma e pelo apinhamento das estruturas vasculares basais (Tabela 78.3). Volumes pulmonares maiores do que o esperado são comumente encontrados em pacientes com enfisema pulmonar difuso (Figura 78.9) (Capítulo 82), asma brônquica crônica (Capítulo 81) ou bronquiolite obliterante difusa e em atletas altamente treinados. Com algumas raras exceções, doenças pulmonares infiltrativas difusas crônicas (Capítulo 86) resultam em perda de volume.

**FIGURA 78.7 Paciente com insuficiência ventricular esquerda.** A radiografia frontal de tórax mostra cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar.

## *Distribuição anatômica*

A distribuição anatômica da doença pode facilitar significativamente a abordagem ao diagnóstico (Tabela 78.4 e Figura 78.10). O comprometimento da região superior dos pulmões predomina na tuberculose, na doença fúngica, na sarcoidose, na pneumoconiose (exceto asbestose), na histiocitose de células de Langerhans, na espondilite anquilosante, na fibrose cística, na pneumonia cística por *P. jiroveci*, na pneumonia por radiação e na pneumonia por hipersensibilidade em estágio terminal. Lesões na região basal dos pulmões são, preferencialmente, encontradas em bronquiectasias, na aspiração, na pneumonia intersticial descamativa, na pneumonia intersticial inespecífica, na pneumonia intersticial usual, em reações a medicamentos, na asbestose, na esclerodermia e na artrite reumatoide. Lesões na periferia dos pulmões

podem ser observadas na pneumonia eosinofílica, na pneumonia criptogênica em organização, na pneumonia intersticial usual, no carcinoma bronquioloalveolar, no adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma minimamente invasivo (Capítulo 182) e em pacientes ocasionais com a chamada sarcoidose alveolar (Tabela 78.5). No entanto, qualquer processo pulmonar difuso acabará envolvendo ambos os pulmões, independentemente dos limites regionais.

**FIGURA 78.8 Paciente com hipertensão arterial pulmonar primária.** A radiografia frontal de tórax mostra centralização do fluxo com aneurismas de artéria pulmonar e oligoemia pulmonar periférica.

| Tabela 78.3 | Condições associadas a diversos volumes pulmonares em pacientes com um padrão de doença pulmonar difusa subjacente. |
|---|---|

| VOLUME PULMONAR GRANDE |
| --- |
| Enfisema pulmonar |
| Asma brônquica crônica |
| Bronquiolite obliterante difusa |
| Atletas altamente treinados |
| Linfangioliomiomatose |
| **VOLUME PULMONAR PEQUENO** |
| Fibrose pulmonar em estágio terminal |
| Paralisia diafragmática bilateral |
| Ascite maciça |
| **VOLUMES DE PULMÃO NORMAL** |
| Sarcoidose |
| Histiocitose de células de Langerhans |
| Neurofibromatose |
| Fibrose e enfisema pulmonar combinados |

**FIGURA 78.9 Paciente com enfisema pulmonar grave.** A radiografia de tórax mostra hiperexpansão de ambos os pulmões com alterações bolhosas na base do pulmão direito e desvio do mediastino para a esquerda.

| Tabela 78.4 | Condições associadas com os padrões de distribuição da doença. |
|---|---|
| **DOENÇAS DA REGIÃO SUPERIOR DO PULMÃO** | |
| Doença do pulmão bolhoso | |
| Enfisema centrolobular e parasseptal | |
| Tuberculose | |
| Doença fúngica | |
| Sarcoidose | |
| Pneumoconiose | |

| |
|---|
| Histiocitose de células de Langerhans |
| Fibrose cística |
| Pneumonia por hipersensibilidade em estágio terminal |
| Espondilite anquilosante |
| Pneumonia por radiação |
| **DOENÇAS DA BASE PULMONAR** |
| Enfisema pan-acinar |
| Bronquiectasia |
| Aspiração |
| Reações a fármacos |
| Fibrose pulmonar intersticial, pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia criptogênica em organização, também chamada de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização |
| Asbestose |
| Esclerodermia |

| **Tabela 78.5** | **Doenças que afetam a periferia do pulmão.** |
|---|---|
| Pneumonia eosinofílica crônica | |
| Pneumonia em organização criptogênica | |
| Fibrose intersticial idiopática (pneumonia intersticial usual) | |
| Carcinoma bronquioloalveolar (raro) | |
| Sarcoidose pseudoalveolar (rara) | |

| **Tabela 78.6** | **Condições associadas a aumento dos linfonodos hilares e mediastinais.** |
|---|---|

Sarcoidose

Linfoma

Doença fúngica

Tuberculose

Câncer metastático

Silicose, pneumoconiose do mineiro de carvão, doença pulmonar associada ao berílio

## *Linfonodos*

Linfonodos aumentados que são visíveis em TC de tórax e, quando maiores, nas radiografias de tórax podem fornecer informações diagnósticas (Tabela 78.6). As seguintes entidades podem estar associadas à existência concomitante de doença pulmonar difusa e linfonodos aumentados: sarcoidose (Capítulo 89); linfoma; doença fúngica; tuberculose (Capítulo 308); pneumoconiose (Capítulo 87), sobretudo silicose e doença pulmonar associada ao berílio; câncer de pulmão e doença maligna metastática diferente de câncer de pulmão.

## *Nódulos pulmonares*

Dados estatísticos e modelos preditivos estão sendo cada vez mais usados para determinar a probabilidade de nódulos pulmonares solitários serem benignos ou malignos.[4b] A abordagem para avaliação de nódulos pulmonares solitários é abordados no Capítulo 182. A maioria dos pacientes com múltiplos nódulos pulmonares maiores que 1 cm de diâmetro tem doença metastática de cânceres primários dentro ou fora do pulmão (Figura 78.11). Essas lesões têm predileção por regiões pulmonares subpleurais, incluindo o pulmão subtendendo as fissuras interlobares. Em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, o sarcoma de Kaposi e o linfoma podem induzir a formação de tais nódulos. Os processos infecciosos que se manifestam como múltiplos nódulos incluem abscessos múltiplos por aspiração recorrente (Capítulo 88) ou êmbolos sépticos

(Capítulo 67); granulomas por *Mycobacterium tuberculosis* e por micobactérias atípicas (Capítulos 308 e 309); processos fúngicos, incluindo a histoplasmose (Capítulo 316), a coccidioidomicose (Capítulo 316) e a criptococose (Capítulo 317); e infestação por vermes, como *Paragonimus westermani* (Capítulo 334). As condições inflamatórias não infecciosas que podem se manifestar como múltiplos nódulos pulmonares incluem granulomatose com poliangiite (Capítulo 254), nódulos reumatoides (Capítulo 248), sarcoidose (Capítulo 89) e amiloidose (Capítulo 179).

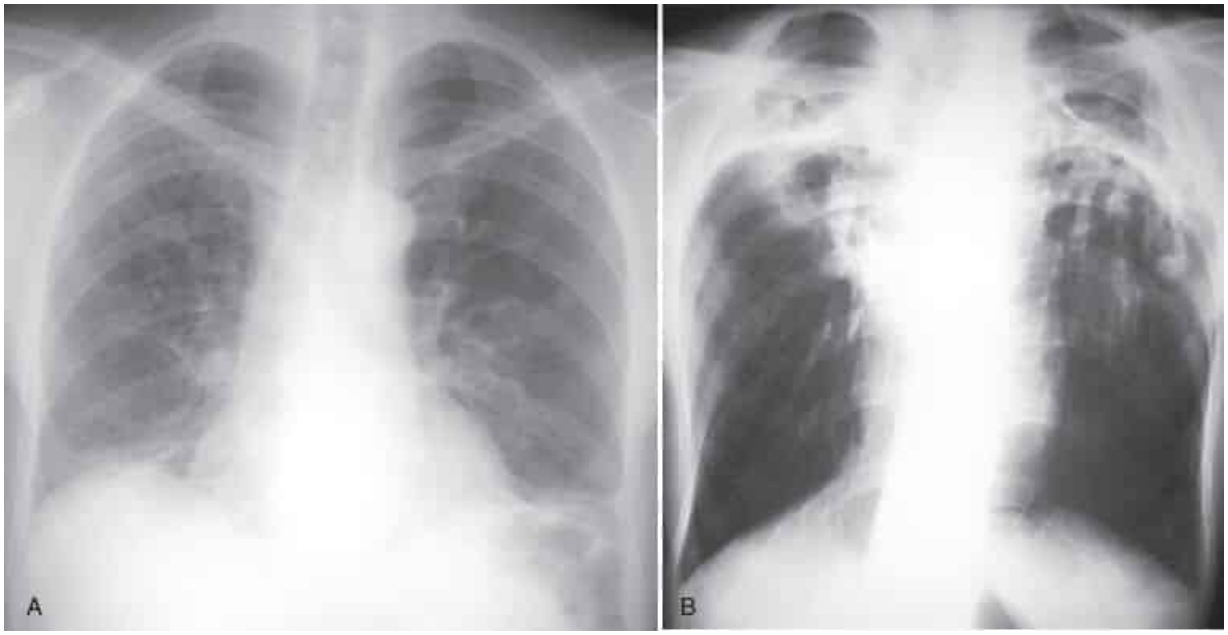


**FIGURA 78.10** **A.** Doença da região basal dos pulmões. Radiografia de tórax em paciente de 48 anos com esclerodermia conhecida. Há opacidades reticulares delicadas em ambas as bases e faixas parenquimatosas em ambos os lobos inferiores. **B.** Doença da região apical dos pulmões. Radiografia de tórax em um paciente de 42 anos com espondilite anquilosante. Distorção arquitetônica significativa com atelectasia cicatricial em ambos os lobos superiores, retração de ambas as artérias pulmonares no sentido cefálico e formação de bolhas bilaterais contendo bolas de fungo são evidentes.

## Doença pleural

Anormalidades do espaço pleural (Capítulo 92) podem ser efetivamente reveladas por métodos radiográficos convencionais suplementados por TC. O volume de um derrame pleural (ver Figuras 92.3 e 92.4 no Capítulo 92) pode ser estimado com segurança na radiografia de tórax frontal convencional (na posição ortostática): 75 mℓ "apagam" o sulco costofrênico posterior; 150 mℓ obliteram o sulco costofrênico lateral; 200 mℓ produzem uma "casca" de 1 cm de espessura nas radiografias em decúbito; 500 mℓ borram o diafragma e são visíveis em radiografias em decúbito dorsal; e derrames de 1.000 mℓ alcançam o nível da quarta costela anterior em radiografias de tórax em posição ortostática. Um derrame de 200 mℓ ou mais pode ser amostrado por toracocentese. O menor volume visível nas radiografias em decúbito é de 10 mℓ. Com observação atenta, até mesmo 175 mℓ de derrame podem ser detectados em imagens em decúbito dorsal. Os derrames pleurais em camadas livres produzem uma opacidade em véu ou efeito de filtro sobreposto ao pulmão aerado; os vasos pulmonares são claramente visualizados através da opacidade adicional produzida pelo derrame (efusão) e não há aerobroncogramas.

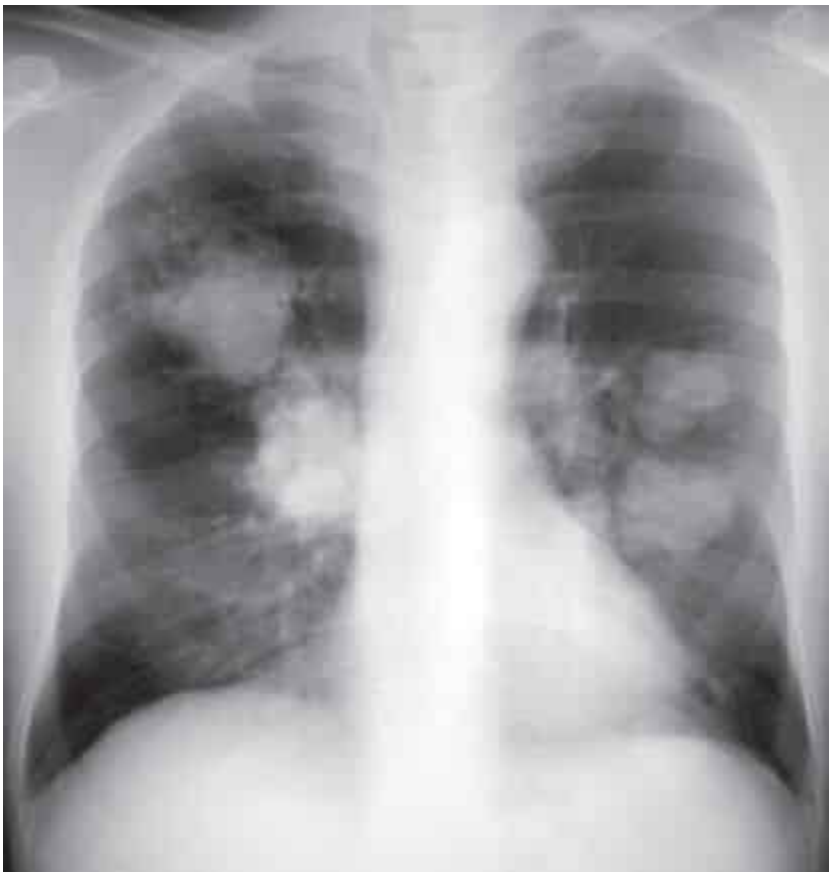

**FIGURA 78.11 Opacidades pulmonares multifocais.** Radiografia de tórax em um paciente de 70 anos com carcinoma conhecido da glândula tireoide mostra alargamento do mediastino superior e deslocamento da traqueia cervical para a direita. Existem nódulos e massas pulmonares grandes e pequenas bilateralmente, decorrentes de tumor metastático.

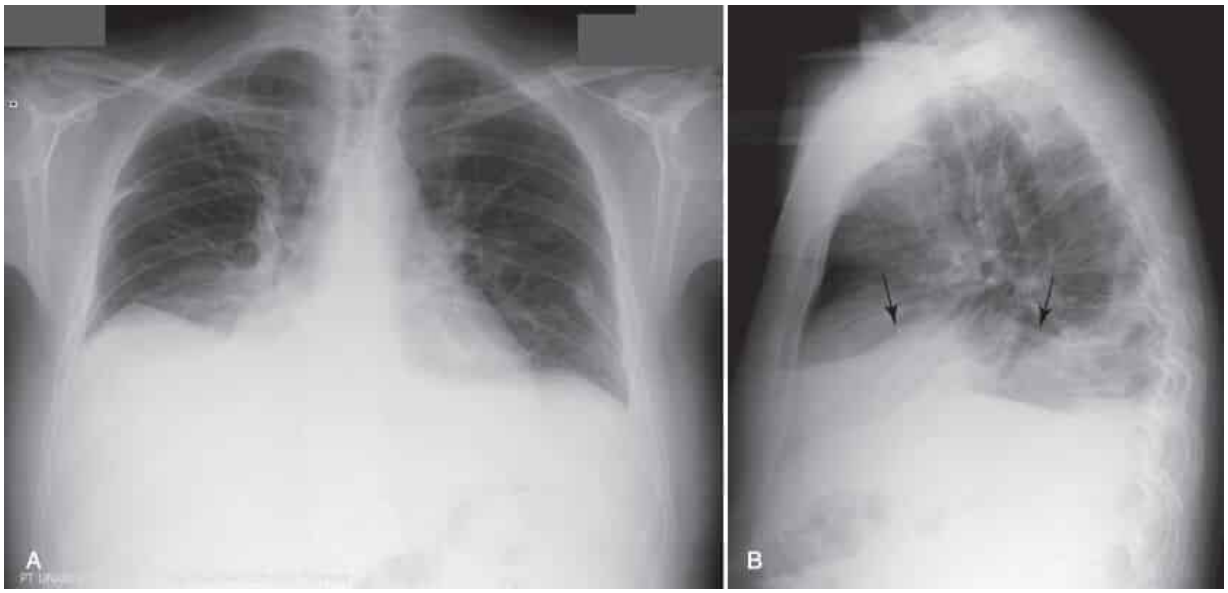


**FIGURA 78.12 Derrames (efusões) pleurais subpulmônicos bilaterais.** Incidências frontal (**A**) e lateral (**B**) do tórax. Ambas as bases pulmonares estão elevadas, com lateralização da curvatura da base pulmonar que mimetiza elevação do diafragma. Na incidência lateral, a configuração da interface entre o derrame e o pulmão aerado mimetiza o formato do rochedo de Gibraltar (*setas*).

## *Derrames pleurais subpulmônicos e loculados*

Os derrames (efusões) pleurais subpulmônicos elevam a base do pulmão, mimetizando um hemidiafragma alto. O ponto de curvatura mais alto do pseudodiafragma é deslocado lateralmente com uma descida lateral abrupta, o chamado sinal do rochedo de Gibraltar; também pode ser visto na incidência lateral (Figura 78.12). Grandes derrames pleurais podem levar à inversão diafragmática. A separação da base do pulmão do estômago contendo gás é indicativa de derrame subpulmônico, sobretudo quando a bolha de gás do estômago é deslocada inferomedialmente.

Derrames pleurais loculados sugerem a existência de aderências pleurais ou indicam anormalidade pulmonar parenquimatosa subjacente com diminuição focal da pressão pleural adjacente. Essas coleções encapsuladas têm ângulos obtusos de interface com a parede torácica,

bordas cônicas que são incompletas em direção à parede torácica e contorno bem-definido com o pulmão adjacente (Figura 78.13).

**FIGURA 78.13 Derrame (efusão) pleural loculado localizado à direita.** Incidência frontal do tórax. Observa-se massa pleural periférica à direita com ângulos obtusos característicos de interface em direção à parede torácica, com bordas cônicas e contorno acentuado em direção ao pulmão. Esses achados localizam a massa no compartimento pleural ou extrapleural e não no parênquima pulmonar. Este derrame loculado revelou-se um empiema.

## *Placas pleurais*

As placas pleurais resultam do acúmulo de fibras de colágeno hialinizadas na pleura parietal (Figura 78.14); sugerem exposição ao asbesto (Capítulo 87). As placas envolvem preferencialmente a pleura parietal adjacente às costelas seis a nove e o diafragma. São menos pronunciadas nos espaços intercostais e poupam tanto os sulcos costofrênicos quanto os ápices. Calcificações são observadas em 20% das radiografias de tórax e em 50% das tomografias de indivíduos com placas pleurais. Na incidência lateral (perfil), as placas pleurais produzem áreas focais de espessamento pleural aparente. Sobre o diafragma, elas são vistas como calcificações curvilíneas ou recortadas. As placas pleurais visualizadas de frente podem mimetizar uma doença pulmonar. Seu aspecto foi comparado a folhas de azevinho, padrões de raios de sol ou padrões geográficos e, quando calcificadas, a uma vela pingando, margens enroladas ou estruturas pontilhadas ou irregulares. Placas na pleura visceral que ocorrem raramente em fissuras interlobares podem mimetizar nódulos pulmonares.

## *Espessamento pleural difuso*

O espessamento difuso das pleuras parietal e visceral é uma resposta observada após a exposição a vários estímulos, incluindo infecção, inflamação, traumatismo, tumor, tromboembolismo, radiação e asbesto. O envolvimento grave resulta na formação de uma "couraça" pleural generalizada com margens lisas, geralmente com menos de 2 cm de espessura. O espessamento pleural radiologicamente difuso é caracterizado por opacidade pleural lisa e ininterrupta envolvendo pelo menos 25% da circunferência da parede torácica, obliterando os sulcos costofrênicos e englobando também os ápices. Os critérios da TC para espessamento pleural difuso incluem espessura de pelo menos 3 mm.

## *Doença maligna*

Os tumores malignos da pleura são mais comuns do que os benignos, e a doença metastática é mais frequente do que o mesotelioma pleural primário. Os tumores primários se originam nas pleuras. A invasão pleural por câncer de pulmão, placas subpleurais no linfoma, disseminação hematogênica para a pleura e disseminação pleural direta são outros mecanismos de

envolvimento pleural pelo tumor. Os tumores pleurais benignos incluem lipomas, tumores fibrosos e tumores neurogênicos. Os lipomas são os mais comuns; seu diagnóstico é facilitado pela TC. Os tumores fibrosos da pleura originam-se de células mesenquimais pluripotentes encontradas na pleura visceral ou, menos comumente, na pleura parietal. Eles podem induzir síndromes paraneoplásicas, como osteoartropatia hipertrófica (Capítulo 169) ou hipoglicemia, e apenas raramente invadem ou metastatizam. Em quase metade desses pacientes, o tumor pode estar em um pedículo e se mover conforme o paciente muda de posição. A torção desse pedículo provoca, em raras ocasiões, necrose do tumor com acúmulo de gás na massa.

**FIGURA 78.14 Paciente com exposição ocupacional prévia conhecida ao asbesto.** A radiografia de tórax mostra placas calcificadas bilaterais extensas vistas de frente, de perfil e ao longo do contorno diafragmático.

### *Pneumotórax*

Pneumotórax significa gás no espaço pleural (Capítulo 92). A característica radiológica mais importante do pneumotórax é uma linha ou borda pleural visceral convexa ou reta em direção à parede torácica e produz uma separação radiotransparente das pleuras visceral e parietal (Figura 78.15). Na maioria dos casos, nenhuma estrutura vascular pulmonar é visível além da pleura visceral. Em radiografias de tórax em posição ortostática, o gás é encontrado principalmente no espaço pleural apicolateral. As radiografias expiratórias de tórax não são necessárias para a detecção de pequenos pneumotóraces porque todos os pneumotóraces são visíveis em exames na posição inspiratória. Nas radiografias de tórax em decúbito dorsal, o gás pleural se acumula em um local subpulmônico; delineia o sulco costofrênico, formando o sinal do sulco profundo. Um pneumotórax hipertensivo provoca desvio acentuado do mediastino para o lado oposto e retificação ou inversão do hemidiafragma ipsilateral. Em pacientes em decúbito dorsal com hidropneumotórax, pode-se observar uma opacidade em véu com um gradiente de atenuação decrescente em direção ao ápice do hemitórax afetado.

## EXAMES DE IMAGEM DO MEDIASTINO

O mediastino contém estruturas da linha mediana do tórax que são delineadas pela pleura mediastinal, o diafragma, o esterno, a coluna vertebral e a abertura superior do tórax. O mediastino comumente é dividido em compartimento anterior pré-vascular, compartimento médio visceral e compartimento posterior paravertebral (Tabela 78.7). Cada compartimento contém entidades patológicas específicas.

**FIGURA 78.15 Paciente com hidropneumotórax tensional espontâneo.** A radiografia de tórax mostra atelectasia completa do pulmão esquerdo com grande pneumotórax e nível hidrogasoso na base à esquerda. O paciente tinha tuberculose primária.

| Tabela 78.7 | Classificação dos compartimentos do mediastino. |
|---|---|
| **MEDIASTINO ANTERIOR** | |
| Retroesternal: compartimento pré-vascular | |
| **MEDIASTINO MÉDIO: COMPARTIMENTO VISCERAL** | |
| Espaço subcarinal | |
| Região paratraqueal | |
| Espaço retrotraqueal | |

| |
|---|
| Janela aortopulmonar<br>Espaço retrocardíaco |
| **MEDIASTINO POSTERIOR: COMPARTIMENTO PARAVERTEBRAL** |
| Região paravertebral |

## Técnicas de imagem

Em radiografias de tórax bem penetradas, deve-se avaliar a linha de junção anterior, a linha de junção posterossuperior, a faixa azigoesofágica, a faixa pleuroesofágica, a faixa paratraqueal e as faixas ou linhas para-aórticas ou paravertebrais (e-Figura 78.5). As massas mediastinais precisam ser detectadas e localizadas primeiro. Seus ângulos obtusos de interface com a pleura mediastinal, borda incompleta em direção ao mediastino, contorno nítido em direção ao pulmão e extensão em ambos os hemitórax indicam a origem mediastinal de tais lesões.

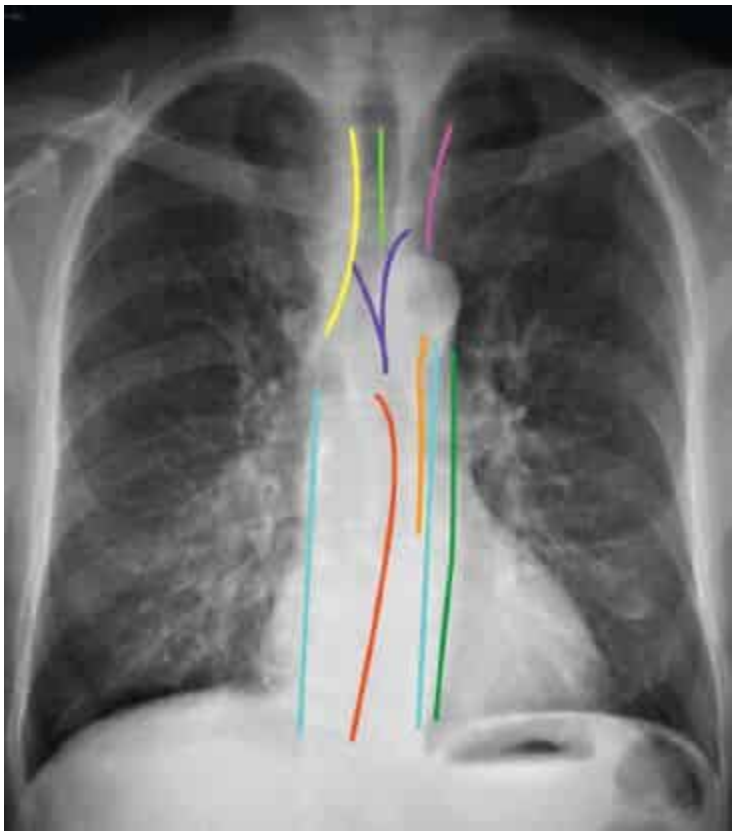

**E-FIGURA 78.5 Radiografia de tórax com listras mediastinais sobrepostas.** *Amarelo:* listra paratraqueal direita. *Azul-claro:* listras paravertebrais direita e esquerda. *Vermelho:* listra azigoesofágica. *Marrom:* listra pleuroesofágica. *Roxo:* complexo da linha de junção anterior. *Rosa:* borda da artéria subclávia esquerda. *Verde-claro:* linha de junção posterior-superior. *Verde-escuro:* linha para-aórtica.

A TC facilita a localização da massa em um compartimento mediastinal específico. Quando se sabe que a massa é predominantemente gordurosa ou cística, contém partes moles ou é calcificada, o diagnóstico diferencial pode ser limitado. A RM do mediastino é importante no diagnóstico de doenças vertebrais ou tumores neurogênicos com extensão para o canal vertebral. É equivalente à TC no diagnóstico de aneurismas e dissecções da aorta (Capítulo 69).

## Compartimentos do mediastino

O mediastino anterior ou compartimento pré-vascular é, na verdade, um espaço potencial que pode conter o timo substituído por gordura e pequenos linfonodos normais.[5] Lesões expansivas neste compartimento incluem,

tipicamente, timomas, linfomas, teratomas e outros tumores de células germinativas, bócio envolvendo a tireoide subesternal, lipomas e outros tumores do tecido conjuntivo, bem como hemangiomas ou linfangiomas (Figura 78.16A).

O mediastino médio ou compartimento visceral é subdividido em espaço subcarinal, região paratraqueal, região retrotraqueal, região da janela aortopulmonar, espaço cardíaco e espaço retrocardíaco. As lesões características são linfonodos aumentados e malformações broncopulmonares do intestino anterior (ver Figura 78.16B).

Na região retrotraqueal, podem ser encontrados artérias subclávias direitas aberrantes, bócio descendente posterior, tumores esofágicos, divertículos ou cistos do ducto torácico. Na janela aortopulmonar, linfonodos aumentados, divertículos do ducto, malformações broncopulmonares do intestino anterior e aneurismas da aorta ou da artéria pulmonar podem formar lesões expansivas específicas do compartimento. Cistos pericárdicos, tumores pericárdicos e massas cardíacas são as lesões expansivas que comumente envolvem o espaço cardíaco.

Radiologicamente, a região paravertebral ou compartimento paravertebral são considerados como pertencentes ao mediastino posterior. Massas importantes nesse espaço incluem tumores neurogênicos que se originam da cadeia simpática ou de raízes nervosas segmentares (ver Figura 78.16C). A hematopoese extramedular em pacientes com anemia grave pode resultar em massas paravertebrais formadas por medula óssea hipertrofiada que sai das costelas ou dos corpos vertebrais. Linfonodos aumentados em razão de linfoma ou doença metastática são ocasionalmente vistos em uma localização paravertebral. Doenças vertebrais, incluindo espondilite bacteriana ou tuberculosa, tumores e hematomas pós-traumáticos, podem alargar a região paravertebral e produzir anormalidades de contorno.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirsch J, Brown RKJ, Henry TS, et al. ACR appropriateness Criteria® acute chest pain—suspected pulmonary embolism. *J*

*Am Coll Radiol*. 2017;14:s2-s12.

1b. Machnicki S, Patel D, Singh A, et al. The usefulness of chest CT imaging in patients with suspected or diagnosed COVID-19: a review of literature. Chest. 2021. [Epub ahead of print.]

2. Kim HS, Lee KS, Ohno Y, et al. PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:247-260.

3. Koh Y, Chua MT, Ho WH, et al. Assessment of dyspneic patients in the emergency department using point-of-care lung and cardiac ultrasonography—a prospective observational study. *J Thorac Dis*. 2018;10:6221-6229.

3b. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2020;17:701-709.

3c. Dennie C, Hague C, Lim RS, et al. Canadian Society of Thoracic Radiology/Canadian Association of Radiologists Consensus Statement Regarding Chest Imaging in Suspected and Confirmed COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71:470-481.

4. Salahuddin M, Karanth S, Ocazionez D, et al. Clinical characteristics and etiologies of miliary nodules in the US; a single center study. *Am J Med*. 2019. [Epub ahead of print.]

4b. Massion PP, Antic S, Ather S, et al. Assessing the accuracy of a deep learning method to risk stratify indeterminate pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:241-249.

5. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, et al. ITMIG classification of mediastinal compartments and multidisciplinary approach to mediastinal masses. *Radiographics*. 2017;37:413-436.

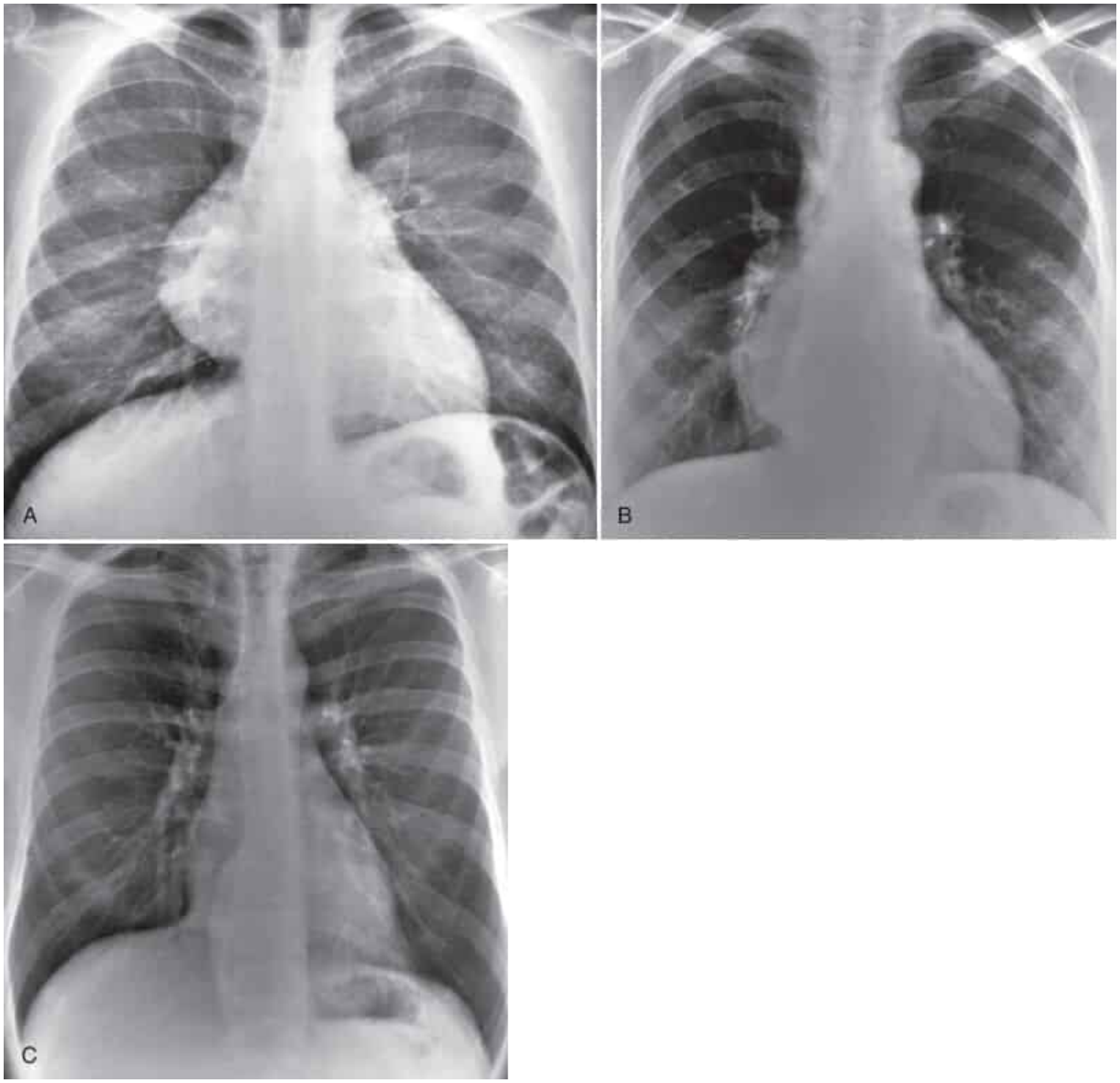


**FIGURA 78.16** **A. Paciente com teratoma no mediastino anterior.** A radiografia de tórax mostra uma anormalidade no contorno do mediastino decorrente da projeção da massa no hemitórax direito. Observe o ângulo obtuso formado entre a pleura recobrindo a massa e o mediastino. A artéria pulmonar descendente direita é visível através da massa, provando, assim, que a massa é mediastinal e não hilar. Esse achado é denominado sinal de sobreposição de hilo. **B.** Paciente com hiperplasia de linfonodo gigante de Castleman. A radiografia frontal de tórax mostra uma

grande massa mediastinal média subcarinal que se projeta lateralmente ao átrio direito. **C.** Paciente com ganglioneuroma paravertebral. A radiografia de tórax mostra anormalidade do contorno paravertebral inferior direito alargando a região paravertebral direita e abrangendo a altura de três vértebras torácicas.

**Qual das seguintes afirmações em relação à tomografia computadorizada (TC) quando comparada à radiografia convencional é falsa?**

- A. A TC exibe a anatomia sem superposição de estruturas.
- B. As imagens de TC têm resolução de contraste 10 vezes maior que a radiografia convencional.
- C. Os aparelhos de TC *multislice* adquirem um conjunto de dados contínuo, volumétrico e quase isotrópico.
- D. O conjunto de dados adquirido possibilita a geração de imagens reformatadas bidimensionais ou tridimensionais de alta qualidade em qualquer plano.
- E. A TC de alta resolução do parênquima pulmonar cria imagens com maior resolução espacial do que a radiografia convencional.

Concluir questão

**Qual dos seguintes descritores radiológicos de grandes opacidades pulmonares é impreciso e deve ser evitado?**

- A. Homogêneo difuso.
- B. Infiltrado.
- C. Multifocal, irregular.
- D. Lobar com ou sem atelectasia.
- E. Peri-hilar ou periférico.

Concluir questão

**Em qual das seguintes condições as radiografias de tórax mostram volumes pulmonares menores do que o esperado?**

- A. Enfisema pulmonar.
- B. Asma brônquica crônica.
- C. Bronquiolite obliterante difusa.
- D. Combinação de fibrose e enfisema pulmonar.
- E. Linfangioliomiomatose.

Concluir questão

**Em qual das seguintes condições os pacientes apresentam volumes pulmonares radiograficamente subnormais?**

- A. Sarcoidose.
- B. Histiocitose de células de Langerhans.
- C. Neurofibromatose.
- D. Pessoa normal.
- E. Paralisia bilateral do nervo frênico.

Concluir questão

**Em qual das seguintes condições a periferia pulmonar não apresenta anormalidades nos exames de imagem pulmonar?**

- A. Edema pulmonar hidrostático.
- B. Pneumonia eosinofílica crônica.
- C. Pneumonia em organização criptogênica.
- D. Pneumonia intersticial usual.
- E. Sarcoidose pseudoalveolar.

Concluir questão

# 79 TESTE E FUNÇÃO RESPIRATÓRIOS

PAUL D. SCANLON

As provas de função pulmonar são usadas na avaliação clínica de pacientes com distúrbios respiratórios desde que Hutchinson demonstrou, em 1846, que a capacidade vital, o maior volume de ar que pode ser expirado, é medida de saúde importante. A função pulmonar é um dos mais relevantes preditores de mortalidade por todas as causas.[1] Embora exposições ambientais,[2] especialmente a exposição à fumaça do tabaco, e doenças sejam conhecidas por afetar a função pulmonar, influências genéticas também contribuem. A função pulmonar é central para a nossa compreensão dos distúrbios pulmonares: muitos são classificados como distúrbios "obstrutivos" ou "restritivos" em reconhecimento ao seu padrão de função pulmonar. A alteração ou estabilidade da função pulmonar é um importante desfecho em muitos ensaios clínicos envolvendo fármacos relacionados com o sistema respiratório.[2b] A função pulmonar também pode ser um importante desfecho após uma infecção respiratória aguda. Por exemplo, aproximadamente 70% dos sobreviventes de formas moderadas a graves, mas não críticas, de pneumonia por SARS-CoV-2 (COVID-19, Capítulo 342A) apresentam anormalidades da difusão pulmonar nas provas de função pulmonar seis semanas após a alta hospitalar, cerca de 25% têm achados obstrutivos e cerca de 20% têm achados restritivos.[2c]

As medidas da função pulmonar incluem avaliações da mecânica respiratória como, por exemplo, o volume de gás contido pelo pulmão em várias circunstâncias, as taxas de fluxo inspiratório e expiratório ao longo da capacidade vital, as pressões que podem ser produzidas por esforços inspiratórios e expiratórios, e a resistência ao fluxo de ar, bem como cálculos de trocas gasosas. A análise do líquido do lavado broncoalveolar (LBA), obtido por broncoscopia, também pode fornecer informações importantes sobre a doença pulmonar.

## ESPIROMETRIA

A prova de função pulmonar mais simples e mais comumente realizada é a espirometria (Tabela 79.1).[3] Esse teste mede a capacidade vital forçada (CVF), que é o volume de ar que pode ser expelido com força dos pulmões, começando na inspiração máxima (denominado capacidade pulmonar total) e terminando com os pulmões esvaziados ao seu volume mínimo (volume residual). Muitas medidas secundárias são derivadas da manobra de CVF, incluindo o volume expirado em determinado tempo, denominado volume expiratório forçado (VEF), com um número subscrito indicando o número de segundos durante os quais essa medida é feita (p. ex., $VEF_1$, $VEF_3$). A razão $VEF_1$/CVF é a proporção da capacidade vital total que pode ser expelida no primeiro segundo de um esforço expiratório máximo; uma razão $VEF_1$/CVF baixa indica doença pulmonar obstrutiva, com um limiar ≤ 70% indicando risco aumentado de hospitalização futura ou morte decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[3b] Além disso, o fluxo expiratório pode ser medido em porções específicas da capacidade vital expirada, denominado fluxo expiratório forçado (FEF), seguido por um número para representar a porcentagem da CVF em que o fluxo foi medido (p. ex., $FEF_{75}$, $FEF_{50}$, $FEF_{25}$). O fluxo expiratório também pode ser medido em uma faixa de volume (p. ex., $FEF_{25-75}$). Os resultados da espirometria são reproduzíveis dentro de uma sessão de teste e ao longo do tempo entre as sessões de teste, possibilitando, assim, comparações ao longo do tempo para avaliação clínica e como um desfecho importante em estudos de pesquisa.

Os dados de uma expiração máxima são exibidos em uma curva de fluxo-volume (volufluxograma) (Figura 79.1A), que representa o fluxo expirado em um dado volume como uma função do volume expirado. A curva de fluxo-volume tem uma forma única para um indivíduo específico em determinado momento. Pode refletir obstrução das vias respiratórias (Figura 79.1B e C), como observado na asma brônquica (Capítulo 81) e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Capítulo 82) ou restrição pulmonar (Figura 79.1D e E), como ocorre em muitas doenças pulmonares intersticiais (Capítulo 86). Um distúrbio restritivo pode ser indicado por $VEF_1$ e CVF diminuídos, mas razão $VEF_1$/CVF preservada ou mesmo aumentada. Também pode demonstrar anormalidades

menos comuns, incluindo uma obstrução extratorácica variável (Figura 79.1F) ou intratorácica (Figura 79.1G), estenose traqueal (Figura 79.1H) ou fraqueza muscular grave (Capítulo 80; Figura 79.1I).

A CVF, o $VEF_1$, a razão $VEF_1$/CVF e o formato do volufluxograma são medidas altamente reprodutíveis da função pulmonar se o indivíduo testado fizer um esforço expiratório acima de determinado nível, de fácil obtenção. Faz-se o teste em um laboratório de função pulmonar com equipamento de espirometria moderno e equipe treinada. Na ausência de garantia de qualidade, entretanto, as medições da função pulmonar não são acuradas nem reproduzíveis; os resultados das provas de função pulmonar (PFPs) de baixa qualidade tendem a valores mais baixos, dando, assim, uma impressão incorreta de que há doença quando na verdade não há. Em alguns casos, mas não em todos, o baixo desempenho no teste pode ser visto na inspeção do volufluxograma (Figura 79.1L). Uma maneira de avaliar o desempenho de um paciente é comparar vários esforços e documentar se as duas melhores medidas de CVF e $VEF_1$ estão dentro de 150 mℓ uma da outra, um padrão que a maioria dos indivíduos pode alcançar sem dificuldade. Quem interpreta os resultados deve analisar se há mau desempenho para evitar diagnósticos errôneos.

| Tabela 79.1 | Provas de função pulmonar. |
|---|---|
| **VOLUMES PULMONARES** | |
| CPT | Capacidade pulmonar total (volume de gás nos pulmões ao final de uma inspiração máxima) |
| CRF | Capacidade residual funcional (volume de gás nos pulmões no relaxamento, quando a força para dentro dos pulmões é equilibrada pela tração para fora da parede torácica relaxada) |
| VR | Volume residual (CRF – VRE, volume de gás deixado nos pulmões depois de uma expiração máxima) |
| VRE | Volume de reserva expiratória (volume de gás expirado entre a CRF e o VR) |
| **FLUXO EXPIRATÓRIO** | |
| $VEF_1$ | Volume expiratório forçado (no primeiro segundo) |
| CVF | Capacidade vital forçada |
| $VEF_1$/CVF | Razão VEF1/CVF (expressa em porcentagem) |
| **CAPACIDADE DE DIFUSÃO** | |
| $DL_{CO}$ | Capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono |
| **GASOMETRIA ARTERIAL** | |
| $Pao_2$ | Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial |
| $Paco_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial |
| pH | Logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio |

A espirometria é recomendada para o diagnóstico de obstrução ao fluxo de ar em pacientes sintomáticos. Não é recomendada para rastreamento de indivíduos assintomáticos com risco de desenvolvimento de doença pulmonar, como tabagistas atuais ou ex-tabagistas, porque um resultado anormal na espirometria não demonstrou melhorar a probabilidade de que tais indivíduos em risco parem de fumar. Além disso, o resultado normal de uma espirometria de rastreamento pode ser mal interpretado como um indicador de que os tabagistas podem continuar fumando sem risco. No entanto, a espirometria pode fazer parte de programas de saúde respiratória no local de trabalho em ambientes ocupacionais de risco.

A espirometria frequentemente é realizada antes e após a administração de um broncodilatador inalado, seja um beta-agonista (p. ex., salbutamol) e/ou um antagonista muscarínico (p. ex., ipratrópio), especialmente se mostrar alterações consistentes com obstrução das vias respiratórias. A dosagem pode incluir duas ou quatro borrifadas de um inalador dosimetrado ou aerossóis nebulizados. O grau de melhora após a administração de broncodilatador indica o grau de reatividade das vias respiratórias, que geralmente é maior na asma brônquica (Capítulo 81) e menor na DPOC (Capítulo 82). A resposta aos broncodilatadores varia com a dosagem, é pouco repetível de um teste para outro e não é um bom preditor da resposta clínica ao tratamento com broncodilatadores em um paciente específico.

## OUTROS TESTES DE VENTILAÇÃO

A ventilação voluntária máxima (VVM) é um indicativo da ventilação máxima que um paciente pode realizar, expressa em litros por minuto. A VVM estima o limite superior da capacidade ventilatória de um indivíduo. As reduções da VVM podem ser causadas por obstrução inspiratória, fraqueza muscular ou baixo desempenho no teste. Como a VVM depende do esforço, pode ser melhor preditor de complicações respiratórias pós-operatórias (Capítulo 405) do que o $VEF_1$. Os fluxos inspiratórios, que não fazem parte da espirometria de rotina, podem ser úteis para pacientes em que há suspeita de doença das vias respiratórias superiores, como um paciente que tenha estridor, cuja VVM esteja reduzida desproporcionalmente em relação ao $VEF_1$, ou tenha sido encaminhado por um otorrinolaringologista.

## EQUAÇÕES DE REFERÊNCIA

O tamanho normal do pulmão varia de um indivíduo para outro em função da altura, da idade, do sexo e da etnia. Portanto, os valores obtidos nas PFPs são comparados com os de indivíduos normais com características semelhantes. Os resultados são expressos como uma porcentagem de um valor de referência calculado com esses quatro fatores. Os valores normais em indivíduos afro-americanos são cerca de 12% mais baixos do que em indivíduos caucasianos do mesmo sexo, idade e altura. Os valores normais também são cerca de 6 a 15% mais baixos em indivíduos originários do sul da Ásia. A capacidade inspiratória também é maior em indivíduos que vivem em altitudes mais elevadas.[4] Marcadores genéticos de ancestralidade étnica são preditivos da função pulmonar e, no futuro, podem ser usados em vez da etnia autodeclarada para melhorar os métodos tradicionais de ajuste para raça ou variação étnica.

## VOLUMES PULMONARES

O volume de ar no pulmão em determinado momento pode ser particionado (Figura 79.2). O ar que permanece no pulmão após um esforço expiratório máximo é o volume residual. A quantidade de ar nos pulmões no ponto de relaxamento, quando o esforço muscular é minimizado e o recuo do pulmão para dentro é equilibrado pelo recuo para fora da parede torácica, é a capacidade residual funcional (CRF). A diferença entre a CRF e o volume residual é o volume de reserva expiratória. O volume expirado em uma respiração normal é o volume corrente. O volume que pode ser inspirado acima do volume corrente é o volume de reserva inspiratória.

Uma série de capacidades consiste na soma de dois ou mais volumes diferentes. A CRF é a soma do volume de reserva expiratório mais o volume residual. A capacidade inspiratória é a soma do volume corrente mais o volume de reserva inspiratória. A capacidade vital é a soma do volume corrente mais o volume de reserva inspiratória mais o volume de reserva expiratória. A capacidade pulmonar total é a soma do volume residual mais o volume de reserva expiratória mais o volume corrente mais o volume de reserva inspiratória.

Três dos volumes (volume corrente, volume de reserva inspiratória, volume de reserva expiratória) podem ser medidos com um espirômetro. A medição do volume residual ou de qualquer uma das capacidades que o incluem, os chamados volumes pulmonares absolutos, requer métodos mais sofisticados, como a pletismografia corporal, a técnica de diluição de gás inerte ou a técnica de lavagem com nitrogênio.

### Pletismografia corporal

A pletismografia corporal, o método preferido para medir os volumes pulmonares, é baseada na lei de Boyle: a uma dada temperatura, o produto da pressão e do volume de determinada quantidade de gás em um dado momento

será igual ao produto da pressão e do volume do gás em outro momento (P1 × V1 = P2 × V2). O processo de medição do volume pulmonar por pletismografia consiste em ofegar contra uma válvula fechada para comprimir e rarificar o gás no tórax. O pletismógrafo corporal, uma caixa lacrada na qual o paciente se senta, mede as mudanças no volume pulmonar durante a respiração ofegante; a pressão medida na boca representa as mudanças de pressão dentro do pulmão durante essas mudanças de volume. Uma manobra de respiração ofegante semelhante com a válvula aberta é usada para calcular a resistência das vias respiratórias. Embora a pletismografia corporal seja geralmente o método mais preciso para medir os volumes pulmonares, particularmente em pacientes com obstrução das vias respiratórias, ela pode superestimar os volumes pulmonares se a respiração ofegante for muito rápida. Uma capacidade pulmonar pletismográfica total maior que 150% do valor de referência deve ser vista com suspeita.

### Técnica de diluição do gás inerte

Os volumes pulmonares também podem ser medidos fazendo com que o paciente respire novamente em um aparelho contendo um volume e concentração conhecidos de um gás inerte (p. ex., hélio, neônio, argônio ou metano), que não reage com elementos no sangue ou tecidos, até que o equilíbrio seja alcançado. A concentração final de hélio é igual à concentração inicial de hélio vezes o volume inicial do aparelho dividido pelo volume final dos pulmões mais o aparelho, ajustado para o consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono durante o teste. A resposta da equação indica o volume pulmonar. Esse método subestima os volumes pulmonares quando porções do pulmão se comunicam precariamente com as vias respiratórias centrais, principalmente em pacientes com bolhas enfisematosas.

### Técnica de eliminação de nitrogênio

O ar que se respira consiste em aproximadamente 21% de oxigênio, 1% de argônio, 0,04% de dióxido de carbono e uma quantidade variável de vapor d'água. O restante é nitrogênio. O ar expirado contém uma concentração menor de oxigênio, geralmente de 14 a 16%, mais 3 a 5% de dióxido de carbono e água. Para a técnica de eliminação de nitrogênio, o indivíduo testado inspira 100% de oxigênio começando na CRF. Conforme o indivíduo respira, coleta-se o gás expirado até que a concentração de nitrogênio alcance um platô. Sabendo que a concentração inicial de nitrogênio expirado é de aproximadamente 75% e medindo a concentração final e o volume dos gases coletados, pode-se calcular o volume inicial de gás nos pulmões na CRF. Este método também subestima os volumes pulmonares em pacientes com espaços aéreos com comunicação insuficiente.

Os volumes pulmonares também podem ser medidos em radiografias de tórax e tomografia computadorizada. A correlação entre as técnicas de medição é muito boa para indivíduos com pulmões razoavelmente normais, contudo, todos os métodos têm limitações quando existe doença pulmonar.

Os *volumes pulmonares* absolutos, conforme determinado pela pletismografia corporal ou um dos métodos de diluição de gás, podem ser usados para refinar a avaliação espirométrica de distúrbios obstrutivos e restritivos. Em distúrbios obstrutivos, pode-se inferir que há aprisionamento de ar ou hiperinsuflação a partir de um aumento no volume residual, da capacidade pulmonar total ou da razão volume residual/capacidade pulmonar total (VR/CPT). Se a capacidade pulmonar total for maior que 125 a 130% do previsto, há hiperinsuflação. Um volume residual ou razão VR/CPT maior que o limite superior do normal sugere aprisionamento de ar. No entanto, em indivíduos com limitação da parede torácica ou fraqueza neuromuscular, o volume residual pode ser aumentado – não por aprisionamento de ar nas vias respiratórias, mas em razão da limitação do movimento expiratório da parede torácica; portanto, o termo *aprisionamento (retenção) de ar* deve ser usado com cautela.

Um distúrbio restritivo pode ser inferido a partir de um padrão de espirometria que mostra CVF reduzida com razão $VEF_1$/CVF normal ou aumentada. Para confirmar a existência de uma restrição real, são necessários volumes pulmonares para demonstrar CPT menor que o limite inferior do normal. Se a CPT for normal, o padrão é denominado padrão inespecífico (consulte o suplemento *online*).

## CAPACIDADE DE DIFUSÃO

A capacidade de difusão de monóxido de carbono ($DL_{CO}$) em uma única respiração é a medida da capacidade de trocas gasosas dos pulmões mais comumente usada na prática clínica. A manobra para medição da $DL_{CO}$ exige expiração até o volume residual e, em seguida, inspirar rapidamente uma mistura de gás com uma concentração

conhecida de um gás inerte (p. ex., hélio ou neônio) mais uma pequena concentração de monóxido de carbono. Após inspirar até a capacidade pulmonar total, o paciente prende a respiração por 10 segundos, tempo durante o qual o hélio ou outro gás marcador se mistura com os outros gases que ocupam a capacidade pulmonar total, enquanto o monóxido de carbono é absorvido dos espaços alveolares em razão da forte afinidade da hemoglobina pelo monóxido de carbono. Após uma pausa de 10 segundos, a mistura de gás restante é expirada. Utiliza-se a concentração de gás inerte para calcular o volume dos pulmões (volume alveolar); usa-se a concentração de monóxido de carbono para calcular a absorção de monóxido de carbono, expressa em volume por minuto por unidade de pressão (mℓ/min por mmHg). Os métodos de medição da $D_{L_{CO}}$ melhoraram nos últimos anos com o uso de analisadores de gás rápidos.[5]

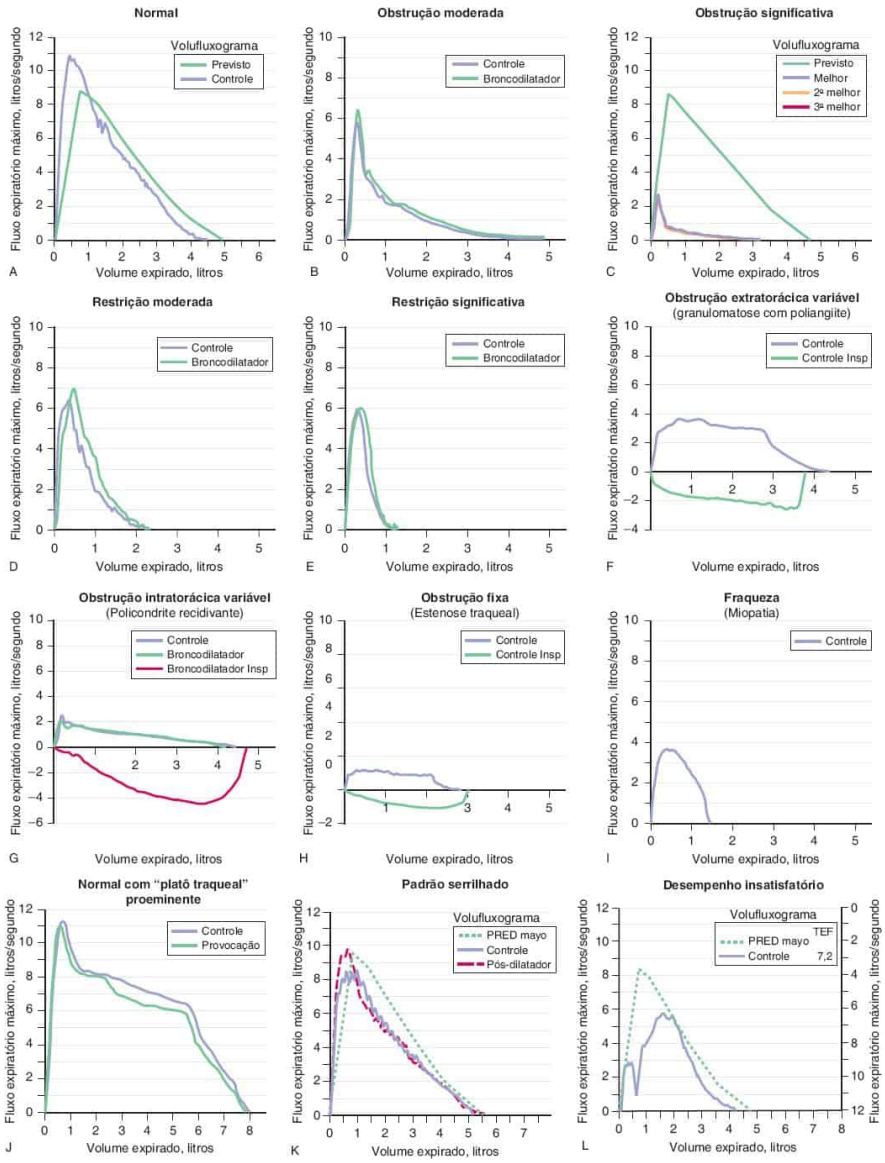


**FIGURA 79.1** **Padrões comuns de volufluxograma. A.** Normal. **B.** Obstrução moderada. **C.** Obstrução significativa. **D.** Restrição moderada. **E.** Restrição significativa. **F.** Obstrução extratorácica variável (granulomatose com poliangiite). **G.** Obstrução intratorácica variável (policondrite recorrente). **H.** Obstrução fixa (estenose traqueal). **I.** Esforço fraco (miopatia). **J.** Normal, mas com um platô traqueal proeminente. **K.** Curva serrilhada associada à apneia obstrutiva do sono. **L.** Manobra de má qualidade com atraso no pico de fluxo e tosse no primeiro segundo. Controle = desempenho inicial do paciente; Insp = inspiração; provocação = provocação com metacolina.

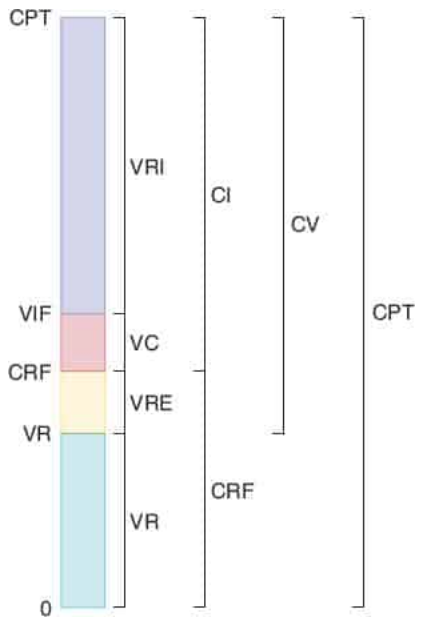


**FIGURA 79.2 Diagrama esquemático mostrando as partições de volume pulmonar medidas nas provas de função pulmonar.** VIF = volume inspiratório final; VRE = volume de reserva expiratória; CRF = capacidade residual funcional; CI = capacidade inspiratória; VRI = volume de reserva inspiratória; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; VC = volume corrente; CV = capacidade vital.

Um valor normal para $DL_{CO}$ indica trocas gasosas relativamente normais, o que exige uma superfície pulmonar de trocas gasosas normal, volume de sangue capilar normal e relações ventilação-perfusão relativamente homogêneas. $DL_{CO}$ baixa é indicativa de trocas gasosas prejudicadas. Em pacientes com distúrbios obstrutivos (Capítulos 81 e 82), as trocas gasosas prejudicadas ocorrem mais comumente em pessoas com enfisema pulmonar, em oposição à asma brônquica. Em pacientes com distúrbios restritivos, as trocas gasosas prejudicadas são mais comumente observadas em indivíduos com distúrbios intersticiais, em vez de naqueles com distúrbios da parede torácica. Pacientes com distúrbios vasculares pulmonares geralmente têm $DL_{CO}$ baixa e podem ter restrição ou mecânica pulmonar normal (Capítulo 86). Redução isolada da $DL_{CO}$ (ou seja, em associação com valores normais de capacidade pulmonar total, capacidade vital e $VEF_1$) pode indicar um distúrbio vascular pulmonar; contudo, é mais comumente vista em associação a enfisema pulmonar (Capítulo 82), doença intersticial (Capítulo 86) ou uma combinação dos dois.

$DL_{CO}$ aumentada é relativamente incomum, mais frequentemente encontrada em indivíduos com asma brônquica (Capítulo 81) ou obesidade (Capítulo 207). Também pode ser observada em associação com policitemia (Capítulo 157), *shunt* intracardíaco da esquerda para a direita (Capítulo 61) e hemorragia pulmonar aguda (Capítulo 85) durante ou após o exercício, ou em decúbito dorsal.

## PRESSÕES RESPIRATÓRIAS MÁXIMAS

As pressões respiratórias máximas ajudam a identificar fraqueza muscular, que pode causar um distúrbio restritivo, um padrão inespecífico ou uma redução isolada na VVM em relação ao $VEF_1$. As pressões respiratórias máximas não distinguem a fraqueza muscular do mau desempenho no teste (Figura 79.3).

## INTERPRETAÇÃO DAS PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR

A interpretação das PFPs usa os dados obtidos para inferir um diagnóstico fisiológico e para categorizar a natureza e a magnitude das deficiências na função pulmonar (Tabela 79.2). As quatro grandes categorias de anormalidades fisiológicas incluem os distúrbios obstrutivos, como a asma brônquica e a DPOC (Capítulos 81 e 82); as doenças

restritivas do pulmão, como a fibrose pulmonar (Capítulo 86) ou a restrição em razão de fatores externos ao pulmão, como limitação da parede torácica decorrente da obesidade, de doença pleural ou de distúrbios musculoesqueléticos; parede torácica fraca (Capítulo 92), como por síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392); e distúrbios que resultam em comprometimento das trocas gasosas com função mecânica normal, como na embolia pulmonar (Capítulo 74). Alguns pacientes têm padrões fisiológicos mistos, como distúrbios restritivo e obstrutivo combinados (ver Figura 79.3) ou mais de uma causa de restrição (p. ex., fibrose pulmonar mais obesidade ou insuficiência cardíaca congestiva).

O rastreamento espirométrico da população adulta dos EUA mostra evidências de obstrução ao fluxo de ar em cerca de 13,5% dos indivíduos e evidências de restrição em aproximadamente 6,5%. Dos indivíduos com evidências espirométricas de restrição, cerca de 50% apresentam restrição verdadeira quando os volumes pulmonares são medidos, enquanto os outros 50% apresentam um padrão inespecífico de alteração na função pulmonar.

O primeiro passo na interpretação de um conjunto de medidas de função pulmonar é inspecionar os dados numéricos, o espirograma e a curva de fluxo-volume para avaliar a qualidade do teste. Um resultado de teste de baixa qualidade, seja decorrente do mau desempenho por parte do paciente ou de falta de treinamento do profissional que realizou o exame, pode ter uma curva de fluxo-volume irregular (ver Figura 79.1L.) ou reprodutibilidade pobre dos resultados de um esforço para outro. Uma vez confirmada a boa qualidade, pode-se determinar se existe um padrão anormal (p. ex., obstrutivo ou restritivo). Nesse caso, a atenção se volta para a avaliação de gradações de gravidade, sutilezas do volufluxograma e outros dados fisiológicos (p. ex., capacidade pulmonar total, volume residual, VVM e $DL_{CO}$) que apoiam ou complementam a impressão inicial.

A curva de fluxo-volume normal é aproximadamente triangular (ver a Figura 79.1A). Um *platô traqueal*, que é uma variante normal (ver Figura 79.1J) geralmente observada em indivíduos mais jovens, é causado pela limitação ao fluxo normal na traqueia na ausência de obstrução das vias respiratórias periféricas.

Pacientes com distúrbios obstrutivos geralmente apresentam razão $VEF_1$/CVF reduzida e uma curva de fluxo-volume com aspecto "escavado" (ver Figura 79.1B e C). Os pacientes atípicos podem ter volufluxogramas com formatos incomuns ou padrões incomuns de obstrução (p. ex., resistência anormal nas vias respiratórias, apesar de uma curva de fluxo-volume com formato normal e razão $VEF_1$/CVF normal). Se um paciente apresenta o que parece ser uma obstrução, o próximo passo é determinar o grau em que a obstrução pode ser revertida com a administração de um broncodilatador. A hiperinsuflação ou o aprisionamento (retenção) de ar podem ser identificados com base no aumento da capacidade pulmonar total ou do volume residual, e a adequação das trocas gasosas pode ser avaliada medindo a $DL_{CO}$ e a oximetria. Para indivíduos com espirometria e volume alveolar normais (segundo a $DL_{CO}$), pode-se evitar a medição da capacidade pulmonar total para economizar gastos desnecessários.

Nas doenças obstrutivas, o grau de comprometimento da função pulmonar pode ser classificado com base no $VEF_1$. De acordo com uma escala comumente usada, um $VEF_1$ menor que do limite inferior de normalidade, mas maior que 70% é leve, 60 a 69% é moderado, 50 a 59% é moderadamente grave, 35 a 49% é grave e menor que 35% é muito grave.

Pacientes com distúrbios restritivos têm volumes pulmonares reduzidos e normalmente têm uma curva de fluxo-volume em formato de "chapéu de bruxa" – uma curva alta e pontiaguda (ver Figura 79.1D e E). A restrição pode ser decorrente da complacência pulmonar reduzida ou de alterações mecânicas na parede torácica e nos tecidos ao redor dos pulmões (p. ex., obsesidade, fraqueza muscular, deformidade da parede torácica, gestação, derrame pleural ou insuficiência cardíaca). Em muitas doenças restritivas, a gravidade da restrição pode ser graduada com o uso da capacidade pulmonar total como uma porcentagem do valor predito. Mudanças em testes em série ajudam a predizer o prognóstico.

Em pacientes com restrição causada por doença intersticial, a capacidade pulmonar total e a capacidade vital ou CVF geralmente são reduzidas em proporção semelhante. Em alguns pacientes com restrição, a capacidade pulmonar total como porcentagem do predito e a porcentagem do predito para a capacidade vital são bastante diferentes (> 10% de diferença). A causa comum é a presença de mais de um processo restritivo, como um distúrbio restritivo do parênquima associado a obesidade, fraqueza dos músculos respiratórios, atelectasia ou obstrução oculta. Classificar a gravidade como "transtorno restritivo complexo"[6] requer consideração adicional.

Alguns pacientes apresentam um distúrbio misto com evidências de obstrução e de restrição. As causas comuns incluem a fibrose cística (Capítulo 83), a sarcoidose (Capítulo 89) e a insuficiência cardíaca (Capítulos 52

e 53), bem como casos em que as causas dos distúrbios obstrutivo e restritivo não estão relacionadas.

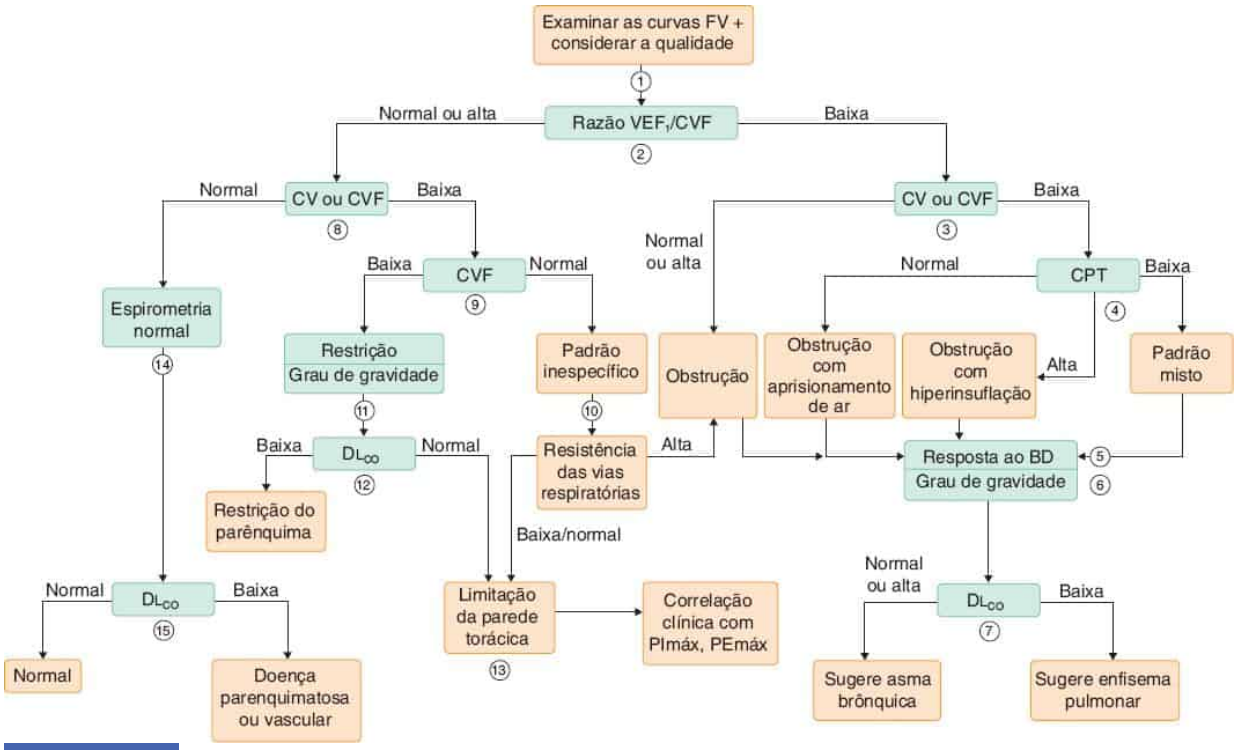


**FIGURA 79.3 Algoritmo para interpretar provas de função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares e $DL_{CO}$).** Se apenas a espirometria estiver disponível, a interpretação é mais limitada. As legendas se referem a pontos de ramificação numerados no algoritmo. BD = broncodilatador; $DL_{CO}$ = capacidade de difusão do pulmão de monóxido de carbono; $VEF_1$ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; PEmáx = pressão expiratória máxima; PImáx = pressão inspiratória máxima; NI = normal; CPT = capacidade pulmonar total; CV = capacidade vital.

1. O algoritmo começa no topo. Inspecionar os dados e a curva de fluxo-volume (FV) para avaliar a qualidade do teste e, em seguida, considerar o tipo básico de anormalidade (p. ex., obstrução *versus* restrição).
2. Uma razão $VEF_1$/CVF reduzida sugere obstrução e deve-se seguir o algoritmo de obstrução no lado direito. Se a razão $VEF_1$/CVF for normal ou alta, deve-se seguir o lado de restrição (lado esquerdo) do algoritmo.
3. Se a razão $VEF_1$/CVF estiver baixa e a CV ou CVF for normal ou alta, há obstrução simples. Se a CV ou CVF for baixa, deve-se verificar a CPT.
4. Se a CPT estiver normal, há obstrução simples. Se a CPT estiver alta, há obstrução com hiperinsuflação. Se a CPT estiver baixa, é encontrado padrão obstrutivo/restritivo misto. (Observar que os métodos de diluição de gás inerte e eliminação de nitrogênio comumente subestimam a CPT na presença de obstrução e podem dar uma falsa impressão de um distúrbio misto.)
5. Pode-se avaliar a resposta a um broncodilatador (BD) para determinar se o $VEF_1$ ou CVF atendem aos critérios para uma resposta positiva (ou seja, melhora ≥ 12% e pelo menos 200 mℓ de aumento absoluto) e para determinar o grau de positividade.
6. Deve-se graduar a gravidade da obstrução. Alguns algoritmos classificam a gravidade de acordo com os valores pós-broncodilatador.
7. Em tabagistas atuais ou ex-tabagistas com obstrução, uma $DL_{CO}$ baixa sugere enfisema pulmonar ou outras doenças do parênquima pulmonar ou vascular. Uma $DL_{CO}$ normal sugere asma brônquica ou bronquite crônica.

8. Se a razão $VEF_1$/CVF for normal ou alta, segue-se o lado da restrição (esquerdo) do algoritmo. Se a CV ou CVF for normal, a espirometria geralmente é normal (alguns poucos pacientes têm uma anormalidade isolada no $VEF_1$ de significado incerto). Se a CV ou CVF for baixa, deve-se verificar a CPT.
9. Se a CPT for baixa, há um distúrbio restritivo. Se a CPT estiver normal, há um "padrão não específico".
10. Se for identificado um padrão inespecífico, pode-se mensurar a resistência das vias respiratórias (Rvr). Uma Rvr aumentada sugere obstrução. Uma Rvr normal sugere uma causa alternativa (Ver #13).
11. Se houver uma restrição verdadeira, graduar a gravidade com base na redução na porcentagem da CPT prevista.
12. Se for demonstrada restrição, deve-se então medir a $DL_{CO}$. Se anormal, indica um processo restritivo do parênquima pulmonar. Se for normal, sugere uma causa extraparenquimatosa ou não pulmonar de restrição.
13. A restrição com $DL_{CO}$ normal ou um padrão inespecífico com Rvr normal sugere uma causa alternativa (limitação da parede torácica, fraqueza, insuficiência cardíaca, desempenho insatisfatório). Considerar a medição das pressões respiratórias máximas e analisar como foi o desempenho no teste.
14. Se a espirometria estiver normal, os volumes pulmonares raramente são úteis, mas a $DL_{CO}$ às vezes é útil.
15. Se a $DL_{CO}$ estiver normal, a função pulmonar é normal. Redução isolada da $DL_{CO}$ é vista mais frequentemente em pacientes com enfisema pulmonar ou fibrose pulmonar ou ambos. Menos comumente, indica um distúrbio vascular pulmonar, como hipertensão pulmonar primária ou vasculopatia obliterativa, como às vezes visto na síndrome de Sjögren.

**Tabela 79.2** **Alterações comumente associadas a padrões de anormalidade na função pulmonar.**

| | VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO ($VEF_1$) | CAPACIDADE VITAL FORÇADA (CVF) | RAZÃO $VEF_1$/CVF | VOLUME RESIDUAL | CAPACIDADE PULMONAR TOTAL | PRESSÕES RESPIRATÓRI MÁXIMAS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | Normal* | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Obstrutivo | ↓ | Normal a ↓ | ↓ | ↑ a ↑↑ | Normal a ↑↑ | Normal |
| Restritivo | ↓ | ↓ a ↓↓ | Normal ou ↑ | Normal ou ↓ | ↓ a ↓↓ | Normal |
| Parede torácica fraca | ↓ | ↓ a ↓↓ | Normal ou ↑ | ↑ | Normal ou ↓ | ↓ |

*Valores normais ou anormais são determinados pela comparação dos valores medidos com aqueles preditos pelas equações de regressão baseadas no sexo, na idade, na altura e na raça do paciente. O espectro normal para a razão $VEF_1$/CVF também varia, principalmente com a idade, oscilando de 0,70 a 0,80 aos 25 anos e de 0,63 a 0,68 aos 65 anos.

Distúrbios das vias respiratórias centrais podem causar padrões característicos de anormalidade. Em uma "obstrução fixa das vias respiratórias", como a estenose traqueal (ver a Figura 79.1H), o fluxo normalmente é reduzido tanto na inspiração quanto na expiração. Em contraste, em uma obstrução extratorácica (superior) variável das vias respiratórias (ver Figura 79.1F), a inspiração é desproporcionalmente reduzida; entretanto, a expiração frequentemente é anormal, ou ligeiramente reduzida. Da mesma maneira, na obstrução intratorácica variável (p. ex., policondrite recidivante, traqueomalacia ou tumor intratorácico traqueal dinâmico), a curva de

fluxo-volume expiratória é reduzida, mas em um padrão diferente daquele observado na asma brônquica ou na DPOC (ver Figura 79.1G). Esses padrões obstrutivos das vias respiratórias centrais são frequentemente confundidos com DPOC, mas podem indicar uma causa de obstrução tratável localmente.

Em pacientes com doença cardíaca, um declínio na razão $VEF_1/CVF$ está associado a subenchimento do coração esquerdo e baixo débito cardíaco. Em comparação, um declínio na CVF com razão $VEF_1/CVF$ preservada está associado a hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica.[7]

## TESTE PROVOCATIVO

### Avaliação da responsividade das vias respiratórias

A hiper-responsividade das vias respiratórias ao efeito de contração do músculo liso de agentes farmacológicos como a metacolina, bem como ao ar frio, ar seco e outros estímulos físicos, é característica da asma brônquica (Capítulo 81). Também é observada na DPOC e outras doenças obstrutivas das vias respiratórias. Estudos de broncoprovocação, nos quais doses graduais de um estímulo são usadas para provocar constrição das vias respiratórias, são realizados para medir a responsividade das vias respiratórias. Uma via respiratória responsiva, isto é, aquela em que um pequeno estímulo resulta em queda no $VEF_1$, pode ser usada para confirmar o diagnóstico de asma brônquica (Capítulo 81).

O óxido nítrico (NO) expirado é um marcador de inflamação eosinofílica das vias respiratórias e pode ser usado para predizer a probabilidade de melhora da obstrução das vias respiratórias com o tratamento com corticosteroides. No entanto, a utilidade dos níveis de óxido nítrico expirado para o controle da asma brônquica é controversa.

## TESTES DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR

Alguns pacientes têm dispneia (Capítulo 77) ou limitação aos exercícios que não é adequadamente explicada pelo exame clínico, testes de função pulmonar convencionais e exames de imagens do tórax. Nesses pacientes, os exames laboratoriais de desempenho fisiológico durante o exercício podem ser esclarecedores. O teste de esforço cardiopulmonar, que geralmente é realizado em um cicloergômetro ou esteira rolante, inclui monitoramento da frequência cardíaca, eletrocardiografia e oximetria de pulso, bem como medição do volume corrente, frequência respiratória, consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono a cada respiração. As medições opcionais incluem gases no sangue arterial e débito cardíaco não invasivo. Os desfechos incluem consumo máximo de oxigênio ($V{\cdot}O_{2\ máx}$), carga de trabalho máxima, frequência cardíaca máxima, parâmetros de ventilação durante o exercício e medições das trocas gasosas. Analisam-se os resultados para determinar se ocorre metabolismo anaeróbico quando o indivíduo testado alcança o esforço máximo e para determinar o que limita a capacidade de um paciente de se exercitar – uma anormalidade nas trocas gasosas, limitação ventilatória, limitação cardíaca ou descondicionamento. Testes simples de desempenho nos exercícios, como o teste de caminhada de 6 minutos, podem quantificar e avaliar também o desempenho nos exercícios.

## LAVADO BRONCOALVEOLAR

O LBA é útil para avaliação de infecções oportunistas em hospedeiros imunocomprometidos (Capítulo 265),[8] mas sua utilidade na avaliação da doença pulmonar intersticial é controversa. O procedimento geralmente é seguro, embora seja necessário tomar precações quanto à deterioração transitória das trocas gasosas depois do procedimento. A suplementação de oxigênio geralmente é necessária e, às vezes, intubação e ventilação mecânica.

A contagem diferencial de células em uma amostra de LBA normal inclui 85% de macrófagos ou mais, 10 a 15% de linfócitos, 3% de neutrófilos ou menos, 1% de eosinófilos ou menos, 1% de mastócitos ou menos e menos de 5% de células epiteliais escamosas (que são um indicador de contaminação das vias respiratórias superiores). Os tabagistas podem ter contagens de células mais altas e uma porcentagem maior de neutrófilos. Observam-se contagens aumentadas de linfócitos na sarcoidose (Capítulo 89), na pneumonite por hipersensibilidade (Capítulo 88), na pneumonite intersticial não específica (Capítulo 86), nas colagenoses (Capítulo 86), na pneumonite por radiação (Capítulo 88), na pneumonia criptogênica em organização (Capítulo 86) e nos distúrbios linfoproliferativos. Contagens aumentadas de neutrófilos são observadas na fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 86), colagenoses (Capítulo 86), pneumonia infecciosa (Capítulo 91), pneumonia por aspiração (Capítulo 91),

síndrome do desconforto respiratório agudo (Capítulo 96), dano alveolar difuso (Capítulo 85), pneumonia intersticial aguda (Capítulo 86) e asbestose (Capítulo 87). Pode-se observar aumento de eosinófilos na asma brônquica (Capítulo 81), na bronquite crônica (Capítulo 90), na aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 319), na granulomatose eosinofílica com poliangiite (Capítulo 254), no linfoma de Hodgkin (Capítulo 177) e na doença pulmonar fármaco-induzida (Capítulo 88). Se houver mais de 25% de eosinófilos, é provável que haja uma pneumonia eosinofílica (Capítulo 161). Se os linfócitos estiverem aumentados e o diagnóstico diferencial clínico incluir sarcoidose ou pneumonite por hipersensibilidade, a análise das populações de linfócitos T pode ser útil; a razão CD4:CD8 está tipicamente aumentada na sarcoidose, mas reduzida na pneumonite por hipersensibilidade. Se mais de 20% dos macrófagos apresentarem coloração positiva para hemossiderina, há probabilidade de haver hemorragia alveolar difusa (Capítulo 85), particularmente se o líquido de lavagem for progressivamente sanguinolento nas alíquotas sucessivas de líquido de lavagem.

Os constituintes celulares do LBA geralmente são corados para análise citológica à procura de células malignas e inclusões virais. Se a histiocitose de células de Langerhans (Capítulo 86) for considerada possível, 5% ou mais células CD1a positivas apoiarão o diagnóstico. Se a doença crônica por berílio ou a sensibilização ao berílio forem possíveis, um teste de proliferação de linfócitos em resposta à exposição aos sais de berílio pode ser útil (Capítulo 87). A coloração do material sólido do LBA com ácido periódico de Schiff (PAS) à procura de material PAS-positivo é essencial para o diagnóstico de proteinose alveolar pulmonar (Capítulo 85). Um diagnóstico de pneumonia lipoide (Capítulo 88), causada pela aspiração de óleo, pode ser confirmado pelo achado de um número excessivo de macrófagos carregados de lipídios no lavado broncoalveolar. O achado de corpos de asbesto ou sílica não é diagnóstico de doença pulmonar relacionada com essas substâncias (Capítulo 87), mas indica exposição significativa.

## DISTÚRBIOS COMPLEXOS

Muitas provas de função pulmonar apresentam mais de uma anormalidade fisiológica, como uma combinação de restrição mais obstrução, ou mais de uma causa de restrição (p. ex., fibrose pulmonar associada a obesidade ou insuficiência cardíaca). Esses casos não se encaixam perfeitamente nos padrões interpretativos convencionais típicos de obstrução ou restrição, mas podem ser descritos e seus padrões sugerem um diagnóstico diferencial.

Um *distúrbio misto* consiste em uma combinação de restrição, conforme indicado por uma CPT reduzida, e obstrução, conforme indicado por uma razão $VEF_1$/CVF reduzida. Embora seja amplamente reconhecido, ocorre apenas em 1 a 2% das provas de função pulmonar. Um distúrbio misto pode ser decorrente de uma combinação de um distúrbio restritivo e um distúrbio obstrutivo não relacionado, como uma doença intersticial associada a DPOC; contudo, existem vários distúrbios que tipicamente produzem um padrão misto, incluindo a fibrose cística (Capítulo 83), a sarcoidose (Capítulo 89), a histiocitose de células de Langerhans (Capítulo 160) e a insuficiência cardíaca (Capítulos 52 e 53). Em um padrão misto, o grau de gravidade da restrição pode ser determinado pela porcentagem da CPT prevista. O comprometimento geral pode ser determinado a partir da porcentagem do $VEF_1$ previsto. A gravidade do componente obstrutivo pode ser inferida a partir da porcentagem do $VEF_1$ previsto dividida pela porcentagem da CPT prevista.

Volumes pulmonares reduzidos são a condição necessária para o diagnóstico de restrição. No entanto, cerca de metade dos pacientes cuja espirometria sugere restrição (capacidade vital reduzida com razão $VEF_1$/CVF normal, também chamada de espirometria comprometida com razão preservada ou ECRPR) tem capacidade pulmonar total normal, então eles não têm restrição verdadeira, mas sim o que é chamado de *padrão inespecífico*. O padrão inespecífico é muito comum, ocorrendo em 9 a 10% de todas as provas de função pulmonar realizadas. É quase tão frequente quanto a restrição verdadeira. Pacientes com o padrão inespecífico comumente apresentam evidências de um distúrbio obstrutivo, não de restrição, conforme indicado pelo aumento da resistência das vias respiratórias, a resposta a um broncodilatador ou outro indicador clínico de obstrução. Pode-se argumentar que a utilidade clínica da medição da resistência das vias respiratórias é limitada a pacientes com padrão inespecífico, dos quais cerca de 50% têm resistência aumentada nas vias respiratórias. Alguns pacientes com um padrão inespecífico não têm evidências de obstrução das vias respiratórias, mas são obesos ou têm outras limitações da parede torácica, fraqueza neuromuscular, desempenho insatisfatório, insuficiência cardíaca, derrame pleural ou várias outras condições.

Em casos típicos de doença pulmonar restritiva, incluindo a maioria dos casos de doença pulmonar intersticial, os volumes pulmonares estão reduzidos proporcionalmente à gravidade da doença intersticial. Por exemplo, a CPT pode estar reduzida a 60% do valor previsto e a CVF estaria similarmente reduzida a cerca de 60% do valor previsto. Nesse caso, classificar a gravidade da restrição é fácil. Deve-se ter cuidado para não ignorar o fato de que a anormalidade nas trocas gasosas pode ser mais ou menos grave, dependendo da doença subjacente. Em cerca de um terço dos casos de restrição, as reduções do $VEF_1$ e da CVF são desproporcionais (> 10% do valor previsto) à redução na CPT. A discrepância pode ser grande; por exemplo, a CPT pode ser de 70% do previsto enquanto a CVF é de apenas 25% do previsto. Os médicos que dão o laudo às vezes discordam se devem classificar a gravidade da restrição com base no percentual da CPT prevista ou no percentual da CVF prevista. Nesse caso, o comprometimento pode ser considerado leve ou muito grave. Em um estudo de tais casos, foi proposto o termo "restrição complexa". Considerando que foram observados casos de "restrição típica" em associação à doença pulmonar intersticial e, portanto, mais comuns em homens idosos, os pacientes com "restrição complexa" mais frequentemente eram mulheres, mais jovens, com baixo peso, que tinham reduções discretamente menos graves na $DL_{CO}$ e mais frequentemente tinham atelectasia, um padrão em mosaico na TC, obesidade, disfunção do diafragma ou doença neuromuscular.

## FUNÇÃO PULMONAR NA OBESIDADE

A epidemia de obesidade se manifesta em vários sistemas de órgãos, incluindo o respiratório. Dispneia, limitação ao exercício e insuficiência respiratória são mais comuns em pessoas obesas do que em não obesas. A asma brônquica é mais comum e mais grave em pacientes obesos. Os efeitos da obesidade na função pulmonar geralmente são relativamente modestos entre pacientes ambulatoriais com índice de massa corporal (IMC) inferior a 40. O efeito mais comumente observado da obesidade na função pulmonar é uma redução no volume de reserva expiratório (o volume de ar expirado entre a CRF e o volume residual), que é substancialmente reduzido mesmo em pessoas com sobrepeso (IMC 25 a 30) ou obesidade leve (IMC 30 a 35). A capacidade vital é reduzida na obesidade, mas o efeito é modesto, geralmente dentro da faixa normal e muito variável. Em grandes estudos, a capacidade vital ou CVF é reduzida, em média, em 0,5 a 0,8% para cada aumento de unidade no IMC acima de 25. Os efeitos da obesidade sobre a capacidade pulmonar total e $VEF_1$ são um pouco menores. A razão $VEF_1$/CVF e a $DL_{CO}$ aumentam pouco com a elevação do IMC.

Em estudos envolvendo exercícios, os efeitos da obesidade entre pacientes ambulatoriais são igualmente modestos. Esses pacientes têm trabalho respiratório aumentado e eficiência de trabalho externa diminuída relacionados com o trabalho de mover sua própria massa corporal, mas a captação máxima de oxigênio costuma ser normal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Godfrey MS, Jankowich MD. The vital capacity is vital: epidemiology and clinical significance of the restrictive spirometry pattern. *Chest*. 2016;149:238-251.
2. Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J, et al. Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Respir J*. 2018;51:1-9.

2b. Sylvester KP, Clayton N, Cliff I, et al. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7:e000575.

2c. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021;176:106272.

3. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary function tests for the generalist: a brief review. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:763-771.

3b. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative accuracy of FEV1:FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality. *JAMA*. 2019;321:2438-2447.

4. Cid-Juárez S, Thirión-Romero I, Torre-Bouscoulet L, et al. Inspiratory capacity and vital capacity of healthy subjects 9-81 years of age at moderate-high altitude. *Respir Care*. 2019;64:

153-160.
5. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49:1-31.
6. Clay RD, Iyer VN, Reddy DR, et al. The “complex restrictive” pulmonary function pattern: clinical and radiologic analysis of a common but previously undescribed restrictive pattern. *Chest*. 2017;152:1258-1265.
7. Cuttica MJ, Colangelo LA, Shah SJ, et al. Loss of lung health from young adulthood and cardiac phenotypes in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:76-85.
8. Sakata KK, Klassen CL, Bollin KB, et al. Microbiologic yield of bronchoalveolar lavage specimens from stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:1-17.

**Um homem de 58 anos com tosse relacionada com o exercício e um índice de massa corporal de 42 tem um nível de hemoglobina de 14 g/dℓ, espirometria normal sem resposta significativa a broncodilatadores e capacidade de difusão ($DL_{CO}$) de 144% do valor de referência. O próximo teste mais apropriado é:**

- A. Lavado broncoalveolar à procura de macrófagos preenchidos por hemossiderina.
- B. Ecocardiografia para excluir *shunt* intracardíaco.
- C. Ensaio quantitativo à procura de mutação *JAK2*.
- D. Teste de provocação com metacolina.
- E. Medição da hemoglobina $P_{50}$.

Concluir questão

**Um ex-tabagista de 61 anos (40 anos-maço) queixa-se de dispneia e tosse. A prova de função pulmonar mostra espirometria e volumes pulmonares normais; há redução isolada na capacidade de difusão ($DL_{CO}$). O teste a ser realizado a seguir com maior utilidade é:**

- A. Ecocardiografia.
- B. Cateterismo cardíaco direito.
- C. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.
- D. Mensuração das pressões respiratórias máximas.
- E. Lavado broncoalveolar à procura de macrófagos preenchidos por hemossiderina.

Concluir questão

**Um homem de 53 anos com deformidade de nariz em sela e que nunca fumou apresenta dispneia intensa e tosse seca. Os resultados de sua prova de função pulmonar são os seguintes:**

53 anos, sexo M
Altura = 1,77 m
Peso = 89 kg
IMC = 28
Nunca fumou

| | CONTROLE | % PRED |
|---|---|---|
| CVF | 4,51 | 93 |
| $VEF_1$ | 1,52 | 40 |
| $VEF_1$/CVF | 33,7 | 43 |
| VVM | 55 | 36 |
| $FEF_{50}/FIF_{50}$ | 0,3 | 30 |
| FEFmáx | 2,7 | 32 |
| FIFmáx | 4,5 | 75 |

% PRED = porcentagem do valor predito.

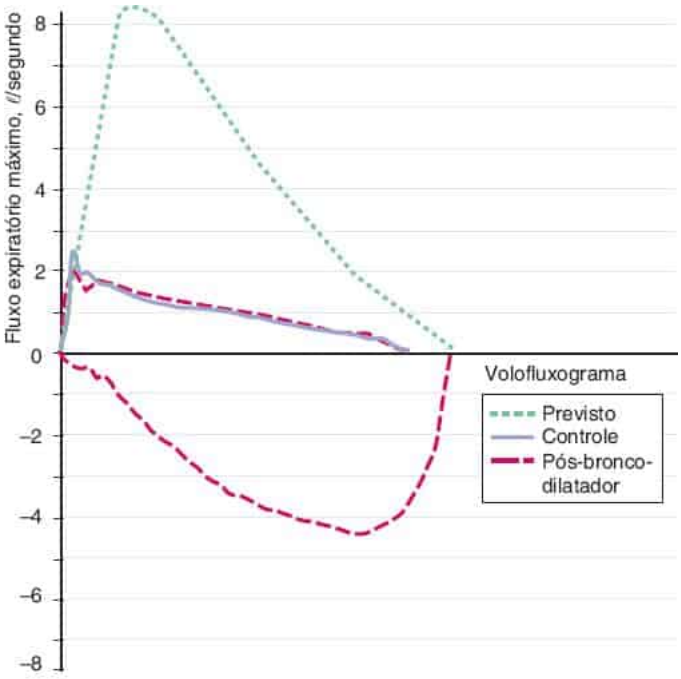


O paciente relata episódios de dor e eritema na orelha, refratários a antibióticos, mas responsivos a esteroides. Qual é o próximo teste mais apropriado?

A. Provocação com metacolina.

B. Mensuração das pressões respiratórias máximas.

C. Resistência nas vias respiratórias.

D. Exames de imagem das vias respiratórias centrais (broncoscopia ou tomografia computadorizada dinâmica).

E. Medição do óxido nítrico no ar expirado.

Concluir questão

**Um paciente com obstrução leve na espirometria apresenta ventilação voluntária máxima que está desproporcionalmente reduzida em relação ao $VEF_1$. Qual das opções a seguir tem *menos* probabilidade de ser útil?**

A. Mensuração das pressões respiratórias máximas.

B. Volofluxograma inspiratório.

C. Provocação cardiopulmonar com exercício.

D. Medição da resistência das vias respiratórias.

E. Análise cuidadosa do teste para determinar a reprodutibilidade das medidas e os comentários do profissional de saúde que acompanhou o teste em relação ao desempenho do paciente.

Concluir questão

**Um homem de 34 anos está sendo avaliado quanto a dispneia e astenia. Os resultados são os seguintes: CPT, 62% do previsto; CVF, 40%; $VEF_1$, 36%; $VEF_1$/CVF, 0,90%; $DL_{CO}$, 60%. A curva de fluxo-volume expiratório é a seguinte:**

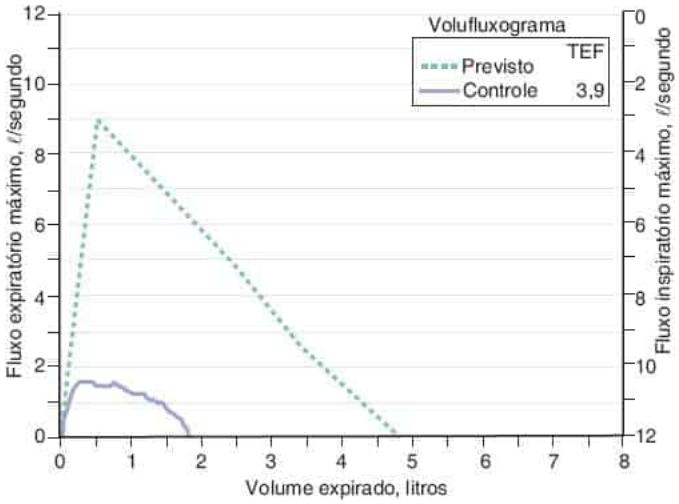


Qual teste tem maior probabilidade de ser útil?

- A. Mensuração das pressões respiratórias máximas.
- B. Resistência nas vias respiratórias.
- C. Provocação com metacolina.
- D. Teste de esforço cardiopulmonar.
- E. Gasometria arterial.

Concluir questão

**Mulher de 40 anos foi encaminhada para obter uma segunda opinião sobre sua "asma brônquica". Ela nunca fumou e é sintomática desde uma hospitalização depois de um acidente automobilístico há 10 anos. Ela não respondeu a broncodilatadores e esteroides inalados. Este é seu primeiro teste de espirometria.**

40 anos, sexo F
Altura = 1,78 m
Peso = 79 kg
IMC = 25

| | CONTROLE | % PRED |
|---|---|---|
| CPT | 5,73 | 83 |
| VR | 2,32 | 124 |
| VR/CPT | 0,41 | 148 |
| CVF | 3,40 | 68 |

| | | |
|---|---|---|
| $VEF_1$ | 1,51 | 38 |
| $VEF_1/CVF$ | 44,5 | 56 |
| VVM | 11 | 7 |
| $FEF_{50}/FIF_{50}$ | 1,1 | 110 |
| $DL_{CO}$ (ajustada para hemoglobina) | 18,58 | 61 |
| $Spo_2$ | 98 | |

% PRED = porcentagem do valor previsto.

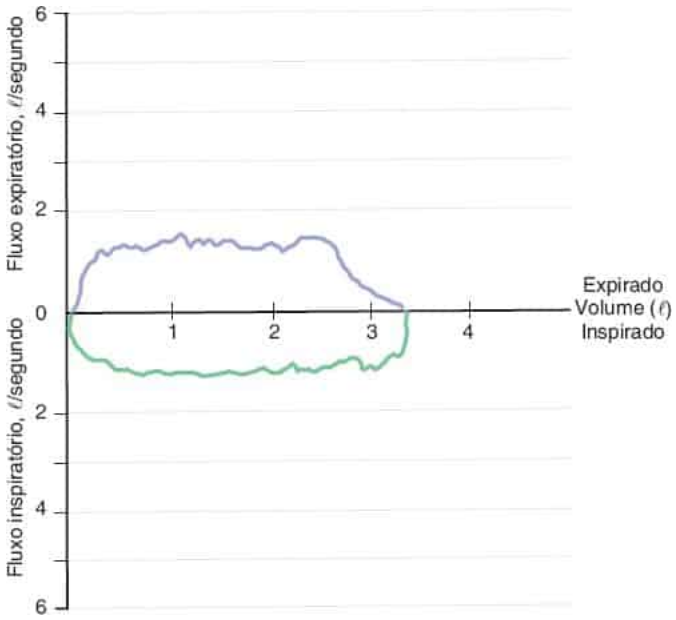


Qual teste tem maior probabilidade de ser útil?

- A. Tomografia computadorizada do tórax.
- B. Óxido nítrico do ar expirado.
- C. Provocação com metacolina.
- D. Exame laringoscópico das vias respiratórias superiores.
- E. Exame de escarro à procura de cristais de Charcot Leyden e espirais de Curschmann.

Concluir questão

**Um homem de 80 anos que foi submetido a pneumectomia à direita há 16 anos por câncer de pulmão tem estenose aórtica grave e DAC grave. Ele faz testes de função pulmonar antes de ser submetido à valvoplastia aórtica.**

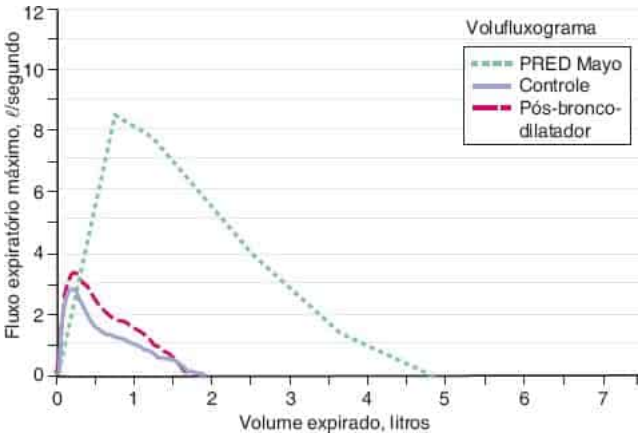


80 anos, sexo M
Altura = 1,85 m
Peso = 66 kg
IMC = 19

| | CONTROLE | % PRED |
|---|---|---|
| CPT | 5,37 | 73 |
| VR | 3,53 | 142 |
| VR/CPT | 0,66 | 194 |
| CVF | 1,86 | 38 |
| $VEF_1$ | 1,25 | 35 |
| $VEF_1$/CVF | 67,5 | 91 |
| VVM | 33 | 27 |
| PImáx | 25 | 25 |
| PEmáx | 29 | 16 |
| $DL_{CO}$ (ajustada para hemoglobina) | 9,5 | 38 |
| $Spo_2$ | 100 | 99 |

% PRED = porcentagem do valor previsto.

Como você interpretaria esses resultados?

- A. Restrição leve.
- B. Restrição grave.
- C. Restrição leve a grave.

D. Obstrução/restrição mista grave.

E. Distúrbio restritivo complexo grave.

Concluir questão

**Mulher de 52 anos com cirrose biliar primária, diabetes melito do tipo 2 e asma brônquica persistente moderada foi avaliada por causa de dispneia progressiva.**

52 anos, sexo F
Altura = 1,68 m
Peso = 103 kg
IMC = 37

| | CONTROLE | % PRED | PÓS-BRONCODILATADOR | % MUDANÇA |
|---|---|---|---|---|
| CPT | 5,22 | 97 | | |
| VR | 2,62 | 141 | | |
| VR/CPT | 0,50 | 69 | | |
| CVF | 2,45 | 69 | 3,10 | 26 |
| $VEF_1$ | 1,98 | 69 | 2,37 | 20 |
| $VEF_1$/CVF | 80,6 | 100 | 76,7 | |
| VVM | 74 | 70 | | |
| Resistência das vias respiratórias | 18,6 | 400 | | |
| $DL_{CO}$ (ajustada para hemoglobina) | 25 | 107 | | |
| $Spo_2$ | 97 | 96 | | |

% PRED = porcentagem do valor previsto.

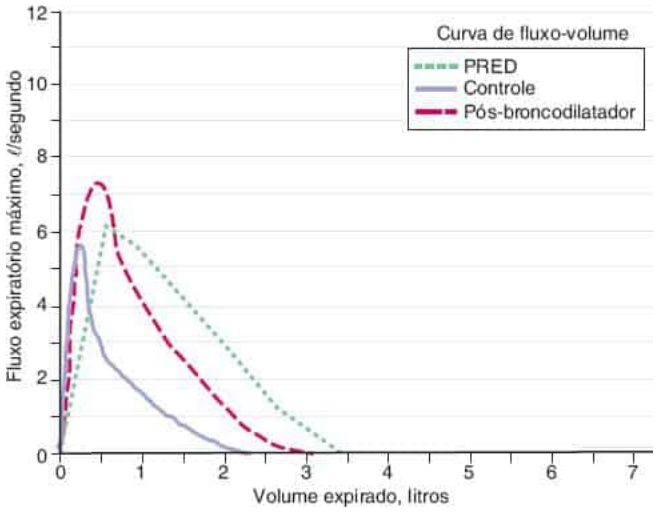


Como você interpretaria os resultados dela?

- A. Restrição moderada.
- B. Obstrução moderada.
- C. Baixo desempenho no teste.
- D. Anormalidade inespecífica.
- E. Transtorno restritivo complexo.

Concluir questão

**Um homem de 62 anos está sendo avaliado por queixas de hematúria, doença da artéria coronária, doença arterial periférica com úlcera isquêmica no pé e diabetes tipo 2. Ele fumou um maço de cigarros por dia durante 40 anos e parou há 7 anos. Ele se queixa de dispneia aos esforços.**

62 anos, sexo M
Altura = 1,89 m
Peso = 125 kg
IMC = 35

| | CONTROLE | % PRED | PÓS-BRONCODILATADOR | % MUDANÇA |
|---|---|---|---|---|
| CVF | 5,08 | 92 | 5,53 | 9 |
| $VEF_1$ | 4,12 | 98 | 4,11 | 0 |
| $VEF_1$/CVF | 81,2 | 107 | 74,3 | |

| | | |
|---|---|---|
| VVM | 127 | 84 |
| $DL_{CO}$ | 29,8 | 100 |
| $Spo_2$ | 94 | 93 |

% PRED = porcentagem do valor previsto.

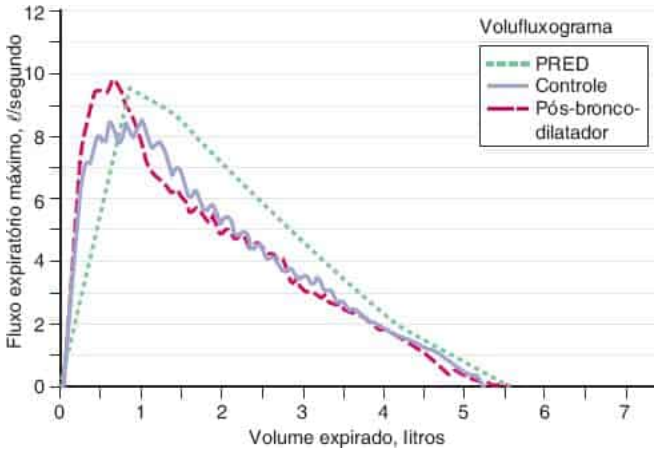


Qual é o próximo teste mais apropriado?

- A. TC de tórax.
- B. Oximetria noturna.
- C. Teste com exercícios cardiopulmonares.
- D. Gasometria arterial.

Concluir questão

**A paciente é mulher de 58 anos, tabagista atual e com história de tabagismo de 40 maços-ano. Ela está muito dispneica e é dependente de oxigênio.**

58 anos, sexo F
Altura = 1,62 m
Peso = 60 kg
IMC = 23

| | CONTROLE | % PRED | PÓS-BRONCODILATADOR | % MUDANÇA |
|---|---|---|---|---|
| CPT | 5,19 | 103 | | |
| VR | 1,39 | 75 | | |
| VR/CPT | 0,27 | 73 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CVF | 3,40 | 107 | 3,33 | −2 |
| $VEF_1$ | 2,56 | 100 | 2,62 | 2 |
| $VEF_1/CVF$ | 75,3 | 93 | 78,7 | |
| VVM | 96 | 99 | | |
| $DL_{CO}$ | 7,0 | 32 | | |
| $Spo_2$ | 91 (repouso) | 73 (exercício) | | |

% PRED = porcentagem do valor previsto.

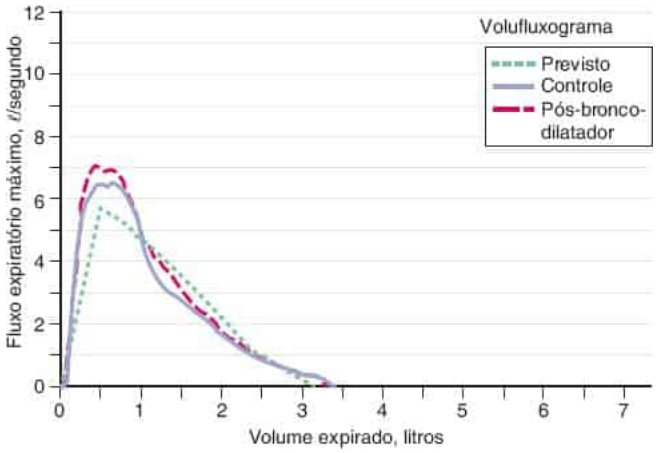


Qual é a causa mais provável dessa anormalidade?

- A. Enfisema pulmonar.
- B. Fibrose pulmonar.
- C. A e B.
- D. Hipertensão pulmonar primária.

Concluir questão

# 80

# DISTÚRBIOS DO CONTROLE VENTILATÓRIO

ATUL MALHOTRA E FRANK POWELL

## DEFINIÇÕES E PATOGÊNESE

### Controle ventilatório

A ventilação é controlada por complexas interações de quimiorreceptores centrais, que respondem principalmente às tensões arteriais de dióxido de carbono, e quimiorreceptores periféricos, que respondem às tensões arteriais de dióxido de carbono e oxigênio. Esses reflexos modulam o ritmo respiratório subjacente e os distúrbios do controle ventilatório são causados por desarranjos nesses sistemas de controle.

## SÍNDROMES DE HIPOVENTILAÇÃO

As síndromes de hipoventilação são definidas por falta de ventilação alveolar adequada para manter a tensão arterial normal de dióxido de carbono de 40 mmHg. Os dois quadros clínicos mais comuns que resultam em hipoventilação crônica são doença pulmonar obstrutiva crônica grave (DPOC; Capítulo 82) e obesidade mórbida (Capítulos 377 e 207); as causas menos comumente encontradas são o tratamento crônico com opioides, a fraqueza neuromuscular (Capítulos 393 e 394) e a cifoescoliose grave (Capítulo 92). A epidemiologia dessas síndromes de hipoventilação é pouco estudada, mas cerca de 15% dos pacientes com DPOC grave ou obesidade mórbida apresentam $Pa_{CO_2}$ elevada. Independentemente da causa, os pacientes com hipoventilação frequentemente apresentam piora adicional de sua ventilação no início do sono em razão da perda do estímulo para vigília, que é o impulso normal para respirar enquanto acordado, e algum grau de colapso das vias respiratórias superiores após o início do sono (Capítulo 377).

Pacientes com apneia central do sono (Capítulo 377), que é um grupo de condições em que ocorre a interrupção ao fluxo de ar em razão da falta de esforço respiratório, são classificados em aqueles com impulso ventilatório inadequado e aqueles com impulso excessivo (Tabela 80.1).[1] O aparente paradoxo de como o

impulso excessivo leva à apneia central é explicado pelo conceito de ganho de *loop*. Um sistema de controle via *feedback* negativo com alto ganho de *loop* é propenso à instabilidade que leva a períodos de respiração excessiva seguidos por períodos de apneia. O protótipo de uma condição com alto ganho de *loop* é a respiração periódica ou respiração de Cheyne-Stokes (Figura 80.1). As doenças hipercápnicas incluem doenças adquiridas e a síndrome de hiperventilação congênita central (Tabela 80.2).

### Respiração de Cheyne-Stokes

A respiração de Cheyne-Stokes é um padrão de respiração intermitente que é classicamente descrito como crescendo-decrescendo e frequentemente inclui períodos de apneia central. A respiração de Cheyne-Stokes é mais comumente vista durante o sono em pacientes com insuficiência cardíaca.

## EPIDEMIOLOGIA

A respiração de Cheyne-Stokes é uma forma de instabilidade ventilatória que ocorre em 20 a 40% dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.[2] Sexo masculino, idade avançada, $Pa_{CO_2}$ basal baixa e fibrilação atrial são fatores de risco para a respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca. Ainda não se sabe se esse padrão respiratório em si é deletério ou se é simplesmente um marcador da gravidade subjacente da doença cardíaca. A respiração de Cheyne-Stokes representa cerca de 5 a 10% de todos os casos de apneia do sono (Capítulo 377) e é incomum em pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca.

## BIOPATOLOGIA

Indivíduos com respiração de Cheyne-Stokes têm quimiossensibilidade substancial, conforme evidenciado por aumentos marcantes na ventilação a pequenos aumentos na $Pa_{CO_2}$. O impulso para respirar pode ser adicionalmente aumentado por reflexos neurais que são desencadeados pelo líquido extravascular do pulmão e por pressão atrial esquerda elevada. Hipoxemia intermitente e salvas de catecolaminas, que são frequentes nesses pacientes, contribuem para o estresse oxidativo e a ativação neuroendócrina, que se acredita que contribuam para o agravamento da insuficiência cardíaca subjacente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com respiração de Cheyne-Stokes às vezes são diagnosticados à beira do leito pela observação cuidadosa de seu padrão respiratório. Durante o sono ou exercícios, a respiração se torna dependente principalmente de estímulos metabólicos. Os pacientes podem se queixar de fadiga ou sonolência porque os despertares do sono tendem a ocorrer durante a fase hiperpneica. A dispneia paroxística noturna, um sintoma clássico da insuficiência cardíaca (Capítulo 52), mais comumente reflete a respiração de Cheyne-Stokes subjacente. Os pacientes geralmente são diagnosticados no laboratório do sono durante a investigação de uma possível apneia obstrutiva do sono. Ao contrário da apneia obstrutiva do sono, a respiração de Cheyne-Stokes geralmente desaparece durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM), e os despertares no eletroencefalograma (EEG) geralmente ocorrem durante a fase hiperpneica. Além disso, a respiração de Cheyne-Stokes geralmente não desaparece imediatamente quando é aplicada pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) por via nasal.

### TRATAMENTO

Na maioria das vezes, o manejo clínico da respiração de Cheyne-Stokes consiste no tratamento da insuficiência cardíaca subjacente (Capítulo 53). Depois da otimização do manejo clínico, o padrão de respiração de Cheyne-Stokes frequentemente desaparece. CPAP consegue melhorar os índices respiratórios, mas não é melhor do que a terapia conservadora padrão do ponto de vista de mortalidade. Os resultados foram semelhantes com outras técnicas de ventilação.[A1,3] Um estimulador de nervo frênico implantável permanece experimental.[4]

## Síndrome de hipoventilação central congênita

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de hipoventilação central congênita é uma condição congênita rara, anteriormente chamada de maldição de Ondina, caracterizada por resposta ventilatória diminuída ao dióxido de carbono.[5] A síndrome de hipoventilação congênita central era tradicionalmente diagnosticada em neonatos, mas as formas mais sutis da doença são cada vez mais observadas em crianças mais velhas e adultos.[5b]

### BIOPATOLOGIA

A síndrome agora é definida por uma mutação no gene *PHOX2B*, localizado no cromossomo 4p12. O gene *PHOX2B* é um gene homeobox altamente conservado que é expresso nas vias de reflexo cardiopulmonar, incluindo quimiorreceptores centrais sensíveis ao $CO_2$ que estão localizados no núcleo retrotrapezoide e que fornecem aportes excitatórios para o gerador de padrão respiratório. Anormalidades nos genes *PHOX2B* também foram associadas a doença de Hirschsprung (Capítulo 127), tumores da crista neural, assistolia cardíaca (Capítulo 57) e outras anormalidades do sistema nervoso autônomo (Capítulo 390).

Como a maioria dos pais de crianças afetadas pela síndrome de hipoventilação congênita central não tem mutação *PHOX2B*, as mutações são *de novo*. Cerca de 90% dos pacientes são heterozigotos para mutação por expansão ou repetição de polialanina, na qual o alelo afetado tem 24 a 33 alaninas em vez das 20 alaninas normais. Os 10% restantes dos pacientes com síndrome de hipoventilação congênita central têm mutações *missense*, *nonsense* ou *frameshift* no gene *PHOX2B*.[6]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Neonatos podem apresentar cianose por ocasião do parto e/ou apneias centrais recorrentes. Os adultos podem manifestar apneia do sono central idiopática, hipercapnia inexplicada ou anormalidades autonômicas (Capítulo 390). A confirmação do diagnóstico requer a demonstração de anormalidade no gene *PHOX2B*.

### TRATAMENTO

Atualmente, não há tratamento específico para a síndrome de hipoventilação central congênita além dos cuidados de suporte. É necessário aconselhamento genético para os indivíduos afetados e suas famílias, em razão do padrão de herança autossômico dominante. Os pacientes devem ser alertados contra o uso de sedativos, que podem precipitar insuficiência respiratória. A maioria dos pacientes precisa de ventilação mecânica durante o sono de maneira invasiva (por meio de traqueostomia) ou não invasiva (por meio de suporte de pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis pressóricos [Capítulo 377]). Alguns pacientes permanecem totalmente dependentes do ventilador. A estimulação diafragmática às vezes é efetiva,[7] mas os estimulantes ventilatórios geralmente são ineficazes.

| Tabela 80.1 | Classificação da apneia central do sono | |
|---|---|---|
| **SÍNDROME DE APNEIA CENTRAL DO SONO** | **MECANISMO** | **TRATAMENTO** |
| Apneias de transição do sono | Flutuações no dióxido de carbono durante as transições entre adormecer, acordar e adormecer | Tranquilização, ocasionalmente hipnóticos ou oxigênio |
| Tratamento crônico com narcóticos | Desaparecimento do impulso ventilatório central | Reduzir a dose do narcótico<br>Considerar um aparelho de pressão positiva |
| Respiração de Cheyne-Stokes | Ganho de *loop* elevado por quimiossensibilidade e impulso ventilatório robustos | Otimizar o tratamento clínico para insuficiência cardíaca; considerar um aparelho de PAP |
| Apneia central idiopática | Desconhecido | Suporte, PAP de dois níveis; considerar estimulantes ventilatórios |
| Tratamento da apneia central emergente ou “apneia complexa” | Redução da resistência das vias respiratórias superiores ao iniciar o CPAP melhora a eficiência da excreção de dióxido de carbono | Tranquilização, geralmente desaparece espontaneamente |
| Síndromes de hipoventilação do sono | Queda no estímulo com a perda do impulso de vigília, perda da atividade de músculos acessórios durante o sono REM | Ventilação não invasiva |

CPAP = pressão positiva contínua nas vias respiratórias; PAP = pressão positiva nas vias respiratórias; REM = movimento rápido dos olhos.

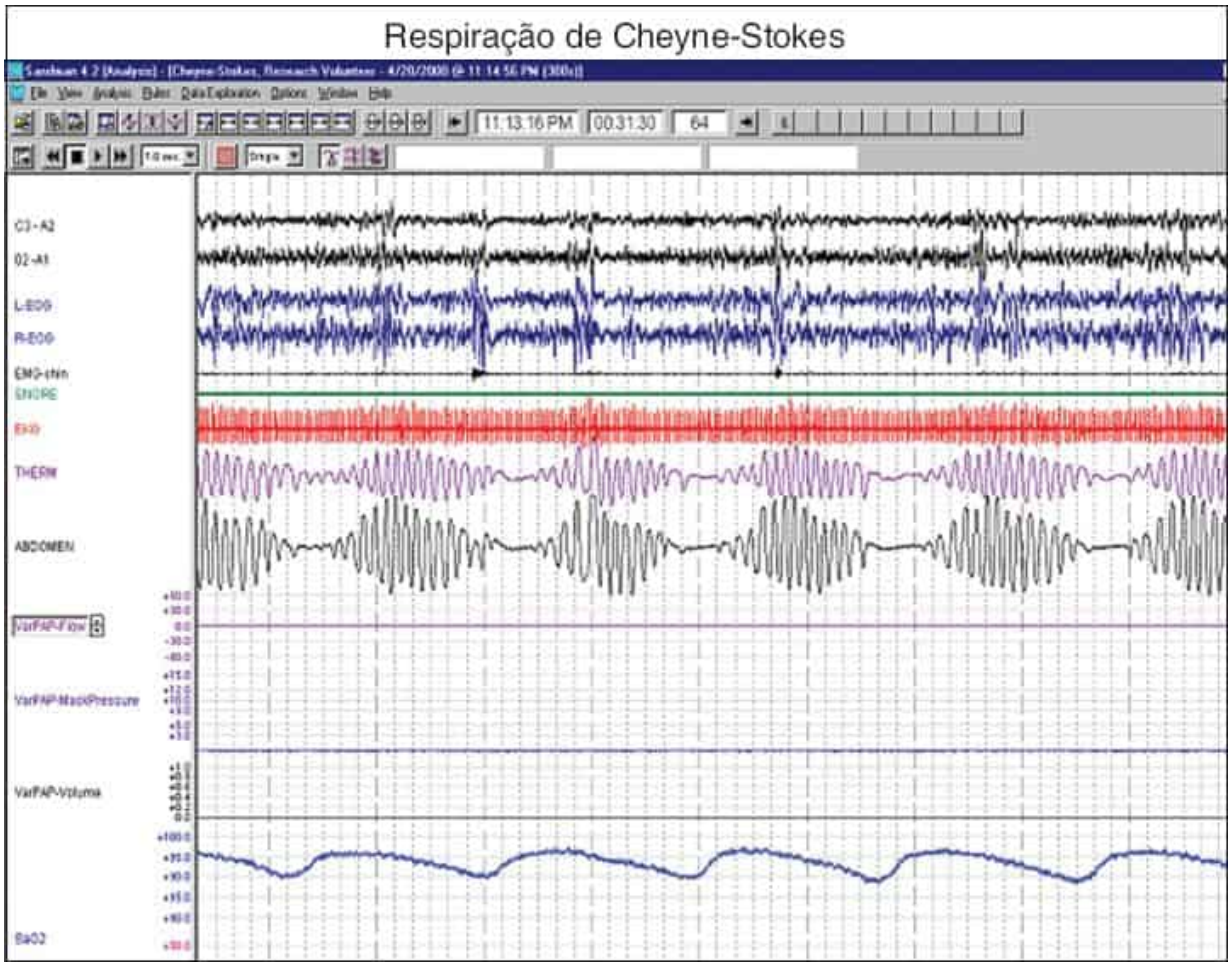


**FIGURA 80.1 Respiração de Cheyne-Stokes com padrão em crescendo-decrescendo.** O termistor detecta mudanças na temperatura do ar na boca e no nariz. Observe as ausências no fluxo de ar sem esforço respiratório visto nas cintas abdominais. Esse padrão respiratório leva a dessaturações intermitentes, despertares do sono e episódios de taquicardia. O conceito de ganho de *loop* pode ser compreendido considerando a analogia do termostato em que um sistema de controle está trabalhando para manter uma temperatura ambiente estável (p. ex., 20°C). Por analogia, o sistema de controle respiratório está trabalhando principalmente para manter uma $Pa_{CO_2}$ de 40 mmHg estável e um pH estável. Situações em que podem ocorrer flutuações pronunciadas na temperatura ambiente incluem quando o termostato é excessivamente sensível (ou seja, o aquecedor é acionado caso a temperatura ambiente caia para 19,999°C); quando o aquecedor é muito potente, um aumento

acentuado na temperatura ambiente será seguido por um período prolongado em que o aquecedor não funcionará. Na analogia da respiração de Cheyne-Stokes, o dióxido de carbono é equiparado à temperatura ambiente e seus níveis seriam instáveis se a quimiossensibilidade (ou seja, o termostato) fosse excessivamente robusta (ou seja, um aumento acentuado na ventilação para uma pequena mudança no dióxido de carbono) ou se a eficiência na excreção de dióxido de carbono for alta (ou seja, queda acentuada da $Pa_{CO_2}$ decorrente de aumento da ventilação). Situações que aumentam a propensão para flutuações no dióxido de carbono levam a um ganho de *loop* elevado e, portanto, aumentam o risco de respiração de Cheyne-Stokes.

## Síndromes de hipoventilação adquiridas

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Pacientes com síndromes de hipoventilação não conseguem manter uma ventilação/minuto adequada para manter sua $Pa_{CO_2}$ em 40 mmHg. Os pacientes podem ser classificados como aqueles sem impulso ventilatório central e aqueles com uma anormalidade pulmonar mecânica ou neuromuscular que impeça a ocorrência de trocas gasosas adequadas (ver Tabela 80.2). A frequência de casos não é conhecida, mas a insuficiência respiratória hipercápnica é um dos diagnósticos de admissão mais comuns em unidades de terapia intensiva.

### BIOPATOLOGIA

Pacientes com condições caracterizadas pelo desaparecimento do impulso central têm pulmões e função muscular respiratória razoavelmente normais, mas não apresentam resposta adequada ao dióxido de carbono e hipoxia. Por outro lado, a maior parte dos pacientes com anormalidades mecânicas ou neuromusculares tem um trabalho respiratório maior em comparação com indivíduos normais; as condições subjacentes mais comuns são DPOC grave (Capítulo 82) e obesidade mórbida (Capítulo 207) com síndrome de obesidade-hipoventilação. Esses indivíduos apresentam quiomiorresponsividade diminuída, mas não ausente, o que pode ser um traço adquirido ou pode estar relacionado com uma predisposição genética ainda desconhecida. Outra causa de trocas gasosas inadequadas é doença neuromuscular; as causas comuns incluem distúrbios de transmissão neuromuscular (Capítulo 394), fraqueza muscular grave (Capítulo 393), sequelas de infecção por

poliovírus (Capítulo 355), síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392) e envenenamento agudo (Capítulo 102).

**Tabela 80.2 Classificação das doenças hipercápnicas.**

| | MECANISMO | DIAGNÓSTICO | TRATAMENTO |
|---|---|---|---|
| **DOENÇA ADQUIRIDA** | | | |
| *Overdose* de narcóticos | Impulso central reduzido | História, pupilas puntiformes, toxicologia | Cuidados de suporte, naloxona |
| Asma brônquica aguda grave | Obstrução grave ao fluxo de ar, espaço morto grande | História típica, sibilos no exame, baixa razão VEF1/CVF | Broncodilatadores, anti-inflamatórios, ventilação mecânica (geralmente invasiva) |
| Exacerbação aguda de DPOC | Obstrução ao fluxo de ar, espaço morto grande | História, tabagismo, baixa razão VEF1/CVF, etiologia infecciosa | Broncodilatadores, anti-inflamatórios, ventilação não invasiva |
| Síndrome de obesidade-hipoventilação | Baixa complacência do sistema respiratório, alta resistência das vias respiratórias superiores, baixo impulso central | Alto IMC, falta de outros diagnósticos; resposta embotada ao dióxido de carbono | Perda de peso, pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis pressóricos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doença neuromuscular (p. ex., miastenia *gravis*, ELA, polimiosite, SGB/PDIA) | Perda de força da musculatura respiratória | Ortopneia imediata, baixa CV, baixa PImáx/PEmáx | Causa subjacente, ventilação noturna não invasiva, cuidados de suporte |
| Doença pulmonar parenquimatosa grave, como, por exemplo, DPOC | Falta de área de superfície alveolar; espaço morto pulmonar grande e trabalho respiratório elevado | História típica, tabagismo, baixo VEF1 e baixa razão VEF1/CVF | Broncodilatador, terapia anti-inflamatória, possível ventilação não invasiva noturna, cessação do tabagismo |
| Cifoescoliose | Baixa complacência do sistema respiratório | Exame físico | Cuidados de suporte, ventilação não invasiva |
| **DOENÇA CONGÊNITA** | | | |
| Síndrome de hipoventilação congênita central | Mutação *PHOX2B*, falta de impulso central | Testagem genética | Cuidados de suporte, ventilação mecânica (geralmente não invasiva) |

PDIA = polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda; ELA = esclerose lateral amiotrófica; IMC = índice de massa corporal; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; $VEF_1$ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; SGB = síndrome de Guillain-Barré; PEmáx = pressões expiratórias máximas; PImáx = pressões inspiratórias máximas; CV = capacidade vital.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Pacientes com hipoventilação apresentam inúmeras manifestações que variam de anormalidades assintomáticas em exames laboratoriais (p. ex., $PaCO_2$ elevada, $SaO_2$

baixa inexplicável ou nível de bicarbonato sérico elevado) a insuficiência respiratória na unidade de terapia intensiva (p. ex., infecção respiratória com evidências laboratoriais de anormalidades crônicas, como acidose respiratória aguda superposta a acidose crônica). Pacientes com superdosagem aguda de agentes sedativo-hipnóticos ou narcóticos podem manifestar acidose respiratória aguda e perda de consciência. Pacientes que utilizam narcóticos cronicamente podem apresentar apneia-hipopneia central do sono ou dessaturação de oxigênio não explicada à noite.

Uma vez suspeitado, o diagnóstico de hipoventilação é confirmado pelo achado de $PaCO_2$ maior que 42 mmHg na análise de amostra de sangue arterial. Se a elevação da $PaCO_2$ for de curta duração, de modo que a compensação renal ainda não tenha ocorrido (Capítulo 110), o nível de bicarbonato sérico é aumentado em 1 mEq/ℓ para cada aumento de 10 mmHg na $PaCO_2$. Em comparação, se a acidose respiratória tiver duração suficiente para que a compensação renal ocorra, o nível de bicarbonato sérico aumentará 4 mEq para cada aumento de 10 mmHg na $PaCO_2$ (Figura 80.2).

Uma vez que uma $PaCO_2$ elevada é estabelecida, é apropriado distinguir os pacientes que "não conseguem respirar" daqueles que "não respiram". "Não consigo respirar" implica que um problema mecânico respiratório ou fraqueza neuromuscular está causando a elevação na $PaCO_2$. Anormalidades nas provas de função pulmonar (p. ex., capacidade vital muito baixa) sugerem um distúrbio do parênquima ou da parede torácica. A ultrassonografia consegue identificar neuropatia frênica que causa disfunção diafragmática. Pacientes que "não respiram" têm anormalidades do sistema nervoso central que afetam o impulso central e/ou a quimiossensibilidade.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da hipoventilação deve se concentrar na causa subjacente. As intoxicações agudas podem ser tratadas com medidas de suporte ou, em alguns casos, com antídotos específicos (Capítulo 102). As condições crônicas podem ser tratadas abordando a causa subjacente, como a perda de peso na síndrome de obesidade-hipoventilação[7b] ou inibidores da colinesterase na miastenia *gravis* (Capítulo 394).[8] Na doença pulmonar parenquimatosa, o tratamento é direcionado à causa subjacente, se possível (Capítulos 82 e 86).

Sedativos devem ser usados com cautela porque ocasionalmente precipitam insuficiência respiratória aguda. Embora a hipoxemia profunda

possa ser claramente deletéria, o oxigênio ocasionalmente precipita acidose respiratória aguda grave, sobretudo em pacientes com exacerbações agudas da DPOC (Capítulo 82). Como resultado, a hipoventilação de pacientes com DPOC exige manejo cauteloso, incluindo a administração cuidadosa de oxigênio suplementar, que deve ser titulado até 90% de saturação arterial de oxigênio ou 60 mmHg de tensão arterial de oxigênio.

Hipoventilação grave exige ventilação mecânica (Capítulo 97), como a ventilação não invasiva para uma exacerbação aguda da DPOC. Para outras apresentações nas quais se acredite que a $Pa_{CO_2}$ esteja agudamente elevada, a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica são frequentemente utilizadas, especialmente em pacientes com comprometimento da consciência. Na hipoventilação crônica da DPOC hipercápnica, a pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis pressóricos não invasiva por meio de uma máscara facial durante o sono consegue manter a ventilação alveolar, mas não há evidências definitivas de que a ventilação não invasiva com pressão positiva prolongue a vida ou reduza as hospitalizações em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória crônica. Além disso, a considerável dificuldade de adesão ao tratamento noturno com pressão positiva em dois níveis pressóricos na DPOC enfatiza a necessidade de discussões com pacientes e familiares sobre seus riscos e benefícios. Na síndrome de hipoventilação-obesidade sem apneia obstrutiva do sono grave, a ventilação não invasiva melhora a $Pa_{CO_2}$ e reduz a sonolência diurna, além de melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde.[A2] Se tais pacientes também apresentarem apneia obstrutiva do sono grave, a ventilação não invasiva e a pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) são igualmente eficazes,[A2b] mas CPAP é mais fácil e menos cara de implementar. Se for escolhida ventilação não invasiva, máscaras nasal e oronasal são igualmente efetivas e toleradas.[A2d] Em um ensaio clínico randomizado recente de pacientes com apneia central do sono e insuficiência cardíaca, a servoventilação adaptativa, que fornece suporte de pressão inspiratória além de pressão positiva expiratória nas vias respiratórias, não foi útil.[A3]

Outras síndromes de hipoventilação crônica também são comumente tratadas com pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis pressóricos, embora os dados não sejam convincentes. Em algumas condições crônicas, como a doença do neurônio motor (Capítulo 391), deve-se discutir a realização de uma traqueostomia, embora o impacto de tais intervenções na qualidade de vida deva ser cuidadosamente

considerado. Independentemente da causa subjacente, a elevação do nível de $PaCO_2$ é considerada um sinal de mau prognóstico. As discussões sobre o fim da vida também são importantes nesses casos, porque o prognóstico dos pacientes com insuficiência respiratória crônica geralmente é ruim.

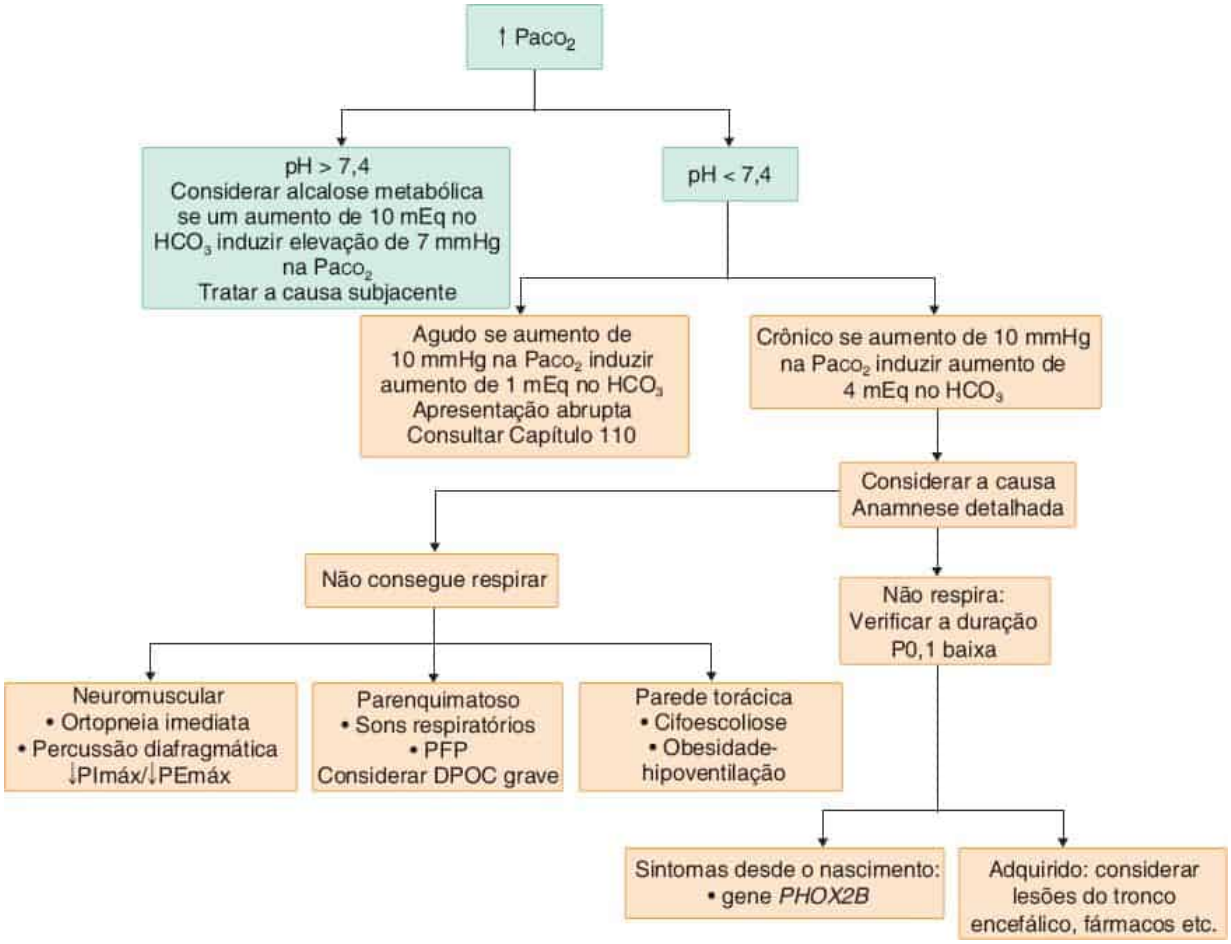


**FIGURA 80.2 Fluxograma de uma abordagem sistemática da hipercapnia e várias causas de hipoventilação.** A mudança no pH pode ajudar a determinar a causa e a cronicidade. A anamnese e o exame físico detalhados, juntamente com provas de função pulmonar, podem ajudar a classificar os pacientes em aqueles que "não conseguem respirar" em razão de anormalidades neuromusculares ou mecânicas do sistema respiratório e aqueles que "não respiram" em razão de uma doença do sistema nervoso central. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PEmáx = pressões expiratórias máximas; PImáx = pressões inspiratórias máximas; P0,1 = pressão negativa na boca gerada durante os primeiros 100 ms de uma inspiração ocluída; PFP = provas de função pulmonar.

A1. Yang H, Sawyer AM. The effect of adaptive servo ventilation (ASV) on objective and subjective outcomes in Cheyne-Stokes respiration (CSR) with central sleep apnea (CSA) in heart failure (HF): a systematic review. *Heart Lung*. 2016;45:199-211.

A2. Masa JF, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71:899-906.

A2b. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1721-1732.

A2c. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Echocardiographic changes with positive airway pressure therapy in obesity hypoventilation syndrome. Long-term pickwick randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:586-597.

A2d. Lebret M, Léotard A, Pépin JL, et al. Nasal versus oronasal masks for home non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnia: a systematic review and individual participant data metaanalysis. *Thorax*. 2021. [Epub ahead of print.]

A3. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1577-1587.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology*. 2017;22:43-52.
2. Grimm W, Kesper K, Cassel W, et al. Cheyne-Stokes respiration during wakefulness in patients with chronic heart failure. *Sleep Breath*. 2017;21:419-426.
3. Mansukhani MP, Kolla BP, Naessens JM, et al. Effects of adaptive servoventilation therapy for central sleep apnea on health care utilization and mortality: a population-based study. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:119-128.
4. DiMarco AF. Diaphragm pacing. *Clin Chest Med*. 2018;39:459-471.
5. Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: a bedside-to-bench success story for

advancing early diagnosis and treatment and improved survival and quality of life. *Pediatr Res*. 2017;81:192-201.

5b. Meylemans A, Depuydt P, De Baere E, et al. Adult-onset congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutation. *Acta Neurol Belg*. 2021;121:23-35.

6. Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl Clin Genet*. 2018;11:135-144.

7. Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm pacing without tracheostomy in congenital central hypoventilation syndrome patients. *Respiration*. 2015;89:534-538.

7b. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e6-e24.

8. Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: weighing in on therapy options. *Chest*. 2016;149: 856-868.

**Qual das alternativas a seguir é atualmente o tratamento de escolha para a respiração de Cheyne-Stokes na insuficiência cardíaca?**

- A. Otimizar o tratamento conservador.
- B. Pressão positiva contínua nas vias respiratórias.
- C. Pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis pressóricos.
- D. Ressecção do corpo carotídeo.
- E. Uvulopalatofaringoplastia.

Concluir questão

**Em qual das seguintes condições o "ganho de *loop*" para os reflexos que controlam a respiração seria maior do que o normal?**

- A. Síndrome de hipoventilação congênita central.
- B. Hipoventilação por obesidade.
- C. Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica.
- D. Insuficiência cardíaca congestiva.
- E. Durante o sono de movimento rápido dos olhos.

Concluir questão

**Qual dos seguintes é o gene associado à síndrome de hipoventilação congênita central?**

- A. *CFTR*.
- B. *PHOX2B*.
- C. *A1AT*.
- D. *MECP2*.
- E. *BMP*.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à síndrome de obesidade-hipoventilação?**

A. O bicarbonato sérico é um teste de rastreamento útil.

B. A deficiência de leptina é geralmente observada em humanos afetados.

C. A estimulação do diafragma é a terapia de primeira linha.

D. Ocorre em cerca de 50% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono.

E. A hipercapnia geralmente persiste, apesar de perda ponderal significativa.

Concluir questão

81

# ASMA BRÔNQUICA

JEFFREY M. DRAZEN E ELISABETH H. BEL

## DEFINIÇÃO

A asma brônquica é uma síndrome clínica de etiologia desconhecida caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias respiratórias que melhoram espontaneamente ou como resultado de tratamento. Essas alterações ocorrem no contexto de vários tipos de inflamação das vias respiratórias que se acredita refletirem endotipos específicos dessa síndrome clínica. Embora a obstrução das vias respiratórias seja, em grande parte, reversível, algumas alterações nas vias respiratórias asmáticas podem ser irreversíveis.

## EPIDEMIOLOGIA

A asma brônquica é um distúrbio extremamente comum que afeta mais meninos do que meninas e, após a puberdade, mulheres um pouco mais comumente do que homens; aproximadamente 8% da população adulta dos EUA apresentam sinais e sintomas consistentes com o diagnóstico de asma brônquica. Embora a maioria dos casos surja antes dos 25 anos, uma asma brônquica de início recente pode se desenvolver a qualquer momento ao longo da vida. Estima-se que 300 milhões de indivíduos em todo o mundo apresentem asma brônquica, com 250 mil mortes anuais atribuídas à doença.[1]

A prevalência mundial de asma brônquica aumentou mais de 50% na segunda metade do século XX. Na primeira década do século XXI, a prevalência de sibilos em crianças aumentou cerca de 0,1% ao ano, embora pareça ter alcançado um patamar em 2015.

Durante o período de 1980 a 2010, os maiores aumentos na prevalência de asma brônquica ocorreram em países que adotaram um estilo de vida "industrializado", sem contato com animais de fazenda. Por outro lado, ser criado em um ambiente agrícola em contato próximo com vacas está associado a um risco muito menor de asma brônquica, independentemente de fatores genéticos.

## BIOPATOLOGIA

### Genética

Em estudos com gêmeos, a asma brônquica é hereditária em cerca de 60% dos casos, indicando que fatores genéticos e ambientais são importantes em sua etiologia. Múltiplos estudos de associação genômica ampla (GWAS; do inglês, *genome-wide association studies*) mostraram que existem múltiplos *loci* genéticos associados com a asma brônquica. Cada um contribui com apenas uma pequena fração da carga total da doença e, mesmo quando considerados em conjunto, podem explicar apenas uma pequena fração da prevalência de asma brônquica.

## Patologia

A síndrome da asma brônquica é caracterizada por acentuada heterogeneidade na expressão clínica, gatilhos ambientais e mecanismos imunopatológicos. Tradicionalmente, os médicos identificaram apenas duas modalidades de asma brônquica, a asma brônquica atópica e a não atópica, mas tornou-se claro que essa divisão em dois subtipos é uma simplificação excessiva e que vários mecanismos também chamados de "endotipos" podem levar aos sinais e sintomas "clássicos" da asma brônquica.

A asma brônquica atópica ou alérgica representa o subtipo de asma brônquica mais comum e mais estudado. É caracterizada por sensibilização mediada por imunoglobulina E (IgE) a alergênios ambientais e pode ser observada em quase todas as crianças em idade escolar com asma brônquica e em cerca de metade dos asmáticos adultos. A inflamação e a remodelação das vias respiratórias são características patológicas da asma brônquica atópica. As alterações de remodelação incluem fragilidade epitelial, edema e hiperemia da mucosa, além de espessamento da base reticular subepitelial decorrente da deposição de colágeno dos tipos III e IV. Na asma brônquica crônica mais grave, a parede das vias respiratórias se espessa como resultado da hiperplasia do músculo liso das vias respiratórias, hipertrofia das glândulas secretoras de muco e angiogênese subepitelial. A infiltração da parede das vias respiratórias com células inflamatórias, incluindo linfócitos T helper-2 (Th2) adaptativos, mastócitos e eosinófilos, é um achado geral e ocorre mesmo nos casos mais leves de asma brônquica atópica.

Os *linfócitos Th2* iniciam e propagam a cascata inflamatória associada à alergia ao produzir várias citocinas. Essas citocinas incluem a interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 induz à proliferação de linfócitos B e é capaz de estimular essas células a produzir IgE. A IL-13 tem efeitos semelhantes aos da IL-4 no que diz respeito à estimulação de linfócitos B e produção de IgE, mas, além disso, induz hiper-responsividade das vias respiratórias, metaplasia das células caliciformes e hipersecreção de muco. A IL-5 tem participação importante na regulação da formação, maturação, recrutamento e sobrevida de eosinófilos. O aumento da produção de IL-5 pode estar relacionado com a patogênese da asma brônquica eosinofílica grave.

Os *mastócitos* são encontrados em estreita associação com as células do músculo liso das vias respiratórias e são classicamente ativados por alergênios quando a IgE está ligada ao receptor de alta afinidade de IgE. A desgranulação e a ativação dos mastócitos mediadas por IgE resultam na liberação de histamina e na produção de cisteinil leucotrienos e prostaglandinas, que contribuem para a broncoconstrição e a hiper-responsividade das vias respiratórias.

Os *eosinófilos* se acumulam nas vias respiratórias após a exposição ao alergênio em indivíduos sensibilizados. Depois da ativação, essas células liberam produtos granulares tóxicos (p. ex., proteína básica principal e proteína catiônica eosinofílica) que podem danificar o epitélio das vias respiratórias e os nervos. Essas células também produzem mediadores lipídicos, como leucotrienos e fator de ativação plaquetária, e uma variedade de citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas.

A asma brônquica não atópica ou intrínseca se desenvolve na idade adulta e representa menos de 5% dos casos de asma brônquica. Não está associada a alergias, costuma ser acompanhada por rinossinusite crônica e polipose nasal e é pouco responsiva aos glicocorticoides inalados. A inflamação eosinofílica das vias respiratórias observada neste tipo de asma brônquica não depende da imunidade adaptativa, mas provavelmente é causada por células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) que produzem grandes quantidades de IL-5 e IL-13. O crescimento e a maturação das células ILC2 são estimulados por citocinas epiteliais ("alarminas"), que são induzidas pela exposição crônica a poluentes, vírus ou fungos. As células ILC2 produzem pouca IL-4, de modo que não há resposta dos linfócitos B associada com a IgE. Pacientes com asma brônquica intrínseca geralmente apresentam uma modalidade grave de asma brônquica, com contagens elevadas de eosinófilos no sangue periférico, e geralmente requerem altas doses de glicocorticoides sistêmicos para manter a doença sob controle.

Tanto a asma brônquica atópica quanto intrínseca são denominadas fenótipos de asma brônquica "tipo 2-alto". No entanto, as análises de agrupamento de grandes coortes de pacientes adultos com asma brônquica identificaram pelo menos três subtipos da doença que não são caracterizados por citocinas do tipo 2 ou inflamação eosinofílica das vias respiratórias. Esses subtipos "tipo 2-baixo" de asma brônquica são caracterizados por contagem aumentada de neutrófilos nas vias respiratórias ou nenhuma inflamação das vias respiratórias. Um fenótipo de asma brônquica do "tipo 2-baixo" cada vez mais reconhecido é a asma brônquica associada à obesidade. Esse tipo de asma brônquica ocorre mais tarde na vida, geralmente em mulheres sem doença prévia das vias respiratórias. O mecanismo da asma brônquica associada à obesidade não é bem compreendido. Outros fenótipos de asma brônquica "tipo 2-baixo" incluem certas modalidades de asma brônquica ocupacional (Capítulo 87) (p. ex., asma brônquica induzida por isocianato), asma brônquica neutrofílica com infecção microbiana subclínica e asma brônquica em atletas (p. ex., de esportes aquáticos de resistência). Na prática clínica em adultos, diferentes fenótipos de asma brônquica

frequentemente coexistem e interagem no mesmo paciente, enfatizando a necessidade de uma abordagem de tratamento personalizada e direcionada.

## Alterações fisiológicas na asma brônquica

O aumento da resistência ao fluxo de ar é a marca registrada da asma brônquica; é decorrente da obstrução das vias respiratórias resultante da constrição do músculo liso, espessamento do epitélio das vias respiratórias e líquido livre no lúmen das vias respiratórias. A obstrução ao fluxo de ar se manifesta por aumento na resistência das vias respiratórias e diminuição nas taxas de fluxo em toda a capacidade vital. No início de uma crise de asma brônquica, ocorre obstrução em todos os níveis das vias respiratórias; à medida que a crise é resolvida, essas alterações são revertidas – primeiro nas vias respiratórias calibrosas (*i. e.*, tronco principal, brônquios lobares, segmentares e subsegmentares) e, em seguida, nas vias respiratórias mais periféricas. Essa sequência anatômica de início e reversão se reflete nas alterações fisiológicas observadas durante a resolução de um episódio asmático. Especificamente, à medida que uma crise de asma brônquica se resolve, as taxas de fluxo primeiro se normalizam em volumes altos na capacidade vital e somente depois em volumes baixos na capacidade vital. Como a asma brônquica é em grande parte uma doença das vias respiratórias, em vez de uma doença alveolar, nenhuma alteração primária ocorre na curva de pressão-volume estática dos pulmões. No entanto, durante uma crise aguda de asma brônquica, o estreitamento das vias respiratórias pode ser tão intenso que resulta no fechamento das vias respiratórias, com unidades pulmonares individuais fechando em um volume próximo ao seu volume máximo. Esse fechamento resulta em mudança na curva pressão-volume de modo que, para um dado volume de gás contido no tórax, elasticidade diminui, o que, por sua vez, deprime ainda mais as taxas de fluxo expiratório.

A broncoconstrição induzida pelo exercício, que consiste no estreitamento transitório das vias respiratórias após o exercício, ocorre com frequência em atletas que podem não ter asma brônquica ou mesmo apresentar sintomas respiratórios. O mecanismo é incerto, mas o estímulo principal provavelmente é a desidratação das vias respiratórias decorrente do aumento da ventilação.

Outros fatores influenciam ainda o comportamento mecânico dos pulmões durante uma crise aguda de asma brônquica. Durante a inspiração em uma crise de asma brônquica, a pressão pleural inspiratória máxima torna-se mais negativa do que a pressão subatmosférica de 4 a 6 cm $H_2O$ geralmente necessária para o fluxo de ar corrente. A fase expiratória da respiração também se torna ativa quando o paciente tenta forçar o ar dos pulmões. Como consequência, os picos de pressão pleural durante a expiração, que normalmente são, no máximo, apenas alguns centímetros de água acima da pressão atmosférica, podem chegar a 20 a 30 $cmH_2O$ acima da pressão atmosférica. As pressões pleurais baixas durante a inspiração tendem a dilatar as vias respiratórias,

enquanto as pressões pleurais altas durante a expiração tendem a estreitar as vias respiratórias. Durante uma crise de asma brônquica, as grandes oscilações de pressão, associadas a alterações nas propriedades mecânicas da parede das vias respiratórias, levam a resistência muito maior ao fluxo expiratório do que ao fluxo inspiratório.

A frequência respiratória geralmente é alta durante uma crise aguda de asma brônquica. Essa taquipneia não é provocada por anormalidades na composição gasosa do sangue arterial, mas sim pela estimulação dos receptores intrapulmonares com efeitos subsequentes nos centros respiratórios centrais. Uma consequência da combinação de estreitamento das vias respiratórias e taxas altas de fluxo de ar é uma carga mecânica elevada na bomba ventilatória. Durante uma crise grave, a carga pode aumentar o trabalho respiratório em um fator de 10 ou mais e pode predispor à fadiga dos músculos ventilatórios. Com relação às trocas gasosas, a natureza irregular do estreitamento das vias respiratórias em asmáticos resulta em má distribuição da ventilação (V) em relação à perfusão pulmonar (Q). Ocorre mudança da preponderância normal das unidades V/Q, de uma razão próxima de uma unidade para uma distribuição com um grande número de unidades alveolocapilares, com uma razão V/Q menor que uma unidade. O efeito final é a indução de hipoxemia arterial. Além disso, a hiperpneia da asma brônquica se reflete como hiperventilação com $P_{CO_2}$ arterial baixa.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Anamnese

Durante uma crise aguda de asma brônquica, os pacientes procuram atendimento médico em razão de dispneia acompanhada de tosse, sibilos e ansiedade. O grau de dispneia sentido pelo paciente não está intimamente relacionado com o grau de obstrução ao fluxo de ar, mas frequentemente é influenciado pela intensidade da crise. A dispneia pode ocorrer apenas aos exercícios (asma brônquica induzida por exercícios), após o tratamento com agentes que inibam as ações da ciclo-oxigenase 1 (doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico),[2] após a exposição a um alergênio específico conhecido (asma brônquica extrínseca) ou sem razão identificável (asma brônquica intrínseca). Existem variantes da asma brônquica em que tosse, rouquidão ou incapacidade de dormir durante a noite são os únicos sintomas. A identificação de um estímulo provocador por meio de questionamentos detalhados ajuda a estabelecer o diagnóstico de asma brônquica e pode ser terapeuticamente útil se o estímulo puder ser evitado. A maior parte dos pacientes com asma brônquica queixa-se de dispneia quando expostos a mudanças bruscas de temperatura e umidade do ar inspirado. Por exemplo, durante os meses de inverno em climas menos temperados, os pacientes costumam apresentam dispneia ao deixar a casa aquecida; em climas quentes e úmidos, os pacientes podem reclamar de dispneia ao entrar em uma sala fria e seca, como um teatro com ar condicionado.

Um fator importante a ser considerado ao levantar a história de um paciente com asma brônquica é o potencial para exposições ocupacionais na asma brônquica (Capítulo 87). A asma brônquica provocada por exposições ocupacionais é denominada asma brônquica ocupacional; a asma brônquica preexistente que é exacerbada por exposições no local de trabalho é denominada asma brônquica exacerbada no local de trabalho. Na síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias, uma única grande exposição leva a um fenótipo persistente semelhante ao da asma brônquica em um indivíduo previamente normal.

## Exame físico

### *Sinais vitais*

As características comumente observadas durante uma crise aguda de asma brônquica incluem frequência respiratória alta (geralmente 25 a 40 incursões por minuto), taquicardia e pulso paradoxal (diminuição exagerada da pressão sistólica durante a inspiração). A magnitude do pulso está relacionada com a gravidade da crise; um valor superior a 15 mmHg indica uma crise de gravidade moderada. A oximetria de pulso, com o paciente respirando ar ambiente, comumente revela uma saturação de oxigênio próxima a 90%.

### *Exame torácico*

A inspeção pode revelar que os pacientes que apresentam crises agudas de asma brônquica estão usando seus músculos acessórios da respiração; nesse caso, a pele sobre o tórax pode estar retraída para os espaços intercostais durante a inspiração. O tórax geralmente está hiperinsuflado e a fase expiratória é prolongada em relação à fase inspiratória. A percussão do tórax demonstra hiper-ressonância, com perda da variação normal na macicez em razão do movimento diafragmático; o frêmito tátil está diminuído. A ausculta revela sibilos, que é o achado físico cardinal na asma brônquica, mas não estabelece o diagnóstico (Capítulo 77). O sibilo, geralmente mais alto durante a expiração, mas auscultado também durante a inspiração, é caracterizado como polifônico, porque mais de um tom pode ser ouvido simultaneamente (Vídeo 81.1). Os ruídos adventícios podem incluir roncos, que são sugestivos de secreções livres no lúmen das vias respiratórias, ou estertores, que devem levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo e são indicativos de infecção localizada ou insuficiência cardíaca. A perda de intensidade ou a ausência de sons respiratórios em um paciente com asma brônquica é uma indicação de obstrução grave ao fluxo de ar.

# DIAGNÓSTICO

## Achados laboratoriais

## *Achados da função pulmonar*

A diminuição nas taxas de fluxo de ar ao longo da capacidade vital é a anormalidade da função pulmonar cardinal durante um episódio asmático.[3] O pico de fluxo expiratório (PFE), o volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) e o fluxo expiratório médio forçado (FEMF) estão diminuídos na asma brônquica (Capítulo 79). Na asma brônquica grave, a dispneia pode ser tão intensa que impede o paciente de realizar um espirograma completo. Neste caso, se 2 segundos de expiração forçada puderem ser registrados, podem ser obtidos valores úteis de PFE e $VEF_1$. *Deve-se* graduar a gravidade da crise (Tabela 81.1) com medidas objetivas do fluxo de ar; nenhum outro método produz resultados precisos e reproduzíveis. À medida que a crise se resolve, o PFE e o $VEF_1$ aumentam juntos até valores normais, enquanto o FEMF permanece substancialmente deprimido; conforme segue a resolução da crise, o $VEF_1$ e o PFE podem se normalizar enquanto o FEMF permanece deprimido (Figura 81.1). Mesmo quando a crise foi totalmente resolvida clinicamente, a depressão residual do FEMF não é incomum; esta depressão pode desaparecer durante um curso prolongado de tratamento. Se o paciente for capaz de cooperar de maneira que possam ser feitas medições mais completas da função pulmonar, as medições do volume pulmonar feitas durante uma crise mostram aumento na capacidade pulmonar total e no volume residual; as alterações na capacidade pulmonar total e no volume residual desaparecem com o tratamento. Em razão da cooperação extra necessária para este teste, não é aconselhável realizá-lo durante um episódio asmático agudo, mas é indicado antes da alta em um paciente hospitalizado para tratamento da asma brônquica ou entre episódios desta condição.

Os testes de função pulmonar realizados quando o paciente está relativamente estável geralmente mostram obstrução das vias respiratórias, conforme indicado por um baixo $VEF_1$ (como uma porcentagem do valor predito para o paciente), baixa capacidade vital forçada e valores ligeiramente elevados de capacidade pulmonar total e volume residual. Esses resultados podem se normalizar totalmente após a administração de um broncodilatador, mas uma "resposta ao broncodilatador" é canonicamente definida como um aumento de 12% no $VEF_1$, desde que seja de pelo menos 200 mℓ (e-Figura 81.1).

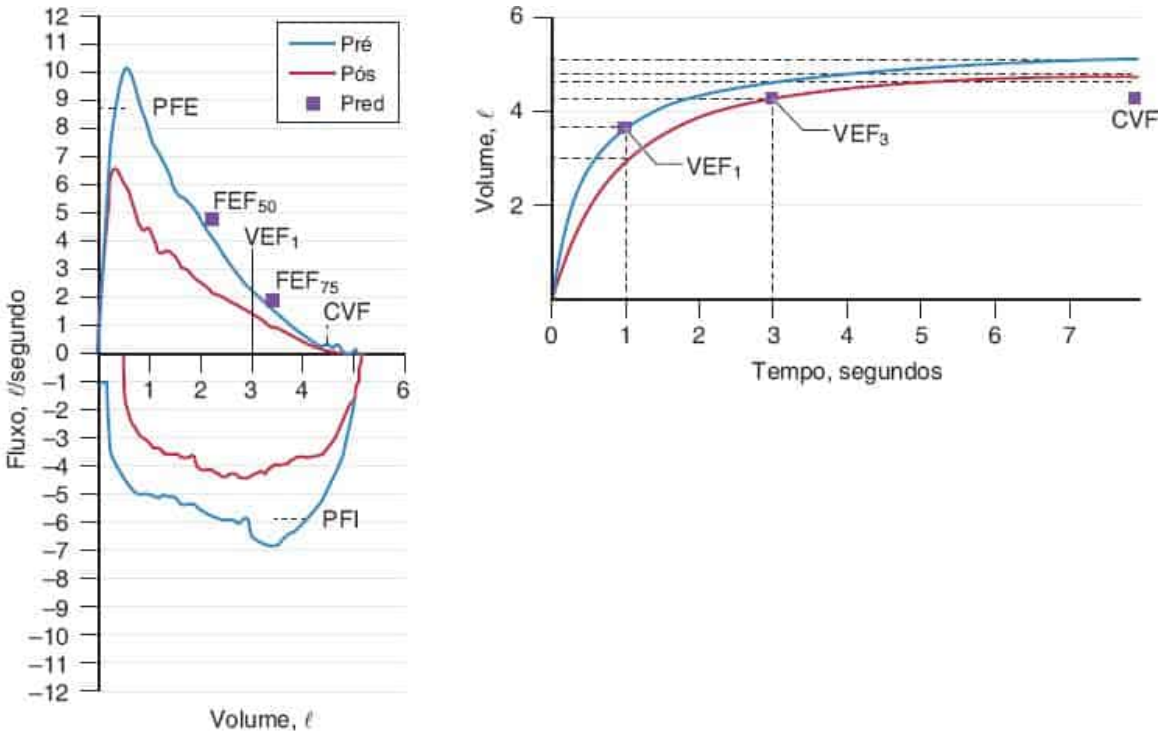


**Espirometria (BTPS)**

| | | Pré-broncodilatador | | | Variação do previsto | | Pós-broncodilatador | Porcentagem |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Atual | %Pred | Média | 95% IC | Atual | %Pred | Mudança |
| CVF | (ℓ) | 4,78 | 105 | 4,51 | 3,46 | 5,12 | 113 | 7 |
| $VEF_1$ | (ℓ) | 3,01 | 80 | 3,75 | 2,89 | 3,70 | 98 | 22 |
| $VEF_1$/CVF | (%) | 63,00 | 75 | 83,00 | 75,00 | 72,00 | 86 | 14 |
| $FEF_{25-75}$ | (ℓ/s) | 1,87 | 46 | 4,03 | | 2,64 | 65 | 41 |
| PFE | (ℓ/s) | 6,64 | 75 | 8,74 | | 10,17 | 116 | 53 |
| TEF | (s) | 7,89 | | | | 7,89 | | |

ℓ, litros; ℓ/s, litros por segundo; s, segundos.

**E-FIGURA 81.1 Resultados das provas de função pulmonar de um paciente com asma brônquica antes e após o tratamento com salbutamol inalado.**

## *NO• expirado*

A fração de NO• no ar expirado ($FE_{NO}$) é elevada em pacientes com asma brônquica. Embora a concentração exata considerada "elevada" varie de acordo com detalhes da técnica usada para obter a amostra de gás, uma concentração de 20 a 25 partes por bilhão é um nível conveniente e confiável que pode ser usado para distinguir indivíduos sem asma brônquica de pacientes com asma brônquica não tratada.

**Tabela 81.1 Gravidade relativa de uma crise asmática conforme indicado pelo PFE, $VEF_1$ e FEMF.**

| TESTE | VALOR PREDITO (%) | GRAVIDADE DA ASMA BRÔNQUICA |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| PFE | > 80 | |
| $VEF_1$ | > 80 | Sem anormalidades espirométricas |
| FEMF | > 80 | |
| PFE | > 80 | |
| $VEF_1$ | > 70 | Asma brônquica leve |
| FEMF | 55 a 75 | |
| PFE | > 60 | |
| $VEF_1$ | 45 a 70 | Asma brônquica moderada |
| FEMF | 30 a 50 | |
| PFE | < 50 | |
| $VEF_1$ | < 50 | Asma brônquica grave |
| FEMF | 10 a 30 | |

$VEF_1$ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEMF = fluxo expiratório médio forçado; PFE = pico de fluxo expiratório.

**FIGURA 81.1** Curvas de fluxo-volume (volufluxogramas) esquemáticas em vários estágios da asma brônquica. Em cada figura, a *linha tracejada* representa a curva de fluxo-volume normal. A capacidade pulmonar total (CPT) prevista e observada e o volume residual (VR) são mostrados nos extremos de cada curva. V.E = taxa de fluxo expiratório; VP = volume pulmonar.

## *Gasometria arterial*

A gasometria arterial não precisa ser realizada em indivíduos com asma brônquica leve. Contudo, se a asma brônquica for de gravidade suficiente para merecer observação prolongada, a gasometria é indicada; nesses casos, a hipoxemia e a hipocapnia são a regra. Com o indivíduo respirando ar ambiente próximo ao nível do mar, a $PaO_2$

geralmente está entre 55 e 70 mmHg e a $Pa_{CO_2}$ entre 25 e 35 mmHg. No início da crise, geralmente observa-se alcalemia respiratória pura apropriada; com as crises de duração prolongada, o pH retorna ao normal como resultado de uma acidemia metabólica compensatória. $Pa_{CO_2}$ normal em um paciente com obstrução moderada a grave ao fluxo de ar é motivo de preocupação, porque indica que a carga mecânica no sistema respiratório é maior do que a que pode ser suportada pelos músculos ventilatórios e que a insuficiência respiratória é iminente. Quando a $Pa_{CO_2}$ aumenta em tais configurações, o pH diminui rapidamente porque os estoques de bicarbonato se esgotaram como resultado da compensação renal pela alcalemia respiratória prolongada precedente. Como essa cadeia de eventos pode ocorrer rapidamente, indica-se realizar uma observação cuidadosa em pacientes asmáticos com níveis "normais" de $Pa_{CO_2}$ e obstrução moderada a grave ao fluxo de ar.

### *Outros achados no exame de sangue*

Pacientes asmáticos frequentemente são atópicos; assim, a eosinofilia sanguínea é comum, mas não universal. A quantidade de eosinófilos em um microlitro de sangue tem sido usada como um método para predizer a resposta de determinado paciente ao tratamento anticitocinas na asma brônquica (ver adiante). Além disso, frequentemente são documentados níveis séricos elevados de imunoglobulina E (IgE). Se indicado pela história do paciente, pode-se realizar testes de imunoadsorção específicos, que medem a IgE contra antígenos agressores específicos. Estudos epidemiológicos indicam que a asma brônquica é incomum em indivíduos com níveis baixos de IgE, mas alguns pacientes com asma brônquica grave têm níveis elevados de eosinófilos no sangue com níveis baixos de IgE.

## Achados radiográficos

A radiografia de tórax de um indivíduo com asma brônquica costuma ser normal. A asma brônquica grave está associada à hiperinsuflação, conforme indicado pela depressão do diafragma e campos pulmonares anormalmente claros. Complicações da asma brônquica grave, incluindo enfisema pulmonar subcutâneo, pneumomediastino (e-Figura 81.2) e pneumotórax, podem ser detectadas radiograficamente. Na asma brônquica leve a moderada sem ruídos adventícios além de sibilos, não é necessário realizar radiografia de tórax; se a asma brônquica for de gravidade suficiente para justificar internação hospitalar, recomenda-se a realização de uma radiografia de tórax.

**E-FIGURA 81.2 Radiografia de tórax mostrando enfisema subcutâneo substancial e pneumomediastino em um paciente com crise de asma brônquica grave.** (Radiografia cortesia do Dr. Christopher Fanta.)

## Achados eletrocardiográficos

O eletrocardiograma geralmente é normal na asma brônquica aguda, exceto por taquicardia sinusal. No entanto, o desvio do eixo elétrico para a direita, bloqueio de ramo direito (BRD), *P pulmonale* ou mesmo anormalidades na onda ST-T podem surgir durante a asma brônquica grave e desaparecer quando a crise cessar.

## Achados do escarro

O escarro do paciente asmático pode ser transparente ou opaco, com coloração verde ou amarela. A presença de cor não se traduz invariavelmente em infecção, e indica-se o exame de esfregaço de escarro corado pelos métodos de Gram e Wright. O escarro frequentemente contém eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden (lisofosfolipase eosinofílica cristalizada), espirais de Curschmann (cilindros bronquiolares compostos por muco e células) ou corpos de Creola (aglomerados de células epiteliais das vias respiratórias com cílios identificáveis que, em amostras frescas, frequentemente podem ser vistos bater), que pode afetar a cor sem infecção associada. Os especialistas em

asma brônquica podem examinar amostras de escarro induzido para ajudar a identificar endotipos específicos de asma brônquica.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

A asma brônquica é fácil de reconhecer em um paciente jovem sem comorbidades clínicas que apresenta obstrução exacerbada e remitente das vias respiratórias acompanhada de eosinofilia sanguínea. Uma resposta rápida ao tratamento com broncodilatadores geralmente é tudo o que é necessário para estabelecer o diagnóstico. No entanto, no paciente com dispneia episódica críptica, uma $FE_{NO}$ elevada pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de asma brônquica. Entretanto, na ausência de $FE_{NO}$ elevada, deve-se investigar outras causas de sibilos (ver Tabela 77.4). Na verdade, até um terço dos pacientes que têm asma brônquica diagnosticada por um médico podem não ter asma brônquica quando estudados sistematicamente.[4,5]

## TRATAMENTO[a]

O tratamento da asma brônquica é direcionado a duas facetas distintas da doença: o controle dos sintomas e a prevenção das exacerbações.[5b]

O controle sintomático é mensurado pela gravidade e frequência dos sintomas de asma brônquica durante o dia, incluindo a limitação às atividades de vida diária, necessidade do uso de inaladores de “resgate” contendo agentes beta-agonistas e sintomas de asma brônquica que despertam o paciente do sono. A prevenção de exacerbações está menos ligada aos sintomas do que aos níveis de função pulmonar; portanto, o manejo deve incluir medidas objetivas da função pulmonar. A melhor medida é o $VEF_1$, mas também podem ser usadas medidas do PFE. Medidores de pico de fluxo baratos e fáceis de usar tornam a medição viável em praticamente todos os casos.

O tratamento da asma brônquica tem dois componentes. O primeiro é o uso de agentes de alívio agudo (resgate) (ou seja, broncodilatadores) para a obstrução asmática aguda das vias respiratórias. O segundo é o uso de tratamentos controladores, que modificam o ambiente das vias respiratórias asmáticas de modo que o estreitamento agudo das vias respiratórias, que exige tratamentos de resgate, ocorra em frequência muito menor.[5d]

Em determinado indivíduo, a intensidade do tratamento da asma brônquica é ajustada, em grande parte, para alcançar cinco objetivos:

1. Possibilitar ao paciente realizar suas atividades de vida diária sem interferência excessiva da asma brônquica.

2. Possibilitar que o paciente durma sem acordar em razão dos sintomas de asma brônquica.
3. Minimizar o uso de tratamento broncodilatador de resgate.
4. Prevenir a necessidade de atendimento médico não programado.
5. Manter a função pulmonar razoavelmente próxima do normal.

Um paciente que atenda a esses padrões com base em uma anamnese detalhada, exame de tórax e medição da função pulmonar é considerado "sob controle", enquanto um paciente cujas atividades da doença impeçam que esses objetivos sejam alcançados é considerado "fora de controle". Os pacientes que não estão sob controle devem ter seu tratamento intensificado, enquanto aqueles cuja asma brônquica esteja sob bom controle por 3 meses devem tentar ter seu tratamento reduzido (Figura 81.2).

## Tratamentos de resgate

Todos os pacientes com asma brônquica devem receber prescrição de um inalador de resgate beta-agonista de ação rápida (Tabela 81.2) para uso no caso de desenvolvimento de obstrução asmática aguda das vias respiratórias. Os pacientes devem ser ensinados a usar o inalador (Vídeo 81.2) e testados quanto à capacidade de usá-lo corretamente. Todos os inaladores de salbutamol agora contêm propelentes de hidrofluoroalcano para proteger a camada de ozônio, mas esses gases podem exacerbar o efeito estufa. Os "espaçadores" de aerossol podem ajudar os pacientes que têm dificuldade em coordenar seu esforço inspiratório e a atuação do inalador. Para uma exacerbação aguda, em um paciente que não está atualmente usando glicocorticoides por via inalatória, deve-se iniciar com baixas doses de glicocorticoide inalatório (ver Tabela 81.2) combinado a um beta-agonista de ação curta por via inalatória. Para o paciente que está fazendo uso de glicocorticoides por via inalatória uma quadruplicação autodirigida de um glicocorticoide inalado pode abortar a exacerbação e reduzir as exacerbações graves em cerca de 20%.[A1]

### Agentes beta-adrenérgicos

Agentes beta-adrenérgicos de ação rápida administrados por inalação são a base do tratamento broncodilatador da asma brônquica.[6] O músculo liso das vias respiratórias contraídas relaxa em resposta à estimulação dos receptores beta$_2$-adrenérgicos. Os agonistas beta-adrenérgicos com vários graus de seletividade beta$_2$ estão disponíveis para uso em preparações inaladas (por nebulizador ou inalador dosimetrado; Figura 81.3), orais ou parenterais. A maior parte dos pacientes com asma brônquica intermitente leve deve ser tratada com um inalador seletivo beta$_2$ de ação rápida (como o salbutamol) conforme a necessidade. Independentemente do tipo específico

de medicamento usado, o tratamento de resgate deve consistir em duas “borrifadas” do inalador, com a primeira e a segunda borrifadas separadas por um intervalo de 3 a 5 minutos; este tempo é suficiente para a primeira borrifada dilatar as vias respiratórias estreitadas, dando ao agente melhor acesso às áreas afetadas do pulmão. Os pacientes devem ser instruídos a expirar até um volume confortável, a inspirar muito lentamente (como fariam ao tomar uma sopa quente) e a acionar o inalador conforme inspiram. A inspiração até próximo da CPT é seguida pela suspenção da respiração por 5 segundos para possibilitar a deposição das pequenas partículas do aerossol nas vias respiratórias mais periféricas; em um tratamento único esse procedimento deve ser repetido. Duas dessas “borrifadas” podem ser repetidas a cada 4 a 6 horas; os pacientes devem ser instruídos a “avançar” no tratamento da asma brônquica (Tabela 81.2) se precisarem usar mais de 12 inalações de um beta-agonista em um período de 72 horas. Como já foi mencionado, atualmente a maioria dos especialistas recomenda que cada uso de beta-agonista de resgate seja acompanhado de tratamento com um glicocorticoide inalatório.

### Anticolinérgicos

Agentes atropínicos inibem os efeitos da acetilcolina liberada pelos nervos motores intrapulmonares que correm no nervo vago e inervam o músculo liso das vias respiratórias. O brometo de ipratrópio, o agente atropínico usado terapeuticamente na asma brônquica, está disponível em um inalador dosimetrado (IDM); a dose recomendada é de duas borrifadas de um inalador dosimetrado a cada 4 a 6 horas. Em adultos, o tiotrópio inalado (2,5 mg por IDM todas as manhãs) pode ser adicionado a um glicocorticoide inalado como tratamento para a asma brônquica.[A2] Nos pacientes com asma e baixas contagens de eosinófilos no escarro, o tratamento com tiotrópio (uma inalação ao dia de 5 mcg com SpirivaRespimat(R)) consegue exercer efeito salutar equivalente ao do glicocorticoide por via inalatória.[A2b]

## Tratamentos de controle

### Glicocorticoides inalados

Glicocorticoides inalados, que têm menos impacto sistêmico do que os esteroides sistêmicos para um dado nível de efeito terapêutico, são tratamentos de controle eficazes para melhorar a função pulmonar e prevenir exacerbações da asma em pacientes com asma brônquica persistente.[7] Pacientes cuja doença possa ser categorizada como “asma brônquica persistente leve” podem ser tratados com um corticosteroide inalado somente quando há agravamento nos sintomas de asma brônquica, em vez de exigir o uso regular de um corticosteroide inalado.[A3] No entanto, os

glicocorticoides inalados não alteram a história natural da asma brônquica. Todos os glicocorticoides inalados disponíveis são tratamentos eficazes para a asma brônquica persistente, mas diferem em termos de custo, magnitude da supressão adrenal e potencial para efeitos sistêmicos, incluindo retardo do crescimento em crianças, perda da mineralização óssea, catarata e glaucoma. No geral, não há dados convincentes disponíveis para sugerir que haja razão para preferir um corticosteroide em detrimento de outro. Os efeitos adversos comuns a todos os glicocorticoides inalados são a candidíase oral e a rouquidão (atribuídos à miopatia dos músculos laríngeos); o risco e a gravidade podem ser reduzidos com espaçadores de aerossol e boa higiene orofaríngea (ou seja, enxágue da boca com gargarejos após a dosagem). Dados recentes indicam que uma combinação de um beta-agonista de ação rápida e um glicocorticoide inalado pode ser usada como tratamento de "alívio" para pacientes com asma brônquica leve intermitente a persistente moderada.[A2-A4]

**Agentes β-agonistas de ação prolongada**

Em contraste com os agentes beta-agonistas de ação rápida a média, vários agentes beta-agonistas de ação prolongada estão atualmente disponíveis em todo o mundo. Esses agentes não devem ser usados em pacientes com asma brônquica, a menos que sejam administrados como tratamento concomitante a um glicocorticoide inalado. Portanto, é recomendado que os pacientes usem um inalador que contenha um glicocorticoide inalado e um beta-agonista de ação prolongada juntos para que os tratamentos com esses dois agentes não possam ser separados.

Uma série de produtos combinados contém esteroides inalados e agentes beta-agonistas de ação prolongada no mesmo aparelho aerossol. Esses produtos evitam que pacientes com asma brônquica usem agentes beta-agonistas inalados de ação prolongada sem glicocorticoides inalados. Ao prescrever um inalador de combinação, o médico deve determinar a dose inalada de glicocorticoide (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona e outros) que o paciente necessita e, em seguida, escolher um produto de combinação que fornecerá uma dose de beta-agonista de ação prolongada com o glicocorticoide inalado quando administrado em duas borrifadas, 2 vezes/dia. A dose de beta-agonista de ação prolongada varia com a marca e o tipo de inalador usado.

Ensaios clínicos randomizados demonstram que, quando usados com glicocorticoides inalados, os agentes beta-agonistas de ação prolongada não resultam em uma frequência maior de eventos asmáticos graves em comparação com o uso isolado de glicocorticoides inalados.[A5] No entanto,

esses estudos foram criticados porque foram excluídos pacientes asmáticos com eventos potencialmente fatais recentes.

**Antileucotrienos**

Agentes com capacidade de inibir a síntese de leucotrienos (zileutona, 600 mg 4 vezes/dia, ou liberação controlada 1.200 mg 2 vezes/dia) ou a ação dos leucotrienos no receptor $CysLT_1$ (montelucaste, 10 mg 1 vez/dia; pranlucaste, 225 mg 2 vezes/dia, não disponível nos EUA; e zafirlucaste, 20 mg 2 vezes/dia) são medicamentos orais de controle efetivos em alguns pacientes com asma brônquica persistente leve ou moderada.[A6] Em pacientes tratados com zileutona, deve-se monitorar os níveis de alanina aminotransferase durante os primeiros 3 a 6 meses de tratamento; se os níveis aumentarem para mais de três vezes o limite superior do normal, o medicamento deve ser interrompido. O metabolismo da teofilina é retardado pela zileutona; portanto, indica-se o monitoramento dos níveis se ambos forem prescritos. Esses tratamentos podem ser usados isoladamente para asma brônquica persistente leve ou em combinação com esteroides inalados na asma brônquica mais grave.

**Teofilina**

A teofilina e sua congênere aminofilina, mais hidrossolúvel, são broncodilatadores moderadamente potentes, úteis no manejo da asma brônquica tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais. O tratamento com teofilina é recomendado apenas para pacientes com asma brônquica persistente moderada ou grave e que estejam recebendo medicamentos de controle, como esteroides inalados ou antileucotrienos, mas cuja asma brônquica não seja adequadamente controlada apesar desses tratamentos.

A teofilina não é amplamente utilizada em razão da sua toxicidade e das grandes variações na sua taxa de metabolismo, tanto em um mesmo indivíduo ao longo do tempo quanto entre indivíduos de uma população. Como é necessário monitorar os níveis séricos para a dosagem ideal, a maior parte dos médicos relegou a teofilina ao tratamento de terceira ou quarta linha. Na maior parte das preparações, a dose inicial deve ser de cerca de 300 mg/dia; a frequência dependerá da preparação usada.

Os níveis séricos aceitáveis para efeitos terapêuticos estão entre 10 e 20 mg/mℓ; níveis mais elevados estão associados à toxicidade gastrintestinal, cardíaca e do sistema nervoso central, incluindo ansiedade, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, arritmias cardíacas e convulsões. A maior parte dos profissionais que tratam a asma brônquica usam doses e intervalos de dosagem de modo a alcançar níveis de teofilina em estado estacionário de

10 a 14 mg/mℓ, evitando, assim, a toxicidade associada a decréscimos no metabolismo.

**Glicocorticoides sistêmicos**

Glicocorticoides sistêmicos são eficazes para o tratamento da asma brônquica persistente moderada a grave,[8] bem como para exacerbações ocasionais graves da asma brônquica em um paciente com asma leve, mas o mecanismo de seu efeito terapêutico não foi estabelecido. Nenhum consenso foi alcançado em relação ao tipo específico, dose ou duração do corticosteroide a ser usado no tratamento da asma brônquica. Em pacientes não hospitalizados com asma brônquica refratária à terapia convencional, recomenda-se um "pulso" de esteroide com doses iniciais de prednisona na ordem de 40 a 60 mg/dia, reduzida a zero ao longo de 7 a 14 dias. Para pacientes que não conseguem parar de tomar esteroides sem ter broncospasmo não controlado recorrente, apesar da adição de vários outros tratamentos de controle, a administração de esteroides orais em dias alternados é preferível ao tratamento diário. Para pacientes cuja asma brônquica exija tratamento hospitalar, mas que não é considerada potencialmente fatal, um *bolus* IV inicial de 2 mg/kg de hidrocortisona, seguido por infusão IV contínua de 0,5 mg/kg/hora, demonstrou ser benéfico em 12 horas. Em crises de asma brônquica consideradas potencialmente fatais, tem sido recomendado o uso de metilprednisolona (125 mg IV a cada 6 horas). Em todos os casos, conforme o paciente melhora, os esteroides orais são substituídos por esteroides IV, e a dose oral é reduzida gradualmente durante 1 a 3 semanas; recomenda-se fortemente a adição de esteroides inalados ao esquema quando são iniciados esteroides orais.

**Tratamento com anticorpos monoclonais**

O omalizumabe, um anticorpo monoclonal murino humanizado que se liga à IgE circulante, está associada a níveis reduzidos de IgE livre no soro (não total). Em pacientes com asma brônquica alérgica moderada a grave com níveis elevados de IgE sérica e que estão recebendo glicocorticoides inalados, o tratamento com omalizumabe melhora o controle da asma brônquica, mesmo com a redução das doses de esteroides inalados.[A7] A dosagem é orientada pelo peso e pelos níveis de IgE pré-tratamento: uma dose subcutânea mensal de 0,016 mg × peso corporal (kg) × nível de IgE (UI/mℓ). Por exemplo, em um paciente pesando 70 kg com um nível de IgE total pré-tratamento de 300 UI/mℓ, seriam administrados 336 mg de omalizumabe mensalmente por injeção subcutânea. Tratamentos com anticorpos anti-IgE pode reduzir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida em pacientes com asma brônquica alérgica grave; também é útil em pacientes com doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico (ver

adiante), mas o valor do omalizumabe no esquema de tratamento não foi totalmente estabelecido. Em razão do potencial de anafilaxia, todos os pacientes precisam ser monitorados após a injeção; a duração do período de monitoramento não é especificada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas a maior parte dos médicos monitora seus pacientes por 30 a 60 minutos.

O *mepolizumabe* é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a IL-5. Em ensaios clínicos randomizados, reduz as exacerbações da asma brônquica em cerca de 50% entre os pacientes com doença grave que ainda apresentam níveis sanguíneos de eosinófilos maiores que 150/mℓ, apesar do tratamento com glicocorticoides orais ou inalados em altas doses. Em pacientes que requerem terapia diária com glicocorticoide oral para manter o controle da asma brônquica, o mepolizumabe tem um efeito poupador de glicocorticoide significativo.[A8] A dose é de 100 mg SC a cada 4 semanas.

O *reslizumabe* é outro anticorpo monoclonal humanizado contra a IL-5 circulante para pacientes com asma brônquica eosinofílica grave, que apresentou reduções semelhantes às do mepolizumabe na taxa de exacerbações anuais. Em ensaios clínicos randomizados, reduziu a frequência de exacerbações em cerca de 50% em pacientes que tinham asma brônquica e contagens séricas elevadas de eosinófilos e que foram controlados de maneira inadequada com o tratamento baseado em corticosteroides inalados.[A9] Todos esses anticorpos monoclonais são bastante caros, e a maior parte das seguradoras de saúde exige uma autorização específica antes que o medicamento possa ser administrado.

O *benralizumabe* é um anticorpo monoclonal humanizado contra a subunidade a do receptor de IL-5 que induz a uma depleção quase completa de eosinófilos e basófilos na circulação e no tecido pulmonar. Em ensaios clínicos randomizados, o benralizumabe (30 mg SC a cada 4 a 8 semanas) reduziu as exacerbações em 50% e melhorou a função pulmonar em pacientes com asma brônquica eosinofílica grave, muitas vezes apesar de uma dose reduzida de glicocorticoides orais.[A10]

Em pacientes com asma brônquica moderada a grave, dupilumabe, um anticorpo monoclonal contra a subunidade a da interleucina-4 e receptor de interleucina-13 compartilhados (a 300 mg SC a cada 2 semanas), pode melhorar o controle da asma brônquica e possibilitar uma redução na dose de glicocorticoides inalados, muitas vezes com melhora da função pulmonar.[A11,A12] O tezepelumabe, um anticorpo monoclonal humano específico contra a citocina derivada de células epiteliais da linfopoetina do estroma tímico (70 a 280 mg IV a cada 4 semanas), também demonstrou reduzir as exacerbações da asma brônquica entre pacientes tratados com

beta-antagonistas de ação prolongada e doses médias a altas de glicocorticoides inalados.[A13] Todavia, tezepelumabe não é atualmente comercializado para o tratamento de asma.

**Outros medicamentos de controle**

O cromoglicato dissódico (2 a 4 vezes/dia por nebulizador usando ampolas 20 mg) é um tratamento inalatório não esteroide usado na asma brônquica persistente leve a moderada. Parece ser mais útil em populações pediátricas ou quando um estímulo identificável (como exercício ou exposição a alergênios) provoca uma resposta asmática.

As exacerbações da asma brônquica podem ser desencadeadas por infecções. Dados sugerem que a azitromicina (500 mg, 3 vezes/semana durante 48 semanas) pode reduzir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida em pacientes com sintomas persistentes, mas à custa de mais diarreia e um risco desconhecido de selecionar organismos resistentes.[A14]

Com base na preocupação de que a asma brônquica possa ser causada por refluxo gastresofágico silencioso, o tratamento com um inibidor da bomba de prótons tem sido recomendado em pacientes com asma brônquica leve a moderada, mesmo na ausência de sintomas gastrintestinais. Ensaios clínicos adequadamente realizados sugerem que essa abordagem não oferece nenhum benefício para o controle da asma brônquica.

## Vacinação antigripal sazonal e doença pneumocócica

A vacinação dos pacientes contra gripe (*influenza*) sazonal é segura e não está associada a exacerbações de asma brônquica. Recomenda-se a vacinação antigripal e contra a doença pneumocócica em pacientes com asma brônquica.

## Ablação por radiofrequência do músculo liso das vias respiratórias

Um sistema patenteado para ablação do músculo liso das vias respiratórias pela distribuição de energia de radiofrequência (RF) por meio de uma sonda colocada por via broncoscópica pode reduzir as exacerbações de asma brônquica em ensaios clínicos controlados por placebo em pacientes cuja asma brônquica permaneceu fora de controle apesar do uso de vários medicamentos controladores.[9] Embora um aparelho para este tratamento tenha sido aprovado pela agência FDA, os impactos a longo prazo desse tratamento nas vias respiratórias ou na função pulmonar não são conhecidos

e recomendações específicas com relação ao seu uso não estão disponíveis.

## Tratamento da asma brônquica voltado ao controle

Todo tratamento atual para a asma brônquica é sintomático (ou seja, nenhum tratamento atual comprovadamente modifica a história da doença); portanto, a abordagem padrão no manejo da asma brônquica é titular o tratamento de modo a alcançar um nível adequado de controle.

Se a asma brônquica do paciente estiver bem controlada, o tratamento pode ser continuado ou diminuído (ver Figura 81.2). Se estiver mal controlada, a intensidade do tratamento deve ser aumentada. Na extremidade leve do espectro, um paciente que tenha raras limitações às atividades de vida diária, tenha função pulmonar quase normal e durma sem interrupção pela asma brônquica não pode receber um tratamento de resgate via inalador consistindo em um beta-agonista por via inalatória e um glicocorticoide em dose baixa por via inalatória conforme necessário.[A14b] Em geral, se o paciente é capaz de controlar sua asma brônquica com o uso de um inalador dosimetrado com agente único como tratamento de resgate dispensado a cada 7 a 8 semanas ou em menor frequência, não há necessidade de tratamento de controle de base. Se o paciente precisar de mais tratamento de resgate, tiver sintomas que interfiram no sono durante a noite ou tiver função pulmonar moderadamente alterada, deve-se incluir tratamento de controle. Ainda não se sabe se os glicocorticoides inalados podem fornecer benefícios em relação à prevenção de exacerbações futuras em pacientes assintomáticos.[10]

Quando o tratamento de controle com agente único é iniciado, deve consistir em um glicocorticoide inalado ou um antileucotrieno. Se o controle não for obtido com um desses agentes, o paciente pode trocar de um medicamento para outro ou ter um segundo agente adicionado. A combinação de dois agentes mais bem estudada inclui um glicocorticoide inalado e um beta$_2$-agonista adrenérgico de ação prolongada inalado, disponível em um inalador único sob uma variedade de formulações, vendidas sob vários nomes comerciais. Essas combinações fornecem excelente controle da doença e frequentemente possibilitam redução na dose do glicocorticoide inalado. Os dados indicam que outra combinação, um antileucotrieno e esteroide inalado, é mais efetiva do que qualquer um dos tratamentos isoladamente, mas este esquema não tem uma base de evidências tão substancial quanto a combinação de um glicocorticoide inalado com um beta-agonista de ação prolongada. A terapia tripla com beclometasona, formoterol e um antagonista muscarínico de ação

prolongada no mesmo inalador consegue proporcionar discreta melhora em comparação com o tratamento com beclometasona e formoterol.[A14c]

Os níveis de óxido nítrico (NO) expirado são complementares aos sintomas na avaliação do controle da asma brônquica. Em mãos experientes, a medição do óxido nítrico expirado, quando combinada com o tratamento sintomático, demonstrou ter algum valor potencial no manejo dia a dia da asma brônquica.[A15]

## Cenários específicos de tratamento

### Infecção pulmonar simultânea

Em alguns pacientes, as exacerbações agudas da asma brônquica podem ser causadas por infecção simultânea, que exige terapia direcionada (Capítulos 82, 84 e 91). Quando existe a suspeita ou infecção comprovada pelo SARS-CoV-2 (Capítulo 342A), todos os tratamentos de asma devem ser continuados como prescrito, inclusive glicocorticoides por via inalatória ou sistêmicos.

### Doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico (previamente denominada asma brônquica induzida por ácido acetilsalicílico)

Aproximadamente 5% dos pacientes com asma brônquica persistente moderada a grave desenvolvem asma brônquica quando ingerem agentes que inibem a ciclo-oxigenase (COX), como ácido acetilsalicílico (AAS) e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).[11] É menos provável que inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) provoquem essas reações, mas reações semelhantes à causada pelo AAS foram relatadas em pacientes sensíveis tratados com inibidores seletivos da COX -2. As manifestações fisiológicas de uma provocação laboratorial com AAS possam ser bloqueadas por inibidores da via de leucotrienos e por omalizumabe, contudo o uso isolado de omalizumabe comprovadamente previne a doença clínica.[A15b] Para a maioria dos pacientes com esse distúrbio, a abstinência de AAS e outros AINEs é a terapia de primeira linha, mas omalizumabe (ver posologia em Tratamento com anticorpos monoclonais) é indicado se a abordagem não for bem-sucedida.

### Asma brônquica no pronto-socorro

Quando um paciente com asma brônquica chega para atendimento de emergência aguda, deve-se realizar medidas objetivas da gravidade da crise, incluindo quantificação do pulso paradoxal e medição das taxas de fluxo de ar (PFE ou $VEF_1$), além dos valores de sinais vitais usuais. Se a crise foi prolongada e não respondeu ao tratamento com broncodilatadores (p. ex., salbutamol por inalador dosimetrado, duas borrifadas a cada 2 a 3

horas) e esteroides inalados em alta dose (p. ex., mais de 2.000 mg/dia de beclometasona ou metade dessa dose de fluticasona) antes da chegada ao pronto-socorro, deve-se administrar esteroides IV (40 a 60 mg de metilprednisolona ou equivalente). Se o paciente não estiver recebendo tratamento com um antagonista do receptor de leucotrieno, estes agentes devem ser administrados (10 mg de montelucaste ou 20 mg de zafirlucaste) o mais rápido possível. Deve-se usar tratamento com agentes beta-agonistas inalados (ou salbutamol nebulizado, 0,5 mℓ de uma solução a 0,5% repetida em intervalos de 20 a 30 minutos, ou salbutamol por inalador dosimetrado, duas borrifadas a cada 30 minutos) até o PFE ou $VEF_1$ aumentar para mais de 40% dos valores preditos. Se esse ponto não for alcançado em 2 horas, recomenda-se fortemente a hospitalização para tratamento adicional.

Quando os pacientes têm valores de PFE e $VEF_1$ superiores a 60% do valor previsto na chegada ao pronto-socorro, é provável que o tratamento com $beta_2$-agonistas inalados isoladamente, salbutamol (0,5 mℓ de solução de salbutamol 0,083%) ou equivalente resulte em melhora objetiva nas taxas de fluxo de ar. Se ocorrer melhora significativa no pronto-socorro, esses pacientes geralmente podem ser tratados ambulatorialmente com agentes $beta_2$-agonistas inalados e um agente controlador (ver Figura 81.2). Uma boa estratégia é adicionar glicocorticoides inalados se o paciente não estiver recebendo esse tratamento ou estiver usando um único tratamento de controle.

Para pacientes cujos valores de PFE e $VEF_1$ estiverem entre 40 e 60% dos valores previstos no momento da avaliação inicial no pronto-socorro, indica-se um plano de tratamento com intensidade variável entre esses dois planos. A falta de resposta ao tratamento por critérios objetivos (PFE ou $VEF_1$) nas primeiras 2 horas após a chegada ao pronto-socorro é uma indicação para o uso de glicocorticoides sistêmicos.

**Estado de mal asmático**

O indivíduo asmático cujo PFE ou $VEF_1$ não aumenta para mais de 40% do valor previsto com o tratamento, cuja $Pa_{CO_2}$ se eleva sem melhora nos índices de obstrução ao fluxo de ar, ou que desenvolve complicações maiores, como pneumotórax ou pneumomediastino, deve ser hospitalizado para monitoramento atento. Indicam-se tratamentos frequentes com agentes beta-agonistas inalados (0,5 mℓ de uma solução de salbutamol 0,083% a cada 2 horas), aminofilina intravenosa (em doses para produzir níveis plasmáticos máximos aceitáveis, ou seja, 15 a 20 mg/mℓ; dose de ataque de 500 a 1.000 mg administrada durante 1 hora, seguida por infusão de 30 a 60 mg/hora) e esteroides em altas doses (metilprednisolona, 40 a 60 mg IV a

cada 4 a 6 horas). Deve-se administrar oxigênio por máscara facial ou cânula nasal em quantidades suficientes para alcançar valores de $Sa_{O_2}$ entre 92 e 94%; $F_{IO_2}$ mais alta promove atelectasia de absorção e não oferece benefício terapêutico. Se houver evidências objetivas de infecção, deve-se administrar o tratamento apropriado a essa infecção. Se não houver melhora com o tratamento e se a insuficiência respiratória parecer iminente, deve-se intensificar o tratamento com broncodilatador até o máximo tolerado pelo paciente, conforme indicado pela frequência cardíaca máxima tolerada, geralmente 130 a 140 bpm. Se indicado, pode-se instituir intubação endotraqueal e ventilação mecânica; nesse caso, o objetivo deve ser fornecer um nível de ventilação apenas adequado para sustentar a vida, mas *não suficiente para normalizar a gasometria arterial.* Por exemplo, uma $Pa_{CO_2}$ de 60 a 70 mmHg, ou até mais alta, é aceitável para um paciente em estado de mal asmático.

**Asma brônquica na gestação**

A asma brônquica pode ser exacerbada, permanecer inalterada ou apresentar remissão durante a gestação (Capítulo 226). Não há necessidade de desvios substanciais do tratamento normal da asma brônquica durante a gestação, embora um ensaio clínico randomizado sugira que, ao contrário de outras situações, a medição da fração de óxido nítrico expirado pode melhorar o manejo da asma brônquica durante a gestação. No entanto, nenhum medicamento desnecessário deve ser administrado; esteroides sistêmicos devem ser usados com moderação para evitar complicações fetais, e determinados medicamentos devem ser evitados, incluindo a tetraciclina (para tratamento de infecção intercorrente), o brometo de ipratrópio (que pode causar taquicardia fetal), a terbutalina (que é contraindicada durante o trabalho de parto ativo em razão de seus efeitos tocolíticos) e mucolíticos contendo iodo (como solução saturada de iodeto de potássio). Além disso, o uso de prostaglandina $F_{2a}$ como abortivo deve ser evitado em pacientes asmáticas.

| **Opções de medicação**, a serem ajustadas para o paciente específico | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Etapa 5** |
| | | | | **Etapa 4** | |
| | | | **Etapa 3** | | |
| | | **Etapa 2** | | | |
| **CONTROLE** para prevenir exacerbações | **Etapa 1** | | | | |
| *Opções primárias* | GCI em dose baixa conforme necessário | GCI em dose baixa diariamente, ou GCI-ROLA em dose baixa conforme necessário | GCI-BAAP em dose baixa diariamente | GCI-BAAP em dose baixa diariamente | GCI-BAAP em dose baixa diariamente<br>Consultar um especialista à procura de RX adicional, como tiotrópio, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R |
| *Opções secundárias* | *GCI-ROLA em dose baixa conforme necessário* | *LTRA ou GCI em dose baixa tomado sempre que usado SABA* | *GCI em dose média ou GCI + LTRA em dose baixa* | *GCI em dose alta diariamente, adição de tiotrópio ou adição de LTRA* | *Adicionar glicocorticoides orais na dose mais baixa possível* |
| **ALÍVIO** para tratar sintomas | *SABA conforme necessário ou GCI-ROLA em dose baixa* | | | | |

**FIGURA 81.2 Algoritmo de tratamento da asma brônquica.** Para usar esse algoritmo, determinar qual tratamento o paciente está recebendo e se a asma brônquica dele está "sob controle", conforme observado no texto. Se a asma brônquica estiver controlada (tanto pela função pulmonar quanto pelos sintomas), deixar o paciente no nível de tratamento atual ou diminuir uma etapa conforme indicado na figura. Se a doença não estiver sob controle, intensificar o nível atual de tratamento em uma ou duas etapas, dependendo do controle geral. Se não for possível manter a asma brônquica do paciente sob controle com o tratamento da etapa 4, é prudente encaminhá-lo a um centro especializado em asma brônquica para avaliação por um especialista na doença. Tratamentos para asma brônquica como agentes biológicos (anticorpos monoclonais) ou glicocorticoides orais diários devem ser monitorados por esse especialista. Em qualquer configuração, o paciente deve receber um SABA ou uma combinação de ROLA com um GCI, para tratar os sintomas de crise. Atualmente, apenas o formoterol pode ser usado mais de duas vezes ao dia, e o ROLA preconizado para uso com glicocorticoides por via inalatória. Ig = imunoglobulina; GCI = glicocorticoide inalado; IL4R = receptor de interleucina-4; IL5/5R = interleucina-5 ou seu receptor; BAAP = beta$_2$-agonista de ação prolongada; LTRA = antagonista do receptor de leucotrieno; ROLA = beta$_2$-agonista de início rápido e ação prolongada; SABA = beta$_2$-agonista de ação rápida. (Modificada de National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda [MD]: National Heart, Lung, and Blood Institute [US]; 2007 Aug. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/.)

| Tabela 81.2 | Medicamentos inalados específicos usados por pacientes com asma brônquica. | | |
|---|---|---|---|
| **NOME GENÉRICO** | **DOSE/BORRIFADA** | **BORRIFADAS** | **COMENTÁRIOS** |
| **BRONCODILATADORES BETA-AGONISTAS†** | | | |
| Salbutamol (albuterol)-IPS | Varia de 90 µg a 200 µg | Duas borrifadas conforme necessário para os sintomas da asma brônquica. Pode ser repetido a cada 4 h. A dose máxima é de 10 a 12 borrifadas em 24 h. Procurar um médico para o controle da asma brônquica em caso de uso de mais de 6 borrifadas/dia | Todos são inaladores com dosímetros que fornecem uma dose fixa de medicamento por borrifada |
| Salbutamol (albuterol)-IPS | 100 ou 200 µg | Uma borrifada conforme necessário, caso contrário, igual ao salbutamol IDM | Todos são inaladores de pó seco que fornecem uma dose fixa de medicação por inalação |
| Salbutamol (albuterol, solução) | Varia de 0,63 mg/mℓ a 5 mg/mℓ | Inalar enquanto respira até que a solução seja consumida. | Esta solução deve ser usada com um nebulizador de |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Procurar um médico em caso de necessidade de mais de 6 tratamentos domiciliares/dia | líquido acionado por gás comprimido. Misturar a dose com um volume de solução salina normal estéril até alcançar uma concentração de nebulização de 0,63 mg/mℓ |
| Levalbuterol-IDM | | Mesmo que salbutamol (albuterol)-IDM | O isômero R isolado do salbutamol. Alguns estudos mostram superioridade em relação ao salbutamol racêmico encontrado nos IDM listados previamente |
| Levalbuterol solução | 0,63 mg/mℓ | Mesmo da solução de salbutamol (albuterol) | Solução nebulizante conforme observado previamente para salbutamol |
| Terbutalina-IPS | 250 ou 500 µg | Mesmo que salbutamol (albuterol)-IDM | Inalador de pó seco, usa o esforço produzido pelo paciente para alcançar o fluxo de ar para dispersar e |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | depositar o medicamento |
| Solução de terbutalina | 2,5 mg/mℓ | Mesmo que salbutamol (albuterol) | A quantidade por dose é de 2 mℓ com adição de solução salina estéril até alcançar o volume necessário para funcionamento do nebulizador usado |
| **BRONCODILATADOR ANTICOLINÉRGICO DE AÇÃO PROLONGADA PARA USO NA ASMA GRAVE** | | | |
| Brometo de tiotrópio | 1,25 µg | 2 borrifadas 1 ×/dia | Para pacientes com asma brônquica não controlada por beta-agonista e tratamento com glicocorticoide inalado |
| **GLICOCORTICOIDES INALADOS** | | | |
| Beclometasona | Vem em ambos os inaladores de IDM e IPS com quantidades por borrifada variando de 50 a 400 µg | Ajustar a dose de modo a alcançar o controle da asma brônquica com 2 borrifadas 2 ×/dia. A dose máxima é de 2 borrifadas 2 ×/dia com a dosagem mais alta | Glicocorticoide inalado com maior registro de uso. Embora o medicamento seja genérico, o tipo de inalador e o propelente podem ser de marca registrada. Não são necessários ajustes na dose para pacientes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | com insuficiência renal ou hepática |
| Budesonida | Inaladores são todos IPS com doses de 100 a 400 µg. Também está disponível solução para nebulização com a dose de medicamento por tratamento variando entre 0,5 e 1,0 mg | Ajustar a dose de modo a alcançar o controle da asma brônquica com uma dose de 2 borrifadas 2 ×/dia. A dose máxima é de duas borrifadas 2 ×/dia com a dosagem mais alta | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática |
| Propionato de fluticasona | IDM com doses de 50, 125, 250 µg, bem como embalagens para nebulização a 0,25 e 1,0 mg/mℓ | Com o IDM, começar com baixa concentração e ajuste a dose de modo a alcançar o controle da asma brônquica com uma dose de 2 borrifadas 2 ×/dia. A dose máxima é de duas borrifadas 2 vezes/dia com a dosagem mais alta. Com o nebulizador, escolher uma concentração | Não são necessários ajustes posológicos para pacientes com insuficiência renal. Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos colaterais dos esteroides e a dose deve ser ajustada de maneira adequada |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | que controle a asma brônquica quando usada 2 ×/dia | |
| Ciclesonida | IDM que fornece 40, 80 ou 160 µg | Com o IDM, começar em uma baixa concentração e ajustar a dose de modo a alcançar o controle da asma brônquica com uma dose de duas borrifadas 2 vezes/dia. A dose máxima é de 2 borrifadas 2 ×/dia com a dosagem mais alta | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática |
| Flunisolida | 80 µg | Começar com 2 borrifadas 2 vezes/dia e aumentar conforme necessário. Quatro borrifadas 2 vezes/dia é a dose máxima | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática |
| Mometasona | 100 ou 200 µg na forma de HFA; 110 ou 220 µg na forma IPS | Começar com 200 (220) µg uma vez/dia (sugerido uso no período da tarde). A dose | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | máxima é de 800 (880) µg 1 vez/dia. Diminuir a dose conforme o controle for alcançado | renal. Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos colaterais dos esteroides e a dose deve ser ajustada de maneira adequada |
| **INALADORES COMBINADOS CONTENDO TANTO GCI QUANTO BAAP§** | | | |
| GCI = propionato de fluticasona<br>BAAP = salmeterol | Disponível n forma de IDM ou IPS. Cada tipo contém uma dose fixa de BAAP com quantidades variáveis de GCI. As quantidades exatas variam de acordo com o tipo de inalador | Começar com uma borrifada 2 vezes/dia com a menor dose de GCI que seja eficaz para o controle da asma brônquica. Titular para cima e para baixo conforme o controle dos sintomas exigir. A dose máxima é de quatro borrifadas de maior potência por dia | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal. Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos colaterais dos esteroides e a dose deve ser ajustada de maneira adequada |
| GCI = propionato de | Disponível apenas como IDM. Cada | Começar com duas borrifadas | Não são necessários |

| | | | |
|---|---|---|---|
| fluticasona<br>BAAP = formoterol | dosagem contém uma dose fixa de BAAP com quantidades variáveis de GCI | 2 vezes/dia na dose mais baixa de GCI que seja eficaz para o controle da asma brônquica. Titular para cima e para baixo conforme o controle dos sintomas exigir. A dose máxima é de quatro borrifadas de maior potência por dia | ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal. Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos colaterais dos esteroides e a dose deve ser ajustada de maneira adequada. Não recomendado para menores de 12 anos |
| GCI = budesonida<br>BAAP = salmeterol | Disponível apenas como IPS. Cada dosagem contém uma dose fixa de BAAP com quantidades variáveis de GCI. As quantidades exatas variam de acordo com o tipo de inalador | Começar com uma borrifada 2 vezes/dia com a menor dose de GCI que seja eficaz para o controle da asma brônquica. Titular para cima e para baixo conforme o controle dos sintomas exigir. A dose máxima é de quatro borrifadas de | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | maior potência por dia | |
| GCI = budesonida<br>BAAP = salmeterol | Disponível apenas como IPS. Cada dosagem contém uma dose fixa de BAAP com quantidades variáveis de GCI. As quantidades exatas variam de acordo com o tipo de inalador | Começar com uma borrifada 2 vezes/dia com a menor dose de GCI que seja eficaz para o controle da asma brônquica. Titular para cima e para baixo conforme o controle dos sintomas exigir. A dose máxima é de quatro borrifadas de maior potência por dia | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática |
| GCI = mometasona<br>BAAP = formoterol | Disponível apenas como IDM. Cada dosagem contém uma dose de 5 µg de formoterol com quantidades variáveis de GCI. As quantidades exatas variam de acordo com o tipo de inalador | Começar com uma borrifada 2 vezes/dia na dose mais baixa de GCI que seja eficaz no controle da asma brônquica. Titular para cima e para baixo conforme o controle dos sintomas exigir. A dose máxima é de quatro borrifadas de maior potência por dia | Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática |

| | | | |
|---|---|---|---|
| GCI = beclometasona<br>BAAP = formoterol | Todos contêm 6 µg de formoterol com quantidades de glicocorticoide variando de 100 a 200 µg | Ajustar a dose de GCI de modo a alcançar o controle da asma brônquica com uma dose de duas borrifadas 2 vezes/dia | Não disponível nos EUA |
| GCI = furoato de fluticasona<br>BAAP = vilanterol | Todas as formas contêm 25 µg de vilanterol com quantidade de glicocorticoide variando de 92 a 184 µg | Ajustar a dose de GCI de modo a alcançar o controle da asma brônquica com uma dose de duas borrifadas uma vez/dia | Efeito broncodilatador do vilanterol com início em cerca de 15 min. Não são necessários ajustes na dose para pacientes com insuficiência renal. Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos colaterais dos esteroides e a dose deve ser ajustada de maneira adequada |

[a]IPS = inalador de pó seco; HFA = hidrofluoroalcano; GCI = glicocorticoide inalado; BAAP = beta-agonista de ação prolongada; IDM = inalador dosimetrado.

[†]Todos são produtos de ação curta, com início de efeito em 5 a 10 minutos e duração do efeito de 4 a 8 horas. Deve ser prescrito um broncodilatador de ação curta como inalador de resgate a todos os pacientes com asma, para que

estes possam utilizá-lo como medicação de resgate tão logo percebam sinais de obstrução das vias respiratórias.

[‡]Os nomes genéricos salbutamol e albuterol são equivalentes. Albuterol é o nome utilizado nos EUA e salbutamol é o nome utilizado no Brasil e na maioria dos outros países.

[§]Não devem ser utilizados BAAP isoladamente em pacientes com asma.

**FIGURA 81.3 Inaladores comumente usados. A.** Inalador pressurizado dosimetrado de uma marca comercial do salbutamol. Esses inaladores impulsionam o medicamento por meio de um gás pressurizado; muitos inaladores usam propelentes que não prejudicam a camada de ozônio. **B.** Um dos muitos tipos de inaladores de pó seco; o mostrado dispensa budesonida. Quando este tipo de inalador é ativado, o agente ativo é liberado como um pó seco em uma câmara. O paciente cria a energia para o fluxo de ar por meio de um esforço inspiratório que é direcionado pelo aparelho e introduz o medicamento nas vias respiratórias.

## PREVENÇÃO

Embora a prevenção secundária da asma recorrente seja efetiva, pouco se sabe sobre a prevenção primária exceto a abstenção de exposição à fuma de cigarros, infecções pulmonares recorrentes, poluição atmosférica e outras exposições ocupacionais e ambientais (Capítulos 87 e 88).[11b] As tentativas de expor crianças a antígenos rurais históricos e outros para promover tolerância têm sido, até o momento, desapontadoras.

## Prognóstico

A asma brônquica é uma doença crônica recorrente. A maioria dos pacientes tem crises recorrentes sem perda significativa da função pulmonar por muitos anos. Uma minoria

apresenta perda irreversível significativa na função pulmonar além da senescência pulmonar normal. Não foram desenvolvidos métodos para distinguir esses vários fenótipos clínicos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:902-910.

A2. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887.

A2b. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med*. 2019;380:2009-2019.

A3. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.

A4. Beasley RW, Holliday M, Reddel HK. Controlled trial of as-needed budesonide/formoterol in mild adult asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020-2030.

A5. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting $\beta_2$-agonists. *N Engl J Med*. 2018;378:2497-2505.

A6. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:756-767.

A7. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.

A8. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD010834.

A9. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-366.

A10. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.

A11. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.

A12. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.

A13. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946.

A14. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:659-668.

A14b. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:919-928.

A14c. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1737-1749.

A15. Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: a cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:682-688.

A15b. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1488-1498.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet*. 2017;390:935-945.
2. Woessner KM. Update on aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:1-19.
3. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA*. 2017;318:279-290.
4. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, et al. Under-diagnosis and over-diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1012-1020.
5. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017;317:269-279.

5b. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 asthma guideline update from the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*. 2020;324:2301-2317.

5c. Zaidan MF, Ameredes BT, Calhoun WJ. Management of acute asthma in adults in 2020. *JAMA*. 2020;323:563-564.
5d. Tripple JW, Ameredes BT, Calhoun WJ. Outpatient management of chronic asthma in 2020. *JAMA*. 2020;323:561-562.
6. Meghdadpour S, Lugogo NL. Medication regimens for managing stable asthma. *Respir Care*. 2018;63:759-772.
7. Global Initiative on Asthma. Global strategy for asthma management and prevention; 2018. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf. Accessed March 20, 2019.
8. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017;377:965-976.
8b. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, et al. Bronchial thermoplasty induced airway smooth muscle reduction and clinical response in severe asthma. The TASMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:175-184.
9. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1176-1185.
10. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389:157-166.
11. Laidlaw TM. Clinical updates in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:4-6.
11b. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet*. 2020;396:854-866.

**Uma jovem de 24 anos, não tabagista, procura assistência médica por queixa de dispneia de início recente. A dispneia ocorre durante a fase de recuperação do exercício aeróbico, quando ela sai de casa no inverno, de sua casa aquecida com calefação para um ambiente frio e seco, e em festas quando está em uma conversa animada. Você**

**suspeita que ela tenha asma brônquica. Qual item da anamnese seria de maior valor para confirmar suas suspeitas diagnósticas?**

- A. História familiar de asma brônquica (mãe).
- B. História familiar de asma brônquica (irmão mais novo).
- C. História pessoal de várias idas ao pronto-socorro quando tinha entre 2 e 4 anos por causa de dispneia.
- D. Um diagnóstico de asma brônquica feito aos 8 anos pelo pediatra da paciente, que prescreveu salbutamol e um glicocorticoide inalatório até os 12 anos.
- E. A profissão da paciente (comissária de bordo).

Concluir questão

**Para a mesma paciente da questão 1, qual teste você poderia solicitar que forneceria as informações mais úteis para confirmar ou excluir esse diagnóstico?**

- A. Hemograma completo com contagem diferencial.
- B. Espirometria antes e depois de um broncodilatador.
- C. Contagem absoluta de eosinófilos no sangue.
- D. Nível sérico de IgE.
- E. Uma radiografia de tórax.

Concluir questão

**Em questionamentos adicionais, a paciente da questão 1 relata que ela acorda cerca de 1 ou 2 vezes/semana entre 3 e 4 da manhã com dispneia. Frequentemente, ela sai da cama e anda pelo quarto por 15 a 20 min antes de conseguir voltar para a cama e dormir. Você está razoavelmente convencido de que ela tenha asma brônquica persistente leve a moderada. Para confirmar seu diagnóstico, você solicita uma espirometria antes e depois da administração de um broncodilatador. A razão $VEF_1$/CVF é de 0,63 e o $VEF_1$ melhora 330 mℓ depois de receber tratamento com salbutamol inalado. Qual das seguintes prescrições seria razoável à paciente neste momento?**

A. Duas borrifadas de salbutamol em inalador com dosímetro em esquema SOS para os sibilos, não excedendo 12 borrifadas por dia.

B. Duas borrifadas de salbutamol em inalador com dosímetro 4 vezes/dia e uma nova dose em esquema SOS para os sibilos, não excedendo 12 borrifadas por dia.

C. Montelucaste oral 10 mg todas as manhãs durante 2 semanas. Se os sintomas não diminuírem, progredir o tratamento para duas borrifadas de beclometasona em inalador com dosímetro 2 vezes/dia. Pode-se usar um inalador de salbutamol em esquema SOS para dispneia.

D. Duas borrifadas de um beta-agonista de ação prolongada 2 vezes/dia e um inalador de salbutamol para ser usado em esquema SOS para dispneia.

E. Um inalador combinado contendo um beta-agonista de ação prolongada e duas borrifadas de um glicocorticoide inalado 2 vezes/dia e um inalador de salbutamol para ser usado em esquema SOS para dispneia.

Concluir questão

**Mulher asmática de 53 anos relata asma brônquica com piora gradual, apesar do uso correto de glicocorticoides inalados combinados com broncodilatadores de ação prolongada. Ela se queixa de acordar regularmente durante a noite e relata usar várias vezes o inalador de salbutamol de resgate, todos os dias. A paciente procurou o pronto-socorro oito vezes no ano anterior por causa de exacerbações agudas da asma brônquica e todas elas exigiram tratamento com prednisona por um curto período. Ela nunca fumou e sua doença surgiu há apenas 4 anos. Os principais fatores desencadeadores de sua asma brônquica incluem infecções virais e exercícios. Ela apresentava sintomas pronunciados das vias respiratórias superiores, sobretudo congestão nasal e perda do olfato. O índice de massa corporal (IMC) é 26, os testes de alergia de rotina foram negativos e sua velocidade de hemossedimentação é normal. Qual dos seguintes medicamentos poderia ajudar a reduzir as exacerbações em pacientes com esse tipo de asma brônquica grave?**

- A. Anticolinérgicos.
- B. Cromoglicatos.
- C. Antagonistas do leucotrieno.
- D. Inibidores da bomba de prótons.
- E. Sulfato de magnésio inalado.

Concluir questão

**A paciente da questão 4 poderia ser uma candidata à terapia com anticorpos monoclonais. Qual resultado de exame ajudaria na escolha do tratamento correto para essa paciente?**

- A. Valores de $VEF_1$ entre 40 e 60% do previsto.
- B. Mais de 20% de variabilidade diurna nos valores de pico de fluxo expiratório (PFE).
- C. Eosinófilos séricos > 400/μℓ.
- D. Níveis de IgE sérica > 100 UI/ℓ.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

[a] N.R.T.: Ver Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020 (*J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307).

# 82

# DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

JOHN REILLY

## DEFINIÇÃO

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um termo que engloba várias condições que resultam em obstrução fixa das vias respiratórias e dispneia aos esforços. A DPOC é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo de ar decorrente de anormalidades nas vias respiratórias ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. Quase todos os pacientes apresentam tanto a destruição dos alvéolos associada ao enfisema pulmonar quanto as alterações patológicas das vias respiratórias que são consistentes com a bronquite crônica. No entanto, subconjuntos da população com DPOC podem diferir em termos de história natural e resposta à intervenção terapêutica. Tosse e expectoração diários por 3 meses durante 2 anos ou mais qualificam o indivíduo como tendo bronquite crônica.

A limitação ao fluxo aéreo é definida como uma razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) e a capacidade vital forçada (CVF) de menos de 0,7 ($VEF_1/CVF < 0,7$) (Capítulo 79). Os sistemas de classificação também podem incorporar outras características que são preditores independentes de sintomas e morte (Figura 82.1).

## EPIDEMIOLOGIA

A DPOC é uma doença de adultos que tipicamente se manifesta na sexta década de vida ou mais tarde, com prevalência global estimada de 175 milhões de pessoas. A estimativa de 3,2 milhões de mortes anuais por DPOC faz dela a terceira principal causa de morte em todo o mundo.[1] Dado o tempo decorrido entre o início do tabagismo e o desenvolvimento da doença clínica, a prevalência global do tabagismo e o envelhecimento da população implicam que o número de casos continuará aumentando. Nos EUA, os custos associados à DPOC são estimados em cerca de US$ 50 bilhões anuais: US$ 30 bilhões em custos médicos diretos e US$ 20 bilhões em custos indiretos.

Os dados epidemiológicos apoiam o conceito de que o tabagismo habitual é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DPOC.[2,2b] Em um nível populacional, a "dose" do tabagismo, medida em maços-ano (o produto do número de maços de cigarros fumados por dia e o número de anos com o hábito nesta intensidade), está inversamente relacionada com o $VEF_1$. Fatores que prejudicam o crescimento pulmonar total, incluindo infecções respiratórias na infância, resultam em menor função pulmonar máxima na idade adulta; o subsequente declínio, acelerado ou não, pode resultar no desenvolvimento de DPOC (e-Figura 82.1). O tabagismo é, sem dúvida, o principal contribuinte para o desenvolvimento da DPOC, mas outras exposições implicadas incluem a combustão de combustíveis de biomassa, especialmente em espaços mal ventilados onde esses materiais são usados para cozinhar alimentos e para aquecimento.[3] O papel da poluição do ar ambiente é menos claro. Tosse, expectoração e perda permanente da função pulmonar também podem ocorrer nos indivíduos expostos à poeira do local de trabalho em minas, instalações de manuseio de grãos e fábricas de algodão. Embora os dados mostrem que o aumento dos níveis de poluição esteja temporariamente associado ao aumento da mortalidade em pacientes com DPOC estabelecida, é menos claro se a poluição atmosférica em si é um fator de risco substancial para a doença. Não está claro se infecções respiratórias prévias produzem efeitos residuais na função pulmonar do adulto.

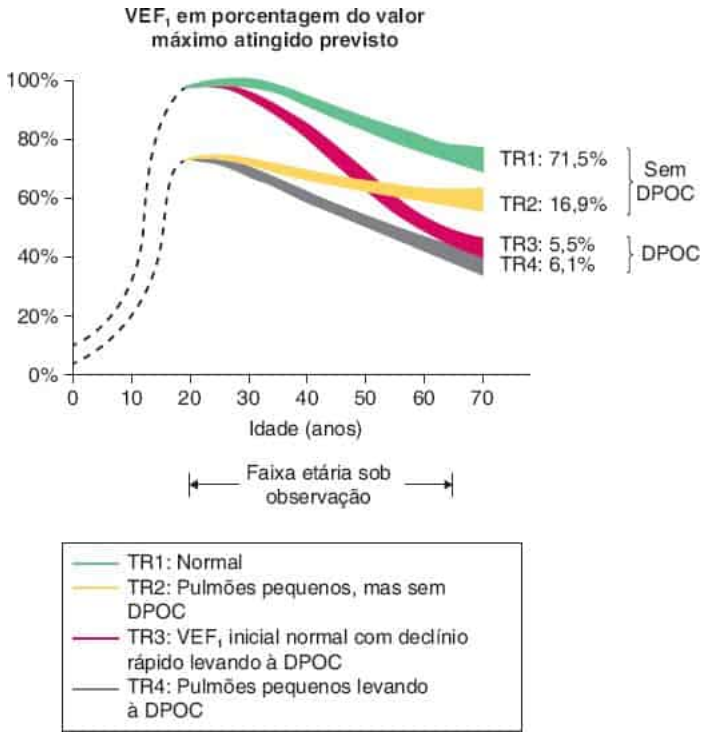


**E-FIGURA 82.1 Declínio da função pulmonar com a idade.** Adaptada de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of CoPD. (http://goldcopd.org. accessed: march 20, 2018. Baseada em Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2015;373:111-122.)

## BIOPATOLOGIA

### Patologia

A patologia da DPOC inclui a destruição do parênquima, característica do enfisema pulmonar, bem como inflamação e fibrose nas vias respiratórias de pequeno calibre. As contribuições relativas desses componentes distintos variam de um indivíduo para outro. A destruição do parênquima, que é caracterizada por perda das paredes alveolares e seus leitos capilares associados, pode ser demonstrada por redução na capacidade de difusão do monóxido de carbono ($DL_{CO}$) em testes de função pulmonar (Capítulo 79) e por áreas de tecido com densidade reduzida na tomografia computadorizada (TC) do pulmão.

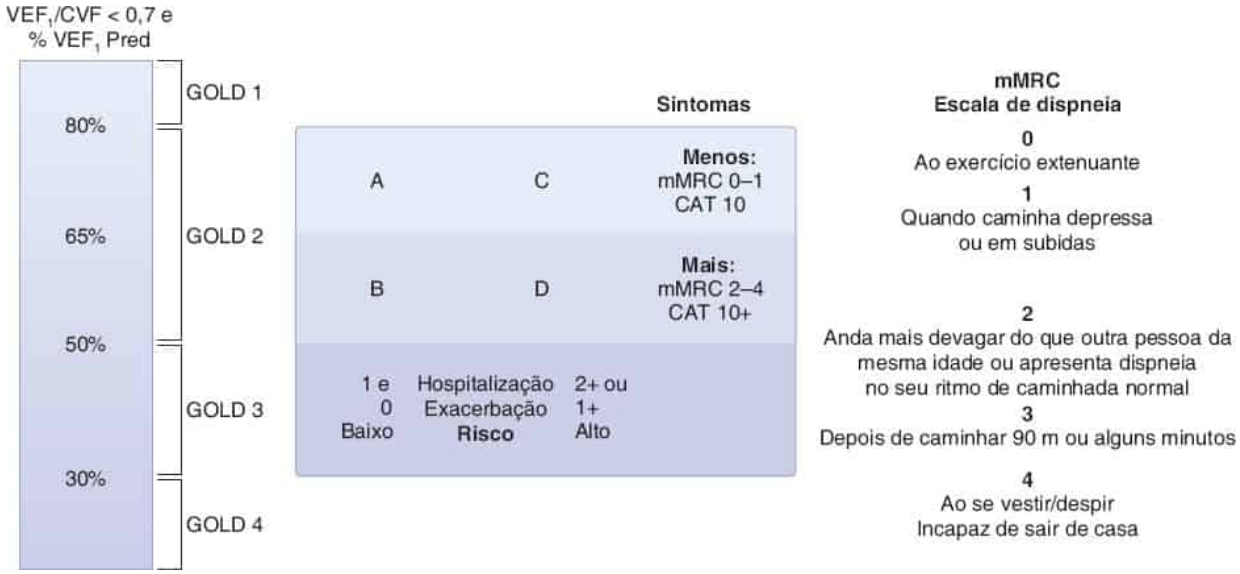


**FIGURA 82.1 Novo sistema de classificação GOLD para DPOC. Além da obstrução ao fluxo de ar (à esquerda), incorpora sintomas e risco de exacerbação de modo a criar quatro categorias:** GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 e GOLD 4. Estes, por sua vez, são usados para recomendar tratamento e estimar o prognóstico. mMRC = *modified Medical Research Council Dyspnea Score*; CAT = *COPD Assessment Test*; $VEF_1$ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; Pred = previsto.

## Patogênese

Dados sugerem papéis importantes para as vias respiratórias, o parênquima pulmonar e a vasculatura pulmonar em pacientes com DPOC. A importância relativa desses mecanismos varia entre os pacientes e contribui para a heterogeneidade da apresentação da doença e da resposta ao tratamento.[3b]

O paradigma mais amplamente aceito para o desenvolvimento do enfisema pulmonar é a teoria da protease-antiprotease. Essa teoria postula que o enfisema pulmonar se desenvolve quando a atividade da protease elastolítica é excessiva em comparação com os níveis de antiprotease. O protótipo dessa teoria é que indivíduos deficientes em $\alpha_1$-antiprotease têm maior risco de desenvolver enfisema pulmonar. A $\alpha_1$-antiprotease é um membro da superfamília da serpina (inibidor da serinoprotease) e é a principal inibidora da elastase de neutrófilos. As proteases que degradam a elastina podem produzir enfisema pulmonar. Além da elastase de neutrófilos, as elastases de macrófagos também podem produzir enfisema pulmonar. O tabagismo induz influxo de células inflamatórias no pulmão, incluindo neutrófilos e macrófagos. Quantitativamente, os macrófagos são o principal componente dessa resposta. Dados experimentais também sustentam a hipótese de que mecanismos vasculares e apoptose contribuem para o desenvolvimento de enfisema pulmonar.

Inflamação das vias respiratórias de pequeno calibre com macrófagos pigmentados é um achado consistente em tabagistas. Linfócitos T CD8+ e neutrófilos também são componentes importantes da resposta inflamatória. Na DPOC, ao contrário de muitos pacientes com asma brônquica, os eosinófilos são um componente relativamente pequeno da resposta inflamatória, mas uma subpopulação de pacientes com DPOC apresenta expectoração e eosinofilia periférica. A sinalização que promove essa resposta inflamatória pode envolver o estresse oxidativo e a produção de espécies reativas de oxigênio.

Em pacientes com DPOC, a resposta inflamatória no pulmão persiste após a cessação do tabagismo. Essa observação, juntamente com as mudanças documentadas no microbioma e a demonstração de autoimunidade em indivíduos com DPOC, fornecem um potencial mecanismo para a observação clínica de progressão continuada da doença, apesar da cessação do tabagismo.

Em pacientes com enfisema pulmonar, o tabagismo induz espessamento da íntima e proliferação de músculo liso no endotélio da vasculatura pulmonar, com diminuição da expressão do fator de crescimento endotelial

vascular (VEGF) e apoptose de células endoteliais nos vasos septais. A manipulação da expressão do VEGF em modelos animais pode produzir enfisema pulmonar; isso sugere que as alterações vasculares pulmonares podem ser um evento impulsionador primário em alguns pacientes com DPOC. Além disso, a hipoxemia crônica produz constrição vascular pulmonar que leva ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (Capítulo 75). Glândulas mucosas brônquicas hipertrofiadas, expansão da população de células caliciformes epiteliais e concentração aumentada de mucina nas vias respiratórias se correlacionam com tosse e produção de expectoração excessiva na bronquite crônica, mas não se correlacionam com a obstrução ao fluxo de ar.[4]

## Fisiopatologia

Por definição, a DPOC é caracterizada pela obstrução ao fluxo de ar na expiração. O local anatômico dessa limitação ao fluxo é nas vias respiratórias de pequeno calibre (< 2 mm). A obstrução pode resultar de vários mecanismos: constrição do músculo liso das vias respiratórias; inflamação das vias respiratórias de pequeno calibre, espessamento e fibrose da parede; perda das vias respiratórias de pequeno calibre em razão da destruição do parênquima e colapso dinâmico das vias respiratórias em decorrência da perda da amarração do parênquima secundária à destruição do parênquima que é característica do enfisema pulmonar. Uma alteração concomitante pode ser diminuição da força motriz decorrente da perda de elasticidade na vigência destruição do parênquima. Essa obstrução ao fluxo de ar resulta em tempo expiratório prolongado, que pode ser medido como taxas de fluxo mais baixas ao longo do tempo em um espirograma e que produz uma "escavação" característica da porção expiratória da curva de fluxo-volume (volufluxograma). Quando o tempo expiratório é reduzido em razão do aumento da frequência respiratória, o volume corrente anterior é expirado de maneira incompleta antes do início da próxima inspiração. Esse fenômeno, denominado hiperinsuflação dinâmica, resulta em aumento no volume pulmonar ao final da expiração (EELV; do inglês, *end-expiratory lung volume*) a um nível no qual as taxas de fluxo expiratório aumentam o suficiente para alcançar a expiração completa do volume corrente anterior. O aumento do EELV pode provocar sensação de dispneia independente de hipoxemia.

Em sua modalidade pura, o enfisema pulmonar resulta em colapso expiratório dinâmico das vias respiratórias decorrente da perda de amarração, perda das vias respiratórias de pequeno calibre em razão da destruição do parênquima e perda da superfície de trocas gasosas alveolar. A bronquite crônica, por outro lado, é caracterizada por inflamação das vias respiratórias, aumento da reatividade das vias respiratórias com resultante constrição dinâmica do músculo liso das vias respiratórias, hipertrofia das glândulas mucosas e hipersecreção. O resultado disso é obstrução ao fluxo de ar e tosse crônica produtiva com expectoração. A observação clínica, os estudos histopatológicos, as medidas fisiológicas e os exames de imagem mostraram que nenhuma dessas entidades existe isoladamente; quase todos os pacientes com DPOC têm elementos tanto de enfisema pulmonar quanto de bronquite crônica, embora as contribuições relativas de cada diagnóstico variem de um paciente para outro.

## Genética

O traço monogênico mais comumente associado à DPOC é a deficiência de $\alpha_1$-antitripsina.[4b] A $\alpha_1$-antitripsina é codificada pelo gene *SERPINA1*; o produto do gene é um inibidor da serinoprotease sintetizado e secretado pelo fígado. As mutações mais comumente associadas à deficiência resultam na polimerização da $\alpha_1$-antitripsina no fígado e na incapacidade de secretar um produto de proteína funcional. Os níveis circulantes de $\alpha_1$-antitripsina diminuíram para cerca de 15% do normal, um nível que está associado a aumento na incidência de enfisema pulmonar e bronquiectasia (Capítulo 84), bem como doença hepática (Capítulo 137) em alguns indivíduos. Muito incomum em populações não brancas, a frequência alélica de mutações na população branca chega a 4 a 5%. Como menos pacientes são diagnosticados com DPOC e deficiência de $\alpha_1$-antitripsina do que seria esperado com base em cálculos matemáticos, outros fatores, especialmente o tabagismo, presumivelmente influenciam se danos clinicamente relevantes aos órgãos resultam dessas mutações. É controverso se os pacientes que são heterozigotos para um alelo mutante têm risco aumentado de doença pulmonar.

Várias outras síndromes genéticas incluem o enfisema pulmonar ou obstrução ao fluxo de ar. Entre esses genes estão a *cutis laxa* (*ATP7A, elastin, fibulin 4* e *fibulin 5*), a síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 244; colágeno do tipo 3 $\alpha_1$) e a síndrome de Marfan (Capítulo 244; fibrilina 1).

As observações de que há agrupamento familiar de casos de DPOC e que apenas uma minoria dos tabagistas desenvolve DPOC levaram à hipótese de que fatores genéticos explicam a resposta diferencial à fumaça do cigarro. Vários genes foram implicados, incluindo *MMP-12* e *Serpin E2*, mas tais achados foram inconsistentes.

Estudos longitudinais em andamento podem potencialmente fornecer mais evidências sobre as contribuições genéticas à DPOC.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintoma característico da DPOC é a dispneia aos esforços. Como o esforço máximo não é, tipicamente, limitado pela capacidade ventilatória, os indivíduos podem desenvolver DPOC significativa antes de se tornarem sintomáticos. A progressão gradual da doença, juntamente com o fato de que outros fatores, como doenças cardíacas, obesidade e descondicionamento físico, também podem resultar em dispneia aos esforços, muitas vezes resulta em pacientes que permanecem sintomáticos por meses ou anos antes que seja feito o diagnóstico de DPOC.[4d]

Em muitos casos, o diagnóstico de DPOC é feito quando um paciente apresenta exacerbação manifestada por agravamento de dispneia, agravamento da tosse e incremento ou mudança no caráter da produção de expectoração; pode ou não ser acompanhada por febre e manifestações sistêmicas sugestivas de infecção. O desenvolvimento desses sintomas pode levar o paciente a procurar avaliação médica, quando a anamnese pode revelar exposições que aumentam o risco de DPOC (tipicamente o tabagismo crônico) e dispneia aos esforços prévia. Em um subconjunto de pacientes, um importante componente da história natural da DPOC são as exacerbações recorrentes.

Por definição, a DPOC com bronquite crônica inclui tosse crônica e expectoração. Hemoptise pode ocorrer em pacientes com bronquite crônica, sobretudo durante uma exacerbação. O baqueteamento digital (Figura 45.9) não ocorre na DPOC e seu achado deve levar à investigação de outras condições, notadamente o câncer de pulmão (Capítulo 182) ou a fibrose pulmonar (Capítulo 86).

Pacientes com doença mais avançada podem desenvolver hipoxemia ou hipercarbia. A hipoxemia, que geralmente é documentada pela oximetria de pulso, pode provocar cianose. Hipercarbia, que pode ser sugerida por um nível elevado de bicarbonato sérico, exige gasometria arterial para confirmação.

A DPOC também pode ter manifestações sistêmicas, inclusive arritmias como fibrilação atrial (Capítulo 58).[4e] Pacientes com enfisema pulmonar perdem massa corporal e podem desenvolver sarcopenia. Hipertensão pulmonar (Capítulo 75) pode se desenvolver e estar associada a limitação significativa ao exercício. A depressão (Capítulo 369) é uma comorbidade frequente na DPOC.

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese e exame físico

Elementos da anamnese relevantes para estabelecer o diagnóstico incluem relato de tabagismo, outras exposições inalatórias ou ambientais, relato de infecções pulmonares recorrentes na infância ou nascimento pré-termo, tosse (cronicidade, frequência) e produção de expectoração. Deve-se dar ênfase especial ao grau em que as limitações são causadas pela dispneia, porque os pacientes podem gradualmente restringir suas atividades ao longo do tempo para evitar a desconfortável sensação de ficar sem fôlego e podem não relatar dispneia durante suas atividades diárias. Os pacientes devem ser questionados sobre história familiar de doença pulmonar e comorbidades.

Os achados físicos vistos na DPOC incluem se os pacientes têm ou não evidências de cianose, uso de respiração frenolabial, uso de músculos acessórios da respiração ou outros sinais de dificuldade respiratória. A hiperinsuflação crônica associada à DPOC pode resultar em tórax com aumento na dimensão anteroposterior (tórax em barril), uso dos braços para fixar a cintura escapular para possibilitar o uso dos músculos acessórios da respiração (posição de tripé, relato de menos dispneia ao empurrar um carrinho do que ao deambular) e, nos casos avançados, retração da caixa torácica inferior à inspiração em razão da biomecânica alterada dos diafragmas achatados (sinal de Hoover). Movimento paradoxal da parede abdominal à inspiração sugere fadiga dos músculos respiratórios. A percussão do tórax pode revelar ressonância aumentada. A ausculta pode revelar murmúrio vesicular diminuído em pacientes que apresentam predominância de enfisema pulmonar; assimetria aumenta a possibilidade de pneumotórax. Pacientes com doença das vias respiratórias podem apresentar roncos à inspiração e sibilos à expiração forçada.

Os achados cardíacos relacionados com a DPOC são decorrentes principalmente da geometria da parede torácica e da função cardíaca direita. As bulhas cardíacas podem estar hipofonéticas em razão do aumento do

espaço de ar retroesternal. Pressão venosa jugular elevada (Figura 45.2), hiperfonese do componente pulmonar ($P_2$) da segunda bulha cardíaca, levantamento paraesternal, congestão hepática e edema periférico aumentam a possibilidade de hipertensão pulmonar (*cor pulmonale*; Capítulo 75). Dado que o tabagismo também é um fator de risco para câncer de pulmão e que pacientes com DPOC correm risco cerca de duas vezes maior de câncer de pulmão em comparação com tabagistas sem DPOC, hemoptise deve levar à investigação para determinar se o paciente tem câncer de pulmão. Pacientes com DPOC com predomínio de enfisema pulmonar podem desenvolver perda de peso e sarcopenia, evidentes no exame físico.

## Testagem diagnóstica

Uma espirometria mostrando obstrução ao fluxo de ar (Figura 82.2) estabelece o diagnóstico (Capítulo 79). A característica da obstrução na espirometria é a redução da razão $VEF_1/CVF$ para menos de 0,7, com taxas mais baixas comumente expressas como um percentual do previsto calculado a partir de dados de referência coletados para uma população normal (padronizados por idade, sexo, altura e etnia), indicando maior gravidade (Tabela 82.1). Os volumes pulmonares podem apresentar elevação no volume residual (VR) e na capacidade pulmonar total (CPT). Em pacientes com enfisema pulmonar ou hipertensão pulmonar, a $DL_{CO}$ pode estar reduzida, de acordo com o grau de perda dos vasos capilares pulmonares que participam das trocas gasosas.

Todos os adultos com DPOC ou bronquiectasia devem ser testados à procura de deficiência de $\alpha_1$-antitripsina, embora os pacientes com maior risco tenham história familiar de DPOC, enfisema pulmonar predominante no lobo inferior ou apresentação em uma idade relativamente jovem. As evidências para o rastreamento à procura de familiares de pacientes com $\alpha_1$-antitripsina não são tão fortes, embora possa ser argumentado que esse rastreamento possibilita um foco intensificado em evitar exposições inalatórias, incluindo o tabagismo, e observação atenta para o desenvolvimento de sinais precoces da doença para que possa ser considerada terapia de reposição.

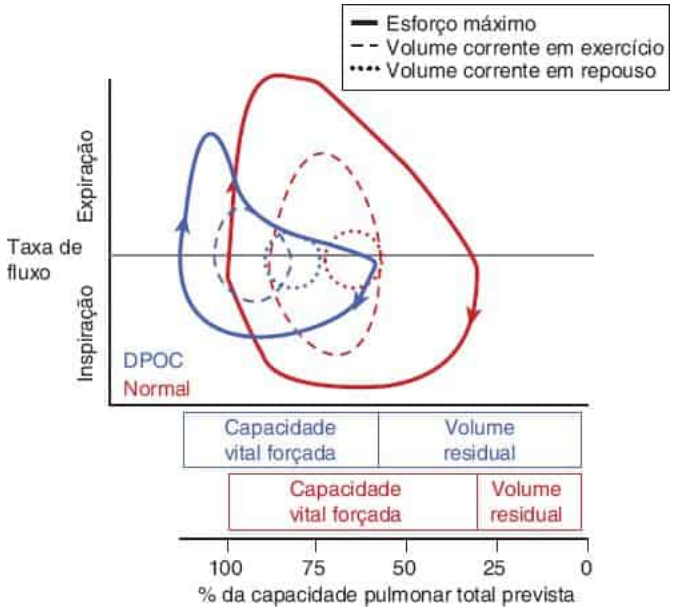


**FIGURA 82.2 Alças de volufluxograma representativas em indivíduos normais (*vermelho*) e com DPOC (*azul*).** Os traçados de fluxo-volume são mostrados em repouso, ao exercício (*linhas tracejadas*) e ao esforço máximo. Os traçados normais mostram que as demandas metabólicas produzidas pelo exercício podem ser atendidas com aumento do volume corrente e da frequência, sem alcançar a limitação ao fluxo, e que os volumes pulmonares não mudam. Por outro lado, o paciente com DPOC apresenta limitação ao fluxo durante a respiração corrente. O aumento do volume corrente e da frequência respiratória limita o tempo expiratório, e a limitação ao fluxo resulta em falha em alcançar o volume pulmonar ao final da expiração em repouso. O resultante aumento dos volumes pulmonares, denominado hiperinsuflação dinâmica, está associado a aumento do trabalho respiratório e, portanto, à dispneia.

## Exames de imagem

Radiografias de tórax podem mostrar hiperinsuflação, conforme evidenciado por silhueta diafragmática retificada, aumento do espaço de ar retrosternal na imagem em incidência lateral, redução da trama parenquimatosa, e bolhas no paciente com enfisema pulmonar (Figura 82.3). Em pacientes com suspeita de exacerbação da DPOC, a radiografia de tórax pode mostrar um infiltrado sugestivo de pneumonia (Capítulo 91).

A TC de tórax (Figura 82.4) fornece uma avaliação mais detalhada das características do parênquima e é mais sensível do que as radiografias de tórax simples para demonstrar perda do parênquima consistente com enfisema pulmonar, bolhas e alterações vasculares pulmonares sugestivas de hipertensão pulmonar. Na atualidade é a ferramenta de escolha para rastreamento à procura de câncer de pulmão (Capítulo 182) em uma população de risco que inclui a maior parte dos pacientes com DPOC e história pregressa significativa de tabagismo. Embora a TC forneça informações sobre a existência e a magnitude do enfisema pulmonar e das anormalidades das vias respiratórias, prescreve-se a maior parte das opções terapêuticas disponíveis, independentemente das contribuições relativas do enfisema pulmonar e da bronquite crônica. Portanto, a TC é pouco útil na orientação do tratamento na DPOC, com exceção dos casos em que uma intervenção cirúrgica (discutida posteriormente) esteja sendo considerada.

**Tabela 82.1 Gravidade da obstrução ao fluxo de ar na DPOC de acordo com a espirometria pós-broncodilador.**

| ESTÁGIO E GRAVIDADE | DEFINIÇÃO |
|---|---|

| | |
|---|---|
| I: Leve | $VEF_1/CVF < 0,70$, $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto |
| II: Moderada | $VEF_1/CVF < 0,70$, $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto |
| III: Grave | $VEF_1/CVF < 0,70$, $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto |
| IV: Muito grave | $VEF_1/CVF < 0,70$, $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto + insuficiência respiratória crônica |

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; $VEF_1$ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada.

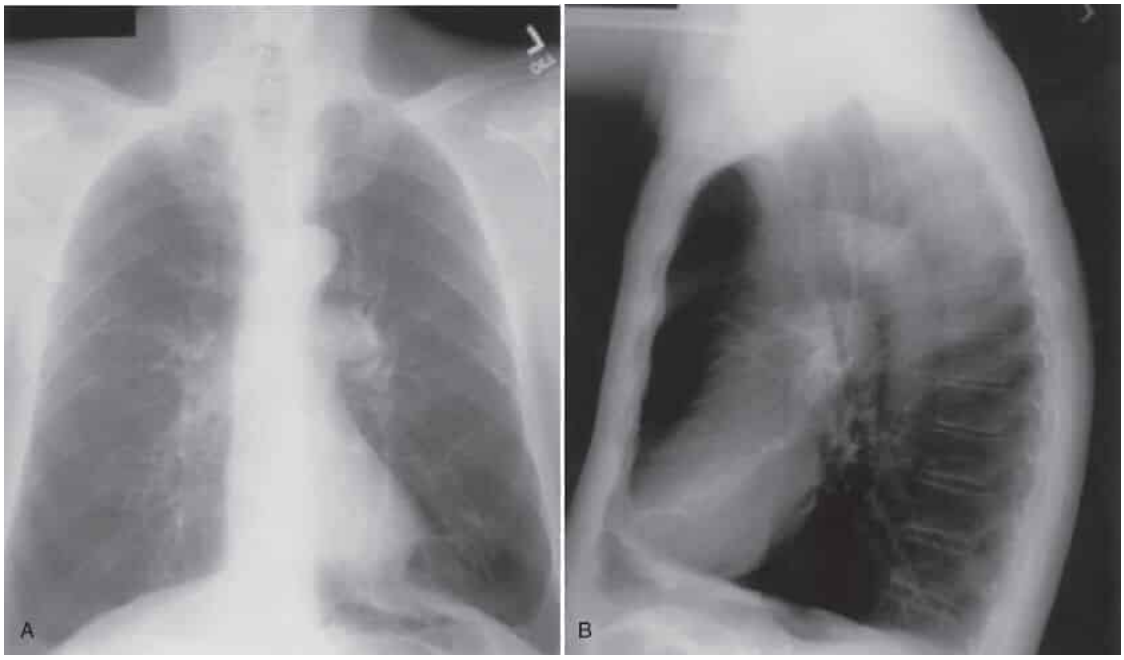


**FIGURA 82.3 Incidências posteroanterior (A) e lateral (B) da radiografia de tórax em um paciente com enfisema pulmonar.** As anormalidades mais óbvias são aquelas associadas ao aumento do volume pulmonar. Os pulmões parecem escuros em razão do aumento do ar em relação ao tecido. Os diafragmas estão caudais em relação à sua posição normal e parecem mais retificados do que o normal. O coração está orientado mais verticalmente do que o normal em razão do deslocamento caudal do diafragma, e o diâmetro transverso da caixa torácica está aumentado; como resultado, a largura do coração em relação à caixa torácica na incidência posteroanterior está reduzida. O espaço entre o esterno, o coração e os grandes vasos está aumentado na incidência lateral.

**FIGURA 82.4 Tomografia computadorizada mostrando enfisema pulmonar.** TC de alta resolução do tórax ao nível da carina traqueal em um paciente com enfisema pulmonar. O pulmão esquerdo é visto à direita. Existem múltiplas áreas de perda de parênquima confluente (bolhas) que aparecem como áreas pretas sem marcas de parênquima. Existem pequenas áreas adicionais de perda parenquimatosa consistentes com enfisema pulmonar. O brônquio do lobo superior direito é visto entrando no pulmão; suas paredes estão espessadas, sugerindo inflamação crônica. (Cortesia do Dr. Bruce Maycher.)

A ressonância magnética tem pouco valor clínico na avaliação da DPOC porque o ar afeta negativamente a capacidade de produzir imagens detalhadas do parênquima pulmonar. A ecocardiografia consegue quantificar de maneira não invasiva as pressões da artéria pulmonar avaliando a velocidade de qualquer jato tricúspide regurgitante (Capítulo 49), mas a aquisição de imagens pode ser comprometida pela hiperinsuflação retroesternal entre o transdutor de ultrassom e o coração. A ultrassonografia (US) transtorácica é usada principalmente para investigar se existe derrame pleural (Capítulo 92) e para guiar a toracocentese.

## Gasometria arterial e oximetria

A hipoxemia pode ser avaliada pela oximetria ou gasometria arterial, enquanto o diagnóstico de hipercarbia requer uma amostra de gasometria arterial. A hipercarbia crônica é, tipicamente, acompanhada por acidose respiratória com elevação compensatória no pH sérico e no nível sérico de bicarbonato que corrige incompletamente a acidemia (Capítulo 95).

## Diagnóstico diferencial

É importante diferenciar a DPOC da asma brônquica (Capítulo 81), especialmente em pacientes idosos.[5] As manifestações clínicas sugestivas de asma brônquica em vez de DPOC incluem o início dos sintomas em tenra idade, atopia, ausência de história de tabagismo, sintomas variáveis ao longo do tempo e obstrução ao fluxo de ar que é amplamente reversível. No entanto, os idosos podem desenvolver asma brônquica de início recente, alguns pacientes com asma brônquica fumam, muitos asmáticos não têm história de atopia e a asma brônquica grave de longa data pode resultar em algum grau de obstrução fixa ao fluxo de ar. Como os tratamentos para asma brônquica e DPOC tornaram-se mais semelhantes, distinguir entre eles tornou-se menos importante. Além disso, muitos pacientes com DPOC têm características semelhantes às da asma brônquica.[6] Na bronquiectasia (Capítulo

84), que é caracterizada por inflamação crônica e resulta em dilatação anormal das vias respiratórias, as manifestações clínicas são dominadas por tosse e expectoração purulenta. A bronquiectasia pode ser diferenciada da DPOC pela TC de tórax que mostra um componente bronquítico predominante.

Na bronquiolite obliterante, o estreitamento cicatricial (fibrótico) das vias respiratórias distais está associado a obstrução grave e irreversível ao fluxo de ar. A bronquiolite obliterante pode se desenvolver em pacientes com colagenoses (Capítulos 248 e 250) e é comum após um transplante de pulmão (Capítulo 93). Um distúrbio semelhante pode ser causado por inalantes industriais, como o diacetil, que é um aromatizante semelhante à manteiga usado na pipoca para micro-ondas (Capítulo 87). Em não tabagistas, a bronquiolite obliterante pode ser diagnosticada de maneira confiável com base em uma anamnese detalhada e na existência de obstrução irreversível ao fluxo de ar na ausência de enfisema pulmonar ou outras explicações em uma TC de tórax. Em tabagistas, entretanto, o diagnóstico é mais difícil porque a exposição ao diacetil provoca anormalidades semelhantes às causadas pela fumaça do cigarro.

## TRATAMENTO

Nenhuma intervenção além do transplante de pulmão pode reverter ou curar a DPOC, então, o tratamento se concentra em modificar sua história natural, melhorar os sintomas, minimizar as complicações e reduzir a mortalidade.[7,7b]

### Modificação da história natural da DPOC

O abandono do tabagismo reduz a taxa de declínio no $VEF_1$ e a taxa de mortalidade geral a longo prazo, incluindo a taxa de mortalidade atribuível ao câncer de pulmão e doenças cardiovasculares. Em comparação, a farmacoterapia não demonstrou alterar de maneira conclusiva a taxa de declínio do $VEF_1$. Um anticolinérgico inalado, o brometo de ipratrópio, promove um pequeno aumento inicial do $VEF_1$, mas não afeta a taxa de declínio subsequente. O tiotrópio inalado, outro agente anticolinérgico, consegue reduzir modestamente a taxa de declínio no $VEF_1$ pós-broncodilatador quando usado regularmente em pacientes com DPOC em estágio inicial.[A1] Vários outros estudos com agentes beta-agonistas inalados, agentes anticolinérgicos e glicocorticoides não demonstraram consistentemente um impacto sobre a taxa de declínio no $VEF_1$. Com base nesses resultados decepcionantes, a United States Preventive Services Task Force reforçou sua recomendação contra o rastreamento de indivíduos assintomáticos à procura de DPOC em razão da falta de dados que apoiem um efeito benéfico substancial da intervenção em tais indivíduos.[8] Não obstante, dados recentes sugerem que terapia combinada agressiva consegue prolongar a sobrevida em pacientes com doença estabelecida (ver Tratamento combinado).

#### Oxigenoterapia

Em pacientes com hipoxemia em repouso, definida como a saturação de oxigênio arterial menor que 88% ou a $Pa_{O_2}$ menor que 56 mmHg, a suplementação contínua de oxigênio 24 horas/dia consegue reduzir significativamente a taxa de mortalidade. Em pacientes com hipercapnia persistente, adicionar ventilação não invasiva à oxigenoterapia consegue reduzir internações hospitalares futuras e retardar a morte.[A2,8b] A taxa de fluxo de oxigênio deve ser titulada em incrementos de 1 ℓ/minuto a cada intervalo de 15 minutos para fornecer uma saturação de oxigênio em repouso que esteja consistentemente acima de 90%. O oxigênio a longo prazo pode diminuir a policitemia e a hipertensão pulmonar, e também pode melhorar a função neuropsiquiátrica.

Contudo, para pacientes com DPOC e hipoxemia moderada em repouso ($Sa_{O_2}$ 88 a 93%) acompanhada de dessaturação aos esforços ou dessaturação noturna com $Sa_{O_2}$ que não cai abaixo de 80%, a suplementação de oxigênio não altera o tempo até a primeira hospitalização nem a taxa de mortalidade.[A3,A3b]

Em pacientes que sejam normoxêmicos ou minimamente hipoxêmicos em repouso respirando ar ambiente, mas desenvolvem dessaturação de oxigênio ao exercício, o oxigênio ambulatorial pode melhorar modestamente a dispneia, a acidose láctica ao exercício e a hiperinsuflação dinâmica, mas as atividades de vida diária raramente são melhoradas;[A4] então estes benefícios rotineiramente não justificam os custos e a inconveniência da suplementação crônica de oxigênio.

## Melhora dos sintomas

As intervenções direcionadas a melhorar os sintomas da DPOC incluem a farmacoterapia, a reabilitação pulmonar e a cirurgia.

### Farmacoterapia

Para sintomas crônicos, a base do tratamento são os medicamentos inalados (Figura 82.5), que se enquadram em três classes: agentes beta-agonistas, antagonistas muscarínicos e glicocorticoides (Tabela 82.2). Em cada uma dessas três classes, os medicamentos diferem principalmente por sua farmacocinética e intervalos de dosagem.

Cada classe de broncodilatadores de ação prolongada é cerca de 15 a 20% mais eficaz do que o placebo em reduzir as exacerbações, e apenas cerca de seis pacientes precisam ser tratados para prevenir uma exacerbação por ano. Os eventos adversos dos broncodilatadores de ação prolongada geralmente são menores em pacientes com DPOC.

#### *Agentes beta-agonistas inalados*

Embora a DPOC seja definida pela obstrução ao fluxo de ar que não é completamente reversível, muitos pacientes apresentam um aumento mensurável nas taxas de fluxo expiratório em resposta aos agentes beta-agonistas inalados. Os *agentes beta-agonistas de ação rápida* têm rápido início de ação e duração de ação de 4 a 6 horas. O mais comumente prescrito é o salbutamol, que produz aumentos modestos do $VEF_1$ e alivia os sintomas em pacientes com DPOC moderada a grave. Os efeitos colaterais incluem taquicardia e tremores. Esses agentes exigem dosagem frequente, por isso são, tipicamente, usados para aliviar sintomas agudos e tratar exacerbações.

Os *agentes beta-agonistas de ação prolongada*, incluindo o salmeterol e o formoterol, têm duração de ação de cerca de 12 horas, enquanto o indacaterol tem duração de ação de 24 horas. Esses agentes aumentam modestamente o $VEF_1$ e melhoram a qualidade de vida, com o indacaterol talvez apresentando a maior melhoria na qualidade de vida. Esses agentes também reduzem a frequência das exacerbações em cerca de 20%, embora esse benefício possa ser silenciado em pacientes que também estejam tomando glicocorticoides inalados. Esses agentes podem causar taquicardia e tremores, além de aumentar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DPOC.[9]

#### *Antagonistas muscarínicos*

Os antagonistas muscarínicos, que são usados da mesma maneira que os agentes beta-agonistas em pacientes com DPOC, promovem melhorias modestas no $VEF_1$, melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde e também reduzem o risco de exacerbações. O principal antagonista muscarínico de ação rápida é o brometo de ipratrópio, que pode ser usado de maneira aguda e crônica em pacientes sintomáticos com DPOC. No entanto, seu uso crônico foi amplamente suplantado pelos antagonistas muscarínicos de ação prolongada, que têm um esquema de dosagem mais conveniente. Os antagonistas muscarínicos são úteis em pacientes com sintomas crônicos e/ou história de exacerbações recorrentes. Esses agentes geralmente são bem tolerados, com os efeitos colaterais mais comumente relacionados com a atividade anticolinérgica: xerostomia, retenção urinária e constipação intestinal, sem aumento significativo no risco cardíaco.

#### *Glicocorticoides inalados*

Os glicocorticoides inalados reduzem as exacerbações da DPOC e a taxa de declínio na qualidade de vida. No entanto, eles não melhoram de maneira confiável a função pulmonar medida, não alentecem o declínio do $VEF_1$ nem diminuem a taxa de mortalidade. Eles são mais bem prescritos junto com um agonista adrenérgico de ação prolongada ou um antagonista muscarínico, em vez de como o único tratamento para a DPOC (ver Tabela 82.2). Os corticosteroides inalados promovem melhorias marginais na função pulmonar e no estado de saúde respiratória em pacientes com DPOC e reduzem as taxas de exacerbação da DPOC em cerca de 15 a 20% em termos relativos.[A5] Os efeitos colaterais são candidíase orofaríngea e disfonia, bem como um aparente aumento no risco de pneumonia. Portanto, a decisão de usar corticosteroides inalados na DPOC deve comparar o benefício antecipado contra o risco pequeno, mas significativo, de efeitos colaterais.

***Tratamento combinado***

Os corticosteroides inalados combinados com um beta$_2$-agonista de ação prolongada inalado (p. ex., vilanterol, formoterol, fumarato ou indacaterol) fornecem, com segurança, benefícios incrementais em comparação com qualquer monoterapia.[A6-A8] A combinação de um inalador com agonista beta$_2$-adrenérgico de ação prolongada mais um inalador com anticolinérgico de ação prolongada ou a combinação de um glicopirrônio inalado 1 vez/dia (um agente antimuscarínico de ação prolongada a 50 mg) mais indacaterol de ação prolongada (110 mg) também são mais eficazes do que o tratamento com um agente único.[A9,A10] Além disso, a terapia tripla 1 vez/dia, que combina um antagonista muscarínico de ação prolongada com um beta-agonista de ação prolongada e um corticosteroide (p. ex., adição de umeclidínio [62,5 mg] ao vilanterol [25 mg] mais furoato de fluticasona [100 µg]) ou acrescentando glicopirrolato [18 mcg] ao formoterol [9,6 mcg] mais budesonida [160 ou 320 mcg]) é ainda mais eficaz para prevenir as exacerbações e hospitalizações da DPOC do que a terapia dupla[A11,A12,A12b] e consegue reduzir a taxa de mortalidade por todas as causas.

***Inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4)***

O roflumilaste e o cilomilaste são inibidores da fosfodiesterase-4 orais que reduzem as exacerbações da DPOC e resultam em melhorias modestas na função pulmonar e na qualidade de vida, com benefícios semelhantes aos observados com os corticosteroides inalados. O roflumilaste oral (500 mg 1 vez/dia) consegue aumentar o VEF$_1$ em cerca de 50 mℓ[A13] e pode reduzir tanto as exacerbações quanto as internações hospitalares em pacientes com DPOC grave e que tiveram exacerbações graves ou frequentes, apesar do uso de corticosteroides inalados e beta$_2$-agonistas de duração prolongada, mesmo em combinação com o tiotrópio.[A14] No entanto, esses agentes geralmente têm mais efeitos colaterais do que os corticosteroides inalados, incluindo náuseas, diarreia e perda de peso. Embora esses efeitos colaterais tendam a diminuir com o tempo, os pacientes frequentemente interrompem esses medicamentos logo após o início do tratamento. Como resultado, os inibidores da fosfodiesterase-4 são recomendados apenas para pacientes com DPOC que apresentam sintomas persistentes ou exacerbações recorrentes, apesar do tratamento com antagonistas muscarínicos de ação prolongada, agentes beta-agonistas de ação prolongada e corticosteroides inalados.

***DPOC eosinofílica***

Alguns pacientes apresentam eosinofilia substancial na expectoração ou no sangue. Nesses pacientes, o tratamento com mepolizumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra a interleucina-5, na dose de 100 mg por via subcutânea a cada 4 semanas durante 1 ano, consegue reduzir as exacerbações.[A15]

***Terapia de reposição de alfa$_1$-antitripsina***

Pacientes com deficiência de alfa$_1$-antitripsina e sinais de doença pulmonar podem se beneficiar da terapia de reposição, com infusão semanal de Prolastin®[a] (inibidor da alfa$_1$-proteinase) a 60 mg/kg.[10] A terapia de reposição não é recomendada para pacientes heterozigotos.

**Reabilitação pulmonar**

A reabilitação pulmonar não altera comprovadamente a função pulmonar, mas as orientações e o treinamento físico podem melhorar significativamente a qualidade de vida, o senso de domínio dos pacientes sobre sua doença e o desempenho nos exercícios avaliados por ergometria e teste de caminhada de 6 minutos. Em todos os pacientes com DPOC, esses efeitos são, em média, comparáveis ou maiores do que os benefícios alcançáveis com a farmacoterapia.[A16]

**Tratamento cirúrgico**

Utilizam-se três intervenções cirúrgicas principais em pacientes selecionados com DPOC: bulectomia, redução do volume pulmonar e transplante pulmonar (Capítulo 93).

***Bulectomia***

Uma bolha é definida como um espaço aéreo contíguo medindo mais de 1 cm; uma bolha gigante é definida como ocupando mais de 30% de um hemitórax. Considera-se a realização de uma bulectomia em pacientes que tenham uma bolha gigante e que apresentem sintomas persistentes ou limitações ao exercício, apesar de tratamento conservador e reabilitação pulmonar. A probabilidade do benefício e a magnitude do risco da intervenção cirúrgica são amplamente ditadas por uma avaliação das características do parênquima no pulmão não bolhoso. Pacientes com enfisema pulmonar difuso além de doença bolhosa correm maior risco de morte peroperatória e são menos propensos a experimentar benefícios substanciais do que aqueles com pulmão circundante relativamente normal que esteja se subexpandido em razão do volume ocupado pela bolha gigante.

***Redução do volume pulmonar***

A redução do volume pulmonar baseia-se na premissa de que reduzir o volume pulmonar aumentado que se desenvolve em pacientes com enfisema pulmonar ajudaria a promover melhor mecânica diafragmática, reduzir a dispneia associada à hiperinsuflação torácica e melhorar a fixação parenquimatosa das vias respiratórias durante a expiração, levando a taxas de fluxo expiratório melhoradas. Duas intervenções gerais tentam alcançar essas metas: cirurgia de redução do volume pulmonar e intervenções broncoscópicas destinadas a produzir perda de volume regional. A cirurgia de redução do volume pulmonar, geralmente realizada por meio de uma abordagem toracoscópica, pode reduzir a taxa de mortalidade em pacientes com doença predominantemente do lobo superior, mas não em pacientes com enfisema pulmonar não predominante no lobo superior. Pacientes com $VEF_1$ menor que 20% do previsto e baixa capacidade de exercício ou $D_{LCO}$ menor que 20% apresentam alto risco de mortalidade peroperatória e não devem ser submetidos à cirurgia.

A abordagem broncoscópica elimina a necessidade de uma incisão na parede torácica. As regiões enfisematosas do pulmão podem ser desinsufladas por colocação endoscópica de válvulas brônquicas unilaterais, espirais (*coils*) endobrônquicas ou *stents* transbrônquicos. Esses procedimentos podem fornecer benefício modesto, principalmente em pacientes com enfisema pulmonar heterogêneo, fissuras interlobares intactas e sem ventilação interlobar colateral (Capítulo 93).[A17] Esses procedimentos também podem beneficiar pacientes com enfisema pulmonar homogêneo, mas sem ventilação colateral. Outros dispositivos, incluindo conduítes de desvio das vias respiratórias, estão sob avaliação.

**Transplante de pulmão**

O transplante de pulmão (Capítulo 93) é uma opção para uma ampla variedade de doenças pulmonares avançadas, incluindo o DPOC. Inicialmente, recomendava-se o transplante de pulmão único para pacientes com DPOC, mas os dados emergentes sugerem melhor sobrevida a longo prazo para aqueles submetidos a transplantes pulmonares bilaterais. Assim, cerca de 75% dos transplantes são atualmente procedimentos bilaterais. A DPOC agora é responsável por aproximadamente 25% dos transplantes de pulmão feitos nos EUA. A sobrevida média depois do transplante de pulmão na DPOC é de 5,8 anos.

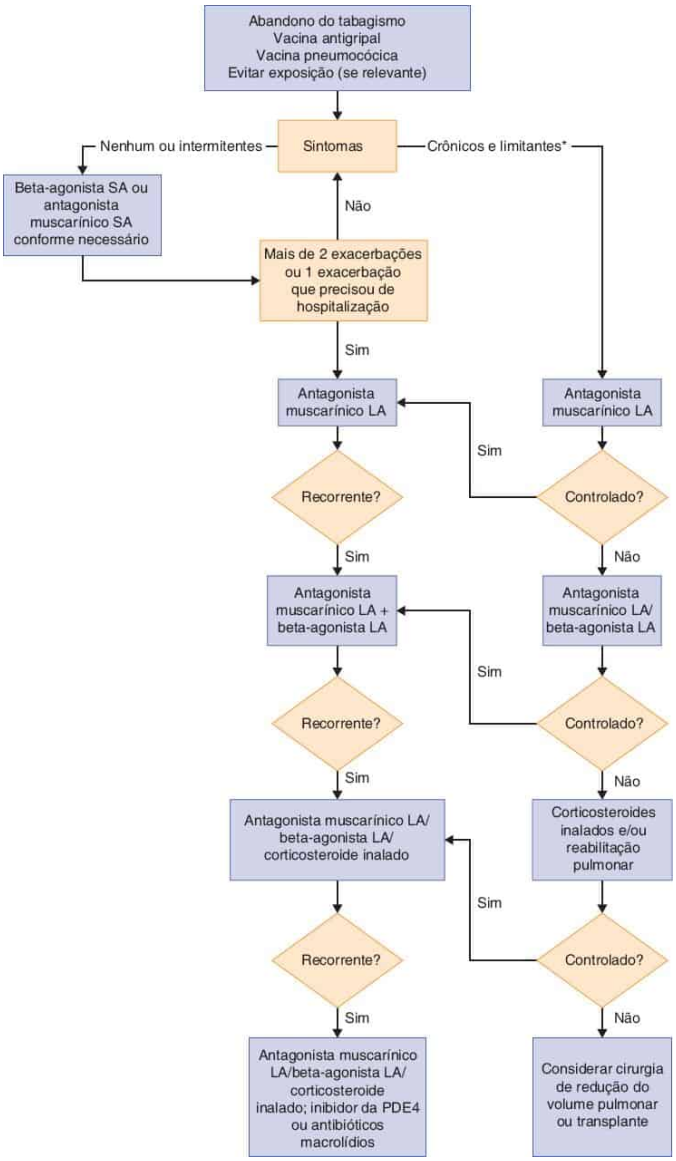


**FIGURA 82.5 Abordagem ao paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica.*** A dispneia faz com que o paciente caminhe mais devagar do que pacientes da mesma idade ou pare para recuperar o fôlego ao caminhar em seu próprio ritmo; o paciente para a fim de respirar depois de caminhar 100 metros ou menos ou após alguns minutos; ou o paciente fica sem fôlego ao se vestir ou fica preso em casa em razão da dispneia. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; LA = ação prolongada; PDE = fosfodiesterase; SA = ação rápida.

**Tabela 82.2 Fármacos para a doença pulmonar obstrutiva crônica.**

| FÁRMACO(S) | FREQUÊNCIA/FORMULAÇÃO | DOSAGEM | EFEITOS COLATERAIS |
|---|---|---|---|
| **BETA-AGONISTAS** | | | |
| Salmeterol<br>Formoterol | 2 ×/dia<br>Nebulizador | 20 µg | Palpitações, hipopotassem |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Indacaterol<br>Olodaterol | 1 ×/dia<br>IDM | 5 µg (2,5 µg/borrifada) | |
| **ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS** | | | |
| Brometo de aclidínio | 2 ×/dia<br>IPS | 400 µg | Xerostomia<br>Constipação intestinal |
| Brometo de tiotrópio | 1 ×/dia<br>IDM<br>IPS | 5 µg (IDM)<br>18 µg (IPS) | Agravamento d glaucoma de ângulo estreit |
| Glicopirrônio | 2 ×/dia<br>IPS | 15,6 µg | |
| Umeclidínio | 1 ×/dia<br>IPS | 62,5 µg | |
| Brometo de ipratrópio | 4 ×/dia<br>IDM | 34 µg (17 µg/borrifada) | |
| **CORTICOSTEROIDES INALADOS** | | | |
| Fluticasona | 2 ×/dia<br>IPS | 88 a 500 µg | Candidíase orofaríngea e rouquidão e risco de pneumonia |
| Budesonida | 2 ×/dia ou 1 ×/dia nebulizado | 0,5 a 1 mg/dia total | |
| Beclometasona | 2 ×/dia<br>IDM | 40 a 320 µg 2 vezes/dia | |
| Mometasona | 1 ×/dia<br>IPS | 220 a 440 µg | |
| Flunisolida | 2 ×/dia<br>IDM | 220 a 440 µg 2 ×/dia | |
| **INIBIDOR DA FOSFODIESTERASE-4** | | | |
| Roflumilaste | Comprimido 1 ×/dia | 500 µg | Diarreia, náuseas e perda de peso |
| **INALADORES COMBINADOS** | | | |
| Combinação de beta-agonista *de ação prolongada e* | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *antagonista muscarínico de ação prolongada* | | | |
| Formoterol/glicopirrolato | 2 ×/dia<br>IDM | 9,6 µg de formoterol/18 µg de glicopirrolato | Efeitos colatera de cada constituinte |
| Indacaterol/glicopirrolato | 2 ×/dia<br>IPS | 27,5 µg de indacaterol/15,6 µg de glicopirrolato | |
| Olodaterol/tiotrópio | 1 ×/dia<br>IDM | 5 µg de cada (2 borrifadas) | |
| Vilanterol/umeclidínio | 1 ×/dia<br>IPS | 25 µg de vilanterol/62,5 µg de umeclidínio | |
| *Combinação de beta-agonista de ação rápida e antagonista muscarínico de ação rápida* | | | |
| Salbutamol/ipratrópio | A cada 4 a 6 h | IDM<br>Nebulizador | Efeitos colatera de cada constituinte |
| Combinação de *beta-agonista de ação prolongada e corticosteroides inalados* | | | |
| Salmeterol/fluticasona | 2 ×/dia<br>IDM | | Efeitos colatera de cada constituinte |
| Formoterol/budesonida | 2 ×/dia<br>IDM | 9 µg de formoterol/160 a 320 µg de budesonida (duas dosagens disponíveis) | |
| Formoterol/mometasona | 2 ×/dia<br>IDM | 5 µg de formoterol/100 ou 200 µg de mometasona; 2 inalações por administração | |
| Vilanterol/fluticasona | 1 ×/dia<br>IPS | 25 µg de vilanterol/100 µg de fluticasona; uma inalação | |
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Combinação de *beta-agonista de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada/corticosteroide inalado* | | | |
| Vilanterol/umeclidínio/fluticasona | 1 ×/dia<br>IPS | 25 µg de vilanterol/62,5 µg de umeclidínio/100 µg de fluticasona | Efeitos colatera de cada constituinte |

IPS = inalador de pó seco; IDM = inalador dosimetrado;

## PREVENÇÃO

Visto que a maioria dos indivíduos com DPOC a desenvolve como resultado de exposições inalatórias, evitar tais exposições reduzirá a incidência da doença. A exposição inalatória mais comumente identificada associada à DPOC é o tabagismo. Assim, parar de fumar, que retarda a taxa de declínio da função pulmonar medida, é essencial (Capítulo 29).

## EXACERBAÇÕES AGUDAS DA DPOC

Uma exacerbação aguda da DPOC é definida como piora da dispneia em relação ao estado normal do paciente, exacerbação da tosse ou aumento e alteração das características da produção de muco. As exacerbações agudas da DPOC acarretam uma taxa de mortalidade a curto prazo de cerca de 10%, têm efeito prejudicial independente na qualidade de vida e são responsáveis por cerca de 60% dos custos médicos diretos da DPOC.

## EPIDEMIOLOGIA

O risco de exacerbação aguda da DPOC se eleva com o aumento da obstrução crônica ao fluxo de ar, mas há uma heterogeneidade substancial na frequência das exacerbações em qualquer grau de obstrução ao fluxo de ar. O melhor preditor em pacientes com probabilidade de exacerbações recorrentes é o relato de exacerbações recorrentes. As exacerbações exibem sazonalidade, sendo mais frequentes durante os meses de inverno.

## BIOPATOLOGIA

A via final comum para uma exacerbação, independentemente do estímulo inicial, é a resposta inflamatória caracterizada por inflamação das vias respiratórias, hipersecreção de muco e constrição do músculo liso das vias respiratórias que se combinam para produzir a tríade clássica de dispneia, tosse e expectoração. Patógenos virais ou bacterianos podem estar implicados em 75 a 80% das exacerbações agudas da DPOC. Os vírus mais frequentemente implicados são o rinovírus (Capítulo 337), os vírus influenza (Capítulo 340), os vírus parainfluenza (Capítulo 339), o vírus sincicial respiratório (Capítulo 338), o coronavírus (Capítulo 342) e o adenovírus (Capítulo 341). Muitos pacientes com bronquite crônica estão cronicamente colonizados com espécies bacterianas que também foram implicadas em exacerbações, notavelmente *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 273), *Haemophilus influenzae* (Capítulo 284), *Moraxella catarrhalis* (Capítulo 284) e, em menor extensão, *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 290). Em estudos de coorte de pacientes com colonização crônica, a aquisição de um novo genótipo dessas espécies está associada a risco aumentado de exacerbação e desenvolvimento de novos anticorpos específicos contra a cepa que contribuem para a resposta inflamatória característica de uma exacerbação.

Outras exposições ambientais provavelmente também contribuem, sobretudo em 20 a 25% dos casos nos quais nenhum patógeno ou exposição infecciosa é identificada. Por exemplo, as consultas ao pronto-socorro em razão de sintomas respiratórios em pacientes com DPOC aumentam durante períodos de maior poluição do ar ambiente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Como as exacerbações agudas da DPOC frequentemente são acompanhadas por febre ou ocorrem após o contato com outros indivíduos doentes, os sintomas geralmente são semelhantes aos da bronquite aguda (Capítulo 90). O paciente deve ser questionado quanto a sintomas agudos, história pregressa de exacerbações, comorbidades como doença cardíaca, qualquer exposição infecciosa, estado funcional subjacente, resposta anterior à terapia (se houver) e sonolência ou confusão mental que podem sugerir hipercarbia. Além das exacerbações agudas da DPOC, outras possibilidades que devem ser consideradas incluem insuficiência cardíaca descompensada (Capítulo 52), pneumonia (Capítulo 91), embolia pulmonar (Capítulo 74) e pneumotórax (Capítulo 92). Menos provável é um tumor das vias respiratórias calibrosas.

O exame físico deve incluir avaliação dos sinais vitais, sinais de dificuldade respiratória (ou seja, uso de músculos acessórios, retrações intercostais, taquipneia e incapacidade de falar em frases completas). O exame cardíaco deve investigar taquicardia, ritmo irregular e sinais de insuficiência cardíaca esquerda ou direita, incluindo estertores bibasilares, pressão venosa jugular elevada, congestão hepática, edema periférico e galope por $B_3$. O estado mental anormal deve aumentar a preocupação com hipercarbia.

A avaliação laboratorial deve incluir oximetria e, em pacientes com dificuldade respiratória ou outros motivos que levem à suspeita de hipercarbia, gasometria arterial. Dado que a taquicardia, a pressão venosa jugular elevada e o edema periférico podem ser vistos na insuficiência cardíaca esquerda e direita, a medição do nível circulante de peptídio natriurético cerebral pode ajudar a identificar pacientes com insuficiência cardíaca esquerda significativa (Capítulo 52). O teste de proteína C reativa realizado à beira do leito para orientar a prescrição de antibióticos pode reduzir as prescrições quando não houver evidências de danos.[A17b]

A radiografia de tórax demonstrará anormalidades em cerca de 15% dos pacientes, mas provavelmente alterará o tratamento em apenas 5% dos casos. Deve-se sempre realizar uma radiografia de tórax em todo paciente com dor torácica, leucocitose, história pregressa de doença cardíaca ou outra comorbidade complicada. A TC de tórax não é indicada rotineiramente, mas uma TC contrastada é o modo preferido de avaliação quando houver suspeita significativa de embolia pulmonar (Capítulo 74). Na maioria das circunstâncias, é improvável que uma cultura de escarro influencie o tratamento.

## TRATAMENTO

Antibióticos e corticosteroides são benéficos para pacientes com exacerbação aguda de DPOC.[A17c] As indicações para hospitalização incluem hipercarbia, acidemia ou dificuldade respiratória significativa, apesar de terapia broncodilatadora. Em outros casos, a decisão é subjetiva e requer consideração da situação de vida, suporte social, transporte, confiabilidade e capacidade de realizar atividades de vida diária do paciente. Da mesma maneira, em pacientes que estão sendo internados para tratamento hospitalar, o momento da alta depende dessas mesmas considerações.

A infecção bacteriana está envolvida em cerca de 50% dos casos de exacerbações agudas da DPOC. Os antibióticos, que devem ser selecionados com base na necessidade de cobrir os patógenos mais comuns (ou seja, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*), reduzem a duração dos sintomas, sobretudo quando os pacientes apresentam a tríade de tosse, agravamento da dispneia e expectoração (Tabela 82.3). Para pacientes com DPOC grave, história de hospitalização recente ou colonização prévia por *Pseudomonas aeruginosa,* deve-se considerar o uso de um antibiótico ativo contra essa bactéria, como o levofloxacino 750 mg/dia por via oral (VO) por 7 a 10 dias. A escolha específica do agente deve levar em consideração os padrões locais de resistência aos antibióticos dessas espécies, mas os exemplos incluem azitromicina (500 mg/dia VO) ou amoxicilina-clavulanato (875 mg/125 mg VO, 2 vezes/dia) por 5 dias. A continuação da azitromicina em baixa dosagem (250 mg VO, 2 vezes/dia) por 3 meses após uma infecção pode reduzir significativamente a probabilidade de fracasso do tratamento.[A17d] Para prevenir futuras exacerbações, um macrolídio como azitromicina (250 mg 2 vezes/dia) é a melhor opção, embora exista o risco de resistência aos antibióticos, enquanto outros antibióticos pareçam ser menos úteis.[A17e]

Os glicocorticoides (p. ex., 40 mg/dia VO por 5 dias) devem ser administrados a pacientes com sintomas graves o suficiente para comparecerem ao pronto-socorro. Os corticosteroides parenterais

não são mais efetivos e estão associados a potenciais complicações e morbidade.[A18] Os pacientes devem ser tratados com um broncodilatador de ação rápida para ajudar a aliviar a dispneia; agentes beta-agonistas e antimuscarínicos são igualmente eficazes neste cenário. Metilxantinas não são recomendadas.

Pacientes com hipoxemia devem ser tratados com oxigênio suplementar em dose suficiente para manter a $Sa_{O_2}$ acima de 90%. Alguns pacientes apresentam aumento modesto da $P_{CO_2}$ em razão das alterações de seu padrão respiratório e da compatibilidade V/Q, mas esse fenômeno não é motivo para suspender a suplementação de oxigênio. Em pacientes com angústia respiratória persistente, hipercapnia aguda ou acidemia, a ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) (Capítulo 97) pode melhorar esses parâmetros e reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva, o número de dias na UTI e a taxa de mortalidade.[A19] Para pacientes com hipoxemia refratária, hipercarbia progressiva ou acidemia apesar de VNIPP, indicam-se intubação endotraqueal e suporte de ventilação mecânica (Capítulo 97) se tais intervenções forem consistentes com os desejos do paciente. Deve-se ter cuidado ao prescrever uma frequência respiratória relativamente baixa para evitar hiperinsuflação dinâmica ("auto-PEEP") em caso de obstrução ao fluxo de ar expiratório. Se a avaliação demonstrar a existência de auto-PEEP, pode-se usar a PEEP exógena para reduzir o trabalho muscular da parede torácica associado ao início da inspiração.

## PREVENÇÃO

A vacinação antigripal anual (Capítulo 340) reduz a hospitalização relacionada com a DPOC. Os dados são menos claros para a vacinação pneumocócica polivalente (Capítulo 15), mas as recomendações são administrá-la em pacientes com mais de 65 anos, pacientes com cardiopatias ou outras comorbidades e pacientes com DPOC grave.

Os pacientes que apresentam uma exacerbação que exija corticoterapia correm risco aumentado de exacerbações adicionais no ano seguinte ao episódio inicial. Deve-se considerar as intervenções que demonstraram diminuir esse risco.

Os agentes inalatórios comumente prescritos (*i. e.*, agentes beta-agonistas de ação prolongada, antagonistas muscarínicos de ação prolongada, corticosteroides) reduzem as exacerbações em cerca de 20% em pacientes com história de exacerbações. Há um benefício aditivo modesto, e as recomendações são adicionar corticosteroides inalados à terapia broncodilatadora inalatória única ou dupla em pacientes que ainda estejam apresentando exacerbações. Para pacientes que continuam a ter exacerbações com este esquema, pode-se acrescentar um inibidor da fosfodiesterase-4 (roflumilaste em pacientes com bronquite crônica e exacerbações recorrentes) ou azitromicina (250 mg/dia VO) para reduzir o risco de exacerbações em cerca de 25% nos pacientes com história de exacerbação da DPOC.[A20] Pacientes que recebem azitromicina crônica precisam de avaliação de seu intervalo QT no ECG e correm risco baixo (cerca de 5%), mas apreciável, de perda auditiva reversível durante o tratamento. Infelizmente, outros antibióticos profiláticos em geral não foram capazes de reduzir as exacerbações, e a terapia com glicocorticoides orais também não é efetiva.

| Tabela 82.3 | Tratamento hospitalar das exacerbações da DPOC.* |
|---|---|
| Exame diagnóstico | Radiografia de tórax, oximetria, GA e ECG<br>Outros exames, conforme exigido pela indicação clínica |
| Terapia broncodilatadora | $Beta_2$-agonistas de ação rápida inalados<br>Considerar ipratrópio em caso de resposta clínica inadequada |
| Antibióticos | Recomendados em caso de (1) agravamento da dispneia, aumento do volume de escarro e purulência do escarro; (2) aumento da purulência do escarro junto com agravamento da dispneia ou aumento do volume do escarro; ou (3) necessidade de ventilação assistida |

| | |
|---|---|
| | Terapia empírica inicial com amoxicilina mais ácido clavulânico (875 mg/125 mg VO, 2 vezes/dia durante 5 a 7 dias), um antibiótico macrolídio (p. ex., azitromicina 500 mg/dia VO por 5 dias) ou doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia durante 5 a 7 dias) com base nos padrões locais de resistência bacteriana<br>Terapia subsequente de acordo com a cultura do escarro e hemoculturas |
| Corticosteroides sistêmicos | Prednisolona 30 a 40 mg/dia (ou seu equivalente) por 10 a 14 dias |
| Oxigênio suplementar | Manter a saturação de oxigênio entre 88 e 92%<br>Monitorar a GA à procura de hipercapnia e acidose |
| Ventilação assistida | As indicações de VNIPP incluem acidemia respiratória (pH arterial ≤ 7,35) ou dispneia grave com sinais clínicos de fadiga dos músculos respiratórios ou aumento do trabalho respiratório |

GA = gasometria arterial; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiograma; UTI = unidade de terapia intensiva; VNIPP = ventilação não invasiva com pressão positiva.
*Dados de http://goldcopd.com.

## PROGNÓSTICO

Em pacientes com DPOC, a espirometria pós-broncodilatador (consultar a Tabela 82.1 e a Figura 82.1), tipicamente avaliada pelo $VEF_1$ (% do previsto), prediz a mortalidade e outros desfechos de saúde importantes. O IMC, a obstrução ao fluxo de ar, a dispneia e o índice de capacidade de exercício (BODE) têm mais valor preditivo para a mortalidade do que a porcentagem do $VEF_1$ previsto isoladamente. O índice BODE incorpora a dispneia relatada pelo paciente, os resultados da espirometria, a distância percorrida em 6 minutos e o índice de massa corporal (IMC), produzindo uma pontuação que varia de 0 a 10, com pontuações mais altas indicando maior risco de morte e escores variando de 7 a 10 indicando taxa de mortalidade em 48 meses de aproximadamente 80%.

As exacerbações são determinantes independentes da qualidade de vida relacionada com a saúde e estão associadas a aumento da taxa de mortalidade a curto prazo (cerca de 10% para pacientes hospitalizados com uma exacerbação) e mortalidade a longo prazo (43% em 1 ano, 49% em 2 anos). A hipoxemia em repouso, a perda de peso, o baixo IMC, a dispneia mais grave e a baixa tolerância ao exercício são preditores independentes de mortalidade em pacientes com DPOC. O diagnóstico de DPOC também é um fator de risco para câncer de pulmão (Capítulo 182). Visto que a maioria dos pacientes com DPOC tem uma história significativa de tabagismo, a prevalência de doenças cardiovasculares (Capítulo 46) também aumenta. Se forem indicados betabloqueadores para doença cardiovascular, eles podem ser utilizados com segurança em pacientes com DPOC enquanto reduzem o risco cardiovascular.[10b]

A farmacoterapia consegue atenuar a redução anual habitual do VEF1 em aproximadamente 5 ml/ano.[A20b] Para pacientes com hipoxemia em repouso, a oxigenoterapia suplementar reduz a taxa de mortalidade. Para pacientes com limitação significativa aos exercícios no contexto de enfisema pulmonar predominante no lobo superior, a cirurgia de redução do volume pulmonar (Capítulo 93) reduz a taxa de mortalidade. Os cuidados na terminalidade para pacientes com DPOC avançada incluem cuidados paliativos e o uso criterioso de opioides para a dispneia (Capítulo 3).[10c]

A1. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:923-935.

A2. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized

clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2177-2186.

A3. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375:1617-1627.

A3b. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, et al. Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1129-1138.

A4. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD006429.

A5. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002991.

A6. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817-1826.

A7. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice. *N Engl J Med*. 2016;375:1253-1260.

A8. Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:881-888.

A9. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209.

A10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-2234.

A11. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-1680.

A12. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076-1084.

A12b. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35-48.

A12c. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1508-1516.

A12d. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:553-564.

A13. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting a2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:559-567.

A14. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857-866.

A15. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1613-1629.

A16. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003793.

A17. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD012158.

A17b. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381:111-120.

A17c. Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, et al. Pharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Ann Intern Med*.

2020;172:413-422.
A17d. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200: 857-868.
A17e. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1: CD013198.
A18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-2231.
A19. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004104.
A20. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-2234.
A20b. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:689-698.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. http://goldcopd.org. Accessed April 1, 2019.
2. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389:1931-1940.
2b. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:671-680.
3. Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, et al. Association between household air pollution exposure and chronic obstructive pulmonary disease outcomes in 13 low- and middle-income country settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:611-620.
3b. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1248-1256.
4. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377:911-922.
4b. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382:1443-1455.
4c. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the risk of lung disease in SZ alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:73-82.
4d. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1257-1266.
4e. Simons SO, Elliott A, Sastry M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021;42:532-540.
5. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1130-1139.
6. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap. *Chest*. 2019;155:168-177.
7. Riley CM, Sciurba FC. Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *JAMA*. 2019;321:786-797.

7b. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e56-e69.
8. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:1372-1377.
8b. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B, et al. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e74-e87.
9. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-acting bronchodilator initiation in COPD and the risk of adverse cardiopulmonary events: a population-based comparative safety study. *Chest*. 2017;151:60-67.
10. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe a1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-368.
10b. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, et al. Association of β-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41:4415-4422.
10c. Gershon AS, Maclagan LC, Luo J, et al. End-of-life strategies among patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1389-1396.

**Qual das seguintes intervenções comprovadamente reduz o risco de exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica?**

- A. Suplementação de oxigênio.
- B. Farmacoterapia (p. ex., beta-agonistas de ação prolongada, antagonistas muscarínicos de ação prolongada, corticosteroides inalados).
- C. Vacina pneumocócica.
- D. Mudança para cigarros com "baixo teor de alcatrão".
- E. Corticoterapia crônica com baixas doses.

Concluir questão

**O(s) benefício(s) primário(s) da farmacoterapia para a doença pulmonar obstrutiva crônica é(são):**

- A. Aumento da expectativa de vida.
- B. Alentecimento declínio da função pulmonar.
- C. Redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida relacionada com a saúde.

D. Prevenção do desenvolvimento da doença.

E. Prevenção da pneumonia.

Concluir questão

**Demonstrou-se redução da taxa de mortalidade atribuível à oxigenoterapia em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica e:**

A. Hipoxemia moderada em repouso ($SaO_2$ em repouso entre 88% e 92%).

B. Dessaturação arterial ao exercício.

C. Dessaturação arterial durante o sono.

D. Hipoxemia grave em repouso ($SaO_2$ em repouso < 88%).

E. $VEF_1$ inferior a 30% do previsto.

Concluir questão

**Em pacientes que têm doença pulmonar obstrutiva crônica e estão sendo tratados por causa de uma exacerbação que causou hipercarbia apesar do uso de antibióticos, corticosteroides e broncodilatador por via inalatória, a intervenção que comprovadamente melhora os desfechos é:**

A. Ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP).

B. Administração de infusão contínua de aminofilina.

C. Administração de um estimulante respiratório como a progesterona.

D. Reabilitação pulmonar.

E. Aumento da dose de corticosteroide.

Concluir questão

**O fator de risco mais comum para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica é:**

A. Genético.

B. História pregressa de asma brônquica.

- C. História pregressa de pneumonia na infância.
- D. Tabagismo.
- E. Uma história de exposição doméstica à fumaça de cigarro durante a infância.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Medicamento comercializado no Brasil.

83

# FIBROSE CÍSTICA

HARTMUT GRASEMANN

## DEFINIÇÃO

A fibrose cística (FC), que está entre as doenças genéticas autossômicas recessivas que encurtam a vida mais comuns em populações caucasianas, é causada pela ausência ou redução da função da proteína reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR). O gene *CFTR*, que é expresso nas superfícies mucosas das vias aerodigestórias, glândulas sudoríparas e canais deferentes, conduz o fluxo de íons cloreto, bicarbonato e tiocianato através das membranas celulares. A perda da função do *CFTR* nas vias respiratórias de pacientes com FC provoca doença pulmonar progressiva, com insuficiência respiratória frequentemente ocorrendo antes da quarta década de vida. A FC também é conhecida como "doença do beijo salgado" ou mucoviscidose.

## EPIDEMIOLOGIA

No norte da Europa e nas Américas, a incidência de fibrose cística é de aproximadamente 1:2.500 a 1:3.000 nascimentos. A prevalência mundial de fibrose cística é de cerca de 1 a cada 60 mil pessoas, com cerca de 100 mil casos no total, mas a prevalência nos EUA é de cerca de 1:10.000 (resultando em cerca de 35 mil casos). Embora a maior parte dos pacientes tenha ascendência europeia, a doença também é observada em hispano-americanos (cerca de 1:7.000), afro-americanos (cerca de 1:12.000) e, raramente, em americanos nativos. A doença raramente é diagnosticada na África ou na Ásia.

## BIOPATOLOGIA

A ausência ou deficiência na função do *CFTR* causa desidratação das superfícies mucosas e secreções viscosas que obstruem os compartimentos e ductos luminais.

### Glândulas sudoríparas

As concentrações de cloreto de sódio (NaCl) nas glândulas sudoríparas são inicialmente isotônicas com o plasma, mas a função do *CFTR* normalmente recupera o NaCl para minimizar a perda de sal conforme o suor desloca-se para a superfície da pele.[1] Na FC, as concentrações de cloreto no suor são de 60 mEq/ℓ ou mais, um nível que é usado na definição de caso, em comparação os valores quase sempre inferiores a 20 mEq/ℓ em indivíduos não afetados. Como o suor de indivíduos com FC é quase isotônico com o plasma, os pacientes ficam desidratados em condições que causem sudorese substancial. No entanto, como seus níveis plasmáticos de sódio não aumentam, eles percebem menos a sensação de sede em comparação com indivíduos normais quando suam muito.

### Seios da face e pulmões

A disfunção do *CFTR* nas vias respiratórias resulta em redução da secreção de cloreto e bicarbonato pelo epitélio respiratório para o lúmen das vias respiratórias. Além disso, a absorção de sódio pelas células epiteliais das vias respiratórias é aumentada. Esse desequilíbrio no transporte de íons leva à desidratação da superfície das vias respiratórias. A redução na altura da camada líquida da superfície das vias respiratórias causa déficits na limpeza mucociliar e, subsequentemente, obstrução das vias respiratórias por muco.

Por motivos que ainda não foram totalmente elucidados, na FC, as vias respiratórias representam um nicho ecológico que favorece infecções por patógenos como espécies de *Staphylococcus* e *Pseudomonas*. A infecção frequentemente é caracterizada pela formação de biofilmes, nos quais as células, em sua maioria, não estão se dividindo; como resultado, os antibióticos são menos efetivos do que seriam em infecções tradicionais. Esses microrganismos ativam as respostas imunes inatas e adaptativas na mucosa das vias respiratórias (e-Figura 83.1). Infelizmente, os neutrófilos

polimorfonucleares crônicos não conseguem obliterar o biofilme, mas suas enzimas (especialmente a elastase de neutrófilos) causam danos colaterais que levam a inflamação, destruição da parede das vias respiratórias e bronquiectasia (Capítulo 84).

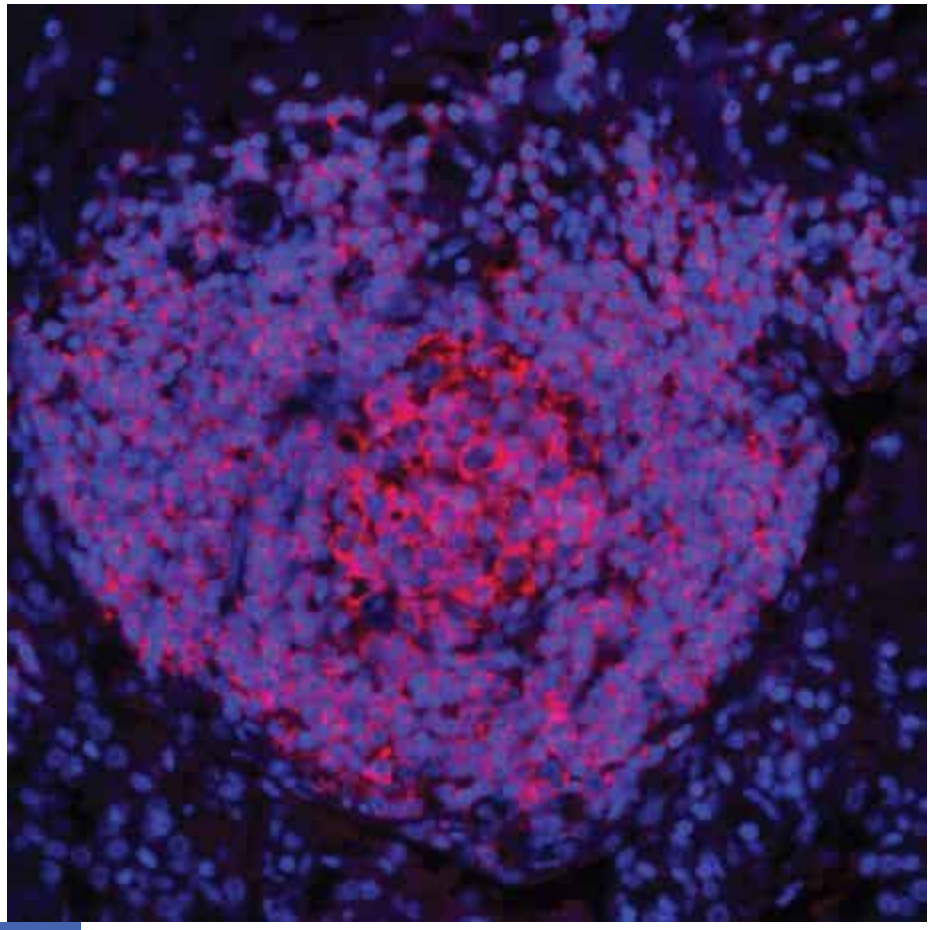

**E-FIGURA 83.1 Folículo linfoide da submucosa das vias respiratórias do explante do pulmão antes do transplante.** O marcador de linfócitos B CD20 foi corado em vermelho, e a contracoloração nuclear DAPI é azul.

Acredita-se que as exacerbações da doença pulmonar na FC ocorram quando o aumento da atividade metabólica no biofilme resulta no recrutamento de mais neutrófilos para as vias respiratórias. Esses neutrófilos não sofrem apoptose rapidamente, mas, em vez disso, se desintegram e formam armadilhas extracelulares neutrofílicas que ativam macrófagos locais que, então, aumentam a resposta inflamatória. Esse processo leva a mais obstrução das vias respiratórias e a uma diminuição

mensurável no volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) no teste de função pulmonar.

## Pâncreas

Na FC clássica, a incapacidade dos ductos pancreáticos exócrinos de secretar bicarbonato e cloreto leva à autodigestão pancreática. Enquanto o pâncreas normal secreta cerca de 1 a 1,5 ℓ de bicarbonato e líquido rico em cloreto diariamente, os pacientes com fibrose cística secretam menos da metade desse volume porque o pâncreas exócrino é substituído por infiltração gordurosa e inflamação crônica. Em muitos casos, essa inflamação também leva à perda da função endócrina pancreática, resultando, assim, em diabetes melito relacionado com a fibrose cística.

## Fígado

A ausência de hidratação mediada pelo *CFTR* leva à obstrução dos canalículos biliares, que podem, então, causar cirrose (Capítulo 144) e suas complicações. Em muitos pacientes com FC, os níveis de aminotransferase levemente elevados são a única anormalidade hepática, mas cerca de 5% dos pacientes evoluem para insuficiência hepática que exige transplante (Capítulo 145).[2] A doença hepática frequentemente se manifesta na infância, e o alelo SERPINA1 Z pode levar à predisposição genética.

## Outros órgãos

O intestino delgado secreta cerca de 1,8 ℓ de líquido por dia (por 70 kg de massa corporal). A secreção anormal mediada pelo *CFTR* leva à hidratação inadequada do conteúdo do intestino delgado que, por sua vez, pode levar à constipação intestinal e à intussuscepção, principalmente no íleo e no apêndice.

Outras condições associadas incluem baixa estatura, maturação sexual retardada, baqueteamento digital (Figura 45.9), enrugamento das mãos e dos pés, alcalose hipopotassêmica hipoclorêmica (Capítulo 110), refluxo gástrico (Capítulo 129) e esofagite (Capítulo 129).

## Genética

Embora tenham sido descritas mais de 2 mil variantes do *CFTR*, cerca de 70% de todos os pacientes com fibrose cística têm pelo menos uma cópia de F508del – o gene que codifica a proteína CFTR está sem o códon para a fenilalanina na posição 508. Acredita-se que a origem seja uma mutação com efeito fundador há cerca de 52 mil anos no Oriente Médio.

As várias variantes de *CFTR* causadoras de fibrose cística podem interferir em praticamente todos os aspectos da expressão da proteína (Tabelas 83.1 e 83.2). Uma limitação do sistema de classificação atual é que algumas mutações – incluindo a W1282X, a F508del e a R117H – exibem defeitos moleculares combinatórios, o que pode explicar parte da variabilidade observada em resposta às terapias moduladoras do *CFTR*.

| **Tabela 83.1** | **Classificação das variantes que causam fibrose cística.** | |
|---|---|---|
| | **DISFUNÇÃO NO *CFTR*** | **VARIANTES COMUNS** |
| Classe I | Redução significativa ou ausência de síntese | W1282X, G542X, R563X |
| Classe II | Desdobramento incorreto da proteína, degradação proteica prematura | F508del, N1303K |
| Classe III | Regulação, ligação de ATP e hidrólise desordenadas | G551D, G551S, G1349D |
| Classe IV | Condutância ou abertura de canal de cloreto defeituosas | R117H, R334W, R347P |
| Classe V | Redução de transcritos, de promotor ou de | 2789 +5 G>A, A445E |

| | | |
|---|---|---|
| | *splicing* | |
| Classe VI | Renovação acelerada da superfície celular | 120del23, F508del resgatado, N287Y |

*CFTR* = gene regulador da condutância transmembrana na fibrose cística.

| **Tabela 83.2** | **Fibrose cística – variantes associadas com uma frequência > 1%.** | |
|---|---|---|
| **VARIANTE (> 1%)** | **PORCENTAGEM DE TODAS AS VARIANTES** | **ORIGEM** |
| F508del | 66% | Oriente Médio |
| G542X | 2,4% | Espanha |
| G551D | 1,6% | Inglaterra |
| N1303K | 1,3% | Itália |
| W1282X | 1,2% | Judeus asquenazes |

Dados de http://www.genet.sickkids.on.ca/resource/Table1.html.

Os pacientes com as variantes de *CFTR* mais graves (Classes I a III) geralmente desenvolvem insuficiência pancreática, mas outros pacientes são capazes de manter alguma função pancreática. Estudos de associação de todo o genoma sugerem que variantes em genes que codificam a mucina e o canal iônico alternativo podem explicar algumas das variações em doenças pulmonares, sinusais, pancreáticas e hepatobiliares. Por exemplo, pacientes que são homozigóticos para a mutação F508del, mas que, no entanto, apresentam função pulmonar estável na quinta ou sexta décadas de vida, muitas vezes têm variantes no transportador epitelial de sódio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Doença pulmonar

As manifestações pulmonares incluem tosse produtiva crônica e estertores na ausculta.[3] A retenção de muco e a inflamação das vias respiratórias podem causar sibilos crônicos. A bronquiectasia (Capítulo 84) pode ser detectada na TC de tórax em até 30% dos lactentes aos 3 meses, aumentando para cerca de 60% aos 3 anos, mesmo na ausência de doença pulmonar clinicamente aparente.

Como na asma brônquica (Capítulo 81) e na DPOC (Capítulo 82), uma exacerbação da doença pulmonar da fibrose cística frequentemente é precedida por uma infecção respiratória viral. As exacerbações são caracterizadas por agravamento da tosse, dispneia e, frequentemente, alterações da cor e da viscosidade do escarro. A febre é incomum, mas pode ocorrer hipoxemia.

Na FC, a colonização endobrônquica polimicrobiana secundária é dominada por *Staphylococcus aureus* (incluindo sua variedade multidrogarresistente [MDR]) e *Pseudomonas aeruginosa*. As espécies de *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* e microrganismos anaeróbios são menos comuns, mas podem estar associadas a maior resposta inflamatória. Também pode haver infecções por *Aspergillus* e *Candida*.

Durante uma exacerbação, o $VEF_1$ geralmente diminui em pelo menos 10% do valor basal prévio. As provas de função pulmonar tipicamente também mostram taxa de fluxo expiratório médio diminuída (TFEM 25 a 75) ou um aumento no índice de depuração pulmonar (Capítulo 79). Com o tempo, as exacerbações repetidas levam à perda progressiva da função pulmonar e à bronquiectasia (Capítulo 84), predominantemente nos lobos superiores (Figura 83.1). Evidências radiográficas de sinusite são comuns, assim como pólipos nasais, mas apenas uma minoria dos pacientes com FC tem doença sinusal crônica (Capítulo 398) que se manifesta como dor, anosmia, congestão e secreção.

**FIGURA 83.1** **Fibrose cística.** Radiografia de tórax mostra bronquiectasia cística envolvendo preferencialmente ambos os lobos superiores com bolhas apicais bilaterais associadas. Perda de volume do lobo superior bilateral com retração das regiões hilares em sentido cefálico. (Cortesia do Dr. Paul Stark.)

## Doença gastrintestinal

Os recém-nascidos com FC são suscetíveis ao íleo meconial e à obstrução do intestino delgado, que exige cirurgia para salvar a vida ao nascimento. Em muitos pacientes, a hidratação inadequada leva à síndrome de obstrução intestinal distal, a qual pode resultar em intussuscepção ileoileal (Capítulo

133), que pode exigir cirurgia de emergência. Fezes volumosas e pouco hidratadas também podem causar constipação intestinal crônica, dor abdominal, hemorroidas e prolapso retal.

Até 90% dos pacientes com FC desenvolvem insuficiência pancreática (Capítulo 135), com resultante má absorção de gordura que leva à deficiências nas vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. Osteopenia e coagulopatias são sequelas comuns dessas deficiências.[4] A minoria dos pacientes que inicialmente conservam a suficiência pancreática geralmente têm mutações de Classes IV ou V, mais brandas, mas ainda estão sujeitos à pancreatite crônica (Capítulo 135) que acaba resultando em insuficiência pancreática. A maioria dos pacientes com FC apresenta esofagite de refluxo (Capítulo 129). A hipertensão porta decorrente do envolvimento do fígado aumenta o risco de varizes esofágicas.

## Comprometimento da função reprodutora

Alguns homens são diagnosticados com FC após avaliação em razão de infertilidade (Capítulo 221). A produção de espermatozoides é normal, mas virtualmente todos os homens com FC apresentam ausência bilateral congênita dos ductos deferentes. Muitas mulheres com FC têm dificuldade em engravidar em razão do bloqueio do colo do útero por muco viscoso.

## Manifestações adicionais

Até os 30 anos, aproximadamente um terço dos pacientes tem diabetes melito relacionado com a FC (Capítulo 216). Embora o desenvolvimento de cetoacidose seja raro, podem ocorrer complicações microvasculares e macrovasculares do diabetes melito. Os riscos de osteoporose (Capítulo 230), osteopenia e fratura também aumentam com a idade.

Pacientes com FC também estão predispostos a baixa estatura, atraso do desenvolvimento, infecções por micobactérias atípicas (Capítulo 309), apneia obstrutiva do sono (Capítulo 377), hipertensão pulmonar (Capítulo 75), cálculos biliares (Capítulo 146), amenorreia (Capítulo 223), artrite reumatoide relacionada com a FC (Capítulo 248), eritema nodoso (Capítulo 411), cálculos renais (Capítulo 117) e insuficiência renal crônica (Capítulo 121).

## DIAGNÓSTICO

Nos EUA, o rastreamento neonatal de rotina à procura de fibrose cística é realizado medindo-se o tripsinogênio imunorreativo a partir de sangue retirado do calcanhar ao nascimento.[a] Este teste é extremamente sensível, mas relativamente menos específico. Nos recém-nascidos com resultados inicialmente positivos, a maior parte dos hospitais realiza análises de mutação genética como o próximo passo. Para pacientes cuja testagem genética seja negativa usando um painel das 40 ou mais mutações mais comuns do *CFTR*, é necessário o sequenciamento do gene, que pode não estar disponível em todos os centros. Em pacientes com suspeita de FC, mas que apresentem apenas uma única mutação identificada, é necessário teste do suor para estabelecer o diagnóstico. Mesmo se os pacientes tiverem duas mutações do *CFTR*, o teste de iontoforese do suor com pilocarpina é o padrão-ouro.[5] Valores de cloreto maiores que 60 mEq/ℓ são diagnósticos de FC e valores menores que 30 mEq/ℓ são normais. Os resultados limítrofes (entre 30 e 59 mEq/ℓ) podem estar associados a variantes de *CFTR* mais leves e formas frustras de fibrose cística.

Em lactentes com esteatorreia ou déficit de crescimento, as análises genéticas da variante *CFTR* devem complementar o teste padrão. O teste do suor pode ser falsamente positivo em pacientes com diabetes insípido nefrogênico (Capítulo 212), desnutrição (Capítulo 203), doença de Addison (Capítulo 214) ou hipoparatireoidismo (Capítulo 232).

Em casos raros, a fibrose cística pode se manifestar na idade adulta. Quase todos esses pacientes têm rinossinusite crônica (Capítulo 398) e muitos têm infecções respiratórias recorrentes (incluindo bronquite [Capítulo 90] e bronquiectasia [Capítulo 84]), dor abdominal e pancreatite (Capítulo 135).[6] Se a cultura de escarro revelar *Pseudomonas*, *S. aureus*, micobactérias atípicas ou fungos, o médico deve suspeitar de possível fibrose cística. A avaliação clínica deve incluir espirometria, TC dos seios da face e do tórax e teste do suor. A radiografia de tórax geralmente mostra evidências de bronquiectasia cística, especialmente envolvendo os lobos superiores (ver Figura 83.1), mais evidente em uma tomografia computadorizada (Figura 83.2). Em casos avançados, também ocorre hipertensão pulmonar (e-Figura 83.2).

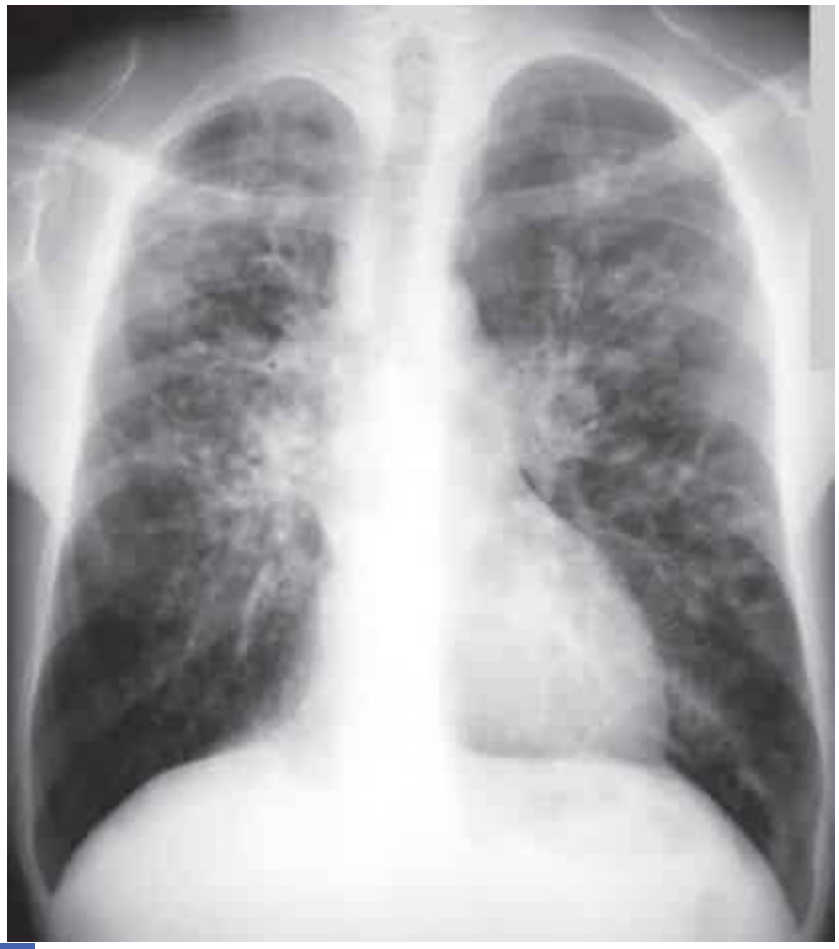

**E-FIGURA 83.2 Fibrose cística associada a hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.** A radiografia de tórax mostra artérias pulmonares centrais dilatadas bilateralmente com bronquiectasias tubulares e císticas nos lobos superiores direito e esquerdo, impactações mucoides e bolha apical direita. (Cortesia do Dr. Paul Stark.)

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As condições que podem mimetizar FC incluem bronquiectasia (Capítulo 84), aspiração crônica, tuberculose (Capítulo 308), imunodeficiências primárias ou secundárias (Capítulo 236), doença de Crohn (Capítulo 132) e doenças do tecido conjuntivo (como artrite reumatoide [Capítulo 248] e síndrome de Sjögren [Capítulo 252]), a discinesia ciliar primária (Capítulo 84) e a síndrome de Shwachman-Diamond (Capítulo 236).

Em alguns pacientes com fenótipo clínico que sugira fibrose cística, não é possível fechar o diagnóstico porque o teste do suor é normal ou porque não foi possível identificar duas mutações genéticas. Esses pacientes têm o

que agora é denominado distúrbio relacionado com o *CFTR*. Em alguns desses pacientes, uma análise abrangente da codificação do *CFTR* e regiões associadas pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de fibrose cística.

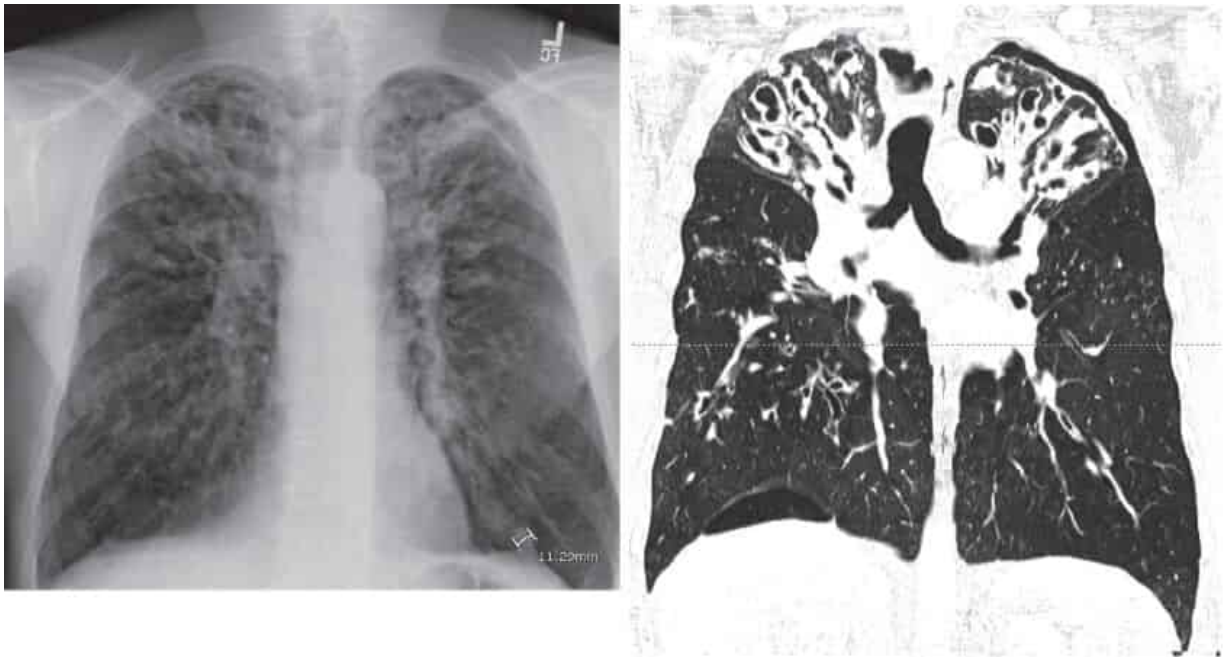

**FIGURA 83.2 Radiografia de tórax e tomografia computadorizada mostram bronquiectasia em um paciente com fibrose cística.**

## TRATAMENTO

Nos EUA, quase todos os pacientes com fibrose cística recebem atendimento de uma equipe multiprofissional altamente especializada em um centro credenciado pela Cystic Fibrosis Foundation. Esta instituição alcança melhores desfechos em comparação com o tratamento em outros ambientes. A terapia de suporte padrão envolve desobstrução das vias respiratórias, fármacos mucolíticos, broncodilatadores, tratamento de infecções, terapia anti-inflamatória, reposição de enzimas pancreáticas e limpeza intestinal. Mais recentemente, potencializadores e corretores do *CFTR* foram aprovados pela FDA para pacientes com determinadas mutações relacionadas com o *CFTR*.[6b]

## Desobstrução das vias respiratórias

A eliminação do muco viscoso das vias respiratórias é facilitada pelo exercício,[A1] bem como pela fisioterapia pulmonar, que inclui a drenagem postural, a percussão torácica e coletes externos que utilizam vibração. De maneira ideal, realiza-se fisioterapia respiratória 3 vezes/dia. Máscara de pressão positiva expiratória, drenagem autogênica e técnica expiratória forçada também são úteis. A desobstrução das vias respiratórias pode ser melhorada com o uso de mucolíticos, incluindo a DNase recombinante humana (dornase alfa, 2,5 mg, 1 vez/dia durante inalação),[A2,A2b] N-acetilcisteína (solução a 10%, 10 a 30 mℓ a cada seis horas) e fármacos osmóticos (p. ex., solução salina hipertônica a 7%, 4 mℓ, nebulizada 2 vezes/dia) imediatamente antes dessas técnicas de desobstrução das vias respiratórias.

Para sintomas de sinusite nasal, a irrigação nasal com soro fisiológico com ou sem xilitol (12 mg dissolvidos em 240 mℓ de água em um frasco de irrigação de seio nasal por 10 dias) e corticosteroides tópicos (p. ex., betametasona 100 mg, 2 vezes/dia durante 6 semanas) são eficazes. A polipose nasal e o bloqueio dos óstios dos seios paranasais também podem ser tratados cirurgicamente (Capítulo 398).

## Tratamento de infecções

O tratamento com antibióticos deve se concentrar nos microrganismos identificados no escarro ou no esfregaço da garganta. Microrganismos típicos incluem *Staphylococcus* sp. (Capítulo 272), *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 290) e micobactérias atípicas (Capítulo 309). *Staphylococcus aureus* MDR são cada vez mais observados; as espécies MDR de *Burkholderia* (Capítulo 290) estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade.

O tratamento ambulatorial para a infecção crônica por *Pseudomonas* inclui solução de tobramicina nebulizada (300 mg, 2 vezes/dia em ciclos com/sem medicamento de 28 dias), tobramicina inalatória em pó (112 mg, 2 vezes/dia em ciclos

com/sem medicamento de 28 dias), colistina em aerossol (1 a 2 milhões de unidades 2 vezes/dia) ou aztreonam inalatório (75 mg, inalados a cada 8 horas, durante 28 dias).[A3] Em comparação, para infecções por *Staphylococcus aureus* não há evidências suficientes para terapia antimicrobiana crônica.

Para a exacerbação da doença pulmonar, geralmente são prescritos antibióticos orais em cursos de 2 a 3 semanas. Dependendo da cultura e dos resultados de sensibilidade, as opções incluem ciprofloxacino (500 a 750 mg, 2 vezes/dia), trimetoprima/sulfametoxazol (1 comprimido de 800 mg de SMX + 160 mg de TMP, 2 vezes/dia), amoxicilina (1 g, 3 vezes/dia), linezolida (600 mg, 2 vezes/dia), eritromicina (500 mg, 4 vezes/dia) e claritromicina (500 mg, 2 vezes/dia) (Capítulos 84 e 271).[7] Outras opções incluem doxiciclina, tetraciclina, minociclina e tigeciclina (Capítulo 271).

Para exacerbações graves, os pacientes podem necessitar de antibióticos IV: as opções incluem penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, macrolídios, vancomicina, carbapenêmicos, aztreonam, colistina, sulfas e quinolonas (Capítulo 271). Para infecções causadas por micobactérias atípicas, é necessária terapia combinada (Capítulo 309).

Infelizmente, muitos desses agentes antimicrobianos têm efeitos colaterais importantes, incluindo nefrotoxicidade; a dosagem deve ser adaptada à função renal. A resistência aos antibióticos é frequente e pode complicar as escolhas entre as opções de antibióticos.

## Broncodilatadores

A resposta excessiva das vias respiratórias clinicamente relevante, provavelmente causada pela inflamação crônica das vias respiratórias, é quase universal nos pacientes com fibrose cística (Capítulo 81). O tratamento com broncodilatadores beta-adrenérgicos inalados pode incluir salbutamol (aerossol ou pó seco 90 a 180 µg a cada 4 a 6 horas, ou 3 mℓ de uma solução a 0,083% [2,5 mg] nebulizada 3 a 4 vezes/dia) e salmeterol (50 mg

por inalação 2 vezes/dia). Um agente beta-adrenérgico é, tipicamente, combinado com um agente anticolinérgico, como o brometo de ipratrópio (17 µg, duas borrifadas 2 vezes/dia) ou tiotrópio (1,25 µg inalado diariamente). Inaladores combinados (como brometo de ipratrópio 20 µg/sulfato de salbutamol 120 µg, uma inalação 4 vezes/dia, ou brometo de ipratrópio 0,5 mg/sulfato de salbutamol 3,0 mg, frasco de 3 mℓ nebulizado 4 vezes/dia) podem facilitar o uso pelo paciente.

## Agentes anti-inflamatórios

Os antibióticos macrolídios têm propriedades antimicrobianas e imunomoduladoras. A azitromicina em doses subinibitórias (250 a 500 mg, 3 vezes/semana) pode melhorar a função pulmonar e o ganho de peso[A4] e frequentemente é recomendada, independentemente de os pacientes terem infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. Como a azitromicina crônica pode resultar em resistência bacteriana, os pacientes devem ser examinados à procura de micobactérias atípicas (Capítulo 309) antes de iniciá-la e, a seguir, em intervalos de 6 ou 12 meses; a azitromicina deve ser suspensa em caso de infecção ativa por micobactérias atípicas.

O ibuprofeno em altas doses (comprimidos de 800 mg titulados para alcançar concentrações séricas entre 50 e 100 µg/mℓ) consegue alentecer o declínio do $VEF_1$ e é recomendado para pacientes com menos de 18 anos e com $VEF_1$ inferior a 60% do previsto. A estreita janela terapêutica e os efeitos colaterais limitam a utilidade clínica deste tratamento.

Corticosteroides inalados (p. ex., beclometasona, fluticasona, budesonida; ver Capítulo 81) e orais (p. ex., prednisona até 1 mg/kg em dias alternados com muita atenção aos efeitos adversos) são recomendados para pacientes com asma brônquica ou aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 319). A aspergilose broncopulmonar alérgica deve ser tratada com prednisona (0,5 a 2,0 mg/kg/dia durante 1 a 2 semanas e depois é reduzida ao longo de 1 a 3 meses). Pode-se adicionar itraconazol

(5 mg/kg/dia, até um máximo de 400 mg/dia, por 3 a 6 meses) se os pacientes com aspergilose broncopulmonar apresentarem uma resposta lenta ou fraca aos corticosteroides ou se manifestarem recidiva; também é recomendado se os pacientes desenvolverem efeitos tóxicos dos esteroides.

## Corretores e potencializadores do *CFTR*

Em pacientes com mutações do tipo *gating* (incluindo G551D, que afetam cerca de 4% da população com fibrose cística), o ivacaftor (potencializador do *CFTR* em uma dose de 150 mg, 2 vezes/dia) pode aumentar o $VEF_1$ em aproximadamente 10%, bem como diminuir a concentração de cloreto no suor, aumentar o peso e diminuir a taxa de hospitalização.[A5] O ivacaftor está atualmente aprovado pela FDA para pacientes com pelo menos uma das 38 mutações de *gating* ou *splice* do *CFTR*.

Em quase 50% dos pacientes com FC homozigotos para alelos F508del, uma combinação de um corretor *CFTR* (lumacaftor 400 mg/dia) mais ivacaftor (250 mg, 2 vezes/dia) consegue melhorar modestamente o $VEF_1$ e aumentar o intervalo entre as hospitalizações.[A6-A8] No entanto, esse tratamento pode causar efeitos colaterais graves e a dosagem deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática ou em uso de inibidores do CYP3A. A combinação de tezacaftor (100 mg, 1 vez/dia) mais ivacaftor (150 mg, 2 vezes/dia) também melhora o $VEF_1$ e reduz as taxas de exacerbação pulmonar com um perfil de efeitos colaterais aceitável em pacientes que sejam homozigotos para F508del.[A9,A10] A combinação de três fármacos, incluindo o elexacaftor (um corretor *CFTR*), o ivacaftor e o tezacaftor, consegue melhorar a função pulmonar em pacientes homozigotos ou heterozigotos para F508del que apresentam mutação funcional mínima, estendendo, assim, tal terapia a cerca de 90% dos pacientes.[A11-A12b]

Infelizmente, a melhora da função do *CFTR* não interrompe a resposta inflamatória em curso nas vias respiratórias cronicamente infectadas e bronquiectásicas. Portanto, é

necessário introduzir agentes moduladores de canal iônico no período perinatal para prevenir a doença pulmonar da fibrose cística.

Apesar de mais de duas décadas de pesquisa desde a descoberta do *CFTR*, a terapia gênica atualmente não é uma opção terapêutica efetiva.[8] Atualmente não se sabe se as tecnologias de ácido nucleico, oligonucleotídios *antisense*, CRISPR/Cas9 ou terapia com células-tronco pluripotentes induzidas se tornarão clinicamente úteis.

## Terapia de reposição de enzimas pancreáticas

A reposição de enzimas pancreáticas (Capítulo 135) é um componente essencial do tratamento de pacientes com fibrose cística. A dosagem (ver Tabela 135.5) deve ter como objetivo a quase eliminação da esteatorreia. As enzimas pancreáticas orais são inativadas pelo ácido gástrico. As cápsulas com revestimento entérico ou microesferas resistentes a ácido são preferíveis à supressão de ácido com bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons (ver Tabela 129.1), em parte porque os inibidores da bomba de proteína aumentam o risco de pneumonia.[9] A absorção de vitaminas lipossolúveis (D, A, K e E) pode ser inadequada apesar da terapia com enzimas pancreáticas; portanto, deve-se monitorar os níveis sanguíneos dessas vitaminas e elas devem ser suplementadas conforme necessário.

## Agentes gastrintestinais

Praticamente todos os pacientes com FC devem receber um esquema intestinal empírico para evitar a constipação intestinal. Rotineiramente usa-se óleo mineral (p. ex., 15 a 45 mℓ/dia, dependendo do produto), *Senna* (17,2 a 34,4 mg/dia) e emolientes fecais osmóticos (p. ex., polietilenoglicol 3350 na dose de 0,5 a 1 g/kg/dia até um máximo de 40 g/dia). A lactulose é outra alternativa, mas pode causar flatulência ou dor abdominal em altas doses.

Uma complicação mais séria é a síndrome obstrutiva intestinal distal, que pode ocorrer com a desidratação ou com o uso de analgésicos opioides. Esta complicação geralmente exige hospitalização, reidratação intravenosa e administração via tubo nasogástrico de polietilenoglicol iso-osmótico 3350 mais uma solução eletrolítica (20 a 40 mℓ/kg/h até um máximo de 1 ℓ/h em 8 horas) ou solução de diatrizoato de meglumina e diatrizoato de sódio. Com frequência, é necessário parecer cirúrgico se a obstrução do intestino delgado persistir.

## Outros sistemas de órgãos

A sudorese provoca perda excessiva de sal, resultando em desidratação e hipotensão. Adolescentes e adultos com fibrose cística precisam de cerca de 6.000 mg (3 colheres de chá) de sal por dia. Recomenda-se a ingestão de alimentos naturalmente ricos em sal, mas frequentemente são adicionados comprimidos profiláticos de cloreto de sódio.

Como o dano pancreático pode levar ao diabetes melito relacionado com a fibrose cística, recomenda-se o teste anual de tolerância à glicose a partir dos 10 anos para todos os pacientes que não tenham diabetes diagnosticado.[10] O tratamento é semelhante ao do diabetes melito do tipo 1 (Capítulo 216). A necessidade de terapia com insulina pode ser retardada por dieta e exercícios.

Mulheres com FC podem ter filhos, mas é necessária inseminação intrauterina se o colo do útero estiver bloqueado por muco viscoso. Nos homens, é necessária a aspiração de espermatozoides epididimários em razão da ausência ubíqua dos ductos deferentes. Pacientes com FC devem ser rastreados rotineiramente à procura de depressão (Capítulo 369) e encaminhados a profissionais de saúde mental, conforme apropriado.

## Transplante de pulmão

O transplante de pulmão (Capítulo 93), que salva vidas de pacientes com doença pulmonar em estágio terminal, resulta em melhor qualidade de vida em razão da melhor função pulmonar, embora a doença progrida em outros órgãos. As taxas de sobrevida atuais dos receptores de transplante de pulmão adultos com FC são de cerca de 75% em 5 anos e 50% em 10 anos. Contudo, em receptores com fatores de risco, como infecção por complexo *Burkholderia cepacia* ou retransplante, os desfechos são menos favoráveis.[11] A sobrevida a longo prazo (> 5 anos) é limitada pela disfunção crônica do aloenxerto pulmonar (bronquiolite obliterante e síndrome do aloenxerto restritivo) e pela reinfecção dos pulmões recebidos por patógenos oportunistas.

### Prognóstico

Fatores que influenciam o desfecho de pacientes com fibrose cística incluem o início de um tratamento efetivo nos primeiros anos de vida, o número de horas por dia que o paciente passa em fisioterapia, a adesão a um esquema médico frequentemente complicado, a transição de cuidados parentais para autocuidado, o plano de saúde e o enfrentamento psicossocial.[12] Em 2017, a expectativa de vida mediana desses pacientes era de 41 anos nos EUA, mas era de 51 anos no Canadá e quase isso em pacientes norte-americanos com plano de saúde privado.[13]

## PREVENÇÃO

Deve-se oferecer aconselhamento genético a todos os casais em risco antes da gestação. O rastreamento pré-natal, especialmente se um irmão anterior tiver sido diagnosticado com fibrose cística, pode identificar se a prole futura também pode ser afetada. O exame pré-natal consegue fazer o diagnóstico intrauterino. Os pais também podem optar pela fertilização *in vitro* com um embrião submetido ao rastreamento para fibrose cística pré-implantação.

## Recomendações de grau A


A1. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, et al. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD002768.

A2. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD001127.

A2b. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD001127.

A3. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD001021.

A4. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1707-1715.

A5. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the *G551D* mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663-1672.

A6. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373:220-231.

A7. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for *F508del-CFTR*. *J Cyst Fibros*. 2018;17:228-235.

A8. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1433-1442.

A9. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377:2013-2023.

A10. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and *F508del/F508del-CFTR* or

*F508del/G551d-CFTR*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:214-224.

A11. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1612-1620.

A12. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1599-1611.

A12b. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381:1809-1819.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores-Delgado G, Lytle C, Quinton PM. Site of fluid secretion in small airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54:312-318.
2. Colombo C, Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019;69:1379-1381.
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519-2531.
4. Regard L, Martin C, Chassagnon G, et al. Acute and chronic non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:23-28.
5. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the diagnosis and management of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Chem*. 2018;64:898-908.
6. Gramegna A, Aliberti S, Seia M, et al. When and how ruling out cystic fibrosis in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:29.

6b. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and

potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1193-1208.

7. Szentpetery S, Flume PA. Optimizing outcomes of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:606-611.

7b. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, et al. Pulmonary outcomes associated with long-term azithromycin therapy in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:430-437.

8. Hart SL, Harrison PT. Genetic therapies for cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;34:119-124.

9. Ayoub F, Lascano J, Morelli G. Proton pump inhibitor use is associated with an increased frequency of hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology Res*. 2017;10:288-293.

10. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, et al. Cystic fibrosis-related diabetes screening in adults: a gap analysis and evaluation of accuracy of glycated hemoglobin levels. *Can J Diabetes*. 2019;43:13-18.

11. Gilljam M, Nystrom U, Dellgren G, et al. Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Sweden. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51:571-576.

12. Breuer O, Caudri D, Stick S, et al. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;1-13.

13. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;166:537-546.

[a]N.R.T.: No Brasil ver Triagem Neonatal Biológica, Manual Técnico do Ministério da Saúde, em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf.

# 84

# BRONQUIECTASIA, ATELECTASIA, CISTOS E DISTÚRBIOS PULMONARES LOCALIZADOS

ANNE E. O'DONNELL

## BRONQUIECTASIA

### DEFINIÇÃO

A bronquiectasia consiste em dilatação anormal permanente dos brônquios e dos bronquíolos causada por ciclos repetidos de infecção e inflamação das vias respiratórias. As vias respiratórias distais tornam-se espessas; as superfícies mucosas desenvolvem edema, inflamação e supuração; e, por fim, há neovascularização das arteríolas brônquicas adjacentes. A bronquiectasia, que pode ser focal ou difusa, é desencadeada por vários processos genéticos, anatômicos e sistêmicos. Anormalidades nos cílios, no processo de remoção do muco, na reologia do muco, na drenagem das vias respiratórias e nas defesas do hospedeiro podem resultar em bronquiectasia.[1b] Independentemente da causa, os pacientes com bronquiectasia desenvolvem infecções crônicas, que podem levar à destruição pulmonar progressiva.

### EPIDEMIOLOGIA

Com base em análises de sinistros de seguro, estima-se que 110 mil ou mais pacientes nos EUA estejam recebendo tratamento para bronquiectasia não relacionada com a fibrose cística (Capítulo 83), e esses números parecem estar aumentando.[1] Achados semelhantes foram relatados no Reino Unido e em outras partes do mundo. Dados recentes dos EUA mostraram uma

prevalência de 4,2 por 100 mil indivíduos com idades entre 18 e 34 anos e 272 por 100 mil entre aqueles com mais de 75 anos. Na categoria de idade mais avançada, as mulheres estão desproporcionalmente representadas. Outros levantamentos epidemiológicos sugerem que haja risco aumentado para o desenvolvimento de bronquiectasia em indivíduos com acesso reduzido a cuidados de saúde e maiores taxas de infecção pulmonar na infância.

## BIOPATOLOGIA

Em até um terço dos casos, a causa da bronquiectasia não é identificada. Outros casos estão relacionados a infecções pulmonares, causas genéticas, anormalidades anatômicas e doenças imunes e autoimunes. Muco hiperconcentrado nas vias respiratórias é uma anormalidade patogênica característica.

### Infecções pulmonares

Aproximadamente um terço dos pacientes com bronquiectasia apresentam um gatilho infeccioso, geralmente anos antes do início da doença. Infecções virais infantis, como coqueluche (Capítulo 297) e infecção bacteriana, podem causar danos permanentes às vias respiratórias, levando a bronquiectasia anos após a infecção inicial. A tuberculose com sua inflamação granulomatosa resultante das vias respiratórias, do parênquima pulmonar e dos nódulos linfáticos pode causar bronquiectasia subsequente (Capítulo 308); as infecções por micobactérias atípicas foram reconhecidas como uma causa crescente e complicação da bronquiectasia, particularmente em mulheres brancas com mais de 55 anos (Capítulo 309). A bronquiectasia relacionada com micobactérias atípicas envolve, tipicamente, o lobo médio direito e a língula e pode estar associada ao padrão de “árvore em brotamento” do envolvimento bronquiolar na tomografia computadorizada (TC).

### Genética

A fibrose cística (Capítulo 83) é caracterizada por bronquiectasia difusa bilateral. Embora muitos pacientes com FC sejam diagnosticados na

infância com doença multissistêmica, os idosos podem apresentar apenas manifestações pulmonares ou manifestações pulmonares e sinusais. Alguns pacientes com bronquiectasia apresentam defeitos sutis no canal regulador da condutância transmembrana da fibrose cística, sem um diagnóstico claro de fibrose cística.

Na discinesia ciliar primária, as anormalidades nos braços da dineína impedem o batimento ciliar normal. Pacientes com discinesia ciliar primária geralmente têm doença sinopulmonar significativa e infertilidade; aproximadamente metade desses pacientes tem síndrome de Kartagener com *situs inversus* (Capítulo 61). Pacientes com deficiência de $\alpha_1$-antitripsina também podem desenvolver bronquiectasia.

## Causas anatômicas

Pacientes com anormalidades crônicas no mecanismo de deglutição ou com disfunção esofágica podem desenvolver bronquiectasia focal ou difusa com predominância no lobo inferior (Capítulo 129). A lesão pulmonar direta causada por aspiração de ácido ou partículas ou por pneumonia recorrente pode causar bronquiectasia.

A asma brônquica grave (Capítulo 81) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Capítulo 82) às vezes são complicadas por uma bronquiectasia.[2] A aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 319) pode causar bronquiectasia central distinta, que nas tomografias computadorizadas tem um aspecto do tipo "dedo na luva", decorrente da inflamação crônica e da obstrução por muco. Anormalidades das vias respiratórias, como tumores endobrônquicos (Capítulo 182), compressão extrínseca por linfonodos (síndrome do lobo médio direito) e corpos estranhos também são causas raras de bronquiectasia focal. A traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) está associada à bronquiectasia distal.

## Doenças imunes e autoimunes

A hipogamaglobulinemia primária (Capítulo 236) leva a infecções pulmonares recorrentes que podem resultar em bronquiectasia. Pacientes com deficiências da subclasse G de imunoglobulina podem desenvolver

bronquiectasia se a deficiência levar à redução na produção de anticorpos. Foi descoberto que defeitos na adesão de neutrófilos e na quimiotaxia (Capítulo 158) causam bronquiectasia. Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Capítulo 366) apresentam maior prevalência de bronquiectasia do que indivíduos com sistema imune funcionando normalmente.

A bronquiectasia é uma complicação cada vez mais reconhecida das colagenoses, sobretudo da artrite reumatoide (Capítulo 248) e da síndrome de Sjögren (Capítulo 252). A lesão das vias respiratórias provavelmente é atribuível à inflamação crônica ou à disfunção esofágica. A doença inflamatória intestinal (Capítulo 132) também causa bronquiectasia por mecanismos indeterminados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam tosse crônica e geralmente há produção de expectoração mucopurulenta ou purulenta. Ocasionalmente, tosse seca é a manifestação primária. Outros sinais/sintomas incluem dispneia, hemoptise intermitente e dor torácica pleurítica. Podem ocorrer perda de peso, mal-estar e fadiga. Quando os pacientes apresentam exacerbações infecciosas, eles podem desenvolver febre e também piora nos sintomas basais. Os achados físicos em pacientes com bronquiectasia são inespecíficos e incluem um exame torácico anormal com sibilos, estertores ou ambos. Baqueteamento digital é raro.

A evolução clínica dos pacientes com bronquiectasia é variável. Alguns pacientes apresentam poucos ou nenhum sintoma, outros apresentam tosse diária com produção de expectoração e alguns apresentam exacerbações ocasionais a frequentes. Observa-se lento declínio da função pulmonar com a bronquiectasia; o declínio é mais rápido em pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 290) e naqueles que apresentam exacerbações mais frequentes.

## DIAGNÓSTICO

### Exames de imagem

Embora se possa suspeitar do diagnóstico com uma radiografia de tórax simples, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o "padrão-ouro" atual para confirmar a bronquiectasia. Os achados característicos na TC são falta de afilamento brônquico, brônquios visíveis no 1 cm periférico dos pulmões e diâmetro brônquico interno maior do que o diâmetro da artéria brônquica associada.[3] Outros achados na TCAR associados são cistos na extremidade de um brônquio, linhas ramificadas irregulares em árvore em brotamento (e-Figura 84.1) indicando impactação de muco (e-Figuras 84.2 e 84.3), perda de volume (e-Figura 84.4) e, ocasionalmente, consolidação associada (Figura 84.1). A localização das vias respiratórias bronquiectásicas pode sugerir a causa: a predominância no lobo superior é observada na fibrose cística e a predominância no lobo inferior nas síndromes de aspiração (e-Figura 84.5). Enquanto o envolvimento do lobo médio direito e da língula sugere infecção por micobactérias atípicas (Figura 84.2 e e-Figuras 84.6A e 84.6B), a bronquiectasia central é observada na aspergilose broncopulmonar alérgica (Figura 84.3).

**E-FIGURA 84.1** **Tomografia computadorizada de alta resolução em cortes finos mostrando bronquiectasia e perda de volume à esquerda e área de bronquiectasia cilíndrica leve e bronquiolite em "árvore em brotamento" no lobo inferior direito.**

**E-FIGURA 84.2** **Tomografia computadorizada de alta resolução de corte fino na região média do tórax; há bronquiectasia leve no lobo médio direito adjacente ao coração e obstrução mucosa em áreas de bronquiectasia na base pulmonar direita.**

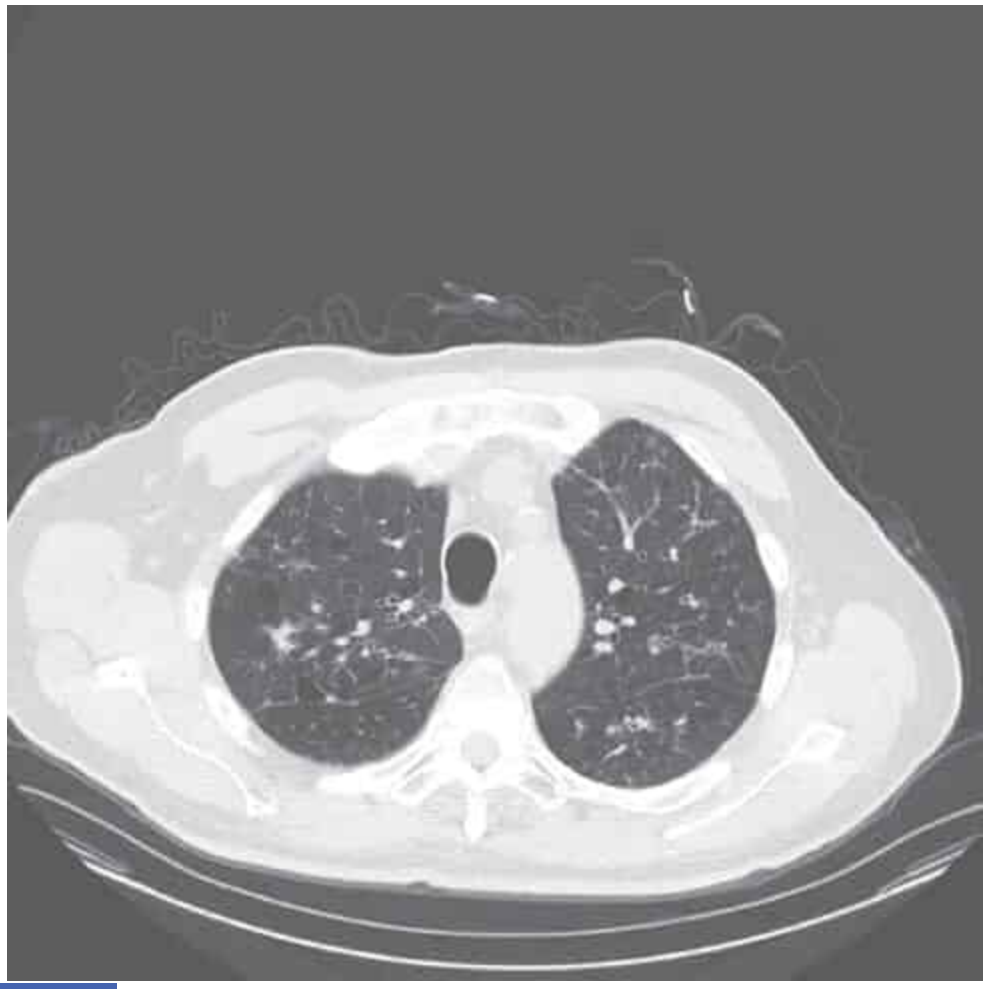

**E-FIGURA 84.3** **Alterações bronquiectásicas e obstrução mucosa sobrepostas a alterações enfisematosas difusas nos pulmões.**

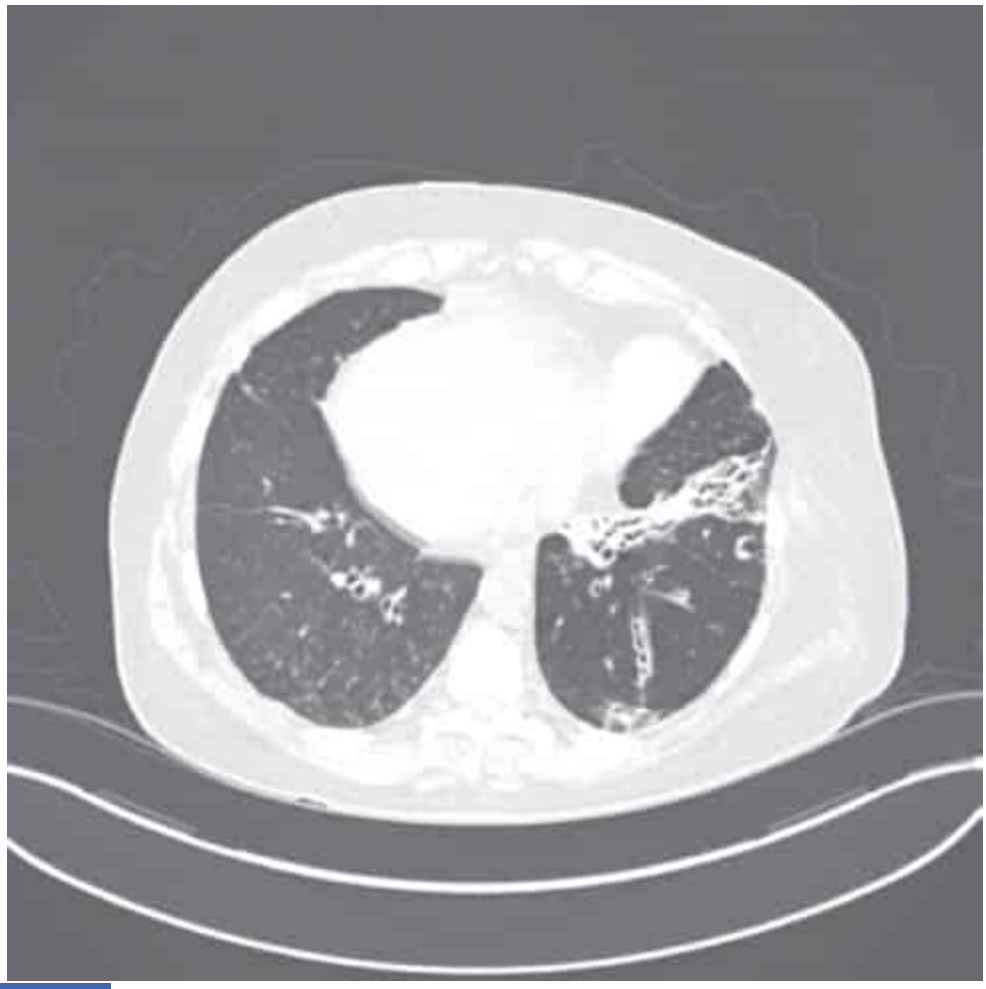

**E-FIGURA 84.4** **Bronquiectasia extensa em cortes inferiores do pulmão direito com perda de volume associada.**

**E-FIGURA 84.5** **Corte de tomografia computadorizada mostrando anormalidade em "anel de sinete" consistente com área localizada de bronquiectasia no lobo inferior direito.**

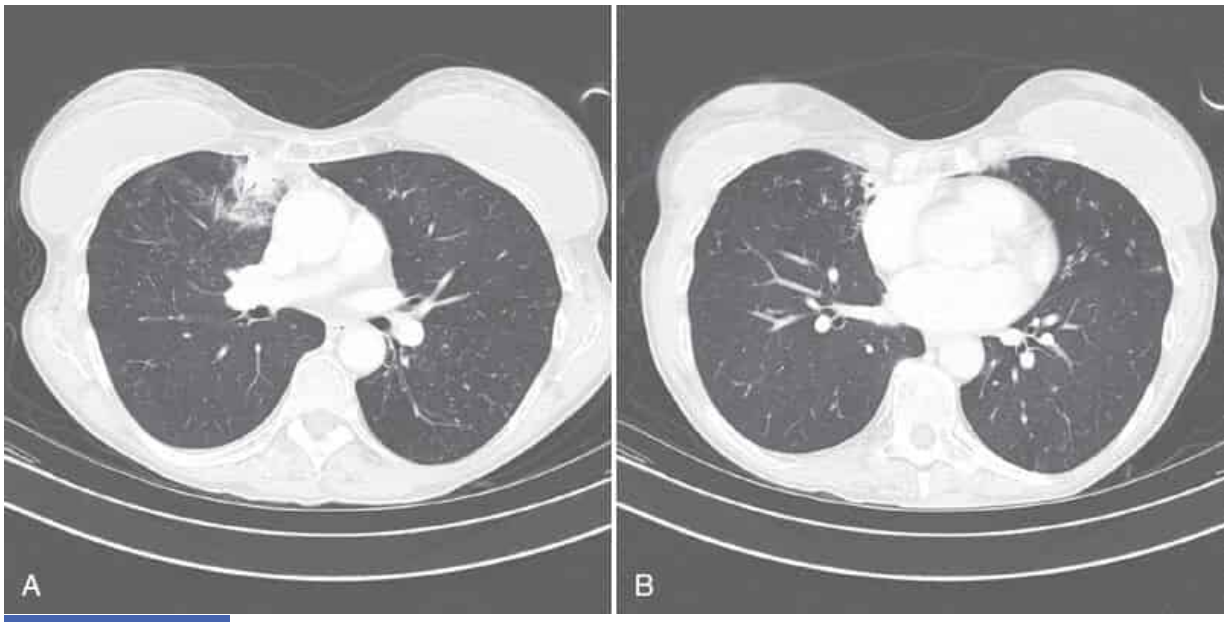


**E-FIGURA 84.6** **A. Infiltrado pneumônico sobreposto a uma área de bronquiectasia no lobo médio direito.** Também são visíveis implantes mamários bilaterais. A paciente tinha história de infecção micobacteriana crônica, mas estava em estado grave com pneumonia bacteriana sobreposta quando este exame foi realizado. **B.** Imagem de acompanhamento depois do tratamento da infecção aguda. Observa-se uma pequena área residual de bronquiectasia no lobo médio direito.

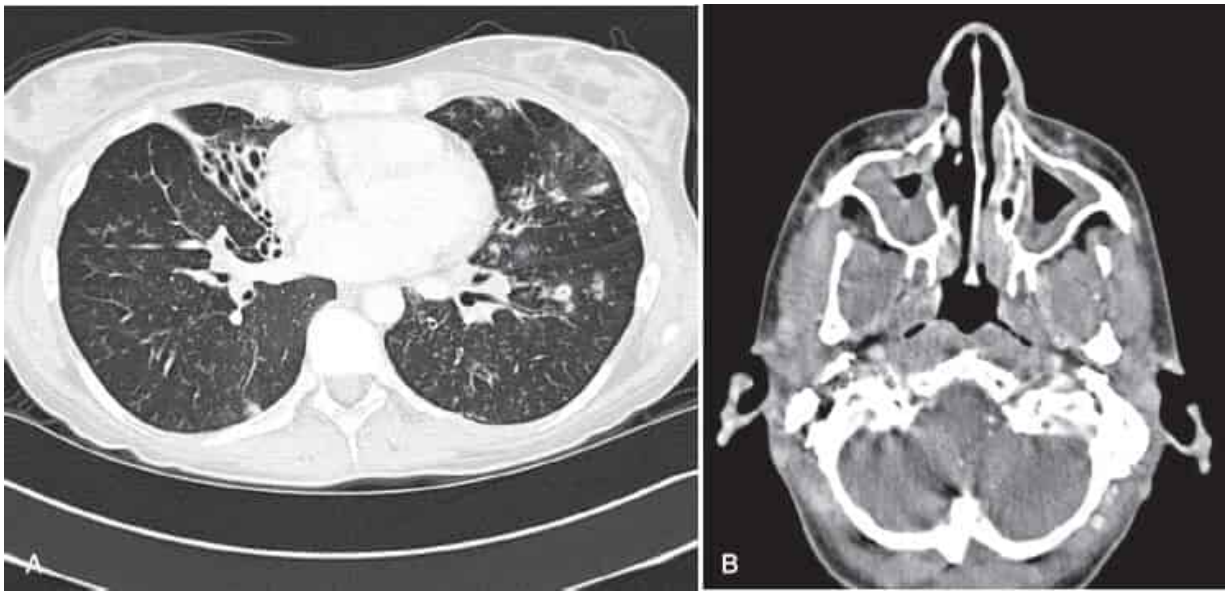


**FIGURA 84.1** **Tomografia computadorizada de alta resolução de paciente com discinesia ciliar primária. A.** Bronquiectasia bilateral. **B.** Agenesia de seios paranasais.

As provas de função pulmonar, que devem ser realizadas em todos os pacientes com suspeita de bronquiectasia, geralmente mostram obstrução ao fluxo de ar medida pela razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) e a capacidade vital forçada (CVF) (Capítulo 79). A gravidade da obstrução ao fluxo de ar e a velocidade de declínio se correlacionam com a extensão radiográfica da doença e a frequência de exacerbação. A broncoscopia detectará anormalidades nas vias respiratórias, incluindo tumores, deformidades estruturais e corpos estranhos e, portanto, deve ser considerada na avaliação da bronquiectasia localizada.

As culturas do escarro e do lavado broncoalveolar quando não há escarro expectorado disponível são importantes na avaliação das complicações infecciosas da bronquiectasia. Recentemente, técnicas moleculares têm demonstrado diversas comunidades polimicrobianas nos pulmões de pacientes com bronquiectasia, tanto quando eles estão clinicamente estáveis quanto durante as exacerbações. Os microrganismos dominantes são *P. aeruginosa* e *Haemophilus influenzae,* mas também podem ser detectados microrganismos anaeróbicos. O achado de *P. aeruginosa* pressagia pior prognóstico e exacerbações mais frequentes. Pacientes sem patógenos identificáveis apresentam doença mais branda. O achado de *Staphylococcus aureus* nas vias respiratórias pode indicar a fibrose cística como sendo a causa da bronquiectasia. *Nocardia* e fungos, particularmente *Aspergillus* e *Candida*, às vezes são encontrados nas culturas de pacientes com bronquiectasia, mas nem sempre requerem tratamento.[4] Micobactérias não tuberculosas são encontradas com frequência crescente nas vias respiratórias de pacientes com bronquiectasia, geralmente como uma complicação de bronquiectasias preexistentes, mas ocasionalmente como sua causa primária. A avaliação laboratorial dos pacientes com bronquiectasia deve ser individualizada. Todos os pacientes devem ser submetidos a culturas de escarro para bactérias, fungos e micobactérias. Outros exames que devem ser considerados incluem a medição dos níveis séricos de imunoglobulinas e o rastreamento à procura de doenças genéticas, principalmente em pacientes com bronquiectasia difusa. A fibrose cística (Capítulo 83) é diagnosticada por níveis elevados de cloreto no suor e por testes genéticos. A discinesia ciliar primária pode

ser avaliada por medição dos níveis de óxido nítrico nasal, frequência de batimento ciliar e teste padrão e estudos de microscopia eletrônica. A deficiência de $\alpha_1$-antitripsina é diagnosticada medindo os níveis e realizando fenotipagem (Capítulo 82). O rastreamento à procura de artrite reumatoide (Capítulo 248) ou síndrome de Sjögren (Capítulo 252) também pode ser justificado em pacientes com bronquiectasia difusa.

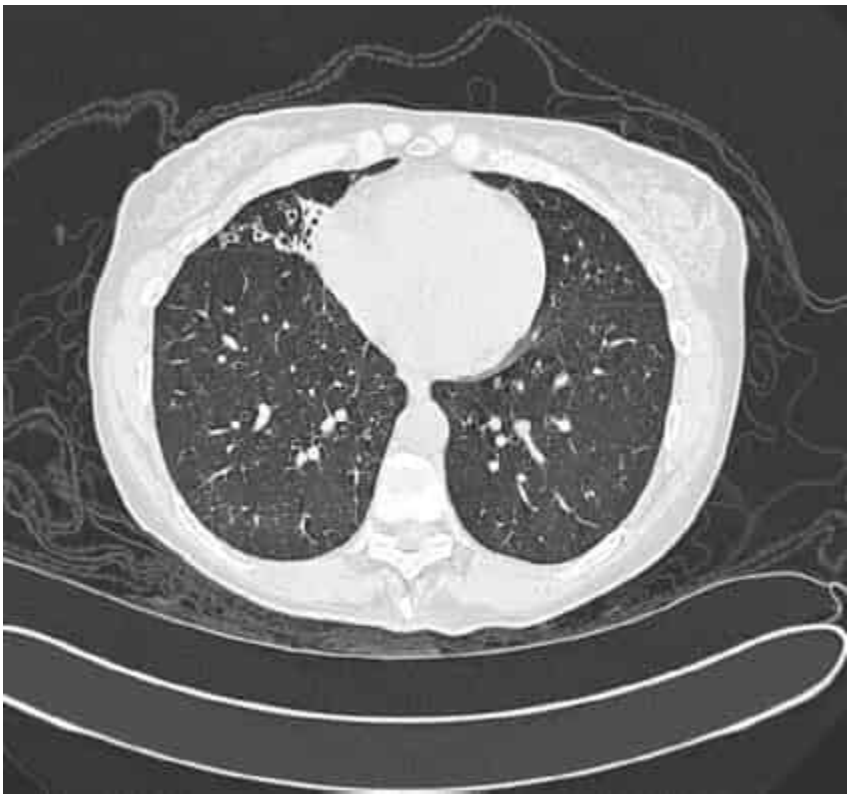

**FIGURA 84.2 Imagem de tomografia computadorizada de alta resolução de bronquiectasia nodular causada por infecção por micobactérias atípicas.**

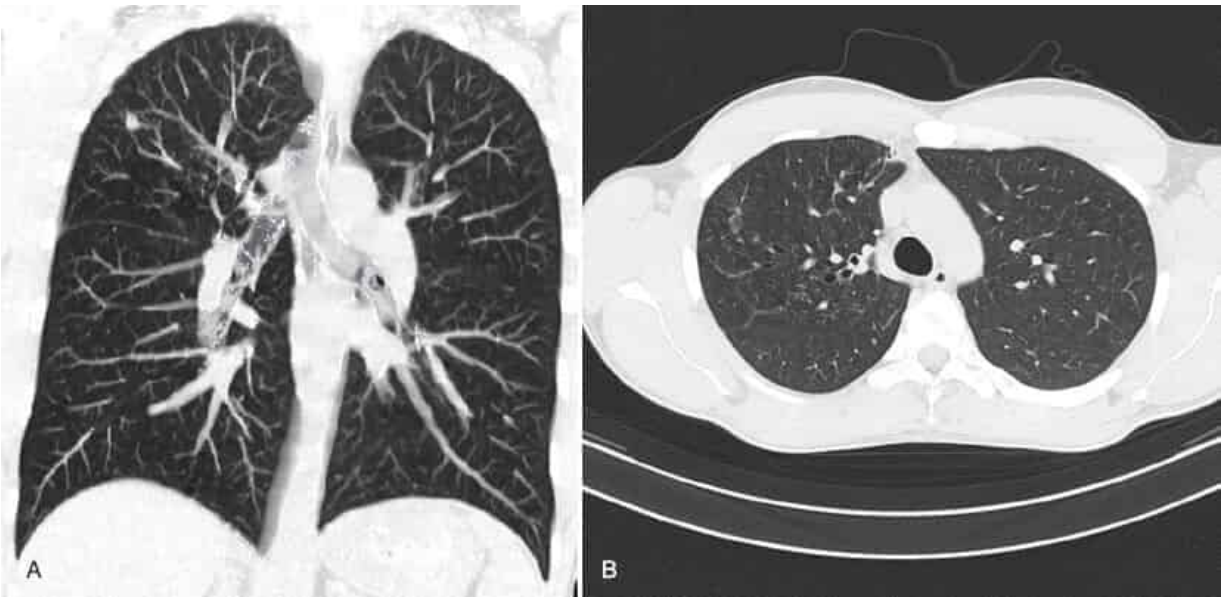


**FIGURA 84.3 A e B. Imagens de tomografia computadorizada de alta resolução da bronquiectasia central em dedo na luva causada pela aspergilose broncopulmonar alérgica.**

## TRATAMENTO

As metas do tratamento são reduzir a frequência das exacerbações e, potencialmente, melhorar a qualidade de vida, reduzir os sintomas e modificar a história natural da doença (Tabela 84.1).[5] O tratamento de manutenção para pacientes com doença mais avançada ou três ou mais exacerbações inclui desobstrução das vias respiratórias e terapias anti-inflamatórias, bem como antibióticos por períodos curtos e longos, que reduzem os marcadores da inflamação das vias respiratórias e sistêmica. A reabilitação pulmonar também é eficaz.[A1] As exacerbações são tratadas com base na acuidade clínica. Como os pacientes são heterogêneos e os ensaios clínicos terapêuticos são poucos, o tratamento comumente é individualizado, especialmente porque atualmente não há tratamento aprovado pela agência Food and Drug Administration para a bronquiectasia não decorrente de fibrose cística e porque os tratamentos comprovadamente

efetivos para a fibrose cística muitas vezes não o são nesta população de pacientes.[6,7]

## Prevenção de exacerbações

A vacinação pneumocócica 23-valente (Capítulo 15) é recomendada para pacientes com bronquiectasia. A vacinação de rotina contra *influenza* sazonal também é padrão. No momento, não há vacinas disponíveis para a prevenção de outras complicações infecciosas da bronquiectasia.

## Tratamento da etiologia subjacente

Para condições tratáveis, como deficiência de imunoglobulina ou deficiência de $\alpha_1$-antitripsina (Capítulo 82), deve-se considerar a terapia de reposição (Capítulo 236), embora haja poucos dados sobre se essas terapias alteram a história natural da bronquiectasia e infecções resultantes. Pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 319) devem ser tratados com esteroides para mitigar o processo inflamatório que leva à bronquiectasia.

## Desobstrução das vias respiratórias

A fisioterapia respiratória e o uso de dispositivos para auxiliar na limpeza mucociliar parecem ser benéficos na bronquiectasia não decorrente de fibrose cística. Em um ensaio randomizado mais antigo, por exemplo, o uso de um aparelho de pressão expiratória positiva oscilatória (Acapella®) 2 vezes/dia reduziu o volume de escarro e os desfechos de qualidade de vida em comparação com nenhuma fisioterapia de rotina. Outras técnicas que também podem ter um papel na desobstrução das vias respiratórias incluem a fisioterapia respiratória tradicional com drenagem postural e o uso de coletes que produzem oscilação da parede torácica.[A2] Personalizar o tratamento leva a melhores adesão e resultados.[8] A reabilitação pulmonar formal e os exercícios provavelmente beneficiam os pacientes com bronquiectasia.

A terapia inalatória com solução salina hipertônica nebulizada (3 a 7%) pode aumentar a desobstrução das vias respiratórias, diminuir as exacerbações e melhorar a função pulmonar, bem como a qualidade de vida.[A3,A3b] Embora a DNase humana recombinante seja eficaz na bronquiectasia por fibrose cística, um grande ensaio clínico mostrou que ela teve efeitos deletérios quando administrada como terapia de manutenção em pacientes com bronquiectasia não relacionada a fibrose cística, por isso não deve ser usada. Outros agentes mucolíticos apresentam benefícios não comprovados.

Nenhum ensaio randomizado apoia o uso de agentes beta-agonistas de ação rápida ou broncodilatadores anticolinérgicos de rotina na bronquiectasia. No entanto, um subconjunto de pacientes com maior reatividade das vias respiratórias provavelmente se beneficia do uso desses agentes (Capítulo 81).

## Redução da inflamação das vias respiratórias

Em um estudo randomizado recente, brensocatibe (10 a 25 mg/dia VO), que é um inibidor reversível da dipeptidil peptidase 1 (uma enzima que ativa as serina proteases dos neutrófilos), reduziu significativamente as exacerbações clínicas em pacientes com bronquiectasia não relacionada a fibrose cística.[A3c] Um ensaio clínico mais antigo mostrou que a budesonida inalada em dose média, quando combinada com o formoterol, é segura e mais efetiva do que a budesonida em altas doses no tratamento de pacientes com bronquiectasia não decorrente de fibrose cística. Os esteroides orais, embora ocasionalmente usados em pacientes com bronquiectasia, nunca foram avaliados em um ensaio clínico.

## Terapia antimicrobiana

No momento, não há evidências firmes para apoiar o uso rotineiro de antibióticos de manutenção, embora esse tratamento possa ser considerado para pacientes com exacerbações frequentes e destruição pulmonar progressiva. Quando espécies de

micobactérias são cultivadas a partir de amostras de pacientes com bronquiectasia, as decisões sobre se tratar e quais agentes antimicrobianos usar são baseadas nas diretrizes publicadas (Capítulos 308 e 309).[9]

O tratamento crônico com macrolídios orais em baixas doses (p. ex., azitromicina 500 mg, 3 vezes/semana, ou 250 mg/dia; ou etilsuccinato de eritromicina 400 mg, 2 vezes/dia) consegue reduzir as exacerbações em pacientes com bronquiectasia não decorrente de fibrose cística.[A4] Não se sabe se os pacientes desenvolverão microrganismos resistentes, e a microbiota respiratória é claramente alterada pelo uso crônico de macrolídios. A monoterapia com macrolídios não deve ser usada em pacientes coinfectados por micobactérias atípicas.

A terapia antimicrobiana direcionada por via inalatória também é uma opção, particularmente em pacientes infectados com *Pseudomonas* spp. Por exemplo, a nebulização de gentamicina (80 mg, 2 vezes/dia) por 12 meses pode fornecer benefício bacteriológico e clínico sustentado. A colistina inalada, 1 milhão de UI 2 vezes/dia administrada por nebulizador, também é segura e possivelmente efetiva em pacientes com bronquiectasia e infecção por *P. aeruginosa*.[A5] Ensaios clínicos mostraram benefícios microbiológicos com tobramicina inalada, 300 mg, 2 vezes/dia; um estudo a utilizou por 4 semanas por um ciclo; outro a utilizou por três ciclos de 2 semanas com o medicamento e 2 semanas sem. Contudo, o benefício clínico do tratamento com tobramicina não foi firmemente estabelecido e alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais respiratórios inaceitáveis.[A6] É importante notar que dois grandes ensaios clínicos recentes com a aztreonam lisina inalado não mostraram benefícios clínicos. Antibióticos inalados adicionais atualmente sendo avaliados em ensaios clínicos incluem ciprofloxacino em pó seco, ciprofloxacino lipossomal nebulizado e tobramicina em pó seco. Outras estratégias de antibióticos à margem das indicações autorizadas incluem o uso prolongado de antibióticos IV direcionados aos patógenos específicos da cultura.

## Cirurgia e transplante

A ressecção cirúrgica pode ser útil para pacientes com doença focal ou para indivíduos com hemoptise que não possa ser controlada pela embolização dos vasos sangrantes (Capítulo 93). A ressecção cirúrgica também pode beneficiar alguns pacientes com bronquiectasia difusa que não respondam à terapia convencional e alguns pacientes infectados com micobactérias atípicas. O transplante de pulmão duplo (Capítulo 93) foi realizado com sucesso em pacientes com doença pulmonar em estágio terminal causada pela bronquiectasia não decorrente de fibrose cística. Os desfechos clínicos são semelhantes aos observados no transplante para outras doenças pulmonares em estágio terminal.

## Tratamento das exacerbações agudas da bronquiectasia

Quando um paciente com bronquiectasia apresenta uma exacerbação aguda, os tratamentos antimicrobianos devem ser direcionados aos microrganismos infectantes crônicos. Exacerbações leves a moderadas podem ser tratadas com antibióticos orais, direcionados aos resultados da cultura de escarro, por 2 a 3 semanas. Os vírus, incluindo coronavírus, rinovírus e vírus influenza A e B também causam exacerbações. Exacerbações mais graves ou exacerbações causadas por microrganismos resistentes geralmente exigem administração intravenosa de antibióticos no hospital ou em casa. A adição de um antibiótico inalado à terapia sistêmica para uma exacerbação aguda não demonstrou qualquer benefício. Os pacientes que apresentam exacerbação aguda provavelmente se beneficiam das modalidades de desobstrução das vias respiratórias e de outras terapias não antibióticas discutidas previamente.

| Tabela 84.1 | Potenciais tratamentos para a bronquiectasia. |
|---|---|

| |
|---|
| Tratamento da condição subjacente, se possível |
| Mobilização de secreções |
| Farmacológica |
| Mecânica |
| Terapia anti-inflamatória |
| Esteroides inalados |
| Macrolídios |
| Terapia antimicrobiana |
| Patógeno específico |
| Cirurgia |
| Doença localizada ou refratária |
| Transplante |
| Doença em estágio terminal |

Adaptada de O'Donnell A. Bronchiectasis. *Chest.* 2008;134:815-823.

## PROGNÓSTICO

A bronquiectasia não decorrente de fibrose cística é uma doença heterogênea com prognóstico amplamente variável. Pacientes com achados obstrutivos e restritivos mais graves nas provas de função pulmonar, transferência insatisfatória de gases e infecção crônica por *Pseudomonas* têm o pior prognóstico. Preditores independentes de hospitalização futura incluem internações hospitalares anteriores, dispneia avançada, $VEF_1$ inferior a 30% do previsto, colonização por *P. aeruginosa*, colonização por outros microrganismos patogênicos e três ou mais lobos envolvidos na TCAR. As comorbidades, incluindo a DPOC e a artrite reumatoide, aumentam o risco de mortalidade. A extensão radiográfica da doença, a hipoxemia, a hipercapnia e evidências de insuficiência cardíaca direita também são preditores de desfecho. Pacientes com bronquiectasia internados em UTI por insuficiência respiratória apresentam taxa de sobrevida em 4 anos de 60%.

# ATELECTASIA

## DEFINIÇÃO

A atelectasia, ou colapso, é causada pela hipoventilação das unidades pulmonares. A atelectasia pode envolver um pulmão inteiro ou um lobo, segmento ou subsegmento pulmonar. A atelectasia pode ser causada pela obstrução intrínseca das vias respiratórias ou compressão externa de linfonodos, massas parenquimatosas ou outras entidades. Quando as unidades pulmonares estão atelectásicas, a incompatibilidade ventilação-perfusão resulta em hipoxemia. A atelectasia sustentada pode levar à infecção.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

As bases pulmonares e os segmentos posteriores do pulmão são vulneráveis à atelectasia dependente, que é causada pela ventilação inadequada, principalmente em um paciente imobilizado ou em pós-operatório. A atelectasia irregular é causada por processos de enchimento alveolar, como hemorragia e edema (Capítulo 85). A atelectasia passiva, de relaxamento ou de compressão ocorre quando o pulmão recua para um volume menor em razão da presença de líquido ou de ar no espaço pleural adjacente.

A atelectasia obstrutiva ou reabsortiva é causada pelo bloqueio brônquico ao influxo de ar, com resultante consolidação retrátil. A obstrução intrínseca das vias respiratórias pode ser causada por tampões de muco, corpos estranhos ou tumores nas vias respiratórias. A obstrução extrínseca das vias respiratórias resulta da compressão das vias respiratórias decorrente do aumento dos linfonodos peribrônquicos ou de outras massas que colidem com as vias respiratórias.

A atelectasia redonda é causada pelo espessamento pleural que invagina e aprisiona o pulmão adjacente. Qualquer doença pleural crônica pode causar atelectasia redonda, sobretudo a doença pleural relacionada com o asbesto.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A atelectasia é, tipicamente, assintomática e diagnosticada por exames de imagem do tórax; pode causar dispneia e taquipneia e resultar em hipoxemia. Em pacientes pós-operatórios, a atelectasia pode provocar febre baixa. Uma saturação arterial de oxigênio de 96% ou menos após respirar oxigênio por máscara de Venturi por 30 min é um teste moderadamente sensível e específico para o diagnóstico de atelectasia pós-operatória.[11]

A radiografia simples de tórax mostra perda de volume pulmonar e deslocamento da fissura lobar, mediastino ou diafragma em direção à unidade pulmonar envolvida (Figura 84.4). A atelectasia discoide se manifesta como linhas horizontais ou curvas na radiografia simples de tórax. A atelectasia redonda (Figura 84.5) é uma densidade tumoriforme ovoide adjacente à pleura. A atelectasia secundária pode ser observada em associação com uma lesão expansiva (e-Figuras 84.7A e B). O tipo e a causa da atelectasia às vezes podem ser elucidados por TC ou ultrassonografia. É necessário broncoscopia para confirmar se a compressão é intrínseca ou extrínseca na atelectasia obstrutivo-reabsortiva e para determinar a patologia exata da obstrução.

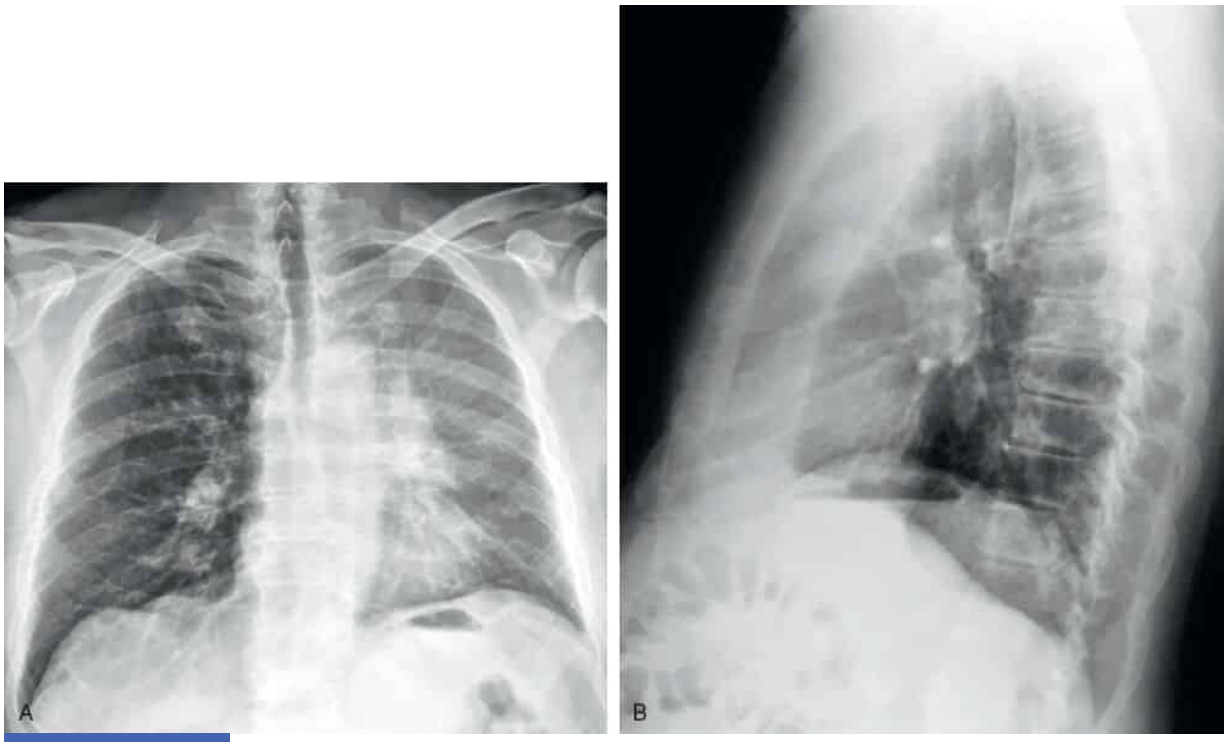


**E-FIGURA 84.7 Atelectasia do lobo superior esquerdo por carcinoma broncogênico central esquerdo. A.** Radiografia frontal de tórax mostra opacidade em véu sobre o hemitórax superior esquerdo com desvio da traqueia para a esquerda e reorientação horizontal do brônquio principal esquerdo. **B.** Incidência lateral de radiografia de tórax mostra hiperexpansão do lobo inferior esquerdo com deslocamento anterior da fissura principal esquerda. O lobo superior esquerdo colapsado e a língula formam uma faixa de opacidade retroesternal anterior. (Cortesia do Dr. Paul Stark.)

À beira do leito, a medida da saturação arterial de oxigênio pode ajudar a avaliar a gravidade da atelectasia e da disfunção pulmonar geral.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Comumente prescreve-se uma espirometria de incentivo para prevenir ou tratar a atelectasia em pacientes com mobilidade limitada em razão de cirurgia recente, fraqueza neuromuscular ou qualquer imobilização prolongada, mas nenhum ensaio clínico randomizado comprovou sua efetividade. O treinamento muscular inspiratório pré-operatório pode reduzir a atelectasia em pacientes submetidos à cirurgia abdominal superior. O uso profilático de ventilação não invasiva pode reduzir a disfunção pulmonar após a

cirurgia de ressecção pulmonar. Outras modalidades, como espirometria de incentivo,[A7] dispositivos de pressão positiva expiratória, desobstrução das vias respiratórias por oscilação de alta frequência da parede torácica e agentes farmacológicos não têm benefício comprovado.

A atelectasia de distribuição heterogênea é tratada abordando o processo mórbido subjacente no parênquima pulmonar. A atelectasia por compressão é tratada com alívio do processo existente no espaço pleural.

A atelectasia obstrutiva ou reabsortiva exige, com frequência, broncoscopia para diagnóstico e tratamento. Em pacientes com obstrução decorrente de secreções retidas, às vezes são necessárias várias broncoscopias, mas o muco com frequência se reacumula rapidamente e só é corrigido quando o estado geral do paciente melhora.

A atelectasia redonda não exige tratamento. A TC é útil para distinguir a atelectasia redonda de um tumor parenquimatoso.

## DOENÇAS CÍSTICAS CONGÊNITAS DO TÓRAX

Os *cistos torácicos,* que são extremamente raros, são consequentes ao desenvolvimento anormal ou ramificação do intestino anterior. Os cistos podem se desenvolver no mediastino em um estágio inicial da gestação ou no parênquima pulmonar em um estágio posterior. As anormalidades incluem cistos broncogênicos (mediastinais e parenquimatosos), malformação congênita das vias respiratórias pulmonares e sequestros pulmonares. Os cistos são revestidos por epitélio de vias respiratórias e alveolar, mas não se comunicam de maneira normal com as vias respiratórias ou com o tecido pulmonar.

**FIGURA 84.4** **Radiografia simples de tórax mostrando atelectasia do lobo superior direito (causada por tumor endobrônquico).**

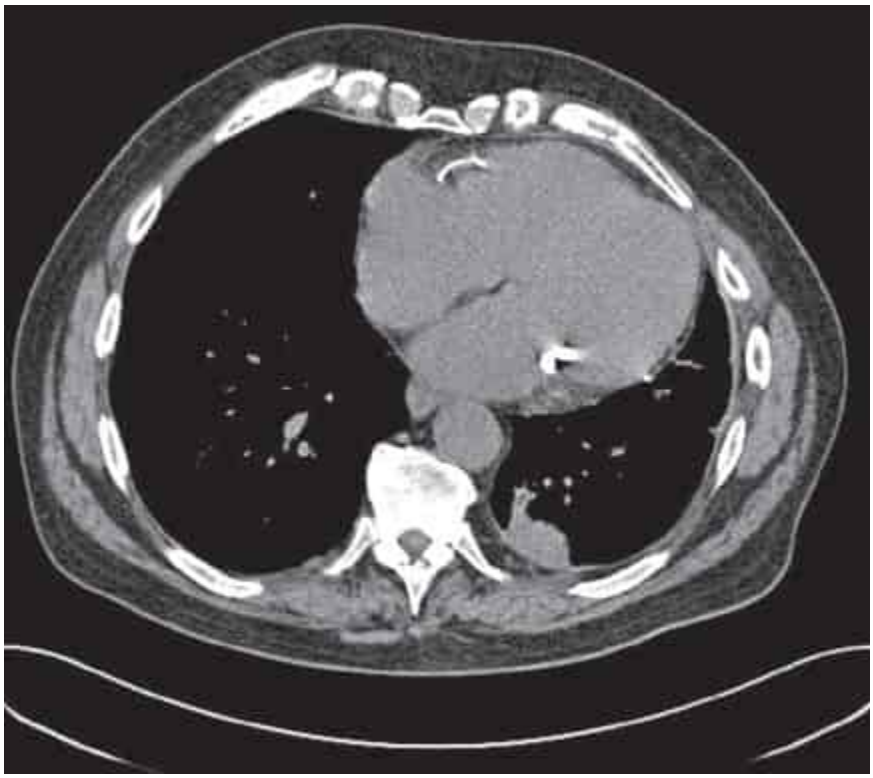

**FIGURA 84.5 Imagem de tomografia computadorizada de atelectasia redonda.**

A maioria dos pacientes com cistos torácicos é diagnosticada na infância, mas os cistos podem permanecer assintomáticos e passar despercebidos até a idade adulta. Na ausência de sintomas, essas lesões císticas às vezes são um achado incidental em exames de imagem do tórax realizados por outras indicações. As doenças císticas congênitas podem causar pneumonias recorrentes, hemoptise ou compressão de estruturas normais.

A angiografia por TC geralmente consegue detectar lesões císticas congênitas do tórax, mas às vezes é necessária angiografia pulmonar ou brônquica para definir se há fluxo sanguíneo para a lesão.

*Os cistos broncogênicos* geralmente são encontrados nas áreas paratraqueais ou subcarinais direitas do mediastino, mas ocasionalmente são vistos no parênquima pulmonar.[12] Esses cistos costumam ser assintomáticos, mas podem causar sibilos, dispneia e tosse ao comprimir estruturas adjacentes. Pode ocorrer infecção secundária nos cistos, e há

alguns relatos de transformação maligna. Em geral recomenda-se a ressecção cirúrgica completa, mas a excisão parcial com desepitelização dos cistos também foi realizada. A conduta expectante também é uma opção quando os cistos são assintomáticos.

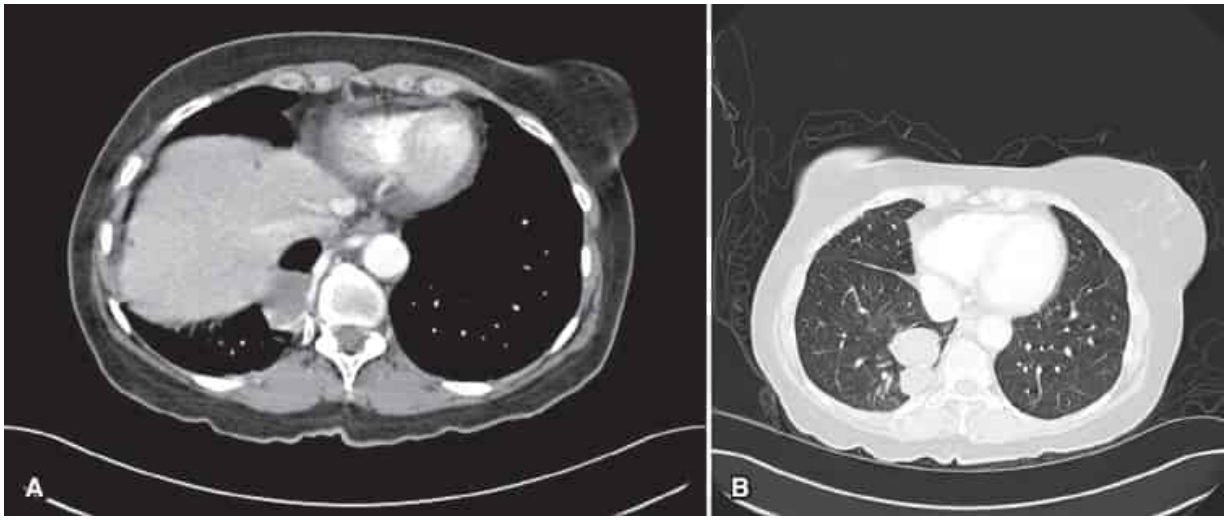


**FIGURA 84.6 Sequestro pulmonar. A.** Imagem de tomografia computadorizada de sequestro pulmonar em lobo inferior direito. **B.** Vaso nutrício visível emergindo da aorta.

*A malformação congênita das vias respiratórias pulmonares,* previamente chamada de *malformação adenomatoide cística congênita do pulmão,* é extremamente rara, com incidência relatada de uma em cada 25 mil a 35 mil gestações. A anormalidade é causada pelo desenvolvimento interrompido da árvore brônquica. A maior parte dos pacientes é diagnosticada no pré-natal por ultrassonografia, mas alguns adultos as manifestam pela primeira vez na forma de complicações, incluindo pneumotórax e embolia gasosa. O tratamento consiste na ressecção cirúrgica anatômica.

Os *sequestros pulmonares* são áreas de parênquima pulmonar não funcionante, sem comunicação com a árvore traqueobrônquica que apresentam irrigação arterial e drenagem venosa anormais (Figura 84.6). O sequestro intralobar, que corresponde a cerca de 75% dos casos, não tem pleura visceral e geralmente é encontrado em um lobo inferior, mais comumente à esquerda do que à direita. Os sequestros extralobares têm

pleura visceral própria, são separados dos lobos normais e podem até ser encontrados abaixo do diafragma. Os sequestros geralmente contêm um vaso nutrício que se origina da aorta. Os sequestros são assintomáticos, mas os pacientes às vezes desenvolvem infecções recorrentes e/ou hemoptise. A excisão cirúrgica com cuidado especial para o manejo do vaso nutrício é curativa. A embolização do vaso nutrício às vezes é uma opção de tratamento bem-sucedida.

*Pulmões hipertransparentes* são diagnosticados pela escassez de trama vascular e intersticial nos exames de imagem do tórax. As coleções de ar do parênquima pulmonar podem ser causadas por cistos parenquimatosos congênitos, enfisema lobar congênito (quase exclusivamente diagnosticado no primeiro ano de vida), enfisema bolhoso gigante (síndrome do pulmão desaparecido) ou síndrome de Swyer-James. Os cistos do parênquima pulmonar podem ser do tipo alveolar bolhoso ou podem conter elementos da parede brônquica, como cartilagem, músculo liso e glândulas. Eles podem se infectar e se romper causando pneumotórax. Em geral recomenda-se a ressecção cirúrgica, a menos que as lesões sejam pequenas. O enfisema lobar congênito, também conhecido como *lobo hipertransparente grande congênito,* pode causar dificuldade respiratória grave em lactentes em razão da compressão do tecido pulmonar circundante. O enfisema bolhoso gigante é uma condição rara que geralmente afeta os lobos superiores de homens jovens tabagistas. A compressão do parênquima pulmonar normal por esses lobos superdistendidos exige ressecção cirúrgica.

A *síndrome de Birt-Hogg-Dubé*[13] é causada por uma condição autossômica dominante de mutações na linha germinativa no gene da foliculina. É caracterizada por cistos pulmonares, pneumotórax recorrente, carcinoma de células renais e fibrofoliculomas cutâneos.

A *síndrome de Swyer-James-Macleod,* que é caracterizada pela radiotransparência unilateral de um pulmão inteiro, é causada por bronquiolite obliterante infantil decorrente de infecção viral ou bacteriana ou inalação tóxica. A TC mostra aprisionamento de ar e hipertransparência do pulmão afetado, com pulmão contralateral normal. Não é necessário tratamento.

## DOENÇAS CÍSTICAS ADQUIRIDAS DO PULMÃO

As TCs de alta resolução agora conseguem detectar várias doenças pulmonares císticas adquiridas.[14] Tipicamente, os cistos são vistos como enfisema ou bolhas subpleurais no parênquima pulmonar. As causas de cistos multifocais incluem a pneumonia intersticial linfocítica (Capítulo 86), a síndrome de Birt-Hogg-Dubé, a papilomatose traqueobrônquica e cânceres primários e metastáticos. Cistos multifocais com nódulos associados são vistos na pneumonia intersticial linfocítica (Capítulo 86), na doença de deposição de cadeia leve (Capítulo 178), na amiloidose (Capítulo 179) e na histiocitose de células de Langerhans (Capítulo 160) e estão associados a opacidades em vidro fosco na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (Capítulo 321) e pneumonia intersticial descamativa (Capítulo 86). O enfisema pulmonar (Capítulo 82) e a bronquiectasia cística também podem mimetizar uma doença cística. Uma avaliação não invasiva cuidadosa geralmente consegue determinar a causa, mas pode ser necessário lavado broncoalveolar ou, até mesmo, biopsia pulmonar.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, et al. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:774-782.

A2. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD008351.

A3. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22:1084-1092.

A3b. Anuradha KWDA, Gunathilaka PKG, Wickramasinghe VP. Effectiveness of hypertonic saline nebulization in airway clearance in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A randomized control trial. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:509-515.

A3c. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med*.

2020;383:2127-2137.

A4. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012406.

A5. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:975-982.

A6. Yang JW, Fan LC, Lu HW, et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2016;10:731-739.

A7. Pantel H, Hwang J, Brams D, et al. Effect of incentive spirometry on postoperative hypoxemia and pulmonary complications after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017;152:422-428.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chotirmall SH, Chalmers JD. Bronchiectasis: an emerging global epidemic. *BMC Pulm Med*. 2018;18:1-3.

1b. Boucher RC. Muco-obstructive lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;380:1941-1953.

1c. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, et al. Airway mucus hyperconcentration in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:661-670.

2. Coman I, Pola-Bibian B, Barranco P, et al. Bronchiectasis in severe asthma: clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:409-413.

3. Smith MP. Diagnosis and management of bronchiectasis. *CMAJ*. 2017;189:e828-e835.

4. Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, et al. Increasing nocardia incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:347-354.

5. O'Donnell AE. Bronchiectasis update. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:194-198.
6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50:1-23.
7. Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ, et al. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD010337.
8. McIlwaine M, Bradley J, Elborn JS, et al. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *Eur Respir Rev.* 2017;26:1-12.
9. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74:1-69.
10. Athanazio R, da Costa JC, de la Rosa Carrillo D, et al. Current and future pharmacotherapy options for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12:569-584.
11. Ferrando C, Romero C, Tusman G, et al. The accuracy of postoperative, non-invasive Air-Test to diagnose atelectasis in healthy patients after surgery: a prospective, diagnostic pilot study. *BMJ Open.* 2017;7:1-9.
12. Cilleruelo Ramos A, Ovelar Arribas Y, Garcia Yuste M. Cervical bronchogenic cyst in adults. Case report and literature review. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:95-96.
13. Gupta N, Kopras EJ, Henske EP, et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:706-713.
14. Raoof S, Bondalapati P, Vydyula R, et al. Cystic lung diseases: algorithmic approach. *Chest*. 2016;150:945-965.

**Qual das seguintes doenças pode causar bronquiectasia?**

- A. Deficiência de $\alpha_1$-antitripsina.
- B. Doença tromboembólica pulmonar crônica.
- C. Adenocarcinoma de pulmão.
- D. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Todos os microrganismos a seguir podem ser encontrados na bronquiectasia, exceto:**

- A. Complexo *Mycobacterium avium*.
- B. *Haemophilus influenzae.*
- C. *Nocardia nova*.
- D. Fungos da ordem Mucorales.
- E. *Pseudomonas aeruginosa*.

Concluir questão

**Pacientes com discinesia ciliar primária e bronquiectasia também apresentam:**

- A. Sinusite crônica.
- B. Erupções cutâneas crônicas.
- C. Distúrbios visuais.
- D. Anormalidades da marcha.
- E. Anormalidades do sistema urinário.

Concluir questão

**A atelectasia subsegmental pós-operatória é mais bem tratada por:**

- A. Broncoscopia terapêutica.
- B. Mobilização precoce.
- C. Terapia com beta$_2$-agonista nebulizado.
- D. *N*-acetilcisteína inalada.
- E. Ventilação não invasiva.

Concluir questão

**Todos os itens a seguir podem ocorrer como complicação da terapia crônica com macrolídios na bronquiectasia,**

**exceto:**

- A. Perda de audição.
- B. Erupção cutânea.
- C. Desconforto gastrintestinal.
- D. Interação medicamentosa com a rifampicina.
- E. Disfunção tireoidiana.

Concluir questão

85

# DISTÚRBIOS DE ENCHIMENTO ALVEOLAR

STEPHANIE M. LEVINE

## DEFINIÇÃO

Os distúrbios de enchimento alveolar (Tabela 85.1) são caracterizados por achados na radiografia de tórax de envolvimento alveolar variando de aspecto em vidro fosco a consolidação; o processo histopatológico consiste em envolvimento primário dos espaços aéreos alveolares distais aos bronquíolos terminais. Por exemplo, na proteinose alveolar pulmonar, os alvéolos são preenchidos por líquido proteico. Em comparação, as paredes alveolares são revestidas por células de adenocarcinoma no adenocarcinoma mucinoso invasivo e no adenocarcinoma não mucinoso lepídico predominante, previamente denominado carcinoma de células bronquíolo-alveolares. Na pneumonia intersticial aguda, infiltrados fibroproliferativos em organização exsudativa preenchem o espaço alveolar; nos distúrbios de hemorragia alveolar, o espaço alveolar é preenchido por sangue. Espaços alveolares preenchidos por células inflamatórias agudas, como na pneumonia bacteriana (Capítulo 91); água, como no edema pulmonar cardiogênico ou hidrostático (Capítulo 52); ou líquido com alto teor proteico, como no edema pulmonar não cardiogênico ou de permeabilidade aumentada (Capítulo 96), também fazem parte do diagnóstico diferencial radiográfico dos distúrbios de enchimento alveolar e devem ser excluídos.

| Tabela 85.1 | Distúrbios do enchimento alveolar. |
|---|---|

| DOENÇAS | FISIOPATOLOGIA | ACHADOS RADIOGRÁFICOS |
|---|---|---|
| Proteinose alveolar pulmonar | Processamento prejudicado do surfactante pelos macrófagos alveolares, decorrente de defeitos na sinalização de GM-CSF | Opacidades alveolares bilaterais com “em mosaico” e áreas difusas de atenuação em vidro fosco na TC |
| Pneumonia intersticial aguda | Dano alveolar difuso com uniformidade temporal | Processo de enchimento alveolar difuso semelhante à síndrome de desconforto respiratório agudo |
| Hemorragia alveolar difusa | Sangramento da microcirculação pulmonar, geralmente proveniente dos capilares | Desenvolvimento agudo de opacidades alveolares bilateralmente |
| Adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico (previamente chamado de carcinoma de | Células cancerígenas crescendo ao longo dos septos alveolares | Opacidades pneumônicas, consolidação com aerobroncogramas, opacidades em vidro fosco (solitárias ou múltiplas) |

| |
|---|
| células bronquíolo-alveolares) |

TC = tomografia computadorizada; GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos.

Uma abordagem geral a essas doenças suspeitas de enchimento alveolar (Figura 85.1) pode ser estratificada de acordo com o período de tempo decorrido desde o início dos sintomas. O paciente típico apresenta inicialmente tosse (geralmente seca) e dispneia de duração variável, dependendo do processo histopatológico. A hemoptise é um sinal inicial frequente nas doenças hemorrágicas alveolares. Com exceção da pneumonia intersticial aguda, os sintomas que sugerem um processo infeccioso agudo, como febre, leucocitose e tosse produtiva, geralmente estão ausentes. Se a radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC) de tórax inicial for consistente com um possível processo de enchimento alveolar (Capítulo 78) e tiverem sido excluídos pneumonia aguda e edema pulmonar, deve-se realizar uma broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) (Capítulo 79) e biopsia transbrônquica, sobretudo se houver suspeita de proteinose alveolar pulmonar, adenocarcinoma mucinoso invasivo, adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico (Capítulo 182) ou hemorragia alveolar. Quando esses testes não confirmam o diagnóstico, e em muitos casos de suspeita de pneumonia intersticial aguda, pode-se indicar uma biopsia pulmonar cirúrgica obtida por toracoscopia ou um procedimento cirúrgico aberto para estabelecer um diagnóstico seguro.

## PROTEINOSE ALVEOLAR PULMONAR

### EPIDEMIOLOGIA

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma rara doença do enchimento alveolar causada pelo acúmulo de material surfactante fosfolipoproteináceo nos alvéolos. A incidência é estimada em 3,7 casos por milhão de pessoas. Trata-se de uma doença autoimune adquirida primária em mais de 90% dos casos,[1b] mas características histopatológicas semelhantes podem ser encontradas com causas secundárias identificáveis, como silicose aguda

(silicoproteinose; Capítulo 87), exposição a pó de alumínio (Capítulo 87), exposição à poeira de metal índio ($^{49}$In), distúrbios de imunodeficiência (p. ex., gamopatia monoclonal de imunoglobulina G e síndrome de imunodeficiência combinada grave), neoplasias malignas hematológicas (sobretudo leucemias mieloides; Capítulos 173 e 175) e certas infecções (p. ex., pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e SARS-CoV-2 [Capítulo 342A]).[1c] A PAP também foi descrita após transplante de medula óssea (Capítulo 168). Uma forma congênita também costuma se manifestar no primeiro ano de vida.

## BIOPATOLOGIA

A patogênese da PAP está relacionada com o comprometimento do processamento do surfactante pelos macrófagos alveolares, decorrente de defeitos na sinalização do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Esse comprometimento pode ser causado por autoanticorpos contra o GM-CSF ou mutações no gene do receptor de GM-CSF, que são encontrados em 90% dos casos. As formas secundárias são causadas por deficiência relativa de GM-CSF, levando a disfunção dos macrófagos e redução da depuração do surfactante. A forma autossômica recessiva congênita de proteinose alveolar pulmonar, causada por mutação nos genes que codificam a proteína B ou C do surfactante, ou o receptor GM-CSF, resulta em anormalidades na função do surfactante e dificuldade respiratória grave em lactentes homozigotos. O resultado desse comprometimento é o acúmulo de material rico em surfactante e disfunção progressiva na fagocitose causada pela produção excessiva ou depuração diminuída de surfactante pelos macrófagos alveolares.

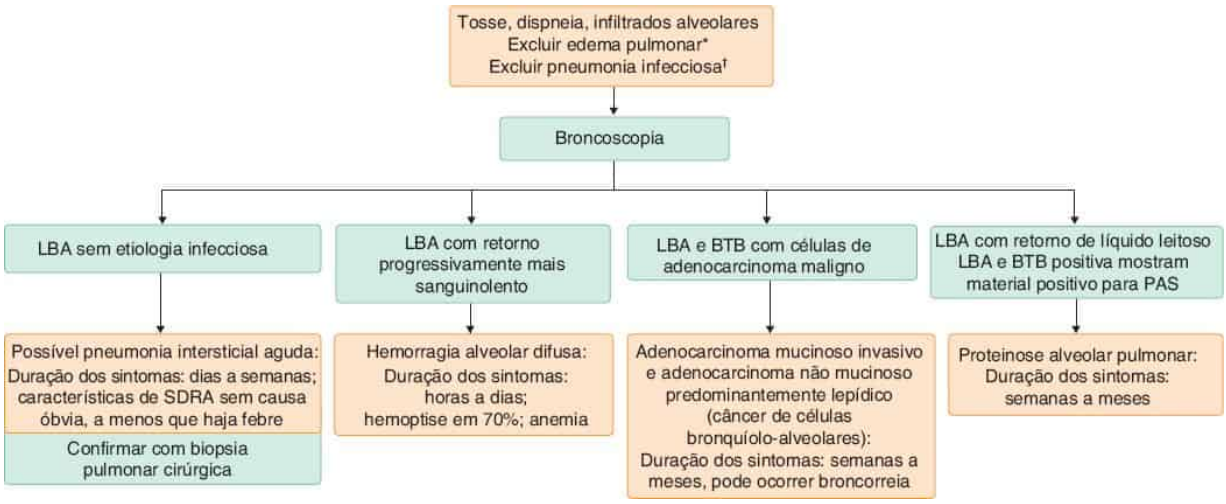


**FIGURA 85.1 Abordagem geral aos distúrbios do enchimento alveolar.***Consultar o Capítulo 52. †Consultar o Capítulo 91. SDRA = síndrome de desconforto respiratório agudo; LBA = lavado broncoalveolar; PAS = ácido periódico de Schiff; BTB = biopsia transbrônquica.

O exame histológico na proteinose alveolar pulmonar revela alvéolos cheios de material lipoproteináceo que se torna rosa (reação positiva) na coloração pelo ácido periódico de Schiff. Classicamente, não há destruição da arquitetura alveolar. A microscopia eletrônica revela corpúsculos lamelares de mielina (contendo fosfolipídios).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A PAP se manifesta em pacientes da terceira à quarta décadas de vida, com predomínio masculino (2:1). A maioria dos pacientes (72%) é tabagista. Os pacientes apresentam início insidioso de dispneia e tosse, que pode ser seca ou, ocasionalmente, produtiva de material acinzentado.[1] A duração dos sintomas antes do diagnóstico normalmente é de 6 semanas a 6 a 8 meses. Febre baixa, mal-estar e perda de peso também podem estar presentes. A hemoptise é incomum. Ao exame físico, estertores estão presentes em 50% dos casos. Baqueteamento digital é um achado incomum até estágios mais avançados da doença.

## DIAGNÓSTICO

Pode-se encontrar contagens de leucócitos levemente elevadas e níveis de lactato desidrogenase (LDH) leve a moderadamente aumentados em mais de 80% dos pacientes; os níveis de LDH podem estar correlacionados com a gravidade da doença. Pode haver também policitemia e hipergamaglobulinemia. As radiografias (Figura 85.2) e TCs de tórax mostram um processo de enchimento alveolar simétrico difuso com predominância pelos dois terços inferiores dos campos pulmonares; o aspecto pode mimetizar um edema pulmonar.[2] O padrão tomográfico característico frequentemente é descrito como "em mosaico", que é atribuível a áreas dispersas ou difusas de atenuação em vidro fosco com espessamento de estruturas intralobulares e septos interlobulares em formas poligonais (Figura 85.3 e e-Figura 85.1). Este padrão radiográfico não é específico para este distúrbio e pode ser observado na síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA; Capítulo 96), pneumonia por *P. jiroveci* (Capítulo 321), adenocarcinomas previamente descritos como carcinoma bronquíolo-alveolar (Capítulo 182), pneumonia lipoide (Capítulo 88), sarcoidose (Capítulo 89), pneumonia em organização, reações medicamentosas e hemorragia pulmonar, bem como edema pulmonar cardiogênico (Capítulo 53) e pneumonias intersticiais agudas. As provas de função pulmonar frequentemente, mas nem sempre, mostram um padrão restritivo com capacidade de difusão reduzida. A gasometria arterial revela hipoxemia.

**E-FIGURA 85.1 Tomografia computadorizada de tórax mostrando o padrão de "pavimentação em mosaico" característico da proteinose alveolar pulmonar.**

A broncoscopia deve ser o procedimento inicial quando há suspeita de proteinose alveolar pulmonar. O diagnóstico de PAP pode ser estabelecido na maioria dos casos pela recuperação de líquido branco leitoso a arenoso ou marrom-claro no LBA. Quando submetido à análise citológica, o líquido do LBA é PAS-positivo e revela macrófagos alveolares cheios de material de coloração positiva. A biopsia transbrônquica ou a biopsia toracoscópica pode confirmar o diagnóstico, fornecendo tecido com características de coloração semelhantes. Atualmente, realiza-se com frequência análise sorológica para anticorpos anti-GM-CSF para apoiar o diagnóstico. Pode-se obter os níveis de autoanticorpos anti-GM-CSF, que são considerados 100% sensíveis e específicos para a forma autoimune da proteinose alveolar pulmonar. Não parece haver correlação entre os níveis séricos de anticorpos e a gravidade da doença.

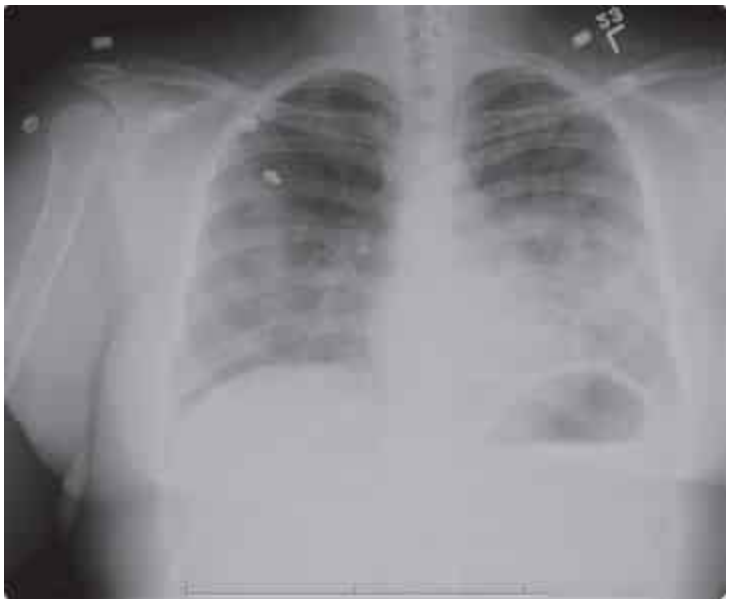

**FIGURA 85.2** **Radiografia de tórax mostrando opacidades alveolares bilaterais em um paciente com proteinose alveolar pulmonar.**

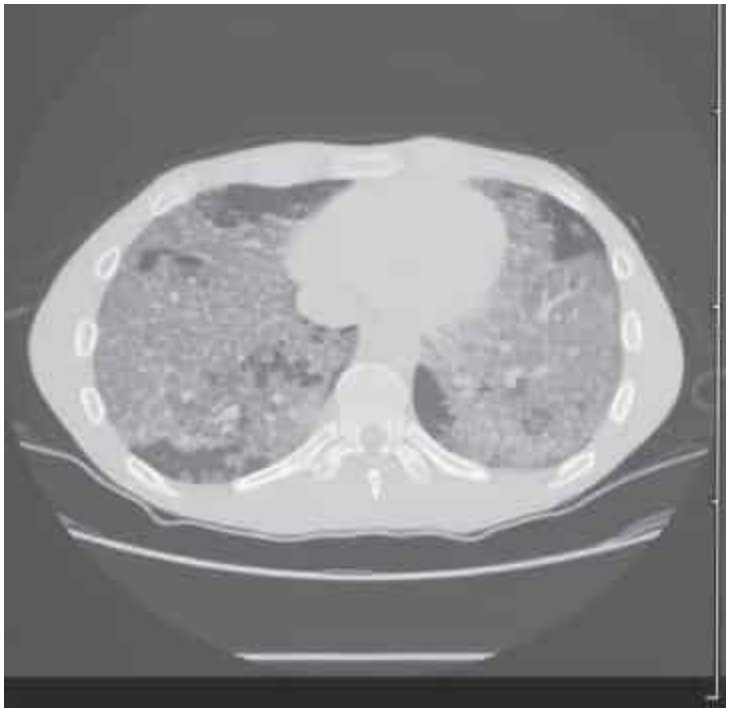

**FIGURA 85.3** **Tomografia computadorizada de tórax mostrando um padrão "em mosaico" característico da proteinose alveolar pulmonar.**

## TRATAMENTO

Cerca de 8 a 30% dos casos de proteinose alveolar pulmonar melhoram espontaneamente e o abandono do tabagismo contribui para a resolução espontânea. Um segundo grupo de pacientes progredirá para insuficiência respiratória. O restante terá doença estável. A superinfecção por *Nocardia* spp., micobactérias atípicas, fungos e outros microrganismos oportunistas pode ocorrer em mais de 15% dos pacientes como resultado da disfunção dos fagócitos.

O tratamento depende da gravidade dos sinais/sintomas. Os corticosteroides não são efetivos e podem ser deletérios. O tratamento de pacientes gravemente sintomáticos com dispneia e hipoxemia[3] começa com lavado pulmonar completo em múltiplos estágios ou sequencial[4] realizada sob anestesia geral com tubo endotraqueal de duplo lúmen.[5] O líquido recuperado inicialmente tem aspecto opaca e cor de areia (e-Figura 85.2). Este procedimento pode ter que ser repetido em intervalos variáveis. Pacientes assintomáticos devem ser observados e acompanhados atentamente. Pacientes com sintomas leves devem receber terapia de suporte com oxigênio suplementar, conforme necessário. Relatos de casos sugerem que o GM-CSF inalado pode melhorar a qualidade de vida, a oxigenação, a função pulmonar e a capacidade de exercício em cerca de metade dos pacientes tratados que não possam ser submetidos ao lavado pulmonar total ou que não tenham melhorado com o tratamento padrão com lavado pulmonar total.[6] Um ensaio clínico randomizado desta terapia experimental em pacientes com doença leve a moderada não mostrou benefícios clínicos, apesar das melhorias modestas na saturação arterial e na radiografia de tórax,[A1b] mas outro estudo mostrou melhora das manifestações clínicas, bem como da saturação arterial, sobretudo com terapia diária contínua.[A1c] Séries de casos isoladas relataram respostas variáveis ao anticorpo monoclonal CD-20, rituximabe ou plasmaférese. Os corticosteroides não são usados rotineiramente.

O transplante pulmonar pode ser realizado, mas há relatos de proteinose alveolar pulmonar recorrente.

**E-FIGURA 85.2 Lavagem pulmonar total de um paciente com proteinose alveolar pulmonar revelando líquido cor de areia.**

As taxas de sobrevida em 5 anos se aproximam de 75%.

## PNEUMONIA INTERSTICIAL AGUDA

### DEFINIÇÃO

A pneumonia intersticial aguda (PIA), também conhecida como *síndrome de Hamman-Rich,* é uma doença rara e frequentemente fatal que mimetiza a SDRA (Capítulo 96). A etiologia é desconhecida e a PIA é, às vezes, definida como o desenvolvimento de SDRA na ausência de desencadeadores conhecidos. Uma apresentação aguda semelhante pode ser observada em pacientes com exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 86), mas a maioria dos pesquisadores acredita que a

pneumonia intersticial aguda seja um processo mórbido separado, sem evidências histológicas de pneumonia intersticial usual subjacente.

## BIOPATOLOGIA

A patogênese da pneumonia intersticial aguda é o dano ao epitélio das membranas alveolares por um mecanismo mediado por neutrófilos; o resultado é o extravasamento de exsudato para os alvéolos na fase exsudativa inicial da doença. O exame histológico revela dano alveolar difuso com formação de membrana hialina intra-alveolar, edema intersticial e intra-alveolar, inflamação aguda e necrose de células epiteliais com distribuição inespecífica e uniformidade temporal. Esse processo progride para a fase de organização, caracterizada por espessamento dos septos alveolares, hiperplasia de pneumócitos do tipo II e proliferação de fibroblastos ao longo do interstício e espaços alveolares. Podem existir trombos *in situ* em pequenas artérias pulmonares. Por fim, ocorre uma fase fibrótica com espessamento dos septos alveolares por fibrose em organização. Um dos principais achados histopatológicos na pneumonia intersticial aguda é a uniformidade temporal do dano alveolar difuso e da organização e proliferação do tecido conjuntivo. Essa uniformidade apoia uma lesão aguda única em determinado momento. A fibrose de longa data não é um achado histopatológico típico na pneumonia intersticial aguda.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A PIA se manifesta com igual frequência em homens e mulheres, tipicamente em indivíduos previamente saudáveis na faixa dos 50 a 55 anos. Ela se desenvolve de maneira aguda a subaguda durante alguns dias a algumas semanas. A duração média dos sintomas é de 7 a 15 dias. Tosse seca, dispneia, mal-estar e febre (em 75% dos pacientes) são achados clínicos típicos. Já foi descrito um período prodrômico semelhante ao das infecções virais. Estertores pulmonares são auscultados no exame físico, e hipoxemia é um achado característico. Baqueteamento digital é raro. Pode haver leucocitose. A pneumonia intersticial aguda frequentemente progride para insuficiência respiratória hipoxêmica, e geralmente é necessária internação em UTI com ventilação mecânica. As taxas de mortalidade

precoce são altas. As características radiográficas da pneumonia intersticial aguda são opacidades alveolares difusas e consolidação alveolar semelhante ao aparecimento da SDRA[7] (Figura 85.4 e e-Figura 85.3); a TC revela consolidação alveolar bilateralmente, com áreas de opacidades em vidro fosco com pouco faveolamento. Espessamento septal e distribuição subpleural das opacidades também podem ser observados.

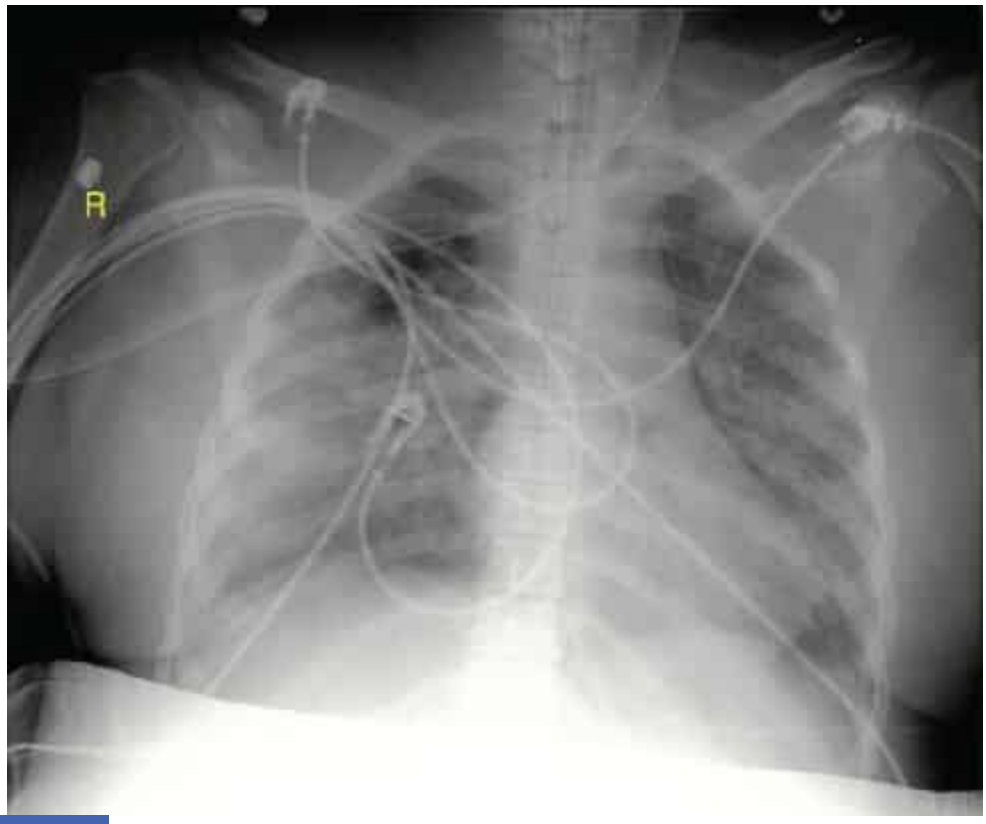


**E-FIGURA 85.3 Radiografia de tórax mostrando opacidades alveolares bilaterais em um paciente com pneumonia intersticial aguda.**

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pneumonia intersticial aguda é feito no contexto clínico apropriado em um paciente com quadro clínico compatível com SDRA, mas sem etiologia clara.[8] O diagnóstico diferencial histológico e clínico inclui outras causas de SDRA (Capítulo 96), como infecção grave, traumatismo e sepse, bem como outras causas de lesão pulmonar aguda (Capítulo 88), como efeitos tóxicos de fármacos, lesão por inalação e colagenoses. O quadro é clínica e radiograficamente semelhante ao da

hemorragia alveolar difusa, da pneumonite por hipersensibilidade aguda, da exacerbação aguda da fibrose pulmonar, da pneumonia eosinofílica aguda e da pneumonia em organização criptogênica. Em geral, realiza-se broncoscopia com LBA para excluir hemorragias alveolares, pneumonias eosinofílicas e causas infecciosas de lesão pulmonar. Em um pequeno número de casos, a biopsia transbrônquica pode fornecer o diagnóstico, mas o diagnóstico definitivo de PIA na maioria dos casos exige biopsia pulmonar cirúrgica revelando dano alveolar difuso.

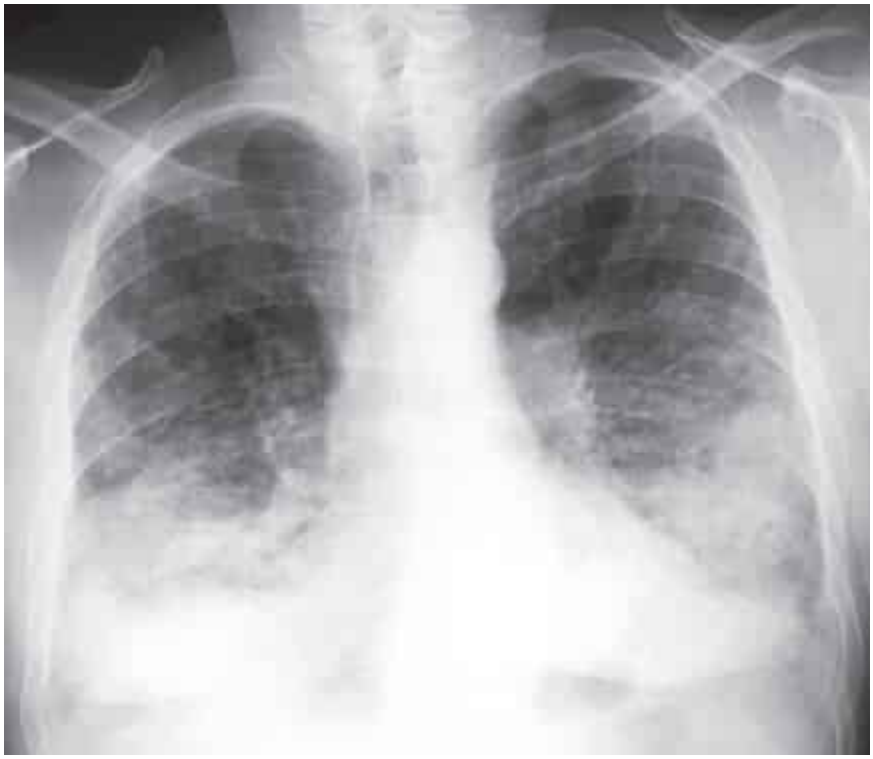

**FIGURA 85.4 Pneumonia intersticial aguda (PIA), também conhecida como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) idiopática.** A radiografia de tórax mostra consolidações peri-hilares, no lobo médio direito e em ambas as bases, com broncogramas aéreos. (De Dr. Stark, por cortesia do Dr. Paul Stark.)

## TRATAMENTO

O tratamento inclui manejo de suporte em uma UTI. Em pequenas séries de casos, corticosteroides em doses de 1 a 2 g de metilprednisolona por dia, em doses divididas IV por 3 dias consecutivos, seguidos por prednisona ou equivalente a 1 mg/kg/dia com redução gradual durante várias semanas a meses, com ou sem ciclofosfamida, podem ser benéficos, mas a taxa de mortalidade permanece superior a 70%.[9] Os pacientes também apresentam recorrências em meses a anos. Alguns casos de pneumonia intersticial aguda melhoram sem sequelas, mas em algumas séries, mais de 50% dos sobreviventes apresentam fibrose residual.

## HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

### DEFINIÇÃO

As síndromes de hemorragia alveolar causam doença do enchimento alveolar, geralmente com início agudo e, com frequência, grave e potencialmente fatal. Elas podem estar associadas a vasculites[10] associadas a ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos), como poliangiite microscópica (Capítulo 254) e granulomatose com poliangiite (Capítulo 254); doenças imunológicas, como a síndrome de Goodpasture (doença do anticorpo antimembrana basal glomerular; Capítulo 113); colagenoses, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250); inalação de cocaína (Capítulo 31); fármacos (incluindo penicilamina, mitomicina C, inalação de anidrido trimelítico, ácido retinoico todo-*trans*, propiltiouracila e isocianatos); transplante de medula óssea (Capítulo 168); coagulopatia (Capítulo 165); e estenose mitral (Capítulo 66).[10b] Uma pequena porcentagem de casos idiopáticos e recorrentes são denominados *hemossiderose pulmonar idiopática.*[10c] Na síndrome de Goodpasture, há forte associação com o tabagismo e predomínio do sexo masculino, sendo homens jovens os mais afetados. Uma síndrome viral e a exposição a hidrocarbonetos podem mimetizar a doença de Goodpasture. A hemossiderose pulmonar idiopática ocorre mais frequentemente em crianças e adultos jovens.

## BIOPATOLOGIA

A hemorragia alveolar provém da microcirculação pulmonar, incluindo capilares, arteríolas e vênulas. Pode estar associada a lesão ou inflamação neutrofílica das paredes alveolares e capilares intersticiais adjacentes (ou seja, capilarite), geralmente quando associada a processos vasculares ou vasculíticos do colágeno. Na síndrome de Goodpasture, por exemplo, os anticorpos circulantes da membrana basal glomerular são direcionados contra a cadeia $\alpha_3$ do colágeno do tipo IV na membrana basal glomerular, onde causam glomerulonefrite; esses anticorpos centrais podem apresentar reação cruzada com as membranas basais dos capilares alveolares, resultando em hemorragia alveolar. Alternativamente, a hemorragia alveolar pode estar associada a alterações histopatológicas relativamente brandas com eritrócitos nos espaços alveolares. A hemossiderose pulmonar idiopática pode ser um exemplo de hemorragia branda.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam sintomas agudos (geralmente em horas a 1 semana) com dispneia, falta de ar, hemoptise (que pode estar ausente em até um terço dos pacientes) e tosse. Alguns pacientes também apresentam febre baixa. O exame pulmonar revela estertores.

O exame laboratorial pode revelar anemia e a gasometria arterial revela hipoxemia. Na síndrome de Goodpasture e nas vasculites associadas a ANCA há, tipicamente, hematúria e insuficiência renal causadas pela glomerulonefrite.

As características radiográficas incluem o desenvolvimento agudo de distúrbio de enchimento alveolar bilateralmente semelhante a edema pulmonar, mas sem cardiomegalia nem derrames pleurais (e-Figura 85.4). Observam-se remissão rápida e recorrências com episódios repetidos de sangramento, que também podem resultar em alterações intersticiais crônicas na radiografia de tórax. As provas de função pulmonar podem revelar aumento na capacidade de difusão do monóxido de carbono em razão da hemoglobina nos espaços alveolares.

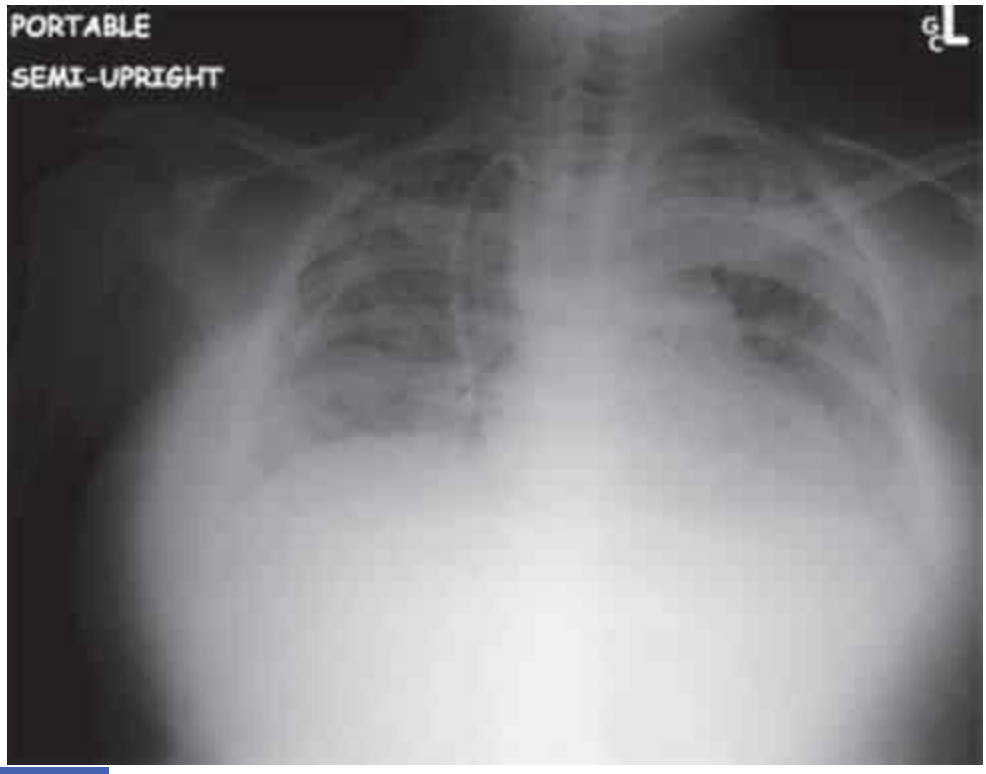


**E-FIGURA 85.4** **Radiografia de tórax mostrando opacidades alveolares bilaterais em um paciente com hemorragia alveolar difusa.**

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hemorragia alveolar geralmente é feito no contexto clínico apropriado pela tríade de opacidade alveolar difusa (Figura 85.5),[11] hemoptise (em dois terços dos pacientes) e anemia. Em pacientes imunossuprimidos, as causas mais frequentes da hemorragia alveolar difusa são neoplasias hematológicas, transplante de células-tronco hematopoéticas ou de órgãos sólidos, reação medicamentosa ou infecção e infecção pelo HIV associada. O LBA tipicamente apresenta retorno de alíquotas de líquido progressivamente mais sanguinolento (e-Figura 85.5), e a análise citológica revela mais de 20% dos macrófagos preenchidos por hemossiderina. A síndrome de Goodpasture é diagnosticada por anticorpos circulantes contra a membrana basal glomerular, que são encontrados em mais de 90% dos pacientes, ou pela demonstração de deposição linear de anticorpos IgG ao longo da membrana basal alveolar ou capilar renal quando vista por imunofluorescência direta. A vasculite associada a c-ANCA (anticorpo contra o citoplasma de neutrófilos) causa

glomerulonefrite focal, segmentar e necrosante e está associada a anticorpo contra o citoplasma de neutrófilos proteinase 3 em 90% dos casos ativos de granulomatose com poliangiite (Capítulo 254). A inflamação granulomatosa necrosante é, com frequência, encontrada nas vias respiratórias superiores, além de pulmões e rins. Um anticorpo antineutrófilo perinuclear mieloperoxidase é, frequentemente, encontrado em associação com poliarterite microscópica (Capítulo 254). Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico geralmente apresentam anticorpos antinucleares (Capítulo 250). Usuários de drogas ilícitas, como cocaína, podem ter um perfil toxicológico positivo. A hemossiderose pulmonar idiopática é um diagnóstico de exclusão após a eliminação de outras causas de hemorragia alveolar difusa.

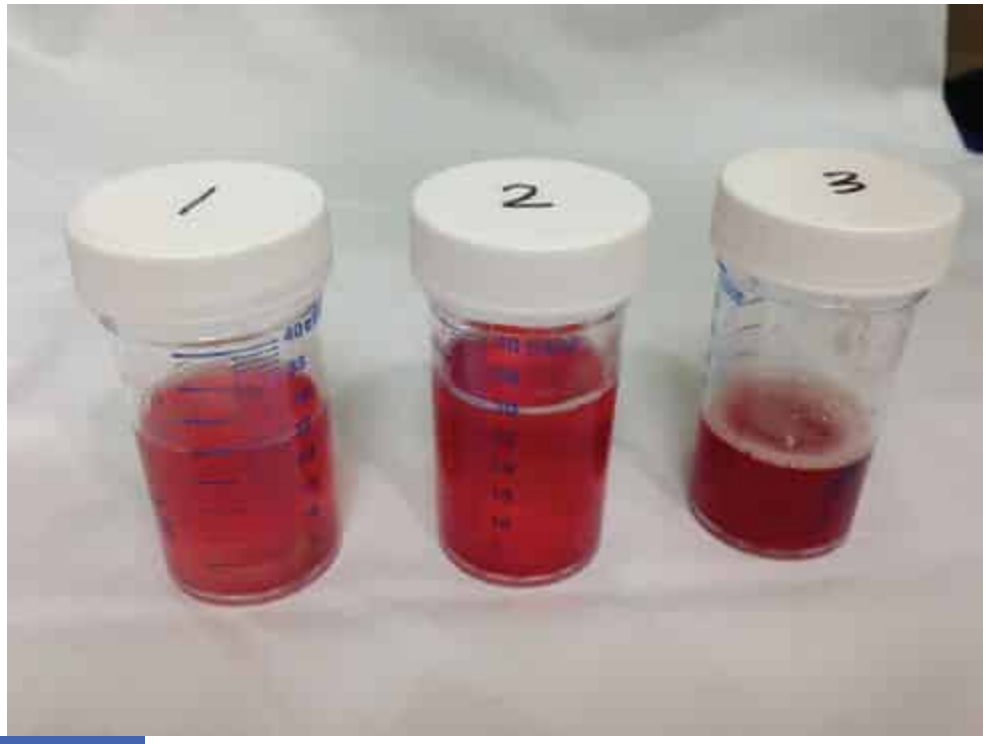


**E-FIGURA 85.5 Líquido de lavado broncoalveolar revelando lavado progressivamente mais sanguinolento consistente com hemorragia alveolar difusa.**

## TRATAMENTO

O tratamento da hemorragia alveolar varia de acordo com a causa subjacente. Hemoptise maciça (Capítulo 77) por qualquer causa

de hemorragia alveolar deve ser tratada conforme necessário. No caso de hemorragia alveolar relacionada com anticoagulação, fármaco ou toxina, o agente agressor deve ser retirado e indicam-se cuidados de suporte. Na síndrome de Goodpasture, nas vasculites associadas a ANCA e em outras vasculites (Capítulo 254), o tratamento inclui tipicamente agentes imunossupressores, como corticosteroides (metilprednisolona, 500 a 2.000 mg/dia em doses divididas por 3 a 5 dias, seguido por redução gradual da prednisona começando em 1 mg/kg/dia durante os próximos 6 a 9 meses) e ciclofosfamida (2 mg/kg/dia, VO, ou uma dose de 0,5 g/m$^2$ a 0,75 g/m$^2$, IV) e, então, se necessário, a cada 2 semanas ou mudar para terapia oral. A plasmaférese (3 a 14 trocas) para remover o anticorpo circulante agressor é uma terapia básica para a síndrome de Goodpasture e também pode ser usada em alguns casos de hemorragia alveolar por vasculite associada a ANCA e lúpus eritematoso sistêmico. Em pacientes com vasculite associada a ANCA, rituximabe (375 mg/m$^2$, 1 vez/semana durante 4 semanas) é pelo menos tão bom quanto a ciclofosfamida (2 mg/kg ajustados à função renal) seguida por azatioprina (2 mg/kg) por 12 a 15 meses para induzir e manter a remissão (aproximadamente 50% em 12 meses e cerca de 40% em 18 meses),[A1] e rituximabe (500 mg nos dias 0 e 14 e em 6, 12 e 18 meses) é melhor do que a azatioprina em manter a remissão e melhorar a qualidade de vida em 2 anos.[A2,A3]

## PROGNÓSTICO

A hemorragia alveolar pode resultar em insuficiência respiratória aguda e morte. A hemorragia alveolar recorrente por qualquer causa, como hemossiderose pulmonar idiopática, pode estar associada ao desenvolvimento de fibrose pulmonar. A hemorragia alveolar relacionada com a doença vascular do colágeno, vasculites e hemossiderose pulmonar idiopática pode ter taxas de mortalidade que variam de 25 a 50%. Na síndrome de Goodpasture, a insuficiência renal é comum e o grau de comprometimento renal pode estar relacionado com o desfecho.

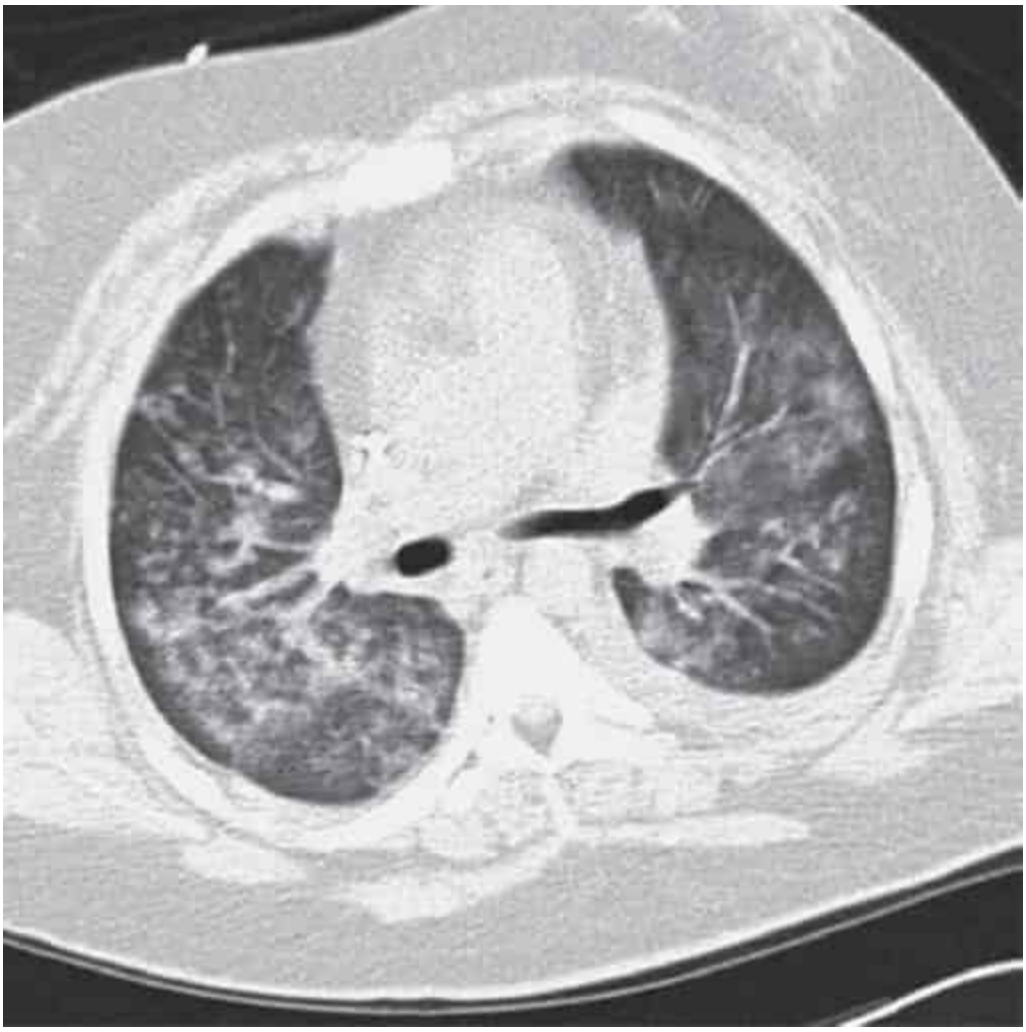

**FIGURA 85.5** **Imagem de tomografia computadorizada de tórax exibe opacidades alveolares em paciente com hemorragia alveolar difusa.**

## ADENOCARCINOMA MUCINOSO INVASIVO E ADENOCARCINOMA NÃO MUCINOSO PREDOMINANTEMENTE LEPÍDICO (PREVIAMENTE CHAMADO DE CARCINOMA DE CÉLULAS BRONQUÍOLO-ALVEOLARES)

### DEFINIÇÃO

Em 2011, um comitê multidisciplinar eliminou o termo *carcinoma bronquíolo-alveolar* e dividiu os adenocarcinomas pulmonares em cinco tipos: adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma minimamente invasivo, adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico, adenocarcinoma mucinoso invasivo e seus subcarcinomas invasivos.[12] Os tipos que provavelmente estariam correlacionados com aspecto de enchimento alveolar no exame histopatológico e nos exames de imagem de tórax são o adenocarcinoma mucinoso invasivo, em que existem consolidação e aerobroncogramas, e o adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico, no qual é típico o achado de aspecto de vidro fosco. Ambos os tipos de adenocarcinoma estão entre aqueles formalmente caracterizados como carcinomas de células bronquíolo-alveolares. Em geral, esses tumores são caracterizados por células malignas revestindo a parede das células alveolares (Capítulo 182). Entre os carcinomas broncogênicos, esses subtipos são os menos associados ao tabagismo, e os pacientes com esses cânceres têm maior probabilidade de ser não tabagistas. Ao contrário de outros cânceres de pulmão de células não pequenas, a razão homem:mulher se aproxima de 1:1 ou pode ser discretamente predominante no sexo feminino, e pacientes mais jovens são afetados.

## BIOPATOLOGIA

Esses tipos de adenocarcinoma geralmente surgem na periferia do pulmão e são caracterizados por crescimento lepídico, o que significa crescimento contíguo ao longo de septos alveolares intactos, com vários graus de invasão estromal, pleural, vascular ou linfático e sem um adenocarcinoma primário conhecido em outro lugar. Acredita-se que o tipo mucinoso derive de células caliciformes respiratórias e células colunares, e o tipo não mucinoso de pneumócitos do tipo II ou células de Clara.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam início gradual de dispneia e tosse. A duração dos sintomas geralmente é de vários meses. Os pacientes podem apresentar sinais/sintomas sistêmicos, como mal-estar e perda de peso. Pode ocorrer hemoptise. Um achado clínico incomum, mas único, é a broncorreia, com

pacientes relatando a produção abundante de expectoração clara diariamente. Esse achado é mais comum na forma mucinosa invasiva da doença.

## DIAGNÓSTICO

Os padrões radiográficos variam e incluem doença localizada com nódulos ou massas periféricas solitárias ou múltiplas em 60% dos casos ou um padrão pneumônico persistente em 40% dos casos. Com frequência, achados radiográficos de consolidação com aerobroncogramas são considerados inicialmente consistentes com pneumonia aguda (Figura 85.6), mas a manifestação clínica típica é a de uma densidade periférica não resolvida na radiografia de tórax (e-Figura 85.6). Além disso, a TC pode mostrar áreas de atenuação em vidro fosco. A PET pode ser normal em razão da baixa captação de glicose desses tumores. O diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico é, mais frequentemente, feito por broncoscopia com biopsia transbrônquica.

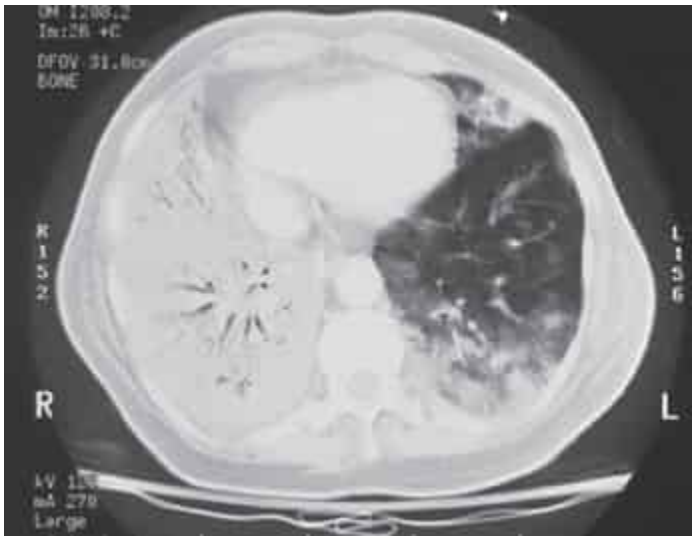


**E-FIGURA 85.6 Tomografia computadorizada de tórax em um paciente com adenocarcinoma mucinoso invasivo.**

## TRATAMENTO

Para fins de estadiamento e tratamento, esses tipos de adenocarcinoma são abordados como outros tipos de câncer de pulmão de células não pequenas (Capítulo 182).[13] Deve-se realizar testes para mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a quimioterapia é planejada em conformidade. Em geral, os adenocarcinomas mucinosos invasivos são KRAS-positivos e EGFR-negativos. O tipo não mucinoso predominantemente lepídico tende a ser positivo para EGFR. Transplante pulmonar bilateral já foi realizado, mas foi relatada recorrência nos pulmões transplantados.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico se correlaciona com o estádio da doença e com os padrões histológicos e radiográficos. Pacientes submetidos à ressecção cirúrgica para adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma minimamente invasivo com um único foco da doença têm melhor prognóstico do que pacientes com outros adenocarcinomas em estádio semelhante, com taxa de sobrevida em 5 anos se aproximando de 100%. As formas mais avançadas provavelmente têm prognóstico semelhante ao de outros adenocarcinomas.

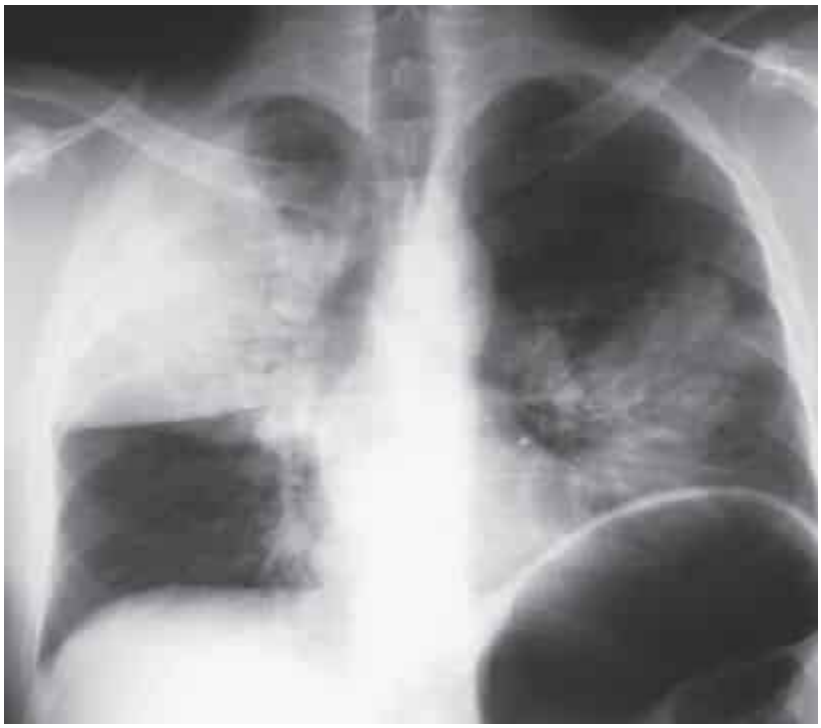

**FIGURA 85.6 Adenocarcinoma mucinoso (carcinoma bronquíolo-alveolar).** A radiografia de tórax mostra consolidação completa no lobo superior direito, com broncogramas aéreos, além de consolidação do lobo inferior esquerdo. Os achados mimetizam pneumonia lobar extensa. A eventração do hemidiafragma esquerdo e a distensão gástrica não têm qualquer relação com a doença pulmonar. (De Dr. Stark, por cortesia do Dr. Paul Starl.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381:923-932.

A1c. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2020;383:1635-1644.

A1. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

A2. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780.

A3. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B, et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S54-S59.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Kelly A, McCarthy C. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:288-298.

1c. Hanfi SH, Lalani TK, Saghir A, et al. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know. *J Thorac Imaging*. 2021;36:W1-W10.

1. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med*. 2018;6:554-565.

2. Sui X, Du Q, Xu KF, et al. Quantitative assessment of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) with ultra-dose CT and correlation with pulmonary function tests (PFTs). *PLoS ONE*. 2017;12:1-11.

3. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-17.

4. Gay P, Wallaert B, Nowak S, et al. Efficacy of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a multicenter international study of GELF. *Respiration*. 2017;93:198-206.

5. Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:1-10.

6. Ohkouchi S, Akasaka K, Ichiwata T, et al. Sequential granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation after whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. A report of five intractable cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1298-1304.
7. Batra K, Butt Y, Gokaslan T, et al. Pathology and radiology correlation of idiopathic interstitial pneumonias. *Hum Pathol*. 2018;72:1-17.
8. Lee CT, Oldham JM. Interstitial pneumonia with autoimmune features: overview of proposed criteria and recent cohort characterization. *Clin Pulm Med*. 2017;24:191-196.
9. Arai T, Tachibana K, Sugimoto C, et al. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*. 2017;22:1363-1370.
10. Martínez-Martínez MU, Oostdam DAH, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:1-6.
10b. Mirouse A, Parrot A, Audigier V, et al. Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. *Crit Care*. 2020;24:231.
10c. Saha BK. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a state of the art review. *Respir Med*. 2021;176:106234.
11. Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M, et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: clinical presentation and outcome. *Respir Med*. 2017;129:59-62.
12. Truini A, Santos Pereira P, Cavazza A, et al. Classification of different patterns of pulmonary adenocarcinomas. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9:571-586.
13. Cox ML, Yang CJ, Speicher PJ, et al. The role of extent of surgical resection and lymph node assessment for clinical

stage I pulmonary lepidic adenocarcinoma: an analysis of 1991 patients. *J Thorac Oncol*. 2017;12:689-696.

**O tratamento correto para o paciente com proteinose alveolar pulmonar e hipoxemia inclui:**

- A. Corticosteroides.
- B. Transplante de pulmão.
- C. Plasmaférese.
- D. Lavado pulmonar total.
- E. Azatioprina.

Concluir questão

**A broncorreia é um achado às vezes associado a:**

- A. Hemorragia alveolar difusa.
- B. Proteinose alveolar pulmonar.
- C. Adenocarcinoma mucinoso invasivo.
- D. Edema pulmonar cardiogênico.
- E. SDRA.

Concluir questão

**Qual dos seguintes itens é mais bem caracterizado radiograficamente como um distúrbio de enchimento alveolar?**

- A. Fibrose pulmonar idiopática.
- B. Linfangioliomiomatose.
- C. Pneumonite intersticial aguda.
- D. Pneumonite intersticial linfocítica.
- E. Histiocitose de células de Langerhans.

Concluir questão

**O tipo mais comum de proteinose alveolar pulmonar é:**

- A. De origem adquirida ou autoimune.
- B. De origem congênita.
- C. Associada a doenças hematológicas.
- D. Associada à exposição ao pó de metal.
- E. Associada à infecção respiratória.

Concluir questão

**A plasmaférese faz parte do tratamento padrão para a hemorragia alveolar difusa causada por qual das seguintes doenças?**

- A. Hemossiderose pulmonar idiopática.
- B. Síndrome de Goodpasture.
- C. Inalação de cocaína.
- D. Transplante autólogo de medula óssea.
- E. Pneumonia pneumocócica.

Concluir questão

# 86

# DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

GANESH RAGHU E FERNANDO J. MARTINEZ

## DEFINIÇÃO

Em um hospedeiro aparentemente imunocompetente, *doença pulmonar intersticial* (DPI) é um termo clínico para um grupo heterogêneo de doenças agudas e crônicas das vias respiratórias inferiores, com muitas possíveis causas.[1b] As características clínicas e fisiológicas comuns às DPI incluem tosse, dispneia aos esforços, ausência de infecção pulmonar ou neoplasia e fisiologia pulmonar anormal, incluindo um padrão restritivo nas provas de função pulmonar (Capítulo 79), obstrução ao fluxo de ar coexistente, capacidade de difusão diminuída ($DL_{CO}$) e aumento da diferença alveoloarterial de oxigênio ($PAO_2$-$PaO_2$) (Capítulo 95) em repouso ou durante os esforços. As DPI incluem as doenças pulmonares agudas e crônicas com graus variáveis de inflamação ou fibrose pulmonar (Tabela 86.1). O termo *intersticial* é impróprio porque os processos histopatológicos não se restringem ao interstício, que é o espaço microscópico delimitado pelas membranas basais das células epiteliais e endoteliais. Todos os constituintes celulares e solúveis que compõem as unidades de troca gasosa (parede alveolar, capilares, espaço alveolar e ácinos) e o lúmen bronquiolar, bronquíolos terminais e parênquima pulmonar além das unidades de troca gasosa (bem como a pleura e os vasos linfáticos e às vezes os linfonodos) podem estar envolvidos na patogênese e nas manifestações da DPI.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos indivíduos de 18 anos ou mais, a prevalência de todas as DPI nos EUA é de cerca de 81 por 100 mil homens e 67 por 100 mil mulheres. A incidência geral é maior em homens (31,5 por 100 mil por ano) do que em

mulheres (26,1 por 100 mil por ano). Além disso, a prevalência de DPI precoce ou não diagnosticada é estimada em 10 vezes a prevalência da doença clinicamente reconhecida; à medida que aumenta a conscientização dos médicos sobre essas entidades, espera-se que a frequência do diagnóstico de DPI aumente. Entre as DPI, as duas mais comuns são a fibrose pulmonar idiopática e a DPI associada ao tecido conjuntivo.[1] Nos EUA, a incidência anual de fibrose pulmonar idiopática é de 94 por 100 mil na população atendida pelo Medicare, com idade média de início de 79 anos. Dados recentes sugerem que são diagnosticados mais de 5 mil novos casos a cada ano no Reino Unido.

## BIOPATOLOGIA

Acredita-se que as doenças pulmonares intersticiais resultem de uma lesão tecidual desconhecida e tentativa de reparo do pulmão em um indivíduo geneticamente predisposto. Diversas variantes genéticas foram associadas a subgrupos de fibrose pulmonar familiar e a alguns casos esporádicos. Essas variantes incluem os componentes *hTERT* ou *hTR* do gene telomerase, o gene da proteína surfactante, o *MUC5B,* a proteína 13 de ancoragem à quinase A (*AKAP13*), o TOLLIP e DEPTOR entre outros.[2,2b] Cerca de 3 a 4% dos pacientes tratados com inibidores da morte celular programada-1 podem desenvolver doenças pulmonares intersticiais.[3]

| Tabela 86.1 | Classificação clínica da doença pulmonar intersticial. |
|---|---|
| **PNEUMONIAS INTERSTICIAIS IDIOPÁTICAS** | |
| **Pneumonias intersticiais fibrosantes crônicas** | |
| Fibrose pulmonar idiopática | |
| Pneumonia intersticial não específica (PINE) | |
| **Pneumonias intersticiais relacionadas com o tabagismo** | |
| Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória | |

Pneumonia intersticial descamativa

**Pneumonias intersticiais idiopáticas agudas ou subagudas**

Pneumonia em organização criptogênica

Pneumonia intersticial aguda

Pneumonia intersticial linfoide e linfocítica

**Pneumonias intersticiais raras**

Padrão histológico de pneumonia fibrinosa aguda e em organização

Padrão histológico de pneumonias intersticiais com distribuição bronquiolocêntrica

Fibroelastose pleuroparenquimatosa

**DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL ASSOCIADA À DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO**

Esclerose sistêmica progressiva

Artrite reumatoide

Lúpus eritematoso sistêmico

Dermatomiosite e polimiosite

Síndrome de Sjögren

Doença mista do tecido conjuntivo

Espondilite anquilosante

**PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE**

Fatores ocupacionais e ambientais (p. ex., pulmão do fazendeiro, pulmão do criador de pássaros)

Iatrogênica

**DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL INDUZIDA POR FÁRMACOS E IATROGÊNICA**

| |
|---|
| Ver Tabela 86.2 |
| **DISTÚRBIOS DO PREENCHIMENTO ALVEOLAR (CAPÍTULO 85)** |
| Síndrome de Goodpasture |
| Proteinose alveolar pulmonar |
| Hemossiderose pulmonar |
| Síndromes de hemorragia alveolar |
| Pneumonia eosinofílica crônica |
| **DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL ASSOCIADA À VASCULITE PULMONAR** |
| Capilarite pulmonar |
| Granulomatose com poliangiite (previamente conhecida como granulomatose de Wegener) |
| Granulomatose eosinofílica com poliangiite (previamente conhecida como síndrome de Churg-Strauss) |
| **OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL** |
| Sarcoidose |
| Histiocitose de células de Langerhans (histiocitose X) |
| Linfangioliomiomatose |
| **FORMAS HEREDITÁRIAS DE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL** |
| Fibrose pulmonar idiopática familiar |
| Fibrose pulmonar ou pneumonia intersticial familiar |
| Esclerose tuberosa |
| Neurofibromatose |

Doença de Gaucher

Doença de Niemann-Pick

Síndrome de Hermansky-Pudlak

As síndromes dos telômeros curtos são um grupo de distúrbios genéticos causados por mutações na enzima telomerase e nos genes dos telômeros. A prevalência de mutações da telomerase em doenças pulmonares torna as síndromes dos telômeros curtos os distúrbios do envelhecimento prematuro mais comuns, com cerca de 10 mil indivíduos adultos afetados apenas nos EUA. As síndromes dos telômeros curtos mais comuns são doenças pulmonares intersticiais (DIP), incluindo a fibrose pulmonar idiopática. Cerca de 20% dos pacientes com fibrose pulmonar familiar apresentam mutações nos genes da enzima telomerase.

Na *fibrose pulmonar idiopática,* há graus variáveis de proliferação aguda, subaguda e crônica de fibroblastos nos pulmões. Por fim, a fibrose progressiva resulta em faveolamento, um achado de estágio tardio que costuma estar associado a aumento da resistência vascular pulmonar e à hipertensão pulmonar secundária. Como reflexo desses processos dinâmicos, o exame histopatológico do tecido pulmonar frequentemente revela achados extremamente heterogêneos na mesma amostra de biopsia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As DPI são tipicamente caracterizadas por tosse e dispneia progressiva. A dor torácica pleurítica pode ocorrer com certos tecidos conjuntivos ou DPI induzidas por fármacos; a dor torácica pleurítica aguda com dispneia pode representar um pneumotórax espontâneo (Capítulo 92) em associação com linfangioliomiomatose, esclerose tuberosa (Capítulo 389), neurofibromatose ou histiocitose de células de Langerhans. A hemoptise sugere uma síndrome hemorrágica alveolar difusa, lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Capítulo 250), linfangioliomiomatose, granulomatose com poliangiite (Capítulo 254) ou síndrome de Goodpasture (Capítulo 113); é rara em outras DPI. Em pacientes com DPI existente, hemoptise de aparecimento recente deve levar à consideração de malignidade sobreposta, embolia pulmonar ou uma infecção, como aspergilose.

Em alguns pacientes, o primeiro e único indício de uma DPI é o achado incidental de anormalidades parenquimatosas na tomografia computadorizada (TC) do tórax ou estertores (crepitações) na ausculta pulmonar. Relato de sibilos sugere a coexistência de vias respiratórias hiperativas ocultas e obstrução ao fluxo de ar, aumentando assim a possibilidade de aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 319), granulomatose eosinofílica com poliangiite (Capítulo 254), pneumonia eosinofílica crônica (ver adiante) ou infecção parasitária (Capítulo 323). Em alguns pacientes, as manifestações iniciais incluem cianose periférica, baqueteamento digital ou sinais e sintomas de uma doença sistêmica subjacente (ver adiante).

## DIAGNÓSTICO

A prioridade nos pacientes com DPI é estabelecer o diagnóstico sindrômico e então buscar o diagnóstico diferencial de sua causa específica (Figura 86.1). No entanto, muitas vezes não é possível identificar uma causa conclusiva, apesar de uma anamnese clínica exaustiva e intervenções diagnósticas invasivas, incluindo lavado broncoalveolar (LBA) e amostras de biopsia pulmonar obtidas por via broncoscópica ou cirúrgica. Assim, a causa de várias DPI, mesmo quando diagnosticadas como entidades específicas, permanece desconhecida.

### Anamnese

A idade, o sexo e a história de tabagismo do paciente são indícios úteis para o diagnóstico. A fibrose pulmonar idiopática é uma doença do adulto que geralmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos. A sarcoidose pulmonar (Capítulo 89), por outro lado, é mais comum em adultos jovens e de meia-idade. Enquanto a histiocitose de células de Langerhans pulmonar (antes conhecida como histiocitose pulmonar X ou granuloma eosinofílico) ocorre caracteristicamente em homens jovens tabagistas, a linfangioliomiomatose ocorre exclusivamente em mulheres em idade fértil. A DPI associada à bronquiolite respiratória é vista quase exclusivamente em tabagistas, mas ocorre em homens e mulheres de todas as idades.

A anamnese deve incluir uma avaliação cuidadosa das exposições ambientais e ocupacionais, bem como do uso de medicamentos e substâncias psicoativas (Capítulos 87 e 88). A história familiar deve abordar uma possível DPI familiar. Os fatores de risco ambientais que podem sugerir o diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade incluem: cultivo ou exposição a antígenos aviários evidentes ou ocultos em casa ou nas proximidades; excrementos de pássaros ou edredons de penas ("pulmão do criador de pássaros" ou "pulmão do criador de pombos"); bolores visíveis; banheiras de hidromassagem recreativas malcuidadas; casas empoeiradas; filtros sem trocar em fornalhas; sistemas de ventilação malcuidados em casa, no local de trabalho, em outros locais frequentemente visitados ou em automóveis; vazamentos de água ou umidificadores no ambiente doméstico ou ocupacional; e mudanças nas exposições ambientais (hipersensibilidade a actinomicetos termofílicos, *Aureobasidium pullulans*). As profissões de risco incluem mineração (pneumoconioses), máquinas-ferramenta de moagem, trabalho com jato de areia e granito (silicose), soldagem, bem como trabalho em um estaleiro (asbestose) ou na indústria aeroespacial ou eletrônica (beriliose) (Capítulos 87 e 88). Em razão do longo intervalo entre a exposição e o início dos sintomas em muitas ocupações associadas à DPI, é importante obter uma história ocupacional detalhada e vitalícia (Capítulo 16), bem como estabelecer o intervalo entre a exposição e o início dos sintomas. Como a lista de medicamentos que sabidamente provocam DPI é longa e continua crescendo (Tabela 86.2), é essencial obter um relato detalhado do uso recente de medicamentos prescritos e de venda livre. Fatores de risco para imunossupressão, incluindo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, aumentam a possibilidade de infecções pulmonares oportunistas (Capítulo 366), neoplasias (Capítulo 182) e complicações pulmonares relacionadas com o transplante.

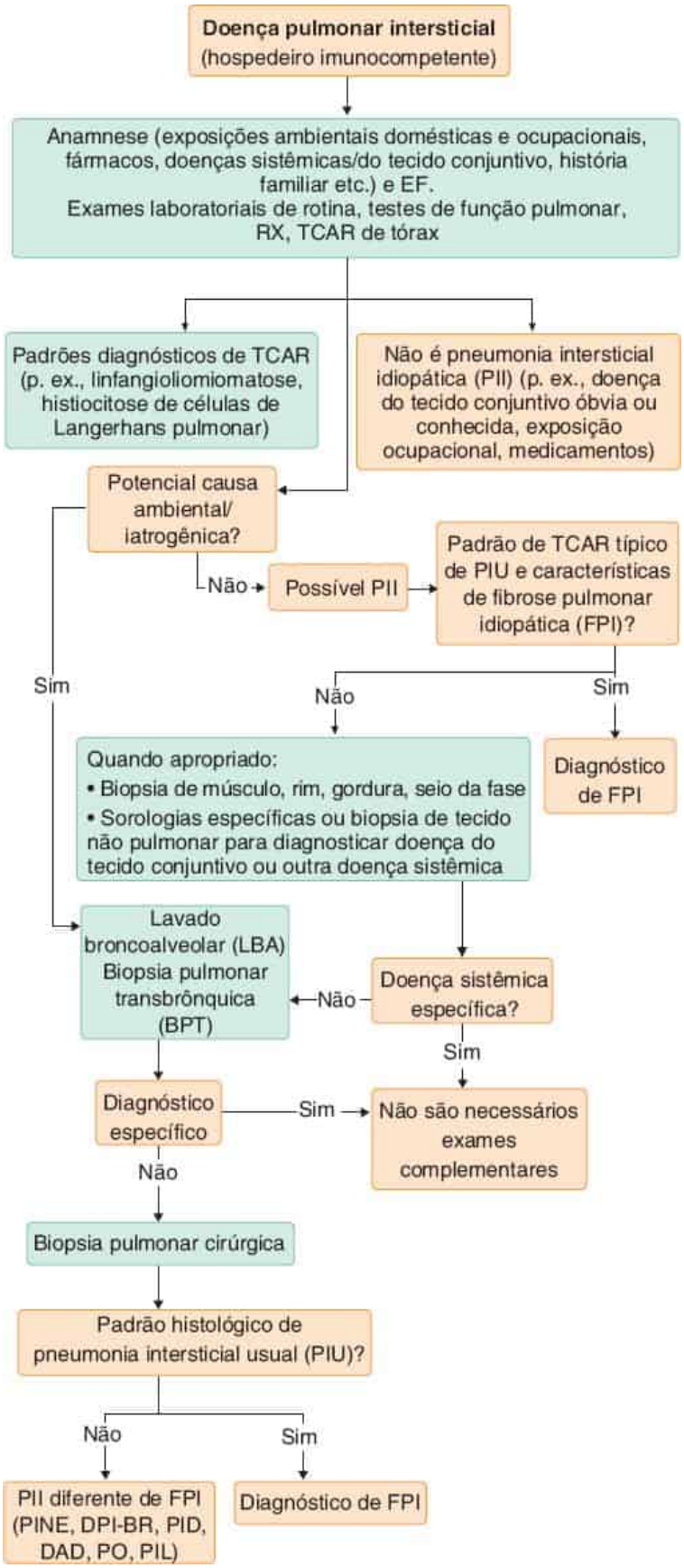
Doença pulmonar intersticial
(hospedeiro imunocompetente)
Anamnese (exposições ambientais domésticas e ocupacionais, fármacos, doenças sistêmicas/do tecido conjuntivo, história familiar etc.) e EF.
Exames laboratoriais de rotina, testes de função pulmonar, RX, TCAR de tórax
Padrões diagnósticos de TCAR (p. ex., linfangioliomiomatose, histiocitose de células de Langerhans pulmonar)
Não é pneumonia intersticial idiopática (PII) (p. ex., doença do tecido conjuntivo óbvia ou conhecida, exposição ocupacional, medicamentos)
Potencial causa ambiental/ iatrogênica?
Não
Possível PII
Padrão de TCAR típico de PIU e características de fibrose pulmonar idiopática (FPI)?
Sim
Não
Sim
Diagnóstico de FPI
Quando apropriado:
• Biopsia de músculo, rim, gordura, seio da fase
• Sorologias específicas ou biopsia de tecido não pulmonar para diagnosticar doença do tecido conjuntivo ou outra doença sistêmica
Lavado broncoalveolar (LBA) Biopsia pulmonar transbrônquica (BPT)
Não
Doença sistêmica específica?
Sim
Diagnóstico específico
Sim
Não são necessários exames complementares
Não
Biopsia pulmonar cirúrgica
Padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU)?
Não
Sim
PII diferente de FPI (PINE, DPI-BR, PID, DAD, PO, PIL)
Diagnóstico de FPI

**FIGURA 86.1 Abordagem diagnóstica à doença pulmonar intersticial.** A avaliação deve incluir discussões multidisciplinares, incluindo pneumologistas, radiologistas torácicos, cirurgiões torácicos, patologistas e reumatologistas. HC = hemograma completo; PCR = proteína C reativa; DAD = dano alveolar difuso; PID = pneumonia intersticial descamativa; VHS = velocidade de hemossedimentação; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução; PII = pneumonia intersticial idiopática; FPI = fibrose pulmonar idiopática; PIL = pneumonia intersticial linfoide; PINE = pneumonia intersticial não específica; PO = pneumonia em organização; EF = exame físico; TFP = teste de função pulmonar; DPI-BR = doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória; BPT = biopsia pulmonar transbrônquica; PIU = pneumonia intersticial usual. (Adaptada de American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304 e Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183: 788-824.)

Deve-se prestar atenção especial ao início e à duração dos sintomas; velocidade de progressão da doença; e associação com hemoptise, febre ou manifestações extratorácicas. Sinais/sintomas que persistem por 4 semanas ou menos e febre sugerem infecção, pneumonia em organização criptogênica, lesão pulmonar induzida por fármaco ou pneumonite por hipersensibilidade aguda. A fibrose pulmonar idiopática, a DPI associada a doenças do tecido conjuntivo e a histiocitose de células de Langerhans tendem a ter um início mais subagudo. Manifestações extrapulmonares sugerem que a DPI pode estar associada a distúrbios sistêmicos (p. ex., sarcoidose; Capítulo 89). Sinais/sintomas como disfagia, xerostomia ou xeroftalmia, erupção cutânea ou artrite podem sugerir um distúrbio do

tecido conjuntivo (Capítulos 250 a 254). Dor ou fraqueza muscular proximal sugere a possibilidade de polimiosite ou dermatomiosite (Capítulo 253). Sinusite recorrente sugere granulomatose com poliangiite (Capítulo 254). As manifestações extratorácicas presentes na esclerose tuberosa (Capítulo 389) incluem hematúria, epilepsia e retardo mental.

## Exame físico

O exame físico do sistema respiratório raramente é útil na avaliação diagnóstica da DPI, porque achados como roncos e estertores à ausculta e baqueteamento digital são inespecíficos. Componente pulmonar ($P_2$) da segunda bulha cardíaca hiperfonético, levantamento paraesternal ou insuficiência tricúspide no exame cardíaco sugerem hipertensão pulmonar (Capítulo 75) e *cor pulmonale* em pacientes com doença pulmonar avançada. No entanto, achados extratorácicos, como anormalidades cutâneas, linfadenopatia periférica e hepatoesplenomegalia, podem estar mais especificamente associados à sarcoidose subjacente (Capítulo 89); dor à palpação dos músculos e fraqueza muscular proximal podem indicar polimiosite coexistente (Capítulo 253); e sinais de artrite podem indicar doença do tecido conjuntivo (Capítulos 248, 250 e 254) ou sarcoidose (Capítulo 89). Erupções cutâneas características ocorrem em várias doenças do tecido conjuntivo, histiocitose de células de Langerhans disseminada, esclerose tuberosa e neurofibromatose. Achados oftalmológicos (Capítulo 395), como iridociclite, uveíte ou conjuntivite, são sugestivos de sarcoidose ou doença do tecido conjuntivo. Anormalidades do sistema nervoso central podem ser encontradas na sarcoidose, no LES, na histiocitose de células de Langerhans ou na esclerose tuberosa.

## Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, painel químico (cálcio, enzimas hepáticas, eletrólitos, creatinina), sorologias para doenças do tecido conjuntivo e urinálise. Embora esses dados raramente produzam um diagnóstico específico, fornecem dados úteis. A sorologia de rotina à procura de

doenças ocultas do tecido conjuntivo (Capítulo 242) pode revelar achados típicos do LES (p. ex., anticorpos antinucleares), artrite reumatoide (fator reumatoide, anticorpos antiproteína citrulinada), esclerodermia (ScL 70), dermatomiosite ou polimiosite (creatinoquinase, aldolase, painel de miosite [Capítulo 253] e anticorpo anti-Jo-1), granulomatose com poliangiite (ANCA), síndrome de Sjögren e síndrome de Goodpasture (anticorpos antimembrana basal).

Tipicamente há hipoxemia leve na gasometria arterial por razões anormais de ventilação e perfusão, especialmente em casos moderados a graves de DPI. No entanto, a retenção de dióxido de carbono é rara e sugere possível enfisema pulmonar (Capítulo 82) ou distúrbio hipoventilatório (Capítulo 80) coexistente.

## Avaliação não invasiva

### *Radiografia de tórax*

A distribuição e o aparecimento de anormalidades radiográficas (Capítulo 78) podem ser úteis na diferenciação das síndromes clinicopatológicas em pacientes com DPI (Tabela 86.3). A comparação de radiografias de tórax prévias com as atuais é importante para estabelecer a taxa de progressão da doença do paciente. Frequentemente observa-se um padrão em vidro fosco difuso no início do curso da DPI, seguido por progressão para infiltrados reticulares (lineares) com nódulos (infiltrados reticulonodulares) ou, no caso dos distúrbios de enchimento alveolar, nódulos mal definidos (rosetas acinares) com aerobroncogramas. A maior parte das DPI causa infiltrados nas bases pulmonares, enquanto na sarcoidose, na beriliose, na histiocitose de células de Langerhans, na silicose, na pneumonite por hipersensibilidade crônica, na fibrose cística e na espondilite anquilosante o acometimento é maior nos lobos superiores. As zonas pulmonares média e inferior mostram maior preponderância de anormalidades na carcinomatose linfangítica, na fibrose pulmonar idiopática, na pneumonia eosinofílica subaguda, na asbestose e na fibrose pulmonar causada pela artrite reumatoide ou esclerose sistêmica progressiva. Adenopatia hilar e adenopatia mediastinal não são comuns na DPI; seu achado deve sugerir sarcoidose, beriliose, silicose, pneumonia intersticial linfocítica (PIL), amiloidose ou doença de

Gaucher. Um padrão de infiltrados pulmonares localizados perifericamente nas zonas pulmonares superior e média com zonas peri-hilares e centrais relativamente limpas é uma pista que indica pneumonia eosinofílica crônica. Infiltrados recorrentes aumentam a possibilidade de pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica ou pneumonite induzida por fármacos ou radiação. Infiltrados fugazes ou migratórios podem ocorrer na granulomatose eosinofílica com poliangiite, pneumonia em organização criptogênica, aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia eosinofílica tropical ou síndrome de Löffler. Embora placas pleurais localizadas possam indicar asbestose, o espessamento pleural difuso pode resultar de asbestose, artrite reumatoide, esclerose sistêmica progressiva, pneumonite por radiação, nitrofurantoína ou malignidade. Na ausência de insuficiência ventricular esquerda, derrame pleural (Capítulo 92) levanta a possibilidade de artrite reumatoide, LES, pneumonite por hipersensibilidade aguda, sarcoidose, asbestose, amiloidose, linfangioliomiomatose ou carcinomatose linfangítica. Redução dos volumes pulmonares é típica na maioria das DPI; o achado de volumes pulmonares preservados ou hiperinsuflação deve levantar suspeita de pneumonite por hipersensibilidade crônica, histiocitose de células de Langerhans, linfangioliomiomatose, neurofibromatose, sarcoidose, a combinação de fibrose pulmonar idiopática e enfisema pulmonar ou esclerose tuberosa. No entanto, as radiografias simples de tórax podem ser normais em cerca de 10% dos pacientes com DPI.

| Tabela 86.2 | Doença pulmonar intersticial iatrogênica e fármaco-induzida.* |
|---|---|
| **AGENTES ANTIMICROBIANOS** | |
| Cefalosporinas | |
| Isoniazida | |
| Nitrofurantoína | |
| Penicilinas | |
| Sulfonamidas | |

| AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS |
| --- |
| Ácido acetilsalicílico |
| Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) |
| D-penicilamina |
| Everolimo |
| Fenilbutazona |
| Metotrexato |
| Ouro |
| Sirolimo |
| Tensirolimo |
| Zafirlucaste |
| **FÁRMACOS CARDIOVASCULARES** |
| Amiodarona |
| Betabloqueadores |
| Hidralazina |
| Hidroclorotiazida |
| Inibidores da enzima conversora da angiotensina |
| Procainamida |
| Sulfato de protamina |
| Tocainida |
| **IMUNOMODULADORES, AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS** |
| Agentes moduladores do fator de necrose tumoral alfa |
| Atezolizumabe |
| Bleomicina |
| Bussulfano |

| |
|---|
| Ciclofosfamida |
| Clorambucila |
| Durvalumabe |
| Erlotinibe |
| Gefitinibe |
| Gencitabina |
| Imatinibe |
| Ipilimumabe |
| Melfalana |
| Mercaptopurina |
| Metotrexato |
| Mitomicina |
| Nitrosureias |
| Nivolumabe |
| Pembrolizumabe |
| Procarbazina |
| **FÁRMACOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL** |
| Carbamazepina |
| Clorpromazina |
| Fenitoína |
| Imipramina |
| **AGENTES HIPOGLICEMIANTES ORAIS** |
| Clorpropamida |
| Tolazamida |
| Tolbutamida |
| |

| SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS |
| --- |
| Cocaína |
| Heroína |
| Metadona |
| Propoxifeno |
| **OUTROS AGENTES** |
| Ácido retinoico todo-*trans* |
| Alta fração inspirada de oxigênio ($Fio_2$) na ventilação mecânica |
| Fatores estimulantes de colônia |
| Globulina antitimócito |
| Interferonas α e β |
| Micofenolato de mofetila |
| Radiação |

*Essa lista contém apenas exemplos e não pretende incluir todas as possibilidades. Uma lista muito completa está disponível em www.pneumotox.com.

**Tabela 86.3** **Padrões da radiografia de tórax característicos em pacientes com doença pulmonar intersticial.**

| PADRÃO | DIAGNÓSTICOS SUGERIDOS* |
| --- | --- |
| Volumes pulmonares diminuídos | Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial descamativa, doenças do tecido conjuntivo, pneumonia eosinofílica crônica, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica ou doença pulmonar intersticial (DPI) fármaco-induzida |
| Aumento ou preservação dos | Fibrose pulmonar idiopática com enfisema, DPI associada à bronquiolite respiratória, |

| | |
|---|---|
| volumes pulmonares | pneumonia em organização criptogênica, pneumonite por hipersensibilidade, linfangioliomiomatose, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, neurofibromatose, esclerose tuberosa |
| Micronódulos | Infecção, pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose, DPI associada à bronquiolite respiratória |
| Espessamento septal | Malignidade, infecção, insuficiência cardíaca congestiva crônica, doença pulmonar veno-oclusiva |
| Faveolamento | Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica do tipo fibrótico, doença do tecido conjuntivo, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica, sarcoidose |
| Infiltrados recorrentes | Pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica, DIP induzida por fármacos ou radiação |
| Infiltrados migratórios ou fugazes | Pneumonia em organização criptogênica, pneumonite por hipersensibilidade, granulomatose eosinofílica com poliangiite, síndrome de Löffler, aspergilose broncopulmonar alérgica |
| Doença pleural | Doença do tecido conjuntivo, asbestose, malignidade, DPI induzida por radiação, amiloidose, sarcoidose, linfangioliomiomatose, DPI induzida por nitrofurantoína |
| Pneumotórax | Histiocitose de células de Langerhans, linfangioliomiomatose, esclerose tuberosa, |

| | |
|---|---|
| | neurofibromatose |
| Adenopatia mediastinal ou hilar | Pneumonia intersticial linfocítica, doença do tecido conjuntivo, silicose, beriliose crônica, malignidade, infecção, sarcoidose, amiloidose, doença de Gaucher |
| Normal (raro) | Pneumonia intersticial não específica do tipo celular, doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória, doença do tecido conjuntivo, pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose |
| **LOCALIZAÇÃO DA ANORMALIDADE RADIOGRÁFICA** | **DIAGNÓSTICOS SUGERIDOS*** |
| Zonas pulmonares média a superior | Pneumonite por hipersensibilidade, beriliose crônica, espondilite anquilosante, silicose, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, fibroelastose pleuroparenquimatosa, fibrose cística |
| Bases pulmonares | Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (do tipo fibrótico), doença do tecido conjuntivo, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica |
| Periférica | Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (do tipo fibrótico), pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica |

*Esta lista não pretende ser completa.

Adaptada de Raghu G, Brown K. Clinical issues: patient evaluation. In: Baughman RP, du Bois RM, eds. *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach.* New York: Oxford University Press; 2004.

## *Tomografia computadorizada de alta resolução*

Em razão da sua maior sensibilidade e capacidade de distinguir entre alterações em vidro fosco, que geralmente são consideradas áreas reversíveis de doença pulmonar, de alterações fibróticas irreversíveis e em faveolamento, a TCAR é essencial no diagnóstico e no estadiamento da DPI. Embora a DPI microscópica não possa ser excluída por um resultado normal de TCAR, este exame possibilita o reconhecimento de anormalidades não aparentes em radiografias simples de tórax e pode levar a um diagnóstico mais precoce, ajudar a estreitar os padrões de diagnóstico diferencial (Tabela 86.4), ajudar na seleção do local ou locais para lavagem broncoalveolar e biopsia pulmonar, auxiliar na escolha das opções terapêuticas e possibilitar o monitoramento da resposta ao tratamento. Embora uma TCAR normal descarte o diagnóstico de fibrose pulmonar, o achado de fibrose reticular de distribuição irregular subpleural e em septos basilares, bronquiectasia de tração e faveolamento aumentam o nível de confiança diagnóstica para o padrão de padrão intersticial usual, que é característico da fibrose pulmonar idiopática. O achado de cistos pulmonares, incluindo suas dimensões, sua configuração, sua distribuição e seu aspecto ajuda a diferenciar entre linfangioliomiomatose, esclerose tuberosa, histiocitose de células de Langerhans pulmonar, síndrome de Birt-Hogg-Dube, doença de Erdheim-Chester e pneumonia intersticial linfocítica. A TCAR consegue detectar DPI apesar de radiografias de tórax normais em pacientes com asbestose, silicose, sarcoidose e esclerodermia. Pacientes com DPI associada à bronquiolite respiratória geralmente apresentam atenuação em vidro fosco irregular na TCAR em conjunto com preponderância intersticial bilateral, opacidades radiográficas nodulares finas e volumes pulmonares normais. As imagens obtidas nos decúbitos dorsal e ventral ajudam a diferenciar entre fibrose e atelectasia. As imagens obtidas em inspiração e expiração profundas às vezes ajudam a identificar áreas de aprisionamento de ar, que refletem anormalidades nas vias respiratórias.

## *Provas de função pulmonar*

As anormalidades fisiológicas mais características em pacientes com DPI, independentemente da etiologia, são distúrbio pulmonar restritivo e $DL_{CO}$ diminuída (ver Tabela 79.1 no Capítulo 79). O volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) e a capacidade vital forçada (CVF) estão proporcionalmente reduzidos, de modo que a razão entre os dois permanece normal ou pode até estar aumentada. A capacidade pulmonar total (CPT) e os volumes pulmonares medidos por pletismografia corporal estão reduzidos. As provas de função pulmonar (PFP) podem ser úteis no monitoramento da progressão da doença, avaliação da resposta à terapia e estimativa do prognóstico; mudanças significativas na CVF $DL_{CO}$ (corrigida para hemoglobina) em 1 ano após o diagnóstico são preditivas de pior sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

**Tabela 86.4** **Características radiográficas das pneumonias intersticiais idiopáticas.**

| DIAGNÓSTICO CLÍNICO | CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS USUAIS | ACHADOS TÍPICOS NA TCAR |
|---|---|---|
| Fibrose pulmonar idiopática | Anormalidade predominantemente em bases, com perda de volume | Padrão de pneumonia intersticial usual – padrão reticular periférico, basal, subpleural; faveolamento, bronquiectasia de tração |
| Pneumonia intersticial não específica | Opacificação em vidro fosco e padrão reticular | Atenuação em vidro fosco periférica, basal, subpleural, simétrica, com linhas irregulares e consolidação; preservação subpleural ocasional |

| | | |
|---|---|---|
| Pneumonia em organização criptogênica | Consolidação bilateral irregular | Consolidação irregular ou nódulos subpleurais ou peribrônquicos |
| Pneumonia intersticial aguda | Densidade ou consolidação em vidro fosco difusa | Consolidação e opacificação em vidro fosco difusa, frequentemente com preservação lobular e bronquiectasia de tração tardia |
| Pneumonia intersticial descamativa | Opacidade em vidro fosco | Atenuação em vidro fosco das bases pulmonares e região periférica com reticulação e/ou pequenos cistos |
| Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória | Espessamento da parede brônquica, opacificação em vidro fosco | Espessamento difuso da parede brônquica com nódulos centrolobulares mal definidos e opacificação em vidro fosco irregular |
| Pneumonia intersticial linfocítica | Opacidades reticulares e nódulos | Nódulos centrolobulares difusos, atenuação em vidro fosco, espessamento da parede septal e broncovascular e cistos de paredes finas |

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

Adaptada de American Thoracic Society/European Respiratory Society. International

multidisciplinary revised classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304; Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-748; e Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.

Determinados achados nas PFP também podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Um padrão obstrutivo-restritivo misto ocorre em pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangiite, aspergilose broncopulmonar alérgica, sarcoidose endobrônquica, pneumonite por hipersensibilidade, pneumonia em organização criptogênica, eosinofilia intersticial pulmonar tropical, DPOC ou asma brônquica coexistente ou bronquiectasia secundária. Doenças associadas à fraqueza dos músculos respiratórios, como polimiosite, esclerose sistêmica progressiva e LES, podem exibir diminuição na ventilação voluntária máxima e aumento no volume residual desproporcional à diminuição na capacidade pulmonar total.

### *Teste de esforço*

A magnitude do aumento na $P_{AO_2}$-$Pa_{O_2}$ ao exercício se correlaciona bem com a gravidade da doença e o grau de fibrose pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Outras anormalidades fisiológicas induzidas pelo exercício na DPI incluem diminuição da intensidade de trabalho e do consumo máximo de oxigênio, ventilação/minuto anormalmente alta em intensidades de trabalho submáximas, ventilação/minuto de pico diminuída e falha dos volumes correntes em aumentar em níveis submáximos de trabalho enquanto a frequência respiratória aumenta desproporcionalmente. O teste de caminhada de 6 minutos, realizado em superfície plana, pode fornecer dados quantitativos sobre a capacidade de exercício e a dessaturação de oxigênio com o exercício e pode justificar o uso de oxigênio suplementar com base nas necessidades clínicas e fisiológicas. Também fornece informações prognósticas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

## Avaliação invasiva

A interação de profissionais e discussões multidisciplinares entre o médico, o radiologista torácico, o cirurgião torácico, o patologista e o reumatologista ajudam a determinar a melhor abordagem diagnóstica para um paciente específico (ver Figura 86.1).[4] Achados no LBA podem ser diagnósticos em alguns pacientes com DPI e podem restringir o diagnóstico diferencial em outros (Capítulo 79). Por exemplo, um padrão celular com predomínio de linfócitos aumenta a possibilidade de sarcoidose ou pneumonite por hipersensibilidade no contexto clínico apropriado. Pode-se observar eosinófilos na granulomatose pulmonar de células de Langerhans ou na pneumonia eosinofílica, encontra-se uma contagem de corpúsculos de asbesto maior que 1 fibra por mililitro de líquido do LBA na asbestose e, especialmente, observa-se material tingido por surfactante na proteinose alveolar pulmonar. Uma biopsia pulmonar transbrônquica pode revelar granulomas não caseosos na sarcoidose, granulomas não caseosos "soltos" na pneumonite por hipersensibilidade, granulomas de células gigantes na pneumoconiose por metal duro ou proliferação de músculo liso na linfangioliomiomatose. No entanto, a falha em estabelecer um diagnóstico mesmo realizando LBA e biopsia pulmonar transbrônquica não exclui essas entidades. Embora amostras maiores para biopsia pulmonar obtidas por criobiopsia transbrônquica possam produzir características histopatológicas diagnósticas, esse procedimento só deve ser considerado em centros com experiência documentada.

Pode ser necessário biopsia por toracoscopia videoassistida (Capítulo 93) ou biopsia pulmonar aberta para obter uma amostra adequada para avaliação histológica de um paciente com sinais e sintomas inexplicáveis quando outros exames não conseguiram estabelecer um diagnóstico. A taxa de mortalidade geralmente é inferior a 2% quando o procedimento é realizado de maneira eletiva.

## TRATAMENTO

Quando a causa da DPI é claramente conhecida (p. ex., pneumonite por hipersensibilidade aguda ou subaguda, DPI ocupacional, iatrogênica), é essencial evitar exposição adicional ao agente ou aos agentes incitantes (Capítulo 87). Embora os

corticosteroides sistêmicos geralmente sejam indicados e associados a uma resposta favorável em algumas DPI, a dosagem e a duração não são claras e se baseiam essencialmente em experiências anedóticas (Tabela 86.5).

A suplementação de oxigênio de suporte é ditada pelas necessidades clínicas. Para alguns pacientes com DPI em estágio terminal, como aquelas associadas a fibrose pulmonar significativa e hipertensão pulmonar, o transplante de pulmão (Capítulo 93) pode ser uma opção viável. Os tratamentos para hipertensão pulmonar associada a DPI (Capítulo 75) são indicados em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, mas seu benefício clínico para pacientes com outras DPI tem sido decepcionante.

## TIPOS ESPECÍFICOS DE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

### Pneumonias intersticiais idiopáticas

As pneumonias intersticiais idiopáticas, que são um subgrupo de DPI agudas ou crônicas de etiologia desconhecida, são caracterizadas pela presença de vários graus de inflamação e fibrose intersticial e alveolar. Formas clinicopatológicas distintas de pneumonia intersticial idiopática incluem as pneumonias intersticiais fibrosantes crônicas (fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial não específica), as pneumonias intersticiais relacionadas com o tabagismo (DPI associada à bronquiolite respiratória e pneumonia intersticial descamativa) e as pneumonias intersticiais idiopáticas agudas e subagudas (pneumonia em organização criogênica e pneumonia intersticial aguda). Recentemente foram reconhecidos padrões histológicos raros de pneumonia fibrinosa aguda e em organização e pneumonias intersticiais com distribuição bronquiolocêntrica e fibroelastose pleuroparenquimatosa. Em alguns pacientes, evidenciam-se características histopatológicas mistas em diferentes segmentos do mesmo pulmão. Quando não são encontradas formas histopatológicas distintas, foi recentemente reconhecido o diagnóstico de pneumonia intersticial não

classificável. A acurácia do diagnóstico das pneumonias intersticiais idiopáticas é aumentada por discussões multidisciplinares entre pneumologistas, radiologistas e patologistas familiarizados com doenças pulmonares intersticiais e pneumonias intersticiais idiopáticas.

| Tabela 86.5 | Doença pulmonar intersticial: resposta clínica aos corticosteroides sistêmicos usados isoladamente.* |
|---|---|
| **GERALMENTE RESPONSIVO** | **NÃO RESPONSIVO†** |
| Sarcoidose | Pneumonia intersticial idiopática |
| Pneumonite por hipersensibilidade aguda | Fibrose pulmonar idiopática (pneumonia intersticial usual) |
| Induzida por fármacos | Pneumonia intersticial descamativa (subgrupo) |
| Causas ambientais (alguma) | Fibrose pulmonar crônica secundária e avançada |
| Pneumonia intersticial idiopática | Pneumonite por hipersensibilidade fibrótica (subgrupo) |
| Pneumonia em organização criptogênica | Fibrose crônica por radiação |
| Pneumonia intersticial não específica (celular) | Pneumonia em organização criptogênica (subgrupo) |
| DPI associada à bronquiolite respiratória | Pneumonia intersticial aguda (?) |
| Pneumonia intersticial linfocítica Pneumonia intersticial descamativa (subgrupo) | Síndromes de hemorragia pulmonar crônica |
| Pneumonia intersticial aguda (alguma) | Doença veno-oclusiva pulmonar |
| Capilarite pulmonar aguda | Ambientais (p. ex., asbestose, pneumoconiose) |
| Pneumonia eosinofílica (aguda e crônica) | DPI em estágio terminal, fibrose pulmonar coexistindo ou |

| | |
|---|---|
| Pneumonite aguda por radiação‡ | associada a hipertensão pulmonar |
| Pneumonia em organização associada a doenças do tecido conjuntivo | Granulomatose de células de Langerhans pulmonar |
| | Linfangioliomiomatose |
| | DPI em doenças hereditárias (?) |

*A dosagem e a duração dos corticosteroides usados são variáveis e dependem de relatos informais, opinião de especialista individual, julgamento clínico e resposta avaliada por medidas objetivas (clínicas, radiológicas ou fisiológicas). Prednisona ou prednisolona oral é o corticosteroide mais comumente usado. A maior parte dos pacientes que respondem durante as primeiras semanas a 20 a 60 mg de prednisona por dia precisa de manutenção com prednisona oral em baixas doses, de 5 a 10 mg/dia, por mais de 6 meses. Alguns pacientes que precisam de manutenção com doses orais de prednisona maiores que 20 mg/dia durante mais de 4 a 6 meses conseguem tolerar doses mais baixas de prednisona se outros agentes imunomoduladores (p. ex., azatioprina, micofenolato) forem usados em combinação. Não há evidências para recomendar um regime específico. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosa e regularmente quanto aos efeitos colaterais conhecidos do uso de corticosteroides (p. ex., osteoporose, intolerância à glicose), e medidas preventivas e terapêuticas devem ser tomadas em conformidade.

† Alguns pacientes que não respondem aos corticosteroides orais isolados podem responder ao tratamento combinado com corticosteroides e outros fármacos imunomoduladores (p. ex., azatioprina, micofenolato).

‡Embora a maior parte dos pacientes responda a doses modestas de prednisona oral (inicialmente, 40 a 60 mg/dia), é importante reduzir a prednisona muito lentamente até alcançar uma dose de manutenção de 5 a 10 mg/dia além de 6 meses; a redução rápida da prednisona oral foi associada a "rebote", que consiste em uma lesão pulmonar exagerada além do segmento irradiado do pulmão e no pulmão contralateral.

DPI = doença pulmonar intersticial.

Embora a gravidade clínica possa variar, as pneumonias intersticiais idiopáticas tendem a se manifestar como um início insidioso de dispneia aos esforços e tosse não produtiva. Os pacientes podem apresentar dor torácica e sinais/sintomas sistêmicos, como perda de peso e fadiga. Na ausculta, frequentemente ouvem-se estertores bibasilares ao final da inspiração. Baqueteamento digital, embora não seja específico, é encontrado em 25 a 50% dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Na maioria das vezes, os achados na radiografia de tórax são inespecíficos, e uma radiografia de tórax normal não descarta a possibilidade de DPI. Na TCAR, diversas

entidades patológicas têm padrões de imagem característicos que têm auxiliado muito no diagnóstico (ver Tabela 86.4). O curso clínico da fibrose pulmonar idiopática é heterogêneo.

## PNEUMONIA INTERSTICIAL FIBROSANTE CRÔNICA

### Fibrose pulmonar idiopática

A fibrose pulmonar idiopática é responsável por 50 a 60% de todas as pneumonias intersticiais idiopáticas. A fibrose pulmonar idiopática ocorre em homens e mulheres adultos, com idade média de início aos 62 anos. Alguns pacientes têm doença familiar, provavelmente como dominância autossômica com penetrância variável. O melhor fator de risco genético validado é um polimorfismo no promotor do gene que codifica a mucina-5B (*MUC5B*), que está associado a formas familiares e esporádicas. Recentemente, a proteína 13 de ancoragem à quinase A (*AKAP13*) também foi identificada como um gene de suscetibilidade. Variantes no gene que codifica a proteína do surfactante foram fortemente associadas à fibrose pulmonar idiopática familiar, e mutações no gene que codifica a proteína do surfactante A2 foram associadas à fibrose pulmonar familiar e câncer de pulmão. O encurtamento do telômero causado por variantes genéticas no RNA da telomerase humana ou na transcriptase reversa da telomerase humana foi associado à fibrose pulmonar idiopática familiar e esporádica.

A fibrose pulmonar idiopática é limitada aos pulmões em adultos, geralmente acomete indivíduos com mais de 60 anos, e normalmente ocorre em homens com história de tabagismo.[5] Na maioria das vezes, os pacientes gozam de boa saúde e não apresentam doença do tecido conjuntivo conhecida ou exposição a medicamentos ou fatores ambientais conhecidos por causar fibrose pulmonar, embora os pacientes com histórico significativo de tabagismo possam ter enfisema pulmonar coexistente. As manifestações clínicas típicas incluem início e progressão graduais da dispneia aos esforços, anormalidades restritivas nas PFP (Capítulo 79) e um padrão distinto de fibrose pulmonar bilateral na TCAR.[6]

## DIAGNÓSTICO

As radiografias de tórax geralmente mostram padrão reticular com predominância em bases, com baixos volumes pulmonares (Figura 86.2). Em comparação com as outras pneumonias intersticiais idiopáticas, o aparecimento de fibrose pulmonar idiopática na TCAR é distinguido pelas anormalidades fibróticas, predominantemente nas bases dos lobos inferiores (e-Figura 86.1), por padrão reticular subpleural (e-Figura 86.2) e pelo faveolamento característico (e-Figura 86.3) e bronquiectasia de tração (e-Figura 86.4).[7] Essas características na TCAR são diagnósticas no contexto clínico apropriado (Figura 86.3A). As radiografias são notáveis pela ausência de opacificação em vidro fosco extensa, micronódulos, cistos, consolidação, aprisionamento de ar significativo em múltiplos lobos, placas pleurais, derrame pleural e adenopatia mediastinal extensa, todos os quais são inconsistentes com o padrão radiográfico de pneumonia intersticial usual.

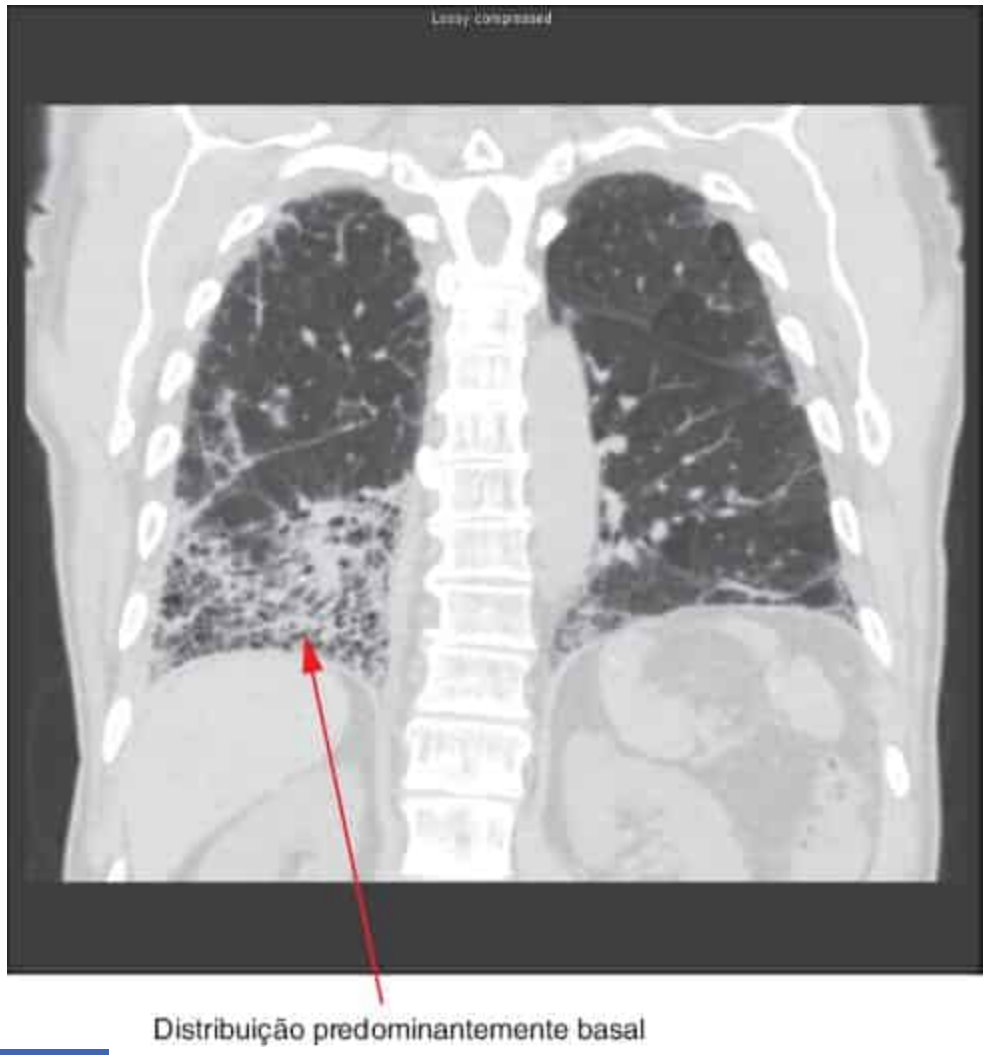


**E-FIGURA 86.1** **Tomografia computadorizada evidenciando fibrose predominante no lobo inferior em paciente com fibrose pulmonar idiopática.**

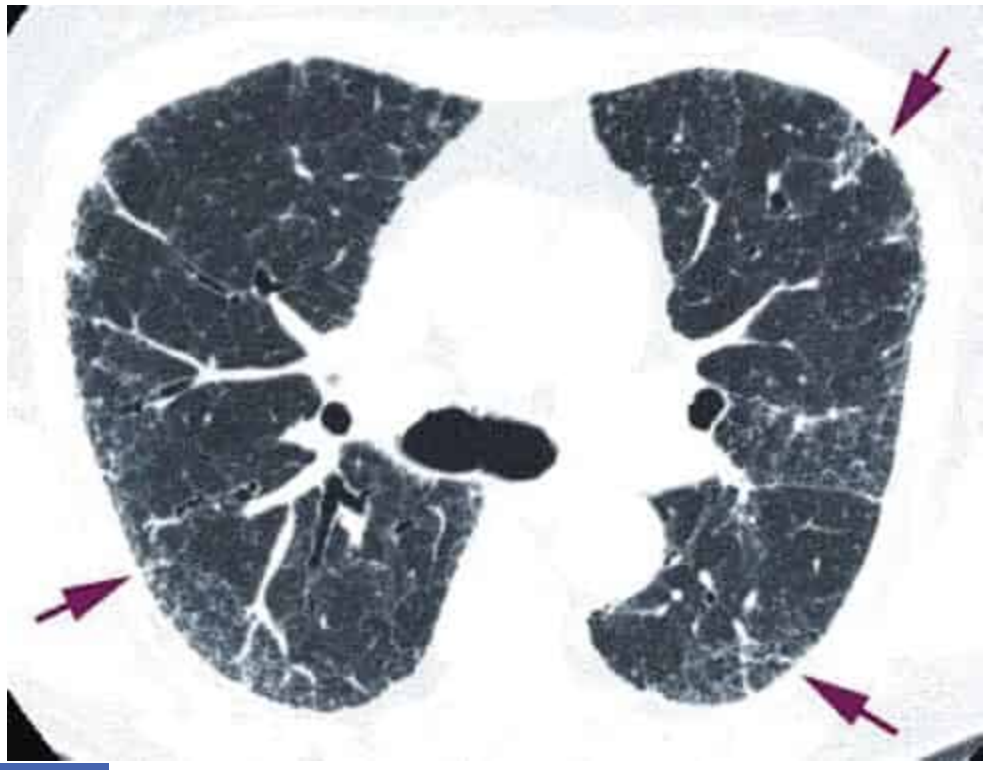

**E-FIGURA 86.2** **Tomografia computadorizada mostrando padrão reticular subpleural (*setas*) em paciente com fibrose pulmonar idiopática.**

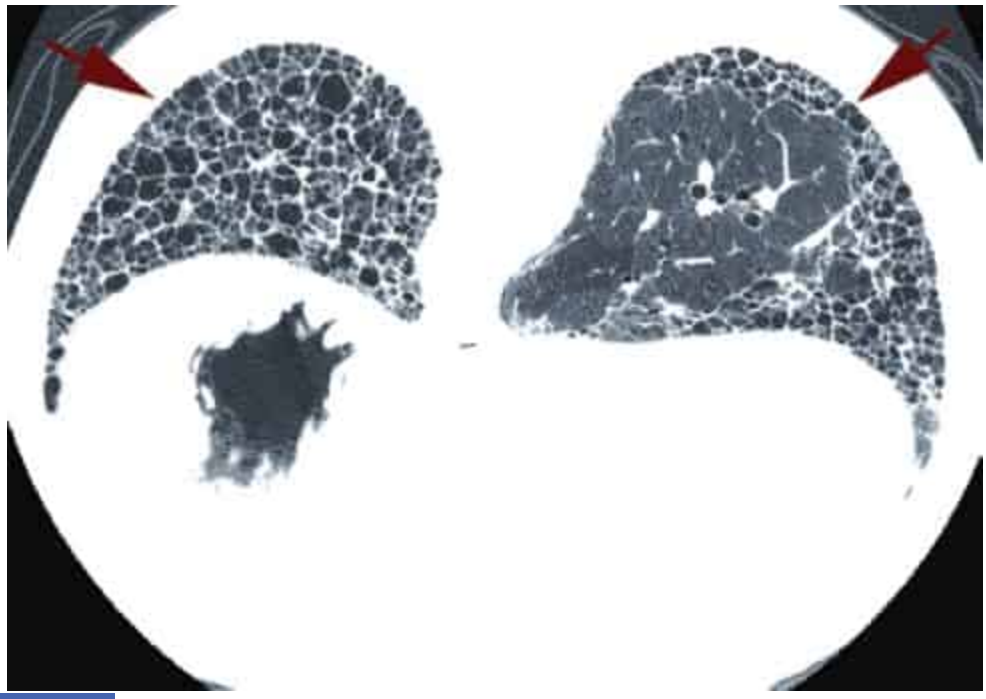

**E-FIGURA 86.3** **Tomografia computadorizada mostrando faveolamento (*setas*) em paciente com fibrose pulmonar idiopática.**

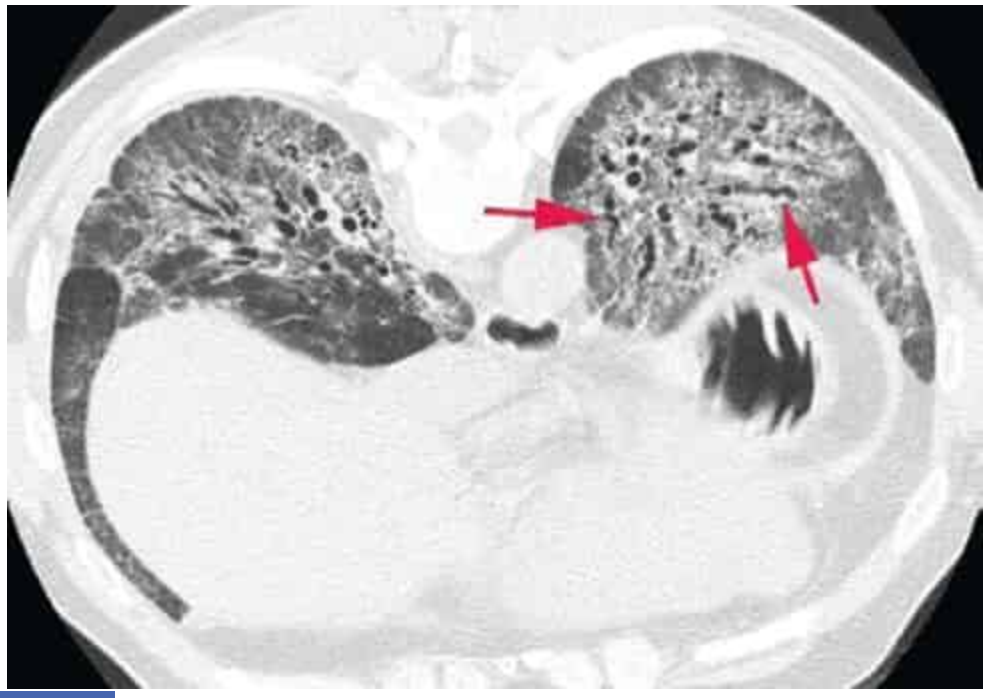

**E-FIGURA 86.4** **Tomografia computadorizada mostrando bronquiectasia de tração (*setas*).**

**FIGURA 86.2 Fibrose pulmonar idiopática.** A radiografia de tórax mostra baixos volumes pulmonares com opacidades reticulares difusas grosseiras bilateralmente e faveolamento. Também há traqueomegalia de tração. (Cortesia do Dr. Paul Stark.)

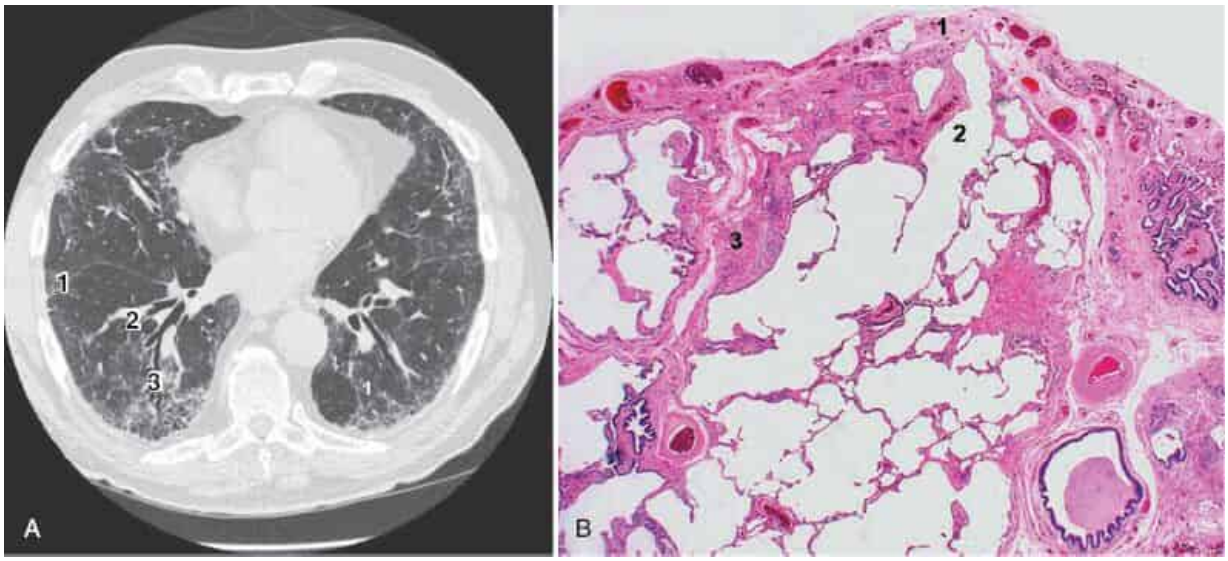


**FIGURA 86.3 Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática. A.** O padrão usual de pneumonia intersticial da fibrose pulmonar idiopática nos lobos inferiores na tomografia computadorizada de alta resolução consiste em (1) alterações fibróticas subpleurais com (2) bronquiectasia de tração e (3) cistos em favo de mel nos lobos inferiores. **B.** Padrão usual de pneumonia intersticial da fibrose pulmonar idiopática. Observe (1) fibrose subpleural com (2) enfisema de tração, (3) focos fibroblásticos e heterogeneidade temporal de anormalidades microscópicas em baixa ampliação. (Cortesia do Dr. Kevin Leslie.)

As PFP geralmente mostram um padrão restritivo progressivo. No entanto, os pacientes com doença mais branda podem ter volumes pulmonares normais e $DL_{CO}$ diminuída; em casos raros, os resultados das PFP são normais.

O padrão celular no líquido do LBA, que é inespecífico, é marcado pelo excesso de neutrófilos em proporção à extensão da alteração reticular na TCAR; a porcentagem de eosinófilos pode estar discretamente aumentada. O padrão histopatológico da pneumonia intersticial usual consiste em alterações intersticiais irregulares alternando com zonas de faveolamento, fibrose, células inflamatórias mínimas, deposição de colágeno e pulmão normal (Figura 86.3B). Focos fibroblásticos subepiteliais, pequenos

agregados de miofibroblastos e fibroblastos na matriz mixoide sempre são encontrados e representam áreas de fibrose ativa. A heterogeneidade temporal, ou áreas em diferentes estágios de transição de fibrose com áreas normais e cistos em favo de mel, junto com focos fibróticos no pulmão, é uma característica essencial da pneumonia intersticial usual que a distingue de outros processos, como a pneumonia intersticial não específica. A inflamação celular intersticial é mínima na pneumonia intersticial usual. Embora a pneumonia intersticial usual caracterize a anormalidade microscópica na fibrose pulmonar idiopática, o mesmo padrão histológico e radiológico também pode ser observado em pacientes com doenças pulmonares reumatológicas, pneumonite por hipersensibilidade crônica e asbestose (Capítulo 87). No contexto clínico apropriado (e depois da exclusão definitiva de outras condições clínicas conhecidas associadas a DPI) (ver mais adiante), um diagnóstico definitivo de fibrose pulmonar idiopática é baseado na presença de um padrão de pneumonia intersticial usual na TCAR ou biopsia pulmonar cirúrgica (Tabela 86.6).

## TRATAMENTO

A pirfenidona (267 mg, 3 vezes/dia, durante 1 semana, depois 534 mg, 3 vezes/dia, durante 1 semana, depois 801 mg, 3 vezes/dia) alentece o declínio da capacidade vital forçada[A1] e o número de hospitalizações relacionadas com o sistema respiratório[A2] em pacientes que tenham fibrose pulmonar idiopática e comprometimento leve a moderado da função pulmonar, com dados agrupados sugerindo melhora da sobrevida.[A3,8] O tratamento com nintedanibe (um inibidor da tirosinoquinase), em doses de 150 mg, VO, 2 vezes/dia também reduz o declínio da CVF em pacientes com fibrose pulmonar idiopática e comprometimento leve a moderado da função pulmonar em um número semelhante,[A4] e reduz pela metade o declínio anual na CVF em pacientes com uma ampla gama de doenças pulmonares fibrosantes.[A4b] A pentraxina 2 humana recombinante é uma terapia experimental que pode retardar o declínio da função pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar

idiopática.[A5] A sildenafila (inibidor da fosfodiesterase, 20 mg, VO, 3 vezes/dia) demonstrou pequenos benefícios na dispneia, na oxigenação e na qualidade de vida, mas não na capacidade de exercício em pacientes com fibrose pulmonar idiopática e comprometimento grave da função pulmonar.[A6] O refluxo gastresofágico ácido anormal (Capítulo 129) é muito comum em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. O tratamento com doses padrão de inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor $H_2$ ou ambos, conforme usado para a doença do refluxo gastresofágico (Capítulo 129), e fundoplicatura podem diminuir a taxa de progressão da fibrose pulmonar idiopática.[9]

A varfarina aumenta as hospitalizações por causas respiratórias e morte em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Interferona-γ1β, ciclofosfamida, colchicina, D-penicilamina, antagonistas duplos e seletivos do receptor de endotelina, sintuzumabe, antagonistas duplos do receptor de endotelina (bosentana e macitentano), *N*-acetilcisteína e corticosteroides orais, como monoterapia ou em combinação com azatioprina ou ciclofosfamida, não são benéficos.

Apesar da ausência de dados, os pacientes que precisam de hospitalização e cuidados intensivos para exacerbação aguda com perda da função respiratória na ausência de infecção ou outras complicações são frequentemente tratados com corticosteroides escolhidos de modo empírico (p. ex., metilprednisolona 1 g IV como pulsoterapia 1 vez/dia, durante 3 dias, e seguido por hidrocortisona, 125 mg, 6/6 horas, por mais 3 a 5 dias), com a dosagem adicional dependente da resposta clínica. Medidas de tratamento auxiliares, incluindo suplementação de oxigênio (com base nas necessidades clínicas e fisiológicas); detecção e tratamento imediatos de infecções do sistema respiratório e embolia pulmonar (Capítulo 74); reabilitação pulmonar e imunização para *influenza*, herpes-zóster e pneumococo, são todas apropriadas.

Hipertensão pulmonar, se existente, pode ser tratada (Capítulo 75) com trepostinil (72 mcg 4 vezes/dia) por via inalatória, que

consegue melhorar significativamente a capacidade de exercício.[A6c] Todavia, não devem ser usados antagonistas do receptor da endotelina (p. ex., ambrisentana, bosentana ou macitentana) em razão dos dados claros de que ambrisentana é prejudicial a todos os pacientes com fibrose pulmonar idiopática, mesmo aqueles que tenham hipertensão pulmonar. O transplante de pulmão (Capítulo 93) é indicado para pacientes específicos, mas a maioria dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática tem mais de 65 anos, que constitui uma contraindicação relativa ao transplante de pulmão. No entanto, o transplante de pulmão deve ser considerado para pacientes específicos com menos de 70 anos. Medidas de cuidados paliativos devem ser discutidas e instituídas antes que os pacientes alcancem os estágios terminais da doença.

| **Tabela 86.6** | **Critérios diagnósticos para a fibrose pulmonar idiopática.** |
|---|---|

**O diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática exige a exclusão de outras causas conhecidas de doença pulmonar intersticial (p. ex., exposições domésticas, ocupacionais e ambientais, doenças do tecido conjuntivo e efeitos tóxicos de fármacos) e nº 1 ou nº 2**

1. existência de um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) na TCAR
2. combinações específicas de padrões de TCAR para PIU e padrões histopatológicos de PIU em pacientes submetidos a amostragem de tecido pulmonar†

| CARACTERÍSTICAS DA PIU NA TCAR | CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA PIU |
|---|---|
| • Predomínio basal, subpleural | • Fibrose/distorção arquitetônica |

| | |
|---|---|
| • Padrão reticular<br>• A distribuição é frequentemente heterogênea<br>• Faveolamento com ou sem bronquiectasia de tração periférica ou bronquiolectasia<br>• Ausência de predominância peribroncovascular, anormalidade em vidro fosco extensa, micronódulos difusos, cistos bem-definidos, atenuação em mosaico difusa ou consolidação | acentuada, +/− faveolamento em distribuição predominantemente subpleural/parasseptal<br>• Fibrose irregular do parênquima pulmonar<br>• Focos de fibroblasto<br>• Nenhuma característica que sugira um diagnóstico alternativo* |

*Com base em dados de Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.

† Ver artigo de Raghu G, et al. para obter critérios específicos para padrões de PIU provável, indeterminado para PIU e diagnóstico alternativo e combinações.

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

## PROGNÓSTICO

O curso natural da fibrose pulmonar idiopática é heterogêneo.[10] A maior parte dos pacientes exibe um declínio lento e constante na CVF (a uma taxa de 150 a 200 mℓ no final do primeiro ano de acompanhamento), com uma taxa de mortalidade de cerca de 7% em 1 ano e 14% em 2 anos após o diagnóstico. Um pequeno subgrupo de pacientes declina rapidamente ao longo de vários meses, mas outro subgrupo de pacientes permanece estável durante vários anos antes de declinar. O comprometimento progressivo da função pulmonar e das trocas gasosas é fatal, a menos que o paciente seja submetido a um transplante pulmonar. Pacientes que sobrevivem por mais tempo geralmente apresentam menos fibrose na TCAR, menos comprometimento funcional, nenhuma evidência de hipertensão pulmonar e nenhuma dessaturação de oxigênio significativa durante uma versão modificada do teste de caminhada de 6 minutos. Pacientes com enfisema pulmonar coexistente, hipertensão pulmonar ou episódios de exacerbação

aguda têm tempos de sobrevida ainda mais curtos. Em comparação, os pacientes que apresentam polimorfismo no gene que codifica o *MUC5B* podem ter tempos de sobrevida melhores.

### Pneumonia intersticial não específica

A pneumonia intersticial não específica frequentemente está associada a doenças do tecido conjuntivo, mas a pneumonia intersticial não específica idiopática também é reconhecida como uma entidade clínica distinta. Geralmente ocorre em mulheres de meia-idade não tabagistas, com idade média de cerca de 50 anos no diagnóstico. A prevalência de pneumonia intersticial não específica foi estimada em 1 a 9 por 100 mil pessoas.

Descreveram-se dois subgrupos, celular e fibrótico. Como a idade média de início na pneumonia intersticial não específica é cerca de 10 anos antes do que na fibrose pulmonar idiopática e como as características clínicas da pneumonia intersticial não específica idiopática do tipo fibrótico são muito semelhantes aos casos iniciais de fibrose pulmonar idiopática, ainda não se sabe se a pneumonia intersticial não específica idiopática do tipo fibrótico é uma entidade clínica distinta ou representa uma forma inicial de fibrose pulmonar idiopática.

## DIAGNÓSTICO

As radiografias de tórax mostram infiltrados pulmonares irregulares bilateralmente, com predomínio nas bases pulmonares. A TCAR revela um padrão predominante de atenuação em vidro fosco, geralmente bilateral e frequentemente associado à reticulação subpleural (Figura 86.4) e perda de volume no lobo inferior. Na pneumonia intersticial celular não específica, a TCAR mostra opacificação em vidro fosco, consolidação ou ambas, mas a biopsia mostra inflamação linfoplasmocitária intersticial crônica leve a moderada. O principal diagnóstico diferencial a ser considerado alternativamente à pneumonia intersticial não específica do tipo celular é a pneumonite por hipersensibilidade aguda ou subaguda; portanto, uma anamnese completa em relação às exposições ambientais é crucial. Em contraste, a pneumonia intersticial não específica do tipo fibrótico tem uma distribuição bilateral no lobo inferior com distúrbio arquitetônico na TCAR;

histopatologicamente, apresenta fibrose intersticial uniformemente densa e às vezes pode ser difícil de distinguir da fibrose pulmonar idiopática e da pneumonia intersticial usual nos estágios clínicos iniciais. Nessas circunstâncias, o diagnóstico de pneumonia intersticial não específica do tipo fibrótico pode ser verificado apenas pelas características histológicas em uma amostra cirúrgica de biopsia pulmonar.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Pacientes com pneumonia intersticial não específica do tipo celular geralmente respondem ao tratamento com corticosteroides (ver Tabela 86.5), e seu prognóstico é geralmente melhor do que o de pacientes com fibrose pulmonar idiopática. No entanto, alguns pacientes progridem ao longo de vários anos, e alguns manifestam exacerbações agudas semelhantes a pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Medicamentos imunomoduladores, incluindo prednisona, azatioprina e micofenolato, têm sido usados empiricamente, com suas doses baseadas na resposta clínica avaliada por médicos e não em evidências de ensaios clínicos randomizados.

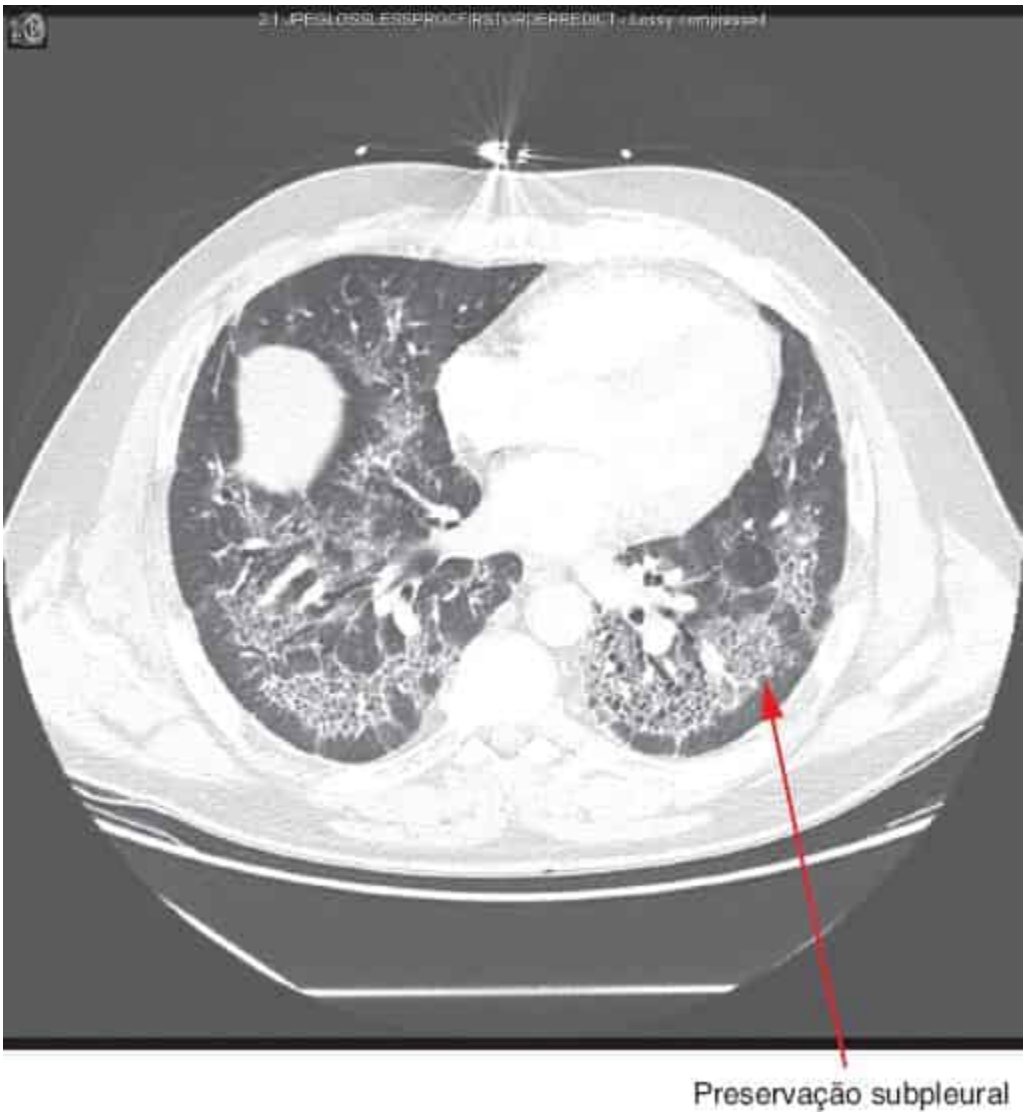


**FIGURA 86.4 Pneumonia intersticial não específica.** A tomografia computadorizada mostra preservação subpleural característica.

## PNEUMONIAS INTERSTICIAIS RELACIONADAS COM O TABAGISMO

### Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória

Esta DPI está quase invariavelmente associada ao tabagismo e geralmente se manifesta clinicamente durante a quarta ou quinta décadas de vida. No

entanto, também pode ser detectada acidentalmente em radiografias em indivíduos relativamente mais jovens e assintomáticos com história prévia de tabagismo ou em indivíduos passivamente expostos cronicamente à fumaça de cigarro.

## DIAGNÓSTICO

Os testes de função pulmonar mostram graus variados de obstrução das vias respiratórias, CPT levemente diminuída ou preservada e $D_{LCO}$ diminuída. A radiografia de tórax geralmente revela espessamento da parede brônquica e áreas de atenuação em vidro fosco. A TCAR revela nódulos centrolobulares com predominância no lobo superior, atenuação em vidro fosco irregular e espessamento dos septos alveolares peribrônquicos (Figura 86.5A). Áreas de hipoatenuação (atenuação em mosaico) representam o aprisionamento de ar decorrente da doença das vias respiratórias de pequeno calibre. O achado característico no lavado broncoalveolar são diversos macrófagos alveolares de pigmentação marrom, frequentemente com um aumento modesto nos neutrófilos. A biopsia pulmonar raramente é necessária, mas o achado histopatológico característico é o acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados com citoplasma eosinofílico vítreo e pigmentação granular dentro dos bronquíolos respiratórios, tipicamente com um infiltrado de células inflamatórias crônicas nos bronquíolos e nas paredes alveolares circundantes (Figura 86.5B). Não há focos fibroblásticos nem alterações em faveolamento, mas frequentemente encontra-se enfisema centrolobular.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A progressão para pulmão em favo de mel e fibrose em estágio terminal raramente ocorre se os pacientes pararem completamente de fumar.[11] Os indivíduos que param de fumar podem se beneficiar de corticosteroides em baixas doses (p. ex., prednisona, 10 a 20 mg/dia) por alguns meses.

## Pneumonia intersticial descamativa

A pneumonia intersticial descamativa é uma entidade rara (< 3% de todas as DPI) que pode representar uma forma de DPI associada à bronquiolite respiratória que se estende aos espaços alveolares e às paredes alveolares. Embora a maior parte dos indivíduos afetados seja tabagista, o padrão histológico da pneumonia intersticial descamativa também pode ocorrer na pneumoconiose, na doença reumatológica e na DPI associada a fármacos. Inicialmente os pacientes geralmente manifestam doença avançada e hipoxemia marcante. Os achados histopatológicos da pneumonia intersticial descamativa são caracterizados pelo acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados no interior dos alvéolos. As alterações histológicas nos bronquíolos respiratórios e nos espaços alveolares podem coexistir e representar um espectro histopatológico do acúmulo de macrófagos alveolares. O termo pneumonia intersticial descamativa é um nome impróprio porque a descamação verdadeira dos pneumócitos não é uma característica histopatológica. "Pneumonia por macrófagos alveolares" pode ser um termo mais apropriado, mas ele não é usado na prática clínica.

## DIAGNÓSTICO

As provas de função pulmonar revelam um distúrbio pulmonar restritivo e $DL_{CO}$ diminuída, com ou sem obstrução das vias respiratórias coexistente. A radiografia de tórax mostra consolidação basal irregular com distribuição predominantemente em lobo inferior e periférica (Figura 86.6). A TCAR mostra opacidades em vidro fosco simétricas bilateralmente, com distribuição predominantemente basal e periférica, bem como espessamento difuso dos septos alveolares (Figura 86.7A). Pode-se observar opacidades lineares irregulares, tipicamente associadas à bronquiectasia de tração. O achado de pequenos cistos bem-definidos, que se acredita representarem ar aprisionado em bronquíolos dilatados nas áreas de alterações em vidro fosco (e-Figura 86.5) e parênquima pulmonar normal intermediário é muito sugestivo de pneumonia intersticial descamativa. O líquido recuperado do LBA frequentemente mostra um número aumentado de macrófagos alveolares pigmentados, frequentemente com aumento de neutrófilos. Os achados histopatológicos na biopsia incluem espessamento difuso dos septos alveolares, hiperplasia de pneumócitos do tipo II e acúmulo intenso

de macrófagos pigmentados granulares intra-alveolares de maneira uniforme (Figura 86.7B); a fibrose é mínima.

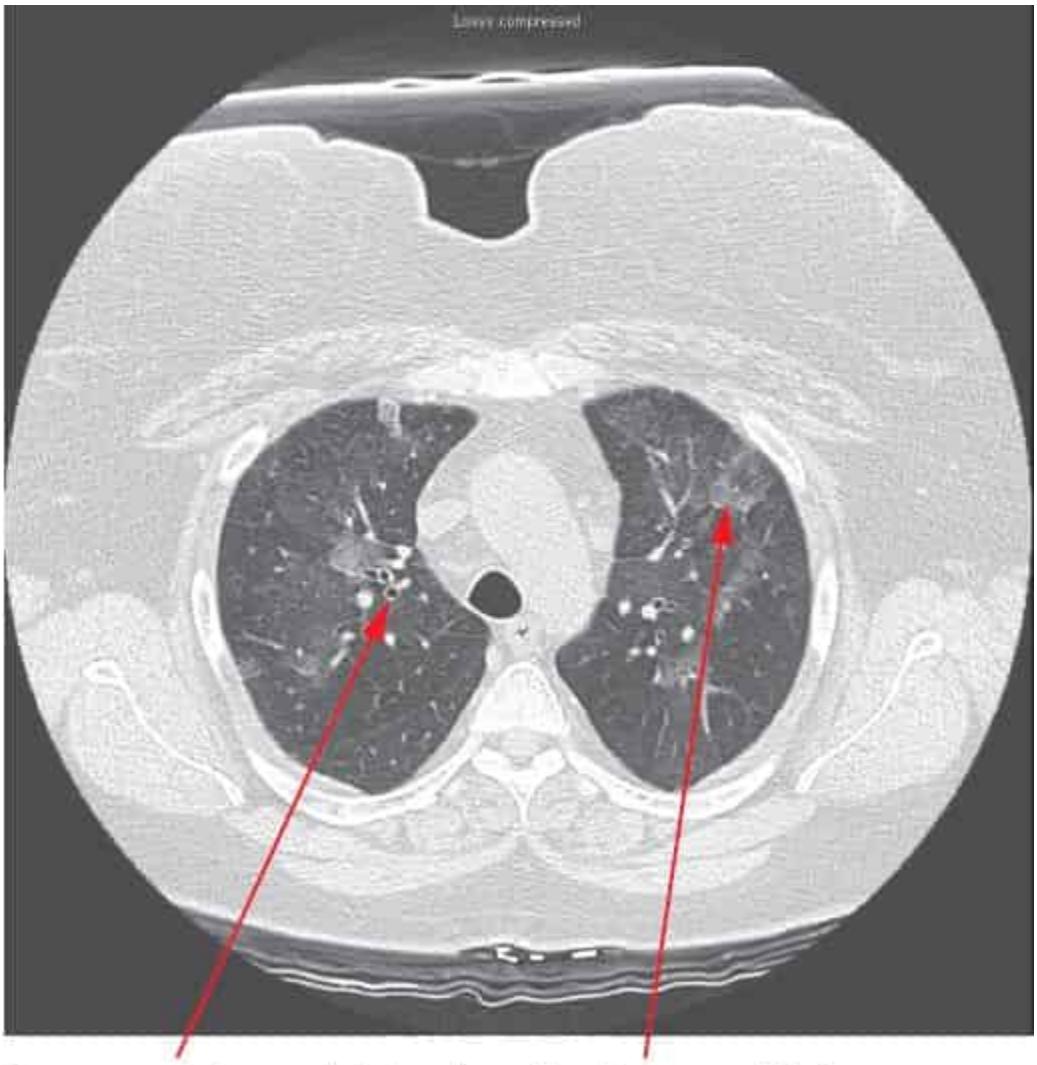


**E-FIGURA 86.5 Tomografia computadorizada mostrando opacidades em vidro fosco e espessamento da parede brônquica em paciente com pneumonia intersticial descamativa.**

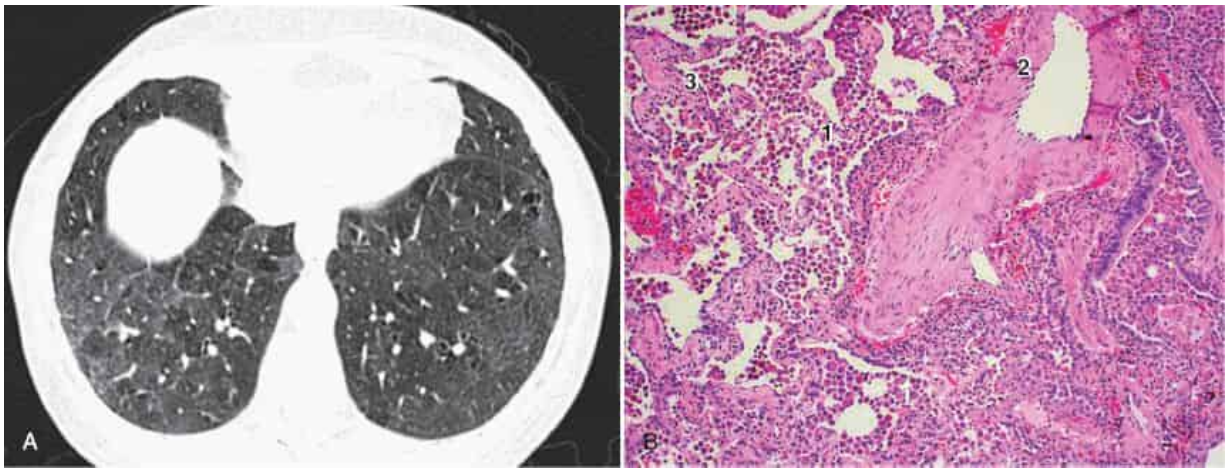


**FIGURA 86.5 Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória. A.** Atenuação em vidro fosco com padrão de mosaico na tomografia computadorizada de alta resolução. **B.** Observe os agregados densos de (1) macrófagos pigmentados presentes nos espaços aéreos ao redor das vias respiratórias terminais com (2) metaplasia bronquiolar variável e (3) fibrose intersticial.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Com a cessação total do tabagismo e a administração de corticoterapia oral (ver Tabela 86.5), os desfechos geralmente são bons, com uma taxa de sobrevida global estimada em 70% em 10 anos. No entanto, um subgrupo de pacientes evolui apesar da cessação do tabagismo, e corticoterapia com ou sem agentes imunomoduladores e transplante de pulmão é uma alternativa apropriada para pacientes específicos.

## PNEUMONIA INTERSTICIAL IDIOPÁTICA AGUDA OU SUBAGUDA

### Pneumonia intersticial aguda

A *pneumonia intersticial aguda* é observada em indivíduos saudáveis, geralmente após uma infecção viral aguda das vias respiratórias superiores (Figura 86.8). A síndrome, historicamente conhecida como síndrome de Hamman-Rich (Capítulo 85), mimetiza a síndrome de desconforto respiratório agudo (Capítulo 96). A pneumonia intersticial aguda é uma pneumonia intersticial idiopática rara e fulminante que se manifesta com sintomas agudos e causa dificuldade ou insuficiência respiratória.

**FIGURA 86.6 Pneumonia intersticial descamativa (DIP).** A radiografia de tórax mostra opacificação em vidro fosco homogênea peri-hilar bilateralmente e consolidação predominantemente em bases. (Cortesia do Dr. Paul Stark.)

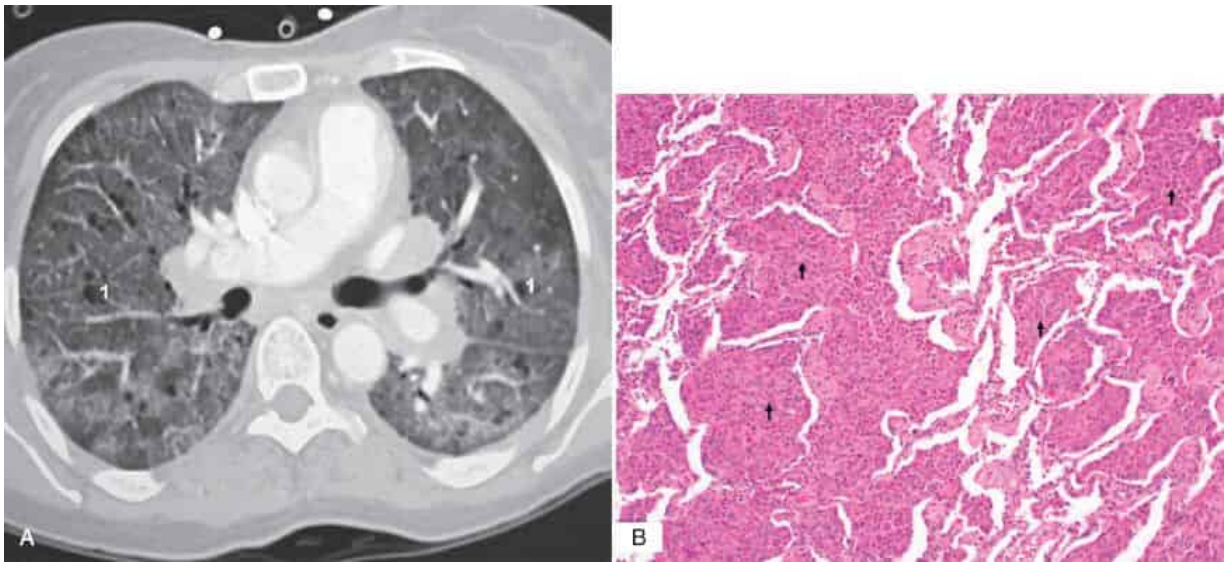


**FIGURA 86.7 Pneumonia intersticial descamativa. A.** Atenuação em vidro fosco com espaços císticos na tomografia computadorizada de alta resolução. **B.** Os espaços alveolares estão densamente preenchidos por macrófagos (*setas*).

## Pneumonia em organização criptogênica

A *pneumonia em organização criptogênica,* previamente conhecida como bronquiolite obliterante, pneumonia em organização de causa desconhecida (POCD), é um tipo idiopático de pneumonia em organização. A pneumonia em organização afeta as vias respiratórias de pequeno calibre, incluindo os bronquíolos distais, os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e as paredes alveolares. Embora a incidência e a prevalência da pneumonia em organização criptogênica sejam desconhecidas, a incidência anual estimada nos EUA é de 6 a 7 casos por 100 mil pessoas. A idade média de apresentação é por volta dos 60 anos e não há predominância por sexo.

## DIAGNÓSTICO

A pneumonia em organização criptogênica mais comumente se manifesta como uma doença gripal, com tosse improdutiva seguida por dispneia aos esforços. As PFP mostram um distúrbio restritivo, mas 20% dos pacientes, a maior parte dos quais são tabagistas ou ex-tabagistas, também têm um

distúrbio obstrutivo. A radiografia de tórax revela opacidades alveolares unilaterais ou bilaterais irregulares que podem ser periféricas ou migratórias; pequenas opacidades nodulares são vistas em 10 a 50% dos casos (Figura 86.9). Em cerca de 90% dos pacientes, a TCAR mostra áreas de consolidação alveolar com predominância pelas bases pulmonares, frequentemente em distribuição subpleural ou peribrônquica (Figura 86.10); outras características incluem pequenos nódulos ao longo dos feixes broncovasculares e atenuação em vidro fosco. O LBA é inespecífico; pode-se observar aumento na contagem de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. Na biopsia, as principais características histológicas são a proliferação excessiva de tecido de granulação nas vias respiratórias de pequeno calibre e ductos alveolares, bem como inflamação crônica nos alvéolos circundantes.

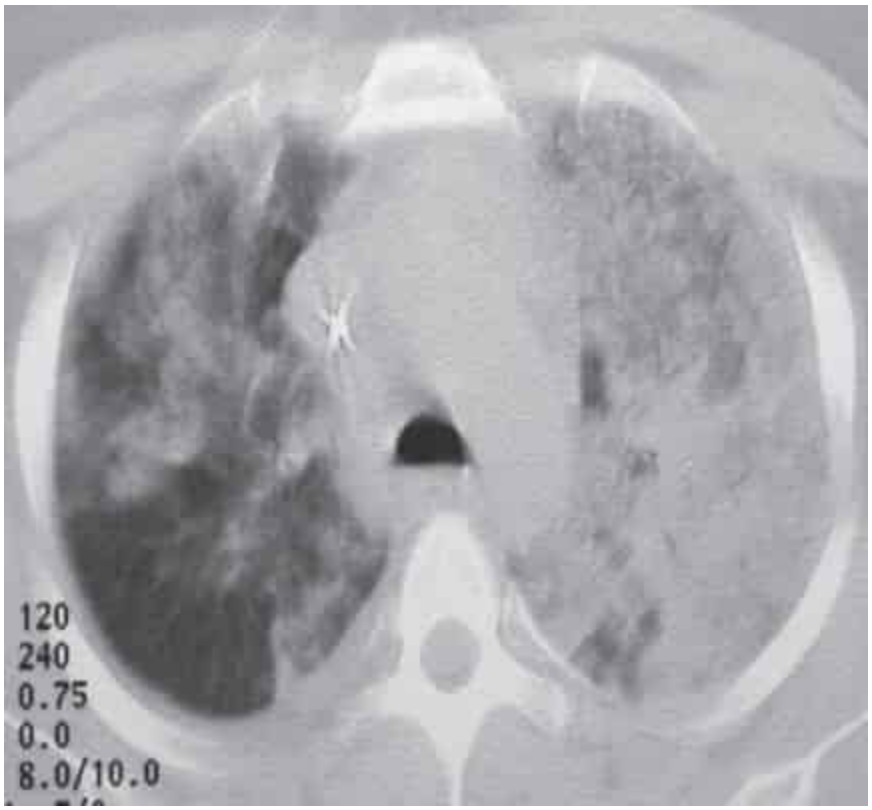


**FIGURA 86.8 Análise histológica da pneumonia intersticial aguda com dano alveolar difuso.** Observe a consolidação do espaço aéreo denso.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes se recupera rápida e completamente quando tratada com corticosteroides orais (ver Tabela 86.5) por 6 meses, mas pode recidivar após a descontinuação e precisar de corticosteroides orais por períodos mais longos e às vezes indefinidamente, muitas vezes com agentes imunomoduladores adjuntos, como azatioprina ou micofenolato. Alguns dados sugerem que a claritromicina (500 mg 2 vezes/dia, durante 3 meses) seja uma alternativa para pacientes cujos testes de função pulmonar sejam razoavelmente normais (capacidade vital forçada > 80% do previsto).[12] Um pequeno subgrupo de pacientes nos quais a fibrose pulmonar se desenvolve apesar do uso de corticosteroides e agentes imunomoduladores progride para fibrose pulmonar e se comporta de maneira semelhante aos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Sabe-se que ocorrem remissões espontâneas.

## Pneumonia intersticial linfocítica e linfoide

É mais comum em mulheres, principalmente na quinta década de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. Os pacientes devem ser avaliados quanto a doença concomitante do tecido conjuntivo, doença autoimune (especialmente a síndrome de Sjögren; Capítulo 252) ou deficiência de imunoglobulina comum variável (Capítulo 236) porque a PIL idiopática é muito rara. Os sintomas são inespecíficos e incluem um início gradual de tosse e dispneia aos esforços. A PIL e linfoide está dentro do espectro de doenças linfoproliferativas benignas, e alguns pacientes manifestam pseudolinfoma ou linfoma como complicação.

## DIAGNÓSTICO

As radiografias de tórax mostram um padrão reticular ou reticulonodular envolvendo predominantemente as bases pulmonares. A TCAR revela atenuação em vidro fosco bilateral, nódulos pequenos ou grandes e cistos

dispersos; também podem ser observados faveolamento perivascular e anormalidades reticulares (e-Figura 86.6). Encontra-se um aumento na contagem de linfócitos no LBA, e a biopsia revela um denso infiltrado linfocítico intersticial.

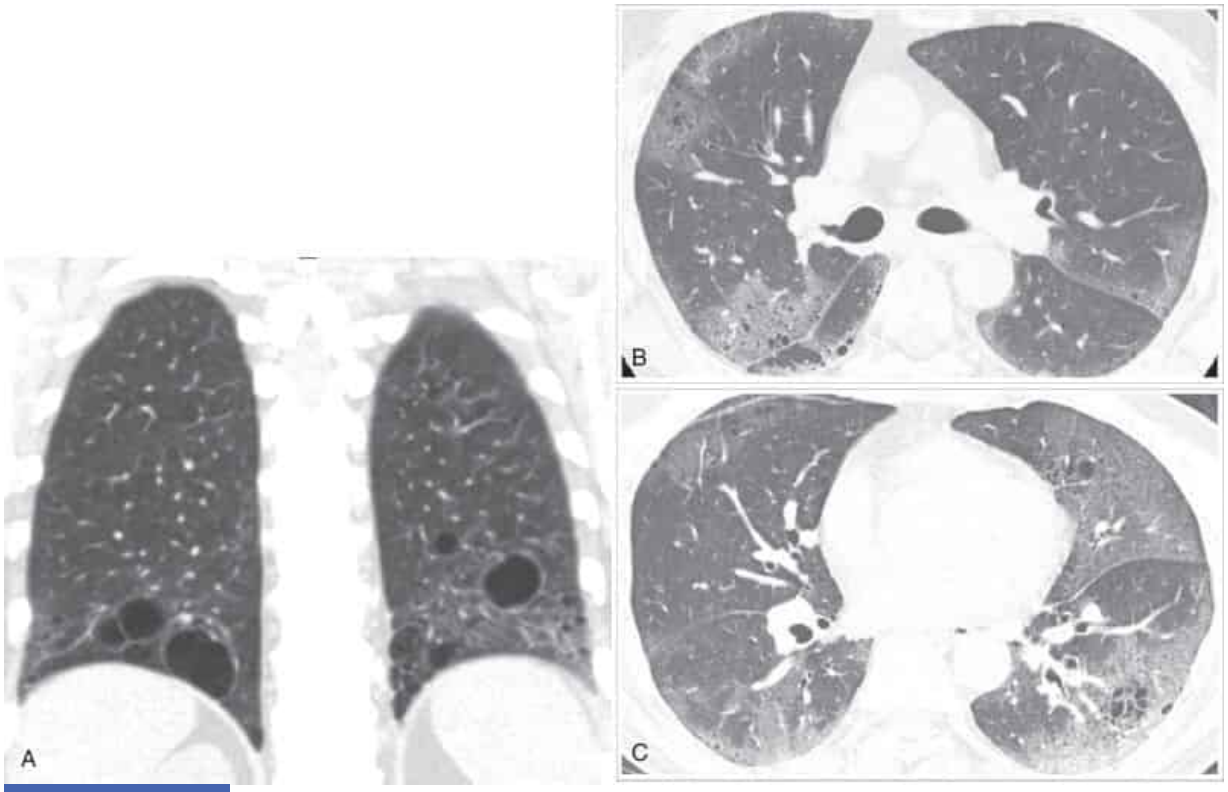


**E-FIGURA 86.6** **Pneumonia intersticial linfoide.** Observe os cistos na área irregular de atenuação em vidro fosco nos lobos inferiores **(A)**. Os cistos estão inseridos nas áreas de atenuação em vidro fosco (**B** e **C**).

**FIGURA 86.9 Radiografia de tórax mostrando pneumonia em organização criptogênica.** Observe as opacidades irregulares do espaço aéreo bilateralmente.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Alguns pacientes respondem ou se estabilizam com corticosteroides orais (ver Tabela 86.5). O prognóstico é variável, com mais de um terço dos pacientes evoluindo para fibrose pulmonar difusa.

## Doença pulmonar intersticial associada à doença do tecido conjuntivo

Muitas das doenças do tecido conjuntivo, incluindo a esclerose sistêmica progressiva (Capítulo 251), a artrite reumatoide (Capítulo 248), o LES

(Capítulo 250), a dermatomiosite e polimiosite (Capítulo 253), a síndrome de Sjögren (Capítulo 252) e distúrbios mistos do tecido conjuntivo (Capítulo 251) podem ter a DPI como uma de suas manifestações.[13] Na verdade, inicialmente até 20% dos pacientes com doenças do tecido conjuntivo são diagnosticados como tendo apenas uma DPI. Portanto, esses diagnósticos devem ser considerados em pacientes com DPI, mesmo na ausência de achados extratorácicos. Por outro lado, como o envolvimento pulmonar é uma das principais causas de morte em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, a presença de DPI deve ser cuidadosamente investigada nos pacientes afetados. Todas as modalidades de pneumonia intersticial podem ocorrer em pacientes com doenças do tecido conjuntivo. A história natural de doenças do tecido conjuntivo complicando a DPI é variável, sobretudo porque pode coexistir doença vascular pulmonar ou envolvimento pulmonar não parenquimatoso.

## ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA

Das doenças do tecido conjuntivo, a esclerose sistêmica progressiva é a que está mais frequentemente associada à DPI.[14] Os sintomas pulmonares podem anteceder as manifestações cutâneas ou digitais da doença em vários anos. A maior parte dos pacientes afetados tem pneumonia intersticial não específica, com uma minoria apresentando um padrão usual de pneumonia intersticial. Os níveis de $D_{LCO}$ estão correlacionados com a taxa de mortalidade. A hipertensão pulmonar, que pode ocorrer na ausência de fibrose pulmonar, pode resultar em *cor pulmonale*. Pacientes com fibrose pulmonar crônica também correm risco aumentado de carcinoma broncogênico, geralmente carcinoma broncoalveolar ou adenocarcinoma. Na DPI associada à esclerodermia, o micofenolato (dose-alvo de 1.500 mg, 2 vezes/dia) fornece melhora fisiológica e estabilização da função pulmonar semelhante em comparação com a ciclofosfamida (2,0 mg/kg/dia), com menos efeitos colaterais;[A7] portanto, o micofenolato é agora considerado a terapia de primeira linha. O rituximabe (quatro ciclos de duas infusões IV de 1.000 mg, com 2 semanas de intervalo) está se tornando uma útil terapia de segunda linha.

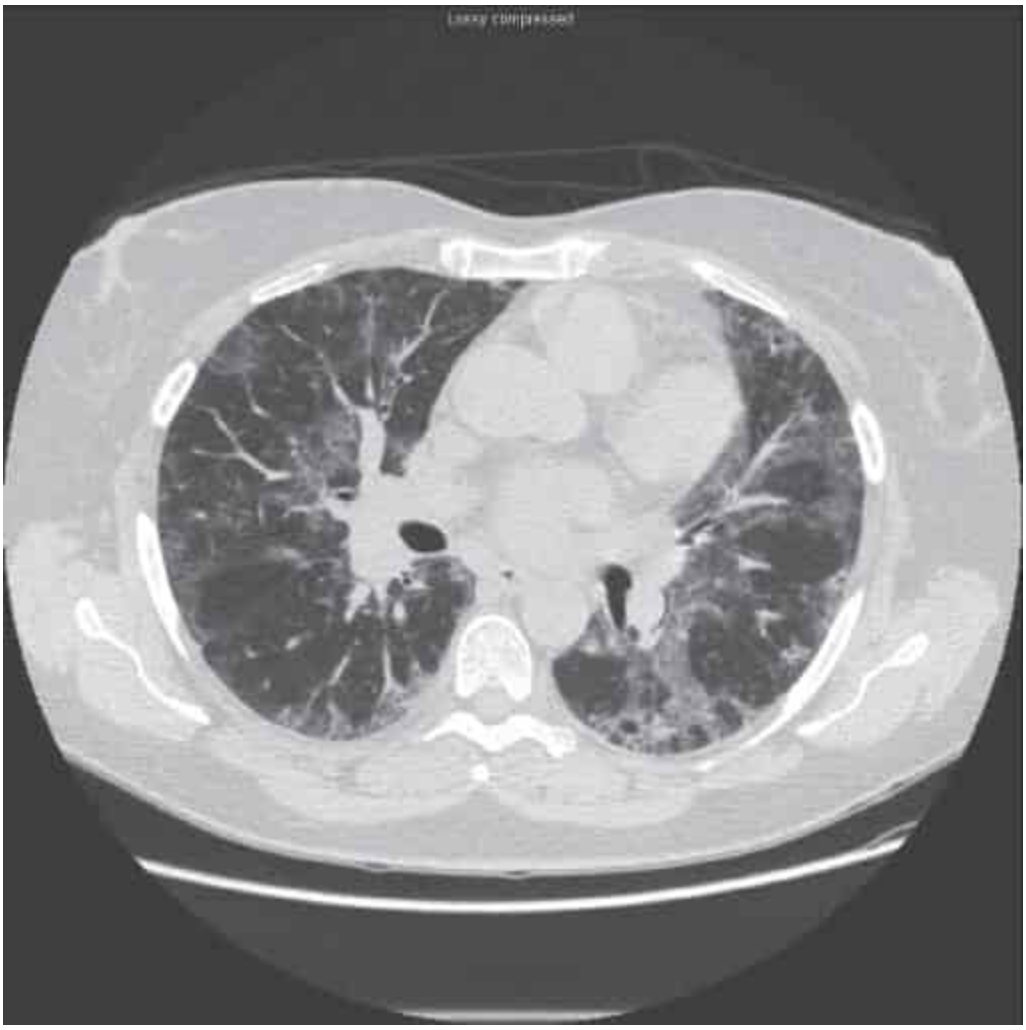


**FIGURA 86.10 Opacidades em vidro fosco periféricas em um paciente com pneumonia em organização criptogênica.**

## ARTRITE REUMATOIDE

Embora a artrite reumatoide (AR) seja mais comum em mulheres (razão de 2:1 a 4:1), a DPI associada à AR é mais comum em homens (razão de 3:1). A maior parte dos casos ocorre entre os 50 e 60 anos, e os sintomas pulmonares se seguem ao início da artrite em cerca de 75% dos casos.[15] O envolvimento pulmonar na artrite reumatoide pode assumir várias formas, mas bronquiectasia, bronquiolite, pneumonias intersticiais idiopáticas (Figura 86.11) e derrame pleural ou espessamento pleural são algumas das mais comuns. No início do curso, as alterações histológicas são semelhantes às das pneumonias intersticiais idiopáticas, incluindo fibrose pulmonar, mas

são diferenciadas por infiltrado linfocítico proeminente que pode conter folículos germinativos adjacentes a vasos e vias respiratórias. À medida que a doença progride, a infiltração se torna menos pronunciada e é substituída por tecido fibroso e/ou faveolamento. Outras manifestações pulmonares incluem nódulos pulmonares, vasculite, hipertensão pulmonar e síndrome de Caplan (fibrose pulmonar nodular progressiva do lobo superior em um mineiro de carvão com artrite reumatoide), mas são relativamente raras. Pacientes com padrão de pneumonia intersticial usual na TCAR têm pior prognóstico do que aqueles com padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE). O tratamento é direcionado à AR subjacente (Capítulo 248), mas em geral evita-se o tratamento com metotrexato, uma vez que uma de suas potenciais toxicidades é o desenvolvimento de DPI.

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

As anormalidades pulmonares que complicam o LES (Capítulo 250) podem variar muito. Doença pleural ou derrame (efusão) pleural (ou ambos) é comum na doença pulmonar que complica o LES. A pneumonite lúpica aguda pode mimetizar uma pneumonia intersticial aguda, com atenuação em vidro fosco disseminada combinada com consolidação, ou pode se manifestar como hemorragia alveolar difusa. Também pode ocorrer DPI crônica. Deve-se sempre considerar se há infecção em pacientes com doença aguda que receberam esteroides ou outra terapia imunossupressora. Raramente, o distúrbio pulmonar restritivo, que pode ser predominantemente resultado da fraqueza diafragmática, leva a um padrão na radiografia de tórax de pulmões de aspecto pequeno, que podem parecer progressivamente menores com o tempo. Esse chamado “pulmão encolhido” geralmente é resistente a corticosteroides ou outros agentes imunossupressores usados para tratar o LES. Caso contrário, o tratamento da DPI é semelhante ao tratamento do LES subjacente.

**FIGURA 86.11 Doença pulmonar intersticial reumatoide com padrão de pneumonia intersticial usual.** A radiografia de tórax mostra baixos volumes pulmonares, opacidades reticulares difusas e faveolamento com preferência por bases. (Cortesia de Paul Stark, MD.)

## DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

Em contraste com a esclerose sistêmica progressiva, o padrão de envolvimento pulmonar na dermatomiosite e polimiosite é mais heterogêneo.[16] Relataram-se pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial não específica e pneumonia em organização. A maior parte dos pacientes tem anticorpo anti-Jo-1 ou anticorpo anti-Pl-7, e a doença geralmente progride com o tempo. Uma síndrome semelhante à pneumonia intersticial aguda ocorre em um subgrupo de pacientes e está associada a alta taxa de mortalidade, apesar do uso de agentes imunossupressores agressivos e corticosteroides em altas doses. A DPI pode preceder as manifestações musculares em meses a anos ou estar sobreposta à doença

muscular estabelecida. A gravidade da doença muscular não se correlaciona com a da DPI. O tratamento é direcionado à doença subjacente (Capítulo 253).

## SÍNDROME DE SJÖGREN

Observa-se doença pulmonar intersticial em pacientes com a síndrome de Sjögren, particularmente naqueles com a forma primária da doença. A PIL é o subtipo mais frequente, mas a pneumonia em organização criptogênica também pode estar presente. Infecções respiratórias e bronquiectasias são comuns em estágios avançados, talvez em razão do muco espessado. A resposta ao corticosteroide ou à terapia imunossupressora geralmente é boa (Capítulo 252).

## DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

Essa síndrome de sobreposição (Capítulo 251) combina características de esclerose sistêmica progressiva, LES, artrite reumatoide e polimiosite ou dermatomiosite. A doença pulmonar é comum, mas na maioria das vezes é subclínica e identificada apenas radiograficamente. O tratamento inclui corticosteroides e outros agentes imunomoduladores para a doença subjacente.

## ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A manifestação pulmonar mais comum da espondilite anquilosante (Capítulo 249) é a presença de infiltrados reticulonodulares bilaterais nos ápices pulmonares, com formação de cistos como resultado da destruição do parênquima. Não há nenhuma terapia eficaz conhecida para esta doença fibrobolhosa apical.

## PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE

### BIOPATOLOGIA

A pneumonite por hipersensibilidade, também conhecida como alveolite alérgica extrínseca, é uma síndrome causada pela inalação repetida de

antígenos específicos por exposição ocupacional ou ambiental (Capítulos 87 e 88) em indivíduos sensibilizados.[17] Em um curto período de tempo seguinte à inalação de um agente incitante, os pacientes desenvolvem pneumonite difusa não específica com infiltração de células inflamatórias nos bronquíolos, nos alvéolos e no interstício, às vezes associada a derrame pleural. Nos estágios subagudos e crônicos, granulomas de células epitelioides não caseosos frouxamente formados e um infiltrado mononuclear podem estar dispersos no interstício. A pneumonite por hipersensibilidade pode ocorrer com a exposição a uma ampla gama de antígenos inalados (Capítulos 87 e 88). Algumas das exposições mais comuns são o pulmão do fazendeiro, o pulmão do criador de pássaros, o pulmão do criador de periquitos e o pulmão do criador de pombos. A exposição a um antígeno aviário pode ser oculta e relacionada com excrementos ou ninhos de pássaros. *Hobbies* (pulmão do marceneiro) e atividades recreativas (pulmão do tomador de sauna; do usuário de banheira de hidromassagem) podem estar implicados, bem como ocupações.[18]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas e a gravidade dos sintomas variam de acordo com a frequência e intensidade da exposição. O índice de suspeita clínica de pneumonite por hipersensibilidade deve ser alto em todos os pacientes com início de doença pulmonar intersticial. Essa suspeita deve levar a uma anamnese detalhada da exposição a potenciais agentes ou mudanças no ambiente doméstico e em outros ambientes (ou ambos) (Capítulos 16 e 87). O intervalo entre a exposição ao antígeno e as manifestações clínicas da doença pulmonar é desconhecido, embora os sintomas possam ocorrer 4 a 12 horas após a exposição. Nesses casos, febre e calafrios são sintomas comuns, muitas vezes estão temporariamente relacionados com o local de trabalho ou a *hobbies* e podem efetivamente desaparecer nas férias ou durante a ausência no local da exposição, ressurgindo quando a exposição é retomada. Em exposições mais crônicas e de baixo nível, no entanto, o início é insidioso. Alguns pacientes com pneumonite por hipersensibilidade crônica decorrente de muitos anos de exposição podem manifestar características clínicas semelhantes às de pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

## DIAGNÓSTICO

Os achados na radiografia de tórax são diversos, com consolidação focal irregular ou aparência difusa de vidro fosco na pneumonite por hipersensibilidade aguda (e-Figura 86.7); sombreamento micronodular e reticular nas formas subagudas; e reticulação difusa, predominantemente nos ápices pulmonares, com faveolamento na forma crônica.[18b] Os resultados da radiografia de tórax podem ser normais em até 30% dos pacientes com anormalidades fisiológicas significativas.

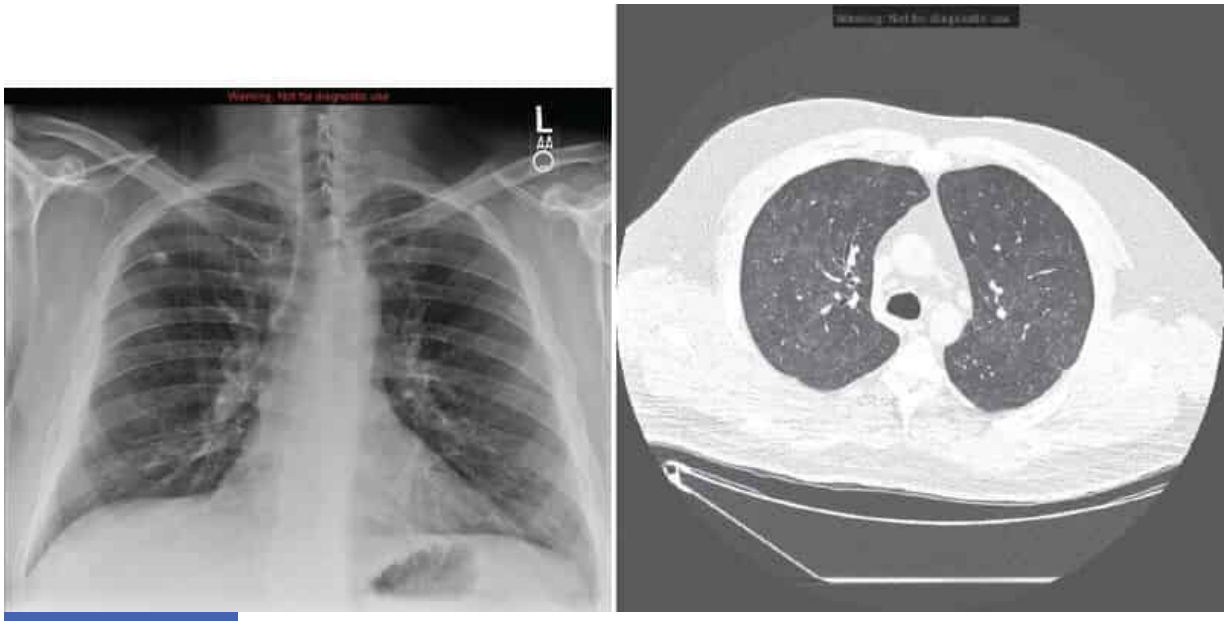


**E-FIGURA 86.7 Radiografia de tórax (*esquerda*) e tomografia computadorizada (*direita*) no mesmo paciente com pneumonite por hipersensibilidade.** Observe os nódulos centrolobulares e as opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada.

Na TCAR, observam-se pequenos nódulos centrolobulares mal definidos de densidades em vidro fosco, juntamente com evidências de atenuação em mosaico (ar aprisionado) decorrente da bronquiolite concomitante e predominância de anormalidades parenquimatosas no lobo superior (e-Figura 86.8). Cronicamente, os achados de fibrose pulmonar podem ser indistinguíveis dos padrões observados na pneumonia intersticial usual e na fibrose pulmonar idiopática (e-Figura 86.9).

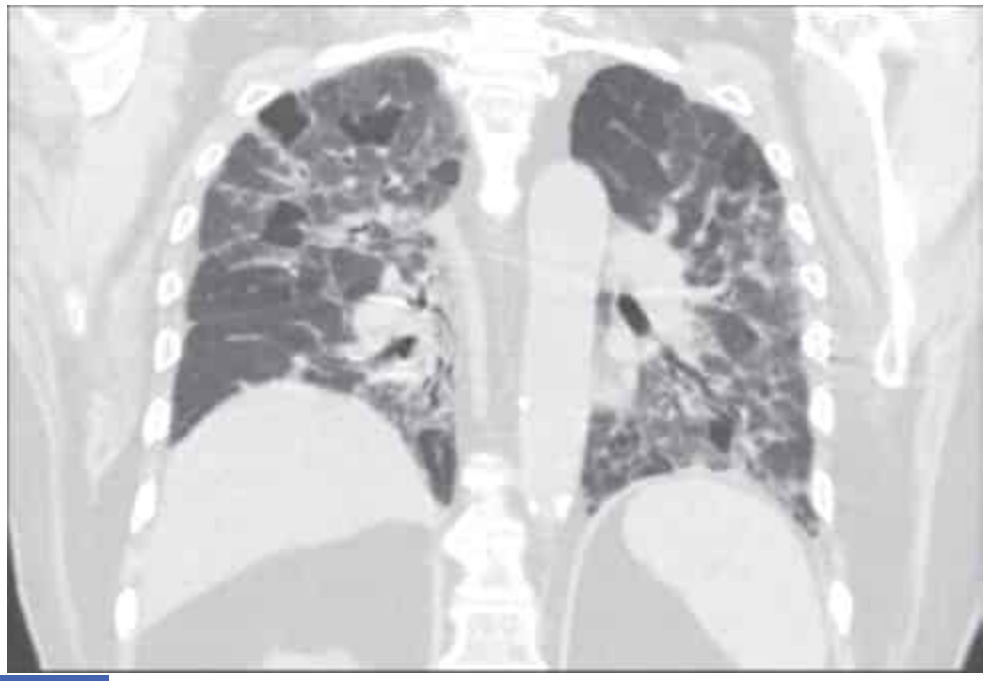

**E-FIGURA 86.8** **Aprisionamento de ar no lobo superior e atenuação em mosaico em um paciente com pneumonite por hipersensibilidade.**

**E-FIGURA 86.9 Fibrose nodular e irregular do lobo superior em um paciente com pneumonite por hipersensibilidade crônica.**

Os anticorpos séricos precipitantes para causas potenciais de pneumonite por hipersensibilidade confirmam a exposição, mas não a causa e o efeito. A ausência de anticorpos não exclui a pneumonite por hipersensibilidade. Em alguns casos, uma investigação completa da casa e do local de trabalho do paciente por um higienista industrial pode revelar fungos ocultos, esporos, *Thermoactinomycetes* spp., *Aureobasidium pullulans* e outras causas precipitantes. Quando essas exposições são evidentes e se suspeita que sejam a causa da DPI manifestada, outras intervenções diagnósticas, como lavagem broncoalveolar, podem ser

bastante úteis, pois mostram o aumento mais acentuado de linfócitos T e uma contagem elevada de células plasmáticas. A tríade histológica característica na pneumonite por hipersensibilidade consiste em pneumonia intersticial não específica do tipo celular, bronquiolite celular e inflamação granulomatosa; entretanto, essa tríade é observada em não mais que 75% dos pacientes afetados. A diferenciação da pneumonia intersticial não específica do tipo celular pode ser um desafio. Impelida por uma história elicitada de exposição ambiental a um antígeno atribuível, o teste de provocação brônquica com o antígeno suspeito em laboratórios experientes pode fornecer pistas adicionais para o diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade em um paciente com suspeita de fibrose pulmonar idiopática. Um subgrupo de pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para fibrose pulmonar idiopática pode ser posteriormente diagnosticado como tendo pneumonite por hipersensibilidade crônica após avaliação cuidadosa por especialistas familiarizados com a pneumonite por hipersensibilidade.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Deve-se realizar uma investigação completa para identificar o antígeno no ambiente do paciente. Às vezes, é necessário um higienista industrial para coletar amostras para cultura de fontes potenciais no ambiente doméstico ou ocupacional do paciente. O antígeno identificado deve ser erradicado do ambiente do paciente. Evitar a exposição ao antígeno ou antígenos identificados e o tratamento com corticosteroides (ver Tabela 86.5) são importantes para obter melhora. No entanto, apesar de uma pesquisa aprofundada, pode não ser possível encontrar o antígeno em uma quantidade substancial de pacientes que têm pneumonite por hipersensibilidade confirmada por biopsia pulmonar. A exposição continuada aos antígenos não identificáveis, a exposição prolongada aos antígenos ou ambos podem levar a pneumonite de hipersensibilidade crônica e fibrose irreversível que podem não responder a nenhum regime de

tratamento. Nos estágios fibróticos, o prognóstico e o curso clínico podem ser semelhantes aos da fibrose pulmonar idiopática.

## DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS OCUPACIONAIS

As doenças pulmonares intersticiais associadas a ocupações específicas geralmente envolvem a inalação e a deposição de poeira nos pulmões, seguidas por uma reação do tecido que, por fim, resulta em fibrose. Os exemplos incluem silicose (inalação de sílica na forma cristalina ou dióxido de silício na forma de quartzo, cristobalita ou tridimita; ocupações de risco incluem trabalhos com jato de areia e granito), pneumoconiose dos trabalhadores do carvão (inalação de pó de carvão), asbestose (deposição de fibras durante mineração, moagem ou outro manuseio de asbesto; soldagem e trabalho em um estaleiro são duas ocupações de risco), beriliose (observada em trabalhadores das indústrias aeroespacial e eletrônica) e doenças do metal duro (Capítulo 87). As características radiográficas variam dependendo do inalante estimulante. A cessação da exposição é importante, mas a fibrose geralmente é irreversível.

## DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL INDUZIDA POR FÁRMACOS

Mais de 300 fármacos, biomoléculas ou remédios homeopáticos (ver Tabela 86.2) podem causar DPI aguda, subaguda ou crônica, e a lista continua aumentando à medida que novos medicamentos são introduzidos (www.pneumotox.com). As manifestações clínicas e radiográficas são bastante variadas. Exemplos de síndromes conhecidas incluem: DPI crônica induzida por nitrofurantoína que mimetiza uma fibrose pulmonar idiopática (e que é fatal em aproximadamente 8% dos casos); pneumonite granulomatosa secundária a metotrexato (< 5%); DPI granulomatosa do tipo sarcoide induzida por interferona-a e agentes moduladores do fator de necrose tumoral; anormalidades inflamatórias e fibróticas alveolares e intersticiais bilaterais não específicas causadas por bleomicina, agentes imunomoduladores e outros agentes quimioterapêuticos; e anormalidades

alveolares e intersticiais e densidades nodulares na toxicidade pulmonar por amiodarona aguda e crônica. A maior parte da DPI induzida por fármacos é reversível se reconhecida precocemente e se o uso do medicamento responsável for interrompido. Além de descontinuar o medicamento implicado, indica-se o tratamento com corticosteroides (ver Tabela 86.5) em pacientes com comprometimento funcional moderado a grave.

### Distúrbios do preenchimento alveolar

Nos distúrbios do preenchimento alveolar (Capítulo 85), os espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais estão preenchidos por sangue, lipídios, proteínas, água ou células inflamatórias. O aspecto radiográfico é o de um infiltrado alveolar com pequenas densidades nodulares e margens mal definidas; portanto, a imagem radiográfica é semelhante a uma DPI e virtualmente todos os distúrbios do preenchimento alveolar podem resultar em DPI, incluindo a síndrome de Goodpasture, a proteinose alveolar pulmonar (primária e secundária), as síndromes de hemorragia alveolar (Capítulo 85), a pneumonia intersticial aguda e o carcinoma celular broncoalveolar (Capítulo 182).

## HEMOSSIDEROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Este raro distúrbio em crianças e adultos jovens é caracterizado por hemorragia alveolar difusa e intermitente sem evidência de vasculite, inflamação, granulomas ou necrose. A etiologia é mal compreendida. Anemia e hepatoesplenomegalia podem estar presentes. Macrófagos carregados de hemossiderina no líquido do lavado broncoalveolar e no tecido pulmonar fazem parte do quadro diagnóstico. A radiografia de tórax revela infiltrados alveolares difusos bilateralmente. Um infiltrado intersticial crônico pode se desenvolver após episódios repetidos, raramente com adenopatia hilar e mediastinal. Os corticosteroides sistêmicos (ver Tabela 86.5) podem ser benéficos no tratamento da doença aguda.

## PNEUMONIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA

As manifestações clínicas da pneumonia eosinofílica crônica variam em um amplo espectro, desde assintomática até insuficiência respiratória. A doença frequentemente ocorre em mulheres na segunda à quarta décadas de vida; essas mulheres frequentemente manifestam sintomas constitucionais de febre, sudorese, perda de peso, fadiga, dispneia e tosse. A eosinofilia no sangue periférico (Capítulo 161), geralmente em níveis de 10 a 40%, é comum, mas pode estar ausente em até um terço dos pacientes afetados na avaliação inicial. Na radiografia de tórax e na TCAR, a característica cardinal é a consolidação multifocal periférica, predominantemente nas zonas pulmonares superior e média. Esses densos infiltrados periféricos, que às vezes são chamados de "negativo fotográfico de edema pulmonar", geralmente se resolvem de maneira drástica após o tratamento com corticosteroides. A atenuação em vidro fosco geralmente acompanha a consolidação. O líquido da lavagem broncoalveolar pode mostrar mais de 40% de eosinófilos durante as exacerbações. O tratamento com corticosteroides (ver Tabela 86.5) resulta em uma resposta rápida, frequentemente em algumas horas; na verdade, uma resolução tão drástica dos sintomas, com eliminação radiográfica dos infiltrados logo após o início da terapia com corticosteroides, é considerada "diagnóstica". No entanto, a taxa de recidiva é alta; portanto, a maior parte dos pacientes requer tratamento prolongado com corticosteroides em baixas doses (prednisona, 5 a 10 mg/dia) para permanecer em remissão.

## Doença pulmonar intersticial associada a vasculites pulmonares

## GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE (PREVIAMENTE CONHECIDA COMO GRANULOMATOSE DE WEGENER)

A granulomatose com poliangiite (Capítulo 254) é a modalidade mais comum de vasculite que envolve o pulmão. A inflamação granulomatosa necrosante sistêmica e a vasculite de pequenos vasos frequentemente se manifestam primeiro no trato respiratório superior como rinite ou sinusite crônica (ou ambas), epistaxe, ulcerações orofaríngeas, hiperplasia gengival com formação de fendas ou otite média serosa. A destruição da cartilagem nasal pode causar perfuração septal ou deformidade de nariz em sela.

Lesões ulcerativas da árvore traqueobrônquica, nódulos cavitantes no parênquima pulmonar e hemorragia alveolar difusa causada por capilarite pulmonar são manifestações do trato respiratório inferior. A glomerulonefrite necrosante segmentar focal é a manifestação extratorácica mais comum, embora possa ocorrer envolvimento pulmonar sem doença renal. A radiografia de tórax geralmente revela múltiplos infiltrados nodulares ou cavitantes, mas também podem ser encontrados nódulos únicos. O diagnóstico é mais comumente feito sorologicamente, com demonstração de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, embora um resultado de teste negativo não exclua a doença. O tratamento em geral é com ciclofosfamida (50 a 100 mg/dia ou 2 mg/kg de peso corporal ideal por dia, mas não mais que 150 mg/dia) em conjunto com corticosteroides orais (prednisona, 10 a 40 mg/dia). A remissão inicial ocorre em mais de 90% dos pacientes, mas a maior parte dos pacientes requer tratamento por vários anos. As recidivas podem ocorrer em até 30% dos pacientes, especialmente quando o tratamento é reduzido gradualmente; esses pacientes podem precisar de tratamento indefinidamente. O rituximabe se tornou a terapia de primeira linha para a vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (dose de indução de remissão de 375 mg/m$^2$, geralmente infundida 1 vez/semana, durante 4 semanas)[A8] (Capítulo 254). Indica-se profilaxia para infecção por *Pneumocystis jiroveci* em pacientes em tratamento crônico.

## GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIITE

Essa vasculite necrosante sistêmica, previamente conhecida como síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 254), afeta as vias respiratórias superiores e inferiores e é quase invariavelmente precedida por distúrbios alérgicos como asma brônquica, rinite alérgica, sinusite ou uma reação a medicamentos. Eosinofilia periférica e pulmonar, broncospasmo, níveis elevados de imunoglobulina E e erupções cutâneas são manifestações comuns. Os achados radiográficos pulmonares são infiltrados irregulares e fugazes bilateralmente; infiltrados nodulares difusos; ou doença reticulonodular difusa. O exame histopatológico do tecido pulmonar geralmente é diagnóstico, com características de angiite ou vasculite granulomatosa. Embora o tratamento com corticosteroides seja indicado, a

dosagem e a duração não são claras (ver Tabela 86.5). As taxas de resposta são altas quando é adicionado mepolizumabe (um anticorpo monoclonal anti-IL-5 na dose de 300 mg, SC, a cada 4 semanas) ao tratamento padrão.[A9] Frequentemente usa-se imunossupressão adicional, geralmente com ciclofosfamida, para obter o controle da doença, sobretudo nas formas graves da doença.

## CAPILARITE PULMONAR IDIOPÁTICA

A capilarite pulmonar idiopática pode envolver a vasculatura pulmonar nas paredes alveolares e se manifestar como uma DPI. Os pacientes também podem apresentar hemorragia alveolar subclínica, frequentemente associada aos ANCA perinucleares. Os corticosteroides são a base do tratamento, mas as doses e a duração do tratamento não são claras. Frequentemente, os pacientes precisam de tratamento adjuvante com ciclofosfamida ou rituximabe, semelhantemente aos pacientes com vasculite e granulomatose com poliangiite (Capítulo 254).

# Outros tipos de doença pulmonar intersticial

## SARCOIDOSE

Consultar o Capítulo 89.

## HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR

Essa condição, previamente conhecida como histiocitose pulmonar X ou granuloma eosinofílico do pulmão, é uma DPI granulomatosa idiopática que tipicamente ocorre na segunda ou terceira década de vida; há preponderância masculina (Capítulo 160). O termo atualmente aceito é *histiocitose de células de Langerhans.* A histiocitose de células de Langerhans pulmonar é rara, com incidência estimada de dois a cinco casos por milhão de habitantes. A maioria (aproximadamente 90%) dos indivíduos afetados são homens tabagistas. As evidências atuais sugerem que o distúrbio resulte de resposta imune anormal a um componente ou

derivado da fumaça do cigarro. Acredita-se que a doença seja uma neoplasia mieloide, com até cerca de 50% das células tendo mutações no *BRAF* ou outras mutações MAPK.[19]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os achados clínicos são variáveis e vão desde uma radiografia de tórax anormal em um paciente assintomático até dispneia progressiva com tosse não produtiva. Os pacientes podem apresentar sinais/sintomas sistêmicos de mal-estar, febre e perda de peso. Hemoptise é rara. Pneumotórax espontâneo, que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes e é causado pela ruptura de cistos subpleurais, pode ser um achado inicial. A histiocitose de células de Langerhans pode estar restrita ao pulmão ou pode ser um componente de uma doença multissistêmica que inclui lesões ósseas císticas dolorosas e diabetes insípido (Capítulo 212). Está associada a malignidade hematológica ou sólida em cerca de um terço dos pacientes.[19b]

## DIAGNÓSTICO

A radiografia de tórax mostra opacidades reticulonodulares simétricas difusas sobrepostas em múltiplos pequenos cistos nas zonas superior e média do pulmão. A TCAR revela nódulos subpleurais; densidades em vidro fosco dispersas e cistos irregulares em número, tamanho e configuração variados em ambos os pulmões, com preservação das bases pulmonares (e-Figura 86.10). No contexto clínico apropriado, esse padrão é patognomônico. Conforme a doença progride, o aumento da fibrose e dos cistos resulta em faveolamento pulmonar. As PFP são caracterizadas por um padrão misto de restrição e obstrução, incluindo redução na capacidade de difusão. A capacidade vital é desproporcionalmente reduzida em comparação com a CPT em razão do aprisionamento de ar no interior dos cistos; o resultado é um volume residual aumentado. O lavado broncoalveolar (LBA) revela células de Langerhans (histiócitos atípicos) que apresentam o "corpúsculo x" característico (*i. e.*, grânulo de Birbeck) na microscopia eletrônica; a imunocoloração mostra o antígeno CD1 na superfície celular e a proteína S-100 no citoplasma. No entanto, a ausência desses achados não exclui o diagnóstico. O diagnóstico geralmente é feito

por biopsia transbrônquica ou biopsia pulmonar cirúrgica, que revela coleções intersticiais e peribronquiolares de histiócitos, eosinófilos e linfócitos; nódulos peribronquiolares; e cistos com áreas de fibrose estelar central.

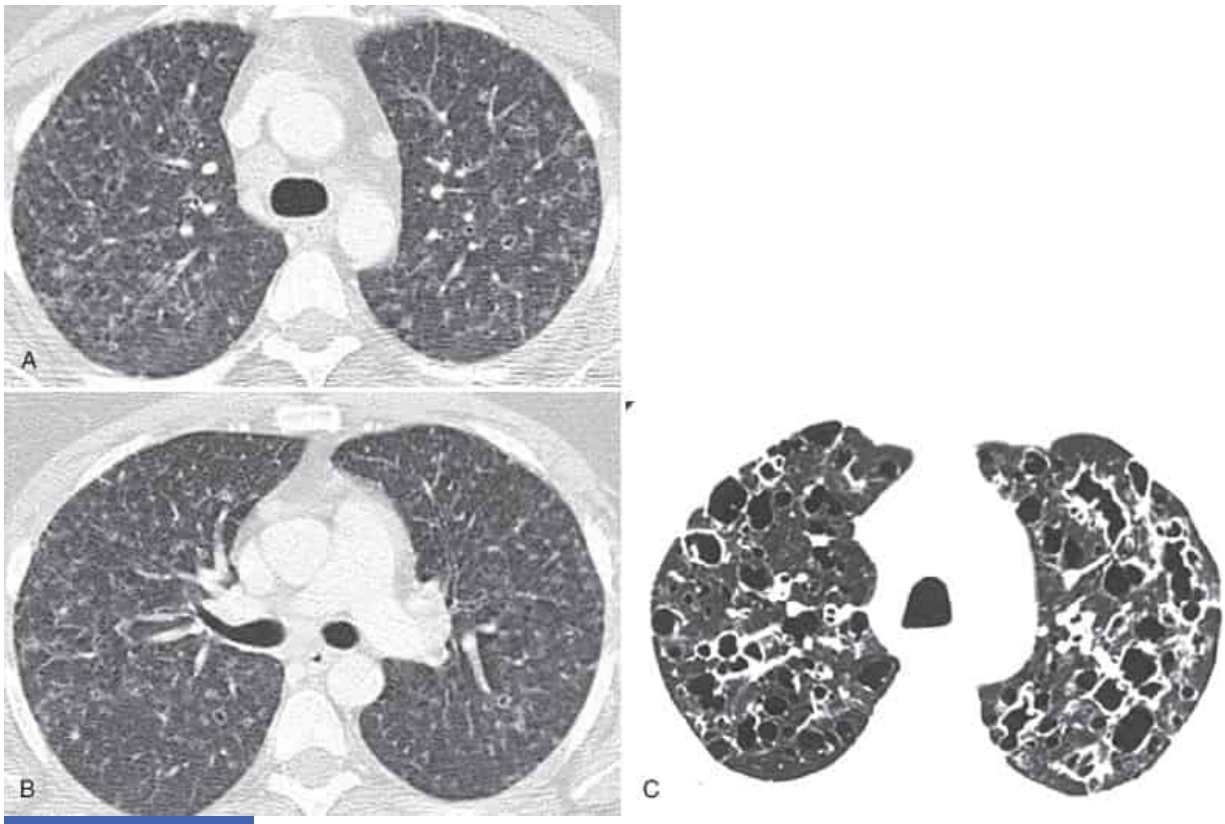


**E-FIGURA 86.10** **Histiocitose de células de Langerhans pulmonar.** A tomografia computadorizada de alta resolução revela nódulos subpleurais, densidades em vidro fosco dispersas **(A e B)** e cistos irregulares em número e dimensões variáveis **(C)**.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Embora a regressão definitiva seguinte à interrupção do tabagismo não tenha sido comprovada, pequenas séries de caso relatam melhora, então os pacientes devem ser encorajados a abandonar o tabagismo. O prognóstico na histiocitose pulmonar de células de Langerhans geralmente é favorável, com aproximadamente 75% dos pacientes melhorando ou estabilizando, especialmente com a cessação do tabagismo; alguns pacientes, entretanto, evoluem para doença pulmonar em

estágio terminal. Em pacientes com doença progressiva, corticosteroides (ver Tabela 86.5) com ou sem vincristina, vemurafenibe em pacientes com mutações *BRAF* V600,[20] arabinosídeo, ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina têm sido usados com alguns relatos informais de sucesso. O transplante de pulmão foi realizado, mas foi relatada doença recorrente no aloenxerto.

## LINFANGIOLIOMIOMATOSE

Esta rara DPI está limitada a mulheres, principalmente em idade fértil. A proliferação de músculo liso anormal ao redor dos bronquíolos leva a pequenos cistos bilaterais, que levam a um aspecto de DPI nas radiografias de tórax e comprometimento progressivo da função pulmonar. Hemoptise, pneumotórax (consequente a ruptura de cistos subpleurais) e quilotórax (por obstrução linfática) são manifestações iniciais que diferenciam esse distúrbio de outras doenças pulmonares difusas. Embora a linfangioliomiomatose geralmente seja limitada aos pulmões, descreveu-se uma associação com angiomiolipomas dos linfonodos mediastinais e retroperitoneais e do rim, de modo que a doença pode mimetizar as manifestações da esclerose tuberosa (Capítulo 389). As radiografias de tórax comumente mostram infiltrados reticulonodulares grosseiros, frequentemente com cistos ou bolhas.[21] Ao contrário da maioria das outras DPI, os volumes pulmonares estão aumentados e isso deve levar à consideração desse diagnóstico na mulher não tabagista em idade fértil. A TCAR mostra cistos difusos de paredes finas característicos (e-Figura 86.11), geralmente com menos de 2 cm de diâmetro. Em mulheres com alterações císticas características na TCAR de tórax, mas sem características confirmatórias adicionais, o diagnóstico clínico pode ser baseado em um ou mais dos seguintes: complexo de esclerose tuberosa (angiomiolipomas, efusões quilosas, linfangioliomiomas; Capítulo 389) ou nível sérico de fator de crescimento endotelial vascular-D igual ou superior a 800 pg/mℓ. Quando for necessário um diagnóstico definitivo em pacientes com cistos parenquimatosos característicos na TCAR, mas sem outras características confirmatórias, deve-se considerar a realização de biopsia

pulmonar transbrônquica antes de uma biopsia pulmonar cirúrgica. A biopsia pulmonar revela células musculares lisas anormais revestindo as vias respiratórias, os vasos linfáticos e os vasos sanguíneos, com obstrução ao fluxo de ar e substituição do parênquima pulmonar por cistos.

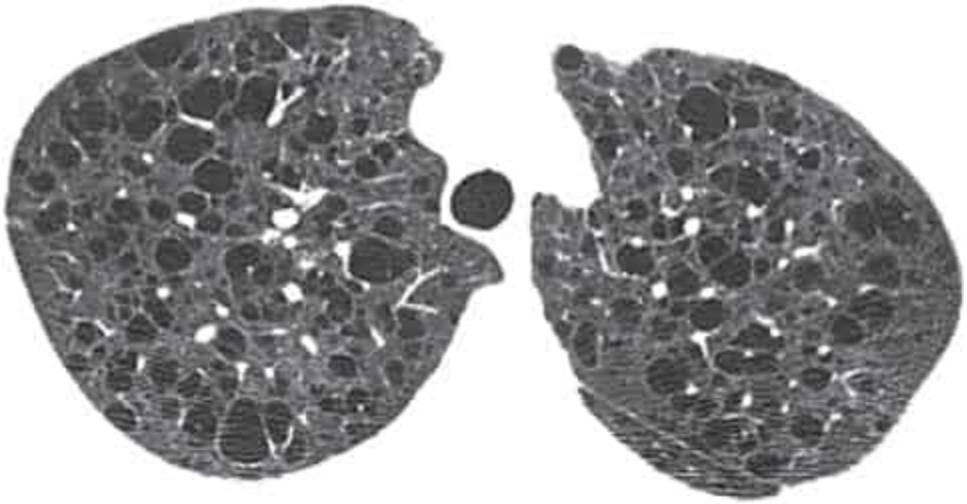

**E-FIGURA 86.11 Cistos bilaterais de parede fina em um paciente com linfangioliomiomatose.**

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O sirolimo, um inibidor da sinalização da rapamicina, inicialmente a 2 mg/dia e titulado de modo a manter níveis séricos mínimos entre 5 e 15 ng/mℓ, consegue estabilizar a função pulmonar com segurança. Tentou-se o tratamento com progesterona ou tamoxifeno, mas nenhum ensaio clínico randomizado apoia o uso de intervenções para alterar o equilíbrio estrogênio-progesterona. Embora o transplante de pulmão seja indicado quando existe comprometimento funcional grave, a doença pode reaparecer no pulmão transplantado. Atualmente, a maioria dos pacientes morre de insuficiência respiratória cerca de 10 anos após o início dos sintomas.

## Distúrbios hereditários

Vários distúrbios genéticos raros estão associados a DPI e fibrose pulmonar. A herança é autossômica dominante com penetrância variável na maioria dos casos de fibrose pulmonar idiopática familiar e pneumonia intersticial idiopática familiar e na esclerose tuberosa (Capítulo 389), neurofibromatose (Capítulo 389) e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (Capítulo 232). A herança é autossômica recessiva na doença de Gaucher (Capítulo 197), na doença de Niemann-Pick (Capítulo 197) e na síndrome de Hermansky-Pudlak (Capítulo 197). A proteinose alveolar pulmonar, a modalidade congênita do distúrbio de preenchimento alveolar, também é herdada de maneira autossômica recessiva.

*A esclerose tuberosa* (Capítulo 389), uma doença autossômica dominante de penetrância variável, é caracterizada histopatologicamente por hamartomas em múltiplos órgãos. As manifestações clínicas mais conhecidas incluem epilepsia, retardo mental, adenoma sebáceo e angiomiolipomas renais. A DPI ocorre em apenas 1% dos pacientes com esclerose tuberosa, geralmente em mulheres com mais de 30 anos com pouco ou nenhum retardo mental. O envolvimento pulmonar, que é indistinguível da linfangioliomiomatose tanto radiológica quanto histopatologicamente, pode se manifestar como dispneia aos esforços, pneumotórax recorrente e hemoptise. A TCAR revela cistos de paredes finas e infiltrado reticulonodular difuso. A hemorragia parenquimatosa recorrente pode levar à deposição de hemossiderina e fibrose pulmonar intersticial. Não há cura e o tratamento é de suporte.

*A neurofibromatose* (Capítulo 389) ocorre em todas as faixas etárias e ambos os sexos. O tipo 1 (doença de von Recklinghausen) é caracterizado por manchas café com leite, neurofibromas, glioma óptico e lesões ósseas; o tipo 2, mais raro, está associado a neuromas acústicos bilaterais. A DPI difusa se manifesta como fibrose do lobo inferior bilateralmente, bem como bolhas ou alterações císticas. Na biopsia pulmonar, encontram-se fibrose intersticial e alveolite com espessamento dos septos alveolares, acompanhados por infiltrado celular. O tratamento é o mesmo da fibrose pulmonar idiopática.

*A doença de Gaucher* (Capítulo 197), um distúrbio lisossomal de armazenamento de glicolipídios, tem predileção pela população judia asquenaze. As manifestações pulmonares, que ocorrem com mais

frequência na doença do tipo 2, podem ser resultado da infiltração intersticial por células de Gaucher com fibrose, consolidação alveolar e enchimento dos espaços alveolares; a obstrução capilar pelas células de Gaucher pode causar hipertensão pulmonar secundária. O tratamento é o mesmo que para a doença sistêmica, e as abordagens gerais para pneumonias intersticiais idiopáticas e hipertensão arterial pulmonar podem ser seguidas nesses pacientes.

*A doença de Niemann-Pick* (Capítulo 197) é uma rara doença de armazenamento de lipídios que pode causar infiltração por "células espumosas" característica nos vasos linfáticos pulmonares, nas artérias pulmonares e nos alvéolos pulmonares. Pacientes com o tipo B dessa doença sobrevivem até a idade adulta. O tratamento é o mesmo prescrito para a doença sistêmica.

A *síndrome de Hermansky-Pudlak* (Capítulo 197) é caracterizada por albinismo oculocutâneo, diátese hemorrágica e inclusões ceroides nos macrófagos. A maior parte dos pacientes tem ascendência porto-riquenha e as mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens. A fibrose pulmonar, com início na terceira ou quarta décadas de vida, é de progressão lenta. Os princípios terapêuticos e as intervenções são amplamente de suporte e extrapolados de outras condições relacionadas, especialmente a fibrose pulmonar idiopática.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:33-41.

A2. Ley B, Swigris J, Day BM, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:756-761.

A3. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and network meta-analysis. *Chest*. 2016;149:756-766.

A4. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med*. 2016;113:74-79.

A4b. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-1727.

A5. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:2299-2307.

A6. Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1722-1731.

A6b. Martinez FJ, Yow E, Flaherty KR, et al. Effect of antimicrobial therapy on respiratory hospitalization or death in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: the CleanUP-IPF randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1841-1851.

A6c. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021;384:325-334.

A7. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-719.

A8. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780.

A9. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:958-968.

1. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017; 50:1-12.

2. Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM. Clinical genetics in interstitial lung disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:116-125.

2b. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, et al. Genome-wide association study of susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:564-574.

3. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50:1-13.

4. Wells AU, Maher TM. Update in interstitial lung disease 2016. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:132-138.

5. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;17074:1-19.

6. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389: 1941-1952.

7. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1811-1823.

8. Kolilekas L, Papiris S, Bouros D. Existing and emerging treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019;1-11.

9. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:707-714.

10. Fernández Fabrellas E, Peris Sanchez R, Sabater Abad C, et al. Prognosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018;6:51-66.
11. Fabre A, Treacy A, Lavelle LP, et al. Smoking-related interstitial fibrosis: evidence of radiologic regression with advancing age and smoking cessation. *COPD*. 2017;14:603-609.
12. Radzikowska E, Wiatr E, Langfort R, et al. Cryptogenic organizing pneumonia—results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids—observational study. *PLoS ONE*. 2017; 12:1-14.
13. Dellaripa PF. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases; a paradigm shift in diagnosis and treatment. *Clin Immunol*. 2018;186:71-73.
13b. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in Connective Tissue Disease (CTD)-associated Interstitial Lung Diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:143-150.
14. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019;20:1-10.
15. Spagnolo P, Lee JC, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis—focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1544-1554.
16. Ha YJ, Lee YJ, Kang EH. Lung involvements in rheumatic diseases: update on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-19.
17. Soumagne T, Dalphin JC. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12:493-507.
18. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J*

*Respir Crit Care Med*. 2017;196:680-689.

18b. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.

19. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2017;72:937-945.

19b. Ma J, Laird JH, Chau KW, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. *Cancer Med*. 2019;8:58-66.

20. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-736.

21. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1337-1348.

**As pneumonias intersticiais idiopáticas incluem todos os seguintes, exceto qual?**

- A. Fibrose pulmonar idiopática.
- B. Pneumonia intersticial aguda.
- C. Esclerose sistêmica progressiva associada a DPI.

- D. Fibroelastose pleuroparenquimatosa.
- E. Pneumonia intersticial descamativa.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas foi associada a pneumonias intersticiais familiares?**

- A. Mutações do gene da telomerase.
- B. Mutações do gene da proteína do surfactante.
- C. Mutações do gene *Tollip*.
- D. Mutações do *MUC5B*.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes características radiográficas na tomografia computadorizada de alta resolução não é típica da fibrose pulmonar idiopática?**

- A. Diminuição dos volumes pulmonares.
- B. Infiltrados migratórios.

C. Faveolamento.

D. Alterações periféricas e padrão reticular.

E. Preferência pelo lobo inferior.

Concluir questão

**Qual(is) dos seguintes achados na tomografia de alta resolução é(são) típicos da pneumonia em organização criptogênica?**

A. Espessamento da parede brônquica com opacificação em vidro fosco.

B. Faveolamento subpleural, com preferência pelas bases pulmonares.

C. Opacificação em vidro fosco difusa.

D. Consolidação irregular, bilateral.

E. Micronódulos difusos.

Concluir questão

**Qual(is) dos seguintes agentes terapêuticos é(são) aprovado(s) pela FDA para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática?**

- A. Micofenolato.
- B. *N*-acetilcisteína combinada com azatioprina e prednisona.
- C. Pirfenidona.
- D. Nintedanibe.
- E. C e D.

**Concluir questão**

87

# DISTÚRBIOS PULMONARES OCUPACIONAIS

SUSAN M. TARLO

Os distúrbios pulmonares ocupacionais incluem um amplo espectro de disfunções respiratórias com sintomas, sinais e resultados de exames diagnósticos que geralmente manifestam características semelhantes às de doenças não ocupacionais (Tabela 87.1). Por exemplo, a asma brônquica de início no adulto (Capítulo 81) pode ser, na verdade, asma brônquica ocupacional, a sarcoidose presumida (Capítulo 89) pode ser beriliose, a fibrose pulmonar idiopática aparente pode ser asbestose ou a suspeita de pneumonia viral (Capítulo 91) pode ser pneumonite por hipersensibilidade de causa ocupacional, como por líquido de metalurgia contaminado.

Ao avaliar qualquer doença respiratória, o médico deve considerar a possibilidade de uma causa ou contribuição ocupacional (ver e-Figura 16.1; ver Tabela 87.1). O início da doença depois de exposição ocupacional pode ocorrer com um curto período de latência, como no caso da lesão aguda por inalação tóxica, ou durante um período de meses a anos, como na asma brônquica ou pneumonite por hipersensibilidade ocupacional. A latência pode ser de 20 anos ou mais na beriliose ou câncer de pulmão por exposição ao cromo, asbesto ou outros carcinógenos. Portanto, o emprego mais relevante e a exposição ocupacional mais significativa dependerão, em parte, do tipo de doença pulmonar: nas síndromes agudas, a exposição ocupacional recente é mais relevante; na asma brônquica ou na pneumonite por hipersensibilidade, as exposições por ocasião do aparecimento dos sinais/sintomas e as exposições continuadas são as mais relevantes; contudo, nas doenças crônicas ou doenças que possam resultar de uma exposição de latência longa, é essencial obter a história ocupacional completa. Deve-se considerar também as exposições potencialmente

relevantes relacionadas com passatempos do paciente (p. ex., marcenaria, construção de maquetes ou coleta de insetos).

A relevância clínica de uma atribuição ocupacional correta é mais evidente no caso de doenças com relação temporal próxima entre a exposição e o aparecimento dos sintomas porque as intervenções para reduzir ou remover a exposição podem reverter a doença ou prevenir sua progressão. Além disso, as intervenções no local de trabalho podem reduzir ou prevenir a doença em outros trabalhadores. No entanto, mesmo para doenças com potencial de longa latência, como a beriliose, a identificação da doença em um trabalhador deve ser considerada um evento sentinela que desencadeia a investigação das exposições no local de trabalho e a implementação de medidas preventivas. Com a ajuda de seus médicos, os trabalhadores com doenças pulmonares de origem ocupacional também podem se qualificar para receber compensação trabalhista.[a]

## EPIDEMIOLOGIA

Não existem números confiáveis em relação à incidência ou à prevalência total de doenças pulmonares ocupacionais; a variação regional nas ocupações e exposições é substancial. A asma brônquica relacionada com o trabalho se tornou a doença pulmonar ocupacional crônica mais comum em países desenvolvidos. Nestes países, a asma brônquica ocupacional, ou seja, provocada pela atividade laboral, representa cerca de 15% de todos os casos de asma brônquica de início na idade adulta, e a asma brônquica exacerbada pelo trabalho ocorre em 25 a 52% dos trabalhadores asmáticos. Estima-se que seja de 15% a contribuição ocupacional de poeiras, fumaças e gases no local de trabalho para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[1b]

Por outro lado, a pneumoconiose por sílica ou pó de carvão, embora ainda seja importante em países em desenvolvimento, teve sua incidência reduzida em países desenvolvidos (e-Figura 87.1A e B) como resultado das medidas de higiene ocupacional. Por exemplo, aproximadamente 25 mil norte-americanos agora recebem benefícios do Programa Federal Black Lung em comparação com cerca de 500 mil beneficiários em 1980; a porcentagem de mineiros de carvão com pneumoconiose caiu de 11% em meados da década de 1970 para aproximadamente 3 a 4%. Contudo, em

alguns estados norte-americanos, as taxas de mortalidade começaram a subir novamente, sobretudo em minas menores. As exposições mais recentes que podem causar silicose incluem o uso pela indústria têxtil de jateamento a sílica de jeans, o uso de pedra artificial para balcões de cozinha[1] e o fraturamento hidráulico (*fracking*) para extrair óleo e gás de depósitos subterrâneos. Doenças relacionadas com o asbesto recentemente reconhecidas continuam ocorrendo, em razão do longo período de latência entre a exposição e a doença clínica, apesar da diminuição da exposição ao asbesto nos países desenvolvidos. Embora as mortes anuais por asbestose tenham agora alcançado um platô na América do Norte (e-Figura 87.1C) e provavelmente irão diminuir, estima-se que os novos casos de mesotelioma, que tem uma latência de até 35 anos ou mais.[b]

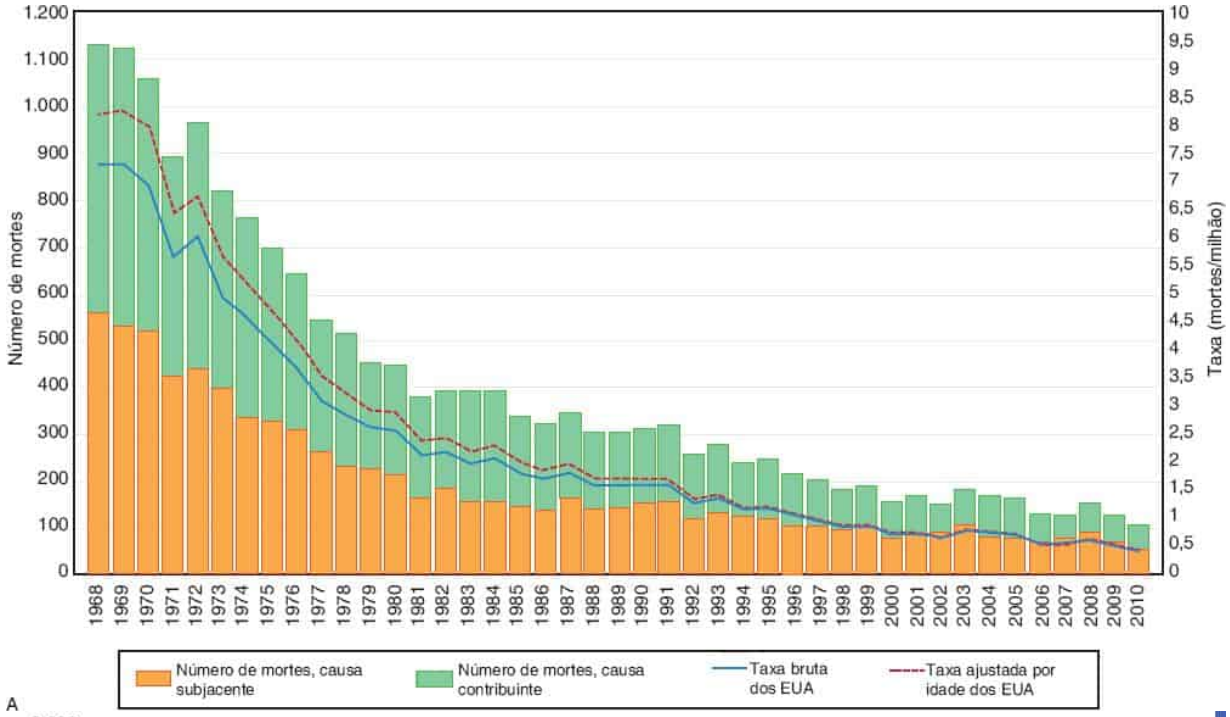
Número de mortes
Taxa (mortes/milhão)
Número de mortes, causa subjacente
Número de mortes, causa contribuinte
Taxa bruta dos EUA
Taxa ajustada por idade dos EUA

A

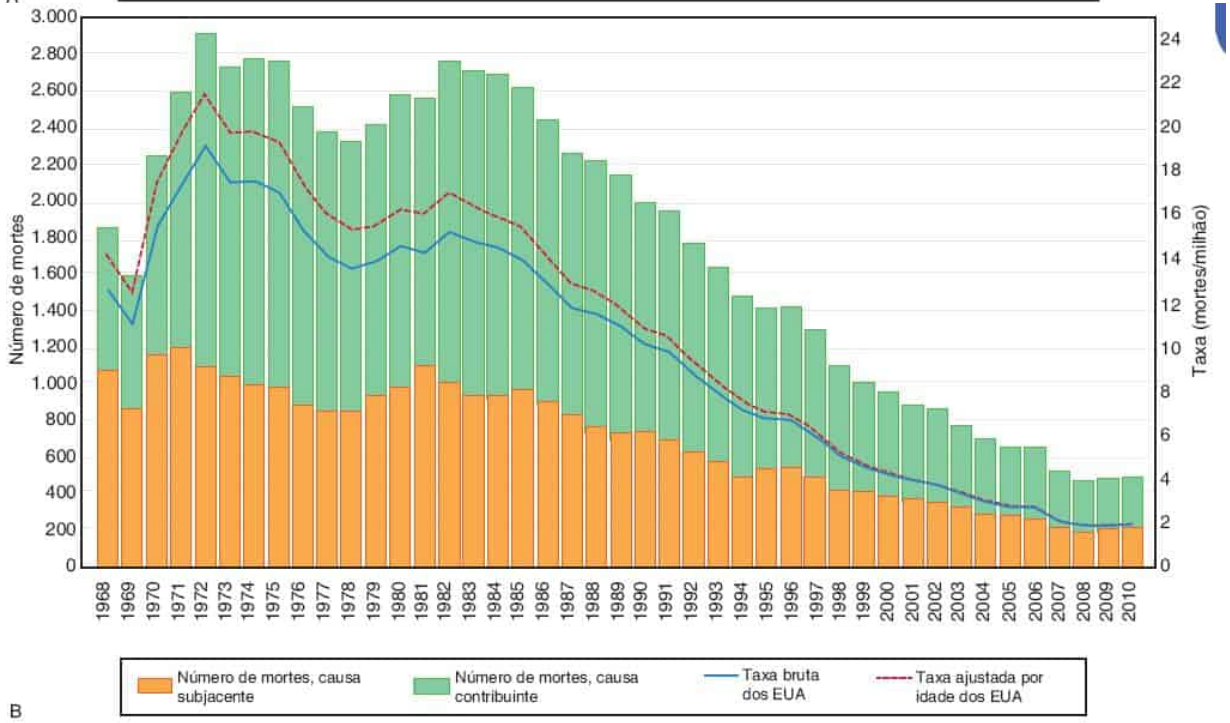
Número de mortes
Taxa (mortes/milhão)
Número de mortes, causa subjacente
Número de mortes, causa contribuinte
Taxa bruta dos EUA
Taxa ajustada por idade dos EUA

B

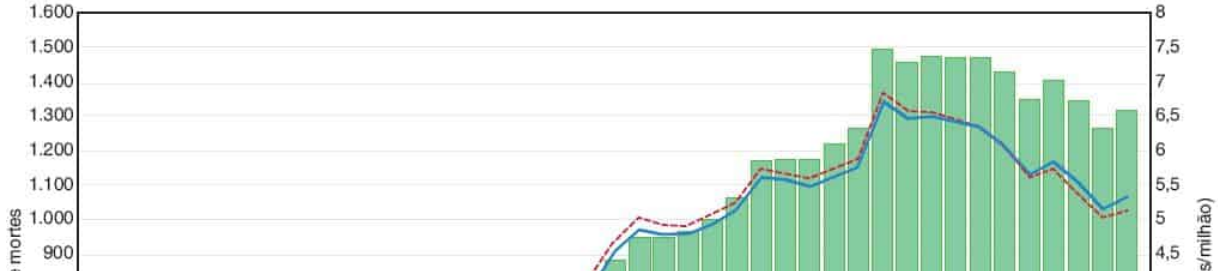

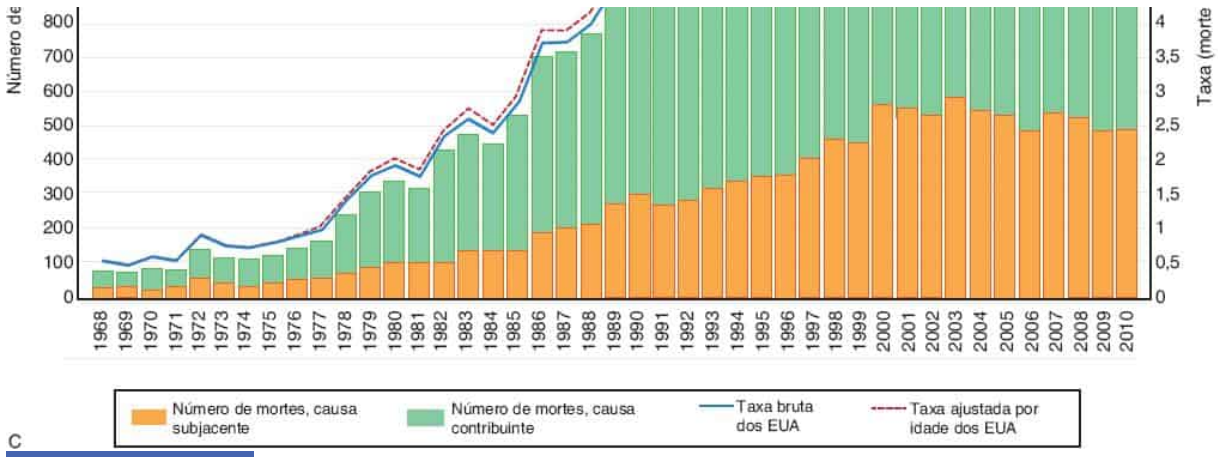


**E-FIGURA 87.1 Mudança dos padrões de mortalidade por silicose (A), pneumoconiose dos trabalhadores do carvão (B) e asbestose (C) – EUA, 1968-2010.** (Dados de National institute for Occupational safety and Health (NIOSH), Centers for Disease Control and Prevention, Division of Respiratory Disease studies, surveillance Branch. Work-Related lung Disease surveillance system [eWoRID]. 2014. http://www2a.cdc.gov/drds/WorldReportData/. Acesso em 2 de maio de 2017.)

A beriliose diminuiu em frequência e gravidade depois da eliminação do berílio das lâmpadas fluorescentes na década de 1950, mas em seguida aumentou em razão do uso crescente do berílio em instalações nucleares, indústria aeroespacial, eletrônica, cerâmica odontológica, ligas metálicas, reciclagem de metais e produtos como tacos de golfe e bicicletas. O teste de proliferação de linfócitos com berílio consegue identificar a sensibilização ao berílio, que pode ser encontrada em até 10% dos trabalhadores expostos e facilita o diagnóstico precoce da beriliose.

## DISTÚRBIOS PULMONARES OCUPACIONAIS ESPECÍFICOS

Os distúrbios pulmonares ocupacionais costumam ser erroneamente diagnosticados como outras doenças não ocupacionais comuns, mas uma anamnese detalhada e investigações apropriadas podem levar a um diagnóstico correto. Em muitas doenças pulmonares ocupacionais, o diagnóstico consegue melhorar significativamente o prognóstico e levar a medidas de prevenção de doenças em outros trabalhadores.

## Asma brônquica relacionada com o trabalho

A asma brônquica relacionada com o trabalho inclui a asma brônquica ocupacional causada pelo trabalho e a asma brônquica que não é causada pelo trabalho, mas é exacerbada por exposições ocupacionais.[2,2b]

## ASMA BRÔNQUICA OCUPACIONAL INDUZIDA POR SENSIBILIZADORES

### EPIDEMIOLOGIA

A asma brônquica ocupacional está mais comumente associada a uma resposta imune específica a um sensibilizador de peso molecular baixo ou alto (Tabela 87.2). A asma brônquica ocupacional induzida por sensibilizador geralmente afeta não mais do que 5 a 10% dos trabalhadores expostos ao agente sensibilizador, mas a exposição a sais de platina complexos ou a enzimas detergentes pode resultar em sintomas em cerca de 50% dos trabalhadores submetidos a alta exposição. Na maioria dos estudos, níveis mais altos de exposição estão associados a taxas mais altas de sensibilização nas populações expostas, mas não há um limite claro de exposição abaixo do qual todos os trabalhadores estão protegidos do risco de sensibilização.

### BIOPATOLOGIA

Fatores genéticos aumentam o risco de sensibilização, mas os riscos parecem ser poligênicos e podem diferir para distintos alergênios e sensibilizadores. A atopia subjacente, conforme exemplificado por relato de alergia ou testes cutâneos positivos para alergênios ambientais comuns (Capítulo 235), traz um risco aumentado de sensibilização a alergênios de alto peso molecular. Relatou-se que o tabagismo (Capítulo 29) é um fator de risco para a sensibilização a sais de platina complexos. Atualmente, nenhum fator do hospedeiro é suficientemente específico para justificar a exclusão de trabalhadores de ambientes com exposição a potenciais sensibilizadores.

A asma brônquica ocupacional causada por um alergênio de alto peso molecular está associada à produção de anticorpos específicos contra a imunoglobulina E (IgE). Sensibilizadores de baixo peso molecular podem atuar como haptenos ou podem induzir neoantígenos ao reagir com proteínas *in vivo*; contudo, encontraram-se anticorpos IgE específicos contra apenas alguns sensibilizadores de baixo peso molecular, como sais de platina complexos e anidridos de ácido usados em compostos epóxi.

| **Tabela 87.1** | **Exemplos de doenças respiratórias ocupacionais que poderiam ser erroneamente diagnosticadas como doença respiratória não ocupacional comum.** | |
|---|---|---|
| **DOENÇA QUE É MIMETIZADA** | **POSSÍVEL DOENÇA OCUPACIONAL** | **EXEMPLOS DE CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS QUE LEVAM AO DIAGNÓSTICO CORRETO** |
| Asma brônquica | Asma brônquica ocupacional decorrente de um sensibilizador no trabalho<br>Asma brônquica ocupacional induzida por agente irritante, incluindo a síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias | Os sintomas de asma começam e pioram durante o período de trabalho, com alguma melhora nos dias ou semanas de folga do trabalho. Exposição a um sensibilizador de alto ou baixo peso molecular no local de trabalho<br>A asma brônquica começa alguns dias após uma exposição de alto nível |

| | | |
|---|---|---|
| | Asma brônquica exacerbada pelo trabalho | (acidental) no local de trabalho<br>A asma brônquica geralmente começa antes de iniciar o trabalho ou exposição, mas piora em dias de trabalho ou exposições ocupacionais a gatilhos esperados para a asma brônquica ou a alergênios comuns no trabalho |
| DPOC | DPOC ocupacional | Exposição prolongada no trabalho a poeiras, fumaças ou gases |
| Pneumonia | Pneumonite por hipersensibilidade aguda | Os sinais/sintomas geralmente desaparecem em alguns dias e recorrem na reexposição ao mesmo gatilho ocupacional (p. ex., líquido de metalurgia, feno mofado, umidificadores) |
| Doença respiratória ou pneumonia viral aguda | Febre do umidificador, síndrome da poeira orgânica | A exposição desencadeia os episódios |

| | | |
|---|---|---|
| | tóxica, febre da fumaça de metal, febre da fumaça de polímero, febre da poeira de algodão | |
| Sarcoidose | Beriliose<br>Silicose | Relato de exposição a poeira ou vapores de berílio há até 30 anos ou mais antes do início da doença<br>Relato de exposição; achados radiográficos típicos de opacidades arredondadas com predominância no lobo superior e fibrose maciça progressiva na biopsia |
| Fibrose pulmonar idiopática | Asbestose<br>Pneumonite por hipersensibilidade crônica<br>Pulmão do trabalhador da flocagem[c] | Relato de exposição prévia moderada ou alta ao asbesto e período de latência apropriado, muitas vezes com outros marcadores de exposição ao asbesto, como evidências radiográficas de placas pleurais |

| | | |
|---|---|---|
| | | ± Exposição ocupacional a um agente deflagrador conhecido, ± melhora durante períodos longe da exposição<br>Bronquiolite linfocítica e doença pulmonar intersticial por exposição a microfibras têxteis sintéticas/náilon |
| Fibrose pulmonar idiopática ou proteinose alveolar | Doença pulmonar por exposição a óxido de índio | Exposição a óxido. Relato de índio-estanho na fabricação de telas planas |
| Fibrose pulmonar idiopática ou pneumonite por hipersensibilidade | Doença pulmonar por metal duro | História de exposição a metal duro (tungstênio, cobalto) e achados histológicos de pneumonite de células gigantes na biopsia pulmonar |
| Infecções torácicas | Causas ocupacionais de infecções torácicas, por exemplo, SARS ou TB em profissionais da saúde, | Relato da atividade laboral e de exposições |

| | | |
|---|---|---|
| | histoplasmose em trabalhadores da construção, antraz em trabalhadores que lidam com lã ou fazendeiros | |
| Derrame pleural | Derrame pleural benigno relacionado com o asbesto | Exposição prévia ao asbesto com latência apropriada; placas pleurais são achados comuns geralmente presentes |
| Nódulo pulmonar incidental | Atelectasia redonda por exposição ao asbesto | Exposição prévia ao asbesto com latência apropriada; placas pleurais são achados comuns |
| Múltiplos nódulos | Silicose ou pneumoconiose | Relato de exposição, distribuição dos nódulos, existência de fibrose maciça progressiva |
| Câncer de pulmão | Câncer de pulmão ocupacional | Relato de exposição a carcinógenos no trabalho, com um período de latência apropriado (p. ex., asbesto, radônio, cromo) |
| Bronquiolite obliterante | Doença do pulmão de pipoca; | Relato de trabalho com pipoca de micro- |

| | | |
|---|---|---|
| | bronquiolite em militares | ondas ou aromatizantes; relato de missão militar no Sudeste Asiático com exposição a fossas de queima (área de uma base militar implantada dedicada à combustão de resíduos ao ar livre) e outros agentes irritantes |

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SARS = síndrome respiratória aguda grave; TB = tuberculose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A asma brônquica ocupacional induzida por sensibilizador tem um período de latência que varia de semanas a vários anos antes de se desenvolver, mas a maioria dos pacientes desenvolve sintomas nos primeiros anos de exposição. Depois que um paciente fica sensibilizado e desenvolve asma brônquica, as exposições subsequentes, mesmo que muito pequenas, podem desencadear a asma brônquica, às vezes incluindo exposições que podem estar abaixo do limite de detecção mensurável. A função pulmonar e as alterações histológicas são semelhantes às da asma brônquica não ocupacional (Capítulo 81). A asma brônquica ocupacional induzida por sensibilizador a partir de um agente sensibilizador de alto peso molecular geralmente causa uma resposta asmática imediata minutos após a exposição, com ou sem uma resposta asmática tardia começando 4 a 6 h depois da exposição. Em comparação, as respostas aos sensibilizadores de baixo peso molecular geralmente começam 4 a 6 h após a exposição.

## DIAGNÓSTICO

Suspeita-se clinicamente do diagnóstico de asma brônquica ocupacional induzida por sensibilizador a partir da anamnese, e este diagnóstico deve ser

considerado em todos os casos de asma brônquica de início recente em pacientes que trabalham fora. As características de suporte incluem a melhora sintomática quando fora do trabalho, como durante fins de semana ou feriados de folga, mas não necessariamente à noite após um turno de trabalho, quando podem ocorrer os sintomas de uma resposta asmática tardia. Em pacientes expostos a sensibilizadores de alto peso molecular, frequentemente surge rinite ou conjuntivite alérgica associada ao trabalho antes do desenvolvimento da asma brônquica. Uma história ocupacional detalhada (Capítulo 16) ou a revisão das fichas de dados de segurança de materiais ou relatórios de higiene ocupacional podem revelar um sensibilizador ocupacional conhecido. No entanto, mais de 300 sensibilizadores respiratórios ocupacionais são conhecidos atualmente, e novos agentes ou exposições são relatados a cada ano; como resultado, a ausência de um sensibilizador reconhecido não exclui a asma brônquica ocupacional.

Embora a anamnese possa ser muito útil, a avaliação deve sempre incluir testes objetivos da função pulmonar (Capítulo 79) para confirmar a asma brônquica, seja quando o paciente apresenta sintomas ou dentro de 24 horas após a suspeita de exposição típica no trabalho (Figura 87.1). Se possível, devem ser realizados testes cutâneos para alergia e/ou exame de sangue à procura de anticorpos IgE específicos contra qualquer sensibilizador relevante. O monitoramento em série das taxas de pico de fluxo expiratório, diários de sintomas ou o uso de inaladores de resgate podem fornecer informações de suporte. Os resultados de um teste de provocação com metacolina (Capítulo 81) no final de 1 semana de trabalho típica podem ajudar quando comparados com os resultados após 10 dias ou mais sem exposição. Uma comparação das contagens de eosinófilos no escarro induzido no trabalho e após um período longe da exposição, mostrando níveis mais elevados quando expostos, fornece informações diagnósticas de suporte. Se ainda houver dúvida em relação ao diagnóstico, pode-se realizar um teste de inalação específico cuidadosamente controlado com o sensibilizador ocupacional do qual se suspeita. Cada teste pode ter um resultado falso-positivo ou falso-negativo; portanto, recomenda-se uma combinação de investigações enquanto o paciente continua trabalhando até que o diagnóstico seja confirmado. Dada a natureza especializada de muitos

desses testes, recomenda-se consultar um especialista. O principal diagnóstico diferencial para pacientes com asma brônquica confirmada é o início coincidente da asma brônquica com uma subsequente asma exacerbada pelo trabalho. Outras condições, como disfunção das cordas vocais, podem explicar os sintomas ou coexistir com a asma brônquica e confundir o diagnóstico.

| **Tabela 87.2** | **Causas comuns de asma ocupacional induzida por sensibilizadores.** |
|---|---|
| **OCUPAÇÃO** | **ALERGÊNIO POR LOCAL** |
| Padeiros | Trigo, centeio, amilase fúngica na farinha |
| Trabalhadores de laboratório | Alergênios animais, por exemplo, proteínas na urina de rato, pelos de camundongo ou coelho |
| Fabricação de detergentes, desinfecção de instrumentos médicos, produtos farmacêuticos ou trabalhadores de laboratório | Enzimas, por exemplo, *Bacillus subtilis*, enzimas pancreáticas |
| Fazendeiros | Grãos, alergênios vegetais e animais; ácaros |
| Trabalhadores de estufas e floristas | Pólen, fungos, ácaros |
| Trabalhadores da área de alimentos | Alergênios alimentares transportados pelo ar, por exemplo, leite ou ovos em pó e vegetais |
| Alguns trabalhadores de | Alergênicos fúngicos em |

| | |
|---|---|
| escritório | edifícios mofados ou “doentes” |
| Profissionais da saúde | Alergênicos do látex de luvas, glutaraldeído, ortoftaldeído, medicamentos em aerossol |
| Trabalhadores de fábricas ou outras indústrias | Produtos químicos em tintas *spray*, colas, poliuretano, revestimentos e isolamento em *spray*, adesivos |
| Trabalhadores que lidam com componentes eletrônicos | Fluxo de solda com colofonia (breu) |

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O manejo ideal do paciente com asma brônquica ocupacional induzida por sensibilizador inclui a remoção completa de exposição adicional ao sensibilizador e a agentes de reação cruzada combinada com a abordagem farmacológica usual para o tratamento da asma (Capítulo 81), além de defesa para que o trabalhador receba compensação adequada.[3] A consideração dos outros trabalhadores expostos normalmente inclui a comunicação com o local de trabalho ou profissionais de saúde pública, na esperança de que possam ser instituídas medidas para proteger outros trabalhadores de exposições e sintomas semelhantes. As recomendações para prevenção primária têm sido reduzir a exposição a sensibilizantes ocupacionais, tanto quanto possível, eliminando agentes sensibilizantes desnecessários (p. ex., retirando luvas de látex com alto teor de pó e alto teor de proteína) e limitando a exposição a sensibilizantes com medidas de higiene ocupacional.[4] Medidas de vigilância clínica contínuas no local de trabalho também podem ser valiosas.

## PROGNÓSTICO

O desfecho é melhor se o diagnóstico precoce resultar na remoção de exposições adicionais enquanto a asma brônquica for relativamente leve. A melhora pode persistir até 10 anos depois da remoção da exposição, mas a asma brônquica não desaparece por completo na maioria dos pacientes. Para pacientes com asma brônquica ocupacional decorrente do látex da borracha natural, o uso de luvas de látex de baixa proteína sem pó pelos colegas de trabalho e a evitação direta de produtos de borracha natural pelo trabalhador sensibilizado resultam em melhora semelhante à melhora obtida por pacientes que são completamente afastados do trabalho.

## ASMA BRÔNQUICA EXACERBADA PELAS CONDIÇÕES DE TRABALHO

### EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A asma brônquica exacerbada pelo trabalho é definida como a asma que não é causada pela atividade laboral, mas agravada ou exacerbada pelas condições de trabalho. A asma pode existir antes do início no emprego ou pode começar coincidentemente durante o emprego, mas não é causada pela atividade laboral. As exposições ocupacionais que comumente exacerbam a asma brônquica incluem temperatura ou umidade extremas, esforço físico, poeiras, fumaças e gases. Os pacientes podem ser expostos no trabalho a alergênios ambientais comuns (p. ex., alergênios de fungos em um escritório ou ácaros ou animais em ambientes domésticos) que exacerbam a asma brônquica em pacientes que sejam sensibilizados a esses alergênios. Os sinais/sintomas da asma exacerbada pelo trabalho podem ocorrer temporariamente com uma exposição incomum no trabalho (p. ex., durante uma reforma em no prédio da empresa) ou podem ocorrer diariamente (p. ex., exposição diária a fumos durante a realização de esforço físico em um ambiente industrial).

#### Diagnóstico e tratamento

A asma brônquica transitória exacerbada pelo trabalho comumente é diagnosticada com base no relato de exposições no trabalho e no aumento associado das manifestações asmáticas,

necessidade de medicação ou consultas não programadas ao médico. A avaliação recomendada para pacientes com exacerbações diárias ou frequentes de asma brônquica no trabalho é semelhante à dos pacientes com suspeita de asma ocupacional. Mudanças relacionadas com o trabalho nas avaliações seriadas do pico de fluxo (*peak flow*) mimetizam as observadas na asma brônquica ocupacional, mas as contagens de eosinófilos no escarro mostram tipicamente aumento inferior ao observado na asma brônquica ocupacional. Se a exposição no local de trabalho incluir um potencial sensibilizador ocupacional, um teste imunológico ou um teste de exposição controlada ao sensibilizador podem confirmar se ocorreu sensibilização respiratória.

O manejo inclui as mesmas medidas farmacológicas prescritas para as exacerbações não relacionadas com o trabalho, incluindo a otimização do tratamento farmacológico da asma brônquica (Capítulo 81) e, quando necessário, o ajuste das exposições ao trabalho para evitar exacerbações continuadas. As medidas de higiene ocupacional podem reduzir as exposições, mas alguns pacientes precisam de mudança na designação ocupacional ou na área de trabalho. Pode haver compensação trabalhista para alguns pacientes que faltam ao trabalho em razão da exacerbação laboral da asma brônquica.

## Exposição a agente irritante e síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias

Um alto nível de exposição, geralmente acidental, a um agente irritante pode causar asma brônquica. Embora as manifestações clínicas possam ser intensas, a asma brônquica ocupacional induzida por agente irritante representa uma proporção relativamente pequena de todos os casos de asma brônquica ocupacional. Os critérios mais definitivos para essa condição são aqueles aplicados ao termo *síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias:* o aparecimento de sinais/sintomas de asma brônquica nas 24 h seguintes à exposição, geralmente grave o suficiente para levar a uma

consulta médica não programada; exposição a um único agente irritante de alto nível; sintomas de asma brônquica que persistem por pelo menos 3 meses; teste de função pulmonar que confirmam a asma brônquica com uma resposta benéfica significativa a broncodilatadores ou uma resposta broncoconstritora a um teste de provocação com metacolina; e a ausência de doença pulmonar preexistente ou outras condições que expliquem os sintomas. Quando esses critérios não são completamente atendidos (p. ex., os sinais/sintomas começam mais de 24 horas após a exposição ou melhoram semanas após a exposição), comumente aplica-se o termo *asma brônquica induzida por agente irritante*, reconhecendo que esse diagnóstico é menos certo do que o de síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias. Exposições crônicas de baixo nível a produtos de limpeza e outros agentes irritantes também podem precipitar a asma brônquica.

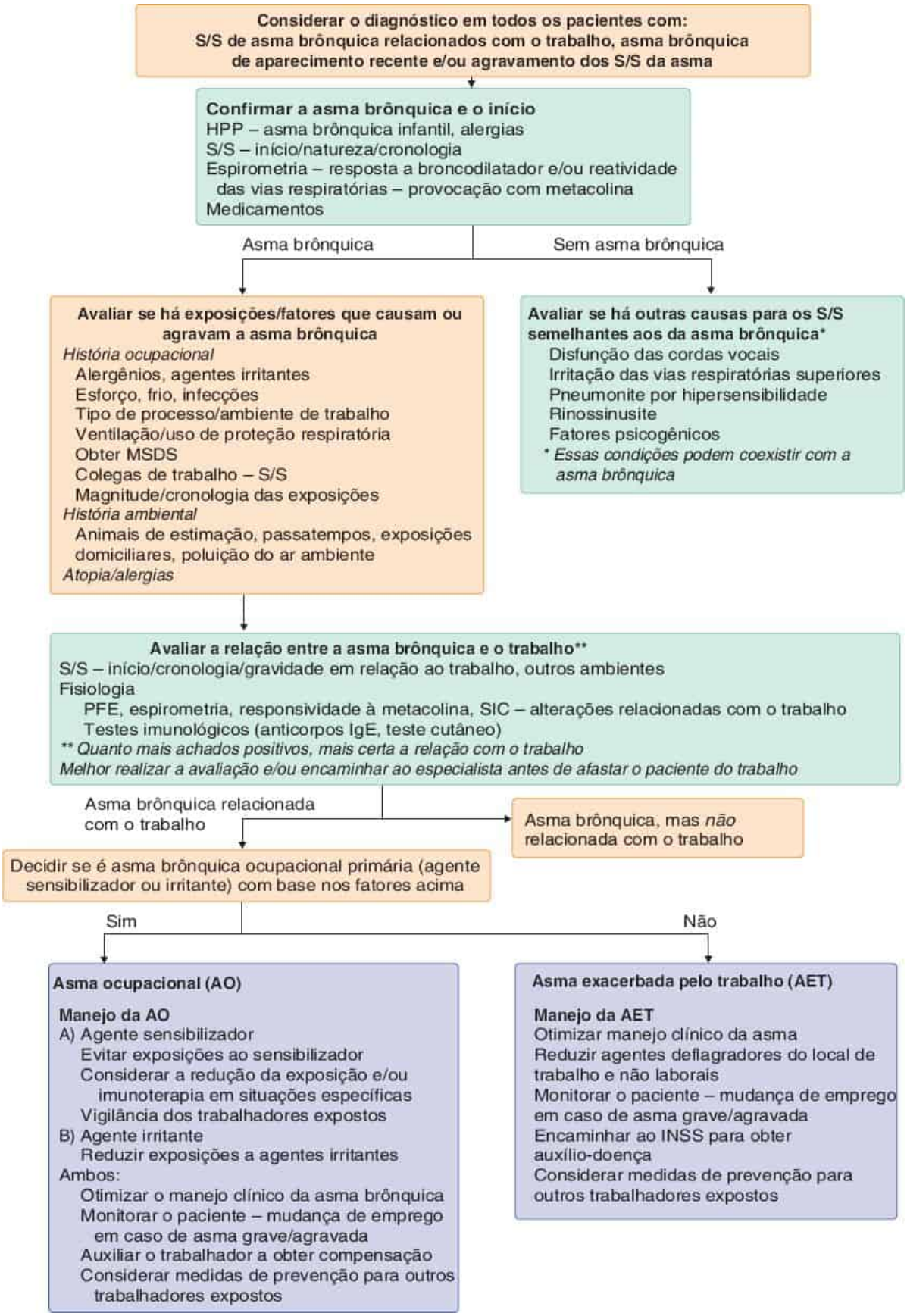
Considerar o diagnóstico em todos os pacientes com:
S/S de asma brônquica relacionados com o trabalho, asma brônquica de aparecimento recente e/ou agravamento dos S/S da asma
Confirmar a asma brônquica e o início
HPP – asma brônquica infantil, alergias
S/S – início/natureza/cronologia
Espirometria – resposta a broncodilatador e/ou reatividade das vias respiratórias – provocação com metacolina
Medicamentos
Asma brônquica
Sem asma brônquica
Avaliar se há exposições/fatores que causam ou agravam a asma brônquica
História ocupacional
Alergênios, agentes irritantes
Esforço, frio, infecções
Tipo de processo/ambiente de trabalho
Ventilação/uso de proteção respiratória
Obter MSDS
Colegas de trabalho – S/S
Magnitude/cronologia das exposições
História ambiental
Animais de estimação, passatempos, exposições domiciliares, poluição do ar ambiente
Atopia/alergias
Avaliar se há outras causas para os S/S semelhantes aos da asma brônquica*
Disfunção das cordas vocais
Irritação das vias respiratórias superiores
Pneumonite por hipersensibilidade
Rinossinusite
Fatores psicogênicos
* Essas condições podem coexistir com a asma brônquica
Avaliar a relação entre a asma brônquica e o trabalho**
S/S – início/cronologia/gravidade em relação ao trabalho, outros ambientes
Fisiologia
PFE, espirometria, responsividade à metacolina, SIC – alterações relacionadas com o trabalho
Testes imunológicos (anticorpos IgE, teste cutâneo)
** Quanto mais achados positivos, mais certa a relação com o trabalho
Melhor realizar a avaliação e/ou encaminhar ao especialista antes de afastar o paciente do trabalho
Asma brônquica relacionada com o trabalho
Asma brônquica, mas não relacionada com o trabalho
Decidir se é asma brônquica ocupacional primária (agente sensibilizador ou irritante) com base nos fatores acima
Sim
Não
Asma ocupacional (AO)
Manejo da AO
A) Agente sensibilizador
Evitar exposições ao sensibilizador
Considerar a redução da exposição e/ou imunoterapia em situações específicas
Vigilância dos trabalhadores expostos
B) Agente irritante
Reduzir exposições a agentes irritantes
Ambos:
Otimizar o manejo clínico da asma brônquica
Monitorar o paciente – mudança de emprego em caso de asma grave/agravada
Auxiliar o trabalhador a obter compensação
Considerar medidas de prevenção para outros trabalhadores expostos
Asma exacerbada pelo trabalho (AET)
Manejo da AET
Otimizar manejo clínico da asma
Reduzir agentes deflagradores do local de trabalho e não laborais
Monitorar o paciente – mudança de emprego em caso de asma grave/agravada
Encaminhar ao INSS para obter auxílio-doença
Considerar medidas de prevenção para outros trabalhadores expostos

**FIGURA 87.1 Avaliação clínica e tratamento da asma brônquica relacionada com o trabalho.** HPP = história patológica pregressa; IgE = imunoglobulina E; MSDS = Material Safety Data Sheet; PFE = pico de fluxo expiratório; SIC = teste de provocação por inalação de sensibilizador específico; S/S = sinais/sintomas. (De American College of Chest Physicians. Consensus statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest.* 2008;134:1S-41S.).

A asma brônquica induzida por agente irritante e a síndrome da disfunção reativa das vias respiratórias podem desaparecer após semanas ou meses. O tratamento é o mesmo que para outras causas de asma brônquica (Capítulo 81), embora esses pacientes geralmente respondam menos ao tratamento farmacológico usual.

Deve-se melhorar as medidas de higiene ocupacional no local de trabalho para evitar exposições futuras semelhantes. Os pacientes afetados podem precisar de um ambiente de trabalho modificado para evitar exacerbações subsequentes da asma brônquica.

## DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OCUPACIONAL

A exposição crônica a poeiras, vapores, fumaças e gases pode causar DPOC induzida pelo trabalho,[5] com alterações fisiopatológicas essencialmente idênticas àquelas observadas na DPOC relacionada com o tabagismo (Capítulo 82). Os sintomas de bronquite crônica, incluindo tosse crônica e produção de expectoração, podem ocorrer com ou sem alterações nos testes de função pulmonar, talvez mais comumente em indivíduos com suscetibilidade genética.[6] As causas incluem poeiras minerais, como sílica, e exposições a poeira orgânica, como em fazendeiros e marceneiros; partículas nos gases de escapamento de motores a *diesel*; e óxidos de nitrogênio, ozônio e partículas ultrafinas nas fumaças de soldagem.[7] Relatou-se que a DPOC ocupacional é mais grave do que a DPOC não ocupacional. Exposições ocupacionais, como diacetil em aromatizantes artificiais e estireno, podem causar bronquiolite constritiva.

Nenhum teste diagnóstico específico distingue uma causa ocupacional de uma não ocupacional de DPOC. A história da exposição, com documentação objetiva, é útil. A confirmação da ausência de histórico de tabagismo pode ajudar a determinar a probabilidade de uma causa ocupacional. No entanto, a história positiva de tabagismo não exclui uma contribuição ocupacional porque os dois podem ser sinérgicos.

O tratamento é o mesmo que para pacientes com DPOC não ocupacional (Capítulo 82). Além disso, no entanto, deve-se minimizar a exposição adicional a pós, vapores, fumos e gases que possam piorar a doença.

## PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE

Muitas exposições que levam à pneumonite por hipersensibilidade (Capítulos 86 e 88) ocorrem no local de trabalho e várias levam o nome da ocupação ou trabalho associado a elas: pulmão de fazendeiro; pulmão do cortador da casca do bordo; pulmão da lavadora de queijo; pulmão do telhador; pulmão do cultivador de cogumelo e pneumonite por hipersensibilidade a líquido de metalurgia (Tabela 87.3).[8] As causas ocupacionais também incluem a exposição a umidificadores contaminados (por protozoários ou fungos) em fábricas ou prédios de escritórios (pulmão de umidificador), bem como salva-vidas expostos a jatos de água de fontes de piscinas contaminadas por microrganismos. Uma das causas atuais mais comuns de pneumonite por hipersensibilidade ocupacional ocorre quando trabalhadores ou mecânicos desenvolvem pneumonite por hipersensibilidade pelo contato com líquidos refrigerantes recirculados que podem estar contaminados com bactérias gram-negativas ou micobactérias atípicas, que são então aerossolizadas na névoa do líquido refrigerante e inaladas.[9]

### BIOPATOLOGIA

A maioria das exposições antigênicas que levam à pneumonite por hipersensibilidade são orgânicas, especialmente actinomicetos termofílicos (Capítulo 313), fungos, micobactérias atípicas (Capítulo 309) e protozoários.[9b] Outros antígenos comuns incluem proteínas de aves e ratos.

Menos comumente, a pneumonite por hipersensibilidade pode ser induzida por antígenos químicos de baixo peso molecular, como penicilina ou di-isocianato de difenil metileno (IDM), que é usado como selante ou aglutinante. Partículas pequenas, comumente de 3 a 5 mm de diâmetro aerodinâmico médio de massa, alcançam as vias respiratórias de pequeno calibre e os alvéolos, onde a resposta imune leva à pneumonite por hipersensibilidade. Esta resposta imune está associada a anticorpos IgG específicos e linfócitos T, e é recorrente com exposições repetidas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A forma aguda da doença se manifesta como tosse, dispneia, calafrios e mal-estar, geralmente ocorrendo 4 a 8 horas após a exposição e desaparecendo em 12 a 24 horas. Ao exame físico, os pacientes geralmente estão febris e taquipneicos, com redução da expansibilidade torácica e crepitações basais. Uma contagem elevada de neutrófilos no sangue é comum e a radiografia de tórax mostra infiltrados agudos. Os testes de função pulmonar podem apresentar um padrão restritivo, com capacidade de difusão reduzida. A gasometria arterial pode revelar hipoxemia por desequilíbrios de ventilação-perfusão.

**Tabela 87.3** **Exemplos de causas ocupacionais da pneumonite por hipersensibilidade.**

| OCUPAÇÃO | CAUSA |
|---|---|
| Fazendeiro | Actinomicetos termofílicos no bolor do feno |
| Trabalhador metalúrgico | Contaminação do líquido de metalurgia por microrganismos como Mycobacterium *immunogenum* ou fungos |
| Trabalhador que lida com metal | Contaminação por |

| | |
|---|---|
| exposto a umidificadores | microrganismos como fungos ou protozoários |
| Trabalhador que lida com cana-de-açúcar | Bolor da cana-de-açúcar (bagassose) |
| Cortadores da casca do bordo | Fungos |
| Trabalhador que lida com frango ou peru | Proteínas |
| Trabalhador farmacêutico | Penicilina |
| Manipulador de alimentos | Soja |
| Trabalhador de escritório | Microrganismos que contaminam condicionadores de ar ou umidificadores |
| Cuidador de piscina | Contaminação por fungos em *sprays* ao redor da área da piscina |
| Trabalhador que lida com animais | Proteínas de rato |
| Trabalhador que lida com cogumelos | Fungos |
| Agricultor ou trabalhador que lida com trigo | Farinha infestada por gorgulho |
| Trabalhador de estufa | Fungos |
| Trabalhador que pulveriza tinta de uretano ou adesivos/selantes (ou, com menos frequência, outros | Metileno difenil di-isocianato, di-isocianato de hexametileno, di-isocianato de tolueno |

| | |
|---|---|
| trabalhadores que usam di-isocianato) | |
| Trabalhador químico que lida com plásticos, resinas, tintas | Anidrido trimelítico |

A pneumonite por hipersensibilidade crônica pode ocorrer após episódios agudos repetidos ou ressurgir novamente.[9c] Causa tosse seca crônica, dispneia progressiva e, frequentemente, perda de peso significativa. O exame físico geralmente revela redução da expansibilidade torácica e crepitações basais. Os resultados das provas de função pulmonar e os achados radiográficos podem ser semelhantes aos da fibrose pulmonar idiopática não específica (Capítulo 86). Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, frequentemente há opacidades em vidro fosco.[10] O líquido broncoalveolar tipicamente mostra um aumento na contagem de linfócitos e pode haver predominância de linfócitos T $CD8^+$ (Capítulo 79).

Pode-se suspeitar da causa ocupacional específica da pneumonite por hipersensibilidade pela relação temporal com as exposições ocupacionais. O diagnóstico diferencial na forma crônica inclui a fibrose pulmonar idiopática, embora o baqueteamento digital seja menos comum na pneumonite por hipersensibilidade.[10b] Os achados radiográficos e das provas de função pulmonar também podem mimetizar uma fibrose pulmonar idiopática, mas um achado distinto frequentemente é um lavado broncoalveolar que mostra contagens de linfócitos de até 60 a 80%, geralmente com predominância de linfócitos T $CD8^+$, mas às vezes com linfócitos T $CD4^+$ nas formas crônicas da doença.

Os exames laboratoriais incluem a determinação de anticorpos IgG séricos contra o antígeno suspeito. No entanto, os anticorpos IgG também podem ser encontrados em indivíduos expostos que não tenham doença e, portanto, não são específicos para o diagnóstico. Por outro lado, a falha em encontrar anticorpos específicos não é incomum na pneumonite por hipersensibilidade porque a quantidade limitada de antígenos usados para o teste pode não incluir o antígeno ocupacional relevante. Ocasionalmente, se o diagnóstico for duvidoso, é necessário um teste de provocação com o antígeno suspeito específico em um ambiente de laboratório.

Alguns pacientes podem ser submetidos com segurança ao "teste de provocação ocupacional" que monitora mudanças nos sintomas, febre, contagem de neutrófilos no sangue, achados radiográficos e função pulmonar com e sem a exposição ao agente suspeito. A biopsia pulmonar, se realizada, pode mostrar granulomas e células gigantes de corpo estranho. Contudo, se outros achados forem compatíveis com pneumonite por hipersensibilidade, a biopsia aberta e os testes de provocação geralmente não são necessários.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Os princípios de tratamento são os mesmos que para a pneumonite por hipersensibilidade não ocupacional (Capítulo 88). A remoção da exposição ao agente causador é a principal medida de tratamento. Como acontece com a asma brônquica ocupacional causada por um sensibilizador, a remoção tem de ser completa e frequentemente exige mudança de trabalho se não for possível remover o agente. A redução da exposição pelo uso de dispositivos de proteção respiratória geralmente não é prática nem efetiva, com exceção de respiradores em capacete com suprimento de ar para exposições ocasionais a curto prazo. Pacientes com pneumonite por hipersensibilidade aguda podem não precisar de nenhum medicamento além da remoção da exposição ao antígeno, mas se os episódios agudos forem graves, eles podem precisar de medidas de suporte, incluindo corticosteroides (p. ex., 20 a 60 mg de prednisona por via oral por dia), suplementação de oxigênio e cuidados intensivos (Capítulo 88). A pneumonite por hipersensibilidade crônica, que pode progredir para doença pulmonar intersticial (Capítulo 86),[11] pode exigir tratamento adicional com corticosteroide oral (p. ex., 60 mg de prednisona por via oral por dia, diminuindo para < 20 mg/dia) como é prescrito para a forma crônica de pneumonite por hipersensibilidade não ocupacional, e a fibrose em estágio terminal grave pode levar à necessidade de um transplante de pulmão. Não está claro se a azatioprina ou o micofenolato de

mofetila é preferível aos corticosteroides para a forma crônica de pneumonite por hipersensibilidade.[12] O prognóstico é melhor com o diagnóstico precoce e a remoção completa da exposição ao agente causal. As medidas preventivas incluem medidas de higiene ocupacional para evitar a contaminação de líquidos aerossolizados ou poeiras com biomicrorganismos e o uso de dispositivos de proteção respiratória adequados.

## BERILIOSE

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Pneumonite tóxica aguda foi descrita em trabalhadores que tiveram alta exposição ao berílio na fabricação de lâmpadas fluorescentes na década de 1940, e uma resposta por hipersensibilidade causando beriliose foi descrita na década de 1950. Os efeitos tóxicos agudos são agora raros, mas a beriliose ainda gera preocupação em razão da expansão no uso do berílio (Tabela 87.4) e melhor reconhecimento da sensibilização pelo desenvolvimento de um teste imunológico de sangue.

| Tabela 87.4 | Potenciais exposições ao berílio. |
|---|---|
| **EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS** | |
| Produção de metais e ligas (ligas de alumínio, cobre e níquel; recentemente inclui tacos de golfe e clipes de metal para canetas) | |
| Fabricação de cerâmica | |
| Fundição de metal, incluindo próteses odontológicas (coroas, pontes) | |
| Eletrônica, incluindo componentes de computador, transistores, visores para micro-ondas e raios X, dissipadores de calor, telecomunicações | |

| |
|---|
| Engenharia aeroespacial e atômica (combustíveis de foguetes, escudos térmicos, cone frontal do avião e peças de metal) |
| Fabricação e reparo de aeronaves |
| Reatores nucleares, armas nucleares e indústria de defesa |
| Revestimento de tubos de raios catódicos para radares e instalações semelhantes |
| Laboratórios |
| Extração de minério |
| Recuperação e reciclagem de metal |
| **EXPOSIÇÕES NÃO OCUPACIONAIS** |
| Familiares expostos à poeira das roupas dos trabalhadores |
| Quebra de lâmpadas fluorescentes antigas (na América do Norte, fabricadas antes de 1950) |
| Exposição a favor do vento em caso de acidentes industriais (p. ex., de uma usina de processamento nuclear no Cazaquistão, na antiga União Soviética, em 1990) |

De Tarlo SM, Rhee K, Powell E, et al. Marked tachypnoea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest.* 2001;119:647-650.

A beriliose é uma doença por hipersensibilidade com forte associação genética com variantes do gene *HLA-DPB1* que codificam para Glu69 e que foram identificadas em 83 a 97% dos pacientes com a doença. No entanto, essa variante do gene ocorre em 30 a 48% da população geral e, como resultado, não é útil sozinha como teste de rastreamento. Recentemente, a genotipagem *HLA-DPB1* para grupos de pacientes caracterizados pelo número de alelos contendo E69 e pela eletronegatividade de superfície calculada do alelo *HLA-DPB1* mostrou um valor preditivo mais forte.[13] A utilidade de usar essas informações na seleção de empregos futuros não é conhecida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas pulmonares da beriliose são semelhantes às da sarcoidose (Capítulo 89), variando de achados histológicos ou radiográficos assintomáticos a potencial progressão para uma doença pulmonar restritiva granulomatosa grave. O início pode ocorrer até 20 anos ou mais depois da exposição ao berílio, mesmo se o paciente não estiver mais exposto. A anamnese de todos os pacientes com sarcoidose aparente deve incluir indagação sobre uma possível exposição ao berílio, mesmo há muitos anos.

### DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A radiografia de tórax mostra alterações que parecem idênticas às da sarcoidose, com linfonodos mediastinais ou hilares aumentados ou múltiplos nódulos pulmonares, ou ambos (Figura 87.2). A sensibilização ao berílio pode ser detectada por um teste de proliferação de linfócitos com berílio que mostra linfócitos sensibilizados no sangue ou no líquido do lavado broncoalveolar. Este teste também consegue detectar a sensibilização ao berílio em trabalhadores expostos assintomáticos, que podem então ser avaliados à procura de possível beriliose e receber conselhos para reduzir ou eliminar exposições ocupacionais futuras.

Depois do desenvolvimento da doença, recomenda-se interromper a exposição, mas a doença ainda pode piorar. A deterioração progressiva da função pulmonar é tratada de maneira semelhante à sarcoidose (Capítulo 89), com corticosteroides orais e medidas de suporte.

## ASBESTOSE

Embora o uso de asbesto tenha diminuído e o uso de melhor equipamento de proteção tenha se tornado obrigatório, a asbestose continua ocorrendo em razão da longa latência entre a exposição e a doença. O asbesto branco (crisotila) tem menos efeito nos pulmões do que outras formas de asbesto, ou seja, o asbesto marrom (anfibólico).[d] Os efeitos da exposição incluem doenças benignas e malignas.

*A doença benigna do asbesto* costuma ser assintomática e identificada em imagens de tórax. Espessamento pleural e placas pleurais, comumente com calcificação, podem ocorrer 20 a 30 anos após a primeira exposição e, a princípio, são observados nas radiografias de tórax como opacidades lineares calcificadas sobre os hemidiafragmas e a borda cardíaca (ver Figura 78.2). Se forem grandes, pode ser difícil descartar a existência de opacidades intrapulmonares, exceto pela tomografia computadorizada. As placas pleurais são um marcador da exposição ao asbesto, mas não ocorrem em todos os trabalhadores com exposição significativa ao asbesto. Geralmente não causam alterações significativas na função pulmonar, exceto que o espessamento pleural difuso pode resultar em dispneia aos esforços e doença pulmonar restritiva extrapulmonar. O espessamento pleural pode causar atelectasia redonda (Capítulo 84) quando parte do tecido pulmonar periférico é circundada pela pleura espessada e forma um nódulo pulmonar aparente, tipicamente com um "sinal de cometa" mostrando a pleura espessada. Derrame (efusão) pleural benigno pode ocorrer, geralmente cerca de 10 a 15 anos após a exposição ao asbesto. Isso exige investigação adicional porque o diagnóstico diferencial inclui derrame pleural maligno (Capítulo 92).

*Asbestose* é o termo que designa a doença pulmonar intersticial causada pelo asbesto. As manifestações clínicas geralmente incluem tosse seca e dispneia aos esforços. O exame físico geralmente revela baqueteamento digital e crepitações nas bases pulmonares à ausculta. Os exames de imagem do tórax mostram doença intersticial nas bases pulmonares, com ou sem alterações pleurais adicionais, conforme descrito previamente. As provas de função pulmonar mostram doença pulmonar restritiva (Capítulo 79) e os achados histológicos são os mesmos que os da pneumonia intersticial normal (Capítulo 86). Os achados que apoiam o diagnóstico de asbestose, em vez de uma pneumonia intersticial usual (PIU), incluem duração e nível de exposição significativos ao asbesto, latência apropriada de geralmente 20 a 40 anos após a primeira exposição e achado de corpúsculos de asbesto ferruginoso no escarro ou no tecido pulmonar (Figura 87.3). Infelizmente, o tratamento farmacológico não é efetivo e a doença pulmonar pode progredir para fibrose em estágio terminal. O manejo é de suporte, incluindo suplementação de oxigênio e consideração

para transplante de pulmão (Capítulo 93). Como em outras doenças de longa latência, prevenir a exposição é fundamental.

*O mesotelioma* (Capítulo 182), um tumor maligno da pleura e/ou do peritônio, é a única complicação da exposição ao asbesto que pode ocorrer até mesmo após uma exposição relativamente pequena, como a exposição passiva à poeira nas roupas nos familiares de pessoas que trabalham com asbesto. Ocorre, tipicamente, 30 a 40 anos após a exposição ao asbesto e pode ser um achado incidental em exames de imagem do tórax ou com dor torácica ou perda de peso. As radiografias mostram espessamento pleural e derrame pleural. O mesotelioma é, com frequência, difícil de distinguir do espessamento pleural benigno sem uma biopsia. Nenhum tratamento se mostrou efetivo (Capítulo 182), de modo que o rastreamento de rotina para detectar mesotelioma em indivíduos expostos atualmente não é recomendado. O risco de câncer de pulmão (Capítulo 182) aumenta após exposição significativa ao asbesto, com um período de latência usual de 20 a 30 anos. O tabagismo e a exposição ao asbesto têm efeitos aditivos, enquanto o tabagismo e a asbestose têm efeitos ainda maiores no risco de câncer de pulmão.

## SILICOSE E OUTRAS PNEUMOCONIOSES

A incidência de silicose e de outras doenças causadas pela poeira inorgânica nos pulmões (Tabela 87.5) diminuiu substancialmente nas últimas décadas em razão da melhor proteção em minas, locais de jateamento de areia e outros ambientes.[14,14b] Há uma associação entre a silicose e o desenvolvimento de infecção por micobactérias e colagenoses, especialmente artrite reumatoide. Pacientes com pneumoconiose e artrite reumatoide correm maior risco de desenvolver nódulos reumatoides no pulmão, a chamada síndrome de Caplan, e infecções por micobactérias.

| Tabela 87.5 | Ocupações que podem levar à silicose. |
|---|---|
| Mineração: mineração de superfície ou subterrânea (escavação de túneis) | |

Moagem: sílica moída para abrasivos e enchimento

Pedreira

Jateamento: por exemplo, de edifícios, preparação de aço para pintura

Olaria: trabalho com cerâmica ou argila

Lixar e polir com rodas de sílica

Trabalho em alvenaria

Trabalho de fundição: moagem, moldagem, picagem

Trabalho com tijolos refratários

Fabricação de vidro: para polir e como abrasivo

Trabalho em caldeiras: limpeza de caldeiras

Fabricação de abrasivos

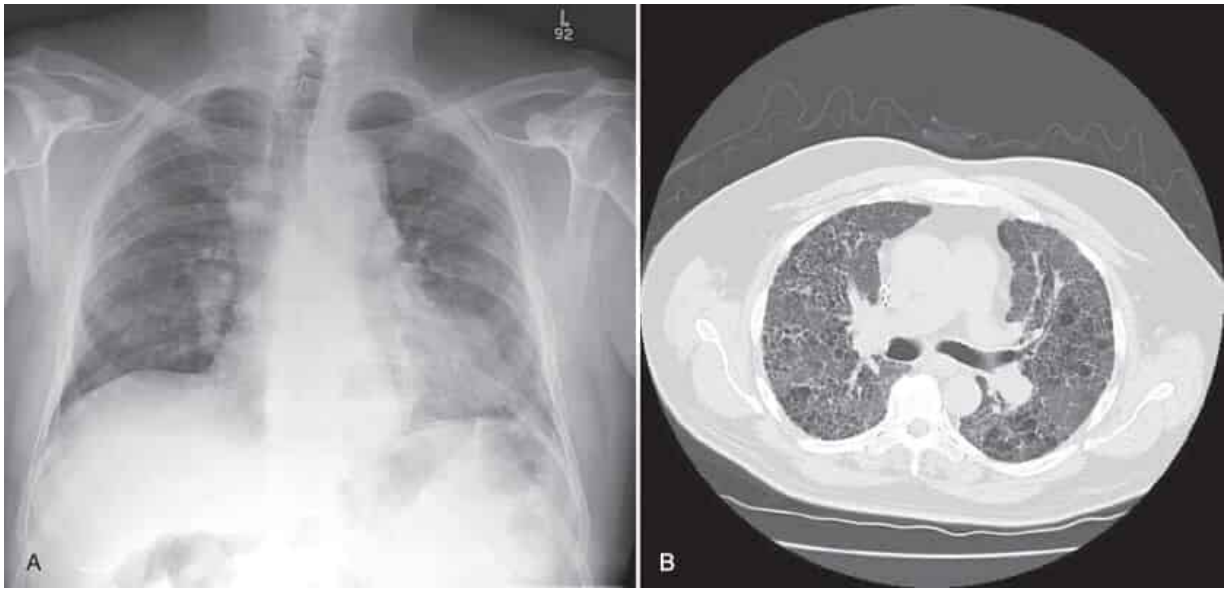


**FIGURA 87.2 Radiografia de tórax, incidência posteroanterior (A), e tomografia computadorizada de alta resolução (B) de pacientes com beriliose.** A radiografia de tórax mostra adenopatia hilar e infiltrados, e a TC mostra destruição dos alvéolos e infiltrados.

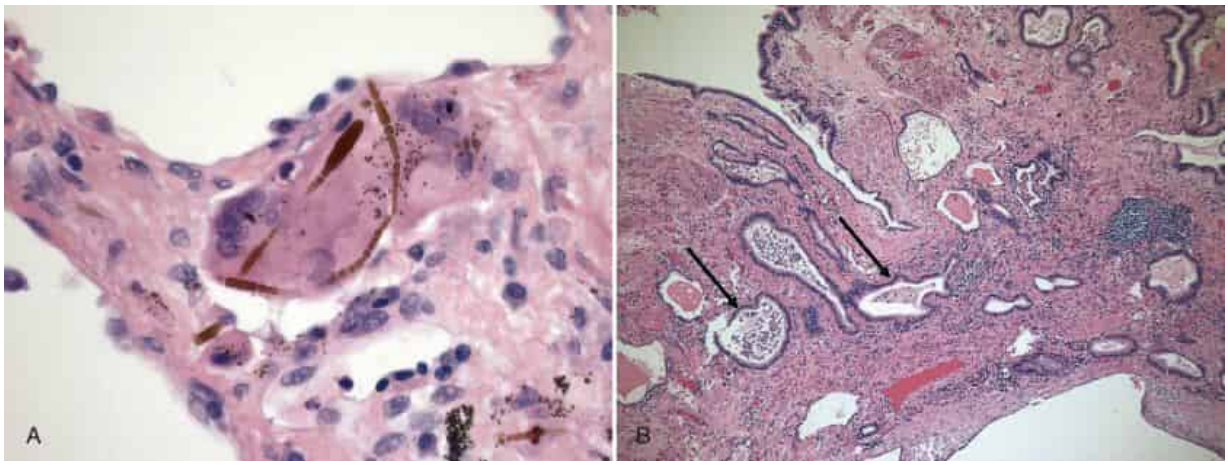


**FIGURA 87.3 Histologia de uma biopsia pulmonar mostrando corpúsculos de asbesto.** Corpúsculos ferruginosos constituídos por fibras de asbesto revestidas por ferro-proteína-mucopolissacarídeo com aspecto típico de contas de coloração marrom-dourada. Os dois corpúsculos de asbesto mais longos no centro da figura estão dentro de uma célula gigante multinucleada. (Coloração com hematoxilina e eosina, 400×). (Cortesia do Dr. David Hwang, Toronto General Hospital.)

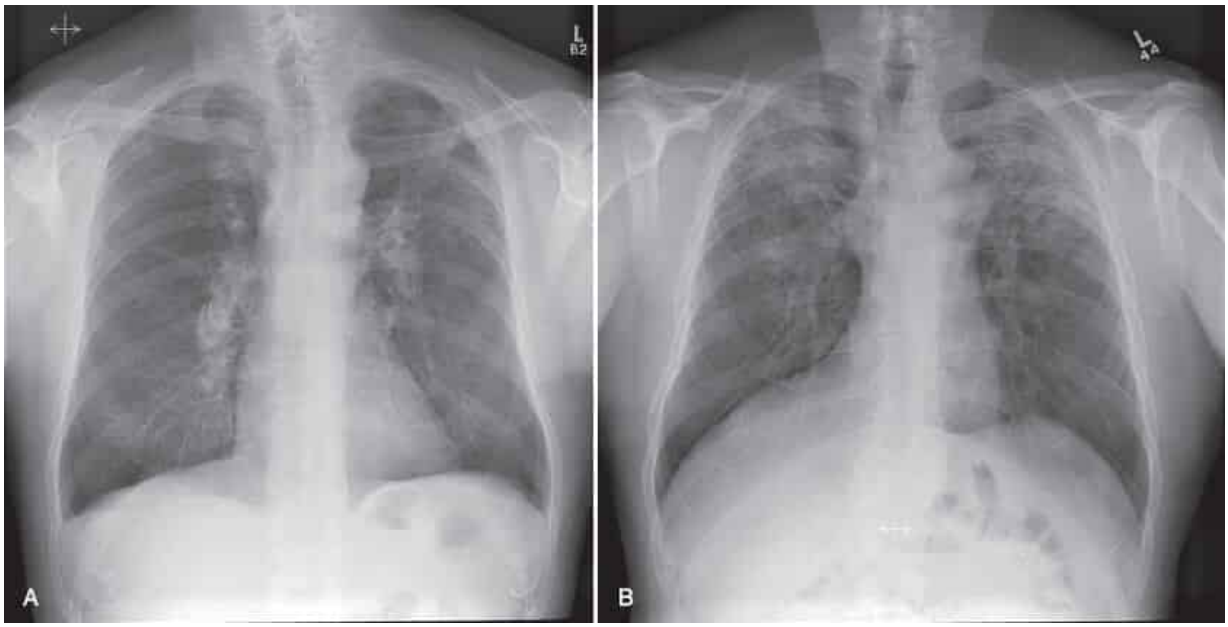


**FIGURA 87.4 Radiografias de tórax, incidência posteroanterior, de dois pacientes com silicose. A.** Pequenos nódulos e calcificação em casca de ovo dos linfonodos hilares. **B.** Fibrose maciça progressiva dos ápices pulmonares com enfisema pulmonar compensatório.

Os pacientes podem ser inicialmente identificados de modo incidental durante um programa de vigilância clínica ou por uma radiografia de tórax mostrando vários nódulos pulmonares pequenos, muitas vezes com linfonodos mediastinais aumentados que podem mimetizar sarcoidose (Figura 87.4). Os nódulos podem coalescer e levar à fibrose progressiva maciça, especialmente na parte superior dos pulmões, às vezes simulando malignidade, e podem ser positivos na tomografia por emissão de pósitrons em razão da sua atividade metabólica. Pode haver enfisema pulmonar compensatório nas bases pulmonares. Nas imagens do tórax, os linfonodos mediastinais podem ter uma calcificação em "casca de ovo" característica na silicose. O tratamento é de suporte. Pacientes com exposição à sílica ou ao pó de carvão podem desenvolver DPOC por exposição à poeira ou fibrose difusa relacionada com a poeira. Pode-se considerar a realização de transplante de pulmão para os pacientes que desenvolvem doença pulmonar em estágio terminal.

## SÍNDROMES FEBRIS AGUDAS

Diversas exposições ocupacionais podem causar síndromes respiratórias febris agudas que podem mimetizar doenças respiratórias virais agudas (Tabela 87.6). O mecanismo dessas síndromes não é completamente compreendido, mas estão associadas à neutrofilia sistêmica e à ativação de citocinas, frequentemente com elevação dos níveis de interleucina-6 (IL-6) e IL-8.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Tipicamente surgem calafrios, febre, mal-estar, tosse seca e opressão torácica cerca de 6 a 8 horas após o início da exposição no trabalho, que geralmente desaparecem no dia seguinte. Ocasionalmente, a dispneia e outros sinais/sintomas respiratórios são graves o suficiente para que os pacientes procurem atendimento médico de emergência. Podem ocorrer infiltrados na radiografia de tórax, com neutrofilia e hipoxemia que simulam uma pneumonia aguda ou pneumonite por hipersensibilidade aguda. Os sintomas e sinais geralmente desaparecem em 24 a 48 horas sem antibióticos e reaparecem com exposições adicionais, embora as manifestações clínicas geralmente se tornem mais brandas com as exposições diárias repetidas (p. ex., febre nas segundas-feiras de manhã em trabalhadores que lidam com algodão). Os trabalhadores costumam estar familiarizados com a síndrome porque ela comumente afeta até 30% dos trabalhadores expostos. Se o diagnóstico não for fornecido pelo paciente, entretanto, é necessária uma busca cuidadosa de possíveis exposições ocupacionais.

**Tabela 87.6** **Causas ocupacionais de uma síndrome febril aguda.**

| SÍNDROME | CAUSA |
|---|---|
| Febre da fumaça de polímero ou febre do Teflon® | Fumos do politetrafluoroetileno e de outros polímeros de fluorocarbono |

| | |
|---|---|
| Febre da fumaça do metal | Fumos do zinco provenientes de soldagem do aço galvanizado, menos comumente fumos de outros metais |
| Bissinose | Pó e endotoxinas provenientes da contaminação bacteriana de algodão, linho e cânhamo não processado |
| Febre do umidificador | Microrganismos encontrados em reservatórios, por exemplo, umidificadores, condicionadores de ar, aquários |
| Síndrome tóxica por inalação de poeira orgânica | Pó de grãos, lascas de madeira mofada |

**TRATAMENTO**

O tratamento é de suporte. Se a exposição causadora puder ser removida (p. ex., limpeza de um umidificador contaminado), os sinais/sintomas podem ser evitados. Se a causa não puder ser removida e as manifestações forem graves, pode ser necessário reduzir ou modificar a exposição ocupacional.

## CÂNCER DE PULMÃO OCUPACIONAL

Uma duração significativa e um nível de exposição a um carcinógeno reconhecido, como o asbesto,[15] o cromo hexavalente (como na produção de cromato e na indústria de pigmentos), compostos solúveis de radônio ou gás radônio, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, éteres clorometil, arsênio ou sílica[16] aumentam o risco de câncer de pulmão (Capítulo 182). Esse relato deve ser pesquisado em todos os pacientes, e a exposição a esses agentes representa um fator de risco ao se considerar a recomendação de pacientes para rastreamento por TC do câncer de pulmão. A International

Agency for Research on Cancer fornece uma lista de carcinógenos pulmonares ocupacionais e a probabilidade de sua associação com o câncer.[17]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1312-1334.

1. Hoy RF, Baird T, Hammerschlag G, et al. Artificial stone-associated silicosis: a rapidly emerging occupational lung disease. *Occup Environ Med*. 2018;75:3-5.

2. Tarlo SM, Malo JL, de Blay F, et al. An official American Thoracic Society workshop report: presentations and discussion of the Sixth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1361-1372.

2b. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, et al. Progress in occupational asthma. *Int J Environ Res Pub Health*. 2020;17:4553.

3. Lau A, Tarlo SM. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:188-200.

4. Tarlo SM, Arif AA, Delclos GL, et al. Opportunities and obstacles in translating evidence to policy in occupational asthma. *Ann Epidemiol*. 2018;28:392-400.

5. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2018. http://goldcopd.org. Accessed January 29, 2019.

6. de Jong K, Vonk JM, Faiz A, et al. Novel genetic susceptibility loci for $FEV_1$ in the context of occupational exposure in never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:769-772.

7. Tagiyeva N, Sadhra S, Mohammed N, et al. Occupational airborne exposure in relation to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung function in individuals without childhood wheezing illness: a 50-year cohort study. *Environ Res*. 2017;153:126-134.

8. Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest*. 2016;149:1473-1481.

9. Barber CM, Wiggans RE, Carder M, et al. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015. *Occup Environ Med*. 2017;74:528-530.

9b. Vasakova M, Selman M, Morell F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200: 301-308.

9c. Huntley CC, Walters GI. An update on hypersensitivity pneumonitis: what a clinician wants to know. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27:95-104.

10. Soumagne T, Dalphin JC. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12:493-507.

10b. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.

11. Sack CS, Doney BC, Podolanczuk AJ, et al. Occupational exposures and subclinical interstitial lung disease. The MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) air and lung studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1031-1039.
12. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;151:619-625.
13. Kreiss K, Fechter-Leggett ED, McCanlies EC, et al. Research to practice implications of high-risk genotypes for beryllium sensitization and disease. *J Occup Environ Med*. 2016;58:855-860.
14. Liu Y, Zhou Y, Hnizdo E, et al. Total and cause-specific mortality risk associated with low-level exposure to crystalline silica: a 44-year cohort study from China. *Am J Epidemiol*. 2017;186:481-490.
14b. Bell JL, Mazurek JM. Trends in pneumoconiosis deaths—United States, 1999-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:693-698.
15. Gilham C, Rake C, Burdett G, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. *Occup Environ Med*. 2016;73:290-299.
16. Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y, et al. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health*. 2016;16:1-9.
17. World Health Organization. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans; 2018. https://monographs.iarc.fr/monographs-and-supplements-available-online/. Accessed January 29, 2019.

**Um homem de 45 anos desenvolveu tosse seca, febre e dispneia que desapareciam em 3 dias de férias, melhoravam discretamente ao encerramento de um fim de semana de folga e pioravam no fim de seu primeiro turno de volta ao trabalho. Ele trabalha como mecânico em uma fábrica de automóveis. Qual das alternativas a seguir é mais provável no diagnóstico diferencial?**

- A. Asma brônquica ocupacional.
- B. Asma brônquica exacerbada pelo trabalho.
- C. Pneumonite por hipersensibilidade.
- D. Febre dos vapores do metal.
- E. Infecção por micobactérias atípicas.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas constitui o manejo apropriado para o paciente da questão 1 depois do diagnóstico?**

- A. Antibióticos.
- B. Esteroides inalados.
- C. Uso de um respirador bem ajustado ao paciente quando o líquido refrigerante estiver presente em sua área de trabalho.

D. Intervenção de higiene ocupacional para garantir a prevenção de contaminação microbiana do líquido refrigerante. Se isso não resolver o assunto, remover completamente o paciente dessa exposição e iniciar um pedido de indenização trabalhista.

E. Não é necessário tratamento além de tranquilização.

Concluir questão

**Qual dos seguintes são critérios para um diagnóstico de síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias?**

A. Relato de aparecimento de sinais/sintomas de asma brônquica nas 24 horas seguintes à exposição aguda a fumaça/vapores/gases que podem ter efeito irritante nas vias respiratórias.

B. Evidências objetivas de asma brônquica conforme mostrado por resposta significativa a um broncodilatador ou teste de provocação com metacolina positivo.

C. Nenhuma doença pulmonar anterior.

D. Persistência dos sinais/sintomas por pelo menos 3 meses.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Em um homem de 50 anos com características de sarcoidose, qual das seguintes exposições ocupacionais anteriores NÃO levaria a suspeita de beriliose?**

- A. Reciclagem de metal.
- B. Fabricação de bicicletas.
- C. Trabalho na indústria aeroespacial.
- D. Trabalho como técnico de prótese dentária.
- E. Trabalho em remessa postal.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é correta em relação à doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional?**

- A. Ocorre somente em quem nunca fumou.
- B. Os riscos da doença pulmonar obstrutiva crônica são maiores em caso de exposição a vapor/gás/poeira/ou fumaça, além do tabagismo.
- C. A doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional geralmente é menos grave do que a doença pulmonar obstrutiva crônica causada pelo tabagismo.

D. Para fazer o diagnóstico, o paciente deve ter trabalhado com exposição a vapor/gás/poeira ou fumaça por pelo menos 40 anos.

E. Mineiros não podem desenvolver doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, a doença profissional e a doença do trabalho são consideradas acidentes de trabalho conforme art. 20 da Lei nº 8.213/91. A doença profissional é produzida ou desencadeada pelo exercício do trabalho peculiar nos termos **do art. 20 inciso I da Lei nº 8.213/91.** A doença do trabalho é adquirida ou desencadeada em função de condições especiais em que o trabalho é realizado e com ele se relaciona diretamente com **fulcro no art. 20 inciso II da Lei nº 8.213/91.**

A diferença entre a doença profissional e a doença do trabalho é que na primeira, a doença nasce com o exercício do trabalho, é inerente à atividade exercida, já a segunda é relativa à falta de cautela do empregador em relação à saúde do empregado, a enfermidade emerge de um ambiente insalubre e de posturas não ergonômicas. Conforme a extensão do dano/sequelas, o trabalhador tem o direito de receber da Previdência Social a aposentadoria por invalidez acidentária B-92; ou o auxílio-doença por acidente de trabalho B-91; ou o auxílio por acidente de trabalho B-94; ou pensão por morte acidentária B-93 pela(o) esposa(o) ou companheira(o) ou o(a) filho(a) menor de 21 anos ou inválido(a). O trabalhador também pode ajuizar ação de reparação de danos morais, materiais e estéticos contra o empregador.

[b]N.R.T.: Mais informações sobre mesotelioma em: https://www.asbestos.com/mesothelioma/statistics/

[c]N.R.T.: Flocagem é o processo de depositar muitas pequenas partículas de fibra (chamadas flocagem) sobre uma superfície.

[d]N.R.T.: No Brasil o asbesto (amianto) é disciplinado pela Lei Federal nº 9.055/95, que dispõe sobre sua extração, industrialização, comercialização e transporte. Seu artigo 1º prevê o seguinte: "Art. 1º – **É vedada em todo o território nacional**: *I* – a extração, produção, industrialização, utilização e comercialização **da actinolita, amosita (asbesto marrom), antofilita, crocidolita (amianto azul) e da tremolita**, **variedades minerais pertencentes ao grupo dos anfibólios**, **bem como dos produtos que contenham estas substâncias minerais**."

88

# LESÕES FÍSICAS E QUÍMICAS DO PULMÃO

DAVID C. CHRISTIANI

## INCIDENTES DE SUBMERSÃO: AFOGAMENTO

### DEFINIÇÃO

O afogamento é definido como o processo de sofrer déficit respiratório por submersão/imersão em líquido. O termo *quase afogamento* já foi usado para descrever indivíduos que sobreviveram a um incidente de submersão, pelo menos temporariamente, mas foi abandonado com base nas recomendações do First World Congress of Drowning, realizado em Amsterdã em 2002.

### EPIDEMIOLOGIA

O número estimado de mortes anuais por afogamento em todo o mundo é de cerca de 400 mil, principalmente em países de baixa e média renda.[1] Cerca de 4.200 indivíduos são tratados anualmente por afogamento não fatal em prontos-socorros dos EUA e cerca de outros 3.400 sofrem afogamento fatal. Consumo abusivo de álcool, idade inferior a 4 anos e sexo masculino estão associados a taxas aumentadas de afogamento fatal e não fatal.

### BIOPATOLOGIA

A fisiologia do afogamento é complexa e está relacionada com dois eventos diferentes: imersão (vias respiratórias superiores acima da água) e submersão (vias respiratórias superiores sob a água). A imersão envolve respostas cardiorrespiratórias integradas à pele e à temperatura corporal

profunda, incluindo choque por frio, incapacitação física e hipovolemia, como precursores do colapso e submersão. A resposta inicial à submersão/imersão é apneia, seguida quase invariavelmente por aspiração. O laringospasmo pode resultar na aspiração de um volume variável de líquido para os pulmões. Hipoxemia, hipercapnia e acidemia desenvolvem-se agudamente. A aspiração de água doce ou salgada resulta na oclusão das vias respiratórias, redução da atividade do surfactante, lesão alveolar direta e broncospasmo. Pode ocorrer lesão pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) – associadas a edema pulmonar não cardiogênico, insuficiência respiratória e hipoxemia grave – horas ou dias após o incidente. Também pode ocorrer insuficiência renal aguda. O consumo de álcool etílico também aumenta o risco de hipotermia. Alterações nos eletrólitos séricos com o afogamento em água doce ou salgada não são clinicamente significativas.

A consequência secundária mais grave da hipoxemia é a lesão cerebral anóxica. Felizmente, uma redução de 10°C na temperatura do encéfalo durante o afogamento diminui o consumo de trifosfato de adenosina (ATP) em aproximadamente 50%, dobrando, assim, o tempo de sobrevida desse órgão. A morte é decorrente principalmente das sequelas cardiovasculares da hipoxemia grave precoce ou tardia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas iniciais de uma vítima de afogamento variam amplamente. A hipotermia, comum em vítimas de afogamento, pode estar associada a bradicardia ou parada cardíaca por assistolia ou fibrilação ventricular. Taquipneia, taquicardia e febre baixa são típicas em pacientes não hipotérmicos. Pode haver cianose, e um paciente com tosse pode produzir escarro espumoso de coloração rósea. A avaliação neurológica pode revelar agitação psicomotora com ou sem intoxicação ou coma. O paciente deve ser examinado cuidadosamente à procura de sinais de traumatismo associado. Os achados laboratoriais esperados incluem anormalidades eletrolíticas leves, independentemente de ocorrer submersão em água salgada ou doce, leucocitose moderada e diminuição discreta do hematócrito nas primeiras 24 horas ou aumento discreto da hemoglobina

livre com hematócrito estável na submersão em água doce em razão de hemólise, hipoxemia grave e acidose metabólica. Podem ocorrer evidências de coagulação intravascular disseminada (CIVD). As alterações eletrocardiográficas iniciais incluem taquicardia sinusal e alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, que voltam ao normal em algumas horas. Arritmias ventriculares potencialmente fatais, bloqueio atrioventricular (BAV) completo ou evidências de infarto agudo do miocárdio (IAM) podem ocorrer no início ou nos estágios finais da evolução. As radiografias de tórax podem inicialmente ser normais, apesar do comprometimento respiratório grave. Infiltrados alveolares irregulares bilaterais, que indicam progressão para SDRA, podem se desenvolver.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de afogamento é feito pelo relato clínico de submersão em meio líquido com consequente comprometimento respiratório. Pacientes com quadros clínicos iniciais incomuns devem ser cuidadosamente examinados à procura de evidências de traumatismo ou agressão.

## PREVENÇÃO

Os incidentes de afogamento são amplamente evitáveis, sobretudo em crianças. A colocação de cerca ao redor da piscina é uma estratégia comprovada e efetiva para prevenir o afogamento. A principal causa de afogamento nos três primeiros anos de vida é a falta de supervisão de um adulto, e a supervisão de todas as crianças próximas a qualquer forma de água é fortemente recomendada. O papel do álcool etílico em incidentes de afogamento em adolescentes e adultos é substancial, e todos os indivíduos que realizam atividades aquáticas devem restringir a ingestão de álcool. Recomenda-se o uso de dispositivos de flutuação em crianças e adultos.

## TRATAMENTO

Quando a vítima for recuperada da submersão, o tratamento deve se concentrar no suporte básico de vida, incluindo a notificação da equipe de emergência, o estabelecimento de vias respiratórias

adequadas e a reanimação cardiopulmonar,[2] se necessário (Capítulo 57). Se a vítima estiver apneica, a respiração de resgate deve ser realizada imediatamente, mesmo antes de ela ser removida da água. A estabilização da coluna cervical é necessária se houver histórico de mergulho, uso de toboágua, sinais de lesão ou intoxicação alcoólica. Nos outros casos a lesão raquimedular (Capítulo 371) é improvável, e as técnicas e equipamentos de estabilização da coluna cervical podem impedir o tratamento oportuno e efetivo. As tentativas de remover a água das vias respiratórias são desnecessárias. As arritmias cardíacas devem ser tratadas segundo os protocolos de Suporte Avançado de Vida em Cardiologia, incluindo o uso de desfibriladores externos automáticos, quando apropriado (Capítulo 57). A maioria das vítimas de afogamento que recebem reanimação cardiopulmonar ou ventilação de resgate vomita; se ocorrer vômito, a cabeça deve ser virada para o lado e qualquer vômito visível remanescente na cavidade oral deve ser removido com um dedo. Quando pacientes que podem ter lesão raquimedular vomitam, recomenda-se posicionar o paciente em decúbito lateral (mover o corpo do paciente em bloco).

Todas as vítimas de um incidente de submersão devem ser transportadas para um hospital para avaliação adicional, tratamento de potencial insuficiência respiratória (Capítulo 96) e monitoramento por até 24 horas. Pode ser necessário broncoscopia para avaliar sibilos localizados ou atelectasia persistente. Antibióticos profiláticos não são úteis, mas se houver evidências de pneumonia (Capítulo 91), esta deve ser tratada com antibióticos apropriados. Como microrganismos incomuns podem ser isolados das vias respiratórias inferiores, deve-se tentar identificar a flora microbiana específica do local do incidente de afogamento. Não foram realizados ensaios clínicos randomizados de estratégias ventilatórias específicas, mas comumente recomenda-se a ventilação visando à proteção pulmonar (ou seja, um volume corrente de 4 a 6 mℓ/kg de peso

corporal ideal) com pressão positiva ao final da expiração de 5 a 10 $cmH_2O$, suficiente para evitar atelectasia.

O tratamento da lesão neurológica é focado em cuidados de suporte enquanto minimiza-se a extensão do edema cerebral. Para diminuir o edema cerebral e a pressão intracraniana, pode-se usar solução salina hipertônica IV (7,5 a 23% para alcançar níveis séricos de sódio de 145 a 155 mmol/ℓ) ou manitol (*bolus* de 1 g/kg de manitol a 20%, com dosagem repetida a cada 6 a 8 horas conforme necessário para alcançar osmolalidade sérica de menos de 300 a 320 mOsm/kg), embora seu benefício neste cenário não seja comprovado. A hiperventilação a uma $Pa_{CO_2}$ de 34 a 36 mmHg pode ser útil. A pressão intracraniana se eleva em resposta a tremores ou movimentos sem propósito, que devem ser reduzidos. A hipotermia terapêutica induzida a 36°C melhora o desfecho neurológico depois de uma parada cardíaca (Capítulo 57), e as recomendações atuais para vítimas de afogamento que permanecem em coma após o resgate são evitar o reaquecimento a temperaturas centrais ou timpânicas acima de 34°C e manter a temperatura em 32 a 34°C durante 24 a 48 horas. Deve-se evitar hipertermia em todos os momentos.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos afogamentos é fatal. A taxa de mortalidade das vítimas de afogamento que chegam vivas a um pronto-socorro é de cerca de 25%. Déficits neurológicos a longo prazo ocorrem em aproximadamente 6% das vítimas de afogamento não fatais. A duração prolongada da submersão está associada a um prognóstico pior, e o risco de morte ou déficits neurológicos graves permanentes aumenta de 10% após menos de 5 minutos de submersão para cerca de 55% com 6 a 10 minutos de submersão, quase 90% com 11 a 25 minutos de submersão, e quase 150% com mais de 25 minutos de submersão. No entanto, crianças pequenas que estão hipotérmicas quando são resgatadas após tempos de submersão de até 60 minutos se recuperam sem danos neurológicos. Outros fatores associados a um mau prognóstico incluem hipotensão, apneia persistente, coma, atraso

de mais de 10 minutos no recebimento de suporte básico de vida e duração da reanimação de mais de 25 minutos.

## DOENÇAS DAS GRANDES ALTITUDES

### DEFINIÇÃO

Distúrbios neurológicos e pulmonares, decorrentes principalmente dos efeitos diretos da hipoxia nos tecidos, ocorrem em indivíduos que ascendem ou residem em altitudes de 2.133 m (7.000 pés) ou mais (Tabela 88.1).[3]

### EPIDEMIOLOGIA

A doença aguda das montanhas é a síndrome de grandes altitudes mais comum. Ocorre em aproximadamente 20% dos indivíduos que ascendem a altitudes de 2.133 a 2.743 m, 40% dos que sobem de 3.048 a 4.267 m e mais de 50% dos que ascendem acima de 4.267 m. A incidência da doença crônica das montanhas, também conhecido como doença de Monge, está entre 5 e 18%. Distúrbios neurológicos mais graves em razão de edema cerebral de grandes altitudes são raros, ocorrendo em aproximadamente 1 a 2% dos indivíduos que ascendem a altitudes superiores a 4.572 m. O edema pulmonar de grandes altitudes ocorre em aproximadamente 2 a 6% dos indivíduos saudáveis que ascendem a altitudes de 2.438 m a 4.572 m. No entanto, a incidência em indivíduos com história prévia de edema pulmonar de grandes altitudes pode chegar a 60% ou mais durante ascensões rápidas. A ocorrência de hemorragia retiniana de grandes altitudes é de aproximadamente 33% nos indivíduos que sobem até 5.791 m e é considerada comum também em altitudes menores. A hemorragia retiniana de grandes altitudes não está associada a edema pulmonar de grandes altitudes ou a consequências visuais a longo prazo.

### BIOPATOLOGIA

A hipoxemia clinicamente significativa é o fator subjacente em todas as doenças das grandes altitudes. A diminuição da pressão barométrica durante uma subida a grandes altitudes causa diminuição na pressão alveolar de

oxigênio ($PaO_2$). Por exemplo, a $PaO_2$ cai de 105 mmHg ao nível do mar para 60 mmHg a 3.048 m e para 40 mmHg a 5.486 m. Abaixo de 60 mmHg, o oxigênio se dissocia da hemoglobina mais prontamente (ver Figura 149.1), diminuindo, assim, a saturação de oxigênio e o suprimento de oxigênio aos tecidos. O efeito é ainda mais perceptível em pacientes com capacidade de difusão prejudicada, como ocorre no enfisema pulmonar, nas doenças pulmonares intersticiais ou na insuficiência cardíaca. Além disso, o aumento do impulso ventilatório induz alcalose respiratória aguda. No encéfalo, a hipoxia tecidual causa vasodilatação cerebral, enquanto condições hipobáricas provocam vasoconstrição cerebral. Na hipoxemia grave, a vasodilatação é a provável causa do edema cerebral em indivíduos suscetíveis. A resposta à hipoxemia nos pulmões é principalmente o aumento da pressão arterial pulmonar em razão da vasoconstrição pulmonar hipóxica, que resulta em lesão reversível dos capilares pulmonares, aumento da permeabilidade capilar e, por fim, edema pulmonar. A redução do consumo de oxigênio também ocorre, talvez em razão do comprometimento da função mitocondrial. Já foram observados distúrbios respiratórios do sono, mas eles têm importância clínica mínima, se houver alguma.

**Tabela 88.1** **Síndromes de grandes altitudes.**

| SÍNDROME | DESCRIÇÃO CLÍNICA |
|---|---|
| Doença aguda das montanhas | Comum depois de ascensão recente a altitudes acima de 2.133 m; os sintomas incluem cefaleia, anorexia e mal-estar |
| Doença crônica das montanhas | Ocorre em 5 a 18% dos indivíduos que vivem acima de 3.048 m; os sintomas incluem cefaleia, fadiga, dispneia e distúrbios digestórios |
| Edema pulmonar de grandes altitudes | Ocorre em 2 a 6% dos indivíduos em altitudes superiores a 2.895 m; os |

| | |
|---|---|
| | sinais/sintomas incluem dispneia, tosse e taquicardia |
| Hemorragia retiniana de grandes altitudes | Comum acima dos 4.572 m; alterações assintomáticas ou reversíveis da visão |
| Edema cerebral de grandes altitudes | Ocorre em 1 a 2% dos indivíduos em altitudes superiores a 4.572 m; os sinais/sintomas incluem confusão mental, ataxia, alucinações, coma ou morte |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da doença aguda das montanhas começam 2 a 3 horas depois da ascensão e incluem dispneia, tontura, fadiga, náuseas, anorexia, cefaleia e insônia.[4] A maioria dos sintomas desaparece em 2 a 3 dias, embora a insônia possa persistir. Manifestações crônicas de cefaleia, fadiga, transtornos do sono, dispneia e distúrbios digestórios são vistos na doença crônica das montanhas em indivíduos que residem em altitudes mais elevadas. A doença crônica das montanhas pode estar associada à policitemia (concentrações de hemoglobina acima de 21 g/dℓ). Sintomas neurológicos graves do edema cerebral de altitude incluem ataxia e confusão mental que podem progredir para coma ou morte. Os sinais/sintomas do edema pulmonar de grandes altitudes, que geralmente começam 2 a 4 dias após a ascensão para altitudes mais elevadas, incluem dispneia, tosse e taquicardia. Observam-se alterações fundoscópicas de hemorragias em chama de vela na hemorragia retiniana de grandes altitudes.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da maioria das doenças de grandes altitudes é feito com base nas manifestações clínicas em grandes altitudes. O diagnóstico de doença crônica das montanhas, e uma forma mais branda, frequentemente denominada doença subaguda das montanhas, é mais desafiador porque

pode mimetizar outras doenças cardiopulmonares, neurológicas ou psiquiátricas. Os indivíduos com doença crônica das montanhas geralmente têm concentrações mais altas de hemoglobina, níveis séricos mais elevados de eritropoetina, frequências cardíacas noturnas mais altas, saturação noturna de oxigênio mais baixa e pressão arterial (sistólica e diastólica) mais alta do que em indivíduos normais que vivem em altitudes semelhantes.

## PREVENÇÃO

A prevenção das doenças de grandes altitudes pode ser realizada evitando-se a ascensão por indivíduos de alto risco, como crianças pequenas e aqueles com história pregressa de doenças de grandes altitudes. A ascensão gradual e a aclimatação são cruciais para a prevenção de doenças de grandes altitudes, especialmente em altitudes extremas. Em altitudes de até 3.048 m, podem ser necessários 2 a 3 dias ou mais para o ajuste aos efeitos da hipoxemia. Para os montanhistas, as recomendações atuais são de não subir mais do que aproximadamente 984 pés (300 m) por dia em altitudes superiores a 9.843 pés (3.000 m).

Quando a ascensão rápida for inevitável, como em voos para locais de grande altitude, o inibidor da anidrase carbônica acetazolamida (62,5 mg ou 125 mg VO, 2 vezes/dia)[A1] fornece profilaxia efetiva contra a doença aguda das montanhas e 125 mg à noite podem melhorar o sono[A2] (Tabela 88.2). Outros medicamentos que mostraram ser efetivos na prevenção da doença aguda das montanhas em ensaios clínicos randomizados e controlados são dexametasona (2 mg a cada 6 horas ou 4 mg a cada 12 horas), prednisolona (20 mg/dia),[A3] ibuprofeno (600 mg, 3 vezes/dia)[A4] e sumatriptana (50 mg VO, 1 vez após a subida), embora uma comparação direta tenha mostrado que o ibuprofeno não foi tão eficaz quanto a acetazolamida.[A4b] Para a prevenção do edema pulmonar de grandes altitudes em indivíduos suscetíveis, as opções incluem o agonista beta-adrenérgico de ação prolongada salmeterol (125 mg inalados 2 vezes/dia), o inibidor da fosfodiesterase tadalafila (10 mg, 2 vezes/dia), o bloqueador dos canais de cálcio nifedipino (20 mg da formulação de liberação lenta a cada 8 horas ou

30 mg da formulação de liberação lenta a cada 12 horas) e a dexametasona (8 mg, 2 vezes/dia).

| Tabela 88.2 | Medicação recomendada para prevenção e tratamento das doenças das grandes altitudes. | | |
|---|---|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **INDICAÇÃO** | **VIA** | **DOSE** |
| Acetazolamida | Prevenção da DAM, ECGA<br>Tratamento da DAM* | Oral<br>Oral | 62,5 mg ou 125 mg, 2 vezes/dia<br>Pediátrica: 2,5 mg/kg, 12/12 h<br>250 mg, 2 vezes/dia<br>Pediátrica: 2,5 mg/kg, 12/12 h |
| Dexametasona | Prevenção da DAM, ECGA<br>Tratamento da DAM, ECGA | Oral<br>Oral IV, IM | 2 mg, 6/6 h ou 4 mg, 12/12 h<br>Pediátrica: não deve ser usada para profilaxia<br>DAM: 4 mg, 6/6 h<br>ECGA: 8 mg, 1 vez e depois 4 mg, 6/6 h<br>Pediátrica: 0,15 mg/kg/dose, 6/6 h |
| Nifedipino | Prevenção do EPGA<br>Tratamento do EPGA | Oral<br>Oral | 30 mg da formulação SR, 12/12 h, *ou* 20 mg da formulação SR, 8/8 h |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 30 mg da formulação SR, 12/12 h, ou 20 mg da formulação SR, 8/8 h |
| Tadalafila | Prevenção do EPGA | Oral | 10 mg, 2 vezes/dia |
| Salmeterol | Prevenção do EPGA | Inalado | 125 µg, 2 vezes/dia† |

*A acetazolamida também pode ser usada nessa dose como adjuvante da dexametasona no tratamento do ECGA, mas a dexametasona ainda é o tratamento primário para esse distúrbio.

†Não deve ser usado como monoterapia e deve ser usado apenas em conjunto com medicamentos orais.

DAM = doença aguda das montanhas; ECGA = edema cerebral de grandes altitudes; EPGA = edema pulmonar de grandes altitudes; SR = liberação prolongada; IV = intravenoso; IM, intramuscular.

## TRATAMENTO

Para sinais/sintomas agudos potencialmente fatais, como edema pulmonar de grandes altitudes e edema cerebral de grandes altitudes, o melhor tratamento é a descida imediata, se possível, combinada com oxigenoterapia suplementar e, se necessário, o uso de uma câmara hiperbárica portátil. Para indivíduos que desenvolvem sinais/sintomas menos graves, sildenafila (50 mg, dose única) consegue aumentar a capacidade de exercício em altitude em 10 a 35%.[A5] O aumento das concentrações de oxigênio inalado em instalações de trabalho em altitudes elevadas também melhora a produtividade e a qualidade do sono. A teofilina de liberação prolongada (300 mg/dia) reduz significativamente os sinais/sintomas da doença aguda das montanhas em comparação com o placebo, e a acetazolamida (250 mg, 2 vezes/dia) é útil no tratamento dos sinais/sintomas da doença das montanhas, tanto aguda quanto crônica.[A6] Formas mais leves da doença aguda das montanhas, como cefaleia,

podem ser tratadas com doses típicas de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico (AAS) ou paracetamol.

## PROGNÓSTICO

Os sintomas da doença das grandes altitudes respondem rapidamente à descida imediata. No entanto, o edema cerebral de grandes altitudes e o edema pulmonar de grandes altitudes podem ser fatais, sobretudo em altitudes e condições climáticas extremas, quando a descida pode ser impossível.

# DOENÇAS DESCOMPRESSIVAS: SÍNDROME DESCOMPRESSIVA, BAROTRAUMA E EMBOLIA GASOSA ARTERIAL

## DEFINIÇÃO

A exposição a mudanças na pressão ambiente causa um espectro de doenças, seja por aumentar ou diminuir o volume de gás nas cavidades corporais cheias de ar ou por causar a liberação de bolhas de gás inertes da solução em tecidos ou vasos sanguíneos. Os sinais/sintomas associados à diminuição da pressão ambiente, que ocorrem mais comumente com a subida da profundidade durante um mergulho recreativo ou ocupacional, são conhecidos como doença descompressiva. A forma mais comum de doença descompressiva é a síndrome descompressiva, que é classificada como tipo I (sintomas leves, como fadiga geral ou dor nas articulações) ou tipo II (distúrbios neurológicos ou cardiopulmonares mais graves). As formas de doenças descompressivas potencialmente fatais incluem o barotrauma pulmonar e as síndromes de embolia gasosa arterial. Durante a descida de um mergulho, o aumento da pressão ambiente pode causar sintomas leves de dor facial ou nos seios paranasais, muitas vezes chamados de *squeezes*.[a]

## EPIDEMIOLOGIA

Além dos aproximadamente 9 milhões de mergulhadores recreativos nos EUA, aviadores, astronautas e trabalhadores que lidam com ar comprimido também estão expostos a mudanças na pressão ambiente que podem causar doenças descompressivas. Estima-se que a taxa de incidência anual de síndrome descompressiva dos tipos I ou II em mergulhadores recreativos seja de um caso a cada 5 mil a 10 mil mergulhos. A cada ano, ocorrem aproximadamente mil episódios de síndromes descompressivas graves o suficiente para justificar a terapia de recompressão; até 10% desses episódios são fatais. Fatores de risco bem conhecidos para as síndromes descompressivas incluem mergulhos de longa duração, mergulhos profundos, mergulhos repetitivos, esforço intenso em águas profundas, água fria e subida rápida. Há risco adicional em indivíduos que experimentam reduções adicionais na pressão ambiente após o mergulho, como ao utilizar aeronaves comerciais ou particulares ou dirigir em áreas montanhosas.

## BIOPATOLOGIA

Os princípios da lei de Boyle e da lei de Henry descrevem as propriedades dos gases durante as mudanças na pressão ambiente. A lei de Boyle afirma que o volume de um gás varia inversamente às mudanças na pressão, $P_1V_1 = P_2V_2$. Durante a descida de um mergulho, a dor decorrente de *squeezes* é causada pelo aumento das pressões ambientais que não são equalizadas por aumento compensatório do volume de gás. A pressão negativa resultante causa um efeito de vácuo na máscara associado ao ingurgitamento dos vasos sanguíneos nos tecidos adjacentes, como vasos periorbitais e oculares, e pode resultar em edema, dor e hemorragias subconjuntivais. Seios paranasais, orelha média e meato acústico externo também podem ser afetados.

O barotrauma nos tecidos sinusal, ótico ou pulmonar pode ser decorrente de mudanças nas pressões ambientais e do aumento ou diminuição resultante no volume de gás. Durante a descida, a diminuição do volume de gás causa ingurgitamento vascular nos seios paranasais e compartimentos óticos e pode resultar em ruptura das membranas timpânicas ou da orelha interna. Durante a subida, prender a respiração,

sobretudo com dispositivos de ar comprimido (mergulho autônomo), e a existência de doença pulmonar obstrutiva com tempos de expiração tardios e retenção de ar prejudicam o equilíbrio e aumentam o risco de barotrauma pulmonar (e-Figura 88.1). Se o volume de gás em expansão causar um gradiente de pressão entre os alvéolos e o interstício pulmonar que exceda a complacência do pulmão, a ruptura alveolar provocará enfisema pulmonar intersticial. A extensão adicional do gás ao longo dos tecidos pulmonares pode causar barotrauma adicional, levando a pneumotórax, enfisema mediastinal, pneumopericárdio e enfisema de tecidos moles.

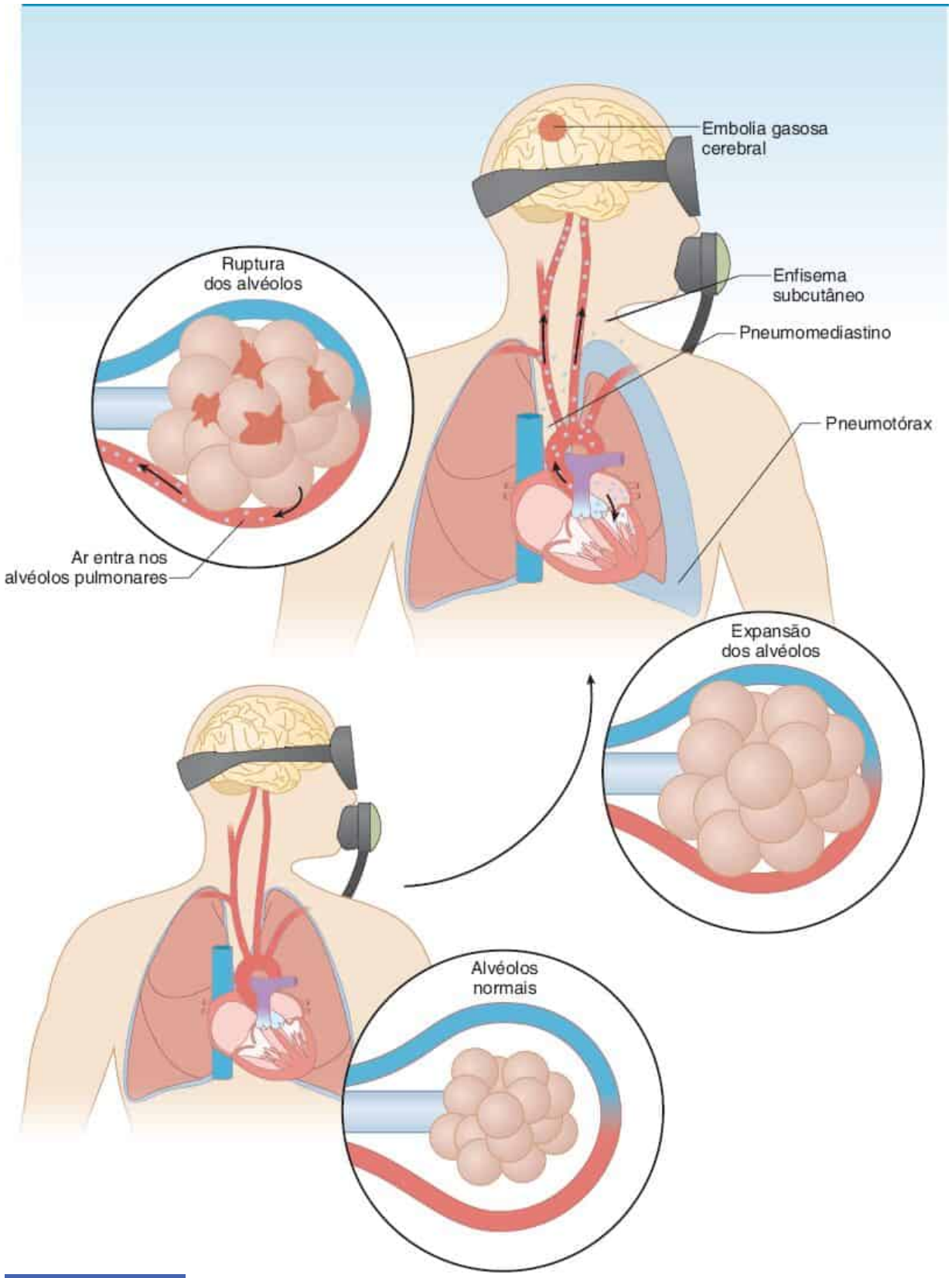


**E-FIGURA 88.1 Barotrauma pulmonar em um mergulhador durante subida em apneia.** (De Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, et al. Decompression illness. *Lancet.*

2011;377:153-164, Fig. 1, p. 154.)

A embolia gasosa arterial, que é uma consequência grave do barotrauma pulmonar, resulta no desenvolvimento de gás livre na circulação arterial pulmonar. As bolhas resultantes podem, então, entrar na circulação sistêmica, sobrepujando o mecanismo de filtragem dos capilares pulmonares ou por meio de desvio (*shunt*) intracardíaco da direita para a esquerda (Capítulo 61), como um forame oval pérvio. As bolhas podem, então, migrar para o encéfalo, a medula espinal, o coração, o pulmão ou o rim e levar à isquemia ou infarto do tecido.

A lei de Henry afirma que a solubilidade de um gás no líquido é proporcional à pressão parcial desse gás acima do líquido. O aumento da pressão parcial dos gases durante a descida, portanto, fará com que o volume de gás dissolvido nos capilares pulmonares aumente. O oxigênio dissolvido é usado durante o metabolismo normal do corpo; entretanto, o nitrogênio inerte, abundante no ar inspirado, é dissolvido no sangue e nos tecidos, principalmente na gordura, onde é cinco vezes mais solúvel do que na água. Durante a subida, a diminuição da pressão ambiente faz com que os tecidos se tornem supersaturados com nitrogênio, e o nitrogênio é subsequentemente liberado nos vasos sanguíneos e nos tecidos como bolhas de gás. As bolhas de gás induzidas pela descompressão causam doenças descompressivas por compressão mecânica dos tecidos ou embolização ao longo dos vasos sanguíneos até os órgãos terminais. As bolhas que obstruem os capilares ou vênulas danificam o endotélio e causam isquemia do tecido, o que leva à ativação de mediadores inflamatórios ou lesão de reperfusão do tecido. Embora não sejam bem compreendidos, os efeitos tóxicos decorrentes do aumento da pressão parcial dos gases também podem contribuir para os sinais/sintomas da doença descompressiva, possivelmente pela desnaturação de proteínas e liberação de ácidos graxos das membranas celulares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sinais/sintomas da doença descompressiva podem ocorrer minutos e até 24 horas ou mais após a exposição a mudanças na pressão ambiente associadas a mergulhos a 6 m de profundidade ou mais.[5] A gravidade dos

sintomas depende da velocidade e da magnitude da mudança da pressão ambiente e pode variar entre os indivíduos. O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, que podem ser classificadas entre aquelas causadas pela formação de bolhas de gás nitrogênio inerte ou pelos efeitos tóxicos localizados do gás (associados à síndrome descompressiva), barotrauma associado à descida (sinusite ou barotrauma ótico), barotrauma associado à ascensão (barotrauma pulmonar) ou síndromes de embolia gasosa arterial mais graves.

Os sinais/sintomas variam de acordo com a localização da formação de bolhas. Por exemplo, a síndrome descompressiva do tipo I, também conhecida como mal dos mergulhadores, está tipicamente associada a dor nas articulações, de leve a forte, e dormência nos membros. Também podem ocorrer erupções cutâneas e linfedema. Os sinais/sintomas da síndrome descompressiva tipo II podem ser sistêmicos (fadiga, choque hipovolêmico), cardiopulmonares (tosse, dor torácica subesternal, taquipneia, asfixia), óticos (vertigem, perda auditiva) ou neurológicos (ataxia, afasia, distúrbios da fala, incontinência urinária, confusão mental, alterações de personalidade, depressão, paralisia e perda de consciência).

O barotrauma ótico, que geralmente ocorre durante a descida, pode afetar as orelhas externa, média ou interna (Capítulo 398). Os sintomas da orelha externa, como sensação de plenitude aural ou otalgia, são causados pelo bloqueio do canal, por exemplo, pelo uso de protetores auriculares ou cerume. Sinais/sintomas de otalgia, vertigem, tinido, perda auditiva condutiva transitória e paralisia do nervo facial relacionados à orelha média ocorrem quando a equalização inadequada das pressões resulta em bloqueio das tubas auditivas, tipicamente em associação à rinite alérgica ou infecções respiratórias superiores. O barotrauma da orelha interna, que é uma forma mais grave de barotrauma ótico, está associado à pressão intracraniana elevada e à ruptura da membrana da orelha interna. O barotrauma da orelha interna causa surdez neurossensorial, tinido, vertigem, náuseas e vômito. O barotrauma sinusal tipicamente ocorre durante a descida, está associado a dor facial e epistaxe e ocorre com mais frequência em indivíduos com inflamação da mucosa por alergia ou infecção.

Deve-se suspeitar de barotrauma pulmonar, que é a segunda principal causa de morte de mergulhadores, após mergulho, sobretudo em indivíduos

que correm risco, que apresentam dor pleurítica súbita, dispneia ou tosse. Os achados do exame físico incluem taquipneia, enfisema subcutâneo e macicez à percussão ou diminuição do murmúrio vesicular durante um pneumotórax. O desenvolvimento de pneumotórax hipertensivo (Capítulo 92) ou pneumomediastino grave pode causar diminuição do retorno venoso do sangue sistêmico e redução da pré-carga cardíaca, situação caracterizada por hipotensão que pode levar a choque refratário ou parada cardíaca. Recomendam-se radiografias de tórax e pescoço para o diagnóstico, principalmente porque o pneumotórax tem de ser tratado com toracostomia com dreno torácico antes da recompressão.

Como as síndromes de embolia gasosa arterial são causadas por barotrauma pulmonar, uma avaliação neurológica cuidadosa é essencial. Os achados neurológicos são semelhantes aos de um acidente vascular encefálico (AVE) agudo (Capítulo 379), com manifestações de déficits motores focais ou unilaterais, distúrbios visuais, déficits sensoriais, dificuldades de fala e transtornos cognitivos, incluindo perda de consciência. Os sintomas geralmente ocorrem 10 minutos após a subida. Os sintomas neurológicos tardios mais provavelmente são causados pela síndrome descompressiva do tipo II.

## PREVENÇÃO

As orientações são o método mais efetivo de prevenção da doença descompressiva.[6] Antes de realizar atividades relacionadas com mergulho, todos os indivíduos devem passar por um programa de treinamento completo e intensivo. A instrução de técnicas adequadas de equalização da pressão é essencial na prevenção de doenças descompressivas. Indivíduos com asma brônquica que desejam mergulhar devem ser avaliados por um médico (de preferência com conhecimento na área da medicina do mergulho), não apresentar sibilos ao exame físico e exibir espirometria normal antes e após o exercício. A doença pulmonar estrutural (p. ex., cistos ou bolhas pulmonares) está associada ao aumento significativo do risco de pneumotórax e é uma contraindicação ao mergulho. A existência de *shunt* intracardíaco da direita para a esquerda conhecido, como um forame oval pérvio, não é uma contraindicação absoluta ao mergulho, embora seja

recomendado um mergulho conservador e os pacientes devem ser alertados de que correm risco aumentado de doença descompressiva.

## TRATAMENTO

Os sinais/sintomas da doença descompressiva em altitude devem ser tratados com suplementação de oxigênio e retorno à altitude mais baixa possível. Doenças descompressivas graves associadas ao mergulho requerem avaliação clínica imediata pela equipe de emergência, incluindo suporte básico e avançado de vida (Capítulo 57) quando houver instabilidade hemodinâmica. O pneumotórax (Capítulo 92) deve ser tratado imediatamente com descompressão por agulha ou toracostomia com dreno torácico. Os sinais/sintomas que persistem por mais de 2 horas ou aumentam de intensidade requerem terapia de recompressão, preferencialmente com oxigênio a 100% ou transferência para uma instituição com câmara hiperbárica, onde devem ser seguidos os protocolos padrão. Os dois únicos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a terapia de recompressão descobriram que a adição de tenoxicam (20 mg/dia, não disponível nos EUA) ou uma mistura de hélio-oxigênio (em vez de oxigênio puro) diminui o número de sessões de recompressão necessárias em mergulhadores com doença descompressiva, mas nenhum dos dois melhorou a efetividade geral da terapia de recompressão.[A7]

## PROGNÓSTICO

A sobrevida de pacientes com doença descompressiva depende de avaliação e tratamento clínico imediatos. A oxigenoterapia hiperbárica imediata de acordo com os protocolos padrão está associada à resolução dos sinais/sintomas em 95% dos casos. No entanto, os sinais/sintomas da doença descompressiva, mesmo os déficits neurológicos, podem responder à terapia de recompressão após atrasos de 24 horas ou mais.

# LESÕES POR INALAÇÃO

## Inalação de fumaça e lesão térmica

### DEFINIÇÃO

Complicações pulmonares, em grande parte causadas pela inalação de fumaça, ocorrem em uma grande proporção de vítimas de queimaduras (Capítulo 103) e são responsáveis por um número substancial de mortes nesses pacientes. Mesmo aqueles que não sofrem queimaduras superficiais em um incêndio podem inalar fumaça suficiente para causar lesões nos pulmões ou nas vias respiratórias.

### EPIDEMIOLOGIA

Os códigos de construção modernos e a presença generalizada de equipes de combate a incêndios nas comunidades diminuíram a importância do fogo como causa de morte nos EUA. No entanto, o fogo continua causando milhares de mortes anualmente. Além disso, incêndios em grande escala com vítimas em massa e incêndios florestais que afetam grandes áreas geográficas ainda ocorrem ocasionalmente.

### PATOGÊNESE

A fumaça perde calor rapidamente à medida que passa pelas vias respiratórias superiores; portanto, a lesão térmica direta frequentemente é limitada à mucosa das vias respiratórias supraglóticas. Uma exceção notável é a inalação de vapor, que pode produzir lesão térmica em todas as vias respiratórias. A lesão por inalação de fumaça afeta todo o trato respiratório. A patogênese da inalação de fumaça é complicada pela grande variedade de irritantes pulmonares contidos na fumaça, muitos dos quais são diretamente tóxicos às células epiteliais ou alveolares respiratórias: aldeídos como acroleína, acetaldeído e formaldeído; ácidos, como ácido clorídrico, fluorídrico e cianídrico; e amônia, óxidos de nitrogênio e fosgênio.

Os irritantes podem induzir rapidamente a uma inflamação neutrofílica intensa, que evolui durante 12 a 24 horas após a lesão e é caracterizada por

edema e ulceração da mucosa, aumento anormal da permeabilidade dos capilares pulmonares com resultante vazamento capilar e disfunção epitelial, alveolar e imunocelular. Pode ocorrer broncospasmo ou broncorreia, e os processos podem resultar em SDRA. Além disso, como o oxigênio é consumido em incêndios, respirar ar hipóxico por períodos prolongados por si só pode potencializar outras lesões ou causar hipoxemia clinicamente significativa.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A lesão térmica da mucosa das vias respiratórias superiores pode causar comprometimento das vias respiratórias, particularmente em razão do edema da laringe, às vezes rapidamente e às vezes ao longo das primeiras 12 a 24 horas.[7] Queimaduras na face, na boca e no pescoço podem danificar externamente e distorcer estruturas das vias respiratórias superiores e causar comprometimento das vias respiratórias, tanto subagudamente quanto tardiamente. A lesão por inalação se manifesta principalmente com broncospasmo e broncorreia, que causam tosse, dispneia ou sibilos e podem progredir rapidamente para insuficiência respiratória. O acúmulo de secreções, a falha na depuração mucociliar e nos mecanismos imunológicos e a necrose epitelial predispõem à infecção pulmonar, particularmente 3 a 5 dias após a lesão. As complicações pulmonares tardias também podem ser causadas indiretamente pela formação de escaras e restrição do movimento torácico.

## DIAGNÓSTICO

Pacientes com queimaduras aparentes ou suspeitas (Capítulo 103) devem ser avaliados emergencialmente para determinar se as vias respiratórias estão permeáveis. Queimaduras na cabeça ou no pescoço, dificuldade respiratória, estridor ou mucosa oral visivelmente eritematosa ou edematosa devem levar à avaliação laringoscópica imediata da orofaringe e das vias respiratórias supraglóticas. A hipoxemia pode se desenvolver e ser grave o suficiente para atender aos critérios para SDRA. Deve-se realizar radiografias de tórax em série para detectar a evolução da lesão pulmonar ou superinfecção.

## TRATAMENTO

Se a permeabilidade das vias respiratórias estiver ameaçada, deve-se realizar uma intubação endotraqueal imediatamente.[8] A demora pode resultar em aumento do edema e maior dificuldade técnica à intubação. Os pacientes que não puderem ser intubados devem receber uma traqueostomia de emergência realizada cirurgicamente. Em razão do risco de SDRA, deve-se considerar a ventilação mecânica com volume corrente alvo de 4 a 6 mℓ/kg do peso corporal ideal. Todos os pacientes devem receber suplementação de oxigênio com a meta de fornecer uma alta fração de oxigênio inspirado ($FIO_2$) para reverter os efeitos da hipoxemia e da inalação de monóxido de carbono (ver adiante). Dados preliminares sugerem que os anticoagulantes inalados atenuam o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda, embora atualmente faltem estudos prospectivos bem planejados.[9] A higiene pulmonar é essencial para remover as secreções em caso de broncorreia e descamação epitelial. Em razão do risco de superinfecção, deve-se vigiar atentamente sinais de infecção, incluindo a realização de uma broncoscopia diagnóstica se houver suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica.

## PROGNÓSTICO

Pacientes que sobrevivem a queimaduras e se recuperam geralmente não apresentam sequelas pulmonares a longo prazo. As traqueostomias colocadas no momento da lesão em geral podem ser removidas posteriormente, a menos que as estruturas das vias respiratórias estejam danificadas ou distorcidas. Comprometimento da função pulmonar é incomum, mas pode se manifestar como hiper-reatividade das vias respiratórias, a denominada síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias.

## Cigarros eletrônicos/*Vaping*

Os sistemas eletrônicos de administração de nicotina (SEAN; ver Capítulo 29)[9b] incluem um cartucho com uma solução líquida, um elemento de aquecimento e uma bateria. A solução líquida contém teores variáveis de nicotina (0 a 26 mg/mL) e agentes flavorizantes. A solução líquida inalada pode irritar a cavidade oral e a garganta e causar tosse seca.

Mais preocupante, contudo, foi a doença pulmonar aguda associada ao uso de cigarro eletrônico (E-VALI, *vaping-associated acute lung disease*), na qual tosse, febre e, algumas vezes, lesão pulmonar aguda grave estão, tipicamente, associadas a sinais/sintomas sistêmicos e gastrointestinais.[9c] As radiografias de tórax mostram, habitualmente, infiltrados bilaterais, consistentes com SARA.[9d] O tratamento é de suporte.

Uma proporção substancial de pacientes apresenta anormalidades residuais em suas radiografias de tórax ou em suas provas de função pulmonar. Entre os primeiros 2.600 pacientes hospitalizados, a taxa de mortalidade foi de 2,3%.[9e] O acetato de vitamina E, que era frequentemente adicionado aos sistemas eletrônicos contendo tetra-hidrocanabinol, foi implicado como causa primária,[9f] e E-VALI se tornou muito incomum desde a retirada do acetato de vitamina E dos produtos de vaping, embora as formulações ilícitas ainda contenham acetato de vitamina E.

## Envenenamento por monóxido de carbono

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor e inodoro produzido pela combustão de combustíveis à base de carbono. Em razão da onipresença dessas substâncias, a inalação de CO frequentemente é coincidente com a inalação de fumaça em incêndios ou pode ocorrer acidentalmente em associação com equipamentos com defeito ou ventilação inadequada das emissões de aquecedores, fogões, motores de combustão ou outros aparelhos semelhantes. Além disso, a inalação intencional de CO é um método comumente usado em tentativas de suicídio. A inalação de CO é a principal causa de morte por envenenamento (Capítulo 102) em todo o mundo.

## BIOPATOLOGIA

O CO se difunde prontamente através da interface alveolocapilar e se liga à hemoglobina com afinidade extremamente alta. Quando a molécula de carboxi-hemoglobina resultante sofre uma alteração alostérica nos locais de ligação do oxigênio, a capacidade do oxigênio ligado de se dissociar e ser levado para os tecidos periféricos é bastante reduzida. Essa hipoxia tecidual pode causar grave comprometimento funcional e lesão isquêmica dos tecidos sensíveis ao oxigênio, principalmente no encéfalo e no coração.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A intoxicação leve por CO pode não ser reconhecida porque os sinais/sintomas são inespecíficos e incluem cefaleia, náuseas, mal-estar, fadiga e tontura. Nas intoxicações mais graves, as manifestações neuropsiquiátricas variam de transtornos discretos de atenção e cognição a agitação psicomotora, confusão mental, alucinação ou, nas piores intoxicações, convulsões ou coma franco. Os achados físicos, que geralmente são inespecíficos, incluem taquicardia ou hipertermia. A clássica coloração "vermelho-cereja" da pele, que se acredita estar associada à intoxicação por CO, raramente é vista. Outras manifestações de intoxicações graves são acidose láctica, disfunção cardíaca com arritmia ou isquemia, edema pulmonar e rabdomiólise.

## DIAGNÓSTICO

É necessário um alto índice de suspeita para o diagnóstico porque os achados clínicos são inespecíficos. Todos os pacientes sabidamente envolvidos em incêndios, tentativas de suicídio ou outros cenários compatíveis com exposições devem ter seus níveis de carboxi-hemoglobina arterial verificados por cooximetria. Embora os níveis não se correlacionem bem com os achados clínicos ou risco de complicações, os sinais/sintomas geralmente ocorrem em concentrações de carboxi-hemoglobina de 10% ou mais.

## TRATAMENTO

Todos os pacientes devem ser tratados com suplementação de oxigênio a 100%, que compete com o CO pelos locais de ligação da hemoglobina e o elimina gradualmente do sangue. Se o paciente precisar de ventilação mecânica em decorrência de um estado neurológico deprimido ou distúrbios respiratórios, deve-se administrar oxigênio a 100% pelo tubo endotraqueal. Faltam ensaios controlados randomizados conduzidos rigorosamente, mas a maior parte das diretrizes de especialistas endossa o tratamento com oxigênio hiperbárico a uma pressão de 2,5 a 3,0 atm, que pode aumentar o teor de oxigênio dissolvido no sangue em mais de 10 vezes.[10] Deve-se considerar pelo menos um tratamento de aproximadamente 2 horas em casos graves para reverter os efeitos da intoxicação aguda; três tratamentos com oxigênio hiperbárico em até 24 horas após o diagnóstico reduzem as sequelas neurocognitivas. Dados experimentais em camundongos sugerem que a fototerapia transesofágica em comprimentos de onda entre 532 e 690 nm pode dobrar a velocidade de dissociação do CO da hemoglobina,[11] enquanto outros dados mostram que a neuroglobina humana artificial pode se ligar ao CO 500 vezes mais fortemente do que a hemoglobina e pode se tornar um antídoto para o envenenamento por CO.[12] No entanto, nenhum desses tratamentos foi aprovado em seres humanos.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade é altamente variável, de acordo com a gravidade da intoxicação, mas pode chegar a 30% nos casos graves. Aproximadamente dois terços dos pacientes que sobrevivem à intoxicação aguda se recuperam sem sequelas. No entanto, o achado de anormalidades cerebrais agudas na ressonância magnética pressagia sintomas neuropsiquiátricos a longo prazo, incluindo disfunção cognitiva, humor ou afeto anormal, transtornos de memória e outras anormalidades motoras ou sensitivas, que muitas vezes podem ocorrer no primeiro mês, mas podem demorar até 6 a 9 meses para surgir.[13]

## Cianeto e outros gases

### BIOPATOLOGIA

Além do CO e irritantes pulmonares, pode haver formação de gás cianeto quando várias substâncias comumente encontradas, particularmente plásticos e têxteis, são queimadas. Esse gás é altamente tóxico e pode causar morbidade e morte rapidamente ao ligar-se às enzimas do citocromo e inibir a respiração celular.

Outros gases inalados que podem lesionar os pulmões em ambientes ocupacionais incluem amônia, cloro, dióxido de nitrogênio, poeira orgânica, paraquat, fosgênio (que também tem sido usado como arma química), dióxido de enxofre e vapores metálicos tóxicos, como cádmio e mercúrio.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A intoxicação por cianeto geralmente inclui choque, acidose láctica e coma; pode levar rapidamente à morte antes que os resultados dos exames laboratoriais estejam disponíveis. No cenário de possível exposição, uma saturação venosa elevada de oxigênio indica que o cianeto está impedindo as células de extrair oxigênio do sangue arterial.

Outros gases inalados que podem produzir respostas irritantes potentes incluem a amônia, o cloro e o dióxido de nitrogênio ("doença dos trabalhadores de silo"). O fosgênio é notável por sua propensão a causar sinais/sintomas tardios, até 24 horas após a exposição. Outros inalantes podem provocar uma pneumonite química aguda com dificuldade respiratória (Capítulo 87). Um grupo diverso de toxinas inaladas pode causar síndromes de febre inalatória, incluindo vapores de metais pesados, vapores de polímeros e aerossóis de pó orgânico contendo bactérias termofílicas, bactérias gram-negativas e suas endotoxinas associadas e elementos fúngicos. Essas inalações são caracterizadas por febre e mal-estar com manifestações respiratórias leves e também são notáveis por taquifilaxia à exposição repetida (e, portanto, chamada de febre da segunda-feira de manhã em alguns ambientes ocupacionais).

### TRATAMENTO[b]

Nos EUA, a intoxicação por cianeto é tratada com ampolas de nitrato de amila (uma ampola de 0,3 mℓ/min até o início da infusão de nitrato de sódio) para inalação. Este tratamento é seguido pela administração intravenosa de nitrito de sódio (300 mg em dose única; pode administrar 150 mg adicionais se os sinais/sintomas retornarem), que converte a hemoglobina em metemoglobina ao atrair cianeto ligado e livre. Por fim, os pacientes são tratados com tiossulfato de sódio intravenoso (dose única de 12,5 g; pode repetir metade da dose original se os sintomas retornarem), que converte o cianeto em íons tiocianato menos prejudiciais. Se houver carboxi-hemoglobinemia ou se o paciente tiver doença cardíaca ou pulmonar, o tiossulfato de sódio deve ser usado isoladamente em razão da toxicidade aditiva da metemoglobinemia.

A hidroxocobalamina (5 mg administrados IV uma vez, pode ser repetida até um total de 10 mg), que se liga diretamente ao cianeto, pode ser usada em conjunto com o tiossulfato de sódio. É considerada mais segura do que as ampolas de nitrato de amila, porque não causa metemoglobinemia e é mais adequada para o atendimento pré-hospitalar.

A base para o tratamento de outras inalações irritantes é remover o paciente imediatamente do ambiente tóxico e fornecer cuidados de suporte às lesões respiratórias. Dependendo da intensidade e da duração da exposição, a maior parte dos pacientes se recuperará completamente sem sequelas.

## INTOXICAÇÃO POR OXIGÊNIO

### DEFINIÇÃO

A insuficiência respiratória hipoxêmica frequentemente exige suplementação de oxigênio para manter a oxigenação tecidual. Em alguns contextos, como SDRA, os pacientes podem precisar de $F_{IO_2}$ alta por períodos prolongados para combater a hipoxia grave. No entanto, há muito

se reconhece que o oxigênio é tóxico para os pulmões em concentrações maiores do que as encontradas no ar ambiente.

## BIOPATOLOGIA

Quando a concentração de oxigênio nas vias respiratórias é alta, aumenta a formação de espécies reativas de oxigênio e radicais livres. Em circunstâncias normais, os mecanismos antioxidantes inatos nos epitélios e nos alvéolos das vias respiratórias são suficientes para anular o efeito dessas moléculas. No entanto, em condições de doença crítica, a exposição prolongada a concentrações aumentadas dessas toxinas pode sobrecarregar essas defesas. Os radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxila podem oxidar diretamente os componentes celulares. O dano celular potencializa a inflamação e pode ser sinérgico com processos inflamatórios já em andamento no pulmão doente; o resultado pode ser edema alveolar, formação de membranas hialinas, hipoxemia e progressão para fibrose e obliteração das estruturas alveolares e capilares. Além disso, a eliminação do nitrogênio dos espaços aéreos pode resultar em atelectasia absortiva se o oxigênio for removido pela circulação mais rápido do que pode ser reposto pela ventilação (especialmente no cenário de incompatibilidade ventilação-perfusão). A hiperóxia também pode piorar a hipercapnia por meio de múltiplos mecanismos, como ocorre em pacientes com DPOC que tenham retenção de dióxido de carbono.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Embora os níveis exatos de hiperóxia que causam lesão pulmonar não sejam claros, a lesão pulmonar parece ocorrer com a exposição a uma $F_{IO_2}$ de 50 a 60% após exposições de apenas 6 horas de duração. Em razão do alto fluxo de suplementação de oxigênio necessário para fornecer essa $F_{IO_2}$, a intoxicação por oxigênio é observada principalmente em pacientes sob ventilação mecânica para tratamento de insuficiência respiratória hipoxêmica. Esse nível de exposição pode causar traqueobronquite clinicamente detectável, demonstrável por manifestações de tosse e dispneia, bem como eritema das vias respiratórias que é visível macroscopicamente na broncoscopia. Essa síndrome pode prejudicar a

depuração mucociliar e resultar em impactação de secreções, especialmente em conjunto com atelectasia absortiva.

Os pacientes suscetíveis à intoxicação por oxigênio geralmente já apresentam grau significativo de lesão do parênquima por outros processos. Assim, embora alguns pacientes possam parecer exibir uma síndrome de agravamento da doença alveolar, atelectasia, consolidação, hipoxemia e dano alveolar difuso, não está claro quando essas alterações estão relacionadas com a oxigenoterapia ou ocorrem apenas como parte da lesão pulmonar aguda por outras causas.

## TRATAMENTO

Como o nível limiar para a intoxicação por oxigênio não é conhecido, uma diretriz geral para o tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica (Capítulo 96) é que os pacientes sejam ventilados com a mais baixa $F_{IO_2}$ que consiga restaurar uma saturação de oxigênio aceitável. Uma $Sa_{O_2}$ de 90%, correspondendo à $Pa_{O_2}$ de 55 a 60 mmHg, geralmente é considerada o nível mínimo aceitável. Infelizmente, em condições de hipoxemia grave, como a SDRA, os pacientes geralmente precisam de $F_{IO_2}$ próximo a 100% para alcançar esse nível de saturação de oxigênio. As manobras para melhorar a oxigenação sem aumentar a $F_{IO_2}$ incluem a paralisia com infusões contínuas de agentes bloqueadores neuromusculares; vasodilatadores pulmonares inalados; transfusões de concentrados de hemácias para melhorar o aporte de oxigênio; estratégias de ventilação alternativas, como ventilação oscilatória de alta frequência, ventilação com liberação da pressão das vias respiratórias, ventilação de razão inversa e posicionamento em decúbito ventral; e manobras de recrutamento alveolar usando pressão expiratória final positiva ou pressões de insuflação aumentadas transitoriamente (Capítulo 97).

## PROGNÓSTICO

Os pacientes que sofrem intoxicação por oxigênio no cenário de exposição prévia à bleomicina podem apresentar fibrose pulmonar residual. Em outros pacientes, o impacto incremental da intoxicação por oxigênio no prognóstico é desconhecido.

## LESÃO PULMONAR

### Lesão pulmonar por radiação

#### DEFINIÇÃO

Exposições acidentais ou ocupacionais à radiação (Capítulo 17) geralmente são caracterizadas por toxicidade sistêmica que supera qualquer dano aos pulmões. Assim, a lesão pulmonar por radiação se refere à pneumonite que pode evoluir para fibrose pulmonar e que resulta do uso terapêutico de radiação ionizante, geralmente para neoplasias malignas.[14]

#### EPIDEMIOLOGIA

Até 50% dos pacientes que recebem radioterapia no tórax apresentam anormalidades radiográficas subsequentes; a duração e a dose da terapia afetam as chances de desenvolvimento de lesão pulmonar. No entanto, a maioria desses pacientes nunca terá lesão pulmonar por radiação que seja clinicamente significativa. Por motivos ainda não elucidados, a incidência de lesão pulmonar parece variar de acordo com o tipo de doença maligna subjacente e a modalidade de tratamento. A maior frequência é no câncer de pulmão (10 a 20%).

#### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A patogênese da lesão pulmonar por radiação frequentemente é dividida em três ou quatro fases, com base na evolução temporal. Tipicamente, a fase inicial ocorre imediatamente após a exposição e é caracterizada por lesão das células alveolares, que resultam em alveolite leve, recrutamento de células inflamatórias, extravasamento capilar e edema pulmonar. Essas alterações geralmente são assintomáticas; os pacientes não procuram

atendimento clínico, embora a radiografia de tórax seja anormal se realizada. Na maioria dos pacientes, essas alterações desaparecem sem progressão em 1 a 3 meses.

Uma minoria de pacientes evolui para a fase seguinte, em que as células alveolares descamam e os alvéolos se enchem de líquido rico em proteínas. Nessa fase, conhecida como pneumonite por radiação, os pacientes se queixam de tosse, dispneia e, ocasionalmente, febre ou dor torácica pleurítica. Casos graves podem se manifestar com insuficiência respiratória hipoxêmica. Essa fase geralmente melhora 3 a 6 meses após a exposição e é seguida por uma fase de organização, na qual o edema alveolar desaparece e os alvéolos danificados são curados. Clinicamente, os sinais/sintomas dos pacientes costumam melhorar durante esse período. No entanto, essa fase também é caracterizada pela proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno no pulmão. Em uma minoria de pacientes, esse processo passará despercebido e resultará em fibrose clinicamente significativa, com perda progressiva da superfície alveolocapilar e desenvolvimento de doença pulmonar restritiva.

## DIAGNÓSTICO

A história clínica e a avaliação radiográfica costumam ser suficientes para o diagnóstico de lesão pulmonar por radiação, uma vez que os pacientes geralmente manifestam sintomas respiratórios e opacidades na radiografia de tórax após serem submetidos à radioterapia. A radiografia pode mostrar doença alveolar com preenchimento ou consolidação alveolar durante a fase de pneumonite, que pode progredir para um padrão intersticial e, por fim, faveolamento com distorção do parênquima na fase crônica. Como a radiação provoca, caracteristicamente, lesão apenas no tecido pulmonar diretamente afetado, a radiografia pode mostrar opacidades bem delineadas e formar linhas retas que cruzam regiões anatomicamente distintas do pulmão. Este achado raramente é visto em outras condições.

O diagnóstico diferencial pode incluir pneumonia, recorrência e doença maligna metastática. Ocasionalmente, é necessária avaliação invasiva com lavado broncoalveolar (LBA) ou mesmo biopsia para excluir essas

possibilidades se a história clínica e os exames de imagem não fornecerem um diagnóstico.

### TRATAMENTO

Corticosteroides, como prednisona 1 mg/kg de peso corporal por dia por 2 a 3 semanas, seguidos por redução gradual ao longo de várias semanas ou meses, são a base do tratamento. Os pacientes apresentam, com frequência, uma resposta drástica ao tratamento e os sinais/sintomas podem reaparecer após a interrupção do tratamento. Outros agentes imunossupressores foram usados com sucesso em relatos de casos de pacientes que não responderam aos corticosteroides. A amifostina profilática, um agente citoprotetor, reduz significativamente o risco de pneumonite por radiação, mas não melhora a sobrevida de pacientes que recebem radioterapia para câncer de pulmão. A decocção de *dixiong*, uma preparação à base de ervas chinesas, também diminuiu a incidência e a gravidade da pneumonite por radiação em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

### PROGNÓSTICO

Nos 2 anos após a exposição inicial, a progressão geralmente é lenta e os sinais/sintomas e a função pulmonar irão se estabilizar ou melhorar. Após esse período, outras melhorias ou piora são incomuns. Em casos graves que se tornam crônicos, os pacientes desenvolvem características de doença pulmonar intersticial avançada, incluindo hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória hipóxica.

## Lesões por aspiração

### DEFINIÇÃO

Em geral, a aspiração, que é definida como a inalação de qualquer substância estranha não gaseificada para os pulmões, refere-se especificamente à inalação de conteúdo gástrico ou secreções da orofaringe. A aspiração é uma ocorrência comum e, na maioria dos casos, melhora espontaneamente, sem manifestações clínicas. A aspiração clinicamente significativa pode variar de pneumonite aguda e insuficiência respiratória causada por uma única aspiração maciça até sintomas crônicos de doença respiratória causada pela aspiração recorrente em pequena escala. Essas síndromes podem se sobrepor à pneumonia que ocorre quando os pulmões são expostos a bactérias do sistema digestório (Capítulo 91).

## BIOPATOLOGIA

O elemento comum da aspiração clinicamente significativa é o comprometimento dos mecanismos normais de proteção das vias respiratórias. Em circunstâncias normais, as vias respiratórias são protegidas pelo mecanismo normal da deglutição, pelo reflexo da tosse e pela anatomia das vias respiratórias supraglóticas. No entanto, mesmo indivíduos saudáveis apresentam microaspiração, apesar de terem mecanismos de proteção funcionais. Essas secreções são eliminadas pelos mecanismos normais de limpeza pulmonar.

Qualquer distúrbio nesses mecanismos de proteção pode resultar em lesão por aspiração nos pulmões. Um nível alterado de consciência pode prejudicar a deglutição normal e suprimir o reflexo de tosse. Mesmo em pacientes lúcidos, a lesão neurológica pode resultar em disfagia e aspiração concomitante, como em pacientes que apresentam déficits neurológicos bulbares em associação com AVE isquêmico. Pacientes com alterações anatômicas nas vias respiratórias ou orofaríngeas, como pacientes submetidos a cirurgia ou radioterapia para neoplasias malignas da cabeça e do pescoço, também são muito suscetíveis à aspiração de secreções orais.

A natureza do material aspirado também é importante para determinar se haverá lesão. É muito mais provável que material com pH inferior a 2,5, como conteúdo gástrico ácido, provoque pneumonite química significativa. Materiais particulados também aumentam a probabilidade de desenvolvimento de inflamação clinicamente significativa. É mais provável

que a aspiração de grande volume com distribuição por todos os campos pulmonares provoque pneumonite aguda e grave.

Quando o material é aspirado para os pulmões, a lesão que ocorre é semelhante a uma queimadura química. O ácido lesa rapidamente as células epiteliais e alveolares das vias respiratórias; dentro de horas, as células tornam-se disfuncionais e ocorre vazamento capilar, resultando em edema pulmonar não cardiogênico profundo. Em casos graves, pode ocorrer dano alveolar difuso.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O epônimo clássico aplicado à pneumonia por aspiração é síndrome de Mendelsohn, que se refere a uma única aspiração de grande volume do conteúdo gástrico seguida por insuficiência respiratória hipoxêmica rapidamente progressiva que ocorre em algumas horas. Os pacientes podem apresentar tosse, dispneia, febre e dificuldade respiratória. O exame físico pode revelar crepitações difusas, sibilos, cianose e hipotensão. A radiografia de tórax pode mostrar um padrão de preenchimento alveolar com envolvimento bilateral difuso ou envolvimento de regiões dependentes, particularmente do lobo inferior direito, se o paciente estiver em pé no momento da aspiração. Em muitos pacientes, esse período de deterioração aguda é seguido por estabilização e resolução em 2 ou 3 dias. Em outros pacientes, a deterioração pode continuar e os pacientes podem atender aos critérios clínicos para SDRA. Se o volume do material aspirado for grande o suficiente, a aspiração inicial pode causar obstrução traqueal e asfixia.

Em pacientes que inicialmente melhoram, uma pequena porcentagem apresentará deterioração adicional depois de 2 ou 3 dias. Essa deterioração deve levar a uma investigação de superinfecção bacteriana.

## DIAGNÓSTICO

A anamnese e as manifestações geralmente são suficientes para o diagnóstico de pneumonite por aspiração. Deve-se considerar também se há pneumonia bacteriana e outras causas de SDRA, bem como edema pulmonar cardiogênico. Eritema e edema das vias respiratórias na

broncoscopia podem ser sugestivos de aspiração. O LBA é útil na investigação de infecção bacteriana.

## PREVENÇÃO

A prevenção deve se concentrar na identificação dos pacientes que correm risco de aspiração e, em seguida, no uso de estratégias para minimizar o risco. Pacientes com disfunção da deglutição ou anormalidades das vias respiratórias podem trabalhar com fonoaudiólogos para aprender estratégias efetivas para engolir. Os pacientes que não respondem a essa abordagem podem se beneficiar da traqueostomia ou da alimentação enteral, que não evita a microaspiração, mas pode prevenir a aspiração de grande volume. No entanto, o risco de pneumonia por aspiração não é diferente entre pacientes com tubos nasogástricos em comparação com pacientes que têm tubos de gastrostomia por endoscopia percutânea. Em pacientes hospitalizados, principalmente naqueles com estado mental alterado em decorrência de doença ou sedação, estratégias simples, como evitar a alimentação oral e a adoção de posição semirreclinada, conseguem reduzir efetivamente o risco de aspiração. O uso de bloqueadores de histamina-2 ou inibidores da bomba de prótons (Capítulo 130) pode alterar o pH gástrico e reduzir o risco de lesões por secreções ácidas.

## TRATAMENTO

Em razão do caráter agudo e da gravidade da pneumonite por aspiração, deve-se atender prontamente o paciente para manter a permeabilidade das vias respiratórias. A orofaringe e a traqueia devem ser aspiradas para remover qualquer material potencialmente obstrutivo e deve-se realizar intubação endotraqueal se necessário (Capítulo 97). Frequentemente realiza-se broncoscopia para remover partículas residuais ou matéria sólida, mas esse procedimento não consegue remover as secreções ácidas, que danificam as vias respiratórias e o parênquima rapidamente e depois se tornam neutras. Deve-se fornecer suplementação de oxigênio conforme necessário para a

hipoxia. Os corticosteroides não se mostraram benéficos. Os antibióticos devem ser reservados para pacientes que parecem ter desenvolvido superinfecção bacteriana (Capítulo 91).

## PROGNÓSTICO

Para pacientes com insuficiência respiratória grave ou SDRA, a taxa de mortalidade pode ser alta. Em outros, deve-se esperar melhora em alguns dias. Se o fator subjacente que levou à aspiração for irreversível, os pacientes têm probabilidade aumentada de episódios recorrentes.

# Pneumonia lipoide

## DEFINIÇÃO

A pneumonia lipoide é uma reação inflamatória crônica dos pulmões a substâncias lipídicas. A pneumonia lipoide exógena resulta da aspiração de óleos vegetais, animais ou (mais comumente) minerais.

## BIOPATOLOGIA

O agente mais frequentemente implicado é o óleo mineral usado como laxante e para reduzir a disfagia, seja na forma líquida transparente ou como vaselina. O óleo mineral é neutro e, quando introduzido na faringe, pode entrar na árvore brônquica sem provocar o reflexo de tosse. Também impede mecanicamente a ação ciliar do epitélio das vias respiratórias. O risco de aspiração de óleo mineral é aumentado em pacientes debilitados ou senis, naqueles com doença neurológica que interfira na deglutição e em pacientes com doença esofágica. O óleo mineral administrado na forma de gotas nasais para aliviar ressecamento nasal também pode causar pneumonia lipoide. A inalação de névoa de óleo mineral por mecânicos de aviões e automóveis também foi apontada como uma causa.

Os óleos minerais, que não podem ser hidrolisados no corpo, provocam uma reação inflamatória crônica que pode não se tornar clinicamente evidente até anos depois. Nos espaços alveolares, os macrófagos se acumulam e fagocitam o óleo emulsificado. Alguns macrófagos se

desintegram, liberando suas enzimas lisossomais e o óleo. Os septos alveolares tornam-se espessos e edematosos, contendo linfócitos e macrófagos carregados de lipídios. Gotículas de óleo são vistas no sistema linfático pulmonar e nos linfonodos hilares. Mais tarde, desenvolve-se fibrose e a arquitetura pulmonar normal é borrada. Uma única amostra anatomopatológica pode incluir tanto o quadro inflamatório inicial quanto o quadro fibrótico posterior, em conformidade às aspirações repetitivas durante muitos meses ou anos. As lesões nodulares podem se assemelhar macroscopicamente a um tumor e ser chamadas de parafinomas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes é assintomática e chama a atenção do médico em razão de uma radiografia de tórax anormal. Quando os pacientes são sintomáticos, as queixas mais frequentes são tosse e dispneia aos esforços. Podem ocorrer dor torácica (às vezes de caráter pleurítico), hemoptise, febre (geralmente baixa), calafrios, sudorese noturna e perda de peso. Os achados no exame físico podem ser completamente normais, mas podem ser encontrados febre, taquipneia, macicez à percussão do tórax, sons respiratórios brônquicos ou broncovesiculares, estertores e roncos. Baqueteamento digital e *cor pulmonale* são raros.

## DIAGNÓSTICO

Na pneumonia lipoide leve, os valores da gasometria arterial podem ser normais quando o paciente está em repouso, mas podem mostrar hipoxemia após esforço físico. Na doença mais grave, desenvolvem-se hipoxemia em repouso, hipocapnia e alcalose respiratória leve. As provas de função pulmonar revelam defeito ventilatório restritivo; a complacência pulmonar está diminuída. O único achado laboratorial específico é o de macrófagos na expectoração, com aglomerados de vacúolos de 5 a 50 mm de diâmetro e que se coram de laranja forte pelo Sudão IV; gotículas extracelulares podem adotar coloração semelhante.

Ao exame radiográfico, as primeiras anormalidades são infiltrados alveolares, mais frequentemente nas partes inferiores do pulmão. Os infiltrados podem ser unilaterais ou bilaterais, localizados ou difusos;

aerobroncogramas podem ser observados. Adenopatia hilar e a reação pleural são raras. À medida que a fibrose se desenvolve, ocorre perda de volume e aparecem infiltrados lineares e nodulares. Pode se desenvolver uma lesão sólida que se assemelha muito ao carcinoma broncogênico. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) geralmente mostra áreas consolidadas de baixa atenuação e padrão de mosaico (Figura 88.1).

O diagnóstico diferencial é extenso, principalmente na fase tardia, quando múltiplas outras causas de fibrose pulmonar têm de ser consideradas. A chave para o diagnóstico correto antes da biopsia é o relato de uso oral ou intranasal crônico de um óleo ou produto à base de lipídios ou exposição ocupacional a névoas de óleo. O achado de macrófagos carregados de lipídios no escarro ou no líquido de LBA também pode ser usado para confirmar o diagnóstico, sobretudo em associação com achados típicos na TCAR.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Quando o diagnóstico é feito e a aspiração é interrompida, o curso subsequente é variável. Como a única maneira de o pulmão se livrar do óleo mineral é pela expectoração, o paciente deve ser instruído a fazer exercícios de tosse cinética, que devem ser realizados várias vezes ao dia durante meses. Expectorantes não se mostraram úteis. Em alguns relatos de casos não controlados, os corticosteroides sistêmicos foram usados com sucesso em doses e durações variadas, mas a literatura sugere que eles não podem ser recomendados rotineiramente para o tratamento.

## Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão

### DEFINIÇÃO

A síndrome de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI; Capítulo 167) envolve o rápido início de dificuldade respiratória minutos a horas após a transfusão de hemoderivados (plasma fresco congelado, plaquetas e concentrados de hemácias).[15] O quadro clínico

inicial é indistinguível da lesão pulmonar aguda ou SDRA decorrente de outras causas, como sepse, politraumatismo e lesão pulmonar. A TRALI também pode ser confundida com edema pulmonar decorrente da sobrecarga de volume (Capítulo 52).

## EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira incidência da TRALI não é conhecida; as taxas de incidência estão subestimadas em razão da dificuldade em distinguir a TRALI de outras causas de insuficiência respiratória aguda e da necessidade de avaliação diagnóstica trabalhosa e cara. As incidências relatadas variam de 1 em 1.000 a 1 em 100 mil unidades de hemoderivados transfundidos. O risco para TRALI varia de acordo com o tipo de hemoderivado transfundido; produtos obtidos de múltiplos doadores estão associados a maior incidência. Na verdade, os fatores de risco de TRALI (p. ex., balanço hídrico positivo preexistente, choque, doença multissistêmica grave)[15b] são os mesmos do edema pulmonar não cardiogênico (Capítulo 96). Anualmente, são relatadas à FDA apenas 8 a 21 mortes relacionadas com a TRALI; mesmo estimativas liberais responsáveis pela subnotificação sugerem que o número pode chegar a 300 por ano, nas cerca de 25 milhões de transfusões realizadas nos EUA.

**FIGURA 88.1 Pneumonia lipoide na tomografia computadorizada.**

## BIOPATOLOGIA

As manifestações fisiológicas da TRALI são causadas pelo preenchimento alveolar com líquido e proteína. Esse processo alveolar é resultado do aumento da permeabilidade microvascular em razão do dano endotelial pulmonar mediado por anticorpos contra leucócitos ou pelo *priming* e ativação de neutrófilos na circulação pulmonar por substâncias bioativas.

A TRALI ocorre mais comumente quando anticorpos contra antígeno leucocitário humano (HLA) do tipo I ou II ou anticorpos contra antígenos específicos de neutrófilos do doador se ligam aos leucócitos do receptor, levando à liberação de produtos oxidantes e não oxidantes prejudiciais. O desenvolvimento de anticorpos anti-HLA ocorre comumente em mulheres durante a gestação, e o aumento da paridade em doadoras de sangue está associado a risco aumentado de TRALI.

Acredita-se que os episódios de TRALI que ocorrem em pacientes sem anticorpos anti-HLA ou anticorpos contra antígenos específicos de neutrófilos no doador ou no receptor sejam causados por um processo de dois eventos (*hits*) de *priming* e ativação de neutrófilos. Os neutrófilos são preparados e sequestrados no pulmão por condições que frequentemente ocorrem em pacientes que precisam de hemoderivados, como politraumatismo, cirurgia ou sepse. Os neutrófilos preparados são então ativados por lipídios bioativos e citocinas armazenadas nos hemoderivados, causando lesão pulmonar e dano alveolar. Os níveis desses lipídios ou citocinas bioativos podem aumentar depois do armazenamento prolongado dos hemoderivados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora a maioria dos casos de TRALI se manifeste 1 a 2 horas após a transfusão de hemoderivados, podem ocorrer taquipneia, hipoxemia, cianose, dispneia e febre durante a transfusão ou até 6 horas depois. Hipertensão ou hipotensão arterial ocorrem comumente, dependendo da gravidade da reação. Eliminação de líquido abundante, espumoso e rosado, pode ocorrer. A ausculta pulmonar geralmente revela crepitações bilaterais e diminuição dos sons respiratórios nas zonas pulmonares inferiores.

## DIAGNÓSTICO

Encontram-se infiltrados irregulares bilaterais consistentes com edema alveolar nas radiografias simples de tórax, geralmente sem derrames. A gasometria arterial mostra $PO_2$ reduzida, e exames laboratoriais adicionais podem revelar trombocitopenia ou leucopenia transitória. O diagnóstico de TRALI exige: início agudo de hipoxemia com $PaO_2/FIO_2$ inferior a 300 mmHg ou saturação de oxigênio no ar ambiente inferior a 90% durante ou dentro de 6 horas após uma transfusão; infiltrados bilaterais na radiografia de tórax; nenhuma evidência de hipertrofia atrial esquerda; ausência de lesão pulmonar aguda preexistente antes da transfusão; e nenhuma relação temporal com um fator de risco alternativo para lesão pulmonar aguda.

O diagnóstico de “possível TRALI” é feito em pacientes que tenham um diagnóstico simultâneo de outro fator de risco para lesão pulmonar aguda, incluindo lesão pulmonar direta decorrente de aspiração, pneumonia, inalação tóxica, contusão pulmonar ou afogamento não fatal e lesão pulmonar indireta decorrente de sepse grave, choque, politraumatismo, queimadura, pancreatite aguda, circulação extracorpórea ou *overdose* de substâncias psicoativas. A confirmação absoluta do diagnóstico exige pesquisa de HLA e anticorpos contra antígenos específicos de neutrófilos, geralmente realizados primeiro em doadores do sexo feminino, depois em doadores do sexo masculino e, por fim, no receptor.

### TRATAMENTO

A maioria dos casos é autolimitada e melhora em horas a dias com suplementação de oxigênio e cuidados de suporte. A reposição volêmica, associada ou não vasopressores, é necessária para a hipotensão. Deve-se administrar ventilação mecânica como em qualquer outro caso de lesão pulmonar aguda, com estratégia de ventilação com baixo volume corrente para evitar lesões pulmonares adicionais. A diurese deve ser tentada com cautela e pode até ser prejudicial porque as pressões de enchimento intravascular costumam ser baixas.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade por TRALI é de aproximadamente 5%. Se um doador implicado puder ser identificado, o receptor não deve receber mais transfusões desse doador, mas os pacientes não correm risco aumentado de novos episódios de TRALI a partir de transfusões de doadores não implicados.

A1. McIntosh SE, Hemphill M, McDevitt MC, et al. Reduced acetazolamide dosing in countering altitude illness: a comparison of 62.5 vs 125 mg (the RADICAL trial). *Wilderness Environ Med*. 2019;30:12-21.

A2. Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, et al. Interventions for preventing high altitude illness: part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD009761.

A3. Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:133-138.

A4. Pandit A, Karmacharya P, Pathak R, et al. Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4:1-7.

A4b. Burns P, Lipman GS, Warner K, et al. Altitude sickness prevention with ibuprofen relative to acetazolamide. *Am J Med*. 2019;132:247-251.

A5. Xu Y, Liu Y, Liu J, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol*. 2014;15:46-51.

A6. Sharma S, Gralla J, Ordonez JG, et al. Acetazolamide and *N*-acetylcysteine in the treatment of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;246:1-8.

A7. Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005277.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyler MD, Richards DB, Reske-Nielsen C, et al. The epidemiology of drowning in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17:1-7.

2. Schmidt AC, Sempsrott JR, Hawkins SC, et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of drowning. *Wilderness Environ Med*. 2016;27:236-251.
3. Davis C, Hackett P. Advances in the prevention and treatment of high altitude illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:241-260.
4. Meier D, Collet TH, Locatelli I, et al. Does this patient have acute mountain sickness? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2017;318:1810-1819.
5. Pollock NW, Buteau D. Updates in decompression illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:301-319.
6. Divers Alert Network. http://www.diversalertnetwork.org/. Accessed January 28, 2019.
7. Sheridan RL. Fire-related inhalation injury. *N Engl J Med*. 2016;375:464-469.
8. Enkhbaatar P, Pruitt BA Jr, Suman O, et al. Pathophysiology, research challenges, and clinical management of smoke inhalation injury. *Lancet*. 2016;388:1437-1446.
9. McIntire AM, Harris SA, Whitten JA, et al. Outcomes following the use of nebulized heparin for inhalation injury (HIHI study). *J Burn Care Res*. 2017;38:45-52.

9b. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. 2018. https://www.nap.edu/read/24952. *Accessed on October* 1, 2020.

9c. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, et al. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2019;394:2073-2083.

9d. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use Illinois and Wisconsin - final report. *N Engl J Med*. 2020;382:903-916.

9e. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:1589-1598.

9f. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:697-705.

10. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:596-606.

11. Zazzeron L, Liu C, Franco W, et al. Pulmonary phototherapy for treating carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1191-1199.

12. Azarov I, Wang L, Rose JJ, et al. Five-coordinate h64q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning. *Sci Transl Med*. 2016;8:1-15.

13. Jeon SB, Sohn CH, Seo DW, et al. Acute brain lesions on magnetic resonance imaging and delayed neurological sequelae in carbon monoxide poisoning. *JAMA Neurol*. 2018;75: 436-443.

14. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2017;38: 201-208.

15. Andreu G, Boudjedir K, Muller JY, et al. Analysis of transfusion-related acute lung injury and possible transfusion-related acute lung injury reported to the French Hemovigilance Network from 2007 to 2013. *Transfus Med Rev*. 2018;32:16-27.

15b. Hu L, Wang B, Jiang Y, et al. Risk factors for transfusion-related acute lung injury. *Respir Care*. 2021;66:1029-1038.

**Qual dos seguintes *não* faz parte da resposta fisiopatológica ao afogamento?**

- A. Redução dos níveis e função do surfactante.
- B. Laringospasmo.
- C. $Pa_O2$ aumentada.
- D. Apneia.
- E. Acidose metabólica.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir *não* é verdadeira em relação à doença aguda das montanhas?**

- A. O melhor tratamento para sinais/sintomas potencialmente fatais é a descida imediata, se possível, combinada com suplementação de oxigênio.
- B. A acetazolamida 125 mg VO, 2 vezes/dia é comprovadamente efetiva na prevenção da doença aguda das montanhas.
- C. Se a descida não for possível, o edema pulmonar de grandes altitudes e o edema cerebral de grandes altitudes podem ser fatais.

D. Indivíduos que já apresentaram doença aguda das montanhas ou outras doenças da altitude estão protegidos de novos episódios durante a próxima subida.

E. A fisiopatologia concentra-se na diminuição da pressão parcial de oxigênio em altitudes acima de 2.133 m, levando à diminuição do suprimento de oxigênio aos tecidos.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir *não* é verdadeira em relação à síndrome descompressiva?**

A. Os sinais/sintomas da síndrome descompressiva estão relacionados com a exposição a pressões ambientais crescentes.

B. Prender a respiração durante a subida de um mergulho provoca barotrauma pulmonar e, potencialmente, embolia gasosa arterial.

C. Os fatores de risco para síndrome descompressiva incluem mergulhos de longa duração, mergulhos repetitivos, esforço intenso em profundidade, água fria e subida rápida.

D. A doença pulmonar bolhosa ou cística é uma contraindicação ao mergulho.

E. A terapia de recompressão com oxigênio a 100% em uma câmara hiperbárica é o padrão para doenças descompressivas graves ou persistentes associadas ao mergulho.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir *não* é um tratamento adequado para o envenenamento por cianeto?**

A. Nitrato de sódio, 300 mg IV.

B. Pelo menos um tratamento com oxigênio hiperbárico com duração de aproximadamente 2 horas; pode ser repetido se os sinais/sintomas persistirem.

C. Hidroxicobalamina, 5 mg IV.

D. Ampolas de nitrato de amila, uma ampola de 0,3 mℓ de gás a cada minuto.

E. Tiossulfato de sódio, 12,5 g IV.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir *não* é uma afirmação correta em relação à lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)?**

A. TRALI é uma síndrome clínica que pode ser indistinguível da lesão pulmonar aguda ou da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

B. Todos os hemoderivados estão associados a incidência semelhante de TRALI.

C. Os anticorpos causadores são contra HLA do tipo I ou do tipo II ou anticorpos contra antígenos específicos de neutrófilos.

D. As transfusões de mulheres com paridade crescente estão associadas a maior risco de desenvolver TRALI.

E. Os sinais/sintomas de TRALI (taquipneia, hipoxemia, cianose, dispneia e febre) podem se desenvolver até 6 horas depois da transfusão de hemoderivados.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Segundo o manual *Padrões de Consenso para Operações de Mergulho Comercial e Subaquáticas* da Association of Diving Contractors International, compressão (*squeeze*) consiste na falta de equalização entre as partes do corpo ou entre o corpo e o equipamento.

[b]N.R.T.: No Brasil, ver https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-859326.

89

# SARCOIDOSE

MICHAEL C. IANNUZZI

## DEFINIÇÃO

A sarcoidose, uma doença granulomatosa sistêmica de causa desconhecida, é caracterizada por manifestações clínicas e evolução variáveis. Mais de 90% dos pacientes apresentam envolvimento torácico com aumento dos linfonodos mediastinais e hilares ou doença pulmonar parenquimatosa, mas qualquer órgão pode ser envolvido. As manifestações e a evolução variam desde doença assintomática com resolução espontânea até falência de sistemas de órgãos e morte.

## EPIDEMIOLOGIA

A sarcoidose ocorre em todo o mundo, afeta indivíduos de todos os grupos raciais e étnicos e pode se manifestar em qualquer idade. A doença geralmente se desenvolve antes dos 50 anos, com pico de incidência entre 20 e 39 anos. A incidência de sarcoidose flutua em todo o mundo, provavelmente em decorrência de diferenças nas manifestações da doença e nos métodos de vigilância usados. A incidência anual da doença é mais alta nos países do norte da Europa, onde há 5 a 40 casos por 100 mil pessoas. A incidência no Japão é de cerca de 1 a 2 casos por 100 mil pessoas. Nos EUA, a incidência anual ajustada em norte-americanos afrodescendentes é aproximadamente 3,5 vezes maior do que em norte-americanos brancos (35,5 casos por 100 mil em comparação com 10,9 por 100 mil). Independentemente do grupo étnico ou racial, a sarcoidose afeta as mulheres com mais frequência. A baixa incidência relatada em certas regiões como África, China, Índia e Rússia pode ser decorrente do menor

acesso a cuidados de saúde, vigilância mínima e diagnóstico incorreto de sarcoidose como tuberculose ou hanseníase.

As mulheres negras nos EUA correm o maior risco ao longo da vida de desenvolver sarcoidose (2,7%). Em homens e mulheres negros, a doença ocorre mais tarde na vida, alcança um pico na quarta década de vida e tem maior probabilidade de ser crônica e fatal. As condições socioeconômicas não afetam a incidência de sarcoidose, mas a baixa renda e outras barreiras financeiras ao cuidado estão associadas a doença mais grave, mesmo depois de ajustes para idade, sexo e raça ou grupo étnico.

Observam-se grupos de casos de sarcoidose na mesma família.[1] Um estudo de registro escandinavo de 210 pares de gêmeos identificou um risco 80 vezes maior de desenvolver sarcoidose em monozigóticos em comparação com um aumento de sete vezes em gêmeos dizigóticos. A sarcoidose familiar ocorre em 10% dos casos na Holanda, 7,5% na Alemanha, 6% no Reino Unido, 4,7% na Finlândia e 0,8% na Espanha. Nos EUA, os pacientes com sarcoidose têm probabilidade cinco vezes maior de ter irmãos ou pais com sarcoidose do que os controles. No entanto, menos de 1% dos parentes de primeiro grau de pacientes com sarcoidose é afetado; portanto, o rastreamento à procura da doença em parentes assintomáticos não é efetivo.

## BIOPATOLOGIA

O desenvolvimento e o acúmulo de granulomas representam a anormalidade anatomopatológica básica na sarcoidose (e-Figura 89.1). Granulomas sarcoidais são coleções firmemente organizadas de macrófagos e células epitelioides derivadas de macrófagos circundadas por linfócitos. Células epitelioides fundidas, que se tornam células gigantes multinucleadas, estão frequentemente espalhadas por todo o granuloma. Esta aparência estrutural sugere que o granuloma seja organizado para conter um agente incitante.

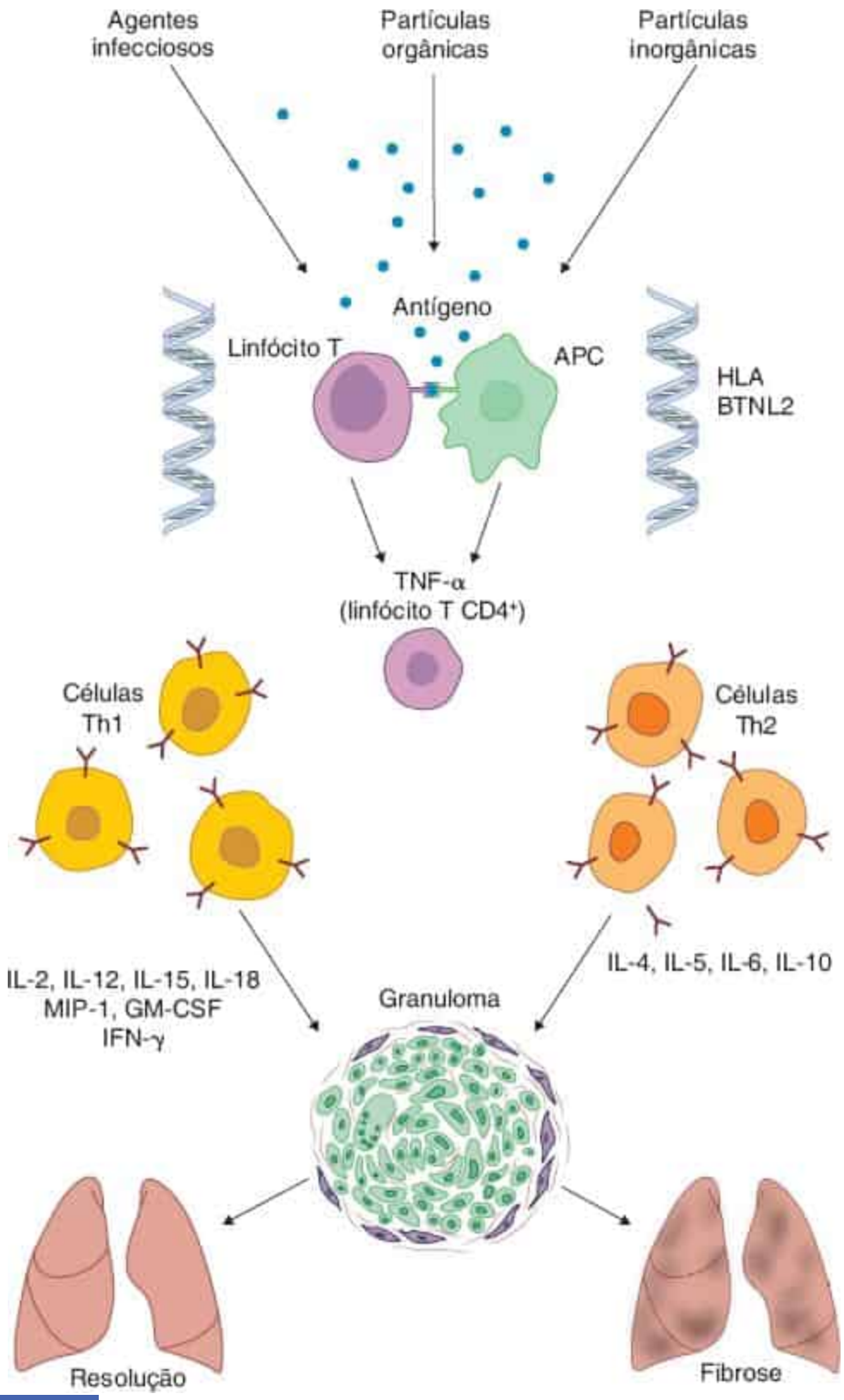


**E-FIGURA 89.1** **Imunopatogênese da sarcoidose.** APC = célula apresentadora de antígeno; GM-CSF = fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos; IFN-γ =

interferona-γ; IL = interleucina; MIP-1 = proteína inflamatória de macrófago-1; TNF-α = fator de necrose tumoral-α.

A formação do granuloma começa com o processamento de antígenos pelos macrófagos, mediado pelo HLA, que é seguida pela ativação dos linfócitos T, com expansão oligoclonal de linfócitos $CD4^+$ (indutores-auxiliares). Esses linfócitos $CD4^+$, primariamente com fenótipo $T_H1$, produzem interleucina-2 (IL-2) e interferona-γ (IFN-γ). Uma complexa interação de citocinas, juntamente com o fator de necrose tumoral-a derivado de macrófagos, organiza as células inflamatórias em granulomas. Fenótipos adicionais de linfócitos T, $T_H17$ e linfócitos T regulatórios (Treg) ajudam a orquestrar a formação, a perpetuação e a resolução dos granulomas sarcoides.[2] A atividade dos linfócitos Treg, que pode abolir a produção de IL-2 e inibir a proliferação de linfócitos T, provavelmente é responsável pelo paradoxo imunológico que existe na sarcoidose. Os pacientes frequentemente desenvolvem anergia, conforme indicado por resposta suprimida à tuberculina, apesar da inflamação granulomatosa ativa. A proteína precursora de amiloide, amiloide sérica A (SAA), parece localizar-se nos granulomas. Essa proteína pouco solúvel e não fibrilar estimula a produção contínua de citocinas $T_H1$ e $T_H17$, mantendo, assim, a inflamação granulomatosa crônica. Embora a sarcoidose seja predominantemente uma doença induzida por linfócitos T, a hiperglobulinemia policlonal indica a participação dos linfócitos B.

Em alguns casos, os fibroblastos e o colágeno circundam os granulomas e levam à fibrose, que em parte pode ser decorrente de uma resposta de cicatrização não inflamatória à lesão epitelial. O processo fibrótico altera irreversivelmente a arquitetura e a função do órgão.

É provável que múltiplos agentes incitantes, em vez de um patógeno único, causem sarcoidose.[3] Suspeita-se de antígenos transportados pelo ar porque os pulmões, seguidos pelos olhos e pela pele, são os órgãos mais comumente envolvidos. A origem microbiana dos antígenos é favorecida pelo fato de a sarcoidose ocorrer esporadicamente em grupos e ter incidência mundial. Além disso, a doença pode reaparecer em órgãos transplantados e pode se desenvolver em receptores de tecidos provenientes de doadores com sarcoidose.

Várias exposições ambientais estão modestamente associadas com o risco de sarcoidose, cada uma com *odds ratios* de cerca de 1,5: mofo ou bolor, odores de mofo no trabalho, empregos na área agrícola e em indústrias que usam pesticidas. Métodos altamente sensíveis para detectar DNA e proteínas microbianas, como a reação em cadeia da polimerase e a espectrometria de massa, revelaram agentes etiológicos potenciais. A chance de detectar ácidos nucleicos micobacterianos é 10 vezes maior em tecidos de sarcoidose em comparação com tecidos de controle.[4]

Genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e genes não MHC localizados no braço curto do cromossomo 6p foram implicados como fatores de risco genético para a sarcoidose HLA-DQB1*0201; os alelos HLA-DRB1*0301 estão fortemente associados a doença aguda e bom prognóstico. O haplótipo HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 é preditivo de evolução crônica e sarcoidose pulmonar grave. Estudos de associação genômica ampla identificaram os genes candidatos *ANXA11* (anexina A11), *BTNL2* (gene semelhante à butriofilina 2), *Notch 4* (Locus Notch Homolog Protein 4 neurogênica), *Rab-23* (proteína relacionada a Ras) e fator associado a *XIAP* (XAF1).[5]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes podem apresentar envolvimento em qualquer órgão, com ou sem envolvimento intratorácico concomitante. A gravidade dos sinais/sintomas e da disfunção orgânica também varia, e até 30 a 50% dos pacientes não apresentam sintomas por ocasião do diagnóstico. As manifestações clínicas também variam por etnia, raça e sexo, bem como pelo sistema de órgão específico predominantemente afetado.

A sarcoidose costuma chamar a atenção durante o rastreamento de rotina quando linfonodos mediastinais e hilares aumentados são detectados em uma radiografia de tórax (Figuras 89.1 e 89.2). Indivíduos sintomáticos comumente apresentam sudorese noturna e perda de peso. Fadiga, que pode estar relacionada com inflamação, depressão, neuropatia de fibras de calibre fino e uso de corticosteroides, muitas vezes persiste e compromete a qualidade de vida.

A sarcoidose sintomática pode se manifestar insidiosamente ou como uma doença aguda. A síndrome de Löfgren, uma forma aguda da doença, consiste em eritema nodoso (ver Figura 411.24), artrite e adenopatia hilar bilateral. Febre e uveíte também podem acompanhar a síndrome de Löfgren. O eritema nodoso ocorre predominantemente em mulheres, enquanto a artrite predomina em homens.

**FIGURA 89.1 Radiografia de tórax mostrando sarcoidose em estágio 1 com linfonodos mediastinais e hilares aumentados.**

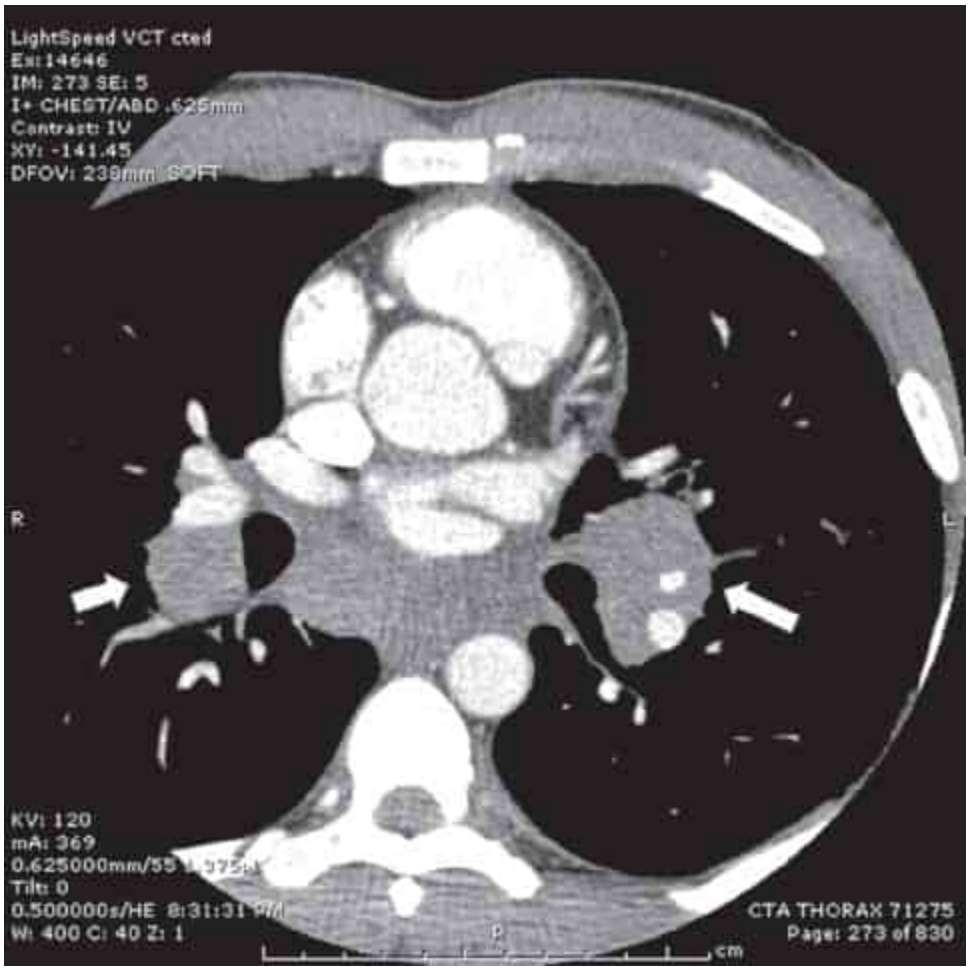


**FIGURA 89.2 Tomografia computadorizada de tórax mostrando adenopatia hilar típica, que se correlaciona com o estágio 1.**

## Doenças do sistema respiratório

Mais de 90% dos pacientes têm envolvimento do sistema respiratório, às vezes com sinais/sintomas e outras vezes com anormalidades radiográficas assintomáticas. As manifestações respiratórias mais comuns são tosse seca e dispneia. A dor torácica, quando presente, é vaga e inespecífica.

O envolvimento das vias respiratórias superiores ocorre em 2 a 6% dos pacientes; a maioria deles apresenta envolvimento da mucosa nasal. A doença grave das vias respiratórias superiores pode causar anosmia, erosão da cartilagem septal e deformidade nasal. O envolvimento supraglótico e glótico pode causar estridor, disfonia, tosse e disfagia.

O exame do tórax geralmente revela poucos ou nenhum achado. Sibilos localizados sugerem doença granulomatosa endobrônquica, enquanto sibilos difusos sugerem doença hiper-reativa das vias respiratórias. Podem ser ouvidos estalidos em caso de bronquiectasia e fibrose. Pode haver hemoptise em caso de bronquiectasia ou doença cavitária.

O achado radiográfico mais comum é o aumento dos linfonodos intratorácicos, associado ou não a envolvimento do parênquima pulmonar. Linfadenopatia mediastinal sem adenopatia hilar é extremamente rara. O aumento dos linfonodos hilares geralmente é simétrico e menos de 3% dos pacientes apresentam linfadenopatia hilar unilateral. O aumento simultâneo dos linfonodos paratraqueais direitos e da janela aortopulmonar é comum.

A radiografia de tórax é tradicionalmente categorizada em cinco estágios (Tabela 89.1),[6] mas esses estágios não denotam necessariamente a gravidade ou a progressão cronológica da doença, particularmente quando há envolvimento extratorácico. Além disso, 50 a 94% dos pacientes terão linfadenopatia hilar ou mediastinal na tomografia computadorizada (TC), independentemente de seu estágio em uma radiografia simples de tórax.

A TC de tórax pode mostrar nódulos, opacidades em vidro fosco, bronquiectasias, cistos e espessamento da superfície pleural (Figura 89.3). Em casos mais avançados, os pacientes desenvolvem alterações fibróticas (Figura 89.4) e evidências de hipertensão pulmonar (Figura 89.5). A TC, no entanto, geralmente acrescenta pouco ao diagnóstico e ao tratamento, principalmente no caso de pacientes com radiografia de tórax em estágio 1. Não existem evidências de que as alterações na TC ajudem a orientar o tratamento. A TC pode ser justificada quando há achados clínicos e radiográficos de tórax atípicos, quando a radiografia de tórax é normal durante a avaliação de suspeita de doença extratorácica ou quando há suspeita de complicações.

A sarcoidose endobrônquica pode causar estenose brônquica e pneumonias obstrutivas recorrentes. Derrames pleurais na radiografia simples são incomuns (1 a 3% dos pacientes). Hipertensão pulmonar (Capítulo 75) pode complicar a sarcoidose, particularmente quando há fibrose pulmonar.

## Doença de pele

Acometimento cutâneo ocorre em 25 a 35% dos pacientes, mas é comum o diagnóstico errado em decorrência da diversidade das lesões (máculas, pápulas, placas, lesões subcutâneas, áreas de pigmentação aumentada ou diminuída e ulcerações). As lesões são comumente encontradas na parte superior do dorso, na nuca e nos membros (Figura 89.6) e têm predileção por cicatrizes e tatuagens. A manifestação cutânea mais comum é a erupção maculopapular, que consiste em lesões de consistência firme, cor da pele a violáceas, com predileção pelas pálpebras e pela região perioral. Pode ocorrer envolvimento do couro cabeludo com alopecia. Lesões de pele em pacientes norte-americanos afrodescendentes frequentemente deixam cicatrizes hiperpigmentadas e áreas pálidas ou despigmentadas.

| Tabela 89.1 | Estadiamento de acordo com a radiografia de tórax. |
|---|---|

Estágio 0: Normal

Estágio 1: Adenopatia hilar bilateral, frequentemente com adenopatia paratraqueal direita

Estágio 2: Adenopatia hilar bilateral e infiltração do parênquima

Estágio 3: Infiltração do parênquima sem linfadenopatia

Estágio 4: Doença parenquimatosa avançada evidenciando fibrose e possivelmente incluindo faveolamento, cistos, bolhas e bronquiectasia de tração

Eritema nodoso ocorre em cerca de 10% dos pacientes e comumente ocorre como parte da síndrome de Löfgren; manifesta-se como lesões nodulares subcutâneas elevadas, vermelhas, quentes e dolorosas à palpação, mais comumente na região anterior de perna, mas às vezes também nos braços e nas nádegas (ver Figura 411.24). As lesões persistem por 1 a 3 semanas e podem recorrer. As lesões de eritema nodoso mostram tipicamente paniculite septal inespecífica sem granulomas sarcoides; portanto, a biopsia geralmente não é útil. O eritema nodoso pressagia um bom prognóstico, com até 85% dos pacientes apresentando resolução da sarcoidose em 2 anos.

**FIGURA 89.3** **Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax mostrando diversos nódulos pequenos em uma distribuição predominantemente bronco-vascular.**

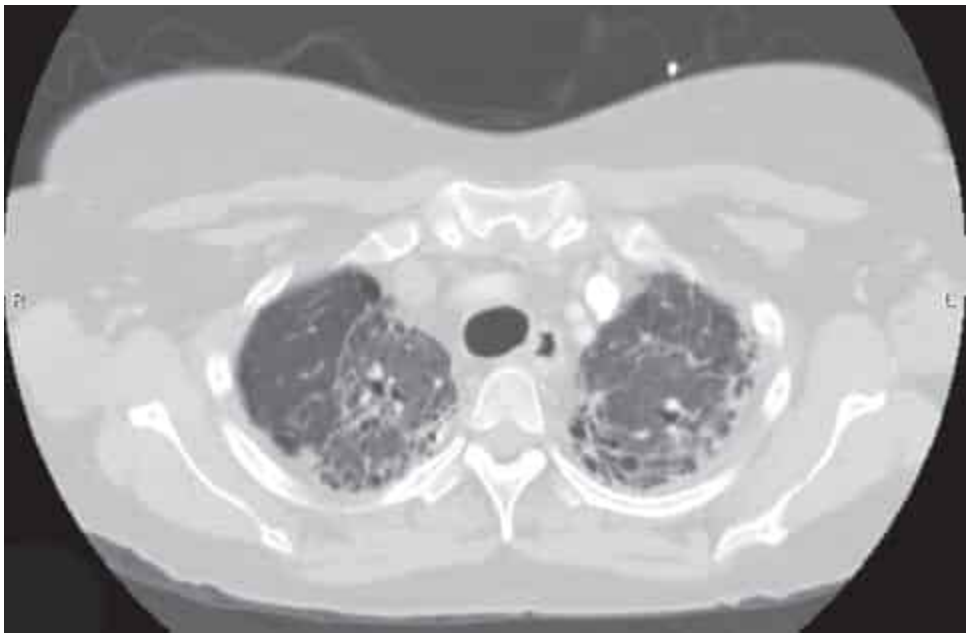

**FIGURA 89.4** **Tomografia computadorizada de tórax mostrando alterações fibróticas nos lobos superiores com bronquiectasia.**

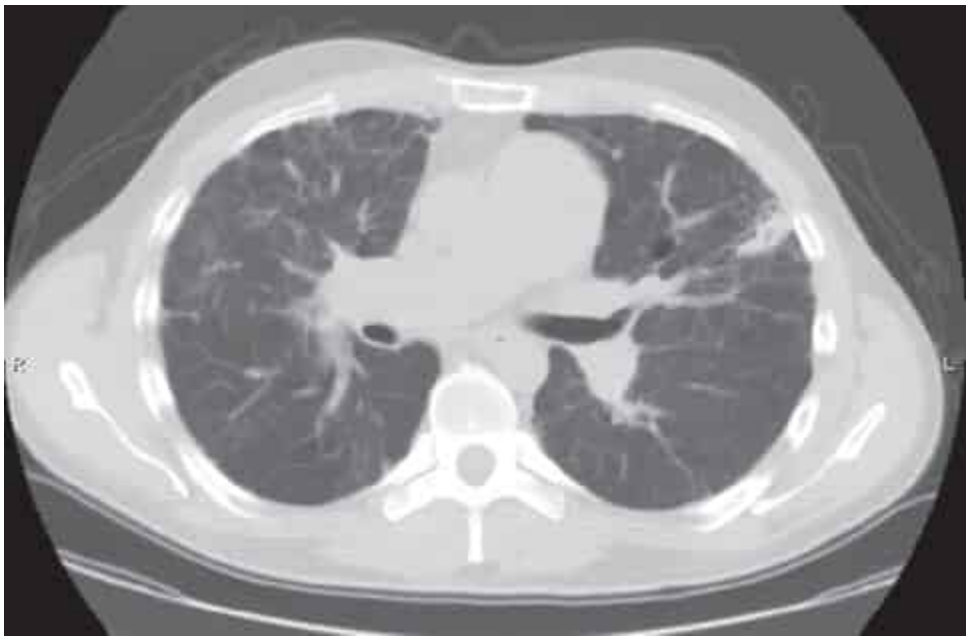

**FIGURA 89.5 Tomografia computadorizada de tórax mostrando fibrose bilateral difusa juntamente com aumento acentuado da artéria pulmonar consistente com hipertensão pulmonar.**

O lúpus pérnio (Figura 89.7) consiste em placas e nódulos crônicos, protuberantes, violáceos e endurecidos, distribuídos ao redor do nariz, das bochechas, dos lábios e das orelhas; é específico da sarcoidose. Pacientes com lúpus pérnio têm mais comumente evolução crônica, doença pulmonar fibrótica e envolvimento das vias respiratórias superiores.

## Doença ocular

Mais de 25% dos pacientes têm envolvimento ocular (Capítulo 395), e qualquer parte dos olhos e anexos pode estar envolvida. As mulheres têm maior probabilidade de desenvolver envolvimento ocular. Xeroftalmia, a manifestação ocular mais comum, geralmente não compromete a visão. Aumento da glândula lacrimal e envolvimento conjuntival são comuns. O envolvimento conjuntival consiste em nódulos amarelo-claros, que apresentam granulomas na biopsia. O envolvimento da córnea é raro. A uveíte anterior aguda se manifesta com dor, fotofobia, lacrimejamento e vermelhidão. A uveíte anterior crônica, que é mais comum do que a uveíte aguda, provoca sinais/sintomas mínimos. A uveíte posterior, que ocorre em

cerca de 30% dos pacientes com sarcoidose ocular, frequentemente é acompanhada por envolvimento do sistema nervoso central. Lesões da corioide podem ocorrer em qualquer parte do fundo de olho e podem ser multifocais. Em 10 a 15% dos pacientes com uveíte, os segmentos anterior e posterior são afetados.

A uveíte pode ser precursora dos sinais não oculares da sarcoidose e pode preceder o diagnóstico de sarcoidose em décadas. A uveíte anterior crônica pode causar catarata e glaucoma. A síndrome de Heerfordt consiste em uveíte anterior acompanhada de aumento da glândula parótida e febre.

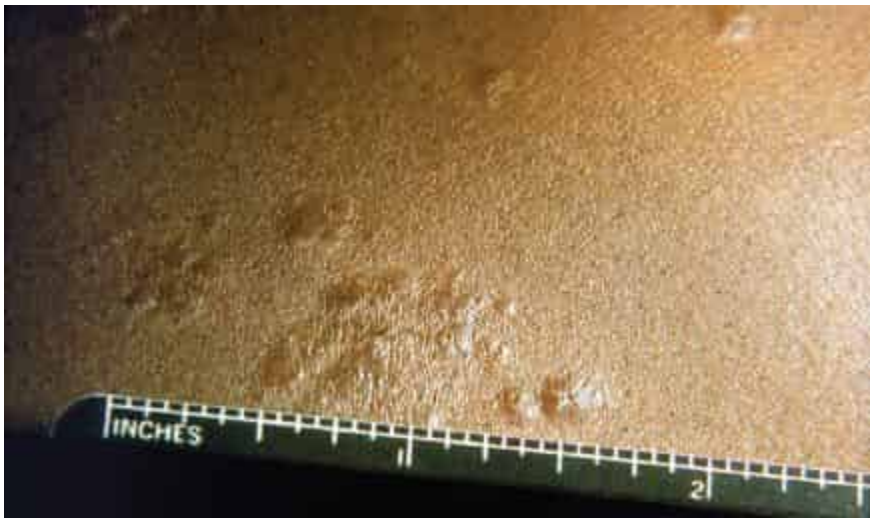


**FIGURA 89.6** **Lesões cutâneas da sarcoidose**. Lesões da sarcoidose podem ocorrer em qualquer local. As pápulas desse paciente têm aspecto céreo e estão localizadas na parte superior do dorso.

**FIGURA 89.7** ***Lúpus pérnio*** **é o termo usado para descrever lesões infiltrativas de pele que afetam o nariz, as bochechas e as orelhas na sarcoidose crônica.**

## Doença cardíaca

Os granulomas cardíacos são encontrados em cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose examinados na necropsia, e a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) revelam sarcoidose cardíaca em 25 a 30% dos pacientes com sarcoidose sistêmica nos EUA e quase 60% no Japão.[7] A sarcoidose cardíaca é a única manifestação da sarcoidose em cerca de 25% dos pacientes. Na sarcoidose cardíaca (Capítulo 54), os granulomas mais frequentemente infiltram a parede livre do ventrículo esquerdo. Em seguida, com maior frequência, os granulomas sarcoides infiltram o septo interventricular, onde frequentemente envolvem o sistema de condução. As manifestações cardíacas incluem bloqueio atrioventricular

(BAV), arritmias ventriculares, disfunção ventricular esquerda e morte súbita.[8]

## Doença neurológica

Granulomas do sistema nervoso são encontrados em até 25% dos pacientes com sarcoidose submetidos à necropsia, mas apenas 10% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos (Tabela 89.2). Em pacientes com envolvimento neurológico, os sinais ou sintomas neurológicos precedem o diagnóstico de sarcoidose em até 75% dos pacientes e podem ser a única manifestação da doença.

A neurossarcoidose tem predileção pela base do encéfalo, pelo hipotálamo e pela hipófise.[9] Quando a hipófise está envolvida, as anormalidades mais comuns são deficiências de gonadotrofinas (Capítulo 211) e do hormônio tireoestimulante (TSH), bem como hiperprolactinemia. A mielopatia pode ocorrer em qualquer parte da medula espinal e seu prognóstico é ruim. A neuropatia periférica (Capítulo 392) pode se manifestar como mononeuropatia ou polineuropatia.

## Fígado e baço

O envolvimento do fígado é duas vezes mais comum em norte-americanos afrodescendentes do que brancos. Os sintomas decorrentes de doença hepática são raros, mas dor abdominal e prurido são os sintomas mais comuns. Febre, perda de peso e icterícia estão presentes em menos de 5% dos indivíduos com envolvimento hepático. Cerca de 20% dos pacientes terão hepatomegalia ao exame físico e 35% terão níveis séricos elevados de aminotransferases ou fosfatase alcalina. Em casos raros (< 1%), a sarcoidose causa doença hepática progressiva que leva à hipertensão portal com sangramento de varizes; síndrome hepatopulmonar, com hipoxemia refratária, cirrose e insuficiência hepática, também pode ocorrer.

Esplenomegalia é encontrada no exame físico de 5 a 15% dos pacientes com sarcoidose; contudo, esplenomegalia maciça é rara.

## Ossos e articulações

A maioria dos pacientes se queixa de artralgias, mas apenas cerca de 35% desenvolvem artrite. A artrite sarcoide aguda (Capítulo 259) consiste em periartrite de grandes articulações, envolvendo sobretudo tornozelos e joelhos, e comumente ocorre na síndrome de Löfgren. Esses pacientes frequentemente relatam dificuldade para deambular pela dor nas articulações. Artrite sarcoide aguda geralmente persiste por até 3 meses, mas é autolimitada. Artrite sarcoide crônica com infiltração sinovial granulomatosa direta é rara. Sarcoidose óssea ocorre em 3 a 13% dos pacientes e geralmente não provoca sinais/sintomas.

## Metabolismo do cálcio

O aumento da atividade da 1-a hidroxilase nos macrófagos dos granulomas e alvéolos convertem a 25-hidroxivitamina D na forma biologicamente ativa, 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol), resultando em aumento da absorção intestinal de cálcio em até 50% dos pacientes; isso pode resultar em cálculos renais (Capítulo 117), nefrocalcinose com insuficiência renal e hipercalciúria (cálcio urinário > 300 mg/24 horas) com ou sem hipercalcemia (Capítulo 232). Na sarcoidose crônica, 10 a 14% dos pacientes apresentam pelo menos um cálculo renal sintomático.

| Tabela 89.2 | Neurossarcoidose. |
|---|---|
| Neuropatias cranianas | |
| VII – Paralisia do nervo facial (unilateral, bilateral) | |
| II – Nervo óptico (unilateral e bilateral) | |
| VIII – Perda auditiva | |
| Outras neuropatias cranianas | |
| Mielopatia (sensorial e motora) | |
| Convulsão | |
| Meningite basilar | |
| Diabetes insípido central | |

Pan-hipopituitarismo

Massa intraparenquimatosa

Hidrocefalia

Neuropatia periférica

## Envolvimento renal

O envolvimento renal, exceto como resultado do metabolismo desregulado do cálcio, ocorre em menos de 1% dos pacientes. A doença renal pode incluir nefrite intersticial granulomatosa, doença glomerular, disfunção tubular renal, doença vascular renal e uropatia obstrutiva. Nefrite intersticial granulomatosa é mais comum em homens brancos.

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de sarcoidose deve ser baseado em achados clínicos e radiográficos compatíveis, apoiado por evidências histológicas de granulomas não caseosos em um ou mais órgãos na ausência de quaisquer partículas ou microrganismos estranhos. Uma história ocupacional consistente com exposição ao berílio (Capítulo 87), como emprego nas indústrias aeroespacial, automotiva, de cerâmica ou de informática, exige investigação adicional porque a beriliose crônica não pode ser diferenciada clínica ou histologicamente da sarcoidose.

O diagnóstico de sarcoidose é razoavelmente certo, mesmo sem confirmação histológica nos pacientes que apresentam a síndrome de Löfgren. Em todos os outros casos, deve-se obter uma amostra de biopsia de um órgão envolvido. A biopsia deve ser feita no órgão em que sua realização é mais segura, como pele, linfonodos periféricos, glândulas lacrimais ou conjuntiva.

Até 65% dos pacientes terão granulomas na biopsia hepática, mas granulomas hepáticos (Capítulo 142) comumente ocorrem em outros distúrbios, como infecção e hepatite induzida por medicamentos. Como resultado, o diagnóstico de sarcoidose não deve ser baseado apenas na detecção de granulomas hepáticos.

Se o diagnóstico exigir amostragem intratorácica, a aspiração com agulha fina de linfonodos intratorácicos aumentados, guiada por ultrassonografia (US) endobrônquica, tornou-se o procedimento preferido,[A1] com rendimento diagnóstico de 80% ou mais. A US endobrônquica possibilita a visualização de estruturas mediastinais, incluindo a região subcarinal, o espaço paraesofágico e a janela aortopulmonar. Podem-se considerar biopsias endobrônquicas e transbrônquicas adicionais. A broncoscopia e a aspiração por agulha fina guiada por US endobrônquica substituíram as abordagens mais invasivas, como mediastinoscopia ou biopsias cirúrgicas toracoscópicas assistidas por vídeo.

A amostragem do lavado broncoalveolar (LBA) mostra linfocitose com contagens normais ou baixas de granulócitos em mais de 85% dos pacientes (Capítulo 79). A razão CD4/CD8 está aumentada no LBA em cerca de 50% dos pacientes com sarcoidose, mas os achados no LBA são inespecíficos e não devem ser usados para diagnosticar sarcoidose. Os achados no LBA também não são capazes de predizer o prognóstico ou a resposta ao tratamento com corticosteroides.

Granulomas sarcoides produzem enzima conversora de angiotensina (ECA). Embora os níveis séricos de ECA estejam elevados em 60% dos pacientes com sarcoidose, o valor de um nível sérico de ECA no diagnóstico de sarcoidose permanece limitado porque os valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) são de apenas cerca de 84% e 74%, respectivamente.

Os pacientes devem ser submetidos a provas de função pulmonar de rotina, que geralmente não se correlacionam com o estágio na radiografia de tórax. Por exemplo, as provas de função pulmonar podem ser anormais mesmo em pacientes com uma radiografia de tórax normal. A capacidade de difusão do monóxido de carbono ($D_{LCO}$) geralmente é a primeira anormalidade detectada e a última a normalizar na remissão. Uma $D_{LCO}$ menor que 50% do predito está associada à dessaturação de oxigênio induzida por exercício e deve levar ao teste formal da saturação de oxigênio ao exercício.

Cerca de dois terços dos pacientes apresentam limitação ao fluxo de ar nas manifestações iniciais. A espirometria geralmente indica disfunção

ventilatória restritiva com redução da capacidade vital forçada (CVF) e redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$). Pelo menos 50% dos pacientes têm doença obstrutiva concomitante das vias respiratórias. A hiper-reatividade das vias respiratórias, medida pelo aumento da resposta à metacolina, ocorre em até 83% dos pacientes. Em pacientes com resultados espirométricos anormais no diagnóstico, a espirometria retorna ao normal em 80% dos casos. Relataram-se alterações no teste de esforço cardiopulmonar em quase 50% dos pacientes com sarcoidose. Pode haver anormalidades como limitação na ventilação ao exercício e gradiente alveoloarterial de $O_2$ aumentado. A CVF é a melhor prova de função pulmonar para acompanhar o envolvimento respiratório e se correlaciona bem com o $VEF_1$, a capacidade pulmonar total e a $DL_{CO}$.

Como o envolvimento ocular é comum e pode ocorrer perda da visão, deve-se realizar rotineiramente a avaliação ocular completa com lâmpada de fenda e exames fundoscópicos durante a avaliação inicial e depois anualmente em pacientes com doença sistêmica ativa.

Na consulta inicial, deve-se realizar um eletrocardiograma (ECG). Se a doença estiver ativa, deve-se investigar também manifestações cardíacas (palpitações, tonturas e síncope) durante a consulta inicial e rotineiramente durante as consultas de acompanhamento. Quaisquer sinais/sintomas cardíacos ou anormalidades no ECG devem levar ao monitoramento adicional de eventos cardíacos (Capítulo 56) e testes por ecocardiografia (Capítulo 49). A biopsia endomiocárdica tem menos de 20% de rendimento diagnóstico porque o envolvimento cardíaco é irregular e geralmente é mais denso no ventrículo esquerdo e no septo ventricular basal, onde as biopsias endomiocárdicas são evitadas. Se houver suspeita de envolvimento cardíaco, deve-se realizar uma PET ou RM cardíaca com contraste, separada ou simultaneamente.[10] Em pacientes que tenham arritmias, diminuição da função ventricular ou envolvimento septal detectado na RM ou na PET, deve-se considerar a realização de estudos eletrofisiológicos e avaliar a necessidade de um cardioversor-desfibrilador implantável automático (CDIA) (Capítulos 59 e 60).

Um diagnóstico definitivo de neurossarcoidose exige confirmação histológica de granulomas não caseosos no tecido afetado. Um diagnóstico de provável neurossarcoidose requer achados de RM e manifestações

clínicas compatíveis, exclusão de outras doenças neurológicas e confirmação histológica de sarcoidose em outro lugar. A confirmação histológica de doença em outro lugar, que pode ser detectada por PET, apoia o diagnóstico de neurossarcoidose. A análise do líquido cerebrospinal (LCS) geralmente mostra inflamação linfocítica inespecífica (Capítulo 384). A glicose no LCS pode ser tão baixa quanto 14 mg/dℓ, com uma contagem de leucócitos tão alta quanto 350/μℓ e uma concentração de proteína alta (até 670 mg/dℓ). Os níveis de ECA no LCS não são sensíveis nem específicos. As bandas de imunoglobulinas oligoclonais do LCS estão elevadas em um terço dos pacientes, dificultando a diferenciação entre sarcoidose e esclerose múltipla (Capítulo 383).

Nas radiografias simples, a maior parte das lesões esqueléticas da sarcoidose é vista nos pequenos ossos das mãos e dos pés. A ressonância magnética e a PET mostram envolvimento muito maior do esqueleto axial e dos ossos longos, e a sarcoidose óssea pode parecer semelhante à doença metastática na PET.

## Sarcoidose induzida por fármacos e reação semelhante à sarcoidose

Interferonas do tipo 1, IFN-a e IFN-b, usadas para tratar hepatite viral (Capítulo 140), esclerose múltipla (Capítulo 383) e doenças autoimunes e malignas podem aumentar os níveis de citocinas $T_H1$, IFN-γ e IL-2 e, em raros casos (< 1 a 5%), resultar em sarcoidose. A maior parte dos casos relatados de sarcoidose induzida por interferona ocorre nos 6 meses seguintes à terapia e se manifesta principalmente por envolvimento pulmonar e cutâneo. Paradoxalmente, pacientes que recebem agentes biológicos anti-TNF-α para várias doenças autoimunes também desenvolveram sarcoidose. Síndrome semelhante à sarcoidose também foi relatada com o uso de inibidores de *checkpoint* (ou seja, contra morte celular programada [PD-1]) para tratar melanoma metastático.[11]

# TRATAMENTO

Como o agente incitante ainda não foi identificado e nem os fatores de risco genéticos estão firmemente estabelecidos, não existem meios para prevenir a sarcoidose. A maior parte dos pacientes com sarcoidose não é incapacitada pela doença; então, a decisão de recomendar o tratamento deve pesar os riscos do uso de corticosteroides (Capítulo 32), que são o tratamento mais comum, contra os potenciais benefícios (Tabela 89.3). Hipercalcemia, doença cardíaca e doença neurológica são indicações para o tratamento. O tratamento imediato é apropriado sempre que a função do órgão estiver ameaçada ou quando os sinais/sintomas forem graves. A detecção de inflamação granulomatosa no exame físico, em biopsias ou em exames de imagem ou nível sérico elevado de ECA não são mandatórios para prescrever tratamento.

Contudo, o tratamento é recomendado para pacientes que apresentam declínio progressivo da função pulmonar, que às vezes é acompanhado por alterações progressivas nas imagens do tórax. Prednisona oral, em dose de 20 a 40 mg/dia durante 3 meses, é, em geral, a terapia inicial recomendada. A resposta ao tratamento é indicada pela melhora dos sinais/sintomas ou medidas objetivas, como diminuição das dimensões e do número de lesões cutâneas, aumento da CVF ou redução de lesões cardíacas ou cerebrais detectáveis. No envolvimento pulmonar, os esteroides melhoram os sintomas, os resultados das provas de função pulmonar e os achados na radiografia de tórax. Se for observada resposta em 3 meses, deve-se reduzir gradualmente a dose de prednisona para 10 a 15 mg/dia durante mais 6 a 9 meses e então suspender o medicamento. Os corticosteroides por via inalatória só devem ser usados em pacientes com hiper-reatividade brônquica ou tosse persistente.

Como recorrência após interrupção do tratamento ocorre em 30 a 80% dos pacientes, eles devem ser acompanhados atentamente por 1 a 2 anos após a interrupção do tratamento. As indicações para reiniciar o tratamento são as mesmas que para iniciá-lo. Quando o tratamento ou retratamento é indicado, ciclos

curtos de esteroides em altas doses (pulsoterapia e redução gradual ao longo de algumas semanas) provavelmente não resultarão em benefício sustentado. A falta de resposta depois de 3 meses de tratamento sugere não adesão por parte do paciente, dose inadequada de prednisona ou doença fibrótica irreversível. A doença neurológica geralmente demanda doses muito mais altas (80 a 100 mg de prednisona por dia). Não foi observada diferença na resposta clínica na sarcoidose cardíaca usando mais de 30 a 40 mg/dia.

Apesar da ausência de ensaios clínicos randomizados definitivos, fármacos citotóxicos e imunossupressores têm sido usados em pacientes que não respondem à terapia com corticosteroides ou que não são capazes de tolerá-la (ver Tabela 89.3), e tanto o metotrexato quanto a azatioprina parecem ter efeitos poupadores de esteroides significativos. Os corticosteroides devem ser continuados durante pelo menos 1 mês após o acréscimo de agentes imunossupressores. Em geral, são necessários 3 a 6 meses de tratamento citotóxico e imunossupressor para determinar se ocorreu uma resposta. Para os pacientes que respondem, a duração do tratamento deve ser de 9 a 12 meses. Bosentana (até 125 mg/dia), inibidor competitivo de receptores de endotelina 1, consegue reduzir significativamente a hipertensão pulmonar, mas não melhora a tolerância aos esforços físicos em pacientes com sarcoidose.A2

Em pacientes dependentes de esteroides, mas com doença contínua, os antagonistas do TNF-α podem ser úteis, apesar de seus potenciais efeitos colaterais.[12] Por exemplo, o acréscimo de infliximabe (3 a 5 mg/kg durante 24 semanas) pode ser eficaz para a doença extrapulmonar,[13] e o adalimumabe é efetivo no tratamento de lesões cutâneas.A3

Se a neurossarcoidose não for suficientemente responsiva aos corticosteroides isoladamente, dados limitados sugerem que a adição de metotrexato pode ser superior à adição de micofenolato de mofetila.[14] Os dados sugerem ainda que o infliximabe também pode ser útil na neurossarcoidose refratária.[15]

Doses moderadas de corticosteroides (15 a 20 mg de prednisona) reduzem os níveis séricos e urinários elevados de cálcio alguns dias após o início do tratamento. Se os níveis séricos de cálcio não se normalizarem em 2 semanas, o médico deve procurar um diagnóstico alternativo, como hiperparatireoidismo ou malignidade (Capítulo 232). Com o tratamento, a maior parte dos pacientes com nefrite intersticial granulomatosa recupera a função renal, mas frequentemente persiste doença renal crônica de gravidade variável.

Os pacientes com sarcoidose são responsáveis por menos de 1% dos transplantes de coração e de fígado e cerca de 3% dos transplantes de pulmão. As taxas de sobrevida do enxerto em 1 e 5 anos nos transplantes de pulmão, fígado e coração em pacientes com sarcoidose se comparam favoravelmente com os resultados obtidos em pacientes com outras doenças.

**Tabela 89.3** **Tratamento.**

| SISTEMA/ ÓRGÃO | ACHADOS CLÍNICOS | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Respiratório | Dispneia, tosse persistente, CVF < 70%<br>Tosse fraca, sibilos | Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>Corticosteroide inalado |
| Pele | Lúpus pérnio | Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>Hidroxicloroquina, 400 mg/dia |
| | Erupções maculopapulares<br>Eritema nodoso | Metotrexato, 10 a 15 mg/semana |

| | | |
|---|---|---|
| | | Infliximabe, 3 a 5 mg/kg a cada 2 a 4 semanas<br>Corticosteroide tópico<br>Hidroxicloroquina, 400 mg/dia<br>Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>AINE* |
| Olhos | Uveíte anterior<br>Uveíte posterior | Corticosteroide tópico<br>Prednisona, 20 a 40 mg/dia |
| Cardíaco | BAV completo, arritmias ventriculares<br>Diminuição da FEVE (< 35%) | CDIA, prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>CDIA, prednisona, 20 a 40 mg/dia |
| Sistema nervoso central | Paralisia dos nervos cranianos<br>Mielopatia<br>Envolvimento intracerebral | Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>Prednisona, 40 a 60 mg/dia, e azatioprina, 150 mg/dia (ou metotrexato 10 a 15 mg/semana ou micofenolato de mofetila, 1.000 a 2.000 mg/dia, ou ciclofosfamida, 1 a 5 mg/kg/dia)<br>Prednisona, 40 a 60 mg/dia, e azatioprina, 150 mg/dia (ou metotrexato 10 a 15 mg/semana ou micofenolato de mofetila, 1.000 a 2.000 mg/dia ou |

| | | |
|---|---|---|
| | | ciclofosfamida, 1 a 5 mg/kg/dia) |
| Fígado | Hepatite colestática | Prednisona, 20 a 40 mg/dia |
| Osso e articulações | Artralgias<br>Artrite granulomatosa<br>Destruição óssea/dor | AINE<br>Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>Metotrexato, 10 a 15 mg/semana<br>Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>Metotrexato, 10 a 15 mg/semana |
| Hipercalciúria e hipercalcemia | Cálculos renais | Prednisona, 20 a 40 mg/dia<br>Hidroxicloroquina, 400 mg/dia |

*Por exemplo, ibuprofeno, 200 a 800 mg, 3 vezes/dia.
BAV = bloqueio atrioventricular; CDIA = cardioversor-desfibrilador implantável automático; CVF = capacidade vital forçada; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AINE = anti-inflamatório não esteroide.

## PROGNÓSTICO

Pacientes com síndrome de Löfgren apresentam bom prognóstico, caracterizado por resolução espontânea com poucas consequências. No geral, a remissão espontânea com poucas ou nenhuma consequência ocorre em mais de 50% dos pacientes nos 3 anos após o diagnóstico e em dois terços dos pacientes após uma década. Depois de 1 ou mais anos de remissão sem tratamento, a recorrência se dá em menos de 5% dos casos. Até um terço dos pacientes têm doença implacável que leva a comprometimento significativo dos órgãos, mas menos de 5% dos pacientes morrem de sarcoidose. Os afrodescendentes norte-americanos tendem a ter prognóstico pior, com mais doença crônica e mais envolvimento extratorácico dos olhos, do fígado, da medula óssea, dos linfonodos

extratorácicos e da pele. Quando não há doença extratorácica, os pacientes com radiografias em estágio 1 geralmente têm o melhor prognóstico. As provas de função pulmonar são mais confiáveis para determinar o prognóstico do que o estadiamento radiográfico. Pacientes com envolvimento neurológico e cardíaco têm pior prognóstico. Na sarcoidose cardíaca, por exemplo, as estimativas da sobrevida cardíaca livre de transplante em 1, 5 e 10 anos são de 97%, 90% e 83%, respectivamente; contudo, a insuficiência cardíaca nas manifestações iniciais prediz um desfecho pior, com sobrevida cardíaca sem transplante em 10 anos de apenas 53%.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Madan K, Dhungana A, Mohan A, et al. Conventional transbronchial needle aspiration versus endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, with or without rapid on-site evaluation, for the diagnosis of sarcoidosis: a randomized controlled trial. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24:48-58.

A2. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014;145:810-817.

A3. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:765-773.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Terwiel M, van Moorsel CHM. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir Med*. 2019;149:36-41.
2. Broos CE, Hendriks RW, Kool M. T-cell immunology in sarcoidosis: disruption of a delicate balance between helper

and regulatory T-cells. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:476-483.

3. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2015;36:561-568.
4. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between sarcoidosis and infectious agents? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016;16:1-13.
5. Rivera NV, Ronninger M, Shchetynsky K, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1008-1022.
6. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:389-402.
7. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Complementary role of CMR to conventional screening in the diagnosis and prognosis of cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1437-1447.
8. Tan JL, Fong HK, Birati EY, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2019;123:513-522.
9. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2016;16:1-8.

9b. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e26-e51.

10. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2020;27:2103-2115.

11. Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, et al. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:1277-1285.

11b. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS clinical statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76:4-20.

12. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abric C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: a multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:288-294.

13. Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2015;46:175-185.

14. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, et al. Treatment of neurosarcoidosis: a comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology*. 2016;87:2517-2521.

15. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. *Neurology*. 2017;89:2092-2100.

**Qual das seguintes lesões é compatível com envolvimento cutâneo na sarcoidose?**

- A. Máculas.
- B. Pápulas.
- C. Placas.
- D. Lesões subcutâneas.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir pode preceder o diagnóstico de sarcoidose sistêmica?**

A. Uveíte anterior.

B. Morte cardíaca súbita.

C. Mielopatia.

D. Hipotireoidismo.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não é uma indicação para tratamento com corticosteroides sistêmicos?**

A. Uma radiografia de tórax em estágio 1 (adenopatia hilar e mediastinal bilateral).

B. Ressonância magnética do coração mostrando infiltração intraventricular septal, infiltração da parede ventricular esquerda e fração de ejeção discretamente diminuída.

C. Ressonância magnética da coluna torácica mostrando realce irregular intramedular.

D. Capacidade vital forçada que diminuiu 15% nos últimos 3 meses com queixas de agravamento da dispneia.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual dos medicamentos a seguir foi relatado como indutor da sarcoidose?**

A. Metotrexato.

B. Hidroxicloroquina.

C. Ciclofosfamida.

D. Bloqueadores do TNF-α.

E. Eritromicina.

Concluir questão

**Qual dos itens a seguir é observado nas provas de função pulmonar na sarcoidose?**

A. Capacidade de difusão diminuída ($DL_{CO}$).

- B. Diminuição da capacidade vital forçada (CVF).
- C. Vias respiratórias hiper-reativas detectadas por teste de provocação com metacolina.
- D. Razão $VEF_1$/CVF reduzida.
- E. Todas as alternativas anteriores.

**Concluir questão**

# 90

# BRONQUITE AGUDA E TRAQUEÍTE

RICHARD P. WENZEL

## DEFINIÇÃO

O termo *bronquite aguda e traqueíte* define inflamação autolimitada (1 a 3 semanas) das vias respiratórias calibrosas do pulmão que se estende aos brônquios terciários (e-Figura 90.1). Em pacientes com manifestação clínica primária de tosse (Capítulo 77), o diagnóstico é feito se não houver evidências clínicas ou radiológicas de pneumonia. À beira do leito, a ausência de critérios para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (Capítulo 100) sugere bronquite aguda e traqueíte e torna o diagnóstico de pneumonia (Capítulo 91) improvável. Os critérios para SIRS são atendidos se o paciente tiver mais de dois dos seguintes: temperatura inferior a 36°C ou superior a 38°C, frequência cardíaca acima de 90 bpm, frequência respiratória acima de 20 incursões por minuto ou contagem de leucócitos inferior a 4.000/μℓ ou superior a 12.000/μℓ ou percentual de formas imaturas (bastões) superior a 10%.

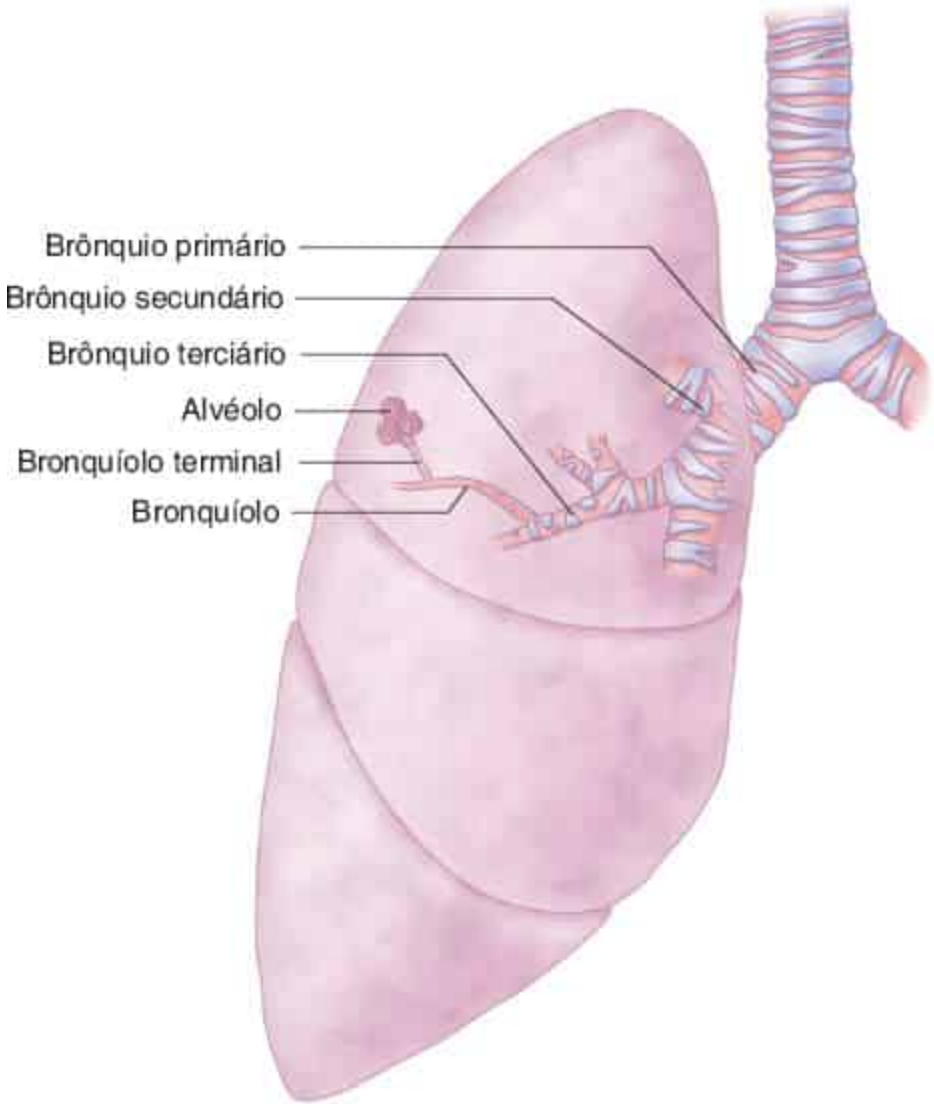


**E-FIGURA 90.1 Muitos agentes infecciosos que causam bronquite e traqueíte podem infectar as vias respiratórias de pequeno e grosso calibre do pulmão e, ocasionalmente, os alvéolos.** Não surpreendentemente, um amplo espectro de sinais e sintomas está associado à bronquite, incluindo tosse, sibilos e dispneia.

A definição de bronquite aguda e traqueíte também busca diferenciá-la da doença de inflamação aguda das vias respiratórias de pequeno calibre (bronquiolite), embora os sintomas associados à primeira possam incluir produção de expectoração, sibilos e dispneia. Entre os pacientes com doença majoritariamente das vias respiratórias de pequeno calibre, pode-se esperar que alguns apresentem redução substancial do murmúrio vesicular nas áreas envolvidas. A bronquite aguda e traqueíte também são diferentes da bronquiectasia (Capítulo 84), que está associada à dilatação permanente

dos brônquios e tosse crônica. Além disso, o diagnóstico de bronquite crônica (Capítulo 82) é reservado aos pacientes que apresentam tosse e produção de expectoração prolongadas: pelo menos 3 meses por ano durante 2 anos consecutivos.

## EPIDEMIOLOGIA

Ocorrendo a uma taxa de 44 por 1 mil adultos por ano, a bronquite aguda e traqueíte afeta aproximadamente 5% dos adultos anualmente. A incidência é maior no inverno e no outono do que no verão e na primavera. Nos EUA, a bronquite aguda e traqueíte é a nona doença mais comum em pacientes ambulatoriais, conforme relatado por médicos.

Acredita-se que o distúrbio seja quase sempre de origem viral. No entanto, vírus são isolados em apenas 8 a 37% dos pacientes. Assim, as verdadeiras causas da doença são desconhecidas na maioria dos casos. No entanto, pelo menos 70% dos pacientes com bronquite aguda e traqueíte nos EUA são medicados com antibióticos antibacterianos depois de consultarem um médico. É importante ressaltar que, embora as mesmas bactérias que estão comumente implicadas na pneumonia adquirida na comunidade também sejam isoladas do escarro em metade dos pacientes, seu papel na biopatologia da bronquite aguda e traqueíte ou em seus sintomas secundários não é claro, e as biopsias brônquicas não mostraram invasão bacteriana.

## BIOPATOLOGIA

Acredita-se que as infecções do epitélio dos brônquios e da traqueia estimulem uma resposta inflamatória. No exame histopatológico há espessamento microscópico das mucosas brônquica e traqueal que corresponde às áreas inflamadas. Esses achados histopatológicos também são consistentes com o relato de caso ocasional de inflamação das vias respiratórias superiores restrita aos brônquios e à traqueia detectada por tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglucose marcada com flúor-18F (FDG-PET).

Em vários estudos, encontraram-se patógenos específicos em mais da metade dos pacientes com bronquite aguda. Esses patógenos incluem vírus respiratórios comuns, bactérias respiratórias típicas e bactérias atípicas. Pelo menos três variáveis podem influenciar a produção de patógenos específicos: a existência de epidemias, a estação do ano e a vacinação antigripal da população. Além disso, provavelmente existem grandes variações na distribuição anatômica de todos os patógenos que causam bronquite aguda e traqueíte, estendendo-se desde a mucosa nasal até o epitélio bronquiolar.

Os vírus implicados na bronquite aguda e traqueíte incluem os vírus influenza A e B (Capítulo 340), vírus parainfluenza (Capítulo 339), vírus sincicial respiratório (Capítulo 338), coronavírus (Capítulo 342), adenovírus (Capítulo 341) e rinovírus (Capítulo 337), geralmente nesta ordem do mais comum para o menos comum. O metapneumovírus humano (Capítulo 337) também foi identificado como agente etiológico. Em crianças, a bronquiolite foi associada ao vírus sincicial respiratório (RSV), vírus influenza, vírus parainfluenza e metapneumovírus.

As bactérias típicas implicadas na bronquite aguda incluem *Haemophilus influenzae* (Capítulo 284) e *Moraxella catarrhalis* (Capítulo 284). Bronquiolite grave também foi relatada com *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 301), embora esse patógeno esteja geralmente associado a pneumonia ou bronquite aguda e traqueíte em adultos. Até 25% dos casos de bronquite aguda e traqueíte podem ser decorrentes de bactérias "atípicas": *Bordetella pertussis* (Capítulo 297), *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (Capítulo 302) e *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 301).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação clínica cardinal é a tosse (Capítulo 77) de início recente. Como a maior parte das infecções das vias respiratórias superiores desaparece em 1 semana, é útil considerar o diagnóstico de bronquite aguda em caso de um período mais prolongado de tosse. Os pacientes geralmente procuram atendimento médico depois de 4 a 7 dias de tosse que não melhora. Na bronquite aguda, geralmente ocorre tosse contínua e, às vezes,

há piora da tosse nas primeiras 1 a 3 semanas. Os sinais/sintomas associados variam e incluem produção de expectoração, febre, mal-estar, sibilos e dispneia. Adultos com coqueluche podem apresentar paroxismos de tosse, convulsão ou vômito, embora menos comumente do que em crianças com essa infecção. A coqueluche raramente provoca tosse com duração de meses, mas faltam dados sobre a prevalência de coqueluche em adultos com tosse crônica.[1]

## DIAGNÓSTICO

Pacientes com doenças agudas podem não ser capazes de distinguir seus primeiros sintomas daqueles que acompanham infecções muito leves das vias respiratórias superiores. No entanto, na bronquite aguda e traqueíte, uma fase prolongada de tosse persiste além de 1 a 5 dias, durante os quais uma proporção substancial de pacientes terá quedas significativas do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) (Capítulo 79).

Quando são identificadas bactérias "atípicas" na cultura ou na sorologia, os pacientes tendem a procurar atendimento mais tarde do que os pacientes com causas virais, além de apresentarem sibilos com mais frequência. Em alguns estudos, 12 a 32% dos pacientes com tosse que persiste por mais de 1 semana têm coqueluche. Em outros estudos, entretanto, a coqueluche foi confirmada em apenas 1% desses pacientes.

Como uma questão importante é se os sintomas são causados por um microrganismo que poderia responder a antibióticos, a diferenciação entre infecção bacteriana e infecção viral costuma ser mais importante do que determinar o microrganismo exato responsável pela infecção. A determinação dos níveis séricos de procalcitonina, que é o pró-hormônio da calcitonina e um marcador inflamatório que sugere infecção bacteriana, pode ajudar a orientar o início ou a descontinuação de antibióticos antibacterianos.[2,3] Um nível inferior a 0,1 ng/ℓ torna altamente improvável que haja infecção bacteriana; limitar o tratamento a pacientes com níveis superiores a 0,25 ng/ℓ pode reduzir significativamente o uso de antibióticos sem desfechos clínicos adversos[A1] em algumas instituições, mas não em prontos-socorros de hospitais dos EUA com altas taxas de adesão às diretrizes para a pneumonia.[A2,A2b] Se o teste estiver disponível, o achado de

níveis muito baixos pode ajudar o médico a decidir contra a prescrição de antibióticos.

Ocasionalmente, é importante diagnosticar a causa viral específica; existem testes de diagnóstico rápido para a maior parte dos vírus ligados à bronquite aguda e traqueíte. No entanto, seu valor está em identificar um vírus para o qual haja tratamento ou em evitar o uso de antibióticos antibacterianos se algum vírus for identificado. Nem todos os testes rápidos estão amplamente disponíveis e são caros, além de raramente serem custo-efetivos no ambiente ambulatorial.

Para diagnosticar causas bacterianas específicas, o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) de esfregaços ou aspirados nasofaríngeos é a maneira mais fácil e sensível de diagnosticar infecções por *B. pertussis, M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*; a maioria dos especialistas recomenda *swabs* de alginato de cálcio para coqueluche porque o algodão inibe o crescimento. Os cotonetes de Dacron® com hastes de alumínio são preferidos para espécimes usados para diagnosticar *Chlamydophila* porque o algodão, o alginato de cálcio e a haste de madeira podem inibir o crescimento do microrganismo. As culturas para *M. pneumoniae* são lentas e insensíveis. Em geral, a testagem para microrganismos atípicos não deve ser feita em razão do custo da PCR e da insensibilidade e lentidão das culturas. No entanto, se o médico suspeitar de um surto na comunidade ou da probabilidade de coqueluche, a testagem rápida com PCR pode ser bastante benéfica.

## TRATAMENTO

Para a tosse aguda atribuída a bronquite aguda em um adulto imunocompetente, não são preconizados rotineiramente exames ou tratamentos adicionais.[4b] Não obstante, embora provavelmente menos de 50% dos casos de bronquite aguda sejam causados por patógenos bacterianos, antibióticos são usados em 50 a 85% dos casos em todo o mundo e em cerca de 45% dos pacientes idosos com infecções das vias respiratórias superiores não bacterianas nos EUA.[4] Em metanálise de ensaios clínicos randomizados que administraram antibióticos antibacterianos para

a bronquite aguda, os pacientes que receberam antibióticos tiveram propensão significativamente menor a ter tosse, mas seus 0,58 dia a menos com tosse, 0,46 dia a menos de tosse produtiva e 0,64 dia a menos de mal-estar não foram estatisticamente significativos e, em geral, não compensam os efeitos adversos dos próprios antibióticos.[A3] O *feedback* eletrônico, integrado ao fluxo de trabalho da prática clínica, pode reduzir a prescrição de antibióticos sem consequências adversas.[A3b]

Quando são prescritos antibióticos, a azitromicina (500 mg/dia durante 3 dias) provavelmente é melhor do que outras alternativas. Outra opção é retardar o início dos antibióticos e usá-los apenas em pacientes com sinais/sintomas persistentes. Esta estratégia reduz substancialmente o uso de antibióticos, reduz discretamente a satisfação do paciente, mas não teve implicações clínicas adversas detectáveis.[A4] O uso de antibióticos também pode ser bastante reduzido pela orientação dos médicos, revisão por pares e *feedback*,[A5] com a combinação de orientação e feedback sendo melhor do que a orientação isolada.[A5b] Digno de nota é que a expectoração com alteração da cor não parece ser preditiva da responsividade aos antibióticos. Com base nesses dados, as diretrizes sugerem que, em geral, os antibióticos devem ser reservados aos pacientes com suspeita de pneumonia.[5]

Pacientes com patógenos atípicos conhecidos podem usar antibióticos, mas mesmo assim seus efeitos sobre os desfechos não são claros, exceto para limitar a disseminação da coqueluche, sobretudo durante um surto definido. Em adultos com suspeita de coqueluche, acredita-se que a eritromicina, 500 mg, 4 vezes/dia durante 14 dias, seja a alternativa mais efetiva. No entanto, muitos pacientes não toleram a eritromicina, e doxiciclina, 100 mg a cada 12 horas, ou um macrolídio mais novo, como a azitromicina, 500 mg no dia 1 e 250 mg/dia depois disso, é efetivo. Doxiciclina e azitromicina também são ativas contra *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae,* embora a duração ideal do tratamento para a bronquite aguda não seja conhecida. Um intervalo útil é de 5 a 14 dias.

Durante a temporada de gripe, agentes específicos podem ser úteis na redução dos sinais/sintomas em aproximadamente 1 dia e podem levar a um retorno 0,5 dia antes às atividades normais em pacientes com gripe. Os medicamentos de primeira geração amantadina e rimantadina não são efetivos contra os vírus influenza A H3N2 e não são recomendados. Medicamentos de segunda geração, como zanamivir (duas inalações de 5 mg cada, 2 vezes/dia) ou oseltamivir (75 mg, 2 vezes/dia), podem ser administrados por 5 dias. Até 20% dos pacientes que recebem oseltamivir terão náuseas ou vômitos.

Anti-histamínicos, antitussígenos e expectorantes de venda livre não têm valor aparente. Embora alguns subgrupos de pacientes com resposta brônquica excessiva possam se beneficiar de agentes beta-agonistas, em geral eles parecem ser benéficos. Nenhum dado apoia o uso rotineiro de esteroides por via inalatória. Os agentes mucolíticos podem ser de pequeno benefício.

Em resfriados experimentais causados por rinovírus, fármacos não esteroides, isoladamente ou em combinação com anti-histamínicos, reduzem a gravidade dos sinais/sintomas, incluindo a tosse. No entanto, o uso difundido de qualquer tipo de fármaco isoladamente ou em combinação na bronquite e traqueíte adquirida na comunidade de ocorrência natural não foi avaliado.

Em pacientes que não têm asma brônquica (Capítulo 81), os corticosteroides orais não são úteis e não devem ser usados. Em pacientes com bronquite aguda,[A6] vários medicamentos alternativos incluem *Pelargonium sidoides* (fitoterápico), extratos de erva de tomilho e raiz de prímula e óleos essenciais. Esses fitoterápicos mostraram algum benefício em comparação com o placebo na bronquite aguda, mas são necessários mais estudos antes de serem recomendados rotineiramente.

Como os antibióticos são usados em excesso e provavelmente levam a alterações na resistência aos antibióticos em toda a comunidade, as intervenções para reduzir seu uso excessivo podem ter benefícios substanciais a longo prazo, ao mesmo

tempo que reduzem os custos de saúde. Infelizmente, essas intervenções tiveram apenas um sucesso modesto.

## PROGNÓSTICO

A tosse geralmente dura de 10 a 14 dias, durante os quais a doença causa reduções transitórias significativas na vitalidade e no aspecto social. Dados limitados em relação aos desfechos de curto e longo prazo mostram que até 20% dos pacientes apresentam manifestações clínicas persistentes ou recorrentes por 1 mês. Os antibióticos podem reduzir os sinais/sintomas por algumas horas, mas seus efeitos colaterais, o surgimento de resistência aos antibióticos e o custo têm de ser comparados a seus modestos benefícios.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A2. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379:236-249.

A2b. Huang DT, Yealy DM, Angus DC. Longer-term outcomes of the ProACT trial. *N Engl J Med*. 2020;382:485-486.

A3. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD000245.

A3b. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ*. 2019;364:l236.

A4. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:21-29.

A5. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:562-570.

A5b. Du Yan L, Dean K, Park D, et al. Education vs clinician feedback on antibiotic prescriptions for acute respiratory infections in telemedicine: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2021;36:305-312.

A6. Hay AD, Little P, Harnden A, et al. Effect of oral prednisolone on symptom duration and severity in nonasthmatic adults with acute lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:721-730.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med*. 2016;375:1544-1551.
2. Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, et al. Antibiotic prescribing for nonbacterial acute upper respiratory infections in elderly persons. *Ann Intern Med*. 2017;166:765-774.
3. Branche A, Neeser O, Mueller B, et al. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;25:1226-1230.
4. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections. *JAMA*. 2018;319:925-926.

4b. Smith MP, Lown M, Singh S, et al. Acute cough due to acute bronchitis in immunocompetent adult outpatients. *Chest*. 2020;157:1256-1265.

5. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the

Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434.

**Qual das seguintes alternativas mais bem descreve a bronquite aguda?**

A. Afeta 20% dos adultos anualmente, é causada por bactérias em 60% dos casos e é caracterizada por tosse que persiste por média de 7 dias.

B. Afeta 10% dos adultos anualmente, é causada por bactérias em apenas 5% dos casos e é caracterizada por tosse que persiste por média de 5 dias.

C. Afeta 5% dos adultos anualmente, é causada por bactérias em menos de 50% dos casos e é caracterizada por tosse que persiste por média de 10 a 14 dias.

D. Afeta 25% dos adultos anualmente, é causada por bactérias em 60% dos casos e é caracterizada por uma tosse que persiste por média de 6 semanas.

E. Afeta 50% dos adultos anualmente, é causada por bactérias em 70% dos casos e é caracterizada por tosse que persiste por média de 3 dias.

Concluir questão

**Os vírus implicados na bronquite aguda incluem qual(is) dos seguintes?**

- A. Rinovírus.
- B. Vírus sincicial respiratório.
- C. Coronavírus e metapneumovírus humano.
- D. Vírus influenza A e B.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas mais bem descreve a bronquite aguda?**

- A. Uma parte substancial dos pacientes apresenta declínio do $VEF_1$.
- B. PCR de *swabs* nasofaríngeos é muito insensível.
- C. Um nível de procalcitonina sérica < 0,1 ng/ℓ torna improvável que haja infecção bacteriana.
- D. A e C.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**O efeito dos antibióticos no desfecho da bronquite aguda é mais bem descrito por qual das seguintes opções?**

A. Os antibióticos claramente ajudam nos casos de patógenos atípicos.

B. Os antibióticos reduzem em aproximadamente 12 horas a febre, a tosse produtiva e a sensação de mal-estar, mas os eventos adversos superam esses efeitos benéficos.

C. Os antibióticos apresentam poucos eventos adversos, o que justifica seu uso.

D. Na coqueluche, as cefalosporinas orais são a melhor opção.

E. Os antibióticos não atuam na bronquite aguda.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas mais bem descreve os desfechos da bronquite aguda?**

A. Em um surto de *influenza*, agentes específicos reduzem os sinais/sintomas em 1 dia.

B. Os anti-histamínicos e antitussígenos de venda livre ajudam uma parte substancial dos pacientes.

C. Os anti-inflamatórios e anti-histamínicos não esteroides têm mostrado benefício significativo em casos comunitários relacionados com o rinovírus.

D. Os esteroides inalatórios mostraram benefícios em alguns estudos.

E. Adiar o uso de antibióticos em pacientes com sintomas persistentes não reduz substancialmente o uso de antibióticos.

Concluir questão

# 91

# VISÃO GERAL DA PNEUMONIA

DANIEL M. MUSHER

## DEFINIÇÃO

A pneumonia é uma síndrome clínica que ocorre quando a infecção do parênquima pulmonar causa sinais/sintomas das vias respiratórias inferiores e alterações características nos exames de imagem do tórax. As pneumonias são comumente classificadas como adquiridas no hospital ou adquiridas na comunidade. A pneumonia adquirida no hospital surge 48 horas ou mais depois da internação de um paciente que não apresentava pneumonia ou não estava em período de incubação de pneumonia no momento da admissão ou se desenvolve logo após a alta hospitalar. Todas as outras pneumonias são consideradas adquiridas na comunidade.

## EPIDEMIOLOGIA

A pneumonia é a infecção aguda potencialmente letal mais comum nos EUA. Anualmente, afeta > 1% da população e causa mais de 1,25 milhão de hospitalizações. A incidência de pneumonia é alta nos três primeiros anos de vida, diminui muito ao longo da infância, permanece relativamente incomum em adultos jovens, mas começa a aumentar após os 50 anos e especialmente depois dos 65 anos (e-Figura 91.1). Nos EUA é provável que cerca de 3% dos indivíduos com mais de 65 anos tenham pneumonia a cada ano, dos quais quase a metade será hospitalizado, resultando em mais de 1,5 milhão de hospitalizações anualmente.[1] Não apenas a pneumonia é mais prevalente em pacientes idosos como também é mais grave, com o risco de morte aumentando progressivamente com o aumento da idade. No geral, cerca de 7% dos pacientes hospitalizados por pneumonia morrem em 7 dias, e outros 7% morrem nos 30 dias seguintes.

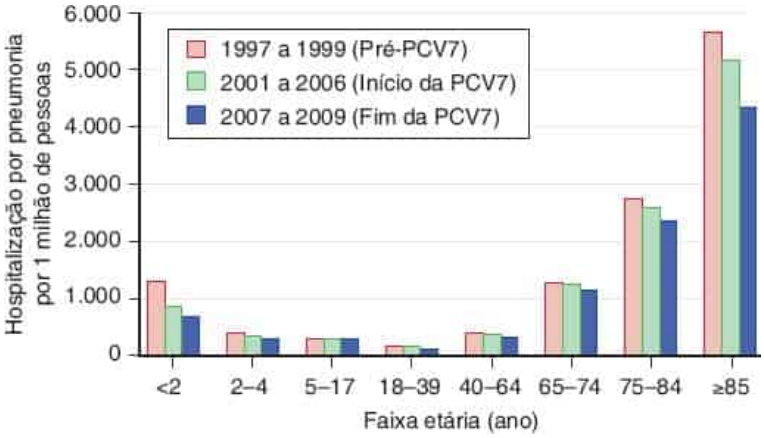


**E-FIGURA 91.1 A incidência de pneumonia adquirida na comunidade aumenta com o avançar da idade.** (Dados de Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369:155-163.)

A pneumonia bacteriana geralmente não ocorre em adultos jovens saudáveis; a maior parte dos adultos, de qualquer idade, que desenvolve pneumonia bacteriana provavelmente tem uma ou mais condições predisponentes subjacentes (Tabela 91.1). Mais comum é uma infecção respiratória viral antecedente, que aumenta a adesão bacteriana às células epiteliais respiratórias e danifica os mecanismos de depuração pela interferência na ação ciliar. A infecção pelo vírus influenza (Capítulo 340) aumenta muito a suscetibilidade à pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* (Capítulo 272), *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 273) ou *Haemophilus influenzae* (Capítulo 284). Estudos recentes confirmaram que a maior parte das mortes atribuídas ao vírus influenza durante a grande pandemia de 1918-1919 foram decorrentes de uma superinfecção bacteriana. Aparentemente, é pouco provável que outras infecções respiratórias virais, mesmo se forem graves, predisponham à pneumonia bacteriana. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Capítulo 82), fibrose cística (Capítulo 83) e bronquiectasia (Capítulo 84) ou outras anormalidades estruturais do pulmão predispõem muito à pneumonia bacteriana, especialmente em pacientes que também estão em uso de corticosteroides. Outros fatores predisponentes incluem tabagismo de cigarros (Capítulo 29), que aumenta as secreções pulmonares e prejudica a ação ciliar; desnutrição (Capítulo 203), que debilita o sistema imune; consumo excessivo de álcool etílico (Capítulo 30), que suprime o reflexo de tosse e afeta a migração dos leucócitos; doença hepática ou renal, ambas diminuindo a formação de anticorpos e a função dos leucócitos; diabetes melito, que diminui a função leucocitária e deficiências de imunoglobulina de qualquer etiologia. Acredita-se que o aumento de quase 100 vezes na incidência de pneumonia bacteriana em adultos jovens com AIDS (Capítulo 366) esteja amplamente relacionado com a produção defeituosa de anticorpos.

Os fatores que predispõem os idosos (Capítulo 22) à pneumonia incluem diminuição dos reflexos faríngeo e de tosse, disfunção da glote e diminuição das respostas de anticorpos e receptores *toll-like*. Esses fatores são muito mais proeminentes em indivíduos frágeis ou acamados – seja em casa, em um lar de idosos ou em um hospital – do que em idosos saudáveis.

Ao contrário da pneumonia bacteriana, a pneumonia viral ou por *Mycoplasma* pode ocorrer em qualquer idade, quando os microrganismos são transmitidos a hospedeiros imunologicamente *naïve*. A existência ou não de imunidade preexistente e a competência geral do próprio sistema imune parecem ser os principais determinantes da ocorrência de infecção. O comprometimento imunológico contribui muito para a gravidade da pneumonia causada por vírus sincicial respiratório (RSV) (Capítulo 338), vírus influenza (Capítulo 340) e vírus parainfluenza (Capítulo 339), enquanto a gestação predispõe à pneumonia grave por vírus influenza. A infecção pelo SARSCoV-2 provoca mais doença clinicamente evidente (COVID-19) em indivíduos mais velhos, bem como em indivíduos com condições subjacentes como obesidade, diabetes melito e hipertensão arterial (Capítulo 342A).[1b]

A tecnologia de reação da cadeia da polimerase (PCR) consegue identificar vírus respiratórios isoladamente ou em conjunto com uma potencial causa bacteriana em 20 a 30% dos pacientes hospitalizados por pneumonia. Dependendo da estação e do ano, o vírus influenza pode ser o mais comum, seguido pelo RSV e pelo metapneumovírus humano. Encontrar evidências de uma infecção viral por PCR não descarta a possibilidade de que também haja uma infecção bacteriana secundária (ver a seguir, Diagnóstico diferencial).

**Tabela 91.1** **Condição que sugerem várias causas de pneumonia.**

| CONDIÇÃO SUBJACENTE | MICRORGANISMO ASSOCIADO |
|---|---|
| Aspiração/má dentição | Flora bucal microaerofílica e anaeróbica<br>*Candida* sp. |
| | |

| | |
|---|---|
| Aspiração macroscópica, indivíduo acamado | *Staphylococcus aureus,* bastonetes gram-negativos |
| Viagem para o sudoeste dos EUA | *Coccidioides immitis* |
| Residência nas bacias do rio Mississippi, exposição a morcegos | *Histoplasma capsulatum* |
| Exposição a pássaros | *Cryptococcus neoformans, H. capsulatum* |
| Exposição a pássaros psitacídeos doentes | *Chlamydia psittaci* |
| Exposição a coelhos | *Francisella tularensis* |
| Exposição a animais de criação | *Coxiella burnetii* (febre Q) |
| Vírus influenza ativo na comunidade | Vírus influenza, S. aureus, S. pneumoniae, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* |
| Bronquiectasia, fibrose cística | *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus,* espécies de *Aspergillus,* micobactérias atípicas |
| Lesão pulmonar cavitária | Flora bucal microaerofílica e anaeróbia, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias, fungos endêmicos |
| Usuário de drogas injetáveis (UDIV) | *S. aureus, M. tuberculosis, S. pneumoniae* |
| Obstrução endobrônquica | Flora bucal microaerofílica e anaeróbica, bacilos gram-negativos, *S. aureus* |
| Antibioticoterapia recente | *S. pneumoniae* resistente a antibióticos |
| HIV (infecção inicial) | *S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis* |
| HIV/AIDS | Patógenos listados na infecção inicial pelo HIV, além de *Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, Mycobacterium kansasii,* complexo *Mycobacterium avium*, *P. aeruginosa* |
| Viagem para o Oriente Médio | Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) |
| Bioterrorismo | *Bacillus anthracis* (antraz), *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularemia) |

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Dados de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-S72.

## BIOPATOLOGIA

Vários fatores de defesa do hospedeiro protegem as vias respiratórias inferiores contra a entrada de microrganismos infecciosos. A configuração das vias respiratórias superiores garante que um fluxo fino e laminar de ar passe sobre os pelos e as superfícies pegajosas que são capazes de reter partículas potencialmente infecciosas. A imunoglobulina A (IgA) secretora, que constitui 10% das proteínas das secreções nasais, neutraliza os vírus. As imunoglobulinas também inibem a colonização bacteriana. O fechamento da epiglote evita que partículas de alimentos passem para a traqueia durante a deglutição. A laringe impede a passagem de secreções para a traqueia e possibilita a produção da pressão intrapulmonar necessária para uma tosse efetiva. Quando os microrganismos contornam esses mecanismos, a ação ciliar das células epiteliais os move continuamente para cima em direção à laringe, e o reflexo de tosse os impulsiona mais rapidamente no mesmo sentido. As secreções traqueobrônquicas mantêm as superfícies úmidas e o surfactante pulmonar provavelmente ajuda a prevenir a atelectasia, que pode interferir na limpeza distal.

A aspiração de pequenos volumes de secreções nasofaríngeas ou conteúdo da boca, especialmente durante o sono ("microaspiração") é uma ocorrência normal. Desse modo, as bactérias que normalmente colonizam as vias respiratórias superiores, como *S. pneumoniae* (Capítulo 273) ou *H. influenzae* (Capítulo 284), podem alcançar os alvéolos, onde podem causar pneumonia. Uma aspiração mais substancial é proeminente em idosos, especialmente os frágeis ou acamados. É provável que esses indivíduos sejam colonizados por *S. aureus* ou bacilos gram-negativos. A microaspiração de outros estreptococos que colonizam as vias respiratórias superiores (p. ex., *S. mitis*) ou microrganismos microaerofílicos e anaeróbios mistos podem ser responsáveis por uma proporção de casos de pneumonia nos quais não é encontrado outro microrganismo reconhecido.

Essa aspiração de pequenos volumes de secreções deve ser diferenciada da aspiração macroscópica (Capítulo 88). A aspiração macroscópica ocorre, por exemplo, em indivíduos que têm convulsões, que engasgam ao vomitar ou nas quais o reflexo de vômito é suprimido por álcool etílico, medicamentos/drogas ou doenças neurológicas. Em tais pacientes, a síndrome clínica de pneumonia por aspiração inclui os efeitos dos microrganismos aspirados e outro material gástrico, bem como do ácido gástrico associado.

A inalação direta de microrganismos aerossolizados também pode causar pneumonia. Essa patogênese é incomum na maioria das pneumonias bacterianas, mas é característica da pneumonia por *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 308) e *Bacillus anthracis* (Capítulo 278). Esse mecanismo também explica a infecção por vírus, como o vírus influenza (Capítulo 340), o RSV (Capítulo 338) e o metapneumovírus humano (Capítulo 337) e SARSCoV-2 (Capítulo 342A) que se replicam e se espalham ao longo das células que revestem as vias respiratórias inferiores, geralmente depois de entrar pela primeira vez por inalação.

As bactérias também podem alcançar os pulmões via corrente sanguínea, ser filtradas pelos mecanismos normais de depuração do hospedeiro, mas então escapar e causar pneumonia. A pneumonia por *S. aureus* (Capítulo 272) comumente é causada por disseminação hematogênica, especialmente se houver infecção endovascular, como endocardite. *Escherichia coli* (Capítulo 288) e outros bastonetes gram-negativos também podem precipitar a pneumonia por disseminação hematogênica.

Quando microrganismos potencialmente infecciosos alcançam o pulmão, as células que revestem o sistema respiratório produzem substâncias que inibem ou matam microrganismos, incluindo lisozima, lactoferrina, betadefensinas e surfactante. Componentes da parede celular bacteriana, como lipopolissacarídios (LPS) em bactérias gram-negativas e peptidoglicanos em bactérias gram-positivas, ativam a cascata alternativa do complemento, levando a opsonização ou morte direta das bactérias. Eles também regulam positivamente os receptores *toll-like*, com subsequente aumento dos mecanismos imunes humorais e celulares, e estimulam a produção de IL-7 que atua por meio da IL-17 para atrair leucócitos polimorfonucleares (PMN). Os anticorpos contra os componentes bacterianos expressos na superfície aumentam muito a resposta de defesa do hospedeiro, e os anticorpos específicos do sorotipo

contra o polissacarídio da cápsula bacteriana são especialmente importantes na proteção contra a infecção pneumocócica.

### Patologia

A pneumonia resulta da replicação e da disseminação de microrganismos ao longo do interstício pulmonar e das vias respiratórias e espaços aéreos periféricos. Na pneumonia bacteriana, os microrganismos e a resposta inflamatória resultante, caracterizada pela liberação de citocinas e o acúmulo de plasma e leucócitos nos alvéolos, são responsáveis pela maioria das manifestações clínicas. Na pneumonia por vírus influenza, o vírus invade diretamente as células do epitélio colunar, resultando em alterações anatomopatológicas que incluem danos aos cílios, vacuolização das células epiteliais respiratórias e, até mesmo, descamação de toda a camada epitelial. Essas alterações generalizadas, que levam a um padrão intersticial difuso na radiografia de tórax, também predispõem à invasão bacteriana secundária. *Chlamydia pneumoniae* (Capítulo 302) adere a receptores específicos e se replica dentro das células, produzindo microcolônias que estimulam uma resposta inflamatória e resultam em pneumonia focal. *Mycoplasma* também danifica as células epiteliais respiratórias (Capítulo 301), mas, em vez de invadir as células, adere à superfície celular, onde prejudica a atividade ciliar e produz substâncias tóxicas. A pneumonia bacteriana secundária é incomum na pneumonia por *Chlamydia* ou *Mycoplasma*, talvez porque esses microrganismos, ao contrário do vírus influenza, não causam danos tão graves à função ciliar nem afetam adversamente as células fagocíticas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a pneumonia é caracterizada por início súbito de febre, tosse frequentemente associada a produção de expectoração e infiltrado pulmonar recém-reconhecido detectado em uma radiografia de tórax. Em adultos jovens com pneumonia bacteriana, mal-estar agudo grave e febre subjetiva são comuns, geralmente com calafrios, tosse e produção de expectoração, ou pelo menos uma sensação de necessidade de produzir expectoração. Alguns também sentem dor pleurítica no tórax. Quando a tosse é produtiva, a expectoração pode ser tinta de sangue. Alguns pacientes adoecem rapidamente e apresentam hipoxemia e choque séptico. Outros, no entanto, especialmente idosos ou indivíduos frágeis, podem não tossir, não produzir expectoração nem estar afebris na primeira avaliação. O aumento da probabilidade de pacientes idosos terem apenas algumas ou mesmo poucas dessas manifestações específicas da pneumonia em parte reflete a produção reduzida de citocinas e a resposta menos vigorosa a elas. Como resultado, esses indivíduos podem manifestar apenas desorientação, confusão mental, fadiga ou alterações mais sutis no estado mental. A diarreia, que foi identificada como manifestação proeminente da pneumonia por *Legionella* (Capítulo 298), também é frequente na pneumonia por pneumococos e provavelmente em outras pneumonias bacterianas, possivelmente indicando uma resposta gastrintestinal inespecífica às citocinas circulantes.

É mais provável que a pneumonia viral se manifeste com sinais/sintomas das vias respiratórias superiores, como rinorreia ou dor de garganta. Os pacientes costumam se lembrar de terem sido expostos a alguém com uma infecção respiratória. É menos provável que adultos com pneumonia viral, por *Chlamydia* ou por *Mycoplasma* apresentem expectoração do que aqueles com pneumonia bacteriana, mas alguns pacientes com pneumonia viral pura sem coinfecção bacteriana apresentam escarro francamente purulento. Pneumonias por *Mycoplasma* e *Chlamydia* geralmente ocorrem em adultos jovens.

## DIAGNÓSTICO

### Exame físico

De modo geral, os pacientes mais jovens com pneumonia bacteriana ou por vírus influenza apresentam um quadro clínico agudo. Indivíduos com pneumonia por outros vírus que não o vírus influenza, por *Mycoplasma* ou por *Chlamydia* (Capítulos 301 e 302) geralmente não apresentam quadro clínico agudo. Por outro lado, idosos e indivíduos frágeis muitas vezes não têm muitos desses achados típicos, simplesmente parecendo apáticos ou confusos. Pacientes com tuberculose (TB) ou outras formas mais crônicas de pneumonia parecem cronicamente enfermos ou relativamente bem.

A frequência respiratória pode estar aumentada; uma frequência de mais de 25 incursões por minuto deve causar sérias preocupações. Saturação de oxigênio ($SaO_2$) abaixo de 92% provavelmente indica pressão parcial de oxigênio no sangue arterial muito baixa; saturação baixa associada a frequência respiratória alta sugere comprometimento respiratório grave com desconforto respiratório iminente (Capítulo 96).

Na pneumonia bacteriana, crepitações ou estertores geralmente são auscultados na área afetada. Broncofonia e egofonia sugerem fortemente pneumonia quando existentes, mas não são sensíveis para o diagnóstico. Macicez à percussão sobre a área afetada pode ser detectada em cerca de metade dos casos. O aumento do frêmito tátil é um achado frequente e é especialmente útil para distinguir um infiltrado pulmonar de um derrame pleural, no qual o frêmito está diminuído ou ausente. A falha em detectar o movimento do diafragma pela percussão sugere derrame pleural. Infelizmente, a sensibilidade e a especificidade gerais do exame físico para pneumonia são bastante baixas, talvez relacionadas com o treinamento inadequado dos profissionais de saúde. Em todos os casos, o diagnóstico de pneumonia exige confirmação radiográfica.

## Achados radiográficos

A pneumonia é diagnosticada pelo achado de um infiltrado nos exames de imagem do tórax ou excluída por sua ausência. A detecção de infiltrados radiográficos pode ser surpreendentemente difícil, especialmente em pacientes com doença pulmonar crônica, obesos ou indivíduos que foram avaliados apenas com uma radiografia de tórax portátil. A radiografia de tórax pode não ser capaz de detectar pequenas áreas de consolidação alveolar, especialmente se for realizada à beira do leito em incidência anteroposterior; contudo, essas pequenas áreas de consolidação alveolar podem ser detectadas na tomografia computadorizada (TC), muito mais sensível. A TC também consegue mostrar que anormalidades encontradas na radiografia simples de tórax são falso-positivas. No entanto, pequenas áreas de consolidação aparente ("alterações em vidro fosco") são frequentemente encontradas na TC de pacientes que não têm pneumonia. A ultrassonografia (US) à beira do leito também pode ser usada para detectar infiltrados pulmonares, mas a sensibilidade e a especificidade, embora relativamente altas,[2] não são suficientes para evitar a necessidade de uma radiografia de tórax. Até 40% dos pacientes com pneumonia também apresentam derrame parapneumônico, que pode ser detectado por exames especiais.

Embora um infiltrado pulmonar recém-reconhecido seja a condição necessária para o diagnóstico de pneumonia, o aspecto radiográfico é pouco informativo da etiologia. A consolidação densa de um segmento ou lobo geralmente é bacteriana (Figura 91.1), especialmente decorrente de *S. pneumoniae* ou *Klebsiella*. Outras bactérias, incluindo *Legionella* (Figura 91.2), podem causar um quadro semelhante, mas muitas pneumonias bacterianas causam infiltrados subsegmentares. A pneumonia viral não causa consolidação segmentar ou lobar.

A pneumonia decorrente de microaspiração de *S. aureus* (Capítulo 272) ou bacilos gram-negativos não pode ser distinguida radiograficamente de outras pneumonias bacterianas. Embora se diga que há maior probabilidade de cavitação, essa conclusão pode refletir um viés de notificação. A pneumonia pneumocócica também causa necrose pulmonar, que é visível em uma radiografia de tórax em 2% dos casos e na TC em 11% dos casos (ver Figura 91.2).

Uma das poucas pneumonias bacterianas radiologicamente distintas é decorrente da disseminação hematogênica de *S. aureus* (Capítulo 272), especialmente quando ocorre associada à endocardite ou a uma fonte intravascular infectada (Capítulo 67). A pneumonia hematogênica por *S. aureus* causa lesões arredondadas de 1 a 3 cm, que podem cavitar (Figura 91.3A e B). A pneumonia subsegmentar ou "irregular" (Figura 91.4) pode ser causada por bactérias, vírus, *Mycoplasma* ou *Chlamydia* (Capítulos 301 e 302). *Pneumocystis jiroveci* (Capítulo 321) causa infiltrado intersticial difuso que pode, em seus estágios clínicos iniciais, ser confundido com acentuação da trama pulmonar. A aspiração de bactérias anaeróbicas, microaerofílicas e facultativas da boca pode causar pneumonia, mas também pode levar a um abscesso pulmonar (Capítulo 84) com parede espessa, nível de líquido e consolidação circundante, especialmente nos segmentos superiores dos lobos inferiores ou segmentos posteriores dos lobos superiores. Uma lesão cavitária de um lobo superior sem nível de líquido, especialmente se confinada ao segmento posterior, sugere TB (Capítulo 308), infecção por micobactérias atípicas ou nocardiose. Ocasionalmente, as manifestações mais agudas da TB mimetizam uma pneumonia bacteriana aguda. *Aspergillus* (Capítulo 319) pode proliferar no interior de uma cavidade, resultando no aspecto bem-conhecido de micetoma intracavitário (bola de fungo) circundado por um arco ou halo de ar (e-Figura 91.2).

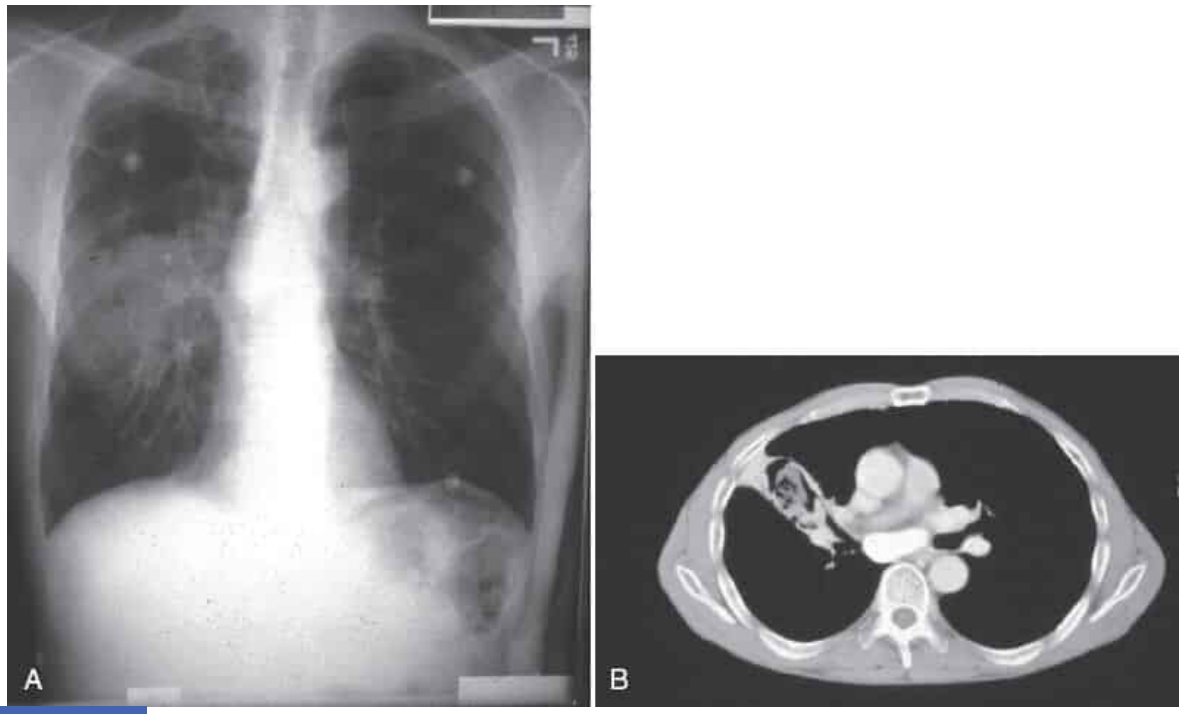


**E-FIGURA 91.2 Em um aspergiloma pulmonar, às vezes chamado de bola fúngica intracavitária, uma radiografia simples de tórax (A) ou tomografia computadorizada de tórax (B) mostra crescimento fúngico no interior de uma cavidade, preso à parede por um pedúnculo.**

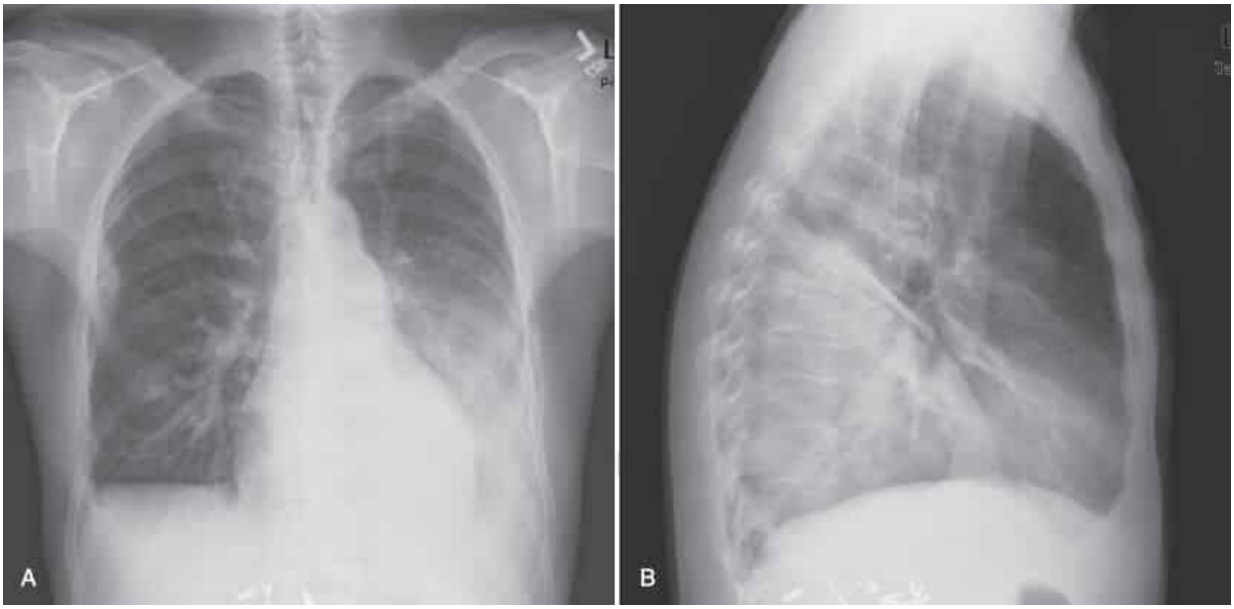


**FIGURA 91.1** **Pneumonia pneumocócica do lobo inferior esquerdo observada nas incidências posteroanterior (A) e lateral (B).**

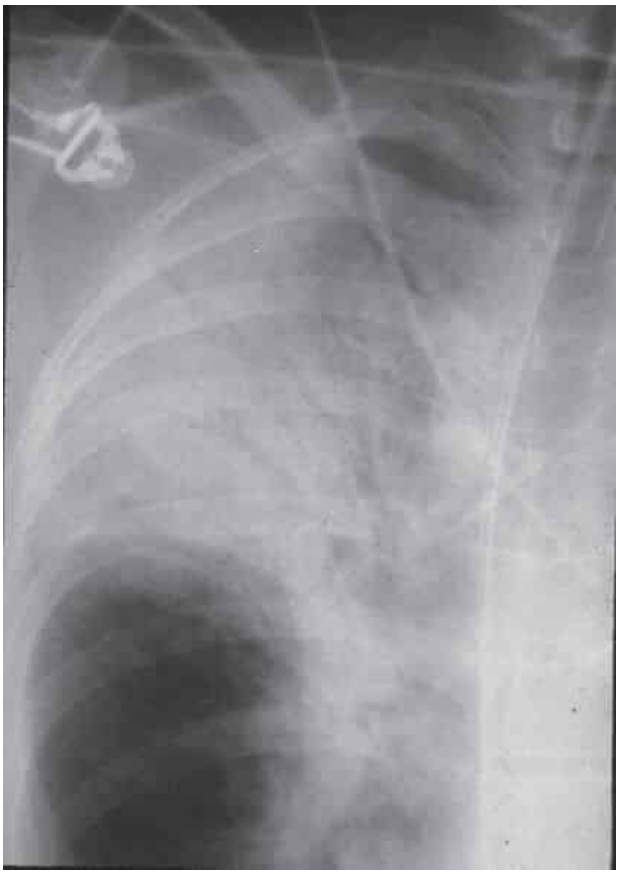

**FIGURA 91.2** **Consolidação lobar densa com aerobroncogramas em um paciente com pneumonia por *Legionella* comprovada.**

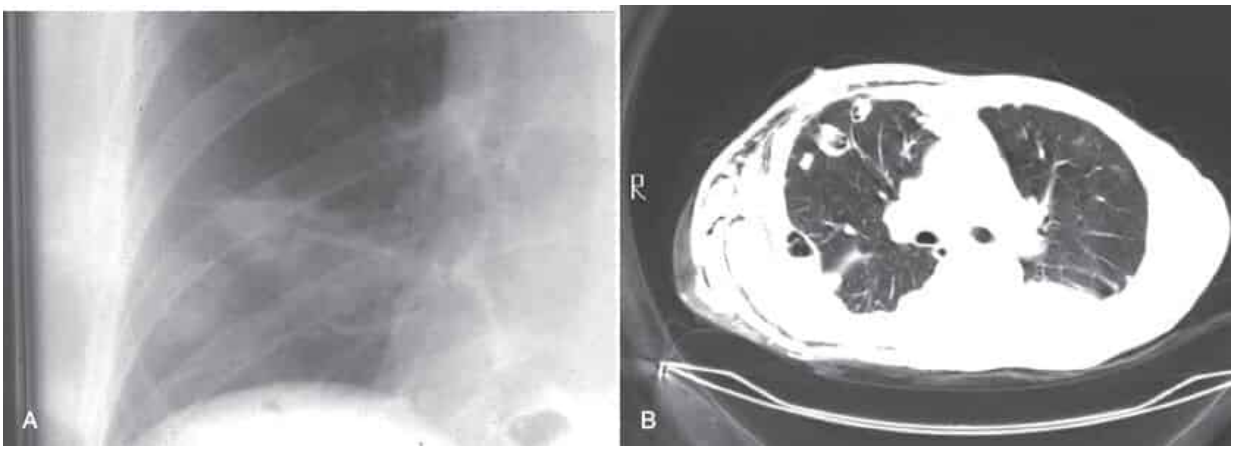


**FIGURA 91.3** **Pneumonia hematogênica por *Staphylococcus aureus*. A.** A radiografia de tórax mostra lesões arredondadas características com cavitação. **B.** As mesmas lesões confirmadas pela tomografia computadorizada.

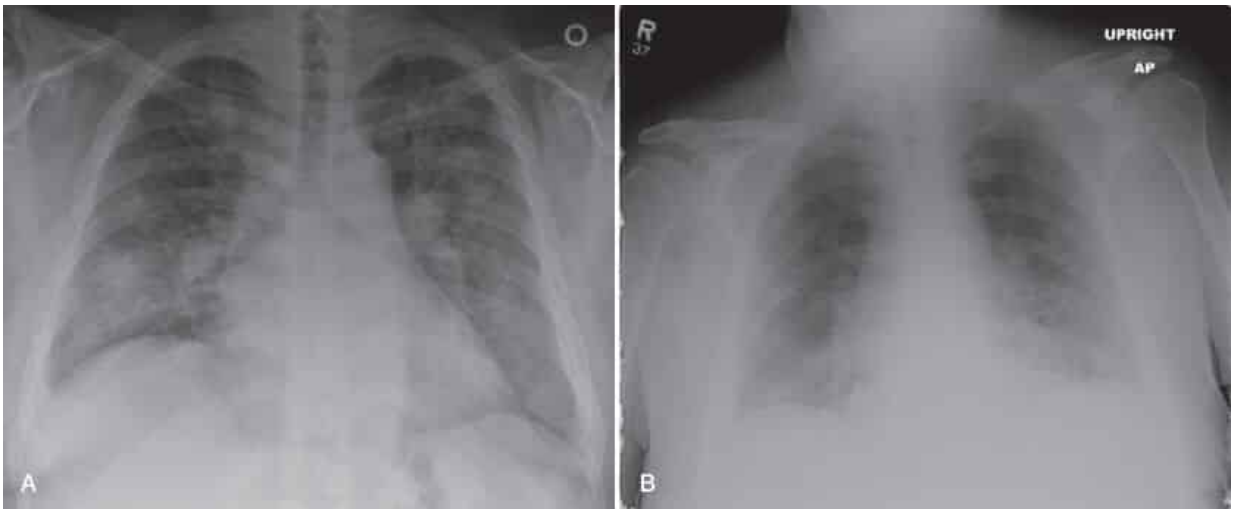


**FIGURA 91.4** **A.** Infiltrados "irregulares" bilaterais em um paciente com pneumonia por coronavírus. **B.** Radiografia de tórax de uma pneumonia adquirida na comunidade que por fim concluiu-se ter sido causada por metapneumovírus humano.

A pneumonia rapidamente progressiva de qualquer etiologia pode resultar em infiltrados pulmonares difusos consistentes com a síndrome do desconforto respiratório agudo ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Capítulo 96) ou hemorragia alveolar difusa. Embora o aparecimento ou aumento de infiltrados depois de o paciente ser hospitalizado e o tratamento ser iniciado frequentemente seja atribuído à reposição de líquido, essa progressão provavelmente reflete a resposta inflamatória continuada. Uma TC de tórax ajuda a esclarecer a natureza de um infiltrado e determinar se há derrame ou massa, mas geralmente não é necessária na admissão hospitalar para pacientes nos quais pode ser realizada uma radiografia de tórax de boa qualidade.

## Achados laboratoriais

A maioria dos pacientes com pneumonia bacteriana tem uma contagem de leucócitos superior a 11.500/μℓ no momento da internação e cerca de um terço tem uma contagem de leucócitos superior a 15.000 leucócitos/μℓ. Uma contagem normal de leucócitos não deve ser interpretada como tranquilizadora, porque contagens de leucócitos de 6.000/μℓ ou menos podem ser observadas na infecção bacteriana devastadora. Quando uma infecção bacteriana devastadora suprime a contagem de leucócitos, a contagem de formas imaturas (bastões) quase sempre se mantém elevada. Cerca de 40% dos pacientes que chegam ao hospital com uma síndrome compatível com pneumonia adquirida na comunidade, mas que não estão infectados, como pacientes com edema pulmonar ou câncer de pulmão, também têm contagens de leucócitos superiores a 11.500/μℓ; portanto, leucocitose não é um achado específico para pneumonia. No entanto, contagens de leucócitos superiores a 20.000/μℓ são incomuns em condições pulmonares agudas que não a pneumonia bacteriana. Frequentemente, observam-se pequenas elevações inespecíficas nos níveis séricos de bilirrubina, aminotransferases e lactato desidrogenase (LDH). Elevações marcadas do nível de LDH podem ser vistas na pneumonia por *Pneumocystis* e na infecção disseminada por *Histoplasma* (Capítulos 316 e 321) em pacientes com AIDS.

Um nível elevado de procalcitonina sérica aumenta a probabilidade de infecção bacteriana, mas um nível baixo não é suficientemente sensível para excluir tal diagnóstico. Alguns ensaios clínicos randomizados de pacientes que apresentam sintomas do trato respiratório inferior sugeriram que um tratamento guiado pelo nível de procalcitonina (antibióticos desencorajados se o nível for ≤ 0,25 μg/ℓ e fortemente desencorajados se < 0,1 μg/ℓ) pode reduzir com segurança o uso de antibióticos.[A1] Contudo, o mais recente ensaio clínico realizado nos EUA não encontrou efeitos benéficos em hospitais com alta adesão às diretrizes para o tratamento de pneumonia.[A2,A2b] Além disso, 25% dos pacientes com pneumonia bacteriana têm nível normal de procalcitonina, e até 25% dos pacientes com síndrome de pneumonia, mas sem evidências de infecção bacteriana, têm nível elevado de procalcitonina; portanto, este teste não pode ser usado isoladamente para determinar decisões terapêuticas.[3,4,4b]

## Diagnóstico microbiológico

O sistema respiratório remove o exsudato inflamatório pela ação ciliar das células que revestem os brônquios e a traqueia, bem como pelo reflexo de tosse. A expectoração é composta por esse exsudato – plasma, leucócitos e bactérias – com uma mistura maior ou menor de saliva. O achado de um grande número de um único tipo de bactéria (p. ex., cocos gram-positivos semelhantes a pneumococos) em uma amostra inflamatória que esteja relativamente livre de células epiteliais contaminantes sugere fortemente esse organismo como o agente etiológico da pneumonia (Figura 91.5). *Haemophilus* (Capítulo 284), *Moraxella* (Capítulo 284) e bastonetes gram-negativos (Capítulos 289 e 290) são ainda mais distintos em seu aspecto microscópico. Em pacientes com pneumonia pneumocócica bacteriêmica, que tossem uma amostra válida e que não receberam antibióticos, o exame microscópico de uma expectoração com coloração de Gram tem sensibilidade de aproximadamente 75% para a detecção de pneumococos e *H. influenzae*, com especificidade elevada, porém é menos acurada para outras bactérias.[4c] Como a sensibilidade da coloração de Gram cai drasticamente depois de 6 horas, e a da cultura cai depois de 18 horas de tratamento com antibióticos, as amostras são úteis no diagnóstico apenas se forem coletadas em tempo hábil.

O exame de uma amostra de escarro com coloração de Gram que mostra muitas células inflamatórias também é útil se não mostrar bactérias. Se ainda não tiverem sido administrados antibióticos, a ausência de microrganismos visíveis sugere que a causa da pneumonia é uma bactéria que não aceita prontamente a coloração de Gram (p. ex., *Legionella* ou micobactérias), um microrganismo como *Mycoplasma* ou *Chlamydia* que não apresenta a parede celular bacteriana típica ou um vírus.

As culturas bacterianas produzirão prontamente *Haemophilus*, *Moraxella*, *S. aureus* ou bacilos gram-negativos quando esses forem os organismos que causaram a pneumonia. No entanto, encontrar *S. aureus* ou bastonetes gram-negativos na cultura, quando eles não foram observados no exame microscópico em um escarro de boa qualidade, pode sugerir que estes microrganismos estejam contaminando a flora bucal.

O ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) consegue detectar a parede celular pneumocócica ou o polissacarídio capsular na urina de 60 a 80% dos pacientes com pneumonia pneumocócica bacteriêmica e uma proporção menor daqueles com doença não bacteriêmica. Um ELISA urinário para sorotipos pneumocócicos específicos é substancialmente mais sensível, mas sua utilidade é muito limitada porque o teste disponível comercialmente detecta apenas sorotipos na vacina 13 valente, que praticamente desapareceram da população. Um ELISA para o antígeno urinário da *Legionella* detecta apenas o sorotipo mais comum de *Legionella*, mas é positivo em cerca de 70% dos casos de pneumonia por *Legionella* (Capítulo 298), com maior sensibilidade em doenças mais graves. Os testes para detecção de antígeno de *Histoplasma* na urina (Capítulo 316) e de *Cryptococcus* no sangue (Capítulo 317) são positivos em pacientes com doença disseminada, mas têm menor probabilidade de serem positivos em pacientes com infiltrados pulmonares distinguíveis.

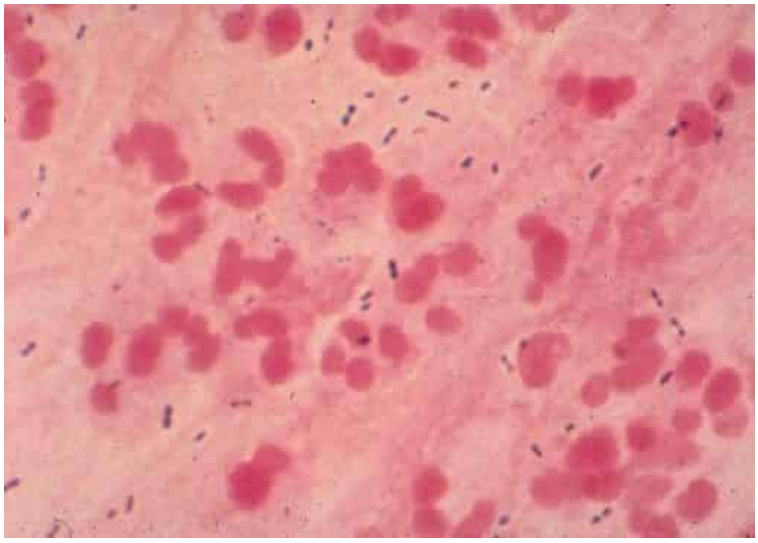

**FIGURA 91.5 A coloração de Gram do escarro de um paciente com pneumonia pneumocócica mostra numerosos leucócitos polimorfonucleares e muitos cocos gram-positivos em forma de lanceta sem células epiteliais, indicando que esta amostra se originou das vias respiratórias inferiores.** Uma amostra assim configura um diagnóstico de pneumonia pneumocócica, embora não se possa excluir a coinfecção por um microrganismo como um vírus, que não é revelado pela coloração de Gram.

A testagem com PCR de uma amostra nasofaríngea é uma técnica altamente sensível para detectar microrganismos potencialmente infectantes,[5] mas uma PCR positiva pode indicar colonização em vez de infecção. A PCR quantitativa em pacientes africanos com AIDS e suspeita de pneumonia identifica de maneira confiável a pneumonia pneumocócica, mas a generalização desse método para pacientes sem AIDS em países desenvolvidos ainda precisa ser determinada. Para organismos que normalmente não colonizam as vias respiratórias superiores, a PCR é sensível e específica. A PCR em um esfregaço de garganta pode detectar com segurança *Chlamydia* e *Mycoplasma*, bem como 15 vírus respiratórios (incluindo vírus influenza, vírus parainfluenza, RSV, metapneumovírus humano, coronavírus e

adenovírus) com sensibilidade muito alta. *Swabs* nasais são mais sensíveis para o diagnóstico de COVID-19. Esses vírus respiratórios são encontrados em menos de 2% dos adultos saudáveis; portanto, encontrar um vírus respiratório por PCR em um paciente com pneumonia sugere uma função etiológica.[6] Como resultado, a PCR geralmente substituiu a cultura viral como o padrão-ouro para o diagnóstico de infecção pelo vírus influenza (Capítulo 340). Deve-se enfatizar que encontrar evidências de infecção viral, especialmente decorrente do vírus influenza, não exclui a possibilidade de infecção bacteriana secundária. A PCR do escarro também é capaz de detectar *M. tuberculosis* (Capítulo 308) e agora faz parte da avaliação recomendada em pacientes com suspeita de ter esse diagnóstico.

Bacteriemia é detectada em 5 a 10% dos pacientes hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade, incluindo 20 a 25% dos pacientes com pneumonia pneumocócica, 10 a 15% dos pacientes com pneumonia por *S. aureus* ou bastonetes gram-negativos contraída por via aerógena, uma proporção muito menor de pacientes com pneumonia por *H. influenzae* não tipável e apenas raramente na pneumonia causada por *Moraxella catarrhalis*. Em comparação, os pacientes com pneumonia hematogênica por *S. aureus* quase sempre apresentam hemoculturas positivas. A pneumonia pneumocócica também pode ser diagnosticada pelo achado de antígenos urinários específicos do sorotipo.[7]

## Diagnóstico diferencial

Os pacientes não procuram atendimento médico com um rótulo que diz "pneumonia". Em vez disso, eles têm uma síndrome que consiste em um infiltrado pulmonar recentemente reconhecido junto com alguns dos seguintes achados: febre, tosse, produção de expectoração, dor torácica pleurítica, estertores nos pulmões e leucocitose. O diagnóstico diferencial deve incluir causas infecciosas e não infecciosas.

### *Pneumonia bacteriana*

Embora a pneumonia por *S. pneumoniae* (Capítulo 273) fosse o tipo mais comum na primeira metade do século XX, a prevalência de *S. pneumoniae* como causa de pneumonia tem diminuído constantemente desde o final da década de 1960 e continuando até o presente.Estudos anteriores a 2019 identificaram S. pneumoniae em apenas 5% a 10% dos casos nos EUA (Tabela 91.2) e em 15% a 20% dos casos na Europa,[8,8b] com a taxa mais elevada na Europa sendo atribuída a menor adesão à vacina antipneumocócica por adultos e as taxas mais altas de tabagismo (cigarros). Como é mostrado na Tabela 91.2, é mais provável que os pacientes que conseguem fornecer uma amostra de escarro purulento ("alta qualidade") tenham infecção bacteriana confirmada (aproximadamente 80%), com pneumonia pneumocócica ou por Haemophilus (Capítulo 284) em 20% a 25% dos casos e coinfecção viral em aproximadamente 30% a 40% dos casos.8c Outras causas bacterianas de pneumonia incluem S. aureus (Capítulo 272), bacilos gram-negativos (Capítulos 288 e 289), e até mesmo o que era comumente denominado "flora respiratória normal". Pseudomonas aeruginosa (Capítulo 290), embora importante na infecção hospitalar, é uma causa menos proeminente de pneumonia adquirida na comunidade.

### *Organismos bacterianos atípicos*

Apesar de suas diferenças marcantes, *Mycoplasma* (Capítulo 301), *Chlamydia* (Capítulo 302), *Coxiella burnetii* (Capítulo 311) e *Legionella* (Capítulo 298) são agrupados como "microrganismos atípicos". Esses microrganismos têm em comum a falta de paredes celulares típicas, o que os torna indetectáveis pela coloração de Gram. Eles também respondem ao tratamento com tetraciclinas, macrolídios e quinolonas. No entanto, essas infecções têm pouco em comum.

Embora *Mycoplasma* e *C. pneumoniae* (Capítulos 301 e 302) sejam causas comuns de pneumonia no ambiente ambulatorial, especialmente em adultos jovens, eles causam menos de 1 a 2% dos casos

que exigem hospitalização. A pneumonia causada por esses microrganismos é caracterizada por tosse improdutiva prolongada, febre baixa e infiltrados pulmonares dispersos. A PCR é preferível às sorologias para o diagnóstico de infecções por *Chlamydia* ou *Mycoplasma*, porque os estudos sorológicos superestimam substancialmente a prevalência de infecção aguda por esses agentes.

A pneumonia por *Legionella* se comporta como uma pneumonia bacteriana típica e, muitas vezes, é atribuída a uma fonte de água, enquanto a pneumonia por *C. burnetii* (febre Q) ocorre no final do verão na região pecuária, especialmente no sul do Texas e no meio-oeste dos EUA, e está associada com cefaleia intensa e elevação das enzimas hepáticas.

## *Pneumonia viral*

O uso rotineiro de PCR em amostras respiratórias revelou o papel proeminente dos vírus como causa de pneumonia que resulta em hospitalização. No período 2019-2020, o SARS-CoV-2 (Capítulo 342A) e a doença causada por ele (COVID-19) foi a principal causa de pneumonia em todo o planeta. Antes de 2019, rinovírus (Capítulo 337) e vírus influenza (Capítulo 336) eram as causas virais mais frequentemente reconhecidas de pneumonia, seguidos por vírus parainfluenza (Capítulo 339), vírus sincicial respiratório (Capítulo 338), coronavírus pré-2019 (Capítulo 342) e metapneumovírus humano (Capítulo 337).[8d] A pneumonia por adenovírus (Capítulo 341) ocorre em adultos jovens e ocorre também em surtos, como em recrutas nas forças armadas. Especialmente em adultos mais velhos, os vírus influenza e sincicial respiratório podem provocar internação em UTI durante o inverno. Antes do SARS-CoV-2, infecção bacteriana secundária era documentada em até 80% de todos os pacientes hospitalizados por causa de pneumonia com identificação por PCR de um vírus respiratório. Essa coinfecção bacteriana parece ocorrer mais frequentemente na pneumonia por vírus influenza.

*Staphylococcus aureus, S. pneumoniae e Haemophilus influenzae* predominam como bactérias infectantes secundárias.[8e] Portanto, a identificação de um vírus respiratório por PCR em um paciente com pneumonia não significa que o tratamento antibacteriano pode ser suspenso. Essas observações enfatizam a importância de estudos microbiológicos apropriados em todos os pacientes hospitalizados com pneumonia. Outras características, como a natureza do infiltrado pulmonar, a contagem de leucócitos, o nível de pró-calcitonina e outros biomarcadores, podem ajudar a elucidar o diagnóstico etiológico. A coloração de Gram e a cultura das secreções coletadas antes da antibioticoterapia ainda são a maneira mais confiável de determinar se existe infecção bacteriana secundária e quais bactérias estão implicadas.

**Tabela 91.2** **Causas de pneumonia pré-2019 que resultavam em hospitalização de adultos (%)**

| | ***TODAS AS INTERNAÇÕES*** | | ***ESTUDOS QUANTITATIVOS: PACIENTES QUE CONSEGUIAM EXPECTORAR "ESCARRO DE ALTA QUALIDADE"*** | |
|---|---|---|---|---|
| | **UM CENTRO*** | **MÚLTIPLOS CENTROS†** | **MOLECULARES‡** | **BACTERIOLÓGICOS§** |
| Bactérias | | | 72 | 82 |
| *S. pneumoniae* | 9 | 5 | 36 | 22 |
| *Haemophilus* | 6 | 1 | 40 | 23 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus* | 5 | 2 | | 9 | 10 |
| *Moraxella* | 1 | 1 | | 14 | 3 |
| *Enterobacteriaceae* | 2 | 2 | | 15 | 1 |
| *Pseudomonas* | 3 | 1 | | 3 | 3 |
| *Legionella* | NR | 1 | | 1 | 0 |
| *Mycoplasma, Chlamydia* | NR | 3 | | 2 | 0 |
| Outros patógenos reconhecidos | 3 | 3 | | | |
| Flora respiratória normal | NR | NR | | NR | 18 |
| Múltiplas bactérias identificadas | NR | NR | | 32 | 19 |
| Micobactérias | 2 | 1 | | 0 | |
| Fungos (inclusive *Pneumocystis*) | 3 | 1 | | 0 | 0 |
| Vírus respiratórios | | | 30 | 33 | |
| Vírus influenza | 1 | 6 | | 7 | 14 |
| Rinovírus | 12 | 3 | | 13 | 10 |
| Metapneumovírus humano | 2 | 4 | | 1 | 4 |
| Vírus sincicial respiratório | 2 | 3 | | 1 | 3 |
| Outro | 2 | 3 | | 8 | 2 |
| Apenas vírus respiratório | NR | NR | 6 | 13 | |
| Coinfecção bacteriana/viral | NR | NR | 25 | 20 | |
| Sem diagnóstico etiológico | 55 | 62 | 13 | 5 | |

*Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67:11-18.

†Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415-427.

‡Gadsby CD, Russell MP, McHugh CP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired

pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62:817-823.

[§]Musher DM, Jesudasen SS, Barwatt JW, et al. Normal respiratory flora as a cause of community-acquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:1-8.

NR = não relatado.

O número de casos com diagnósticos estabelecidos é superior a 100% porque mais de 1 microrganismo foi isolado em alguns pacientes.

## Outras causas de uma síndrome de pneumonia

Febre, tosse e produção de expectoração sem infiltrado pulmonar são chamadas de bronquite aguda (Capítulo 90). Em indivíduos sem doença pulmonar crônica, a bronquite aguda geralmente é uma doença viral autolimitada e presumida, mas infecção bacteriana, por exemplo, por *H. influenzae* (Capítulo 284), pode causar bronquite em pacientes com DPOC. Tosse persistente (Capítulo 77) de várias semanas de duração sem febre ou expectoração sugere coqueluche (Capítulo 297) ou uma síndrome de infecção pós-viral decorrente, por exemplo, de adenovírus.

Indícios epidemiológicos podem sugerir causas infecciosas específicas incomuns de pneumonia (Tabela 91.2). *Coccidioides immitis* (Capítulo 316), encontrado em regiões áridas das Américas, ou *Histoplasma capsulatum* (Capítulo 316), encontrado em todo o mundo, mas especialmente nas bacias hidrográficas da América do Norte, causa uma proporção variável de pneumonia adquirida na comunidade em regiões endêmicas. A exposição a gado ou a residência no final do verão em uma área de pecuária quente e seca sugere *Coxiella burnetii* (febre Q) (Capítulo 311), especialmente se os pacientes apresentarem cefaleia intensa e enzimas hepáticas anormais. A exposição a pássaros psitacídeos doentes aumenta a preocupação com relação a *Chlamydia psittaci* (Capítulo 302).

Deve-se suspeitar de TB (Capítulo 308) em indivíduos que viveram em áreas endêmicas, estiveram encarcerados ou desabrigados, estejam em uso de fármacos imunossupressores ou estejam imunocomprometidos, especialmente pacientes com infecção simultânea pelo HIV. *Mycobacterium kansasii* (Capítulo 309) pode causar uma síndrome idêntica em pacientes sem esses fatores de risco. *Mycobacterium avium*, frequentemente denominado *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) ou complexo *Mycobacterium avium* (MAC), causa pneumonia bilateral difusa em pacientes imunocomprometidos (Capítulo 309). *Mycobacterium intracellulare* também causa pneumonia em adultos, geralmente em homens com bronquiectasia (Capítulo 84) ou fibrose pulmonar significativa decorrente de enfisema pulmonar (Capítulo 82) ou TB previamente tratada. *M. intracellulare* também causa doença em mulheres de meia-idade que, apesar da ausência desses fatores de risco, apresentam tosse prolongada, perda de peso e infiltrados sutis que podem passar despercebidos na radiografia de tórax de rotina. Pneumonia por *Pneumocystis* (Capítulo 321) ocorre em pacientes que estejam tomando corticosteroides.

Pacientes com infecção pelo HIV estão suscetíveis a vários tipos de infecção pulmonar, dependendo de quão imunocomprometidos eles estão (ver Tabela 91.2 e Capítulo 366). Essas infecções oportunistas (IOs) incluem *Mycobacterium tuberculosis*, micobactérias atípicas, *Pneumocystis* (Capítulo 321), *Histoplasma* (Capítulo 316) e *Cryptococcus* (Capítulo 317). Os pacientes com AIDS também correm risco 50 a 100 vezes maior de desenvolver doença pneumocócica.

## Pneumonia sem diagnóstico microbiológico

Apesar dos intensos esforços com a mais moderna tecnologia, não é possível estabelecer um diagnóstico etiológico em mais de 50% dos casos. Uma possibilidade é que a chamada flora respiratória normal – microrganismos microaerofílicos e anaeróbios mistos da boca e da faringe, especialmente estreptococos como *Streptococcus mitis* ou *Corynebacterium* – seja a responsável.

## Considerações não infecciosas

Muitas condições não infecciosas fazem com que os pacientes apresentem uma síndrome consistente com pneumonia aguda ou subaguda, e 15 a 20% de todos os pacientes admitidos no pronto-socorro por suspeita de pneumonia não têm infecção. Edema pulmonar (Capítulo 52) é a causa não infecciosa mais comum de uma síndrome de pneumonia em pacientes de meia-idade e idosos. O diagnóstico deve ser feito com base na anamnese, no exame físico e nos achados radiográficos, apoiados por níveis elevados de peptídio natriurético B. Pacientes com câncer de pulmão (Capítulo 182) comumente apresentam febre e infiltrado pulmonar, geralmente chamada de pneumonia pós-obstrutiva.[9] Lesões cavitárias podem ser encontradas. Na verdade, não há infecção na maioria dos casos. SDRA (Capítulo 96) em resposta a uma infecção não pulmonar grave costuma ser indistinguível da pneumonia porque comumente se manifesta com febre, estertores pulmonares, leucocitose e infiltrados pulmonares.

A pneumonia em organização criptogênica (Capítulo 85), a pneumonia intersticial aguda, a pneumonia eosinofílica, a sarcoidose e outras pneumonias intersticiais (Capítulo 86) são condições incomuns que quase sempre são inicialmente diagnosticadas como pneumonia adquirida na comunidade. Hemorragia pulmonar e vasculite também podem causar infiltrados pulmonares e febre. Na vasculite granulomatosa associada a ANCA (Capítulo 254), esses infiltrados também podem estar associados a lesões cavitárias. A atenção à história do paciente pode revelar uma história mais longa de sintomas, e a revisão cuidadosa das radiografias de tórax prévias pode revelar anormalidades radiográficas anteriores consistentes com um processo crônico não infeccioso. Os êmbolos pulmonares com infarto (Capítulo 74) podem causar dor torácica pleurítica e infiltrados pulmonares, com expectoração que contém neutrófilos, mas poucas ou nenhuma bactéria. Pacientes com êmbolos pulmonares sépticos devem ser avaliados quanto a outros focos de infecção, como valva cardíaca ou dispositivo intravascular infectado.

## TRATAMENTO

### Internação

Vários sistemas de pontuação podem ajudar a decidir se um paciente deve ser hospitalizado, incluindo o índice de gravidade da pneumonia (Tabelas 91.3 e 91.4) e o algoritmo SMART-COP (Tabela 91.5). A decisão corolária de internar ou não um paciente em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pode ser guiada pelos riscos de mortalidade avaliados pelo índice de gravidade da pneumonia ou pelo algoritmo SMART-COP (Tabela 91.6). Outros indicadores de infecção avassaladora que indicam a necessidade de internação na UTI incluem uma contagem de leucócitos de 6.000/μℓ ou menos na pneumonia bacteriana (geralmente observada com formas de banda aumentadas), trombocitopenia, hipotermia ou $P_{O_2} \leq 90$ em alguém que não tenha doença pulmonar subjacente.

A terapia de suporte deve incluir reposição de líquidos para manter a pressão arterial (p. ex., é necessária a média de 4,5 ℓ de líquidos com eletrólitos nas primeiras 24 horas para tratar um paciente com pneumonia e choque séptico [Capítulo 100]), oxigênio para a hipoxemia e ventilação mecânica se não for possível alcançar trocas gasosas adequadas (Capítulo 97).

### Antibioticoterapia

Com base em boas evidências de que os desfechos são piores em caso de atrasos prolongados no tratamento farmacológico, deve-se administrar os antibióticos iniciais assim que o diagnóstico de pneumonia for considerado provável, independentemente de ser em um consultório médico ou em um pronto-socorro.[10] As diretrizes para o tratamento empírico

com antibióticos para a pneumonia adquirida na comunidade em pacientes ambulatoriais (Tabela 91.7) concentram-se nas causas infecciosas comuns de pneumonia e geralmente são bem-sucedidas porque um agente etiológico específico é determinado com pouca frequência.[11] No entanto, essa abordagem não deve desencorajar a consideração cuidadosa de possíveis causas não infecciosas de febre e infiltrados pulmonares ou tentativas razoáveis de estabelecer um diagnóstico infeccioso específico.

**Esquemas de antibióticos ambulatoriais**

Na terapia ambulatorial empírica,[12] diretrizes da Infectious Diseases Society of America e da American Thoracic Society recomendam um macrolídio, doxiciclina, uma quinolona com ação nas vias respiratórias (levofloxacino ou moxifloxacino, mas não ciprofloxacino, que se acredita ser discretamente menos efetivo contra pneumococos), ou um antibiótico betalactâmico junto com um macrolídio.[12b] Essas recomendações são baseadas no desejo de fornecer tratamento efetivo contra causas bacterianas comuns de pneumonia, como *S. pneumoniae* (Capítulo 273), *H. influenzae* (Capítulo 340), *M. catarrhalis* (Capítulo 284) e *Legionella* (Capítulo 298), bem como infecções por *Mycoplasma* (Capítulo 301) ou *Chlamydia* (Capítulo 302).

Em contraste, as diretrizes da Suécia e do Reino Unido recomendam o tratamento ambulatorial para pneumonia com penicilina oral ou amoxicilina. A justificativa para essa abordagem é que o pneumococo, que é a causa potencialmente mais perigosa de pneumonia, é muito mais bem tratado com penicilina ou amoxicilina do que com doxiciclina ou macrolídios (aos quais uma proporção variável de pneumococos é resistente), enquanto um paciente que não responde à penicilina ou à amoxicilina após alguns dias pode passar a receber um macrolídio ou doxiciclina para tratar uma potencial infecção por *Mycoplasma* e *Chlamydia.* Nos EUA, um terço dos *Haemophilus* e a maior parte dos *Moraxella* produzem betalactamase, o que tornaria a amoxicilina associada ao ácido clavulânico a melhor escolha em pacientes com doença pulmonar subjacente. Pacientes com pneumonia e febre baixa e tosse há mais de 5 a 6 dias devem ser tratados com um macrolídio ou doxiciclina em razão da probabilidade de *Mycoplasma* ou *Chlamydia* serem os responsáveis pela pneumonia.

**Esquemas antibióticos no hospital**

Em um paciente que esteja enfermo o suficiente para ser hospitalizado, o médico deve fazer um esforço consciente para determinar um agente etiológico. A terapia inicial pode ser empírica, mas a identificação de um microrganismo causal tem pelo menos três vantagens: (1) a terapia pode ser adaptada ao microrganismo causal identificado, reduzindo, assim, o uso excessivo de antibióticos e a exposição do paciente a antibióticos que ele não precisa; (2) se um paciente não responder prontamente, o médico pode saber se deve simplesmente continuar com os antibióticos utilizados ou para quais mudar; (3) pode-se escolher adequadamente um tratamento alternativo para o paciente que apresenta reação adversa ao medicamento.

A antibioticoterapia inicial empírica recomendada para a pneumonia que não internação em UTI (ver Tabela 91.7) inclui uma fluoroquinolona ativa nas vias respiratórias (levofloxacino ou moxifloxacino, mas não ciprofloxacino) ou um betalactâmico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam), juntamente com um macrolídio.[A3] Qualquer um desses esquemas tratará a pneumonia por *S. pneumoniae* e também será efetivo contra *Haemophilus*, *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA), *Moraxella*, *Legionella*, *Mycoplasma* e *Chlamydia*, bem como alguns microrganismos menos comuns. Essa terapia combinada parece resultar em melhora clínica mais rápida,[A4] mas não em menor tempo de internação

hospitalar ou menor taxa de mortalidade[A5] em comparação com a monoterapia empírica com betalactâmicos.

Para evitar sobretratamento, todos os esforços devem ser envidados para restringir o tratamento de acordo com os patógenos identificados. Para evitar subtratamento, deve-se considerar o risco de possível infecção por *S. aureus* incluindo MRSA, especialmente em pacientes que possam ter vírus influenza, ser usuários de drogas injetáveis, ter insuficiência renal crônica, ter usado anteriormente corticosteroides ou ter piorado apesar de antibióticos ambulatoriais. Nesses pacientes, a prevalência desses microrganismos na comunidade exige consideração adicional da ceftarolina como betalactâmico ou o acréscimo de vancomicina ou linezolida. Se o paciente não for carreador nasal de MRSA (verificado por PCR), a probabilidade de que esse microrganismo esteja causando a pneumonia é bem menor.

**Esquemas de antibióticos na UTI**

Para pacientes que precisam de internação em UTI, deve-se administrar um betalactâmico (cefotaxima, ceftriaxona ou ampicilina-sulbactam) em combinação com azitromicina ou uma fluoroquinolona com ação nas vias respiratórias. Quando se cogita infecção por *Pseudomonas* (p. ex., em pacientes com pneumonia e predominância de bastonetes gram-negativos no exame de escarro; pacientes com DPOC, bronquiectasia ou outra doença pulmonar estrutural em estágio terminal; ou pacientes que foram tratados com glicocorticoides ou outros medicamentos imunossupressores), deve-se optar por um betalactâmico ativo contra *Pseudomonas* ou um carbapenêmico (piperacilina-tazobactam, cefepima, imipeném ou meropeném). O benefício de adicionar um segundo medicamento ativo contra *Pseudomonas* (a chamada “cobertura dupla”) não foi comprovado. Um princípio mais importante é que, uma vez estabelecido o diagnóstico de pneumonia por microrganismos gram-negativos, o tratamento deve ser baseado na dose ideal de um antibiótico apropriado identificado por antibiograma.

**Corticosteroides adjuvantes**

Os dados em relação à eficácia dos corticosteroides em baixas doses (p. ex., 30 mg/dia de metilprednisolona) no tratamento da pneumonia têm sido conflitantes. No entanto, duas metanálises recentes concluíram que 3 a 7 dias de corticosteroides conseguem reduzir as taxas de morbidade e mortalidade em pacientes com formas graves de pneumonia adquirida na comunidade. Para fins de comparação, pacientes com formas graves de CO VID-19 se beneficiam de corticosteroides sistêmicos (p. ex., dexametasona na dose de 6 mg/dia por até 10 dias ou hidrocortisona, 200 a 400 mg IV durante cerca de 7 dias), que conseguem reduzir a taxa de mortalidade em aproximadamente um terço (Capítulo 342A).[A7b]

## Evolução hospitalar

O valor das tentativas agressivas de determinar a causa da pneumonia torna-se óbvio durante a evolução hospitalar de um paciente. A resposta esperada ao tratamento inclui defervescência, retorno da contagem de leucócitos ao normal e desaparecimento dos sinais sistêmicos de infecção aguda alguns dias depois do início dos antibióticos. Os infiltrados pulmonares podem desaparecer lentamente, a tosse pode persistir por semanas e a fadiga pode persistir por meses, especialmente em idosos.

Os pacientes podem não responder, ou até mesmo piorar, durante os primeiros 1 ou 2 dias de tratamento, apesar da antibioticoterapia apropriada. Outro motivo para identificar o microrganismo infectante é evitar a tentação de adicionar antibióticos que possam não

trazer benefícios adicionais e possam ter efeitos colaterais deletérios. Para os pacientes que respondem, a identificação do microrganismo causal possibilita que os antibióticos de amplo espectro sejam substituídos por um esquema mais simples, potencialmente encurtando a hospitalização, reduzindo o risco de complicações como a colite *por Clostridioides difficile* (Capítulo 280) e evitando incertezas em relação ao fármaco culpado caso ocorra uma reação adversa ao medicamento.

## Ausência de resposta à terapia antibiótica

A ausência de resposta à terapia antibiótica suscita várias preocupações (Tabela 91.8). Se o paciente simplesmente não melhorar, o antibiótico pode não ser apropriado para o microrganismo infectante. O primeiro passo deve ser revisar os resultados da cultura e do antibiograma para garantir que o paciente tenha recebido uma dose adequada de um antibiótico apropriado. Quando os pacientes mostram resposta parcial inicial, mas depois apresentam febre baixa persistente e leucocitose, a terapia antimicrobiana pode ter sido correta e o microrganismo causal pode ser suscetível, mas pode haver uma infecção loculada, como um empiema (Capítulo 92). *Mycobacterium* ou um microrganismo não bacteriano (p. ex., um fungo) pode ser o responsável. Alternativamente, uma doença não infecciosa, como câncer de pulmão ou embolia pulmonar, ou uma doença pulmonar inflamatória, como uma pneumonia eosinofílica ou doença pulmonar intersticial (Capítulo 86), podem explicar um infiltrado pulmonar recém-reconhecido que é acompanhado por outros sinais/sintomas de pneumonia, como febre, tosse e produção de expectoração.

Quando os antibióticos são administrados empiricamente e não são realizadas culturas, a ausência de resposta cria um dilema terapêutico difícil. Para pacientes com resposta parcial ou inadequada à terapia inicial, o médico deve buscar agressivamente medidas diagnósticas adicionais, como culturas, TC de tórax, toracocentese se houver derrame, broncoscopia com lavado broncoalveolar e, possivelmente, biopsia transbrônquica, em vez de simplesmente mudar ou adicionar antibióticos.

## Duração do tratamento

A duração ideal do tratamento para a pneumonia é incerta. Em geral, pacientes ambulatoriais com pneumonia adquirida na comunidade devem ser tratados por 5 a 7 dias. Pacientes hospitalizados devem receber terapia parenteral até que estejam hemodinamicamente estáveis e sejam capazes de ingerir e absorver antibióticos orais; nesse momento podem, então, ser administrados antibióticos orais. A melhor abordagem para a pneumonia pneumocócica pode incluir 3 a 5 dias de terapia parenteral e alguns dias finais de tratamento oral depois de o paciente se tornar afebril (temperatura < 37,2°C). O tratamento para a pneumonia adquirida na comunidade de etiologia indeterminada geralmente não deve exceder um total de 7 dias, e 3 dias de tratamento têm se mostrado tão eficazes quanto 8 dias para a pneumonia leve a moderadamente grave se os pacientes estiverem clinicamente estáveis após 3 dias.[A8,A8b]

Por outro lado, a pneumonia causada por *S. aureus* (Capítulo 272) ou bacilos gram-negativos (Capítulos 288, 289 e 290), que tende a estar associada a microabscessos no pulmão, provavelmente exige tratamento mais longo (p. ex., 10 a 14 dias, dependendo da rapidez da resposta). A pneumonia por *S. aureus* bacteriêmica requer 4 semanas de tratamento em razão de preocupações relacionadas com endocardite, seja como causa ou como resultado da pneumonia. Na pneumonia por *Legionella* documentada (Capítulo 298), a recomendação é de 5 a 10 dias de tratamento com azitromicina, 14 dias com

fluoroquinolona ou 3 semanas com qualquer um dos regimes se o paciente for imunocomprometido.

Os pacientes podem receber alta do hospital quando estiverem clinicamente estáveis, não apresentarem outras condições de saúde que exijam hospitalização continuada e tiverem um ambiente de alta adequado. Os marcadores de estabilidade clínica relatados incluem temperatura de 37,8°C ou inferior, frequência cardíaca de 100 bpm ou menos, frequência respiratória de 24 incursões por minuto ou menos, pressão arterial sistólica de 90 mmHg ou mais, saturação de oxigênio de 90% ou mais, ou $P_{O_2}$ de 60 mmHg ou superior em ar ambiente (para pacientes que não eram previamente dependentes de suplementação de oxigênio) e estado mental igual ao de base. Os pacientes são comumente observados no hospital por até 24 horas após a mudança da terapia intravenosa para a oral, mas não há evidências que apoiem essa prática e ela não é necessária para pacientes que estejam estáveis.

### Complicações infecciosas

Deve-se considerar se há empiema (Capítulo 92), que é a complicação infecciosa mais comum da pneumonia, em pacientes com febre persistente e leucocitose após 4 a 5 dias de antibioticoterapia apropriada para pneumonia. A radiografia de tórax repetida e a TC são ferramentas diagnósticas importantes. Outras infecções extrapulmonares ocorrem quando as bactérias são transportadas pela corrente sanguínea para os ossos ou articulações (especialmente espaços intervertebrais), cavidade peritoneal (se havia líquido peritoneal quando a bacteriemia ocorreu), meninges, valvas cardíacas ou mesmo grandes grupos musculares. De modo geral, essas infecções provocam sinais/sintomas, aos quais o médico precisa permanecer atento quando a recuperação do paciente não é tão rápida como era esperado.

### Complicações não infecciosas

Infarto agudo do miocárdio (Capítulo 64) e novas arritmias, especialmente a fibrilação atrial (Capítulo 58), ocorrem em 7 a 10% dos pacientes internados por pneumonia adquirida na comunidade, e a piora da insuficiência cardíaca é ainda mais frequente.[13] Esses eventos cardíacos estão associados a aumentos substanciais das taxas de morbidade e mortalidade.

**Tabela 91.3** **Índice de gravidade da pneumonia.**

| | PONTOS ATRIBUÍDOS A CADA CRITÉRIO |
|---|---|
| **SINAIS VITAIS** | |
| Frequência cardíaca > 125/min | 10 |
| PA sistólica < 90 mmHg | 20 |
| Temperatura < 35°C ou > 40°C | 15 |
| Frequência respiratória > 30/min | 20 |
| **HISTÓRIA DE COMORBIDADES** | |
| Neoplasia (ativa, não da pele) | 30 |

| | |
|---|---|
| Cirrose ou hepatite crônica | 20 |
| Insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, insuficiência renal crônica | 10 |
| Estado mental alterado | 20 |
| **DADOS DEMOGRÁFICOS** | |
| Idade | idade (subtrair 10 para mulheres) |
| Institucionalizado | 10 |
| **EXAMES LABORATORIAIS** | |
| pH arterial < 7,35 | 30 |
| Ureia sanguínea > 30 mg/dℓ | 20 |
| Sódio sérico < 130 mEq/ℓ | 20 |
| Glicose > 250 mg/dℓ | 10 |
| Hematócrito < 30% | 10 |
| $Po_2$ < 60 mmHg ou saturação de $O_2$ < 90% | 10 |
| Derrame pleural na radiografia de tórax | 10 |

Para a taxa de mortalidade associada a vários índices de gravidade da pneumonia, ver Tabela 91.4.

Dados de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-250.

**Tabela 91.4** **Port Severity Index (PSI) e taxa de mortalidade em 30 dias.**

| | | *TAXA DE MORTALIDADE* | | |
|---|---|---|---|---|
| **PONTUAÇÃO** | **CLASSE** | **PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE*** | **PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE†** | **PNEUMONIA PNEUMOCÓCICA‡** |
| ≤ 70 | II | < 1% | 3% | – |
| 71 a 90 | III | 3% | 4% | 3% |
| 91 a 130 | IV | 8% | 8% | 21% |
| > 130 | V | 29% | 22% | 35% |

*Cálculo original em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. (Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250.)

† Taxa de mortalidade em pacientes internados por pneumonia durante o período de 1 ano, Veterans Affairs Medical Center, Houston (foram excluídos pacientes com pneumonia por causas não infecciosas). (Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67:11-18.)

‡ Resultados em pacientes com pneumonia pneumocócica documentada. (Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine [Baltimore].* 2000;79:210-221.)

**Tabela 91.5** **Sistema de pontuação SMART-COP.***

| | PONTOS |
|---|---|
| Baixa pressão arterial **S**istólica (< 90 mmHg) | 2 |
| Envolvimento **M**ultilobar (na radiografia de tórax) | 1 |
| **A**lbumina baixa (< 3,5 g/dℓ) | 1 |
| Frequência **R**espiratória alta (≥ 25 se < 50 anos, ≥ 30 se > 50 anos) | 1 |
| **T**aquicardia (frequência cardíaca > 125 bpm) | 1 |
| **C**onfusão mental de início recente | 1 |
| Déficit de Oxigenação (Pao2 < 70 mmHg se < 50 anos, < 60 mmHg se > 50 anos) | 2 |
| Baixo **p**H arterial (< 7,35) | 2 |

*O risco de precisar de suporte respiratório ou ventilatório intensivo é baixo se ≤ 2 pontos, cerca de 10 a 15% se 3 a 4 pontos, cerca de 35% se 5 a 6 pontos e cerca de 65% se ≥ 7 pontos.

Dados de Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1571-1574; e Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:375-384.

**Tabela 91.6** **Sistema de pontuação da pneumonia Curb 65.***

| | PONTOS |
|---|---|
| **C**onfusão mental | 1 |
| **U**reia sanguínea elevada | 1 |
| Frequência **R**espiratória ≥ 30/min | 1 |
| Pressão arterial **B**aixa (hipotensão arterial) | 1 |
| Idade ≥ **65** anos | 1 |
| Atribuir um ponto a cada uma das cinco características listadas acima. Recomenda-se a internação hospitalar para pacientes com 2 ou mais pontos e a internação em UTI em caso de 3 ou mais pontos. | |

*Eccles S, Pincus C, Higgins B, et al. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:g6722.

**Tabela 91.7** **Tratamento empírico para pneumonia adquirida na comunidade.**

| **PACIENTES AMBULATORIAIS*** |
|---|
| Para síndromes que sugiram pneumonia bacteriana “típica” (início agudo de tosse, expectoração, febre alta, contagem elevada de leucócitos, consolidação segmentar ou lobar densa, nível de procalcitonina elevado): |

Amoxicilina-ácido clavulânico (500/125 mg 6/6 h durante 5 a 7 dias); adicionar azitromicina (500 mg/dia VO durante 3 dias) se for considerada pneumonia por Legionella ou

Levofloxacino (750 mg/dia), moxifloxacino (400 mg/dia) ou gatifloxacino (320 mg/dia) por 5 dias

Para síndromes que sugiram pneumonia por vírus influenza:

Oseltamivir (75 mg, 2 vezes/dia durante 5 dias); observe se há infecção bacteriana secundária

Para síndromes que sugiram pneumonia por outros vírus que não vírus influenza (exposição a alguém com infecção viral, sinais/sintomas das vias respiratórias superiores, paciente não parece muito enfermo, leucócitos < 9.500, nível de procalcitonina não elevado):

Terapia sintomática

Para síndromes subagudas (p. ex., tosse e febre baixa por > 5 dias) sugerindo pneumonia por *Mycoplasma* ou *Chlamydia*: azitromicina (500 mg/dia durante 3 dias) ou doxiciclina (100 mg, 2 vezes/dia durante 7 dias)

**PACIENTES HOSPITALIZADOS**

A probabilidade de pacientes hospitalizados por pneumonia terem uma infecção bacteriana é alta o suficiente para quase sempre serem prescritos agentes antibacterianos, a menos que haja forte suspeita de um diagnóstico alternativo. Em todo paciente hospitalizado, deve-se fazer todos os esforços razoáveis para determinar um diagnóstico etiológico. Na terapia empírica inicial:

Um betalactâmico (ceftriaxona 1 g/dia) E um macrolídio (azitromicina 500 mg)

*Ou*

Uma quinolona (levofloxacino 750 mg/dia, moxifloxacino 400 mg/dia ou gatifloxacino 400 mg/dia)

A terapia inicial é administrada IV até que o paciente esteja clinicamente estável; depois disso, muda-se para terapia oral, adaptando a terapia com base nos resultados da cultura ou selecionando o(s) agente(s) que forneça(m) cobertura semelhante. A duração total da antibioticoterapia geralmente é de 5 a 7 dias (ver texto)

Se a causa provável for vírus influenza:

Oseltamivir (75 mg, 2 vezes/dia durante 5 dias) com observação cuidadosa à procura de possível infecção bacteriana secundária

Se a doença por vírus influenza for complicada por pneumonia bacteriana secundária, adicionar ao oseltamivir:

Ceftriaxona ou ceftarolina, mais vancomicina ou linezolida

Se provavelmente for doença causada por *Pseudomonas* ou outro microrganismo gram-negativo:

Betalactâmico ativo contra *Pseudomonas*: piperacilina-tazobactam (4,5 g, de 6/6 h), cefepima 1 a 2 g a cada 6 a 8 h

*Ou*

| |
|---|
| Um carbapenêmico (meropeném 500 mg IV, 6/6 h ou 1 g, 8/8 h ou imipeném-cilastatina 500 mg IV, 6/6 h ou 1 g, 8/8 h; infusões prolongadas de carbapenêmicos após uma dose de ataque podem ser preferíveis), mais azitromicina como acima |

Adaptada de Musher DM, Thorner AT. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371:1619-1628; e de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

*Deve-se tomar a decisão de tratar a pneumonia ambulatorialmente depois de avaliar a necessidade de hospitalização e somente se for marcada consulta de acompanhamento. Se for estabelecida uma etiologia viral pela reação em cadeia da polimerase, ela deve ser considerada na tomada de decisões terapêuticas.

IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

| Tabela 91.8 | Motivos de fracasso de agentes antimicrobianos no tratamento da pneumonia. |
|---|---|

| |
|---|
| Microrganismo correto, escolha inadequada de antibiótico ou dose |
| Microrganismo não suscetível |
| Dosagem errada (p. ex., obesidade mórbida ou paciente com sobrecarga hídrica) |
| Antibiótico não administrado |
| Microrganismo e antibiótico corretos, mas a infecção é loculada |
| Empiema (o mais comum) |
| Obstrução (p. ex., câncer de pulmão, corpo estranho) |
| Microrganismo causal não identificado |
| Condição não infecciosa |
| Embolia pulmonar |
| Malignidade |
| Infiltrado inflamatório |

## PREVENÇÃO

Manter uma boa saúde geral, parar de fumar, evitar consumo excessivo de álcool etílico e controlar a glicemia em pacientes diabéticos são boas medidas gerais para reduzir o risco de pneumonia bacteriana. A vacinação antigripal (Capítulos 15 e 340) reduz o risco não apenas de *influenza*, mas também de pneumonia por todas as causas, porque a infecção por vírus influenza predispõe à infecção pulmonar bacteriana secundária. Nos EUA duas vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis reduzem especificamente o risco de pneumonia pneumocócica[a] (Capítulo 15): uma vacina polissacarídica que contém polissacarídio capsular de 23 sorotipos pneumocócicos diferentes e uma vacina conjugada pneumocócica, em que polissacarídios capsulares são conjugados a uma proteína imunogênica. Cada vacina demonstrou ter cerca de 75% de eficácia na redução do risco de pneumonia pneumocócica.[A9] Ao contrário da vacina polissacarídica, a vacina conjugada também elimina o estado de carreador nasofaríngeo detectável de pneumococos e, como resultado, a disseminação de pneumococos para indivíduos não vacinados. A infecção pneumocócica causada por cepas contidas na vacina heptavalente caiu 95% em crianças e 85% em adultos desde que a vacinação generalizada de crianças ocorreu. Esse mesmo declínio já começou a ser observado para as cepas contidas na vacina 13-valente. Essas observações sugerem que o benefício da vacina conjugada será limitado. No entanto, sorotipos não vacinais estão causando mais casos de pneumonia e compensando alguns dos benefícios da vacinação.

Recomenda-se a vacina pneumocócica conjugada seguida da vacina polissacarídica a todos os indivíduos com 65 anos ou mais e a todos os indivíduos de 19 a 64 anos imunocomprometidos (p. ex., imunodeficiência congênita ou adquirida, infecção pelo HIV, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, malignidades hematológicas, imunossupressão iatrogênica, malignidade generalizada e transplante de órgãos) ou que tenham condições que predisponham à infecção pneumocócica ou que os coloquem em risco particularmente alto de complicações (p. ex., asplenia, extravasamento de líquido cerebrospinal ou implante coclear, tabagismo de cigarros, asma brônquica, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca, diabetes melito, alcoolismo, doença hepática crônica).

Se os pacientes que atendem a esses critérios já tiverem recebido a vacina polissacarídica, deve-se administrar a vacina conjugada. Os pacientes que tiverem recebido a vacina pneumocócica polissacarídica antes dos 65 anos devem receber outra dose aos 65 anos ou após, desde que tenham transcorrido pelo menos 5 anos desde a última dose. Múltiplas revacinações após os 65 anos não são recomendadas, embora alguns especialistas recomendem doses repetidas da vacina polissacarídica 23-valente em intervalos de 7 a 10 anos para pacientes asplênicos e pacientes idosos. Não há recomendação para administrar mais de uma dose da vacina conjugada a um adulto.

## PROGNÓSTICO

Em países desenvolvidos, a taxa de mortalidade em 30 dias dos pacientes ambulatoriais com pneumonia é inferior a 2%, mas é de cerca de 14% em pacientes hospitalizados e se aproxima de 40% em pacientes que precisam ser internados em UTI. O índice de gravidade da pneumonia (ver Tabela 91.4) pode ajudar a predizer a mortalidade em pacientes que precisam de tratamento hospitalar para pneumonia adquirida na comunidade. Em pacientes com pneumonia pneumocócica, uma contagem de leucócitos inferior a 6.000/μℓ está associada a taxa de mortalidade superior a 65%. Pacientes cuja pneumonia esteja associada a derrame parapneumônico têm tempos de internação hospitalar mais longos e taxa de mortalidade cerca de 2,5 vezes maior, mesmo após ajuste para outros índices de gravidade.[14]

Os pacientes, especialmente os idosos, muitas vezes se recuperam da pneumonia lentamente, com fadiga residual e fraqueza que persiste por semanas ou meses. Alguns nunca recuperam sua capacidade funcional pré-pneumonia.[15] Depois da recuperação da pneumonia bacteriana que exigiu a hospitalização, a taxa de mortalidade aumenta substancialmente em 1 ano e, pelo menos no caso de pneumonia pneumocócica, ainda aumenta significativamente 3 a 5 e até 10 anos depois, presumivelmente porque a pneumonia serviu como um marcador para condições inflamatórias ou outras comorbidades que limitam a expectativa de vidae, talvez, por causa de alterações epigenéticas.[15b] Existe uma boa correlação entre a gravidade da pneumonia e o risco posterior de morte.

# PNEUMONIA POR ASPIRAÇÃO

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Embora a microaspiração seja uma ocorrência regular e seja a base da maioria dos casos de pneumonia, alguns pacientes apresentam aspiração macroscópica do conteúdo orofaríngeo. Em tais pacientes, os fatores sociais predisponentes incluem alcoolismo, tabagismo (cigarros), higiene dental deficiente e população em situação de rua. As condições clínicas predisponentes incluem estar acamado, alterações agudas ou crônicas do estado mental, doença neuromuscular, obstrução esofágica e refluxo esofágico grave (Capítulo 129).[16] A pneumonia por aspiração pode não ser infecciosa se resultar de dano produzido pelo ácido gástrico ou como resposta ao conteúdo gástrico, exceto bactérias. No entanto, na prática, não é possível diferenciar a pneumonia por aspiração infecciosa da forma não infecciosa, e a pneumonia por aspiração é tratada inicialmente como se fosse causada por uma infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes podem ter manifestações clínicas agudas decorrentes da aspiração de alimentos ou dos efeitos irritantes agudos do ácido gástrico.[16b] Na maioria dos casos, no entanto, a deterioração clínica, a diminuição da oxigenação, a febre, a dispneia, a expectoração purulenta e a leucocitose evoluem ao longo de vários dias. Nos casos de abscesso pulmonar, os pacientes afirmam que o escarro tem gosto e odor desagradáveis. O exame físico em geral revela desnutrição, achados de comorbidades crônicas, dentição em más condições de preservação, sinais de doença pulmonar crônica e roncos grosseiros nos lobos inferiores ou regiões mais baixas do pulmão.

## DIAGNÓSTICO

Na radiografia de tórax, a pneumonia por aspiração é mais comumente vista como um processo de broncopneumonia parenquimatosa no segmento superior do lobo inferior direito e no segmento posterior dos lobos superiores, mas a aspiração pode envolver qualquer parte do pulmão, exceto os ápices, dependendo da posição do paciente durante a aspiração. O achado de um abscesso de parede espessa (Capítulo 84) com nível hídrico fornece fortes evidências confirmatórias.

### Microbiologia

Como as secreções orofaríngeas contêm numerosas bactérias aeróbicas e anaeróbicas, a pneumonia por aspiração em geral é uma infecção polimicrobiana. O diagnóstico de pneumonia por aspiração pode ser feito por exame de escarro com coloração de Gram, que mostra muitos leucócitos, poucas ou nenhuma célula epitelial e uma grande quantidade de bactérias mistas. Como os microrganismos causais habituais são bactérias da nasofaringe, as culturas de escarro muitas vezes não são úteis (o relatório usual relata flora respiratória normal), embora possa haver outras bactérias patogênicas, como *S. aureus* ou um bastonete gram-negativo MDR (multidrogarresistente). As culturas de abscesso pulmonar ressecado ou de aspirados transtraqueais em pacientes com abscesso pulmonar geralmente revelam microrganismos bucais esperados, incluindo estreptococos e estafilococos microaerofílicos, espécies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* e espécies de *Prevotella*. Também podem ser encontrados *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *H. influenzae*. Como a orofaringe de pacientes hospitalizados e indivíduos institucionalizados é regularmente colonizada por bactérias gram-negativas facultativas, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, esses microrganismos também podem estar implicados na pneumonia por aspiração em tais indivíduos. A menos que o exame microscópico da expectoração com coloração de Gram mostre bacilos gram-negativos proeminentes ou cocos gram-positivos em grupos, o achado de Enterobacteriaceae ou *S. aureus* na cultura provavelmente indicará contaminação.

### TRATAMENTO

Pacientes oriundos da comunidade com pneumonia por aspiração ou abscesso pulmonar devem ser tratados inicialmente com ampicilina-sulbactam parenteral (1,5 a 3 g IV, 6/6 horas) ou clindamicina (600 mg IV, 8/8 horas) durante pelo menos 5 dias. Os resultados das culturas podem sugerir que outros antibióticos também sejam usados, mas a preponderância de microrganismos microaerofílicos e anaeróbicos que não serão identificados por culturas de rotina exige que um desses medicamentos seja continuado. Quando o paciente está estável, o tratamento pode ser mudado para terapia oral (p. ex., clindamicina 600 mg, 3 vezes/dia ou ampicilina-sulbactam 750 mg, 3 vezes/dia). A pneumonia por aspiração é tratada por 7 a 10 dias, a menos que haja cavitação, caso em que o tratamento é continuado por várias semanas ou mesmo até que a cavidade não seja

mais detectável. Em pacientes idosos acamados, sobretudo os institucionalizados ou internados, piperacilina-tazobactam (3,375 g IV, de 6/6 horas), meropeném (1 g IV, de 8/8 horas) ou imipeném (1 g IV a cada 6 a 8 horas) durante pelo menos 5 dias provavelmente é a terapia inicial mais apropriada em razão da probabilidade de contaminação por bactérias gram-negativas, especialmente microrganismos MDR que podem produzir betalactamases de amplo espectro ou uma carbapenemase. Se houver suspeita ou documentação por cultura de MRSA, deve-se adicionar também a terapia apropriada (Capítulo 272). O tratamento pode ser adaptado com base nos resultados microbiológicos, mas os pacientes idosos que desenvolvem pneumonia por aspiração com frequência não conseguem fornecer uma amostra de escarro e devem permanecer com a antibioticoterapia inicial por um curso completo.

A complicação grave mais comum da pneumonia por anaeróbios ou abscesso pulmonar é o desenvolvimento de um empiema. A inserção de um ou mais drenos de tórax geralmente é tão boa quanto a toracostomia cirúrgica para remover o material infectado.[A10] Infelizmente, os pacientes que desenvolvem esta complicação muitas vezes não podem se submeter a um procedimento agressivo, criando, assim, um grande dilema terapêutico. Em pacientes com doença neurológica subjacente ou malignidade, pode-se inserir um tubo de alimentação por gastrostomia ou jejunostomia para fornecer nutrição paliativa, líquidos e medicamentos.

### PROGNÓSTICO

A menos que um empiema tenha se desenvolvido, o prognóstico da pneumonia por aspiração ou abscesso pulmonar é amplamente determinado pelas comorbidades que levaram à sua ocorrência, e não pela ausência de resposta da pneumonia ou abscesso.

## PNEUMONIA ADQUIRIDA NO HOSPITAL, PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA E PNEUMONIA ASSOCIADA A CUIDADOS DE SAÚDE

### EPIDEMIOLOGIA

A pneumonia adquirida no hospital, a pneumonia associada à ventilação mecânica e a pneumonia associada a cuidados de saúde constituem a segunda infecção hospitalar mais comum (Capítulo 266) nos EUA. A pneumonia adquirida no hospital, que aumenta os custos e o tempo de internação, é responsável por até 25% de todas as infecções na UTI. A pneumonia adquirida no hospital e a pneumonia associada à ventilação mecânica que ocorrem nos primeiros 2 a 3 dias de internação tendem a ser causadas por bactérias usuais adquiridas na comunidade suscetíveis a antibióticos, enquanto as infecções que começam mais tarde são mais frequentemente causadas pela flora hospitalar, incluindo microrganismos MDR (Tabela 91.9). Em comparação com a pneumonia adquirida na comunidade, a pneumonia associada a lares de idosos é, com frequência, causada pelos mesmos patógenos, mas não mostra as mesmas variações sazonais.[17]

### BIOPATOLOGIA

Quando a pneumonia ocorre nos primeiros dias após a hospitalização, incluindo 2 a 3 dias após um procedimento cirúrgico eletivo, os microrganismos mais prováveis incluem bactérias que habitualmente causam pneumonia adquirida na comunidade, como *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e bactérias

microaerofílicas e anaeróbicas da boca. Depois disso, *S. aureus* e bacilos gram-negativos facultativos (p. ex., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e espécies de *Acinetobacter*) tornam-se cada vez mais comuns. Muitos casos são polimicrobianos e incluem agentes gram-positivos, como *S. aureus*, sobretudo MRSA, especialmente em pacientes com doença crônica subjacente grave. *P. aeruginosa*, espécies de *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* e complexo *Burkholderia cepacia* tornam-se rapidamente resistentes a várias classes de antibióticos; portanto, vigilância e o monitoramento locais de rotina são essenciais para ajudar a prever a suscetibilidade aos medicamentos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A pneumonia adquirida no hospital e a pneumonia associada à ventilação mecânica podem se manifestar com sinais típicos, como febre, leucocitose e expectoração purulenta, ou secreções traqueais aumentadas em um paciente entubado. As radiografias de tórax costumam ser difíceis de interpretar, mas podem mostrar agravamento dos infiltrados pulmonares ou infiltrados pulmonares novos. Uma ultrassonografia pulmonar mostrando consolidação subpleural ou aerobroncogramas também pode ser útil para estabelecer o diagnóstico.[18] Hipoxemia é comum em casos graves e SDRA pode ocorrer (Capítulo 96).

Se o exame microscópico do escarro ou de secreções da traqueia com coloração de Gram não mostrar muitas células inflamatórias com um único microrganismo, podem ser necessárias culturas quantitativas de amostras obtidas por broncoscopia usando uma escova protegida para determinar o microrganismo causal em pacientes que não respondem à terapia inicial. A cultura estéril de secreções das vias respiratórias inferiores na ausência de um novo antibiótico nas últimas 72 horas essencialmente descarta a maioria das pneumonias bacterianas, embora a contaminação por *Legionella* e infecção viral ainda sejam possíveis nessa situação.

### TRATAMENTO

Se o paciente estiver instável, ou se houver alta suspeita de pneumonia adquirida no hospital, associada à ventilação mecânica ou associada a cuidados de saúde, é necessária antibioticoterapia empírica imediata (ver Tabela 91.9) porque atrasos na instituição da terapia antimicrobiana aumentam a taxa de mortalidade. Para a doença de início precoce nos primeiros 3 a 4 dias de hospitalização ou depois de um procedimento pulmonar invasivo, o tratamento deve seguir as diretrizes para pneumonia adquirida na comunidade. Depois desse período, a flora adquirida no hospital deve ser considerada potencialmente causadora. Enquanto se aguardam os resultados dos exames para determinar uma etiologia, a escolha inicial de antibióticos deve ser orientada pelo conhecimento da suscetibilidade a antibióticos dos microrganismos comumente isolados na instituição em questão.[19]

Como essa previsão pode ser muito difícil, recomenda-se o uso de esquemas combinados, mas esta recomendação enfatiza a importância de obter boas amostras para cultura para que a terapia possa ser posteriormente restringida. As opções incluem uma cefalosporina ativa contra *Pseudomonas*, como ceftazidima ou cefepima, um carbapenêmico ativo contra *Pseudomonas* (meropeném ou imipeném) ou um betalactâmico/inibidor de betalactamase, como piperacilina-tazobactam; além disso, pode-se considerar uma fluoroquinolona ativa contra *Pseudomonas* (ciprofloxacino) ou um aminoglicosídio, como amicacina, gentamicina ou tobramicina. Agentes mais novos, como ceftazidima/avibactam, plazomicina e outros, podem ser necessários em hospitais onde bacilos gram-negativos mais resistentes são comuns. Cefiderocol ( 2 g 8/8 h durante 7 a 14

dias, a solução é infundida em 3 h) é outra opção para pneumonia hospitalar por microrganismos gram-negativos.[A10b] Se houver forte suspeita de infecção por *Legionella*, uma fluoroquinolona deve ser suficiente; caso contrário, deve-se adicionar um macrolídio como a azitromicina. Por fim, deve-se adicionar vancomicina ou linezolida para o tratamento de infecção por MRSA, a menos que esse microrganismo possa ser descartado.

Se o paciente melhorar nas primeiras 48 a 72 horas, deve-se considerar fortemente a redução da antibioticoterapia com base nos resultados da cultura. Se as culturas das vias respiratórias inferiores permanecerem negativas, mas o paciente não melhorar, deve-se considerar se há um local extrapulmonar de infecção, e estudos radiográficos ou culturas adicionais podem ser úteis. Na maioria dos casos, a terapia antimicrobiana deve ser limitada a 7 dias; a terapia pode ser mais curta ou mais longa, dependendo da certeza do diagnóstico etiológico e da resposta clínica.

## PREVENÇÃO

A prevenção da disseminação de bactérias resistentes a antibióticos em hospitais enfatiza as instruções à equipe e a adesão à desinfecção das mãos com produtos à base de álcool.[20] Pacientes com microrganismos MDR documentados devem ser isolados ou, se o isolamento não for possível, eles devem ser agrupados, a fim de reduzir o risco de contaminação cruzada dos pacientes. A pneumonia associada à ventilação mecânica pode ser reduzida pela elevação da cabeceira do leito do paciente, aspiração regular de secreções subglóticas, "férias da sedação" diárias e avaliação diária da prontidão do paciente para extubação. Em pacientes que requerem ventilação seguinte à reanimação por parada cardíaca (Capítulo 57), amoxicilina-clavulanato intravenoso (1 g e 200 mg, respectivamente) pode reduzir o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce.[A10c]

**Tabela 91.9** **Antibioticoterapia empírica da pneumonia adquirida no hospital, da pneumonia associada à ventilação mecânica e da pneumonia associada a cuidados de saúde.**

| GRUPO A: PACIENTES COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NO HOSPITAL, PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA SEM FATORES DE RISCO PARA PATÓGENOS MDR E COM PNEUMONIA DE INÍCIO PRECOCE | |
|---|---|
| **Patógenos potenciais** | **Tratamento recomendado** |
| *Streptococcus pneumoniae*<br>*Haemophilus influenzae*<br>*Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA)<br>Bacilos gram-negativos entéricos sensíveis a antibióticos<br>*Escherichia coli*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>Espécies de *Enterobacter*<br>Espécies de *Proteus* | Ceftriaxona, 1 a 2 g IV/IM a cada 12 a 24 h, máximo de 2 g/dia*<br>*Ou*<br>Levofloxacino, 750 mg IV todos os dias, ou ciprofloxacino, 400 mg IV, de 8/8 h, ou moxifloxacino, 400 mg IV ou VO a cada 24 h*<br>*Ou*<br>Ampicilina-sulbactam, 1,5 a 3 g (1 a 2 g de ampicilina e 0,5 a 1 g de sulbactam) IV/IM, de 6/6 h, máximo de 4 g de sulbactam/dia, dependendo do tipo e da gravidade da infecção* |

| | |
|---|---|
| *Serratia marcescens* | *Ou*<br>Ertapeném, 1 g IV/IM, 1 vez/dia* |
| **GRUPO B: PACIENTES COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NO HOSPITAL, PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA OU PNEUMONIA ASSOCIADA A CUIDADOS DE SAÚDE E COM PNEUMONIA DE INÍCIO TARDIO OU COM FATORES DE RISCO PARA PATÓGENOS MDR** | |
| **Microrganismos** | **Tratamento** |
| *S. pneumoniae*<br>*H. influenzae*<br>*S. aureus* sensível à meticilina (MSSA)<br>Bacilos gram-negativos entéricos sensíveis a antibióticos<br>*E. coli*<br>*K. pneumoniae*<br>Espécies de *Enterobacter*<br>Espécies de *Proteus*<br>*S. marcescens*<br>Patógenos MDR<br>*Pseudomonas aeruginosa*<br>*K. pneumoniae* (produtores de betalactamases de amplo espectro)<br>Espécies de *Acinetobacter*<br>*S. aureus* resistente à meticilina (MRSA)<br>*Legionella pneumophila* | Cefalosporina ativa contra *Pseudomonas* (ceftazidima, 2 g IV, de 8/8 h, ou cefepima, 1 a 2 g a cada 8 a 12 h)*<br>*Ou*<br>Carbapenêmicos ativos contra *Pseudomonas* (meropeném, 1 g, de 8/8 h, ou imipeném, 500 mg, de 6/6 h ou 1 g, de 8/8 h)*<br>*Ou*<br>Betalactâmico/inibidor de betalactamase (piperacilina-tazobactam, 4,5 g IV, de 6/6 h)*<br>*Ou*<br>Fluoroquinolona ativa contra Pseudomonas (levofloxacino, 750 mg IV todos os dias, ou ciprofloxacino, 400 mg IV, de 8/8 h)*<br>Essa escolha é cada vez mais limitada pela resistência aos antibióticos<br>*mais*<br>Vancomicina (15 mg/kg IV, de 12/12 h, com monitoramento para manter nível sérico mais baixo em 10 a 15 µg/mℓ e duração individualizada e dependente da resposta clínica) ou linezolida (600 mg IV, de 12/12 h)* |

Dados de American Thoracic Society. Guidelines modified from Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:575-582.

*A duração depende da resposta clínica e deve ser individualizada.

MDR = multidrogarresistentes.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade geral atribuída à pneumonia adquirida no hospital pode chegar a 30 a 50%. As mortes se devem, em parte, à gravidade da pneumonia e à dificuldade de fornecer cobertura antibiótica adequada para alguns bacilos gram-negativos, mas também são dependentes das condições clínicas e cirúrgicas subjacentes do paciente. Entre os sobreviventes, o intervalo de tempo mediano para retornar às atividades normais é de 2 a 4 semanas.[21]

A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A2. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379:236-249.

A2b. Huang DT, Yealy DM, Angus DC. Longer-term outcomes of the ProACT trial. *N Engl J Med*. 2020;382:485-486.

A3. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1-7.

A4. Garin N, Genne D, Carballo S, et al. β-lactam monotherapy vs β-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1894-1901.

A5. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-1323.

A5b. File TM, Goldberg L, Das A, et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III lefamulin evaluation against pneumonia (LEAP 1) trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1856-1867.

A5c. Alexander E, Goldberg L, Das AF, et al. Oral lefamulin vs moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: the LEAP 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1661-1671.

A5d. Stets R, Popescu M, Gonong JR, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380:517-527.

A6. Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36:179-184.

A7. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD007720.

A7b. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341.

A8. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*. 2018;38:674-687.

A8b. Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397:1195-1203.

A9. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-18.

A10. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010651.

A10b. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:213-225.

A10c. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2019;381:1831-1842.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1806-1812.

1b. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782-793.

2. D'Amato M, Rea G, Carnevale V, et al. Assessment of thoracic ultrasound in complementary diagnosis and in follow-up of community-acquired pneumonia (CAP). *BMC Med Imaging*. 2017;17:1-8.

3. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections. *JAMA*. 2018;319:925-926.

4. Branche A, Neeser O, Mueller B, et al. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:130-135.

4b. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, et al. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70:538-542.

4c. Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, et al. Sputum gram stain for bacterial pathogen diagnosis in community-acquired pneumonia: a systematic review and Bayesian meta-analysis of diagnostic accuracy and yield. *Clin Infect Dis*. 2020;71:499-513.

5. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62:817-823.

6. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415-427.

7. Wunderink RG, Self WH, Anderson EJ, et al. Pneumococcal community-acquired pneumonia detected by serotype-specific urinary antigen detection assays. *Clin Infect Dis*. 2018;66: 1504-1510.

8. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1736-1744.

8b. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for communityacquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-1323.

8c. Musher DM, Jesudasen SS, Barwatt JW, et al. Normal respiratory flora as a cause of communityacquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:1-8.

8d. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al. Clinical features of human metapneumovirus-associated community-acquired pneumonia hospitalizations. *Clin Infect Dis*. 2021;72:108-117.

8e. Garg S, Jain S, Dawood FS, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis*. 2015;15:369.
9. Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, et al. Postobstructive pneumonia: an underdescribed syndrome. *Clin Infect Dis*. 2016;62:957-961.
10. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, et al. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review. *JAMA*. 2016;315:593-602.
11. Wunderink RG. Guidelines to manage community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018;39:723-731.
12. Froes F, Pereira JG, Povoa P. Outpatient management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:170-176.
12b. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45-e67.
12c. Cillóniz C, Dominedò C, Magdaleno D, et al. Pure viral sepsis secondary to community-acquired pneumonia in adults: risk and prognostic factors. *J Infect Dis*. 2019;220:1166-1171.
13. Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1486-1493.
14. Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, et al. Pleural effusions at first ED encounter predict worse clinical outcomes in patients with pneumonia. *Chest*. 2016;149:1509-1515.
15. Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, et al. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1-9.
15b. DiNardo AR, Netea MG, Musher DM. Postinfectious epigenetic immune modifications—a double-edged sword. *N Engl J Med*. 2021;384:261-270.
16. Neill S, Dean N. Aspiration pneumonia and pneumonitis: a spectrum of infectious/noninfectious diseases affecting the lung. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:152-157.
16b. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380:651-663.
17. Parrott G, Nebeya D, Kinjo T, et al. Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. *J Infect Chemother*. 2017;23:452-458.
18. Mongodi S, Via G, Girard M, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2016;149:969-980.
19. Metersky ML, Kalil AC. Management of ventilator-associated pneumonia: guidelines. *Clin Chest Med*. 2018;39:797-808.
20. Li Bassi G, Senussi T, Aguilera Xiol E. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:214-220.
21. Pick HJ, Bolton CE, Lim WS, et al. Patient reported outcome measures in the recovery of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a systematic review. *Eur*

*Respir J*. 2019;53:1-12.

**Quanto à etiologia da pneumonia adquirida na comunidade, qual é o achado mais comum?**

- A. *Haemophilus influenzae.*
- B. *Streptococcus pneumoniae.*
- C. Um bacilo gram-negativo.
- D. Um vírus respiratório.
- E. Não é pxossível determinar uma etiologia.

Concluir questão

**Para qual dos seguintes grupos a vacina pneumocócica polissacarídica não é recomendada rotineiramente?**

- A. Adultos saudáveis com idade entre 50 e 65 anos.
- B. Adultos com idade entre 19 e 65 anos que tenham doenças consequentes a imunocomprometimento.
- C. Tabagistas.
- D. Adultos com asma brônquica.
- E. Alcoolistas, especialmente se houver doença hepática.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir tem menor probabilidade de ser encontrada como causa de uma síndrome consistente com pneumonia adquirida na comunidade?**

- A. Edema pulmonar.
- B. Fibrose pulmonar.
- C. Câncer de pulmão.

D. Infecção por *Nocardia*.

E. Infecção pelo vírus influenza.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas contribui para a necessidade de transferência para unidade de terapia intensiva em um paciente hospitalizado por pneumonia bacteriana?**

A. Confusão mental.

B. Creatinina sérica elevada para o dobro do valor basal.

C. $Pa_O2$ = 90 mmHg.

D. Contagem de leucócitos < 6.000 com > 15% de bastões.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes condições não está associada a aumento da incidência ou da gravidade da pneumonia adquirida na comunidade?**

A. Hipertensão arterial mal controlada.

B. Diabetes melito.

C. Insuficiência renal.

D. Cirrose hepática.

E. Mieloma múltiplo.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, dispomos atualmente de VPC10 (com 10 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), oito deles conjugados com a proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, um com o toxoide tetânico e outro com toxoide diftérico) e VPC13 (com 13 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) conjugados com a proteína CRM197). Ver https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-0 a 100.pdf.

A vacina 23-valente é composta partículas purificadas (polissacarídios) das cápsulas de 23 tipos de *Streptococus pneumoniae*, e é indicada:

- Para crianças acima de 2 anos, adolescentes e adultos com condições clínicas que aumentem o risco de doença pneumocócica (p. ex., diabetes melito, cardiopatias e pneumopatias graves; asplenia ou disfunção esplênica; imunocomprometimento)
- Para pessoas > 60 anos deve ser aplicada de rotina.

**Não é recomendada como rotina para crianças, adolescentes e adultos saudáveis.**

92

# DOENÇAS DO DIAFRAGMA, DA PAREDE TORÁCICA, DA PLEURA E DO MEDIASTINO

F. DENNIS MCCOOL

## DIAFRAGMA

O diafragma é o principal músculo da ventilação. É uma estrutura cupuliforme que separa o tórax do abdome. Consiste em um tendão central e um componente muscular que se insere na caixa torácica lateralmente ao longo da superfície interna das seis costelas inferiores, anteromedialmente ao longo das cartilagens costais e, posteriormente, ao longo dos três corpos vertebrais lombares superiores. O diafragma é suprido pelo nervo frênico, que se origina das raízes nervosas cervicais 3 a 5.

### Fraqueza e paralisia diafragmática

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Quando ativado, o diafragma se contrai e desce caudalmente. A descida do diafragma expande a parede anterior do abdome e a caixa torácica inferior, reduz a pressão pleural e, portanto, promove a insuflação pulmonar. É o principal músculo da inspiração e sua ação é responsável por aproximadamente 70% do volume corrente inspirado no indivíduo normal. A função do diafragma pode ser prejudicada por distúrbios que afetam o encéfalo (Capítulo 371), a medula espinal e os nervos periféricos (Capítulo 392), a junção neuromuscular (Capítulo 394) e os músculos propriamente ditos (Capítulo 393). A incidência e a prevalência da paralisia e da fraqueza diafragmáticas não são conhecidas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A fraqueza ou a paralisia diafragmática pode envolver um ou ambos os hemidiafragmas.[1] Na paralisia diafragmática unilateral, os pacientes geralmente são assintomáticos em repouso, mas apresentam dispneia aos esforços ou em decúbito dorsal, especialmente se houver comorbidades como obesidade. Se forem assintomáticos, a anormalidade pode ser detectada como um achado incidental de um hemidiafragma elevado na radiografia de tórax.

A paralisia diafragmática bilateral é menos comum do que a paralisia unilateral. A incapacidade na paralisia bilateral é mais acentuada do que na paralisia unilateral, e a ortopneia é um sintoma especialmente proeminente. Outros sintomas incluem dispneia aos esforços ou ao inclinar o corpo para frente e carregar objetos. Esses indivíduos também correm risco aumentado de hipoventilação durante o sono, especialmente durante o sono REM. Ocasionalmente, os pacientes apresentam manifestações relacionadas com a hipoventilação noturna, incluindo despertares noturnos frequentes, noctúria, pesadelos intensos, sudorese noturna, hipersonolência diurna, depressão e cefaleia matinal.

O exame físico é notável pelo uso dos músculos acessórios da inspiração e pelo movimento paradoxal da parede abdominal para dentro durante a inspiração, principalmente em pacientes com paralisia diafragmática bilateral. Esse achado é especialmente perceptível no decúbito dorsal. A percussão da parede torácica durante a inspiração e a expiração consegue detectar a ausência de movimento diafragmático.

## DIAGNÓSTICO

Os distúrbios que podem causar fraqueza ou paralisia diafragmática unilateral (Tabela 92.1) incluem lesão traumática do nervo frênico, neuropatias como a amiotrofia neurálgica (Capítulo 392), herpes-zóster (Capítulo 351), doença da parte cervical da coluna vertebral (Capítulo 372), tumores compressivos e lesão do nervo frênico relacionada com cirurgia cardíaca ou torácica ou ventilação mecânica prolongada. A amiotrofia neurálgica foi associada ao gene *SEPT9* e, ocasionalmente, é manifestação extra-hepática da hepatite E (Capítulo 140). O diagnóstico de disfunção

diafragmática frequentemente é sugerido pela elevação de um hemidiafragma em uma radiografia de tórax (Figura 92.1). O diagnóstico de paralisia unilateral pode ser confirmado pela realização de um "teste de fungada" por meio de fluoroscopia ou ultrassonografia, no qual ocorre movimento paradoxal (cefálico) da cúpula hemidiafragmática durante uma manobra de fungar.

| Tabela 92.1 | Causas de fraqueza e paralisia diafragmática. |
|---|---|
| **TRAUMÁTICAS** | |
| Cirurgia cardíaca com cardioplegia fria | |
| Traumatismo contuso (não penetrante) | |
| Lesão raquimedular | |
| Manipulação cervical | |
| Bloqueio interescalênico (BIE) do nervo braquial | |
| **COMPRESSÃO POR TUMOR** | |
| Câncer de pulmão | |
| Tumor metastático do mediastino | |
| **METABÓLICA** | |
| Diabetes melito | |
| Deficiência de vitamina ($B_6$, $B_{12}$, folato) | |
| Hipotireoidismo | |
| Deficiência de maltase ácida | |
| **NEURITE INFLAMATÓRIA** | |
| Amiotrofia neurálgica (Parsonage-Turner) | |
| Mononeurite múltipla | |

| |
|---|
| Vasculite |
| Paraneoplásica |
| **DISTROFIAS MUSCULARES** |
| Distrofia muscular das cinturas dos membros |
| Distrofia de Duchenne e Becker |
| **DIVERSOS** |
| Amiloidose |
| Desnutrição |
| Lesão por radiação |
| Espondilose cervical |
| Poliomielite |
| Esclerose lateral amiotrófica |
| **IDIOPÁTICA** |

A paralisia diafragmática bilateral é mais difícil de diagnosticar do que a paralisia unilateral. A radiografia de tórax geralmente mostra elevação de ambos os hemidiafragmas. Este achado pode ser interpretado como "déficit no esforço inspiratório" ou "baixos volumes pulmonares". As provas de função pulmonar de rotina (Capítulo 79) não são específicas; tipicamente mostram restrição moderada a grave, com redução na capacidade vital e na capacidade pulmonar total para 30 a 60% do predito. Um teste mais específico para paralisia diafragmática é a medição da capacidade vital em decúbito dorsal. Um declínio de 20% ou mais quando em decúbito dorsal é consistente com paralisia diafragmática. A pressão inspiratória máxima estática medida na abertura das vias respiratórias (PImáx) também é reduzida para 20 a 30% do valor previsto em indivíduos com paralisia diafragmática bilateral.

O diagnóstico de paralisia diafragmática unilateral ou bilateral pode ser confirmado por ultrassonografia. A ausência de espessamento diafragmático durante a inspiração indica paralisia. Um exame mais

invasivo é a medição da pressão transdiafragmática (diferença de pressão entre as cavidades torácica e abdominal), que exige que o paciente engula um balão para a manometria. Na paralisia diafragmática, não há aumento da pressão transdiafragmática durante a inspiração. A eletromiografia (EMG) do diafragma e os estudos da condução do nervo frênico ajudam a diferenciar a neuropatia da miopatia. Se o diagnóstico de paralisia diafragmática bilateral for confirmado, o paciente deve ser avaliado à procura de hipoventilação noturna (Capítulo 377). Pode ser necessária uma tomografia computadorizada (TC) do tórax para excluir massa mediastinal, e uma ressonância magnética (RM) do pescoço para avaliar a medula espinal e as raízes nervosas (e-Figura 92.1).

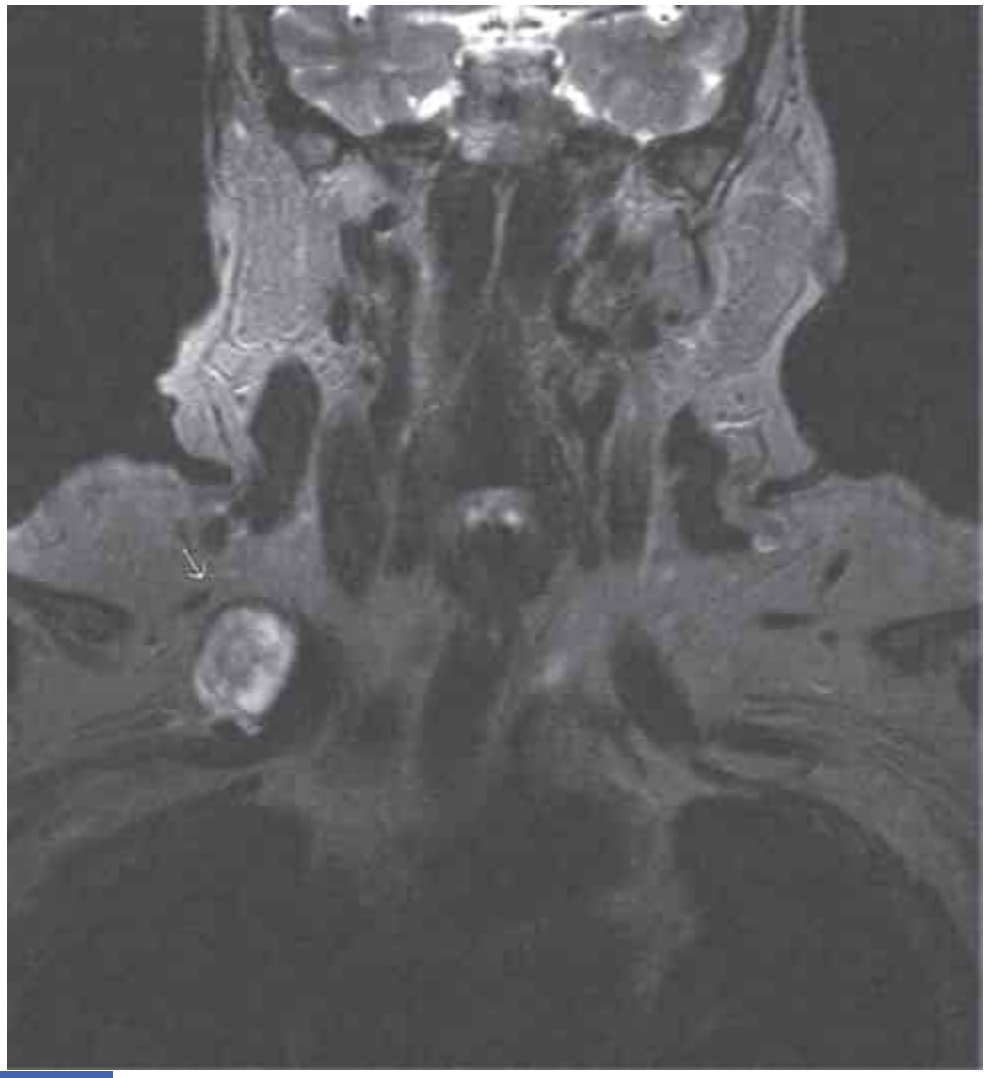

**E-FIGURA 92.1 Ressonância magnética do pescoço do mesmo paciente da Figura 92.1.** Há massa hipervascular no ápice da axila direita e da fossa supraclavicular direita que era um schwannoma. O nervo frênico direito estava envolvido, resultando em paralisia do hemidiafragma direito.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A paralisia diafragmática bilateral não é reversível, a menos que a causa subjacente seja tratável. Por exemplo, as miopatias (Capítulo 393) relacionadas com distúrbios metabólicos podem ser melhoradas pela correção de desequilíbrios eletrolíticos ou pela reposição de hormônio tireoidiano. Distúrbios tóxicos ou metabólicos relacionados com diabetes melito, etilismo ou infecções virais podem ser resolvidos com o tratamento da

doença subjacente. A paralisia diafragmática idiopática ou a paralisia decorrente da amiotrofia neurálgica melhora espontaneamente ou desaparece por completo em aproximadamente 60% dos indivíduos, mas a recuperação pode demorar 18 meses a 3 anos. Em geral, o dano ao nervo frênico relacionado com uma cirurgia cardíaca melhora espontaneamente, mas pode persistir se o nervo frênico for transeccionado. Para uma lesão raquimedular alta, na qual as raízes do nervo frênico permanecem intactas (lesão acima de C3), a estimulação do nervo frênico possibilita ventilação.

A ventilação não invasiva com pressão positiva (VNPP) é o método preferido de tratamento para pacientes com paralisia diafragmática porque melhora os sintomas e distúrbios fisiológicos relacionados com a hipoventilação noturna (e-Tabela 92.1 e Capítulo 377). A VNPP também consegue reverter a adaptação do encéfalo aos altos níveis de $CO_2$ ao "reiniciar" os quimiorreceptores do bulbo reorientando-os a valores normais. Quando os pacientes com paralisia unilateral apresentam sinais/sintomas graves, a plicatura cirúrgica do hemidiafragma paralisado melhora a capacidade vital, mas essa intervenção é inútil na paralisia diafragmática bilateral.

| **e-Tabela 92.1** | Benefícios terapêuticos da ventilação mecânica não invasiva em pacientes com distúrbios da parede torácica e neuromusculares.* |
|---|---|
| **ÍNDICES DE TROCAS GASOSAS** | |
| $Pao_2$ | Aumenta |
| $Paco_2$ | Diminui |
| Bicarbonato | Diminui |
| **MECÂNICA RESPIRATÓRIA** | |
| | |

| | |
|---|---|
| PImáx, PEmáx | Sem alteração ou discreto aumento |
| **PARÂMETROS HEMODINÂMICOS** | |
| PAP | Diminui |
| **CONTROLE VENTILATÓRIO** | |
| Resposta ventilatória hipercápnica | Aumenta |
| **SONO** | |
| Pontuação na Escala de Sonolência de Epworth | Diminui |
| **OUTROS PARÂMETROS** | |
| Qualidade de vida | Melhora |
| Sobrevida | Aumenta |

*Dados de eficácia derivados de estudos não randomizados e não controlados. PEmáx = pressão expiratória máxima; PImáx = pressão inspiratória máxima; PAP = pressão da artéria pulmonar.

## Outros distúrbios diafragmáticos

A eventração diafragmática resulta de atrofia localizada do músculo diafragma ou da substituição de parte do diafragma por tecido fibroelástico. A eventração geralmente resulta em elevação da parte anteromedial direita do diafragma. Tumores metastáticos para o diafragma geralmente estão relacionados com extensão direta do câncer de pulmão. Os tumores primários do diafragma são muito raros. Lipomas são os tumores benignos mais comuns e os fibrossarcomas são as neoplasias malignas mais comuns.

# PAREDE TORÁCICA

A parede torácica é um componente crucial da "bomba inspiratória" e possibilita a manutenção da ventilação alveolar normal. Consiste em estruturas ósseas da caixa torácica, articulações entre as costelas e as vértebras, diafragma, músculos intercostais e abdome. Os distúrbios que afetam algum dos componentes da parede torácica podem prejudicar a respiração.

## Cifoescoliose

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A cifoescoliose é um distúrbio da coluna vertebral comum que afeta aproximadamente 1 em mil indivíduos, cerca de 1 em 10 mil dos quais tem uma deformidade grave da coluna vertebral. As deformidades incluem curvatura vertebral excessiva nos planos coronal (escoliose) e sagital (cifose), bem como rotação do eixo vertebral. A forma mais comum é idiopática, mas a cifoescoliose também pode ser causada por malformações vertebrais congênitas ou ser secundária a distúrbios neuromusculares (Capítulo 394). A escoliose degenerativa do adulto é cada vez mais comum à medida que a população envelhece.[1b]

Uma predileção familiar pode estar relacionada com a família do gene de remodelação da cromatina (*CHD7*). Tipicamente, a cifoescoliose se torna mais proeminente na segunda infância ou no início da adolescência, com uma razão mulheres:homens de 4:1.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A cifoescoliose pode ser classificada como leve, moderada ou grave com base no ângulo da deformidade vertebral. Em indivíduos mais jovens com deformidades vertebrais mais leves, os achados físicos podem ser sutis. Indivíduos com cifoescoliose leve a moderada podem ter queixas de dorsalgia e problemas psicossociais relacionados com a deformidade da coluna vertebral. Adolescentes com cifoescoliose idiopática leve geralmente têm capacidade de exercício normal, enquanto aqueles com

cifoescoliose idiopática moderada têm capacidade de exercício reduzida com limitações adicionais aos esforços físicos em decorrência do descondicionamento. Nas deformidades graves, os pacientes podem apresentar dispneia aos mínimos esforços ou em repouso.

Os achados típicos da cifoescoliose grave são a gibosidade dorsal, que se deve às costelas anguladas e à assimetria dos ombros e aos quadris inclinados. Na cifoescoliose grave, pode haver sinais de insuficiência cardíaca direita (Capítulo 52).

## DIAGNÓSTICO

A cifoescoliose grave pode ser prontamente diagnosticada no exame físico, enquanto graus leves ou moderados de cifoescoliose só podem ser observados nas radiografias de tórax. O teste de flexão para frente de Adams, no qual o examinador observa a assimetria da região torácica ou lombar enquanto o paciente se inclina para frente na altura da cintura até que a coluna fique paralela ao chão, ajuda a detectar pequenas deformidades. Deve-se calcular o grau de deformidade vertebral com base no ângulo de curvatura vertebral (o ângulo de Cobb) das radiografias (e-Figura 92.2). Ângulos superiores a 100° são graves e geralmente estão associados a sintomas respiratórios, como dispneia.

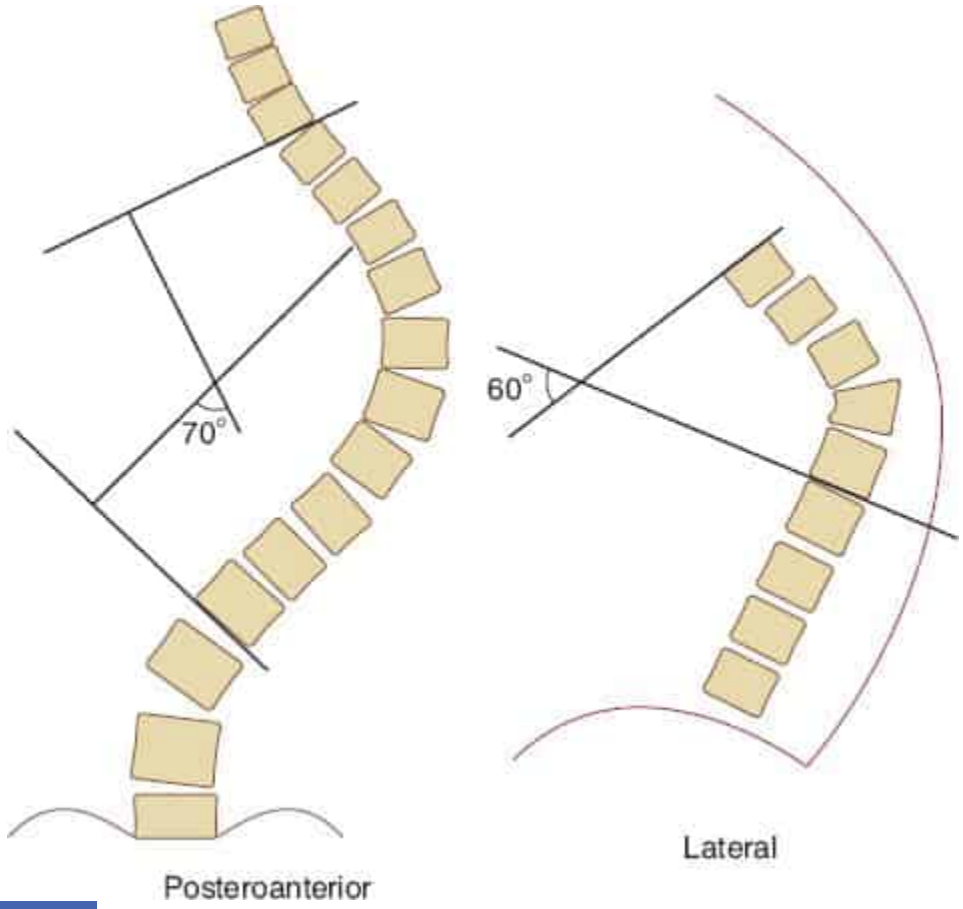


**E-FIGURA 92.2 Representação esquemática da coluna vertebral ilustrando as linhas desenhadas para medir o ângulo de Cobb de escoliose e cifose.** Pode-se calcular o ângulo pela interseção das linhas paralelas às vértebras (como mostrado para a cifose, à *direita*) ou pela interseção das linhas perpendiculares a essas linhas (como mostrado para a escoliose, à *esquerda*).

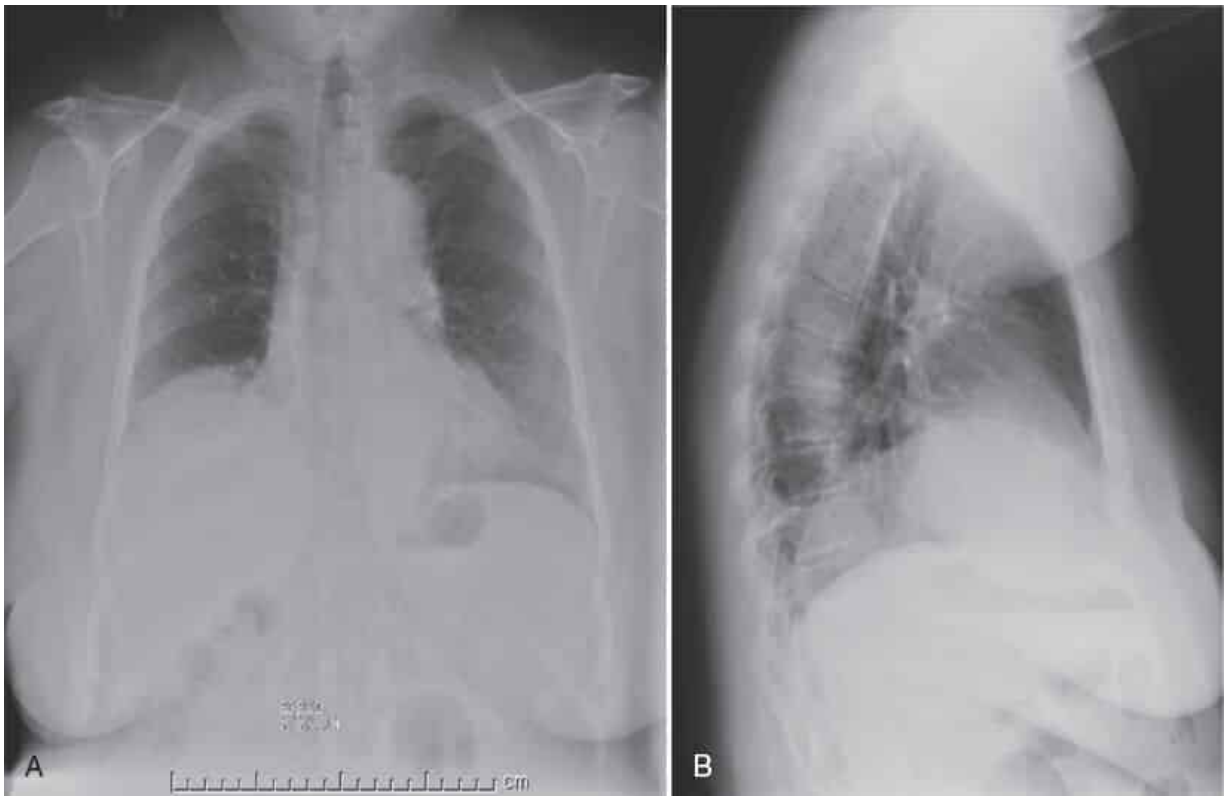


**FIGURA 92.1 Paciente com paralisia do hemidiafragma direito visto na radiografia de tórax nas incidências posteroanterior (A) e lateral (B).**

A cifoescoliose provoca comprometimento respiratório do tipo restritivo, com a capacidade pulmonar total e a capacidade vital reduzida a até 30% dos valores previstos conforme aumenta o grau de angulação da coluna vertebral. A idade do paciente, o grau de rotação da coluna vertebral, a fraqueza dos músculos respiratórios e o envolvimento das vértebras torácicas são fatores que promovem o processo restritivo.

## TRATAMENTO

Deve-se incentivar o paciente a permanecer fisicamente ativo para minimizar o descondicionamento muscular periférico.[A1] Além disso, deve-se instituir medidas gerais de suporte, incluindo imunizações contra vírus influenza e pneumococos (Capítulo 15), abandono do tabagismo (Capítulo 29), manutenção de peso

corporal normal (Capítulo 207) e tratamento oportuno de infecções respiratórias. Pacientes com cifoescoliose grave e ângulos de Cobb de mais de 100° devem ser monitorados atentamente à procura de complicações respiratórias e hipoventilação noturna.

Como as anormalidades relacionadas com o sono e seus efeitos sobre a função cardiorrespiratória são potencialmente tratáveis, os indivíduos com cifoescoliose devem ser avaliados quanto à hipoventilação noturna (Capítulo 377), que tipicamente precede os achados de hipercapnia e hipoxemia diurna. As indicações para instituir a VNPP incluem sintomas de hipoventilação noturna ou sinais de *cor pulmonale* (Capítulo 52), com uma $Pa_{CO_2}$ diurna elevada (≥ 45 mmHg) ou saturação de oxigênio noturna de 88% ou menos por 5 min consecutivos durante a respiração de ar ambiente. É necessária suplementação de oxigênio se a hipoxemia persistir apesar da correção da hipoventilação. A VNPP consegue reduzir o número e a duração das hospitalizações e melhorar as trocas gasosas, a gasometria diurna, a qualidade de vida e a sobrevida (ver e-Tabela 92.1).

Tratamentos cirúrgicos e conservadores (uso de colete corretor) são úteis em crianças em crescimento e adolescentes com ângulos de Cobb entre 25 e 40°,[A2] enquanto a cirurgia tem sido realizada em adolescentes com um ângulo de Cobb superior a 45°.[2] Embora as radiografias de rastreamento consigam detectar escoliose assintomática, não há evidências para apoiar o rastreamento à procura de escoliose em adultos.

## PROGNÓSTICO

Indivíduos com cifoescoliose leve têm evolução geral benigna. Pacientes com deformidades moderadas ou graves correm maior risco de desenvolver complicações respiratórias. Ângulos de Cobb superiores a 120° podem estar associados a insuficiência respiratória. Os fatores associados à progressão da deformidade vertebral incluem fraqueza muscular inspiratória, grande

curvatura vertebral no momento da apresentação inicial, imaturidade esquelética e localização torácica do ápice da curva. Para determinado grau de deformidade vertebral, os indivíduos com fraqueza muscular inspiratória e cifoescoliose são mais propensos a desenvolver insuficiência respiratória do que aqueles com cifoescoliose e força muscular inspiratória normal. O tratamento com VNPP melhora o prognóstico em comparação ao tratamento isolado com oxigênio.

Na cifoescoliose secundária, a idade precoce de início, a rápida progressão da curva durante o crescimento, a progressão da escoliose depois da maturidade esquelética, grandes curvaturas no momento da apresentação inicial e uma localização torácica em vez de toracolombar ou lombar do ápice da curva são fatores de risco para complicações respiratórias. Quando ocorre *cor pulmonale* (Capítulo 52), o prognóstico é ruim e a morte pode ocorrer dentro de 1 ano sem tratamento.

## *Pectus excavatum*

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O *pectus excavatum* (tórax escavado) é uma deformidade torácica congênita comum que ocorre em aproximadamente 0,5 a 2% da população. É caracterizado por depressão excessiva do esterno e de suas cartilagens costais adjacentes. Afeta mais homens do que mulheres (4:1) e história familiar positiva é comum.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As preocupações estéticas são um motivo que comumente leva à procura por atendimento médico. O *pectus excavatum* provoca, tipicamente, comprometimento respiratório mínimo e, ocasionalmente, está associado a reduções leves da capacidade vital e da capacidade pulmonar total. Os indivíduos com as deformidades mais graves podem apresentar discreta redução da capacidade máxima de exercício. Ao exame físico, a depressão esternal é prontamente aparente. A excursão da caixa torácica é normal durante a inspiração. Pode haver discreto grau de escoliose em 40 a 60% dos indivíduos.

O *pectus excavatum* é prontamente diagnosticado pela inspeção da caixa torácica. Na radiografia de tórax, o diâmetro anteroposterior (AP) está reduzido (Figura 92.2A e B). A gravidade da deformidade é mais bem avaliada por TC de tórax. Uma razão diâmetro transverso/diâmetro AP maior que 3,5 indica deformidade significativa.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Considera-se a realização de correção cirúrgica da deformidade para pacientes com uma razão diâmetro transverso/diâmetro AP da caixa torácica superior a 3,0 a 3,5, em conjunto com dispneia ou evidências laboratoriais de restrição cardíaca ou pulmonar. No entanto, não há evidências convincentes de que a correção da deformidade melhore a função cardiopulmonar ou a capacidade de exercício. Abordagens minimamente invasivas usam hastes para forçar o esterno para fora gradualmente. O prognóstico geral é excelente em indivíduos com deformidades leves e em pacientes cujas deformidades mais graves tenham sido corrigidas.

## Tórax instável

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O tórax instável ocorre após traumatismo torácico (Capítulo 103)[4] no qual houve fraturas duplas de três ou mais costelas contíguas ou fraturas combinadas do esterno e das costelas. O resultado é um segmento instável da parede torácica, que se move paradoxalmente para dentro com a inspiração e para fora com a expiração. Em adultos, o tórax instável resulta mais comumente de traumatismo contuso (não penetrante) da parede torácica (p. ex., acidentes automobilísticos ou quedas). Pode haver contusão pulmonar, que contribui para a hipoxemia.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A capacidade vital pode ser agudamente reduzida em 50% ou mais. Alterações da função muscular respiratória relacionadas com o tórax instável podem levar à insuficiência respiratória aguda (e-Figura 92.3). As causas são aumento do trabalho respiratório (em razão do encurtamento excessivo do diafragma) em conjunto com redução do aporte de oxigênio ao diafragma (decorrente de contusão pulmonar ou de hipoventilação) e tosse prejudicada (decorrente da dor associada às fraturas de costela, bem como ao movimento paradoxal do segmento instável). Devem ser realizados exames diagnósticos apropriados para determinar se o paciente tem pneumotórax ou hemotórax concomitante.

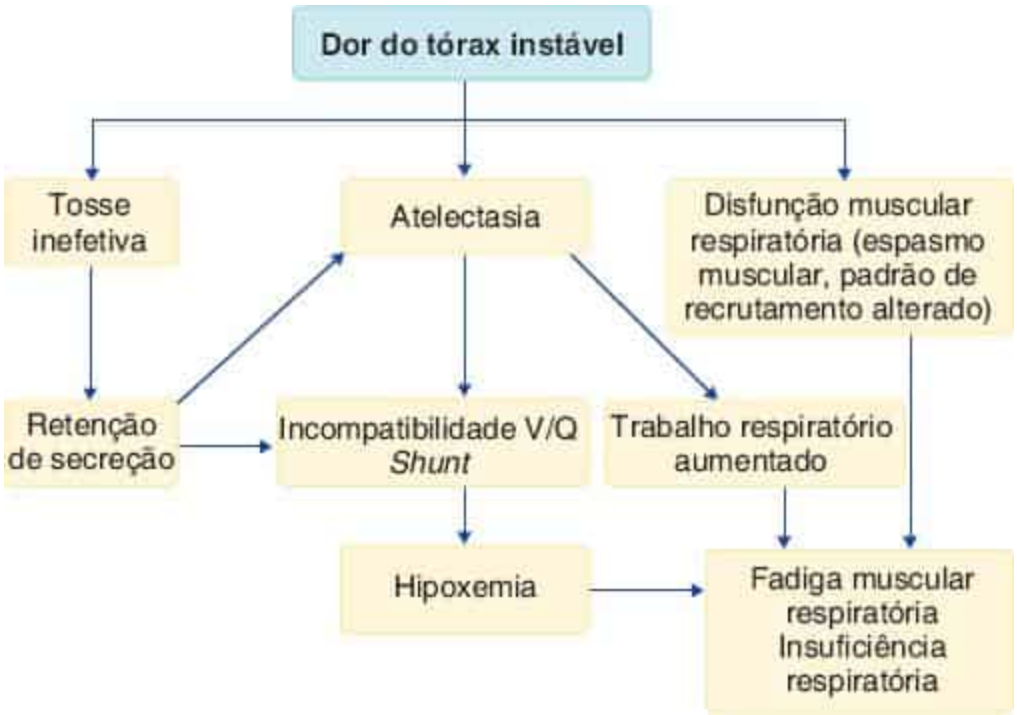


**E-FIGURA 92.3 Fatores envolvidos na fisiopatologia da insuficiência respiratória no tórax instável.**

## DIAGNÓSTICO

A inspeção à beira do leito à procura de movimento paradoxal do segmento instável é crucial para o diagnóstico. A palpação cuidadosa da caixa torácica e do abdome pode revelar o movimento paradoxal característico do segmento instável. As radiografias de tórax confirmarão as fraturas de múltiplas costelas, mas a reconstrução tridimensional de uma TC torácica

pode fornecer melhor visualização das lesões torácicas, inclusive da contusão pulmonar. O diagnóstico é menos evidente em um paciente sedado em ventilação mecânica, no qual o movimento paradoxal de um segmento da caixa torácica pode não ocorrer porque as pressões alveolar e pleural positivas atuam como uma "tala pneumática" e possibilitam a insuflação uniforme da parede torácica.

## TRATAMENTO

O tratamento não cirúrgico do tórax instável consiste em analgesia adequada, aspiração das secreções brônquicas e ventilação mecânica, se necessário. O alívio da dor (Capítulo 27), que é crucial para evitar a atelectasia e promover tosse efetiva, pode ser obtido por medicamentos orais (Tabela 27.4), analgesia controlada pelo paciente (ACP), bloqueios de nervos intercostais ou anestesia peridural. A VNPP aplicada por máscara nasal ou facial a pacientes que respiram espontaneamente melhora as trocas gasosas, consegue estabilizar o segmento instável e possibilita a mobilização precoce e o acesso à fisioterapia. Se houver insuficiência respiratória apesar da VNPP, intubação e ventilação com pressão positiva irão estabilizar o segmento instável e aumentar as trocas gasosas. Pode ser necessária fixação cirúrgica do segmento instável em pacientes que não conseguem desmamar da ventilação mecânica, pacientes com deformidades significativas da parede torácica e pacientes submetidos a toracotomia em razão de lesões concomitantes.

A

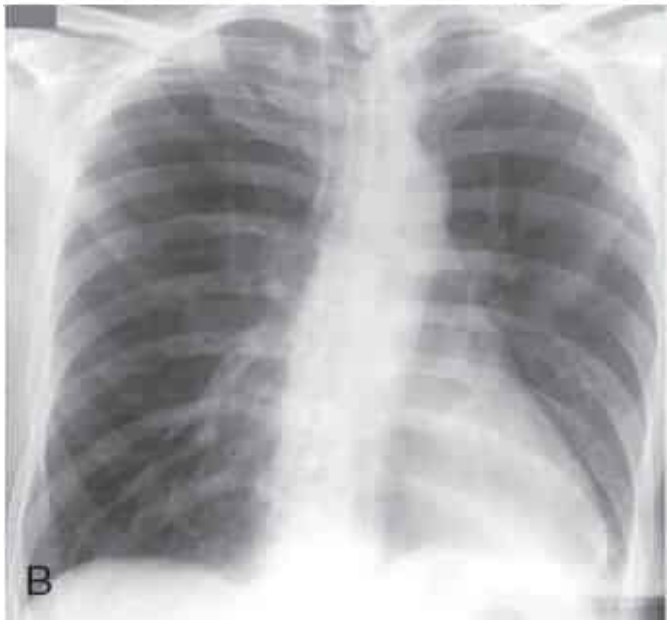
B

**FIGURA 92.2** ***Pectus excavatum*. A.** Radiografia lateral de tórax. Essa deformidade é caracterizada pelo deslocamento posterior das estruturas cardíacas e diâmetro AP do tórax reduzido, medindo menos de 8 cm do córtex posterior do corpo do esterno até o córtex anterior das vértebras torácicas inferiores. **B.** Radiografia frontal de tórax. A borda direita do coração está obscurecida, simulando uma doença do lobo médio direito. A silhueta cardíaca está discretamente girada e deslocada para o hemitórax esquerdo. (Cortesia do Dr. Paul Stark.)

## PROGNÓSTICO

O tórax instável é um marcador de mortalidade aumentada, tanto em pacientes com traumatismo isolado da parede torácica quanto em pacientes politraumatizados, com taxa de mortalidade geral variando de 7 a 16%. Os pacientes que apresentam tórax instável sem contusão pulmonar concomitante podem apresentar comprometimento restritivo que tipicamente desaparece, com a capacidade vital retornando aos valores basais em 6 meses. Por outro lado, os pacientes que apresentam tórax instável e contusão pulmonar concomitante apresentam, com frequência, comprometimento da função pulmonar que pode persistir por até 4 anos após a lesão. Se houver contusão pulmonar e tórax instável concomitantes, a taxa de mortalidade aumenta ainda mais e pode chegar a 70%, em parte em razão da coexistência de outras lesões.

# Espondilite anquilosante

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A espondilite anquilosante (Capítulo 249) é uma doença inflamatória crônica progressiva que compromete as estruturas ligamentares da coluna vertebral, das articulações sacroilíacas e das grandes articulações periféricas. Acomete mais homens do que mulheres, com a idade de início mais comum entre 15 e 25 anos. Existe predisposição genética, com o antígeno HLA-B27 encontrado em 95% dos pacientes brancos com

espondilite anquilosante. A inflamação crônica da coluna vertebral e das articulações periféricas causa fibrose e ossificação das estruturas adjacentes à coluna vertebral. A fusão das articulações costovertebrais e esternoclaviculares provoca fixação relativa da caixa torácica em uma posição inspiratória. Esse movimento limitado provoca comprometimento respiratório restritivo leve, com o grau de restrição proporcional à duração e atividade da doença, bem como ao grau de imobilidade da coluna vertebral e da caixa torácica. A hipercifose torácica concomitante, que pode ocorrer na doença avançada ou ser secundária à osteoporose, prejudicará ainda mais a função respiratória. Como a caixa torácica é menos distensível, o diafragma se encurta mais para determinado volume corrente, aumentando, assim, o trabalho realizado pelo diafragma. A atrofia do músculo intercostal secundária à mobilidade reduzida da caixa torácica pode causar fraqueza da musculatura inspiratória.

A doença fibrobolhosa do lobo superior, que é uma das manifestações extra-articulares da espondilite anquilosante (Capítulo 249), ocorre em cerca de 1 a 4% dos pacientes. A causa desta doença apical não é conhecida, mas sua presença pode prejudicar as trocas gasosas. Ocasionalmente, os indivíduos com espondilite anquilosante desenvolvem doença pulmonar intersticial não apical (Capítulo 86). Quando essas complicações ocorrem, a complacência pulmonar, que geralmente é normal apesar de uma redução pronunciada na mobilidade da caixa torácica, pode estar reduzida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A espondilite anquilosante é diagnosticada quando há história de lombalgia e rigidez da coluna lombar por mais de 3 meses, limitação da expansibilidade torácica (< 2,5 cm no quarto espaço intercostal), movimento limitado da coluna lombar nos planos sagital e frontal e evidências radiográficas de sacroiliite. Os achados radiográficos incluem calcificações e ossificações das vértebras e tecidos paravertebrais. Lombalgia e rigidez da coluna são as manifestações mais comuns. Dispneia ocorre à medida que a doença progride e a expansibilidade torácica diminui ainda mais. O exame físico revela perda da flexão lateral da coluna lombar,

dor à palpação das articulações sacroilíacas e hipercifose torácica. A função respiratória pode estar ainda mais prejudicada e a hipercifose pode ser agravada por fraturas da coluna vertebral rígida. A intubação endotraqueal deve ser realizada com cautela, porque a hiperextensão de uma coluna cervical rígida pode causar fratura em razão do frequente envolvimento da articulação cricoaritenóidea.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Programas de exercícios e fisioterapia podem melhorar o condicionamento cardiorrespiratório e a mobilidade da coluna vertebral.[A3] Quando a espondilite anquilosante é tratada com agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e agentes biológicos, como os antagonistas do fator de necrose tumoral (Capítulo 33), a expansibilidade torácica também pode melhorar. É necessário um alto índice de suspeita de possível reativação de tuberculose latente em pacientes tratados com agentes contra o fator de necrose tumoral-a (anti-TNF-α). Os corticosteroides não impedem a progressão da doença fibrobolhosa, que pode ser complicada por hemoptise importante. A cirurgia torácica pode ser indicada para a hemoptise, mas a intervenção cirúrgica apresenta um grande risco, com 50 a 60% dos pacientes desenvolvendo fístulas broncopleurais. A espondilite anquilosante raramente causa incapacidade pulmonar, a menos que os indivíduos desenvolvam doença fibrobolhosa.

## Obesidade

A obesidade (Capítulo 207) pode ser acompanhada por alterações na função pulmonar ou alterações no controle respiratório. A obesidade caracteristicamente reduz a capacidade de reserva funcional e o volume de reserva expiratória. A capacidade pulmonar total e a capacidade vital podem estar normais ou apenas discretamente reduzidas, exceto nos casos mais graves. A obesidade também pode ser acompanhada por alterações no controle respiratório, resultando em níveis elevados de $Pa_{CO_2}$ (Capítulo 80).

Dispneia e intolerância aos esforços, que são as queixas respiratórias mais frequentes de indivíduos obesos, podem estar relacionadas a distúrbios na mecânica da parede torácica, controle respiratório alterado ou existência de mediadores inflamatórios, como os que associam a obesidade à hiper-responsividade das vias respiratórias. O aumento da pressão intra-abdominal quando em decúbito dorsal reduzirá ainda mais a capacidade residual funcional, prejudicará o esvaziamento pulmonar, aumentará a autoPEEP (pressão positiva expiratória final) e contribuirá para a ortopneia. Na avaliação do risco de anestesia geral em pacientes obesos, é preciso levar em conta se há piora da mecânica respiratória quando em decúbito dorsal. A perda de peso (Capítulo 207) é a terapia ideal e melhora os volumes pulmonares, o desempenho dos músculos respiratórios, as trocas gasosas, a dispneia e a apneia do sono. Em indivíduos com síndrome de hipoventilação ligada à obesidade (Capítulo 80), a VNPP consegue reverter as anormalidades nas trocas gasosas.

## PLEURA

A pleura é uma membrana fina que recobre as faces internas da cavidade torácica; consiste em uma camada de células mesoteliais sustentadas por uma rede de tecido conjuntivo e fibroelástico. A pleura visceral reveste o pulmão, enquanto a pleura parietal reveste a caixa torácica, o diafragma e as estruturas mediastinais. O espaço fechado entre as pleuras visceral e parietal é conhecido como espaço pleural. O suprimento vascular da superfície da pleural parietal provém da circulação sistêmica e contém nervos sensoriais e linfáticos. Em contraste, a pleura visceral é suprida por vasos sanguíneos da circulação pulmonar e não conta com nervos sensoriais.

### Derrame (efusão) pleural

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A frequência geral de derrame (efusão) pleural em uma radiografia de tórax varia de 0,3 a 1%, mas oscila amplamente dependendo da doença subjacente. Os derrames pleurais podem ser causados por numerosos

processos patológicos e são mais frequentemente encontrados em pacientes com pneumonia (Capítulo 91) e insuficiência cardíaca (Capítulo 52).[5]

Normalmente, o pequeno volume de líquido no espaço pleural forma uma camada fina entre as superfícies das pleuras visceral e parietal e atua como lubrificante para minimizar o atrito entre a parede torácica e o pulmão enquanto eles se movem um contra o outro durante a inspiração e a expiração. Há movimento contínuo de líquido para dentro e para fora do espaço pleural. Esse fluxo de líquido depende das pressões oncótica e hidrostática nas pleuras parietal e visceral, bem como da pressão no próprio espaço pleural. A pressão hidrostática na pleura parietal é semelhante à da circulação sistêmica (30 $cmH_2O$), enquanto a da pleura visceral é semelhante à da circulação pulmonar (10 $cmH_2O$). Consequentemente, a maior parte do líquido no espaço pleural é filtrada a partir das estruturas vasculares de alta pressão da pleura parietal. Como a pressão no espaço pleural é mais subatmosférica no ápice do que na base, a maior parte do líquido é filtrada das zonas superiores do pulmão. O líquido é drenado principalmente pelos estomas linfáticos na superfície da pleura parietal. A renovação normal de líquido no espaço pleural é de 10 a 20 mℓ/dia, com apenas 0,2 a 1 mℓ remanescente no espaço pleural. O excesso de líquido pode se acumular no espaço pleural em razão da remoção diminuída (decorrente da obstrução dos vasos linfáticos pleurais) ou produção aumentada (decorrente de aumento da pressão hidrostática, diminuição da pressão oncótica, redução da pressão no espaço pleural ou aumento da permeabilidade da membrana pleural; Tabela 92.2).

O aumento da pressão hidrostática ou a diminuição da pressão oncótica resultará em uma coleção de líquido pleural pobre em proteína denominada *transudato* (Tabela 92.3). A insuficiência cardíaca (Capítulo 52) pode produzir transudatos em razão da elevação da pressão hidrostática no sistema venoso pulmonar, a atelectasia (Capítulo 84) pode provocar transudatos ao tornar a pressão pleural mais subatmosférica e, ocasionalmente, a pressão oncótica diminui o suficiente para provocar transudatos (p. ex., na hipoalbuminemia). Alterações da permeabilidade da membrana pleural podem provocar derrames pleurais ricos em proteína, que são caracterizados como *exsudatos* e podem ser vistos em doenças malignas ou estados inflamatórios, como pneumonia, tuberculose (TB) ou artrite

reumatoide. Os tumores comprometem a integridade da camada mesotelial ou a integridade do epitélio capilar, resultando, assim, em derrames exsudativos, ou bloqueiam a drenagem linfática por meio da interferência nas aberturas para o espaço pleural ou por meio da obstrução dos canais linfáticos. Os derrames pleurais também podem ser causados pelo movimento transdiafragmático do líquido intra-abdominal relacionado com doença hepática ou pancreática.

| Tabela 92.2 | Mecanismos que promovem acúmulo de líquido pleural. |
|---|---|
| **CIRCULAÇÃO MICROVASCULAR** | |
| Pressão hidrostática aumentada (insuficiência cardíaca) | |
| Diminuição da pressão oncótica (hipoalbuminemia grave) | |
| Aumento da permeabilidade (pneumonia) | |
| **ESPAÇO PLEURAL** | |
| Pressão diminuída (colapso do pulmão) | |
| **VASOS LINFÁTICOS** | |
| Comprometimento da drenagem linfática (derrame maligno) | |
| **DIAFRAGMA** | |
| Movimento de líquido a partir do espaço peritoneal (hidrotórax hepático) | |

| Tabela 92.3 | Condições que causam derrame pleural. |
|---|---|
| **TRANSUDATOS** | |
| Insuficiência cardíaca | |

Síndrome nefrótica
Hidrotórax hepático
Síndrome da veia cava superior
Diálise peritoneal
Atelectasia
Urinotórax

**EXSUDATOS**

Derrames parapneumônicos
- Simples
- Complicado
- Empiema

Infecções
- Tuberculose
- Fúngica
- Parasitas
- *Nocardia*

Ruptura esofágica
Malignidades
- Carcinoma
- Linfoma
- Mesotelioma
- Doença metastática

**DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS**

Doenças do tecido conjuntivo
- Artrite reumatoide
- Lúpus eritematoso sistêmico

- Síndrome de Churg-Strauss (atualmente denominada granulomatose eosinofílica com poliangiite)
- Granulomatose de Wegener (atualmente denominada granulomatose com poliangiite)
- Febre familiar do Mediterrâneo

Doença abdominal

- Abscesso subdiafragmático (hepático, esplênico)
- Pancreatite, pseudocisto pancreático
- Pós-operatória

Iatrogênicos

- Induzido por fármaco
- Má colocação do tubo de alimentação enteral
- Intervenções endoscópicas esofágicas

Diversos

- Exposição ao asbesto
- Atelectasia
- Derrame de colesterol
- Quilotórax
- Síndrome de Dressler
- Síndrome de Meigs
- Embolia pulmonar
- Radiação
- Sarcoidose
- Encarceramento pulmonar
- Uremia
- Síndrome da unha amarela

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com derrame pleural podem ser assintomáticos, apresentar dispneia ou sentir dor torácica pleurítica que geralmente é unilateral e aguda. Às vezes, os derrames são volumosos o suficiente para contribuir para a insuficiência respiratória. Os achados físicos incluem macicez à percussão na área do derrame, junto com murmúrio vesicular diminuído e ausência de frêmito tátil.

## DIAGNÓSTICO

A radiografia de tórax (Capítulo 78) é, com frequência, o primeiro exame de imagem usado para detectar um derrame pleural (Figura 92.3). O volume de líquido no espaço pleural precisa exceder 250 mℓ para ser visualizado na radiografia de tórax. Quando há derrame, ocorre embotamento do ângulo costofrênico na incidência posteroanterior da radiografia de tórax (Figura 92.3) e um menisco pode ser visto posteriormente na radiografia de tórax lateral (Figura 92.3B). O líquido também pode se acumular nas fissuras menores ou maiores. Ocasionalmente, coleções de líquido pleural nas fissuras maiores ou menores se assemelham a massa pulmonar e são chamadas de *pseudotumores*. Elevação aparente ou alterações no contorno do diafragma na incidência PA de uma radiografia de tórax podem significar um derrame subpulmonar, que não distorce a forma geral do diafragma, mas será evidente em uma radiografia em incidência lateral. Uma radiografia de tórax em decúbito lateral possibilita determinar se o líquido flui livremente ou está loculado. A TC de tórax consegue detectar volumes muito menores de líquido pleural e determinar se um derrame é localizado. Também consegue identificar anormalidades pleurais e parenquimatosas que podem estar causando o derrame, diferenciar entre um pulmão atelectásico e líquido, e distinguir um derrame loculado de um abscesso pulmonar (Figura 92.4). A ultrassonografia consegue detectar até 5 a 10 mℓ de líquido e, geralmente, é usada para orientar a colocação da agulha ao realizar uma toracocentese (Figura 92.5).[6] Uma tomografia por emissão de pósitrons (PET)-TC mostrando captação de fluorodesoxiglicose pela pleura é sugestiva de malignidade pleural.

Os exames necessários para diagnosticar a causa do derrame exigem uma amostra relativamente pequena de líquido (30 a 50 mℓ). Volumes maiores de líquido (1 a 1,5 ℓ) podem ser drenados na tentativa de aliviar os sintomas. A remoção de volumes acima de 1,5 ℓ pode resultar em edema pulmonar de reexpansão. As contraindicações relativas a toracocentese diagnóstica incluem diátese hemorrágica, volume muito pequeno de líquido pleural e baixa razão risco-benefício.

O líquido pode ser classificado como transudato ou exsudato (Tabela 92.4).[7] O líquido pleural é um exsudato se um dos seguintes critérios for atendido: a razão entre líquido pleural e proteína sérica é maior que 0,5; a razão entre a LDH no líquido pleural e a lactato desidrogenase (LDH) sérica é superior a 0,6; ou o nível de LDH no líquido pleural é superior a dois terços do nível sérico normal de LDH. Quando todos os três critérios são atendidos, a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo (VPP) excedem 98% para definir um derrame exsudativo. Um exsudato também pode ser definido se o nível de colesterol no líquido pleural for maior que 45 mg/dℓ, em conjunto com um nível de proteína no líquido pleural maior que 2,9 g/dℓ e um nível de LDH maior que 0,45 vez o limite superior de normalidade.

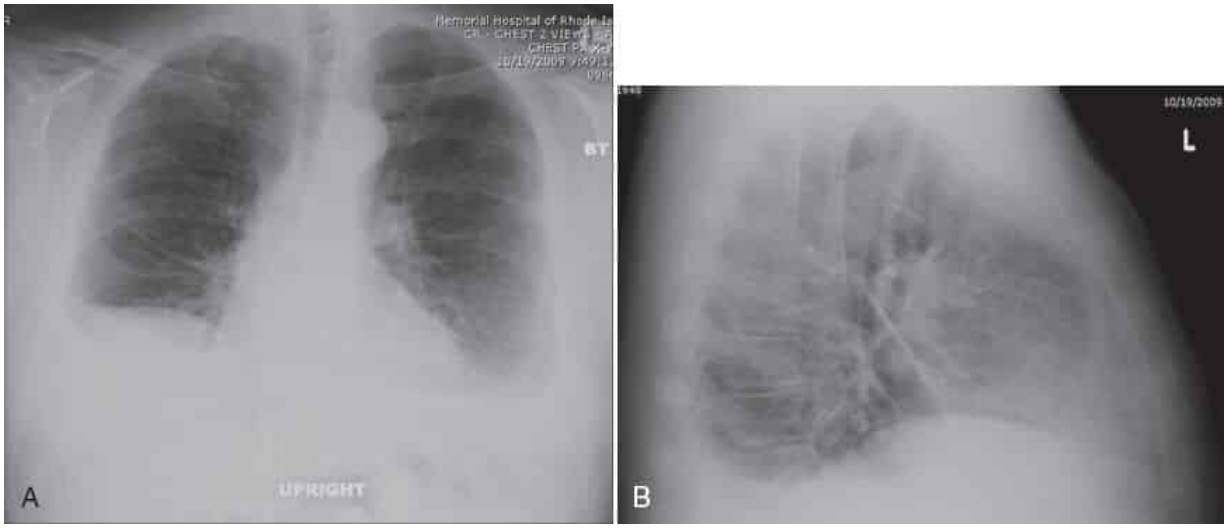


**FIGURA 92.3 Paciente com derrame pleural bilateral observado na radiografia, incidências posteroanterior (A) e lateral de tórax (B).**

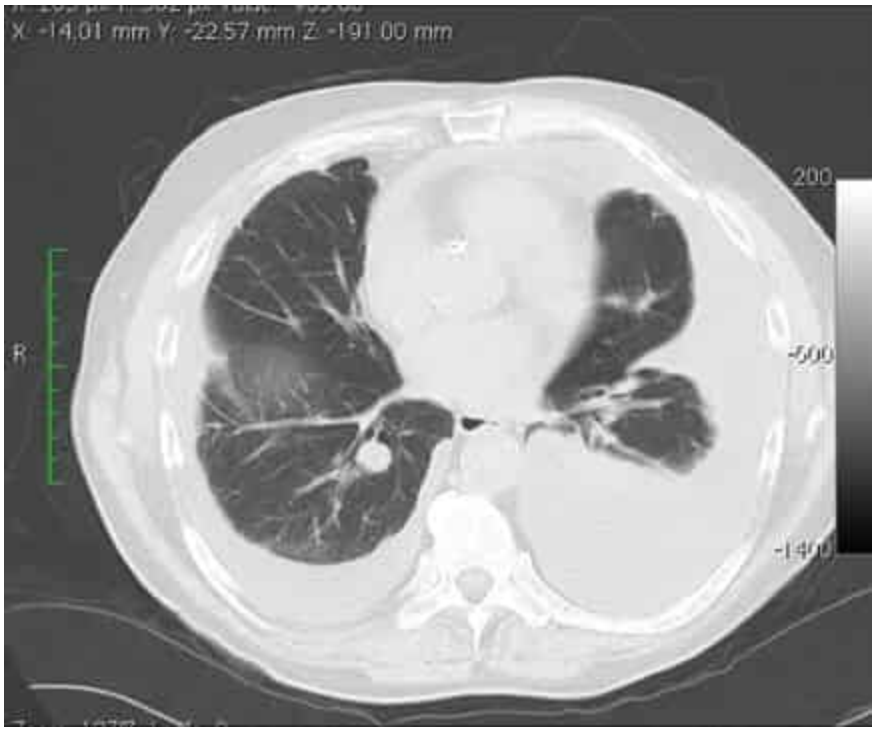


**FIGURA 92.4** **Tomografia computadorizada de tórax mostrando derrame pleural no mesmo paciente da Figura 92.3.**

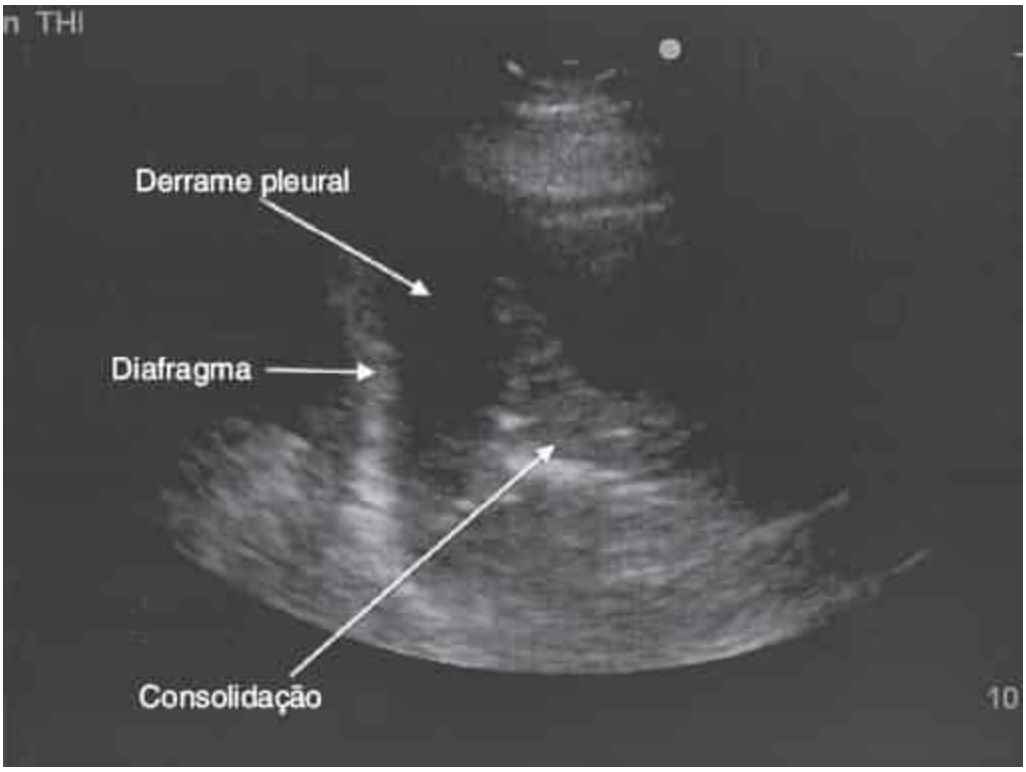


**FIGURA 92.5 Derrame pleural do lado direito visto na ultrassonografia.** A US pode ser realizada à beira do leito para auxiliar na introdução da agulha para toracocentese.

## Transudatos

Os derrames que se acumulam em decorrência de alterações nas forças osmóticas e hidrostáticas geralmente são transudatos. Os derrames transudativos são mais comumente causados por insuficiência cardíaca, na qual os derrames são frequentemente bilaterais ou, se unilaterais, envolvem preferencialmente o hemitórax direito. Os derrames causados por insuficiência cardíaca geralmente estão relacionados a pressões cardíacas direita e esquerda elevadas (Capítulo 52), embora a insuficiência cardíaca direita isolada (como observada na hipertensão arterial pulmonar avançada) raramente provoque derrame pleural. Os transudatos também podem ser vistos na cirrose hepática (Capítulo 144), na síndrome nefrótica (Capítulo 113), no mixedema (Capítulo 213), na embolia pulmonar (Capítulo 74), na obstrução da veia cava superior e na diálise peritoneal (Capítulo 122). Na cirrose hepática, a ascite cruza do peritônio para o espaço pleural através de

pequenos defeitos no diafragma (hidrotórax hepático; ver Tabela 92.3). Causas incomuns de transudatos incluem diálise peritoneal e atelectasia. Embora os processos malignos provoquem, tipicamente, exsudato, ocasionalmente provocam transudato. O urinotórax,[8] causa rara de transudato, resulta da obstrução do sistema urinário. Ocasionalmente, a diurese agressiva por insuficiência cardíaca eleva o nível de proteína do líquido pleural o suficiente para que o derrame pleural seja classificado como um exsudato; nesses casos, o nível de peptídio natriurético cerebral N-terminal (BNP) deve ser maior que 1.500 pg/mℓ.

## Exsudatos

Derrames exsudativos, que ocorrem em razão de alteração da permeabilidade vascular e/ou reabsorção do líquido pleural, podem ocorrer em estados inflamatórios, infecções ou neoplasias. A análise do líquido pleural ajuda a diferenciar as causas dos exsudatos pleurais (Tabela 92.5). Em alguns casos, no entanto, o diagnóstico definitivo exige a obtenção de tecido pleural por meio de biopsia por agulha guiada por TC ou uma biopsia pleural por videotoracoscopia.

### *Derrames parapneumônicos*

Os derrames parapneumônicos, que são o tipo mais comum de derrame pleural exsudativo, ocorrem em até 40% dos pacientes com pneumonia, tipicamente em pacientes com pneumonia bacteriana (Capítulo 91). Em um derrame parapneumônico não complicado, o pH geralmente é maior que 7,3, o teor de glicose é maior que 60 mg/dℓ e o LDH do líquido pleural é menor que 1.000 UI/ℓ. Derrames parapneumônicos não complicados geralmente fluem livremente, não exigem drenagem e respondem à mesma antibioticoterapia prescrita para a pneumonia. No entanto, derrames não complicados podem evoluir rapidamente para derrames complicados, às vezes em 24 horas. Derrames complicados, que são caracterizados por pH inferior a 7,2 e que muitas vezes têm um teor de glicose inferior a 60 mg/dℓ, geralmente não respondem à antibioticoterapia isolada, mas exigem drenagem para prevenir a formação de um empiema, fístulas cutâneas, fístulas broncopleurais, ou espessamento pleural (fibrotórax).

| Tabela 92.4 | Características dos exsudatos. |
|---|---|
| **CRITÉRIOS LEVES** | |
| Proteína | Valor líquido pleural/soro > 0,5 |
| LDH | Valor líquido pleural/soro > 0,6 |
| LDH | > 2/3 do limite superior do valor sérico normal |

LDH = lactato desidrogenase.

| Tabela 92.5 | Correlação das características dos exsudatos pleurais com a doença específica. |
|---|---|
| **TESTE** | **DOENÇA** |
| pH < 7,2 | Empiema, malignidade, ruptura esofágica; pleurite reumatoide, lúpica e tuberculosa |
| Glicose (< 60 mg/dℓ) | Infecção, pleurisia reumatoide, derrames tuberculosos e lúpicos, ruptura esofágica |
| Amilase (> 200 mg/dℓ) | Doença pancreática, ruptura esofágica, processo maligno, ruptura de gravidez ectópica |
| FR, ANA, células LE | Colagenose |
| T Complemento | LES, AR |
| Hemácias (> 5.000/µℓ) | Traumatismo, malignidade, êmbolo pulmonar |
| Derrame quiloso (triglicerídios > 110 mg/dℓ) | Tuberculose, rompimento do ducto torácico (traumatismo, processo maligno) |

| | |
|---|---|
| Citologia ou biopsia (+) | Processo maligno |
| ADA (> 50 μg/ℓ) | Tuberculose |

ADA = adenosina desaminase; ANA = anticorpo antinuclear; AR = artrite reumatoide; FR = fator reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

## *Empiema*

Existe empiema quando pus franco é aspirado do espaço pleural ou quando a coloração de Gram do líquido é positiva para bactérias ou quando bactérias são cultivadas a partir do líquido coletado. Com frequência, os pacientes com empiema se queixam de dor torácica de caráter pleurítico e apresentam febre refratária por vários dias ou mais na evolução da sua pneumonia. Pacientes imunocomprometidos podem desenvolver empiema mais cedo e mais rapidamente. A pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 273) ou *Staphylococcus aureus* (Capítulo 272) pode causar empiema. Os pacientes que aspiram correm alto risco de empiema causado por microrganismos anaeróbios, e os pacientes com TB (Capítulo 308) podem desenvolver um empiema por *Mycobacterium tuberculosis*. As infecções por estafilococos resistentes à meticilina (MRSA), pneumonia por espécies de *Klebsiella* e infecções por espécies de *Pseudomonas* podem causar um empiema difícil de tratar. As causas infecciosas incomuns de derrames incluem espécies de *Actinomyces* (Capítulo 313), espécies de *Nocardia* (Capítulo 314), amebíase (Capítulo 331), espécies de *Echinococcus* (Capítulo 333) e paragonimíase (Capítulo 334).

## *Derrames tuberculosos*

A tuberculose (Capítulo 308) pode causar derrame pleural em até 30% dos pacientes que residem em locais endêmicos para tuberculose. Tipicamente, o derrame pleural não se deve à infecção micobacteriana direta, mas ao aumento da permeabilidade vascular da membrana pleural decorrente da reação de hipersensibilidade às proteínas micobacterianas. O líquido pleural geralmente apresenta predominância de linfócitos e cultura negativa para bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR). Níveis de adenosina desaminase

maiores que 50 U/ℓ podem ser úteis na identificação de derrames pleurais por TB, especialmente quando o derrame é linfocítico. Um empiema tuberculoso, que é distinto de um derrame tuberculoso, é caracterizado pela extensão direta da infecção dos linfonodos torácicos ou disseminação hematogênica da tuberculose para o espaço pleural.

## Processos malignos

Derrames malignos, que representam até 35% dos derrames pleurais exsudativos,[9] podem ser decorrentes da disseminação de células malignas para as pleuras parietal ou visceral. Estas células malignas alteram a permeabilidade e/ou impedem a reabsorção vascular. As células tumorais também podem amplificar a produção de mediadores que promovem o extravasamento de líquido para o espaço pleural. Raramente, um derrame maligno é transudativo. O câncer de pulmão (Capítulo 182) é a causa mais frequente de derrame pleural maligno. Outras doenças malignas que podem envolver o espaço pleural incluem o câncer de mama (Capítulo 188), o câncer de ovário (Capítulo 189), o câncer gástrico (Capítulo 183) e o linfoma (Capítulos 176 e 177). Quando a malignidade envolve o espaço pleural, o prognóstico é ruim. No entanto, o achado de derrame pleural em um indivíduo com malignidade subjacente não implica necessariamente que haja um processo maligno metastático envolvendo o espaço pleural, porque derrames pleurais em pacientes com malignidade subjacente também podem ser decorrentes de atelectasia, pneumonia pós-obstrutiva, hipoalbuminemia, êmbolos pulmonares (Capítulo 74), obstrução linfática e complicações da radioterapia (Capítulo 17) ou quimioterapia. Por esse motivo, é fundamental obter uma amostra do líquido pleural nesses indivíduos. O diagnóstico de derrame pleural maligno é estabelecido pela demonstração de células malignas no líquido pleural. Aproximadamente 60% dos derrames pleurais malignos podem ser diagnosticados com uma toracocentese, e o rendimento aumenta para 80% com toracocenteses repetidas. Uma TC de tórax pode mostrar massa pleural, e a biopsia pleural, obtida por toracoscopia clínica ou cirúrgica (Capítulo 93), é útil em casos difíceis.

## Doenças inflamatórias sistêmicas

Derrame pleural é encontrado em até 15% dos pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 248), com preponderância pelo sexo masculino. O derrame pleural ocorre, tipicamente, após o início da doença, mas pode preceder a doença articular. O fator reumatoide no líquido pleural costuma ser maior que 1:320, e a glicose do líquido pleural é baixa (< 60 mg/dℓ, ou a razão entre a glicose do líquido pleural e a glicose sérica é < 0,5). Outras causas de baixos níveis de glicose no líquido pleural incluem derrames parapneumônicos complicados ou empiema, derrames malignos, pleurisia tuberculosa, pleurite lúpica e ruptura esofágica, com as concentrações mais baixas tipicamente vistas na artrite reumatoide e no empiema. É possível encontrar derrame pleural em 15 a 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), que pode ser caracterizado por células lúpicas, baixos níveis de complemento (C3 e C4) e um título de anticorpo antinuclear no líquido pleural maior que 1:160. Granulomatose com poliangiite (Capítulo 254), síndrome de Sjögren (Capítulo 252) e sarcoidose (Capítulo 89) são causas menos comuns de derrame pleural.

## Pancreatite

Pacientes com pancreatite ou pseudocistos pancreáticos (Capítulo 135) podem desenvolver derrames pleurais exsudativos que frequentemente envolvem o hemitórax esquerdo. Uma concentração de amilase no líquido pleural maior que o limite superior de normalidade para a amilase sérica é consistente com o diagnóstico. Níveis extremamente elevados de amilase são relatados em derrames decorrentes de fístulas pancreaticopleurais. A amilase também pode ser encontrada no líquido pleural em caso de ruptura ou malignidade esofágica. A doença pancreática está associada à isoenzima amilase pancreática, enquanto a malignidade e a ruptura esofágica são caracterizadas por predominância de isoenzimas amilases salivares.

## Quilotórax

O quilotórax tem aspecto branco-leitoso e é caracterizado por altos níveis de triglicerídios (> 110 mg/dℓ) e quilomícrons. O quilotórax é causado pelo extravasamento de linfa do ducto torácico para o espaço pleural, mais comumente relacionado com processo maligno do mediastino, mas também

depois de traumatismo no ducto torácico. As principais complicações de um quilotórax são desnutrição e comprometimento imune quando gordura, proteína e linfócitos são depletados por toracocentese repetida ou drenagem por tubo torácico. Os derrames quilosos precisam ser diferenciados dos derrames pseudoquilosos, que têm aspecto branco, mas são desprovidos de quilomícrons e são indicativos de derrame crônico.

## Hemotórax

O hemotórax tem um hematócrito do líquido pleural que é pelo menos metade do hematócrito circulante. Em contraste, um derrame pleural com sangue será vermelho, mas terá um hematócrito mais baixo. Um derrame com sangue sugere, com frequência, um processo maligno. Outras causas incluem traumatismo, infarto pulmonar (Capítulo 74), tuberculose (Capítulo 308), colagenose (Capítulos 248 e 250) e distúrbios hematológicos. Em geral, o sangue removido do espaço pleural não coagula, enquanto o sangue decorrente do traumatismo da toracocentese coagula quando é coletado. Como o sangue no espaço pleural não coagula, ele pode ser removido pelos vasos linfáticos se o volume for pequeno. Hemotóraces maiores que prejudicam a função ventilatória podem precisar ser retirados por tubo torácico.

## Exposição ao asbesto

O derrame pleural pode ocorrer após exposição ao asbesto. O derrame costuma ser pequeno, unilateral e serossanguíneo; geralmente contém menos de 6.000 células/mℓ. O derrame tende a desaparecer em 1 ano, resultando em placas pleurais que calcificam com o passar do tempo. Deve-se excluir mesotelioma maligno nesses indivíduos.

## Outras causas de exsudatos pleurais

A síndrome de Meigs consiste na tríade de tumor ovariano (Capítulo 189), ascite e derrame pleural. O derrame, que geralmente é volumoso e do lado direito, é formado quando o líquido se desloca do abdome para o espaço pleural através de defeitos diafragmáticos. A síndrome de Meigs geralmente ocorre após a menopausa e desaparece após a remoção do tumor.

A síndrome de Dressler pode ocorrer 3 a 30 dias depois de uma cirurgia cardíaca a céu aberto ou infarto agudo do miocárdio. O paciente geralmente apresenta dor pleurítica e derrame pleural no lado esquerdo de volume pequeno a moderado. O tratamento é igual ao do derrame pericárdico associado (Capítulo 68).

A uremia (Capítulo 121), que pode causar polisserosite com derrame, tem de ser diferenciada do transudato que ocorre comumente na síndrome nefrótica (Capítulo 113). Processos subdiafragmáticos, como abscessos hepáticos ou esplênicos (Capítulo 142), podem causar derrame pleural. O encarceramento pulmonar ocorre quando um lobo ou segmento não se reexpande em decorrência de espessamento restritivo da pleura visceral ou massa endobrônquica. O aumento das pressões intrapleurais negativas associadas ao pulmão encarcerado promove a formação de derrame pleural. Vários medicamentos, incluindo amiodarona, bleomicina, dantroleno, hidralazina, isoniazida, metotrexato, metisergida, mitomicina, procainamida e procarbazina, podem causar derrames pleurais. O tratamento consiste na descontinuação do agente agressor, embora corticosteroides orais possam ser necessários (Capítulo 239).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento deve ser direcionado à causa subjacente do derrame pleural. O primeiro passo é identificar se o derrame é maligno ou não. Derrames não malignos podem ser tratados com toracocentese se o paciente estiver sintomático. Se o líquido voltar a acumular, pode ser necessária a repetição da toracocentese. Para o derrame pleural refratário, pode-se considerar opções como pleurodese química por talco ou colocação de um cateter de demora se o pulmão subjacente não for expansível ("pulmão encarcerado").

Empiemas e derrames parapneumônicos complicados exigem drenagem imediata por toracostomia com tubo, em conjunto com antibioticoterapia apropriada.[A4] A combinação de terapia intrapleural com t-PA (10 mg) e DNase (5 mg) pode melhorar a drenagem torácica em pacientes com infecções pleurais.[A5] Se a

drenagem torácica com tubo não for bem-sucedida, prefere-se a cirurgia torácica videoassistida (Capítulo 93), com a estreptoquinase intrapleural sendo reservada para pacientes que não são bons candidatos ao procedimento. Ocasionalmente, o empiema requer toracotomia e decorticação.

As opções de tratamento para o derrame pleural maligno incluem observação e tratamento da malignidade subjacente.[10] Derrames malignos com tendência a responder à quimioterapia generalizada incluem aqueles relacionados com câncer de mama (Capítulo 188), carcinoma de células pequenas do pulmão (Capítulo 182) e linfomas (Capítulos 176 e 177) com obstrução da drenagem linfática do espaço pleural. As outras opções são pleurodese química por talco em pó ou em suspensão[A5b,A5c] ou derivados da tetraciclina[A6] e a colocação de um cateter pleural de demora. Essas duas alternativas são opções iniciais equivalentes para aliviar a dispneia relatada pelo paciente. Os tratamentos baseados no uso de cateter encurtam a duração da internação,[A7] mas causam mais efeitos adversos. Uma resposta completa ocorre em talvez 50% dos pacientes, mas líquido pleural com pH baixo (< 7,2) pressagia resposta insatisfatória à pleurodese química. Para pacientes com derrames malignos recorrentes, a drenagem orientada pelos sintomas é, geralmente, tão boa quanto abordagens mais agressivas.[A7b] A colocação de um cateter pleural de demora tunelizado pode possibilitar a administração ambulatorial de talco para aumentar a probabilidade de resolução bem-sucedida do derrame pleural,[A8] a drenagem intermitente para aliviar os sintomas e a drenagem diária por um cateter de demora, que é mais efetiva do que a drenagem em dias alternados.[A9] A utilidade da injeção intrapleural de uroquinase para facilitar o tratamento de um derrame pleural maligno sem drenagem é incerta.[11]

São necessários agentes anti-inflamatórios e corticosteroides para derrames inflamatórios (Capítulos 248 e 250). O tratamento dos derrames quilosos pode envolver drenagem torácica, embora possa ocorrer desnutrição gordurosa. As tentativas de diminuir a

formação de quilo podem ser realizadas por hiperalimentação intravenosa, diminuição da ingestão de gordura e ingestão de ácidos graxos de cadeia leve e média, que são absorvidos diretamente para a circulação porta. Deve-se considerar ligadura do ducto torácico em caso de derrames quilosos traumáticos. A embolização do ducto torácico foi bem-sucedida no tratamento do derrame quiloso não traumático.

## Mesotelioma

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Os mesoteliomas malignos surgem da membrana serosa das cavidades corporais e geralmente se originam no espaço pleural. Os pacientes são tipicamente do sexo masculino, têm mais de 60 anos e têm história pregressa distante (30 a 40 anos) de exposição ao asbesto pelo ar ou pela água. O tabagismo não é um fator de risco para o desenvolvimento de mesotelioma, mas o tabagismo associado à exposição ao asbesto aumenta o risco de câncer de pulmão. O mesotelioma é raro, com aproximadamente 3 mil casos por ano nos EUA. A incidência anual nos EUA alcançou um pico no início da década de 1990, com 1,5 caso por 100 mil pessoas, e tem diminuído desde então graças ao melhor controle da exposição ocupacional. No entanto, a incidência ainda pode estar aumentando em outros países com menos regulamentações ocupacionais.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Pacientes com mesotelioma podem se queixar de dispneia, perda de apetite, sudorese noturna, perda de peso e dor torácica. Os achados do mesotelioma maligno na TC incluem espessamento pleural localizado ou circunferencial, quantidades variadas de placa pleural calcificada, massa de base pleural e graus variáveis de derrame pleural (Figura 92.6). O diafragma ou o parênquima pulmonar também podem estar envolvidos. O nível de ácido hialurônico do líquido pleural pode estar elevado, mas a citologia do líquido pleural frequentemente é insuficiente para o diagnóstico; como resultado, comumente é necessária uma biopsia toracoscópica assistida por vídeo

guiada por TC. A PET-TC é capaz de avaliar nódulos mediastinais para fins de estadiamento. Os biomarcadores do líquido pleural, como a fibulina 3 e os peptídios solúveis relacionados com a mesotelina, podem ajudar a detectar o mesotelioma em um estágio precoce e distingui-lo de outras doenças malignas que envolvem a pleura.

Uma fração dos mesoteliomas é benigna. Os mesoteliomas benignos geralmente são grandes e, com frequência, são pedunculados no momento do diagnóstico.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Em pacientes altamente selecionados com doença localizada e sem comorbidades, pode-se tentar ressecção cirúrgica ou pneumectomia extrapleural radical, embora os benefícios sejam incertos.[12] A radioterapia pode aliviar os sintomas e tem sido usada após tentativas de cirurgia curativa. Mesmo com o acréscimo de quimioterapia,[13] o prognóstico é ruim, com uma sobrevida mediana de apenas 8 a 12 meses.[14] Imunoterapia com nivolumabe associado a ipilimumabe consegue proporcionar mais 4 meses de sobrevida mediada em comparação com a quimioterapia padrão.[A9b] Um estudo preliminar sugeriu efeitos benéficos de nintedanibe (200 mg, 2 vezes/dia), um inibidor da fibrose pulmonar (Capítulo 86),[15] mas um estudo randomizado subsequente não mostrou efeitos benéficos.[A9c] O tratamento paliativo inclui pleurodese com talco ou pleurectomia. Os mesoteliomas benignos devem ser ressecados cirurgicamente.

## Pneumotórax

*Pneumotórax* se refere ao acúmulo de ar no espaço pleural entre a pleura parietal que reveste a caixa torácica e a pleura visceral que reveste o pulmão (ver Figura 78.15). Normalmente, a pressão no interior do espaço pleural é discretamente subatmosférica, mas um volume pequeno de ar no espaço pleural causa pressão positiva que comprime o pulmão subjacente. Um pneumotórax espontâneo primário ocorre sem evento precipitante em um

indivíduo sem doença pulmonar subjacente, enquanto um pneumotórax secundário é uma complicação de uma doença pulmonar subjacente ou traumatismo.[16]

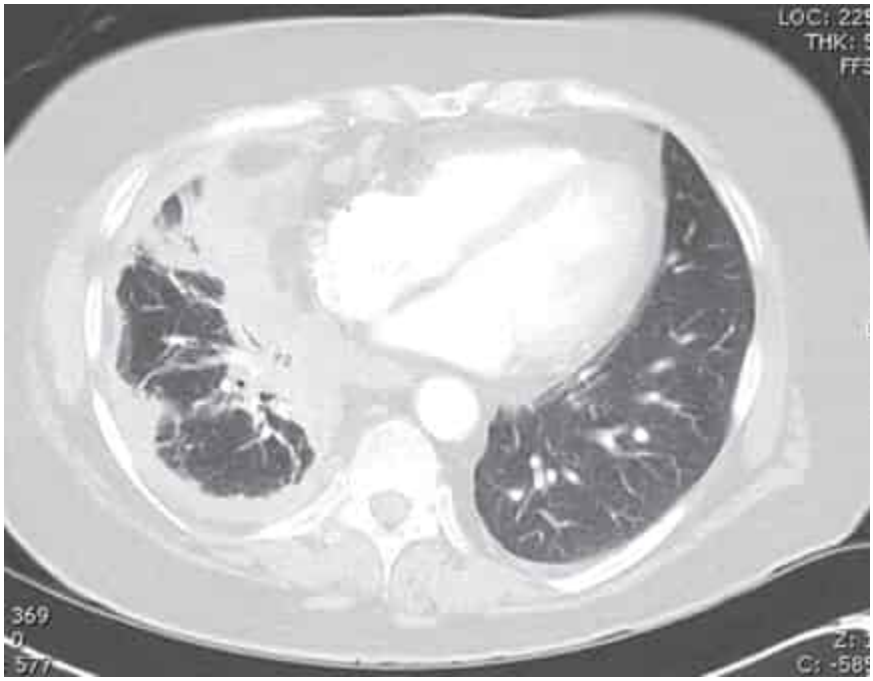

**FIGURA 92.6 Angiografia por tomografia computadorizada do tórax em um paciente com mesotelioma.** Há espessamento difuso da pleura e do pericárdio à direita, com aspecto semelhante a casca.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOBIOLOGIA

O pneumotórax primário espontâneo é mais comum em homens altos, jovens e magros, presumivelmente como resultado da ruptura de bolhas apicais preexistentes; está associado à síndrome de Marfan (Capítulo 244) e à síndrome de Birt-Hogg-Dube. O pneumotórax secundário pode estar associado a várias doenças pulmonares, inclusive enfisema pulmonar (Capítulo 82), fibrose cística (Capítulo 83), inflamação granulomatosa, pneumonia necrosante, fibrose pulmonar (Capítulo 86), doença granulomatosa eosinofílica (Capítulo 161), sarcoidose (Capítulo 89), pneumonia necrosante e câncer de pulmão (Capítulo 182). Pacientes com doença pulmonar subjacente submetidos à ventilação mecânica (Capítulo

97) podem desenvolver pneumotórax agudamente quando altas pressões locais rompem o tecido pulmonar, provocando extravasamento de ar. Traumatismo não penetrante ou penetrante (Capítulo 103) pode causar pneumotórax. Pneumotórax catamenial ocorre em pacientes com endometriose subpleural e diafragmática (Capítulo 223); a ruptura de nódulos endometriais na época da menstruação causa pneumotórax.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Tipicamente as manifestações clínicas incluem dispneia aguda e dor aguda no tórax. O exame físico é caracterizado por taquicardia, taquipneia, diminuição dos sons respiratórios, diminuição do frêmito tátil, atrito pleural, enfisema subcutâneo, hiper-ressonância à percussão e desvio da traqueia em direção ao hemitórax não envolvido.

Pode-se fazer o diagnóstico com uma radiografia de tórax com o paciente em posição ortostática, e também pode feita avaliação rápida por ultrassonografia no local de atendimento. O ar no espaço pleural aparece como uma área de radiotransparência na radiografia de tórax (Figura 92.7). Em caso de pneumotórax pequeno, a radiotransparência é mais bem apreciada no ápice pulmonar quando o paciente está em pé. Uma radiografia expiratória final é particularmente útil no diagnóstico de um pneumotórax pequeno. Quando é realizada uma radiografia de tórax portátil com o paciente em decúbito dorsal, como no paciente internado em UTI, a área radiotransparente pode ser mais perceptível na parte inferior da caixa torácica (sinal do sulco superior). A US pode ser mais sensível do que a radiografia de tórax para detectar um pneumotórax pequeno, especialmente na UTI.

O *pneumotórax hipertensivo* está associado a desvio do mediastino para o lado oposto e comprometimento hemodinâmico, geralmente porque as altas pressões intratorácicas comprimem a veia cava e o átrio. Isso implica extravasamento contínuo de ar para o espaço pleural.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A abordagem padrão consiste em recomendar intervenção para todos os casos de pneumotórax, exceto pequeno (< 3 cm de ar entre o pulmão e a parede torácica na radiografia de tórax) os unilaterais, bem como qualquer pneumotórax importante do ponto de vista fisiológico. Todavia, dados recentes de um estudo randomizado sugerem que observação cuidadosa (com medicação para dor e oxigênio suplementar se a saturação de oxigênio for inferior a 92%) proporciona resolução sintomática e radiológica igualmente boa em 8 semanas de pacientes com pneumotórax unilateral moderado a volumoso sem comprometimento fisiológico inicial, com menor risco de recorrência tardia ou eventos adversos.[A9d] Vale mencionar que o risco de pneumotórax hipertensivo subsequente foi de apenas 1%. Outra alternativa consiste na colocação de um dispositivo ambulatorial com válvula unidirecional. Há relatos de que essa abordagem diminui à custa de mais complicações em curto praz que geralmente podem ser controladas.[A9e] A suplementação de oxigênio ajuda na reabsorção mais rápida do ar pleural. Se o paciente estiver sintomático, o ar pleural tem de ser retirado, preferencialmente pela inserção de cateter de toracocentese no espaço pleural e retirada do ar com uma seringa. Se o pneumotórax ocupar mais de 50% do hemitórax ou houver desenvolvimento de pneumotórax hipertensivo, a conduta consiste em inserção de um tubo de toracostomia, aspiração e drenagem em selo d'água.[A10] Se o extravasamento de ar persistir apesar da toracostomia com tubo, a suspeita seria de uma fístula broncopleural. Nesse caso, é necessária pleurodese química ou correção cirúrgica, geralmente por cirurgia toracoscópica videoassistida (Capítulo 93). Para o pneumotórax recorrente, que pode acometer até 50% dos pacientes com pneumotórax espontâneo primário, a pleurodese é segura e efetiva.[A11]

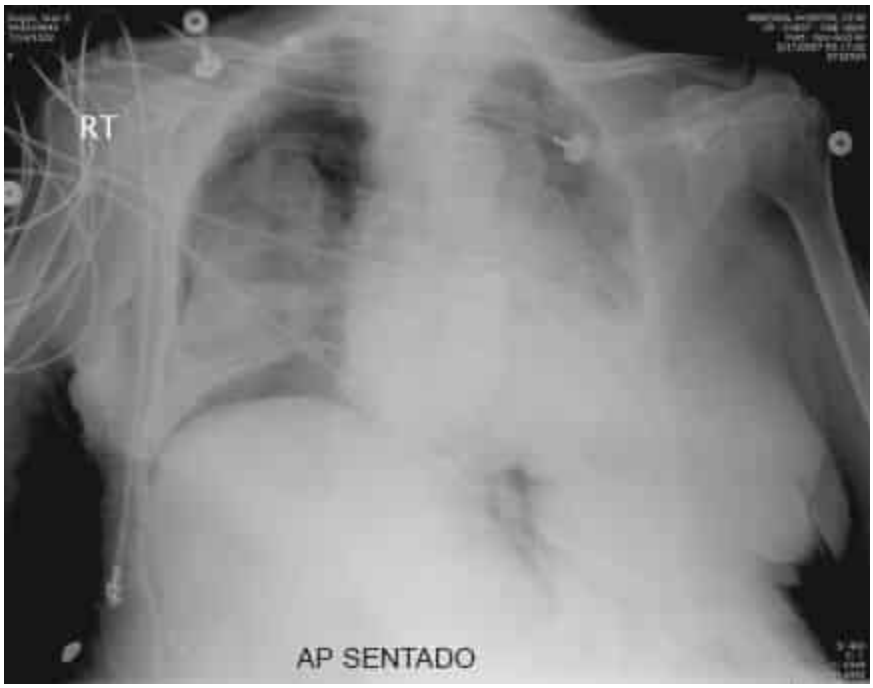


**FIGURA 92.7 Radiografia de tórax portátil, incidência anteroposterior, evidenciando um pneumotórax à direita.** Observe que o pulmão direito diminuiu para menos da metade do tamanho do hemitórax direito. Além disso, há pneumoperitônio mais bem visualizado como uma coleção de ar sob o hemidiafragma direito.

## MEDIASTINO

O mediastino, que é a parte central da cavidade torácica, fica entre os pulmões direito e esquerdo; contém o coração e a aorta, o esôfago, a traqueia, os linfonodos, o timo e os grandes vasos. É limitado pelas duas cavidades pleurais lateralmente, o diafragma inferiormente e a abertura do tórax superiormente.

### Massas mediastinais

#### BIOPATOBIOLOGIA

O mediastino pode ser dividido em três compartimentos: anterior, médio e posterior (e-Figura 92.4). O compartimento anterior contém o timo,

extensões subesternais da tireoide, vasos sanguíneos, o pericárdio e linfonodos. O compartimento médio contém o coração, os grandes vasos, a traqueia, os brônquios principais, os linfonodos e os nervos frênico e vagal. O compartimento posterior contém as vértebras, a parte descendente da aorta, o esôfago, o ducto torácico, as veias ázigo e hemiázigo, a parte inferior do nervo vago, a cadeia simpática e linfonodos.

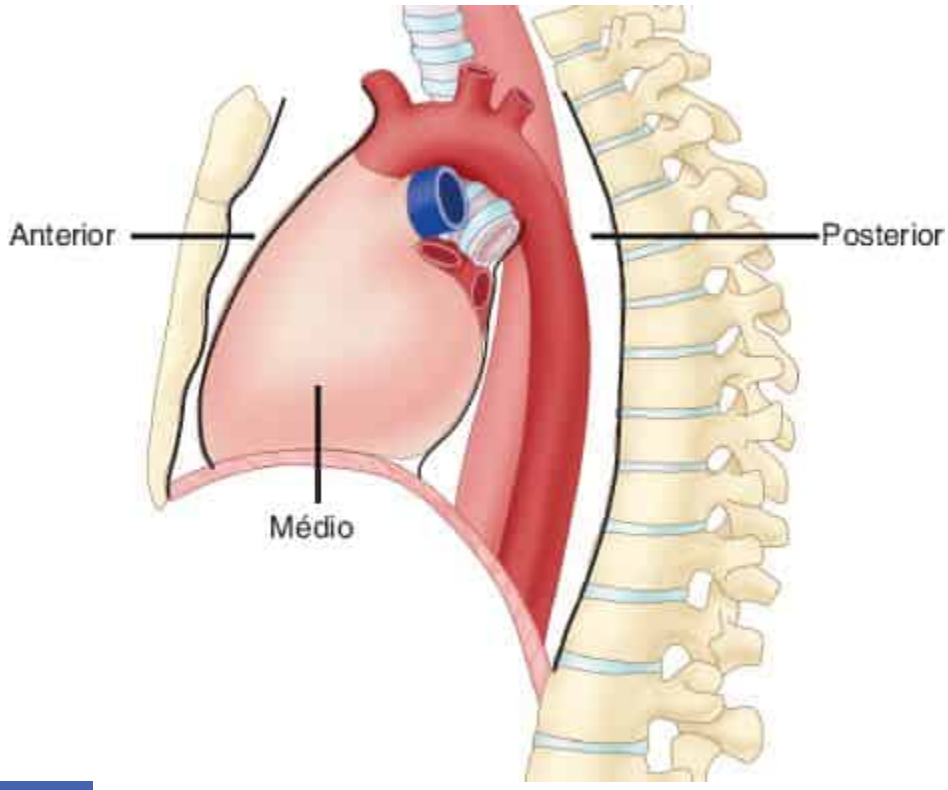


**E-FIGURA 92.4 Representação dos compartimentos mediastinais.** O compartimento anterior é delimitado posteriormente pelo pericárdio, pela parte ascendente da aorta e pelos vasos braquiocefálicos e anteriormente pelo esterno. O compartimento médio se estende dos limites posteriores do compartimento anterior até a linha pericárdica posterior. O compartimento posterior se estende da linha pericárdica à parede torácica posterior.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Massas mediastinais geralmente são assintomáticas e a maioria é encontrada incidentalmente em uma radiografia de tórax ou em uma TC de tórax. Se houver sinais/sintomas, entretanto, podem estar relacionados com a compressão das estruturas normais do mediastino ou com efeitos sistêmicos. Os sintomas incluem dor torácica, tosse, rouquidão, estridor,

disfasia, dispneia, febre e sudorese noturna. Um terço dos pacientes com timoma mediastinal apresenta sintomas ou fraqueza em razão de miastenia *gravis* (Capítulo 394), e os indivíduos com linfoma mediastinal (Capítulos 176 e 177) podem ter manifestações sistêmicas como febre, sudorese noturna e perda de peso. Ocasionalmente, massa comprime a veia cava superior, causando obstrução parcial e resultando em edema da face e veias dilatadas no pescoço e no tórax (Figura 92.8).

## DIAGNÓSTICO

Quando a massa é detectada em uma radiografia de tórax ou TC de tórax, é essencial realizar avaliação adicional. Se houver suspeita de um processo benigno, pode-se indicar uma TC de acompanhamento. Se houver suspeita de um processo maligno, a avaliação radiológica pode incluir angiografia, PET ou RM. Uma cintilografia com tecnécio pode ser útil se houver suspeita de bócio. Biopsias podem ser obtidas por mediastinotomia, punção aspirativa por agulha transbrônquica guiada por US ou punção aspirativa por agulha guiada por TC transtorácica. Deve-se evitar a biopsia se houver suspeita de timoma, em razão da potencial disseminação das células tumorais.

**FIGURA 92.8 Obstrução da veia cava superior no carcinoma brônquico.** Há edema da face e do pescoço e circulação colateral nas veias da parede torácica.

A avaliação e o diagnóstico diferencial das massas mediastinais são guiados pelo compartimento em que surgem (Tabela 92.6). No *compartimento mediastinal anterior* são encontradas lesões como timomas, tumores de células germinativas (teratomas), linfomas e tecido tireoidiano intratorácico. Os timomas constituem cerca de 30% das neoplasias do mediastino em adultos, sendo a neoplasia primária do mediastino anterior mais comum nesse grupo etário. Pacientes com linfoma sistêmico apresentam, com frequência, envolvimento do mediastino, mas apenas 5 a 10% dos pacientes com linfoma apresentam lesões mediastinais primárias. Os teratomas, responsáveis pela maioria dos tumores de células germinativas do mediastino, são benignos, mas podem sofrer transformação maligna. Eles podem conter células escamosas, folículos pilosos, glândulas sudoríparas, cartilagem e calcificações lineares; cerca de um terço é maligno. O bócio intratorácico (Capítulo 213) (Figura 92.9) pode comprimir a traqueia e causar estridor, tosse, dispneia e, ocasionalmente, obstrução da veia cava superior. Massas anteriores no ângulo cardiofrênico direito, que são raras e podem estar associadas a defeitos pericárdicos ou obesidade, podem ser decorrentes de herniação do fígado ou do conteúdo

intestinal através dos forames de Morgagni. Linfadenopatia relacionada com sarcoidose, câncer de pulmão ou linfoma representa a maioria das massas no mediastino médio.

Os tumores neurogênicos são as lesões mais frequentemente encontradas no mediastino posterior. Muitos desses tumores são benignos e se originam na bainha dos nervos ou nas células ganglionares simpáticas (schwannoma ou ganglioneuroma). As massas mediastinais posteriores também incluem cistos, meningocele e linfoma (Capítulos 176 e 177). Aneurismas da aorta (Capítulo 69) e distúrbios esofágicos (Capítulo 129), como divertículos e neoplasias, podem ser vistos no mediastino médio ou posterior. A herniação do conteúdo abdominal para o tórax pode resultar em massas no mediastino posterior. A herniação do conteúdo abdominal através dos forames de Bochdalek resulta em massa na área posterolateral do diafragma, geralmente no lado esquerdo; é a hérnia congênita mais comum e pode conter o baço ou um rim. A herniação do estômago através do hiato esofágico (Capítulo 129), que é o tipo mais comum de hérnia diafragmática, resulta em massa posterior ao coração, geralmente com nível hidroaéreo.

**Tabela 92.6** **Causas de massas mediastinais.**

| ANTERIOR | MÉDIA | POSTERIOR |
|---|---|---|
| Teratoma | Cisto pericárdico | Tumor neurogênico |
| Timoma | Hiperplasia de linfonodos | Tumor esofágico |
| Tumor da tireoide | Tumor broncogênico | Tumor broncogênico |
| Bócio | Cisto broncogênico | Cisto broncogênico |
| Aneurisma | Aneurisma | Aneurisma |
| Linfoma | Linfoma | Linfoma |
| Tumor paratireóideo | | Meningocele |
| Lipoma | | Cisto enteral |

| | |
|---|---|
| Hérnia diafragmática de Morgagni | Divertículos esofágicos<br>Hérnia diafragmática de Bochdalek |

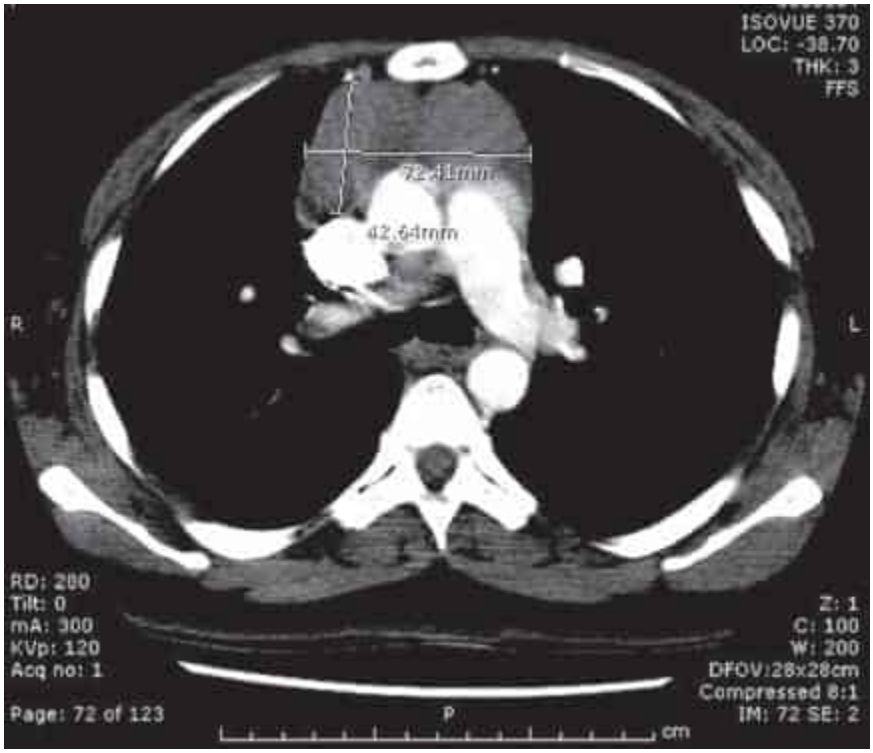


**FIGURA 92.9 Tomografia computadorizada de tórax de um paciente com massa no mediastino anterior que provou ser um bócio subesternal.**

Cistos benignos podem ocorrer nos compartimentos anterior, médio ou posterior. Eles podem surgir no pericárdio, nos brônquios, no timo, no ducto torácico, no esôfago e no estômago e podem provocar sinais/sintomas compressivos. Os cistos pericárdicos, que frequentemente estão localizados no ângulo cardiofrênico, contêm líquido claro. Os cistos broncogênicos ocorrem nos compartimentos médio ou posterior e são preenchidos por líquido e revestidos por epitélio respiratório; frequentemente se desenvolvem ao redor da área paratraqueal ou carina e não se comunicam com a árvore traqueobrônquica.

**TRATAMENTO**

O tratamento de massa mediastinal depende da patologia subjacente. Algumas lesões, como timomas, teratomas, cistos, tumores neurogênicos e hérnias, exigem ressecção cirúrgica. Para outros processos mórbidos, como linfoma, é prescrita radioterapia ou quimioterapia.

## Mediastinite

As infecções agudas do mediastino são mais comumente complicações de procedimentos cirúrgicos cardiotorácicos ou outros procedimentos cirúrgicos torácicos, como esternotomia, ou procedimentos envolvendo o esôfago ou a árvore traqueobrônquica. A ruptura do esôfago ou da traqueia por traumatismo ou necrose tecidual pode causar mediastinite. O tratamento da mediastinite aguda exige antibióticos, drenagem pleural e retirada do tecido necrótico. A mediastinite fibrosante é uma doença rara e progressiva que pode ser idiopática ou causada por infecção granulomatosa crônica (histoplasmose), radioterapia, doença autoimune ou medicamentos (como metisergida). Os pacientes com mediastinite fibrosante permanecem assintomáticos até que estruturas vasculares ou neurológicas sejam afetadas. Quando há envolvimento das estruturas respiratórias, o estreitamento traqueobrônquico é a manifestação mais comum. O diagnóstico e o tratamento exigem, com frequência, exploração cirúrgica. O prognóstico é ruim e o tratamento não é efetivo, a menos que a mediastinite fibrosante esteja relacionada com tuberculose (Capítulo 308) ou doença autoimune.

## Pneumomediastino

O pneumomediastino ocorre quando ar infiltra as estruturas mediastinais. Extravasamento de ar decorrente de ruptura alveolar ou, menos comumente, rupturas esofágicas disseca os tecidos até o hilo e o espaço mediastinal porque a pressão no mediastino é mais negativa do que a pressão do parênquima pulmonar. A perda da integridade esofágica ou traqueal resulta, com frequência, de traumatismo, enquanto ruptura de alvéolos pode resultar

de traumatismo, ocorrer espontaneamente ou ser uma complicação da ventilação mecânica (Capítulo 97). O pneumomediastino raramente é uma complicação de exacerbação da asma brônquica (Capítulo 81), tosse violenta ou vômito. O pneumomediastino pode se manifestar como dor de garganta, dor no pescoço ou dispneia. Uma radiografia ou TC de tórax revelará colunas finas de hipertransparência entre as estruturas mediastinais. O ar mediastinal pode dissecar os tecidos subcutâneos do pescoço e da parede torácica, onde resulta em enfisema pulmonar subcutâneo com crepitação palpável característica. O pneumomediastino espontâneo geralmente é absorvido sem tratamento. Quando ocorrem coleções mais graves de ar subcutâneo, pode ser necessária descompressão cirúrgica.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Cejudo P, Lopez-Marquez I, Lopez-Campos JL, et al. Exercise training in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2014;59:375-382.

A2. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1512-1521.

A3. Pecourneau V, Degboe Y, Barnetche T, et al. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:383-389.

A4. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010651.

A5. Nie W, Liu Y, Ye J, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014;8:281-291.

A5b. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-

analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD010529.

A5c. Bhatnagar R, Piotrowska HEG, Laskawiec-Szkonter M, et al. Effect of thoracoscopic talc poudrage vs talc slurry via chest tube on pleurodesis failure rate among patients with malignant pleural effusions: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:60-69.

A6. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD010529.

A7. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:124-131.

A7b. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:671-680.

A8. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med*. 2018;378:1313-1322.

A9. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1050-1057.

A9b. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:375-386.

A9c. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:569-580.

A9d. Brown SGA, Ball EL, Perrin K, et al. Conservative versus interventional treatment for spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med*. 2020;382:405-415.

A9e. Hallifax RJ, McKeown E, Sivakumar P, et al. Ambulatory management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:39-49.

A10. Carson-Chahhoud KV, Wakai A, van Agteren JE, et al. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004479.

A11. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1277-1282.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dubé BP, Dres M. Diaphragm dysfunction: diagnostic approaches and management strategies. *J Clin Med*. 2016;5:1-20.

1b. Diebo BG, Shah NV, Boachie-Adjei O, et al. Adult spinal deformity. *Lancet*. 2019;394:160-172.

2. Jada A, Mackel CE, Hwang SW, et al. Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: a review. *Neurosurg Focus*. 2017;43:1-9.

3. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, et al. Screening for adolescent idiopathic scoliosis: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:173-187.

4. Dennis BM, Bellister SA, Guillamondegui OD. Thoracic trauma. *Surg Clin North Am*. 2017;97:1047-1064.

5. Herrera Lara S, Fernández-Fabrellas E, Juan Samper G, et al. Predicting malignant and paramalignant pleural effusions by

combining clinical, radiological and pleural fluid analytical parameters. *Lung*. 2017;195:653-660.

6. Liu RB, Donroe JH, McNamara RL, et al. The practice and implications of finding fluid during point-of-care ultrasonography: a review. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1818-1825.
7. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. *N Engl J Med*. 2018;378:740-751.
8. Toubes ME, Lama A, Ferreiro L, et al. Urinothorax: a systematic review. *J Thorac Dis*. 2017;9:1209-1218.
9. Herrera Lara S, Fernandez-Fabrellas E, Juan Samper G, et al. Predicting malignant and paramalignant pleural effusions by combining clinical, radiological and pleural fluid analytical parameters. *Lung*. 2017;195:653-660.

9b. Walker S, Mercer R, Maskell N, et al. Malignant pleural effusion management: keeping the flood gates shut. *Lancet Respir Med*. 2020;8:609-618.

10. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions: an official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198: 839-849.
11. Mishra EK, Clive AO, Wills GH, et al. Randomized controlled trial of urokinase versus placebo for nondraining malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:502-508.
12. Waller DA, Dawson AG. Randomized controlled trials in malignant pleural mesothelioma surgery-mistakes made and lessons learned. *Ann Transl Med*. 2017;5:1-6.
13. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical

Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36: 1343-1373.
14. Wald O, Sugarbaker DJ. New concepts in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Annu Rev Med*. 2018;69:365-377.
15. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-meso trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:3591-3600.
16. Hallifax RJ, Goldacre R, Landray MJ, et al. Trends in the incidence and recurrence of inpatient-treated spontaneous pneumothorax, 1968-2016. *JAMA*. 2018;320:1471-1480.

**Um homem de 28 anos sofre um acidente automobilístico, com traumatismo da parede torácica. Ele tem fraturas consecutivas das costelas V a VIII direitas. No exame físico, ele apresenta movimento paradoxal para dentro da caixa torácica durante a inspiração. A TC do tórax mostra uma área periférica de opacificação pulmonar envolvendo os lobos médio e inferior direitos, mas a distribuição não é segmentar. Ele apresenta fraturas da fíbula e da tíbia direitas. Todos os itens a seguir, exceto um, são fatores de risco para prognóstico reservado em pacientes com tórax instável.**

- A. Contusão pulmonar.
- B. Traumatismo cranioencefálico.

C. Idade inferior a 30 anos.

D. Fratura de fíbula.

E. Fratura de tíbia.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não promoverá acúmulo de líquido pleural?**

A. Líquido passando através do diafragma para o espaço pleural.

B. Bloqueio de vasos linfáticos mediastinais.

C. Alterações inflamatórias na superfície pleural.

D. Pressão venosa pulmonar elevada.

E. Pressão pleural elevada relacionada com a ventilação mecânica.

Concluir questão

**A biopsia por agulha pode ser indicada em todas, exceto em quais das seguintes massas mediastinais:**

A. Timoma.

- B. Linfoma.
- C. Teratoma.
- D. Tireoide.
- E. Hematopoese extramedular.

Concluir questão

# 93

# ABORDAGENS INTERVENCIONISTAS E CIRÚRGICAS À DOENÇA PULMONAR

DAVID J. FELLER-KOPMAN E MALCOLM M. DECAMP

A pneumologia intervencionista e a cirurgia torácica minimamente invasiva mudaram drasticamente a abordagem ao diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão, o manejo da obstrução das vias respiratórias centrais e o tratamento de pacientes com doença pleural.

## BRONCOSCOPIA

A broncoscopia flexível e a ultrassonografia (US) endobrônquica revolucionaram a avaliação das doenças das vias respiratórias e do parênquima pulmonar, a abordagem da adenopatia hilar e mediastinal e o estadiamento do câncer de pulmão. Novas tecnologias oferecem tratamento broncoscópico para pacientes com asma brônquica grave e enfisema pulmonar.

### Ultrassonografia endobrônquica

A broncoscopia é um componente padrão da avaliação e do estadiamento de pacientes com tumores de tórax. Na US endobrônquica convexa é usado um transdutor de ultrassom curvilíneo, que é incorporado à extremidade do broncoscópio, para visualizar estruturas fora das vias respiratórias e coletar amostras de linfonodos hilares e mediastinais com aquisição de imagens diretas em tempo real. Essa abordagem substituiu amplamente a mediastinoscopia no estadiamento de pacientes com câncer de pulmão[1] e no diagnóstico da sarcoidose (Capítulo 89) e de certos linfomas. O acréscimo da US endobrônquica ao estadiamento cirúrgico melhora a sensibilidade da

detecção de metástases linfonodais e consegue reduzir a taxa de toracotomias desnecessárias de 18 para 7%.[2] Além disso, biopsias guiadas por US endobrônquica fornecem amostras adequadas de tecido para a identificação de "marcadores tumorais", que agora são necessários para orientar o tratamento do câncer de pulmão. Também reduz complicações, bem como a necessidade de procedimentos adicionais para análise de marcadores moleculares em comparação com a aspiração transtorácica por agulha guiada por tomografia computadorizada (TC).[3] É importante mencionar, entretanto, que a sensibilidade da US endobrônquica não é de 100%. As amostras não diagnósticas precisam ser confirmadas como verdadeiro-negativas por estadiamento cirúrgico ou acompanhamento clínico e radiológico.

Na US endobrônquica com transdutor radial, o transdutor é introduzido no canal de trabalho do broncoscópio para visualizar as lesões do parênquima, bem como para diferenciar a invasão tumoral da compressão das vias respiratórias centrais. Quando usada com broncoscópios menores e tecnologias de navegação avançadas, como navegação eletromagnética ou navegação broncoscópica virtual, essa técnica consegue melhorar o rendimento diagnóstico na amostragem de nódulos pulmonares.

## Termoplastia brônquica

A termoplastia brônquica usa energia de radiofrequência (RF) para fazer a ablação do músculo liso das vias respiratórias em pacientes cuja asma brônquica grave (Capítulo 81) permanece sintomática, apesar de tratamento conservador. O paciente tem de ser submetido a três procedimentos broncoscópicos para tratar todas as vias respiratórias visíveis. O lobo inferior direito é tratado durante o primeiro procedimento, o lobo inferior esquerdo no segundo e ambos os lobos superiores no terceiro (o lobo médio direito não é tratado). Embora a asma brônquica possa ser exacerbada no período pré-tratamento imediato, essa abordagem consegue melhorar significativamente a qualidade de vida relacionada com a asma brônquica, reduzir o número de dias perdidos no trabalho ou na escola e diminuir o número de consultas ao pronto-socorro em pacientes cuidadosamente selecionados durante pelo menos 5 anos.[A1]

## Broncoscopia para obstrução das vias respiratórias centrais

Várias doenças malignas e não malignas podem obstruir as vias respiratórias centrais (Tabela 93.1). As causas malignas incluem carcinoma broncogênico (Capítulo 182) ou malignidade metastática às vias respiratórias, bem como compressão extrínseca por adenopatia. As causas não malignas incluem tecido de granulação que surge após uma intubação ou traqueostomia, adenopatia por sarcoidose (Capítulo 89), condições inflamatórias como a policondrite recorrente (Capítulo 259), amiloidose (Capítulo 179) e causas infecciosas como tuberculose (Capítulo 308) e papilomatose respiratória.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Um alto índice de suspeita é essencial porque pode haver obstrução significativa das vias respiratórias antes do aparecimento de sinais/sintomas ou das anormalidades características nas curvas de volume-fluxo inspiratório e expiratório (Capítulo 79). Pacientes com obstrução das vias respiratórias centrais frequentemente desenvolvem dispneia aos esforços quando o lúmen traqueal tem menos de 8 mm de diâmetro (o normal é cerca de 18 a 20 mm); contudo, não desenvolvem estridor até que o diâmetro traqueal seja inferior a 5 mm, o que geralmente é um sinal de insuficiência respiratória iminente e da necessidade de intervenção urgente.

**Tabela 93.1** **Causas de obstrução central das vias respiratórias.**

| NÃO MALIGNAS | MALIGNAS |
|---|---|
| Sling vascular congênito<br>Cartilagem<br>Policondrite recorrente<br>Traqueobroncomalacia<br>Linfadenopatia | Tumores primários das vias respiratórias (p. ex., tumor broncogênico, mucoepidermoide, carcinoide cístico adenoide) |

- Infecciosa (p. ex., histoplasmose, tuberculose)
- Sarcoidose
- Tecido de granulação associado a vias respiratórias artificiais, estenose das vias respiratórias, corpos estranhos aspirados, anastomose cirúrgica
- Lesões inflamatórias (p. ex., granulomatose com poliangiite, amiloidose, papilomatose)
- Compressão externa (p. ex., bócio)
- Interna
  - Secreções
  - Coágulo de sangue
- Tumores metastáticos para as vias respiratórias (p. ex., cânceres broncogênico, renal e de mama, melanoma, cânceres de tireoide, cólon, esôfago)
- Linfadenopatia secundária a tumor maligno
- Tumores mediastinais (p. ex., tireoide, timo, célula germinativa, linfoma)

Adaptada de Feller-Kopman D, Mehta AC, Wahidi MM. Therapeutic bronchoscopy. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al., eds. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; in press (2016).

Hemoptise (Capítulo 77) ocorre em pacientes com doenças malignas, mas também é observada em condições infecciosas e inflamatórias. Alguns pacientes apresentam pneumonia pós-obstrutiva que responde mal ao tratamento com antibióticos. A maioria dos pacientes, entretanto, apresenta manifestações inespecíficas, incluindo dispneia e tosse.

Os pacientes que apresentam fatores de risco para obstrução crônica das vias respiratórias e apresentam sinais/sintomas consistentes com obstrução que não responde à terapia convencional devem ser submetidos a exames de imagem das vias respiratórias por TC (Figura 93.1) e broncoscopia flexível (Figura 93.2). Como a perda da permeabilidade das vias respiratórias pode

ser letal, a avaliação desses pacientes deve ser realizada por indivíduos com experiência no tratamento de distúrbios graves das vias respiratórias.

## TRATAMENTO

O alívio da obstrução das vias respiratórias exige abordagem multidisciplinar por médicos especialistas.[4] As técnicas para obter uma via respiratória pérvia incluem a extração de tecido com o cilindro do broncoscópio rígido; aplicação *laser* para vaporizar o tecido; eletrocauterização ou coagulação com plasma de argônio para carbonizar o tecido, de modo que mais tarde ele se desprenda; crioterapia e desbridamento mecânico com pinça ou microdesbridador. Na ausência de ensaios clínicos randomizados definitivos, a escolha da modalidade muitas vezes leva em consideração a experiência e os recursos do broncoscopista.

Em contraste com a doença endobrônquica, o implante de *stent* nas vias respiratórias é o tratamento primário para a obstrução das vias respiratórias causada por compressão extrínseca. Como os *stents* das vias respiratórias podem estar associados a complicações a longo prazo, incluindo fraturas do *stent*, formação de tecido de granulação, infecção e migração, eles são principalmente uma abordagem paliativa para doenças malignas e devem ser usados com moderação em pacientes com obstrução não maligna das vias respiratórias.

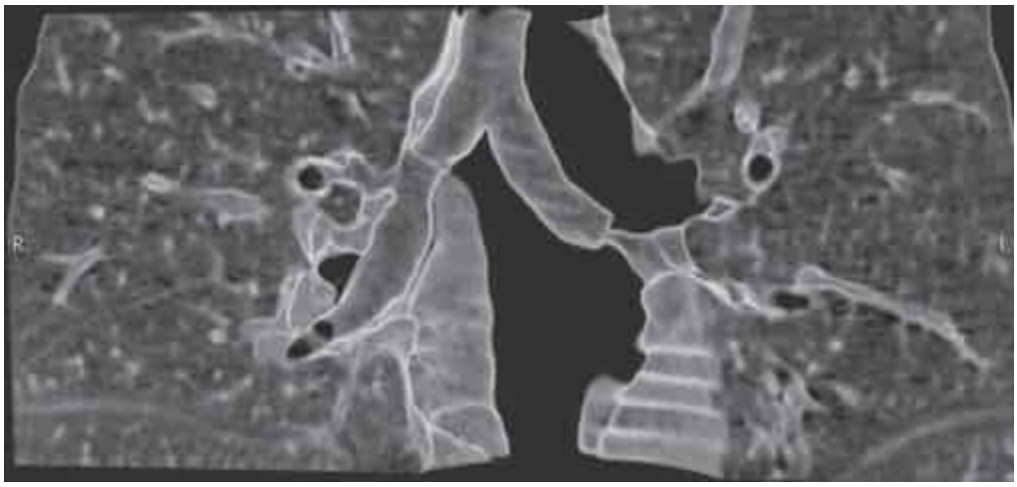

**FIGURA 93.1 Reconstrução tridimensional de uma tomografia computadorizada de uma jovem de 20 anos após transplante pulmonar bilateral.** A imagem mostra claramente a estenose de alto grau no nível da anastomose do tronco esquerdo. As vias respiratórias do lado direito são normais.

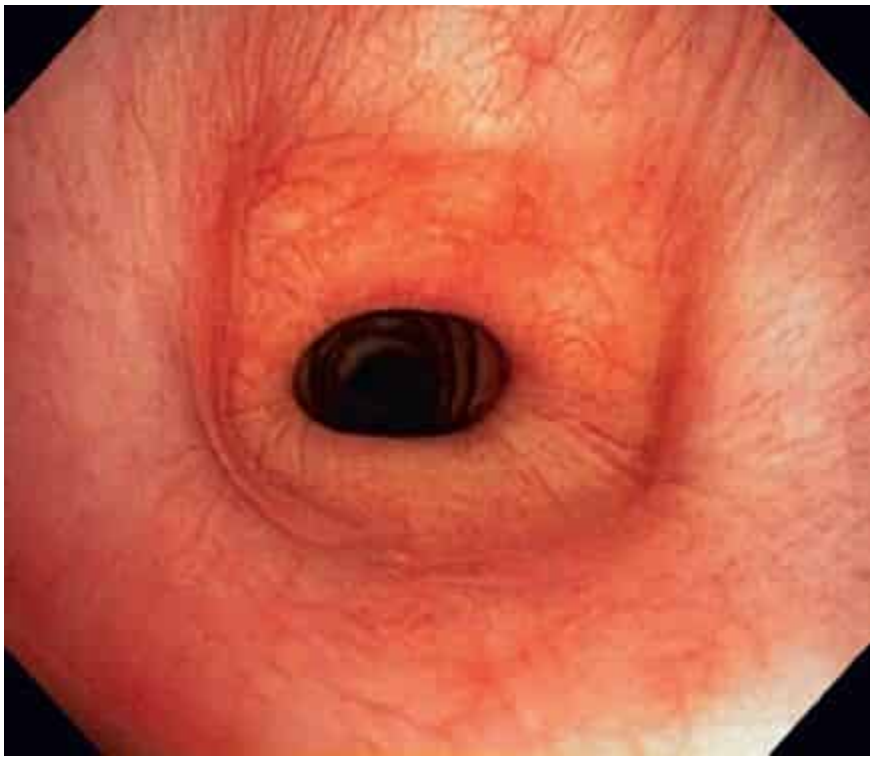

**FIGURA 93.2 Vista broncoscópica da traqueia proximal em um homem de 54 anos com dispneia e estridor.** Observa-se estreitamento circunferencial significativo no espaço subglótico, consistente com estenose subglótica induzida por refluxo gástrico.

## PROGNÓSTICO

O tratamento endoscópico bem-sucedido pode melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes com obstrução maligna das vias respiratórias e melhorar suas taxas de sobrevida de modo a serem equivalentes às de pacientes em estádios semelhantes sem obstrução das vias respiratórias. Pacientes com doença não maligna apresentam melhoras significativas na fisiologia (função pulmonar), capacidade de exercício e qualidade de vida.

### Abordagens cirúrgicas

#### Abordagens a céu aberto

A toracotomia tem sido a abordagem padrão para avaliar o conteúdo do espaço pleural, parênquima pulmonar, hilo pulmonar e mediastino ipsilateral e diafragma. A ventilação pulmonar seletiva, obtida por meio de um tubo endotraqueal de duplo lúmen ou bloqueador de brônquio principal, possibilita que um pulmão seja colapsado e visualizado. Dadas a precisão e a exatidão da TC e da ressonância magnética (RM) pré-procedimento da atualidade, pode-se realizar muitos procedimentos usando incisões direcionadas menores, com uma técnica de preservação muscular que possibilita acesso específico à região acometida.

### Abordagens minimamente invasivas

A toracoscopia ou cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS) e cirurgia torácica com assistência robótica exigem entre duas e quatro incisões (*portas* ou acessos) para colocar uma câmera, uma fonte de luz e instrumentos em quase qualquer espaço intercostal. A recuperação após VATS ou abordagem robótica é mais curta do que depois de uma toracotomia a céu aberto porque pouco ou nenhum músculo é seccionado e não é usado afastador mecânico de costelas.

## CIRURGIA PARA DOENÇA PULMONAR BENIGNA

Diversas doenças pulmonares benignas se manifestam como lesões parenquimatosas focais ou processos difusos que exigem biopsia de tecido para diagnóstico. A toracoscopia essencialmente substituiu uma toracotomia limitada e ressecção cuneiforme para esse propósito. A VATS fornece uma visão mais completa do hemitórax ipsilateral, incluindo pleura visceral, parietal e mediastinal, bem como acesso a todos os lobos pulmonares. Além disso, pode-se identificar nódulos a 1 a 2 cm da pleura para que possam ser realizadas biopsias excisionais representativas.

### Pneumotórax espontâneo

Embora a maior parte dos pneumotóraces espontâneos (Capítulo 92) não seja complicada, até 20% dos pacientes com pneumotórax apresentam complicações como pneumotórax hipertensivo, extravasamento de ar

persistente apesar do dreno de tórax calibroso ou pneumotórax recorrente, tanto ipsilateral como contralateral. Os pacientes nos quais se desenvolve um segundo pneumotórax têm 70 a 80% de chance de apresentar uma terceira recorrência em 2 anos. A abordagem cirúrgica atual para o tratamento do pneumotórax recorrente é a ressecção por VATS das bolhas subpleurais responsáveis pelo pneumotórax, geralmente combinada com abrasão mecânica da pleura parietal ou pleurodese química (p. ex., com 300 mg de minociclina ou com talco insuflado) para induzir reação inflamatória que fará com que as superfícies das pleuras visceral e parietal se fundam, evitando, assim, recorrência posterior.

## Bolhas gigantes

A maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem comprometimento parenquimatoso difuso, mas um pequeno número de pacientes com DPOC tem bolhas dominantes ou gigantes que podem ocupar 50% ou mais do volume do hemitórax e comprimir o parênquima pulmonar relativamente preservado. As indicações para bulectomia incluem sinais/sintomas progressivos com incapacidade demonstrada, espirometria com padrão obstrutivo (Capítulo 79) e uma lesão bolhosa única ou dominante com demonstração radiográfica de compressão do parênquima pulmonar preservado circundante. Tanto a excisão quanto a plicatura conseguem remover a lesão bolhosa.

## Doença pulmonar maligna

### Nódulos pulmonares solitários

A maioria dos nódulos pulmonares pequenos (ver Figura 182.2) ocorre na periferia do pulmão, além do alcance da broncoscopia diagnóstica. Para tais lesões, a biopsia excisional por VATS (Vídeo 93.1) de um nódulo pulmonar pequeno leva a um diagnóstico definitivo em quase todos os casos e geralmente é preferida à biopsia por agulha transtorácica.[5] Além disso, a toracoscopia possibilita o estadiamento linfonodal concomitante em caso de confirmação de malignidade primária (Capítulo 182). Se não houver adenopatia regional, os pacientes com lesões malignas primárias podem ser submetidos à ressecção definitiva concomitante.

## Câncer de pulmão primário

Para os pacientes com câncer de pulmão primário que não apresentem comprometimentos dos linfonodos e tenham reserva pulmonar adequada, indica-se lobectomia ou pneumectomia para obter sobrevida ideal e diminuir o risco de recorrência local. Pode-se obter desfechos oncológicos semelhantes realizando uma toracotomia a céu aberto via VATS ou assistência robótica, e qualquer uma dessas abordagens minimamente invasivas geralmente está associada a menos complicações, menos dor, hospitalização mais curta e recuperação mais rápida.[6] Prefere-se a lobectomia porque a ressecção sublobar (segmentectomia ou em cunha) para o câncer de pulmão em estádio I está historicamente associada a incidência duas a três vezes maior de recorrência locorregional.

## Câncer metastático

O pulmão é um local frequente de recorrência metastática. Histologias comuns incluem câncer colorretal (Capítulo 184), carcinoma renal (Capítulo 187), sarcoma (Capítulo 192), melanoma (Capítulo 193), câncer de mama (Capítulo 188) e câncer de cabeça e pescoço (Capítulo 181). VATS frequentemente é o procedimento diagnóstico de escolha para localizar e extirpar nódulos que sejam muito pequenos para uma biopsia percutânea confiável.

O valor da metastectomia pulmonar como tratamento para a doença avançada permanece controverso. Há relatos de taxas de sobrevida em 5 anos de 20 a 30% para pacientes selecionados, especialmente se o intervalo livre de doença desde o diagnóstico original até a metástase pulmonar for maior que 2 a 3 anos.

# CIRURGIA PARA DOENÇAS PULMONARES AVANÇADAS: CIRURGIA PARA REDUÇÃO DO VOLUME PULMONAR (CRVP)

O enfisema pulmonar (Capítulo 82) é a doença pulmonar incapacitante crônica progressiva mais comumente tratada por pneumologistas e cirurgiões torácicos. Em pacientes elegíveis (Tabela 93.2), a CRVP

promove efeitos benéficos sintomáticos, fisiológicos e de sobrevida duráveis em comparação com o tratamento conservador (e-Figura 93.1) para pacientes que tenham enfisema pulmonar grave, mas que não apresentem volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$) inferior a 20% do previsto com distribuição homogênea de enfisema pulmonar na TC ou capacidade de difusão inferior a 20% do previsto. No entanto, as análises de subgrupos sugerem que o benefício se dá principalmente em pacientes com doença predominantemente no lobo superior.

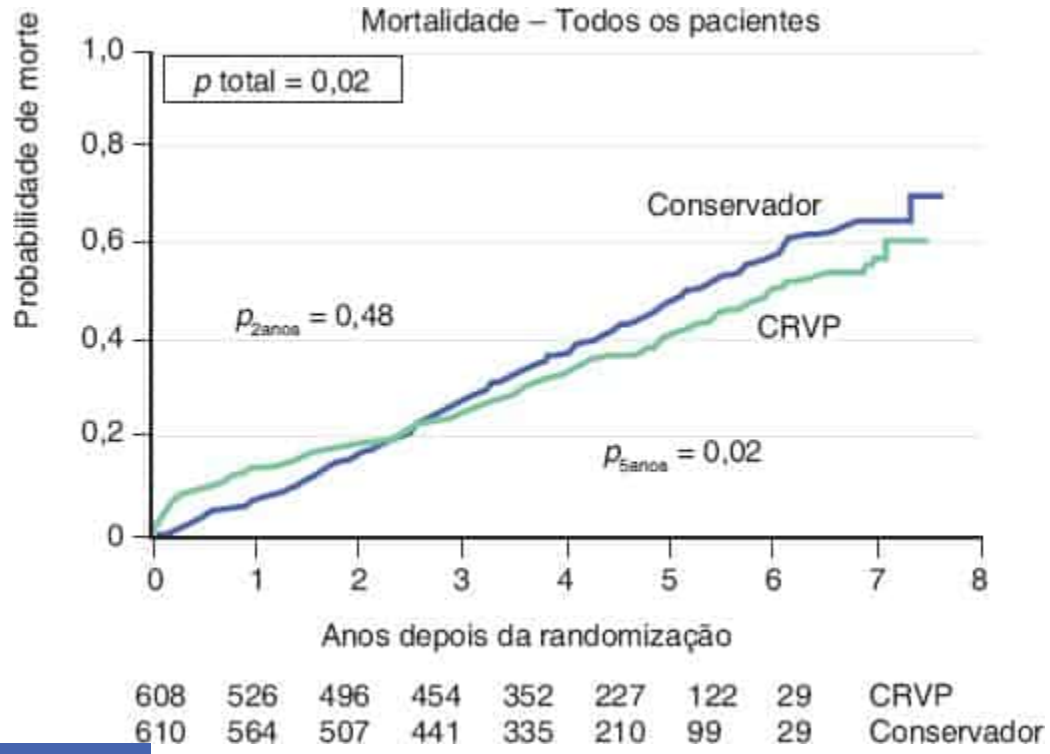


**E-FIGURA 93.1 Mortalidade a longo prazo de todos os pacientes tratados com cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP)***versus* **tratamento conservador máximo no National Emphysema Treatment Trial.** Observe a redução estatisticamente significativa (p = 0,02) no risco relativo de morte (RR = 0,85) da coorte operada. (Adaptada de Naunheim KS, Wood de, Mohsenifar Z, et al., for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery *versus* medical therapy for severe emphysema in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:431-443.)

Para os pacientes elegíveis, a maior parte dos programas requer um período de 6 a 10 semanas de reabilitação pulmonar pré-operatória seguida

por um teste de esforço cardiopulmonar para avaliar os riscos e benefícios da cirurgia. Pacientes com enfisema pulmonar predominantemente no lobo superior e baixa capacidade de exercício pré-operatório apresentam risco quase 50% menor de morte depois de CRVP em comparação com o tratamento farmacológico continuado. A CRVP também pode reduzir a pressão arterial sistêmica, possibilitar o ganho de peso e reduzir as exacerbações da DPOC.[7] Deve-se avaliar pacientes de alto risco com obstrução grave ao fluxo de ar ($VEF_1$ < 20%) quanto à possibilidade de realização de transplante de pulmão, a menos que sua doença seja localizada nos lobos superiores e suas trocas gasosas, conforme definido pela capacidade de difusão, sejam preservadas (Tabela 93.3).

| Tabela 93.2 | Critérios de inclusão e exclusão para a cirurgia de redução do volume pulmonar. |
|---|---|
| **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO** | |
| Evidências radiográficas de enfisema pulmonar, envolvendo especialmente os lobos superiores | |
| Hiperinsuflação evidenciada por CPT > 100% do previsto e VR > 150% do previsto | |
| $VEF_1$ > 20 e < 45% do previsto (após broncodilatador) | |
| $DL_{CO}$ > 20% do previsto | |
| Dispneia grave | |
| Restrição nas atividades de vida diária | |
| Diminuição da qualidade de vida | |
| Abstinência de tabagismo | |
| **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO** | |
| Tabagismo ativo | |
| Bronquiectasia | |
| Nódulo pulmonar que demande avaliação | |

| |
|---|
| Produção excessiva de expectoração diária |
| Toracotomia prévia |
| Doença pleural óbvia |
| Isquemia coronariana ativa ou induzível |
| Hipertensão pulmonar |
| FEVE deprimida (< 45%) |
| Obesidade (IMC > 32) |
| Incapaz ou não deseja participar da reabilitação pulmonar |
| Esteroides sistêmicos, ≥ 20 mg de prednisona/dia |

IMC = índice de massa corporal; $DL_{CO}$ = capacidade de difusão do monóxido de carbono; $VEF_1$ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total.

Adaptada de DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:442-446; e DeCamp MM Jr, Lipson D, Krasna M, et al. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:427-431.

Em centros experientes, as abordagens de ressecção bilateral com grampeamento produzem quase o dobro do benefício fisiológico da CRVP unilateral sem afetar adversamente a morbidade ou a mortalidade operatória.

## TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DO ENFISEMA PULMONAR

As abordagens endoscópicas para redução do volume pulmonar podem oferecer uma maneira menos invasiva de alcançar alguns dos benefícios da CRVP em pacientes com enfisema pulmonar grave.[8] Assim como na CRVP, os objetivos dessas tecnologias são reduzir a magnitude do tecido pulmonar superdistendido e mal perfundido, aumentando, assim, o recolhimento elástico, diminuindo a hiperinsuflação dinâmica e redistribuindo o fluxo de ar para áreas do pulmão mais bem perfundidas. As opções broncoscópicas incluem a inserção de válvulas unilaterais, molas, vapor e, talvez,

denervação pulmonar direcionada. Embora vários ensaios clínicos randomizados não tenham mostrado benefícios significativos, estudos recentes[A2] mostraram que a oclusão lobar unilateral com válvulas endobrônquicas melhora significativamente a função pulmonar, a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes que têm enfisema pulmonar heterogêneo com fissuras interlobares intactas e sem ventilação colateral interlobar,[A3,A4] bem como em pacientes com enfisema pulmonar homogêneo sem ventilação colateral.[A5,A6] No geral, a preponderância das evidências de ensaios clínicos randomizados apoia o benefício sintomático significativo em 1 ano,[A7,A8,A8b] embora o benefício em termos de taxade mortalidade seja incerto.[A9,A9b]

## TRANSPLANTE DE PULMÃO

Mais de 160 centros de transplante de pulmão em todo o mundo realizam quase 4 mil transplantes por ano.[9] O transplante de pulmão é agora um tratamento aceito para todas as modalidades de doença pulmonar avançada. O uso da perfusão *ex vivo* para reanimar pulmões considerados inadequados para transplante pelos critérios tradicionais de coleta parece estar expandindo a disponibilidade de órgãos para doação.

**Tabela 93.3** **Guia de decisão para seleção de cirurgia de redução do volume pulmonar *versus* transplante na doença pulmonar crônica grave.**

| FATORES QUE FAVORECEM A CRVP | FATORES QUE FAVORECEM O TRANSPLANTE |
|---|---|
| Idade > 65 anos | $VEF_1$ ≤ 20% do previsto |
| Doença predominantemente do lobo superior | $DL_{CO}$ ≤ 20% do previsto |
| Condições clínicas crônicas | Distribuição homogênea ou doença no lobo inferior |
| Hepatites B e/ou C | CPT < 100% do previsto |
| Infecção pelo HIV | VR < 150% do previsto |

| | |
|---|---|
| Insuficiência renal | $Paco_2$ > 60 mmHg |
| Cirrose hepática | $Pao_2$ < 45 mmHg |
| Neuropatia | DP6 < 140 m ou |
| Diabetes melito mal controlado | < 3 min pedalando sem carga em cicloergômetro |
| Osteoporose | Hipertensão pulmonar |
| DRGE grave | Bronquiectasia |
| Motilidade esofágica deficiente | Infecções pulmonares recorrentes |
| Malignidade | |
| Incapacidade de manter acompanhamento a longo prazo | |
| Problemas psiquiátricos que limitam a adesão | |
| Apoio social insuficiente | |

DP6 = distância percorrida em 6 minutos; $DL_{CO}$ = capacidade de difusão do monóxido de carbono; $VEF_1$ = volume expirado forçado no primeiro segundo; DRGE = doença por refluxo gastresofágico; HIV = vírus da imunodeficiência humana; CRVP = cirurgia de redução do volume pulmonar; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total.

Adaptada de Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:447-453.

As indicações mais comuns para transplante (Tabela 93.4) são doenças ou condições que compartilham as seguintes características: provocam extrema incapacidade nos pacientes afetados, não respondem a tratamento conservador e são responsáveis pela expectativa de vida limitada dos pacientes afetados. Com exceção de um pequeno número de casos de sarcoidose e linfangioliomiomatose, a doença pulmonar original geralmente não reaparece depois do transplante pulmonar.

## Tipos de procedimentos

Atualmente, realizam-se quatro tipos de procedimentos de transplante pulmonar. O *transplante bilateral de pulmão* é realizado de modo sequencial que é funcionalmente equivalente a dois transplantes de pulmão único realizados em uma única cirurgia, mais comumente por meio de uma incisão de esternotoracotomia bilateral transversal. É o procedimento de escolha para pacientes com pulmões infectados bilateralmente e também é realizado em alguns pacientes com enfisema pulmonar, hipertensão pulmonar primária e outras doenças (ver Tabela 93.4). Prefere-se o transplante bilateral para quase todas as indicações porque um receptor de pulmão duplo pode esperar uma sobrevida em 7,4 anos de 50% em comparação com 4,6 anos para o receptor de um único pulmão. Como resultado, cerca de 80% dos transplantes de pulmão relatados no mundo agora são bilaterais.

O *transplante de pulmão único* é, tipicamente, realizado por meio de uma incisão de toracotomia posterolateral. O pulmão contralateral não é removido; portanto, o transplante de pulmão único não é apropriado para pacientes com pulmões infectados bilateralmente (p. ex., pacientes com fibrose cística ou bronquiectasia) (ver Tabela 93.4).

Atualmente, o *transplante de coração e pulmão* é realizado em apenas cerca de 60 casos por ano. É realizado em pacientes com doença pulmonar avançada e doença cardíaca irreparável coexistente, geralmente associada a hipertensão pulmonar fixa, e naqueles com síndrome de Eisenmenger (Capítulo 61).

O *transplante lobar de doador vivo* envolve a remoção de um lobo inferior de cada um dos dois doadores vivos. Cada um é implantado em um hemitórax do receptor de maneira semelhante ao transplante pulmonar bilateral.

## Avaliação dos potenciais destinatários do transplante

O candidato ideal para o transplante de pulmão tem doença pulmonar que não responde ao tratamento conservador, mas goza de boa saúde. Pacientes com doença grave como resultado de doença pulmonar geralmente apresentam mau estado nutricional, disfunção orgânica coexistente importante, infecção refratária ou outras contraindicações ao transplante. As

recomendações específicas baseadas em evidências para encaminhamento para avaliação de transplante variam com a doença subjacente.[10]

| Tabela 93.4 | Indicações e contraindicações para o transplante de pulmão. | | |
|---|---|---|---|
| **TRANSPLANTE DE PULMÃO UNILATERAL** | **PACIENTES (%)** | **TRANSPLANTE DUPLO DE PULMÃO** | **PACIENTES (%)** |
| **Indicações** | | | |
| DPOC | 39 | FC, bronquiectasia | 26 |
| Fibrose pulmonar, sarcoidose | 46 | Enfisema pulmonar | 26 |
| Deficiência de $\alpha_1$-antitripsina | 4 | Deficiência de $\alpha_1$-antitripsina | 5,4 |
| HPP, Eisenmenger | 1,2 | HPP, Eisenmenger | 6,1 |
| FC, bronquiectasia | 1,5 | Fibrose pulmonar, sarcoidose | 30 |
| Retransplante | 5 | Retransplante | 3,6 |
| **CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS** | | | |
| Disfunção orgânica extrapulmonar avançada intratável (p. ex., coração, fígado, rim) | | | |
| DAC não suscetível a ICP ou revascularização do miocárdio | | | |
| Função do VE insatisfatória (poderia considerar transplante de coração-pulmão) | | | |

Malignidade em 2 anos (exclui carcinoma cutâneo espinocelular ou basocelular)

Preferido intervalo livre de doença de 5 anos

Infecção extrapulmonar não curável

Infecção por vírus da imunodeficiência humana

Positividade para antígeno do vírus da hepatite B

Hepatite C com evidências histológicas de doença hepática ativa

Uso abusivo de substâncias psicoativas (incluindo cigarros)

Doença musculoesquelética grave que afete o tórax

Não adesão documentada

Condição psiquiátrica intratável que prejudique a adesão

Ausência de apoio social consistente e confiável

**CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS**

Idade fisiológica > 65 anos

Estado nutricional deficiente IMC < 18 kg/m$^2$)

Obesidade grave (IMC > 30 kg/m$^2$)

Osteoporose sintomática

Colonização por fungos, micobactérias ou bactérias altamente virulentas e/ou altamente resistentes

Necessidade de ventilação invasiva e/ou suporte circulatório

Condições clínicas crônicas não controladas (p. ex., diabetes melito, hipertensão arterial, DRGE)

Estado funcional bastante limitado com baixo potencial de reabilitação

Problemas psicossociais que provavelmente influenciariam adversamente o desfecho

Uso de corticosteroides em altas doses (> 20 mg de prednisona/dia)

IMC = índice de massa corporal; DAC = doença da artéria coronária; FC = fibrose cística; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRGE = doença por refluxo gastresofágico; VE = ventrículo esquerdo; ICP = intervenção coronariana percutânea; HPP = hipertensão pulmonar primária.
Adaptada de Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34:1-15.

Nos EUA, o sistema de pontuação de alocação de pulmão é baseado na sobrevida específica da doença e específica do paciente esperada durante o período de espera e após o enxerto, refletindo, assim, o benefício líquido do transplante. As avaliações do sistema de pontuação de alocação de pulmão, que foi introduzido em 2005, indicam tempos de espera mais curtos, aumento do número total de transplantes realizados, taxa de mortalidade diminuída na lista de espera e sobrevida global inalterada após o transplante.

## Condições pós-transplante

A maioria das condições clínicas que pacientes e médicos enfrentam após um transplante de pulmão são consequência do(s) pulmão(s) transplantado(s) e da medicação pós-transplante, e não da doença subjacente para a qual o transplante foi realizado. Os exemplos incluem efeitos tóxicos do esquema imunossupressor, infecções e sua profilaxia, rejeição aguda do aloenxerto, rejeição crônica do aloenxerto e complicações não pulmonares do transplante.

## Imunossupressão

O esquema de quimioterapia padrão para a imunossupressão após o transplante pulmonar consiste em um inibidor da calcineurina como a ciclosporina ou o tacrolimo, um antimetabólito como a azatioprina ou o micofenolato de mofetila e corticosteroides (Capítulo 32). Mais de 50% dos centros adicionam uma preparação de anticorpos monoclonais ou policlonais antilinfócito nos primeiros dias após o transplante; essa prática levou a uma pequena, mas estatisticamente significativa, melhora na sobrevida a longo prazo.

## Infecções e profilaxia após o transplante de pulmão

Os receptores de transplante pulmonar correm alto risco de infecções por bactérias, vírus, fungos e protozoários; as infecções são as principais causas de morte durante o período pós-transplante. Nos primeiros 3 meses após o transplante, as infecções bacterianas são responsáveis pela maior parte das mortes. Em aproximadamente um terço dos pacientes, a pneumonia é diagnosticada nas primeiras semanas após o transplante, sendo os microrganismos gram-negativos a causa em 75% dos casos. Pacientes com rejeição crônica frequentemente desenvolvem colonização e infecções recorrentes, geralmente por espécies de *Pseudomonas*.

Entre os potenciais patógenos virais, o citomegalovírus (CMV; Capítulo 352) é o mais importante em receptores de transplante de pulmão. Os pacientes soronegativos que recebem um aloenxerto de um doador soropositivo correm risco particularmente alto de desenvolver uma infecção por CMV clinicamente significativa. Os pacientes soronegativos que recebem o órgão de um doador soronegativo têm baixo risco de infecção se forem tratados com hemoderivados soronegativos. O vírus Epstein-Barr (EBV) tem sido associado ao desenvolvimento de distúrbio linfoproliferativo pós-transplante.

As espécies de *Aspergillus* são a causa mais comum de infecção fúngica invasiva (Capítulo 319). Os pacientes colonizados e aqueles considerados em risco podem receber anfotericina B inalada profilática.

Em razão da natureza do esquema de quimioterapia imunossupressora usado, os pacientes correm alto risco de infecção pelo protozoário *Pneumocystis jiroveci* (Capítulo 321). O uso de profilaxia com trimetoprima-sulfametoxazol (tipicamente um comprimido com 800 mg de SMX e 160 mg de TMP, 3 vezes/semana indefinidamente) praticamente eliminou a pneumonia por *Pneumocystis*.

## Rejeição aguda

Histologicamente, a manifestação inicial de rejeição aguda é uma resposta inflamatória predominantemente linfocitária, geralmente centrada nos vasos sanguíneos e/ou nas vias respiratórias. Por convenção, a rejeição aguda é

graduada histologicamente de 0 (normal) a 4 (grave), com subclasses definidas pela existência ou não de inflamação das vias respiratórias.

O risco de rejeição aguda do aloenxerto é maior nos primeiros meses após o transplante e diminui com o tempo. Episódios múltiplos de rejeição aguda são o principal fator de risco para o subsequente desenvolvimento de rejeição crônica. Clinicamente, os pacientes apresentam febre, tosse e dispneia aos esforços. Os pacientes apresentam estertores ou roncos no exame de tórax, declínio da função pulmonar pela espirometria, leucocitose, opacidades na radiografia de tórax e dessaturação aos esforços. As manifestações clínicas costumam ser indistinguíveis da pneumonia infecciosa e a impressão clínica é acurada em apenas 50% dos casos. A confirmação histológica por biopsia transbrônquica é obrigatória.

O tratamento da rejeição aguda consiste, mais frequentemente, em altas doses de corticosteroides (tipicamente 500 a 1.000 mg/dia de metilprednisolona administrados IV por 3 dias).

## Rejeição crônica

### BIOPATOLOGIA

Acredita-se que a síndrome de bronquiolite obliterante, também denominada disfunção crônica do aloenxerto pulmonar,[11] seja manifestação da rejeição crônica. Os fatores de risco incluem o número de episódios de rejeição aguda e, em algumas séries, infecção prévia por CMV sintomática. No exame histopatológico, as lesões “precoces” apresentam inflamação e ruptura do epitélio das vias respiratórias de pequeno calibre, seguidas pelo crescimento de tecido de granulação para o lúmen das vias respiratórias e subsequente obstrução completa ou parcial. O tecido de granulação então se organiza em um padrão estereotipado com fibrose resultante que oblitera o lúmen das vias respiratórias.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente, a bronquiolite obliterante é acompanhada por sinais/sintomas inespecíficos. Tipicamente os pacientes apresentam dispneia aos esforços progressiva, e as provas de função pulmonar comumente revelam obstrução

progressiva ao fluxo de ar (Capítulo 79). A bronquiolite obliterante é classificada de acordo com o $VEF_1$: 0 (sem anormalidade significativa) se o $VEF_1$ for maior que 80% do valor de base; 1 (leve) se o $VEF_1$ for de 65 a 80% do valor de base; 2 (moderado) se o $VEF_1$ for de 50 a 65% do valor de base; e 3 (grave) se o $VEF_1$ for 50% ou menos do valor de base. Os estágios tardios da bronquiolite obliterante incluem uma síndrome de bronquiectasia com tosse produtiva crônica e colonização das vias respiratórias por espécies de *Pseudomonas*.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de bronquiolite obliterante ou disfunção crônica do aloenxerto pulmonar é feito com base em achados clínicos e histopatológicos. A biopsia transbrônquica tem baixo rendimento para demonstrar evidências histológicas de bronquiolite obliterante, mas quando são encontradas, o diagnóstico é confirmado. Em pacientes com síndrome clínica compatível, a exclusão de estenose anastomótica e infecção pulmonar oculta é suficiente para estabelecer o diagnóstico.

### TRATAMENTO

Diversas modalidades de tratamento para a rejeição crônica já foram tentadas, incluindo pulsos de corticosteroides, anticorpos antilinfócitos, irradiação linfoide total, fotoférese e ciclosporina nebulizada, mas nenhuma foi claramente estabelecida como efetiva. Muitos pacientes com bronquiolite obliterante apresentam declínio progressivo da função pulmonar, apesar da imunossupressão.

## PROGNÓSTICO

A bronquiolite obliterante é a principal causa de morte tardia após o transplante pulmonar. Metade dos receptores de transplante de pulmão que sobrevivem até 5 anos terão bronquiolite obliterante clinicamente diagnosticada ou comprovada por biopsia.

## Complicações clínicas não pulmonares do transplante pulmonar

Muitas complicações clínicas não pulmonares que surgem em pacientes após um transplante pulmonar resultam da terapia imunossupressora. Uma ou mais dessas complicações se desenvolvem em praticamente todos os receptores de transplante de pulmão.

Osteoporose (Capítulo 230) é comum em razão do uso prolongado de corticosteroides e ciclosporina. Deve-se monitorar periodicamente a densidade óssea e deve-se instituir tratamento farmacológico se for identificada perda óssea excessiva.

A insuficiência renal crônica (Capítulo 121) é comum e é decorrente do tratamento com inibidores da calcineurina ciclosporina ou tacrolimo, que afetam o tônus vascular aferente nos rins e resultam em uma queda média de 50% na taxa de filtração glomerular nos primeiros 12 meses após o transplante pulmonar. Hipertensão arterial sistêmica também é comum e é causada por corticosteroides e ciclosporina. Os bloqueadores dos canais de cálcio, que costumam ser usados para tratar a hipertensão arterial, aumentam os níveis séricos de ciclosporina; são necessários monitoramento apropriado e ajuste posológico ao iniciar tal terapia. Os corticosteroides e o tacrolimo contribuem para o desenvolvimento de diabetes melito e hiperlipidemia.

O transplante de órgãos sólidos está associado à incidência aumentada de malignidade, provavelmente em razão da imunossupressão farmacológica e da alteração na vigilância imunológica. Os pacientes correm risco aumentado de malignidades linfoproliferativas e outros tipos de câncer. Os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante ocorrem em cerca de 4% dos pacientes após transplante de órgãos; a maior parte está associada ao EBV. Essas síndromes podem ser policlonais ou monoclonais. A redução da imunossupressão é, às vezes, terapêutica em indivíduos com doença policlonal. O prognóstico em pacientes com doença monoclonal é ruim, com pouca resposta à modificação da imunossupressão ou quimioterapia antineoplásica. Os pacientes também correm risco aumentado de malignidade na pele, na bexiga, no pulmão, no colo do útero e hepatobiliar após transplante de órgão sólido.

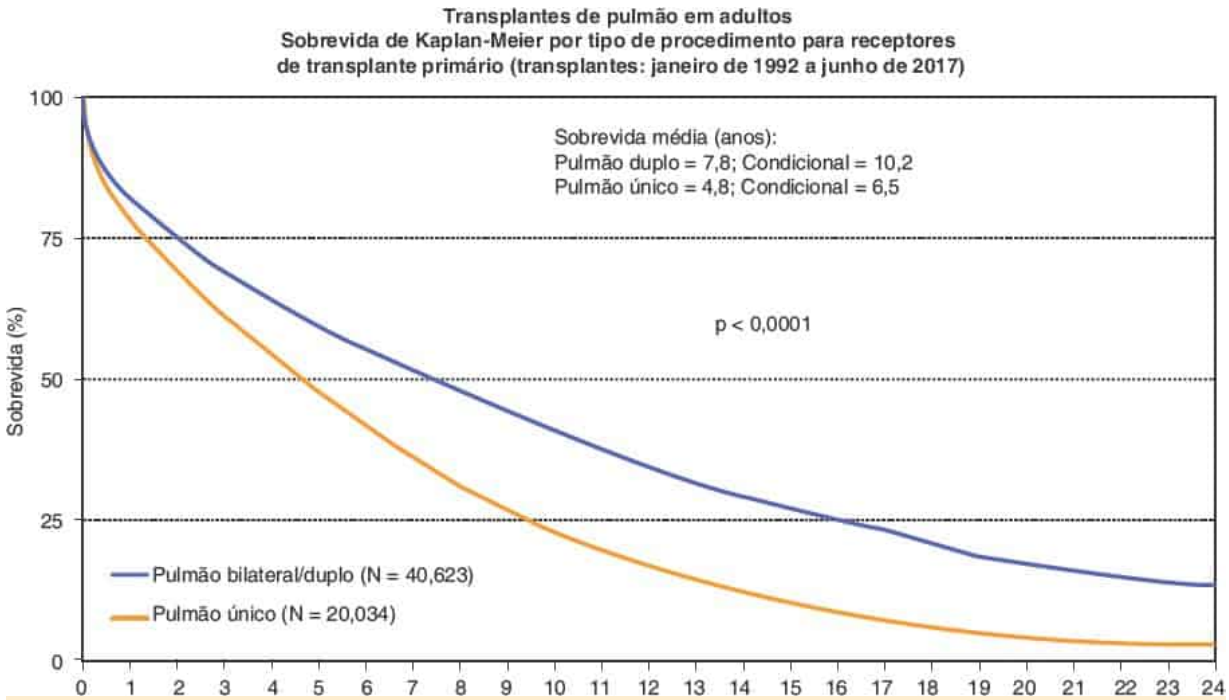


**FIGURA 93.3 Estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier para todos os transplantes de pulmão realizados em adultos relatados ao International Registry for Heart and Lung Transplatation de 1990 a 2015.** Observe a vantagem de sobrevida estatisticamente significativa conferida pelos enxertos pulmonares duplos. Como o declínio na sobrevida é maior durante o primeiro ano após o transplante, a sobrevida condicional (ou seja, quando 50% dos receptores que sobrevivem a pelo menos 1 ano morrem) fornece uma expectativa mais realista do tempo de sobrevida dos receptores que sobrevivem ao período pós-transplante inicial. (International Thoracic Organ Transplant The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2019 Data Slides. https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2019. Accessed December 11, 2020.)

## Desfechos após transplante pulmonar

Atualmente, a taxa de mortalidade anual pós-transplante pulmonar é de 7 a 10% ao ano, grande parte devido à síndrome de bronquiolite obliterante. A

sobrevida média seguinte ao transplante pulmonar varia entre 4,6 e 7,4 anos,[12] dependendo do tipo de cirurgia realizada e da indicação do transplante (Figura 93.3).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Torrego A, Sola I, Munoz AM, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009910.

A2. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2178-2189.

A3. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1066-1073.

A4. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373:2325-2335.

A5. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1073-1082.

A6. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1535-1543.

A7. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:175-184.

A8. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1151-1164.

A8b. Dransfield MT, Garner JL, Bhatt SP, et al. Effect of Zephyr endobronchial valves on dyspnea, activity levels, and quality of life at one year. Results from a randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:829-838.

A9. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD012158.

A9b. Xu W, Wang J, Xiang H, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for emphysema: a network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99:e18936.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Agrawal A. Interventional pulmonology: diagnostic and therapeutic advances in bronchoscopy. *Am J Ther*. 2021;28:e204-e216.

1. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:282-289.
2. Ge X, Guan W, Han F, et al. Comparison of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration and video-assisted mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer. *Lung*. 2015;193:757-766.
3. Munoz ML, Lechtzin N, Li QK, et al. Bronchoscopy with endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration vs. transthoracic needle aspiration in lung cancer diagnosis and staging. *J Thorac Dis*. 2017;9:2178-2185.
4. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central airway obstruction: benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. *Chest*. 2016;150:426-441.

5. Chan EY, Gaur P, Ge Y, et al. Management of the solitary pulmonary nodule. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:927-931.
6. Chen S, Geraci TC, Cerfolio RJ. Techniques for lung surgery: a review of robotic lobectomy. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12:315-322.
7. Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, et al. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:307-314.
8. Dunlap DG, Semaan R, Riley CM, et al. Bronchoscopic device intervention in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:201-210.
9. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2019 Data Slides. https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2019. *Accessed December* 11, 2020
10. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis*. 2018;10: 4574-4587.
11. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, et al. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis*. 2017;9:2650-2659.
12. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: lung. *Am J Transplant*. 2020;17:Suppl S1:427-508.

**Demonstrou-se que a ultrassonografia endobrônquica:**

A. Possibilita o tratamento guiado de nódulos pulmonares solitários.

B. Aumenta o rendimento diagnóstico da amostragem de linfonodos mediastinais e hilares.

C. Elimina a necessidade de estadiamento cirúrgico.

D. Não é útil para o diagnóstico de linfoma.

E. Tem mais complicações que a biopsia por agulha torácica guiada por TC.

Concluir questão

**Todos os itens a seguir são falsos em relação aos pacientes com obstrução das vias respiratórias centrais, exceto:**

A. O estridor resulta apenas de obstrução maligna das vias respiratórias.

B. A terapia a *laser* é a preferida para pacientes com compressão extrínseca.

C. Pacientes que têm obstrução maligna das vias respiratórias centrais e são submetidos a tratamento broncoscópico bem-sucedido apresentam taxa de mortalidade semelhante à de pacientes com o mesmo câncer subjacente sem obstrução central das vias respiratórias.

D. O *stent* alcança melhores desfechos do que o *laser*, a citorredução mecânica ou o microdesbridador.

E. Um paciente com hemoptise provavelmente tem uma causa maligna de obstrução das vias respiratórias centrais.

Concluir questão

**A melhor abordagem para alcançar a sobrevida ideal com menos complicações em um paciente com câncer de pulmão de células não pequenas periférico e negativo é:**

A. Pneumectomia.

B. Toracotomia e lobectomia.

C. Segmentectomia toracoscópica assistida por vídeo.

D. Cirurgia toracoscópica assistida por vídeo ou lobectomia robótica.

E. Radiocirurgia estereotáxica.

Concluir questão

**Qual(is) das afirmações a seguir em relação aos procedimentos de redução do volume pulmonar é(são) verdadeira(s)?**

A. A hipertensão arterial pulmonar é uma contraindicação.

B. A cirurgia de redução do volume pulmonar consegue reduzir a pressão arterial sistêmica, possibilita o ganho de peso e diminui as taxas de exacerbação da DPOC.

C. A redução do volume pulmonar por via broncoscópica beneficia apenas os pacientes com fissuras interlobares íntegras e sem evidências de ventilação colateral.

D. Um padrão de enfisema predominantemente no lobo superior e baixa capacidade de exercício apesar da realização de reabilitação pulmonar pré-operatória leva a melhora na sobrevida seguinte à cirurgia de redução do volume pulmonar.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir em relação ao transplante de pulmão é verdadeira na atualidade?**

A. O transplante de pulmão único é o procedimento mais comumente realizado.

B. O número de transplantes pulmonares realizados anualmente dobrou na última década.

C. Com frequência é possível “desmamar” os esteroides no primeiro ano após o transplante de pulmão.

D. A doença por citomegalovírus é a complicação infecciosa mais comum no primeiro mês após o transplante.

E. Um diagnóstico de bronquiolite obliterativa ou disfunção crônica do aloenxerto pulmonar exige biopsia transbrônquica.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 11

## § MEDICINA INTENSIVA


**94** ABORDAGEM AO PACIENTE NA UNIDADE DE CUIDADO CRÍTICO

**95** MONITORAMENTO RESPIRATÓRIO NOS CUIDADOS CRÍTICOS

**96** INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

**97** VENTILAÇÃO MECÂNICA

**98** ABORDAGEM AO PACIENTE EM CHOQUE

**99** CHOQUE CARDIOGÊNICO

**100** SÍNDROMES DO CHOQUE RELACIONADAS À SEPSE

**101** DISTÚRBIOS DECORRENTES DO CALOR E DO FRIO

**102** ENVENENAMENTO AGUDO

**103** ASPECTOS CLÍNICOS DO TRAUMATISMO E DAS QUEIMADURAS

**104** ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

**105** RABDOMIÓLISE

94

# ABORDAGEM AO PACIENTE NA UNIDADE DE CUIDADO CRÍTICO

DEBORAH J. COOK

## EQUIPE INTERPROFISSIONAL LIDERADA PELO INTENSIVISTA

Ao contrário de muitas outras especialidades, a medicina intensiva[a] não se limita a determinada população, doença, diagnóstico ou sistema de órgãos. Os pacientes com doença crítica em unidade de terapia intensiva (UTI) geralmente precisam de suporte avançado à vida, como ventilação mecânica, vasopressores, agentes inotrópicos ou terapia de substituição renal. A morbidade associada à doença crítica inclui complicações de doenças agudas e crônicas, consequências nosocomiais e iatrogênicas e comprometimento da qualidade de vida. Consequentemente, as metas dos cuidados intensivos são reduzir as taxas de morbidade e mortalidade, manter a função dos órgãos e restaurar a saúde. O cuidado de pacientes graves frequentemente segue uma trajetória de reanimação, estabilização, melhora e reabilitação. No entanto, os pacientes em estado crítico correm risco maior de morte do que qualquer outra população hospitalar.

A equipe de UTI com médicos especialistas, denominados *intensivistas*, que dão pareceres ou trabalham de modo contínuo (rotina e/ou plantões) está associada a redução significativa da taxa de mortalidade na UTI e no hospital e na redução do tempo de internação na UTI e no hospital em comparação com outros modelos de equipe. A alocação de intensivista noturno parece reduzir a taxa de mortalidade em cerca de 40% em UTIs com equipe diurna de baixa intensidade, mas não em centros com equipe diurna de alta intensidade, como UTI de hospitais universitários. Essas descobertas enfatizam o valor da disponibilidade no local de médicos

treinados que se dediquem ao rastreamento, diagnóstico, monitoramento, tratamento e paliação apropriados a pacientes em estado crítico.

As rondas diárias de um médico de UTI que lidere o trabalho coordenado de enfermeiros, farmacêuticos, terapeutas respiratórios, fisioterapeutas, nutricionistas, capelães e outros médicos parecem melhorar os desfechos. Estudos observacionais sugerem que uma abordagem padronizada e orientada por metas para o atendimento prestado por médicos de várias especialidades, com funções explicitamente definidas, uma perspectiva interprofissional e listas de verificação de melhores práticas ajuda a melhorar a qualidade das rondas na UTI. Os cuidados intensivos podem ser otimizados por liderança interprofissional, comunicação e uma cultura organizacional positiva.[1b] No entanto, embora os processos de atendimento possam ser melhorados, as intervenções multifacetadas de melhoria da qualidade com listas de verificação diárias, estabelecimento de metas e orientação do médico não reduziram comprovadamente as taxas de mortalidade hospitalar.[A1]

## REPOSIÇÃO VOLÊMICA E LESÃO RENAL AGUDA

Soluções intravenosas para manter ou restaurar o volume intravascular são um componente importante da terapia na UTI. As soluções cristaloides e coloides são amplamente utilizadas. As soluções cristaloides estão prontamente disponíveis e são baratas, enquanto as soluções coloides geralmente exigem menos volume para atingir meta fisiológica específica.[1d]

A reposição volêmica com soro fisiológico ou albumina a 4% resulta em taxas semelhantes de morte, falência de órgãos e outros desfechos clínicos, mas as soluções cristaloides reduzem a taxa de mortalidade em pacientes com lesão cerebral traumática (Capítulo 371). A reposição volêmica com hidroxietilamido aumenta a necessidade de terapia de substituição renal e aumenta a taxa de mortalidade em comparação com infusões de soluções cristaloides. Com base nesses dados, a reposição volêmica com soluções coloides à base de albumina ou com soluções cristaloides é recomendada para a maioria dos pacientes em estado crítico, as soluções cristaloides são recomendadas para pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) e a infusão de amidos não é recomendada.

No entanto, as soluções cristaloides diferem em relação ao pH, tonicidade e osmolalidade. A solução salina hipertônica não é recomendada para pacientes de UTI em geral. A solução cristaloide isotônica mais comumente usada é a solução salina a 0,9% (soro fisiológico), que contém uma concentração suprafisiológica de cloreto. Outras soluções cristaloides isotônicas, referidas como soluções cristaloides balanceadas, contêm um ânion orgânico (p. ex., lactato) e têm um teor de cloreto mais baixo que se assemelha à concentração no plasma humano (p. ex., lactato de Ringer). Em pacientes em estado grave, as soluções cristaloides balanceadas reduzem o desfecho composto de todas as causas de morte, nova cirurgia de substituição renal ou disfunção renal persistente em comparação com a solução salina.[A2]

O início precoce da terapia de substituição renal em pacientes em estado crítico com lesão renal aguda não reduz a taxa de mortalidade em comparação com a terapia padrão começando com um nível de creatinina sérica de aproximadamente 10 mg/dℓ.[A3,A4] Além disso, a terapia de suporte renal dialítica intensiva não é melhor do que a terapia dialítica padrão, e a hemodiálise intermitente e a terapia de substituição renal contínua levam a desfechos clínicos semelhantes na insuficiência renal aguda. Também é importante verificar se a diálise prescrita é recebida e se as medidas padronizadas da intensidade da diálise são alcançadas. Alguns pacientes – especialmente aqueles com estado catabólico aumentado, vítimas de traumatismo e pacientes que recebem glicocorticoides – podem precisar de diálise mais de 3 vezes/semana para obter a terapia adequada (Capítulo 122). Nem a furosemida nem as infusões de dopamina em baixas doses melhoram o desfecho, embora a dopamina em baixas doses melhore temporariamente os indicadores da fisiologia renal.

## SEDAÇÃO, ANALGESIA, INFECÇÃO CONTROLE DE FEBRE, ADMINISTRAÇÃO DE OXIGÊNIO E ACESSO VENOSO

A intubação endotraqueal, o cateterismo venoso central, o controle da dor pós-operatória e outros procedimentos na UTI exigem que a maioria dos pacientes receba sedação e/ou analgesia. Os sedativos e analgésicos são

usados para garantir a tolerância contínua à ventilação mecânica, particularmente em pacientes com choque ou formas graves de síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Contanto que a dor[1] e a ansiedade sejam bem tratadas, as injeções em *bolus* são preferíveis às infusões contínuas por causa das preocupações emergentes sobre o *delirium* induzido pelo acúmulo de substâncias e o desmame tardio da ventilação mecânica. Se os pacientes estiverem recebendo infusões de medicamentos, a interrupção diária de sedativos e analgésicos, por protocolos que fornecem uma oportunidade para o paciente ser observado com segurança em um estado menos sedado, estão associados a duração mais curta da ventilação mecânica e tempo de internação na UTI do que com as infusões contínuas. Um segundo componente-chave do controle da sedação e analgesia é o uso de um protocolo de titulação de fármacos e uma escala de sedação conduzida por um enfermeiro; nessas situações, a interrupção diária das infusões de sedação pode não trazer nenhum benefício adicional.

Aproximadamente 50% dos pacientes em UTI têm infecção comprovada ou suspeita de infecção. Uma infecção contraída na UTI aumenta as taxas de mortalidade em aproximadamente 30% em comparação com infecção contraída na comunidade.[1c]

A administração precoce de paracetamol para tratar febre decorrente de infecção provável em pacientes em estado crítico não afeta o número de dias fora da UTI.[A5] Nos pacientes em estado crítico em razão de doenças clínicas, a administração de oxigênio suficiente para manter a saturação de oxi-hemoglobina ($Sp_{O_2}$) entre 94 e 98% (abordagem conservadora) está associada a taxas mais baixas de mortalidade, choque, insuficiência hepática e bacteriemia do que os valores de $Sp_{O_2}$ entre 97 e 100% (grupo controle convencional).[A6] Nos pacientes com insuficiência respiratória aguda que exige pelo menos 10 L/minuto de oxigênio, uma $PaO_2$alvo de 60 mm Hg é tão boa quanto uma meta de $PaO_2$ de 90 mmHg. [A6b] Em pacientes com choque séptico, a hiperoxia obtida pela administração de $F_{IO_2}$ de 1,0 também pode aumentar o risco de morte.[A7]

Em pacientes adultos na UTI, o cateterismo da veia subclávia está associado a um risco 60% menor de infecção da corrente sanguínea e menos trombose sintomática, mas a um risco discretamente maior de

pneumotórax (1,5 *versus* 0,5%) em comparação com o cateterismo da veia jugular.[A8]

## TESTES DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA

A descontinuação da ventilação é afetada por sedação e infusões de analgésicos e vice-versa. Os intervalos diários de sedação seguidos de um teste de respiração espontânea (TRE) aumentam os dias de respiração sem assistência e encurtam a permanência na UTI e no hospital em comparação com o tratamento usual de sedação mais um teste diário de respiração espontânea. No ano após o registro, os pacientes que foram tratados com um protocolo de "acordar e respirar", que vinculava os períodos diários de intervalos de sedação a testes diários de respiração espontânea, tiveram uma taxa de sobrevida 32% melhor. Com base nesses dados, uma escala de controle de sedação e analgésico implementada por enfermeiros com interrupção diária do medicamento e testes diários de respiração espontânea são recomendados para pacientes criticamente enfermos ventilados mecanicamente.

## DESFECHOS A LONGO PRAZO DOS SOBREVIVENTES

Biomarcadores de inflamação, disfunção orgânica residual e incapacidades funcionais persistem na maioria dos sobreviventes da UTI, mesmo após a transferência para fora da mesma. Os tratamentos administrados na UTI também apresentam sequelas graves. Por exemplo, bloqueadores neuromusculares e corticosteroides contribuem para a polineuropatia de doença crítica. Esses problemas têm consequências adversas particularmente graves para pacientes frágeis que estavam descondicionados antes da hospitalização.

Embora pacientes altamente selecionados possam receber alta diretamente da UTI,[2] a maioria dos pacientes precisa de cuidados hospitalares adicionais. Embora a alta da UTI e a alta hospitalar sejam marcos na trajetória de um paciente, as sequelas da doença crítica raramente desaparecem completamente quando os pacientes estão na enfermaria

regular do hospital. Por exemplo, fraqueza muscular residual é comum,[3] mesmo 5 anos após a alta da UTI. Além disso, ansiedade, estresse pós-traumático e transtornos de humor graves são comuns nos pacientes e em seus cuidadores durante a recuperação.[4]

## APLICAÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA EVITAR COMPLICAÇÕES DE DOENÇA CRÍTICA

Evidências consideráveis podem orientar o uso de intervenções na terapia intensiva. No entanto, a admissão na UTI não é benéfica para todos os pacientes gravemente enfermos e as tentativas de aumentar o uso de UTIs para pacientes idosos não necessariamente melhoram os desfechos.[A9]

A *Surviving Sepsis Campaign* desenvolveu diretrizes baseadas em dados que estão associadas a melhores desfechos e menores custos.[5] O manejo inicial baseado em evidências de um paciente com sepse e SDRA inclui ventilação com volume corrente baixo, evitar o uso precoce de oscilação de alta frequência, pressão expiratória final positiva (PEEP) alta, infusão de agentes inotrópicos ou vasopressores, limiar restritivo de transfusão de hemácias, nutrição enteral precoce (intestino delgado)[A10] (Capítulo 204), evitar antioxidantes, elevação da cabeceira da cama, antissepsia oral com clorexidina, tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e terapia com insulina destinada a evitar hiperglicemia acentuada, mas sem atingir a normoglicemia (Capítulos 96 e 97). A profilaxia de úlcera por estresse consegue reduzir o risco de sangramento gastrintestinal, mas não de complicações gerais ou morte.[A11]

Em adultos em ventilação mecânica, as radiografias de tórax sob demanda fornecem desfechos clínicos equivalentes aos das radiografias de rotina, apesar de cerca de um terço a menos de radiografias. Mais tarde, durante a fase de estabilização e recuperação da doença crítica, o manejo baseado em evidências inclui sedação direcionada por protocolo, interrupção diária das infusões de sedação e TREs diários. A dose baixa (começando com 0,2 µg/kg/hora e titulada para sedação e agitação psicomotora) noturna (21h30 às 6h15) de dexmedetomidina intravenosa pode ajudar a prevenir o *delirium* na UTI.[A12]

As intervenções de reabilitação física realizadas na UTI podem trazer benefícios a curto prazo,[A13] mas não mostraram reduzir a taxa de mortalidade. Por exemplo, mobilização precoce direcionada por metas em uma UTI cirúrgica consegue encurtar o tempo de internação e melhorar a mobilidade funcional dos pacientes na alta hospitalar.[A14] Infelizmente, os benefícios da reabilitação com exercícios após a alta da UTI são menos claros.[A15]

As barreiras potenciais para a aplicação de evidências em UTIs, que são ambientes que demandam ações rápidas, incluem percepção de falta de responsabilidade, autoridade de decisão pouco clara e erros por omissão. A disseminação passiva de informações, seja escrita ou verbal, não é geralmente efetiva para modificar o comportamento dos médicos. As estratégias mais efetivas para encorajar a implementação de recomendações baseadas em evidências são educação interativa, auditoria e *feedback*, lembretes (escritos ou computadorizados), envolvimento de líderes de opinião locais e abordagens multifacetadas. No ambiente de UTI, os pedidos pré-impressos do médico podem ajudar a orientar (mas não ditar) o manejo (Tabela 94.1). Por exemplo, nos EUA uma intervenção no âmbito estadual treinou equipes de segurança locais para conduzir educação multidisciplinar sobre estratégias de manejo de cateter venoso central que sabidamente diminuem o risco de infecção, incluindo uma lista de verificação de procedimentos que incorporava lavagem das mãos, precauções de barreira completa para inserção de cateter, limpeza de pele com clorexidina, evitar acesso femoral e remoção de cateteres desnecessários. Uma abordagem de orientação multimétodo, incluindo videoconferência, educação, fornecimento de algoritmos, auditoria e *feedback* pode aumentar a adoção de estratégias benéficas de gerenciamento em UTIs comunitárias.

## PREDIÇÕES, PREFERÊNCIAS E CUIDADOS PALIATIVOS

O prognóstico de muitos pacientes graves melhora quando eles estão na UTI. Para outros, a responsividade ao tratamento é tardia ou não realizada, a disfunção orgânica evolui, mas não desaparece, e surgem complicações.

Apesar dos esforços da equipe multiprofissional da UTI, a doença crítica é fatal para 5 a 40% dos adultos. Aproximadamente 2% dos pacientes de UTI que recebem alta para a enfermaria geral retornam para a UTI em 48 horas e cerca de 4% em 120 horas. Quando uma prova terapêutica de cuidados intensivos é iniciada, e particularmente quando está falhando, é crucial discutir o prognóstico abertamente com as famílias (Capítulo 3). Entre os pacientes de UTI clínica com mais de 80 anos em um hospital universitário terciário, a taxa de mortalidade na UTI foi de 46%, a taxa de mortalidade hospitalar foi de 55% e a taxa de mortalidade dos sobreviventes do hospital foi de 53% em 2 anos. Cerca de 15% dos pacientes internados em UTI têm evoluções clínicas que provavelmente devem gerar discussão sobre cuidados paliativos. As famílias trazem informações importantes sobre as funções e preferências anteriores do paciente.

No modelo de tomada de decisão compartilhada dominante em muitos ambientes hoje, essas trocas de informações frequentemente resultam em planos para suspender ou retirar o suporte básico ou avançado à vida. Os médicos e toda a equipe de saúde precisam ser bem treinados para discutir o prognóstico com os representantes legais dos pacientes, para tratar de solicitações de terapias potencialmente inadequadas e para gerenciar quaisquer disputas resultantes. A ventilação mecânica é o suporte à vida mais frequentemente administrado e retirado de pacientes críticos. A retirada do ventilador frequentemente precede a morte na UTI. Os pacientes submetidos à retirada do ventilador ou que morrem durante a ventilação mecânica têm permanência mais curta na UTI do que pacientes desmamados com sucesso do ventilador. Quando as modalidades de suporte à vida são retiradas porque a persistência de seu uso seria fútil, cada uma pode ser descontinuada ou desmamada, com as considerações e cuidados relacionados (Tabela 94.2). A retirada pode ser guiada pela gravidade da doença e outras características fisiológicas; contudo, é mais fortemente influenciada pelo modelo de suporte de vida contemporâneo que está atento aos valores do paciente e às previsões do médico sobre a qualidade de vida futura. A situação de um paciente na alta da UTI, sobretudo ordens para limitar a terapia médica subsequente, é o principal preditor de sobrevida hospitalar. Essa complexidade ressalta a necessidade de as equipes de UTI serem comunicadores especializados, sensíveis em perceber as preferências

dos pacientes (muitas vezes por meio de informações dos familiares), oportunos no alívio do sofrimento e compassivos em fornecer dignidade aos moribundos. Na sociedade pluralista de hoje, administrar cuidados de final de vida culturalmente competentes, centrados no paciente e na família, incluindo respeito[7] e expressões de espiritualidade,[8] é fundamental. As intervenções de apoio à família também reduzem o tempo de permanência na UTI.[A16] A morte com dignidade na UTI infere que, enquanto alguns tratamentos podem ser abandonados, os cuidados podem ser aprimorados conforme a morte avança. Fundamental para manter a dignidade é a necessidade de compreender as perspectivas únicas de um paciente sobre o que dá sentido à vida em um ambiente repleto de dispositivos despersonalizantes. A meta é cuidar do paciente de forma condizente com seus valores em um momento de incomparável vulnerabilidade, quando ele não consegue falar por si mesmo. No caso de pacientes não representados (ou seja, incapazes, sem diretiva antecipada de vontade, sem representante legal), um comitê multidisciplinar deve orientar os cuidados no final da vida em vez de os médicos assistentes.[8b]

| **Tabela 94.1** | **Pedidos de admissão à unidade de terapia intensiva (UTI): exemplo para um paciente com urossepse e síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA).** | |
|---|---|---|
| **ESTRATÉGIA DE GESTÃO** | **PEDIDOS** | **REAVALIAR** |
| **FASE AGUDA** | | |
| Ventilação mecânica | VC desejado = 5 a 7 mℓ/kg de peso corporal ideal, CP = 16 cm, frequência = 12, $F_{IO_2}$ 0,7, PEEP 16 cm, pressão platô < 35 cm | SOS |
| Hidratação (de manutenção) | Ringer com lactato 75 mℓ/h IV | SOS |

| | | |
|---|---|---|
| Norepinefrina | Titular para pressão arterial média > 65 mmHg | SOS |
| Corticosteroides | Hidrocortisona 50 mg IV, 6/6 h enquanto estiver dependente de vasopressor | Diariamente |
| Sedação | Midazolam 2 a 8 mg/h IV, *bolus* 2 a 4 mg SOS | SOS |
| Analgesia | Morfina 1 a 4 mg IV, SOS | SOS |
| Transfusão de hemácias | Transfundir 1 unidade de concentrado de hemácias se hemoglobina < 70 g/ℓ | SOS |
| Antibióticos | Ampicilina 2 g IV, 6/6 h | Diariamente |
| Cabeceira da cama | Elevação de 45° a partir da posição horizontal | SOS |
| Antissepsia oral | Clorexidina 15 ml, 6/6 h | Diariamente |
| Nutrição enteral (intestino delgado) | 10 mℓ/h de uma fórmula comercial balanceada contendo cerca de 1 kcal/mℓ; aumentar em 20 mℓ, 4/4 h para 70 mℓ/h | Diariamente |
| Protocolo intestinal | Individualizado para manejo de constipação intestinal | SOS |
| Profilaxia de úlcera por estresse | Pantoprazol 40 mg/dia IV | Diariamente |
| Tromboprofilaxia | Dalteparina 5.000 U SC, diariamente | Diariamente |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Insulinoterapia intensiva se glicemia > 180 mg/dℓ | Insulina 50 U em 50 ml de SF; começar com 0,5 U/h, repetir a glicemia de hora em hora por 4 h e reavaliar; alvo 110 a 150 mg/dℓ | Diariamente |
| Calibração do glicosímetro | Calibrar a glicose do glicosímetro e do laboratório central todas as manhãs | Diariamente |
| Exames laboratoriais | Glicemia 4/4 h quando estável, GA a cada troca dos parâmetros do ventilador, outros exames são solicitados de acordo com a equipe da UTI | SOS |
| Monitoramento | Cateter arterial para PAS, cateter venoso central para PVC e saturação venosa mista de oxigênio, ECG, oximetria, GA, escala de sedação, cateter de Foley, outros conforme protocolos de monitoramento de UTI | SOS |
| **FASES DE ESTABILIZAÇÃO E RECUPERAÇÃO** | | |
| Intervalos da sedação | Interrupção diária da sedação das 7 h às 9 h; reiniciar com a metade da velocidade de infusão anterior às 9 h, se necessário; tentar interromper a infusão o mais rápido possível | Diariamente |
| Testes de respiração | TRE quando os critérios de prontidão para desmame forem | Diariamente |

| | | |
|---|---|---|
| espontânea | atendidos | |
| Mobilidade precoce | Fisioterapia e terapia ocupacional individualizada e graduada | Diariamente |

GA = gasometria arterial; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; ECG = eletrocardiograma; $FIO_2$ = fração de oxigênio inspirado; UTI = unidade de terapia intensiva; IV = intravenoso; SF = soro fisiológico; CP = controle da pressão; PEEP = pressão expiratória final positiva; SOS = conforme necessário; SC = subcutâneo; VC = volume corrente; PAS = pressão arterial sistólica; PVC = pressão venosa central.

**Tabela 94.2** **Considerações e precauções na retirada do suporte à vida.**

| QUESTÃO | RISCOS | OUTRAS CONSIDERAÇÕES |
|---|---|---|
| Desmame de agentes inotrópicos ou vasopressores | Sem risco de sofrimento físico | Pode prolongar o processo de morte, principalmente se o paciente necessitar de baixas doses e este for o único suporte à vida retirado |
| Descontinuação de agentes inotrópicos ou vasopressores | Sem risco de sofrimento físico | A morte pode não ocorrer rapidamente se o paciente precisar de doses baixas, principalmente se a ventilação mecânica estiver em andamento<br>A morte pode ocorrer rapidamente se o paciente necessitar de altas doses, com ou sem retirada da ventilação mecânica |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Desmame da ventilação mecânica | Baixo risco de dispneia | Pode prolongar o processo de morte, especialmente se o paciente precisar de configurações de baixa pressão ou baixos níveis de oxigênio e este for o único suporte à vida retirado |
| Descontinuação da ventilação mecânica | Risco de dispneia | A morte pode não ocorrer rapidamente se o paciente exigir configurações de baixa pressão ou baixos níveis de oxigênio<br>A morte pode ocorrer rapidamente se o paciente exigir configurações de alta pressão ou altos níveis de oxigênio<br>Sedação preemptiva é tipicamente necessária para diminuir a angústia respiratória em razão de mudanças rápidas na ventilação mecânica |
| Extubação | Risco de dispneia<br>Risco de estridor (esteroides)<br>Risco de obstrução das vias respiratórias | Evita desconforto e aspiração do tubo endotraqueal<br>Facilita a comunicação oral<br>Informar às famílias possíveis sinais físicos após a extubação pode prepará-las e tranquilizá-las |

| | | |
|---|---|---|
| | (tração da mandíbula)<br>Risco de respiração ruidosa (glicopirrolato) | Possibilita a aparência mais natural<br>Não é recomendada se o paciente tiver hemoptise |
| Descontinuação da terapia de substituição renal | Baixo risco de sofrimento físico | A morte pode levar vários dias se este for o único suporte avançado à vida retirado |

Reproduzida, com autorização, de Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370:2506-2514. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Cavalcanti AB, Bozza FA, Machado FR, et al. Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting, and clinician prompting on mortality of critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1480-1490.

A2. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.

A3. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.

A4. Yang XM, Tu GW, Zheng JL, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol*. 2017;18:1-14.

A5. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2215-2224.

A6. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-1705.

A6b. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:13011311.

A7. Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:180-190.

A8. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B, et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med*. 2015;373:1220-1229.

A9. Guidet B, Leblanc G, Simon T, et al. Effect of systematic intensive care unit triage on long-term mortality among critically ill elderly patients in France: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1450-1459.

A10. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.

A11. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018;379:2199-2208.

A12. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-1156.

A13. Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, et al. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax*. 2016;71:881-890.

A14. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1377-1388.

A15. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical

illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD008632.

A16. White DB, Angus DC, Shields AM, et al. A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med*. 2018;378:2365-2375.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Lee JS, Roberts SWP, Götsch K, et al. Caring for critically ill patients in humanitarian settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:572-580.

1. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid tolerance in critical illness. *N Engl J Med*. 2019;380:365-378.

1c. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323:1478-1487.

1d. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. 2019;96:52-57.

2. Stelfox HT, Soo A, Niven DJ, et al. Assessment of the safety of discharging select patients directly home from the intensive care unit: a multicenter population-based cohort study. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1390-1399.

3. Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness. *Neurol Clin*. 2017;35:723-736.

4. Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care*. 2017;21:1-7.

5. Mukherjee V, Evans L. Implementation of the surviving sepsis campaign guidelines. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:412-416.

6. Bosslet GT, Pope TM, Rubenfeld GD, et al. An official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM policy statement: responding to requests for potentially inappropriate treatments

in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1318-1330.

7. Brown SM, Azoulay E, Benoit D, et al. The practice of respect in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1389-1395.
8. Swinton M, Giacomini M, Toledo F, et al. Experiences and expressions of spirituality at the end of life in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:198-204.

8b. Pope TM, Bennett J, Carson SS, et al. Making medical treatment decisions for unrepresented patients in the ICU. An official American Thoracic Society/American Geriatrics Society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1182-1192.

**Os cuidados críticos modernos devem:**

- A. Ser centrados no paciente e na família.
- B. Ser focados na reanimação e na estabilização.
- C. Tentar minimizar as complicações clínicas e iatrogênicas da doença crítica.
- D. Abordar as condições de final de vida ideais, bem como reabilitação e recuperação ideais, quando apropriado.
- E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**O limite de transfusão de hemácias para valores de hemoglobina < 7,0 g/dℓ na unidade de terapia intensiva (UTI) é válido para:**

- A. Pacientes em estado crítico geral.
- B. Pacientes em choque séptico.
- C. Pacientes com isquemia miocárdica.
- D. A e B.
- E. A, B e C.

Concluir questão

**Em relação às complicações do acesso venoso central, qual(is) da(s) seguinte(s) opção(ões) é(são) falsa(s)?**

- A. As complicações infecciosas foram recentemente erradicadas por causa da inserção estéril e das estratégias de manejo.
- B. As complicações podem ser trombóticas, infecciosas e ou mecânicas, independentemente do local de acesso.
- C. O acesso venoso jugular interno está associado a um risco menor de pneumotórax do que o acesso subclávio.
- D. A e B.

E. A e C.

Concluir questão

**O conceito de “menos é mais” ou “menos é melhor” nos cuidados críticos é válido para:**

A. Ventilação com volume corrente normal para pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA).

B. Alvos de nutrição enteral para pacientes de UTI geral.

C. Metas de saturação de oxigênio para pacientes de UTI geral.

D. Níveis de hemoglobina para pacientes de UTI geral.

E. A, C e D.

Concluir questão

**Em relação à reabilitação de pacientes críticos, qual das seguintes afirmações é verdadeira?**

A. Os pacientes com maior risco de incapacidade após uma doença crítica são principalmente idosos frágeis.

B. A incapacidade dos sobreviventes da UTI é principalmente física.

C. Já foi demonstrado que a fisioterapia precoce na UTI diminui o tempo de internação hospitalar, mas não a sobrevida na UTI.

D. Coordenar a reabilitação em cuidados intensivos com interrupção da sedação e testes de respiração espontânea acelera a recuperação.

E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, a Medicina Intensiva é uma especialidade reconhecida pela Associação Médica Brasileira (AMB) desde 1981.

# 95

# MONITORAMENTO RESPIRATÓRIO NOS CUIDADOS CRÍTICOS

JAMES K. STOLLER E NICHOLAS S. HILL

O monitoramento do sistema respiratório envolve uma ampla gama de técnicas de avaliação que vão desde abordagens de baixa tecnologia, como um exame físico cuidadoso, até tecnologias sofisticadas para monitorar a oxigenação e a ventilação.[1]

## EXAME FÍSICO

O exame físico pode fornecer informações importantes sobre a ventilação e oxigenação do paciente. A ventilação pode ser avaliada registrando-se a frequência respiratória (normalmente 12 a 20 incursões respiratórias/minuto em adultos), bem como inspecionando atentamente o padrão de movimento da parede torácica durante a inspiração e observando o uso de músculos inspiratórios acessórios (p. ex., músculos escaleno, trapézio e esternocleidomastóideo). A hipopneia (respiração superficial ou lenta) ou frequência respiratória diminuída (bradipneia) podem indicar diminuição da ventilação. A respiração superficial pode estar relacionada à fraqueza muscular (Capítulo 393) ou ao aumento da rigidez pulmonar, que é comumente acompanhada por aumento compensatório da razão da frequência respiratória para manter a ventilação. A bradipneia está relacionada a impulso respiratório suprimido (p. ex., uso excessivo de narcóticos, desacelerando a frequência respiratória). Por outro lado, taquipneia sustentada (p. ex., > 35 respirações/minuto em um adulto) pode indicar aumento contínuo do trabalho respiratório, insuficiência respiratória iminente e necessidade de assistência mecânica, como ventilação não invasiva ou intubação e ventilação mecânica, dependendo da etiologia da insuficiência respiratória.

A contração dos músculos esternocleidomastóideos ou escalenos, geralmente com uma postura sentada e curvada, é chamada de sinal do tripé (e-

Figura 95.1). Essa resposta indica função diafragmática inadequada, mais comumente no estabelecimento de enfisema com retificação diafragmática associada, o que causa uma desvantagem mecânica da contração diafragmática. Nessa circunstância, os pacientes podem demonstrar o sinal de Hoover, que é a retração inspiratória da caixa torácica no nível da zona de aposição, onde o diafragma se insere na parede torácica.

**E-FIGURA 95.1 Este paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) demonstra a postura conhecida como sinal do tripé.** O paciente está sentado com o tronco inclinado para frente com as mãos apoiadas nos joelhos para fornecer uma vantagem mecânica aos músculos acessórios da respiração, como o esternocleidomastóideo e o trapézio. A retificação do diafragma que acompanha a DPOC diminui a capacidade do diafragma de gerar pressão, resultando, assim, em maior dependência dos músculos acessórios da respiração e levando a essa postura.

O exame físico dos leitos ungueais e dos lábios também pode revelar cianose, o que sugere hipoxemia. A cianose ocorre quando a saturação cai, mas requer a presença de 5 g de hemoglobina dessaturada. Assim, os pacientes policitêmicos podem apresentar cianose com valores de saturação de oxi-hemoglobina relativamente altos, enquanto pacientes com anemia profunda não demonstram cianose, mesmo quando a saturação de oxi-hemoglobina está baixa.

## GASOMETRIA ARTERIAL

A amostragem de sangue arterial, seja por punção arterial percutânea ou por retirada de sangue de um cateter arterial permanente, fornece informações importantes sobre a oxigenação e o estado de ventilação do paciente, bem como a acuidade e compensação de distúrbios.[2] A pressão parcial do dióxido de carbono ($PaCO_2$) reflete a ventilação, a eliminação do dióxido de carbono. Em muitos casos, mas não em todos, o valor da $PaCO_2$ está próximo do valor da $PaCO_2$ alveolar mista. A $PaCO_2$ no sangue arterial está intimamente relacionada com a razão entre a produção metabólica de dióxido de carbono e a ventilação alveolar:

$$PaCO_2 = (K)\ (\text{taxa de produção de } CO_2)/(\text{ventilação alveolar [VA]}) \quad (1)$$

A pressão parcial de oxigênio ($PaO_2$) reflete o nível de oxigenação. Os níveis normais de oxigenação são definidos pelo gradiente alveoloarterial de oxigênio, $P(A\text{-}a)O_2$, que é calculado como:

$$P(A\text{-}a)O_2 = FIO_2\ (P_B - P_{H_2O} \text{ na pressão e temperatura corporal padrão}) - (PaO_2 + PaCO_2/\text{quociente respiratório}) \quad (2)$$

Em que o quociente respiratório é igual ao número de moles de dióxido de carbono produzidos para cada mol de oxigênio consumido (geralmente < 0,8 em condições metabólicas normais em repouso, mas variável com a ingestão alimentar e a taxa metabólica). O valor normal do gradiente alveoloarterial de oxigênio varia com a idade e a posição e pode ser aproximado pela equação simples:

$$P(A\text{-}a)O_2 = (\text{idade}/4) + 4 \quad (3)$$

Os valores normais da $PaO_2$ relacionados à idade na posição sentada podem ser determinados pela equação:

$$PaO_2 \text{ sentado} = 104{,}2 - (0{,}27 \times \text{idade em anos}) \quad (4)$$

Os valores normais da $PaO_2$ estão geralmente na faixa de 70 a 95 mmHg, dependendo da idade do paciente. Todavia, uma meta de $Pao_2$ de 60 mmHg é

tão boa quanto a meta de 90 mm Hg para pacientes internados em UTI que apresentam insuficiência respiratória hipoxêmica aguda e precisam de pelo menos 10 litros de oxigênio por minuto. A1b

A $Pa_{CO_2}$ ajuda a avaliar a adequação da ventilação do paciente. Ao nível do mar, os valores normais da $Pa_{CO_2}$ variam de 35 a 45 mmHg. Valores da $Pa_{CO_2}$ abaixo de 35 mmHg indicam hiperventilação, seja como um evento respiratório primário (p. ex., com ansiedade) ou em resposta a outra lesão (p. ex., hipoxemia, sepse, doença hepática). Da mesma forma, valores da $Pa_{CO_2}$ superiores a 45 mmHg indicam hipoventilação, hipercapnia e acidose respiratória, que pode resultar tanto da supressão do impulso ventilatório (Capítulo 80) (p. ex., excesso de narcóticos; Capítulo 31) ou de insuficiência respiratória (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios; Capítulo 393).

A avaliação do nível de bicarbonato do paciente ($HCO_3^-$) ajuda a definir a cronicidade das mudanças na $Pa_{CO_2}$ do paciente, em que o valor do bicarbonato é definido pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log_{10} [HCO_3^-]/0{,}003\ Pa_{CO_2} \qquad (5)$$

Os aumentos agudos da $Pa_{CO_2}$ levam o rim normal a reter bicarbonato (Capítulo 110), enquanto diminuições agudas da $Pa_{CO_2}$, como na hiperventilação por ansiedade ou doença hepática, podem fazer com que o rim normal desperdice bicarbonato para o pH corporal (normalmente 7,35 a 7,45).

O médico também pode avaliar se a resposta ventilatória do paciente à acidose metabólica é apropriada ou inadequada pela equação de Winter, que prevê a $Pa_{CO_2}$ esperada em face a bicarbonato diminuído por acidose metabólica (Equação 6). Especificamente, a medida de $Pa_{CO_2}$ superior ao valor esperado indica resposta ventilatória inadequada, enquanto um valor da $Pa_{CO_2}$ dentro do intervalo esperado indica resposta ventilatória esperada e apropriada ao distúrbio metabólico (ou seja, a acidose).

$$Pa_{CO_2} = (1{,}5\ [HCO_3^-] + 8) \pm 2 \qquad (6)$$

Quando o paciente está hipercápnico e hipoxêmico, uma etapa útil é calcular a $P(A\text{-}a)_{O_2}$ do ar ambiente e determinar se ela é normal ou aumentada para a idade do paciente. Dos seis mecanismos de hipoxemia, apenas dois (hipoventilação e respiração de oxigênio diminuído no ar ambiente, como em

altitude ou de uma mistura de gases hipóxicos) estão associados à $P(A\text{-}a)O_2$ preservada (Tabela 95.1). Em circunstâncias clínicas ao nível do mar, hipoxemia associada $P(Aa)O_2$ normal indica que a hipoxemia do paciente é causada por hipoventilação e deve levar o médico a considerar as várias causas do impulso respiratório suprimido (Capítulo 80) ou insuficiência respiratória que interfira na resposta ventilatória normal (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios; Capítulo 393).

Cada vez mais, a gasometria venosa está sendo usada em vez de gasometria arterial porque são mais fáceis e seguros de se obter.[3] O sangue venoso periférico pode ser usado, mas a gasometria venosa central é considerada mais acurada. A correlação com o pH arterial tem sido boa, com o pH venoso em média 0,03 menor; a $PvCO_2$ e a $PaCO_2$ se correlacionam menos bem, com a $PvCO_2$ em média 3 a 8 mmHg mais alta e não sendo confiavelmente comparável a $PaCO_2$. A gasometria venosa é considerada inaceitavelmente inexata em pacientes hipotensos e com hipercapnia grave, mas uma $PvCO_2$ normal pode ser usada para descartar hipercapnia.

## OXIMETRIA DE PULSO

A oximetria de pulso é um método não invasivo para avaliar a oxigenação do sangue arterial.[4,5] A porcentagem de hemoglobina que é oxigenada é medida passando luz de dois comprimentos de onda diferentes (660 nm [para desoxi-hemoglobina] e 940 nm [para oxi-hemoglobina]) através de um tecido que transporte sangue (p. ex., dedo da mão, lóbulo da orelha, testa), identificando o componente pulsátil (que contém sangue arterial e elementos de tecido de fundo) e subtraindo o componente não pulsátil para isolar o componente arterial. O dispositivo consegue estimar a porcentagem de hemoglobina oxigenada na faixa de cerca de 100 a cerca de 75%. Até o momento, os oxímetros de smartfones não se mostraram fidedignos.[5b] A maioria dos médicos considera inexatos os resultados de oxímetros de pulso para valores percentuais de saturação inferiores a 70%, embora a probabilidade de uma saturação baixa não deva ser desconsiderada (Figura 95.1). As medições de oximetria de pulso ajudam a identificar quedas significativas da $PaO_2$ abaixo de 60 a 65 mmHg, mas são relativamente insensíveis a mudanças na $PaO_2$ de 90 a 65 mmHg.

| Tabela 95.1 | Mecanismos fisiológicos de hipoxemia e valores associados do gradiente de oxigênio alveoloarterial |
|---|---|

| | ao respirar o ar ambiente. | |
|---|---|---|
| **MECANISMO/PROCESSO FISIOLÓGICO** | **EXEMPLO** | **GRADIENTE DE OXIGÊNIO ALVEOLOARTERIAL NO AR AMBIENTE** |
| Incompatibilidade ventilação-perfusão | Pneumonia | Aumentado |
| Comprometimento da difusão | Doença pulmonar intersticial | Aumentado |
| Desvio (shunt) anatômico da direita para a esquerda | Malformação arteriovenosa pulmonar | Aumentado |
| Hipoventilação | Fraqueza neuromuscular | Normal |
| Respirar ar ambiente com oxigênio diminuído (seja em condições hipobáricas [p. ex., altitude] ou respirar uma mistura de gás com fração de oxigênio diminuída) | Exposição à altitude | Normal |
| Comprometimento da difusão-perfusão | Síndrome hepatopulmonar | Aumentado |

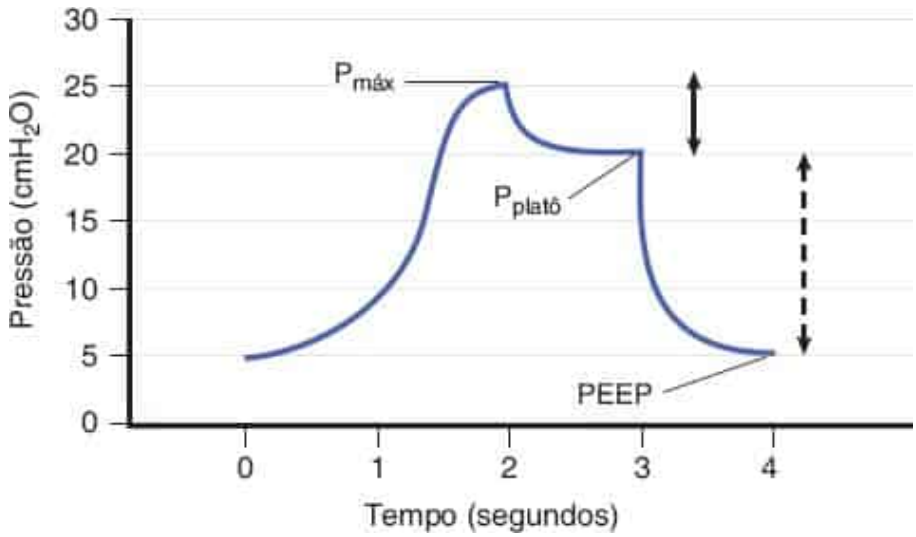


**FIGURA 95.1 Ilustração da manobra de apneia inspiratória para determinar a pressão de platô ($P_{platô}$).** A pressão das vias respiratórias durante a ventilação mecânica direcionada ao volume aumenta conforme o volume corrente é administrado e atinge um pico. Apneia inspiratória é iniciada na pressão máxima ($P_{máx}$) que impede a expiração, de forma que a pressão cai para um "platô" ($P_{platô}$) de cerca de 20 $cmH_2O$. A queda da pressão reflete a pressão necessária para superar a resistência das vias respiratórias. Após um pouco mais de 1 segundo, a apneia inspiratória é liberada e a pressão nas vias respiratórias cai para a pressão expiratória final positiva (PEEP). A diferença entre $P_{platô}$ e PEEP é usada para calcular a complacência estática, dividindo a diferença pelo volume corrente.

Episódios de hipoxemia prolongados são comuns em pacientes após cirurgia não cardíaca, mas não está claro se o monitoramento contínuo de rotina melhorará os desfechos clínicos. Da mesma forma, o valor real da oximetria de pulso para a tomada de decisão no departamento de emergência permanece incerto.[A1] embora até hipoxemia assintomática detectada por oximetria de pulso parece ser um sinal prognóstico ruim em pacientes com COVID-19.[5c] Quando os pacientes estão muito taquipneicos, uma oximetria de pulso razoavelmente normal não deve ser tranquilizadora em razão da dificuldade do paciente em manter a oxigenação.[5d]

## MONITORAMENTO DO DIÓXIDO DE CARBONO: CAPNOMETRIA E MEDIDA TRANSCUTÂNEA DO DIÓXIDO DE CARBONO TRANSCUTÂNEO

A fração de dióxido de carbono no ar exalado pode ser medida em tempo real por capnometria com sensor infravermelho.[6,7] As pressões parciais podem então ser calculadas com base de conhecimento da pressão atmosférica. O capnograma expiratório (e-Figura 95.2) representa um gráfico contínuo da $P_{CO_2}$ exalada *versus* tempo ou volume exalado e reflete a aparência sequencial de gás de vários compartimentos (p. ex., o tubo endotraqueal, as vias respiratórias centrais e, finalmente, os alvéolos, onde a $P_{CO_2}$ está em equilíbrio com o sangue capilar final). O formato na capnograma é sugestivo de doença pulmonar obstrutiva crônica, em que o esvaziamento das áreas do pulmão com espaço morto aumentado (ver mais adiante) pode fazer com que o capnograma tenha um contorno ascendente (e-Figura 95.2A), enquanto a aproximação de um chamado platô alveolar no capnograma normal (e-Figura 95.2B) indica que o gás alveolar é composto por uma mistura com uma contribuição relativamente pequena de áreas de espaço morto aumentado. O valor da $P_{ECO_2}$ medido no final da expiração no capnômetro (ou seja, o valor mais alto registrado) representa a $P_{ETCO_2}$ expirada. Vale mencionar que o valor da $P_{ETCO_2}$ é sempre inferior ao da $Pa_{CO_2}$ porque há um componente normal da ventilação do espaço morto ($V_D/V_T$) relacionado ao espaço morto anatômico das vias respiratórias condutoras (ou seja, a traqueia e as vias respiratórias no nível de ductos alveolares e alvéolos de troca gasosa). A diferença numérica entre a $Pa_{CO_2}$ e a tensão mista de dióxido de carbono exalado ($P_{ECO_2}$, definida como a pressão parcial de dióxido de carbono que seria medida em um balão no qual todo o volume exalado é reunido) está relacionada à magnitude de ventilação do espaço morto (ou seja, áreas do pulmão que são ventiladas sem fluxo sanguíneo, normalmente ≈ 0,3 a 0,4), conforme definido pela equação de Bohr:

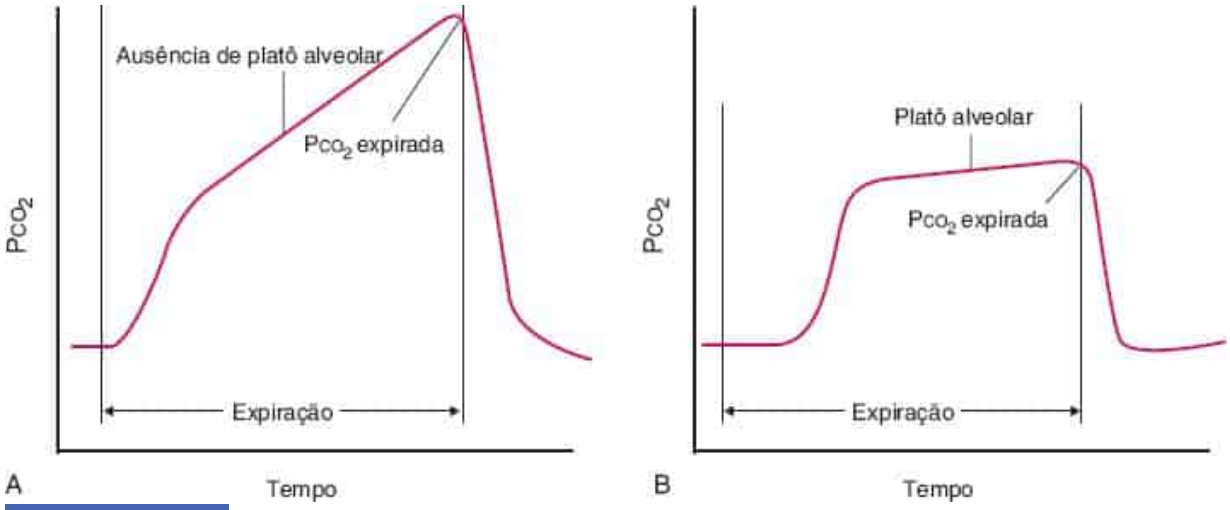


**E-FIGURA 95.2** **Capnogramas expirados anormais e normais. A.** Ilustração de um capnograma de paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica em que a $P_{co2}$ expirada aumenta ao longo da expiração à medida que a excreção de dióxido de carbono varia em diferentes partes do pulmão. B. Ilustração de um capnograma normal em que a $P_{CO2}$ expirada atinge um platô com excreção mais uniforme de dióxido de carbono. A $P_{CO2}$ expirada é o ponto mais alto do platô alveolar.

$$V_D/V_T = (P_{aCO_2} - P_{ECO_2})/P_{aCO_2} \quad (7)$$

A diferença entre a $P_{aCO_2}$ e a $P_{ECO_2}$ pode ser tão baixa quanto vários milímetros de mercúrio, mas a alteração das condições de combinação ventilação-perfusão (p. ex., com embolia pulmonar [Capítulo 74], atelectasia [Capítulo 84]) pode alterar o gradiente ao longo do tempo. A medição da $P_{ETCO_2}$ pode ser clinicamente útil para avaliar tendências, ajudar a detectar a intubação esofágica, detectar a desconexão do ventilador e detectar a perfusão durante a reanimação cardiopulmonar, mas não é um substituto confiável para a $P_{aCO_2}$. Além disso, a medição da fração do espaço morto tem valor prognóstico em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) precoce (Capítulo 96), nos quais o aumento do espaço morto está linearmente relacionado ao aumento do risco de mortalidade.

A medição da $P_{CO_2}$ transcutânea por sondas aquecidas aplicadas à pele representa um método alternativo não invasivo para estimar a $P_{CO_2}$. Apesar dos avanços técnicos recentes, essa abordagem é menos usada clinicamente, pelo menos em adultos.

## CONTEÚDO DE OXIGÊNIO ARTERIAL E DISTRIBUIÇÃO DE OXIGÊNIO SISTÊMICO

O conteúdo de oxigênio arterial ($CaO_2$) e o conteúdo de oxigênio venoso ($CvO_2$) são usados para calcular o débito cardíaco pela equação de Fick (Equação 8), que é uma alternativa para determinar o débito cardíaco pelo método de termodiluição com cateter (Capítulo 51) dirigido por fluxo (Swan-Ganz) na artéria pulmonar. A equação de Fick é:

$$\text{Consumo de oxigênio (m}\ell\ O_2\text{/min)} = \text{débito cardíaco} \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (8)$$

Em que o conteúdo de oxigênio tem as unidades de mililitros de oxigênio por 100 mℓ de sangue e é calculado como:

$$\text{Conteúdo de oxigênio} = 1{,}34\ (\text{hemoglobina})\ (\text{\% de saturação}) + 0{,}0031\ (PaO_2) \quad (9)$$

Em condições normais (p. ex., um percentual de saturação arterial de 95% e um nível de hemoglobina de 15 g/100 mℓ e um consumo de oxigênio de 250 mℓ/min), o conteúdo de oxigênio arterial é de cerca de 20 mℓ/100 mℓ, e porque a saturação venosa mista de oxigênio é de cerca de 75%, o conteúdo de oxigênio venoso central é de cerca de 15 mℓ/100 mℓ, fazendo com que o conteúdo arteriovenoso normal de oxigênio seja diferente com um débito cardíaco normal de cerca de 5 mℓ/100 mℓ.

O transporte sistêmico de oxigênio define o aporte de oxigênio aos tecidos e multiplica o conteúdo de oxigênio arterial pelo débito cardíaco:

$$\text{Transporte sistêmico de oxigênio (m}\ell\text{/min)} = \text{débito cardíaco} \times CaO_2 \quad (10)$$

em que o valor normal é cerca de 1.000 mℓ/min.

## MEDIÇÃO DA VENTILAÇÃO: VENTILAÇÃO MINUTO E VENTILAÇÃO ALVEOLAR

A ventilação minuto ($V_E$), que é o volume de gás exalado das vias respiratórias por minuto, é o produto da frequência respiratória pelo volume corrente

expirado, medido na temperatura corporal e padronizado para a pressão barométrica ao nível do mar, saturada com vapor d'água (BTPS). BTPS é uma condição padrão sob a qual muitas medições para a maioria dos equipamentos de função pulmonar e ventiladores mecânicos são feitas. Esses dispositivos usam um medidor de fluxo de ar para medir o fluxo de ar exalado e integrar o sinal para derivar o volume corrente. Uma maneira alternativa de medir o volume corrente em unidades de terapia intensiva (UTI) é a pletismografia de impedância respiratória, que usa bobinas magnéticas calibradas em cintos presos ao tórax e abdome para monitorar a frequência respiratória e as alterações no volume torácico.

A ventilação alveolar é o aporte de gás em litros por minuto para áreas de troca de gás do pulmão (ou seja, os alvéolos e os ductos alveolares). A porção da ventilação minuto que não passa por troca gasosa é a ventilação do espaço morto ($V_D$) e é determinada pela Equação 7. A ventilação por minuto, alveolar ($V_A$) e o espaço morto são relacionados da seguinte forma:

$$V_E = V_A + V_D \tag{11}$$

Conclui-se que condições como lesão pulmonar aguda e SDRA (Capítulo 96) que estão associadas a taxas de espaço morto muito altas, exigem uma $V_E$ alta para atingir $V_A$ suficiente. Por outro lado, as condições que causam fraqueza neuromuscular (Capítulo 393) estão associadas a pequenos volumes correntes e têm uma alta razão $V_D/V_T$ porque o espaço morto anatômico é fixo e constitui uma fração maior do volume corrente diminuído.

## DETERMINAÇÃO DA PRODUÇÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO

A medição da produção de dióxido de carbono é, algumas vezes, chamada de calorimetria indireta porque fornece um índice da taxa metabólica e possibilita a estimativa das necessidades calóricas. Os elementos metabólicos que medem simultaneamente não apenas a produção de dióxido de carbono, mas também o consumo de oxigênio e o quociente respiratório, são comumente usados clinicamente para estimar as necessidades metabólicas para prescrever a reposição nutricional (Capítulo 204). A produção basal normal de dióxido de carbono está na faixa de 200 mℓ/min, mas está sujeita a ampla variação em razão dos estados hipermetabólicos comumente encontrados nos pacientes em

estado crítico, como na sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).

O quociente respiratório também fornece informações sobre a composição da alimentação porque os carboidratos geram um quociente respiratório de 1, enquanto os ácidos graxos geram uma razão de 0,8 e os aminoácidos geram uma razão de 0,7. Assim, uma nutrição balanceada deve render um quociente respiratório de aproximadamente 0,85. Um quociente respiratório de 1 em combinação com alta produção de dióxido de carbono sugere que a proporção de carboidratos na dieta é excessiva.

## MEDIÇÃO DA COMPLACÊNCIA RESPIRATÓRIA

A complacência respiratória é a alteração no volume do sistema respiratório induzida por mudança na pressão aplicada (*i. e.*, pressão inspiratória) e é o inverso matemático da elastância. A complacência diminui em condições como lesão pulmonar e SDRA (Capítulo 96) ou fibrose pulmonar (Capítulo 86), em que a inflamação difusa e a fibrose alteram a estrutura pulmonar e contribuem para o aumento da "rigidez" pulmonar. A complacência respiratória estática é medida em pacientes que recebem ventilação mecânica com volume limitado, impondo uma breve pausa inspiratória na inspiração. Presumindo que o paciente não tenha esforço respiratório espontâneo, a pressão das vias respiratórias medida quando o fluxo de ar cessa é chamada de pressão de platô ($P_{platô}$). A diferença entre esta pressão e a pressão expiratória final positiva (PEEP) é considerada como a pressão motriz necessária para fornecer o volume corrente (Figura 95.1). A complacência do sistema respiratório estático ($C_{RS}$) é então calculada como:

$$C_{RS} = \Delta V \text{ (volume corrente exalado)} / \Delta P \ (P_{platô} - PEEP) \quad (12)$$

Essa complacência não apenas reflete o estado do pulmão, mas também inclui contribuições da parede torácica e do abdome. Assim, pacientes com deformidades da parede torácica ou obesidade mórbida apresentam valores mais baixos de complacência respiratória, mesmo na ausência de anormalidades pulmonares (Capítulo 92). A complacência respiratória normal está na faixa de 50 a 70 mℓ/cm$H_2O$, e pacientes com SDRA geralmente apresentam valores de $C_{RS}$ menores que 30 cm$H_2O$. Se a complacência respiratória estiver abaixo de 20 a 25 cm$H_2O$, o desmame da ventilação mecânica (Capítulo 97) é difícil ou

impossível em razão dos elevados requisitos de trabalho respiratório (ver adiante).

## MEDIÇÃO DA UNIDADE RESPIRATÓRIA

O centro respiratório, localizado na ponte e na medula oblonga (bulbo), regula o impulso respiratório. A hipercapnia é um forte estímulo à ventilação (Capítulo 80). Essa resposta pode ser atenuada pela retenção crônica de dióxido de carbono ou por substâncias como narcóticos. A hipoxemia é um estímulo ventilatório mais fraco, potencializado pela hipercapnia e atenuado pela hipocapnia.

Assim, o impulso respiratório pode ser avaliado como resposta ao dióxido de carbono no sangue na resposta ventilatória hipercápnica. Em uma técnica para medir o impulso respiratório, o paciente respira novamente o ar exalado enquanto a ventilação minuto e a $P_{ETCO_2}$ são monitoradas; um gráfico que relaciona a $P_{ETCO_2}$ com a ventilação por minuto é usado para medir o impulso respiratório. No entanto, essa técnica é impraticável em um ambiente de UTI. Outra técnica é medir a oscilação negativa na pressão das vias respiratórias durante os primeiros 100 ms de inspiração ($P_{100}$). Essa técnica evita o problema da resposta ventilatória diminuída decorrente da obstrução das vias respiratórias, mas ainda está sujeita a embotamento por alguns medicamentos e ainda subestima o impulso respiratório em pacientes com fraqueza muscular, um problema comum na UTI. Em pacientes que não conseguem ser retirados da ventilação mecânica, uma forma prática de avaliar a integridade do impulso respiratório é determinar se a frequência respiratória aumenta, geralmente na faixa de 30 a 40 respirações/minuto, conforme a $Pa_{CO_2}$ aumenta após o paciente removido do suporte ventilatório.

## MEDIÇÃO DA FORÇA DOS MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS

A fraqueza dos músculos respiratórios há muito é reconhecida como contribuinte para a insuficiência respiratória e a impossibilidade de retirada da ventilação mecânica na UTI (Capítulo 97). Esse reconhecimento se intensificou nos últimos anos com o aumento da conscientização sobre as fraquezas adquiridas na UTI após uma doença crítica. No entanto, a medição da força dos músculos respiratórios continua sendo um desafio em razão da necessidade de

diferenciar entre a fraqueza real e o desempenho muscular reduzido devido à incapacidade de cooperar ou de exercer um esforço inspiratório completo.

As medidas de força muscular respiratória mais comumente usadas são as pressões inspiratórias e expiratórias máximas (PImáx ou PIM e PEmáx ou PEM).[8] Esses valores são obtidos medindo-se a mudança da pressão com um manômetro quando o paciente inspira com força máxima do volume residual e expira com força máxima da capacidade pulmonar total. A PIM normal geralmente é mais negativa do que –75 $cmH_2O$, e a PEM normal é geralmente mais positiva do que 125 $cmH_2O$. Quando o valor da PIM é menos negativo do que –20 ou –30 $cmH_2O$, o desmame da ventilação mecânica pode ser difícil, e valores menos positivos do que 60 $cmH_2O$ sugerem insuficiência da tosse. No entanto, esses valores têm baixo valor preditivo para o desmame de pacientes ventilados mecanicamente, porque muitos desses pacientes não conseguem cooperar. Este problema pode ser resolvido anexando-se uma válvula unidirecional à extremidade de um tubo endotraqueal que permite a expiração, mas não a inspiração, e então medindo-se os esforços de pressão inspiratória por 20 a 25 segundos.

## AFERIÇÃO DO TRABALHO RESPIRATÓRIO

O trabalho respiratório é o produto da pressão e do volume de cada respiração (Figura 95.2). Os componentes incluem o trabalho necessário para superar o recuo elástico do pulmão e para deslocar a parede torácica e o abdome, bem como o trabalho necessário para superar a resistência das vias respiratórias e a viscosidade pulmonar e o trabalho necessário para superar a inércia. Nas doenças pulmonares restritivas, o trabalho respiratório inspiratório é aumentado devido à elasticidade pulmonar diminuída. Nas doenças obstrutivas, o trabalho respiratório é aumentado em decorrência do aumento da resistência das vias respiratórias.

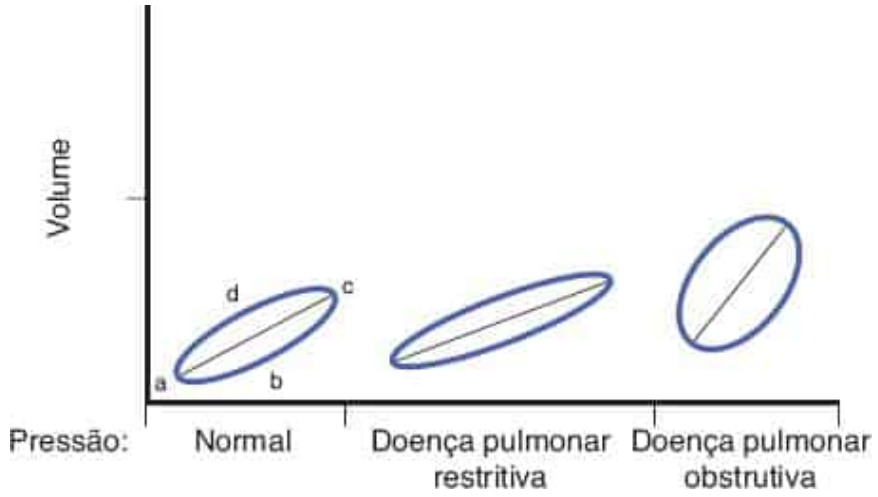


**FIGURA 95.2 Curvas de pressão-volume ilustrando os componentes do trabalho em um indivíduo normal e em pacientes com doença pulmonar restritiva ou obstrutiva.** A linha entre *a* e *c* representa o trabalho elástico à medida que o pulmão se expande, mas esse trabalho é zero líquido porque as forças estáticas levam o pulmão de volta à sua posição neutra. A curva restritiva é mais plana do que o normal porque o pulmão é mais rígido e o volume muda menos para determinada unidade de mudança de pressão. A curva obstrutiva (p. ex., no enfisema) tem uma inclinação maior porque o pulmão é mais complacente e inicia a inalação a partir de um volume mais alto. A curva *abc* representa o trabalho resistivo durante a inspiração, e a *cda*, o trabalho resistivo durante a expiração. O trabalho resistivo durante a expiração é maior em pacientes com doença pulmonar obstrutiva.

Em ambientes clínicos, uma forma mais prática de avaliar o trabalho respiratório inspiratório é calcular o produto pressão-tempo (em $cmH_2O$-segundos). O produto pressão-tempo pode ser calculado pela diminuição da pressão das vias respiratórias durante a inspiração, pressão esofágica (medida com um manômetro de balão esofágico) ou pressão transdiafragmática (medida com manômetros de balão esofágico e gástrico) como um índice de trabalho diafragmático. O trabalho pode ser calculado como trabalho respiratório por respiração ou como trabalho respiratório por minuto multiplicando-se o trabalho por respiração pela frequência respiratória. Os dispositivos disponíveis no mercado que usam a manometria esofágica calculam automaticamente o

trabalho respiratório inspiratório, que pode ser de algum valor na avaliação da probabilidade de desmame da ventilação mecânica. Se a queda da pressão inspiratória necessária para atingir um volume corrente adequado for muito grande, o trabalho respiratório calculado será alto e a probabilidade de desmame bem-sucedido será reduzida.

### Grau A Recomendações de grau A

A1b. Schjørring OL, Perner A, Klitgaard TL, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:1301-1311.

A1. Schuh S, Freedman S, Coates A, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:712-718.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Theerawit P, Sutherasan Y, Ball L, et al. Respiratory monitoring in adult intensive care unit. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:453-468.
2. West JB, Wang DL, Prisk GK, et al. Noninvasive measurement of pulmonary gas exchange: comparison with data from arterial blood gases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316:L114-L118.
3. Zeserson E, Goodgame B, Hess JD, et al. Correlation of venous blood gas and pulse oximetry with arterial blood gas in the undifferentiated critically ill patient. *J Intensive Care Med*. 2018;33:176-181.
4. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 2015;19:1-7.
5. Page B. Assessing $O_2$ saturation: the how, what and why of pulse oximetry. *JEMS*. 2017;42:49-53.

5b. Modi AM, Kiourkas RD, Li J, et al. Reliability of smartphone pulse oximetry in subjects at risk for hypoxemia. *Respir Care*.

2021;66:384-390.

5c. Brouqui P, Amrane S, Million M, et al. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis*. 2021;102:233-238.

5d. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1368-1376.

6. Nassar BS, Schmidt GA. Capnography during critical illness. *Chest*. 2016;149:576-585.

7. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: physiological principles, measurements, and calculations. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:291-300.

7b. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, et al. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:20-32.

8. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guidelines: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:115-119.

**A gasometria arterial do ar ambiente de um paciente mostra $PaO_2$ de 60 torr e $PaCO_2$ de 60 torr (ao nível do mar). Qual é o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio deste paciente?**

- A. 4 torr.
- B. 14 torr.
- C. 24 torr.
- D. 34 torr.

E. 37 torr.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir representa a resposta normal à hipercapnia?**

A. Policitemia.

B. Diminuição do bicarbonato sérico.

C. Elevação do bicarbonato sérico.

D. Diminuição do impulso respiratório.

E. Aumento da ligação do oxigênio à hemoglobina.

Concluir questão

**A ventilação do espaço morto ocorre quando:**

A. As áreas do pulmão sem ventilação recebem fluxo sanguíneo.

B. A perfusão aumenta em áreas de pulmão não aerado (*i. e.*, atelectasia).

C. Um brônquio principal está ocluído.

D. As áreas do pulmão são ventiladas sem perfusão associada.

E. O débito cardíaco aumenta.

Concluir questão

**Qual das seguintes condições reduziria a complacência respiratória?**

- A. Fibrose pulmonar.
- B. Síndrome de desconforto respiratório agudo.
- C. Obesidade mórbida.
- D. Síndrome de Guillain-Barré.
- E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

96

# INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

MICHAEL A. MATTHAY E LORRAINE B. WARE

## DEFINIÇÃO

A insuficiência respiratória aguda ocorre quando a disfunção do sistema respiratório resulta em trocas gasosas anormais que são potencialmente fatais. Cada elemento desta definição é importante para entender. O termo *agudo* implica instalação relativamente súbita (de horas a dias) e alteração substancial da condição basal do paciente. *Disfunção* indica que a troca gasosa anormal pode ser causada por anormalidades em qualquer elemento do sistema respiratório (p. ex., uma anormalidade do sistema nervoso central que afeta a regulação da respiração ou uma anormalidade torácica musculoesquelética que afeta a ventilação [Capítulo 77]), além de anormalidades do próprio pulmão. O termo *respiração* se refere, em um sentido amplo, ao aporte de oxigênio ($O_2$) para tecidos metabolicamente ativos para uso de energia e à remoção do dióxido de carbono ($CO_2$) desses tecidos (Tabela 96.1). A insuficiência respiratória é uma falha do processo de aporte de $O_2$ aos tecidos ou remoção de $CO_2$ dos tecidos. As anormalidades na periferia (p. ex., envenenamento por cianeto, choque circulatório, distribuição patológica do fluxo sanguíneo do órgão na sepse) podem levar à hipoxia do tecido; embora essas condições representem formas de insuficiência respiratória em termos mais amplos, este capítulo enfoca a insuficiência respiratória resultante da disfunção dos pulmões, da parede torácica e do controle da respiração.

## BIOPATOLOGIA

A troca gasosa anormal é a alteração fisiológica da insuficiência respiratória aguda (IRespA), que pode ser classificada de várias maneiras (Tabela 96.2). Embora a troca gasosa possa ser anormal na oxigenação ou na remoção de $CO_2$, quase sempre existe hipoxemia significativa quando pacientes com IRespA respiram ar ambiente. Se o $CO_2$ for retido em um nível potencialmente fatal nessas condições, ele será acompanhado por hipoxemia significativa (ver mais adiante). O aspecto *potencialmente fatal* da IRespA coloca o grau de troca gasosa anormal em um contexto clínico e exige tratamento urgente.

| **Tabela 96.1** | **Abreviaturas comumente usadas na função respiratória aguda.** |
|---|---|
| $C_{AO_2}$ | Conteúdo de oxigênio no sangue arterial |
| $C_{CO_2}$ | Conteúdo de oxigênio no sangue capilar final |
| $cmH_2O$ | Centímetros de água |
| $CO_2$ | Dióxido de carbono |
| CPAP | Pressão positiva contínua nas vias respiratórias (usada quando a pressão positiva durante a expiração é aplicada com ventilação espontânea) |
| $Cvo_2$ | Conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| $Fio_2$ | Fração de oxigênio inspirado |
| GA | Gasometria do sangue arterial ou gasometria arterial |
| g/dℓ | Gramas por decilitro |
| $HbO_2$ | Saturação da hemoglobina por oxigênio |
| IRespA | Insuficiência respiratória aguda |

| | |
|---|---|
| ℓ/min | Litros por minuto |
| mℓ/kg | Mililitros por quilograma |
| mℓ/min | Mililitros por minuto |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| $O_2$ | Oxigênio |
| $P(A\text{-}a)o_2$ | Diferença de pressão parcial de oxigênio entre o gás alveolar médio e o sangue arterial (diferença de oxigênio entre alvéolo e artéria) |
| $PaCO_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono no gás alveolar |
| $Paco_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial |
| $PAo_2$ | Pressão parcial de oxigênio no gás alveolar |
| $Pao_2$ | Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial |
| $Pao_2/Fio_2$ | Razão entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração de oxigênio inspirado |
| $Pcco_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar final |
| $Pco_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono |
| $Pco_2$ | Pressão parcial de oxigênio no sangue capilar final |
| PCP | Peso corporal previsto |
| PEEP | Pressão expiratória final positiva (usada quando a pressão positiva durante a expiração é aplicada com ventilação mecânica) |

| | |
|---|---|
| P/F | Razão entre $Pao_2/Fio_2$ |
| $Pio_2$ | Pressão parcial de oxigênio no gás inspirado |
| $Po_2$ | Pressão parcial de oxigênio |
| $Pvco_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto |
| $Pvo_2$ | Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto |
| Q | Fluxo sanguíneo ou perfusão |
| RR | Frequência respiratória |
| $Sao_2$ | Porcentagem de saturação de hemoglobina por oxigênio no sangue arterial |
| SARA ou SDRA | Síndrome de angústia respiratória aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo |
| v | Ventilação |
| VC | Volume corrente |
| VNIPP | Ventilação não invasiva com pressão positiva |
| $\dot{V}/\dot{Q}$ | Razão ventilação-perfusão |

O diagnóstico de IRespA exige alteração significativa na gasometria arterial ou na saturação arterial de oxigênio em relação ao valor basal. Muitos pacientes com distúrbios respiratórios crônicos conseguem funcionar com tensões de gases sanguíneos que seriam alarmantes em um indivíduo fisiologicamente normal. Com o tempo, os pacientes com a chamada insuficiência respiratória crônica desenvolvem mecanismos para compensar a troca gasosa inadequada. Por outro lado, essa condição crônica torna os pacientes vulneráveis a agravos respiratórios que poderiam ser facilmente tolerados por um indivíduo previamente saudável.

| Tabela 96.2 | Sistemas para classificar a insuficiência respiratória aguda hipoxêmica *versus* hipercápnica. |
|---|---|
| **CAUSAS COMUNS DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA HIPOXÊMICA PRIMÁRIA** | **MECANISMOS DE HIPOXEMIA** |
| SARA/SDRA | **$P(A\text{-}A)O_2$ NORMAL*** |
| Pneumonia | T $P_{IO_2}$ |
| Atelectasia lobar aguda | Altitude elevada; administração inadvertida de mistura de gás com baixa $F_{IO_2}$ |
| Edema pulmonar cardiogênico | Hipoventilação |
| Contusão pulmonar | Ver as causas de insuficiência respiratória aguda hipercápnica-hipoxêmica acima |
| **CAUSAS COMUNS DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA HIPERCÁPNICA PRIMÁRIA** | **$P(A\text{-}A)O_2$ AUMENTADA*** |
| Doença pulmonar | Incompatibilidade de ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) (na doença grave a incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ pode atuar como desvio) |
| DPOC | Doença das vias respiratórias |
| Asma: asma avançada, aguda, grave | Doença vascular, incluindo tromboembolismo pulmonar |
| Medicamentos/drogas que causam depressão respiratória | SARA/SDRA |
| Neuromuscular | Edema pulmonar cardiogênico |

| | |
|---|---|
| Síndrome de Guillain-Barré<br>Miastenia gravis aguda<br>Distúrbios metabólicos que causam fraqueza (incluindo hipofosfatemia, hipomagnesemia)<br>Síndrome de hipoventilação da obesidade (com anormalidade sobreposta aguda adicional como causa de insuficiência respiratória aguda) | Pneumonia<br>Doença pulmonar parenquimatosa<br>Infarto pulmonar<br>Desvio (*shunt*)<br>Desvio intracardíaco da direita para a esquerda<br>Desvio intrapulmonar, por exemplo, malformação A-V/traumatismo<br>Diminuição da concentração de oxigênio venoso misto ($Pvo_2$) (p. ex., insuficiência cardíaca ou hipovolemia) |

*Calculado pela equação ar-alveolar; ver descrição no texto. SDRA = síndrome de desconforto respiratório agudo; A-V = arteriovenoso; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; $FIO_2$ = fração de oxigênio inspirado; $P(A\text{-}a)O_2$ = diferença de oxigênio alveoloarterial; $PIO_2$ = pressão parcial de oxigênio inspirado; $\dot{V}/\dot{Q}$ = razão ventilação-perfusão.

Na IRespA, o conteúdo de $O_2$ no sangue (disponível para uso nos tecidos) é reduzido a um nível em que aumenta a possibilidade da disfunção do órgão-alvo, como resultado do aporte inadequado de oxigênio. O valor da pressão parcial de $O_2$ no sangue arterial ($PaO_2$) que demarca esta zona vulnerável é frequentemente considerado o ponto da relação de dissociação de oxi-hemoglobina no qual qualquer diminuição adicional da $PaO_2$ resulta em diminuições acentuadas da hemoglobina saturada com $O_2$ ($SaO_2$) e do conteúdo de $O_2$ do sangue arterial ($CaO_2$). Assim, a IRespA é, frequentemente, definida na prática como ocorrendo quando a $PaO_2$ é inferior a cerca de 55 a 60 mmHg (Figura 96.1). No entanto, é importante notar que a curva de dissociação da oxi-hemoglobina do sangue total, que é a pressão parcial na qual o $O_2$ está sendo liberado para os tecidos, é um determinante crítico de quanto $O_2$ está disponível para as células e suas mitocôndrias em determinada $PaO_2$. Condições como febre ou acidose

desviam a curva para a direita. Com exceção de condições ambientais extremamente hipóxicas (p. ex., *in utero* ou no cume do Monte Everest), no entanto, a capacidade aprimorada de liberar $O_2$ no nível do tecido mais do que compensa as pequenas diminuições do $O_2$ coletado nos pulmões quando a curva de dissociação da oxi-hemoglobina é deslocada para a direita. Quando há desvio para a esquerda na curva, o $O_2$ se liga mais fortemente à hemoglobina, de modo que menos $O_2$ está disponível para ser liberado para os tecidos.

Essas considerações fisiológicas e clínicas implicam que qualquer definição de insuficiência respiratória aguda com base em um nível absoluto de $PaO_2$ é arbitrária. Um indivíduo saudável, jovem e condicionado escalando grandes altitudes pode ter uma $PaO_2$ inferior a 50 mmHg devido à redução da pressão inspirada de $O_2$. Este indivíduo não apresenta insuficiência respiratória aguda, embora a $PaO_2$ possa estar na faixa de 40 mmHg. Um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) cuja variação usual da $PaO_2$ é de 50 a 55 mmHg não seria considerado em IRespA se a $PaO_2$ fosse 50 mmHg. No entanto, se a $PaO_2$ usual de um paciente for 80 mmHg, uma queda repentina para $PaO_2$ de 50 a 55 mmHg estará associada a um risco substancial de redução da oxigenação potencialmente fatal; esse paciente deverá ser considerado em IRespA.

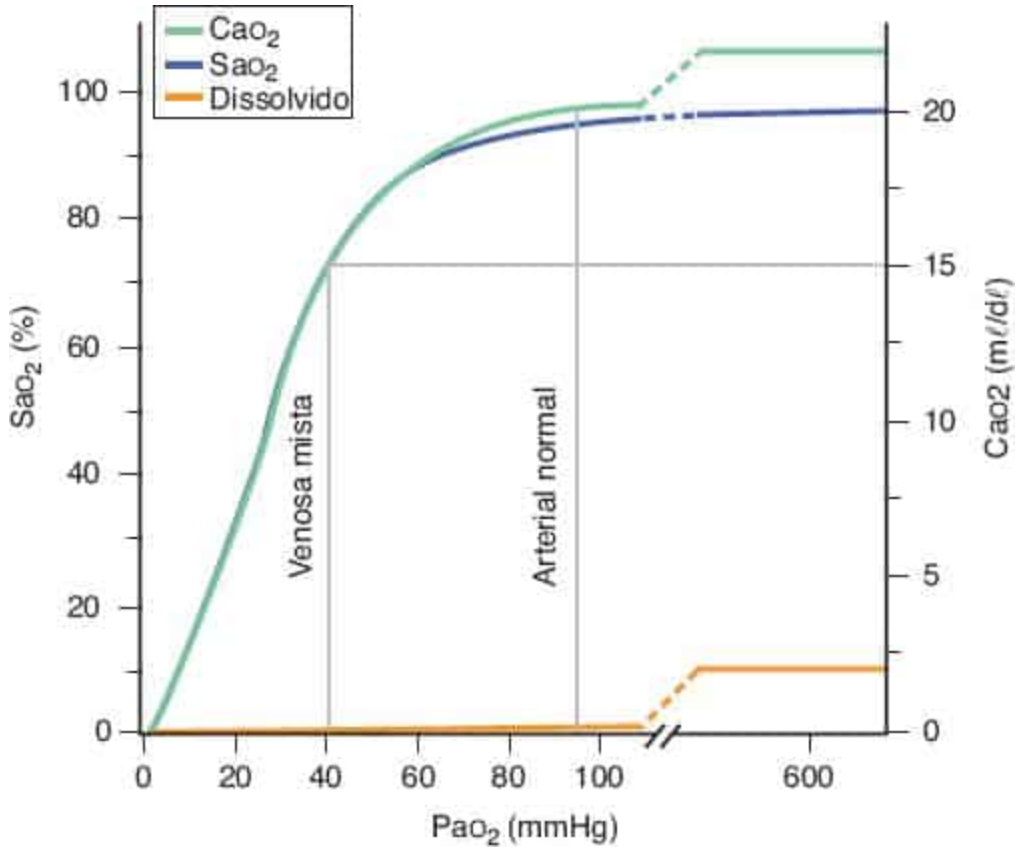


**FIGURA 96.1 Curva de associação-dissociação da oxi-hemoglobina.** O eixo da saturação de oxigênio no sangue arterial ($Sao_2$) está à esquerda, e o eixo do conteúdo arterial de oxigênio ($Cao_2$) está à direita. O $Cao_2$ é a soma do oxigênio dissolvido no plasma (mostrado como "dissolvido" na figura) mais o oxigênio ligado à hemoglobina. Quando a hemoglobina é normal, a maior parte do oxigênio é transportada em combinação com a hemoglobina, com um volume relativamente pequeno de oxigênio dissolvido no plasma. Quando o valor da pressão parcial de oxigênio arterial ($Pao_2$) está na parte "reta" da curva ($Pao_2 \geq 60$ a 65 mmHg, pressão parcial normal de dióxido de carbono arterial [$Paco_2$], e pH normal), aumentar ainda mais a $Pao_2$ tem efeito relativamente pequeno no conteúdo total de oxigênio. Aumentos da temperatura, da $Pco_2$, da concentração de íons hidrogênio ou de 2,3-

difosfoglicerato causam desvio para a direita da curva de dissociação de associação de oxi-hemoglobina.

Tradicionalmente, o nível de pressão parcial de $CO_2$ arterial ($Pa_{CO_2}$) que define a IRespA tem sido de 45 mmHg ou mais, se for acompanhada por acidose arterial com pH inferior a cerca de 7,35. A $Pa_{CO_2}$ está ligada ao pH nesta definição devido à crença geral de que a acidose é o que leva à disfunção tecidual e aos sintomas. Os pacientes com DPOC grave podem ter retenção crônica de $CO_2$, mas a compensação renal para a acidose respiratória os protege contra a acidose relacionada à elevação do $CO_2$. Um aumento agudo adicional na $Pa_{CO_2}$ pode precipitar sintomas e outras disfunções orgânicas; entretanto, mesmo a acidose respiratória grave (pH 7,1) parece ser mais bem tolerada do que a acidose metabólica do mesmo pH na maioria dos indivíduos previamente saudáveis, se a oxigenação arterial e tecidual for adequada.

## Fisiopatologia

Seis mecanismos podem levar a redução na $Pa_{O_2}$: (1) diminuição da pressão parcial inspirada de $O_2$ ($P_{IO_2}$) (p. ex., em grandes altitudes ou ao respirar uma mistura de gás com porcentagem reduzida de $O_2$); (2) hipoventilação; (3) incompatibilidade ventilação-perfusão; (4) desvio de sangue da circulação pulmonar para a sistêmica, desviando, assim, dos alvéolos anatomicamente ou funcionalmente; em essência, um desvio é uma incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ extrema na qual o sangue perfunde os alvéolos sem ventilação e é clinicamente diferenciado de outras incompatibilidades $\dot{V}/\dot{Q}$ pela resposta à respiração suplementar de $O_2$ (ver mais adiante); (5) qualquer barreira para difusão de $O_2$ dos alvéolos para o sangue capilar; e (6) uma diminuição na concentração de oxigênio no sangue venoso misto na artéria pulmonar.

Se houver apenas hipoventilação, a hipoxemia resultante estará associada a uma diferença normal entre os níveis alveolares calculados e os níveis de oxigenação arterial medidos [$P(A\text{-}a)_{O_2}$]. Nesse caso, uma $Pa_{CO_2}$ elevada sugere processos mórbidos não pulmonares que afetam a função respiratória (p. ex., depressão respiratória central resultante de

superdosagem de fármacos, doenças neuromusculares, como síndrome de Guillain-Barré, ou doença da parede torácica, como tórax instável; Capítulo 80). Em contrapartida, incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ e desvio (*shunt*) estão associados a uma $P(A\text{-}a)O_2$ elevada, que pode ou não coexistir com a hipoventilação. O valor normal da $P(A\text{-}a)O_2$ varia em função da fração de $O_2$ inspirado ($FIO_2$), aumentando à medida que a $FIO_2$ aumenta.

Quando a incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ ou desvio é a causa da hipoxemia, algumas regiões alveolares apresentam níveis aumentados da $PCO_2$ e níveis reduzidos associados da $PO_2$; o sangue nos vasos que perfundem esses alvéolos reflete tais tensões gasosas anormais. O aumento da $PCO_2$ arterial resultante ($PaCO_2$) geralmente pode ser revertido com o aumento da ventilação geral, mas esse aumento da ventilação geralmente não corrige a diminuição da $PO_2$ arterial ($PaO_2$).

A incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ é diferenciada do desvio avaliando a resposta da $PaO_2$ à administração intensificada de $O_2$. A hipoxemia causada pela incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ pode ser corrigida para uma saturação de $O_2$ quase completa da hemoglobina na maioria dos pacientes por um aumento relativamente pequeno de $FIO_2$, como de 0,24 para 0,28 por máscara facial ou 1 a 2 ℓ/min de $O_2$ por cânula nasal, em pacientes com exacerbações agudas de DPOC. Se as vias respiratórias para os alvéolos mal ventilados permanecerem abertas e a mistura enriquecida de $O_2$ for administrada por um período de tempo adequado (variando de alguns minutos a cerca de 20 minutos, dependendo do grau de desigualdade $\dot{V}/\dot{Q}$), o aumento da $PIO_2$ será refletido por aumento da $PAO_2$ e $PaO_2$ aumentada. Quando existe desvio (*shunt*) (sem ventilação, mas perfusão contínua), um aumento relativamente pequeno na $FIO_2$ tem pouco ou nenhum efeito sobre a $PaO_2$, e mesmo grandes aumentos da $FIO_2$ até 1,0 resultam em aumentos modestos da $PaO_2$ (Figura 96.2).

Para fins clínicos, as anormalidades de difusão não são, habitualmente, causas importantes de hipoxemia ao nível do mar, porque existe tempo suficiente para a difusão adequada do $O_2$ durante o trânsito de uma hemácia pelo leito capilar pulmonar, mesmo quando existem graves doenças pulmonares. Quando existem anormalidades de difusão e estas contribuem para a hipoxemia, a incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ quase sempre coexiste com o

desvio, e essa incompatibilidade é uma causa importante de hipoxemia. Exceto em grandes altitudes ou quando o indivíduo está respirando uma mistura de gases com baixo teor de $O_2$, hipoventilação, incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$ e desvio (*shunting*) são as causas dominantes de hipoxemia.

A sexta causa da hipoxemia arterial, concentração reduzida de oxigênio venoso misto, geralmente reflete uma redução do débito cardíaco, com o aumento da extração de oxigênio do sangue na periferia resultando em diminuição no conteúdo de oxigênio do sangue que retorna ao coração. As causas mais comuns são insuficiência cardíaca (Capítulo 52) ou hipovolemia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A característica fundamental da IRespA é a incapacidade de manter a oxigenação adequada ou a incapacidade de manter uma $Pa_{CO_2}$ adequada. Os pacientes são, tipicamente, dispneicos e taquipneicos, a menos que a insuficiência respiratória progressiva cause fadiga – às vezes levando à parada respiratória – ou superdosagem de medicamentos ou condição neuromuscular impeça a resposta respiratória adequada à hipoxemia ou acidose hipercápnica. A função neurológica pode deteriorar-se e a isquemia miocárdica ou mesmo o infarto podem ser precipitados pela hipoxemia. Além disso, cada causa tem suas próprias manifestações específicas (ver mais adiante).

## DIAGNÓSTICO

Como parte do diagnóstico da IRespA, o médico tem três objetivos: (1) confirmar a suspeita clínica de que existe IRespA, (2) classificar o tipo de IRespA em hipoxemia primária ou hipercapnia primária (Tabela 96.2) (p. ex., hipoxemia causada por hipoventilação *versus* hipoxemia causada por incompatibilidade da $\dot{V}/\dot{Q}$ ou desvio) e (3) determinar a causa específica. Definir o tipo de insuficiência respiratória aguda e determinar a causa específica são pré-requisitos para o manejo ideal.

A abordagem inicial para o diagnóstico consiste em considerar informações de quatro fontes: (1) anamnese e exame físico; (2)

anormalidades fisiológicas, sobretudo distúrbios da gasometria arterial, que ajudam a estabelecer os mecanismos de hipoxemia; (3) achados radiográficos de tórax; e (4) outros testes que visam elucidar causas específicas. Em muitos casos, o quadro clínico coletado pela anamnese é tão claro que o tipo presuntivo de IRespA (e, às vezes, a causa) é óbvio; portanto, o tratamento pode ser iniciado enquanto os exames laboratoriais confirmatórios são solicitados. Em outros casos, um médico pode ser solicitado a ver um paciente em razão de uma radiografia de tórax anormal, saturação de oxigênio anormal ou gasometria arterial anormal solicitada por outro médico e pode obter as informações pertinentes com base nessas alterações. Quando o grau de hipoxemia é potencialmente fatal, as decisões terapêuticas têm de ser tomadas rapidamente, mesmo se os dados forem limitados. O médico precisa obter informações atualizadas continuamente e deve ver a maioria das decisões terapêuticas como ensaios terapêuticos, com monitoramento cuidadoso para avaliar os benefícios e possíveis efeitos prejudiciais.

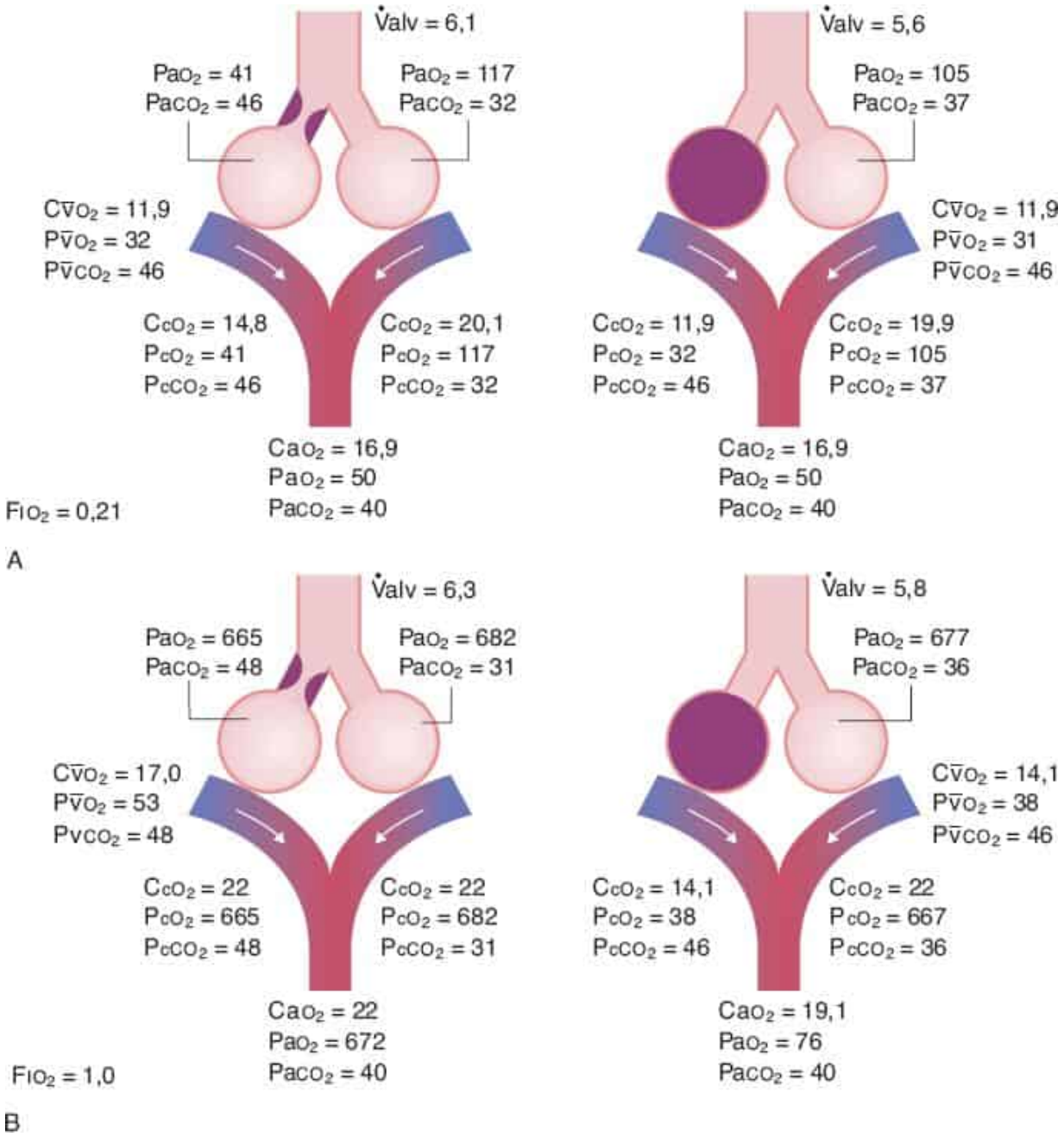


**FIGURA 96.2** **Oxigenação arterial.** Comparação do efeito sobre a oxigenação arterial do aumento da fração de oxigênio inspirado ($F_{IO_2}$) da respiração do ar ambiente ($F_{IO_2}$ = 0,21) (**A**) para a respiração de oxigênio a 100% ($F_{IO_2}$ = 1,0) (**B**) com baixa relação ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) (*esquerda*) e desvio (*direita*), em modelo pulmonar de dois compartimentos. Desvio (*shunting*) e diminuição de $\dot{V}/\dot{Q}$ podem levar a gasometria arterial idêntica (pressão parcial de

oxigênio no sangue arterial [$Pa_{O_2}$] = 50 mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial [$Pa_{CO_2}$] = 40 mmHg). A resposta à administração de oxigênio suplementar é muito diferente. A hipoxemia é corrigida apenas parcialmente pela respiração de oxigênio a 100% quando um desvio está presente porque a oxigenação arterial representa a média do conteúdo de oxigênio capilar final ($Cc_{O_2}$) de várias partes do pulmão, e não a média das pressões parciais de oxigênio (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar final [$Pc_{CO_2}$]). Quando os valores de $Cc_{O_2}$ são misturados, a $Pa_{O_2}$ é determinada a partir do conteúdo resultante de oxigênio no sangue arterial ($Ca_{O_2}$) pela relação associação-dissociação da oxi-hemoglobina (ver Figura 96.1). Quando há $\dot{V}/\dot{Q}$ baixa (como é frequentemente o caso em pacientes com DPOC), um aumento na $FI_{O_2}$ aumenta a pressão parcial alveolar de oxigênio ($P_{O_2}$) da unidade $\dot{V}/\dot{Q}$ baixa e leva a aumento acentuado da $P_{O_2}$ arterial. Os valores nesta figura foram gerados a partir da modelagem para resultar na mesma $Pa_{CO_2}$ (40 mmHg) para todas as quatro situações mostradas; esse é o motivo das pequenas mudanças na ventilação alveolar (V) em algumas das condições. Várias suposições são feitas: não existe limitação de difusão; consumo de oxigênio = 300 mℓ/min e produção de $CO_2$ = 240 mℓ/min; débito cardíaco = 6,0 ℓ/min; as regiões de baixo $\dot{V}/\dot{Q}$ nos painéis esquerdos representam 60% do débito cardíaco perfundindo alvéolos com $\dot{V}/\dot{Q}$ 25% do normal; e os desvios nos painéis direitos representam um desvio de 37% (ou seja, 37% do débito cardíaco é a perfusão de alvéolos sem ventilação).

## Avaliação clínica

A apresentação frequentemente reflete um de três cenários clínicos: (1) os efeitos sistêmicos da hipoxemia ou acidose respiratória, (2) os efeitos locais de doenças primárias (p. ex., pneumonia) ou secundárias (p. ex.,

insuficiência cardíaca) nos pulmões, e (3) os efeitos não pulmonares do processo mórbido subjacente (p. ex., choque em razão de sepse). Os efeitos clínicos de hipoxemia e acidose respiratória são manifestados principalmente no sistema nervoso central (p. ex., irritabilidade, agitação psicomotora, ansiedade, alterações da personalidade, depressão do nível de consciência, coma) e no sistema circulatório (p. ex., arritmias, hipotensão, hipertensão arterial sistêmica) (Tabela 96.3). Em pacientes com DPOC subjacente (Capítulo 82) com início gradual de insuficiência respiratória aguda, as anormalidades do sistema nervoso central podem ser os principais achados. A cianose, que exige pelo menos 5 g/dℓ de hemoglobina insaturada para ser detectada, pode não ocorrer antes do desenvolvimento de hipoxia tissular grave, especialmente em pacientes com anemia subjacente.

Os sinais e sintomas pulmonares frequentemente refletem a doença respiratória que causa a IRespA. Os exemplos incluem tosse e expectoração com pneumonia (Capítulo 91) ou dor torácica pleurítica decorrente de tromboembolismo pulmonar com infarto (Capítulo 74). Dispneia e dificuldade respiratória são reflexos inespecíficos da dificuldade do sistema respiratório em atender às demandas crescentes das doenças pulmonares e não pulmonares.

Os achados físicos podem estar associados a um processo pulmonar patológico específico, como pneumonia (Capítulo 91), que frequentemente resulta em respiração brônquica e crepitações na ausculta, ou edema pulmonar cardiogênico (Capítulo 52), que comumente está associado a crepitações (estertores) ou uma terceira bulha cardíaca ($B_3$). Os achados anormais podem ser mínimos ou ausentes em pacientes com SDRA ou tromboembolismo pulmonar (Capítulo 74).

Em alguns pacientes, o quadro clínico é dominado pelo processo mórbido subjacente, particularmente com doenças que causam SDRA, como sepse (Capítulo 100), pneumonia grave (Capítulo 91), aspiração de conteúdo gástrico (Capítulo 88) e traumatismo. Nessas condições, os achados do exame físico costumam ser inespecíficos, sem indícios óbvios, exceto, por exemplo, febre com sepse ou pneumonia e hipotensão com choque séptico.

| Tabela 96.3 | Manifestações clínicas da hipoxemia e da hipercapnia. |
|---|---|
| **HIPOXEMIA** | **HIPERCAPNIA** |
| Taquicardia | Sonolência |
| Taquipneia | Letargia |
| Ansiedade | Inquietação |
| Diaforese | Tremor |
| Estado mental alterado | Fala ininteligível |
| Confusão | Cefaleia |
| Cianose | Asterixe |
| Hipertensão arterial sistêmica | Papiledema |
| Hipotensão | Coma |
| Bradicardia | Diaforese |
| Convulsões | |
| Coma | |
| Acidose láctica* | |

*Geralmente indica redução adicional do aporte de oxigênio em razão de débito cardíaco inadequado, anemia grave ou redistribuição do fluxo sanguíneo.

## Avaliação das anormalidades fisiológicas

A suspeita clínica de IRespA tem de ser investigada por gasometria arterial para responder a várias perguntas.

*Existe hipoxemia*? A resposta é amplamente baseada na $FIO_2$ e na $PaO_2$ ou $SaO_2$. O grau de hipoxemia não apenas confirma o diagnóstico de

insuficiência respiratória aguda, mas também ajuda a definir sua gravidade.

*Existe hipoventilação*? Se a $Pa_{CO_2}$ estiver elevada, há hipoventilação alveolar.

*O grau de hipoventilação explica totalmente a hipoxemia?* Se a $P(A\text{-}a)_{O_2}$ for normal, a hipoventilação explica plenamente a ocorrência e o grau de hipoxemia. Quando esse for o caso, as causas mais prováveis de IRespA são anomalias do SNC ou da parede torácica. Se a $P(A\text{-}a)_{O_2}$ estiver aumentada, mas a hipoventilação não explicar totalmente a hipoxemia, obrigatoriamente existe outra condição; os diagnósticos comuns incluem DPOC (Capítulo 82), asma grave (Capítulo 81), pneumonia (Capítulo 91) e estágios iniciais de SDRA.

Se houver hipoxemia sem hipoventilação, uma $P(A\text{-}a)_{O_2}$ elevada deve ser confirmada, e a resposta à respiração de uma mistura de $O_2$ intensificada responderia a esta pergunta: *O aumento da $P(A\text{-}a)_{O_2}$ é o resultado de uma anormalidade $\dot{V}/\dot{Q}$ ou de um desvio (shunting)?* Se a hipoxemia for principalmente o resultado de uma anormalidade $\dot{V}/\dot{Q}$, a causa provável é uma doença das vias respiratórias, seja DPOC ou asma aguda grave, ou uma doença vascular, como tromboembolismo pulmonar. Se desvio efetivo (unidades pulmonares com valores $\dot{V}/\dot{Q}$ muito baixos, mas não zero) for a principal explicação para a hipoxemia, a causa provável consistiria em processos que preenchem os alvéolos (p. ex., edema pulmonar cardiogênico, edema pulmonar não cardiogênico ou SDRA grave ou secreção pulmonar purulenta na pneumonia aguda) ou, menos comumente, um desvio (*shunt*) intracardíaco ou intrapulmonar anatômico. As condições que preenchem os alvéolos devem ser confirmadas por achados anormais em uma radiografia de tórax; se a radiografia for normal, a possibilidade de desvio (*shunt*) intracardíaco (Capítulo 61) ou tromboembolismo (Capítulo 74) deve ser investigada. Se houver redução da concentração de oxigênio venoso misto, as causas de um débito cardíaco reduzido devem ser consideradas, incluindo insuficiência cardíaca aguda ou crônica ou hipovolemia.

## Radiografia de tórax

A radiografia de tórax na IRespA provavelmente mostrará um de três padrões (Figura 96.3): (1) normal (ou relativamente normal), (2) opacidades localizadas preenchendo alvéolos ou (3) opacidades difusas preenchendo alvéolos. Opacidades intersticiais difusas também são possíveis, mas as doenças que causam esse padrão geralmente têm um início mais gradual e estão associadas à insuficiência respiratória crônica. Se a radiografia de tórax estiver normal (ou seja, "limpa" ou relativamente "limpa"), as doenças das vias respiratórias, como DPOC e asma, ou doenças vasculares pulmonares, como tromboembolismo, são mais prováveis. Se existir uma anormalidade localizada de enchimento alveolar, a pneumonia é a principal consideração, mas embolia pulmonar com infarto também deve ser considerada. Quando existem anormalidades difusas de enchimento alveolar (bilateral) (e-Figura. 96.1), as principais considerações são edema pulmonar cardiogênico e SDRA (p. ex., como visto após sepse, traumatismo, pneumonia ou aspiração de conteúdo gástrico). A combinação da radiografia de tórax e da interpretação da gasometria arterial pode ser útil. O achado de desvio (*shunt*) significativo é sugestivo de SDRA em um paciente em que o diagnóstico não era clinicamente óbvio; a radiografia de tórax deve ajudar a confirmar essa possibilidade.

**E-FIGURA 96.1 Dano alveolar difuso em paciente com síndrome de desconforto respiratório aguda (SDRA).** A radiografia de tórax mostra opacificação em vidro fosco bilateralmente difusa e consolidação em um paciente com insuficiência respiratória aguda decorrente de SDRA e subsequente intubação. (Cortesia de Paul Stark.)

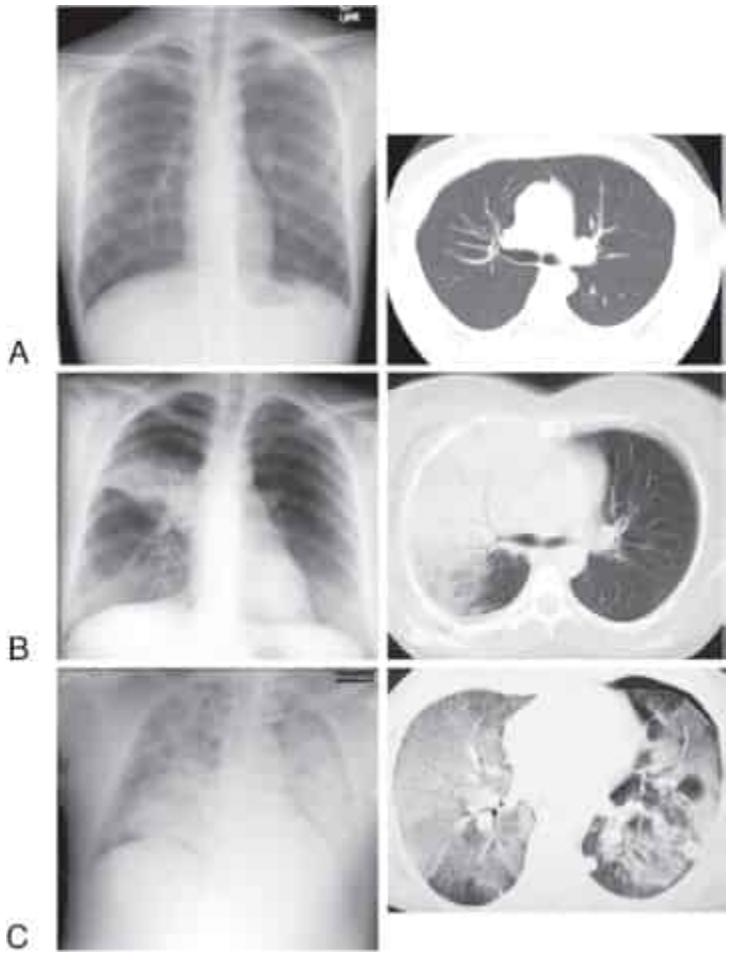


**FIGURA 96.3 Radiografias de tórax (*esquerda*) e tomografias computadorizadas (*direita*) dos três achados mais comuns em doenças que causam insuficiência respiratória aguda. A.** Tórax relativamente limpo, consistente com exacerbação aguda de doença das vias respiratórias (p. ex., asma, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou sistema nervoso central ou doença neuromuscular como causa de IRespA. **B.** Opacidade localizada de enchimento alveolar, mais comumente observada na pneumonia aguda. **C.** Opacidades difusas bilaterais de enchimento alveolar consistentes com síndrome de desconforto respiratório agudo ou edema pulmonar cardiogênico. A tomografia computadorizada (TC) mostrada em (**C**) exibe pequeno pneumotórax esquerdo e cavidades ou cistos que não são evidentes na incidência anteroposterior (AP) da radiografia do tórax.

## Outras avaliações

Para todos os pacientes com IRespA devem ser solicitados hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, exames de bioquímica sanguínea de rotina, tempo de protrombina e urinálise para rastrear possíveis causas subjacentes e comorbidades. Outros exames de sangue devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico. Os exemplos incluem nível de lipase sérica se a pancreatite for uma possível causa de SDRA e provas de função tireóidea se hipotireoidismo grave for uma possível causa de hipoventilação. Hemoculturas são recomendadas quando há suspeita de uma causa infecciosa, como sepse. Um exame toxicológico de urina é recomendado se superdosagem de medicamentos/drogas for uma possibilidade.

Qualquer coleção anormal de líquido, especialmente derrame pleural (Capítulo 92), geralmente deve ser aspirada para fins diagnósticos. A coloração de Gram e cultura de escarro são indicadas quando há suspeita de pneumonia.

Outros exames específicos devem ser direcionados pela anamnese, pelo exame físico, pela gasometria arterial e pela radiografia de tórax. Uma tomografia computadorizada (TC) abdominal é indicada para pesquisar a fonte de infecção em um paciente com sepse e SDRA. Uma TC de tórax pode ajudar a definir a doença pulmonar se a radiografia de tórax não for definitiva. A arteriografia por TC da circulação pulmonar pode diagnosticar tromboembolismo pulmonar (Capítulo 74). Uma TC de crânio pode ser indicada se houver suspeita de acidente vascular encefálico (AVE) envolvendo o centro respiratório. Os estudos rotineiros da bioquímica do sangue conseguem detectar cetoacidose diabética ou insuficiência renal como causas contribuintes.

# TRATAMENTO

## Medidas gerais

O manejo da IRespA depende de sua causa, de suas manifestações clínicas e das condições subjacentes do paciente.

Algumas metas se aplicam a todos os pacientes: melhora da hipoxemia para eliminar ou reduzir significativamente a ameaça aguda à vida; correção da acidose se for considerada uma ameaça à vida; manutenção do débito cardíaco ou melhora se o débito cardíaco estiver comprometido; tratamento do processo mórbido subjacente e prevenção de complicações previsíveis.

Os métodos precisos para melhorar a hipoxemia dependem da causa da IRespA.[1,2] No entanto, o aumento na concentração inspirada de $O_2$ é a base do tratamento para quase todos os pacientes, embora possa não produzir um aumento acentuado na $Pa_{O_2}$ em pacientes cujo processo fisiopatológico subjacente envolva uma quantidade significativa de pulmão com baixas relações ventilação-perfusão ou desvio verdadeiro. O tratamento precoce é preferido. Por exemplo, a pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) iniciada no ambiente pré-hospitalar pode reduzir as taxas de intubação subsequentes e de mortalidade.[A1] Frequentemente, entretanto, a oxigenoterapia inicial isolada é tão boa quanto a ventilação não invasiva inicial. A oxigenoterapia conservadora[A2] é tão boa quanto uma terapia mais liberal, e a meta de $Sa_{O_2}$ periférica não deve ser superior a 94 a 96%.[A3]

O nível de acidose que exige conduta diferente do tratamento do processo da doença subjacente é uma questão de debate. Embora a normalização do pH arterial tenha sido sugerida no passado, a acidose respiratória parece ser bem tolerada em muitos pacientes com SDRA grave, portanto, um paciente com pH de 7,15 ou superior não precisa de terapia com bicarbonato. Se a acidemia coexistir com complicações clínicas, como arritmias cardíacas ou diminuição do nível de consciência, sem outra causa óbvia, devem ser consideradas medidas para elevar o pH. A meta terapêutica é o alívio ou redução das complicações associadas, melhorando o nível de acidose; a normalização do pH geralmente não é indicada (Capítulo 110).

A manutenção do débito cardíaco é fundamental para o aporte de $O_2$ na IRespA, principalmente porque a ventilação mecânica e

a pressão expiratória final positiva (PEEP) podem comprometer o débito cardíaco. A colocação de um cateter na artéria pulmonar possibilita a medição do débito cardíaco e das pressões de enchimento, mas a maioria dos pacientes com esses cateteres não se sai melhor do que pacientes semelhantes tratados sem eles. No entanto, o uso seletivo do cateterismo da artéria pulmonar diagnóstico pode ajudar a determinar a causa do edema pulmonar (cardiogênico *versus* não cardiogênico) e a base fisiológica do choque (sepse, hipovolemia ou débito cardíaco diminuído por função cardíaca prejudicada) em pacientes selecionados nos quais o diagnóstico não seja claro.

Muitas intervenções terapêuticas que melhoram as variáveis fisiológicas a curto prazo pioram os desfechos clinicamente importantes a longo prazo. Por exemplo, transfundir todos os pacientes para manter níveis de hemoglobina acima de 10 g/dℓ *aumenta* a taxa de mortalidade de pacientes em estado crítico que não tiveram um infarto agudo do miocárdio (IAM) e não têm angina instável, mesmo que a capacidade de transporte de $O_2$ do sangue seja agudamente aumentada. O uso de um volume corrente relativamente grande (p. ex., 12 mℓ/kg de peso corporal previsto, que é equivalente a aproximadamente 10 a 10,5 mℓ/kg de peso corporal medido em pacientes com sobrepeso) *aumenta* a taxa de mortalidade em pacientes com SDRA em comparação com um volume corrente mais baixo (6 mg/kg de peso corporal previsto), embora aumente mais a $Pa_{O_2}$ a curto prazo do que menor volume corrente. Quando os agentes vasopressores não são mais necessários para apoiar a pressão arterial sistêmica na SDRA, a reposição volêmica liberal para otimizar a perfusão de órgãos geralmente é prejudicial à função pulmonar e aumenta a duração da ventilação mecânica e da terapia intensiva.

As melhorias na oxigenação, no estado acidobásico e no débito cardíaco não são mais do que um benefício temporário, a menos que os processos mórbidos subjacentes sejam diagnosticados e tratados adequadamente. Em pacientes com SDRA, a sepse não tratada ou tratada de forma subótima pode

piorar a lesão no pulmão e em outros órgãos, apesar dos cuidados de suporte ideais. Da mesma forma, se a causa precipitante da IRespA em um paciente com DPOC não for identificada e tratada, os cuidados de suporte provavelmente serão inúteis. As complicações podem surgir dos efeitos fisiológicos da anormalidade da troca gasosa, dos processos mórbidos responsáveis pela IRespA, da doença grave e do comprometimento associado da homeostase (p. ex., privação de sono) ou de complicações iatrogênicas da terapia.

## Terapia para melhorar a oxigenação

$Pa_{O_2}$ maior que 60 mmHg é geralmente adequada para produzir $Sa_{O_2}$ entre 90 e 95 e fornecer um conteúdo de oxigênio adequado do sangue para a oxigenação dos tecidos. A $Pa_{O_2}$ pode ser aumentada pela administração de $O_2$ suplementar, por manipulações farmacológicas, pela CPAP, pela ventilação mecânica com ou sem manobras como a PEEP e pelo decúbito ventral. PEEP, manipulações farmacológicas e troca de decúbito são usadas principalmente em pacientes com SDRA (ver adiante).

A escolha inicial da concentração e do volume de $O_2$ suplementar é baseada na gravidade da hipoxemia, no diagnóstico clínico, no provável mecanismo causador da hipoxemia e nos sistemas de administração de $O_2$ disponíveis. Para que a $F_{IO_2}$ traqueal seja igual à $F_{IO_2}$ administrada, o sistema de administração de $O_2$ tem de fornecer um fluxo que corresponda ao fluxo inspiratório máximo do paciente com gás de $F_{IO_2}$ conhecida. Os misturadores de $O_2$ de alto fluxo podem atingir essa meta fornecendo gás a 80 ℓ/min ou mais para um paciente não intubado. Esses sistemas exigem grande fluxo de $O_2$ (de uma unidade de parede ou cilindro), no entanto, e não estão universalmente disponíveis. Outros sistemas para pacientes não intubados (incluindo cânulas nasais, máscaras faciais simples e máscaras sem reinalação ou com reinalação parcial) usam um regulador simples que mistura o ar ambiente com $O_2$ de uma

unidade de parede ou de cilindros, com fluxos resultantes que frequentemente não correspondem ao fluxo inspiratório máximo do paciente. O paciente retira mais ar do ambiente, e a $FIO_2$ traqueal resultante ou pressão parcial de oxigênio no gás inspirado ($PaO_2$) é desconhecida. O volume de ar arrastado depende do padrão inspiratório do paciente e da ventilação minuto. Embora a $FIO_2$ resultante não seja conhecida, esses sistemas são satisfatórios se o fornecimento for constante e se eles resultarem em saturação arterial de $O_2$ adequada, conforme monitorado por gasometria arterial ou oximetria. As cânulas nasais padrão podem fornecer uma $FIO_2$ traqueal de aproximadamente 0,50, e as máscaras sem respirador podem fornecer 50 a 100% de $O_2$; em ambos os casos, isso depende do padrão inspiratório e da taxa de fluxo. Se houver apenas hipoventilação ou incompatibilidade $\dot{V}/\dot{Q}$, apenas um pequeno incremento na $FIO_2$ (p. ex., uma $FIO_2$ de 0,24 ou 0,28 fornecida por máscara facial de Venturi ou por ventilação mecânica; ou 1 a 2 ℓ /min $O_2$ entregue por cânulas nasais) provavelmente será necessário. Por comparação, se o desvio acentuado ou muitas unidades pulmonares com $\dot{V}/\dot{Q}$ baixo, mas não zero, forem a causa da hipoxemia, uma $FIO_2$ consideravelmente mais alta (p. ex., > 0,7) pode ser necessária, e mesmo esta $FIO_2$ alta pode não reverter a hipoxemia. Uma prática comum quando se suspeita de desvio significativo é fornecer $FIO_2$ de 1,0 e, em seguida, ajustar a $FIO_2$ para baixo conforme orientado pela $PaO_2$ ou $SaO_2$ resultante.

A concentração de $O_2$ que é tóxica para os pulmões em pacientes criticamente enfermos não é conhecida, mas a lesão prévia pode fornecer tolerância à toxicidade do $O_2$, enquanto a exposição anterior a agentes condicionantes, como a bleomicina, pode aumentar a lesão oxidativa. Uma $FIO_2$ igual ou superior a 0,7 é geralmente considerada prejudicial ao pulmão humano normal. Como não se sabe qual concentração mais baixa é segura, no entanto, os pacientes devem receber a $FIO_2$ mais baixa que forneça $SaO_2$ adequada (≥ 90%). Se uma $FIO_2$ igual ou superior a 0,5 a 0,7 for necessária para a oxigenação adequada, outras

medidas, especialmente a PEEP ou CPAP, devem ser consideradas. Mesmo uma $F_{IO_2}$ mais baixa, de cerca de 0,5, pode estar associada a ação ciliar prejudicada nas vias respiratórias e comprometimento da destruição bacteriana por macrófagos alveolares, mas a importância clínica desses efeitos não é conhecida.

Uma baixa concentração de $O_2$ suplementar pode ser administrada por meio de cânula nasal, o que a maioria dos pacientes considera confortável e permite tossir, falar, comer e beber enquanto recebe $O_2$. Quando as vias nasais estão abertas, a $P_{IO_2}$ não depende muito de o paciente respirar pelo nariz ou pela boca, porque o $O_2$ é arrastado da faringe nasal posterior durante a respiração bucal. O nível de $O_2$ pode ser ajustado pela taxa de fluxo para as cânulas nasais. Em pacientes com DPOC, os fluxos tão baixos quanto 0,5 a 2 ℓ/min são geralmente adequados, a menos que um desvio intrapulmonar esteja contribuindo para a hipoxemia, como geralmente ocorre na pneumonia aguda. Em fluxos maiores que aproximadamente 6 ℓ/min, apenas um pequeno aumento adicional na $P_{IO_2}$ pode ser alcançado. Em razão do fluxo de gás pelo nariz ter um efeito secante e irritante, a máscara facial deve ser considerada em altas taxas de fluxo. As máscaras faciais de $O_2$ pelo princípio de Venturi possibilitam a regulação da $F_{IO_2}$ e podem ser particularmente úteis na suspeita de DPOC, sendo importante evitar a retenção de $CO_2$ que pode estar associada à administração desregulada de $O_2$. Uma $F_{IO_2}$ mais alta de 0,5 a quase 1,0 pode ser administrada por meio de máscara facial sem reinalação com reservatório de $O_2$. Uma opção adicional para o fornecimento de concentrações mais altas de oxigênio ao paciente com respiração espontânea é o oxigênio nasal de alto fluxo, que é umidificado e pode ser fornecido de 10 a 60 ℓ/min. Esse método mais recente de fornecimento de oxigênio fornece um baixo nível de pressão expiratória final positiva nas vias respiratórias e aumento modesto da eliminação de dióxido de carbono. No entanto, essa terapia reduz apenas marginalmente

as taxas subsequentes de intubação e seu benefício a longo prazo é incerto.[A4,A5] enquanto o uso de máscara facial e sobretudo de elmo para ventilação não invasiva reduz a necessidade de intubação e o risco de morte, [A5b] embora a ventilação não invasiva por elmo não pareça ser superior a oxigênio nasal de alto fluxo nos pacientes com CO VID-19 (Capítulo 342A) que apresentam insuficiência respiratória hipoxêmica moderada a grave. [A5c]

Se o paciente tiver hipoxemia refratária, acidose ou elevado trabalho respiratório, deve-se considerar a inubação endotraqueal para fornecer ventilação com pressão positiva. As indicações para a colocação de uma via respiratória artificial em um paciente com insuficiência respiratória aguda são proteger as vias respiratórias contra a aspiração de conteúdo gástrico, aumentar a $F_{IO_2}$, facilitar a ventilação mecânica e, possivelmente, auxiliar no controle das secreções respiratórias (Capítulo 97).

As manobras ventilatórias que podem aumentar a oxigenação arterial incluem a própria ventilação mecânica e a administração da PEEP ou CPAP, todas as quais permitem a ventilação de áreas do pulmão que antes eram mal ventiladas ou não ventiladas. Embora grandes volumes correntes com ventilação mecânica possam “abrir” áreas de atelectasia e possam melhorar a oxigenação inicialmente, esses volumes correntes mais elevados podem causar lesão pulmonar induzida por ventilador, particularmente se o pulmão já tiver sido lesado (Capítulo 97).[3]

CPAP refere-se à manutenção da pressão positiva durante o ciclo respiratório durante a respiração espontânea. A PEEP refere-se à manutenção da pressão positiva ao longo do ciclo expiratório quando aplicada junto com a ventilação mecânica (Capítulo 97). A CPAP e a PEEP podem resultar no recrutamento de regiões microatelectásicas do pulmão que são perfundidas, mas não foram ventiladas anteriormente, contribuindo substancialmente para a hipoxemia. CPAP e PEEP têm a vantagem teórica de manter algumas dessas regiões abertas durante a expiração, evitando o fechamento cíclico e a reabertura

das unidades pulmonares, o que pode resultar em estresse e lesão da parede alveolar.

## Medidas de suporte

Todo paciente com insuficiência respiratória aguda corre risco de trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar e úlcera gástrica por estresse. A anticoagulação profilática para prevenir a trombose venosa é recomendada para pacientes que não correm alto risco de complicações hemorrágicas; compressão sequencial dos membros inferiores é preferida para pacientes de alto risco (Capítulo 74). A nutrição é importante para manter a força necessária no desmame. Em pacientes com SDRA, a alimentação enteral limitada por até 6 dias é tão boa quanto a alimentação enteral completa em termos de dias sem ventilação, taxa de mortalidade em 60 dias e complicações infecciosas, e alimentação limitada induz menos intolerância gastrintestinal.

O melhor meio de prevenir a ulceração por estresse gástrico não é conhecido, mas as evidências atuais indicam que o uso de um bloqueador do receptor de $H_2$ é superior à administração gástrica de sucralfato com base em um grande ensaio clínico randomizado e controlado que encontrou maior incidência de sangramento significativo em pacientes recebendo sucralfato do que naqueles recebendo ranitidina. As evidências também indicam que os inibidores da bomba de prótons podem ser úteis no ambiente de tratamento intensivo, embora haja preocupação de que uma supressão ácida mais completa com esses agentes possa levar a maior incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (Capítulo 91).

As evidências atuais apoiam a manutenção da cabeceira da cama elevada em um ângulo de 45° para reduzir a aspiração e o risco de pneumonia associada à ventilação em pacientes criticamente enfermos. Devem ser feitas tentativas para garantir um padrão normal de sono diurno e noturno, incluindo a minimização da atividade e a redução da iluminação direta à noite. O paciente deve mudar de posição com frequência,

incluindo sentar-se em uma cadeira e caminhar curtas distâncias, se possível, mesmo enquanto recebe suporte ventilatório mecânico. A mobilização pode aumentar a remoção de secreções, ajudar a manter a função musculoesquelética, reduzir o risco de trombose venosa profunda e fornecer benefícios psicológicos.

Para facilitar a mobilização precoce e o desmame da ventilação mecânica, os agentes sedativos devem ser minimizados e os benzodiazepínicos devem ser evitados devido ao seu potencial de induzir ou exacerbar *delirium* em doenças críticas. Testes diários de despertar e respiração espontânea em pacientes ventilados mecanicamente facilitam o desmame, reduzem o tempo de ventilação mecânica e aumentam a sobrevida.[4]

## SÍNDROMES DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA ESPECÍFICAS

### Doença pulmonar obstrutiva crônica

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A epidemiologia e a biopatologia da DPOC são discutidas no Capítulo 82.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando os pacientes com DPOC desenvolvem insuficiência respiratória aguda, eles geralmente relatam agravamento da dispneia e aumento da produção de expectoração. A IRespA também pode se manifestar como alteração do estado mental, arritmias ou outras anormalidades cardiovasculares. A IRespA deve ser aventada sempre que os pacientes com DPOC apresentam alterações clínicas inespecíficas significativas.

#### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser confirmado por uma gasometria arterial que revela hipoventilação alveolar com $Pa_{CO_2}$ elevada e pH acidêmico. O pH é útil para avaliar se a hipoventilação é parcial ou exclusivamente aguda. O pH diminui em aproximadamente 0,08 para cada aumento de 10 mmHg na $Pa_{CO_2}$ na acidose respiratória aguda sem compensação renal. Em comparação, na acidose respiratória crônica com compensação renal normal, o pH diminui apenas cerca de 0,03 para cada aumento de 10 mmHg na $Pa_{CO_2}$.

## TRATAMENTO

### Cuidados gerais

Assim que a insuficiência respiratória aguda for confirmada em um paciente com DPOC, a atenção deve se concentrar na identificação dos eventos precipitantes (Tabela 96.4), incluindo aumento da resistência das vias respiratórias, causado por broncospasmo ou aumento de secreções, frequentemente associado a infecção viral das vias respiratórias superiores; atelectasia, pneumonia ou edema pulmonar; diminuição do impulso ventilatório, secundária à hipersedação; diminuição da força ou função muscular, frequentemente relacionada a anormalidades eletrolíticas, incluindo hipofosfatemia e hipomagnesemia; elasticidade da parede torácica diminuída, possivelmente relacionada a fratura de costela, derrame pleural, íleo paralítico ou ascite; ou aumento das necessidades metabólicas de $O_2$ que podem estar associadas a uma infecção sistêmica. Algumas dessas anormalidades podem prejudicar o mecanismo da tosse e diminuir a eliminação das secreções das vias respiratórias.

### Infecção

O evento precipitante específico mais comum é a infecção das vias respiratórias, especialmente bronquite aguda. O papel desempenhado por agentes virais, *Mycoplasma pneumoniae*,

colonizadores crônicos das vias respiratórias inferiores, como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, e outros patógenos agudos é difícil de determinar. As exacerbações agudas da DPOC comumente resultam de novas infecções, e não do reaparecimento de uma infecção por colonização preexistente. Os antibióticos encurtam pouco a duração da exacerbação, sem aumento significativo na toxicidade, em comparação com o placebo; o impacto dos antibióticos no surgimento subsequente de microrganismos resistentes não é conhecido. É prática padrão usar antibióticos para tratar um paciente com DPOC que apresenta exacerbação grave o suficiente para causar insuficiência respiratória aguda e que tem evidências consistentes com traqueobronquite aguda (Capítulos 82 e 90). A pneumonia pode ser responsável por 10 a 20% dos casos de insuficiência respiratória aguda em pacientes com DPOC. Em comparação com a população fisiologicamente normal, os pacientes com DPOC que têm pneumonia adquirida na comunidade são mais propensos a ter bactérias entéricas gram-negativas ou infecções por *Legionella* e estão mais sujeitos a ter microrganismos resistentes a antibióticos.

## Outras causas precipitantes

Outras causas precipitantes comuns de insuficiência respiratória aguda incluem insuficiência cardíaca e piora da DPOC subjacente, frequentemente relacionada à não adesão aos medicamentos. O tromboembolismo pulmonar também deve ser considerado, principalmente se nenhuma outra causa de insuficiência respiratória aguda for identificada.

## Tratamento mecânico

A decisão de instituir ventilação mecânica em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória aguda deve ser tomada com base clínica e não é ditada por nenhum valor específico de gasometria arterial. Em geral, se o paciente está alerta e pode cooperar com o tratamento, a ventilação mecânica muitas vezes

não é necessária. Se o suporte ventilatório for necessário (Capítulo 97), a decisão é sobre usar ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) (sem intubação endotraqueal) ou intubação endotraqueal com ventilação com pressão positiva. Vários ensaios clínicos demonstraram que a VNIPP é preferida para pacientes com DPOC e pode diminuir a taxa de mortalidade se for aplicada em pacientes apropriados sem características que possam levar a complicações, como diminuição acentuada do estado mental, hipotensão ou incapacidade para tolerar a máscara facial de ajuste perfeito necessária para a VNIPP. A prova terapêutica com VNIPP exige monitoramento rigoroso. Se o paciente desenvolver piora da acidose (pH < 7,25), declínio do estado mental ou piora da oxigenação, a intubação endotraqueal é indicada. Na maioria dos pacientes, a melhora do pH e da $Pa_{CO_2}$ em 30 minutos a duas horas é um indicador de sucesso. A maioria dos pacientes com insuficiência respiratória aguda causada por exacerbação da DPOC exige tratamento em UTI, onde estão disponíveis médicos, profissionais de enfermagem e assistência respiratória adequados (Capítulo 82).

| **Tabela 96.4** | **Princípios no tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com insuficiência respiratória aguda.** |
|---|---|

1. Monitorar e tratar a hipoxemia potencialmente fatal (essas medidas devem ser realizadas simultaneamente).
   a. Avaliar o paciente clinicamente e determinar a oxigenação por gasometria arterial e/ou oximetria.
      (1) Se o paciente estiver hipoxêmico, iniciar a oxigenoterapia suplementar com cânulas nasais (fluxos baixos [1 a 2 ℓ/min] são geralmente suficientes) ou por máscara facial de Venturi (24 ou 28% de oxigênio fornecido).
      (2) Se o paciente precisar de suporte ventilatório, considerar ventilação não invasiva.

(3) Determinar se o paciente precisa ser intubado; esta é quase sempre uma decisão clínica. A ação imediata é necessária se o paciente estiver em coma ou extremamente obnubilado.

b. Meta razoável para a maioria dos pacientes é $Pao_2$ de 55 a 60 mmHg ou $Sao_2$ de 88 a 90%.

c. Após mudanças na $FIO_2$, verificar os gases sanguíneos e monitorar regularmente se há sinais de retenção de dióxido de carbono e agravamento da acidose respiratória.

2. Começar a corrigir a acidose potencialmente fatal.

   a. A abordagem mais efetiva é corrigir a causa subjacente da insuficiência respiratória aguda (p. ex., broncospasmo, infecção, insuficiência cardíaca).

   b. Considerar a instituição de suporte ventilatório, baseado principalmente em considerações clínicas.

   c. Na acidose grave, o uso de bicarbonato não costuma ser efetivo e há poucas evidências de benefício clínico.

3. Se for necessário suporte ventilatório, considerar ventilação mecânica não invasiva.

   a. O paciente deve ter reflexos das vias respiratórias superiores intactos e estar alerta, cooperativo e hemodinamicamente estável.

   b. É necessário monitoramento cuidadoso; se o paciente não tolerar a máscara, tornar-se hemodinamicamente instável ou apresentar deterioração do estado mental ou agravamento da acidose, considere a intubação.

4. Tratar a obstrução das vias respiratórias e o processo mórbido subjacente que desencadeou o episódio de insuficiência respiratória aguda.

   a. Tratar a obstrução das vias respiratórias com agentes farmacológicos: corticosteroides sistêmicos e

broncodilatadores (ipratrópio e agentes beta-adrenérgicos).

b. Melhorar a eliminação das secreções: estimular o paciente a tossir, instituir fisioterapia respiratória se a tosse estiver prejudicada e uma prova terapêutica parecer efetiva.

c. Tratar o processo mórbido subjacente (p. ex., antibióticos, diuréticos).

5. Prevenir complicações do processo mórbido e minimizar complicações iatrogênicas.

   a. Profilaxia de tromboembolismo pulmonar: prescrever compressão pneumática intermitente ou usar heparina não fracionada (HNF) em baixas doses SC ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) se não houver contraindicações.

   b. Complicações gastrintestinais: administrar profilaxia para sangramento gastrintestinal em pacientes que precisam de ventilação mecânica.

   c. Hemodinâmica: se o paciente estiver ventilado, monitorar e minimizar a auto PEEP, que pode causar hipotensão e barotrauma.

      (1) Tratar a obstrução subjacente das vias respiratórias.

      (2) Minimizar a ventilação minuto; usar hipoventilação controlada.

      (3) Sedação é necessária para diminuir a frequência respiratória e possibilitar tempo expiratório adequado

      (4) Usar pequenos volumes correntes (6 a 8 mℓ/kg/PCP); aumentar a taxa de fluxo inspiratório para diminuir o tempo inspiratório e aumentar o tempo expiratório.

   d. Arritmias cardíacas: manter a oxigenação e normalizar eletrólitos.

$FIO_2$ = fração de oxigênio inspirado; $PaO_2$ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PCP = peso corporal previsto; PEEP = pressão expiratória final positiva; $SaO_2$ = saturação de oxigênio.

## PROGNÓSTICO

A IRespA em pacientes com DPOC grave está associada a uma taxa de mortalidade hospitalar de 6 a 20%. A gravidade da doença subjacente e a gravidade da doença precipitante aguda são determinantes importantes da sobrevida hospitalar. A taxa de mortalidade hospitalar é maior se a insuficiência respiratória estiver associada a um pH inferior a 7,25 e se o paciente necessitar de ventilação mecânica invasiva. No entanto, o pH, a $PaCO_2$ e outras características clínicas não são confiáveis para prever as chances de sobrevida de determinado paciente até a alta hospitalar.

# Síndrome de desconforto respiratório agudo

## DEFINIÇÃO

A SDRA é o início abrupto de lesão pulmonar difusa caracterizada por hipoxemia grave (desvio) e infiltrados pulmonares bilaterais não explicados por insuficiência cardíaca esquerda (Tabela 96.5). A gravidade da SDRA é determinada com base na $PaO_2$ dividida pela $FIO_2$ ($PaO_2/FIO_2$, também chamada de razão P/F). Essas categorias de oxigenação exigem ventilação com pressão positiva com pressão expiratória final positiva de pelo menos 5 $cmH_2O$.

Uma limitação dessa definição é que ela não inclui pacientes com IRespA semelhante à SDRA, mas que não estejam recebendo ventilação com pressão positiva. Essa lesão pulmonar aguda precoce pode ser diagnosticada em pacientes com respiração espontânea que tenham infiltrados pulmonares bilaterais e nos quais a $FIO_2$ inspirada pode ser estimada e a $PaO_2$ medida.[5] Além disso, a saturação de oxigênio medida por oxímetro de pulso pode ser substituída pela $PaO_2$ medida diretamente na maioria dos pacientes para medir a razão P/F. Se os pacientes com lesão pulmonar aguda precoce puderem ser identificados antes da necessidade de ventilação com pressão positiva, eles podem ser tratados com estratégias, como oxigênio nasal de alto fluxo, que poderiam alentecer a progressão da IRespA.

## EPIDEMIOLOGIA

A SDRA é uma síndrome clínica desencadeada mais comumente por infecções pulmonares ou não pulmonares, aspiração de conteúdo gástrico ou traumatismo grave (Tabela 96.6). A incidência anual de SDRA é de cerca de 80 casos por 100.000 na população adulta dos EUA, com alta frequência em UTI em todo o mundo.[6] Esses números aumentaram substancialmente com a pandemia de COVID-19 (causada pelo SARS-CoV-2, Capítulo 342A).[6b,6c] O fator precipitante subjacente pode afetar e lesar os pulmões diretamente, como em pneumonia difusa ou aspiração de conteúdo gástrico, ou pode afetar os pulmões indiretamente, como na sepse grave de origem não pulmonar (Capítulo 100) ou grave traumatismo não torácico associado a choque (Capítulo 103).[7] A sepse é a causa precipitante mais comum de SDRA em todo o mundo. Os microrganismos variam amplamente, desde bactérias gram-negativas e gram-positivas e vírus (p. ex., vírus influenza H1N1 em 2009) a infecções por *Leptospira* ou malária. Pode ser difícil determinar se a pneumonia é difusa, com disseminação endobrônquica envolvendo a maioria dos pulmões, ou se a pneumonia localizada precipitou uma síndrome de sepse, com lesão secundária em outras partes dos pulmões.

**Tabela 96.5** **Definição da SDRA de Berlim.**

| CRITÉRIO | SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO |
|---|---|
| **Cronologia** | No prazo de 1 semana após um agravo clínico conhecido ou sinais/sintomas respiratórios novos/agravados |
| **Exames de imagem do tórax** | Opacidades bilaterais – não totalmente explicadas por efusões, colapso lobar/pulmonar ou nódulos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Origem do edema** | | Insuficiência respiratória não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica<br>Exige avaliação objetiva (p. ex., ecocardiograma) para excluir edema hidrostático | |
| **Oxigenação** | **LEVE** | **MODERADA** | **FORTE** |
| | 200 < $Pao_2/Fio_2$ ≤ 300 com PEEP ou CPAP ≥ 5 $cmH_2O$ | 100 < $Pao_2/Fio_2$ ≤ 200 com PEEP ≥ 5 $cmH_2O$ | $Pao_2/Fio_2$ ≤ 100 com PEEP ≥ 5 $cmH_2O$ |

CPAP = pressão positiva contínua nas vias respiratórias; $FIO_2$ = fração de oxigênio inspirado; $PaO_2$ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PEEP = pressão expiratória final positiva. (De Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.)

| **Tabela 96.6** | **Distúrbios associados à síndrome de desconforto respiratório agudo.** |
|---|---|
| **COMUM** | |
| Sepse (infecção bacteriana gram-positiva ou gram-negativa, viral, fúngica ou parasitária; Capítulo 100) | |
| Pneumonia difusa (bacteriana, viral ou fúngica; Capítulo 91) | |
| Aspiração de conteúdo gástrico | |
| Traumatismo (geralmente grave; Capítulo 103) | |
| **MENOS COMUM** | |
| Quase afogamento (água doce ou salgada; Capítulo 88) | |

Superdosagem de medicamentos/drogas

- Ácido acetilsalicílico (Capítulo 76)
- Heroína e outros narcóticos (Capítulo 31)

Lesão pulmonar associada à transfusão (Capítulo 167)

Transfusão maciça de sangue (provavelmente um marcador de traumatismo grave, mas também observada em pacientes com hemorragia digestiva grave, sobretudo se tiverem doença hepática grave; Capítulo 167)

Inalação de fumaça ou gases corrosivos (geralmente são necessárias altas concentrações; Capítulo 88)

Pancreatite aguda (Capítulo 135)

Embolia gordurosa (Capítulo 260)

*Bypass* cardiopulmonar (Capítulo 65)

## BIOPATOLOGIA

### Patologia

Apesar da variedade de processos mórbidos subjacentes que levam à SDRA, a resposta do pulmão a esses danos resulta em achados clínicos semelhantes, mudanças fisiológicas e anormalidades morfológicas. As anormalidades histopatológicas na SDRA são inespecíficas e são descritas como dano alveolar de uso difuso pelos patologistas. Estudos ultraestruturais com microscopia eletrônica geralmente mostram lesão epitelial endotelial e alveolar. A histologia de rotina mostra inflamação aguda, geralmente com neutrófilos predominando no fluido do edema alveolar. Membranas hialinas são encontradas em alguns, mas não em todos os pacientes, semelhantes às observadas em recém-nascidos prematuros com síndrome do desconforto respiratório infantil, presumivelmente relacionado a um ambiente pró-coagulante nos alvéolos lesados. As proteínas plasmáticas de grande peso molecular, incluindo fibrinogênio, se acumulam e fatores inflamatórios levam à deposição de fibrina. A "inundação alveolar" prejudica o surfactante, que é anormal em quantidade

e qualidade. O resultado é a microatelectasia, que pode estar associada ao comprometimento da função imunológica. A resolução da SDRA depende, em parte, da restauração de uma barreira epitelial alveolar funcional que seja capaz de remover o líquido do edema alveolar pelo transporte de líquido vetorial dependente de sódio. Degradar produtos do pró-colágeno frequentemente leva à fibrose. A função pulmonar melhora com o tempo em alguns sobreviventes de SDRA, mas a fibrose costuma ser reversível.

## Fisiopatologia

As anormalidades fisiológicas são dominadas por hipoxemia grave com desvio, diminuição da complacência pulmonar, diminuição da capacidade residual funcional, aumento do espaço morto pulmonar e aumento do trabalho respiratório. Inicialmente, a $Pa_{CO_2}$ está baixa ou normal, geralmente associada ao aumento da ventilação minuto. Acredita-se que as anormalidades iniciais na oxigenação estejam relacionadas a inundação e colapso alveolar, que criam um desvio fisiológico. À medida que a lesão pulmonar progride, especialmente em pacientes que requerem suporte ventilatório, pode ocorrer fibroproliferação; os pulmões (incluindo alvéolos, vasos sanguíneos e pequenas vias respiratórias) remodelam e cicatrizam, com perda da microvasculatura. Em alguns pacientes, essas mudanças resultam em hipertensão pulmonar e aumento do espaço morto pulmonar; elevações substanciais da ventilação minuto são, às vezes, necessárias para atingir uma $Pa_{CO_2}$ normal, mesmo quando as anormalidades de oxigenação estão melhorando.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos casos de SDRA, o início coincide com ou ocorre até 72 horas após o início do processo mórbido subjacente; o tempo médio desde o início da causa subjacente até o início da SDRA é de 12 a 24 horas. O quadro clínico apresentado é dominado por angústia respiratória e pelos achados laboratoriais associados de hipoxemia grave, taquipneia, aumento da ventilação minuto e infiltrados alveolares generalizados ou opacidades na radiografia de tórax. A apresentação clínica também pode refletir

manifestações do processo mórbido subjacente, como sepse grave com hipotensão e outras manifestações de infecção sistêmica.

## DIAGNÓSTICO

É crucial para o diagnóstico diferenciar SDRA de edema pulmonar cardiogênico puro (Tabela 96.7). Nenhum exame de sangue específico ou achado de lavado broncoalveolar (Capítulo 79) é específico o suficiente para ser útil no diagnóstico de SDRA. Além disso, a SDRA pode coexistir com insuficiência ventricular esquerda ou sobrecarga de volume intravascular, e até 30% dos pacientes com SDRA apresentam pressão arterial pulmonar elevada em algum momento durante sua evolução clínica (Tabela 96.7).

## TRATAMENTO

O tratamento da SDRA consiste predominantemente em suporte respiratório e tratamento do distúrbio subjacente (Figura. 96.4).[8,9,9b] A sepse, que é uma condição predisponente comum para o desenvolvimento de SDRA, deve ser tratada prontamente (Capítulo 100).[10]

Como a infecção é a causa mais comum de SDRA, é muito importante identificar a fonte pulmonar ou extrapulmonar da infecção. O diagnóstico diferencial de pneumonia (Capítulo 91) deve ser considerado cuidadosamente, incluindo a determinação se o paciente é imunossuprimido e, como resultado, suscetível a uma variedade mais ampla de agentes infecciosos. Pneumonia causada por vírus influenza (Capítulo 340), vírus sincicial respiratório (Capítulo 338) ou outros vírus deve ser considerada. O questionamento de viagem recente deve informar a exposição do paciente a malária (Capítulo 324), leptospirose (Capítulo 307), erliquiose (Capítulo 311) ou infecções fúngicas, como coccidioidomicose (Capítulo 316) ou blastomicose (Capítulo 316). Se o paciente tiver uma fonte de infecção abdominal, abordagens diagnósticas, radiológicas e cirúrgicas adequadas são

necessárias para estabelecer um diagnóstico e drenar a infecção. Insuficiência cardíaca esquerda ou sobrecarga de volume intravascular concomitante deve ser tratada imediatamente (Capítulo 53).

As recomendações atuais para ventilação mecânica com proteção pulmonar por intubação endotraqueal na SDRA (Tabela 96.8) enfatizam volumes correntes mais baixos com base no peso corporal previsto do paciente (Capítulo 97).[11,12] Essa abordagem também inclui o alcance de uma pressão de platô nas vias respiratórias inferior a 30 $cmH_2O$. A PEEP é um pilar na estratégia ventilatória para SDRA; embora o método para determinar o nível ideal da PEEP não tenha sido estabelecido, níveis mais altos da PEEP parecem ser prejudiciais em comparação com níveis mais baixos.[A6] A PEEP possibilita que uma $F_{IO_2}$ mais baixa forneça oxigenação adequada, reduzindo, assim, o risco de toxicidade por $O_2$. Também pode prevenir o colapso cíclico e a reabertura de unidades pulmonares, um processo que se acredita ser a principal causa de lesão pulmonar induzida por ventilador, mesmo quando a oxigenação adequada puder ser obtida com níveis relativamente baixos da $F_{IO_2}$. Com base em um ensaio clínico, o uso precoce de besilato de cisatracúrio (infusão rápida de 15 mg seguida por 37,5 mg/hora durante 48 horas), um bloqueador neuromuscular, pode reduzir as taxas de mortalidade de SDRA em cerca de 25% em pacientes com SDRA moderadamente grave com a P/F abaixo de 150 mmHg. Em pacientes com SDRA grave que não respondem à terapia padrão, mas têm uma expectativa de vida razoável e não apresentam falência de múltiplos órgãos, a oxigenação por membrana extracorpórea é uma terapia de resgate aceitável, embora não totalmente comprovada,[13,13b] que pode ser reservada para pacientes que necessitem dela como terapia de resgate para hipoxemia refratária.[A7] Os dados também indicam que o posicionamento prono reduz a mortalidade em pacientes com SDRA moderada a grave (P/F inicial < 150 mmHg).[A8]

Em pacientes com SDRA, uma estratégia de reposição volêmica conservadora diminui a duração da ventilação com pressão positiva[A9] e pode ser instituída se o paciente não estiver em choque, conforme definido pela necessidade de vasopressores para suportar a pressão arterial sistêmica. O princípio primário de uma estratégia conservadora de equilíbrio hídrico é atingir um balanço hídrico negativo diário de 0,5 a 2 ℓ, geralmente limitando a infusão IV de soluções e administrando diuréticos pelo menos 2 vezes/dia, embora uma dosagem mais frequente possa ser necessária. A aferição pressão da artéria pulmonar ou central venosa não é de grande valor para orientar o equilíbrio de fluidos na maioria dos casos.

**Tabela 96.7** **Características de edema pulmonar não cardiogênico e de edema pulmonar cardiogênico.***

| EDEMA NÃO CARDIOGÊNICO (SDRA) | EDEMA CARDIOGÊNICO/SOBRECARGA DE VOLUME |
|---|---|
| **HISTÓRIA PREGRESSA** | |
| Sem história pregressa de doença cardíaca | História pregressa de doença cardíaca |
| Equilíbrio hídrico adequado (difícil de avaliar após reposição volêmica de choque ou traumatismo) | Hipertensão, dor torácica, palpitações de início recente; balanço hídrico positivo |
| **EXAME FÍSICO** | |
| Veias do pescoço planas | Veias do pescoço elevadas |
| Pulsos hiperdinâmicos | Aumento do ventrículo esquerdo, levantamento precordial, |

| | |
|---|---|
| | discinesia |
| Galope fisiológico | B3 e B4; sopros |
| Ausência de edema | Edema: flanco, pré-sacral, pernas |
| **ELETROCARDIOGRAMA** | |
| Taquicardia sinusal, alterações inespecíficas de ST-T | Evidências de isquemia prévia ou contínua, taquicardia supraventricular, hipertrofia ventricular esquerda |
| **RADIOGRAFIA DE TÓRAX** | |
| Tamanho normal do coração | Cardiomegalia |
| Distribuição periférica de infiltrados | Infiltrados centrais ou basilares; congestão peribrônquica e vascular |
| Aerobroncogramas comuns (80%) | Linhas septais (linhas de Kerley), aerobroncogramas (25%), derrame pleural |
| **AFERIÇÕES HEMODINÂMICAS** | |
| Pressão capilar pulmonar < 15 mmHg, índice cardíaco > 3,5 ℓ/min/$m^2$ | Pressão capilar pulmonar > 18 mmHg, índice cardíaco < 3,5 ℓ/min/$m^2$ com isquemia, pode ser > 3,5 ℓ/min/$m^2$ com sobrecarga de volume |
| **ECOCARDIOGRAMA** | |
| Ecocardiograma transtorácico mostrando fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 50% | Ecocardiograma transtorácico mostrando fração de ejeção ventricular esquerda diminuída |

| VALORES LABORATORIAIS | |
|---|---|
| Peptídio natriurético tipo B < 100 pg/mℓ | Peptídio natriurético tipo B > 500 pg/mℓ |

*Essas características não são muito sensíveis nem específicas. Embora os achados sejam mais comumente associados ao tipo de edema pulmonar listado, eles não têm alto valor preditivo positivo ou negativo. SDRA = síndrome de desconforto respiratório agudo.

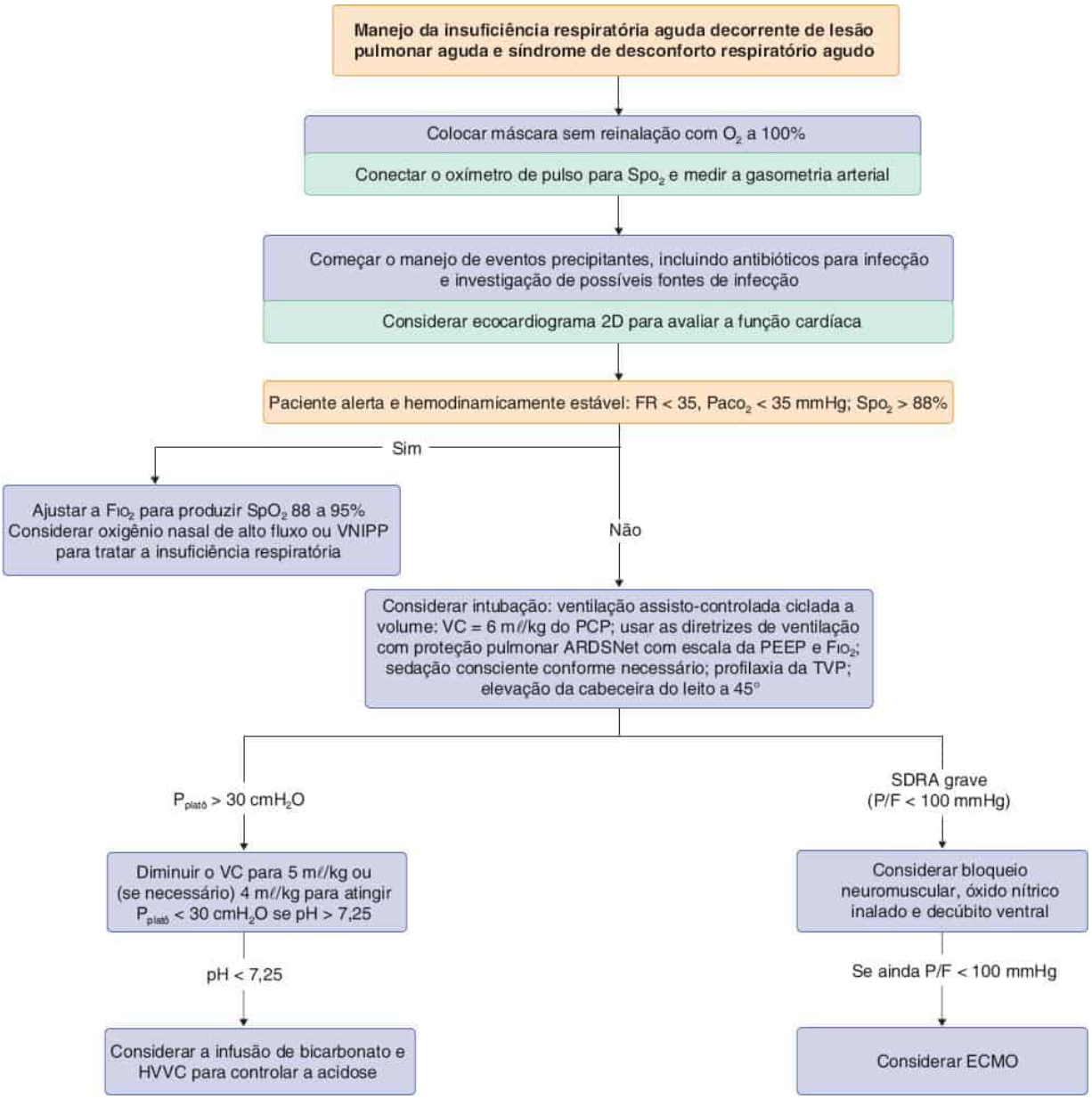


**FIGURA 96.4 Manejo da insuficiência respiratória aguda causada por lesão pulmonar aguda e síndrome de desconforto respiratório agudo.** HVVC = hemofiltração venovenosa contínua; TVP = trombose venosa profunda; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; VNIPP = ventilação não invasiva com pressão positiva; PCP = peso corporal previsto; PEEP = pressão expiratória final positiva; P/F = $PaO_2/FIO_2$; $P_{platô}$ = pressão de platô

nas vias respiratórias; FR = frequência respiratória; $Sp_{O_2}$ = saturação arterial de oxigênio; VC = volume corrente.

| Tabela 96.8 | Protocolo de manejo ventilatório da ARDS Network segundo volume corrente e pressão de platô das vias respiratórias.[a] |
|---|---|

Calcular o PCP (em kg):

- PCP masculino: 50 + 0,91 (altura em centímetros – 152,4)
- PCP feminino: 45,5 + 0,91 (altura em centímetros – 152,4)

Selecionar o modo de controle assistido

Definir volume corrente inicial em 8 mℓ/kg de PCP

Reduzir volume corrente em 1 mℓ/kg em intervalos < 2 h até volume corrente = 6 mℓ/kg PCP

Definir FR inicial para ventilação minuto basal aproximada (FR máxima = 35 incursões respiratórias/min)

Definir a taxa de fluxo inspiratório maior do que a demanda do paciente (geralmente > 80 ℓ/min)

Ajustar volume corrente e FR ainda mais para atingir as metas de $P_{platô}$ e pH

- Se $P_{platô}$ > 30 $cmH_2O$: diminuir volume corrente em 1 mℓ/kg PCP (mínimo = 4 mℓ/kg de PCP)
- Se pH ≤ 7,30, aumentar a FR (máximo = 35 incursões respiratórias/min)
- Se pH < 7,15, aumentar a FR para 35 incursões respiratórias/min; considerar a administração de bicarbonato de sódio ou aumentar volume corrente

SDRA = síndrome de desconforto respiratório agudo; PCP = peso corporal previsto; $P_{platô}$ = pressão de platô (pressão das vias respiratórias no final da aplicação de volume corrente durante uma condição de ausência de fluxo de ar); FR = frequência respiratória. Consulte o *site* da ARDSNet (http://www.ardsnet.org) para obter mais detalhes sobre o protocolo, incluindo a abordagem para

definir a pressão expiratória final positiva e a fração de oxigênio inspirado.

[a]N.R.T.: No Brasil, ver Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica – 2013, da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) – Comitê de Ventilação Mecânica e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) – Comissão de Terapia Intensiva da SBPT em https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes_Brasileiras_de_Ventilacao_Mecanica_2013_AMIB_SBPT_Arquivo_Eletronico_Oficial.pdf.

## PROGNÓSTICO

As taxas de letalidade são de 30 a 50% e são muito dependentes da gravidade da doença, da condição predisponente subjacente e da existência de comorbidades. Com base no grau da hipoxemia (leve, 200 mmHg < $Pa_{O_2}/F_{IO_2}$ < 300 mmHg; moderada, 100 mmHg < $Pa_{O_2}/F_{IO_2}$ < 200 mmHg; e grave, $Pa_{O_2}/F_{IO_2}$ < 100 mmHg), as taxas de mortalidade de pacientes internados são em torno de 27, 32 e 45%, respectivamente, sem incluir pacientes com condições subjacentes graves, como câncer em estágio terminal.[14] Os pacientes que precisam de *driving pressures*[b] mais altas durante a intubação também têm pior prognóstico.[15] A memória, a fluência verbal e a função executiva são comprometidas em cerca de 13, 16 e 49% dos sobreviventes a longo prazo após SDRA.

## Insuficiência respiratória aguda sem doença pulmonar

IRespA sem anormalidades pulmonares (Tabela 96.2) se desenvolve em pacientes com impulso ventilatório deprimido secundário à disfunção do SNC e em pacientes com doença neuromuscular grave. O paciente prototípico com impulso ventilatório suprimido é a vítima de superdosagem de sedativo ou ansiolítico (Capítulo 102). O paciente prototípico com doença neuromuscular tem síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392). O tratamento para ambos os tipos de pacientes é de suporte. No caso de um paciente com superdosagem de sedativos, o limiar para intubação com suporte ventilatório mecânico deve ser baixo, porque essa condição temporária é rapidamente reversível quando o medicamento responsável é eliminado. Além disso, esses pacientes podem necessitar de intubação para proteção das vias respiratórias contra aspiração de conteúdo gástrico, independentemente de haver desenvolvido IRespA.

Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392) ou outras formas de doença neuromuscular progressiva devem ser monitorados com medições seriadas da capacidade vital e de sua capacidade de tossir e engolir. Em geral, quando a capacidade vital diminui para menos de 10 a 15 mℓ/kg de peso corporal e os reflexos normais das vias respiratórias do paciente estão prejudicados para proteção contra aspiração de conteúdo orofaríngeo ou gástrico, então a intubação e o suporte ventilatório mecânico devem ser considerados sem levar em consideração a $Pa_{CO_2}$ do paciente.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Goodacre S, Stevens JW, Pandor A, et al. Prehospital noninvasive ventilation for acute respiratory failure: systematic review, network meta-analysis, and individual patient data meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2014;21:960-970.

A2. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1711-1719.

A3. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-1705.

A3b. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:1301-1311.

A4. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-2196.

A5. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2099-2107.

A5b. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2020;324:57-67.

A5c. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs highflow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1731-1743.

A6. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1335-1345.

A7. Combes A, Hajage G, Capellier A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1965-1975.

A8. Park SY, Kim HJ, Yoo KH, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2015;7:356-367.

A9. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:155-170.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narendra DK, Hess DR, Sessler CN, et al. Update in management of severe hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 2017;152:867-879.
2. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, et al. Management of acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: a systematic review. *Med Sci (Basel)*. 2019;7:1-10.

3. Nieman GF, Satalin J, Kollisch-Singule M, et al. Physiology in medicine: understanding dynamic alveolar physiology to minimize ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol*. 2017; 122:1516-1522.
4. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, et al. Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and noninvasive ventilation immediately after extubation. *Chest*. 2017;151:166-180.
5. Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med*. 2017;5:524-534.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acuter distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315:788-800.
6b. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395: 507-513.
6c. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1201-1208.
7. Pfeifer R, Heussen N, Michalewicz E, et al. Incidence of adult respiratory distress syndrome in trauma patients: a systematic review and meta-analysis over a period of three decades. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83:496-506.

8. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377:562-572.
9. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;319:698-710.
9b. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020;46:315-328.
10. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388: 2416-2430.
11. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253-1263.
12. Cannon JW, Gutsche JT, Brodie D. Optimal strategies for severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin*. 2017;33:259-275.
13. Abrams D, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: 2017 update. *Chest*. 2017;38:655-666.
13b. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review. *JAMA*. 2019;322:557-568.
14. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, et al. Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS. *Chest*. 2017;152:1151-1158.
15. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747-755.

[b]N.R.T.: *Driving pressure* (DP) é a relação entre volume corrente e complacência estática do sistema respiratório (DP = volume corrente/complacência estática). Para fins de cálculo foi definida como a diferença entre a pressão de platô ($P_{platô}$) – pressão expiratória final positiva (PEEP).

# 97

# VENTILAÇÃO MECÂNICA

ARTHUR S. SLUTSKY E LAURENT BROCHARD

A ventilação mecânica (VM)[a] é uma terapia de suporte a vida em que um ventilador[b] fornece suporte parcial ou total para pacientes com insuficiência respiratória (Capítulo 96). As metas principais do suporte ventilatório são manter trocas gasosas adequadas, descansar os músculos respiratórios e diminuir o custo de oxigênio da respiração. Para atingir essas metas, o médico pode usar vários modos de ventilação e alterar a fração de oxigênio inspirado ($FIO_2$), a pressão na abertura das vias respiratórias no final de uma respiração e outras facetas do padrão de volume ou tempo de pressão gerado pelo ventilador.[1]

As estratégias de ventilação modernas se concentram em minimizar suas consequências iatrogênicas, como hiperinsuflação (da pressão positiva derivada endogenamente no final de uma respiração, ou seja, autoPEEP), atrofia por desuso dos músculos respiratórios e lesão pulmonar induzida por ventilador.[2] Meta importante das estratégias ventilatórias atuais é proteger o pulmão ventilado e aerado e, até certo ponto, proteger os músculos respiratórios. Em alguns pacientes, o médico deve estar disposto a aceitar gases no sangue arterial que não estejam na faixa normal para evitar essas complicações, usando níveis mais baixos de ventilação minuto ou volumes correntes menores.[3,3b] Em muitas situações, "menos pode ser mais". Por exemplo, para pacientes em estado crítico internados em UTI ≥ 72 horas, um protocolo conservador de oxigenoterapia (meta de $Pa_{O_2}$ entre 70 e 100 mmHg ou saturação de oxi-hemoglobina arterial entre 94 e 98%) parece reduzir a taxa de mortalidade em comparação com a terapia convencional ($Pa_{O_2}$ até 150 mmHg ou valores de saturação arterial de oxi-hemoglobina entre 97 e 100%).[A1,A2] Todavia, a redução adicional da $Pa_{O_2}$ de 55 para 75 mmHg não é benéfica [A2b] e pode ser deletéria. [A2c]

## TIPOS DE VENTILADORES MECÂNICOS

### Ventiladores de pressão negativa

O fornecimento de gás aos pulmões exige um gradiente de pressão hidrostática entre a abertura das vias respiratórias e os alvéolos. Durante a respiração espontânea esse gradiente de pressão é gerado pela contração da musculatura respiratória, que produz pressão pleural negativa. Alguns ventiladores criam pressão negativa em torno da parede torácica (p. ex., couraça) ou ao redor de todo o corpo abaixo do pescoço (p. ex., pulmão de aço). O pulmão de aço dificulta os cuidados de enfermagem porque envolve todo o corpo do paciente.

### Ventiladores de pressão positiva

A abordagem mais amplamente usada para ventilação mecânica é fornecer gás para os pulmões por meio de ventilação com pressão positiva (VPP) via tubo endotraqueal, traqueostomia ou máscara bem ajustada. A abordagem com máscara é considerada ventilação não invasiva (VNI) e é discutida a seguir.

O modo mais básico de VPP é a ventilação controlada, em que um volume corrente predefinido (ventilação-volume controlada) ou uma pressão inspiratória predefinida (pressão controlada) em uma frequência predeterminada é administrado, independentemente do esforço do paciente. Esta forma de ventilação é geralmente usada em pacientes que não conseguem iniciar respirações espontâneas (p. ex., pacientes fortemente sedados ou paralisados) ou naqueles que precisam de suporte ventilatório total em razão de doença pulmonar ou cardiovascular extremamente grave (p. ex., choque grave). No entanto, se o paciente não estiver fazendo nenhum esforço respiratório, pode ocorrer atrofia dos músculos respiratórios com relativa rapidez. Além disso, a respiração espontânea adicionada ao suporte mecânico frequentemente resulta em aeração e troca gasosa melhores. Por esses motivos, os médicos geralmente tentam limitar o tempo que um paciente fica paralisado e recebendo ventilação controlada. Ventilação assistida é o termo usado quando os esforços ventilatórios espontâneos do paciente acionam o ventilador, em vez de o ventilador deflagrar a respiração em uma frequência fixa.

## Pressão expiratória final positiva

Uma característica-chave que pode ser combinada com a maioria dos modos ventilatórios é o nível de pressão no final da expiração. A pressão expiratória final positiva (PEEP) é usada em pacientes com doenças pulmonares difusas (p. ex., edema pulmonar ou síndrome de desconforto respiratório agudo [SDRA]) para que as regiões alveolares colapsadas abertas durante a inspiração permaneçam abertas, para reabrir unidades pulmonares colapsadas, para redistribuir o líquido no pulmão, para aumentar a capacidade residual funcional e para redistribuir a ventilação para regiões mais baixas. Todas essas mudanças aumentam a compatibilidade de ventilação e perfusão, levando a melhor oxigenação e possibilitando a redução da concentração da $F_{IO_2}$. Além disso, quando a PEEP consegue manter parte do pulmão reaberta, ela possibilita que a ventilação seja fornecida a um volume pulmonar maior, reduzindo, assim, o risco de lesões. A PEEP geralmente não melhora a ventilação alveolar e, de fato, até aumenta o espaço morto por alvéolos superdistendidos, com diminuição concomitante do fluxo sanguíneo capilar alveolar em determinadas regiões do pulmão.

## Ventilação controlada por volume e pressão

A ventilação controlada por volume (ou ventilação limitada por volume) refere-se à ventilação mecânica na qual o volume corrente é predefinido. A principal vantagem é que o volume corrente fornecido é amplamente mantido, mesmo se a mecânica pulmonar mudar, garantindo, assim, uma pressão parcial mais constante de dióxido de carbono arterial ($P_{aCO_2}$). A desvantagem potencial é que, se a mecânica pulmonar se deteriorar, pressões mais altas podem ser necessárias para atingir a meta de volume corrente e as regiões de hiperinsuflação podem resultar em lesão pulmonar regional. Na ventilação controlada por volume, um limite superior para a pressão aplicada nas vias respiratórias é comumente usado por motivos de segurança.

Na ventilação controlada por pressão, o ventilador fornece respirações limitadas por pressão ao paciente; o volume entregue torna-se uma variável dependente. O volume corrente fornecido depende da pressão predefinida,

da frequência ventilatória, da razão inspiratória/expiratória e da mecânica respiratória do paciente (resistência, complacência e autoPEEP).

O tipo mais comum de ventilação é aquele em que o paciente assiste o ventilador, geralmente disparando a maioria ou todas as respirações. O termo *ventilação mecânica assistida* (controlada por volume ou por pressão) pode referir-se à ventilação limitada por volume ou ventilação limitada por pressão quando o paciente dispara algumas ou todas as respirações. Em qualquer um dos casos, o ventilador fornece respirações se ocorrer apneia. Esse modo também é conhecido como ventilação assisto-controlada (A/C). Durante a ventilação assistida, o controle da pressão é frequentemente considerado mais confortável para o paciente, porque não limita a ventilação fornecida em resposta à demanda do paciente. A desvantagem é que o volume corrente é mais difícil de controlar porque é fortemente influenciado pelo esforço do paciente. Na ventilação assisto-controlada por volume, o volume é estritamente controlado, mas a sobredistensão local ainda pode ocorrer quando o paciente apresenta impulso respiratório alto. Neste último modo, fluxos máximos altos são necessários para minimizar o trabalho respiratório.

## Ventilação mandatória intermitente

Ventilação mandatória intermitente (VMI) refere-se a um modo no qual o paciente recebe um volume predefinido (e, portanto, mandatório) ou respirações limitadas por pressão do ventilador, mas também respira espontaneamente com mínimo ou nenhum suporte. As respirações mandatórias são disparadas pelo paciente e são sincronizadas (VMI sincronizada), com respirações espontâneas frequentemente auxiliadas por ventilação de suporte de pressão. Embora este modo fosse popular no passado, atualmente há poucas indicações para seu uso.

## Ventilação com suporte de pressão

A ventilação com suporte de pressão é um modo ventilatório acionado pelo paciente com limitação de pressão. Após o paciente acionar o ventilador criando uma pequena pressão negativa ou um baixo fluxo inspiratório na abertura das vias respiratórias, o ventilador muda para o modo inspiratório e

fornece o fluxo de ar necessário para manter um nível predefinido de pressão. Em contraste com a ventilação controlada por pressão, a inspiração termina quando o fluxo de ar inspiratório cai para determinado limiar (o algoritmo específico varia de ventilador para ventilador e é frequentemente ajustável). Este modo fornece flexibilidade para o paciente com relação ao volume corrente, fluxo inspiratório e razão do período de tempo permitido para inspiração em comparação com a expiração. O volume corrente depende do esforço do paciente, da mecânica do sistema respiratório e do nível de pressão definido para suporte. É considerado confortável para o paciente. A desvantagem é que é fácil "sobrepujar" o paciente, proporcionando respirações que excedem as necessidades do paciente e que podem resultar em assincronia paciente-ventilador. A ventilação com suporte de pressão tem sido usada para desmamar pacientes porque fornece uma maneira simples de reduzir a magnitude do suporte mecânico, porque o paciente assume uma fração maior do trabalho ventilatório. Tornou-se o modo de ventilação usado com mais frequência após alguns dias de ventilação mecânica.

## Ventilação de alta frequência

A ventilação de alta frequência refere-se aos modos que têm a característica comum de fornecer ventilação em frequências substancialmente maiores do que as usadas durante a respiração normal. Durante a ventilação de alta frequência, os volumes correntes podem ser menores que o espaço morto, de modo que o transporte adequado de gás ocorre por vários mecanismos de convecção e difusão. O interesse por esses modos de ventilação diminuiu para pacientes adultos porque parece não ser melhor ou até pior do que a ventilação convencional para adultos com SDRA.

## Assistência ventilatória ajustada neuralmente e ventilação assistida proporcional

Uma das dificuldades em fornecer ventilação assistida é garantir que haja sincronia adequada entre o impulso respiratório do paciente e o fornecimento das respirações do ventilador, sobretudo em pacientes com mecânica respiratória marcadamente anormal, restritiva ou obstrutiva, ou se

o paciente tiver autoPEEP significativa. Dois modos de ventilação, a ventilação assistida proporcional (PAV) e a assistência ventilatória neuralmente ajustada (NAVA), foram desenvolvidos e implementados em alguns ventiladores, em parte para resolver esta questão. Embora ambos os modos forneçam ventilação (e pressão) em proporção direta ao esforço instantâneo do paciente, nenhuma das abordagens é amplamente utilizada.

A PAV é baseada nas relações matemáticas entre pressão, volume e fluxo de ar nas vias respiratórias a pressão aplicada pelos músculos respiratórios é usada para superar as perdas elásticas (*i. e.*, complacência) e as perdas resistivas do sistema respiratório. Na PAV, a pressão aplicada durante a inspiração varia com o esforço inspiratório do paciente e a mecânica respiratória. Em alguns ventiladores, a complacência e a resistência do paciente agora podem ser estimadas automaticamente, facilitando muito seu uso clínico.

A NAVA faz uso da atividade elétrica do diafragma ($EA_{di}$) medida por uma série de eletrodos colocados em um tubo nasogástrico inserido no esôfago. A pressão é então fornecida pelo ventilador em proporção direta à $EA_{di}$ (virtualmente) instantânea. Após a colocação do conjunto de eletrodos, NAVA é relativamente fácil de usar; o único parâmetro a ser definido é o fator de proporcionalidade que liga a $EA_{di}$ e a pressão fornecida pelo ventilador.

## Suporte ventilatório não invasivo com pressão positiva

A VPP pode ser fornecida por meio de uma máscara em vez de um tubo endotraqueal. Este método, que foi denominado não invasivo porque o paciente não está intubado, é conceitualmente simples, mas exige implementação e monitoramento apropriados para aplicação bem-sucedida.[4] São de particular importância a seleção dos pacientes e o treinamento adequado do pessoal do hospital. Os pacientes precisam estar lúcidos, cooperativos e estáveis hemodinamicamente. Os pacientes também devem ter reflexos das vias respiratórias superiores intactos para evitar a aspiração de material das vias respiratórias superiores para o pulmão e é indispensável que não haja lesões traumáticas faciais que impeçam o uso de máscara. Após o início da VNI, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados

e a VNI deve ser descontinuada se a condição clínica do paciente piorar, se o paciente desenvolver instabilidade cardiovascular ou se for provável a ocorrência de aspiração. A VNI também pode ser aplicada por meio de "capacete" (*helmet*) que evita alguns dos problemas associados ao uso de máscaras faciais.

A VNI tem vantagens potenciais em comparação com a ventilação invasiva. É relativamente fácil de aplicar e pode ser usada por curtos intervalos porque pode ser iniciada e interrompida facilmente. As principais vantagens são evitar complicações associadas à intubação, ser mais confortável para o paciente e reduzir a necessidade de sedação. Os pacientes que recebem VNI conseguem se comunicar verbalmente com a equipe de saúde e com os familiares, provavelmente conseguem dormir melhor e conseguem se alimentar caso estejam estáveis o suficiente para remover a máscara por curtos períodos.

No entanto, a VNI tem várias desvantagens. A implementação da VNI toma mais tempo dos cuidadores à beira do leito inicialmente, e o curso de tempo da correção dos gases sanguíneos é maior do que geralmente ocorre em pacientes intubados e ventilados. Distensão gástrica é incomum. Os dados apoiam fortemente o uso da VNI para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; ver mais adiante),[5] e é preferível no edema pulmonar cardiogênico. É incerto, entretanto, se a VNI melhora os desfechos em insuficiência respiratória hipoxêmica sem insuficiência ventilatória (ou seja, insuficiência respiratória hipoxêmica, não hipercápnica).[A3]

A PEEP sozinha também pode ser administrada em pacientes com respiração espontânea por uma técnica denominada pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP). Em pacientes com exacerbações de DPOC, PEEP e CPAP conseguem sobrepujar algumas das consequências mecânicas da auto PEEP (ver mais adiante) para minimizar o trabalho respiratório, desde que a magnitude da PEEP seja baixa o suficiente para não causar hiperinsuflação adicional. A CPAP também se mostrou muito efetiva no alívio da angústia respiratória associada ao edema pulmonar cardiogênico, com efeitos semelhantes aos da VNI.

A terapia com cânula nasal de alto fluxo (CNAF) oferece uma alternativa interessante para apoiar pacientes com insuficiência respiratória

hipoxêmica.[A4] O gás aquecido e totalmente umidificado em níveis ajustáveis de concentração de oxigênio é fornecido às vias respiratórias superiores. Esta técnica gera pequenos níveis de pressão positiva, depura o espaço morto das vias respiratórias superiores e foi associada à redução da taxa de mortalidade em um estudo randomizado de pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, causada principalmente por pneumonia. Embora a CNAF seja uma abordagem nova e estimulante para a ventilação, mais estudos são necessários para determinar quais pacientes serão beneficiados, quando é o momento ideal para iniciá-la e quais marcadores fisiológicos ou clínicos preveem seu fracasso na prevenção de intubação endotraqueal tardia.

## COMPLICAÇÕES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

### Intubação, sedação e imobilização no leito

A intubação endotraqueal pode ser usada para proteger as vias respiratórias de um paciente, para atuar como um conduto para fornecer gás do ventilador ao paciente, para evitar aspiração e para ajudar a toalete respiratória quando as secreções aumentam. No entanto, a intubação pode estar associada a complicações, incluindo o risco de aspiração durante a inserção do tubo endotraqueal, dificuldade de deglutição e comunicação, interrupção dos mecanismos normais de defesa do hospedeiro e traumatismo das vias respiratórias superiores. A pressão do balonete (*cuff*) do tubo que fornece vedação pneumática entre o tubo e a traqueia pode levar a regiões de isquemia traqueal e, por fim, causar estenose traqueal.

As vias respiratórias superiores são normalmente um meio efetivo de aquecer e umidificar os gases inspiratórios. Este sistema natural é contornado pelo tubo endotraqueal; gases inspiratórios inadequadamente umidificados reduzem a depuração mucociliar e resultam em espessamento das secreções traqueais. A ventilação com bolsa-máscara durante a intubação traqueal pode manter melhores concentrações de saturação de oxigênio e reduzir o risco de hipoxemia grave.[A4b]

A intubação afeta vários fatores que aumentam a probabilidade de pneumonia hospitalar (Capítulos 91 e 266). Normalmente, a tosse envolve aumento da pressão das vias respiratórias quando os músculos respiratórios

são contraídos contra a glote fechada; entretanto, o mecanismo é comprometido pelo tubo. Um tubo endotraqueal com *cuff* ajuda a prevenir a aspiração macroscópica, mas as secreções faríngeas que se acumulam na parte superior do *cuff* geralmente penetram nos pulmões. Os tubos endotraqueais são, com frequência, colonizados por microrganismos que causam a pneumonia associada à ventilação mecânica (Capítulo 91). Os tubos revestidos de prata conseguem reduzir esse risco, mas são consideravelmente mais caros do que os tubos endotraqueais convencionais e provavelmente não serão usados rotineiramente para a intubação inicial. Os tubos endotraqueais com um acesso que possibilita a aspiração de secreções acima do *cuff* também reduzem a incidência de pneumonia associada à VM, embora os resultados dos estudos tenham sido mistos.

Além disso, a intubação endotraqueal muitas vezes não é bem tolerada por pacientes acordados, e sempre há o perigo de o tubo ser desalojado inadvertidamente – uma complicação que pode ter consequências trágicas. A sedação é projetada para reduzir esse risco, bem como para prevenir ou tratar dessincronizações ou interação insatisfatória do paciente com o ventilador. As estratégias modernas se concentram em reduzir a sedação tanto quanto possível, incluindo a mobilização do paciente mesmo durante a ventilação e sedação leve com interrupção diariamente é, pelo menos, tão boa quanto ausência de sedação em termos de taxa de mortalidade na UTI.[A4c]. Entre os agentes sedativos, estudos sugerem que a dexmedetomidina conseguem reduzir o tempo de VM e diminuir a incidência de *delirium* em comparação com os benzodiazepínicos.[A5] No entanto, a dexmedetomidina não tem efeito na mortalidade e os pacientes que a recebem requerem mais sedação suplementar.[A6b]

Para diminuir a sedação, promover a mobilização do paciente e melhorar os cuidados bucais e a alimentação, uma traqueostomia pode ser realizada. No entanto, a traqueostomia também é acompanhada de complicações, e realizar uma traqueostomia na primeira semana não é melhor do que esperar até que o paciente seja ventilado por cerca de 10 a 15 dias,[A6] em parte porque os médicos não são acurados na previsão de quais pacientes necessitarão de suporte ventilatório prolongado.

## Comprometimento hemodinâmico

Instabilidade cardiovascular, que é a complicação peri-intubação mais comum, ocorre em até 40% das intubações realizadas em caráter de emergência. [5b] Os principais determinantes mecânicos da hemodinâmica cardiovascular durante a ventilação mecânica são a pressão intratorácica, as alterações no volume pulmonar e do volume circulatório do paciente. Um aumento do volume pulmonar pode ser benéfico se abrir as unidades pulmonares que foram fechadas (levando a diminuição na resistência vascular pulmonar) ou pode ser prejudicial se aumentar a resistência vascular pulmonar (por causa da superdistensão pulmonar com compressão concomitante dos vasos alveolares). Uma complicação da ventilação mecânica com altas pressões é, portanto, sobrecarga ventricular direita e *cor pulmonale* agudo.[6]

A VPP pode afetar a hemodinâmica cardiovascular por meio de seu efeito na pressão pleural, um efeito que está relacionado a mudanças no volume pulmonar e na rigidez da parede torácica, mas não necessariamente refletido diretamente nas medidas da pressão das vias respiratórias; a relação entre a pressão alveolar e o volume pulmonar depende da mecânica do sistema respiratório. Por exemplo, em um paciente com baixa complacência pulmonar (p. ex., SDRA), determinado aumento da pressão das vias respiratórias levará a um aumento muito menor no volume pulmonar do que em um paciente com DPOC, então o aumento da pressão pleural será muito menor no paciente com SDRA. Como resultado, os pacientes com SDRA toleram níveis de PEEP relativamente mais altos em comparação com pacientes com DPOC. Em volumes pulmonares muito altos, um efeito direto da pressão do pulmão no coração consegue aumentar a pressão pericárdica e, assim, diminuir o enchimento cardíaco.

## AutoPEEP, hiperinsuflação dinâmica e esforços inefetivos

Um fator crucial que influencia a hemodinâmica cardiovascular e outras variáveis fisiológicas é o desenvolvimento da autoPEEP, definida como a diferença entre a pressão alveolar e a pressão de abertura das vias respiratórias no final da expiração. A autoPEEP está associada à hiperinsuflação dinâmica, que é um aumento do volume pulmonar

expiratório final acima do valor que seria obtido se houvesse expiração completa para a capacidade residual funcional estática. Este fenômeno ocorre sempre que não há tempo suficiente para haver expiração completa. Os principais determinantes da autoPEEP e, portanto, da hiperinsuflação dinâmica são o aumento da resistência expiratória das vias respiratórias, a ventilação minuto elevada, o aumento da complacência do sistema respiratório e a diminuição do tempo expiratório.

A autoPEEP não é detectada por medições de pressão na abertura das vias respiratórias durante o ciclo do ventilador, porque a queda de pressão ocorre nas vias respiratórias a montante da medição da pressão nas vias respiratórias. Além disso, as medições de autoPEEP são difíceis de fazer em pacientes com respiração espontânea. Quando os pacientes não estão fazendo esforços respiratórios espontâneos, a autoPEEP pode ser avaliada como a diferença na pressão entre a PEEP definida e a pressão obtida quando a abertura das vias respiratórias é ocluída no final da expiração (e-Figura 97.1). Também pode ser avaliada pela mudança na pressão de platô após uma pausa prolongada durante a ventilação de ciclo de volume. Se for considerado seguro para o paciente, uma estimativa rápida do efeito autoPEEP na hemodinâmica cardiovascular pode ser obtida desconectando-se temporariamente o ventilador e possibilitando que a autoPEEP se aproxime de zero durante uma expiração longa. Se ela for inferior a 5 $cmH_2O$, será improvável que cause alterações clinicamente importantes nas pressões intravasculares medidas.

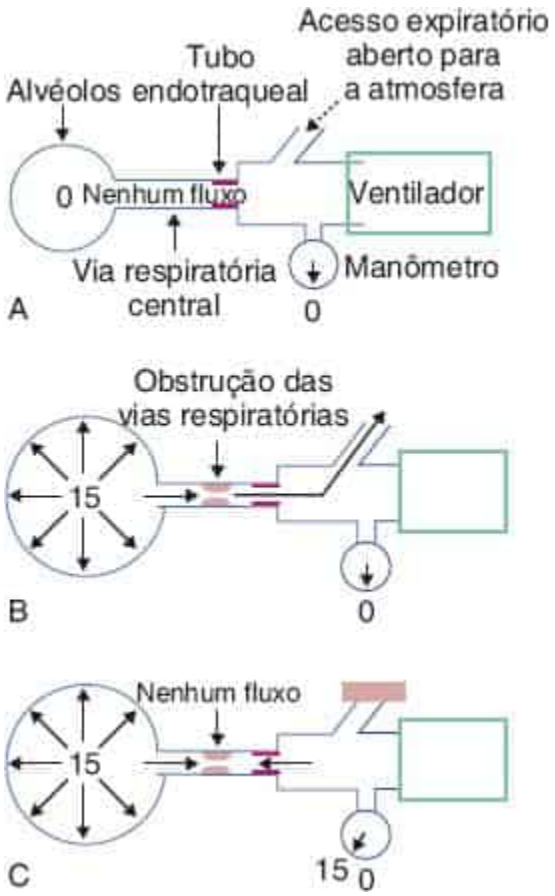


**E-FIGURA 97.1** **As relações entre a pressão alveolar, das vias respiratórias centrais e do circuito do ventilador no final da expiração nas seguintes condições. A.** Condições normais (sem pressão expiratória final positiva [autoPEEP]). **B.** Obstrução dinâmica grave das vias respiratórias com a porta expiratória aberta. **C.** Obstrução dinâmica grave das vias respiratórias com a porta expiratória ocluída no final da expiração. O nível da autoPEEP é identificado pela criação de retenção expiratória final, permitindo, assim, que as pressões alveolares, das vias respiratórias centrais e do circuito do ventilador se equilibrem, porque não há fluxo no circuito. Durante o equilíbrio, o nível de autoPEEP pode ser lido no manômetro do circuito do ventilador. (Modificada de Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:166-170.)

Se a autoPEEP não for considerada na interpretação da mecânica respiratória, as medições da complacência do sistema respiratório serão falsamente baixas. A hiperinsuflação dinâmica pode ser medida como o volume de gás liberado quando o tempo expiratório de determinada respiração é prolongado em 20 a 30 s. As técnicas para medir a autoPEEP baseiam-se na suposição de que nenhum esforço respiratório é feito e que

os alvéolos se comunicam com a abertura das vias respiratórias, permitindo, assim, o equilíbrio das pressões ou a expiração do gás retido. No entanto, essa suposição não é necessariamente correta em pacientes com obstrução grave das vias respiratórias (p. ex., estado de mal asmático) porque algumas vias respiratórias estão completamente fechadas.

Deve-se suspeitar de autoPEEP sempre que o fluxo no final da expiração for detectável ou quando o paciente não conseguir acionar o ventilador de forma consistente com os esforços inspiratórios. Essa falha em acionar o ventilador ocorre porque o paciente deve gerar pressão suficiente para superar o nível de autoPEEP antes de uma deflexão negativa de pressão ou geração de fluxo inspiratório (qualquer um dos quais pode ser usado pelo ventilador para detectar o início da inspiração) é detectado na abertura das vias respiratórias. Essas tentativas fracassadas são chamadas de esforços inefetivos e ocorrem com frequência (> 10% dos esforços respiratórios) em cerca de 25% dos pacientes que recebem ventilação com suporte de pressão, geralmente porque são "superassistidos".

A autoPEEP e a hiperinsuflação dinâmica associada têm inúmeras consequências prejudiciais. Em um paciente que não esteja respirando espontaneamente, a hiperinsuflação dinâmica aumenta a pressão pleural e a pressão atrial direita, levando à diminuição da pressão de direcionamento para o retorno venoso, com redução concomitante do débito cardíaco. Este efeito pode ser ampliado em pacientes com obstrução das vias respiratórias imediatamente após a intubação e o início da VM porque os mecanismos compensatórios para aumentar o retorno venoso são prejudicados por agentes farmacológicos que são frequentemente usados para preparar o paciente para a intubação, mas que também reduzem o tônus venoso e arterial. Nesses pacientes, a autoPEEP também pode levar à superestimação das pressões vasculares intratorácicas. Essa interpretação errônea, juntamente com a diminuição do débito cardíaco relacionado à alta pressão intratorácica, pode sugerir um diagnóstico de choque cardiogênico em vez do diagnóstico correto de autoPEEP.

Em um paciente com respiração espontânea, há dois motivos para a hiperinsuflação dinâmica aumentar significativamente o custo de oxigênio da respiração. Em primeiro lugar, como o sistema respiratório fica mais rígido com volumes pulmonares mais altos, é necessária mais energia para

completar cada ciclo ventilatório. Em segundo lugar, para iniciar o fluxo para o pulmão, o paciente deve gerar uma pressão alveolar inferior à pressão atmosférica. Entretanto, se houver hiperinsuflação dinâmica, o paciente deve primeiro realizar esforço inspiratório suficiente para superar a pressão alveolar expiratória final (positiva) antes que a pressão alveolar possa ser reduzida abaixo da pressão atmosférica; isso é conhecido como carga de limiar inspiratória. A hiperinsuflação também coloca o diafragma em desvantagem mecânica.

A autoPEEP ocorre mais provavelmente em pacientes com obstrução das vias respiratórias, especialmente quando há limitação do fluxo expiratório. Evitar níveis elevados de autoPEEP é um princípio fundamental na ventilação de pacientes com obstrução grave das vias respiratórias. A melhor maneira de minimizar o nível de autoPEEP é, geralmente, aumentando o tempo expiratório, diminuindo a resistência das vias respiratórias (p. ex., broncodilatadores, quando apropriado) ou diminuindo a ventilação minuto. A última abordagem, chamada de hipoventilação controlada, é geralmente a manobra ventilatória mais efetiva para prevenir a autoPEEP. A hipercapnia resultante é geralmente uma consequência aceitável desta abordagem.

## Lesão pulmonar induzida pelo ventilador

A ventilação mecânica em si pode causar lesão pulmonar (e-Figura 97.2) e também pode levar à toxicidade do oxigênio quando altos níveis de concentrações inspiradas de oxigênio são administrados. O barotrauma refere-se a vazamentos de ar pulmonar, como pneumotórax e pneumomediastino. No entanto, uma lesão muito mais sutil – o dano alveolar difuso que se apresenta como edema pulmonar – também pode ocorrer. Para ambos os tipos de lesão, o fator crítico é o grau de superdistensão do pulmão, que está relacionado à pressão transpulmonar ($P_L$), a abertura das vias respiratórias menos a pressão pleural ($P_{pl}$).[7] A pressão esofágica ($P_{es}$), medida com balão esofágico, estima a $P_{pl}$, embora essa medida não seja realizada rotineiramente na prática clínica.

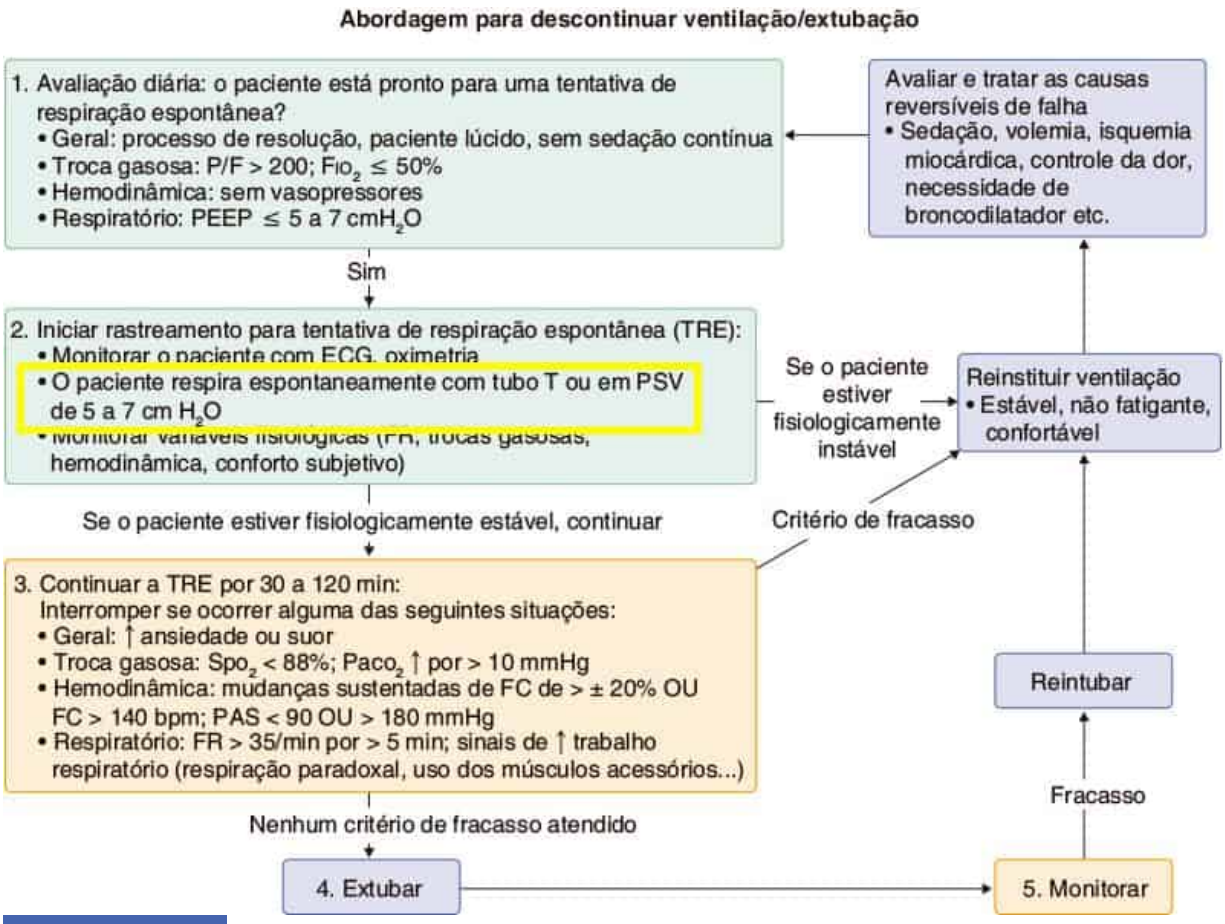


**E-FIGURA 97.2 Representação esquemática da curva pressão-volume de um pulmão com edema alveolar difuso.** A ventilação mecânica consegue induzir ou piorar a lesão pulmonar por vários mecanismos quando a ventilação ocorre com volumes pulmonares elevados ou quando a ventilação ocorre com volumes pulmonares baixos. As estratégias de proteção pulmonar durante a ventilação de pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo devem tentar manter o padrão ventilatório na *zona sem lesões*. Os dados em pacientes confirmam o benefício de limitar a superdistensão.

As pressões usuais medidas durante a ventilação mecânica são as pressões das vias respiratórias referenciadas à pressão atmosférica. A pressão inspiratória máxima (PIM) é fácil de medir, mas representa a soma da pressão necessária para superar a resistência ao fluxo mais a pressão necessária para inflar os pulmões e a parede torácica. Assim, uma PIM alta não indica necessariamente aumento da propensão à sobredistensão. Por exemplo, o uso de um tubo endotraqueal menor aumentará a PIM, mas o perigo de superdistensão pulmonar não é maior do que existiria se o paciente fosse ventilado com um tubo de calibre maior e PIM mais baixa. A

pressão de platô ($P_{platô}$) é a pressão das vias respiratórias (e geralmente a alveolar) no final de uma pausa inspiratória final (geralmente após 0,2 a 0,5 segundo) e é fácil de medir à beira do leito se o paciente estiver paralisado (p. ex., uso de um bloqueador neuromuscular). Dependendo da $P_{pl}$, ele tem uma relação direta com o desenvolvimento de superdistensão. Embora a $P_{pl}$ possa variar muito e nenhum valor único da $P_{platô}$ possa ser definido como "perigoso" do ponto de vista da lesão pulmonar, um valor máximo razoável da $P_{pl}$ em pacientes com SDRA é 30 $cmH_2O$.

Algumas armadilhas devem ser evitadas na interpretação da $P_{platô}$ e da PIM, relacionadas com as mudanças associadas na $P_{pl}$. Se o paciente estiver respirando espontaneamente, a $P_{pl}$ será negativa e a superdistensão pode ocorrer mesmo com $P_{pl}$ muito inferior a 30 $cmH_2O$. Por outro lado, em um paciente que esteja paralisado ou não esteja fazendo esforços ventilatórios e que tenha uma parede torácica rígida (p. ex., devido a ascite, obesidade, gravidez), conforme aumenta a pressão nas vias respiratórias, a maior parte da queda de pressão será dissipada pela parede torácica, levando a valores da $P_{pl}$ que são positivos. Nessa configuração, uma $P_{platô}$ alta pode não ser indicativa de uma $P_L$ alta e, portanto, pode não indicar aumento da distensão pulmonar. Assim, o médico que cuida de um paciente em suporte ventilatório mecânico deve interpretar as pressões medidas nas vias respiratórias no contexto clínico. A medição da $P_{pl}$, conforme observado anteriormente, pode ajudar a resolver essas dificuldades.

Durante a VM, algumas áreas do pulmão sofrem recrutamento e desrecrutamento cíclicos. Esse processo, de particular importância em pacientes com SDRA, foi denominado atelectraumatismo e pode causar lesão pulmonar. Os mecanismos precisos da lesão não são totalmente claros, mas acredita-se que resulte do estresse de cisalhamento decorrente da abertura e do fechamento das unidades pulmonares, hipoxia regional em unidades pulmonares atelectásicas e efeitos no surfactante. A prevenção desse tipo de lesão fornece parte da justificativa para o uso da PEEP para manter o recrutamento de unidades pulmonares durante a ventilação corrente (Vídeo 97.1).

Há evidências de que estratégias ventilatórias que promovem superdistensão e atelectraumatismo podem levar a uma resposta

inflamatória no pulmão, mecanismo de lesão denominado biotraumatismo, com liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Esses mediadores podem se translocar do pulmão para a circulação sistêmica e potencialmente levar à disfunção de outros órgãos (e-Figura 97.3). Esse conceito sugere que estratégias ventilatórias ideais são importantes não apenas para manter a função pulmonar, mas também para prevenir o desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (Capítulo 96), uma condição frequente em pacientes muito doentes e ventilados. Essa hipótese pode explicar a redução da taxa de mortalidade observada em um grande estudo randomizado no qual pacientes com SDRA foram randomizados para uma estratégia projetada para minimizar a lesão pulmonar induzida por ventilador em comparação com a VM de rotina.[8]

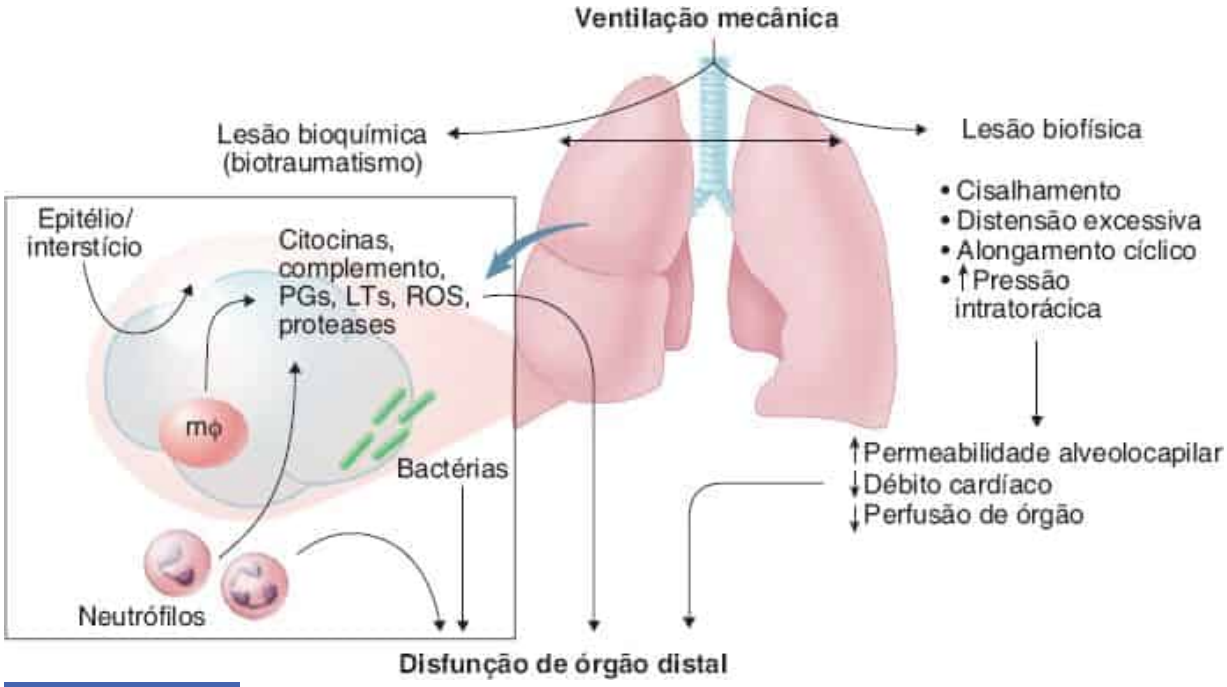


**E-FIGURA 97.3 Mecanismos pelos quais a ventilação mecânica pode levar à disfunção de órgãos distais.** LTs = leucotrienos; mφ = macrófagos; PGs = prostaglandinas; ROS = espécies reativas de oxigênio. (Modificada de Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1721-1725.)

As lesões pulmonares também podem ocorrer em pacientes com alto impulso respiratório. Este impulso pode se traduzir em grandes pressões intratorácicas negativas que levam à lesão que foi denominada "lesão

pulmonar autoinfligida pelo paciente". Essa lesão pode ocorrer estando o paciente ventilado ou não.[9] Essa hipótese sugere que as abordagens farmacológicas para diminuir o impulso respiratório podem ser potencialmente benéficas. A VM também pode levar à atrofia diafragmática,[10] o que pode tornar a extubação mais difícil.

## CENÁRIOS TERAPÊUTICOS ESPECÍFICOS COMUNS

### Iniciação da ventilação mecânica

O início da VM envolve várias etapas na tomada de decisão clínica (Tabela 97.1). Apesar da utilidade de tais diretrizes, cada paciente deve ser avaliado quanto a fatores específicos que possam modificar a recomendação ou exigir uma alternativa.

### Síndrome de desconforto respiratório agudo

Os pacientes com SDRA (Capítulo 96) apresentam edema pulmonar não cardiogênico, com redução da capacidade residual funcional e taxa de mortalidade que comumente excede 25%. Embora a terapia possa estar disponível para o processo de doença subjacente que levou ao desenvolvimento de SDRA (p. ex., antibióticos para uma pneumonia predisponente), nenhuma terapia efetiva reverte diretamente o dano alveolar difuso. Esses pacientes precisam de ventilação mecânica como terapia de suporte de vida para melhorar a oxigenação e diminuir o custo de oxigênio da respiração até que seus pulmões se recuperem do agravo primário que levou ao dano alveolar. A principal meta terapêutica é fornecer troca gasosa adequada, garantindo que os pulmões danificados não sejam mais prejudicados pela estratégia ventilatória e/ou pela respiração espontânea. As abordagens ventilatórias utilizadas para atingir essa meta são denominadas ventilação de proteção pulmonar ou estratégias de proteção pulmonar.

| Tabela 97.1 | Etapas e diretrizes para iniciação da ventilação mecânica.* |
|---|---|

1. Modo ventilatório

   *Pacientes não intubados*

   - VNI para pacientes com DPOC e insuficiência respiratória hipercápnica aguda, se o paciente for cooperativo e hemodinamicamente estável
   - VNI não é recomendada de rotina para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda; oxigenoterapia de alto fluxo pode ser iniciada nesses pacientes, ou os pacientes podem ser intubados

   *Pacientes intubados*

   - Ventilação assisto-controlada limitada por volume ou VCP como modo inicial
   - VSP: considerar assim que o esforço do paciente for razoável, mecânica razoável, de modo que níveis de suporte de pressão de 10 a 15 possam ser usados, necessidades ventilatórias moderadas a baixas e o paciente mais confortável durante a tentativa de VSP

2. Oxigenação

   - Se houver infiltrados na radiografia de tórax, começar com $Fio_2$ 0,8 (evitar 1,0 se possível), reduzir rapidamente de acordo com $Spo_2$; PEEP: começar com 5 $cmH_2O$, mas usar níveis rapidamente mais altos se a oxigenação for ruim e a Pplatô for alta (ou seja, até 15 $cmH_2O$ em SDRA grave). Adaptar de acordo com a $Pao_2$ ou $Spo_2$, requisitos da $FIO_2$ e efeitos hemodinâmicos; considerar graduação de PEEP/$Fio_2$ (Figura 97.1); meta de $Spo_2 > 90\%$, $Fio_2 \leq 0,6$
   - Se houver infiltrados na radiografia de tórax (DPOC, asma, TEP), começar em $Fio_2$ 0,4 e ajustar de acordo com a $Spo_2$ (considerar começar mais alto se houver forte suspeita de embolia pulmonar)

3. Ventilação

- Volume corrente: começar com 8 ml/kg PCP (Figura 97.1 para fórmulas); diminuir para 6 ml/kg PCP ao longo de algumas horas se houver SDRA (Figura 97.1); taxa de fluxo inspiratório de 50 a 60 ℓ/min
- Frequência: começar com 10 a 20 incursões respiratórias/min (10 a 15 se não acidótica; 20 a 30 se acidótica ou SDRA e pequenos volumes); ajustar para pH; meta de pH > 7,3 com frequência máxima de 35; pode aceitar a $Paco_2$ mais alta e a meta de pH mais baixa se a ventilação minuto for alta

4. Modificações secundárias
   - Disparo: nos modos espontâneos, minimiza a inatividade do diafragma
   - Avaliação da autoPEEP, especialmente em pacientes com obstrução aumentada das vias respiratórias (p. ex., asma, DPOC)
   - Razão I/E: 1: 2 a 4, definida ou em função da taxa de fluxo; e autoPEEP
5. Monitoramento
   - Clínico: pressão arterial, ECG, observação do padrão ventilatório, incluindo avaliação da dissincronia, esforço ou trabalho do paciente (P0,1 abaixo de 3 a 4 $cmH_2O$); avaliação do fluxo de ar ao longo do ciclo expiratório
   - Ventilador: volume corrente, ventilação minuto, pressões das vias respiratórias (incluindo autoPEEP), complacência total
   - Gasometria arterial, oximetria de pulso

*As decisões nesse algoritmo serão influenciadas pelas condições específicas de cada paciente. SDRA = síndrome de desconforto respiratório agudo; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiograma; $FIO_2$ = fração de oxigênio inspirado; Razão I/E = razão inspiratório-expiratório; VNI = ventilação não invasiva; $PaO_2$ = parcial pressão de oxigênio em sangue arterial; PCP = peso corporal previsto VCP = ventilação controlada por pressão; $P_{0,1}$ = pressão negativa gerada contra uma via respiratória obstruída após 0,1 s, PEEP = pressão expiratória final positiva;

VSP = ventilação com suporte de pressão; TEP = pulmonar tromboembolismo; $Sp_{O_2}$ = saturação arterial de oxigênio por oximetria de pulso.

## Estratégias de ventilação de proteção pulmonar

Os pulmões de um paciente com SDRA são caracterizados nas TCs de tórax por infiltrados heterogêneos e irregulares que consistem em regiões consolidadas ou atelectásicas sem ar. Como os pulmões pesados e edematosos se comportam como uma esponja, a maioria dos pacientes tem uma zona mais baixa que apresenta consolidação, atelectasia ou líquido; uma zona mais alta, geralmente pequena, que parece normal; e uma zona intermediária com algumas regiões colapsadas que podem ser recrutadas para se parecerem com as regiões mais altas se altos níveis de pressão nas vias respiratórias forem usados transitoriamente (essas abordagens são chamadas de manobras de recrutamento). A troca gasosa muitas vezes pode ser melhorada por altos volumes correntes, mas à custa da superdistensão regional das unidades pulmonares que não foram afetadas pelo próprio processo da doença – uma estratégia de tratamento que pode levar a lesão pulmonar e desfechos clínicos piores.

A lesão pulmonar induzida pelo ventilador pode ser minimizada por estratégias que evitem ou diminuam a superdistensão pulmonar regional, usando volumes correntes menores. Por exemplo, o uso de volumes correntes mais baixos (6 mℓ/kg de peso corporal previsto) diminui a taxa de mortalidade em 22% (de um valor absoluto de 40 a 31%) em comparação com 12 mℓ/kg de peso corporal previsto, apesar do fato de que o volume corrente maior fornece valores mais altos de $Pa_{O_2}$ (Figura 97.1). As estratégias de proteção pulmonar também podem ser úteis em pacientes ventilados que são intubados por motivos diferentes da SDRA (p. ex., pacientes intubados em UTI, pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte e pacientes com morte encefálica cujos pulmões podem ser doados para transplante).[A7] Uma estratégia de proteção pulmonar com limitação do volume corrente deve ser considerada em pacientes com alto risco de desenvolvimento de SDRA.

## Pressão expiratória final positiva

A PEEP tradicionalmente tem sido usada para melhorar a oxigenação enquanto reduz a $FIO_2$. No contexto do paradigma atual de tentar minimizar as complicações iatrogênicas da ventilação mecânica, a PEEP é uma terapia que pode minimizar a lesão causada pela ventilação em baixos volumes pulmonares, recrutando unidades pulmonares e mantendo-as abertas PEEP também pode ser usada para manter a perviedade das vias respiratórias em caso de fechamento das vias respiratórias.[10b] . As questões críticas são como definir o nível ideal de PEEP em um paciente individual e como determinar se os procedimentos para recrutar as unidades pulmonares e mantê-las abertas são menos prejudiciais do que permitir que as unidades pulmonares permaneçam recrutadas. Uma opção experimental é a tomografia computadorizada (TC) de tórax para avaliar se áreas do pulmão são recrutadas, mas essa técnica não é prática para avaliação de rotina. A resposta da oxigenação à PEEP também é uma avaliação indireta, mas imperfeita, da capacidade de recrutamento do pulmão.

Os dados não sugerem benefícios níveis de PEEP mais elevados (≈ 13 $cmH_2O$) em comparação com níveis da PEEP mais baixos (≈ 8 $cmH_2O$), e os níveis de PEEP são frequentemente individualizados com base em uma tabela PEEP/$FIO_2$ (Figura 97.1). Os níveis mais altos da PEEP estão provavelmente associados à redução da taxa de mortalidade em pacientes com SDRA com $PaO_2/FIO_2$ menor que 200 mmHg, mas não em pacientes com razões $PaO_2/FIO_2$ mais altas. A PEEP guiada por pressão esofágica medida por um balão esofágico para manter a $P_L$ no final da expiração positiva pode aumentar significativamente os níveis da $PO_2$ e a complacência respiratória em comparação com o tratamento guiado por um protocolo padrão. Um estudo recente em pacientes com SDRA moderada a grave descobriu que uma estratégia usando manobra de recrutamento pulmonar e titulação da PEEP para níveis relativamente altos aumentou a taxa de mortalidade em comparação com uma estratégia com PEEP mais baixa.[A8] A determinação a beira do leito da recrutabilidade do pulmão ajuda a definir quais pacientes podem se beneficiar de PEEP mais alta.[10c]

## Pressão motriz (*driving pressure*; ΔP)

A abordagem ideal para escolher a estratégia de proteção pulmonar correta não é conhecida, mas metanálise recente de dados de pacientes individuais sugeriu que a pressão motriz ($\Delta P$ = pressão de platô ($P_{platô}$) – PEEP) foi melhor preditor de morte em pacientes com SARA/SDRA do que o volume corrente, a PEEP ou a $P_{platô}$.[11] O motivo é que $\Delta P$ é igual a volume corrente/complacência do sistema respiratório ($C_{RS}$), porque $C_{RS}$ = VC/($P_{platô}$ – PEEP). Assim, $\Delta P$ é o volume corrente normalizado para o volume pulmonar disponível para ventilação, uma vez que $C_{RS}$ é um substituto razoável para o volume pulmonar.

## Abordagens adjuvantes para a ventilação de pacientes com SDRA

Embora o agente bloqueador neuromuscular cisatracúrio tenha mostrado diminuir a mortalidade na SDRA moderada-grave em um estudo em 2010 e em uma pequena metanálise subsequente,[A9] um estudo recente[A10] não encontrou nenhuma mudança na taxa de mortalidade. Dado que o estudo mais atual teve tamanho superior ao dobro de todos os estudos anteriores e usou um grupo de controle menos sedado, o que está mais de acordo com a prática atual, o uso rotineiro de bloqueadores neuromusculares não é recomendado para pacientes com SDRA moderada a grave.

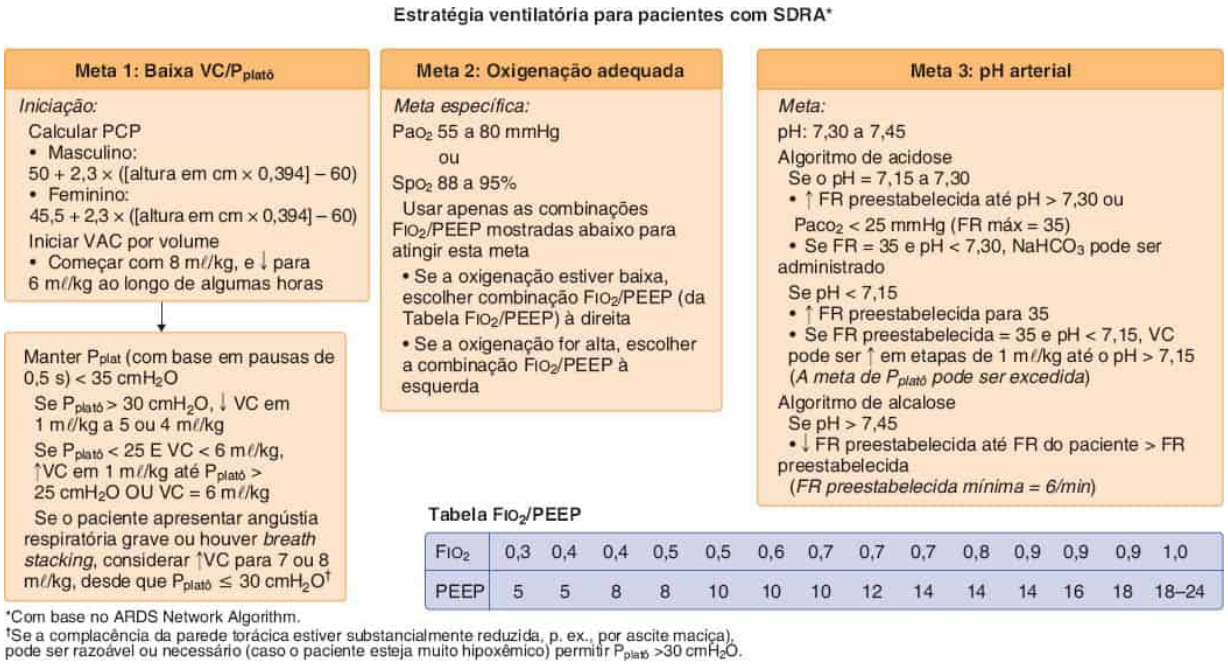


**FIGURA 97.1 Estratégia ventilatória para pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) proposta pela ARDS Network.** Várias advertências devem ser consideradas no uso da estratégia de baixo volume corrente. (1) O volume corrente (VC) é baseado no peso corporal previsto (PCP), não no peso corporal real; o PCP tende a ser cerca de 20% menor do que o peso corporal real. (2) O protocolo determina diminuições do VC inferiores a 6 mℓ/kg do PCP se a pressão de platô ($P_{platô}$) for maior que 30 $cmH_2O$ e possibilita pequenos aumentos do VC se o paciente apresentar angústia respiratória grave ou, desde que $P_{platô}$ permaneça em 30 $cmH_2O$ ou menos. (3) Como os níveis de dióxido de carbono ($CO_2$) arterial aumentam, o pH cai; a acidose é tratada com estratégias cada vez mais agressivas, dependendo do pH arterial. (4) O protocolo não tem disposições específicas para o paciente com parede torácica rígida, que neste contexto se refere à caixa torácica e ao abdome; em tais pacientes, parece razoável permitir que a $P_{platô}$ aumente para mais de 30 $cmH_2O$, embora não seja obrigatório pelo protocolo; nesses casos, o limite de $P_{platô}$ pode

ser modificado com base na análise da pressão abdominal, que pode ser estimada pela medição da pressão na bexiga. FR = frequência respiratória; $Sp_{O_2}$ = saturação de oxigênio com base no oxímetro de pulso. $F_{IO_2}$ = fração inspirada de oxigênio; $Pa_{CO_2}$ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; $Pa_{O_2}$ = pressão parcial de oxigênio arterial; PCP = peso corporal previsto; $P_{platô}$ = pressão de platô; PEEP = pressão expiratória final positiva; VC = volume corrente.

O uso do decúbito ventral em pacientes com SDRA pode melhorar a oxigenação em comparação com o decúbito dorsal, possibilitando uma distribuição mais uniforme da pressão pleural e da ventilação, reduzindo, assim, a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e diminuindo o $F_{IO_2}$. O uso do decúbito ventral diminui a taxa de mortalidade em cerca de 15 pontos percentuais em pacientes com $Pa_{O_2}/F_{IO_2}$ abaixo de 150 mmHg.[A11] Um fator crítico no uso do decúbito ventral é o treinamento adequado da equipe de saúde sobre como colocar os pacientes com segurança no decúbito ventral.

## Doenças obstrutivas das vias respiratórias

A principal anormalidade fisiológica em pacientes com doenças obstrutivas das vias respiratórias (p. ex., DPOC, asma) é um aumento na resistência das vias respiratórias com limitação do fluxo de ar expiratório corrente; os pacientes também podem ter um aumento concomitante na ventilação minuto. Esses fatores levam à hiperinsuflação dinâmica, que está associada a inúmeras complicações. Assim, os principais objetivos no suporte ventilatório dos pacientes com doenças obstrutivas das vias respiratórias devem minimizar a autoPEEP, descansar os músculos respiratórios, manter trocas gasosas adequadas e diminuir o custo de oxigênio da respiração, minimizando simultaneamente as complicações iatrogênicas da ventilação mecânica. Essas estratégias possibilitam o diagnóstico e o tratamento da causa primária da exacerbação (Capítulos 81 e 82). Quando o paciente estiver sendo assistido pelo ventilador, adicionar PEEP externa para

corresponder à PEEP intrínseca do paciente é essencial para diminuir o trabalho respiratório.

## Ventilação não invasiva

Para os pacientes com insuficiência respiratória aguda resultante de exacerbação da DPOC e que precisem de suporte ventilatório, a abordagem preferida é a VNI se o paciente estiver hemodinamicamente estável e não precisar ser intubado para proteger as vias respiratórias. É importante escolher uma máscara confortável e tranquilizar o paciente, pois alguns pacientes acham a máscara difícil de tolerar. Essa estratégia pode ser aplicada com vários modos de ventilação, incluindo pressão de suporte e PEEP nas vias respiratórias. As configurações da ventilação são ajustadas para melhorar a troca gasosa e garantir o conforto do paciente. Apesar dessa abordagem, alguns pacientes com DPOC precisam de intubação e ventilação em decorrência de parada cardíaca ou respiratória, agitação psicomotora, aumento da expectoração, agravamento da insuficiência respiratória ou outros distúrbios graves concomitantes.

## Intubação e ventilação

O principal objetivo após a intubação de pacientes com obstrução das vias respiratórias é minimizar os efeitos prejudiciais da hiperinsuflação dinâmica. A maneira mais eficaz é diminuir a ventilação minuto, mesmo que essa abordagem resulte em aumento de $Pa_{CO_2}$ – uma estratégia conhecida como hipercapnia permissiva (ou hipoventilação controlada). O uso criterioso de sedação pode diminuir a produção de dióxido de carbono e melhorar a sincronia paciente-ventilador, embora evitar a sedação possa reduzir a duração da ventilação e da hospitalização. Deve-se ter cuidado ao usar agentes paralisantes (bloqueadores neuromusculares) em pacientes com asma e que também estejam recebendo corticosteroides, porque seu uso pode causar fraqueza muscular prolongada e dificuldade de extubação, além de recuperação mais lenta na unidade de terapia intensiva (UTI).

O aumento do tempo expiratório pelo uso de um fluxo inspiratório máximo mais alto pode ser útil, mas não é tão efetivo quanto diminuir a ventilação minuto. Não se sabe com certeza qual nível da $Pa_{CO_2}$ (e pH) deve

ser tolerado, mas manter o pH acima de aproximadamente 7,20 é meta razoável se o paciente não apresentar efeitos colaterais (p. ex., arritmias, agravamento da insuficiência cardíaca direita), embora valores mais baixos tenham sido relatados em estudos clínicos.

Em pacientes com DPOC que estejam respirando espontaneamente, a adição da PEEP externa (definida) em um nível que seja um pouco menor do que o necessário para sobrepujar a autoPEEP completamente pode não aumentar a $P_{platô}$ e pode diminuir o esforço inspiratório o qual o paciente precisa gerar para iniciar o fluxo de ar inspiratório. Essa estratégia não parece ser tão eficaz em pacientes com estado de mal asmático, nos quais pode causar aumento da $P_{platô}$ porque a limitação do fluxo expiratório não é o principal mecanismo de obstrução.

## DESCONTINUAÇÃO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

A descontinuação do suporte ventilatório e a extubação devem ocorrer o mais rapidamente possível para minimizar as consequências iatrogênicas da intubação e da VM.[12] No entanto, as vantagens da descontinuação precoce têm de ser equilibradas com as consequências prejudiciais se os pacientes piorarem e precisarem de reintubação urgente. Os pacientes cuja extubação não é bem-sucedida e precisam de reintubação (cerca de 15%) têm taxa de mortalidade elevada, que em algum grau pode ser precipitada pela própria extubação malsucedida.

A partir do momento em que a VM é instituída, é importante que o médico inicie o planejamento para a inevitável descontinuação do suporte ventilatório. Um aspecto crucial desta abordagem é a avaliação seriada, com tratamento agressivo dos fatores que contribuem para a dependência ventilatória do paciente. O primeiro motivo para a extubação tardia é a falta de rastreamento sistemático para determinar se o paciente está pronto para ser extubado. Isso pode ser realizado por tentativas de respiração espontânea de rotina assim que o paciente atender a alguns critérios (Figura 97.2).

A maioria dos pacientes (entre 60 e 75%) será extubada com sucesso na primeira tentativa. Vários estudos demonstraram que os protocolos implementados por profissionais de saúde não médicos melhoraram o

atendimento e foram associados a economias de custo substanciais em comparação com as abordagens de manejo padrão, embora as especificações dos protocolos fossem diferentes. Uma estratégia que combina o despertar espontâneo, baseado na interrupção de sedativos, com tentativas de respiração espontânea melhora as taxas de extubação, reduz o tempo de internação na UTI e diminui a taxa de mortalidade em cerca de um terço.

Além de novas complicações ou persistência do agravo inicial, três fatores contribuem para a impossibilidade de retirada (desmame) e o prolongamento do tempo de ventilação: (1) disfunção da musculatura respiratória no momento da retirada, que em parte pode ser causada pelo processo ventilatório; (2) fatores cardiovasculares e volemia que podem levar a edema pulmonar induzido pelo desmame via disfunção diastólica ou isquemia; (3) fatores neurológicos, incluindo sedação residual ou incapacidade de proteger as vias respiratórias.

A abordagem global para a retirada da VM (desmame) sugere que o rastreamento deve ser realizado usando critérios relativamente simples de estabilidade (p. ex., o paciente apresentou melhora do processo subjacente), e que o paciente deve estar hemodinamicamente estável, com nenhuma ou mínima necessidade de vasopressores e com demandas de oxigênio que possam ser atendidas pela máscara facial, uma vez que o paciente seja extubado. [A11b] (Figura 97.2). Não existe consenso sobre a técnica ótima de testagem da capacidade do paciente de tolerar a extubação12b e depende da probabilidade de sucesso do paciente. [A11b]. A retirada (desmame) gradual não é necessária; em vez disso, os pacientes devem ser avaliados diariamente quanto à sua adequação para remoção do suporte ventilatório e, se não estiverem prontos, uma forma confortável e não fatigante de ventilação mecânica deve ser usada entre as avaliações. O oxigênio da CNAF[12c] reduz o risco de reintubação em 72 horas em comparação com a oxigenoterapia convencional em pacientes com baixo risco de reintubação;[A12] é tão bom quanto a VNI para pacientes de alto risco,[A13] mas uma combinação de oxigenação nasal de alto fluxo e a VNI é ainda melhor.[A13b] Em termos da decisão de quando é adequado retirar o tubo de traqueotomia, a frequência de aspiração durante a terapia com fluxo alto e

contínuo de oxigênio parece ser preferível a tentativas a cada 24 horas de tampar a traqueotomia associada a fluxo alto e intermitente de oxigênio. A13c

Apesar das tentativas repetidas, um pequeno grupo de pacientes (cerca de 10 a 15%) continuará a ser dependente do ventilador mesmo após 1 semana de tentativas de retirada.[13] Nesses pacientes, uma abordagem global incluindo mobilização, nutrição e terapias com foco em fatores psicológicos pode ser importante;[14] centros de retirada especializados podem ser úteis.[15] É possível que a reabilitação dos músculos respiratórios possa ajudar, mas as evidências para tal abordagem são fracas. Tentativas com máscaras de traqueostomia simples, durante as quais os pacientes respiram sem ajuda pela traqueostomia durante vários períodos antes de serem reconectados ao ventilador, seriam a abordagem preferida para o desmame da VM.

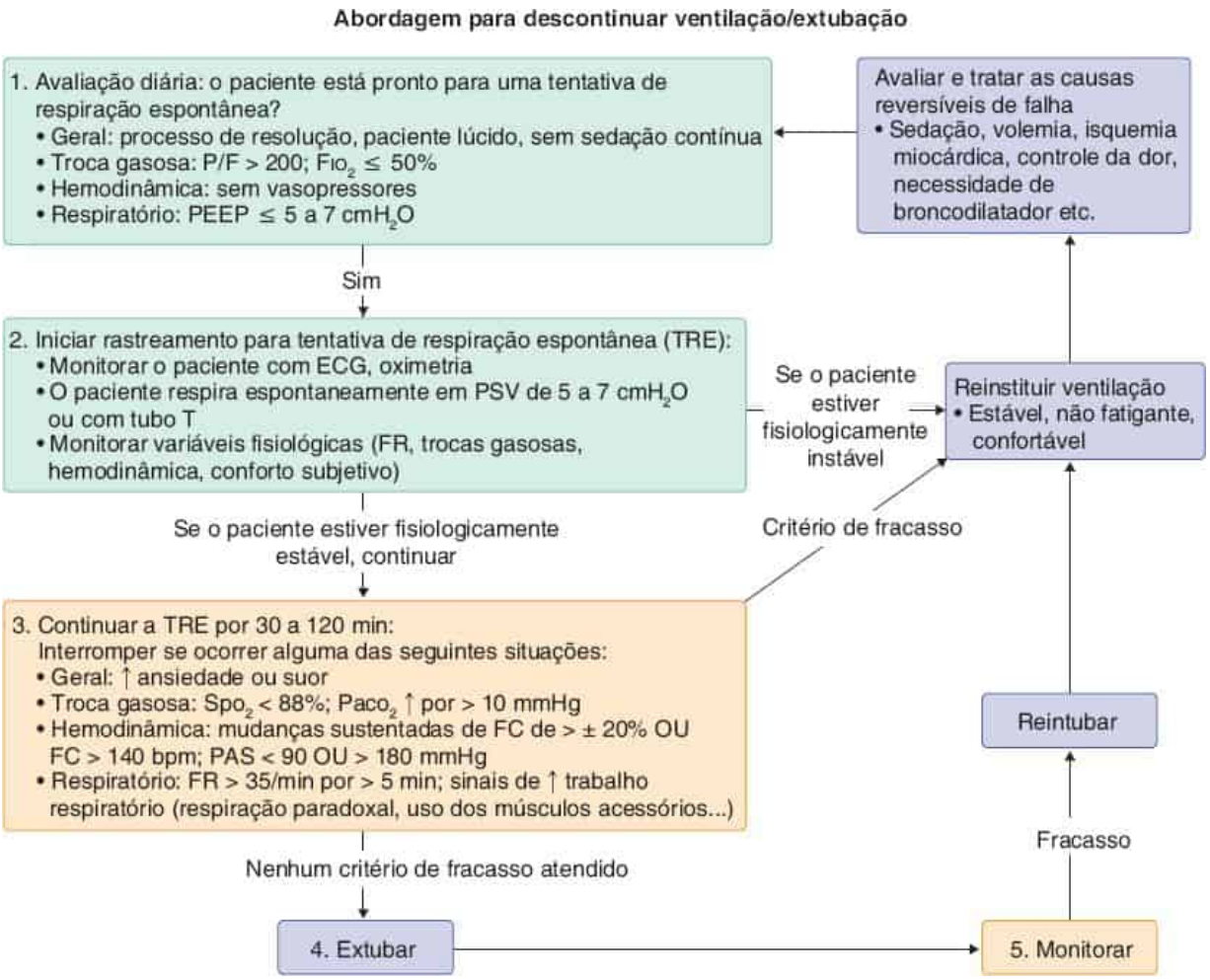


**FIGURA 97.2 Algoritmo para avaliar se um paciente está pronto para ser liberado da ventilação mecânica e extubado.** ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; $Pa_{CO_2}$ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PEEP = pressão expiratória final positiva; P/F = razão $Pa_{O_2}/F_{IO_2}$; PSV = ventilação com suporte de pressão; FR = frequência respiratória; PAS = pressão arterial sistólica; $Sp_{O_2}$ = saturação de oxigênio baseada no oxímetro de pulso; bpm = batimentos por minuto.

A1. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1583-1589.

A2. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-1705.

A2b. Mackle D, Bellomo R, Bailey M, et al. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382:989-998.

A2c. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:999-1008.

A3. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:e727-e733.

A4. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-2196.

A4b. Casey JD, Janz DR, Russell DW, et al. Bag-mask ventilation during tracheal intubation of critically ill adults. *N Engl J Med*. 2019;380:811-821.

A4c. Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1103-1111.

A5. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1460-1468.

A6b. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2019;380:2506-2517.

A6. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving

mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2121-2129.

A7. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369:428-437.

A7b. Algera AG, Pisani L, Serpa Neto A, et al. Effect of a lower vs higher positive end-expiratory pressure strategy on ventilator-free days in ICU patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2509-2520.

A7c. Santa Cruz R, Villarejo F, Irrazabal C, et al. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD009098.

A8. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1335-1345.

A9. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17:1-10.

A10. Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997-2008.

A11. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-2168.

A11b. Sklar MC, Burns K, Rittayamai N, et al. Effort to breathe with various spontaneous breathing trial techniques. A physiologic meta-analysis. *Am J Crit Care Med*. 2017;195:1477-1485.

A12. Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1354-1361.

A13. Hernández G, Vaquero C, Colinas L, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs noninvasive ventilation on reintubation and postextubation respiratory failure in high-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1565-1574.

A13b. Thille AW, Muller G, Gacouin A, et al. Effect of postextubation high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1465-1475.

A13c. Hernández Martínez G, Rodriguez ML, Vaquero MC, et al. High-flow oxygen with capping or suctioning for tracheostomy decannulation. *N Engl J Med*. 2020;383:1009-1017.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical ventilation: state of the art. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1382-1400.
2. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet*. 2016;387:1856-1866.
3. Narendra DK, Hess DR, Sessler CN, et al. Update in management of severe hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 2017;152:867-879.

3b. Angus DC. Oxygen therapy for the critically ill. *N Engl J Med*. 2020;382:1054-1056.

4. Joshi N, Estes MK, Shipley K, et al. Noninvasive ventilation for patients in acute respiratory distress: an update. *Emerg Med Pract*. 2017;19:1-20.
5. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J*. 2017;49:1-16.

5b. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, et al. Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries. *JAMA*. 2021;325:1164-1172.

6. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016;42:862-870.

7. Nieman GF, Satalin J, Kollisch-Singule M, et al. Physiology in medicine: understanding dynamic alveolar physiology to minimize ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol*. 2017;122: 1516-1522.

8. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253-1263.

9. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:438-442.

10. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:204-213.

10b. Hedenstierna G, Chen L, Brochard L. Airway closure, more harmful than atelectasis in intensive care? *Intensive Care Med*. 2020;46:2373-2376.

10c. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitmentto-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. A clinical trial. *Am J Resp Crit Care Med*. 2020;201:178-187.

11. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747-755.
12. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:115-119.
12b. Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, et al. Ventilator weaning and discontinuation practices for critically ill patients. *JAMA*. 2021;325:1173-1184.
12c. Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020;46:2226-2237.
13. Beduneau G, Pham T, Schortgen F, et al. Epidemiology of weaning outcome according to a new definition. The WIND study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:772-783.
14. Dupuis S, Brindamour D, Karzon S, et al. A systematic review of interventions to facilitate extubation in patients difficult-to-wean due to delirium, agitation, or anxiety and a meta-analysis of the effect of dexmedetomidine. *Can J Anaesth*. 2019;66:318-327.
15. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, et al. Long-term outcome after prolonged mechanical ventilation: a long-term acute-care hospital study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199: 1508-1516.

**Qual dos seguintes efeitos da pressão expiratória final positiva (PEEP) *não* é geralmente esperado quando usado**

**em um paciente com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA)?**

- A. Pós-carga do ventrículo direito reduzida.
- B. Recrutamento de regiões alveolares.
- C. Diminuição da lesão pulmonar induzida por ventilador.
- D. Aumento da oxigenação.
- E. Aumento da capacidade residual funcional.

Concluir questão

**Qual dos seguintes benefícios *não* é esperado em um paciente com exacerbação de *doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC) que está sendo tratado com ventilação não invasiva (VNI):**

- A. Alívio da carga dos músculos respiratórios.
- B. Aumento do volume corrente.
- C. Redução da necessidade de intubação.
- D. Complicações infecciosas reduzidas.
- E. Taxas de readmissão reduzidas.

Concluir questão

**A cânula nasal de alto fluxo (CNAF) pode fornecer benefícios a curto prazo ou resultados em todas as condições a seguir, exceto em qual?**

- A. Baixa tolerância ao oxigênio da máscara facial.
- B. Período pós-extubação em pacientes de baixo risco.
- C. Período pós-extubação em pacientes de alto risco.
- D. Exacerbação da DPOC.
- E. Insuficiência respiratória hipoxêmica decorrente de pneumonia.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19, CONITEC, de maio de 2021, em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileira_Covid_Capitulo_1_CP_36.pdf. Ver também Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica, AMIB e SBPT, 2013, em https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes_Brasileiras_de_Ventilacao_Mecanica_2013_AMIB_SBPT_Arquivo_Eletronico_Oficial.pdf.

[b]N.R.T.: Ventilador e respirador não são sinônimos. Um ventilador pulmonar é uma máquina que ajuda o paciente a respirar quando ele não consegue sozinho por estar com algum nível de insuficiência respiratória ou outra condição que comprometa a respiração. Respiradores, por outro lado, são equipamentos de proteção individual (EPI), semelhantes a uma máscara, geralmente usados por médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde para filtrar as partículas capazes de ocasionar doenças à medida que respiram.

# 98

# ABORDAGEM AO PACIENTE EM CHOQUE

DEREK C. ANGUS

## DEFINIÇÃO

O choque, que é uma disfunção circulatória aguda que resulta em perfusão tecidual inadequada, é uma emergência clínica que exige diagnóstico e intervenção imediatos para evitar colapso circulatório, falência de múltiplos sistemas de órgãos e morte. As quatro categorias principais de choque são cardiogênica, distributiva, hipovolêmica e obstrutiva (Figura 98.1).

O choque cardiogênico (Capítulo 92) é decorrente de uma falha da bomba causada mais comumente por isquemia miocárdica aguda, mas também por disfunção valvar aguda, arritmias, miocardite ou ruptura da parede ventricular. O choque distributivo é causado pela perda do tônus vasomotor periférico, mais comumente em razão de sepse (Capítulo 100). As causas mais raras de choque distributivo incluem o choque neurogênico, geralmente após lesão grave da medula espinal (Capítulo 371) e anafilaxia (Capítulo 238). O choque hipovolêmico é causado por perda de volume circulante por desidratação, extravasamento vascular profundo (p. ex., secundário ao extravasamento endotelial mediado por toxina do vírus da dengue) ou hemorragia (p. ex., secundária a traumatismo, sangramento peroperatório ou gastrintestinal, ou ruptura de um aneurisma aórtico). O choque obstrutivo, que é menos comum, é causado pelo bloqueio intrínseco de um vaso importante, como embolia pulmonar em sela (Capítulo 74), ou compressão extrínseca, como tamponamento cardíaco, estado de mal asmático ou pneumotórax hipertensivo.

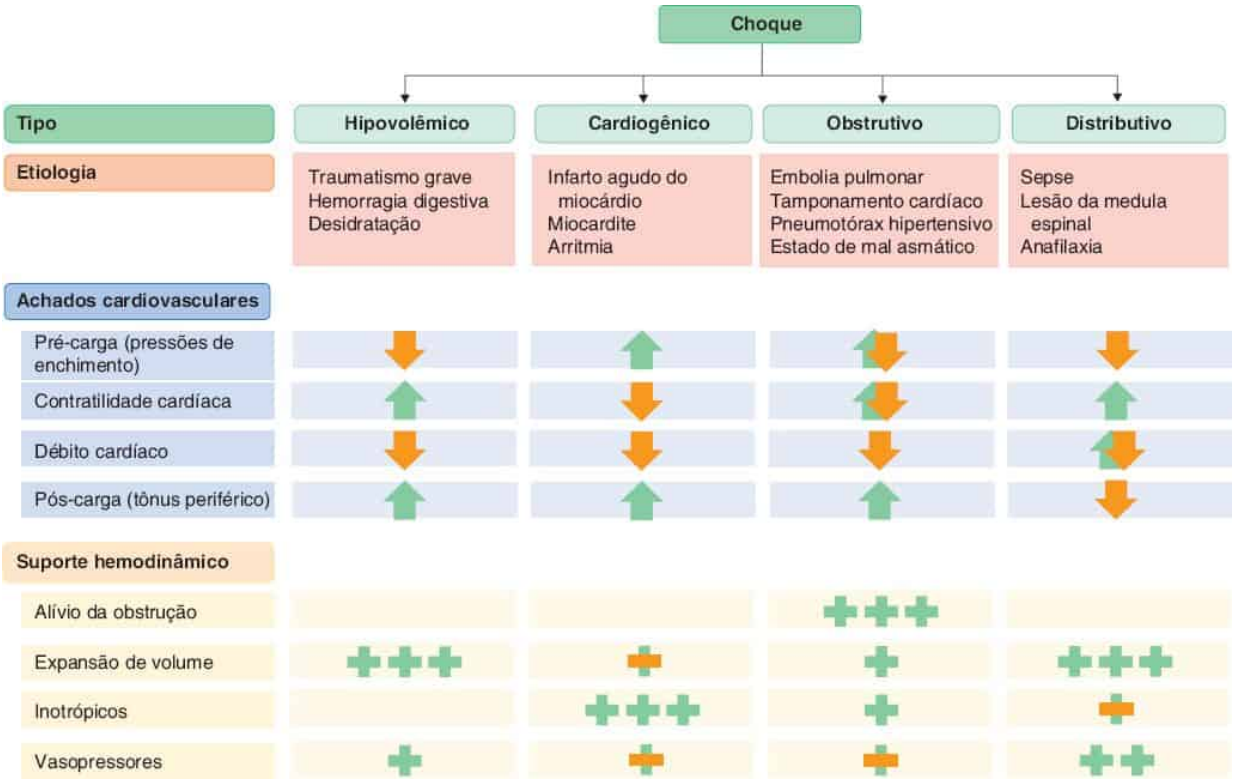


**FIGURA 98.1 As causas, os achados cardiovasculares e o suporte hemodinâmico para diferentes tipos de choque.** Nos achados cardiovasculares, *setas* bidirecionais indicam variação dos achados em pacientes com o tipo específico de choque. No suporte hemodinâmico, o número de sinais + indica a importância da terapia. A combinação de + e – indica que a intervenção ajuda alguns pacientes, mas deve ser usada com cautela.

Os pacientes também podem apresentar formas combinadas de choque. Por exemplo, o choque séptico pode incluir perda do tônus autônomo (distributivo), depressão miocárdica (cardiogênico) e perda de volume vascular (hipovolêmico) decorrentes de desidratação e extravasamento vascular.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, estima-se que ocorram 500.000 casos de choque a cada ano. O choque séptico, que é a causa mais comum, é responsável por mais de 250.000 casos por ano. Dos 1,6 milhão de adultos hospitalizados em razão de traumatismo grave (Capítulo 103) nos EUA a cada ano, cerca de 100.000 (6%) apresentam choque, principalmente devido a hemorragia.[1] Dos 800.000 casos por ano de infarto agudo do miocárdio (IAM), cerca de 40.000 a 50.000 (5%) desenvolvem choque cardiogênico (Capítulo 99).[2] Dos aproximadamente 200.000 pacientes que apresentam embolia pulmonar clinicamente significativa a cada ano, cerca de 25.000 (13%) apresentam choque (ou parada cardíaca). Assim, mais de 50% de todos os casos de choque são consequentes a sepse (primariamente choque distributivo), 20% são decorrentes de traumatismo (primariamente choque hipovolêmico), 10% devem-se a doença da artéria coronária (DAC) (choque cardiogênico) e o restante (aproximadamente 20%) decorre de outras causas. O choque ocorre em ambos os sexos, todas as faixas etárias e todos os grupos raciais e étnicos, com sua incidência dependendo da frequência das condições precipitantes nessas populações.

## BIOPATOLOGIA

O choque é classicamente descrito em termos de fisiopatologia cardiovascular quando a oferta de oxigênio aos tecidos é inadequada devido ao débito cardíaco reduzido (hipovolêmico, cardiogênico ou obstrutivo) ou tônus

vasomotor prejudicado (distributivo). No entanto, essas alterações macrocirculatórias são frequentemente acompanhadas por importantes alterações biopatológicas nas células e leitos de tecidos de órgãos vitais.

## Fisiopatologia cardiovascular

No ***choque hipovolêmico***, a diminuição do volume sanguíneo circulante reduz o retorno venoso e, portanto, a pré-carga cardíaca. À medida que a pré-carga diminui, o coração se desloca para a esquerda na curva de Starling até o ponto em que o volume sistólico e, portanto, o débito cardíaco e o fornecimento de oxigênio caem. As reduções no débito cardíaco e na oferta de oxigênio são detectadas por um sistema complexo de barorreceptores e quimiorreceptores que estimulam alterações compensatórias autonômicas e endócrinas no coração e na vasculatura. O tônus vasomotor periférico é aumentado nos vasos de capacitância arterial e venosa, reduzindo, assim, a capacitância total e aumentando efetivamente o volume circulante, o retorno venoso e a pré-carga. As mudanças seletivas autorregulatórias também redistribuem o fluxo sanguíneo preferencialmente para órgãos vitais (p. ex., coração e cérebro) à custa dos leitos vasculares esplâncnicos, musculares e cutâneos. Além disso, a estimulação simpática do coração gera taquicardia e aumenta o inotropismo para aumentar o débito cardíaco. A compensação inicialmente sustenta o fornecimento efetivo de oxigênio. No entanto, à medida que o volume sanguíneo diminui, a compensação falha e ocorre a hipoperfusão dos tecidos dos órgãos vitais.

No ***choque cardiogênico*** (Capítulo 99), o débito cardíaco cai em razão da falha da bomba primária, em vez de redução da pré-carga. Quando predomina a insuficiência ventricular esquerda, o edema pulmonar associado (Capítulo 52) pode levar à hipoxemia arterial, que compromete ainda mais a oferta de oxigênio. Os mecanismos compensatórios periféricos e centrais são semelhantes aos do choque hipovolêmico, com a ressalva de que o aumento do impulso simpático para elevar a contratilidade miocárdica tem efeito limitado.

No ***choque obstrutivo***, o mecanismo que reduz o débito cardíaco depende da causa: embolia pulmonar maciça (Capítulo 74) aumenta a pós-carga do ventrículo direito, mas reduz a pré-carga do ventrículo esquerdo, enquanto o pneumotórax hipertensivo (Capítulo 92) e o tamponamento cardíaco (Capítulo 68) reduzem principalmente o débito cardíaco via pré-carga reduzida, de modo semelhante ao choque hipovolêmico. Tal como acontece com o choque cardiogênico, o choque obstrutivo pode ser acompanhado por oxigenação prejudicada, comprometendo ainda mais o fornecimento de oxigênio.

No ***choque distributivo***, a autorregulação do tônus vasomotor periférico está prejudicada. Por exemplo, o choque neurogênico após a lesão aguda da medula espinal (Capítulo 371) surge em razão da perda do tônus simpático, levando, assim, a dilatação dos vasos de capacitância, aumento do *shunt* arteriovenoso e perda da autorregulação seletiva. A pré-carga é reduzida, mas a pós-carga também é reduzida. Os mecanismos compensatórios, como taquicardia reflexa, dependem do nível da lesão raquimedular. Assim, os efeitos sobre o débito cardíaco são variáveis (e o débito cardíaco pode até ser aumentado), mas o fornecimento efetivo de oxigênio aos órgãos vitais ainda pode ser comprometido. O choque séptico (Capítulo 100) é basicamente uma forma de choque distributivo desencadeado inicialmente pela liberação de mediadores circulantes que têm efeitos locais nos vasos periféricos, causando vasodilatação e extravasamento vascular. Esses efeitos prejudicam a autorregulação, aumentam a capacitância e reduzem o volume de sangue circulante absoluto e eficaz, reduzindo, assim, pré-carga e pós-carga, com efeitos variáveis no débito cardíaco. Os mediadores inflamatórios liberados na sepse também têm efeitos depressores miocárdicos diretos. É importante ressaltar que, devido à redução da redistribuição de fluxo e à extração de oxigênio do tecido prejudicada (discutido adiante), o choque distributivo pode persistir apesar do aporte de oxigênio aparentemente adequado, e o sangue que retorna dos leitos periféricos pode ter um conteúdo de oxigênio normal ou elevado.

## Biopatologia celular e dos órgãos

Conforme o aporte de oxigênio diminui, os leitos teciduais hipoperfundidos aumentam a extração de oxigênio, o que diminui o conteúdo de oxigênio venoso, mas preserva o metabolismo aeróbico. Com a redução adicional do fornecimento de oxigênio, as células mudam para a glicólise, gerando ácido láctico e um déficit de base. Um ambiente ácido ajuda o oxigênio a se dissociar da hemoglobina, compensando parcialmente as consequências da redução do fornecimento de oxigênio. As células também diminuem a atividade mitocondrial, uma forma de hipometabolismo protetor para diminuir a demanda de oxigênio. No entanto, esses mecanismos compensatórios podem ser sobrepujados, resultando em aprofundamento da isquemia e da acidose.

Quando as células estão estressadas ou lesadas pela isquemia, elas liberam moléculas que sinalizam por meio de receptores de padrão molecular associado a danos (DAMP), que estimulam as células imunes inatas (Capítulos 32 e 33) a liberar uma cascata de mediadores inflamatórios que alteram a função endotelial e a permeabilidade, a coagulação e a fibrinólise e o recrutamento e a atividade dos leucócitos. Essas alterações interrompem o fluxo microvascular e aumentam o edema e a hipoxia dos tecidos. A hipoxia tecidual também estimula diretamente a liberação de mediadores vasoativos, como óxido nítrico e adenosina, contribuindo ainda mais para a desregulação vasomotora. A redução da atividade mitocondrial também pode ser mal adaptativa, com a utilização prejudicada de oxigênio exacerbando a lesão celular. Após isquemia prolongada, a reperfusão pode agravar esses efeitos por meio de espécies reativas de oxigênio, que induzem lesão de isquemia-reperfusão local. Assim, independentemente da causa inicial do choque, a isquemia tecidual prolongada gera alterações locais características do choque distributivo, e essas alterações podem persistir por horas ou dias após a reanimação. A isquemia prolongada não tratada acaba esgotando as reservas de trifosfato de adenosina (ATP); como resultado, as células do tecido sofrem falha bioenergética, o que desencadeia morte celular apoptótica e necrótica generalizada.

### Suscetibilidade genética

Muitas condições que predispõem ao choque têm etiologia multifatorial que inclui um componente genético. Por exemplo, variantes genéticas em mais de 50 *loci* estão associadas à DAC, a principal causa de choque cardiogênico. Os indivíduos com alta carga de risco genético (medida composta da variação dos 50 *loci* genéticos) têm o dobro do risco de eventos coronários graves, como IAM ou morte relacionada ao coração.[3] Da mesma maneira, a asma (Capítulo 81; um fator de risco para choque obstrutivo) tem uma forte base genética, e estudos de associação genômica ampla (GWAS) recentes mostram uma associação entre polimorfismos de nucleotídio único (SNPs) em 5 genes (gasdermina B, interleucina-33, proteína de reparo de DNA RAD50, interleucina 1 semelhante ao receptor 1 e codificador de membro da família relacionado à caderina 3) e a probabilidade de ser hospitalizado por exacerbações graves de asma, incluindo estado de mal asmático. A suscetibilidade e o desfecho do choque séptico também foram associados a variações genéticas, como repetições em *tandem* de número variável, em genes envolvidos na detecção de produtos microbianos (p. ex., lectina-2 de ligação da manose e receptor tipo *Toll* 4 [TLR-4]), ativação da cascata inflamatória (p. ex., fator de necrose tumoral alfa) e eventos a jusante, como recrutamento de leucócitos (p. ex., fator 1 inibidor da migração de macrófagos) e ativação da coagulação (p. ex., inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1). Por exemplo, essas correlações são bem documentadas em estudos familiares e de irmãos sobre doença meningocócica (Capítulo 282). A variação genética também foi descrita em outros componentes da resposta do hospedeiro ao choque, como os receptores simpáticos na vasculatura periférica que são responsáveis pela regulação do tônus vasomotor (p. ex., gene do receptor alfa 1B adrenérgico), a resposta imune inata aos DAMPs (p. ex., sinalização TLR) e ativação da imunidade adaptativa.[4] Essas variações podem afetar a trajetória e o desfecho do choque, bem como a resposta terapêutica a diversos agentes, como os vasopressores adrenérgicos, usados no tratamento do choque. No entanto, nenhuma das variações descritas resultou em uma abordagem clínica específica para o manejo do choque.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Manifestações iniciais

Antes do quadro clínico franco do choque, as manifestações clínicas dominantes são aquelas do evento desencadeante, como dor torácica de um IAM (Capítulo 64) ou febre, tosse e produção de expectoração purulenta de uma pneumonia em processo de agravamento (Capítulo 91). Durante essas fases iniciais, os mecanismos compensatórios do corpo para garantir o fornecimento adequado de oxigênio produzirão apenas sinais e sintomas sutis e inespecíficos (Capítulo 7). Por exemplo, a frequência respiratória tipicamente aumenta para gerar alcalose respiratória compensatória para a acidose metabólica incipiente. As respostas autônomas simpáticas à hipovolemia absoluta ou relativa incluem taquicardia, às vezes elevação temporária da pressão arterial e vasoconstrição periférica, que pode resultar em pele fria, cianose periférica e enchimento capilar lento. No entanto, em pacientes com choque distributivo iminente, o controle vasomotor prejudicado pode, paradoxalmente, apresentar-se como periferias quentes e coradas.

### Choque franco

As características principais do choque franco são hipotensão juntamente com evidências de perfusão inadequada (Tabela 98.1). Tipicamente, uma pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) inferior a 60 mmHg supera os mecanismos autorreguladores, de modo que a vasoconstrição seletiva não consegue mais preservar o fluxo sanguíneo adequado para os órgãos vitais. Com a diminuição da perfusão cerebral, ocorrem confusão, desorientação, alteração da consciência ou coma; sinais focais ou localizados são atípicos e sugerem um diagnóstico alternativo ou doença cerebrovascular preexistente (Capítulo 378) sensível a estados de baixo fluxo. Oliguria é uma consequência, mas pode não ser observada imediatamente. As alterações cutâneas serão mais evidentes e o aspecto do paciente é, tipicamente, frio, úmido e cianótico, com perda ou diminuição dos pulsos arteriais periféricos (Capítulo 7). A hipotermia é comum, mesmo no choque séptico.

A dependência de leitos teciduais hipoperfundidos do metabolismo anaeróbico resulta em acidose metabólica hiperlactatêmica (Capítulo 110), que estimula o esforço respiratório aumentado; conforme o paciente se cansa ou piora o estado mental, a angústia respiratória se torna respiração agônica. Da mesma forma, embora a taquicardia seja típica, o agravamento da hipotensão e da isquemia miocárdica no choque avançado pode resultar em bradicardia paroxística. Embora a cianose periférica seja manifestação inicial comum, a cianose central também é comum nos choques cardiogênico e obstrutivo. Mesmo em casos de choque hipotensivo ou séptico, a extração profunda de oxigênio associada ao comprometimento da respiração promove cianose central. Todos os órgãos estão comprometidos, mesmo que não sejam clinicamente evidentes. Por exemplo, os fluxos esplâncnico e hepático estão muito diminuídos, resultando frequentemente em íleo paralítico e isquemia hepática (Capítulo 134).

**Tabela 98.1** **Exame físico e sinais de laboratório selecionados no choque.**

| | |
|---|---|
| Sistema nervoso central | *Delirium* agudo, inquietação, desorientação, confusão e coma, que podem ser secundários à diminuição da pressão de perfusão cerebral (PAM menos pressão intracraniana). Os pacientes com hipertensão arterial sistêmica crônica ou pressão intracraniana elevada podem ser sintomáticos com PA normal. A respiração de Cheyne-Stokes pode ser observada na insuficiência cardíaca descompensada grave. Cegueira pode ser uma queixa inicial ou complicação |
| Temperatura | A hipertermia resulta em respiração tecidual excessiva e maior demanda sistêmica por oxigênio. Hipotermia pode ocorrer quando a diminuição do fornecimento de oxigênio sistêmico ou a respiração celular prejudicada diminuem a geração de calor |
| Pele | Extremidades distais frias (combinadas com níveis baixos de bicarbonato sérico e níveis arteriais elevados de lactato) ajudam a identificar pacientes com hipoperfusão. Palidez, cianose, sudorese e diminuição do enchimento capilar e extremidades pálidas, escuras, úmidas ou mosqueadas indicam hipoperfusão sistêmica. Mucosas ressecadas e turgor cutâneo diminuído indicam baixo volume vascular. A baixa temperatura nos dedos do pé se correlaciona com a gravidade do choque |
| Cardiovascular geral | Distensão venosa jugular (p. ex., insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, tamponamento pericárdico) ou achatamento venoso jugular (p. ex., hipovolemia), taquicardia e arritmias. A diminuição da pressão de perfusão coronariana resulta em isquemia, diminuição da complacência ventricular e aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo. Um sopro cardíaco em “roda de moinho” pode ser auscultado em casos de embolia gasosa |
| Frequência cardíaca | Geralmente elevada. No entanto, bradicardia paradoxal pode ocorrer em pacientes com doença cardíaca preexistente e grave |

| | |
|---|---|
| | hemorragia. A variabilidade da frequência cardíaca está associada a desfechos ruins |
| Pressão arterial sistólica (PAS) | Na verdade, pode aumentar discretamente quando a contratilidade cardíaca aumenta na fase inicial do choque e depois cair conforme o choque avança. Um único episódio de hipotensão indiferenciada com PAS < 80 mmHg acarreta taxa de mortalidade hospitalar de 18% |
| Pressão arterial diastólica (PAD) | Correlaciona-se com a constrição arteriolar e pode aumentar no início do choque e, em seguida, diminuir quando a compensação cardiovascular falha |
| Pressão diferencial | Definida como PAS menos PAD e está relacionada ao volume sistólico e à rigidez da aorta. Aumenta no início do choque e diminui antes que a PAS diminua |
| Pulso paradoxal | Alteração exagerada da PAS com a respiração (queda da PAS > 10 mmHg com inspiração) observada na asma, no tamponamento cardíaco e na embolia gasosa |
| Pressão arterial média (PAM) | Pressão arterial diastólica + [pressão diferencial/3] |
| Índice de choque | Frequência cardíaca/PAS. Normal = 0,5 a 0,7. Uma elevação persistente do índice de choque (> 1,0) indica função ventricular esquerda prejudicada (como resultado de perda de sangue ou depressão cardíaca) e está associada a aumento da taxa de mortalidade |
| Sistema respiratório | Taquipneia, ventilação minuto aumentada, espaço morto aumentado, broncospasmo, hipocapnia com progressão para insuficiência respiratória, lesão pulmonar aguda e síndrome de angústia respiratória do adulto |
| Abdome | Estados de baixo fluxo podem resultar em dor abdominal, íleo paralítico, hemorragia digestiva, pancreatite, colecistite acalculosa, isquemia mesentérica e fígado de choque |
| Sistema urinário | Como o rim recebe 20% do débito cardíaco, o baixo débito cardíaco reduz a taxa de filtração glomerular e redistribui o fluxo sanguíneo renal do córtex renal para a medula renal, resultando em oligúria. A poliúria paradoxal na sepse inicial pode ser confundida com hidratação adequada |
| Metabólico | A alcalose respiratória é a primeira anormalidade acidobásica, mas acidose metabólica ocorre à medida que o choque progride. Podem ocorrer hiperglicemia, hipoglicemia e hiperpotassemia |

Cortesia do Dr. Emanuel P. Rivers.

## Choque críptico

Em alguns pacientes, os sinais de hipoperfusão e hiperlactatemia se desenvolvem apesar da pressão arterial temporariamente normal, seja por causa da vasoconstrição pronunciada à custa do fluxo comprometido e da hipoperfusão, ou porque a hipertensão preexistente do paciente está mascarando um declínio importante em relação à pressão arterial basal.

## Choque não tratado

O período de tempo que um paciente consegue sobreviver em choque antes do diagnóstico e da intervenção depende da aptidão subjacente do paciente e da magnitude do evento desencadeante. Por exemplo, um paciente com choque decorrente de hemorragia arterial importante sobrevive apenas alguns minutos. Um paciente que sofre um IAM maciço com consequente choque cardiogênico sobrevive apenas algumas horas. Da mesma forma, o choque séptico por microrganismos gram-negativos em pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia também pode ser fatal em algumas horas. No entanto, outros pacientes sobrevivem por vários dias com estado mental alterado, hipotensão limítrofe e oligúria. Independentemente da velocidade do declínio, o choque não tratado progride para isquemia catastrófica, acidemia, falência de órgãos vitais e morte. O paciente entrará em coma, potencialmente com convulsões típicas de lesão cerebral anóxica; o agravamento da isquemia miocárdica acelera a falha da bomba e pode causar arritmias fatais; e a ventilação degenerará em respiração agônica ou apneia.

## Progressão típica do choque tratado ou parcialmente tratado

Um período de hipoperfusão tecidual prolongada pode comprometer a função de qualquer órgão vital ou leito tecidual. Assim, mesmo que o paciente seja ressuscitado, as sequelas que podem surgir nas horas e dias seguintes incluem lesão renal aguda (Capítulo 112), fígado de choque (Capítulos 137 e 138), íleo paralítico e isquemia (Capítulo 134), lesão cerebral anóxica (Capítulo 371) e síndrome de angústia respiratória aguda (Capítulo 96).

# DIAGNÓSTICO

## Como discernir se o paciente está em choque

O choque, que é uma síndrome com múltiplas causas, não tem critérios diagnósticos inequívocos. Em vez disso, o diagnóstico é baseado em uma constelação de manifestações não explicadas por outras causas (ver Tabela 98.1). Três princípios dominam o diagnóstico de choque. Em primeiro lugar, o contexto clínico é fundamental para informar o índice de suspeita, sobretudo em relação ao evento deflagrador. Em segundo lugar, como o choque demanda tratamento imediato, a ênfase deve se concentrar no estabelecimento de um diagnóstico presuntivo; em caso de dúvida, deve-se presumir que o paciente está em choque até prova em contrário. Em terceiro lugar, outras condições (p. ex., um acidente vascular encefálico (AVE) agudo [Capítulo 379], superdosagem ou intoxicação por medicamentos/drogas [Capítulo 102] ou cetoacidose diabética [Capítulo 216]) podem mimetizar choque, embora possam ser concomitantes; a existência dessas condições não deve ser inferida como evidência de que não há choque.

O choque é diagnosticado quando o paciente está hipotenso (PAS < 90 mmHg ou PAM < 60 mmHg) com sinais de hipoperfusão não explicados por outro diagnóstico. Mesmo que outras condições possam explicar o quadro clínico, o choque deve ser presumido até sua exclusão definitiva, dadas suas gravidade e necessidade de intervenção imediata. Esses pontos de corte da pressão arterial refletem as normas da população e são um tanto arbitrários. Assim, os valores limítrofes devem ser interpretados à luz de outros achados. Se a pressão arterial estiver normal, apesar dos sinais sugestivos de hipoperfusão, o nível sérico de lactato deve ser verificado imediatamente; os valores acima de 2 mmol/ℓ são claramente consistentes com hipoperfusão e choque. No cenário clínico apropriado, no entanto, qualquer paciente que tenha níveis elevados de lactato sérico não explicado por outra causa (p. ex., hiperlactatemia induzida por metformina ou convulsão recente) deve ser presumido como tendo choque. Embora a magnitude da hipoperfusão esteja amplamente correlacionada com o nível de lactato sérico e até mesmo uma pequena elevação dentro da faixa normal (tipicamente < 2 mmol/ℓ) possa prenunciar um risco aumentado de morte, uma leve elevação no nível de lactato não é específica para choque. Assim, um ponto de corte sensível, mas não específico, para suspeita de choque é qualquer valor maior que 1 ou maior que 1,5 mmol/ℓ. Um ponto de corte menos sensível, porém mais específico, recomendado por uma declaração de consenso internacional para o diagnóstico de choque séptico, requer hipotensão e um nível de lactato sérico maior que 4 mmol/ℓ para estabelecer o diagnóstico.[5]

## Diagnóstico diferencial

Emergências agudas que se assemelham ao choque incluem estado mental alterado em razão de várias intoxicações e superdosagens de medicamentos/drogas (Capítulo 102), distúrbios metabólicos agudos (p. ex., hipoglicemia ou

cetoacidose diabética; Capítulo 216), convulsões (Capítulo 375) ou AVE sem sinais de localização ou hemorragia intracraniana (Capítulos 379 e 380). Da mesma forma, a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (Capítulo 96) por qualquer causa pode se manifestar como angústia respiratória, taquicardia e cianose e, portanto, mimetizar choque.

O choque é causado pela oferta inadequada de oxigênio decorrente do comprometimento cardiovascular, de modo que as condições que prejudicam a relação oferta/demanda de oxigênio por meio de outros mecanismos não são choque. Por exemplo, a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (Capítulo 96) ou anemia grave (Capítulo 149) podem causar hipoxia tecidual, mas não são estados de choque. Condições raras, como envenenamento por cianeto (Capítulo 102), em que o oxigênio não está disponível para os tecidos porque não pode ser liberado da hemoglobina, ou envenenamento por monóxido de carbono (Capítulo 88), em que o monóxido de carbono bloqueia competitivamente a ligação do oxigênio à hemoglobina, não são exemplos de choque verdadeiro.

## Identificação do tipo de choque

A anamnese e o exame físico fornecem fortes indícios do tipo de choque. Se o paciente for atendido após traumatismo (Capítulo 103), hemorragia digestiva (Capítulo 126) ou vários dias de diarreia grave (Capítulo 131), será mais provável o choque hipovolêmico. Se o quadro inicial sugerir um IAM (Capítulo 64), então o choque cardiogênico (Capítulo 99) é mais provável e assim por diante. Além de um exame físico focado nas características de potenciais eventos incitantes, deve-se atentar para a cor e o turgor da pele, pulsos arteriais periféricos e sinais sugestivos de obstrução ou falha da bomba, como distensão venosa jugular, taquipneia, cianose e crepitações basilares no final da inspiração (Capítulos 45 e 77). Uma radiografia de tórax pode ajudar, revelando evidências de cardiomegalia e edema pulmonar (ver Figura 50.2) no choque cardiogênico ou campos pulmonares oligêmicos na embolia pulmonar maciça ou no estado de mal asmático. No entanto, o estudo de imagem rápido mais útil é a ultrassonografia (US) à beira do leito (Capítulo 49) para avaliar: as dimensões, o enchimento e a contratilidade das câmaras cardíacas para sugerir choque cardiogênico (Capítulo 99); o achado de derrame pericárdico (Capítulo 68) sugere choque obstrutivo, e a colapsibilidade da veia cava inferior sugere choque hipovolêmico (Tabela 98.2).

# TRATAMENTO

## A Primeira Hora

Ao ressuscitar um paciente com choque, o objetivo é restaurar a perfusão tecidual adequada o mais rápido possível – uma tarefa que geralmente requer o início do tratamento antes que um diagnóstico definitivo e a causa sejam estabelecidos (Figura 98.2). As primeiras etapas se concentram em estabelecer o fornecimento de oxigênio adequado, garantindo pré-carga, débito cardíaco e oxigenação arterial adequados. Portanto, a reanimação começa com acesso intravenoso para reposição volêmica (incluindo hemoderivados quando indicado) e agentes vasoativos (tipicamente vasopressores), bem como a instituição de suporte ventilatório (oxigênio suplementar ou ventilação mecânica [Capítulo 97]). O posicionamento corporal ideal (p. ex., a posição de Trendelenburg – elevação dos membros inferiores para aumentar a pressão venosa) e outros procedimentos de emergência (p. ex., toracostomia com agulha para aliviar pneumotórax hipertensivo; Capítulo 92) também são recomendados, dependendo da situação clínica.

## Acesso venoso

Como todas as principais intervenções de tratamento são administradas por via intravenosa, o acesso venoso é uma prioridade. Se for prevista reposição volêmica significativa (choque hipovolêmico ou distributivo), o acesso venoso de grande calibre (p. ex., dois cateteres periféricos de calibre 16 no caso de problemas em um deles) facilitará a reposição volêmica rápida. O cateterismo venoso central, geralmente em uma veia subclávia ou jugular interna e de preferência usando a orientação por ultrassonografia,[A1,A2] não necessariamente facilita a infusão mais rápida, porque os acessos centrais são mais longos e a velocidade de infusão depende do diâmetro e do comprimento. No entanto, o acesso venoso central é preferido para a administração de vasopressores. Se um cateter central for inserido para infusão rápida, um cateter French 8,5 curto é o ideal. O acesso

venoso central deve ser obtido com a devida atenção à técnica estéril; uma veia femoral pode ser usada, embora com maior risco de infecção.

## Soluções para reposição volêmica

A reposição volêmica é o principal método para garantir a pré-carga adequada – o ponto na curva de Starling (ver Figura 47.3) onde aumentos adicionais na pré-carga não aumentam o débito cardíaco (independência da pré-carga). A reposição volêmica deve ser administrada idealmente até que o coração esteja independente da pré-carga, mas não a ponto de o coração ficar cheio demais e a curva de Starling ser deslocada excessivamente para a direita, com subsequente descompensação cardíaca, edema pulmonar e piora do fornecimento de oxigênio.[6] O volume escolhido para o *bolus* inicial deve ser feito empiricamente, mas uma dose de 500 mℓ de solução cristaloide (p. ex., soro fisiológico, solução de Ringer com lactato) por 20 a 30 minutos é tipicamente usada.[7] É importante notar que, mesmo em choque cardiogênico, no qual os pacientes têm tipicamente altas pressões de pré-carga, um pequeno *bolus* de solução cristaloide (p. ex., 125 a 250 mℓ) consegue, às vezes, melhorar o débito cardíaco e o fornecimento de oxigênio.

Quando o médico tem certeza de que os ventrículos estão "vazios" (p. ex., hemorragia grave, desidratação grave ou choque séptico), a reposição volêmica começa com um grande volume de líquido – 20 a 30 mℓ/kg administrado em *bolus*.[8] No entanto, quando o edema pulmonar ou choque cardiogênico é evidente, um volume menor (p. ex., um *bolus* de 250 mℓ) é mais prudente.

Em termos gerais, não há vantagem clara da solução coloide em relação às soluções cristaloides;[A3] portanto, as soluções cristaloides, que são menos caras, são as preferidas. As soluções cristaloides têm volume de distribuição maior do que o das soluções coloides, de modo que a expansão efetiva do volume intravascular é menor quando o líquido é redistribuído. No entanto, não há evidências de que o uso de soluções coloides durante a reposição volêmica inicial melhore os desfechos dos pacientes. As soluções cristaloides "balanceadas", como PlasmaLyte® ou solução de Ringer com lactato, têm um teor de cloreto mais baixo do que o soro fisiológico, e o uso dessas soluções balanceadas resulta em risco reduzido de desfecho composto de morte por qualquer causa, nova terapia de substituição renal, ou disfunção renal persistente em comparação com o uso de solução salina em adultos em estado grave. Os hetamidos[A4] nunca são recomendados porque estão associados a piores desfechos.

## Sangue e hemoderivados

O choque hemorrágico[9] pode ser classificado pelo grau de perda de sangue (Tabela 98.3). No choque hemorrágico induzido por traumatismo (Capítulo 103), as diretrizes sugerem começar com 1 a 2 ℓ de solução cristaloide IV, mas aumentando a reposição volêmica nos casos de hemorragia maciça, administrando também plasma, plaquetas e concentrado de hemácias em uma razão de 1: 1: 1[A5] até que o sangramento seja controlado.[10] Alguns defendem uma abordagem semelhante para hemorragia não traumática maciça, como hemorragia digestiva alta (Capítulo 126), embora os dados para apoiar essa abordagem sejam escassos.

No choque séptico, os pacientes frequentemente ficam anêmicos – principalmente porque a expansão considerável do volume com soluções intravenosas leva à anemia dilucional, embora hemólise, sangramento induzido por coagulopatia e mielossupressão possam contribuir com o tempo. A anemia pode comprometer o fornecimento de oxigênio, mas a transfusão de concentrado de hemácias começando com um nível de hemoglobina de 7 g/dℓ é tão boa quanto começar com um nível de 9 g/dℓ.[A6] Ao contrário do choque hemorrágico, o uso rotineiro de plaquetas ou outros hemoderivados não é útil na reposição volêmica do choque séptico.

A transfusão de hemoderivados em choque cardiogênico (Capítulo 99) corre o risco de exacerbar o edema pulmonar e piorar a insuficiência cardíaca. Tipicamente, portanto, a anemia é tolerada para níveis tão baixos quanto uma hemoglobina de 9 g/dℓ antes da transfusão (e um limiar de transfusão mais baixo, como 7 g/dℓ, pode ser apropriado). Ao transfundir um paciente com isquemia cardíaca e choque cardiogênico, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente quanto a sinais de

agravamento da falha. Sangue e hemoderivados não são normalmente necessários no choque obstrutivo.

## Vasopressores

Como a reposição volêmica isoladamente pode não restaurar a pressão arterial, especialmente no choque distributivo, agentes vasopressores (Tabela 98.4) são frequentemente necessários. Os agentes vasopressores aumentam a pós-carga; portanto, a hidratação adequada é importante para otimizar seus efeitos. Pode ser necessário iniciar vasopressores concomitantemente à reposição volêmica e, frequentemente, podem ser reduzidos após a reposição volêmica adequada. Nos pacientes com choque vasodilatador, hipotensão permissiva até uma pressão arterial média de 60 a 65 mm Hg por meio de redução das doses de agentes vasopressores não parece ser preferível aos cuidados padronizados. [A6b]

O vasopressor preferido para choque distributivo é a norepinefrina,[11,11b] porque é um vasoconstritor forte com efeitos beta-adrenérgicos suficientes para aumentar a contratilidade miocárdica e proteger o coração contra o aumento da pós-carga causado pela vasoconstrição. A dopamina oferece a vantagem teórica de vasodilatação seletiva dos leitos renais e esplâncnicos, mas não proporcionou proteção renal na prática clínica; a dopamina também teve mais efeitos colaterais do que a norepinefrina em um grande estudo de choque séptico.

A vasopressina não é superior à norepinefrina como agente único para choque séptico,[A7] mas é útil como vasopressor de segunda linha quando a pressão arterial permanece inadequada apesar de altas doses de norepinefrina. A vasopressina também pode ser uma alternativa útil à norepinefrina no choque distributivo não séptico.[A8] Uma angiotensina II sintética tem efeitos poupadores de vasopressores adrenérgicos no choque distributivo e pode revelar-se uma alternativa útil, mas não pode ser recomendada agora com base nos dados disponíveis.[12]

Os vasopressores desempenham um papel menor no choque cardiogênico (Capítulo 99), mas podem ser necessários temporariamente no choque hipovolêmico ou obstrutivo até que o débito cardíaco e a pressão arterial adequada sejam restaurados. Todos os vasopressores aumentam a pós-carga, piorando potencialmente a insuficiência cardíaca e podem causar vasoconstrição grave, levando ao agravamento da acidose e isquemia do intestino ou membro.

## Outros agentes vasoativos

Agentes inotrópicos adrenérgicos (p. ex., dobutamina) e não adrenérgicos (p. ex., milrinona) são usados no choque cardiogênico (Capítulo 99), mas não são úteis como agentes de rotina em outras formas de choque. A terapia vasodilatadora pode ser útil no choque cardiogênico, em que pode aumentar o débito cardíaco, reduzindo a pós-carga, sem aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio (Capítulo 99). No entanto, o risco é agravado por hipotensão; portanto, não é um tratamento de rotina para outras formas de choque. Alguns dados sugerem que o betabloqueio possa ser útil em alguns pacientes nos quais a superestimulação por agentes sintéticos cause disfunção miocárdica semelhante à observada em pacientes com feocromocitoma, mas a utilidade clínica de tal abordagem é especulativa no momento.

## Suporte respiratório

Embora a causa primária do fornecimento inadequado de oxigênio seja a insuficiência cardiovascular, oxigênio suplementar pode aumentar o conteúdo de oxigênio arterial, melhorando, assim, a hipoxia tecidual. O oxigênio suplementar por máscara facial é encorajado para todos os pacientes com suspeita de choque, com maior ênfase na ventilação mecânica invasiva (Capítulo 97) por meio de intubação endotraqueal para pacientes com dificuldade respiratória significativa ou hipotensão ou acidose graves. Um paciente que esteja em choque e que esteja lutando para respirar apesar do oxigênio suplementar deve ser intubado sem uma tentativa de ventilação não invasiva porque pode ser difícil de implementar com eficácia, não fornece proteção das vias respiratórias e é menos eficaz do que a ventilação invasiva para reduzir respiração, facilitação das trocas gasosas e recrutamento de alvéolos (Capítulo 96). A ventilação mecânica invasiva (Capítulo 97) protege as vias respiratórias, reduz o risco de aspiração, diminui o trabalho respiratório (e, portanto, diminui a

demanda de oxigênio) e melhora as trocas gasosas (para aumentar o fornecimento de oxigênio e facilitar a alcalose respiratória compensatória). No choque cardiogênico (Capítulo 99), a ventilação mecânica fornece o benefício adicional de melhorar o recrutamento alveolar e aumenta a pressão transmural no coração, reduzindo, assim, a pós-carga cardíaca e facilitando a função ventricular.

A principal complicação de iniciar a ventilação mecânica em pacientes com choque é a piora inadvertida do débito cardíaco e hipotensão, porque a pressão intratorácica positiva associada à ventilação mecânica retarda o enchimento do ventrículo direito. Essa complicação é mais provável em pacientes com choque hipovolêmico (que são mais dependentes da pré-carga), mas o choque distributivo, o choque obstrutivo devido à compressão extrínseca e alguns casos de choque cardiogênico podem ser todos dependentes da pré-carga. Muitos agentes de sedação normalmente usados durante a intubação, como etomidato ou benzodiazepínicos de ação curta, causam vasodilatação e hipotensão, potencialmente exacerbando esse problema. Um *bolus* de solução intravenosa (p. ex., 500 mℓ de soro fisiológico) antes ou durante a intubação será frequentemente necessário, juntamente com o uso criterioso de agentes de sedação, evitando ventilação com pressão positiva excessiva e aumento potencial da dose de vasopressores.

## Posicionamento corporal

Se o paciente estiver muito hipotenso, o enchimento cardíaco e a perfusão cerebral podem ser aumentados pela colocação do paciente em decúbito dorsal ou com os membros inferiores elevados (posição de Trendelenburg), especialmente pacientes em choque hipovolêmico ou distributivo. A intubação e o acesso venoso central também são facilitados por essas posições. No entanto, os pacientes com dificuldade respiratória grave, especialmente em razão de edema pulmonar, geralmente não conseguem tolerar o decúbito dorsal e sua hipoxemia pode piorar. Da mesma forma, até que as vias respiratórias sejam protegidas, um paciente com risco de vomitar sangue ou conteúdo gástrico corre maior risco de aspiração quando está no decúbito dorsal. Além disso, se houver suspeita de elevação da pressão intracraniana em um paciente (p. ex., após hemorragia intracraniana grave [Capítulo 380], insuficiência hepática fulminante [Capítulo 145] ou lesão cerebral traumática [Capítulo 371]), a colocação do mesmo em decúbito dorsal ou em posição de Trendelenburg poderia paradoxalmente piorar a perfusão cerebral.

## Outros procedimentos de emergência

Vários outros procedimentos devem ser iniciados imediatamente em situações específicas. Por exemplo, o choque obstrutivo decorrente do tamponamento cardíaco (Capítulo 68) exige drenagem pericárdica de emergência, e um pneumotórax hipertensivo (Capítulo 92) exige colocação de tubo torácico de emergência. Um paciente vítima de traumatismo (Capítulo 103) pode exigir um imobilizador pélvico ou outro torniquete, uma US à beira do leito para avaliar possível sangramento intra-abdominal e uma tomografia computadorizada (TC) de emergência ou laparotomia exploratória, dependendo dos achados. Da mesma forma, um paciente com hemorragia digestiva alta evidente (Capítulo 126) precisa de endoscopia emergente. Os pacientes com choque séptico e dor no quadrante superior direito do abdome precisam de antibióticos intravenosos e US urgente seguida por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica se forem observados ductos biliares dilatados ou cálculos (Capítulo 146). Os pacientes com choque cardiogênico (Capítulo 99) podem precisar de intervenção coronária percutânea emergente (Capítulo 65). Além disso, condições que frequentemente ocorrem juntamente com o choque, como convulsões generalizadas (Capítulo 375), intoxicação alcoólica aguda (Capítulo 30), superdosagem de medicamentos/drogas (Capítulos 31 e 102) e hiperglicemia (Capítulo 216) exigem avaliação e tratamento de emergência.

## Monitoramento da adequação da reanimação

Após a avaliação e o manejo iniciais, as horas subsequentes são cruciais para confirmar o diagnóstico e a causa do choque, bem como monitorar a efetividade da reanimação. Medidas simples da adequação da reanimação incluem restauração da pressão arterial normal, melhora nos sinais clínicos de hipoperfusão (p. ex., débito urinário sustentado e melhora do estado mental) e melhora no déficit de base e hiperlactatemia.

Embora a pressão arterial possa ser medida por esfigmomanômetro, a falta de confiabilidade desse método em pacientes que estão em choque profundo geralmente exige a colocação de um acesso arterial se o paciente não melhorar rapidamente. No entanto, a restauração da pressão arterial não significa que o fornecimento de oxigênio tenha melhorado ou que a perfusão tecidual tenha sido restaurada. A melhora clínica e bioquímica pode atrasar a melhora na oferta de oxigênio por horas ou pode ser ofuscada por tratamento médico, como a necessidade de agentes sedativos ou o surgimento de disfunção orgânica aguda apesar da reanimação bem-sucedida.

Um cateter de artéria pulmonar pode monitorar as pressões capilares direita e pulmonar, volume sistólico, débito cardíaco e saturação venosa mista de oxigênio. Em estados de choque, o fornecimento inadequado de oxigênio leva ao aumento da extração periférica de oxigênio e baixa saturação de oxigênio venoso para o sangue venoso que retorna ao coração direito. No entanto, vários ensaios clínicos não conseguiram demonstrar melhores desfechos com base na terapia guiada por um cateter de artéria pulmonar, e não é mais recomendado no tratamento de rotina do choque.[13]

Uma forma de avaliar a adequação da reposição volêmica é determinar as respostas às manobras que aumentam a pré-carga. Os exemplos incluem elevação da perna passiva ou infusão rápida de líquido[14] em 30 minutos.

Vários ensaios multicêntricos de terapia precoce direcionada por metas, que tentam especificamente melhorar as medidas de hemoglobina e oxigenação, não conseguiram demonstrar benefícios além do tratamento padrão. Por exemplo, pressão venosa central baixa sugere hipovolemia, mas o tratamento do choque séptico com base nas leituras da pressão venosa central e nas metas de pressão arterial não melhora os desfechos.[A9] As recomendações atuais, portanto, enfatizam: suspeita precoce de choque; baixo limiar para verificar o nível de lactato sérico; administrar antibióticos se a sepse for uma causa possível (Capítulo 100); e um *bolus* inicial de 20 a 30 mℓ/kg de soluções intravenosas, seguido por monitoramento rigoroso da adequação da reanimação usando o exame clínico, avaliações seriadas de lactato sanguíneo ou medidas de dependência da pré-carga, como um teste de elevação passiva dos membros inferiores.

## Cuidados de suporte contínuos

A menos que o paciente tenha diretivas antecipadas de vontade para limitar o atendimento, o choque deve ser tratado com a meta de salvar a vida do paciente. Os pacientes que não melhoram rapidamente são geralmente admitidos em uma UTI, onde a função de órgãos vitais pode ser monitorada e o suporte apropriado pode ser instituído.

Assim que o paciente estiver apto ou membros da família estiverem disponíveis, conversas para entender as preferências de reanimação cardiopulmonar (Capítulo 7), ventilação mecânica (Capítulo 97) e outros aspectos da terapia intensiva são extremamente importantes (Capítulo 3). O médico deve fornecer as melhores informações possíveis sobre o diagnóstico, curso potencial e prognóstico.

**Tabela 98.2** **Protocolo de ultrassonografia rápida no choque (RUSH).***

| AVALIAÇÃO RUSH | CHOQUE HIPOVOLÊMICO | CHOQUE CARDIOGÊNICO | CHOQUE OBSTRUTIVO | CHOQUE DISTRIBUTIVO |
|---|---|---|---|---|
| Coração | VE hipercontrátil<br>Tamanho pequeno da câmara do VE | VE hipocontrátil ou dilatado | VE hipercontrátil<br>Derrame pericárdico<br>Tamponamento cardíaco<br>*Strain* de VD<br>Trombo cardíaco | VE hipercontrátil na fase inicial da sepse, VE hipocontrátil na fase tardia da sepse |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Hidratação | VCI retificada<br>Veias jugulares retificadas<br>Líquido peritoneal (perda de líquido)<br>Líquido pleural (perda de líquido) | VCI distendida<br>Veias jugulares distendidas<br>Edema pulmonar<br>Líquido pleural ou peritoneal (perda de líquido) | VCI distendida<br>Veias jugulares distendidas<br>Pneumotórax | VCI normal ou pequena na fase inicial da sepse<br>Líquido peritoneal ou pleural (perda de líquido) |
| Sistema circulatório extracardíaco | Aneurisma abdominal<br>Dissecção aórtica | Normal | TVP | Normal |

*Dados de Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am*. 2010;28:29-56. TVP = trombose venosa profunda; VCI = veia cava inferior; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito.

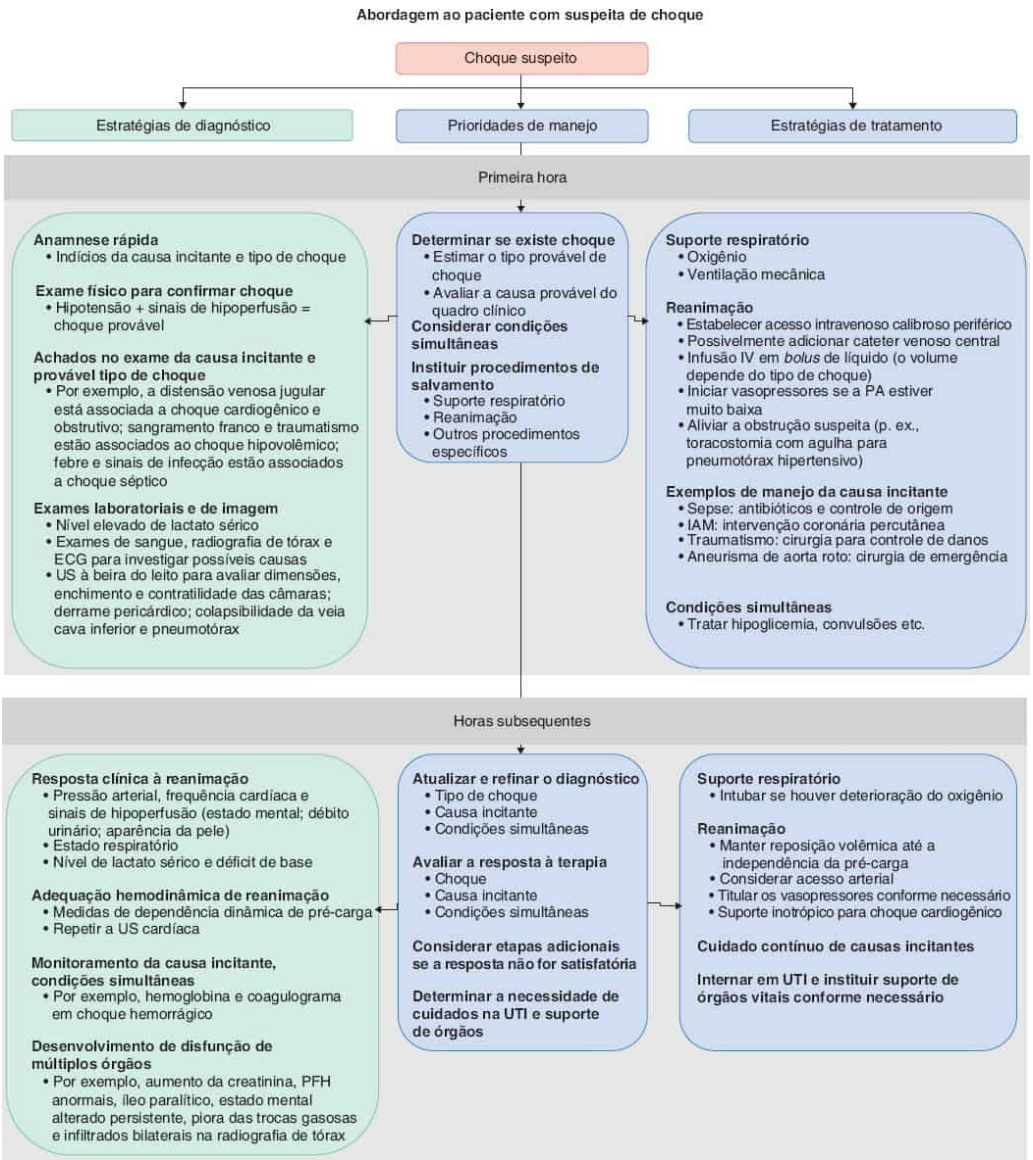


**FIGURA 98.2 Princípios para o diagnóstico e o tratamento do choque.** Os exemplos pretendem ser representativos. Mais detalhes são fornecidos no texto correspondente. PA = pressão arterial; ECG = eletrocardiograma; UTI = unidade de terapia intensiva; IV = intravenoso; IAM = infarto agudo do miocárdio; US = ultrassonografia; PFH = provas de função hepática.

| Tabela 98.3 | Classificação do choque hemorrágico.* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **CLASSE I** | **CLASSE II** | **CLASSE III** | **CLASSE IV** |
| Perda de sangue (mℓ) | Até 750 | 750 a 1.500 | 1.500 a 2.000 | > 2.000 |
| % Volume | Até 15 | 15 a 30 | 30 a 40 | > 40 |
| Frequência cardíaca (bpm) | < 100 | > 100 | > 120 | > 140 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Pressão arterial | Normal | Normal | Diminuída | Diminuída |
| Pressão diferencial | Normal ou aumentada | Diminuída | Diminuída | Diminuída |
| Frequência respiratória (irpm) | 14 a 20 | 20 a 30 | 30 a 40 | > 35 |
| Débito urinário (mℓ/h) | > 30 | 20 a 30 | 5 a 15 | Insignificante |
| Estado mental | Um pouco ansioso | Ligeiramente ansioso | Ansioso, confuso | Confuso, letárgico |
| Reposição volêmica | Solução cristaloide | Solução cristaloide | Solução cristaloide e sangue | Solução cristaloide e sangue |

*Estimativas baseadas em um paciente de 70 kg. bpm = batimentos por minuto; irpm = incursões respiratórias por minuto. (De Committee on Trauma of the American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons; 1997:108.)

**Tabela 98.4** **Agentes vasopressores.**

| | | *VASCULATURA PERIFÉRICA* | | *EFEITOS CARDÍACOS* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AGENTE** | **VARIAÇÃO DA DOSE** | **VASO-CONSTRIÇÃO** | **VASO-DILATAÇÃO** | **FREQUÊNCIA CARDÍACA** | **CONTRALIDADE** | **ARI** |
| Dopamina | 1 a 4 µg/kg/min | 0 | 1 + | 1 + | 1 + | 1 + |
| | 5 a 10 µg/kg/min | 1 a 2 + | 1 + | 2 + | 2 + | 2 + |
| | 11 a 20 µg/kg/min | 2 a 3 + | 1 + | 2 + | 2 + | 3 + |
| Vasopressina | 0,04 a 0,1 unidade/min | 3 a 4 + | 0 | 0 | 0 | 1 + |
| Fenilefrina | 20 a 200 µg/min | 4 + | 0 | 0 | 0 | 1 + |
| Norepinefrina | 1 a 20 µg/min | 4 + | 0 | 2 + | 2 + | 2 + |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Epinefrina | 1 a 20 µg/min | 4 + | 0 | 4 + | 4 + | 4 + |
| Dobutamina | 1 a 20 µg/kg/min | 1 + | 2 + | 1 a 2 + | 3 + | 3 + |
| Milrinona | 37,5 a 75 µg/kg em *bolus* seguidos por 0,375 a 0,75 µg/min | 0 | 2 + | 1 + | 3 + | 2 + |

Cortesia do Dr. Emanuel P. Rivers.

## PREVENÇÃO

O choque pode ser evitado pela prevenção dos eventos causais (p. ex., traumatismo, sepse, infarto do miocárdio) ou pela intervenção imediata para evitar a progressão para choque. Muitos hospitais instituíram sistemas de alerta precoce para implantar equipes de resposta rápida para pacientes com sinais vitais anormais (Capítulo 7). Esses programas viabilizam a avaliação e o tratamento precoces, e também melhoram os desfechos.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade por choque agora é de cerca de 25%. O grau de resposta à reposição volêmica da pressão arterial, do débito cardíaco e dos indicadores de hipoperfusão, como o lactato sérico, é prognóstico, e as evidências precoces de disfunção de múltiplos órgãos são preditivas da necessidade de terapia intensiva prolongada e maior mortalidade. Para os pacientes que sobrevivem, o prognóstico a longo prazo é variável, mas depende da idade, da saúde crônica, da história natural do evento desencadeante e da duração e intensidade da evolução hospitalar. Curiosamente, as características agudas do próprio choque (p. ex., grau de hipotensão) são preditivas da mortalidade a curto prazo, mas são menos preditivas dos desfechos a longo prazo.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD011447.

A2. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006962.

A3. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.

A4. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.

A5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-482.

A6. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.

A6b. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:938-949.

A7. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:509-518.

A8. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017;126:85-93.

A9. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 2017;376:2223-2234.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spaite DW, Hu C, Bobrow BJ, et al. The effect of combined out-of-hospital hypotension and hypoxia on mortality in major traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*. 2017;69:62-72.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
3. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2349-2358.
4. Adefurin A, Ghimire LV, Kohli U, et al. Genetic variation in the alpha$_{1B}$-adrenergic receptor and vascular response. *Pharmacogenomics J*. 2017;17:366-371.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
6. Arshed S, Pinsky MR. Applied physiology of fluid resuscitation in critical illness. *Crit Care Clin*. 2018;34:267-277.
7. Messina A, Longhini F, Coppo C, et al. Use of the fluid challenge in critically ill adult patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2017;125:1532-1543.
8. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med*. 2018;44:791-798.
9. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:370-379.
10. Wise R, Faurie M, Malbrain M, et al. Strategies for intravenous fluid resuscitation in trauma patients. *World J Surg*. 2017;41:1170-1183.
11. Moller MH, Claudius C, Junttila E, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60:1347-1366.

11b. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:59-77.

12. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377:419-430.
13. Sionis A, Rivas-Lasarte M, Mebazaa A, et al. Current use and impact on 30-day mortality of pulmonary artery catheter in cardiogenic shock patients: results from the CardShock Study. *J*

*Intensive Care Med*. 2020;35:1426-1433.
14. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016;316:1298-1309.

**Mulher de 72 anos e 60 kg chega ao pronto-socorro por causa de febre, calafrios e dispneia há 2 dias. Sua pressão arterial é 85/50 mmHg, sua frequência cardíaca é 110 bpm e ela parece desconfortável e um tanto confusa. Uma radiografia de tórax mostra pneumonia lobar. Seu nível sanguíneo de lactato é de 4,2 mmol/ℓ. Além de tratá-la com oxigênio suplementar, as etapas adicionais devem incluir:**

A. Colocar acesso venoso periférico, obter amostras de escarro para cultura e iniciar soro fisiológico a 100 mℓ/h.

B. Colocar acesso venoso periférico, obter amostras de escarro para cultura e prescrever um *bolus* IV de 1,5 ℓ de soro fisiológico.

C. Colocar acesso venoso periférico, obter amostras de sangue e escarro para cultura, iniciar antibióticos de amplo espectro e prescrever *bolus* IV de 1,5 ℓ de solução de Ringer com lactato.

D. Colocar acesso venoso periférico, obter amostras de sangue e escarro para cultura, iniciar antibióticos de amplo espectro e administrar soro fisiológico a 100 mℓ/h.

E. Colocar acesso venoso central, obter amostras de sangue e escarro para cultura, iniciar antibióticos de amplo espectro e prescrever soro fisiológico a 100 mℓ/h.

Concluir questão

**Independentemente do tipo original de choque, a hipoperfusão tecidual persistente pode provocar manifestações típicas de qual forma de choque:**

A. Choque hipovolêmico.

B. Choque cardiogênico.

C. Choque distributivo.

D. Choque dissociativo.

E. Choque obstrutivo.

Concluir questão

**Na reanimação de um paciente com sangramento maciço causado por traumatismo, o sangramento induzido por coagulopatia pode ser reduzido pela seguinte estratégia:**

A. Evitar todas as soluções cristaloides.

B. Administrar 1 a 2 ℓ de solução cristaloide seguida por plasma, plaquetas e concentrado de hemácias em uma razão de 1:1:1.

C. Administrar 1 a 2 ℓ de solução cristaloide seguida por plasma, plaquetas e concentrado de hemácias em uma razão de 1:1:3.

D. Administrar 1 a 2 ℓ de solução cristaloide seguida por plasma, plaquetas e concentrado de hemácias em uma razão de 1:3:1.

E. Evitar todas as soluções cristaloides e administrar plasma, plaquetas e concentrado de hemácias na razão de 1:1:3.

Concluir questão

**Após 6 horas de reanimação de um homem de 65 anos em choque séptico com vários litros de soluções intravenosas e norepinefrina em alta dose, sua pressão arterial está atualmente em 90/65 mmHg. No entanto, o enfermeiro relata que seu débito urinário é insatisfatório e que ele está exigindo aumento da $F_{IO2}$ para manter a saturação de oxigênio arterial maior que 90%. Neste ponto, você deve:**

A. Adicionar dopamina em baixas doses para aumentar o débito urinário.

B. Fazer um teste de elevação dos membros inferiores retificados para avaliar sua dependência da pré-carga.

C. Inserir um cateter de artéria pulmonar para determinar a saturação venosa de oxigênio.

D. Adicionar dobutamina para aumentar o débito cardíaco.

E. Interromper a reposição volêmica para evitar o agravamento do edema pulmonar.

Concluir questão

**A causa mais comum de choque nos EUA é:**

A. Sepse.

B. Traumatismo grave.

C. Infarto agudo do miocárdio.

D. Êmbolo pulmonar.

E. Estado de mal asmático.

Concluir questão

# 99

# CHOQUE CARDIOGÊNICO

STEVEN M. HOLLENBERG

## DEFINIÇÃO

O choque cardiogênico ocorre quando o coração não consegue fornecer sangue suficiente para manter a perfusão tecidual adequada. O choque cardiogênico é uma síndrome hemodinâmica definida por hipotensão sistêmica sustentada (PA sistólica < 90 mmHg), pressão capilar pulmonar (PCP) maior que 18 mmHg e índice cardíaco menor que 2,2 ℓ/min/m$^2$ (Tabela 99.1). O diagnóstico de choque cardiogênico é frequentemente feito com base na clínica – hipotensão combinada com sinais de má perfusão do tecido, incluindo oliguria, embotamento sensorial e extremidades frias, na vigência de disfunção miocárdica. Para fazer o diagnóstico, é importante documentar a disfunção miocárdica e excluir ou corrigir fatores como hipovolemia, hipoxemia e acidose.

## EPIDEMIOLOGIA

A causa predominante do choque cardiogênico (Figura 99.1) é a insuficiência ventricular esquerda secundária a um extenso infarto agudo do miocárdio (IAM) ou perda cumulativa da função miocárdica em um paciente com IAM prévio. No entanto, qualquer causa de disfunção de ventrículo esquerdo (VE) ou direito (VD) grave pode levar a choque cardiogênico, incluindo miocardite fulminante (Capítulo 54), miocardiopatia em estágio terminal (Capítulo 54), complicação mecânica de um IAM (Capítulo 64), ou circulação extracorpórea prolongada (Tabela 99.2). A miocardiopatia induzida por estresse (*takotsubo*) também pode se manifestar como choque cardiogênico (Capítulo 54). A regurgitação valvar aguda por endocardite (Capítulo 67) ou ruptura de corda tendínea (Capítulo

66) pode levar ao choque, assim como o estresse fisiológico no estabelecimento de estenose valvar grave. O tamponamento cardíaco (Capítulo 68) e a embolia pulmonar maciça (Capítulo 74) com insuficiência aguda do VD podem causar choque sem edema pulmonar. Uma consideração importante é que alguns casos de choque cardiogênico podem ter um componente iatrogênico em razão dos medicamentos que exacerbam a hipotensão. O diagnóstico precoce de choque iminente e a identificação de pacientes com alto risco de desenvolvimento de choque são essenciais, tanto para acelerar a intervenção quanto para evitar terapias que possam piorar a hemodinâmica.

| Tabela 99.1 | Diagnóstico de choque cardiogênico. |
|---|---|
| **SINAIS CLÍNICOS** | |
| Hipotensão | |
| Oliguria | |
| Embotamento sensorial | |
| Extremidades frias e mosqueadas | |
| **CRITÉRIOS HEMODINÂMICOS** | |
| Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 30 mmHg de diminuição em relação ao valor basal por > 30 min | |
| Índice cardíaco < 2,2 ℓ/min/$m^2$ | |
| Pressão capilar pulmonar > 18 mmHg | |
| **OUTROS** | |
| Disfunção miocárdica documentada | |
| Exclusão de hipovolemia, hipoxemia e acidose | |

**FIGURA 99.1 Causas de choque cardiogênico em pacientes com infarto do miocárdio no registro do estudo SHOCK.** VE = ventrículo esquerdo; MR = regurgitação mitral; VD = ventricular direito; CIV = comunicação interventricular (defeito do septo interventricular). (Modificada de Hochman JS, Buller J, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1063-1070).

Após um declínio nas últimas duas décadas, a incidência de choque cardiogênico complicando o IAM parece estar aumentando por motivos obscuros. No entanto, as taxas de mortalidade associadas ao choque cardiogênico continuam diminuindo, pois o tratamento precoce eficaz e a adoção mais ampla da revascularização precoce têm melhorado os desfechos.[1]

Apenas cerca de 25% dos pacientes que desenvolvem choque cardiogênico já estão em choque quando chegam ao hospital; nos outros, o choque geralmente se desenvolve ao longo de várias horas. Pacientes com formas precoce e tardia de choque apresentam características demográficas, históricas, clínicas e hemodinâmicas semelhantes.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de choque cardiogênico no IAM são paralelos aos da disfunção do VE e da gravidade da doença da artéria coronária (DAC). As características do paciente incluem idade avançada, IAM de parede anterior, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, doença de múltiplas artérias coronárias, IAM prévio e doença vascular periférica ou cerebral. Os fatores de risco clínicos incluem fração de ejeção diminuída, infartos maiores e falta de hipercinesia compensatória em territórios miocárdicos distantes do infarto. Os arautos clínicos do choque iminente incluem o grau de hipotensão e taquicardia na apresentação hospitalar. Os fatores preditivos de morte após o choque cardiogênico refletem a gravidade da lesão aguda, bem como as comorbidades.

| Tabela 99.2 | Causas de choque cardiogênico. |
|---|---|
| **INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO** | |
| Falha da bomba | |
| Grande infarto | |
| Infarto menor com disfunção ventricular esquerda preexistente | |
| Extensão do infarto | |
| Reinfarto | |
| Expansão do infarto | |
| Complicações mecânicas | |
| Regurgitação mitral aguda decorrente da ruptura do músculo papilar | |
| Defeito do septo interventricular | |
| Ruptura de parede livre | |
| Tamponamento pericárdico | |
| Infarto do ventrículo direito | |

| MIOCARDIOPATIA |
| --- |
| Miocardite |
| Miocardiopatia periparto |
| Insuficiência cardíaca de baixo débito em estágio final |
| Miocardiopatia hipertrófica com obstrução da via de saída |
| Miocardiopatia por estresse |
| **VALVOPATIA CARDÍACA** |
| Regurgitação mitral aguda (ruptura da corda tendínea) |
| Regurgitação aórtica aguda |
| Estenose aórtica ou mitral com taquiarritmia ou outra comorbidade causando descompensação |
| Disfunção de prótese valvar |
| **TAQUIARRITMIA** |
| **OUTRAS CONDIÇÕES** |
| Circulação extracorpórea prolongada |
| Choque séptico com depressão miocárdica grave |
| Traumatismo cardíaco penetrante ou contuso |
| Rejeição de transplante ortotópico |
| Embolia pulmonar maciça |
| Tamponamento pericárdico |

A angiografia coronária demonstra, na maioria das vezes, a DAC múltipla, com estenose de tronco esquerdo em 30% dos pacientes e doença em três artérias coronárias em 60%. A DAC múltipla ajuda a explicar a falha no desenvolvimento de hipercinesia compensatória em segmentos miocárdicos remotos.

## BIOPATOLOGIA

O choque cardiogênico é caracterizado por uma cascata descendente em que a disfunção miocárdica reduz o volume sistólico, o débito cardíaco e a pressão arterial; essas alterações comprometem a perfusão miocárdica, exacerbam a isquemia e deprimem ainda mais a função miocárdica, o débito cardíaco e a perfusão sistêmica.[2] A disfunção diastólica concomitante aumenta a pressão atrial esquerda, o que leva a congestão pulmonar e hipoxemia que pode exacerbar a isquemia miocárdica e prejudicar o desempenho ventricular.

Os mecanismos compensatórios incluem estimulação simpática, que aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade, aumentando, assim, o débito cardíaco, mas também aumentando a demanda de oxigênio do miocárdio. A vasoconstrição compensatória pode aumentar a pressão arterial, mas também aumenta a pós-carga do miocárdio, comprometendo ainda mais o desempenho cardíaco e aumentando a demanda de oxigênio do miocárdio. Diante da perfusão inadequada, esse aumento da demanda pode agravar a isquemia e perpetuar um círculo vicioso que, se não for interrompido, pode culminar em morte. A interrupção desse ciclo de disfunção miocárdica e isquemia é a base dos regimes terapêuticos para choque cardiogênico.

Os pacientes com choque cardiogênico nem sempre apresentam disfunção ventricular esquerda grave, portanto; mecanismos diferentes da falha primária da bomba são frequentemente operativos. Além disso, a resistência vascular sistêmica nem sempre está elevada, sugerindo que a vasoconstrição compensatória não é universal. As respostas inflamatórias podem contribuir para vasodilatação e disfunção miocárdica no choque cardiogênico.

Os pacientes em choque cardiogênico podem ter áreas de miocárdio não funcional, mas viável, em razão de atordoamento ou hibernação do miocárdio. O atordoamento miocárdico representa disfunção pós-isquêmica que persiste apesar da restauração do fluxo sanguíneo normal. Segmentos miocárdicos em hibernação têm função prejudicada persistentemente em repouso devido à redução drástica do fluxo sanguíneo coronário. Embora conceitualmente distintas, essas duas condições podem se sobrepor. Os episódios repetitivos de atordoamento miocárdico podem ocorrer em áreas

de miocárdio viável irrigadas por uma artéria coronária com estreitamento crítico. A função contrátil do miocárdio em hibernação melhora com a revascularização, e a gravidade do insulto isquêmico antecedente determina a intensidade do atordoamento, fornecendo, assim, uma justificativa para o restabelecimento da perviedade coronariana no choque cardiogênico. A noção de que algum tecido miocárdico possa recuperar a função enfatiza a importância de medidas para fornecer suporte hemodinâmico e minimizar a necrose miocárdica em pacientes com choque.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O exame físico deve ser voltado para caracterizar o perfil hemodinâmico do paciente (Tabela 99.3) avaliando a congestão ("úmida" ou "seca") e a perfusão sistêmica ("fria" ou "quente"). Os sinais de congestão do lado esquerdo (Capítulo 52) incluem estertores pulmonares, enquanto distensão venosa jugular (Figura 45.1), edema periférico e ascite são sugestivos de congestão do lado direito.

A maioria dos pacientes com choque cardiogênico tem pele úmida e fria. Os pacientes com choque geralmente são acinzentados ou cianóticos, têm pele fria e extremidades mosqueadas. Distensão venosa jugular e estertores pulmonares são achados habituais, embora sua ausência não descarte o diagnóstico. Levantamento precordial resultante da discinesia do VE pode ser palpável. As bulhas cardíacas estão hipofonéticas e, geralmente, $B_3$ e $B_4$ são auscultadas. Um sopro sistólico de regurgitação mitral ou defeito do septo interventricular pode ser auscultado, mas qualquer complicação pode ocorrer sem sopro audível (Capítulo 64). Podem ser observados sinais ou sintomas de disfunção renal, hepática, intestinal e cognitiva.[3]

## DIAGNÓSTICO

Depois de reconhecer as manifestações clínicas de choque cardiogênico aparente, o médico deve confirmar sua existência e avaliar sua causa, ao mesmo tempo que inicia a terapia de suporte antes que ocorra dano irreversível aos órgãos vitais. O médico precisa equilibrar a busca exagerada de um diagnóstico etiológico antes de alcançar a estabilização

com tratamento empírico exagerado, sem caracterização adequada do processo fisiopatológico subjacente.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado imediatamente. No choque cardiogênico causado por IAM, o ECG mais comumente mostra supradesnivelamento do segmento ST, mas infradesnivelamento de ST ou alterações inespecíficas são encontrados em 25% dos casos. Se houver suspeita de infarto de VD, o supradesnivelamento de ST nas derivações modificadas do lado direito pode ser diagnóstico (Capítulo 64). Um ECG mostrando ondas Q ou bloqueio de ramo é sugestivo de doença extensa.

| Tabela 99.3 | Sinais clínicos da volemia e perfusão. |
|---|---|
| **SINAIS E SINTOMAS DE CONGESTÃO** | |
| Ortopneia, dispneia paroxística noturna | |
| Distensão venosa jugular | |
| Refluxo abdominojugular | |
| Estertores | |
| Hepatomegalia | |
| Edema | |
| Dor à palpação do quadrante superior direito do abdome | |
| **POSSÍVEIS EVIDÊNCIAS DE BAIXA PERFUSÃO** | |
| Pressão diferencial estreita | |
| Obnubilação | |
| Extremidades frias | |
| Tolerância ao exercício diminuída | |
| Disfunção renal/hepática | |

Outros exames complementares iniciais incluem radiografia de tórax, hemograma completo e gasometria arterial, eletrólitos e biomarcadores

cardíacos. Uma radiografia do tórax pode demonstrar edema pulmonar ou sugerir um diagnóstico alternativo, como mediastino alargado indicando dissecção aórtica (Capítulo 69).

## Ecocardiograma

O ecocardiograma é uma ferramenta indispensável para a confirmação do diagnóstico de choque cardiogênico e deve ser realizado o mais precocemente possível, preferencialmente com Doppler (Capítulo 49). O ecocardiograma fornece informações sobre a função sistólica geral e regional, função diastólica e valvopatia, e pode diagnosticar rapidamente as causas mecânicas do choque, como ruptura do músculo papilar, defeito do septo interventricular agudo, ruptura da parede livre e tamponamento.

## Cateterismo cardíaco direito

Se a anamnese, o exame físico, a radiografia de tórax e o ecocardiograma demonstrarem hipoperfusão sistêmica, baixo débito cardíaco e elevação das pressões venosas, o cateterismo cardíaco direito não é necessário para o diagnóstico. Se houver alguma incerteza, no entanto, o monitoramento invasivo é muito útil para caracterizar a hemodinâmica e excluir depleção de volume, infarto de ventrículo direito e complicações mecânicas.

O cateterismo cardíaco direito é mais útil, entretanto, para otimizar a terapia em pacientes instáveis. Em tais pacientes, as estimativas clínicas das pressões de enchimento não são confiáveis, e as pressões de enchimento ideais podem ser ainda mais altas em pacientes individuais com disfunção diastólica do VE. As modificações no desempenho miocárdico ou intervenções terapêuticas, incluindo revascularização, podem alterar o débito cardíaco e as pressões de enchimento precipitadamente. A disfunção ventricular direita concomitante é frequentemente subestimada em pacientes com choque cardiogênico e sua importância é subestimada; o cateterismo cardíaco direito é a melhor e mais rápida maneira de avaliar a hemodinâmica do lado direito nesses pacientes. A medição do débito cardíaco e da saturação venosa de oxigênio mista pode avaliar o desempenho cardíaco e ajudar a selecionar pacientes para suporte inotrópico e/ou mecânico.

## TRATAMENTO

### Manejo inicial

A estabilização inicial do paciente com suspeita de choque cardiogênico inclui acesso venoso, oxigênio suplementar e monitoramento contínuo de ECG (Figura 99.2).[4] Muitos pacientes precisam de intubação endotraqueal e ventilação mecânica (Capítulo 97), não apenas para melhorar os gases no sangue arterial, mas também para reduzir o trabalho respiratório e facilitar a sedação. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas. O alívio da dor e da ansiedade reduz a atividade simpática excessiva, bem como a demanda de oxigênio, a pré-carga e a pós-carga. As arritmias (Capítulo 58) reduzem o débito cardíaco e devem ser corrigidas imediatamente com medicamentos antiarrítmicos (ver Tabela 58.6), cardioversão ou estimulação (Capítulo 60).

Se for provável que a causa seja um IAM, o ácido acetilsalicílico e heparina devem ser administrados imediatamente (Capítulo 64).[5] Alguns fármacos usados rotineiramente no IAM (p. ex., nitratos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina) têm o potencial de exacerbar a hipotensão no choque cardiogênico e estão associados a desfechos piores em pacientes hipotensos. Consequentemente, esses agentes devem ser evitados em pacientes com estado hemodinâmico lábil até que se estabilizem.

Uma avaliação inicial da volemia e perfusão sistêmica deve ser realizada.[6] A isquemia provoca disfunção diastólica; portanto, altas pressões de enchimento podem ser necessárias para manter o volume sistólico em alguns pacientes. Alguns pacientes se beneficiam de infusões rápidas em *bolus* de 100 a 200 mℓ de solução cristaloide tituladas para desfechos clínicos. Os pacientes que não respondem rapidamente ao tratamento inicial devem ser considerados para monitoramento hemodinâmico invasivo para identificar a pressão de enchimento na qual o débito cardíaco é

maximizado. A manutenção de pré-carga adequada é particularmente importante em pacientes com infarto de VD.

Após a estabilização inicial e a restauração da pressão arterial adequada, a perfusão do tecido deve ser avaliada. Se a perfusão tecidual for adequada, mas permanecer congestão pulmonar significativa, podem ser empregados diuréticos (p. ex., furosemida IV em *bolus* de 20 a 40 mg). Se a perfusão tecidual permanecer inadequada, deve-se iniciar suporte inotrópico e/ou suporte mecânico.[6b]

## Vasopressores e inotrópicos

A manutenção de uma pressão arterial adequada é essencial para romper o círculo vicioso de hipotensão progressiva e posterior isquemia miocárdica. Quando a pressão arterial permanece inadequada, pode ser necessário usar agentes vasopressores, titulados não apenas para a pressão arterial, mas também para os índices clínicos de perfusão e saturação venosa mista de oxigênio.[7] A norepinefrina (0,02 a 1,0 µg/kg/min) atua principalmente como vasoconstritor, tem apenas um efeito inotrópico relativamente leve e aumenta o fluxo coronariano. É preferível à dopamina,[A1,A2] que atua tanto como inotrópico (de 3 a 10 µg/kg/min) quanto vasopressor (de 10 a 20 µg/kg/min). As infusões de vasopressores devem ser tituladas cuidadosamente em pacientes com choque cardiogênico para maximizar a pressão de perfusão coronariana com o menor aumento possível na demanda de oxigênio do miocárdio por inotropismo. O monitoramento hemodinâmico invasivo com cateter arterial e cateterismo cardíaco direito temporário são aconselháveis durante a titulação inicial de agentes vasoativos.

Se a perfusão tecidual permanecer inadequada, apesar da norepinefrina, a terapia inotrópica deve ser iniciada. A dobutamina (2,5 a 20 µg kg/min), um agonista seletivo do receptor beta1-adrenérgico, pode melhorar a contratilidade miocárdica e aumentar o débito cardíaco. A dobutamina é o agente inicial de escolha em pacientes com pressão arterial sistólica maior que 90

mmHg, mas pode exacerbar a hipotensão em alguns pacientes e precipitar taquiarritmias. A milrinona (0,125 a 0,75 µg/kg/min sem dose de ataque), um inibidor da fosfodiesterase, tem menos efeitos cronotrópicos e arritmogênicos do que as catecolaminas, mas tem meia-vida longa e pode causar hipotensão; geralmente é reservada para situações em que todos os outros agentes não se mostraram efetivos.

## Bombas de balão intra-aórtico

Bombas de balão intra-aórtico (BIAs) reduzem a pós-carga sistólica e aumentam a pressão de perfusão diastólica sem aumentar a demanda de oxigênio, mas não melhoram significativamente o fluxo sanguíneo distal a uma estenose coronária crítica. Apesar da justificativa hemodinâmica convincente para seu uso, os ensaios clínicos randomizados não mostraram melhora da taxa de mortalidade em 30 dias, 1 ano ou 6 anos com a inserção de BIA em pacientes que apresentam choque cardiogênico e que são submetidos a revascularização precoce para IAM.[A3,A4] Não se sabe se a inserção de BIA ainda é razoável para dar suporte a pacientes ocasionais durante um período crítico de choque até que uma terapia definitiva seja realizada. A falha da BIA em reverter a hipoperfusão é um sinal de mau prognóstico e esses pacientes devem ser considerados para suporte mecânico mais agressivo.

## Reperfusão

O tratamento de suporte pode melhorar a pressão arterial e o débito cardíaco no choque cardiogênico, mas a restauração rápida do fluxo sanguíneo miocárdico é a base da terapia para pacientes com choque cardiogênico devido a IAM (Capítulo 64). A terapia fibrinolítica consegue restaurar a perviedade da artéria infartada e diminui a probabilidade de progressão para choque cardiogênico (ver Tabela 64.6 no Capítulo 64), mas é inefetiva depois que o choque cardiogênico tiver se desenvolvido.

A revascularização imediata é a única intervenção que reduz de forma consistente as taxas de mortalidade em pacientes com choque cardiogênico,[7b] e estudos randomizados sugerem que cerca de 13 pacientes serão salvos em 1 ano para cada 100 pacientes tratados.[A5] Além disso, a maioria dos sobreviventes terá um bom estado funcional.

Os desfechos são melhores quando a ICP é realizada nas primeiras 6 horas após o início dos sintomas, mas os benefícios em termos de sobrevida ainda são demonstráveis até 48 horas após o início do IAM e 18 horas após o início do choque. Em pacientes com doença multiarterial, os dados sugerem que a colocação de *stent* na lesão causal é tão boa quanto a ICP multiarterial imediata, com menor risco de que o paciente necessite de terapia de substituição renal.[A6] Os pacientes com mais de 75 anos adequados para terapia agressiva também parecem se beneficiar.[7c]

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) tem maior probabilidade de fornecer revascularização completa e atingir taxas de sobrevida a longo prazo comparáveis às da ICP, geralmente apesar da pior anatomia coronariana e de prevalência maior de diabetes melito. Na prática, entretanto, a CRM de emergência é realizada menos de 10% do tempo.

Quando o choque cardiogênico resulta de complicações mecânicas do IAM (Capítulo 64), a cirurgia é recomendada quando possível. Para a regurgitação mitral aguda por ruptura do músculo papilar, o suporte vasoativo e mecânico são medidas contemporizadoras; a terapia definitiva exige reparo ou substituição cirúrgica rápida da válvula (Capítulo 66). Embora a taxa de mortalidade seja de 20 a 40%, os resultados cirúrgicos estão melhorando, e tanto a sobrevida quanto a função ventricular são melhoradas em comparação com o tratamento clínico.

A cirurgia oportuna também é crítica em pacientes cujo choque cardiogênico é causado pela ruptura do septo interventricular ou da parede livre. Como as perfurações são expostas a forças de cisalhamento, o local de ruptura pode se

expandir abruptamente. O reparo pode ser tecnicamente difícil em razão da necessidade de sutura em áreas de necrose. A taxa de mortalidade cirúrgica é de 20 a 50% e é especialmente alta para rupturas inferoposteriores serpiginosas, que são tipicamente menos bem circunscritas do que rupturas anteroapicais. A função do VD é um determinante importante do resultado neste cenário. O momento da cirurgia é controverso, mas as diretrizes agora recomendam que o reparo operatório seja realizado precocemente, dentro de 48 horas após a ruptura. A colocação de um dispositivo de oclusão septal pode ser útil em pacientes selecionados.

## Suporte circulatório

Os dispositivos de suporte circulatório mecânico percutâneo podem interromper a espiral descendente de disfunção miocárdica, hipoperfusão e isquemia no choque cardiogênico, possibilitando, assim, a recuperação miocárdica.[8] Esses dispositivos, em diferentes graus, aumentam a pressão arterial e o débito cardíaco, reduzem as pressões de enchimento do VE e pós-carga e apoiam a perfusão coronária. Eles podem fornecer suporte a curto prazo como medida contemporizadora até a recuperação ou o transplante,[9,9b] e às vezes são usados como terapia crônica quando o transplante não pode ser realizado.[10] Para o choque cardiogênico no IAM, esses dispositivos melhoram a função hemodinâmica, mas não mostraram reduzir a morbidade.[A7]

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) fornece suporte cardiopulmonar para o coração e os pulmões, usando um oxigenador de membrana e um cateter de retorno arterial. A ECMO reduz a pré-carga do VD e do VE, mas aumenta a pós-carga do VE, e pode ser útil para choque cardiogênico refratário,[11,11b] inclusive choque cardiogênico induzido por sepse refratária.[11d]

Uma questão crucial na escolha do suporte mecânico é a função ventricular direita. Alguns pacientes com insuficiência

cardíaca direita e esquerda se beneficiam do suporte biventricular inicial. O ventrículo esquerdo raramente falha sozinho por muito tempo, e a avaliação hemodinâmica do ventrículo direito com monitoramento hemodinâmico invasivo é importante para otimizar as estratégias de suporte mecânico.

## Manejo de condições especiais

No estágio final de uma miocardiopatia dilatada ou restritiva (Capítulo 54), o baixo débito cardíaco pode resultar em choque cardiogênico. Deve ser realizada uma busca por causas precipitantes reversíveis. Alguns pacientes responderão aos agentes inotrópicos e terão um breve período de melhora relativa. Os candidatos apropriados devem ser encaminhados para avaliação para possível transplante cardíaco (Capítulo 53) ou suporte mecânico. A bomba circulatória[a] com levitação magnética fornece uma taxa de sobrevida de 85% livre de cirurgia do dispositivo ou acidente vascular encefálico incapacitante em pacientes apropriadamente selecionados em 6 meses.[A8] Os DAVEs podem ser usados como medida contemporizadora (ponte) até o transplante ou como terapia definitiva. Uma discussão sobre cuidados no final da vida também é necessária.

A miocardite aguda (Capítulo 54) pode ter um curso fulminante, levando ao choque em 10 a 15% dos casos. Os pacientes com miocardite aguda são, geralmente, mais jovens do que aqueles com choque cardiogênico devido a IAM e apresentam mais comumente dispneia do que dor torácica. O ecocardiograma geralmente mostra uma disfunção global do VE. A terapia de suporte é indicada; alguns pacientes precisam de suporte circulatório e até mesmo considerar o transplante cardíaco. A terapia imunossupressora não demonstrou melhorar o desfecho na miocardite fulminante.

Os pacientes com miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54) às vezes podem apresentar obstrução grave da via de saída e choque. Nesses pacientes, diuréticos e agentes inotrópicos geralmente pioram a obstrução. A reposição volêmica cuidadosa

e o uso de um alfa-agonista puro, como a fenilefrina (0,1 a 0,3 mg/kg/min) podem reduzir a obstrução aumentando a pós-carga e o tamanho da cavidade.

A miocardiopatia de estresse (*takotsubo*) (Capítulo 54) se manifesta com dor torácica e alterações no ECG semelhantes ao IAM; a exclusão de obstrução coronária significativa e hipocinesia apical característica com preservação basal estabelecem o diagnóstico. Alguns pacientes apresentam disfunção VE grave o suficiente para produzir choque. O tratamento é de suporte. A maioria dos pacientes recupera a função VE em questão de dias a semanas, e o prognóstico a longo prazo é excelente.

A regurgitação mitral aguda (Capítulo 66) se apresenta com edema pulmonar e diminuição do débito cardíaco anterógrado. As causas incluem ruptura do músculo papilar no IAM, ruptura espontânea da corda tendínea, endocardite infecciosa (Capítulo 67) e traumatismo (Capítulo 103). O diagnóstico é mais bem realizado por ecocardiograma. A estabilização imediata pode incluir agentes inotrópicos ou vasopressores para suportar o débito cardíaco e a pressão arterial. A terapia definitiva, entretanto, consiste em reparo ou substituição cirúrgica da valva (Capítulo 66).

A regurgitação aórtica aguda mais comumente resulta de endocardite infecciosa (Capítulo 67) com destruição de válvula da valva, mas também pode ser decorrente de lesão traumática (Capítulo 103) ou dissecção aguda da aorta (Capítulo 69). A pressão diferencial geralmente é estreita, indicando diminuição do volume sistólico anterógrado e, em geral, não existe o pulso em martelo d’água da regurgitação aórtica crônica. As medidas temporárias incluem redução da pós-carga, com vasopressor e suporte inotrópico conforme necessário. BIA é contraindicada, e a desaceleração excessiva da frequência cardíaca pode piorar a hemodinâmica por prolongar a diástole. A terapia definitiva é cirúrgica.

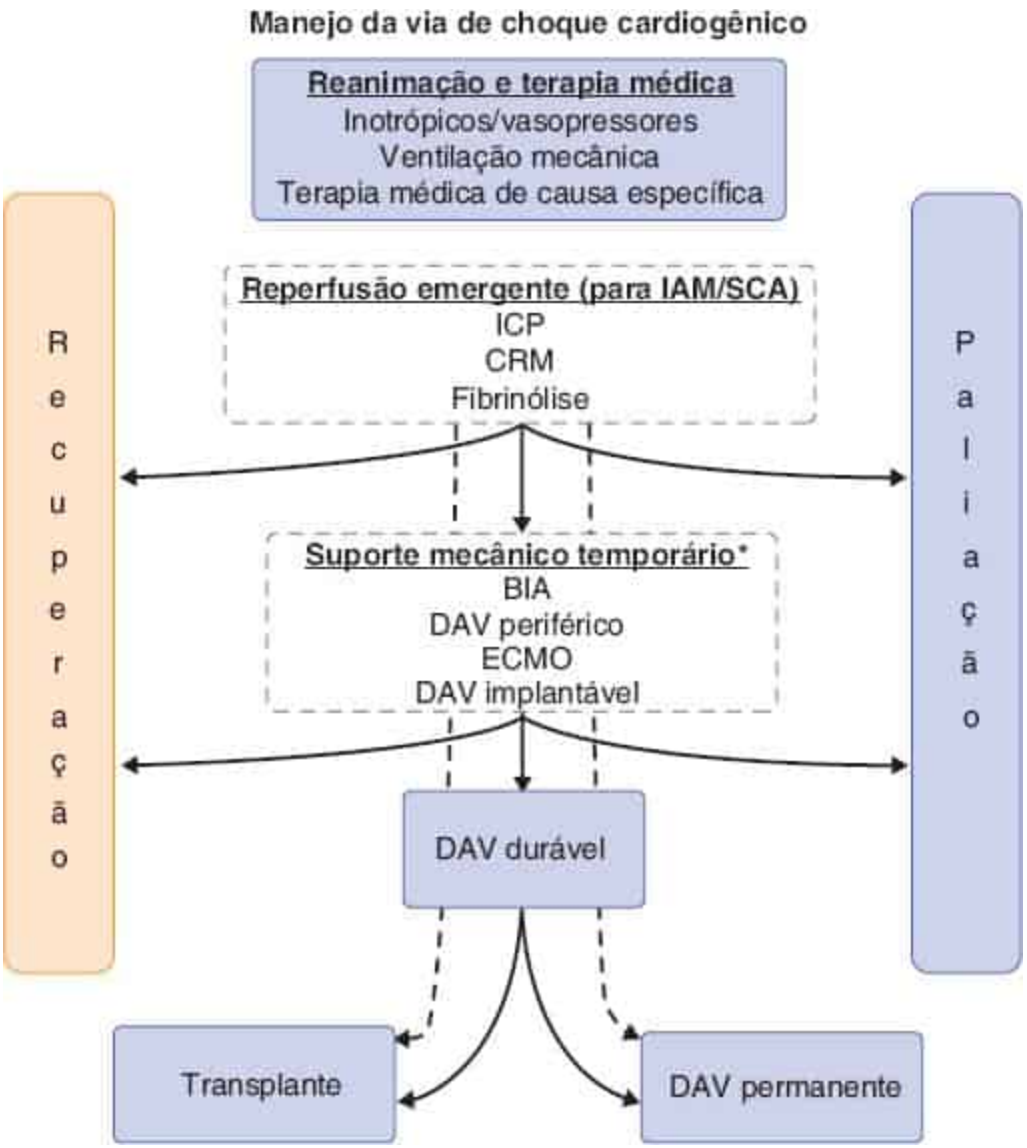


**FIGURA 99.2 Via potencial do tratamento de choque cardiogênico, local de atendimento e profissionais de saúde.** *Considerar suporte mecânico temporário antes da reperfusão em casos de choque cardíaco refratário. SCA = síndrome coronariana aguda; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; BIA = bomba de balão intra-aórtico; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; DAV = dispositivo de assistência ventricular. (Modificada de van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific

statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.)

## PROGNÓSTICO

O choque cardiogênico ainda é a causa mais comum de morte no IAM. As taxas de sobrevida estão melhorando como resultado dos avanços na terapia de suporte e reperfusão em pacientes adequadamente selecionados. A hemodinâmica prediz taxa de mortalidade a curto prazo, mas não a longo prazo.[12] A idade e o intervalo de tempo até a revascularização são preditores independentes da sobrevida, mas os benefícios da revascularização são vistos em todos os níveis de risco Perfusão miocárdica melhor no nível capilar. conforme determinado por angiografia pós-revascularização, é preditiva de melhor prognóstico.[12b]. A sobrevida média de 1 ano após a revascularização precoce é de 50 a 55%, e o benefício de sobrevida é mantido em 6 anos de acompanhamento; com 5 anos a sobrevida se aproxima de 45%. A qualidade de vida dos sobreviventes geralmente é excelente; 83% dos pacientes são assintomáticos ou apresentam apenas insuficiência cardíaca levemente sintomática. Para pacientes com doença miocárdica não isquêmica em estágio terminal, o prognóstico é muito ruim se não for realizado transplante cardíaco ou suporte mecânico a longo prazo.[13]

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Schumann J, Henrich EC, Strobl H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD009669.

A2. Rui Q, Jiang Y, Chen M, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-8.

A3. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by

cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD007398.

A4. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation*. 2019;139:395-403.

A5. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14-20.

A6. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-1710.

A7. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278-287.

A8. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:440-450.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Schrage B, Weimann J, Dabboura S, et al. Patient characteristics, treatment and outcome in nonischemic vs. ischemic cardiogenic shock. *J Clin Med*. 2020;9:1-11.

1. Kalavrouziotis D, Rodes-Cabau J, Mohammadi S. Moving beyond SHOCK: new paradigms in the management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Can J Cardiol*. 2017;33:36-43.

2. Furer A, Wessler J, Burkhoff D. Hemodynamics of cardiogenic shock. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6:359-371.

3. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from

pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the acute heart failure committee of the heart failure association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19:821-836.

4. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.

4b. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, et al. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2020;8:879-891.

5. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018;44:760-773.

6. Chakravarthy M, Tsukashita M, Murali S. A targeted management approach to cardiogenic shock. *Crit Care Clin*. 2018;34:423-437.

6b. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40:2671-2683.

7. Moller MH, Claudius C, Junttila E, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60:1347-1366.

7b. Henry TD, Tomey MI, Tamis-Holland JE, et al. Invasive management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e815-e829.

7c. Damluji AA, Bandeen-Roche K, Berkower C, et al. Percutaneous coronary intervention in older patients with ST-

segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1890-1900.

8. Bonello L, Delmas C, Schurtz G, et al. Mechanical circulatory support in patients with cardiogenic shock in intensive care units: a position paper of the "unite de soins intensifs de Cardiologie" group of the French Society of Cardiology, endorsed by the "groupe atherome et cardiologie Interventionnelle" of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111: 601-612.
9. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52:14-25.

9b. Combes A, Price S, Slutsky AS, et al. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020;396:199-212.

10. Miller LW, Rogers JG. Evolution of left ventricular assist device therapy for advanced heart failure: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3:650-658.
11. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:1-13.

11b. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for adults: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:698-716.

11c. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac indications in adults: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2020;20:1-121.

11d. Bréchot N, Hajage D, Kimmoun A, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-

induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *Lancet*. 2020;396:545-552.

12. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mojadidi MK, et al. Prevalence, causes, and predictors of 30-day readmissions following hospitalization with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: findings from the 2013-2014 national readmissions database. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1-13.

12b. Overtchouk P, Barthélémy O, Hauguel-Moreau M, et al. Angiographic predictors of outcome in myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK angiographic substudy. *EuroIntervention*. 2021;16:e1237-e1244.

13. Shah M, Patel B, Tripathi B, et al. Hospital mortality and thirty day readmission among patients with non-acute myocardial infarction related cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2018;270:60-67.

**Qual das alternativas a seguir é a causa mais comum de choque cardiogênico?**

- A. Falha da bomba no infarto agudo do miocárdio.
- B. Miocardite.
- C. Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio.
- D. Infarto do ventrículo direito.
- E. Valvopatia cardíaca.

Concluir questão

**A angiografia coronária em pacientes com choque cardiogênico no contexto de infarto agudo do miocárdio mais comumente mostra qual das seguintes opções?**

- A. Doença do tronco da artéria coronária esquerda.
- B. Doença da artéria coronária descendente anterior esquerda.
- C. Doença multiarterial.
- D. Colateralização extensiva.
- E. Doença de dois vasos envolvendo a artéria coronária direita.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação ao uso de agentes vasopressores no choque cardiogênico?**

- A. A norepinefrina é mais arritmogênica que a dopamina.
- B. A norepinefrina está associada à diminuição da taxa de mortalidade em 28 dias em comparação com a dopamina em pacientes com choque cardiogênico.
- C. A dopamina é preferível porque melhora a função renal.

D. A dobutamina é mais efetiva no aumento da pressão arterial.

E. A pressão arterial deve ser monitorada de forma não invasiva para evitar complicações vasculares.

Concluir questão

**Complete a seguinte declaração corretamente: Dispositivos percutâneos de assistência ventricular esquerda para choque cardiogênico...:**

A. Melhoram a hemodinâmica em comparação com a bomba de balão intra-aórtico (BIA).

B. Reduzem a taxa de mortalidade em 30 dias em comparação com a bomba de balão intra-aórtico (BIA).

C. Devem ser reservados para pacientes elegíveis para transplante cardíaco.

D. Estão associados a menores taxas de complicações vasculares em comparação com a bomba de balão intra-aórtico.

E. Fornecem suporte independente da função ventricular direita.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações é verdadeira em relação ao prognóstico após choque cardiogênico na vigência de infarto do miocárdio?**

A. A hemodinâmica prediz a mortalidade a longo prazo entre os pacientes submetidos à revascularização.

B. Os benefícios de sobrevida precoce da revascularização são perdidos no acompanhamento de 5 anos.

C. Os benefícios da revascularização são vistos apenas em pacientes mais jovens.

D. O prognóstico é pior do que em pacientes com doença miocárdica não isquêmica em estágio terminal.

E. A qualidade de vida dos sobreviventes geralmente é excelente.

Concluir questão

[a]N.R.T.: A terceira geração de DAVE consiste em bomba de fluxo centrífugo contínuo perpendicular ao eixo de rotação, livre de contato e sem rolamentos com rotor suspenso que utiliza sistema magnético e/ou hidrodinâmico, evitando a formação de trombos e seu deslocamento, além de redução sonora e de infecções. O sistema de levitação hidrodinâmica, livre de contato, utiliza uma camada de sangue como suporte para levantar o rotor, a exemplo dos dispositivos Incor, HVAD e MVAD, enquanto a levitação magnética completa usa rolamentos magnéticos apenas para levitar o rotor.

# 100

# SÍNDROMES DO CHOQUE RELACIONADAS À SEPSE

JAMES A. RUSSELL

## DEFINIÇÃO

A *sepse* é uma disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica é definida como alteração aguda de dois ou mais pontos no escore[1] total da Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Tabela 100.1). Além da SOFA completa, uma SOFA rápido e mais breve – definido pela frequência respiratória de 22/min ou menos, atividade mental alterada e pressão arterial sistólica (PAS) superior a 100 mmHg – fornece critérios simples à beira do leito para rastreamento rápido de sepse. *Bacteriemia* é definida como o crescimento de bactérias em hemoculturas, mas a infecção não precisa ser comprovada para diagnosticar a sepse no início. *O choque séptico* também foi redefinido em 2016 como um subconjunto de sepse com hipotensão persistente exigindo o uso de vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) igual ou superior a 65 mmHg acompanhada por um nível sérico de lactato superior a 18 mg/dℓ (2 mmol/ℓ), apesar de reposição volêmica adequada.

## EPIDEMIOLOGIA

Mais de 750.000 casos de sepse grave ou choque séptico ocorrem todos os anos nos EUA, e mais de 19 milhões de casos ocorrem globalmente a cada ano. A sepse, que é diagnosticada em 6% das hospitalizações de adultos nos EUA,[2] causa tantas mortes quanto o infarto agudo do miocárdio (IAM) e choque séptico e suas complicações são as causas mais comuns de morte

em unidades de terapia intensiva (UTIs) não coronárias. Em todo o planeta as taxas de incidência e mortalidade, padronizadas para a idade, de sepse estão diminuindo substancialmente nas três últimas décadas, embora menos na África sub-saariana.[2b] Os custos de cuidados médicos associados à sepse são de aproximadamente US$ 20 bilhões por ano apenas nos EUA. A incidência de choque séptico está aumentando à medida que os médicos realizam cirurgias mais agressivas, à medida que surgem microrganismos mais resistentes no meio ambiente e à medida que aumenta a prevalência de comprometimento imunológico resultante de doenças e medicamentos imunossupressores. Os fatores de risco para choque séptico incluem idade, condições crônicas subjacentes (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer) e uso de fármacos imunossupressores. Estudos sugerem que os afro-americanos têm incidência maior de sepse do que os brancos (6,0 *vs.* 3,6 por 1.000 habitantes) e taxa de mortalidade maior em UTIs (32 *vs.* 29%), mesmo após o ajuste para os níveis de pobreza. Os mecanismos dessa aparente diferença de risco e mortalidade por sepse não são conhecidos.

Bactérias gram-positivas ou gram-negativas, fungos e, muito raramente, protozoários ou riquétsias podem causar choque séptico. Causas cada vez mais comuns de choque séptico são bactérias gram-positivas resistentes a antibióticos, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), enterococos resistentes à vancomicina (VRE), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e bacilos gram-negativos resistentes.

As infecções mais comuns que causam choque séptico são pneumonia (cerca de metade dos casos), peritonite, pielonefrite, abscesso (especialmente intra-abdominal), bacteriemia primária, colangite, celulite, fasciite necrosante e meningite. A pneumonia hospitalar é a causa mais comum de morte por infecção hospitalar. As hemoculturas são positivas em apenas cerca de um terço dos pacientes com choque séptico e em 20 a 30% dos casos são negativas em todos os locais.

## BIOPATOLOGIA

Na fase inicial do choque séptico é ativado o processo de inflamação, conforme evidenciado por neutrofilia e desvio para a esquerda (neutrófilos imaturos) e um fenótipo pró-coagulante (detectado por razão normalizada

internacional aumentada e trombocitopenia) devido a coagulação aumentada, plaquetas ativadas e fibrinólise diminuída. Após vários dias, um estado de imunossupressão pode surgir e pode contribuir para a morte. Várias vias amplificam-se mutuamente: a inflamação desencadeia a coagulação, a coagulação desencadeia a inflamação e a hipoxia tecidual amplifica tanto a inflamação quanto a coagulação, resultando, assim, em ciclos de *feedback* pró-inflamatório e pró-coagulante positivos. Muitos mediadores críticos para o controle homeostático da infecção também são prejudiciais ao hospedeiro (p. ex., fator de necrose tumoral alfa [TNF-α]), talvez em parte explicando por que as terapias que neutralizam tais mediadores têm sido inefetivas até o momento.

A lesão endotelial generalizada é uma característica importante do choque séptico; o endotélio lesado é mais permeável. Consequentemente, o líquido do edema rico em proteínas flui para os tecidos, como o pulmão, onde leva à SARA. No choque séptico, as células endoteliais lesadas liberam óxido nítrico, um potente vasodilatador. O choque séptico também lesa as células epiteliais do pulmão e do intestino. A lesão epitelial intestinal aumenta a permeabilidade intestinal e a translocação epitelial de bactérias intestinais e endotoxinas, aumentando ainda mais o fenótipo inflamatório do choque séptico.

## Infecção precoce, resposta imunológica inata, inflamação e endotélio

As bactérias têm endotoxinas de superfície celular (lipopolissacarídeo [LPS] e ácido lipoteicoico [LTA] de bactérias gram-negativas e gram-positivas, respectivamente) que são ligantes principais para os receptores imunes inatos, principalmente em várias células imunes que lançam a resposta inflamatória séptica. As endotoxinas são transferidas da lipoproteína de alta densidade (HDL) para a lipoproteína de baixa densidade (LDL) (e-Figura 100.1) e são eliminadas principalmente pelo fígado por meio do receptor de LDL – o mesmo receptor que elimina o LDL-colesterol – e então são excretadas inofensivamente na bile (e-Figura 100.2). A eliminação da endotoxina é modulada pela pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9); a menor atividade da PCSK9

aumenta a reciclagem do receptor de LDL para a superfície da célula do hepatócito, aumentando, assim, a depuração de endotoxina hepática.

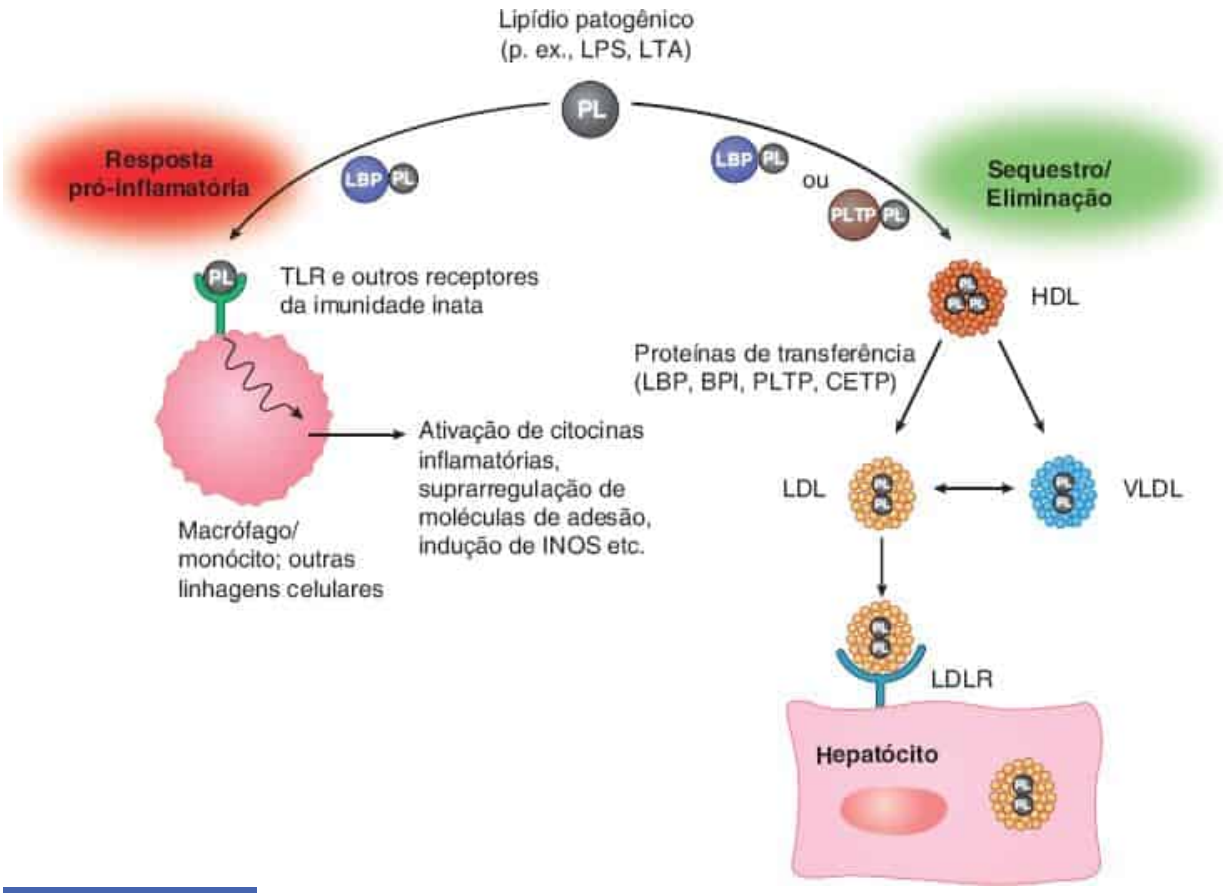


**E-FIGURA 100.1** **Transporte e eliminação de lipídios patogênicos.** Os lipídios patogênicos (PL), como lipopolissacarídeo (LPS) e ácido lipoteicoico (LTA) conseguem induzir uma resposta pró-inflamatória (lado esquerdo da figura) por meio de receptores imunes inatos (receptor do tipo *Toll* [TLR]) que induzem a resposta inflamatória, suprarregulam as moléculas de adesão e aumentam o óxido nítrico induzível (iNOS) ou, alternativamente, são sequestrados e eliminados da circulação (lado direito da figura). As etapas nesta via incluem: ligação por proteínas de transferência (proteína de ligação de LPS, LBP); proteína que aumenta a permeabilidade/bactericida (BPI); proteína de transferência de fosfolipídio (PLTP); e incorporação da proteína de transferência de éster de colesterol [CETP]) em partículas de lipoproteína com deslocamento de lipoproteína de alta densidade (HDL) para lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), ligação ao receptor de LDL (LDLR) e, possivelmente, outros receptores e eliminação, principalmente pelo fígado. (De Walley KR, Thain KR, Russell JA, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med*. 2014;6:258ra143.)

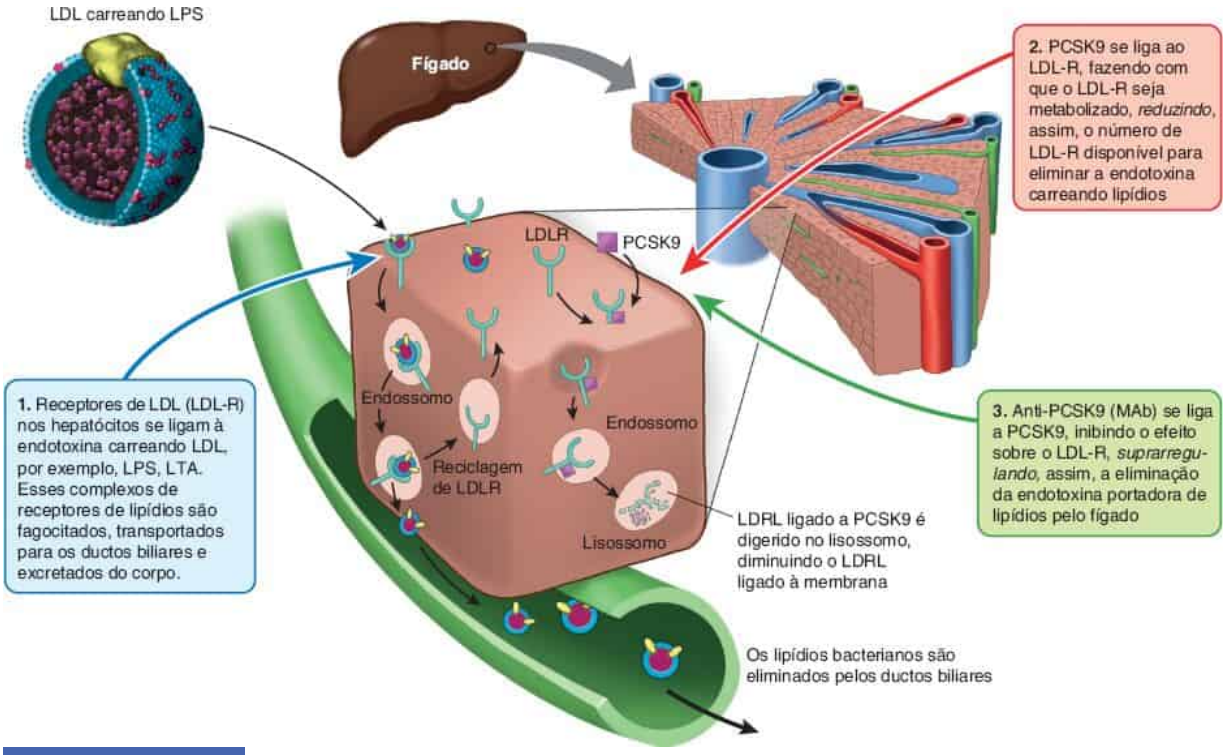


**E-FIGURA 100.2 Eliminação da endotoxina pelo fígado pela via do receptor de LDL.** Vista esquemática dos hepatócitos no fígado. A pró-proteína convertase livre subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) no plasma se liga a uma porção extracelular próxima ao terminal N do receptor de LDL (LDLR) e desencadeia a internalização endossômica. A porção C-terminal de PCSK9, que agora está complexada com LDLR, medeia a degradação de PCSK9 e LDLR. O resultado final do aumento da atividade do PCSK9 consiste em níveis mais baixos de LDLR associado à membrana. Os lipídios bacterianos, como a endotoxina, são transportados por LDL e outras lipoproteínas. Níveis reduzidos de PCSK9 possibilitam maior depuração de LDL e lipídios patogênicos associados, reduzindo, assim, os efeitos nocivos dos lipídios patogênicos. (De Walley KR, Thain KR, Russell JA, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med*. 2014;6:258ra143.)

| Tabela 100.1 | Rastreamento de sepse e choque séptico. |
|---|---|

**ETAPA 1.** RASTREAMENTO DE SEPSE USANDO QUICK SOFA (QSOFA):

Um ponto é dado para cada achado adverso da seguinte forma:

1. Frequência respiratória ≥ 22 incursões/minuto

2. Atividade mental alterada – Pontuação da Escala de Coma de Glasgow menor que 15
3. PAS ≤ 100 mmHg

**ETAPA 2.** DIAGNOSTICAR A SEPSE COMO UM AUMENTO DE 2 PONTOS NA SOFA DA SEGUINTE FORMA:

Avaliação de falência sequencial de órgãos (relacionada à sepse) (SOFA).

**ETAPA 3.** DIAGNOSTICAR CHOQUE SÉPTICO DA SEGUINTE MANEIRA:

Uso de vasopressores (p. ex., norepinefrina, epinefrina, fenilefrina) para manter PAM ≥ 65 mmHg

MAIS

Lactato sérico > 18 mg/dℓ (2 mmol/ℓ), apesar da reposição volêmica adequada

**PONTUAÇÃO DA SOFA (RELACIONADA À SEPSE)**

| | ***PONTUAÇÃO*** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **SISTEMA** | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** |
| Respiratório ($Pao_2/Fio_2$) | ≥ 400 | < 400 | < 300 | < 200 | < 100 |
| Coagulação (contagem de plaquetas × 103/mℓ) | ≥ 150 | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Fígado (bilirrubina mg/dℓ [mmol/ℓ]) | < 1,2 (20) | 1,2 a 1,9 (20 a 32) | 2,0 a 5,9 (33 a 101) | 6,0 a 11,9 (102 a 204) | > 12 (204) |

| Cardiovascular | PAM ≥ 70 mmHg | PAM < 70 mmHg | Dopa < 5 (ou qualquer dose de dob*) | Dopa 5,1 a 15 ou epi < 0,1 ou norepi ≤ 0,1 | Dopa > 15 ou epi > 0,1 ou norepi > 0,1 |
|---|---|---|---|---|---|
| SNC – Escala de coma de Glasgow† | 15 | 13 a 14 | 10 a 12 | 6 a 9 | < 6 |
| Renal (creatinina mg/dℓ [mmol/ℓ]) | < 1,2 (100) | 1,2 a 1,9 (110 a 170) | 2,0 a 3,4 (171 a 299) | 3,5 a 4,9 (300 a 400) | > 5 (440) |
| Débito urinário, mℓ/dia | | | | < 500 | < 200 |

Dob = dobutamina; Dopa = dopamina; epi = epinefrina; $FIO_2$ = fração de oxigênio inspirado; PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistólica; norepi = norepinefrina; $PaO_2$ = pressão parcial de oxigênio. *As doses de catecolaminas são administradas em µg/kg/minuto durante pelo menos 1 hora. †As pontuações da Escala de Coma de Glasgow variam de 3 a 15; pontuação mais alta indica melhor função neurológica. (De Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.)

A defesa do hospedeiro é organizada em respostas imunes inatas e adaptativas. O sistema imune inato usa receptores de reconhecimento padrão (p. ex., receptores do tipo Toll [TLRs], receptores de lectina do tipo C, receptores semelhantes ao gene do tipo I induzido por ácido retinoico e receptores semelhantes a domínios de oligomerização de ligação a

nucleotídios) para se ligar a receptores moleculares associados a patógenos padrões, que são moléculas extremamente bem conservadas de microrganismos. LPS e LTA de bactérias gram-negativas e gram-positivas, respectivamente, ligam-se a TLR-4 e TLR-2, respectivamente (e-Figuras 100.2 e 100.3). A ligação de TLR-4 e TLR-2 inicia uma cascata de sinalização intracelular que causa o transporte nuclear do fator de transcrição fator nuclear κB (NF-κB) que, por sua vez, inicia a transcrição de citocinas como TNF-α e interleucina (IL)-6. Os receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação a nucleotídios são importantes na resposta do inflamassoma à sepse. A IL-3 também amplifica a inflamação aguda e é um alvo terapêutico potencial na sepse.

As citocinas suprarregulam as moléculas de adesão de neutrófilos e células endoteliais, e a ativação de neutrófilos leva à morte bacteriana. No entanto, as citocinas também lesam diretamente as células endoteliais do hospedeiro, assim, como os neutrófilos ativados, monócitos e plaquetas. A inibição de mediadores precoces de citocinas da sepse, como TNF-α e IL-1β, não se mostrou bem-sucedida, provavelmente porque o TNF-α e a IL-1β aumentam e diminuem rapidamente, antes que essas terapias com antagonistas possam ser aplicadas clinicamente.

Após a resposta inflamatória inicial da citocina, as células imunes, incluindo macrófagos e neutrófilos, liberam mediadores posteriores, como a caixa de grupo 1 de alta mobilidade (HMGB-1). A HMGB-1 ativa neutrófilos, monócitos e endotélio. Ao contrário dos antagonistas do TNF-α, os inibidores da HMGB-1 diminuem a mortalidade mesmo quando são administrados 24 h após a indução da peritonite experimental.

A autofagia é um processo celular de autodegradação de manutenção em muitos tecidos e é aumentada na sepse nas células do sistema imunológico, coração, pulmão, rim e fígado. A autofagia remove as mitocôndrias danificadas nos hepatócitos, regula a ativação do inflamassoma das células imunes (e-Figura 100.3) e é um mecanismo pró-sobrevivência dos miocardiócitos. A autofagia desregulada está associada à diminuição da sobrevida em modelos sépticos. A pesquisa sobre autofagia sugere que a modulação da autofagia na sepse pode ser benéfica. A resposta inflamatória ao choque séptico varia de acordo com carga de

microrganismos, genótipo do hospedeiro, condições subjacentes e medicamentos imunossupressores anteriores.

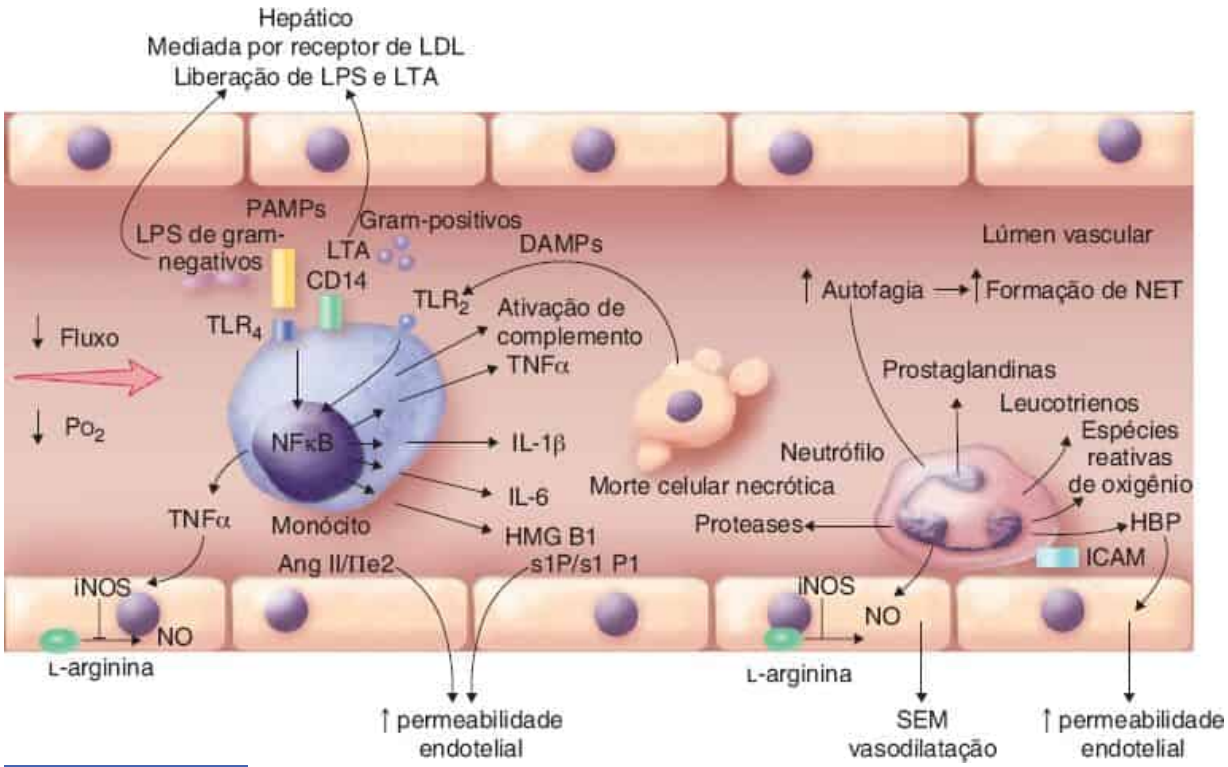


**E-FIGURA 100.3** **Respostas inflamatórias à sepse.** Bactérias gram-positivas e gram-negativas, vírus e fungos têm moléculas singulares de parede celular chamadas padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que se ligam a receptores de reconhecimento de padrões (chamados receptores do tipo *Toll* [TLRs]) na superfície das células imunes bem como receptores de lectina do tipo C, receptores de gene do tipo 1 induzidos por ácido retinoico e receptores do tipo domínio de oligomerização de ligação a nucleotídios. Os receptores semelhantes a domínios de oligomerização de ligação a nucleotídios alteram os complexos de proteínas no inflamassoma. O lipopolissacarídeo (LPS) de bacilos gram-negativos se liga ao complexo LPS-proteína de ligação CD-14. O ácido lipoteicoico (LTA) de bactérias gram-positivas e o LPS de bactérias gram-negativas ligam-se a TLR-2 e TLR-4, respectivamente. A ligação de TLR-2 e TLR-4 ativa as vias de transdução de sinal intracelular que levam à ativação do fator nuclear do fator de transcrição citosólico κB (NF-κB). O NF-κB ativado se move do citoplasma para o núcleo, liga-se aos locais de início da transcrição e aumenta a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1β (IL-1β) e interleucina-6 (IL-6). O aumento da morte celular necrótica libera padrões moleculares associados a danos (DAMP ou alarminas) que se ligam aos TLRs e, assim, retroalimentam para amplificar ainda mais a resposta pró-inflamatória. Os TNF-α, IL-1β e IL-6 são citocinas pró-inflamatórias que ativam a resposta imune adaptativa, mas também causam lesão direta e indireta do hospedeiro (p. ex., por ativação do complemento). A ativação da inflamação de LPS e LTA é compensada pelo receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) – mediada por LPS e depuração de LTA. A sepse aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que aumenta a síntese de óxido nítrico (NO), um

potente vasodilatador. As citocinas ativam as células endoteliais pela regulação positiva dos receptores de adesão, como a molécula de adesão intercelular (ICAM), e lesionam as células endoteliais pela ativação e ligação de neutrófilos, monócitos, macrófagos e plaquetas às células endoteliais. Essas células efetoras liberam mediadores como proteases, espécies reativas de oxigênio, prostaglandinas e leucotrienos. As citocinas também ativam a cascata de coagulação. A autofagia aumenta nos neutrófilos, resultando em aumento da formação de armadilha extracelular de neutrófilos (NET). A autofagia desregulada na sepse prejudica a formação de NET e está associada à redução da sobrevida. A permeabilidade endotelial é aumentada por agentes prejudiciais, como a proteína ligadora de heparina (HBP) que é liberada por neutrófilos, a interação do receptor de angiopoetina 2/Tie 2 e a ligação da esfingosina 1-fosfato (S1P) ao seu receptor S1P1 acoplado à proteína G.

## Lesão endotelial

No choque séptico, a lesão endotelial disseminada é comum e leva ao aumento da permeabilidade endotelial com perda de proteína e líquido para o espaço intersticial. A permeabilidade endotelial é uma via final comum para lesão generalizada de tecidos. As citocinas e outros mediadores inflamatórios induzem lacunas nas células endoteliais intercelulares ao romper as junções intercelulares, alterar a estrutura do citoesqueleto ou por dano direto às células endoteliais. Várias vias de permeabilidade endotelial alterada têm sido implicadas na sepse, incluindo o receptor ativado por protease do tipo 1 e a ruptura do endotélio vascular (EV) intercelular-caderina, betacatenina e complexo p120-catenina. A ligação do PAR-1 pela proteína C ativada e a trombina em baixa dose é citoprotetora, enquanto a estimulação do PAR-1 pela trombina em alta dose aumenta a permeabilidade endotelial. A ligação de Slit Robo4 mantém a integridade dos complexos intercelulares EV-caderina, betacatenina e p120-catenina e, portanto, mantém a permeabilidade endotelial saudável. Os mediadores do aumento da permeabilidade na sepse incluem proteína de ligação à heparina, trombomodulina solúvel, angiopoetina-2, fosfato de esfingosina-1 e peptídios natriuréticos.

## A imunidade adaptativa adiciona especificidade e amplifica a resposta imune

Os microrganismos estimulam respostas imunes adaptativas humorais e mediadas por células específicas que amplificam a imunidade inata. Os linfócitos B liberam imunoglobulinas que se ligam a microrganismos e, assim, facilitam a entrega de microrganismos às células assassinas naturais (NK, do inglês *natural killer*) e neutrófilos. Na sepse, os linfócitos T auxiliares do tipo 1 ($T_H1$) geralmente secretam citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β) e os linfócitos T auxiliares do tipo 2 ($T_H2$) secretam citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10).

## Resposta da coagulação à infecção

O choque séptico ativa o sistema de coagulação, causando, assim, a coagulopatia associada à sepse (e-Figura 100.4) e, por fim, converte o fibrinogênio em fibrina, que se liga às plaquetas para formar trombos microvasculares. Uma resposta pró-coagulante significativa ou sustentada ao choque séptico pode levar a coagulação intravascular disseminada (CID; Capítulo 166) e lesão tecidual generalizada, incluindo perda de dedos e membros. As três principais características da coagulopatia associada à sepse são aumento da atividade pró-coagulante, diminuição da atividade anticoagulante e atividade fibrinolítica. Os trombos microvasculares amplificam a lesão endotelial pela liberação de mediadores inflamatórios e pela hipoxia do tecido por causa da obstrução ao fluxo sanguíneo.

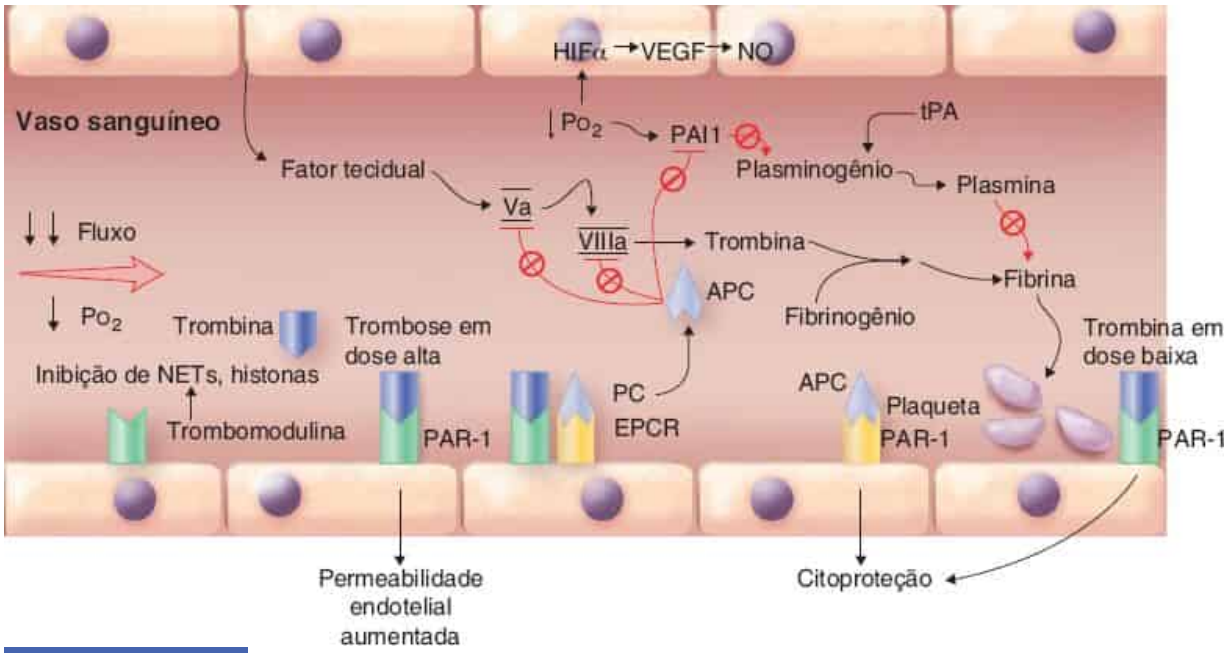


**E-FIGURA 100.4** **Resposta pró-coagulante na sepse.** A sepse inicia a coagulação ao ativar o endotélio para aumentar o fator tecidual. Os receptores ativados por protease (PARs), especialmente PAR-1, ligam as respostas inflamatórias e de coagulação à sepse. A ativação dos fatores Va e VIIIa leva à formação de trombina-α, que converte o fibrinogênio em fibrina. A fibrina se liga às plaquetas que aderem às células endoteliais, formando trombos microvasculares. Os trombos microvasculares amplificam a lesão pela liberação de mediadores e pela obstrução microvascular, que causa isquemia distal e hipoxia tecidual. Normalmente, anticoagulantes naturais – proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina e inibidor da via do fator tecidual (TFPI) – atenuam a coagulação, exacerbam a fibrinólise e removem os microtrombos. A trombina-α liga-se à trombomodulina nas células endoteliais e, portanto, ativa a ligação da PC ao receptor de PC endotelial (EPCR). A PC forma um complexo com seu cofator PS. A ligação da PC ao EPCR aumenta a ativação da PC ativada (APC). A APC inativa proteoliticamente os fatores Va e VIIIa e diminui a síntese do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1). A sepse diminui os níveis de PC, PS, antitrombina e TFPI. O lipopolissacarídio e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) diminuem a trombomodulina e o EPCR, reduzindo, assim, a ativação da PC. A ligação do PAR-1 pela proteína C ativada e a trombina em baixa dose é citoprotetora, enquanto a estimulação de PAR-1 pela trombina em alta dose aumenta a permeabilidade endotelial. O lipopolissacarídio e o TNF-α também inibem o PAI-1; portanto, a fibrinólise é inibida. HIFα = fator-α induzível por hipoxia; NO = óxido nítrico; tPA = ativador do plasminogênio tecidual; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

Normalmente, anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual) reduzem o processo de coagulação, exacerbam a fibrinólise e removem os microtrombos. A

trombina-a liga-se à trombomodulina, que ativa a proteína C quando a proteína C é ligada ao receptor da proteína C endotelial (EPCR). A proteína C ativada atenua o fenótipo pró-coagulante porque inativa os fatores Va e VIIIa e inibe a síntese de inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1). A proteína C ativada também diminui a apoptose, a ativação e adesão de leucócitos e a produção de citocinas. A expressão da trombomodulina endotelial está diminuída na meningococcemia (Capítulo 282), explicando, assim, em parte, a grave CID que é característica do choque meningococêmico.

O choque séptico diminui os níveis dos anticoagulantes naturais proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual. Além disso, o LPS e o TNF-α diminuem a expressão da trombomodulina e do EPCR, limitando ainda mais a ativação da proteína C. Os LPSs e o TNF-α também aumentam os níveis de PAI-1, inibindo a fibrinólise. O sistema de coagulação está ligado à resposta inflamatória por receptores ativados por protease (PARs), principalmente PAR-1.

## Hipoxia tecidual no choque séptico

A hipoxia tecidual independentemente ativa a inflamação (por ativação de NF-κB e citocinas, síntese de óxido nítrico e ativação de HMGB-1), induz a coagulação (por meio de fator tecidual e PAI-1) e ativa neutrófilos, monócitos e plaquetas. A hipoxia desinibe o fator 1α induzível por hipoxia (HIF-1α), que suprarregula a eritropoetina, e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A eritropoetina é protetora para o cérebro e outros tecidos. O VEGF inibe a fibrinólise e aumenta a enzima óxido nítrico sintase induzível, aumentando, assim, a vasodilatação induzida pelo óxido nítrico. Outros efeitos prejudiciais do óxido nítrico incluem a inibição das ações benéficas do HIF-1α (p. ex., a síntese de eritropoetina) durante a hipoxia. A hipoxia tecidual também causa liberação de padrões moleculares associados a danos (alarminas), que são ligantes para os receptores de reconhecimento de padrões descritos anteriormente aumentando, assim, a inflamação no choque séptico.

## Respostas endócrinas relevantes para o suporte cardiovascular

As interações complexas de vários sistemas endócrinos modulam o tônus vascular, a frequência cardíaca e outras funções não cardiovasculares, como a função imunológica. Os principais eixos estimulados para aumentar a produção de hormônio são a liberação de norepinefrina e epinefrina pela medula suprarrenal (Capítulo 215), a liberação de vasopressina pelo hipotálamo e pela neuro-hipófise (Capítulo 210), a liberação de corticosteroides (como a cortisona) pelo eixo hipotálamo-adeno-hipófise-córtex suprarrenal (Capítulo 214) e a liberação de angiotensina II pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (e-Figura 100.5). A norepinefrina se liga aos receptores α1, a vasopressina se liga aos receptores V1a e a angiotensina II se liga da mesma forma aos receptores da angiotensina II no músculo liso para estimular a vasoconstrição mediada pelo cálcio. A cortisona modula a densidade do receptor α1. As deficiências em cada um desses níveis hormonais e a infrarregulação de receptores relevantes (como V1a) em parte explicam a necessidade de vasopressores – como norepinefrina de primeira linha e epinefrina de segunda linha, vasopressina e possivelmente angiotensina II – para aumentar o tônus vascular pela produção de vasoconstrição em pacientes que não respondem à reposição volêmica.

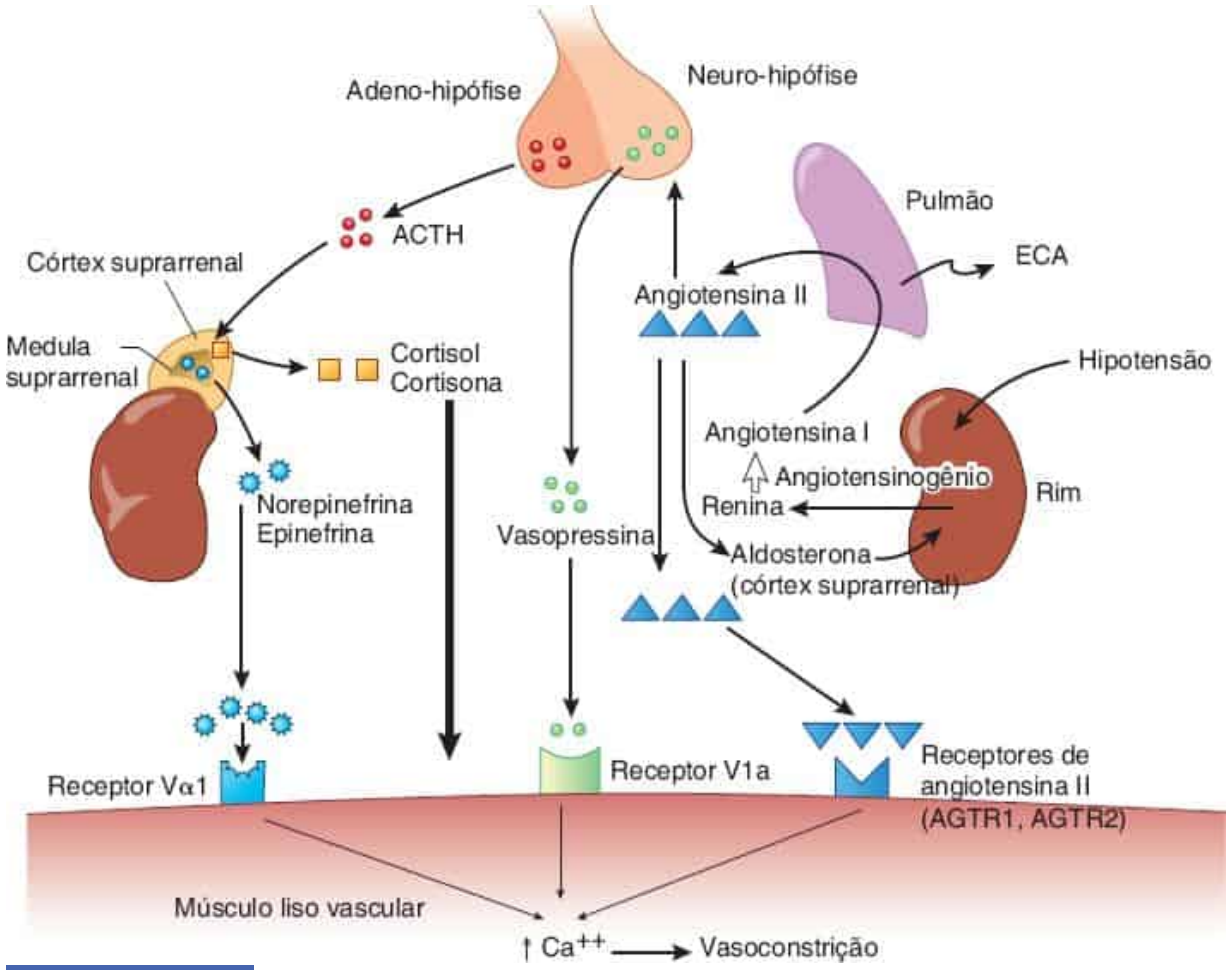


**E-FIGURA 100.5** **Resposta endócrina e terapias no choque séptico.** A complexa interação de vários eixos endócrinos principais no choque séptico inclui: (1) liberação de norepinefrina e epinefrina da medula suprarrenal, (2) liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adeno-hipófise, estimulando, então, a síntese e a liberação de cortisona e cortisol do córtex suprarrenal, (3) liberação de vasopressina pela neuro-hipófise e (4) liberação de renina (em resposta à hipotensão) do rim. A renina é convertida em angiotensina I pelo angiotensinogênio (que foi liberado do fígado) e, em seguida, a angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) no pulmão. A angiotensina II aumenta a síntese e a liberação de aldosterona do córtex suprarrenal, e a aldosterona aumenta a retenção de sódio no rim. A angiotensina II também aumenta a liberação de vasopressina. A norepinefrina e a epinefrina se ligam aos receptores alfa-1 adrenérgicos, a vasopressina se liga aos receptores V1a e a angiotensina II aos receptores da angiotensina II (AGTR1 e AGTR2), todos no músculo liso vascular. Após a ligação do ligante, a transdução do sinal intracelular aumenta o cálcio intracelular, causando contração do músculo liso vascular e vasoconstrição. Os corticosteroides têm efeitos cardiovasculares complexos que não são completamente compreendidos, mas incluem a modulação da densidade do receptor a1 e outras ações que aumentam rapidamente a responsividade às catecolaminas, como a

norepinefrina. Assim, muito do tratamento do choque séptico – como infusões de norepinefrina, vasopressina e possivelmente angiotensina II, bem como a administração de hidrocortisona, têm base nos eixos endócrinos e efeitos fisiopatológicos do choque séptico sobre a função endócrina.

## Imunossupressão e apoptose de células imunes e epiteliais

O choque séptico desencadeia um estado imunossuprimido que pode exceder a resposta pró-inflamatória que começa cerca de 3 a 4 dias após o aparecimento do choque séptico e pode ser fatal. Os pacientes passam pelo equilíbrio dos estados pró-inflamatório *versus* anti-inflamatório/imunossuprimido em velocidades diferentes, provavelmente responsáveis pela grande variabilidade na progressão clínica e recuperação do choque séptico. A imunodepressão ocorre na regulação humoral, celular e neural da imunidade. A imunossupressão é sugerida por anergia, linfopenia, diminuição do nível de linfócitos CD4, hipotermia e infecção hospitalar (e-Figura 100.6). A disfunção de múltiplos órgãos é um fenótipo imunodeprimido por causa da apoptose das células imunes (linfócitos B e T, bem como células dendríticas), epiteliais e endoteliais. Os linfócitos T $CD4^+$ ativados evoluem para um fenótipo $T_H1$ pró-inflamatório (TNF-α, IL-1β) ou um $T_H2$ anti-inflamatório (IL-4, IL-10). A sepse leva à migração de um fenótipo $T_H1$ para um $T_H2$; por exemplo, a elevação persistente de IL-10 está associada a risco aumentado de morte. A imunossupressão também se desenvolve em razão da apoptose dos linfócitos. Citocinas pró-inflamatórias, linfócitos B e T ativados e glicocorticoides induzem apoptose de linfócitos, enquanto TNF-α e endotoxina induzem apoptose de células epiteliais pulmonares e intestinais. Outras características tardias do choque séptico incluem: expansão de linfócitos T reguladores e das células supressoras mieloides, diminuição da inflamação, mas há comprometimento da fagocitose. O nervo vago ativa o nervo esplênico, fazendo com que os linfócitos T $CD4^+$ liberem acetilcolina, que atenua ainda mais a inflamação.

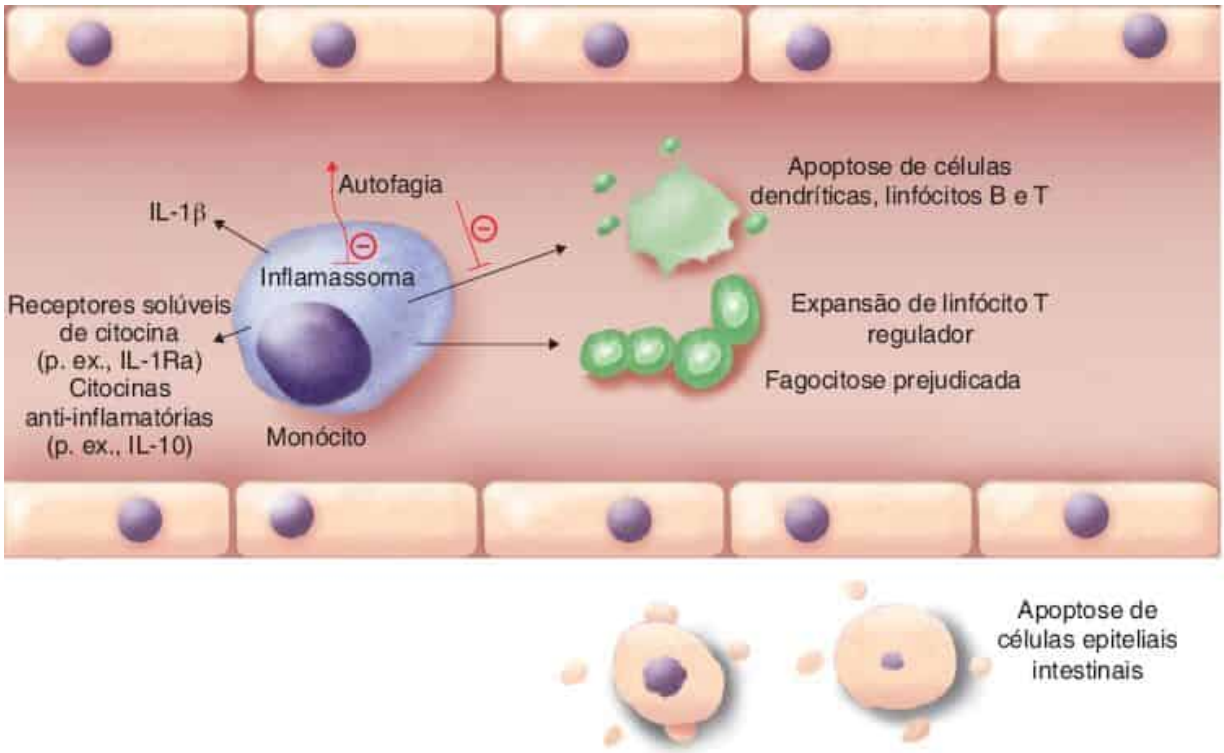


**E-FIGURA 100.6** **Imunodepressão na sepse.** Os monócitos liberam citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, e receptores solúveis de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra. Os monócitos também induzem apoptose de células dendríticas, linfócitos B e T e também induzem a expansão dos linfócitos T reguladores, bem como a fagocitose prejudicada. A indução da autofagia é crítica para a sobrevida e a diferenciação dos monócitos e também inibe a apoptose dos monócitos e de outras células. Monócitos e macrófagos também usam autofagia para inibir a ativação do inflamassoma e, assim, limitar a síntese e liberação de IL-1b madura.

A morte por doenças infecciosas parece ser altamente hereditária. A sepse é um excelente exemplo de doença poligênica relacionada à interação de vários genes e um insulto ambiental (infecção). Os polimorfismos de nucleotídio único de citocinas (TNF-α, IL-6, IL-10), fatores de coagulação (proteína C, fibrinogênio-β), a via da catecolamina (receptor beta-adrenérgico) e genes da imunidade inata (CD14, TLR-1, TLR-2) têm sido associados de forma variável a risco aumentado de morte por sepse. Até o momento, nenhum desses achados evoluiu para biomarcadores diagnósticos ou prognósticos acionáveis para uso clínico.

## Disfunção cardiovascular

As principais características da disfunção cardiovascular no choque séptico são vasodilatação, hipovolemia, diminuição da contratilidade ventricular e aumento da permeabilidade vascular. A perfusão tecidual inadequada e hipoxia tecidual são as características principais de todos os tipos de choque. Os níveis periféricos de catecolaminas estão dramaticamente aumentados no choque séptico, mas a vasodilatação periférica indica diminuição da responsividade a esses vasoconstritores endógenos. A vasodilatação na sepse é mediada principalmente pelo aumento da síntese de óxido nítrico e prostaciclina. O óxido nítrico é aumentado pela enzima óxido nítrico sintase independente de cálcio induzida pela interação da endotoxina com as células endoteliais vasculares. A prostaciclina é liberada pelas células endoteliais em resposta à endotoxina e às citocinas inflamatórias. A adrenomedulina, que é um hormônio vasodilatador pleiotrópico e depressor cardíaco, está aumentada no choque séptico. Na fase inicial do choque séptico, a maioria dos pacientes tem taquicardia sinusal e, por definição, necessidade de vasopressor(es) devido à queda da pressão arterial (< 90 mmHg de PAS, queda de ≥ 40 mmHg da PAS basal ou da PAM < 65 mmHg; ver Tabela 100.1). O choque séptico é a forma clássica de choque distributivo (Capítulo 98), caracterizado por pressão diferencial aumentada (pulsos em martelo d'água), diminuição da resistência vascular sistêmica (pele quente e ruborizada) e hipovolemia funcional (baixa pressão venosa jugular). O choque distributivo significa que a distribuição do fluxo sanguíneo sistêmico é anormal, com áreas de baixo fluxo (e baixa saturação venosa de oxigênio) e alto fluxo (e alta saturação venosa de oxigênio) presentes. No entanto, cerca de um terço dos pacientes com choque séptico inicialmente se apresentam com achados mais típicos de choque hipovolêmico (baixa pressão venosa central (PVC) e baixa saturação venosa central de oxigênio) porque as características clínicas dependem do estágio e da gravidade do choque séptico, bem como do grau de reposição volêmica que ocorreu. Após a reposição volêmica, os pacientes geralmente desenvolvem as características clínicas e hemodinâmicas características do choque distributivo clássico.

O volume vascular e a pré-carga ventricular são comumente diminuídos no início do choque séptico por vários motivos. Em primeiro lugar, os pacientes podem ter depleção de volume em razão da diminuição da

ingestão de líquidos e do aumento das perdas de líquidos devido a febre, vômitos e diarreia se houver doença gastrintestinal. Em segundo lugar, a perda de líquido do espaço intravascular para o intersticial (extravasamento capilar) é causada por mediadores que induzem lesão endotelial generalizada, o que aumenta a permeabilidade capilar. O aumento da permeabilidade capilar leva à perda de líquido de edema rico em proteínas para o espaço intersticial. O aumento da permeabilidade vascular exacerba o extravasamento vascular transmural em qualquer pressão hidrostática transmural, criando, assim, um ciclo vicioso. Os pacientes mais doentes têm maiores aumentos na permeabilidade endotelial, mas os pacientes mais doentes têm maiores perdas de líquido para o terceiro espaço, por isso precisam de maior aporte de líquido. Se, no entanto, o aporte de líquido aumenta a pressão hidrostática transmural, mesmo que modestamente, os pacientes mais doentes terão maior extravasamento de líquido para os tecidos, com aumento do edema de órgãos, disfunção orgânica e mortalidade.

No pulmão, o aumento da permeabilidade é um componente-chave da SDRA (Capítulo 96). A pré-carga ventricular também diminui no choque séptico por causa da venodilatação induzida por mediadores como o óxido nítrico. A venodilatação aumenta a capacitância venosa e a depleção do volume relativo, agravando, assim, a depleção do volume absoluto. A carga posterior ventricular é diminuída por causa da liberação excessiva de potentes vasodilatadores, como óxido nítrico, prostaglandina $I_2$, difosfato de adenosina e outros vasodilatadores.

Além da vasodilatação anormal, os pacientes apresentam vasoconstrição microvascular concomitante. A vasoconstrição microvascular pode não ser aparente clinicamente, mas pode causar hipoxia tecidual, detectada por concentrações aumentadas de lactato arterial. A vasoconstrição microvascular é causada pelo aumento da norepinefrina, tromboxanos e outros vasoconstritores locais. A hipoxia focal induzida por vasoconstrição microvascular é exacerbada pela obstrução microvascular por plaquetas e leucócitos.

A incompatibilidade anormal do fornecimento de oxigênio à demanda de oxigênio perturba a relação global entre o fornecimento de oxigênio e o consumo de oxigênio. Normalmente, o consumo de oxigênio é

independente do fornecimento de oxigênio em uma ampla faixa. Quando o fornecimento de oxigênio diminui para menos do que o nível crítico de fornecimento de oxigênio, o consumo de oxigênio diminui e leva a um estado em que o consumo de oxigênio depende do fornecimento de oxigênio. Em níveis inferiores ao nível crítico de fornecimento de oxigênio, o lactato arterial aumenta como resultado da hipoxia do tecido, explicando, em parte, quando um nível elevado de lactato sérico é um componente do diagnóstico de choque séptico. A implicação clínica é que o fornecimento de oxigênio deve ser aumentado (p. ex., aumentando o débito cardíaco por reposição volêmica, infusão de dobutamina ou transfusão de hemácias) para mais do que o nível crítico.

A função cardiovascular é ainda mais comprometida no choque séptico em razão da redução da contratilidade ventricular.[3] Mins após o reconhecimento da bactéria, os cardiomiócitos secretam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que recrutam células inflamatórias. Os cardiomiócitos expressam concomitantemente a molécula de adesão da superfície celular ICAM-1, que interage com os filamentos de actina dentro da célula para reduzir a eficiência contrátil. A redução da contratilidade ventricular pode ser difícil de detectar clinicamente e pode ser diagnosticada apenas por avaliação hemodinâmica ou ecocardiográfica. Numerosos mediadores circulantes de sepse, incluindo endotoxinas, citocinas (p. ex., IL-6, TNF-α) e óxido nítrico (liberado localmente na circulação coronária), diminuem a contratilidade. A endotoxina sinaliza através de TLRs para suprarregular a expressão de proteínas, como duas pequenas moléculas reguladas por cálcio (S110A8 e S100A9) para causar diminuição do fluxo de cálcio dependente do receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), diminuindo, assim, a fração de ejeção. A isquemia coronária resultante da obstrução microvascular é outro mecanismo de redução da contratilidade.

Na fase inicial do choque séptico, os pacientes que finalmente sobrevivem apresentam aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) para ajudar a manter o débito cardíaco, apesar da redução da contratilidade. Em contraste, os não sobreviventes não apresentam aumento do VDFVE, de modo que o débito cardíaco fica comprometido. Em alguns pacientes com choque séptico, a SDRA

concomitante causa hipertensão pulmonar secundária, que aumenta a carga posterior do ventrículo direito e desloca o septo interventricular da direita para a esquerda. Esse desvio septal diminui o VDFVE, limitando ainda mais o débito cardíaco.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes em choque séptico apresentam PAS igual ou inferior a 100 mmHg, acompanhada por frequência respiratória elevada (> 22/mm) ou estado mental alterado. Cerca de 80% dos pacientes são febris, mas os pacientes podem ser normotérmicos ou mesmo hipotérmicos (em cerca de 20% dos casos). Na apresentação inicial, a fonte de infecção pode ser óbvia, especialmente se os pacientes tiverem evidências anteriores de um local específico de infecção, como pneumonia ou infecção de sítio cirúrgico, ou estiver oculta.

A disfunção cardiovascular no choque séptico é caracterizada por diminuição da pré-carga (devido a diminuição da ingestão, perda de líquido para o terceiro espaço resultante do aumento da permeabilidade e venodilatação), diminuição da pós-carga e frequentemente diminuição da contratilidade ventricular. A diminuição do volume ventricular é detectada clinicamente pela baixa pressão venosa jugular e hemodinamicamente pela diminuição da PVC. A resistência ventricular esquerda, ou pós-carga, também é comumente diminuída e é detectada clinicamente por pele quente e ruborizada e hemodinamicamente por diminuição da resistência vascular sistêmica.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial de um paciente em estado crítico deve se concentrar nas vias respiratórias (necessidade de intubação), respiração (frequência respiratória, dispneia, oximetria de pulso), circulação (frequência cardíaca, pressão arterial, pressão venosa jugular, perfusão da pele) e rápido início da reanimação (Figura 100.1). A gasometria arterial e os níveis de lactato são úteis especialmente porque um nível elevado de lactato é um componente do diagnóstico clínico de choque séptico.

Uma investigação secundária é projetada para determinar a fonte de infecção e o *status* da função do órgão. A pneumonia (Capítulo 91) é sugerida por tosse, expectoração e dificuldade respiratória; empiema (Capítulo 92) é sugerido por dor torácica pleurítica. Os sinais de peritonite (Capítulo 133), massa abdominal (Capítulo 123) e dor à palpação do quadrante superior direito do abdome (Capítulo 146) sugerem sepse de origem abdominal (Capítulo 123). A pielonefrite (Capítulo 268) é provável em pacientes com disúria e dor à percussão do ângulo costovertebral. O tegumento é examinado à procura de eritema (celulite), eritema no local do acesso venoso, (sepse relacionada a cateteres venosos centrais), dor à palpação (fasciite necrosante; Capítulo 280), crepitação (mionecrose por anaeróbios) e petéquias e púrpura (meningococcemia; Capítulo 282), e o exame pode ser esclarecedor. Dor de cabeça, rigidez do pescoço e sinais de meningismo levantam a suspeita de meningite (Capítulo 384). Os sinais neurológicos focais sugerem abscesso cerebral (Capítulo 385).

Os exames laboratoriais que são úteis para identificar a fonte da infecção incluem culturas apropriadas e colorações de Gram (sangue, expectoração, urina, líquidos corporais e líquido cerebrospinal). As hemoculturas são positivas em cerca de 30 a 40% dos pacientes com choque séptico, mas são positivas um terço a menos, se antibióticos tiverem sido administrados antes da coleta das culturas.[3b] A radiografia de tórax auxilia no diagnóstico de pneumonia, empiema e síndrome de angústia respiratória aguda (SARA).

A visualização direta do coração por ecocardiograma transtorácica à beira do leito possibilita a estimativa imediata da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Também pode ser usada para avaliar o volume intravascular (diagnosticado por colapso da veia cava inferior) e a disfunção valvar. As características ecocardiográficas de contratilidade ventricular diminuída incluem FEVE e fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) diminuídas e volumes diastólico e sistólico finais aumentados. Na fase inicial do choque séptico, a FEVE diminui e permanece baixa nos não sobreviventes. Nos sobreviventes, a FEVE geralmente retorna ao normal durante 5 a 10 dias.

Na fase inicial do choque séptico, a PVC é geralmente baixa e aumenta em resposta à reposição volêmica. A saturação venosa central de oxigênio,

o débito cardíaco e as pressões de enchimento ventricular podem ser determinados. A aferição da PVC é recomendada em pacientes que precisam de agentes vasopressores porque sua hipotensão não responde apenas à reposição volêmica. A pressão da artéria pulmonar geralmente é normal, mas pode estar aumentada porque o choque séptico pode causar hipertensão pulmonar. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (pressão capilar pulmonar) é geralmente baixa antes da reanimação, mas pode ser normal ou aumentada se o paciente tiver doença cardíaca preexistente subjacente (p. ex., insuficiência cardíaca, IAM prévio) ou se a contratilidade ventricular esquerda for diminuída por sepse. O débito cardíaco pode ser baixo ou normal antes da reposição volêmica e geralmente aumenta para níveis superiores ao normal após a reposição volêmica. Se a reposição volêmica aumentar a PVC e a pressão de oclusão da artéria pulmonar, mas o débito cardíaco não aumentar, presume-se que exista disfunção ventricular esquerda.

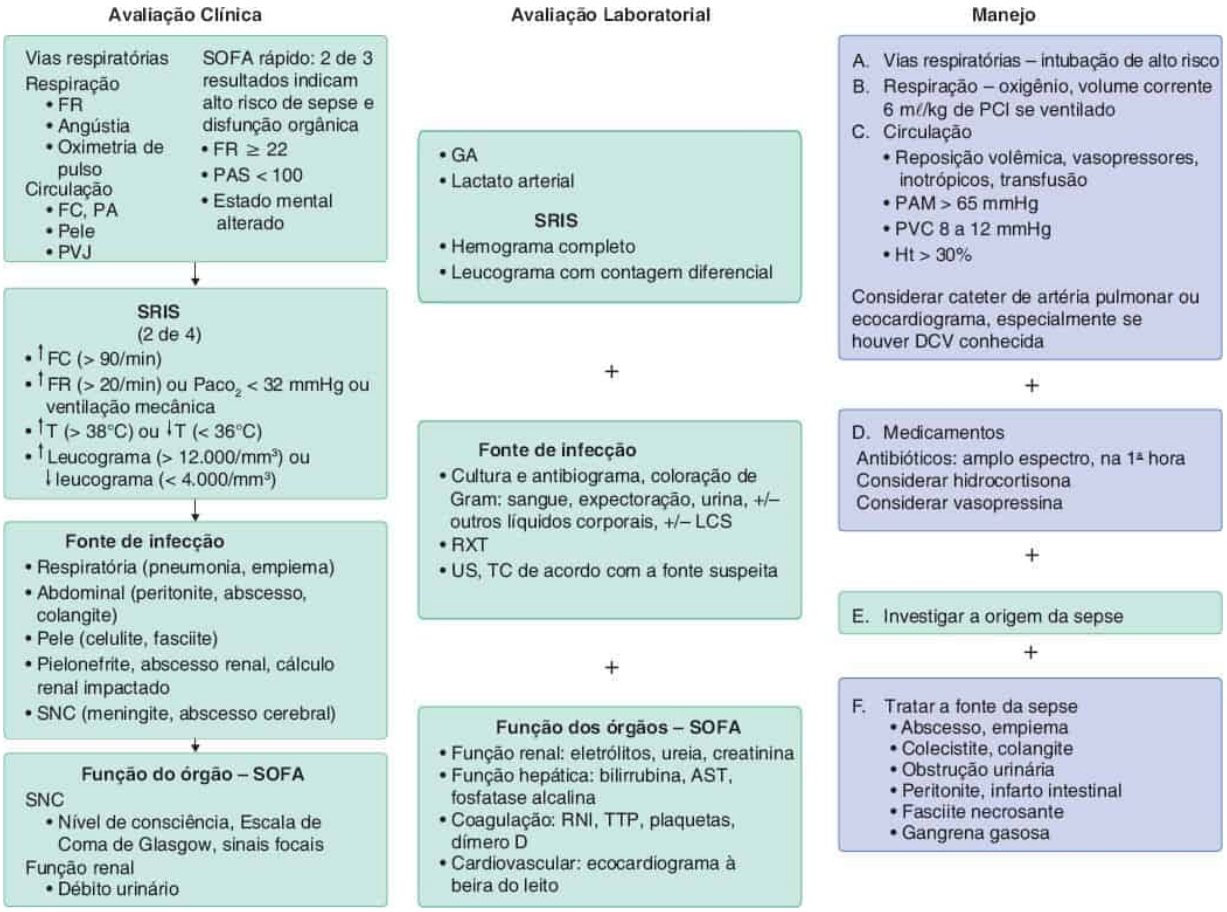


**FIGURA 100.1 Algoritmo para avaliação clínica e laboratorial e tratamento do choque séptico.** GA = gasometria arterial; AST = aspartato aminotransferase; PA = pressão arterial; SNC = sistema nervoso central; LCS = líquido cerebrospinal; TC = tomografia computadorizada; PVC = pressão venosa central; RXT = radiografia de tórax; Ht = hematócrito; FC= frequência cardíaca; PCI = peso corporal ideal; RNI = razão normalizada internacional; PVJ = pressão venosa jugular; PAM = pressão arterial média; $Paco_2$ = pressão parcial de dióxido de carbono; TTP = tempo de tromboplastina parcial; FR = frequência respiratória; $Scvo_2$ = saturação venosa central de oxigênio; SRIS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; T = temperatura; US = ultrassonografia; PAS = pressão arterial sistólica; DCV = doença cardiovascular.

Os sinais vitais e a contagem de leucócitos estabelecem rapidamente se o paciente tem SRIS. Ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) do abdome são indicadas se houver suspeita de sepse abdominal. As provas de função renal e hepática e o coagulograma são úteis para investigar lesão renal aguda, disfunção hepática e coagulopatia associada à sepse, respectivamente. Depois de determinar a origem da sepse, deve-se abordar o controle da origem drenando abscessos e empiemas; corrigindo por via radiológica ou cirúrgica a obstrução do sistema urinário; e controlando cirurgicamente a peritonite, o infarto do intestino, a colecistite, a colangite, a fasciite necrosante e a gangrena gasosa.

## Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais de choque séptico são pancreatite aguda (Capítulo 135), SARA (Capítulo 96), pneumonite por aspiração (Capítulo 88), politraumatismo (Capítulo 103) tempestade de citoninas[3c] e cirurgia de grande porte recente sem infecção (Capítulo 405).[4] Outras causas de choque distributivo a serem consideradas são choque anafilático (sugerido por angioedema e urticária; Capítulo 411), choque espinal (traumatismo recente e paraplegia; Capítulo 371), insuficiência suprarrenal aguda ("pele bronzeada", hiperpotassemia, alcalose metabólica; Capítulo 214) e insuficiência hepática aguda ou aguda sobre crônica (icterícia, ascite, encefalopatia; Capítulo 144).

O diagnóstico diferencial do choque séptico deve incluir as outras causas do choque: choque hipovolêmico, cardiogênico e obstrutivo (Capítulos 98 e 99). Os pacientes com choque hipovolêmico (por perdas de fluidos internas ou externas, hemorragia) apresentam história e sinais sugestivos de hipovolemia (pressão venosa jugular baixa) e hipoperfusão cutânea (pele fria e úmida, cianose periférica, enchimento capilar lento). O choque cardiogênico (p. ex., devido a IAM, insuficiência cardíaca ou pós-cirurgia cardiovascular) é sugerido pela anamnese, pelos sinais de pressão de enchimento elevada (pressão venosa jugular aumentada, estertores, $B_3$, edema pulmonar, cardiomegalia) e hipoperfusão de pele (Capítulo 99). Alguns pacientes com IAM e choque cardiogênico apresentam características de SRIS, com vasodilatação excessiva na ausência de infecção. O choque obstrutivo (p. ex., tromboembolismo pulmonar

[Capítulo 74], tamponamento cardíaco [Capítulo 68], pneumotórax [Capítulo 92]) se manifesta de forma semelhante ao choque cardiogênico.

## PREVENÇÃO

As medidas para prevenir a sepse incluem lavar as mãos do cuidador antes e depois do contato com o paciente, elevação da cabeceira da cama, técnicas estéreis para a inserção de cateteres e, possivelmente, o uso de cateteres impregnados com antibióticos. Novos locais de inserção de cateter para trocas de cateter, isolamento de pacientes com microrganismos resistentes e isolamento de pacientes significativamente imunocomprometidos também podem prevenir a infecção.

A prevenção da progressão de sepse para choque séptico exige diagnóstico precoce e reanimação agressiva.[5] Os antibióticos intravenosos precoces (em 60 minutos), reposição volêmica e ventilação de proteção pulmonar são tratamentos críticos no início do choque séptico (Tabela 100.2).

## TRATAMENTO

### Tratamento respiratório

Todos os pacientes em choque séptico requerem inicialmente oxigênio e muitos requerem ventilação mecânica porque a SARA é a complicação mais comum do choque séptico. A ventilação de proteção pulmonar (ventilação mecânica que minimiza a lesão pulmonar ao usar um volume corrente relativamente baixo, como 6 a 8 mℓ/kg de peso corporal previsto) diminui a mortalidade por SDRA (Capítulo 97).

Os pacientes em ventilação mecânica precisam de sedação adequada, mas não excessiva, porque a sedação excessiva piora a instabilidade hemodinâmica, prolonga a ventilação mecânica e aumenta o risco de desenvolvimento de pneumonia hospitalar. A sedação deve ser titulada por avaliação objetiva. A interrupção diária da sedação diminui a duração da ventilação mecânica e do

tratamento intensivo. A retirada da ventilação mecânica está frequentemente associada à sobrecarga de fluidos da reanimação com fluidos anterior e da redução da pressão intratorácica. Os pacientes cuja retirada é guiada pelos níveis de peptídio natriurético cerebral são desmamados mais rapidamente e têm mais dias sem ventilação porque recebem terapia diurética mais agressiva.

## Terapia circulatória

O tratamento precoce é a base do manejo de emergência,[A1] mas tal tratamento não precisa atingir metas centrais hemodinâmicas ou de oxigênio específicas, ou requer a colocação de um cateter venoso central ou a administração de agentes inotrópicos ou transfusões de sangue. As terapias padrão[A2-A4] visam aumentar a perfusão e o fornecimento de oxigênio aos tecidos, elevando a pressão arterial profundamente baixa, o débito cardíaco inadequado e a saturação arterial de oxigênio baixa.

O objetivo geral é atingir a PAM adequada (> 65 mmHg) e outros índices de perfusão, como débito urinário (> 0,5 mℓ kg/h), níveis de lactato arterial (< 2 mmol/ℓ), estado mental e perfusão da pele. Para avaliar a adequação da reanimação precoce do choque séptico e para orientar a terapia em curso, a meta de saturação venosa central de oxigênio maior que 70% ou a depuração de lactato de pelo menos 10% são equivalentes.[6,7]

A meta da PAM de 65 a 70 mmHg geralmente é tão eficaz quanto a meta de 80 a 85 mmHg,[A5] embora a meta de PAM mais alta (80 a 85 mmHg) possa diminuir o risco de lesão renal aguda e a necessidade de terapia de substituição renal em pacientes com hipertensão preexistente. Todavia, a limitação dos agentes vasopressores a uma pressão arterial média de 60 a 65 mm Hg não parece ser benéfica.[A5b] Em pacientes com SARA, nenhuma diferença nos resultados é observada com o manejo usando um cateter de artéria pulmonar *versus* um cateter venoso central; portanto, a medição e o monitoramento de PVC são recomendados em pacientes que precisam de infusão de

vasopressor. Os pacientes cuja SARA é tratada após 24 a 48 horas com uma estratégia de fluidos conservadora (em comparação com uma estratégia de fluidos liberal) têm durações mais curtas de ventilação e permanência na UTI.

Os fluidos (30 mℓ/kg de cristaloide intravenoso balanceado, como solução de Ringer com lactato) devem ser administrados nas primeiras 3 horas seguidos por fluidos adicionais para atingir e manter a PVC de 8 a 12 mmHg e perfusão adequada do tecido (p. ex., estado mental, produção de urina). Em adultos gravemente enfermos, cristaloides balanceados são preferidos ao cloreto de sódio por causa das taxas mais baixas de lesão renal aguda, menos necessidade de terapia de substituição renal e menos mortes.[A6] Não há dados convincentes que indiquem que a albumina seja melhor do que soluções cristaloides.[A7] O hetastarch não deve ser usado no choque séptico. O excesso de reanimação com fluidos está associado ao aumento da mortalidade por choque séptico, e um aumento da PVC pode indicar sobrecarga de fluidos e risco maior de desenvolver edema pulmonar.

Os vasopressores (p. ex., norepinefrina, 1 a 50 µg/min; epinefrina, 1 a 30 µg/min) devem ser adicionados se a PAM for inferior a 65 mmHg, apesar da reanimação com fluido adequado, e a administração anterior concomitante com fluido parece melhorar o controle precoce do choque séptico, mas não reduz claramente a mortalidade por choque séptico. A norepinefrina[A7b] é ligeiramente, mas não significativamente, melhor que a dopamina para reduzir a mortalidade quando usada como vasopressor de primeira linha para pacientes com choque séptico; no entanto, a norepinefrina está associada a menor taxa de arritmias, especialmente a fibrilação atrial. A norepinefrina também é pelo menos tão boa quanto a vasopressina na prevenção da insuficiência renal aguda em pacientes com choque séptico.[A8] Esses dados acumulados sugerem que a norepinefrina seja o vasopressor de primeira linha preferido no choque séptico.[7b]

Embora a deficiência de vasopressina e a infrarregulação dos receptores de vasopressina sejam achados comuns no choque

séptico, uma infusão de vasopressina em baixa dose adicionada à norepinefrina não é significativamente melhor do que uma infusão de norepinefrina isolada no choque séptico. A vasopressina (até 0,03 U/min) pode ser adicionada em pacientes que não respondem adequadamente à norepinefrina para aumentar a PAM e diminuir a dose de norepinefrina, mas a selepressina (um agonista da vasopressina) não tem valor incremental quando adicionada à norepinefrina.[A8b] Não se sabe se a infusão de vasopressina é benéfica em pacientes com formas menos graves de choque.

A infusão de angiotensina II (20 ng/kg/min inicialmente, ajustada para um máximo de 200 ng/kg/min) pode diminuir as necessidades iniciais de norepinefrina e melhorar o componente cardiovascular do escore SOFA. No entanto, não reduz significativamente a taxa de mortalidade.[A9] A levosimendana, que é um agente inotrópico e vasodilatador leve com propriedades anti-inflamatórias, não traz benefícios adicionais em pacientes com choque séptico.[A10]

Em alguns pacientes em choque séptico, o índice cardíaco é inadequado, conforme refletido por baixa saturação venosa mista de oxigênio, apesar de uma alta PVC (> 12 mmHg) em razão de disfunção cardiovascular subjacente ou em razão de disfunção ventricular esquerda aguda resultante de sepse. Nesses pacientes, os médicos podem usar apenas epinefrina, norepinefrina isolada ou norepinefrina associada à dobutamina para aumentar o débito cardíaco. O uso precoce de um agente inotrópico (p. ex., dobutamina, inicialmente 2 a 5 µg/kg/min e aumentando para 20 µg/kg/min) deve ser considerado para aumentar a contratilidade ventricular esquerda. Em pacientes com choque séptico, entretanto, a combinação de norepinefrina mais dobutamina resulta em taxa de mortalidade semelhante à associada ao uso isolado de epinefrina, sem diferenças na disfunção orgânica.

A febre é comum no choque séptico e pode ter efeitos benéficos na resistência à infecção, mas também aumenta a

demanda de oxigênio. Reduzir a febre pode diminuir a necessidade de vasopressores e possivelmente o risco de encefalopatia séptica. O resfriamento externo por 48 horas para manter a temperatura corporal central entre 36,5 e 37°C é seguro e pode diminuir a necessidade de vasopressores e as taxas de mortalidade em 14 dias. O resfriamento para reduzir a febre à normotermia é especialmente promissor para pacientes com choque séptico febril que estejam recebendo altas doses de vasopressores ou agentes inotrópicos, ou que apresentem taquicardia acentuada.

## Transfusão de hemácias

A anemia é comum no choque séptico, mas a transfusão de hemácias pode aumentar o risco de infecção hospitalar e outras complicações; portanto, o nível de hemoglobina adequado para reanimação tem sido controverso. Um limite de transfusão de um nível de hemoglobina de 7 g/dℓ é equivalente a um limite de 9 g/dℓ em termos de eventos isquêmicos, a necessidade de suporte de vida ou morte, e tal meta pode diminuir as transfusões da mediana de quatro unidades para a mediana de uma unidade.[A11] As hemácias compatíveis mais recentes disponíveis não são melhores do que hemácias padrão para pacientes com choque séptico.[A12]

## Fármacos

Antibióticos

O local infectado e os organismos infectantes do choque séptico geralmente não são conhecidos no início, e os médicos frequentemente devem selecionar um regime antibiótico empírico antes de saber os resultados da cultura. Depois que as amostras de cultura apropriadas forem obtidas, antibióticos intravenosos de amplo espectro, conforme orientado por uma consulta sobre doenças infecciosas,[8] devem ser administrados em 1 hora[9] (considerando os fatores do hospedeiro, como estado imunológico e alérgico), complementados pelo controle da fonte

infecciosa com base em uma análise anatômica diagnóstico, que pode exigir investigações radiológicas (Capítulos 264 e 265; ver Figura 100.1). A antibioticoterapia empírica de emergência (Tabela 100.3) deve ser orientada pela maior frequência de bactérias gram-positivas, a possibilidade de organismos resistentes e as características bacteriológicas locais. Em metanálise, os efeitos dos inibidores da betalactama/betalactamase e carbapenêmicos parecem ser equivalentes para o tratamento da sepse.[A13]

Em comparação com o tratamento usual, o uso de antibióticos guiado pela procalcitonina em pacientes criticamente enfermos pode diminuir a duração da terapia antibiótica,[A14] mas seu efeito em desfechos mais importantes é menos claro.[A14b] Meropeném sozinho é equivalente à combinação de meropeném e moxifloxacino em termos de taxas de mortalidade e disfunção orgânica. Adicionar tratamento empírico com fluconazol não resulta em melhores resultados em pacientes criticamente enfermos não neutropênicos. A infusão contínua de antibióticos betalactâmicos resulta em taxas de cura clínica mais altas 14 dias após a interrupção dos antibióticos, melhor alcance do alvo farmacocinético/farmacodinâmico e mais dias sem ventilação em comparação com um *bolus* intermitente de antibióticos, mas não melhora a sobrevida em 30 dias.[A15]

Os antibióticos de amplo espectro devem ser usados pelo menor tempo possível. Se um organismo causador for identificado (< 20% dos pacientes sépticos têm culturas negativas), o regime de antibióticos deve ser rapidamente reduzido em 3 a 5 dias para diminuir o surgimento de organismos resistentes. A duração dos antibióticos deve ser guiada pela causa do choque séptico, mas os pacientes geralmente requerem de 10 a 14 dias de terapia. A redução de 80% ou mais do nível sérico de procalcitonina ou um nível menor ou igual a 0,5 mcg/L no quinto dia ou depois oide levar com segurança a interrupção mais precoce dos antibióticos com redução dos efeitos adversos relacionados aos antibióticos.[A15b]

Corticosteroides

Os corticosteroides administrados antes dos antibióticos podem diminuir as sequelas neurológicas da meningite bacteriana (especialmente pneumocócica) (Capítulo 384). Embora os corticosteroides em altas doses não sejam eficazes para prevenir o choque séptico em pacientes com sepse, mas não em choque,[A16] a combinação de 50 mg de hidrocortisona intravenosa a cada 6 horas (200 mg/dia) mais 50 mg de fludrocortisona (por via oral por meio de um sonda nasogástrica) 1 vez/dia durante 7 dias pode melhorar a mortalidade por todas as causas em 90 dias em pacientes com choque séptico.[A17] Em comparação, o tratamento com hidrocortisona (200 mg por via intravenosa ao dia) sozinho está associado a uma duração mais curta do choque, mas nenhuma redução na mortalidade em 90 dias, [A18] e um pequeno estudo não encontrou efeitos benéficos da combinação de hidrocortisona, vitamina C e tiamina. [A18b] As diretrizes atuais de sepse As diretrizes atuais de sepse sugerem que os corticosteroides não sejam usados se a reanimação com fluidos e os vasopressores puderem restaurar a estabilidade hemodinâmica, mas em altas doses corticosteroides ou a combinação de hidrocortisona com fludrocortisona podem ser adicionados se a estabilidade hemodinâmica não puder ser alcançada. O entusiasmo pela terapia com esteroides deve ser moderado pelo risco de complicações como superinfecção, neuromiopatia, hiperglicemia, imunossupressão e dificuldade de cicatrização de feridas.

## Hiperglicemia e terapia intensiva com insulina

A hiperglicemia e a resistência à insulina são comuns no choque séptico, mas a terapia intensiva com insulina para controlar a hiperglicemia não é benéfica em pacientes em UTIs médicas devido às taxas significativamente mais altas de hipoglicemia e talvez ao aumento da mortalidade. A terapia agressiva com insulina para tratar a hiperglicemia que frequentemente

acompanha o tratamento com corticosteroides não é melhor do que o controle glicêmico usual.

## Disfunção renal e diálise

A lesão renal aguda é uma complicação importante do choque séptico em razão de sua morbidade, mortalidade e uso de recursos associados (Figura 100.2). Nos pacientes em estado crítico com lesão renal aguda, a hemodiálise 6 vezes/semana não é melhor do que a hemodiálise convencional e a terapia de substituição renal intensiva não é melhor do que a terapia padrão em geral ou em pacientes com sepse.

A terapia de substituição renal contínua pode ser preferível à hemodiálise intermitente em pacientes com choque séptico que permanecem hemodinamicamente instáveis.

O momento para o início da terapia renal substitutiva em pacientes críticos permanece incerto. Dois estudos não mostraram diferença na mortalidade,[A19,A20] mas outro encontrou mortalidade mais baixa com o início precoce da terapia de substituição renal. A21 A oxigenação venoarterial por membrana extracorpórea pode ser benéfica para pacientes com choque cardiogênico induzido por sepse (Capítulo 99).[9b]

A dopamina em baixa dosagem (2 a 4 µg/kg/min) não diminui a necessidade de suporte renal, não melhora os desfechos e não é recomendada. A acidose láctica é uma complicação comum do choque séptico, mas a administração de bicarbonato de sódio para acidose láctica não melhora a hemodinâmica ou a resposta aos vasopressores.

## Outras terapias

A profilaxia da trombose venosa profunda com heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode ser superior à heparina não fracionada de baixa dosagem, pois pode diminuir o risco de êmbolos pulmonares em pacientes críticos. A HBPM é recomendada para pacientes que não apresentam sangramento ativo, coagulopatia ou contraindicação à heparina (Figura 100.2).

A profilaxia da úlcera de estresse com inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor $H_2$ diminui o risco de hemorragia gastrintestinal.

O acréscimo de vitamina C e tiamina não se traduz em benefício adicional ao uso isolado de corticosteroides [A21b,A21c] e, como foi mencionado anteriormente, a combinação de três fármacos não foi melhor que o placebo. A nutrição enteral é geralmente mais segura e efetiva do que a nutrição parenteral total (NPT), mas a NPT às vezes é necessária em casos de sepse abdominal, cirurgia ou traumatismo.[A22] A alimentação trófica inicial, que fornece cerca de 25% das necessidades calóricas normais, é comparável à alimentação enteral completa após a estabilização de pacientes em choque séptico. O uso de sedação, agentes bloqueadores neuromusculares e corticosteroides deve ser minimizado porque eles podem exacerbar a encefalopatia séptica e a polineuropatia ou miopatia da sepse. Os pacientes neutropênicos podem se beneficiar do fator estimulador de colônias de granulócitos (Capítulo 158). O risco de infecção hospitalar é reduzido por antibióticos de espectro reduzido, a retirada precoce da ventilação e remoção e substituição periódica de cateteres (Capítulo 266).

| **Tabela 100.2** | **Variáveis hemodinâmicas, abreviaturas e valores normais.** |
|---|---|

Pressão arterial: pressão arterial sistólica (PAS) (> 100 mmHg), pressão arterial diastólica, pressão diferencial, pressão arterial média (PAM) (> 65 mmHg)

Pressão venosa central (PVC): normal, 6 a 12 mmHg

Pressão da artéria pulmonar (PAP): normal, 25/15 mmHg

Resistência vascular pulmonar (RVP): normal, 150 a 250 dinas*s/$cm^5$

$$\left(= \frac{PAP - POAP}{DC} \times 80\right)$$

Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ou pressão em cunha da artéria pulmonar (PCAP): normal, 8 a 15 mmHg

Resistência vascular sistêmica (RVS): normal, 900 a 1.400 dinas*s/$cm^5$

$$\left(= \frac{PAP - PVC}{DC} \times 80\right)$$

Débito cardíaco (DC): normal, 5 ℓ/min

Índice de trabalho do ventrículo esquerdo (ITVE): normal, (60 a 100 g × m/batimentos) = (VS × [PAM – PCAP] × 0,0136)

Fornecimento de oxigênio ($Do_2$): normal, 1 ℓ/min (= DC × [Hg × 1,38 × $Sao_2$] + [0,003 × $Po_2$])

Consumo de oxigênio ($Vo_2$): normal, 250 ml/min (= DC × Hg × 1,38 × [$Sao_2$ – $Svo_2$] + [0,003 × ($Pao_2$ – $Pvo_2$)])

Taxa de extração de oxigênio: normal, 0,23 a 0,32 (= $Vo_2$/$Do_2$)

As variáveis hemodinâmicas são frequentemente normalizadas para explicar a massa corporal diferente, dividindo-se pela área de superfície corporal (ASC).

Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP): normal (= RVP/ASC)

Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS): normal (= RVS/ASC)

Índice cardíaco (IC): normal, 2,5 a 4,2 ℓ/min/$m^2$ (= DC/ASC)

Índice de trabalho do ventrículo esquerdo (ITVE): normal (= TVE/ASC)

Índice de entrega de oxigênio ($Do_2I$): normal, 460 a 650 mℓ/min/$m^2$ (= $Do_2$/ASC)

Índice de consumo de oxigênio ($Vo_2I$): normal, 95 a 170 mℓ/min/$m^2$ (= $Vo_2$/ASC)

| Tabela 100.3 | Potenciais regimes antibióticos para pacientes em choque séptico.* | |
|---|---|---|
| **FONTE DE SEPSE** | **REGIME ANTIBIÓTICO INICIAL** | **REGIME ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO** |
| Pneumonia adquirida na comunidade | Cefalosporina de terceira geração (cefotaxima 2 g IV a cada 6 h; ceftriaxona 2 g IV a cada 12 h; ceftizoxima 2 g IV a cada 8 h) *mais*<br>Fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h, levofloxacino 750 mg IV a cada 24 h, moxifloxacino 400 mg IV a cada 24 h) *ou*<br>Macrolídio (azitromicina 500 mg IV a cada 24 h) | Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h *mais* Fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h, levofloxacino 750 mg IV a cada 24 h, moxifloxacino 400 mg IV a cada 24 h) *ou*<br>Macrolídio (azitromicina 500 mg IV a cada 24 h) |
| Pneumonia adquirida em hospital | Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 8 a 12 h (se houver risco aumentado de MRSA) *ou* | Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h, levofloxacino 750 mg IV a cada 24 h) *mais* |

| | | |
|---|---|---|
| | Linezolida 600 mg IV a cada 12 h<br>(Se houver risco aumentado de MRSA)<br>*mais*<br>Carbapenêmico (imipeném 0,5 g IV a cada 6 h *ou*<br>Meropeném 1 a cada 8 h)<br>*mais*<br>Fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h, levofloxacino 750 mg IV a cada 24 h) | Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h *mais*<br>Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h<br>*ou*<br>Ceftazidima 2 g IV a cada 8 h<br>*ou*<br>Aztreonam 2 g IV a cada 8 h |
| Abdominal<br>Peritonite bacteriana espontânea<br>Perfuração gastrintestinal | Ceftriaxona 1 g IV a cada 12 h<br>Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h *ou*<br>Carbapenêmico (imipeném 0,5 g IV a cada 6 h, meropeném 1 g IV a cada 8 h) | Moxifloxacino 400 mg IV a cada 24 h<br>Cefepime 1 g IV a cada 8 h *mais*<br>Metronidazol 500 mg IV a cada 8 h<br>*ou*<br>Metronidazol 500 mg IV a cada 8 h mais fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h) |
| Trato urinário | Cefalosporina de terceira geração | Ampicilina 2 g IV a cada 4 h *mais* |

| | | |
|---|---|---|
| | (cefotaxima 2 g IV a cada 6 h, ceftriaxona 2 g IV a cada 12 h ou ceftizoxima 2 g IV a cada 8 h) | Gentamicina 1,5 mg/kg IV a cada 8 h<br>*ou*<br>Ertapeném 1 g IV a cada 24 h (se ESBL) |
| Fasciite necrosante | Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 8-12 h<br>*mais*<br>Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h<br>*mais*<br>Clindamicina 600 mg IV a cada 8 h | Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 8-12 h<br>*mais*<br>Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h<br>*mais*<br>Clindamicina 600 mg IV a cada 8 h |
| Bacteriemia primária (hospedeiro normal) | Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h<br>*mais*<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h | Carbapenêmico (imipeném 0,5 g IV a cada 6 h, meropeném 1 g IV a cada 8 h)<br>*mais*<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h |
| Bacteriemia primária (usuário de drogas intravenosas) | Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h<br>*mais*<br>Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h) | Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h<br>*mais*<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h |
| Infecção da corrente | Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h | Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h |

| | | |
|---|---|---|
| sanguínea relacionada ao cateter (ICSRC) | +/– Cefepima 2 g IV a cada 8 h<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h | +/– carbapenêmico (imipeném 0,5 g IV a cada 6 h, meropeném 1 g IV a cada 8 h)<br>*ou*<br>Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h *ou*<br>Ceftazidima 2 g IV a cada 8 h<br>*ou*<br>Aztreonam 2 g IV a cada 8 h |
| Se cocos gram-positivos em grupos ≥ 2 hemoculturas | Cefepima 2 g IV a cada 8 h mais<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h | Aztreonam 2 g IV a cada 8 h<br>*mais*<br>Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 h<br>*ou*<br>Cefepima 2 g IV a cada 8 h<br>*mais*<br>Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 h<br>*ou*<br>Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 h mais<br>Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 h |
| Neutropenia febril | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | *ou*<br>Carbapenêmico (imipeném 0,5 g IV a cada 6 h, meropeném 1 g IV a cada 8 h)<br>*mais*<br>Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 h<br>Se alergia a betalactâmicos:<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h<br>*mais*<br>Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 h<br>*mais*<br>Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12 h |
| Meningite bacteriana | Ceftriaxona 2 g IV a cada 12 h *mais*<br>Ampicilina 3 g IV a cada 6 h *mais*<br>Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h *mais*<br>Dexametasona 0,15 mg/kg IV a cada 6 h por 2 a 4 dias | Cocos gram-positivos: vancomicina *mais*<br>ceftriaxona 2 g IV a cada 12 h<br>Diplococos gram-negativos: cefotaxima 2 g IV a cada 4-6 h<br>*ou*<br>Ceftriaxona 2 g IV a cada 12 h<br>Bacilos gram-positivos: ampicilina 3 g IV a |

| | | |
|---|---|---|
| | | cada 6 h *mais* gentamicina<br>Bacilos gram-negativos: ceftazidima 2 g IV a cada 8 h mais gentamicina 1,5 mg/kg IV a cada 8 h ou cefepima 1 g IV a cada 8 h<br>Tudo acima *mais* dexametasona |
| Celulite† | Grave: Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 h mais<br>Piperacilina-tazobactam 3.375 g IV a cada 6 h | Moderada:<br>Cefazolina 1 a 2 g IV a cada 8 h<br>*ou*<br>Ceftriaxona 2 g IV a cada 12 h<br>*ou*<br>Clindamicina 600 mg IV a cada 8 h |

*A maioria das doses de antibióticos deve ser ajustada se houver disfunção hepática ou renal. Alguns antibióticos requerem ajuste com base nos níveis (p. ex., gentamicina). Ao selecionar um medicamento, considere cuidadosamente a história do paciente de alergia a antibióticos (especialmente à penicilina). †Avalie a presença de fasciite necrosante e considere uma consulta cirúrgica; elevar a extremidade. MRSA = *S. aureus* resistente à meticilina. ESBL = organismos gram-negativos, incluindo aqueles que produzem betalactamases de espectro estendido (ESBL).

## PROGNÓSTICO

A sobrevida e a qualidade de vida após a alta hospitalar após choque séptico permanecerão menos satisfatórias do que o esperado durante pelo menos os próximos 10 anos.[10] Por exemplo, a taxa de mortalidade de 28 dias por choque séptico é de cerca de 20% em centros acadêmicos, onde o início

precoce de terapias adequadas, especialmente antibióticos, é rotina.[11,11b] As mortes nas primeiras 72 horas geralmente são causadas por choque séptico refratário, apesar do aumento do suporte de vida. As mortes posteriores (após o dia 3) são geralmente causadas por disfunção de múltiplos órgãos, infecção hospitalar ou ambos. O número de órgãos disfuncionais é um marcador de mau prognóstico, principalmente em pacientes que não melhoram ou apresentam disfunção orgânica progressiva. Outros marcadores de mau prognóstico incluem atrasos na obtenção de reanimação e antibióticos adequados, aumento da idade, comorbidades crônicas subjacentes, doença crítica mais grave, aumento do lactato arterial e necessidade de altas doses de vasopressores. Os pacientes que apresentam um episódio de lesão renal aguda durante o choque séptico também apresentam sobrevida a longo prazo significativamente mais reduzida do que os pacientes sem ela.

B. Respiração – Oxigênio, com volume corrente de 6 mℓ/kg do PCI se ventilado. Desmame segundo o protocolo ARDSNet (Capítulos 97 e 98).

C. Circulação
- Reposição volêmica, vasopressores, inotrópicos, transfusão; objetivos incluem:
  - PAM > 65 mmHg
  - PVC 8 a 12 mmHg
  - Hb 70 a 90 g/ℓ

Considerar cateter da artéria pulmonar ou ecocardiograma, especialmente se houver doença cardiovascular conhecida; as metas incluem:
- Pressão de oclusão 8 a 15 mmHg
- Índice cardíaco: normal ou aumentado

D. Fármacos:
- Antibióticos: espectro estreito para a causa da infecção

Considerar:
- Hidrocortisona (ver texto): hidrocortisona 50 mg IV a cada 6 h diariamente por 7 dias
- Vasopressina 0,01 a 0,03 unidade/minuto IV

**Outros tipos de suporte para órgãos**
- Função renal: substituição renal contínua
- Profilaxia da TVP: (p. ex., heparina [de baixo peso molecular [p. ex., dalteparina 5.000 UI/dia SC])
- Profilaxia de úlcera de estresse: IBP (p. ex., pantoprazol 40 a 80 mg IV, 1 ou 2 vezes/dia) ou antagonista do receptor $H_2$ (p. ex., ranitidina 80 mg IV, 8/8 h)
- Nutrição: enteral preferida
- Sedação: intermitente com despertar diário

**FIGURA 100.2 Suporte e tratamento de cuidados intensivos contínuos no choque séptico.** PVC = pressão venosa central; TVP = trombose venosa profunda; Hb = hemoglobina; PCI = peso corporal ideal; PAM = pressão arterial média; NG = nasogástrico; $S_{CVO}2$ = saturação venosa central de oxigênio; IBP = inibidor da bomba de prótons.

O número crescente de sobreviventes do choque séptico destaca a importância das sequelas a longo prazo, como depressão, disfunção cognitiva e transtorno de estresse pós-traumático. Os sobreviventes do choque séptico têm um risco de cerca de 35% de readmissão hospitalar em 6 meses, maior do que os pacientes que recebem alta após um IAM, insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica.[12]

A qualidade de vida é frequentemente prejudicada em sobreviventes de choque séptico. Por exemplo, sobreviventes de choque séptico acompanhado de SDRA (Capítulo 96) podem ter disfunção neuromuscular (fraqueza) e dispneia aos esforços ou outras disfunções orgânicas persistentes. Infelizmente, um ensaio de terapia pós-alta mais intensiva em comparação com o tratamento usual não encontrou nenhuma diferença na qualidade de vida relacionada à saúde mental.[A23]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1233-1240.

A2. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-1506.

A3. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301-1311.

A4. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 2017;376:2223-2234.

A5. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.

A5b. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill

patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:938-949.

A6. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.

A7. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-1421.

A7b. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1097-1105.

A8. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:509-518.

A8b. Laterre P-F, Berry SM, Blemings A, et al. Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1476-1485.

A9. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377:419-430.

A10. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. 2016;375:1638-1648.

A11. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.

A12. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1858-1867.

A13. Shiber S, Yahav D, Avni T, et al. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:41-47.

A14. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819-827.

A14b. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:388-396.

A15. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:108-120.

A15b. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:202-210

A16. Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1775-1785.

A17. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-818.

A18. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:797-808.

A18b. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:642-650.

A19. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.

A20. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-1442.

A21. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-2199.

A21b. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:423-431.

A21c. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of vitamin c, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: the VICTAS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:742-750.

A22. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.

A23. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, et al. Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2703-2711.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Napolitano LM. Sepsis 2018: definitions and guideline changes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19:117-125.
2. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318:1241-1249.

2b. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200-211.

3. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe

sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372:1629-1638.

3b. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med*. 2019;171:547-554.

3c. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273.

4. Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;46:29-36.

5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552.

6. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45:420-433.

7. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J*. 2019;49:160-170.

7b. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:59-77.

8. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, et al. Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1253-1259.

9. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:856-863.

9b. Bréchot N, Hajage D, Kimmoun A, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-

induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *Lancet*. 2020;396:545-552.

10. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA*. 2018;319:62-75.
11. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376:2235-2244.

11b. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, et al. Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA*. 2019;322:240-250.

12. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V, et al. Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA*. 2017;317:530-531.

**A incidência de sepse e choque séptico é afetada por todos os seguintes, exceto:**

- A. Idade crescente da população.
- B. Uso crescente de imunossupressão.
- C. Aumento da frequência de bactérias resistentes.
- D. Taxas crescentes da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).
- E. Aumento da lavagem das mãos.

Concluir questão

**Vários componentes do atendimento de emergência precoce são importantes e estão associados à redução da taxa de mortalidade por sepse e choque séptico. As melhores evidências da associação com redução da taxa de mortalidade incluem qual das seguintes intervenções precoces?**

A. Inserção de um cateter venoso central para monitorar e modificar a saturação venosa mista de oxigênio por intervenções cardiovasculares usando terapia precoce direcionada por meta.

B. Intubação profilática precoce.

C. Reposição volêmica maior que 5 $\ell$.

D. Transfusão para um nível de hemoglobina superior a 10 g/$\ell$.

E. Instituição precoce de antibióticos.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações sobre o risco de lesão renal aguda (LRA) no choque séptico é verdadeira?**

A. A vasopressina tem efeitos semelhantes no risco de LRA em comparação com a norepinefrina.

B. Um alvo de pressão arterial média (PAM) de 80 a 85 mmHg evita LRA em comparação com um alvo de PAM de 65 a 70 mmHg em pacientes com choque séptico.

C. A terapia precoce direcionada por meta (EGDT) previne LRA.

D. A angiotensina II é melhor do que a norepinefrina para prevenir LRA.

E. A infusão de levosimendana previne LRA.

Concluir questão

**Qual(is) das seguintes opções (até duas) deve existir para definir agora o choque séptico de acordo com a Sepse-3?**

A. Taquipneia > 22/min.

B. Taquicardia > 100/min.

C. Lactato sérico > 2 mmol/ℓ.

D. Necessidade de um segundo agente, como vasopressina ou hidrocortisona.

E. Vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg apesar da reposição volêmica adequada.

Concluir questão

101

# DISTÚRBIOS DECORRENTES DO CALOR E DO FRIO

MICHAEL N. SAWKA E FRANCIS G. O'CONNOR

## REGULAÇÃO DA TEMPERATURA

A temperatura corporal é regulada por dois processos paralelos que modificam o equilíbrio do calor corporal: comportamental (roupas, abrigo, atividade física) e fisiológico (fluxo sanguíneo na pele, sudorese, tremores). Tanto os receptores térmicos periféricos (pele) como os centrais fornecem aporte aferente para um integrador do sistema nervoso central (centro termorregulador hipotalâmico) e qualquer desvio entre a variável controlada (temperatura corporal) e uma variável de referência teórica (temperatura predefinida) resulta em perda de calor ou resposta de conservação.

Os seres humanos normalmente regulam a temperatura corporal (central) em cerca de 37°C e flutuações dentro de uma faixa estreita de 35 a 41°C podem ser toleradas por pessoas saudáveis aclimatadas; temperaturas centrais fora dessa faixa podem induzir morbidade e mortalidade. Por uma estimativa, cerca de 8% da taxa de mortalidade mundial podem ser atribuídos a temperaturas ambientais altas ou baixas, com cerca de 90% das fatalidades decorrentes do frio.[1]

Não existe uma temperatura central única porque a temperatura varia em diferentes locais profundos do corpo e durante o repouso e o exercício físico. A temperatura do sangue arterial, que fornece a melhor medição invasiva da temperatura central, é um pouco inferior à temperatura do cérebro. O índice não invasivo mais acurado da temperatura central é a temperatura esofágica, seguida, em ordem de preferência, pela temperatura retal, do sistema digestório (sensor de telemetria) e oral. A temperatura da orelha (meato acústico e tímpano) ou da artéria temporal digitalizada não

devem ser consideradas para o julgamento clínico. As temperaturas retais são mais comumente recomendadas porque são fáceis de aferir e não são influenciadas pelas condições ambientais.

## DOENÇAS CAUSADAS PELO CALOR

### DEFINIÇÃO

Doenças menos graves relacionadas ao calor incluem miliária rubra, síncope por calor e cãibras provocadas pelo calor. As doenças graves causadas pelo calor representam um espectro que vai da exaustão pelo calor às lesões por calor e à insolação.

### EPIDEMIOLOGIA

As doenças causadas pelo calor são responsáveis por taxas consideráveis de morbidade e mortalidade no mundo de hoje. As doenças graves pelo calor estão associadas a vários fatores individuais, condições de saúde, medicamentos e fatores ambientais (Tabela 101.1). As doenças provocadas pelo calor estão entre as principais causas de morte em jovens atletas e sua incidência parece estar aumentando nos EUA. As clássicas doenças causadas pelo calor provocadas por altas temperaturas ambientais continuam a ser um problema, especialmente em idosos que vivem em casas sem ar-condicionado.[2] O envenenamento por anticolinérgicos e simpaticomiméticos (Capítulo 102) pode induzir hipertermia. A hipertermia maligna (Capítulo 404) é um distúrbio raro que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos. A contração muscular esquelética rápida e maciça em resposta à exposição a determinados agentes anestésicos voláteis (mais comumente halotano, sevoflurano, desflurano, isoflurano ou enflurano) ou agentes relaxantes musculares despolarizantes (p. ex., succinilcolina) pode desencadear elevações da temperatura central bem acima de 43°C. No entanto, alguns dados sugerem que os distúrbios do calor com exercícios extremos podem representar uma síndrome semelhante.[3,3b] A síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 406) é uma reação idiossincrática de hipertermia causada pela rigidez do músculo esquelético secundária ao uso de agentes neurolépticos (p. ex.,

antipsicóticos, antidepressivos, antieméticos). Tanto a hipertermia maligna quanto a síndrome neuroléptica maligna são potencialmente fatais sem reconhecimento imediato e intervenção precoce.

As doenças causadas pelo calor também podem ocorrer em indivíduos de baixo risco que tomaram as precauções adequadas em relação a situações às quais foram expostos no passado. Historicamente, esses casos inesperados foram atribuídos à desidratação (que prejudica a termorregulação e aumenta a hipertermia e a tensão cardiovascular), mas agora suspeita-se que uma exposição anterior ao calor ou um evento simultâneo (p. ex., doença ou lesão) possa tornar esses indivíduos mais suscetíveis a formas graves de doença pelo calor. Uma teoria é que uma lesão ou doença prévia provocada pelo calor estimule a resposta de fase aguda e aumente a hipertermia do exercício, induzindo uma doença causada pelo calor inesperada. Outra teoria é que a infecção anterior produza citocinas pró-inflamatórias que desativam a capacidade das células de se protegerem contra o choque térmico.

## BIOPATOLOGIA

A temperatura corporal pode aumentar em razão de vários mecanismos: exposição ao calor ambiental (dissipação de calor impedida); exercício físico (aumento da produção de calor); febre causada por doença sistêmica (temperatura predefinida elevada com subsequente ativação de tremores); e medicamentos (síndrome neuroléptica maligna e hipertermia maligna). Além disso, pessoas febris têm elevações acentuadas na temperatura central quando são expostas a alta temperatura ambiente e/ou exercício físico. A temperatura e a umidade ambientais, medicamentos e estresse causado pelo calor do exercício, por sua vez, desafiam o sistema circulatório a fornecer alto fluxo sanguíneo à pele, onde o sangue se acumula em vasos aquecidos e complacentes, como os encontrados nas extremidades. Quando o fluxo sanguíneo é desviado para a pele, a perfusão reduzida dos intestinos e de outras vísceras pode resultar em isquemia, endotoxemia e estresse oxidativo. Várias mutações comuns no receptor do tipo *Toll* 4 estão associadas à hiporresponsividade à endotoxina. Além disso, temperaturas excessivamente altas do tecido (choque térmico: > 41°C) podem provocar

lesão direta do tecido; a magnitude e a duração do choque térmico determinam se as células respondem por adaptação (tolerância térmica adquirida), lesão ou morte (apoptótica ou necrótica). Choque térmico, isquemia e respostas inflamatórias sistêmicas podem resultar em disfunção celular, coagulação intravascular disseminada e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (e-Figura 101.1). Além disso, a redução do fluxo sanguíneo cerebral, combinada com metabolismo local anormal e coagulopatia, podem levar à disfunção do sistema nervoso central.

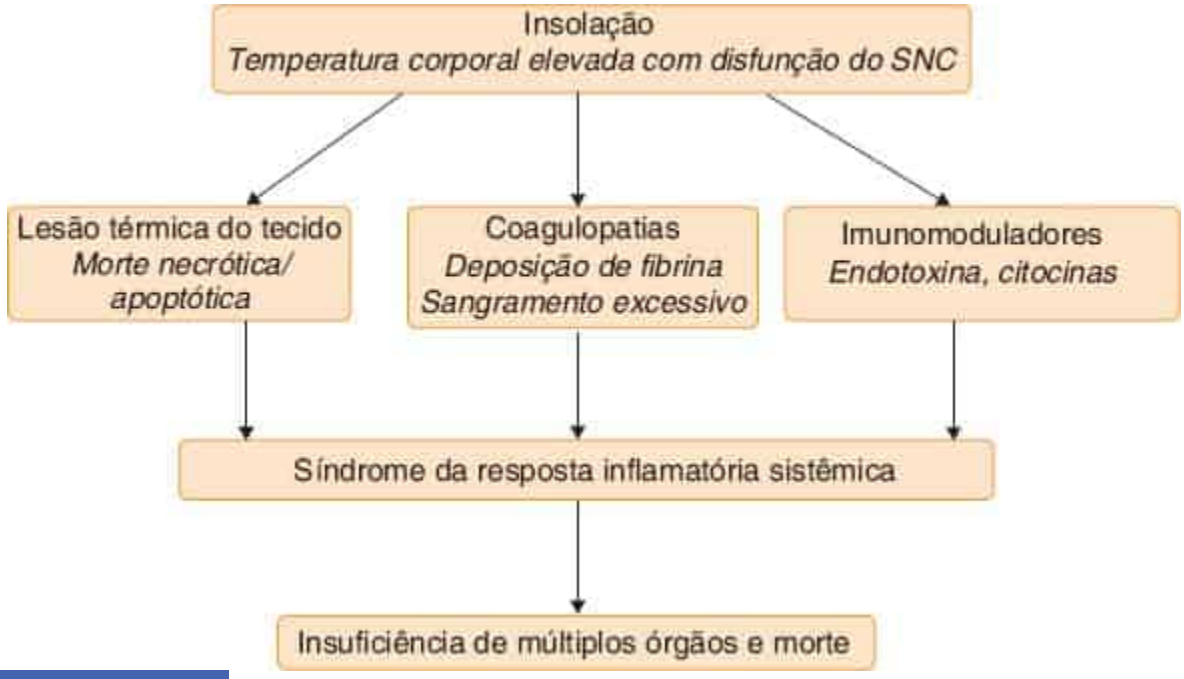


**E-FIGURA 101.1** **Esquema da sequência de eventos que ocorrem em resposta à insolação que estimulam uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica que leva à disfunção de múltiplos órgãos e à morte.** (De Leon LR, A. Bouchama. Heat stroke. *Compr Physiol*. 2015;5:611-647.)

| Tabela 101.1 | Fatores predisponentes a doenças graves causadas pelo calor. |
|---|---|
| **FATORES INDIVIDUAIS** | |
| Falta de aclimatação | |
| Baixa aptidão física | |
| Peso corporal excessivo | |

Desidratação

Idade avançada

Idade jovem

Polimorfismos do receptor 4 do tipo *Toll*

**CONDIÇÕES DE SAÚDE**

Inflamação e febre

Infecção viral ou bacteriana

Doença cardiovascular

Diabetes melito

Gastrenterite

Erupção cutânea, queimaduras de sol e queimaduras anteriores em grandes áreas da pele

Convulsões

Tempestade tireoidiana (crise tireotóxica)

Síndrome maligna neuroléptica

Hipertermia maligna

Traço falciforme

Fibrose cística

**FÁRMACOS E DROGAS**

Propriedades anticolinérgicas (atropina)

Antiepiléptico (topiramato)

Anti-histamínicos

Glutetimida

Fenotiazinas

Antidepressivos tricíclicos

| |
|---|
| Anfetaminas, cocaína, *ecstasy* [3,4-metilenodioxi-metanfetamina (MDMA)] |
| Estimulantes ergogênicos (p. ex., efedrina, *Ephedra*) |
| Lítio |
| Diuréticos |
| Betabloqueadores |
| Etanol |
| Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) |
| **FATORES AMBIENTAIS** |
| Temperatura alta |
| Alta umidade |
| Pouco vento |
| Falta de sombra |
| Onda de calor |
| Exercício físico |
| Roupas pesadas |
| Exposições anteriores ao calor com comprometimento do estado geral |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Lesões discretas causadas pelo calor são comuns e podem ser reconhecidas por suas características clínicas. A miliária rubra (erupção cutânea) resulta da oclusão dos ductos das glândulas sudoríparas écrinas e pode ser complicada por infecção estafilocócica secundária. A síncope por calor (desmaio) é causada por insuficiência circulatória temporária como resultado do acúmulo de sangue nas veias periféricas, especialmente nas veias cutâneas e dos membros inferiores. As cãibras do músculo esquelético ocorrem mais comumente durante e após exercícios intensos e

provavelmente estão relacionadas a desidratação, perda de sódio ou potássio e fadiga neurogênica, e não ao próprio superaquecimento.

As doenças graves causadas pelo calor incluem exaustão por calor, lesão por calor e insolação, com alguns indivíduos progredindo ao longo desse espectro. Os pacientes que apresentam sintomas (p. ex., tontura, marcha instável, ataxia, cefaleia, confusão, fraqueza, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia) devem ter uma avaliação imediata de seu estado mental, temperatura central (retal) e outros sinais vitais. As causas mais comuns de internação hospitalar são distúrbios hidreletrolíticos, insuficiência renal, infecção urinária e insolação. Até prova em contrário, a insolação deve ser o diagnóstico inicial de trabalho em qualquer pessoa vítima de calor e com estado mental alterado.

A *exaustão pelo calor* é definida como uma síndrome de hipertermia (temperatura no momento do evento geralmente ≤ 40°C) e debilitação que ocorre durante ou imediatamente após o esforço no calor, acompanhada por não mais do que uma pequena disfunção do sistema nervoso central (cefaleia, tontura, confusão mental leve), que desaparece rapidamente com intervenção. É principalmente um evento cardiovascular (débito cardíaco insuficiente) frequentemente acompanhado de pele quente e suada, desidratação e colapso.

A *lesão por calor* é uma doença moderada a grave caracterizada por evidências de danos aos órgãos finais (p. ex., fígado, rins, intestinos) e tecidos (p. ex., rabdomiólise) sem sintomas neurológicos suficientes para serem diagnosticados como insolação. Geralmente está associada a temperaturas corporais acima de 40°C.

A *insolação* é uma doença grave caracterizada por profundas alterações do estado mental com altas temperaturas corporais, geralmente, mas nem sempre, superiores a 40°C.[3c] No entanto, os pacientes com temperatura central superior a 40°C não apresentam universalmente lesão por calor ou insolação, e as temperaturas centrais tão altas podem ser vistas temporariamente após exercícios estressantes no calor. Para estabelecer o diagnóstico de insolação, todo o quadro clínico, incluindo estado mental e resultados laboratoriais, devem ser considerados. A insolação é frequentemente categorizada como clássica ou por exercício; a insolação clássica é observada principalmente em indivíduos doentes e

comprometidos, e a insolação por esforço é observada principalmente em indivíduos aparentemente saudáveis e fisicamente aptos durante ou após exercícios vigorosos (Tabela 101.2). Na insolação, deficiências neuropsiquiátricas (p. ex., confusão acentuada, desorientação, agressividade e convulsões) se desenvolvem precocemente e universalmente, mas são prontamente reversíveis com resfriamento precoce. Além disso, a insolação pode ser complicada por lesão hepática, rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada, desequilíbrio eletrolítico e hídrico e insuficiência renal. Na insolação fulminante, os pacientes apresentam todo o espectro de anormalidades associadas à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Capítulo 100).

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

As doenças provocadas pelo calor podem ser evitadas pela aclimatação ao calor e pela tolerância térmica adquirida, pela manutenção da hidratação adequada e pela prevenção da exposição excessiva ao calor.[4] A ingestão adequada de líquidos é crítica, e as soluções de reidratação oral devem conter sódio e outros eletrólitos para restaurar os líquidos intracelular (LIC) e extracelular (LEC).

O manejo das doenças graves causadas pelo calor, que deve começar no cenário de campo, inclui resfriamento, reidratação e monitoramento (Tabela 101.3).[4b] A primeira prioridade deve ser iniciar imediatamente o resfriamento de todo o corpo e continuar o resfriamento até que a temperatura central caia abaixo de 38,8°C. O resfriamento do corpo reduz a temperatura da pele, facilitando a condução e a convecção do centro para a periferia e reduz o estresse cardiovascular, causando constrição arterial e venosa que redireciona o sangue de volta para o coração. A imersão ou imersão da pele em água fria ou gelada com massagem cutânea é o método mais efetivo,[A1b] mas outros métodos efetivos incluem a imersão da pele seguida por evaporação acelerada com ventiladores ou o uso de mantas de resfriamento e bolsas de gelo. Esses tratamentos não invasivos podem ser

complementados com a infusão de soro fisiológico resfriado (≈ 4°C).[5] O resfriamento pode induzir calafrios, que geralmente não são suficientes para aumentar a temperatura corporal; portanto, os calafrios não precisam ser tratados.

No hospital, a maior prioridade para o atendimento ao paciente continua sendo o resfriamento urgente, incluindo o líquido intravascular frio.[6] Os pacientes que estão inconscientes correm o risco de controle insatisfatório das vias respiratórias e podem precisar de intubação endotraqueal para evitar aspiração. Os déficits hidreletrolíticos devem ser corrigidos; a restauração do volume plasmático com líquidos isotônicos (p. ex., soro fisiológico) suficientes para manter a perfusão adequada, conforme avaliado pelo débito urinário cuidadosamente monitorado, também é uma prioridade. A correção rápida e excessiva dos eletrólitos séricos (p. ex., sódio) deve ser evitada. Se houver rabdomiólise (Capítulo 105) e mioglobinúria, a manutenção do fluxo urinário ajuda a minimizar a lesão renal.

Para as doenças provocadas por exercícios e doenças provocadas pelo calor ambiental, nenhuma intervenção farmacológica foi comprovada para aumentar o resfriamento. Para os pacientes com hipertermia maligna, entretanto, o dantroleno deve ser administrado como um *bolus* IV inicial de 2,5 mg/kg, com *bolus* IV subsequentes de 1 mg/kg até que os sinais tenham diminuído.[7]

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para detectar possíveis anormalidades metabólicas (p. ex., hiperpotassemia), insuficiência renal ou hepática, coagulação intravascular disseminada, arritmias cardíacas e insuficiência respiratória aguda. Os medicamentos a serem evitados incluem antipiréticos e sedativos com hepatotoxicidade. O lorazepam (1 a 2 mg administrado IV durante um período de 2 a 5 minutos, repetido se necessário) é um sedativo seguro devido a sua baixa hepatotoxicidade e metabolismo rápido e pode ser indicado para pacientes agressivos ou que apresentem atividade convulsiva.

| Tabela 101.2 | Comparação da insolação clássica e da exaustão por calor associada ao esforço físico. | |
|---|---|---|
| **CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE** | **CLÁSSICA** | **ESFORÇO FÍSICO** |
| Idade | Crianças pequenas ou idosos | 15 a 55 anos |
| Saúde | Doença crônica | Geralmente saudável |
| Febre | Incomum | Comum |
| Clima predominante | Frequente em ondas de calor | Variável |
| Atividade | Sedentária | Exercício extenuante |
| Uso de fármacos/drogas | Diuréticos, antidepressivos, anticolinérgicos, fenotiazinas | Estimulantes ergogênicos ou cocaína |
| Sudorese | Frequentemente ausente | Comum |
| Distúrbios acidobásicos | Alcalose respiratória | Acidose láctica |
| Insuficiência renal aguda | Incomum | Comum (≈ 15%) |
| Rabdomiólise | Incomum | Comum (≈ 25%) |
| CK | Levemente elevada | Muito elevada (500 a 1.000 U/ℓ) |

| | | |
|---|---|---|
| ALT, AST | Levemente elevadas | Muito elevadas |
| Hiperpotassemia | Incomum | Comum |
| Hipocalcemia | Incomum | Comum |
| CID | Leve | Marcada |
| Hipoglicemia | Incomum | Comum |

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CK = creatinoquinase; CID = coagulação intravascular disseminada.

| Tabela 101.3 | Manejo da doença causada por calor. |
|---|---|

| EXAUSTÃO PELO CALOR |
|---|
| Descansar e procurar local com sombra |
| Afrouxar e remover as roupas |
| Decúbito dorsal e elevação dos membros inferiores |
| Resfriar ativamente a pele |
| Hidratação oral |
| Monitorar a temperatura central |
| Monitorar o estado mental |
| **HIPERTERMIA** |
| Proteger as vias respiratórias |
| Puncionar pelo menos duas veias periféricas (cateter calibroso) |
| Monitorar a temperatura central; as opções incluem retal, artéria pulmonar, cateter esofágico |
| Resfriar ativamente a pele até que a temperatura central seja < 39°C |

Banhos de gelo ou imersão em água fria (≈ 22°C)

Molhar com água (não esfregar com álcool)

Ventilação contínua

Exposição a ambiente frio

Bolsas de gelo nas regiões axilar ou perineal e mantas de resfriamento

Infusão de soro fisiológico à temperatura ambiente

Lavagem gástrica ou colônica com soro fisiológico gelado

Lavagem peritoneal com soro fisiológico frio

Monitorar ECG à procura de arritmia

Solicitar exames complementares seriados*

*ECG, radiografia de tórax, hemograma completo com contagem diferencial, contagem de plaquetas, urinálise, aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubina, creatinoquinase, ureia sanguínea, creatinina, fosfato, cálcio, glicose, eletrólitos, ácido úrico, tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina, dímero D, fibrinogênio, gasometria arterial, exame toxicológico.

## PROGNÓSTICO

Um único episódio de exaustão por calor não implica predisposição a doenças causadas pelo calor, e a maioria dos pacientes se recupera várias horas após o resfriamento e a reidratação. Para os pacientes que procuram um hospital com insolação, no entanto, a taxa de mortalidade pode variar de 21 a 63%. A mortalidade na insolação clássica e por esforço se correlaciona diretamente com a magnitude e a duração da elevação da temperatura, o atraso no tempo para o início do resfriamento e o número de sistemas orgânicos afetados. Embora a maioria dos pacientes que sobrevivem a um evento de insolação apresente recuperação completa, alguns têm danos permanentes em órgãos. Lesão neurológica com disfunção cerebelar é o quadro clínico mais comum. Os pacientes que se recuperaram da insolação com lesão de órgãos apresentam taxa de mortalidade mais elevada a longo prazo por doenças cardiovasculares, hepáticas e digestivas.

Os pacientes que sofreram lesão por calor ou insolação não devem ser reexpostos ao calor até que a recuperação seja completa, o que pode levar várias semanas ou meses, e cerca de 10% dos pacientes com insolação permanecem intolerantes ao calor.

## LESÕES POR FRIO

### DEFINIÇÃO

As lesões por frio são classificadas como hipotermia e lesões por frio periféricas. A hipotermia é o resfriamento de todo o corpo, enquanto as lesões periféricas pelo frio estão localizadas nas extremidades e na pele exposta. A hipotermia é dividida em três categorias: leve (≈ 33°C a ≈ 35°C), moderada (≈ 27°C a ≈ 32°C) e profunda (< 27°C). As lesões por frio periférico podem ser divididas em não congelantes (eritema pérnio, pé de trincheira) e congelantes (queimadura de frio). Tanto a hipotermia quanto as lesões periféricas pelo frio frequentemente ocorrem simultaneamente, e a prioridade do tratamento deve ser o reaquecimento na hipotermia moderada e profunda.

### EPIDEMIOLOGIA

Vários fatores individuais, condições de saúde, medicamentos e fatores ambientais estão associados à predisposição para lesões pelo frio (Tabela 101.4). Em vítimas de traumatismo (Capítulo 103), a hipotermia está associada a aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Os pacientes anestesiados não aquecidos (Capítulo 404) geralmente tornam-se hipotérmicos de 1 a 2°C em razão de redistribuição interna do calor corporal do centro para a periferia; portanto, o aquecimento deve ser considerado para manter a normotermia.[8]

### BIOPATOLOGIA

A exposição ao frio provoca vasoconstrição periférica para reduzir a transferência de calor entre o centro e a periferia do corpo (pele, gordura subcutânea). Se suficientemente frio, os tecidos subjacentes (p. ex.,

músculo) se contraem para aumentar a espessura da camada isolante enquanto reduzem a área central do corpo. Essa resposta vasoconstritora defende a temperatura central, mas à custa do declínio da temperatura do tecido periférico, que contribui para lesões periféricas pelo frio. A hipotermia deprime a atividade enzimática, interfere nas funções fisiológicas (p. ex., coagulação, respiração, condução e ritmo cardíacos), prejudica a expressão de citocinas e pode induzir lesão celular e morte.

| Tabela 101.4 | Fatores predisponentes à lesão por frio. |
|---|---|
| **FATORES INDIVIDUAIS** | |
| Roupa e abrigo inadequados | |
| Pessoas magras com baixo teor de gordura corporal | |
| Baixa aptidão física | |
| Exercício físico exaustivo prévio | |
| Idade avançada | |
| Idade jovem | |
| Etnia negra (homens e mulheres) | |
| **CONDIÇÕES DE SAÚDE** | |
| Queimaduras | |
| Diabetes melito | |
| Hipoglicemia | |
| Lesões neurológicas | |
| Demência | |
| Hipoadrenalismo, hipopituitarismo, hipotireoidismo | |
| Geladura anterior ou pé de trincheira | |
| Fenômeno de Raynaud | |
| Traço falciforme | |

| |
|---|
| Traumatismo |
| Lesão da medula espinal |
| **FÁRMACOS/DROGAS** |
| Álcool etílico |
| Anestésicos |
| Antidepressivos |
| Agentes antitireoidianos |
| Sedativos e narcóticos |
| **FATORES AMBIENTAIS** |
| Temperaturas frias |
| Movimento do ar intenso |
| Chuva e imersão |
| Contato da pele com metal e combustíveis |
| Exposição repetida ao frio |
| Fadiga física |
| Imobilidade |
| Ambientes de grande altitude e baixa tensão de oxigênio |

O mecanismo fisiopatológico do congelamento da pele inclui quatro fases patológicas sobrepostas: pré-congelamento, congelamento-descongelamento, estase vascular e isquemia tardia. A fase de pré-congelamento consiste no resfriamento do tecido com vasoconstrição e isquemia, mas não envolve a formação real de cristais de gelo. Na fase de congelamento-descongelamento, cristais de gelo intracelulares se formam, causando, assim, distúrbios de proteínas e lipídios, alterações de eletrólitos celulares, desidratação celular, lise da membrana celular e subsequente morte celular. Na fase de estase vascular, os vasos oscilam entre constrição e dilatação; o sangue pode extravasar dos vasos ou coagular dentro deles. A fase isquêmica tardia resulta de isquemia tecidual progressiva e infarto

devido a uma cascata de citocinas e prostaglandinas inflamatórias, vasoconstrição intermitente com formação contínua de trombo e lesão de reperfusão secundária.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A hipotermia é a temperatura central abaixo de 35°C e as manifestações clínicas estão relacionadas à temperatura central alcançada (Tabela 101.5). A onda J clássica no eletrocardiograma (Figura 101.1) aparece em uma temperatura central abaixo de cerca de 33,8°C.

Eritema pérnio ou *frieira* (Capítulo 72) aparece como lesões inflamatórias localizadas da pele, a maioria das vezes envolvendo a superfície dorsal dos dedos, mas também envolvendo orelhas, rosto e tornozelos expostos. O pé de trincheira é causado por exposição prolongada ao frio e à umidade (p. ex., meias ou luvas molhadas), que pode causar ruptura da pele e danos aos nervos. O pé de trincheira é frequentemente acompanhado por infecção e aumento da sensibilidade à dor.

*Frostbite* (geladura), que é o congelamento real de tecidos, tem sido tradicionalmente classificado como primeiro grau (superficial, *frostnip*), segundo grau (toda a pele), terceiro grau (tecido subcutâneo) e quarto grau (lesão significativa de tecidos e ossos). Para pacientes com *frostbite*, é recomendada avaliação cirúrgica precoce.[9]

**Tabela 101.5** **Hipotermia: estágios e manifestações clínicas associadas.**

| | ***TEMPERATURA CENTRAL*** | |
|---|---|---|
| **ETAPA** | **°C** | **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS** |
| Normotermia | 37,0 | |
| Hipotermia leve | 35,0<br>33,8 | Diurese induzida pelo frio, tremores máximos |

| | | |
|---|---|---|
| | 32,7 | Ataxia, comprometimento do discernimento, onda J no ECG<br>Amnésia, pressão arterial difícil de medir |
| Hipotermia moderada | 31,6<br>30,5<br>30,0<br>27,8<br>26,6 | Torpor, midríase<br>Cessa o tremor<br>Arritmias cardíacas, insulina inativa<br>Inconsciência, provável fibrilação ventricular<br>Sem reflexos musculares |
| Hipotermia profunda | 25,5<br>23,8<br>22,7<br>18,8<br>16,6<br>14,2<br>9,0 | Distúrbios acidobásicos, sem resposta ao estímulo álgico<br>Edema pulmonar, hipotensão<br>Sem reflexos corneanos<br>Parada cardíaca<br>ECG isoelétrico<br>Menor sobrevida infantil com hipotermia acidental<br>Menor sobrevida adulta com hipotermia acidental |

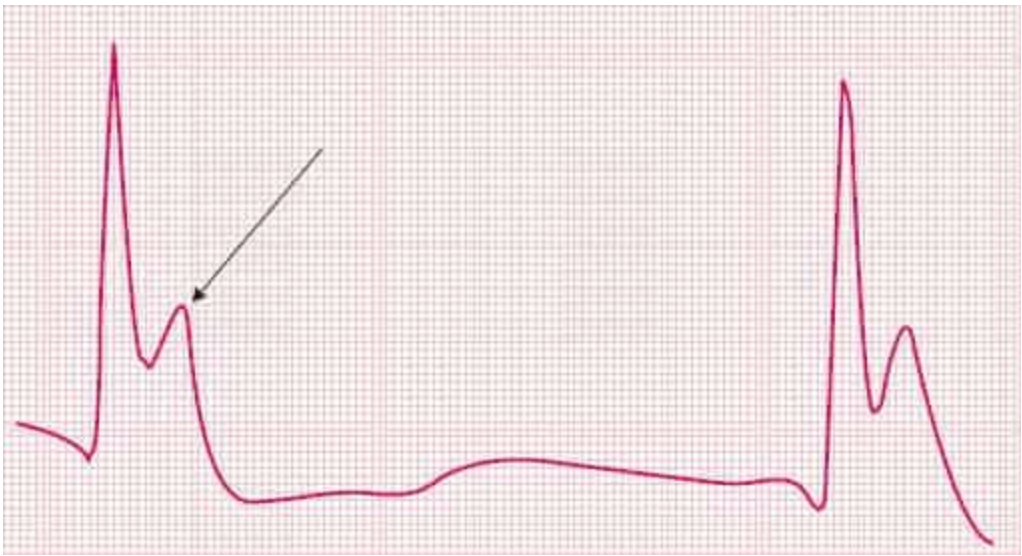

**FIGURA 101.1** **Onda J (onda J de Osborn).**

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Os seres humanos demonstram aclimatação mínima ao frio; então, a prevenção depende principalmente de evitar a exposição ao frio e ter proteção adequada e ingestão de calorias para apoiar o metabolismo.[10,10b,10c] O manejo da hipotermia depende da temperatura central (Tabela 101.6). As roupas molhadas dos pacientes devem ser removidas e devem receber isolamento seco. O tremor é um mecanismo de reaquecimento fisiológico efetivo e não deve ser suprimido farmacologicamente.

Os pacientes com hipotermia moderada e grave precisam de reaquecimento ativo.[11] O reaquecimento do paciente hipotérmico inclui técnicas passivas (isolamento do paciente para evitar mais perda de calor) e centrais ativas (p. ex., infusão de soro fisiológico aquecido e oxigênio umidificado) e externas (p. ex., garrafas de água aquecida, cobertores elétricos). O reaquecimento à taxa de 0,5°C a 1,0°C por hora é aceitável na maioria dos casos, exceto que reaquecimento agressivo é justificado quando os pacientes sofreram traumatismo significativo (porque a coagulação é prejudicada pela hipotermia) ou apresentaram parada cardíaca.

As complicações comumente associadas ao reaquecimento do indivíduo hipotérmico incluem redução da temperatura central pelo retorno do sangue frio da periferia para a circulação e hipotensão causada por vasodilatação periférica. Outra complicação potencial do reaquecimento é a fibrilação ventricular, que é mais difícil de tratar quando existe hipotermia moderada ou profunda. Se ocorrer taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV), deve-se tentar a desfibrilação (Capítulo 57). Se a TV ou a FV persistir após a aplicação de um único choque elétrico, tentativas adicionais de desfibrilação devem ser feitas, simultaneamente ao reaquecimento, sem esperar que o paciente atinja a temperatura corporal desejada. As abordagens padrão de reanimação geralmente devem ser seguidas (Capítulo 57). O suporte à vida extracorpóreo é uma opção para parada cardíaca induzida por hipotermia refratária.[12]

O resfriamento corporal induz diurese fria; portanto, o volume plasmático precisa ser restabelecido para manter a perfusão adequada. Os pacientes devem receber uma infusão intravenosa de 250 a 1.000 mℓ de soro glicofisiológico a 5% aquecido (40°C a 42°C). A solução de Ringer com lactato deve ser evitada porque o fígado não consegue metabolizar o lactato de maneira eficiente durante a hipotermia. Os pacientes devem ser monitorados quanto a distúrbios de potássio e glicose. Se hipoglicemia, intoxicação por álcool etílico ou opiáceos estiver contribuindo para a hipotermia, pode ser indicada glicose intravenosa (50 a 100 mℓ de soro glicosado a 50%), tiamina (100 mg) ou naloxona (1 a 2 mg), respectivamente.

Os tecidos congelados devem ser protegidos de fricção ou traumatismo, mas não devem ser descongelados até que haja confiança na capacidade de manter o calor, porque o recongelamento causa mais lesões. Recomenda-se reaquecimento suave em banheira (38°C a 43°C). O ibuprofeno deve ser iniciado antes da chegada ao hospital na dose de 6 mg/kg a cada 12 horas para inibir a síntese de prostaglandinas prejudiciais. A dose pode ser aumentada até um máximo de 2.400

mg/dia (600 mg, 6/6 h) se o paciente estiver sentindo dor. A prática comum para o tratamento de bolhas é a drenagem seletiva de bolhas com conteúdo claro, deixando as bolhas hemorrágicas intactas. Após o reaquecimento do tecido, o início rápido de trombólise intravenosa ou intra-arterial está associado a melhor recuperação do tecido após lesão por congelamento.[13]

## PROGNÓSTICO

Embora cintilografia não invasiva com pirofosfato de tecnécio ou a ressonância magnética consigam frequentemente prever a probabilidade de viabilidade do tecido, pode levar semanas para determinar a demarcação precisa do tecido que precisará ser amputado. Como a morbidade pode resultar de intervenção cirúrgica prematura ou desnecessária, deve-se consultar um cirurgião com experiência em avaliação e tratamento de ulcerações por frio para avaliar a necessidade e o momento mais oportuno de quaisquer amputações. Em instituições experientes, um percentual significativo de tecido pode ser salvo em aproximadamente 80% dos pacientes com formas graves de frostbite sem fluxo sanguíneo por ocasião da admissão.[13b]

## Síndromes hipotérmicas

O broncospasmo induzido pelo exercício (Capítulo 81) pode ser desencadeado por exercícios ao ar frio, particularmente em pacientes com asma. Livedo reticular consiste em mosqueamento de distribuição heterogênea nos membros em decorrência da exposição ao frio. A crioglobulinemia (Capítulo 178) ocorre quando as imunoglobulinas (IgM, IgG) precipitam, de modo reversível, após serem resfriadas e contribuem para o comprometimento do fluxo sanguíneo capilar em tecidos hipotérmicos. A urticária por exposição ao frio (Capítulos 237 e 411) consiste em eritema localizado e generalizado e vergões na pele exposta ao frio. A hipotermia paroxística é a redução periódica do centro termorregulador e está frequentemente associada a anormalidades hipotalâmicas. O fenômeno de Raynaud (Figura 72.7) consiste em

vasoconstrição intensa com sensibilidade à dor nos membros expostos ao frio.

| Tabela 101.6 | Tratamento da hipotermia. | |
|---|---|---|
| **ETAPA** | **MANEJO** | **REAQUECIMENTO DO CORPO** |
| Hipotermia leve | Monitorar os sinais vitais<br>Solução salina quente IV<br>Oxigênio<br>Monitorar ECG à procura de arritmia | Isolamento<br>Tremores<br>Banho quente<br>Cobertor de aquecimento ativo |
| Hipotermia moderada | Exames complementares*<br>Tratamento intensivo<br>Antecipar infecção e disfunção de múltiplos órgãos | Prevenir perda extra de calor por meio de reaquecimento das vias respiratórias<br>Irrigação colônica<br>Diálise peritoneal |
| Hipotermia profunda | Exames complementares* | Reaquecimento central |

*Ver Tabela 101.3. Também lactato desidrogenase, lactato sérico, cortisol, hormônio estimulador da tireoide, T3 e T4.

## Hipotermia em vítimas de traumatismo

Em vítimas de traumatismo (Capítulo 103), a hipotermia não intencional (< 34°C) está associada a aumento das taxas de morbidade e mortalidade devido ao comprometimento da coagulação, vasoconstrição periférica, depressão respiratória e aumento do risco de arritmias cardíacas. Os tremores agravam os distúrbios de perfusão, exigindo fluxo sanguíneo para atender ao metabolismo aumentado dos músculos em contração. As vítimas

de traumatismo se tornam hipotérmicas em razão de perda de calor das cavidades expostas, exposição ambiental, infusão de líquidos frios e isquemia, que esgota as reservas de energia celular. A temperatura corporal deve ser aferida e as ações apropriadas, conforme observado anteriormente, devem ser tomadas para restaurar a normotermia durante o tratamento precoce das vítimas de traumatismo.

## HIPOTERMIA E HIPERTERMIA TERAPÊUTICAS

### Hipotermia terapêutica

No caso de adultos que sofreram parada cardíaca fora do hospital (Capítulo 57), inicialmente houve relatos de que a hipotermia terapêutica (≈ 33 a 34ºC por várias horas) melhorava a sobrevida e os desfechos neurológicos, [A1,A2] e os dados agregados de estudos randomizados sugerem um benefício, inclusive para pacientes comatosos que foram reanimados de um ritmo não chocável. A2b Todavia, hipotermia intra-hospitalar não melhora os desfechos de pacientes com traumatismo cranioencefálico e hipertensão intracraniana,[A3,A4] de pacientes após uma parada cardiorrespiratória hospitalar, de pacientes submetidos a hemicraniectomia descompressiva em razão de acidente vascular encefálico (AVE) maligno de artéria cerebral média,[A5,14] ou de pacientes em estado de mal epiléptico convulsivo (Capítulo 375).[A6]

### Hipertermia terapêutica

A hipertermia terapêutica (de corpo inteiro ou regional) é uma técnica experimental usada como adjuvante da quimioterapia ou radioterapia em pacientes com câncer avançado. A hipertermia (40°C a 43°C) por si só pode danificar ou matar células cancerosas, porém, mais importante, a hipertermia poderia potencializar a efetividade da quimioterapia e da radioterapia ao exercer um efeito emoliente no tecido tumoral, reduzindo, assim, sua pressão intersticial.

Calor radiante aplicado externamente, micro-ondas ou circulação extracorpórea geralmente induzem hipertermia local, regional ou de corpo inteiro. As temperaturas desejadas dos tecidos são alcançadas e mantidas

com base no protocolo específico do câncer, seguido por uma fase de resfriamento passiva. Os pacientes geralmente são sedados enquanto as temperaturas centrais e cutânea são monitoradas. Na hipertermia regional, a parte do corpo onde o tumor está localizado é aquecida enquanto é perfundida ou banhada por uma solução aquecida contendo quimioterápicos. O benefício potencial da hipertermia regional como tratamento adjuvante de cânceres de próstata avançados está atualmente sob investigação.

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Douma MJ, Aves T, Allan KS, et al. First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2020;148:173-190.

A1. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD004128.

A2. Bhattacharjee S, Baidya DK, Maitra S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest is not associated with favorable neurological outcome: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;33:225-232.

A2b. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med*. 2019;381:2327-2337.

A3. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2015;373:2403-2412.

A4. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al. Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2211-2220.

A5. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, et al. Outcomes of hypothermia in addition to decompressive hemicraniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76:571-579.

A6. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 2016;375:2457-2467.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015;386:369-375.
2. Sherbakov T, Malig B, Guirguis K, et al. Ambient temperature and added heat wave effects on hospitalizations in California from 1999 to 2009. *Environ Res*. 2018;160:83-90.
3. Hosokawa Y, Casa DJ, Rosenberg H, et al. Round table on malignant hyperthermia in physically active populations: meeting proceedings. *J Athl Train*. 2017;52:377-383.

3b. Laitano O, Leon LR, Roberts WO, et al. Controversies in exertional heat stroke diagnosis, prevention, and treatment. *J Appl Physiol*. 2019;127:1338-1348.

3c. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med*. 2019;380:2449-2459.

4. Racinais S, Alonso JM, Coutts AJ, et al. Consensus recommendations on training and competing in the heat. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(suppl 1):s6-s19.

4b. Liu SY, Song JC, Mao HD, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China. *Mil Med Res*. 2020;7:1-20.

5. Mok G, DeGroot D, Hathaway NE, et al. Exertional heat injury: effects of adding cold (4°C) intravenous saline to prehospital protocol. *Curr Sports Med Rep*. 2017;16:103-108.
6. Yokobori S, Koido Y, Shishido H, et al. Feasibility and safety of intravascular temperature management for severe heat

stroke: a prospective multicenter pilot study. *Crit Care Med*. 2018;46:e670-e676.

7. Gaudio FG, Grissom CK. Cooling methods in heat stroke. *J Emerg Med*. 2016;50:607-616.
8. Szota AM, Araszkiewicz AS. The risk factors, frequency and diagnosis of atypical antipsychotic drug-induced hypothermia: practical advice for doctors. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019;34:1-8.
9. Handford C, Thomas O, Imray CHE. Frostbite. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:281-299.
10. Heil K, Thomas R, Robertson G, et al. Freezing and non-freezing cold weather injuries: a systematic review. *Br Med Bull*. 2016;117:79-93.

10b. Ferrer Marrero TM. Management of accidental hypothermia: a narrative review. *Med Intensiva*. 2020;44:392.

10c. Castellani JW, Young AJ. Human physiological responses to cold exposure: acute responses and acclimatization to prolonged exposure. *Auton Neurosci*. 2016;196:63-74.

11. Svendsen OS, Grong K, Andersen KS, et al. Outcome after rewarming from accidental hypothermia by use of extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:920-925.
12. Saczkowski RS, Brown DJA, Abu-Laban RB, et al. Prediction and risk stratification of survival in accidental hypothermia requiring extracorporeal life support: an individual patient data meta-analysis. *Resuscitation*. 2018;127:51-57.
13. Nygaard RM, Lacey AM, Lemere A, et al. Time matters in severe frostbite: assessment of limb/digit salvage on the individual patient level. *J Burn Care Res*. 2017;38:53-59.

13b. Lacey AM, Rogers C, Endorf FW, et al. An institutional protocol for the treatment of severe frostbite injury - a six year

retrospective analysis. *J Burn Care Res*. 2021. [Epub ahead of print.]

14. Chan PS, Berg RA, Tang Y, et al. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2016;316:1375-1382.

**O diagnóstico de exaustão por calor inclui principalmente quais sinais e sintomas?**

- A. Pele quente e pressão arterial baixa.
- B. Cefaleia e colapso.
- C. Frequência cardíaca superior a 180 bpm e pele seca.
- D. Alteração significativa do estado mental e temperatura central superior a 40°C.
- E. Perda de consciência e desidratação.

Concluir questão

**A insolação *não* está associada às seguintes lesões e complicações em órgãos ou tecidos:**

- A. Dano hipotalâmico.
- B. Insuficiência hepática.
- C. Coagulopatias.

D. Resposta inflamatória sistêmica.

E. Rabdomiólise.

Concluir questão

**Tecidos congelados devem ser tratados imediatamente por:**

A. Reaquecimento de corpo inteiro e recuperação de tecidos.

B. Fricção vigorosa para restabelecer a circulação e drenagem de bolhas hemorrágicas.

C. Reaquecimento suave, se o paciente conseguir manter o calor, e ibuprofeno.

D. Restauração do volume plasmático e tratamento trombolítico.

E. Recuperação de tecido e minimização da temperatura corporal após a queda.

Concluir questão

**A exaustão por calor é uma das causas mais comuns relatadas de morte súbita por esforço em adultos jovens e pode ser amplamente evitada. Qual das seguintes alternativas não é um fator de risco relatado para exaustão por calor?**

A. Falta de aclimatação.

B. Episódio prévio de exaustão por calor.

C. Exposições anteriores ao calor com comprometimento do estado geral.

D. Infecção viral ou bacteriana.

E. Todos os itens anteriores representam fatores de risco comprovados.

Concluir questão

**Uma etapa importante no tratamento inicial do paciente com provável exaustão por calor é a avaliação correta da temperatura. Qual das alternativas a seguir não deve ser considerada para avaliar a temperatura em uma vítima potencial de insolação?**

A. Temperatura retal.

B. Temperatura timpânica.

C. Temperatura esofágica.

D. Telemetria ingerível.

E. Todos os itens anteriores são confiáveis.

Concluir questão

# 102

# ENVENENAMENTO AGUDO

LEWIS S. NELSON

## EPIDEMIOLOGIA

A cada ano, mais de 4 milhões de casos de envenenamento, suspeitos ou verificados, e 300.000 internações hospitalares relacionadas ocorrem nos EUA. As mortes relacionadas a envenenamento agora totalizam cerca de 70.000 anualmente, e o número de mortes relacionadas ao consumo de opioides triplicou desde 2000. Os envenenamentos são a principal causa de morte por intoxicação nos EUA, onde cerca de 90% dessas mortes envolvem drogas/medicamentos, predominantemente opioides, como heroína, fentanila e analgésicos prescritos.[1] Em todo o mundo, entretanto, os pesticidas, inseticidas, produtos cáusticos e picadas de cobra (Capítulo 104) também são causas comuns, assim, como a ingestão intencional de plantas tóxicas. A incidência de autoenvenenamento intencional recorrente é de 12 a 18%, com a maioria dos eventos ocorrendo nos 3 meses seguintes à tentativa original. Os centros de intoxicações fornecem suporte e coletam dados sobre mais de 2 milhões de exposições anualmente.[2] Esses fatos enfatizam a necessidade de medidas regulatórias para melhorar a segurança dos medicamentos prescritos, especialmente analgésicos opioides, incluindo a prescrição adequada, o tratamento agressivo de pacientes intoxicados e a intervenção psiquiátrica precoce para comportamento suicida, de modo a reduzir fatalidades e tentativas repetidas (Capítulo 369).[a]

## DIAGNÓSTICO

Apesar da vasta gama de toxinas às quais um paciente pode ser exposto, as manifestações clínicas de envenenamento são bastante limitadas. Na maioria dos casos, é menos importante prever exatamente qual toxina é responsável pelo envenenamento agudo do que criar um diagnóstico diferencial com base em um histórico e exame físico cuidadosos, bem como testes laboratoriais básicos. O reconhecimento da síndrome tóxica específica, ou *toxíndrome*, orienta o médico em direção ao provável diagnóstico baseado em evidências razoavelmente sólidas. Nesta base, o tratamento, incluindo estabilização inicial, cuidados intensivos, a desconta-minação e até mesmo a administração empírica de antídotos, podem ser orientados por compreensão da farmacologia e fisiologia da toxíndrome do paciente. Cuidados mais avançados, como métodos para melhorar a eliminação de agentes tóxicos específicos, geralmente exigem exames seriados, história adicional e testes laboratoriais subsequentes. Mesmo assim, no entanto, o quadro clínico é frequentemente obscurecido por exposições a vários agentes tóxicos e um curso de tempo mal definido desde a exposição inicial.

### Anamnese

Os detalhes obtidos sobre exposições tóxicas devem incluir as substâncias envolvidas e outros agentes tóxicos, suas doses estimadas ou conhecidas, o tempo e as vias de exposição, os sintomas e sinais do paciente e qualquer tratamento já administrado. O envenenamento pode resultar de exposição aguda, crônica ou aguda sobre crônica. Um *agente tóxico* é definido como um produto químico capaz de prejudicar um organismo biológico; esta definição abrange toxinas, que são derivadas de organismos vivos (como plantas, bactérias, venenos), assim como, substâncias sintéticas, como medicamentos, drogas de abuso e produtos químicos industriais e outros.[2b] A determinação da cronicidade é importante porque os sinais e sintomas da exposição crônica (Capítulo 19) podem ser diferentes daqueles da exposição aguda e aguda sobre crônica. Por exemplo, uma história de falência aguda multissistêmica de órgãos restringe as possibilidades de substâncias tóxicas a alguns gases, produtos químicos e drogas. Uma lista de medicamentos disponíveis (p. ex., aqueles do paciente, cônjuge, parentes ou amigos), medicamentos e ervas não prescritos, suplementos dietéticos ou remédios étnicos e atividades ocupacionais e de lazer deve ser obtida. Os históricos ocupacionais e não ocupacionais devem incluir empregos e *hobbies* atuais e anteriores, com foco em produtos químicos, metais e gases. As condições médicas conhecidas podem sugerir

classes de medicamentos disponíveis para o paciente. A história do paciente, que pode ser incompleta se o paciente estiver confuso ou suicida, deve ser correlacionada com as manifestações clínicas e o curso. A história relatada por parentes e amigos e as descobertas do local, conforme os relatos da equipe dos serviços médicos de transporte de emergência, podem ser relevantes.

## Exame físico

O exame físico deve se concentrar nos sinais vitais; o exame de olhos, ouvidos, nariz e garganta; e os sistemas neurológico, cardiopulmonar, digestório e dermatológico. Os resultados podem sugerir certas toxíndromes, que são grupos de sinais e sintomas típicos do envenenamento. Entre as dezenas de toxíndromes que auxiliam na avaliação do paciente e orientam o manejo, aquelas devido a agentes adrenérgicos, anticolinérgicos, colinomiméticos, opioides e sedativo-hipnóticos são as mais relevantes para o manejo de emergência dos pacientes envenenados (Tabela 102.1). Os pacientes podem ter alguns ou todos esses sinais e sintomas; um quadro clínico incompleto não exclui uma toxíndrome em particular, mas ainda pode ajudar o clínico a identificar a categoria correta do agente tóxico envolvido.

### *Sinais vitais*

A *taquicardia*, que pode ocorrer com vários agentes tóxicos, é mais proeminente em pacientes com toxíndromes anticolinérgicas e simpaticomiméticas. No entanto, como a taquicardia também pode ocorrer com a ansiedade e outras condições não toxicológicas, geralmente não é um achado útil. O diagnóstico diferencial para *bradicardia* induzida por agentes tóxicos é mais limitado e inclui antagonistas do receptor beta-adrenérgico, antagonistas do canal de cálcio do tipo L (diltiazem ou verapamil), esteroides cardioativos, agonistas do receptor alfa-adrenérgico periférico (p. ex., fenilefrina, cujos efeitos são mediados por reflexos dos barorreceptores), alfa$_2$-agonistas centrais, como clonidina, ácido gama-hidroxibutírico, opioides, sedativo-hipnóticos, baclofeno, pesticidas organofosforados e carbamatos, cogumelos contendo muscarina (*Clitocybe*, *Inocybe* sp.), toxinas derivadas de plantas e animais (p. ex., aconitina, andromedotoxina, ciguatoxina e veratridina, todas as quais abrem canais de sódio no miocárdio), inibidores terapêuticos da colinesterase (p. ex., fisostigmina) e alguns medicamentos antiarrítmicos (p. ex., procainamida, flecainida e outras classes de agentes IA, IC, e III, como a amiodarona e sotalol). A bradicardia também é um sinal pré-terminal para muitos agentes tóxicos consequentes, como antidepressivos cíclicos e o cianeto.

Muitos agentes tóxicos causam *hipotensão* (Capítulo 7). Os mecanismos primários são diminuição da resistência vascular periférica, diminuição da contratilidade miocárdica, hipovolemia secundária à perda gastrintestinal ou dérmica do volume intravascular e, ocasionalmente, arritmias. As causas comuns de *hipertensão arterial sistêmica* (Capítulo 70), que geralmente se deve à vasoconstrição com ou sem inotropismo intensificado, incluem anfetaminas, cocaína, efedrina e agentes semelhantes ao *ergot*, fenciclidina, nicotina, fenilefrina, hormônios tireoidianos, ioimbina e a toxicidade crônica por chumbo. A pressão arterial pode aumentar no início do envenenamento com agonistas alfa$_2$-adrenérgicos centrais e inibidores da monoamina oxidase (IMAO), mas a hipotensão subsequente deve ser esperada e é mais preocupante.

A *hipertermia* (Capítulo 101) ocorre com agentes tóxicos que causam agitação psicomotora ou atividade psicomotora excessiva (p. ex., cocaína, fenciclidina, IMAO, estricnina), desacopla a fosforilação oxidativa (p. ex., salicilatos, 2,4-dinitrofenol), aumenta a taxa metabólica (p. ex., hormônios da tireoide), prejudica a sudorese (p. ex., anti-histamínicos de primeira geração, anticolinérgicos, fenotiazinas), causa vasoconstrição (p. ex., anfetaminas, cocaína, efedrina) ou altera a percepção do calor (p. ex., cocaína). Outros estados induzidos por agentes tóxicos associados à hipertermia incluem hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, febre por fumaça de metais e pneumonite por aspiração. A *hipotermia* induzida por agentes tóxicos é tipicamente devida a sedativo-hipnóticos, opioides, barbitúricos, etanol, fenotiazinas ou agentes hipoglicemiantes (como insulina, sulfonilureias e meglitinidas) ou raramente a fruta *akee* (castanha-de-áfrica; *Blighia sapida*) não madura. A saturação de oxigênio (ver Figura 96.1) medida pela *oximetria de pulso* diminui com a hipoxemia verdadeira (ver Tabela 96.3) ou metemoglobinemia (não proporcionalmente à concentração) (Capítulo 149), mas permanece normal ou pode estar aumentada em pacientes com envenenamento por monóxido de carbono ou por cianeto (Capítulo 88).

### *Olhos, orelhas, nariz e garganta*

A miose bilateral induzida por agentes tóxicos (Figura 102.1) tem um diagnóstico diferencial limitado que inclui alfa$_2$-agonistas centrais, como clonidina, guanfacina e imidazolinas; olanzapina; opioides; compostos organofosforados ou carbamatos; inibidores terapêuticos da colinesterase (p. ex., piridostigmina); fármacos oftálmicos mióticos tópicos (p. ex., pilocarpina, carbacol); e, variavelmente, fenciclidina, fenotiazinas, etanol e alguns sedativo-hipnóticos (Capítulo 396). A hemorragia pontina é um importante diagnóstico não tóxico a ser considerado em um paciente comatoso com miose (Capítulo 380). Midríase é um achado inespecífico. Midríase unilateral pode ser consequente à aplicação ocular tópica de simpaticomiméticos (p. ex., fenilefrina), anti-histamínicos ou agentes anticolinérgicos (p. ex., anticolinérgicos inalados, como ipratrópio ou tiotrópio, pó ou seiva de *Datura* sp.) e pode ser causada por adesivo de escopolamina pós-auricular. A falha das gotas oftálmicas de pilocarpina a 4% em contrair a pupila apoia o diagnóstico de dilatação pupilar por um agente midriático tópico. As alterações visuais, incluindo cegueira parcial ou total como resultado de toxicidade sistêmica, foram relatadas com agentes anticolinérgicos, monóxido de carbono, digitálicos, etambutol, metanol, brometo de metila, quinina e agentes que estão associados a pseudotumor cerebral, incluindo antimicrobianos (p. ex., ampicilina, metronidazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfas, tetraciclina), glicocorticosteroides, chumbo, lítio, anticoncepcionais orais, fenotiazinas, fenitoína e vitamina A. A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica desenvolve-se após o uso de sildenafila e outras substâncias relacionadas (Capítulo 221); a relação causal é desconhecida.

**Tabela 102.1** **Toxíndromes e drogas/medicamentos e agentes tóxicos associados.**

| | ***CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME*** | | **DROGAS/MEDICAMENTOS E AGENTES TÓXICOS REPRESENTATIVOS** |
|---|---|---|---|
| **TOXÍNDROME** | **SINAIS VITAIS** | **ÓRGÃO FINAL** | |
| Adrenérgica | Hipertensão arterial sistêmica, hipertermia, taquicardia, taquipneia | Agitação psicomotora, arritmias, diaforese, midríase, convulsões | Anfetaminas, cafeína, derivados da catinona, cocaína, efedrina, pseudoefedrina, *Ephedra* sp., fenilefrina,* canabinomiméticos sintéticos, teofilina |
| Anticolinérgica | Hipertermia, taquicardia, pressão arterial geralmente normal | Agitação psicomotora, *delirium*, ruídos intestinais diminuídos ou ausentes, pele e mucosas ressecadas, midríase ou borramento visual, convulsões, retenção urinária | Antagonistas do receptor H1 de primeira geração (p. ex., difenidramina), alcaloides da beladona (p. ex., escopolamina, atropina) a partir de plantas (p. ex., *Datura* sp. – beladona, meimendro), benztropina, antidepressivos cíclicos, diciclomina, relaxantes musculares (p. ex., orfenadrina, ciclobenzaprina), triexifenidil |
| Colinomimético | Taquicardia ou bradicardia† | Agitação psicomotora, *delirium*, coma; broncorreia, broncospasmo; diaforese; fasciculações; lacrimejamento; miose; micção; diarreia, vômitos; convulsões | Inibidores da colinesterase do tipo carbamato (p. ex., fisostigmina, neostigmina), compostos organofosforados incluindo pesticidas (p. ex., diazinon, malation) e agentes nervosos (p. ex., somin, sarin), cogumelo *Inocybe* ou *Clitocybe* spp. |
| Opioide | Bradipneia ou apneia, bradicardia, | Depressão do SNC; hipotonia; miose | Codeína, fentanila, análogos da fentanila, heroína, hidrocodona, oxicodona, morfina, alfa2- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | hipotensão (tardia), hipotermia | | agonistas centrais (p. ex., clonidina, imidazolinas) |
| Sedativo-hipnótico | Geralmente próximo à normalidade com benzodiazepínicos, mas bradipneia ou apneia, hipotensão leve e hipotermia leve podem ocorrer | Ataxia, depressão do SNC, hiporreflexia, fala arrastada, torpor ou coma | Barbitúricos, benzodiazepínicos, brometos, hidrato de cloral, etanol, etomidato, glutetimida, meprobamato, metiprilon, propofol, zolpidem |

*Pode ocorrer bradicardia de reflexo como resultado de um efeito agonista alfa-adrenérgico puro. †Dependendo do agente tóxico específico, a taquicardia pode ocorrer precocemente como resultado de um efeito nicotínico pré-ganglionar; à medida que a toxicidade progride, os efeitos muscarínicos pós-ganglionares podem predominar e a bradicardia se desenvolve. SNC = sistema nervoso central.

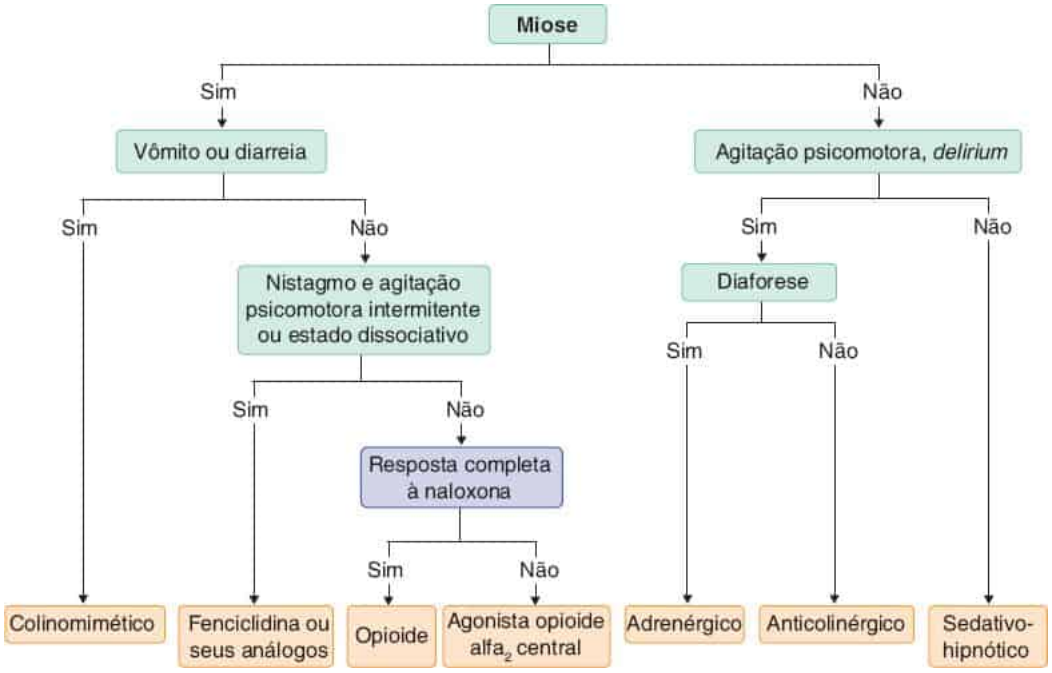


**FIGURA 102.1 Algoritmo de diagnóstico usando o tamanho das pupilas.** Observe que as toxíndromes atípicas são comuns por causa das exposições a agentes tóxicos misturados; portanto, o examinador pode ser enganado se confiar apenas neste sinal.

A perda auditiva aguda (Capítulo 400) pode ser um efeito tóxico dos aminoglicosídeos, bromatos, cloroquina, cisplatina, carboplatina, diuréticos de alça (altas doses), mostarda nitrogenada, quinina, opioides, salicilatos, vimblastina e vincristina. As erosões e perfurações do septo nasal podem ser decorrentes de exposição crônica à cocaína intranasal (Capítulo 31) ou inalação de vapores de cromo e níquel (Capítulos 87 e 88).

### *Sinais neurológicos*

Muitos agentes tóxicos afetam o sistema nervoso central (SNC) e podem produzir *delirium* agitado, depressão ou convulsões (Tabela 102.2). As características distintivas de vários agentes tóxicos podem ajudar a fazer o diagnóstico correto. Os pacientes em abstinência de opioides (ao contrário de após a administração de naloxona) estão alertas e orientados, enquanto os pacientes que suspendem o consumo de álcool etílico, barbitúricos, benzodiazepínicos e outros sedativo-hipnóticos geralmente ficam desorientados. A depressão inicial do SNC também pode se desenvolver com grandes ingestões de paracetamol ou ibuprofeno. A isoniazida e a teofilina são conhecidas por produzir convulsões refratárias às doses usuais de benzodiazepínicos e barbitúricos. A piridoxina

trata as convulsões induzidas por isoniazida aumentando o ácido gama-aminobutírico (GABA) do SNC, cuja síntese é inibida pela isoniazida. A fenitoína é relativamente inefetiva para a maioria das convulsões induzidas por agentes tóxicos, talvez em razão da ausência de um foco bem-definido de convulsão na maioria dos pacientes envenenados. A ingestão de plantas ou cogumelos também pode provocar depressão do SNC (p. ex., *Rhododendron* sp., *Solanum* [dulcamara], *Taxus* [teixo], *Sophora secundiflora*), estimulação do SNC (p. ex., *Catha edulis* [*khat*], *Strychnos nux-vomica* [contém estricnina], *Cicuta* sp., *Ephedra*), efeitos semelhantes à atropina (p. ex., *Atropa belladonna*, *Datura* sp.) e efeitos colinomiméticos (p. ex., gênero *Nicotiana* [tabaco] *Conium maculatum* [cicuta venenosa], cogumelos *Inocybe* e *Clitocybe*). As convulsões também podem ocorrer com muitas dessas plantas e com cogumelos que contêm giromitrinas (p. ex., *Gyromitra esculenta*, *Gyromitra* sp.) e muscimol (p. ex., *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*).

A axonopatia distal, uma degeneração primária dos axônios do sistema nervoso periférico com degeneração secundária da bainha de mielina, é o tipo predominante de neuropatia periférica induzida por agentes tóxicos. Geralmente seu início é insidioso e segue-se à exposição crônica; costuma ocorrer recuperação lenta após o término da exposição, mas, dependendo da exposição e da extensão do dano neuronal, os efeitos clínicos podem ser permanentes. Os agentes causadores comuns incluem monômero de acrilamida, cloreto de alil, arsênico (inorgânico), capsaicina, dissulfeto de carbono, cloranfenicol, cisplatina, colchicina, cianato, dapsona, didesoxicitidina, didesoxinosina, dissulfiram, etambutol, etanol, óxido de etileno, sais de ouro, hexaclorofenol, *n*-hexano, hidralazina, interferona, isoniazida, chumbo, linezolida, mercúrio, brometo de metila, metil *n*-butil cetona, metronidazol, nitrofurantoína, óxido nitroso, alguns compostos organofosforados, fenol, platina, podofilotoxina, policlorobifenilos, piridoxina, tacrolimo, talidomida, tálio, vidarabina, alcaloides da *Vinca* e cloreto de vinila. A amiodarona, o arsênico e o tricloroetileno podem produzir neuropatia desmielinizante, enquanto a piridoxina pode provocar neuropatia sensorial, às vezes dolorosa. Além disso, a neuropatia pode ser de natureza multifatorial, como deficiência de vitaminas associada ao consumo crônico de etanol (Capítulo 388). A transmissão neuronal pode ser alterada por aminoglicosídeos; o veneno das espécies de *Latrodectus* (viúvas-negras) (ver também o Capítulo 104 sobre envenenamento e lesões relacionadas), escorpiões (apenas *Centruroides sculpturatus* nos EUA) e cobras peçonhentas do gênero *Crotalus* (p. ex., cascavéis) e da família Elapidae; brevetoxina (crustáceos) e ciguatoxina (vários peixes); agentes bloqueadores neuromusculares; nicotina e alcaloides relacionados; toxinas paralisantes dos mariscos e mexilhões; saxitoxina (mariscos e mexilhões); compostos organofosforados e carbamatos; tetrodotoxina (baiacu [fugu], polvo de anéis azuis (gênero *Hapalochlaena*), salamandras, tritão e outros); e veratridina (p. ex., *Veratrum viride*). Os nervos cranianos podem ser afetados por dissulfeto de carbono, ciguatoxina, ácido domoico (mariscos e mexilhões), veneno elapídico, metabólitos do etilenoglicol, toxinas paralisantes dos mariscos e mexilhões, escorpião de casca, saxitoxina, tetrodotoxina, tálio e tricloroetileno. É improvável que as mononeuropatias e neuropatias vasculíticas sejam induzidas por agentes tóxicos (Capítulo 104).

**Tabela 102.2** **Efeitos no sistema nervoso central dos agentes tóxicos.**

| Categorias dos agentes tóxicos e agentes | *EFEITOS NO SNC* | | |
|---|---|---|---|
| | ***DELIRIUM* AGITADO** | **NÍVEL DE CONSCIÊNCIA DIMINUÍDO** | **CONVULSÕES** |
| **CLASSES** | | | |
| Agentes anticolinérgicos | + | + | + |
| Anticonvulsivantes | + | + | + (paradoxal com alguns agentes) |
| Agentes antipsicóticos | | + | + |
| Antagonistas do receptor beta-adrenérgico | + | + | + (teofilina/cafeína) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Agentes alucinógenos | + | + | + (determinadas anfetaminas) |
| Inibidores da monoamina oxidase | + | + | + |
| Opioides | + (abstinência, tramadol) | + | + (meperidina, tramadol) |
| Sedativo-hipnóticos | + (raro, paradoxal) | + | |
| Agonistas da serotonina | + (síndrome serotoninérgica) | + | + |
| **AGENTES** | | | |
| Anfetaminas, cocaína | + | + (após o uso excessivo) | + |
| Antidepressivos (não ISRS) | + (IMAO) | + | + |
| Anti-histamínicos (primeira geração, por exemplo, difenidramina) | + | + | + |
| Barbitúricos | | + | |
| Benzodiazepínicos | + (raro, paradoxal) | + | |
| Inibidores da citocromo oxidase (p. ex., monóxido de carbono, cianeto, sulfeto de hidrogênio, azidas) | | + | + |
| Alcaloides de *Ephedra* e agentes semelhantes | + | + | + |
| Etilenoglicol, metanol | | + | + |
| Gama-hidroxibutirato e precursores | + (paradoxal) | + | + (*versus* mioclonia) |
| Lítio | + | + | + (raro) |
| Compostos organofosforados (p. ex., diazinon, malation) e carbamatos (p. ex., carbarila) | + | + | + |
| Salicilatos | + (*delirium*) | + | + (geralmente pré-terminal) |
| Antidepressivos | + (síndrome | + | + |

| | | |
|---|---|---|
| ISRSs/IRSs | serotoninérgica) | |
| Abstinência de álcool etílico, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros sedativo-hipnóticos | + | + |
| Abstinência de opioides | + | + (apenas em neonatos) |

SNC = sistema nervoso central; IRSs = inibidores da recaptação da serotonina; ISRSs = inibidores seletivos da recaptação da serotonina; IMAO = inibidores da monoamina oxidase.

### *Efeitos cardiopulmonares*

O exame deve se concentrar na pressão arterial, na frequência cardíaca, nas anormalidades no eletrocardiograma (p. ex., ritmo, condução, despolarização, repolarização) e nos achados pulmonares, incluindo oximetria de pulso. Drogas/medicamentos e outras substâncias tóxicas que podem causar arritmias ou anormalidades de condução incluem antagonistas do receptor beta-adrenérgico, butirofenonas (p. ex., haloperidol), antagonistas do canal de cálcio do tipo L, esteroides cardioativos (p. ex., bufadienolídeos, encontrados no veneno de sapo tóxico e incorporados em algum tipos de afrodisíacos ilícitos; cardenólidos, como digoxina, encontrados em plantas como dedaleira, oleandro e lírio do vale), hidrato de cloral, cloroquina, cocaína, antidepressivos cíclicos, etanol, hidrocarbonetos halogenados (p. ex., halotano, tricloroetileno), sais de magnésio, sais de potássio, propoxifeno, tioridazina ou mesoridazina e antiarrítmicos e outros agentes que afetam os canais de sódio dependentes de voltagem do miocárdio (p. ex., bupivacaína, cloroquina, cocaína, anti-depressivos cíclicos, flecainida, mexafiletina, quinidina, procainamida, propenona) e canais de potássio (p. ex., antipsicóticos típicos e atípicos, cisaprida, citalopram, eritromicina [especialmente quando combinada com inibidores da citocromo P-450 A; Capítulo 26], quinidina, sotalol, terfenadina). O ecocardiograma à beira do leito pode revelar a contratilidade miocárdica deprimida como resultado de agentes que bloqueiam o canal de sódio dependente de voltagem do miocárdio, antagonistas do receptor beta-adrenérgico, antagonistas do canal de cálcio, antidepressivos cíclicos, sais de magnésio, sais de arsênico, ciguatoxina, cianeto, etanol, sais de ferro e veneno de escorpião.

Os agentes tóxicos podem provocar inúmeros efeitos pulmonares, incluindo irritação das vias respiratórias, doenças do parênquima e pleura, doenças vasculares e barotrauma. As síndromes típicas e agentes etiológicos incluem edema pulmonar (antagonistas do receptor beta-adrenérgico, antagonistas dos canais de cálcio, antiarrítmicos, daunorrubicina, doxorrubicina), síndrome da angústia respiratória aguda (Capítulo 96) (anfetaminas, cádmio, cloro, cocaína, etclorvinol, metotrexato, opioides, heroína, paraquat, salicilatos; inalação de fumaça, cloreto de zinco, brometo de metila, cloreto de metila) e desenvolvimento rápido de fibrose pulmonar ou bronquiolite obliterante (dióxido de nitrogênio, paraquat). No caso de agente nervoso organofosforado e envenenamento por inseticida, a insuficiência respiratória aguda é a causa primária de morte mais comum, mas alguns pacientes desenvolvem disfunção da junção neuromuscular tardia (ou seja, síndrome intermediária), pneumonia por aspiração e síndrome de angústia respiratória aguda.[3]

### *Efeitos gastrintestinais*

Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são manifestações inespecíficas e devem ser interpretadas no contexto de outros achados. Os agentes que provocam toxicidade grave ou potencialmente fatal com achados gastrintestinais iniciais incluem ácidos ou grandes ingestões de álcalis; esteroides cardioativos, colchicina e outros agentes tóxicos microtubulares (p. ex., podofilina, vincristina); sais de metais, tais como arsênico, ferro, sais de mercúrio e tálio; cogumelos contendo amanitina (*Amanita phalloides*, *Amanita virosa*, *Amanita verna*, *Lepiota chlorophyllum*), giromitrinas (*Gyromitra esculenta*), orelaninas (*Cortinarius orellanus*) ou norleucina alênica (*Amanita smithiana*); nicotina; compostos organofosforados; e teofilina. Lesão cáustica ocorre após a ingestão de alcalis (p. ex., hidróxido de alumínio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hipoclorito de sódio), ácidos (p. ex., ácido acético, ácido clorídrico, ácido oxálico, ácido selenioso, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico ou ácido fluorídrico) e outros agentes (p. ex., cloreto de benzalcônio, peróxido de hidrogênio, fenol e cloreto de zinco).[3b] Dor abdominal intensa e rigidez podem ocorrer nos casos de envenenamento de membros inferiores por espécies

de *Latrodectus*. Hepatotoxicidade pode ocorrer como efeito adverso do uso terapêutico de muitos medicamentos; nos EUA, o paracetamol e o etanol são as causas mais comuns de hepatotoxicidade induzida por agentes tóxicos (Capítulo 141).[4] No caso de overdose de paracetamol, a determinação precoce da concentração dos adutos do paracetamol consegue prever a probabilidade de hepatotoxicidade.[4b] Outros agentes hepatotóxicos notáveis incluem aflatoxinas (em alimentos contaminados com *Aspergillus flavus*), arsenicais, tetracloreto de carbono, sulfato de cobre, cogumelos ciclopeptídios (p. ex., *Amanita phalloides*),[5] espécies de *Ephedra* (p. ex., *ma huang*), sais de ferro, metanfetamina, óleo de poejo, alcaloides pirrolizidínicos (várias espécies de plantas usadas em chás de ervas) e vitamina A em doses crônicas excessivas.

### *Sinais dermatológicos*

A pele, o cabelo, as unhas e as mucosas devem ser examinados à procura de evidências de uso de drogas intravenosas; existência ou não de umidade da pele e mucosas; coloração anormal da pele, incluindo eritema e cianose; alopecia e anormalidades nas unhas. As lesões cutâneas bolhosas foram relatadas com o uso crônico de barbitúricos, glutetimida, monóxido de carbono, meprobamato, metadona e ácido valproico. A cianose pode refletir hipoxemia ou metemoglobinemia. Os agentes comumente usados que podem causar metemoglobinemia incluem corantes de anilina, benzocaína e outros anestésicos de amida, dapsona, naftaleno, nitratos, nitritos, fenazopiridina, rifampicina e sulfonamidas. O eritema ou rubor cutâneo ocorre com agentes anticolinérgicos, ingestão de ácido bórico, glutamato monossódico, niacina, toxicidade escombroide como resultado da ingestão de peixes inadequadamente refrigerados com alto teor de histidina (p. ex., atum, dourado-do-mar, olho-de-boi), vancomicina e interações de etanol com numerosos agentes que produzem dissulfiram ou reações semelhantes ao dissulfiram (p. ex., dissulfeto de carbono, algumas cefalosporinas, cogumelo *Coprinus atramentarius*, dissulfiram, griseofulvina, metronidazol, herbicidas tiuram, tricloroetileno).

### *Agentes tóxicos específicos*

Alguns agentes tóxicos comuns podem ser suspeitados por suas manifestações características (Tabela 102.3). Essas suspeitas devem orientar estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas que complementem a descontaminação geral e os tratamentos de suporte.

## Exames complementares

Os exames complementares devem ser orientados pela anamnese e pelo exame físico, com ênfase naqueles que possam influenciar o manejo A maioria dos hospitais conta com testes rápidos qualitativos para exame de urina, mas seu valor clínico é limitado pelo número de substâncias que podem ser testadas e pela confiabilidade dos exames. Embora esses exames sejam valiosos para avaliação psiquiátrica subsequente, são menos confiáveis para o diagnóstico e o tratamento de urgência. Por exemplo, um resultado positivo de um teste pode não estar relacionado à condição do paciente porque os analitos da substância podem ser detectáveis por dias após o uso da mesma, dependendo da substância, da dose e da frequência de uso. Além disso, ocorrem resultados falso-positivos e falso-negativos (Tabela 102.4); então, o resultado do rastreamento deve ser verificado com um segundo método, como cromatografia gasosa com espectrometria de massa. O tipo de uso de medicamentos em uma população deve ser considerado na determinação dos medicamentos a serem rastreados para diminuir a incidência de resultados falso-positivos. Um teste com 99% de especificidade para um medicamento com prevalência de 0,1% em uma população produziria 10 resultados falso-positivos para cada resultado verdadeiro-positivo. Também ocorrem achados verdadeiro-positivos clinicamente irrelevantes, como quando as sementes de papoula produzem um resultado positivo no ensaio de opiáceos. Se essas limitações não forem levadas em consideração, podem resultar em diagnósticos incorretos.

**Tabela 102.3** **Fisiopatologia, efeitos clínicos e manejo de drogas/medicamentos específicos e agentes tóxicos.**

| DROGA/MEDICAMENTO OU AGENTE TÓXICO | FISIOPATOLOGIA | EFEITOS CLÍNICOS | EXAMES LABORATORIAIS | TERAPIA ESPECÍFICA |
|---|---|---|---|---|
| Anfetaminas (também | Aumento da | Leves: euforia, | Não ajudam; | Soluções crista |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| catinonas, que são uma classe de anfetaminas ceto-substituídas) | liberação da norepinefrina e dopamina pré-sináptica<br>Aumento da liberação de serotonina (especialmente MDMA, PMA, DOB, algumas outras anfetaminas) | diminuição do apetite, comportamento repetitivo<br>Moderados: vômitos, agitação, hipertensão, taquicardia, midríase, bruxismo, diaforese<br>Graves: hipertensão ou hipotensão, arritmias, hipertermia, convulsões, coma, falência de múltiplos sistemas de órgãos, hiponatremia (SIADH), infarto cerebral ou hemorragia | muitos resultados falso-positivos e falso-negativos em testes de rastreamento (ver Tabela 102.4) | IV<br>Refrigeração e<br>Benzodiazepíni para controla agitação psicomotora c convulsão<br>Benzodiazepíni para hiperten arterial sistêm<br>Consultar ISRS para ver característica tratamento da síndrome serotoninérgic |
| Antagonistas do canal de cálcio do tipo L | Bloqueiam os canais de cálcio tipo L sensíveis à voltagem, diminuindo, assim, a entrada de cálcio no miocárdio (verapamil, diltiazem) e células do músculo liso vascular (todas, exceto o efeito predominante dos di-hidropiridínicos)<br>Diminuição da liberação de insulina pancreática e aumento da resistência à insulina | Bradiarritmias (verapamil, diltiazem), hipotensão, hiperglicemia<br>Taquicardia e hipotensão (di-hidropiridínicos, como anlodipino, nifedipino) | ECG<br>Não há testes específicos | 3 g (30 mℓ de s de gliconato c cálcio a 10%) durante 10 mi se in extremis Repetir em 1( min até 3 vez conforme nec<br>Os níveis de Ca ionizado não exceder 2 × o (casos graves refratários à t com cálcio)<br>Glucagon, altas de insulina e (glicoinsulinot catecolamina milrinona (cor antagonistas adrenérgicos)<br>Infusão IV de e lipídica para verapamil e diltiazem, pou |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | clara para di-hidropiridínico indicada aper para paciente moribundos7 |
| Antagonistas do receptor beta-adrenérgico | Bloqueiam as catecolaminas dos receptores beta-adrenérgicos<br>Antagonismo do receptor alfa e beta-adrenérgico: carvedilol, labetalol<br>Retificador retardado do bloqueio do canal de potássio: sotalol | Bradiarritmias (com altas doses), diminuição da contratilidade do miocárdio, hipotensão, depressão respiratória, diminuição da consciência com convulsões ou coma (agentes lipofílicos, por exemplo, propranolol), intervalo QT prolongado (sotalol) | ECG<br>Não há testes específicos | Insulina regular U/kg por bolu seguido por 1 (mais dextros geralmente necessária er 30 min, para r a euglicemia) titulação asce a cada 10 mir máximo de 10 U/kg/h. Outras opções inclue glucagon IV (3 mg em um pe de 2 min; se r houver aumer PA ou FC, po repetir até 10 se eficaz, con imediatament infusão contír 2 a 10 mg/h; c infusão de norepinefrina dobutamina ti para PA e FC desejáveis (m previsível)<br>Estimulação ca elétrica, CPBI infusão IV de emulsão lipídi casos refratár |
| Antidepressivos cíclicos | Bloqueiam os canais de sódio e potássio do miocárdio<br>Bloqueiam os receptores muscarínicos alfa-adrenérgicos e colinérgicos<br>Inibição da recaptação de norepinefrina | Redução do nível de consciência (pode desenvolver-se rapidamente), mioclonia, convulsões, coma<br>Toxíndrome anticolinérgica (ver Tabela 102.1) | Os níveis séricos não ajudam no manejo | *Bolus* IV intermitentes de $NaHCO_3$ (1 mE/kg) para estreitar o QRS para < 100 ms; infusão de $NaHCO_3$ é menos efetiva; manter o pH arterial em 7,5 porque alcalem e íons sódio |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Taquicardia sinusal, atrasos na condução ventricular, arritmias ventriculares, assistolia<br>Hipotensão | | podem melhora o desempenho cardiovascular<br>Medicamentos contraindicados agentes antiarrítmicos das classes IA IC, fisostigmina flumazenil |
| Compostos organofosforados e carbamatos (p. ex., diazinon, mevinfós, fention, aldicarbe; agentes com ação no sistema nervoso (p. ex., sarin); medicamentos (piridostigmina para miastenia *gravis* e donepezila para doença de Alzheimer) | Inibem a acetilcolinesterase, resultando em estimulação excessiva da acetilcolina dos receptores nicotínicos e muscarínicos nos sistemas nervosos motores somático e autônomo e no SNC | Efeitos mediados pelos receptores nicotínicos: taquicardia, midríase, hipertensão arterial sistêmica, delirium, coma, convulsões, fraqueza muscular, fasciculações<br>Efeitos mediados por receptores muscarínicos: salivação, lacrimejamento, micção, vômito, defecação, miose, broncorreia, broncospasmo, bradicardia | Atividade sérica (butirilcolinesterase) ou eritrocitária (acetilcolinesterase) < 50% do normal (ver Tabela 102.6)<br>A recuperação clínica ocorre antes que os níveis de colinesterase sérica normalizem | Atropina, 1 a 2 m por bolus IV inicial; dobrar a dose a cada 5 min (2 mg, 4 m 8 mg, 16 mg e, assim, por diante) até que as secreções brônquicas sequem e a oxigenação adequada seja alcançada ou o progresso cess infusão contínu a 10 a 20% da dose de estabilização total por hora; interromper a infusão quando o paciente desenvolver sinais ou sintomas de toxíndrome anticolinérgica (ver Tabela 102.1); reiniciar a infusão mais lentamente quando os sina ou sintomas diminuírem<br>Cloreto de pralidoxima 30 mg/kg (máximo de 2 g) IV durante 30 min depois infusão contínua de 8 a |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 10 mg/kg/h (máximo de 650 mg/h); administrar o mais rápido possível após o envenenamento; continuar 12 a 24 h após a atropina não se mais necessária e os sintomas remitirem[§]<br>Sulfato de magnésio (4 g IV por 30 min na admissão na UTI) pode diminuir a necessidade de atropina, a necessidade de intubação e o tempo de permanência na UTI[A1]<br>Tratamento geralmente não necessário para superdosagem de medicamentos para a doença de Alzheimer |
| Esteroides cardioativos, incluindo digoxina, bufadienolídeos (veneno de sapo) e cardenolídeos (p. ex., oleandro, lírio do vale, Apocynaceae) | Inibem a $Na^+,K^+$-ATPase<br>Produção simpática do SNC diminuída<br>Sensibilidade dos barorreceptores diminuída<br>Descarga vagal aumentada de acetilcolina | Bradiarritmias, incluindo BAV de segundo e terceiro graus e assistolia<br>Ectopia ventricular, taquicardia, fibrilação<br>Taquicardia juncional, taquicardia atrial paroxística com bloqueio<br>Fraqueza, distúrbios | ECG<br>Nível sérico de digoxina<br>Potássio sérico (hiperpotassemia ocorre em envenenamento agudo e representa um prognóstico para resultados ruins sem Fab; pode ocorrer hipopotassemia no envenenamento crônico decorrente de medicamentos concomitantes), | Corrigir hipopotassemia e hipomagnesemia com infusões de eletrólitos não é útil<br>Não dar sais de cálcio<br>Fragmentos de anticorpos específicos para digoxina (Fab) indicados se o paciente tiver distúrbios de ritmo, como |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | visuais, náuseas, vômitos | níveis de magnésio e creatinina | bradicardia sinusal, BAV Mobitz II ou de terceiro grau, ectopia ventricular, potássio sérico 5 mEq/l em cas de sobredosagem aguda, ingestão de contendo agentes bufadienolídeos ou cardenolídeos, ou insuficiência renal<br>Dose empírica<br>Crônica: 2 a 5 ampolas<br>Aguda: 10 a 20 ampolas<br>Dose calculada<br>Crônica: número de ampolas = nível de digoxina sérica (ng/mℓ) × peso líquido (kg)/10<br>Aguda: número de ampolas = × dose oral de digoxina (mg) 0,8<br>Em caso de hipopotassemia (geralmente sobredosagem crônica), repor potássio sérico |
| Etilenoglicol, metanol (p. ex., anticongelantes, produtos de limpeza de janelas, combustíveis para fogões de acampamento) | Etilenoglicol: metabólitos tóxicos produzem citotoxicidade no SNC, rins, pulmões, coração, fígado, músculos; | Etilenoglicol: depressão do SNC, edema cerebral, convulsões, acidose metabólica com hiato aniônico, insuficiência renal com necrose tubular | Níveis séricos de etilenoglicol e metanol; os níveis podem ser baixos ou indetectáveis se tiver ocorrido metabolismo significativo | Para ambos: fomepizol8 (inibe a álcool desidrogenase e bloqueia a formação de metabólitos tóxicos), dose de ataque de 15 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | acidose metabólica deve-se ao acúmulo de glicolato; complexos de oxalato com cálcio, então a hipocalcemia pode se desenvolver<br>Metanol: metabolizado em ácido fórmico, responsável por acidose metabólica e inibição da citocromo $aa_3$; órgãos-alvo incluem retina, nervo óptico, SNC | aguda, edema pulmonar, miosite<br>Metanol: náuseas, vômito; edema cerebral, hemorragia, infartos; necrose do tálamo e do putame; acidose metabólica com hiato aniônico; distúrbios visuais, papiledema, disco óptico hiperêmico, pupilas não reativas | Etilenoglicol: cálcio sérico, creatinina, níveis sanguíneos de ureia; examinar a urina em busca de cristais de oxalato de cálcio; falsa hiperlactatemia ocorre com certos analisadores usando l-lactato oxidase, que apresenta reação cruzada com os metabólitos de ácido glicólico e glioxílico | mg/kg IV, em seguida, 10 mg/kg IV a cada 12 h por 4 doses durante as 48 h seguintes, em seguida, 15 mg/kg nas próximas doses; o intervalo entre as doses é de 12 h (4/4 h durante a hemodiálise, com ajustes do intervalo de dosagem no início e no final); continuar até que etilenoglicol ou metanol não sejam mais detectáveis<br>O uso de etanol não é mais recomendado<br>Hemodiálise: iniciar se o nível for ≥ 25 mg/dℓ ou acidose metabólica com toxicidade no órgão-alvo; continuar até que a acidose seja removida e o nível sérico de etilenoglicol ou metanol seja indetectável (se disponível)<br>Monitorar edema cerebral com possível herniação<br>Etilenoglicol: cálcio IV para hipocalcemia sintomática<br>Metanol: ácido fólico 1 a 2 mg/kg (50 a 75 mg) IV 4/4 h durante 24 h dose extra no final da hemodiálise; continuar até que |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | o metanol não seja detectável e a acidose seja eliminada |
| Gama-hidroxibutirato (GHB) e seus precursores (gama-butirolactona e 1,4-butanodiol) | Efeito agonista nos receptores GHB do SNC; ação indireta com receptores opioides (pode aumentar proencefalinas); metabolizado em GABA, interage com os receptores GABAB; diminui a liberação de dopamina | SNC: perda rápida da consciência, mioclonia/convulsão, com recuperação típica em 2 a 4 h; mioclonia (possíveis convulsões)<br>Depressão respiratória; bradicardia; náuseas, vômitos | Nenhum teste específico para tratamento agudo. Teste forense disponível | Cuidados de suporte, incluindo suporte respiratório conforme necessário<br>A abstinência assemelha-se à abstinência de sedativo-hipnótico e pode ser tratada com benzodiazepínicos ou pentobarbital |
| ISRSs/IRSs | Inibem a recaptação da serotonina<br>Os ISRs têm efeitos adicionais (p. ex., duloxetina inibe a recaptação da norepinefrina, nefazodona inibe os receptores serotoninérgicos 5-HT2, trazodona inibe os receptores alfa-adrenérgicos periféricos, venlafaxina inibe a norepinefrina e a recaptação de dopamina) | Vômitos, borramento visual, depressão do SNC, taquicardia<br>Convulsões e coma raros, exceto com bupropiona<br>*Torsade de pointes* relatada com citalopram<br>Síndrome serotoninérgica: clônus, agitação psicomotora, tremor, diaforese, hiper-reflexia; hipertermia e hipertonia em casos graves | Sem testes específicos<br>Se houver suspeita da síndrome serotoninérgica: eletrólitos, ureia, glicose, enzimas hepáticas, painel de coagulação, gases sanguíneos, radiografia de tórax | Suporte respiratório conforme necessário<br>Benzodiazepínicos para agitação ou convulsões<br>Síndrome serotoninérgica: considerar ciproheptadina, dose inicial de 4 a 12 mg VO, depois 2 mg VO, 2/2 h (até um máximo de 32 mg/dia) até que os sinais/sintomas desapareçam. Terapias críticas para hipertermia, rabdomiólise, CID, SARA, disfunção renal e hepática, *torsade de pointes*; dantroleno não é indicado |
| Lítio | Diminui o inositol cerebral; altera a serotonina do SNC, dopamina e norepinefrina; inibe adenilato ciclases, | Toxicidade crônica geralmente mais grave do que a toxicidade aguda: tremor, | Níveis séricos de pico:<br>Dose normal, 2 a 3 h; até 5 h para lítio de liberação prolongada | Reposição d volume intravascul manter o d urinário em mℓ/kg/h |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | incluindo aquelas que medeiam a concentração renal induzida por vasopressina e a função da tireoide | hiper-reflexia, sonolência, incoordenação, clônus, confusão, ataxia; em casos graves, convulsões (raras), coma, morte (muito raramente); a recuperação pode levar semanas, e os déficits do SNC podem persistir (comum)<br>Disfunção do nó SA, prolongamento do intervalo QT, anomalias da onda T, ondas U<br>Diabetes insípido nefrogênico, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipercalcemia, pseudotumor cerebral<br>Toxicidade aguda: náuseas, vômitos, diarreia e achados neurológicos mais leves | Sobredosagem aguda: o pico pode ser atrasado ≥ 4 a 12 h | Considerar descontam gastrintesti com soluçã eletrolítica polietilenog nas primeir após superdosag aguda de substância liberação prolongada<br>Hemodiálise pacientes c estado men alterado, at convulsões coma ou em pacientes c sintomas le no início da sobredosag aguda ou insuficiênci renal<br>Tratamentos ineficazes c contraindic incluem ca ativado ora diuréticos e aminofilina |
| Opioides (p. ex., opiáceo [natural]: morfina, codeína; semissintéticos: heroína, oxicodona, hidrocodona; sintéticos: metadona, fentanila [aparecimento recente de análogos da | Efeito agonista nos receptores opioides μ, κ e δ no SNC; o resultado é hiperpolarização celular e diminuição da liberação de neurotransmissores | Depressão do SNC, depressão respiratória, miose (ver Tabela 102.1)<br>Quase todos os pacientes morrem de depressão respiratória, destacando a importância de avaliar e manejar com | O teste rápido na urina detecta morfina, detecta mal os opioides semissintéticos e não detecta bem os opioides semissintéticos ou os opioides sintéticos; alguns interferentes/irrelevantes (ver Tabela 102.4) | Ventilar e ox<br>Naloxona IV, inicial de 0, e titular a c a 3 min em pacientes c provável dependênc opioides; e pacientes sabidamen virgens, co com 0,4 mg repetir em |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| fentanila “ultrapotentes”, como carfentanila e acetilfentanila]) | | base em oxigenação e ventilação<br>O dextrometorfano aumenta a serotonina do SNC e inibe os receptores NMDA, o que causa alucinações<br>Risco de convulsão com tramadol, meperidina<br>Prolongamento do intervalo QTc e *torsade de pointes* com metadona | | frequentes crescentes até 10 mg houver res<br>Infusão cont para sinton recorrentes ingestão de opioide de liberação prolongada administrar da dose qu produza o desejado 1 após o efei inicial ser c e, a seguir, infundir doi terços dess dose a cad minuto; a ta infusão poc aumentada diminuída p manter a respiração normal e ev os sintoma retirada<br>Tratamentos contraindic a naltrexon deve ser us para revers aguda de opioides9 |
| Paracetamol | NAPQI (metabólito tóxico) liga-se às células tubulares hepáticas e renais; o próprio paracetamol induz diminuição transitória funcional do fator de coagulação VII e pode aumentar RNI | Iniciais: náuseas, vômitos, coma, acidose láctica em casos graves<br>Dias 1 a 3: RNI elevada, níveis de aminotransferase; dor à palpação do quadrante superior direito do abdome; aumento do nível de creatinina em casos graves | Nível potencialmente tóxico ≥ 150 µg/mℓ, 4 h após a ingestão*<br>A RNI pode estar transitoriamente elevada nas primeiras 24 h devido à diminuição funcional do fator VII; aumentos adicionais indicam necrose | NAC (ver as diretrizes de dose na Tabela 102.6); NAC pode aumentar a RNI, mas não o TTPa† |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Dias 4 a 14: recuperação gradual ou aumento contínuo da RNI e creatinina, acidose láctica, coma, edema cerebral, morte | hepática; níveis elevados de aminotransferase e bilirrubina não são preditivos da insuficiência hepática<br>Creatinina elevada em casos graves | |
| Salicilatos | Inibem a ciclo-oxigenase (COX); diminuem a formação de prostaglandinas e tromboxano A2; estimulam o centro respiratório bulbar do SNC e a zona de gatilho dos quimiorreceptores; prejudicam a função plaquetária; interrompem o metabolismo de carboidratos; desacoplam a fosforilação oxidativa; aumentam a permeabilidade vascular | Toxicidade aguda<br>Leve: náuseas, vômitos, diaforese, tinido, diminuição da audição, hiperpneia, taquipneia<br>Moderada a grave: confusão mental, *delirium*, coma, convulsões, hipertermia, SARA; a morte pode ocorrer dentro de horas após a superdosagem<br>Toxicidade crônica: igual à aguda, mas pode não ter diaforese ou vômito<br>Considere o diagnóstico em pacientes com confusão mental de início recente, acidose metabólica com hiato aniônico ou lesão pulmonar aguda | Nível de salicilato sérico: agudo: tóxico ≥ 30 mg/dℓ; nível ≥ 100 mg/dℓ indica toxicidade com risco à vida com possível deterioração clínica, súbita, rápida; na toxicidade crônica, os níveis podem estar minimamente elevados (> 30 mg/dℓ), e a avaliação clínica é mais confiável para medir o grau de toxicidade<br>GA: alcalose respiratória com acidose metabólica<br>Acidose metabólica com hiato aniônico<br>TP e TTP prolongados, cetonúria, cetonemia | Múltiplas doses de carvão ativado a cada 2 a 3 h na superdosagem aguda<br>Hemodiálise com achados clínicos progressivos, particularmente neurológicos, hipertermia, insuficiência renal, SDRA, com qualquer nível de salicilato moderadamente elevado ou nível de salicilato > 100 mesmo com achados clínicos menores |

*Um nomograma para avaliar a toxicidade potencial dos níveis obtidos em mais de 4 horas após a ingestão é fornecido em Rumack BH, Matt hew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-876. O nomograma é válido apenas para níveis traçados após uma única ingestão aguda. †A *N*-acetilcisteína (NAC) intravenosa geralmente substitui a NAC oral na maioria dos casos, principalmente por causa da conveniência, não da eficácia. O curso completo da NAC intravenosa de 21 horas deve ser administrado na maioria das situações em que é usada. A NAC oral, que permanece uma alternativa aceitável, pode ser descontinuada em pacientes com doença não complicada após uma dose de ataque mais seis doses de manutenção se os níveis hepáticos de aminotransferase estiverem normais e o paracetamol não for detectado; caso contrário, o regime completo deve ser administrado. ‡Manter a hemodiálise até que o nível de lítio sérico seja inferior a 1 mEq/ℓ. Verificar novamente o nível em 4 a 8 horas após a diálise e reiniciar a hemodiálise se o nível aumentar significativamente ou se houver achados clínicos da toxicidade do lítio presentes. Repetir este ciclo até que o nível de lítio sérico permaneça baixo ou os pacientes permaneçam clinicamente bem. §Ensaios randomizados e controlados por placebo com pralidoxima em

envenenamento agudo por organofosforado não encontraram uma diferença significativa nas taxas de mortalidade ou necessidade de intubação. TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; SARA = síndrome de angústia respiratória aguda; AV = atrioventricular; PA = pressão arterial; SNC = sistema nervoso central; CID = coagulação intravascular disseminada; DOB = 4-bromo-2,5-dimetoxiafetamina; ECG = eletrocardiograma; GABA = ácido gama-aminobutírico; FC = frequência cardíaca; CPBIA = contrapulsação com balão intra-aórtico; UTI = unidade de terapia intensiva; RNI = razão normalizada internacional; MDMA = 3,4-metilenodioximetanfetamina; $Na^+$,$K^+$-ATPase = bomba sódio-potássio; NAC = *N*-acetilcisteína; NAPQI = *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; PMA = parametoxianfetamina; GA = gasometria arterial; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo parcial de tromboplastina; SIADH = síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético; ISRs = inibidores da recaptação da serotonina; ISRSs= inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

Para um número limitado de medicamentos e agentes tóxicos, os níveis no sangue ou na urina são úteis para diagnóstico, tratamento ou monitoramento (Tabela 102.5). Os níveis de retenção de determinados agentes tóxicos indicam a necessidade de tratamentos específicos: paracetamol (*N*-acetilcisteína), etilenoglicol (fomepizol e hemodiálise), ferro (deferoxamina), metanol (fomepizol e hemodiálise), metemoglobina (azul de metileno) e salicilatos (alcalinização da urina e hemodiálise). Na intoxicação crônica por alguns medicamentos, como salicilatos ou teofilina, esses tratamentos podem ser indicados em níveis mais baixos de medicamentos. Em geral, qualquer toxicidade de órgão-alvo que seja evidente ou prevista (com base no agente tóxico, na dose ingerida e no tempo necessário para produzir efeitos tóxicos) é mais importante do que um nível específico para determinar a necessidade de tratamento.

A ingestão oculta de paracetamol com níveis séricos tóxicos ocorre em 0,3 a 1,9% das ingestões intencionais. Visto que esses pacientes podem ser assintomáticos até que a hepatotoxicidade se desenvolva e que a administração de um antídoto possa prevenir essa hepatotoxicidade, a recomendação atual é testar o soro para paracetamol em todos os pacientes com ingestão intencional para autolesão.

### *Outros exames de sangue*

A acidose metabólica com hiato aniônico resultante da acidose láctica primária pode ser causada por cianeto, sulfidrato de hidrogênio, ferro, isoniazida, metformina, inibidores da transcriptase reversa de nucleosídios, fenformina, azida sódica e, raramente, paracetamol com níveis séricos elevados. A acidose metabólica com hiato aniônico não relacionada à acidose láctica ocorre com dietilenoglicol, etilenoglicol, anti-inflamatórios não esteroides, metanol, salicilatos e tolueno. Em intoxicações resultantes de ibuprofeno, metanol, propilenoglicol e salicilatos, o ácido láctico também pode ser produzido, mas o nível é insuficiente para explicar o hiato aniônico. A acidose metabólica com hiato aniônico também pode se desenvolver em pacientes com agitação contínua, hipertermia e rigidez muscular, como na síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 406), ou em alguns casos de rabdomiólise (Capítulo 105) secundária a agentes tóxicos como doxilamina, fenciclidina, estricnina, cocaína e anfetaminas. Níveis elevados de creatinina sérica e ureia sanguínea, indicativos da função renal em declínio, podem ser observados com vários agentes tóxicos. A toxicidade direta ocorre com paracetamol, aminoglicosídeos, cádmio, fitoterápicos chineses para perda de peso (contendo *Stephania tetrandra* ou *Magnolia officinalis*), cromo, veneno de *Crotalus durissus*, dietilenoglicol, diquat, etilenoglicol, anestésicos fluorados, ouro, heroína, lítio (diabetes insípido), sais de mercúrio, cogumelos (*Amanita smithiana* e *Cortinarius* sp.), paraquat, contrastes radiológicos, solventes (p. ex., tetracloreto de carbono, tricloroetileno, tetracloroetileno, tolueno) e sulfonamidas. Os agentes que diminuem a perfusão glomerular reduzindo o fluxo sanguíneo renal incluem anfotericina, inibidores enzimáticos da conversão de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, cocaína, ciclosporina, manitol (superdosagem crônica), metotrexato e anti-inflamatórios não esteroides.

**Tabela 102.4 Rastreamento qualitativo de substâncias na urina: causas de resultados errôneos.***

| DROGA/MEDICAMENTO OU AGENTE TÓXICO | INTERFERENTES/IRRELEVANTES† | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| Anfetaminas | Amantadina, bupropiona, clorpromazina, efedrina, pseudoefedrina, desoxiefedrina, alcaloides de *Ephedra* sp.), mexiletina, fenilefrina, | Muitos resultados falso-positivos em razão de simpaticomiméticos medicinais; inalador nasal (desoxiefedrina) e selegilina produzem descobertas positivas |

| | | |
|---|---|---|
| | fenilpropanolamina, selegilina, trazodona | na GC-MS; a confirmação quiral é necessária; os imunoensaios mais recentes reduziram as taxas de falso-positivos, mas também diminuíram a sensibilidade para a classe das anfetaminas |
| Antidepressivos tricíclicos | Carbamazepina, ciclobenzaprina, cipro-heptadina, difenidramina, fenotiazinas, quetiapina | |
| Benzodiazepínicos | Oxaprozina, sertralina | A maioria dos ensaios é direcionada para oxazepam; detecção insatisfatória de benzodiazepínicos sem o metabólito oxazepam (p. ex., alprazolam, lorazepam, triazolam) |
| Cocaína | Chás de folha de coca (falso-positivo clínico; o uso ainda é considerado ilícito) | Poucos resultados falso-positivos; a urina é confiável para detectar resultados verdadeiro-positivos |
| Fenciclidina | Dextrometorfano, difenidramina, doxilamina, ibuprofeno, cetamina, tramadol, venlafaxina | Pode ser usado, embora não seja confiável, para identificar dextrometorfano ou cetamina |
| Opioides | Sementes de papoula (contêm morfina) | Ensaio direcionado para morfina; detecta fracamente opioides semissintéticos e não detecta opioides sintéticos (p. ex., fentanila, meperidina, metadona, propoxifeno) |
| Tetraidrocanabinol | Dronabinol, efavirenz, inibidores da bomba de prótons | O resultado positivo raramente é clinicamente relevante; canabinomiméticos sintéticos (p. ex., *spice*, K2) não são detectados de forma confiável |

*Avanços tecnológicos e variabilidade nos resultados do imunoensaios devem ser considerados pelo médico ao interpretar os resultados qualitativos do rastreamento de substâncias químicas. Existem muitos ensaios comercializados; portanto, a consulta com o laboratório de testagem é recomendada. Os resultados positivos do rastreamento são considerados presuntivos e devem ser verificados por GC-MS ou outra metodologia analítica avançada. †Irrelevantes são agentes que produzem resultados verdadeiro-positivos, mas são clinicamente irrelevantes em testes de rastreamento laboratoriais; eles variam, dependendo do método de rastreamento. GC-MS = cromatografia gasosa com espectrometria de massa.

**Tabela 102.5** **Níveis quantitativos de substâncias clinicamente importantes.**

| DROGA/MEDICAMENTO OU AGENTE TÓXICO | *NÍVEIS* | |
|---|---|---|
| | **TERAPÊUTICO** | **TÓXICO*** |
| **FONTE: SANGUE OU SORO** | | |
| Ácido valproico | 50 a 100 µg/mℓ | > 100 g/mℓ |
| Carbamazepina | 4 a 12 µg/mℓ | > 15 µg/mℓ |

| | | |
|---|---|---|
| Carboxi-hemoglobina | Não fumantes: 0,5 a 1,5%<br>Fumante: 4 a 9% | > 20%[§] |
| Chumbo | < 10 µg/dℓ | > 25 g/dℓ |
| Colinesterase[\|] | | |
| Sérica (butirilcolinesterase) | 3.100 a 6.500 U/ℓ | < 50% do valor normal |
| Eritrocitária (acetilcolinesterase) | 26,7 a 49,2 U/g de hemoglobina | < 50% do valor normal |
| Digoxina (≥ 6 h após a dose oral para terapia a longo prazo) | 0,8 a 2,0 ng/mℓ[¶] | > 2,0 ng/mℓ |
| Etanol | Nenhum dosado | > 80 µg/dℓ** |
| Etilenoglicol | Nenhum dosado | > 25 µg/dℓ |
| Fenobarbital | 15 a 40 µg/mℓ | > 40 g/mℓ |
| Fenitoína | 10 a 20 µg/mℓ | > 20 g/mℓ |
| Ferro | 50 a 175 µg/dℓ | > 350 g/dℓ |
| Lítio | 0,6 a 1,2 mEq/ℓ | > 1,2 mEq/ℓ[††] |
| Metanol | Nenhum dosado | > 25 µg/dℓ |
| Metemoglobina | 1 a 2% | > 15% |
| Paracetamol[†] | 10 a 30 µg/mℓ | ≥ 150 µg/mℓ 4 h após a ingestão[‡] |
| Salicilatos | ≤ 30 µg/dℓ | > 30 µg/dℓ |
| Teofilina | 8 a 20 µg/mℓ | > 20 g/mℓ |
| | **NORMAL** | **TÓXICO*** |
| **FONTE: URINA** | | |
| Arsênico | < 50 µg/dia | > 100 g/urina de 24 h[††] |
| Mercúrio | < 20 µg/ℓ | > 20 g/ℓ[††] |
| Tálio | < 5,0 µg/ℓ | > 200 g/ℓ[††] |

*O nível "tóxico" é fornecido para perspectiva. Para muitos agentes tóxicos, simplesmente estar acima desse valor não significa necessidade específica de tratamento ou prognóstico necessariamente ruim. No entanto, geralmente sugere a necessidade de avaliação, observação ou monitoramento adicional. Da mesma forma, dependendo do contexto clínico, os níveis abaixo da faixa "tóxica" ainda podem ter consequências. [†]Níveis falso-positivos de 16 a 28 µg/mℓ foram relatados em pacientes com níveis de bilirrubina maiores que 17 mg/dℓ. [‡]Os níveis determinados mais de 4 horas após a ingestão devem ser plotados no nomograma fornecido por Rumack e Matthew (Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-876) para avaliar o potencial de toxicidade. [§]Níveis mais baixos podem ser tóxicos em pacientes grávidas e em indivíduos com exposição prolongada ao monóxido de carbono. [|]Consultar um laboratório de referência para valores normais; os resultados são dependentes do ensaio. [¶]Alguns pacientes podem exigir níveis acima da faixa terapêutica para controlar os sintomas. **O valor de 80 mg/dℓ (0,08 g/dℓ) para o etanol é o limite legal para operar um veículo motorizado nos EUA; no Brasil, não há limite estabelecido porque a legislação em vigor adota o conceito de tolerância zero para consumo de álcool na condução de veículos motorizados. Os efeitos clínicos consequentes, além da embriaguez, são incomuns em concentrações abaixo de 200 mg/dℓ. [††]Valores mais baixos podem indicar toxicidade se os achados clínicos apropriados estiverem presentes.

## *Exames de imagem*

A TC da cabeça consegue detectar edema cerebral potencialmente fatal secundário à insuficiência hepática induzida pelos agentes tóxicos, etilenoglicol e metanol. Também detecta sangramento intracraniano causado por anticoagulantes, veneno de escorpião e simpaticomiméticos (p. ex., anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina). Uma radiografia abdominal pode revelar comprimidos de sulfato ferroso radiopacos, pacotes cheios de drogas em "mulas" (contrabando de drogas ilícitas dentro do corpo) ou metais como arsênico, chumbo, mercúrio e tálio.

## Síndromes diagnósticas

Dada a miríade de combinações de sinais, sintomas e achados laboratoriais, fazer o diagnóstico correto em um paciente não comunicativo pode ser desafiador. A coleta meticulosa de dados de espectadores, dos amigos e da equipe de atendimento pré-hospitalar pode fornecer informações cruciais. Além disso, as possibilidades diagnósticas podem ser reduzidas por achados que restrinjam o diagnóstico diferencial com modesta certeza. Por exemplo, considerar um paciente com perda súbita de consciência, acidose metabólica com hiato aniônico e bradicardia sem hipoxemia. Entre as possíveis causas relevantes da lista de agentes tóxicos que causam acidose metabólica com hiato aniônico (ver anteriormente), juntamente com a perda súbita de consciência, estão o sulfeto de hidrogênio, o cianeto e a azida sódica.

# TRATAMENTO

## Estabilização inicial

### Intubação e suporte respiratório

O manejo adequado das vias respiratórias deve ser instituído para corrigir a hipoxemia e a acidose respiratória e para proteger contra a aspiração pulmonar (Figura 102.2); a intubação deve ser considerada se o paciente apresentar depressão da consciência e diminuição do reflexo de vômito. A intubação de sequência rápida facilita o manejo das vias respiratórias. As dificuldades anatômicas devem ser previstas em pacientes com ingestão de substância cáustica (p. ex., queimaduras hipofaríngeas que podem perfurar); angioedema causado pelo tratamento com inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou envenenamento por algumas cascavéis, como a *Crotalus horridus atricaudatus* e a *Crotalus adamanteus* (Capítulo 104); e inchaço secundário a lesão tecidual direta (p. ex., inalação de hidrocarbonetos comprimidos, *crack*) ou secundária a reações anafilactoides e anafiláticas. A intubação endotraqueal por nasofaringoscopia por fibra óptica flexível pode ser indicada nesses casos. A hipoxemia pode ser causada por agentes tóxicos que provocam depressão do SNC, como opioides, antidepressivos, barbitúricos, sedativos-hipnóticos e agonistas dos receptores alfa$_2$-adrenérgicos centrais (clonidina), ou agentes que causam comprometimento neuromuscular periférico, como a nicotina, os compostos organofosforados, a tetrodotoxina (baiacu, polvo do gênero *Hapalochlaena*), botulismo ou envenenamento por Elapidae (cobra-coral), cascavéis do Mojave ou certos celenterados (vespa-do-mar; Capítulo 104).

A acidose respiratória pode piorar rapidamente a toxicidade dos antidepressivos cíclicos e salicilatos; a sedação desses pacientes deve ser acompanhada pela colocação imediata das vias respiratórias e suporte ventilatório. Os pacientes intoxicados correm risco aumentado de aspiração pulmonar por causa da depressão do SNC concomitante, reflexo atenuado das vias respiratórias, estômago repleto e esvaziamento gástrico retardado.

A succinilcolina pode causar paralisia prolongada em pacientes com envenenamento por organofosforado e pode exacerbar a hiperpotassemia de esteroides cardioativos (p. ex., digoxina), ácido fluorídrico ou rabdomiólise (Capítulo 105). A rabdomiólise foi relatada com agentes adrenérgicos, doxilamina, fenciclidina, heroína, monóxido de carbono, cogumelo *Tricholoma equestre* e envenenamento por *Crotalus*, escorpiões ou viúvas-negras (*Latrodectus* sp); agentes não despolarizantes de curta ação, como vecurônio e rocurônio, são preferíveis nesses casos.

### Suporte vital avançado

Os algoritmos padrão para atendimento cardiovascular de emergência (Capítulo 57) devem ser modificados para os efeitos causados pelos venenos específicos. A atropina geralmente não reverte a bradicardia secundária dos antagonistas do receptor beta-adrenérgico ou antagonistas dos canais

de cálcio do tipo L e, ocasionalmente, com esteroides cardioativos, e pode realmente prejudicar a capacidade de realizar a descontaminação gastrintestinal adequada. Nesses casos, o tratamento mais específico com cálcio intravenoso (antagonistas dos canais de cálcio), altas doses de glucagon (antagonistas do receptor beta-adrenérgico, antagonistas do canal de cálcio) ou anticorpo Fab específico para digoxina (glicosídeos cardíacos) é indicado. O tratamento com altas doses de insulina-glicose pode reverter com sucesso a depressão miocárdica e as anormalidades de condução em humanos envenenados com antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos[10] e antagonistas dos canais de cálcio. O bicarbonato de sódio intravenoso consegue reverter os atrasos na condução cardíaca causados por medicamentos antiarrítmicos com taxas de recuperação do bloqueio do canal de sódio superiores a 1 segundo (classificação Vaughn-Williams IA e IC), cocaína, antidepressivos cíclicos, difenidramina e quinina. Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos são contraindicados em pacientes com síndromes miocárdicas induzidas por cocaína porque podem resultar em vasoconstrição mediada por alfa-adrenérgicos sem oposição, mas a fentolamina pode reverter os efeitos agonistas da cocaína nos receptores alfa-adrenérgicos. Os benzodiazepínicos podem reverter a taquicardia sinusal significativa de agentes simpaticomiméticos. O cálcio também pode salvar vidas no envenenamento por ácido fluorídrico sistêmico e hipermagnesemia grave, e é indicado para hipocalcemia sintomática causada pela toxicidade do etilenoglicol. A hipertensão induzida por medicamentos pode ser transitória; nitroprussiato, fentolamina ou labetalol devem ser usados se o tratamento for clinicamente indicado. Em pacientes com colapso circulatório induzido por agentes tóxicos refratário ao tratamento máximo, a infusão de emulsão lipídica intravenosa deve ser prescrita para vítimas de agentes tóxicos lipofílicos (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio) e dispositivos de assistência circulatória podem ajudar o paciente até que o agente tóxico seja suficientemente eliminado (ver Tabela 102.6 para detalhes da dosagem) (Capítulo 99).

## Descontaminação

### Carvão ativado

O carvão ativado em dose única sem esvaziamento gástrico prévio tem sido o método preferido de tratamento para a ingestão de substâncias que tenham o potencial de causar toxicidade moderada a potencialmente fatal e que sabidamente sejam adsorvidas pelo carvão ativado. A ausência de sinais e sintomas clínicos não impede a administração de carvão ativado porque a absorção do agente tóxico e a toxicidade podem ser tardias. O carvão ativado também pode ser administrado quando o agente tóxico ingerido não pode ser identificado, mas a toxicidade significativa é uma preocupação. O carvão ativado consiste em produtos de pirólise que foram especialmente limpos para produzir uma estrutura de poro interna na qual as substâncias podem ser adsorvidas, limitando, assim, sua absorção sistêmica. O carvão ativado pode ser administrado com antieméticos ou por tubo nasogástrico, quando necessário. A dose oral é de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal, com dose única máxima de 100 g. A eficácia na prevenção da absorção de agentes tóxicos diminui com o tempo; portanto, o carvão ativado deve ser administrado o mais rápido possível após a ingestão. No entanto, a eficácia documentada do carvão ativado na redução dos níveis sanguíneos dos agentes tóxicos não se traduziu em taxa de mortalidade reduzida em relatórios ou em estudos randomizados.[A2] A decisão de administrar o carvão ativado deve ser baseada em uma avaliação de risco/benefício que inclui a natureza da exposição, os efeitos clínicos exibidos durante a avaliação e a capacidade da unidade de saúde e da equipe. No caso de pacientes com provável desfecho clínico satisfatório, o risco e o esforço associados à administração de carvão ativado não são justificados. Seu uso é justificado em pacientes que se apresentam precocemente (1 a 2 horas) após exposições a uma grande quantidade de uma toxina preocupante que provavelmente será adsorvida ao carvão. O carvão ativado não deve ser usado em pacientes com risco de aspiração até que as vias respiratórias estejam seguras para minimizar a aspiração; a cabeça do paciente também deve estar elevada, a menos que haja contraindicação. O carvão ativado é contraindicado para pacientes com intestino perfurado, obstrução intestinal funcional ou mecânica, ingestão de um hidrocarboneto alifático puro, como gasolina ou querosene (nenhum benefício e risco aumentado de aspiração) e ingestão de ácido e álcali cáusticos (sem benefícios e obscurece endoscopia). Certos agentes, como lítio, ferro, sais metálicos e etanol, não são adsorvidos significativamente pelo carvão ativado, mas

seu uso não está impedido se o paciente tiver ingerido outros agentes tóxicos adsorvidos por carvão ativado. A aspiração pulmonar e a obstrução intestinal por carvão ativado inspirado são as complicações mais comuns; ambas ocorrem com mais frequência quando múltiplas doses de carvão ativado são administradas, mas podem ser evitadas pela suspensão do tratamento em pacientes com função intestinal subótima ou eliminação fecal diminuída.

**Esvaziamento gástrico**

Dois métodos de esvaziamento gástrico, xarope de ipeca e lavagem orogástrica por tubo de grande calibre, não são mais utilizados rotineiramente. Ambos são tratamentos relativamente inefetivos que aumentam potencialmente o risco de aspiração. Nenhum estudo bem desenhado documentou efeitos benéficos do esvaziamento gástrico, seja por lavagem ou xarope de ipeca, em comparação com o uso de carvão ativado sozinho. O esvaziamento gástrico por lavagem ou, raramente, por xarope de ipeca pode ser benéfico e deve ser realizado em pacientes que tiverem ingerido agentes tóxicos que não sejam adsorvidos por carvão ativado e sabidamente provoquem morbidade significativa ou para os quais a descontaminação agressiva possa oferecer a melhor chance de sobrevida (p. ex., colchicina, azida sódica, fluoracetato de sódio). A remoção de um agente tóxico líquido, como etilenoglicol, pode ser realizada por aspiração do conteúdo gástrico via tubo nasogástrico. As contraindicações para o esvaziamento gástrico incluem aquelas para o carvão ativado, diátese hemorrágica e ingestão de objetos cortantes. A colocação de um tubo endotraqueal antes da lavagem gástrica pode ser necessária para proteger as vias respiratórias em pacientes com diminuição do nível de consciência e comprometimento do reflexo do vômito, mas não é necessária em todos os casos. As principais complicações do esvaziamento gástrico incluem aspiração pulmonar, lacerações e perfurações esofágicas e laringospasmo (com lavagem).

**Irrigação intestinal**

A irrigação intestinal completa com uma solução de polietilenoglicol não absorvível tem sido recomendada para ferro e medicamentos de liberação prolongada, para agentes não adsorvidos ao carvão ativado e para “mulas” (contrabandistas que engolem pacotes de drogas ilícitas, geralmente heroína ou cocaína). A complicação mais comum é o vômito, e a irrigação intestinal completa é contraindicada em pacientes com perfuração intestinal, obstrução, hemorragia ou instabilidade hemodinâmica ou respiratória. A dose inicial recomendada é de 500 mℓ/h VO ou por tubo nasogástrico, com titulação para 2.000 mℓ/h conforme tolerado; o tratamento continua até que o efluente retal desapareça. Raramente, uma cirurgia é necessária para remover pacotes em contrabandistas que apresentem sintomas de toxicidade por cocaína ou estejam obstruídos; a toxicidade da heroína geralmente é tratada de forma adequada com naloxona. A remoção endoscópica dos pacotes de cocaína nunca deve ser tentada em razão do risco de ruptura dos mesmos.

## Antídotos

Poucos agentes tóxicos têm tratamentos específicos (Tabela 102.6). Embora os antídotos possam ser essenciais no tratamento de pacientes expostos a certos agentes tóxicos, seu uso não exclui a necessidade de cuidados de suporte contínuos e, em alguns casos, eliminação extracorpórea.

## Eliminação aumentada

Os métodos para acelerar a eliminação de agentes tóxicos ou drogas/medicamentos do corpo incluem múltiplas doses de carvão ativado, alcalinização urinária e remoção extracorpórea. Outro método, usando as resinas de troca iônica orais, sulfonato de poliestireno e colestiramina, aumentou experimentalmente a eliminação de lítio, digoxina, digitoxina e organoclorados, mas tem utilidade clínica limitada.

**Múltiplas doses de carvão ativado oral**

A justificativa para a administração de múltiplas doses de carvão ativado oral inclui a adsorção de qualquer agente tóxico remanescente no sistema digestório (p. ex., fármacos de liberação prolongada ou fármacos que retardem sua absorção, tais como anticolinérgicos); interferência na

recirculação êntero-hepática e enteroentérica de agentes tóxicos; e aumento da eliminação de medicamentos com meia-vida longa, volume de distribuição inferior a 1 ℓ/kg de peso corporal e baixa ligação às proteínas (denominada diálise gastrintestinal). As evidências existentes mostram a eliminação aumentada de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, salicilatos e teofilina, mas doses múltiplas de carvão ativado também podem ser eficazes para amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenotalitoína, piroxicam e sotalol. Não foi examinado adequadamente em grandes ensaios clínicos controlados se a eliminação aumentada fornecida por doses repetidas de carvão ativado se traduz em taxas de morbidade e mortalidade diminuídas, exceto para *Thevetia peruviana* (*Cascabela thevetia*) e ingestão de organofosforado, para os quais não mostrou benefício. As recomendações usuais são uma dose média de 12,5 g de carvão ativado (após a dose inicial de 1 g/kg de peso corporal, com dose única máxima de 100 g) administrada a cada 4 a 6 horas após a dose anterior. As contraindicações para carvão ativado em dose única também se aplicam ao carvão ativado multidose. As complicações relatadas incluem aspiração pulmonar, obstrução intestinal por coprólito de carvão e desequilíbrio hidreletrolítico de doses múltiplas de um catártico administrado simultaneamente.

**Alcalinização urinária**

A alcalinização da urina, que aumenta a eliminação renal de ácidos fracos, é usada principalmente para aumentar a eliminação de salicilatos, mas a eliminação de clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido fórmico, metotrexato e fenobarbital pode ser aumentada com esse método. A alcalinização urinária é realizada por um *bolus* IV de 1 a 2 mEq de bicarbonato de sódio por quilograma de peso corporal, seguido por três ampolas (150 mℓ) de bicarbonato de sódio (44 mEq/50 mℓ) em 850 mℓ de soro glicosado a 5% infundidos em velocidade duas a três vezes superior à velocidade de infusão de líquido de manutenção. O pH urinário deve ser verificado de hora em hora e a infusão deve ser ajustada para manter um pH urinário de 7,5 a 8,0. Potássio deve ser administrado simultaneamente para evitar hipopotassemia, que evita a alcalinização urinária porque o túbulo distal excreta íons hidrogênio em troca de potássio (Capítulos 108 e 109). O pH sérico deve ser monitorado e mantido abaixo de 7,55 para evitar alcalemia excessiva. As contraindicações para esta terapia incluem sobrecarga de volume e edema cerebral ou pulmonar. A acidificação urinária não é recomendada para aumentar a eliminação de bases fracas, como anfetaminas, em razão do perigo de precipitar mioglobina tubular em pacientes com rabdomiólise.

**Remoção extracorpórea**

As técnicas extracorpóreas aumentam a eliminação de alguns medicamentos e agentes tóxicos, especialmente aqueles que existem no sangue e são mal eliminados.[12] Esses medicamentos geralmente têm cinética de compartimento único, um volume de distribuição inferior a 1 ℓ/kg e depuração endógena inferior a 4 mℓ/min/kg (Tabela 102.7). Para a hemodiálise, o agente tóxico tem de ser hidrossolúvel, ter peso molecular inferior a 500 e exibir baixa ligação às proteínas. Para a terapia de substituição renal contínua, o agente tóxico deve ter um peso molecular menor que o limite de permeabilidade da membrana filtrante. Como grupo, essas últimas formas de eliminação são lentas e provavelmente têm benefício limitado para a maioria dos pacientes com intoxicação aguda. Raramente, a remoção extracorpórea tem sido usada para aminoglicosídeos, atenolol, brometo, carbamazepina, dietilenoglicol, isopropanol, magnésio, metformina, metotrexato, *N*-acetilprocainamida, fenobarbital, procainamida, sotalol e tricloroetanol (hidrato de cloral).

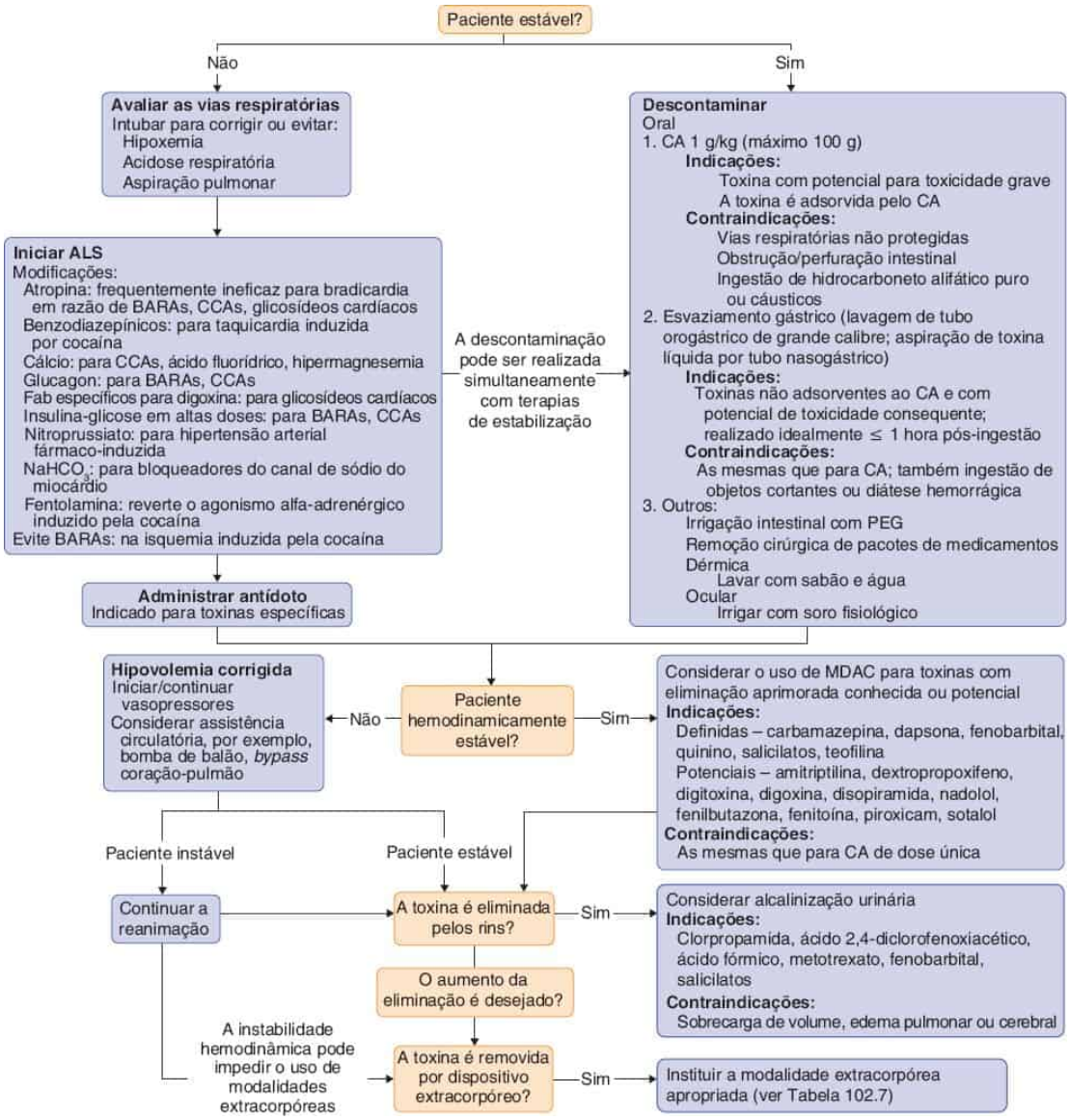


**FIGURA 102.2** **Algoritmo para o manejo das intoxicações agudas.** CA = carvão ativado; ALS = suporte avançado a vida; BARAs = antagonistas do receptor beta-adrenérgico; CCAs = antagonistas dos canais de cálcio do tipo L; MDAC = carvão ativado multidose; PEG = solução de polietilenoglicol não absorvível.

**Tabela 102.6** **Antídotos e indicações de uso.§**

| ANTÍDOTO | INDICAÇÃO DE USO | DOSE* | PONTO FINAL DO TRATAMENTO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| Ácido folínico (ácido tetra-hidrofólico [leucovorina]) | Metanol<br>Metotrexato | Intoxicação por metanol: 50 mg IV a cada 4 h<br>Sobredosagem do metotrexato: 100 mg/m$^2$ IV | Metanol: metanol indetectável, acidose metabólica resolvida | Tratamento essencial para ambos os agentes tóxicos<br>Pouca preocupação com a dosagem excessiva quando |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | durante 15 a 30 min a cada 3 a 6 h; dosagem mais baixa quando usada como “resgate” na quimioterapia | Metotrexato: nível sérico < 1 × 10–8 mol/ℓ | usado para superdosagem de metotrexato<br>Metotrexato: grandes superdosagens podem exigir uma dose aumentada<br>Glucarpidase administrada 2 a 4 h antes ou depois do ácido folínico |
| Antiveneno, Crotalidae (Fab)[†¶A3] | Picadas de serpentes peçonhentas do gênero Crotalus (p. ex., cascavéis, *Agkistrodon contortrix*) | 4 a 6 ampolas; repetir para persistência ou piora do quadro clínico; doses repetidas de 2 ampolas às 6, 12 e 18 h após a dose inicial do antiveneno são recomendadas | Parada na progressão do edema circunferencial e proximal<br>Resolução dos efeitos sistêmicos | Melhor perfil de segurança do que o antiveneno derivado de equinos<br>Dosagem repetitiva indicada para edema recorrente dos tecidos moles<br>Menos efetivo na correção de distúrbios hematológicos (ou seja, coagulação e plaquetas) |
| Antiveneno, *Latrodectus* (equino)[† ¶] | Aranha viúva-negra (*Latrodectus* sp.) | 1 ampola diluída em 50 a 100 mℓ de soro fisiológico, infundida em 1 h; pode repetir | Resolução dos sintomas, sinais vitais normais | A diluição e a infusão lenta são essenciais para evitar reação anafilactoide<br>As indicações incluem dor intensa que não responda a opioides e hipertensão arterial sistêmica grave<br>Pode ocorrer doença do soro<br>Cálcio IV não é efetivo |
| Atropina | Carbamatos<br>Agentes com ação no sistema nervoso<br>Compostos organofosforados | 2 mg IV; dobrar a dose a cada 5 min para atingir a atropinização e estabilidade hemodinâmica; então iniciar a infusão contínua de 10 a 20% da dose | Cessação de secreções orais e pulmonares excessivas, > 80 bpm, PAS > 80 mmHg | Dobrar a dose a cada 5 min (p. ex., 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg) estimada para atingir a atropinização em 30 min<br>Interromper a infusão quando o paciente desenvolver sinais |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | total de estabilização por hora | | ou sintomas de toxíndrome anticolinérgica (ver Tabela 102.1); reiniciar a infusão mais lentamente quando os sinais ou sintomas diminuírem |
| Azul de metileno | Agentes produtores de metemoglobina | 1 a 2 mg/kg de peso corporal (0,1 a 0,2 mℓ/kg de 1%) de azul de metileno durante um período de 5 min; repetir a dose para sinais ou sintomas persistentes ou recorrentes | Resolução da dispneia e estado mental alterado | Usar se o paciente for sintomático (ou seja, dispneico, estado mental alterado)<br>A dose máxima não deve exceder 7 mg/kg (0,7 mℓ/kg)<br>Contraindicado para pacientes com deficiência de G6PD; pode causar hemólise<br>Alguns agentes tóxicos (p. ex., dapsona) podem exigir tratamento prolongado |
| Bicarbonato de sódio<br>($NaHCO_3$) | Reversão de bloqueadores do canal de sódio do miocárdio (p. ex., antidepressivos cíclicos, cocaína, antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio – com $\tau_{recuperação}$ > 1 s, piperidina fenotiazinas (tioridazina, mesoridazina) | 1 a 2 mEq $NaHCO_3$/kg por bolus intermitente; repetir conforme necessário | Estreitamento do QRS prolongado, resolução de arritmias ventriculares, reversão da hipotensão | Monitorar o pH sanguíneo (pH ideal aproximadamente 7,50); evitar pH > 7,55 |
| | Distribuição alterada nos tecidos ou eliminação aumentada de salicilatos; pode ser usado para herbicidas clorofenoxi, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital | 1 a 2 mEq $NaHCO_3$/kg, seguidos por 3 ampolas (150 mℓ) de $NaHCO_3$ (44 mEq por 50 mℓ) em 850 mℓ de SG5%, infundidos em 2 a 3 vezes a | Salicilato sérico < 30 mg/dℓ e paciente clinicamente estável | pH-alvo do sangue: 7,50 a 7,55<br>Monitorar o pH urinário de hora em hora; ajustar infusão para manter o pH da urina de 7,5 a 8,0 (evitar pH do sangue > 7,55)<br>Monitorar GA<br>Manter a normopotassemia para |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | velocidade da infusão de manutenção | | possibilitar a alcalinização da urina |
| Cloreto de pralidoxima | Compostos organofosforados<br>Agentes nervosos: sarin, VX | 30 mg/kg IV em *bolus* (máximo de 2 g) ao longo de 30 min, seguido por infusão contínua de 8 a 10 mg/kg/h (máximo de 650 mg/h) | Resolução dos sinais e sintomas, atropina não é mais necessária | Pode administrar a dose inicial em um período de 2 min para efeitos clínicos com risco à vida<br>Administrar precocemente quando o diagnóstico for conhecido ou fortemente suspeito<br>Variável de eficácia, dependendo do organofosfato<br>Organofosfatos lipossolúveis podem exigir tratamento prolongado |
| Deferoxamina | Sais de ferro | Iniciar com 5 mg/kg/h, titular para 15 mg/kg/h IV (máximo 8 g/dia)<br>Leve a moderada: administrar por 6 a 12 h<br>Toxicidade grave: administrar por 24 h | Resolução dos sinais e sintomas clínicos<br>Não usar a cor da urina, que é um marcador não confiável para depuração do ferro<br>Os testes laboratoriais não são confiáveis durante a administração do antídoto | Indicações: pacientes sintomáticos com letargia, forte dor abdominal, hipovolemia, acidose, choque; qualquer paciente sintomático com nível de ferro sérico máximo > 350 g/dℓ<br>A terapia prolongada pode causar toxicidade pulmonar |
| Dimercaprol (BAL) | Sais de arsênico<br>Sais de chumbo<br>Mercúrio, elementar e sais inorgânicos | Arsênico inorgânico: 3 a 5 mg/kg IM a cada 4 h por 48 h e depois a cada 12 h por 7 a 10 dias<br>Chumbo: 75 mg/m$^2$ (4 mg/kg) IM a cada 4 h por 5 dias<br>Mercúrio inorgânico: 5 mg/kg IM, depois 2,5 | Arsênico: arsênico na urina de 24 h < 50 µg/ℓ<br>Chumbo: encefalopatia resolvida, nível sanguíneo de chumbo < 100 µg/dℓ e terapia com succímero pode ser iniciada<br>Mercúrio, elementar e inorgânico: mercúrio urinário de 24 h < 20 µg/ℓ | Formulado em óleo de amendoim; injeção IM dolorosa e cuidado com alergia<br>A dose máxima de adulto é 3 g/dia<br>BAL iniciado 4 h antes do início do CaNa2EDTA concomitante para encefalopatia por chumbo<br>A dosagem não está bem estabelecida para toxicidade do arsênico e mercúrio elementar ou inorgânico; não usado |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | mg/kg IM a cada 12 h por 10 dias ou até que o paciente melhore clinicamente | | para envenenamento por mercúrio orgânico<br>Efeitos adversos: injeções dolorosas, febre, diaforese, agitação, cefaleia, salivação, náuseas e vômitos, hemólise em pacientes com deficiência de G6PD, quelação de metais essenciais<br>Verificar os níveis de metais essenciais se a quelação for prolongada<br>O succímero está substituindo o BAL para muitas indicações, exceto encefalopatia por chumbo<br>Os desfechos do tratamento para arsênico e mercúrio incluem a melhora da condição clínica |
| Edetato de cálcio dissódico ($CaNa_2EDTA$) | Chumbo | 1.500 mg/m$^2$/24 h (máximo 3 g) por infusão contínua | Tratar por 5 dias, seguido por hiato de 2 dias; repetir até a resolução da encefalopatia, nível de chumbo < 100 µg/dℓ e tratamento com succímero pode ser iniciado | Uso em pacientes com encefalopatia por chumbo ou nível de chumbo > 100 g/dℓ<br>Administrar BAL 4 h antes de iniciar o CaNa2 EDTA<br>Hidratar o paciente e estabelecer um bom débito urinário antes de iniciar a terapia<br>Evitar a tromboflebite diluindo em soro fisiológico ou SG5% a uma concentração ≤ 0,5%<br>A substituição do Na2EDTA pode causar hipocalcemia fatal |
| Emulsão lipídica | Cardiotoxicidade de anestésicos locais (p. ex., bupivacaína, ropivacaína) e outros agentes | Usar a formulação de 20%<br>*Bolus* inicial: 1,5 mℓ/kg IV durante 1 min, | Retorno da estabilidade hemodinâmica | Usar para outros agentes que não bupivacaína com base em experimentos com animais e relatos de casos em humanos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | tóxicos lipofílicos:<br>Provisório: verapamil, diltiazem, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, propranolol e outros agentes tóxicos lipofílicos | seguido imediatamente por infusão de 0,25 mℓ/kg/min por 30 a 60 min<br>Pode repetir o *bolus* para assistolia | | Usar se as medidas de suporte vital avançadas falharem; continuar a RCP conforme necessário durante a administração do medicamento |
| Fisostigmina | Agentes anticolinérgicos (p. ex., difenidramina, trombeta [*Datura* sp.], escopolamina) | 1 a 2 mg IV durante o período de 5 min; pode repetir em 5 min se nenhum efeito e os efeitos colinérgicos não ocorrerem | Reversão dos efeitos anticolinérgicos | A duração do efeito é 60 a 90 min<br>Benzodiazepínicos usados para tratamento subsequente de agitação e convulsões; fisostigmina adicional raramente usada (p. ex., convulsões refratárias ou agitação)<br>Os efeitos adversos incluem convulsões, secreções orais excessivas, bradiarritmias; contraindicada na toxicidade do antidepressivo cíclico |
| Flumazenil | Benzodiazepínicos | 0,1 mg/min IV para uma dose total de 1 mg<br>Alternativa: 0,2 mg IV por 2 min. Repetir com 0,3 mg e 0,5 mg. A dose total permanece em 1,0 mg | Reversão do coma | Limitar o uso à reversão da ventilação inadequada em pacientes intoxicados com benzodiazepínicos<br>A abstinência aguda de benzodiazepínicos pode ocorrer em pacientes dependentes de benzodiazepínicos<br>Aumenta a pressão intracraniana e o risco de convulsões na presença de distúrbio convulsivo subjacente ou ingestão de agentes tóxicos que induzem convulsões |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Monitorar sedação até 2 h após a última dose |
| Fomepizol | Etilenoglicol<br>Metanol | Dose inicial: 15 mg/kg em bolus IV<br>10 mg/kg IV a cada 12 h para 4 doses (48 h)<br>Todas as doses subsequentes: 15 mg/kg IV, 12/12 h<br>Quando HD é realizada:<br>Início da HD: dose adicional se > 6 h desde a última dose<br>HD em andamento: 4/4 h<br>Fim da HD (com base no horário da última dose): < 1 h, nenhuma dose até a próxima dose programada imediatamente após a conclusão da HD; 1 a 3 h, dose de 50%; > 3 h, dose 100% | Para ambos: nível sérico < 25 mg/dℓ e acidose metabólica resolvida | Começar imediatamente se houver suspeita de álcool tóxico, sem esperar pelos níveis de confirmação<br>A dose não é afetada pelo tempo de intervalo das doses |
| Fragmentos de anticorpos específicos para digoxina (Fab) | Digoxina<br>Digitálicos e plantas relacionadas (p. ex., oleandro, lírio-do-vale)<br>Outros glicosídeos cardíacos (p. ex., bufadienolidos [sapos *Bufo*]) | Dose de digoxina ou nível sérico desconhecido, ou para planta ou sapo: toxicidade aguda – 10 a 20 ampolas; toxicidade crônica – 3 a 6 ampolas<br>Dose conhecida de digoxina: número de ampolas = (mg ingeridos × 0,8) ÷ 0,5<br>Nível sérico de digoxina conhecido: número de ampolas = [nível | Resolução da hiperpotassemia, bradiarritmias sintomáticas, arritmias ventriculares, BAV Mobitz II ou de terceiro grau | Cada ampola se liga a 0,5 mg de digoxina ou digitoxina<br>Monitorar os níveis de ECG e potássio<br>Os níveis séricos de digoxina não são confiáveis após a administração do antídoto, a menos que o teste seja específico para digoxina sérica livre |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | sérico (ng/mℓ) × peso (kg)] ÷ 100<br>Dose de infusão ao longo de 30 min | | |
| Glucagon | Antagonistas do receptor beta-adrenérgico<br>Antagonistas do canal de cálcio | *Bolus* IV de 3 a 5 mg; pode repetir para atingir o efeito clínico, em seguida, infusão de 2 a 10 mg/h | Reversão da hipotensão e bradicardia; infusão cônica | Pode precipitar o vômito; preparar-se para proteger as vias respiratórias<br>Ocorre hiperglicemia leve<br>Doses máximas desconhecidas; doses em *bolus* de até 30 mg relatadas<br>A duração do efeito é de 15 min; portanto, a infusão deve ser iniciada imediatamente |
| Hidroxocobalamina | Cianeto | Inicial: 5 g IV durante um período de 15 min<br>Segunda dose: 5 g IV por 15 min a 2 h; a dose total máxima é de 10 g<br>Cada dose de hidroxocobalamina é seguida por tiossulfato de sódio 25%: 50 mℓ (12,5 g) IV por um período de 10 min | Resolução da acidose láctica e sinais clínicos moderados a graves e sintomas: convulsões, coma, dispneia, apneia, hipotensão, bradicardia | Pode ser administrado em bolus IV se o paciente estiver em parada cardíaca<br>Não infundir hidroxocobalamina e tiossulfato de sódio no mesmo acesso IV<br>Efeitos adversos: descoloração vermelha do plasma, urina, mucosas, pele; hipertensão transitória<br>Interferência com ensaios colorimétricos laboratoriais:<br>Níveis aumentados: bilirrubina; creatinina; glicose; hemoglobina; magnésio; cooximetria Hb |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | total, COHb%, MetHb%<br>Níveis diminuídos: AST, ALT, creatinina, cooximetria $O_2$ Hb% |
| Insulina-glicose (terapia euglicêmica hiperinsulinêmica) | Antagonistas do canal de cálcio<br>Antagonistas do receptor beta-adrenérgico | Insulina regular, *bolus* de 1 U/kg, seguida de 0,5 a 1 U/kg/h; titular até 10 U/kg/h conforme necessário<br>Titular 50% de glicose IV para evitar hipoglicemia e repor o potássio sérico conforme necessário | Reversão da depressão miocárdica | Iniciar cedo para reverter a depressão miocárdica<br>Monitorar glicose e potássio; hipoglicemia pode ocorrer durante e após a terapia<br>A hiperglicemia resulta da resistência à insulina induzida por antagonistas dos canais de cálcio, e as necessidades iniciais de glicose podem ser menores do que o esperado<br>A recuperação pode ser anunciada pela normalização dos níveis de glicose, com aumento da glicose necessária para evitar a hipoglicemia |
| L-Carnitina | Hiperamonemia induzida por valproato ou hepatotoxicidade | 100 mg/kg (máximo de 6 g) IV por 30 min, então 15 mg/kg IV por um período de 30 min a cada 4 h (máximo de 6 g/dia) | Tratar até ocorrer melhora clínica | A levocarnitina é a forma ativa<br>Ajustar a dose em caso de DRET |
| *Kit* de antídoto de cianeto<br>Nitrito de amila | Cianeto | Nitrito de amila: pérolas de 0,3 mℓ, | Resolução da acidose láctica e sinais clínicos e | Coordenar nitrito de amila com oxigenação |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nitrito de sódio<br>Tiossulfato de sódio<br>[A hidroxocobalamina é preferível, se disponível, ver anteriormente] | | esmagar e inalar durante um período de 30 s<br>Nitrito de sódio 3%: 10 mℓ IV durante um período de 10 min<br>Tiossulfato de sódio 25%: 50 mℓ (12,5 g) IV durante um período de 10 min | sintomas moderados a graves: convulsões, coma, dispneia, apneia, hipotensão, bradicardia | contínua e administrar apenas até que a infusão de nitrito de sódio seja iniciada; nitritos podem produzir hipotensão e excesso de metemoglobinemia<br>A dose de nitrito de sódio deve ser ajustada se o paciente tiver hemoglobina < 12 g/dℓ<br>A dosagem de tiossulfato de sódio pode ser repetida |
| *N*-Acetilcisteína (NAC)[11] | Paracetamol[A4]<br>Outras hepatotoxinas: tetracloreto de carbono, clorofórmio, óleo de poejo | Oral (total de 72 h)<br>Ataque: 140 mg/kg<br>Manutenção (começando 4 h após o ataque): 70 mg/kg 4/4 h × 17 doses<br>IV (total de 21 h)<br>Ataque: 150 mg/kg em um período de 1 h<br>Infusão de manutenção: 12,5 mg/kg/h em um período de 4 h, então 6,25 mg/kg/h em 16 h como infusão contínua<br>A administração | No final do tratamento, repetir os níveis de AST e APAP: se AST normal e APAP não detectado, o tratamento está concluído; se AST normal e APAP detectado, continuar NAC; se AST estiver elevada, continuar NAC<br>Após o paciente ter recebido o curso completo do tratamento com NAC, se RNI ≥ 2,0 ou hepatotoxicidade grave presente (AST > 1.000 U/l), continuar NAC até RNI < 2,0 e a aminotransferase normalizar | Mais efetiva se iniciada nas 8 h seguintes à ingestão de paracetamol; pode ser iniciada a qualquer momento após a ingestão e é benéfica em pacientes com hepatotoxicidade grave<br>A duração mais longa do tratamento pode ser necessária em pacientes com níveis de paracetamol persistentemente elevados ou hepatotoxicidade contínua<br>Desfechos do tratamento simplificados para facilidade de uso<br>Resultado da RNI não é indicador válido se PFC foi |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | intravenosa é preferida | | administrado recentemente |
| Naloxona | Opioides | Possível dependência de opioides: 40 a 50 µg (0,04 a 0,05 mg) IV titulado para cima até a reversão, evitando a retirada se houver preocupação com dependência de opioides<br>Dependência de opioides improvável: 0,4 mg por qualquer via e titular até 10 mg<br>Infusão contínua: estabelecer a dose em bolus necessária para reverter a depressão respiratória; começar a infundir dois terços da dose reversa a cada hora e titular para manter a respiração adequada; *bolus* repetido com metade da dose de reversão 15 min após a reversão da depressão respiratória | Inicial: reversão da depressão respiratória com resolução da hipoxia e hipercapnia<br>Final: resolução do SNC e depressão respiratória<br>Evitar o despertar rápido e completo em pacientes dependentes de opioides, uma vez que a duração da naloxona é mais curta do que a maioria dos opioides, e nova sedação que requeira observação prolongada é provável | Pré-ventilar pacientes com depressão respiratória por ventilação com reanimador manual ou “bolsa autoinflável” ou intubação antes da administração<br>Usar doses menores em pacientes dependentes de opioides<br>Alguns opioides (p. ex., buprenorfina) podem exigir doses maiores de naloxona<br>Usar infusão contínua para sintomas recorrentes e ação prolongada de algumas formulações (p. ex., morfina de liberação prolongada, metadona)<br>Pode ocorrer nova sedação<br>Não usar naltrexona para reverter a toxicidade aguda |
| Octreotida | Hipoglicemia | 50 mg SC, 6/6 h | A resolução da | Manter a infusão de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | induzida por sulfonilureia | | hipoglicemia e glicose não é mais necessária para manter a euglicemia | glicose conforme necessário<br>Não usar para hipoglicemia induzida por insulina |
| Oxigênio hiperbárico (HBO) | Monóxido de carbono COHb > 25% independente dos sintomas, 15% se grávida<br>Sintomas ou achados graves com qualquer concentração elevada de COHb<br>Experimental: tetracloreto de carbono, cianeto, sulfeto de hidrogênio | 3,0 atm de pressão por 60 min (25 min $O_2$, 5 min de ar, 25 min $O_2$, 5 min de ar), depois 2,0 atm por 65 min (30 min $O_2$, 5 min de ar, 30 min $O_2$), então superficializar para 1,0 atm | Um tratamento<br>Tratamento repetido controverso | Monóxido de carbono: os protocolos de tratamento podem variar<br>HBO indicado para perda de consciência; convulsões; disfunção cerebelar; cognição prejudicada; cefaleia, náuseas/vômitos persistentes após 4 h de tratamento com $O_2$, independentemente do nível de carboxi-hemoglobina repetido |
| Piridoxina | Etilenoglicol<br>Isoniazida<br>Monometil-hidrazina (cogumelo *Gyromitra esculenta*) | 100 mg IV<br>5 g IV, repetir para convulsões refratárias | Uma dose<br>Resolução das convulsões | Eficácia teórica para o etilenoglicol para aumentar a eliminação de metabólitos tóxicos<br>A piridoxina pode ser necessária mesmo com benzodiazepínicos para interromper as convulsões, mas o paciente pode permanecer em coma (isoniazida, cogumelos G*yromitra*)<br>A dosagem excessiva pode causar neuropatia |
| Sais de cálcio‡ | Ácido fluorídrico | Toxicidade sistêmica: gliconato de cálcio 10%, 1 a 3 g (10 a 30 mℓ) por dose IV durante um período de 10 min; repetir conforme | Reversão das manifestações de hipocalcemia e hiperpotassemia potencialmente fatal<br>Tópico: reversão da dor neuropática grave resultante da exposição dérmica | Pode diluir e administrar por via intra-arterial ou IV com um bloqueio de Bier para exposições de extremidades e queimaduras<br>Tópico: aplicar na pele sob o curativo oclusivo |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | necessário a cada 5 a 10 min<br>Toxicidade tópica: cloreto de cálcio a 10%, 1 g (10 mℓ) misturado com lubrificante solúvel em água | | |
| Antagonistas do canal de cálcio | Cloreto de cálcio 10%, 10 mℓ (1 g) durante 10 min; pode ser administrado em 1 min se estiver gravemente doente<br>Gliconato de cálcio 10%, 30 mℓ (3 g) durante 10 min; pode ser administrado em 1 min se estiver gravemente doente | Reversão da hipotensão; pode não reverter a bradicardia | *Todas as indicações:*<br>Monitorar os níveis de cálcio ionizado. O extravasamento IV causa necrose do tecido, especialmente com cloreto de cálcio<br>Pode infundir mais rapidamente para condições de risco à vida imediato (ou seja, em 1 min)<br>O cloreto de cálcio contém três vezes mais cálcio elementar do que o gliconato de cálcio |
| Hipermagnesemia | Gliconato de cálcio 10%, 1 a 2 g (10 a 20 mℓ) por dose IV durante o período de 10 min; repetir conforme necessário a cada 5 a 10 min | Reversão da depressão respiratória, hipotensão e bloqueios na condução cardíaca | Terapias simultâneas para aumentar a eliminação de magnésio devem ser instituídas |
| Hiperpotassemia (exceto glicosídeos cardíacos) | Gliconato de cálcio 10%, 1 g (10 mℓ) por dose IV durante um período de 10 min; repetir conforme necessário a | Reversão da depressão miocárdica e atrasos na condução | Pode precipitar arritmias ventriculares |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | cada 5 a 10 min | | |
| | Hipocalcemia (p. ex., etilenoglicol) | Gliconato de cálcio 10%, 0,5 a 1,0 g (5 a 10 mℓ) por dose ao longo do período de 10 min; repetir conforme necessário a cada 10 min | Reversão de tetania | Corrigir a hipocalcemia sintomática; evitar a administração excessiva que pode aumentar a produção de cristais de oxalato de cálcio no envenenamento por etilenoglicol |
| Succímero (DMSA) | Arsênico<br>Chumbo<br>Mercúrio, todas as formas | 10 mg/kg/dose, 8/8 h por 5 dias, depois 12/12 h por 14 dias<br>Duas semanas sem medicamento; repetir se o desfecho do tratamento não for alcançado | Arsênico na urina de 24 h < 50 µg/ℓ<br>Chumbo: resolução da encefalopatia, sinais/sintomas gastrintestinais, neuropatia, nefropatia, artralgias, mialgias e nível de chumbo no sangue < 70 µg/dℓ<br>Mercúrio na urina de 24 h < 20 µg/ℓ<br>Mercúrio, orgânico: desfecho não bem estabelecido | Quelante oral; os efeitos adversos incluem erupção cutânea, elevações transitórias de AST e fosfatase alcalina e desconforto gastrintestinal; ocorre quelação mínima de metais essenciais<br>A dosagem de arsênico e mercúrio não está bem estabelecida<br>Desfecho terapêutico para mercúrio orgânico não estabelecido; neurotoxicidade não responsiva à terapia de quelação; sugerir quelação até o nível do mercúrio no sangue dentro da faixa de valores normais para laboratório de referência |
| Vitamina K | Anticoagulantes antagonistas da vitamina K (p. ex., varfarina, rodenticidas anticoagulantes de ação prolongada) [observe que isso não é para normalizar uma RNI | Subcutâneo: fitonadiona ($K_1$), 10 a 25 mg, repetir a cada 6 a 12 h até que a vitamina $K_1$ oral comece<br>Oral: 25 a 50 mg 6/6 h; doses | RNI é normal 48 a 72 h após a interrupção da terapia com vitamina $K_1$<br>Também pode monitorar a atividade do fator VII | A reação anafilactoide pode ocorrer com a administração por via intravenosa rápida<br>Sangramento grave também pode exigir PFC, concentrado de proteína de protrombina (uso diferente do aprovado em bula) ou |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | supraterapêutica em pacientes recebendo varfarina] | maiores podem ser necessárias | concentrados de fatores<br>Base de decisão de tratamento ao encontrar RNI elevada; não administrar vitamina $K_1$ profilática<br>A terapia oral pode ser necessária por meses com envenenamento por rodenticida anticoagulante de ação prolongada decorrente da lipofilicidade do agente tóxico, com eliminação lenta do corpo |

*As concentrações de dose e os tempos de infusão não são fornecidos. As dosagens dos medicamentos podem exigir ajuste em pacientes com insuficiência renal ou hepática. † Administrar antiveneno em uma configuração monitorada; o antiveneno deve ser reconstituído e depois diluído; inicialmente infundir a 2 a 5 mℓ/h, e dobrar a velocidade de infusão a cada 5 minutos, conforme tolerado para administrar antiveneno durante um período de 1 hora. ‡Solução de cloreto de cálcio a 10% = 100 mg/mℓ (27,2 mg/mℓ de cálcio elementar); solução de gliconato de cálcio a 10% = 100 mg/mℓ (cálcio elementar 9 mg/mℓ). §Ver também o Capítulo 104, Lesões por envenenamento. ¶Dada a relativa infrequência de uso desses antídotos, é prudente que, quando possível, as indicações, alternativas e doses para esses antídotos sejam confirmadas, se possível, com um centro de controle de veneno ou médico toxicologista. GA = gasometria arterial; ALT = alanina aminotransferase; APAP = acetil-*p*-aminofenol (paracetamol); AST = aspartato aminotransferase; BAL = antilewisite britânico; SNC = sistema nervoso central; COHb% = percentual de carboxi-hemoglobina; RCP, reanimação cardiopulmonar; SG5% = soro glicosado a 5%; DMSA = ácido 2,3-dimercaptossuccínico; ECG = eletrocardiograma; PFC = plasma fresco congelado; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; Hb = hemoglobina; HD = hemodiálise; RNI = razão normalizada internacional; MetHb% = percentual de metemoglobinemia; $O_2$ Hb% = porcentagem de oxi-hemoglobina; t recuperação = velocidade de recuperação do bloqueio da substância.

**Tabela 102.7 Agentes tóxicos comuns removidos por hemodiálise.**

| AGENTES TÓXICOS | INDICAÇÕES | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| Ácido valproico | Intoxicação grave com concentração sérica > 850 mg/ℓ | As indicações clínicas incluem disfunção hepática; coma, especialmente com hiperamonemia; deterioração do estado clínico apesar do suporte agressivo |
| Etilenoglicol | Nível sérico ≥ 50 mg/dℓ ou níveis mais baixos com acidose metabólica concomitante e evidências de toxicidade no órgão-alvo | A HD não é necessária rotineiramente para o paciente com depuração de creatinina e estado acidobásico normais que esteja recebendo fomepizol |
| Fenobarbital | Indicações clínicas | Raramente necessário, exceto quando o paciente está hemodinamicamente instável apesar de suporte agressivo |
| Lítio* | Indicações clínicas, principalmente toxicidade do SNC (p. ex., diminuição | Usar dialisato contendo bicarbonato para diminuir o sequestro intracelular de lítio por antiportador Na+/K+ |

| | | |
|---|---|---|
| | do nível de consciência, ataxia, coma, convulsões) | |
| Metanol | Nível sérico ≥ 50 mg/dℓ ou níveis mais baixos com acidose metabólica concomitante e evidências de toxicidade no órgão-alvo | Geralmente a HD é necessária em razão da meia-vida de eliminação lenta na presença de fomepizol (média, 52 h; intervalo, 22 a 87 h), mesmo em pacientes sem acidose metabólica ou evidências de toxicidade no órgão-alvo |
| Salicilatos | Toxicidade aguda: nível sérico ≥ 100 mg/dℓ sem anormalidade clínica ou < 100 mg/dℓ quando há indicação clínica<br>Toxicidade crônica: qualquer indicação clínica | A ligação às proteínas séricas diminui com o aumento dos níveis tóxicos, aumentando a concentração de salicilato livre disponível para a remoção da HD; as indicações clínicas são uma ou mais das seguintes: estado mental alterado, convulsões, edema pulmonar, acidose intratável, insuficiência renal |

*A hemodiafiltração remove o lítio; o benefício clínico desta técnica é desconhecido. SNC = sistema nervoso central; HD = hemodiálise.

## PROGNÓSTICO

Quase todos os pacientes que chegam vivos ao hospital sobrevivem com os cuidados adequados. As taxas de mortalidade de pacientes internados são de 0,2 a 0,5%.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Vijayakumar HN, Kannan S, Tejasvi C, et al. Study of effect of magnesium sulphate in management of acute organophosphorous pesticide poisoning. *Anesth Essays Res*. 2017;11:192-196.

A2. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:482-487.

A3. Maduwage K, Buckley NA, de Silva HJ, et al. Snake antivenom for snake venom induced consumption coagulopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD011428.

A3b. Razavizadeh AS, Zamani N, Ziaeefar P, et al. Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:547-554.

A4. Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD003328.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Hempstead K, Phillips J. Divergence in recent trends in deaths from intentional and unintentional poisoning. *Health Aff (Millwood)*. 2019;38:29-35.
2. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, et al. 2015 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54:924-1109.

2b. Henretig FM, Kirk MA, McKay CA, Jr. Hazardous chemical emergencies and poisonings. *N Engl J Med*. 2019;380:1638-1655.

3. Eddleston M. Novel clinical toxicology and pharmacology of organophosphorus insecticide self-poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:341-360.

3b. Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestion of caustic substances. *N Engl J Med*. 2020;382:1739-1748.
4. Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:469-480.
4b. Chiew AL, James LP, Isbister GK, et al. Early acetaminophen-protein adducts predict hepatotoxicity following overdose (ATOM-5). *J Hepatol*. 2020;72:450-462.
5. White J, Weinstein SA, De Haro L, et al. Mushroom poisoning: a proposed new clinical classification. *Toxicon*. 2019;157:53-65.
6. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol*. 2016;54:194-221.
7. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, et al. Experts consensus recommendations for the management of calcium channel blocker poisoning in adults. *Crit Care Med*. 2017;45:e306-e315.
8. Kraut JA, Mullins ME. Toxic alcohols. *N Engl J Med*. 2018;378:270-280.
9. Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:1137-1146.
9b. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate toxicity. *N Engl J Med*. 2020;382:2544-2555.
10. Graudins A, Lee HM. Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:453-461.
11. ACMT Position Statement. Duration of intravenous acetylcysteine therapy following acetaminophen overdose. *J Med Toxicol*. 2017;13:126-127.
12. Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *Kidney Int*. 2018;94:682-688.

**Um paciente procura o pronto-socorro com acidose metabólica após exposição a uma toxina desconhecida. Para qual das seguintes etiologias tóxicas está indicada a hemodiálise?**

- A. Paracetamol.
- B. Ácido acetilsalicílico.
- C. Monóxido de carbono.
- D. Cianeto.
- E. Álcool isopropílico.

Concluir questão

**Um paciente de meia-idade que está inscrito em um programa de manutenção com metadona procura o pronto-socorro com estado mental alterado. Ao exame físico, ele está profundamente entorpecido e tem frequência respiratória de 4/min com uma leitura de saturação de oxigênio no oxímetro de pulso de 85%. Qual das opções a seguir é a abordagem inicial ideal?**

- A. Ventilação com reanimação manual ou “bolsa autoinflável”.

- B. Intubação e ventilação.
- C. Estimulação irritante.
- D. Naloxona, 2 mg IV.
- E. Cânula nasal de oxigênio.

Concluir questão

**Uma jovem com história pregressa de depressão se apresenta ao pronto-socorro após iniciar um segundo medicamento psiquiátrico. Seus sinais vitais iniciais incluem temperatura corporal de 42,2°C. Após o resfriamento externo, que farmacoterapia específica pode ser fornecida?**

- A. Paracetamol.
- B. Cipro-heptadina.
- C. Dantroleno.
- D. Diazepam.
- E. Difenidramina.

Concluir questão

**Em um paciente com superdosagem aguda intencional com intenção suicida, qual dos seguintes exames laboratoriais é obrigatório?**

- A. Nível de paracetamol.
- B. Nível de gonadotrofina coriônica humana beta.
- C. Nível de ácido acetilsalicílico.
- D. Nível de monóxido de carbono (carboxi-hemoglobina).
- E. Rastreamento de substâncias químicas na urina.

Concluir questão

**Qual dos seguintes métodos de descontaminação gastrintestinal deve ser executado na maioria dos pacientes com exposição oral a venenos?**

- A. Êmese induzida por ipeca.
- B. Sem descontaminação.
- C. Carvão ativado oral.
- D. Lavagem orogástrica.
- E. Irrigação intestinal inteira.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, a população e os profissionais de saúde contam com um 0800 para tirar dúvidas e fazer denúncias relacionadas com intoxicações. O Disque-Intoxicação, criado pela Anvisa, atende pelo número 0800-722-6001. A ligação é gratuita, e o usuário é atendido por uma das 36 unidades da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat). A Renaciat é uma rede coordenada pela Anvisa, criada em 2005 pela resolução RDC nº 19. É composta por 36 Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Ciats) espalhados em 19 estados brasileiros. Os Ciats funcionam em hospitais universitários, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e fundações (ver https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/disque-intoxicacao).

# 103

# ASPECTOS CLÍNICOS DO TRAUMATISMO E DAS QUEIMADURAS

ROBERT L. SHERIDAN

O manejo dos pacientes feridos ou queimados é complexo, não apenas por causa do grande número de distúrbios anatômicos potenciais, mas também por causa das cascatas fisiológicas complexas desencadeadas pelas lesões. Embora sejam mais intensos após queimaduras extensas, distúrbios fisiológicos estereotipados ocorrem em todas as lesões. Como resultado, as intervenções necessárias são frequentemente previsíveis, independentemente do mecanismo da lesão.

## EPIDEMIOLOGIA

Traumatismo é um enorme problema de saúde pública. Só nos EUA, a cada ano, cerca de 2,5 milhões de pessoas ficam feridas e 40.000 morrem em acidentes automobilísticos, e cerca de 78.000 ficam feridas e 32.000 morrem por ferimentos a bala. Queimaduras e quedas seguem em frequência. Em todo o mundo, as lesões por traumatismo e queimaduras são a principal causa de morte em crianças e adultos jovens. Na meia-idade e nos idosos, as lesões perdem apenas para o câncer e as doenças cardíacas como causa de morte. Muitos sobreviventes de traumatismos e queimaduras a longo prazo têm altos graus de deficiência, o que cria um problema particularmente difícil, dada a pouca idade de muitas vítimas.

A morte após ferimentos tem uma distribuição trimodal. Pelo menos 50% das fatalidades ocorrem minutos após a lesão, como resultado de hemorragia maciça ou lesão cerebral sem possibilidade de sobrevida. Aproximadamente um terço das mortes ocorre poucas horas após a lesão, geralmente por hemorragia, anoxia ou traumatismo cranioencefálico (TCE) progressivo. Este intervalo oferece uma oportunidade para intervenção emergente. As fatalidades posteriores resultam, geralmente, de disfunção de múltiplos sistemas de órgãos ou infecção avassaladora nos dias e semanas após a lesão. A probabilidade de sobreviver a

uma lesão grave é melhor em comunidades mais próximas dos principais centros de traumatismo.[1]

## BIOPATOLOGIA

### Resposta local precoce à lesão

A resposta local a agravos por objetos contundentes, por objetos penetrantes, por correntes elétricas, por esmagamento, por calor (queimaduras), por explosão ou outros varia de acordo com a energia transferida. Todos esses agravos estão associados a algum grau de lesão secundária por trombose microvascular progressiva, edema progressivo e comprometimento secundário da perfusão. Os mecanismos evitáveis mais comuns estão relacionados ao edema progressivo sob uma escara inelástica ou compartimentos fasciais ou lesão direta ao influxo ou efluxo vascular.

### Resposta sistêmica precoce aos agravos

A resposta sistêmica precoce a queimaduras e traumatismo local é impulsionada pela perda de líquido e liberação de mediadores vasoativos do tecido lesado. Em lesões mais graves, incluindo queimaduras superficiais em mais de 20% da superfície corporal, edema intersticial se desenvolve na pele não queimada, bem como em órgãos distantes e tecidos moles. Esses efeitos microvasculares distantes, que podem comprometer a função de órgãos não lesados diretamente, explicam a ocorrência frequente de disfunções pulmonares e de outros órgãos em pacientes com grandes queimaduras.

A síndrome do extravasamento capilar, na qual o extravasamento é tipicamente proporcional às dimensões da lesão, é causada pela liberação de substâncias vasoativas do tecido lesado e reperfundido. Como resultado, durante as primeiras 18 a 24 horas após uma queimadura grave, tanto os eletrólitos quanto as moléculas coloidais grandes difundem-se livremente para o espaço intersticial.

### Resposta local tardia à lesão

Por volta de 72 horas após o traumatismo inicial, os problemas locais da ferida são particularmente importantes em pacientes que apresentam extensos danos aos tecidos moles, especialmente após queimaduras ou lesões por esmagamento com grandes volumes de tecido desvitalizado. O tecido que foi esmagado ou que sofreu redução do fluxo sanguíneo sofre necrose progressiva. À medida que as

bactérias se multiplicam no tecido avascular durante os dias seguintes, as proteases liquefazem a escara e o tecido necrótico, que então se descola e deixa um leito de tecido de granulação. Em pacientes saudáveis com feridas menores e queimaduras (< 20% da superfície corporal), esse processo séptico geralmente é tolerado. Quando as lesões são maiores, no entanto, resultam em infecção sistêmica e explicam a rara sobrevida de pacientes que apresentam queimaduras superiores a 40% da superfície corporal ou que apresentam lesões maciças de tecidos moles com excisão precoce incompleta da ferida.

### Resposta sistêmica hipermetabólica tardia à lesão

Os pacientes reanimados com sucesso com grandes queimaduras ou traumatismo importante sem queimadura apresentam redução inicial do débito cardíaco e da taxa metabólica. Após a reanimação bem-sucedida, ocorre uma resposta hipermetabólica, com quase o dobro do débito cardíaco e do gasto energético de repouso durante as 24 a 72 horas seguintes. A magnitude da resposta, que se torna maior com queimaduras maiores e lesões mais graves, atinge o pico em até duas vezes a taxa metabólica normal em pacientes saudáveis com queimaduras envolvendo 60% ou mais da área de superfície corporal. Essa resposta hipermetabólica é caracterizada por aumento da gliconeogênese, resistência à insulina e aumento do catabolismo proteico. Embora as causas dessas alterações fisiológicas não sejam bem compreendidas, elas parecem envolver a liberação sistêmica de produtos bacterianos, a quebra da disfunção da barreira gastrintestinal com translocação de bactérias e seus subprodutos para a circulação e o aumento na secreção de glucagon, cortisol e catecolaminas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Todas as lesões envolvem a transmissão de energia para tecidos viáveis. Os mecanismos de lesão clássicos incluem contuso, penetrante, elétrico, térmico, explosão e esmagamento (Tabela 103.1), mas os mecanismos combinados são comuns. Por exemplo, os pacientes esmagados em desabamento de edifícios frequentemente apresentam um componente penetrante concomitante, e os pacientes que sofrem lesões por alta tensão elétrica frequentemente caem de um local alto, como um poste. Em todos os mecanismos, edema ou lesão vascular podem comprometer a perfusão e levar a lesão secundária.

As lesões contusas são comumente vistas em acidentes com veículos motorizados e quedas. As lesões são frequentemente multissistêmicas. As lesões penetrantes de tecidos moles variam amplamente (Figura 103.1), mas a

preocupação geral é a possibilidade de lesão oculta em estruturas vasculares, ósseas ou viscerais. O grau do traumatismo está diretamente relacionado à energia da lesão. Por exemplo, tiros com alta velocidade causam mais ferimentos do que tiros com baixa velocidade porque eles criam um efeito de explosão local, chamado cavitação, ao longo de sua trajetória.

A lesão térmica (Figura 103.2) por qualquer mecanismo (chama, escaldadura, contato) está associada a lesão gradativa dos tecidos moles, descrita em graus. À medida que as lesões térmicas aumentam além de cerca de 15% da superfície corporal, ocorre um fenômeno de extravasamento capilar difuso que continua por 18 a 24 horas após a lesão e envolve tecido queimado e não queimado. Esse fenômeno pode resultar em colapso cardiovascular e é o principal distúrbio fisiológico subjacente ao estado de choque que acompanha as queimaduras.

A gravidade das lesões elétricas (Figura 103.3) varia com a voltagem, o fluxo de corrente e o tipo do contato. Lesões de baixa voltagem raramente estão associadas a sequelas a distância, enquanto as lesões de alta voltagem são comumente associadas a síndrome compartimental, complicações cardíacas, pigmentúria e outros traumatismos.

As lesões por esmagamento (Figura 103.4) incluem lesões diretas de tecidos moles, bem como dano isquêmico secundário decorrente de síndrome compartimental ou isquemia por reperfusão. As lesões ósseas, viscerais e vasculares associadas são comuns. As complicações sépticas maiores são comuns quando os tecidos moles necróticos não são excisados.

As lesões por explosão (Figura 103.5) são lesões complexas graduadas com quatro características: lesão primária em estruturas cheias de ar e no sistema nervoso central, lesão secundária de fragmentos em voo, lesão terciária de colisões com objetos estacionários e lesão quaternária de esmagamento associado ou outro traumatismo. As lesões por explosão de todos os tipos podem ser sutis ou ter apresentação clínica tardia, e lesões viscerais frequentemente não são diagnosticadas imediatamente.[2]

**Tabela 103.1** **Classes de lesões.**

| CLASSES DE LESÕES | IMPLICAÇÕES CLÍNICAS | ERROS COMUNS |
|---|---|---|
| Por objeto contundente | Tecido mole graduado e lesão óssea, edema | Consequências tardias do edema |

| | | |
|---|---|---|
| | Lesão vascular ou visceral oculta | Lesão visceral não detectada e consequências secundárias |
| Por objeto penetrante | Lesões de tecidos moles e ossos variam com a energia do objeto agressor (p. ex., faca *versus* fragmento *versus* projetil de arma de fogo)<br>Lesão vascular ou visceral oculta | Lesão vascular ou visceral não detectada<br>Consequências secundárias de lesão vascular não detectada |
| Térmica | Lesão graduada do tecido mole (queimaduras de primeiro a quarto graus)<br>Fenômeno de extravasamento capilar | Avaliação inadequada do fenômeno de extravasamento capilar e consequente reanimação subótima<br>Avaliação inexata da ferida e reanimação excessiva<br>Progressão de lesão local inesperada |
| Por eletricidade | Lesão variável de tecidos moles com aumento de tensão elétrica e duração e tipo de contato | Lesão cardíaca e muscular oculta<br>Complicações da síndrome compartimental secundária |
| Por esmagamento | Lesão graduada de tecidos moles, ossos e vísceras com consequências | Subavaliação da gravidade da lesão<br>Isquemia muscular não é detectada em razão de |

| | | |
|---|---|---|
| | secundárias de edema e de reperfusão | isquemia primária e edema de reperfusão |
| Por explosão | Gravidade de lesão graduada (padrões de lesão primária a quaternária)<br>Lesão visceral oculta | Subavaliação dos componentes secundários, terciários e quaternários da lesão<br>Lesão visceral associada não é detectada |
| Por fragmentos | Múltiplas penetrações imprevisíveis com lesão visceral e vascular associada | Lesão visceral e vascular perdida<br>Traumatismo por explosão associado |

**FIGURA 103.1 A lesão penetrante geralmente está associada a traumatismo visceral e ósseo.**

**FIGURA 103.2** **A lesão térmica é de profundidade variável. A avaliação inicial geralmente subestima essa profundidade.**

**FIGURA 103.3 Lesões elétricas podem estar associadas a uma série de sequelas sistêmicas, dependendo da intensidade da corrente e do padrão de fluxo.**

As lesões por fragmentos (Figura 103.6) são lesões penetrantes caracterizadas por múltiplos corpos estranhos de tamanho e energia variáveis, bem como trajetórias imprevisíveis. Tal como acontece com as lesões por explosão, a extensão total da lesão é frequentemente subestimada inicialmente.

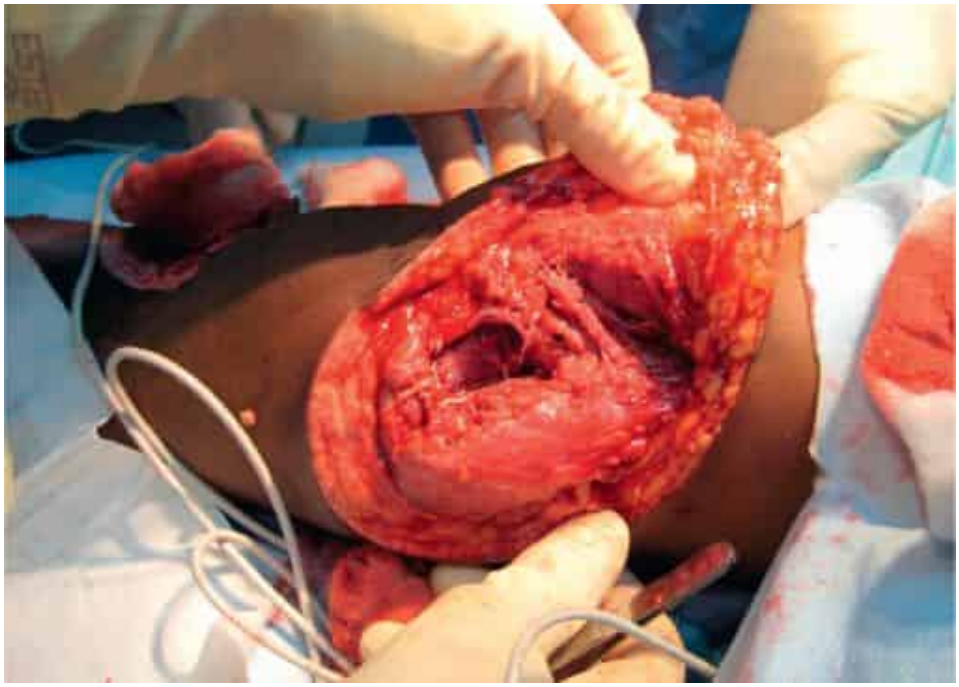

**FIGURA 103.4 Lesões por esmagamento são frequentemente associadas a lesões musculares profundas subestimadas.**

**FIGURA 103.5 A lesão por explosão é um complexo de quatro subtipos de lesão.** Lesões não detectadas são comuns.

**FIGURA 103.6 Lesão por fragmentação é uma forma particular de lesão penetrante frequentemente associada a lesões perdidas.**

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O manejo de queimaduras e traumatismos complexos é mais bem-sucedido e custo-efetivo em programas de alto volume.[3] Os programas do centros de traumatismo e queimados enfatizam a natureza abrangente do atendimento a lesões, incluindo o envolvimento da comunidade com programas de prevenção de lesões, atendimento pré-hospitalar completo, reanimação e cirurgia precoces e reabilitação e reconstrução a longo prazo. A maioria dos programas inclui unidades de terapia intensiva e salas de cirurgia embutidas. A equipe multiprofissional inclui médicos, enfermeiros especializados, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, terapeutas respiratórios, psiquiatras, assistentes sociais e chefes de enfermagem. A coordenação e a comunicação programada são essenciais.

O cuidado de pacientes individuais com lesão multissistêmica grave é complexo e requer uma abordagem longitudinal em quatro fases.[3b] A fase um, que descreve a avaliação inicial e a reanimação, geralmente é concluída nas primeiras 24 horas. A fase dois inclui excisão inicial da ferida para pacientes queimados e cirurgia de reanimação inicial e

estabilização da fratura para pacientes que não sofreram queimaduras. Esta fase frequentemente se sobrepõe à fase um, mas geralmente é concluída em 72 horas. A fase três envolve o fechamento definitivo da ferida para queimaduras e a conclusão da cirurgia para pacientes com traumatismo. A duração desta fase varia muito com a lesão, mas geralmente está completa no momento da alta. A fase quatro descreve o, às vezes, longo processo de reconstrução, reabilitação e reintegração. Essa fase do atendimento geralmente abrange a parte posterior da hospitalização aguda, a reabilitação do paciente internado e períodos variáveis de tempo no ambiente doméstico.

## Atendimento pré-hospitalar e transporte inter-hospitalar

Quando as transferências pré-hospitalares e inter-hospitalares estão sendo organizadas, as questões-chave incluem controle das vias respiratórias, acesso venoso seguro, colocação de cateteres nasogástricos e na bexiga, manutenção da temperatura corporal, infusão de líquido se o tempo de transporte for superior a 1 hora, documentação dos eventos relacionados com a lesão por membros da equipe que não estarão disponíveis na instituição de destino, esforços para notificar os membros da família e documentação clara de todas as intervenções. A hipotermia (Capítulo 101) é especialmente preocupante em pacientes queimados por causa da perda de calor por evaporação. Os veículos de transporte e as áreas de recepção do departamento de emergência devem ser aquecidos antes da chegada do paciente. Os curativos para queimaduras iniciais devem ser lençóis limpos e secos, em vez de curativos molhados. O resfriamento de uma ferida envolvendo menos de 15% da superfície corporal em minutos pode ajudar a limitar a profundidade da queimadura sem causar hipotermia sistêmica, enquanto o resfriamento após alguns minutos geralmente não é útil.

## Fase um: avaliação inicial e reanimação

### Investigação primária

A abordagem organizada para a avaliação inicial de pacientes feridos requer investigações primárias e subsequentes com os pacientes. A investigação primária é uma pesquisa inicial para as principais alterações no *status* das vias respiratórias, circulatório ou neurológico que justifiquem a intervenção emergente. As vias respiratórias são

controladas com intubação, se necessário. Um pneumotórax clinicamente óbvio (Capítulo 92) deve ser descomprimido e hemotórax deve ser diagnosticado e drenado. Em casos suspeitos, o tamponamento pericárdico (Capítulo 68) geralmente pode ser documentado ou excluído por ultrassonografia portátil à beira do leito. O acesso vascular é obtido e a reposição volêmica é iniciada. Uma avaliação neurológica muito breve (Capítulo 368), incluindo o uso da Escala de Coma de Glasgow, é crítica.

**Investigação secundária**

A investigação secundária inclui um exame físico muito mais detalhado após o controle das vias respiratórias e a estabilização hemodinâmica. O exame físico deve avaliar a existência de evidências de TCE fechado, fraturas de crânio e faciais e lesões oculares e auditivas, com baixo limiar para solicitação de tomografia computadorizada (TC) da cabeça. O pescoço deve ser estabilizado e avaliado à procura de possíveis lesões. As queimaduras devem ser categorizadas como de primeiro grau, envolvendo apenas a epiderme; de segundo grau, envolvendo porções variáveis de derme; de terceiro grau, envolvendo toda a derme; e de quarto grau, envolvendo gordura, músculos e ossos.

Uma preocupação constante é a lesão potencialmente perdida. No caso do atendimento inicial, lesões importantes podem passar despercebidas se o quadro clínico inicial não for exuberante. Infelizmente, muitas lesões, como hematoma epidural e perfurações do intestino delgado, são inicialmente sutis e tornam-se catastróficas horas ou dias depois. A melhor maneira de lidar com essa realidade difícil é ter uma abordagem altamente organizada que inclua uma avaliação inicial detalhada e reavaliação subsequente, de modo que todas as lesões potenciais sejam consideradas e razoavelmente descartadas.

Os projéteis de arma de fogo (PAFs) geralmente seguem um trajeto imprevisível através do tecido e do osso, aumentando, assim, a probabilidade de não detecção de lesão. Uma lesão visceral também pode passar despercebida nas lesões por fragmentação, especialmente porque a exploração cirúrgica de todos os locais potenciais de lesão muitas vezes é impraticável. A exploração

selecionada é guiada por exame inicial e seriado e por exames de imagem, quando disponíveis.

Devem ser obtidos estudos laboratoriais e de imagem adequados. O objetivo fundamental é considerar cuidadosamente o mecanismo de lesão e excluir todas as lesões ocultas em potencial com um nível razoável de confiança. As lesões de alta energia, como queimaduras elétricas, colisões de veículos motorizados e explosões, são notórias por gerar lesões significativas que não são percebidas durante a avaliação inicial. A ultrassonografia à beira do leito surgiu como um método de rotina, rápido e reproduzível para avaliar o líquido abdominal, geralmente sangue. A tomografia computadorizada da cabeça, tórax, abdome e pelve são justificados se o mecanismo de lesão for consistente com TCE ou traumatismo abdominal, e os exames de imagem convencionais com TC seletiva são tão bons quanto a TC de corpo inteiro imediata. O exame de imagem rápido[A1] suplantou amplamente a exploração cirúrgica para fins diagnósticos, exceto em pacientes instáveis, nos quais a exploração cirúrgica imediata é realizada para hemorragia em curso.

### *Lesões torácicas*

O pneumotórax hipertensivo (Capítulo 92), hemotórax, tamponamento cardíaco (Capítulo 68), tórax instável, pneumotórax aberto e ruptura da aorta torácica (Capítulo 69) estão entre as lesões potencialmente fatais que devem ser consideradas durante os levantamentos primário e secundário. Todos os pacientes com traumatismo devem ter uma radiografia de tórax em decúbito dorsal para examinar os campos pulmonares, o contorno do mediastino e a parede torácica. A lesão da aorta torácica é geralmente uma complicação imediatamente fatal da lesão grave de aceleração-desaceleração, mas alguns pacientes apresentam hematoma mediastinal contido que exige diagnóstico urgente e tratamento clínico ou cirúrgico.

Deve-se suspeitar de contusão miocárdica em pacientes com traumatismo fechado, especialmente se houver fratura do esterno ou fratura de costela anterior. Essas lesões cardíacas contusas podem resultar em anormalidades eletrocardiográficas, arritmias ventriculares e choque cardiogênico. As lesões da artéria coronária são incomuns, embora lacerações e dissecções possam ocorrer e exijam intervenção

coronária percutânea emergente semelhante a um infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST típico (Capítulo 64).

*Commotio cordis* é a parada cardíaca súbita (Capítulo 57) após traumatismo torácico agudo contuso causado por bolas de softbol e beisebol, discos de hóquei ou colisões. O traumatismo provavelmente ocorre durante um período eletricamente vulnerável entre 30 e 15 ms antes do pico da onda T e produz fibrilação ventricular. A morte é essencialmente universal, a menos que a vítima receba reanimação cardiopulmonar imediata.

### *Lesões abdominais*

O fígado e o baço são os órgãos intra-abdominais mais frequentemente lesados. Os resultados sugeridos no exame físico incluem fraturas das costelas inferiores, dor ou sensibilidade no quadrante superior e dor referida no ombro secundária à irritação diafragmática. A TC é o exame de escolha. As lesões de alto grau exigem cirurgia, mas a maioria das lesões menores pode ser tratada clinicamente. A ultrassonografia abdominal focalizada tem sensibilidade de 95% para detecção de sangue livre no abdome (Figura 103.7), mas geralmente não é capaz de identificar a fonte. Uma alternativa para pacientes instáveis ou em ambientes com poucos recursos é a aspiração ou lavagem peritoneal diagnóstica. A TC abdominal é um determinante confiável de lesão intraperitoneal e retroperitoneal (Figura 103.8) e é preferível à aspiração diagnóstica ou lavado em pacientes estáveis. No caso de lesões contusas do fígado e do baço que não foram tratadas cirurgicamente, a alta hospitalar no terceiro dia é tão segura quanto a alta no quinto dia desde que o paciente esteja estável e não existam outras indicações para manter a internação. A1b

### *Lesões da cabeça e da coluna vertebral*

Os distúrbios neurológicos dominam, com frequência, a qualidade do desfecho a longo prazo. A avaliação inicial do paciente com neurotrauma concentra-se na detecção de causas reversíveis da pressão intracraniana elevada ou perfusão reduzida (Capítulo 371), mas a mensuração de rotina das pressões intracranianas não melhora o desfecho.A2 Embora muitos desfechos sejam fixados desde o momento da lesão, as oportunidades de intervenção precoce não

devem ser perdidas. É particularmente importante evitar lesão neurológica secundária, mais comumente em razão de perfusão reduzida por hipotensão e edema cerebral.

A prevenção da lesão da medula espinal (Capítulo 371) e a avaliação da coluna vertebral para verificar se há ruptura óssea e ligamentar também são componentes importantes da avaliação inicial. TC com multidetectores podem ser obtidas rapidamente para detectar lesões vertebrais ocultas, e RM de rotina raramente é indicada clinicamente.[4]

Uma abordagem multidisciplinar para avaliação e controle da dor e da ansiedade em pacientes feridos tem benefícios importantes a curto e longo prazos.[5] Uma abordagem organizada facilita lidar com a dor e ansiedade inevitáveis de maneira organizada e consistente e possibilita que a unidade determine a efetividade de novas intervenções.

### *Investigação terciária*

A investigação terciária consiste em exames físicos repetidos e planejados, geralmente 1 ou 2 dias após a admissão, frequentemente acompanhados por exames de imagem específicos.[6] A meta é detectar lesões sutis que poderiam causar morbidade significativa a longo prazo. Exemplos incluem fraturas menores do punho ou do pé, pequenas lacerações profundas do couro cabeludo, lesões sutis nos olhos e algumas lesões abdominais, especialmente perfurações duodenais ou colônicas retroperitoneais. Essas lesões podem se tornar a fonte dominante de morbidade a longo prazo do paciente se não forem percebidas durante a avaliação inicial e o tratamento.

## Principais questões de manejo

### *Reposição volêmica*

A meta clínica é administrar líquido adequado, mas não excessivo, garantindo que os tecidos moles não se tornem isquêmicos, aumentando a pressão sob a escara inelástica ou os compartimentos musculares tensos. A gravidade do choque hemorrágico deve ser avaliada e tratada adequadamente (Tabela 103.2).

Para os pacientes queimados, várias fórmulas com base no peso, na área de superfície e nas dimensões da queimadura foram desenvolvidas ao longo dos anos. Trata-se de guias gerais e o

monitoramento fisiológico é necessário com titulação individual de infusões para atender os *endpoints* da reposição volêmica, como débito urinário, déficit de base e sinais vitais (e-Tabela 103.1).[7]

| **e-Tabela 103.1** | Fórmula de reposição volêmica no caso de queimaduras. |
|---|---|

**PRIMEIRAS 24 HORAS**

Adultos e crianças > 20 kg

- Solução de Ringer com lactato: 2 a 4 mℓ/kg por porcentagem da área de superfície corporal total (ASCT) queimada por 24 h (primeira metade nas primeiras 8 h)
- Solução coloide: em muitos pacientes, principalmente naqueles com lesões pequenas, nenhuma solução coloide é recomendada nas primeiras 24 h. No entanto, a solução coloide, geralmente albumina a 5%, é cada vez mais usada no início da reanimação de pacientes com grandes queimaduras. Isso é específico do programa e, idealmente, deve ser discutido com a equipe da unidade para a qual a criança com uma grande lesão será encaminhada

**24 HORAS SEGUINTES – TODOS OS PACIENTES**

- Solução cristaloide: para manter o débito urinário. Se nitrato de prata for usado, a eliminação de sódio exigirá infusão contínua de solução cristaloide isotônica. Se outros agentes tópicos forem usados, a necessidade de água livre é significativa. O sódio sérico deve ser monitorado de perto
- O suporte nutricional deve ser iniciado, de preferência pela via enteral
- Solução coloide (albumina a 5%):
  - 0 a 30% de queimadura: nada
  - 30 a 50% de queimadura: 0,3 mℓ/kg por porcentagem de ASCT queimada por 24 h
  - 50 a 70% de queimadura: 0,4 mℓ/kg por porcentagem de ASCT queimada por 24 h

- 70 a 100% de queimadura: 0,5 mℓ/kg por porcentagem de ASCT queimada por 24 h

Quando pacientes com traumatismo e queimados recebem reposição volêmica bem-sucedida, a integridade capilar geralmente retorna em 18 a 24 horas e a demanda de líquido cai para aproximadamente 1,5 vez a demanda de manutenção na maioria dos pacientes. Com a redução da velocidade de infusão de solução cristaloide isotônica, o cuidado tópico de grandes feridas terá um grande impacto sobre os eletrólitos séricos. As feridas tratadas com antimicrobianos tópicos não aquosos, como creme de sulfadiazina de prata ou creme de acetato de mafenida, promovem perda de água transtecidual e geram necessidade de água livre. Em comparação, as feridas tratadas com agentes tópicos aquosos estão associadas à perda eletrolítica e à hiponatremia secundária (Capítulo 108). Os níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio (Capítulos 109 a 111 e 232) devem ser monitorados com frequência e repostos conforme necessário. Na maioria dos pacientes, a alimentação enteral (Capítulo 204) pode ser iniciada.

As práticas atuais de reposição volêmica em pacientes vítimas de traumatismo enfatizam a "hipotensão permissiva" inicial para reduzir sangramento precoce (Capítulos 96 e 98). Pacientes com pressões arteriais sistêmicas médias na faixa de 60 a 80 mmHg são reanimados inicialmente para hipotensão modesta (*i. e.*, a faixa de 80 a 90 mmHg) se eles estiverem alertas e bem perfundidos. Eles são então levados rapidamente para o centro cirúrgico para controle cirúrgico antes de atingir um estado normotenso. O uso precoce de hemoderivados, como plasma fresco congelado e hemácias, em vez de soluções cristaloides, pode minimizar a coagulopatia e melhorar os resultados em pacientes com hemorragia rápida. Nos pacientes com traumatismo grave e sangramento importante, a administração precoce de plasma, plaquetas e hemácias em uma razão de 1:1:1 de unidades de infusão é melhor do que uma razão de 1:1:2 para atingir a hemostasia e reduz a morte precoce decorrente da exsanguinação.[A3] O uso liberal de torniquetes e curativos compressivos antes da cirurgia melhora ainda mais o desfecho porque reduz a perda de sangue. Entre as várias soluções cristaloides, nenhuma parece ter vantagens ou desvantagens óbvias para o tratamento da hemorragia. O ácido tranexâmico (p. ex.,

dose de ataque de 1 g durante 10 minutos, em seguida, infusão de 1 g durante 8 horas), que inibe a trombólise, começando nas primeiras 8 horas após a lesão, reduz o sangramento em pacientes selecionados que precisam de transfusão maciça.

Urina pigmentada é um achado comum em lesões causadas por alta voltagem, compressão e explosão ou lesão térmica muito profunda. A mioglobina e a hemoglobina que são liberadas do músculo lisado (Capítulo 105) e das hemácias causam a pigmentação. Para evitar lesão tubular renal (Capítulo 112), soluções cristaloides devem ser infundidas para atingir um débito urinário de 2 mℓ/kg/h (Capítulo 105).

### *Procedimentos descompressivos*

Um componente importante da avaliação inicial do paciente traumatizado e queimado é encontrar e corrigir síndromes compartimentais antes que ocorra isquemia irreversível do tecido.[8] A perfusão dos membros pode ser comprometida por queimaduras inelásticas quase circunferenciais, e os envoltórios fasciais normais dos principais grupos musculares podem causar alta pressão nos tecidos moles se os músculos forem lesados por esmagamento, lesão térmica ou elétrica ou em associação com fraturas importantes. Nos membros em risco devem ser colocados curativos de gaze para facilitar a avaliação frequente de temperatura, flexibilidade, movimento voluntário, dor com movimento passivo, pulsações detectáveis e fluxo de baixa pressão por preenchimento capilar e sinais de Doppler nos vasos digitais e nas polpas digitais. Ao avaliar o enchimento capilar, é importante elevar o membro, porque mesmo uma extremidade mosqueada não perfundida apresenta enchimento venoso quando está pendente. As mensurações das pressões compartimentais são valiosas em alguns pacientes e a descompressão é recomendada quando as pressões medidas são superiores a 30 $cmH_2O$. Na maioria das situações, exames físicos seriados são suficientes para determinar a necessidade de escarotomia ou fasciotomia, evitando, assim, o risco de semeadura de bactérias imposto pela introdução de cateteres de monitoramento de pressão através de feridas contaminadas. Os membros comprometidos devem ser prontamente descomprimidos por escarotomia ou fasciotomia antes do desenvolvimento de necrose tecidual irreversível (e-Figura 103.1).

**E-FIGURA 103.1** **As extremidades tensas devem ser descomprimidas imediatamente por escarotomia ou fasciotomia antes do desenvolvimento de necrose tecidual irreversível.**

### *Síndrome compartimental abdominal*

Se as vísceras abdominais ficarem extremamente edemaciadas, pode ocorrer a síndrome compartimental abdominal. Esta síndrome, geralmente causada por edema da parede intestinal, ocorre após traumatismo abdominal ou após o intestino ser reperfundido por terapias de reanimação. Quando as pressões intra-abdominais excedem 25 mmHg (34 $cmH_2O$), há comprometimento do fluxo sanguíneo renal, do retorno do sangue na veia cava inferior e da excursão diafragmática. Essa síndrome se manifesta, tipicamente, com oligúria, hipotensão e dificuldade ventilatória. O diagnóstico é feito por exame físico e medição da pressão da bexiga. O tratamento consiste em laparotomia com fechamento abdominal temporário.

## Fase dois: cuidados cirúrgicos iniciais

A fase dois inclui excisão inicial da ferida no caso de pacientes queimados e cirurgia de reanimação inicial e estabilização da fratura para pacientes que não sofreram queimaduras. Esta fase frequentemente se sobrepõe à fase um, mas geralmente é concluída em 72 horas. Várias equipes cirúrgicas especializadas podem precisar

ser coordenadas por um cirurgião de trauma que dirija o atendimento geral e concilie as prioridades conflitantes.

**Excisão precoce de feridas**

O desbridamento excisional de tecidos moles inviáveis ou queimaduras profundas durante os primeiros dias após a lesão, antes que ocorra colonização microbiana significativa, reduzirá a incidência e a gravidade da sepse por queimaduras, esmagamento ou outro traumatismo de tecidos moles.

**Cirurgia para controle de danos**

A cirurgia para controle de danos identifica as tarefas cirúrgicas mais importantes que precisam ser realizadas para salvar a vida do paciente e apenas estas são realizadas inicialmente, possibilitando, assim, que um paciente mais estável seja operado posteriormente em um procedimento que frequentemente é bastante demorado. O exemplo prototípico é para o traumatismo abdominal, quando o sangramento e a contaminação gastrintestinal são tratados inicialmente, mas o abdome é deixado aberto para que um paciente aquecido e mais estável possa retornar à sala de cirurgia em 12 a 36 horas para anastomose intestinal definitiva e fechamento abdominal. Este conceito também pode ser aplicado ao sistema de atendimento ao trauma. Se vários pacientes precisarem compartilhar recursos limitados da sala de cirurgia, essa abordagem possibilita que mais pacientes sejam tratados em caráter de urgência.[9]

**Fixação precoce de fratura**

A fixação cirúrgica precoce de fraturas de ossos longos beneficia os pacientes feridos, reduzindo as complicações da imobilização, melhorando a reabilitação e, provavelmente, reduzindo o estado inflamatório sistêmico e a tendência a complicações tromboembólicas.

**Profilaxia de complicações tromboembólicas, hemorragia gastrintestinal e infecção**

O traumatismo incita um estado de hipercoagulabilidade e os pacientes com ferimentos graves são propensos a trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar. A profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e/ou meias de compressão automática tornou-se rotina na maioria dos programas de traumatismo.

Durante a fase hipodinâmica inicial, que apresenta fluxo sanguíneo esplâncnico reduzido, pode ocorrer hemorragia digestiva no paciente com ferimentos ou queimaduras graves. Essa complicação pode ser substancialmente reduzida com a profilaxia farmacológica de rotina, incluindo inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores do receptor de histamina-2.

Ensaios clínicos randomizados não apoiam o uso de antibióticos profiláticos, mesmo em pacientes queimados, exceto talvez naqueles que tenham queimaduras graves e precisem de ventilação mecânica ou que tenham sido submetidos a enxertos de pele de espessura parcial.[A4] No entanto, a observação cuidadosa e a realização imediata de culturas em pacientes febris são essenciais para o tratamento ideal.

## Cuidados críticos para o paciente com ferimentos ou queimaduras

Muitos pacientes com ferimentos precisam de intubação e ventilação mecânica transitória (Capítulo 97) para viabilizar a reanimação, a avaliação e os cuidados iniciais. Alguns pacientes desenvolvem insuficiência respiratória (Capítulo 96), exigindo suporte ventilatório prolongado.

Múltiplos fatores mecânicos e da lesão contribuem para a insuficiência respiratória em vítimas de traumatismo, incluindo traumatismos da parede torácica e contusão pulmonar. Em pacientes com lesões mais graves, incluindo tórax instável, a fixação das costelas é uma intervenção útil.

Em pacientes queimados, a lesão por inalação (Capítulo 88) é uma causa importante de insuficiência respiratória.[10] O diagnóstico da lesão por inalação é mais bem feito pela anamnese e pelo achado de vibrissas nasais chamuscadas e restos carbonáceos na boca e na faringe no exame clínico (e-Figura 103.2). A princípio, as radiografias de tórax são geralmente normais. Pode-se observar envenenamento por monóxido de carbono (Capítulo 88) associado à lesão por inalação; o padrão de conduta é oxigênio a 100% na pressão atmosférica predominante por 6 horas, com oxigênio hiperbárico reservado para pacientes com nível de carboxi-hemoglobina acima de 30% ou com alterações neurológicas.

**E-FIGURA 103.2** **A lesão por inalação é prevista pela anamnese e pelos achados no exame físico, incluindo fuligem na boca e nos dentes, conforme mostrado aqui.**

Pneumonia (Capítulo 91) ou traqueobronquite (Capítulo 90) ocorrem em cerca de 30% dos pacientes queimados com lesões por inalação. A síndrome de desconforto respiratório agudo (Capítulo 96) também é comum em pacientes com queimaduras e traumatismos, sobretudo aqueles que desenvolvem sepse, pneumonia e falência de múltiplos órgãos. A antibioticoterapia é direcionada pela coloração de Gram e pelas culturas do escarro e não deve ser prolongada além de um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias. A desobstrução pulmonar vigorosa, com broncoscopia direcionada para remover as secreções em pacientes selecionados, é um componente importante do tratamento.

## Distúrbios metabólicos pós-reanimação

Nos dias seguintes à reanimação bem-sucedida, previsivelmente ocorre um estado hiperdinâmico, caracterizado por alto débito cardíaco e baixa resistência periférica. A excisão do tecido necrótico, a prevenção da isquemia do tecido pelo reparo das lesões vasculares e o manejo imediato das síndromes compartimentais minimizarão o ônus do tecido necrótico e reduzirão as infecções pós-lesão e o hipermetabolismo (e-Figura 103.3).

**E-FIGURA 103.3** **A prevenção da isquemia tecidual de membros edematosos por escarotomia ou fasciotomia irá minimizar a carga de tecido necrótico.**

Já foram elaboradas algumas fórmulas para predizer as necessidades calóricas não proteicas (e-Tabela 103.2). Uma estimativa muito grosseira das necessidades calóricas pressupõe valores de 25 a 35 kcal/kg/dia, com o valor mais baixo se aplicando a pacientes mais estáveis e mais idosos e o valor mais alto se aplicando a pacientes mais jovens e com ferimentos mais graves. A administração de 2 a 3 g de proteína por quilograma por dia atenderá adequadamente às necessidades da maioria dos pacientes feridos.

| **e-Tabela 103.2** | Equação de Harris-Benedict modificada. |
|---|---|
| **HOMENS** | |
| TMB = 88,362 + (13,397 × peso em kg) + (4,799 × altura em cm) – (5,677 × idade em anos) | |
| **MULHERES** | |
| TMB = 447,593 + (9,247 × peso em kg) + (3,098 × altura em cm) – (4,330 × idade em anos) | |

TMB = taxa metabólica basal. (De Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:168-182.)

De modo ideal, a via de suporte nutricional é a enteral (Capítulo 204), começando já durante a reanimação. No entanto, alguns pacientes, sobretudo aqueles com lesões abdominais e muito graves ou aqueles com sepse associada, não tolerarão a alimentação enteral nas taxas desejadas e necessitarão de nutrição parenteral suplementar para garantir o aporte de todos os nutrientes necessários (Capítulo 204).

A modificação segura e confiável de componentes adversos da resposta hipermetabólica, sobretudo o catabolismo proteico, tem se mostrado difícil. Os agentes anabólicos, como o hormônio de crescimento humano recombinante e os esteroides anabolizantes, ajudam a restaurar o balanço positivo de nitrogênio, mas não são usados universalmente em razão de suas complicações, alto custo e dados conflitantes em relação à eficácia. Outras intervenções, como antipiréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, suplementação beta-adrenérgica, agentes anti-inflamatórios não esteroides, hormônio de crescimento recombinante, fator de crescimento semelhante à insulina-I e esteroides anabolizantes, já foram tentadas, mas os dados disponíveis são inadequados para apoiar o uso de qualquer uma dessas terapias como padrão de cuidado.

### Complicações sépticas e falência de múltiplos órgãos

Pacientes feridos correm risco elevado de todos os tipos de complicações infecciosas (Capítulo 266). Disfunção de múltiplos órgãos e choque séptico (Capítulo 100) são manifestações da inflamação sistêmica não controlada induzida por infecção grave.

## Fase três: cuidados cirúrgicos definitivos

A fase três envolve o fechamento definitivo da ferida no caso das queimaduras e a cirurgia de conclusão para vítimas de traumatismo. Em vítimas de traumatismo sem queimaduras, esta fase envolve a remoção de curativos a vácuo e o fechamento definitivo, fechamento de locais de fasciotomia e fixação de fraturas de face. A duração dessa fase varia muito dependendo da lesão, mas geralmente está concluída

por ocasião da alta hospitalar. Por exemplo, em pacientes queimados, esta fase do cuidado é definida pela substituição de membranas temporárias por enxertos permanentes e o enxerto importante, mas demorado, de mãos e rosto.

## Fase quatro: reabilitação e reintegração

A fase quatro descreve o processo, ocasionalmente prolongado, de reconstrução, reabilitação e reintegração.[11] Esta fase do atendimento pode começar na enfermaria de reabilitação e progredir para o ambiente doméstico. Dependendo das características específicas da lesão, a fase 4 pode levar de algumas semanas a meses ou anos. Exercícios passivos diários de amplitude de movimento, imobilização, posicionamento antideformidade e fortalecimento conseguem reduzir a frequência dessas complicações.

O ambiente da recuperação é uma consideração terapêutica importante. Os dados sugerem que traços específicos da família têm grande impacto em vários aspectos da recuperação e que alguns podem ser modificados. Os recursos da comunidade podem ser usados para melhorar a recuperação e são uma parte importante do planejamento para a alta. Tentativas de minimizar o uso de opioides durante a fase aguda podem reduzir o uso global de opioides no hospital e depois. A4b

**FIGURA 103.7 Ultrassonografia abdominal focal (FAST) positiva em vítima de traumatismo.** Existe uma coleção de líquido que aparece como uma faixa preta entre o fígado e o rim. A imagem branca é a gordura ao redor do rim. Essas descobertas são consistentes com uma coleção de líquido na bolsa de Morison (recesso entre o fígado e o rim). (Cortesia do Dr. Robert H. Demling.)

**FIGURA 103.8** **Lesão abdominal.** TC do abdome mostra uma lesão no lobo direito do fígado (*seta*). (Cortesia do Dr. Robert H. Demling.)

| **Tabela 103.2** | **Categorização e tratamento inicial do choque hemorrágico*.** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **CLASSE I** | **CLASSE II** | **CLASSE III** | **CLASSE IV** |
| Perda de sangue (mℓ) | ≤ 750 | 750 a 1.500 | 1.500 a 2.000 | ≥ 2.000 |
| Perda de sangue (% do volume de sangue) | ≤ 15 | 15 a 30 | 30 a 40 | ≥ 40 |
| Frequência de pulso | < 100 | > 100 | > 120 | ≥ 140 |
| Pressão arterial | Normal | Normal | Diminuída | Diminuída |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Enchimento capilar | Normal | Positivo | Positivo | Positivo |
| Frequência respiratória | 14 a 20 | 20 a 30 | 30 a 40 | > 35 |
| Débito urinário (mℓ/h) | ≥ 30 | 20 a 30 | 5 a 15 | Insignificante |
| Estado mental | Um pouco ansioso | Ligeiramente ansioso | Ansioso e confuso | Confuso e letárgico |
| Reposição volêmica (regra 3:1) | Solução cristaloide | Solução cristaloide | Solução cristaloide + sangue | Solução cristaloide + sangue |

*Com base em um adulto de 70 kg. (De Demling RH, Gates JD. Medical aspects of trauma and burn care. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012.)

## REABILITAÇÃO DO PACIENTE FERIDO

### Reabilitação do paciente em estado crítico

A amplitude de movimento passiva, a imobilização e o posicionamento antideformidade minimizarão a contração capsular e o encurtamento dos grupos de tendões e músculos que, de outra forma, ocorreriam com a imobilização prolongada.

A recuperação emocional após um traumatismo grave pode ser limitada por lesão neurológica e estresse pós-traumático. Essas questões podem ser antecipadas e seus efeitos adversos atenuados pelo envolvimento precoce e contínuo de apoios emocionais para a família e o paciente. Idealmente, recursos psiquiátricos, de serviço social e psicológicos estão disponíveis.

## CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

### Lesão causada por eletricidade

A parada cardiorrespiratória pode ser provocada por lesão causada por baixa tensão elétrica,[a] mas é mais comum na lesão elétrica de alta voltagem. A necrose tecidual extensa também pode liberar potássio suficiente para causar disfunção

cardíaca. Como as arritmias cardíacas podem ocorrer novamente após a reanimação ou se desenvolver 24 a 48 horas após a lesão, todos os pacientes que sofreram lesão elétrica de alta voltagem devem ser submetidos ao monitoramento eletrocardiográfico contínuo durante pelo menos 24 a 48 horas após a última arritmia documentada.

A princípio, a necrose muscular profunda pode ser inaparente; portanto, muitos pacientes se beneficiam de avaliação cirúrgica seriada e desbridamento. A recuperação da função após lesão elétrica direta do nervo é rara. Por outro lado, é frequente a recuperação dos nervos que não são lesados diretamente. Raramente, uma síndrome polineurítica de início relativamente tardio provoca déficits na função de nervos periféricos muito distantes dos pontos de contato. Dos pacientes hospitalizados com lesões graves causadas por alta tensão elétrica, cerca de 8% morrem e outros 22% têm déficits neurológicos permanentes, apesar dos cuidados ideais. A maioria dos pacientes com lesões causadas por baixas tensões elétricas, como as que podem ser causadas por queimaduras de choque elétrico, também desenvolvem sequelas a longo prazo, incluindo neurológicas (perda de memória, dormência, cefaleia, dor crônica, fraqueza) e sintomas musculoesqueléticos (dor, amplitude de movimento reduzida, contratura).

## Lesão causada por raios

A parada cardiorrespiratória é comum em pacientes atingidos por um raio. As "flores de Lichtenberg" são um fenômeno cutâneo evanescente comumente visto em pacientes atingidos por um raio (Figura 103.9). O coma também é comum de forma aguda, mas melhora tipicamente em algumas horas. A ceraunoparalisia, que é a paralisia induzida por um raio, é caracterizada por parestesias e paralisia geralmente transitórias que se desenvolvem durante vários dias e tipicamente envolvem os membros inferiores. Ruptura de membranas timpânicas e perda auditiva também podem ocorrer. Quando a reanimação cardiopulmonar é instituída imediatamente, cerca de dois terços das vítimas de raios sobrevivem, e déficits neurológicos persistentes são relativamente incomuns.

## Considerações nos extremos da idade

Os pacientes feridos que pertencem aos extremos etários trazem consigo várias questões fisiológicas e psicossociais importantes que afetam diretamente seus cuidados (e-Tabela 103.3). Os adultos mais velhos não têm as mesmas reservas fisiológicas dos jovens (Capítulo 22). A função cardiopulmonar pode estar

comprometida e a doença vascular periférica é comum. A massa e a força dos músculos respiratórios estão frequentemente reduzidas. A redução da reserva renal aumenta a sensibilidade a medicamentos nefrotóxicos. A pele está relativamente atrofiada e, consequentemente, tolera mal a queimadura e a coleta de pele íntegra para enxerto. As necessidades nutricionais não são bem previstas pelas equações padrão.

| **e-Tabela 103.3** | Considerações psicossociais e fisiológicas na geriatria. |
|---|---|

- Mecanismos de lesão mais frequentemente envolvem mobilidade ou destreza comprometidas
- Lesões podem refletir a incapacidade de viver sozinho com segurança
- Lesões ocorrem durante episódios sincopais
- A reanimação deve ser considerada cuidadosamente se as queimaduras forem muito grandes, sobretudo se houver lesão por inalação
- Os pacientes podem ter diretivas antecipadas de vontade, famílias interessadas ou representantes legais que devem ser consultados o mais cedo possível em relação aos cuidados de saúde
- Os adultos mais velhos frequentemente não têm a reserva fisiológica dos jovens
- A função pulmonar pode ser comprometida por anos de tabagismo
- Pode haver doença da artéria coronária ou doença vascular periférica oculta ou evidente
- A força muscular, incluindo músculos respiratórios, pode ser reduzida
- A função renal pode ser reduzida, resultando em maior sensibilidade a medicamentos nefrotóxicos ou agravos hipotensivos
- As necessidades nutricionais dos idosos são mal previstas pelas equações preditivas padrão
- A pele da pessoa idosa é fina e, portanto, sofre lesões de espessura total mais prontamente e tolera menos a coleta repetida de amostras
- Os adultos mais velhos podem viver sozinhos ou ter um cônjuge que não consegue atender às necessidades pós-alta de maneira razoável

- O planejamento da alta pode ser muito complicado e tem de ser iniciado precocemente

Como resultado, um agravo importante é, com frequência, o evento que modifica a condição de vida subsequente de uma pessoa idosa. Frequentemente, as lesões resultam de alterações cognitivas ou funcionais (Capítulo 24) e podem estar associadas a episódios de síncope (Capítulo 56) que precisam ser avaliados simultaneamente. A reanimação deve ser considerada cuidadosamente se as queimaduras forem muito grandes ou se o traumatismo for grave. Os dados sugerem que a taxa de mortalidade é de quase 90% em pacientes com mais de 60 anos, com queimaduras em mais de 40% da superfície corporal e com lesão por inalação concomitante. Os pacientes podem ter diretivas antecipadas de vontade, famílias interessadas ou representantes legais para cuidados de saúde que devem ser consultados o mais cedo possível (Capítulo 3).

Adultos mais velhos apresentam questões psicossociais singulares para os centros de tratamento de queimados (CTQ) e de traumatismo. Alguns adultos mais velhos vivem sozinhos ou têm cônjuges que não conseguem prestar os cuidados necessários após a alta hospitalar, transporte ou suporte geral. Os filhos podem morar longe e não ter condições de manter esses adultos mais velhos. Os planos de alta hospitalar podem ser muito complexos, exigindo a combinação de muitos recursos da comunidade, e têm de ser iniciados precocemente.

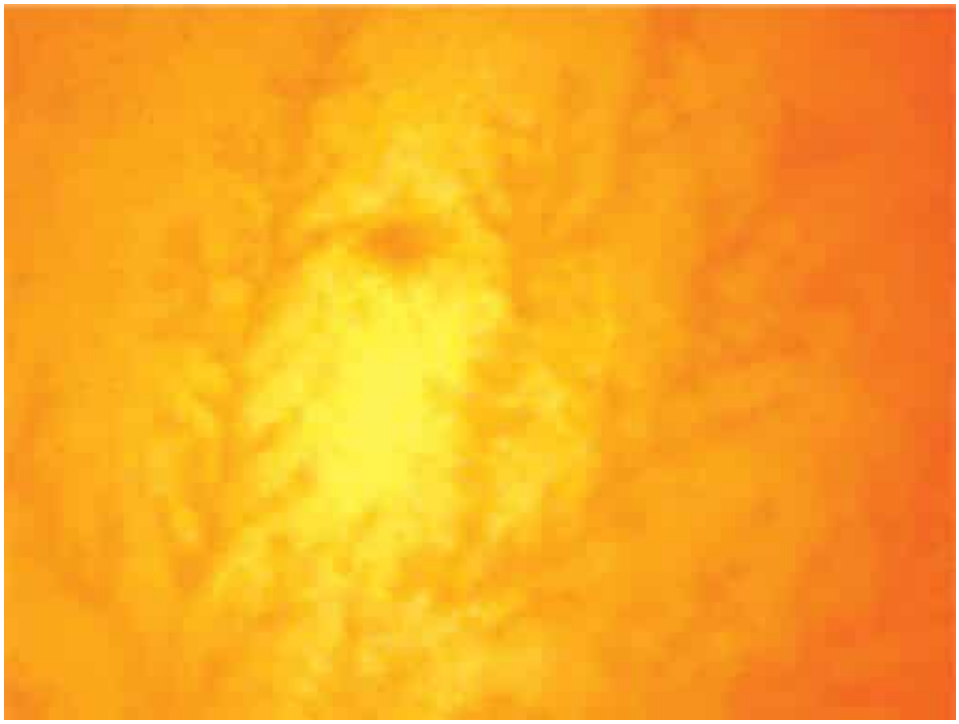

**FIGURA 103.9 As "flores de Lichtenberg" são um fenômeno cutâneo evanescente comumente observado em pacientes atingidos por um raio.**

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Sierink JC, Treskes K, Edwards MJ, et al. Immediate total-body CT scanning versus conventional imaging and selective CT scanning in patients with severe trauma (REACT-2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:673-683.

A1b. Kumar V, Mishra B, Joshi MK, et al. Early hospital discharge following non-operative management of blunt liver and splenic trauma: A pilot randomized controlled trial. *Injury*. 2021;52:260-265.

A2. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471-2481.

A3. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-482.

A4. Ramos G, Cornistein W, Cerino GT, et al. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect*. 2017;97:105-114.

A4b. Harvin JA, Albarado R, Truong VTT, et al. Multi-modal analgesic strategy for trauma: a pragmatic randomized clinical trial. *J Am Coll Surg*. 2021;232:241-251.e3.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jarman MP, Curriero FC, Haut ER, et al. Associations of distance to trauma care, community income, and neighborhood median age with rates of injury mortality. *JAMA Surg*. 2018;153:535-543.

1b. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:11.

2. Cancio LC, Sheridan RL, Dent R, et al. Guidelines for burn care under austere conditions: special etiologies: blast, radiation, and chemical injuries. *J Burn Care Res*. 2017;38:e482-e496.

3. Kuncir E, Spencer D, Feldman K, et al. 911 emergency medical services and re-triage to level I trauma centers. *J Am Coll Surg*. 2018;226:64-69.

3b. King DR. Initial care of the severely injured patient. *N Engl J Med*. 2019;380:763-770.

4. Schoenfeld AJ, Tobert DG, Le HV, et al. The utility of adding magnetic resonance imaging to computed tomography alone in the evaluation of cervical spine injury: a propensity matched analysis. *Spine*. 2018;43:179-184.

5. Dziadzko V, Dziadzko MA, Johnson MM, et al. Acute psychological trauma in the critically ill: patient and family perspectives. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;47:68-74.

6. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Idehen N. Meta-analysis of the effect of tertiary survey on missed injury rate in trauma patients. *Injury*. 2015;46:2474-2482.

7. Greenhalgh DG. Management of burns. *N Engl J Med*. 2019;380:2349-2359.

8. von Keudell AG, Weaver MJ, Appleton PT, et al. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *Lancet*. 2015;386:1299-1310.
9. Sheridan RL, Friedstat J, Votta K. Lessons learned from burn disasters in the post-9/11 era. *Clin Plast Surg*. 2017;44:435-440.
10. Sheridan RL. Fire-related inhalation injury. *N Engl J Med*. 2016;375:464-469.
11. Waldmann V, Narayanan K, Combes N, et al. Electrical cardiac injuries: current concepts and management. *Eur Heart J*. 2018;39:1459-1465.

**Um pedestre de 56 anos é atropelado por um veículo motorizado e sofre um traumatismo cranioencefálico (TCE) fechado, fraturas bilaterais de membros inferiores e uma laceração esplênica de grau um. Em que momentos a morte ocorre tipicamente em não sobreviventes desse tipo de traumatismo?**

- A. Essas combinações de ferimentos não resultam em morte.
- B. A morte imediata é típica.
- C. Uma distribuição trimodal da morte pode ser esperada: em questão de minutos em decorrência de hemorragia substancial ou TCE muito grave, em questão de horas em decorrência de hemorragia ou anoxia de tecido ou lesão cerebral progressiva, ou mais tarde em decorrência de sepse e falência de órgãos.
- D. Todas essas mortes ocorrem após várias semanas de sepse.
- E. A morte ocorre tipicamente horas após a lesão por hemorragia.

Concluir questão

**Uma jovem de 25 anos está parada na periferia de uma multidão quando um terrorista suicida detona uma bomba em um *shopping* lotado. Ela está hemodinamicamente estável, sem sangramento ou soluções de continuidade na pele, mas apresenta múltiplas petéquias cutâneas e hemorragias subconjuntivais. Dois dias depois, ela permanece hemodinamicamente normal, mas reclama de aumento da dor abdominal e febre. Qual é a preocupação mais urgente?**

- A. Hematoma subconjuntival infectado.
- B. Lesão pulmonar provocada pela explosão associada com pneumonia que não foi diagnosticada.
- C. Colecistite aguda.
- D. Lesão do intestino delgado provocada pela explosão não diagnosticada com evolução para peritonite.
- E. Celulite como complicação de petéquias cutâneas.

Concluir questão

**Um homem de 30 anos cai de um andaime de construção. O desconforto respiratório é tratado com intubação e o pneumotórax hipertensivo com toracostomia torácica. Após**

**investigação primária e estabilização imediatas, qual é a próxima etapa organizacional mais apropriada?**

- A. Investigação primária.
- B. TC de abdome e pelve.
- C. Transfusão de duas unidades de sangue tipo-específico.
- D. Estabilização imediata da fratura.
- E. Investigação secundária deve ser concluída a seguir, que é um exame físico cuidadoso da cabeça aos pés, incluindo exames de imagem e laboratoriais apropriados.

Concluir questão

**Mulher de 86 anos cai em casa. Múltiplas fraturas de costelas e dificuldade respiratória são tratadas com sucesso com cateter peridural e ventilação não invasiva com pressão positiva (abordagem clínica). Ela é encaminhada a um centro de reabilitação para tratar de seu estado de descondicionamento 3 semanas após a lesão. A alta para casa é complicada pela incapacidade de segurar talheres com a mão dominante. A radiografia revela consolidação insatisfatória de fratura nos ossos do punho, provavelmente ocorrida na queda inicial. Como essa complicação poderia ter sido evitada da maneira mais razoável?**

- A. TC por ocasião da avaliação inicial da lesão.

B. Investigação terciária estruturada programada durante a hospitalização inicial.

C. Radiografia de todos os membros durante a hospitalização inicial.

D. Cintilografia óssea antes da alta inicial.

E. Medição seriada de cálcio urinário durante a hospitalização inicial.

Concluir questão

**Um homem de 71 anos é exposto a ar superaquecido e fumaça durante um incêndio em um apartamento, com exposição prolongada em decorrência de esforços para proteger seus objetos de valor antes da evacuação e pela iluminação insuficiente dos sinais de saída de emergência. Ele não sofreu queimaduras cutâneas. Ao chegar ao pronto-socorro, encontra-se alerta, com tosse com expectoração de cor preta e saturação de oxigênio de 100% com oxigênio umidificado suplementar administrado por máscara facial. Ele não apresenta estridor. O manejo ideal é mais provavelmente descrito por qual das seguintes opções?**

A. Elevação da cabeceira da cama, oxigênio umidificado contínuo, observação de paciente internado, determinação do nível de carboxi-hemoglobina.

B. Intubação imediata.

C. Elevação da cabeceira da cama, oxigênio umidificado contínuo, antibióticos de amplo espectro, esteroides intravenosos, observação de paciente internado.

D. Oxigênio hiperbárico.

E. TC do tórax.

Concluir questão

[a]N.R.T.: A grandeza elétrica erroneamente denominada voltagem é, na verdade, a tensão elétrica, que também pode ser chamada de diferença de potencial elétrico (DDP). A palavra voltagem existe porque a unidade que representa a tensão elétrica é o volt, da qual se derivou a palavra voltagem.

# 104 ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

STEVEN A. SEIFERT, RICHARD DART E JULIAN WHITE

## EPIDEMIOLOGIA

Os acidentes por animais peçonhentos[a,b] (p. ex., picada de cobra, picada de aranha, picadas de escorpião, picadas de cnidários como água-viva) podem parecer uma condição clínica rara, mas afeta milhões de seres humanos anualmente e resulta em centenas de milhares de mortes (Tabela 104.1). Por exemplo, o número anual de picadas de cobra venenosa é estimado em mais de 2,5 milhões por ano, com mais de 100.000 mortes e, portanto, uma taxa de letalidade de cerca de 1:25. Outro acidente por animal peçonhento comum, picada por água-viva, ocorre em mais de 1 milhão de pessoas por ano, com uma taxa de letalidade de cerca de 1:10.000.

## BIOPATOLOGIA

Os acidentes ocorrem quando um animal peçonhento injeta, geralmente por meio de picada ou ferroada, uma dose significativa de veneno em um animal-alvo.[c] Um animal peçonhento pode picar sem injetar veneno suficiente para causar efeitos ("picada seca"); portanto, nem sempre ocorrem efeitos adversos. Algumas espécies de cobras não são consideradas peçonhentas porque não têm aparato inoculador de veneno.

**Tabela 104.1** **Impacto global anual estimado de alguns grupos importantes de animais peçonhentos que atacam seres humanos.**

| GRUPOS DE ANIMAIS PEÇONHENTOS | NÚMERO ESTIMADO DE NOVOS CASOS POR ANO | NÚMERO ESTIMADO DE CASOS FATAIS POR ANO |
|---|---|---|
| Cobras venenosas | > 2,5 milhões | > 100.000 |
| Escorpiões | > 1 milhão | < 5.000 |
| Insetos peçonhentos | > 1 milhão | > 1.000 (principalmente em razão da reação anafilática ao veneno injetado na picada) |
| Águas-vivas | > 1 milhão | < 100 |
| Aranhas | > 100.000 | < 100 |
| Peixes espinhosos peçonhentos e arraia | > 100.000 | < 10 |
| Carrapatos do gênero *Ixodes* | > 1.000 | < 10 |
| Moluscos peçonhentos (cefalópodes do gênero *Hapalochlaena*, caramujos do gênero *Conus*) | < 1.000 | < 10 |

O veneno é uma mistura frequentemente complexa de várias substâncias, incluindo toxinas. Os venenos podem ser produzidos em glândulas especializadas (p. ex., cobras venenosas, escorpiões, aranhas, caramujos do gênero

*Conus*, peixes da família Trachinidae, cnidários) ou estruturas celulares (p. ex., nematocistos de medusas), ou podem ser adquiridos do ambiente e concentrados em glândulas/órgãos específicos (p. ex., polvos venenosos). A função do veneno é auxiliar o animal como predador e/ou na defesa contra a predação.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos acidentes por animais peçonhentos é acompanhada por alterações na pele, comumente no local da picada ou ferroada (Figura 104.1). Os venenos de cobra, carrapato, polvos (cefalópodes) do gênero *Hapalochlaena* e caramujos do gênero *Conus* comprometem a transmissão na junção neuromuscular e causam paralisia (Tabela 104.2). Alguns escorpiões, aranhas e águas-vivas têm venenos que podem causar neurotoxicidade excitatória, com dor, sudorese, efeitos autônomos, cardiotoxicidade e edema pulmonar. Alguns venenos de cobra, escorpião e taturana (lagarta) provocam anormalidades hematológicas que resultam em trombose ou sangramento descontrolado. O veneno de outras cobras, escorpiões, aranhas e cnidários (p. ex., águas-vivas) comumente provocam danos teciduais, podendo evoluir para necrose na área da lesão.

Os elementos cruciais da anamnese incluem horário, lugar e circunstâncias da picada ou ferroada; se o paciente foi ferroado/picado uma ou várias vezes; descrição do animal agressor, se testemunhado; o tipo e o momento da aplicação dos primeiros socorros; o tipo e a hora de início de quaisquer sintomas; história patológica pregressa relevante e quaisquer medicamentos usados. Alguns cenários de acidentes com animais peçonhentos (p. ex., tentativa de capturar ou matar um animal agressor; coleções de animais peçonhentos, múltiplas picadas por uma colônia de animais marinhos) podem incluir múltiplas ferroadas ou picadas e podem incluir múltiplos animais peçonhentos. Quaisquer sintomas de efeitos tóxicos específicos (p. ex., sintomas de paralisia progressiva, neuroexcitação, miólise, coagulopatia, cardiotoxicidade, lesão renal aguda, alergia) e efeitos sistêmicos (p. ex., cefaleia, náuseas/vômitos, dor abdominal, colapso, convulsões) devem ser investigados. O exame deve objetivar da mesma forma efeitos específicos do veneno, incluindo o exame cuidadoso do local da picada/ferroada e um exame neurológico cuidadoso (Capítulo 368).

**FIGURA 104.1 Sinais clínicos de acidentes com animais peçonhentos. A.** Cobra picando o polegar (*Pseudonaja affinis*). **B.** Marcas de picada e coçadura no polegar, com mínima reação local (*Pseudonaja textilis*). **C.** Picada de serpente do gênero *Python* com grande número de marcas de presas (não venenosas). **D.** Reação inicial a picadas de presas (víbora de Russell,[d] *Daboia russelii siamensis*). **E.** Exsudação local e equimoses (*Bitis arietans*[e]). **F.** Edema local da mão picada (*Pseudechis australis*). **G.** Desenvolvimento de danos na pele ao redor do local da picada (jararaca, *Bothrops jararaca*). **H.** Necrose cutânea em desenvolvimento ao redor do local da picada (víbora de Russell, *Daboia russelii siamensis*). **I.** Necrose de espessura total extensa dias após a picada (víbora de Russell, *Daboia russelii siamensis*). **J.** Sangue escorrendo em torno do acesso venoso, indicativo de coagulopatia ativa (*Oxyuranus microlepidotus*). **K.** Hematoma extenso em membro picado indicando coagulopatia (*Trimeresurus albolabris*). **L.** Hematoma maciço distante do local da picada, indicativo de coagulopatia grave (víbora de Russell, *Daboia russelii siamensis*). **M.** Quemose indicativa de desenvolvimento de síndrome de extravasamento capilar (víbora de Russell, *Daboia russelii siamensis*). **N.** Ptose bilateral incompleta indicando estágio inicial de paralisia flácida neurotóxica (*Notechis scutatus*). **O.** Ptose bilateral incompleta mais oftalmoplegia lateral indicativa de paralisia cerebral neurotóxica progressiva (*Acanthophis antarcticus*). **P.** Pupilas dilatadas e fixas indicativas de paralisia flácida neurotóxica progressiva em vítima de picada de cobra, patologia não intracraniana (cobra-tigre, *Notechis scutatus*). **Q.** Paralisia flácida neurotóxica completa por picada de cobra que exige intubação e ventilação (taipan, *Oxyuranus scutullatus*). **R.** Mioglobinúria indicativa de rabdomiólise sistêmica grave (*Pseudechis australis*). **S.** Picada de aranha com branqueamento central e eritema circundante (*Latrodectus hasseltii*). **T.** Diaforese generalizada secundária à picada de aranha (*Latrodectus hasseltii*). (Todas as imagens têm direitos autorais protegidos. © Prof. Julian White; reproduzidas com permissão.)

Os exames laboratoriais variam dependendo do animal provável e dos riscos prováveis consequentes (p. ex., um perfil de coagulação para cobras venenosas). O teste clínico de identidade do veneno está disponível apenas para picadas de cobra australiana. Os testes hematológicos geralmente devem incluir hemograma completo, nível de fibrinogênio e razão normalizada internacional (RNI). Em alguns locais, o teste de coagulação do sangue total em 20 minutos pode ser útil.

## TRATAMENTO

O acidente com animal peçonhento pode ser um diagnóstico óbvio ou a apresentação não levanta a suspeita de ferroada/picada. Muitos casos de ferroadas/picadas venenosas resultam apenas em efeitos leves, mas os eventos clínicos podem progredir rapidamente, exigindo tratamento compatível em tempo hábil. A melhor abordagem é presumir que todos os casos possam evoluir para uma condição grave e garantir avaliação inicial urgente e compatível com o contexto, seguida por reavaliação contínua durante o período de maior risco. Frequentemente, é muito importante reavaliar todos os pacientes em intervalos de 10 a 15 minutos por 8 a 12 horas para detectar quaisquer alterações dos sintomas, sinais e resultados laboratoriais.

Os primeiros socorros prestados a uma vítima de acidente com animal peçonhento antes de se obter atendimento médico definitivo podem impactar significativamente o desfecho final.[1] As ferroadas e picadas são feridas traumáticas e devem passar por limpeza completa, procura por corpos estranhos retidos (p. ex., dentes, presas) e profilaxia antitetânica como para qualquer ferida contaminada (Capítulo 15). No entanto, muitos métodos de primeiros socorros comumente usados nos acidentes com animais peçonhentos são inefetivos ou perigosos e não devem ser usados: torniquetes, dispositivos de sucção, choque elétrico e pedra-cobra.[f] Os primeiros socorros importantes que valem a pena incluem: imobilizar o membro picado e o paciente, se possível; suporte das vias respiratórias, da respiração e da circulação (Capítulos 7, 57, 96, 98) conforme necessário e transporte rápido para atendimento médico. Para picadas de cobra por espécies que não causem dano significativo ao tecido local (p. ex., cobras australianas, serpentes marinhas, cobras-coral, gênero *Bungaru* de cobras elapídeas, cobras que não provocam necrose e cascavéis da América do Sul) e para picadas de aranhas da família Atracidae (*Atrax, Hadronyche* spp.), a bandagem compressiva com imobilização e a técnica de imobilização (e-Figura 104.1) – que implica envolver todo o membro com uma bandagem, alcançando pressões obstrutivas linfáticas de 40 a 70 mmHg no membro superior e 55 a 70 mmHg no membro inferior, seguida por imobilização para retardar a absorção do veneno – obstruem o fluxo linfático, mas requerem treinamento substancial para serem aplicadas com eficácia. As picadas por cubomedusas (Cubozoa é um grupo do filo Cnidaria) devem ser copiosamente irrigadas com vinagre destilado (“branco”) (5 a 8% de ácido acético), enquanto todas as outras picadas de água-viva e picadas de peixe/raia respondem à imersão em água quente (até 45°C).

**E-FIGURA 104.1** **Atadura compressiva com imobilização.** Essa técnica visa atrasar a progressão central do veneno pelos vasos linfáticos até que a terapia definitiva (antiveneno) possa ser administrada. Foi desenvolvida para elapídeos australianos e outras cobras que não produzem rotineiramente lesões locais significativas nos tecidos, incluindo serpentes marinhas, cobras-coral, *Bungarus*, mambas e algumas cobras que não lançam jatos de veneno. Esta técnica é considerada inadequada para a maioria dos envenenamentos por viperídeos (p. ex., cascavéis dos EUA, *Agkistrodon contortrix* e *Agkistrodon piscivorus*), nos quais a lesão local do tecido é um efeito importante. **Imagem superior:** uma bandagem larga limpa (gaze ou elástica) é colocada sobre o local da mordida com a mesma pressão aplicada em casos de entorse. Para mordidas nos dedos, a bandagem deve ser aplicada proximalmente à mão ou pé, em seguida, sobre todos os dedos juntos, em vez de amarrar o dedo mordido sozinho, porque isso pode causar comprometimento vascular significativo se edema local se desenvolver, aumentando, assim, a probabilidade de lesão do tecido no dedo afetado. **Imagem central:** uma bandagem elástica é enrolada dos dedos dos pés até a virilha com aproximadamente a mesma pressão usada em casos de entorse. O ideal é obter uma pressão constante sob a bandagem de 50 a 70 mmHg, garantindo que não haja comprometimento vascular do membro. **Imagem inferior:** o membro é frouxamente imobilizado para garantir a imobilidade. Também é importante manter o paciente imóvel, tanto quanto possível.

Alguns tipos de acidentes com animais peçonhentos estão associados à coagulopatia aguda;[2] portanto, canulações e injeções potencialmente problemáticas devem ser evitadas até que qualquer coagulopatia seja corrigida. A hemólise reduz a capacidade de transporte de oxigênio. O risco de hemorragia espontânea aumenta quando as contagens de plaquetas estão abaixo de 50.000/μℓ, e hemorragia ou trombose descontrolada ocorre quando há consumo completo ou quase completo de fibrinogênio. O consumo dos fatores de coagulação na cascata de coagulação também pode aumentar o risco de hemorragia espontânea quando a RNI é superior a 3.

Em muitos casos de suspeita de acidentes com animais peçonhentos, a infusão IV rápida de líquido (p. ex., soro fisiológico ou uma solução salina balanceada, 10 a 20 mℓ/kg na primeira hora de tratamento) pode ser útil, sobretudo em pacientes com perdas hídricas em decorrência de edema subcutâneo, diarreia ou diminuição da ingestão.

Um membro superior ou inferior edemaciado deve ser elevado com monitoramento frequente para descartar a possibilidade de rabdomiólise grave ou síndrome compartimental aguda (Capítulo 103). A intervenção cirúrgica deve ser reservada para pacientes com pressão intracompartimental aumentada, apesar do antiveneno adequado, da elevação do membro e da infusão de manitol a 20% (1 a 2 g/kg IV por 1 a 2 horas). Da mesma forma, o desbridamento de tecido necrótico geralmente deve ser adiado até após a resolução dos problemas agudos dos acidentes com animais peçonhentos, e deve ser adiado por semanas para picadas de aranha reclusa.

Em pacientes com evidências de paralisia neurotóxica, podem ser necessárias intubação e ventilação mecânica (Capítulo 97). O antiveneno reverte a neurotoxicidade paralítica pós-sináptica, mas um anticolinesterásico (neostigmina, 35 µg/kg IV, repetido conforme necessário e tolerado) também pode ser útil como tratamento adjuvante. No entanto, o antiveneno não reverte a paralisia respiratória estabelecida causada por neurotoxinas pré-sinápticas. A lesão renal aguda pode exigir diálise (Capítulo 122) por dias a semanas, mas a função renal geralmente se recupera.

## Antiveneno

O antiveneno é feito pela hiperimunização de um animal (mais comumente um cavalo, mas também ovelhas, cabras, cães e coelhos) contra o veneno, colhendo o anticorpo e refinando-o no produto final. O produto pode ser IgG total, ou suas frações $F(ab')_2$ ou Fab, e esses produtos podem ser submetidos a purificação por vários métodos para reduzir os efeitos adversos.

Se a identidade do animal peçonhento for conhecida, um antiveneno monovalente deve ser administrado. Se a identidade do animal for incerta, dá-se preferência a um antiveneno polivalente ou uma combinação de antivenenos. Para os animais peçonhentos importantes sem um antiveneno efetivo correspondente, é preciso adotar outras medidas terapêuticas.

Os efeitos adversos do antiveneno incluem reações de hipersensibilidade do tipo 1, com início imediato ou precoce de prurido, erupção urticariforme, sibilos, edema laríngeo, hipotensão e outros sinais de reação anafilactoide ou anafilaxia (Capítulo 238).[3] O teste cutâneo para sensibilidade ao antiveneno, uma prática perigosa e não confiável, não é mais recomendado nos EUA. As reações não mediadas por IgE, que são inespecíficas e relacionadas à velocidade de infusão, são habitualmente controladas com facilidade pela redução da velocidade de infusão ou por interrupção da mesma. Antagonistas dos receptores $H_1$ e $H_2$ (p. ex., difenidramina, 25 a 50 mg IV, e ranitidina 25 a 50 mg IV) são administrados conforme necessário, e a infusão é reiniciada em uma velocidade menor. As reações mediadas por IgE, que geralmente são mais graves, exigem interrupção da infusão, tratamento com antagonistas dos receptores $H_1$ e $H_2$ (como descrito anteriormente) e, possivelmente, o acréscimo de epinefrina (ver Capítulo 238).

As reações de hipersensibilidade do tipo III ("doença do soro"), com erupção cutânea, febre, mialgia e artralgias, podem ser observadas 5 a 21 dias após o tratamento com antiveneno (Capítulo 235). Esses efeitos são geralmente facilmente controlados com antagonistas dos receptores $H_1$ e $H_2$ (ver recomendações posológicas anteriormente), analgesia e controle de temperatura (paracetamol, 1 g a cada 6 horas, conforme necessário); corticosteroides orais (p. ex., prednisona, 5 a 60 mg/dia) são úteis se outros tratamentos não aliviarem os sinais e/ou sintomas.

Quando a identidade do animal não é conhecida, principalmente no caso de cobras venenosas, um quadro clínico característico pode indicar o culpado mais provável. Este processo pode ser aprimorado usando-se algoritmos de diagnóstico, que estão disponíveis para a Austrália e partes da Ásia (p. ex., consultar http://www.toxinology.com/generic_static_files/A%20Clinician's%20 Guide% 20to% 20Venomous% 20Bites% 20 & % 20Stings% 202013.pdf).

**Tabela 104.2** **Classificação funcional dos principais efeitos tóxicos em seres humanos e grupos de animais e possível atividade da toxina.**

| ATIVIDADE DA TOXINA E LOCAL-ALVO | EFEITOS CLÍNICOS | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRINCIPAIS | GRUPOS DE ANIMAIS |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Neurotoxicidade paralítica | Paralisia flácida descendente ou ascendente progressiva (pode ser pré-sináptica, pós-sináptica ou intrassináptica (p. ex., fasciculinas) | Tipo descendente: paresia inicial dos nervos cranianos começando com ptose bilateral, progredindo para fraqueza dos membros, perda da proteção das vias respiratórias superiores e, finalmente, paralisia respiratória<br>Tipo ascendente: ataxia inicial, paralisia progressiva, finalmente paralisia respiratória | • Algumas cobras (paralisia flácida descendente)<br>• Carrapatos do gênero Ixodes (ascendente)<br>• Polvo do gênero *Hapalochlaena* (descendente)<br>• Alguns caramujos do gênero *Conus* (descendente) |
| Neurotoxicidade excitatória | Desenvolvimento rápido de neuroexcitação | Dor local, sudorese, efeitos da tempestade autônoma/catecolamínica, cardiotoxicidade, edema pulmonar | • Alguns escorpiões<br>• Algumas aranhas<br>• Algumas águas-vivas |
| Miotoxicidade | Danos sistêmicos progressivos dos músculos esqueléticos em todo o corpo OU localmente adjacente ao local da picada | Sistêmica: dor muscular, fraqueza, sensibilidade, creatinoquinase sanguínea flagrantemente elevada, mioglobinúria; potencial lesão renal aguda secundária e toxicidade cardíaca hiperpotassêmica<br>Local: dor local, edema, síndrome compartimental potencial | • Algumas cobras |
| Hemostasia: pró-coagulante ou anticoagulante/antiplaquetária | Ativação e/ou consumo de componentes da coagulação ou inibição da coagulação | Varia dependendo do alvo da toxina: consumo de fibrinogênio e/ou plaquetas causando tendência ao sangramento, OU inibição da hemostasia causando tendência ao sangramento, OU formação de trombos com infarto embolítico | • Algumas cobras<br>• Escorpião iraniano (*Hemiscorpius*)<br>• Lagartas do gênero *Lonomia* |
| Hemorraginas: parede do vaso sanguíneo | Dano direto à parede do vaso, permitindo o aumento da | Edema local, hematomas, sangramento<br>Dano vascular sistêmico, síndrome do | • Algumas cobras |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | permeabilidade vascular | extravasamento capilar | |
| Cardiotoxinas | Dano cardíaco direto ou indireto | Colapso ou insuficiência cardíaca aguda | • Algumas cobras<br>• Alguns escorpiões<br>• Algumas aranhas<br>• Cubomedizas |
| Nefrotoxinas | Dano renal direto ou indireto | Lesão renal aguda; varia de leve aumento na creatinina sanguínea a insuficiência renal anúrica total | • Algumas cobras<br>• Ferroadas de abelha/vespa |
| Necrotoxinas locais | Lesão local progressiva da pele/tecido | Descoloração da pele, pode progredir para a formação de bolhas e/ou necrose da pele e/ou necrose dos tecidos subjacentes | • Algumas cobras<br>• Escorpião iraniano (*Hemiscorpius*)<br>• Aranhas reclusas<br>• Algumas águas-vivas<br>• Arraias |
| Toxinas estimulantes de alergia | Pode induzir resposta alérgica aguda, geralmente em ferroadas/picadas subsequentes | Varia desde a reação imunológica local (edema, eritema, prurido) até a anafilaxia total | • Potencialmente, todos os animais peçonhentos<br>• Preocupante sobretudo no caso de abelhas, vespas e formigas com ferrão |

## SÍNDROMES ESPECÍFICAS

### Cobras

As cobras são a causa global mais importante de acidentes com animais peçonhentos em seres humanos.[4,5] A composição do veneno varia não apenas entre gêneros e espécies, mas também pode variar entre cobras da mesma espécie e até mesmo em determinada cobra ao longo do tempo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A taxa de picadas sem injeção de veneno varia entre as espécies de cobra, assim, como o comprimento médio das presas, o volume do veneno, a toxicidade do veneno e a gama de efeitos clínicos observados quando o veneno é injetado (consulte www.toxinology.com e e-Tabela 104.1). Algumas espécies de cobras africanas e asiáticas têm presas especialmente desenvolvidas que possibilitam a emissão de um jato direto de veneno para frente até 2 a 3 m

de distância. Elas visam especificamente os olhos, onde o veneno causa dor intensa instantânea, blefarospasmo e cegueira temporária, incapacitando a vítima e possibilitando que a cobra escape. Sem tratamento adequado, principalmente irrigação adequada, a oftalmia por jato de veneno pode resultar em cegueira permanente, mas não causa efeitos sistêmicos e não exige administração de antiveneno.

**e-Tabela 104.1** Serpentes selecionadas de importância médica.

| | ***EFEITOS CLÍNICOS*** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NOME CIENTÍFICO** | **NEUROTOXICIDADE PRÉ-SINTOMÁTICA** | | **NEUROTOXICIDADE PÓS-SINTOMÁTICA** | | **MIOTOXICIDADE** | | **COAGULOPATIA** | |
| **VIPERIDAE (CROTALINAE)** | | | | | | | | NA, SA, AS |
| *Crotalus* spp. | r | – | – | + | – | + | + | NA |
| *Agkistrodon* spp. | – | – | – | + | – | + | + | NA |
| *Sistrurus* spp. | – | – | – | + | – | – | + | NA |
| *Crotalus* spp. | + | – | + | + | + | – | – | SA |
| *Bothrops* spp. | – | – | – | + | + | + | + | SA |
| *Bothriechis* spp. | – | – | – | + | – | – | + | SA |
| *Lachesis* spp. | – | – | – | + | + | + | + | SA |
| *Calloselasma rhodostoma* | – | – | – | + | + | + | + | AS |
| *Gloydius* spp. | r<br>r | – | – | + | + | r | + | AS |
| *Hypnale* spp. | – | – | – | + | + | + | r | AS |
| *Trimeresurus* spp. | – | – | – | + | + | r | + | AS |
| *Protobothrops* spp. | – | – | – | + | r | + | + | AS |
| *Deinagkistrodon acutus* | – | – | – | + | – | + | + | AS |
| **VIPERIDAE (VIPERINAE)** | | | | | | | | E, ME, AF, AS |
| *Daboia russelii* e *D. siamensis* | r | – | r | + | + | + | + | AS |
| *Echis* spp. | – | – | – | + | + | + | + | AF ME, AS |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Bitis* spp. | r | – | – | + | r | + | + | AF, ME |
| *Caucus* spp. | – | – | – | – | – | – | – | AF |
| *Atheris* spp. | – | – | – | + | r | + | r | AF |
| *Vipera* spp., *Macrovipera* spp. | r | r | – | + | r | + | + | E, ME, AF, AS |
| *Cerastes* spp. | – | – | – | + | r | + | + | AF,ME |
| **ELAPIDAE** | | | | | | | | G |
| *Micrurus* spp. | + | + | r | – | – | – | – | NA, SA |
| *Naja* spp. | – | + | – | – | – | r | + | AF, ME, AS |
| *Hemachatus haemachatus* | – | + | – | – | – | + | + | AF |
| *Ophiophagus hannah* | – | + | – | – | – | + | + | AS |
| *Bungarus* spp. | + | + | r | – | r | – | – | AS |
| *Dendroaspis* spp. | + | – | – | – | – | r | r | AF |
| *Acanthophis* spp. | + | + | r | – | – | – | – | AU |
| *Austrelaps* spp. | + | + | r | r | – | – | – | AU |
| *Hoplocephalus* spp. | – | – | – | + | – | – | – | AU |
| *Notechis scutatus* | + | + | + | + | + | – | r | AU |
| *Oxyuranus* spp. | + | + | + | + | r | – | – | AU |
| *Pseudechis* spp. | – | r | + | + | r | – | r | AU |
| *Pseudonaja* spp. | r | r | – | + | + | – | – | AU |
| *Tropidechis carinatus* | + | + | + | + | r | – | – | AU |
| **HYDROPHIINAE** | | | | | | | | |
| Várias espécies e gêneros | – | + | + | – | + | – | – | Marinha |
| **COLUBRIDAE (COLUBRINAE)** | | | | | | | | G |
| *Dispholidus typus* | – | – | – | + | r | + | – | AF |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Thelotornis* spp. | – | – | – | + | r | + | – | AF |
| *Boiga* spp. | – | – | – | – | – | – | – | AS, AU |
| **NATRICIDAE** | | | | | | | | AS, AU |
| *Rhabdophis* spp. | – | – | – | + | r | + | – | AS |
| **LAMPROPHIIDAE** | | | | | | | | AF, ME |
| *Atractaspis* spp. | – | – | – | + | – | + | + | AF, ME |

Efeitos clínicos: + = presente com muitas espécies; – = geralmente não presente; r = raramente presente ou presente com apenas algumas espécies; Região: G = global; NA = América do Norte; SA = Américas do Sul e Central; E = Europa; ME = Oriente Médio; AF = África; AS = Ásia; AU = Austrália, Nova Guiné, Pacífico.

## Paralisia neurotóxica

As neurotoxinas pré-sinápticas e pós-sinápticas do veneno de cobra têm como alvo a junção neuromuscular e causam paralisia progressiva com flacidez descendente. Nos EUA, os efeitos neurotóxicos são, frequentemente, associados a picadas de cobra-coral (elapídeos), mas algumas espécies de cascavel também causam neurotoxicidade. Uma vez danificado, o axônio precisa crescer novamente, um processo que pode demorar dias a semanas. É fundamental que os primeiros sinais de desenvolvimento de paralisia sejam detectados e o antiveneno seja administrado antes do dano mais extenso, que o antiveneno não consegue reverter. Por outro lado, as neurotoxinas pós-sinápticas se ligam ao receptor de acetilcolina na placa terminal do músculo na junção neuromuscular, externa à célula, de modo que o antiveneno consegue reverter esse tipo de paralisia.

## Miotoxicidade

Alguns venenos de cobra contêm miotoxinas que têm como alvo o músculo, seja sistemicamente (principalmente músculo esquelético) ou localmente no membro picado adjacente. O primeiro pode causar miotoxicidade progressiva grave, frequentemente com pico mais de 24 horas após a picada, com dor muscular, rabdomiólise, elevações ocasionalmente maciças dos níveis de creatinoquinase sérica (> 100.000 UI/ℓ) e mioglobinúria; lesão renal aguda e cardiotoxicidade hiperpotassêmica (ver Capítulo 105) podem ocorrer. A miotoxicidade localizada contribui para a lesão do tecido no membro picado.

## Coagulopatia

Uma coagulopatia de consumo reduz os níveis de fibrinogênio e resulta em sangramento, mas os venenos também podem inibir a coagulação ou interferir na função plaquetária. Algumas espécies também têm hemorraginas que danificam os vasos sanguíneos, resultando, assim, em extravasamento de sangue, edema e potencial para necrose local ou choque. *Bothrops lanceolatus* e espécies relacionadas de *Bothrops* têm toxinas pró-coagulantes que causam trombose, resultando em infarto embólico (p. ex., cérebro, coração, pulmões).

## Lesão tecidual local

Muitos venenos de cobra causam lesões teciduais significativas no local da picada e adjacente a ele. Necrose resultante, deslocamento de líquido e choque secundário podem ser os efeitos mais importantes do ponto de vista médico da picada. A infecção secundária é principalmente causada por espécies de estreptococos e estafilococos, mas microrganismos gram-negativos, principalmente Enterobacteriaceae e enterococos, são comuns na África do Sul. O tratamento profilático com amoxicilina mais clavulanato não é efetivo na prevenção de infecções secundárias.[A1]

## Outros efeitos de envenenamento

O veneno da víbora de Russell pode causar nefrotoxicidade direta e lesão renal aguda (Capítulo 112). A mesma espécie pode causar hipopituitarismo devido ao infarto da adeno-hipófise (Capítulo 211) e também pode causar

síndrome de extravasamento capilar grave. Várias outras espécies de cobras podem causar lesão renal aguda secundária (Capítulo 112), que geralmente é reversível, mas raramente provoca necrose cortical renal irreversível.

## Tratamento de picada de cobra em regiões específicas

### AMÉRICA DO NORTE

Nos EUA, cerca de 6.000 a 8.000 picadas de cobras venenosas ocorrem por ano.[6] As víboras (ou seja, Viperidae, subfamília Crotalinae – que inclui cobras cascavéis dos gêneros *Crotalus* e *Sistrurus* – e espécies de *Agkistrodon* – que incluem *Agkistrodon contortrix* e *Agkistrodon piscivorus)* compreendem a maioria das picadas (e-Figura 104.2). As cobras-coral, únicos elapídeos nativos (principalmente espécies de *Micrurus*), são responsáveis por menos de 100 picadas por ano. Aproximadamente 50 envenenamentos de cobras não nativas ocorrem por ano, principalmente em coleções particulares e zoológicos.

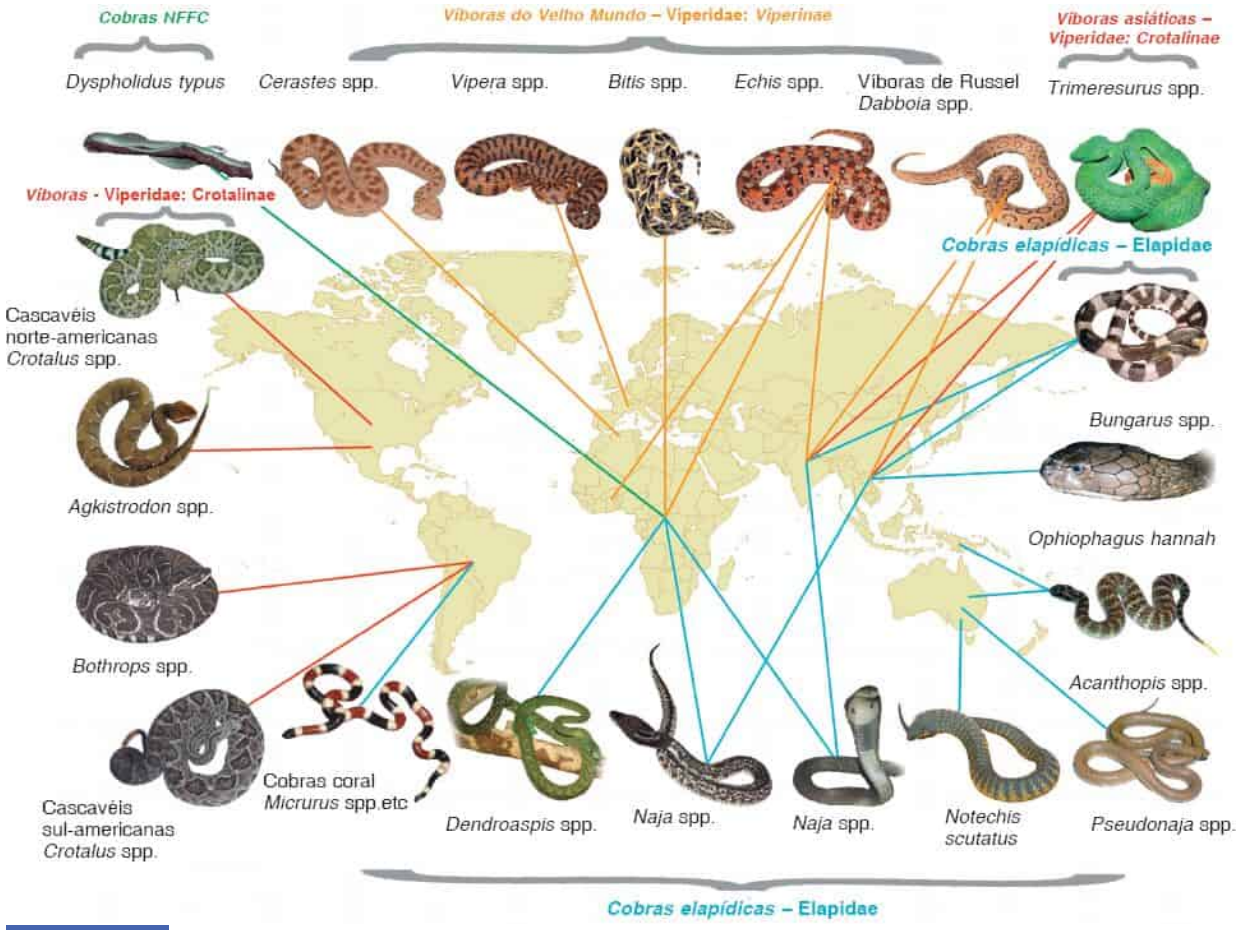


**E-FIGURA 104.2** **Representação global das cobras venenosas.** Apenas algumas espécies de importância médica são ilustradas. NFFC = *non-front fanged colubroid* (colubrídeos sem presas frontais, em tradução livre). (Diagrama e todas as imagens protegidos por direito autoral. © Prof. Julian White; reproduzida com autorização.)

## Acidente crotálico

Nos EUA, graças à disponibilidade imediata de soro antiofídico específico para os viperídeos nativos e um sistema de saúde altamente desenvolvido, ocorrem menos de 10 mortes por ano. Visto que o soro contra viperídeos (um antiveneno Fab, CroFab™ e um antiveneno $F(ab')_2$, Anavip™) é efetivo contra todas as espécies de viperídeos da América do Norte, e porque a diferenciação das picadas de cobra-coral, de cobras não venenosas e de cobras não nativas é geralmente fácil, a cobra não precisa ser capturada ou morta para fins de identificação.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Aproximadamente 80% das picadas por viperídeos provocam efeitos tóxicos, invariavelmente com lesão tecidual que se manifesta como progressão proximal de edema, equimoses e, ocasionalmente, perda de tecido.[6b] A dor é variável, mas frequentemente intensa. O edema pode ser difícil de perceber em certas áreas do corpo (p. ex., a coxa) e os pacientes devem ser observados por 8 a 12 horas para ter certeza de que nenhum sinal local de envenenamento esteja se desenvolvendo. O edema subcutâneo circunferencial de membros superiores ou inferiores pode atingir os limites elásticos da pele, resultando em aumento da pressão tecidual. A perda de líquido extravascular por edema substancial pode comprometer o volume de sangue circulante e causar hipotensão ou choque.

Os efeitos hematológicos, incluindo trombocitopenia, hipofibrinogenemia ou prolongamento da RNI e do tempo parcial de tromboplastina (TTP), podem ocorrer, isoladamente ou em combinação, geralmente começando uma a duas horas após a picada e com pico várias horas depois. O sangramento é mais provável de ocorrer e ser mais grave com picadas de cascavéis, mas também pode ocorrer nos envenenamentos por *Agkistrodon contortrix* e *Agkistrodon piscivorus.* Outros efeitos sistêmicos, incluindo náuseas, vômitos, diaforese, hipotensão e fasciculação muscular também podem ocorrer. A fasciculação e fraqueza muscular podem ser observadas em vítimas de picadas de *Crotalus scutulatus* no deserto do Mojave, *Crotalus oreganus helleri* e outras espécies. Raramente progride para comprometimento respiratório, mas pode causar aumento dos níveis sanguíneos de creatinoquinase. Os acidentes causados por cascavéis são tipicamente mais graves do que os causados por serpentes *Agkistrodon contortrix* e *Agkistrodon piscivorus*.[7] A elevação do membro, o antiveneno e o manitol (manitol a 20%, 1 a 2 g/kg IV em 1 a 2 horas) reduzem as pressões locais dos tecidos. A fasciotomia geralmente não é indicada nem benéfica.

## TRATAMENTO

Joias, bijuterias e roupas justas devem ser removidas, a parte do corpo picada deve ser frouxamente imobilizada e deve-se aplicar os cuidados padrão com o ferimento. A imobilização da parte do corpo picada no nível do coração é recomendada. A reposição volêmica agressiva, mas adequadamente monitorada, com infusão de soro fisiológico pode ser necessária, dependendo da existência ou não de sinais de choque (Capítulo 98).

O tratamento com antiveneno geralmente é iniciado para qualquer evidência de envenenamento local, trombocitopenia significativa (< 100.000 μℓ) ou hipofibrinogenemia (< 100 mg/dℓ). O prolongamento isolado da RNI geralmente não exige a administração do antiveneno, mas um prolongamento significativo (> 6) pode ser um marcador de hipofibrinogenemia significativa. O tratamento intravenoso com antiveneno Fab melhora as respostas funcionais em 14 dias em comparação com o placebo, com poucos eventos adversos graves.[A2] A dose deve ser titulada para controlar os sintomas e sinais. Uma dose inicial é de 4 a 6 ampolas de 1 g cada (em *bolus* IV durante 1 hora), com doses adicionais de 4 a 6 ampolas conforme necessário para sinais ou sintomas progressivos ou de agravamento. Seguindo o controle inicial, a dose de manutenção de 2 ampolas administradas durante 1 hora é fornecida a cada 6 horas por três doses adicionais. Os fatores de coagulação devem ser mensurados após o tratamento com antiveneno, antes da retirada e cerca de 4 a 8 dias depois (Tabela 104.3). Uma vez que o antiveneno esteja sendo administrado, a elevação da parte do corpo picada ajudará a acelerar a eliminação do edema tecidual. A resolução completa e o retorno da função, entretanto, podem ocorrer ao longo de várias semanas ou meses. Raramente, antiveneno adicional é necessário para coagulopatia persistente, recorrente ou de início tardio.

Um antiveneno $F(ab')_2$, efetivo contra Crotalinae da América do Norte (cascavéis, *Agkistrodon contortrix* e *Agkistrodon piscivorus*) foi aprovado pela U.S. Food and Drugs Administration e já é utilizado. Em um ensaio clínico, o antiveneno $F(ab')_2$ reduziu significativamente a taxa de efeitos hematológicos recorrentes para 5 a 10% em comparação com a taxa de 30% após o antiveneno Fab (30%),[A3] mas seu valor final no tratamento do envenenamento por Crotalinae da América do Norte ainda está para ser determinado.

As reações de hipersensibilidade do tipo 1 são incomuns, geralmente leves e relacionadas à velocidade de administração do antiveneno. Quando elas ocorrem, o antiveneno deve ser interrompido. Antagonistas de receptores $H_1$ (p. ex., começando com difenidramina, 25 a 50 mg IV a

cada 4 a 6 horas, dose diária máxima de 400 mg) e $H_2$ (p. ex., começando com cimetidina, 300 mg IV a cada 6 a 8 horas, dose diária máxima 2.400 mg) e agentes beta-adrenérgicos (p. ex., salbutamol por inalação) devem ser titulados de acordo com os sintomas reativos das vias respiratórias. A epinefrina pode ser administrada conforme necessário para os sintomas e sinais de anafilaxia. Se o antiveneno ainda for necessário, pode-se tentar a uma velocidade de infusão entre a metade e um décimo da velocidade inicial, dependendo da velocidade e da gravidade da reação inicial. Uma reação de hipersensibilidade do tipo 3 ("doença do soro"), geralmente leve e tratada sintomaticamente com difenidramina (25 a 50 mg VO a cada 6 horas com ou sem prednisona, 5 a 60 mg/dia VO por 5 dias) ocorre em 5 a 15% dos pacientes tratados com antiveneno entre 5 e 21 dias após o tratamento. O antiveneno $F(ab')_2$ tem taxas semelhantes de reações de hipersensibilidade.

Infecção é incomum e antibióticos profiláticos não são indicados para prevenir a infecção. Os efeitos inflamatórios do veneno (eritema, calor, eritema linfangítico) podem mimetizar a infecção após as primeiras 24 horas, e antibióticos podem ser razoavelmente administrados nessa ocasião ou se houver necrose franca. O espectro de microrganismos na picada de cobra, quando ocorre infecção, parece ser semelhante ao de outras feridas contaminadas, principalmente por estreptococos e estafilococos, mas os microrganismos podem variar conforme a localização geográfica.

## Acidente elapídico

Em razão de seu tamanho menor e presas curtas, as cobras-coral (serpentes elapídicas) causam manifestações clínicas em apenas 50% das picadas. Os efeitos locais no acidente elapídico[g] são variáveis – dor e edema ocorrem em menos de 50% dos casos; portanto, sua ausência não descarta a possibilidade de acidente elapídico.

| Tabela 104.3 | Exames laboratoriais para picada por Crotalinae da América do Norte. |
|---|---|

Exames iniciais:

- Contagem de plaquetas, nível de fibrinogênio, RNI, TTP
- CK, se houver sinais de lesão muscular, fasciculação ou pressão tecidual elevada

Exames de acompanhamento:

- Contagem de plaquetas, nível de fibrinogênio, RNI após a dose inicial de antiveneno
- Dímero D (1 vez)
- Contagem de plaquetas, nível de fibrinogênio e RNI após cada dose de antiveneno administrada para indicações hematológicas
- Nível de fibrinogênio pré-alta hospitalar, RNI
- Contagem de plaquetas, nível de fibrinogênio, RNI 4 e 8 dias após o acidente ofídico
- Repetir conforme necessário se os valores forem muito anormais ou se houver tendência de piora

CK = creatinoquinase; RNI = razão normalizada internacional; TTP = tempo parcial de tromboplastina.

Aproximadamente 40% dos pacientes terão edema tecidual localizado, mas a necrose é incomum. Os efeitos sistêmicos podem incluir euforia, parestesia perioral, hipersalivação, náuseas e vômitos. Os efeitos neurológicos incluem paralisia descendente progressiva, começando com os músculos bulbares (ptose, diplopia, disfagia). Os músculos respiratórios podem estar envolvidos e ocorrer insuficiência ventilatória e morte. Os sintomas podem ter início tardio, mas progridem rapidamente, assim, que os sintomas dos músculos bulbares começarem. Nenhum monitoramento laboratorial de rotina é necessário. Existem vários antivenenos efetivos para a maioria das espécies: (http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html). Não ocorrem efeitos hematológicos.

## TRATAMENTO

A colocação de bandagem de imobilização com pressão ou braçadeira de esfigmomanômetro insuflada para impedir o fluxo linfático (membro superior: 50 mmHg; membro inferior: 70 mmHg) pode ser considerada se o tempo de transporte for longo ou se houver atraso considerável na administração do antiveneno. A técnica de imobilização com pressão não é recomendada para acidentes crotálicos na América do Norte, mas pode ser útil para acidentes elapídicos na América do Norte. O antiveneno pode ser administrado em casos com provável efeito sistêmico (p. ex., penetração profunda das presas e tempo de contato prolongado) antes que os efeitos neurológicos sejam vistos. Uma opção é não instituir o tratamento até que apareçam sinais neurológicos, se os pacientes forem observados atentamente por 24 horas.

## MÉXICO, AMÉRICAS CENTRAL E DO SUL

Os acidentes ofídicos causam mais morbidade e mortalidade no México, na América Central e na América do Sul do que na América do Norte. Os viperídeos de maior importância incluem espécies dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis* (ver e-Tabela 104.1). *Bothrops* spp., que são a causa predominante de acidente ofídico clinicamente significativo na maior parte das Américas do Sul e Central, podem causar edema local do tecido, bolhas, necrose, deslocamento de líquido e efeitos sistêmicos, como coagulopatia. Um grande número de espécies de *Micrurus* (cobra-coral) provoca neurotoxicidade, que se manifesta como paralisia descendente que pode resultar em comprometimento respiratório e parada respiratória. Outros gêneros de víbora venenosa (incluindo *Agkistrodon, Atropoides, Bothriechis, Cerrophidion, Ophryacus, Porthidium*), particularmente na América Central, podem causar envenenamento significativo semelhante a *Bothrops* spp. Em comparação com as cascavéis norte-americanas, as cascavéis sul-americanas (*Crotalus* spp) geralmente causam menos edema, bolhas e necrose, porém mais efeitos sistêmicos, sobretudo neurotoxicidade (paralisia descendente), rabdomiólise sistêmica com dano renal secundário e coagulopatia pró-coagulante.

## EUROPA

As cobras europeias importantes do ponto de vista médico são as víboras nativas, principalmente no sul da Europa e nos Bálcãs, mas também em partes da Escandinávia e no Reino Unido. Várias espécies importantes podem causar quadro clínico grave e até letal, especialmente em crianças.

O edema local pode ser extenso com distúrbio hídrico e choque secundário, principalmente em crianças. A coagulopatia pode se desenvolver com sangramento e hematomas extensos. Distúrbios cardíacos e até mesmo lesão renal aguda foram relatados. O veneno de algumas populações de víboras, sobretudo *Vipera ammodytes* e *V. aspis*, contém neurotoxinas que exercem efeitos paralíticos, principalmente nos nervos cranianos, como ptose.

Os acidentes ofídicos na Europa constituem indicação de administração de antiveneno. A dose depende do tipo de antiveneno, do tipo de cobra e da gravidade das manifestações clínicas. O manejo agudo e a infusão contínua de líquido são importantes.

## ÁSIA

A Ásia é o lar de muitas serpentes venenosas (incluindo crotalíneos) e elapídeos, com serpentes marinhas nas águas marinhas costeiras (ver e-Tabela 104.1). Acidentes ofídicos e suas consequências são mais comuns na Ásia do que em qualquer outro lugar do mundo, sendo a picada de cobra uma doença ocupacional predominante em trabalhadores rurais. As explicações contribuintes incluem a diversidade de cobras, o tamanho da população humana e a extensão da exposição rural sem acesso a bons cuidados de saúde. Só na Índia, pelo menos 45.000 pessoas morrem anualmente após uma picada de cobra. Nas regiões adjacentes aos deltas dos rios em Bangladesh, as picadas de cobra são a segunda causa mais comum de morte durante inundações – menos do que afogamento, porém mais do que todas as doenças infecciosas e outras doenças. Em Mianmar, a picada de cobra é responsável por mais de 70% de todos os casos de lesão renal aguda. No Sri Lanka, são registradas até 40.000 picadas de cobra por ano.

Várias síndromes consequentes a picada de cobra podem ajudar a orientar o diagnóstico, que se baseia em anamnese direcionada e exame físico, bem como exames simples para pesquisar coagulopatia (teste de coagulação

de sangue total de 20 minutos) e danos renais (exame de urina com fitas reagentes, medição horária do débito urinário; e-Tabela 104.2).

| **e-Tabela 104.2** | Síndromes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para acidentes ofídicos do Sudeste Asiático. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **SÍNDROME** | **EFEITO PRIMÁRIO** | **EFEITO ADICIONAL** | **EFEITO ADICIONAL** | **EFEITO ADICIONAL** |
| Síndrome 1 | Efeitos locais | Coagulopatia/sangramento | | |
| *Síndrome 2* | *Efeitos locais* | *Coagulopatia/sangramento* | *Choque ou IRA* | |
| Síndrome 2A | Efeitos locais | Coagulopatia/sangramento | Choque ou IRA | Edema conjuntival (quemose) |
| Síndrome 2B | Efeitos locais | Coagulopatia/sangramento | Choque ou IRA | Neurotoxicidade menor (ptose, oftalmoplegia externa, paralisia facial) |
| Síndrome 3 | Efeitos locais | Paralisia neurotóxica | | |
| *Síndrome 4* | *Paralisia neurotóxica* | *Efeitos locais mínimos ou nenhum efeito local* | | |
| Síndrome 4A | Paralisia neurotóxica | Efeitos locais mínimos ou nenhum efeito local | Picado na terra, enquanto dormia no chão | Com ou sem dor abdomin |
| Síndrome 4B | Paralisia neurotóxica | Efeitos locais mínimos ou nenhum efeito local | Picado no mar, estuário | |
| Síndrome 4C | Paralisia neurotóxica | Efeitos locais mínimos ou nenhum efeito local | Picado na Indonésia, Maluku ou Papua Ocidental | Coagulopatia/sangrament |
| *Síndrome 5* | *Paralisia* | *Coluria e IRA* | | |
| Síndrome 5A | Paralisia | Coluria e IRA | Picado na terra | Coagulopatia/sangrament |
| Síndrome 5B | Paralisia | Coluria e IRA | Picado na terra | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | enquanto dormia dentro de casa | |
| Síndrome 5C | Paralisia | Coluria e IRA | Picado no mar, estuário | Sem coagulopatia/sangrame |

IRA = insuficiência renal aguda.

O antiveneno é a base do tratamento, www.toxinology.com, mas a disponibilidade e a qualidade do antiveneno são frequentemente um problema. Como alguns antivenenos regionais apresentam altas taxas de reações adversas, incluindo anafilaxia, a pré-medicação com epinefrina subcutânea (0,25 m ℓ de uma solução 1:1.000) é recomendada para reduzir o risco geral. Corticosteroides, mesmo IV, não são úteis, nem a administração de plasma fresco congelado para a coagulopatia provocada pela víbora de Russell.A4

## ÁFRICA

A África é uma região global importante para picadas de cobra,[8] mas as estatísticas epidemiológicas não são confiáveis. Os exemplos de riscos conhecidos incluem picadas de serpentes do gênero *Echis* na África Ocidental, bem como picadas de *Bitis arietans* e serpentes do gênero *Naja* em grande parte da África Subsaariana. Nas áreas mais áridas do norte da África, os acidentes escorpiônicos superam acidentes ofídicos como a principal causa de acidentes com animais peçonhentos.

As principais espécies de cobras africanas incluem viperídeos (p. ex., *Bitis arietans* e espécies correlatas, serpentes do gênero *Echis*, *Causus rhombeatus*, *Philothamnus semivariegatus*, *Bitis caudalis*, *Pseudocerastes persicus*, víboras; não há crotalíneos endêmicos da África) e elapídios (p. ex., *Naja*; algumas das quais lançam jatos de veneno; cobras-coral; mambas; *Hemachatus haemachatus*; *Walterinnesia aegyptia*). Encontradas apenas na África e no Oriente Médio são as víboras do gênero *Atractaspis*. Algumas cobras africanas da família Colubridae com presas na parte posterior da boca podem causar a morte de suas vítimas (p. ex., *Dispholidus typus*, *Thelotornis kirtlandii*). Raramente a serpente marinha pelágica (*Pelamis platurus*) alcança as águas costeiras da África Oriental.

Os efeitos clínicos variam com o gênero e a espécie (ver e-Tabela 104.1). As víboras do gênero *Bitis* causam sangramento local, mas raramente uma coagulopatia detectável.

### TRATAMENTO

Os princípios terapêuticos são semelhantes aos de outras regiões, mas o antiveneno não está disponível ou é muito caro na maior parte da África Subsaariana. Quando disponível, o antiveneno é útil para picadas de víboras do gênero *Echis*, mas os antivenenos podem não ser efetivos para a coagulopatia causada outras espécies de *Cerastes*. Nesse cenário, a reposição de fatores da coagulação pode ser útil. Para os casos raros de coagulopatia grave causada por picadas de *Dispholidus typus* e *Thelotornis kirtlandii*, sobretudo as picadas de *Thelotornis kirtlandii* para as quais não há antiveneno, hemoderivados e concentrados de fator de coagulação podem ser úteis.

O veneno de cobras *Naja* lançado nos olhos pode causar cegueira permanente se tratado de forma inadequada. A irrigação abundante e urgente do(s) olho(s) afetado(s) com água, soro fisiológico, solução de Ringer, colírio comercial tamponado ou outro líquido tamponado é mandatória, com analgesia/anestesia conforme necessário, seguida por pesquisa de lesão da córnea e tratamento apropriado. O antiveneno não deve ser instilado no olho. Efeitos sistêmicos não são esperados após o jato de veneno ser lançado nos olhos.

## AUSTRÁLIA E NOVA GUINÉ

## EPIDEMIOLOGIA

Todas as cobras venenosas de importância médica na Austrália e na Nova Guiné são elapídeos, que respondem por mais de 1.000 picadas de cobras venenosas anuais na Austrália e 3.300 em Papua-Nova Guiné.[9] Na Austrália, até várias centenas de pacientes precisarão de soro antiveneno, e dois a quatro pacientes morrem a cada ano, principalmente por colapso cardíaco pré-hospitalar. Na Papua-Nova Guiné, ocorrem cerca de 900 mortes a cada ano, a maioria fora do sistema hospitalar.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Cada cobra tem um veneno distinto. Os efeitos locais significativos são incomuns para a maioria das espécies, exceto para o gênero *Pseudechis*, cujas picadas provocam edema e dor local, sem necrose.

A combinação de efeitos sistêmicos e locais pode ser interpretada usando algoritmos de diagnóstico para ajudar a determinar o tipo de cobra e, portanto, qual tipo de antiveneno usar. (Ver http://www.toxinology.com/generic_static_fles/A%20Clinician's%20Guide%20to%0Venomous%20Bites%20&%20Stings%202013.pdf.) O *kit* de detecção de veneno pode ajudar a determinar qual tipo de antiveneno usar em um paciente com envenenamento sistêmico. Os exames laboratoriais devem incluir coagulograma (RNI, TTP, fibrinogênio, dímero D, contagem de plaquetas, tempo de coagulação do sangue total), eletrólitos, creatinina sérica e ureia sanguínea e níveis de creatinoquinase seriados em casos assintomáticos durante pelo menos 12 horas após a picada de cobra ou após o aparecimento de quaisquer sintomas ou anomalias laboratoriais.

### TRATAMENTO

O antiveneno para os efeitos progressivos ou sistêmicos estabelecidos é a base do tratamento para acidentes ofídicos na Austrália e na Nova Guiné. Os antivenenos monovalentes são preferidos se o tipo de cobra puder ser determinado. Caso contrário, um antiveneno polivalente cobrindo todas as espécies de cobras terrestres está disponível. As serpentes marinhas exigem um antiveneno específico, mas se não estiver disponível, o antiveneno de *Notechis scutatus* pode fornecer alguns benefícios. O antiveneno é, tipicamente, administrado em uma ampola diluído e infundido por via intravenosa durante 20 a 30 minutos.

Embora o antiveneno neutralize as toxinas circulantes, ele não consegue repor os fatores de coagulação consumidos, que devem ser repostos apenas em pacientes que apresentam sangramento potencialmente fatal, apesar do antiveneno. Para pacientes que desenvolvem anemia hemolítica microangiopática (Capítulo 151) com hemólise intravascular, trombocitopenia e lesão renal aguda, podem ser necessárias infusões de plaquetas e diálise.

## MANIPULADORES DE SERPENTE E PICADAS DE COBRAS EXÓTICAS

Qualquer pessoa regularmente exposta a cobras venenosas, mesmo sem ser picada, corre o risco de desenvolver alergia a cobras ou ao seu veneno, situação acelerada por um histórico de picadas anteriores. Assim, tratadores e manipuladores de cobras podem apresentar reações anafiláticas graves, até mesmo potencialmente fatais, que podem eclipsar os efeitos do próprio veneno. Da mesma forma, eles podem desenvolver alergia aos antivenenos.

As picadas de cobras exóticas devem sempre resultar em consulta antecipada a especialistas nesta área (p. ex., www.toxinology.com), de preferência um toxicologista clínico em um centro regional de intoxicação.

# ARTRÓPODES

## Araneísmo[h]

Dados da Austrália indicam que picadas de aranha resultam em quase duas vezes mais idas ao hospital do que os acidentes ofídicos, mas muito poucas espécies de aranhas prejudicam os humanos (e-Figura 104.3), e as fatalidades são extremamente raras.

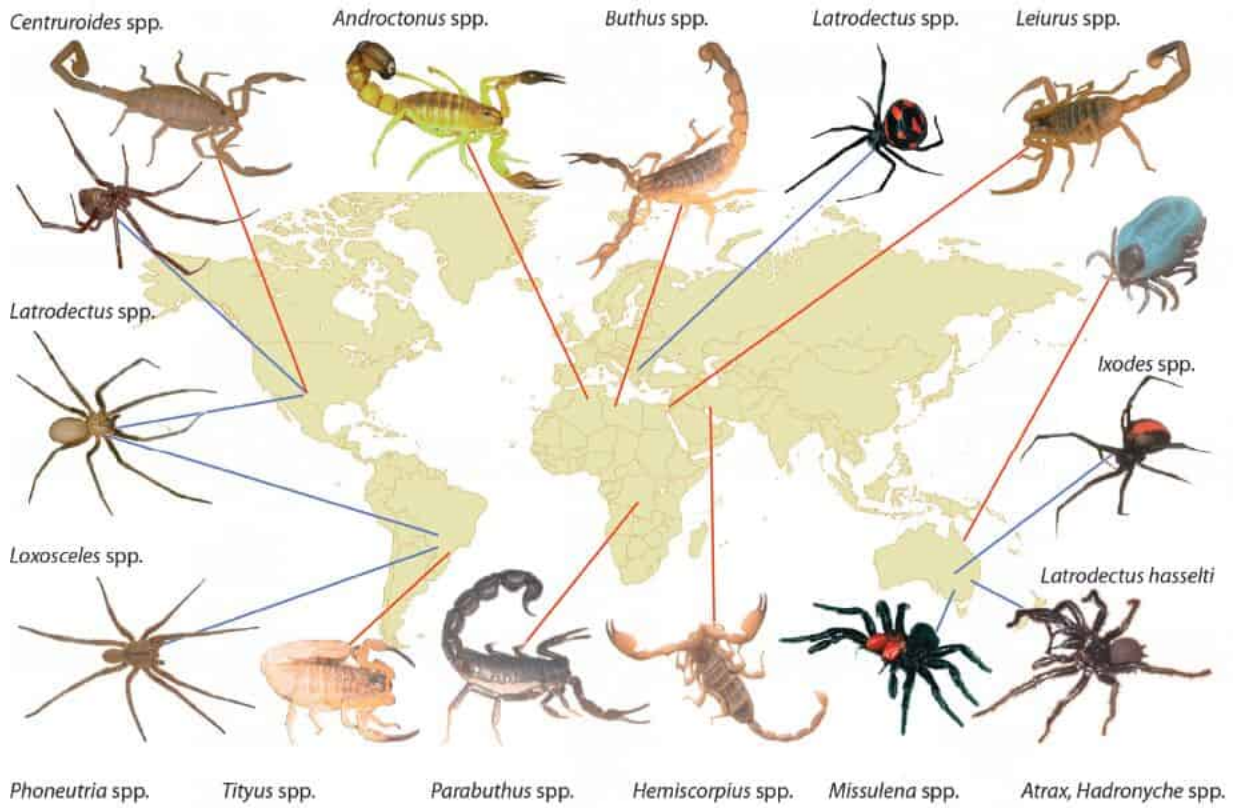


**E-FIGURA 104.3 Representação global de artrópodes venenosos.** Apenas algumas espécies de importância médica são ilustradas. (Diagrama e todas as imagens protegidos por direito autoral. © Prof. Julian White; reproduzida com autorização.)

As *aranhas viúvas*, principalmente do gênero *Latrodectus*, são globalmente distribuídas e provavelmente causam picadas mais significativas do que qualquer outro grupo de aranhas. O veneno contém alfalatroxina, uma potente toxina neuroexcitatória, provocando uma síndrome clássica, denominada latrodectismo, caracterizada por dor localizada e sudorese, seguida em casos mais graves por envolvimento regional e às vezes sistêmico, com dor generalizada, sudorese, hipertensão arterial sistêmica e mal-estar, que pode persistir por dias ou mais. Mortes são raras. O tratamento do latrodectismo é motivo de controvérsia. O antiveneno específico foi eficaz em um estudo[A5] nos EUA, mas não em um estudo australiano.[A6] No entanto, uma vez que apenas minoria de pacientes desenvolve latrodectismo importante, uma abordagem apropriada é usar analgesia primeiro e reservar soro antiveneno para sintomas graves que não respondam ao tratamento conservador.

As *aranhas reclusas*, do gênero *Loxosceles*, têm toxinas venenosas que causam tanto dano local ao tecido e necrose (aracnidismo necrótico) quanto envenenamento sistêmico potencialmente letal, com hemólise intravascular, coagulopatia e falência de múltiplos órgãos. A picada geralmente é indolor, mas a necrose local se desenvolve lentamente e pode se tornar extensa. No entanto, o aracnidismo necrótico é frequentemente diagnosticado em regiões onde a aranha não é nativa do país.[10] O tratamento é de suporte e a intervenção cirúrgica é evitada, se possível, porque o desbridamento precoce pode disseminar efeitos venenosos e necrose. Um antiveneno específico está disponível no Brasil, mas as evidências de sua eficácia são ambíguas.

Aranhas dos gêneros *Atracidae* e *Missulena*, que estão limitadas à Austrália, têm toxinas neuroexcitatórias potentes em seu veneno e podem matar seres humanos, mas a maioria de suas picadas têm poucas repercussões. As picadas são geralmente dolorosas e a aranha frequentemente se agarra à vítima. O paciente desenvolve efeitos sistêmicos rapidamente (minutos), semelhante a uma tempestade de catecolaminas, com a morte ocorrendo em 60 min em alguns casos.[11] Um antiveneno específico é muito efetivo, e nenhuma morte conhecida foi relatada desde sua disponibilidade.

As *aranhas armadeiras* ou *bananeiras*, do gênero *Phoneutria*, são nativas da América do Sul, especialmente do Brasil, mas ocasionalmente são transportadas acidentalmente para outras regiões. Elas são grandes aranhas errantes cujo veneno contém toxinas neuroexcitatórias com efeitos um tanto semelhantes ao latrodectismo, embora

menos graves. A dor e a estimulação autônoma dominam o quadro clínico, sendo o priapismo um achado comum em meninos. Um antiveneno específico está disponível no Brasil, onde as picadas desse gênero são uma das formas mais comuns de picada de aranha. O antiveneno deve ser reservado para os casos mais graves, com outros casos tratados com analgesia e, quando apropriado, agentes anestésicos locais.

A tarântula-golias (*Theraphosa blondi*) é encontrada nas florestas úmidas da região norte da América do Sul. Ela pode picar seres humanos, mas provoca apenas efeitos leves semelhantes a uma picada de vespa. Seus pelos urticantes também podem provocar irritação intensa da mucosa.

Outras espécies de aranhas, principalmente aranhas maiores, ocasionalmente picam seres humanos e provocam efeitos variáveis, como dor local de duração limitada. O tratamento é de suporte e sintomático, sem antivenenos disponíveis.

## Acidentes escorpiônicos

Em todo o planeta os escorpiões causam mais acidentes significativos em seres humanos com animais peçonhentos[12] do que qualquer outro grupo de animais peçonhentos, exceto cobras. Só no México, por exemplo, mais de 300.000 picadas de escorpião são tratadas anualmente. O veneno do escorpião *Buthus occitanus* é rico em toxinas peptídicas neuroexcitatórias, particularmente toxinas do canal iônico, algumas das quais produzem dor substancial. A dor local intensa e imediata pode ser seguida rapidamente por estimulação autônoma, incluindo sudorese, taquicardia ou bradicardia, hipertensão arterial sistêmica e, para algumas espécies, cardiotoxicidade e edema pulmonar. A picada pode ser letal em crianças, mas raramente em adultos. Os escorpiões do gênero *Centruroides* podem causar manifestações clínicas incomuns, como movimentos oculares distônicos, movimentos atetoides dos membros e redução da consciência.

Algumas espécies podem causar efeitos letais, principalmente em crianças, mas o advento dos antivenenos efetivos, de preferência administrados por via intravenosa,[A7] reduziu muito as taxas de letalidade. A prazosina oral (30 µg/kg/dose em intervalos de 3 horas até a resolução da síndrome clínica) é útil como tratamento adjuvante em acidentes por *Hottentotta tamulus*.[A8]

*Hemiscorpius lepturus* é um escorpião encontrado principalmente no Irã, onde é responsável por casos graves e fatais. Ao contrário dos escorpiões do gênero *Buthus*, essa espécie tem um veneno citotóxico, semelhante em efeitos clínicos ao veneno da aranha *Loxosceles*. As picadas causam dor local mínima, mas uma necrose local inicialmente indolor se desenvolve nas horas subsequentes a vários dias, pode ser extensa e pode estar associada a uma doença sistêmica com hemólise intravascular potencialmente letal, coagulopatia e falência de múltiplos órgãos. Um antiveneno está disponível no Irã.

## Carrapatos

Os carrapatos são artrópodes aracnídeos parasitas que se alimentam de outros animais, muitas vezes com uma história de vida complexa envolvendo múltiplas espécies hospedeiras potenciais. Algumas espécies de carrapatos produzem veneno que contém neurotoxinas paralíticas, mas do ponto de vista médico a maior importância dos carrapatos e ácaros é como vetor de transmissão de doenças (Capítulos 306, 307, 312 e 332) ou como causa direta de doenças.

Os *carrapatos que causam paralisia*, tanto as espécies de *Ixodes* como carrapatos da família Argasidae, produzem uma saliva venenosa que pode causar paralisia flácida ascendente progressiva e potencialmente fatal. Os carrapatos mais tóxicos, do gênero *Ixodes* da Austrália, causaram mais mortes do que as aranhas da família Atracidae ou aranhas viúvas naquele país. No entanto, a maioria dos carrapatos paralisantes causa irritação local, às vezes uma reação alérgica local, sem neurotoxicidade detectável. Quando ocorre a neurotoxicidade, geralmente começa como marcha atáxica e pode progredir para paralisia mais generalizada, incluindo paralisia dos músculos respiratórios. Às vezes, a paralisia é localizada, como a paralisia de Bell (Capítulo 392), após um carrapato se fixar atrás da orelha, próximo ao sétimo nervo craniano.

O tratamento consiste na remoção de todos os carrapatos doloridos, examinando cuidadosamente o couro cabeludo, atrás e dentro das orelhas e nas dobras corporais. Não existe antiveneno disponível. Os pacientes com sinais de neurotoxicidade devem ser observados atentamente por 24 horas (na Austrália por pelo menos 48 horas) e receber cuidados de suporte, incluindo ventilação mecânica, se indicado.

## Ácaros

## ESCABIOSE

A escabiose humana é causada pela variante *hominis* de *Sarcoptes scabiei*. Este ácaro é um patógeno humano obrigatório. A escabiose, que tem uma prevalência mundial que varia em cerca de 0,2 a 71,4%, é mais comum na América Latina e regiões do Pacífico, mas todas as regiões do mundo, exceto Europa e Oriente Médio, têm populações com prevalências acima de 10%.[12b] Em todas as partes do mundo, é muito mais frequente em crianças e adolescentes do que em adultos.[13]

### BIOPATOLOGIA

Após o acasalamento na superfície da pele, a fêmea do ácaro escava e põe ovos que eclodem em 3 a 4 dias. As larvas se tornam adultos 30 a 60 dias depois. Os ácaros em todos os estágios podem penetrar na pele e atingir proporções surpreendentes em indivíduos imunossuprimidos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em adultos imunocompetentes, a infecção causa prurido intenso na pele afetada e não afetada, com erupção papulovesicular eritematosa simétrica, especialmente nos espaços interdigitais, punhos, dobras axilares anteriores, área periumbilical, aréolas nas mulheres e no pênis e escroto nos homens. Na escabiose nodular, os pacientes apresentam nódulos marrom-avermelhados intensamente pruriginosos que variam de 2 a 20 mm na região axilar, virilha, nádegas e genitália; esses nódulos representam hipersensibilidade a produtos dos ácaros e não contêm ácaros. A toca do ácaro – uma linha ceratótica curta serpiginosa de cor cinza a branca com 1 a 4 mm de comprimento – é mais comum nas mãos e nos pés. A escabiose crostosa se manifesta em indivíduos imunossuprimidos como crostas prateadas a brancas em qualquer parte do corpo, mas especialmente nas mãos e orelhas. Os pacientes idosos podem ter manifestações sutis com prurido leve e pápulas no tronco e nos membros.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pela identificação direta dos ácaros, fezes de ácaros ou ovos na microscopia (Figura 104.2). O diagnóstico também pode ser estabelecido por videodermoscopia ou pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e ensaio imunoenzimático (ELISA) para produtos de ácaros ou imunoglobulina E (IgE) específica.

#### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

As opções tópicas incluem permetrina 5% e enxofre precipitado 2 a 10% em petrolato, benzoato de benzila 10 a 25%, monossulfiram 5 a 25%, malation 0,5% e esdepaletrina 0,63%. O crotamiton tópico a 10% é pouco ativo contra o ácaro, mas é antipruriginoso; também tem atividade antibacteriana. A ivermectina oral (200 a 400 µg/kg administrada em dose única e depois repetida em 10 dias) é uma alternativa efetiva à terapia tópica, e a administração em massa da ivermectina pode controlar a escabiose em áreas endêmicas.[A9] com benefícios persistindo durante pelo menos 3 anos.[13b] As roupas pessoais e as roupas de cama devem ser lavadas na máquina a 60°C ou mais, seguida de secagem com ar quente.

## OUTROS ÁCAROS

Os ácaros são onipresentes e frequentemente causam dermatite que pode ser uma erupção papular, vesicular, urticariforme ou morbiliforme. Os trombilídeos, que comumente envolvem a parte inferior das pernas, as bordas das roupas íntimas e a genitália, podem causar a síndrome do pênis de verão com pápulas dolorosas e pruriginosas na glande e no escroto, que lembram escabiose. Na Ásia e na América do Sul, os ácaros são vetores da febre tifoide (Capítulo 311). Em áreas urbanas, os ácaros dos ratos domésticos podem transmitir riquetsiose variceliforme (Capítulo 311). Em áreas endêmicas, uma escara em um paciente agudamente febril sugere

fortemente riquetsiose transmitida por ácaros. A maioria das erupções cutâneas induzidas por ácaros pode ser tratada sintomaticamente com corticosteroides tópicos ou com cânfora e loção mentolada.

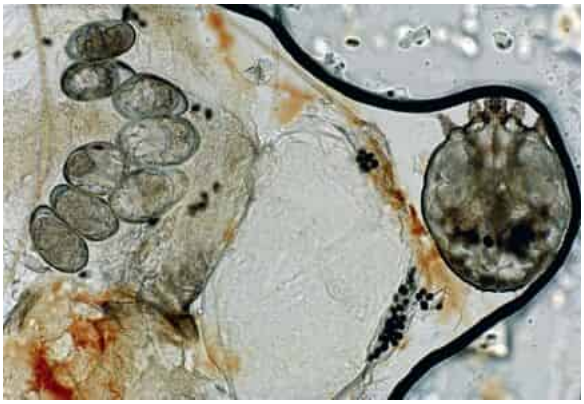

**FIGURA 104.2 Lâmina preparada de escabiose mostrando um ácaro adulto, ovos e fezes.** (Cortesia do Dr. Dirk M. Elston.)

## Centopeias

As centopeias (lacraias) são artrópodes (Chilopoda) com 15 a 177 pares de pernas que apresentam pinças com presas e glândulas de veneno associadas na extremidade da cabeça. As picadas de humanos por algumas espécies, especialmente centopeias maiores, podem resultar em uma reação local dolorosa e, às vezes, na pele rompida, o que raramente resulta em infecção secundária. A dor é de curta duração, efeitos sistêmicos são incomuns e o tratamento sintomático raramente é necessário, a menos que uma infecção secundária se desenvolva.

## Milípedes

Os milípedes (diplópodes) são artrópodes que apresentam dois pares de pernas por segmento corporal com glândulas de veneno em seus segmentos corporais. O contato com a pele humana pode resultar na exsudação de toxinas, resultando em dor irritante local, odor residual ou manchas na pele. Este último pode mimetizar necrose cutânea ou hematoma. Nenhum tratamento está disponível ou geralmente é necessário.

## Pediculose

Os piolhos, que são ectoparasitas obrigatórios, causam três síndromes: *Pediculus humanus capitis* (pediculose da cabeça), *Pediculus humanus* (pediculose corporal) e *Pthirus pubis* (pediculose pubiana).

## PEDICULOSE DA CABEÇA

Os piolhos afetam de 6 a 12 milhões de pessoas anualmente nos EUA. Em todo o mundo, a prevalência é muito maior, especialmente em crianças de 3 a 12 anos. A transmissão é feita por contato direto ou contato próximo com lenços e chapéus.

Deve-se suspeitar de piolhos em uma criança com prurido no couro cabeludo acompanhado de adenopatia cervical. As lêndeas podem ser vistas na inspeção visual, especialmente atrás das orelhas. No couro cabeludo, pequenas picadas e crostas de sangue são comumente vistas. O diagnóstico definitivo exige que pelo menos um piolho vivo seja encontrado no couro cabeludo.

### TRATAMENTO

Nos EUA é usada uma loção que contém álcool benzílico para matar o piolho, atordoando e fechando o espiráculo respiratório. A ivermectina (0,5% de loção em uma aplicação de 10 minutos em casa) é 95% efetiva 1 dia, 85% efetiva 7 dias e 74% efetiva 14 dias após o tratamento.[A10] Para as

infestações refratárias em crianças, a ivermectina oral (400 µg/kg, duas vezes em um intervalo de 7 dias) é superior à loção tópica de malation a 0,5%. Em ambientes epidêmicos, duas aplicações de um extrato de folhas e sementes de nim (*Azadirachta indica*) na forma de xampu são mais ovicidas do que a dimeticona típica.[A11,14]

## PEDICULOSE CORPORAL

A infestação por piolhos corporais é comum em pessoas sem-teto, bem como em situações de refugiados e guerras. O piolho pode servir como um vetor para *Bartonella quintana* (que causa febre da trincheira e endocardite; Capítulo 299), *Rickettsia prowazekii* (que causa o tifo epidêmico; Capítulo 311) e *Borrelia recurrentis* (que causa febre recorrente transmitida por piolho; Capítulo 306).

Os piolhos corporais provocam uma erupção disseminada que pode ser confundida com dermatite de contato alérgica, dermatite atópica, exantema viral ou escabiose. O diagnóstico é feito no exame físico por meio da identificação de máculas cerúleas azul-acinzentadas (Figura 104.3). Este achado deve, então, levar à busca meticulosa por piolhos ou lêndeas, especialmente nas costuras das roupas.

**FIGURA 104.3 Máculas cerúleas são manchas vermelho-azuladas que representam locais onde os piolhos do corpo se alimentaram.** (Cortesia do Dr. Dirk M. Elston.)

Os piolhos são mortos lavando e secando a quente ou passando as roupas do paciente. A permetrina também pode ser aplicada em roupas, mas pode não ser necessária.

## PEDICULOSE PUBIANA

A pediculose pubiana é uma infecção sexualmente transmissível (IST), frequentemente concomitante com a infecção por *Chlamydia* (Capítulo 302) ou gonorreia (Capítulo 283). Os pacientes apresentam prurido intenso. Os piolhos e as lêndeas podem ser encontrados nos pelos púbicos e nos pelos do tórax, do abdome, dos membros inferiores e da cabeça. A infestação dos cílios pode causar a infecção fitiríase palpebral.

O tratamento inclui agentes tópicos usados para tratar piolhos. A ivermectina oral (200 a 400 µg/kg, repetida em 10 dias) é uma alternativa.

## Hemiptera: percevejos

Os percevejos são cada vez mais reconhecidos em residências, hotéis e *campi* universitários, e podem ser introduzidos em prédios por pássaros, morcegos e bagagens. Eles se escondem em rachaduras e fendas de camas,

principalmente ao longo das costuras dos colchões. O percevejo é marrom-avermelhado e tem o tamanho de um pequeno carrapato (Figura 104.4). Suas picadas, que caracteristicamente são no rosto, no pescoço e nos braços, tipicamente se apresentam como uma sequência linear de lesões (Figura 104.5).[14b] O tratamento sintomático é feito com corticosteroides tópicos (ver Tabela 407.10), mas a desinfestação exige que toda a roupa de cama seja lavada e seca na máquina (água quente) e que o colchão e o estrado da cama sejam protegidos por uma capa de plástico com zíper.[15]

## INSETOS

Os insetos têm a maior diversidade de espécies de qualquer grupo de animais, mas poucos são venenosos.

### Insetos peçonhentos

Apenas duas ordens de espécies venenosas são de grande importância médica: Hymenoptera (formigas, incluindo formigas-de-fogo, abelhas, vespas) e Lepidoptera (mariposas e borboletas).

Os himenópteros têm um aparelho ovipositor modificado que funciona como um ferrão para injetar o veneno produzido por uma glândula de veneno intra-abdominal. O veneno dos himenópteros contém peptídios altamente alergênicos, e a alergia aguda, particularmente a anafilaxia (Capítulo 238), é o principal risco. A anafilaxia fatal por picadas de abelha, vespa ou formiga causa tantas ou mais mortes quanto acidentes por animais peçonhentos na maioria dos países desenvolvidos. Os himenópteros geralmente causam efeitos locais, como dor, eritema, edema, bolhas e até mesmo pequenas ulcerações. No entanto, os ataques em massa envolvendo 500 ou mais ferroadas podem causar envenenamento importante, frequentemente caracterizado por hemólise, insuficiência renal aguda, complicações cardíacas e insuficiência de outros órgãos. O tratamento dos efeitos sistêmicos de picadas de himenópteros é de suporte e sintomático, começando com a remoção urgente e rápida de quaisquer ferrões remanescentes (apenas ataques em massa de abelhas). Se um indivíduo relatar reação de hipersensibilidade anterior significativa do tipo 1 (p. ex., hipotensão, edema das vias respiratórias), a epinefrina deve ser transportada para ambientes onde a exposição possa ocorrer. Não há antiveneno disponível atualmente. Quaisquer sintomas de anafilaxia exigem tratamento urgente (Capítulo 238).

**FIGURA 104.4 Os percevejos são marrom-avermelhados e têm o tamanho de pequenos carrapatos.** (Cortesia do Dr. Dirk M. Elston.)

**FIGURA 104.5 As picadas de percevejos costumam ser organizadas em um padrão característico de "café da manhã, almoço e jantar".** (Cortesia do Dr. Dirk M. Elston.)

As larvas de lepidópteros (lagartas) representam um risco para os seres humanos porque seus pelos ou espinhos podem causar intensa irritação cutânea local. Os pelos podem ser removidos pela aplicação de esparadrapo ou fita adesiva na área exposta. O veneno da lagarta *Lonomia*, encontrado na grande bacia amazônica, inclui um potente pró-coagulante que induz coagulopatia por consumo e pode resultar em sangramento grave e fatal. Um antiveneno específico contra o veneno de *Lonomia* está disponível no Brasil.

## ANIMAIS MARINHOS

As interações peçonhentas menores com animais marinhos provavelmente ocorrem com frequência, mas efeitos sistêmicos são muito menos comuns e as fatalidades são raras.[16] Algumas infecções relacionadas aos acidentes com animais peçonhentos marinhos envolvem microrganismos incomuns, incluindo *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Mycobacterium marinum*, *Streptococcus iniae* e outros microrganismos.

A *água-viva* tem uma organela (nematocisto) localizada em seus tentáculos ou no corpo principal que injeta veneno. Quando o pelo entra em contato com uma membrana biológica, ele dispara o túbulo injetável, que everte e injeta veneno na vítima em uma fração de segundo.

Felizmente, o veneno da maioria das águas-vivas causa dor local, eritema e bolhas leves sem efeitos sistêmicos. No entanto, o veneno da água-viva pode ser alergênico em algumas pessoas, resultando em reações alérgicas quando são picadas em uma ocasião subsequente.

*Chironex fleckeri* e *Malo kingi*, chamadas cubomedusas por terem formato de cubo, produzem um veneno potente. As picadas são geralmente muito dolorosas e podem ser fatais, causando parada cardíaca 5 minutos após o envenenamento. Outras águas-vivas também podem causar manifestações clínicas graves. Uma grande água-viva como uma espécie australiana ou do Pacífico pode ter milhões de nematocistos, cada um capaz de injetar veneno em microssegundos, com alguns entrando nos capilares e causando rápido envenenamento sistêmico. No entanto, a maioria das picadas tem áreas menores de contato com a pele, com o veneno injetado sendo insuficiente para causar efeitos fatais. Mesmo pequenas águas-vivas como a *irukandji* australiana podem injetar uma dose potencialmente letal de veneno.

### TRATAMENTO

O tratamento da maioria das picadas de água-viva é de suporte e sintomático, mas a aplicação de água quente (não mais do que 45°C), de preferência como um banho quente, geralmente proporciona alívio rápido e duradouro. A caravela-portuguesa é encontrada em todo o planeta. Causa dor local e formação de vergões e, ocasionalmente, está associada a reações alérgicas. O tratamento é de suporte e sintomático (p. ex., um banho com água quente). Não existe antiveneno disponível.

Para picadas de *Chironex fleckeri* e *Malo kingi*, a reanimação cardiopulmonar prolongada (Capítulo 57) deve ser fornecida em caso de colapso cardíaco, porque a cardiotoxicidade

provavelmente remite em 60 minutos. Um antiveneno está disponível, mas sua efetividade em casos graves não é clara. Para casos menos graves, são indicados cuidados de suporte e sintomáticos. Qualquer necrose local na trilha do tentáculo deve ser tratada como uma queimadura.

A síndrome *irukandji*, que é causada por uma picada quase indolor, é caracterizada pelo início de fortes dores musculares com cãibras, principalmente nas costas, cerca de 15 a 60 minutos após a picada. Sudorese, hipertensão arterial sistêmica e até mesmo comprometimento cardíaco com níveis elevados de troponina e edema pulmonar podem se desenvolver. A morte é rara. Não existe antiveneno disponível.

## Peixes peçonhentos e arraias

### PEIXE ESPINHOSO VENENOSO

Muitas espécies de peixes desenvolveram espinhos venenosos que, ao perfurarem a pele, liberam veneno, o que causa dor local intensa e imediata. Os efeitos sistêmicos são incomuns. O tratamento envolve a remoção de quaisquer espinhos residuais da ferida. A imersão em água quente (não mais de 45°C) pode fornecer analgesia adequada, mas medicamentos orais para a dor, incluindo opioides (p. ex., oxicodona, 5 a 15 mg VO a cada 4 a 6 horas) ou até mesmo bloqueio nervoso podem ser necessários. Um antiveneno específico eficaz está disponível para o peixe-pedra australiano.

### ARRAIAS PEÇONHENTAS

A ferroada de uma arraia peçonhenta causa dor local intensa, mas não provoca efeitos sistêmicos. O tratamento inclui imersão em água quente (não mais que 45°C), mas pode ser necessária analgesia parenteral (p. ex., morfina, 4 a 10 mg IV a cada 4 horas) ou um bloqueio nervoso regional. Para feridas extensas, a exploração e a remoção de qualquer fragmento residual de picada, seguida de irrigação abundante, são apropriadas.

## Moluscos venenosos

Algumas *espécies de polvos* peçonhentos têm uma potente neurotoxina paralítica, a tetrodotoxina, que causa o início rápido (5 a 20 minutos) de paralisia flácida, incluindo paralisia respiratória, que geralmente persiste por algumas horas. A picada real costuma ser indolor e, portanto, não é percebida. O tratamento é de suporte e focado no suporte respiratório até que a paralisia seja finalizada várias horas depois. Não existe antiveneno disponível.

Os *caramujos do gênero Conus* disparam pequenos dardos inoculados com veneno nas presas. Os seres humanos podem sentir dor instantânea ou nenhuma dor significativa, geralmente seguida pelo rápido início de paralisia flácida e, em casos graves, paralisia ventilatória. O tratamento é de suporte. Não existe antiveneno disponível.

*Os ouriços-do-mar* (classe Echinoidea) apresentam vários espinhos pontiagudos que podem resultar em lesões mecânicas e envenenamento local. O resultado geralmente é uma dor intensa sem efeitos sistêmicos. Os espinhos retidos podem atuar como um nicho para infecção secundária. O tratamento é sintomático (analgesia; imersão em água quente a não mais do que 45°C), antibióticos se uma infecção secundária se desenvolver e pesquisa cuidadosa e remoção cirúrgica dos espinhos retidos.

Muitos *corais* podem causar cortes ou abrasões e, potencialmente, um envenenamento local por nematocistos de coral. Os cortes por coral-de-fogo (*Millepora alcicornis*)[i] podem causar dor imediata intensa e, posteriormente, necrose local da pele. As feridas por coral também podem ser contaminadas por microrganismos, e os restos de coral podem atuar como um nicho para a infecção. Embora a lesão inicial possa parecer trivial, pode progredir para um problema mais significativo se não for tratada. O tratamento inclui cuidados padrões com a ferida, analgesia conforme necessário e antibióticos para infecção secundária.

As picadas de *anêmona-do-mar* podem causar início rápido de dor local intensa, que pode progredir para vesiculação e até ulceração ou necrose. A dor pode persistir por horas a dias ou mesmo semanas. O tratamento é sintomático e de suporte.

## Acidentes com animais marinhos peçonhentos

## INTOXICAÇÃO POR TETRODOTOXINA

A tetrodotoxina é uma neurotoxina pequena, altamente potente, não peptídica que provoca paralisia. É produzida por microrganismos e, em seguida, adquirida e acumulada como um veneno por certos animais marinhos para fins defensivos (p. ex., baiacu tetraodontídeos) ou para fins ofensivos (p. ex., polvos do gênero *Hapalochlaena*). A tetrodotoxina não é destruída pelo cozimento; portanto, pode permanecer em animais contaminados preparados como alimento humano. A preparação competente desses peixes (ou seja, a remoção de tecidos e órgãos com altas concentrações da toxina) pode reduzir, mas não eliminar completamente o risco de intoxicação letal.

A intoxicação leve (grau 1) causa apenas dormência perioral, parestesia e náuseas. A intoxicação de grau 2 inclui dormência facial e lingual, paresia generalizada leve, incoordenação e fala arrastada. A intoxicação mais grave é definida por paralisia flácida generalizada com incapacidade de falar, pupilas dilatadas e fixas e comprometimento respiratório, frequentemente com paralisia respiratória. A progressão e a morte podem ocorrer em 60 minutos. O tratamento é de suporte e focado no suporte cardiopulmonar até que a toxina se degrade em algumas horas, embora neostigmina também tenha sido tentada.[16b] Não existe antídoto.

## CIGUATERA

Ciguatera é causada por neurotoxinas (ciguatoxina, maitotoxina, escaritoxina e, provavelmente, também palitoxina) produzidas por dinoflagelados e concentradas na cadeia alimentar. As toxinas se acumulam nos peixes predadores maiores, sem efeitos evidentes neles. Quando esses peixes maiores são consumidos por seres humanos, entretanto, ocorre ciguatera. O cozimento não destrói as neurotoxinas. Peixes como tubarões, barracudas, robalos e outras espécies predatórias estão predominantemente envolvidos. Ciguatera é detectada apenas quando ocorre um surto, porque os peixes parecem saudáveis e têm sabor normal.

Os sinais/sintomas clínicos aparecem pela primeira vez cerca de 6 a 12 horas após as refeições.[17] Os efeitos gastrintestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. As manifestações sistêmicas, que podem ter início variável e demorar horas, incluem mialgia, artralgia, parestesia circum-oral, fadiga, prurido generalizado, cefaleia e sensibilidade anormal à temperatura. Esses efeitos podem persistir por dias a meses e são exacerbados em alguns pacientes pelo consumo subsequente de qualquer peixe. As fatalidades são raras e associadas a desidratação de fase aguda, insuficiência cardíaca ou edema cerebral.

Ciguatera é notoriamente resistente ao tratamento e não existe antídoto específico. O manitol (uma dose de 1 g/kg IV) foi recomendado, mas os resultados dos ensaios são conflitantes.[18] A amitriptilina (p. ex., 25 mg VO, 2 vezes/dia) tem sido usada com sucesso anedótico. A indometacina (25 mg VO, 3 vezes/dia) pode ajudar nas artralgias.

## INTOXICAÇÃO POR PALITOXINA

A intoxicação por palitoxina é semelhante à ciguatera, exceto que a toxina é produzida por corais zoantídeos no Pacífico e no Mediterrâneo. Um problema recente no Mediterrâneo é que a proliferação maciça de dinoflagelados libera uma espuma no mar (palitoxina em aerossol), que expõe os seres humanos na praia, resultando em irritação da pele, dispneia e obstrução das vias respiratórias. Algumas praias e até comunidades litorâneas foram fechadas durante eventos intensos de espuma.

## INTOXICAÇÃO POR MARISCOS

A intoxicação por marisco pode resultar da contaminação de mariscos por proliferação de dinoflagelados produtores de toxinas.

As *toxinas paralíticas* dos moluscos são a saxitoxina e as goniautoxinas. Dormência (nas pontas dos dedos das mãos, nos lábios, na língua), dor abdominal e náuseas ocorrem 30 a 120 minutos após a ingestão, seguidos por paralisia flácida progressiva que pode se estender à paralisia respiratória completa. Os pacientes também podem apresentar vertigem, ataxia, cegueira transitória, cefaleia e dorsalgia. Não existe tratamento específico. O manejo é sintomático e de suporte. Há registro de fatalidades.

*A intoxicação neurotóxica por marisco*[j] é causado pela brevetoxina, que é encontrada principalmente em mariscos e ostras. As manifestações clínicas observadas várias horas após a ingestão incluem efeitos gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal) seguidos por parestesias e incoordenação, mas não

paralisia. A intoxicação é, geralmente, uma doença não fatal autolimitada e tratada com cuidados sintomáticos e de suporte.

A intoxicação amnésica por moluscos[k] é causada pelo ácido domoico, que se acumula predominantemente em mexilhões. Os efeitos gastrintestinais começam seis ou mais horas após a ingestão, mas dias a semanas depois, alguns pacientes desenvolvem encefalopatia, *delirium*, perda de memória permanente e, menos comumente, hipotensão, aumento das secreções pulmonares, arritmias cardíacas, hemiplegia, convulsões e coma. Fatalidades ocorrem. O tratamento é sintomático e de suporte.

A intoxicação diarreica por moluscos é causada por éteres policíclicos, como os derivados do ácido ocadaico, que estimulam o acúmulo excessivo de líquido intraintestinal. Os pacientes apresentam graves efeitos gastrintestinais horas após a ingestão, que podem persistir por dias, e desidratação. Os sinais/sintomas podem imitar aqueles induzidos por conta-minantes bacterianos (p. ex., *Vibrio parahaemolyticus* [Capítulo 286] e norovírus [Capítulo 356]). Raramente ocorrem fatalidades. O tratamento é sintomático e de suporte.

O envenenamento escombroide é causado pela histamina, que é produzida pela degradação da histidina em peixes mortos que são mal armazenados. O envenenamento escombroide é mais um problema de processamento/armazenamento de alimentos do que uma verdadeira doença baseada em toxinas. Clinicamente, manifesta-se nos 60 minutos seguintes à ingestão com erupção cutânea, rubor, taquicardia e, em casos mais graves, cefaleia, sintomas gastrintestinais, broncospasmo, hipotensão, angioedema e comprometimento das vias respiratórias. Geralmente remite espontaneamente em 6 a 12 horas ou no máximo 36 horas. Fatalidades já foram relatadas. O tratamento inclui anti-histamínicos (ver Tabela 407.10), inaladores de beta$_2$-agonistas (p. ex., salbutamol conforme necessário), corticosteroides (ver Tabela 407.10) e epinefrina intramuscular (0,25 mℓ de uma solução 1:1.000).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Sachett JAG, da Silva IM, Alves EC, et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from Bothrops snakebites in the Brazilian Amazon: a randomized controlled clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:1-21.

A2. Gerardo CJ, Quackenbush E, Lewis B, et al. The efficacy of Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom versus placebo plus optional rescue therapy on recovery from copperhead snake envenomation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70:233-244.

A3. Bush SP, Ruha AM, Seifert SA, et al. Comparison of F(ab')$_2$ versus fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:37-45.

A4. Isbister GK, Jayamanne S, Mohamed F, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for coagulopathy in Russell's viper (*Daboia russelii*) envenoming. *J Thromb Haemost*. 2017;15:645-654.

A5. Dart RC, Bogdan G, Heard K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a highly purified equine F(ab)$_2$ antibody black widow spider antivenom. *Ann Emerg Med*. 2013;61:458-467.

A6. Isbister GK, Page CB, Buckley NA, et al. Randomized controlled trial of intravenous antivenom versus placebo for latrodectism: the second Redback Antivenom Evaluation (RAVE-II) study. *Ann Emerg Med*. 2014;64:620-628.

A7. El-Asheer OM, Hammad EEM, Mohamad IL, et al. A randomized comparative study between intravenous and intramuscular scorpion antivenom regimens in children. *Toxicon*. 2019;159:45-49.

A8. Rodrigo C. Gnanathasan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst Rev*. 2017;6:1-12.

A9. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, et al. Mass drug administration for scabies control in a population with endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:2305-2313.

A10. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med*. 2012;367:1687-1693.

A11. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Gestmann F, et al. Randomized, investigator-blinded, controlled clinical study with lice shampoo (Licener®) versus dimethicone (Jacutin® Pedicul Fluid) for the treatment of infestations with head lice. *Parasitol Res*. 2017;116:1863-1870.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Avau B, Borra V, Vandekerckhove P, et al. The treatment of snake bites in a first aid setting: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:1-20.
2. Slagboom J, Kool J, Harrison RA, et al. Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise. *Br J Haematol*. 2017;177:947-959.
3. Mong R, Ng VCH, Tse ML. Safety profile of snake antivenom (use) in Hong Kong—a review of 191 cases from 2008 to 2015. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55:1066-1071.
4. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, et al. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-21.
5. Longbottom J, Shearer FM, Devine M, et al. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. *Lancet*. 2018;392:673-684.
6. Corbett B, Clark RF. North American snake envenomation. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:339-354.

6b. Gerardo CJ, Vissoci JRN, Evans CS, et al. Does this patient have a severe snake envenomation?: The rational clinical examination systematic review. *JAMA Surg*. 2019;154:346-354.

7. Gerardo CJ, Vissoci JR, Brown MW, et al. Coagulation parameters in copperhead compared to other *Crotalinae* envenomation: secondary analysis of the $F(ab')_2$ versus Fab antivenom trial. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55:109-114.
8. World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Clinical Management of Snakebite in Africa. Brazzaville: WHO (Regional Office for Africa); 2010. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17810en/s17810en.pdf. Accessed February 11, 2019.
9. White J. CSL Biotherapies Pty. Ltd. A clinician's guide to Australian venomous bites and stings. Parkville VIC 3052, Australia. CSL Ltd, 2013. http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?staticaction=generic_static_files/cgavbs_avh.html. February 11, 2019.
10. Stoecker WV, Vetter RS, Dyer JA. NOT RECLUSE-a mnemonic device to avoid false diagnoses of brown recluse spider bites. *JAMA Dermatol.* 2017;153:377-378.
11. Erickson TB, Cheema N. Arthropod envenomation in North America. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:355-375.
12. O'Connor AD, Padilla-Jones A, Ruha AM. Severe bark scorpion envenomation in adults. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56:170-174.

12b. Engelman D, Cantey PT, Marks M, et al. The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet*. 2019;394:81-92.

13. Karimkhani C, Colombara DV, Drucker AM, et al. The global burden of scabies: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1247-1254.

13b. Marks M, Romani L, Sokana O, et al. Prevalence of scabies and impetigo 3 years after mass drug administration with ivermectin and azithromycin. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1591-1595.

14. Drugs for head lice. *JAMA*. 2017;317:2010-2011.

14b. Parola P, Izri A. Bedbugs. *N Engl J Med*. 2020;382:2230-2237.

15. Ibrahim O, Syed UM, Tomecki KJ. Bedbugs: helping your patient through an infestation. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:207-211.
16. Hornbeak KB, Auerbach PS. Marine envenomation. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35: 321-337.

16b. Alhatali B, Al Lawatia S, Khamis F, et al. A cluster of tetrodotoxin poisoning in Oman. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;1-5.
17. Friedman MA, Fernandez M, Backer LC, et al. An updated review of Ciguatera Fish Poisoning: clinical, epidemiological, environmental, and public health management. *Mar Drugs*. 2017;15:1-41.
18. Mullins ME, Hoffman RS. Is mannitol the treatment of choice for patients with ciguatera fish poisoning? *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55:947-955.

**Um rapaz de 24 anos, embriagado, foi picado no dedo indicador da mão dominante por uma cascavel selvagem durante uma caminhada em uma região endógena dos EUA. Antes da chegada, ele colocou um cinto no antebraço. No exame, apresenta um ferimento perfurante na polpa do dedo indicador direito, com dor local e edema atualmente além do punho até o nível do torniquete feito com o cinto. Os pulsos arteriais são palpáveis, com bom enchimento capilar em todos os dedos e sensibilidade normal. Valores laboratoriais iniciais: contagem de plaquetas 110.000/µℓ, nível de fibrinogênio 210 mg/dℓ e RNI 1,1. O manejo desse envenenamento incluiria:**

- A. Aplicação de um dispositivo de sucção para remoção de veneno antes de remover o cinto.
- B. Deixar o cinto no lugar até que o antiveneno seja iniciado. Deve ser administrada uma dose inicial de 4 a 6 frascos.
- C. Remoção imediata do cinto e observação para ver se o edema local ou os efeitos hematológicos pioram para determinar a necessidade e a dose do antiveneno.
- D. Remoção imediata do cinto e administração de um antiveneno mexicano que o paciente trouxe consigo e que afirma ser o melhor tratamento para seu caso.
- E. Remoção do cinto e aferição das pressões dos tecidos, com fasciotomia se estiverem elevadas.

Concluir questão

**Um casal na sexta década de vida saiu para jantar em um restaurante de frutos do mar na costa oeste dos EUA. Os dois pediram o salmão criado na fazenda, que foi bem cozido nesta receita. Poucas horas após a refeição, os dois começaram a sentir náuseas, vômitos e diarreia, seguidos de cefaleia, dormência e formigamento nos braços. O marido lavou o rosto com água fria, mas o que saiu da torneira foi quente para ele. Este casal provavelmente tem:**

- A. Intoxicação por escombrotoxina.
- B. Intoxicação por ácido domoico.
- C. Intoxicação por tetrodotoxina.

- D. Ciguatera.
- E. Síndrome da substituição de salmão por outro peixe.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Segundo dados do Ministério da Saúde (MS) – Sistema de Notificação de Agravos (SINAN) –, ocorreram 1.180.844 acidentes por serpentes de 1975 a 2015 e o mesmo número para aranhas, além de 521.977 por escorpiões e 79.580 por abelhas. No Brasil, ver Acidentes por animais peçonhentos em antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidentes-por-animais-peconhentos.

[b]N.R.T.: Os animais peçonhentos que mais causam acidentes no Brasil são algumas espécies de: serpentes, escorpiões, aranhas, lepidópteros (mariposas e suas larvas), himenópteros (abelhas, formigas e vespas), coleópteros (besouros), quilópodes (lacraias), peixes, cnidários (águas-vivas e caravelas).

[c]N.R.T.: Os animais peçonhentos e venenosos têm em comum o fato de produzirem veneno; a diferença entre eles é a existência de uma estrutura para inocular (injetar, transmitir) essa substância. Os animais peçonhentos apresentam um aparelho para inocular o veneno. As glândulas de veneno ou peçonha desses animais ligam-se com dentes ocos, ferrões ou aguilhões. São exemplos de animais peçonhentos as serpentes, as aranhas, os escorpiões, as vespas, as abelhas, os marimbondos e as formigas. Entre as serpentes peçonhentas encontradas no Brasil estão a cascavel, as jararacas, a surucucu e a coral-verdadeira. Nas serpentes, as glândulas de veneno ligam-se aos dentes ocos (presas) usados para inocular o veneno. Os animais venenosos produzem veneno. Porém, não apresentam estruturas para inoculação. Um exemplo de animal venenoso é o sapo. Algumas espécies são venenosas, mas o veneno só é liberado quando a glândula que o produz é pressionada.

[d]N.R.T.: A víbora de Russell (*Daboia russelii*) é uma serpente venenosa da família Viperidae, encontrada apenas na Ásia. É agressiva e, por viver em regiões populosas, como Índia, parte da China e Taiwan, é uma das cobras venenosas responsáveis pelo maior número de acidentes e mortes de seres humanos por picadas.

[e]Serpente africana.

[f]N.R.T.: Também conhecida como pedra de víbora, pérola de cobra, pedra negra, pedra-serpente ou nagamani, é um osso ou pedra de animal usado como remédio popular para picada de cobra na África, na América do Sul, na Índia e na Ásia.

[g]N.R.T.: As serpentes do gênero *Micrurus* têm 18 espécies distribuídas em todo o território brasileiro. As espécies mais comuns são *M. corallinus*, encontrada na região Sul e no litoral da região Sudeste; *M. frontalis*, também encontrada nas regiões Sul, Sudeste e parte do Centro-Oeste e *M. lemniscatus*, distribuída nas regiões Norte e Centro-Oeste. Segundo o SINAN, corresponde a 0,16% dos acidentes por serpentes registrados no Brasil.

[h]N.R.T.: Segundo os dados epidemiológicos do MS, entre os anos de 2000 e 2016 ocorreram 359.985 acidentes por aranhas, sendo o ano de 2015 com maior número, de 30.373 casos e a região Sul do Brasil, com 242.463 casos. No mesmo período, o número de óbitos registrados foi de 174, com destaque para o ano de 2016, com 25 óbitos, e para a região Nordeste, com 11 óbitos no total. O coeficiente de incidência dos acidentes araneídicos é 1,5 caso por 100 mil habitantes, sendo a maioria das notificações das regiões Sul e Sudeste. No Brasil, existem três gêneros de aranhas de importância médica: *Phoneutria*, *Loxosceles* e *Latrodectus*.

[i]N.R.T.: Apesar do nome coral-de-fogo (*Millepora alcicornis*), tecnicamente não se trata de um coral. Este cnidário não é como aqueles da classe Anthozoa, mas está entre os denominados falsos corais duros, ou hidrocorais, da classe Hydrozoa, sendo mais relacionado com uma água-viva do que a um coral duro.

[j]N.R.T.: As brevetoxinas são produzidas pelo dinoflagelado *Ptychodiscus brevis* e o transvetor é um molusco bivalve. Existe principalmente no golfo do México e nas Caraíbas, mas na Península Ibérica houve um surto causado por outro tipo de *Ptychodiscus*, durante uma "maré vermelha". Essas toxinas causam a despolarização das membranas excitáveis dos nervos periféricos e dos músculos esqueléticos por ativação dos canais de sódio, aumentando sua permeabilidade.

[k]N.R.T.: A intoxicação amnésica por ingestão de mexilhão foi diagnosticada pela primeira vez no Canadá, em 1987, em pessoas que haviam comido mexilhão proveniente dos estuários de três rios.

105

# RABDOMIÓLISE

FRANCIS G. O'CONNOR E PATRICIA A. DEUSTER

## DEFINIÇÃO

A rabdomiólise, uma síndrome clínica aguda e potencialmente fatal, reflete a dissolução e a desintegração do músculo estriado, com liberação do conteúdo das células musculares para a circulação sistêmica. Mioglobulinemia e mioglobinúria são sequelas comuns. Outras substâncias liberadas pelas células musculares afetadas (p. ex., cálcio, potássio) podem causar efeitos sistêmicos. A azotemia pré-renal, complicada pela toxicidade da mioglobina livre nos túbulos renais, pode causar lesão renal aguda (Capítulo 112), que exacerba outras anormalidades metabólicas. As arritmias cardíacas, causadas pela liberação de potássio intracelular e ácidos orgânicos, associados à hipocalcemia podem ser fatais.

## EPIDEMIOLOGIA

Como não existe uma definição laboratorial amplamente aceita ou critérios de diagnóstico clínico, a verdadeira incidência de rabdomiólise não é clara, mas cerca de 26.000 casos hospitalizados são observados a cada ano nos EUA. Os militares dos EUA também relatam mais de 500 casos anuais de rabdomiólise por esforço.[1] Entre os pacientes com rabdomiólise, de 13 a 67% desenvolvem lesão renal aguda, sendo responsável por 5 a 10% de todos os casos de insuficiência renal aguda nos EUA.

A rabdomiólise é um distúrbio clínico complexo e multifatorial, com múltiplas causas potenciais herdadas e adquiridas (Tabela 105.1). Em adultos urbanos, o abuso de álcool e outras substâncias psicoativas, compressão muscular e estado de mal epiléptico são causas comuns de rabdomiólise. Em pacientes pediátricos, a causa mais comum é

traumatismo, seguido por coma hiperosmolar não cetótico, miosite viral, distonia e hipertermia maligna. No entanto, a rabdomiólise por esforço decorrente de exercícios repetitivos também é uma preocupação em jovens atletas. É importante ressaltar que crianças e adolescentes com rabdomiólise recorrente estão sendo cada vez mais reconhecidos como possivelmente portadores de distúrbios metabólicos hereditários.

| Tabela 105.1 | Causas hereditárias e adquiridas da rabdomiólise. |
|---|---|
| **HEREDITÁRIA** | **ADQUIRIDA** |
| Glicolítica/glicogenolítica, por exemplo, doença de McArdle (deficiência de miofosforilase)<br>Oxidação de ácidos graxos, por exemplo, deficiência de carnitina palmitoiltransferase II<br>Ciclo de Krebs, por exemplo, deficiência de aconitase<br>Via da pentose fosfato, por exemplo, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase<br>Ciclo de nucleotídio de purina, por exemplo, deficiência de mioadenilato desaminase<br>Cadeia respiratória mitocondrial, por | Esforço, por exemplo, exercícios físicos, estado de mal epiléptico, delirium, choque elétrico, estado de mal asmático, reanimação cardiopulmonar (ver também Tabela 105.2)<br>Esmagamento, por exemplo, peso externo, imobilidade prolongada, cirurgia bariátrica<br>Isquemia, por exemplo, oclusão arterial, síndrome compartimental, doença falciforme, coagulação intravascular disseminada<br>Extremos de temperatura corporal, por exemplo, febre, insolação por esforço, queimaduras, hipertermia maligna, hipotermia, raios<br>Metabólica, por exemplo, hipopotassemia, hipernatremia ou hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatite, cetoacidose diabética, acidose tubular renal, |

exemplo, deficiência de succinato desidrogenase

Suscetibilidade à hipertermia maligna, por exemplo, mutações de hipertermia maligna familiar (*RYR1*), distrofia miotônica, distrofias de Duchenne e Becker

Outro, por exemplo, mioglobinúria recorrente familiar

hipertireoidismo ou hipotireoidismo, estados hiperosmolares não cetóticos

Medicamentos/substâncias químicas/toxinas, por exemplo, anticolinérgicos, anfetaminas, anti-histamínicos, arsênico, etanol, opiáceos, estatinas, cocaína, succinilcolina, halotano, corticosteroides, ciclosporina, itraconazol, fenotiazinas, catinonas sintéticas, canabinoides sintéticos

Infecções, por exemplo, vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana, herpes-vírus simples, vírus influenza A e B, *Borrelia burgdorferi*, tétano

Doenças inflamatórias e autoimunes, por exemplo, polimiosite, dermatomiosite

Modificada e reproduzida, com autorização, de Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25:332-347.

| **Tabela 105.2** | **Mutações/variantes genéticas associadas à rabdomiólise por esforço.** |
|---|---|
| **GENE** | |
| Receptor 1 de rianodina | *RyR1* |
| Mioadenilato desaminase | *AMPDA1* |
| Carnitina palmitoiltransferase II | *CPT2* |
| Miofosforilase | *PYGM* |

| | |
|---|---|
| Fosfofrutoquinase | *PFKM* |
| Fosforilase *b* quinase | *PHKA1* |
| Acil-coenzima A desidrogenase de cadeia muito longa | *ACAD9* |
| Fosfoglicerato mutase | *PGAMM* |
| Fosfoglicerato quinase | *PGK*$_1$ |
| Lactato desidrogenase | *LDHA* |
| Citocromo *c* oxidase | *COX I, II* e *III* |
| Citocromo b (complexo III) | *CYTB* |
| TRNA mitocondrial | *Mt-tRNA* |
| Betassarcoglicano | *SGCB* |
| DNA mitocondrial | *MT-CO*$_2$ |

## Drogas e intoxicações

Entre as intoxicações, as causas mais frequentes associadas às drogas ilegais são cocaína e heroína (Capítulo 31), com quase 20% das *overdoses* de cocaína com complicações por rabdomiólise. Outras drogas, como as catinonas sintéticas ("sais de banho") (dos quais a metilenodioxipirovalerona é o ingrediente principal) e canabinoides sintéticos (*spice*),[a] foram associadas à rabdomiólise. Outras substâncias que podem induzir rabdomiólise incluem etanol (Capítulo 30), anfetaminas, derivados de fenilalquilamina, antipsicóticos, cafeína e estatinas. Até 10% dos pacientes que tomam estatinas (Capítulo 195) podem apresentar mialgias, mas as taxas relatadas de rabdomiólise induzida por estatinas variam de 0 a 2,2 casos por 1.000 pessoas-ano,[2] com cerivastatina sendo associada às taxas mais altas. As estatinas também podem induzir miopatia autoimune por anticorpo anti-HMG-CoA com fraqueza muscular proximal e elevações significativas da enzima creatinoquinase.[3] Os suplementos

dietéticos, em particular aqueles com combinações de estimulantes, também têm sido associados à rabdomiólise por esforço. A rabdomiólise também pode ser observada quando hiponatremia grave é corrigida rapidamente.[4]

## Rabdomiólise por esforço

A rabdomiólise pode ser uma consequência do esforço em esportes (p. ex., beisebol, futebol, atletismo, luta livre), atividade militar e exercícios recreativos,[5] mas nenhum com frequência mais alta do que a observada com o treinamento de exercícios de alta intensidade. Em uma série, 35 das 225.000 visitas do departamento de emergência a um centro de atendimento terciário urbano foram para rabdomiólise por esforço. O nível médio de creatinoquinase (CK) foi de 40.000 U/ℓ, mas nenhum paciente desenvolveu lesão renal aguda. Em uma revisão de casos de rabdomiólise (definida como CK maior que 25.000 unidades/ℓ) identificados ao longo de um período de estudo de 12 meses, 35% (12 de 34) tiveram rabdomiólise por esforço e 10 dos 12 casos estavam relacionados ao treinamento de resistência de alta intensidade.[6]

De acordo com dados dos militares, a taxa de incidência de rabdomiólise por esforço é maior em homens negros não hispânicos (60,0 casos por 100.000 anos-ano) do que em todos os outros grupos étnicos. Além disso, os indivíduos com traço falciforme correm risco ligeiramente maior de rabdomiólise por esforço do que aqueles sem traço falciforme.[7] Os fatores de risco consistentes para rabdomiólise por esforço são baixos níveis de condicionamento físico e introdução precoce de exercícios repetitivos de alta intensidade (p. ex., agachamentos, flexões, abdominais). Embora a maioria dos casos seja autolimitada, sem evidências a longo prazo de lesão renal ou muscular, os pacientes que apresentam sinais sistêmicos, achados clínicos generalizados ou lesão renal aguda costumam ter miopatia metabólica subjacente. É importante ressaltar que 25% de todos os casos de insolação nas forças armadas entre 1980 e 2000 foram associados à rabdomiólise por esforço; lesão renal aguda desenvolveu-se em 33%.

As características de extremo esforço do serviço militar são transferidas para a população de presidiários e funcionários públicos de primeiros socorros. Os exercícios repetitivos não supervisionados em populações carcerárias podem levar à rabdomiólise por esforço. Entre os bombeiros de

Nova York, 32 de 16.506 candidatos (0,2%) foram hospitalizados por rabdomiólise por esforço após um teste de aptidão física, com quatro necessitando de hemodiálise. Em um grupo de 50 aspirantes a policiais de Massachusett, 13 foram hospitalizados com rabdomiólise por esforço e tinham níveis de CK acima de 32.000 U/ℓ; seis necessitaram de diálise e um morreu 44 dias depois, como resultado de complicações de rabdomiólise por esforço, insolação e insuficiência renal e hepática.

## BIOPATOLOGIA

### Fisiopatologia

A via final comum para todos os casos de rabdomiólise é a partir de lesão direta ou indireta ou destruição de células musculares, com deslocamento de seu conteúdo intracelular para o líquido extracelular (LEC) e/ou para a circulação (e-Figura 105.1). A função celular é criticamente dependente da relação entre as concentrações intracelulares de cálcio ($Ca^{2+}$) e sódio ($Na^{+}$). A bomba $Na^{+}$,$K^{+}$-ATPase do sarcolema regula as concentrações extracelulares de $Ca^{2+}$ trocando $Na^{+}$ por $Ca^{2+}$ através do sarcolema. Baixa concentração intracelular de $Na^{+}$ cria um gradiente que resulta ativamente no efluxo de $Ca^{2+}$ à medida que é trocado por íons $Na^{+}$. Esse processo mantém os níveis de $Ca^{2+}$ intracelular em várias ordens de magnitude mais baixos do que o $Ca^{2+}$ extracelular.

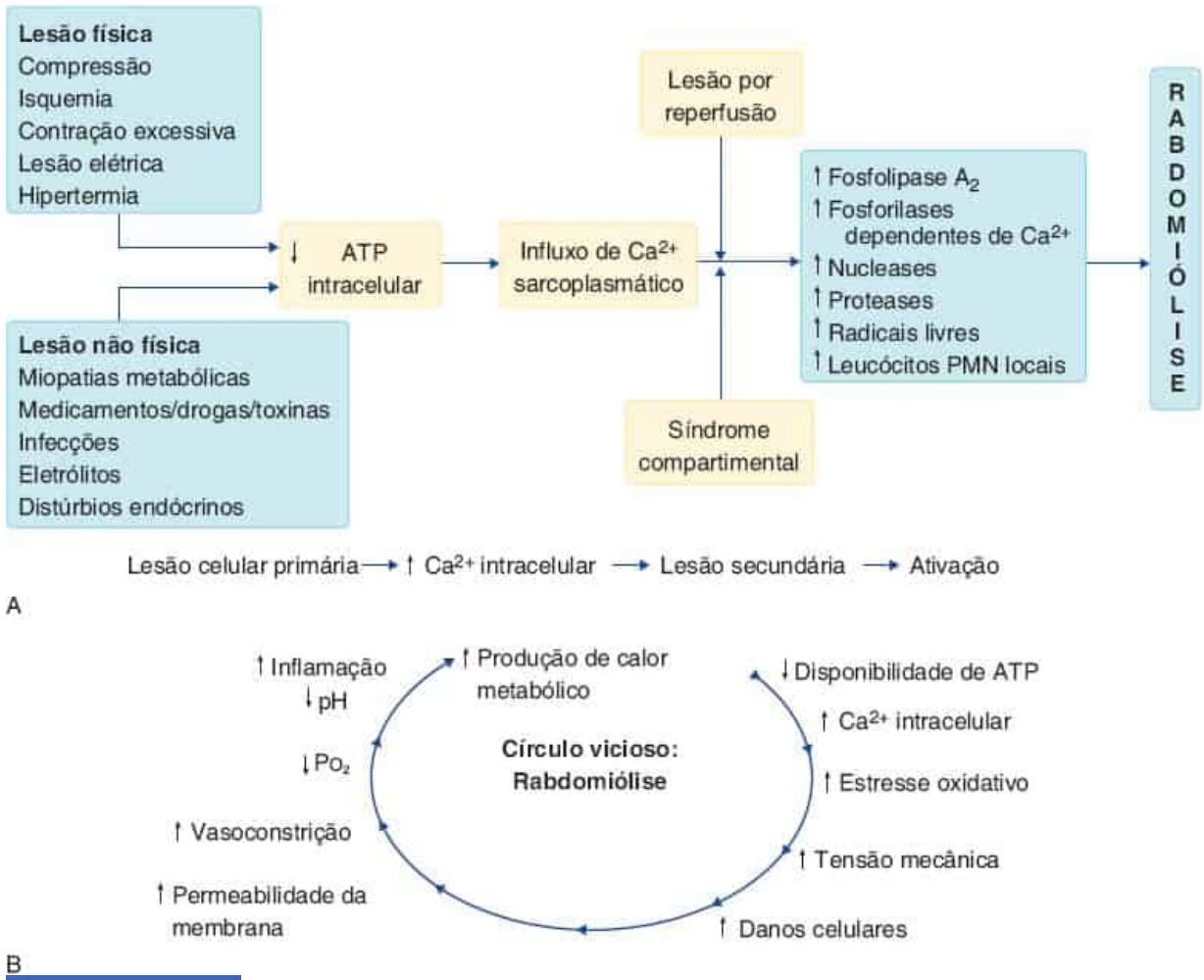


**E-FIGURA 105.1** **A.** Patogênese da rabdomiólise. **B.** Círculo vicioso da rabdomiólise. ATP = adenosina trifosfato; PMN = polimorfonucleares.

Quando a célula é submetida a estresse mecânico, os canais ativados por estiramento no sarcolema podem se abrir e causar influxo de $Na^+$ e $Ca^{2+}$. O $Ca^{2+}$ intracelular excessivo provoca vários processos patológicos: contração persistente das miofibras, depleção de trifosfato de adenosina (ATP), produção de radicais livres, ativação de moléculas vasoativas, liberação de proteases e, por fim, morte celular. A morte celular é seguida por invasão de neutrófilos, que amplificam o dano pela liberação adicional de proteases e aumento da produção de radicais livres. Em vez de necrose simples, desenvolve-se uma reação miolítica inflamatória autossustentável. A ativação do complemento é um contribuinte crítico para lesão renal aguda.[7b]

A rabdomiólise pode ser ainda mais complicada por lesão de reperfusão e síndrome compartimental. Na lesão por reperfusão, a restauração do fluxo

vascular após um período prolongado de isquemia resulta no aporte de neutrófilos ativados em combinação com abundância de oxigênio, o que contribui para o desenvolvimento de radicais livres altamente reativos. Como a maioria dos grupos musculares está contida em compartimentos fasciais rígidos, a rabdomiólise pode precipitar rapidamente uma síndrome compartimental aguda secundária. O inchaço associado a tecido traumatizado também pode aumentar a pressão intracompartimental e provocar danos adicionais ao comprometer o fluxo sanguíneo venoso e arterial. Assim, a síndrome compartimental também pode resultar em rabdomiólise.

## Rabdomiólise hereditária e adquirida

A rabdomiólise pode ser classificada como hereditária ou adquirida (ver Tabela 105.1).

### *Rabdomiólise hereditária*

Os pacientes que apresentam episódios recorrentes de altos níveis sanguíneos de CK desencadeados por baixos níveis de estresse ou esforço devem ser investigados à procura de miopatia metabólica. Algumas vias metabólicas que levam à formação de ATP podem ser interrompidas por defeitos genéticos (p. ex., distúrbios hereditários de glicogenólise, glicólise e metabolismo de lipídios e purinas). Em uma série de 77 pacientes submetidos à biopsia para mioglobinúria idiopática, 47% apresentaram defeitos enzimáticos; os distúrbios mais comuns foram deficiências de carnitina palmitoiltransferase II[7c] e miofosforilase. As mutações no gene do receptor 1 de rianodina também podem causar rabdomiólise.[8] Deficiências de carnitina palmitoiltransferase, maltase ácida e lipina são outras causas comuns de rabdomiólise. A hipertermia maligna (Capítulos 404 e 406) é um distúrbio farmacogenético heterogêneo, potencialmente fatal, desencadeado por anestésicos voláteis em indivíduos predispostos. Quando um paciente suscetível é exposto a um agente anestésico desencadeador, a liberação excessiva de $Ca^{2+}$ para o mioplasma leva a um estado hipermetabólico manifestado por hipercapnia, taquicardia e acidose metabólica. Embora uma predisposição genética para hipertermia maligna possa estar ligada a

predisposição para rabdomiólise por esforço e lesão por calor induzida por exercício,[9] essa associação não foi comprovada.

## Rabdomiólise adquirida

### Medicamentos/substâncias químicas/toxinas

Medicamentos/substâncias psicoativas/toxinas, que também são causas comuns da rabdomiólise, têm vários mecanismos de ação, incluindo toxicidade direta da membrana (p. ex., herbicidas), distúrbios metabólicos indiretos (p. ex., anticolinérgicos), isquemia (p. ex., cocaína) e agitação (p. ex., cicuta). As substâncias químicas mais comumente citadas que precipitam a rabdomiólise são álcool etílico, estatinas, cocaína, anfetaminas e antipsicóticos (fenotiazinas), embora novas substâncias sintéticas (*spice*, catinonas sintéticas) também estejam relacionadas. O álcool etílico pode induzir rabdomiólise por meio de uma combinação de mecanismos, incluindo imobilização, miotoxicidade direta e anormalidades eletrolíticas. As estatinas, que inibem a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, podem ser diretamente miotóxicas e parecem desencadear aumentos sustentados no $Ca^{2+}$ intracelular. Embora os mecanismos precisos subjacentes à miopatia induzida por estatina não sejam completamente compreendidos, ela pode ser agravada pela administração concomitante de inibidores de citocromo P-450 3A4 (p. ex., itraconazol, eritromicina, ciclosporina, danazol) e fibratos, bem como por exercício físico excessivo, ingestão de álcool e comorbidades clínicas preexistentes. As anfetaminas e fenotiazinas podem levar a um quadro clínico de rabdomiólise por meio da síndrome serotoninérgica (Capítulo 406) e da síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 390), respectivamente. O mecanismo pelo qual as catinonas sintéticas provocam rabdomiólise pode ser toxicidade muscular direta, hipertermia grave ou distúrbios eletrolíticos.

## Infecções

Tanto as infecções virais quanto as bacterianas podem desencadear rabdomiólise. A invasão celular ou a geração de várias toxinas podem precipitar a rabdomiólise induzida por infecção. Os vírus influenza A e B (Capítulo 340) são as causas virais mais comuns, seguidas pelo vírus da

imunodeficiência humana (Capítulo 362), vírus Coxsackie (Capítulo 355) e vírus Epstein-Barr (Capítulo 353). As bactérias que mais comumente induzem rabdomiólise são espécies de *Legionella* (Capítulo 298), seguidas por *Francisella tularensis* (Capítulo 295) e *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 273). A lesão renal aguda se desenvolve em aproximadamente 57% (33 a 100%) e 34% (0 a 100%) dos casos bacterianos e virais de rabdomiólise, respectivamente.

## *Traumatismo*

Traumatismo é a causa mais comum de rabdomiólise. Guerras, desastres naturais e acidentes de trânsito e ocupacionais são causas frequentes da "síndrome de lesão por esmagamento" induzida por traumatismo (Capítulo 103). Outras causas menos frequentes de rabdomiólise induzida por traumatismo ou compressão incluem luta contra dispositivos de contenção física, golpes diretos, abuso infantil, tortura, imobilização prolongada (p. ex., anestesia, coma, torpor induzido por medicamentos/substâncias químicas ou álcool etílico), cirurgia bariátrica e outras formas de cirurgia. O mecanismo primário da síndrome de esmagamento e rabdomiólise induzida por compressão é a reperfusão do tecido danificado após um período de isquemia.

A degradação muscular ocorre em resposta a exercícios extenuantes em indivíduos com e sem condicionamento físico, sobretudo movimentos musculares excêntricos (contrações em alongamento, como ao abaixar um haltere). No entanto, é importante notar que a ruptura muscular em resposta ao exercício é esperada e fisiológica, enquanto a rabdomiólise por esforço é fisiopatológica. As pessoas podem apresentar dor muscular de início retardado 1 a 3 dias após uma sessão de moderada a extenuante exercício. Os principais achados que distinguem rabdomiólise por esforço de degradação muscular fisiológica e/ou dor muscular de início tardio incluem (1) dor desproporcional ao que se esperaria normalmente; (2) edema muscular; (3) limitação significativa na amplitude de movimento ativa e passiva; e (4) urina com cor escura.

A rabdomiólise externa pode ser desencadeada por esforço em combinação com exposição prolongada ao calor (Capítulo 101) e altitude, bem como pelo uso de medicamentos (p. ex., anticolinérgicos) ou

suplementos dietéticos (p. ex., *Ephedra*, café). Pode variar de um evento clínico menor a um colapso catastrófico e morte; os mecanismos subjacentes podem ser de natureza mecânica ou metabólica, mas todos estão associados a concentrações mioplasmáticas elevadas de $Ca^{2+}$.

Vários polimorfismos genéticos subjacentes e distúrbios hereditários estão associados à rabdomiólise por esforço (Tabela 105.2). Múltiplas mutações nos genes carnitina palmitoil-transferase II e miofosforilase já foram encontradas e, embora cada mutação tenha sido associada à mioglobinúria induzida por exercício, as mutações por si sós não explicam os episódios clínicos. As mutações e variantes no gene do receptor 1 de rianodina (*RYR1*), que são comuns na hipertermia maligna (Capítulo 404), também foram encontradas em pessoas com rabdomiólise externa. Outros polimorfismos de nucleotídio único (SNPs) associados com rabdomiólise por esforço grave são encontrados nos genes que codificam a isoforma muscular CK (*CKMM* Ncol), alfa-actinina-3 (*ACTN3* R577X), ou miosinoquinase de cadeia leve (*MYLK* C37885A). No entanto, os dados são insuficientes para usar essas ou outras variantes para prever a suscetibilidade clínica de um indivíduo à rabdomiólise induzida por infecção, toxina, esforço ou medicamentos/substâncias químicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clássicas de rabdomiólise incluem mialgia aguda e pigmentúria como resultado de mioglobinúria em associação com níveis séricos elevados das enzimas musculares (CK em particular). Muitas manifestações clínicas são inespecíficas e a evolução e os sinais, sintomas e anormalidades laboratoriais iniciais dependem claramente da causa subjacente e da gravidade do evento.

A rabdomiólise pode ser acompanhada por manifestações locais e sistêmicas. As manifestações locais, geralmente observadas na área dos grupos musculares traumatizados, podem ocorrer horas após o traumatismo e incluem dor espontânea e à palpação dos músculos, além de edema. As manifestações sistêmicas incluem urina com cor de chá, calafrios, febre e mal-estar. Em casos extremos, os pacientes se queixam de náuseas e vômitos e demonstram confusão, agitação psicomotora ou *delirium*. Sempre

que forem observadas manifestações sistêmicas, como calafrios, febre, mal-estar ou envolvimento muscular generalizado, deve-se pensar em miopatia metabólica subjacente.

Os achados clínicos também incluem a síndrome compartimental, que pode ocorrer em grupos musculares revestidos pela fáscia, especialmente os grupos musculares da perna, do antebraço e da coxa. A dor com alongamento passivo do grupo muscular e anormalidades sensoriais causadas pela compressão do nervo são manifestações iniciais da síndrome compartimental; o desaparecimento de pulso arterial como resultado de comprometimento vascular é um achado posterior. Se a síndrome compartimental não for tratada em 6 a 8 horas, ocorrem danos isquêmicos irreversíveis ao músculo e ao nervo.

Os achados laboratoriais estão relacionados ao grau de envolvimento muscular. Os primeiros achados incluem níveis sanguíneos elevados de CK, mioglobina, potássio, ureia e fósforo. Os níveis de CK atingem, tipicamente, o pico 2 a 5 dias após a lesão inicial; é mais provável que níveis de 15.000 a 20.000 U/ℓ estejam associados a lesão renal aguda do que níveis mais baixos, principalmente quando se trata de "síndrome da lesão por esmagamento".[10] Hipocalcemia, causada pelo influxo e deposição de $Ca^{2+}$ no tecido muscular danificado, pode acompanhar a rabdomiólise. Além disso, acidose metabólica com hiato aniônico pode ocorrer em razão da liberação de ácidos orgânicos do músculo danificado. Com a resolução da rabdomiólise, o $Ca^{2+}$ sequestrado é liberado de volta para a circulação e causa hipercalcemia.

## DIAGNÓSTICO

### Níveis de creatinoquinase

O diagnóstico de rabdomiólise é feito quando há evidência clínica de mionecrose e liberação na circulação sistêmica do conteúdo das células musculares, incluindo mioglobina, creatinina, CK, ácidos orgânicos, potássio, aldolase, lactato desidrogenase (LDH) e hidroxibutirato desidrogenase. O subtipo de músculo esquelético CK-MM é abundante no músculo esquelético e é liberado como resultado da destruição muscular. Os níveis séricos superiores a 100.000 U/ℓ não são incomuns na rabdomiólise.

Como a CK permanece na circulação por mais tempo que a mioglobina e pode ser detectada com facilidade e eficiência, é o marcador mais usado para diagnosticar rabdomiólise. Nenhuma definição clínica ou laboratorial universalmente aceita de rabdomiólise existe atualmente, mas elevações de CK variando de mais de 5 vezes a mais de 50 vezes os limites superiores do normal, bem como requisitos variáveis para elevação de creatinina sérica, já foram propostas. É importante ressaltar que sexo, etnia e níveis basais de atividade física afetam os níveis basais de CK individuais. Por exemplo, homens afro-americanos e jovens atletas têm os níveis basais de CK mais altos, enquanto as mulheres não afro-americanas têm os mais baixos. Assim, fatores modificadores como sexo, etnia e aptidão física devem ser considerados quando a CK é usada para o diagnóstico de rabdomiólise. Em geral, níveis de CK superiores a pelo menos cinco vezes o normal, em combinação com a apresentação clínica apropriada, são aceitos como evidência de degradação muscular, que pode ser consistente com um diagnóstico de rabdomiólise.

## Pesquisa de mioglobina

Como a mioglobinúria não ocorre na ausência de rabdomiólise, a mioglobina deve ser o marcador mais específico de rabdomiólise. No entanto, a pesquisa de mioglobina sérica ou urinária é problemática e nem sempre consistente. Como a mioglobina normalmente está ligada às globulinas plasmáticas, apenas uma pequena fração da mioglobina que é liberada na circulação chega aos glomérulos. Se houver dano muscular grave, os níveis sanguíneos de mioglobina superam a capacidade de ligação das proteínas circulantes, de modo que a mioglobina livre chega aos glomérulos e, por fim, aos túbulos renais. Aumentos da mioglobina sérica ocorrem antes do aumento da CK sérica, mas a cinética de eliminação da mioglobina sérica é mais rápida do que a da CK, o que torna o aumento frequentemente evanescente da mioglobina sérica um marcador menos confiável de lesão muscular. Além disso, o fígado consegue metabolizar rapidamente a mioglobina.

Como a maioria dos laboratórios de análises clínicas realiza o teste de mioglobina na urina apenas 1 vez/dia, a mioglobina na urina não é um indicador oportuno nem acurado de lesão renal aguda. No entanto, o

rastreamento da urina para rabdomiólise pode ser realizado com fita reagente. A porção ortotoluidina das fitas reagentes da urina torna-se azul quando existe hemoglobina ou mioglobina; portanto, se o sedimento urinário não contém hemácias, pode-se supor, no cenário clínico apropriado, que uma leitura positiva na fita reagente reflete mioglobina.

## Outros exames laboratoriais

Outros achados laboratoriais associados à rabdomiólise aguda incluem hipocalcemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica (láctica), trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. A biopsia muscular não é necessária para o diagnóstico de rabdomiólise, mas pode ser confirmatória, principalmente em casos de rabdomiólise recorrente ou quando o diagnóstico não é claro. O exame histopatológico geralmente demonstra necrose muscular, desaparecimento do núcleo celular e das estrias musculares sem células inflamatórias.

## Diagnóstico diferencial

Os achados clínicos de edema muscular agudo e/ou fraqueza muscular associados a urina marrom-avermelhada nem sempre resultam de rabdomiólise, e o médico examinador deve ter o cuidado de examinar todas as informações. O diagnóstico diferencial inclui doenças que podem afetar indiretamente os miócitos, como a síndrome de Guillain-Barré e a paralisia periódica. A síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 392) difere da rabdomiólise por ser uma polineuropatia fulminante, geralmente após uma infecção viral. A paralisia periódica (Capítulo 393) está frequentemente associada a distúrbios eletrolíticos transitórios e é diferenciada da rabdomiólise, porque a maioria dos casos ocorre após períodos de repouso ou sono.

A mioglobinúria torna a urina marrom-avermelhada, mas urina da cor de chá (ou Coca-Cola) não indica necessariamente a existência de mioglobina. Outras condições associadas à alteração da cor da urina incluem hemoglobinúria consequente a hemólise, doença renal intrínseca, porfiria, glomerulonefrite aguda, “pseudonefrite atlética” e fatores externos,

como ingestão de beterraba e vários medicamentos (p. ex., fenitoína, rifampicina) ou suplementos dietéticos (riboflavina ou vitamina $B_2$).

O diagnóstico de rabdomiólise é concluído quando o médico determina a causa. Esta etapa, embora seja frequentemente estabelecida durante a anamnese e o exame físico, pode exigir investigação diagnóstica adicional após o início do tratamento clínico durante a fase aguda. Indivíduos com rabdomiólise recorrente, história familiar positiva de rabdomiólise ou hipertermia maligna, baixa tolerância ao exercício, sem causa aparente ou uma forma fulminante de rabdomiólise parecem justificar testes adicionais.

A avaliação inclui teste não isquêmico do antebraço, que envolve exercício isométrico a 70% da contração voluntária máxima por 30 s em condições não isquêmicas; eletromiografia (EMG); exames de sangue mais específicos para enzimas musculares (p. ex., miopatias mitocondriais [Capítulo 393], defeitos de transporte de ácidos graxos [Capítulo 393], doenças do armazenamento do glicogênio [Capítulo 196], doenças associadas à mioglobinúria); biopsia muscular para investigar miopatias metabólicas específicas e outras enzimas ou defeitos genéticos; ou qualquer combinação de tais testes. O teste de exercício do antebraço ajuda a identificar as causas metabólicas e genéticas da rabdomiólise. Os pacientes que já tiveram um episódio de hipertermia maligna ou doença causada pelo calor por esforço podem ser candidatos a um teste de contratura com cafeína/halotano, que avalia a força produzida por amostras de músculo biopsiadas após exposições separadas a cafeína, halotano e cafeína/halotano no laboratório (Capítulo 404).

## PREVENÇÃO

Abordagens para prevenir rabdomiólise induzida por infecções, medicamentos e toxinas podem surgir no futuro, mas nenhuma orientação definitiva pode ser apresentada atualmente. A rabdomiólise secundária ao estresse por calor ou exercício físico é mais bem evitada aderindo às diretrizes recomendadas para aclimatação e progressão do exercício. Para evitar lesões musculares adicionais, o fluxo sanguíneo para as áreas isquêmicas deve ser prontamente restaurado para minimizar os danos de isquemia-reperfusão.

## TRATAMENTO

O tratamento da rabdomiólise começa com anamnese meticulosa e exame físico cuidadoso para identificar e controlar qualquer doença subjacente. Os sinais vitais, o débito urinário e os níveis seriados de eletrólitos e CK devem ser obtidos o mais rápido possível. Os pacientes precisam de tratamento precoce agressivo para preservar a função renal (Tabela 105.3).[11] A observação cuidadosa e o tratamento de potenciais complicações precoces e tardias são essenciais, e o monitoramento em terapia intensiva pode ser necessário.[12]

### Hidratação

A hidratação é crucial para a preservação da função renal em pacientes com rabdomiólise, e o retardo da reposição volêmica em mais de 6 horas aumenta o risco de lesão renal aguda. A hidratação hospitalar é indicada para pacientes que sofreram colapso, traumatismo ou colapso por calor induzido por esforço físico, bem como para pacientes que apresentam sinais/sintomas iniciais moderados, elevações moderadas da CK ou níveis séricos anormais de creatinina, potássio, cálcio, fosfato ou bicarbonato. Em adultos, o débito urinário alvo é de 300 mℓ/h durante pelo menos 24 horas para prevenir lesão renal aguda. A reposição agressiva de soluções intravenosas isotônicas é feita de modo a resultar em um débito urinário de 200 a 300 mℓ/h até que os níveis de CK comecem a diminuir. Se a reposição volêmica não corrigir a hiperpotassemia e a acidose, a terapia de substituição renal deve ser considerada (Capítulo 112). Em comparação, adultos com sintomas leves e níveis séricos de CK inferiores a 3.000 U/ℓ são considerados de baixo risco e podem ser tratados ambulatorialmente com hidratação oral vigorosa, atividade física limitada e acompanhamento cuidadoso.

### Medidas terapêuticas específicas

A alcalinização da urina diminui a formação de cilindros urinários, minimiza os efeitos tóxicos da mioglobina nos túbulos renais, inibe a peroxidação lipídica e diminui o risco de hiperpotassemia. Entretanto, a terapia com bicarbonato pode causar a precipitação de cálcio nos tecidos moles e contribuir para um estado hiperosmolar. O manitol é um diurético osmótico, expansor de volume e eliminador de radicais livres, mas deve ser usado somente após a função renal adequada ser estabelecida e com grande cautela em pacientes com função cardíaca marginal. Até o momento, nenhuma evidência convincente demonstra que a adição de bicarbonato de sódio ou manitol seja superior à reposição volêmica isolada. O bicarbonato de sódio deve ser usado apenas em pacientes com evidências de acidose sistêmica, e o manitol deve ser usado apenas quando for necessário para manter um débito urinário de 300 mℓ/h.

A deposição de cálcio, que ocorre no início da rabdomiólise, está diretamente relacionada ao grau de destruição muscular e à administração de cálcio. Além disso, a reversão da hipocalcemia no início da evolução do paciente pode agravar a calcificação ectópica e exacerbar a hipercalcemia durante a fase de resolução. Consequentemente, a hipocalcemia deve ser corrigida apenas quando os pacientes desenvolverem sintomas clínicos, apresentarem sinais de tetania ou houver hiperpotassemia grave.

## Manejo da síndrome compartimental

A síndrome compartimental (Capítulo 103) é uma complicação tardia bem descrita, bem como uma causa potencial de rabdomiólise. A síndrome compartimental pode ocorrer como consequência direta de lesão muscular associada ao aumento da permeabilidade vascular, reposição volêmica agressiva ou restauração da reperfusão. A síndrome compartimental deve ser suspeitada quando os músculos estiverem tensos e edemaciados, os níveis de CK previamente em queda começarem a subir ou ocorrer comprometimento neurovascular. Nestes casos, as pressões do compartimento devem ser medidas; se as pressões

excederem 30 mmHg, a fasciotomia imediata deve ser considerada. No entanto, como a fasciotomia tardia (> 12 horas após o início dos sintomas) pode converter uma lesão fechada em uma ferida aberta e, assim, aumentar o risco de infecção incontrolável, a fasciotomia tardia é relativamente contraindicada.

## Manejo das lesões por esmagamento

Para vítimas de lesão por esmagamento (Capítulo 103), é recomendada hidratação local agressiva com soro fisiológico IV. No caso de danos substanciais, a amputação da extremidade pode ser necessária para proteger a saúde geral do paciente. O *Mangled Extremity Severity Score* consegue identificar extremidades irrecuperáveis com base no grau de lesão do esqueleto e dos tecidos moles, pressão arterial do paciente, pulso arterial detectável e idade (consultar http://www.mdcalc.com/mangled-extremity-severity-score-mess-score/).

## Hipertermia maligna

A rabdomiólise causada por hipertermia maligna (Capítulo 404) exige diagnóstico rápido e tratamento agressivo. Os anestésicos devem ser interrompidos e o paciente deve ser tratado com dantroleno sódico, 2,5 a 4 mg/kg IV, seguidos por cerca de 1 mg/kg a cada 4 horas por até 48 horas para evitar recrudescência.

| Tabela 105.3 | Etapas em prevenção e tratamento da lesão renal aguda induzida pela rabdomiólise. |
|---|---|
| Verificar o volume extracelular, a pressão venosa central e o débito urinário* | |
| Determinar os níveis séricos de creatinoquinase. A medição de outras enzimas musculares (mioglobina, aldolase, lactato desidrogenase, alanina aminotransferase, aspartato | |

aminotransferase) adiciona poucas informações relevantes para o diagnóstico ou o manejo

Determinar os níveis de creatinina, potássio e sódio no plasma e na urina; os níveis sanguíneos de ureia, cálcio, magnésio e fósforo (totais e ionizados), ácido úrico e albumina. Avaliar estado acidobásico, hemograma completo e coagulograma

Fazer exame de urina com fita reagente e exame microscópico do sedimento urinário

Iniciar a reposição volêmica com soro fisiológico imediatamente, cerca de 400 mℓ/h (200 a 1.000 mℓ/h, dependendo do tamanho do paciente, dos recursos disponíveis e da gravidade do quadro) e monitorar a evolução clínica ou a pressão venosa central

Meta de débito urinário de aproximadamente 3 mℓ/kg de peso corporal/h (200 a 300 mℓ/h)

Verificar frequentemente os níveis séricos de potássio

Corrigir a hipocalcemia apenas se for sintomática (p. ex., tetania, convulsões) ou se houver hiperpotassemia grave

Investigar a causa da rabdomiólise

Considerar prescrição de bicarbonato. Verificar o pH da urina: se for < 6,5, alternar cada 1 ℓ de soro fisiológico com 1 ℓ de soro glicosado a 5% ou NaCl a 0,45% mais 100 mmol de bicarbonato. Evitar soluções contendo potássio e lactato

Considerar o uso de manitol (até 200 g/dia com uma dose cumulativa total máxima de até 800 g). Verificar a osmolalidade do plasma e calcular o hiato osmolal do plasma (Capítulo 112). Interromper se a diurese (> 20 mℓ/h) não for estabelecida em algumas horas

Manter a reposição de volume até que a mioglobinúria seja eliminada (conforme evidenciado por urina limpa ou exame de urina com tira reagente negativo para sangue)

Considerar terapia de substituição renal com hiperpotassemia resistente (> 6,5 mmol/ℓ) que seja sintomática (conforme

avaliado por eletrocardiografia), elevação rápida dos níveis séricos de potássio, oligúria (< 0,5 mℓ de urina/kg/por 12 h), anúria, sobrecarga de volume ou acidose metabólica resistente (pH < 7,1)

*No caso da síndrome por esmagamento (p. ex., terremoto, desabamento de edifício, cirurgia bariátrica), instituir reposição volêmica agressiva imediatamente antes de remover o paciente se o nível de creatinoquinase for > 15.000 U/ℓ.

Modificada de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009; 361:62-72.

## PROGNÓSTICO

A consequência mais grave da rabdomiólise é a lesão renal aguda, que ocorre em até 67% dos casos, independentemente da causa. Os preditores do risco de necessidade de terapia de substituição renal ou morte em pacientes com rabdomiólise incluem idade acima de 50 anos; nível sérico de mioglobina superior a 8.000 mcg/L; nível sérico inicial de potássio mais elevado; nível de creatinina sérica inicial igual ou superior a 1,4 mg/dℓ; nível de cálcio sérico inicial abaixo de 7,5 mg/dℓ; nível de fosfato sérico inicial acima de 4,0 mg/dℓ; nível de bicarbonato sérico inicial abaixo de 1 mEq/ℓ; e uma causa diferente de síncope, convulsões, exercícios, estatinas ou miosite. O declínio em longo prazo da função renal é mais bem correlacionada com o nível sérico de mioglobina.[12b] Um nível de creatinina inicial mais alto, mas não um nível de creatinoquinase inicial mais alto, prediz lesão renal aguda e morte.[13] As taxas de eventos variam de 0% em pacientes com nenhum desses critérios a 20% ou mais em pacientes com quatro ou mais critérios. Para a síndrome compartimental, um mau prognóstico está associado a um período isquêmico que dura mais de 6 horas.

O prognóstico dos pacientes com rabdomiólise melhora acentuadamente quando o tratamento é iniciado logo após o diagnóstico. O prognóstico costuma ser excelente quando os episódios são leves e o paciente consegue, tipicamente, retomar as atividades habituais algumas semanas após a normalização dos níveis de CK. No entanto, alguns pacientes não voltam ao normal e continuam a sentir fadiga extrema e dor muscular durante o esforço. Esses pacientes precisam de investigação adicional (teste não

isquêmico do antebraço, eletromiografia, painel enzimático da doença muscular, biopsia muscular; Capítulo 393) para determinar se existe miopatia metabólica subjacente. Os resultados desses testes ajudarão a determinar recomendações futuras, mas a tolerância do paciente e a resposta a exercícios leves e mais extenuantes são fatores importantes. A maioria das autoridades no assunto concorda que a rabdomiólise induzida por estatina seja uma indicação para a descontinuação de seu uso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Update: exertional rhabdomyolysis, active component, U.S. Armed Forces, 2013-2017. *MSMR*. 2018;25:13-17.
2. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol*. 2018;18:97-105.
3. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Statin-associated autoimmune myopathy: a systematic review of 100 cases. *J Clin Rheumatol*. 2017;23:149-154.
4. Kashiura M, Sugiyama K, Hamabe Y. Association between rapid serum sodium correction and rhabdomyolysis in water intoxication: a retrospective cohort study. *J Intensive Care*. 2017;5:1-6.
5. Rawson ES, Clarkson PM, Tarnopolsky MA. Perspectives on exertional rhabdomyolysis. *Sports Med*. 2017;47:33-49.
6. Huynh A, Leong K, Jones N, et al. Outcomes of exertional rhabdomyolysis following high-intensity resistance training. *Intern Med J*. 2016;46:602-608.
7. Nelson DA, Deuster PA, Carter R 3rd, et al. Sickle cell trait, rhabdomyolysis, and mortality among U.S. Army soldiers. *N Engl J Med*. 2016;375:435-442.

7b. Boudhabhay I, Poillerat V, Grunenwald A, et al. Complement activation is a crucial driver of acute kidney injury in rhabdomyolysis. Kidney Int. 2021;99:581-597.

7c. Ivin N, Della Torre V, Sanders F, et al. Rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: a case report and systematic review of the literature. J Intensive Care Soc. 2020;21:165-173.

8. Witting N, Laforet P, Voermans NC, et al. Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis-myalgia syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:452-461.

9. Kraeva N, Sapa A, Dowling JJ, et al. Malignant hyperthermia susceptibility in patients with exertional rhabdomyolysis: a retrospective cohort study and updated systematic review. *Can J Anaesth*. 2017;64:736-743.

10. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20:153-161.

11. Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L, et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury—a DASAIM/DSIT clinical practice guideline. Acta Anaesthesiol Scand. 2019;63: 576-586.

12. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. Am J Emerg Med. 2019;37: 518-523.

12b. Candela N, Silva S, Georges B, et al. Short- and long-term renal outcomes following severe rhabdomyolysis: a French multicenter retrospective study of 387 patients. Ann Intensive Care. 2020;10:1-7.

13. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S, et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J*. 2015;45:1173-1178.

**A rabdomiólise é uma condição de dano muscular com muitas etiologias potenciais. Medicamentos, suplementos dietéticos e intoxicações já foram identificados como potenciais culpados. Qual dos medicamentos/suplementos/tóxicos listados a seguir não foi associado à rabdomiólise?**

- A. Estatinas.
- B. Creatina mono-hidratada.
- C. Anfetaminas.
- D. Cafeína.
- E. Álcool etílico.

Concluir questão

**A rabdomiólise é uma condição clinicamente relevante quando o paciente tem lesão renal aguda ou apresenta sinais de uma síndrome compartimental aguda. Qual dos seguintes sinais clínicos representa a manifestação mais precoce de uma síndrome compartimental aguda e justifica avaliação urgente da pressão intracompartimental?**

- A. Ausência de pulso arterial.

B. Anormalidades sensoriais do compartimento afetado.

C. Dor ao alongamento passivo do grupo muscular afetado.

D. Coloração arroxeada do grupo de músculos afetados.

E. Cãibra muscular intensa.

Concluir questão

**A rabdomiólise por esforço é mais comumente o resultado de fazer "muito esforço, muito cedo e muito rápido". Em raras ocasiões, no entanto, sobretudo na rabdomiólise recorrente, existem condições miopáticas metabólicas subjacentes ao quadro clínico. Qual das alternativas a seguir não representa miopatia metabólica?**

A. Disfunção mitocondrial, como a deficiência de succinato desidrogenase.

B. Distúrbio de armazenamento de glicogênio, como a doença de McArdle.

C. Distúrbio de betaoxidação de ácido graxo, como a deficiência de carnitina palmitoiltransferase II.

D. Defeito do receptor de rianodina, como a hipertermia maligna.

E. Distúrbios do metabolismo de proteínas, como a deficiência de mioadenilato desaminase.

Concluir questão

**O manejo da rabdomiólise se fundamenta em hidratação para proteger o rim dos efeitos tóxicos da mioglobina. Embora controversa, a alcalinização da urina é recomendada por alguns para ajudar a facilitar a depuração da mioglobina. Além disso, em alguns casos de rabdomiólise, a terapia de substituição renal deve ser considerada mais cedo ou mais tarde. Qual das alternativas a seguir não seria um curso de ação recomendado rotineiramente no manejo da rabdomiólise por esforço?**

A. O paciente deve ser tratado com dantroleno sódico, 2,5 a 4 mg/kg IV, seguido por cerca de 1 mg/kg a cada 4 horas por até 48 horas para evitar recrudescência.

B. Considere o tratamento com bicarbonato. Verificar o pH da urina: se for < 6,5, alternar cada 1 ℓ de soro fisiológico com 1 ℓ de soro glicosado a 5% ou NaCl a 0,45% mais 100 mmol de bicarbonato. Evitar soluções contendo potássio e lactato.

C. Considerar a terapia de substituição renal em pacientes com hiperpotassemia resistente (> 6,5 mmol/ℓ) sintomática (conforme avaliado por eletrocardiografia), elevação rápida dos níveis séricos de potássio, oligúria (< 0,5 mℓ de urina/kg/h por 12 horas), anúria, sobrecarga de volume ou acidose metabólica resistente (pH < 7,1).

D. Iniciar imediatamente a reposição de volume com soro fisiológico, cerca de 400 mℓ/h (200 a 1.000 mℓ/h, dependendo do tamanho do paciente, da situação clínica e da gravidade do quadro) e monitorar a evolução clínica ou a pressão venosa central.

E. Considerar o tratamento com manitol (até 200 g/dia; dose cumulativa até 800 g). Verificar a osmolalidade do plasma e calcular o hiato osmolal do plasma. Interromper se a diurese (> 20 mℓ/h) não for estabelecida.

Concluir questão

**A rabdomiólise por esforço é mais comumente o resultado de exercícios excessivos por um indivíduo iniciante ou experiente. As formas de exercício mais frequentemente identificadas como contribuintes para a rabdomiólise por esforço são consideradas de origem excêntrica. Qual das alternativas a seguir descreve melhor o exercício excêntrico?**

A. As contrações excêntricas são mais frequentemente associadas a exercícios que envolvem levantamento de pesos superiores ao peso corporal.

B. Os exercícios excêntricos são mais comumente resultado do treinamento aeróbico em oposição ao treinamento de resistência.

C. Contrações excêntricas são aquelas em que o músculo se alonga à medida que tenta se contrair, por exemplo, baixando o peso durante uma rosca direta de bíceps.

D. Contrações excêntricas são aquelas em que o músculo encurta enquanto tenta contrair, por exemplo, levantamento de peso durante uma rosca direta de bíceps.

E. As contrações excêntricas são mais frequentemente associadas a exercícios que envolvem levantamentos máximos únicos.

**Concluir questão**

[a]N.R.T.: K2, *high legal*, *black mamba*, *cannabis blends* e *spice* são nomes usados para descrever maconha sintética, que é uma mistura de produtos químicos industriais com moléculas sintéticas de tetra-hidrocanabinol (THC) pulverizados sobre qualquer erva seca. Ela é projetada para se parecer com maconha, mesmo não tendo o aroma e a aparência da natural, e vem disfarçada de incenso e ervas aromatizadoras, o que não tem nada a ver com a maconha natural, e seu consumo afeta o cérebro de maneira diferente do que a droga natural. De acordo com o National Institute on Drug Abuse (NIDA) dos EUA, os usuários podem apresentar ansiedade, agitação psicomotora, náuseas, vômitos, hipertensão arterial, convulsões, alucinações, pânico, incapacidade de comunicação, paranoia e comportamento agressivo.

Cecil

# SEÇÃO 12

## § DOENÇAS RENAIS E GENITURINÁRIAS


**106** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL

**107** ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS RINS

**108** DISTÚRBIOS DE SÓDIO E ÁGUA

**109** DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

**110** DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS

**111** DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO E DO FÓSFORO

**112** LESÃO RENAL AGUDA

**113** DISTÚRBIOS GLOMERULARES E SÍNDROMES NEFRÓTICAS

**114** DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

**115** DOENÇA RENAL DO DIABETES

**116** DISTÚRBIOS VASCULARES DO RIM

**117** NEFROLITÍASE

**118** DOENÇAS RENAIS CÍSTICAS

**119** NEFROPATIAS HEREDITÁRIAS E ANORMALIDADES DO DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA URINÁRIO

**120** HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA E PROSTATITE

**121** DOENÇA RENAL CRÔNICA

**122** TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL IRREVERSÍVEL

# 106

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL

DONALD W. LANDRY E HASAN BAZARI

As funções renais proeminentes incluem a excreção de escórias nitrogenadas; a regulação da excreção de água, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfato e ácidos; e a síntese de vários hormônios, incluindo 1,25-di-hidroxivitamina D, eritropoetina e renina. A elaboração realizada pelo rim de um ultrafiltrado livre de proteínas e células é o único mecanismo responsável pela excreção de escórias nitrogenadas. A abordagem ao paciente com doença renal é amplamente focada no distúrbio da ultrafiltração e não em defeitos no processamento tubular renal isolado de íons, moléculas, água ou ácidos individuais. Um paciente pode, por exemplo, apresentar um defeito isolado na excreção de ácido renal (ver Capítulo 110), mas, neste caso, a "abordagem ao paciente" é estruturada para a avaliação da acidose metabólica, uma anormalidade para a qual o rim é apenas um entre as muitas causas em um amplo diagnóstico diferencial. Ao contrário, a lesão renal aguda (ver Capítulo 112) e a doença renal crônica (ver Capítulo 121) referem-se específica e exclusivamente a defeitos na função de filtração renal. Em um quadro de diminuição da filtração, muitas das outras funções renais individuais (p. ex., síntese de hormônio, homeostase eletrolítica) também podem ser comprometidas.

Doenças tubulares primárias, como necrose tubular aguda (ver Capítulo 112) e doença tubulointersticial (ver Capítulo 114), também prejudicam a taxa de filtração glomerular (TFG) e causam lesão renal aguda e doença renal crônica. Em contrapartida, a diminuição na ultrafiltração pode, nas fases iniciais da doença renal crônica, provocar apenas diminuição da *qualidade* da filtração glomerular (p. ex., albuminúria), em vez de redução do *volume* filtrado com concentrações mais altas de escórias nitrogenadas.

De forma semelhante, a TFG pode ser normal na síndrome nefrótica, apesar dos defeitos de ultrafiltração que resultam em proteinúria maciça. Defeitos da ultrafiltração também podem possibilitar a passagem de células, como hemácias (eritrócitos), como observado na síndrome nefrítica aguda (ver Capítulo 113), com ou sem proteinúria maciça associada. O paradoxo da hematúria glomerular sem albuminúria também é possível. Por exemplo, em formas leves de nefropatia por imunoglobulina A (IgA) (ver Capítulo 113), relativamente poucos defeitos na ultrafiltração glomerular possibilitarão o aparecimento de um número detectável de eritrócitos por campo de grande aumento no exame de urina, apesar de um nível de albumina na urina que ainda permanece dentro dos limites normais (Figura 106.1).

Nesse contexto, este capítulo considera a abordagem ao paciente com lesão renal aguda, síndromes glomerulares (nefrótica *versus* nefrítica), doença tubulointersticial, vasculites e doenças vasculares renais, necrose papilar e doença renal crônica.

## BIOPATOLOGIA

Os aproximadamente 2 milhões de glomérulos renais normalmente filtram cerca de 180 ℓ/dia. O glomérulo renal não é simplesmente um filtro, mas sim um ultrafiltro dependente de tamanho e carga elétrica que impede a entrada não apenas de células, mas também de proteínas com mais de 60 kDa, no ultrafiltrado. Proteínas menores são filtradas de forma variável no glomérulo e endocitadas no túbulo proximal, de modo que a concentração de proteínas na urina normalmente é baixa. A doença renal reflete uma falha no volume ou na qualidade do ultrafiltrado glomerular.

A TFG normal pode diminuir em horas a dias na lesão renal aguda (LRA) ou durante meses a anos na DRC. Um declínio agudo da filtração glomerular é a condição necessária e suficiente para o diagnóstico de lesão renal aguda, mas achados urinários anormais ajudam a elucidar a etiologia da lesão. Proteinúria, que varia de microscópica a nefrótica (ver Capítulo 113), e achados urinários, de algumas células por campo microscópico de grande aumento até hematúria macroscópica ou piúria, podem ser a única evidência dos estágios iniciais da DRC. À medida que a doença renal

crônica avança, o declínio da TFG progride até a diálise ou o transplante (ver Capítulo 122) para prevenir ou tratar a síndrome urêmica.

## DIAGNÓSTICO

### Medição da função renal

Embora o método mais acurado para avaliação da função renal consista na medição formal da TFG com iotalamato, ioexol ou marcadores semelhantes, esses exames são muito caros e demorados para serem recomendados para a prática clínica de rotina. Atualmente, os métodos mais comuns usados para estimar a TFG são concentração de creatinina sérica, cálculo da depuração de creatinina e equações de estimativa baseadas na creatinina sérica.

A creatinina sérica, em um primeiro momento, não é secretada nem reabsorvida, de modo que a quantidade que aparece na urina por unidade de tempo é a medida do que foi filtrado no glomérulo durante esse período. Como resultado, a taxa de eliminação (*clearance*) da creatinina é uma estimativa razoavelmente próxima da TFG. Um decréscimo na TFG diminui a depuração da creatinina, mas não tem efeito imediato na produção de creatinina pelo músculo; como resultado, a concentração de creatinina sérica aumenta. A mudança na creatinina sérica ao longo do tempo indica o ritmo da doença renal e consegue distinguir a lesão renal aguda da doença renal crônica. O uso rotineiro de creatinina sérica isolada para inferir a TFG é desaconselhável em decorrência das diferentes taxas de produção de creatinina entre os indivíduos, principalmente relacionadas às variações de massa muscular. Mulheres e idosos podem apresentar níveis de creatinina sérica enganosamente baixos, apesar de declínios significativos na TFG. Além disso, a forma da curva que relaciona a TFG à creatinina sérica (Figura 106.2) pode indicar um pequeno aumento inicial absoluto na creatinina e geralmente reflete queda acentuada na TFG, uma implicação clínica importante e muito facilmente esquecida.

### Abordagem para diagnóstico

O rastreamento de rotina de adultos assintomáticos sem fatores de risco para doença renal não é recomendado.[1] A maioria dos pacientes é diagnosticada porque outros distúrbios levam à solicitação das provas de função renal. A avaliação da função renal deve ser realizada de maneira sistemática. O uso do nível de creatinina sérica e TFG para estimar a função renal (Tabela 106.1) e exames adicionais (p. ex., cistatina C ou medição de depuração de creatinina em amostra de urina coletada por 24 horas) podem ser confirmatórios quando necessário.[2] A eliminação (*clearance*) da creatinina pode ser calculada em amostra de urina de 24 horas para medir a concentração de creatinina. O paciente deve ser instruído a descartar a primeira urina da manhã antes de iniciar a coleta e a concluí-la incluindo a urina da manhã seguinte. A fórmula para calcular a depuração da creatinina é:

$$CCr = (Cr\ urina \times V)/(Cr\ plasma)$$

Em que *CCr* é a depuração da creatinina, *Cr urina* é a concentração de creatinina na urina, *V* é a taxa de fluxo urinário e *Cr plasmática* é a creatinina plasmática. A eliminação da creatinina superestima a TFG em cerca de 10% devido à secreção tubular de creatinina. O cálculo da depuração (*clearance*) da creatinina em uma coleta de urina de 24 horas pode ser complicado para os pacientes e está sujeito a erros devido à coleta imprecisa da urina.

Em razão das limitações práticas e logísticas da coleta de urina de 24 horas, várias equações foram desenvolvidas para estimar a TFG com base em dados clínicos e resultados laboratoriais de mais fácil obtenção. Até o momento, as equações mais amplamente usadas são a de Cockcroft-Gault, a do Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study, e a do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Tabela 106.1). Estimativas de peso ou estimativas de peso ideal podem tornar problemáticos os cálculos e laudos dos resultados do Cockcroft-Gault. As equações MDRD (tanto a forma total quanto a abreviada) usam dados que estão prontamente disponíveis para os laboratórios, mas as equações subestimam sistematicamente a TFG em valores mais altos de creatinina sérica, aumentando, assim, a preocupação com diagnósticos falsos de

doença renal crônica. A equação CKD-EPI parece ser mais precisa e acurada do que a equação MDRD, especialmente nas TFG mais altas. A cistatina C pode fornecer medida mais acurada e prognóstica da TFG em pacientes cujos níveis de creatinina estejam na extremidade superior da faixa normal,[3] mas não substitui as medidas estimadas de TFG para a maioria dos propósitos clínicos.

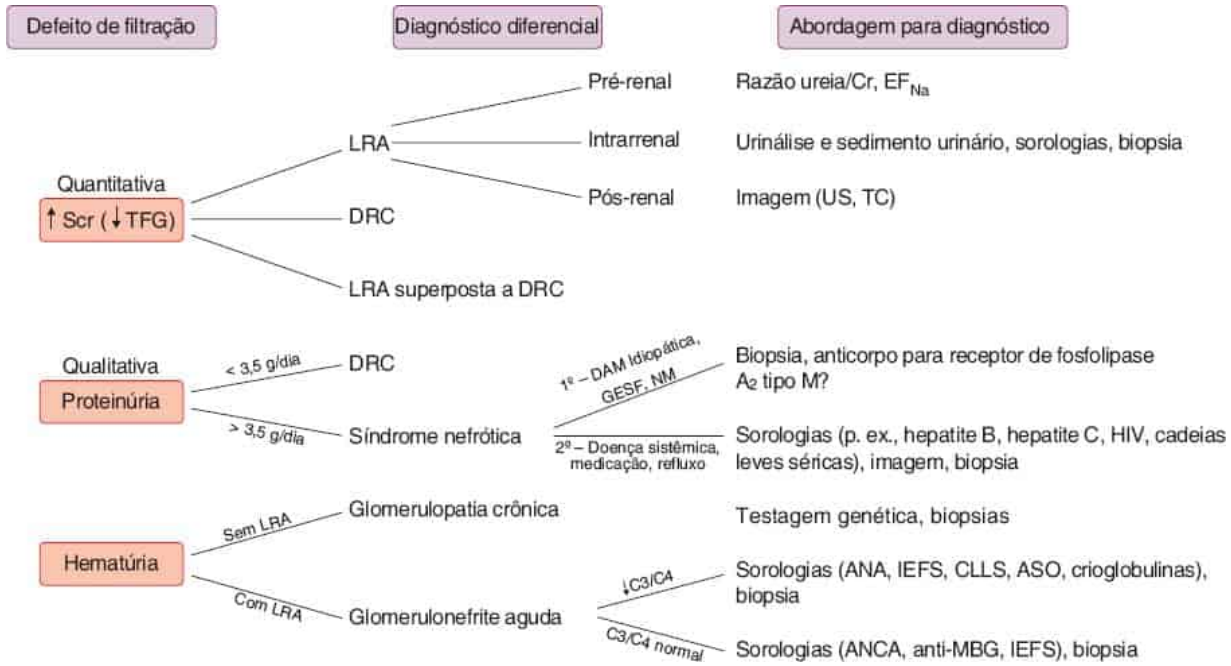


**FIGURA 106.1 Visão geral da abordagem da doença renal.** Defeitos quantitativos na filtração, manifestados por creatinina sérica elevada (Scr) e taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida, devem levar à pesquisa de lesão renal aguda (LRA) *versus* doença renal crônica (DRC). A LRA, por sua vez, geralmente divide-se em causas pré-renais, pós-renais e intrínsecas. Defeitos qualitativos da filtração, manifestados por proteinúria ou hematúria, podem ocorrer na ausência de alterações na TFG e frequentemente é necessária a realização de biopsia para diagnóstico. Proteinúria acima de 3,5 g/dia sinaliza síndrome nefrótica, que pode ser idiopática ou secundária a doenças sistêmicas, como hepatite B ou C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou diabetes melito. A hematúria glomerular sem LRA é consistente com glomerulopatia crônica, como nefropatia por IgA ou doenças familiares, como doença das membranas basais finas. Quando hematúria acompanha a LRA, deve-se suspeitar de glomerulonefrite aguda (GNA) e pode ser diagnosticamente dividida em glomerulonefrites com níveis baixos de complemento (lesões mediadas por

imunocomplexos, como nefrite lúpica, glomerulonefrite pós-infecciosa e glomerulonefrite crioglobulinêmica) e glomerulonefrites normocomplementêmicas decorrentes de glomerulonefrite rapidamente progressiva para anticorpo contra citoplasma de neutrófilos [ANCA] e anticorpo antimembrana basal glomerular [anti-MBG]). ANA = anticorpo antinuclear; ASO = antiestreptolisina O; Cr = creatinina; TC = tomografia computadorizada; DAM = doença de alteração mínima; $EF_{Na}$ = excreção fracionada de sódio; GESF = glomerulosclerose segmentar focal; NM = nefropatia membranosa; CLLS = cadeia leve livre no soro; IEFS = imunoeletroforese sérica; US = ultrassonografia.

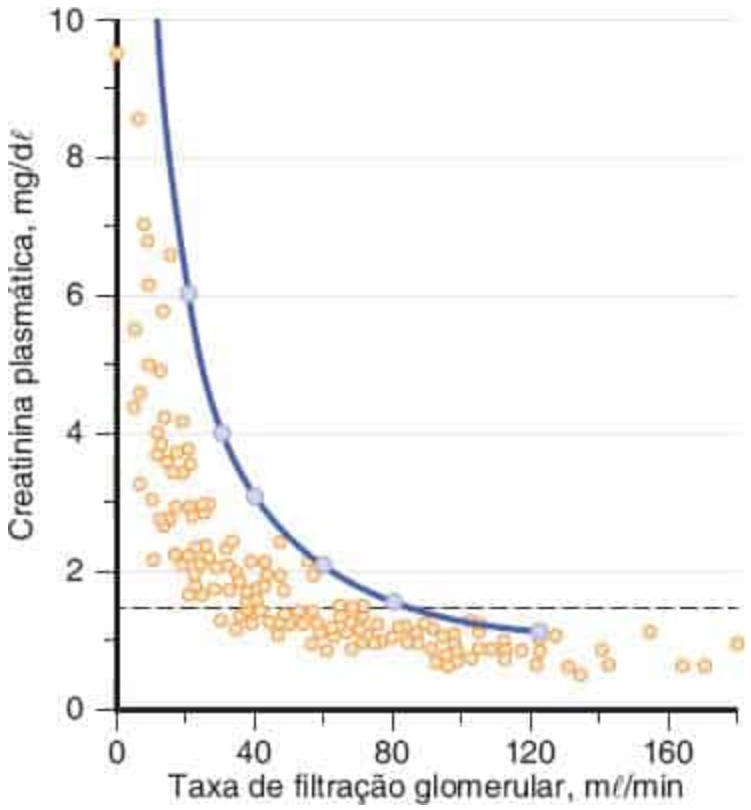


**FIGURA 106.2 Relação entre a creatinina plasmática e a taxa de filtração glomerular medida pela depuração de inulina em 171 pacientes (*círculos*).** A *linha contínua* reflete a relação idealizada entre esses parâmetros se a creatinina for excretada apenas por filtração glomerular; a *linha tracejada* representa um limite superior ao "normal" para a concentração de creatinina de 1,4 mg/dℓ. (Redesenhada de Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830-838.)

## Urinálise

A urinálise pode ser muito útil, embora também possa ser solicitada em excesso para indivíduos assintomáticos de baixo risco.[4] A cor normal da urina é derivada dos urocromos, que são pigmentos excretados na urina. A cor ou aparência anormal da urina pode ser explicada por muitos distúrbios (Tabela 106.2). A análise básica da amostra de urina envolve medições por

meio de fitas reagentes comercialmente disponíveis ou análises microscópicas.

| Tabela 106.1 | Equações para estimativa de taxa de filtração glomerular. |
|---|---|
| **COCKCROFT-GAULT** | |
| $CCr\ (m\ell/min) = \frac{(140 - idade) \times peso\ corporal\ magro\ (kg)\ (\times 0{,}85\ se\ mulher)}{SCr(mg/d\ell) \times 72}$ | |
| **MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE (MDRD) STUDY 1** | |
| $TFG = 170 \times SCr^{-0{,}999} \times idade^{-0{,}176} \times Ureia\ no\ sangue^{-0{,}170} \times Albumina^{0{,}318} \times (1{,}18\ se\ afro\text{-}americano) \times (0{,}762\ se\ mulher)$ | |
| **MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE (MDRD) STUDY 2 (ABREVIADA)** | |
| $TFG\ (m\ell/min/1{,}73\ m^2) = 186 \times SCr^{-1{,}154} \times idade^{-0{,}203} \times (0{,}742\ se\ mulher) \times (1{,}21\ se\ afro\text{-}americano)$ | |
| **CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION (CKD-EPI)** | |
| $TFG = 141 \times mín\ (SCr/\kappa, 1)^{\alpha} \times máx\ (SCr/\kappa, 1)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{idade} \times (1{,}018\ se\ mulher) \times 1{,}159\ (se\ afro\text{-}americano)$ | |
| $\kappa = 0{,}7$ se mulher; $\kappa = 0{,}9$ se homem; $\alpha = -0{,}329$ se mulher; $\alpha = -0{,}411$ se homem | |

Mín = o mínimo de SCr/κ ou 1; Máx = o máximo de SCr/κ ou 1; TFG = taxa de filtração glomerular; SCr = creatinina sérica.

## *Fitas reagentes*

A *densidade* da urina geralmente está relacionada linearmente à osmolalidade. No entanto, pode estar elevada por moléculas com peso molecular relativamente alto, como glicose ou meio de contraste. Uma

densidade urinária fixa de 0,010 – a chamada isostenúria – é característica da doença renal crônica (ver Capítulo 121).

O *pH da urina* é, tipicamente, 5 como resultado da excreção efetiva diária de ácido. Com frequência é encontrado pH básico após as refeições, quando uma "maré alcalina" para equilibrar a excreção de ácido gástrico aumenta o pH urinário. Observa-se também pH urinário mais alto em pacientes que seguem a dieta vegetariana. O pH urinário excepcionalmente alto é indicativo de infecção por microrganismos ureolíticos, como espécies de *Proteus* (ver Capítulo 268). O pH urinário inapropriadamente alto em um quadro de acidose metabólica sem hiato aniônico sistêmico pode ser observado em algumas formas de acidose tubular renal (ver Capítulo 110). Na acidose tubular renal proximal, o pH da urina permanece alto até que o limiar de reabsorção tubular de bicarbonato, que é anormalmente baixo, seja alcançado. Nesse ponto, o pH da urina cai para 5. Na acidose tubular renal distal, a incapacidade de criar um gradiente suficiente para íons hidrogênio resulta em um pH urinário sempre superior a 5,5. Na acidose tubular renal tipo 4, o pH da urina costuma ser 5 e a carga elétrica efetiva da urina costuma ser positiva, confirmando, assim, a ausência de quantidades significativas de amônio na urina; esse defeito é exacerbado pela hiperpotassemia associada.

**Tabela 106.2** **Aspecto macroscópico da urina.**

| ASPECTO | CAUSA |
|---|---|
| Leitosa | Urina ácida: cristais de urato<br>Urina alcalina: fosfatos insolúveis<br>Infecção: pus<br>Espermatozoide<br>Quilúria |
| Rosa esfumaçada | Hematúria (> 0,54 mℓ de sangue/ℓ de urina) |

| | |
|---|---|
| Espumosa | Proteinúria |
| Azul ou verde | Infecção urinária por *Pseudomonas*<br>Bilirrubina<br>Azul de metileno |
| Rosa ou vermelha | Corantes anilina em doces<br>Porfirinas<br>Sangue, hemoglobina, mioglobina<br>Medicamentos: fenindiona, fenolftaleína<br>Antocianinúria (beterraba) |
| Laranja | Medicamentos: antraquinonas (laxantes), rifampicina<br>Urobilinogenúria |
| Amarela | Mepacrina<br>Bilirrubina conjugada<br>Fenacetina<br>Riboflavina |
| Marrom ou preta | Melanina (parada)<br>Mioglobina (parada)<br>Alcaptonúria |
| Verde ou preta | Fenol<br>Lysol® |
| Marrom | Medicamentos: fenazopiridina, furazolidona, l-dopa, niridazol<br>Hemoglobina e mioglobina<br>Bilirrubina |

De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3. ed. London: Mosby; 2003.

A *glicose* é detectada na urina por meio de um ensaio que utiliza tiras reagentes impregnadas com a enzima glicose oxidase. A glicosúria observada no diabetes melito (ver Capítulo 216), na gravidez, que produz alteração do limiar tubular de reabsorção de glicose, e nas doenças tubulares que afetam o túbulo contorcido proximal e causam glicosúria tubular, é um fator de risco independente de morte.[5] Evidências de disfunção tubular pamproximal (p. ex., glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria) indicam síndrome de Fanconi.

O exame com fita reagente para medição de *proteínas* é sensível e baseado na alteração de cor induzida por proteínas em determinado pH. É mais sensível à albumina e muito menos sensível a outras proteínas, como as cadeias leves da proteína de Bence Jones (ver Capítulo 178). O achado de proteína 1+ equivale a cerca de 30 mg/dℓ de albuminúria, e de proteína 3+ equivale a mais de 500 mg/dℓ de proteinúria. Como a fita reagente não é medida quantitativa, proteinúria leve em um paciente oligúrico pode fornecer a falsa impressão de proteinúria significativa. A excreção anormal de albumina abaixo do nível detectável pela fita reagente de urina é chamada de *microalbuminúria*. A excreção normal de albumina, que é inferior a 30 mg/dia, é mais bem detectada por radioimunoensaio ou imunoensaio enzimático. A microalbuminúria é o estágio clinicamente detectável mais precoce da nefropatia diabética (ver Capítulo 115). Proteinúria progressiva está associada a queda mais rápida da TFG, independentemente da TFG e mesmo após lesão renal aguda,[5c] exceto na doença de alteração mínima (ver Capítulo 113).

A tira reagente para medição da *heme* utiliza atividade do tipo peroxidase das moléculas de hemoglobina e mioglobina para detectar o pigmento heme. A reação ocorre na exposição a hemoglobina, mioglobina ou eritrócitos intactos. O teste de urina com fita reagente é muito sensível (97%) e razoavelmente específico (75%) para a detecção de hematúria. A existência de mioglobina, encontrada em pacientes com rabdomiólise (ver Capítulo 105), ou hemoglobina livre, observada em pacientes com anemias hemolíticas intravasculares (ver Capítulo 151), é suspeitada se a reação heme for intensamente positiva e houver escassez de elementos celulares no sedimento. Uma vez que os eritrócitos armazenados sofrem lise rapidamente, especialmente se a urina for hipotônica, sua ausência na

análise de rotina do sedimento urinário provavelmente fornecerá falsa segurança quando o teste com fita reagente for positivo. Hematúria microscópica persistente, isolada, assintomática é um fator de risco independente significativo para o desenvolvimento de subsequente doença renal em estágio terminal (DRET).[6] Embora hematúria assintomática macroscópica esteja associada ao câncer em 8 a 25% dos casos, apenas cerca de 2,5% dos pacientes com hematúria no exame de urina com fita reagente têm câncer, incluindo < 0,5% das pessoas com menos de 50 anos.

A detecção de *leucócitos* com fita reagente depende da existência de esterase leucocitária. A esterase leucocitária geralmente é encontrada em infecções (ver Capítulo 268) e condições inflamatórias.

## Sedimento urinário

Eritrócitos, leucócitos, células tubulares, células de transição e células epiteliais escamosas podem ser observados na urina.[6b] Os cilindros são formados nos túbulos, podem conter células ou fragmentos celulares ou podem ser acelulares.

### Hematúria

Os *eritrócitos* (hemácias) podem se originar de vasos intrarrenais, glomérulos, túbulos ou qualquer parte do sistema urogenital (Figura 106.3). Os eritrócitos dismórficos sofreram deformação pela passagem através do glomérulo e do interstício medular, ao contrário dos eritrócitos do restante do sistema geniturinário (Figuras 106.4 e 106.5); essas hemácias são frequentemente lisadas e menos refratárias do que as hemácias não glomerulares. Eritrócitos dismórficos frequentemente se fragmentam com poiquilocitose e formação de vesículas, dando origem aos denominados eritrócitos “Mickey Mouse”. A microscopia de contraste de fase auxilia a identificação de eritrócitos dismórficos. O achado de muitos eritrócitos dismórficos em um sedimento urinário aponta para a origem glomerular da hematúria. Cilindros hemáticos costumam ser uma evidência conclusiva de glomerulonefrite.

Em indivíduos assintomáticos que apresentam 3 ou mais eritrócitos por campo de grande aumento em uma amostra de urina adequadamente

coletada, a avaliação formal do sistema urinário (partes inferior e superior) é comumente indicada, independentemente de os pacientes estarem ou não fazendo uso de anticoagulantes,[6c] se infecção, menstruação e exercícios vigorosos puderem ser excluídos como causas.[7] A avaliação da parte inferior do sistema urinário por cistoscopia deve ser realizada em pacientes com mais de 35 anos ou com fatores de risco para doenças malignas do sistema urinário. A avaliação da parte superior do sistema urinário geralmente é realizada por tomografia computadorizada (TC) ou urografia por ressonância magnética (RM).[8] Achados sugestivos de doença renal parenquimatosa intrínseca (eritrócitos dismórficos, cilindros hemáticos, proteinúria, cilindros celulares) demandam avaliação nefrológica, mas não descartam a necessidade de uma avaliação urológica.[9]

### *Piúria*

*Leucócitos* são mais comumente observados em infecções urinárias bacterianas,[10] mas alguns pacientes com piúria evidente têm culturas de urina negativas. As causas infecciosas de piúria estéril incluem tuberculose (ver Capítulo 308), gonorreia (ver Capítulo 283), *Chlamydia* (ver Capítulo 302), *Mycoplasma* (ver Capítulo 301) e *Ureaplasma* (ver Capítulos 301, 268 e 269), herpes genital (ver Capítulo 350), tricomoníase (ver Capítulo 332), infecções fúngicas (ver Capítulo 322) e esquistossomose (ver Capítulo 334). Mesmo quando a bacteriúria é confirmada, os pacientes assintomáticos raramente necessitam de tratamento (ver Capítulo 268).[11]

Os leucócitos também podem ser observados na nefrite intersticial aguda, nas infecções por espécies de *Legionella* (ver Capítulo 298) e *Leptospira* (ver Capítulo 307), na nefrite intersticial alérgica (ver Capítulo 114), nas doenças ateroembólicas (ver Capítulo 116), nas doenças granulomatosas, como sarcoidose (ver Capítulo 89), na nefrite intersticial relacionada à IgG4, na nefrite tubulointersticial e na síndrome de uveíte (Tabela 106.3). Células mononucleares são, com frequência, encontrados em rejeição de transplante. Células tubulares, que são observadas em muitas condições que envolvem doenças tubulointersticiais, também são observadas na lesão isquêmica e nefrotóxica, como no mieloma renal (ver Capítulo 178) ou na nefropatia por cilindros. Os eosinófilos exigem colorações especiais, sendo a coloração de Giemsa muito menos sensível do

que a coloração de Hansel (ver Capítulo 114). Eosinófilos urinários são, classicamente, observados na nefrite intersticial alérgica (ver Capítulo 114), bem como na doença ateroembólica (ver Capítulo 116), na prostatite (ver Capítulo 120) e na vasculite.

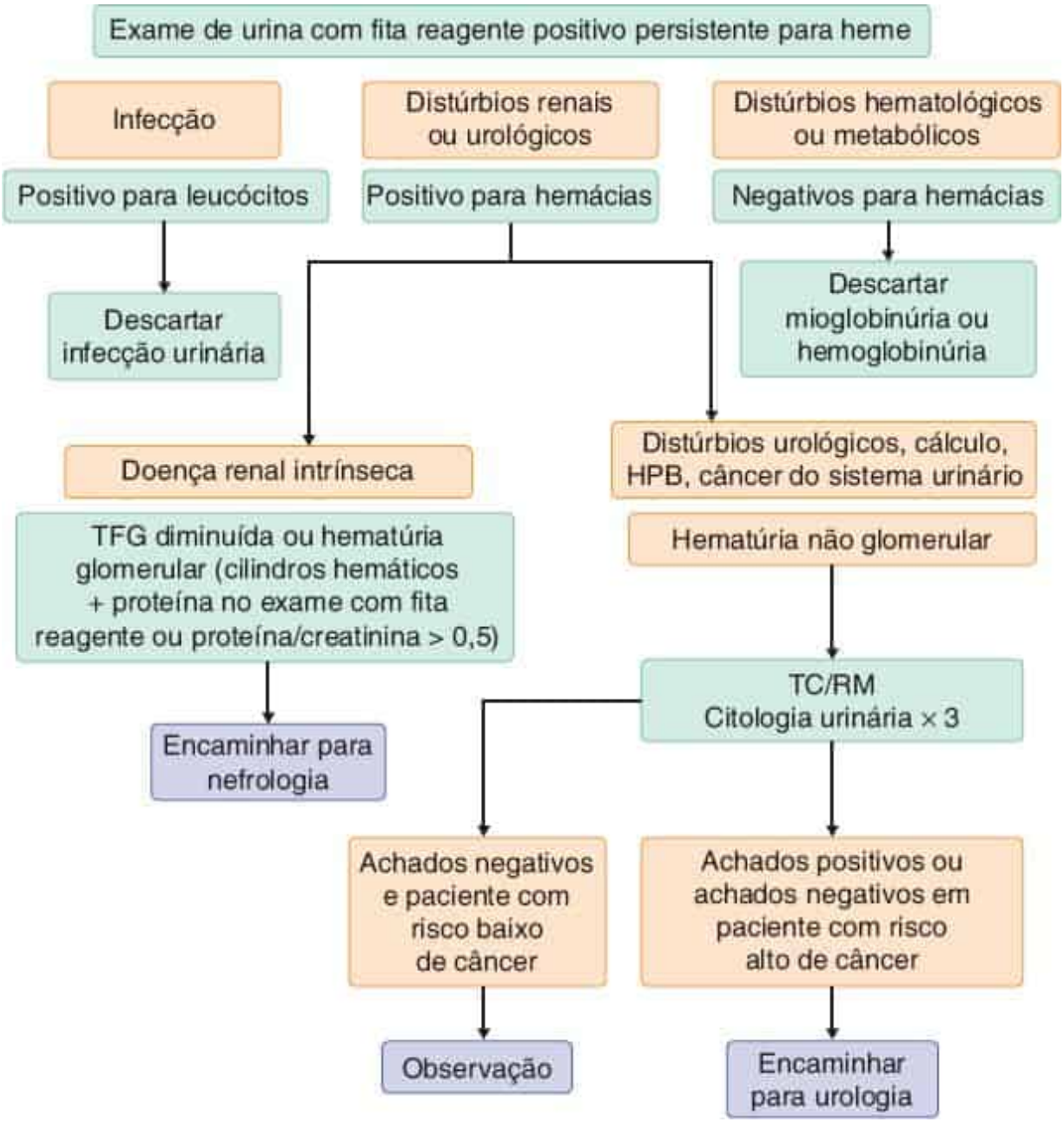


**FIGURA 106.3 Algoritmo para avaliação da hematúria assintomática.** HPB = hiperplasia prostática benigna; TC = tomografia computadorizada; TFG = taxa de filtração glomerular; RM = ressonância magnética. (Cortesia do Dr. Ali Gharavi. Modificada de Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med*. 2003;348:2330-2338.)

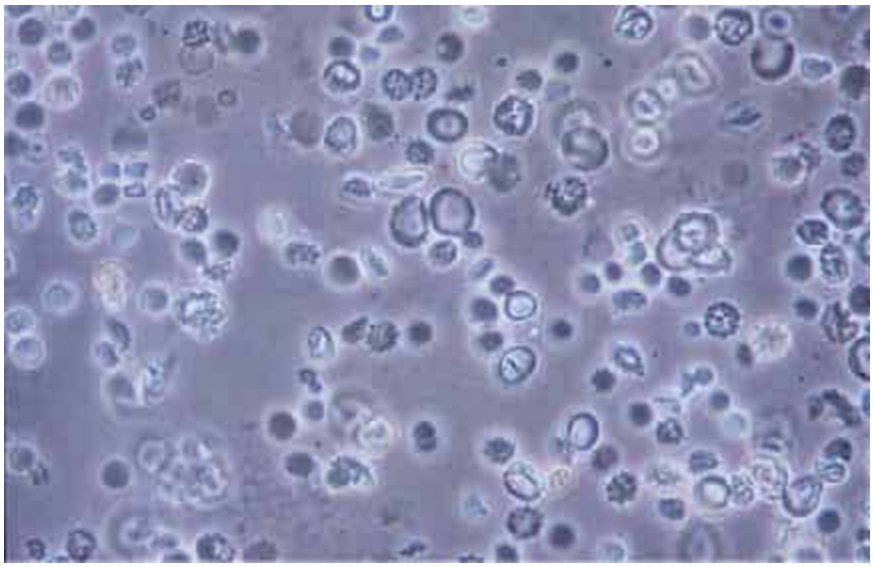

**FIGURA 106.4 Eritrócitos dismórficos.** Esses eritrócitos dismórficos variam em tamanho, forma e conteúdo de hemoglobina e refletem sangramento glomerular. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

### *Cilindros e cristais*

*Cilindros*, que são formados nos túbulos, são caracterizados pelo arranjo das células em matriz bem formada composta pela proteína Tamm-Horsfall. Como os cilindros são formados no parênquima renal, eles podem fornecer um indício da origem dos elementos celulares que os acompanham.

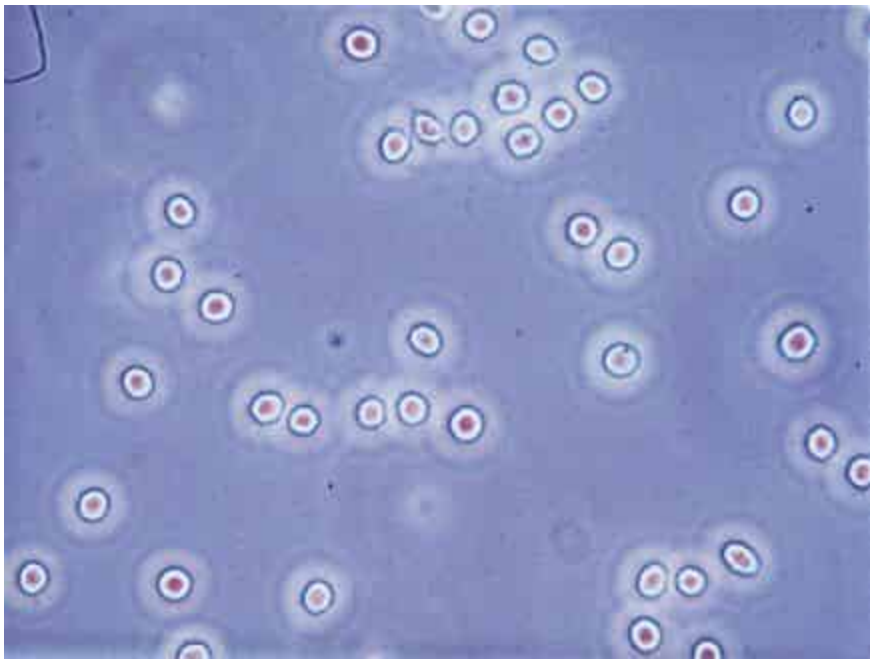

**FIGURA 106.5 Eritrócitos isomórficos.** Esses eritrócitos são semelhantes em tamanho, formato e conteúdo de hemoglobina. Os eritrócitos isomórficos refletem sangramento não glomerular de lesões como cálculos e papilomas ou hemorragia de cistos na doença renal policística. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

Os *cilindros hialinos* são compostos por proteínas Tamm-Horsfall que se formam em condições normais e são vistas em maior número após o exercício físico (Figura 106.6). Os *cilindros granulares* são cilindros de células tubulares degeneradas que são observados no quadro de lesão tubular (Figura 106.7). Os *cilindros granulares pigmentados* são observados na rabdomiólise (ver Capítulo 105) com mioglobinúria ou, raramente, hemoglobinúria. Os *cilindros hemáticos* (Figura 106.8) raramente são observados na nefrite intersticial alérgica e na nefropatia diabética, mas são frequentemente encontrados na glomerulonefrite aguda (ver Capítulo 113). O achado de cilindros hemáticos em um paciente com hematúria microscópica pode restringir o foco da avaliação a uma lesão glomerular. Os *cilindros leucocitários* são vistos comumente na pielonefrite (ver Capítulo 268) e nas infecções não bacterianas agudas e crônicas. Eles

também são observados em outras condições nas quais os leucócitos estão associados a processos renais parenquimatosos, como a nefrite intersticial alérgica (ver Capítulo 114), as doenças ateroembólicas (ver Capítulo 116) e as doenças granulomatosas, como a sarcoidose (ver Capítulo 89). Raramente, os cilindros leucocitários são uma característica predominante de muitas condições que tradicionalmente são consideradas doenças glomerulares, como a nefrite lúpica (ver Capítulo 250) e a glomerulonefrite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (ver Capítulo 254). Os *cilindros de células tubulares* são vistos em qualquer lesão tubular aguda e são os cilindros celulares predominantes na necrose tubular aguda isquêmica (ver Capítulo 112). Eles também podem ser observados na lesão nefrotóxica, como a causada pelo uso de aminoglicosídeos e cisplatina. Alguns cilindros contêm leucócitos e células tubulares.

| **Tabela 106.3** | **Causas de piúria estéril.** |
|---|---|
| **INFECCIOSA** | |
| Uso atual de antibióticos | |
| Infecção urinária tratada anteriormente (nas últimas 2 semanas) | |
| Tuberculose (ver Capítulo 308) | |
| Gonorreia (ver Capítulo 283) e infecção por *Chlamydia* (ver Capítulo 302) | |
| *Mycoplasma* e *Ureaplasma* (ver Capítulo 301) | |
| Herpes genital (ver Capítulo 350) | |
| Tricomoníase (ver Capítulo 332) | |
| Infecções fúngicas (ver Capítulo 322) | |
| Esquistossomose (ver Capítulo 334) | |
| Prostatite (ver Capítulo 120) | |
| Balanite | |
| Apendicite (ver Capítulo 133) | |

| NÃO INFECCIOSA |
| --- |
| Nefrite intersticial (p. ex., nefropatia por analgésicos; Capítulo 114) |
| Cálculos do sistema urinário (ver Capítulo 117) |
| Rim policístico (ver Capítulo 118) |
| Manipulação atual ou recente do sistema urinário |
| Cateter de cistoscopia |
| Endoscopia |
| Corpo estranho, como tela cirúrgica na uretra ou um *stent* retido |
| Neoplasia do sistema urinário (ver Capítulo 187) |
| Irradiação pélvica |
| Fístula urinária |
| Rejeição de transplante renal (ver Capítulos 43 e 122) |
| Trombose da veia renal (ver Capítulo 116) |
| Necrose papilar |
| Cistite intersticial (ver Capítulo 268) |
| Doenças inflamatórias (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico [ver Capítulo 250] ou doença de Kawasaki [ver Capítulo 254]) |

Adaptada de Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med.* 2015;372:1048-1054.

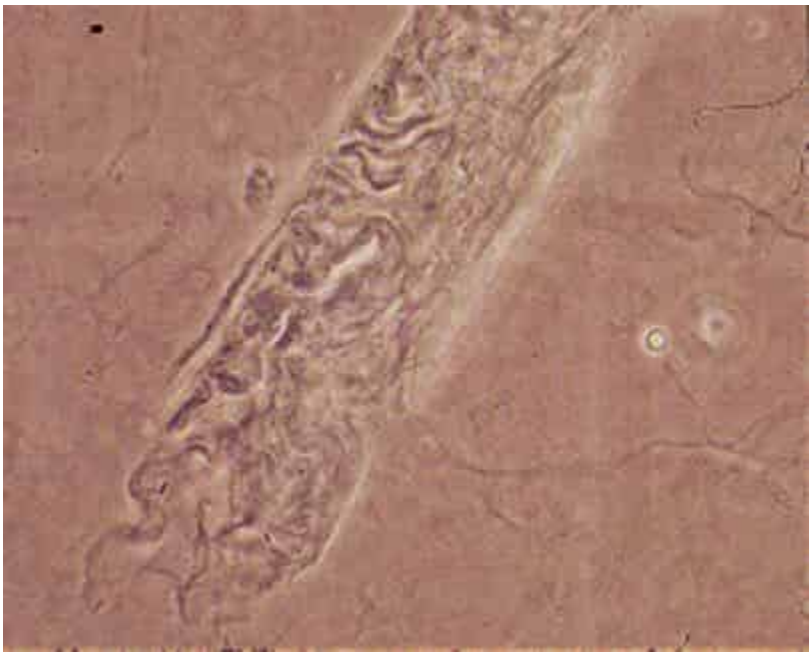

**FIGURA 106.6 Cilindro hialino do tipo observado em pequeno número na urina normal.** (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

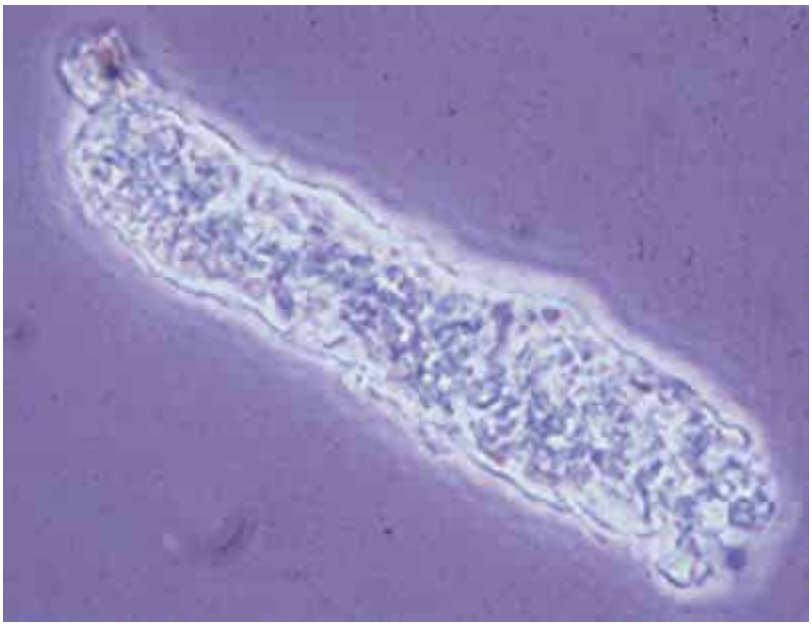

**FIGURA 106.7 O número e o tipo de grânulos e sua densidade no cilindro variam em diferentes cilindros.** Os eritrócitos observados neste cilindro indicam que os grânulos são parcialmente derivados de eritrócitos rompidos. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

Os *cristais* podem constituir um achado normal na urina ou ser como indicadores de processos fisiopatológicos. Determinados cristais, como os cristais hexagonais observados na cistinúria (ver Capítulo 119), são sempre anormais (Figura 106.9). Outros, como os cristais octaédricos de oxalato de cálcio (Figura 106.10), podem ser um achado normal ou podem constituir evidências de intoxicação por etilenoglicol (ver Capítulo 102). Cristais de fosfato triplo em forma de tampa de caixão, compostos de fosfato de amônio e magnésio (Figura 106.11), são observados nas infecções urinárias causadas por microrganismos degradadores de ureia (ver Capítulo 268). Cristais de ácido úrico, cristais de urato de sódio (Figura 106.12) e cristais amorfos de fosfato de cálcio são comuns e geralmente não têm importância patológica.

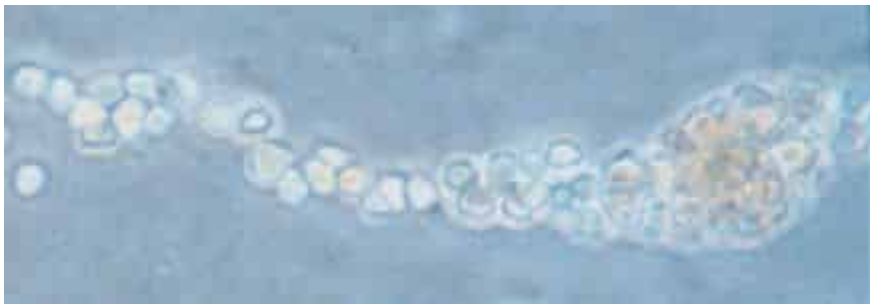

**FIGURA 106.8 Um cilindro composto inteiramente por eritrócitos reflete hematúria intensa e doença glomerular ativa.** É provável que haja nefrite crescêntica se a densidade de cilindros eritrocitários for maior que 100/mℓ. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

**FIGURA 106.9 Cristal de cistina hexagonal típico.** Um único cristal fornece um diagnóstico definitivo de cistinúria. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

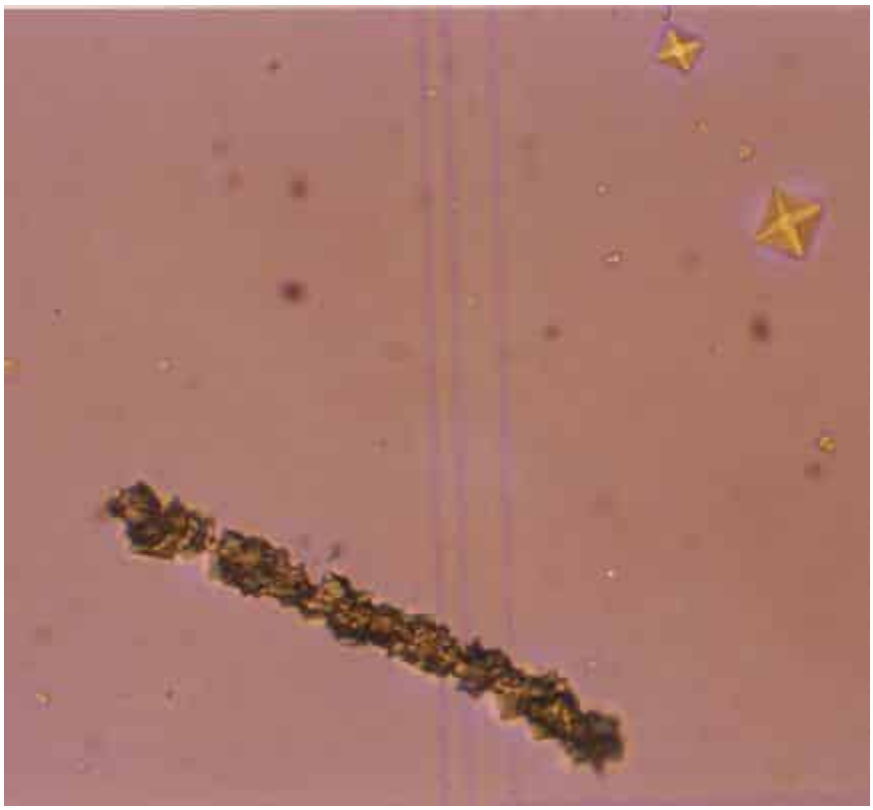

**FIGURA 106.10 Cristais de oxalato.** Um pseudocilindro de cristais de oxalato de cálcio acompanhado por cristais de oxalato de cálcio desidratados. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

### *Outros elementos*

É possível observar bactérias no sedimento urinário. No sedimento urinário centrifugado podem ser encontrados bastonetes ou cocos em cadeias, mas as bactérias são mais bem identificadas pela coloração de Gram do sedimento de urina. Formas de levedura em brotamento (que são altamente refráteis), *Trichomonas* e espermatozoides também podem ser vistos no sedimento urinário.

## Distúrbios eletrolíticos

Os rins medeiam o equilíbrio homeostático de vários eletrólitos. Os distúrbios eletrolíticos podem acompanhar a insuficiência renal ou refletir defeitos isolados na função tubular ou defeitos específicos nos

transportadores de íons. A integridade funcional dos túbulos renais pode ser avaliada pelo cálculo da excreção fracionada de um eletrólito *X*.

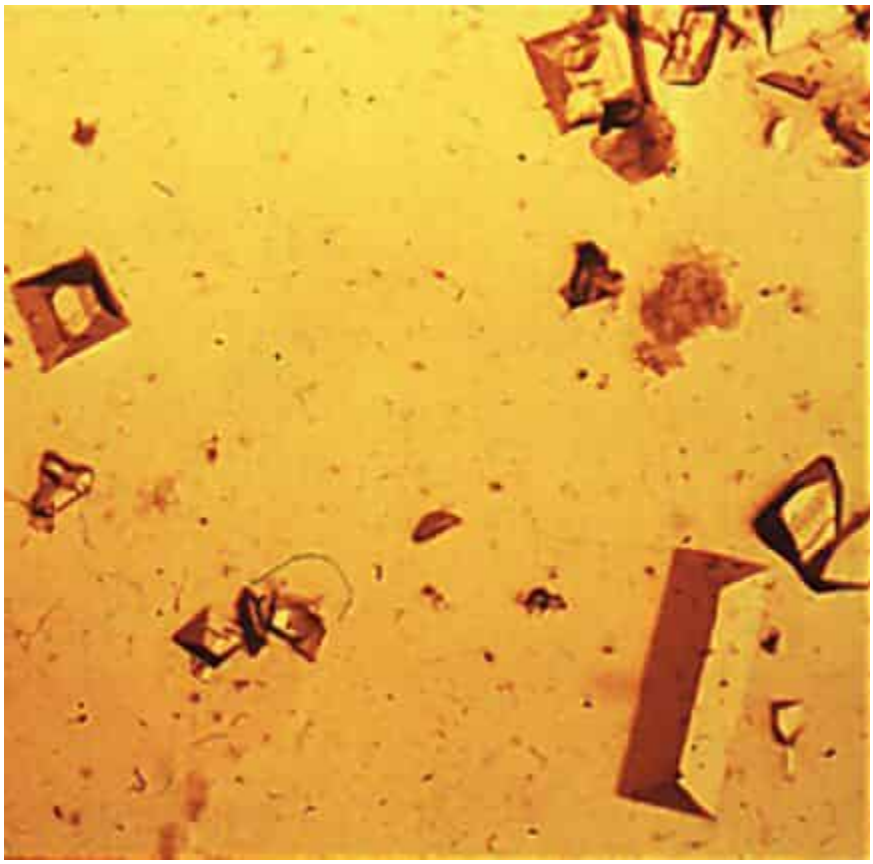

**FIGURA 106.11 Cristais em forma de "tampa de caixão" de fosfato de amônio e magnésio (estruvita).** (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

$$EF_{+} = \frac{(urina_{x})/(plasma_{x})}{(urina_{Cr})/(plasma_{CR})} \times 100 = \frac{(urina_{x}) \times (plasma_{Cr})}{(urina_{Cr}) \times (plasma_{x})} \times 100$$

Os desequilíbrios no manuseio renal de sódio e água podem levar à depleção do volume extracelular ou à formação de edema (ver Capítulo 108). A homeostase do potássio é regulada principalmente no néfron distal, mas a ingestão alimentar, as alterações transcelulares e as perdas gastrintestinais também contribuem para o equilíbrio (Figura 106.13; ver Capítulo 109). A homeostase do cálcio é regulada pelas ações do

paratormônio (PTH), da calcitonina e da vitamina D nos ossos, nos intestinos, nos rins e no tecido paratireoidiano. Embora o $Ca^{++}$ também seja filtrado e excretado pelos rins, o importante papel desses hormônios geralmente desencadeia distúrbios de hipocalcemia e hipercalcemia na endocrinologia (ver Capítulo 232). A deficiência de magnésio (ver Capítulo 111) pode ser causada pela diminuição da ingestão (por via oral ou por absorção intestinal prejudicada) ou por aumento da perda via sistema digestório, rins ou pele. Por outro lado, a hipermagnesemia (ver Capítulo 111) raramente ocorre em indivíduos com TFG normal quando a taxa de ingestão excede a capacidade de eliminação renal (p. ex., uso excessivo de antiácidos à base de $Mg^{++}$ ou grandes doses parenterais administradas para pré-eclâmpsia). Como o potássio, a hiperfosfatemia (ver Capítulo 111) pode ser ocasionada pela redução da excreção (principalmente doença renal crônica), ingestão excessiva ou redistribuição de fósforo celular. A hipofosfatemia também pode ser causada por alterações no compartimento intracelular ou pode ocorrer por desnutrição ou por perdas renais. A elevação do fósforo urinário em pacientes com hipofosfatemia sugere defeito do túbulo renal, hiperparatireoidismo (ver Capítulo 232) ou uma forma de raquitismo (ver Capítulo 231) e pode ser avaliada pela determinação da excreção fracionada.

**FIGURA 106.12** **Cristais de urato.** Cristais complexos sugestivos de nefropatia aguda por urato ou nefrolitíase por urato. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

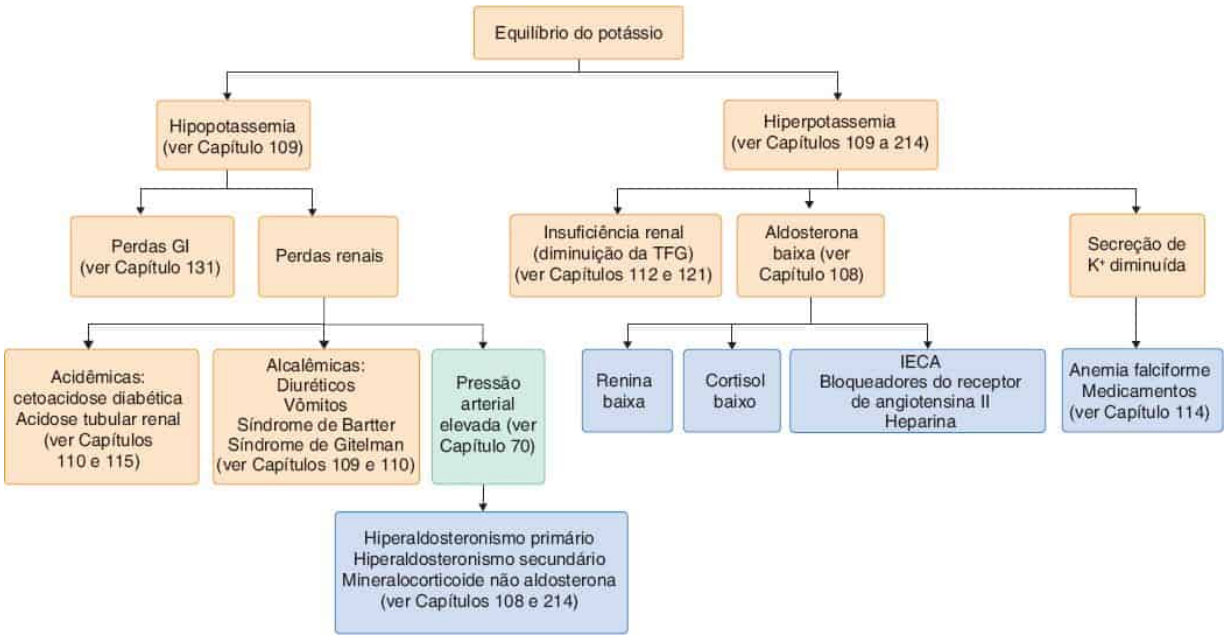


**FIGURA 106.13 Regulação do equilíbrio do potássio.** IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; LRA = lesão renal aguda; GI = gastrintestinal.

## SÍNDROMES RENAIS ESPECÍFICAS

Este capítulo descreve a abordagem ao paciente com lesão renal aguda (ver Capítulo 112), síndromes glomerulares (nefrótica *versus* nefrítica; ver Capítulo 113), doença tubulointersticial (ver Capítulo 114), vasculite e doenças vasculares renais (ver Capítulo 116), necrose papilar e doença renal crônica (ver Capítulo 121).

### Lesão renal aguda

A lesão renal aguda (LRA) (ver Capítulo 112) é uma síndrome na qual a filtração glomerular diminui durante um período de horas a dias. O nível de creatinina sérica apresenta-se elevado tanto na doença renal aguda quanto na crônica, mas um aumento ativo do nível de creatinina sérica confirma a ocorrência de lesão aguda superposta à doença crônica. Como órgão de filtração sanguínea, o rim é suscetível a comprometimento agudo da perfusão arterial renal (ver Capítulo 116), como lesão pré-renal ou bloqueio do efluxo de urina, a exemplo do que ocorre na obstrução urinária devido à

hipertrofia prostática benigna (ver Capítulo 120). Assim, a melhor abordagem ao paciente com insuficiência renal aguda é a investigação de causas pré-renais, renais e pós-renais. As causas intrarrenais de lesão renal aguda incluem necrose tubular aguda (ver Capítulo 112), nefrite intersticial aguda (ver Capítulo 114), glomerulonefrite aguda (ver Capítulo 113) e vasculite aguda e doença vascular (ver Capítulos 113 e 116). A avaliação cuidadosa e sistemática do paciente deve começar com anamnese e exame físico completos, que devem ser seguidos por exames laboratoriais selecionados e frequentemente um exame de imagem, como a ultrassonografia renal. A maioria dos casos de insuficiência renal aguda no hospital tem causas hemodinâmicas ou tóxicas; portanto, a azotemia pré-renal e a necrose tubular aguda têm de ser consideradas com cuidado e diferenciadas uma da outra.

## DIAGNÓSTICO

### Exames laboratoriais

A concentração normal de ureia no sangue, que é um produto do catabolismo proteico, é cerca de 10 vezes maior do que a concentração de creatinina. Como a razão ureia/creatinina geralmente aumenta quando há enchimento arterial insatisfatório, a ureia é, tipicamente, usada como marcador de volume efetivo. Classicamente, a razão ureia/creatinina será maior que 15 a 20 na azotemia pré-renal, mas 10 ou próximo a isso na necrose tubular aguda. No entanto, a concentração de ureia (e, portanto, a razão ureia/creatinina) é inadequadamente alta em outras circunstâncias, como na alta ingestão de proteínas, hemorragia digestiva ou uso de esteroides ou tetraciclinas. A concentração sanguínea de ureia e a razão ureia/creatinina podem ser baixas em pacientes com ingestão alimentar deficiente de proteínas, desnutrição ou doença hepática.

A excreção de sódio em pacientes com oligúria e lesão renal aguda (ver Capítulo 112) geralmente fornece uma indicação sobre a adequação da função tubular. A excreção fracionada de sódio ($EF_{Na}$) é calculada da seguinte maneira:

$$EF_{Na} = (urina_{Na}/plasma_{Na})/(urina_{Cr}/plasma_{Cr}) \times 100$$

Em que *Na* é a concentração de sódio (em mmol/ℓ) e *Cr* é a concentração de creatinina (em mmol/ℓ ou mg/dℓ). No quadro de oligúria, $EF_{Na}$ abaixo de 1% frequentemente indica azotemia pré-renal, enquanto $EF_{Na}$ acima de 1% sugere dano renal intrínseco. Embora essa medição geralmente seja útil, $EF_{Na}$ abaixo de 1% pode ser encontrada sem evidências de envolvimento de componente pré-renal, incluindo nefropatia por contraste (ver Capítulo 112), síndrome hepatorrenal (ver Capítulo 145), uropatia obstrutiva (ver Capítulo 120), nefrite intersticial (ver Capítulo 114), glomerulonefrite (ver Capítulo 113) e rabdomiólise (ver Capítulo 105). Por outro lado, uma $EF_{Na}$ elevada pode ser observada quando existe um componente pré-renal, incluindo uso de diuréticos, insuficiência suprarrenal (ver Capítulo 214), perda de sal cerebral e nefropatia perdedora de sal (ver Capítulo 108). A $EF_{Na}$ deve ser avaliada no contexto da situação clínica, porque pode ser baixa ou alta em um paciente normal ou em um paciente com DRC. Em última análise, o volume circulante do paciente é mais bem avaliado à beira do leito e não deve ser deduzido apenas a partir da medição de eletrólitos.

## Exames de imagem

A ultrassonografia (US), o exame de imagem renal mais comumente usado (Figura 106.14), fornece informações confiáveis sobre obstrução, tamanho dos rins, existência de massas e ecotextura renal. A US apresenta sensibilidade de apenas 90% para a detecção de hidronefrose e, portanto, não é suficiente para excluir a obstrução (ver Capítulo 120) com certeza. Além disso, sua incapacidade de detectar cálculos nos ureteres e na bexiga urinária limita sua utilidade na avaliação de cálculos renais (ver Capítulo 117). A US pode ser utilizada para detectar doenças vasculares e a US com Doppler possibilita a avaliação dos vasos renais com índices de resistividade. Os índices de resistividade são cruciais para atribuir disfunção renal à doença vascular detectada (ver Capítulo 116). Um alto índice de resistividade reflete doença do parênquima cicatricial e indica que a intervenção na própria doença vascular provavelmente não melhorará a função renal.

Um protocolo de cálculo por tomografia computadorizada para avaliar os rins, ureteres e bexiga urinária é o estudo de escolha para a detecção de cálculos renais (ver Capítulo 117) devido à sua capacidade de detectar todos os tipos de cálculos, cálculos não obstrutivos e cálculos nos ureteres (Figura 106.15). Massas renais podem ser avaliadas pela TC contrastada ou US renal. A angiografia por TC com material de contraste iodado pode avaliar uma possível estenose da artéria renal (ver Capítulo 116) com acurácia comparável à da angiografia por RM.

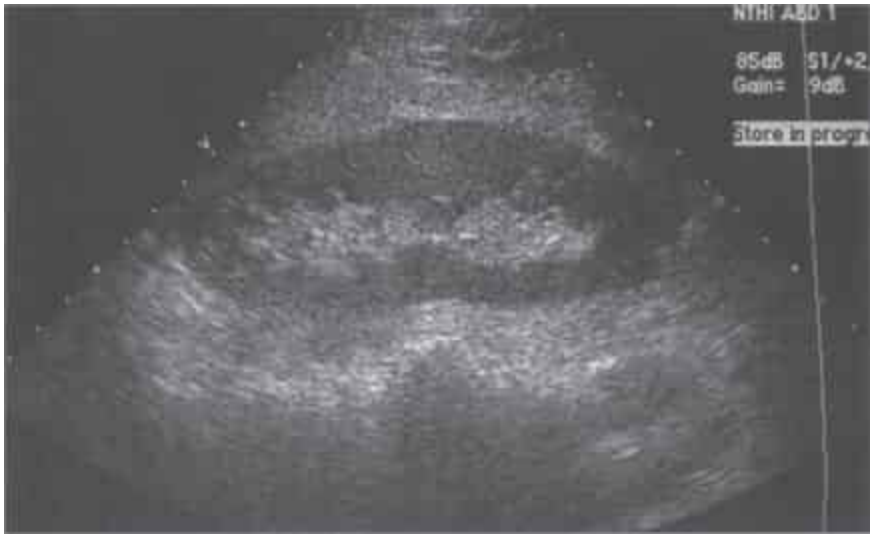


**FIGURA 106.14 Achados normais na ultrassonografia renal sagital.** O córtex apresenta-se hipoecoico em comparação com o tecido adiposo ecogênico que contém o seio renal. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

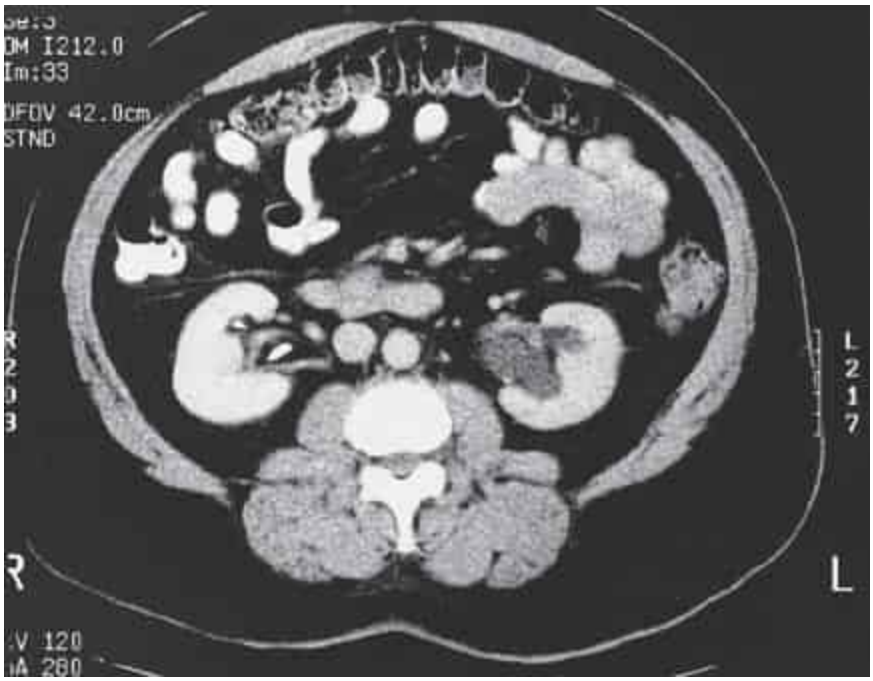


**FIGURA 106.15 Excreção tardia do rim esquerdo secundária a um cálculo distal.** A tomografia computadorizada contrastada mostra dilatação da pelve renal esquerda. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

## Síndromes glomerulares: nefrótica *versus* nefrítica

A síndrome nefrótica (Capítulo 113) caracteriza-se por proteinúria acima de 3,5 g/dia/1,73 $m^2$, acompanhada de edema, hipertensão arterial sistêmica e hiperlipidemia. Outras consequências incluem predisposição à infecção e hipercoagulabilidade. Em geral, as doenças associadas à síndrome nefrótica não causam lesão renal aguda, embora LRA seja observada na doença de alteração mínima (DAM), na nefropatia associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e na trombose venosa renal bilateral (ver Capítulo 116). As causas da síndrome nefrótica idiopática primária, em ordem decrescente de prevalência, são glomerulosclerose segmentar e focal, nefropatia membranosa, DAM e glomerulonefrite membranoproliferativa. A nefropatia membranosa foi associada a anticorpos contra o receptor da fosfolipase $A_2$ do tipo M. As causas secundárias da síndrome nefrótica incluem nefropatia diabética (ver Capítulo 115), amiloidose (ver Capítulo 179) e nefrite lúpica membranosa (ver Capítulos 113 e 250).

A síndrome nefrítica aguda é manifestação incomum, mas grave, da glomerulonefrite aguda (ver Capítulo 113). O achado típico da síndrome nefrítica aguda consiste em eritrócitos dismórficos e cilindros hemáticos, mas sua ausência não descarta a síndrome. A síndrome nefrítica aguda pode ser causada por qualquer uma das glomerulonefropatias rapidamente progressivas com vasculite associada a ANCA (granulomatose com poliangiite, poliarterite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite), glomerulonefrite antimembrana basal glomerular (anti-MBG) e glomerulonefrite mediada por imunocomplexo (incluindo lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, glomerulonefrite pós-infecciosa, endocardite, nefropatia por IgA e púrpura de Henoch-Schönlein). O rápido declínio da função renal frequentemente justifica avaliação urgente e geralmente hospitalar.

## DIAGNÓSTICO

### Exames laboratoriais

Proteinúria (como albuminúria) de mais de 3,5 g em 24 horas geralmente indica doença glomerular (ver Capítulo 113). Valores menores não descartam doença glomerular, e a eletroforese fornece informações valiosas sobre a composição da proteinúria (ver Capítulo 178). Ocasionalmente, proteinúria de transbordamento de uma proteína de baixo peso molecular, como as cadeias leves na proteinúria de Bence Jones, pode ser superior a 3,5 g/dia sem nenhuma das manifestações ou implicações da síndrome nefrótica; um estudo de eletroforese de proteínas na urina é importante para fazer a distinção. A proteína de Bence Jones também pode ser comprovada por meio da comparação da razão microalbumina/creatinina com a razão proteína/creatinina, em razão da ausência de albuminúria apesar da proteinúria significativa. A coleta tem de ser realizada descartando-se a primeira urina da manhã e coletando-se toda a produção de urina das 24 horas seguintes, incluindo a primeira urina do dia seguinte.

A coleta de urina de 24 horas para determinação da excreção de proteínas é complicada e sujeita a inexatidões. Em vez disso, pode-se estimar a quantidade de proteína e creatinina excretada em amostra aleatória de urina. Uma razão proteína/creatinina de 3 indica excreção

proteica de 24 horas de cerca de 3 g. A razão é mais acurada quando se analisa a primeira coleta de urina da manhã e pode ser inexata em pacientes com proteinúria ortostática.

A avaliação da disfunção renal proteinúrica, sobretudo quando há suspeita de doenças glomerulares, deve ser gradual, ou seja, da avaliação sorológica não invasiva até a avaliação diagnóstica definitiva ou confirmatória, por uma biopsia renal.[12] Às vezes, um diagnóstico rápido é necessário e a biopsia pode ser realizada logo no início da avaliação.

## Sorologias

O título de *anticorpos antinucleares* (ANA) pode ser útil para avaliar a doença glomerular com apresentações nefróticas ou nefríticas. O alto título de ANA (p. ex., 1:320), principalmente se for acompanhado por um achado mais específico, como anticorpo anti-DNA de fita dupla ou anticorpo anti-Smith, é bastante específico para o diagnóstico de nefrite lúpica (ver Capítulo 250), que geralmente requer uma biopsia renal. Títulos mais baixos (p. ex., 1:80 ou 1:40) são inespecíficos.

O título do *fator reumatoide* geralmente estará elevado em pacientes com artrite reumatoide (ver Capítulo 248), mas a vasculite é um evento relativamente tardio e raro. O fator reumatoide (FR) pode ser detectado em algumas formas de crioglobulinemia (ver Capítulo 178); por exemplo, IgM e ocasionalmente IgG, que são encontradas na crioglobulinemia dos tipos II e III, têm atividade de fator reumatoide. O FR também pode ser um achado inespecífico na endocardite bacteriana (ver Capítulo 67) e na vasculite sistêmica (ver Capítulo 254).

Os níveis dos componentes do *complemento* C3 e C4 e a dose hemolisante de 50% do complemento ($CH_{50}$) geralmente são medidos para avaliar a suspeita de glomerulonefrite rapidamente progressiva (ver Capítulo 113). Os níveis de complemento geralmente são baixos no lúpus eritematoso sistêmico ativo (ver Capítulo 250), na glomerulonefrite pós-estreptocócica (ver Capítulo 113), na endocardite (ver Capítulo 67), na glomerulonefrite membranoproliferativa, na crioglobulinemia (ver Capítulo 178), na nefrite de *shunt* com infecção de *shunt* ventriculoatrial e na

glomerulonefrite associada a abscessos viscerais. Redução muito acentuada de C4 em comparação a C3 deve levantar a suspeita de crioglobulinemia.

A *imunoeletroforese sérica* detectará níveis elevados de IgA policlonal em cerca de 50% dos casos de nefropatia por IgA (ver Capítulo 113) e púrpura de Henoch-Schönlein (ver Capítulo 113). A elevação policlonal de IgG pode ocorrer em várias doenças sistêmicas e é um achado inespecífico. O achado de proteína monoclonal sérica deve levantar a suspeita de doença associada à gamopatia monoclonal (ver Capítulo 178). O diagnóstico diferencial inclui gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma renal, linfomas (ver Capítulo 176), amiloidose (ver Capítulo 179), doença de depósito de cadeia leve, doença de depósito de cadeia pesada, glomerulonefrite imunotactoide e crioglobulinemia. Essas condições, com exceção da gamopatia monoclonal de significado indeterminado, têm sido chamadas coletivamente de gamopatia monoclonal de significado renal quando comprometem o rim. A concentração da proteína monoclonal é maior quando é feito o diagnóstico de mieloma múltiplo, mas mesmo pequenas quantidades de proteínas de Bence Jones no soro podem ter significado clínico.

A *imunoeletroforese da urina* sempre deve ser solicitada se houver suspeita de mieloma. Como uma fração substancial de pacientes com mieloma múltiplo não apresenta excreção de cadeia pesada e pequenas quantidades de cadeias leves podem ser difíceis de detectar por imunoeletroforese sérica, a imunoeletroforese urinária para pesquisa de proteína de Bence Jones deve ser realizada. No mieloma de cadeia leve, os pacientes podem apresentar proteinúria de Bence Jones mesmo na ausência de um componente M na imunoeletroforese sérica. A proteinúria de Bence Jones pode ser encontrada no mieloma renal, na amiloidose, na doença de deposição de cadeia leve, no linfoma ou, ocasionalmente, na gamopatia monoclonal de significado indeterminado. No entanto, alguns pacientes com amiloidose AL sistêmica (cadeia leve) têm imunoeletroforese sérica normal e não apresentam proteinúria de Bence Jones (ver Capítulo 178). Exames mais sensíveis para cadeias leves livres no soro e avaliação da razão de cadeias leves k/l aumenta a sensibilidade da detecção de gamopatias monoclonais.

O ensaio para *anticorpo anticitoplasma de neutrófilo* (ANCA) permitiu o reconhecimento mais precoce e definitivo das causas vasculíticas de glomerulonefrite rapidamente progressiva (ver Capítulo 254), especialmente granulomatose com poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite, quando confirmada por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA). Os anticorpos causam dois padrões diferentes de coloração: coloração perinuclear (p-ANCA) e coloração citoplasmática (c-ANCA). Na verdade, os dois antígenos têm uma distribuição citoplasmática, e o padrão de coloração perinuclear é um artefato do método de fixação. Na maioria dos casos, o antígeno para p-ANCA é a mieloperoxidase (MPO), enquanto o antígeno para c-ANCA é a proteinase 3 (PR3). Os anticorpos anti-MPO estão associados a poliarterite microscópica, glomerulonefrite crescente idiopática ou síndrome de Churg-Strauss (granulomatose eosinofílica com poliangiite; ver Capítulo 254). Os anticorpos anti-PR3 frequentemente se correlacionam com a doença clássica de granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) (ver Capítulo 254).

Anticorpos *antimembrana basal glomerular* (anti-MBG) são autoanticorpos contra o antígeno de Goodpasture (ver Capítulo 113), que está localizado em um domínio da cadeia α do colágeno do tipo 4. O diagnóstico precoce e acurado da síndrome de Goodpasture pode ser realizado por imunofluorescência e confirmado por *Western blot*. A coloração para anticorpo anti-MBG também pode ocorrer quando ANCA é positivo. Nestes casos, a teoria é que a exposição ao antígeno de Goodpasture, em decorrência da lesão glomerular, leve à formação de anticorpos anti-MBG como processo secundário.

As *crioglobulinas* (ver Capítulo 178) são imunoglobulinas termolábeis. Na crioglobulinemia do tipo I constituem um único tipo monoclonal. Na crioglobulinemia dos tipos II e III, entretanto, a mistura de imunoglobulinas inclui uma com atividade de fator reumatoide contra IgG. As crioglobulinas dos tipos I e II têm maior probabilidade de estarem associadas à doença clínica, especialmente em títulos mais elevados. A crioglobulinemia do tipo III costuma ter menos significado clínico. A crioglobulinemia do tipo I é observada na macroglobulinemia de Waldenström e no mieloma múltiplo (ver Capítulo 178); a crioglobulinemia do tipo II, em infecção pela hepatite

C (ver Capítulos 139 e 140), síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252), linfomas (ver Capítulos 176 e 177) e lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250); e a crioglobulinemia do tipo III, em hepatite C (ver Capítulos 139 e 140), infecções crônicas e condições inflamatórias. Quando crioglobulinemia está associada à hepatite C, o RNA do vírus da hepatite C (HCV) está concentrado no crioprecipitado como antígeno; o diagnóstico pode ser realizado por ensaio para detecção de RNA do crioprecipitado a 37°C.

A nefropatia membranosa está associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite B em pacientes que apresentam antígeno de superfície do vírus da hepatite B (ver Capítulo 140) detectável. A poliarterite nodosa clássica (ver Capítulo 254) ocasionalmente é observada na infecção crônica pelo vírus da hepatite B, frequentemente com HBsAg e antígeno e da hepatite B detectáveis. Anticorpos contra receptor da fosfolipase $A_2$ do tipo M também foram detectados como autoanticorpos na nefropatia membranosa idiopática.

A sorologia para hepatite C está associada a várias doenças renais, incluindo crioglobulinemia, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia membranosa. A avaliação pode incluir pesquisa de anticorpos e um ensaio para detecção do RNA do HCV. Ocasionalmente, a análise do RNA do HCV é realizada no crioprecipitado a 37°C.

A nefropatia associada ao HIV (ver Capítulo 113) está associada a síndrome nefrótica e lesão renal aguda. Se o quadro clínico for compatível, a sorologia para HIV e os títulos virais são indicados para ambas as síndromes clínicas.

A infecção estreptocócica pode ser confirmada como causa da glomerulonefrite pós-infecciosa (ver Capítulo 113) por um ensaio anti-DNase ou antiestreptolisina O (ASO). Provas sorológicas para as fases aguda e convalescente são usadas para confirmar a infecção recente.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um teste relativamente inespecífico na avaliação da doença renal. No entanto, valores altos de VHS geralmente apontam para vasculite sistêmica (ver Capítulo 254), mieloma múltiplo (ver Capítulo 178) ou doença maligna como a causa subjacente. No entanto, a VHS costuma estar elevada na síndrome nefrótica (ver Capítulo 113), incluindo nefropatia diabética (ver Capítulo 115).

O *sequenciamento do exoma* pode detectar achados patogênicos e estabelecer um diagnóstico genético em quase 10% dos pacientes com doença renal crônica.[13] No entanto, adultos saudáveis também podem exibir variantes potencialmente patogênicas;[14] portanto, uma interpretação cuidadosa por médicos especialistas é essencial para o diagnóstico adequado.

## Biopsia renal

Não existem diretrizes definidas de indicações para a realização de uma biopsia renal. A maioria dos nefrologistas realiza uma biopsia em adultos com síndrome nefrótica idiopática e em crianças com síndrome nefrótica esteroide-dependente ou esteroide-resistente. Além disso, a LRA sem causa identificável é uma indicação evidente para biopsia. Vale mencionar que os pacientes com insuficiência renal adquirida em hospital raramente atendem a essa indicação. Outros achados clínicos anormais, como hematúria macroscópica ou microscópica ou proteinúria em níveis subnefróticos, frequentemente, mas nem sempre, levam a biopsia renal. A biopsia renal geralmente é realizada por via percutânea guiada por ultrassonografia em tempo real ou orientada por TC. Cerca de 1 a 2% dos pacientes sem coagulopatia subjacente desenvolverão sangramento que requer transfusão. A abordagem transjugular pode ser usada em pacientes cujos riscos de sangramento são altos.

## Teste genético

O sequenciamento do exoma consegue detectar achados patogênicos e estabelecer um diagnóstico genético em quase 10% dos pacientes com doença renal crônica[13] e, com frequência, é útil mesmo nos pacientes que já foram submetidos a biopsia renal.[13b] Todavia, adultos saudáveis também apresentam variantes potencialmente patogênicas,[14] portanto, é crucial a interpretação cuidadosa por especialistas para o diagnóstico apropriado.

## Doenças tubulointersticiais

A apresentação das doenças tubulointersticiais (ver Capítulo 114) é variável, desde LRA até disfunção renal crônica que inicialmente se

manifesta como insuficiência renal leve assintomática (Tabela 106.4). O exame do sedimento urinário revela, com frequência, proteinúria leve a moderada, geralmente menos de 1 g/dia, bem como leucócitos, eritrócitos, células tubulares e cilindros de leucócitos. Os cilindros eritrocitários são raros na nefrite intersticial aguda e mais característicos de doença glomerular.

| Tabela 106.4 | Causas principais de doença tubulointersticial. |
|---|---|
| Necrose tubular aguda isquêmica e tóxica | |
| Nefrite intersticial alérgica | |
| Nefrite intersticial secundária a colagenose relacionada a imunocomplexos, como doença de Sjögren ou lúpus eritematoso sistêmico | |
| Doenças granulomatosas: sarcoidose, nefrite tubulointersticial com uveíte | |
| Nefrite intersticial relacionada a IgG4 | |
| Lesão tubular relacionada a pigmento: mioglobinúria, hemoglobinúria | |
| Hipercalcemia com nefrocalcinose | |
| Obstrução tubular: medicamentos como indinavir, ácido úrico na síndrome de lise tumoral | |
| Mieloma renal ou nefropatia com cilindruria | |
| Nefrite intersticial relacionada à infecção: *Legionella*, espécies de *Leptospira* | |
| Doenças infiltrativas, como linfoma | |

## Vasculite e doenças vasculares renais

As doenças vasculares renais podem ser divididas em obstrução de vasos grandes e doenças de vasos médios a pequenos (ver Capítulo 116). A

doença renovascular é uma causa comum de hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Cerca de 90% das estenoses da artéria renal são de origem aterosclerótica, sendo a maior parte do restante causada por displasia fibromuscular, que é mais comum em mulheres de 20 a 50 anos. As doenças dos vasos arteriais de médio porte incluem poliarterite nodosa, que é observada em pacientes com hepatite B (ver Capítulos 139 e 140), infecção pelo HIV (ver Capítulo 113) ou, raramente, hepatite C (ver Capítulos 139 e 140). Os sinais/sintomas incluem dor abdominal, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal leve, geralmente com sedimento urinário benigno; achados diagnósticos incluem microaneurismas na bifurcação das artérias de tamanho médio. Outras doenças que envolvem pequenos vasos incluem doença ateroembólica (ver Capítulo 116), que ocorre após arteriografia ou cirurgia ou, raramente, de forma espontânea. Essa síndrome geralmente afeta os rins, o sistema digestório e os membros inferiores, mas também pode envolver o SNC quando o arco aórtico é afetado.

As microangiopatias trombóticas incluem a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (ver Capítulo 163). A PTT está associada a um inibidor adquirido ou à ausência congênita de uma protease que cliva multímeros de von Willebrand de grande peso molecular. A SHU é causada por lesão endotelial. Na SHU com diarreia (ou típica), a lesão endotelial é induzida pela toxina Shiga da infecção por *Escherichia coli* O157:H7. Na SHU sem diarreia (atípica), a desregulação da via alternativa do complemento é a causa subjacente da lesão endotelial. A síndrome do anticorpo antifosfolipídio (ver Capítulo 73) pode causar trombose e estenose de grandes vasos, bem como microangiopatia trombótica com proteinúria, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal. A crise renal da esclerodermia, que é manifestação de esclerose sistêmica (ver Capítulo 251), costuma apresentar evolução inexorável para insuficiência renal em estágio terminal, se não for tratada.

A vasculite sistêmica pode se manifestar de várias maneiras, incluindo manifestações cutâneas, como erupção cutânea petequial, púrpura, gangrena digital e hemorragia subungueal. Otite, sinusite, epistaxe, hemoptise e úlceras de septo nasal são manifestações comuns de granulomatose com poliangiite (ver Capítulo 254). A hemorragia pulmonar pode ser

manifestação catastrófica da síndrome de Goodpasture (ver Capítulo 113), doença anti-MBG ou vasculite associada a ANCA (ver Capítulo 254). Dor espontânea e à palpação do abdome e hemorragia digestiva ocorrem na púrpura de Henoch-Schönlein e na poliarterite nodosa clássica (ver Capítulo 254). Os sintomas neurológicos podem ser manifestação de vasculite, como poliangiite microscópica (ver Capítulo 254) e crioglobulinemia (ver Capítulo 178).

## DIAGNÓSTICO

### Exames de imagem

A ressonância magnética (RM) com angiografia por RM (Figura 106.16) é altamente sensível para detectar doença renovascular aterosclerótica (ver Capítulo 116), mas tende a superestimar o grau da estenose. Sua acurácia na detecção de displasia fibromuscular, no entanto, é menos bem validada. A RM também pode ser usada para avaliar massas renais. A RM não usa material de contraste iodado, mas os agentes de contraste à base de gadolínio para estudos vasculares estão associados à síndrome de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com insuficiência renal avançada (ver Capítulo 251).

**FIGURA 106.16 Angiografia por ressonância magnética.** Imagem tridimensional coronal mostra estenose da artéria renal direita (*seta*). (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

A arteriografia renal, que é o padrão-ouro para avaliação da estenose da artéria renal (ver Capítulo 116), também é usada para a avaliação de malformações arteriovenosas, poliarterite nodosa e outras lesões vasculares renais. Esse estudo invasivo usa material de contraste iodado e incorre em um pequeno risco de doença ateroembólica (ver Capítulo 116). A angioplastia terapêutica e o implante de *stent* podem ser realizados no momento da angiografia.

## Necrose papilar

A necrose aguda da papila renal está associada a anemia falciforme (ver Capítulo 154), nefropatia por analgésicos (ver Capítulo 114), nefropatia diabética (ver Capítulo 115) e pielonefrite obstrutiva (ver Capítulo 268). Na

doença falciforme (ver Capítulo 154),[15] o meio hipóxico e hipertônico da medula interna promove falcização, e a falcização crônica nos vasos retos resulta em isquemia medular. O consumo maciço e prolongado de analgésicos, particularmente a combinação de ácido acetilsalicílico (AAS), cafeína e paracetamol, está associado à nefrite intersticial crônica e à predisposição à necrose papilar (ver Capítulo 114); a isquemia medular é considerada causada pela inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras pelo AAS e a toxicidade direta é atribuída aos metabólitos da fenacetina. Da mesma forma, acredita-se que a perfusão medular esteja comprometida na nefropatia diabética (ver Capítulo 115) e na pielonefrite obstrutiva (ver Capítulo 120).

As manifestações clínicas da necrose papilar podem incluir dor no flanco e hematúria. Se a papila descamar, pode ocorrer obstrução da pelve renal ou do ureter do rim afetado, com dor referida migrando do flanco para a região inguinal. A descamação da papila pode precipitar insuficiência renal franca se a função do rim contralateral estiver comprometida ou se ocorrer obstrução no nível da bexiga ou da uretra.

Classicamente, a necrose papilar é diagnosticada em uma pielografia intravenosa (urografia excretora) pelo achado de defeitos caliciais, após descamação de uma papila, mas a TC contrastada é um exame muito bom para lesões avançadas. Entretanto, se a papila necrótica estiver retida, o defeito será mais sutil. O carcinoma de células transicionais (ver Capítulo 187) pode ocorrer junto com necrose papilar ou pode imitar sua aparência. A obstrução, se existente, tem de ser aliviada, mas o tratamento é limitado ao controle da dor e à hidratação.

## Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC), que é definida como lesão renal ou TFG inferior a 60 mℓ/min/1,73 $m^2$ por mais de 3 meses, é classificada em cinco estágios (Tabela 106.5). A lesão renal consiste em anormalidades anatomopatológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo anormalidades na composição do sangue ou da urina ou anormalidades em exames de imagem. A excreção de 30 a 300 mg de albumina em um período de 24 horas define a microalbuminúria. Estima-se que 12% da população adulta

dos EUA tenha excreção anormal de albumina na urina e a frequência aumenta com a idade. A insuficiência renal é definida como TFG inferior a 15 m ℓ /min/1,73 $m^2$ acompanhada por sinais e sintomas de uremia ou necessidade de implementar terapia de reposição renal para tratar as complicações da TFG diminuída (Figura 106.17). A DRET inclui todos os casos que precisam de tratamento por diálise ou transplante, independentemente do nível de TFG.

Pacientes com DRC devem ser encaminhados a um nefrologista. A testagem genética de pacientes com doença renal de causa desconhecida revelará uma causa mendeliana em aproximadamente 20% de casos.[15b] O cuidado desses pacientes deve se concentrar nos esforços para retardar a progressão da doença, otimizar o manejo medicamentoso e fazer uma transição perfeita para a terapia de reposição renal (ver Capítulo 121). O cuidado deve incluir o controle ideal da pressão arterial, uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), se indicado, orientação dietética, controle cuidadoso dos níveis de cálcio e fósforo, controle do nível de paratormônio e controle da anemia com o uso de eritropoetina e suplementos de ferro.[A1]

O encaminhamento precoce para colocação de acesso para diálise e o início da avaliação de transplante (ver Capítulo 122) são componentes importantes do cuidado de pacientes com doença renal crônica.

| **Tabela 106.5** | **Estágios da doença renal crônica.*** | |
|---|---|---|
| **ESTÁGIO** | **DESCRIÇÃO** | **TGF (mℓ/min/1,73 $m^2$)** |
| 1 | Lesão renal com TGF normal ou ↑ | ≥ 90 |
| 2 | Lesão renal com ↓ discreta da TGF | 60 a 89 |
| 3 | ↓ moderada da TGF | 30 a 59 |

| | | |
|---|---|---|
| 4 | ↓ grave da TGF | 15 a 29 |
| 5 | Insuficiência renal | < 15 (ou diálise) |

*A doença renal crônica é definida como lesão renal ou TGF < 60 mℓ/min/1,73 $m^2$ por ≥ 3 meses. A lesão renal é definida como anormalidades patológicas ou existência de marcadores de lesão, incluindo resultados anormais nos exames de sangue ou urina ou exames de imagem.
TGF = taxa de filtração glomerular.

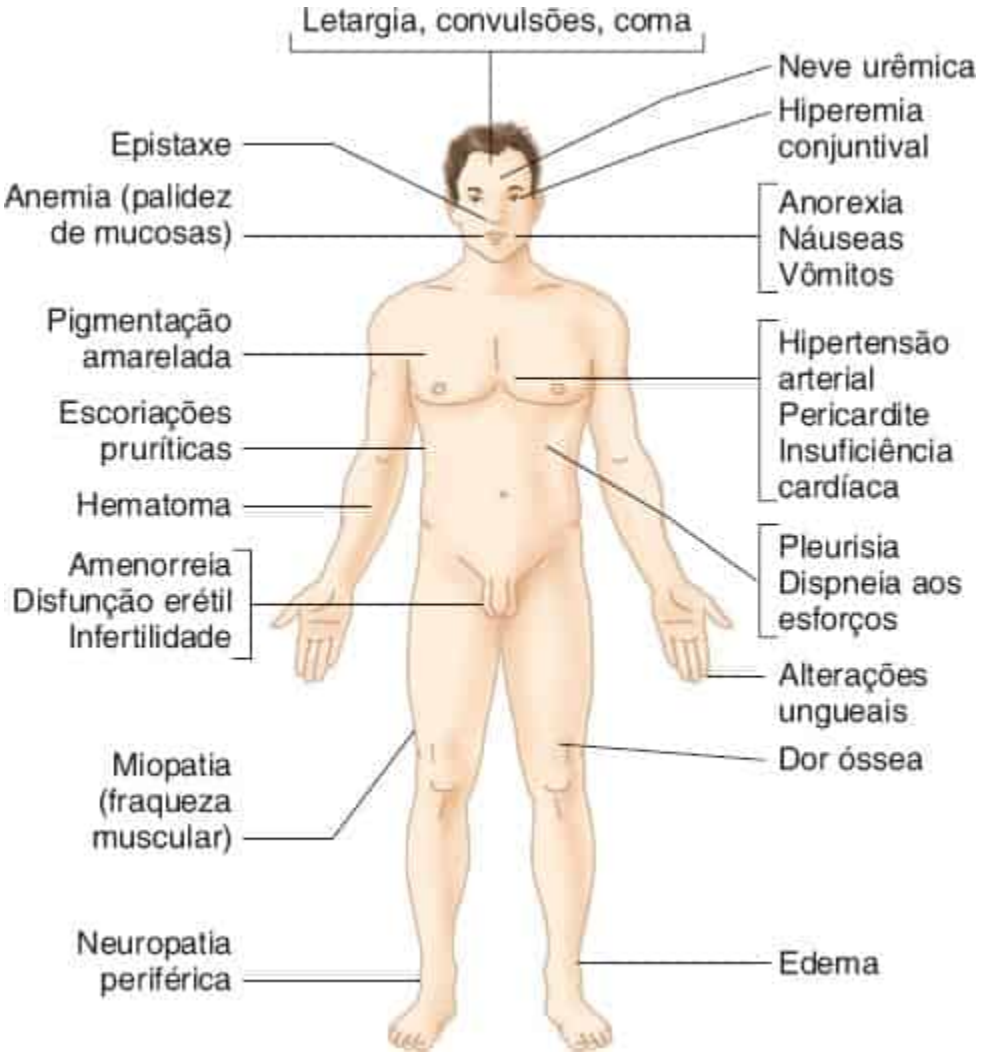


**FIGURA 106.17 Sinais e sintomas comuns de insuficiência renal crônica.** (Adaptada de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3. ed. London: Mosby; 2003.)

A1. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1498-1505.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Saunders MR, Cifu A, Vela M. Screening for chronic kidney disease. *JAMA*. 2015;314: 615-616.
2. Schaeffner E. Determining the glomerular filtration rate—an overview. *J Ren Nutr*. 2017;27:375-380.
3. Björk J, Grubb A, Gudnason V, et al. Comparison of glomerular filtration rate estimating equations derived from creatinine and cystatin C: validation in the age, gene/environment susceptibility Reykjavik elderly cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1380-1388.
4. Malmartel A, Dutron M, Ghasarossian C. Tracking unnecessary negative urinalyses to reduce healthcare costs: a transversal study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1559-1563.
5. Iseki K, Konta T, Asahi K, et al. Glucosuria and all-cause mortality among general screening participants. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:850-859.

5b. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med*. 2021; 384:1437-1446.

5c. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae in

acute kidney injury (ASSESS-AKI) study. *JAMA Intern Med*. 2020;180:402-410.

6. Iseki K, Konta T, Asahi K, et al. Association of dipstick hematuria with all-cause mortality in the general population: results from the specific health check and guidance program in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:825-832.

6b. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:258-272.

6c. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Bleeding and new cancer diagnosis in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140:1451-1459.

7. Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:488-497.

8. Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, et al. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int*. 2018;121:176-183.

9. Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of common diagnostic approaches for evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *JAMA Intern Med*. 2017;177: 800-807.

10. Oyaert MN, Himpe J, Speeckaert MM, et al. Quantitative urine test strip reading for leukocyte esterase and hemoglobin peroxidase. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:1126-1132.

11. Daniel M, Keller S, Mozafarihashjin M, et al. An implementation guide to reducing overtreatment of asymptomatic bacteriuria. *JAMA Intern Med*. 2018;178:271-276.

12. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in 2015—from epidemiology to evidence-based indications. *Am J Nephrol*. 2016;43:1-19.
13. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-151.
13b. Murray SL, Dorman A, Benson KA, et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. *Am J Nephrol*. 2020;51:43-53.
14. Rasouly HM, Groopman EE, Heyman-Kantor R, et al. The burden of candidate pathogenic variants for kidney and genitourinary disorders emerging from exome sequencing. *Ann Intern Med*. 2019;170:11-21.
15. Henderickx MMEL, Brits T, De Baets K, et al. Renal papillary necrosis in patients with sickle cell disease: how to recognize this 'forgotten' diagnosis. *J Pediatr Urol*. 2017;13:250-256.
15b. Hays T, Groopman EE, Gharavi AG. Genetic testing for kidney disease of unknown etiology. *Kidney Int*. 2020;98:590-600.

**A nefropatia membranosa idiopática está associada a qual das seguintes opções?**

- A. Infecção por vírus da hepatite B (HBV).
- B. Infecção por vírus da hepatite C (HCV).
- C. Anticorpos contra o receptor de fosfolipase $A_2$ do tipo M.
- D. Uso de AINE.
- E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**O teste de rastreamento mais sensível para detecção de gamopatia monoclonal é:**

- A. Imunoeletroforese sérica.
- B. Proporção de cadeia leve livre no soro.
- C. Exame de urina à procura da proteína de Bence Jones.
- D. Biopsia de medula óssea.
- E. Proporção de cadeia leve livre de urina.

Concluir questão

**Qual é a melhor estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes com função renal no limite superior da normalidade?**

- A. Equação do estudo Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) 1.
- B. Equação do estudo Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) 2.

C. Equação do estudo Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica (CKD-EPI).

D. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações sobre o exame de urina com fita reagente é falsa?**

A. A densidade pode ser diminuída por agentes de contraste na urina.

B. Eritrócitos, mioglobina ou hemoglobina podem ser detectados por causa do heme.

C. A fita reagente não detecta proteínas de Bence Jones.

D. O pH da urina pode estar alto na vigência de infecções.

E. O pH da urina geralmente é superior a 5,5 na acidose tubular renal distal.

Concluir questão

# 107

# ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS RINS

QAIS AL-AWQATI E JONATHAN BARASCH

O rim regula a composição iônica e o volume dos líquidos corporais, a excreção de escórias nitrogenadas, a eliminação de moléculas exógenas (p. ex., muitos medicamentos), a síntese de vários hormônios (p. ex., eritropoetina) e o metabolismo de proteínas de baixo peso molecular (p. ex., insulina). Os rins recebem 25% do débito cardíaco para desempenhar essas funções. Os rins têm aproximadamente 150 g, formato característico de feijão com dimensões aproximadas de 11 × 6 × 2,5 cm. Na bissecção, uma estrutura macroscópica é evidente com córtex externo e medula mais central que se estreita em múltiplas papilas nos ápices das chamadas pirâmides (Figura 107.1).

A compreensão do rim, entretanto, exige avaliação da intrincada microestrutura que sustenta suas funções complexas. Embora o rim seja um órgão, o *néfron* é, na verdade, a unidade de filtração independente do órgão. Em média, cada rim humano é composto por 1 milhão de néfrons essencialmente idênticos. Todas as funções renais são realizadas por cada néfron individualmente e, em uma primeira aproximação, todos os néfrons são independentes uns dos outros porque têm inervação e irrigação sanguínea próprias. O néfron é composto por duas subunidades funcionais, o glomérulo e os túbulos e ductos (Figura 107.2). O glomérulo inicia-se com a ramificação da arteríola aferente, uma artéria terminal da artéria renal correspondente, até um tufo de capilares. Os capilares glomerulares invaginam um epitélio com as células epiteliais viscerais adjacentes ao capilar e as células epiteliais parietais fora desse tufo. O espaço entre as camadas epiteliais é o espaço urinário. O endotélio capilar glomerular fenestrado, a membrana basal interveniente e os prolongamentos do epitélio visceral, os chamados podócitos, constituem a barreira de filtração

glomerular. O equilíbrio das pressões hidrostática e oncótica conduz a extrusão de um filtrado sem proteínas através dessa barreira para o espaço urinário.[1b] O espaço urinário, então, leva a uma série de túbulos e ductos: o túbulo proximal, a parte delgada da alça de Henle, a parte espessa da alça de Henle, o túbulo contorcido distal, o ducto coletor cortical e o ducto coletor medular. O ducto coletor papilar drena através da papila renal para a pelve renal e, em seguida, para o ureter. O leito capilar glomerular coalesce e forma a arteríola eferente, um vaso que é extremamente sensível à angiotensina II, e, então, os capilares peritubulares (proximais). Esse sistema possibilita a constrição da arteríola eferente para regular a reabsorção do túbulo proximal, conforme descrito a seguir.

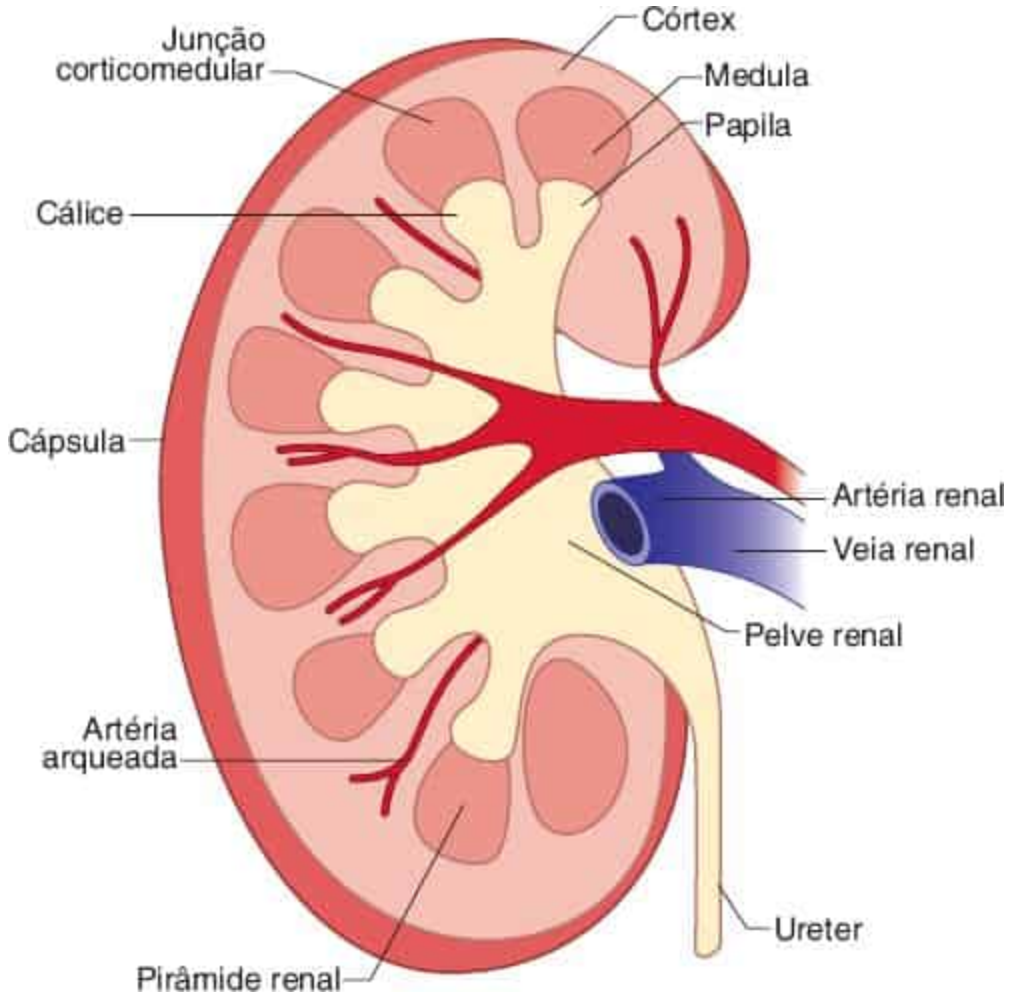


**FIGURA 107.1 Corte sagital do rim humano que exibe a anatomia macroscópica e a organização geral.**

O néfron regula a homeostase por meio de três ações. Primeiro, no glomérulo, os néfrons produzem coletivamente até 120 mℓ/min de um ultrafiltrado do sangue. Em segundo lugar, diferentes segmentos do néfron mudam a composição do filtrado pela transferência de quase 99% de seus componentes (p. ex., glicose, NaCl, água) do lúmen para o sangue. Terceiro, eletrólitos adicionais (p. ex., $NH_4^+$, $K^+$, $HCO_3^-$) são secretados do sangue para o lúmen.

Para desempenhar essas funções, cada segmento do néfron, com exceção dos ductos coletores, é composto por um único tipo de célula epitelial cujas superfície luminal ou apical (voltada para a urina) e superfície basolateral (voltada para o sangue) expressam diferencialmente várias proteínas e lipídios. Por exemplo, a membrana apical frequentemente apresenta microvilosidades ou cílios, enquanto a membrana basolateral, não. A endocitose polarizada e a exocitose frequentemente são importantes na regulação do número de proteínas de transporte na superfície apical. Além disso, os epitélios são conectados uns aos outros por zônulas de oclusão, que conferem a permeabilidade iônica característica da lâmina epitelial. O transporte transepitelial ocorre principalmente através da célula, mas o transporte também pode ocorrer através das zônulas de oclusão (a *via paracelular*). Por exemplo, o transporte de sódio começa com a entrada na superfície luminal descendente de acordo com um gradiente eletroquímico, enquanto sua saída na superfície basolateral é ascendente e exige hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP). A $Na^+$,$K^+$-ATPase está localizada na superfície basolateral de todos os epitélios, e todo transporte "ativo" que consome energia está acoplado direta ou indiretamente a ela, com exceção do transporte de $H^+$. Cada segmento tem uma composição distinta de canais, carrreadores e ATPases, e cada segmento é regulado por diferentes sensores químicos e físicos, de modo que a "urina final" contém os componentes que têm de ser descartados para manter a constância da composição corporal.

## O RIM REGULA O VOLUME DO LÍQUIDO EXTRACELULAR SINTETIZANDO O CONTEÚDO DE SÓDIO

A filtração de 180 ℓ/dia contendo 24.000 mEq de sódio é seguida pela reabsorção de mais de 99% do sódio filtrado. A reabsorção de sódio é responsável por mais de 90% do oxigênio consumido pelos rins. É regulado por receptores de volume que estão localizados na artéria carótida e aumentam a produção betassimpática que, por sua vez, libera renina, uma aspartato protease das células granulares do aparelho justaglomerular, que está localizado perto da arteríola aferente que irriga o glomérulo. A renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, que é então convertida localmente em angiotensina II. A angiotensina II liga-se aos receptores da angiotensina e contrai a arteríola eferente, afetando a hemodinâmica glomerular. O aumento da pressão hidrostática nos capilares glomerulares leva à formação de um ultrafiltrado de plasma. À medida que a filtração progride, uma solução oncoticamente ativa rica em proteínas no capilar se opõe à pressão hidrostática capilar glomerular até que um equilíbrio da pressão seja obtido antes que a arteríola eferente seja alcançada. Consequentemente, a angiotensina II não altera substancialmente a taxa de filtração glomerular (TFG), mas aumenta a reabsorção proximal reduzindo a pressão hidrostática e aumentando a pressão oncótica nos capilares peritubulares que circundam o túbulo proximal em um plexo, favorecendo a reabsorção de água e solutos como a ureia.

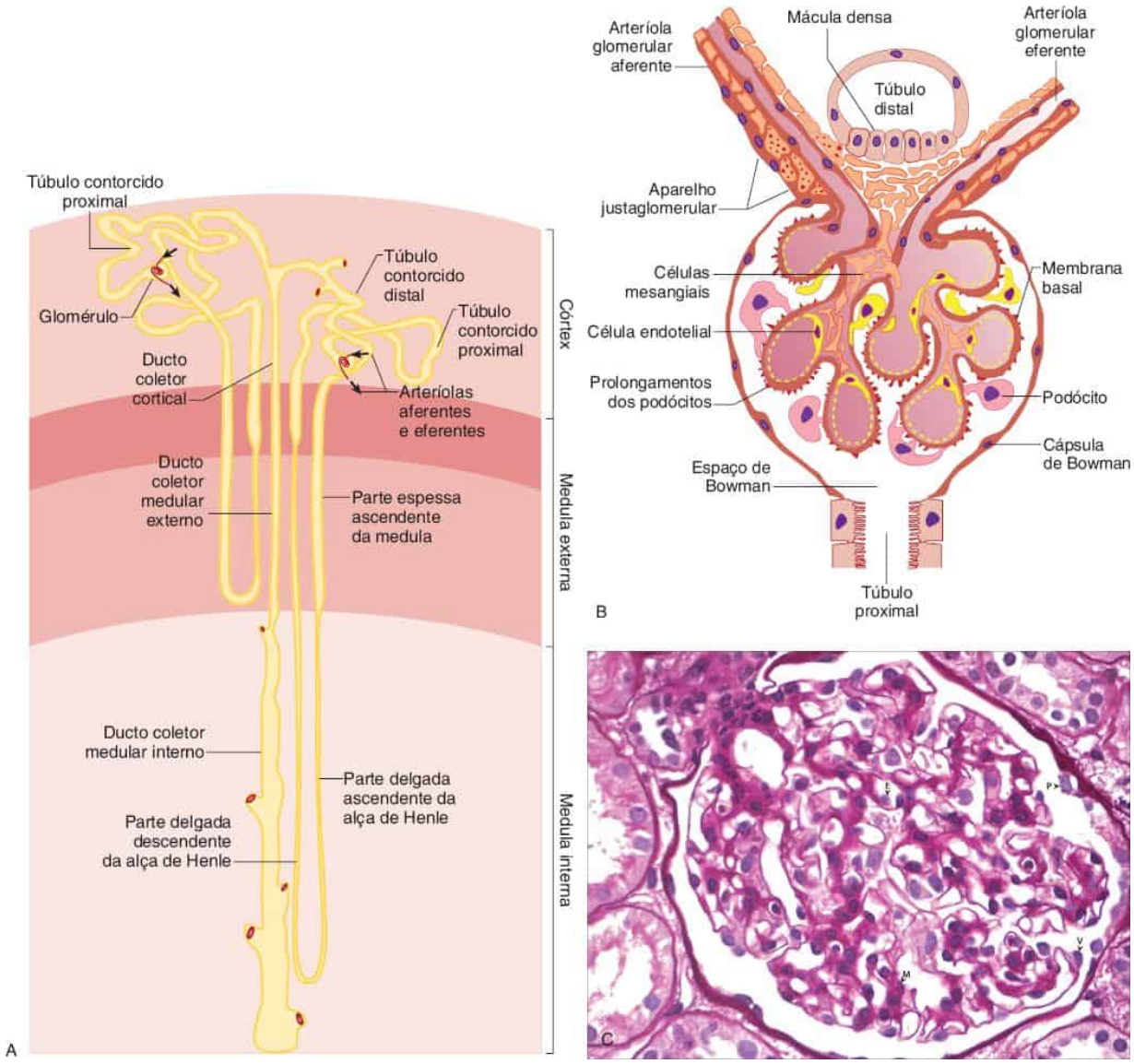


**FIGURA 107.2 Estrutura do néfron. A.** Componentes dos néfrons corticais e justaglomerulares. **B.** Anatomia do glomérulo. **C.** Micrografia de um glomérulo humano. E = célula endotelial; M = célula mesangial; P = célula epitelial parietal; V = célula epitelial visceral. (Cortesia do Dr. Glen Markowitz.)

O filtrado glomerular a seguir entra nos túbulos. O $Na^+$ atravessa a célula entrando na membrana apical por meio de um cotransportador específico de segmento, contratransportador ou canal de sódio. A membrana apical do túbulo proximal contém um permutador $Na^+/H^+$

($NHE_3$), um transportador de glicose acoplado ao $Na^+$ e um cotransportador de aminoácido e fosfato acoplado ao $Na^+$. O $Na^+$ é então transportado ativamente pela $Na^+$,$K^+$-ATPase basolateral para o espaço paracelular, resultando, assim, em hipertonicidade local, que causa osmose através de zônulas de oclusão de baixa resistência dos segmentos iniciais do túbulo proximal (e-Figura 107.1).

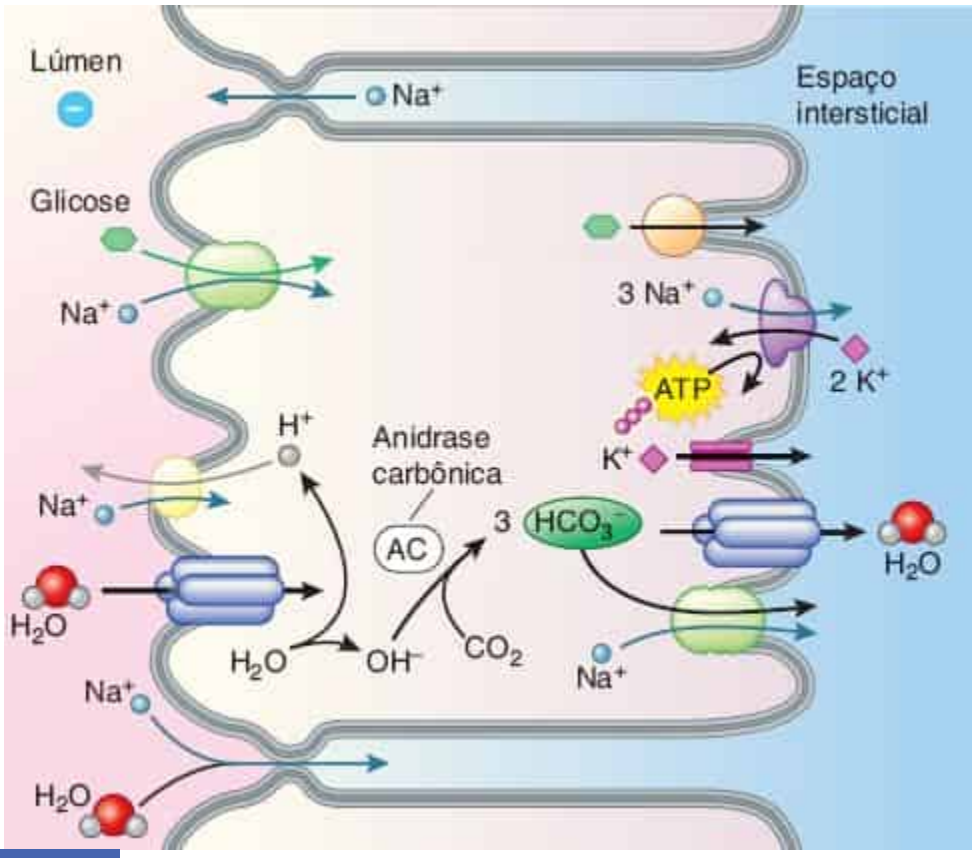


**E-FIGURA 107.1 Reabsorção de sódio nas células tubulares proximais.** (De *Medical Physiology,* 3rd edition. Autores: Walter Boron, Emile Boulpaep. Elsevier, May 2016. A partir da Figura 35-4A.)

Na parte espessa ascendente da alça Henle, o $Na^+$ é absorvido por um cotransportador Na-K-2Cl. A força motriz para este carreador neutro possibilita a entrada de $Na^+$ e $Cl^-$ na célula, mas então recicla o $K^+$ através da membrana apical, resultando, assim, na despolarização do potencial da membrana transepitelial. No túbulo contorcido distal, o $Na^+$ é absorvido por um cotransportador sensível à tiazida, que conduz o $Na^+$ e o $Cl^-$ em uma estequiometria rígida de 1:1. O $Na^+$ sai normalmente pela $Na^+$,$K^+$-ATPase,

mas também há um permutador basolateral de Na/Ca. Nesse segmento curto, a mácula densa ajuda a controlar a TFG regulando a liberação de renina por meio da secreção de adenosina e prostaglandinas.

Nas células principais do ducto coletor, a aldosterona, derivada da zona glomerulosa do córtex adrenal, é o regulador crítico final do equilíbrio do $Na^+$. A aldosterona aumenta a reabsorção dos últimos 50 a 100 mEq/dia de sódio remanescente no lúmen, aumentando o número de canais de sódio epiteliais (ENaC) abertos aumentando a atividade da $Na^+$,$K^+$-ATPase basolateral.[1]

Várias etapas que regulam a reabsorção de sódio podem ser antagonizadas pelo peptídio natriurético atrial (PNA), que é liberado pelos átrios em resposta à sobrecarga de volume. O PNA aumenta a filtração no glomérulo ao dilatar a arteríola aferente, aumentando, assim, a pressão capilar glomerular e diminuindo a pressão oncótica. Além disso, o PNA aumenta a excreção de sódio ao inibir a liberação de renina, a produção de aldosterona e a reabsorção tubular de sódio no ducto coletor terminal.

## O RIM CONTROLA A OSMOLARIDADE DO LÍQUIDO CORPORAL REGULANDO O CONTEÚDO DE ÁGUA

A água se move livremente entre todas as células e compartimentos do corpo via canais condutores de água chamados aquaporinas. A osmolaridade (concentração de água) é estritamente regulada para evitar que as células aumentem ou diminuam de volume por meio de mecanismos que controlam a ingestão (sede) e a excreção de líquido, por meio dos quais o rim pode variar a osmolaridade da urina. A parte espessa ascendente, o túbulo distal e o ducto coletor absorvem sódio sem água para diluir a urina. O NaCl e a ureia absorvidos criam uma região hiperosmótica na medula, onde o fluxo sanguíneo limitado mantém um gradiente osmótico. Para concentrar a urina, a água é removida do filtrado por esse gradiente osmótico à medida que ela passa pelos túbulos coletores corticais e medulares.

O *hormônio antidiurético* (HAD), também chamado de *vasopressina*, é um componente crítico da recuperação de água. Alterações de menos de 1% na osmolaridade induzem a retração de células na neuro-hipófise e, por

meio da ativação dos canais do TRPV1, que elas liberem HAD. No rim, o HAD se liga ao receptor de vasopressina do tipo 2 nos túbulos coletores e aumenta a permeabilidade à água ao se inserir reversivelmente a um canal de água, denominado *aquaporina 2*, na membrana apical.[2] Durante os estados de privação de água, a urina diluída gerada pela parte espessa ascendente entra nos segmentos sensíveis à vasopressina no túbulo coletor cortical, onde a maior parte da água é absorvida no córtex para aumentar a osmolaridade do filtrado urinário para 300 mOsm, equivalente à osmolaridade plasmática. Quando então é conduzida pelo ducto coletor medular, a urina é concentrada enquanto é equilibrada com a osmolaridade da medula (Figura 107.3).[2b]

## O RIM REGULA O pH PLASMÁTICO REGULANDO O CONTEÚDO DE $HCO_3^-$

A concentração de $H^+$ livre nos líquidos intracelulares e extracelulares é mantida em cerca de 40 nM (pH 7,4) pela excreção diária de ácido ou base em quantidades iguais às geradas pela ingestão alimentar e pela atividade celular. A oxidação completa de carboidratos e gorduras gera aproximadamente 15 a 20 mol/dia do ácido volátil $CO_2$, e os ácidos não voláteis gerados pelo metabolismo de dietas ricas em proteínas respondem por 60 a 80 mEq/dia. O $HCO_3^-$ é o tampão mais importante porque é consumido pelo ácido metabólico, produzindo, assim, $CO_2$ que pode ser exalado, mas também porque pode ser regenerado pelo rim. A relação geral deste sistema tampão é descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log[HCO_3^-]/\alpha P_{CO_2}$$

em que $pK_a$ é 6,1 e a representa o coeficiente de solubilidade de $P_{CO_2}$ (que é 0,03). Como todos os tampões do corpo (p. ex., ossos, proteínas intracelulares) estão em equilíbrio, as alterações da concentração de $HCO_3^-$ regulam o pH dos líquidos corporais.

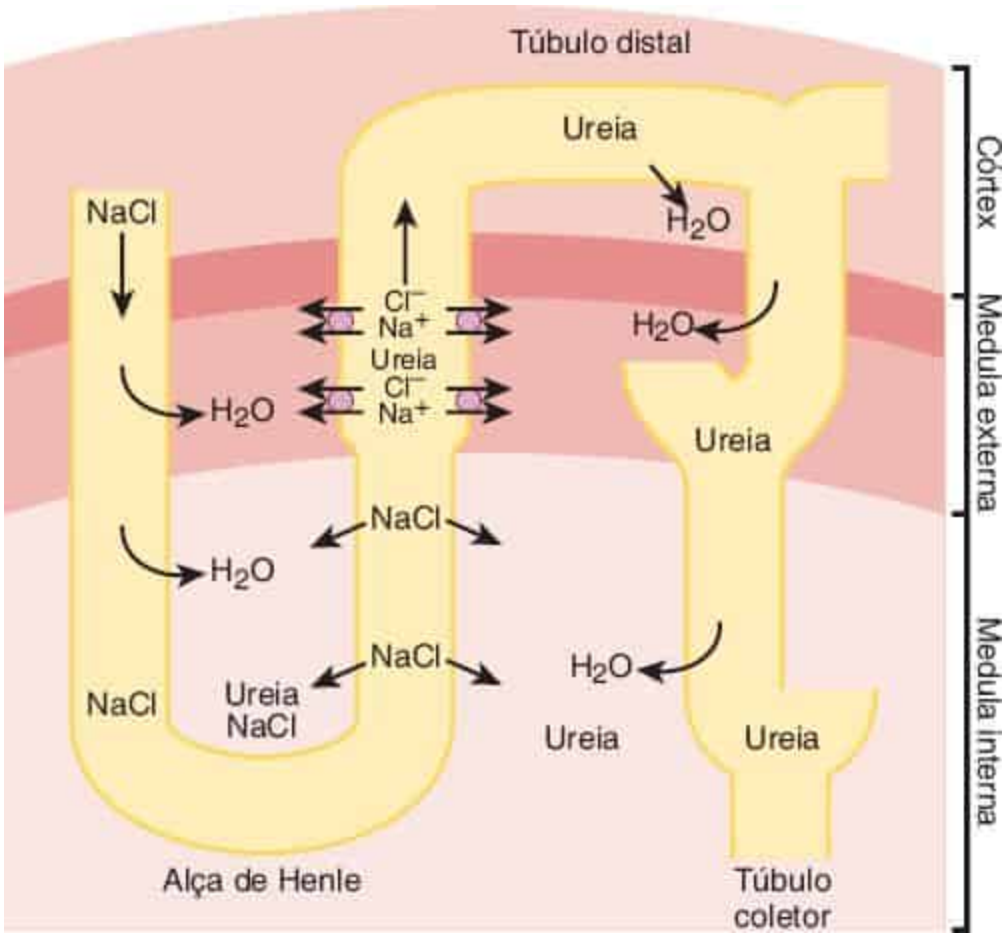


**FIGURA 107.3 Regulação do conteúdo hídrico.**

O rim reabsorve cerca de 5.000 mEq de $HCO_3^-$ que é filtrado diariamente. Além dessa tarefa, deve repor o $HCO_3^-$ que é perdido como consequência da produção de ácido pelo metabolismo oxidativo. O túbulo proximal reabsorve o $HCO_3^-$ luminal secretando $H^+$ através de um permutador $Na^+/H^+$ apical, que é diretamente estimulado pela angiotensina II para secretar $H^+$ sob uma troca rígida 1:1 por $Na^+$, mediando, assim, a absorção de sódio e a secreção de $H^+$. Uma $H^+$-ATPase também está presente na membrana apical. A secreção de $H^+$ titula $HCO_3$ filtrado e, catalisado pela anidrase carbônica, converte-o em $CO_2$ e água, possibilitando a reabsorção de $CO_2$. A secreção de $H^+$ leva a um excesso de $OH^-$ na célula, onde se combina com esse $CO_2$ para produzir $HCO_3^-$ celular, que então atravessa a membrana basolateral graças a um cotransportador Na-$HCO_3^-$ (e-Figura 107.2).

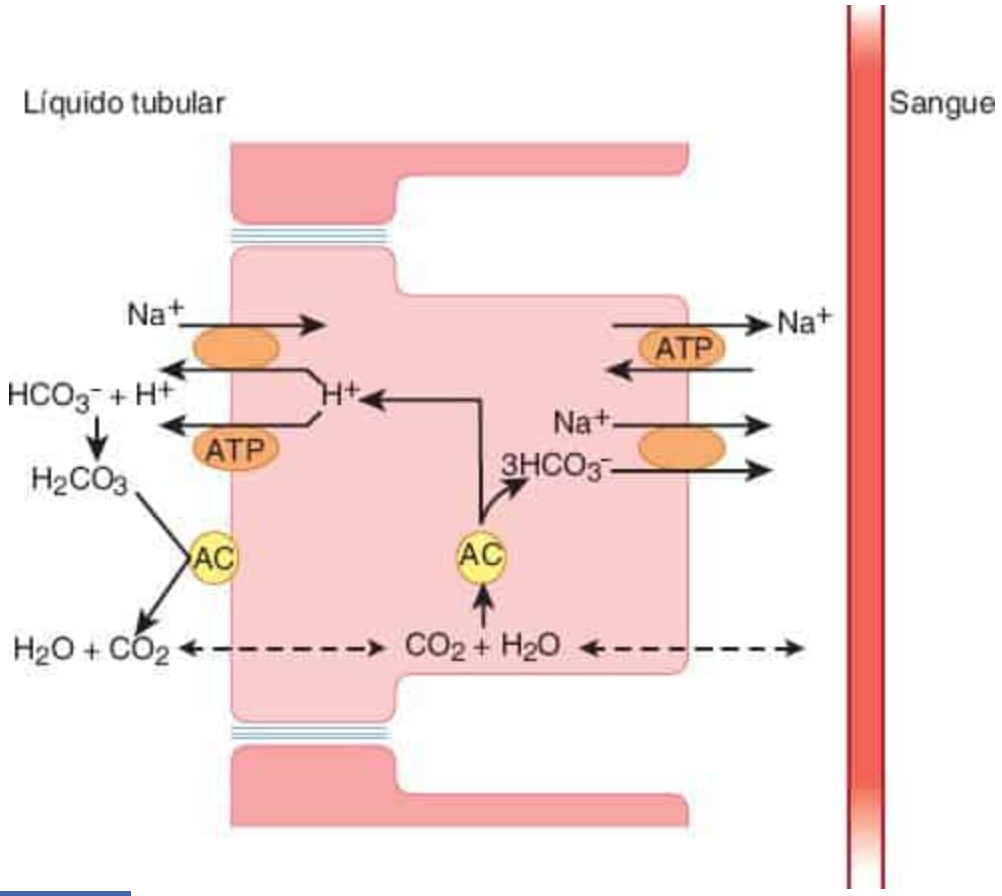


**E-FIGURA 107.2 Transporte de íons no túbulo proximal.** ATP = trifosfato de adenosina; AC = anidrase carbônica.

Visto que o túbulo proximal regula a reabsorção de bicarbonato, o ducto coletor precisa produzir $HCO_3$ "novo" para repor o que é perdido durante a titulação por ácidos não voláteis. Os túbulos coletores corticais contêm células intercaladas que medeiam a secreção de $H^+$ (células intercaladas alfa) e tipos de células beta que medeiam a secreção de $HCO_3$, enquanto apenas células alfa são encontradas na medula renal. Na célula intercalada alfa, a secreção de $H^+$ é mediada pela $H^+$-ATPase que é distribuída à membrana apical por fusão de vesículas apicais estimuladas pela $P_{CO_2}$ ambiente (Figura 107.4).

Em uma reação catalisada pela anidrase carbônica II, o excesso de $OH^-$ é carboxilado por $CO_2$ para formar $HCO_3^-$. O $HCO_3^-$ é subsequentemente transportado através da superfície basolateral em troca de $Cl^-$ por uma forma alternativamente dividida do permutador aniônico de hemácias (banda 3). Por sua vez, as células beta secretam $HCO_3^-$ por um permutador

$Cl/HCO_3$ apical (pendrina) e uma $H^+$-ATPase basolateral. Uma $H^+,K^+$-ATPase no túbulo coletor também participa na absorção de potássio e, talvez, na secreção de $H^+$.

O túbulo coletor é um "epitélio firme" que consegue manter gradientes elétricos e de concentração. A secreção de $H^+$ reduz o pH do filtrado; o gradiente máximo é de 3 unidades de pH ou 180 mV, mas tanto a magnitude do gradiente de pH quanto seu potencial de membrana transepitelial podem ser modificados para ajustar a secreção de $H^+$. Por exemplo, a absorção de $Na^+$ pela célula principal hiperpolariza o epitélio e, portanto, impulsiona a secreção de $H^+$. A aldosterona, além de regular a absorção de $Na^+$, consegue estimular de forma independente a secreção de $H^+$; portanto, é o principal hormônio estimulador da secreção de ácido no túbulo coletor. Finalmente, a acidose metabólica crônica converte as células intercaladas beta em células intercaladas alfa, aumentando preferencialmente o número de células secretoras de ácido e reduzindo o número de células secretoras de $HCO_3^-$ neste segmento.

O $H^+$ secretado titula o $NH_3$ e o $HPO_4^{2-}$ urinários. O $NH_3$, que é sintetizado pela conversão da glutamina em alfacetoglutarato, é secretado para o lúmen proximal. Na alça de Henle e nos segmentos distais, o íon amônio protonado é transferido para o interstício, de onde entra novamente no néfron como gás amônia. Uma vez no lúmen, o gás amônia é reprotonado em amônio, retendo, assim, um próton. A $NH_3$ gerada a partir da glutamina aumenta até quatro a cinco vezes na acidose metabólica. A secreção final de ácido é, consequentemente, $NH_4^+$ urinário mais ácidos fracos tituláveis (como $HPO_4^{2-}$) menos $HCO_3^-$ urinário. Cada um desses componentes é regulado pelo rim.

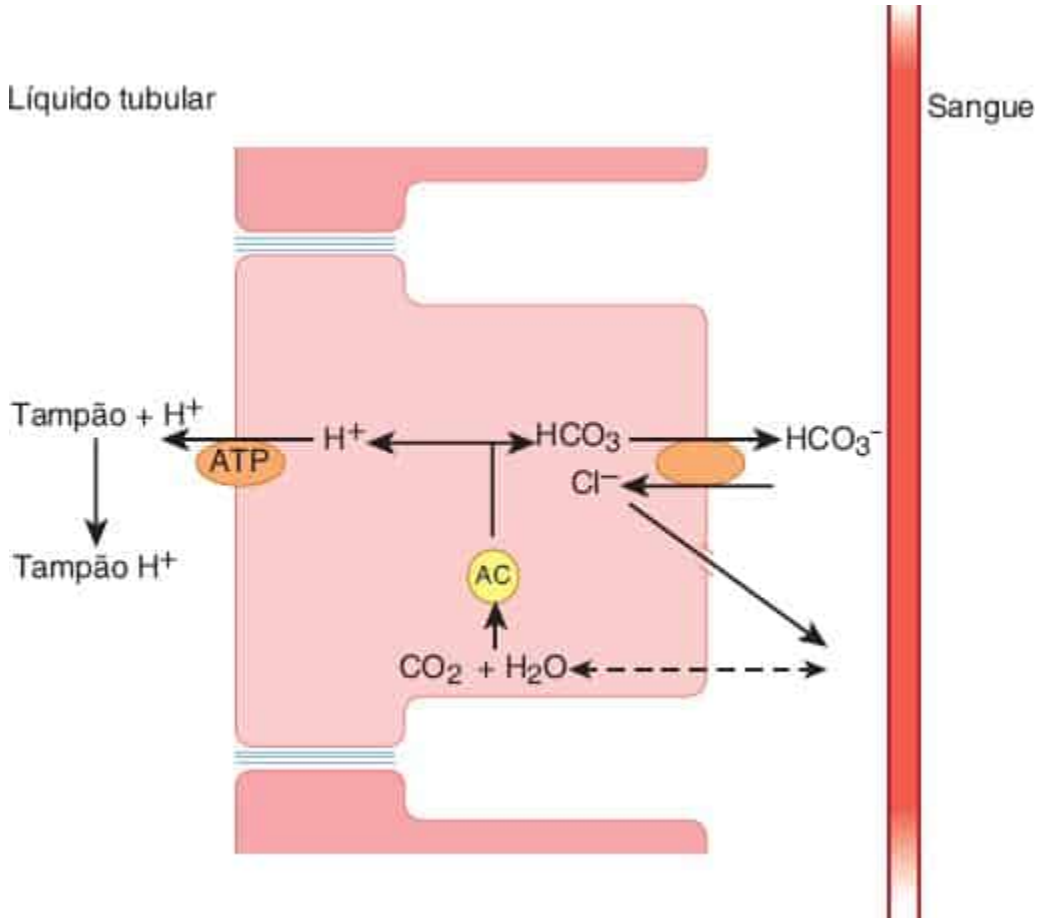


**FIGURA 107.4 Mecanismo de secreção ácida no ducto coletor.** ATP = trifosfato de adenosina; AC = anidrase carbônica.

## O RIM REGULA POTÁSSIO PLASMÁTICO POR SECREÇÃO E O CONTROLE DO pH EXTRACELULAR

Como o potencial de membrana da maioria das células é governado pela razão entre potássio intracelular e potássio extracelular, a concentração plasmática de potássio deve ser rigidamente regulada. A maior parte do potássio da dieta é bombeado para a célula pela $Na^+$,$K^+$-ATPase, mas cerca de 90% do potássio ingerido têm, obrigatoriamente, de ser excretados na urina. O $K^+$ é filtrado, mas então reabsorvido pelo túbulo proximal e pela alça de Henle. O $K^+$ é então secretado pelo túbulo contorcido distal e pelas células principais por meio de canais apicais de potássio retificadores

internos (ROMK) e canais ativados por cálcio de grande condutância de potássio (BK). O gradiente, no qual o $K^+$ celular é maior que o $K^+$ luminal, leva o $K^+$ para fora da célula. A secreção é aumentada pelo aumento da entrada de $K^+$ na célula principal como resultado da alta concentração extracelular, pela alcalose metabólica e pela aldosterona. A aldosterona aumenta a síntese de $Na^+$,$K^+$-ATPase e aumenta a probabilidade de que os canais ROMK sejam abertos. A aldosterona também aumenta a reabsorção de $Na^+$ pelo ENaC, assim, hiperpolarizando o potencial da membrana transepitelial, o que aumenta a força motriz para a secreção de potássio. As altas taxas de fluxo urinário fornecem um grande volume de líquido que é essencialmente livre de $K^+$, fornecendo, portanto, um gradiente de concentração. A taxa de fluxo também ativa flagelos mecanossensores que levam a aumento do cálcio celular que, por sua vez, ativa os canais de BK. A reabsorção de potássio não é regulada na mesma medida que a retenção de sódio, e uma profunda depleção de potássio pode ser necessária para que a excreção de potássio pelos rins seja completamente eliminada.[3]

## O RIM REGULA $PO_4$ E $Ca^{2+}$ PLASMÁTICOS POR EXCREÇÃO E SÍNTESE DE VITAMINA $D_3$

O nível de $PO_4$ regula criticamente o nível sérico de $Ca^{2+}$. Como suas concentrações plasmáticas estão próximas de seu produto de saturação, quando ocorre a cristalização, qualquer aumento significativo de $PO_4$ resulta na precipitação de $CaPO_4$.

A concentração de $PO_4$ é regulada pela filtração glomerular. Inicialmente, cerca de 85% são reabsorvidos pelos cotransportadores NaPi-2a e NaPi-2c do túbulo proximal do fosfato de sódio. O paratormônio e o receptor heteromérico FGFR/Klotho, que se liga ao fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), inibem a expressão de NaPi e, portanto, aumentam a excreção de $PO_4$. Por outro lado, o túbulo proximal gera vitamina $D_3$ (1,25-di-hidroxicolecalciferol) pela captura de 25-hidroxicolecalciferol, ligado à sua proteína de transporte filtrável com megalina de borda em escova (e-Figura 107.3), após o que a 1α-hidroxilação é estimulada por $Ca^{2+}$ e $PO_4$. A 1,25-vitamina $D_3$ inibe o paratormônio e estimula a reabsorção de $PO_4$ no intestino e nos rins, neutralizando o paratormônio e FGF23-Klotho.

No entanto, a sinalização Klotho bloqueia a síntese de 1,25-vitamina $D_3$, sugerindo que ela domine o controle de $PO_4$.

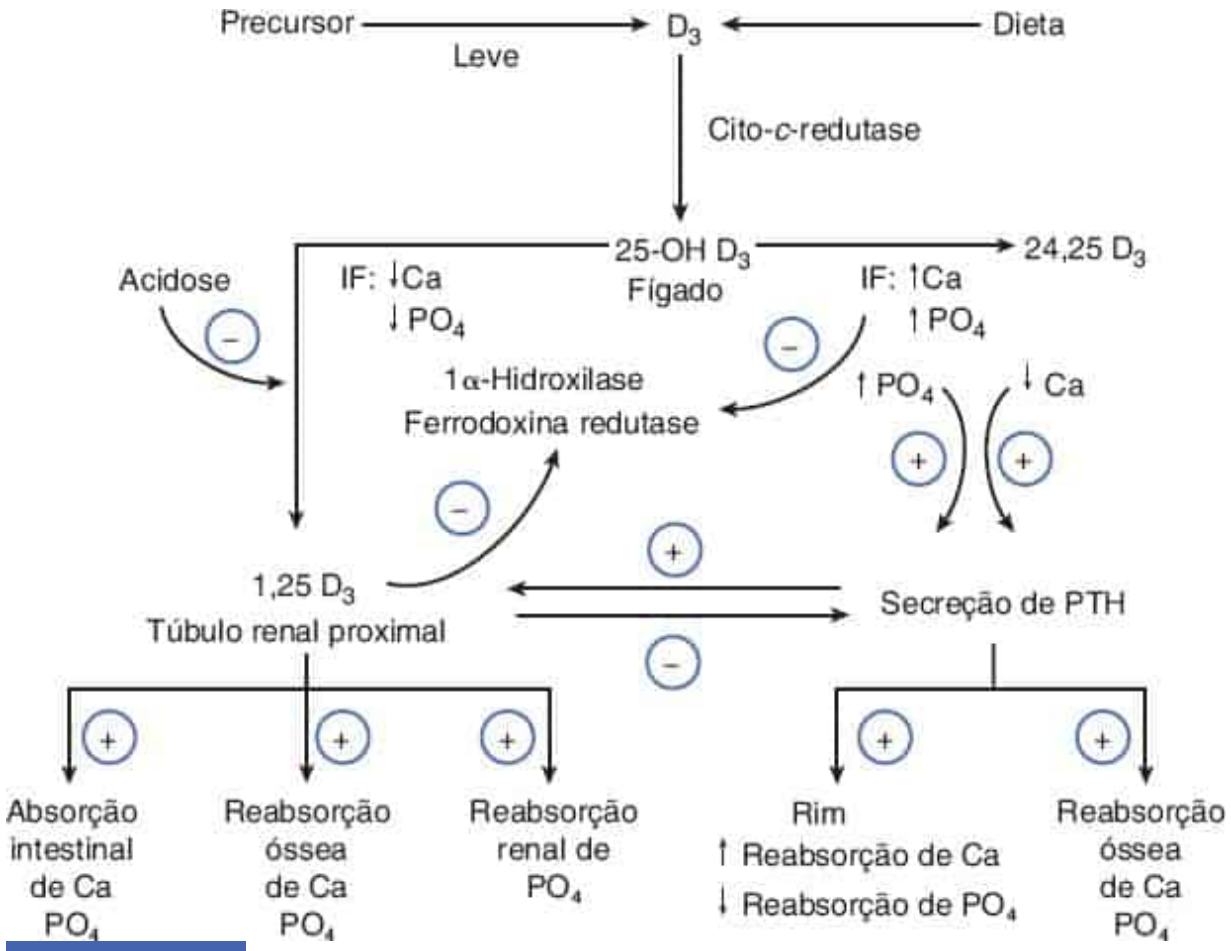


**E-FIGURA 107.3** **Metabolismo do cálcio e do fosfato.** PTH = paratormônio.

O nível de cálcio sérico também é regulado pelos rins. Aproximadamente 60% do cálcio sérico são filtrados, seguidos por reabsorção de sódio no túbulo proximal e alças de Henle, onde a absorção de cálcio é conduzida pelo potencial de membrana positivo gerado pelo transportador de reciclagem $Na^-K^-2Cl/K$. Por outro lado, o cálcio e o sódio são regulados independentemente no túbulo contorcido distal por paratormônio e Klotho, que aumentam a reabsorção. O metabolismo do fosfato e do cálcio é regulado pela recuperação de sódio, paratormônio (PTH), 1,25-di-hidroxicolecalciferol e Klotho em diferentes segmentos do néfron.[4]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med.* 2021;384: 1437-1446.

1. Kleyman TR, Kashlan OB, Hughey RP. Epithelial Na(+) channel regulation by extracellular and intracellular factors. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:263-281.

2. He J, Yang B. Aquaporins in renal diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1-16.

2b. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicityhyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:272-286.

3. Welling PA. Roles and regulation of renal K channels. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:415-435.

4. Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312:F998-F1015.

# 108

# DISTÚRBIOS DE SÓDIO E ÁGUA

QAIS AL-AWQATI

## EPIDEMIOLOGIA

Os distúrbios de água e sódio incluem *hipovolemia*, *hipervolemia*, *hiponatremia* e *hipernatremia*.[1] Estima-se que até 15 a 20% dos pacientes hospitalizados desenvolvam hiponatremia ou hipernatremia. Nos indivíduos ambulatoriais, essas anormalidades são mais comuns em idosos e em pacientes tratados com vários medicamentos. Pacientes com concentração sérica anormal de sódio podem estar hipovolêmicos, normovolêmicos ou hipervolêmicos (Tabela 108.1).[2] A hipovolemia, que pode ser causada por desidratação ou sangramento, pode causar sinais/sintomas posturais (ver Capítulo 7) ou choque (ver Capítulo 98). As causas comuns de sobrecarga hídrica incluem: insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 53), disfunção renal e insuficiência hepática, resultando comumente em edema (ver Tabela 45.7).[2b]

## BIOPATOLOGIA

### Controle do volume do líquido extracelular

A regulação do volume circulante é um dos principais mecanismos homeostáticos do corpo, e as perturbações na regulação do volume podem causar várias condições clínicas que acarretam morbidade e mortalidade substanciais. A água é responsável por aproximadamente 60% do peso corporal (Figura 108.1). Dois terços dessa água estão no interior das células e o restante constitui o espaço do líquido extracelular (LEC). O rim regula o teor de cloreto de sódio (NaCl ou sal) ajustando a quantidade de cloreto de sódio que excreta. Como resultado, ele também regula o volume extracelular, porque a sede e a excreção de água regulada pelos rins mantêm a osmolalidade sérica dentro de limites estreitos. O rim atinge esse objetivo equilibrando a excreção de sal com a ingestão de sal, embora a ingestão diária de sal seja muito variável, devido a fatores culturais, sociais e pessoais.

No estado estacionário, a excreção renal de sal é essencialmente igual à ingestão de sal porque outras vias possíveis de perda de sal do corpo (p. ex., glândulas sudoríferas e o trato gastrintestinal) não contribuem significativamente para a

manutenção do equilíbrio de sal. Quando a ingestão dietética de sódio aumenta abruptamente (Figura 108.2), apenas cerca de metade do incremento aparece na urina durante o primeiro dia. O restante do incremento dietético é retido como um equilíbrio positivo de sódio. Em cada dia sucessivo de maior ingestão de sódio, uma fração menor do aporte dietético é retida à medida que a excreção de sódio aumenta progressivamente ao longo de 3 a 5 dias para corresponder à nova ingestão. O peso aumentará porque o Na retido obrigará à retenção de um volume de água suficiente para manter a iso-osmolalidade. Este equilíbrio positivo de sódio e expansão do compartimento extracelular de água estimula um aumento progressivo na excreção de sódio até que a maior ingestão seja acompanhada pela excreção. Uma redução abrupta na ingestão de sódio também não resulta em redução igual e imediata na excreção de sódio. O equilíbrio negativo de sódio continuará por vários dias, e o volume extracelular diminuirá até que a nova ingestão de sódio mais baixa seja acompanhada por uma redução da excreção de sódio. Respostas semelhantes são observadas quando surge uma nova fonte de sal (como líquidos intravenosos) ou ocorrem novas perdas de sal (como vômito ou diarreia).

**Tabela 108.1** **Processos patogênicos que levam a distúrbios de sódio e homeostase hídrica.**

| ESTADO CLÍNICO | VOLUME DE LÍQUIDO EXTRACELULAR | TONICIDADE DO LÍQUIDO CORPORAL | PROCESSO PATOGÊNICO |
|---|---|---|---|
| Normal | ↔ | ↔ | |
| Hipernatremia hipovolêmica | ↓ | ↑ | Perda de água associada a excesso de sódio |
| Normonatremia hipovolêmica | ↓ | ↔ | Perda isotônica de sódio e água |
| Hiponatremia hipovolêmica | ↓ | ↓ | Perda de sódio no excesso de água |
| Hiponatremia normovolêmica | ↔ | ↓ | Ganho de água ± perda de |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | sódio |
| Hipernatremia normovolêmica | ↔ | ↑ | Perda de água ± ganho de sódio |
| Normonatremia hipervolêmica | ↑ | ↔ | Ganho isotônico de sódio e água |
| Hiponatremia hipervolêmica | ↑ | ↓ | Ganho hipotônico de sódio e água |
| Hipernatremia hipervolêmica | ↑ | ↑ | Ganho hipertônico de sódio e água |

↔ = inalterado.

| Água intracelular (2/3) | | Água extracelular (1/3) | |
|---|---|---|---|
| | | Intersticial (2/3) | Sangue (1/3) |
| 25 | Na | 140 | |
| 150 | K | 4,5 | |
| 15 | Mg | 1,2 | |
| 0,01 | Ca | 2,4 | |
| 2 | Cl | 100 | |
| 6 | $HCO_3$ | 25 | |
| 50 | Fósforo | 1,2 | |

A

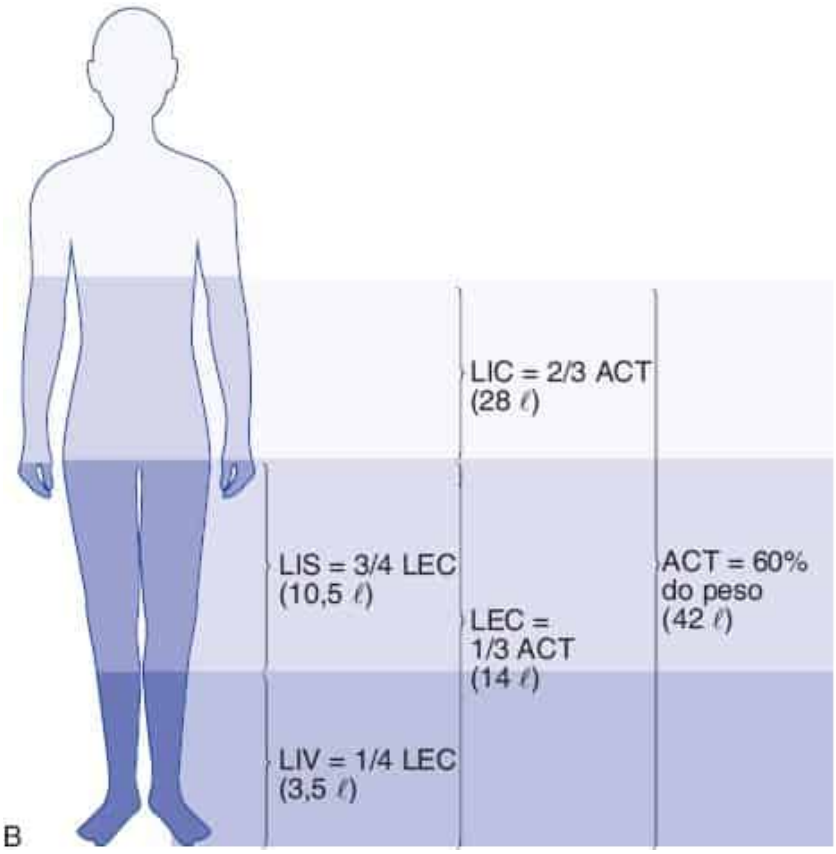


B

**FIGURA 108.1 Composição dos compartimentos de líquidos corporais.** Representação esquemática de (**A**) composição eletrolítica de compartimentos e (**B**) compartimentos de líquido corporal em humanos. Em **A**, as concentrações de eletrólitos estão em milimoles por litro; as concentrações intracelulares são valores típicos obtidos do músculo. Em **B**, as áreas sombreadas representam o tamanho aproximado de cada compartimento em função do peso corporal. Em um indivíduo com constituição normal, o conteúdo total de água corporal é de

aproximadamente 60% do peso corporal. Como o tecido adiposo apresenta baixa concentração de água, a razão relativa água/peso corporal total é menor em indivíduos obesos. Os volumes relativos de cada compartimento são mostrados como frações; entre parênteses são mostrados os volumes absolutos aproximados dos compartimentos (em litros) em um adulto de 70 kg. LEC = líquido extracelular; LIC = líquido intracelular; LIS = líquido intersticial; LIV = líquido intravascular; ACT = água corporal total. (Fonte: Verbalis JG. *Body water osmolality*. In: Wilkinson B, Jamison R, eds. *Textbook of Nephrology.* London: Chapman & Hall; 1997:89-94. Reproduzida com autorização, de Hodder Arnold.)

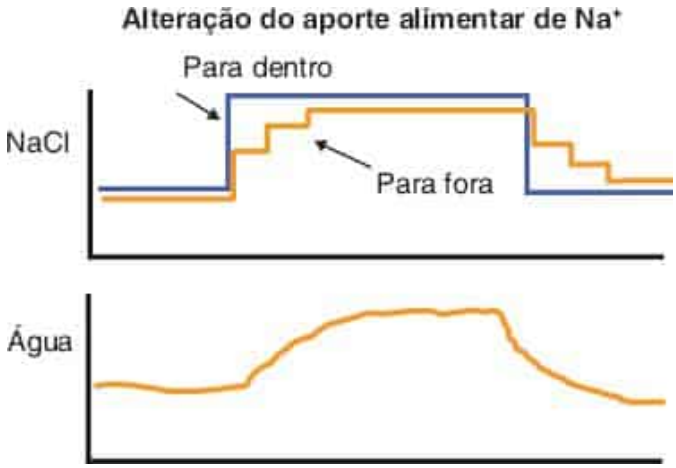


**FIGURA 108.2 Tempo decorrido entre excreção de sódio e alteração de peso em humanos após alterações abruptas na ingestão diária de sódio.** O equilíbrio positivo de sódio continua por vários dias após o aumento da ingestão de sal. À medida que o volume de líquido extracelular aumenta, a excreção de sódio aumenta até que a nova ingestão inferior de sódio seja correspondida. É essa redução do sódio corporal e do líquido extracelular que fornece o estímulo para diminuir a excreção de sódio.

## Mecanismos do ramo aferente

Para que uma alteração no volume resulte em mudança na excreção de sal, a mudança no volume extracelular deve ser detectada. As alterações no volume extracelular estimulam os receptores de volume e pressão que detectam alterações concomitantes no volume intravascular, na pressão arterial ou na distensão de um leito vascular específico. O aparelho justaglomerular é um sensor de volume renal

que libera renina quando a pressão de perfusão é reduzida. Além de aumentar os níveis circulantes de angiotensina II (ver adiante), a estimulação desses receptores desencadeia alterações na concentração local de angiotensina, o que diminui profundamente a excreção de sal. Os receptores de volume do seio carotídeo aumentam o débito simpático em resposta à hipotensão. O aumento do tônus simpático da vasculatura renal diminui a excreção de sal. Nervos simpáticos renais e catecolaminas liberadas pela medula suprarrenal também estimulam a liberação de renina. Os átrios contêm grânulos secretores que, em resposta ao aumento do volume extracelular, liberam o peptídio natriurético atrial, que aumenta a excreção de sal e causa vasodilatação periférica. A ativação de receptores de volume localizados nos sinusoides intra-hepáticos participa na detecção de alterações no volume e no conteúdo de sal.

## Mecanismos dos ramos eferentes

Vários dos mecanismos eferentes, como a via da angiotensina/renina e o peptídio natriurético atrial, atuam, em parte, alterando a hemodinâmica glomerular, que, por sua vez, afeta a reabsorção tubular proximal de sal e água. A filtração glomerular é impulsionada pelo equilíbrio de duas forças opostas através da membrana capilar glomerular: a diferença na pressão hidrostática e a diferença na pressão osmótica coloide. O filtrado glomerular normal é virtualmente livre de proteínas. À medida que o plasma desce pelo capilar glomerular, a concentração de albumina aumenta, resultando, assim, em uma força motriz oncótica que se opõe à pressão hidrostática e diminui a taxa de filtração. Quando a pressão osmótica coloidal aumenta para corresponder à pressão hidrostática (uma condição chamada equilíbrio da pressão de filtração), a filtração cessa.

Como a arteríola eferente é um vaso de resistência, a pressão hidrostática peritubular é menor do que a pressão capilar glomerular. Além disso, a pressão oncótica capilar peritubular é mais alta do que a pressão hidrostática porque o líquido sem proteínas foi removido por filtração. Este equilíbrio de forças hidrostáticas e oncóticas no capilar peritubular favorece a reabsorção tubular de líquido do espaço extracelular dos túbulos de volta aos capilares. Dessa maneira, mudanças na hemodinâmica glomerular podem alterar a reabsorção tubular por meio da alteração das pressões oncótica e hidrostática capilar peritubular.

A reabsorção do líquido filtrado ocorre pelo transporte ativo de sódio do lúmen tubular para o espaço peritubular. O túbulo proximal é bastante “permeável”, por isso não pode manter grandes gradientes de concentração ou potencial elétrico. O sódio é despejado no espaço intercelular, resultando em hipertonicidade local. A água será absorvida por osmose através das células e das junções comunicantes. A remoção desse líquido para o capilar peritubular depende do equilíbrio das forças através

desse capilar, que é novamente a diferença nas forças hidrostáticas e coloides osmóticas. No entanto, como o capilar peritubular apresenta concentração de proteína mais alta e pressão hidrostática mais baixa do que um capilar comum, essas forças favorecem a reabsorção de líquido do espaço intercelular.

O sódio filtrado é reabsorvido passivamente do lúmen tubular para a célula epitelial em um gradiente de concentração. Ele é então transportado ativamente para o canal intercelular lateral, que se comunica diretamente com o espaço intersticial. Se a força para absorção pelo capilar for diminuída, alterações condutivas e/ou geométricas no complexo de junções firmes podem favorecer o aumento do *extravasamento de retorno* de líquido para o lúmen tubular, diminuindo, assim, a reabsorção total.

Em princípio, a excreção de sódio pode ser modificada pela alteração na quantidade filtrada ou reabsorvida. Na prática, tanto a taxa de filtração glomerular (TFG) quanto a reabsorção tubular devem ser consideradas na análise das ações do peptídio natriurético atrial e da angiotensina II.

## *Renina-angiotensina II-aldosterona*

A renina é liberada do aparelho justaglomerular em resposta à hipotensão ou à depleção do volume extracelular na ausência de hipotensão. A inervação adrenérgica também estimula a liberação de renina em resposta aos mesmos estímulos. Além disso, as prostaglandinas, o $K^+$ plasmático baixo e o aumento da liberação de $Na^+$ para a mácula densa também estimulam a liberação de renina. A renina converte o angiotensinogênio em angiotensina I que, por sua vez, é convertida por uma enzima conversora localizada na superfície das células endoteliais no hormônio ativo, a angiotensina II. A angiotensina II causa vasoconstrição periférica e diminui a excreção de sal nos túbulos proximal e distal.[3]

A angiotensina II aumenta a reabsorção do túbulo proximal do $Na^+$ pela constrição da arteríola eferente, o que incrementa a fração de filtração, levando ao aumento da pressão oncótica capilar peritubular, o que eleva a força motriz para a reabsorção do $Na^+$. O aumento da reabsorção resultará em concentração mais alta de muitos solutos no líquido tubular, incluindo a ureia. Com base em sua capacidade de serem reabsorvidos, esses solutos difundirão para fora do túbulo em uma extensão maior do que o normal. Uma vez que a difusão é impulsionada por uma diferença de concentração, o nível sanguíneo de ureia aumentará para um nível mais alto do que simplesmente previsto pela redução da TFG. De fato, a razão sérica ureia:creatinina é frequentemente elevada quando os níveis de angiotensina estão aumentados. A angiotensina II também estimula o permutador Na:H, causando aumento da reabsorção de Na pelas células.

A angiotensina II também estimula diretamente os transportadores de $Na^+$ no ramo ascendente espesso, o túbulo distal e no túbulo coletor inicial. Um efeito principal da angiotensina II na reabsorção de $Na^+$, entretanto, é estimular a liberação do hormônio esteroide aldosterona da zona glomerulosa do córtex da suprarrenal. No túbulo coletor e no túbulo distal final, a aldosterona aumenta o número de canais abertos de $Na^+$ (e também de $K^+$), levando ao aumento do influxo de $Na^+$ na célula e, consequentemente, aumento da saída na superfície basolateral através da $Na^+$,$K^+$-ATPase, que também é estimulada pela aldosterona. O $Na^+$ absorvido sob a influência da aldosterona é estimado em 50 a 100 mEq/dia, correspondendo a menos de 0,5% daquele filtrado. No entanto, como atua nos 50 a 100 mEq finais que escaparam da absorção, a aldosterona exerce um efeito crítico na excreção renal de sal e no equilíbrio do sódio corporal total. Na ausência de aldosterona, como na doença de Addison (ver Capítulo 214), os pacientes desenvolverão equilíbrio de sal negativo com depleção grave de sal e choque, a menos que a ingestão compense essa perda de sal.

### *Peptídio natriurético atrial*

O PNA é um peptídio de 28 aminoácidos liberado dos depósitos granulares dos átrios direito e esquerdo em resposta à sobrecarga de volume com distensão atrial ou após taquiarritmia atrial. O PNA inibe a liberação de renina e, portanto, inibe indiretamente a produção de angiotensina II. Em segundo lugar, o PNA inibe a produção de aldosterona independentemente da presença de angiotensina II, $K^+$ plasmático alto ou hormônio adrenocorticotrófico elevado. Terceiro, o PNA aumenta a taxa de filtração glomerular e, portanto, aumenta a quantidade de $Na^+$ disponível para excreção. Finalmente, o PNA inibe diretamente a reabsorção tubular de $Na^+$ no ducto coletor terminal.

### *Nervos renais*

Os nervos renais aumentam diretamente o tônus arterial aferente e eferente, e a redução resultante no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular favorecerá a retenção de $Na^+$. A estimulação desses nervos também leva à liberação de renina e angiotensina, o que resulta na retenção de sal. Neurônios simpáticos também estão presentes em aposição ao túbulo proximal e ramo ascendente espesso, onde sua estimulação resulta em aumento na absorção proximal de $Na^+$, mesmo quando não há alteração mensurável da taxa de filtração e dos níveis de renina e angiotensina.

## Regulação de volume

Embora algumas doenças envolvam perda de sal (p. ex., doença de Addison), a maioria dos distúrbios clínicos são devidos à retenção excessiva de sal. Nessas condições, os pacientes com dieta normal deixam de excretar a ingestão diária de sal e, como resultado, aumentam seu volume extracelular, que se manifesta clinicamente como edema. O distúrbio que resulta em retenção excessiva de sal (e, portanto, água) pode ser predominantemente uma falha na filtração ou (na maioria das vezes) reabsorção tubular excessiva. A retenção de sal é comumente observada na insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 53), cirrose (ver Capítulo 144) e síndrome nefrótica (ver Capítulo 113), bem como em muitas síndromes que causam insuficiência renal aguda e crônica (ver Capítulos 112 e 121).

## Insuficiência cardíaca

Na insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 53), a diminuição do débito cardíaco direto ativa vários barorreceptores. O resultado é aumento da atividade simpática, ativação do sistema renina-angiotensina e aumento dos níveis de angiotensina II. A constrição da arteríola eferente aumenta a pressão hidrostática capilar glomerular, mas reduz o fluxo plasmático renal. No início da insuficiência cardíaca, a taxa de filtração é mantida. Na insuficiência cardíaca grave, a taxa de filtração pode ser reduzida em decorrência do declínio substancial do fluxo plasmático renal. No entanto, a fração de filtração é sempre elevada porque o declínio no fluxo plasmático é sempre maior do que o declínio na taxa de filtração.

A pressão hidrostática capilar peritubular mais baixa (devido à filtração glomerular reduzida) e a concentração elevada de albumina (devido à fração de filtração elevada) favorecem o aumento da absorção do túbulo proximal, que é a principal causa de retenção de sal na insuficiência cardíaca. A angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona que, por sua vez, estimula a absorção de $Na^+$ no néfron mais distal.

Nem todos os pacientes com insuficiência cardíaca continuam a acumular sal. Após a retenção inicial de sal, a expansão do volume extracelular pode restaurar o débito cardíaco para níveis próximos ao normal, embora com um volume extracelular acima do normal. Nesse novo estado, os mecanismos compensatórios iniciais serão amplamente desativados: os níveis de angiotensina e aldosterona diminuirão, assim, como o tônus simpático. Nesse novo estado estacionário, a excreção de sal será igual à ingestão de sal. No entanto, se a insuficiência cardíaca piorar em decorrência, por exemplo, de mais danos ao miocárdio, o ciclo se repetirá. Na insuficiência cardíaca grave, o paciente permanecerá no estado de retenção de sal, alta renina-angiotensina-aldosterona, apesar da expansão maciça do volume extracelular. A fisiopatologia da insuficiência cardíaca, portanto, consiste em duas fases. A primeira é um estado de retenção de sal, renina alta, angiotensina alta e

aldosterona alta, no qual o volume extracelular se expandirá continuamente. A segunda fase é caracterizada por eixo renina-angiotensina-aldosterona normal, volume de líquido extracelular superior ao normal e equilíbrio externo de sal.

## Cirrose

A cirrose hepática (ver Capítulo 144) está uniformemente associada a distúrbios na excreção de sal e consequente desenvolvimento de edema e ascite. A hipertensão portal leva à transudação de líquido para a cavidade abdominal, com consequente depleção do volume intravascular. A vasodilatação periférica também provoca diminuição do "volume plasmático efetivo", com consequente retenção de sal.

Em geral, a retenção de sal parece preceder o desenvolvimento de ascite ou hipertensão portal. O principal estímulo é a ativação de receptores de volume localizados nos sinusoides intra-hepáticos. Esse aumento na pressão parece sinalizar ao rim para reter sal e água, causando expansão de volume. Em um momento em que o rim está retendo $Na^+$, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão normais, assim, como os níveis plasmáticos de renina e angiotensina. Embora o volume plasmático total esteja aumentado, a capacidade do leito esplâncnico é muito maior em pacientes cirróticos do que em indivíduos normais. Se o volume plasmático extraesplâncnico estiver esgotado ou efetivamente esgotado, devido à vasodilatação esplâncnica e ao aumento da capacidade, o mecanismo de retenção de sal é o mesmo que aquele induzido pela simples depleção do volume extracelular.

A ascite (ver Capítulo 137) não se deve apenas à hipertensão portal. Com o avanço da cirrose, a hipertensão portal progressiva contribui para a transudação excessiva de líquido para a cavidade peritoneal. Além disso, a albumina secretada pelos hepatócitos entra no sistema linfático, que a leva ao ducto torácico e depois à corrente sanguínea. Na cirrose, entretanto, a arquitetura danificada dos lobos hepáticos faz com que grande parte da albumina seja levada diretamente para o líquido ascítico. Assim, embora a concentração de albumina no líquido ascítico seja baixa o suficiente para ser classificada como um transudato, na verdade ela é muito mais alta do que a concentração de albumina no líquido extravascular em outras partes do corpo. Além disso, quando a função de síntese do fígado se deteriora e a concentração de albumina sérica diminui, a pressão oncótica baixa resulta na transudação de líquido para o espaço intersticial. A depleção de volume por qualquer uma dessas causas promove a retenção de sal por meio do aumento da angiotensina II e da aldosterona.

## Síndrome nefrótica e glomerulonefrite

A lesão imune do glomérulo resulta em proteinúria e, quase uniformemente, na retenção de sal. Quando a proteinúria é especialmente grave, desenvolve-se a síndrome nefrótica (ver Capítulo 113).

Na maioria dos adultos com síndrome nefrótica, o volume plasmático parece normal ou mesmo expandido. Os níveis de renina são baixos, mas a retenção de sal provavelmente é o principal fator causador da expansão do volume plasmático. Em muitos desses pacientes, a TFG está reduzida; como a excreção de sal depende da adequação da carga filtrada, a incapacidade de excretar a carga de sal é comum na glomerulonefrite avançada. No entanto, muitos pacientes manifestam retenção de sal enquanto a TFG ainda está normal. O aumento da permeabilidade glomerular que desencadeia a proteinúria nessas doenças também aumenta a filtração das proteases circulantes, que ativam o canal epitelial de Na no túbulo coletor, aumentando, assim, a reabsorção de Na.

## Interação de angiotensina II e prostaglandinas

A angiotensina II liga-se aos subtipos de receptor 1A na arteríola eferente, onde ativa a fosfolipase C, causando a liberação de trifosfato de inositol que, por sua vez, causa a liberação de cálcio intracelular que promove vasoconstrição. No entanto, outro produto da fosfolipase, denominado ácido araquidônico, é resultante na produção de prostaglandinas vasodilatadoras. Esse fenômeno explica a retenção de sal tipicamente observada no uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que são inibidores da síntese de prostaglandinas. Em pacientes com depleção de volume extracelular ou distúrbios edematosos, essa retenção de sal pode ser mais dramática e estar associada a sinais de lesão renal aguda (ver Capítulo 112).

## Regulação da tonicidade dos líquidos corporais

A tonicidade (osmolalidade) provavelmente é o parâmetro fisiológico humano mais regulado, e variações razoáveis na ingestão diária de água não alteram a osmolalidade em mais de 0,5%. A água é livremente permeável através da maioria das membranas celulares; então, nenhum gradiente osmótico existe entre os compartimentos de líquido do corpo. A única exceção a essa regra geral é a medula renal, onde a osmolaridade é muito maior do que em outras partes do corpo, por isso pode ajudar a concentrar a urina. A presença de uma grande família de canais de água (aquaporinas) em todas as membranas celulares permite que a água se difunda nas células quando a osmolaridade extracelular se altera. Assim, a ingestão de grande volume de água é seguida por uma redução na osmolalidade extracelular, fazendo com que a água seja difundida para dentro da célula. Essa troca causa um aumento

no volume celular, que geralmente é bem tolerado por mecanismos compensatórios, exceto em células que estão encerradas em compartimentos rígidos como o cérebro.

## A concentração sérica de Na depende do teor de água

A pressão osmótica é medida como a soma total de todos os solutos (em moles ou equivalentes) em determinado volume de líquidos corporais (em litros). O líquido corporal mais facilmente medido é o plasma, e uma boa aproximação da pressão osmótica pode ser obtida medindo a concentração de sódio, porque o sódio e seus contraíons (cloreto e bicarbonato) compreendem 90% da osmolalidade. Com apenas algumas exceções, uma concentração normal de sódio reflete a osmolalidade normal. Assim, os estados clínicos de baixa ou alta osmolalidade são frequentemente denominados hiponatremia e hipernatremia, respectivamente. Embora essa nomenclatura implique que o problema esteja relacionado ao sódio, a regulação da pressão osmótica é inteiramente uma função da regulação do teor de água e não do teor de sódio. Em um paciente com hiponatremia, o teor de sódio corporal total pode estar alto, baixo ou normal, mas sob a perspectiva da regulação osmolar, o teor de água está sempre alto. O conteúdo total de sódio dos líquidos corporais está mais intimamente relacionado ao volume extracelular total, enquanto a concentração de sódio está relacionada à osmolalidade ou ao conteúdo de água.

O equilíbrio do aporte e da excreção de água em relação à ingestão e à excreção de sódio determina a osmolalidade sérica. *Água livre* é o volume *de água livre de sódio* quando a solução salina isotônica é excluída. Por exemplo, 1,0 ℓ de cloreto de sódio a 0,45% é igual a 0,5 ℓ de soro fisiológico (NaCl a 0,9%) e 500 mℓ de água livre; então, a infusão de 1.000 mℓ de solução de NaCl a 0,45% aumenta o conteúdo de água livre em 500 mℓ.

A tonicidade do líquido corporal (medida no soro) reflete o equilíbrio do aporte de água livre em comparação com a eliminação de água livre. Apenas a produção de água livre renal é regulada; no estado de equilíbrio dinâmico, esta produção de água livre renal deve ser igual ao aporte de água livre menos as perdas não renais de água. O aporte de água livre é igual à ingestão mais a infusão intravenosa. As perdas não renais de água livre incluem perdas cutâneas e respiratórias insensíveis, bem como qualquer perda de água nas fezes.

## O aporte de água e a eliminação não renal de água são muito variáveis

A ingestão varia de acordo com a sede e os hábitos. A sede é estimulada pelo aumento na pressão osmótica dos líquidos corporais, bem como por estímulos não osmóticos, como hipotensão ou depleção do volume plasmático. Esses últimos

estímulos podem dominar e a sede, que é saciada apenas com líquidos hipotônicos, pode ser estimulada apesar da presença de hipo-osmolaridade. As perdas insensíveis aumentam conforme o aumento da temperatura ambiente, febre ou danos extensos à pele, como queimaduras (ver Capítulo 103). Essas variações podem ser muito grandes; por exemplo, a taxa máxima de suor é de cerca de 1 ℓ por hora.

A débito renal de água livre é uma função do volume da urina e da concentração dos solutos urinários. No túbulo proximal, onde mais de 60% do filtrado glomerular são reabsorvidos, a permeabilidade à água é tão alta que a pressão osmótica no final do segmento é semelhante à do plasma. O volume do filtrado glomerular que atinge a alça de Henle varia com a taxa de filtração glomerular e a magnitude da reabsorção do túbulo proximal. Conforme o líquido percorre o ramo ascendente espesso, a reabsorção de sal ativa combinada com a baixa permeabilidade à água causa a diluição do líquido tubular. O sal que é reabsorvido (sem muita água) é despejado na medula, estabelecendo uma região hiperosmolar. Esse gradiente proporciona força motriz para a reabsorção de água do ducto coletor. Quando o ramo ascendente espesso termina e o túbulo distal, que é denominado como um segmento diluidor cortical, inicia-se, a reabsorção de sal na presença de baixa permeabilidade à água continua a reduzir a tonicidade da urina a um terço da do plasma. O volume de líquido hipotônico atingindo o ducto coletor é de cerca de 25 ℓ/dia. Se o ducto coletor for relativamente impermeável à água, grande parte desse volume pode ser excretado. No outro extremo, se o ducto coletor for totalmente permeável à água e se o gradiente de concentração medular não for perturbado, então a água é reabsorvida ao máximo e apenas um pequeno volume de urina concentrada é excretado (talvez 0,5 ℓ a 1.200 mOsm/ℓ). A arginina vasopressina, que é o hormônio antidiurético humano (HAD), regula a permeabilidade do ducto coletor à água.

O HAD é sintetizado nos núcleos supraópticos e paraventriculares, onde é agrupado a várias neurofisinas e armazenado na neuro-hipófise. A sede é mediada por células adjacentes mescladas a células que sintetizam HAD. Os osmorreceptores hipotalâmicos modulam a liberação de HAD em resposta a alterações muito pequenas na osmolalidade plasmática. No entanto, abaixo de certa osmolalidade plasmática, o nível de HAD não diminui mais. Este valor preestabelecido (*set point*), que é característico de cada indivíduo, representa o *set point* do *osmostato*. O HAD é liberado na circulação, onde apresenta meia-vida curta. O HAD ativa dois tipos de receptores acoplados à proteína G: V1, que medeia a vasoconstrição no músculo liso vascular, e V2, que é expresso nas células principais do ducto coletor do rim. A membrana luminal dessas células é relativamente impermeável à água. No entanto, a ativação dos receptores V2 pelo HAD causa a inserção de um canal de água específico, a aquaporina 2, na membrana luminal do ducto coletor cortical e medular, levando ao aumento da absorção de água impulsionada pelo gradiente osmótico.

Outros fatores também podem estimular a liberação de HAD. Hipotensão (ver Capítulo 70), insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 53), cirrose (ver Capítulo 144) e depleção de volume intravascular estimulam a liberação de HAD ao ativar o seio carotídeo e os receptores atriais esquerdos. Diminuições no volume extracelular desencadeiam diminuição do *set point*, mas aumento na inclinação da relação entre a secreção de HAD e a osmolalidade. Em comparação com uma pessoa normovolêmica, a mesma osmolalidade plasmática em uma pessoa com depleção de volume está associada a um nível mais alto de HAD.

## Estados hipo-osmolares

A hiponatremia geralmente indica hipo-osmolaridade, mas há duas exceções. Primeiro, na hiperlipidemia acentuada (ver Capítulo 195), a porção aquosa do volume plasmático é reduzida. Como o $Na^+$ é encontrado apenas na fase aquosa, a concentração de $Na^+$ parece ser baixa (pseudo-hiponatremia). Em segundo lugar, a concentração sérica de $Na^+$ pode estar baixa na hiperglicemia (ver Capítulo 216); como a glicose não entra imediatamente nas células em pacientes com diabetes melito, ela retira água das células, levando à diluição da concentração sérica de $Na^+$. No entanto, o soro é hiperosmolar devido à concentração elevada de glicose osmoticamente ativa.

A análise de cada caso de hiponatremia verdadeira (hipo-osmolar) precisa considerar o aporte e a eliminação. O aporte de água livre menos as perdas insensíveis está elevado e/ou a produção renal de água livre está diminuída.

A capacidade do rim normal de excretar água livre em condições hemodinâmicas normais é grande – cerca de 20 ℓ /dia. Apenas raramente, como na polidipsia psicogênica, um paciente se torna hiponatrêmico simplesmente pelo aumento da ingestão de água. A característica marcante da polidipsia psicogênica é a hiponatremia com urina diluída ao máximo (osmolalidade bem abaixo de 100 mOsm/kg). Na maioria dos casos de hiponatremia, a capacidade normalmente grande do rim de excretar água livre está comprometida; portanto, mesmo o aporte normal de água pode causar hiponatremia.

### *Controle de diluição de urina*

Para que o rim gere um grande volume de urina, um volume suficiente precisa chegar ao segmento de diluição. A insuficiência renal aguda oligoanúrica (ver Capítulo 112) e a insuficiência renal crônica grave (ver Capítulo 121) são situações clínicas nas quais uma baixa TFG prejudica a chegada de volume suficiente de líquido ao segmento de diluição. Na hipotensão (ver Capítulo 98), na depleção do volume extracelular ou nos estados edematosos associados ao enchimento arterial, o

aumento da reabsorção tubular proximal resulta em diminuição da liberação para o segmento de diluição. No entanto, o aporte reduzido é um efeito relativamente menos importante em comparação com a elevação concomitante do HAD.

Para formar urina diluída, o sal tem de ser reabsorvido e a água deixada para trás pelas células saudáveis com processos de transporte ativo vigorosos. Para excretar grandes volumes de urina diluída, o túbulo tem de permanecer impermeável à água após a formação da urina diluída. Para atingir essa meta, a secreção de HAD tem de ser inibida.

A secreção de HAD pode ocorrer em resposta a estímulos osmóticos ou estímulos de volume. Hipotensão, depleção do volume extracelular e estados edematosos (insuficiência cardíaca, cirrose, nefrose) associados ao enchimento arterial insuficiente podem causar aumento dos níveis de HAD (Tabela 108.2). O HAD também está elevado no hipotireoidismo (ver Capítulo 213) e no hipocortisolismo (ver Capítulo 214), especialmente quando é causado por hipopituitarismo (ver Capítulo 211). Nesses pacientes, o débito cardíaco deprimido fornece um estímulo de volume para a secreção de HAD, embora os pacientes possam ser euvolêmicos ao exame físico. Alguns diuréticos (p. ex., os tiazídicos) exercem seus efeitos envenenando a absorção de sal no segmento de diluição cortical. A hipopotassemia grave diminui o transporte de sódio para fora das células do túbulo renal e, portanto, diminui a quantidade de sal que pode ser reabsorvida. Além disso, medicamentos como a clorpropamida aumentam a liberação de HAD, prejudicando a excreção de água e também aumentam a sensibilidade do túbulo renal ao HAD. Quando o túbulo se torna mais sensível, pode ocorrer hiponatremia, mesmo com pequenas entradas de água. Finalmente, um conjunto de distúrbios associados ao HAD elevado na ausência de estímulos de volume ou medicamentos é agrupado sob o título síndrome de secreção inapropriada de HAD (SIHAD; Tabela 108.3).

## *Hipo-osmolalidade decorrente de distúrbios de volume*

Em condições como depleção do volume extracelular ou depleção do volume plasmático efetivo, como ocorre na insuficiência cardíaca ou cirrose, a capacidade do rim de produzir grandes quantidades de urina diluída fica gravemente prejudicada. Esse comprometimento envolve dois defeitos: o HAD é secretado apesar da hipo-osmolaridade e, em menor extensão, da distribuição inadequada de líquido tubular ao segmento diluidor.

| Tabela 108.2 | Grupos de condições associadas à hipo-osmolalidade. |
|---|---|
| **CONDIÇÃO** | **EXEMPLO** |

| | |
|---|---|
| Depleção do volume extracelular e depleção efetiva do volume plasmático dos distúrbios edematosos | Insuficiência cardíaca, cirrose, nefrose |
| Síndrome de secreção inapropriada de HAD (SIHAD) | Ver Tabela 108.3 |
| Doenças endócrinas com euvolemia no exame físico | Hipotireoidismo |
| Aumento de HAD devido a medicações | Clorpropamida |
| Insuficiência renal | Aguda ou crônica |
| Diuréticos tiazídicos | Hipertensão arterial sistêmica em idosos |

HAD = hormônio antidiurético.

| Tabela 108.3 | Causas da síndrome da secreção inapropriada de HAD. |
|---|---|
| **PRODUÇÃO ECTÓPICA DE HAD POR TUMORES** | |
| Carcinoma broncogênico (ver Capítulo 182) | |
| Adenocarcinoma do pâncreas (ver Capítulo 185) | |
| Adenocarcinoma do duodeno (ver Capítulo 184) | |
| Carcinoma do ureter (ver Capítulo 187) | |
| Linfoma não Hodgkin (ver Capítulo 176) | |
| Doença de Hodgkin (ver Capítulo 177) | |
| Timoma (ver Capítulo 394) | |
| **DOENÇA PULMONAR** | |
| Tuberculose (ver Capítulo 308) | |
| Pneumonia (ver Capítulo 91) | |
| Aspergilose com cavitação (ver Capítulo 319) | |
| Abscesso pulmonar (ver Capítulo 84) | |
| Infecções crônicas do tórax (p. ex., bronquite; ver Capítulo 84) | |

| |
|---|
| Ventilação mecânica por pressão positiva (ver Capítulo 97) |
| **DOENÇA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL** |
| Tumor cerebral (ver Capítulo 180) |
| Encefalite (ver Capítulo 386) |
| Meningite (ver Capítulo 384) |
| Abscesso cerebral (ver Capítulo 385) |
| Lesão encefálica (ver Capítulo 371) |
| Hemorragia subaracnóidea (ver Capítulo 380) |
| Síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 383) |
| Lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) |
| Porfiria aguda intermitente (ver Capítulo 199) |
| Em resposta ao estresse (ver Capítulo 103) |
| **FÁRMACO-INDUZIDA** |
| Carbamazepina (ver Capítulo 369) |
| Desmopressina (ver Capítulo 212) |
| Ocitocina (ver Capítulo 212) |
| Alcaloides da *Vinca* (ver Capítulo 169) |
| Agentes alquilantes/antimetabólitos (ver Capítulo 169) |
| Interferonas |
| Anticonvulsivantes (ver Capítulo 375) |
| Agentes antipsicóticos (ver Capítulo 369) |
| Nicotina (ver Capítulo 29) |
| Ciclofosfamida (ver Capítulo 32) |
| Morfina (ver Capítulo 31) |
| Amitriptilina (ver Capítulo 369) |
| Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ver Capítulo 369) |
| 3-4-Metilenodioximetanfetamina (*ecstasy*; ver Capítulo 31) |

Os mecanismos aferentes em cada uma dessas situações clínicas estimulam a liberação de renina e a formação de angiotensina II. O volume de líquido que sai do

túbulo proximal para ir para a alça de Henle será, portanto, menor que o volume liberado para a alça em estados de expansão de volume. Consequentemente, o volume de água livre formado e posteriormente excretado diminuirá, embora a função da alça de Henle esteja normal. Como a quantidade de sal e água reabsorvidos no túbulo proximal é maior do que o normal, a concentração tubular de outras substâncias não tão permeáveis quanto a água também aumentará. Como a ureia e o ácido úrico são difundidos através da membrana tubular, eles serão reabsorvidos em uma extensão muito maior do que o normal, porque a diferença de concentração através da membrana é maior. Portanto, nessas situações, a concentração plasmática de ureia e ácido úrico tende a ser mais elevada do que o normal.

Em todas essas condições – depleção do volume extracelular, insuficiência cardíaca e cirrose – a secreção de HAD é aumentada devido à ativação dos receptores de volume. Esses pacientes precisam de osmolalidade mais baixa para suprimir a secreção de HAD e têm níveis mais altos de HAD em osmolaridades acima do ponto de ajuste. Esse alto nível de HAD, que é o fator predominante para o desenvolvimento da hipo-osmolalidade nessas condições, diminuirá ainda mais o volume de água livre que é excretado e acentuará a hiponatremia. A diminuição do volume de urina diluída que pode ser excretada não levará à hipo-osmolalidade, a menos que a ingestão de água do paciente seja maior do que a quantidade de água excretada. Para determinado defeito na excreção de água, a gravidade da hipo-osmolalidade é proporcional à ingestão de água. Na depleção do volume extracelular e na insuficiência cardíaca, o mecanismo da sede é ativado, com consequente aumento da ingestão hídrica. Não apenas a excreção de água diminui, mas também aumenta a ingestão de água.

### *Doença de Addison*

O hipoaldosteronismo está tipicamente associado à hiponatremia, em grande parte devido à depleção de volume extracelular que é uma característica dessa doença. A depleção de volume é resultante da diminuição na reabsorção de sal no ducto coletor devido à ausência de aldosterona. Ao contrário de outros pacientes com depleção do volume extracelular, a excreção urinária de sódio será alta nesses pacientes. A deficiência de glicocorticoides também pode contribuir para o desenvolvimento de hiponatremia (ver adiante).

### *Hiponatremia induzida por tiazídicos*

A hiponatremia associada ao uso de tiazídicos, que é a causa mais comum de hiponatremia fármaco-induzida, ocorre em cerca de 9% dos pacientes tratados.[3b] No entanto, os diuréticos estão entre os medicamentos mais usados, senão os mais

amplamente, de modo que o número absoluto de pacientes afetados é enorme. A maioria desses pacientes é idosa e do sexo feminino; quando desenvolvem hiponatremia, geralmente está associada a aumento adequado da sede e retenção de água decorrente da depleção de volume. Em pelo menos 50% dos pacientes com esse efeito adverso, a causa foi associada a um polimorfismo que reduz a atividade do transportador de prostaglandina, possibilitando, assim, que as moléculas normalmente produzidas pelas células principais permaneçam na urina e ativem uma via de sinalização que causa maior permeabilidade à água. Assim, o ducto coletor, que normalmente é impermeável à água na ausência de HAD, passou a ter permeabilidade à água finita. Os tiazídicos reduzem a geração de água livre porque inibem a reabsorção de $Na^+$ no segmento de diluição. Além disso, a depleção de volume leve causada pelos tiazídicos induz diminuição na liberação de líquido para fora do túbulo proximal, reduzindo ainda mais o volume de urina diluída gerada pelo rim.

### *Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)*

Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas e as prostaglandinas inibem o efeito do HAD no ducto coletor. Assim, os AINEs aumentam a sensibilidade do túbulo ao HAD. Esse efeito por si só não prejudicará a absorção de água livre, a menos que o nível de vasopressina esteja aumentado, como costuma acontecer em pacientes com depleção de volume. Além disso, as prostaglandinas também aumentam os efeitos da angiotensina II. Quando os AINEs são administrados a pacientes de depleção de volume com angiotensina II elevada, o efeito da angiotensina II é potencializado, a fração de filtração aumenta, a reabsorção tubular proximal de água aumenta e a distribuição distal de água diminui. Como resultado, a excreção de água livre diminui.

## Síndrome da secreção de HAD inadequada (SIHAD)

Com ingestão constante de sal e baixa ingestão de água, o HAD não causa grandes perturbações. Se a ingestão de água for aumentada, entretanto, a excreção de água não aumenta proporcionalmente, e a água retida causa aumento no peso. A osmolalidade plasmática e, portanto, a concentração sérica de $Na^+$ diminuem. Acompanhando o aumento de peso está um aumento na excreção de sal. Se a ingestão de água voltar a níveis baixos, a diurese de sal para. Assim, é a retenção de água que causa o aumento da excreção de sal.

Se grandes volumes de água forem ingeridos na presença de altas concentrações de HAD, os grandes volumes de urina diluída na alça de Henle serão todos reabsorvidos no ducto coletor. A água reabsorvida será retida e distribuída nos vários

compartimentos de líquidos, levando, assim, à diminuição na pressão osmótica dos líquidos corporais, refletida por medições da osmolalidade plasmática ou concentração sérica de $Na^+$, ambas as quais estarão baixas. Dois terços da água retida irão para as células e um terço permanecerá no espaço extracelular. Como a água não é compressível, o volume do espaço intravascular aumentará. O aumento subclínico no volume extracelular (o paciente parece euvolêmico no exame físico) levará à diminuição na reabsorção de sal. Os mecanismos são inversos àqueles que produzem retenção de sal na depleção de volume. Na expansão de volume, a angiotensina II e a aldosterona estarão suprimidas, o fluxo plasmático renal e a filtração glomerular tenderão a ser maiores do que o normal e a fração de filtração será menor do que o normal. A quantidade de líquido reabsorvido no túbulo proximal será menor e os solutos como a ureia e o ácido úrico serão mais diluídos e, portanto, menos propensos a se difundir para fora do túbulo. O nível de creatinina plasmática também será normal ou ligeiramente abaixo do normal como um reflexo do pequeno aumento na taxa de filtração glomerular.

A síndrome de SIHAD (ver Tabela 108.3)[4] é observada em tumores que secretam HAD. Em várias anormalidades pulmonares e distúrbios do SNC, a secreção de HAD aumenta por motivos desconhecidos. Uma série de medicamentos também está associada à SIHAD.[5]

## Hipo-osmolalidade devido a distúrbios endócrinos com euvolemia

Vários problemas podem levar à diminuição da excreção de água em pacientes com hipotireoidismo (ver Capítulo 213), que geralmente apresentam níveis elevados de HAD, talvez pela redução no débito cardíaco. No entanto, a hipo-osmolalidade frequentemente é desproporcional aos sinais clínicos de diminuição do débito cardíaco. O hormônio tireoidiano também parece necessário para manter o número de bombas de sódio nos rins; como a reabsorção de sal no ramo ascendente da alça de Henle depende do bombeamento de sódio, mais $Na^+$ será perdido na urina.

A deficiência de glicocorticoides, especialmente no hipopituitarismo, leva ao aumento da liberação de HAD. O débito cardíaco fica diminuído; mas, assim como no hipotireoidismo, provavelmente um estímulo sem volume para o HAD contribui.

## Hipovolemia

A hipovolemia, que é a contração do volume intravascular, pode ser causada por doenças renais e não renais (Tabela 108.4).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da hipovolemia dependem de sua magnitude, da velocidade de desenvolvimento e de qual líquido foi perdido. Uma anamnese detalhada geralmente revelará sangramento subjacente, poliúria, perdas gastrintestinais, medicamentos e diaforese. No entanto, a perda gradual de volume com contração de volume intravascular de menos de 5%, pode ser assintomática e associada a poucos achados físicos. A contração do volume intravascular de 5 a 15% geralmente manifesta sintomas e sinais, muitas vezes incluindo tontura postural e fraqueza. A sede é comum conforme a perda de volume piora. O colapso hemodinâmico (choque hipovolêmico; ver Capítulo 98) pode ocorrer quando a perda de volume é mais rápida.

| Tabela 108.4 | Causas de hipovolemia absoluta e relativa. |
|---|---|
| **RENAIS** | |
| **Absoluta** | |
| Diuréticos | |
| Tubulopatias perdedoras de sódio herdadas | |
| Doenças tubulointersticiais | |
| Obstrução parcial ou etiologia pós-obstrução | |
| Doenças endócrinas (p. ex., hipoaldosteronismo, insuficiências suprarrenais) | |
| **Relativa** | |
| Síndrome nefrótica | |
| **EXTRARRENAIS** | |
| **Absoluta** | |
| Hemorragia | |
| Perda de líquido gastrintestinal (diarreia, vômito, ileostomia ou secreções de colostomia) | |
| Perda de líquido da pele (queimaduras, suor) | |
| Perda de líquido respiratório | |
| **Relativa** | |

Perda para o terceiro espaço

Sepse

No exame físico, a pressão venosa jugular (PVJ) geralmente será menor que 5 $cmH_2O$ na ausência de fatores de confusão. Achados como turgor reduzido da pele ou do globo ocular e mucosas secas não são indicadores confiáveis de hipovolemia.

Além da oligúria com alta osmolalidade urinária e baixa concentração urinária de sódio (< 20 mEq/ℓ), a hemoconcentração pode elevar o nível de hemoglobina, a menos que o paciente esteja sangrando. A concentração sanguínea de ureia aumentará, muitas vezes de modo desproporcional à elevação do nível sérico de creatinina. A concentração de albumina sérica frequentemente aumenta com perdas gastrintestinais, urinárias ou cutâneas de líquidos sem albumina, mas diminui quando acompanhada de perda de albumina (p. ex., proteinúria, enteropatia com perda de proteína e queimaduras). A perda de líquidos hipotônicos com ingestão ou reposição inadequada de água resulta em hipernatremia. A hipopotassemia com alcalose metabólica frequentemente acompanha vômitos e hipovolemia induzida por diuréticos tiazídicos e diuréticos de alça. Em comparação, a diarreia geralmente está associada a acidose metabólica sem hiato aniônico. A insuficiência suprarrenal geralmente está acompanhada por hiperpotassemia e acidose metabólica leve.

Hipovolemia intravascular relativa também é observada na vasodilatação que geralmente acompanha a *sepse* (ver Capítulo 100), embora nenhum líquido tenha sido perdido para fora do corpo. Esses pacientes podem estar em estado grave, mas tipicamente apresentarão extremidades quentes, ao contrário dos pacientes em choque cardiogênico ou hipovolêmico verdadeiro (ver Capítulo 98). No entanto, a perfusão tecidual reduzida na sepse pode rebaixar o nível de consciência e causar oligúria, níveis elevados de ureia e creatinina e acidose láctica.

## TRATAMENTO

### Hipovolemia absoluta

A meta principal do tratamento da hipovolemia é restaurar a integridade hemodinâmica e a perfusão tecidual (ver Capítulo 98). O manejo inclui tratamento da doença causal subjacente quando possível, reposição do déficit de volume e infusão de líquidos para manter o volume, apesar de quaisquer perdas contínuas.[5b]

A reposição volêmica começa, às vezes, com infusão rápida de líquido para avaliar a resposta da frequência cardíaca, da pressão arterial e da atividade mental do paciente. Por exemplo, infusão rápida de 500 mℓ de

solução salina isotônica ou solução de Ringer com lactato em 20 a 30 minutos é útil se a volemia do paciente não for conhecida.[6] Uma avaliação hemodinâmica intervencionista é, às vezes, útil para orientar a reposição volêmica inicial, mas nem o monitoramento hemodinâmico invasivo de rotina nem a reposição volêmica direcionada por metas são recomendados.[A1]

A reposição volêmica deve ser orientada pelo monitoramento contínuo dos parâmetros clínicos, em vez de estimativas *a priori* de déficit de volume.[7] A infusão de 1.000 mℓ de solução salina isotônica aumenta o volume plasmático em cerca de 300 mℓ, enquanto 1.000 mℓ de soro glicosado a 5% distribuem-se uniformemente por todos os compartimentos de líquidos corporais, e aproximadamente apenas 10 a 15% permanecem no compartimento intravascular.

Para acidose metabólica associada (ver Capítulo 110), o bicarbonato de sódio hipertônico pode ser adicionado à solução salina semi-isotônica para reposição isotônica apropriada para a anormalidade ácido-básica. Da mesma forma, a adição de cloreto de potássio é indicada para pacientes com depleção de potássio concomitante (ver Capítulo 109). A administração de soluções coloides geralmente não é melhor do que a infusão de soluções cristaloides para reposição volêmica. No entanto, os hemoderivados são essenciais para a hemorragia, e as soluções coloides podem ser úteis para pacientes queimados (ver Capítulo 103) e vítimas de traumatismo fora do hospital. Soluções cristaloides equilibradas (p. ex., solução de Ringer com lactato ou Plasma-Lyte A®)[a] são preferidas em relação à solução salina normal para pacientes críticos,[A2] mas não mostraram benefício incremental em pacientes não críticos.[A3]

Hipovolemia relativa devido à vasodilatação periférica exige tratamento da causa subjacente, como sepse (ver Capítulo 100) ou anafilaxia (ver Capítulo 238). Enquanto esse tratamento está sendo instituído, a infusão de solução cristaloide isotônica é mantida até que a resistência vascular e a capacitância sejam normalizadas. Esses pacientes também podem necessitar de terapia vasoconstritora (ver Capítulo 100).

## Hipervolemia

A hipervolemia é a expansão principalmente do volume extravascular devido à retenção renal primária ou secundária de sódio (Tabela 108.5).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas dependem do volume e da distribuição relativa do líquido acumulado. Manifestações particularmente prejudiciais de hipervolemia incluem hipertensão arterial sistêmica, congestão pulmonar, derrames pleurais com função respiratória comprometida, hepatopatia congestiva, ascite e edema periférico que pode ser grave o suficiente para comprometer a integridade da pele e predispor o paciente à celulite (ver Capítulo 412).

No exame físico, a insuficiência cardíaca esquerda está associada à congestão venosa pulmonar manifestada por crepitações pulmonares (ver Capítulo 52), e a insuficiência cardíaca secundária está associada a distensão venosa jugular (Figura 45.2), edema periférico, congestão hepática e até ascite (ver Figura 137.4). O edema periférico depressível (ver Figura 45.6) geralmente implica 3 ℓ de volume intersticial em excesso. Os derrames pleurais geralmente são manifestação de insuficiência cardíaca direita e esquerda combinada (ver Capítulos 52 e 53). A insuficiência cardíaca por si só está ligada associada a pressões arteriais sistêmicas normais ou elevadas. A hipotensão relativa sugere insuficiência cardíaca mais grave ou até choque cardiogênico (ver Capítulo 99). Quando a hipotensão é causada por hipertensão portal (como na cirrose) ou hipoalbuminemia, as manifestações clínicas podem ser semelhantes à insuficiência cardíaca, exceto que a pressão venosa jugular estará baixa, não alta.

Os exames laboratoriais podem fornecer evidências da doença cardíaca, pulmonar ou hepática. Observa-se nível elevado de peptídio natriurético cerebral (BNP) na insuficiência cardíaca e em outros estados de sobrecarga venosa central. Hipoalbuminemia ocorre tanto na cirrose quanto na síndrome nefrótica, mas a última está associada a proteinúria acentuada (ver Capítulo 113). Nível sérico elevado de creatinina sugere insuficiência renal aguda ou crônica, que pode ser intrínseca ou devido a insuficiência cardíaca avançada (síndrome cardiorrenal) ou cirrose hepática (insuficiência hepatorrenal).

| Tabela 108.5 | Estados primários e secundários de retenção renal de sódio. |
|---|---|
| **PRIMÁRIOS** | |
| Insuficiência renal oligúrica | |
| Doença renal crônica | |
| Doença glomerular, incluindo síndrome nefrótica | |
| Obstrução renovascular bilateral grave | |

| |
|---|
| Excesso de mineralocorticoide |
| Tubulopatias hereditárias de retenção de sódio |
| **SECUNDÁRIOS** |
| Insuficiência cardíaca |
| Cirrose |
| Edema idiopático |

## TRATAMENTO

O tratamento tem de ser direcionado com base na causa subjacente para otimizar os parâmetros hemodinâmicos na insuficiência cardíaca (ver Capítulo 53), melhorar a função hepática (ver Capítulo 144) ou tratar a síndrome nefrótica (ver Capítulo 113). A redução do excesso de volume exige equilíbrio de sódio negativo, que pode ser alcançado por diuréticos ou por restrição dietética de sódio – ou, se essas medidas falharem, por remoção de líquido extracorpóreo por ultrafiltração.

### Diuréticos

Os diuréticos (Tabela 108.6) aumentam a excreção urinária de sódio ao inibir a reabsorção tubular (e-Figura 108.1).

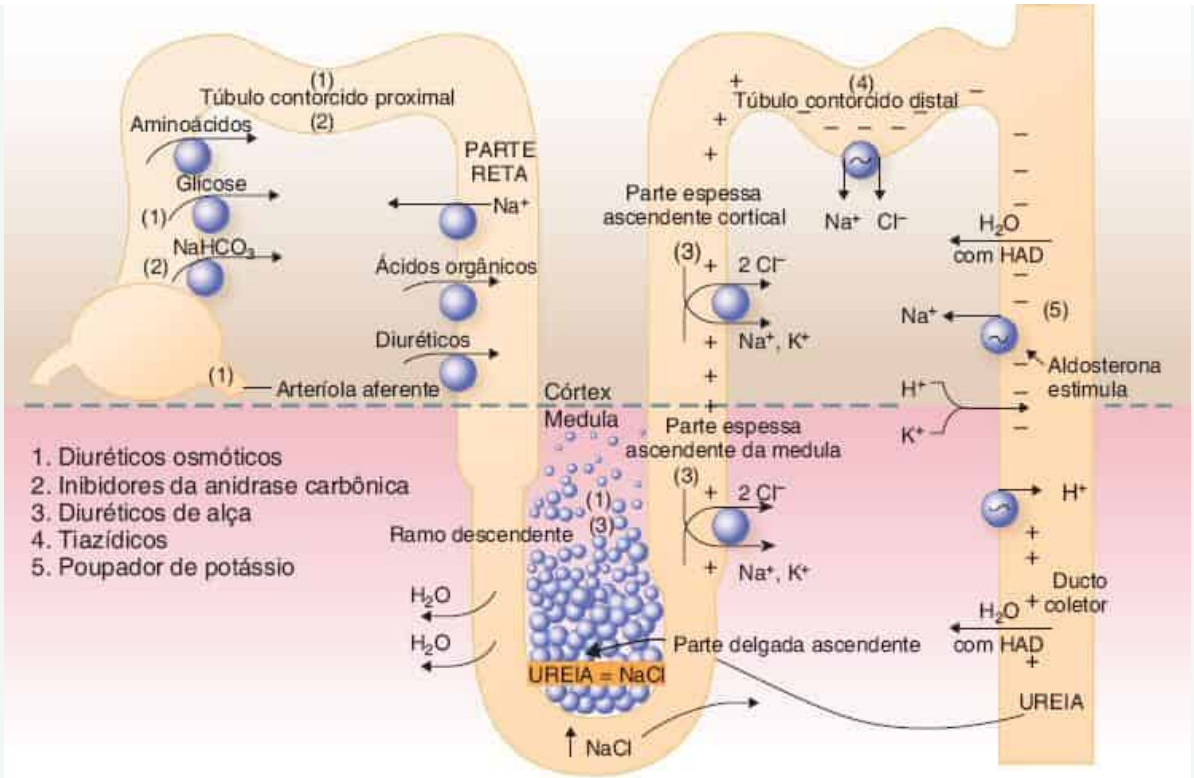


**E-FIGURA 108.1 Principais processos de transporte ao longo dos segmentos do néfron e locais primários de ação dos diuréticos.** O local de ação dos diuréticos é mostrado por números entre parênteses em cada segmento do néfron; os números correspondem aos próximos aos diuréticos listados na seção inferior esquerda da figura. HAD = hormônio antidiurético. (De Kokko JP. Diuretics. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.)

## Natriuréticos de alça

Os diuréticos de alça são os mais potentes, mesmo em pacientes com função renal relativamente comprometida. Os diuréticos de alça induzem a perda de sódio ao inibir o influxo acoplado de $Na^+$, $Cl^-$ e $K^+$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que é responsável pela reabsorção de cerca de 25% do sódio filtrado. Os diuréticos de alça também causam hipercalciúria e são úteis em alguns estados hipercalcêmicos (ver Capítulo 232). Os efeitos colaterais incluem hipopotassemia e alcalose metabólica.

## Natriuréticos do túbulo distal

Os natriuréticos do túbulo distal geralmente são usados nas mesmas condições que os natriuréticos de alça, exceto para doença renal crônica e distúrbios do metabolismo do cálcio. Os natriuréticos do túbulo distal bloqueiam o mecanismo de cotransporte de cloreto de sódio através das membranas plasmáticas apicais no túbulo distal. Os natriuréticos tiazídicos promovem hipocalciúria e retenção de cálcio e são úteis no

tratamento de estados hipercalciúricos, incluindo algumas formas de nefrolitíase (ver Capítulo 117). Como os diuréticos de alça, os diuréticos tiazídicos podem causar hipopotassemia e alcalose metabólica.

**Natriuréticos do ducto coletor**

A espironolactona e a eplerenona competem com a aldosterona e inibem a absorção de sódio no ducto coletor, onde também suprimem a secreção de potássio. O triantereno e a amilorida, que bloqueiam diretamente a captação de sódio ao bloquear as células dos ductos coletores, também suprimem a secreção de potássio. Como resultado, esses agentes do ducto coletor são usados em combinação com natriuréticos tiazídicos e de alça para evitar hipopotassemia, mas hiperpotassemia é uma complicação de seu uso imprudente. A espironolactona e a eplerenona são úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por hiperaldosteronismo secundário (como cirrose com ascite), na promoção da natriurese em pacientes hipopotassêmicos e no bloqueio competitivo de receptores mineralocorticoides não epiteliais em pacientes com disfunção ventricular esquerda (ver Capítulo 53). A nesiritida, uma versão recombinante de um peptídio natriurético cerebral de ocorrência natural, é útil para pacientes com insuficiência cardíaca quando combinada com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (enalapril).A4

**Natriuréticos do túbulo proximal**

Os natriuréticos do túbulo proximal raramente ou nunca são usados como terapia primária, mas ocasionalmente são úteis como suplementares aos natriuréticos de alça quando estes isoladamente não são efetivos o suficiente. A acetazolamida, que é um inibidor da anidrase carbônica, bloqueia a reabsorção proximal do bicarbonato de sódio e pode levar à acidose hiperclorêmica, ao contrário de todos os outros natriuréticos, que atuam em locais antes do néfron distal tardio. A metolazona bloqueia a absorção de cloreto de sódio no túbulo proximal, bem como no túbulo distal inicial, mas pode causar fosfatúria.

**Terapia diurética combinada**

Pacientes com graus acentuados de avidez renal de sódio podem ser resistentes às doses convencionalmente recomendadas de um agente diurético individualmente e podem ser necessárias combinações que atuem em diferentes locais ao longo do néfron. Adicionar tolvaptana (um antagonista do receptor arginina vasopressina V2, iniciando com 15 mg, 1 vez/dia e aumentado até 60 mg, 1 vez/dia) à furosemida pode aumentar a diurese inicial, especialmente em pacientes que apresentam insuficiência

cardíaca aguda (e ainda mais em pacientes que também apresentam hiponatremia ou disfunção renal). No entanto, a adição de tolvaptana à furosemida não melhora ainda mais a dispneia, talvez por não ser um venodilatador.[A5,A6] As concentrações plasmáticas de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fosfato devem ser monitoradas cuidadosamente nesses pacientes.

A restrição de sódio não aumenta claramente o equilíbrio hídrico negativo em relação ao que pode ser alcançado apenas com a furosemida.[A7] Se o sódio na dieta não for restringido, no entanto, os pacientes necessitarão de doses mais altas de diuréticos e pode ocorrer reacúmulo do líquido. A restrição de sódio a 50 a 100 mmol/dia, o que exige a abstenção de adição de sal, bem como de alimentos ricos em sódio, pode, portanto, ser útil. Os substitutos do sódio também podem ser úteis, mas devem ser usados com cautela para evitar hiperpotassemia se o substituto do sal contiver potássio. A ingestão calórica e a nutrição devem ser monitoradas para garantir que uma dieta hipossódica não cause desnutrição proteico-energética. A restrição hídrica não é apropriada para a hipervolemia e pode ser prejudicial, a menos que a concentração plasmática de sódio seja inferior a 135 mmol/ℓ ou que se desenvolva hiponatremia sintomática.

## Ultrafiltração extracorpórea

Um pequeno subgrupo de pacientes com comprometimento renal sobreposto ou resistência extrema à ação natriurética pode exigir a remoção direta do excesso de volume por ultrafiltração, hemodiálise ou diálise peritoneal (ver Capítulo 122).

**Tabela 108.6** **Diuréticos e outros medicamentos natriuréticos.**

| DIURÉTICOS DE USO COMUM | VARIAÇÃO DA DOSE DIÁRIA | REAÇÕES ADVERSAS | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|
| Tiazídicos (oral) | | Erupções cutâneas, neutropenia, trombocitopenia, | Geralmente não são efetivos quando a TFG é inferior a 30 a 40 mℓ/min |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | hiperglicemia, hiperuricemia | (metolazona, 20 a 30 mℓ/min) |
| Hidroclorotiazida | 25 a 100 mg | | |
| Metolazona | 2,5 a 5 mg | | |
| Clortalidona | 20 a 50 mg | | |
| Diuréticos de alça (orais ou intravenosos) | | Ototoxidade em altas doses | Início rápido, curta duração<br>Doses divididas na função renal normal; administrar IV em quadros agudos ou se a absorção gastrintestinal estiver reduzida<br>Pode usar até 500 mg de furosemida (ou equivalente) na insuficiência renal grave |
| Furosemida | 20 a 320 mg | | |
| Bumetanida | 1 a 8 mg | | |
| Torsemida | 20 a 200 mg | | |
| Poupadores de potássio | | Hiperpotassemia | Não muito potentes |
| Espironolactona | 25 a 400 mg | | |
| Triantereno | 25 a 100 mg | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Amilorida | 5 a 20 mg | | |
| Eplerenona | 25 a 50 mg | | |
| Vaptanas | | Constipação intestinal, aumento da sede, hiperglicemia, hepatotoxicidade | Usadas predominantemente para hiponatremia |
| Tolvaptana | 15 a 60 mg | | |
| Conivaptana | 20 a 40 mg IV | | |

TFG = taxa de filtração glomerular.

## Hiponatremia

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A hiponatremia, que é a concentração plasmática de sódio inferior a 136 mmol/ℓ, costuma ser um achado incidental em exames laboratoriais de rotina ou como parte da investigação de outras síndromes clínicas. A hiponatremia pode ser hipertônica, isotônica ou hipotônica.[8] A hiponatremia hipertônica é causada por acúmulo de solutos efetivos que não contêm sódio, como concentrações muito altas de glicose em pacientes diabéticos ou manitol ou glicerol administrado de forma exógena. A hiponatremia isotônica não é acompanhada por anormalidade em outros eletrólitos e quase sempre reflete pseudo-hiponatremia de hiperlipidemia ou hiperglobulinemia acentuada.

A hiponatremia hipotônica sempre reflete um distúrbio subjacente importante com retenção anormal de água corporal (ver Tabela 108.2). A hiponatremia hipotônica pode ser ainda classificada como hipervolêmica (p. ex., insuficiência cardíaca [ver Capítulo 53], cirrose com ascite [ver Capítulo 144], insuficiência renal avançada [ver Capítulo 121]) ou hiponatremia hipovolêmica (mais sódio do que água é perdido pelo sistema digestório [diarreia] ou na urina [p. ex., diuréticos tiazídicos], ou líquido de reposição ingerido ou administrado é mais hipotônico do que o líquido perdido).

Os sinais/sintomas da hiponatremia hipotônica dependem de sua duração, gravidade e velocidade de desenvolvimento.[9] Quando se desenvolve ao longo de horas a dias, inchaço cerebral agudo ou edema cerebral pode se manifestar como

cefaleia, letargia, convulsões e diminuição dos níveis de consciência que podem levar ao coma e à morte, especialmente em mulheres entre a menarca e a menopausa.[10] Por comparação, se o declínio na concentração de sódio plasmático for mais gradual, a adaptação osmótica evita o aparecimento de manifestações clínicas graves, mesmo com hiponatremia grave (concentração plasmática de sódio < 120 mmol/ℓ).

Uma avaliação cuidadosa, incluindo a revisão dos valores de sódio plasmáticos anteriores, ajudará a determinar a velocidade de declínio e fornecerá pistas importantes sobre a causa (Figura 108.3). O exame físico deve avaliar se existe hipervolemia (ver Capítulo 52). Por outro lado, hipotensão ortostática e taquicardia sugerem hipovolemia. Ureia sanguínea, eletrólitos plasmáticos, glicemia e osmolalidade devem ser verificados para permitir a comparação da osmolalidade plasmática medida com a calculada de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Osmolalidade plasmática (mOsm/kg)} = 2Na^{+}\ (\text{mmol/}\ell) + (\text{ureia sanguínea [mg/d}\ell]/2{,}8) + (\text{glicose [mg/d}\ell]/18)$$

Outros exames laboratoriais em pacientes selecionados devem incluir provas de função hepática e dosagem de creatinina plasmática, ácido úrico, hormônio tireoestimulante (TSH) e concentrações de cortisol; se indicado, um teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) deve ser realizado (ver Capítulo 214). Níveis simetricamente elevados de ureia e creatinina apontam para doença renal intrínseca, enquanto a elevação desproporcional da ureia em relação à creatinina sugere hipovolemia com tendência à azotemia pré-renal (ver Capítulo 112). Por outro lado, níveis muito baixos de ureia e ácido úrico são típicos de SIHAD e da síndrome de perda de sal cerebral (consulte Hiponatremia normovolêmica e hipovolêmica).

Cerca de 85% dos pacientes internados com hiponatremia apresentam hiponatremia verdadeira, cerca de 25% deles estão hipovolêmicos, cerca de 25% apresentam um estado edematoso, cerca de um terço estão normovolêmicos e o restante geralmente apresenta insuficiência renal. Uma vez que a concentração plasmática de sódio diminui em aproximadamente 1,6 mmol/ℓ para cada aumento de 100 mg/d ℓ (5,5 mmol/ ℓ ) da concentração plasmática de glicose, a elevação acentuada na concentração plasmática de glicose pode causar hiponatremia *hipertônica*. Em contraste com a hiperglicemia, ureia elevada não altera a concentração plasmática de sódio, embora a ureia contribua para a mensuração laboratorial da osmolalidade plasmática; portanto, um paciente hiponatrêmico com um exame laboratorial normal ou com resultado elevado de osmolalidade plasmática

que pode ser totalmente atribuído à elevação de ureia deve ser considerado como tendo hiponatremia hipotônica.

Uma discrepância na qual a osmolalidade plasmática medida excede a osmolalidade plasmática calculada, mesmo depois da medição da glicose e da ureia, indica a existência de um pequeno soluto não identificado (hiato osmolar), incluindo alcoóis (p. ex., etanol, metanol, etilenoglicol e álcool isopropílico) e ânions orgânicos de ácidos fracos, que aumentam o hiato aniônico plasmático. Como essas pequenas moléculas não afetam o movimento da água, o equilíbrio hídrico do paciente é determinado pela concentração plasmática de sódio. No entanto, o hiato osmolar deve levar à investigação completa para envenenamento, intoxicação ou acidose orgânica (ver Capítulo 110).

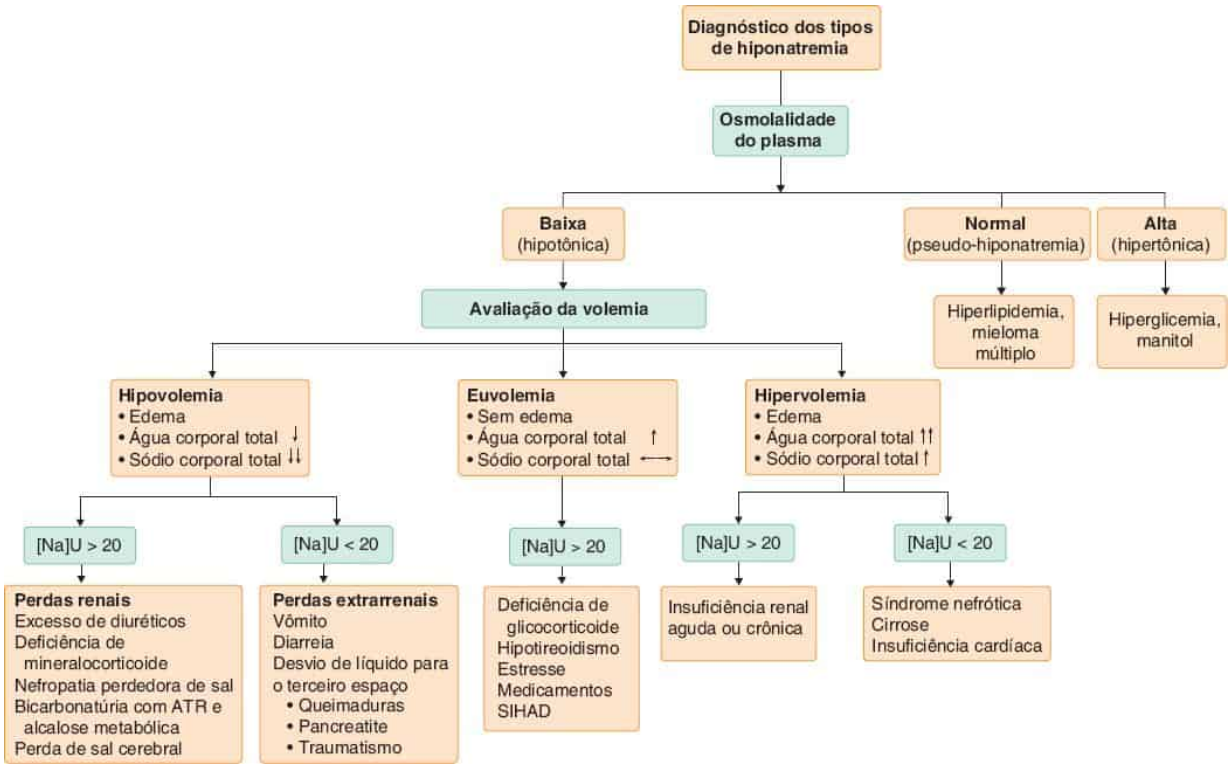


**FIGURA 108.3** **Abordagem diagnóstica para hiponatremia.** ATR = acidose tubular renal; SIHAD = síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético; [Na]U = concentração urinária de sódio. (Adaptada de Alterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension.* Philadelphia: Saunders; 1999:256. Dados de Cohen DM, Ellison DH. Evaluating hyponatremia. *JAMA*. 2015;313:1260-1261.)

Assim que a hiponatremia hipotônica verdadeira for estabelecida, a avaliação visa classificar a causa em uma das três categorias com base na volemia do paciente (ver Figura 108.3). Resultados de provas de função hepática anormais podem fornecer suporte auxiliar para doença hepática e estado hiponatrêmico hipervolêmico. O diagnóstico de insuficiência cardíaca deve ser realizado clinicamente, mas pode ser auxiliado pelo nível de BNP, radiografia torácica ou ecocardiografia (ver Capítulo 52).

Quando não existe edema clinicamente evidente, a baixa concentração de sódio na urina (< 20 mmol/ℓ) ou a baixa excreção fracionada de sódio (< 1%) sugerem o diagnóstico de hiponatremia hipovolêmica secundária a perdas extrarrenais ou perdas renais que ocorreram anteriormente e que diminuíram desde então. Na hipovolemia causada por perdas renais contínuas, a concentração de sódio na urina pode permanecer alta apesar da hipovolemia, mas a excreção fracionada de ureia também pode ser baixa (< 35%). Alta concentração urinária de potássio é sugestiva de uso de diuréticos que depletam potássio, enquanto a concentração urinária de potássio é baixa (< 20 mmol/ℓ) se o potássio estiver perdido em razão de diarreia ou vômito.

O conjunto de hiponatremia hipotônica sem hipovolemia, hipervolemia, hipotireoidismo ou insuficiência suprarrenal combinada a baixas concentrações de ureia plasmática e ácido úrico sugere fortemente SIHAD. A concentração de sódio na urina é, tipicamente, superior a 40 mmol/ℓ, muitas vezes superior a 100 mmol/ℓ. A falta de melhora sustentada após infusão rápida de solução contendo sal sugere o diagnóstico de SIHAD e deve levar a uma pesquisa da sua causa (ver Tabela 108.3). Uma radiografia ou tomografia computadorizada de tórax pode ajudar a identificar lesões intratorácicas que estão associadas com SIHAD.

## Hiponatremia hipervolêmica

Na hiponatremia hipervolêmica há excesso água e de sódio, mas o excesso de água é maior que o de sódio. As causas mais frequentes são insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), cirrose descompensada (ver Capítulo 144) com ascite (ver Capítulo 137) e insuficiência renal avançada (ver Capítulo 122), assim como na hipervolemia sem hiponatremia. A concentração de sódio na urina é inferior a 20 mmol/ℓ e a excreção fracionada de sódio é inferior a 1% (apesar da expansão evidente de volume, geralmente com edema), a menos que seja alterada por natriurese induzida por diuréticos.

## Hiponatremia normovolêmica e hipovolêmica

É difícil diferenciar a hiponatremia normovolêmica e a hiponatremia hipovolêmica, porque a hipovolemia leve pode ser difícil de detectar na anamnese e no exame

físico. Baixa concentração de sódio na urina e baixa excreção fracionada de sódio são características da hipovolemia extrarrenal, mas a concentração de sódio na urina geralmente está elevada quando a hipovolemia é decorrente de perda urinária.

Hiponatremia hipovolêmica sempre significa perda de sódio passada ou contínua (frequentemente com potássio) acompanhada por um grau menor de perda de água, com níveis de HAD apropriadamente elevados em resposta à hipovolemia. Na maioria dos casos, a perda de sódio resulta em depleção de volume, o que ativa a sede, induzindo o paciente a beber água; como a liberação de HAD mediada por volume é retida, ocorre hiponatremia. Hiponatremia é uma complicação comum da diarreia (ver Capítulo 131), quando o líquido diarreico é secretor e rico em eletrólitos. A hiponatremia induzida pela sudorese ocorre quando os indivíduos ingerem grandes volumes de líquido hipotônico, geralmente água pura, enquanto perdem sódio no suor.

As causas renais da hiponatremia hipovolêmica (ver Figura 108.3) incluem a hiponatremia induzida por tiazídicos e a síndrome de perda de sal cerebral. A hiponatremia induzida por tiazídicos ocorre quando pacientes com capacidade de diluição urinária diminuída excretam urina concentrada porque os tiazídicos não afetam a capacidade da medula renal de concentrar a urina. Os pacientes tratados com tiazídicos são particularmente suscetíveis à hiponatremia quando ingerem ou recebem soluções hipotônicas que excedem sua capacidade máxima de excretar água livre de eletrólitos na urina. Na perda de sal cerebral, os pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico ou hemorragia intracraniana apresentam perda renal inadequada de sódio; os níveis de HAD aumentam e os pacientes desenvolvem hiponatremia se líquido hipotônico for ingerido ou administrado. A SIHAD também se caracteriza por alta concentração de sódio na urina e hiponatremia, mas é encontrada alta excreção fracionada de ácido úrico apenas na perda de sal cerebral.

Na hiponatremia hipotônica normovolêmica, urina contendo concentrações de sódio maiores que 40 mmol/ℓ geralmente indicam SIHAD (ver Tabela 108.3), mas hipotireoidismo (ver Capítulo 213) e insuficiência suprarrenal de glicocorticoides (ver Capítulo 214) podem estar associados a hiponatremia hipotônica que se assemelha à SIHAD sem apresentação clinicamente evidente de hipovolemia. A gestação, que também está associada à sede e também à redução do limiar osmótico para a liberação de SIHAD, resulta em hiponatremia leve (ver Capítulo 226).

Outro quadro incomum para hiponatremia normovolêmica é a síndrome da "potomania da cerveja".[11] Quando os pacientes consomem grandes volumes de cerveja (rica em carboidratos e água, mas pobre em sódio e eletrólitos), a ausência de ingestão de proteínas limita a produção e a excreção de ureia, limitando, assim, os solutos urinários não eletrólitos e, portanto, a excreção de água urinária. Junto com os grandes volumes de cerveja ingeridos, o resultado é a combinação incomum de

um estado hipotônico hiponatrêmico normovolêmico com baixa osmolalidade urinária.

## TRATAMENTO

O tratamento da hiponatremia varia de acordo com a urgência da situação clínica, sua causa e o diagnóstico subjacente (Figura 108.4). Alguns dados sugerem que *bolus* IV de solução de NaCl a 3% (100 mℓ repetidos até mais 2 vezes) pode corrigir a hiponatremia com segurança mais rapidamente do que uma infusão contínua.[11b] A hiponatremia deve ser abordada a partir da perspectiva da ingestão de água livre em comparação com a produção de água livre renal.[12]

O primeiro princípio é que a velocidade de correção deve ser guiada pela idade, pelo sexo e pelo estado neurológico do paciente, e qualquer informação sobre concentrações plasmáticas de sódio ou valores de osmolalidade recentes e anteriores. A correção tardia da hiponatremia pode perpetuar o edema cerebral e resultar em dano neurológico irreversível e morte, especialmente em mulheres em idade fértil e em pacientes cuja hiponatremia se desenvolveu em um ritmo que ultrapassou a taxa de adaptação osmótica no cérebro. Em contrapartida, a correção ou correção excessivamente rápida para uma concentração de sódio acima do nível necessário para proteger o paciente das sequelas neurológicas de edema cerebral pode resultar na *síndrome de desmielinização osmótica* devastadora e muitas vezes irreversível, que é caracterizada por níveis flutuantes de consciência, paralisia pseudobulbar, ataxia, disartria, dificuldade em engolir e anormalidades características na região do tronco encefálico na ressonância magnética (RM).

O segundo princípio é a importância de identificar e tratar qualquer distúrbio subjacente, como a hipervolemia da insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 53). Em pacientes hipovolêmicos, a administração adequada de líquido consegue corrigir a hiponatremia.

### Hiponatremia aguda

Se a hiponatremia for conhecida como aguda (< 24 a 48 horas) e for acompanhada por sinais/sintomas neurológicos graves (p. ex., convulsões ou diminuição do nível de consciência), a correção deve ser rápida – uma infusão de sódio de 4 a 6 mmol/ℓ em 4 a 6 horas deve ser suficiente para reverter os sintomas neurológicos mais graves. *Bolus* intermitentes rápidos de solução salina hipertônica (NaCl a 3%) parecem ser um pouco

mais efetivos do que a infusão contínua. [A7b] O aumento total da concentração de sódio não deve exceder 6 a 12 mmol/ℓ nas primeiras 24 horas ou 18 mmol/ℓ em 48 horas. O tratamento depende da restrição de água, com solução salina concentrada reservada para pacientes sintomáticos nos quais a resposta aos antagonistas da vasopressina seja muito lenta.[13]

## Hiponatremia crônica

Hiponatremia sintomática ou concentrações de sódio abaixo de 125 a 130 mmol/ℓ exigem tratamento específico, mas graus leves de hiponatremia assintomática podem ser tolerados por longos períodos. Em pacientes que desenvolveram hiponatremia gradualmente ou nos quais não há registro anterior, a taxa desejada de aumento na concentração de sódio não deve exceder 0,5 mmol/ℓ/h, e o aumento total na concentração de sódio não deve exceder 8 mmol/ℓ em qualquer período de 24 horas, mesmo (e especialmente) se a concentração inicial de sódio for extremamente baixa (< 110 mmol/ℓ), desde que a hiponatremia não seja acompanhada por manifestações neurológicas graves. Pacientes com hiponatremia crônica grave no contexto de desnutrição, alcoolismo ou doença crônica são particularmente suscetíveis à desmielinização osmótica. O monitoramento frequente da concentração plasmática de sódio e da osmolalidade é essencial. Se a taxa-alvo de correção segura for excedida, a desmielinização osmótica pode ser evitada diminuindo-se a velocidade de correção, retornando a uma concentração plasmática de sódio mais baixa por meio da readministração criteriosa de soluções hipotônicas ou da administração de análogos de vasopressina (ver mais adiante).

Na hiponatremia hipervolêmica, a meta é remover o sal e a água, embora a remoção de água deva ser maior. A restrição de água é útil, mas frequentemente é inadequada. O tratamento com o antagonista do receptor $V_2$ de AVP tolvaptana (começando com 15 mg, 1 vez/dia, com dose máxima de 60 mg, 1 vez/dia) aumenta os níveis de sódio plasmático em média de 3,6 mEq/ℓ em 4 dias e em 4,4 mEq/ℓ em 30 dias. Tolvaptana é tão efetiva quanto solução de NaCl a 3% para corrigir a hiponatremia em 48 horas e ainda mais em 72 horas.[A8] Tolvaptana também melhora os sinais/sintomas e desfechos em pacientes com hiponatremia hipervolêmica, incluindo insuficiência cardíaca descompensada e cirrose hepática.[A9] Na insuficiência cardíaca descompensada aguda, a tolvaptana consegue reduzir a necessidade de doses muito altas de furosemida e,

portanto, seus efeitos colaterais potenciais.[A10,A11] Na hiponatremia assintomática leve a moderada (concentração sérica de sódio 121 a 134 mEq/ℓ), a tolvaptana reverte a hiponatremia e, portanto, melhora a neurocognição mais do que o placebo.[A12] Vaptanas também são úteis em estados hiponatrêmicos normovolêmicos, como SIHAD (ver mais adiante), mas devem ser evitadas substancialmente em estados hipovolêmicos hiponatrêmicos.

## Hiponatremia hipotônica hipovolêmica

Quando a hipovolemia for claramente evidente (anamnese adequada, hipotensão ortostática, baixa concentração de sódio na urina no contexto de perdas de líquido extrarrenal, ureia plasmática elevada desproporcional à elevação do nível sérico de creatinina e concentrações elevadas de ácido úrico), solução salina isotônica é o tratamento de escolha. No entanto, deve-se ter cuidado na administração de solução salina isotônica a esses pacientes porque pequenos volumes dessa solução provocam, às vezes, diminuição rápida e intensa da osmolalidade urinária, diurese hídrica associada e correção excessivamente rápida da hiponatremia. Consequentemente, é necessário monitoramento horário do débito urinário, da osmolalidade urinária, da concentração plasmática de sódio e da osmolalidade plasmática. Uma queda rápida na osmolalidade urinária acompanhada por diurese hídrica deve levar à interrupção da reposição volêmica e, em alguns casos, à administração de soluções hipotônicas ou mesmo análogos da própria vasopressina (ver mais adiante) para trazer o aumento na concentração de sódio dentro das diretrizes recomendadas. Quando a hipovolemia não está claramente evidente, mas não pode ser excluída, uma queda brusca na osmolalidade urinária em resposta à infusão de solução salina confirma a suspeita de hipovolemia e, simultaneamente, inicia o tratamento. Por outro lado, a falha na indução de tal resposta sugere o diagnóstico de hiponatremia normovolêmica.

## Hiponatremia normovolêmica

Em pacientes com hiponatremia normovolêmica, a abordagem apropriada é tratar o hipotireoidismo subjacente (ver Capítulo 213), insuficiência suprarrenal (ver Capítulo 214) ou SIHAD. Se uma causa subjacente não puder ser identificada ou revertida, o tratamento visa gerar um equilíbrio hídrico negativo gradual. Tolvaptana oral titulada (iniciada com 15 mg, 1 vez/dia e aumentada até um máximo de 60 mg, 1 vez/dia) e um mecanismo de sede intacto são cruciais para evitar poliúria ou hipernatremia. Em casos raros, na necessidade urgente de corrigir a

hiponatremia, conivaptana IV (dose de ataque de 20 mg seguida de 40 a 80 mg/dia durante infusão contínua) pode ser usada com cautela. No entanto, quando houver dúvidas em relação ao estado do volume é melhor evitar esses agentes. A hemodiálise, que pode aumentar rapidamente a concentração plasmática de sódio, deve ser reservada para os casos mais extremos de hiponatremia aguda com risco à vida, para os quais nenhuma outra solução esteja disponível (ver Capítulo 122).

## Hipernatremia

A hipernatremia (concentração plasmática de sódio superior a 144 mmol/ℓ) sempre reflete um estado de hipertonia, com aumento da concentração de solutos osmoticamente ativos em todos os compartimentos de líquidos corporais. Em condições normais, a perda diária obrigatória de água é de aproximadamente 500 mℓ, consistindo principalmente em vapor d'água no ar expirado e perda devido à sudorese insensível. A quantidade mínima de água necessária para manter os solutos urinários em solução é de cerca de 500 mℓ/dia. No entanto, o suor em ambientes quentes e secos pode levar a perdas intensas de água de até 1 ℓ/h. Se a ingestão diária de água for menor do que a perda de água obrigatória, a pressão osmótica dos líquidos corporais aumentará.

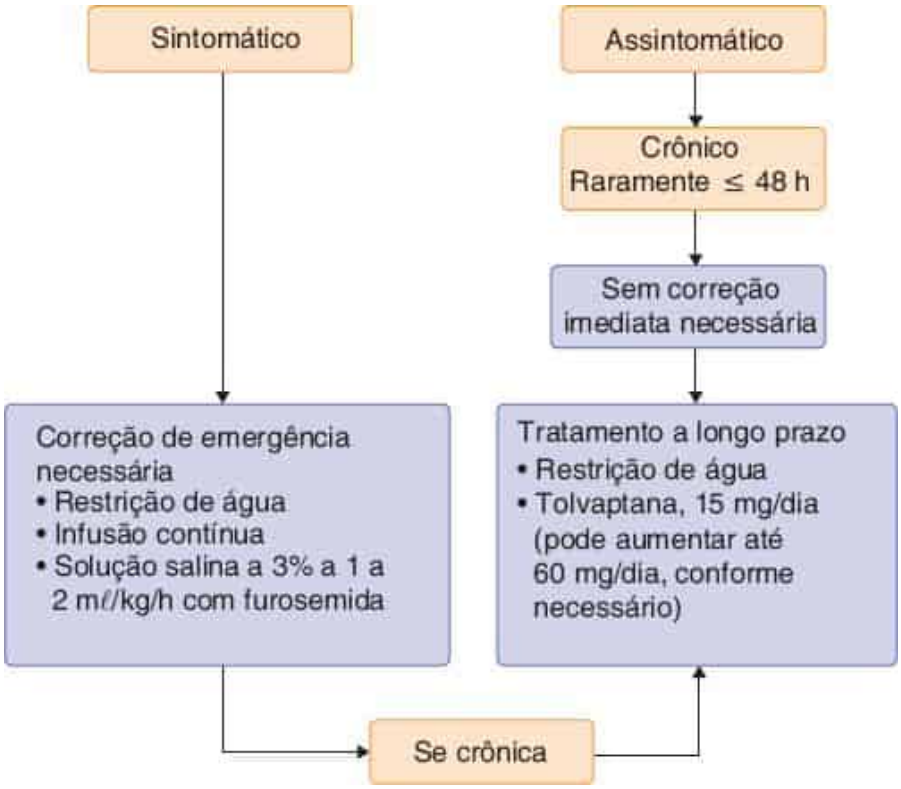


**FIGURA 108.4 Tratamento da hiponatremia normovolêmica grave.** (Adaptada de Thurman J, Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003; e de Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med*. 2015;372:2207-2216.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Embora a hipernatremia possa ser diagnosticada como uma anormalidade laboratorial incidental, ela ocorre mais comumente no contexto de uma doença subjacente grave com outros distúrbios associados à homeostase dos líquidos corporais (Tabela 108.7). Pacientes com hipernatremia hipovolêmica perderam sódio e água, mas a perda geral de água é desproporcionalmente maior do que a perda líquida de sódio.

As principais consequências clínicas do aumento da tonicidade dos líquidos corporais são confusão, convulsões, déficits neurológicos focais e diminuição progressiva do nível de consciência que pode progredir para coma. Na ausência de um problema neurológico subjacente ou distúrbio no mecanismo da sede, espera-se que o paciente reclame de sede, a menos que a lesão neurológica tenha perturbado a consciência. A falha em repor as perdas de líquido hipotônico geralmente reflete o

comprometimento da sede, deficiência ou enfermidade que impede o paciente de responder à sede, ou falha do médico em reconhecer a necessidade de reposição de líquido hipotônico. Raramente, a diminuição da sede em pacientes que estejam acordados e alertas pode ser causada por danos aos osmorreceptores hipotalâmicos que controlam a percepção e a resposta à sede, uma condição conhecida como hipodipsia primária. Em pacientes com hipernatremia de duração suficiente para permitir que as células cerebrais sofram adaptação osmótica, poucas manifestações clínicas ou nenhuma são observadas.

As causas da hipernatremia incluem perda de sede ou aumento da perda insensível de água, diabetes insípido ou diurese osmótica. A insuficiência renal (ver Capítulo 122) e a doença tubulointersticial (ver Capítulo 114) causam defeitos de concentração relativamente leves e tendem a não estar associadas a hipernatremia significativa, desde que um mecanismo normal possa compensar prontamente.

O diagnóstico laboratorial de hipernatremia deve ser repetido para confirmar sua precisão e deve ser corroborado por osmolalidade plasmática elevada. A causa subjacente geralmente é evidente na história e no exame físico.

Na hipernatremia hipovolêmica com perda de líquido extrarrenal, o débito urinário é geralmente menor que 500 mℓ/dia e a osmolalidade urinária é a máxima para a idade (> 1.000 mOsm/kg na idade adulta jovem diminuindo para > 600 mOsm/kg aos 60 anos). A poliúria com osmolalidade urinária submáxima sugere capacidade prejudicada de concentração de urina, devido à doença renal intrínseca subjacente ou agentes diuréticos. A osmolalidade da urina menor que 100 a 200 mOsm/kg ou poliúria (> 3 ℓ/dia) combinada à excreção de soluto na urina de 24 horas menor que 600 mOsm/dia sugere diabetes insípido (ver mais adiante). Por outro lado, a excreção diária de soluto superior a 800 a 1.000 mOsm/dia sugere diurese osmótica.

| **Tabela 108.7** | **Causas de hipernatremia classificadas de acordo com o conteúdo de sódio total do corpo.** |
|---|---|
| Hipervolemia | Excesso de solução salina hipertônica<br>Soluções hipertônicas de bicarbonato de sódio |
| Hipertonicidade com normovolemia | Diabetes insípido<br>Perda de líquidos por febre |
| Hipovolemia | Perda gastrintestinal (diarreia, vômito)<br>Perda de líquidos pela pele (queimadura, suor) |

| |
|---|
| Diuréticos de alça |
| Diurese osmótica |
| Percepção de sede prejudicada |

A hipernatremia hipervolêmica geralmente está associada à administração prévia de soluções contendo sódio, e os achados no exame físico são consistentes com expansão de volume. Na ausência de doença renal intrínseca subjacente ou uso de diuréticos, a osmolalidade da urina é alta porque o estímulo hipertônico para liberar vasopressina anula os efeitos da hipervolemia.

## TRATAMENTO

O manejo da hipernatremia hipovolêmica sintomática grave é desafiador e inclui a correção rápida do volume esgotado seguido pela reposição gradual do déficit hídrico. Se a contração de volume for grave, solução salina isotônica geralmente é o líquido de escolha, e o volume e a taxa de administração devem ser guiados por parâmetros clínicos relacionados à reversão da hipovolemia. Depois que a perfusão do tecido tiver sido restaurada, a reposição de líquidos tem como objetivo corrigir o déficit hídrico estimado:

$$\text{Déficit de água corporal total} = 0{,}4 \times \text{peso pré-morbidade} \times ([Na/140] - 1)$$

Ao contrário da reposição de líquido isotônico inicial, a reposição de água deve ser gradual ao longo de horas a dias, de modo que a velocidade de reposição de água possa corresponder à velocidade na qual os solutos intracelulares do cérebro podem ser extrusados ou removidos de forma adaptativa, a menos que a hipernatremia tenha se desenvolvido claramente em minutos a horas. O déficit hídrico estimado deve ser reposto a uma taxa que levará a uma redução de aproximadamente 0,5 a 1,0 mmol/ℓ na concentração plasmática de sódio medida por hora e mais de 6 mmol/ℓ, mas não mais de 10 a 12 mmol/ℓ em 24 horas. Além do déficit hídrico estimado, a reposição hídrica deve considerar a perda insensível contínua de água estimada de pelo menos 1 ℓ por 24 horas, suplementada para compensar as perdas hídricas contínuas (renais ou gastrintestinais) devido ao processo da doença subjacente. Os pacientes geralmente requerem grandes volumes de água, às vezes chegando a 5 a 10 ℓ, durante o período de correção. Essa necessidade de água pode ser satisfeita pela ingestão dietética de água da torneira ou administração de uma solução intravenosa hipotônica,

como D5W ou solução salina semi-isotônica. A concentração de sódio deve ser monitorada pelo menos a cada 4 horas, e o volume do paciente deve ser monitorado para evitar hipervolemia.

O estado hipertônico de diabetes não controlado com hiperglicemia (ver Capítulo 216) requer insulina, bem como terapia com líquidos.[15] Alguns pacientes hospitalizados com hipernatremia hipervolêmica requerem soluções hipotônicas combinadas com uma infusão contínua de diuréticos de alça ou mesmo remoção extracorpórea do excesso de sódio e água. Uma vez que a concentração de sódio tenha normalizado, o paciente com mecanismo de sede intacto geralmente corrigirá o estado hipertônico com a ingestão espontânea de líquidos orais.

## Poliúria

A poliúria (Tabela 108.8),[16] que é definida como um débito urinário de mais de 3 ℓ/dia, deve ser diferenciada da frequência urinária, que pode ocorrer com micções frequentes de pequenos volumes totalizando menos que essa quantidade por dia. A poliúria pode ser diurese de água ou diurese de soluto. Quando a poliúria está associada a osmolalidade urinária de menos de 250 mOsm/kg, a causa é geralmente um defeito na capacidade de concentração da urina. Esse defeito pode ocorrer com uma lesão renal intrínseca, especialmente lesão intersticial (ver Capítulo 114) na doença renal crônica ou com diabetes insípido (ver Capítulo 216).

| Tabela 108.8 | Razões para poliúria. |
|---|---|
| **DIURESE DE ÁGUA** | |
| Diabetes insípido | |
| Central (neurogênico) | |
| Herdado | |
| Adquirido (p. ex., tumores, traumatismo, hipoxia) | |
| Nefrogênico | |
| Hipercalcemia | |
| Amiloidose | |
| Medicamentos (p. ex., lítio, foscarnete, cidofovir, vaptanas) | |
| Síndrome de Sjögren | |

Anemia falciforme

Herdado

Polidipsia

Primária (p. ex., hipotalâmico)

Psicogênica

**DIURESE DE SOLUTO**

Sódio

Ingestão excessiva de sódio (oral, enteral, parenteral)

Perda de sódio renal (p. ex., tubulopatias hereditárias, nefrite intersticial, substâncias natriuréticas)

À base de ânions (sódio geralmente é o cátion associado)

Excreção de cloreto (p. ex., síndrome de Bartter, diurético de alça)

Excreção de bicarbonato (p. ex., bicarbonato exógeno, inibição da anidrase carbônica)

Glicose/cetoácidos

Cetoacidose diabética

Síndrome hiperglicêmico-hiperosmolar

Glicosúria renal

Alcoóis de açúcar (polialcoóis)

Sobrecarga externa (p. ex., manitol, glicerol)

Ureia

Sobrecarga exógena (p. ex., ureia, proteína, aminoácidos)

Fase diurética da lesão renal aguda

Diurese pós-obstrutiva

Estados hipercatabólicos

Impulsionado por hemoglobina/mioglobina (pós-rabdomiólise ou reabsorção de um hematoma)

Outros

Agentes de radiocontraste

## DIABETES INSÍPIDO

A ausência de liberação de HAD é denominada diabetes insípido central (DIC), enquanto a falta de responsividade ao HAD é denominada diabetes insípido nefrogênico (DIN).[17] No diabetes insípido (DI), a urina é progressivamente diluída à medida que ascende na alça de Henle, atingindo osmolalidades tão baixas quanto 100 a 150 mOsm/kg no túbulo distal. Se não houver HAD, a urina será ainda mais diluída nos túbulos coletores. O volume diário dessa urina diluída pode chegar a 20 ℓ.

O DIC resulta da destruição do hipotálamo por tumor (ver Capítulo 210), traumatismo cranioencefálico (ver Capítulo 371), hemorragia (ver Capítulo 380), traumatismo cirúrgico ou causas congênitas. Se a área envolvida for extensa, o mecanismo da sede também será comprometido. Alguns pacientes que manifestam DI parcial conseguem concentrar a urina, embora não a níveis máximos.

O DIN pode ser causado por mutação no receptor da vasopressina V2 ou no canal de água aquaporina 2. Medicamentos também podem causar diabetes insípido nefrogênico.[18] Por exemplo, o lítio, usado no tratamento da psicose maníaco-depressiva (ver Capítulo 369), comumente causa poliúria, que pode ser bastante grave. A demeclociclina, uma tetraciclina comumente usada em condições dermatológicas, também causa DIN e é usada no tratamento de SIHAD que não pode ser controlada por restrição hídrica.

Clinicamente, a poliúria, que pode ser maciça, é a manifestação característica da doença. Embora a poliúria em si não seja prejudicial à saúde, é um incômodo se o paciente eliminar mais de 6 ou 7 ℓ de urina/dia. Pode ser perigoso, entretanto, se o mecanismo da sede estiver deprimido e ocorrer hiperosmolaridade. Episódios hiperosmolares repetidos em tais pacientes frequentemente resultam em danos cerebrais irreversíveis. Se o diabetes insípido existir desde a infância, frequentemente causa dilatação maciça da pelve renal, dos ureteres e da bexiga urinária.

## DIURESE OSMÓTICA

Grandes volumes de urina podem ser excretados quando existem grandes quantidades de um soluto mal reabsorvido, mais comumente a glicose. Por exemplo, quando a concentração sanguínea de glicose ultrapassa a capacidade do rim de reabsorver toda a glicose filtrada, ocorre glicosúria significativa. Na verdade, poliúria e polidipsia são as características de apresentação mais comuns do diabetes melito (ver Capítulo 216).

Quanto mais sangue flui pela medula renal, menos concentrada ela se torna. Em algumas situações clínicas, como expansão do volume intravascular e diurese osmótica, o fluxo sanguíneo medular aumenta, reduzindo o gradiente medular. Os diuréticos osmóticos também prejudicam a reabsorção de água no ducto coletor.

A diurese osmótica também ocorre após o alívio da obstrução do sistema urinário. Nessa situação, o principal agente osmótico é a ureia, embora outros solutos retidos também participem na diurese.

Como o número de néfrons funcionantes é gradualmente reduzido na insuficiência renal, a quantidade de solutos adicionados também está reduzida; portanto, a incapacidade de concentrar a urina é um sinal precoce de insuficiência renal que se manifesta como noctúria e poliúria. O dano direto aos túbulos medulares também pode diminuir a reabsorção de sal, sobretudo quando existem doenças renais tubulointersticiais (ver Capítulo 114), como nefropatia analgésica e doença falciforme.

## TRATAMENTO

As manifestações clínicas e o tratamento da poliúria devem abordar suas causas subjacentes. Dependendo da natureza dos líquidos ingeridos e da medicação usada no início da poliúria, uma porcentagem significativa de pacientes poliúricos apresentará alterações do sódio e do volume plasmáticos; portanto, o tratamento também deve abordar essas anormalidades hidreletrolíticas associadas.

A1. Cronhjort M, Wall O, Nyberg E, et al. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2018;32:403-414.

A2. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.

A3. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-828.

A4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

A5. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1399-1406.

A6. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:802-812.

A7. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1058-1064.

A7b. Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: the SALSA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181:81-92.

A8. Tosh P, Rajan S, Kadapamannil D, et al. Efficacy of oral tolvaptan versus 3% hypertonic saline for correction of hyponatraemia in post-operative patients. *Indian J Anaesth*. 2017;61:996-1001.

A9. Zhang X, Zhao M, Du W, et al. Efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for euvolemic or hypervolemic hyponatremia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95: 1-12.

A10. Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:1-11.

A11. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment—results from the K-STAR study. *Circ J*. 2017;82:159-167.

A12. Verbalis JG, Ellison H, Hobart M, et al. Tolvaptan and neurocognitive function in mild to moderate chronic hyponatremia: a randomized trial (INSIGHT). *Am J Kidney Dis*. 2016;67:893-901.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roumelioti ME, Glew RH, Khitan ZJ, et al. Fluid balance concepts in medicine: principles and practice. *World J Nephrol*. 2018;7:1-28.

2. Braun MM, Mahowald M. Electrolytes: sodium disorders. *FP Essent*. 2017;459:11-20.

2b. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicityhyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75: 272-286.

3. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:1231-1239.

3b. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. *Am J Kidney Dis.*

2020;75:256-264.

4. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:175-187.
5. Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1801-1807.

5b. Vincent J-L. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. 2019;96:52-57.

6. Messina A, Longhini F, Coppo C, et al. Use of the fluid challenge in critically ill adult patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2017;125:1532-1543.
7. Strachan SR, Morris LF. Management of severe dehydration. *J Intensive Care Soc*. 2017;18:251-255.

7b. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1178-1195.

8. Sterns RH. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55-65.
9. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia—presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:263-269.
10. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the brain. *Kidney Int Rep*. 2018;3:24-35.
11. Lodhi MU, Saleem TS, Kuzel AR, et al. "Beer potomania"—a syndrome of severe hyponatremia with unique pathophysiology: case studies and literature review. *Cureus*. 2017;9:1-10.

11b. Kutz A, Ebrahimi F, Aghlmandi S, et al. Risk of adverse clinical outcomes in hyponatremic adult patients hospitalized for acute medical conditions: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105.

11c. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3595-3602.

12. Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:641-649.
13. Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med*. 2015;372:2207-2216.
14. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:189-203.
15. Baldrighi M, Sainaghi PP, Bellan M, et al. Hyperglycemic hyperosmolar state: a pragmatic approach to properly manage sodium derangements. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14:534-541.
16. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, et al. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J*. 2018;48:244-253.
17. Lu HA. Diabetes insipidus. *Adv Exp Med Biol*. 2017;969:213-225.
18. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:227-234.

[a]N.R.T.: Trata-se de solução isotônica não pirogênica em recipiente de dose única. Cada 100 mℓ contêm 526 mg de NaCl; 502 mg de gliconato de sódio; 368 mg de acetato de sódio tri-hidratado; 37 mg de KCl e 30 mg de cloreto de magnésio. O pH nominal é 5,5 (4,0 a 8,0).

# 109

# DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

## DEFINIÇÃO

A manutenção de uma faixa normal e limitada de concentração de potássio [$K^+$] no plasma sanguíneo, geralmente na ordem de 3,5 a 5,0 mmol/ℓ, é vital para a saúde. *Hiperpotassemia* refere-se ao aumento da [$K^+$] plasmática e *hipopotassemia* à diminuição da [$K^+$]. No corpo humano, o $K^+$ não está igualmente distribuído na água corporal total. Aproximadamente dois terços da água corporal são intracelulares e o $K^+$ é o principal cátion nesse compartimento, atingindo concentrações de até 140 mEq/ℓ. Consequentemente, mais de 98% do $K^+$ é intracelular. Um *excesso* de reserva total de $K^+$ é menos comum do que a *depleção* de $K^+$, a menos que a função renal esteja comprometida. A *adaptação* do $K^+$ define mudanças nos mecanismos regulatórios resultantes de excessos ou déficits de $K^+$.

## EPIDEMIOLOGIA

O $K^+$ é onipresente nas fontes alimentares de plantas e animais, portanto, evitá-lo é difícil. No entanto, distúrbios do equilíbrio do $K^+$ são comuns em ambientes hospitalares e ambulatoriais. As dietas ricas em $K^+$ e pobres em $Na^+$ estão associadas à pressão arterial mais baixa e diminuem o risco de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo acidente vascular encefálico (AVE) e doença renal crônica (DRC). Hipopotassemia está associada ao aumento da taxa de mortalidade, especialmente em pacientes com doença cardíaca,[1] enquanto os pacientes em diálise renal com hiperpotassemia apresentam maior taxa de mortalidade cardiovascular. Diminuições moderadas da [$K^+$] plasmática são observadas em atletas saudáveis e bem treinados e durante a gestação normal. Pacientes com DRC (ver Capítulo 121) e diabetes melito com deficiência de insulina (ver Capítulo 216) tendem a desenvolver hiperpotassemia com dietas ricas em $K^+$ ou tratamento com medicamentos que interfiram no sistema renina-angiotensina-aldosterona.[2] Inanição, doença gastrintestinal, diuréticos comumente usados e outros medicamentos provocam hipopotassemia. Alguns distúrbios renais, como doenças intersticiais tubulares e obstrução do sistema urinário, estão associados à hiperpotassemia, enquanto outros, como a síndrome de Fanconi, resultam em hipopotassemia. As doenças endócrinas, incluindo insuficiência suprarrenal (ver Capítulo 214), caracteristicamente causam hiperpotassemia, enquanto a hipopotassemia é um achado comum em pacientes com adenomas suprarrenais secretores de aldosterona ou tumores com secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

## BIOPATOLOGIA

## Equilíbrio do potássio

A maioria das células expressa sódio-potássio adenosina trifosfatase ($Na^+$,$K^+$-ATPase) nas membranas plasmáticas celulares e, portanto, usa energia metabólica na forma de ATP para desenvolver gradientes de $Na^+$ e $K^+$. Como resultado, a [$K^+$] celular excede as concentrações extracelulares em 35 vezes. Esses gradientes eletroquímicos estabelecidos possibilitam as funções muscular e neural normais, bem como o transporte de soluto transcelular no epitélio intestinal e renal. A entrada do $K^+$ nas células é balanceada pela extrusão pelos canais e transportadores de $K^+$ de maneira regulada e coordenada.

A quantidade corporal total de $K^+$ geralmente é da ordem de 50 mmol/kg de peso corporal; portanto, um indivíduo de 70 kg tem uma reserva de cerca de 3.500 mmol de $K^+$, principalmente no músculo esquelético. Em comparação, todo o líquido extracelular (LEC), que é aproximadamente 20% do peso corporal, ou 14 ℓ em uma pessoa de 70 kg, pode apresentar um conteúdo de $K^+$ de apenas 50 a 60 mmol. A ingestão de potássio na hora das refeições pode ser tão alta quanto o potássio extracelular total. O consumo da ordem de 50 a 100 mmol causaria rápido aumento na concentração de potássio extracelular após as refeições, não fosse pela capacidade do potássio de se distribuir em minutos do espaço extracelular para o intracelular. O espaço intracelular, dados seus grande volume e conteúdo de potássio, pode acomodar, ou tamponar, uma carga extra de potássio sem alterações significativas no plasma ou na concentração celular. A correspondência entre a ingestão de potássio na dieta e a eliminação renal do corpo ocorre em poucas horas.

A discordância entre os estoques corporais totais e a [$K^+$] plasmática, devido às alterações entre os compartimentos intracelular e extracelular, é a razão de o potássio corporal total ser fracamente refletido pela concentração plasmática de potássio. Portanto, podem ocorrer hiperpotassemia apesar da depleção de $K^+$ e hipopotassemia apesar do excesso de $K^+$.

## Importância do potássio

O potássio é essencial para uma série de funções corporais críticas, incluindo reações enzimáticas que regulam a síntese de proteínas e glicogênio, bem como para o crescimento e a divisão celular. A capacidade das células de absorver ou expulsar potássio contribui para a regulação do volume celular durante os períodos de estresse osmótico. Devido às magnitudes relativas das concentrações celulares e extracelulares, maiores alterações percentuais tendem a ocorrer na concentração extracelular de potássio, que, consequentemente, exercem maior impacto nas propriedades elétricas através das membranas celulares. Em células excitáveis, como miócitos cardíacos e músculo esquelético, a relação da concentração de potássio intracelular e extracelular contribui para o potencial de membrana em repouso. A hipopotassemia hiperpolariza essas células e diminui a condutância do potássio em alguns canais de potássio necessários para a repolarização (ver Capítulo 55).

O aumento da condutância do potássio na hiperpotassemia antagoniza a despolarização lenta normal do tecido do marca-passo, que geralmente está associada à diminuição da condutância do potássio. Certos agentes anestésicos que despolarizam os músculos, como a succinilcolina, podem potencializar os efeitos da hiperpotassemia.

O potássio é tão importante para a osmolalidade líquido corporal quanto o sódio, e as perdas de potássio, como a associada ao uso de diuréticos tiazídicos, são substituídas por sódio no espaço intracelular, contribuindo, assim, para a hiponatremia induzida por diuréticos (ver Capítulo 108). As perdas iso-osmóticas de sais de potássio e sódio na diarreia aquosa (ver Capítulo 131) podem resultar em depleção do volume extracelular isotônico. Da mesma maneira, se o cloreto de potássio for adicionado à solução salina isotônica, a solução hipertônica resultante faz com que o potássio entre nas células à medida que o sódio sai, contribuindo para a hipernatremia. O potássio também é um mediador local importante do tônus vascular nos leitos musculares. Durante o exercício, as concentrações locais de potássio no líquido intersticial podem aumentar várias vezes, causando vasodilatação local que possibilita maior aporte de sangue ao músculo em exercício, mas também resultando na despolarização do sarcolema que desencadeia fadiga muscular. Muito pouco desse potássio entra no LEC total, de modo que a hiperpotassemia grave geralmente não ocorre com exercícios. O atleta treinado desenvolve um aumento adaptativo em $Na^+$,$K^+$-ATPase para permitir a recaptação eficiente de potássio nas células musculares. Maratonistas experientes sabem que sua dieta deve fornecer estoques adequados de potássio, necessários para a resistência muscular, porque o esforço excessivo durante um estado de depleção de potássio pode levar à rabdomiólise (ver Capítulo 105).

A excreção de potássio segue um ritmo circadiano. Este ritmo parece incluir um mecanismo de alimentação direta (*feed-forward*) que correlaciona o nível mais alto de excreção urinária de potássio para coincidir com a ingestão alimentar antecipada de potássio. A relação provavelmente envolve detecção de potássio no trato gastrintestinal ou na circulação esplâncnica ou hepática. Em humanos saudáveis, a excreção de potássio é maior durante o dia e pode aumentar várias vezes sem exigir uma alteração no nível de potássio no sangue. Independentemente da aldosterona, uma relação direta entre o aumento de potássio e a excreção de sódio pode ser responsável pela associação benéfica de dietas ricas em potássio com pressão arterial mais baixa. Além disso, o aumento do potássio na dieta pode restaurar a queda noturna na pressão arterial, reduzindo potencialmente o risco cardíaco em pacientes hipertensos. A distribuição do potássio entre os espaços extracelular e intracelular também mostra uma variação circadiana que pode contribuir para a variação diurna em arritmias cardíacas e morte súbita em pacientes de risco.

## Manejo do potássio renal

No rim, a excreção de potássio começa com a filtração. Como a concentração extracelular de potássio é de aproximadamente 4 mmol/ℓ e a do sódio é de 140 mmol/ℓ, muito menos potássio é filtrado do que o sódio. O túbulo proximal renal reabsorve o potássio, principalmente pela via paracelular, no processo de reabsorção de sódio e água. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, o potássio é reabsorvido tanto pelo cotransportador apical de cloreto de sódio-potássio-2 (NKCC2) quanto, como o cálcio e o magnésio, pela reabsorção paracelular do cátion. O último mecanismo é uma consequência do lúmen eletropositivo criado pela reciclagem do potássio da célula para o lúmen através dos canais de potássio medulares externos renais (ROMK). Parte do potássio que é reabsorvido no ramo ascendente espesso retorna ao líquido tubular quando é secretado no ramo descendente

delgado em um processo conhecido como reciclagem medular de potássio. As altas concentrações intersticiais de potássio resultantes podem permitir a excreção de potássio do ducto coletor medular, limitando o refluxo de potássio. O amônio luminal ($NH_4^+$) pode substituir o potássio no ramo espesso NKCC2; o aumento resultante nas concentrações de $NH_4^+$ no líquido intersticial medular aumenta a excreção de ácido do ducto coletor medular. Em estados hiperpotassêmicos, menos $NH_4^+$ aparece na urina porque a alta concentração de potássio luminal compete com $NH_4^+$ pela reabsorção no ramo espesso. Como consequência, pode se desenvolver acidose metabólica em estados hiperpotassêmicos e a redução dos níveis elevados de potássio plasmático ajuda a tratar a acidose.

Na hipopotassemia, seja por acidose intracelular do túbulo proximal ou por outros mecanismos, as enzimas glutaminase estão aumentadas e mais amônia é produzida. Essa produção de amônia leva a maiores concentrações de líquido intersticial medular e, portanto, a maior eliminação de ácido. A produção de amônio na hipopotassemia pode ser considerada uma adaptação para possibilitar a reabsorção do potássio enquanto $NH_4^+$ acompanha os ânions excretados na urina. O aumento da produção de amônia pode exercer um efeito deletério, uma vez que pode contribuir para a nefrite tubulointersticial crônica da hipopotassemia crônica.

Quando o líquido tubular atinge o túbulo distal e o ducto coletor, mais de 90% do potássio já foram reabsorvidos. Na depleção de potássio, um aumento na membrana apical de hidrogênio-potássio ATPase ($H^+$,$K^+$-ATPase) da célula intercalada do ducto coletor possibilita a remoção quase completa do potássio da urina. Entretanto, a reabsorção do potássio raramente é tão completa quanto a do sódio. É incomum ver concentrações urinárias de potássio inferiores a 5 a 10 mmol/ℓ. Quando a dieta é rica em potássio, a reabsorção de 90% do potássio filtrado pelos néfrons proximal e distal é seguida por secreção efetiva de potássio.

A secreção de potássio no ducto coletor cortical (e-Figura 109.1), que pode variar de acordo com a necessidade em até 400%, é controlada por três mecanismos principais: (1) desenvolvimento de um potencial transepitelial negativo do lúmen que fornece a força motriz para a secreção de potássio no lúmen, (2) regulação de canais de secreção de potássio da membrana apical e (3) dependência do fluxo de líquido tubular. O potássio urinário reflete mais acuradamente o potássio secretado pelo néfron distal.

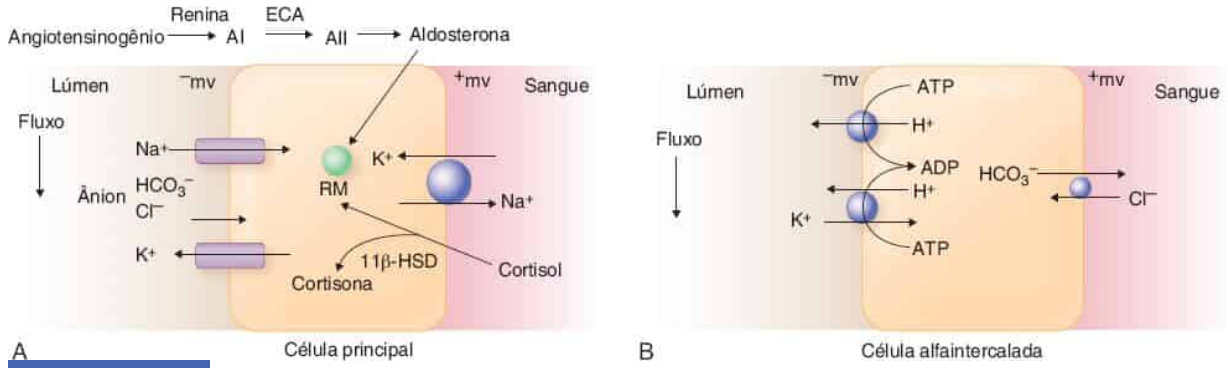


**E-FIGURA 109.1** **Dois tipos de células no ducto coletor cortical. A.** As células principais medeiam a reabsorção de sódio ($Na^+$) energizada pela bomba de $Na^+$, $K^+$ basolateral. A entrada a partir do lúmen é feita pelo canal epitelial de $Na^+$ (ENaC), que torna a carga elétrica negativa no lúmen ($^-$mv). Essa voltagem transepitelial estimula a secreção de potássio ($K^+$) através de canais de potássio na medula renal (ROMK). Ânions reabsorvíveis, como o cloreto ($Cl^-$), diminuem a negatividade do lúmen e a secreção de $K^+$. O bicarbonato ($HCO_3^-$) aumenta a secreção de $K^+$. As altas taxas de fluxo aumentam a secreção efetiva de $K^+$, ativando os canais *maxi-K* ou *big-K* e evitando o desenvolvimento de altas concentrações de $K^+$ no lúmen. Os efeitos do eixo renina-angiotensina-aldosterona são mostrados: o aumento da ativação do receptor de mineralocorticoide (RM) aumenta o ENaC, a bomba de $Na^+$, $K^+$ e os canais de $K^+$, aumentando, assim, a reabsorção e a secreção de $Na^+$. O cortisol também aumenta a atividade do RM, mas é inativado pela enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11β-HSD). AI = angiotensina I; AII = angiotensina II; ECA = enzima conversora da angiotensina; mv = milivolts. **B.** Células intercaladas são células ricas em anidrase carbônica que secretam ácido e reabsorvem $HCO_3^-$. A $H^+$-ATPase secreta $H^+$ de uma forma favorecida pela carga elétrica no lúmen em conjunto com o efeito estimulado pela aldosterona de reabsorção de $Na^+$ nas células principais vizinhas. A $K^+$, $H^+$-ATPase é uma bomba eletroneutra. O trocador $K^+/H^+$, que reabsorve $K^+$, é importante nos estados de depleção de $K^+$ quando o $K^+$ urinário está diminuído. As células intercaladas também apresentam canais apicais *big-K*, indicando um papel na secreção de $K^+$. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina.

## Paradoxo da aldosterona

A visão tradicional da regulação da secreção de potássio e, portanto, da excreção concentra-se no papel central da aldosterona, o hormônio esteroide sintetizado e secretado pela zona glomerulosa do córtex suprarrenal. Os efeitos renais da aldosterona exibem sobreposição de funções para conservar sódio e eliminar potássio. A aldosterona é estimulada pela angiotensina II nos estados hiper-reninêmicos e independentemente da carga de potássio da dieta. No que foi chamado de *paradoxo da aldosterona*, as perdas indesejadas de potássio são evitadas quando a retenção de sódio (via estímulo da angiotensina II) é necessária para manter o volume extracelular. Por outro lado, a retenção indesejada de sódio é evitada quando a carga de potássio por si só fornece o estímulo para a secreção de aldosterona. O *feedback* negativo que acopla a aldosterona ao potássio sérico é fundamental na regulação do potássio. O hiperaldosteronismo resulta em perda de potássio, enquanto a hipopotassemia reduz a produção de aldosterona. A hiperpotassemia estimula a liberação de aldosterona, facilitando a secreção urinária de potássio.

## Mecanismo de reabsorção de sódio e forças eletroquímicas

O principal local de secreção de potássio reside no néfron distal sensível à aldosterona, que é composto pelo túbulo contorcido distal final, bem como pelas células principais do túbulo conector e do ducto coletor cortical. A aldosterona regula a reabsorção de sódio pelo canal de sódio epitelial apical (ENaC). A reabsorção de sódio é dependente das baixas concentrações intracelulares de sódio que resultam da $Na^+$,$K^+$-ATPase que demanda energia na membrana basolateral. Tanto o $Na^+$ intracelular aumentado quanto o $K^+$ extracelular estimulam a $Na^+$,$K^+$-ATPase. O aumento da entrada de $Na^+$ por meio de um mecanismo apical aumentará a $Na^+$,$K^+$-ATPase, trazendo, assim, mais potássio para as células para a secreção transepitelial.

Para otimizar a secreção de potássio, o sódio deve ser liberado em grandes quantidades (dependendo da velocidade de fluxo e da concentração de sódio do líquido tubular) para resultar na reabsorção de sódio via ENaC apical nas células do ducto coletor cortical. Se a liberação de sódio não for limitante, a reabsorção do cátion sódio cria uma diferença de potencial transepitelial lúmen-negativo. A aldosterona afeta essa diferença de potencial transepitelial de várias maneiras. As funções do receptor mineralocorticoide intracelular aumentam a atividade e a densidade de ENaC e das enzimas $Na^+$,$K^+$-ATPase basolateral. O cortisol, que normalmente é encontrado em concentrações mais altas do que a aldosterona, tem afinidade igual para o receptor da aldosterona e, portanto, pode levar a aumento da atividade de ENaC. No entanto, a enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 é encontrada nas células principais e converte o cortisol em cortisona inativa.

## Papel dos canais secretores de potássio e taxa de fluxo tubular

A secreção de potássio exige função adequada de vários tipos de canais secretores de potássio nas membranas luminais das células dos néfrons distais. Dois canais de potássio predominantes são encontrados nas membranas apicais das células do ducto coletor. O canal de potássio medular externo renal (ROMK), que está localizado na membrana apical da célula principal no túbulo de conexão e ducto coletor cortical, é sensível à aldosterona, é aumentado pelas cargas de potássio da dieta e provavelmente facilita a secreção constitutiva de $K^+$ em condições basais. ROMK passa por uma nova síntese e aumento da ciclagem para a membrana apical sob o controle da aldosterona. A célula principal também medeia a reabsorção de água responsiva à vasopressina. Os fatores que regulam os canais ROMK incluem o hormônio antidiurético (HAD) e o pH intracelular. O aumento da atividade do canal ROMK em resposta ao HAD, combinado com um efeito do HAD para aumentar ENaC e o fluxo osmótico de água, possibilita a maior concentração possível de potássio na urina com o baixo fluxo tubular que acompanha a antidiurese. Quando o HAD é suprimido, as concentrações luminais de potássio são mais baixas, favorecendo gradientes para a secreção de potássio, mas os baixos níveis de HAD também suprimem a atividade de ROMK. A acidificação celular inibe a secreção de potássio por meio de um efeito em ROMK, proporcionando, assim, um mecanismo renal para a diminuição da secreção eletrogênica de potássio quando a secreção de prótons é necessária durante as acidoses metabólica e respiratória. Na alcalose, a atividade do ROMK está aumentada, favorecendo o aumento da secreção de potássio, mas o resultado pode ser perda significativa de potássio.

Canais adicionais de potássio, conhecidos como canais *maxi-K* ou *big-K*, são proeminentes nas células principais e células intercaladas do ducto coletor cortical,

implicando que a célula intercalada também exerça um papel na secreção de potássio. Os canais *big-K* são altamente regulados pela velocidade de fluxo do líquido tubular. Um mecanismo pelo qual a velocidade de fluxo influencia esse canal secretor de potássio é pela deformação do cílio primário da célula principal, que leva a um aumento secundário no cálcio celular que tem efeitos diretos e indiretos para aumentar a secreção de potássio BK.

## Mecanismos de excreção e função normal

O cotransporte de NaCl sensível aos diuréticos tiazídicos é independente da aldosterona no túbulo contorcido distal inicial, mas é inibido por sensores nas células relacionadas à alta ingestão de potássio, mecanismos GI de detecção antecipada e genes "relógio" associados ao ritmo circadiano para a excreção de potássio. A diminuição da reabsorção de sódio no túbulo contorcido distal inicial aumentará o aporte de sódio e água ao néfron distal sensível à aldosterona a jusante. Então, em resposta ao aumento da liberação de aldosterona estimulada pelo potássio plasmático, ENaC é aumentado, levando a maior secreção de potássio. Uma rede de proteinoquinases, incluindo as *sem lisina* ou WNK quinases, é essencial para a regulação da função de NCC e ENaC do início do túbulo contorcido distal.

Em estados de reabsorção ávida de sódio, incluindo estados hipovolêmicos, síndrome hepatorrenal (ver Capítulo 144) e insuficiência cardíaca grave (ver Capítulo 52), a liberação de sódio de locais mais proximais pode se tornar a etapa limitante da taxa de secreção de potássio. Na hipovolemia, a reabsorção de sódio é aumentada pela angiotensina II no túbulo proximal, no início e no final do túbulo contorcido distal e no túbulo conector, de modo que muito pouco sódio é liberado para as células principais do ducto coletor cortical. As perdas de potássio são diminuídas devido a esse aporte reduzido de sódio, e uma troca induzida por angiotensina II envolvendo quinase WNK diminui a atividade ROMK. Embora a aldosterona ainda ative o ENaC da célula principal, a diminuição da liberação de sódio e a diminuição da secreção de potássio (favorecendo a reabsorção de cloreto), permitirá maior reabsorção de NaCl enquanto limita a perda de potássio. A distribuição de sódio pode ser aumentada pela diminuição da angiotensina II durante a expansão do volume extracelular, mas a baixa aldosterona limita as perdas de potássio.

Quando existe aldosterona na ausência de angiotensina II, como na sobrecarga de potássio, não há estimulação precoce da reabsorção de sódio; portanto, o aporte de sódio aos segmentos tardios do néfron sensíveis à aldosterona que contêm ROMK, o cotransportador NaCl e ENaC é aumentado. Na ausência de angiotensina II, a rede WNK de proteinoquinases favorece o ROMK aumentado, enquanto a aldosterona aumenta a atividade de ENaC. O resultado favorece a secreção de potássio, mas a reabsorção geral de sódio não é aumentada porque o aumento da liberação de NaCl dos locais proximais compensa o aumento da reabsorção de sódio por ENaC.

## Equilíbrio interno de potássio e distúrbios associados

Em decorrência do retardo de horas antes de a excreção renal compensar o aporte alimentar e como o potássio entra primeiro no líquido extracelular do sistema digestório, é fundamental que o processo de tamponamento celular seja efetivo (Tabela 109.1).[3] Essencialmente,

aumentos pós-prandiais do potássio no sangue são minimizados antes de o potássio ser eliminado do corpo. Um fator importante nessa regulação após as refeições é o ciclo de *feedback* envolvendo insulina e potássio. Um aumento no potássio sérico estimula a liberação de insulina das células beta das ilhotas pancreáticas. A insulina aumenta a captação de potássio nas células, principalmente nos músculos, independentemente de seu efeito na captação de glicose. Agudamente, a captação de potássio é principalmente o resultado do aumento da atividade da $Na^+,K^+$-ATPase, enquanto cronicamente há aumento da abundância nas membranas plasmáticas dessas células.

Outro mecanismo importante de regulação da distribuição de potássio entre os espaços extracelulares e celulares envolve o sistema simpático-suprarrenal. A ativação beta-adrenérgica, particularmente por meio do receptor $\beta_2$, aumenta a captação de potássio de músculos e células de gordura. Tal como acontece com a insulina, a captação de potássio é consequência do aumento da atividade $Na^+,K^+$-ATPase associada ao aumento do monofosfato de adenosina cíclico intracelular. O efeito adrenérgico é importante na regulação da concentração de potássio sérico durante o exercício e é independente do efeito adicional que as catecolaminas podem exercer sobre a glicose no sangue com os aumentos esperados de insulina. No atleta treinado, um aumento crônico de $Na^+,K^+$-ATPase nas membranas celulares pode causar redução transitória da concentração de potássio sérico após o esforço. Pelo mesmo mecanismo, um estresse grave pode contribuir para a hipopotassemia, tanto pelos efeitos $\beta_2$ diretos quanto pela ação da insulina secundária à elevação da glicemia.

| Tabela 109.1 | Fatores que regulam o equilíbrio interno de potássio. |
|---|---|
| Ritmo circadiano | |
| Insulina | |
| Atividade beta-adrenérgica | |
| Equilíbrio ácido-básico | |
| Magnésio | |
| Aldosterona | |
| Osmolalidade | |
| Hormônio da tireoide | |
| Potássio extracelular | |
| Sódio intracelular | |

A fenilefrina, um agonista alfa-adrenérgico, aumenta o potássio sérico. É importante ressaltar que a epinefrina, que também tem efeitos alfa-adrenérgicos, está associada a um aumento transitório na liberação de potássio do fígado antes de um período mais prolongado de diminuição do potássio sérico mediado pelo receptor $\beta_2$.

A acidose metabólica aumenta o nível de potássio mais do que a acidose respiratória; tanto a alcalose metabólica quanto a respiratória reduzem o nível de potássio. A acidose do hiato aniônico não aumenta o nível de potássio, provavelmente em razão do movimento do

ânion orgânico (p. ex., lactato) das células para o espaço extracelular com um próton que o acompanha. Em contrapartida, a ingestão de sais de cloreto exerce efeito mais profundo no nível de potássio porque a concentração de cloreto aumenta no espaço extracelular. Na acidose hiperclorêmica, o cloreto entra nas células por meio da troca cloreto-bicarbonato e se recicla retornando para o espaço extracelular em cotransporte com o potássio. A ingestão excessiva de sais de cloreto de arginina e lisina está associada à acidose hiperpotassêmica. O ácido épsilon-aminocaproico também foi associado à hiperpotassemia e há a hipótese de que seja trocado por potássio celular, de maneira muito semelhante aos outros aminoácidos catiônicos.

Assim como uma única medição do pH sanguíneo pode refletir distúrbios ácido-básicos mistos, muitos processos que afetam a concentração efetiva de potássio podem coexistir. A acidose metabólica pode estar associada a perdas diarreicas ou urinárias de potássio, suficientes para resultar em hipopotassemia. A acidose metabólica do diabetes melito também pode estar associada à deficiência de insulina e à insuficiência renal, e pode causar hiperpotassemia, apesar das perdas urinárias de potássio induzidas osmoticamente e da depleção de potássio corporal total.

Outros efeitos hormonais sobre o potássio incluem os hormônios da tireoide e do crescimento (GH), mas os pacientes com distúrbios desses hormônios geralmente não apresentam alterações significativas nos níveis de potássio no sangue. Alguns pacientes com hipertireoidismo podem apresentar hipopotassemia leve, talvez relacionada ao aumento da atividade simpática. Os estados de crescimento estão associados a maior necessidade de potássio; por exemplo, na gestação normal, a concentração materna de potássio pode diminuir à medida que o feto em desenvolvimento cresce.

A hipomagnesemia frequentemente acompanha a hipopotassemia. Tanto o magnésio quanto o potássio são encontrados predominantemente nas células, mas a $Na^+,K^+$-ATPase requer magnésio para funcionar. Se o magnésio for deficiente, o potássio se distribuirá mais para o líquido extracelular, mascarando, assim, o grau de deficiência de potássio. Além disso, a deficiência de magnésio leva ao aumento dos canais secretores de potássio renais, de modo que a depleção de potássio é difícil de corrigir até que o magnésio seja reposto.

## Equilíbrio de potássio externo e distúrbios associados

Normalmente, não mais que 10 a 20% da excreção total de potássio são realizados pelo trato gastrintestinal, mas a excreção colônica é aumentada na insuficiência renal, principalmente por meio de aumentos induzidos por potássio na atividade epitelial $Na^+,K^+$-ATPase aldosterona. Na insuficiência renal, os mecanismos normais de distribuição do potássio adquirem importância crescente.

Algumas condições que causam maiores perdas de potássio gastrintestinal incluem diarreias secretoras do cólon, o resultado de infecção ou abuso de laxantes. Distúrbios do intestino delgado, que podem levar a grande volume de fezes líquidas com baixa concentração de potássio, geram gradientes favoráveis para a secreção de potássio acentuada pelo cólon. Uma síndrome de diarreia aquosa e hipopotassemia está associada a tumores neuroendócrinos (ver Capítulo 219) que secretam peptídio intestinal vasoativo. A secreção retossigmóidea de potássio pode resultar em perdas significativas de potássio, e deficiência de potássio é

observada em pacientes que têm ureterossigmoidostomias. O potássio pode ser perdido por diversas outras formas, incluindo excesso de suor ou salivação.

O potássio também pode ser esgotado por vômitos ou diarreia. Na alcalose gástrica, a perda de potássio ocorre na urina. Nos distúrbios tubulares renais, as perdas urinárias podem exceder a ingestão quando produtos osmóticos ou aniônicos são excessivamente excretados na urina ou em pacientes que fazem uso de diuréticos.

É incomum que a hiperpotassemia seja causada pela ingestão excessiva de potássio, a menos que o paciente tenha disfunção renal. No entanto, em pacientes com hemólise rápida, hemorragia interna ou rabdomiólise, principalmente se a hemoglobinúria ou mioglobinúria também resultar em lesão renal aguda, a hiperpotassemia potencialmente fatal pode se desenvolver rapidamente em decorrência da rápida liberação de estoques celulares de potássio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Hipopotassemia

As manifestações clínicas de depleção de potássio incluem hipertensão, diminuição do crescimento e sintomas musculares como fraqueza, cãibras, fasciculações e até paralisia. Em casos graves, o diafragma pode ficar paralisado, levando à insuficiência respiratória. As arritmias cardíacas constituem um componente crítico dos estados de potássio reduzido e geralmente são observadas quando o potássio sérico diminui para menos de 3 mmol/ℓ ou quando isquemia, hipercalcemia ou medicamentos como a digoxina estão simultaneamente presentes. Um paciente que apresente nível de potássio cronicamente baixo (p. ex., pelo uso de diuréticos) pode estar particularmente vulnerável a taquiarritmias supraventriculares e ventriculares durante períodos de estresse, como traumatismo craniano, ou durante a síndrome coronária aguda,[4] para a qual a isquemia cardíaca também contribui. A fase de repolarização cardíaca prolongada da hipopotassemia é responsável pelos achados eletrocardiográficos característicos de ondas T amplas e planas. As ondas U também são indicativas desse retardo na repolarização (Figura 109.1). No intestino, a hipopotassemia pode resultar em íleo paralítico, que pode interferir na reposição oral.

Além desses efeitos sistêmicos do desequilíbrio de potássio, o rim é muito sensível à depleção de potássio. Alterações estruturais nos glomérulos e túbulos levam a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), aumento da amônia no túbulo proximal, aumento da reabsorção de bicarbonato de sódio e excreção efetiva de ácido, desencadeando alcalose metabólica. Diabetes insípido nefrogênico ocorre quando a depleção de potássio diminui a expressão dos canais de água dependentes da vasopressina (aquaporina 2) nas membranas plasmáticas luminais do ducto coletor. A hipopotassemia diminui a secreção de insulina e está associada à intolerância à glicose.

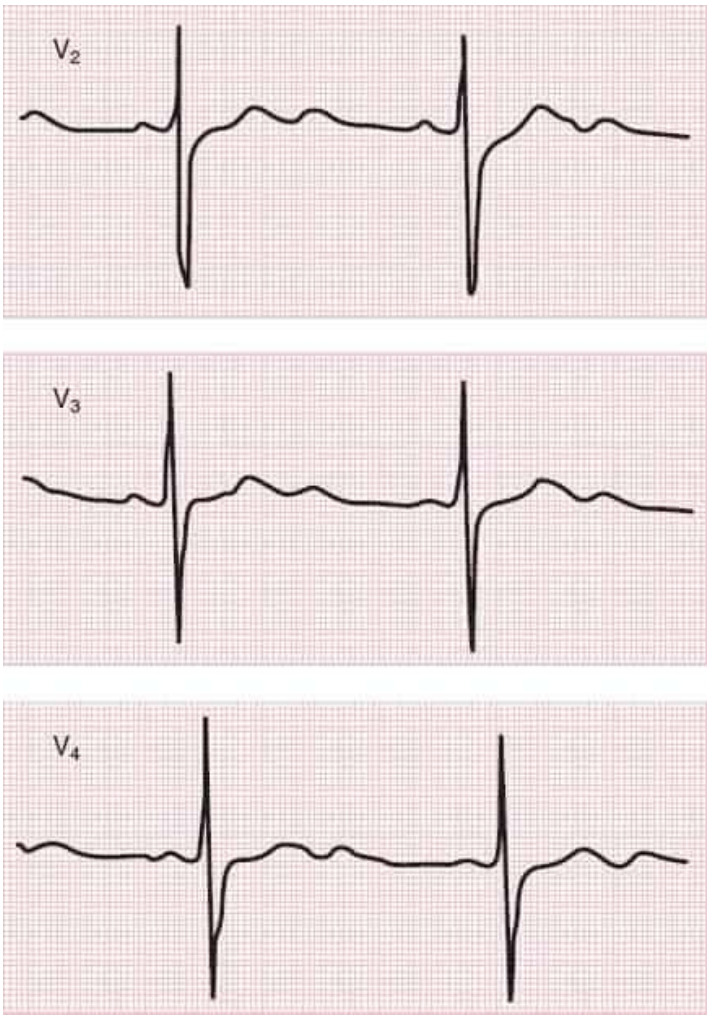


**FIGURA 109.1 Manifestações eletrocardiográficas de hipopotassemia.** A concentração de potássio sérico é de 2,2 mEq/ℓ. O segmento ST apresenta-se prolongado, principalmente em razão de uma onda U seguindo a onda T, e a onda T está achatada.

## Hiperpotassemia

A hiperpotassemia é uma emergência potencialmente fatal,[5] sobretudo se ocorrer rapidamente. O efeito despolarizante no potencial de membrana em repouso e o aumento da condutância do canal de potássio levam às alterações eletrocardiográficas clássicas de ondas T apiculadas hiperagudas associadas à repolarização rápida (Figura 109.2). Hiperpotassemia resulta, com frequência, em bradicardia sinusal. Bloqueio atrioventricular (BAV), desaparecimento das ondas P no ECG e intervalos QRS prolongados são observados em casos de hiperpotassemia grave, geralmente acima de 6 mmol/ℓ. Embora os algoritmos de aprendizado profundo sugiram que o eletrocardiograma pode ser usado para rastrear hiperpotassemia,[5b] o ECG não é um indicador sensível de hiperpotassemia grave e parada cardíaca súbita pode ocorrer. A

exemplo da hipopotassemia, a hiperpotassemia grave pode causar paralisia da musculatura esquelética; ao contrário da paralisia hipopotassêmica, costuma ser de natureza ascendente.

## DIAGNÓSTICO

A primeira indicação de um distúrbio no equilíbrio de potássio geralmente é a concentração anormal de potássio sérico detectada durante avaliação laboratorial, não pela suspeita de um nível anormal de potássio em si. Quando a concentração de potássio está elevada, é imperativo descartar artefatos comuns, conhecidos como pseudo-hiperpotassemia. A hemólise no tubo de ensaio é um artefato comum nos casos de hemólise induzida pelo frio (ver Capítulo 152); é importante coletar o sangue e permitir que coagule em um ambiente quente. Alguns pacientes apresentam pseudo-hiperpotassemia resultante de contagens de plaquetas altas, geralmente acima de 1 milhão/μℓ, ou leucemia mieloide (ver Capítulos 173 e 175); nesses casos, o potássio é liberado durante a formação do coágulo no tubo de ensaio. A medição do nível de potássio plasmático evitará esses artefatos. O nível de potássio sérico está, às vezes, elevado em decorrência de isquemia local relacionada à aplicação de torniquete e ao ato de cerrar o punho.

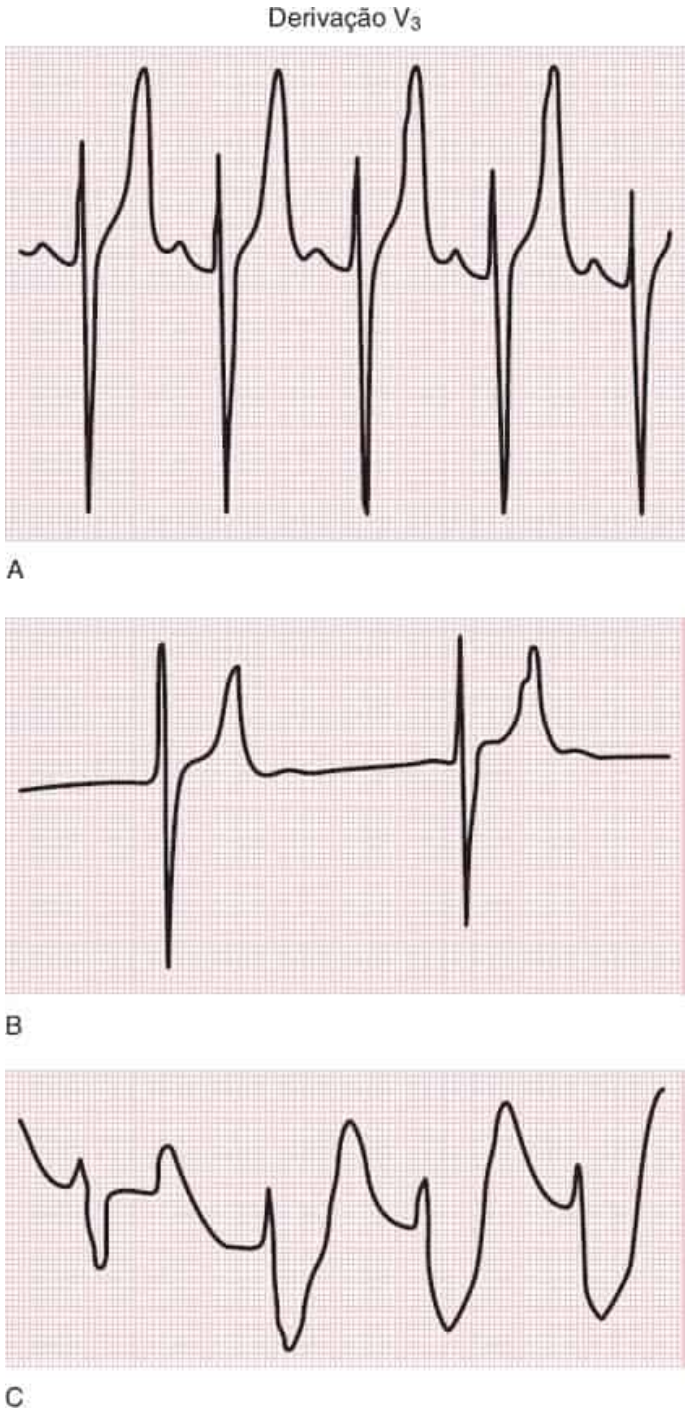


**FIGURA 109.2 Os efeitos da hiperpotassemia progressiva no eletrocardiograma.** Todas as ilustrações são da derivação $V_3$. **A.** Concentração de potássio ($[K^+]$) no soro = 6,8 mEq/ℓ; observar as ondas T apiculadas junto com o ritmo sinusal normal. **B.** $[K^+]$ sérica = 8,9 mEq/ℓ; observar as ondas T apiculadas e a ausência de ondas P. **C.** $[K^+]$ sérica > 8,9 mEq/ℓ; observar a onda senoidal clássica

com ondas P ausentes, prolongamento acentuado do complexo QRS e ondas T apiculadas.

Uma anamnese detalhada deve se concentrar em medicamentos, história familiar e fontes de excesso ou perda de potássio. O exame físico deve dar atenção especial à pressão arterial, ao volume extracelular, à frequência e ao ritmo cardíacos, à força muscular e aos reflexos.

Os exames laboratoriais devem incluir um hemograma completo, bem como níveis séricos de sódio, cloreto, bicarbonato, creatinina e ureia sanguínea. Em casos mais graves, gasometria arterial e níveis de creatinoquinase e magnésio devem ser obtidos. Um eletrocardiograma de 12 derivações também deve ser realizado. A taxa de excreção urinária de potássio em um teste de urina cronometrada é a melhor medida da excreção de $K^+$. Em um paciente com hiperpotassemia, a concentração de potássio urinário superior a 30 mEq/ℓ sugere perda renal de potássio, enquanto as perdas extrarrenais geralmente são refletidas por concentrações menores que 20 mEq/ℓ. Na vigência de hiperpotassemia, a excreção urinária de potássio deve exceder cerca de 35 mEq/ℓ, a menos que a subexcreção urinária seja a causa da hiperpotassemia. Um nível alto de aldosterona causa alta razão potássio/sódio urinário, enquanto o hipoaldosteronismo provoca o oposto. Como a reabsorção de água complica a interpretação da concentração urinária de $K^+$, distinguir a perda ou retenção urinária de $K^+$ em um estado hipopotassêmico ou hiperpotassêmico pode ser feito medindo-se a razão $[K^+]$:[Cr] urinária usando 15 a 20 mEq/g de creatinina como ponto de corte (*cutoff*).

## Doenças hipopotassêmicas

A causa mais comum de hipopotassemia (Tabela 109.2) na prática médica é o uso de diuréticos tiazídicos ou de alça.[5c] Os pacientes podem ter pressão arterial baixa, normal ou alta, dependendo de sua volemia e de os diuréticos terem sido prescritos para hipertensão arterial sistêmica ou insuficiência cardíaca. As causas agudas mais comuns de hipopotassemia são diarreia e vômitos (Figura 109.3).

## Síndromes hipopotassêmicas hipertensivas

Se as células renais principais desenvolverem um gradiente elétrico transepitelial que é mais negativo no lúmen do que o necessário para manter o equilíbrio de potássio, ocorre perda urinária de potássio inadequada para o nível sanguíneo de potássio. Como ocorrerá aumento paralelo na secreção de $H^+$, é comum observar alcalose metabólica associada. Se a anormalidade estiver relacionada a aumento primário da reabsorção de sódio, também ocorrerá hipertensão arterial sistêmica ou expansão do volume extracelular.

A avaliação dos níveis plasmáticos de renina e aldosterona ajuda a distinguir diagnósticos específicos (ver Tabela 109.2). O hiperaldosteronismo primário está associado a níveis baixos de renina devido à expansão do volume. Se for corrigido para o potássio plasmático, uma razão aldosterona/renina de 30:1 sugere hiperplasia ou tumor suprarrenal cortical primário (aldosteronoma) (ver Capítulo 214). No entanto, essas razões têm de ser usadas com cautela e o valor absoluto da aldosterona é importante, especialmente quando os níveis de renina e aldosterona estão baixos. A liberação tubular significativa de cloreto de sódio em um quadro

de expansão de volume e aldosterona não supressível resulta em hipopotassemia, que melhora após restrição de sódio e piora com a administração intravenosa de solução salina. Na hiperplasia suprarrenal congênita (ver Capítulo 214), assim como na deficiência de 11-beta-hidroxilase, a alcalose hipopotassêmica está associada à produção excessiva de androgênio. Em pacientes com tumores secretores de renina ou estenose unilateral da artéria renal, níveis elevados de renina estimulam a angiotensina II e, em seguida, a secreção de aldosterona, com aumento resultante na reabsorção de sódio, hipertensão arterial sistêmica e alcalose metabólica hipopotassêmica.

Em alguns pacientes com superprodução de ACTH, como na produção ectópica do pulmão e outras neoplasias malignas (ver Capítulo 169), o cortisol sobrecarrega o receptor de aldosterona e resulta em alcalose hipopotassêmica hipertensiva. O paciente pode não apresentar sinais da síndrome de Cushing a curto prazo. No aldosteronismo tratável por glicocorticoides, que é um distúrbio familiar no qual ocorrem episódios de hipopotassemia e hipertensão arterial sistêmica, uma duplicação de genes quiméricos acopla o promotor 11-beta-hidroxilase responsivo ao ACTH à região codificadora da aldosterona sintase.

**Tabela 109.2** **Causas de hipopotassemia e excreção de potássio aumentada.**

| CAUSAS DE AUMENTO DA EXCREÇÃO DE K+ E HIPOPOTASSEMIA | RENINA | ALDOSTERONA | VOLUME EXTRACELULAR OU PRESSÃO ARTERIAL | ESTADO ÁCIDO-BÁSICO |
|---|---|---|---|---|
| Aumento de ENaC: síndrome de Liddle | Baixa | Baixa | Altos | Alcalose |
| Diminuição da enzima beta-hidroxiesteroide desidrogenase: excesso aparente de mineralocorticoide, alcaçuz | Baixa | Baixa | Altos | Alcalose |
| Tumor ou hiperplasia de glândula suprarrenal | Baixa | Alta | Altos | Alcalose |
| ACTH ectópico: síndrome de Cushing | Baixa | Baixa | Altos | Alcalose |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Hiperplasia suprarrenal congênita | Baixa | Alta | Altos | Alcalose |
| Estenose unilateral da artéria renal | Alta | Alta | Altos | Alcalose |
| Tumor secretor de renina | Alta | Alta | Altos | Alcalose |
| Diuréticos | | | | |
| Tiazídicos | Alta | Alta | Baixos | Alcalose |
| Furosemida | Alta | Alta | Baixos | Alcalose |
| Acetazolamida | Alta | Alta | Variáveis | Acidose |
| Síndrome de Bartter | Alta | Alta | Baixos | Alcalose |
| Síndrome de Gitelman | Alta | Alta | Baixos | Alcalose |
| Síndrome de Fanconi | Alta | Alta | Baixos | Acidose |
| ATR distal | Alta | Alta | Baixos | Acidose |

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; ENaC = canal epitelial de $Na^+$; ATR = acidose tubular renal.

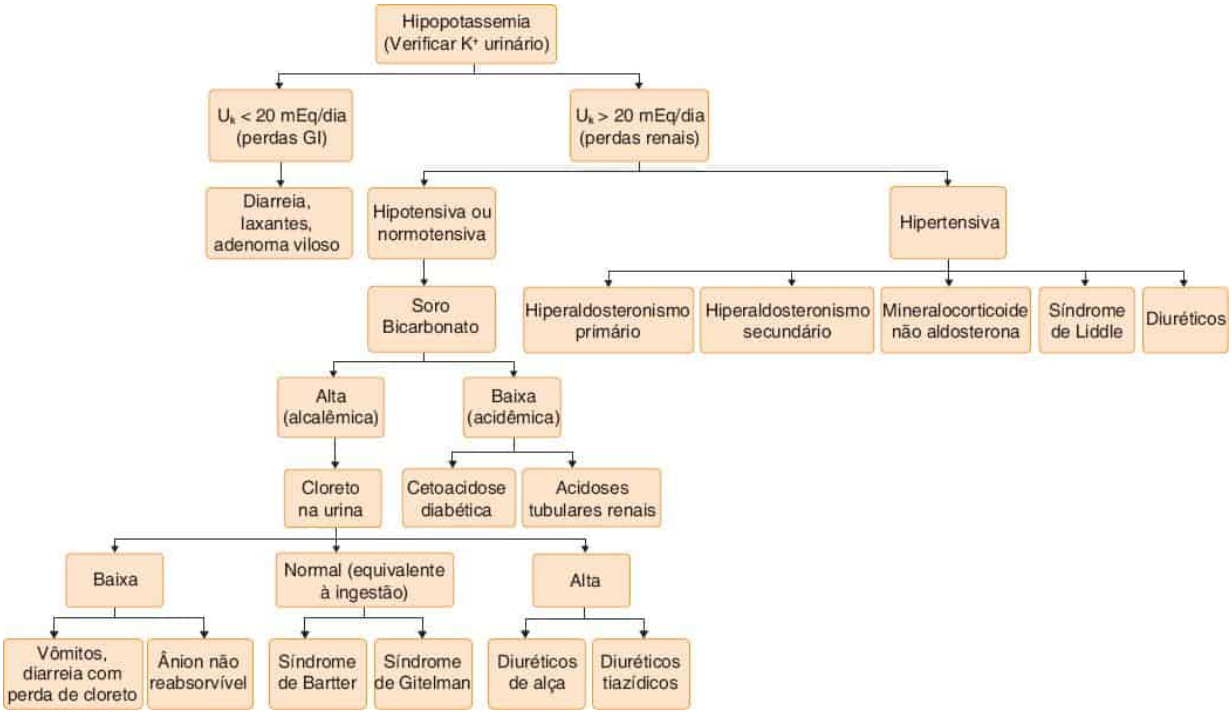


**FIGURA 109.3 Causas de hipopotassemia.** GI = gastrintestinais.

O ácido glicirrízico, que é encontrado no alcaçuz e no anis, inibe a enzima renal 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase e, portanto, causa hipopotassemia, alcalose metabólica e hipertensão arterial sistêmica.[6] Um distúrbio genético raro conhecido como síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide provoca o mesmo efeito devido à deficiência da 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase. A síndrome provoca uma alta razão cortisol/cortisona; como resultado, renina e aldosterona são suprimidas pela expansão de volume. Hipopotassemia pode ser precipitada pela estimulação de cortisol por ACTH.

Mutações de ativação do ENaC aumentam a reabsorção de sódio (síndrome de Liddle; ver Capítulo 119). A síndrome pode ser distinguida do hiperaldosteronismo primário ou secundário pela supressão dos níveis de renina e aldosterona (ver abordagem ao paciente com hipopotassemia e alcalose metabólica na Figura 110.3).

## Síndromes hipotensivas hipopotassêmicas

Ao contrário das síndromes hipertensivas hipopotassêmicas, nas quais o aumento da reabsorção de sódio é um evento primário, muitas alcaloses hipopotassêmicas estão associadas à depleção do volume extracelular. Com uma resposta fisiológica à depleção de volume, as perdas de potássio podem ser resultado da reabsorção apropriada de sódio; serão observados sinais de hipotensão ou depleção do volume extracelular. Diarreias secretoras, associadas a alcalose hipoclorêmica ou acidose hiperclorêmica, provocam depleção do volume extracelular e aumentos secundários de renina e aldosterona; o resultado são perdas de potássio gastrintestinais e urinárias. No entanto, como a alcalose aumenta a secreção de

potássio, as perdas urinárias de potássio são mais significativas na alcalose gástrica ou em outras síndromes de perda de cloreto associadas à alcalemia.

O uso de diuréticos, a síndrome de Bartter (ver Capítulo 119) e a síndrome de Gitelman (ver Capítulo 119) são causas tubulares renais de depleção do volume extracelular, hipotensão e alcalose hipopotassêmica e hipoclorêmica; sódio e cloreto são perdidos na urina e ocorrem elevações secundárias dos níveis de renina e aldosterona. Fluxo urinário aumentado é um contribuinte importante para as perdas de potássio aumentadas em cada um desses exemplos. A síndrome de Bartter afeta a função do segmento ascendente do ramo espesso por meio de mutações no NKCC2 ou nos canais de potássio ou cloreto, enquanto a síndrome de Gitelman é caracterizada por mutações inativadoras ou desregulação do cotransportador de NaCl no túbulo distal. A hipopotassemia na síndrome de Gitelman pode ser causada por hiperaldosteronismo secundário, bicarbonatúria e hipomagnesemia.

A acidose tubular renal (ATR) distal clássica do tipo 1 (ver Capítulos 110 e 119) costuma estar associada à hipopotassemia, que melhora com a correção da acidemia. Em contrapartida, a ATR proximal, quando corrigida com bicarbonato, frequentemente resulta em piora da hipopotassemia em decorrência da maior perda de bicarbonato associada a aumentos da carga de bicarbonato filtrado.

A acetazolamida, quando administrada a um paciente com alcalose, é um agente espoliador de potássio muito potente. A depleção de volume e o hiperaldosteronismo contribuem para as perdas de potássio, assim, como a perda de bicarbonato, que parece ter efeito direto sobre a secreção de potássio.

As toxinas tubulares que podem estar associadas a perdas significativas de potássio incluem aminoglicosídeos, cisplatina e ifosfamida. A anfotericina B provoca perda significativa de potássio acompanhada de acidose tubular renal. Em muitas dessas condições, o uso simultâneo de amilorida reduz as perdas de potássio em até 50%.

Pacientes que apresentam hipopotassemia inexplicada e alcalose com depleção de volume devem ter os eletrólitos urinários medidos para determinar se o cloreto urinário está baixo, como no caso de vômito ou abuso de laxante. Se a urina contiver cloreto, deve ser considerado rastreamento do uso de diurético; a síndrome de Gitelman e a síndrome de Bartter são outras possibilidades.

## Distúrbios hiperpotassêmicos

Na prática clínica, hiperpotassemia aguda é observada mais comumente com insuficiência renal (ver Capítulo 122), acidose (ver Capítulo 110) e lesão muscular aguda da rabdomiólise (ver Capítulo 105) (Tabela 109.3). Hiperpotassemia crônica é mais comumente observada com medicamentos que reduzem a secreção de potássio e com distúrbios tubulares renais.[6b]

## Síndromes hiperpotassêmicas hipotensivas ou normotensivas

As ATRs do tipo 4 (ver Capítulo 110) que estão associadas à incapacidade de acidificação da urina são causadas por doenças que comprometem a função do néfron distal, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), obstrução do sistema urinário, amiloidose (ver Capítulo 179), nefropatia associada ao transplante de rim e medula óssea (ver Capítulos 122 e

168) e nefropatia falciforme (ver Capítulo 116). Homens que apresentam hiperpotassemia e insuficiência renal de causa desconhecida devem ser avaliados para possível obstrução prostática (ver Capítulo 120). Cada uma dessas condições também pode estar associada à falta de concentração da urina (diabetes insípido nefrogênico) ou a acidose metabólica hiperclorêmica causada por anormalidades na secreção de ácido.

Hipoaldosteronismo seletivo primário ou deficiência cortical suprarrenal completa (ver Capítulo 214) está associado a renina elevada e aldosterona baixa. Hipoaldosteronismo secundário pode ser observado em estados hiporreninêmicos causados por betabloqueadores, antagonistas da renina ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) aumentam a renina e diminuem a aldosterona. A heparina, incluindo as formas fracionadas e de baixo peso molecular (ver Capítulo 76), pode causar hiperpotassemia mesmo em pequenas doses subcutâneas.

Os distúrbios que afetam a diferença de potencial transepitelial e podem resultar em hiperpotassemia, acidose e depleção do volume extracelular incluem mutações inativadoras do ENaC (pseudo-hipoaldosteronismo autossômico recessivo do tipo 1), que podem ser acompanhadas por níveis elevados de renina e aldosterona. O ENaC também pode ser inibido por diuréticos poupadores de potássio (*i. e.*, amilorida e triantereno) e por alguns medicamentos secretados pelos transportadores de cátions orgânicos do túbulo proximal, como trimetoprima e pentamidina, bem como pelo lítio. A inibição do receptor de aldosterona pode ser o resultado de antagonistas como a espironolactona e a eplerenona.

## Síndromes hipertensivas hiperpotassêmicas

Os AINEs podem causar hiperpotassemia, principalmente em pacientes com doença renal, diminuindo a distribuição de sódio, aumentando a reabsorção de água e diminuindo renina e aldosterona. A hipertensão arterial sistêmica por AINE provavelmente é causada por retenção renal de sal e água.

A ciclosporina ou o tacrolimo podem provocar acidose hiperpotassêmica. O mecanismo pode envolver inibição da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e, portanto, hiporrenino-hipoaldosteronismo. Também pode haver diminuição da secreção apical de potássio no ducto coletor. A síndrome de Gordon é uma doença genética (pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 2) associada a hiperpotassemia, expansão de volume e acidose metabólica. É causada pela ativação do cotransportador NaCl do túbulo contorcido distal, sensível à tiazida, relacionado a uma disfunção do papel regulador da quinase WNK.

### TRATAMENTO

Pode ser difícil determinar com acurácia as reservas de potássio corporal total a partir do nível de potássio sérico porque até 100 a 300 mmol de potássio podem ser perdidos do corpo com uma queda do potássio sérico de apenas 1 mmol/ℓ. Como resultado, a terapia precisa ser guiada por avaliação meticulosa do paciente, bem como do nível sérico de potássio.[6c]

## Hipopotassemia

A meta da terapia aguda para hipopotassemia é prevenir ou controlar paralisia ou arritmias potencialmente fatais. Os pacientes de maior risco são os idosos, aqueles com doença hepática ou distúrbios cardíacos conhecidos e aqueles que tiveram uma queda abrupta na concentração de potássio sérico para menos de 2,5 mEq/ℓ. O potássio precisa atravessar o espaço extracelular antes de repor as reservas intracelulares, por isso é extremamente perigoso repor o potássio muito rapidamente. O potássio deve ser administrado por via oral, se possível. Se o nível de potássio for maior que 3 mEq/ℓ, um aumento no potássio da dieta pode ser considerado, juntamente com a remoção da causa subjacente de hipopotassemia. A reposição oral usual é com cloreto de potássio na dose de 40 a 100 mmol/dia. O sal cloreto tem a vantagem de tratar a alcalose metabólica concomitante, mas outras formas disponíveis incluem citrato de potássio (no paciente acidótico) e fosfato de potássio (em pacientes com déficit de fosfato). A administração de potássio com um ânion não reabsorvível, como o gliconato, pode não repor o déficit de potássio de forma adequada. O potássio intravenoso é reservado para pacientes que não conseguem ingerir potássio e pacientes com hipopotassemia sintomática, paralisia ou arritmias cardíacas. Geralmente é administrado como uma solução de 20 a 40 mmol de potássio em 1.000 mℓ de solução a uma taxa que não exceda 10 a 20 mmol/h. Em alguns casos de hipopotassemia grave (< 2,5 mEq/ℓ) e em pacientes sintomáticos, foram utilizadas concentrações mais altas (até 40 mmol em 100 mℓ). Se o nível de potássio for inferior a 3 mmol/ℓ ou se for infundido a mais de 10 mmol/h, pode ser melhor tratar o paciente em um ambiente monitorado para detectar complicações cardíacas. Um cateter venoso central pode ser necessário para essas concentrações mais altas e é melhor consultar um nefrologista e a farmácia do hospital.

Em pacientes com azotemia pré-renal associada a hiperglicemia ou alcalose metabólica grave, a expansão volêmica apenas com soluções de cloreto de sódio pode resultar em perdas de potássio potencialmente fatais, apesar da melhora do volume extracelular. Potássio tem de ser administrado antes de tais eventos.

Em um paciente hipopotassêmico, é preciso ter cuidado ao infundir soluções contendo glicose, pois o aumento resultante na insulina pode diminuir ainda mais o nível de potássio no sangue. A atenção ao débito urinário e às perdas contínuas é crucial. Se as perdas contínuas de potássio forem significativas, pode ser necessário prescrever um diurético poupador de potássio (p. ex., amilorida, 5 a 10 mg VO) e tratar a causa das perdas contínuas (p. ex., diarreia). O magnésio deve ser reposto, se necessário.

No ambiente hospitalar, a hipopotassemia é uma complicação comum da infusão IV de líquido. Em pacientes com função renal normal, uma dose de manutenção de potássio intravenoso pode evitar a hipopotassemia. No ambiente ambulatorial, a hipopotassemia é um efeito colateral comum da terapia diurética. O potássio sérico deve ser mantido dentro da faixa normal (> 3,5 mEq/ℓ), especialmente em pacientes de alto risco. A adição de 40 a 100 mmol de potássio

por dia como sal de cloreto é o tratamento usual, dependendo da resposta do paciente.

## Hiperpotassemia

### Tratamento de emergência

Se a hiperpotassemia for grave, a meta é reduzir a concentração de potássio rapidamente.[7] Se a hiperpotassemia estiver associada a arritmias cardíacas, entretanto, o tratamento em um ambiente monitorado é necessário antes que o nível de potássio sérico diminua, mesmo com terapia agressiva. Gliconato de cálcio, 10 mℓ de uma solução a 10% (8,9 mg de cálcio) durante 10 a 20 minutos, frequentemente é indicado para estabilizar os efeitos elétricos na excitação cardíaca.[8] O cloreto de cálcio (3 a 4 mℓ de uma solução a 10%) é uma alternativa, mas deve ser administrado por acesso central porque seu extravasamento resulta em necrose tecidual.

No entanto, a administração de cálcio não diminui a concentração de potássio. Beta-agonistas nebulizados ou inalados e insulina e glicose intravenosas, isoladamente ou em combinação, são os melhores tratamentos para reduzir agudamente o nível de potássio. As alternativas incluem 100 mℓ de glicose a 50% isoladamente ou em combinação com 10 unidades de insulina regular; a combinação proporcionará, em média, uma redução significativamente maior do nível de potássio sérico (0,8 mmol/ℓ *versus* 0,5 mmol/ℓ) em 60 minutos, mas cerca de 20% dos pacientes tratados com insulina desenvolverão hipoglicemia.[A1] Como alternativa, 10 UI de insulina regular podem ser administradas com solução de glicose a 10% durante 1 hora em um total de 30 a 50 UI no paciente normoglicêmico. A glicemia deve ser monitorada porque o aumento abrupto da osmolalidade plasmática induzido pela glicose agrava a hiperpotassemia se causar extravasamento de potássio das células com fluxo osmótico de água. Salbutamol por nebulizador (10 a 20 mg em 4 mℓ de solução salina durante 10 minutos) consegue redistribuir o potássio de forma aguda, mas não deve ser o único tratamento porque alguns pacientes não respondem. Em alguns casos, agonistas beta-adrenérgicos intravenosos (p. ex., salbutamol, 0,5 mg em 100 mℓ de soro glicosado a 5% durante 15 minutos) foram usados para diminuir o nível de potássio sérico em cerca de 1 mmol/ℓ em minutos a horas. O bicarbonato de sódio, como mistura isotônica calculada para corrigir o estado ácido-básico, deve ser reservado para pacientes acidêmicos que precisem de alcalinização, exigindo cuidado para evitar hipocalcemia. As complicações das infusões de bicarbonato de sódio incluem hipernatremia, expansão do volume e diminuição do cálcio ionizado, resultando potencialmente em tetania. Os diabéticos podem apresentar depleção de potássio mesmo que apresentem inicialmente hiperpotassemia; como a volemia desses pacientes é plena, tipicamente precisam de reposição de potássio (ver Capítulo 216). A hiperpotassemia da síndrome de Gordon é extremamente responsiva aos diuréticos tiazídicos.

### Tratamento crônico

A longo prazo a perda de potássio pode ser sustentada pelo uso de resinas de troca catiônica.[9] Patirômero (4,2 a 8,4 g, 2 vezes/dia),[A2] que é uma resina de troca cálcio-potássio não absorvida que atua no cólon para reduzir os níveis de potássio sérico, consegue manter os níveis normais de potássio durante pelo menos 1 ano. Tem sido usado com sucesso em pacientes com doença renal diabética[A3] e em pacientes recebendo agentes anti-hipertensivos retentores de potássio.[A4] Seu principal efeito colateral é a constipação intestinal, mas também podem ocorrer hipomagnesemia, diarreia, náuseas, desconforto abdominal e flatulência. Para evitar interação potencial, nenhum outro medicamento deve ser ingerido pelo menos 3 horas antes ou depois do patirômero. Ciclossilicato de zircônio (um agente cristalino oral com alta afinidade de ligação para o potássio no tubo gastrintestinal de 1,25 a 10 g, 3 vezes/dia também é efetivo e aprovado pela FDA dos EUA. [A5,A5b] Poliestireno sulfonato de sódio (PSS), administrado por via oral ou como um enema (ver Capítulo 122), na dose de 30 a 50 g consegue reduzir os níveis de potássio durante várias horas. Essa resina também fornecerá uma carga de sódio e ligará o cálcio, resultando em expansão de volume e hipocalcemia. Essas resinas interferem na absorção de lítio e tiroxina. Complicações graves das resinas de PSS quando usadas em combinação com sorbitol são ulceração e necrose do cólon. Essas resinas também não devem ser administradas em combinação com antiácidos à base de alumínio, porque as concreções resultantes podem obstruir o tubo gastrintestinal.

Se o volume do paciente estiver expandido, furosemida (40 a 100 mg), clorotiazida (500 mg) ou, se o paciente também apresentar alcalose, acetazolamida (250 a 500 mg) aumentam a depuração renal de potássio. Se o paciente apresentar depleção de volume, a expansão com solução salina isotônica melhora o débito urinário e, assim, a excreção de potássio.

## Síndromes clínicas específicas

### Hipopotassemia

Pacientes com anemia perniciosa que recebem vitamina $B_{12}$ para estimular a eritropoese podem esgotar o potássio extracelular e sofrer de hipopotassemia como custo da produção de novos eritrócitos. As leucemias com taxas de crescimento rápido (ver Capítulo 173) também podem causar uma queda no nível de potássio sérico, e algumas formas de leucemia mieloide estão associadas a um alto nível de lisozima, o que leva à perda de potássio urinário.

A paralisia periódica hipopotassêmica familiar é um distúrbio autossômico dominante geralmente causado por mutações em determinados canais de sódio do músculo esquelético dependentes de voltagem ou canais de cálcio do tipo L. Caracteristicamente, os episódios periódicos de hipopotassemia grave são precipitados por estímulos que geralmente induzem hipopotassemia leve ao distribuir potássio para as células. Os fatores precipitantes incluem elevação dos níveis de insulina após a ingestão de carboidratos ou a prática de exercícios físicos, quando o nível de potássio plasmático diminui devido à recaptação de

potássio pela ATPase. Nos indivíduos afetados, esses estímulos causam hipopotassemia progressiva e grave, o suficiente para resultar em paralisia muscular por hiperpolarização do sarcolema. A causa da síndrome é um desequilíbrio entre a corrente de $K^+$ direcionada para fora e o extravasamento de cátions ($Na^+$ e $Ca^{2+}$) para dentro. Nas mutações familiares, o influxo despolarizante de cátions, normalmente muito pequeno em condições de hiperpolarização, é aumentado e, quando equilibrado com a corrente de $K^+$ para fora, resulta em despolarização paradoxal. Por sua vez, a despolarização inativa o canal de sódio necessário para o potencial de ação rápida, de forma que a célula muscular não é excitável. Na paralisia periódica hipopotassêmica não familiar, a perda na função dos canais de potássio direcionados para fora (Kir) é responsável por despolarização paradoxal, inativação dos canais de sódio e diminuição da excitabilidade.

A apresentação clínica da paralisia periódica hipopotassêmica geralmente ocorre na adolescência ou no início da idade adulta.[10] Em alguns casos familiares, ocorre miopatia proximal progressiva (ver Capítulo 393). Pacientes asiáticos, geralmente homens com hipertireoidismo (ver Capítulo 213), apresentam mutação de diminuição da função de um canal de potássio direcionado para fora que os leva a desenvolver paralisia episódica em resposta a refeições ricas em carboidratos ou em repouso após a prática de exercícios físicos. Na síndrome de Anderson, que é outra forma de paralisia periódica hipopotassêmica, os canais de potássio cardíacos também são afetados e podem ocorrer arritmias cardíacas graves.

A condição é tratada com dieta rica em potássio, além de inibidores da anidrase carbônica, como acetazolamida (125 a 500 mg/dia) e diclorfenamida (50 a 200 mg/dia), que conseguem reduzir significativamente a frequência das crises.[A6] Esses medicamentos funcionam, em parte, pela geração de acidose hiperclorêmica que compensa a perda urinária de potássio induzida por eles. Beta2-bloqueadores (p. ex., propranolol, 20 a 40 mg, 2 vezes/dia) também podem ser usados.

**Hiperpotassemia**

A distribuição anormal de potássio entre as células e o espaço extracelular resulta em hiperpotassemia que está associada a acidose, estados de deficiência de insulina e bloqueio beta2-adrenérgico. Embora nem sempre seja possível, é melhor conhecer os níveis de glicose e potássio séricos em um paciente diabético inconsciente antes de infundir soluções concentradas de glicose, devido ao risco de agravamento da hiperpotassemia.

A paralisia periódica hiperpotassêmica familiar é miopatia causada por um defeito genético nos canais de sódio dependentes de voltagem no músculo esquelético. Elevações da concentração plasmática de potássio em decorrência de exercícios físicos ou da dieta resultam em despolarização moderada do músculo esquelético que, então, revela o defeito do canal de sódio, tornando as

células não excitáveis. O tratamento consiste em refeições frequentes e acetazolamida (125 a 500 mg).

O potássio compete com os locais de ligação da digoxina na $Na^+,K^+$-ATPase, de modo que, se houver hipopotassemia concomitante, os efeitos da digoxina serão intensificados, podendo levar à intoxicação digitálica. Em casos extremos de superdosagem de digitálicos, desenvolve-se hiperpotassemia grave como resultado do bloqueio generalizado da $Na^+,K^+$-ATPase.

**Tabela 109.3** **Causas de hiperpotassemia e excreção de potássio diminuída.**

| CAUSAS DE DIMINUIÇÃO DA EXCREÇÃO DE K+ E HIPERPOTASSEMIA | RENINA | ALDOSTERONA | VOLUME EXTRACELULAR OU PRESSÃO ARTERIAL | ESTADO ÁCIDO-BÁSICO |
|---|---|---|---|---|
| Aumento do ENaC<br>Fármacos: amilorida, triantereno, trimetoprima, lítio<br>Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 resultante de mutação autossômica recessiva no ENaC | Alta | Alta | Baixos ou normais | Normal ou acidose |
| Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 resultante de mutação autossômica dominante no RM | Alta | Alta | Baixos | Acidose |
| Bloqueio do RM: espironolactona, eplerenona, progesterona | Alta | Alta | Baixos | Acidose |
| Hipoaldosteronismo: insuficiência suprarrenal | Alta | Baixa | Baixos | Acidose |
| Hiporrenino- | Baixa | Baixa | Baixos | Acidose |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| hipoaldosteronismo: AINEs, betabloqueadores, neuropatia autonômica | | | | |
| Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 | Baixa | Baixa | Baixos | Acidose |

ENaC = canal epitelial de $Na^+$; RM = receptor mineralocorticoide; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com hipopotassemia e hiperpotassemia depende de sua magnitude e da doença subjacente. Pacientes hipertensos com níveis de potássio acima ou abaixo da faixa de 4,1 a 4,7 mEq/ℓ parecem ter mortalidade aumentada.[11] A maioria dos casos de hipopotassemia são leves (concentração de potássio, 3 a 3,5 mEq/ℓ). No entanto, a mortalidade de pacientes hospitalizados com hipopotassemia aumenta 10 vezes. Hiperpotassemia é relatada em 1 a 10% dos pacientes hospitalizados, dos quais 10% apresentam hiperpotassemia grave (concentração de potássio > 6,0 mEq/ℓ). A hiperpotassemia está associada a aumento da taxa de mortalidade (14 a 41%) e é responsável por 2 a 5% das mortes em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET). Pacientes com anormalidades eletrocardiográficas correm maior risco, especialmente no período agudo antes de o nível de potássio sérico ser reduzido com sucesso.[12]

A1. Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, et al. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol*. 2014;126:1-8.

A2. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:401-411.

A3. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:151-161.

A4. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211-221.

A5. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372:222-231.

A5b. Zhang Y, Xu R, Wang F, et al. Effects and safety of a novel oral potassium-lowering drugsodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalemia: a systematic

review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021. [Epub ahead of print.].

A6. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology*. 2016;86:1408-1416.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1535-1542.
2. Di Lullo L, Ronco C, Granata A, et al. Chronic hyperkalemia in cardiorenal patients: risk factors, diagnosis, and new treatment options. *Cardiorenal Med*. 2019;9:8-21.
3. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney Int*. 2018;93:41-53.
4. Faxén J, Xu H, Evans M, et al. Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2019; 274:52-58.
5. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:3155-3165.

5b. Galloway CD, Valys AV, Shreibati JB, et al. Development and validation of a deep-learning model to screen for hyperkalemia from the electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 2019;4: 428-436.

5c. Grams ME, Hoenig MP, Hoorn EJ. Evaluation of hypokalemia. *JAMA*. 2021;325:1216-1217.

6. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2017;31:699-707.

6b. Tromp J, van der Meer P. Hyperkalaemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:A6-A11.

6c. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2020;97:42-61.

7. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016;89:546-554.

7b. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, et al. Clinical management of hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:744-762.

8. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res*. 2016;113: 585-591.
9. Fried L, Kovesdy C, Palmer B. New options for the management of chronic hyperkalemia. *Kidney Int Suppl*. 2017;7:164-170.
10. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57:522-530.
11. Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J*. 2017;38:104-112.
12. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med*. 2017;18:963-971.

**Um paciente de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica e hipopotassemia apresentou renina suprimida e níveis elevados de aldosterona. Qual das seguintes afirmações é verdadeira?**

A. Uma angiografia renal é indicada para determinar se existe estenose unilateral da artéria renal.

B. Um tumor secretor de ACTH é o diagnóstico provável.

C. A razão cortisol/cortisona urinária será elevada.

D. Um exame de imagem da glândula suprarrenal revelará massa.

E. O paciente tem comido aproximadamente 450 g de alcaçuz diariamente.

Concluir questão

**Um paciente com anemia falciforme tem doença renal crônica com creatinina de 2 mg/dℓ. Qual afirmação é menos provavelmente verdadeira?**

A. Hipopotassemia grave se desenvolverá devido à poliúria do diabetes insípido nefrogênico.

- B. Hiperpotassemia se desenvolverá devido à excreção insuficiente de potássio.
- C. Uma prova terapêutica com mineralocorticoide (p. ex., fludrocortisona) aumenta o gradiente transtubular de potássio.
- D. O paciente pode ter bradicardia sinusal devido à hiperpotassemia.
- E. Os diuréticos de alça não seriam um bom tratamento para a hiperpotassemia.

Concluir questão

# 110

# DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

## DEFINIÇÃO

A capacidade de regular a concentração do íon $H^+$, ou pH (definido como o logaritmo negativo da concentração do íon hidrogênio), é essencial para o funcionamento normal do corpo. O equilíbrio ácido-básico é avaliado por medições de sangue arterial ou venoso. Se o pH arterial estiver abaixo de 7,35, diz-se que existe *acidemia*. Se o pH estiver acima de 7,45, existe *alcalemia*. No entanto, vários processos podem simultaneamente conduzir o pH para cima ou para baixo; esses processos individuais são conhecidos como *acidose* ou *alcalose*. Como é possível que alcalose e acidose simultâneas de igual magnitude coexistam, um pH anormal nem sempre é observado em distúrbios ácido-básicos. Além disso, como o pH é proporcional à razão concentração de bicarbonato no sangue/pressão parcial de dióxido de carbono ($P_{CO_2}$), o achado de nível anormal de bicarbonato por si só não consegue definir acidemia ou alcalemia.

## EPIDEMIOLOGIA

Um distúrbio ácido-básico deve alertar o médico sobre a possibilidade de uma condição subjacente importante. As acidoses com hiato aniônico representam distúrbios metabólicos subjacentes graves, variando de sepse (ver Capítulo 100) a uremia (ver Capítulo 121),[1] cetoacidose diabética (ver Capítulo 216) e intoxicações graves (ver Capítulo 102). Anormalidades renais específicas, bem como diarreia (ver Capítulo 131), podem causar acidose hiperclorêmica (Tabela 110.1). Os casos de alcalose metabólica são comumente causados por diuréticos ou anormalidades tubulares renais ou pela perda de ácido do estômago devido a vômitos ou aspiração

nasogástrica (Tabela 110.2). A acidose e a alcalose respiratórias estão relacionadas a distúrbios na ventilação, que aumentam em condições como sepse (ver Capítulo 100) e ansiedade, e diminuem em muitas doenças pulmonares e na depressão do sistema nervoso central (ver Capítulos 80 e 96).

**Tabela 110.1** **Causas de acidose hiperclorêmica.**

| TIPO | CAUSA |
|---|---|
| Renal com hipopotassemia | ATR proximal, tipo 2<br>ATR distal, tipo 1<br>Algumas acidoses com hiato aniônico e alta eliminação de ânions |
| Renal com hiperpotassemia | ATR tipo 4<br>Hiporrenino-hipoaldosteronismo |
| Não renal com hipopotassemia | Diarreia<br>Desvios urinários: ureteroileostomia, ureterossigmoidostomia |
| Não renal com hiperpotassemia | NaCl, KCl, $NH_4Cl$, $CaCl_2$, Arg-HCl, Lys-HCl |

ATR = acidose tubular renal.

**Tabela 110.2** **Causas de alcalose metabólica.**

| TIPO | CAUSAS |
|---|---|
| Alcalose hipoclorêmica renal: responsiva ao cloreto com | Diuréticos com ação na alça e no túbulo distal<br>Síndrome de Bartter |

| | |
|---|---|
| concentração de cloreto na urina > 20 mEq/ℓ | Síndrome de Gitelman<br>Pós-hipercapnia |
| Alcalose hipoclorêmica não renal: resposta ao cloreto com concentração de cloreto na urina < 20 mEq/ℓ | Vômito, aspiração nasogástrica<br>Cloridorreia congênita<br>Adenoma viloso |
| Renal, alcalose com expansão extracelular: não responsiva a cloreto com concentração de cloreto na urina > 20 mEq/ℓ | Hiperaldosteronismo, primário e secundário à estenose unilateral da artéria renal<br>Síndrome de Liddle |
| Alcalose não renal, não responsiva a cloreto | $NaHCO_3$, acetato, citrato, lactato |
| Outras causas da alcalose metabólica | Excreção excessiva de ânion não reabsorvível<br>Hipoproteinemia |

## BIOPATOLOGIA

Crescimento, divisão celular, fertilização e metabolismo proteico e da glicose são exemplos de processos intracelulares sensíveis ao pH. Os ácidos são gerados dentro das células durante o metabolismo e cada célula precisa manter o pH adequado para sua função. Por exemplo, a contratilidade cardíaca (ver Capítulo 47) é reduzida quando os miócitos cardíacos estão muito ácidos. Os ossos e os músculos se desenvolvem e crescem pouco em um ambiente ácido. O pH intracelular pode ser inferior ao pH extracelular porque as células são eletronegativas em relação ao líquido extracelular, mas não são tão ácidas como seriam se $H^+$ atingisse o equilíbrio eletroquímico com o líquido extracelular, o que significa que todas as células utilizam energia para perder ácido ativamente. As células são capazes de tamponar uma carga de ácido, e os vacúolos intracelulares podem usar trifosfatases de adenosina hidrogênio ($H^+$-ATPases) para

sequestrar o excesso de ácido antes do transporte da célula. Os processos de transporte localizados nas membranas plasmáticas podem proteger as células de cargas ácidas e alcalinas. Os mecanismos específicos podem diferir de um tipo de célula para outro, mas são semelhantes aos usados pelos órgãos excretores que finalmente eliminam o ácido total produzido pelo corpo para o exterior.[2]

Em estados de doença graves, o pH arterial pode diminuir a 6,8 e subir até 7,7. Exercícios extenuantes com a produção metabólica de lactato podem reduzir o pH de maneira transitória, mas grave, mesmo em indivíduos saudáveis normais.

No pH normal do sangue arterial, a concentração de íons hidrogênio está na faixa de 40 nanoequivalentes por litro (nEq/ℓ), uma concentração muito pequena em comparação com a concentração plasmática normal de sódio de 140 mEq/ℓ. A concentração de íons hidrogênio nos líquidos corporais está em equilíbrio com cada um dos vários ácidos fracos ou tampões, como proteínas e fosfato (o princípio isoídrico), mas os equilíbrios ácido-básicos no corpo são frequentemente descritos e analisados pelo uso do sistema $CO_2/HCO_3^-$ e a relação entre a concentração de prótons (portanto, pH) e a razão de $HCO_3^-/CO_2$. A equação de Henderson-Hasselbalch é uma expressão logarítmica dessa relação.

$$CO_2 + H_2O \; 4 \; H_2CO_3 + H^+ + HCO_3^-$$
$$pH = pK + \log[HCO_3]/0{,}03(P_{CO_2})$$

Nessa equação, p*K*, ou log negativo da constante de dissociação da reação, é 6,1; 0,03 (mM/mmHg) é o fator de solubilidade do $CO_2$ em solução. O produto $0{,}03 \times P_{CO_2}$ representa $CO_2$ dissolvido; o "$CO_2$ total" no plasma é a soma de $HCO_3^-$, normalmente cerca de 25 mM, e $0{,}03 \times P_{CO_2}$, normalmente cerca de 1,2 mM. É importante enfatizar que o pH é uma função da *razão* de $HCO_3^-$ para $P_{CO_2}$. A concentração de $HCO_3^-$ no numerador é regulada pelo rim e a $P_{CO_2}$ é regulada pelo pulmão.

## Produção de ácido carbônico e eliminação de dióxido de carbono pelo pulmão

*Ácido volátil* é o termo usado para designar aproximadamente 20.000 mmol/dia de $CO_2$ produzido, com um volume equimolar de água, pela respiração tecidual. Esse $CO_2$ é transportado dos tecidos para o pulmão, onde é eliminado pela ventilação alveolar. A $P_{CO_2}$ arterial em equilíbrio dinâmico é normalmente de 38 a 42 mmHg.

A oxidação de carboidratos, gordura e do arcabouço de carbono dos aminoácidos resulta na produção de água e $CO_2$. Para manter o equilíbrio dinâmico, qualquer ácido (ou base) produzido por dia tem de ser equivalente ao que é eliminado. Se a produção de $CO_2$ nos tecidos exceder a eliminação de $CO_2$ pelos pulmões, ocorrerá acidose respiratória caracterizada por alto $P_{CO_2}$. Se a taxa de $CO_2$ eliminado exceder a produção, ocorrerá alcalose respiratória. A relação inversa entre ventilação alveolar (a depuração de $CO_2$) e $P_{CO_2}$ é demonstrada como

$$\text{Ventilação alveolar} < \text{velocidade de eliminação de } CO_2 \div P_{CO_2}$$

A circulação desempenha um papel crítico no transporte de $CO_2$ do tecido para os pulmões. O processo depende não apenas da respiração celular, mas também do fluxo capilar do tecido, bem como da difusão de $CO_2$ no sangue e através das membranas dos eritrócitos, onde pode reagir com a hemoglobina e proteínas para formar compostos carbamino ou combinar com água para conversão para $H^+$ e $HCO_3^-$ em uma reação catalisada pela anidrase carbônica. O $H^+$ intracelular pode combinar-se com a hemoglobina (o efeito Bohr) e o $HCO_3^-$ trocado com Cl plasmático por meio de trocadores de ânions de eritrócitos. A maior parte do $CO_2$ tecidual é trazido para o pulmão como $HCO_3^-$ venoso plasmático. Comparado com o sangue arterial, o sangue venoso tem as características de acidose respiratória. O pH venoso é normalmente aproximadamente 0,05 unidade de pH mais ácido do que o pH arterial, sua $P_{CO_2}$ é 5 a 6 mmHg mais alta que a do sangue arterial e suas concentrações de bicarbonato são normalmente maiores do que as concentrações arteriais.

Na doença, as alterações na $P_{CO_2}$ são mais frequentemente causadas por alterações na ventilação alveolar, e não pela produção de $CO_2$. Assim, a acidose respiratória é uma consequência da ventilação pulmonar diminuída

devido a doenças do pulmão, do músculo esquelético ou do sistema nervoso central (SNC). No entanto, se a ventilação alveolar estiver comprometida, o aumento da produção de $CO_2$ piorará a retenção de $CO_2$. Da mesma maneira, a alcalose respiratória se desenvolve mais devido à hiperventilação do que à diminuição da produção de $CO_2$. Em ambos os casos, quando a taxa de eliminação de $CO_2$ (ventilação alveolar × $P_{CO_2}$) novamente igualar a produção de $CO_2$, uma nova $P_{CO_2}$ em equilíbrio dinâmico prevalecerá, sem retenção ou perda efetiva de ácido carbônico.

## Produção de ácidos e excreção pelo rim

*Ácido não volátil ou fixo* descreve ácidos não carbônicos que são formados principalmente a partir do metabolismo de proteínas. A taxa normal de formação é de aproximadamente 1 a 2 mEq de $H^+$ por quilograma de peso corporal por dia. A maioria das dietas que contêm proteína animal apresenta uma quantidade efetiva positiva de ácidos não voláteis, principalmente sulfatos provenientes dos aminoácidos cisteína e metionina que contêm enxofre. Outros ácidos são produzidos na forma de fosfatos (de fosfoproteínas, fosfolipídios e fosfonucleotídios) e ácidos orgânicos não metabolizáveis (p. ex., ácido úrico) e cloreto proveniente de sais de lisina, arginina e histidina.

A partir da equação de Henderson-Hasselbalch, considere a adição de ácido metabólico HA (em que o ânion $A^-$ poderia ser $Cl^-$, lactato$^-$, $HSO_4^-$ ou $H_2PO_4^-$) ao sangue que contém $Na^+$ e $HCO_3^-$.

$$HA + NaHCO_3 \text{ S } Na^+ + A^- + H^+ + HCO_3^-$$

e

$$H^+ + HCO_3^- \text{ 4 } H_2CO_3 \text{ 4 } CO_2 + H_2O$$

O $CO_2$ produzido por esse processo não aumentará a $P_{CO_2}$ no sangue se o sistema for bem ventilado, pois a contribuição do ácido metabólico é uma pequena parte da produção diária de $CO_2$. Observe que a adição de prótons aos líquidos corporais por esses produtos finais ácidos consome bicarbonato

("bicarbonato perdido"), que então deve ser reabastecido pelos rins, pois elimina o próton e o $A^-$ na urina. O processo de excreção de $H^+$ e $A^-$ é equivalente a produzir um "novo" $HCO_3^-$ para restaurar o $HCO_3^-$ que é perdido pela adição de HA, o ácido metabólico. O rim deve excretar qualquer carga de ácido não volátil (ou álcali) para manter a concentração sérica de $HCO_3^-$ em equilíbrio dinâmico na faixa de 22 a 28 mEq/ℓ.

Quando a dieta exige a excreção de ácidos, o pH da urina diminuirá para um valor tão baixo quanto 5,0 e a urina se tornará livre de bicarbonato. Com uma carga alcalina, em comparação, o rim rejeitará o excesso de $HCO_3^-$ filtrado e o pH da urina pode se aproximar de um valor máximo de 8,0 a 8,5. Na maioria dos seres humanos, particularmente aqueles que comem proteína animal ou uma dieta de "cinzas ácidas", a necessidade de *excreção* de ácido predomina. No entanto, alguns vegetarianos podem apresentar uma dieta geral de "cinzas alcalinas", para a qual o álcali deve ser excretado para corresponder à ingestão.

## Bicarbonato e rim no equilíbrio ácido-básico

O primeiro papel do rim para obter a excreção de ácido é reabsorver todo o $HCO_3^-$ filtrado (e-Figura 110.1). À taxa de filtração glomerular normal (p. ex., ≈ 180 ℓ/dia em um adulto) e na presença de concentração plasmática de $HCO_3^-$ de 25 mEq/ℓ, cerca de 4.500 mEq de $HCO_3^-$ são filtrados em 1 dia. Mesmo a perda de uma pequena fração dessa quantidade resultaria em acidose metabólica se não fosse substituída pela ingestão de álcali ($HCO_3^-$). Assim como a reabsorção de toda a glicose filtrada não adiciona glicose ao corpo, a reabsorção de todo o $HCO_3^-$ filtrado manterá o *status quo*, mas não atenderá à necessidade de gerar novo $HCO_3^-$. Portanto, o rim deve realizar duas funções: reabsorver todo o $HCO_3^-$ filtrado e eliminar $H^+$ adicional suficiente (produzindo $HCO_3^-$ no processo) para repor as perdas de $HCO_3^-$ do ácido que é gerado pelo metabolismo celular. Os tampões urinários são essenciais porque o pH urinário isoladamente não pode ser reduzido o suficiente para excretar a quantidade de ácido necessária para esse propósito.

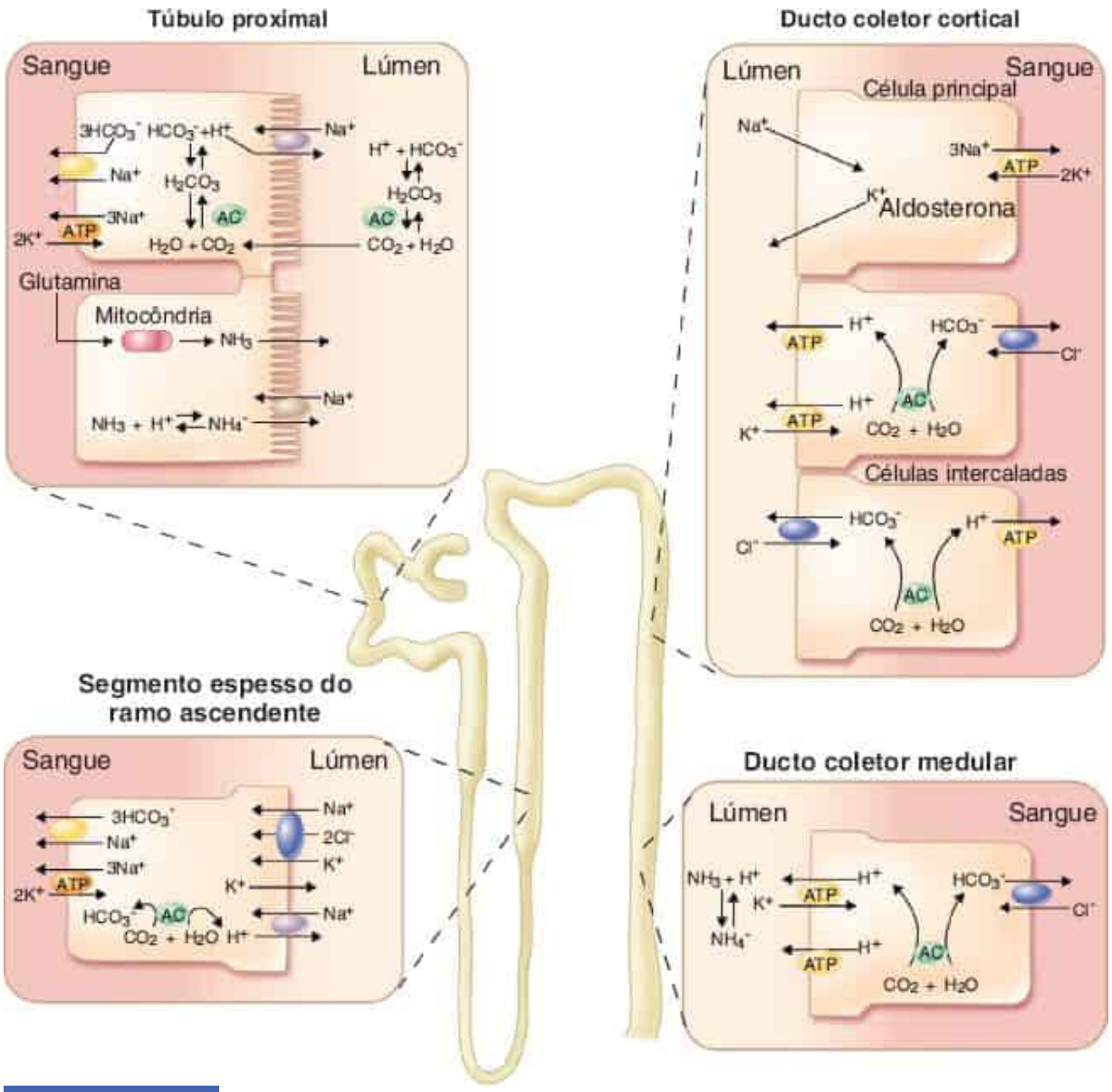


**E-FIGURA 110.1** **Mecanismos de acidificação renal.** ATP = trifosfato de adenosina; AC = anidrase carbônica.

## Túbulo proximal

Cerca de 80 a 90% da reabsorção de $HCO_3^-$ são realizados no túbulo proximal por um processo secretor de prótons que torna o líquido luminal mais ácido (pH −6,5). As membranas da borda em escova voltadas para o lúmen da célula do túbulo proximal contêm transportadores conhecidos como trocadores de Na/H (NHE3), que realizam a maior proporção de acidificação, e $H^+$-ATPases vacuolares, que fornecem uma contribuição

menor. Por meio da função normal da $Na^+$,$K^+$-ATPase da membrana basolateral, o $Na^+$ celular é mantido em baixa concentração, de modo que o $Na^+$ filtrado no lúmen seja favorecido para entrar na célula em troca de $H^+$ secretado no lúmen. Este $H^+$ combina-se rapidamente com o $HCO_3^-$ filtrado para formar $H_2CO_3$, que então se desidrata rapidamente no lúmen para formar $CO_2$ e $H_2O$. Esse processo é muito facilitado pela grande área de superfície das membranas microvilosas e pela anidrase carbônica luminal ($CA_{IV}$). O $CO_2$ entra na célula proximal por difusão através dos canais apicais de água (aquaporina 1). O $CO_2$ dentro da célula forma novamente o $HCO_3^-$, uma reação catalisada pela anidrase carbônica intracelular ($CA_{II}$). A célula, mais alcalina por secreção apical de $H^+$, favorece a reação $OH^-$ + $CO_2$ para formar $HCO_3^-$ catalisado pela anidrase carbônica. O $HCO_3^-$ é então transportado de volta para o sangue por um cotransportador eletrogênico de bicarbonato de sódio ($NBC_{el}$), que acopla 1Na e $3HCO_3^-$, completando, assim, a reabsorção de $Na^+$ e $HCO_3^-$. A estequiometria 1:3 de NBC é necessária para fornecer energia suficiente para acoplar $Na^+$ e $HCO_3^-$ neste processo de reabsorção. NBC na membrana basolateral protege a célula de uma carga alcalina, realiza a reabsorção de $HCO_3^-$ e conduz a reabsorção ascendente de $Na^+$ sem necessidade direta adicional de trifosfato de adenosina (ATP). Todo o processo requer uma fonte mitocondrial de ATP para a bomba $Na^+/K^+$, NHE3 e NBC intactos e duas isoformas de anidrase carbônica. Além disso, deve haver gradientes de íons favoráveis à entrada de $Na^+$ luminal, à secreção de $H^+$ e ao transporte basolateral de $HCO_3^-$. Um distúrbio em qualquer um desses fatores pode interromper a reabsorção proximal de $HCO_3^-$ e causar perda de $HCO_3^-$ na urina. Também está claro que o processo de acidificação no túbulo proximal fornece um mecanismo significativo para a reabsorção do $Na^+$, consistente com o achado de que a reabsorção do $HCO_3^-$ é aumentada pela angiotensina II e pelo sistema nervoso simpático na defesa do volume extracelular.

Outros 10 a 15% do $HCO_3^-$ filtrado são reabsorvidos no ramo ascendente espesso de Henle, de modo que apenas pequenas quantidades do $HCO_3^-$ filtrado são normalmente entregues a segmentos mais distais do néfron.

## Ducto coletor cortical

Os túbulos de conexão corticais e os ductos coletores reabsorvem menos de 10% do $HCO_3^-$ filtrado. Nas células principais, o $Na^+$ é reabsorvido do lúmen para a célula pelo canal epitelial de sódio (ENaC), impulsionado pelo gradiente de $Na^+$ direcionado para dentro e pelo potencial elétrico favorável. Com a reabsorção do $Na^+$, o lúmen torna-se eletronegativo, favorecendo a secreção tanto de $K^+$, pelos canais de potássio, quanto de $H^+$ por $H^+$-ATPases vacuolares na superfície luminal de células alfa intercaladas vizinhas, que são células secretoras de ácido. O $H^+$ secretado combina-se ao $HCO_3^-$ restante no lúmen gerando $CO_2$, com subsequente reabsorção de $CO_2$, nova formação do $HCO_3$ celular com auxílio da anidrase carbônica celular ($CA_{II}$) e, a seguir, a troca de $HCO_3^-$ de célula para sangue e a entrada de $Cl^-$ através dos trocadores $Cl^-/HCO_3^-$ extracelulares, semelhantes aos trocadores de ânions eritrocíticos (AE1) que participam do transporte de $CO_2$ no sangue. O néfron distal, que tem menor necessidade de reabsorção de bicarbonato do que o túbulo proximal, não apresenta borda em escova e anidrase carbônica luminal. É nesta localização distal que o pH do líquido tubular começa a cair para níveis abaixo de 6,0.

As células beta intercaladas compreendem uma população de células do ducto coletor que têm polaridade reversa e secretam $HCO_3^-$ no lúmen em troca da entrada de $Cl^-$ na célula. Nelas, a $H^+$-ATPase está voltada para o lado sanguíneo da célula. Uma concentração extracelular elevada de $HCO_3^-$, conforme observado com dieta com cinzas alcalinas ou alcalose metabólica, aumentará a secreção de $HCO_3^-$ por essas células por meio da pendrina, que é o trocador de ânions apical $Cl^-/HCO_3^-$.

## Ducto coletor medular

O ducto coletor medular continua a secretar prótons para o líquido luminal, onde o pH atinge seus valores mais baixos, próximos a 5,0. O mecanismo é baseado na função contínua das $H^+$-ATPases com um papel adicional de um trocador $K^+/H^+$ dependente de ATP, um membro da família das $K^+$, $H^+$-ATPases encontradas no estômago e no cólon.

Uma vez que o $HCO_3^-$ filtrado é totalmente reabsorvido, o rim ainda precisa eliminar uma quantidade efetiva adicional de ácido equivalente à produzida no metabolismo. A maior parte dessa excreção de ácido está na forma de amônio ($NH_4^+$), que é derivado da síntese renal de amônia da glutamina no túbulo proximal e da titulação de fosfato filtrado em fosfato ácido (acidez titulável).

$$NH_3 + H^+ \; 4 \; NH_4^+ \; pK \; 9{,}1$$

e

$$HPO_4^{2-} + H^+ \; 4 \; H_2 \; PO_4^- \; pK \; 6{,}8$$

## Tampões urinários

À medida que as células do ducto coletor continuam a secretar $H^+$ na urina com uma concentração luminal de $HCO_3^-$ decrescente e pH decrescente, o $H^+$ é captado pelos tampões urinários. A alcalinização resultante das células após a secreção de $H^+$ resulta na formação de $HCO_3^-$ celular pronto para transporte para o sangue. Este processo gera $HCO_3^-$ "novo" que não é resultado da reabsorção do $HCO_3^-$ filtrado. A quantidade de $HCO_3^-$ "novo" corresponde à quantidade de ácido eliminado e também é igual a cada um dos seguintes: a quantidade de ácido produzida; a quantidade de tampão corporal consumido por aquele ácido; e a quantidade de ânions ácidos fixos, como sulfato, fosfato e $Cl^-$, que acompanha o $H^+$. O resultado é a manutenção do equilíbrio ácido-básico normal.

A capacidade do rim de reduzir o pH urinário permite que os tampões capturem um próton. A excreção de ácido na urina é realizada não apenas pela redução do pH urinário, mas principalmente pela titulação desses importantes tampões urinários. Por exemplo, um volume diário típico de urina de 1 ℓ em pH 5,0 contém apenas $10^{-5}$ molar de íon hidrogênio, ou 0,01 mmol, uma quantidade trivial comparada com a quantidade de ácido produzido (≈1 mmol/kg/dia). Na doença renal crônica, a falha em produzir amônio suficiente para excretar ácido líquido suficiente leva ao desequilíbrio metabólico e a uma urina mal tamponada, embora ácida.

## Regulação da secreção de ácido urinário

Os mecanismos renais de acidificação urinária são adaptáveis. Os processos de transporte como $H^+$-ATPases, troca de $Na^+/H^+$ e troca de $Cl^-/HCO_3^-$ podem aumentar ou diminuir sua capacidade de lidar com equivalentes ácido-básicos, dependendo do desafio apresentado. Os mecanismos amoniagênicos renais também são regulados de forma crítica para atender às necessidades ácido-básicas do indivíduo. A acidose metabólica e a acidose respiratória aumentam a capacidade de reabsorver o $HCO_3^-$, incluindo o aumento da expressão dos transportadores envolvidos na acidificação da urina. Ao mesmo tempo, a captação de glutamina nas células proximais é estimulada e o aumento da produção de amônia facilita a excreção de ácido, bem como a geração de novo $HCO_3^-$ no néfron distal. A alcalose metabólica e a alcalose respiratória têm efeitos opostos.

A amonigênese, que é um elemento-chave na excreção de ácido urinário,[3] fornece o principal aceptor de prótons. A amônia é produzida predominantemente na célula do túbulo proximal pelas enzimas glutaminase mitocondrial. A produção é aumentada pelo aumento da carga de ácido metabólico no corpo, acidose respiratória e hipopotassemia. O $NH_4^+$ pode preservar o potássio no estado hipopotassêmico, servindo como um cátion necessário para a excreção do ânion. Em resposta à acidose metabólica, o rim idealmente excreta cloreto com amônio e preserva a capacidade de reter $Na^+$ e $H^+$.

No fígado, a acidose também diminui a atividade do ciclo da ureia, que, de outra forma, consome $NH_3$ e $HCO_3^-$ para formar fosfato de carbamoil. Na acidose, o $NH_3$ produz glutamina hepática, que é entregue à célula do túbulo proximal, onde as enzimas mitocondriais produzem $2NH_3$ para auxiliar na excreção urinária de ácido; o aumento associado em alfacetoglutarato fornece um substrato para a gliconeogênese no túbulo proximal renal.

A amônia pode ser secretada por difusão não iônica no líquido proximal, onde vai pegar um próton e formar amônio ($NH_4^+$), ou pode formar amônio dentro da célula do túbulo proximal e ser secretada por troca de $Na^+/NH_4^+$, um modo de operação do trocador $Na^+/H^+$. O amônio pode ser reabsorvido pelo ramo ascendente espesso de Henle no transportador Na-K-

2Cl, onde pode substituir o $K^+$. Por multiplicação contracorrente, $NH_3/NH_4^+$ concentra-se no líquido intersticial medular em vez de permanecer no líquido do ramo ascendente quando atinge o córtex renal altamente perfundido, onde, de outra, forma se dissiparia no sangue venoso renal. O mecanismo de contracorrente também permite que a amônia se difunda no lúmen do ducto coletor medular, onde ficará presa como amônio no líquido tubular ácido. As células do ducto coletadas também secretam $NH_3$ por meio de glicoproteínas que fazem parte da família do fator Rh, transportadores de amônia dos glóbulos vermelhos.

A regulação é realizada em vários níveis. Hormônios como angiotensina II e catecolaminas estimulam a reabsorção de $Na^+$ no túbulo proximal, aumentando a troca de sódio-hidrogênio e o cotransporte de $NaHCO_3$. A aldosterona aumenta a $H^+$-ATPase na célula do ducto coletor e estimula a reabsorção de $Na^+$, aumentando, assim, a secreção de prótons. O baixo volume de líquido extracelular aumenta a reabsorção proximal de $HCO_3^-$, assim, como a hipopotassemia e a alta $P_{CO_2}$. A hiperpotassemia (ver Capítulo 109) pode limitar a acidificação urinária diminuindo o $NH_3$ que entra no multiplicador contracorrente na alça de Henle e diminuindo a secreção de $H^+$ pelas ATPases no ducto coletor, conforme a necessidade de secretar $K^+$ predomina.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A avaliação clínica dos distúrbios ácido-básicos geralmente inicia com a medição da gasometria arterial (Figura 110.1 e Tabela 110.3).[4] Em algumas situações, o sangue venoso pode ser usado como alternativa.

É útil conceituar distúrbios ácido-básicos em relação à mudança de ação em massa das variáveis para a direita ou esquerda na seguinte relação:

$$H^+ + HCO_3^- \; 4 \; H_2CO_3 \; 4 \; CO_2 + H_2O$$

A adição de $CO_2$, como na acidose respiratória, aumentará as concentrações de hidrogênio e bicarbonato (desvio à esquerda). A remoção de $CO_2$, como na alcalose respiratória, diminuirá o $CO_2$, os prótons e o bicarbonato (desvio à direita). A adição de prótons com um ânion diferente

de $HCO_3^-$, como na acidose metabólica, levará ao aumento das concentrações de prótons e à diminuição da concentração de bicarbonato. A remoção de $HCO_3^-$ com um cátion como $Na^+$ também causa acidose metabólica, aumentará a concentração de prótons e diminuirá a concentração de $HCO_3^-$. A alcalose metabólica pode ser causada pela adição de $NaHCO_3$ com diminuição resultante na concentração de prótons ou pela remoção de $H^+$ com cloreto, levando à diminuição da concentração de prótons e ao aumento de $HCO_3^-$. Em razão da relação da acidose e da alcalose metabólicas com o ganho ou perda de líquido e eletrólitos, os distúrbios ácido-básicos poderiam ser uma consequência do desequilíbrio eletrolítico.[5]

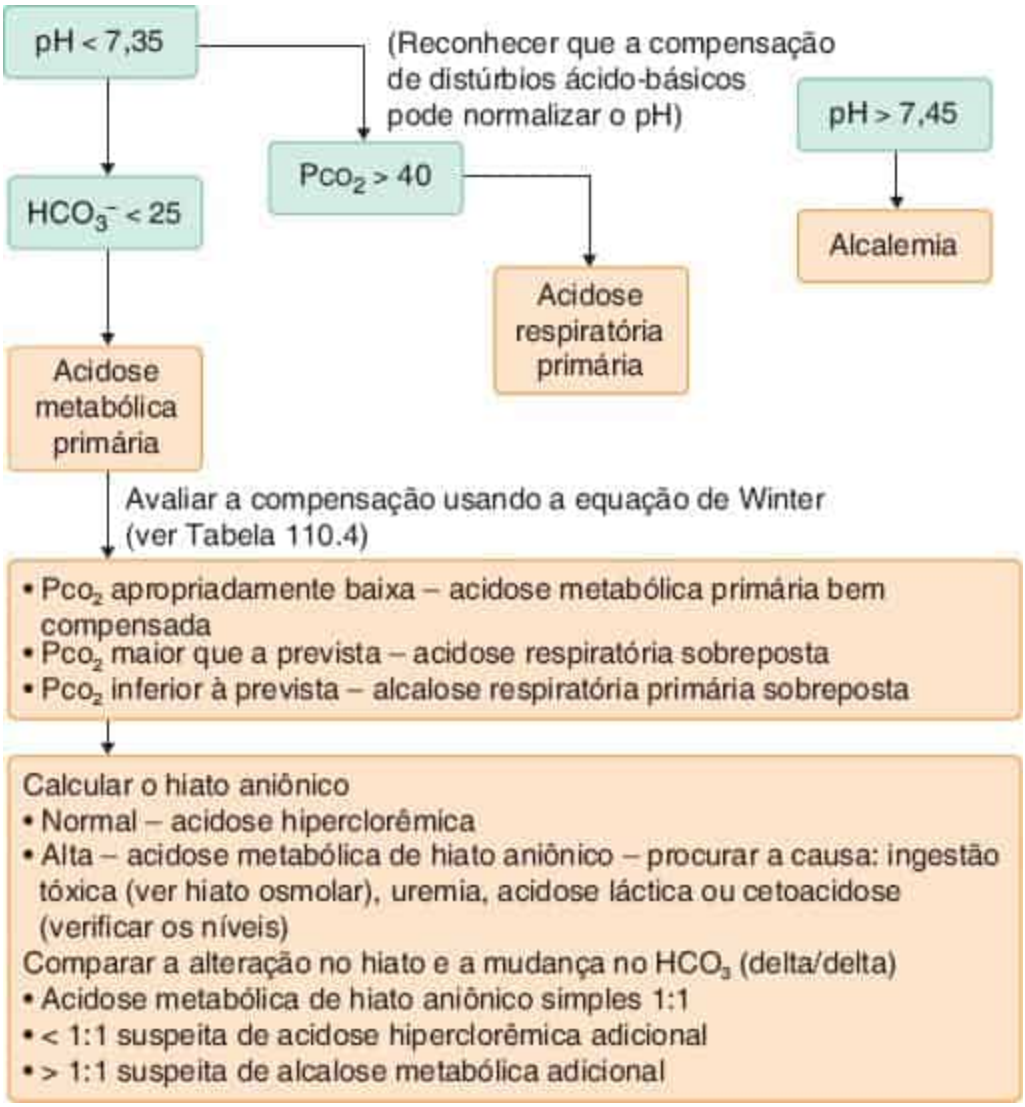


**FIGURA 110.1** **Avaliação da acidemia.**

**Tabela 110.3** **Etapas laboratoriais na identificação de distúrbios ácido-básicos.**

| AVALIAÇÃO DO PH | ACIDÊMICO | ALCALÊMICO |
|---|---|---|
| Elevação da $Pco_2$ | Acidose respiratória | Alcalose metabólica |
| Elevação de $HCO_3$ | Acidose respiratória | Alcalose metabólica |
| Diminuição da $Pco_2$ | Acidose metabólica | Alcalose respiratória |

| Diminuição de $HCO_3$ | Acidose metabólica | Alcalose respiratória |
|---|---|---|

**AVALIAR COMPENSAÇÃO ESPERADA**

*Atende às expectativas*: distúrbio simples com compensação ou pode estar desviando alcalose e acidose metabólicas

*Não atende às expectativas*: distúrbio complexo, mas o pH indica se acidose ou alcalose é predominante

*Se um distúrbio metabólico for predominante*, $Pco_2$ maior do que a prevista indica acidose respiratória adicional. $Pco_2$ menor do que a prevista indica alcalose respiratória adicional

*Se um distúrbio respiratório for predominante*, a concentração de $HCO_3$ maior do que a prevista indica alcalose metabólica adicional. A concentração de $HCO_3$ menor do que a prevista indica acidose metabólica adicional

**AVALIAÇÃO DE HIATO ANIÔNICO**

*Elevado*: existe acidose metabólica, acidêmica ou alcalêmica. Se houver alcalemia, também há alcalose metabólica ou respiratória

*Se o hiato for maior do que a queda de $HCO_3$*, considerar alcalose metabólica ou acidose respiratória adicional

*Se o hiato for menor do que a queda de $HCO_3$*, considerar acidose sem hiato aniônico ou alcalose respiratória adicional

## Alterações compensatórias

Poucos pacientes apresentam um distúrbio ácido-básico isolado. Em quase todos os casos, uma compensação respiratória ou renal (ou ambas) ocorre em resposta a um processo ácido-básico primário.

Quando estão funcionando normalmente, os pulmões mantêm pH e $P_{CO_2}$ normais durante alterações da produção de ácido volátil. Os rins também manterão o equilíbrio ácido-básico normal durante as mudanças na produção de ácido fixo. Somente excessos além da capacidade de eliminar

uma carga ácida ou alcalina levarão a distúrbios clínicos. Pacientes com doença renal ou pulmonar podem apresentar piora na resposta.

Quando ocorre um distúrbio ácido-básico, a resposta inicial para modular sua gravidade depende da titulação de vários pares de tampão corporal. Por exemplo, fosfato, hemoglobina e albumina alteram suas concentrações protonadas e não protonadas. O corpo tentará, ainda, corrigir o pH extracelular para um valor próximo ao normal, mas geralmente não para o exatamente normal. Para distúrbios metabólicos causados por ácido não volátil aumentado ou diminuído, a resposta é respiratória; para acidose respiratória primária e alcalose, a compensação é renal (Tabela 110.4). A direção da mudança em $HCO_3^-$ e $P_{CO_2}$ é a mesma quando a perturbação primária é compensada; a proporção de $HCO_3^-$ para $P_{CO_2}$ e, portanto, o pH se torna mais normal. Essas compensações tendem a ser demoradas; portanto, os distúrbios de base ácida, principalmente os respiratórios, são classificados como agudos (com duração de menos de 24 a 48 horas) ou crônicos.

O sangue periférico não demonstra compensação completa na maioria dos distúrbios ácido-básicos, com a exceção ocasional da alcalose respiratória crônica. A compensação total da acidose metabólica gastaria grandes quantidades de energia dos músculos respiratórios, o que poderia limitar uma resposta prolongada. A compensação total da alcalose metabólica resultaria em hipoventilação excessiva e efeitos adversos na oxigenação. Em contrapartida, o SNC regula de perto seu pH, com correção quase total em 1 a 2 dias. Antes de ocorrer essa compensação, a alcalemia aguda pode estar associada a vasoconstrição cerebral e isquemia, enquanto a acidemia pode resultar em vasodilatação e edema cerebral. Mudanças rápidas na $P_{CO_2}$ sanguínea afetam os quimiossensores do SNC mais rapidamente do que as alterações de $HCO_3^-$ devido ao movimento mais rápido do $CO_2$ não iônico através da barreira hematencefálica. Aumentos de $CO_2$ no SNC levam à acidificação do líquido intersticial do centro medular e ao aumento do esforço ventilatório. Reduções de $CO_2$ no SNC (alcalinização do centro respiratório) levam à hipoventilação. As alterações acido-básicas são refletidas na composição do líquido cerebroespinal (LCS).

| Tabela 110.4 | Graus de compensação esperados nos distúrbios ácido-básicos. |
|---|---|
| **DISTÚRBIO** | **COMPENSAÇÃO ESPERADA** |
| Acidose metabólica | Equilíbrio dinâmico em 12 a 36 h<br>$Pco_2$ esperada = 1,5 ($HCO_3$ medido) + 8 ± 2 (equação de Winter) |
| Alcalose metabólica | Menos previsível<br>Aumento esperado de 0,5 mmHg da $Pco_2$ a cada aumento de 1 mEq/ℓ em $HCO_3$ |
| Acidose respiratória | |
| Aguda | Espera-se aumento de 1 mEq/l do $HCO_3$ a cada 10 mmHg de aumento da $Pco_2$ |
| Crônica, 24 a 36 h | Espera-se aumento de 3 a 5 mEq/ℓ do $HCO_3$ a cada 10 mmHg de aumento da $Pco_2$ |
| Alcalose respiratória | |
| Aguda | Espera-se redução de 1 a 2 mEq/ℓ do $HCO_3$ a cada 10 mmHg de redução da $Pco_2$ |
| Crônica, após 24 a 36 h | Espera-se redução de 5 mEq/ℓ do $HCO_3$ a cada redução de 10 mmHg da $Pco_2$ |

Na acidose metabólica, os quimiossensores periféricos no corpo carotídeo estimulam o SNC a aumentar a ventilação para reduzir a $P_{CO_2}$. A queda na $P_{CO_2}$ periférica fará com que o $CO_2$ dissolvido saia do SNC antes do $HCO_3^-$; a alcalinização do líquido intersticial do centro bulbar retardará a resposta hiperventilatória até que um novo equilíbrio dinâmico de hipocapnia seja alcançado. Os pacientes podem sentir dispneia aguda com

respiração rápida e superficial. Em casos graves de acidemia metabólica, a respiração é profunda e ofegante, típica da respiração de Kussmaul.

Quando a concentração de bicarbonato aumenta como resultado de alcalose metabólica, uma resposta hipoventilatória, sinalizada pelos quimiossensores periféricos, aumenta a $P_{CO_2}$. À medida que a $P_{CO_2}$ aumenta, o $CO_2$ dissolvido entrará no LCS e acidificará o centro respiratório bulbar. O estímulo para respirar irá, em parte, antagonizar o sinal periférico até ser alcançado um equilíbrio dinâmico de hipoventilação.

O estímulo agudo da hipercapnia para aumentar a excreção efetiva de ácido renal desaparece quando a hipercapnia estável da acidose respiratória crônica possibilita que a produção e a eliminação do ácido carbônico se tornem iguais. No entanto, persistem a hipocloremia, ocasionada pela excreção precoce compensatória de $NH_4Cl$, e o $HCO_3^-$ sérico elevado, mantido pela alta $P_{CO_2}$.

Na alcalose respiratória, o evento primário é a queda da $P_{CO_2}$ devido ao aumento da ventilação alveolar. Na transição de alcalose respiratória aguda para crônica, os mecanismos compensatórios que inicialmente mantinham um pH sistêmico mais normal não são mais necessários, porque a produção e a eliminação de $CO_2$ se tornam iguais. Assim, a redução compensatória inicial na excreção de ácido renal ocasionada pelo aumento da perda de $NaHCO_3$ filtrado cessa, mas as concentrações séricas baixas de $HCO_3^-$ e de $Cl^-$ séricas são mantidas.

Ao identificar se um distúrbio ácido-básico é simples (uma alteração com sua compensação) ou complexo (vários processos primários simultâneos), é útil comparar a compensação esperada para um processo simples com os parâmetros observados dos gases sanguíneos (ver Tabela 110.3). Por exemplo, se a $P_{CO_2}$ for menor do que seria previsto em um paciente com acidose metabólica compensada simples, alcalose respiratória adicional deve estar reduzindo a $P_{CO_2}$. Se a $P_{CO_2}$ for maior do que seria previsto para um nível baixo de bicarbonato em um paciente com acidose metabólica, também existe acidose respiratória.

## ACIDOSE METABÓLICA

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Na acidose metabólica, a alteração primária é a queda do bicarbonato sérico. A resposta compensatória é aumentar a ventilação para reduzir a $P_{CO_2}$. O agravamento da acidose provoca aumento da ventilação alveolar. A acidose metabólica primária resulta de um desequilíbrio entre a produção efetiva de ácido e a excreção efetiva de ácido na forma de excreção urinária de amônio e excreção de fosfato ácido. Considere a seguinte relação, em que $U_x$ representa a concentração urinária e a taxa de fluxo urinário $\dot{V}$:

$$\text{Excreção efetiva de ácido} = (U_{NH_4} \times \dot{V}) + (U_{fos} \times \dot{V})$$

Em uma condição normal de equilíbrio dinâmico, a taxa efetiva de excreção do ácido tem de ser igual à taxa de produção. A taxa de produção normal depende da dieta. Se a produção de ácido estiver normal, a acidose metabólica pode ocorrer devido à falha na reabsorção do bicarbonato ou na elaboração de tampões urinários suficientes, como é o caso na insuficiência renal e na acidose tubular renal. Uma desigualdade também poderia se desenvolver se a produção efetiva de ácido fosse excessiva ou se grandes perdas extrarrenais de bicarbonato não pudessem ser correspondidas por aumentos adaptativos máximos na excreção efetiva de ácido. Fontes endógenas de ácido incluem cetoacidose e acidose láctica, enquanto as fontes exógenas podem ser produtos metabólicos de ácido de etilenoglicol ou metanol ingeridos. Ocasionalmente, ácidos inorgânicos fortes são ingeridos. Quando o ácido é retido, a concentração de bicarbonato sérico cai. No entanto, a manutenção de uma concentração sérica baixa constante de $HCO_3^-$ não garante que haja um novo equilíbrio dinâmico no qual a produção efetiva de ácido seja igual à excreção efetiva de ácido porque os tampões corporais, como sais carbonato dos ossos, podem se esgotar pela retenção incessante de ácido, como na doença renal crônica e na acidose tubular renal distal.

As causas da acidose metabólica geralmente são categorizadas de acordo com a ocorrência de hipercloremia ou de hiato aniônico sérico elevado. O hiato aniônico sérico é a diferença da carga elétrica efetiva

quando a soma de cloreto e bicarbonato é subtraída da concentração sérica de sódio.

$$\text{Hiato aniônico} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

O hiato aniônico normal deve-se à carga aniônica não medida, associada predominantemente à albumina. Quando a acidemia está presente, a albumina está em uma forma mais protonada, o que diminui o hiato normal. Na alcalemia, o efeito do pH é aumentar o hiato atribuído à albumina. Cada 1 g/dℓ de albumina contribui com aproximadamente 2,5 mEq/ℓ para o hiato aniônico normal. A hipoalbuminemia pode ser baixa com a hipoalbuminemia ou com o aumento de cátions não medidos, como paraproteínas de mieloma de imunoglobulina G, cálcio, lítio ou magnésio. O hiato aniônico pode ser alto quando existem ânions não medidos, incluindo sulfatos, brometos, iodetos e cadeias leves de mieloma de imunoglobulina A. Quando o hiato aniônico está acima do valor normal de 10 a 12 mEq/ℓ por um ânion ácido sem cloreto, ocorre acidose metabólica com hiato aniônico.[6] O próton que o acompanha é responsável pela redução da concentração de bicarbonato sérico. O grau do aumento no hiato aniônico, às vezes denominado *hiato aniônico delta*, pode ser estimado pela diferença entre o hiato aniônico observado e um valor normal de 10 a 12 mEq/ℓ. Um cálculo semelhante para alteração sérica de $HCO_3^-$ pode ser realizado subtraindo-se o $HCO_3^-$ observado do valor normal de cerca de 25 mEq/ℓ (*$HCO_3^-$ delta*). A comparação dos dois valores (*delta-delta*) pode ajudar a identificar distúrbios ácido-básicos mais complicados. Se o aumento no hiato aniônico for maior do que a diminuição no $HCO_3^-$ sérico, um processo adicional está aumentando o nível de $HCO_3^-$. O paciente pode ter uma alcalose metabólica coexistente ou estar compensando a acidose respiratória crônica. Se a diminuição no $HCO_3^-$ sérico for maior do que o aumento do hiato aniônico, é sinal de outro processo que aumenta o $Cl^-$ enquanto diminui o nível de $HCO_3^-$, como uma acidose hiperclorêmica adicional ou alcalose respiratória. Na maioria acidoses de hiato aniônico, o aumento do hiato aniônico e a diminuição do $HCO_3^-$ não é de 1:1, pois a excreção de ânions urinários com $Na^+$ resulta em um componente hiperclorêmico da acidose. Por outro lado, qualquer tampão de $H^+$ com

tampões não $HCO_3^-$ diminuirá a queda em $HCO_3^-$ em comparação com o aumento no hiato aniônico. Em casos graves de acidose de hiato aniônico, o $Cl^-$ pode estar deslocado para dentro das células, resultando em um hiato aniônico maior em comparação com a redução de $HCO_3^-$ – uma acidose de hiato aniônico hipoclorêmico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os efeitos da acidose metabólica dependem de sua rapidez de início e gravidade. Os pacientes frequentemente se queixam de fadiga, náuseas, vômitos, falta de ar e dispneia aos esforços. Respirações profundas e agudas, muitas vezes difíceis com o uso de músculos acessórios, podem ser detectadas, mas a hiperventilação pode ser menos notável com acidemia metabólica crônica. A acidemia metabólica também pode estar associada a vasodilatação, taquicardia e hipotensão (ver Capítulo 98). O efeito inotrópico negativo da acidemia no coração pode exacerbar o choque séptico (ver Capítulo 100). O estresse de uma doença subjacente ou um aumento na atividade adrenérgica e corticosteroide associada à acidemia pode elevar a contagem de leucócitos periféricos e causar hiperglicemia. Outros achados podem incluir hiperpotassemia (ver Capítulo 109), hiperfosfatemia (ver Capítulo 111) e hiperuricemia (ver Capítulo 257), bem como hipocalcemia e marcadores de lesão óssea[7] como resultado da diminuição da síntese renal de 1,25-di-hidroxivitamina D.

### Acidoses metabólicas com hiato aniônico

Várias anormalidades podem causar acidose com hiato aniônico. Um mnemônico para as causas mais comuns é a *gold mark* (marca de ouro), para *g*licóis (etileno e propileno), *o*xoprolina, *l*-lactato, *d*-lactato, *m*etanol, *á*cido acetilsalicílico, insuficiência *r*enal e cetoacidose (*ketoacidosis*). Como algumas causas são fatais, é necessário um diagnóstico rápido. O hiato osmolar deve ser calculado em todos os casos de acidose de hiato aniônico (Tabela 110.5) porque os alcoóis não iônicos tóxicos não medidos que contribuem para a osmolalidade do corpo, mas não para a acidez, oxidam em ânions ácidos orgânicos não medidos perigosos que contribuem apenas para o hiato aniônico. O hiato osmolar é definido como a diferença

entre a osmolalidade sérica medida e calculada. A osmolalidade sérica deve ser medida por uma técnica de depressão do ponto de congelamento e comparada com a osmolalidade calculada.

$$\text{Osmolalidade calculada} = 2(Na^{+}) + (\text{Glicose [mg/d}\ell] \div 18) + (\text{Ureia no sangue [mg/d}\ell] \div 2{,}8)$$

## ACIDOSE URÊMICA

A acidose metabólica da doença renal crônica avançada (ver Capítulo 121) pode ocorrer pelo vazamento tubular de $HCO_3^-$, mas está frequentemente presente quando a produção inadequada de amônia é incapaz de facilitar a excreção da carga normal de ácido metabólico.[8] Muitos pacientes com insuficiência renal podem acidificar a urina, mas a falta de capacidade de tamponamento diminui a excreção efetiva de ácido. Muitos ânions orgânicos e inorgânicos, como fosfato e sulfatos, são retidos em taxas de filtração glomerular de menos de 25 mℓ/min e constituem um hiato aniônico aumentado associado a acidose metabólica. A magnitude do hiato geralmente é inferior a 20 mEq/ℓ, consistindo em sulfatos e fosfatos mal filtrados. O paciente renal que está produzindo $NH_3$ ao máximo para permanecer em equilíbrio com a produção diária de ácido pode ser incapaz de acomodar qualquer outra produção de ácido, como uma acidose metabólica ou respiratória, que exigiria aumento da amoniagênese. O paciente com filtração glomerular deficiente reterá $HCO_3^-$, piorando a alcalose metabólica e respiratória. O distúrbio ácido-básico sistêmico em doenças renais com disfunção tubular proeminente é atribuível à incapacidade do rim de secretar hidrogênio e de reabsorver e gerar $HCO_3^-$. É particularmente pronunciado na lesão renal aguda oligúrica e é exacerbado por estados hipercatabólicos, como infecção. Acidose metabólica significativa em um paciente com doença renal crônica de causa desconhecida deve levantar a possibilidade de obstrução do trato urinário ou doenças tubulointersticiais crônicas (ver Capítulo 114), incluindo amiloidose (ver Capítulo 179), mieloma (ver Capítulo 178), doenças autoimunes e nefropatia analgésica (ver Capítulo 114).

| Tabela 110.5 | Causas de aumento de hiatos aniônico e osmolar. |
|---|---|
| **ACIDOSE METABÓLICA COM HIATO ANIÔNICO** | **HIATO OSMOLAR** |
| Uremia | Não |
| Acidose láctica | Variável/não |
| D-acidose láctica | Não |
| Cetoacidose diabética | Não |
| Cetoacidose da fome | Não |
| Cetoacidose alcoólica | Se o etanol estiver presente |
| Etilenoglicol | Sim |
| Metanol | Sim |
| Salicilatos | Não |
| 5-oxoprolinúria (paracetamol) | Não |

É importante tratar a acidose metabólica da doença renal crônica.[9] A manutenção da concentração sérica de $HCO_3^-$ acima de 20 a 22 mEq/ℓ, administrando $NaHCO_3$ a uma taxa de 1 mEq $HCO_3^-$/kg/dia, retardará a progressão da doença renal crônica, adiará a insuficiência renal em estágio terminal,[A1] e melhorará o estado nutricional.

## PROGNÓSTICO

Em estudos populacionais, baixo nível de bicarbonato sérico está associado a maior mortalidade por todas as causas. O risco relativo de morte é cerca de 2,6 vezes maior em pacientes com doença renal crônica e cerca de 1,7 vez maior mesmo sem ela.

# PRODUÇÃO EXCESSIVA DE ÁCIDOS ENDÓGENOS

## Acidose láctica

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A produção excessiva de lactato pode ocorrer com esforços graves, mas a acidose láctica verdadeira está frequentemente associada a doença crítica, falência de múltiplos órgãos e aumento da mortalidade. O lactato, que é o produto na via anaeróbica do metabolismo da glicose, é produzido a partir do piruvato em uma reação catalisada pela lactato desidrogenase:

$$NADH + piruvato + H^{+} S\ lactato + NAD$$

Uma alta proporção reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídio (NADH)/NAD favorece a formação de lactato. A conversão de etanol em acetaldeído e a conversão de beta-hidroxibutirato em acetoacetato usam NAD e produzem NADH. O metabolismo do álcool pode estar associado a beta-hidroxibutirato excessivo e acidose láctica.

A acidose láctica é causada por desequilíbrio nas taxas de produção de lactato e sua depuração, principalmente no fígado. A acidose láctica, que aumenta o hiato aniônico, é mais frequentemente devido a insuficiência circulatória, hipoxia, sepse e disfunção mitocondrial, que aumentam a glicólise anaeróbica e a taxa de conversão de piruvato em lactato (Tabela 110.6).[10b] A sepse (ver Capítulo 100) está associada a um nível elevado de lactato devido à eliminação deficiente e à gliconeogênese prejudicada. [10c] A acidose láctica também pode resultar da atividade convulsiva (ver Capítulo 375), quando o lactato é liberado das células musculares que sustentaram um período de metabolismo anaeróbico. Outras causas incluem deficiência de tiamina (ver Capítulo 205), hipofosfatemia (ver Capítulo 111), toxicidade por isoniazida (ver Capítulo 102) e estados hipoglicêmicos (ver Capítulo 217). A metformina pode causar acidose láctica, particularmente em pacientes idosos com disfunção cardíaca, hepática ou renal.

| Tabela 110.6 | Causas de acidose láctica. |
|---|---|

- Choque (ver Capítulo 98): séptico (ver Capítulo 100), cardiogênico (ver Capítulo 99) ou hipovolêmico
- Insuficiência cardíaca avançada (ver Capítulos 52 e 53)
- Traumatismo grave (ver Capítulo 103)
- Hipoxemia grave (ver Capítulo 96) com $Pao_2$ < 30 mmHg
- Envenenamento por monóxido de carbono (ver Capítulo 88)
- Anemia grave (ver Capítulo 149) com nível de hemoglobina < 5 g/dℓ
- Exercícios vigorosos, convulsões (ver Capítulo 375) ou tremores (ver Capítulo 101)
- Diabetes melito (ver Capítulo 216), geralmente em associação com cetoacidose
- Câncer (especialmente linfomas [ver Capítulos 176 e 177], leucemias [ver Capítulos 173, 174 e 175] e tumores sólidos)
- Doença hepática com diminuição da depuração de lactato (ver Capítulo 145)
- Níveis plasmáticos elevados de metformina
- Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa
- Cocaína (ver Capítulo 31)
- Alcoóis tóxicos, metanol, etilenoglicol, dietilenoglicol (ver Capítulo 102)
- Propilenoglicol (ver Capítulo 102)
- Salicilatos (ver Capítulo 76)
- Cianeto (ver Capítulo 102)
- Beta2-agonistas (ver Capítulo 81)
- Propofol (após infusão prolongada de alta dose; ver Capítulo 404)
- Deficiência de tiamina em crianças ou adultos recebendo nutrição parenteral ou aqueles com beribéri fulminante (ver Capítulos 204 e 205)

Adaptada de Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371:2309-2319.

Os antivirais nucleosídios (ver Capítulo 364), incluindo a zidovudina, podem causar acidose láctica e função hepática anormal como resultado de efeitos mitocondriais tóxicos. A função mitocondrial anormal também é uma característica da superdosagem de ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 76) ou toxicidade da hipoglicina pela ingestão da fruta *ackee* não madura (doença jamaicana do vômito). O antibiótico linezolida é outra causa de acidose láctica.

A acidose láctica também pode ser causada pela superprodução de lactato, que pode ocorrer com esforço intenso e neoplasias malignas, particularmente com uma grande carga tumoral de linfoma ou câncer amplamente metastático. As células malignas podem aumentar a atividade glicolítica, o que pode elevar sua captação de glicose e diminuir sua dependência da energia derivada da mitocôndria. Esses tumores podem usar grandes quantidades de glicose e fosfato inorgânico disponíveis, levando, assim, a uma síndrome de hipoglicemia, hipofosfatemia e acidose láctica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A acidose láctica tipicamente se apresenta com pH sanguíneo de 7,35 ou inferior e $HCO_3^-$ de 20 mEq/ℓ sérico ou inferior. Para fazer o diagnóstico, entretanto, o nível de lactato sérico deve ser medido diretamente em qualquer paciente com acidose de intervalo aniônico. Os níveis de glicose, creatinina e ureia no sangue também devem ser obtidos. Quando há suspeita de ingestão tóxica (ver Tabela 110.5), deve-se realizar uma triagem para essas toxinas no soro.

### TRATAMENTO

O tratamento da acidose láctica visa à correção da causa subjacente. A saturação venosa central de oxigênio deve ser aumentada, com meta de pelo menos 70%, restaurando a perfusão e a ventilação tecidual. Em geral, a pressão arterial média deve ser mantida em 65 a 70 mmHg, a frequência cardíaca abaixo de 100 bpm e o nível de hemoglobina acima de 7 g/dℓ.

No entanto, o tratamento específico para aumentar a depuração de lactato não tem valor incremental significativo. Embora possa melhorar temporariamente o pH, não melhora a hemodinâmica; além disso, reduz adversamente o cálcio sérico ionizado em comparação com a solução salina. O bicarbonato de sódio pode ser considerado quando o pH arterial está abaixo de 7,0 ou quando a acidemia resulta em diminuição da inotropia cardíaca ou vasodilatação sistêmica e choque. É preferível administrar $NaHCO_3$ como uma mistura isotônica em 5% de dextrose e água em vez de um *bolus* hipertônico, porque este último acarreta o risco de edema pulmonar e hipernatremia. A quantidade de bicarbonato de sódio administrada para elevar o pH arterial a 7,2 deve ser estimada multiplicando a concentração desejada de bicarbonato menos observada por 50% do peso corporal. A correção completa deve ser evitada.

Em pacientes com acidose metabólica após convulsões (ver Capítulo 375), o lactato é rapidamente metabolizado em $HCO_3^-$ pelo fígado e pelos rins, e a acidose geralmente remite em 60 minutos. A administração de $HCO_3^-$ geralmente é desnecessária e pode precipitar uma alcalose metabólica excessiva à medida que o lactato é metabolizado, o que reduz o limiar convulsivo.

Em pacientes com supercrescimento bacteriano intestinal (ver Capítulo 131), uma síndrome de desorientação, ataxia e acidose metabólica de hiato aniônico pode se desenvolver após uma refeição com carboidratos em razão da produção bacteriana de D-lactato. Este isômero do L-lactato de mamífero pode ser medido apenas por um ensaio específico de D-lactato. A condição é tratada com antibióticos orais e dieta adequada.

## PROGNÓSTICO

A acidose láctica, quando grave, está associada a alta mortalidade precoce. Quando o pH é inferior a 7,2, apenas 17% dos pacientes que são admitidos em uma unidade de terapia intensiva acabam tendo alta hospitalar.

## Cetoacidose diabética

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A cetoacidose diabética é definida como hiperglicemia com acidose metabólica resultante da geração dos ânions ácidos beta-hidroxibutirato (um hidroxiácido) e acetoacetato (um cetoácido) em resposta à deficiência de insulina e hormônios contrarregulatórios elevados, como o glucagon. É mais comumente observada em casos de diabetes melito tipo 1, mas pode ocasionalmente ser observada em diabetes melito tipo 2 (ver Capítulo 216). Em uma população urbana, afro-americanos de baixo nível socioeconômico apresentaram episódios mais frequentes de cetoacidose diabética.

A falta de insulina aumenta a lipólise no tecido adiposo; os ácidos graxos livres são transportados para o fígado, onde as mitocôndrias hepáticas produzem corpos cetônicos, incluindo acetoacetato, a partir de acetil-coenzima A. Na presença de alta proporção de NADH/NAD, a forma mais reduzida de beta-hidroxibutirato é produzida.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas incluem náuseas, vômitos, anorexia, polidipsia e poliúria. Os pacientes frequentemente apresentam respiração de Kussmaul e depleção de volume. Os sintomas neurológicos incluem fadiga e letargia com depressão do sensório. O LCS exibe mudança no estado ácido-básico com o tratamento da cetoacidose diabética. Mesmo sem a administração de bicarbonato, o pH do LCS diminui em decorrência da resposta ventilatória à correção da acidose e do aumento repentino da $P_{CO_2}$. No entanto, nenhuma correlação entre a diminuição do pH do LCS e a depressão do sensório foi estabelecida. A cetoacidose também é observada em casos de inanição, na qual geralmente é leve e não está associada a hiperglicemia.

Os cetoácidos na urina podem ser acompanhados por cátions, incluindo sódio e potássio, contribuindo, assim, para depleção de volume, depleção de potássio, retenção relativa de cloreto e um hiato aniônico misto e acidose hiperclorêmica. O $HCO_3^-$ delta excederá o hiato aniônico delta, especialmente se a taxa de filtração glomerular e a carga filtrada de cetoácidos forem altas. O hiato aniônico sérico em geral será maior quando

houver insuficiência renal, porque os ânions adicionais não podem ser eliminados do líquido extracelular.

## DIAGNÓSTICO

O teste urinário de nitroprussiato para cetonas pode subestimar o grau de cetose porque não detecta beta-hidroxibutirato; na verdade, o resultado do teste de cetona pode se tornar mais positivo, pois o tratamento ajuda a metabolizar o beta-hidroxibutirato em acetoacetato. Este problema deve ser resolvido por medição direta de beta-hidroxibutirato sérico. Pacientes diabéticos também são mais propensos à acidose láctica porque um aumento de NADH favorece a formação de lactato a partir do piruvato e a piruvato desidrogenase é inibida na ausência de insulina.

### TRATAMENTO

O tratamento da cetoacidose diabética (ver Capítulo 216) consiste em reposição de volume, administração de insulina com dextrose, se necessário para evitar hipoglicemia, e reposição de potássio (ver Capítulo 109).[11] A administração de bicarbonato deve ser considerada apenas se a cetoacidose for acompanhada por choque ou se o pH arterial for menor que 7,0 ou 7,1, e a infusão em *bolus* deve ser evitada. A administração de bicarbonato ocasionalmente resulta em edema cerebral significativo o suficiente para levar à perda de consciência e até à morte.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com cetoacidose diabética se recupera. Em menos de 0,5% dos pacientes que apresentam coma decorrente de edema cerebral, a taxa de mortalidade varia de 20 até 90%. O edema cerebral pode ser agravado pela administração de bicarbonato, o que não é recomendado nessa situação.

## Intoxicação por salicilato

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A intoxicação por salicilato pode ser causada por superdosagem acidental, superdosagem terapêutica ou tentativa de suicídio (ver Capítulos 76 e 102). O salicilato funciona como um desacoplador da fosforilação oxidativa e, consequentemente, resulta em aumento do consumo de oxigênio e produção de $CO_2$. Porém, o aumento da ventilação alveolar resultante da estimulação de quimiorreceptores centrais supera esse aumento de $CO_2$.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A manifestação clínica mais comum é acidose metabólica combinada de hiato aniônico e alcalose respiratória, embora a condição também possa se manifestar como uma ou outra apenas. As crianças costumam apresentar acidose metabólica, ao passo que os adultos costumam apresentar alcalose respiratória predominante. Podem ocorrer hipoglicemia, cetoacidose e acidose láctica. Outras manifestações de intoxicação incluem hemorragia, febre, náuseas e vômitos, hiperventilação, diaforese, zumbido e, ocasionalmente, poliúria seguida de oligúria. Os casos graves podem causar convulsões, depressão respiratória e coma. Edema pulmonar não cardiogênico às vezes é visto em adultos.

A alcalose respiratória é o resultado de um efeito estimulador direto do salicilato no centro de controle respiratório medular. A intoxicação por salicilato também aumenta a taxa metabólica. O diagnóstico é suspeitado pela apresentação clínica e confirmado pelo nível de salicilato (ver Capítulos 76 e 102).

O tratamento da intoxicação por salicilato (ver Capítulo 102) visa à correção da acidose metabólica e à remoção do salicilato. O bicarbonato como sal de sódio deve ser administrado de acordo com um cálculo estimado do déficit se a acidose metabólica predominar. Os salicilatos são removidos por diurese alcalina porque o ânion salicilato menos reabsorvível predomina quando o pH da urina aumenta. A alcalinização urinária com acetazolamida deve ser usada com cautela porque a inibição da anidrase carbônica pode prejudicar o transporte de $CO_2$ do tecido para o sangue e potencialmente piorar a acidose no centro respiratório. Em intoxicações

graves (concentrações de salicilato maiores que 35 mg/dℓ) ou quando há insuficiência renal, pode ser necessária diálise.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da toxicidade do salicilato é melhor com o diagnóstico precoce e o manejo imediato, caso em que a maioria dos pacientes se sai bem. Pacientes que ingerem óleo de gaultéria (metilsalicilato) podem apresentar deterioração mais grave devido à alta lipossolubilidade do medicamento.

# Cetoacidose alcoólica

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A cetoacidose alcoólica ocorre em um paciente que consumiu muita bebida alcoólica sem se alimentar. O mecanismo fisiopatológico é baseado na superprodução de beta-hidroxibutirato e, em menor grau, de acetoacetato, devido ao aumento da produção de ácidos graxos livres do tecido adiposo. O álcool inibe a conversão de lactato em glicose no fígado. A oxidação do etanol aumenta a proporção de NADH para $NAD^+$ e favorece a produção de beta-hidroxibutirato a partir do acetoacetato. Danos às mitocôndrias pelo álcool podem elevar ainda mais a proporção de beta-hidroxibutirato para acetoacetato, evitando a reoxidação de NADH para NAD. O metabolismo oxidativo do etanol favorece a reação das enzimas desidrogenase para formar beta-hidroxibutirato e lactato (oposição à produção de glicose).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A cetoacidose alcoólica geralmente ocorre após o consumo excessivo de álcool e pode estar associada a sintomas de abstinência (ver Capítulos 30 e 388) e ao estado hiperadrenérgico associado. A cetoacidose alcoólica está associada a dor abdominal, vômitos, fome e depleção de volume. Em contrapartida, na cetoacidose diabética, o coma é raro. Os níveis de glicose no sangue geralmente estão baixos ou normais, e o nível de insulina frequentemente está baixo, com níveis elevados de glucagon (favorecendo a

cetogênese) e cortisol. Alguns pacientes apresentam hiperglicemia devido ao aumento da resposta às catecolaminas.

## DIAGNÓSTICO

Inicialmente, os pacientes geralmente apresentam um hiato osmolar alto e os níveis de álcool no sangue podem estar ausentes ou elevados. Uma pista para o diagnóstico de ingestão de álcool tóxico é a presença simultânea de acidose metabólica de hiato aniônico e hiato osmolar. O hiato osmolar, se devido ao etanol, deve ser igual à concentração de etanol em miligramas por decilitro divididos por 4,6. Se esse cálculo não produzir o hiato esperado com base no nível de etanol, deve-se suspeitar da ingestão de outro álcool, como metanol, isopropanol ou etilenoglicol (ver Tabela 110.2).

Se possível, os níveis de etanol, etilenoglicol, propilenoglicol e metanol devem ser medidos diretamente; cada um está associado a acidose metabólica. Em contrapartida, o isopropanol metaboliza em acetona e causa cetose sem acidose. Um hiato osmolar pode ser encontrado.

### TRATAMENTO

O tratamento da acidose metabólica alcoólica consiste em: reposição volêmica com solução salina normal em dextrose; administração de tiamina (50 a 100 mg IV); tratamento da hipoglicemia; e a correção de qualquer hipofosfatemia (ver Capítulo 111), hipopotassemia (ver Capítulo 109) e hipomagnesemia (ver Capítulo 111) que possam estar presentes. O distúrbio ácido-básico geralmente desaparece após várias horas. Tanto a hipofosfatemia quanto a deficiência de tiamina, que podem não ser aparentes até 12 a 24 horas após o início do tratamento em um paciente desnutrido, são exacerbadas pela administração de glicose e podem contribuir para a acidose láctica associada.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da cetoacidose alcoólica geralmente é favorável. A perspectiva a longo prazo está mais intimamente ligada a outras complicações do consumo contínuo de álcool.

## 5-oxoprolinúria

A 5-oxoprolinúria, que é uma forma adquirida de acidose metabólica de hiato aniônico, é cada vez mais reconhecida em pacientes com depleção de glutationa associada a doenças crônicas subjacentes, desnutrição, diabetes, alcoolismo ou câncer, especialmente no contexto de um alto nível terapêutico ou superdosagem de paracetamol. Foi observado sem insuficiência hepática concomitante. A glutationa, que é um tripeptídio que consiste em glutamato, cisteína e glicina, tem muitas funções, incluindo proteção contra toxinas celulares, combate ao estresse oxidativo e transporte de aminoácidos para o citosol pela via da gamaglutamiltranspeptidase. As formas hereditárias de 5-oxoprolinúria estão associadas às deficiências enzimáticas do ciclo da gamaglutamiltranspeptidase (5-oxoprolinase e glutationa sintase). A produção normal de 5-oxoprolina é pela liberação do aminoácido transportado do dipeptídio gamaglutamil-aminoácido. A enzima 5-oxoprolinase forma novamente o glutamato para voltar a entrar no ciclo como glutamilcisteína. O paracetamol causa depleção adicional da glutationa devido à ligação de um metabólito do paracetamol, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), à glutationa. O tratamento com *N*-acetilcisteína, em doses semelhantes às usadas para a toxicidade do paracetamol (ver Capítulo 102), deve ser considerado para diminuir a depleção adicional de glutationa.

## Etilenoglicol

O etilenoglicol (ver Capítulo 102) é comumente encontrado no anticongelante e é usado como solvente industrial. Tem um sabor adocicado e, ocasionalmente, os pacientes o ingerem como substituto do etanol. Embora o etilenoglicol em si não seja particularmente prejudicial, seus metabólitos altamente tóxicos incluem glioxilato, glicolato, ácido oxálico e

cetoaldeídos. O ácido glicólico parece ser o principal responsável pela acidose metabólica observada nessa condição.

A intoxicação é caracterizada por sintomas profundos do SNC, incluindo diplopia, convulsões e coma, acidose metabólica grave, insuficiência cardíaca, insuficiência pulmonar e insuficiência renal. Os pacientes costumam ficar desidratados e hipernatrêmicos devido à diurese osmótica da excreção renal do álcool.

Um aumento do hiato aniônico é atribuível aos metabólitos do etilenoglicol. Um grande hiato osmolar também estará presente em razão do álcool sem carga. No entanto, um hiato osmolar pode não estar presente se todo o álcool tiver sido convertido nas formas aniônicas tóxicas. Cristais de oxalato de cálcio na urina podem causar obstrução intratubular e lesão renal aguda. O tratamento é voltado para a reidratação com soro fisiológico e correção da acidose com $NaHCO_3$ com base na estimativa do déficit de bicarbonato. Quando existe um hiato osmolar, a inibição competitiva da álcool desidrogenase deve ser iniciada com fomepizol em uma dose de ataque de 15 a 20 mg/kg IV em 100 mℓ de solução salina normal durante 30 minutos a 1 hora, seguida por uma dose de manutenção de 10 mg/kg a cada 12 horas (ver Capítulo 102). Se o etanol for usado, uma solução de etanol a 10% em dextrose a 5% pode ser administrada como uma dose de ataque de 0,6 g/kg IV seguida por uma dose de manutenção de 150 mg/kg/h em pacientes alcoólicos ou 65 mg/kg/h em pacientes não alcoólicos. O nível de etanol deve ser mantido em 100 a 200 mg/dℓ. O objetivo do tratamento é o reconhecimento precoce para prevenir o metabolismo do glicol não carregado em produtos ácidos. A hemodiálise é necessária em casos graves. Se o diagnóstico for feito prontamente e a terapia apropriada for instituída, os resultados serão favoráveis. A insuficiência renal pode ser reversível.

## Metanol

O metanol, álcool de madeira, é um componente da goma-laca e do fluido limpador de para-brisa e é altamente tóxico para o SNC após metabolização em formaldeído e ácido fórmico. Alguns fluidos automotivos agora contêm o propilenoglicol menos tóxico. A papilite óptica pode causar cegueira. A

detecção pode ser facilitada se a fluoresceína for adicionada ao fluido contendo metanol.

O tratamento consiste em inibidores competitivos para álcool desidrogenase, incluindo etanol e fomepizol, em quantidades semelhantes às do envenenamento por etilenoglicol, para reduzir a formação de ânions ácidos e o hiato aniônico, mantendo um nível mais alto de metanol no sangue (ver Capítulo 102). A hemodiálise pode ser necessária para aumentar a eliminação. O diagnóstico e o tratamento precoces estão associados a um desfecho favorável, mas a perda visual pode ser permanente. A apresentação tardia está associada a um prognóstico desfavorável, principalmente se a quantidade consumida ultrapassar 30 mℓ. Como com etilenoglicol, a presença simultânea de etanol na apresentação pode ajudar a desacelerar o metabolismo do metanol e melhorar o resultado.

## Álcool isopropílico

A ingestão tóxica de álcool isopropílico (ver Capítulo 102), como no álcool isopropílico, não causa um aumento do hiato aniônico ou cetoacidose porque o metabólito é a acetona, mas os resultados dos testes para cetonas são positivos e alto hiato osmolar estará presente.

## Propilenoglicol

Ocasionalmente, os pacientes internados em unidade de terapia intensiva recebem altas doses de benzodiazepínicos intravenosos, como lorazepam ou diazepam, que contêm propilenoglicol como diluente. Outros medicamentos intravenosos que também contêm esse diluente incluem fenobarbital, fenitoína, nitroglicerina e esmolol. O propilenoglicol também tem sido usado como um substituto menos tóxico do metanol no fluido limpador de para-brisa. Um alto hiato osmolar pode se desenvolver em razão do propilenoglicol e levar a um quadro clínico de sedação, falha no desmame do respirador e aumento do nível de lactato. O propilenoglicol, um glicol de três carbonos, oxida-se em lactato e piruvato. O tratamento, que consiste no reconhecimento precoce e na retirada do agente agressor, geralmente resulta em um prognóstico favorável.

## Acidose hiperclorêmica (hiato aniônico normal)

As acidoses metabólicas hiperclorêmicas (ver Tabela 110.1) podem ser causadas por mecanismos renais ou não renais e podem estar associadas a nível de potássio sérico elevado, normal ou baixo (Figura 110.2).

## ACIDOSE HIPERCLORÊMICA METABÓLICA DE ORIGEM NÃO RENAL ASSOCIADA A NÍVEL DE POTÁSSIO NORMAL OU AUMENTADO

Ácidos metabólicos hiperclorêmicos com concentração normal ou elevada de potássio podem se desenvolver como resultado da adição de sais de cloreto como NaCl, KCl, $CaCl_2$, $NH_4Cl$, arginina e cloridratos de lisina, ou o próprio HCl. Se a quantidade de Cl introduzida exceder a capacidade do rim de eliminar os sais de Cl na urina, ocorrerá hipercloremia. A eletroneutralidade é mantida por diminuição na concentração sérica de $HCO_3^-$, resultando em acidose hiperclorêmica. A produção renal de $NH_3$ aumenta na tentativa de melhorar a excreção de HCl ($NH_4Cl$). A hiperpotassemia pode ocorrer porque a acidemia favorece a saída do $K^+$ das células. A acidemia também inibe a secreção de $K^+$ no ducto coletor renal.

## ACIDOSE HIPERCLORÊMICA METABÓLICA DE ORIGEM NÃO RENAL ASSOCIADA À HIPOPOTASSEMIA

A acidose hipopotassêmica e hiperclorêmica pode resultar da perda de um líquido corporal com baixo teor de $Cl^-$ em relação ao $Na^+$ e $K^+$ em comparação com a razão $Cl^-/Na^+$ no líquido extracelular. Por exemplo, as perdas fecais de $Na^+$, $K^+$ e $HCO_3^-$ na diarreia do intestino delgado ou ânions de ácido orgânico de origem bacteriana, como o butirato, na diarreia colônica levam à acidose hiperclorêmica (ver Capítulo 131). As secreções pancreáticas (ver Capítulo 219) ou grandes perdas nos locais de ileostomia podem levar à perda de líquido contendo bicarbonato. Secretagogos, como o peptídio intestinal vasoativo (VIP), que está associado a neoplasias do pâncreas ou da cadeia simpática (ver Capítulo 219), causam grandes perdas de $HCO_3^-$ nas fezes, resultando em acidose metabólica hipopotassêmica e

hiperclorêmica. A acloridria gástrica concomitante é parte da síndrome conhecida como *diarreia aquosa, hipopotassemia, acidose hipoclorídrica*. Desvios urinários, como ureterossigmoidostomias e alças ileais, aumentam a absorção de cloreto em troca de bicarbonato no segmento intestinal e levam à acidose hiperclorêmica. Quando existem bactérias degradadoras de ureia, a absorção efetiva de $NH_4Cl$ pode resultar em acidose hiperclorêmica e hiperamonemia.

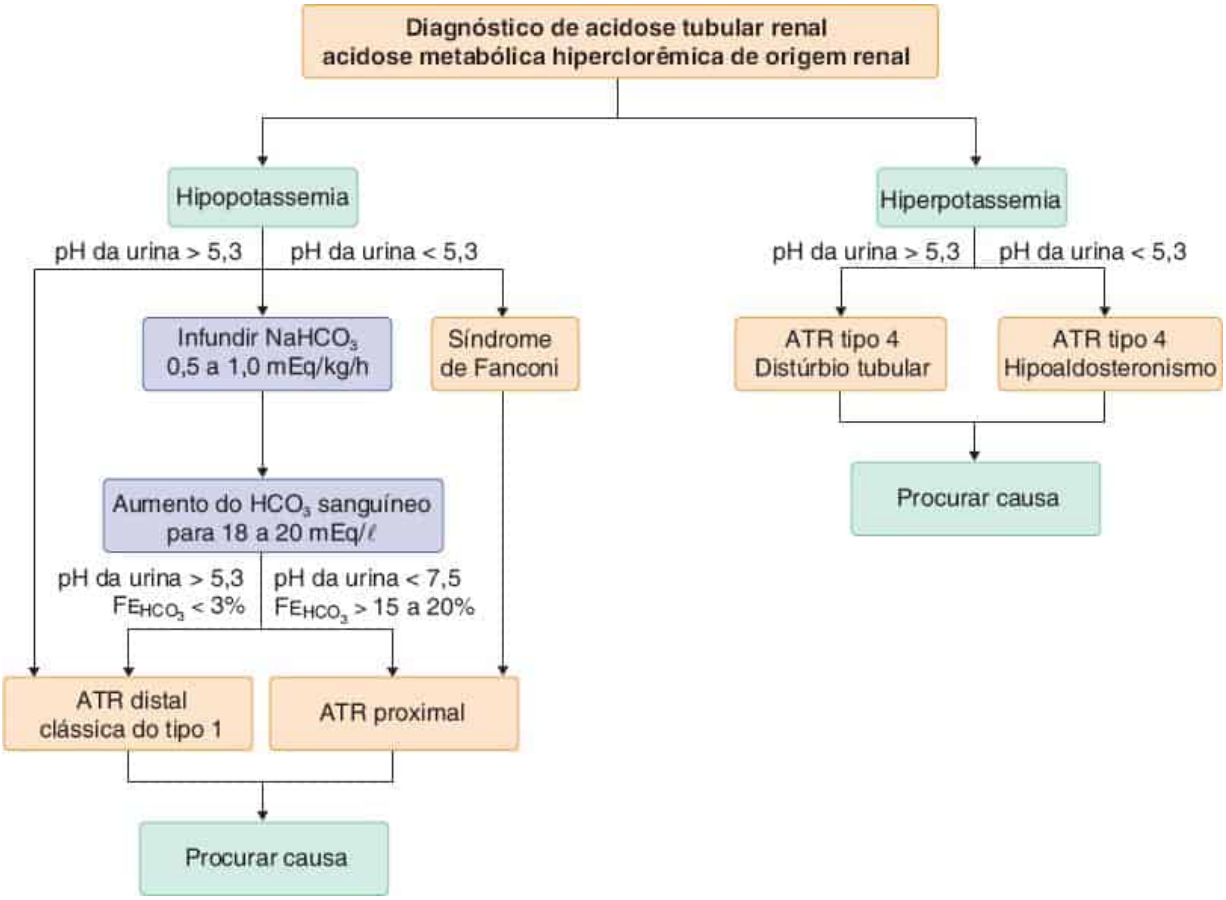


**FIGURA 110.2 Avaliação do paciente com suspeita de acidose tubular renal, acidose metabólica hiperclorêmica de origem renal.** $FE_{HCO_3}$ = excreção fracionada de $HCO_3^-$; ATR = acidose tubular renal.

## ACIDOSE RENAL TUBULAR DOS TIPOS 1 E 2

### Acidose tubular renal proximal

A ATR provoca maior perda de cátions $Na^+$ e $K^+$ na urina com $HCO_3^-$ do que com $Cl^-$, levando à hipercloremia. A ATR proximal (tipo 2) é caracterizada por um limiar diminuído para reabsorção de bicarbonato. A perda de $HCO_3^-$ e as perdas urinárias concomitantes de potássio ocorrem até que um nível mais baixo de bicarbonato sérico reduza o $HCO_3^-$ filtrado a um nível que a função combinada do túbulo proximal disfuncional e do néfron distal possa reabsorver completamente. Nesse ponto, a urina torna-se ácida (pH < 5,3) e a produção de ácido é igual à excreção de ácido, com $HCO_3^-$ plasmático baixo em equilíbrio dinâmico.

A acidose tubular renal proximal isolada pode resultar de mutações de transportadores específicos do túbulo proximal, como o cotransportador $NaHCO_3$, ou de deficiência hereditária de anidrase carbônica. Mais comumente, a acidose tubular renal proximal está associada a síndrome de Fanconi ou disfunção tubular proximal generalizada. As causas (Tabela 110.7) incluem doenças genéticas, como deficiência de glicose-6-fosfatase (ver Capítulo 152), cistinose (ver Capítulo 119), intolerância hereditária à frutose (ver Capítulo 194) e doença de Wilson (ver Capítulo 200). Mieloma múltiplo (ver Capítulo 178) e síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252) devem ser considerados em um paciente adulto. O hiperparatireoidismo primário (ver Capítulo 232) resulta em acidose tubular renal proximal e hipofosfatemia secundária à inibição da troca $Na^+/H^+$ e cotransporte de fosfato de sódio no túbulo proximal pelo paratormônio (PTH) por meio do monofosfato de adenosina cíclico. O hiperparatireoidismo é uma das poucas causas de acidose metabólica com hipercalcemia. A razão $Cl^-$/fosfato no plasma pode estar elevada. Efeitos tóxicos de aminoglicosídeos, cisplatina e ifosfamida incluem disfunção do túbulo proximal. O antirretroviral tenofovir, um análogo de nucleotídio inibidor da transcriptase reversa, é uma causa da síndrome de Fanconi. A síndrome também pode ser observada após o transplante renal (ver Capítulo 122).

## Acidose tubular renal distal

Na ATR distal (tipo 1), a incapacidade de produzir amônia leva à incapacidade de excretar ácido adequadamente, levando à retenção contínua de ácido no corpo. O grau de acidemia costuma ser grave, com o pH

atingindo valores tão baixos quanto 7,2, enquanto o pH da urina geralmente excede 5,3.

Já foram descritas famílias nas quais mutações em genes para a $H^+$-ATPase vacuolar distal causam acidose tubular renal distal autossômica recessiva associada com surdez. Mutações que resultam em proteína de troca $Cl^-/HCO_3^-$ defeituosa (AE1) foram associadas a uma forma autossômica dominante de acidose tubular renal distal.[12,13]

A ATR distal (ver Tabela 110.7) também está associada a distúrbios autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) e síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252) e doenças genéticas, incluindo anemia falciforme (ver Capítulo 154), doença de Wilson (ver Capítulo 200), doença de Fabry (ver Capítulo 197), doenças renais císticas (ver Capítulo 118) e eliptocitose hereditária (ver Capítulo 152). Hipercalciúria e hiperoxalúria podem causar acidose tubular renal distal; nefrocalcinose e nefrolitíase podem ocorrer. O aumento da reabsorção de citrato no túbulo proximal, como consequência da acidose crônica, também leva à hipocitratúria, que é um fator de risco para nefrolitíase de cálcio (ver Capítulo 117). Urina cronicamente alcalina é um risco para formas de cálculos puros de $CaHPO_4$ (bruxita). A amiloidose (ver Capítulo 179) pode se manifestar como acidemia grave e outras disfunções tubulares, incluindo diabetes insípido nefrogênico. Doenças tubulointersticiais crônicas renais (ver Capítulo 114), incluindo nefropatia de refluxo (ver Capítulo 119) e obstrução urinária, podem resultar em acidose tubular renal com hipopotassemia ou hiperpotassemia. A nefrite tubulointersticial aguda também pode resultar em acidose tubular renal. Medicamentos como a anfotericina B podem causar acidose tubular renal distal hipopotassêmica. O topiramato, prescrito para enxaquecas, é um inibidor da anidrase carbônica que pode causar ATR proximal e distal mista.

| Tabela 110.7 | Causas de acidose tubular renal.* |
|---|---|
| **ATR HIPOPOTASSÊMICA DISTAL (TIPO 1)** | |
| Distúrbios tubulares hereditários | |

- Mutações do gene da subunidade beta vacuolar da H+-ATPase
- Deficiência de anidrase carbônica do tipo II
- Mutações do trocador de $Cl^-/HCO_3^-$ (AE1)

Causas genéticas

- Anemia falciforme
- Doença de Fabry
- Doença de Wilson
- Eliptocitose
- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Rins císticos medulares

Doenças autoimunes

- Lúpus eritematoso sistêmico
- Síndrome de Sjögren

Mieloma múltiplo e amiloidose

Medicamentos: anfotericina, cisplatina, aminoglicosídeos

Nefrocalcinose e distúrbios hipercalcêmicos

Doenças tubulointersticiais

- Nefrite tubulointersticial aguda
- Nefropatia de refluxo
- Nefropatia por analgésicos

**ATR PROXIMAL (TIPO 2)**

Distúrbios tubulares hereditários

- Mutações de cotransporte de $NaHCO_3$ (NBC)
- Deficiência de anidrase carbônica

Disfunção tubular proximal generalizada

- Síndrome de Fanconi hereditária

- Doenças genéticas: cistinose, doença de armazenamento de glicogênio (deficiência de glicose-6-fosfatase), doença de Wilson
- Hormonal: hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D
- Mieloma múltiplo
- Lisozimúria
- Síndrome de Sjögren
- Transplante renal
- Metais pesados: cobalto, mercúrio, chumbo
- Medicamentos: ifosfamida, tetraciclina fora da validade, tenofovir, tacrolimo, aminoglicosídeos

**ATR HIPERPOTASSÊMICA (TIPO 4)**

- Doenças renais – resistência à aldosterona
  - Diabetes melito
  - Amiloidose
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Obstrução do sistema urinário
- Hiporreninismo
  - Neuropatia autônoma (diabético)
  - Anemia falciforme
- Hipoaldosteronismo primário
- Insuficiência suprarrenal: doença de Addison
- Mutações tubulares: pseudo-hipoaldosteronismo
- Medicamentos: diuréticos poupadores de potássio, amilorida, triantereno, espironolactona, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), lítio, trimetoprima, ciclosporina, tacrolimo, inibidores de renina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina II

*A acidose tubular renal (ATR) tipo 3 não é listada separadamente porque é uma sobreposição de disfunções proximal e distal.

## ACIDOSE HIPERCLORÊMICA METABÓLICA DE ORIGEM RENAL ASSOCIADA À HIPERPOTASSEMIA

Acidose hiperpotassêmica e hiperclorêmica (tipo 4) sugere disfunção do ducto coletor cortical, onde podem ocorrer acidificação da urina e distúrbios na secreção de potássio. Em alguns pacientes com potássio alto no sangue e acidose hiperclorêmica o pH urinário cai para menos de 5,3, enquanto outros parecem ter defeitos no equilíbrio de potássio e na acidificação urinária. A própria hiperpotassemia agrava a acidose metabólica, diminuindo o acúmulo de $NH_3$ por multiplicação contracorrente no interstício medular.

As causas incluem hiporrenino-hipoaldosteronismo, conforme observado na doença renal diabética (ver Capítulo 115); outras doenças tubulointersticiais (ver Capítulo 114), geralmente com algum comprometimento renal; anemia falciforme (ver Capítulo 154); e o uso de medicamentos como betabloqueadores e AINE. Níveis baixos de renina e aldosterona também podem ser encontrados em casos de expansão de volume com hipertensão arterial sistêmica. A ciclosporina e o tacrolimo podem levar à diminuição das forças elétricas motrizes para a secreção de $K^+$ e $H^+$. Acidose hiperpotassêmica com renina elevada e aldosterona baixa é encontrada na insuficiência suprarrenal (ver Capítulo 214), no hipoaldosteronismo isolado (ver Capítulo 214) e com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), inibidores da renina e bloqueadores do receptor da angiotensina II. Níveis elevados de renina e aldosterona são esperados quando a célula do ducto coletor renal é insensível à aldosterona, como em obstrução do sistema urinário, anemia falciforme, amiloidose e lúpus eritematoso sistêmico. A inibição da ação da aldosterona com espironolactona ou eplerenona pode causar acidose hiperpotassêmica, assim, como a inibição de ENaC por amilorida, triantereno, trimetoprima e lítio.

O pseudo-hipoaldosteronismo autossômico recessivo do tipo 1 ocorre por mutações inativadoras do canal de sódio ENaC, enquanto o pseudo-

hipoaldosteronismo autossômico dominante do tipo 1 deve-se a mutações do receptor de mineralocorticoide. Ambos causam hipovolemia, acidose metabólica e hiperpotassemia com elevações secundárias dos níveis de renina e aldosterona. Na síndrome de Gordon (pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 2), o aumento da reabsorção de $Na^+$ e $Cl^-$ por meio do aumento da atividade do transportador distal de NaCl sensível à tiazida leva a hipertensão arterial sistêmica, acidose hiperpotassêmica, expansão de volume e, consequentemente, renina e aldosterona baixas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O hiato aniônico (de carga elétrica) urinário ajuda a distinguir a acidose tubular renal da perda extrarrenal de bicarbonato (p. ex., consequente à diarreia).[14] Como a resposta renal normal à acidose metabólica é aumento da amoniagênese, a urina deve conter grandes quantidades de $NH_4Cl$ enquanto o rim retém sódio e potássio; o hiato aniônico urinário, que é $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, deve ser fortemente negativo em razão do $NH_4^+$ não medido.

Em doenças renais, como a ATR distal, entretanto, o hiato aniônico urinário será zero ou positivo devido à falha da amoniogênese ou à excreção de sódio mais potássio com bicarbonato. Com acidose tubular renal do tipo 2 (proximal), os pacientes costumam apresentar síndrome de Fanconi com glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria e uricosúria. Na ATR proximal, o pH da urina em equilíbrio dinâmico é geralmente inferior a 5,3, a acidose não é grave (ou seja, $HCO_3^-$ geralmente não inferior a 16) e a excreção de ácido pode equilibrar a produção de ácido neste novo equilíbrio dinâmico.

Em contrapartida à ATR proximal, a ATR distal (tipo 1) geralmente é um distúrbio metabólico mais grave que pode ser acompanhado por hipercalciúria, nefrocalcinose, cálculos renais de fosfato de cálcio (ver Capítulo 117) e doença óssea que inclui raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos. As ATR proximal e distal geralmente podem ser distinguidas por uma avaliação clínica cuidadosa (ver Figura 110.2). Achados úteis incluem pH urinário superior a 5,3 na ATR distal, mas não na ATR proximal, durante a acidemia; uma excreção fracionada de bicarbonato

de até 10 a 15% na acidose tubular renal proximal; e a redução do potássio sérico na correção da ATR proximal, mas não da distal.

Em pacientes com hiato aniônico sérico elevado, ânions não medidos, como cetoácidos e lactato, em vez de $NH_4^+$, são detectados na urina; portanto, um hiato aniônico urinário positivo não indica acidose tubular renal. Ocasionalmente, a rápida excreção renal de ânions orgânicos com sódio e potássio minimiza o aumento do hiato aniônico sérico. Na acidose metabólica de indivíduos que cheiram cola, o hipurato, um produto do tolueno, é rapidamente excretado, dando, assim, a aparência de uma acidose metabólica sem hiato aniônico no sangue mas com hiato aniônico urinário positivo. Da mesma forma, se os cetoácidos forem completamente eliminados na urina, a cetoacidose pode se manifestar como acidose hiperclorêmica, em vez de acidose com hiato aniônico.

## TRATAMENTO

Se possível, o tratamento da acidose metabólica deve se concentrar na correção da causa subjacente, como a descontinuação do medicamento responsável, permitindo que os mecanismos homeostáticos do corpo corrijam o distúrbio ácido-básico.

Pacientes cujo pH é menor que 7,2 geralmente são tratados com infusões de bicarbonato de sódio, guiados pelo déficit de base estimado em miliequivalentes, calculado pela concentração sérica de $HCO_3^-$ em miliequivalentes por litro:

$$\text{Quantidade de } HCO_3 = (25 - [HCO_3^-]) \times \text{peso (kg)}/2$$

Esse tratamento parece ser especialmente benéfico em pacientes com lesão renal aguda.[A2] Em geral, a correção da acidemia metabólica deve basear-se em um valor calculado, com não mais de 50% da estimativa dada antes do recálculo. Além disso, essa equação é usada apenas para correção de déficit; as perdas contínuas de 1 a 2 mEq/kg/dia, equivalentes à carga ácida diária, devem ser substituídas na acidose tubular renal distal por $NaHCO_3$, $KHCO_3$ ou sais de citrato em doses divididas. A

hipopotassemia pode acompanhar a acidose tubular renal distal e pode melhorar com o tratamento.[14b] O citrato deve ser evitado como sal alcalinizante em pacientes com baixa taxa de filtração glomerular.

A acidose tubular renal proximal em crianças pode afetar o crescimento e requer grandes quantidades de bicarbonato em excesso de 1 a 2 mEq/kg/dia para corrigir a acidose porque o álcali ingerido é imediatamente excretado na urina alcalina. Em adultos, o tratamento é frequentemente adiado porque a acidose em equilíbrio dinâmico possibilita uma taxa normal de excreção de ácido. A hipopotassemia pode piorar com o tratamento da ATR proximal com bicarbonato.

Na ATR do tipo 4, o tratamento da hiperpotassemia com uma dieta com baixo teor de potássio, tiazida ou diuréticos de alça ou poliestireno sulfonato de sódio geralmente melhora a acidificação urinária sem o uso de sais de bicarbonato.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da acidose tubular renal geralmente depende de uma doença sistêmica subjacente, como o mieloma (ver Capítulo 178). Em crianças, distúrbios como doença renal cística medular (ver Capítulo 118) e cistinose (ver Capítulo 119) geralmente resultam em insuficiência renal na adolescência. Esses pacientes são candidatos à terapia de reposição renal, incluindo transplante. A acidose metabólica crônica em crianças, se não for bem tratada, está associada ao raquitismo (ver Capítulo 231) e à baixa estatura.

# ALCALOSE METABÓLICA

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Na alcalose metabólica, o evento primário é a elevação da concentração plasmática de bicarbonato. Em resposta ao aumento do pH sistêmico, a ventilação alveolar é diminuída para aumentar a $P_{CO_2}$ e, assim, diminuir o

pH. No entanto, a compensação respiratória geralmente é menos eficaz em casos de alcalose metabólica do que em casos de acidose metabólica. Os fatores contribuintes podem incluir o fato de que a hipoventilação também diminui a $P_{O_2}$, que é um estímulo potente para os quimiorreceptores periféricos aumentarem a ventilação alveolar quando a $P_{O_2}$ cai abaixo de 60 mmHg. Um segundo mecanismo que pode obstruir a compensação respiratória é a acidose intracelular no cérebro na presença de hipopotassemia. Na alcalose metabólica aguda, mudança acidótica paradoxal inicial no pH do LCS secundária a um aumento repentino de $P_{CO_2}$, análogo à mudança alcalina no pH do LCS na acidose metabólica aguda, pode ativar quimiorreceptores centrais e aumentar o impulso ventilatório, apesar da estimulação periférica para diminuir a ventilação alveolar. Na alcalose metabólica crônica, o pH do LCS pode retornar ao normal, de modo que o impulso respiratório é inteiramente controlado pelos quimiorreceptores periféricos. O resultado é que a resposta ventilatória à alcalose metabólica é altamente variada: muitos pacientes com alcalose metabólica mantêm níveis de $P_{CO_2}$ quase normais, e o nível raramente sobe acima de 60 mmHg.

A alcalose metabólica requer uma fase de geração, na qual novo $HCO_3^-$ é adicionado ao líquido extracelular, e uma fase de manutenção, na qual a nova concentração sérica elevada de $HCO_3^-$ é mantida. Sem a fase de manutenção, um rim com filtração e função tubular normais tem alta capacidade de excretar $HCO_3^-$, evitando, assim, a alcalose. A manutenção de uma alta concentração de $HCO_3^-$ geralmente ocorre devido a depleção de volume, taxa de filtração glomerular reduzida, hipopotassemia ou baixos níveis de cloreto.

## Alcalose metabólica de origem renal associada à depleção de volume

A alcalose metabólica de origem renal pode ser o resultado da excreção urinária excessiva de cloreto, mais comumente relacionada a diuréticos que inibem a reabsorção de $Cl^-$. A perda de Cl resulta em hipocloremia, com um aumento compensatório no $HCO_3$ plasmático para manter a eletroneutralidade. A depleção do volume extracelular estimula a via

renina-angiotensina-aldosterona, e altos níveis de aldosterona sobrepostos a taxas de fluxo urinário distal aumentadas resultam em aumento da excreção de $K^+$ e hipopotassemia. A depleção de volume e a hipopotassemia aumentam a reabsorção proximal de $HCO_3^-$, mantendo, assim, a alcalose, e a queda pré-renal na taxa de fluxo glomerular limita a filtração de $HCO_3^-$.

Síndromes genéticas importantes, mas raras, caracterizadas por perda de cloreto urinário incluem a síndrome de Bartter e a síndrome de Gitelman. A síndrome de Bartter é um estado autossômico recessivo de perda de sal associado a depleção do volume extracelular e perda excessiva de cloreto urinário que resulta em hipopotassemia e alcalose metabólica hipoclorêmica. Aumentos secundários da renina e da aldosterona plasmáticas ocorrem, assim, como a hiperplasia das células justaglomerulares renais. A síndrome se assemelha aos efeitos da furosemida no ramo ascendente espesso de Henle; mutações genéticas no cotransportador Na-K-2Cl, no canal de potássio medular externo renal (ROMK) e nos canais de cloreto foram descritas. Como a reabsorção de cálcio ocorre no ramo ascendente espesso de Henle, a síndrome de Bartter (ver Capítulo 119), como a furosemida, causa hipercalciúria e nefrocalcinose, bem como poliúria devido à diminuição da capacidade de concentração urinária.

A síndrome de Gitelman é uma causa autossômica recessiva de depleção do volume extracelular, perda de cloreto urinário e alcalose metabólica hipopotassêmica. É causada por mutações inativadoras no gene SLC12A3, que codifica o cotransportador NaCl sensível a tiazidas do túbulo distal renal. A capacidade de concentração urinária é preservada e os pacientes apresentam hipocalciúria porque a diminuição da reabsorção de NaCl no túbulo distal está associada a diminuição na excreção de cálcio. A hipomagnesemia também pode ser grave.

## Alcalose metabólica de origem não renal com depleção do volume extracelular

A alcalose metabólica pode se desenvolver como resultado de perda gastrintestinal de Cl por vômito, aspiração nasogástrica ou diarreia secretora. Nesses casos, o volume extracelular costuma estar reduzido,

ocorre hipocloremia e o nível de cloreto urinário costuma ser menor que 20 mEq/ℓ.

Na síndrome de Zollinger-Ellison (ver Capítulo 219), a secreção excessiva de ácido gástrico induzida pela gastrina pode resultar em fezes ácidas com alto teor de cloreto. A diarreia não causa alcalose metabólica, a menos que a relação eletrolítica [($Na^+ + K^+$) – $Cl^-$] nas fezes seja menor que o $HCO_3^-$ plasmático. Gastrenterite infecciosa, cloridorreia congênita e adenomas vilosos também causam perdas de cloreto nas fezes. A cloridorreia congênita é um distúrbio autossômico recessivo de troca intestinal apical $Cl^-/HCO_3^-$ defeituosa associada ao gene do adenoma regulado negativamente (*DRA*).

No caso de vômito, o evento inicial é a perda de HCl. Essa secreção de HCl no lúmen do estômago pela célula parietal está acoplada à absorção de $HCO_3^-$ em troca de cloreto na membrana basolateral. Quando o ácido gástrico é secretado normalmente, um leve aumento do $HCO_3$ sérico extravasa para a urina e provoca uma "maré alcalina". No caso de vômito, entretanto, a perda efetiva de HCl gera alcalose. Inicialmente, esse $HCO_3^-$ aumentado é filtrado pelos glomérulos e excretado na urina acompanhado de $Na^+$ e $K^+$; depleção de volume começa a se desenvolver. À medida que o vômito persiste, a depleção do volume extracelular piora, a filtração glomerular diminui, a filtração de $HCO_3^-$ é limitada, a depleção volêmica estimula o sistema renina-angiotensina II-aldosterona, há aumento de reabsorção de líquido proximal e de $HCO_3^-$, há aumento da reabsorção distal de $Na^+$ sob a influência da aldosterona, e maior secreção de $H^+$ potencializando a reabsorção de $HCO_3^-$. Esses efeitos reduzem a perda renal de $Na^+$, mas à custa da manutenção da alcalose metabólica. Perdas significativas de $K^+$, que ocorrem como resultado da bicarbonatúria e do hiperaldosteronismo, levam à hipopotassemia, que na verdade se deve a perdas renais, não gastrintestinais, como consequência de tentativas de manter o volume extracelular. A hipopotassemia agrava ainda mais a reabsorção do $NaHCO_3$ proximal, a secreção distal de $H^+$ e a reabsorção de $K^+$, todas à custa de reabsorção adicional de $HCO_3^-$. No novo equilíbrio dinâmico após o vômito ou a aspiração nasogástrica cessar, acidúria paradoxal da alcalose metabólica se desenvolve quando a reabsorção de

$HCO_3^-$ é completa e a urina contém níveis baixos de $Na^+$, $K^+$ e $Cl^-$. O paciente apresenta hipovolemia, hipopotassemia e alcalemia, mas como há intrínseca ligação de $Na^+$, $K^+$ e do equilíbrio ácido-básico, geralmente é possível evitar a depleção de volume potencialmente fatal, a depleção de potássio e a alcalemia.

A maioria das alcaloses metabólicas não renais com depleção de volume se deve a perdas gastrintestinais. No entanto, alguns pacientes com fibrose cística (ver Capítulo 83) desenvolvem alcalose hipoclorêmica como consequência do conteúdo excessivo de cloreto no suor relacionado à mutação do gene *CFTR*.

A glândula sudorífera, assim, como a célula principal do rim, contém o canal de sódio epitelial sensível à aldosterona, de modo que a absorção de $Na^+$ pelo ducto glandular torna o lúmen eletronegativo. Quando a absorção de $Cl^-$ diminui na fibrose cística (ver Capítulo 83), o lúmen torna-se mais negativo, diminuindo, assim, a absorção de $Na^+$, $Cl^-$ e líquido, e também levando ao suor salgado; a perda proporcionalmente grande de Cl provoca alcalose metabólica hipoclorêmica.

## Alcalose metabólica de origem renal com expansão de volume e hipertensão arterial sistêmica

As condições renais que causam alcalose metabólica e expansão de volume se devem ao aumento proporcionalmente maior na reabsorção de $Na^+$ acima do que é necessário para manter um equilíbrio dinâmico de $Na^+$, em vez da perda primária do ânion $Cl^-$. Conforme o $Na^+$ é reabsorvido, a eletroneutralidade é mantida pelo aumento do $HCO_3^-$ plasmático; o equilíbrio do Cl está normal, o Cl aparece na urina e não há hipocloremia. No rim, a perda de ácido líquido como $NH_4Cl$ em excesso do ácido produzido gera alcalose metabólica, na qual o novo bicarbonato gerado é devido à secreção de prótons pelo néfron distal através das $H^+$-ATPases. O $H^+$ então se combina com o $NH_3$ para formar o $NH_4^+$ na urina.

O $Na^+$ é reabsorvido independentemente do $Cl^-$ no ducto coletor cortical através das células sensíveis à aldosterona que contêm o ENaC. Quando o $Na^+$ é reabsorvido pelas células principais do ducto coletor cortical, o lúmen do túbulo torna-se eletronegativo e estimula a secreção de $K^+$ e $H^+$ pelas $H^+$-

ATPases eletrogênicas. Enquanto o $HCO_3^-$ permanece no lúmen, os prótons secretados completam a reabsorção do $HCO_3^-$. Prótons adicionais secretados combinam-se a $NH_3$ e fosfatos e desencadeiam excreção efetiva de ácido. Qualquer aumento no mecanismo secretor distal de $H^+$ produzirá mais ácido urinário; mais $HCO_3^-$ novo será gerado e retornado ao líquido extracelular agora expandido, e a alcalose metabólica se desenvolverá. O $HCO_3^-$ plasmático aumentado será filtrado, mas na ausência de um estímulo para aumentar a reabsorção proximal de $HCO_3^-$, o $HCO_3^-$ fluirá distalmente para ser reabsorvido pela secreção aumentada de $H^+$ do ducto coletor. A princípio, a alcalose é leve, mas o aumento da reabsorção de $Na^+$ do ducto coletor cortical também levará ao aumento da secreção de $K^+$ e hipopotassemia. A hipopotassemia aumenta a capacidade de reabsorção proximal de $HCO_3^-$, opondo-se, assim, ao efeito da expansão de volume, de modo que a liberação distal de $HCO_3^-$ diminui. A secreção distal de $H^+$ mais alta que o normal titula os tampões urinários; portanto, mais $HCO_3^-$ é formado e a alcalose piora. As alcaloses metabólicas nas síndromes hipermineralocorticoides são sustentadas pela hipopotassemia.

## Alcalose metabólica de origem não renal associada ao volume normal ou expandido

Se um paciente alcalótico não estiver hipoclorêmico, a eletroneutralidade deve ser mantida pela depleção de um ânion alternativo ou por uma concentração excessiva de um cátion. Um exemplo de alcalose metabólica associada à depleção de um ânion não clorado é a alcalose hipoproteinêmica, com hipoalbuminemia e um pequeno hiato aniônico. O equilíbrio do cloreto mantém-se normal e o cloreto aparece na urina.

A alcalose também pode resultar da adição de sais alcalinos de ânions orgânicos. A resposta normal à ingestão de $NaHCO_3$ é a rápida alcalinização urinária em razão de um limiar inalterado para a reabsorção de $HCO_3^-$. No entanto, um excesso acentuado de $HCO_3^-$, como pode ser administrado na tentativa de alcalinizar a urina de um paciente, expande o volume e causa alcalemia, especialmente na presença de depleção de volume ou baixa filtração glomerular. A síndrome do leite-álcali, geralmente observada quando pacientes com insuficiência renal ingerem

leite ou antiácidos de cálcio, está associada a hipercalcemia, alcalemia e concentração normal de cloreto.

Outras situações nas quais a ingestão de sais alcalinos resulta em alcalose metabólica incluem infusão de grandes quantidades de sais de sódio de compostos orgânicos metabolizáveis, como acetato, citrato, lactato ou bicarbonato; hiperalimentação com sais de acetato; diálise peritoneal crônica com dialisato de acetato ou lactato; e transfusões excessivas ou plasmaférese, nas quais grandes quantidades de citrato, usado como anticoagulante, são administradas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A alcalose metabólica leve até um pH de 7,50 geralmente é assintomática. Quando o pH ultrapassa 7,55, entretanto, a própria alcalose e a hipoventilação compensatória estão frequentemente associadas à encefalopatia metabólica. Os sintomas incluem confusão, obnubilação, delírio e coma. O limiar de convulsão encontra-se reduzido; tetania, parestesias, cãibras musculares e outros sintomas que refletem baixo cálcio são observados. Em pacientes com hipocalcemia, esses sinais podem ser vistos em valores de pH acima de 7,45. Outros achados incluem taquiarritmias cardíacas e hipotensão. A produção de lactato aumenta como resultado do aumento da glicólise anaeróbica.

## DIAGNÓSTICO

No diagnóstico da causa da alcalose metabólica, é importante distinguir se a condição é responsiva ou não ao cloreto. A alcalose metabólica geralmente é dividida em duas categorias com base em sua capacidade de resposta ao cloreto (ver Tabela 110.2). A alcalose metabólica responsiva ao cloreto está associada ao líquido extracelular e depleção de cloreto e é observada em casos de perda de líquido gástrico e uso de diuréticos. Um indício diagnóstico vem dos eletrólitos séricos. O $HCO_3^-$ está aumentado com queda correspondente do cloreto sérico (alcalose hipoclorêmica). Alcalose metabólica que não responde ao cloreto é observada em pacientes com expansão do líquido extracelular em condições como aldosteronismo primário e hipopotassemia. A entrada de íons hidrogênio nas células

também pode levar à alcalose metabólica em pacientes com hipopotassemia.

Vômito, aspiração nasogástrica e diarreia geralmente são fontes óbvias de alcalose metabólica. No entanto, a síndrome de Zollinger-Ellison (ver Capítulo 219), os adenomas vilosos (ver Capítulo 184) e os VIPomas (ver Capítulo 219) são mais difíceis de diagnosticar, a menos que o índice de suspeita seja alto.

Pacientes que apresentam alcalose metabólica hipopotassêmica (Figura 110.3) com pressão arterial normal ou baixa e concentrações de cloreto urinário acima de 25 mEq/ℓ podem estar ingerindo diuréticos como furosemida ou tiazidas secretamente; o rastreamento toxicológico consegue detectar o diurético. Se o rastreamento for negativo, a síndrome de Bartter ou Gitelman (ver Capítulo 119) deve ser considerada. A síndrome de Bartter é menos comum, geralmente mais grave e se apresenta em pacientes jovens. Hipercalciúria sugere síndrome de Bartter, enquanto hipocalciúria e hipomagnesemia sugerem síndrome de Gitelman.

As causas específicas de alcalose renal com expansão de volume e hipertensão arterial podem ser classificadas de acordo com os níveis de renina e aldosterona. Aumentos primários na renina com aumentos secundários na aldosterona podem ser observados em pacientes com estenose unilateral da artéria renal (ver Capítulo 116), tumores renais secretores de renina (ver Capítulo 70) e hipertensão arterial maligna (ver Capítulo 70). Níveis baixos de renina e elevados de aldosterona são característicos do hiperaldosteronismo primário resultante de hiperplasia ou adenoma suprarrenal (ver Capítulo 214). A ativação do cortisol de receptores de mineralocorticoides normalmente é limitada por sua conversão em cortisona inativa pela enzima intracelular 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2. No entanto, um alto nível de cortisol com expansão de volume é observado em hipercortisolismo e tumores secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ver Capítulo 214). A inibição dessa enzima também resultará em níveis baixos de renina, níveis baixos de aldosterona e alcalose hipopotassêmica. Ambas as mutações genéticas (a síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide) e um consumo excessivo de ácido glicirrízico encontrado no alcaçuz e no anis são as causas desse bloqueio enzimático. Outra causa de hipertensão arterial

sistêmica com alcalose hipopotassêmica, mas com baixos níveis de renina e aldosterona, é a síndrome de Liddle (ver Capítulo 119), na qual mutação ativadora no canal de sódio do ducto coletor cortical (ENaC) leva ao aumento da reabsorção de $Na^+$.

A alcalose metabólica também pode ocorrer sem expansão de volume quando um ânion não reabsorvível é apresentado ao lúmen do ducto coletor cortical. Nitratos, sulfatos e certos antibióticos, como nafcilina, carbenicilina e ticarcilina, forçam a secreção de $K^+$ e $H^+$ conforme o $Na^+$ é reabsorvido. A administração tópica de nitrato de prata em vítimas de queimaduras pode resultar em alcalose.

## TRATAMENTO

Em *pacientes responsivos ao cloreto* (ver Tabela 110.2), o tratamento tem como objetivo aumentar a excreção urinária de bicarbonato. Em pacientes com alcalose leve a moderada, liberar a ingestão de sal e administrar cloreto de potássio é eficaz para aumentar a excreção renal de $HCO_3^-$. É provável que o déficit de $K^+$ seja de pelo menos 100 mEq para cada diminuição de 1 mEq/ℓ no potássio sérico. A menos que também haja a reposição de cloreto de potássio, a melhora na filtração e na reabsorção proximal resultará em grave perda de potássio conforme a bicarbonatúria se desenvolve e os efeitos da aldosterona permanecem. Além disso, a resolução completa da alcalose não ocorrerá até que o $K^+$ esteja normalizado. Em um paciente com insuficiência renal e vômitos, a elevação do $HCO_3^-$ pode ser mais grave devido à filtração deficiente de $HCO_3^-$. Em casos de expansão de volume e alcalose, a acetazolamida pode ser administrada com cautela enquanto se monitora seu potencial de perda de $K^+$. Se este agente não funcionar, soluções diluídas de HCl (HCl 0,1 N) podem ser administradas com cautela. A quantidade de $H^+$, em miliequivalentes, a ser administrada pode ser calculada como o produto da alteração desejada na concentração de $HCO_3^-$ sérico (mEq/ℓ) × 0,5 do peso corporal em quilogramas (kg). É provável que esse cálculo superestime a

quantidade de ácido necessária para a correção; portanto, não mais do que um terço da quantidade deve ser administrada antes de recalcular para evitar acidose metabólica. A correção completa de $HCO_3^-$ não deve ser o objetivo. Na ausência de insuficiência renal, a acetazolamida intravenosa (250 a 500 mg a cada 8 horas) pode ser eficaz, mas pode aumentar muito as perdas de $K^+$.

*Pacientes não responsivos ao cloreto* (ver Tabela 110.2) incluem aqueles com excesso de mineralocorticoide. Nesses pacientes, a alcalose metabólica pode ser diminuída pela reposição de potássio ou pelo bloqueio da reabsorção do $Na^+$ com antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, começando com 25 mg VO, ou amilorida, começando com 5 mg VO. A indometacina trata com eficácia a síndrome de Bartter (ver Capítulo 119) ao interferir com a prostaglandina $E_2$ para possibilitar maior reabsorção de NaCl no segmento espesso do ramo ascendente. As síndromes de Gitelman e Bartter são mais bem tratadas com combinações de cloreto de potássio, um diurético poupador de potássio e magnésio, se necessário.

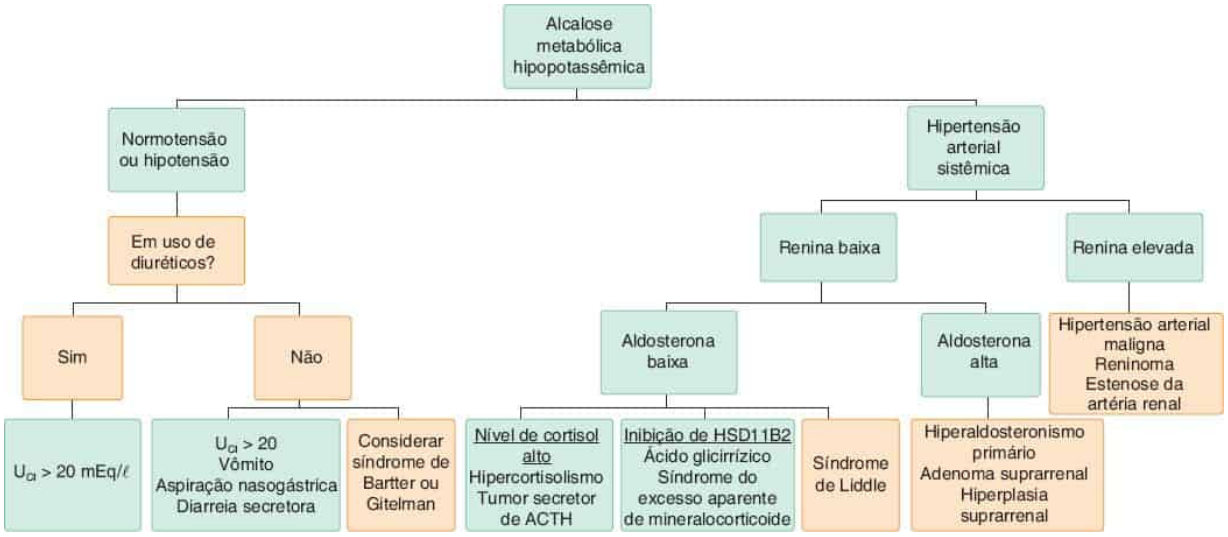


**FIGURA 110.3 Avaliação do paciente com alcalose metabólica hipopotassêmica.** ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; HSD11B2 = 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2.

## ACIDOSE RESPIRATÓRIA

A acidose respiratória caracteriza-se pela elevação primária na $P_{CO_2}$ refletida pela redução do pH arterial com elevação variável da concentração de $HCO_3^-$. É mais frequentemente causada pela diminuição na ventilação alveolar devido a doença pulmonar (ver Capítulo 96), fadiga dos músculos respiratórios, anormalidades musculoesqueléticas da parede torácica ou anormalidades no controle ventilatório (ver Capítulo 80).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os achados clínicos na acidose respiratória estão relacionados ao grau e à duração da acidose respiratória e à hipoxemia. A elevação abrupta da $P_{CO_2}$ pode causar confusão, ansiedade, psicose, asterixe, convulsões e espasmos mioclônicos, com depressão progressiva do sensório e coma em $P_{CO_2}$ arterial superior a 60 mmHg (narcose por $CO_2$). A hipercapnia, que aumenta o fluxo e o volume sanguíneo cerebral, pode levar a sintomas e sinais de pressão intracraniana (PIC) elevada, incluindo cefaleias e papiledema. Outros achados na acidose respiratória aguda incluem sinais de liberação de catecolaminas, como rubor da pele, diaforese e aumento da contratilidade e débito cardíacos. Os sintomas de hipercapnia crônica incluem fadiga, letargia e confusão, além dos achados vistos na hipercapnia aguda. A evolução lenta de muitas dessas doenças possibilita compensação renal adequada, aumentando a excreção de íon hidrogênio como amônio e gerando e reabsorvendo bicarbonato para restaurar o pH sistêmico aos valores normais. Este processo compensatório atinge seu máximo até 3 a 5 dias após o início da acidose respiratória. Retenção crônica de $NaHCO_3$ e edema geralmente acompanham a acidose respiratória crônica.

## DIAGNÓSTICO

Os distúrbios que causam acidose respiratória incluem efeitos centrais de medicamentos, acidente vascular encefálico (AVE) e infecção; obstrução das vias respiratórias; processos parenquimatosos primários, como doença pulmonar obstrutiva crônica (ver Capítulo 82) e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) (ver Capítulo 96); distúrbios da ventilação (ver

Capítulo 80); e doenças neuromusculares, como miastenia *gravis* (ver Capítulo 394) e distrofias musculares (ver Capítulo 393). A hipercapnia permissiva tem sido usada clinicamente em pacientes com SDRA para limitar o dano pulmonar secundário à ventilação mecânica (ver Capítulo 97).

## TRATAMENTO

O tratamento da acidose respiratória crônica e da acidose respiratória aguda visa basicamente corrigir a causa subjacente e garantir ventilação adequada. Na acidose respiratória aguda, medidas para aliviar a hipoxemia e a acidemia graves devem ser instituídas imediatamente, incluindo intubação e ventilação mecânica assistida (ver Capítulo 97), se necessário. Pacientes em coma mixedematoso precisam de reposição de hormônios tireoidianos (ver Capítulo 213).

Nos pacientes com acidose respiratória crônica compensada, a correção rápida e completa da hipercapnia pode resultar em alcalose metabólica pós-hipercapnia. Os pacientes com hipercapnia e hipoxemia crônicas devem receber o oxigênio necessário, mesmo que sua $P_{CO_2}$ se eleve. O aumento não é necessariamente devido à perda do impulso hipóxico para ventilação, mas pode ser devido à liberação de $CO_2$ da hemoglobina na presença de oxigênio ou porque a dilatação arteriolar pulmonar induzida por oxigênio aumenta a perfusão para alvéolos mal ventilados. Pacientes em recuperação de acidose respiratória aguda imposta ao quadro crônico devem ser monitorados cuidadosamente para corrigir hipopotassemia, hipocloremia e hipovolemia para que possa ocorrer excreção renal adequada de bicarbonato.

O tratamento com bicarbonato não é indicado para acidose respiratória, a menos que o pH caia para menos de 7,0 e o paciente esteja prestes a ser intubado. Bicarbonato é útil em pacientes com insuficiência renal (ver Capítulo 121), nos quais a excreção compensatória adequada de ácido não pode ocorrer.

## ALCALOSE RESPIRATÓRIA

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Na alcalose respiratória, a diminuição primária da $P_{CO_2}$ reflete-se no aumento do pH arterial e na redução variável da concentração plasmática de bicarbonato. A causa mais comum é a hiperventilação alveolar, e não a subprodução de $CO_2$.

A hipocapnia aguda resulta em elevação inicial do pH do LCS e do ambiente intracelular do cérebro. No entanto, esse aumento é rapidamente compensado pela diminuição nos níveis de bicarbonato. Na alcalose respiratória aguda, um dos principais mecanismos dessa redução no bicarbonato parece ser a geração de lactato como resultado da vasoconstrição, hipoxia e aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. A combinação de aumento da demanda de oxigênio e diminuição da oferta de oxigênio pode contribuir para resultados clínicos adversos na alcalose hipocápnica.

O fluxo sanguíneo cerebral é significativamente diminuído pela hipocapnia, que é um potente vasoconstritor. Como na acidose respiratória, o SNC é imediatamente afetado em razão da permeabilidade da barreira hematencefálica ao $CO_2$. Além disso, como na acidose respiratória, o LCS e o pH intracelular mostram uma resposta inicial de curta duração que é paralela ao aumento sistêmico do pH.

A compensação renal para hipocapnia persistente completa-se em 36 a 72 horas. O mecanismo baseia-se principalmente na redução efetiva da excreção de íons hidrogênio do rim, que é realizada em grande parte pela diminuição da excreção de amônio e ácido titulável. O limiar de excreção de bicarbonato também fica reduzido e a bicarbonatúria se desenvolve. Como resultado, os níveis sistêmicos de bicarbonato diminuem e o pH arterial retorna aos valores normais.

A exposição aguda a grandes altitudes (ver Capítulo 88) resulta em hiperventilação induzida por hipoxia. A compensação demora vários dias e é caracterizada por aumento gradual na hiperventilação, diminuição constante de $P_{CO_2}$ e recuperação da $P_{O_2}$. O efeito do estímulo hipóxico para

ventilar é inicialmente modulado pelos efeitos da alcalose, tanto periférica quanto centralmente. No entanto, à medida que o $HCO_3^-$ é reduzido no LCS, a inibição do estímulo central para ventilar diminui. Assim que um equilíbrio dinâmico é alcançado, o impulso ventilatório é determinado pelos efeitos da hipoxemia e alcalemia nos quimiorreceptores periféricos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da alcalose respiratória dependem do grau e da duração da condição, mas são principalmente as do distúrbio subjacente. A hipocapnia crônica não parece estar associada a nenhum sintoma clínico significativo.

Os sintomas de hipocapnia aguda com $P_{CO_2}$ abaixo de 30 mmHg são amplamente atribuíveis à alcalemia e incluem tontura, parestesias periorais ou nas extremidades, confusão, asterixe, hipotensão, convulsões e coma. Estes podem estar relacionados a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral ou redução do cálcio livre porque a alcalose aumenta a fração ligada às proteínas do cálcio. Falta de ar e dor na parede torácica, que frequentemente acompanham a hiperventilação em razão da dor ou ansiedade, não parecem estar relacionadas à hipocapnia.

## DIAGNÓSTICO

Hiperventilação alveolar levando à alcalose respiratória é observada com hipoxemia por doença pulmonar (ver Capítulo 77), insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), grandes altitudes (ver Capítulo 88) ou anemia. A ventilação mecânica (ver Capítulo 97) também é uma causa comum de alcalose respiratória.

Outra causa comum de alcalose respiratória é a estimulação primária do quimiorreceptor central, conforme visto em sepse (ver Capítulo 100), cirrose hepática (ver Capítulo 144), intoxicação por salicilato (ver Capítulos 76 e 102), correção de acidose metabólica, hipertermia (ver Capítulo 101), e gravidez, bem como hiperventilação cortical por ansiedade e dor. Nessas situações, os sinais centrais substituem os quimiorreceptores periféricos até que o estímulo primário seja removido.

As doenças neurológicas primárias que podem estimular a hiperventilação alveolar incluem AVE agudo, infecção, traumatismo e tumores. Dois padrões de respiração são vistos: hiperventilação central e respiração de Cheyne-Stokes (ver Capítulo 80). A hiperventilação central, que está associada a lesões no nível pontomesencefálico, é regular, mas com aumento da taxa e do volume corrente. A respiração de Cheyne Stokes, que é caracterizada por períodos de hiperventilação alternados com apneia, é observada em pacientes com lesões corticais e pontinas superiores bilaterais e em pacientes com insuficiência cardíaca.

## TRATAMENTO

O tratamento da alcalose respiratória deve abordar a causa subjacente do distúrbio. A síndrome de hiperventilação é um diagnóstico de exclusão, mas os pacientes que apresentam sintomas, como tetania e síncope, e que não apresentam causas mais graves de hiperventilação, podem ser tratados com máscara respiratória. A hipofosfatemia pode ser observada nesses pacientes, mas geralmente melhora com o tratamento da alcalose. Pacientes com alcalose respiratória associada ao mal da montanha podem ser pré-tratados com acetazolamida para induzir acidose metabólica, evitando, assim, elevações extremas do pH (ver Capítulo 88).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2012;35:540-547.

A2. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:31-40.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Chen W, Abramowitz MK. Epidemiology of acid-base derangements in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:280-288.
2. Ring T, Nielsen S. Whole body acid-base modeling revisited. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312:F647-F653.
3. Weiner ID, Verlander JW. Ammonia transporters and their role in acid-base balance. *Physiol Rev*. 2017;97:465-494.
4. Seifter JL, Chang HY. Disorders of acid-base balance: new perspectives. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;2:170-186.
5. Berend K. Diagnostic use of base excess in acid-base disorders. *N Engl J Med*. 2018;378:1419-1428.
6. Liamis G, Filippatos TD, Liontos A, et al. Serum osmolal gap in clinical practice: usefulness and limitations. *Postgrad Med*. 2017;129:456-459.
7. Wesson DE, Pruszynski J, Cai W, et al. Acid retention with reduced glomerular filtration rate increases urine biomarkers of kidney and bone injury. *Kidney Int*. 2017;91:914-927.
8. Nagami GT, Hamm LL. Regulation of acid-base balance in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:274-279.
9. Goraya N, Wesson DE. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:267-277.
10. Goraya N, Wesson DE. Management of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:298-304.

10b. Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney Int.* 2020;97:75-88.

10c. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:582-589.
11. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372:546-554.
12. Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2017;91:1243-1255.
13. Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2018;31:511-522.
14. Alexander RT, Bitzan M. Renal tubular acidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:135-157.
14b. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal tubular acidosis and management strategies: a narrative review. *Adv Ther.* 2021;38:949-968.

**Um jovem paciente com diabetes melito tipo 1 e função renal normal apresenta doença febril e glicemia de 345 mg/dℓ. O pH arterial é 7,30 e a $PCO_2$ é 30 mmHg. Os valores laboratoriais séricos incluem 135 mEq/ℓ de sódio; potássio 5,5 mEq/ℓ; cloreto 110 mEq/ℓ; bicarbonato 15 mEq/ℓ. O sódio urinário é 50 mEq/ℓ; potássio urinário 50 mEq/ℓ e cloreto urinário, 20 mEq/ℓ. O pH da urina é 5,0. Glicose na urina 2+. Qual das seguintes afirmações é mais provavelmente verdadeira?**

- A. O paciente apresenta cetoacidose diabética.
- B. O paciente apresenta acidose tubular renal proximal.

C. O paciente apresenta excesso de potássio corporal total.

D. Existe bicarbonatúria.

E. O hiato aniônico sérico normal está errado.

Concluir questão

**Mulher de 36 anos retorna de uma viagem ao exterior com gastrenterite e apresenta $Na^+$ urinário = 34 mEq/ℓ, $K^+$ urinário = 41 mEq/ℓ e $Cl^-$ urinário = 6 mEq/ℓ. Qual das seguintes afirmações tem mais probabilidade de estar correta?**

A. Ela apresenta acidose metabólica grave causada pela diarreia.

B. Ela apresenta acidose metabólica por diarreia e bicarbonatúria por acidose tubular renal não suspeitada.

C. Ela tem acidose por diarreia, mas obrigatoriamente apresenta alcalose metabólica mais significativa por causa do vômito. Seu sangue está alcalêmico.

D. Ela não vomitou, mas apresenta alcalose metabólica por cloridorreia congênita.

E. $NH_4^+$ urinário obrigatoriamente está muito alto.

Concluir questão

111

# DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO E DO FÓSFORO

ALAN S. L. YU

## METABOLISMO DO MAGNÉSIO

O magnésio é um importante componente mineral do esqueleto ósseo, um cofator para muitas enzimas metabólicas e um regulador de canais iônicos e transportadores em tecidos excitáveis.[1,2]

## METABOLISMO NORMAL DE MAGNÉSIO

A maior parte do magnésio corporal total é intracelular ou ósseo, com apenas 1% no líquido extracelular (LEC). A concentração normal de magnésio sérico varia de 1,8 a 2,3 mg/dℓ (1,5 a 1,9 mEq/ℓ). A ingestão média diária de magnésio é de 300 mg, cujas principais fontes são vegetais verdes, nozes, cereais integrais, leite e frutos do mar. O magnésio é absorvido principalmente no jejuno e íleo. No rim, 70 a 80% do magnésio sérico são filtrados nos glomérulos; boa parte é reabsorvida ao longo do comprimento do túbulo, principalmente no segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle. Em estados de deficiência ou excesso de magnésio, a reabsorção do túbulo renal é rigidamente regulada para que a excreção de magnésio seja ajustada de acordo.[2b]

## DEFICIÊNCIA DE MAGNÉSIO

### BIOPATOLOGIA

A deficiência de magnésio geralmente é detectada quando a hipomagnesemia se torna evidente. No entanto, como o magnésio é

armazenado principalmente nas células, pode ocorrer depleção substancial do magnésio corporal total antes que os níveis séricos de magnésio reduzam consideravelmente.

A deficiência de magnésio pode ser consequente a deficiência nutricional, má absorção intestinal, redistribuição para os ossos ou perdas por via cutânea, gastrintestinal inferior ou renal (Tabela 111.1). A dose diária recomendada de magnésio é de 420 mg para homens e 320 mg para mulheres. Aproximadamente 25% dos alcoólatras apresentam hipomagnesemia crônica decorrente da combinação de ingestão nutricional deficiente e aumento da perda renal. A deficiência de magnésio pode ocorrer, raramente, na desnutrição proteico-calórica e pode estar associada à hipomagnesemia aguda durante a realimentação em razão da rápida absorção celular de magnésio. A má absorção de gordura em condições como doença celíaca, doença de Crohn e ressecção do intestino delgado causa deficiência de magnésio porque os ácidos graxos livres se acumulam no lúmen intestinal, onde se combinam ao magnésio formando saponificações insolúveis. Os inibidores da bomba de prótons também podem causar hipomagnesemia, principalmente em pacientes que usam diuréticos concomitantemente. Acredita-se que isso ocorra pela inibição da absorção intestinal. As secreções da parte inferior do tubo GI são ricas em magnésio; portanto, a diarreia de origem colônica é uma causa comum de hipomagnesemia. O suor contém teores significativos de magnésio e pode ocorrer hipomagnesemia transitória após exercícios intensos e prolongados, como corridas de maratona. O magnésio também é perdido nas superfícies da pele queimada e 40% dos pacientes com queimaduras graves (ver Capítulo 103) apresentam hipomagnesemia.

| Tabela 111.1 | Causas de deficiência de magnésio. |
|---|---|
| Deficiência nutricional | |
| Alcoolismo* | |
| Desnutrição | |
| Síndrome de realimentação | |

Má absorção intestinal*

Inibidores da bomba de prótons

Perdas gastrintestinais menores

- Diarreia colônica*
- Fístula intestinal
- Abuso de laxante

Perdas cutâneas

- Queimaduras*
- Sudorese induzida por exercício

Redistribuição para o osso

- Síndrome do osso faminto

Perdas renais

- Poliúria (incluindo diabetes melito)*
- Expansão volêmica
- Hiperaldosteronismo
- Síndromes de Bartter e Gitelman
- Hipercalcemia
- Diuréticos de alça e tiazídicos*
- Nefrotoxinas (cisplatina, anfotericina, aminoglicosídeos, pentamidina, ciclosporina)*

Anticorpos monoclonais de fator de crescimento epidérmico (cetuximabe, panitumumabe)*

*Causas comuns.

Em pacientes com hiperparatireoidismo grave (ver Capítulo 232) e alta remodelação óssea, o sequestro contínuo de minerais nos ossos pode continuar após a paratireoidectomia causando hipocalcemia transitória, hipomagnesemia e hipofosfatemia. As perdas renais de magnésio podem ocorrer na fase de recuperação da necrose tubular aguda ou obstrução do

sistema urinário. A hipomagnesemia é comum no diabetes melito (ver Capítulo 216), no qual se pensa ser decorrente de uma combinação de má absorção intestinal, diurese osmótica e diminuição da reabsorção do túbulo renal. A inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente espesso de Henle por diuréticos de alça e no túbulo contorcido distal por diuréticos tiazídicos inibe a reabsorção tubular de magnésio e leva à perda urinária de magnésio. As toxinas tubulares que são causas comuns de perda renal de magnésio incluem cisplatina, carboplatina, anfotericina B e aminoglicosídeos, que frequentemente estão associados à hipopotassemia e raramente à acidose do túbulo renal, bem como inibidores da calcineurina, como ciclosporina e tacrolimo, que também causam hiperpotassemia. Os anticorpos contra o receptor do fator de crescimento epidérmico, como cetuximabe e panitumumabe, que são usados para tratar câncer colorretal metastático, infrarregulam um canal de magnésio do túbulo distal e causam hipomagnesemia grave isolada.

A hipomagnesemia hereditária geralmente é causada pela perda renal de magnésio e pode ser subdividida em três tipos principais, dependendo da coexistência de outros distúrbios eletrolíticos: síndromes de Bartter[2c] e Gitelman, que estão associadas a perda renal de sal e alcalose metabólica hipopotassêmica; hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose; e hipomagnesemia isolada, geralmente associada à hipocalcemia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Hipomagnesemia leve a moderada ou deficiência de magnésio frequentemente é assintomática. As manifestações de excitabilidade neuronal aumentada são os sintomas mais comuns, incluindo parestesias, tetania e convulsões. Eles podem estar associados ao sinal de Chvostek (espasmos dos músculos da bochecha em resposta ao toque no nervo facial na frente da orelha) ou sinal de Trousseau (espasmo carpal induzido pela compressão do braço com um torniquete ou braçadeira de esfigmomanômetro). Os distúrbios cardíacos variam de anormalidades eletrocardiográficas leves (alterações inespecíficas da onda T, ondas U,

intervalo QT prolongado e alternância de repolarização) a taquicardia ventricular, *torsades de pointes* e fibrilação ventricular (ver Capítulo 59).

A hipopotassemia coexistente é muito comum por dois motivos: muitas das causas da hipomagnesemia também são causas da perda de potássio, e a própria hipomagnesemia causa perda renal de potássio. A hipomagnesemia grave também prejudica a secreção de paratormônio (PTH) e induz resistência tecidual às suas ações, levando à hipocalcemia.

## DIAGNÓSTICO

A causa da deficiência de magnésio costuma ser óbvia pela história. Em casos de diagnóstico difícil, uma amostra de urina aleatória deve ser coletada e a excreção fracionada de magnésio ($EF_{Mg}$), determinada.

$$EF_{Mg} = \frac{\text{Magnésio urinário} \times \text{Creatinina sérica}}{0{,}7 \times \text{Magnésio sérico} \times \text{Creatinina urinária}}$$

Com a perda extrarrenal de magnésio (geralmente diarreia, má absorção ou abuso de laxante), a $EF_{Mg}$ é adequadamente suprimida (< 4%). Níveis mais elevados de $EF_{Mg}$ indicam perda renal de magnésio, geralmente secundária ao uso de diuréticos ou um dos distúrbios familiares de perda de magnésio.

## TRATAMENTO

Não está claro se hipomagnesemia leve assintomática precisa ser tratada.[3] A reposição de magnésio é recomendada em pacientes hipomagnesêmicos se eles estiverem sintomáticos, apresentarem distúrbios cardíacos ou convulsivos subjacentes, exibirem hipocalcemia ou hipopotassemia grave simultânea ou apresentarem hipomagnesemia grave (< 1,4 mg/dℓ). Em casos leves ou ambulatoriais, sais de magnésio orais, como óxido de magnésio (250 a 500 mg, 4 vezes/dia), podem ser usados para reposição, mas essas substâncias frequentemente causam diarreia, especialmente em altas doses. No ambiente hospitalar,

sulfato de magnésio intravenoso (1 a 2 g a cada 6 horas) pode ser usado para reposição. Como a redistribuição do magnésio dos compartimentos extracelular para os intracelulares é relativamente lenta, a concentração de magnésio sérico pode se normalizar antes que as reservas de magnésio corporal total estejam plenamente recompostas. Portanto, é prudente continuar com o magnésio por via intravenosa (IV) por mais 1 a 2 dias após a restauração da normomagnesemia. Em pacientes com função renal normal, qualquer excesso de magnésio é simplesmente excretado por via renal. Os efeitos adversos da administração IV de magnésio são decorrentes principalmente da hipermagnesemia transitória e incluem rubor, hipotensão e paralisia flácida. A amilorida (10 a 20 mg VO, 1 vez/dia) anula a perda renal de magnésio em alguns pacientes com esse problema, mas o mecanismo não é conhecido.

## PROGNÓSTICO

Pacientes hospitalizados com hipomagnesemia apresentam maior tempo de internação e maior mortalidade, presumivelmente por ser um marcador de doença mais grave. Níveis muito baixos de magnésio sérico (< 0,7 mmol/ℓ) também estão associados a um aumento de cerca de 35% da taxa de mortalidade por todas as causas.[4] Em pacientes com deficiência de magnésio de causa autolimitada, a reposição é facilmente realizada. No entanto, em pacientes com perda persistente de magnésio, como na síndrome de Gitelman (ver Capítulo 119), pode ser difícil acompanhar as perdas contínuas com a terapia oral. Felizmente, esses indivíduos tendem a se adaptar à hipomagnesemia crônica e a tolerá-la muito bem.

## HIPERMAGNESEMIA

A hipermagnesemia transitória pode ocorrer em pacientes que receberam grandes doses de magnésio intravenoso, por exemplo, no quadro de pré-eclâmpsia. Também já foi descrita em indivíduos que fazem uso de grandes doses de antiácidos ou catárticos que contenham magnésio, sobretudo em

situações em que a absorção intestinal é aumentada, como doença inflamatória intestinal e obstrução intestinal. No entanto, o rim apresenta uma capacidade muito grande de excretar o excesso de magnésio. Assim, hipermagnesemia persistente é observada quase exclusivamente em pacientes com insuficiência renal crônica (ver Capítulo 121), que também estejam recebendo doses excessivas de magnésio na forma de antiácidos, catárticos ou enemas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A intoxicação por magnésio é uma condição séria e potencialmente fatal. A hipermagnesemia leve (nível sérico de magnésio > 4 a 6 mg/dℓ) causa hipotensão, náuseas, vômitos, rubor facial, retenção urinária e íleo paralítico. Acima dos níveis séricos de 8 a 12 mg/dℓ, pode ocorrer paralisia flácida da musculatura esquelética e hiporreflexia, juntamente com bradiarritmias, depressão respiratória, coma e parada cardíaca. Um hiato aniônico sérico baixo ou mesmo negativo pode ser observado ocasionalmente.

### TRATAMENTO

A hipermagnesemia leve em um paciente com boa função renal geralmente não demanda tratamento porque a depuração renal é rápida e a meia-vida sérica normal do magnésio é de aproximadamente 1 dia. Em caso de toxicidade grave, os efeitos do magnésio podem ser temporariamente antagonizados pela administração IV de sais de cálcio (5 a 10 mℓ de cloreto de cálcio a 10%). A excreção renal de magnésio pode ser aumentada pela administração de furosemida (20 a 40 mg a cada 4 horas) juntamente com uma infusão de solução salina (NaCl a 0,9% a 150 mℓ/h, titulada para repor as perdas urinárias). Em pacientes com insuficiência renal avançada, o método mais efetivo de remoção do magnésio é a hemodiálise.

## PROGNÓSTICO

A hipermagnesemia grave é potencialmente fatal. Graus menores de hipermagnesemia geralmente respondem bem ao tratamento, contudo, hipermagnesemia por ocasião da internação está associada a taxa de mortalidade aumentada em 1 ano.[4b]

# METABOLISMO DO FÓSFORO

O fósforo desempenha muitas funções críticas. É o principal componente mineral do osso, dos fosfolipídios das membranas celulares e dos ácidos nucleicos. O fósforo forma ligações de fosfato de alta energia em compostos como trifosfato de adenosina (ATP), é ligado após a transcrição a proteínas como um sinal intracelular e atua como o principal tampão de pH no soro e na urina.

## Metabolismo normal de fósforo

Do conteúdo total de fósforo corporal, 85% estão nos ossos, 14% estão nos compartimentos intracelulares e apenas 1% está no líquido extracelular. A concentração normal de fósforo plasmático é de 3 a 4,5 mg/dℓ (1 a 1,5 mM). A ingestão diária de fósforo é de 800 a 1.500 mg. O fósforo é encontrado em muitos alimentos, incluindo laticínios, carnes e grãos e é absorvido no intestino delgado. Os rins excretam o excesso de fósforo, que é o principal mecanismo pelo qual o corpo regula o equilíbrio do fosfato extracelular. Noventa por cento do fosfato sérico são filtrados nos glomérulos, dos quais 80 a 97% são reabsorvidos ao longo do néfron, principalmente no túbulo proximal. O paratormônio (PTH) aumenta a excreção renal de fosfato ao inibir o cotransportador de sódio-fosfato no túbulo proximal, enquanto a vitamina D aumenta a absorção intestinal de fosfato.

# HIPOFOSFATEMIA

## BIOPATOLOGIA

A hipofosfatemia pode ser causada por ingestão diminuída, absorção intestinal prejudicada, redistribuição nas células ou ossos e perdas renais (Tabela 111.2). A depleção de fosfato é frequentemente observada no alcoolismo (ver Capítulo 30) em decorrência da ingestão de uma dieta rica em carboidratos e pobre em fosfato, bem como perda renal de fosfato. Os antiácidos que contêm cátions divalentes ligam-se ao fosfato no lúmen intestinal formando sais insolúveis, evitando, assim, sua absorção. A deficiência de vitamina D também leva à diminuição da absorção intestinal de fosfato e, portanto, à hipofosfatemia. A alcalose respiratória, mas não metabólica (ver Capítulo 110), pode causar hipofosfatemia transitória. Nesse distúrbio, o pH intracelular está aumentado, estimulando a glicólise, que esgota o *pool* de fosfato inorgânico intracelular e leva a deslocamento do fosfato para as células.

A insulina também é um forte estímulo para transferir o fosfato para as células. Pacientes com cetoacidose diabética (ver Capítulo 216) costumam ficar hiperfosfatêmicos em razão do deslocamento do fosfato para fora das células em condições insulinopênicas, mas o fosfato total do corpo está, na verdade, esgotado como resultado das perdas urinárias. O tratamento subsequente com insulina pode revelar hipofosfatemia grave. Do mesmo modo, em pacientes desnutridos (ver Capítulo 203), cujas reservas corporais totais de fosfato estejam depletadas, a realimentação IV excessiva com soluções ricas em carboidratos pode estimular a liberação de insulina e causar hipofosfatemia aguda. Os inibidores da tirosinoquinase imatinibe, sorafenibe e nilotinibe, que são usados no tratamento de vários cânceres (ver Capítulos 169 e 175), podem causar hipofosfatemia profunda, que parece ser decorrente da inibição da reabsorção óssea ou de uma síndrome de Fanconi parcial.

| Tabela 111.2 | Causas de hipofosfatemia. |
|---|---|
| Deficiência nutricional | |
| Alcoolismo* | |
| Absorção intestinal prejudicada | |

- Antiácidos
- Deficiência de vitamina D*

Redistribuição em células

- Alcalose respiratória*
- Insulina*
- Síndrome de realimentação
- Queimaduras*

Redistribuição no osso

- Síndrome do osso faminto

Inibidores da tirosinoquinase (imatinibe, sorafenibe, nilotinibe)

Perdas renais

- Hiperparatireoidismo*
- Tubulopatia renal
  - Síndrome de Fanconi
  - Medicamentos/substâncias químicas (pentamidina, foscarnete, acetazolamida, tolueno, superdosagem de paracetamol)
- Síndrome do excesso de fosfatonina
  - Osteomalacia oncogênica
  - Raquitismo hipofosfatêmico familiar

Remoção extracorpórea

- Hemodiafiltração venovenosa contínua

*Causas comuns.

A perda renal de fosfato é geralmente decorrente de reabsorção deficiente de fosfato no túbulo proximal. No hiperparatireoidismo primário (ver Capítulo 232), a hipercalcemia está tipicamente associada à hipofosfatemia. A síndrome de Fanconi é uma doença tubular proximal generalizada caracterizada por hipofosfatemia em associação com

glicosúria, aminoacidúria, hipopotassemia e acidose tubular renal (ATR) do tipo II; pode ser causada por vários distúrbios metabólicos hereditários, mieloma múltiplo (ver Capítulo 178), intoxicação por metais pesados (ver Capítulo 19), terapia com ferro intravenoso (ver Capítulo 150)[5] e medicamentos como ifosfamida, cidofovir e tenofovir. A fosfatúria também pode ocorrer com diuréticos, particularmente inibidores da anidrase carbônica, e com agentes antimicrobianos, como pentamidina e foscarnete.

A osteomalacia oncogênica é uma síndrome paraneoplásica (ver Capítulos 169 e 231) associada principalmente a tumores mesenquimais que secretam uma variedade de fatores fosfatúricos conhecidos coletivamente como fosfatoninas. Um fenótipo semelhante é encontrado no raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante ligado ao X; esses distúrbios hereditários são caracterizados por aumento em uma fosfatonina circulante chamada fator de crescimento de fibroblasto-23. As fosfatoninas inibem a reabsorção tubular de fosfato renal e a 1-alfa-hidroxilação de 25-hidroxicolecalciferol, levando, assim, a hipofosfatemia, raquitismo ou osteomalacia (ver Capítulo 231) e níveis séricos inadequadamente baixos de 1,25-di-hidroxicolecalciferol.[5b] Por fim, pacientes em terapia de reposição renal em virtude da hemodiafiltração venovenosa contínua frequentemente apresentam deficiência de fosfato e necessitam de reposição contínua.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As complicações clínicas, que geralmente são observadas apenas com hipofosfatemia grave (< 1 mg/dℓ), são consideradas em razão da ruptura da composição da membrana celular, depleção de ATP (que afeta particularmente os tecidos que consomem muita energia, como os músculos esquelético e cardíaco) e depleção de 2,3-difosfoglicerato em eritrócitos, que prejudicam o fornecimento de oxigênio aos tecidos. As manifestações de hipofosfatemia grave incluem encefalopatia, cardiomiopatia dilatada, fraqueza muscular generalizada que pode causar insuficiência respiratória, rabdomiólise e hemólise. A hipofosfatemia também prejudica a amoniagênese renal e reduz a disponibilidade de tampão urinário, prejudicando, assim, a excreção de ácido renal e desencadeando acidose

metabólica. A hipofosfatemia crônica leva a reabsorção óssea e osteomalacia.

## DIAGNÓSTICO

A causa da hipofosfatemia frequentemente é evidente na história e no exame físico. Caso contrário, a medição da excreção urinária de fosfato de 24 horas ou da excreção fracionada de fosfato ($EF_{PO4}$) em uma amostra pontual de urina costuma ser elucidativa.

$$EF_{PO_4} = \frac{\text{Fosfato urinário} \times \text{Creatinina sérica}}{\text{Fosfato sérico} \times \text{Creatinina urinária}}$$

No quadro de hipofosfatemia, a resposta normal do rim é reduzir a excreção urinária de fosfato para menos de 100 mg/dia ou reduzir $EF_{PO4}$ para menos de 5%. Valores mais altos sugerem uma das causas da perda renal de fosfato.

## TRATAMENTO

Pacientes com hipofosfatemia leve a moderada assintomática, reservas normais de fósforo corporal total e perdas mínimas contínuas de fósforo (p. ex., paciente com hipofosfatemia como resultado de alcalose respiratória aguda) não precisam de tratamento. O fosfato deve ser reposto em pacientes sintomáticos, com suspeita de reservas intracelulares de fósforo muito depletadas (pacientes desnutridos ou alcoólatras), com perdas gastrintestinais ou renais contínuas ou hipofosfatemia grave (< 1 mg/dℓ). A reposição oral pode ser realizada com sais de fosfato de sódio ou potássio (1 a 2 g/dia) ou com leite desnatado. A reposição IV de fósforo em uma dose de 0,16 a 0,64 mmol/kg durante 4 a 8 horas é recomendada para hipofosfatemia grave, mas é contraindicada para pacientes com insuficiência renal ou hipercalcemia. A hipofosfatemia em pacientes em hemodiafiltração venovenosa contínua pode ser melhorada pelo uso de dialisado contendo fosfato e soluções de reposição.[6] As

complicações da terapia com fosfato incluem hipocalcemia, calcificação metastática, hipotensão, insuficiência renal aguda e arritmias, bem como hipernatremia ou hiperpotassemia concomitante, dependendo de qual sal é administrado.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com hipofosfatemia responde bem ao tratamento.

# HIPERFOSFATEMIA

## BIOPATOLOGIA

Pseudo-hiperfosfatemia pode ocorrer em amostras de sangue hemolisadas ou hiperglobulinêmicas, como no mieloma múltiplo (ver Capítulo 178). A hiperfosfatemia verdadeira é causada pela ingestão excessiva de fosfato, aumento da absorção intestinal, redistribuição das reservas intracelulares ou diminuição da excreção renal (Tabela 111.3 e Figura 111.1). A reposição excessiva de fosfato pode obviamente causar hiperfosfatemia. O fósforo em alguns laxantes e enemas pode ser absorvido e causar hiperfosfatemia. A intoxicação por vitamina D ou seus análogos aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Condições associadas à lise celular maciça, como rabdomiólise (ver Capítulo 105) e síndrome de lise tumoral (ver Capítulo 169), liberam fosfato intracelular no líquido extracelular, onde pode ligar o cálcio e resultar em hipocalcemia (ver Capítulo 232). Os pacientes com cetoacidose diabética (ver Capítulo 216) costumam estar hiperfosfatêmicos na avaliação inicial em razão da redistribuição de fosfato para fora das células no estado de deficiência de insulina. A diminuição da excreção de fosfato é mais comumente causada por insuficiência renal aguda ou crônica (ver Capítulo 121). Com uma dieta normal, os níveis de fosfato sérico podem ser mantidos dentro da faixa normal até que a taxa de filtração glomerular caia para menos de 25 mℓ/min. No entanto, mesmo graus leves de insuficiência renal podem predispor à hiperfosfatemia se houver uma ingestão excessiva concomitante de compostos contendo fosfato, como os laxantes. Finalmente, como o paratormônio estimula a excreção de fosfato

no túbulo proximal, o hipoparatireoidismo primário (ver Capítulo 232) costuma estar associado a hiperfosfatemia leve junto com a hipocalcemia.[6b]

| Tabela 111.3 | Causas de hiperfosfatemia. |
|---|---|
| Ingestão de fosfato | |
| Reposição de fosfato | |
| Laxantes e enemas contendo fosfato* | |
| Aumento da absorção intestinal | |
| Intoxicação por vitamina D | |
| Redistribuição de reservas intracelulares | |
| Rabdomiólise* | |
| Síndrome de lise tumoral | |
| Cetoacidose diabética | |
| Excreção renal diminuída | |
| Insuficiência renal* | |
| Hipoparatireoidismo | |
| Pseudo-hipoparatireoidismo | |
| Calcinose tumoral familiar | |

*Causas comuns.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hiperfosfatemia aguda aumenta o risco de precipitação de fosfato de cálcio e a subsequente calcificação metastática dos tecidos moles, incluindo os rins, nos quais pode causar insuficiência renal aguda.[7] A hipocalcemia resultante (ver Capítulo 232) pode desencadear tetania, hipotensão, convulsões e arritmias cardíacas. Na hiperfosfatemia crônica da insuficiência renal crônica, os pacientes com concentração de fosfato sérico maior que 6,5 mg/dℓ apresentam maior taxa de mortalidade. A

hiperfosfatemia nesse quadro é um fator de risco para calcificação coronariana e outras calcificações vasculares, que está associada ao aumento da taxa de mortalidade.

## TRATAMENTO

A hiperfosfatemia aguda em um paciente assintomático com função renal normal geralmente normaliza espontaneamente conforme o excesso de fosfato é excretado. Em pacientes sintomáticos e naqueles com função renal comprometida, o fosfato deve ser removido por terapia extracorpórea. Em decorrência da baixa taxa de mobilização de fosfato das reservas intracelulares, a hemodiafiltração venovenosa contínua é consideravelmente mais efetiva do que a hemodiálise intermitente. A hiperfosfatemia crônica (ver Capítulo 121) pode ser controlada minimizando o aporte de fósforo na dieta[8] e administrando quelantes de fosfato orais, como sais de cálcio (p. ex., acetato de cálcio 1.334 mg em cada refeição), carbonato de lantânio (500 mg em cada refeição) ou sevelâmer (800 a 1.600 mg com cada refeição) (Tabela 111.4).[9] O hidróxido de alumínio (300 a 600 mg com as refeições) também é um quelante de fosfato muito efetivo, mas o uso prolongado leva ao acúmulo de alumínio e resulta em encefalopatia e osteomalacia. Os dados sugerem que os quelantes de fosfato[A1] não baseados em cálcio e especialmente sevelâmer[A2] reduzem a taxa de mortalidade por todas as causas em comparação com quelantes à base de cálcio em pacientes com doença renal crônica. Cinacalcete (30 a 180 mg/dia), um calcimimético usado em pacientes com insuficiência renal crônica para tratar o hiperparatireoidismo secundário, também reduz a concentração sérica de fosfato e o produto cálcio-fosfato, mas não reduz significativamente o risco de morte ou eventos cardiovasculares importantes.

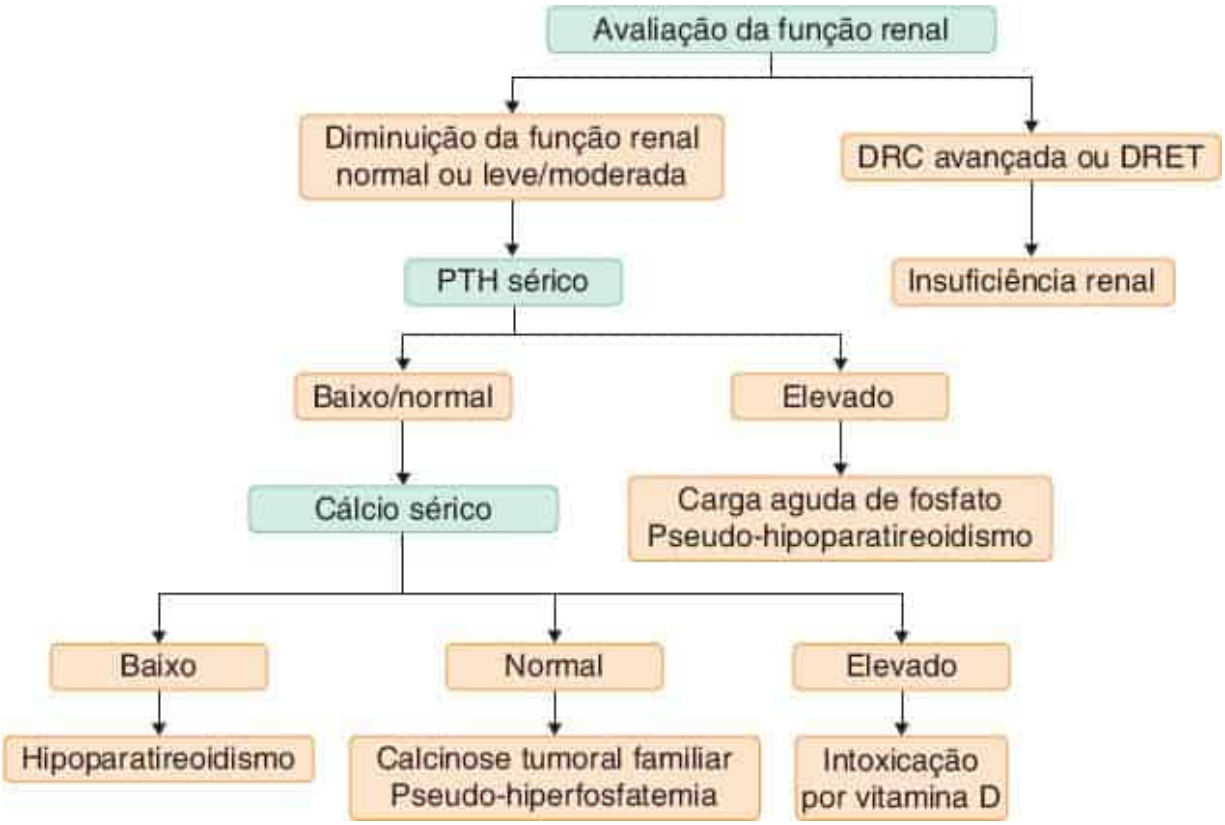


**FIGURA 111.1 Abordagem diagnóstica de hiperfosfatemia crônica, um algoritmo de diagnóstico baseado no paratormônio (PTH).** DRC = doença renal crônica; DRET = doença renal em estágio terminal; PTH = paratormônio. (Adaptada de Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:330-336.)

**Tabela 111.4 Medicações para hiperfosfatemia.**

| MEDICAÇÃO | DOSE USUAL COM CADA REFEIÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| **SAIS DE CÁLCIO** | | |
| Acetato de cálcio | 1.334 mg | O nível de cálcio aumentará |

| | | |
|---|---|---|
| | | aproximadamente 0,5 mg/dℓ |
| Carbonato de cálcio | 500 a 1.000 mg | O nível de cálcio aumentará aproximadamente 0,5 mg/dℓ |
| **SAIS DE MAGNÉSIO** | | |
| Hidróxido de magnésio | 311 a 622 mg | Pode causar diarreia ou hipermagnesemia |
| Carbonato de magnésio | 63 a 126 mg | Pode causar diarreia ou hipermagnesemia |
| **SAIS DE ALUMÍNIO** | | |
| Hidróxido de alumínio | 300 a 600 mg | Encefalopatia e osteomalacia com uso prolongado |
| **OUTROS** | | |
| Cloridrato de sevelâmer | 800 a 1.600 mg | Efeitos adversos gastrintestinais |
| Carbonato de sevelâmer | 800 a 1.600 mg | Efeitos adversos gastrintestinais |
| Carbonato de lantânio | 250 a 500 mg | Monitorar os níveis séricos de bicarbonato e de cloreto, bem como os níveis de ácido fólico e vitaminas D, E e K |

## PROGNÓSTICO

A hiperfosfatemia aguda grave pode ser fatal em decorrência da calcificação metastática e falência de múltiplos órgãos, mas geralmente responde bem à terapia imediata. A hiperfosfatemia crônica em pacientes com insuficiência renal crônica (ver Capítulo 121) frequentemente é muito resistente ao tratamento, sobretudo em indivíduos com baixa adesão ao esquema terapêutico, e está associada a aumento da taxa de mortalidade a longo prazo.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268-1277.

A2. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:232-244.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Wolf MT. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:187-198.
2. Veronese N, Demurtas J, Pesolillo G, et al. Magnesium and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. *Eur J Nutr*. 2020;59:263-272.

2b. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021;13:1136.

2c. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021;99:324-335.

3. Ismail AAA, Ismail Y, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM*. 2018;111:759-763.

4. Zhang X, Xia J, Del Gobbo LC, et al. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: results from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Clin Nutr*. 2018;37:1541-1549.

4b. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Impact of admission serum magnesium levels on long-term mortality in hospitalized patients. *Hosp Pract (1995).* 2020;48:80-85.

5. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:266-275.

5b. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66: 179-207.

5c. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, et al. Soluble urokinase receptor and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2020;382:416-426.

6. Godaly G, Carlsson O, Broman M. Phoxilium(®) reduces hypophosphataemia and magnesium supplementation during continuous renal replacement therapy. *Clin Kidney J*. 2016;9: 205-210.

6b. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019;380:1738-1747.

7. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, et al. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Nephrol*. 2018;46:121-127.
8. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:27-38.
8b. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:46-64.
8c. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2020;3:1-14.
8d. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:151-160.
9. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:1060-1072.

**Mulher de 55 anos com câncer de ovário está sendo tratada com carboplatina, paclitaxel e irradiação pélvica. Atualmente, ela se queixa de diarreia crônica e apresenta os seguintes níveis séricos: magnésio = 0,8 mg/dℓ, cálcio = 6,1 mg/dℓ, albumina = 3 g/dℓ e creatinina = 1,3 mg/dℓ. O magnésio na urina é 17 mg/dℓ, com creatinina na urina de 58 mg/dℓ. A causa mais provável de suas anormalidades laboratoriais é:**

A. Carboplatina.

- B. Diarreia.
- C. Deficiência de vitamina D.
- D. Nefrite por radiação.
- E. Hipoparatireoidismo primário.

Concluir questão

**Um homem de 46 anos com diabetes melito, doença renal crônica em estágio IV e constipação intestinal crônica está fazendo uso de citrato de magnésio por 4 dias consecutivos. Atualmente, ele apresenta hipotensão, fraqueza muscular e hiporreflexia. Seu nível de magnésio sérico é de 5,8 mg/dℓ e sua creatinina sérica de 3,6 mg/dℓ. Todos os seguintes tratamentos seriam apropriados, *exceto*:**

- A. Diurese forçada com solução salina e furosemida.
- B. Hemodiálise.
- C. Cloreto de cálcio IV.
- D. Sulfonato de poliestireno de sódio.
- E. Lactulose.

Concluir questão

**Uma jovem de 18 anos com anorexia nervosa e desnutrição foi internada para nutrição parenteral e, posteriormente, desenvolveu hipofosfatemia com nível de fósforo sérico de 0,6 mg/dℓ. O mecanismo para hipofosfatemia é:**

- A. Perda de fosfato renal.
- B. Síndrome de Fanconi.
- C. Mudança de fósforo para reservas intracelulares.
- D. Perdas de fosfato nas fezes diarreicas.
- E. Excesso de deposição óssea.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos com infecção pelo HIV faz uso de terapia antirretroviral com tenofovir, entricitabina, ritonavir e atazanavir. O exame laboratorial de rotina revelou: sódio sérico = 133 mEq/ℓ, potássio = 2,6 mEq/ℓ, cloreto = 110 mEq/ℓ, bicarbonato = 15 mEq/ℓ, glicose = 96 mg/dℓ, ureia = 16 mg/dℓ, creatinina = 1,8 mg/dℓ, fósforo = 0,7 mg/dℓ e ácido úrico = 2,6 mg dℓ. O exame de urina**

**exibe glicose 4+ e traços de proteína. A causa mais provável de sua hipofosfatemia é:**

- A. Nefropatia associada ao HIV.
- B. Tenofovir.
- C. Necrose tubular aguda.
- D. Mieloma múltiplo.
- E. Osteomalacia oncogênica.

Concluir questão

**Um homem de 34 anos apresenta dor muscular e urina de coloração marrom-escura logo após iniciar exercícios de alta intensidade em seu domicílio. O potássio sérico encontra-se em 6,5 mEq/ℓ, creatinina= 4,6 mg/dℓ, fósforo = 8,3 mg/dℓ e creatinoquinase = 17.500 U/ℓ. O tratamento mais adequado para a hiperfosfatemia desse paciente é:**

- A. Acetato de cálcio.
- B. Carbonato de cálcio.
- C. Insulina e glicose.
- D. Bicarbonato de sódio.

E. Hemodiálise.

Concluir questão

# 112

# LESÃO RENAL AGUDA

BRUCE A. MOLITORIS

## DEFINIÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome clínica definida como anormalidade renal funcional ou estrutural que se manifesta com aumento na creatinina (Cr) sérica de 0,3 mg/dℓ ou mais em 48 horas, aumento da Cr sérica de 1,5 vez ou mais o valor basal em 7 dias ou um volume de urina inferior a 0,5 mℓ/kg/h por 6 horas (Tabela 112.1). Do ponto de vista diagnóstico, a redução da função renal na LRA é classificada de acordo com o aumento máximo da Cr sérica ou a redução da produção de urina com oligúria. A alteração de 50% da Cr sérica em relação ao valor basal não deve ser usada como parâmetro em pacientes com volume basal muito baixo.

## EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos episódios de LRA ocorre no hospital, havendo uma incidência de 20% em todos os pacientes hospitalizados e de até 50% entre os pacientes em UTI.[1] A LRA é a principal causa de solicitação de parecer da nefrologia em hospitais. Em contrapartida, a incidência de LRA adquirida na comunidade não é superior a 1%.

As várias causas de LRA são amplamente divididas em três categorias anatômicas: pré-renal, intrarrenal ou intrínseca e pós-renal (Figura 112.1).[2] Cada uma das categorias representa um processo fisiopatológico único com parâmetros diagnósticos e prognósticos distintos.

### Azotemia pré-renal

A azotemia pré-renal, que é a causa mais comum de LRA, é resultado da hipoperfusão renal. É responsável por aproximadamente 60 a 70% dos casos adquiridos na comunidade e 40% dos casos adquiridos em hospitais. Em um estudo, os períodos mais curtos de oligúria consecutiva independentemente associados a risco aumentado de morte em 90 dias foram de 6 a 12 horas de 0,3 a menos de 0,5 mℓ/kg/h de produção de urina, mais de 6 horas de 0,1 a menos de 0,3 mℓ/kg/h, e apenas 3 horas de oligúria mais grave.[3] Hipoperfusão ocorre em condições que reduzem o volume intravascular efetivo, como depleção volêmica por sangramento durante diurese, sepse (ver Capítulo 100), insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), ou insuficiência hepática (ver Capítulo 145). Além disso, medicamentos que agem diretamente para reduzir a perfusão capilar glomerular, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), também podem causar LRA pré-renal. O uso desses agentes em um paciente com hipoperfusão renal subjacente deve ser evitado.

## Lesão renal aguda intrínseca

A LRA intrarrenal frequentemente ocorre quando a hipoperfusão grave não tratada ou intratável leva a lesão celular e LRA isquêmica. As diversas causas de LRA intrínseca podem envolver qualquer porção da vasculatura renal, néfron ou interstício (Figura 112.2). Lesões isquêmicas e sépticas são as principais causas. Toxinas renais, como agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, também podem causar danos aos túbulos direta e indiretamente (Tabela 112.2). Felizmente, a LRA não se desenvolve em todos os pacientes expostos a esses agentes, mas pacientes idosos com diabetes melito, pacientes hemodinamicamente instáveis e pacientes com redução do volume arterial efetivo (insuficiência cardíaca, queimaduras, cirrose, hipoalbuminemia) são os mais suscetíveis à lesão renal tóxica. Na verdade, a incidência de nefrotoxicidade do antibiótico aminoglicosídeo aumenta de 3 a 5% para 30 a 50% nesses pacientes de alto risco.

| Tabela 112.1 | Classificação da lesão renal aguda de acordo com KDIGO. |
|---|---|

| ESTÁGIO | CREATININA SÉRICA | DÉBITO URINÁRIO |
|---|---|---|
| 1 | 1,5 a 1,9 vez o valor basal<br>OU<br>Aumento ≥ 0,3 mg/dℓ (≥ 26,5 µmol/ℓ) | < 0,5 mℓ/kg/h durante 6 a 12 h |
| 2 | 2,0 a 2,9 vezes o valor basal | < 0,5 mℓ/kg/h por ≥ 12 h |
| 3 | 3,0 vezes o valor basal<br>OU<br>Aumento da creatinina sérica para ≥ 4,0 mg/dℓ (≥ 353,6 µmol/ℓ)<br>OU<br>Início da terapia de reposição renal<br>OU<br>Em pacientes < 18 anos, diminuição da eTFG para < 35 mℓ/min por 1,73 $m^2$ | < 0,3 mℓ/kg/h por ≥ 24 h<br>OU<br>Anúria por ≥ 12 h |

eTFG = taxa de filtração glomerular estimada; KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

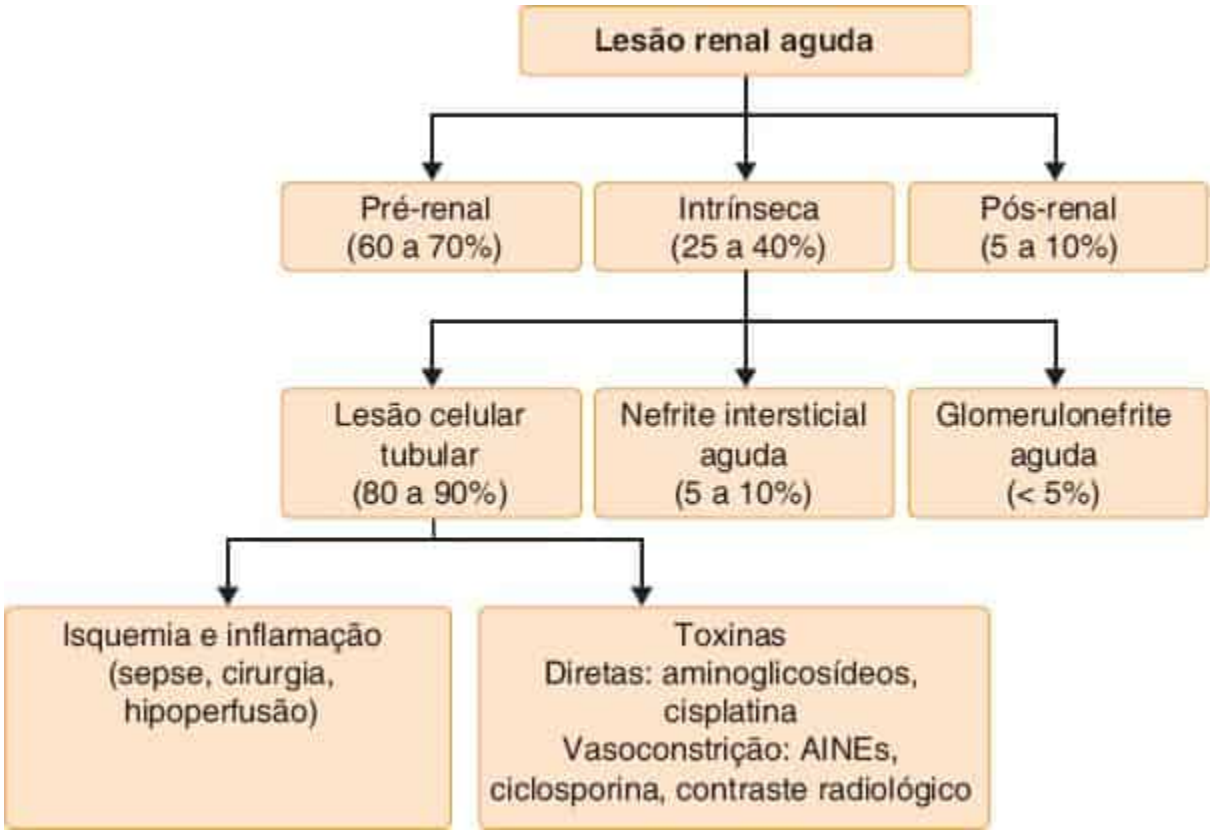


**FIGURA 112.1 Principais categorias de lesão renal aguda.** AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

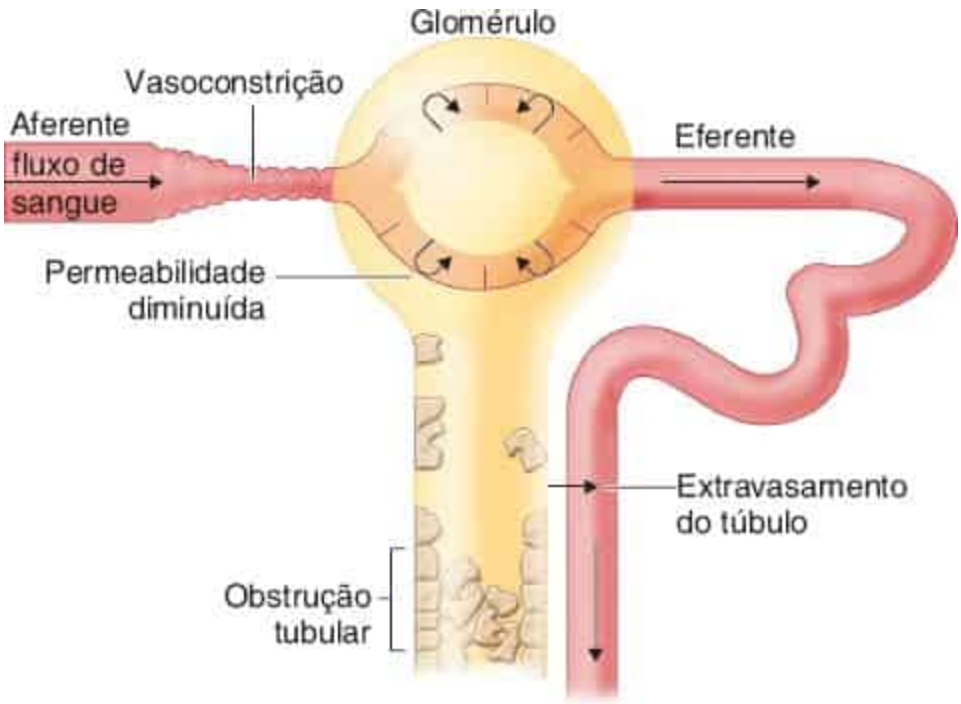


**FIGURA 112.2 Mecanismos de LRA intrínseca e LRA pré-renal.** Ver texto para a descrições.

| Tabela 112.2 | Toxinas tubulares renais comuns. |
|---|---|
| Aminoglicosídeos | |
| Agentes de radiocontraste | |
| Aciclovir | |
| Cisplatina | |
| Sulfonamidas | |
| Metotrexato | |
| Ciclosporina | |
| Tacrolimo | |
| Anfotericina B | |
| Foscarnete | |

| |
|---|
| Pentamidina |
| Etilenoglicol |
| Tolueno |
| Cocaína |
| Inibidores da HMG-CoA redutase |

HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

A LRA secundária à lesão do interstício renal é denominada *nefrite intersticial aguda*. Os medicamentos comumente envolvidos no desenvolvimento da nefrite intersticial incluem penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas e AINEs (Tabela 112.3) (ver Capítulo 114). Infecções bacterianas e virais também podem ser agentes causais. A nefrite intersticial também está associada a um processo autoimune sistêmico ou confinado aos rins, como lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252), crioglobulinemia (ver Capítulo 178) e cirrose biliar primária (ver Capítulo 144).

| **Tabela 112.3** | **Medicamentos associados à nefrite intersticial aguda.** |
|---|---|
| **ANTIBIÓTICOS BETALACTÂMICOS** | |
| Penicilina | |
| Cefalosporinas | |
| Ampicilina | |
| Meticilina | |
| Nafcillina | |
| **DIURÉTICOS** | |
| Furosemida | |
| Hidroclorotiazida | |
| Triantereno | |

| OUTROS ANTIBIÓTICOS OU ANTIVIRAIS |
| --- |
| Sulfonamidas |
| Vancomicina |
| Rifampicina |
| Aciclovir |
| Indinavir |
| **AINES** |
| Ibuprofeno |
| Naproxeno |
| Indometacina |

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

## Lesão renal aguda pós-renal

A LRA pós-renal pode ocorrer no quadro de obstrução do fluxo urinário bilateral ou em um paciente com apenas um rim quando um único trato de fluxo urinário está obstruído. Mais comumente, esse tipo de obstrução do fluxo é observado em pacientes com hipertrofia prostática (ver Capítulo 120), câncer prostático ou de colo do útero (ver Capítulo 189) ou distúrbios retroperitoneais, incluindo linfadenopatia. Uma obstrução funcional também pode ser observada em pacientes com bexiga neurogênica. Além disso, a obstrução intraluminal pode ser observada em pacientes com cálculos renais bilaterais (ver Capítulo 117), necrose papilar, coágulos sanguíneos e carcinoma da bexiga, enquanto a obstrução extraluminal pode se desenvolver em conexão com fibrose retroperitoneal, câncer de cólon e linfomas. Finalmente, a cristalização intratubular de compostos como ácido úrico, oxalato de cálcio, aciclovir, sulfonamida e metotrexato, bem como cadeias leves de mieloma, pode resultar em obstrução tubular.

# BIOPATOLOGIA

As causas da LRA são diversas e podem surgir a partir de uma série de agressões fisiológicas que lesam o rim e reduzem a taxa de filtração glomerular (TFG). Perfusão renal diminuída e TFG reduzida podem ocorrer com ou sem lesão celular; lesão tóxica, isquêmica ou obstrutiva do néfron; inflamação e edema tubulointersticial; e um processo primário de doença glomerular.

## Lesão renal aguda pré-renal

O evento precipitante da LRA pré-renal é a hipoperfusão renal (ver Figura 112.2), que pode ser causada por redução no volume total ou intravascular de fluidos ou estados de doença associados a volumes normais ou mesmo aumentados de fluidos totais ou intravasculares, mas diminui o volume arterial efetivo, como na sepse, insuficiência cardíaca e cirrose avançada. A azotemia pré-renal também é dividida funcionalmente em azotemia responsiva ao volume e azotemia não responsiva, com base na resposta à hidratação. Por exemplo, na insuficiência cardíaca grave (ver Capítulo 52), o volume intravascular adicional pode não melhorar a perfusão renal, enquanto a redução da pós-carga pode melhorar a perfusão, aumentando o débito cardíaco. No início da evolução da LRA pré-renal, o parênquima renal permanece intacto e funcional. Durante essa fase inicial, a TFG permanece amplamente intacta porque a hipoperfusão renal inicia uma cascata neuro-hormonal que resulta em dilatação arteriolar aferente e constrição arteriolar eferente, mantendo, assim, a pressão de perfusão glomerular. Como a azotemia pré-renal costuma ser facilmente reversível e as taxas de mortalidade são baixas, o diagnóstico precoce e a correção da fisiopatologia subjacente são de importância crítica. No entanto, sem intervenção médica corretiva precoce, a azotemia pré-renal evolui, a isquemia piora e a lesão resultante nas células epiteliais tubulares diminui ainda mais a TFG. Esta progressão de azotemia pré-renal para LRA isquêmica é um processo contínuo que depende da gravidade e da duração do insulto fisiopatológico.

## Lesão renal aguda intrarrenal

A LRA intrínseca é classificada de acordo com o local histológico primário da lesão: túbulos, interstício, vasculatura ou glomérulo. A lesão das células epiteliais tubulares renais, comumente denominada *necrose tubular aguda* (NTA), ocorre mais comumente no quadro de isquemia, embora os túbulos renais também possam ser danificados por toxinas renais específicas. A isquemia pode surgir a partir de inúmeros quadros clínicos diferentes, mas a patogênese subjacente comum é o fluxo sanguíneo renal geral reduzido (Tabela 112.4) com progressão de azotemia pré-renal para LRA isquêmica em quatro fases clínicas e celulares distintas: iniciação, extensão, manutenção e recuperação. Cada uma dessas fases abrange eventos celulares distintos e declínios na TFG à medida que os rins respondem ao dano e tentam manter e restabelecer a função (Figura 112.3). A fase de iniciação, que marca a transição da lesão e disfunção celular pré-renal para tubular, é caracterizada pela depleção celular grave de trifosfato de adenosina. A lesão das células epiteliais tubulares renais, especialmente das células tubulares proximais, é uma característica proeminente durante essa fase, mas a lesão das células endoteliais e do músculo liso vascular também foi documentada. Durante essa fase, a sinalização extensa entre as células tubulares proximais e as células endoteliais adjacentes resulta em disfunção endotelial e uma resposta endotelial inflamatória. Leucócitos de todos os tipos desempenham um papel importante na inflamação contínua e na lesão celular. Foi demonstrado que células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e linfócitos desempenham um papel prejudicial ou protetor. O tempo de envolvimento varia de acordo com o tipo de célula e as alterações no fenótipo do macrófago de M1 para M2 medeiam a conversão de uma forma pró-inflamatória para uma forma mediadora de reparo.

| **Tabela 112.4** | **Condições que desencadeiam insuficiência renal aguda isquêmica.** |
|---|---|
| **MECANISMO** | **CONDIÇÃO** |
| Depleção de volume intravascular e hipotensão | Hemorragia, perda gastrintestinal, renal e dérmica |

| | |
|---|---|
| Volume intravascular efetivo diminuído | Insuficiência cardíaca, cirrose, síndrome hepatorrenal, peritonite |
| Vasodilatação sistêmica, vasoconstrição renal | Sepse, síndrome hepatorrenal |
| Doença vascular renal de grandes vasos | Trombose ou embolia da artéria renal, pinçamento arterial intraoperatório, estenose da artéria renal, êmbolos de colesterol |
| Doença vascular renal de pequenos vasos | Sepse, vasculite, ateroembolismo, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão maligna, esclerodermia, pré-eclâmpsia, anemia falciforme, hipercalcemia, rejeição de transplante |
| Fluxo sanguíneo renal prejudicado | Ciclosporina, tacrolimo, IECAs, BRAs, AINEs, agentes de radiocontraste |

IECAs = inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRAs = bloqueadores do receptor da angiotensina; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

Durante a fase de extensão, a congestão microvascular com hipoxia e inflamação contínuas são mais pronunciadas na junção corticomedular do rim, onde a reperfusão é limitada em razão da disfunção endotelial nos níveis capilar e pós-capilar da vênula, com adesão de leucócitos e formação de *rouleaux*. A TFG está em declínio durante a fase de manutenção, à medida que as células passam por reparo, migração e proliferação e à medida que o rim tenta restabelecer a integridade celular e tubular. Por fim, durante a fase de recuperação, a TFG começa a melhorar à medida que a diferenciação celular continua e a função celular e orgânica normal retorna. As células tubulares proximais sofrem reparo celular e as células epiteliais diferenciadas terminalmente reexpressam marcadores de células-tronco e se dividem para repovoar o néfron. Essa última fase é frequentemente anunciada pelo aumento da produção de urina.

O segmento S3 do túbulo proximal está localizado na faixa externa da região medular do néfron. Essa região é particularmente suscetível à redução contínua da perfusão após a lesão, e a hipoxia continuada ou agravada resulta em lesão celular contínua. A lesão das células tubulares proximais durante a fase de iniciação da isquemia renal se manifesta pela primeira vez como formação de bolha nas membranas apicais, com perda da borda em escova. As células do túbulo proximal também perdem a polaridade da membrana superficial e a integridade de suas junções firmes. À medida que a lesão progride, as células proximais vivas e necróticas se destacam e entram no lúmen tubular, onde, por fim, formam moldes no túbulo distal. Os moldes contribuem para a redução da TFG ao obstruir o fluxo tubular de urina, evitando, maior filtração para o néfron. Além disso, a perda da barreira celular epitelial e as junções herméticas permitem o refluxo do filtrado glomerular para o interstício, comprometendo ainda mais a TFG (ver Figura 112.2).

Os agentes comuns que podem causar toxicidade celular tubular direta (ver Tabela 112.2) incluem os antibióticos aminoglicosídeos, agentes de radiocontraste intravenoso[4,4b] e cisplatina. Outros agentes, como corantes de radiocontraste, AINEs e ciclosporina, induzem vasoconstrição e reduzem a perfusão renal. Além disso, o potencial nefrotóxico dos AINEs é exacerbado pelo uso concomitante de inibidores do sistema renina-angiotensina ou diuréticos.[5] A cocaína e os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase podem danificar o músculo esquelético e causar rabdomiólise (ver Capítulo 105), resultando, assim, na liberação de mioglobina que é tóxica para o epitélio tubular. Por fim, a precipitação de alguns compostos ou seus metabólitos pode causar obstrução intratubular; os agentes nesta categoria incluem aciclovir, sulfonamidas, etilenoglicol (metabólito de oxalato de cálcio; ver Capítulo 102), metotrexato e as cadeias leves do mieloma múltiplo (ver Capítulo 178).

A sepse é uma causa muito comum de LRA intrínseca.[5b] Embora as causas de LRA séptica sejam frequentemente multifatoriais, a isquemia decorrente da má perfusão microvascular é um fator importante. Curiosamente, as células tubulares proximais atuam como parte do sistema imune inato para detectar padrões moleculares associados a perigos e

estabelecer padrões de reconhecimento associados a patógenos por meio de receptores *Toll-like* (TLR). O lipopolissacarídeo (LPS) é um excelente exemplo de captação mediada por TLR4 no túbulo proximal que resulta na sinalização subsequente por meio de citocinas e estresse oxidativo. A histopatologia resultante em seres humanos é o envolvimento irregular de células com apoptose e necrose celular mínima que não pode explicar totalmente a gravidade da disfunção renal induzida por sepse. As anormalidades de coagulação da microvasculatura também são importantes na disfunção renal e na isquemia contínua.

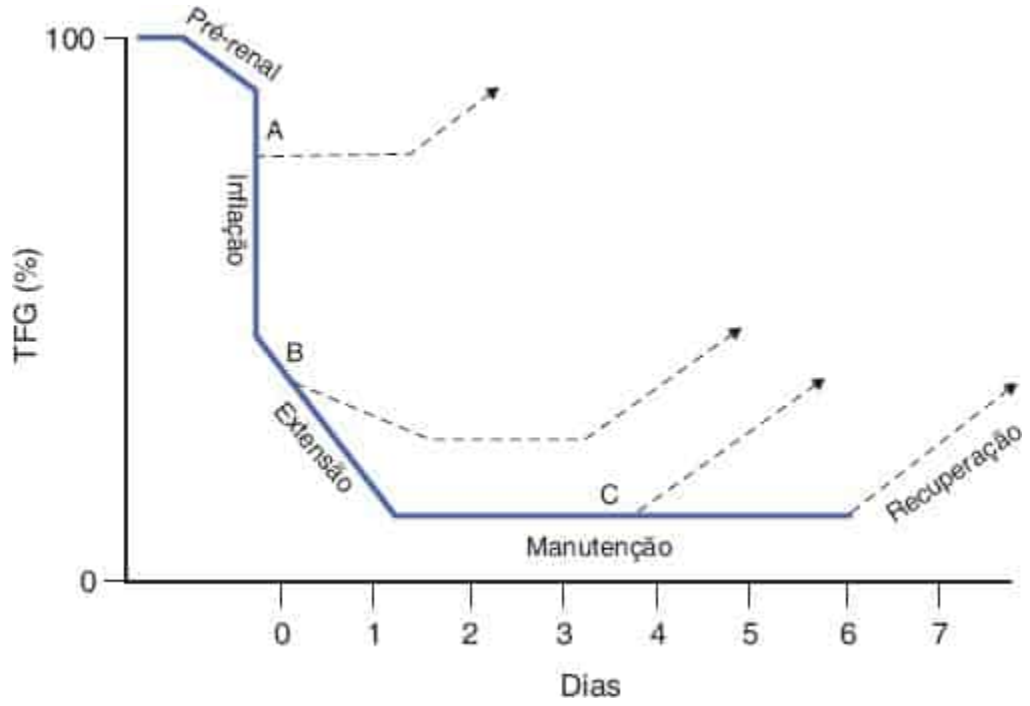


**FIGURA 112.3 Fases da lesão renal aguda.** TFG = taxa de filtração glomerular. (De Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1539-1549.)

Na LRA causada por lesão intersticial, é observado um infiltrado inflamatório misto composto de linfócitos T, monócitos e macrófagos. Essas lesões inflamatórias podem ter distribuição difusa ou heterogênea. Ocasionalmente, granulomas também são observados, sobretudo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos. A nefrite intersticial aguda

que persiste e se torna crônica é caracterizada por fibrose intersticial e atrofia tubular, embora focos de células inflamatórias possam persistir. Esse processo pode desencadear doença renal crônica (DRC) e até mesmo doença renal em estágio terminal (DRET), exigindo diálise crônica.

As causas vasculares de LRA intrínseca podem incluir processos microvasculares e macrovasculares e níveis elevados de receptor do ativador plasminogênio uroquinase solúvel, que é uma proteína sinalizadora tida como participante na patogênese da doença renal, estão associados a lesão renal aguda em várias situações clínicas.[5c] Distúrbios microvasculares clássicos, que incluem púrpura trombocitopênica trombótica (ver Capítulo 163), sepse (ver Capítulo 100), síndrome hemolítico-urêmica (ver Capítulo 163) e a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia; ver Capítulos 137 e 226), causam LRA como resultado de trombose capilar glomerular e oclusão microvascular. Doença macrovascular, como aterosclerose, pode causar LRA secundária à ateroembolização (ver Capítulo 116), especialmente durante ou após um procedimento vascular invasivo ou intervencionista em um paciente com doença aterosclerótica preexistente.

Uma causa menos comum de LRA é a glomerulonefrite (ver Capítulo 113), que pode ser observada em nefrite lúpica sistêmica (ver Capítulo 250), granulomatose com poliangiite (ver Capítulo 254), poliarterite nodosa (ver Capítulo 254), síndrome de Goodpasture (ver Capítulo 113), púrpura de Henoch-Schönlein (ver Capítulo 254) e síndrome hemolítico-urêmica (ver Capítulo 163). A LRA nesse cenário é denominada *glomerulonefrite rapidamente progressiva* e resulta de lesão glomerular ou vascular inflamatória direta.

## Lesão renal aguda pós-renal

A LRA pós-renal é causada pela obstrução do fluxo luminal do filtrado glomerular. Essa obstrução resulta em uma fisiopatologia relativamente complexa que se inicia com a transmissão da contrapressão ao espaço de Bowman do glomérulo. Intuitivamente, seria esperado que essa contrapressão reduzisse a TFG. No entanto, pela dilatação da arteríola aferente glomerular, a TFG permanece amplamente preservada. Infelizmente, essa compensação é apenas transitória e a TFG começará a

cair se a obstrução não for aliviada rapidamente. Quando a obstrução persiste por mais de 12 a 24 horas, o fluxo sanguíneo renal e a pressão intratubular diminuem e grandes áreas não perfundidas e subperfundidas do córtex renal resultam em redução na TFG.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LRA, mesmo quando avançada, é frequentemente diagnosticada primeiro por anormalidades observadas em exames laboratoriais de um paciente e não por qualquer sintoma ou sinal específico. As manifestações clínicas associadas à LRA frequentemente são multiformes, ocorrem nas fases avançadas do processo e, em geral, não são evidentes até que a disfunção renal se torne grave. Os achados clínicos da LRA também dependem da fase na qual é diagnosticada. Pacientes com LRA podem queixar-se de anorexia, fadiga, náuseas e vômitos e prurido, bem como diminuição do débito urinário ou urina de coloração escura. Além disso, se o paciente apresentar sobrecarga de volume, pode-se observar dispneia em repouso e aos esforços.

Um exame físico completo com ênfase especial na determinação da volemia e do volume arterial efetivo é essencial. Se houver sobrecarga de volume, podem ocorrer distensão da veia jugular, estertores pulmonares e edema periférico (ver Capítulo 52). Asterixe, mioclonia ou atrito pericárdico podem ocorrer na LRA grave.

## DIAGNÓSTICO

Uma abordagem sistemática que considera cada uma das três categorias principais na patogênese da LRA garantirá que um diagnóstico acurado e um plano terapêutico adequado sejam alcançados. Uma estratégia diagnóstica apropriada é excluir as causas pré-renais e pós-renais primeiro e, então, se necessário, iniciar a investigação de possíveis causas intrínsecas.

A análise laboratorial de amostras de sangue e urina de pacientes com LRA revela o nível de disfunção,[6] frequentemente sugere uma causa e também pode direcionar a rapidez com que uma terapia específica deve ser

instituída. Todos os pacientes com achados clínicos de LRA devem ser avaliados com dosagens séricas de eletrólitos, Cr, cálcio e fósforo; nível sanguíneo de ureia e hemograma completo com contagem diferencial. Além disso, estudos de urina, incluindo as determinações de sódio, potássio, cloreto e Cr para o cálculo da excreção fracionada de sódio ($EF_{Na}$), são importantes. A $EF_{Na}$ pode ajudar a diferenciar a doença pré-renal de outras causas de LRA, determinando a porcentagem de Na filtrado que é excretado na urina (Tabela 112.5). A fórmula para calcular a $EF_{Na}$ é a seguinte:

$$EF_{Na} = \frac{\text{Na urinário} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Na plasmático} \times \text{Cr urinária}} \times 100$$

Em alguns casos, é melhor usar a $EF_{Cl}$ porque a concentração urinária de sódio pode estar elevada durante a alcalose sistêmica, quando um nível alto de bicarbonato urinário obriga à perda de sódio. O exame de urina com fita e o exame microscópico reagente da urina (Tabela 112.6) devem ser realizados em amostra de urina fresca porque importantes elementos celulares que podem indicar causas potenciais são degradados rapidamente com o tempo. No início da LRA, a produção de urina de 2 horas após um teste de estresse com furosemida intravenosa (1 ou 1,5 mg/kg) é significativamente melhor do que os biomarcadores urinários para prever LRA progressiva, necessidade de terapia de substituição renal e taxa de mortalidade hospitalar. Por fim, a ultrassonografia renal para determinar a existência ou não de obstrução da saída também deve ser incluída na avaliação inicial.[7] Medição dos níveis séricos e urinários de biomarcadores estruturais, como molécula 1 de lesão renal (KIM-1) e marcadores inflamatórios, como a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e a interleucina 18, podem auxiliar no diagnóstico de LRA, embora os dados ainda não sejam conclusivos.[8]

## Azotemia pré-renal

A azotemia pré-renal, que é a causa mais comum de disfunção renal, muitas vezes pode ser determinada pela anamnese do paciente. As características comuns observadas na anamnese nesses pacientes incluem vômitos, diarreia e ingestão oral insuficiente. A insuficiência cardíaca pode sugerir uma

possível causa pré-renal de redução da perfusão renal por diurese excessiva ou por exacerbação da própria insuficiência cardíaca. Outros medicamentos que podem reduzir a perfusão renal, como AINEs, IECAs e BRAs, podem causar azotemia pré-renal. Os achados do exame físico comuns incluem taquicardia, hipotensão sistêmica ou ortostática e mucosas secas.

**Tabela 112.5** **Valores de $EF_{Na}$ para várias causas de lesão renal aguda.**

| CAUSA DE LESÃO RENAL AGUDA | $EF_{Na}$ | RAZÃO UREIA SANGUÍNEA/CREATININA SÉRICA |
|---|---|---|
| Pré-renal | < 1% | > 20 |
| Intrarrenal | | < 10 a 15 |
| Necrose tubular | ≥ 1% | |
| Nefrite intersticial | ≥ 1% | |
| Glomerulonefrite (fase inicial) | < 1% | |
| Distúrbios vasculares (fase inicial) | < 1% | |
| Pós-renal | ≥ 1% | > 2 |

**Tabela 112.6** **Achados na urinálise comuns na lesão renal aguda.**

| CAUSA DE LESÃO RENAL AGUDA | URINÁLISE |
|---|---|
| Pré-renal | Normal ou cilindros hialinos |
| Intrarrenal | |

| | |
|---|---|
| Lesão de células tubulares | Cilindros epiteliais, granulares e marrom-lamacentos |
| Nefrite intersticial | Piúria, hematúria, proteinúria leve, cilindros granulares e epiteliais, eosinófilos |
| Glomerulonefrite | Hematúria, proteinúria acentuada, cilindros eritrocitários, cilindros granulares |
| Distúrbios vasculares | Normal ou hematúria, proteinúria leve |
| Pós-renal | Normal ou hematúria, cilindros granulares, piúria |

Exames laboratoriais em pacientes com azotemia pré-renal demonstram níveis elevados de Cr sérica e ureia sanguínea. $EF_{Na}$ normalmente é inferior a 1%. No entanto, a $EF_{Na}$ é menos confiável em um paciente que esteja fazendo uso de diuréticos, como a furosemida, porque a natriurese induzida por diuréticos pode resultar em $EF_{Na}$ maior que 1%. Para essas situações clínicas, a excreção fracionada de ureia ($EF_{ureia}$) pode ser usada e é calculada de maneira semelhante:

$$EF_{ureia} = \frac{\text{Ureia urinária} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Ureia plasmática} \times \text{Cr urinária}} \times 100$$

$EF_{ureia}$ inferior a 35% sugere LRA pré-renal. Outras causas de $EF_{Na}$ maiores que 1% incluem solutos não reabsorvíveis, como bicarbonato, glicose ou manitol. Doença renal crônica, NTA e nefropatia obstrutiva tardia também estão associadas a $EF_{Na}$ maior que 1%. Portanto, a $EF_{Na}$ pode fornecer informações diagnósticas confiáveis sobre LRA somente se for inferior a 1%. Além disso, $EF_{ureia}$ não foi validada para essas entidades clínicas.

Outro parâmetro laboratorial para auxiliar no diagnóstico de LRA pré-renal é a razão ureia/Cr sérica. Comumente, um paciente com azotemia pré-

renal apresentará razão ureia/Cr sérica maior que 20:1.

## Lesão renal aguda intrarrenal

O relato de hipotensão ou exposição a uma nefrotoxina ou medicamento é comum em pacientes com LRA intrarrenal. A nefrotoxina pode ser uma toxina tubular específica que causa NTA ou um medicamento que causa uma reação alérgica como na nefrite intersticial aguda (ver Tabelas 112.2 e 112.3). O exame físico pode revelar sinais e sintomas de depleção de volume ou sobrecarga hídrica. É importante lembrar que a NTA geralmente resulta de um estado pré-renal grave persistente que tem de ser corrigido primeiro para evitar a persistência ou agravamento da lesão. Erupção cutânea pode acompanhar a nefrite intersticial aguda. A embolia de colesterol em pacientes com doença aterosclerótica grave (ver Capítulo 116) pode se manifestar classicamente como cianose digital e LRA; esse achado é frequentemente observado após cirurgia vascular invasiva ou um estudo intervencionista.

Os exames laboratoriais demonstrarão níveis séricos elevados de Cr e ureia na LRA intrarrenal. NTA e nefrite intersticial aguda estão frequentemente associadas a $EF_{Na}$ maior que 1, enquanto $EF_{Na}$ é tipicamente menor que 1 na LRA induzida por radiocontraste precoce, sepse, glomerulonefrite e distúrbios vasculares. Eosinofilia periférica e eosinófilos urinários podem acompanhar a nefrite intersticial aguda, embora os últimos não sejam sensíveis nem específicos. O achado de eosinófilos na urina também está associado à doença por microêmbolos de colesterol (ver Capítulo 116). LRA intrarrenal apresenta achados específicos na urinálise que podem ser úteis na tomada de decisões diagnósticas e terapêuticas (ver Tabela 112.6).

## Lesão renal aguda pós-renal

História pregressa de hipertrofia prostática (ver Capítulo 120), câncer de próstata (ver Capítulo 191), linfoma (ver Capítulo 176), câncer de colo do útero (ver Capítulo 189) ou doença retroperitoneal frequentemente é comum em pacientes com LRA pós-renal. A LRA pós-renal deve estar sempre no diagnóstico diferencial de pacientes com oligúria grave (débito

urinário < 100 ml/dia). No entanto, muitos pacientes com LRA pós-renal não são oligúricos nem anúricos. Além da elevação nos níveis séricos de Cr e ureia de um paciente, os estudos laboratoriais geralmente produzem resultados benignos. O cateterismo da bexiga pode ser diagnóstico e terapêutico na LRA pós-renal. No entanto, a ultrassonografia renal é o exame de imagem de escolha, embora possa ser falsamente negativo no início da LRA pós-renal.

## Síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2

A infecção pelo SARS-CoV-2 e a doença provocada (COVID-19) induzem disfunção imune, lesão endotelial disseminada, coagulopatia associada ao complemento e microangiopatia sistêmica.[8b] Nos rins, o exame histopatológico mostra lesão das células dos túbulos proximais com desaparecimento da membrana apical, surgimento de inclusões intracelulares, deposição de complexo de ataque a membrana e infiltração do interstício por macrófagos. SARS-CoV-2 lesiona diretamente as células renais, as células dos túbulos proximais e podócitos, contudo, comprometimento hemodinâmico, disfunção cardíaca, ventilação mecânica, hipovolemia, agentes nefrotóxicos e sepse hospitalar também contribuem para a lesão renal aguda. Aproximadamente 85% dos pacientes desenvolve proteinúria, 81% apresentam hematúria e 60% apresentam leucocitúria. Lesão renal aguda se desenvolve em cerca de 1/3 dos pacientes hospitalizados,[8c] cerca de 20% dos pacientes com lesão renal aguda precisarão de diálise,[8d] e a lesão renal aguda confere cerca de 2,5 vezes mais risco de morte, independente de outros fatores prognósticos.

## TRATAMENTO

Os pilares da terapia para LRA constituem o reconhecimento e a correção rápidos de causas reversíveis, como hipoperfusão, prevenção de lesão renal adicional e correção e manutenção da volemia e do equilíbrio eletrolítico. A terapia preventiva ou intervenções médicas realizadas durante as fases de iniciação e extensão da LRA fornecem a maior chance de minimizar a magnitude da lesão (ver Figura 112.3, *linhas A* e *B*) e acelerar a

recuperação renal (ver Figura 112.3, *linha B*). As intervenções realizadas durante a fase de manutenção da LRA não se mostraram benéficas (ver Figura 112.3, *linha C*). Se a LRA pré-renal não for tratada precocemente ou se o paciente for observado em uma fase avançada do processo, pode ocorrer NTA e aumentar substancialmente as taxas de morbidade e mortalidade.[9]

A azotemia pré-renal nos estágios iniciais pode, muitas vezes, ser rapidamente corrigida por meio da normalização agressiva de volume arterial efetivo, embora maior cuidado deva ser tomado durante a reposição volêmica em pacientes com história pregressa de insuficiência cardíaca, cirrose e sepse. As principais abordagens incluem a administração de volume (p. ex., soro fisiológico) para atingir a euvolemia, melhorando o débito cardíaco por redução da pós-carga (ver Capítulo 53) ou normalizando a resistência vascular sistêmica.

A LRA pós-renal secundária à hipertrofia prostática frequentemente pode ser corrigida por meio da colocação de um cateter vesical. No entanto, a obstrução da saída por um processo neoplásico geralmente exigirá parecer urológico para consideração de implante de um *stent* ureteral ou colocação de tubo de nefrostomia percutânea. A LRA intrarrenal pode ser a mais complexa e difícil de tratar. A LRA causada por glomerulonefrite (ver Capítulo 113) ou vasculite (ver Capítulos 250 e 254) frequentemente exige terapia imunossupressora. Se houver suspeita de nefrite intersticial aguda, o medicamento agressor deve ser determinado e descontinuado; um esquema de redução gradual de 2 semanas de glicocorticoides, iniciando com 1 mg/kg de prednisona (até 60 mg) por 3 dias, geralmente é recomendado, apesar da ausência de dados de estudos randomizados.

As medidas gerais de suporte incluem evitar quaisquer nefrotoxinas adicionais e dar atenção especial ao equilíbrio hídrico do paciente pelo monitoramento diário do peso corporal e do balanço hídrico. Além disso, eletrólitos séricos, Cr e ureia

devem ser monitorados pelo menos diariamente ou mais frequentemente se a função renal do paciente parecer comprometida. Pacientes com LRA também devem receber uma dieta com baixos teores de sódio, potássio e proteína, que pode ser liberalizada conforme melhora a função renal do paciente. Um quelante de fosfato (p. ex., acetato de cálcio [1.334 mg], carbonato de lantânio [500 mg], sevelâmer [800 a 1.600 mg] ou hidróxido de alumínio [300 a 600 mg] em cada refeição; ver Tabela 111.4) geralmente também é útil no controle do nível de fosfato sérico, minimizando a absorção de fosfato dietético.

O parecer imediato de um nefrologista garantirá que o paciente receba melhores cuidados. Alguns pacientes necessitarão de hemodiálise urgente em decorrência de acidose metabólica significativa que não responde a infusões de bicarbonato de sódio; anormalidades eletrolíticas, como hiperpotassemia que não responde ao tratamento clínico; edema pulmonar que não responde à terapia com diuréticos; e sintomas urêmicos de encefalopatia, convulsões e pericardite. Na ausência de indicações agudas, no entanto, o momento de iniciar a diálise na LRA ainda não tem parâmetros definidos.

Em um pequeno ensaio randomizado de pacientes em estado crítico com LRA em estágio 2 (definido como nível de Cr sérica ≥ 2 vezes o valor basal ou débito urinário < 0,5 mℓ/kg/h por ≥ 12 horas e nível de lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos no plasma > 150 ng/mℓ), o início precoce da terapia de reposição renal reduziu a taxa de mortalidade em 90 dias em comparação com o início tardio.[A1] No entanto, estudos randomizados maiores com pacientes de UTI com LRA em estágio 3 não mostraram diferença na taxa de mortalidade entre a estratégia precoce e a tardia de início de diálise. [A2,A2b] Além disso, uma abordagem tardia evita a necessidade de diálise em vários pacientes. [A3] O início de rotina da diálise (nível de Cr = 7,5 mg/dℓ) não é melhor do que a diálise padrão começando com um nível de Cr de aproximadamente 10 mg/dℓ. Embora uma metanálise tenha mostrado redução do risco de morte por todas as causas graças a

instituição precoce de diálise, [A5] metanálises mais recentes não encontraram benefícios. [A5b] Na verdade, o retardo da instituição de diálise (até o aparecimento de hiperpotassemia significativa, acidose metabólica ou edema pulmonar) é tão seguro quanto iniciar a diálise quando o nível sanguínea de ureia atinge 112 mg/dL ou após 72 horas de oliguria. [A5c] A terapia de suporte renal dialítica intensiva não é melhor do que a terapia dialítica padrão, e os desfechos clínicos da insuficiência renal aguda são semelhantes com hemodiálise intermitente, reposição renal contínua e diálise peritoneal.[A6] Também é importante verificar se a diálise prescrita é recebida e se as medidas padronizadas são alcançadas. Alguns pacientes – sobretudo aqueles em estado catabólico aumentado, vítimas de traumatismo e em uso de glicocorticoides – precisam de diálise mais de 3 vezes/semana para obter terapia adequada (ver Capítulo 122). Nem a furosemida nem a dopamina em dose baixa melhoram o desfecho, embora a dopamina em dose baixa melhore temporariamente os parâmetros da fisiologia renal.

## PREVENÇÃO

Dado o aumento acentuado da morbimortalidade associada à LRA, sobretudo de pacientes em estado crítico, medidas potenciais para prevenir LRA são essenciais. O primeiro passo na prevenção, no entanto, é estar ciente dos pacientes que correm maior risco de LRA em decorrência de doença renal conhecida ou condições de comorbidades, como doença renal crônica, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca, idade e doença vascular periférica.

De todos os fatores de risco para aquisição de LRA, a DRC preexistente é o mais preditivo. Dados recentes documentam um ciclo vicioso envolvendo LRA e DRC (Figura 112.4). As medidas de monitoramento hospitalar adequadas incluem evitar medicamentos nefrotóxicos (p. ex., AINEs e aminoglicosídeos); minimizar os procedimentos diagnósticos que exigem contraste radiológico, especialmente no paciente pré-renal; e monitoramento cuidadoso do débito urinário com determinação diária de

eletrólitos séricos e níveis de Cr após qualquer procedimento que sabidamente induz LRA.[9] Além disso, orientar o paciente sobre medicamentos nefrotóxicos de venda livre, como AINEs, consegue reduzir o risco de LRA em pacientes ambulatoriais.

Antes de uma exposição a um agente potencialmente nefrotóxico, é necessária uma consulta inicial com um nefrologista para este grupo de alto risco para orientar se um medicamento ou intervenção específica pode reduzir o risco de LRA ou se um medicamento ou procedimento alternativo, como RM em vez de TC com agentes de radiocontraste intravenosos, pode ser preferível. Todas as nefrotoxinas potenciais devem ser evitadas antes e depois de tais procedimentos. A volemia e as condições hemodinâmicas do paciente devem ser otimizadas antes e após do evento.

Em pacientes de alto risco, uma intervenção protetora renal frequentemente é instituída antes da exposição ao agente. A hidratação venosa com cloreto de sódio ajuda a prevenir LRA associada a contraste após cateterismo cardíaco, [A7] mas nenhum bicarbonato de sódio intravenoso nem a acetilcisteína oral reduzem o risco de complicações renais em pacientes submetidos a angiografia. [A8,A9] A pré-hidratação com bicarbonato de sódio não é uma conduta melhor nos pacientes que fazem TC eletiva com menor carga de contraste. [A9b] Rosuvastatina ou atorvastatina (40 mg na admissão e depois 20 mg/dia ou 10 mg/dia durante 2 dias antes e 3 dias após o procedimento) conseguem reduzir o risco de LRA em pacientes com diabetes melito e DRC que se submetem à angiografia coronariana.[A10]

Em um pequeno ensaio randomizado, a dexmedetomidina, que é um agonista do adrenorreceptor alfa-2 altamente seletivo (0,4 µg/kg/h começando imediatamente após a indução anestésica e continuando por 24 horas após a cirurgia), reduziu significativamente a incidência de LRA pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia em valvas cardíacas.[A11] Entre os pacientes de terapia intensiva que recebem soluções cristaloides, o uso de soluções cristaloides balanceadas (p. ex., solução de Ringer com lactato) reduz o risco de LRA em comparação com soro fisiológico,[A12] mas tal benefício não foi demonstrado em adultos com condições não críticas.[A13]

## PROGNÓSTICO

Tipicamente, a LRA secundária a causas pré-renais tem o melhor prognóstico para recuperação renal se diagnosticada e tratada precocemente. Pacientes com LRA pré-renal comumente retornam ao nível basal de função renal e apresentam taxa de mortalidade inferior a 10%. Do mesmo modo, os pacientes com LRA pós-renal também apresentam um bom prognóstico para recuperação renal se a obstrução da via de saída da urina for precocemente diagnosticada e definitivamente tratada.

**FIGURA 112.4 Existe um ciclo vicioso entre lesão renal aguda (LRA) e doença renal crônica (DRC).** A DRC aumenta o risco de desenvolver LRA, e a LRA acelera a progressão da DRC.

Por outro lado, os pacientes com LRA intrarrenal têm um desfecho renal menos previsível e a taxa de mortalidade varia entre 30 e 80%, dependendo da gravidade da lesão. Taxas de mortalidade mais altas ocorrem em pacientes idosos com LRA adquirida em hospital internados em UTI. Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes com LRA é incremental e aumentos aparentemente modestos da Cr sérica podem resultar em aumentos evidentes da taxa de mortalidade. Mesmo um aumento de 0,3 mg/dℓ do nível de Cr sérica resulta em um risco de morte significativamente aumentado.

A evolução clínica após a recuperação da NTA é a regeneração tubular com recuperação da função renal. No entanto, esse desfecho é menos garantido em pacientes com doença renal preexistente.[10] Além disso, pela natureza sistêmica frequente de sua doença, os pacientes com NTA, glomerulonefrite e causas vasculíticas de LRA não recuperam plenamente a função renal basal. A recuperação costuma ser difícil de quantificar usando apenas a Cr sérica, porque a perda muscular isolada resulta em valores de Cr mais baixos. Idade mais avançada e nível de Cr mais alto indicam risco maior de progressão para DRC,[11,12] provavelmente em decorrência da falta de reserva renal desses pacientes e da incapacidade de repor a função perdida. Pacientes com LRA grave que necessitam de hemodiálise podem não recuperar sua função renal e podem precisar de hemodiálise indefinidamente (ver Capítulo 122), especialmente em caso de DRC preexistente. A LRA recorrente é comum,[13] e a LRA acelera a progressão da DRC para a DRET e, com frequência, é o principal fator dessa evolução. Também é importante que um nefrologista acompanhe a maioria dos pacientes com LRA adquirida em hospital e acompanhe qualquer evolução, hipertensão arterial sistêmica ou outras anormalidades.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-2199.

A2. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med.* 2018;379:1431-1442.

A2b. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2020;383:240-251.

A3. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122-133.

A4. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:1116-1121.

A5. Wang C, Lv LS, Huang H, et al. Initiation time of renal replacement therapy on patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of 8179 participants. *Nephrology (Carlton).* 2017;22:7-18.

A5b. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data metaanalysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2020;395:1506-1515.

A5c. Li X, Liu C, Mao Z, et al. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2021;25:15.

A5d. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397:1293-1300.

A6. Liu L, Zhang L, Liu GJ, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011457.

A7. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1814-1823.

A8. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-614.

A9. Valette X, Desmeulles I, Savary B, et al. Sodium bicarbonate versus sodium chloride for preventing contrast-associated acute kidney injury in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2017;45:637-644.

A9b. Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, et al. Effect of no prehydration vs sodium bicarbonate prehydration prior to contrast-

enhanced computed tomography in the prevention of postcontrast acute kidney injury in adults with chronic kidney disease: the Kompas randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2020;180:533-541.

A10. Wang N, Qian P, Yan TD, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016;206:143-152.

A11. Cho JS, Shim JK, Soh S, et al. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int*. 2016;89: 693-700.

A12. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.

A13. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-828.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trongtrakul K, Sawawiboon C, Wang AY, et al. Acute kidney injury in critically ill surgical patients: epidemiology, risk factors and outcomes. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24:39-46.
2. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:217-230.
3. Vaara ST, Parviainen I, Pettila V, et al. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int*. 2016;89:200-208.
4. Seeliger E, Persson PB. Kidney damage by iodinated contrast media. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;227:1-3.

4b. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2019;380:2146-2155.

5. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88:396-403.

5b. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gomez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96:1083-1099.

5c. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, et al. Soluble urokinase receptor and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2020;382:416-426.

6. Nadkarni GN, Coca SG, Meisner A, et al. Urinalysis findings and urinary kidney injury biomarker concentrations. *BMC Nephrol*. 2017;18:1-6.

7. Niyyar VD, O'Neill WC. Point-of-care ultrasound in the practice of nephrology. *Kidney Int*. 2018;93:1052-1059.

8. Hunsicker O, Feldheiser A, Weimann A, et al. Diagnostic value of plasma NGAL and intraoperative diuresis for AKI after major gynecological surgery in patients treated within an intraoperative goal-directed hemodynamic algorithm: a substudy of a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-7.

8b. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:46-64.

8c. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2020;3:1-14.

8d. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:151-

160.
9. Davies A, Srivastava S, Seligman W, et al. Prevention of acute kidney injury through accurate fluid balance monitoring. *BMJ Open Qual*. 2017;25:1-4.
10. Liu BC, Tang TT, Lv LL, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:568-579.
11. James MT, Pannu N, Hemmelgarn BR, et al. Derivation and external validation of prediction models for advanced chronic kidney disease following acute kidney injury. *JAMA*. 2017;318:1787-1797.
12. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, et al. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:784-791.
13. Liu KD, Yang J, Tan TC, et al. Risk factors for recurrent acute kidney injury in a large population-based cohort. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:163-173.

**A lesão renal aguda é um distúrbio comum em pacientes hospitalizados, que ocorre em até 20% de todas as internações de adultos. Dentro de um amplo diagnóstico diferencial, qual processo específico é mais provável como causa de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados?**

- A. Obstrução da via de saída.
- B. Glomerulonefrite.
- C. Nefrite intersticial aguda.
- D. Azotemia pré-renal.

E. Necrose tubular aguda isquêmica.

Concluir questão

**O diagnóstico de azotemia pré-renal é realizado após anamnese e exame físico adequados. Quais biomarcadores urinários e séricos ajudam a confirmação de diagnóstico de azotemia pré-renal?**

A. Razão ureia/creatinina maior que 20.

B. Excreção fracionada de sódio inferior a 1%.

C. Exame de urina.

D. A e B.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Os fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda incluem todos os seguintes, *exceto*:**

A. Doença renal crônica (DRC).

B. Depleção do volume.

C. Uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides.

D. Hipertensão com pressão arterial de 160/100 mmHg.

E. Nefrotoxinas.

Concluir questão

**A creatinina sérica é usada como marcador da filtração glomerular e, portanto, da função renal dos pacientes. Numerosas tentativas já foram realizadas para desenvolver equações de estimativa com base na creatinina sérica e outros marcadores séricos na tentativa de ajudar a quantificar a taxa de filtração glomerular sem realizar exames dispendiosos. Em um paciente com lesão renal aguda e aumento ou diminuição da creatinina sérica, o cálculo da TFGe é inapropriado por qual dos seguintes motivos?**

A. A creatinina sérica não está em equilíbrio e, portanto, não é possível calcular a TFGe.

B. Pode haver alteração na taxa de creatinina liberada pelos músculos em um paciente hospitalizado.

C. Outros fatores como febre, glicocorticoides ou traumatismo, influenciam a liberação de creatinina.

D. Com a perda completa da função renal, a creatinina sérica pode aumentar entre 1 e 4 mg/dℓ/dia, dependendo das circunstâncias do paciente.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**A diálise para lesão renal aguda é um sinal de lesão moderada a grave com morbidade e mortalidade aumentadas para o paciente. Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à diálise para lesão renal aguda?**

A. A diálise deve ser intensiva em frequência e duração para fornecer ao paciente o ambiente interno mais adequado.

B. Os principais motivos para iniciar a diálise em um paciente com lesão renal aguda incluem acidose, hiperpotassemia e sobrecarga de volume.

C. A substituição renal contínua demonstrou melhor desfecho para os pacientes do que a hemodiálise intermitente.

D. O nível de creatinina sérica no início da diálise se correlaciona inversamente aos desfechos em pacientes com lesão renal aguda.

E. Iniciar a diálise precocemente em pacientes com sepse melhora os desfechos.

Concluir questão

113

# DISTÚRBIOS GLOMERULARES E SÍNDROMES NEFRÓTICAS

JAI RADHAKRISHNAN E GERALD B. APPEL

## DISTÚRBIOS GLOMERULARES

### DEFINIÇÃO

Cada *glomérulo*, a unidade básica de filtração do rim, consiste em um tufo de capilares anastomosados formados por ramificações da arteríola aferente. Em média, há 1 milhão de glomérulos que representam aproximadamente 5% do peso de cada rim e fornecem uma superfície de filtração capilar glomerular de quase 2 $m^2$. A membrana basal glomerular (MBG) atua como uma barreira seletiva de tamanho e carga elétrica para a passagem de macromoléculas circulantes. Os processos patológicos renais que envolvem todos os glomérulos são chamados de *difusos* ou *generalizados*; se apenas alguns glomérulos estiverem envolvidos, o processo é denominado *focal*. Ao se considerar o glomérulo de modo individual, um processo é denominado *global* se todo o tufo glomerular estiver envolvido e *segmentar* se apenas parte do glomérulo estiver envolvido. Os termos modificadores *proliferativo, esclerosante* e *necrosante* são frequentemente usados (p. ex., glomerulosclerose focal e segmentar; nefrite lúpica proliferativa global difusa). A proliferação extracapilar ou formação de crescentes é desencadeada pelo acúmulo de macrófagos, fibroblastos, células epiteliais em proliferação e fibrina no espaço de Bowman. Em geral, a formação de crescentes em qualquer forma de dano glomerular traz um prognóstico grave. A cicatrização do tecido entre os túbulos e os glomérulos, a fibrose intersticial, também constitui um sinal de mau prognóstico em todas as doenças glomerulares.

## EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, mais de 10% da população dos EUA apresentam proteinúria ou disfunção renal, muitas vezes causada por doenças glomerulares. Mais de 600.000 americanos estão em programas de doença renal em estágio terminal (DRET), que custam aproximadamente US$ 30,9 bilhões/ano e representam aproximadamente 7,1% de todos os gastos do Medicare, em grande parte como resultado do comprometimento renal por doenças glomerulares (predominantemente nefropatia diabética). O dano renal diabético isolado afeta muitos milhões de pessoas e é a principal causa de DRET nos EUA (ver Capítulo 115). As doenças glomerulares associadas a agentes infecciosos, como malária (ver Capítulo 324), esquistossomose (ver Capítulo 334), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus da hepatite B e C (ver Capítulo 140) são os principais problemas de saúde em todo o mundo. As manifestações de lesão glomerular variam de hematúria microscópica e albuminúria assintomática a insuficiência renal oligúrica rapidamente progressiva. Alguns pacientes desenvolvem retenção maciça de líquido e edema no início da doença glomerular, enquanto outros apresentam apenas os sinais e sintomas insidiosos e lentos da insuficiência renal crônica (ver Capítulo 121).

## BIOPATOLOGIA

Mecanismos comuns, como rupturas na parede capilar glomerular levando a hematúria e perda da barreira seletiva para partículas baseadas no tamanho e na carga elétrica associada à proteinúria, são característicos das doenças glomerulares. No entanto, a natureza dos processos desencadeadores varia entre as diferentes doenças glomerulares. Em alguns processos, como diabetes melito e amiloidose, alterações estruturais e bioquímicas são evidentes na parede capilar glomerular. Em outros, a lesão renal imunomediada é causada pela deposição de imunocomplexos circulantes, formação de imunocomplexos *in situ* ou efeitos localizados de anticorpos anti-MBG. Ainda em outras doenças, defeitos genéticos ou adquiridos nos podócitos glomerulares estão associados a proteinúria e disfunção renal progressiva. A análise genômica é cada vez mais útil para elucidar a causa da glomerulonefrite (GN) em um paciente.[1]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os achados indicativos de doença renal de origem glomerular incluem cilindros eritrocitários e eritrócitos dismórficos no sedimento urinário, bem como um grau significativo de albuminúria.[2] A excreção urinária persistente de mais de 500 a 1.000 eritrócitos/mℓ (ou mais que 5 por campo de grande ampliação na microscopia) é anormal. Eritrócitos dismórficos, que estão deformados como resultado de sua passagem através da parede capilar e dos túbulos glomerulares, bem como cilindros eritrocitários, que são formados quando esses eritrócitos se tornam emaranhados em matriz proteica no lúmen dos túbulos, também são indicativos de doença glomerular.

Em uma pessoa normal, a excreção urinária de albumina é inferior a 30 mg/dia e a excreção urinária total de proteína é inferior a 150 mg/dia. Embora os aumentos na excreção de proteína urinária possam ser resultantes da filtração de proteínas circulantes anormais (p. ex., cadeias leves no mieloma múltiplo) ou da reabsorção tubular proximal deficiente de proteínas normais filtradas de baixo peso molecular (p. ex., beta$_2$-microglobulina), a causa mais comum de proteinúria e, especificamente, albuminúria, é a lesão glomerular. A proteinúria associada à doença glomerular pode variar de várias centenas de miligramas a mais de 30 g/dia. Em algumas doenças, como a síndrome nefrótica de lesão mínima, a albumina é a proteína predominante na urina. Em outros, como GN esclerosante focal e diabetes melito, a proteinúria, embora ainda em grande parte composta de albumina, é não seletiva e contém muitas proteínas de alto peso molecular.

## DIAGNÓSTICO

Alguns pacientes apresentam hematúria microscópica ou proteinúria assintomática descoberta por avaliações de rotina. A hematúria microscópica associada a eritrócitos deformados ou cilindros eritrocitários provavelmente é de origem glomerular. Níveis subnefróticos de proteinúria podem ser consequentes a proteinúria ortostática, exercícios, hipertensão arterial sistêmica, doença tubular ou lesão glomerular.

Nos pacientes com anormalidades urinárias assintomáticas de origem glomerular, a lesão renal subjacente pode representar a fase inicial de uma

doença glomerular progressiva ou pode ocorrer por uma lesão glomerular benigna e não progressiva.[3] Em geral, se os pacientes apresentarem menos de 1 g/dia de proteinúria ou apenas hematúria microscópica de origem glomerular, mas uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal e nenhuma evidência de doença sistêmica, não é necessário realizar biopsia renal diagnóstica. A maioria desses pacientes não precisa de terapia imunossupressora. O paciente pode ser acompanhado com frequência e a biopsia precisará ser realizada apenas em pacientes com proteinúria progressiva ou evidências de diminuição da TFG.[3b,3c]

## SÍNDROME NEFRÓTICA

### DEFINIÇÃO

A síndrome nefrótica (Tabela 113.1) é definida por albuminúria de mais de 3 a 3,5 g/dia acompanhada por hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Na prática, muitos médicos referem-se à proteinúria de "faixa nefrótica", independentemente de os pacientes apresentarem as outras manifestações da síndrome completa, porque essas são uma consequência da proteinúria.

### EPIDEMIOLOGIA

A síndrome nefrótica pode ser primária e idiopática (Tabela 113.2) ou pode ser causada por uma doença subjacente conhecida, como diabetes, amiloidose ou lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Tabela 113.3). Embora a doença de lesão mínima seja a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças, nefropatia membranosa idiopática[4] e glomerulosclerose segmentar focal (GESF) são as causas mais comuns em adultos, sendo a primeira etiologia em frequência em brancos e a última em afro-americanos.

| Tabela 113.1 | Achados típicos de síndrome nefrótica *versus* nefrite. |
|---|---|
| **SÍNDROME NEFRÓTICA** | **NEFRITE** |
| **INSUFICIÊNCIA RENAL** | |

| | |
|---|---|
| Incomum na apresentação | Comum na apresentação |
| **PROTEINÚRIA** | |
| Tipicamente alta (> 3 g/dia) | Variável |
| **ERITRÓCITOS NA URINA** | |
| Poucos | Proeminentes |
| **CILINDROS ERITROCITÁRIOS URINÁRIOS** | |
| Improvável | Provável |

## BIOPATOLOGIA

A hipoalbuminemia, que é em grande parte uma consequência da perda de proteína urinária, também pode ser causada pelo catabolismo tubular proximal da albumina filtrada, a redistribuição da albumina no corpo e a redução da síntese hepática de albumina. Como resultado, a relação entre a perda de proteína urinária, o nível de albumina sérica e outras consequências secundárias da albuminúria maciça é inexata.

**Tabela 113.2** **Causas de síndrome nefrótica idiopática em adultos.**

| CAUSA | INCIDÊNCIA (%) |
|---|---|
| Doença de lesão mínima | 5 a 10 |
| Glomerulosclerose segmentar focal (GESF) | 20 a 25 |
| Nefropatia membranosa | 25 a 30 |
| Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) | 5 |
| Outras glomerulonefrites proliferativas e esclerosantes | 15 a 30 |

| Tabela 113.3 | Síndrome nefrótica associada a causas específicas (síndrome nefrótica secundária). |
|---|---|
| **DOENÇAS SISTÊMICAS** | |
| Diabetes melito | |
| Lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do colágeno | |
| Amiloidose (amiloide associada a AL ou AA) | |
| **INFECÇÕES** | |
| Bacterianas (pós-estreptocócica, sífilis congênita e secundária, endocardite bacteriana subaguda, nefrite relacionada a shunt cerebral ventriculoatrial) | |
| Virais (hepatite B, hepatite C, infecção pelo HIV, mononucleose infecciosa, infecção por citomegalovírus) | |
| Parasitárias (malária, toxoplasmose, esquistossomose, filariose) | |
| **RELACIONADAS A MEDICAMENTOS/SUBSTÂNCIAS** | |
| Ouro, mercúrio e metais pesados | |
| Penicilamina | |
| Anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores de COX-2 | |
| Lítio | |
| Parametadiona, trimetadiona | |
| Captopril | |
| Heroína (de “rua”) | |
| Outros: probenecida, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, henindiona, pamidronato | |
| **ALERGÊNIOS, VENENOS E IMUNIZAÇÕES** | |
| **NEOPLASIAS** | |

| |
|---|
| Linfoma de Hodgkin e leucemias/linfomas (com lesão mínima) |
| Tumores sólidos (com nefropatia membranosa) |
| **DOENÇAS HEREDITÁRIAS E METABÓLICAS** |
| Síndrome de Alport |
| Doença de Fabry |
| Anemia falciforme |
| Síndrome nefrótica congênita (tipo finlandesa) |
| Doenças da via alternativa do complemento (glomerulopatia por C3 e doença de depósito denso) |
| Síndrome nefrótica familiar |
| Defeitos genéticos de proteínas de podócitos com glomerulosclerose segmentar focal, incluindo alfa-actinina 4, TRPC6, podocina, forma invertida 2) |
| Síndrome unha-patela |
| Lipodistrofia parcial |
| **OUTRAS** |
| Relacionado à gravidez (inclui pré-eclâmpsia) |
| Rejeição de transplante |
| Doença do soro |
| Nefrosclerose hipertensiva acelerada |
| Estenose unilateral da artéria renal |
| Apneia do sono da obesidade mórbida |
| Nefropatia de refluxo |

COX = ciclo-oxigenase; HIV = vírus da imunodeficiência humana; TRPC = potencial receptor transitório clássico (ou canônico).

A retenção de sal e volume na síndrome nefrótica pode ocorrer por meio de pelo menos dois mecanismos principais diferentes. A descrição clássica é que a hipoalbuminemia reduz a pressão oncótica do plasma, a depleção de volume intravascular resultante leva à ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, e essa ativação aumenta a retenção de sódio e fluido renal. No entanto, a retenção primária de sal no néfron distal também pode ocorrer independentemente do eixo renina-angiotensina-aldosterona e é provavelmente a principal razão para a retenção de sal e água na nefrose.

A trombose venosa frequentemente ocorre em pacientes com a síndrome nefrótica. As explicações incluem perda urinária de antitrombina III, proteína C e proteína S, que previnem a trombose, bem como síntese aumentada de reagentes de fase aguda que promovem a trombose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes podem apresentar ganho de peso, edema periférico ao sentar ou ficar em pé e edema periorbital ao acordar. A hipertensão é comum e vários graus de hematúria podem estar presentes. Uma amostra de urina de 24 horas (ou razão proteína/creatinina urinária) geralmente mostra mais de 3 a 3,5 g de proteinúria. Os pacientes nefróticos frequentemente apresentam um estado hipercoagulável e são predispostos a trombose venosa profunda (ver Capítulo 74), êmbolos pulmonares (ver Capítulo 74) e trombose venosa renal (ver Capítulo 116). Pacientes com síndrome nefrótica apresentam risco aumentado de complicações ateroscleróticas. A maioria dos pacientes nefróticos apresenta níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa ou normal. Os níveis de lipoproteína(s) também estão elevados e se normalizam com a remissão da síndrome nefrótica.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial do paciente nefrótico inclui exames laboratoriais para definir se o paciente apresenta síndrome nefrótica primária ou idiopática (ver Tabela 113.2), ou uma causa secundária relacionada a uma doença sistêmica, toxina ou medicamento (ver Tabela 113.3). Os exames de rastreamento comuns incluem glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada

para diabetes, teste de anticorpo antinuclear para doença vascular do colágeno e nível de complemento sérico, que permita o rastreamento de muitas doenças mediadas por imunocomplexos (Tabela 113.4). Em determinados pacientes, testes de crioglobulinas, sorologias para hepatite B e C, teste de HIV, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), anticorpos anti-GMB, proteína sérica e imunoeletroforese e outros exames podem ser úteis.

Após a exclusão das causas secundárias, frequentemente é necessária uma biopsia renal no paciente adulto nefrótico. Os resultados da biopsia em pacientes com proteinúria intensa e síndrome nefrótica provavelmente fornecem um diagnóstico específico, determinam o prognóstico e orientam a terapia.

| **Tabela 113.4** | **Níveis séricos de complemento nas doenças glomerulares.** |
|---|---|
| **NÍVEL DE COMPLEMENTO REDUZIDO** | |
| Glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE) | |
| Endocardite bacteriana subaguda, abscesso visceral, nefrite por *shunt* | |
| Lúpus eritematoso sistêmico | |
| Crioglobulinemia | |
| Glomerulonefrite por C3 e doença de depósito denso (DDD) | |
| **NÍVEL DE COMPLEMENTO NORMAL** | |
| Diabetes melito | |
| Amiloidose | |
| Síndrome nefrótica de mudança mínima | |
| Glomerulosclerose segmentar focal | |
| Nefropatia membranosa | |
| Nefropatia por imunoglobulina A e púrpura de Henoch-Schönlein | |

Doença da membrana basal glomerular

Glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune (p. ex., poliarterite granulomatosa e poliangiite microscópica)

**TRATAMENTO**

O tratamento varia de acordo com a causa específica. Os níveis elevados de lipídios devem ser tratados (ver Capítulo 195). A anticoagulação oral crônica (ver Capítulo 76) com varfarina é necessária se ocorrerem complicações trombóticas e é comumente recomendada em pacientes com fatores de risco adicionais para trombose (p. ex., um evento tromboembólico idiopático anterior, imobilização, insuficiência cardíaca grave ou obesidade mórbida). A varfarina também pode ser considerada para pacientes com nefropatia membranosa com hipoalbuminemia (< 2,8 g/ℓ) e que apresentam baixo risco de sangramento. Existem dados insuficientes em relação aos anticoagulantes orais de ação direta.

O edema é tratado com dieta hipossódica e diuréticos de alça. O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II frequentemente reduz a proteinúria, aumenta o nível de albumina sérica e melhora o edema e a hiperlipidemia. A combinação de diuréticos de alça (Tabela 108.6) com albumina é efetiva em pacientes com edema grave e sinais de depleção de volume.

## Síndrome nefrótica idiopática

## DOENÇA DE LESÃO MÍNIMA

A doença de lesão mínima, que é o padrão mais comum de síndrome nefrótica em crianças, é responsável por apenas cerca de 5 a 10% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em adultos. Um padrão histopatológico semelhante pode ser observado como reação adversa a certos medicamentos

(anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], lítio) ou em associação a certos tumores (p. ex., doença de Hodgkin).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes geralmente apresentam ganho de peso e edema periorbital e periférico. A proteinúria em pacientes adultos pode atingir, em média, 10 g/dia, e os níveis subnefróticos são raros. Aproximadamente 30% dos adultos são hipertensos e 30% apresentam hematúria microscópica. No entanto, um sedimento urinário ativo com cilindros eritrocitários não é observado. Muitos pacientes adultos apresentam azotemia leve a moderada, que pode estar relacionada a hipoalbuminemia e depleção de volume intravascular ou a redução da permeabilidade glomerular e filtração. Os níveis de complemento e os resultados das provas sorológicas são normais.

## DIAGNÓSTICO

Na doença de lesão mínima verdadeira, a microscopia óptica geralmente não revela anormalidades histopatológicas glomerulares (Figura 113.1). Os túbulos podem exibir acúmulo de gotículas lipídicas de lipoproteínas absorvidas (daí o termo mais antigo nefrose lipoide). A coloração por imunofluorescência e a microscopia eletrônica (Figura 113.2) não revelam depósitos imunes. Na microscopia eletrônica, a MBG está normal e observa-se apagamento dos podócitos ao longo de praticamente toda a distribuição de cada alça capilar. A doença de Hodgkin e o timoma estão, às vezes, associados à doença de lesão mínima.

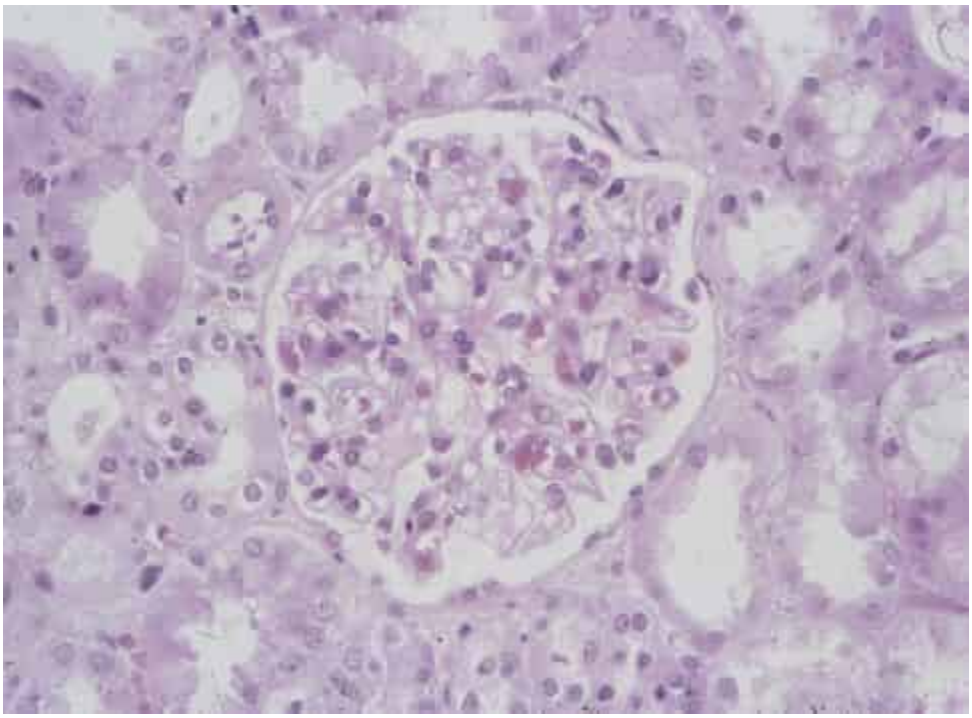

**FIGURA 113.1 Aspecto na microscópica óptica normal da glomerulopatia de doença de lesão mínima.** As membranas basais glomerulares são finas e não há hipercelularidade glomerular.

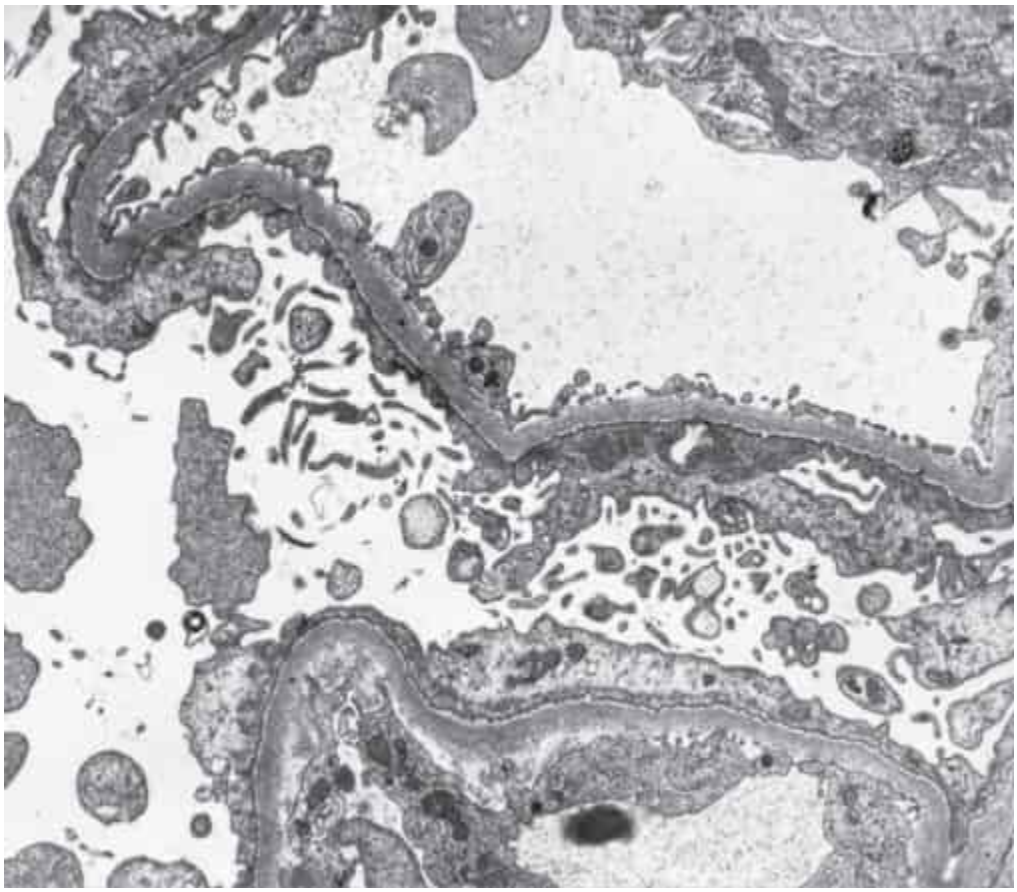

**FIGURA 113.2 Doença de lesão mínima.** Micrografia eletrônica revela apagamento generalizado de podócitos com transformação de microvilosidades do epitélio visceral. Não há depósitos eletrondensos (coloração com acetato de uranila e citrato de chumbo; 6.000×).

## TRATAMENTO

A evolução da doença de lesão mínima caracteriza-se por remissões seguidas por recidivas, que geralmente respondem aos corticosteroides.[5] Quando tratadas com corticosteroides por 8 semanas, 85 a 95% das crianças apresentam remissão da proteinúria. Nos adultos, a taxa de resposta é um pouco menor, com 75 a 85% dos pacientes respondendo a esquemas de prednisona diária (1 mg/kg, máximo de 80 mg) ou em dias alternados (2 mg/kg, máximo de 120 mg), gradualmente após 2

meses de tratamento para um total de 5 a 6 meses de terapia. A resposta clínica é mais lenta em adultos, que não são considerados resistentes aos esteroides até que não tenham respondido a 16 semanas de tratamento. A redução da dose de esteroide após a remissão deve ser gradual ao longo de 1 a 2 meses. Aproximadamente 40% dos adultos manifestam recidiva em 1 ano. A maioria dos médicos trata a primeira recidiva de maneira semelhante ao episódio inicial. Adultos com recidiva pela terceira vez ou que se tornam dependentes de corticosteroides (incapazes de diminuir a dose de prednisona sem recorrência de proteinúria) podem ser tratados com rituximabe (1.000 mg IV repetido em 2 semanas, ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia durante 4 meses), tacrolimo (0,05 a 0,1 mg/kg/dia) ou micofenolato de mofetila (750 a 1.000 mg, 2 vezes/dia).[A1] Todos fornecem índices de remissão e recidiva aproximadamente equivalentes. Como a ciclosporina e o tacrolimo são potencialmente nefrotóxicos, os níveis sanguíneos mínimos devem ser monitorados e o nível mais baixo que está associado à remissão deve ser mantido. Ciclofosfamida (até 2 mg/kg/dia durante 8 semanas) é usada com pouca frequência em razão de sua relação desfavorável de toxicidade para eficácia.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da doença de lesão mínima é excelente, e a maioria dos pacientes com declínio progressivo da função renal, na verdade, apresenta GESF em uma biopsia renal subsequente. No entanto, mais de 50% dos pacientes com doença de lesão mínima apresentam recidivas e 10 a 20% podem se tornar dependentes de esteroides.

## GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR FOCAL

Aproximadamente 20% dos adultos com síndrome nefrótica idiopática apresentam, na biopsia, GESF.[6] A incidência de GESF está aumentando em todas as raças, mas é especialmente comum em afro-americanos. Pode ser

primária (associada a fatores de permeabilidade glomerular ainda não definidos), genética, induzida por fármacos (p. ex., pamidronato e interferona), relacionada a infecções virais (HIV) ou secundária à hiperfiltração glomerular (p. ex., célula falciforme doença, obesidade, anomalias congênitas dos rins e do trato urinário). Recentemente, o SARS-CoV-2 foi associado a forma colapsante de GESF (semelhante a nefropatia associada ao HIV).[6b] A GESF pode estar associada a defeitos genéticos nas proteínas dos podócitos. Os defeitos mais comuns incluem um padrão autossômico recessivo causado por mutações na podocina da proteína estrutural e formas dominantes autossômicas causadas por mutações na proteína estrutural alfa-actinina 4, o canal TRPC6 associado ao diafragma do espaço glomerular, ou em INF2, que codifica a formina (proteína reguladora da actina). A predisposição dos afro-americanos à GESF está parcialmente relacionada aos alelos do gene da apolipoproteína L1.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com GESF idiopática geralmente apresentam proteinúria assintomática ou edema. Embora dois terços sejam totalmente nefróticos no exame inicial, a proteinúria pode variar de menos de 1 a mais de 30 g/dia. A hipertensão é encontrada em 30 a 50% dos pacientes e a hematúria microscópica ocorre em aproximadamente metade dos pacientes. A TFG está diminuída na apresentação em 20 a 30% dos pacientes. Os níveis de complemento e outros resultados de exames sorológicos apresentam-se normais.

## DIAGNÓSTICO

À microscopia óptica, inicialmente, apenas alguns glomérulos apresentam áreas de fibroses segmentares (Figura 113.3). À medida que a função renal diminui, na repetição das biopsias, há visualização de mais glomérulos com lesões esclerosantes segmentares e aumento do número de glomérulos escleróticos globais. Na imunofluorescência, imunoglobulina M (IgM) e C3 comumente ficam retidos nas áreas de glomerulosclerose. A microscopia eletrônica, entretanto, não exibe depósitos imunes e observa-se apenas apagamento do podócito da célula epitelial visceral. As variantes

histopatológicas da GESF estão associadas a diferenças epidemiológicas, clínicas e prognósticas. Por exemplo, a variante de “lesão de ponta” apresenta evolução relativamente benigna, enquanto a “variante em colapso” evolui mais rapidamente para insuficiência renal.

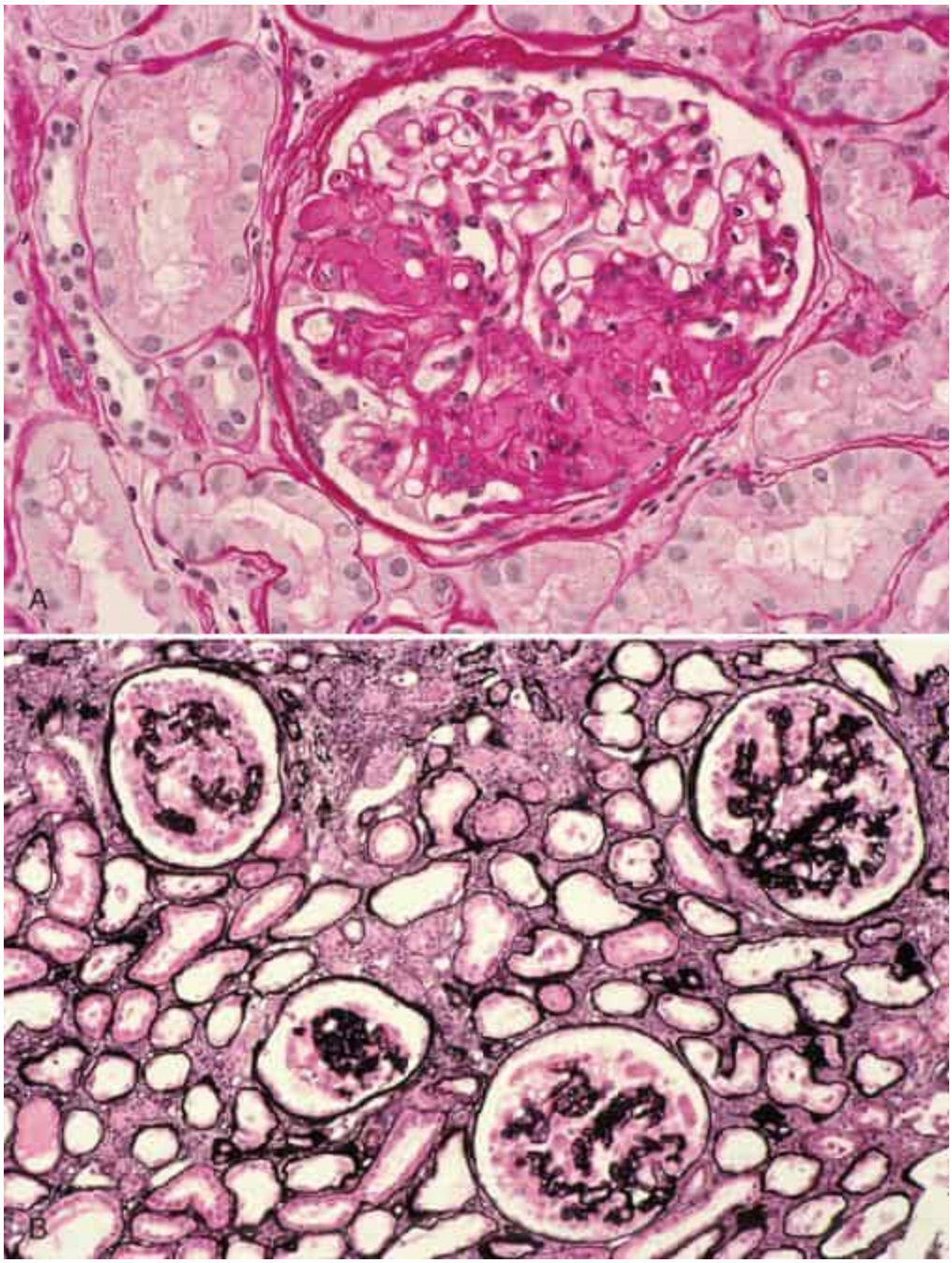


**FIGURA 113.3** **Glomerulosclerose segmentar focal. A.** Micrografia da glomerulosclerose segmentar focal clássica. **B.** Coloração pela prata da glomerulosclerose segmentar focal mostrando colapso dos tufos glomerulares.

## TRATAMENTO

Para GESF primária (idiopática), os corticosteroides são usados como terapia inicial (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia, máximo de 80 mg ou 2 mg/kg em dias alternados, máximo de 120 mg, conforme tolerado) por um mínimo de 3 a 4 meses e a dose é diminuída lentamente ao longo dos 3 a 6 meses seguintes se a remissão for alcançada. A remissão completa ou parcial pode ser observada em até 40 a 60% dos pacientes, com preservação da função renal a longo prazo. Em pacientes com recidiva após a terapia inicial ou que sejam resistentes a esteroides, a ciclosporina (5 a 6 mg/kg/dia) parece ser tão boa quanto a combinação de dexametasona pulsada (0,9 mg/kg/dose [máximo de 40 mg]/dia em 2 dias consecutivos semanalmente durante as primeiras 8 semanas, a cada 2 semanas durante as semanas 8 a 26, depois a cada 4 semanas até a semana 50) mais micofenolato de mofetila (25 a 35 mg/kg/dia, máximo 2 g/dia).[A2] Tacrolimo (0,05 a 0,1 mg/kg/dia) é tão bom quanto a ciclosporina.[A3] Como resultado, a ciclosporina ou o tacrolimo são recomendados por até 12 meses em pacientes resistentes a esteroides, com redução gradual depois disso. Quando esses inibidores da calcineurina são usados, o monitoramento cuidadoso da função renal e dos níveis séricos é necessário para evitar a nefrotoxicidade. O rituximabe foi usado com sucesso em vários estudos de doença dependente de esteroides ou com recidiva frequente, mas é menos efetivo em pacientes resistentes a esteroides. Dados experimentais em ratos sugerem o valor potencial futuro para inibidores do canal de íons TRPC5.[7]

## PROGNÓSTICO

A evolução da GESF não tratada geralmente consiste em proteinúria progressiva e queda progressiva da TFG. Apenas uma minoria de pacientes apresenta remissão espontânea da proteinúria e a maioria dos pacientes não tratados que não apresentam remissão acaba desenvolvendo DRET em 5 a 20 anos. É improvável que pacientes com remissão sustentada da síndrome nefrótica evoluam para DRET.

A maioria dos pacientes com formas genéticas de GESF é resistente a esteroides, apresenta evolução progressiva e não exibe recidivas da GESF se receber um transplante renal. No entanto, a GESF recorre no rim transplantado em até 30% dos casos, frequentemente associadas a níveis elevados de um fator de permeabilidade circulante ainda não definido. Pacientes mais jovens, pacientes com evolução rápida para insuficiência renal e aqueles com recorrência anterior apresentam maior probabilidade de recorrência no aloenxerto.

## NEFROPATIA MEMBRANOSA

A nefropatia membranosa é o padrão mais comum de síndrome nefrótica idiopática em pacientes caucasianos.[8] Também pode estar associada a infecções (sífilis [ver Capítulo 303], hepatites B e C [ver Capítulo 140]), LES (ver Capítulo 250), medicamentos (sais de ouro, AINEs) e certos tumores (tumores sólidos e linfomas). Na maioria dos pacientes com nefropatia membranosa idiopática, o antígeno para depósitos imunes é o receptor da fosfolipase A2 tipo M, encontrado nos podócitos. Os anticorpos circulantes combinam-se com esse antígeno para formar imunocomplexos *in situ* no lado epitelial da membrana basal, levando à proteinúria. Cerca de 10% dos pacientes apresentam autoanticorpos circulantes para o domínio de trombospondina do tipo 1 contendo 7A (THSD7A), mas não para o receptor de fosfolipase A2 do tipo M. Este antígeno foi associado à nefropatia membranosa relacionada ao tumor.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A nefropatia membranosa geralmente se manifesta com proteinúria e edema. Hipertensão arterial sistêmica e hematúria microscópica não são incomuns, mas a função renal e a TFG geralmente mantêm-se preservadas na consulta inicial. Apesar do achado de complemento nos depósitos imunes glomerulares, os níveis séricos de complemento são normais. A nefropatia membranosa é o padrão mais comum da síndrome nefrótica associada a um estado hipercoagulável e trombose da veia renal (ver Capítulo 116). Dor súbita na crise, deterioração da função renal ou sintomas

de doença pulmonar em um paciente com nefropatia membranosa deve levar à investigação de trombose venosa renal e embolia pulmonar.

## DIAGNÓSTICO

Na microscopia óptica, as alças capilares glomerulares parecem, com frequência, rígidas ou espessadas (Figura 113.4), mas não há proliferação celular. A coloração imunofluorescente e a microscopia eletrônica mostram depósitos imunes densos subepiteliais ao longo de todas as alças capilares glomerulares (Figura 113.5). O achado de anticorpos circulantes para o receptor da fosfolipase $A_2$ do tipo M é extremamente sensível e específico para nefropatia membranosa idiopática, assim, como o achado do antígeno PLA2R nos depósitos imunes nos rins.

## TRATAMENTO

A maioria dos estudos usando apenas corticosteroides para tratar a nefropatia membranosa não mostrou benefício significativo em termos de remissão da síndrome nefrótica ou preservação da função renal. Em comparação, a combinação de corticoterapia (metilprednisolona, 1 g/dia IV durante 3 dias, depois prednisona, 0,5 mg/kg/dia VO por 27 dias, nos meses 1, 3 e 5) mais terapia citotóxica oral (ciclofosfamida, 2 a 2,5 mg/kg/dia, por 30 dias nos meses 2, 4 e 6) administrada em meses alternados por 6 meses resulta em mais remissões e melhor preservação da função renal em comparação com a terapia sintomática A4 ou tratamento sequencial com tacrolimo e rituximabe.[A4b] A combinação de ciclosporina (3,5 mg/kg/dia ajustada para níveis séricos de 125 a 225 µg/ℓ) mais prednisona (0,15 mg/kg/dia até um máximo de 15 mg/dia) por 6 meses também é mais provável para induzir a remissão da síndrome nefrótica em comparação com placebo ou prednisona isoladamente. O sucesso com o tacrolimo foi semelhante ao da ciclosporina. O uso do anticorpo anti-CD 20 rituximabe (1.000 mg IV × 2, 2 semanas de intervalo e depois repetido em 6 meses) mostrou benefício em ambos os ensaios

controlados e não controlados[A5] e parece ser tão bom ou melhor do que a ciclosporina por até 2 anos.[A5b] Outros agentes usados com sucesso em estudos não controlados ou pequenos estudos controlados incluem micofenolato de mofetila e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Pacientes com nefropatia membranosa correm risco aumentado de desenvolver trombose da veia renal, especialmente quando os níveis de albumina sérica diminuem. Uma abordagem de risco-benefício para este problema é recomendada, mas não existem diretrizes claras sobre quando iniciar a anticoagulação.

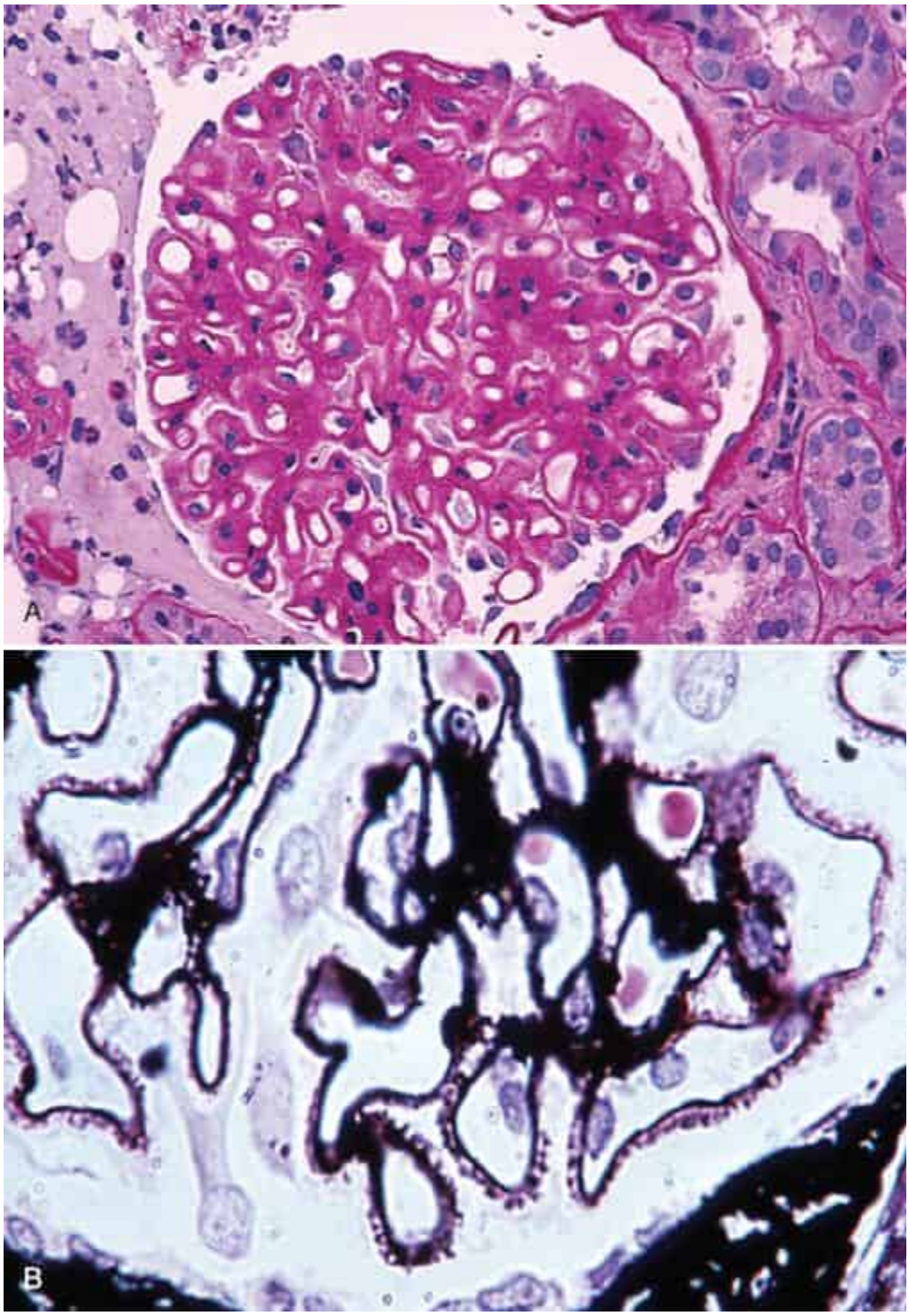


**FIGURA 113.4** **Nefropatia membranosa. A**. Micrografia óptica de nefropatia membranosa demonstrando espessamento da parede capilar glomerular, mas sem hipercelularidade. **B.** Coloração por prata de nefropatia membranosa idiopática mostrando formação de

espículas ao longo da face externa da membrana basal glomerular que correspondem às projeções da membrana basal entre os depósitos epimembranosos.

## PROGNÓSTICO

Na maioria dos grandes estudos de acompanhamento, a sobrevida renal é de mais de 75% em 10 anos, com uma taxa de remissão espontânea de 20 a 30%. Em geral, pacientes mais velhos, homens e aqueles com proteinúria persistente intensa têm maior probabilidade de progredir para insuficiência renal e, portanto, de se beneficiarem da terapia. Pacientes com neuropatia membranosa idiopática e baixos níveis de anti-PLA2R apresentam maior probabilidade de manifestar remissão espontânea do que pacientes com níveis elevados. As reduções do nível circulante de anticorpos para PLA2R precedem a remissão na maioria das pessoas e podem ser um preditor de remissão.

## GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

A GNMP idiopática era anteriormente dividida em três tipos (I, II e III) com base na localização dos depósitos eletrondensos. Atualmente, entretanto, a classificação baseia-se em achados de imunofluorescência e dividida em GNMP mediada por imunoglobulina e mediada por complemento. A GNMP mediada por imunoglobulina está associada a doenças por imunocomplexos, incluindo LES (ver Capítulo 250), infecções como hepatite C (ver Capítulo 140) e gamopatia monoclonal (ver Capítulo 178). A GNMP mediada por complemento inclui doença de depósito denso (DDD) e GN por C3. Um padrão de GNMP pode ser visto sem deposição de complemento ou imunoglobulina em microangiopatias trombóticas. Todos esses estímulos foram propostos para incitar as células mesangiais glomerulares a crescerem ao longo da parede capilar e dividir a membrana basal glomerular.

O distúrbio anteriormente chamado de GNMP do tipo II, ou DDD, e a GN por C3 constituem doenças glomerulares raras caracterizadas pela ativação sistêmica descontrolada da via alternativa do complemento. Muitos

pacientes apresentam fator nefrítico C3, um autoanticorpo que estabiliza a C3 convertase da via alternativa do complemento, enquanto outros apresentam deficiências do fator H ou I ou outros inibidores da cascata alternativa do complemento. A DDD pode estar associada à lipodistrofia parcial. Os pacientes com ativação da via alternativa do complemento também podem ter GN proliferativa com depósitos eletrondensos diferentes da DDD. Esses pacientes têm GN por C3. De fato, alguns dos pacientes originalmente classificados como tendo GNMP do tipo I apresentam uma patogênese mais próxima da DDD e da GN por C3.

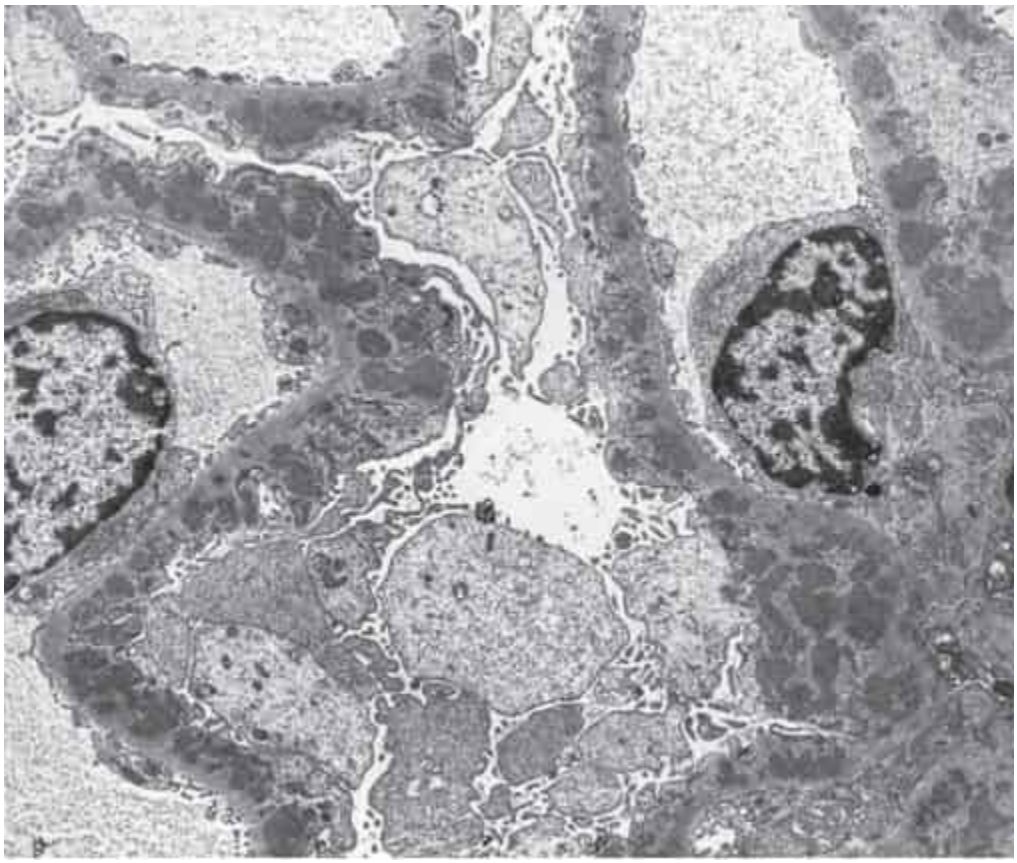

**FIGURA 113.5** **Glomerulopatia membranosa.** No exame ultraestrutural, existem numerosos depósitos eletrondensos epimembranosos, intimamente opostos, separados por pontas da membrana basal (coloração com acetato de uranila e citrato de chumbo; 2.500×).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com GNMP idiopática são crianças ou adultos jovens que apresentam proteinúria ou síndrome nefrótica.[9] Níveis baixos de complemento sérico (C3 e C4) são encontrados intermitentemente na GNMP associada à imunoglobulina, enquanto apenas o nível de C3 geralmente está reduzido na doença de depósito denso. O diagnóstico de DDD demanda biopsia renal que mostra o complemento C3 em um padrão característico em forma de fita ao redor das alças capilares (Figura 113.6).

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As tentativas de tratar a GNMP idiopática incluíram corticosteroides, outros medicamentos imunossupressores, anticoagulantes e agentes antiplaquetários. Nenhum tratamento se mostrou eficaz em um ensaio randomizado em adultos, mas os corticosteroides tiveram algum sucesso em crianças. A DDD e a GN por C3 foram recentemente tratadas com eculizumabe, um bloqueador do sistema do complemento, com eficácia variável. Alguns pacientes apresentam remissão da proteinúria e estabilização da função renal com uma combinação de corticosteroides e micofenolato.

# GLOMERULONEFRITE AGUDA E SÍNDROME NEFRÍTICA

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A patogênese da GN inclui agentes infecciosos, como estreptococos e endocardite causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*. A GN aguda também pode ser causada pela deposição de imunocomplexos em doenças autoimunes, como LES (ver Capítulo 250), nefropatia por IgA e pelo efeito de anticorpos circulantes direcionados contra a membrana basal glomerular, como na síndrome de Goodpasture. A lesão direta pela

ativação de leucócitos na vigência de ANCA também pode levar à síndrome nefrítica.

A invasão de neutrófilos e monócitos, bem como células glomerulares residentes, pode danificar o glomérulo por meio de vários mediadores, incluindo oxidantes, agentes quimiotáticos, proteases, citocinas e fatores de crescimento. Alguns fatores, como o fator transformador de crescimento-b, têm sido relacionados a glomerulosclerose inevitável e dano glomerular crônico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Pacientes com GN aguda frequentemente apresentam quadro nefrítico caracterizado pela diminuição da TFG, azotemia, oligúria, hipertensão arterial e sedimento urinário ativo (ver Tabela 113.1). Hipertensão arterial é comum e é causada pela expansão do volume intravascular, embora os níveis de renina possam não ser suprimidos de maneira adequada para o grau de expansão do volume. Os pacientes podem notar urina escura, esfumaçada ou cor de Coca-Cola associada a um sedimento urinário ativo, que é composto de eritrócitos, leucócitos e vários tipos de cilindros, incluindo cilindros eritrocitários. Embora muitos pacientes com GN aguda apresentem proteinúria, às vezes até na faixa nefrótica, a maioria apresenta graus menores de albuminúria, especialmente quando a TFG está muito reduzida. Independentemente da causa desencadeadora, a GN aguda é caracterizada à microscopia óptica por hipercelularidade do glomérulo, que pode ser composto por células inflamatórias infiltrativas e/ou proliferação de células glomerulares residentes.

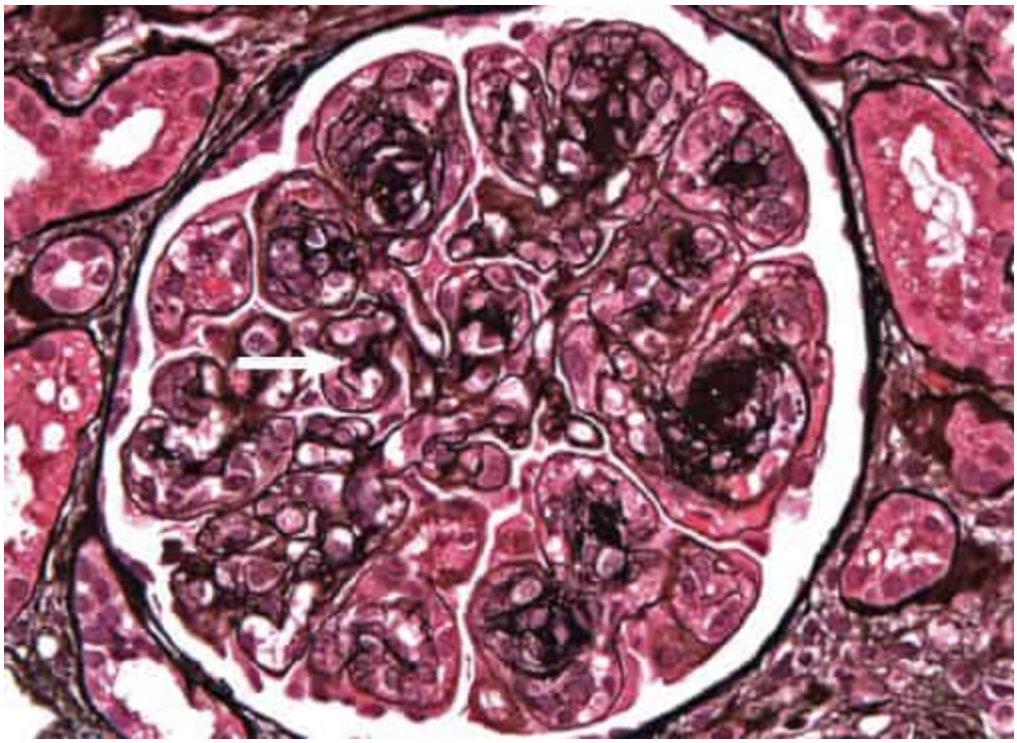

**FIGURA 113.6 Glomerulonefrite membranoproliferativa com lobulação do tufo glomerular e clivagem da membrana basal observada na coloração com prata.**

## Nefropatia por imunoglobulina A

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A nefropatia por IgA, forma mais frequente de GN idiopática em todo o mundo, representa 15 a 40% das GN primárias em partes da Europa e da Ásia.[10] Em áreas geográficas onde biopsias renais são realizadas mesmo para achados urinários mais leves, maior incidência de IgA é observada. Nos EUA, alguns centros relatam esse diagnóstico em até 20% de todas as glomerulopatias primárias. Os homens são mais afetados que as mulheres, com pico de ocorrência na segunda à terceira décadas de vida.

Na nefropatia por IgA, a maioria dos pacientes e seus parentes diretos apresentam níveis circulantes elevados de moléculas de IgA que são deficientes em galactose na região da dobradiça. A forma predominante de IgA é composta por IgA1 polimérica. Os pacientes, mas não seus parentes, apresentam autoanticorpos IgG e IgA circulantes contra essa IgA deficiente

em galactose. Acredita-se que um segundo fenômeno (p. ex., infecção, estresse oxidativo etc.) estimule a produção desses anticorpos e, em seguida, os imunocomplexos resultantes se depositem nos glomérulos, levando, assim, a reação inflamatória e consequente glomerulosclerose e fibrose intersticial.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A nefropatia por IgA frequentemente se manifesta como hematúria microscópica assintomática com ou sem proteinúria (a apresentação mais comum em adultos) ou como hematúria macroscópica episódica após uma infecção das vias respiratórias superiores ou exercício (a apresentação mais comum em crianças e adultos jovens). Aproximadamente 20 a 50% de todos os pacientes apresentam hipertensão arterial sistêmica. Níveis elevados de IgA sérica, observados em um terço a metade dos casos, não se correlacionam com a evolução da doença. Os níveis de complemento sérico são normais. O diagnóstico de nefropatia por IgA é estabelecido pela descoberta de depósitos glomerulares de IgA como imunoglobulina dominante ou codominante na microscopia de imunofluorescência (Figura 113.7). Depósitos de C3 e IgG também são frequentemente encontrados. A microscopia óptica varia desde o padrão mais comum de proliferação mesangial leve até GN em crescente. Por microscopia eletrônica, depósitos densos do tipo imune geralmente são encontrados nas áreas mesangial e paramesangial.

### TRATAMENTO

Os esforços para tratar a doença evitando a estimulação antigênica, incluindo antibióticos de amplo espectro (p. ex., doxiciclina), tonsilectomia e manipulações alimentares (p. ex., eliminação de glúten), geralmente têm sido controversos ou malsucedidos. Testes usando óleos de peixe para diminuir a proteinúria e doenças progressivas lentas proporcionaram resultados conflitantes. Os ensaios controlados apoiam o uso de inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina

(BRA) (ver Tabela 70.7, no Capítulo 70) para diminuir a proteinúria e proteger a função renal. Ensaios clínicos randomizados mais antigos sugeriram que os glicocorticoides podem reduzir a proteinúria e o risco de insuficiência renal e uma metanálise atualizada de todos os estudos randomizados sugeriu um provável benefício promovido pelos corticoides. Todavia, um estudo randomizado recente constatou que os efeitos adversos da terapia com corticosteroides, especialmente o risco aumentado de infecção, foram superiores a quaisquer efeitos benéficos renais em pacientes com nefropatia por IgA e proteinuria persistente. [A6] Além disso, a adição de terapia imunossupressora após o controle ideal da pressão arterial com inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina em pacientes com nefropatia por IgA de alto risco precipita um aumento da taxa de efeitos adversos que mais que supera quaisquer benefícios renais. [A7,A7b] Os níveis de anticorpos IgA subgalactosilados não foram reduzidos em um pequeno ensaio randomizado de rituximabe. [A8] Como resultado, geralmente não é preconizado tratamento com imunossupressores ou corticosteroides sistêmicos, embora agentes citotóxicos ainda sejam considerados para os poucos pacientes com nefropatia em crescente por IgA. Uma potencialmente promissora abordagem terapêutica é a budesonida de liberação direcionada (16 mg/dia) para o íleo distal, onde a disfunção imune da mucosa pode ser a causa precipitante dos complexos de IgA.[11]

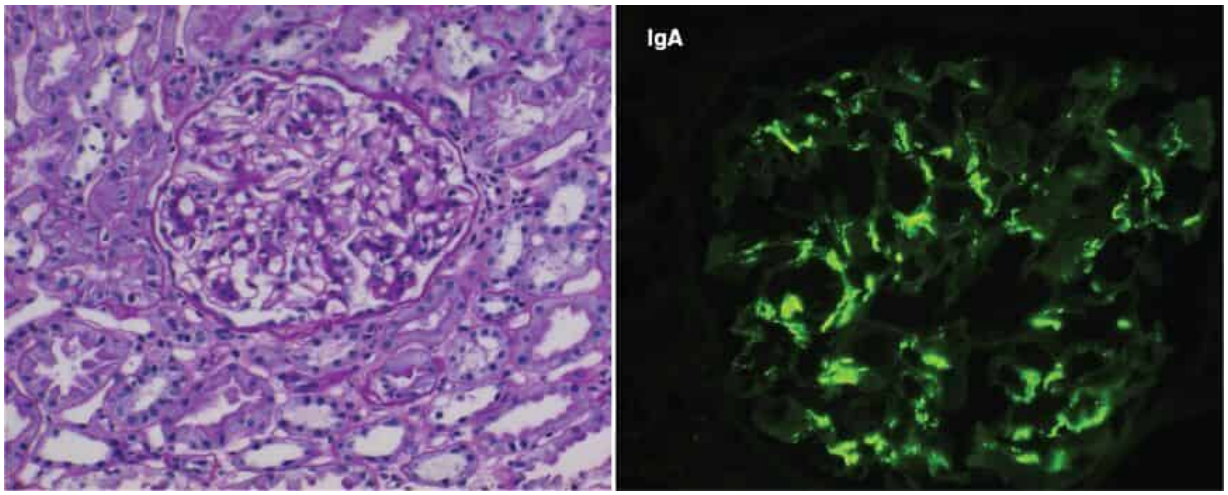


**FIGURA 113.7 Nefropatia por imunoglobulina A (IgA) com proliferação de células mesangiais por microscopia óptica e deposição de IgA na imunofluorescência.**

## PROGNÓSTICO

A evolução é variável, alguns pacientes não apresentam declínio na TFG ao longo de décadas e outros desenvolvem síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal.[12] Fatores preditivos de um resultado ruim na nefropatia por IgA incluem hipertensão, proteinúria persistente maior que 0,5 a 1 g/dia, sexo masculino e nível de creatinina sérica elevado. As características histológicas que pressagiam um resultado ruim incluem proliferação mesangial e endotelial e esclerose ou dano tubulointersticial e formação de crescentes. Os níveis de IgA deficiente em galactose e os níveis de autoanticorpos contra essa IgA deficiente em galactose se correlacionam com o prognóstico renal. As taxas de sobrevivência renal são estimadas em 80 a 85% em 10 anos e 65% em 20 anos. Uma porcentagem significativa de receptores de transplante apresenta recorrência morfológica no aloenxerto, mas a perda do enxerto é incomum.

## Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)

A vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein [ver Capítulo 254]) é caracterizada por vasculite de pequenos vasos com artralgias, púrpura cutânea e sintomas abdominais, bem como GN aguda proliferativa. A

púrpura de Henoch-Schönlein é uma doença predominantemente da infância, embora os casos ocorram em todas as idades. Assim como na nefropatia por IgA, os pacientes e seus familiares apresentam níveis elevados de moléculas de IgA circulantes que são deficientes em galactose. As biopsias renais são idênticas às observadas na nefropatia por IgA. Alguns especialistas acham que a nefropatia por IgA e a púrpura de Henoch-Schönlein são dois lados de um espectro da mesma doença patogenética. Nenhum agente infeccioso ou alergênio foi definido como causador, e os níveis séricos de complemento são normais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da púrpura de Henoch-Schönlein (ver Capítulo 254) incluem achados dermatológicos, gastrintestinais, reumatológicos e renais. O envolvimento da pele geralmente começa com uma erupção macular que se aglutina em lesões purpúricas (ver Figura 254.2) nos tornozelos, pernas e, ocasionalmente, braços e nádegas. Os sintomas gastrintestinais incluem cólicas, diarreia, náuseas e vômitos, com melena e diarreia com sangue nos casos mais gravemente envolvidos. Embora as artralgias de joelhos, punhos e tornozelos sejam comuns, a artrite verdadeira é incomum. Os sintomas de envolvimento de diferentes sistemas de órgãos podem ocorrer simultaneamente ou separadamente, e episódios recorrentes durante o primeiro ano não são incomuns. A histopatologia renal da púrpura de Henoch-Schönlein é semelhante à da nefropatia por IgA. As biopsias de pele geralmente mostram angiite leucocitoclástica de pequenos vasos com deposição imune de IgA.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Assim como para a nefropatia por IgA, não há tratamento comprovado. Episódios de erupção cutânea, artralgias e sintomas abdominais geralmente regridem espontaneamente. Alguns pacientes com achados abdominais graves foram tratados com esquemas curtos de altas doses de corticosteroides. Os pacientes com envolvimento glomerular grave podem se beneficiar das

modalidades usadas para tratar pacientes com nefropatia por IgA grave, ou seja, IECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), e um ciclo de 6 meses de corticosteroides. Embora a maioria dos pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein se recupere totalmente, os pacientes com apresentação nefrítica ou nefrótica mais grave e lesão glomerular mais grave na biopsia renal apresentam um prognóstico desfavorável a longo prazo.

### Glomerulonefrite pós-estreptocócica

A GNPE aguda pode ocorrer em uma forma epidêmica ou como casos esporádicos após a infecção com cepas nefritogênicas de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (ver Capítulo 274).[13] A GNPE é em grande parte uma doença da infância, mas doença grave em adultos está bem documentado. A doença é mais comum após episódios de faringite, mas pode ocorrer após infecções estreptocócicas em qualquer local e os casos subclínicos superam em muito os casos clínicos. A GNPE é uma doença por imunocomplexo aguda caracterizada pela formação de anticorpos contra estreptococos e deposição de imunocomplexos com complemento no rim. Com a melhora das condições socioeconômicas, a incidência de GNPE está diminuindo nos países desenvolvidos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos casos se manifesta com hematúria, proteinúria, hipertensão e síndrome nefrítica (ver Tabela 113.1) 10 dias a várias semanas após uma infecção estreptocócica. As culturas de garganta e de pele de locais suspeitos de envolvimento estreptocócico com frequência não são mais positivas para estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Uma variedade de anticorpos (p. ex., antiestreptolisina O [ASLO], anti-hialuronidase [AHT]) e um painel de estreptozima de anticorpos contra antígenos estreptocócicos (que inclui ASLO, AHT, antistreptoquinase e anti-DNase) geralmente mostram títulos elevados, mas uma mudança em um título ao longo do tempo é mais indicativa de uma infecção estreptocócica recente. Mais de 95% dos pacientes com GNPE secundária à faringite e 85% dos

pacientes com infecções cutâneas estreptocócicas têm títulos positivos de anticorpos. Os níveis séricos de complemento total e os níveis de C3 aparecem diminuídos em mais de 90% dos pacientes durante o episódio de GN aguda.

Em um paciente com um episódio nefrítico agudo clássico após uma infecção estreptocócica documentada, alterações nos títulos de anticorpos antiestreptocócicos e redução do nível sérico de complemento, uma biopsia renal acrescenta pouco ao diagnóstico. Em outros casos, uma biopsia é necessária para confirmar ou excluir o diagnóstico. Na microscopia óptica (Figura 113.8), os glomérulos estão muito aumentados e frequentemente preenchem o espaço de Bowman. Os glomérulos exibem hipercelularidade com infiltração de monócitos e células polimorfonucleares e proliferação dos elementos glomerulares cruciais. Os lumens capilares geralmente são comprimidos. Alguns casos demonstram proliferação extracapilar com crescentes. Na microscopia por imunofluorescência há deposição granular grosseira de IgG, IgM e complemento, principalmente C3, ao longo da parede capilar. A microscopia eletrônica revela depósitos subepiteliais eletrondensos, em forma de cúpula, que lembram as corcovas de um camelo em intervalos isolados ao longo da MBG.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

O tratamento é sintomático e direcionado para o controle da hipertensão arterial sistêmica e retenção de líquido por meio de agentes anti-hipertensivos e diuréticos (ver Tabela 70.7 no Capítulo 70). Na maioria dos pacientes, é uma doença autolimitada, com recuperação da função renal e desaparecimento da hipertensão arterial em algumas semanas. No entanto, a doença renal subjacente, especialmente nefropatia diabética, está associada a pior prognóstico. Proteinúria e hematúria desaparecem mais lentamente ao longo dos meses.

## Glomerulonefrite em endocardite, abscessos viscerais e outras infecções

Várias lesões glomerulares são encontradas em pacientes com endocardite bacteriana aguda e crônica (ver Capítulo 67). Embora os fenômenos embólicos possam causar isquemia glomerular e infartos, um achado comum é a GN por imunocomplexo. Na endocardite por *S. viridans*, GN proliferativa focal e difusa são comuns. Com o aumento da incidência de endocardite por *S. aureus*, 40 a 80% dos pacientes apresentam evidências clínicas de GN proliferativa por imunocomplexo. A GN agora é mais comum na endocardite bacteriana aguda do que subaguda.

Os pacientes frequentemente apresentam hematúria e cilindros eritrocitários urinários, proteinúria variando de menos de 1 g/dia a níveis nefróticos e insuficiência renal progressiva. Os níveis séricos de complemento total e C3 geralmente são reduzidos. A insuficiência renal pode ser leve e reversível com antibioticoterapia apropriada, ou pode ser progressiva e levar a diálise e insuficiência renal irreversível.

Uma GN de imunocomplexo proliferativo também pode ocorrer em pacientes com abscessos bacterianos viscerais profundos e infecções, como empiema do pulmão (ver Capítulo 92) e osteomielite (ver Capítulo 256). Formas de imunocomplexos de GN aguda também foram observadas em pacientes com pneumonias bacterianas, incluindo *Mycoplasma* (ver Capítulo 301), e pacientes com *shunts* ventriculoatriais cerebrais cronicamente infectados para hidrocefalia. Muitos desses pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica e apenas disfunção renal leve. Com a terapia antibiótica adequada, as lesões glomerulares da maioria dos pacientes é curada e a função renal se recupera.

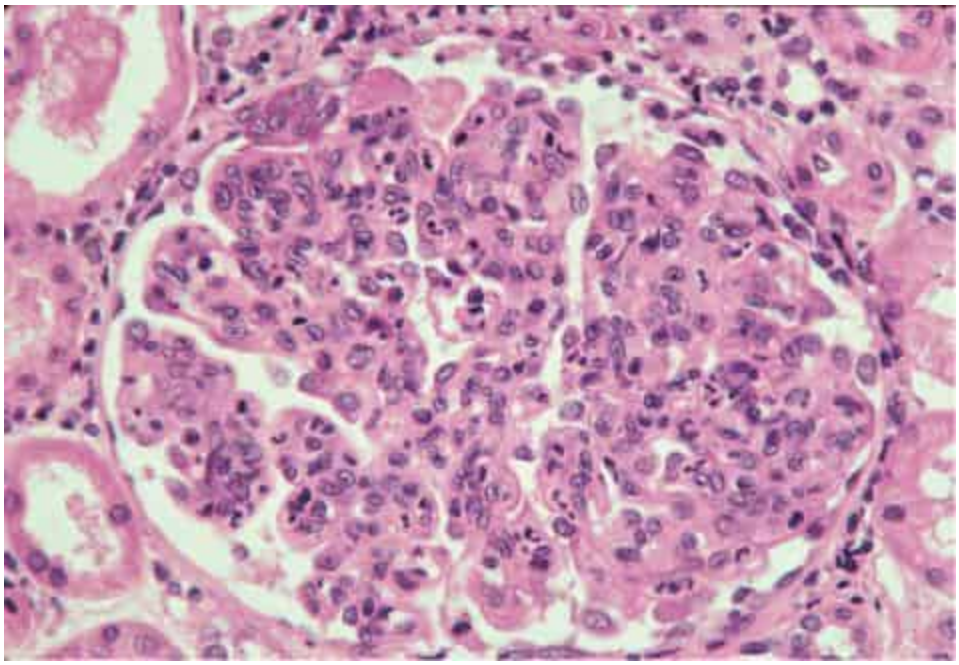

**FIGURA 113.8 Glomerulonefrite pós-estreptocócica com glomérulo hipercelular preenchendo o espaço de Bowman e infiltrado por células polimorfonucleares e outras.**

Recentemente, uma frequência aumentada de GN proliferativa foi associada a infecções estafilocócicas em pacientes com diabetes. Essa GN está associada a depósitos imunes de IgA nos glomérulos e tem prognóstico ruim.

## GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

A GN rapidamente progressiva inclui doenças glomerulares que progridem para insuficiência renal em questão de semanas a meses (Tabela 113.5). A biopsia renal mostra extensa proliferação extracapilar manifestada como formação crescente no espaço de Bowman. Os pacientes com GN primária rapidamente progressiva podem ser classificados em três padrões, conforme definido pela patogênese imune: aqueles com doença antimembrana basal glomerular (p. ex., síndrome de Goodpasture); aqueles com deposição de imunocomplexo (p. ex., LES, púrpura de Henoch-Schönlein, GNPE); e aqueles sem depósitos imunes ou anticorpos antimembrana basal

glomerular (chamados pauci-imunes, geralmente GN rapidamente progressiva ANCA positivo).

### Doença do anticorpo antimembrana basal glomerular

A doença apresenta dois picos de ocorrência: na terceira década de vida predominantemente em homens e após os 60 anos predominantemente em mulheres. A doença do anticorpo antimembrana basal glomerular (Tabela 113.6) é causada por anticorpos circulantes que são direcionados contra o domínio não colagenoso da cadeia $\alpha_3$ do colágeno tipo IV. Esses anticorpos danificam a membrana basal glomerular, resultando em resposta inflamatória, rupturas na MBG e formação de GN proliferativa e frequentemente crescente. Se os anticorpos antimembrana basal glomerular apresentarem reação cruzada e lesarem a membrana basal dos capilares pulmonares, o paciente desenvolve hemorragia pulmonar e hemoptise, uma associação denominada síndrome de *Goodpasture*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes apresentam quadro nefrítico (ver Tabela 113.1). A função renal pode deteriorar-se para níveis que exigem diálise em questão de dias a semanas. Pacientes com envolvimento pulmonar podem apresentar hemoptise potencialmente fatal com dispneia e com infiltrados alveolares difusos na radiografia torácica. A patologia da doença antimembrana basal glomerular exibe GN proliferativa, frequentemente com proliferação crescente no espaço de Bowman. Há deposição linear de imunoglobulina (geralmente IgG) ao longo da MBG por imunofluorescência (e-Figura 113.1), mas a microscopia eletrônica não exibe depósitos eletrondensos.

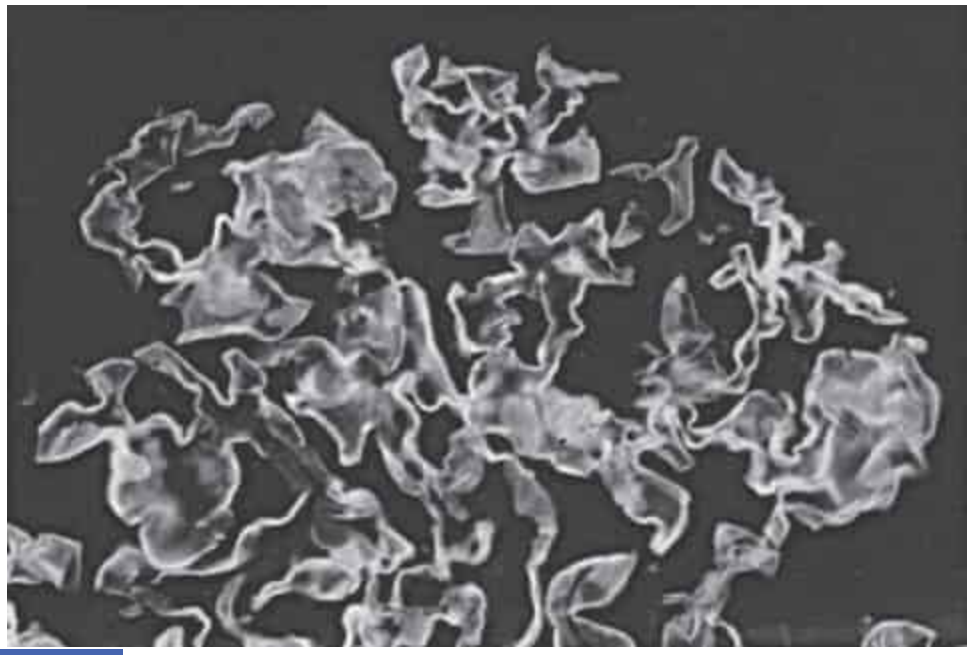

**E-FIGURA 113.1 Glomerulonefrite antimembrana basal glomerular.** Micrografia de imunofluorescência de uma porção de um glomérulo com glomerulonefrite anti-MBG exibindo coloração linear da membrana basal glomerular para imunoglobulina G (IgG) (coloração por isotiocianato de fluoresceína anti-IgG, 600×). (De Pendergraft III WF, Nachman PH, Jennette JC, et al. Primary glomerular disease. In: Sorecki K, Chertow GM, Marsden PAPA, et al., eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.)

| Tabela 113.5 | Classificação da glomerulonefrite rapidamente progressiva (crescêntica). |
|---|---|
| **PRIMÁRIA** | |
| Doença de anticorpo antimembrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (com doença pulmonar) | |
| Mediada por imunocomplexo | |
| Pauci-imune (geralmente positiva para anticorpo citoplasmático antineutrófilo) | |
| **SECUNDÁRIA** | |
| Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) | |
| Nefropatia por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein | |

| |
|---|
| Glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE) |
| Lúpus eritematoso sistêmico (LES) |

| Tabela 113.6 | Doenças renais comuns com associação a doenças pulmonares. |
|---|---|
| **DOENÇA** | **MARCADOR** |
| Síndrome de Goodpasture | Anticorpos antimembrana basal glomerular + |
| Vasculite de pequenos vasos (poliarterite granulomatosa e poliarterite microscópica) | Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos + |
| Vasculite crioglobulinêmica | Complemento C4 baixo, + crioglobulinas séricas |
| Lúpus eritematoso sistêmico | Anticorpos anti-DNA, + complemento baixo |
| Síndrome nefrótica, trombose da veia renal, embolia pulmonar | Cintilografia pulmonar + ou angiografia por TC + |
| Pneumonia com glomerulonefrite por imunocomplexo | Complemento baixo, imunocomplexos circulantes |
| Pulmão urêmico | Nível elevado de creatinina |

TC = tomografia computadorizada.

Embora o tratamento desta doença rara não tenha sido abordado em grandes estudos controlados, a terapia imunossupressora intensiva com ciclofosfamida (p. ex., 2 mg/kg/dia conforme tolerado) e corticosteroides (p. ex., metilprednisolona pulsada, 15 a 30 mg/kg até um máximo de 1.000 mg/dia IV para três doses, seguida de prednisona, 1 mg/kg/dia VO até um

máximo de 60 a 80 mg/dia e diminuída lentamente após atingir a remissão clínica) para reduzir a produção de anticorpos antimembrana basal glomerular, combinada com plasmaférese diária para remover anticorpos circulantes da membrana basal glomerular, tem sido bem-sucedida em muitos pacientes.[14] O tratamento rápido é necessário para evitar os danos renais irreversíveis e é necessário em pacientes com hemorragia pulmonar. A duração ideal do tratamento é incerta, mas a plasmaférese diária deve ser realizada, de preferência até que o anticorpo antiglomerular da membrana basal seja indetectável, e os corticosteroides e a ciclofosfamida devem ser continuados até a remissão clínica ser alcançada, normalmente por 3 meses. Os pacientes que já precisam de diálise no momento do tratamento geralmente não recuperam a função renal, apesar da terapia agressiva. As recidivas e recorrências em transplantes renais são muito raras após o transplante renal.

## Glomerulonefrite rapidamente progressiva por imunocomplexo

Danos mediados por imunocomplexos associados à GN rapidamente progressiva para os glomérulos podem ser observados com glomerulopatias idiopáticas, como nefropatia por IgA/púrpura de Henoch-Schönlein e GNMP idiopática ou com doenças sistêmicas, como GNPE, vasculite crioglobulinêmica e LES. Muitos casos de GN pós-infecciosa crescêntica melhoram com o tratamento bem-sucedido da infecção subjacente. O tratamento da nefrite lúpica grave será descrito posteriormente.

## Glomerulonefrite pauci-imune e glomerulonefrite rapidamente progressiva associada à vasculite

A GN rapidamente progressiva pauci-imune inclui pacientes com e sem evidência de vasculite sistêmica. A maioria dos pacientes tem ANCAs circulantes direcionados contra componentes dos grânulos primários de neutrófilos. Alguns pacientes apresentam poliarterite granulomatosa com envolvimento do trato respiratório superior e inferior por angiite granulomatosa (ver Capítulo 254), juntamente com GN pauci-imune.

Outros apresentam poliarterite microscópica, semelhante ao que antes era chamado de subgrupo de poliarterite, ou apresentam poliarterite eosinofílica, anteriormente chamada de doença de Churg-Strauss (ver Capítulo 254).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes frequentemente apresentam insuficiência renal progressiva e quadro nefrítico (ver Tabela 113.1). Pacientes com poliarterite microscópica geralmente apresentam ANCA perinuclear circulante (anticorpos dirigidos contra mieloperoxidase granulocitária) e quadro clínico sistêmico (ver Capítulo 254) com artrite, angiite leucocitoclástica dérmica, doença pulmonar e sinais constitucionais e sistêmicos. Pacientes com poliarterite granulomatosa frequentemente apresentam ANCA citoplasmático circulante (anticorpos dirigidos contra uma serinoprotease de granulócitos, anti-PR3), envolvimento do trato respiratório superior e inferior por angiite granulomatosa, bem como GN pauci-imune (ver Capítulo 254). No entanto, há uma sobreposição considerável entre esses grupos e alguns pacientes apresentam anticorpos ANCA e antimembrana basal glomerular (Figura 113.9). Pacientes com poliarterite eosinofílica geralmente têm história de asma, infiltrados pulmonares e eosinofilia circulante. Se forem ANCA-positivos, geralmente apresentam doença glomerular associada. Embora não haja correlação direta entre os títulos de ANCA e a atividade da doença, os pacientes com títulos altos (especialmente títulos de anti-PR3 altos) e pacientes com um grande aumento recente nos títulos apresentam maior probabilidade de apresentar crises de sua doença.

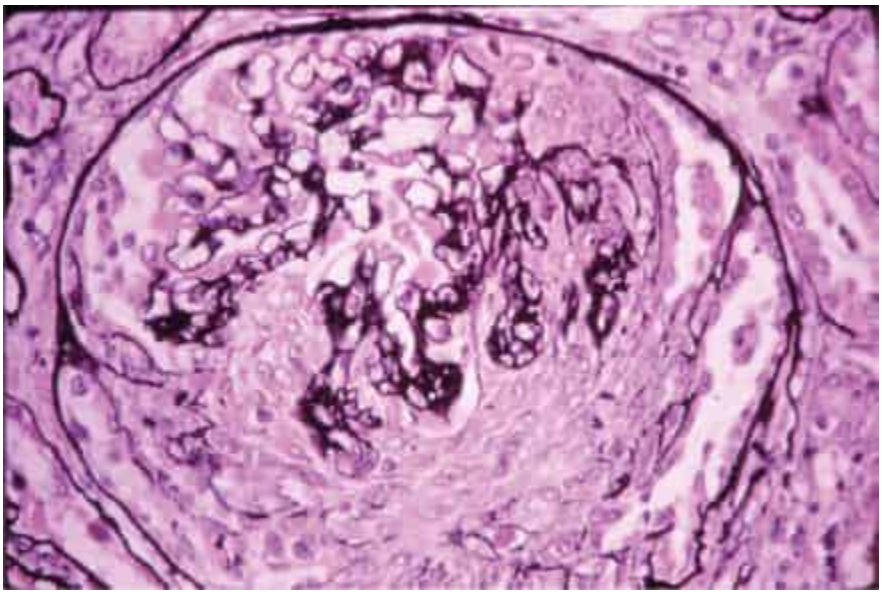

**FIGURA 113.9 Glomerulonefrite crescêntica típica de doença da antimembrana basal glomerular e glomerulonefrite pauci-imune positiva para anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos.**

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Para terapia de indução, terapia combinada com corticosteroides (p. ex., pulso de metilprednisolona, 10 a 15 mg/kg/dia até um máximo de 500 a 1.000 mg/dia IV, por 3 dias, seguido por prednisona ou prednisolona, 1 mg/kg/dia VO) e ciclofosfamida (p. ex., 15 mg/kg IV a cada 2 a 3 semanas ou 1,5 a 2 mg/kg/dia VO), com ou sem plasmaférese, melhorou significativamente as taxas de sobrevida renal e do paciente (ver Capítulo 254). Rituximabe, um anticorpo monoclonal contra células B CD20-positivas (375 mg/m$^2$ semanalmente por 4 semanas), é tão eficaz e seguro quanto a ciclofosfamida em 6 meses ou mais. O metotrexato[A9] foi associado a maior taxa de recidiva; portanto, não é uma alternativa inicial à ciclofosfamida ou ao rituximabe na maioria dos pacientes. Na vasculite renal grave, a sobrevida renal, mas não a sobrevida do paciente, é melhorada com a adição de plasmaférese. Os esquemas de manutenção com rituximabe (500 mg nos meses 6, 12 e 18),[A10] azatioprina (1,5 mg/kg/dia),

micofenolato de mofetila (1.000 mg, 2 vezes/dia) ou metotrexato (20 a 25 mg/semana) devem ser administrados por 12 a 18 meses após atingir a remissão. Os corticosteroides devem ser reduzidos lentamente, conforme as manifestações clínicas.

Como em todas as formas de GN rapidamente progressiva, a função renal pode deteriorar-se rapidamente. Na GN pauci-imune rapidamente progressiva, os pacientes de alto risco incluem pacientes idosos, pacientes com comprometimento pulmonar grave e pacientes com insuficiência renal grave. As análises não encontraram nenhuma diferença no prognóstico em pacientes com vasculite sistêmica em comparação com GN crescêntica isolada rapidamente progressiva.

## DOENÇAS GLOMERULARES ASSOCIADAS A DEFEITOS GENÉTICOS

Conforme descrito anteriormente, alguns pacientes com GESF apresentam anormalidades nos genes que codificam para proteínas de podócitos, canais iônicos ou constituintes mitocondriais de podócitos. Outros pacientes, geralmente com história de doença renal clínica em irmãos e outros parentes, têm outras formas de nefrite hereditária.

A síndrome de Alport é uma forma hereditária de GN que geralmente se manifesta com achados urinários assintomáticos. Em aproximadamente 85% dos casos, é uma doença ligada ao X com hematúria e proteinúria, frequentemente em associação com perda auditiva aguda e anormalidades do cristalino do olho (lenticone). A maioria desses pacientes tem mutação localizada na cadeia $\alpha_5$ do colágeno tipo IV (COL4A5). Outras famílias apresentam padrões diferentes de herança, mais frequentemente com mutações nas cadeias $\alpha_3$ e $\alpha_4$ do colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4). Embora os achados da microscopia óptica variem de lesões proliferativas mesangiais leves a lesões esclerosantes avançadas, dependendo do estágio da biopsia, a microscopia eletrônica geralmente exibe áreas de adelgaçamento da MBG e outras áreas de clivagem da MBG com formação de lamelas. Alguns pacientes com mutações no gene do colágeno IV

apresentam hematúria microscópica e proteinúria com apenas áreas de extremo afinamento da MBG na microscopia eletrônica (chamada doença da membrana basal fina). Nos homens, a síndrome de Alport frequentemente causa glomerulosclerose progressiva e DRET. O uso de inibidores da ECA (Tabela 70.7) no início da proteinúria retarda a progressão da insuficiência renal.

A doença de Fabry (ver Capítulo 197), que é causada por um defeito genético recessivo da α-galactosidase ligado ao X, leva à deposição de ceramida tri-hexose nos rins e em outros órgãos. Pode causar proteinúria progressiva e insuficiência renal em homens e em algumas mulheres portadoras. Está associada a telangiectasias da pele, geralmente na área da roupa de banho, acroparestesias, anormalidades cardíacas e alterações oculares. A substituição com a enzima recombinante intravenosa agalsidase beta está associada à melhora clínica.

A síndrome unha-patela, associada a deformidades esqueléticas e ungueais, é uma causa rara da síndrome nefrótica. É decorrente de mutação autossômica dominante no fator de transcrição LMX1B que regula a expressão dos genes de colágeno, nefrina e podocina.

## OUTRAS DOENÇAS GLOMERULARES

### Lúpus eritematoso sistêmico

O padrão e o grau de envolvimento renal influenciam muito a evolução e a terapia do LES (ver Capítulo 250). Embora a incidência de doença renal clínica no LES varie de 15 a 75%, evidências histopatológicas de envolvimento renal são encontradas na maioria das amostras de biopsia.

A classificação de biopsia de nefrite lúpica pela International Society of Nephrology pode proporcionar um guia para o tratamento e o prognóstico (ver Tabela 113.7). Em geral, os pacientes das classes I e II apresentam lesões leves que não exigem terapia direcionada ao rim. Todos os pacientes com lesões de classe IV (nefrite lúpica proliferativa difusa) na biopsia merecem alguma forma de terapia vigorosa para sua nefrite. Muitos pacientes de classe III (nefrite lúpica proliferativa focal), sobretudo aqueles com lesões necrosantes ativas e abundantes depósitos subendoteliais

(Figura 113.10), também se beneficiam de terapia vigorosa. Para pacientes de classe V (nefrite lúpica membranosa), a terapia ideal está menos esclarecida e as recomendações variam desde um tratamento intensamente uniforme até a reserva dessa terapia para pacientes com atividade sorológica ou síndrome nefrótica mais grave.

A terapia de indução para nefrite lúpica proliferativa grave (classe III ativa ou classe IV) geralmente inclui um de dois esquemas: corticosteroides (prednisona até 1 mg/kg VO), diminuindo de acordo com a resposta clínica ao longo de 6 a 12 meses) com micofenolato de mofetila (até 1.500 mg VO, 2 vezes/dia) ou com pulsos de ciclofosfamida (0,5 a 1 g/m$^2$ IV/mês por 6 meses ou 500 mg a cada 2 semanas por 6 doses) seguido de terapia de manutenção para prevenir crises de doença ou progressão a insuficiência renal.[A11] A adição de plasmaférese não mostrou melhorar o desfecho. A terapia com múltiplos alvos consistindo em tacrolimo (4 mg/dia), micofenolato de mofetila (1 g/dia) e prednisona oral fornece eficácia superior em comparação com a ciclofosfamida intravenosa como terapia de indução para nefrite lúpica.[A12] O acréscimo de belimumabe, um anticorpo monoclonal humano IgG-1k que inibe o fator ativador de linfócitos B (10 mg/kg IV), a terapia padrão consegue aumentar a taxa de resposta de aproximadamente um terço para quase 45% e reduz significativamente o risco de morte ou evento relacionados com os rins.[A12b] A terapia de manutenção com micofenolato de mofetila (1.000 mg, 2 vezes/dia) ou azatioprina (2 mg/kg/dia) é mais efetiva e menos tóxica do que a terapia com ciclofosfamida intravenosa contínua após o período de indução de 6 meses.

**Tabela 113.7** **Classificação da nefrite lúpica.**

| CLASSE | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS |
|---|---|
| I. NL mesangial mínima | Sem achados renais |
| II. NL mesangial proliferativa | Doença renal clínica leve; sedimento urinário |

| | |
|---|---|
| | minimamente ativo; proteinúria leve a moderada (nunca nefrótica), mas pode ter sorologia ativa |
| III. NL proliferativa focal < 50% dos glomérulos envolvidos<br>A. Ativa<br>A/C. Ativa e crônica<br>C. Crônica | Alterações mais ativas do sedimento urinário; sorologia frequentemente ativa; aumento da proteinúria (≈ 25% nefrótica); hipertensão arterial sistêmica pode ocorrer; alguns pacientes evoluem para o padrão de classe IV; lesões ativas exigem tratamento, mas as lesões crônicas não exigem |
| IV. NL proliferativa difusa (> 50% dos glomérulos envolvidos); todos podem ser com envolvimento segmental ou global (S ou G)<br>A. Ativa<br>A/C. Ativa e crônica<br>C. Crônica | Envolvimento renal mais grave com sedimento ativo, hipertensão arterial sistêmica, proteinúria forte (síndrome nefrótica frequente), taxa de filtração glomerular frequentemente reduzida; sorologia muito ativa. Lesões ativas exigem tratamento |
| V. Glomerulonefrite membranosa da NL | Proteinúria significativa (frequentemente nefrótica) com sorologia de lúpus menos ativa |
| VI. NL esclerosante avançada | Mais de 90% de glomerulosclerose; nenhum tratamento previne a insuficiência renal |

NL = nefrite lúpica.

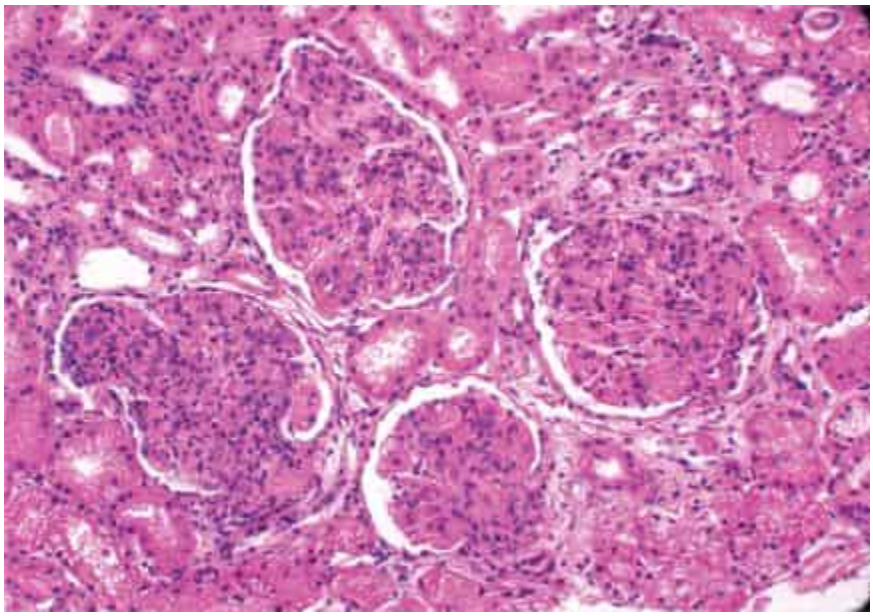

**FIGURA 113.10 Nefrite lúpica proliferativa difusa com envolvimento de todos os glomérulos.**

O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, não se mostrou benéfico na indução de remissões quando adicionado a doses plenas de outros agentes imunossupressores em ensaios controlados de pacientes com nefrite lúpica. Pode ser útil na doença refratária ou recidivante ou como agente poupador de esteroides. Do mesmo modo, o bloqueio coestimulatório com CTLAIg não se mostrou efetivo em estudos controlados. Outros agentes sob investigação incluem bloqueadores de moléculas coestimulatórias de linfócitos T e B, anifrolumabe (um anticorpo contra o receptor de interferona) e terapia anti-BLyS.

Muitos pacientes com nefrite lúpica (40 a 50%) produzem autoanticorpos contra certos fosfolipídios, incluindo anticorpos anticardiolipina. Os pacientes que apresentam coagulação nos glomérulos e nas arteríolas precisam de anticoagulação e/ou agentes antiplaquetários, bem como medicamentos imunossupressores.

## Diabetes melito

A nefropatia diabética, que é a forma mais comum de lesão glomerular observada em países desenvolvidos, é discutida em detalhes no Capítulo

115.

## Amiloidose

Depósitos amiloides renais, seja AL, AA ou formas genéticas hereditárias de amiloide, são encontrados predominantemente dentro dos glomérulos, onde frequentemente aparecem como nódulos extracelulares amorfos eosinofílicos (ver Capítulo 179). Toda amiloidose consiste na formação de fibrilas proteicas com tendência a se conformar em folhas beta pregueadas. Todos coram positivamente com vermelho Congo e exibem birrefringência verde-maçã sob luz polarizada. À microscopia eletrônica, a substância amiloide aparece como fibrilas rígidas não ramificadas de 8 a 10 nm de diâmetro. Na amiloidose AL, a superprodução de uma cadeia leve anormal (λ 80%, κ 20%) pode ser detectada por imunofluorescência para cadeias leves apenas λ ou apenas κ. A maioria dos pacientes apresenta proliferação clonal de plasmócitos que normalmente não atinge os níveis observados no mieloma múltiplo sintomático. Na amiloidose AA, antissoros para a proteína AA coram os glomérulos. Alguns pacientes com amiloidose renal apresentam formas geneticamente anormais de proteínas, como transtirretina, LECT2 e lipoproteínas, que levam à fibrilogênese e deposição de fibrilas amiloides no rim.

Quase 80% dos pacientes com amiloidose AL apresentam doença renal. As manifestações renais incluem albuminúria e insuficiência renal. Aproximadamente 25% desses pacientes apresentam síndrome nefrótica, que acaba sendo diagnosticada em até metade dos pacientes. O envolvimento amiloide extrarrenal pode causar doença cardíaca (ver Capítulo 54) ou neuropatia (ver Capítulo 392). O diagnóstico pode ser estabelecido por biopsia de um órgão que não seja o rim (p. ex., miocárdio, reto ou coxim gorduroso). As estratégias de tratamento para amiloidose AL renal são semelhantes àquelas para mieloma múltiplo e outras discrasias plasmocitárias: transplante de células-tronco e uso de agentes quimioterápicos, como inibidores de proteassoma (bortezomibe e carfilzomibe), dexametasona e lenalidomida (ver Capítulo 178).

A amiloidose AA geralmente está associada a condições inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide (ver Capítulo 248), febre familiar do

Mediterrâneo (ver Capítulo 245), doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), osteomielite (ver Capítulo 256) e outras infecções crônicas. O tratamento é direcionado ao processo inflamatório subjacente.[15] A terapia específica contra a doença inflamatória primária (p. ex., tratamento com fator de necrose tumoral na artrite reumatoide e colchicina na febre familiar do Mediterrâneo) pode prevenir a fibrilogênese em pacientes com amiloidose AA. Eprodisato, um composto que inibe a polimerização e deposição de fibrilas amiloides, pode retardar a progressão da doença renal em pacientes com amiloidose AA.

## Doença por depósito de cadeia leve

A doença por depósito de cadeia leve, como a amiloidose AL, é sistêmica e é causada pela superprodução e deposição extracelular de uma cadeia leve de imunoglobulina monoclonal (ver Capítulo 178). No entanto, os depósitos não formam folhas beta pregueadas, não se coram pelo vermelho Congo e são granulares em vez de fibrilares. A maioria dos pacientes com doença por depósito de cadeia leve manifesta distúrbio linfoplasmocitário de linfócitos B semelhante ao mieloma múltiplo (ver Capítulo 178).

A albuminúria é comum e a síndrome nefrótica é encontrada em metade dos pacientes na apresentação, geralmente acompanhada por hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal. Na microscopia óptica, a maioria dos glomérulos exibe nódulos glomerulares mesangiais eosinofílicos. Algumas amostras de biopsia mostram nefropatia por cilindros de cadeias leves associados a cilindros laminados eosinofílicos que obstruem os túbulos, como observado no mieloma. À imunofluorescência, uma única classe de cadeia leve de imunoglobulina (κ em 80% dos casos) é corada em um padrão linear de uso difuso ao longo da membrana basal glomerular, nos nódulos e ao longo das membranas basais tubulares. O tratamento para a maioria dos pacientes com doença de deposição de cadeia leve é a quimioterapia semelhante à do mieloma (ver Capítulo 178).

## Glomerulopatia fibrilar: glomerulopatia imunotactoide

Alguns pacientes com doença renal apresentam lesões glomerulares com depósitos de proteínas fibrilares não amiloides com tamanhos de 12 a mais

de 50 nm. Os pacientes com essas lesões foram divididos em dois grupos. Pacientes com GN fibrilar manifestam fibrilas de 20 nm de diâmetro que se depositam de maneira aleatória na MBG e estão associadas a depósitos da proteína DNAJB9. A GN imunotactoide é uma doença muito mais rara, frequentemente associada a distúrbios linfoproliferativos, nos quais as fibrilas são muito maiores (30 a 50 nm) e têm uma subestrutura tubular. Proteinúria é encontrada em quase todos os pacientes, e hematúria, síndrome nefrótica e insuficiência renal acabam ocorrendo na maioria dos pacientes. Não existe terapia comprovada para a glomerulopatia fibrilar. Em pacientes com glomerulopatia imunotactoide, a busca por um distúrbio de linfócitos B subjacente tratável é importante.

## Nefropatia associada ao vírus da imunodeficiência humana

A infecção pelo HIV (ver Capítulo 362) está associada a vários padrões de doença renal, incluindo lesão renal aguda e uma forma única de glomerulopatia, agora chamada de nefropatia associada ao HIV.[16,16b] A nefropatia associada ao HIV é caracterizada por proteinúria significativa e de rápida progressão para insuficiência renal. Na microscopia óptica, as biopsias exibem colapso global dos tufos glomerulares, alterações tubulointersticiais graves com inflamação intersticial, edema, dilatação microcística dos túbulos e alterações degenerativas tubulares graves. Na microscopia eletrônica, inclusões tubulorreticulares podem ser observadas no endotélio glomerular. O uso de IECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina (ver Tabela 70.7 no Capítulo 70) e terapia antirretroviral pode retardar a progressão para insuficiência renal e diminuir a proteinúria. Corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg por 1 mês seguido por redução gradual ao longo de vários meses) podem ser benéficos em pacientes selecionados com nefropatia associada ao HIV.

## Crioglobulinemia mista

A crioglobulinemia (ver Capítulo 178) é causada pela produção de imunoglobulinas circulantes que precipitam no resfriamento e ressolubilizam no aquecimento. A crioglobulinemia pode ser encontrada

associada a infecções, doenças do colágeno e doenças linfoproliferativas, como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. Constatou-se que muitos pacientes originalmente descritos como portadores de GN resultante de crioglobulinemia mista essencial apresentavam doença renal associada à hepatite C. Alguns pacientes desenvolvem um quadro nefrítico agudo com insuficiência renal aguda. A maioria dos pacientes manifesta proteinúria e aproximadamente 20% apresentam síndrome nefrótica. A maioria dos pacientes com doença renal apresenta evolução lenta e indolente caracterizada por proteinúria, hipertensão arterial sistêmica, hematúria e insuficiência renal. A hipocomplementemia, sobretudo dos componentes iniciais C1q a C4, é um achado característico na GN crioglobulinêmica, seja relacionada à hepatite C ou idiopática. O tratamento da crioglobulinemia associada à hepatite C inclui terapia antiviral (ver Capítulo 140). Quando há doença renal significativa, várias combinações de corticosteroides associadas ou não a rituximabe ou ciclofosfamida ou plasmaférese têm sido usadas.

## Microangiopatias trombóticas

Diversas doenças sistêmicas, incluindo síndrome hemolítico-urêmica (ver Capítulos 116 e 163), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP; ver Capítulo 163) e síndrome antifosfolipídica (ver Capítulo 73), bem como microangiopatia associada a medicamentos, como mitomicina e ciclosporina, são caracterizadas por microtromboses dos capilares glomerulares e pequenas arteríolas. Os achados renais podem ser predominantes ou apenas parte de um quadro generalizado de microangiopatia.

As manifestações renais das microangiopatias trombóticas podem incluir hematúria macroscópica ou microscópica, proteinúria que é tipicamente inferior a 2 g/dia, mas pode atingir níveis nefróticos e insuficiência renal. Os pacientes podem apresentar lesão renal aguda oligúrica ou não oligúrica. Além das tromboses capilares glomerulares crônicas, os achados histológicos em todas as microangiopatias incluem um padrão de GNMP na microscopia óptica sem depósitos imunes ou complemento por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, áreas de dano isquêmico e proliferação da íntima com estreitamento luminal por

trombos de arteríolas e pequenas artérias. Em todas as microangiopatias trombóticas, o tratamento inclui a correção da hipovolemia, o controle da hipertensão arterial sistêmica e o uso de suporte dialítico para pacientes com insuficiência renal grave. Na púrpura trombótica trombocitopênica associada à deficiência adquirida ou hereditária da convertase ADAMTS-13 de von Willebrand e em alguns outros casos a plasmaférese com plasma fresco congelado é benéfica (ver Capítulo 163). Em alguns pacientes cuja síndrome hemolítico-urêmica não esteja associada à toxina Shiga, são encontrados defeitos no sistema complemento alternativo. Esses pacientes com síndrome hemolítico-urêmica atípica podem se beneficiar de um bloqueador monoclonal do quinto componente do complemento, eculizumabe (ver Capítulo 163). Na síndrome antifosfolipídica, a anticoagulação com heparina e posteriormente varfarina é útil (ver Capítulo 73).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1286-1295.

A2. Chiou YY, Lee YC, Chen MJ. Cyclosporine-based immunosuppressive therapy for patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1389-1399.

A3. Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol*. 2013;37:84-90.

A4. Ren S, Wang Y, Xian L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: a network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-9.

A4b. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and

cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99:986-998.

A5. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:348-358.

A5b. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381:36-46.

A6. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:432-442.

A7. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-2236.

A7b. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98:1044-1052.

A8. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1306-1313.

A9. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

A10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780.

A11. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89:235-242.

A12. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:324-336.

A12b. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-1128.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:83-104.
2. Hamadah AM, Gharaibeh K, Mara KC, et al. Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;1-7.
3. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387:2036-2048.

3b. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:268-280.

3c. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:281-295.

4. Colucci M, Corpetti G, Emma F, et al. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:573-584.
5. Ravani P, Bertelli E, Gill S, et al. Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:i7-i13.
6. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92: 1772-1781.

6b. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:2158-2167.
7. Zhou Y, Castonguay P, Sidhom EH, et al. A small-molecule inhibitor of TRPC5 ion channels suppresses progressive kidney disease in animal models. *Science*. 2017;358:1332-1336.
8. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, et al. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. *Postgrad Med J*. 2019;95:23-31.
9. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2017;1-11.
10. Stangou M, Papasotiriou M, Xydakis D, et al. IgA nephropathy in Greece: data from the registry of the Hellenic Society of Nephrology. *Clin Kidney J*. 2018;11:38-45.
11. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017;389:2117-2127.
12. Knoop T, Vikse BE, Mwakimonga A, et al. Long-term outcome in 145 patients with assumed benign immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1841-1850.
13. Hunt EAK, Somers MJG. Infection-related glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:59-72.
14. Henderson SR, Salama AD. Diagnostic and management challenges in Goodpasture's (anti-glomerular basement membrane) disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:196-202.

15. Hutchison CA, Xiong F, Mollee P. The treatment of paraprotein-related kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:477-483.
16. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2017;377:2363-2374.
16b. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIVinfected patients in the modern era. *Kidney Int.* 2020;97:1006-1016.

**Um jovem asiático de 24 anos procura o médico de família por causa de um episódio de hematúria macroscópica indolor. Ele está saudável e não há nada digno de nota em sua história familiar. No exame físico, a pressão arterial encontra-se normal e não há outras anormalidades. O exame laboratorial mostra perfil metabólico normal, hemograma, enzimas hepáticas e provas de função renal, bem como cultura de urina negativa. Os exames sorológicos, incluindo níveis de complemento, anticorpo antinuclear, anticorpo contra citoplasma de neutrófilo (ANCA) e marcadores de hepatite, são todos negativos. Os exames de urina mostram sangue 3+, proteína 3+ e muitos eritrócitos e cilindros eritrocitários no exame microscópico. A ultrassonografia renal está normal. O exame físico e os exames laboratoriais repetidos após 1 semana exibem heme 1+, 5 a 10 eritrócitos e vestígios de proteína urinária (150 mg/dia). Sua recomendação nesse momento deve ser:**

- A. Manter conduta expectante.
- B. Biopsia renal.
- C. Terapia empírica com esteroides em dias alternados.
- D. Testagem genética para paciente e sua família.
- E. Encaminhamento para urologia.

Concluir questão

**Um homem de 50 anos foi hospitalizado com dispneia, 1 semana de hemoptise e edema discreto dos membros inferiores. Ele também refere 1 mês de mialgia e artralgia, parcialmente aliviada com ibuprofeno, que ele ingere 2 vezes/dia. No exame físico, a pressão arterial está 150/90 mmHg, ele está afebril e o exame pulmonar revela estertores bibasilares. Os exames laboratoriais revelam leucocitose leve com predominância neutrofílica e hemoglobina de 11,2 g/dℓ. O exame de urina mostra proteína 2+, muitos eritrócitos e alguns cilindros eritrocitários. A creatinina é 2,4 mg/dℓ. A radiografia de tórax revela infiltrados difusos bilaterais, que pioram nas 24 horas seguintes. Os exames sorológicos estão pendentes. Seu manejo neste momento incluiria:**

- A. Manter conduta expectante até que os exames sorológicos estejam disponíveis.

B. Solicitar biopsia renal urgente.

C. Escolher opção B + esteroides intravenosos.

D. Escolher opção B + esteroides intravenosos + plasmaférese.

Concluir questão

**Mulher caucasiana de 65 anos com síndrome nefrótica (proteína urinária = 6 g/dia, função renal normal, albumina sérica = 2,2 g/dℓ) foi recentemente diagnosticada com nefropatia membranosa. O exame sorológico e a coloração da biopsia renal para PLA2R são negativos. Todas as seguintes afirmações sobre nefropatia membranosa são verdadeiras, exceto:**

A. Outros exames devem incluir investigação de doenças malignas.

B. A paciente deve iniciar ciclofosfamida cíclica alternada com esteroides.

C. Existe risco significativo de eventos trombóticos e a anticoagulação profilática pode ser considerada em pacientes com baixo risco de sangramento.

D. Ela deve ser rastreada para hepatite B, que sabidamente está associada à nefropatia membranosa.

E. Ela corre o risco de doença renal progressiva se a proteinúria permanecer no mesmo nível após 6 meses.

Concluir questão

**Um homem de 71 anos com hipertensão arterial sistêmica controlada apresenta dispneia progressiva e edema de membros inferiores há 1 mês. Ele acaba de receber alta após ser hospitalizado com diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. No exame físico, sua pressão arterial é de 110/70 mmHg em decúbito dorsal, mas cai para 90/60 mmHg na posição ortostática, sem aumento da frequência cardíaca. O fígado apresenta-se aumentado 5 cm abaixo da margem costal. O exame pulmonar revela diminuição do murmúrio vesicular nas bases. Os exames realizados durante sua internação incluem hemograma normal, albumina sérica = 2,5 g/dℓ, creatinina sérica = 1,5 mg/dℓ e proteína urinária = 8 g/dia sem células no sedimento urinário. A avaliação diagnóstica adicional mostrou sorologias normais (incluindo níveis de complemento), uma cadeia leve λ elevada e uma razão κ/λ diminuída. A biopsia renal mostra expansão mesangial com material amorfo na microscopia óptica. Todas as seguintes afirmações são verdadeiras sobre a doença deste paciente, exceto:**

A. Os depósitos mesangiais são positivos na coloração vermelho Congo com fibrilas de 10 nm na microscopia eletrônica.

B. O tratamento dirigido contra o clone de plasmócitos anormais pode ajudar a estabilizar a evolução da doença.

C. A biopsia da medula óssea geralmente não exibe características de mieloma múltiplo.

D. Geralmente há uma condição inflamatória subjacente a esta doença.

E. A biopsia do tecido adiposo pode eliminar a necessidade de uma biopsia renal.

Concluir questão

# 114

# DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

ERIC G. NEILSON

## DEFINIÇÃO

A nefrite intersticial é caracterizada por infiltrado inflamatório no interstício renal. Pode ser primário e iniciar na área tubulointersticial ou aparecer como um evento secundário e se disseminar a partir dos vasos sanguíneos, incluindo os capilares glomerulares. A lesão do compartimento tubulointersticial pode ser resultado de autoimunidade, lesão tóxica, infecção ou exposição a medicamentos. Em todos os casos, entretanto, o processo inflamatório apresenta um componente imune que desencadeia liberação de citocinas teciduais, atrai linfócitos T e outros monócitos, por fim converte o epitélio tubular em fibroblastos para produzir fibrose.

A nefrite tubulointersticial pode ser dividida arbitrariamente em tipos agudo e crônico. Com frequência a forma aguda se manifesta abruptamente. Quando os eventos incitantes diminuem, o mesmo ocorre com a nefrite e a taxa de filtração glomerular (TFG) tende a se normalizar, com pouco dano residual, exceto em pacientes com doença preexistente. A nefrite intersticial crônica é persistente e, com o tempo, reduz o número de néfrons em funcionamento, circundando-os e comprometendo sua integridade com fibrose irreversível. A chamada nefropatia tóxica é semelhante a esta forma de nefrite. Às vezes, a lesão aguda e crônica é difícil de distinguir porque a destruição global da área tubulointersticial pode ocorrer em questão de semanas.

## EPIDEMIOLOGIA

A nefrite intersticial aguda aparece inesperadamente em indivíduos saudáveis em virtude de diversas causas. Na América Central, por exemplo,

a nefrite intersticial crônica se tornou epidêmica em áreas agrícolas por motivos ainda não esclarecidos.[1] Aproximadamente 1% dos pacientes com hematúria e proteinúria apresenta nefrite intersticial aguda que é observada em 1 a 15% em necropsias. Nas últimas décadas, sua prevalência aumentou em indivíduos com mais de 65 anos, talvez pela exposição mais frequente a medicamentos prescritos.[2]

Embora a causa mais comum de nefrite intersticial aguda seja o uso de medicamentos,[3-3c] outras causas importantes incluem infecção e doenças autoimunes idiopáticas (Tabela 114.1). Penicilinas semissintéticas (menos nafcilina e piperacilina), cefalosporinas, medicações semelhantes às sulfas e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão no topo da lista. AINEs causam nefrite intersticial aguda e nefropatia por analgésicos crônica. Difteria em crianças (ver Capítulo 276), legionelose (ver Capítulo 298), leptospirose (ver Capítulo 307), histoplasmose (ver Capítulo 316), tuberculose (ver Capítulo 308) e vírus de DNA, como citomegalovírus (ver Capítulo 352) e vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353) são agentes bem reconhecidos de nefrite intersticial aguda. A doença da membrana basal antitubular é uma causa rara de nefrite intersticial autoimune. Embora a sarcoidose ou a síndrome de nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU) possam se manifestar como nefrite intersticial aguda na biopsia, frequentemente evoluem rapidamente para doença crônica.

| Tabela 114.1 | Causas de nefrite intersticial aguda. |
|---|---|
| **MEDICAÇÕES** | |
| **Antibióticos** | |
| Penicilinas | |
| Rifampicina, etambutol | |
| Sulfa | |
| Vancomicina | |
| Ciprofloxacino | |

Cefalosporinas

Eritromicina

Sulfametoxazol-trimetoprima

Aciclovir

**Anti-inflamatórios não esteroides**

Inibidores seletivos e não seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2)

**Diuréticos**

Tiazidas

Furosemida

Triantereno

**Outros**

Captopril

Ranitidina

Omeprazol

Fenobarbital

Fenitoína

Valproato de sódio

Carbamazepina

Alopurinol

Interferona

Interleucina-2

Ácido todo-*trans*-retinoico (AATR)

Inibidores de *checkpoint* imunológico

**INFECÇÕES**

**Bactérias**

*Legionella*

*Brucella*
Difteria
Estreptococos
Estafilococos
*Yersinia*
*Salmonella*
*Escherichia coli*
*Campylobacter*

**Vírus**

Vírus Epstein-Barr
Citomegalovírus
Hantavírus
Herpes-vírus simples (HSV)
Vírus da hepatite B (HBV)

**Outros**

*Mycoplasma*
*Rickettsia*
*Leptospira*
*Mycobacterium tuberculosis*
*Schistosoma mekongi*
*Toxoplasma*
*Chlamydia*

**DOENÇAS AUTOIMUNES**

Doença antimembrana basal tubular
Síndrome de nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU)
Doença de Kawasaki

Todas as formas de lesão renal, independentemente da origem, progridem para doença renal em estágio terminal (DRET) por meio de uma fase terminal de nefrite intersticial crônica. Além de glomerulonefrites (GNs) (ver Capítulo 113), doenças císticas (ver Capítulo 118) e diabetes melito (ver Capítulo 216), uma ampla gama de doenças renais começa lentamente no tubulointerstício e muitas vezes são reconhecidas apenas quando atingem estágios avançados, quando a biopsia revela nefrite intersticial crônica.

A nefrite intersticial crônica primária pode ser causada por vários processos tóxicos, metabólicos, hematológicos, obstrutivos e infecciosos. A ingestão de seis ou mais comprimidos por dia de paracetamol, ácido acetilsalicílico (AAS) ou AINEs, isoladamente ou juntos, durante pelo menos 3 anos, coloca os pacientes em risco de nefropatia por analgésicos. As cadeias leves podem causar lesão tubular aguda em pacientes com mieloma múltiplo (Capítulo 178).[3d] Mais recentemente, os inibidores de *checkpoint* imunológico frequentemente têm sido associados à nefrite tubulointersticial aguda que pode progredir para lesão renal aguda grave.[4,4b] Investigação cuidadosa de exposição a medicamentos ou toxinas, exames de imagem renais anteriores e história familiar geralmente apontam para um diagnóstico provável (Tabela 114.2).

# BIOPATOLOGIA

## Fisiopatologia

Independentemente da origem da inflamação renal, os rins não sofrem falência até que ocorram nefrite intersticial, fibrose e atrofia tubular. A nefrite intersticial é o equivalente patológico da progressão clínica porque é a via final comum para a lesão tecidual permanente. O grau de redução na TFG se correlaciona ao grau de lesão intersticial. O fluxo urinário é impedido pela obstrução tubular. O aumento da resistência vascular causa lesão tubular progressiva e fibrose. Uma redução efetiva da área transversal dos vasos peritubulares aumenta a resistência pós-glomerular a um nível tal que o aumento compensatório na pressão hidrostática glomerular não consegue restaurar totalmente a filtração aos níveis normais. O *feedback* tubuloglomerular torna-se cada vez mais importante na transição da GN

aguda para a crônica, quando a autorregulação do fluxo sanguíneo renal é interrompida pela fibrose tubulointersticial. A perda da autorregulação por *feedback* tubuloglomerular resulta da ausência ou insensibilidade da arteríola aferente. Talvez mais significativo seja o efeito da pressão intersticial sobre a sensibilidade do mecanismo de *feedback*. A atrofia tubular pode interromper o gradiente osmótico renal normal, diminuindo o transporte de cloreto de sódio ao longo do túbulo proximal ou alça ascendente espessa de Henle. O resultado é a captação deficiente de água do filtrado, com hipostenúria e poliúria. Esse aumento no soluto e na água dentro do fluido tubular resulta em infrarregulação adaptativa do processo de filtração glomerular.

| **Tabela 114.2** | **Causas de nefrite intersticial crônica.** |
|---|---|
| **DOENÇAS HEREDITÁRIAS** | |
| Mutações mitocondriais | |
| **DISTÚRBIOS METABÓLICOS** | |
| Hipercalcemia, nefrocalcinose | |
| Hiperoxalúria | |
| Hipopotassemia | |
| Hiperuricemia | |
| Cistinose | |
| Acidemia metilmalônica | |
| **MEDICAÇÕES E TOXINAS** | |
| Analgésicos | |
| Cádmio | |
| Chumbo | |
| Fitoterápicos | |

| |
|---|
| Lítio |
| Ciclosporina, tacrolimo |
| Cisplatina, metotrexato |
| Nitrosureias |
| **DOENÇAS AUTOIMUNES** |
| Rejeição de aloenxerto renal |
| Granulomatose com poliangiite |
| Nefropatia tubulointersticial relacionada à imunoglobulina G4 |
| Síndrome de Sjögren |
| Lúpus eritematoso sistêmico (LES), vasculite |
| Síndrome de nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU) |
| Sarcoidose |
| **DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS** |
| Mieloma múltiplo, cadeias leves |
| Linfoma |
| Anemia falciforme |
| **INFECÇÕES** |
| Pielonefrite complicada |
| Vírus da imunodeficiência humana (HIV) |
| Vírus Epstein-Barr |
| Malacoplaquia |
| Pielonefrite xantogranulomatosa |
| **NEFROPATIA OBSTRUTIVA** |
| Tumores |
| Cálculos |

| |
|---|
| Obstrução de fluxo |
| Refluxo vesicoureteral |
| **DIVERSOS** |
| Doença vascular relacionada à idade |
| Hipertensão arterial sistêmica |
| Isquemia |
| Nefropatia dos Bálcãs (endêmica) |
| Nefrite secundária à radiação |

Os alvos antigênicos que envolvem o inflamassoma e o sistema imune na nefrite intersticial estão sendo elucidados lentamente. As medicações agem como haptenos, imitam estruturas endógenas no interstício, alteram a regulação do sistema imune ou funcionam sob alguma combinação dos anteriores. Bactérias, fungos e vírus podem infectar o rim e causar infiltração de células mononucleares ou ativar receptores *Toll-like* no epitélio tubular, que posteriormente guiam a resposta imune adaptativa a eventos no interstício. Doenças autoimunes específicas do rim, como doença antimembrana basal tubular ou nefrite intersticial espontânea, permanecem confinadas ao rim, enquanto as doenças sistêmicas se espalham para o rim, onde causam nefrite intersticial crônica persistente.

Embora a resposta imune adaptativa seja semelhante à de outros tecidos, a ativação dos linfócitos T exerce um papel proeminente na nefrite intersticial. Anticorpos (p. ex., doença antimembrana basal tubular) ou deposição de imunocomplexos ao longo da membrana basal tubular (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) raramente são observados. Antígenos apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II em macrófagos, células dendríticas e epitélios tubulares adjacentes, em conjunto com moléculas de reconhecimento associativo, ativam os linfócitos T CD4/CD8. A atividade de citocina e protease resultante lesa os néfrons tubulares e as membranas basais e faz com que os fibroblastos se formem localmente na transição epiteliomesenquimal e proliferem. O fator transformador de crescimento beta (TGF-β), o fator de crescimento de fibroblastos 2 e o fator de crescimento derivado de

plaquetas são particularmente ativos nesta transição. Se a nefrite persistir, a fibrogênese modifica os néfrons e causa atrofia tubular; nos estágios tardios, a reação inflamatória supera seus fatores de sobrevivência e os linfócitos e fibroblastos desaparecem por apoptose e deixam uma cicatriz fibrótica acelular.

Raramente, os pacientes apresentam doença renal tubulointersticial autossômica dominante causada por mutações em vários genes, incluindo uromodulina (*UMOD*), fator nuclear de hepatócitos 1-beta (*HNF1B*), renina (*REN*) e mucina-1 (*MUC1*).[5-5c] Vírus, incluindo vírus Epstein-Barr, há muito tempo é suspeito de contribuir para a nefrite intersticial crônica idiopática. A malacoplaquia e a pielonefrite xantogranulomatosa provavelmente não são defeitos na nefrogênese, mas respostas destrutivas à inflamação bacteriana no interstício. Anormalidades focais na estrutura renal podem ser um nicho para infecções associadas a abscessos perinéfricos, psoas ou peritoneais. Crianças com refluxo vesicoureteral podem desenvolver episódios crônicos ou recorrentes de pielonefrite, mas não está claro se o refluxo ou a infecção são mais importantes para a progressão para insuficiência renal. Também não há acordo sobre se a pielonefrite recorrente por si só provoca nefrite intersticial crônica em adultos.

## Patologia

Ambos os rins geralmente estão envolvidos, exceto em casos de infecção unilateral, obstrução ou traumatismo. A reação inflamatória na nefrite intersticial aguda consiste principalmente de linfócitos T e monócitos, mas neutrófilos, plasmócitos e eosinófilos podem estar presentes. Os linfócitos T são de um fenótipo misto, com uma preferência distinta por linfócitos $CD4^+$. O processo infiltrativo está associado ao edema intersticial, que desloca os túbulos uns dos outros e leva ao aumento de volume renal. Em casos mais graves, a membrana basal tubular pode sofrer ruptura, mas os depósitos imunes raramente são encontrados por imunofluorescência.

Na nefrite intersticial crônica, o rim se torna irregular ou contraído. Os epitélios tubulares assentam em membranas basais tubulares espessadas ou rompidas e são frequentemente obliterados contra lumens dilatados; os túbulos acabam sofrendo ruptura e atrofia. O termo crônico é relativo,

porque as alterações fibróticas podem ser observadas em 7 a 10 dias após a inflamação contínua. Na nefrite intersticial primária, os glomérulos normais acabam sendo circundados por fibrose periglomerular e, posteriormente, sofrem esclerose segmentar ou global. Espessamento vascular crônico e alterações glomerulares são encontrados em estágios avançados da doença; portanto, a determinação histopatológica da causa primária pode ser difícil em algumas amostras de biopsia. A glomerulosclerose progressiva também ocorre com o envelhecimento e deve ser considerada ao interpretar os achados da biopsia.

Uma terceira categoria histopatológica, a formação de granuloma, pode ser observada na nefrite intersticial aguda ou crônica. Na nefrite intersticial granulomatosa aguda, os granulomas são esparsos e não necróticos e as células gigantes são raras. Na nefrite intersticial crônica, os granulomas contêm abundância de células gigantes e aqueles causados pela tuberculose podem se tornar necróticos. Os medicamentos são uma causa comum dessa lesão no quadro agudo, e foi descrito que a maioria dos medicamentos associados à nefrite intersticial aguda causa a formação de granuloma. Quando existem numerosos granulomas sem exposição ao medicamento, sarcoidose (ver Capítulo 89), granulomatose de Wegener com poliangiite (ver Capítulo 254), histoplasmose (ver Capítulo 316) ou tuberculose (ver Capítulo 308) devem ser considerados, dependendo do contexto. Os granulomas renais observados na granulomatose com poliarterite são quase sempre acompanhados por patologia glomerular e vascular.

## NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes apresenta elevação assintomática no nível de creatinina sérica ou urinálise anormal, e é importante considerar nefrite intersticial aguda em qualquer paciente com diminuição abrupta inexplicada da função renal.[6] Como a lesão frequentemente é assintomática, os pacientes já podem apresentar insuficiência renal na consulta inicial. Os pacientes também podem apresentar sintomas inespecíficos, como letargia ou fraqueza, e muitos pacientes apresentam febre e oliguria decorrente de lesão renal aguda grave (ver Capítulo 112).

Vários aspectos conseguem distinguir a nefrite intersticial aguda da necrose tubular aguda (ver Capítulo 112) ou GN (ver Capítulo 113) (Tabela 114.3). Febre e ocasional dor no flanco sobre os rins ocorrem na infecção ou na nefrite intersticial aguda induzida por medicações. A dor lombar, às vezes unilateral, ocorre pela distensão da cápsula renal. As reações alérgicas estão associadas a erupção maculopapular, febre e eosinofilia, mas toda a tríade é observada em menos de 33% dos pacientes, e esses sinais são incomuns quando os AINEs causam nefrite intersticial aguda. Esses sinais e sintomas de reação medicamentosa foram codificados e referidos como síndrome DRESS (erupção cutânea causada por medicamentos, eosinofilia e sintomas sistêmicos; ver Capítulo 411), que está associada à nefrite intersticial em até 40% dos pacientes com exposição persistente a determinadas substâncias.

A evolução da insuficiência renal na nefrite intersticial aguda ocorre entre vários dias e semanas e segue a cinética da resposta imune primária. No entanto, a insuficiência renal pode ser precipitada, especialmente em pacientes reexpostos a um agente anterior. Raramente, a evolução pode ser prolongada, com a TFG diminuindo ao longo de alguns meses se o diagnóstico não for estabelecido. Esta progressão prolongada é mais comum com nefrite intersticial induzida por diuréticos. O início da nefrite induzida por medicamentos varia de dias a semanas após o início da terapia, e uma história alérgica prévia é rara. O quadro clássico de uma reação medicamentosa é um paciente febril com um processo infeccioso e que sofre defervescência durante o tratamento com antibióticos, mas desenvolve febre recidivante vários dias após.

| Tabela 114.3 | Manifestações clínicas da nefrite intersticial aguda. |
|---|---|
| História de hipersensibilidade a medicamentos ou infecção recente e uso de antibióticos | |
| Início súbito de febre durando vários dias a semanas | |
| Graus variáveis de hipertensão arterial sistêmica | |

| |
|---|
| Aumento da creatinina com EFNa > 1,0; nenhuma necrose tubular aguda ou glomerulonefrite esperada |
| Tamanho do rim normal ou aumentado |
| Hematúria com proteinúria leve (< 1,0 g) |
| Achado de cilindros leucocitários e eritrocitários na urinálise; raramente eosinófilos |

$EF_{Na}$ = excreção fracionada de sódio.

## DIAGNÓSTICO

O exame de urina é particularmente útil. Proteinúria e hematúria leves a moderadas são observadas na maioria dos casos, e hematúria macroscópica raramente é observada. O exame do sedimento tipicamente mostra eritrócitos e leucócitos, e cilindros leucocitários são comumente observados. Por outro lado, os cilindros eritrocitários sugerem um diagnóstico glomerular. O achado de eosinófilos na urina apoia o diagnóstico de nefrite intersticial alérgica, mas o valor preditivo positivo é baixo, mesmo com mais de 5% de eosinófilos na urina, e a ausência de eosinofilúria não exclui o diagnóstico de nefrite intersticial aguda.[7]

Um nível elevado de creatinina sérica geralmente é o primeiro resultado laboratorial anormal na lesão renal. A creatinina sérica normal de 0,6 a 1,3 mg/dℓ varia com a massa muscular, a idade e o sexo. O reconhecimento precoce da nefrite intersticial aguda exige alto grau de suspeita clínica porque o nível de creatinina sérica pode estar pouco elevado, mesmo depois que os rins perdem metade de sua função.

A magnitude da proteinúria na nefrite intersticial aguda é quase sempre menor que 3 g/24 h e geralmente menor que 1 g/24 h. Proteinuria na faixa nefrótica não é observada, a menos que haja uma lesão glomerular coexistente, como uma lesão de alteração mínima concomitante ou após a exposição a AINEs. Muitos pacientes com nefrite intersticial aguda também apresentam excreção fracionada de sódio ($EF_{Na}$) maior que 1, mas ocasionalmente são oligúricos. Exames de imagem apresentam pouco valor diagnóstico. O rim na nefrite intersticial aguda é geralmente normal ou ligeiramente aumentado em tamanho na US ou na TC. O aumento da

ecogenicidade cortical pode estar correlacionado com infiltrados intersticiais de uso difuso na biopsia renal. A cintigrafia com gálio não é particularmente útil porque vários outros processos renais podem causar captação de gálio, incluindo GN de alteração mínima, necrose cortical e necrose tubular aguda; além disso, nefrite intersticial aguda pode ser encontrada na biopsia em pessoas com exame de imagem normal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Às vezes é difícil distinguir entre necrose tubular aguda não oligúrica, nefrite intersticial aguda e GN sem a biopsia. A exposição a fármacos, sobretudo antibióticos e AINEs, é responsável pela maioria dos casos de nefrite intersticial aguda, seguida por infecções e doença autoimune.[8] Defeitos tubulares seletivos e síndromes tubulares, como síndrome de Fanconi adquirida proximal ou acidose tubular renal distal, podem ser vistos na nefrite intersticial subaguda ou crônica, mas argumenta contra a nefrite intersticial aguda.

### Biopsia

Em última análise, o diagnóstico pode ser estabelecido com certeza apenas por biopsia renal, que confirma e avalia a extensão da inflamação intersticial aguda. A biopsia deve ser realizada em pacientes com insuficiência renal aguda que apresentem sinais ou sintomas sugestivos de processo intersticial e nos quais azotemia pré-renal e necrose tubular aguda óbvia não possam ser excluídas clinicamente (Tabela 114.4). Na nefrite intersticial aguda primária, a biopsia revela células inflamatórias que geralmente poupam os glomérulos até o estágio final (Figura 114.1A). As lesões que reduzem a função renal geralmente são de uso difuso, mas a lesão intersticial induzida por medicações costuma ser irregular, iniciando profundamente no córtex antes de se espalhar.

| Tabela 114.4 | Quando considerar uma biopsia renal para o diagnóstico de nefrite. |
|---|---|
| O quadro clínico, a anamnese ou os achados clínicos não apoiam | |

um diagnóstico de necrose tubular aguda ou depleção de volume

O quadro clínico garante um diagnóstico tecidual para determinar o tipo de lesão, a extensão do envolvimento ou o grau de fibrose

O paciente está estável o suficiente para fazer biopsia e receber medicamentos imunossupressores

O médico acredita que a escolha da terapia ou a duração do tratamento seja parcialmente determinada pelo tipo de lesão tecidual

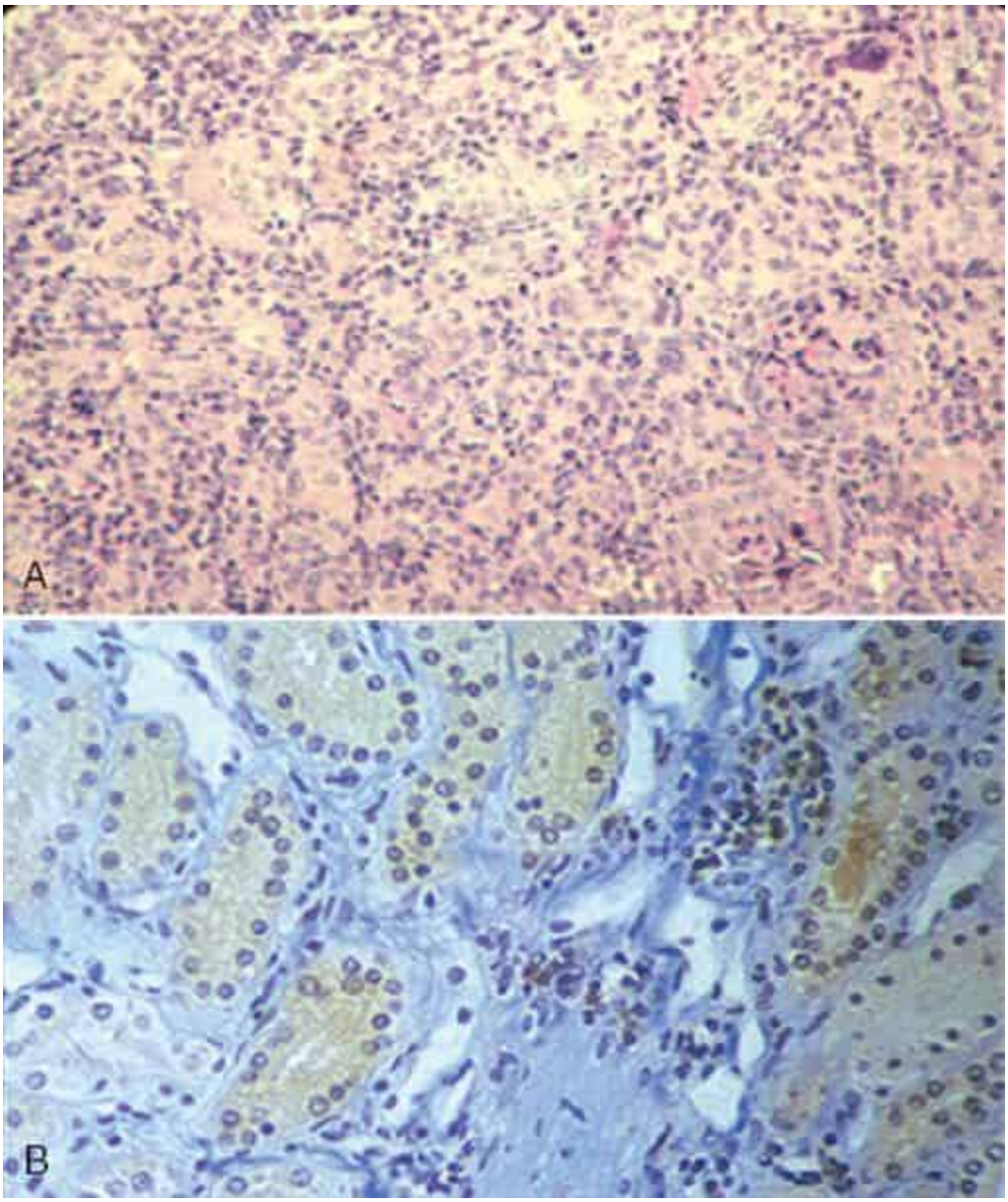


**FIGURA 114.1 Nefrite tubulointersticial na biopsia. A.** A nefrite intersticial aguda pode ser mais agressiva quando o interstício está repleto de células mononucleares e células gigantes que destroem quase todos os néfrons tubulares (hematoxilina-eosina). **B.** A nefrite intersticial crônica é um processo mais lento, com deposição substancial de colágeno (cor azul; tricrômio), perda tubular e fibroblastos nos espaços intersticiais alargados pela fibrose.

## TRATAMENTO

A biopsia é importante para confirmar a nefrite intersticial aguda, porque a fibrose intersticial crônica raramente responde ao tratamento agressivo.[9b] A principal intervenção para a nefrite intersticial aguda é remover o medicamento desencadeante ou tratar a infecção. Alterar para diferentes derivados de um medicamento suspeito não é aconselhável.

Em estudos observacionais não randomizados, os pacientes tratados com esteroides tenderam a um desempenho um pouco melhor.[9] Prednisona (0,75 a 1,0 mg/kg VO) pode ser administrada diariamente por aproximadamente 1 semana. Se nenhuma melhora ocorrer, a ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/dia VO) pode ser adicionada por mais algumas semanas. Em pacientes que respondem, a ciclofosfamida tem ação poupadora de esteroides, particularmente naqueles com sarcoidose persistente. É importante não continuar a imunossupressão em altas doses sem alguma evidência de benefício, porque os medicamentos imunossupressores em pacientes com azotemia podem causar infecção grave e até morte. É melhor reservar esses medicamentos para uso no transplante renal se a doença primária não responder.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da nefrite intersticial aguda é bom se for reconhecida precocemente no quadro de fibrose mínima. A remoção precoce dos agentes agressores ou o tratamento imediato com antibióticos ou imunossupressores podem ser renoprotetores. No entanto, a lesão tubular renal aguda pode ser um gatilho para doença renal crônica.

# NEFRITE INTERSTICIAL CRÔNICA

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com nefrite intersticial crônica primária geralmente apresentam níveis elevados de creatinina sérica e sinais e sintomas de insuficiência renal, incluindo hematúria, hipostenúria, noctúria, fadiga e náuseas. A urinálise mostra densidade fixa de cerca de 1,010, glicosúria ocasional e proteinúria na faixa não nefrótica (frequentemente < 1 g/ℓ), com leucócitos e cilindros granulares. Piúria e culturas de urina positivas para bactérias são vistas ocasionalmente, e vários graus de acidose metabólica e hiperfosfatemia podem ser encontrados. Antes que a TFG caia para menos de 25 a 30 mℓ/min, a acidose tubular é comum. A anemia é frequentemente desproporcional ao grau de insuficiência renal, e muitos pacientes têm hipertensão arterial sistêmica, mas apenas edema mínimo até estágios avançados de insuficiência renal. A síndrome de Fanconi adquirida pode ser observada em pacientes com um nível de creatinina sérica inferior a 2,5 mg/dℓ no contexto de exposição a medicamentos/drogas, mieloma, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), exposição ao chumbo e nefropatia por fitoterápicos.

## DIAGNÓSTICO

A obtenção de uma história nutricional cuidadosa é fundamental. Como para qualquer paciente com evidências de insuficiência renal, a avaliação inclui exames laboratoriais para determinar as possíveis causas e a gravidade; entre eles estão provas de função renal (nível de creatinina sérica e de ureia no sangue), bem como níveis de eletrólitos séricos, cálcio, fosfato, ácido úrico e albumina. A urinálise mostra densidade fixa de aproximadamente 1,010, glicosúria ocasional, proteinúria (frequentemente < 1 g/ℓ) e eritrócitos, leucócitos e cilindros granulares. Dependendo da situação clínica, a busca por causas específicas pode incluir eletroforese de proteínas séricas e urinárias, hemoculturas, provas sorológicas para doenças autoimunes (p. ex., níveis de crioglobulina, de anticorpos antinucleares, de anticorpo contra citoplasma de neutrófilo e anticorpo antimembrana basal glomerular [ver Tabela 242.2]) ou infecção viral, principalmente após o transplante renal (ver Capítulo 122).

Defeitos tubulares seletivos e síndromes tubulares, como síndrome de Fanconi adquirida proximal (bicarbonatúria com conteúdo de dióxido de

carbono [$CO_2$] plasmático < 20 mEq/ℓ, aminoacidúria, perda de fosfato, uricosúria e glicosúria) ou acidose tubular renal distal do tipo 1 (pH urinário > 5,6, conteúdo plasmático de $CO_2$ < 20 mEq/ℓ, com baixo ou alto potássio) pode ser observado ocasionalmente na nefrite intersticial subaguda ou crônica. Pacientes com síndrome de Fanconi, particularmente, apresentam alterações do epitélio tubular proximal que comprometem de maneira variável a função do transportador na área da lesão. Esses defeitos tubulares são clássica e ocasionalmente observados em mieloma de cadeia leve, cistinose, síndrome de Lowe, síndrome TINU, cirrose biliar ou após exposição a medicamentos selecionados, como tenofovir ou ifosfamida. Pacientes com síndrome de Fanconi desenvolvem rapidamente uma urina alcalina (pH > 7,5) e aumento da excreção fracionária de bicarbonato urinário quando o bicarbonato sérico é elevado acima de 20 mEq/ℓ por infusão intravenosa.

As imagens clássicas de nefropatia por analgésicos na TC são bastante específicas (Figura 114.2) e mostram diminuição no tamanho geral dos rins, com cicatrizes atróficas e contorno cortical irregular, às vezes acompanhada de necrose papilar.

Na biopsia (ver Tabela 114.4), a nefrite intersticial crônica se manifesta por um infiltrado celular que acaba sendo substituído por fibrose tubulointersticial (ver Figura 114.1B). Infiltrados de linfócitos e neutrófilos raros são dispersos e menos abundantes do que na nefrite intersticial aguda. O rastreamento genético detecta uma tubulopatia genética (Capítulos 110 e 119) em uma minoria substancial de pacientes.[10b]

## Causas específicas

### *Analgésicos*

AAS, paracetamol e AINEs isolados ou em conjunto constituem uma fonte de metabólitos tóxicos e podem induzir isquemia medular e necrose papilar, às vezes com calcificação papilar. A probabilidade de nefropatia analgésica pelo uso isolado de paracetamol é muito menor do que com os outros. As neoplasias uroepiteliais também ocorrem com frequência aumentada neste grupo de pacientes.

### *Nefropatia por ácido aristolóquico*

O ácido aristolóquico foi apontado como causa da nefropatia dos Bálcãs e da chamada nefropatia por ervas chinesas. Um número crescente de pessoas está consumindo vitaminas e fitoterápicos comprados em lojas de alimentos saudáveis (ver Capítulo 34), e alguns desses remédios contêm vegetais que provocam nefrite intersticial crônica.[11] Pacientes que fazem dieta costumam usar esses remédios e são vistos pela primeira vez quando já apresentam doença em estágio avançado, o que aumenta o risco de doenças malignas uroepiteliais (ver Capítulo 187).

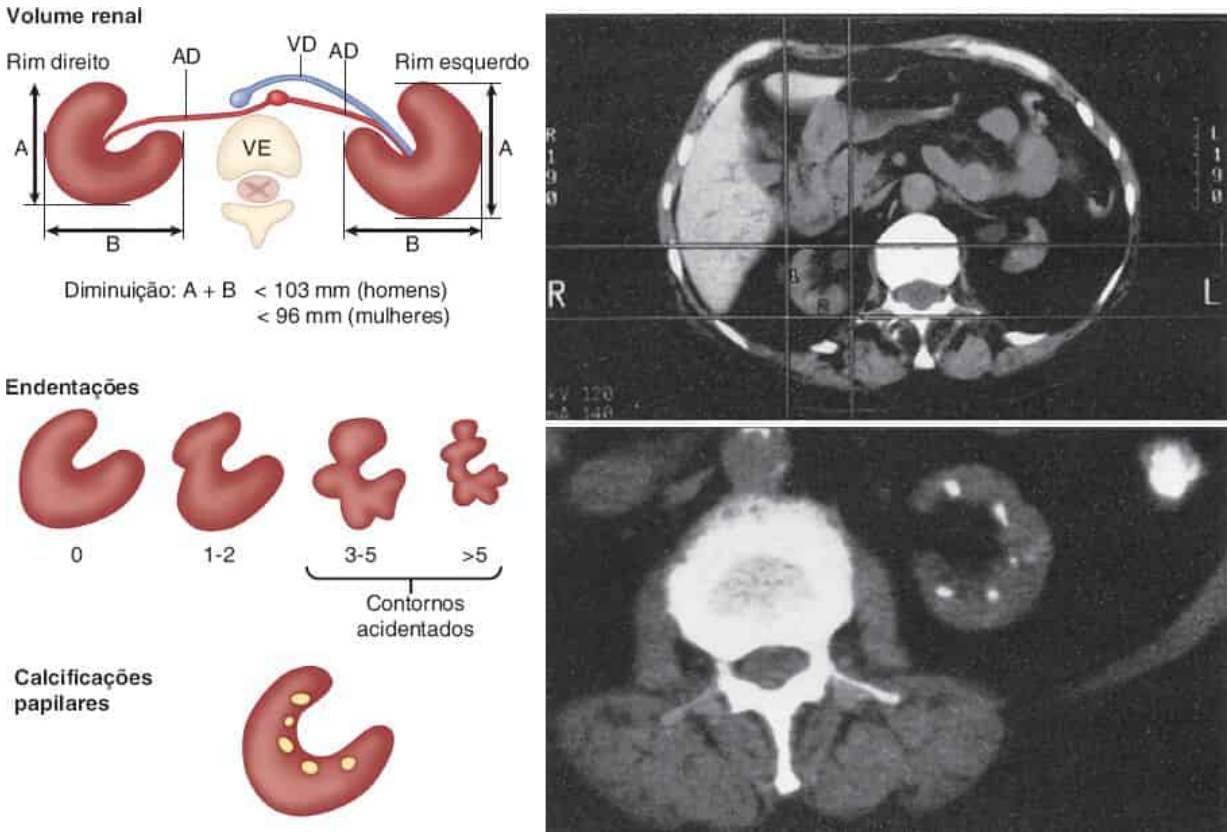


**FIGURA 114.2 Alterações renais na nefropatia analgésica vistas na TC.** Alterações estruturais, incluindo volume reduzido, nodularidade e calcificações, são observadas na tomografia computadorizada. AD = artéria direita; VD = veia direita; VE = vértebra. (De Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:1316.)

## *Nefropatia tubulointersticial do vírus da imunodeficiência humana*

A nefropatia tubulointersticial predominante é responsável por cerca de 25% das lesões renais observadas na biopsia em pacientes infectados pelo HIV. As biopsias mostram duas formas gerais: tubulopatia ou nefrite intersticial. Na tubulopatia, a lesão é no túbulo proximal. Cerca de 80% dos casos estão associados à exposição a medicamento, particularmente

tenofovir (ver Capítulo 336), mas o HIV pouco controlado é um fator de risco ainda mais importante.[12] Aproximadamente 30% dos pacientes melhoram com o tempo. Os pacientes no grupo de nefrite tubulointersticial têm infiltração mononuclear e cargas virais mais persistentes, mas 50 a 60% se recuperam.

## *Nefrite tubulointersticial com síndrome de uveíte*

Observada em qualquer idade, embora mais comumente em mulheres jovens e crianças, a síndrome TINU pode ser idiopática, genética ou em resposta à exposição farmacêutica.[14] Pan-uveíte anterior unilateral ou bilateral (ver Capítulo 395) pode preceder ou seguir a evidência de nefrite intersticial que se inicia agudamente mas pode persistir como lesão renal crônica. Se a função renal não estiver muito comprometida, a síndrome de Fanconi concomitante pode sugerir envolvimento tubular proximal. Na ausência de estudos controlados, o tratamento com doses variáveis de metilprednisolona seguida de prednisona oral pode ser benéfico em alguns pacientes. Também foram utilizadas durações variáveis de imunossupressão suplementar ou poupadora de esteroides com micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida.

## *Doença vascular*

A isquemia renal crônica decorrente de lesão vascular pode levar a nefrite intersticial, nefrosclerose e fibrose, que são as lesões renais clássicas da hipertensão essencial não tratada (ver Capítulo 70). Lesões semelhantes são vistas no envelhecimento, diabetes melito (ver Capítulo 115), doença falciforme (ver Capítulo 154) e nefrite por radiação (ver Capítulo 17). Essa lesão tubulointersticial das doenças vasculares é bem diferente da necrose agressiva observada na vasculite aguda. Em pacientes que tomam inibidores da calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimo, a isquemia renal causada pela vasoconstrição pode causar fibrose intersticial, que às vezes é difícil de distinguir da rejeição crônica do aloenxerto (ver Capítulo 122).

## *Nefrite tubulointersticial relacionada à imunoglobulina G4*

A nefrite tubulointersticial relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4) é uma síndrome sistêmica relativamente nova que se expressa no rim como massas inflamatórias associadas a plasmócitos e infiltrados de células mononucleares intersticiais. Os pacientes podem apresentar lesões em outros órgãos, como fígado, pâncreas, tireoide e miocárdio.[15] Eosinofilia e baixos níveis de complemento podem ser observados. Os níveis séricos de IgG4 e plasmócitos teciduais estão aumentados, mas não está claro se os anticorpos IgG4 são biomarcadores ou causadores. As lesões renais em muitos pacientes respondem rapidamente ao tratamento com corticosteroides. IgG4 também está separadamente associada à nefropatia membranosa (ver Capítulo 113) e à proteinúria de faixa nefrótica.

## *Obstrução*

Obstrução urinária significativa decorrente de oclusão bilateral dos ureteres por tumores da bexiga, carcinoma cervical, doença da válvula ureteral ou obstrução da saída da bexiga é uma causa importante de nefrite intersticial crônica. A obstrução completa ou parcial do trato urinário é acompanhada por um declínio na filtração glomerular e anormalidades tubulares clássicas, incluindo reabsorção diminuída de solutos, excreção prejudicada de $H^+$ e $K^+$ e defeito de concentração resistente à vasopressina na medula. A obstrução está associada a uma queda na TFG decorrente da redução do fluxo plasmático e da pressão hidráulica associada à liberação de angiotensina II, leucotrienos e óxido nítrico, processo que leva à infiltração de células mononucleares. Fatores de crescimento, como o TGF-β, liberado por células infiltrantes, podem contribuir para a fibrose intersticial e glomerular. A obstrução é mais comum em homens do que em mulheres e faz parte da avaliação de rotina da insuficiência renal por ultrassonografia renal (ver Capítulos 112 e 120). Quase todos os rins obstruídos acabam sendo infectados se a obstrução não for removida.

## *Hipercalcemia*

A hipercalcemia pode diminuir a filtração glomerular por meio de vasoconstrição renal, diminuição no coeficiente de ultrafiltração glomerular e depleção de volume como resultado do defeito da concentração resistente

à vasopressina associado a nefrocalcinose e deposição de cálcio ao redor das membranas basais dos túbulos distais e ductos coletores. Essa deposição leva a infiltração secundária de células mononucleares e morte tubular. A nefrocalcinose também ocorre em distúrbios normocalcêmicos de absorção aumentada de cálcio pelo intestino (sarcoidose [ver Capítulo 89], intoxicação por vitamina D [ver Capítulo 232]), degradação esquelética (neoplasias ou mieloma múltiplo [ver Capítulo 178]) ou acidose tubular renal distal clássica.

## *Mieloma*

A insuficiência renal crônica do mieloma múltiplo (ver Capítulo 178) é causada por vários mecanismos, incluindo nefropatia por cilindros ("rim do mieloma"), depleção volêmica coexistente, hipercalcemia (ver Capítulo 232), nefrocalcinose (ver Capítulo 232) e nefropatia de ácido úrico.[16] Cilindros proteicos formam-se nos segmentos dilatados e atróficos do néfron distal circundados por células gigantes multinucleadas em infiltrados intersticiais. Os cilindros normalmente contêm a proteína Tamm-Horsfall e a cadeia leve patológica. Plasmócitos intersticiais e infiltrados mononucleares, calcificações no interstício e depósitos amiloides nos vasos e glomérulos são achados frequentes. As cadeias leves são nefrotóxicas por lesarem diretamente as células tubulares ou por obstrução intrarrenal decorrente da formação de cilindros. No quadro de produção excessiva de cadeia leve, a capacidade reabsortiva do túbulo proximal é sobrecarregada, o que leva à sua excreção urinária como proteínas de Bence Jones. A pressão intratubular elevada é parcialmente responsável pelo declínio da filtração glomerular na nefropatia por cilindros experimental.

## *Plumbismo*

As análises epidemiológicas apoiam a associação entre o excesso de chumbo (ver Capítulo 19) e a insuficiência renal crônica. Os níveis sanguíneos de chumbo refletem apenas a exposição recente, não crônica, e podem estar normais em pacientes com níveis significativos de chumbo. O chumbo se deposita preferencialmente no túbulo proximal e as inclusões

nucleares dentro das células tubulares proximais são características da nefropatia por chumbo.

A ingestão de bebida alcoólica, com alto teor de chumbo, pode ser uma importante indicação histórica para o diagnóstico. Em adultos, a nefropatia por chumbo consiste em nefrite intersticial crônica, fibrose e nefrosclerose. A disfunção tubular proximal pode produzir defeitos tubulares isolados ou uma síndrome de Fanconi completa. Os pacientes costumam apresentar gota recorrente e podem apresentar hiperuricemia e hipertensão arterial sistêmica. Alguns laboratórios de análises conseguem medir a enzima desidratase do ácido delta-aminolevulínico, que é inibida pelo chumbo. Embora os estudos de quelação possam confirmar o excesso de chumbo, esse teste é difícil de ser realizado em pacientes com insuficiência renal. As medições fluorescentes de raios X dos depósitos de chumbo no esqueleto *in vivo* se correlacionam bem com os testes de quelação com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e apresentam a vantagem de serem rápidas e não invasivas.

## *Intoxicação por cádmio*

A nefropatia por cádmio (ver Capítulo 19) é observada em regiões com contaminação de fundições que resultam em exposição prolongada de baixo nível. O cádmio liga-se à metalotioneína e as células tubulares proximais absorvem esses complexos. O fígado e os rins são os dois principais órgãos nos quais o cádmio se acumula. Sua meia-vida no corpo é superior a 10 anos. Assim como os níveis sanguíneos de chumbo, os níveis de cádmio caem após a exposição aguda em decorrência da extensa deposição tecidual. Após ser excedido o limiar de deposição renal, o excesso de cádmio é excretado na urina. A intoxicação por cádmio provoca disfunção tubular proximal irreversível, hipercalciúria, nefrolitíase e doença óssea metabólica com dor (chamada de doença “ai-ai” no Japão).

## *Hiperuricemia*

A hiperuricemia, especialmente na doença mieloproliferativa tratada intensivamente, pode causar insuficiência renal aguda. Muitos pacientes com insuficiência renal crônica têm níveis séricos de ácido úrico superiores

a 10 mg/dℓ, atribuíveis à filtração glomerular diminuída e aos efeitos dos diuréticos. No entanto, a maioria dos estudos não demonstrou uma associação independente de hiperuricemia com doença intersticial crônica que não pudesse ser atribuída a hipertensão arterial sistêmica, doença vascular, cálculos ou envelhecimento.

## TRATAMENTO

A nefrite intersticial crônica tende a progredir lentamente. Os fatores desencadeantes, como obstrução, infecção, medicamentos ou toxinas, devem ser removidos sempre que possível. O tratamento é semelhante ao de outras causas de insuficiência renal crônica. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (Tabela 70.5) são usados precocemente para retardar a progressão da doença, com meta de pressão arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg (ver Capítulos 70 e 121), exceto quando a hiperpotassemia limita seu uso. O tratamento precoce da acidose com bicarbonato de sódio começa com 600 mg VO, 3 vezes/dia. A anemia é tratada com agentes estimuladores da eritropoese (p. ex., darbepoetina alfa 0,45 µg/kg semanalmente para manter a concentração de hemoglobina entre 10 e 12 g/ℓ), da hiperfosfatemia com quelantes de fosfato orais (Tabela 111.4) e do hiperparatireoidismo com calcitriol (começando em 0,25 µg/dia), que pode melhorar o desempenho e proteger contra a perda óssea (ver Capítulos 121 e 122). Não há um papel bem-definido para os medicamentos imunossupressores no tratamento da nefrite intersticial crônica, exceto talvez na sarcoidose inicial (ver Capítulo 89).

Para determinadas causas de nefrite intersticial crônica, abordagens terapêuticas específicas são recomendadas. Para a nefropatia analgésica, interromper o uso de analgésicos pode ajudar a reduzir a progressão. Para hipercalcemia (ver Capítulo 232), a terapia é direcionada à doença primária – redução da

concentração de cálcio sérico, quando apropriado, e correção de distúrbios ácido-básicos.

A terapia apropriada para a nefropatia por cilindros presumida no mieloma múltiplo inclui quimioterapia para melhorar o excesso de produção da cadeia leve (ver Capítulo 178); tratamento da hipercalcemia (ver Capítulo 232); alcalinização da urina com adição de bicarbonato aos fluidos hipotônicos; e evitar agentes de radiocontraste, que podem aumentar a nefrotoxicidade das cadeias leves. Os diuréticos de alça devem ser usados com cautela, principalmente em casos de depleção de volume.

O EDTA é defendido como terapia de quelação para a intoxicação por chumbo (ver Capítulo 19). A meta da quelação é normalizar o teste de mobilização com EDTA. Em pacientes ocasionais, isso interrompe ou reverte a progressão da insuficiência renal.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da nefrite intersticial crônica é extremamente variável e depende da condição subjacente e das comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes melito, que se tornam cada vez mais comuns nesses pacientes com o tempo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fischer RSB, Vangala C, Truong L, et al. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int*. 2018;93:681-690.
2. Praga M, Sevillano A, Aunon P, et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1472-1479.

3. Wilson GJ, Kark AL, Francis LP, et al. The increasing rates of acute interstitial nephritis in Australia: a single centre case series. *BMC Nephrol*. 2017;18:1-8.

3b. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27:31-37.

3c. Hadded S, Harzallah A, Chargui S, et al. Etiologies and prognostic factors of acute interstitial nephritis. *Nephrol Ther.* 2021;17:114-119.

3d. Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2020;135:1833-1846.

4. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7:1-13.

4b. Martínez-Valenzuela L, Draibe J, Fulladosa X, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in clinical oncology: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2326.

5. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—a KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015;88:676-683.

5b. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int.* 2020;98:717-731.

5c. Živná M, Kidd K, Zaidan M, et al. An international cohort study of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to REN mutations identifies distinct clinical subtypes. *Kidney Int.* 2020;98:1589-1604.

6. Su T, Gu Y, Sun P, et al. Etiology and renal outcomes of acute tubulointerstitial nephritis: a single-center prospective cohort study in China. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1180-1188.
7. Lusica M, Rondon-Berrios H, Feldman L. Urine eosinophils for acute interstitial nephritis. *J Hosp Med*. 2017;12:343-345.
8. Perazella MA. Clinical approach to diagnosing acute and chronic tubulointerstitial disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:57-63.
9. Prendecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J*. 2017;10:233-239.
9b. Schurder J, Buob D, Perrin P, et al. Acute interstitial nephritis: aetiology and management. Nephrol Dial Transplant. 2020. [Epub ahead of print.]
10. Liu BC, Tang TT, Lv LL, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:568-579.
10b. Hureaux M, Ashton E, Dahan K, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int*. 2019;96:1408-1416.
11. Jadot I, Declèves AE, Nortier J, et al. An integrated view of aristolochic acid nephropathy: update of the literature. *Int J Mol Sci*. 2017;1-24.
12. Sheets KM, Atta MG, Fine DM, et al. Longitudinal assessment of proximal tubular dysfunction in HIV seropositive and seronegative persons: correlates and implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:45-51.
13. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2017;377:2363-2374.

14. Clive DM, Vanguri VK. The syndrome of tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis*. 2018;72:118-128.
15. Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: an updated review. *World J Nephrol.* 2018;7:29-40.
16. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, et al. Paraprotein-related kidney disease: kidney injury from paraproteins—what determines the site of injury? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:2288-2294.

**Um homem de 35 anos empregado sob um modelo de contrato a longo prazo procura você pela primeira vez. Ele está preocupado porque observou sangue na urina. Um praticante fervoroso de exercícios, dieta e suplementos, ele mantém um relacionamento monogâmico e não faz uso de medicações. Em exames de rotina, ele apresenta creatinina sérica de 2,3 mg/dℓ com proteínas 2+ e sangue na urina sem bactérias. A tomografia computadorizada revelou rins de tamanho normal e massa na bexiga urinária. A causa mais provável da sua lesão renal é:**

- A. Nefropatia por fitoterápicos.
- B. Nefropatia por vírus BK.
- C. Rim do mieloma.
- D. Síndrome de Sjögren.

E. Pielonefrite silenciosa.

Concluir questão

**Mulher de 44 anos, chefe de gabinete de um conhecido senador dos EUA, sofre de epigastralgia há muitos anos. Há muito tempo, ela recebeu periodicamente esquemas curtos de tetraciclina de um amigo para supostas úlceras gástricas com alívio incerto. Seu médico regular prescreveu inibidores da bomba de prótons para refluxo gastresofágico crônico. Após febre persistente de baixo grau, ela procurou seu médico e o exame revelou aumento recente da creatinina sérica para 1,5 mg/dℓ, piúria sem bactérias e febre de 38°C. O diagnóstico mais provável é:**

A. Nefropatia por omeprazol.

B. Sarcoidose.

C. Nefropatia por causa de tetraciclina.

D. Malacoplaquia.

E. Cálculo renal.

Concluir questão

**Um mecânico automobilístico aposentado de 67 anos que mora em uma cidade rural procura seu médico com queixas de cansaço, dispneia e mal-estar. Ele não faz uso de medicamentos prescritos ou de venda livre. Os sinais vitais dele estavam normais, o rastreamento para HIV foi negativo, os exames laboratoriais revelaram cálcio sérico = 11,9 mg/dℓ, hemoglobina sérica = 7,9 g/dℓ e creatinina sérica = 2,8 mg/dℓ. A proteína da urina era de 723 mg/ℓ e apenas alguns leucócitos foram encontrados na urinálise. Ele foi internado no hospital quando uma radiotransparência no fêmur esquerdo foi observada em uma radiografia. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Nefropatia de mieloma.
- B. Glomerulosclerose focal.
- C. Pielonefrite xantogranulomatosa.
- D. Nefropatia dos Bálcãs.
- E. Doença de “ai-ai”.

Concluir questão

**Uma universitária de 19 anos compareceu a uma clínica de saúde estudantil com queixas de fraqueza generalizada, sensação de taquipneia e borramento visual bilateral. Ela fazia uso de anticoncepcionais orais, mas estava bem. Seu**

**exame físico na faculdade foi completamente normal e sua infância transcorreu sem problemas. Seus sinais vitais estavam normais e sua retina estava normal na oftalmoscopia. Os exames laboratoriais mostraram creatinina sérica de 1,6 mg/dℓ, $HCO_3$ sérico de 19 mEq/ℓ, glicose sérica de 90 mg/dℓ, cálcio sérico de 9,1 mg/dℓ e fosfato sérico de 3,2 mg/dℓ. A radiografia de tórax estava normal, mas o exame de urina demonstrou piúria e glicosúria. Ela foi internada com urgência para biopsia renal e exame oftalmológico formal. A causa mais provável é:**

- A. Síndrome de nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU).
- B. Sarcoidose.
- C. Nefropatia por vírus Epstein-Barr.
- D. Nefropatia por chumbo.
- E. Nefropatia por deposição de cadeia leve.

Concluir questão

# 115

# DOENÇA RENAL DO DIABETES

RAYMOND C. HARRIS

## EPIDEMIOLOGIA

Nos países industrializados, o diabetes melito (DM) é a principal causa de doença renal em estágio terminal (DRET). Apesar do melhor atendimento aos pacientes com DM, tanto a incidência quanto a prevalência de DRET secundária ao diabetes continuam a aumentar.

Nos EUA, mais de 30% dos pacientes submetidos a terapia dialítica ou transplante renal têm DRET como resultado de doença renal do diabetes, e 40% dos novos casos (incidentes) de DRET são atribuíveis ao DM. Atualmente, mais de 200.000 pacientes recebem tratamento para DRET como resultado da doença renal do diabetes. Nos EUA, na Europa e no Japão, mais de 90% dos pacientes têm DM tipo 2 (DM2) em vez de DM tipo 1 (DM1) insulinopênico (ver Capítulo 216). A incidência de doença renal é equivalente, e mais de 80% da DRET secundária ao DM também afeta pacientes com DM2. Embora antes se acreditasse que a DRET secundária ao DM2 fosse menos comum do que a secundária ao DM1, quando coortes de pacientes com DM1 e DM2 são acompanhados por um período prolongado, o grau de envolvimento renal é semelhante. Os dados demográficos da DRET secundária ao DM2 refletem a prevalência de DM2 na população dos EUA, com maior incidência em mulheres e em afro-americanos, hispano-americanos, povos nativos americanos e asiáticos e incidência máxima na quinta à sétima década de vida.[1] O aumento da taxa de mortalidade no DM1 e no DM2 está associado à prevalência de doença renal do diabetes. Dada a epidemia global de obesidade nos países desenvolvidos, uma incidência crescente de doença renal do diabetes está sendo amplamente constatada. Tabagismo e níveis sanguíneos elevados de

colesterol podem ser fatores predisponentes para o desenvolvimento de doença renal nos pacientes com DM2.

## BIOPATOLOGIA

### Hiperglicemia

As sequelas metabólicas da hiperglicemia parecem ser o fator causal mais importante no desenvolvimento da doença renal do diabetes.[2] A hiperglicemia leva ao aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, depleção da forma reduzida do dinucleotídio de nicotinamida (fosfato), ativação da via do poliol, o que pode levar à síntese de diacilglicerol *de novo* e aumento da atividade da proteinoquinase C, alterações na via da hexosamina e glicação não enzimática de proteínas (produtos finais de glicosilação avançada). Todos estes elementos têm sido implicados no desenvolvimento de doença renal do diabetes, bem como outras microvasculopatias diabéticas. Embora isso possa ser marcado por variações individuais, melhor controle da glicemia geralmente reduz o risco de nefropatia e outras complicações microvasculares.[2b] Por exemplo, em pacientes com mutações de glicoquinase, que estão associadas a hiperglicemia mais leve (níveis médios de hemoglobina $A_{1c}$ [HbA1c] de 6,9%), apresentam muito menos proteinúria, microalbuminúria ou nefropatia do que pacientes com DM2 de longa data com níveis de $HbA_{1c}$ com média de 7,8%. Além disso, estudos de intervenção randomizados demonstram claramente que o controle relativamente melhor da glicemia diminui o desenvolvimento de doença renal nos indivíduos com DM1, e estudos observacionais de biopsias renais repetidas mostram que as lesões renais da doença renal do diabetes podem ser revertidas após o transplante de pâncreas funcional a longo prazo.

### Hemodinâmica

Pacientes com DM1 e, em menor extensão, DM2 exibem aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), chamada de hiperfiltração, que é mediada por relaxamento proporcionalmente maior da arteríola aferente do que a arteríola eferente. Essa hiperfiltração leva ao aumento do fluxo sanguíneo glomerular e à elevação da pressão capilar glomerular. Quando o DM é mal

controlado, os pacientes também desenvolvem hipertrofia glomerular, com aumento da área de superfície capilar glomerular. Essas alterações hemodinâmicas e estruturais intraglomerulares podem contribuir para o desenvolvimento ou progressão (ou ambos) da lesão renal diabética. Como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a diminuição do teor de proteína da dieta reduzem essa pressão capilar intraglomerular elevada em animais experimentais, a hipótese de hiperfiltração fornece uma justificativa para o sucesso dessas intervenções em resistir à progressão da doença renal do diabetes (ver discussão posterior).

## Hormônios e citocinas

Estudos experimentais em modelos animais mostraram uma série de citocinas, hormônios e vias de sinalização intracelular no desenvolvimento ou progressão da nefropatia diabética, em particular o fator transformador de crescimento β, fator de crescimento do tecido conjuntivo, angiotensina II, fator de crescimento endotelial vascular, endotelina, prostaglandinas e óxido nítrico. Como esses fatores também estão implicados em várias doenças renais não relacionadas ao DM, é provável que eles não se mostrem específicos para a doença renal do diabetes. No entanto, os agentes que interrompem a produção e a sinalização da angiotensina II têm se mostrado muito efetivos em retardar a progressão da doença renal do diabetes. Além disso, os agentes que interrompem as vias intracelulares ativadas por esses fatores ou por outras consequências da hiperglicemia podem fornecer oportunidades terapêuticas futuras.

## Genética

No momento, não é possível prever quais pacientes desenvolverão doença renal do diabetes. Embora o controle insuficiente da glicemia e da pressão arterial indubitavelmente contribuam, a doença renal do diabetes pode ou não se desenvolver em determinado paciente, mesmo após muitos anos de hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia. Tanto DM1 como DM2 apresentam agrupamento familiar. Diabéticos do tipo 1 com irmãos que têm doença renal do diabetes correm um risco superior a 70% ao longo da vida de desenvolver doença renal do diabetes. Pacientes com DM2 também

parecem manifestar predisposição hereditária a favor ou contra o desenvolvimento de doença renal do diabetes.

No entanto, a doença renal do diabetes é, provavelmente, poligênica e seus desenvolvimento e progressão estão possivelmente relacionados à herança de múltiplos polimorfismos com efeitos variáveis. Por exemplo, os afro-americanos com o gene da apolipoproteína-1 não exibem predisposição mais alta para desenvolver doença renal do diabetes, mas o processo é mais acelerado nesses pacientes. Além disso, a ausência de doença renal do diabetes em pacientes com mutações da glicoquinase pode ser mais pronunciada do que poderia ser explicado apenas por seus níveis de $HbA_{1c}$ relativamente mais baixos. Os estudos também sugerem uma programação a longo prazo ou um efeito de memória no desenvolvimento da doença renal do diabetes, de modo que os pacientes cujo DM1 era mal controlado no passado desenvolverão nefropatia mais rápido, apesar do controle glicêmico excelente subsequente. Esses achados sugerem o possível papel da programação epigenética – como para a expressão glomerular de enzimas nas vias glicolítica, sorbitol, metilglioxal e mitocondrial – em pacientes com DM1 que desenvolvem doença renal do diabetes.[3]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### História natural

Embora uma minoria de pacientes com doença renal do diabetes tenha DM1, a história natural da doença é mais bem exemplificada nesta população porque o início do diabetes é mais claramente definido e tipicamente ocorre em idade precoce o suficiente para possibilitar acompanhamento a longo prazo. Além disso, os pacientes com DM1 geralmente não apresentam, inicialmente, comorbidades como hipertensão arterial essencial, doença cardiovascular aterosclerótica, obesidade e outras condições que estão frequentemente associadas ao DM2 e que podem produzir, independentemente, lesão renal crônica. No entanto, a semelhança das evoluções para doença renal do diabetes no DM1 e no DM2 é exemplificada pelos índios Pima, que exibem forte predisposição genética para o desenvolvimento de DM2 até a quarta década de vida e nos quais a

doença renal do diabetes progride em um padrão semelhante ao observado em pacientes com DM1.

A doença renal do diabetes progride em quatro estágios relativamente distintos (Figura 115.1).

## *Estágio I*

No estágio I, que se inicia logo após as manifestações evidentes do DM, o fluxo sanguíneo renal e a TFG aumentam em até 50% e os glomérulos e túbulos renais sofrem hipertrofia em comparação com indivíduos controle normais de idade e peso correspondentes. Embora os pacientes com DM2 também tendam a apresentar TFG elevada durante o início da doença, os aumentos da TFG geralmente não são tão pronunciados quanto os observados com diabetes melito insulinodependente (DMID). Nesta fase, a macroalbuminúria (> 300 mg/24 h) não é detectável, mas microalbuminúria transitória (30 a 300 mg/24 h) é ocasionalmente medida por radioimunoensaio, ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) ou fitas reagentes especiais, especialmente quando induzida por estresse, esforço físico, doença concomitante ou controle glicêmico deficiente.[4] Habitualmente os pacientes em estágios iniciais de DM1 não apresentam hipertensão arterial, mas 10 a 25% dos pacientes com DM2 apresentam hipertensão arterial na avaliação inicial.

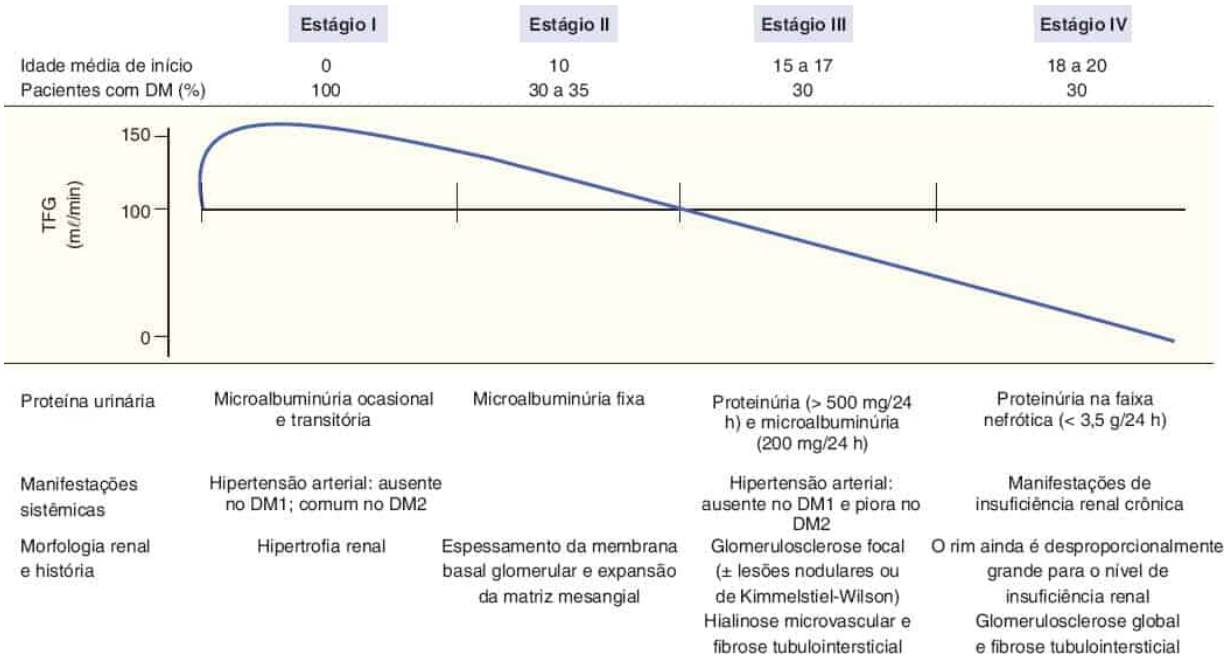


**FIGURA 115.1 Estágios da doença renal do diabetes.** DM = diabetes melito; TFG = taxa de filtração glomerular.

## *Estágio II*

Aproximadamente 30% dos pacientes com DM1 progridem para o estágio 2, que é caracterizado por microalbuminúria fixa após média de 10 anos de DM. Embora a TFG permaneça elevada ou esteja dentro da faixa normal neste estágio, os achados histopatológicos renais se tornam anormais e consistem em espessamento da membrana basal glomerular (MBG) e da membrana basal tubular e surgimento de expansão da matriz mesangial. A microalbuminúria é mais provável em pacientes que apresentam evidências de outros agravos microvasculares, sobretudo retinopatia proliferativa. A microalbuminúria é um sinal mais específico de doença renal do diabetes do tipo 1 do que no DM2 em razão da alta incidência de hipertensão arterial sistêmica, que por si só pode levar à microalbuminúria.

## *Estágio III*

A maioria dos pacientes que são observados inicialmente com microalbuminúria fixa progride para nefropatia fixa (estágio III) em 5 a 7 anos. Nesse estágio, os pacientes apresentam proteinúria evidente (> 500

mg de proteína total/24 h) e macroalbuminúria, que são detectáveis com uma fita reagente de proteína urinária de rotina. Com o início do estágio III, a TFG estimada (TFGe) fica geralmente abaixo dos níveis normais para a idade e continua diminuindo conforme a doença progride. Os níveis de pressão arterial começam a se elevar nos pacientes com DM1 e doença renal do diabetes em estágio III. Em pacientes com DM2, que frequentemente apresentam hipertensão arterial preexistente, a pressão arterial comumente se torna mais difícil de controlar.

A biopsia renal revela glomerulosclerose difusa ou nodular (Kimmelstiel-Wilson). Embora a lesão de Kimmelstiel-Wilson seja considerada patognomônica das formas avançadas da doença renal do diabetes, apenas cerca de 25% dos pacientes manifestam essa lesão. Um padrão nodular de glomerulopatia que imita lesões de Kimmelstiel-Wilson também pode ser encontrado na nefropatia da cadeia leve (ver Capítulo 178) e as descrições históricas de "doença renal do diabetes sem hiperglicemia evidente" com base apenas na microscopia óptica, na verdade, podem ter representado a doença da cadeia leve. Lesões glomerulares nodulares também podem ser observadas na amiloidose (ver Capítulo 179) e na glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo II (ver Capítulo 113).

Uma característica patognomônica adicional da doença renal do diabetes é o achado de hialinose arteriolar aferente e eferente, que pode ser distinguida da lesão arteriolar aferente isolada da hipertensão essencial. Na doença renal do diabetes evidente, as alterações tubulares decorrentes da hipoxia tubular podem mediar o declínio progressivo da função renal,[5] e a fibrose tubulointersticial progressiva correlaciona-se mais intimamente com o declínio da função renal. Há redução da TFG para longe da faixa da normalidade, mas o nível de creatinina sérica pode permanecer na faixa normal.

## *Estágio IV*

O estágio IV, ou fase avançada da doença renal do diabetes, é caracterizado por declínio implacável da função renal e progressão para DRET. Os pacientes tipicamente manifestam proteinúria significativa ou na faixa nefrótica (> 3,5 g/24 h) e hipertensão arterial sistêmica, mas não há

evidências de lesões glomerulares inflamatórias (cilindros eritrocitários) ou tubulointersticiais (leucócitos, cilindros leucocitários). Os rins podem estar desproporcionalmente grandes para o grau de insuficiência renal observado. No entanto, um subconjunto de pacientes com DM2 desenvolve doença renal crônica sem proteinúria na faixa nefrótica. Não está claro se essa diferença representa uma distinção fundamental na fisiopatologia das duas condições ou representa os efeitos sinérgicos de outras lesões renais, como a doença renal na hipertensão arterial.

## Outras complicações renais

Pacientes com DM também apresentam um índice mais alto de outras anormalidades renais e geniturinárias. A acidose metabólica do tipo IV (hiporreninêmica, hipoaldosteronêmica) (ver Capítulo 110) com hiperpotassemia é comumente encontrada em pacientes com DM e insuficiência renal leve a moderada. Esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de hiperpotassemia grave (ver Capítulo 109) em resposta à depleção volêmica ou após o início de medicamentos que interfiram no sistema renina-angiotensina, como IECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs), betabloqueadores adrenérgicos, anti-inflamatórios não esteroides não seletivos e seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e heparina, bem como diuréticos poupadores de potássio.

Pacientes com DM apresentam uma incidência mais alta de infecções bacterianas e fúngicas do sistema geniturinário (ver Capítulo 268). Além de infecções oriundas do segmento inferior do sistema urinário, eles correm um risco maior de desenvolver pielonefrite e formação de abscesso intrarrenal e perinéfrico (ver Capítulo 268).

A estenose unilateral ou bilateral da artéria renal (ver Capítulo 116) ocorre com mais frequência na população com DM2 do que em indivíduos não diabéticos de mesma idade e deve ser considerada se um paciente diabético tiver hipertensão arterial intratável ou apresentar elevação progressiva do nível sérico de creatinina imediatamente após o início da terapia com um IECA ou BRA. Outras causas de deterioração aguda da função renal incluem necrose papilar com obstrução ureteral decorrente de descamação de uma papila, uropatia obstrutiva causada por disfunção da

bexiga como resultado de neuropatia autônoma e necrose tubular aguda (NTA) induzida por meio de contraste (ver Capítulo 112). Além disso, azotemia pré-renal ou NTA podem se desenvolver em pacientes diabéticos como resultado de insuficiência cardíaca ou depleção de volume em decorrência de vômitos induzidos por gastroparesia (ver Capítulo 216) ou diarreia por neuropatia autônoma.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de doença renal do diabetes franca é realizado a partir de três critérios principais: ocorrência de proteinúria durante um período de tempo apropriado, ocorrência de retinopatia (90 a 95% no DM1 e 60 a 65% no DM2) e ausência de outras causas de síndrome nefrótica ou insuficiência renal.[6] Para pacientes com DM1 que desenvolvem doença renal do diabetes, observa-se proteinúria significativa entre 11 e 23 anos após o início do DM. Embora a microalbuminúria nem sempre progrida para proteinúria franca nesses pacientes, ela sempre precede a proteinúria franca quando ocorre essa evolução. Portanto, a American Diabetes Association (ADA) recomenda o rastreamento de todos os pacientes com DM1 para microalbuminúria 5 anos após o diagnóstico e anualmente a partir de então. Frequentemente, é mais difícil avaliar com certeza o momento de início do diabetes em pacientes com DM2. Por esse motivo, a ADA recomenda o rastreamento de microalbuminúria no momento do diagnóstico e anualmente a partir de então.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

### Controle glicêmico

O controle glicêmico diminui significativamente a incidência de doença renal em pacientes com DM1 durante pelo menos 20 ou mais anos, mas não elimina completamente o risco (Figura 115.2).[7] No entanto, um controle glicêmico rígido para reduzir a $HbA_{1c}$ para um valor-alvo de 6,5% ou menos em pacientes com

DM2 não reduz o risco de doença renal do diabetes em comparação com a terapia padrão com meta de 7 a 7,9%.[A1]

O tratamento da nefropatia diabética no DM2 foi revolucionada pelo advento dos agentes inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT 2), que reduzem os níveis de glicose sem provocar hipoglicemia.[7b] Em múltiplos estudos, o tratamento com canagliflozina (dose inicial of 100 uma vez ao dia, aumentando para 300 mg a partir da 13ª semana), [A2,A2b,8] empagliflozina (10 ou 25 mg uma vez ao dia), [A2c,A2d,A2e] sotagliflozina (200 a 400mg uma vez ao dia), [A2f] ou dapagliflozina (10 mg uma vez ao dia) [A2g-A2i] reduziu os eventos cardiovasculares, inclusive a evolução da doença renal, em pacientes com DM2 (Capítulo 216) [A2j] (Figura 115-2A).[8b,8c] Além da glicosúria, esses inibidores reduzem a pressão intraglomerular via *feedback* tubuloglomerular, promovem diurese osmótica e natriurese, e reduzem a pressão arterial.

Uma abordagem alternativa consiste na administração subcutânea de um dos análogos do receptor 1 glucagon-símile (GLP-1): liraglutida (1,2 ou 1,8 mg uma vez ao dia, acrescida a insulins basal), [A3,A4] semaglutida (dose inicial de 0,25 mg durante 4 semanas, com aumento posterior para 0,5 mg durante 4 semanas até atingir uma dose de manutenção de 0,5 mg ou 1,0 mg), [A5] ou dulaglutida (1,5 mg semanalmente), [A5b] que também consegue alentecer a evolução da nefropatia diabética e reduzir os eventos cardiovasculares no DM2, entretanto, esses agentes também podem induzir hipoglicemia.

Níveis elevados de pressão arterial constituem um fator de risco importante na progressão da nefropatia diabética e, outrora, acreditava-se que as metas pressóricas deveriam ser mais baixas do que as da população geral. Todavia, estudos recentes mostraram efeitos deletérios de níveis pressóricos baixos com pacientes com nefropatia diabética e passou a ser defendido um controle mais moderado com pressão arterial sistólica (PAS) de 130 a 140 mm Hg. [A6] A restrição dietética de sódio, para um alvo de menos de 2 g de sódio ao dia, consegue promover redução

clínica e estatisticamente significativa dos níveis de pressão arterial.[A7]

Nas formas latente (estágio II) e franca (estágio III) da doença renal do diabetes, a função renal diminui. Com o declínio da função renal, os agentes hipoglicemiantes orais tornam-se contraindicados. Em razão do risco aumentado de hipoglicemia prolongada, o uso de sulfonilureias é contraindicado em pacientes com doença renal crônica em estágio 3b ou pior (p. ex., TFG estimada < 45). Em razão do risco potencialmente aumentado de acidose láctica com a terapia com metformina em pacientes com insuficiência renal, atualmente, as diretrizes de tratamento recomendam que não seja prescrita para pacientes com creatinina sérica maior que 1,7, embora esta recomendação esteja sujeita a alterações no futuro. Além disso, à medida que a TFG diminui, as necessidades de insulina podem diminuir em decorrência da redução da degradação e depuração da insulina pelo rim em processo de falência (ver Capítulo 216).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose conseguem alentecer a evolução da doença renal crônica (DRC ), independentemente de os pacientes terem ou não diabetes melito do tipo 2 (DM2). Por exemplo, nos pacientes com TFG entre 25 e 75 mL/min/1,73 m2 (geralmente DRC no estágio 2 ou 3). Dapagliflozina (10 mg/dia) consegue reduzir a perda progressiva da função renal e a morte death, seja a causa DM2 ou não. [A8c,A8d] Da modo semelhante, empagliflozina (10 mg uma vez ao dia) consegue alentecer a progressão da doença renal nos pacientes com insuficiência cardíaca. [A8e] Sotagliflozina (200 a 400 mg/dia) é outra opção. [A8f] O efeito hemodinâmico favorável dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose, independentemente de seus efeitos hipoglicemiantes, protegeriam a função renal ao reduzir a pressão intraglomerular. Nos pacientes com DM2, a finerenona, um antagonista seletivo não esteroide de mineralocorticoide (10 a 20 mg/ dia conforme tolerado por nível sérico de potássio ≤ 4,8 mmol/L) que foi aprovado pela FDA em julho de 2021, também

consegue reduzir o risco de perda progressiva da função renal e os eventos cardiovasculares.[A8g,A8h]

Os medicamentos que interferem no sistema renina-angiotensina, sejam IECA ou BRA, são os agentes preferidos, com os antagonistas dos canais de cálcio como terapia de segunda linha.[A8] No entanto, a terapia combinada usando um IECA e um BRA é contraindicada em razão do aumento dos efeitos colaterais. A metanálise de estudos publicados sugere que a adição de um antagonista mineralocorticoide a um IECA ou BRA pode diminuir ainda mais a proteinúria e aumentar a redução da pressão arterial, mas com risco aumentado de hiperpotassemia.[A9]

Em decorrência da alta prevalência de ATR do tipo IV (ver Capítulo 110) e estenose da artéria renal (ver Capítulo 116) associada à doença renal do diabetes, os pacientes tratados com IECA ou BRA devem ter seus níveis séricos de potássio e creatinina monitorados atentamente na primeira semana após o início da terapia. Se o controle da pressão arterial não for alcançado com esses agentes, diuréticos e outros agentes anti-hipertensivos, incluindo betabloqueadores cardiosseletivos, bloqueadores alfa e bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, podem ser adicionados (ver Capítulo 70).[A10] Bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos induzem dilatação arteriolar aferente seletiva e podem aumentar a pressão capilar intraglomerular; portanto, geralmente são reservados para pacientes cuja pressão arterial não seja controlada por outros agentes.

## Outros agentes

A atrasentana, um antagonista seletivo do receptor da endotelina A (0,75 mg/dia VO), reduz a albuminúria e pode reduzir o risco de eventos renais adversos em pacientes com diabetes e doença renal crônica.[A10b] O tratamento da hiperuricemia não alentece a evolução da nefropatia diabética. [A10c]

## Medidas gerais

Como a morbidade e a mortalidade por doenças cardiovasculares aumentam significativamente em pacientes com doença renal do diabetes, os médicos devem encorajar o abandono do tabagismo (ver Capítulo 29) e prescrever estatinas para pacientes com hiperlipidemia (ver Capítulo 195). A restrição sensata da proteína dietética para 0,8 g/kg de peso corporal ideal por dia é recomendada pela ADA. Embora restrição adicional de proteína na dieta possa retardar a progressão da nefropatia diabética, as considerações de tais restrições devem ser equilibradas em relação às necessidades nutricionais de cada paciente.

## Terapia de substituição renal

Mais de 80% dos pacientes com doença renal do diabetes em estágio terminal recebem diálise como modalidade de terapia de substituição renal (ver Capítulo 122), com cerca de 5 vezes mais em hemodiálise em comparação com a diálise peritoneal (ver Capítulo 122). Em razão das doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas associadas, bem como do risco aumentado de infecção, a taxa de mortalidade de pacientes diabéticos que recebem qualquer tipo de diálise é 1,5 a 2,0 vezes maior do que em pacientes não diabéticos, correspondendo a uma taxa de sobrevida em 5 anos inferior a 20% em pacientes diabéticos em diálise de manutenção. Os desfechos são piores em pacientes cujos níveis de $HbA_{1c}$ estão acima de 8,5%.

Em geral, o manejo de um paciente diabético que esteja se aproximando da DRET é semelhante ao de um paciente não diabético (ver Capítulo 121). Os pacientes em estágio III devem estar sob os cuidados de um nefrologista e o planejamento deve ser iniciado para a modalidade de diálise. Embora a diálise geralmente seja iniciada quando a TFG cai para menos de 10 mℓ/min, o início mais precoce da diálise às vezes é necessário em pacientes diabéticos com hipertensão arterial dependente de volume ou hiperpotassemia que não possam ser controlados sem

terapia de substituição renal. Uremia e gastroparesia também podem causar desnutrição ou vômitos recorrentes incontroláveis.

Aproximadamente 25% dos transplantes renais realizados nos EUA são realizados em pacientes diabéticos (mais de 90% deles têm DM1) em razão de sua idade mais jovem e menores graus de comorbidade macrovascular. A sobrevida a longo prazo e a qualidade de vida geralmente são superiores após o transplante em comparação com a diálise crônica. No entanto, as outras complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia) não melhoram apenas com o transplante renal. O transplante de pâncreas e de rim-pâncreas combinado consegue melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes com nefropatia diabética, melhorando a neuropatia autônoma, retardando ou possivelmente corrigindo a retinopatia e evitando as complicações potenciais da administração de insulina. No entanto, todas as opções de transplante permanecem limitadas pela disponibilidade de órgãos.

| | |
|---|---|
| Estágio I | Controle rígido da glicemia<br>Controle de PA – considerar o uso de IECA ou BRA |
| Estágio II | Controle rígido de glicose<br>IECA ou BRA<br>Controle da PA<br>Abandonar tabagismo<br>Redução de peso<br>Exercício<br>Exame oftalmológico anual |
| Estágio III | IECA ou BRA<br>Controle da PA<br>Restrição de proteína na dieta (para 0,8 g/kg/dia de peso corporal ideal)<br>Hipolipemiantes |
| Estágio IV | Tratar manifestações de síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica<br>Preparo para a terapia de reposição renal, incluindo prevenção de anormalidades no metabolismo do cálcio e do fósforo e prevenção da anemia pelo uso precoce de eritropoetina |

**FIGURA 115.2 Tratamento da nefropatia diabética.** IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; PA = pressão arterial.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD010137.

A2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.

A2b. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.

A2c. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.

A2d. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018;137:119-129.

A2e. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424.

A2f. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-139.

A2g. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARETIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:606-617.

A2h. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.

A2i. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, et al. Microvascular benefits of new antidiabetic agents: a systematic review and network meta-analysis of kidney outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:1225-1234.

A2j. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854.

A3. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839-848.

A4. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018;138:2908-2918.

A5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J*

*Med.* 2016;375:1834-1844.

A5b. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121-130.

A6. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:765-776.

A7. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:399-407.

A8. Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:12-22.

A9. Sun LJ, Sun YN, Shan JP, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2017;8:609-618.

A10. Huang R, Feng Y, Wang Y, et al. Comparative efficacy and safety of antihypertensive agents for adult diabetic patients with microalbuminuric kidney disease: a network meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12:1-22.

A10b. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382:2493-2503.

A10c. Heerspink HJL, Parving H-H, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1937-1947.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu RK, Powe NR. Recent trends in the prevalence of chronic kidney disease: not the same old song. *Curr Opin Nephrol*

*Hypertens*. 2017;26:187-196.

2. Duru OK, Middleton T, Tewari MK, et al. The landscape of diabetic kidney disease in the United States. *Curr Diab Rep*. 2018;18:1-13.

2b. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *Brit Med J.* 2019;366:1-9.

3. Qi W, Keenan HA, Li Q, et al. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. *Nat Med*. 2017;23: 753-762.

4. Yu SM, Bonventre JV. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:166-180.

5. Gilbert RE. Proximal tubulopathy: prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease. *Diabetes*. 2017;66:791-800.

6. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1366-1373.

7. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:1-5.

7b. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol.* 2020;33:9-35.

8. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:277-294.

8b. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98:839-848.

8c. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98:S1-S115.

**Um homem hispânico de 64 anos com diabetes melito tipo 2 (DM2) moderadamente controlado, hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica com proteinúria na faixa nefrótica e creatinina sérica de 2,4 foi hospitalizado porque sofreu um acidente vascular encefálico. Qual é a melhor resposta individual sobre este paciente?**

A. O controle glicêmico intensivo do DM2 não diminui a incidência de doença renal do diabetes ou a taxa de mortalidade cardiovascular.

B. Pacientes com DM2 e doença renal crônica sempre apresentam aumento da albuminúria.

C. No DM2, a proteinúria correlaciona-se ao aumento da incidência de doença da artéria coronária (DAC), mas não do acidente vascular encefálico.

D. Tanto no diabetes melito tipo 1 quanto no DM2, a hipertensão arterial sistêmica geralmente constitui evidência de doença renal do diabetes.

E. A proteinúria na faixa nefrótica é superior a 1,5 g/dia de proteína.

Concluir questão

**Qual é a melhor resposta isolada sobre as alterações estruturais renais durante a evolução da doença renal do diabetes?**

A. Hialinoses arteriolares aferente e eferente são achados inespecíficos e são encontradas em diversas doenças glomerulares.

B. Mais de 90% dos pacientes com diabetes melito do tipo 2 apresentam evidências de retinopatia por ocasião do diagnóstico de doença renal do diabetes franca.

C. O espessamento da membrana basal glomerular é um achado tardio na doença renal do diabetes.

D. Lesões de Kimmelstiel-Wilson são observadas em minoria de pacientes com diagnóstico de doença renal do diabetes.

E. A hipertrofia renal sempre indica que o paciente desenvolverá nefropatia evidente.

Concluir questão

# 116

# DISTÚRBIOS VASCULARES DO RIM

THOMAS D. DUBOSE, JR. E RENATO M. SANTOS

Os distúrbios vasculares do rim incluem lesões arteriais e venosas que impactam significativamente a função renal, alterando a hemodinâmica glomerular, a ultrafiltração e a função tubular. A estenose aterosclerótica da artéria renal é uma causa importante de hipertensão arterial sistêmica secundária e está associada a taxas mais altas de morbidade e mortalidade cardiovascular. Além disso, trombose, êmbolos ou inflamação envolvendo a microvasculatura renal ou veias renais também podem levar a lesão renal aguda ou doença renal crônica (DRC).

## ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL

### DEFINIÇÃO

O estreitamento das artérias renais, mais comumente causado por doença aterosclerótica, pode causar hipoperfusão de um ou ambos os rins.[1b] A displasia fibromuscular das artérias renais é uma causa muito menos comum, embora importante, de estenose da artéria renal, pela alta taxa de sucesso da intervenção vascular renal. Outras condições que levam à estenose da artéria renal incluem vasculite (ver Capítulo 254), neurofibromatose (ver Capítulo 389), bandas congênitas, compressão extrínseca, lesão traumática, dissecção e lesão pós-radiação (ver Capítulo 17).

### EPIDEMIOLOGIA

Embora a prevalência de estenose da artéria renal na população em geral seja relativamente baixa e distribuída de modo semelhante de acordo com a

etnia, a prevalência aumenta significativamente com o avançar da idade para mais de 20% na nona década de vida. A prevalência é significativamente maior em pacientes com hipertensão arterial resistente. A doença aterosclerótica, responsável por aproximadamente 90% de todas as lesões, é mais comum em idosos e em pacientes com fatores de risco cardiovascular tradicionais, como hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, tabagismo e diabetes melito (DM). Também é mais comum em pacientes com insuficiência cardíaca, doença de múltiplas artérias coronárias, estenose da artéria carótida e doença vascular periférica.

Em contrapartida, a displasia fibromuscular é mais comum em pacientes mais jovens, com idade média de 52 anos no momento do diagnóstico. No geral, 80 a 90% dos casos são mulheres, mas a displasia fibromuscular renovascular aparentemente não mostra preferência por sexo.[1] A prevalência exata da displasia fibromuscular não é conhecida, mas em um estudo de mais de 2.500 potenciais doadores de rim avaliados por angiotomografia computadorizada (ATC) renal, a prevalência foi de 4,4%. Desse grupo, 31% já tinham um diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. A displasia fibromuscular, que é uma causa importante de hipertensão arterial tratável em pacientes jovens sem fatores de risco cardiovascular, é histopatológica e angiograficamente diferente da doença aterosclerótica. A causa permanece desconhecida, mas fatores genéticos, hormonais e mecânicos podem predispor a esse distúrbio.

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia da estenose aterosclerótica da artéria renal é idêntica à da doença aterosclerótica em outros leitos arteriais. A displasia fibromuscular, por outro lado, inclui quatro tipos histopatológicos distintos: a fibroplasia medial, que é a mais comum e responsável por 75 a 80% dos casos; fibroplasia perimedial, com espessamento irregular da média; hiperplasia medial, com hiperplasia de músculo liso sem fibrose; e fibroplasia íntima. Ao contrário da doença aterosclerótica, que se localiza nos segmentos ostial e proximal das artérias renais, a displasia fibromuscular envolve mais comumente os segmentos arteriais médio e distal. Além da estenose, cerca de 20 a 25% dos pacientes podem desenvolver aneurismas ou dissecção.[2]

A hipoperfusão renal resulta em dois efeitos fisiopatológicos. O primeiro é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com resultante vasoconstrição mediada por angiotensina, retenção de sódio mediada por aldosterona e liberação de hormônio antidiurético. O aumento do tônus simpático e a retenção de volume levam à hipertensão. Esses efeitos explicam a eficácia dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) no controle da hipertensão em pacientes com displasia fibromuscular.

O segundo mecanismo, mais comum em pacientes com doença aterosclerótica e menos comum na hiperplasia fibromuscular,[3] resulta de episódios graves e repetitivos de hipoperfusão que causam lesão tubulointersticial e microvascular. A ativação persistente do SRAA pode levar a disfunção endotelial, lesão epitelial, estresse oxidativo, inflamação, liberação de endotelina e mecanismos pressores adicionais. Fatores que podem contribuir para a lesão vascular incluem tabagismo, idade avançada, dislipidemia, diabetes e hipertensão. A lesão crônica resultante desses mecanismos pressores pode não responder à revascularização e levar, em última instância, a atrofia tubular, fibrose intersticial e DRC progressiva.

A nefropatia isquêmica é definida como comprometimento da função renal além da redução prevista na perfusão que é típica de estenose da artéria renal hemodinamicamente significativa. Ao contrário do tecido cardíaco ou cerebral, a perfusão renal é determinada principalmente por ultrafiltração glomerular e normalmente excede as necessidades metabólicas do rim em mais de 10 vezes. Portanto, lesão renal significativa não ocorre até que a perfusão de todo o parênquima renal seja gravemente reduzida. Esses princípios explicam por que a disfunção renal raramente está associada à displasia fibromuscular hemodinamicamente significativa, porém é mais comum na estenose aterosclerótica da artéria renal, na qual danos de perfusão repetitivos sobrepostos a fatores de risco aterogênicos, e não a hipoperfusão propriamente dita, parecem explicar a disfunção renal associada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas da estenose da artéria renal estão relacionadas principalmente a hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica. Os pacientes geralmente apresentam hipertensão resistente que não responde a altas doses de vários agentes anti-hipertensivos.

Pacientes com displasia fibromuscular frequentemente se queixam de cefaleia e tinido pulsátil. A displasia fibromuscular deve ser suspeitada em pacientes jovens, especialmente mulheres, que apresentam hipertensão arterial sistêmica recente sem outros fatores de risco cardíacos ou história familiar de hipertensão. Como os pacientes com displasia fibromuscular geralmente se beneficiam da revascularização da artéria renal, a ultrassonografia (US) renal com Doppler, que é o exame de rastreamento preferido nesses pacientes, é recomendada. Se a US da artéria renal sugerir estenose significativa da artéria renal, a angiografia renal (Figura 116.1) deve ser considerada.

Pacientes com estenose da artéria renal aterosclerótica podem apresentar nefropatia isquêmica, hipertensão arterial sistêmica (ver Capítulo 70) ou síndrome coronariana aguda (ver Capítulo 63). Além disso, a estenose da artéria renal frequentemente pode ser um achado incidental em pacientes assintomáticos. Para pacientes com suspeita de estenose da artéria renal aterosclerótica que possam se beneficiar da revascularização, deve-se considerar o rastreamento renal com Doppler, angiografia por TC ou angiografia por ressonância magnética (RM).

## DIAGNÓSTICO

Como as manifestações clínicas da displasia fibromuscular muitas vezes podem ser melhoradas por intervenções endovasculares, seu diagnóstico imediato é essencial.[4] Para estenose da artéria renal aterosclerótica, no entanto, na qual o procedimento de revascularização exerce pouco ou nenhum benefício, o estabelecimento do diagnóstico influencia principalmente as escolhas entre tratamentos medicamentosos. A US duplex, que visualiza diretamente as artérias renais e fornece medidas de velocidade, sugere estenose da artéria renal quando as velocidades sistólicas de pico estão acima de 180 cm/s. É um excelente teste de rastreamento para suspeita de doença fibromuscular. A angio-TC com múltiplos detectores

consegue diagnosticar rapidamente estenose da artéria renal, com uma sensibilidade que se aproxima de 90% e especificidade acima de 90%,[5] mas a necessidade de contraste iodado limita sua utilidade em pacientes com função renal prejudicada. Além disso, a calcificação significativa da parede do vaso pode representar um desafio na estimativa do grau de estenose arterial. A angiografia por RM com gadolínio (Figura 116.2) pode ser realizada em pacientes com comprometimento funcional renal leve, mas é contraindicada para pacientes com DRC avançada ou doença renal em estágio terminal (DRET) em razão do risco inaceitavelmente alto de fibrose sistêmica nefrogênica (ver Capítulo 251). Embora a angiografia por RM evite a exposição excessiva à radiação, é mais propensa a artefato de movimento e é menos confiável para identificar lesões da artéria renal distal quando existe suspeita de displasia fibromuscular. A displasia fibromuscular costuma ser multicêntrica, com predileção por artérias cerebrais e renais. O rastreamento da vascularização cerebral deve ser considerado para pacientes com doença renovascular.[6]

**FIGURA 116.1 Arteriografia renal direita seletiva mostrando displasia fibromuscular.** As características típicas da forma medial da displasia fibromuscular são ilustradas pela aparência de "colar de contas".

## TRATAMENTO

### Displasia fibromuscular

Em pacientes com displasia fibromuscular, a angioplastia com balão é o tratamento de escolha,[7] mesmo em pacientes que já obtiveram controle da pressão arterial, pois a estenose pode

evoluir para oclusão da artéria renal. O implante de *stent* raramente é necessário e as taxas de reestenose geralmente são baixas. O acompanhamento rigoroso com medições seriadas da pressão arterial e avaliação da função renal deve ser realizado em intervalos de 3 a 4 meses. Após a angioplastia, o controle da pressão arterial melhora em aproximadamente 50% dos pacientes. No entanto, em pacientes com hipertensão persistente, o tratamento médico com um IECA ou BRA é recomendado (Tabela 70.7).

## Estenose aterosclerótica da artéria renal

O tratamento primário da doença renal aterosclerótica é medicamentoso, com atenção cuidadosa à modificação dos fatores de risco, como controle da pressão arterial (ver Capítulo 70),[8,9,9b] hipolipemiantes para hipercolesterolemia (ver Capítulo 195) e controle glicêmico em pacientes diabéticos (ver Capítulo 216). Ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose (p. ex., 81 mg/dia) e estatinas (Tabela 195.3) provavelmente são benéficos. O controle da pressão arterial deve incluir IECAs ou BRAs (ver Capítulo 70), que geralmente são bem tolerados.[10] No entanto, o nível de creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada devem ser monitorados cuidadosamente durante as primeiras semanas após o início ou mudança na dose de agentes terapêuticos porque um aumento significativo no nível de creatinina sérica sugere estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal em um rim com funcionamento unilateral. Um declínio abrupto e significativo da TFG estimada é uma indicação absoluta para descontinuar a terapia com IECA ou BRA e considerar a revascularização renal.

Até o momento, os estudos clínicos randomizados de revascularização renal coletivamente não mostram benefício significativo da revascularização sobre a terapia médica em termos de melhora no controle da pressão arterial, redução de medicamentos para pressão arterial, função renal, taxas de eventos cardiovasculares ou mortalidade por todas as causas em

comparação com terapia clínica agressiva.[A1,A2,A3] No entanto, relatos de casos isolados sugerem melhora clínica em pacientes altamente selecionados com hipertensão grave súbita (especialmente se não responder à terapia medicamentosa), pacientes com declínio rápido da função renal (especialmente em associação com IECA ou BRA) e pacientes com episódios recorrentes de edema pulmonar de início rápido.[11] Atualmente, a única indicação de classe I para revascularização é insuficiência cardíaca inexplicável ou edema pulmonar instantâneo. Embora seja interessante considerar a revascularização para pacientes com angina instável (ver Capítulo 63), hipertensão maligna ou resistente (ver Capítulo 70) com rins unilaterais pequenos, estenose bilateral da artéria renal ou estenose renal funcional solitária, os estudos randomizados não mostraram benefícios em tais pacientes.

**FIGURA 116.2 Angiografia por ressonância magnética da aorta abdominal mostrando estenose bilateral da artéria renal.** Estenose ilíaca significativa também é demonstrada.

## PROGNÓSTICO

Quando ajustada pelas variáveis basais, a estenose aterosclerótica da artéria renal permanece um preditor independente de morte por causa cardiovascular, com uma taxa de mortalidade ajustada em 4 anos de 25 a 40%. Fatores associados a taxas de mortalidade mais altas incluem nível de creatinina sérica basal elevado, estenose da artéria renal mais grave, piora da função renal, idade, DM avançado, outras doenças cardiovasculares e insuficiência cardíaca. A melhora ou mesmo a estabilização do controle da pressão arterial e da função renal está associada a maior sobrevida.

## OCLUSÃO TROMBOEMBÓLICA DAS ARTÉRIAS RENAIS

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A oclusão aguda das artérias renais e ramos segmentares pode ocorrer por uma patologia intrínseca das artérias renais, traumatismo abdominal ou embolização de trombos originados no coração ou aorta proximal. A trombose pode ser uma complicação da aterosclerose progressiva e representar uma causa importante de comprometimento funcional renal progressivo. Em outros pacientes, a trombose está associada a estados trombofílicos (ver Capítulo 73), como a síndrome do anticorpo antifosfolipídio. A trombose também pode ocorrer como consequência de distúrbios inflamatórios, incluindo: arterite de Takayasu (ver Capítulo 69); sífilis (ver Capítulo 303); tromboangiite obliterante (ver Capítulo 72); e vasculites sistêmicas, especialmente granulomatose com poliarterite (ver Capítulo 254). Trombose também foi descrita após a infusão de infliximabe. A trombose *in situ* pode ocorrer em lesões estruturais das artérias renais, incluindo displasia fibromuscular e aneurismas da artéria renal. Em pacientes com menos de 60 anos, a trombose traumática é a causa mais comum. Traumatismo contuso e lesões por desaceleração podem causar trombose aguda por rompimento da íntima, contusão contra a coluna vertebral ou compressão de um hematoma retroperitoneal. As causas iatrogênicas incluem manipulação durante a angiografia diagnóstica ou intervenção arterial nas artérias renais ou vasos proximais aos rins.

A embolização, que é uma causa mais comum de oclusão da artéria renal do que a trombose *in situ*, é geralmente unilateral, mas é bilateral em 15 a 30% dos casos. O infarto total do rim é muito menos comum do que o infarto segmentar ou a isquemia. Aproximadamente 90% dos tromboêmbolos das artérias renais se originam no coração. A fibrilação atrial com embolização de trombo atrial é a causa mais comum (ver Capítulo 58), mas trombo ventricular esquerdo (ver Capítulo 64), valvopatia cardíaca (ver Capítulo 66), endocardite bacteriana (ver Capítulo 67), endocardite não bacteriana (asséptica) (ver Capítulo 67) e mixoma atrial (ver Capítulo 54) são outras causas. As fontes não cardíacas incluem ateroma aórtico (ver Capítulo 69) e trombo mural, bem como êmbolos

paradoxais através de um defeito do septo interatrial ou de um forame oval persistente (ver Capítulo 61).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica do infarto renal pode ser variável e o diagnóstico costuma ser confundido com distúrbios mais comuns, como cólica renal ou pielonefrite. A oclusão de um ramo primário ou secundário da artéria renal em um paciente com doença preexistente e circulação colateral estabelecida, como na estenose da artéria renal de longa data, pode provocar pouco ou nenhum infarto e sintomas mínimos. A trombose aguda e o infarto podem causar aparecimento súbito de dor no flanco, febre, náuseas, vômitos e hematúria. A dor pode ser localizada no abdome, no dorso ou mesmo no tórax, mas não ocorre em mais de 50% dos casos. A hipertensão arterial sistêmica, que ocorre no infarto, resulta da liberação de renina pelo parênquima renal isquêmico e pode ser grave. O desenvolvimento de anúria sugere envolvimento bilateral ou oclusão da artéria para um rim único. O exame de urina geralmente revela hematúria microscópica e pode existir proteinúria leve.

Se ocorrer infarto, geralmente ocorre leucocitose. Os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina podem estar elevados, embora esses achados sejam inespecíficos. No entanto, a elevação do nível de LDH urinário é mais específica porque sua concentração é tipicamente normal em distúrbios extrarrenais. Os níveis de ureia e creatinina no sangue geralmente aumentam temporariamente no infarto unilateral, mas uma disfunção renal mais grave e prolongada pode ocorrer após infarto renal bilateral ou infarto de um rim único.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de oclusão da artéria renal é confirmado de modo mais confiável por TC, com e sem contraste. A TC é um exame acurado, pode ser realizada rapidamente e consegue identificar lesões traumáticas associadas. Os achados podem incluir defeitos de enchimento nas artérias renais principais ou segmentares, bem como ausência de realce do tecido renal, indicando falta de perfusão (Figura 116.3). Em razão do risco

aumentado de desenvolvimento de nefropatia aguda induzida por contraste, a exposição a agentes de contraste intravenoso iodado é relativamente contraindicada e deve ser evitada, se possível, em pacientes com nível de creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dℓ ou TFG estimada inferior a 40 mℓ/min. Alternativas também devem ser consideradas para pacientes com doença renal crônica, insuficiência renal aguda, DM e pacientes idosos. A angiografia por RM apresenta alta acurácia diagnóstica e pode ser preferível à TC contrastada em pacientes idosos e diabéticos, mas gadolínio (contraste de RM) é contraindicado para pacientes com DRC (estágio 3b ou superior). Renogramas com radioisótopos, urografia excretora e US duplex não são recomendados para o diagnóstico de oclusões agudas. Quando disponível, a angiografia pode ser realizada com $CO_2$ por radiologistas vasculares qualificados. A angiografia invasiva traz riscos inerentes, mas ocasionalmente é necessária se o diagnóstico permanecer incerto ou se a reperfusão percutânea for considerada.

**FIGURA 116.3 Tomografia computadorizada demonstrando coágulo na artéria renal principal e infarto renal segmentar.**

Em pacientes com suspeita de oclusão da artéria renal embólica, a ecocardiografia é indicada para pesquisar um possível trombo intracardíaco. Na oclusão trombótica não traumática, deve-se considerar a avaliação de trombofilia, vasculite ou aterosclerose progressiva.

## TRATAMENTO

O rim humano consegue tolerar 60 a 90 minutos de isquemia quente, embora a circulação colateral possibilite tempos de isquemia mais longos. Como resultado, o tratamento da trombose de artéria renal (TAR) aguda enfatiza uma tentativa urgente de reabrir a artéria. As opções para TAR não traumática incluem anticoagulação sistêmica com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) (ver Tabela 74.7 no Capítulo 74) por 7 a 10 dias, com adição de varfarina oral por volta do dia 3 e continuada por 1 ano para manter uma razão normalizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0. Não se sabe se os novos anticoagulantes orais de ação direta (Tabela 76.3 no Capítulo 76) são igualmente seguros e eficazes. Alternativamente, a terapia trombolítica intra-arterial pode ser considerada. A cirurgia não é recomendada como terapia primária porque a revascularização cirúrgica está associada a uma taxa de mortalidade mais alta do que a terapia clínica e não melhora as taxas de salvamento renal. No entanto, a revascularização cirúrgica pode ser considerada para pacientes com oclusão da artéria renal bilateral ou oclusão da artéria renal de um rim único. As terapias endovasculares percutâneas (p. ex., trombólise local, trombectomia e colocação de *stent*) também demonstraram sucesso na oclusão da artéria renal aguda, mas não foram realizados estudos controlados para comparar a intervenção endovascular com a terapia medicamentosa.

Para a TAR traumática, a cirurgia é o tratamento de escolha, mas geralmente consegue salvar a função renal apenas se realizada imediatamente. A colocação de *stent* intra-arterial pode

ser considerada para oclusão iatrogênica da artéria renal decorrente de manipulações angiográficas ou angioplastia.

Pacientes com TAR também precisam de cuidados médicos rigorosos com atenção assídua para controlar a pressão arterial para meta entre 110/70 e 135/85 mmHg. Esse alvo pode exigir a administração de múltiplos agentes parenterais, como é recomendado para hipertensão maligna, antes de mudar para agentes orais, de preferência uma combinação de IECA, BRA ou bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (ver Capítulo 70). A hidratação adequada também é fundamental.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade é alta, especialmente em pacientes que necessitam de hemodiálise, e está correlacionada à gravidade das condições subjacentes. Para pacientes submetidos à revascularização cirúrgica para oclusão aguda da artéria renal completa, a taxa de mortalidade é de 11 a 25%. O risco de DRET é variável, e taxas de 0 a mais de 50% foram descritas. A hipertensão, que pode se desenvolver como uma sequela tardia da oclusão da artéria renal tratada, é preferencialmente tratada com IECA, BRA ou bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (ver Capítulo 70).

# ARTERÍOLAS E MICROVASCULATURA

## Doença ateroembólica das artérias renais

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A embolização de cristais de colesterol é uma complicação potencial da aterosclerose disseminada.[12] Os fatores de risco são semelhantes aos de todas as doenças ateroscleróticas (ver Capítulo 46), incluindo tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, DM e idade avançada. A doença ateroembólica parece ser mais comum em brancos, mas a condição pode ser subdiagnosticada em afro-americanos em decorrência da dificuldade de avaliar o livedo reticular nessa população.

Os eventos desencadeadores mais comuns são a manipulação de um trombo ou da aorta abdominal ou artérias renais durante a angiografia ou angioplastia transluminal.[13] Não é incomum, portanto, que a embolização de cristais de colesterol seja confundida com nefropatia induzida por contraste. Ateroêmbolos também podem ser associados à terapia anticoagulante ou trombolítica e podem ser acompanhados pela descoberta de um dedo do pé cianótico no exame físico. Ateroembolia espontânea após o descolamento de uma placa mural é incomum. Cristais de colesterol tipicamente não obstruem o fluxo arterial, mas induzem resposta inflamatória e subsequente proliferação endotelial; portanto, as manifestações clínicas podem ocorrer dias a meses após o evento inicial.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora todos os sistemas de órgãos possam ser afetados (ver Capítulo 72), os rins são os mais comumente envolvidos, seguidos pelo baço e pelo sistema digestório. Insuficiência renal aguda ou hipertensão arterial são achados típicos e muitos pacientes evoluem para DRC ou mesmo DRET. Queixas inespecíficas incluem febre, mialgias, cefaleias e perda de peso. Evidências de embolização de colesterol podem ser encontradas na retina, nos músculos ou na pele, onde livedo reticular (ver Figura 72.3 no Capítulo 72) ou cianose digital podem ser observados. A embolização também pode resultar em eventos cerebrovasculares, pancreatite aguda, intestino isquêmico e gangrena das extremidades.

## DIAGNÓSTICO

Embora a maioria dos eventos ateroembólicos sejam diagnosticados em decorrência de uma alteração clínica aguda, a embolização de baixo grau clinicamente silenciosa, crônica, pode não ser detectada porque os pacientes com risco para essa complicação geralmente apresentam outras doenças crônicas associadas a insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica e aterosclerose. A urinálise pode não ser útil porque os cristais de colesterol geralmente não são encontrados, mas proteinúria leve, eosinofilúria e aumento da celularidade são frequentemente observados. Eosinofilia transitória é comum, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada,

hipocomplementemia, anemia e leucocitose também podem ocorrer. Até 80% dos pacientes podem ter um nível de creatinina sérica superior a 2 mg/dℓ.

Embora a demonstração de cristais de colesterol na microvasculatura renal com subsequente oclusão do vaso seja considerada uma característica diagnóstica, geralmente não é necessária a realização de biopsia renal para pacientes com manifestações clínicas típicas, incluindo livedo reticular e manchas violáceas nos dedos dos pés, eosinofilia e VHS elevada. Quando existe incerteza, a biopsia da pele do membro inferior, dos músculos da panturrilha ou da coxa ou da mucosa gástrica pode ser diagnóstica em até 80% dos pacientes.

### TRATAMENTO

Não existe tratamento curativo para a doença ateroembólica, portanto, medidas de suporte são tudo que pode ser oferecido. O controle agressivo da dislipidemia com estatinas (ver Capítulo 195) é recomendado e pode ter o benefício adicional de estabilizar a superfície endotelial. Os anticoagulantes não são úteis e podem atrasar a cicatrização de lesões ateroscleróticas ulcerativas; se possível, a terapia anticoagulante deve ser descontinuada. A hidratação adequada é importante para manter a perfusão renal. A hipertensão arterial sistêmica deve ser tratada com IECAs ou BRAs e vasodilatadores, a menos que seja contraindicado (ver Tabela 70.7 no Capítulo 70), e a sobrecarga de volume de líquido extracelular deve ser tratada com cuidado com diuréticos (ver Tabela 108.6 no Capítulo 108), para evitar hipotensão. Procedimentos radiológicos intravasculares e cirurgia vascular devem ser evitados, se possível.

## PROGNÓSTICO

Estudos recentes sugerem uma taxa de sobrevida de até 80% em 1 ano. A maioria dos pacientes morre em decorrência de complicações cardiovasculares. Com o controle adequado da pressão arterial por vários

meses ou anos, a função renal pode se recuperar o suficiente para evitar a diálise. Pacientes que desenvolvem DRET apresentam taxa de mortalidade significativamente maior.

# VEIAS RENAIS

## Trombose da veia renal

### EPIDEMIOLOGIA

A trombose unilateral ou bilateral das veias renais principais ou de seus segmentos é frequentemente um distúrbio sutil que pode se desenvolver em uma variedade de condições, mas é especialmente proeminente na síndrome nefrótica (ver Capítulo 113) ou carcinoma de células renais (ver Capítulo 187).[14] Alguns casos também foram associados a traumatismo, uso de anticoncepcionais orais, hipovolemia, transplante renal (ver Capítulo 122),[15] e estados trombofílicos (ver Capítulo 73). A incidência descrita de trombose da veia renal (TVR) varia de 5 a 62% em pacientes com síndrome nefrótica; está mais frequentemente associada à nefropatia membranosa, mas também pode ocorrer na glomerulonefrite membranoproliferativa, na glomerulosclerose focal, na nefropatia falciforme (ver Capítulo 154), na amiloidose (ver Capítulo 179), na doença renal do diabetes (ver Capítulo 115), na vasculite renal (ver Capítulo 254) e na nefrite lúpica (ver Capítulo 250). TVR espontânea é incomum em pacientes sem fatores de risco subjacentes.

### BIOPATOLOGIA

Os fatores precipitantes incluem anormalidades na coagulação ou fibrinólise (ver Capítulo 73). Os níveis de antitrombina III e plasminogênio podem estar diminuídos pela excreção urinária de antitrombina III em pacientes com síndrome nefrótica. Trombocitose, aumento da ativação plaquetária, hiperfibrinogenemia, inibição da ativação do plasminogênio e alteração dos níveis circulantes das proteínas S e C na síndrome nefrótica contribuem para complicações tromboembólicas.

A TVR pode ser induzida por fluxo venoso renal lento que surge da compressão extrínseca das veias renais decorrente de anormalidades retroperitoneais, como linfonodos, fibrose, abscesso, aneurisma aórtico ou tumor. Pancreatite aguda, traumatismo e cirurgia retroperitoneal também podem predispor à TVR. O carcinoma de células renais também pode comprometer o fluxo venoso quando invade caracteristicamente a veia renal. TVR na vigência de depleção de volume grave e fluxo sanguíneo renal prejudicado também foi descrita em adultos jovens.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da TVR dependem da extensão e rapidez do desenvolvimento da oclusão. Pacientes com TVR aguda podem apresentar náuseas, vômitos, dor no flanco, leucocitose, hematúria, função renal comprometida e aumento das dimensões do rim. Essas características podem ser confundidas com cólica renal ou pielonefrite. Pacientes adultos com síndrome nefrótica e TVR crônica podem ter achados mais sutis, como um aumento significativo da proteinúria ou evidências de disfunção tubular, incluindo glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria e acidificação urinária prejudicada. A TVR crônica pode se manifestar primeiro em associação à embolia pulmonar.

## DIAGNÓSTICO

Na TVR aguda, que é tipicamente associada a trombofilia, a TC contrastada mostra um rim aumentado, alongamento dos cálices e entalhes nos ureteres. Raramente é necessário solicitar venografia, mas isso pode ser considerado em casos de insuficiência renal aguda quando trombectomia ou trombólise é considerada. Na TVR crônica, um trombo venoso renal é encontrado incidentalmente em exames de imagem solicitados por outros motivos. O trombo associado ao carcinoma de células renais frequentemente se estende até a veia cava inferior e, ocasionalmente, até o nível direito do coração. O rastreamento de rotina não é recomendado para pacientes com síndrome nefrótica, mas a TC contrastada é recomendada para pacientes com manifestações clínicas sugestivas.

## TRATAMENTO

O tratamento mais amplamente aceito para as formas aguda e crônica de TVR é a anticoagulação com HBPM (ver Tabela 74.7 no Capítulo 74) ou heparina não fracionada (ver Tabela 74.6 no Capítulo 74) por 7 a 10 dias, adicionando varfarina oral no dia 3 e continuando por pelo menos 1 ano para atingir uma RNI de 2,0 a 3,0.[15b] Estudos que apoiam o uso de anticoagulantes orais mais novos não estão disponíveis atualmente, e a varfarina oral continua sendo a medicação de escolha. Em pacientes com fatores de risco permanentes, como síndrome nefrótica persistente ou trombose recorrente, a anticoagulação deve ser continuada indefinidamente. Em pacientes com carcinoma de células renais subjacente, a HBPM a longo prazo é preferível à varfarina em razão de sua maior eficácia na prevenção da trombose relacionada ao câncer (ver Capítulo 73). A terapia fibrinolítica pode ser considerada para pacientes com trombose venosa renal aguda associada a insuficiência renal aguda.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes com TVR depende inteiramente da doença subjacente associada. A TVR associada a glomerulonefrite membranosa e síndrome nefrótica geralmente regride se a doença primária responder ao tratamento ou melhorar espontaneamente. Por outro lado, a TVR associada ao carcinoma de células renais tem um prognóstico muito ruim. A TVR associada a traumatismo ou hipovolemia regride após tratamento adequado.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Balk EM, Raman G, Adam GP, et al. Renal artery stenosis management strategies: an updated comparative effectiveness review. AHRQ Publication No. 16-EHC026-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/renal-update/research. Accessed February 4, 2019.

A2. Raman G, Adam GP, Halladay CW, et al. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2016;165:635-649.

A3. Tuttle KR, Dworkin LD, Henrich W, et al. Effects of stenting for atherosclerotic renal artery stenosis on eGFR and predictors of clinical events in the CORAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1180-1188.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Colbert GB, Abra G, Lerma EV. Update and review of renal artery stenosis. *Dis Mon.* 2021;67:101118.

1. De Groote M, Van der Niepen P, Hemelsoet D, et al. Fibromuscular dysplasia—results of a multicentre study in Flanders. *Vasa.* 2017;46:211-218.

2. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:176-185.

3. van Twist DJ, Houben AJ, de Haan MW, et al. Pathophysiological differences between multifocal fibromuscular dysplasia and atherosclerotic renal artery stenosis. *J Hypertens*. 2017;35: 845-852.

4. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med.* 2019;24:164-189.

5. Harvin HJ, Verma N, Nikolaidis P, et al. ACR Appropriateness Criteria® renovascular hypertension. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(suppl 11):s540-s549.

6. Plouin PF, Baguet JP, Thony F, et al. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension*. 2017;70:652-658.
7. Yang YK, Zhang Y, Meng X, et al. Clinical characteristics and treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with percutaneous transluminal angioplasty: a long-term follow-up study. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:930-937.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.
9. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2176-2198.
9b. Safian RD. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:60-70.
10. Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101:65-79.
11. Herrmann SM, Textor SC. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31:139-149.

12. Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol crystal embolism and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-12.
13. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: an under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018;31:407-415.
14. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, et al. Venous thrombosis in unusual sites: a practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53-62.
15. El Zorkany K, Bridson JM, Sharma A, et al. Transplant renal vein thrombosis. *Exp Clin Transplant*. 2017;15:123-129.
15b. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood.* 2020;135:326-334.

**Você deve revisar um caso relacionado a um homem de 67 anos que está sendo investigado por causa de dor torácica progressiva. Ele tem diabetes melito tipo 2 (DM2) e doença renal crônica ($HbA_{1c}$ = 8,7%, Cr sérica = 2,1 mg/dℓ). Outros exames incluem a razão entre o colesterol total e a lipoproteína de alta densidade (HDL) de 7,2 e uma história distante de tabagismo (15 maços/ano), mas ele parou há 20 anos. Ele também apresenta hipertensão pouco controlada e, apesar de ser tratado com atenolol, hidroclorotiazida e anlodipino, a pressão sistólica permanece acima de 180 mmHg. Ele afirma que faz uso de todos os medicamentos, mas não segue muito bem sua dieta alimentar. A sua fração de ejeção pela ecocardiografia é de 40%, e a ecocardiografia de estresse exibiu anormalidades de**

**movimento da parede anterior induzidas por estresse. O que você deve recomendar?**

A. Realizar ressonância magnética da artéria renal com gadolínio após hidratação noturna com soro fisiológico. Se for positivo para estenose da artéria renal, realizar angiografia renal no momento do cateterismo cardíaco que ele também precisa.

B. Prosseguir com um cateterismo cardíaco após hidratação durante a noite. Realizar angiografia renal somente se o paciente precisar de revascularização miocárdica. Se o implante de *stent* coronário for realizado, retardar a angiografia renal por 6 semanas para reduzir a exposição aguda ao agente de contraste.

C. Iniciar terapia com estatinas e melhorar o controle do diabetes melito. Quando sua avaliação cardíaca for concluída, considerar iniciar um IECA se a função renal do paciente permanecer estável e acompanhar cuidadosamente a concentração de creatinina sérica.

D. Solicitar US com Doppler da artéria renal com índices de resistividade. Se houver estenose superior a 60% de uma ou ambas as artérias renais e o índice de resistividade for inferior a 0,8, prosseguir com o implante de *stent* na artéria renal da lesão mais grave e realizar o estadiamento da segunda artéria, se necessário.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

# 117

# NEFROLITÍASE

DAVID A. BUSHINSKY

Os cálculos renais são compostos por cristais em matriz de proteína. A maioria dos cristais contém cálcio, que geralmente está complexado com oxalato, fosfato ou ambos, enquanto outros cálculos são compostos por ácido úrico, fosfato de magnésio e amônio (estruvita) ou cistina, de maneira isolada ou combinados. Os cálculos renais se formam quando a saturação de seus componentes excede a solubilidade da fase sólida na urina.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual de cálculos renais nas nações industrializadas excede 1 por 1.000 pessoas, com risco ao longo da vida de cerca de 7% para as mulheres e cerca de 11% para os homens. A incidência da formação de cálculos atinge seu máximo nas terceira e quarta décadas de vida e a prevalência aumenta conforme a idade até aproximadamente 70 anos nos homens e 60 anos nas mulheres. Nos EUA, a prevalência da nefrolitíase aumentou de 3% no final da década de 1970 para mais de 5%, um aumento provavelmente em razão da mudanças na dieta e estilo de vida, bem como diagnósticos mais precisos.[1] O custo econômico anual estimado de cálculos renais ultrapassa US$ 5 bilhões nos EUA.

Nos EUA, pessoas brancas apresentam maior probabilidade de desenvolver cálculos renais do que outros grupos étnicos. Os cálculos são mais comuns em climas quentes e secos, talvez porque a maior perda de líquido através da pele e da respiração resulte em urina mais concentrada. Muitas profissões criam embaraços ao uso do banheiro, e esses indivíduos frequentemente não bebem em um esforço para evitar a micção, levando à excreção de urina concentrada. A reidratação insuficiente das pessoas que

praticam atividade física e têm grandes perdas insensíveis também resulta em urina concentrada.

A obesidade está correlacionada ao risco de formação de cálculo renal. Indivíduos com peso superior a 99,7 kg ou com índice de massa corporal (IMC) maior que 30 apresentam probabilidade significativamente maior de formar cálculo do que indivíduos com peso inferior a 68 kg ou IMC entre 21 e 22,9.

Os tipos de cálculo renal variam em todo o mundo. Nos EUA, a maioria dos cálculos são compostos por oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio (> 80%) e menos de 10% são cálculos formados por ácido úrico puro.[2] Por comparação, cerca de 70% dos cálculos no Mediterrâneo e no Oriente Médio são compostos por ácido úrico. Os cálculos formados por fosfato de magnésio e amônio (estruvita) representam 10 a 25% dos cálculos e os cálculos de cistina representam 2%.

## BIOPATOLOGIA

O osso humano é composto por cálcio e fosfato, principalmente na forma de apatita. Quando os seres humanos atingem sua altura adulta e seu esqueleto está totalmente mineralizado, a quantidade efetiva de cálcio que é absorvida por indivíduos não gestantes tem de ser excretada na urina. O fosfato absorvido que não é necessário para a mineralização óssea ou o crescimento celular do mesmo modo tem de ser excretado. O oxalato é um produto final do metabolismo e também tem de ser excretado na urina. A necessidade de conservação de água por humanos, como animais terrestres, frequentemente leva à excreção desses íons em volumes relativamente pequenos de urina, promovendo, assim, saturação aumentada em relação às fases sólidas de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. O aumento progressivo da saturação impulsiona a formação da fase sólida de cristal e é expressa como a razão entre a atividade do íon oxalato de cálcio (ou fosfato) e sua solubilidade. Em razões superiores a 1, denominada supersaturação, pode se formar uma fase sólida enquanto as substâncias permanecem em solução em razões menores que 1. Quando a urina está supersaturada, os íons conseguem se ligar para formar a fase sólida mais estável, que é denominada *nucleação.* Nucleação homogênea refere-se à ligação de íons semelhantes em cristais.

A nucleação heterogênea, mais comum e termodinamicamente favorecida, ocorre quando os cristais se tornam cristais ou substâncias diferentes como restos (*debris*) celulares na urina. Embora os seres humanos produzam inibidores da formação de cálculos, como a osteopontina e a proteína de Tamm-Horsfall, a supersaturação pode sobrepujar essa inibição e uma fase sólida se formará.

## Cálculos de cálcio

Cerca de 70 a 80% dos cálculos renais contêm cálcio, que frequentemente está ligado ao oxalato ou fosfato. Os cálculos renais que contêm cálcio são mais frequentemente causados por excreção excessiva de cálcio (hipercalciúria), oxalato (hiperoxalúria) ou urato (hiperuricosúria) ou excreção insuficiente de citrato (hipocitratúria).

A formação de cálculos contendo cálcio apresenta um forte componente genético.[3] A hipercalciúria idiopática é considerada um distúrbio poligênico no qual uma desregulação generalizada do transporte de cálcio no rim, no intestino e no osso leva ao aumento do cálcio urinário. Vários polimorfismos de nucleotídio único, em genes que codificam o receptor sensível ao cálcio, o receptor da vitamina D e osteopontina, e outros, foram associados à nefrolitíase de cálcio. No geral, 14 mutações monogênicas são responsáveis por 15% dos casos de nefrolitíase/nefrocalcinose, e os fatores genéticos parecem explicar cerca de 20 a 35% da variação interindividual na excreção de íons críticos para a formação de cálculos.

O oxalato urinário é derivado do metabolismo endógeno de glioxilato e ácido ascórbico ou de fontes alimentares, como cacau, nozes, chá e certos vegetais verdes folhosos, como espinafre. As três principais causas de hiperoxalúria são ingestão excessiva de oxalato (*oxalúria nutricional*), absorção intestinal excessiva de oxalato (*oxalúria entérica*) que é paradoxalmente observada em distúrbios gastrintestinais de má absorção e produção excessiva de oxalato endógeno observada em certas deficiências de enzimas hepáticas (*hiperoxalúria primária*; ver Capítulo 194). Além disso, o etilenoglicol, um anticongelante automotivo comum, é metabolizado em oxalato e pode causar excreção urinária excessiva de oxalato em conjunto com acidose metabólica grave e insuficiência renal (ver Capítulo 102).

A oxalúria entérica resulta em níveis elevados de oxalato urinário (60 a 100 mg/dia). Em condições de má absorção gastrintestinal, como doença de Crohn (ver Capítulo 132), espru celíaco (ver Capítulo 131), desvio jejunoileal (ver Capítulo 207) e pancreatite crônica (ver Capítulo 135), os ácidos graxos mal absorvidos ligam-se ao cálcio da alimentação, deixando o oxalato livre para passar para o cólon, onde sua absorção é mais provável graças aos ácidos biliares; esse excesso de oxalato é posteriormente filtrado pelo glomérulo e excretado na urina. As bactérias intestinais também podem influenciar os níveis de oxalato, degradando-o, impedindo sua absorção ou mesmo estimulando sua secreção da circulação para o intestino.[3b]

A hiperoxalúria primária (ver Capítulo 194)[3c] resulta de defeitos nas enzimas hepáticas na via do glioxilato do fígado; os resultados são produção endógena substancial de oxalato e elevação acentuada de oxalato urinário (80 a 300 mg/dia).[4] Oxalato deposita-se em vários órgãos, incluindo o coração, a medula óssea, os músculos e o parênquima renal, onde leva a insuficiência renal, miocardiopatia e supressão da medula óssea em idade precoce. Na hiperoxalúria primária do tipo 1, que é responsável por cerca de 80% dos casos, a enzima hepática alanina glioxilato aminotransferase é deficiente em razão de uma das várias mutações no gene *AGXT*. Na hiperoxalúria primária do tipo 2 mais leve, que representa aproximadamente 10% dos casos, os pacientes não têm as enzimas D-glicerato redutase e glioxilato redutase em decorrência de mutações no gene *GRHPR*. A hiperoxalúria primária do tipo 3, responsável por cerca de 5% dos casos, é resultado de mutações no gene que catalisa a clivagem do 4-hidroxi-2-oxoglutarato em piruvato e glioxilato.

Nefrolitíase e nefrocalcinose também podem ser consequências de vários distúrbios monogênicos, como a doença de Dent (nefrolitíase recessiva ligada ao X; ver Capítulo 119), a síndrome de McCune-Albright (ver Capítulos 218 e 234), a osteogênese imperfeita do tipo 1 (ver Capítulo 244) e a deficiência congênita de lactase (ver Capítulo 131).

O citrato inibe a formação de cálculos ao se combinar com o cálcio para formar um complexo solúvel que reduz a disponibilidade do cálcio para se ligar ao oxalato ou fosfato. O principal fator de risco para hipocitratúria é a ingestão elevada de proteínas. Os homens geralmente apresentam

concentrações de citrato urinário mais baixas do que as mulheres. A acidose tubular renal (ATR) distal (ver Capítulo 110) promove a formação de cálculos de fosfato de cálcio em decorrência da desmineralização óssea e do pH tubular alcalino.

Os cálculos renais de oxalato de cálcio se formam a partir de depósitos de fosfato de cálcio, denominados placas de Randall, que estão localizados nas papilas renais.[5] A formação da placa de Randall está positivamente correlacionada com a excreção de cálcio na urina e negativamente correlacionada com o volume e o pH da urina. Esses cristais de fosfato de cálcio, na forma de apatita, originam-se ao redor da alça de Henle e se estendem para o interstício sem extravasar para o lúmen tubular ou danificar as células tubulares. Os cristais se movem para o espaço urinário, onde formam placas de Randall, que são visíveis na cistoscopia e também podem ser vistas como calcificações medulares na tomografia computadorizada (TC). Quando a urina está supersaturada em relação ao oxalato de cálcio, esses íons formam um cristal que aumenta de tamanho até atingir vários milímetros ou mesmo 1 cm. O cálculo pode se desprender da placa de Randall e, então, migrar para irritar e possivelmente obstruir o ureter.

## Cálculos de ácido úrico

A incidência de cálculos de ácido úrico parece estar aumentando nos EUA, acompanhando o aumento da obesidade, que leva resistência renal à insulina e pH urinário muito baixo.[6] Mais de cinco vezes mais ácido úrico é solubilizado na urina com pH de 6,5 em comparação ao pH de 5,3, mas diarreia e dietas ricas em proteína animal podem contribuir para o pH urinário ácido. A maioria dos pacientes com cálculos de ácido úrico apresenta redução do pH urinário e alguns apresentam baixos volumes urinários ou níveis elevados de ácido úrico urinário. Os formadores de cálculos de ácido úrico têm maior peso corporal e maior incidência de resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 (DM2). A resistência à insulina também leva à excreção urinária de amônio prejudicada, resultando, portanto, na excreção de mais íons hidrogênio como ácidos tituláveis e menor pH urinário, o que reduz a solubilidade do amônio.

A hiperuricosúria pode ser observada em pacientes que ingerem grandes quantidades de purina na dieta, como carnes orgânicas, crustáceos, certos peixes (p. ex., anchovas, sardinhas, arenque e cavala), extratos de carne (p. ex., caldo e consomê) e proteínas. Os distúrbios hiperuricêmicos, incluindo gota (ver Capítulo 257), distúrbios mieloproliferativos, síndrome de lise tumoral e alguns erros inatos do metabolismo, também podem contribuir para o aumento do ácido úrico urinário. Medicamentos como salicilatos e probenecida podem induzir hiperuricosuria.

## Cálculos de estruvita

Também conhecidos como *cálculos de fosfato triplo*, *cálculos de fosfato de magnésio e amônio* e *cálculos de infecção*, representam apenas cerca de 10 a 25% de todos os cálculos, mas constituem a maioria dos cálculos coraliformes, cálculos grandes que se estendem para além de um único cálice renal.[7] Os cálculos de estruvita são muito mais comuns em mulheres do que em homens, em grande parte pela maior suscetibilidade das mulheres a infecções urinárias (ver Capítulo 268). Do mesmo modo, qualquer paciente com estase urinária, como pacientes com bexigas neurogênicas, cateteres urinários permanentes ou lesões na medula espinal, é suscetível a cálculos de estruvita.

Cálculos de estruvita se formam apenas quando há íons amônio e urina alcalina (pH $\geq$ 7), o que ocorre somente quando há bactérias produtoras de urease. *Proteus* (ver Capítulo 289) é uma bactéria produtora de urease comum, mas outras bactérias gram-negativas e gram-positivas, como *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus epidermidis*, bem como *Mycoplasma* spp. (ver Capítulo 301) e algumas espécies de levedura têm sido envolvidas na produção de urease. Em comparação, *Escherichia coli* não produz urease.

## Cálculos de cistina

A cistinúria (ver Capítulo 119), que é um distúrbio autossômico dominante com penetrância incompleta ou um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene *SLC3A1* ou no gene *SCLC7A9*, resulta em diminuição da reabsorção tubular renal e excreção urinária excessiva dos aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina e arginina.[8] A excreção

urinária de cistina resultante no volume típico de urina excede sua solubilidade de cerca de 300 mg/ℓ e possibilita a formação de cálculos. Embora pessoas normais excretem cerca de 30 a 50 mg/dia de cistina, os heterozigotos para cistinúria excretam cerca de 400 mg/dia e os homozigotos frequentemente excretam cerca de 600 mg/dia. Assim, os homozigotos precisam excretar continuamente mais de 2 ℓ/dia de urina para evitar a formação de cálculos. A cistinúria não está relacionada ao distúrbio muito mais grave *cistinose* (ver Capítulo 119), que resulta em substancial acúmulo de cistina intracelular.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com cálculos renais frequentemente apresentam dor e/ou hematúria e menos frequentemente apresentam infecções urinárias (ver Capítulo 268) ou lesão renal aguda (ver Capítulo 112), seja pela obstrução bilateral ou unilateral em um único rim funcional (Figura 117.1). Os pacientes costumam se queixar de cólicas ureterais intensas. A dor é de início abrupto e pode se intensificar em uma dor intensa e excruciante no flanco. A dor pode migrar para a região ao longo do abdome e inferiormente à virilha, testículos ou grandes lábios conforme o cálculo desce pelo ureter em direção à junção ureterovesical. A dor desaparece somente depois que o cálculo é eliminado ou é removido. Hematúria microscópica ou macroscópica é comum e os pacientes ocasionalmente apresentam hematúria indolor (ver Figura 106.3). O achado de um cálculo no exame radiográfico não exclui outra causa. Por outro lado, mesmo cálculos grandes podem ser assintomáticos e ser descobertos durante a investigação de sintomas não relacionados. A obstrução causada por cálculos também pode ser indolor, e a nefrolitíase deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial de doença renal aguda ou crônica inexplicada (ver Capítulos 112 e 121).

## DIAGNÓSTICO

O exame físico pode revelar indícios para o diagnóstico de cálculos renais, mas não é diagnóstico. Alguns pacientes apresentam dor à palpação do flanco, e um paciente raro com hiperuricemia apresentará tofos (ver

Capítulo 257). No entanto, o exame físico é mais útil para não mostrar outras causas potenciais de dor. A suspeita de cálculo renal geralmente obriga à realização de avaliação radiográfica.[9] Os exames radiográficos podem ser adiados, no entanto, em pacientes nos quais o diagnóstico clínico é claro, sem evidências de infecção, que são capazes de comer e beber e que podem ser controlados com analgésicos orais.

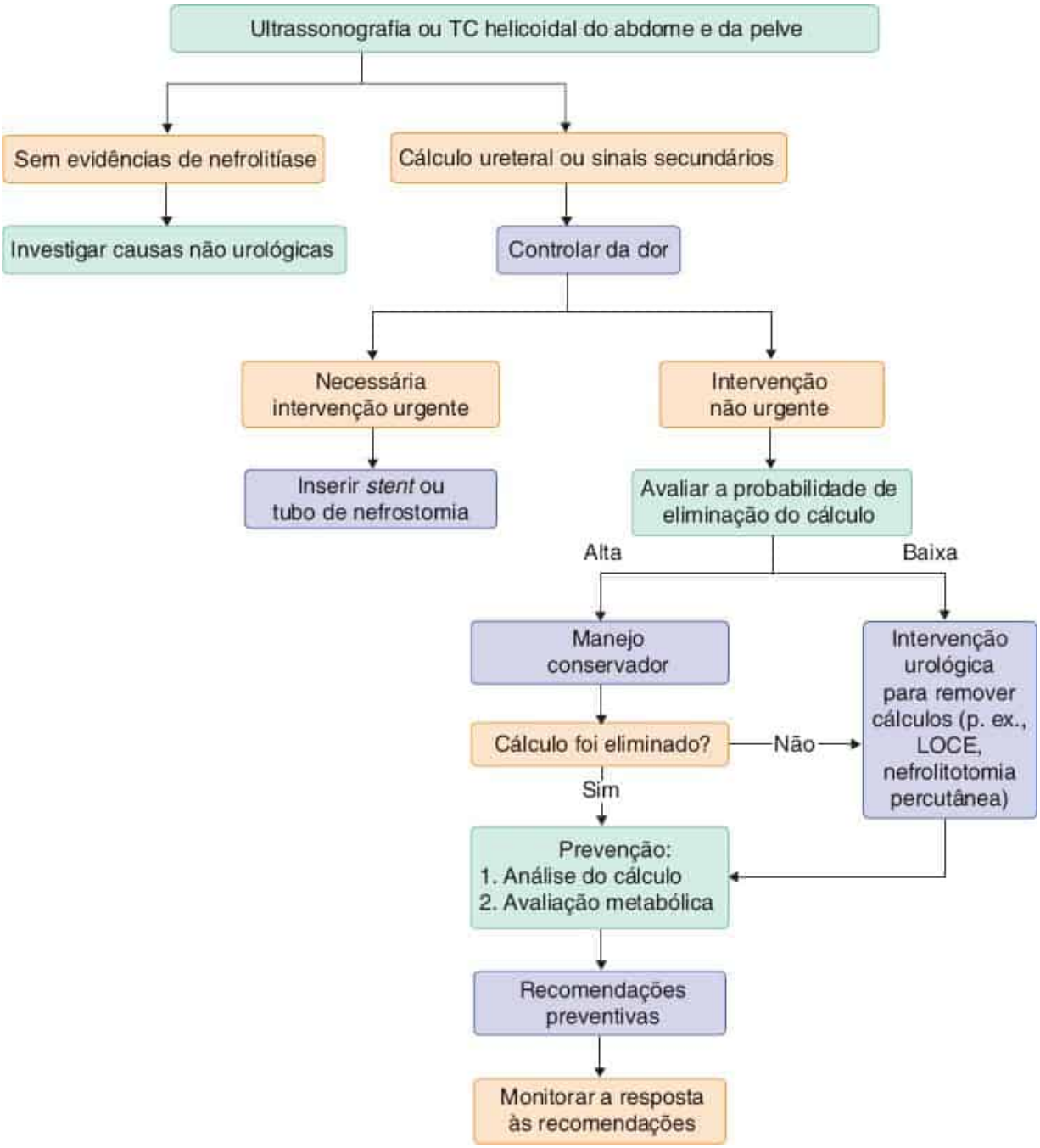


**FIGURA 117.1 Algoritmo para avaliação de suspeita de cólica renal.** LOCE = litotripsia por onda de choque extracorpórea; TC = tomografia computadorizada. (De Curhan GC. Nephrolithiasis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Textbook of Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

A ultrassonografia (US) é maneira fácil e rápida de detectar possível obstrução urinária sem expor o paciente à radiação ionizante. A US consegue detectar cálculos renais clinicamente significativos, com cerca de 85% de sensibilidade para detectar cálculos ureterais que causam sintomas agudos.[10] Entre os pacientes do departamento de emergência com suspeita de nefrolitíase, aqueles que se submetem à US têm uma exposição à radiação cumulativa menor do que aqueles randomizados para TC sem quaisquer diferenças significativas em diagnósticos de alto risco, eventos adversos graves, escalas de dor ou reinternações subsequentes ou visitas ao departamento de emergência.[A1,A2]

A TC helicoidal sem contraste radiográfico consegue detectar cálculos renais com sensibilidade e especificidade que excedem 95% (Figura 117.2). Com base na densidade do cálculo, muitas vezes também pode diferenciar um cálculo de cálcio de um cálculo de cistina ou de ácido úrico. Um benefício adicional é que a TC helicoidal costuma ser útil para determinar a causa da dor abdominal que não é derivada da nefrolitíase (ver Capítulo 123). Em determinadas situações, como em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que se acredita terem cálculos induzidos por um inibidor de protease, a TC helicoidal com contraste geralmente é necessária porque os cálculos não são radiopacos e não obstruem o ureter.

Aproximadamente 90% dos cálculos renais são radiopacos e podem ser detectados por uma radiografia abdominal. Infelizmente, no entanto, o cálculo costuma ser obscurecido por fezes, pelas vértebras ou por gases abdominais, de modo que a sensibilidade de uma radiografia simples de abdome é de cerca de 55% e sua especificidade é de apenas cerca de 75%. Os cálculos de ácido úrico são radiotransparentes e não podem ser detectados radiograficamente sem contraste.

A pielografia intravenosa (urografia excretora) tem sensibilidade de cerca de 75% e especificidade de mais de 90% para detecção de cálculos renais. A pielografia intravenosa também é útil para identificar anormalidades estruturais do sistema urinário, como um rim esponjoso medular (ver Capítulo 118), que predispõe à formação de cálculos. No entanto, uma pielografia intravenosa frequentemente não detecta cálculos radiotransparentes não obstrutivos porque eles não criam um defeito de

enchimento. A urografia excretora expõe o paciente a mais radiação do que uma radiografia simples, mas menos do que uma TC. Também há o risco inerente ao material de contraste radiográfico, que é mais alto para indivíduos com comprometimento renal subjacente. Com a ampla disponibilidade de ultrassonografia e TC helicoidais, raramente é indicada urografia excretora.

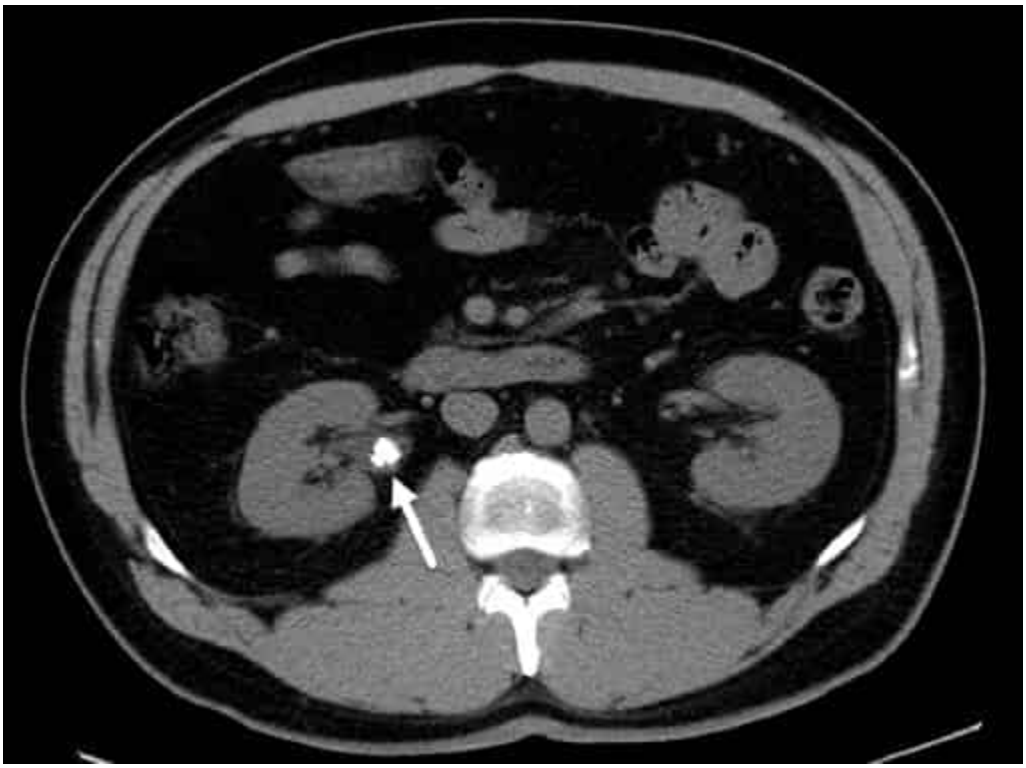

**FIGURA 117.2 Tomografia computadorizada (TC) helicoidal de alta resolução da parte superior do abdome demonstrando um cálculo na pelve renal direita e um cálculo menor no rim esquerdo (*seta*).** Não há hidronefrose. (De Curhan GC. Clinical crossroads: a 44-year-old woman with kidney stones. *JAMA*. 2005;293:1107-1114.)

## TRATAMENTO

### Terapia medicamentosa

Como a dor da cólica renal pode ser excruciante, o controle da dor é fundamental após o diagnóstico definitivo. Se as náuseas e os vômitos impedirem o uso da medicação oral, geralmente é necessária a medicação parenteral. Os anti-inflamatórios não esteroides intramusculares (AINEs; por exemplo, diclofenaco [75 mg/3 mℓ]) são tão ou mais efetivos que os opioides para cólica renal e são preferidos porque exercem menos efeitos adversos.[A3] Uma opção intravenosa é o cetorolaco (30 a 60 mg) e uma opção oral é o ibuprofeno (200 a 400 mg/dose a cada 4 a 6 horas com uma dose diária máxima de 1,2 g) em pacientes que podem tolerar medicação oral. Morfina (5 a 10 mg por via intravenosa [IV]) e hidromorfona (1 a 2 mg IV) são opções se o cetorolaco for insuficiente para controlar a dor. Oxicodona oral (5 a 15 mg a cada 4 a 6 horas, conforme necessário) pode ser adicionada ao ibuprofeno para controle da dor ambulatorial. Ondansetrona (2 a 4 mg IV) é útil se antieméticos forem necessários. Como os AINEs podem causar lesão renal aguda, especialmente em pacientes desidratados ou com lesão renal preexistente, a hidratação adequada (p. ex., soro glicofisiológico de 75 a 150 mℓ/hora) é essencial, mas nem a hidratação de alto volume nem os diuréticos promovem a eliminação do cálculo.

## Terapia clínica expulsiva

Cálculos renais de 5 mm ou menores apresentam cerca de 70% de probabilidade de serem eliminados espontaneamente, enquanto cálculos entre 5 e 7 mm apresentam 60% de chance, cálculos de 7 a 9 mm apresentam 48% de chance e cálculos de 9 mm ou mais têm 25% chance de serem eliminados espontaneamente. Os cálculos localizados mais distalmente no ureter apresentam maior probabilidade de serem eliminados espontaneamente. A terapia expulsiva pode ser tentada com cautela com cálculos ureterais menores que 10 mm de diâmetro por 4 a 6 semanas se a dor estiver controlada, a função renal estiver normal e não houver evidências de infecção urinária ou obstrução significativa do sistema urinário. O paciente tem de ser

acompanhado de perto, geralmente com ultrassonografias repetidas a cada semana ou a cada 2 semanas.

A terapia expulsiva consegue reduzir o espasmo ureteral e aumentar as taxas de eliminação espontânea em cerca de 50%. Embora nem a tansulosina diária nem o nifedipino tenham sido efetivos na redução da necessidade de tratamento adicional para atingir a eliminação de cálculos em 4 semanas em pacientes com cólica ureteral manejada de modo expectante em alguns estudos clínicos randomizados,[A4,A5] a metanálise de todos os estudos ainda mostra um benefício geral para alfabloqueadores, como tansulosina (0,4 mg/dia VO),[A6] terazosina (2 a 5 mg/dia VO) ou doxazosina (4 mg/dia VO). Outras opções incluem o bloqueador dos canais de cálcio nifedipino (nifedipino XL 30 mg/dia ou 2 vezes/dia), um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (p. ex., tadalafila 10 mg/dia) ou um bloqueador seletivo do receptor $\alpha_{1a}$ (p. ex., silodosina 0,4 mg/dia) A silodosina é mais efetiva do que a tansulosina na promoção de eliminação de cálculos ureterais distais.[A7]

## Tratamento cirúrgico inicial

Cálculos que causam obstrução, infecção ou dor intratável devem ser removidos rapidamente. Em geral, cálculos maiores e mais proximais apresentam menos probabilidade de eliminação espontânea, mesmo com terapia medicamentosa expulsiva, e costumam ser um indicador de intervenção precoce. Aproximadamente 15% de todos os cálculos renais exigem intervenção para remoção.

A abordagem para a remoção do cálculo depende de suas dimensões, de sua localização e de sua composição, bem como da anatomia do sistema urinário. As principais opções para a remoção do cálculo ureteral incluem nefrolitotomia percutânea e litotripsia por ondas de choque extracorpóreas (LOCE); a extração via cirurgia a céu aberto raramente é necessária. A nefrolitotomia percutânea envolve a introdução de um tubo flexível através do rim e para o espaço urinário. A LOCE concentra as ondas

sonoras externas no cálculo renal, fazendo com que ele se fragmente em cálculos menores que podem ser eliminados espontaneamente. Metanálises sugerem que a nefrolitotomia percutânea é o tratamento de escolha para a maioria dos cálculos ureterais[A8,A9] porque resulta em índices mais altos de ausência de cálculos e menor necessidade de retratamento, embora esteja associada a mais complicações, geralmente menores, e hospitalização mais longa comparada à litotripsia por ondas de choque.

## Avaliação clínica

Após um episódio inicial de cálculo, a taxa de recorrência em pacientes não tratados é estimada em cerca de 25% em 5 anos. Como resultado, todo paciente que forma um cálculo inicial deve ser investigado com a meta de prevenir cálculos recorrentes. A anamnese deve se concentrar em descobrir fatores predisponentes à formação de cálculo. Todos os cálculos devem ser analisados para auxiliar na definição da anormalidade metabólica subjacente e para orientar o tratamento.[10c]

Uma história nutricional cuidadosa, incluindo a estimativa da ingestão de líquidos, é essencial. Muitos formadores de cálculos são erroneamente instruídos a eliminar todo o cálcio de sua dieta, uma prática que não apenas aumenta a formação de cálculos, mas também pode induzir desmineralização óssea. A ingestão de sódio deve ser estimada porque a excreção de sódio desencadeia a excreção de cálcio, podendo levar à supersaturação urinária. A ingestão excessiva de proteína animal aumenta a produção de ácido metabólico, o que aumenta a desmineralização óssea e a calciúria.

Distúrbios hipercalcêmicos – incluindo doenças malignas (ver Capítulo 232), hiperparatireoidismo (ver Capítulo 232) e sarcoidose (ver Capítulo 89) – frequentemente resultam em hipercalciúria, aumento da supersaturação urinária e formação de cálculos de cálcio. Distúrbios disabsortivos gastrintestinais, como doença de Crohn (ver Capítulo 132) e doença celíaca (ver

Capítulo 131), ou cirurgia para redução de peso (ver Capítulo 207), como ressecção ileal ou desvio jejunoileal, muitas vezes resultam na formação de cálculos de oxalato de cálcio em decorrência do aumento da absorção de oxalato e excreção, bem como depleção de volume.

Os medicamentos que podem causar a formação de cálculos de cálcio incluem diuréticos de alça, que aumentam a excreção urinária de cálcio, bem como salicilatos e probenecida, que aumentam a excreção urinária de ácido úrico. Vários medicamentos que podem se precipitar e formar cálculos incluem aciclovir intravenoso, sulfadiazina em altas doses, triantereno e os agentes antirretrovirais indinavir e nelfinavir. Outros medicamentos que inibem a atividade da anidrase carbônica tubular renal, como acetazolamida e topiramato, podem causar acidose metabólica, reabsorção óssea, hipercalciúria, menor excreção urinária de citrato e pH urinário mais alto, todos promovendo a formação de cálculos de fosfato de cálcio.

O número e a frequência da formação de cálculos, a idade do paciente por ocasião do primeiro cálculo, as dimensões do cálculo e a análise da composição do cálculo também são informações importantes. Cálculos que se desenvolvem em pessoas jovens sugerem doença genética, como hiperoxalúria ou cistinúria primária. Grandes cálculos coraliformes em pacientes idosos são consistentes com cálculo de estruvita. A resposta dos cálculos renais à intervenção também é útil: cálculos de cistina não se fragmentam bem com a litotripsia e cálculos que recorrem com frequência em um único rim sugerem anormalidade anatômica unilateral.

Os exames laboratoriais básicos devem incluir níveis de eletrólitos séricos (sódio, potássio, cloreto e bicarbonato), creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, 25-hidroxivitamina D e TSH. Se o cálcio sérico estiver acima e o fósforo sérico abaixo da faixa média do normal, o nível sérico do PTH deve ser obtido.

Densidade urinária elevada sugere ingestão inadequada de líquidos. Hematúria pode indicar irritação do revestimento urotelial

por um cálculo. Cristais característicos (ver Figura 106.10) são mais comuns do que em não formadores de cálculos. O achado de cristais hexagonais (ver Figura 106.9) determina que a cistinúria seja excluída. Pacientes com cálculos de estruvita geralmente apresentam pH urinário elevado (> 7,4) em decorrência da degradação da ureia em amônia e bicarbonato, enquanto um pH urinário baixo (< 5,5) sugere cálculos de ácido úrico. O pH urinário elevado combinado à bacteriúria (ver Capítulo 268) sugere cálculos de estruvita. Como a produção de urease pode estimular a formação de cálculos de estruvita, apesar da baixa contagem de colônias bacterianas, o laboratório precisa identificar todas as bactérias e determinar a sensibilidade aos antibióticos, mesmo quando as contagens de colônias são baixas. Se nenhuma bactéria for isolada, culturas para *Ureaplasma urealyticum* devem ser solicitadas. A combinação de pH urinário elevado (6,5 a 7,2) com níveis séricos baixos de potássio e bicarbonato sugere fortemente ATR distal (ver Capítulo 110).

Em pacientes com cálculos recorrentes e/ou características de alto risco para recorrência, uma coleta de urina de 24 horas pode determinar os níveis de cálcio, oxalato, citrato, sódio, urato, fósforo e creatinina, bem como o cálculo da supersaturação com relação a oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico (Tabela 117.1). A supersaturação elevada deve levar o médico a determinar os componentes individuais da urina que estão causando o aumento da supersaturação e, então, deve-se realizar esforços para corrigir essas anormalidades. A cistina também deve ser medida pelo menos uma vez em cada indivíduo formador de cálculo para descartar a possibilidade de cistinúria e regularmente em pacientes que formam cálculos de cistina. Os multivitamínicos devem ser interrompidos cerca de 5 dias antes da coleta para evitar qualquer efeito antioxidante na amostra de urina.

## PREVENÇÃO DE CÁLCULO RECORRENTES

O tratamento preventivo (Figura 117.3) enfatiza o aconselhamento ao paciente para aumentar a ingestão de líquido para produzir um volume de urina maior que 2 ℓ/dia; isso reduzirá a formação de cálculos recorrentes em cerca de 50%.[A9b][11]

| Tabela 117.1 | Valores de urina de 24 horas ótimos em pacientes com nefrolitíase. |
|---|---|
| **PARÂMETRO** | **VALORES** |
| Volume | > 2 a 2,5 ℓ |
| pH | > 5,5 e < 7,0 (não é necessária coleta de urina por 24 h) |
| Cálcio | < 300 mg ou < 3,5 a 4,0 mg/kg em homens;<br>< 250 mg ou < 3,5 a 4,0 mg/kg em mulheres |
| Oxalato | < 40 mg |
| Sódio | < 2.000 mg |
| Ácido úrico | < 800 mg em homens; < 750 mg em mulheres |
| Fósforo | < 1.100 mg |
| Citrato | > 320 mg |
| Supersaturação em relação ao oxalato de cálcio | < 5 |
| Supersaturação em relação ao fosfato de cálcio | 0,5 a 2 |
| Supersaturação em relação ao | 0 a 1 |

ácido úrico

A creatinina urinária deve ser medida para garantir a adequação da coleta e deve ser > 15 mg/kg em homens e > 10 mg/kg em mulheres. A supersaturação é a razão do produto de atividade iônica e seu produto de solubilidade.

## Cálculos de cálcio

Como a excreção de cálcio na urina está diretamente correlacionada com a excreção de sódio na urina, a diminuição da ingestão de sódio diminuirá a excreção de cálcio na urina e reduzirá a supersaturação. Pacientes com cálculos de cálcio devem limitar a ingestão diária de sódio a não mais que 2 g/dia[A9] e reduzir a ingestão de proteína animal para 0,8 a 1,0 g/kg/dia.[12]

A ingestão recomendada de cálcio para um homem ou mulher de 19 a 50 anos é de 1.000 mg/dia de cálcio elementar, e vários estudos demonstram a diminuição da formação de cálculos de cálcio quando as pessoas consomem dietas adequadas em cálcio, presumivelmente porque a ingestão adequada de cálcio é necessária para a ligação intestinal do cálcio e do oxalato provenientes da dieta. Produtos lácteos são preferidos aos suplementos de cálcio porque estudos clínicos indicam que as mulheres que fazem uso de suplementos de vitamina D e cálcio apresentam aumento significativo na formação de cálculos.

Pacientes com hipercalciúria persistente frequentemente se beneficiam de diuréticos tiazídicos (p. ex., clortalidona 12,5 a 25 mg/dia), que reduzem o cálcio urinário de maneira direta, bem como reduzem a formação de cálculos recorrentes em cerca de 50%.[13] Os tiazídicos são efetivos apenas se os pacientes restringirem o sódio na dieta. Indapamida (1,25 a 5 mg/dia) pode ser prescrita para pacientes com hipercolesterolemia ou hiperglicemia porque exerce menor efeito sobre esses parâmetros.[14] Se os pacientes desenvolverem hipopotassemia, a ingestão alimentar de potássio deve ser aumentada ou pode ser administrado um suplemento de potássio. O alopurinol deve ser prescrito do mesmo modo que para a gota (300 mg/dia; ver Capítulo 257). O citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia)[15] aumenta a excreção urinária de citrato, liga-se ao cálcio urinário e diminui ainda mais a formação recorrente de cálculos. O citrato de potássio[A10] está disponível como um comprimido em matriz de cera. A coleta de urina de 24 horas pode ser repetida em 1 ou 2 meses para avaliar a resposta ao tratamento.

Pacientes com hiperoxalúria relacionada à dieta devem ser instruídos a limitar ou evitar alimentos com alto teor de oxalato, como cacau, nozes, chá e vegetais de folhas verdes, como espinafre.[15b] Como o cálcio e o oxalato da alimentação se ligam ao intestino, os pacientes devem consumir alimentos ricos nesses minerais junto com alimentos que contenham cálcio. Para pacientes com hiperoxalúria entérica, o tratamento inicialmente é direcionado para o distúrbio subjacente e, em seguida, institui-se terapia para a causa da esteatorreia (ver Capítulo 131). O oxalato dietético deve ser restringido e cálcio e oxalato dietéticos devem ser ingeridos na mesma refeição. Uma dieta pobre em gordura; rica em frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura; rica em grãos, peixes, aves, feijão, sementes e nozes; e que contenha menos doces e menos açúcar adicionado e carne vermelha parece ser uma alternativa razoável para uma dieta de baixo teor de oxalato. A ingestão adicional de líquido e citrato de potássio é frequentemente benéfica. Reloxaliase, que é uma enzima degradadora de oxalato oral e não absorvível, está sendo submetida atualmente em estudos clínicos.

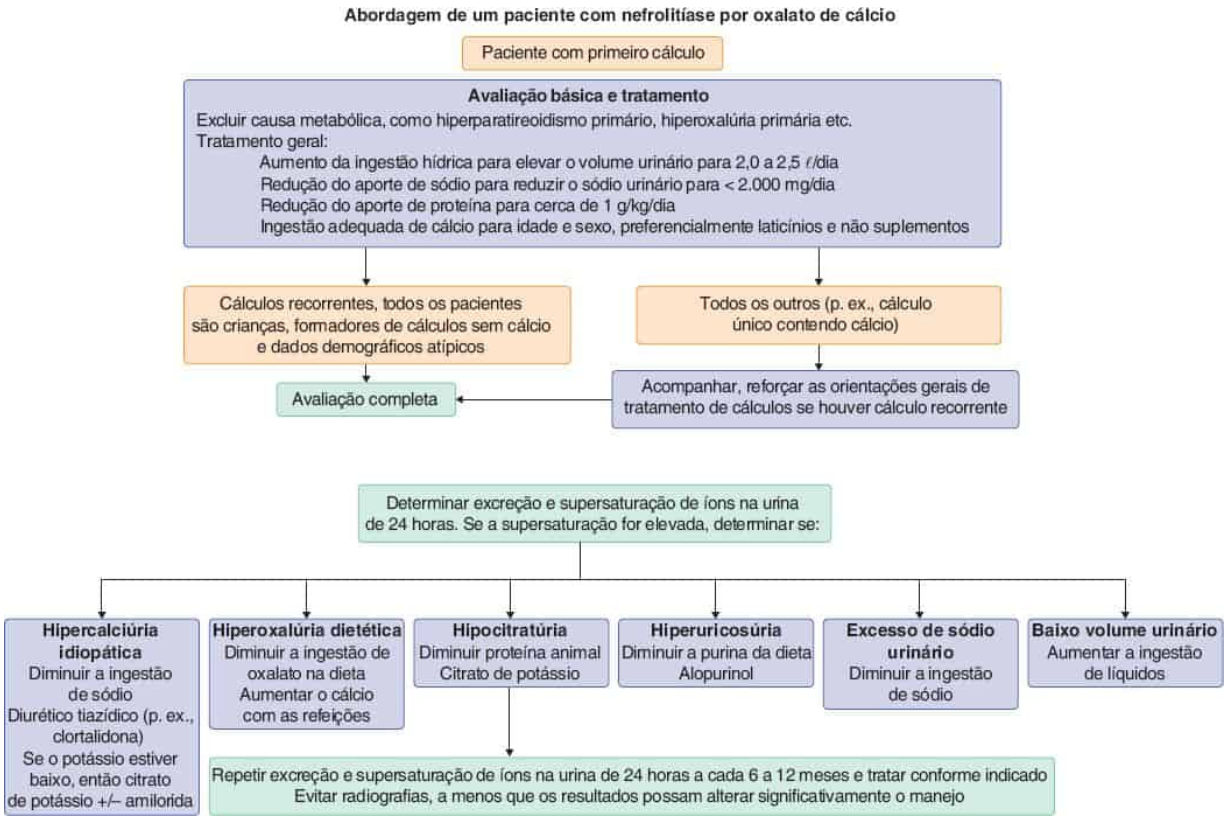


**FIGURA 117.3 Abordagem a um paciente com nefrolitíase por oxalato de cálcio.** Abordagem terapêutica dos pacientes com cálculos renais de oxalato de cálcio.

Em alguns pacientes com hiperoxalúria primária do tipo 1, a piridoxina (vitamina $B_6$) consegue aumentar a atividade enzimática e reduzir a produção de oxalato. Esses pacientes também devem ser tratados com medidas que reduzam a precipitação do oxalato de cálcio, como aumento da ingestão de líquido e citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia). Alguns dados sugerem que estiripentol, um agente anticonvulsivante, consegue inibir a enzima que catalisa a produção hepática de oxalato; esse agente está atualmente sendo submetida a estudos clínicos para o potencial tratamento de hiperoxaluria primária.[15c] Esses pacientes devem ser examinados por nefrologistas porque o tratamento rápido e efetivo pode prevenir a insuficiência renal. O transplante de fígado (ver Capítulo 145) pode ser curativo.

Cálculos de cálcio podem ser encontrados em pacientes com hiperuricosúria. Esses pacientes costumam excretar quantidades excessivas de ácido úrico urinário, mas quantidades normais de cálcio e oxalato urinários. Em comparação com pacientes com cálculos puros de ácido úrico, eles geralmente têm pH urinário mais alto (cerca de 5,5). O mecanismo pelo qual o ácido úrico promove a formação de cálculos de cálcio não está claro. A terapia geralmente consiste em restrição dietética de purinas, aumento da ingestão de líquido e adição de alopurinol (300 mg/dia), se necessário.

Se a moderação da proteína dietética não for bem-sucedida em pacientes com hipocitratúria, administra-se citrato de potássio oral (10 a 40 mEq/dia). Os níveis séricos de potássio e bicarbonato têm de ser monitorados com frequência, especialmente em pacientes com doença renal crônica.

## Cálculos de ácido úrico

Os cálculos de ácido úrico são radiotransparentes e, portanto, são mais frequentemente visualizados com ultrassonografia ou TC. O tratamento de pacientes com cálculos de ácido úrico inicia-se com medidas inespecíficas, como aumento da ingestão de líquido, dieta com baixo teor de purinas e redução da ingestão de proteína animal para aumentar o pH urinário. Idealmente, o pH urinário deve ser elevado para aproximadamente 6,5 a 7,0, um nível que não apenas evita a formação de novos cálculos, mas também pode dissolver os cálculos de ácido úrico existentes sem promover a deposição de fosfato de cálcio. O citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia) pode ser necessário para elevar o pH urinário suficientemente. Se tudo mais falhar, o inibidor da anidrase carbônica acetazolamida (250 a 500 mg/dia) pode ser iniciado para aumentar o pH da urina. Como pode estar presente hiperuricemia concomitante, o alopurinol (100 a 300 mg/dia) pode ser indicado para diminuir o nível de ácido úrico sérico.

## Cálculos de estruvita

Os cálculos de estruvita aumentam rapidamente e atingem grandes dimensões, podendo reaparecer imediatamente se não forem completamente

removidos. O tratamento exige a remoção cirúrgica completa do cálculo, juntamente com a administração de antibióticos a longo prazo apropriados (ver Capítulo 268), selecionados com base em culturas de fragmentos de cálculo retirados da cirurgia. Os antibióticos devem ser continuados em doses completas até que a urina esteja estéril e então continuados com uma dose mais baixa. Culturas de vigilância mensais devem ser realizadas até que a urina permaneça estéril por 3 meses consecutivos. Os antibióticos podem então ser descontinuados prosseguindo-se com culturas de urina de vigilância mensal por mais 1 ano.

## Cálculos de cistina

Os cálculos renais de cistina, que geralmente se desenvolvem na segunda ou na terceira década de vida, são radiopacos e podem aparecer como cálculos coraliformes ou cálculos múltiplos. A doença deve ser suspeitada em qualquer paciente com aparecimento precoce de cálculos, frequentemente nefrolitíase recorrente e história familiar da doença. Embora o achado dos clássicos cristais hexagonais de cistina na urina (ver Figura 106.9 no Capítulo 106) possa sugerir o diagnóstico, qualquer pessoa com suspeita do distúrbio ser submetida à medida quantitativa de cistina em uma amostra de urina de 24 horas.

A meta terapêutica é diminuir a concentração de cistina urinária para valores abaixo dos limites de solubilidade.[15d] Os pacientes são aconselhados a beber água suficiente para manter a cistina excretada na solução. Os pacientes devem moderar a ingestão de laticínios e alimentos ricos em proteínas, que são ricos em metionina, um precursor da cistina. Como a cistina é mais solúvel em pH mais alto, a alcalinização urinária com citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia) pode ser usada para manter o pH urinário entre 6,5 e 7,0. Os agentes quelantes reduzem a concentração de cistina livre por meio da formação de compostos mais solúveis e devem ser prescritos por um especialista em razão da alta incidência de efeitos colaterais.

# PROGNÓSTICO

O índice de recorrência da nefrolitíase por oxalato de cálcio é de cerca de 25% em 5 a 10 anos, e a taxa é mais alta para cistina, ácido úrico e cálculos de estruvita. Pacientes com cálculos renais frequentemente apresentam aumento da calcificação aórtica e diminuição da densidade mineral óssea, apoiando, assim, o conceito de que há desregulação na homeostase do cálcio em pacientes que formam cálculos contendo cálcio. Pacientes com nefrolitíase também correm risco aumentado de cardiopatia isquêmica e acidente vascular encefálico.[16]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 2014;371:1100-1110.

A2. Metzler IS, Smith-Bindman R, Moghadassi M, et al. Emergency department imaging modality effect on surgical management of nephrolithiasis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Urol*. 2017;197:710-714.

A3. Pathan SA, Mitra B, Straney LD, et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1999-2007.

A4. Pickard R, Starr K, MacLennan G, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:341-349.

A5. Meltzer AC, Burrows PK, Wolfson AB, et al. Effect of tamsulosin on passage of symptomatic ureteral stones: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1051-1057.

A6. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:1-11.

A7. Liu XJ, Wen JG, Wan YD, et al. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis*. 2018;46:212-218.

A8. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol*. 2015;67:612-616.

A9. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD007044.

A9b. Bao Y, Tu X, Wei Q. Water for preventing urinary stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2:CD004292.

A10. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010057.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, Enders FT, et al. The changing incidence and presentation of urinary stones over 3 decades. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:291-299.
2. Singh P, Enders FT, Vaughan LE, et al. Stone composition among first-time symptomatic kidney stone formers in the community. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1356-1365.
3. Daga A, Majmundar AJ, Braun DA, et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int*. 2018;93:204-213.

3b. Miller AW, Choy D, Penniston KL, et al. Inhibition of urinary stone disease by a multi-species bacterial network ensures healthy oxalate homeostasis. *Kidney Int*. 2019;96:180-188.

3c. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and

require careful follow-up. *Kidney Int.* 2019;96:1389-1399.

4. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: a practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg*. 2016;36:649-654.
5. Letavernier E, Vandermeersch S, Traxer O, et al. Demographics and characterization of 10,282 Randall plaque-related kidney stones: a new epidemic? *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1-7.
6. Trinchieri A, Montanari E. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation. *Urolithiasis*. 2018;46:167-172.
7. Iqbal MW, Youssef RF, Neisius A, et al. Contemporary management of struvite stones using combined endourologic and medical treatment: predictors of unfavorable clinical outcome. *J Endourol*. 2016;30:771-777.
8. Martell HJ, Wong KA, Martin JF, et al. Associating mutations causing cystinuria with disease severity with the aim of providing precision medicine. *BMC Genomics*. 2017;18:1-18.
9. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: a review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2018;36:699-706.
10. Brisbane W, Bailey MR, Sorensen MD. An overview of kidney stone imaging techniques. *Nat Rev Urol*. 2016;13:654-662.

10b. Rule AD, Lieske JC, Pais VM Jr. Management of kidney stones in 2020. *JAMA.* 2020;323: 1961-1962.

10c. Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis.* 2021;49:1-16.

11. Xu C, Zhang C, Wang XL, et al. Self-fluid management in prevention of kidney stones: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1-9.

12. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, et al. Salt and nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:39-45.
13. Zisman AL. Effectiveness of treatment modalities on kidney stone recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1699-1708.
14. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol*. 2016;29:715-734.
15. Rimer JD, Sakhaee K, Maalouf NM. Citrate therapy for calcium phosphate stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:130-139.
15b. Witting C, Langman CB, Assimos D, et al. Pathophysiology and treatment of enteric hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:487-495.
15c. Wyatt CM, Drüeke TB. Stiripentol for the treatment of primary hyperoxaluria and calcium oxalate nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97:17-19.
15d. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int.* 2021;99:48-58.
16. Peng JP, Zheng H. Kidney stones may increase the risk of coronary heart disease and stroke: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-6.

# 118

# DOENÇAS RENAIS CÍSTICAS

M. AMIN ARNAOUT

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O termo *doenças renais císticas* descreve um grupo heterogêneo de doenças hereditárias e adquiridas caracterizadas por cistos renais unilaterais ou bilaterais.[1] Quando adquiridos isoladamente ou em pequenos números e na ausência de qualquer outra patologia, os cistos renais são denominados *cistos simples* e são encontrados em aproximadamente 50% dos indivíduos com mais de 40 anos, geralmente não são loculados e tendem a se projetar da superfície renal (Figura 118.1). As *doenças renais policísticas* (DRPs), por outro lado, constituem um grupo clinicamente importante de doenças geneticamente mediadas, caracterizadas por cistos renais proeminentes, expansivos e tipicamente bilaterais. As DRPs são classificadas como dominantes, recessivas ou ligadas ao X, com base em seu padrão de herança. DRP autossômica dominante (DRPAD), com uma taxa de prevalência entre 1 em 400 e 1 em 2.000[2] é a doença monogênica mais comum em seres humanos e é responsável por cerca de 8 a 10% de todas as doenças renais em estágio terminal (DRET) nos EUA. DRPAD se desenvolve de maneira dependente da idade e afeta principalmente adultos. A DRP autossômica recessiva (DRPAR), por outro lado, é uma doença infantil relativamente rara que aparece em um em cada 6.000 a 50.000 nascidos vivos. Os cistos renais também são observados em várias outras doenças renais hereditárias raras e em várias DRPs sindrômicas (Tabela 118.1). Coletivamente, as DRPs hereditárias ocorrem, em geral, em ambos os sexos e em todas as raças igualmente, e mais de US$ 1 bilhão são gastos anualmente apenas nos EUA. *Doença renal cística adquirida* refere-se aos múltiplos cistos renais bilaterais que ocorrem em 90% dos pacientes que receberam terapia de substituição renal por 8 anos ou mais. A doença renal cística adquirida está associada a taxas aumentadas de carcinoma de células renais.

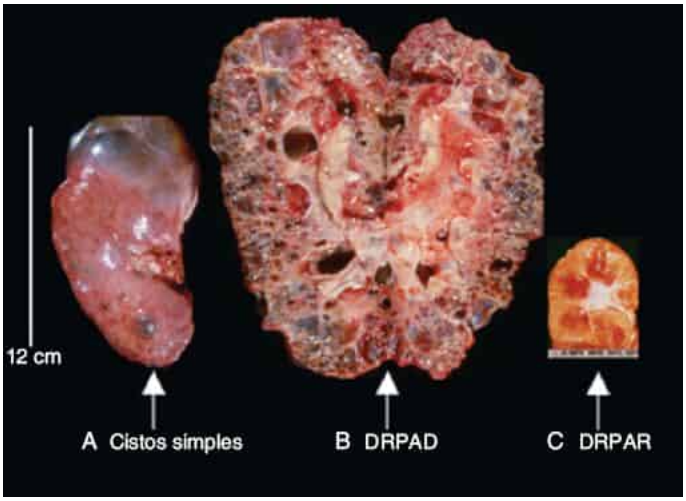


**FIGURA 118.1 Peças cirúrgicas de algumas doenças renais císticas. A.** Fotografia de um rim com vários cistos simples. Os cistos se projetam da superfície de um rim de tamanho normal. **B.** Corte sagital de um rim de um adulto com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Vários cistos macroscópicos resultaram em aumento do rim, mas ainda reniforme (observar as evidências de hemorragia prévia dentro de alguns dos cistos). **C.** Corte sagital de um segmento renal de um recém-nascido com doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR). O rim está aumentado, com numerosos pequenos cistos. (Cortesia de Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.)

## DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

### BIOPATOLOGIA

A DRPAD é uma doença sistêmica caracterizada pela formação de cistos em vários órgãos, incluindo os rins, outros órgãos ductais e o sistema circulatório. Os cistos renais se originam como protuberâncias a partir dos túbulos e podem se originar de qualquer parte do néfron, com até 1% dos néfrons envolvidos. As evaginações se expandem e acabam se separando dos túbulos dos quais se originaram, produzindo cistos (Figura 118.2). O crescimento do cisto é causado pela proliferação das células do revestimento do cisto e pelo acúmulo anormal de líquido que resulta quando a secreção de líquido induzida por cloreto ultrapassa a absorção. A expansão e a fibrose do cisto (induzidas por quimiocinas derivadas do epitélio cístico, citocinas e fatores de crescimento que atraem macrófagos e fibroblastos) causam compressão e obstrução dos túbulos normais não císticos, resultando em dilatação tubular a montante. Os rins aumentam enormemente e a função renal diminui progressivamente.

### Genética

Mutações heterogêneas em *PKD1* e *PKD2* desencadeiam DRPAD e são responsáveis por aproximadamente 80% e 15% dos casos, respectivamente. Mutações em *GANAB* ou *DNAJB11*[2b] são responsáveis por menos de 1% dos casos. Mutações em *GANAB*, que codifica GIIα, causam DRPAD leve e graus variáveis de doença policística hepática. A doença associada a *DNAJB11* é um híbrido fenotípico de DRPAD e doença renal tubulointersticial autossômica dominante (DRTAD), caracterizada por rins císticos de tamanho normal, cistos hepáticos e fibrose progressiva que resulta em DRET de início tardio. Tanto na DRPAD associada a *GANAB* quanto na DRPAD associada a *DNAJB11*, a cistogênese parece ser impulsionada por defeitos na maturação da PC1. Em minoria de casos de DRPAD, nenhuma mutação demonstrável foi encontrada nesses genes, sugerindo, assim, a participação de outros genes.[3]

**Tabela 118.1** **Comparação das características clínicas das doenças renais císticas.**

| DOENÇA | HERANÇA | FREQUÊNCIA | PRODUTO GÊNICO | IDADE DE INÍCIO | ORIGEM DO CISTO |
|---|---|---|---|---|---|
| DRPAD | AD | 1:400 a 1.000 | Policistina-1 (PC1); Policistina-2 (PC2); subunidade alfa da glicosidase II (GIIα); DnaJB11 | 20 e 30 s | Em qualquer lugar (inclusive na cápsula Bowman) |
| DRPAR | AR | 1:10.000 a 40.000 | Fibrocistina/poliductina | Primeiro ano de vida | Néfron distal, ducto coletor |
| DRCA | Não | 90% da DRET em pacientes até 8 anos | Nenhum* | Anos após o início da DRET | Túbulos proximais e distais |
| Cistos simples | Não | 50% em pessoas com mais de 40 anos | Nenhum* | Idade adulta | Qualquer localização (geralmente cortical) |
| NPHP | AR | 1:80.000 | Nefrocistina (NPHP1- | Infância e | DCT medular |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 20) | adolescência | |
| DRTAD-UMOD | AD | Rara | Uromodulina | Adultos | Corticomedular |
| DRTAD-MUC1 | AD | Rara | Mucina-1 | Adultos | Corticomedular |
| DRTAD-REN | AD | Rara | Renina | Infância | Corticomedular |
| DRTAD-HNF1β | AD; espontânea | Rara | HNF1β | Infância ou idade adulta | Corticomedular |
| Rim esponjoso medular | Não | 1:5.000 a 20.000 | Nenhum* | Quarta década de vida | CD medular |
| Esclerose tuberosa | AD | 1:10.000 | Hamartina (TSC1), tuberina (TSC2) | Infância | Alça de Henle, DCT |
| Síndrome VHL | AD | 1:40.000 | Proteína VHL | Terceira década de vida | Néfrons corticais |
| Síndrome orofacial-digital 1 | XD | 1:250.000 | Proteína OFD1 | Infância ou idade adulta | Glomérulos renais |
| | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| DRPHH | AR | Rara | Fosfomanomutase 2 | Infância | Glomérulos renais |
| SBB | AR | 1:65.000 a 160.000 | BBS 1 a 18 | Idade adulta | Cálices renais |

* Sem suscetibilidade genética conhecida.

DRCA = doença renal cística adquirida; AD = autossômica dominante; DRPAD = doença renal policística autossômica dominante; DnaJB11 = DnaJ homólogo subfamília B membro 11; AR = autossômica recessiva; DRPAR = doença renal policística autossômica recessiva; SBB = síndrome de Bardet-Biedl; DC = ducto coletor; SNC = sistema nervoso central; TCD = túbulo contorcido distal; DRET = doença renal em estágio terminal; DRTAD = doença renal tubulointersticial autossômica dominante; UMOD = uromodulina; MUC1, mucina-1; REN = renina; HNF1β = fator nuclear do hepatócito 1β; REM = rim esponjoso medular; DRPHH = doença renal policística com hipoglicemia hiperinsulinêmica; NPHP = nefronoftise; VHL = von Hippel-Lindau; DX = dominante ligada ao X.

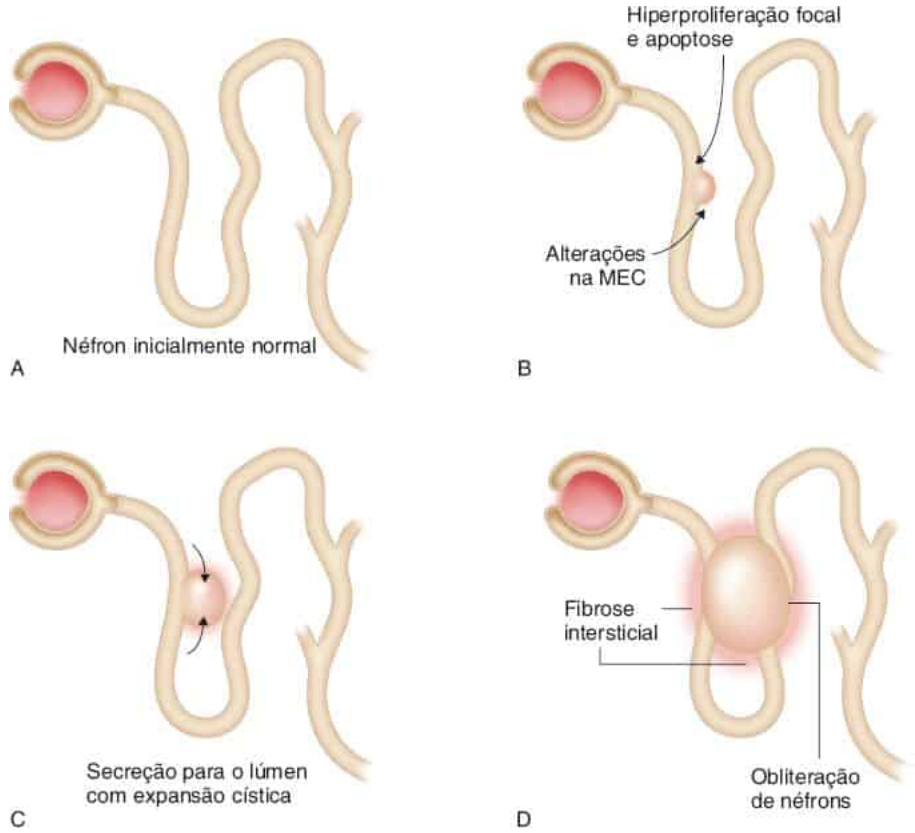


**FIGURA 118.2 A a D. Etapas envolvidas na formação de cistos na doença renal policística autossômica dominante.** Observe que esse processo ocorre centenas ou milhares de vezes durante a história natural da doença. MEC = matriz extracelular.

*PKD1* tem 54 kb de comprimento e está localizado no cromossomo 16p13.3, adjacente ao gene da esclerose tuberosa 2 (*TSC2*). *PKD1* tem 46 éxons, gera um transcrito de 14 kb e codifica uma proteína com 4.302 resíduos

chamada policistina-1 (PC1), o primeiro membro descrito de uma família de proteínas policistinas em expansão. A região 5′ do *PKD1* humano (para o éxon 33) é replicada no mesmo cromossomo, resultando em aproximadamente seis cópias de pseudogenes semelhantes a PKD1, que têm de ser diferenciados do gene *PKD1* na análise mutacional direta. Até o momento, 2.323 mutações foram identificadas em todo o gene (http://pkdb.mayo.edu/), mas especialmente na metade 3′. Mutações na metade 5′ do gene estão associadas a doenças mais graves, com apenas 19% dos pacientes mantendo função renal adequada aos 60 anos (*versus* 40% daqueles com mutações 3′), e é mais provável que eles apresentem aneurismas intracerebrais e ruptura do aneurisma.

O gene *PKD2* de 68 kb está localizado no cromossomo 4q13-23, transcreve 15 éxons e gera um transcrito de 5 kb, que codifica uma proteína de 968 resíduos chamada policistina-2 (PC2). Até o momento, 278 mutações heterogêneas em *PKD2* foram identificadas. O maior número de cistos que ocorrem em uma idade precoce na doença desencadeada por *PKD1* em comparação com a doença de *PKD2* provavelmente é o resultado da maior frequência de mutações na região codificadora mais longa de *PKD1* e de seis pseudogenes semelhantes a *PKD1* que estão envolvidos em rearranjos e conversão de genes baseados em recombinação.

Como os cistos renais se desenvolvem a partir de aproximadamente 1% dos néfrons, a inativação somática do alelo *PKD1* ou *PKD2* normal (modelo de segundo evento somático) foi proposta como o principal mecanismo de iniciação do cisto. Alternativamente, o estado de haploinsuficiência de *PKD1* ou *PKD2* pode produzir amplas flutuações estocásticas nos níveis do produto do gene normal e pode reduzi-lo abaixo de um limiar crítico causador de doença na ausência de um segundo evento somático (modelo de haploinsuficiência). Evidências crescentes parecem apoiar o último modelo. Permanece plausível que a instabilidade genômica associada ao estado haploide *PKD1* ou *PKD2* aumente a probabilidade de segundos eventos somáticos, que contribuem para a progressão da doença ao fornecer aos cistos uma vantagem de crescimento ou sobrevida.

Existem grandes variações no início e na gravidade da DRPAD, mesmo entre os membros afetados da mesma família. Essa variabilidade pode ser consequente a frequência e cronologia variáveis da inativação somática do respectivo alelo normal. A variabilidade no início da doença e a gravidade também podem resultar da herança bilinear dos alelos mutantes *PKD1* e *PKD2* ou pela herança de variantes hipomórficas ou de penetrância incompleta de qualquer um dos genes. O mosaicismo em um genitor no qual a mutação surgiu *de novo* pode resultar em um filho com a doença, enquanto o outro não apresenta a doença, apesar de compartilhar o haplótipo herdado idêntico no *locus PKD*. A herança digênica dos alelos mutantes *PKD1*, *PKHD1*, *TSC2* ou *HNF1B* pode resultar em DRPAD no primeiro ano de vida.

Paradoxalmente, a combinação da inativação condicional das policistinas com a ablação dos cílios (por inativação, por exemplo, dos genes da ciliopatia que codificam o componente cinesina heterotrimérico Kif3a ou o transporte intraflagelar [proteína IFT20]) suprime o crescimento do cisto no rim e no fígado em desenvolvimento e no adulto. É provável que outros *loci* modificadores além dos genes de doenças conhecidos, bem como fatores de risco não genéticos (p. ex., tabagismo, cafeína e hormônios sexuais masculinos) também influenciem a variabilidade da doença.

## Produtos gênicos

*PKD1* codifica a PC1 (policistina 1), que consiste em um grande ectodomínio modular extracelular seguida por um segmento transmembrana de 11 passagens e um curto terminal carboxila citoplasmático (e-Figura 118.1). O ectodomínio PC1 contém múltiplas sequências (*motifs*) funcionais, que também são encontradas em receptores de adesão celular, sugerindo, assim, um papel nas interações célula-célula ou célula-matriz (ou ambos). A clivagem de PC1 em um local proteolítico de receptor acoplado à proteína G proximal à membrana encontrado dentro do domínio de indução de autoproteólise do receptor acoplado à proteína G é necessária para a função normal e resulta em fragmentos N-terminal e C-terminal que permanecem vinculados. PC2 (policistina 2), codificada por *DRP2*, é uma proteína de membrana que atua como um canal iônico permeável ao cálcio, não seletivo, dependente da voltagem, com extremidades aminoterminal e carboxiterminal citoplasmáticas. A policistina 2 é uma glicoproteína integral de membrana, com seis domínios transmembrana, mas ambas as extremidades N- e C-terminais intracitosólicas. Apresenta similaridade topológica e de sequência com o segmento de seis domínios transmembrana do terminal carboxila do PC1. Os domínios super-hélice (*coiled-coil*) nos terminais carboxila da PC1 e da PC2 interagem, facilitando, com isso, a translocação da PC1 para a membrana plasmática e estabilizando a atividade do canal da PC2. A última função é regulada pela caseinoquinase 2 (CK2β), que se liga ao domínio intracelular PLAT de PC1.

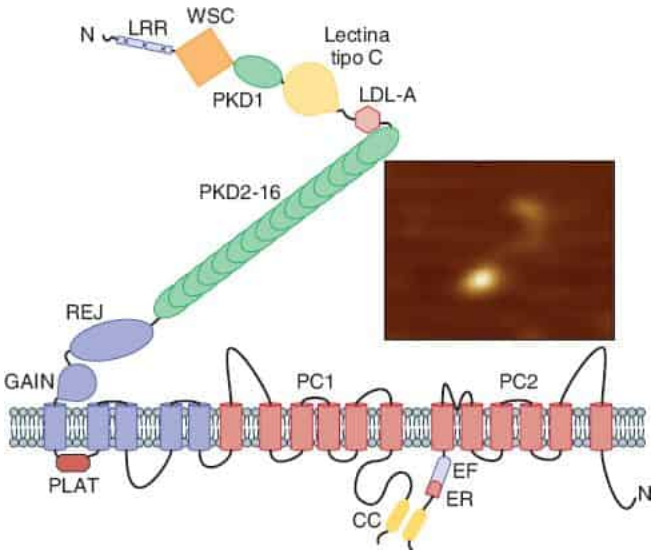


**E-FIGURA 118.1 Desenho esquemático da policistina-1 (PC1) e policistina-2 (PC2) PC1 é uma glicoproteína de múltiplos domínios com 11 segmentos transmembrana (TM), os seis C-terminais dos quais (coloridos em *laranja*) apresentam homologia com os seis segmentos transmembrana de PC2.** Os domínios PC1 apresentam uma região rica em leucina (*leucine-rich repeats*, LRR); parede celular e componente responsivo à tensão na parede (*wall stress component*, WSC); lectina do tipo C; receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL); domínio semelhante a A (LDL-A); domínio semelhante a imunoglobulina (PKD); domínio para *receptor for egg jelly* (REJ); domínio de indução de autoproteólise do receptor de acoplamento da proteína G (GAIN), que contém o sítio proteolítico do receptor acoplado à proteína G (GPS) necessário para a ativação da PC1; e domínio da toxina PC1-lipo-oxigenase-α (PLAT). *Detalhe*: o esquema foi desenhado a partir de imagens de microscopia de força atômica de PC1. A PC1 completa apareceu como duas bolhas de tamanhos desiguais. A menor representa LRR N-terminal, LDL-A, o primeiro domínio PKD e lectina do tipo C, e a maior inclui REJ, GAIN, todos os domínios transmembrana e a cauda citoplasmática. A fita de 35 nm que conecta as duas bolhas provavelmente consiste em domínios PKD em *tandem*. O domínio PC2 inclui um sítio de ligação de cálcio (EF), um sinal de retenção de retículo endoplasmático (ER) e um domínio super-hélice (*coiled-coiled*) (CC) previsto que interage com um domínio CC em PC1.

PC1 e PC2 são amplamente expressas em tecidos, com alguma sobreposição consistente com sua interação direta. A expressão de PC1 é maior no tecido fetal e diminui progressivamente a partir de então, tornando-se principalmente limitada ao ducto coletor no rim adulto normal. A expressão de PC1 é induzida no rim lesionado do adulto. Em comparação, a expressão renal de PC2 é mantida ao longo do desenvolvimento e predomina no ramo ascendente espesso na medula renal e túbulos corticais distais no rim adulto normal. A PC1 é encontrada em vários locais da membrana celular, incluindo cílios primários, junções aderentes, desmossomos e aderências focais, bem como em vesículas intracelulares. PC2 é encontrada nos cílios primários, bem como na membrana basolateral, retículo endoplasmático, centrossomo e fusos mitóticos em células em divisão. Tanto PC1 quanto PC2 são encontradas em vesículas urinárias semelhantes a exossomos.

Estudos experimentais têm sugerido que o desenvolvimento de túbulos renais com altos índices proliferativos seja mais sensível à redução dos níveis de PC1 ou PC2, com a gravidade da doença radicalmente alterada dependendo do tempo de inativação do gene. Embora a inativação de *Pkd1* ou *Pkd2* em camundongos durante a proliferação de epitélio tubular imaturo desencadeie a formação maciça de cistos e morte embrionária ou neonatal, a inativação quando o epitélio renal já se diferenciou em segmentos de néfron reconhecíveis provoca doença leve. A manutenção de índices proliferativos mais elevados no epitélio do néfron distal em relação ao do néfron proximal explicaria a predominância de cistos na néfron distal na DRPAD humana adulta.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

DRPAD provoca manifestações muito variáveis, mesmo em membros da mesma família. As manifestações clínicas da DRPAD associada a *PKD2* são indistinguíveis daquelas da doença associada a *PKD1*. No entanto, a doença associada a *PKD2* é mais leve, com uma idade média de início mais velha – cerca de 75 anos contra 55 anos para a doença associada a *PKD1* – em decorrência do desenvolvimento de menos cistos em uma idade precoce, em vez de uma taxa de crescimento mais lenta do cisto. As mutações *GANAB* estão associadas a doença

renal leve; até agora, nenhuma correlação foi relatada entre o tipo de mutação ou sua posição e a gravidade da doença.

Apesar da penetrância estimada de 100% aos 90 anos, apenas metade dos indivíduos com mutações heterozigotas em *PKD1* ou *PKD2* são diagnosticados clinicamente com DRPAD. Desses pacientes, a maioria se apresenta na terceira ou quarta década de vida com sinais/sintomas atribuíveis à doença cística renal. No entanto, a DRPAD pode se desenvolver em qualquer idade, incluindo o primeiro ano de vida, e pode ter uma apresentação não renal. A renomegalia pode predominar no quadro clínico, com distensão, desconforto ou dor abdominal; entretanto, a renomegalia também pode ser descoberta incidentalmente no exame físico ou após exames radiográficos do abdome.

A noctúria, um dos primeiros sinais de função renal anormal na DRPAD, reflete o comprometimento precoce da concentração urinária devido à ruptura da arquitetura renal pelos cistos. A hematúria é típica, mas a proteinúria é menos proeminente do que em muitas outras doenças renais. Hemorragia do cisto e, às vezes, ruptura, que pode ocorrer espontaneamente ou após traumatismo, manifesta-se como dor aguda e hematúria. A anemia é menos proeminente do que em outras doenças renais, provavelmente devido à secreção relativamente bem preservada de eritropoetina. Cálculos renais (ver Capítulo 117) ocorrem em 20 a 36% dos pacientes, sendo os cálculos de ácido úrico um pouco mais comuns do que os de oxalato de cálcio; os fatores predisponentes incluem estase urinária, retenção de ureia na medula renal, baixo pH urinário, hipocitratúria, hiperoxalúria, hipercalciúria e hipomagnesúria. A infecção recorrente do cisto (ver Capítulo 268), em geral por microrganismos que comumente infectam o sistema urinário, é caracterizada por dor no flanco ou abdominal, febre, calafrios, leucocitose e, ocasionalmente, sepse.

A doença cardiovascular, que é comum na DRPAD, manifesta-se como disfunção diastólica biventricular mesmo em pacientes jovens com pressão arterial e função renal normais, aneurismas dos segmentos torácico e abdominal da aorta e aneurismas cervicocefálico e coronariano. Hipertensão arterial ocorre em aproximadamente 70% dos casos antes que a disfunção renal seja detectada. O desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica em pessoas jovens está associado a um risco quatro vezes maior de DRET e maior morbidade cardiovascular. O risco de pré-eclâmpsia também é maior do que na população em geral.

Aneurisma intracraniano ocorre em 4 a 8% dos pacientes assintomáticos com DRPAD, mas a incidência é maior em pacientes com história familiar de aneurisma intracraniano não rompido (10% de risco) ou rompido (20% de risco) (ver Capítulo 380). Os aneurismas associados a DRPAD tendem a se romper em tamanhos menores e em indivíduos mais jovens – em média, 10 anos mais jovens do que na população em geral. Embora sejam, em geral, clinicamente silenciosos, os aneurismas cerebrais intactos podem se manifestar com sinais/sintomas neurológicos focais e cefaleias. Por outro lado, os aneurismas que se rompem levam à hemorragia subaracnóidea (ver Capítulo 380) e têm apresentações dramáticas que incluem fortes cefaleias, convulsões, alteração sensorial e morte. Os aneurismas da aorta e da artéria coronária também são prevalentes em pacientes com DRPAD, e a frequência de insuficiência aórtica é mais alta.

Embora quase nunca sejam graves o suficiente para causar doença hepática em estágio terminal, cistos hepáticos dependentes da idade ocorrem em 30 a 80% dos pacientes com DRPAD e podem desencadear sinais e sintomas de lesão expansiva, infecção, hemorragia e ruptura.[4] Ingestão de estrogênio e multiparidade nas mulheres são fatores de risco no desenvolvimento de cistos maiores e mais sintomáticos. Os cistos que ocasionalmente se formam em outros órgãos, como pâncreas, baço, cérebro, ovários, epidídimo e próstata, geralmente são assintomáticos. Anormalidades e motilidade defeituosa dos espermatozoides podem ocorrer, mas raramente causam infertilidade masculina. Bronquiectasia (ver Capítulo 84) é três vezes mais comum, hérnias inguinais são mais prevalentes e diverticulose e diverticulite do cólon são mais comuns em pacientes com DRET com DRPAD.

## DIAGNÓSTICO

A renomegalia, que geralmente apresenta-se na terceira ou quarta década de vida com história familiar positiva e manifestações extrarrenais comuns, como hipertensão arterial sistêmica, é achado útil para fazer um diagnóstico presuntivo de DRPAD. Nesses casos, a ultrassonografia (US) renal é frequentemente diagnóstica. Como apenas cerca de 75% dos indivíduos têm história familiar de DRPAD, o rastreamento por US de pais ou avós assintomáticos pode ser necessário para descobrir DRPAD silenciosa com relevância diagnóstica.[4b]

O diagnóstico de DRPAD pode ser realizado em um indivíduo assintomático por meio de US (Figura 118.3A). Tendo em vista o aparecimento comum de cistos simples à medida que as pessoas envelhecem, DRPAD é

diagnosticada se pelo menos três cistos renais (distribuídos em um ou ambos os rins) forem encontrados em indivíduos de 15 a 29 anos (sensibilidade, 0,82; especificidade, 1,0) ou 30 a 39 anos (sensibilidade, 0,96; especificidade, 1,0), se houver pelo menos dois cistos renais em cada rim de indivíduos de 40 a 59 anos (sensibilidade, 1,0; especificidade, 0,99), ou se pelo menos quatro cistos renais forem detectados em cada rim de indivíduos com 60 anos ou mais (sensibilidade, 1,0; especificidade, 1,0). Menos de dois cistos renais em um indivíduo de uma família com DRPAD e portador de genótipo desconhecido com 40 anos ou mais ou a ausência de cistos renais em um indivíduo com 30 a 39 anos é suficiente para descartar a doença, com valores preditivos negativos (VPN) de 100% e 99,3%, respectivamente. Um resultado negativo na US é menos acurado na exclusão de doenças em indivíduos com menos de 30 anos; portanto, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são recomendadas. Quando um parente jovem estiver sendo considerado como potencial doador renal para uma pessoa com DRPAD em estágio terminal, é necessária a realização de TC contrastada tridimensional ou angiografia por ressonância magnética (ARM), porque esses exames conseguem detectar cistos de 3 mm em comparação com a capacidade da US de detectar cistos de 10 mm.

Aneurismas cerebrais estão cada vez mais sendo detectados por RM em pacientes com DRPAD. A angiografia cerebral de quatro vasos continua sendo o padrão-ouro e é frequentemente usada para planejamento cirúrgico.

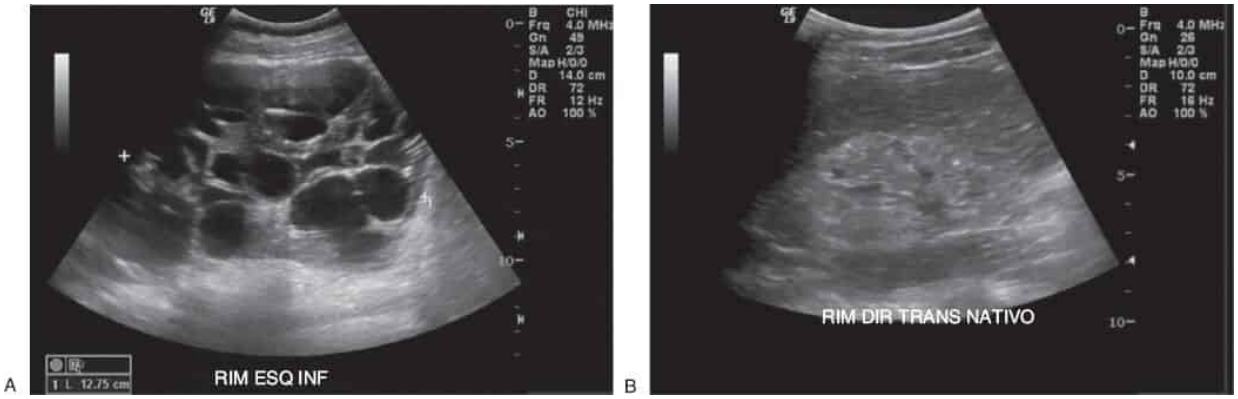


**FIGURA 118.3** **A.** Ultrassonografia (US) do rim de um paciente com doença renal policística autossômica dominante. **B.** US do rim de um paciente com doença renal policística autossômica recessiva. (Cortesia de Dr. Javier M. Romero e Jennifer A. McDowell, Massachusetts General Hospital.)

O diagnóstico baseado em DNA de DRPAD por meio de sequenciamento direto está disponível comercialmente e detecta mutações em mais de 90% dos indivíduos afetados.[5] O sequenciamento do genoma inteiro tem sensibilidade e especificidade muito maiores para o diagnóstico porque é melhor para distinguir o gene *PKD1* de seis pseudogenes semelhantes,[6] também consegue detectar mosaicismo, que representa aproximadamente 10% de casos que não seriam determinados por testagem genética.[6b] A testagem é recomendada quando os resultados do estudo de imagem são ambíguos, em um doador de transplante jovem de uma família com DRPAD quando os resultados dos exames de imagem são negativos ou para facilitar o diagnóstico genético pré-implantação.

## Monitoramento da progressão da doença renal

Apesar da expansão contínua do cisto renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o nível de creatinina sérica geralmente são mantidos dentro da faixa normal em pacientes com DRPAD até a quarta à sexta décadas de vida. Esses marcadores são, portanto, insensíveis para monitorar a progressão da doença, especialmente em pacientes jovens. O fluxo sanguíneo renal reduzido é o indicador prognóstico mais sensível da progressão renal. A estimativa do volume renal total ajustado para a altura a partir de medidas de comprimento, largura e espessura do rim usando RM, TC ou US também consegue monitorar de forma confiável a progressão da doença nos estágios iniciais de DRPAD quando a TFG ainda está na faixa normal. Um volume renal basal de 600 $cm^3$ ou mais é preditivo do desenvolvimento de insuficiência renal com uma acurácia de 75% em um período de acompanhamento de 8 anos. Embora a RM contrastada com gadolínio forneça detalhes excelentes das estruturas renais, a RM sem gadolínio é recomendada para monitorar o volume renal, especialmente em pacientes com

DRPAD e TFG reduzida, devido à preocupação com fibrose sistêmica nefrogênica (ver Capítulo 251) e comprometimento adicional da função renal associado ao uso do gadolínio. O volume renal em pacientes com DRPAD aumenta progressivamente na maioria dos casos, mas em taxas muito diferentes, variando de menos de 1% a mais de 10% ao ano, e a função renal diminui conforme os rins aumentam.[7] Volumes renais maiores que 1.500 mℓ frequentemente estão associados a diminuição da TFG, hematúria macroscópica e, invariavelmente, hipertensão arterial sistêmica.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

As estratégias de manejo visam monitorar as complicações da DRPAD e tratá-las, bem como fornecer aconselhamento.[8] Monitoramento frequente e tratamento efetivo da hipertensão arterial sistêmica (ver Capítulo 70; ver Tabelas 70.5 e 70.7) são essenciais porque os pacientes hipertensos têm aumento anual maior do volume renal, bem como maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda, cardiopatia isquêmica e acidente vascular encefálico, em comparação com pacientes normotensos. As metas do controle da pressão arterial são as mesmas de outros pacientes com doença renal, incluindo a obtenção de pressão arterial (PA) livre de sintomas de 120/80 mmHg ou menos. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) são os medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha em DRPAD, com PA-alvo de 140/90 mmHg ou inferior.[9] No entanto, pacientes hipertensos com DRPAD que sejam jovens (15 a 49 anos), nos estágios 1 ou 2 de doença renal cística e não apresentem diabetes melito ou comorbidades cardiovasculares significativas podem se beneficiar de PA entre 95/60 a 110/75 mmHg, um nível associado a aumento mais lento no volume total do rim, maior declínio do índice de massa ventricular esquerda e maior redução da excreção urinária de albumina, mas sem influenciar a redução da taxa de filtração glomerular. A restrição dietética de sal[A1] também é benéfica no manejo da DRPAD.[10]

O tolvaptana oral (45 a 90 mg de manhã e 15 a 30 mg à tarde, conforme tolerado) retarda o aumento do volume renal total e o declínio da função renal em pacientes com depuração de creatinina normal e em pacientes com doença renal moderada a avançada.[A2,A3] Também pode reduzir a dor nos rins.[A4] O efeito clínico pequeno, mas significativo, pode ser o resultado de proliferação celular reduzida e/ou de efeitos hemodinâmicos intrarrenais diretos. No entanto, tolvaptana também está associada a um aumento de quatro vezes na lesão hepática e não é tolerada por quase 25% dos pacientes.[11]

O tratamento da infecção urinária (ver Capítulo 268) e a prevenção da nefrolitíase (ver Capítulo 117) são iguais aos da população em geral e incluem terapia antimicrobiana padrão e aumento da ingestão de líquido, respectivamente. As infecções de cistos renais e hepáticos são tratadas de maneira ideal com antibióticos lipofílicos que conseguem penetrar no cisto, incluindo ciprofloxacino, trimetoprima, clindamicina e vancomicina. Culturas de sangue ou urina e antibiogramas são usados para orientar a escolha da terapia antibiótica.

A hemorragia e a ruptura do cisto, com dor e hematúria resultantes, geralmente são tratadas de forma conservadora com repouso e analgésicos. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são evitados devido a sua ação antiplaquetária e potencial nefrotoxicidade. As alternativas incluem paracetamol 500 mg a cada 4 horas para dor leve a moderada, não opiáceos como o tramadol 50 mg até a cada 4 horas para dor moderada a intensa e o acréscimo de um opiáceo oral ou transdérmico (ver Tabela 27.4 no Capítulo 27) conforme necessário. Pacientes com rins aumentados devem ser aconselhados a evitar esportes de contato e devem evitar o uso de correias na cintura ou cintos de segurança. Alguns pacientes com cistos muito dolorosos respondem à aspiração do líquido cístico, retirada da parte da parede do cisto ou esclerose induzida por etanol.

A nefrectomia raramente é indicada antes do início da DRET. As terapias de substituição renal, incluindo o transplante renal (ver Capítulo 122), são pelo menos tão efetivas quanto em outras causas de DRET.[12]

O aumento cístico maciço do fígado comumente observado na meia-idade em mulheres com DRPAD torna prudente evitar a ingestão de estrogênio e gestações repetidas. A hepatectomia parcial

tem tido sucesso em melhorar a qualidade de vida em pacientes com aumento maciço do fígado.

O rastreamento por ARM não é recomendado como procedimento de rotina para pacientes assintomáticos sem história familiar de aneurisma cerebral ou hemorragia subaracnóidea, mas é recomendado para pacientes com história pessoal ou familiar positiva[13] e para pacientes que apresentem início de cefaleia grave e sinais ou sintomas relacionados ao sistema nervoso central. Também pode ser considerado em profissões de alto risco, como pilotos de avião, e em pacientes com ansiedade incapacitante. O risco de um paciente com história familiar positiva desenvolver um novo aneurisma após um resultado de ARM inicialmente negativo é de 2,6% em um período de acompanhamento médio de 9,8 anos; portanto, um novo rastreamento a cada 5 a 10 anos em tais casos seria apropriado, especialmente para pacientes com hipertensão arterial sistêmica de início precoce ou história de tabagismo pesado. Pacientes assintomáticos com história familiar positiva de aneurismas cerebrais e resultados positivos de ARM devem ser acompanhados atentamente por um neurocirurgião e monitorados por ARM anual. A decisão de realizar clipagem cirúrgica ou embolização endovascular deve levar em consideração a idade do paciente, as dimensões do aneurisma e sua localização e relato de sangramento cerebral prévio (ver Capítulo 380).

Os pacientes devem ser informados de que seus filhos apresentam 50% de probabilidade de herdar mutação da linhagem germinativa que cause a doença. Os diagnósticos baseados em DNA são mais úteis na identificação da mutação da linhagem germinativa pré-natal ou pré-implantação. À medida que os diagnósticos baseados em DNA se tornam mais amplamente disponíveis e menos caros, e à medida que novas opções de tratamento promissoras são desenvolvidas, o aconselhamento se tornará um componente cada vez mais importante da prevenção.

## Tratamentos experimentais

Os esforços terapêuticos atuais são direcionados para o aumento da proliferação celular do epitélio cístico e a secreção anormal de líquido para os cistos (e-Figura 118.2). O análogo de somatostatina metabolicamente estável octreotida (na dose de 40 mg a cada 28 dias) consegue retardar a expansão dos cistos renais, mas não retarda o declínio da função renal e também está associado a efeitos colaterais substanciais. Os inibidores do complexo[A5] da rapamicina 1, como o sirolimo e o everolimo, não foram benéficos, e o sirolimo não é seguro nem efetivo em pacientes com DRPAD com insuficiência renal. O bosutinibe,[A6] um inibidor oval dual da tirosinoquinase Src/Bcr-Abl, consegue reduzir a taxa de aumento do rim, mas não demonstrou retardar o declínio na filtração glomerular.[A7] Um estudo de fase IIa avaliando tesevatinibe, um inibidor multirreceptor de tirosinoquinase, em DRPAD está em andamento.

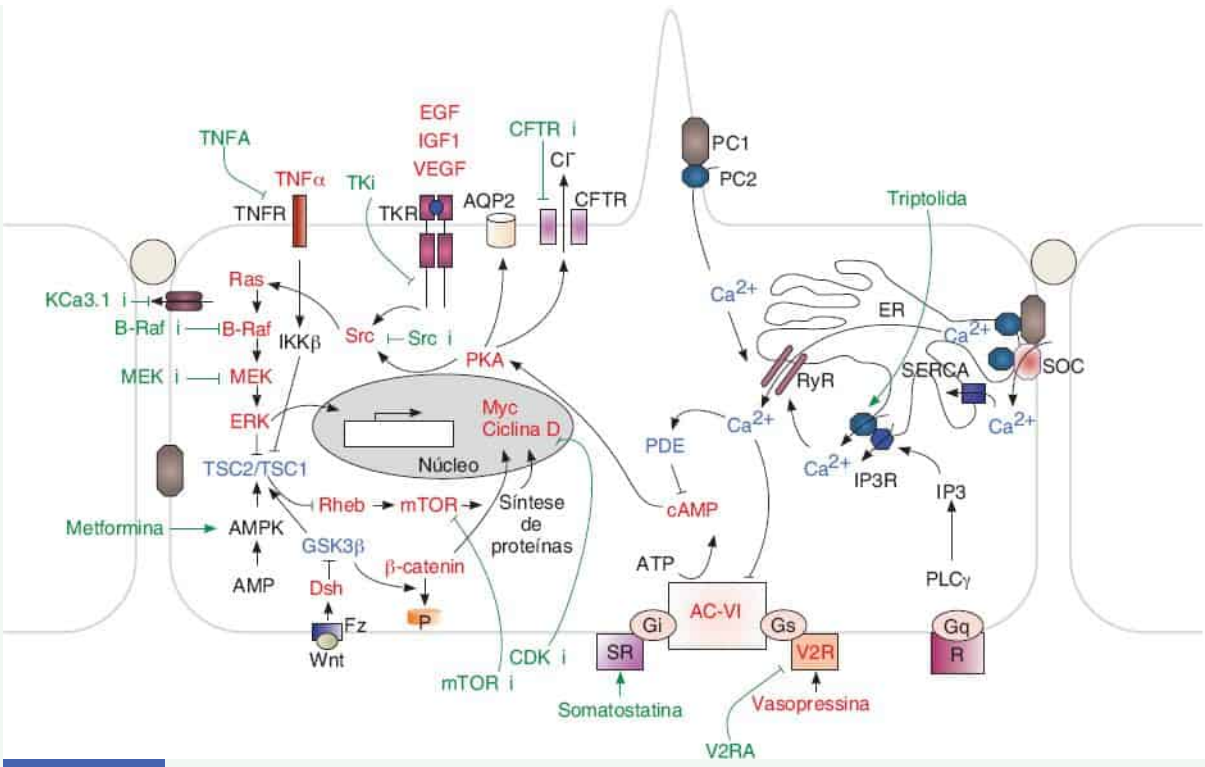


**E-FIGURA 118.2 Vias de sinalização que podem ser suprarreguladas ou infrarreguladas na doença renal policística e locais de intervenções terapêuticas atuais.** As vias de suprarregulação estão em *vermelho*, as vias de infrarregulação estão em *azul* e os alvos de medicamentos estão em *verde*. A policistina-1 (PC1) e a policistina-2 (PC2) medeiam a entrada do cálcio ($Ca^{2+}$) na célula, o que desencadeia a liberação de $Ca^{2+}$ do retículo endoplasmático (ER) via receptor de rianodina (RyR). PC2 interage com PC1 para regular a atividade do canal de $Ca^{2+}$ operado por armazenamento (SOC) e interage com o receptor inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) (IP3R) para regular a liberação de cálcio do ER. A redução do influxo de cálcio mediado por PC1/PC2 aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclico intracelular (cAMP), que estimula, via proteinoquinase A (PKA), cloreto e secreção de água através da membrana luminal por meio do regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (CFTR) e canais de aquaporina-2 sensíveis à vasopressina (AQP2), respectivamente, e ativa a sinalização de quinases de proteínas ativadas por mitogênio/quinases reguladas por sinal extracelular (MAPK/ERK), que também podem ser ativadas pelos receptores de tirosinoquinase mal localizados (TKR). A fosforilação de tuberina por ERK, seu direcionamento inadequado para a membrana plasmática devido à interação defeituosa com PC1, suprarregulação do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) ou infrarregulação de 5'AMP = sinalização de proteinoquinase ativada (AMPK) pode dissociar o complexo tuberina-hamartina, levando à ativação do homólogo Ras enriquecido na proteína de ligação do trifosfato de guanosina do cérebro (Rheb) e alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). A ativação de ERK e mTOR promove a transição G1/S e a proliferação celular via suprarregulação da ciclina D e tradução da proteína, respectivamente. A regulação positiva da sinalização Wnt também ativa o mTOR e a via mitogênica da betacatenina. AC-VI = adenilato ciclase 6, a AC predominante nas células principais do ducto coletor; CDK = proteinoquinase dependente de ciclina; Dsh = desgrenhado; Fz = receptor *frizzled*; Gq R = receptores q acoplados à proteína G; i = inibidor; KCa3.1 = canal de $K^+$ dependente de $Ca^{2+}$ 3.1; P = proteossoma; PDE = fosfodiesterase (PDE 1 nas células principais do ducto coletor); PKA = proteinoquinase A; PLCγ = fosfolipase Cγ; SERCA = bomba de $Ca^{2+}$ do retículo sarcoplasmático; SR = receptor sst2 da somatostatina; TNFA = antagonista do fator de necrose tumoral; TSC = proteínas de esclerose tuberosa hamartina (TSC1) e tuberina (TSC2); V2R = receptor V2 da vasopressina; V2RA = antagonistas do receptor V2 da vasopressina. Adaptada de Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76:149-168.

## PROGNÓSTICO

A evolução da doença renal é mais rápida em homens com hipertensão arterial sistêmica pouco controlada, idade jovem no momento do diagnóstico e mutações (sobretudo truncamentos) em *PKD1*, e quando o volume renal total é maior,[14] o consumo maior de sal, mas não de proteína, está associado a evolução mais rápida da doença.[14b] Cistos renais se desenvolvem mais cedo na doença associada a *PKD1* do que a *PKD2*, mas a taxa de expansão é semelhante, indicando que a diferença básica no fenótipo está na iniciação do cisto, não na expansão. Embora o

fato de um membro da família afetado ter desenvolvido DRET até os 60 anos ser extremamente preditivo de doença PKD1 (valor preditivo positivo, 100%; sensibilidade, 75%), o desenvolvimento de DRET após os 70 anos em um membro da família é altamente preditivo de doença PKD2 (valor preditivo positivo, 95%; sensibilidade, 75%). Aproximadamente 5% de todos os pacientes com DRPAD com aneurismas cerebrais morrem em decorrência de ruptura dos aneurismas.[15, 15b]

## DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

DRPAR é um distúrbio multissistêmico infantil caracterizado por DRP grave e precoce dominada por dilatação dos ductos coletores renais, hipertensão arterial sistêmica, disgenesia da placa ductal biliar em neonatos e fibrose porta em crianças mais velhas.

### BIOPATOLOGIA

A DRPAR foi associada a mutações heterogêneas em um único gene, *PKHD1* (rim policístico e doença hepática 1). Localizado no cromossomo 6q21, *PKHD1* tem 67 éxons e abrange uma região genômica de aproximadamente 470 kb, cujo quadro de leitura aberto mais longo tem 12.222 pares de bases. *PKHD1* codifica uma proteína de membrana tipo I única, fibrocistina/polidutina, composta por 4.074 aminoácidos, com um grande segmento extracelular e um curto terminal carboxila citoplasmático. A função fisiológica precisa da fibrocistina/polidutina no ducto coletor e epitélio do ducto biliar não está clara, mas seus domínios são conhecidos por mediar motilidade celular e invasão, proteína extracelular e ligação de carboidratos e catálise de hidrólise de polissacarídeo. Os transcritos alternativos de *PKHD1* gerados codificam uma proteína de membrana com domínios extracelulares variáveis, bem como formas sem o segmento transmembrana. Mutações homozigotas truncadas em *PKHD1* estão associadas à doença renal perinatal, enquanto pacientes com mutações homozigotas de sentido errado (*missense*) manifestam a doença mais tarde porque ainda há alguma produção de proteína funcional.

Fibrocistina/polidutina é predominantemente expressa nos ductos coletores corticais e medulares e nos ramos ascendentes espessos de Henle. Também é encontrada em menor grau no pâncreas, no fígado e nos pulmões, que também são afetados na DRPAR. Em comum com muitas proteínas cistogênicas, fibrocistina/polidutina é encontrada em corpúsculos basais e cílios apicais primários, sugerindo que seja importante na manutenção da integridade estrutural dos cílios.

A perda da proteína fibrocistina/polidutina infrarregula a PC2. As interações de fibrocistina/polidutina-PC2 regulam o influxo de cálcio mediado por PC2. Foi sugerido que a cistogênese na DRPAD e na DRPAR compartilhem um mecanismo comum, com a variabilidade no fenótipo DRPAR atribuída ao grau de expressão de PC2 entre os pacientes. No entanto, cistos renais podem se originar de qualquer parte do néfron e são separados do néfron propriamente dito na DRPAD, mas eles se originam e permanecem ligados ao néfron distal em DRPAR, sugerindo que vias de sinalização adicionais específicas para cada doença e produto gênico provavelmente expliquem essas diferenças anatômicas.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora a DRPAR possa se manifestar como cistos renais descobertos radiograficamente tanto no pré-natal quanto na idade adulta, geralmente se manifesta como massas abdominais bilaterais e insuficiência renal no primeiro ano de vida. Apresenta uma taxa de mortalidade de 30% devido à hipoplasia pulmonar grave; oligoidrâmnio, presumivelmente ligado à doença renal *in utero*, provavelmente é responsável pela hipoplasia pulmonar. A hipertensão arterial sistêmica é quase universal, tipicamente se desenvolve antes que o comprometimento renal seja evidente e provavelmente acelera o declínio da função renal. Os pacientes apresentam manifestações relacionadas à disfunção tubular renal, incluindo poliúria, enurese, hiponatremia e acidose metabólica hiperclorêmica. Complicações císticas relacionadas a infecção e ruptura também ocorrem, embora a hematúria seja um achado infrequente. A DRET pode levar até 20 anos para se desenvolver e, em casos raros, nunca ocorre.

A fibrose hepática, secundária à dilatação dos ductos biliares intra-hepático e extra-hepático, manifesta-se como colangite ascendente recorrente (ver Capítulo 146) e hipertensão portal com esplenomegalia e varizes esofágicas. Fibrose pancreática raramente é uma preocupação clínica.

## DIAGNÓSTICO

A demonstração por US ou TC abdominal (ver Figura 118.3B) de rins policísticos simetricamente aumentados que se mantêm reniformes (devido à dilatação microcística uniforme dos ductos coletores) e fibrose hepática é suficiente para diagnosticar DRPAR. Ao contrário dos cistos da DRPAD, os cistos da DRPAR tendem a reter suas conexões com o néfron de origem.

Com exceção de um irmão ocasionalmente afetado, com frequência não há achados na história familiar. Distinguir DRPAR de DRPAD, sobretudo em pacientes que se apresentam na infância ou na idade adulta, pode exigir uma biopsia do fígado para documentar fibrose hepática indetectável. A testagem gênica na DRPAR é muito útil, sobretudo em pacientes com doença de início tardio, e auxilia o diagnóstico pré-implantação e pré-natal.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Na ausência de tratamento específico para DRPAR, as metas de manejo se concentram na detecção precoce e no tratamento das complicações de hipertensão arterial sistêmica, infecção urinária ou infecção de cisto, DRET e hipertensão portal. O transplante renal pode ser necessário na segunda infância em pacientes com DRPAR que apresentam doença renal perinatal. O tratamento da hipertensão portal pode exigir transplante de fígado ou desvio (*shunt*) portossistêmico (ver Capítulo 145). O tratamento da hipertensão começa com IECA e bloqueadores do receptor da angiotensina (ver Tabelas 70.5 e 70.7 no Capítulo 70), que geralmente são efetivos. Como em todas as crianças com DRET, a atenção à nutrição e à osteodistrofia renal é fundamental (ver Capítulo 121). Graças ao aprimoramento da sensibilidade da testagem gênica, o aconselhamento genético terá um papel mais ativo na prevenção.

## PROGNÓSTICO

Para pacientes com DRPAR, as maiores taxas de mortalidade ocorrem durante o primeiro ano de vida. Aproximadamente 50 a 80% dos pacientes que sobrevivem a esse período vivem além dos 15 anos.

# NEFRONOFTISE

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Nefronoftise (NPHP) é a causa genética mais comum de DRET na infância e adolescência, sendo responsável por 5 a 15% dos casos de DRET.[16] É uma doença autossômica recessiva causada por mutações em vários genes que codificam nefrocistinas, que são expressas no centrossomo e no corpúsculo basal dos cílios primários, com algumas também localizadas em junções aderentes ou adesões focais em epitélios. Mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas em pelo menos 20 genes conhecidos (*NPHP1* a *NPHP20*) são responsáveis por cerca de 30% dos casos. Variantes infantis, juvenis e adolescentes foram descritas com base na idade mediana de início da DRET. A NPHP infantil é caracterizada por mutações no gene *NPHP2*. Enquanto a forma juvenil causada por mutações em *NPHP1* é a mais comum, a forma adolescente é causada por mutações em *NPHP3*. Como em outras doenças renais genéticas, a taxa de progressão para DRET é determinada, em parte, pelo tipo e pela gravidade do defeito genético.

A nefronoftise é caracterizada histopatologicamente por fibrose intersticial renal, atrofia tubular com espessamento e ruptura da membrana basal e cistos e divertículos renais que são amplamente restritos às alças de Henle e túbulos distais nas junções corticomedulares. O tamanho do rim é geralmente normal ou reduzido, exceto na rara variante infantil que leva à DRET aos 3 anos. A expressão dos genes NPHP em locais extrarrenais é responsável pelas anormalidades retinais, neurais, hepáticas e esqueléticas associadas. Cada um dos genes *NPHP* está associado a um fenótipo um pouco diferente, embora alguns compartilhem fenótipos comuns, explicados por interações proteína-proteína entre duas ou mais nefrocistinas. As síndromes cerebelo-oculorrenais associadas à NPHP incluem, às vezes, retinite pigmentosa de início precoce quando a síndrome é causada por mutações em *NPHP5* e *NPHP6*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais/sintomas iniciais incluem poliúria, retardo do crescimento e anemia. Poliúria ocorre precocemente, devido à capacidade reduzida de concentração urinária e à perda de sal. A diminuição da taxa de crescimento está relacionada à desidratação crônica, e o retardo do crescimento e a anemia ocorrem com o início da DRET. A pressão arterial está normal e não há edema antes do início da insuficiência renal. Hematúria e proteinúria não ocorrem ou são mínimas. Pacientes com mutações em genes *NPHP* específicos também podem apresentar defeitos oculares, apraxia oculomotora, amaurose congênita, retinite pigmentosa, anomalias neurais, ataxia cerebelar, convulsões, fibrose hepática, defeitos esqueléticos, escoliose, fenda palatina e *situs inversus*.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da suspeita clínica do distúrbio em uma criança ou adolescente que se apresenta com DRET e manifestações extrarrenais, como movimentos oculares anormais, retardo mental e polidactilia. O diagnóstico diferencial inclui displasia renal, DRPAD de início precoce, obstrução do sistema urinário e DRPAR. US abdominal, RM (sem gadolínio), eletrorretinografia e avaliações neurológicas e oftalmológicas completas devem avaliar as condições renal, hepática, retiniana e neurológica do paciente. A US renal mostrando perda de diferenciação corticomedular, aumento da ecogenicidade do parênquima e, ocasionalmente, pequenos cistos medulares ou corticomedulares em rins de tamanho normal ou moderadamente pequenos é muito sugestiva de NPHP juvenil em uma criança com uremia grave. Testagem genética é necessária para o diagnóstico conclusivo. Uma biopsia renal mostrando evidências de nefrite tubulointersticial crônica pode ser necessária para confirmar o diagnóstico se não for possível fazer testagem genética.

### PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O tratamento é sobretudo de suporte, com foco na insuficiência renal progressiva e na necessidade de diálise e transplante. Testagem genética pré-natal em famílias com diagnóstico genético de NPHP é uma abordagem sensata. A testagem baseada no DNA é mais útil na identificação da mutação na linhagem germinativa pré-natal ou pré-implantação.

## DOENÇA RENAL TUBULOINTERSTICIAL AUTOSSÔMICA DOMINANTE (DOENÇA RENAL CÍSTICA MEDULAR)

A DRTAD constitui um grupo de doenças genéticas caracterizadas por herança autossômica dominante, cistos medulares e perda lentamente progressiva da função renal começando na adolescência.[17] É mais rara do que a NPHP autossômica recessiva, com a qual compartilha várias características histológicas, incluindo desintegração da membrana basal tubular, formação de cisto tubular e inflamação e fibrose tubulointersticiais.

Mutações em quatro genes – uromodulina (*UMOD*, *MCKD2*), mucina-1 (*MUC1*, *MCKD1*), renina (*REN*) e *HNF1B* – causam DRTAD. *UMOD* no cromossomo 16p12 codifica uma proteína não ciliar de 85 kDa, uromodulina, que é expressa no lado luminal do epitélio renal no ramo ascendente espesso da alça de Henle e túbulos contorcidos distais iniciais. A doença renal da uromodulina (também conhecida como nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar do tipo 1, doença de armazenamento de uromodulina e doença renal glomerulocística) é o subtipo mais comum, sendo responsável pela maioria dos casos de DRTAD. Mutações na uromodulina prejudicam o movimento do transportador de Na-K-2Cl sensível à furosemida para a membrana apical do ramo ascendente espesso, causando perda leve de sódio e contração de volume, com aumento secundário na reabsorção de urato do túbulo proximal e hiperuricemia. O acúmulo intracelular da proteína mutante causa a morte das células tubulares. Os pacientes afetados não apresentam aumento da incidência de infecções urinárias ou cálculos renais. *MUC1* no cromossomo 1q21 codifica mucina-1, uma proteína transmembrana expressa no néfron distal, nos sistemas digestório e respiratório e na pele, sem função conhecida. O fenótipo DRTAD-MUC1, que é limitado ao rim, é responsável por aproximadamente 30% da DRTAD. Gota e hiperuricemia ocorrem tardiamente, sendo secundárias à perda da função renal.

Mutações em *REN*, que codifica renina no cromossomo 1q32.1, são causas mais raras de DRTAD. As manifestações clínicas e laboratoriais se assemelham a outros estados hiporreninêmicos. A anemia, causada pela

diminuição dos níveis de angiotensina, precede o desenvolvimento da doença renal crônica. A hiperuricemia se desenvolve precocemente, provavelmente devido à hipotensão relativa e ao aumento da absorção proximal de ácido úrico. O acúmulo da renina anormal leva à morte das células tubulares e à doença renal crônica.

A nefropatia *HNF1B* é resultante de mutações no gene que codifica o fator de transcrição amplamente expresso fator nuclear do hepatócito 1 beta (HNF1β), que está localizado no cromossomo 17q12 e que medeia o desenvolvimento de vários tecidos, incluindo rim, fígado, pâncreas e sistema genital. Essa doença renal cística pode ser acompanhada por manifestações renais e extrarrenais variáveis (ver Tabela 118.1). A função renal pode ser normal ou declinar para DRET. Nem o tipo nem a posição da mutação se correlacionam com a gravidade da doença.

Cistos corticomedulares, que são encontrados na maioria dos pacientes adultos, nem sempre podem ser reconhecidos na US ou na TC, porque tendem a ser muito pequenos. Um diagnóstico presuntivo é baseado em história familiar sólida e sedimento urinário com proteinúria mínima. A análise mutacional é necessária para fazer um diagnóstico definitivo.

Com exceção do tratamento de hiperuricemia e gota, quando existentes (ver Capítulo 257), o manejo da insuficiência pancreática (na DRTAD-HNF1β) e de pressão arterial baixa e hiperpotassemia (na DRTAD-REN) é semelhante ao dos pacientes com NPHP.

## RIM ESPONJOSO MEDULAR

Rim esponjoso medular, que é um distúrbio raro de patogênese desconhecida, é caracterizado por dilatações dos ductos coletores internos e papilares adquiridas congenitamente, hipercalciúria e discreto defeito da concentração e da acidificação da urina devido à disfunção tubular.[18] O rim esponjoso medular geralmente não é hereditário, mas herança autossômica dominante já foi descrita em várias famílias. Os pacientes apresentam hematúria microscópica ou macroscópica e cálculos renais recorrentes, geralmente até a segunda ou a terceira década de vida. O rim esponjoso medular também pode ser um achado incidental em uma urografia excretora que mostra o acúmulo característico de material de contraste nos ductos coletores císticos. DRET é incomum e o prognóstico a longo prazo é excelente.

## OUTRAS SÍNDROMES CÍSTICAS HERDADAS

A síndrome de Bardet-Biedl (BBS) é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por perda de visão; obesidade; hipertensão arterial sistêmica; distrofia das mãos, dos rins e da genitália masculina; atraso no desenvolvimento de habilidades motoras; e problemas comportamentais. Já foram identificadas mutações em pelo menos 14 genes BBS envolvidos na manutenção e na função dos cílios. Cerca de 45% dos casos resultam de mutações no *BBS1* ou *BBS10*, mas em cerca de 25% dos casos, o gene defeituoso ainda não foi identificado. Cistos caliciais e baqueteamento calicial predominam na lesão renal e são mais bem diagnosticados por urografia excretora em vez de US. O comprometimento renal é frequente e uma importante causa de morte.

A síndrome orofaciodigital é uma rara ciliopatia do neurodesenvolvimento caracterizada por malformações do cérebro, da face, da cavidade bucal e dos dedos. É herdada em um padrão dominante ligado ao X e é causado por defeitos no gene *OFD1*, que codifica a proteína OFD1 expressa no centrossomo e no corpúsculo basal dos cílios primários, mas tem função indeterminada. Cistos renais (principalmente glomerulares) são encontrados em até 50% dos pacientes, todos do sexo feminino; homens portadores da mutação morrem *in utero*. DRET foi descrita em meninas e mulheres afetadas com idades entre 11 e 72 anos.

A doença renal policística com hipoglicemia hiperinsulinêmica é causada por mutações bialélicas no *PMM2*, que codifica a fosfomanomutase 2, uma isomerase envolvida na síntese de dolicol-P-oligossacarídeos. A doença renal policística com hipoglicemia hiperinsulinêmica (DRPHH) se apresenta na primeira infância com convulsões hipoglicêmicas devido a secreção alterada de insulina, rins glomerulocísticos aumentados de tamanho e ocasionais cistos hepáticos. A gravidade da doença renal cística é variável, com poucos pacientes progredindo para DRET.[19]

Formação de cisto renal autossômico dominante também é observada na esclerose tuberosa e na síndrome de von Hippel-Lindau (ver Capítulo 389). Na esclerose tuberosa, a formação de cistos está comumente associada à hipertensão arterial sistêmica; esse distúrbio pode se assemelhar a DRPAD e está associado a uma incidência de cerca de 5% de carcinoma de células renais. Na síndrome de von Hippel-Lindau, a formação de cistos também

pode levar a características de DRPAD; mais importante, a síndrome está associada a uma incidência de 25% de carcinoma de células renais.

## DOENÇA RENAL CÍSTICA ADQUIRIDA

A doença renal cística adquirida é, em grande parte, confinada à população com DRET em diálise (ver Capítulo 122). Os cistos surgem de dilatações dos túbulos proximais e distais em rins pequenos em estágio terminal, independentemente da causa, do modo de diálise ou da existência transplante renal funcional. Os fatores de risco identificáveis incluem duração da DRET, idade avançada, sexo masculino, ser afrodescendente e hipopotassemia crônica.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A doença renal cística adquirida é, em geral, assintomática, mas ocasionalmente leva a rins aumentados com desconforto e dor abdominais associados. A hemorragia do cisto, que é mais comum do que a infecção do cisto, manifesta-se com dor no flanco, anemia ou hematúria. A complicação mais significativa da doença renal cística adquirida é a conversão maligna de cistos em carcinoma de células renais (ver Capítulo 187). Os carcinomas comumente se manifestam inicialmente como hematúria e são 2 a 200 vezes mais comuns em pacientes com doença renal cística adquirida do que na população geral em diálise.

A doença renal cística adquirida é diagnosticada por US ou TC que demonstra cistos renais múltiplos e bilaterais em um paciente com insuficiência renal crônica ou DRET preexistente. Ao contrário da DRPAD e da DRPAR, os rins geralmente não estão aumentados e não há história familiar de DRP. TC ou RM renal é preferível para detectar cistos em rins pequenos e avaliar se existe conversão maligna.

### PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Não existem estratégias para prevenir o aparecimento ou retardar a expansão dos cistos renais em pacientes em hemodiálise, mas os cistos podem se estabilizar ou regredir após o transplante renal bem-sucedido. Hematúria nova ou franca levanta a preocupação do carcinoma de células renais (ver Capítulo 187), que deve ser avaliado por meio de US e TC contrastada. Qualquer evidência de formação de septos, material sólido ou realce por contraste dentro de um cisto levanta a suspeita de carcinoma e justifica a consideração de nefrectomia.

### PROGNÓSTICO

A doença renal cística adquirida assintomática não afeta a sobrevida. A incidência de carcinoma de células renais em pacientes com doença renal cística adquirida é de aproximadamente 0,18% ao ano. Embora metástase seja menos comum no momento do diagnóstico em pacientes com doença renal cística adquirida do que em outros pacientes com carcinoma de células renais, as taxas de mortalidade em 5 anos são mais altas, provavelmente relacionadas à coexistência quase invariável de DRET.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371:2255-2266.

A2. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:803-811.

A3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1930-1942.

A4. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:210-219.

A5. Myint TM, Rangan GK, Webster AC. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19:217-226.
A6. Ruggenenti P, Gentile G, Perico N, et al. Effect of sirolimus on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 3b-4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:785-794.
A7. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, et al. Bosutinib versus placebo for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3404-3413.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwatra S, Krishnappa V, Mhanna C, et al. Cystic diseases of childhood: a review. *Urology*. 2017;110:184-191.
2. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): a meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS ONE*. 2018;13:1-20.
2b. Huynh VT, Audrézet MP, Sayer JA, et al. Clinical spectrum, prognosis and estimated prevalence of DNAJB11-kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98:476-487.
3. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:13-23.
4. Neijenhuis MK, Kievit W, Verheesen SM, et al. Impact of liver volume on polycystic liver disease-related symptoms and quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:81-88.
4b. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019;393:919-935.
5. Mallawaarachchi AC, Hort Y, Cowley MJ, et al. Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:1584-1590.
6. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int*. 2018;94:363-371.
6b. Hopp K, Cornec-Le Gall E, Senum SR, et al. Detection and characterization of mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97:370-382.
7. McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM, et al. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the ADPKD outcomes model. *BMC Nephrol*. 2018;19:1-12.
8. Harris T, Sandford R, de Coninck B, et al. European ADPKD Forum multidisciplinary position statement on autosomal dominant polycystic kidney disease care: European ADPKD Forum and Multispecialist Roundtable participants. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:563-573.
9. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015;88:17-27.
10. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91:493-500.
11. Blair HA. Tolvaptan: a review in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Drugs*. 2019;79:303-313.

12. Dupont V, Kanagaratnam L, Sigogne M, et al. Outcome of polycystic kidney disease patients on peritoneal dialysis: systematic review of literature and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13:1-12.
13. Zhou Z, Xu Y, Delcourt C, et al. Is regular screening for intracranial aneurysm necessary in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease? A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44:75-82.
14. Xue C, Zhou C, Mei C. Total kidney volume: the most valuable predictor of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2018;93:540-542.
14b. Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, et al. Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98:989-998.
15. Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. *Front Pediatr.* 2017;5:1-13.
15b. Wicher D, Obrycki Ł, Jankowska I. Autosomal recessive polycystic kidney disease-the clinical aspects and diagnostic challenges. *J Pediatr Genet.* 2021;10:1-8.
16. König J, Kranz B, König S, et al. Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1974-1983.
17. Bleyer AJ, Kidd K, Zivna M, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:86-93.
18. Evan AP, Worcester EM, Williams JC Jr, et al. Biopsy proven medullary sponge kidney: clinical findings, histopathology, and role of osteogenesis in stone and plaque formation. *Anat Rec (Hoboken)*. 2015;298:865-877.
19. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2529-2539.

**Ao confirmar o diagnóstico de doença renal policística autossômica dominante em um paciente adulto com história familiar positiva, qual das seguintes alternativas é necessária?**

- A. Ultrassonografia.
- B. Análise mutacional genética do paciente.
- C. Análise mutacional genética do paciente e de pelo menos dois membros da família (um deles com a doença).
- D. RM para determinar o volume total do cisto.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Os fatores de risco para a progressão da doença renal policística autossômica dominante incluem:**

- A. Sexo masculino.

- B. Aparecimento precoce da hipertensão arterial.
- C. Proteinúria.
- D. Volume total do rim ajustado pela altura maior que 600 mℓ/m.
- E. Todas as alternativas superiores.

Concluir questão

# 119

# NEFROPATIAS HEREDITÁRIAS E ANORMALIDADES DO DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA URINÁRIO

LISA M. GUAY-WOODFORD

## NEFROPATIAS HEREDITÁRIAS

O túbulo proximal é responsável por reabsorver a maior parte de glicose, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, bicarbonato e proteínas de baixo peso molecular filtrados. A alça de Henle e o néfron distal reabsorvem aproximadamente 30% do cloreto de sódio filtrado e 50% dos cátions divalentes filtrados. O ducto coletor, sob o controle regulatório da aldosterona, refina a reabsorção de sódio e secreta íons hidrogênio e potássio. No ducto coletor terminal, o hormônio antidiurético regula a reabsorção de água e a concentração urinária.

Os distúrbios tubulares renais hereditários são um grupo de condições em que a reabsorção tubular renal normal de íons, solutos orgânicos e água (ver Capítulo 108) é interrompida em razão de defeitos em genes únicos.[1,1b] Esses defeitos podem ser categorizados pelo segmento do néfron afetado (Tabela 119.1).

### Distúrbios da função do túbulo proximal

### CISTINÚRIA

A cistinúria é caracterizada por reabsorção tubular proximal defeituosa de cistina e aminoácidos dibásicos, que resultam em aumento da excreção de cistina e risco de formação de cálculos urinários contendo cistina (ver Capítulo 117).[2] Esse traço autossômico recessivo tem uma prevalência estimada de 1 em 7.000 indivíduos. Dois genes de cistinúria já foram identificados: *SLC7A9*, que codifica o próprio canal de transporte luminal; e *SLC3A1*, que codifica a subunidade reguladora do transportador. Vários grandes estudos indicam que as mutações em *SLC3A1* são mais comuns do que as mutações em *SLC7A9*. Mutações em *SLC3A1* causam cistinúria do tipo A, mutações em *SLC7A9* causam cistinúria do tipo B e mutações em ambos os genes (heterozigotos compostos) causam cistinúria do tipo AB.

Embora a gravidade da doença seja semelhante em todos os tipos de cistinúria, a apresentação clínica pode ser bastante variável e o início da doença pode ocorrer desde a infância até a sétima década de vida. Os cálculos de cistina são radiopacos e frequentemente formam o nicho para cálculos secundários de oxalato de cálcio. Os sintomas incluem cólica renal, que pode estar associada a obstrução e/ou infecção do sistema urinário. As crianças afetadas podem ser identificadas pelos níveis elevados de cistina urinária, mas o exame deve ser realizado após o transporte tubular estar totalmente amadurecido (aos 2 anos). Testagem genética está disponível, mas não é realizada rotineiramente; portanto, o diagnóstico é estabelecido principalmente pela análise do cálculo e/ou análise quantitativa da urina de 24 horas.

**Tabela 119.1 Nefropatias hereditárias por segmento do néfron.**

| SEGMENTO DO NÉFRON | DISTÚRBIO | HERANÇA | PRICIPAIS CARACTERÍSTICAS RENAIS |
|---|---|---|---|
| **TÚBULO PROXIMAL** | | | |
| | Glicosúria renal | AR | Glicosúria isolada |
| | Acidose tubular renal proximal | AR | Acidose hiperclorêmica, hipopotassêmica, metabólica |
| | Deficiência de anidrase carbônica II | AR | Acidose tubular renal proximal e distal mista |
| | Doença de Hartnup | AR | Aminoacidúria neutra |
| | Lisinúria com intolerância a proteínas | AR | Intolerância à proteína, aminoacidúria básica |
| | Cistinúria | AR | Tipo A: cálculos urinários<br>Tipo B: cálculos urinários |
| | Cistinose | AR | Infantil: síndrome de Fanconi renal<br>Início tardio: síndrome de Fanconi renal |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Não nefropática: síndrome de Fanconi renal |
| | Raquitismo hipofosfatêmico | Ligada ao X<br>AD<br>AR | Perda de fosfato renal, hipofosfatemia<br>Perda de fosfato renal, hipofosfatemia<br>Perda de fosfato renal, hipofosfatemia |
| | Doença de Dent | Ligada ao X | Doença de Dent 1: nefrocalcinose, cálculos urinários; proteinúria de baixo peso molecular<br>Doença de Dent 2: nefrocalcinose, cálculos urinários; proteinúria de baixo peso molecular |
| | Síndrome de Lowe | Ligada ao X | Síndrome de Fanconi renal |
| | Intolerância hereditária à frutose | AR | Síndrome de Fanconi renal |
| | Tirosinemia do tipo I | AR | Síndrome de Fanconi renal |
| | Doença de Wilson | AR | Síndrome de Fanconi renal |
| | Síndrome de Bickel-Fanconi | AR | Síndrome de Fanconi renal com glicogenose hepatorrenal |
| | Hipouricemia renal | AR | Hipouricemia, nefrolitíase e insuficiência renal aguda induzida por exercício |
| **ALÇA DE HENLE** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Síndrome de Bartter | AR | Tipo 1: alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica<br>Tipo 2: alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica<br>Tipo 3: alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica<br>Tipo 4: alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica |
| | | AD | Tipo 5: alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica |
| **TÚBULO DISTAL** | | | |
| | Síndrome de Gitelman | AR | Alcalose hipopotassêmica, hipoclorêmica, metabólica |
| | Hipomagnesemia familiar com hipercalciúria | AR | Grave perda renal de magnésio e cálcio |
| | Hipomagnesemia isolada | AD | Perda renal de magnésio |
| | Síndrome SeSAME (síndrome EAST) | AR | Hipopotassemia, alcalose metabólica e hipomagnesemia |
| **DUCTO COLETOR** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Síndrome de Liddle | AD | Hipertensão arterial sistêmica com renina baixa |
| | Hiperaldosteronismo corrigido por glicocorticoide | AD | Hipertensão arterial sistêmica com hiporreninemia |
| | Excesso aparente de mineralocorticoide | AR | Hipertensão arterial sistêmica com hiporreninemia |
| | Pseudo-hipoaldosteronismo, tipo 1 | AR<br>AD | AR: acidose hiponatrêmica, hipopotassêmica, metabólica<br>AD: acidose hiponatrêmica, hipopotassêmica, metabólica |
| | Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon) | AD | Hipertensão arterial sistêmica com hiporreninemia e hiperpotassemia |
| | Acidose tubular renal distal | AR<br>AD | AR: acidose hiperclorêmica, hipopotassêmica, metabólica<br>AD: acidose hiperclorêmica, hipopotassêmica, metabólica |
| | Deficiência de anidrase II carbônica | AR | Acidose tubular renal proximal e distal mista |
| | Diabetes insípido nefrogênico | Ligada ao X<br>AR e AD | Ligado ao X: defeito de concentração urinária<br>AR e AD: defeito da concentração urinária |

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; SeSAME = convulsões, surdez neurossensorial, ataxia, déficit intelectual (retardo mental) e desequilíbrios eletrolíticos.

O tratamento conservador com alto volume de urina e alcalinização urinária é suficiente para muitos pacientes com cistinúria.[2b] No entanto, a formação recorrente de cálculos pode causar danos renais e justifica o tratamento com agentes contendo tiol, como D-penicilamina (dose pediátrica, 20 a 40 mg/kg/dia em quatro doses divididas; dose de adulto, 0,5 a 2 g/dia em 4 doses divididas); alfamercaptopropionilglicina (dose pediátrica, 10 a 15 mg/kg/dia em três doses divididas; dose para adultos, 0,8 a 1,2 g/dia em três doses divididas); ou captopril (dose pediátrica, 12,5 mg/kg/dia em duas doses divididas; dose para adultos, 50 mg, 3 vezes/dia) para formar dissulfitos mistos solúveis com cistina e para manter a concentração de cistina urinária livre abaixo de 250 mg/ℓ.

## CISTINOSE

A cistinose é a causa hereditária de síndrome de Fanconi renal mais comum. Também afeta olhos, músculos, sistema nervoso central, pulmões e vários órgãos endócrinos. Esse distúrbio autossômico recessivo é causado por mutações no gene *CTNS*, que codifica a cistinosina, um transportador lisossômico de cistina. Defeitos neste transportador levam ao acúmulo de cristais de cistina intralisossômicos e destruição celular generalizada.

Três apresentações clínicas já foram descritas.[3] A mais grave é a cistinose infantil (clássica), que se manifesta no primeiro ano de vida com acidose tubular renal, retardo do crescimento e evidências de síndrome de Fanconi renal, incluindo aminoacidúria, glicosúria, fosfatúria e proteinúria de baixo peso molecular. O dano renal progressivo resulta tipicamente em doença renal em estágio terminal (DRET) na infância. Uma forma menos grave e de início tardio (juvenil ou intermediária) causa disfunção renal na adolescência e envolve depósitos de cistina na córnea. Na forma mais leve, uma forma ocular não nefropática, os pacientes apresentam fotofobia, mas não têm distúrbios renais.

A base da terapia da cistinose é a cisteamina oral (dose: 60 a 90 mg/kg/dia ou 1,35 a 1,90 g/m$^2$/dia, dividida a cada 6 horas), um aminotiol que pode reduzir o conteúdo de cistina intracelular em 90%. Em pacientes bem tratados, a cisteamina retarda o declínio funcional renal, promove o crescimento, previne o hipotireoidismo e reduz o conteúdo de cistina muscular. Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado imediato são essenciais para prevenir ou retardar significativamente as complicações da cistinose. Em um estudo randomizado, a dosagem 2 vezes/dia com bitartarato de cisteamina de liberação tardia (em aproximadamente 70% da dose usual do paciente) foi tão eficaz quanto a cisteamina para reduzir os níveis de cistina leucocitária em pacientes com cistinose nefropática,[A1] e é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency.

## DOENÇA DE DENT

A doença de Dent é uma doença tubular renal recessiva ligada ao X, caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular (BPM), hipercalciúria com nefrocalcinose e insuficiência renal progressiva.[4] A proteinúria de BPM é a característica clínica mais consistente, mas há grande variabilidade em outras manifestações de disfunção tubular proximal. Apresentações atípicas foram relatadas, incluindo proteinúria de faixa nefrótica, calciúria normal e hipopotassemia. Em dois terços dos pacientes, a doença é causada por mutações no gene *CLCN5* (Dent-1). Uma pequena proporção de pacientes apresenta mutações em *OCRL1* (Dent-2), o gene associado à síndrome oculocerebrorrenal de Lowe. A hipercalciúria diminui à medida que a filtração glomerular cai e geralmente desaparece até os 30 anos. A DRET ocorre por volta dos 40 anos.

## Distúrbios funcionais da alça de Henle e do túbulo distal

## SÍNDROMES DE BARTTER-GITELMAN

As síndromes de Bartter-Gitelman constituem um grupo de transtornos caracterizados por transporte de sal acentuadamente reduzido no ramo ascendente espesso de Henle (síndrome de Bartter) ou no túbulo contorcido distal (síndrome de Gitelman).[5]

A síndrome de Bartter é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações em um dos quatro genes – *SLC12A2*, que codifica o cotransportador de sódio-potássio-cloreto NKCC2; *KCNJ1*, que codifica o canal de íon potássio ROMK1; *CLCNKB*, que codifica o canal de íon cloreto basolateral ClC-Kb; e *BSND*, que codifica bartina, uma subunidade regulatória necessária para o direcionamento do canal de cloreto basolateral à membrana. Defeitos nesses genes causam a síndrome de Bartter tipos I, II, III e IV, respectivamente. Todas as quatro síndromes são caracterizadas por interromper o transporte de sal no ramo ascendente espesso. Além disso, mutações graves de associadas a ganho de função em *CASR*, o gene que codifica o receptor CaSR extracelular de detecção de íons cálcio, pode causar um fenótipo semelhante a Bartter (referido como Bartter tipo V) que se distingue dos outros por transmissão autossômica dominante e associado a hipocalciúria hipocalcêmica. A maioria dos pacientes com síndrome de Gitelman apresenta defeitos em *SLC12A3*, o gene que codifica o cotransportador de cloreto de sódio NCCT. No entanto, uma minoria de pacientes com o fenótipo Gitelman apresenta mutações em *CLCNKB*.

Os indivíduos com síndrome de Bartter apresentam perda renal de sal, redução da pressão arterial, poliúria, alcalose metabólica hipopotassêmica e hipercalciúria, com risco variável de nefrocalcinose. A síndrome de Bartter imita os efeitos do tratamento prolongado com furosemida (e-Figura 119.1). Em comparação, os indivíduos com síndrome de Gitelman apresentam um distúrbio semelhante aos efeitos da administração prolongada de tiazida: perda renal mais branda de sal, pressão arterial normal, alcalose metabólica hipopotassêmica, hipomagnesemia e hipocalciúria. As diferenças clínicas entre as síndromes de Bartter e Gitelman estão relacionadas à gravidade da perda de sal,

enquanto as diferenças fenotípicas entre os tipos I e V de Bartter se correlacionam com os papéis fisiológicos específicos desempenhados pelos transportadores individuais ou canais no rim e outros órgãos.

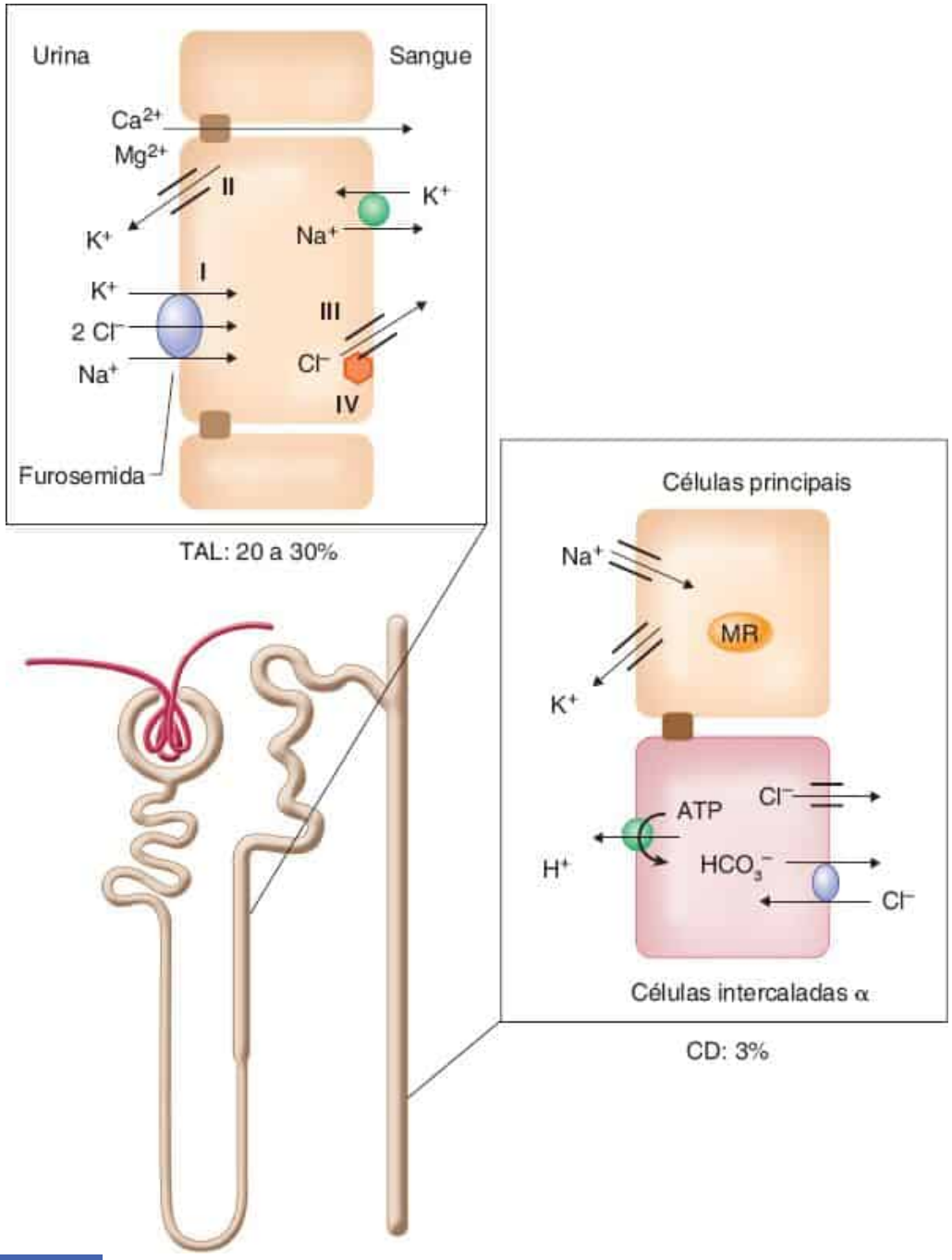


**E-FIGURA 119.1 Transporte no ramo ascendente espesso (TAL) e fisiopatologia da síndrome de Bartter.** Sódio ($Na^+$), potássio ($K^+$) e cloreto ($Cl^-$) são reabsorvidos através da membrana apical por meio do cotransportador sódio-potássio-cloreto NKCC2 (que está comprometido na síndrome de Bartter do tipo I). NKCC2 pode ser inibido pela furosemida. A função ideal deste transportador exige a ligação de todos os quatro íons. Por causa da baixa concentração luminal de potássio, a ligação de $K^+$ torna-se a etapa limitadora da taxa. Portanto, para garantir um fornecimento luminal adequado, o potássio é reciclado através do canal ROMK1 (defeituoso na síndrome de Bartter do tipo II). Esses processos de transporte apical resultam em um excesso relativo de cargas positivas no lúmen tubular, fornecendo a força motriz para a absorção paracelular de cálcio ($Ca^{2+}$) e magnésio ($Mg^{2+}$). $Na^+$ atravessa a membrana basolateral por meio da bomba de sódio-potássio adenosina trifosfatase ($Na^+$,$K^+$-ATPase), enquanto o $Cl^-$ sai pelos

canais de cloreto ClC-Kb (defeituoso na síndrome de Bartter do tipo III) e ClC-Ka. Ambos os canais precisam de bartina (que apresenta defeito na síndrome de Bartter do tipo IV) para a localização adequada da membrana. O TAL reabsorve aproximadamente 25% da carga de sódio filtrada, enquanto o ducto coletor (CD) é responsável pela reabsorção de cerca de 3% da carga de sódio. O defeito profundo de reabsorção de sódio no TAL leva a perda de sal, estimulação do sistema renina-aldosterona e indução do aumento pela aldosterona na secreção de potássio e íon hidrogênio no CD, com resultante alcalose metabólica hipopotassêmica. MR = receptor de mineralocorticoide; $HCO_3^-$ = bicarbonato.

A base do tratamento inclui reposição das perdas de sal e água e suplementação de potássio para manter os níveis séricos acima de 3 mEq/dℓ.[5b] Em pacientes com síndrome de Gitelman que apresentam hipopotassemia sintomática persistente apesar da adesão terapêutica ou com efeitos adversos inaceitáveis, o tratamento com diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida, 10 a 20 mg/dia), um antagonista seletivo da aldosterona (eplerenona, 150 mg/dia), ou uma combinação desses agentes pode ser efetivo.[6] Para pacientes com síndrome de Bartter perinatal (tipo I ou II), anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., indometacina, 2 a 4 mg/kg/dia em duas a quatro doses divididas) podem ser benéficos. Para pacientes com síndrome de Gitelman e alguns pacientes com síndrome de Bartter do tipo III, a suplementação oral de magnésio pode ser necessária para manter os níveis séricos acima de 1,2 mg/dℓ.

## Distúrbios funcionais do ducto coletor

## SÍNDROME DE LIDDLE (PSEUDOALDOSTERONISMO)

A síndrome de Liddle é uma forma autossômica dominante de hipertensão arterial sistêmica sensível ao sal (ver Capítulo 70) causada por mutações na subunidade beta ou gama do canal de sódio epitelial, que é expressa na superfície apical das células do ducto coletor e desempenha um papel crítico na manutenção do equilíbrio do sal e da pressão arterial.[7] Ambas as subunidades beta e gama regulam a atividade do canal da subunidade alfa. Mutações em qualquer uma dessas subunidades regulatórias resultam em aumento da atividade do canal de sódio epitelial e síndrome de Liddle. A hipertensão arterial sistêmica grave se manifesta tipicamente na infância, com características de alcalose metabólica hipopotassêmica que se assemelham ao aldosteronismo primário. No entanto, a secreção de renina e aldosterona é suprimida neste distúrbio. As anormalidades clínicas podem ser amenizadas por uma dieta hipossódica mais um diurético poupador de potássio (p. ex., amilorida, 5 a 20 mg/dia ou triantereno, 100 a 200 mg, 2 vezes/dia), que atua como um antagonista do canal de sódio epitelial.

## ACIDOSE TUBULAR DISTAL RENAL

A acidose tubular renal distal (ATRd) resulta da falha das células intercaladas α do ducto coletor em excretar ácidos fixos (ver Figura 110.1 no Capítulo 110).[8] Foram descritas as formas autossômica dominante e autossômica recessiva de ATRd. Esses distúrbios

hereditários incluem mutações em genes que codificam a anidrase carbônica II, o trocador cloreto-bicarbonato AE1 ou subunidades da bomba de prótons vacuolar hidrogênio-adenosina trifosfatase (tipo V-$H^+$-ATPase). Mutações no gene *SLC4A1* que codifica AE1 causam ATRd autossômica dominante e raramente estão associadas a formas recessivas da doença. Mutações em subunidades da $H^+$-ATPase são as principais causas da ATRd autossômica recessiva. ATPases do tipo V são complexos de proteínas com múltiplas subunidades ubíquas que medeiam o transporte de prótons dependente de ATP. No rim, as ATPases do tipo V são as principais bombas secretoras de prótons no néfron distal e estão envolvidas na secreção de prótons (geração de bicarbonato) ou reabsorção de prótons (secreção de bicarbonato). Defeitos em dois genes, *ATP6B1* e *ATP6N1B*, que codificam subunidades da $H^+$-ATPase, causam ATRd com ou sem surdez neurossensorial associada.

As consequências clínicas incluem acidose metabólica hipopotassêmica e hiperclorêmica; retardo do crescimento; hipercalciúria; hipocitratúria; nefrocalcinose; nefrolitíase; raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos. ATRd clássica pode ser distinguida de outras acidoses metabólicas por um pH urinário inadequadamente alto (> 5,5), excreção efetiva de ácido diminuída, hiato aniônico urinário positivo e baixa concentração de amônio urinário (Tabela 119.2). O tratamento com suplementação de álcalis (1 a 3 mEq/kg/dia em adultos e 3 a 6 mEq/kg/dia em crianças) costuma ser eficaz na correção da acidose. Ao contrário da ATR proximal, a perda de potássio urinário pode ser atenuada apenas pela administração de álcalis.

## DESENVOLVIMENTO DO RIM E SISTEMA URINÁRIO

O rim humano e o sistema urogenital se desenvolvem a partir de três estruturas embrionárias principais: o mesênquima metanéfrico, o ducto mesonéfrico (de Wolff) e a cloaca (Figura 119.1). Com 4 a 5 semanas de gestação, o botão ureteral origina-se como um divertículo do ducto mesonéfrico. As interações recíprocas do broto ureteral ramificado com mesênquima metanéfrico induzem o desenvolvimento do rim, com os metanefros passando por transformação epitelial para formar os glomérulos e os túbulos proximal e distal. Os ramos do botão ureteral dão origem aos ductos coletores, à pelve renal, ao ureter e ao trígono da bexiga. Acredita-se que a nefrogênese esteja concluída com 36 semanas de gestação.

Simultaneamente aos eventos nefrogênicos iniciais, o septo urorretal divide a cloaca em seio urogenital e no futuro reto. O ducto mesonéfrico se desenvolve no trígono da bexiga urinária, que é a parte posterior da parede da bexiga. Entre a 5ª e a 6ª semana de gestação, o segundo ducto paramesonéfrico genital (ducto de Müller) aparece e corre em paralelo com o ducto mesonéfrico (de Wolff). Nos homens, o ducto paramesonéfrico (de Müller) subsequentemente regride e o ducto mesonéfrico (de Wolff) passa a formar o epidídimo, o canal deferente, a vesícula seminal e o ducto ejaculatório. Nas mulheres, o ducto mesonéfrico (de Wolff) regride e os ductos paramesonéfricos (de Müller) se

fundem para formar o primórdio ureterovaginal, que sofre fusão com o seio urogenital e, eventualmente, dá origem ao útero, aos ovidutos e à vagina proximal. Os remanescentes do alantoide formam o úraco, um cordão fibroso que conecta a bexiga ao umbigo.

## ANORMALIDADES DO SISTEMA URINÁRIO

Anormalidades congênitas do rim e do sistema urinário abrangem um conjunto diversificado de malformações estruturais que resultam de defeitos no sistema urinário em desenvolvimento.[9] Essas anormalidades são detectadas em cerca de 1 em 500 ultrassonografias fetais e são responsáveis por aproximadamente 20 a 30% de todas as anomalias identificadas no período pré-natal. Embora os casos familiares sejam frequentemente atribuíveis a mutações monogênicas, a maioria dos casos esporádicos parece envolver interações complexas de múltiplas variantes genéticas e fatores ambientais.

A malformação mais comum (aproximadamente 20%) é a obstrução da junção ureteropélvica. As anomalias do parênquima renal incluem agenesia, hipoplasia, displasia, má rotação e ectopia. As anormalidades pelviureterais incluem megaureter, ureter ectópico, rim em ferradura, sistema coletor duplex e refluxo vesicoureteral. Anormalidades das válvulas uretrais posteriores podem ocorrer simultaneamente. A vigilância ultrassonográfica pré-natal melhorou substancialmente a detecção e o início imediato do tratamento, mas esses distúrbios continuam sendo causas importantes de mortalidade infantil, bem como de morbidade em crianças mais velhas e adultos, incluindo a progressão para insuficiência renal.

## AGENESIA RENAL

A *agenesia renal* reflete falha completa da nefrogênese. A agenesia unilateral pode ocorrer como anormalidade isolada ou como um componente de distúrbios sindrômicos, como a síndrome de Turner (ver Capítulo 220). Como entidade isolada, a ausência completa de um rim ocorre em 1 em 1.000 a 1.500 indivíduos. A incidência é maior em homens e ocorre com mais frequência no lado esquerdo; cerca de metade dos pacientes também não apresenta o ureter ipsilateral e o hemitrígono. O rim remanescente está geralmente aumentado devido à hipertrofia compensatória, mas pode exibir ectopia ou má rotação. Refluxo vesicoureteral contralateral é observado em cerca de 30% dos pacientes.

A agenesia renal está comumente associada a anomalias genitais, sugerindo que represente um defeito do campo de desenvolvimento. Nas mulheres, a ausência do oviduto ipsilateral e a malformação do útero e da vagina resultam do desenvolvimento inadequado do ducto de Müller, enquanto nos homens em geral não são encontradas as estruturas derivadas do ducto de Wolff, como os ductos deferentes e as vesículas seminais. Outras anomalias associadas podem envolver o sistema circulatório (30%), o sistema musculoesquelético (14%) e a glândula suprarrenal (10%). Agenesia renal

unilateral é encontrada em 30% dos pacientes com a síndrome VACTERL, uma associação de defeitos vertebrais, anais, cardíacos, traqueoesofágicos, renais e de membros.

A agenesia renal bilateral apresenta uma incidência estimada de 1 em 4.000 nascimentos e está associada ao fenótipo de Potter, que inclui hipoplasia pulmonar, fácies característica e deformidades da coluna vertebral e dos membros. Os recém-nascidos apresentam um grau crítico de hipoplasia pulmonar incompatível com a sobrevida. A associação familiar de agenesia renal unilateral e bilateral, displasia renal e hidronefrose congênita ocorre na síndrome de adisplasia renal hereditária (Online Mendelian Inheritance in Man, entrada 191830), um distúrbio autossômico dominante raro com penetrância variável.

## HIPOPLASIA RENAL

O termo *hipoplasia renal* descreve pequenos rins com néfrons normalmente diferenciados e em número reduzido. *Oligomeganefronia* descreve uma forma de hipoplasia renal bilateral com redução acentuada do número de néfrons e hipertrofia associada de glomérulos e túbulos individuais. Essa anormalidade ocorre esporadicamente como um defeito de desenvolvimento isolado que deve ser diferenciado da atrofia renal adquirida e dos distúrbios genéticos, nefronoftise e doença renal tubulointersticial autossômica dominante (antes conhecida como doença renal cística medular). A função renal diminui lentamente, com progressão para insuficiência renal em estágio terminal da segunda à terceira década de vida.

## DISPLASIA RENAL

A displasia renal, que pode estar associada a várias anormalidades do tamanho dos rins, resulta da diferenciação metanéfrica anormal que forma elementos renais anômalos e/ou incompletamente diferenciados. Rins displásicos pequenos são comumente chamados de aplásicos. Rins displásicos grandes costumam ser císticos; o tipo mais extremo é conhecido como *rim displásico multicístico*.

**Tabela 119.2 Características das acidoses tubulares renais hereditárias.**

| DISTÚRBIOS | DEFEITO DE TRANSPORTE RENAL | pH MÍNIMO DA URINA DURANTE ACIDOSE | SUPLEMENTAÇÃO BÁSICA | HAU DURANTE ACIDOSE |
|---|---|---|---|---|
| Acidose | ↓ Reabsorção | < 5,5 | Crianças: 10 a 15 | 0 ou + |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| tubular renal proximal | de bicarbonato proximal | | mEq $HCO_3^-$/kg/dia | |
| Deficiência de anidrase II carbônica | ↓ Reabsorção de bicarbonato proximal e ↓ acidificação distal | Variável | Variável | 0 ou + |
| Acidose tubular renal distal | ↓ Acidificação distal | > 5,5 | Adultos: 1 a 3 mEq $HCO_3^-$/kg/dia + Crianças: 3 a 6 mEq $HCO_3^-$/kg/dia | + + |

$HCO_3^-$ = bicarbonato; HAU = hiato aniônico urinário = $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$. Na acidose tubular renal, o HAU é geralmente 0 ou positivo. Em comparação, o HAU é negativo na acidose metabólica associada a doenças diarreicas.

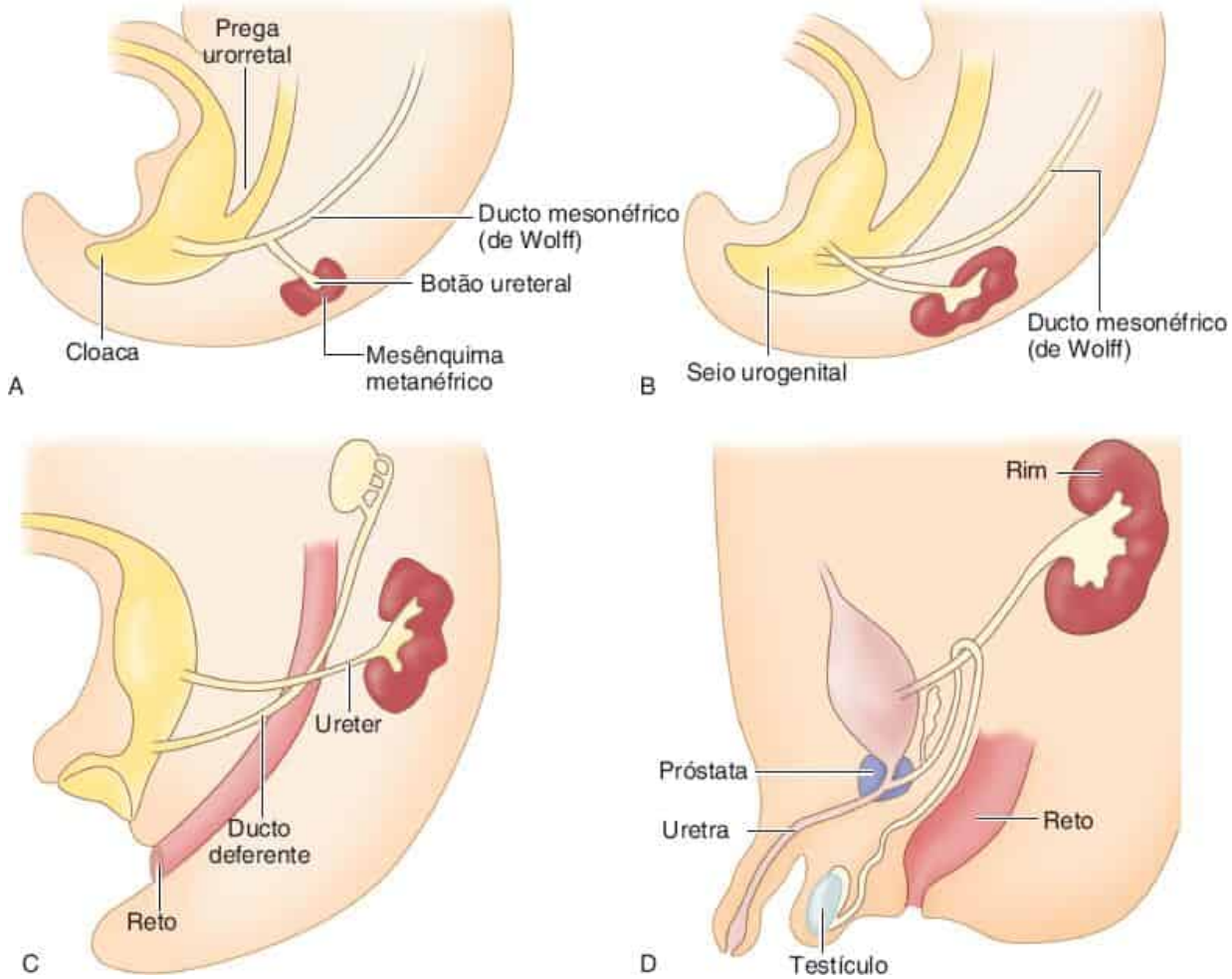


**FIGURA 119.1 Principais eventos no desenvolvimento do sistema urinário. A.** No embrião de 4 semanas, o botão ureteral emerge do ducto de Wolff. As interações recíprocas do botão ureteral ramificado com o mesênquima metanéfrico induzem o desenvolvimento do rim. Concomitantemente, a cloaca é dividida pela prega urorretal em seio urogenital e futuro reto (**B**). No embrião masculino de 8 semanas, o ducto de Wolff começa originar o epidídimo, as vesículas seminais e a parte caudal dos canais deferentes (**C**). Na 9ª semana, o crescimento axial da coluna fetal faz com que o rim em desenvolvimento ascenda da pelve até sua posição lombar final. A genitália externa se desenvolve entre 8 e 16 semanas, e a descida testicular inicia-se no 7º mês de gestação (D).

A displasia unilateral pode ser assintomática até a idade adulta. Rins displásicos aplásicos pequenos e multicísticos grandes não são funcionais e podem ser diferenciados da agenesia renal por exames de imagem. O ureter ipsilateral é tipicamente atrésico.

Malformações contralaterais, incluindo obstrução e refluxo vesicoureteral, são comuns. Os rins multicísticos unilaterais involuem com o tempo e frequentemente desaparecem. Aplasia unilateral e displasia multicística podem ser manifestações da síndrome de adisplasia renal hereditária. Rins displásicos multicísticos bilaterais são incompatíveis com a sobrevivência neonatal.

## Anormalidades estruturais renais e ureterais

## MÁ ROTAÇÃO E ECTOPIA RENAL

O desenvolvimento do rim metanéfrico inicia-se caudalmente. Até a 9ª semana gestacional, o rim ascendeu ao seu nível normal (primeira a terceira vértebras lombares) e a pelve renal girou 90° em direção à linha mediana do corpo. Anomalias de ascensão e/ou falha de rotação são comuns. A ectopia renal bilateral costuma estar associada à fusão renal. A anomalia de fusão mais comum é o rim em ferradura, que ocorre em 1 em 500 recém-nascidos com predominância de 2:1 pelo sexo masculino. A ascensão renal é evitada pela raiz da artéria mesentérica inferior (Figura 119.2A). A ectopia renal cruzada pode ocorrer com ou sem fusão. Os rins supranumerários (extras) são, tipicamente, ectópicos e sua localização é variável. Embora quase um terço dos pacientes com ectopia renal permaneça assintomático, a má rotação associada da pelve renal aumenta o risco de hidronefrose, infecção e formação de cálculos.

## ANORMALIDADES PIELOURETERAIS

A obstrução da junção pieloureteral (JPU) impede o fluxo de urina da pelve renal para o ureter. É uma das anomalias do sistema urinário que ocorrem com mais frequência em bebês, acometendo 1 em 500 nascidos vivos. Na obstrução congênita da junção pieloureteral, anomalias urológicas no sistema contralateral são comuns, incluindo agenesia renal, displasia renal, displasia multicística e refluxo vesicoureteral. A obstrução da JPU pode ocorrer em adultos secundariamente a compressão externa, torção ou estenose da parte proximal do ureter. A intervenção cirúrgica é indicada se houver comprometimento da função renal, pielonefrite, cálculos ou dor associada.

*Hidrocálice* ou *hidrocalicose* refere-se à dilatação de um cálice principal que pode resultar de obstrução intrínseca, como na estenose infundibular, ou no contexto de compressão extrínseca da pelve, causada por um vaso ou cisto parapélvico. Em comparação, a *megacalicose* representa uma lesão displásica não obstrutiva encontrada principalmente em homens, na qual os cálices estão dilatados e geralmente aumentados em número. Hipoplasia da medula renal associada causa malformação das papilas renais.

Os *divertículos caliciais* são estruturas císticas conectadas por um canal estreito a um cálice menor adjacente. Em estudos de imagem, esses divertículos são tipicamente preenchidos pelo contraste, o que os distingue dos cistos parenquimatosos renais.

A duplicação parcial da pelve renal e do ureter é uma anomalia comum que ocorre com mais frequência em mulheres, tipicamente unilateral e clinicamente insignificante.

## ANOMALIAS URETERAIS

Os *ureteres ectópicos* geralmente refletem a duplicação completa ureteral e renal. Aproximadamente 10% são bilaterais. O ureter ectópico drena tipicamente o polo superior displásico de um rim duplo e insere-se abaixo da junção vesicoureteral normal no trígono inferior da bexiga ou na parte proximal da uretra. Ureteres ectópicos ocorrem com muito mais frequência em mulheres e os locais de inserção podem incluir a vagina e a vulva, com consequente incontinência. Um ureter ectópico costuma estar associado a ureterocele, uma dilatação cística da parte terminal do ureter (Figura 119.2B). Nas crianças, as ureteroceles podem estar associadas a infecção urinária e obstrução do colo da bexiga ou mesmo do ureter contralateral. Nos adultos, a apresentação clínica geralmente envolve infecção associada e/ou cálculos ureterais.

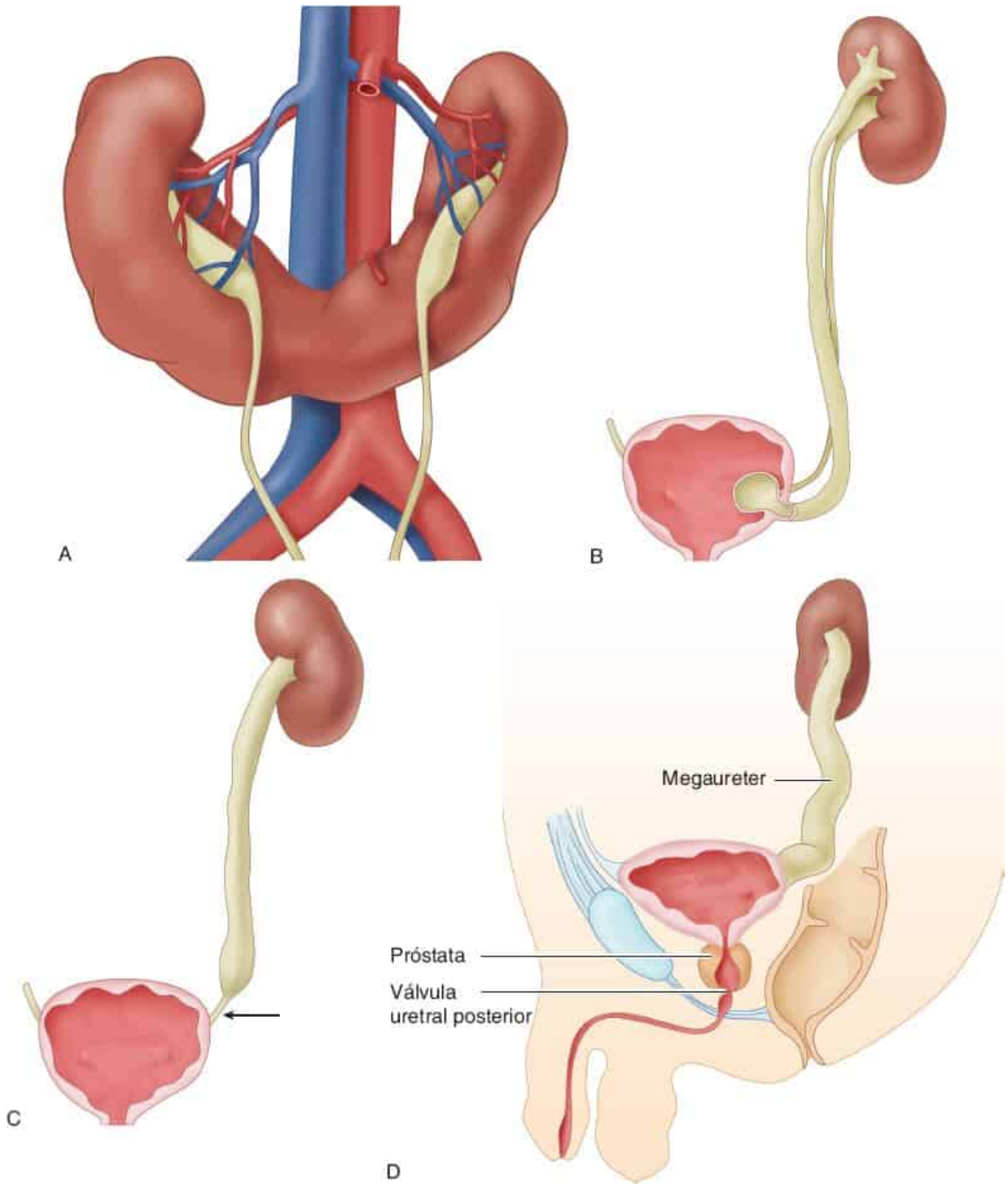


**FIGURA 119.2 Anormalidades de desenvolvimento do sistema urinário. A.** Rim em ferradura. **B.** Ureter ectópico associado a ureterocele. **C.** Megaureter com o segmento aperistáltico (*seta*). **D.** Obstrução da saída da bexiga causada por válvulas uretrais posteriores.

O *megaureter* (ureter acentuadamente dilatado) tem múltiplas causas potenciais, incluindo obstrução ureteral intrínseca por um cálculo, obstrução do fluxo vesical, refluxo vesicoureteral e compressão externa do ureter distal. Em contrapartida, o megaureter primário é resultante da obstrução funcional do ureter distal causada por um segmento aperistáltico (Figura 119.2C).

## REFLUXO VESICOURETERAL

No sistema urinário normal, o refluxo urinário da bexiga para os ureteres é evitado por um mecanismo funcional semelhante a uma válvula na junção vesicoureteral. A competência dessa válvula depende de vários fatores críticos, como o comprimento intramural do ureter, a posição do orifício ureteral na bexiga e a integridade da musculatura da parede da bexiga.

O refluxo vesicoureteral primário resulta da incompetência da junção vesicoureteral decorrente do comprimento encurtado do segmento submucoso do ureter e à posição ectópica lateral de seu orifício. Estima-se que ocorra em 1 a 2% das crianças. O agrupamento familiar de refluxo vesicoureteral sugere que fatores genéticos contribuam para a patogênese. No entanto, não há acordo sobre o modo de herança.

À medida que o ureter intramural se alonga com a idade, o refluxo vesicoureteral primário tende a regredir ou desaparecer. O refluxo vesicoureteral também pode ocorrer secundariamente ao desenvolvimento obstrutivo do sistema urinário inferior em crianças, como na síndrome da tríade e válvulas uretrais posteriores, ou secundário a massas que obstruem a bexiga ou uretra (em adultos). Tanto no refluxo vesicoureteral primário quanto no secundário, o refluxo intrarrenal pode levar ao desenvolvimento de nefropatia de refluxo, uma lesão tubulointersticial (ver Capítulo 114) associada a cicatrizes macroscópicas nos polos renais. Além disso, o desenvolvimento de uma lesão glomerular consistente com glomerulosclerose focal e segmentar (ver Capítulo 113) pode causar proteinúria, hipertensão arterial sistêmica e perda progressiva da função renal.

O refluxo vesicoureteral primário é diagnosticado em cerca de 30 a 40% das crianças submetidas a exames de imagem após infecções urinárias (ver Capítulo 268). O manejo dessas crianças tem sido controverso com relação à profilaxia antibiótica e à correção cirúrgica. No entanto, há um consenso de que infecções urinárias frequentes, graus mais elevados de refluxo vesicoureteral e disfunção vesical e intestinal são fatores de risco específicos para fibrose cortical renal; e as taxas de resolução espontânea de refluxo e de sucesso cirúrgico endoscópico dependem da disfunção urinária e intestinal.

Em um ensaio randomizado de crianças com refluxo vesicoureteral de graus I a IV, a profilaxia antimicrobiana não diminuiu o risco de fibrose renal,[A2] que ocorreu significativamente mais frequentemente em rins com refluxo de grau IV do que em rins com refluxo baixo ou sem refluxo. A correção cirúrgica tem sido a base tradicional do tratamento para graus graves de refluxo vesicoureteral, mas a injeção endoscópica de copolímero de poliacrilato-poliálcool consegue corrigir o refluxo vesicoureteral de graus

IV e V com uma taxa de sucesso de 83% comparável à correção cirúrgica.[A3] Outros estudos estão em andamento para determinar se essa abordagem minimamente invasiva, que pode ser repetida se necessário,[11] deve se tornar o tratamento de primeira linha nesses pacientes.

## Anormalidades do sistema urinário inferior

### SÍNDROME DA TRÍADE (SÍNDROME DE DEFICIÊNCIA DA MUSCULATURA ABDOMINAL OU SÍNDROME DE EAGLE-BARRETT)

A síndrome da tríade, também conhecida como síndrome do "ventre em ameixa", síndrome de deficiência da musculatura abdominal ou síndrome de Eagle-Barrett, envolve uma constelação de anomalias, incluindo ausência ou deficiência congênita da musculatura da parede abdominal, dilatação ureteral evidente, espessamento da parede da bexiga urinária, hipoplasia da próstata e criptorquidia bilateral. A síndrome plena é expressada apenas em homens, e os sobreviventes são tipicamente inférteis. Pacientes com síndrome incompleta podem apresentar anomalias da musculatura da parede abdominal, da bexiga e do sistema urinário superior; 3% desses pacientes são mulheres. Embora os eventos moleculares específicos ainda não tenham sido definidos, defeitos no desenvolvimento mesenquimal parecem causar diferenciação insatisfatória da próstata e da bexiga, aplasia do músculo liso ureteral com consequente aperistalsia ureteral e vários graus de displasia renal. Três quartos dos pacientes com síndrome da tríade apresentam malformações associadas no sistema cardiopulmonar, no sistema digestório e no esqueleto. No período pós-natal imediato, o prognóstico depende da gravidade das anomalias extrageniturinárias. O desfecho a longo prazo se correlaciona com o grau de displasia renal e o sucesso do manejo urodinâmico.

### ANORMALIDADES DA BEXIGA URINÁRIA

A extrofia da bexiga resulta de um defeito de fechamento da linha mediana envolvendo a parte anteroinferior da parede abdominal, a bexiga e a genitália externa. Essas anormalidades foram atribuídas a um defeito primário na diferenciação da membrana cloacal, mas os eventos moleculares precisos permanecem obscuros. Em casos graves, a extrofia da bexiga pode estar associada a ânus imperfurado e atresia retal. Os estudos clínicos sugerem uma correlação entre o sucesso da reconstrução da bexiga e a preservação da função renal a longo prazo.

Nos adultos, a bexiga neuropática ou neurogênica (ver Capítulo 23) tem vários fatores etiológicos contribuintes, incluindo traumatismo do sistema nervoso central, acidente vascular encefálico, distúrbios como doença de Parkinson, traumatismo raquimedular, esclerose múltipla e lesão de nervo periférico causada por traumatismo ou cirurgia. Em crianças, a mielomeningocele (espinha bífida) é a causa mais comum de

disfunção neurogênica da bexiga. Outras formas de mielodisplasia, como disrafismo espinal (espinha bífida oculta) e agenesia sacral, são causas menos comuns.

## VÁLVULAS URETRAIS POSTERIORES

Em recém-nascidos/lactentes do sexo masculino, as válvulas uretrais posteriores são a causa mais comum de obstrução do efluxo vesical, resultando em hidronefrose bilateral e megaureteres. No entanto, apenas 10% dos recém-nascidos/lactentes apresentam válvulas uretrais posteriores. A obstrução uretral resulta da reabsorção defeituosa das pregas da mucosa na uretra posterior, imediatamente distal ao colículo seminal (*verumontanum*) da uretra prostática. Como resultado, ocorrem dilatação da uretra proximal, hipertrofia da parede da bexiga e trabeculação, refluxo vesicoureteral associado e vários graus de displasia renal (Figura 119.2D). As estratégias de manejo cirúrgico são ditadas pela idade da criança e pelo grau de insuficiência renal associada.[12] A sobrevida e o desfecho renal a longo prazo dependem da gravidade da displasia renal associada.

A1. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1112-1120.

A2. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:54-61.

A3. De Badiola FI, Soria R, Vagni RL, et al. Results of treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with endoscopic injection of polyacrylate polyalcohol copolymer. *Front Pediatr*. 2013;1:1-4.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayme S, Bockenhauer D, Day S, et al. Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;92:796-808.

1b. Iancu D, Ashton E. Inherited renal tubulopathies—challenges and controversies. *Genes (Basel)*. 2020;11:1-22.

2. Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, et al. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century?

*Urolithiasis*. 2016;44:65-76.

2b. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int.* 2021;99:48-58.

3. Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89:1192-1203.

4. Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent disease. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:169-178.

5. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91:24-33.

5b. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021;99:324-335.

6. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:468-475.

7. Cui Y, Tong A, Jiang J, et al. Liddle syndrome: clinical and genetic profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:524-529.

8. Santos F, Gil-Peña H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:206-210.

9. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, et al. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest*. 2018;128:4-15.

10. Rasouly HM, Groopman EE, Heyman-Kantor R, et al. The burden of candidate pathogenic variants for kidney and genitourinary disorders emerging from exome sequencing. *Ann Intern Med*. 2019;170:11-21.

11. Friedmacher F, Colhoun E, Puri P. Endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid as first-line treatment in 851 consecutive children with high grade vesicoureteral reflux: efficacy and long-term results. *J Urol*. 2018;200:650-655.

12. Kim SJ, Jung J, Lee C, et al. Long-term outcomes of kidney and bladder function in patients with a posterior urethral valve. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-5.

# 120 HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA E PROSTATITE

STEVEN A. KAPLAN

## HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

### DEFINIÇÃO

A próstata é composta por quatro zonas: periférica, central, transicional e estroma. Também pode ser dividida por lobos: anterior, posterior, lateral e mediano (Figura 120.1). A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma condição que pode levar a sinais/sintomas do sistema urinário inferior, o que pode ter um impacto negativo significativo na qualidade de vida. As queixas associadas à HPB podem estar relacionadas a dificuldade de micção (p. ex., hesitação urinária, fluxo fraco, esforço e micção prolongada) ou dificuldade em controlar o armazenamento urinário (p. ex., urgência urinária, noctúria). A HPB é um diagnóstico histológico definido pela proliferação de músculo liso e células epiteliais dentro da zona de transição prostática.

### EPIDEMIOLOGIA

A idade é o principal fator de risco para HPB. Um diagnóstico histológico de HPB se desenvolverá em aproximadamente 50% dos homens com mais de 50 anos e 90% dos homens na casa dos 80 anos.[1] Desses homens, aproximadamente 50% desenvolverão sinais/sintomas do sistema urinário inferior, que aumentam em prevalência de forma linear entre as idades de 40 e 80 anos.

### BIOPATOLOGIA

Enquanto a bexiga se enche de urina, normalmente consegue manter a pressão intravesical baixa via estimulação nervosa simpática, apesar do aumento de volume. No entanto, a próstata aumentada pode provocar sinais/sintomas do sistema urinário inferior, obstruindo diretamente o fluxo de urina ou aumentando o tônus muscular da próstata. Homens com obstrução da saída da bexiga devido à HPB apresentam, com frequência, função hiperativa detrusora da bexiga, resultando em retenção urinária. Além disso, alterações na vascularização da próstata ou da bexiga urinária podem contribuir para o desenvolvimento dos sintomas. O grau de aumento da próstata, que pode contribuir e afetar a gravidade dos sinais/sintomas, é extremamente variável. O aumento é, tipicamente, uma combinação de hipertrofia do estroma e hiperplasia glandular, principalmente na zona central. Na HPB, o volume calculado excede 30 mℓ.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ocorrência de sinais/sintomas do sistema urinário inferior costuma ser indicativa de obstrução da saída da bexiga secundária à HPB. Os sinais/sintomas podem prejudicar significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde e são classificados como micção (hesitação, fluxo fraco, esforço e micção prolongada), armazenamento (frequência, urgência, noctúria, incontinência de urgência e micção de pequenos volumes) ou pós-micção (gotejamento pós-esvaziamento, esvaziamento incompleto).[2] A maioria dos pacientes com sintomas do sistema urinário inferior apresenta uma combinação desses sintomas. Os sintomas de bexiga hiperativa (ver Capítulo 23) e sintomas do sistema urinário inferior secundários à HPB frequentemente se sobrepõem.

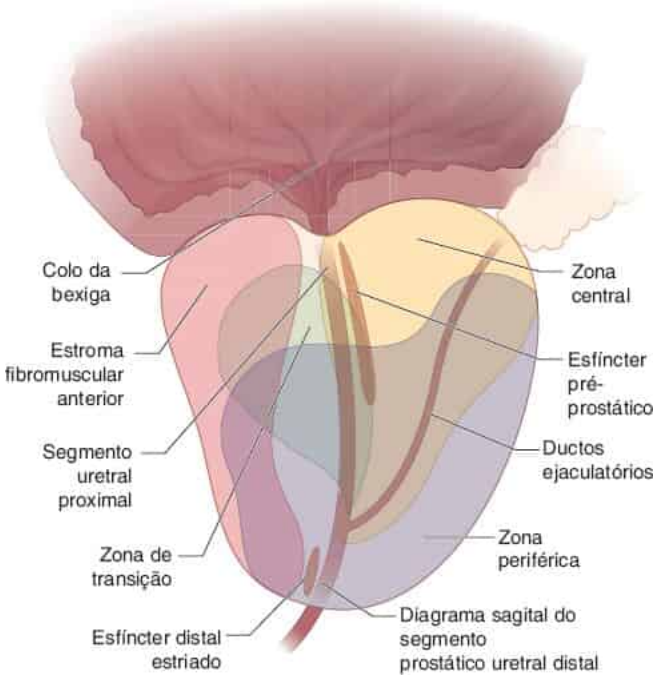


**FIGURA 120.1 Anatomia da próstata.**

## DIAGNÓSTICO

A avaliação deve começar com anamnese e revisão dos medicamentos do paciente. A anamnese deve incluir todas as causas que possam levar à disfunção da bexiga, como doença cerebrovascular, procedimentos cirúrgicos anteriores e história pregressa de doença prostática. Diuréticos e fármacos de venda livre, como descongestionantes nasais e anti-histamínicos, exacerbam os sinais/sintomas urinários do paciente. Além disso, fatores dietéticos como água, cafeína, álcool etílico e adoçantes artificiais podem contribuir de maneira importante para as manifestações clínicas gerais, porque atuam como irritantes diretos da bexiga e diuréticos. Os sinais/sintomas urinários devem ser avaliados de forma padronizada por meio de instrumentos validados, como o International Prostate Symptom Score (IPSS) (Figura 120.2) e observados ao longo do tempo.

O exame abdominal deve ser realizado para identificar uma bexiga palpável, o que pode ser um sinal de retenção urinária. O exame físico deve incluir um exame de próstata para avaliar suas dimensões e a possível existência de nódulos. O toque retal fornece apenas uma estimativa aproximada das dimensões, porque apenas a metade posterior é palpada.[3] Um exame neurológico focado também é importante para avaliar o estado mental do paciente, o estado ambulatorial, a função neuromuscular dos membros inferiores e o tônus do esfíncter anal.

## ACHADOS LABORATORIAIS

A urinálise deve ser realizada para rastrear hematúria e infecção do sistema urinário (ver Capítulo 268). Um nível sérico de antígeno prostático específico (PSA) deve ser medido porque consegue detectar câncer de próstata assintomático (ver Capítulo 191), que pode exigir tratamento mesmo em homens que não seriam candidatos ao tratamento se fossem assintomáticos. No entanto, os resultados têm de ser interpretados com cautela porque o nível sérico de PSA se correlaciona ao volume prostático, mesmo na ausência de câncer. Parâmetros objetivos, como fluxo urinário máximo por urofluometria e resíduo pós-esvaziamento da bexiga por ultrassonografia, também devem ser medidos se houver dúvidas em relação ao diagnóstico. Embora não haja uma correlação direta entre os sinais/sintomas do sistema urinário inferior e parâmetros objetivos, como tamanho da próstata ou velocidade de fluxo, o volume da próstata e os níveis séricos de PSA geralmente são preditivos de piora dos sinais/sintomas. A obstrução de longa data da saída da bexiga pode progredir para esvaziamento incompleto da bexiga, hidroureteronefrose bilateral e, finalmente, insuficiência renal aguda e/ou crônica.

Outras causas de disfunção da bexiga que devem ser consideradas durante a avaliação de homens que apresentam sinais/sintomas do sistema urinário inferior incluem câncer de bexiga (ver Capítulo 187), diabetes melito (ver Capítulo 216), estenose uretral e cálculos vesicais. A ausência de hematúria torna o câncer de bexiga muito improvável, mas os pacientes com sinais/sintomas de HPB precisam de cistoscopia se também apresentarem hematúria. Transtornos neurológicos, incluindo doença de Parkinson (ver Capítulo 381) e esclerose múltipla (ver Capítulo 383), também podem causar sinais/sintomas do sistema urinário inferior em homens.

## TRATAMENTO

O tratamento da HPB visa melhorar os sintomas subjetivos e a qualidade de vida, bem como prevenir a progressão da doença. Com o tempo, o tratamento evoluiu da abordagem cirúrgica para a abordagem clínica.

Podem ser observados homens levemente sintomáticos, definidos como uma pontuação de 7 ou menos no questionário IPSS (Figura 120.3). Mudanças do estilo de vida que podem melhorar os sintomas incluem restrição do aporte de líquido, micção programada e micção dupla. Pacientes com sintomas moderados, definidos como 8 a 19 pontos no IPSS, e que não são seriamente incomodados por seus sintomas também podem ser observados com reavaliação periódica para monitorar se ocorrem retenção urinária, hematúria refratária, infecções ou outras complicações.

### Medicações

Antagonistas alfa-adrenérgicos, que diminuem a resistência da saída da bexiga relaxando o músculo liso uretral e, possivelmente, o tônus do esfíncter estriado, são considerados o tratamento de primeira linha para os sintomas[A1] do sistema urinário masculino (Tabela 120.1). Seus efeitos colaterais incluem hipotensão ortostática, disfunção sexual e tontura. Todos os medicamentos desta classe devem ser descontinuados antes da cirurgia de catarata para evitar a síndrome da íris flexível intraoperatória.

Os inibidores da 5-alfarredutase finasterida e dutasterida também são efetivos para o tratamento da HPB.[A2] Esses agentes reduzem o tamanho da próstata ao suprimir a produção de testosterona e di-hidrotestosterona. Como resultado, esses agentes reduzem o número de episódios de retenção urinária aguda e diminuem a necessidade de tratamento cirúrgico de HPB e são particularmente úteis para o tratamento de pacientes com maiores volumes prostáticos. Os efeitos adversos desses medicamentos incluem disfunção erétil, redução da libido e diminuição do volume ejaculado.

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (tadalafila, sildenafila, vardenafila) também melhoram os sinais/sintomas do sistema urinário inferior e os escores de IPSS secundários à HPB,[A3] embora esses agentes não melhorem da mesma forma o fluxo máximo e sua eficácia a longo prazo não seja tão bem estudada quanto a dos antagonistas alfa-adrenérgicos. Atualmente, apenas tadalafila é aprovada pela FDA para o tratamento da HPB.

Os agentes antimuscarínicos, que têm como alvo os receptores colinérgicos muscarínicos na bexiga para reduzir a hiperatividade que ocorre como resultado de alterações na função do músculo detrusor, são seguros e eficazes para o tratamento da HPB. As opções incluem tolterodina, solifenacina e fesoterodina. Outra classe de agentes usados para tratar os sinais/sintomas de bexiga hiperativa são os $beta_3$-agonistas, como a mirabegrona. Mirabegrona atua via inervação simpática e estimula os receptores $beta_3$, causando relaxamento do músculo liso da bexiga.[A4]

A terapia medicamentosa combinada é uma opção quando a monoterapia é insuficiente. Os dados sugerem que a melhor combinação seja um inibidor da 5-alfarredutase e um bloqueador alfa-adrenérgico,[A5] embora a combinação de um bloqueador alfa-adrenérgico e um inibidor da fosfodiesterase 5 também seja eficaz.[A6,A7] Da mesma forma, a combinação de tansulosina, dutasterida e um agente antimuscarínico (ver Tabela 120.1) consegue melhorar os sinais/sintomas da bexiga hiperativa que responderam inadequadamente à tansulosina sozinha.[A8] De acordo com estudos randomizados, o *Saw palmetto*, o agente fitoterápico mais comumente usado, não melhorou os parâmetros urinários durante um período de tratamento de 12 meses e não é recomendado mesmo como terapia complementar.

### Tratamentos cirúrgicos

Várias opções de tratamento minimamente invasivos estão disponíveis para HPB.[4] A elevação da uretra prostática envolve a colocação de implantes transprostáticos permanentes via cistoscópio para abrir o parênquima prostático mecanicamente. Este tratamento é limitado a pacientes com próstata menor que 80 g sem hipertrofia significativa do lobo médio.[A9] A terapia hídrica induzida por radiofrequência transuretral induz necrose de coagulação tardia do tecido prostático, resultando em diminuição do volume da próstata.[5] As vantagens destes procedimentos (menores riscos de ejaculação retrógrada, estenoses, hematúria e transfusões de sangue) têm de ser comparadas com o aumento dos riscos de disúria, retenção urinária, sinais/sintomas recorrentes e necessidade de retratamento em comparação com a ressecção transuretral da próstata.[A10,A11]

A ressecção transuretral da próstata com base eletrocirúrgica, via abordagem monopolar ou bipolar, é o padrão-ouro no tratamento endoscópico da HPB sintomática. Devido às melhorias na terapia clínica e às opções minimamente invasivas, o número de ressecções transuretrais de próstata realizados nos EUA diminuiu, embora ainda seja o procedimento urológico mais comumente realizado.

A ressecção transuretral bipolar da próstata usa eletrocautério bipolar em vez de monopolar e solução salina como irrigante. Esse procedimento resseca grandes quantidades de tecido prostático da zona de transição e da zona central, mas diminui as complicações, como hiponatremia e sangramento peroperatório que exige transfusão. Estudos a longo prazo serão necessários para confirmar a durabilidade desses resultados. Para pacientes com próstatas muito grandes (ou seja, maiores que 80 g), a ressecção transuretral da próstata exige cirurgias demoradas e uma abordagem cirúrgica a céu aberto pode ser necessária para redução de volume adequado do tecido prostático obstrutivo.

Outras tecnologias cirúrgicas incluem várias técnicas de vaporização a *laser*, como hólmio, túlio e vaporização fotosseletiva da próstata.[A12,A12b] As tecnologias de *laser*[A12] podem ser alternativas efetivas para abordagens eletrocirúrgicas, embora sua durabilidade a longo prazo ainda precise ser definida. A embolização da artéria prostática é outro tratamento possível,[6] com dados sugerindo que pode ser um pouco menos eficaz, mas associado com menos efeitos adversos em comparação com ressecção prostática transuretral.[A12c]

## PROGNÓSTICO

Com o tempo, os sinais/sintomas da HPB costumam piorar, exigindo medicamentos ou um procedimento. Os pacientes devem ser aconselhados sobre a probabilidade de progressão, a história natural dos sinais/sintomas do sistema urinário inferior relacionados à HPB e as opções de tratamento que podem ser oferecidas.

# PROSTATITE

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Em geral, prostatite é um diagnóstico clínico baseado em sinais e sintomas causados por inflamação da próstata. A prevalência geral de prostatite é de aproximadamente 8% e afeta homens de uma ampla faixa etária. O edema ou inflamação da próstata, que pode ocorrer por várias causas, pode exercer um impacto significativo na qualidade de vida. O sistema de classificação atual define os vários tipos de prostatite com base no fato de ser aguda ou crônica, associada a infecção ou associada a dor pélvica (Tabela 120.2).

Os microrganismos causadores da prostatite bacteriana aguda geralmente são semelhantes aos que causam outras infecções geniturinárias comuns (ver Capítulo 268) e incluem *Escherichia coli* e *Enterococcus* spp. Cerca de 60% dos pacientes com prostatite bacteriana crônica têm evidências de infecção contínua com base no teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) de secreção prostática coletada após massagem da próstata, sendo *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* e *Mycoplasma hominis* os microrganismos mais comumente detectados. A patogênese da prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (PC/SDPC), entretanto, permanece obscura.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Prostatite bacteriana aguda (tipo I) é caracterizada por infecção aguda da próstata. Os sintomas iniciais incluem dor pélvica, perineal, peniana ou ejaculatória, bem como sintomas de esvaziamento irritativos ou obstrutivos e disfunção sexual. Pacientes com infecções graves podem apresentar febre e calafrios e se tornar sépticos (ver Capítulo 100). A prostatite do tipo II é caracterizada por infecção recorrente ou recidivante causada pelo mesmo microrganismo. Esses pacientes tendem a ficar menos doentes durante cada episódio e geralmente apresentam sintomas miccionais e dor.

| | Nunca | Menos de 1 vez em 5 | Menos da metade das vezes | Cerca de metade das vezes | Mais da metade das vezes | Quase sempre |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Durante o último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após urinar? | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ |
| 2. Durante o último mês, quantas vezes você precisou urinar novamente menos de duas horas após urinar? | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ |
| 3. Durante o último mês, quantas vezes você percebeu interrupções durante a micção? | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ |
| 4. Durante o último mês, com que frequência você achou difícil adiar a micção? | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ |
| 5. Durante o último mês, com que frequência o jato de urina foi fraco? | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ |
| 6. Durante o último mês, quantas vezes você precisou fazer força para começar a urinar? | 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ |

7. Durante o último mês, quantas vezes você teve que se levantar para urinar durante a noite, entre a hora de ir para a cama e a hora em que se levantou pela manhã?

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 ☐ Nenhuma | 1 ☐ 1 vez | 2 ☐ 2 vezes | 3 ☐ 3 vezes | 4 ☐ 4 vezes | 5 ☐ 5 ou mais vezes |

**Pontuação total de IPSS = soma das questões 1 a 7 =** _____

**Qualidade de vida relacionada com sintomas urinários**

Se você passasse o resto de sua vida com sua condição urinária atual, como se sentiria a respeito disso?

| Muito satisfeito | Satisfeito | Satisfeito na maioria das vezes | Indiferente – igualmente satisfeito e insatisfeito | Parcialmente insatisfeito | Insatisfeito | Muito insatisfeito |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 ☐ | 1 ☐ | 2 ☐ | 3 ☐ | 4 ☐ | 5 ☐ | 6 ☐ |

**FIGURA 120.2 International Prostate Symptom Score (IPSS).** As sete questões sobre sintomas constituem uma escala inicialmente elaborada pela American Urological Association. A oitava questão sobre qualidade de vida é pontuada separadamente. (De Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: the Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148:1549.)

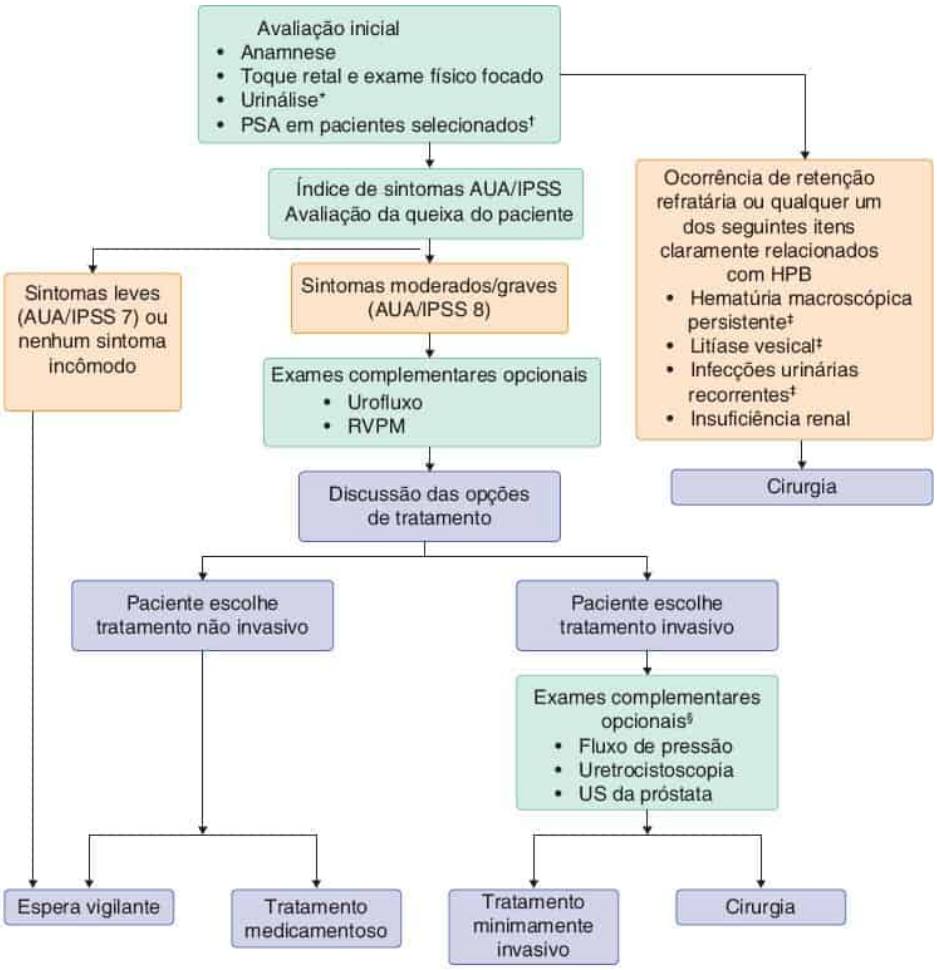


*Em pacientes com sangramento prostático clinicamente significativo, um esquema com um inibidor da 5-alfarredutase pode ser usado. Se o sangramento persistir, a cirurgia ablativa tecidual é indicada.
†Pacientes com pelo menos 10 anos de expectativa de vida quando o reconhecimento do câncer de próstata alteraria o manejo ou a medição do PSA modificaria o manejo dos sinais/sintomas miccionais.
‡Após esgotar outras opções terapêuticas.
§Alguns exames complementares são solicitados para prever a resposta ao tratamento.
Os estudos de fluxo-pressão são mais úteis em homens antes da cirurgia.

**FIGURA 120.3 Algoritmo de manejo da hiperplasia prostática benigna (HPB).** AUA = American Urological Association; IPSS = International Prostate Symptom Score; PSA = antígeno específico da próstata; RVPM = resíduo vesical pós-miccional; US = ultrassonografia. (©American Urological Association Educations and Research, Inc.)

**Tabela 120.1 Medicamentos e doses diárias recomendados para sintomas do sistema urinário inferior masculino.**

| ALFABLOQUEADORES | INIBIDORES DA 5-ALFARREDUTASE | ALFABLOQUEADOR E INIBIDOR DE 5-ALFARREDUTASE | ANTIMUSCARÍNICOS | INIBID FOSF DO TI |
|---|---|---|---|---|
| Alfuzosina 10 mg | Dutasterida 0,5 mg | Dutasterida e tansulosina 0,5/0,4 mg | Darifenacina 7,5 mg, 15 mg | Tadala |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doxazosina 1 a 8 mg | Finasterida 5 mg | Fesoterodina 4, 8 mg | Silder vard apro para |
| Tansulosina 0,4 mg | | Oxibutinina 5, 10, 15 mg | |
| Terazosina 1 a 10 mg | | Oxibutinina XL 5 e 10 mg, ER 15 mg | |
| Silodosina 4,8 mg | | Tolterodina 1, 2 mg<br>Tolterodina LA 2 mg, ER 4 mg<br>Tróspio 20, 60 mg<br>Solifenacina 5, 10 mg | |

HPB = hipertrofia prostática benigna; ER = liberação estendida; FDA = U.S. Food and Drug Administration.

**Tabela 120.2** **Classificação da prostatite.**

| | ***CATEGORIAS*** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **I** | **II** | **III** | **IV** |
| Termo descritivo | Prostatite bacteriana aguda | Prostatite bacteriana crônica | Prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (PC/SDPC)<br>IIIa. SDPC inflamatória<br>IIIb. SDPC não inflamatória | Prostatite inflamatória assintomática |
| Características | Infecção aguda da próstata | Infecção recorrente ou recidivante causada pelo mesmo microrganismo; não aguda | 90% dos casos de prostatite crônica são presumidos como não bacterianos; diagnóstico de exclusão<br>Sintomas característicos<br>Desconforto ou dor na região pélvica por mais de 3 meses nos últimos 6 meses<br>Dor pélvica, perineal, peniana ou ejaculatória; sintomas de micção irritativos ou obstrutivos, disfunção sexual<br>Sem infecções recorrentes do sistema urinário documentadas; culturas negativas repetidas<br>Classificação em IIIa ou IIIb determinada pela presença de leucócitos no sêmen, na urina ou na secreção prostática após massagem da próstata | Sem sintomas de prostatite<br>Leucócitos ou células inflamatórias no tecido da próstata, no sêmen ou nas secreções prostáticas coletadas após massagem prostática |

A prostatite do tipo III é caracterizada por desconforto pélvico ou dor por mais de 3 dos 6 meses anteriores à avaliação. Os pacientes do tipo III apresentam culturas de urina repetidamente negativas. A classificação em tipo

IIIa ou IIIb depende do achado de leucócitos no sêmen, na urina ou nas secreções prostáticas pós-massagem da próstata. Pacientes com prostatite do tipo IV não apresentam sintomas de prostatite. Leucócitos ou células inflamatórias são encontrados no tecido da próstata, no sêmen ou nas secreções prostáticas coletadas após massagem da próstata.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de prostatite exige anamnese, exame físico e exame de urina meticulosos. O médico deve fazer perguntas pertinentes sobre história miccional, história sexual, sintomas, dor, distúrbios neurológicos e cirurgia pélvica anterior. O National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), que é uma ferramenta padronizada para a avaliação e avaliação da prostatite, consiste em nove partes que descrevem três áreas principais da prostatite: dor, sinais/sintomas urinários e qualidade de vida (Figura 120.4). O NIH-CPSI não é específico para fazer o diagnóstico de prostatite, mas é muito útil para monitorar longitudinalmente as mudanças nos sintomas ao longo do tempo após o diagnóstico de prostatite ter sido estabelecido. O exame físico deve incluir exame abdominal, genital externo, perineal e toque retal digital. Deve-se dar atenção à identificação de desconforto na parede pélvica, anormalidades estruturais ou dor prostática no toque retal.

### Avaliação laboratorial

A urinálise e a cultura de urina devem ser solicitadas para todos os pacientes. Historicamente, o exame de quatro amostras era recomendado, com amostras de urina do primeiro jato, de urina do jato médio, de secreções prostáticas obtidas durante a massagem da próstata e urina coletada após a massagem da próstata. Leucócitos na terceira amostra sugerem o diagnóstico de prostatite. Leucócitos sem bactérias sugerem inflamação consistente com prostatite não bacteriana. No entanto, essa abordagem de quatro etapas raramente é usada hoje porque não se provou útil para fins de diagnóstico ou para direcionar o tratamento. Ela foi substituída por cultura de sêmen ou uma cultura de urina do fluxo médio e pelo exame de uma amostra de urina após a massagem da próstata.

Os métodos urodinâmicos oferecem informações valiosas para pacientes que apresentam sintomas predominantemente miccionais. Outras condições, como obstrução prostática, obstrução primária do colo da bexiga, micção disfuncional, obstrução uretral e dissinergia detrusor-esfíncter, podem ser definidas com a ajuda de determinação do volume de urina residual pós-miccional, urodinâmica de fluxo de pressão ou videourodinâmica. Essas condições, em comparação com a prostatite, têm muitas opções terapêuticas efetivas.

A medição do volume de urina residual pós-miccional por ultrassonografia pode ser usada para avaliar esvaziamento incompleto, porque a retenção urinária pode ser um fator de risco para infecções recorrentes. Baixas velocidades de fluxo máximo de urina sugerem obstrução da saída da bexiga e/ou diminuição da contratilidade do músculo detrusor como uma explicação alternativa para os sinais/sintomas do sistema urinário inferior e fluxo urinário insuficiente. No entanto, para aqueles que não respondem ao tratamento, a análise de PCR do sêmen para investigar possíveis microrganismos fastidiosos (p. ex., *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, espécies de *Mycoplasma* e *Neisseria gonorrhoeae*) pode ser útil para a avaliação da prostatite crônica. Culturas de esfregaços uretrais podem ser usadas para avaliar pacientes com infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) potencialmente não diagnosticadas (ver Capítulo 269). Outros exames complementares incluem espermograma e cultura de sêmen, que são úteis para pacientes com queixas de sêmen com odor anormal ou infertilidade.

A cistoscopia é um complemento da urodinâmica na avaliação da prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (PC/SDPC), sobretudo antes de qualquer intervenção cirúrgica. A cistoscopia também é realizada para avaliação de hematúria ou achados citológicos anormais porque o câncer de próstata (ver Capítulo 191) ou câncer de bexiga (ver Capítulo 187) podem causar sintomas semelhantes à síndrome da dor pélvica crônica.

A testagem de PSA deve ser solicitada para rastreamento do câncer de próstata (ver Capítulo 191), mas não tem função específica na avaliação dos sintomas da prostatite. A prostatite aguda pode aumentar o nível sérico de PSA, mas geralmente retorna aos níveis normais com o uso de antibióticos apropriados em 1 a 3 meses. O PSA pode estar elevado e até mesmo aumentar e diminuir em pacientes com PC/SDPC. Pacientes com prostatite crônica apresentam diminuição menos bem definida no PSA após um ciclo de antibióticos. De um terço a dois terços dos homens submetidos à biopsia da próstata têm inflamação crônica, mas a correlação com os sintomas da prostatite não é clara.

A ultrassonografia transretal consegue identificar um abscesso prostático e geralmente é recomendada para pacientes com prostatite recorrente ou que não respondem ao tratamento. A utilidade potencial da xerografia computadorizada pélvica[a] e da ressonância magnética transretal não é clara.

## TRATAMENTO

### Prostatite bacteriana aguda

Antibióticos orais ou intravenosos geralmente são efetivos para curar a prostatite aguda, e a progressão para prostatite bacteriana crônica é incomum. Antibióticos de primeira escolha típicos incluem fluoroquinolonas orais (p. ex., levofloxacino 500 mg, 1 vez/dia ou ofloxacino 300 mg, 2 vezes/dia) e sulfonamidas (p. ex., trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg, 2 vezes/dia) durante 6 semanas. Pacientes que não toleram medicamentos orais e pacientes com sinais de sepse podem precisar de antibióticos intravenosos de amplo espectro (p. ex., ampicilina 2 g a cada 6 horas mais gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 horas até tornarem-se afebris) seguido por 6 semanas de terapia oral como antes. Um abscesso prostático pode exigir terapia intervencionista.[7]

### Prostatite bacteriana crônica

Antibióticos constituem a base do tratamento da prostatite bacteriana crônica. Antibióticos com boa lipossolubilidade, boa cobertura bacteriana entérica e alta pKa apresentam a melhor penetração prostática. Esses antibióticos incluem quinolonas, sulfas, macrolídios, tetraciclinas e aminoglicosídeos. As fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino 500 mg, 2 vezes/dia, levofloxacino 500 mg, 1 vez/dia ou ofloxacino 300 mg, 2 vezes/dia) têm taxas de sucesso equivalentes em pacientes com prostatite bacteriana crônica e geralmente são o tratamento de primeira linha.[A13] Quando existe a suspeita de que bactérias atípicas, como *Chlamydia*, sejam a causa da prostatite bacteriana crônica, melhores resultados podem ser alcançados com antibióticos macrolídios, como azitromicina (500 mg, 2 vezes/dia). A maioria dos estudos demonstra um tratamento efetivo com 30 dias de antibiótico, mas alguns médicos prescrevem 6 semanas de terapia para prostatite aguda porque a taxa de recorrência chega a 40% em 1 ano. Atualmente, a administração de antibióticos por injeção intraprostática ou injeção submucosa anal raramente é usada.

### Tratamentos para prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica

O esquema terapêutico ideal para PC/SDPC não é conhecido e a resposta ao tratamento costuma ser decepcionante.[8] Ciclos prolongados de antibióticos geralmente não são efetivos.[A14] Uma opção é a realização de PCR das secreções prostáticas coletadas após massagem da próstata e usar antibióticos apenas se o resultado do teste for positivo. O tratamento empírico atual usa uma combinação de alfabloqueadores, antagonistas adrenérgicos, inibidores da fosfodiesterase 5[A15] e anti-inflamatórios (p. ex., ibuprofeno 400 mg, 3 vezes/dia ou naproxeno 200 mg, 2 vezes/dia). Neurolépticos, como a gabapentina, foram testados, mas não parecem ser melhores do que o placebo e têm efeitos colaterais. O valor potencial do alopurinol não é claro. Muitos fitoterápicos foram tentados, mas não foi constada melhora significativa ou consistente em vários estudos.

O tratamento de suporte conservador inclui banhos de assento mornos e dietas especiais que evitam condimentos, cafeína, álcool etílico e outros irritantes urinários. Terapias comportamentais e de redução do estresse consegue aumentar a eficácia dos medicamentos.[A15b] Terapias que visam melhorar o relaxamento e reeducar a função dos músculos do assoalho pélvico podem melhorar os sintomas em indivíduos extremamente estressados com micção disfuncional. As opções incluem *biofeedback* e retreinamento da bexiga. Os tratamentos não comprovados incluem massagem de pontos-gatilho combinada com relaxamento e terapia eletromagnética do assoalho pélvico, acupuntura e estimulação percutânea do nervo tibial.[A16] A massagem da próstata pode ser combinada a outras terapias, mas sua eficácia tem sido variável.

**Índice de sintomas de prostatite crônica NIH (NIH-CPSI)**

**Dor ou desconforto**

1. Na última semana, você sentiu ou desconforto nas seguintes áreas?

| | Sim | Não |
|---|---|---|
| a. Área entre o reto e os testículos (períneo) | ❑1 | ❑0 |
| b. Testículos | ❑1 | ❑0 |
| c. Ponta do pênis (não relacionado à micção) | ❑1 | ❑0 |
| d. Abaixo da cintura, na área púbica ou da bexiga | ❑1 | ❑0 |

2. Na última semana, você experimentou:

| | Sim | Não |
|---|---|---|
| a. Dor ou queimação ao urinar? | ❑1 | ❑0 |
| b. Dor ou desconforto durante ou após o clímax sexual (ejaculação)? | ❑1 | ❑0 |

3. Com que frequência você sentiu dor ou desconforto em alguma dessas áreas na última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Raramente
❑ 2 Às vezes
❑ 3 Frequentemente
❑ 4 Habitualmente
❑ 5 Sempre

4. Qual número descreve melhor sua MÉDIA de dor ou desconforto nos dias em que você teve, na última semana?

❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
SEM DOR — PIOR DOR QUE VOCÊ PODE IMAGINAR

**Micção**

5. Com que frequência você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga depois de urinar, na última semana?

❑ 0 Nunca
❑ 1 Menos de 1 vez em 5
❑ 2 Menos da metade das vezes
❑ 3 Cerca de metade das vezes
❑ 4 Mais da metade das vezes
❑ 5 Quase sempre

6. Com que frequência você precisou urinar menos de duas horas após terminar de urinar, na última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Menos de 1 vez em 5
❑ 2 Menos da metade do tempo
❑ 3 Cerca de metade do tempo
❑ 4 Mais da metade das vezes
❑ 5 Quase sempre

**Impacto dos sintomas**

7. O quanto seus sintomas o impediram de desempenhar suas atividades como habitualmente faria na última semana?

❑ 0 Nada
❑ 1 Apenas um pouco
❑ 2 Algumas vezes
❑ 3 Muitas vezes

8. Quanto você pensou sobre seus sintomas, na semana passada?

❑ 0 Nada
❑ 1 Apenas um pouco
❑ 2 Algumas vezes
❑ 3 Muitas vezes

**Qualidade de vida**

9. Se você passasse o resto de sua vida com seus sintomas exatamente como estavam na semana passada, como se sentiria a respeito disso?

❑ 0 Muito satisfeito
❑ 1 Satisfeito
❑ 2 Geralmente satisfeito
❑ 3 Indiferente (quase igualmente satisfeito e insatisfeito)
❑ 4 Geralmente insatisfeito
❑ 5 Insatisfeito
❑ 6 Muito insatisfeito

**Pontuação dos domínios do Índice de sintomas de prostatite crônica do NIH**

*Dor*: Total de itens 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 e 4 = _____

*Sintomas urinários*: Total de itens 5 e 6 = _____

*Impacto na qualidade de vida*: Total dos itens 7, 8 e 9 = _____

**FIGURA 120.4 Índice de sintomas de prostatite crônica do National Institutes of Health (NIH).** (Adaptada de Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.* 1999;162:369-375.)

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com prostatite do tipo I é tratada efetivamente com antibióticos orais ou intravenosos, embora alguns casos não respondam ao tratamento e evoluam para prostatite do tipo II. A história natural da prostatite dos tipos II, III e IV permanece indefinida.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012615.

A2. Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2014;32:1093-1105.

A3. Oelke M, Wagg A, Takita Y, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU Int*. 2017;119:793-803.

A4. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*. 2018;25:196-205.

A5. Kang D, Hu C, Fu Y, et al. Combination of alpha-blocker and 5α-reductase inhibitor for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med*. 2017;40:E200-E210.

A6. Takeda M, Yokoyama O, Yoshida M, et al. Safety and efficacy of the combination of once-daily tadalafil and alpha-1 blocker in Japanese men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Urol*. 2017;24:539-547.

A7. Zhang J, Li X, Yang B, et al. Alpha-blockers with or without phosphodiesterase type 5 inhibitor for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2019;37:143-153.

A8. Yamanishi T, Asakura H, Seki N, et al. Efficacy and safety of combination therapy with tamsulosin, dutasteride and imidafenacin for the management of overactive bladder symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, open-label, controlled trial (DIrecT study). *Int J Urol*. 2017;24:525-531.

A9. Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int*. 2017;119:767-775.

A10. McVary KT, Roehrborn CG. Three-year outcomes of the prospective, randomized controlled rezum system study: convective radiofrequency thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2018;111:1-9.

A11. Gilling P, Barber N, Bidair M, et al. WATER: a double-blind, randomized, controlled trial of aquablation vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2018;199:1252-1261.

A12. Fwu CW, Eggers PW, Kaplan SA, et al. Long-term effects of doxazosin, finasteride and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2013;190:187-193.

A12b. Hashim H, Worthington J, Abrams P, et al. Thulium laser transurethral vaporesection of the prostate versus transurethral resection of the prostate for men with lower urinary tract symptoms or urinary retention (UNBLOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:50-61.

A12c. Xiang P, Guan D, Du Z, et al. Efficacy and safety of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Radiol.* 2021;31:4929-4946.

A13. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009071.

A14. Zhu Y, Wang C, Pang X, et al. Antibiotics are not beneficial in the management of category III prostatitis: a meta analysis. *Urol J*. 2014;11:1377-1385.

A15. MacDonald R, Brasure M, Dahm P, et al. Efficacy of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Aging Male*. 2018;1-11.

A15b. Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM Jr, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180:411-419.

A16. Qin Z, Wu J, Tian J, et al. Network meta-analysis of the efficacy of acupuncture, alpha-blockers and antibiotics on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:1-11.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Da Silva MHA, De Souza DB. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol*. 2019;11:1-8.

2. Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, and urinary retention. *Med Clin North Am*. 2018;102:301-311.
3. Stone BV, Shoag J, Halpern JA, et al. Prostate size, nocturia and the digital rectal examination: a cohort study of 30 500 men. *BJU Int*. 2017;119:298-304.
3b. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know? *BJU Int.* 2021;127:389-399.
4. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200:612-619.
5. Kasivisvanathan V, Hussain M. Aquablation versus transurethral resection of the prostate: 1 year United States—cohort outcomes. *Can J Urol*. 2018;25:9317-9322.
6. Christidis D, Clarebrough E, Ly V, et al. Prostatic artery embolization for benign prostatic obstruction: assessment of safety and efficacy. *World J Urol*. 2018;36:575-584.
7. Ackerman AL, Parameshwar PS, Anger JT. Diagnosis and treatment of patients with prostatic abscess in the post-antibiotic era. *Int J Urol*. 2018;25:103-110.
8. Magri V, Boltri M, Cai T, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90:227-248.

**Um homem de 50 anos apresenta sintomas de sistema urinário inferior. O toque retal revela aumento da próstata complicada por sintomas do sistema urinário inferior. Ao discutir os possíveis efeitos adversos da dutasterida com o paciente, qual das alternativas a seguir não se aplicaria em relação à função sexual?**

- A. Diminuição da libido.
- B. Diminuição do volume ejaculatório.
- C. Disfunção erétil.
- D. Dor ejaculatória.
- E. A e C.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos apresenta sinais/sintomas significativos do sistema urinário inferior refratários a outros tratamentos. Ele não apresenta comorbidade importante que seja uma contraindicação para a cirurgia. Qual das seguintes alternativas não é uma indicação absoluta para cirurgia?**

- A. O paciente desenvolveu retenção urinária aguda.
- B. O paciente apresenta insuficiência renal secundária a hiperplasia prostática benigna.
- C. O paciente apresenta hematúria macroscópica recorrente devido à hiperplasia prostática benigna.

- D. A cistoscopia revelou um divertículo vesical.
- E. B e D.

Concluir questão

**Um homem de 35 anos apresenta os seguintes sinais/sintomas indicativos de prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica: micção frequente, intensificação da urgência uriária e dor pós-ejaculatória nos últimos 4 meses. Nesse caso, qual das avaliações a seguir não seria obrigatória?**

- A. Exame abdominal.
- B. Toque retal.
- C. Espermograma.
- D. Urinálise.
- E. Cultura de urina.

Concluir questão

**Um homem de 45 anos relata infecções recorrentes do sistema urinário. O crescimento bacteriano na cultura de líquido prostático coletado após massagem prostática e de uma amostra de urina eliminada após massagem da próstata confirma o diagnóstico de prostatite bacteriana crônica. A secreção prostática coletada após massagem prostática contém mais de 10 leucócitos por campo de grande aumento. No toque retal a próstata está normal. Qual classe de antibióticos geralmente é recomendada para o tratamento da prostatite?**

- A. Fluoroquinolonas.
- B. Macrolídios.
- C. Trimetoprima/sulfametoxazol.
- D. Doxiciclina.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Após 48 horas de terapia com antibióticos intravenosos de amplo espectro apropriados para a prostatite, um homem de 40 anos continua febril e muito sintomático, com calafrios e mal-estar. Qual das seguintes alternativas é o exame de imagem padrão-ouro para um paciente com suspeita de abscesso prostático?**

- A. Tomografia computadorizada.
- B. Ressonância magnética.
- C. Radiografia abdominal e urografia excretora.
- D. Ultrassonografia transretal.
- E. Não existe uma modalidade de imagem padrão-ouro para a suspeita de abscesso prostático.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Xerografia é um método que avalia os tecidos por suas radiopacidade e diferentes densidades com raios X utilizando o selênio eletricamente carregado, ocorrendo a alteração do campo elétrico. Este método possibilita mensurar a profundidade e os limites da epiderme, da derme, do tecido subcutâneo e do tecido muscular, mas não fornece dados para a avaliação microcirculatória.

# 121

# DOENÇA RENAL CRÔNICA

WILLIAM E. MITCH

## DEFINIÇÃO

A doença renal crônica (DRC) se refere às muitas anormalidades clínicas que pioram progressivamente à medida que a função renal diminui. A DRC resulta de numerosas doenças sistêmicas que danificam o rim ou de distúrbios intrínsecos ao rim (Tabela 121.1).[1] A gravidade da DRC é graduada pela depressão da taxa de filtração glomerular (TFG). Uma TFG persistentemente abaixo de 60 m ℓ /min/1,73 $m^2$ é usada para identificar pacientes que provavelmente desenvolverão manifestações clínicas como resultado da perda progressiva da função renal. A determinação da TFG é complicada, exige a injeção de um marcador de TFG e coletas de urina programadas; portanto, estimativas da TFG baseadas na creatinina sérica e nos dados demográficos do paciente (ver Capítulo 106) são usadas para monitorar a evolução da DRC. A progressão da doença renal também pode ser avaliada por alterações no nível sérico de cistatina C.

Ao contrário da lesão renal aguda (ver Capítulo 112), que pode ser corrigida com melhora resultante da função renal, a lesão renal na DRC raramente é reparada, então a perda da função é persistente. Em pacientes com DRC, a perda da função renal adicional gera mais danos e, portanto, anormalidades clínicas mais graves. Na verdade, a DRC pode piorar progressivamente, mesmo que o distúrbio que a causou se torne inativo.

A DRC inclui um espectro de disfunções clínicas que variam de anormalidades detectáveis apenas por testes laboratoriais até uma síndrome conhecida como uremia. Uremia, que significa "urina no sangue", é resultado do acúmulo de íons não excretados e escórias e induz anormalidades metabólicas. Quando os rins deixam de realizar a maioria de suas funções, o estado clínico é denominado doença renal em estágio terminal (DRET), e diálise ou transplante são necessários para manter a vida (ver Capítulo 122). Antes desse estágio, as estratégias terapêuticas são direcionadas para melhorar os sinais/sintomas urêmicos e retardar a perda da função renal para ajudar a adiar a DRET.

| Tabela 121.1 | Causas de insuficiência renal crônica. |
|---|---|

| |
|---|
| Glomerulosclerose diabética* |
| Nefrosclerose hipertensiva |
| Doença glomerular |
| Glomerulonefrite |
| Amiloidose, doença da cadeia leve* |
| Lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose com poliangiite |
| Doença tubulointersticial |
| Nefropatia de refluxo (pielonefrite crônica) |
| Nefropatia por analgésicos |
| Nefropatia obstrutiva (cálculos, hipertrofia prostática benigna) |
| Rim do mieloma* |
| Doença vascular |
| Esclerodermia* |
| Vasculite* |
| Insuficiência renal renovascular (nefropatia isquêmica) |
| Doença renal ateroembólica* |
| Doença cística |
| Doença renal policística autossômica dominante |
| Doença renal cística medular |

*Doença sistêmica que envolve o rim.

## EPIDEMIOLOGIA

A DRC é classificada em cinco estágios definidos pelo grau de perda da TFG estimada (Tabela 121.2). A equação mais amplamente usada para identificar os graus de DRC é a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. A prevalência global de todos os estágios da DRC é estimada em cerca de 13% para adultos, sendo que a maioria destes apresenta uma TFG estimada inferior a 60 mℓ/min/1,73 $m^2$ (ou seja, estágios 3 a 5).[2] A prevalência de DRC em estágio 3 ou 4 é de cerca de 7% nos EUA.[3]

Além da TFG baixa, o grau de albuminúria persistente está relacionado à taxa de declínio da função renal. A razão albumina/creatinina acima de zero, mas inferior a 30 mg/g é definida como normal ou levemente aumentada, a proporção de 30 a 300 mg/g é moderadamente aumentada e uma razão superior a 300 mg/g indica que está muito aumentada.

Dois distúrbios são responsáveis por mais de 70% de todos os pacientes adultos com DRC nos EUA: 44% apresentam diabetes melito (ver Capítulo 115) e 28% apresentam hipertensão (ver Capítulo 70). O risco de desenvolver DRC também aumenta em pacientes com doenças cardiovasculares, diabetes melito e obesidade. Outros fatores epidemiológicos associados a um risco crescente de DRC progressiva incluem tabagismo, albuminúria, hiperlipidemia e história familiar de DRC. Os trabalhadores agrícolas manuais também apresentam risco aumentado de doença renal crônica por motivos incertos.[3b]

## BIOPATOLOGIA

Os seres humanos nascem com 0,75 milhão a 1,25 milhão de néfrons por rim (ver Capítulo 107). Se os néfrons forem perdidos, não há regeneração de novos néfrons; portanto, uma TFG diminuída indica a perda de néfrons e estima com mais acurácia a função renal residual.

As funções fisiológicas e metabólicas do rim incluem a regulação da pressão arterial, das funções endócrinas e das concentrações de íons nos líquidos extracelulares e intracelulares, bem como a excreção de escórias (Tabela 121.3). A perda dessas funções tem várias consequências diretas e derivadas da DRC. Por exemplo, limitação da capacidade de excretar ácido causa hiperventilação e diminuição da $P_{CO_2}$. No músculo, a acidose ativa a degradação enzimática de ubiquitino-proteassoma, causando perda de massa muscular e miopatia mitocondrial adquirida.[4] Nos ossos, o ácido é tamponado, liberando cálcio e fosfatos, uma resposta que leva à desmineralização e ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo, que aumenta ainda mais a suscetibilidade à fratura óssea.

Em resposta à DRC, a capacidade de excretar sódio diminui à medida que os néfrons são perdidos, mas os néfrons restantes respondem pelo menos parcialmente excretando uma fração maior de sódio filtrada por cada glomérulo. Fenômenos semelhantes ajustam a excreção de outros íons e substâncias, permitindo, assim, que o paciente com DRC reduza o acúmulo de íons e evite condições adversas, como a hiperpotassemia. A capacidade de atingir o equilíbrio entre aporte e excreção, entretanto, é limitada; se o equilíbrio de sódio for positivo porque a ingestão de sódio excede sua excreção pelos rins, ocorrerão hipertensão arterial sistêmica e edema.

O conceito relacionado é o de estado de equilíbrio dinâmico. Um paciente está em estado de equilíbrio dinâmico quando o ambiente interno é constante e a ingestão e a produção de um íon ou composto igualam a sua eliminação e metabolismo. Embora um peso constante indique que a ingestão de sódio é igual à produção de sódio, este estado de equilíbrio dinâmico não indica necessariamente que as condições sejam normais. Por exemplo, um paciente gravemente edemaciado pode estar no estado de equilíbrio dinâmico quando a ingestão de sódio é igual à sua excreção, mas o “preço” do estado de equilíbrio dinâmico é o acúmulo de líquido extracelular.

A compensação mais extensamente estudada é a adaptação que estimula o hiperparatireoidismo secundário (e-Figura 121.1). Na DRC, a perda de néfrons prejudica a capacidade do rim de excretar fosfatos, que se acumulam e resultam no aumento da formação de complexos de fosfato de cálcio. A redução resultante no nível de cálcio ionizado estimula os receptores sensíveis ao cálcio na glândula paratireoide para estimular a produção e a secreção do paratormônio (PTH). O aumento do PTH é benéfico porque reduz a reabsorção de fosfato pelo rim e promove a excreção dos fosfatos acumulados. Um aumento nos níveis de fosfatos circulantes também suprime a produção de 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol), que é a forma mais potente de vitamina D, e estimula os osteoclastos ósseos. O resultado é que a elevação dos níveis do PTH estimula a excreção urinária de fosfato, mas a compensação é o desenvolvimento da osteodistrofia renal.

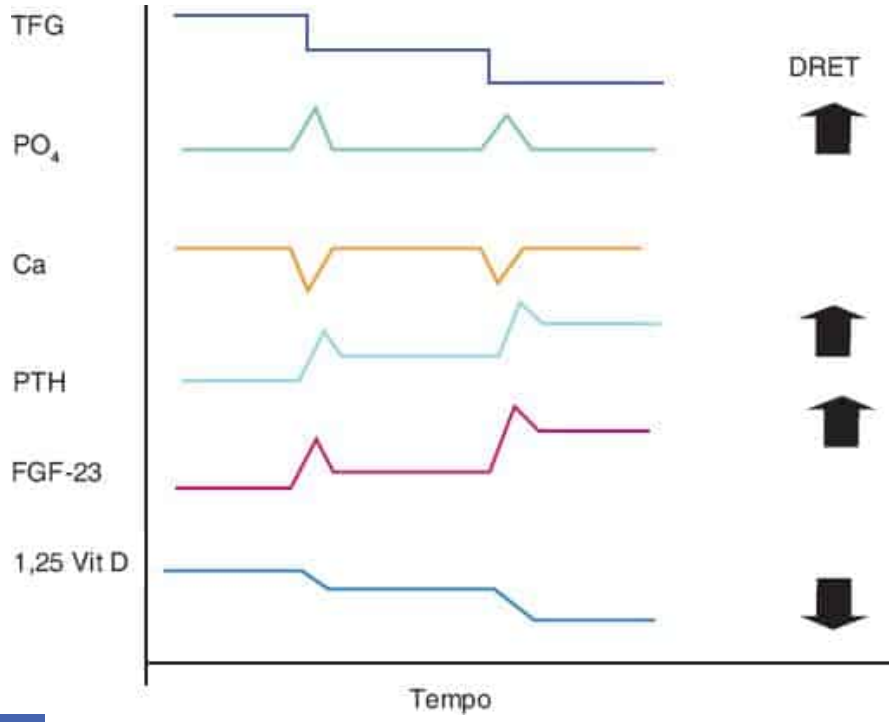


**E-FIGURA 121.1 A diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) é acompanhada por elevação dos níveis séricos de fósforo e diminuição do cálcio sérico.** O aumento sérico do paratormônio (PTH) e FGF-23 retorna o fósforo e o cálcio aos níveis normais, mas a compensação é a doença óssea induzida por PTH.

| Tabela 121.2 | Prevalência dos estágios de doença renal crônica e frequência de complicações. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **ESTÁGIO** | **DESCRIÇÃO** | **TFG* (mℓ/min/1,73 m2)** | **PREVALÊNCIA EM ADULTOS (%)** | **SINTOMAS OU SINAIS** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Dano renal crônico; TFG normal ou aumentada | > 90 | 3,5 | Anemia 4%<br>Hipertensão arterial sistêmica 40%<br>Taxa de mortalidade em 5 anos 19% |
| 2 | ↓ leve de TFG | 60 a 89 | 3,9 | Anemia 4%<br>Hipertensão 40%<br>Mortalidade em 5 anos 19% |
| 3 | ↓ moderada da TFG | 30 a 59 | 7,6 | Anemia 7% |
| 3a | ↓ leve a moderada da TFG | 45 a 59 | | Hipertensão arterial sistêmica 55% |
| 3b | ↓ moderada a grave da TFG | 30 a 44 | | Taxa de mortalidade em 5 anos 24% |
| 4 | ↓ grave da TFG | 15 a 29 | 0,4 | Anemia 29%<br>Hipertensão arterial sistêmica 77%<br>Hiperfosfatemia 20%<br>Taxa de mortalidade em 5 anos 46% |
| 5 | Insuficiência renal | < 15 ou diálise | 0,1 | Anemia 69%<br>Hipertensão arterial sistêmica > 75% |

| | |
|---|---|
| | Hiperfosfatemia 50%<br>Taxa de mortalidade em 3 anos 14% |

*A fórmula para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) de adultos com doença renal crônica (DRC) é derivada de dados obtidos durante o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001-2008): 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology equação de creatinina:

$$\text{eTFG estimada} = 141 \times \text{mín}(\text{SCr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx}(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0{,}993^{\text{idade}} [\times 1{,}018 \text{ se sexo feminino}] [\times 1{,}159 \text{ se afro-americano}]$$

Em que SCr é a creatinina sérica (em mg/dℓ), κ é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é −0,329 para mulheres e −0,411 para homens, mín é o mínimo de SCr/κ ou 1 e máx é o máximo de SCr/κ ou 1.

**Tabela 121.3 Funções renais e comprometimento do funcionamento dos rins em pacientes com doença renal crônica.**

| FUNÇÃO RENAL | CONSEQUÊNCIAS DA DISFUNÇÃO |
|---|---|
| Manter a concentração e o conteúdo corporal de eletrólitos e volume hídrico | Hiponatremia, hiperpotassemia, baixo teor de potássio total, hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição da tolerância à carga de eletrólitos ou mineral |
| Regular a pressão arterial | Hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular |
| Mediador endócrino | Anemia (baixa eritropoetina), hipertensão arterial sistêmica (ativação do sistema renina), doença óssea (hiperparatireoidismo secundário), baixa ativação de vitamina D, meia-vida prolongada de hormônios peptídicos (p. ex., insulina) |
| Excreção de escórias | Anorexia, náuseas, deposição de oxalatos e fosfatos nos tecidos moles, disfunção neurológica, perda de proteína muscular |

## Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é quase universal em pacientes com DRC e costuma ser a primeira manifestação clínica. A HAS contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que constituem a principal causa de morbidade e

mortalidade em pacientes com DRC. A hipertensão arterial na DRC reflete principalmente um volume extracelular expandido decorrente de dieta rica em sal, capacidade prejudicada de excretar sódio e ativação da vasoconstrição pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

## Doenças endócrinas

Com os níveis de creatinina sérica tão baixos quanto 2,5 mg/dℓ, a capacidade da insulina de estimular a captação de glicose pelos músculos e outros órgãos fica reduzida – uma anormalidade conhecida como resistência à insulina (ver Capítulo 216). A elevação resultante dos níveis sanguíneos de glicose estimula um aumento compensatório de liberação de insulina, que então mantém os níveis sanguíneos de glicose próximos do normal. A resistência à insulina em pacientes com DRC não diabéticos geralmente está associada a níveis de glicemia na faixa normal ou apenas ligeiramente acima dela.

A acidose metabólica (ver Capítulo 110) da DRC contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina, prejudica a capacidade do hormônio do crescimento (GH) de estimular o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e deprime os níveis circulantes de tiroxina e tri-iodotironina (ver Capítulo 213). Na DRC, a capacidade de o rim degradar pequenas proteínas está prejudicada. Por exemplo, pacientes diabéticos com DRC podem perder progressivamente a capacidade de degradar a insulina, aumentando, assim, sua meia-vida e predispondo à hipoglicemia. Além disso, a degradação incompleta do PTH pelo rim danificado pode resultar em fragmentos que são reconhecidos pelo imunoensaio do PTH e pode levar a um falso diagnóstico de hiperparatireoidismo.

## Anemia

Em pacientes com DRC no estágio 4, a anemia normocrômica normocítica (ver Capítulo 149) é quase universal, principalmente decorrente do comprometimento da produção de eritropoetina pelas células intersticiais no rim danificado (ver Capítulo 147). Outros fatores que contribuem para a anemia em pacientes com DRC incluem redução da meia-vida dos eritrócitos, sangramento gastrintestinal e deficiências de vitaminas e ferro.

## Doença óssea renal

A doença óssea renal afeta virtualmente todos os pacientes com DRC.[5] O grau de renovação óssea se correlaciona diretamente com o nível de PTH circulante: alguns pacientes apresentam aumento da renovação, alguns pacientes apresentam baixa renovação e outros manifestam osteodistrofia urêmica mista, que tem características de hiperparatireoidismo e defeitos de mineralização (ver Capítulo 232).

A vitamina D também afeta o nível de cálcio circulante e o desenvolvimento de doença óssea renal. O calcitriol, a forma mais ativa da vitamina D (ver Capítulos 229 e 232), é produzido quando a 25-hidroxivitamina $D_3$ é hidroxilada pela enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-alfa-hidroxilase nos túbulos proximais do rim. Na DRC, essa conversão é atenuada porque o aumento da atividade osteocítica suprime a expressão da enzima 1-alfa-hidroxilase.

## Acúmulo de toxinas urêmicas

Quando as dietas contêm alimentos ricos em proteínas, a proteína é metabolizada em aminoácidos usados para formação de reservas de proteína corporal (e-Figura 121.2). Os aminoácidos não utilizados para esse fim são metabolizados para formar ureia ou são convertidos em produtos potencialmente tóxicos que se acumulam na DRC. Como a produção de ureia é diretamente proporcional à quantidade de proteína ingerida, o excesso de proteína na dieta aumentará a produção de ureia e outras toxinas urêmicas. As bactérias no cólon também contribuem para a uremia metabolizando aminoácidos e peptídios (p. ex., triptofano ou histidina podem ser convertidos em p-cresol e indoxil sulfato).

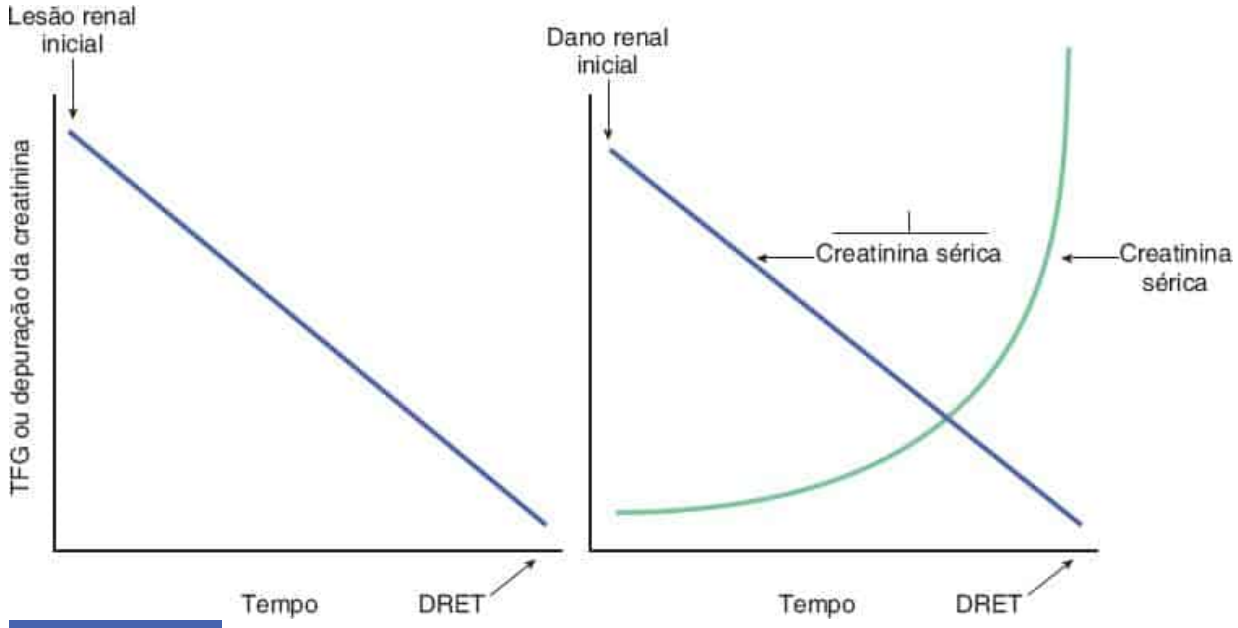


**E-FIGURA 121.2 A perda da função renal na doença renal crônica é constante, desde o dano inicial até a doença renal em estágio terminal (painel esquerdo).** A perda constante da taxa de filtração glomerular (TFG) ou depuração de creatinina é estimada mais facilmente traçando-se a recíproca da creatinina sérica em relação ao tempo (painel direito). DRET = doença renal em estágio terminal. (Reproduzida, com autorização, da *Annual Review of Medicine* 35. © 1984 por Annual Reviews, www.annualreviews.org.)

O acúmulo de peptídios (também conhecidos como moléculas intermediárias) na DRC tem sido associado a distúrbios que variam de anorexia a anormalidades

neurológicas. Níveis elevados de ácido úrico, também relacionados à ingestão excessiva de proteínas, podem causar gota (ver Capítulo 257). Alimentos ricos em proteínas geralmente também são ricos em fosfatos, sódio, ácido, potássio e outros íons, então dietas hiperproteicas elevam ainda mais os níveis de toxinas urêmicas que agravam a osteodistrofia renal induzida por fosfato, hipertensão arterial dependente de volume e perda estimulada por acidose de proteína muscular.

A produção de ureia é diretamente proporcional à ingestão de proteínas; portanto, a ureia fornece um marcador substituto prontamente disponível dos níveis circulantes de toxinas urêmicas (e-Tabela 121.1). A razão normal ureia/creatinina sérica é de cerca de 10:1, mesmo em pacientes com DRC. Quando a razão é menor, o paciente está fazendo dieta ou consumindo uma dieta restrita em proteínas. Quando a razão é superior a 10, o paciente pode estar ingerindo proteínas em excesso; apresentar sangramento gastrintestinal; sofrer de uma condição catabólica grave (p. ex., traumatismo ou administração de alta dose de glicocorticoide) na qual proteínas endógenas são catabolizadas em aminoácidos e, portanto, em ureia; ou tem depleção de volume ou doença hepática ou cardíaca grave que estimula a reabsorção ativa de sódio e água no túbulo proximal com reabsorção passiva concomitante de ureia. A meta da manipulação dietética na DRC é garantir a ingestão adequada para manter as reservas das proteínas corporais, minimizando a produção de ureia. Para atingir essa meta, o conteúdo de proteína na dieta deve ser monitorado.

| e-Tabela 121.1 | Estimativa da proteína alimentar a partir da excreção de ureia na urina de 24 horas. |
|---|---|

**SUPOSIÇÕES**

O paciente está no estado de equilíbrio dinâmico e nem a concentração de nitrogênio ureico sérico nem o peso corporal estão se alterando; não há edema

O paciente está em equilíbrio dinâmico de nitrogênio, de modo que a ingestão de nitrogênio é igual à excreção de nitrogênio

A proteína é composta por 16% de nitrogênio

A excreção de nitrogênio não ureico (o nitrogênio na creatinina, no ácido úrico e nos peptídios na urina mais fezes) é de 0,031 g de nitrogênio/kg/dia

**CASO 1**

Paciente de 50 anos com peso estável de 70 kg recebe dieta alimentar composta por 0,8 g de proteína/kg/dia. Sua excreção de nitrogênio ureico em 24 h é de 6,8 g de nitrogênio/dia. Quanta proteína ele está ingerindo?

Sua dieta deve conter 70 kg × 0,8 g de proteína/kg ou 56 g de proteína. Sua ingestão de nitrogênio dessa dieta é de aproximadamente 9 g (56 g de proteína × 0,16 = 8,96 g de nitrogênio). Sua excreção de nitrogênio é de 6,8 g de nitrogênio ureico + 2,17 g de nitrogênio não ureico/dia (70 × 0,031 g de nitrogênio não ureico/kg/dia). A excreção total de nitrogênio é de 8,97 g; portanto, o paciente está seguindo a dieta prescrita

**CASO 2**

Mulher de 40 anos e 60 kg está confiante de que está ingerindo uma dieta com 0,6 g de proteína/kg/dia. Sua excreção de nitrogênio ureico em 24 h é de 10 g/kg/dia. Ela precisa de investigação adicional?

Sua dieta deve conter 60 kg × 0,6 g de proteína/kg ou 36 g de proteína. Portanto, sua ingestão de nitrogênio é de aproximadamente 5,8 g (36 g de proteína × 0,16 = 5,76 g de nitrogênio). Sua excreção de nitrogênio é de 10 g de nitrogênio ureico + 1,86 g de nitrogênio não ureico (60 kg × 0,031 g nitrogênio não ureico/kg/dia). Sua excreção total de nitrogênio é 11,9 g/dia, muito mais do que a quantidade de proteína que ela acredita estar ingerindo. Consequentemente, a paciente precisa de investigação para hemorragia digestiva

### Progressão da doença renal crônica

A função renal continua a declinar, mesmo quando as doenças que inicialmente danificaram o rim não estão mais ativas. Os mecanismos incluem hipertensão arterial sistêmica, lesões hemodinâmicas renais, proteinúria e acúmulo de nefrotoxinas. A própria hipertensão arterial está associada à lesão glomerular isquêmica e pode resultar em glomerulosclerose. Um mecanismo é o aumento da pressão intracapilar com o aumento da filtração glomerular e dano glomerular resultante (ver Capítulo 113).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infelizmente, a perda progressiva da função renal não provoca sinais ou sintomas clinicamente distintos. As condições que devem aumentar a possibilidade de um paciente desenvolver DRC incluem hipertensão arterial sistêmica, anormalidades urinárias (p. ex., hematúria ou infecções urinárias repetidas) ou edema. À medida que a TFG diminui, as anormalidades clínicas tornam-se mais frequentes, mas os sintomas continuam a ser principalmente inespecíficos (Tabela 121.4). Alguns pacientes se queixam apenas de intolerância ao exercício, fadiga ou anorexia.

Síndromes específicas estão associadas à proteinúria e à DRC. Por exemplo, perdas importantes de albumina (> 3 g/dia) mais edema e hipercolesterolemia definem a

síndrome nefrótica, que pode levar à perda da proteína ligadora da vitamina D, relativamente pequena, que se liga à 25-hidroxivitamina $D_3$, agravando, assim, a osteodistrofia renal. A proteinúria avançada também pode estar associada a perdas dos fatores de coagulação IX, XI e XII, causando defeitos de coagulação. Por outro lado, as perdas urinárias de antitrombina III podem resultar em trombose, especialmente quando a inflamação causa níveis elevados de proteínas reagentes de fase aguda, incluindo fibrinogênio.

Alguns pacientes com doença óssea renal se queixam de dor vaga e mal definida na região lombar, nos quadris, nos joelhos e em outros locais. Na osteodistrofia renal avançada, dor intensa, diminuição da tolerância ao exercício e imobilização podem aumentar o risco de fraturas, mesmo com traumatismo mínimo.

Outra síndrome clínica relacionada à hiperfosfatemia é a calcificação vascular, que enrijece as artérias/arteríolas, eleva a pressão arterial sistólica e leva à hipertrofia ventricular esquerda. Manifestações mais incapacitante são as calcificações na túnica média dos vasos sanguíneos (ou seja, esclerose de Mönckeberg), que podem comprometer a função dos pulmões, do miocárdio e da pele. Calcifilaxia é a calcificação da pele e dos vasos cutâneos, frequentemente com prurido resultante.

**Tabela 121.4** **Complicações da doença renal crônica.**

| SISTEMA AFETADO | CAUSA OU MECANISMO | SÍNDROME CLÍNICA |
|---|---|---|
| Sintomas sistêmicos | Anemia, inflamação | Fadiga, lassidão |
| Pele | Hiperparatireoidismo, deposição de fosfato de cálcio | Erupção cutânea, prurido, calcificação metastática |
| Doença cardiovascular | Hipertensão arterial, anemia, hiper-homocisteinemia, calcificação vascular | Aterosclerose, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico |
| Serosite | Desconhecido | Dor e derrame pericárdico ou pleural, líquido peritoneal |
| Gastrintestinal | Desconhecido | Anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, hemorragia digestiva |

| | | |
|---|---|---|
| Sistema imune | Disfunção leucocitária, imunidade celular deprimida | Infecções |
| Endócrino | Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise | Amenorreia, menorragia, disfunção erétil, oligospermia, hiperprolactinemia |
| Neurológico | Desconhecido | Excitabilidade neuromuscular, disfunção cognitiva que progride para coma, neuropatia periférica (síndrome das pernas inquietas ou déficits sensoriais) |

## DIAGNÓSTICO

Se houver suspeita de DRC, deve-se investigar se o paciente apresenta história pregressa de hipertensão arterial, anormalidades urinárias e tratamento com medicamentos que possam afetar a função renal (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina [IECA], bloqueadores do receptor de angiotensina [BRA] e anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]; ver Capítulo 114). A história familiar deve se concentrar em membros da família com doenças renais, diabetes melito, hipertensão arterial, cálculos renais ou cirurgia envolvendo o sistema urinário. O exame físico deve incluir aferições da pressão arterial em decúbito dorsal e na posição ortostática em ambos os braços e pernas, além de uma pesquisa de achados associados a DRC, como anormalidades cutâneas, prurido persistente, rim policístico palpável (ver Capítulo 118), evidências de perda de massa corporal magra, edema e anormalidades neurológicas.

### Estadiamento

A gravidade da DRC é dividida em cinco estágios com base nas reduções persistentes na TFG estimada (ver Tabela 121.2). Duas avaliações da função renal prejudicada (ou seja, TFG estimada e albuminúria) são necessárias ao longo de um período de 3 meses para documentar a DRC. A TFG estimada é calculada a partir da creatinina sérica ou do nível sérico do inibidor da protease cistatina C, mais características que incluem idade, peso corporal, sexo e raça (ver Tabela 121.2). Uma grande limitação do uso da concentração de creatinina sérica como único indicador da função renal é que ela pode permanecer na faixa nominalmente normal até que 50% da função renal sejam perdidos. No entanto, medições repetidas do nível de creatinina sérica podem estimar a taxa de

perda ou alteração na função renal porque as alterações recíprocas do nível de creatinina sérica (1/creatinina sérica) ao longo do tempo produzem uma relação linear com a TFG (e-Figura 121.2). Os desvios da linearidade sinalizam uma alteração na evolução da DRC. Outros marcadores usados para estimar as alterações na função renal não são tão acurados.

O exame microscópico cuidadoso da urina é fundamental para o diagnóstico de DRC e sua progressão. O achado de eritrócitos (Figura 106.4) e cilindros eritrocitários (Figura 106.8) no sedimento urinário é consistente com glomerulonefrite, mas também pode refletir lesão na bexiga. Os cilindros granulares finos (Figura 106.7) e as proteínas na urina sugerem doença renal diabética (ver Capítulo 115). Amostras de urina contendo leucócitos mais cilindros granulares finos e grossos sugerem nefrite intersticial, especialmente se houver eosinófilos na urina.

Microalbuminúria é definida como 30 a 300 mg de albumina/24 h em uma amostra de urina em pelo menos duas amostras separadas por 3 meses. Macroalbuminúria (> 300 mg/24 h) indica DRC avançada. A razão albumina/creatinina na urina (*i. e.*, 30 a 300 mg de albumina/g de creatinina) é um substituto razoável para a coleta de urina de 24 horas.

## Outros exames laboratoriais

Além de níveis elevados de creatinina sérica e ureia sanguínea, outros achados que indicam DRC incluem anemia, acidose metabólica (ver Capítulo 110), hiperpotassemia (ver Capítulo 109), hiperfosfatemia (ver Capítulo 111), hipocalcemia (ver Capítulo 232) e hipoalbuminemia. Os exames bioquímicos sanguíneos devem incluir os níveis de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, cálcio, fósforo, fosfato alcalino, PTH e ácido úrico. Os níveis sanguíneos de glicose e hemoglobina $A_{1c}$ devem ser monitorados em pacientes diabéticos. Em pacientes com suspeita de vasculite (ver Capítulo 254) ou glomerulonefrite (ver Capítulo 113), a testagem frequentemente inclui medições de anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos contra DNA de fita dupla, complemento sérico e níveis de anticorpos contra citoplasma de neutrófilos, bem como marcadores de hepatite A, B e C.

Os níveis de hemoglobina devem ser monitorados, e deve ser investigada a possibilidade de deficiência de ferro (ver Capítulo 150). Um baixo nível sérico de ferro ou ferritina aumenta a possibilidade de hemorragia digestiva. O sequenciamento do exoma consegue detectar variantes em cerca de 9% dos pacientes com DRC, incluindo cerca de 17% dos pacientes com nefropatias de origem desconhecida.[6]

## Exames de imagem

A avaliação inicial deve incluir ultrassonografia (US) dos rins e da bexiga para descartar obstrução do fluxo urinário ou doença renal policística (ver Capítulo 118). Rins aumentados sugerem que a DRC pode ser causada por diabetes melito (ver Capítulo

115), nefropatia associada ao HIV (ver Capítulo 366), doenças infiltrativas (p. ex., amiloidose; Capítulo 179) ou doença renal policística. Rins pequenos, especialmente com córtex renal contraído, sugerem doenças glomerulares crônicas (ver Capítulo 113) ou intersticiais (ver Capítulo 114). Rins direito e esquerdo com dimensões diferentes sugerem estenose da artéria renal (ver Capítulo 116) no rim menor, sobretudo em pacientes hipertensos.

## TRATAMENTO

Em pacientes que não sejam diabéticos e não estejam em diálise, a pressão arterial sistólica (PAS) deve ser reduzida para menos de 120 mmHg para diminuir a taxa de mortalidade geral, embora não seja melhor do que a meta de menos de 140 mmHg para prevenir a progressão da DRC.[A1,A2] O esquema preferido é um IECA ou um bloqueador do receptor de angiotensina (mas nunca os dois juntos) em combinação com um diurético, embora os diuréticos tiazídicos não sejam efetivos quando a TFG diminui para menos de 20 a 30 mℓ/min (ver Tabela 70.7 no Capítulo 70). Em pacientes com DRC e diabetes melito do tipo 2 (DM2), os dados são menos definidos, mas a meta de PAS inferior a 120 mmHg também é preferível para reduzir o AVE.[A3] Para pacientes em diálise, a meta de PAS inferior a 140 mmHg parece ser mais apropriada.

Em geral, os medicamentos devem ser iniciados em doses baixas (Tabela 70.5 no Capítulo 70) e titulados até que a pressão arterial desejada seja atingida.[6c] Se o IECA ou o bloqueador do receptor de angiotensina não controlar a hipertensão ou se tais medicamentos causarem hiperpotassemia persistente ou elevação do nível sérico de creatinina (um efeito adverso observado especialmente em pacientes com estenose da artéria renal bilateral; ver Capítulo 116), a dose deve ser reduzida em 50% e o tratamento com anlodipino deve ser instituído. Quaisquer alterações inesperadas no nível de creatinina sérica devem iniciar uma busca por controle inadequado da pressão arterial, fármacos que afetem adversamente a função renal ou exacerbação da doença renal subjacente.

As metas de pressão arterial podem ser difíceis de atingir e quase sempre exigem a restrição do sal da dieta a 2 g/dia de sódio, o equivalente a 86 mEq/dia de sódio na urina de 24 horas. Diuréticos de alça[A4] são preferidos a outros diuréticos (ver Tabela 108.6) para pacientes com DRC mais avançada porque eles mantêm o fluxo sanguíneo renal, apresentam poucos efeitos adversos e, ao contrário dos diuréticos tiazídicos, permanecem efetivos mesmo quando a TFG está baixa. À medida que a insuficiência renal avança, podem ser necessárias doses diárias mais

elevadas de diuréticos de alça (p. ex., 80 a 160 mg de furosemida VO) para reduzir o volume extracelular e estimular a excreção de potássio.

Um nível elevado de potássio sérico pode estar relacionado a AINEs, acidose metabólica, dieta rica em potássio ou ao uso de diuréticos poupadores de potássio. A redução na dieta de alimentos ricos em potássio e um diurético de alça (p. ex., 40 mg de furosemida quando o nível de creatinina sérica for inferior a 2 a 3 mg/dℓ ou doses mais altas para pacientes com DRC mais avançada) podem diminuir o nível de potássio.[6d] Se o aumento do potássio sérico persistir, as opções incluem poliestireno sulfonato de sódio (15 mg até 4 vezes/dia) ou patirômero (8,4 mg/dia, aumentando até 25,2 mg/dia)[A5,A6] para aumentar a perda de potássio pelo sistema digestório ou ciclossilicato de zircônio (um agente cristalino oral com alta afinidade de ligação para o potássio no sistema digestório de 1,25 a 10 g, 3 vezes/dia).[A7]

A acidose metabólica deve ser corrigida para evitar perda de proteína muscular e doença óssea pela administração de bicarbonato (2 comprimidos de 650 mg cada, 2 ou 3 vezes/dia) e/ou aumentando a quantidade de frutas e vegetais na dieta.[A8] O aumento do nível de bicarbonato no sangue para 25 mg/ℓ também pode diminuir a taxa de perda da TFG estimada.[7] A redução dos níveis de ácido úrico não modifica a evolução da insuficiência renal crônica.[A8b]

## Doença renal crônica nos estágios 1 e 2

Em pacientes com DRC em estágio 1 ou 2, os sinais/sintomas urêmicos são incomuns porque a função renal remanescente controla adequadamente o nível de toxinas urêmicas. A terapia enfatiza a redução da pressão arterial para menos de 140/90 mmHg acompanhada por tratamento intensivo de infecções urinárias, normalizando a concentração sanguínea de glicose em pacientes diabéticos (ver Capítulo 216) e evitando fármacos nefrotóxicos (Figura 121.1). Orientação nutricional deve ser fornecida para reduzir o acúmulo de sódio e ácido. Os médicos frequentemente monitoram as alterações na albuminúria e estimam a taxa de perda de TFG calculando os valores sequenciais da TFG estimada (e-Figura 121.2), mas o benefício dessas medidas é controverso.

A restrição de sal na dieta para 60 a 80 mEq/dia (aproximadamente 1,5 a 2 g de sódio) consegue reduzir a pressão arterial em 10/4 mmHg e é recomendada como rotina, mas os medicamentos são essenciais para atingir a meta de PAS inferior a 120 mmHg (consultar a Tabela 70.7 no Capítulo 70). Uma estratégia crítica é monitorar o peso corporal: peso aumentado e

edema significam retenção de sal. Por outro lado, a perda rápida de peso e do edema indicam a necessidade de reduzir a dose do diurético.

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose conseguem alentecer a evolução da doença renal crônica (DRC ), independentemente de os pacientes terem ou não diabetes melito do tipo 2 (DM2). Por exemplo, nos pacientes com TFG entre 25 e 75 mL/min/1,73 $m^2$ (geralmente DRC no estágio 2 ou 3). Dapagliflozina (10 mg/dia) consegue reduzir a perda progressiva da função renal e a morte death, seja a causa DM2 ou não.[A8c,A8d] Da modo semelhante, empagliflozina (10 mg uma vez ao dia) consegue alentecer a progressão da doença renal nos pacientes com insuficiência cardíaca.[A8e] Sotagliflozina (200 a 400 mg/dia) é outra opção.[A8f] O efeito hemodinâmico favorável dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose, independentemente de seus efeitos hipoglicemiantes, protegeriam a função renal ao reduzir a pressão intraglomerular. Nos pacientes com DM2, a finerenona, um antagonista seletivo não esteroide de mineralocorticoide (10 a 20 mg/ dia conforme tolerado por nível sérico de potássio ≤ 4,8 mmol/L) que foi aprovado pela FDA em julho de 2021, também consegue reduzir o risco de perda progressiva da função renal e os eventos cardiovasculares.[A8g,A8h]

## Doença renal crônica nos estágios 3 e 4

Nos estágios 3 e 4 da DRC, as doses de muitos medicamentos excretados por via renal devem ser reduzidas (ver Capítulo 26). É crucial lidar com as complicações tratáveis da DRC, incluindo hipertensão arterial, hiperparatireoidismo secundário, acidose e sinais/sintomas urêmicos. Além da terapia com bicarbonato (ver anteriormente), dados recentes sugerem que o veverimer (um quelante de ácido clorídrico não absorvido e sem sódio) consegue aumentar com segurança o nível de bicarbonato sérico em pacientes com DRC com acidose metabólica e pode ajudar a equilibrar ou diminuir a perda de proteína muscular.[A9,A9b] Exames radiológicos com contraste nefrotóxico devem ser evitados, se possível.

Muitas complicações da DRC (ver Tabela 121.4) exigem modificação da dieta. A ingestão de proteínas da maioria dos pacientes com DRC geralmente excede substancialmente a ingestão recomendada, aumentando, assim, o acúmulo de escórias, sal e fosfatos não excretados. As dietas para pacientes com DRC, e especialmente para pacientes com complicações da DRC, devem ter como meta 0,8 g de proteína/kg de peso corporal ideal/dia. Essa ingestão manterá as reservas de proteína corporal e reduzirá a probabilidade de desenvolver complicações adicionais.[A10] A ingestão calórica deve ser reduzida para ≤ 30 kcal/kg de peso corporal ideal/dia para pacientes sedentários; mais calorias são necessárias para pacientes que se

exercitam vigorosamente. Se os sinais/sintomas urêmicos induzidos pela DRC persistirem, a proteína dietética pode ser restrita a 0,6 g de proteína/kg/dia, com uma ingestão calórica de 30 kcal/kg/dia e tratamento concomitante da acidose metabólica.

A modificação dietética bem-sucedida exige orientação e monitoramento cuidadoso de um nutricionista. O cumprimento da dieta com restrição de proteína e sal pode ser monitorado medindo-se a excreção de ureia e sódio na urina de 24 horas e a adequação das reservas de proteína deve ser avaliada regularmente medindo-se o peso corporal e os níveis de proteína sérica. Embora as dietas hipoproteicas (E-Tabela 121-1) não retardem a perda da função renal, elas reduzem os sinais/sintomas urêmicos e a necessidade de diálise. A maioria dos pacientes com dieta hipoproteica deve receber um suplemento diário de vitaminas hidrossolúveis (ver Capítulo 205) e vitaminas lipossolúveis devem ser prescritas para deficiências documentadas.

Pacientes com DRC em estágio 3 ou 4 devem ser encaminhados a um nefrologista para maximizar as medidas preventivas e pesquisar distúrbios passíveis de correção. Quando o paciente chegar ao estágio 4 da DRC, um nefrologista deve instruí-lo sobre as vantagens e desvantagens da hemodiálise, da diálise peritoneal e do transplante renal (ver Capítulo 122).

## Doença óssea renal

O sucesso do tratamento da doença óssea renal depende da correção do distúrbio principal, que é o acúmulo de fosfatos.[8] Em pacientes com níveis séricos de fósforo abaixo de 5,5 mg/dℓ, anormalidades no metabolismo do cálcio e do fosfato podem ser detectadas medindo-se o nível sérico do PTH intacto (ou seja, o nível de hormônio que não inclui fragmentos de PTH) e o nível de fósforo sérico após uma refeição normal. Um nível alto de PTH significa que o rim danificado tem capacidade limitada de excretar fosfatos; portanto, o conteúdo alimentar de fosfatos deve ser reduzido para menos de 800 mg/dia.

Se a restrição alimentar por si só (E-Tabela 121-1) não mantiver o fósforo sérico igual ou inferior a 5,5 mg/dℓ, devem ser adicionados “ligantes de fosfato” (ver Tabela 111.4) para promover a eliminação intestinal de fosfato.[9] Sevelâmer (comprimidos de 400 a 800 mg, inicialmente 1,2 g/dia em doses divididas) é geralmente o ligante de fosfato preferido para pacientes com níveis de fósforo sérico acima de 5,5 mg/dℓ porque é tão efetivo quanto ligantes à base de cálcio para reduzir hiperfosfatemia e está associado a uma taxa de mortalidade mais baixa por todas as causas.[A11] Para pacientes com níveis de fósforo sérico acima de 5,5 mg/dℓ, outros ligantes de fosfato

(p. ex., carbonato de cálcio, inicialmente um ou dois comprimidos de 500 mg em cada refeição; ou acetato de cálcio, inicialmente um ou dois comprimidos de 667 mg em cada refeição) são geralmente recomendados, mas a dose não deve exceder 2 g de cálcio/dia. Em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5, carbonato de lantânio (750 mg a 1 g/dia com as refeições), citrato férrico (6 a 9 g/dia em doses divididas) ou oxi-hidróxido sucroférrico (1,5 a 2 g/dia em doses divididas) são outras opções. Se o nível de fósforo sérico for superior a 7 mg/dℓ, ligantes à base de alumínio (600 mg de solução de hidróxido de alumínio concentrado em cada refeição) podem diminuir rapidamente o nível de fósforo sérico, mas seu uso deve ser limitado a 1 semana para evitar a neurotoxicidade do alumínio.

O calcitriol, que aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfatos, pode suprimir o desenvolvimento de hiperparatireoidismo.[10] O tratamento com calcitriol (5 µg/dia) ou paricalcitriol (5 µg/dia) também pode reduzir a proteinúria. No entanto, o calcitriol não deve ser administrado a pacientes com níveis séricos de fósforo superiores a 5,5 mg/dℓ porque o aumento da absorção intestinal de fosfato mediado pela vitamina D piorará a hiperfosfatemia e aumentará o risco de calcificação dos tecidos moles. Pacientes com níveis insuficientes de calcitriol ou 25-hidroxivitamina $D_3$ podem ser tratados com colecalciferol (1.000 unidades/dia). O monitoramento cuidadoso é necessário para evitar hipercalcemia ou valores de cálcio urinário acima de 250 mg/dia, um nível que aumenta o risco de desenvolver cálculos renais.

A terapia da calcifilaxia[11] inclui restrição agressiva de fosfatos dietéticos e uso de quelantes de fosfato. Se o distúrbio persistir apesar da correção do nível de fósforo sérico, uma tentativa de cinacalcete (dose inicial de 30 mg, que é aumentada conforme necessário para reduzir o PTH) é necessária. No entanto, o tratamento bem-sucedido do hiperparatireoidismo secundário pode exigir paratireoidectomia.

## Anemia

Os suplementos orais de ferro conseguem repor as reservas de ferro por um período de 3 a 4 meses, mas estão associados a eventos adversos gastrintestinais. Ferrodextrana de baixo peso molecular IV (p. ex., duas injeções IV de 500 mg de ferumoxitol, com 3 a 8 dias de intervalo) é um tratamento alternativo[12] para pacientes com baixos estoques de ferro, mas está associado a maior risco de efeitos adversos cardiovasculares.[A12] Quando as reservas de ferro são adequadas, a anemia deve ser corrigida com eritropoetina (p. ex., injeções semanais de darbepoetina alfa a 0,45 mg/kg); a concentração de hemoglobina-alvo está entre 9 e 11 g/dℓ porque aumentar o nível de hemoglobina acima de 11 g/dℓ está associado a mais

complicações cardiovasculares.[13,13b] Outra futura opção potencial consiste nos inibidores orais da enzima prolil hidroxilase fator induzível por hipoxia, que estimula a eritropoiese e regula o metabolismo do ferro. Roxadustat (começando com doses de100 a 120 mg três vezes por semana, ajustadas de modo a atingir níveis de hemoglobina de 10 a 12 g/dL)[A12b,A12c] e vadadustat (150 a 600 mg/dia) A12d,A12 e melhoram a anemia em pacientes com insuficiência renal crônica, estejam eles ou não recebendo diálise. Todavia, até agosto de 2022 nem roxadustat nem vadadustat foi aprovado pela FDA, embora roxadustat tenha sido aprovado na China e no Japão.

## Aterosclerose

A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte na DRC, mesmo nos estágios iniciais. Os fatores contribuintes incluem diabetes melito, anemia, níveis elevados de LDL-colesterol e calcificação vascular. As estatinas (ver Capítulo 195) reduzem o risco cardiovascular em pacientes com DRC em estágio 2 ou estágio inicial 3 e, possivelmente, em pacientes com síndrome nefrótica.[A13] Os benefícios da terapia antiplaquetária em pacientes com DRC não são claros e são potencialmente superados pelos riscos de sangramento. Nos pacientes com DRC e doença da artéria coronária moderada ou grave uma estratégia coronariana invasiva inicial não é melhor que a estratégia conservadora, baseada em diretriz.[A13b,A13c]

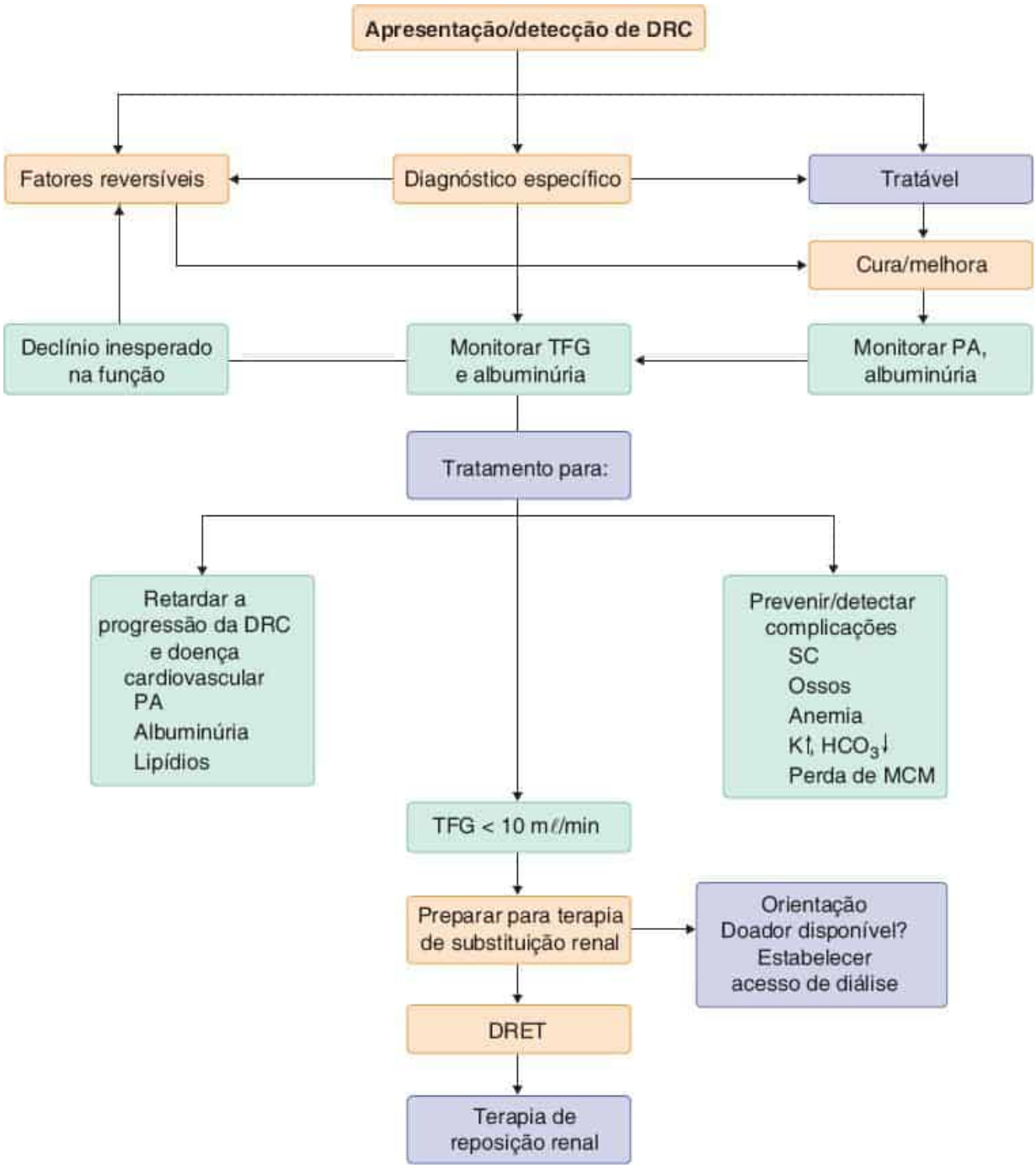


**FIGURA 121.1 Manejo de pacientes nas várias fases da doença renal crônica (DRC).** PA = pressão arterial; SC = sistema circulatório; DRET = doença renal em estágio terminal; TFG = taxa de filtração glomerular; MCM = massa corporal magra.

## PROGNÓSTICO

A taxa de perda da função renal em cada paciente pode variar amplamente, mesmo em pacientes com o mesmo tipo de doença renal. O monitoramento do nível de creatinina sérica e do grau de albuminúria consegue estimar a perda progressiva da TFG.

Cerca de um terço dos pacientes com DRC em estágio 4 progredirão para DRET em 3 anos (Tabela 121.2). Os pacientes com declínio progressivo da TFG estimada devem ser informados sobre as opções de tratamento precocemente para evitar complicações associadas à necessidade de iniciar a diálise em caráter emergencial.

## Recomendações de grau A


A1. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2812-2823.

A2. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:792-799.

A3. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, et al. Effect of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus over 9 years of follow-up: a subgroup analysis of high-risk ACCORDION trial participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1499-1502.

A4. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2096-2103.

A5. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211-221.

A6. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:401-411.

A7. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372:222-231.

A8. Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2014;86:1031-1038.

A8b. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:2504-2513.

A8c. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.

A8d. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation.* 2021;143:438-448.

A8e. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424.

A8f. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-139.

A8g. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229.

A8h. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation.* 2021;143:540-552.

A9. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, et al. Randomized, controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:26-35.

A9b. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1417-1427.

A10. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011690.

A11. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:232-244.

A12. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:905-914.

A12b. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381:1001-1010.

A12c. Chen N, Hao C, Liu B-C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381:1011-1022.

A12d. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2021;384:1601-1612.

A12e. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and nondialysisdependent CKD. *N Engl J Med.* 2021;384:1589-1600.

A13. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:881-892.

A13b. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1619-1628.

A13c. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1608-1618.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017;389: 1238-1252.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11:1-18.
3. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165:473-481.

3b. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *N Engl J Med*. 2019;380:1843-1852.

4. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Chronic kidney disease and acquired mitochondrial myopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:113-120.
5. Graciolli FG, Neves KR, Barreto F, et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91:1436-1446.
6. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-151.

6b. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:559-569.

6c. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA.* 2019;322:1294-1304.

6d. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020;97:42-61.

7. Goraya N, Wesson DE. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:267-277.

8. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*. 2018;168:422-430.
9. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:1060-1072.
10. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26-36.
11. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378: 1704-1714.
12. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18:1-29.
13. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:423-435.

13b. Fishbane S, Coyne DW. How I treat renal anemia. *Blood.* 2020;136:783-789.

**Um homem de 50 anos com doença renal crônica, hipertensão arterial e edema 4+ está sendo avaliado. Qual(is) dos exames listados é(são) necessário(s) para a avaliação inicial?**

- A. Eletrólitos na urina.
- B. Avaliação por ultrassonografia do sistema urinário.
- C. Urina de 24 horas para medir o teor de nitrogênio e sódio.
- D. Investigação de estenose da artéria renal.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Mulher de 45 anos com diabetes melito e fadiga apresentou um nível de nitrogênio ureico no sangue de 100 mg/dℓ e creatinina sérica de 2,5 mg/dℓ. Qual(is) exame(s) inicial(is) é(são) necessário(s) para a avaliação?**

- A. Hemoglobina.
- B. Exame de tolerância à glicose.
- C. Encaminhamento para prática de exercícios físicos.
- D. Pesquisa de sangue oculto nas fezes.
- E. A e D.

Concluir questão

**Mulher de 40 anos com doença renal policística desenvolve edema e fraqueza quando faz uso de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina prescrito para hipertensão arterial. Ela apresentava o nível de bicarbonato sérico de 16 mEq/dℓ e nível de potássio de 6 mEq/dℓ. Qual tratamento seria apropriado?**

- A. Reduzir a dose do IECA em 50%.
- B. Iniciar bloqueadores dos canais de cálcio.
- C. Corrigir a acidose metabólica.
- D. Iniciar o tratamento com um diurético de alça e aumentar sua dose para corrigir o edema.

E. C e D.

Concluir questão

**Um homem de 30 anos que se tornou um especialista em jogos para computador foi informado de que tem doença renal e precisa de diálise. Ele procura você para uma segunda opinião. O exame físico dele revela edema de 3+ e pressão arterial de 200/98 mmHg ou mais. Os valores anormais da bioquímica sanguínea incluem: creatinina sérica, 2 mg/dℓ; nitrogênio ureico no sangue, 50 mg/dℓ; potássio sérico, 5 mEq/ℓ; bicarbonato sérico, 16 mM/μℓ; e fósforo sérico, 6,2 mg/dℓ. Qual das seguintes avaliações iniciais será mais útil no tratamento do paciente?**

A. Uma discussão sobre o papel da diálise em evitar complicações da doença renal em estágio terminal.

B. Uma história familiar cuidadosa para determinar se há doenças renais hereditárias e membros da família em potencial que possam doar um rim.

C. A história alimentar mais a coleta de urina de 24 horas para medir o conteúdo de nitrogênio ureico, creatinina, albumina e sódio.

D. Administração de hidralazina e anlodipino para reduzir a pressão arterial.

E. Medições dos níveis de calcitriol e 25-hidroxivitamina $D_3$. Se os valores forem baixos, prescrever suplemento de vitamina D. Para compensar as perdas de proteínas, os pacientes com síndrome nefrótica devem ganhar 2,5 a 3,5 g/kg de peso corporal não edematoso diariamente.

Concluir questão

# 122

# TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL IRREVERSÍVEL

DAVID COHEN E ANTHONY MICHAEL VALERI

A doença renal crônica (ver Capítulo 121) tende a progredir com o tempo à medida que a hipertensão capilar glomerular leva à hiperfiltração glomerular que, por sua vez, precipita lesão progressiva, glomerulosclerose, fibrose tubulointersticial e perda progressiva de néfrons, independentemente da agressão original. A doença renal em estágio terminal (DRET) avançada e irreversível precisa de tratamento de substituição renal, que pode ser amplamente categorizado como hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. Nos EUA, cerca de 640.000 pessoas recebem alguma forma de terapia de substituição renal anualmente.[1]

A terapia de substituição renal tem de ser iniciada quando distúrbios hidreletrolíticos, sobretudo hiperpotassemia, acidose ou sobrecarga de volume, não puderem mais ser controlados adequadamente pelas modificações dietéticas e medicamentos (ver Capítulo 121) ou se houver desenvolvimento de sinais/sintomas urêmicos, como anorexia, náuseas, vômito, gastrite, pericardite ou encefalopatia (Tabela 122.1).

A terapia de reposição renal é, tipicamente, necessária quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é inferior a 10 mℓ/min, embora possa ser necessária em uma TFGe de 10 a 15 mℓ/min quando houver comorbidades, sobretudo insuficiência cardíaca, tornando o tratamento mais desafiador e difícil. Em um pequeno estudo randomizado de pacientes em estado crítico com lesão renal aguda em estágio 2 (definido como nível de creatinina sérica ≥ 2 vezes o valor basal ou débito urinário < 0,5 mℓ/kg/h por ≥ 12 horas e nível plasmático de lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos > 150 ng/mℓ), o início precoce da terapia de substituição renal reduziu a taxa de mortalidade em 90 dias em comparação com o início tardio.[A1] No entanto, um estudo randomizado maior de pacientes em UTI com lesão renal aguda em estágio 3 não mostrou redução na mortalidade, e pacientes cuja diálise foi retardada tendiam a apresentar diurese mais precoce, menos eventos adversos e duração mais curta da terapia de substituição renal.[A2,A2b] O início de rotina da diálise (nível de creatinina 7,5 mg/dℓ) não é melhor do que a diálise padrão começando com um nível de creatinina de aproximadamente 10 mg/dℓ.[A3,A3b] Além disso, a terapia de suporte renal dialítico intensivo não é melhor do que a terapia dialítica padrão e hemodiálise intermitente e terapia de substituição renal contínua levam a desfechos clínicos semelhantes na insuficiência renal aguda. Também é importante verificar se a diálise prescrita é realizada e se as medidas padronizadas são alcançadas. Alguns pacientes – sobretudo aqueles com estado catabólico aumentado, vítimas de traumatismo e pacientes em uso de glicocorticoides – podem precisar de diálise mais de 3 vezes/semana para atingir o tratamento adequado. Nem a furosemida nem a dopamina em dose baixa melhoram o desfecho, embora a dopamina em dose baixa possa melhorar temporariamente os parâmetros fisiológicos renais.

A hemodiálise se baseia em difusão através de membrana artificial semipermeável, enquanto a diálise peritoneal coloca o sangue e a solução de diálise (dialisato) em contato através de uma membrana biológica natural. A difusão de solutos ao longo de seus respectivos gradientes de concentração através de uma membrana semipermeável remove escórias nitrogenadas e corrige desequilíbrios de potássio, cálcio, magnésio, fósforo e ácido. Além disso, a água do plasma é filtrada através da membrana e, por convecção, arrasta os solutos através da membrana em aproximadamente a

mesma concentração da água plasmática. As concentrações de eletrólitos na solução de diálise não são necessariamente fisiológicas, mas variam intencionalmente em relação às concentrações de potássio, cálcio, magnésio e bicarbonato para favorecer a correção do plasma em direção a um estado fisiológico mais normal. Por exemplo, uma solução de diálise típica pode usar uma concentração de potássio de 2 mEq/ℓ e uma concentração de bicarbonato de 35 mEq/ℓ para possibilitar a correção de hiperpotassemia e acidose metabólica urêmica. A convecção através da membrana de diálise é conduzida por um gradiente de pressão hidrostática aplicado através da membrana (hemodiálise) ou um gradiente de pressão oncótica usando altas concentrações de dextrose ou um grande polímero de carboidrato mal absorvido no dialisato (diálise peritoneal) para remoção e filtração do excesso de sal e água do corpo.

| Tabela 122.1 | Indicações para diálise na doença renal crônica. |
|---|---|
| Encefalopatia ou neuropatia urêmica | |
| Pericardite ou pleurite | |
| Sangramento atribuível à uremia | |
| Sobrecarga hídrica refratária a diuréticos | |
| Hipertensão arterial sistêmica pouco responsiva à medicação | |
| Hiperpotassemia persistente, acidose metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia ou hiperfosfatemia refratária à terapia medicamentosa | |
| Desnutrição ou perda de peso | |
| Náuseas e vômitos persistentes | |

De Tolkoff-Rubin N. Treatment of irreversible renal failure. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

## DIÁLISE

### Hemodiálise

A hemodiálise convencional é tipicamente fornecida em uma unidade de diálise ambulatorial, onde os pacientes são tratados 3 vezes/semana durante 3 ou 4 horas por sessão. As medidas usadas para determinar a adequação do tratamento baseiam-se na depuração de ureia (como um marcador substituto da geração e da eliminação de escórias nitrogenadas de baixo peso molecular, < 500 dáltons). A medida mais simples é a razão de redução da ureia, que consiste na queda percentual do nível sanguíneo de nitrogênio ureico a cada sessão de diálise, com meta de 65% ou mais, ou depuração de ureia normalizada de um único *pool* com base no modelo de cinética do volume da ureia variável de um *pool* único (*spKt/V*) de 1,2 ou maior em um programa de diálise de 3 vezes/semana. Medições mais precisas conseguem ajustar a diálise para o paciente. Um protocolo mais intensivo para o aumento da eliminação de ureia com aumento de 40% no *spKt/V* de 1,32 para 1,53 em um programa de diálise de 3 vezes/semana não melhora a sobrevida, talvez porque aumente a probabilidade de hipotensão durante a diálise. A hemodiálise mais frequente, seja como hemodiálise no centro ou hemodiálise noturna em casa 6 vezes/semana, melhora os desfechos, como medidas de qualidade de vida específicas do rim, pressão arterial, regressão de hipertrofia ventricular esquerda e níveis de fósforo sérico, mas não reduz a taxa de mortalidade em 12 meses, embora um acompanhamento mais longo (mediana de 3,6 anos) tenha mostrado uma redução de 46% na taxa de mortalidade.[A4]

Os pacientes em hemodiálise são expostos a um grande volume de dialisato (tipicamente 36 a 48 ℓ/h durante a diálise) e devem ser protegidos até mesmo contra pequenas quantidades de impurezas, como

minerais, bactérias e endotoxinas bacterianas na solução de diálise. Para esse fim, os dialisatos são preparados a partir de concentrados diluídos em água por meio de sistemas de osmose reversa ou tanques desionizadores para remover vestígios de cátions e ânions indesejados e, em seguida, filtrados através de poros de pequeno tamanho (da ordem de mícrons) para remover bactérias e seus subprodutos. A exposição a baixos níveis de bactérias e subprodutos bacterianos pode contribuir para a inflamação crônica observada em alguns pacientes em hemodiálise.

Para os pacientes em estado crítico e hemodinamicamente instáveis, uma alternativa é a hemofiltração venovenosa contínua, que demanda acesso venoso central (cateter de duplo lúmen) e fluxos sanguíneos entre 150 e 300 mℓ/min. A água do plasma sob pressão passa por um lado de uma membrana altamente permeável, possibilitando, assim, que tanto a água quanto os solutos de até 60 kDa sejam removidos. Em contraste com a hemodiálise, a ureia, a creatinina e o fosfato são eliminados em taxas semelhantes (depuração convectiva) durante a hemofiltração, mas com eliminação melhorada de soluto de peso molecular maior (*moléculas medianas*). O filtrado é descartado e o líquido perdido é parcialmente substituído por uma solução contendo os principais componentes cristaloides do plasma em níveis fisiológicos. No entanto, não há evidências de estudos randomizados de que a hemofiltração venovenosa contínua ofereça uma vantagem de sobrevida em comparação à hemodiálise intermitente em pacientes com insuficiência renal aguda.

Novas modalidades de hemodiálise, usadas predominantemente fora dos EUA, têm procurado aproveitar a convecção para aumentar a eliminação de moléculas intermediárias usando membranas de diálise de alto fluxo e taxas de ultrafiltração de mais de 20 ℓ de líquido por sessão de diálise.[1b] Em um grande ensaio clínico randomizado, essa abordagem, denominada hemofiltração *online* pós-diluição de alta eficiência, reduziu a taxa de mortalidade por todas as causas em 30%.[A5]

As complicações mais comuns durante a hemodiálise são problemas de acesso vascular, hipotensão, cãibras musculares, náuseas, vômitos, cefaleia e dor torácica. A remoção excessiva de líquido é a causa mais frequente de hipotensão, mas hipotensão persistente pode ser causada por sepse (ver Capítulo 100), isquemia miocárdica (ver Capítulo 63), tamponamento pericárdico (ver Capítulo 68), arritmias (ver Capítulo 56 a Capítulo 59) e sangramento ativo. Uma complicação rara é a embolia gasosa (ver Capítulo 74), que se manifesta com agitação, tosse, dispneia e dor torácica. O paciente deve receber oxigênio a 100% e ser posicionado em decúbito esquerdo, na tentativa de manter o ar no ventrículo direito.

## Diálise peritoneal

A diálise peritoneal,[2] que é um modo alternativo de terapia de substituição renal, geralmente é realizada em casa pelo paciente ou por sua família. Um cateter de diálise peritoneal é implantado através de um túnel criado cirurgicamente na parede abdominal e inserido na cavidade peritoneal. A ponta do cateter na pelve é usada para instilar uma solução de diálise na cavidade peritoneal e, em seguida, drenar a solução dela. A diálise peritoneal usa a membrana peritoneal, que consiste no peritônio visceral, tecidos intersticiais e capilares mesentéricos, como o filtro através do qual ocorre a difusão de solutos e a convecção da água plasmática. Diferentes formas incluem diálise peritoneal ambulatorial contínua, que é tipicamente realizada com trocas de 1,5 a 3 ℓ de solução de diálise peritoneal instilada no abdome por meio de um cateter Tenckhoff 4 vezes/dia; a diálise peritoneal automatizada, que é realizada com máquina de ciclagem à noite, aplicando 1,5 a 3 ℓ de fluido de diálise peritoneal para dentro e para fora do abdome quatro ou cinco vezes durante a noite; e diálise peritoneal cíclica contínua, um híbrido de diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada que usa terapia com ciclador à noite combinada com uma ou duas trocas manuais durante o dia. *Kt/V* ureia é a depuração de volume total de ureia (*Kt*) normalizada para o espaço de ureia, *V*, que é aproximadamente igual à água corporal total.

A eliminação (*clearance*) de pequenos solutos é o principal indicador de sobrevivência em pacientes submetidos à diálise peritoneal, e a função renal residual também desempenha um papel crítico. As diretrizes atuais preconizam meta mínima de *Kt/V* ureia de pelo menos 1,7/semana. Todo esforço deve ser empreendido para manter a função renal residual o máximo possível, evitando nefrotoxinas, como anti-inflamatórios não esteroides, agentes de contraste iodados e aminoglicosídeos. Como a função renal residual diminui com o tempo, a prescrição de diálise peritoneal precisa ser ajustada adequadamente.

## QUESTÕES CLÍNICAS

A terapia de substituição renal visa não apenas com a eliminação dialítica adequada de escórias nitrogenadas, restauração do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico e o controle do equilíbrio de sal e água, mas também a preservação dos locais de acesso adequados para diálise, nutrição e manejo da anemia, doenças ósseas e risco cardiovascular.

### Problemas do acesso

O acesso de diálise ideal para hemodiálise é uma fístula arteriovenosa da veia nativa, que pode ser criada por anastomose cirúrgica da artéria radial com a veia cefálica ou da artéria braquial com a veia braquiocefálica ou basílica. Se as veias de um paciente forem inadequadas, um enxerto sintético pode ser colocado entre a artéria radial, braquial ou axilar e a veia braquiocefálica, basílica ou axilar como alternativa. Mais comumente, esses enxertos são compostos de um polímero sintético, politetrafluoroetileno expandido. Com menos frequência, um acesso temporário de urgência pode ser obtido por meio de um cateter de diálise venosa central de lúmen duplo que é inserido na veia jugular interna (preferível) ou na veia subclávia (preferencialmente direita em vez de esquerda). O acesso para diálise demanda monitoramento periódico com Doppler para detectar estenoses que podem levar à redução ou até mesmo ao fluxo sanguíneo inadequado, resultando em eliminação inadequada da ureia e, se não tratada, trombose. Essas estenoses podem ser tratadas por angioplastia transluminal percutânea, com balões recobertos por fármacos é preferível a angioplastia padrão. A5b Embora o *stent* às vezes seja necessário para manter a permeabilidade luminal adequada.

### Nutrição

A nutrição adequada é importante para otimizar os desfechos na terapia renal substitutiva e as taxas de hospitalização ficam reduzidas quando os pacientes ingerem pelo menos 1 g/kg/dia de proteína. Outro marcador do estado nutricional é o nível de albumina sérica, que geralmente serve como um preditor razoável de desfechos com terapia de substituição renal.

### Anemia

A anemia na DRET é decorrente da produção reduzida de eritropoetina pelos rins disfuncionais, eritrócitos com meia-vida encurtada e perda potencial de eritrócitos no circuito de diálise extracorpórea e no sistema digestório (relacionado à anticoagulação intermitente para o procedimento de hemodiálise). Os agentes estimuladores da eritropoese devem ter como alvo evitar a transfusão,[3] mantendo o nível de hemoglobina geralmente acima de 9 g/dℓ, mas não acima de 11 g/dℓ, porque níveis mais altos estão associados a mais complicações cardiovasculares. Pacientes com deficiência de ferro relativa ou absoluta, como evidenciado pela saturação de transferrina abaixo de 20 a 25% ou nível de ferritina sérica abaixo de 200 são, muitas vezes, relativamente resistentes a agentes estimuladores da eritropoese e podem se beneficiar da administração simultânea de um 1 g (durante 8 a 10 sessões de diálise) de ferro intravenoso (sacarose de ferro, gliconato férrico ou ferumoxitol).A6

## Doença óssea metabólica

Doença óssea metabólica e desequilíbrio de fósforo são comuns na DRET. As manifestações clínicas de osteodistrofia renal (ver Capítulo 121) podem variar de doença óssea adinâmica a osteomalacia (ver Capítulo 231) a hiperparatireoidismo secundário (ver Capítulo 232) e osteíte fibrosa cística. As metas da terapia são atingir um nível de fósforo sérico dentro ou próximo da faixa fisiológica normal, tipicamente cerca de 2,5 a 5,5 g/dℓ; um nível de cálcio corrigido (0,8 × [4 – nível de albumina sérica] + nível de cálcio sérico]) – produto de fósforo inferior a 55; e nível de paratormônio intacto duas a nove vezes o limite superior normal.[4] O manejo inclui a restrição de fosfato dietético a 750 a 1.000 mg/dia de fósforo elementar; o uso de quelantes de fosfato (carbonato ou acetato de cálcio, carbonato de sevelâmer, carbonato de lantânio ou potencialmente outros agentes catiônicos, íon magnésio ou férrico) com refeições para quelação do fosfato nos intestinos e reduzir sua absorção (ver Tabela 111.4); o uso de formas ativadas de vitamina D (p. ex., calcitriol [0,5 a 4 µg IV ou 0,5 a 1 µg VO], paricalcitol [1 a 15 µg IV ou VO] ou doxercalciferol [1 a 6 µg IV ou 5 a 20 µg VO] em cada sessão de hemodiálise) para estimular as células da paratireoide a suprimir a secreção de PTH; e cinacalcete (30 a 180 mg/dia) para reduzir o hiperparatireoidismo secundário significativamente em quase 70%,[A7] embora não forneça um benefício de sobrevida em relação à terapia com vitamina D ativada sozinha. A etelcalcetida, que é um calcimimético intravenoso, no momento da diálise parece ser uma alternativa igualmente efetiva ao cinacalcete oral diário.[A8]

A hiperfosfatemia também pode provocar prurido, que ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes. Se, todavia, persistir prurido moderado a intenso, difelicefalina (0,5 mcg/kg IV três vezes por semana) consegue reduzir significativamente o prurido e melhorar a qualidade de vida. [A8b] A redução dos níveis séricos de fósforo é crucial.

## Doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes em diálise. A base do controle da pressão arterial na terapia de substituição renal é atingir o menor peso tolerado pós-diálise para facilitar o controle da pressão arterial e aumentar a sensibilidade do corpo aos agentes anti-hipertensivos. A abordagem geral da terapia com medicamentos anti-hipertensivos é semelhante à abordagem para outros pacientes, com a exceção de que os diuréticos não são úteis (ver Tabelas 70.7 e 70.11). O nível tensional interdialítico ideal ou desejado para o paciente com DRET é provavelmente de 125 a 145 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS).

A DRC dependente de diálise é um indicador para o mesmo tipo de terapia com ácido acetilsalicílico e bloqueio beta-adrenérgico usado em sobreviventes de um infarto agudo do miocárdio (ver Capítulos 63 e 64). A terapia com estatinas (ver Capítulo 195) é frequentemente recomendada, mas as estatinas não exercem um benefício comprovado para reduzir eventos cardiovasculares maiores ou mortalidade geral em pacientes em diálise, apesar das reduções clinicamente relevantes nos níveis de LDL-colesterol.[A9] A adição de espironolactona (25 mg/dia) reduz o risco de um evento cardiovascular ou cerebrovascular em cerca de 50%.[A10] O controle do diabetes melito (ver Capítulo 216) é importante, mas a taxa de mortalidade em pacientes em hemodiálise não aumenta até que o nível de hemoglobina $A_{1c}$ seja 8,5% ou mais.

Para os pacientes com doença renal crônica e DAC moderada ou grave, uma estratégia coronariana invasiva inicial não é melhor que a estratégia conservadora baseada em diretrizes. [A10b,A10c]

## Amiloidose

A amiloidose associada à diálise (ver Capítulo 179), tipicamente observada em pacientes que estão em diálise por mais de 10 a 12 anos, é causada pela deposição de produtos finais do catabolismo da beta$_2$-

microglobulina como fibrilas amiloides. A síndrome clínica inclui síndrome do túnel do carpo (ver Capítulo 392), artropatia e neuropatia autônoma (ver Capítulo 390).

## Infecção

A infecção é a segunda causa principal de morbidade e mortalidade em pacientes em diálise. Na hemodiálise, os locais de acesso vascular são as fontes primárias de bactérias e respondem por cerca de 75% de todos os casos de bacteriemia. Em um paciente com possível bacteriemia relacionada ao cateter, as amostras de hemocultura devem ser obtidas do cateter e de uma veia periférica. A maioria das infecções de acesso vascular é causada por estafilococos (ver Capítulo 272) e deve ser tratada empiricamente com vancomicina (15 a 20 mg/kg ou aproximadamente 1 g) ao final de cada sessão de diálise, ajustada aos níveis sanguíneos, a menos que outro microrganismo seja cultivado. Em pacientes com sepse sistêmica (ver Capítulo 100) com instabilidade hemodinâmica, o cateter deve ser retirado imediatamente e reinserido somente depois que as hemoculturas forem negativas durante pelo menos 48 horas e o paciente apresentar defervescência. A diálise provisória pode usar um local de acesso alternativo, como um cateter temporário não tunelizado. Um ciclo prolongado de antibioticoterapia (4 a 8 semanas) é recomendado para bacteriemia ou fungemia que persiste depois que o cateter é removido ou em pacientes com evidência de endocardite (ver Capítulo 67), artrite séptica (ver Capítulo 256), osteomielite (ver Capítulo 256), abscesso epidural (ver Capítulo 385) ou outra infecção metastática.

Com a diálise peritoneal, a infecção é o motivo mais frequente pelo qual o cateter deve ser removido e a terapia interrompida. A infecção é suspeitada em decorrência de eritema, dor à palpação, endurecimento ou drenagem purulenta ou com sangue. Deve-se suspeitar de peritonite em pacientes com dor abdominal e dialisato turvo; o exame físico geralmente dor à palpação do abdome, geralmente com descompressão dolorosa. A contagem de leucócitos no líquido peritoneal geralmente está acima de 100/μℓ, com predominância de neutrófilos, embora os linfócitos possam predominar com infecções fúngicas ou micobacterianas. As infecções polimicrobianas devem aumentar a possibilidade de um divertículo perfurado (ver Capítulo 133), apêndice rompido (ver Capítulo 133), intestino isquêmico (ver Capítulo 134), hérnia encarcerada (ver Capítulo 133), pancreatite (ver Capítulo 135) ou condições ginecológicas (ver Capítulo 189 e 223), devendo ser solicitada TC abdominal de emergência. *Staphylococcus epidermidis* (ver Capítulo 272) é a causa mais comum de peritonite, mas as espécies de *Pseudomonas* (ver Capítulo 290) são responsáveis por 5 a 8% dos casos. O tratamento empírico inicial recomendado é intraperitoneal, a menos que haja evidências de bacteriemia ou disseminação hematogênica da infecção. As opções incluem vancomicina (15 a 30 mg/kg em uma troca a cada 5 a 7 dias conforme orientado pelos níveis séricos) ou uma cefalosporina (p. ex., cefazolina, 15 a 20 mg/kg em uma troca diária) junto com a administração intravenosa ou intraperitoneal de uma cefalosporina de terceira geração com atividade contra *Pseudomonas* (p. ex., ceftazidima, 1 a 1,5 g em uma troca diária) ou gentamicina (0,6 mg/kg em uma troca diária) por pelo menos 2 semanas.

*Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272) é o microrganismo mais comum associado a infecções do local de saída e do túnel do acesso. As opções de tratamento incluem penicilinas resistentes à penicilinase oral empírica (p. ex., dicloxacilina, 250 a 500 mg, 2 vezes/dia), fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino, 250 mg, 2 vezes/dia ou 500 mg/dia), sulfametoxazol-trimetoprima (p. ex., 80/400 mg/dia a 160/800 mg, 2 vezes/dia) e cefalosporinas (p. ex., cefalexina, 500 mg, 2 a 3 vezes/dia). A vancomicina deve ser evitada como terapia de primeira escolha, exceto para *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). A pomada nasal de mupirocina aplicada no local de saída 2 vezes/dia durante 5 dias a cada 4 semanas reduz significativamente a incidência de infecções por *S. aureus* no local.

# PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com DRET em diálise crônica depende da idade e de outras comorbidades, especialmente diabetes. Em média, a taxa de sobrevida em 5 anos é de cerca de 40 a 50% e é semelhante para hemodiálise e diálise peritoneal. As taxas de sobrevida são significativamente mais baixas do que para a população dos EUA de mesma idade (Tabela 122.2).

## TRANSPLANTE RENAL

O sucesso do transplante renal aumentou substancialmente durante as últimas décadas em decorrência de técnicas cirúrgicas aprimoradas, cuidados médicos melhorados e medicamentos imunossupressores mais seguros e efetivos. Embora os receptores de transplante não tenham uma expectativa de vida normal (Figura 122.1), as taxas atuais de sobrevida de 5 anos são quase duas vezes mais altas do que para pacientes semelhantes que permanecem em diálise ou na lista de espera para transplante (Figura 122.2). Vários axiomas de longa data provaram-se falsos, mais notavelmente a necessidade de terapia com esteroides a longo prazo, a impossibilidade de transplante em face de uma prova cruzada positiva, a incapacidade de transplantar pares AB0-incompatíveis doador-receptor e a incapacidade de criar tolerância a longo prazo. Apesar desse progresso notável, o número de pacientes na lista de espera excede em muito o número de rins disponíveis e as taxas de sobrevida a longo prazo para rins e pacientes permanecem decepcionantes.

**Tabela 122.2** **Sobrevida esperada (anos) por idade, sexo e modalidade de tratamento de pacientes predominantemente em diálise, predominantemente transplantados (2016) e da população geral dos EUA (2015), com base em dados dos EUA e no relatório estatístico nacional (2015).**

| | PACIENTES com DRET, 2016 | | | | *POPULAÇÃO GERAL, 2015* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *DIÁLISE* | | *TRANSPLANTE* | | | |
| **IDADE** | **HOMENS** | **MULHERES** | **HOMENS** | **MULHERES** | **HOMENS** | **MULHERES** |
| **0 a 14** | 23,3 | 20,9 | 60,3 | 59,3 | 70,6 | 75,4 |
| **15 a 19** | 21,4 | 18,7 | 47,6 | 49,1 | 59,6 | 64,3 |
| **20 a 24** | 18,5 | 15,8 | 43,7 | 45,2 | 54,9 | 59,4 |
| **25 a 29** | 16,0 | 14,0 | 39,6 | 41,1 | 50,2 | 54,6 |
| **30 a 34** | 14,1 | 12,7 | 35,3 | 37,1 | 45,6 | 49,8 |
| **35 a 39** | 12,4 | 11,4 | 31,2 | 33,1 | 41,0 | 45,0 |
| **40 a 44** | 11,0 | 10,2 | 27,4 | 29,1 | 36,5 | 40,3 |
| **45 a 49** | 9,3 | 8,7 | 23,6 | 25,2 | 32,0 | 35,7 |
| **50 a 54** | 7,9 | 7,6 | 20,0 | 21,7 | 27,7 | 31,2 |
| **55 a 59** | 6,7 | 6,6 | 16,8 | 18,2 | 23,7 | 26,8 |
| **60 a 64** | 5,6 | 5,7 | 14,0 | 15,2 | 19,9 | 22,7 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **65 a 69** | 4,6 | 4,8 | 11,4 | 12,5 | 16,3 | 18,6 |
| **70 a 74** | 3,8 | 4,1 | 9,3 | 10,1 | 12,9 | 14,8 |
| **75 a 79** | 3,3 | 3,6 | 7,6* | 8,3* | 9,8 | 11,4 |
| **80 a 84** | 2,7 | 3,0 | | | 7,2 | 8,4 |
| **85+** | 2,2 | 2,4 | | | 3,8 | 4,4 |

*Os valores das células combinam as idades de 75+.

DRET = doença renal em estágio terminal.

De Reference Table H.13; special analyses, USRDS DRET Database; and National Vital Statistics Report. "Table 3. Life expectancy at selected ages, by race and Hispanic origin, and sex: United States, 2015 (2017)." Expected remaining lifetimes (years) of the general U.S. population and of period prevalent dialysis and transplant patients.

## EPIDEMIOLOGIA E DEMOGRAFIA

Entre 20.000 e 21.000 transplantes renais totais, incluindo pâncreas, rim, fígado e rim combinados, são realizados anualmente nos EUA. A doença mais comum que leva ao transplante renal é a nefrosclerose diabética (ver Capítulo 115), seguida por nefrosclerose hipertensiva (ver Capítulo 116) e outras formas de glomerulonefrite (ver Capítulo 113). Os receptores de transplante renal variam em idade desde lactentes a mais de 80 anos, com a maioria entre 35 e 64 anos. Cerca de 65% dos rins transplantados nos EUA são de doadores falecidos, com os outros 35% de doadores vivos, que incluem membros vivos da família geneticamente relacionados e doadores geneticamente não relacionados, na maioria das vezes cônjuges ou amigos. Infelizmente, o número de doadores de rim, vivos e falecidos, permaneceu relativamente constante, enquanto o número de pacientes aguardando transplante continua a aumentar. Atualmente, o número de pacientes em lista de espera ativa é três vezes maior que a oferta de rins; e, como resultado, o tempo mediano de espera de um paciente listado para transplante renal é de cerca de 5,1 anos. Cerca de 10% dos candidatos recém-listados morrem após 3 anos na lista de espera, sem terem recebido um transplante.

### Taxas de sucesso do transplante renal

Para transplantes renais de doadores falecidos, a taxa geral de sucesso em 1 ano é de aproximadamente 91%, e a taxa de sucesso em 10 anos é pouco abaixo de 50%. Para receptores de transplantes renais de doadores vivos, a taxa geral de sucesso em 1 ano é mais de 96%, e a taxa de sucesso em 10 anos é mais de 60%.

### Doação de rim[a]

Os *doadores de rins vivos* em potencial são submetidos a uma avaliação completa para garantir que a função renal ajustada à idade seja normal, que o risco cirúrgico de nefrectomia do doador seja aceitavelmente baixo e que não haja condições clínicas que aumentem o risco de doença renal futura no doador. Além disso, todos os doadores são testados para infecções transmissíveis ou neoplasias malignas. O transplante de rim de um doador positivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma opção de tratamento potencial atraente para pacientes infectados pelo HIV.[5]

Os doadores em potencial precisam compreender os riscos e benefícios da doação de rim vivo, não podem ser coagidos a doar e não podem condicionar a doação ao recebimento de dinheiro ou outros bens valiosos. Nos EUA, a lei federal proíbe a compra e a venda de órgãos. Dados recentes sugerem que doadores de rim vivos correm um risco 3,5 a 5,3 vezes maior de desenvolver DRET em comparação com não doadores saudáveis durante os 10 anos após a doação, mas o risco absoluto permanece inferior

a 1%.[6,7] Hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia também são mais prováveis em doadores de rim do que em não doadores compatíveis.[8]

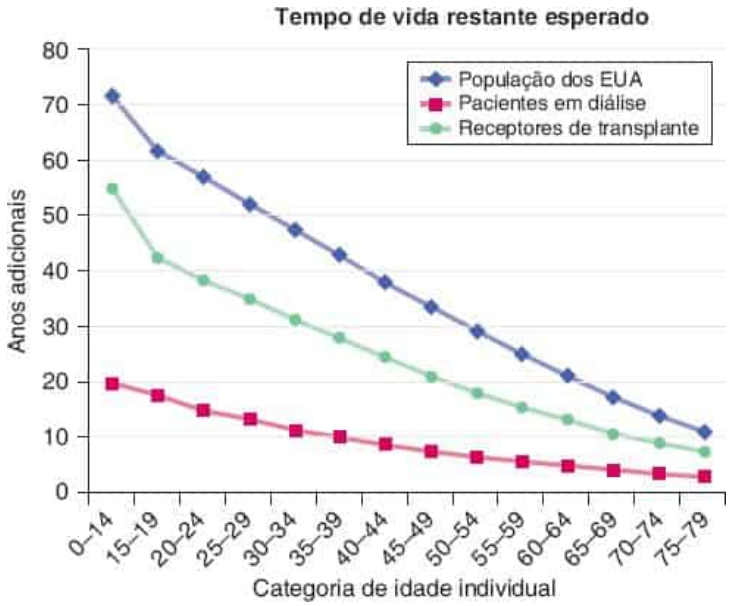


**FIGURA 122.1 Expectativa de vida da doença renal em estágio terminal em comparação com a população em geral.** (De Organ Procurement and Transplantation Network. Concepts for Kidney Allocation. Disponível em: http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF. Acesso em: 2 de fev. de 2015.)

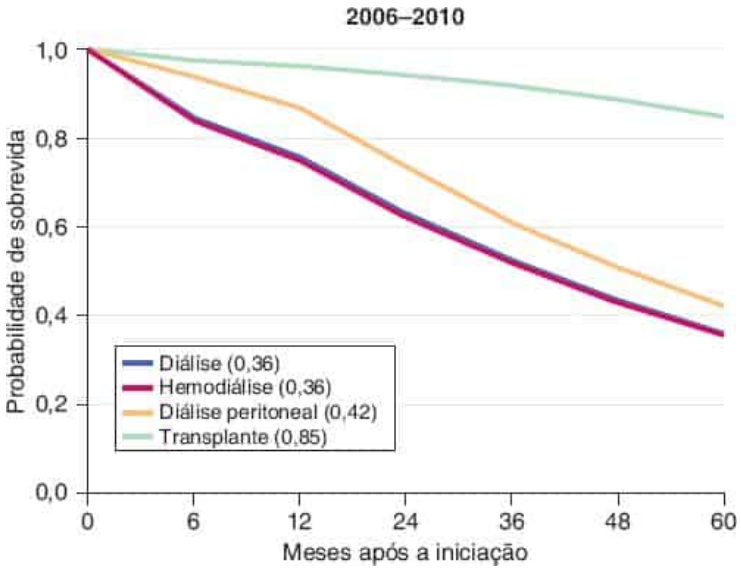


**FIGURA 122.2 Sobrevida ajustada em 5 anos, por modalidade.** (De The U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.)

Potenciais receptores de um doador vivo disposto e adequado do ponto de vista clínico e psicossocial, mas que apresentem anticorpos contra o antígeno leucocitário humano (HLA) pré-formados ou sejam incompatíveis com grupo sanguíneo, podem receber transplantes bem-sucedidos por protocolos que envolvem imunoglobulina intravenosa e plasmaférese para reduzir o nível de anticorpos contra HLA ou isoaglutininas do doador. Apesar do notável sucesso a curto prazo, a alta incidência de rejeição mediada por anticorpos tornou as taxas de sucesso a longo prazo um tanto decepcionantes, em cerca de 60 a 70% em 5 anos. Uma alternativa cada vez mais popular é a doação pareada de rins, na qual dois pares vivos imunologicamente incompatíveis de doadores e receptores são encontrados, e cada doador compatível doa para o outro receptor. Essas doações pareadas representam agora quase 10% de todos os transplantes renais de doadores vivos nos EUA. Em algumas situações, cadeias mais complicadas envolvem vários pares doador-receptor.

A maioria dos *doadores falecidos* teve morte encefálica, como resultado de traumatismo cranioencefálico (ver Capítulo 371), catástrofe cerebrovascular (ver Capítulo 380) ou anoxia (ver Capítulo 57), mas continuam a manter uma circulação normal. O *Uniform Anatomical Gift Act* de 1968 e as revisões subsequentes equiparam a morte encefálica à morte (ver Capítulo 2) e possibilitam a doação de órgãos após uma declaração de morte encefálica, desde que haja consentimento da família do falecido. Os eventos relacionados à morte encefálica e à obtenção de órgãos podem resultar em lesão renal aguda, e biopsias renais são frequentemente realizadas antes da implantação para avaliar a qualidade do rim e a longevidade potencial.

A escassez de doadores de órgãos de disponíveis continua a atormentar o campo do transplante clínico. As tentativas de aumentar o número de doadores de órgãos incluem o uso de rins de qualidade inferior, antes denominados de doadores falecidos com "critérios expandidos". As categorias anteriores de Standard Criteria Donor and Expanded Criteria Donor foram substituídas por um sistema de classificação contínua de rins de doadores falecidos – Kidney Donor Profile Index (KDPI). As características usadas para calcular o KDPI incluem a idade, peso, creatinina sérica, histórico de hipertensão arterial, histórico de diabetes melito e causa da morte do doador. Valores mais baixos de KDPI – rins de qualidade superior – estão associados a menor risco inerente estimado de insuficiência renal (função antecipada mais longa após o transplante), enquanto o transplante de rins com valores de KDPI mais altos resultará em tempos de sobrevida estimados mais curtos do aloenxerto. Este prognóstico possibilita a tomada de decisão mais bem informada por parte dos pacientes e médicos. O desenvolvimento de algoritmos para facilitar o uso ideal de rins abaixo do ideal continuará a ser um desafio. Protocolos também foram desenvolvidos para possibilitar a recuperação de órgãos de doadores falecidos após a cessação da função cardíaca (doação após morte cardíaca). Esses rins funcionam tão bem quanto aqueles recuperados pela doação tradicional após a morte encefálica.

## Quem é candidato ao transplante renal?

Todos os pacientes com DRC avançada devem ser informados sobre a opção de transplante. Os candidatos devem passar por uma avaliação médica e psicossocial abrangente para determinar sua adequação. Como DCV é comum em pacientes com DRET, testagem cardiovascular é frequentemente realizada em pacientes com mais de 50 anos e em pacientes com história pregressa de diabetes melito (ver Capítulo 403). Dados observacionais sugerem que os pacientes que recebem transplantes renais de doadores vivos HLA-incompatíveis obtêm um benefício de sobrevida substancial em comparação aos pacientes que esperam por transplantes compatíveis de doadores falecidos ou que nunca recebem um transplante.[9] Até 30% dos pacientes nunca concluem sua avaliação ou não são considerados candidatos adequados para transplante.

## Alocação de órgãos

O sistema nacional para a alocação de órgãos de doadores falecidos nos EUA é dividido em 58 áreas de atendimento de doadores, cada uma com uma organização de obtenção de órgãos responsável pela obtenção e alocação de órgãos de doadores falecidos.[b] A distribuição desses órgãos é realizada primeiro localmente (na área de atendimento do doador), depois regional e, por fim, nacional se não houver um receptor compatível local. Os pacientes podem ser listados para transplante quando a TFG estimada for < 20 mℓ/min ou quando a diálise for iniciada. O sistema de alocação atual prioriza amplamente os candidatos em lista de espera com maior tempo de espera como primeiros na fila para o próximo rim compatível disponível em seu grupo sanguíneo. Cada paciente em lista de espera recebe uma pontuação de Sobrevida Estimada Pós-Transplante (EPTS) com base em quatro fatores: tempo de diálise, diagnóstico atual de diabetes, transplantes de órgãos sólidos anteriores e idade. Pacientes com baixos escores de EPTS (maior sobrevida pós-transplante prevista) são priorizados para receber órgãos de doadores com função mais esperada (menor KDPI), iniciando a prática de compatibilidade de longevidade na alocação de rins. Consideração especial é dada às crianças que estão em lista de espera antes dos 18 anos, pacientes com altos níveis de anticorpos anti-HLA (para os quais doadores compatíveis são difíceis de encontrar) e pares doador-receptor com altos graus de compatibilidade HLA.[10]

## Imunossupressão

Apesar de vários relatos de sobrevida de aloenxerto renal a longo prazo sem medicação em pequenos números de pacientes cuidadosamente selecionados submetidos a esquemas de condicionamento complicados, a imunossupressão a longo prazo continua obrigatória em praticamente todos os pacientes para atingir a sobrevida de aloenxerto renal a longo prazo.[11] Os principais desencadeadores da resposta imune a um aloenxerto de órgão e o principal obstáculo à aceitação do órgão são os antígenos HLA (ver Capítulo 43). Irmãos HLA-idênticos desfrutam das melhores taxas de sobrevida a longo prazo, e graus crescentes de incompatibilidade do antígeno HLA continuam a estar associados a desfechos inferiores a longo prazo (ver Capítulo 43).

O tratamento imunossupressor pode ser dividido em três fases: indução, manutenção e antirrejeição (Tabela 122.3). A imunossupressão de indução consiste em anticorpos antilinfócito administrados na primeira semana imediatamente após o transplante. A imunossupressão de manutenção refere-se aos medicamentos administrados diariamente, desde que o aloenxerto esteja funcionando. A terapia antirrejeição é administrada para tratar episódios de rejeição aguda.

Para cerca de dois terços dos pacientes, a terapia de manutenção padrão para a prevenção a longo prazo da rejeição do aloenxerto renal é um regime de três medicações: tacrolimo, micofenolato e prednisona. Em aproximadamente um terço dos pacientes com risco baixo a moderado de rejeição os corticosteroides podem ser interrompidos com segurança na primeira semana após o transplante,[A10c] mas um regime de terapia dupla de micofenolato e tacrolimo é continuado. Os resultados parecem ser semelhantes em ambos os esquemas. Em um estudo randomizado recente, no entanto, a substituição da ciclosporina pelo belatacepte reduziu o risco de morte por falha do enxerto em 7 anos em mais de 40%, sem aumento em quaisquer eventos adversos.[A11]

A terapia de indução consiste em anticorpos antilinfócito policlonais ou monoclonais administrados na primeira semana após o transplante. Aproximadamente 80% dos receptores de transplante renal estão em centros que administram terapia de indução, a maioria com soro antilinfócito policlonal derivado de coelho (geralmente 6 mg/kg de dose total) e os outros com basiliximabe (20 mg, dia 0 e dia 4) ou alentuzumabe (dose única de 30 mg). As metas da terapia de indução incluem redução do número de episódios de rejeição aguda nas primeiras semanas ou meses após o transplante, redução a longo prazo do número geral de episódios de rejeição aguda e melhoria resultante nas taxas de sucesso a longo

prazo. O acréscimo de produtos baseados em células (linfócitos R reguladores, células dendríticas ou macrófagos) é uma abordagem experimental que está sendo investigada.[11b]

## Rejeição e seu tratamento

Apesar da disponibilidade de medicamentos imunossupressores mais efetivos e seguros, a rejeição continua sendo uma ameaça sempre presente, e uma proporção significativa das falhas do aloenxerto é causada, em última análise, por lesão imunomediada. Classicamente, existem três tipos de rejeição: hiperaguda, aguda e crônica. As definições histológicas de rejeição aguda e crônica são baseadas em critérios (classificação de Banff) estabelecidos e periodicamente atualizados por um grupo de patologistas e médicos. Mais recentemente, foi reconhecida a categoria de rejeição crônica mediada por linfócitos T e foram elaborados critérios para seu diagnóstico.[11c]

A *rejeição hiperaguda* ocorre quando um rim é transplantado para um receptor pré-sensibilizado ao doador. Os anticorpos antidoador pré-formados circulantes do receptor podem ter como alvo antígenos HLA, antígenos de grupo sanguíneo (AB0) ou antígenos de células endoteliais expressos no rim do doador. O resultado é lesão endotelial imediata e trombose irreversível do transplante. Em razão do pré-rastreamento de todos os pares doador-receptor à procura desses anticorpos antidoadores, a rejeição hiperaguda ocorre em menos de 1% de todos os transplantes renais.

A *rejeição aguda* é caracterizada clinicamente por elevação do nível de creatinina sérica ao longo de dias a semanas, frequentemente sem sinais/sintomas associados. No exame histopatológico, a rejeição aguda é mais frequentemente "celular" e caracterizada por infiltração de linfócitos T nos túbulos, no interstício e, às vezes, nas estruturas vasculares nas rejeições mais graves. Atualmente, a rejeição aguda ocorre em apenas 10 a 15% dos pacientes durante o primeiro ano pós-transplante e em cerca de outros 10% no segundo ano. A maioria das rejeições agudas ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante e é clinicamente leve, tratável e reversível. Outras causas de disfunção do aloenxerto (p. ex., fatores hemodinâmicos, como hipotensão e depleção de volume, obstrução do sistema urinário, nefrotoxicidade fármaco-induzida e nefropatia de poliomavírus BK) têm de ser descartadas. A biopsia percutânea do aloenxerto é necessária para estabelecer o diagnóstico com certeza, determinar o tipo e a gravidade da rejeição e orientar as decisões terapêuticas. A rejeição celular aguda deve ser tratada imediatamente, seja com corticoterapia intravenosa em altas doses para formas mais leves ou com soros antilinfócitos policlonais para episódios de rejeição aguda resistentes a esteroides ou mais graves. Em geral, esse tratamento é efetivo.

**Tabela 122.3** **Medicamentos imunossupressores utilizados no transplante renal.**

| CLASSE | FÁRMACOS | COMO USAR | MECANISMO DE AÇÃO | PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS |
|---|---|---|---|---|
| Esteroides | Prednisona, metilprednisolona | Indução, manutenção, antirrejeição | Múltiplos locais, anti-inflamatório; inibe a produção de múltiplas citocinas | Má cicatrização de feridas, ganho de peso, diabetes melito, acne, hipertensão arterial, aspecto cushingoide |
| Inibidores de | Tacrolimo e | Manutenção | Inibe a | Nefrotoxicidade, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| calcineurina | ciclosporina | | calcineurina, evita a produção de interleucina-2 | hipertensão arterial, diabetes melito |
| Inibidores da síntese de purina | Azatioprina | Manutenção | Metabolizada em 6-mercaptopurina | Anemia, leucopenia, trombocitopenia |
| | Ácido micofenólico | Manutenção | Inibe a síntese de purinas pela inibição da inosina monofosfato desidrogenase, específica para a via *de novo* da purina da qual os linfócitos dependem | Anemia, leucopenia, trombocitopenia; teratogênico |
| Inibidores mTOR | Sirolimo, everolimo | Manutenção | Inibe mTOR (alvo de rapamicina em mamíferos), bloqueia a resposta dos linfócitos a fatores de crescimento | Má cicatrização de feridas, proteinúria, hiperlipidemia |
| Bloqueio da coestimulação | Belatacepte | Manutenção | Proteína de fusão recombinante humana combinando a porção extracelular do antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) com o fragmento Fc de IgG humana; isso se liga ao receptor CTLA-4, evitando o | Doença linfoproliferativa pós-transplante do sistema nervoso central |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | engajamento de CTLA-4 no linfócito T, evitando a coestimulação | |
| Anticorpos de depleção de linfócitos T | Timoglobulina | Indução, antirrejeição | Soro antilinfócito policlonal derivado de coelho (múltiplos alvos) | Reação à infusão, leucopenia, trombocitopenia |
| | Alentuzumabe | Indução | Anti-CDS2 | |
| Anticorpos monoclonais anti-IL2R | Basiliximabe | Indução | Bloqueio do receptor de interleucina-2 (IL2R) | Reação de infusão rara |

Entre 10 e 20% dos pacientes apresentam lesão por rejeição aguda mediada por anticorpos, geralmente evidenciada pela deposição de C4d, um metabólito de um componente C4 do complemento, nos capilares peritubulares, acompanhada por células inflamatórias nos capilares peritubulares. Essa rejeição mediada por anticorpos pode ocorrer isoladamente ou ser combinada à rejeição celular. A rejeição precoce mediada por anticorpos é muito mais comum em pacientes com história pregressa de exposição ao aloantígeno por meio de transfusão, gravidez ou transplante anterior. O desenvolvimento de reagentes sensíveis para detecção de anticorpos antidoador circulantes facilitou enormemente o diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos. O tratamento é mais problemático e geralmente envolve plasmaférese para remover anticorpos antidoador e a administração de vários esquemas de imunoglobulina intravenosa. Embora este tratamento seja frequentemente efetivo na reversão da rejeição aguda mediada por anticorpos, a eliminação bem-sucedida do anticorpo antidoador e a prevenção da ressíntese de aloanticorpos são muito mais difíceis, e a rejeição crônica mediada por anticorpos frequentemente ocorre após um episódio de rejeição aguda mediada por anticorpos. Medicamentos ativos contra linfócitos B e contra plasmócitos também foram experimentados, mas nenhum deles foi aprovado pela Food and Drug Administration para esse uso. Corticosteroides em altas doses e soro antilinfócito policlonal também são frequentemente administrados.

A *rejeição crônica* é caracterizada por declínio lento da função do aloenxerto, geralmente durante um período de meses a anos, sendo frequentemente acompanhada por proteinúria. Embora possa ocorrer na ausência de episódios documentados de rejeição aguda e após muitos anos de função estável do aloenxerto, a rejeição aguda precoce é um importante fator de risco para rejeição crônica posterior e falha do aloenxerto. O desenvolvimento de anticorpos específicos contra o doador relacionados a *loci* de histocompatibilidade menores parece ser um forte fator de risco para falha subsequente do aloenxerto,[11d,11e] e anticorpos antidoador são detectáveis em uma alta porcentagem de casos de disfunção crônica do aloenxerto.[12] A biopsia mostra caracteristicamente evidências de lesão induzida por linfócitos T, lesão induzida por anticorpos com depósitos de C4d ou uma combinação dos dois. Em muitos pacientes com deterioração a longo prazo da função do aloenxerto, no entanto, os únicos achados são fibrose intersticial e atrofia tubular, sem evidências claras quanto à causa. Infelizmente, nenhum tratamento provou ser efetivo para rejeição crônica.

## Outras complicações do transplante renal

A imunossupressão em receptores de transplante renal está associada a vários efeitos adversos, os mais importantes dos quais são infecção, neoplasia maligna e nefrotoxicidade.

### Infecção

As infecções que ocorrem nas primeiras semanas após o transplante geralmente são hospitalares (ver Capítulo 266), derivadas do doador, presentes no receptor no momento do transplante ou resultado de complicações do procedimento cirúrgico, como ferida, cateter ou infecções do sistema urinário (ver Capítulo 268) (Figura 122.3).[13] A próxima etapa é um período de 5 a 6 meses durante o qual uma infecção oportunista ou reativação de uma infecção latente, como infecção por citomegalovírus (CMV) (ver Capítulo 346) ou infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (ver Capítulo 346) é mais provável de ocorrer. Mais tarde, quando as doses da medicação imunossupressora são reduzidas, as infecções adquiridas na comunidade são mais comuns. Este cronograma é parcialmente funcional para a profilaxia da infecção, administrada a todos os receptores de transplante renal para minimizar as complicações infecciosas durante os períodos de maior risco, incluindo antibióticos peroperatórios para prevenir feridas e infecção do sistema urinário (ver Capítulo 268), sulfametoxazol-trimetoprima para prevenir pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (ver Capítulo 321), nistatina ou clotrimazol oral para prevenir candidíase oral (ver Capítulo 318) e valganciclovir oral (ver Tabela 336.4) para prevenir a doença por CMV (ver Capítulo 352). As infecções do sistema urinário (ver Capítulo 268) são as infecções bacterianas mais frequentes que levam a hospitalizações em receptores de transplante renal e o microrganismo mais comum é a *Escherichia coli*.

Até 30% dos pacientes desenvolvem infecção ativa pelo poliomavírus BK, que apresenta tropismo pelo epitélio urinário. Em 5 a 10% dos pacientes, essa infecção causa tubulite e nefrite intersticial, que pode resultar em lesão significativa do enxerto. A nefrite do polioma BK costuma ser difícil de distinguir da rejeição aguda sem o uso de uma coloração especial de SV40 que identifica o grande antígeno T do vírus BK. Aproximadamente 80 a 90% da população geral têm evidências sorológicas de exposição ao poliomavírus BK, então a infecção no receptor de transplante renal pode ocorrer pela reativação, superinfecção ou infecção primária. Curiosamente, a nefropatia por BK é muito rara em receptores igualmente imunossuprimidos de transplantes de outros órgãos. O indicador não invasivo mais importante de possível nefropatia viral por BK é a viremia por BK, que pode ser documentada em cerca de 10 a 20% dos receptores de transplante renal. Atualmente, estima-se que 5 a 10% de todos os receptores de transplante renal desenvolvam nefrite induzida pelo vírus BK e disfunção do aloenxerto, o que leva à falha do aloenxerto em cerca de 50% dos pacientes com nefrite. O monitoramento de viremia BK ou virúria é fortemente recomendado. Um esquema pós-transplante precoce de levofloxacino profilático não previne a virúria por BK,[A12] e não existe terapia antiviral efetiva. A viremia BK e a nefropatia viral BK devem ser tratadas inicialmente com redução da imunossupressão.

**FIGURA 122.3 Cronologia das infecções pós-transplante.** CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; LCMV = vírus da coriomeningite linfocítica; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; PCP = pneumonia por *Pneumocystis*; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HSV = herpes-vírus simples; LMP = leucoencefalopatia multifocal progressiva; DLPT = doença linfoproliferativa pós-transplante; SARS = síndrome respiratória aguda grave; VRE = enterococos resistentes à vancomicina; VZV = vírus varicela-zóster.

A infecção por CMV (ver Capítulo 346) ainda é uma das principais causas de morbidade em receptores de transplante renal. O CMV está amplamente distribuído na população em geral, com taxas de soroprevalência de 40 a 90%; portanto, as infecções podem ser decorrentes de reativação, superinfecção ou infecção primária. A doença por CMV pode ser limitada a febre e mal-estar, mas frequentemente causa morbidade significativa e até morte após infectar o sistema digestório, os pulmões ou o fígado. A maioria dos centros de transplante usa valganciclovir oral (ver Tabela 336.4) para profilaxia de CMV por 7 meses ou mais após o transplante para todos os pacientes em risco, especialmente receptores soronegativos que recebem transplantes de doadores soropositivos. Uma alternativa é o monitoramento pós-transplante frequente, com tratamento reservado para pacientes que desenvolverem viremia. Independentemente da estratégia inicial, aproximadamente 10% dos pacientes têm ativação viral posterior e exigem tratamento adicional. Em geral, a terapia antiviral (ver Capítulos 336 e 346) é bastante efetiva.

A infecção pelo EBV (ver Capítulo 346) também pode representar uma infecção primária, reativação ou superinfecção. O EBV pode causar uma síndrome semelhante à mononucleose, mas a

preocupação mais séria em pacientes com transplante renal é uma forma de linfoma denominada doença linfoproliferativa pós-transplante (ver Capítulos 346 e 176).

As infecções bacterianas também são mais comuns e mais graves nos pacientes em programa de diálise. Por exemplo, pacientes em programa de hemodiálise representam aproximadamente 8% de todos os pacientes que desenvolvem endocardite bacteriana (Capítulo 67), com S. *aureus* e endocardite enterocócica sendo especialmente comum.[13b]

Pacientes com transplante renal que são infectados pelo SARS-CoV-2 apresentam taxa de mortalidade mais elevada (15 a 30%) do que a população geral. Não existe um protocolo de consenso para a redução segura da imunossupressão que protegerá o aloenxerto enquanto atenua a evolução da infecção.[13c]

## Neoplasia maligna

Pacientes transplantados renais desenvolvem algumas neoplasias malignas em taxas mais altas do que na população em geral. Estes incluem transtorno linfoproliferativo pós-transplante relacionado ao EBV, sarcoma de Kaposi (ver Capítulo 366) causado pelo herpes-vírus humano 8 (ver Capítulo 350) e carcinomas do colo do útero (ver Capítulo 189) e anais (ver Capítulo 136) causados pelo papilomavírus humano (ver Capítulo 349). A doença linfoproliferativa pós-transplante mais comumente envolve o aloenxerto renal, mas pode envolver qualquer órgão, incluindo o sistema digestório, os pulmões e o sistema nervoso central. O tratamento geralmente envolve redução da imunossupressão e quimioterapia (ver Capítulo 176). As taxas de sobrevida de pacientes a longo prazo se aproximam de 75%.

Os riscos relativos de muitos carcinomas sólidos comuns também estão elevados em cerca de duas vezes, mas com exceção dos cânceres de pele não melanoma, os riscos absolutos permanecem baixos. O risco ao longo da vida de câncer de pele não melanoma (ver Capítulo 193) pode chegar a 70%. O rastreamento anual da pele e o uso cuidadoso de cremes para a pele com bloqueio ultravioleta são fortemente recomendados. Por outro lado, os receptores de transplante devem seguir as mesmas diretrizes de rastreamento padrão da população geral para câncer de mama (ver Capítulo 188), de cólon (ver Capítulo 184), de próstata (ver Capítulo 191) e de pulmão (ver Capítulo 182). Não se sabe se a imunossupressão deve ser reduzida em pacientes que desenvolvem neoplasias malignas diferentes da doença linfoproliferativa pós-transplante.

## Nefrotoxicidade induzida por inibidor de calcineurina

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) – indiscutivelmente os medicamentos antirrejeição mais eficazes usados no transplante renal – ironicamente causam um comprometimento crônico, geralmente leve e estável da TFG em virtualmente todos os pacientes que os recebem. A nefrotoxicidade reversível aguda sobreposta do tacrolimo ou da ciclosporina pode ocorrer em pacientes que apresentam aumentos repentinos nos níveis sanguíneos do medicamento. Esses episódios agudos geralmente desaparecem quando a dose de ciclosporina ou de tacrolimo é reduzida. Mais preocupante é a nefrotoxicidade irreversível a longo prazo induzida por inibidores de calcineurina, que pode causar falha do aloenxerto. Esse diagnóstico costuma ser difícil de fazer porque há poucos ou nenhum achado histológico realmente específico na biopsia. Como resultado, o monitoramento cuidadoso dos níveis de inibidores da calcineurina no sangue é essencial para evitar níveis supraterapêuticos (risco de nefrotoxicidade e infecção) ou níveis subterapêuticos (risco de rejeição).

## Diabetes melito de início recente

Aos 36 meses após o transplante, 30 a 40% dos pacientes desenvolvem intolerância à glicose ou diabetes franco, que pode ser causado por corticosteroides, tacrolimo e, em menor extensão,

ciclosporina. O tratamento é igual para o diabetes melito na população em geral (ver Capítulo 216), com ajuste posológico adequado da insulina e dos hipoglicemiantes orais de acordo com os níveis de função renal. Pacientes que desenvolvem diabetes melito apresentam desfechos piores, incluindo taxas mais altas de eventos cardiovasculares, falha do enxerto e morte.

### Manejo do paciente após o transplante renal

Nos primeiros meses após o transplante, os pacientes geralmente são examinados semanalmente. Em geral, o intervalo é aumentado para 1 vez/mês durante o restante do primeiro ano e a cada 2 a 6 meses a partir de então. Os exames de rotina incluem aferição da pressão arterial, provas de função renal, níveis sanguíneos do inibidor da calcineurina, níveis de lipídios, níveis de glicose, ensaios de poliomavírus BK e proteinúria. A análise da reação em cadeia da polimerase para CMV ou EBV é indicada para pacientes selecionados. O monitoramento de doenças ósseas metabólicas também é recomendado pelos níveis de paratormônio (PTH) e níveis de vitamina D, bem como por densitometria óssea. Vacinações antigripal e antipneumocócica são fortemente recomendadas para receptores de transplante renal, mas vacinas com microrganismos vivos são contraindicadas (ver Capítulo 15).

## PROGNÓSTICO

Em um grande estudo aproximadamente 12% dos receptores de transplante renal desenvolveram doença renal em estágio terminal (DRET) em 6,5 anos.[13d] A falha do aloenxerto com retorno à diálise ou retransplante é responsável por cerca de 50% das falhas do aloenxerto a longo prazo. A perda progressiva da função no aloenxerto renal a longo prazo resulta mais comumente de rejeição crônica, mas também pode ter causas não imunológicas, como nefrotoxicidade do inibidor da calcineurina, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito ou doença glomerular recorrente (Tabela 122.4). Uma avaliação padronizada (Tabela 122.5) pode ajudar a estabelecer a causa.

A importância dos fatores imunológicos (ou dependentes de aloantígeno) é ilustrada pelo fato de que os transplantes de doadores vivos entre irmãos HLA-idênticos apresentam sobrevida do enxerto de 70 a 80% em 10 anos, em comparação com 50 a 60% para os pais ou outros rins de doadores vivos menos compatíveis e 40 a 50% no geral para receptores de rins cadavéricos. Rins de doadores falecidos com zero ou uma incompatibilidade de HLA-A, B ou DR apresentam taxa de sucesso maior (perto de 65% em 10 anos) do que rins de doadores falecidos com duas ou mais incompatibilidades de antígeno, que têm taxas de sobrevida 15 a 30% mais baixas.

Fatores não relacionados à imunidade contra alotransplante também estão associados a taxas reduzidas de sucesso a longo prazo. Estes incluem hipertensão arterial, rim de um doador mais velho (> 50 anos), hiperlipidemia, diabetes melito, nefrotoxicidade do inibidor de calcineurina, doença glomerular recorrente e resposta não adaptativa à lesão hemodinâmica, que é causada por fluxo e pressão glomerular elevados. A toxicidade crônica do inibidor da calcineurina leva à DRET em pelo menos 5 a 10% dos receptores de transplantes não renais e é provável que tenha um impacto comparável a longo prazo em pacientes com transplante renal. Praticamente todas as doenças glomerulares primárias (ver Capítulo 113), incluindo glomerulosclerose segmentar focal, nefropatia membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia por imunoglobulina A (IgA), podem recorrer após o transplante. A glomerulonefrite recorrente é uma causa comum de proteinúria e síndrome nefrótica após o transplante e pode ser responsável por até 10% de todas as falhas do enxerto. Por exemplo, a falha do enxerto é significativamente maior em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulosclerose segmentar focal, nefropatia membranosa e nefropatia por IgA em comparação com doença renal policística do adulto.[14] A biopsia renal é necessária para estabelecer o diagnóstico em um aloenxerto renal a longo prazo com função em deterioração ou proteinúria e para distinguir causas relacionadas ao sistema imunológico de causas não imunológicas.

Para que as taxas de sobrevida a longo prazo do aloenxerto melhorem significativamente, a descoberta de biomarcadores de lesão real ou iminente do aloenxerto é essencial.

| Tabela 122.4 | Causas comuns de disfunção do aloenxerto renal. |
|---|---|

**Depleção de volume:** náuseas, vômitos, diarreia, ingestão insuficiente de líquido, hemorragia

**Induzida por medicação:** diuréticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da calcineurina, inibidores da enzima conversora da angiotensina

**Obstrução do sistema urinário:** obstrução da saída da bexiga, obstrução ureteral

**Estenose da artéria renal transplantada**

**Infecção:** Bacteriemia, infecção urinária

**Rejeição:** mediada por células, mediada por anticorpos

| Tabela 122.5 | Avaliação da disfunção renal do aloenxerto. |
|---|---|

**Anamnese:** balanço hídrico, mudanças de medicação, febre

**Exame físico:** pressão arterial, frequência de pulso, temperatura, peso, edema, dor à palpação ou edema do aloenxerto

**Exames laboratoriais:** nível de creatinina sérica, detecção do vírus BK por análise de reação em cadeia da polimerase de urina ou sangue, níveis de inibidores de calcineurina, pesquisa de anticorpos antidoadores, análise de proteína na urina, culturas de urina e hemoculturas

**Ultrassonografia com Doppler** para avaliar possível obstrução do sistema urinário ou estenose da artéria renal transplantada

**Biopsia renal**

Nos outros 50% das falhas, um paciente morre com um aloenxerto funcionando. A causa mais comum de morte nesses pacientes é cardiovascular, decorrente da alta prevalência de diabetes melito, hipertensão arterial e hiperlipidemia, bem como da alta carga de doenças cardiovasculares preexistentes em candidatos a transplante. Embora não haja diretrizes específicas para a prevenção, o monitoramento ou o manejo de doença cardiovascular após o transplante renal, as diretrizes padrão de redução dos fatores de risco são geralmente consideradas aplicáveis, incluindo o uso de estatinas (ver Capítulo 195),[A13] e medicamentos anti-hipertensivos, para atender à pressão arterial-alvo (ver Capítulo 70). As outras principais causas de morte a longo prazo em receptores de transplante renal são infecção, sepse e doença maligna.

A1. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-2199.

A2. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.

A2b. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-251

A3. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:1116-1121.

A3b. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data metaanalysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020;395:1506-1515.

A4. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1830-1836.

A5. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:487-497.

A5b. Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al. Drug-coated balloons for dysfunctional dialysis arteriovenous fistulas. *N Engl J Med*. 2020;383:733-742.

A6. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380:447-458.

A7. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4834-4844.

A8. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:156-164.

A8b. Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med*. 2020;382:222-232.

A9. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD004289.

A10. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:528-536.

A10b. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1619-1628.

A10c. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1608-1618.

A10d. Woodle ES, Gill JS, Clark S, et al. Early corticosteroid cessation vs long-term corticosteroid therapy in kidney transplant recipients: long-term outcomes of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:307-314.

A11. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374:333-343.

A12. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2106-2114.

A13. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD005019.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Renal Data System (USRDS) 2018 Annual Data Report. http://www.usrds.org/adr.aspx. Accessed February 11, 2019.
1b. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:165-172.
2. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, et al. Comparison of quality of life in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42:717-727.
3. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165:473-481.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). www.kdigo.org. Accessed February 11, 2019.
5. Muller E, Barday Z, Mendelson M, et al. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation-results at 3 to 5 years. *N Engl J Med*. 2015;372:613-620.
6. Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med*. 2016;374:411-421.
7. O'Keeffe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, et al. Mid- and long-term health risks in living kidney donors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168:276-284.
8. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med*. 2015;372:124-133.
9. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med*. 2016;374:940-950.
10. Organ Procurement and Transplantation Network. Kidney Allocation System. http://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/kidney-allocation-system/. Accessed February 11, 2019.
11. Wekerle T, Segev D, Lechler R, et al. Strategies for long-term preservation of kidney graft function. *Lancet*. 2017;389:2152-2162.
11b. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet.* 2020;395:1627-1639.
11c. Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20:2318-2331.
11d. Steers NJ, Li Y, Drace Z, et al. Genomic mismatch at LIMS1 locus and kidney allograft rejection. *N Engl J Med.* 2019;380:1918-1928.
11e. Reindl-Schwaighofer R, Heinzel A, Kainz A, et al. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort. *Lancet.* 2019;393:910-917.
12. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med*. 2018;379:1150-1160.
13. Brar S, Wang Y, Cannitelli A, et al. Bacteremia in kidney transplant recipients: burden, causes, and consequences. *Clin Transplant*. 2019;33:1-9.

13b. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1629-1640.

13c. Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al. Is Covid-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2020;21:1295-1303.

13d. Raynaud M, Aubert O, Reese PP, et al. Trajectories of glomerular filtration rate and progression to end stage kidney disease after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2021;99:186-197.

14. Pruthi R, McClure M, Casula A, et al. Long-term graft outcomes and patient survival are lower posttransplant in patients with a primary renal diagnosis of glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2016;89:918-926.

[a]N.R.T.: No Brasil a Constituição Federal diz que a lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como coleta, processamento e transfusão de sangue e derivados, vedado todo tipo de comercialização (Art. 199, § 4º). Contanto que sejam gratuitas e tenham intuito humanitário ou científico, a permissão legal para a disposição de tecidos, órgãos e partes do corpo humano, em vida ou depois da morte, com a finalidade de transplantes e tratamentos está na Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, conhecida como Lei dos Transplantes, e no Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, seu regulamento.

[b]N.R.T.: No Brasil o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) é responsável pela regulamentação, controle e monitoramento do processo de doação e transplantes realizados no país, com o objetivo de desenvolver o processo de doação, captação e distribuição de órgãos, tecidos e partes retiradas do corpo humano para fins terapêuticos. Ver https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/atencao-especializada-saes/snt/transplantes.

# SEÇÃO 13

## § DOENÇAS GASTRINTESTINAIS


**123** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA GASTRINTESTINAL

**124** PROCEDIMENTOS DE IMAGEM DIAGNÓSTICA EM GASTRENTEROLOGIA

**125** ENDOSCOPIA GASTRINTESTINAL

**126** HEMORRAGIA DIGESTIVA

**127** DISTÚRBIOS DE MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

**128** DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS FUNCIONAIS: SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL, DISPEPSIA, DOR TORÁCICA DE ORIGEM ESOFÁGICA E PIROSE

**129** DOENÇAS DO ESÔFAGO

**130** DOENÇA PÉPTICA ÁCIDA

**131** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DIARREIA E MÁ ABSORÇÃO

**132** DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

**133** DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E ANATÔMICAS DO INTESTINO, DO PERITÔNIO, DO MESENTÉRIO E DO OMENTO

**134** DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA DIGESTÓRIO

**135** PANCREATITE

**136** DOENÇAS DO RETO E DO ÂNUS

# 123 ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA GASTRINTESTINAL

KENNETH R. MCQUAID

O tubo gastrintestinal (GI) (esôfago, estômago, duodeno, intestino delgado e grosso e ânus) e o pâncreas são responsáveis pela digestão, pela absorção de nutrientes e líquidos e pelo armazenamento temporário e excreção de escórias não digeridas. O tubo GI tem um revestimento epitelial com uma enorme área de superfície que fornece absorção de nutrientes e atua como barreira para microrganismos. Além disso, o tubo GI tem um grande sistema imune inato e adaptativo que faz interface com antígenos alimentares luminais, proteínas do hospedeiro, bactérias comensais e patogênicas e parasitas e precisa decidir quais antígenos tolerar e quais exigem ativação imunológica.[1] O tubo GI também contém um extenso sistema endócrino entérico que regula a ingestão de alimentos, o controle de peso e a homeostase da glicose, bem como as secreções do estômago, do intestino e do pâncreas. Finalmente, possui um sistema nervoso entérico integrado aos sistemas nervoso autônomo e central para controlar o esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal e a defecação.[2]

Inúmeras doenças dentro e fora do tubo GI podem alterar a função normal, causando dano estrutural (erosão, ulceração, perfuração, estenose ou obstrução), sangramento, inflamação, absorção ou secreção anormal de nutrientes e eletrólitos ou motilidade anormal. Apesar de sua complexidade anatômica e fisiológica, o sistema digestório tem apenas um repertório limitado de sinais/sintomas para expressar condições que podem ser graves ou clinicamente insignificantes: dor abdominal, pirose, regurgitação, disfagia, odinofagia, dispepsia, náuseas e vômitos, gases e distensão abdominal, perda de peso, diarreia, constipação intestinal, hemorragia digestiva evidente ou oculta e incontinência.

## ABORDAGEM GERAL A PACIENTES COM SINAIS E SINTOMAS GASTRINTESTINAIS

A anamnese e a avaliação física apropriadas geralmente conseguem reduzir o diagnóstico diferencial de queixas GI. Um diagnóstico específico quase sempre pode ser estabelecido posteriormente pelo uso criterioso de exames laboratoriais, endoscópicos ou de imagem (Tabela 123.1). Não surpreende que o local da dor abdominal tenha uma correlação significativa com o órgão envolvido.[2b]

### Anamnese

O médico deve investigar a natureza da queixa, inclusive se é recente, sua intensidade, sua localização, se existe ou não irradiação, sua duração, seu padrão (estável *versus* cólica; início abrupto *versus* gradual) e relação com alimentos, refeições e defecação. Os sintomas oriundos do tubo GI quase sempre melhoram ou pioram com a alimentação ou com a defecação. Para os sintomas de início recente, é importante descobrir a ingestão alimentar recente, a história medicamentosa, exposição potencial a infecções entéricas ou infecções sexualmente transmissíveis (ver Capítulo 269) e viagens recentes. Também é útil estabelecer se há sinais ou sintomas que sugerem uma doença sistêmica, como febre, perda de peso, artralgias, fadiga, fraqueza e erupção cutânea.

A maioria das doenças GI não cirúrgicas manifesta-se com sintomas leves a moderados que se desenvolvem gradualmente e não exigem atenção imediata. Os sintomas agudos que demandam avaliação urgente são dor abdominal intensa e hemorragia digestiva evidente (ver Capítulo 126) que se manifestam por hematêmese, melena ou hematoquezia de grande volume. Dor abdominal intensa que se desenvolve agudamente em minutos a horas exige avaliação urgente para determinar se é necessária intervenção cirúrgica. Vômitos intensos ou diarreia com sinais de desidratação também exigem atenção urgente.

Sinais/sintomas crônicos ou intermitentes leves a moderados de duração prolongada podem ser avaliados de maneira deliberada. Uma proporção substancial de queixas GI crônicas não tem base orgânica ou bioquímica

evidente e, em última análise, é classificada como distúrbios gastrintestinais *funcionais* (ver Capítulo 128). Queixas que já duram anos raramente são atribuídas a distúrbios estruturais prontamente solucionados. Em pacientes com sinais/sintomas GI crônicos, é importante investigar e abordar o motivo atual para buscar avaliação, que pode incluir preocupação com doenças graves subjacentes (especialmente câncer), alteração do caráter ou da intensidade dos sinais/sintomas, fatores estressantes da vida e depressão. Perguntar ao paciente o que ele pensa ou teme pode fornecer percepções sobre a proporção da queixa atribuível a essas questões amplificadoras, independentemente de a condição ser de origem funcional ou estrutural.

Uma história nutricional (ver Capítulo 204) deve ser obtida. Para sinais/sintomas agudos de náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal, a ingestão durante as 24 a 48 horas anteriores deve ser revisada em busca de indícios de doenças de origem alimentar, como possível exposição a alimentos ou água contaminados e sinais/sintomas semelhantes em outras pessoas (ver Capítulo 267). Para queixas crônicas ou intermitentes, uma recordação das refeições e tipos de alimentos consumidos durante os últimos 1 a 2 dias fornece dados sobre os hábitos alimentares e as porções e tipos de frutas e vegetais, grãos integrais, fibras, proteínas, gorduras e laticínios ingeridos. Uma relação entre alimentos e sintomas específicos pode ser encontrada. Por exemplo, laticínios (intolerância à lactose), grãos integrais, legumes ou vegetais crucíferos ou refeições gordurosas (má absorção) podem causar dor, flatulência ou diarreia, e uma dieta com baixo teor de fibras pode causar constipação intestinal crônica. Mudanças recentes e a longo prazo do peso corporal devem ser detectadas. A perda involuntária de mais de 5% do peso corporal durante os 12 meses anteriores gera preocupação quanto a doenças graves e desnutrição significativa (ver Capítulo 203).

O número de defecações e a consistência das fezes devem ser levantados, e qualquer mudança nos hábitos intestinais tem de ser determinada. Sinais de hemorragia digestiva aguda (melena ou hematoquezia) ou colite inflamatória (sangue, muco ou pus) devem ser pesquisados. A melhora dos sinais/sintomas após a eliminação de flatos ou fezes sugere um distúrbio do cólon ou anorreto.

## História patológica pregressa

A HPP deve ser revisada quanto a condições que possam causar sinais/sintomas GI agudos ou crônicos, como distúrbios endócrinos como diabetes melito (ver Capítulo 216) e disfunção da tireoide (ver Capítulo 213), doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52) e doença vascular periférica (ver Capítulo 71), doença hepática crônica e hipertensão portal (ver Capítulo 144), condições neurológicas como doença de Parkinson (ver Capítulo 381) e distúrbios neuromusculares (ver Capítulo 368) e distúrbios reumatológicos e vasculares do colágeno (ver Capítulo 241). Além de seu impacto na função do tubo GI, a gravidade dessas condições deve ser considerada ao se considerarem os riscos dos exames complementares, especialmente a endoscopia. Pacientes com insuficiência respiratória sintomática ou avançada (ver Capítulo 96), apneia do sono (ver Capítulo 377), valvopatia cardíaca (ver Capítulo 66), doença da artéria coronária (ver Capítulo 45), insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), cirrose (ver Capítulo 144), doença cerebrovascular (ver Capítulo 378), doença neuromuscular (ver Capítulo 394) ou demência (ver Capítulo 374) correm risco aumentado de complicações relacionadas à sedação durante a endoscopia.

Uma lista de medicamentos prescritos e de venda livre, vitaminas, minerais e outros suplementos nutricionais deve ser obtida, prestando atenção especial aos que foram iniciados ou alterados recentemente. Fitoterápicos (ver Capítulo 34) são comumente usados, mas raramente são relatados se não for feito questionamento direto. Os medicamentos são causas potenciais de odinofagia, dispepsia, náuseas ou vômitos, dor abdominal, diarreia e constipação intestinal. O uso de agentes antiplaquetários e anticoagulantes deve ser determinado. Os riscos de interromper ou continuar esses medicamentos devem ser avaliados em pacientes com hemorragia digestiva aguda ou crônica ou nos quais um procedimento terapêutico deva ser realizado.

## História social

Relacionamentos pessoais, história profissional, qualidade de vida, etilismo (ver Capítulo 30) e tabagismo (ver Capítulo 29) do paciente devem ser determinados. Pode ser muito informativo observar as interações verbais e não verbais entre o paciente e um parceiro ou cuidador durante uma entrevista. O álcool etílico pode causar pirose, dispepsia, náuseas, diarreia ou doença hepática crônica. Muitos pacientes relutam em revelar o consumo total de bebidas alcoólicas no questionamento direto; portanto, além de perguntar com que frequência eles bebem (dias/semana e doses/dia), pode ser revelador perguntar sobre sua bebida preferida e como ela é adquirida (local,

volume e frequência). O tabagismo está associado a um risco aumentado de pirose, úlcera péptica, doença de Crohn e neoplasias malignas GI.

Os médicos devem perguntar sobre o grau em que os sintomas GI estão perturbando a vida do paciente. As doenças GI podem afetar os hábitos alimentares e intestinais, o sono e a sensação de vitalidade. Preocupações com intolerâncias dietéticas, incapacidade de comer, incapacidade de defecar com conforto, diarreia ou flatulência descontrolada, urgência fecal ou incontinência fecal podem afetar a vida social, as relações pessoais e sexuais, o emprego e o senso de otimismo de um paciente.

A história social também deve ser revisada à procura de estressores recentes que possam precipitar ou exacerbar os sinais/sintomas GI, como discórdia conjugal ou interpessoal, doença pessoal ou familiar, luto, pressões financeiras, perda de emprego e mudança no emprego. Para obter essas informações, pode ser útil dizer aos pacientes que o estresse piora muitas condições e perguntar se eles acreditam que o estresse esteja contribuindo para o problema.

Para pacientes idosos, deficientes ou marginalmente alojados, é importante descobrir como eles obtêm e preparam suas refeições e como acessam banheiros. Para pacientes submetidos a procedimentos GI, é importante determinar se eles têm barreiras mentais, físicas ou sociais que dificultariam o cumprimento das instruções pré-procedimento (como preparação intestinal) e se eles têm um adulto saudável que possa acompanhá-los até o procedimento e observá-los em casa, se necessário, posteriormente.

## História familiar

A história familiar deve ser revisada à procura de distúrbios GI com um componente hereditário, especialmente doença celíaca (ver Capítulo 131), doenças inflamatórias intestinais (ver Capítulo 132) e neoplasias dos sistemas digestório, genital e urinário.

## Exame físico

### Exame não abdominal

O exame não abdominal deve avaliar o estado nutricional (ver Capítulo 204) e quaisquer sinais de condições sistêmicas que possam causar sinais/sintomas GI ou que devam ser considerados na avaliação dos riscos e benefícios de exames adicionais, especialmente endoscopia. Os sinais vitais devem ser obtidos em todos os pacientes. Febre baixa (< 38°C) é comum em condições inflamatórias, como gastrenterite, doença inflamatória intestinal (DII), apendicite, colecistite e diverticulite. Febre alta (> 39°C) sugere sepse, infecções pélvicas ou intra-abdominais (p. ex., colangite, doença inflamatória pélvica, pielonefrite) ou peritonite. Instabilidade hemodinâmica (hipotensão ou taquicardia) sugere depleção intravascular decorrente de ingestão oral precária, sangramento GI ou intra-abdominal agudo, diarreia grave ou peritonite. Um índice de massa corporal inferior a 18 sugere desnutrição.

Uma avaliação geral deve ser realizada para identificar sinais de perda de peso (perda de gordura e músculos), desnutrição (pele ressecada ou fina, queda de cabelo, edema, anasarca) e deficiências de vitaminas (pelagra, escorbuto). Lesões cutâneas fornecem indícios de condições sistêmicas, como doença hepática (icterícia, aranhas vasculares, eritema palmar), DII (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), doença celíaca (dermatite herpetiforme), vasculite e neoplasias malignas gastrintestinais raras, síndromes de polipose e tumores endócrinos pancreáticos (ver Capítulos 183, 184 e 219). Durante o exame oral, o examinador procura candidíase mucocutânea (que pode refletir imunossupressão), ulcerações (que podem refletir doença inflamatória intestinal, vasculite, infecção viral ou deficiências de vitaminas) e glossite ou queilite angular (que pode refletir deficiências de vitaminas). Com exceção dos linfonodos supraclaviculares, os linfonodos periféricos não estão envolvidos com doenças gastrintestinais, mas devem ser examinados quando houver suspeita de infecção sistêmica ou doença maligna avançada (ver Capítulo 159). O exame dos pulmões e do sistema circulatório deve buscar evidências de condições que possam aumentar o risco de sedação moderada no caso de ser necessária endoscopia (insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca) e de condições que aumentem o risco de isquemia intestinal (fibrilação atrial, valvopatia cardíaca, doença vascular periférica) (ver Capítulo 134). Os membros devem ser examinados à procura de edema e pulsos arteriais periféricos. Por fim, uma breve avaliação neurológica deve ser realizada para rastrear lesões expansivas intracranianas ou outros distúrbios neurológicos que podem se manifestar com sinais/sintomas gastrintestinais.

## Exame abdominal

O exame abdominal começa com uma inspeção visual do abdome e da região inguinal à procura de cicatrizes (decorrentes de cirurgias anteriores ou traumatismo), assimetria (sugerindo massa ou organomegalia), distensão (decorrente de obesidade, ascite ou íleo paralítico ou obstrução intestinal), veias periumbilicais proeminentes (sugerindo hipertensão portal) ou hérnias (umbilicais, ventrais, inguinais). O exame prossegue com ausculta seguida de percussão e termina com palpação leve e profunda.

Em pacientes *sem* dor abdominal, a ausculta de sons intestinais para avaliar a motilidade intestinal tem utilidade limitada e pode ser omitida. A percussão pode ser realizada antes ou em conjunto com palpação leve e profunda. A percussão leve superficial inicial das regiões superior, média e inferior do abdome é útil para denotar áreas de macicez e tímpano, bem como para induzir áreas imprevistas de dor ou aumento da sensibilidade antes da palpação. A percussão mais extensa fornece informações limitadas, mas úteis, sobre as dimensões do fígado e do baço, distensão gástrica ou intestinal, distensão da bexiga e ascite (ver Capítulos 137 e 144). A palpação suave e leve promove relaxamento abdominal e possibilita a detecção de resistência muscular (defesa), dor à palpação do abdome e massas superficiais na parede abdominal ou no abdome. A palpação mais profunda dos órgãos abdominais (fígado, baço, rins, aorta) e da cavidade abdominal pode detectar aumento ou massas anormais. As massas superficiais ou profundas devem ser avaliadas quanto as dimensões, localização, mobilidade, conteúdo (sólido, líquido ou ar) e ocorrência ou não de dor à palpação. A consistência da resposta do paciente à palpação com e sem distração é particularmente útil em pacientes com suspeita de desconforto abdominal funcional crônico. As massas superficiais incluem hérnias, nódulos linfáticos, abscessos subcutâneos, lipomas e hematomas. Neoplasias (fígado, vesícula biliar, pâncreas, estômago, intestino, rim), abscessos (apendicite, diverticulite, doença de Crohn) ou aneurismas aórticos podem representar massas abdominais profundas.

O exame do quadrante superior direito do abdome deve avaliar as dimensões, o contorno, a textura e a sensibilidade do fígado. As dimensões do fígado são grosseiramente estimadas pela percussão das bordas superior e inferior da macicez do fígado na linha hemiclavicular. O contorno e a sensibilidade do fígado são mais bem avaliados durante a inspiração mantida por palpação profunda ao longo da margem costal. O exame do quadrante superior esquerdo do abdome é útil para detectar esplenomegalia (ver Capítulo 159), embora um baço de tamanho normal ou mesmo aumentado muitas vezes não seja detectado. A percussão no quadrante superior esquerdo próximo à décima costela (posterior à linha axilar média) pode detectar macicez esplênica que é distinta de timpanismo gástrico ou colônico. A ponta de um baço aumentado pode ser palpada durante a inspiração se o examinador sustentar a margem costal esquerda com a mão esquerda enquanto palpa abaixo da margem costal com a mão direita. A ascite deve ser suspeitada em um paciente com abdome protuberante e flancos intumescidos. Para pesquisar ascite, a percussão dos flancos deve ser realizada para avaliar o nível de macicez. Se o nível de macicez do flanco parecer estar aumentado, o teste mais sensível para ascite é verificar se há "deslocamento" da macicez quando o paciente passa do decúbito dorsal para o decúbito lateral.

## Toque retal e exame pélvico

O toque retal é intrusivo e desconfortável e deve ser realizado apenas quando necessário, como em pacientes com sintomas perianais ou retais, incontinência, dificuldade de defecar, suspeita de DII e dor abdominal aguda. O toque retal, com ou sem pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), não é um exame de rastreamento útil para câncer colorretal (ver Capítulo 184). No entanto, em pacientes com sangramento gastrintestinal agudo ou crônico (ver Capítulo 126), é um meio rápido de avaliar a coloração das fezes e se existe sangramento. A área perianal deve ser inspecionada visualmente quanto a erupções cutâneas, sujidade (sugerindo incontinência ou fístula), fístulas, fissuras, acrocórdons, hemorroidas externas e hemorroidas internas prolapsadas (ver Capítulo 136). Após a inserção delicada do dedo enluvado, o canal anal deve ser avaliado quanto ao tônus em repouso e compressão voluntária. A abóbada retal distal deve ser palpada circunferencialmente à procura de lesões expansivas, hipersensibilidade ou flutuação.

**Tabela 123.1** **Abordagem aos sinais e sintomas gastrintestinais comuns.**

| DOR ABDOMINAL | HEMORRAGIA DIGESTIVA | DIARREIA | ESTEATORREIA |
|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Anamnese (verificar o seguinte) | Duração: aguda *versus* crônica<br>Início: repentino versus 1 a 2 h *versus* gradual<br>Caráter: visceral (dor vaga ou incômoda, estável ou em cólicas, difusa) ou parietal (grave, bem localizada, pior com o movimento)<br>Localização: superior, média ou inferior; radiação<br>Sinais/sintomas associados: vômitos, hematêmese, diarreia, hematoquezia, melena, constipação intestinal, icterícia<br>Episódios anteriores<br>Outras doenças | Aguda *versus* crônica (duração); intermitente *versus* contínua; quantidade; hematêmese, melena ou hematoquezia; dor associada e localização; sintomas de anemia (p. ex., dispneia, dor torácica, tontura); uso de medicamentos (especialmente ácido acetilsalicílico, AINEs, anticoagulantes); episódios anteriores; fatores de risco para doença hepática crônica (álcool, hepatite) | Aguda (< 2 semanas) versus crônica (duração); febre, perda de peso ou dor abdominal; caráter das fezes: número de defecações por 24 h, fezes aquosas ou com sangue, volume grande versus pequeno, mudança de volume com a alimentação, fezes gordurosas; história alimentar (especialmente lactose); história de DII, doença pancreática, cirurgia intestinal, DM; mudança recente de medicamentos ou uso de antibióticos; surto na comunidade ou sintomas semelhantes em membros da família; exposição potencial a alimentos contaminados; hospedeiro idoso imunossuprimido; risco de HIV ou infecções sexualmente transmissíveis | Duração; perda de peso; número de fezes, consistência (gordurosa), presença de sangue; dor abdominal; flatulência; consumo excessivo de álcool etílico, doença hepática crônica, pancreatite, dismotilidade intestinal, cirurgia, DM; relato de fácil formação de hematomas, cegueira noturna, dor nos ossos, osteoporose, dermatite herpetiforme |
| Achados físicos (avaliar para detecção do seguinte) | Febre, FC, PA<br>Aspecto: calmo, inquieto, imóvel<br>Inspecionar: pele, distensão abdominal, hérnias | FC, PA, achados ortostáticos; dor abdominal presente ou ausente; sinais de doença hepática crônica e hipertensão portal (que podem indicar varizes); | FC, PA, achados ortostáticos; febre; perda muscular; dor à palpação ou massa abdominal; doença perianal; | Perda muscular, existência ou não de massa ou dor à palpação abdominal; erupção na pele (deficiência de vitaminas) ou |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Sons intestinais: presentes, ausentes, roncos<br>Percussão e palpação: organomegalia, massa (abscesso), sensibilidade focal, defesa<br>Sinais de irritação peritoneal: dor aguda com tosse, tremores, percussão, palpação leve | icterícia, aranhas vasculares, hepatoesplenomegalia; ascite; examinar aspirado nasogástrico à procura de sangue (“borra de café” *versus* vermelho-vivo); examinar a cor das fezes em busca de sangue oculto (melena, marrom ou vermelho-vivo) | sintomas extraintestinais de DII (p. ex., úlceras orais, artrite, eritema nodoso) | hematomas excessivos (deficiência de vitamina K); icterícia ou sinais de doença hepática crônica |
| Exames laboratoriais | HC, ureia, Cr, glicose, amilase, lipase, provas de função hepática (ALT, AST, bilirrubina, fosfatase alcalina), albumina, RNI, | HC, ureia, Cr, provas de função hepática, RNI, tipagem e prova cruzada | HC, ureia, Cr, glicose, eletrólitos, provas de função hepática, albumina, proteína C reativa<br>Casos selecionados: | HC, glicose, provas de função hepática, albumina, eletrólitos, anticorpos da doença celíaca (antitTG ou antiendomísio); avaliação da |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | U/A, beta-HCG na urina | | considerar cromogranina A sérica, VIP, calcitonina, gastrina, glucagon, 5-HIAA urinário; coprocultura, pesquisa de ovos e parasitas; considerar peso fecal, gordura, eletrólitos, rastreamento do uso sub-reptício de laxante | absorção de vitaminas (A, D e K são lipossolúveis) e minerais e RNI, folato, ferro, cálcio, fosfato, vitamina $B_{12}$; fezes para elastase fecal e gordura qualitativa; determinação quantitativa de gordura nas fezes; teste de hidrogênio expirado para supercrescimento bacteriano |
| Endoscopia | EGD, colonoscopia | EGD, colonoscopia, enteroscopia, estudo de cápsula sem fio | Colonoscopia (incluindo inspeção ileal) com biopsias; EGD com biopsias duodenais; estudo cápsula sem fio | EGD com biopsias duodenais |
| Imagens | TC ou US; angiografia; enterografia do intestino delgado | Cintilografia de hemácias marcadas, angiografia | Enterografia do intestino delgado: TC, RM ou bário (doença de Crohn); cintilografia com somatostatina | TC do abdome (calcificações pancreáticas; dilatação biliar) |

[a]N.R.T.: Chem-7 engloba sete exames: ureia, dióxido de carbono, creatinina, glicose, cloreto, potássio e sódio séricos.

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; PA = pressão arterial; HC = hemograma completo; SNC = sistema nervoso central; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr = creatinina; TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = velocidade de hemossedimentação; DRGE = doença do refluxo gastresofágico; GI = gastrintestinal; $HbA_{1C}$ = hemoglobina $A_{1C}$; HCG = gonadotrofina coriônica humana; 5-HIAA = ácido 5-hidroxi-indolacético; HIV = vírus da imunodeficiência humana; FC = frequência cardíaca; DII = doença inflamatória intestinal; RNI = razão normalizada internacional; KCl = cloreto de potássio; RM = ressonância magnética; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; PFT = provas de função tireoidiana; TGt = transglutaminase tecidual; U/A = exame de urina; VIP = polipeptídio intestinal

vasoativo; US = ultrassonografia. (Adaptada de Proctor DD. Approach to the patient with gastrintestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.)

## Exames laboratoriais

### Exames de sangue

Os exames de sangue obtidos rotineiramente na avaliação de pacientes com sinais/sintomas GI incluem hemograma completo, provas de função hepática (ver Capítulo 138), bioquímica sérica e, em casos selecionados, enzimas pancreáticas e marcadores de inflamação. As causas GI da anemia incluem hemorragia digestiva aguda ou crônica, DII, má absorção de nutrientes (folato, ferro ou vitamina $B_{12}$) e doença hepática crônica. Microcitose sugere deficiência de ferro decorrente de perda crônica de sangue GI ou má absorção. A macrocitose pode ser atribuída à má absorção de folato ou $B_{12}$, medicamentos (p. ex., imunomoduladores usados para DII) ou doença hepática crônica. Uma contagem elevada de plaquetas sugere inflamação crônica (p. ex., doença inflamatória intestinal) ou perda de sangue gastrintestinal com produção compensatória da medula óssea. Uma baixa contagem de plaquetas pode ser atribuída à hipertensão portal com sequestro esplênico. A albumina sérica baixa pode ser causada por distúrbios GI crônicos que resultam em perda de peso, má absorção de nutrientes, inflamação crônica, perda de proteína na mucosa GI anormal (ou seja, enteropatia perdedora de proteína) ou diminuição da síntese hepática (p. ex., doença hepática crônica). Os resultados anormais das provas de função hepática podem ser decorrentes de doenças hepáticas agudas ou crônicas, distúrbios do pâncreas ou das vias biliares e medicamentos (ver Capítulo 138). A amilase e a lipase séricas são obtidas para rastreamento de pancreatite (ver Capítulo 135) em pacientes com dor abdominal aguda. Níveis aumentados de marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, são inespecíficos, mas úteis no manejo de pacientes com doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132).

A ferritina sérica reflete o ferro corporal total e pode estar reduzida em pacientes com perda crônica de sangue GI ou má absorção intestinal (p. ex., doença celíaca). As deficiências nas vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) (ver Capítulo 131) podem refletir distúrbios de má absorção que resultam em esteatorreia. A razão normalizada internacional (RNI) sérica pode estar elevada em pacientes com colestase decorrente de má absorção de vitamina K ou em pacientes com doença hepática crônica em decorrência da diminuição da função de síntese hepática. A vitamina $B_{12}$ sérica pode estar diminuída em pacientes com gastrite autoimune (anemia perniciosa), cirurgia de *bypass* gástrico ou má absorção em decorrência de crescimento bacteriano do intestino delgado ou doença do íleo terminal (p. ex., doença de Crohn).

Exames laboratoriais especializados que podem ser úteis para o diagnóstico de doenças específicas incluem antígeno fecal de *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera duodenal ou dispepsia, anticorpos para imunoglobulina A (IgA) transglutaminase tecidual na doença celíaca, anticorpos para antígenos microbianos ou marcadores autoimunes na DII (anti-*Saccharomyces cerevisiae*, anticorpo contra citoplasma de neutrófilo perinuclear) e CA19-9 na doença maligna pancreaticobiliar. Em razão da sensibilidade e da especificidade limitadas, esses exames não são úteis para fins de rastreamento, mas podem ser úteis em situações circunscritas em que os resultados podem alterar a probabilidade diagnóstica.

### Exame de fezes

O teste de sangue oculto nas fezes é útil para avaliar a anemia ferropriva e a perda de sangue GI aguda ou crônica. Em pacientes com diarreia aguda, a avaliação de leucócitos fecais ou cultura de patógenos comuns é rotina e, em pacientes selecionados, o exame para detecção parasitas (*Giardia, Entamoeba histolytica*), *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli* O157: H7 ou outros microrganismos específicos pode ser justificado. Em muitos ambientes clínicos, os exames de diagnóstico molecular disponíveis comercialmente podem triar pacientes com diarreia aguda para um painel definido de bactérias, vírus e parasitas e fornecer resultados dentro de 1 a 5 horas.[3] Para distinguir entre as causas da diarreia crônica (ver Capítulo 131), as amostras de fezes podem ser enviadas para avaliação de eletrólitos, leucócitos e gordura fecal.[4]

## Endoscopia e radiologia

A endoscopia (ver Capítulo 125) e os exames radiográficos (ver Capítulo 124) desempenham um papel importante na avaliação e no tratamento de muitos distúrbios GI. A manometria esofágica e o pH esofágico e o

monitoramento da impedância podem ser úteis para a avaliação de pirose, refluxo e outros sintomas esofágicos (ver Capítulo 129). A manometria anorretal pode ser útil em alguns pacientes com incontinência fecal e disfunção defecatória (ver Capítulo 136). Os exames respiratórios são comumente usados para diagnosticar a infecção por *H. pylori* (um teste respiratório da urease; ver Capítulo 130), intolerância à lactose e supercrescimento bacteriano no intestino delgado (um exame respiratório de hidrogênio com lactulose ou glicose; ver Capítulo 131).

O diagnóstico de um distúrbio GI funcional é feito após os distúrbios orgânicos terem sido excluídos pela avaliação clínica e exames diagnósticos limitados e direcionados. "Sobretestagem" deve ser evitada. Posteriormente, a ênfase deve mudar da busca para uma "causa" dos sintomas para a implementação de enfrentamento bem-sucedido e comportamentos adaptativos.

## DOR ABDOMINAL

Dor abdominal, uma queixa frequente entre pacientes ambulatoriais no ambiente de consultório e pronto-socorro, pode ser benigna e autolimitada ou o sintoma manifesto de doença grave com risco à vida. A dor abdominal crônica que está presente há meses ou anos na ausência de outra doença orgânica é quase sempre de origem funcional e não requer avaliação urgente. Em contrapartida, a maioria dos pacientes com dor abdominal aguda intensa requer uma avaliação completa, mas urgente, que pode revelar rapidamente uma doença cirúrgica aguda (ver Capítulo 133).

### BIOPATOLOGIA

A estimulação das vísceras abdominais ocas é mediada por fibras aferentes esplâncnicas dentro da parede muscular, peritônio visceral e mesentério que são sensíveis à distensão e contração. Os nervos aferentes viscerais são frouxamente organizados, inervam vários órgãos e entram na medula espinal em vários níveis. Assim, a dor visceral é vaga ou monótona e difusa; os pacientes que tentam localizar a dor frequentemente movem a mão inteira sobre o abdome superior, médio ou inferior. A maior parte da dor visceral é constante, mas dor com contrações, intermitente ou "cólica" resulta de contrações peristálticas causadas por obstrução parcial ou completa do intestino delgado, ureter ou tubas uterinas. Em contraste com a inervação visceral, uma densa rede de fibras nervosas que seguem uma distribuição somática de T6 a L1 espinal inerva o peritônio parietal. As fibras de dor do peritônio parietal são estimuladas pelo estiramento ou distensão da cavidade abdominal ou retroperitônio; irritação direta de infecção, pus ou secreções (p. ex., causada por ruptura de uma víscera); ou inflamação causada pelo contato entre o peritônio parietal e um órgão inflamado adjacente (p. ex., apendicite). A dor parietal é aguda, bem caracterizada e localizada pelo paciente em um local preciso no abdome, frequentemente apontando com um dedo.

As vísceras GI (fígado, sistema biliar, pâncreas e trato GI) surgem durante o desenvolvimento embriológico a partir de estruturas da linha média que têm inervação bilateral. Assim, a dor visceral GI é tipicamente localizada na linha média abdominal.

## Dor abdominal aguda

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### Anamnese

A anamnese deve determinar o curso do tempo, caráter, localização e padrão de radiação da dor (Tabela 123.2). Dor abdominal intensa que começa repentinamente durante segundos a minutos indica um evento catastrófico, como ruptura esofágica, úlcera péptica ou víscera perfurada, gravidez ectópica rota, ruptura de aneurisma aórtico rompido, isquemia mesentérica aguda ou infarto agudo do miocárdio. A dor que evolui em 1 a 2 horas é compatível com um distúrbio inflamatório rapidamente progressivo (p. ex., colecistite, apendicite, pancreatite), obstrução aguda de uma víscera (obstrução do intestino delgado, que muitas vezes está relacionada com aderências de cirurgia intraperitoneal anterior;[5] cólica ureteral), ou isquemia de órgão causada por comprometimento da irrigação arterial (vólvulo, hérnia estrangulada, torção ovariana). A dor menos intensa e que se desenvolve durante várias horas é mais comumente causada por uma condição clínica e não cirúrgica, como distúrbios GI superiores (dispepsia), distúrbios intestinais (gastrenterite, doença inflamatória intestinal), distúrbios hepáticos (hepatite, abscesso), distúrbios urinários (cistite, pielonefrite) e infecções ginecológicas; no entanto, a evolução lenta dos

distúrbios cirúrgicos, como colecistite (ver Capítulo 146), apendicite ou diverticulite (ver Capítulo 133) e abscessos intra-abdominais, não deve ser negligenciada.

**Tabela 123.2** **Manifestações típicas de causas importantes de dor abdominal aguda e crônica.**

| DOENÇA | LOCALIZAÇÃO | CARACTERÍSTICAS | INÍCIO | FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO | SINAIS OU SINTOMAS ASSOCIAD |
|---|---|---|---|---|---|
| Úlcera péptica (ver Capítulo 130) | Epigástrica, ocasionalmente QSD, raramente QSE | Dispepsia: desconforto leve a moderado, dor, queimação, corrosão, plenitude pós-prandial | Dias | Alívio variável com antiácidos; pode ser aliviada, agravada por ou não relacionada com refeições | Recorrente; fatores associados ex., *Helico pylori*, AAS AINEs) |
| Pancreatite aguda (ver Capítulo 135) | Epigástrica, irradia para o meio do dorso (ocasionalmente QSD ou QSE) | Difusa, firme, em punhalada, penetrante | 1 a 2 h | Agravada por ingestão de alimento; melhor quando deitado quieto e com narcóticos | Náuseas e vômitos intensos, r intestinais reduzidos ausentes; fatores associados ex., álcool, cálculos bi |
| Colecistite aguda (ver Capítulo 146) | Epigástrica, então se move para QSD, pode irradiar para a escápula direita | Aumento gradual e constante, moderada a grave | Horas | Pode ocorrer após uma refeição gordurosa; melhor com narcóticos e cirurgia | Náuseas, al vômito, feb |
| Apendicite aguda (ver Capítulo 133) | Periumbilical, em seguida, passa para QID | Vaga inicialmente; aumento gradual e constante para dor intensa, localizada | Horas | Não provocada; melhor com narcóticos, antibióticos e cirurgia | Anorexia, náuseas, constipaçã intestinal; vômitos ocasionais febre tardi |
| Diverticulite (ver Capítulo 133) | QIE ou suprapúbico | Dor moderada a intensa, estável ou em cólica, aguda ou constante, localizada | Horas a dias | Não provocada; melhor com narcóticos e antibióticos ou cirurgia | Anorexia, náuseas, distensão, constipaçã intestinal c fezes amolecida alívio parci com elimin de flatos o |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | fezes; febr mais tarde |
| Víscera rota e peritonite (ver Capítulo 133) | Difuso | Intensa | Minutos a horas | Pior com tosse ou movimento; melhor quando deitado ou com narcóticos ou cirurgia | Febre, anore náuseas, vômitos; ausência d peristalse, percussão toque leve descompre defesa e ri (tardia); relutância mover-se |
| Isquemia intestinal (ver Capítulo 134) | Intestino delgado – periumbilical, cólon proximal (direito) – periumbilical ou QID, cólon distal – QIE | Dor intensa em punhalada, desproporcional aos achados físicos | Minutos | Isquemia crônica – ocorre após comer, isquemia aguda – geralmente não provocada, melhor com narcóticos, dissolução de trombo, implante de *stent*, ressecção cirúrgica | Náuseas, di com sangu fatores associados ex., hipote arritmias cardíacas) |
| Hérnia estrangulada (ver Capítulo 133) | Localizada | Aguda, localizada, intensa; em cólicas ou estável | Minutos a horas | História prévia de hérnia; não provocada; melhor com narcóticos e descompressão, incluindo cirurgia | Anorexia, náuseas, vômitos, ausência d eliminação fezes ou fl em caso d obstrução, intestinais variáveis – hiperativos precoceme se houver obstrução, ausentes tardiament sobretudo houver per |
| Obstrução do intestino delgado ou grosso (ver Capítulo 133) | Intestino delgado – periumbilical, cólon proximal (direito) – abdome direito ou periumbilical, | Precoce – difuso, com cólicas, contrações; mais tarde – estável e mais bem localizada | Horas a dias | Agravada por ingestão de alimentos, melhor com narcóticos, descompressão | Distensão, anorexia, náuseas, vômitos; s eliminação fezes ou fl |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | cólon distal (esquerdo) – QIE | | | por TNG ou cirurgia | intestino delgado – intestinais hiperperist (pressões) aumentad (precoce) abdome qu (tardio), int grosso – ru intestinais variáveis, fatores associados ex., hérnia cirurgia an |
| Abscesso abdominal (ver Capítulo 133) | Dor localizada sobre o abscesso, geralmente QIE ou QID | Insidiosa, intensa, constante | Dias | Pode ser agravada pelo movimento, melhor com a drenagem do abscesso | Febre, anore náuseas, r abdominal |
| Hepatite aguda (ver Capítulo 139) | QSD | Maçante ou intensa, localizada | Dias | Pior com inspiração profunda | Icterícia, an náuseas; f aumentad doloroso à palpação, fatores associados ex., álcool, infecção) |
| DRGE (ver Capítulo 129) | Dor subesternal ou epigástrica | Queimação, corrosão | Dias a anos | Provocada por refeições fartas ou gordurosas ou decúbito, alívio com antiácidos | Recorrente; ter regurgi disfagia ou manifestaç extraesofá (p. ex., asr tosse crôn laringite) |
| Dispepsia não ulcerosa (funcional) (ver Capítulo 128) | Epigástrica | Desconforto leve a moderado, dor, queimação, corrosão, plenitude pós-prandial | Anos | Pode piorar com as refeições, não pode ser distinguida com segurança da úlcera apenas pela anmnese | Outros sinto de distúrbi funcionais fibromialgi pélvica) |
| SII (ver Capítulo 128) | Variável; geralmente abdome inferior | Vaga, espasmódica, senso de urgência | Anos | A dor pode ser precipitada por fatores dietéticos ou | Plenitude e distensão abdominal |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | estresse; associada a alterações nas características intestinais (p. ex., frequência, forma, dificuldade de eliminação); aliviada com eliminação de fezes | |
| Pancreatite crônica (ver Capítulo 135) | Epigástrica ou periumbilical, irradia para o meio das costas | Intensa, localizada | Dias a Anos | Agravada por ingestão de alimento; melhor com narcóticos | Anorexia, náuseas, vômitos; fa associados ex., álcool) (com doen avançada) |
| Enterocolite inflamatória ou infecciosa (ver Capítulos 133 e 267) | Intestino delgado – periumbilical; intestino grosso – lado direito ou esquerdo do abdome sobre o cólon; reto – tenesmo | Com contrações | Horas a dias | Melhor com evacuação e tratamento da causa subjacente | Náuseas, vô diarreia co sangue; fa associados ex., infecci transmissã alimentar; síndrome intestino ir – duração prolongada história far |

TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; DRGE = doença por refluxo gastresofágico; SII = síndrome do intestino irritável; QIE = quadrante inferior esquerdo; QSE = quadrante superior esquerdo; RM = ressonância magnética; TNG = tubo nasogástrico; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; QID = quadrante inferior direito; QSD = quadrante superior direito; US = ultrassonografia.

O caráter da dor fornece informações importantes sobre se os sintomas são causados por estimulação visceral ou estimulação parietal (peritonite). Pacientes com peritonite podem relatar dor intensa localizada ou irritação com atividades ou manobras que alonguem ou movam o peritônio parietal, como caminhar, mover-se na cama e tossir; como resultado, eles tendem a ficar quietos para evitar estímulos dolorosos. Por outro lado, os pacientes com dor visceral podem mover-se ou andar inquietos ou tentar evacuar em um esforço para aliviar os sintomas.

A localização da dor na região superior, médio ou inferior do abdome é um indicador grosseiro, mas importante, do diagnóstico (Figura 123.1). A dor visceral proveniente do intestino anterior (esôfago, estômago, duodeno proximal, ducto biliar, vesícula biliar, pâncreas) manifesta-se mais frequentemente no epigástrio. Dor derivada do intestino médio (intestino delgado, apêndice, cólon ascendente, cólon transverso proximal) ocorre em uma localização periumbilical. A dor derivada do intestino posterior (cólon transverso distal, cólon esquerdo, reto) localiza-se na linha média inferior entre o umbigo e a sínfise púbica. Órgãos intra-abdominais pareados, como rins, ureteres, ovários e tubas uterinas, têm inervação unilateral que localiza a dor ao lado do órgão envolvido. À medida que algumas condições cirúrgicas evoluem, o caráter e a localização da dor mudam de um padrão de dor

visceral para um parietal. Assim, a colecistite inicial (ver Capítulo 146) pode se manifestar com dor epigástrica na linha média vaga que evolui para dor aguda no quadrante superior direito à medida que a irritação peritoneal localizada se desenvolve. Da mesma maneira, a apendicite (ver Capítulo 133) comumente começa com dor periumbilical vaga e difusa que evolui para dor aguda e bem localizada no quadrante inferior direito à medida que ocorre a peritonite.

Anorexia, vômitos, diarreia, distensão abdominal e constipação intestinal ocorrem comumente em pacientes com dor abdominal causada por distúrbios clínicos e cirúrgicos. Embora inespecífica, a *ausência* de qualquer um desses sintomas é evidência contra um distúrbio cirúrgico ou clínico de emergência, porque a doença grave geralmente leva a estimulação reflexa ou inibição do peristaltismo gástrico e intestinal. O vômito é comum em distúrbios clínicos e cirúrgicos que envolvem o tubo GI superior, como gastrenterite aguda, pancreatite, obstrução gástrica e do intestino delgado e doença das vias biliares. A dor que precede o início do vômito é típica de condições cirúrgicas, enquanto o inverso é verdadeiro para condições clínicas (p. ex., intoxicação alimentar, gastrenterite). Dor abdominal com diarreia proeminente é mais comumente causada por uma condição clínica (p. ex., gastrenterite, doença inflamatória intestinal). Embora a constipação intestinal isolada seja uma queixa inespecífica, a ausência de eliminação de fezes e flatos é compatível com obstrução intestinal completa ou íleo paralítico.

Icterícia acompanhada de dor abdominal aguda quase sempre indica um distúrbio hepatobiliar (ver Capítulo 138), como obstrução do ducto biliar (coledocolitíase, carcinoma pancreático, colangiocarcinoma), complicações de colecistite aguda, hepatite aguda (viral, isquêmica) e neoplasias malignas hepáticas. A possibilidade de colangite deve ser considerada e descartada em todos os pacientes com dor abdominal aguda e icterícia, especialmente se o paciente apresentar febre, calafrios, hipotensão, estado mental alterado ou leucocitose. Hematêmese com dor abdominal superior sugere uma laceração de Mallory-Weiss, gastrite alcoólica ou úlcera péptica. A hematoquezia com dor abdominal é mais comumente causada por condições clínicas, como gastrenterite infecciosa ou doença inflamatória intestinal, mas também pode ser causada por colite isquêmica ou isquemia mesentérica. A hematúria macroscópica pode ser decorrente de cistite (ver Capítulo 268) ou cálculo ureteral (ver Capítulo 117). A dor abdominal com perda de peso pode ser decorrente de doença inflamatória intestinal, isquemia mesentérica crônica ou neoplasias malignas GI avançadas. Nas mulheres, amenorreia, dor anexial, sangramento mínimo ou cólicas podem sugerir gravidez, gravidez ectópica ou aborto espontâneo. A dor aguda entre os ciclos pode ser causada por folículos ovarianos ou ruptura de cistos do corpo-lúteo. Dor pélvica com febre, calafrios ou secreção cervical sugere doença inflamatória pélvica.

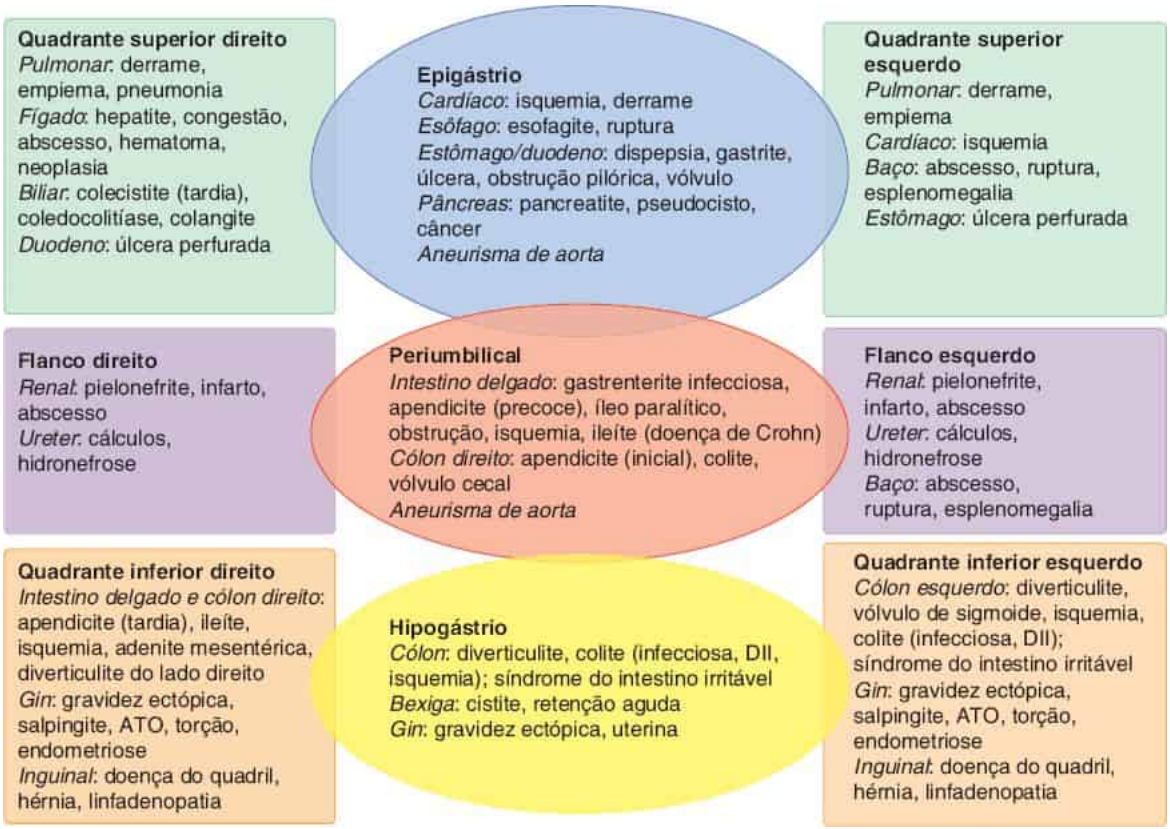


**FIGURA 123.1 Diagnóstico diferencial da dor abdominal por sua localização inicial.** Gin = ginecológica; DII = doença inflamatória intestinal; ATO = abscesso tubo-ovariano.

A história patológica pregressa e a revisão dos sistemas podem fornecer pistas sobre condições sistêmicas e extra-abdominais que podem se manifestar com dor abdominal. Síndromes coronarianas agudas (ver Capítulo 63), insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), pneumonia (ver Capítulo 91) ou empiema podem causar dispepsia, dor epigástrica ou no quadrante superior direito ou esquerdo, náuseas e vômitos. Condições metabólicas como uremia (ver Capítulo 121), diabetes com hiperglicemia ou cetoacidose (ver Capítulo 216), hipercalcemia (ver Capítulo 232) ou insuficiência adrenocortical aguda (ver Capítulo 214) podem causar dor, náuseas, vômito e diarreia. Porfiria aguda intermitente (ver Capítulo 199) e febre familiar do Mediterrâneo (ver Capítulo 259) podem causar episódios recorrentes de dor intensa e peritonite que podem ser diagnosticados incorretamente, levando a cirurgias desnecessárias. Outras causas de dor abdominal aguda incluem abstinência de narcóticos (ver Capítulo 31), picadas de insetos ou répteis (ver Capítulo 104) e envenenamento por chumbo ou arsênico (ver Capítulo 19).

## Exame físico

O exame físico deve identificar doenças com risco à vida que requerem avaliação cirúrgica urgente. No entanto, o exame deve ser ordenado, cuidadoso e completo. Se o examinador apalpar imediatamente o local da dor máxima, é improvável que o paciente relaxe e coopere durante o restante do exame.

Primeiro, o paciente deve ser observado e o abdome inspecionado. A maioria dos pacientes permanece calma, cooperativa e capaz de se mover livremente durante o exame. Os pacientes que estão se contorcendo ou inquietos podem sentir dor em decorrência da distensão visceral (p. ex., cólica renal, obstrução intestinal), enquanto os pacientes que ficam imóveis podem ter peritonite. Agitar suavemente o leito ou fazer o paciente tossir pode provocar dor aguda e bem localizada em pacientes com dor parietal, mas não com dor visceral. A ausculta deve ser realizada antes da percussão ou palpação para que a atividade intestinal não seja perturbada. Um abdome silencioso, exceto por roncos ou ruídos infrequentes, sugere peritonite ou íleo paralítico. Impulsos peristálticos intensos que ocorrem em sincronia com a dor abdominal sugerem obstrução do intestino delgado. Percussão leve

nas partes superior, média e inferior do abdome pode determinar se existe dor focal sugestiva de peritonite. A palpação leve deve ser realizada com um ou dois dedos (não com a mão inteira), começando longe de onde o paciente localiza a dor e movendo-se gradualmente para o local da dor. Depois disso, uma palpação suave e mais profunda de todo o abdome é realizada gradualmente, incluindo a região dolorida. Deve-se tentar palpar um aneurisma da aorta abdominal (ver Capítulo 69). O exame também deve incluir os canais inguinal e femoral, umbigo e cicatrizes cirúrgicas em busca de evidências de hérnias encarceradas. A presença de sensibilidade focal indica irritação peritoneal parietal. Pode ocorrer contração voluntária ou involuntária da parede muscular ("defesa") durante a palpação. Com a compressão suave e constante do abdome com uma das mãos, a defesa voluntária geralmente diminui, possibilitando o prosseguimento do exame. A proteção involuntária persistente indica peritonite com contração reflexa da parede muscular. A pesquisa de descompressão dolorosa em pacientes com suspeita de peritonite não é recomendada porque causa muita dor e, geralmente, não é necessária para estabelecer o diagnóstico. Quando a apresentação sugere fortemente um distúrbio gastrintestinal não grave, mas o paciente apresenta dor intensa à palpação, é útil usar o estetoscópio ostensivamente para auscultar ruídos intestinais, mas na verdade para reproduzir a pressão da palpação. Uma discrepância significativa entre a dor induzida pelo estetoscópio e a dor induzida pela palpação digital pode ser observada em pacientes que estão ansiosos, têm queixas funcionais ou procuram ganho secundário. Toque retal deve ser realizado na maioria dos pacientes com dor abdominal aguda à procura de dor ou flutuação que sugira um abscesso perirretal e para avaliar as fezes quanto a sinais de sangue evidente ou oculto. Mulheres com dor em baixo-ventre devem fazer um exame pélvico à procura de doenças ginecológicas. Alguns achados específicos e drásticos apontam para diagnósticos específicos (Tabela 123.3).

**Tabela 123.3** **Sinais físicos em pacientes com dor abdominal aguda.**

| SINAL | DESCRIÇÃO | DIAGNÓSTICO |
|---|---|---|
| Sinal de Murphy | Cessação da inspiração durante o exame do quadrante superior direito do abdome | Colecistite aguda |
| Sinal de McBurney | Dor à palpação do ponto médio entre a espinha ilíaca anterossuperior e o umbigo | Apendicite aguda |
| Sinal de Cullen | Mudança de coloração azulada periumbilical | Hemorragia retroperitoneal<br>Hemorragia pancreática<br>Ruptura de aneurisma de aorta abdominal |
| Sinal de Grey Turner | Coloração azulada dos flancos | Hemorragia retroperitoneal<br>Hemorragia pancreática<br>Ruptura de aneurisma de aorta abdominal |
| Sinal de Kehr | Dor intensa no ombro esquerdo | Ruptura esplênica<br>Ruptura de gravidez ectópica |
| Sinal do obturador | Dor à rotação do quadril direito flexionado | Apendicite |

| | | |
|---|---|---|
| Sinal do psoas | Dor à elevação de membro inferior direito retificado contra resistência | Apendicite |

## Populações especiais

É necessária maior diligência na avaliação de pacientes nos quais os sinais e sintomas abdominais podem ser mínimos até que o processo da doença esteja muito avançado. Esses pacientes incluem idosos (ver Capítulo 22) e pacientes com demência (ver Capítulo 374), distúrbios psiquiátricos (ver Capítulo 369) ou lesões na medula espinal. O diagnóstico de admissão de "estado mental alterado", "falta de crescimento", " constipação intestinal" ou "febre de origem indeterminada" pode resultar de condições intra-abdominais graves. Os distúrbios que podem ser negligenciados em idosos incluem perfuração intestinal, obstrução intestinal, colecistite, diverticulite, vólvulo, isquemia mesentérica e aneurisma da aorta abdominal. Em pacientes com doença hepática crônica, a ascite pode mascarar os sinais e sintomas de condições cirúrgicas graves, como colecistite, apendicite e diverticulite. Mesmo em casos de perfuração de víscera, podem faltar sinais de peritonite porque o líquido ascítico separa o peritônio visceral do peritônio parietal. Da mesma maneira, populações imunocomprometidas, que correm risco de complicações infecciosas, iatrogênicas e relacionadas com medicamentos, podem manifestar poucos achados físicos ou anormalidades laboratoriais. Em razão das limitações da avaliação clínica nessas populações vulneráveis, deve haver um baixo limiar para a solicitação de exames de imagem abdominais.

## Desenvolvimento de dor abdominal no hospital

Quando a dor se desenvolve como um novo problema em um paciente hospitalizado, geralmente é causada por um número limitado de condições. As complicações pós-procedimento podem causar perfuração, infecção ou sangramento (intraperitoneal, retroperitoneal ou em órgãos sólidos). O desvio do fluxo sanguíneo esplâncnico em pacientes clínicos ou cirúrgicos gravemente enfermos pode causar gastrite por estresse, isquemia mesentérica não oclusiva ou colecistite acalculosa. Íleo adinâmico (paralítico) ou pseudo-obstrução colônica aguda é comum em pacientes em estado crítico ou após cirurgia e manifesta-se como dor abdominal difusa e distensão. Colite por *C. difficile* (ver Capítulo 280) é uma causa comum de dor, diarreia e distensão, especialmente em pacientes que recebem antibióticos. Constipação intestinal (ver Capítulo 127), comum em pacientes hospitalizados, pode passar despercebida até que ocorram dor e distensão abdominais. Finalmente, muitos medicamentos podem causar dispepsia e dor abdominal.

# DIAGNÓSTICO

Pacientes com dor abdominal aguda devem fazer um hemograma completo com contagem diferencial; leucocitose é encontrada na maioria das condições cirúrgicas agudas (Figura 123.2). Um teste de gravidez é crucial em mulheres em idade fértil. Os níveis séricos de eletrólitos, glicose, ureia e creatinina avaliam a hidratação, o estado ácido-básico e a função renal. Provas de função hepática e enzimas pancreáticas devem ser solicitadas para a maioria dos pacientes, mas especialmente naqueles com dor abdominal superior, icterícia ou vômitos. Uma elevação nos níveis de aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) pode refletir coledocolitíase com obstrução biliar aguda (ver Capítulo 146), pancreatite aguda com cálculo biliar (ver Capítulo 135) ou um processo hepatocelular (ver Capítulo 139). A icterícia dolorosa com elevação significativa do nível de fosfatase alcalina geralmente reflete colestase causada por obstrução biliar extra-hepática (ver Capítulo 146). Os níveis de amilase e lipase estão elevados na maioria dos pacientes com pancreatite aguda, mas elevações menores de amilase também ocorrem em casos de víscera perfurada ou isquemia mesentérica (ver Capítulo 134). O exame de urina pode demonstrar piúria, hematúria ou bacteriúria decorrentes de cálculos ureterais (ver Capítulo 117) ou infecção urinária (ver Capítulo 268).

## Exames de imagem

A ultrassonografia (US) é preferível na suspeita de gravidez e para avaliar outros distúrbios ginecológicos agudos, como abscesso tubo-ovariano, ruptura de cisto do corpo-lúteo ou torção ovariana; também é preferível para a avaliação inicial de suspeita de colecistite aguda (ver Capítulo 146) e cálculos ureterais com hidronefrose e para a avaliação à beira do leito de pacientes instáveis. Na maioria dos outros ambientes, a tomografia computadorizada (TC) abdominal com administração oral e intravenosa de material de contraste (quando possível) é preferida e

pode fornecer um diagnóstico definitivo em até 90% dos pacientes com dor abdominal intensa aguda (ver Capítulo 124).[A1] A TC abdominal pode ser falsamente negativa no início do curso de pancreatite aguda, isquemia mesentérica, colecistite, apendicite e diverticulite,[6] especialmente se realizada sem contraste.

**TRATAMENTO**

Após a definição do diagnóstico, o tratamento da doença subjacente é iniciado. Para apendicite aguda não complicada diagnosticada por tomografia computadorizada, os antibióticos são uma alternativa à cirurgia de urgência,[A2] mas estão associados a uma taxa de readmissão ou cirurgia de 25 a 30% no ano seguinte. Como resultado, o consenso dos EUA geralmente é para cirurgia de urgência.[7] Em pacientes com diverticulite, os antibióticos são a terapia de primeira linha usual (ver Capítulo 133).[8] Em pacientes com dor abdominal aguda inespecífica e sem diagnóstico claro, a laparoscopia precoce é útil para diagnóstico, mas desfechos como taxas de complicações, taxas de readmissão e tempo de hospitalização não são melhores do que com uma estratégia de observação ativa.

## Dor abdominal crônica

A dor abdominal crônica ou recorrente que está presente por meses a anos pode ser causada por doença estrutural (orgânica), mas a maioria dos pacientes tem um distúrbio funcional, como a síndrome do intestino irritável (ver Capítulo 128). Causas orgânicas comuns de dor abdominal crônica incluem medicamentos com efeitos colaterais GI, úlcera péptica (ver Capítulo 130), doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), pancreatite crônica (ver Capítulo 135), doença do trato biliar (ver Capítulo 146), cânceres GI (ver Capítulos 183 e 184) e endometriose (ver Capítulo 223). O médico deve tentar distinguir os pacientes com sintomas ou sinais de doença orgânica, para os quais uma investigação diagnóstica adicional é necessária, daqueles com provável doença funcional (Figura 123.3). Embora os distúrbios funcionais ocorram em todas as faixas etárias, os sintomas geralmente começam antes dos 40 anos. As manifestações de "alarme" que sugerem um distúrbio estrutural e são inconsistentes com um distúrbio funcional são febre, dor intensa, perda significativa de peso, icterícia, disfagia progressiva, vômitos recorrentes, dor noturna ou diarreia e fezes com sangue evidente ou com sangue oculto nas fezes. Os achados do exame laboratorial devem ser normais nos distúrbios funcionais; portanto, uma avaliação não reveladora para anemia, leucocitose e níveis de ferro, albumina, proteína C reativa e vitaminas A, D ou $B_{12}$ fala contra doença estrutural ou orgânica. Em pacientes com menos de 50 anos com suspeita de distúrbio funcional e sem características alarmantes (p. ex., história familiar de câncer de cólon ou doença inflamatória intestinal ou anormalidades nos exames de sangue de rastreamento), exames adicionais devem ser minimizados e a ênfase deve ser mudada para o controle dos sintomas, habilidades de enfrentamento e adoção de mudanças no estilo de vida (ver Capítulo 128). Em pacientes que podem ter doença orgânica, a investigação diagnóstica inclui, com frequência, uma combinação de endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia e ultrassonografia ou TC.

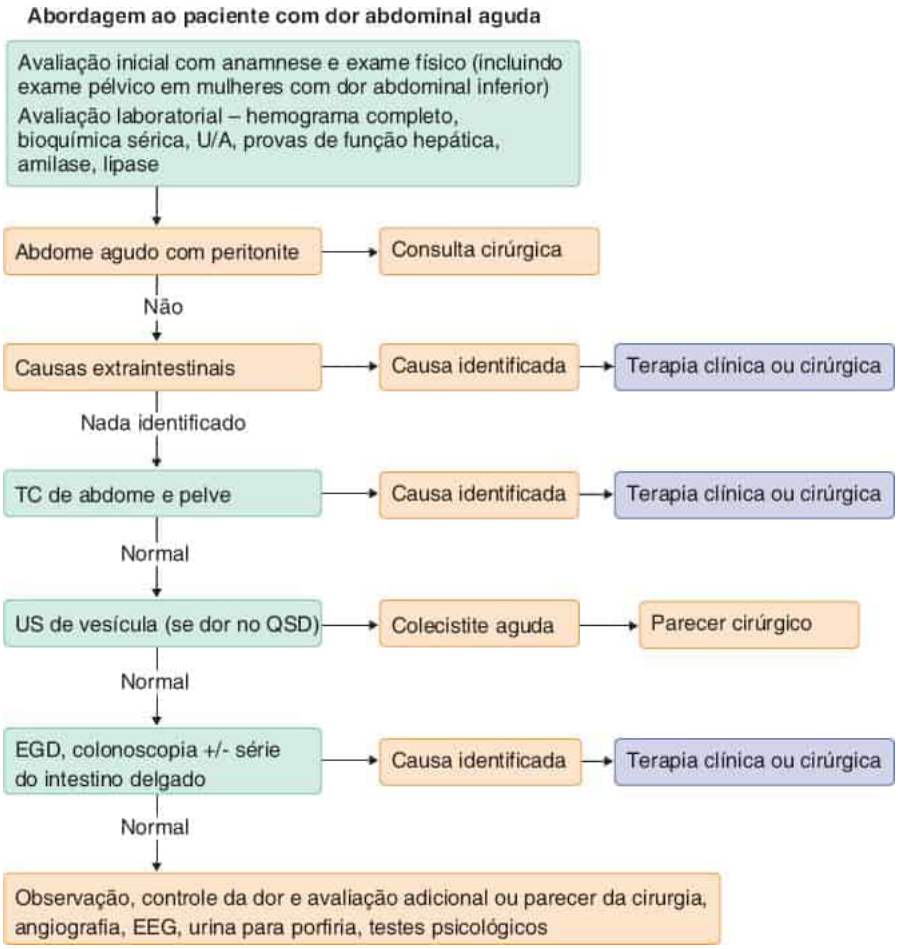


**FIGURA 123.2 Abordagem ao paciente com dor abdominal aguda.** HC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; EEG = eletroencefalografia; EGD = esofagogastroduodenoscopia; QSD = quadrante superior direito; U/A = exame de urina; US = ultrassonografia.

## GÁS E PLENITUDE

### Eructação

Eructação (arroto), que é a liberação involuntária ou voluntária de gás do esôfago ou estômago, geralmente ocorre durante ou após uma refeição. Praticamente todos os arrotos são causados pela ingestão de ar, que pode ser aumentada ao se comer rapidamente, beber refrigerantes, mascar chicletes e fumar. O gás também pode ser produzido no estômago por antiácidos, especialmente o bicarbonato de sódio, que neutralizam rapidamente o ácido gástrico e liberam dióxido de carbono. O arroto raramente reflete disfunção GI grave, mas pode estar aumentado em pacientes com refluxo gastresofágico (ver Capítulo 129), dispepsia funcional (ver Capítulo 128) ou gastroparesia (ver Capítulo 127). O arroto supragástrico crônico, excessivo e repetitivo é um distúrbio funcional causado pela ingestão transitória de ar no esôfago (causada pela contração diafragmática subconsciente e relaxamento do esfíncter esofágico superior) e sua subsequente expulsão; é tratado com modificação comportamental.

### Flato

Flato ou "gás" é um subproduto normal da digestão. Adultos saudáveis em outros aspectos eliminam flatos 10 a 20 vezes/dia e excretam até 1.500 mℓ. Portanto, é difícil distinguir os pacientes com produção anormal ou excessiva de gás daqueles com apenas maior consciência ou sensibilidade à produção normal. A flatulência aumentada com

diarreia pode ser sintomática de distúrbios de má absorção, como doença celíaca (ver Capítulo 131), insuficiência pancreática (ver Capítulo 135) e crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado (ver Capítulo 131).

Em adultos normais, os flatos são derivados de duas fontes: ar engolido e fermentação bacteriana do cólon de FODMAP (oligossacarídeos, dissacarídeos e monossacarídeos e polióis fermentáveis), que são carboidratos de cadeia curta que podem ser absorvidos de maneira incompleta no intestino delgado e resultar na produção colônica de dióxido de carbono ou metano. Os FODMAP incluem lactose (produtos lácteos), frutose, frutanos, polióis e galacto-oligossacarídeos. A frutose está presente em frutas, especialmente maçãs e peras, e é um dos principais componentes dos xaropes de milho, amplamente usados como adoçantes. Os polióis incluem o sorbitol, que é um açúcar natural da fruta com caroço (pêssegos, damascos, ameixas, ameixas secas) e um adoçante comum adicionado em balas sem açúcar, além da trealose, que está presente nos cogumelos. Frutanos e oligossacarídeos são abundantes em vegetais crucíferos (repolho, brócolis, couve-flor, couve-de-bruxelas, nabos, rutabagas), alho, cebolas, legumes (feijão, soja, lentilha, ervilha), macarrão e grãos integrais.[9]

## TRATAMENTO

Pacientes com flatulência de longa data na ausência de outros sinais ou sintomas de doença GI podem ser tratados de maneira conservadora. Evitar bebidas gaseificadas, gomas de mascar, adoçantes contendo sorbitol e frutose e vegetais produtores de gás melhora os sintomas na maioria dos pacientes.[A3,A4] A deficiência de lactase pode ser confirmada por um teste respiratório de lactose. A doença GI subjacente é sugerida pelo início recente de flatulência com outros sintomas de doença orgânica, como perda de peso, dor abdominal, diarreia, distensão e exames laboratoriais anormais (ver Capítulo 131). Uma análise de gordura fecal positiva confirma a má absorção e merece investigação adicional (ver Tabela 131.6). O supercrescimento bacteriano suspeito no intestino delgado pode ser confirmado por testes respiratórios de carboidratos ou tratado empiricamente com antibióticos.

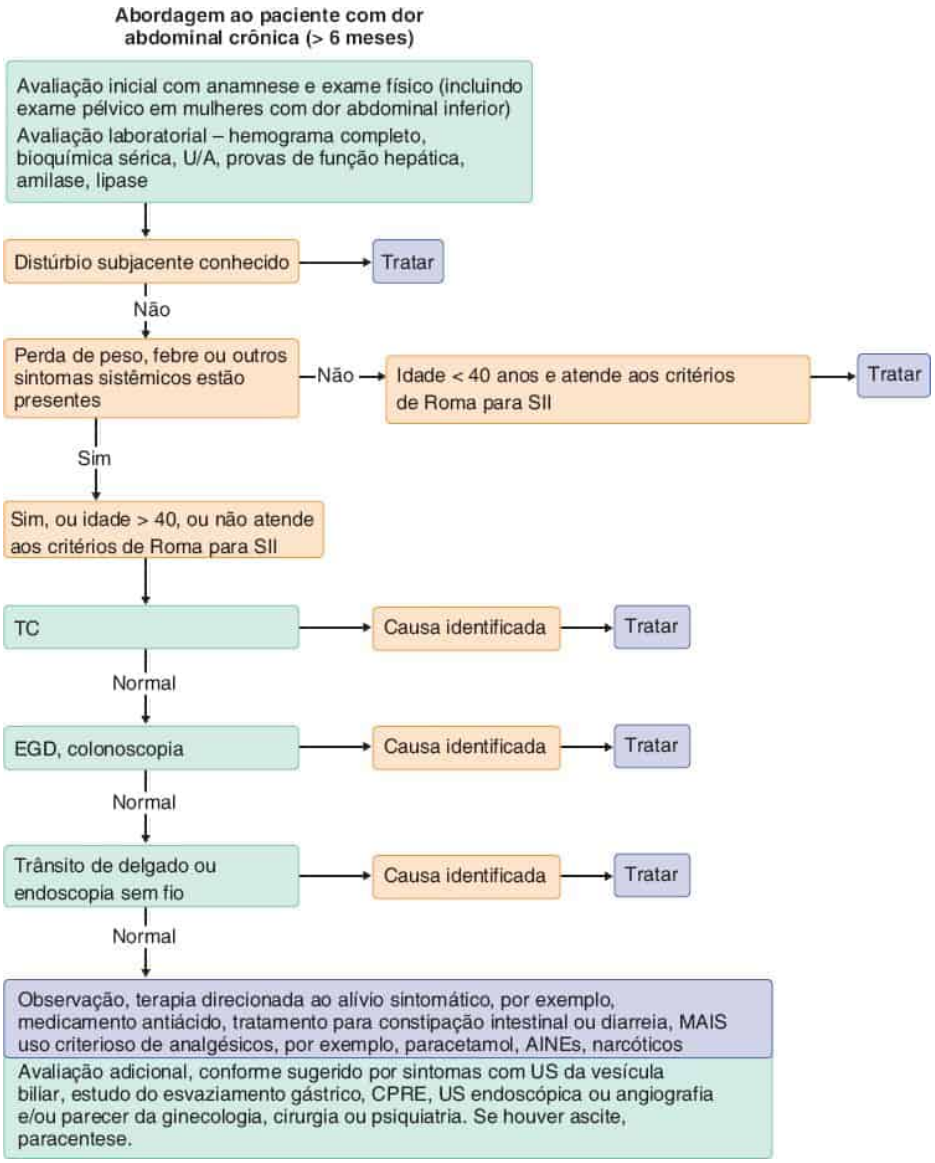


**FIGURA 123.3 Abordagem ao paciente com dor abdominal crônica.** HC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; EGD = esofagogastroduodenoscopia; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; SII = síndrome do intestino irritável; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; U/A = exame de urina.

## Plenitude e distensão

Plenitude e distensão são queixas comuns entre pacientes com distúrbios GI funcionais (ver Capítulo 128).[9b] Como sintomas crônicos e isolados, quase nunca são causados por doenças estruturais graves. Plenitude funcional pode ser causada por maior sensibilidade a pequenos aumentos nos gases intestinais ou trânsito prejudicado do gás, embora o volume total do gás intestinal esteja dentro dos limites normais.[A5] O início agudo da distensão em conjunto com sintomas de alarme, como cólicas, perda de peso, náuseas, vômitos, constipação intestinal ou diarreia, exige avaliação adicional para distúrbios que causam obstrução intestinal (ver Capítulo 133) ou má absorção (ver Capítulo 131). A rifaximina (550 mg, 3 vezes/dia durante 2 semanas) é eficaz para plenitude funcional, dor e fezes pastosas ou aquosas;[A6] mas mudanças dietéticas e comportamentais e tranquilização também podem ser úteis. Em indivíduos que não atendam aos critérios para síndrome do intestino irritável, os probióticos não apresentam benefícios comprovados para sintomas de plenitude e distensão.[A7]

## PERDA DE PESO INVOLUNTÁRIA

A perda não intencional de mais de 5% do peso basal em um período de 12 meses é frequentemente em razão de uma doença clínica ou psiquiátrica grave subjacente.[9c] A perda de peso raramente é o único sinal de apresentação de distúrbios clínicos, mas geralmente é revelada durante a avaliação clínica de outras queixas. A perda crônica de peso em idosos é comumente causada por depressão, demência, dificuldade em mastigar ou engolir, doenças malignas, medicamentos, alcoolismo ou limitações físicas e sociais para obter, preparar e ingerir refeições (Tabela 123.4) (ver Capítulo 21). A perda de peso gradual e leve ocorre em alguns pacientes idosos em razão da perda de massa corporal magra. Em pacientes jovens, a perda de peso é mais comumente causada por transtornos alimentares (ver Capítulo 206), distúrbios endócrinos (ver Capítulos 213 e 214) ou condições GI crônicas, como doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132) ou doença celíaca (ver Capítulo 131). Em condições clínicas crônicas, a perda involuntária de peso geralmente é causada por uma combinação de diminuição do apetite (anorexia) e vários graus de caquexia; exemplos incluem doença maligna avançada, infecções crônicas (vírus da imunodeficiência humana [HIV], tuberculose), insuficiência cardíaca, doença renal ou hepática crônica, doença pulmonar em estágio terminal e insuficiência suprarrenal. A perda de peso que ocorre na vigência de apetite normal ou aumentado sugere aumento do metabolismo e do gasto energético causados por distúrbios endócrinos, como diabetes melito mal controlado (ver Capítulo 216) ou hipertireoidismo (ver Capítulo 213), ou distúrbios gastrintestinais que resultem em má absorção de alimentos (ver Capítulo 131). Distúrbios gastrintestinais crônicos que causam estreitamento progressivo ou obstrução do esôfago (câncer, acalasia), estômago (câncer, úlcera péptica com obstrução pilórica), intestino delgado (doença de Crohn) ou circulação arterial (isquemia mesentérica crônica) podem causar perda de peso como resultado de disfagia, vômitos ou dor pós-prandial que limita a capacidade de ingerir calorias suficientes.

**Tabela 123.4** **Causas de perda de peso involuntária.**

| DOENÇA | CARACTERÍSTICAS | DURAÇÃO | FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO | SINAIS OU SINTOMAS ASSOCIADOS | EXAMES COMPL |
|---|---|---|---|---|---|
| **PERDA DE PESO SECUNDÁRIA A CAUSAS GASTRINTESTINAIS** | | | | | |
| Doença maligna GI, pancreática ou hepatobiliar (ver Capítulos 183 a 186) | Progressiva, rápida | Meses | Melhor com terapia de câncer (p. ex., cirurgia, RT, quimioterapia) | Disfagia (esofágica); anorexia, náuseas, vômitos (obstrução gástrica, do intestino delgado ou grosso); sangue visível ou oculto nas fezes; alteração do ritmo intestinal; icterícia ou hepatomegalia (obstrução biliar, tumor hepático, doença metastática); | HC, PSC ACE, C EGD, c TC abd |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | anemia ferropriva | |
| Má absorção (ver Capítulo 131) (má absorção de nutrientes em decorrência de insuficiência pancreática, distúrbios da mucosa do intestino delgado ou crescimento excessivo de bactérias) | Progressiva, lenta | Meses a anos | Diarreia ou esteatorreia, flatulência excessiva; pior com a alimentação e desaparece com dieta zero | Geralmente associado a aumento do apetite; pode ter anemia (ferro, B12, folato), osteoporose ou osteomalacia (vitamina D, cálcio, fósforo); fácil formação de hematomas (vitamina K), cegueira noturna (vitamina A) | Fezes de pesquis fecal; e vitamin RNI; cá B12, al anticor doença ex., ant TGt, ar EGD c do inte delgad respira pesquis superc bacteri |
| Doença inflamatória intestinal (especialmente doença de Crohn) (ver Capítulo 132) | Progressiva, lenta | Meses | Comer causa dor, cólicas, aumento da diarreia e urgência; melhora por dieta com baixo teor de resíduos ou dieta zero | Fezes com sangue, cólicas e dores abdominais, doença perianal, manifestações extraintestinais (p. ex., úlceras orais, uveíte, eritema nodoso, artralgias) | HC, albu PCR, c com bi enterog ou RM, cápsula |
| Distúrbios da motilidade GI (ver Capítulo 127) | Intermitente, lenta | Anos | Pior com ingestão de alimentos | Náuseas, vômitos, distensão abdominal, diarreia ou constipação intestinal podem ocorrer | EGD e c estudo esvazia gástric enterog ou RM, intestin espess cirúrgic |
| Cirrose (ver Capítulo 144) | Perda muscular com edema, portanto, o peso pode aumentar | Meses a anos | Pior com a ingestão de sal ou líquido | Ascite, edema periférico | Biopsia c |
| Isquemia intestinal | Progressiva | Meses a anos | Pior com ingestão de alimentos | Medo de comer; dor abdominal pós-prandial, | Angiogra RM |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| crônica (ver Capítulo 134) | | | | náuseas; doença aterosclerótica associada | |
| **PERDA DE PESO SECUNDÁRIA A CAUSAS NÃO GASTRINTESTINAIS** | | | | | |
| Ingestão calórica insuficiente ou inadequada em decorrência de fatores sociais (ver Capítulo 203) | Intermitente ou progressiva, aguda (hospitalizado) ou crônica | Dias a meses a anos | Comum em idosos, adolescentes; agravado por dentição deficiente ou dentaduras mal ajustadas | Come se houver comida disponível | Revisar d dietétic aliment obtidos prepara |
| Medicamentos | Intermitente ou progressiva | Meses | Pior com medicação; desaparece com a descontinuação do medicamento agressor | Anorexia, náuseas, vômitos | Revisar p fármac |
| Doença maligna não GI | Progressiva | Meses | Melhor com terapia de câncer (p. ex., cirurgia, RT, quimioterapia) | Anorexia, náuseas, vômitos; dor; doença metastática | Cálcio, c para do subjace |
| Doenças endócrinas: DM, hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal (ver Capítulos 213, 214 e 216) | DM – aumento ou diminuição do apetite, saciedade precoce; hipertireoidismo – aumento do apetite | Meses a anos | Pior com a cronicidade da doença | DM: gastroparesia, neuropatia, retinopatia, nefropatia<br>Insuficiência suprarrenal: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal | Glicose s cortisol |
| Infecções crônicas, como HIV e TB (ver Capítulos 308 e 366) | Progressiva, rápida | Meses | Melhor com terapia dirigida, acetato de megestrol | Náuseas, anorexia, outras infecções | Sorologia PPD, c biopsia necess |
| Distúrbios inflamatórios sistêmicos | Progressiva, moderada | Meses a anos | Melhor com terapia dirigida, acetato de megestrol | Artrite, erupção cutânea, vasculite | FAN, FR |
| Insuficiência renal crônica (ver | Progressiva, lenta; edema pode | Meses a anos | Melhor com diálise, acetato | Náuseas, anorexia, | Ureia, Cr de crea |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Capítulo 121) | aumentar o peso | | de megestrol | ganho de peso | |
| DPOC avançada ou insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 82) | Progressiva, lenta | Meses a anos | Melhor com oxigênio e tratamento específico | Fadiga, dispneia, edema, emaciação | Provas d pulmon ecocar bidimer |
| Doença psiquiátrica: depressão, transtorno maníaco-depressivo (ver Capítulo 369) | Progressiva, lenta | Meses a anos | Depressão comum em idosos; redução da expressão das emoções; fase maníaca associada a hiperatividade e diminuição da ingestão | Teste psicológico | |
| Transtornos alimentares psicogênicos – anorexia nervosa, bulimia (ver Capítulo 206) | Intermitente ou progressiva | Meses a anos | Pior com estressores | Recusa em comer, perda de esmalte dentário, calosidades e úlceras em fase de cicatrização nas mãos | Teste psi |
| Abuso de substâncias (álcool, opiáceos, estimulantes do SNC) | Intermitente ou progressiva | Meses | Resolve com a descontinuação | Anorexia, náuseas, vômitos | Entrevist os paci negar c |

AFP = alfafetoproteína; FAN = fator antinuclear; HC = hemograma completo; ACE = antígeno carcinoembrionário; SNC = sistema nervoso central; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr = creatinina; PCR = proteína C reativa; TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = velocidade de hemossedimentação; PSOF = pesquisa de sangue oculto nas fezes; GI = gastrintestinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RNI = razão normalizada internacional; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons; PPD = derivado de proteína purificado; FR = fator reumatoide; TB = tuberculose; PFT = provas de função tireoidiana; TGt = transglutaminase tecidual; RT = radioterapia. (Adaptada de Proctor DD. Approach to the patient with gastrintestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.)

## DIAGNÓSTICO

A causa da perda de peso (Tabela 123.4) é geralmente evidente a partir da anamnese, do exame físico e dos exames laboratoriais de rotina, como hemograma completo, eletrólitos, provas de função hepática, hormônio tireoestimulante (TSH), exame de urina e, quando apropriado, sorologia do HIV (Figura 123.4). Uma radiografia de tórax deve ser obtida em pacientes que fumam, apresentam quaisquer sintomas respiratórios ou têm mais de 40 anos. Em um grande estudo os pacientes com perda ponderal involuntária correm um risco 2 a 3 vezes maior de um novo diagnóstico de câncer nos dois anos seguintes, mas a taxa absoluta desse diagnóstico foi de apenas 2,2%.[9d]

Os sinais de desidratação ou desnutrição grave exigem investigação de deficiências nutricionais (ver Capítulo 203) e suporte nutricional (ver Capítulo 204).

Outros sinais e sintomas exigem a consideração de exames complementares adicionais. A perda de peso com aumento do apetite merece uma avaliação da função tireoidiana (ver Capítulo 213), intolerância à glicose (ver Capítulo 216) e má absorção (ver Capítulo 131). A suspeita de má absorção pode ser confirmada por uma análise positiva da gordura fecal. Os sinais/sintomas GI que sugerem obstrução ou doença maligna GI oculta podem ser avaliados com endoscopia digestiva alta (EDA), seriografia esôfago-estômago-duodeno (SEED), colonoscopia ou TC abdominal. A avaliação psiquiátrica pode ser necessária quando os pacientes apresentam sinais de depressão, demência precoce ou transtornos alimentares. Em até 25% dos pacientes, nenhuma causa para perda de peso é encontrada.

## NÁUSEAS E VÔMITOS

A *náusea* é uma sensação desagradável de necessidade iminente de vomitar. O vômito é a expulsão oral forçada do conteúdo gástrico como resultado da contração retrógrada do duodeno e antro com compressão da musculatura toracoabdominal. Náuseas e vômitos podem ser causados por vários distúrbios GI e não GI, mas são mais bem categorizados de acordo com a cronicidade e a presença de dor abdominal. O início agudo de vômitos *com* dor abdominal intensa sugere uma doença grave que potencialmente exige intervenção cirúrgica, como obstrução gastrintestinal (ver Capítulo 133), isquemia mesentérica (ver Capítulo 134), pancreatite (ver Capítulo 135), cólica biliar (ver Capítulo 146) e condições que causam peritonite (ver Capítulo 133), como apendicite ou víscera perfurada. Vômitos agudos *sem* dor abdominal são mais comumente causados por medicamentos (como quimioterapia), enjoo (ver Capítulo 400),[10] intoxicação alimentar (ver Capítulo 267), gastrenterite infecciosa (ver Capítulo 267), hepatite (ver Capítulos 139 e 140), hemorragia digestiva alta (HDA), íleo paralítico pós-operatório ou doença aguda do sistema nervoso central. Manifestações gastrintestinais (náuseas, vômitos ou diarreia aquosa) ocorrem em até 10% dos pacientes infectados pelo SARSCoV-2 (Capítulo 342A) e pode preceder os sinais/sintomas respiratórios.[10b] Náuseas e vômitos crônicos ou recorrentes *com* dor abdominal são comumente causados por distúrbios GI que resultam na obstrução parcial ou intermitente do estômago ou intestino delgado. Náuseas e vômitos crônicos *sem* dor abdominal podem ser causados por distúrbios que comprometem o esvaziamento gástrico ou a motilidade do intestino delgado e causas não GI, como medicamentos, gravidez, distúrbios intracerebrais, doença cardíaca, doença endócrina, distúrbios do labirinto, doença psiquiátrica (como bulimia), gastroparesia e distúrbios funcionais. Náuseas e vômitos crônicos inexplicáveis podem ser causados pela perda de células intersticiais de Cajal e por disritmia gástrica resultante, semelhante ao que é observado na gastroparesia. Vômito de alimentos não digeridos ingeridos horas antes sugere obstrução gástrica ou gastroparesia. Distensão abdominal ou êmese feculenta sugere obstrução do intestino delgado.

## DIAGNÓSTICO

A maioria dos casos de vômito agudo sem dor abdominal é autolimitada e não exige investigação (Figura 123.5). Os sintomas relacionados a medicação e gravidez devem ser excluídos. Quando os vômitos são intensos, os valores de eletrólitos séricos devem ser obtidos. A hiperglicemia pode causar gastroparesia aguda. O aumento da bioquímica hepática ou das enzimas pancreáticas sugere doença hepatobiliar ou pancreática. Em pacientes com dor abdominal aguda e vômitos, uma radiografia simples de abdome ou TC é realizada para procurar evidências de obstrução gastrintestinal, víscera perfurada ou doença pancreaticobiliar. Em pacientes com vômitos crônicos de causa incerta, a meta é distinguir distúrbios GI estruturais, distúrbios da motilidade GI e distúrbios não gastrintestinais. Esofagogastroduodenoscopia, enterografia, exames de imagem abdominais, exames de motilidade GI e TC ou ressonância magnética de crânio podem ser indicados.

## TRATAMENTO

A abordagem do tratamento clínico de náuseas e vômitos depende da causa (Tabela 123.5). Os pacientes que estão recebendo quimioterapia moderadamente emetogênica são frequentemente tratados com um antagonista do receptor 5-$HT_3$ e dexametasona; aprepitanto, rolapitanto,[A8] talidomida,[A9] ou potencialmente olanzapina[A10] podem ser adicionados para esquemas altamente emetogênicos. Para pacientes com esquemas moderadamente emetogênicos ou vômitos de outras causas, o tratamento com agentes anticolinérgicos, antagonistas do receptor de dopamina ou antagonistas do receptor de 5-$HT_3$, simples ou em combinações, geralmente fornece alívio

sintomático.[11] A estimulação elétrica gástrica é uma opção promissora para pacientes com vômitos refratários.[A10b]

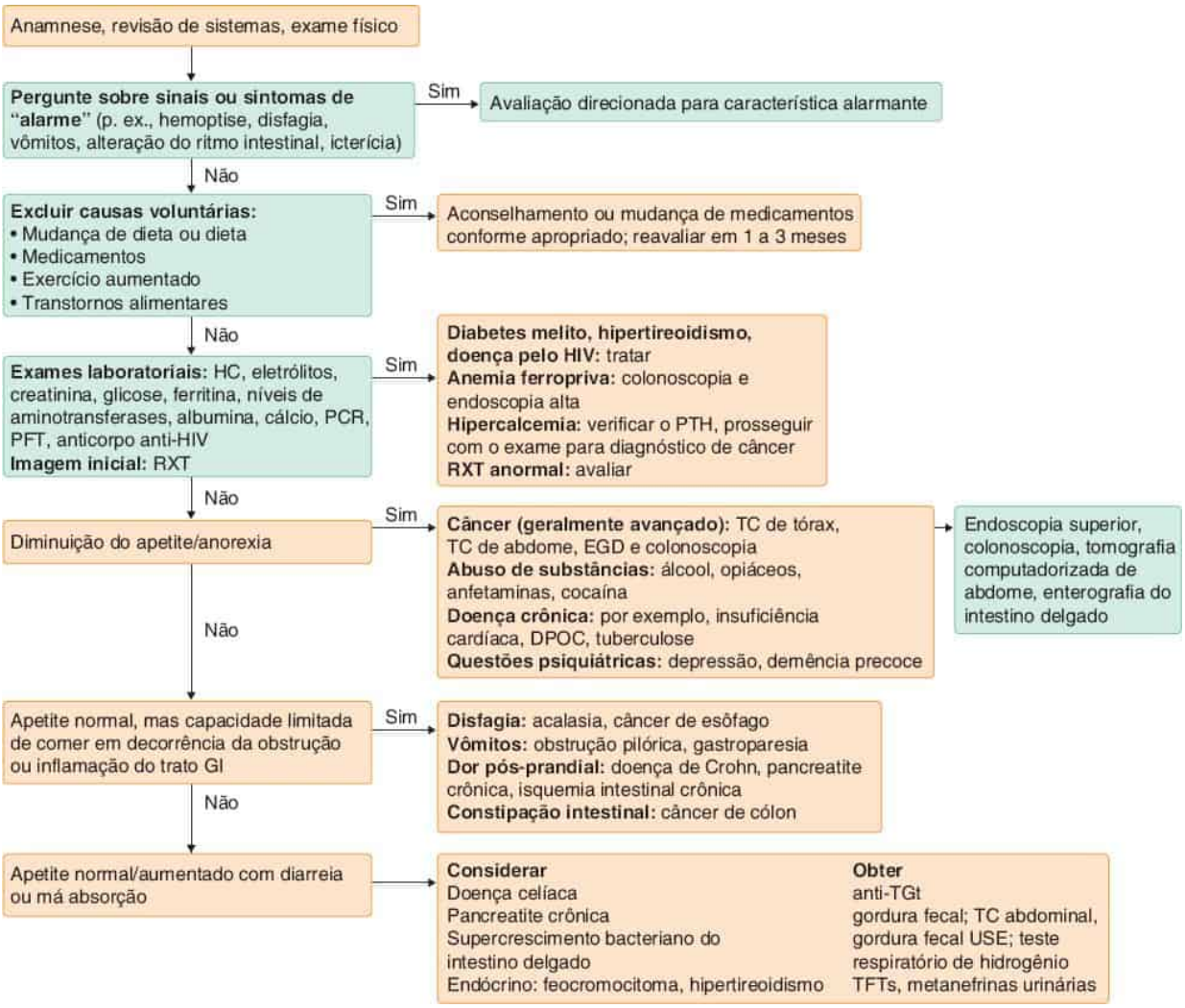


**FIGURA 123.4 Abordagem ao paciente com perda de peso não intencional de mais de 5%.** HC = hemograma completo; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PCR = proteína C reativa; TC = tomografia computadorizada; RXT = radiografia de tórax; EGD = esofagogastroduodenoscopia; USE = ultrassonografia endoscópica; GI = gastrintestinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PTH = paratormônio; PFT = provas de função tireoidiana; TGt = transglutaminase tecidual.

## OUTRAS QUEIXAS GASTRINTESTINAIS

Pirose, regurgitação esofágica, disfagia, odinofagia e dor torácica não cardíaca sugerem doença esofágica (ver Capítulo 129). A *dispepsia*, que se refere a sintomas abdominais superiores ou epigástricos incômodos, intermitentes, leves a moderados (queimação, dor, saciedade precoce, plenitude pós-prandial), pode ser causada por úlcera péptica (ver Capítulo 130) ou doença esofágica (ver Capítulo 129), ou pode ser de origem funcional (ver Capítulo 128). Uma abordagem diagnóstica ordenada (Figura 123.6) ajuda a diferenciar as várias causas, evita a solicitação de exames desnecessários e minimiza os sintomas.

A diarreia, que é definida fisiopatologicamente como aumento do peso das fezes para mais de 200 g/dia, pode ser causada pela má absorção de substâncias osmoticamente ativas ou pelo aumento da secreção intestinal de

eletrólitos e água. Na prática clínica, entretanto, o peso das fezes raramente é quantificado, e o termo *diarreia* refere-se ao aumento do conteúdo de líquido das fezes ou da frequência de eliminação das fezes (mais de três evacuações por dia). As diarreias aguda e crônica (ver Capítulo 131) devem ser diferenciadas porque a avaliação e o tratamento são diferentes. Em adultos jovens com diarreia crônica, as principais causas são síndrome do intestino irritável (ver Capítulo 128), doença inflamatória do intestino (ver Capítulo 132), colite microscópica (ver Capítulo 131), diarreia do ácido biliar, má absorção, medicamentos, aditivos alimentares e diabetes (ver Capítulo 216).

A constipação intestinal (ver Capítulo 127), sintoma digestivo mais comum, ocorre em 15% da população. A constipação intestinal pode referir-se a menos de três evacuações por semana; fezes duras ou encaroçadas; ou dificuldade durante a defecação, caracterizada por esforço, sensação de obstrução ou defecação incompleta, ou necessidade de se envolver em manipulações manuais para promover a eliminação das fezes. A constipação intestinal pode ser causada por condições sistêmicas que diminuem o trânsito colônico, como doença neuromuscular, distúrbios endócrinos e anormalidades eletrolíticas, ou por lesões que obstruem a passagem das fezes pelo cólon distal ou anorreto, como neoplasias, estenoses, prolapso e aganglionose (doença de Hirschsprung). A constipação intestinal induzida por opioides é cada vez mais comum em decorrência da epidemia de opioides.[12] Os tratamentos efetivos incluem antagonistas de opioides μ (p. ex., naloxona ou naldemedina) ou o agonista do receptor da serotonina-4 prucaloprida (1 a 2 mg/dia).[A9b] A maioria dos pacientes, entretanto, não têm uma causa aparente e são considerados como tendo constipação intestinal idiopática funcional ou crônica,[13] para os quais bisacodil (5 a 15 mg/dia) é superior ao placebo e, em média, tão bom ou melhor do que o picossulfato de sódio, prucaloprida ou velusetrague.[A11,A12]

A hemorragia digestiva (ver Capítulo 126) pode ser aguda e clinicamente aparente (evidente) ou crônica, lenta e clinicamente inaparente (oculto). A localização da hemorragia digestiva aguda é descrita como alta ou baixa, dependendo de a origem ser proximal ou distal ao ligamento de Treitz (duodeno distal). A hemorragia digestiva alta (HDA), que é três vezes mais comum do que o sangramento GI inferior, manifesta-se por êmese com sangue (hematêmese), êmese em borra de café e, na maioria dos casos, fezes pretas (melena). Causas comuns de sangramento significativo são úlcera péptica, varizes esofágicas, lacerações de Mallory-Weiss, gastrite erosiva ou esofagite e ectasias vasculares.[14] Sangramento GI inferior importante manifesta-se por fezes sanguinolentas de grande volume de cor marrom ou vermelho vivo (hematoquezia). Embora 80 a 90% dos pacientes com hematoquezia tenham uma fonte inferior de sangramento, a HDA maciça também pode causar hematoquezia. Aproximadamente 95% das hemorragias digestivas baixas importantes surgem do cólon e 5% do intestino delgado. A hemorragia digestiva baixa aumenta em pacientes com mais de 50 anos, nos quais a diverticulose é responsável por 60% dos casos; o restante é decorrente de isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares ou hemorroidas. Em pacientes com menos de 50 anos, o sangramento é mais comumente atribuível a doença inflamatória intestinal, hemorroidas ou colite infecciosa.[15]

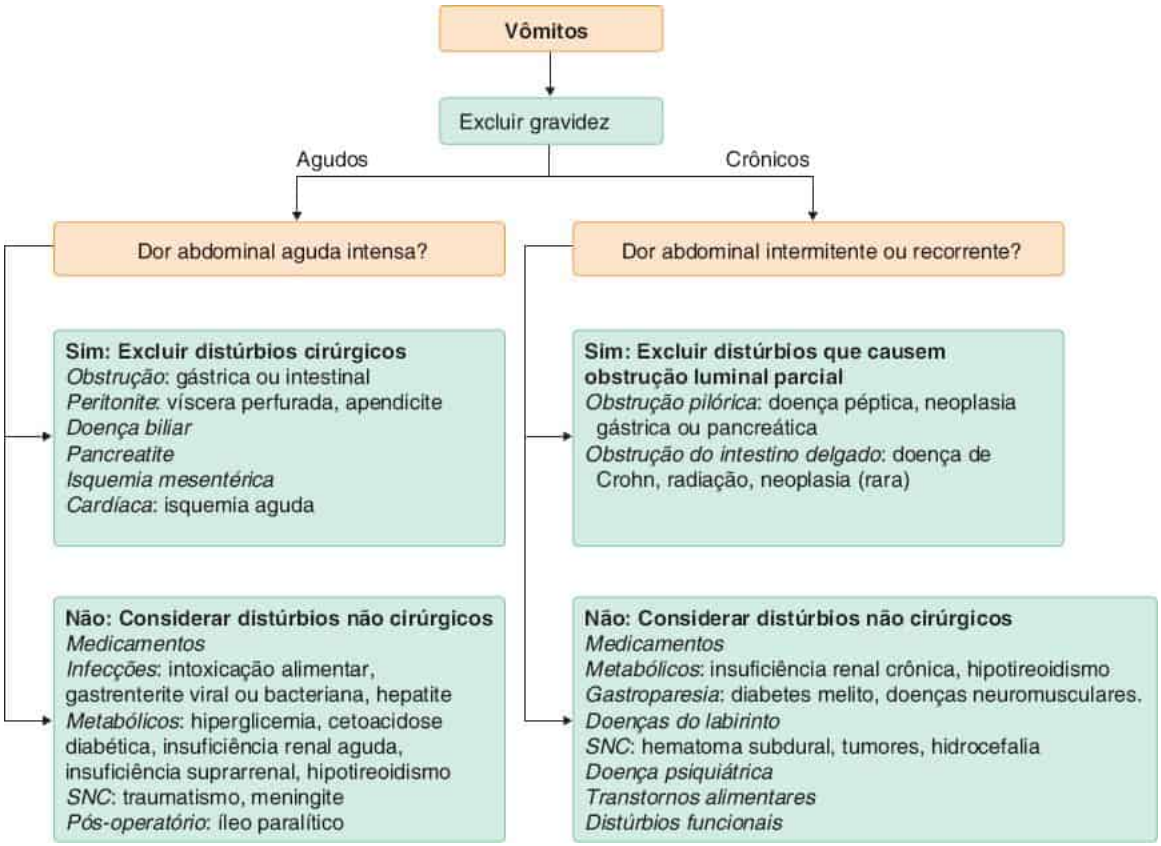


**FIGURA 123.5 Abordagem ao paciente com vômitos.** SNC = sistema nervoso central.

**Tabela 123.5 Tratamento farmacológico de náuseas e vômitos.**

| FÁRMACO | INDICAÇÕES USUAIS | DOSE USUAL (INTERVALO) | VIA | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| **AGENTES ANTICOLINÉRGICOS ANTI-HISTAMÍNICOS** | | | | Efeitos colaterais: sedação, tontura, *delirium*, borramento visual, glaucoma, broncospasmo, taquicardia, retenção urinária<br>Evitar consumo concomitante de álcool etílico ou depressores do SNC; usar com cautela em pacientes idosos |
| Escopolamina | Cinetose | 1,5 mg/72 h | Adesivo | |
| Dimenidrinato | Cinetose | 50 mg (50 a 100 mg), a cada 4 a 6 h | VO, IM, IV | Máximo 400 mg/24 h |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ciclizina | Cinetose, DGI | 50 mg, 8 h/8 h | VO, IM | Máximo 200 mg/24 h |
| Meclizina | Cinetose, V | 25 a 50 mg, 24 h/24 h | VO | |
| Difenidramina | DGIz | 25 a 50 mg, 6 h/6 h<br>50 a 100 mg, 6 h/6 h | VO, IV, IM | |
| Olanzapina | QT | 10 mg, 24/24 h nos dias 1 a 4 | VO | Efeitos colaterais: sedação, hiperglicemia, ganho de peso |
| Prometazina | DGI, NVPO, cinetose | 25 mg (12,5 a 25 mg), a cada 6 a 12 h<br>25 mg (12,5 a 50 mg), a cada 4 a 6 h | VO, VR, IV, IM | Derivado da fenotiazina, mas sem efeitos antidopaminérgicos significativos. Evitar extravasamento perivascular ou injeção subcutânea (necrose grave do tecido) |
| Trimetobenzamida | DGIz, NVPO | 200 mg, a cada 6 h a 8 h | IM | |
| **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE DOPAMINA** | | | | Efeitos colaterais: sintomas neuromusculares (extrapiramidais) – agitação psicomotora, inquietação, movimentos involuntários, distonia, torcicolo, laringospasmo, parkinsonismo |
| Proclorperazina | DGIz, NVPO, QT | 5 a 10 mg, a cada 6 h a 8 h<br>25 mg 12/12 h | VO, IV, IM<br>VR | Dose máxima 20 a 40 mg/24 h; evitar injeção subcutânea (irritação) |
| Metoclopramida | DGIz<br>QT | 10 mg (10 a 20 mg), a cada 6 a 8 h<br>1 a 2 mg/kg, antes e 2 h após QT | VO, IV, IM<br>IV | Eficácia modesta nessas doses<br>Doses altas raramente usadas em decorrência da disponibilidade de esquemas de QT mais seguros e efetivos; usar com difenidramina para reduzir os efeitos colaterais adversos |
| Droperidol | NVPO | 2,5 mg (1,25 a 5 mg) pré-indução e a cada 4 a 6 h, conforme necessário | IV, IM | Pode causar prolongamento do QTc e *torsade de pointes*; o uso é restrito a pacientes que não |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | respondem a outros agentes |
| **CORTICOSTEROIDES** | | | | |
| Dexametasona | NVPO<br>QT | 4 a 8 mg, 1 vez pré-indução<br>8 a 20 mg no dia 1; 8 mg nos dias 2 a 4 | VO, IV<br>VO, IV | Mais benéfico quando usado com outros agentes (p. ex., AR 5-HT3, AR neurocinina-1) |
| **BENZODIAZEPÍNICOS** | | | | Usados para reduzir ansiedade e vômito antecipatório |
| Lorazepam | QT | 1 a 2 mg, a cada 4 a 6 h | VO, IV | |
| **CANABINOIDES** | | | | Estimulam o apetite; efeitos colaterais adversos (sedação, tontura, disforia, xerostomia) limitam o uso |
| Dronabinol | DGIz, QT | 5 a 10 mg, a cada 6 a 8 h | VO | |
| Nabilona | DGIz, QT | 1 a 2 mg, 12/12 h | VO | |
| **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE 5-HT$_3$** | NVPO, QT | | | Prevenção de NVPO: administrar IV imediatamente antes da indução da anestesia<br>Prevenção de vômito induzido por QT: administrar 30 min (IV) a 1 h (VO) antes de QT |
| Ondansetrona | NVPO<br>QT, NVRT | 4 mg, 1 vez<br>4 a 8 mg<br>8 mg, 1 vez<br>8 mg, 2 vezes/dia | IV<br>VO<br>VO | |
| Granisetrona | QT, NVRT | 1 mg, 2 vezes/dia<br>1 mg, 1 vez | VO<br>IV | |
| Dolasetrona | QT, NVPO | 100 mg, 1 vez/dia | VO apenas | |
| Palonosetrona | QT<br>NVPO | 0,25 mg, 1 vez<br>0,5 mg<br>0,075 mg | IV<br>VO, 1 a 3 dias<br>IV | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE NEUROCININA-1** | QT altamente emetogênica | | | Usados apenas em combinação com um AR 5-HT3 ou dexametasona |
| Aprepitanto | | 125 mg no dia 1; 80 mg nos dias 2 a 3 | VO | |
| Rolapitanto | | 180 mg, 1 a 2 h antes de QT | VO | |
| Fosaprepitanto | | 150 mg no dia 1 | IV | Aprepitanto 80 mg VO nos dias 2 a 3 |
| Netupitanto 300 mg/palonosetrona 0,5 mg | | 1 cápsula, 1 h antes de QT | VO | |
| **ESQUEMAS ANTIEMÉTICOS PARA QUIMIOTERAPIA** | | | | |
| QT levemente emetogênica | Opção 1<br>Opção 2<br>Opção 3 | Dexametasona 8 mg<br>Antagonista do receptor de dopamina<br>AR 5-HT3 | IV ou VO | Uma dose apenas<br>Uma dose apenas<br>Uma dose apenas |
| QT moderadamente emetogênica | | Dia 1: AR 5-HT3 + dexametasona 8 mg com ou sem AR neurocinina-1 | IV ou VO | Dias 2 a 3: continuar com AR 5-HT3 oral e/ou dexametasona 8 mg para reduzir vômitos tardios |
| QT altamente emetogênica | | Dia 1: AR 5-HT3 + dexametasona 12 mg mais AR neurocinina-1 mais olanzapina | IV ou VO | Dias 2 a 4: olanzapina e dexametasona 8 mg/dia VO; se o aprepitanto for administrado no dia 1, continuar 80 mg VO dias 2 a 4. Os esquemas podem variar |

SNC = sistema nervoso central; QT = quimioterapia; DGIz = distúrbios gastrintestinais associados a náuseas e vômitos; 5-$HT_3$ = serotonina ou 5-hidroxitriptamina$_3$; IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; VO = via oral; VR = via retal; NVPO = náuseas e vômitos pós-operatórios; AR = antagonista do receptor; NVRT= náuseas e vômitos induzidos por radioterapia; V = vertigem; RT = radioterapia. (Adaptada de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.)

O sangramento GI oculto refere-se à perda de sangue GI que é pequena em volume e não é aparente para o paciente, mas é detectável por testes de sangue oculto nas fezes. O sangramento oculto crônico pode resultar em anemia ferropriva. Tanto a endoscopia digestiva alta quanto a colonoscopia devem ser realizadas para procurar uma fonte de sangramento oculto, mais comumente neoplasia gastresofágica ou colônica, esofagite erosiva ou gastrite, úlcera ou ectasia vascular. Em pacientes com deficiência de ferro recorrente e perda de sangue oculto nos quais nenhuma fonte é encontrada na endoscopia digestiva alta e baixa, a endoscopia com videocápsula, enterografia por TC ou enteroscopia é realizada para procurar uma fonte de intestino delgado (ectasia vascular, úlcera ou neoplasia).[16]

A incontinência fecal (ver Capítulo 136) depende de vários fatores, como fezes sólidas ou semissólidas, reservatório retal complacente e distensível, capacidade de sentir plenitude retal, esfíncter anal interno íntegro (um músculo involuntário inervado pelo sistema nervoso entérico), um esfíncter anal externo íntegro e puborretal

(músculos voluntários inervados pelo nervo pudendo) e a capacidade mental e física de chegar a um banheiro quando necessário. A incontinência menor, que ocorre em 10% das pessoas com mais de 70 anos, é caracterizada pela incapacidade de controlar flatos ou pelo extravasamento de matéria fecal que resulta em sujidade da região perianal e das roupas íntimas. Tende a ser intermitente, ocorrendo após a defecação; ao tossir, levantar peso ou eliminar flatos; ou quando as fezes estão pastosas. A incontinência maior é caracterizada pela incapacidade parcial ou completa de controlar a defecação de maneira confiável, resultando em perda involuntária de fezes e necessidade de usar fralda. Ocorre em menos de 1% da população e é quase sempre causada por um distúrbio do sistema nervoso central que resulta em diminuição da consciência das necessidades intestinais, neuropatia ou dano aos esfíncteres anais.

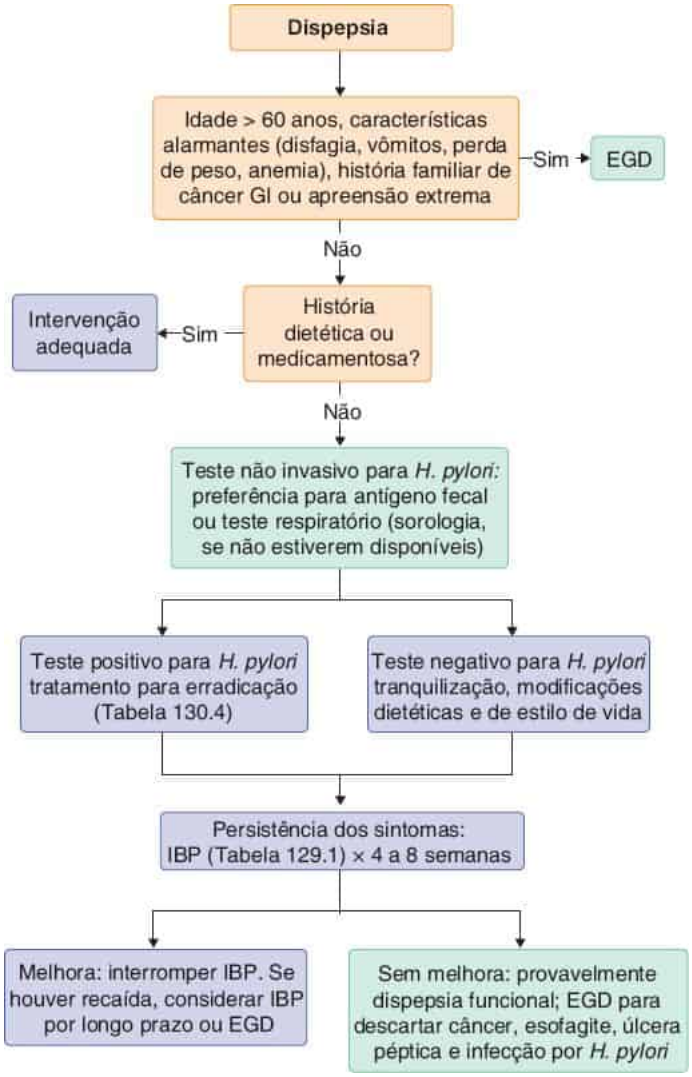


**FIGURA 123.6 Abordagem ao paciente com dispepsia.** EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrintestinal; IBP = inibidor de bomba de prótons.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Lehtimaki TT, Valtonen H, Miettinen P, et al. A randomised clinical trial of routine versus selective CT imaging in acute abdomen: impact of patient age on treatment costs and hospital resource use. *Eur J Radiol*. 2017;87:1-7.

A2. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon*. 2017;15:303-314.

A3. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2017;153:936-947.

A4. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55:897-906.

A5. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152:124-133.

A6. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151: 1113-1121.

A7. Ringel-Kulka T, McRorie J, Ringel Y. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the benefit of the probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in non-patients with symptoms of abdominal discomfort and bloating. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:145-151.

A8. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 2016;122:2418-2425.

A9. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2016;375:134-142.

A10. Zhang L, Qu X, Teng Y, et al. Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLOG1302 study). *J Clin Oncol.* 2017;35:3558-3565.

A10b. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, et al. Gastric electrical stimulation reduces refractory vomiting in a randomized crossover trial. *Gastroenterology.* 2020;158:506-514.

A10c. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2019;68:434-444.

A11. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2017;66:1611-1622.

A12. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1569-1584.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67:1716-1725.
2. Boesmans W, Hao MM, Vanden Berghe P. Optogenetic and chemogenetic techniques for neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:21-38.

2b. Yamashita S, Tago M, Katsuki NE, et al. Relationships between sites of abdominal pain and the organs involved: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2020;10:1-9.

3. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:602-622.
4. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:182-193.
5. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, et al. Abdominal adhesions: a practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;15:9-13.

6. Tursi A. A critical appraisal of advances in the diagnosis of diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:791-796.
7. Huang L, Yin Y, Yang L, et al. Comparison of antibiotic therapy and appendectomy for acute uncomplicated appendicitis in children: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:426-434.
8. Galetin T, Galetin A, Vestweber KH, et al. Systematic review and comparison of national and international guidelines on diverticular disease. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33:261-272.
9. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*. 2017;66:1517-1527.
9b. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of chronic abdominal distension and bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:219-231.e1.
9c. Odio CD, O'Brien CR, Jacox J, et al. Cryptic cachexia. *N Engl J Med.* 2020;383:68-74.
9d. Nicholson BD, Hamilton W, Koshiaris C, et al. The association between unexpected weight loss and cancer diagnosis in primary care: a matched cohort analysis of 65,000 presentations. *Br J Cancer.* 2020;122:1848-1856.
10. Cohen B, Dai M, Yakushin SB, et al. The neural basis of motion sickness. *J Neurophysiol*. 2019;121:973-982.
10b. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;159:320-334.
11. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374:1356-1367.
11b. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology.* 2020;158:1232-1249.
12. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:203-212.
13. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology*. 2019;156:218-226.
14. Kumar NL, Cohen AJ, Nayor J, et al. Timing of upper endoscopy influences outcomes in patients with acute nonvariceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:945-952.
15. Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:459-474.
16. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152:497-514.

**Um homem de 60 anos relata o início recente de dor epigástrica leve a moderada nas últimas semanas. A dor não está relacionada com refeições e não irradia. Ele apresenta redução do apetite, mas não apresentou náuseas, vômitos, perda de peso ou disfagia. Ele nega a ingestão de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides. Ele tentou tomar um antagonista do receptor $H_2$ de venda livre (ranitidina) sem melhora sintomática. Os achados do exame físico são normais, exceto por leve sensibilidade no epigástrio. A pesquisa de sangue oculto nas fezes é negativa. Qual das alternativas a seguir é o exame complementar inicial *mais* apropriado?**

○ A. Endoscopia digestiva alta.

- B. Sorologia para *H. pylori*.
- C. Tomografia computadorizada abdominal.
- D. Exame ambulatorial de pH/impedância.
- E. Seriografia esôfago-estômago-duodeno.

Concluir questão

**Um homem de 65 anos relata perda de peso não intencional progressiva de 11 kg (10% do peso corporal) durante os últimos 12 meses. Ele não relata disfagia, náuseas, vômitos ou icterícia. Seu apetite continua bom. Ele relata fezes pastosas e flatos excessivos e fétidos. Ele tem diabetes melito, para o qual toma metformina e insulina. Ele tem uma história anterior de consumo excessivo de etanol, mas mantém abstinência há vários anos. O exame físico não é revelador, incluindo abdome indolor e sem organomegalia ou massas anormais. Os exames de sangue iniciais, como hemograma, eletrólitos e provas de função hepática, são normais. Qual das alternativas a seguir é a causa *mais provável* da perda de peso do paciente?**

- A. Metformina.
- B. Pancreatite crônica.
- C. Câncer de cólon.
- D. Gastroparesia diabética.
- E. Câncer pancreático.

Concluir questão

**Uma paciente de 73 anos relata o aparecimento de dor constante no quadrante inferior esquerdo do abdome não irradiada há 2 dias. Ela continuou comendo sem náuseas ou vômitos, mas seu apetite está menor. Ela não defeca há 2 dias, mas continua eliminando flatos sem alívio do desconforto. Ela não teve febre ou calafrios. Sua história patológica pregressa não é contributiva. Ela tem constipação intestinal crônica, mas não notou mudanças recentes do seu ritmo intestinal. Ao exame físico, ela está alerta e move-se sem dor evidente. Ela tem pressão arterial e pulso normais, com temperatura de 38°C. Ruídos intestinais são auscultados, mas diminuídos. Ela não apresenta dor à palpação ou percussão. Na palpação leve e profunda, dor ocorre no quadrante inferior esquerdo do abdome com alguma defesa. Massa não é palpável no exame abdominal ou pélvico. O toque**

**retal é normal. Sua contagem de leucócitos é de 12.000/µℓ. Qual é a causa *mais provável* de dor abdominal?**

- A. Apendicite aguda.
- B. Diverticulite.
- C. Câncer de cólon.
- D. Torção ovariana.
- E. Câncer pancreático.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos relata plenitude crônica e "gases" por vários anos. Em um questionamento mais detalhado, ela relata defecação 1 a 3 vezes/dia e a consistência das fezes varia de bem formada a pastosa, sem muco ou sangue visível. Ela também relata eliminação significativa de flatos. Ela nega náuseas, pirose, eructação, vômitos ou dor abdominal. Seu apetite é excelente e seu peso é estável. Ela não tem história patológica pregressa significativa e não toma medicamentos. Ela é vegetariana e evita todos os laticínios. Os achados do exame físico são normais. Os dados laboratoriais, como hemograma completo, albumina, proteína C reativa e antitransglutaminase tecidual, são normais. A análise qualitativa de uma amostra de fezes é negativa para gordura fecal. A causa *mais provável* dos sintomas desta mulher é:**

- A. Síndrome do intestino irritável.
- B. Ileíte de Crohn.
- C. Doença celíaca.
- D. Má digestão de carboidratos.
- E. Intolerância à lactose.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos procura avaliação para dor abdominal que ocorre há vários anos. A dor, que é difusa e relativamente constante, não está relacionada à menstruação, às refeições ou à defecação. Ela não tem náuseas, vômitos, perda de peso, diarreia ou constipação intestinal associados. Ela relata fadiga crônica, cefaleias e mialgias intermitentes. Sua menstruação é irregular. Ela tem histórico de depressão, mas atualmente não está tomando medicamentos. Ela procurou vários outros profissionais e relata ter feito endoscopia digestiva alta,**

**colonoscopia, estudo ambulatorial de pH, ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada abdominal, todos sem alterações dignas de nota. No exame físico, apresenta dor abdominal difusa sem defesa ou sinais de irritação peritoneal. Ela não tem organomegalia nem massas anormais. Os dados laboratoriais são normais, como hemograma completo, eletrólitos, provas de função hepática, proteína C reativa e hormônio tireoestimulante (TSH). A causa *mais provável* da dor abdominal dessa paciente é:**

- A. Doença de Crohn.
- B. Porfiria aguda.
- C. Síndrome de dor funcional.
- D. Endometriose.
- E. Cálculos biliares.

Concluir questão

# 124

# PROCEDIMENTOS DE IMAGEM DIAGNÓSTICA EM GASTRENTEROLOGIA

MARC S. LEVINE E RICHARD M. GORE

Várias modalidades de diagnóstico por imagem ajudam na avaliação de doenças do sistema digestório. Exames que criam imagens transversais, como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), estão amplamente disponíveis para avaliar órgãos sólidos e ocos do sistema digestório.[1b] Outros exames de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a combinação de PET-TC também são úteis para o estadiamento de tumores malignos no abdome e em outros locais. Embora o papel dos exames fluoroscópicos convencionais com bário para avaliar a doença gastrintestinal (GI) (sobretudo doença do cólon) tenha diminuído durante as últimas duas décadas, os procedimentos fluoroscópicos ainda são úteis para avaliar várias doenças GI (especialmente aquelas envolvendo a faringe e esôfago), e exames fluoroscópicos com agentes de contraste hidrossolúveis são úteis na avaliação de extravasamentos após cirurgia gastrintestinal.

## RADIOGRAFIAS ABDOMINAIS

As radiografias abdominais são menos sensíveis e específicas do que a TC para detectar anormalidades importantes no abdome. No entanto, as radiografias convencionais têm as vantagens de ampla disponibilidade, baixo custo e portabilidade, possibilitando, assim, fácil aquisição de imagens em pacientes com dor abdominal, sintomas obstrutivos ou sinais clínicos de abdome agudo (ver Capítulo 133). A combinação de radiografias em decúbito dorsal e em posição ortostática ou radiografias em

decúbito com feixe de raios X horizontal possibilita o diagnóstico de obstrução do intestino delgado ou do cólon ou íleo paralítico, vólvulo (Figura 124.1A), ar livre intraperitoneal (pneumoperitônio), intestino isquêmico ou necrótico com ar intramural (pneumatose), ar nas vias biliares (pneumobilia) e gás na veia porta. Radiografias abdominais seriadas são particularmente úteis para avaliar pacientes hospitalizados com obstrução intestinal ou íleo paralítico em evolução. Em pacientes que estão muito doentes ou debilitados para ficar em posição ortostática ou em decúbito lateral, as radiografias abdominais em decúbito dorsal têm sensibilidade superior a 50% para detectar sinais indiretos de ar livre, como gás em ambos os lados da parede intestinal (sinal de Rigler), acúmulos lineares de gás no espaço sub-hepático, acúmulos triangulares de gás no recesso posterior da fossa hepatorrenal (bolsa de Morrison) e gás delineando o ligamento falciforme (Figura 124.1B). As radiografias abdominais também podem ser usadas para demonstrar gás extraluminal em abscessos abdominais, gás na parede do intestino ou sistema venoso porta em pacientes com isquemia intestinal ou calcificações anormais, como cálculos renais (ver Capítulo 117), apendicólitos ou corpos estranhos radiopacos, como agulhas ou esponjas retidas após cirurgia abdominal. Quando as radiografias abdominais revelam essas alterações, a TC pode ser realizada para obter informações mais detalhadas sobre a gravidade e a extensão da doença.

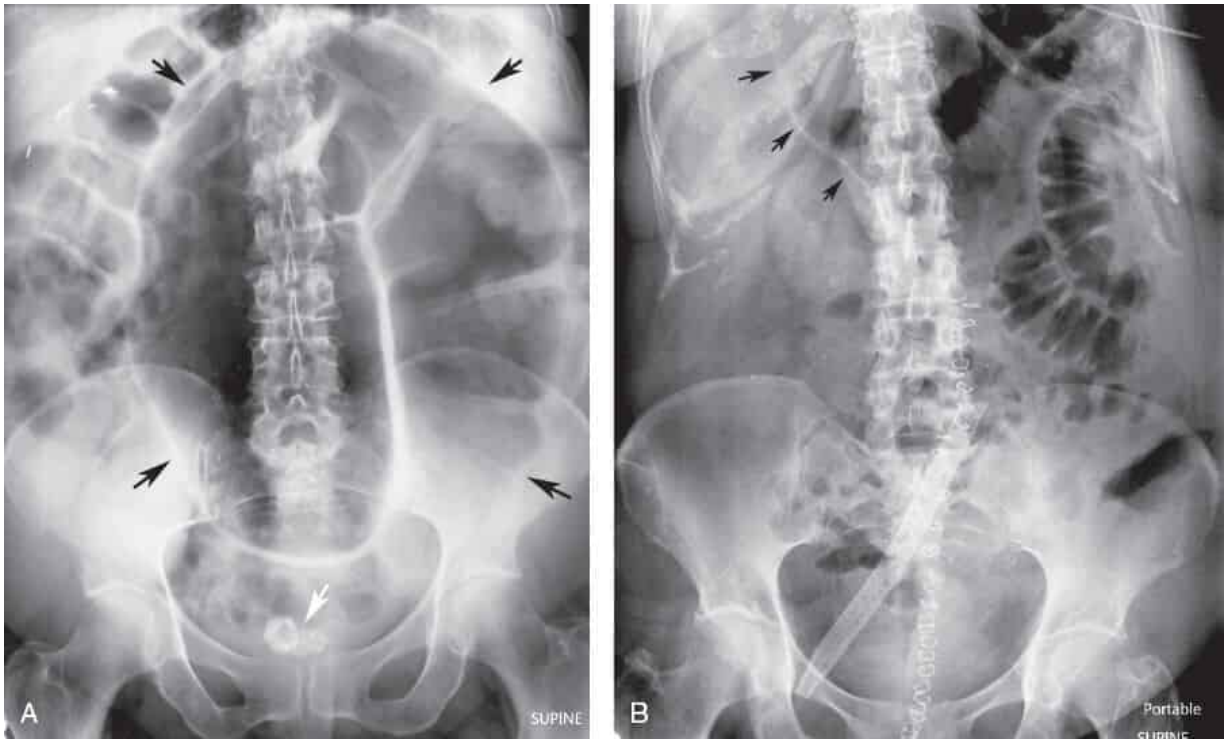


**FIGURA 124.1 Anormalidades em radiografias abdominais. A.** Radiografia abdominal em decúbito dorsal mostra dilatação maciça do cólon sigmoide estendendo-se da pelve até o andar superior do abdome em uma configuração em "U invertido" (*setas pretas*). Esse aspecto é típico de um vólvulo de sigmoide. Observe também um mioma uterino calcificado (*seta branca*) na pelve. **B.** Radiografia abdominal em decúbito dorsal vários dias após a cirurgia abdominal mostra uma densidade linear fina e verticalmente orientada (*setas*) no quadrante superior direito secundária ao gás delineando o ligamento falciforme oriundo do pneumoperitônio pós-operatório. Observe também uma fileira de grampos na pele da parte inferior do abdome e da pelve, bem como um dreno cirúrgico.

## PROCEDIMENTOS FLUOROSCÓPICOS

Embora o papel da fluoroscopia de contraste tenha mudado drasticamente nas últimas três décadas, os exames fluoroscópicos ainda são importantes para pacientes com uma ampla gama de doenças gastrintestinais. A

esofagografia com bário é um exame não invasivo, barato e prontamente disponível que consegue avaliar simultaneamente a função de deglutição, disfagia, motilidade esofágica (ver Capítulo 129), refluxo gastresofágico e várias anormalidades estruturais na faringe e esôfago em pacientes com disfagia ou sintomas de refluxo (Figura 124.2A).[1] O exame com bário pode complementar um exame otorrinolaringológico cuidadoso e, às vezes, é uma alternativa a endoscopia, manometria esofágica e monitoramento esofágico de pH de 24 horas em pacientes selecionados. A esofagografia modificada com suporte de um fonoaudiólogo também é um exame valioso para avaliar pacientes com possível aspiração decorrentes de condições neurológicas como acidente vascular encefálico (ver Capítulo 379) e doença de Parkinson (ver Capítulo 381) e para elaborar estratégias de deglutição para prevenir ou minimizar a aspiração.

A seriografia esôfago-estômago-duodeno (SEED) com duplo contraste consegue detectar várias condições benignas envolvendo o estômago e o duodeno, como úlceras gástricas ou duodenais (ver Capítulo 130) e tumores benignos ou malignos (ver Capítulo 183) em pacientes com dor epigástrica, dispepsia ou outros sinais e sintomas GI superiores (Figura 124.2B). Se uma úlcera duodenal (secundária a *Helicobacter pylori* ou uso de anti-inflamatórios não esteroides) ou uma úlcera gástrica de aparência inequivocamente benigna for detectada em exames com duplo contraste, é razoável implementar terapia clínica com base nos achados radiográficos sem a necessidade de endoscopia. Se, no entanto, uma úlcera gástrica ou outras lesões duvidosas ou suspeitas de tumor maligno forem detectadas em exames com bário, endoscopia e biopsia devem ser realizadas para um diagnóstico mais definitivo. Pacientes muito idosos ou debilitados para tolerar as manobras necessárias para um exame de duplo contraste podem ser avaliados pela técnica de contraste único, que tem uma acurácia diagnóstica mais baixa, mas este estudo geralmente é realizado para pesquisar principalmente anormalidades patológicas macroscópicas.

Exames contrastados do intestino delgado (também conhecidos como trânsito de delgado) são úteis para avaliar: doença de Crohn (ver Capítulo 132) ou outras condições inflamatórias em pacientes com dor abdominal ou diarreia (Figura 124.2C); tumor ou divertículo de Meckel (ver Capítulo 133) em pacientes com hemorragia digestiva de pequeno volume;

aderências ou outras causas de obstrução parcial ou de baixo grau em pacientes com náuseas e vômitos recorrentes, mas sem obstrução significativa na TC; doença celíaca (ver Capítulo 131) e suas complicações, como (p. ex., ulcerações jejunoileais, adenocarcinoma, linfoma) ou outras anormalidades do intestino delgado em pacientes com má absorção.

Enemas baritados são realizados com muito menos frequência do que outros tipos de exames com bário na prática radiológica moderna, e os enemas baritados com duplo contraste não são mais recomendados para o rastreamento de câncer de cólon de rotina (ver Capítulo 184). O enema baritado com contraste único é, no entanto, uma ferramenta diagnóstica útil quando existe a suspeita de obstrução do cólon (Figura 124.2D), intussuscepção ou fístulas. A defecografia geralmente é realizada para avaliar várias anormalidades funcionais em pacientes com distúrbios de defecação (ver Capítulo 136), embora a RM seja outra alternativa para esses pacientes.

Os exames fluoroscópicos com agentes de contraste hidrossolúveis são, com frequência, realizados para avaliar a possível perfuração do tubo GI e delinear o local de origem em pacientes com sinais e sintomas clínicos de vazamentos, particularmente após cirurgia bariátrica ou outras formas de cirurgia gastrintestinal. Quando os exames com agentes de contraste hidrossolúveis não revelam extravasamento em pacientes com suspeita clínica de perfuração do tubo GI alto, o exame deve ser repetido com bário de alta densidade para aumentar a sensibilidade para detectar extravasamentos.

## TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Avanços recentes na tecnologia de TC com múltiplos detectores possibilitam uma colimação mais fina e tempos de varredura mais rápidos, o que fornece imagens multifásicas de alta resolução do sistema digestório e de órgãos abdominais sólidos. Esses progressos do equipamento combinados com avanços do *software* de imagem tridimensional (3D) e a disponibilidade de capacidade de armazenamento de dados mais barata forneceram novas oportunidades para interpretação especializada de imagens que conseguem identificar a gama de distúrbios GI infecciosos,

inflamatórios, hemorrágicos, traumáticos e neoplásicos do tórax, abdome e pelve.[2]

**FIGURA 124.2 Anormalidades em estudos fluoroscópicos com bário. A.** Imagem de alta resolução, incidência oblíqua posterior esquerda, paciente em posição ortostática, do esofagrama com duplo contraste mostra múltiplas lesões minúsculas semelhantes a placas na parte superior do esôfago decorrentes de esofagite por *Candida*. No cenário clínico apropriado, esse achado é praticamente

diagnóstico de candidíase esofágica. **B.** Imagem de alta resolução, incidência lateral esquerda, de seriografia esôfago-estômago-duodeno com duplo contraste mostra massa submucosa lisa (*setas*) na face superior do estômago proximal secundária a um tumor estromal gastrintestinal (GIST). **C.** Imagem de alta resolução de trânsito de delgado mostrando várias estenoses segmentares curtas (*setas*) no íleo distal decorrentes da doença de Crohn. **D**. Incidência em decúbito dorsal do cólon distal de enema baritado com contraste único mostra um longo segmento de estreitamento (*setas*) no cólon sigmoide com pregas distorcidas e divertículos fixados secundariamente à diverticulite crônica. Esses pacientes apresentam tipicamente sintomas crônicos de obstrução, e a ressecção segmentar do cólon comprometido geralmente é necessária.

Em pacientes com abdome agudo, a TC é o principal exame de imagem para a detecção de apendicite (ver Capítulo 133) (Figura 124.3), diverticulite (ver Capítulo 133) (Figura 124.4), obstrução intestinal (Figura 124.5), vólvulo, pancreatite (ver Capítulo 135), isquemia intestinal, formação de abscesso, perfuração, apendagite epiploica, infarto omental e trombos e êmbolos vasculares esplâncnicos (ver Capítulo 134). Para a investigação de possível apendicite em adultos, a acurácia da TC não contrastada é equivalente a da TC contrastada, de modo que o contraste e seus riscos podem ser evitados quando existe preocupação com reações ao contraste.[2b] Em razão de sua velocidade, sua acurácia e de seu caráter não invasivo, a TC também se tornou importante na avaliação de vítimas de traumatismos torácico e abdominal fechado e penetrante (ver Capítulo 103).[3]

A TC é o principal meio de diagnóstico de doenças primárias e metastáticas do fígado, do pâncreas, do baço, dos rins, das glândulas suprarrenais e dos linfonodos. Em razão de sua resolução espacial superior e capacidade de obter imagens da parede intestinal, dos linfonodos e do mesentério circundante, a TC é o principal meio de estadiamento de

neoplasias malignas esofágicas, gástricas, duodenais, do intestino delgado e colorretal (Figura 124.6). A TC também é a modalidade de imagem mais comumente usada para avaliar a resposta de um tumor à terapia.

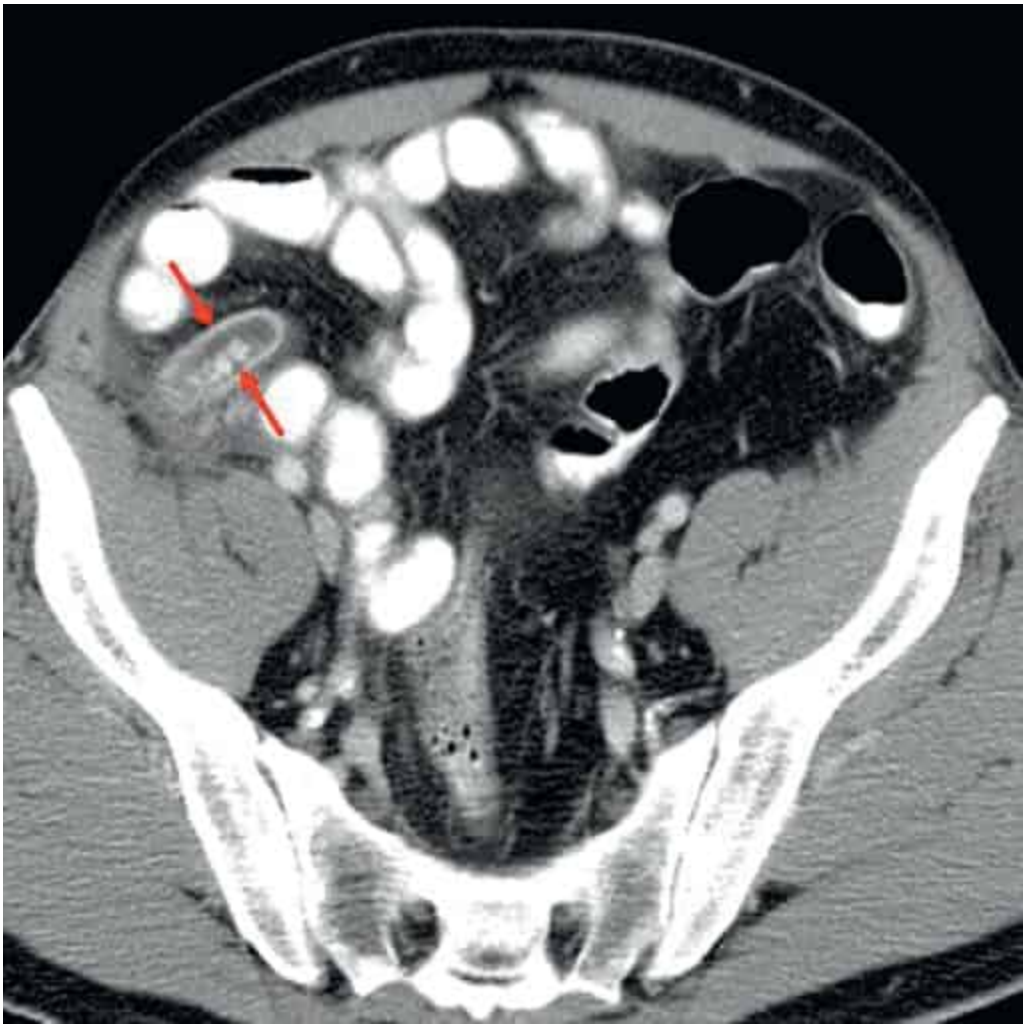

**FIGURA 124.3 Achados de tomografia computadorizada (TC) na apendicite.** A TC axial mostra um apêndice dilatado (*setas*) contendo apendicólitos e líquido. Observar hiper-realce da parede apendicular.

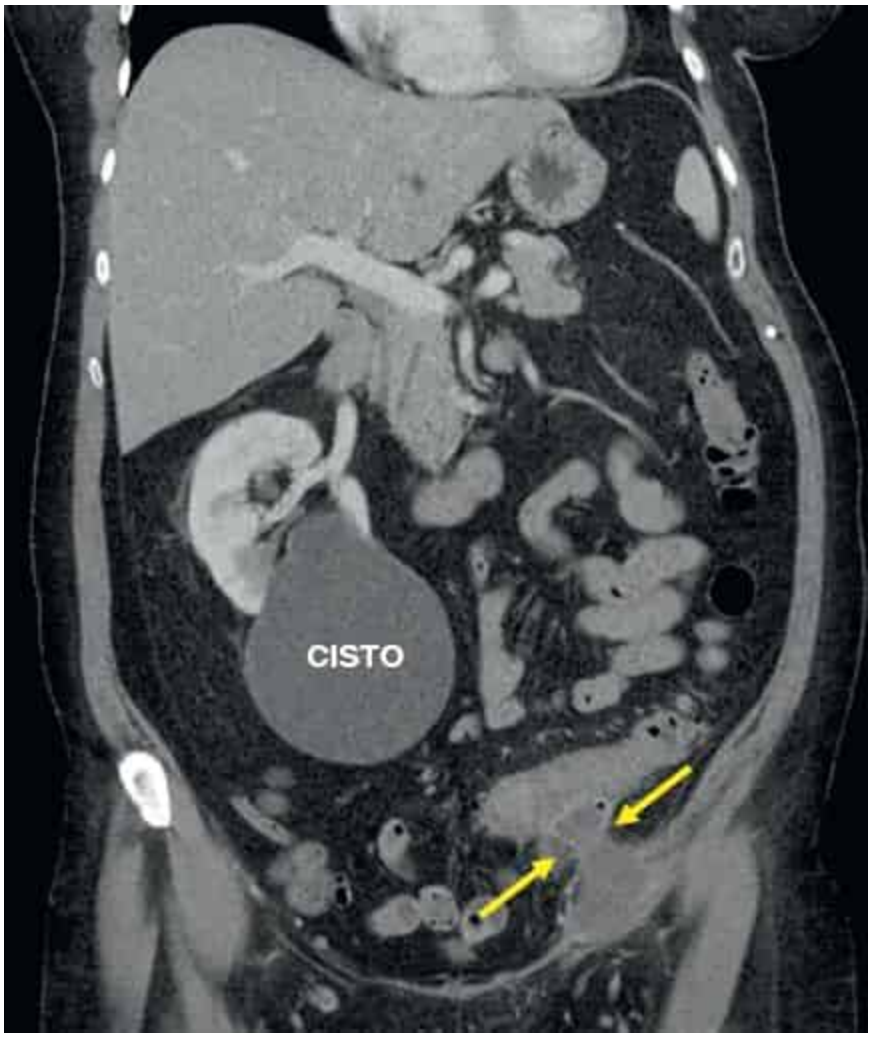


**FIGURA 124.4 Achados de tomografia computadorizada (TC) na diverticulite do cólon sigmoide.** A TC coronal mostra espessamento do cólon sigmoide, vasos retos ingurgitados no mesocólon sigmoide e um abscesso pericólico (*setas*) que fistulizou para a parede pélvica anterolateral. Um cisto incidental é observado no polo inferior do rim direito.

A angiografia por TC revolucionou a imagem vascular e substituiu a angiografia por cateter para muitas indicações, como: detecção de aneurismas e dissecções da aorta (ver Capítulo 69); revelação de trombos vasculares esplâncnicos arteriais e venosos, êmbolos, aneurismas e estenoses (ver Capítulo 134), bem como alterações inflamatórias na vasculatura mesentérica (ver Capítulo 134); fornecimento de um roteiro

pré-operatório para pacientes que são candidatos à ressecção de neoplasias malignas hepáticas, biliares e pancreáticas,[4] incluindo a detecção de envolvimento e invasão vascular por tumor; e localização de hemorragia digestiva aguda (ver Capítulo 126) quando a causa do sangramento permanece sem diagnóstico após endoscopia digestiva alta (HDA) e colonoscopia.[5]

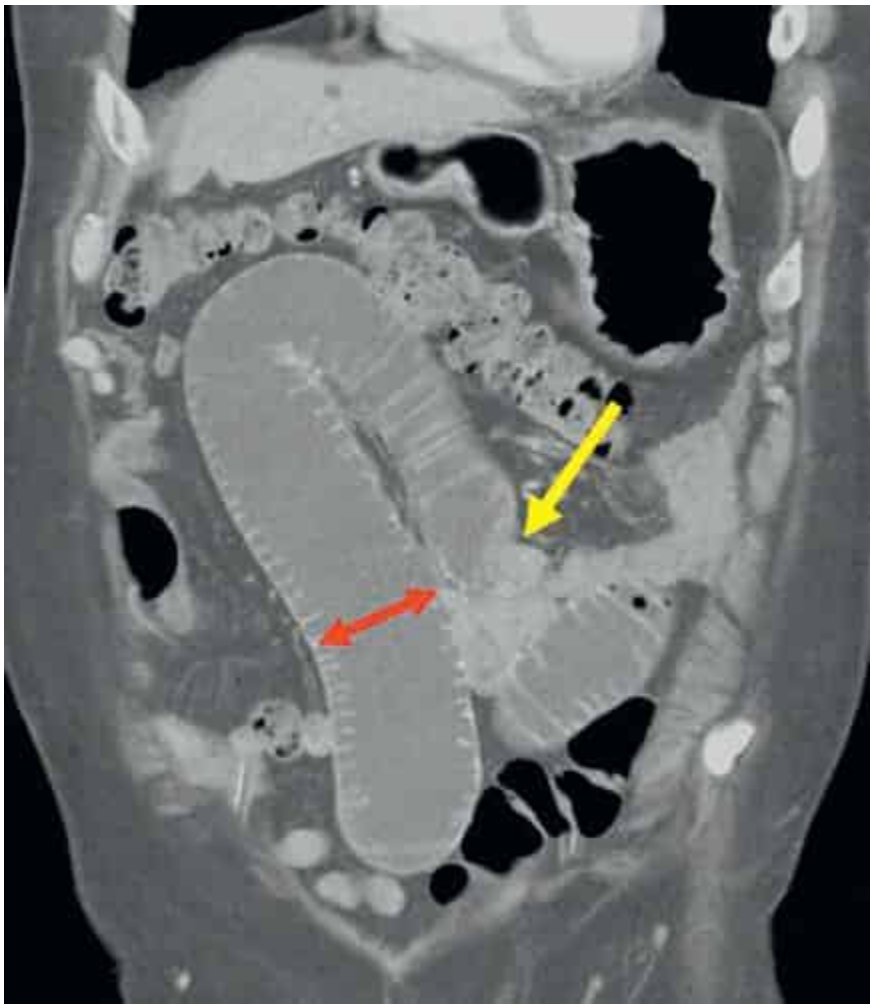

**FIGURA 124.5 Achados de tomografia computadorizada (TC) na obstrução do intestino delgado causada por câncer de cólon recorrente.** A TC coronal mostra tumor seroso (*seta amarela*) causando obstrução e dilatação jejunal (*seta vermelha dupla*).

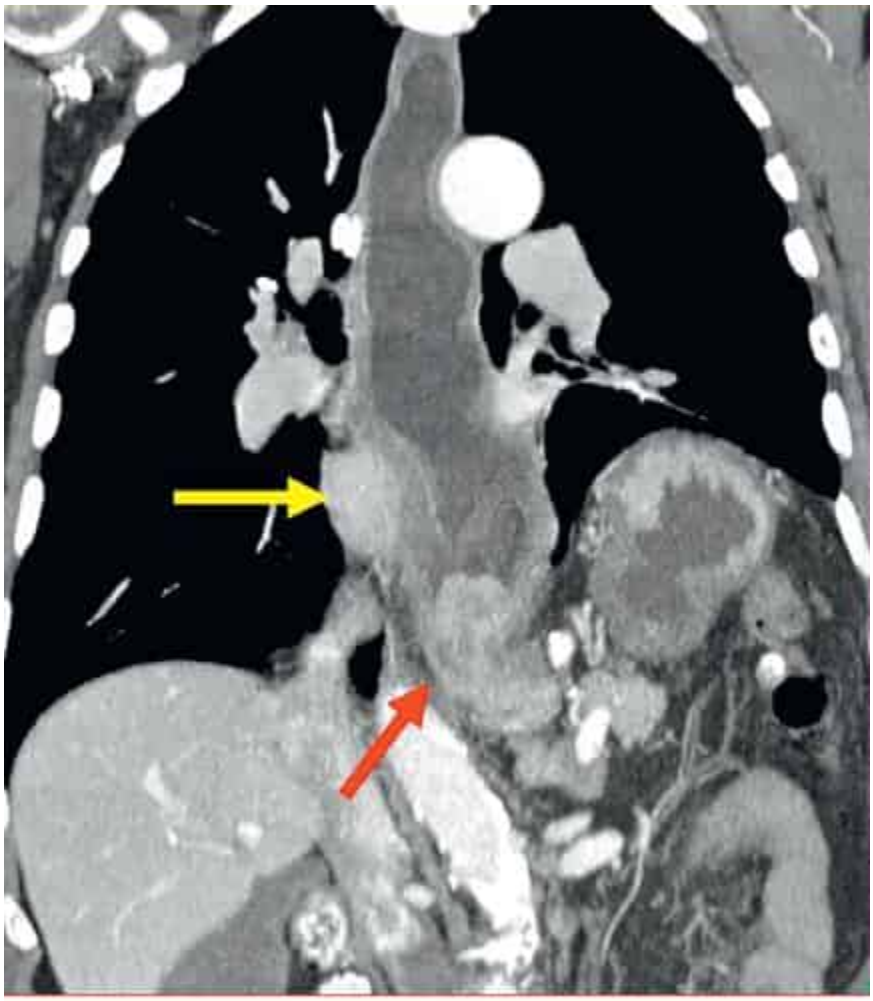

**FIGURA 124.6 Estadiamento por tomografia computadorizada (TC) de câncer de junção gastresofágica.** A TC coronal mostra um adenocarcinoma primário da junção gastresofágica (*seta vermelha*) com metástases (*seta amarela*) para linfonodos mediastinais.

A enterografia por TC é uma técnica em que imagens dinâmicas e de alta resolução do intestino delgado são obtidas enquanto ele é distendido com agentes de contraste neutros, como água ou polietilenoglicol. Esta técnica é usada principalmente para determinar a causa de sangramento GI oculto, obstrução crônica do intestino delgado de baixo grau e sintomas abdominais inexplicáveis, bem como para avaliar pacientes com doença de Crohn conhecida ou suspeita.[6] A colonografia por TC combina avaliações

bidimensional e tridimensional do cólon para detecção de pólipos (e-Figura 124.1) e cânceres colorretais (ver Capítulo 184).[7]

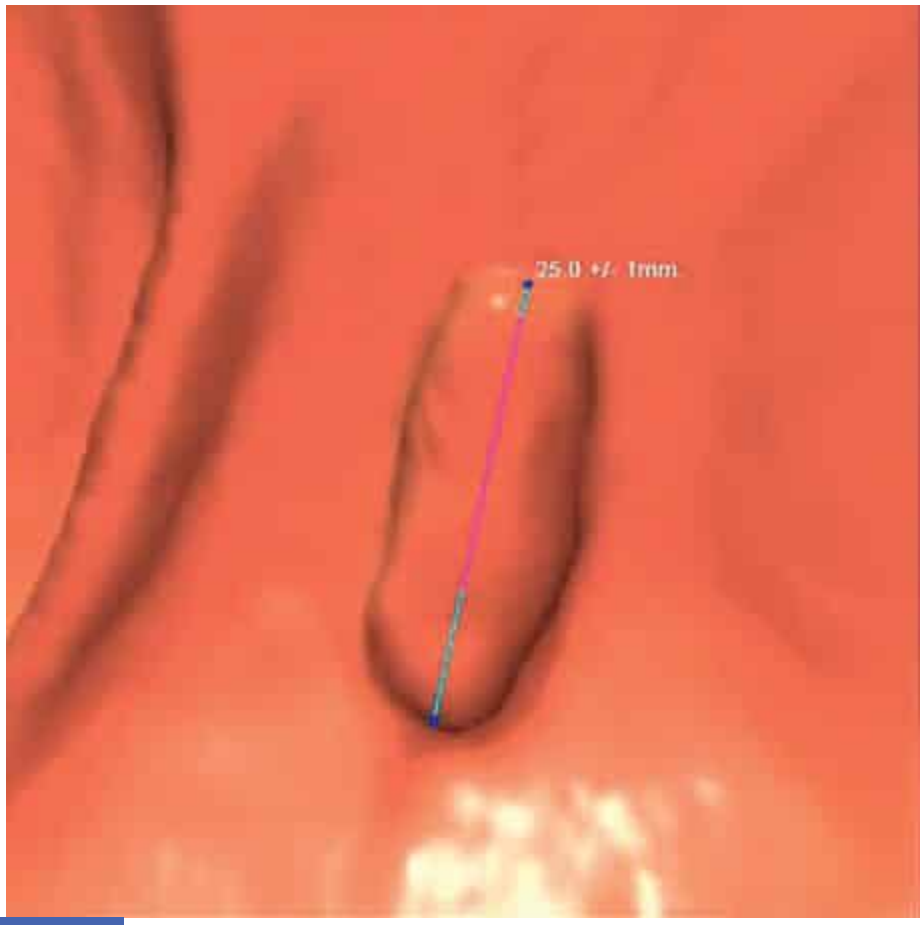


**E-FIGURA 124.1 Pólipo adenomatoso na colonografia por tomografia computadorizada (TC) de rastreamento.** A vista endoluminal tridimensional da colonografia por TC mostra um pólipo séssil de 2,5 cm próximo à flexura esplênica do cólon.

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Graças aos avanços tecnológicos (p. ex., força magnética aumentada e tecnologia de bobina aprimorada), sequências de pulso avançadas (p. ex., imagem ponderada em difusão) e agentes de contraste aprimorados, a ressonância magnética se tornou uma ferramenta de primeira linha para enfrentar muitos desafios de diagnóstico abdominal. A RM oferece contraste superior e resolução temporal sem radiação ionizante. As limitações da RM abdominal incluem tempos de exame mais longos,

maiores despesas, artefatos de RM e os cuidados relacionados ao exame de pacientes com dispositivos intracardíacos (p. ex., marca-passos, desfibriladores) (ver Capítulo 60) ou claustrofobia.

Após a administração intravenosa de agentes de contraste intravasculares ou à base de gadolínio específicos para hepatócitos, a RM oferece o melhor meio não invasivo de detectar e caracterizar lesões hepáticas focais e metástases hepáticas (ver Capítulo 186) (Figura 124.7). Cistos hepáticos, hamartomas de ducto biliar, hemangiomas, hiperplasia nodular focal, lipomas hepáticos e malformações arteriovenosas também podem ser diagnosticados com segurança com RM. Pacientes com insuficiência renal não devem receber agentes à base de gadolínio em razão do risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica (ver Capítulo 251) que envolve a pele, as articulações, os olhos ou os órgãos internos.[8]

As imagens hepáticas criadas pela RM são profundamente influenciadas pela presença de gordura e ferro. Como resultado, a RM é um meio excelente de detectar e quantificar a gordura hepática em pacientes com esteatose hepática (ver Capítulo 143) (e-Figura 124.2) e de representar e determinar o grau de deposição de ferro na hemossiderose e hemocromatose (ver Capítulo 201).

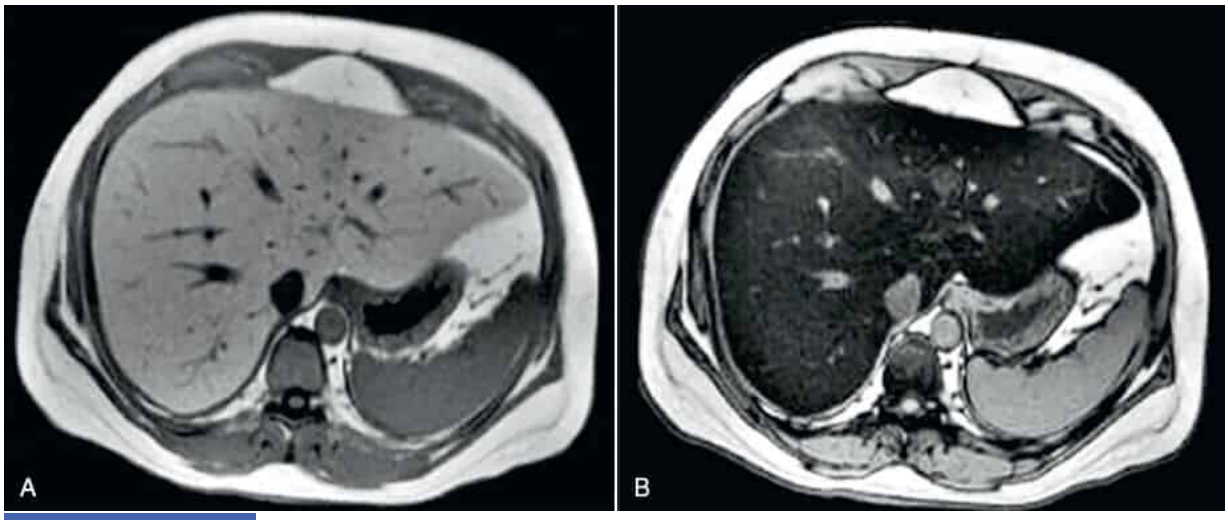


**E-FIGURA 124.2 Características de ressonância magnética (RM) na esteatose hepática.** Imagens de RM axiais em fase (**A**) e fora de fase (**B**) do fígado mostram perda drástica do sinal hepático na sequência fora de fase, indicando esteatose hepática difusa acentuada.

Elastografia por RM (e-Figura 124.3) está se tornando um meio cada vez mais popular de diagnóstico não invasivo e estadiamento da fibrose hepática em pacientes com esteatose, hepatite e cirrose (ver Capítulo 144). Esta técnica fornece imagens quantitativas da consequência direta da fibrose hepática: aumento da rigidez do parênquima hepático. A elastografia por RM também fornece mapas quantitativos de rigidez tecidual em grandes regiões do fígado e é uma ferramenta promissora para avaliação longitudinal da resposta hepática à terapia antiviral ou antifibrótica.[9]

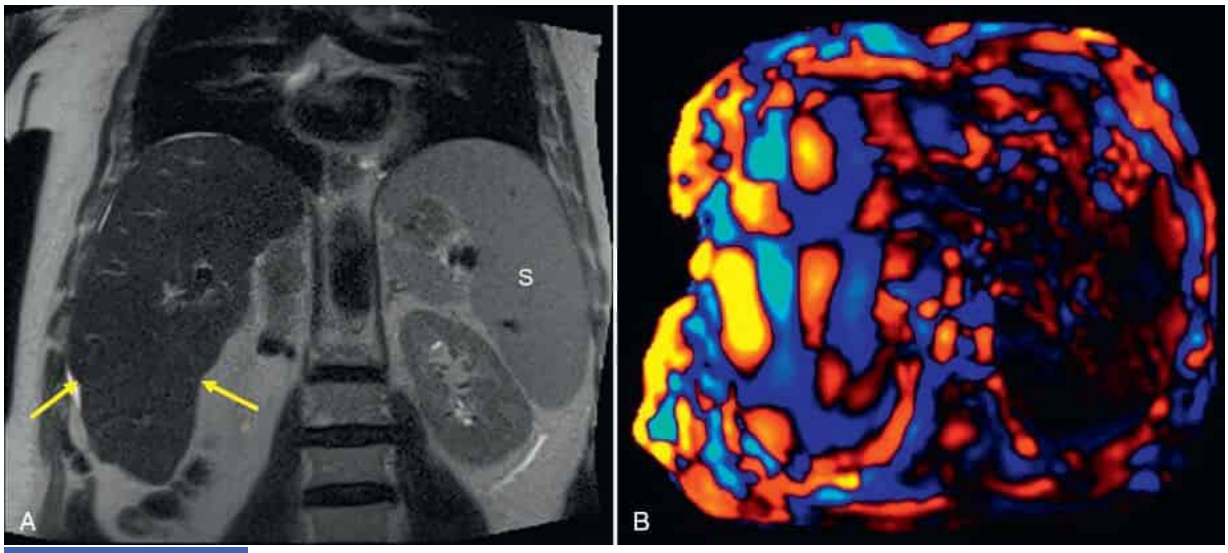


**E-FIGURA 124.3** **Achados de ressonância magnética (RM) na cirrose hepática. A.** Imagem de RM coronal mostra hepatomegalia com contorno hepático nodular (*setas*) neste paciente com cirrose. (S = baço aumentado) **B.** Imagem ondulada da porção da elastografia por RM do estudo. O paciente apresentava fibrose hepática em estágio IV com rigidez hepática de 7,2 kPa (quilopascais).

A colangiopancreatografia por RM (CPRM) tornou-se o principal meio de avaliação não invasiva dos sistemas ductais biliar (ver Capítulo 146) e pancreático (ver Capítulo 135) e substituiu, em grande medida, a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) diagnóstica. As principais indicações para esse exame incluem o diagnóstico de coledocolitíase (Figura 124.8), obstrução ductal biliar e pancreática, colangite esclerosante, colangiocarcinoma e tumores císticos benignos e malignos do fígado e do pâncreas.

Em razão de sua extraordinária discriminação de tecidos moles e da falta de radiação ionizante (esta última sendo uma consideração particularmente importante em pacientes jovens e que precisam de múltiplos exames sequenciais), a enterografia por RM tornou-se o meio não invasivo preferido de avaliar a doença de Crohn que não é considerada emergência (ver Capítulo 132) (Figura 124.9). A enterografia por RM consegue avaliar a atividade e o estágio da doença, a eficácia da terapia e a existência de alterações inflamatórias fibrostenóticas, fistulizantes, reparadoras e regenerativas.

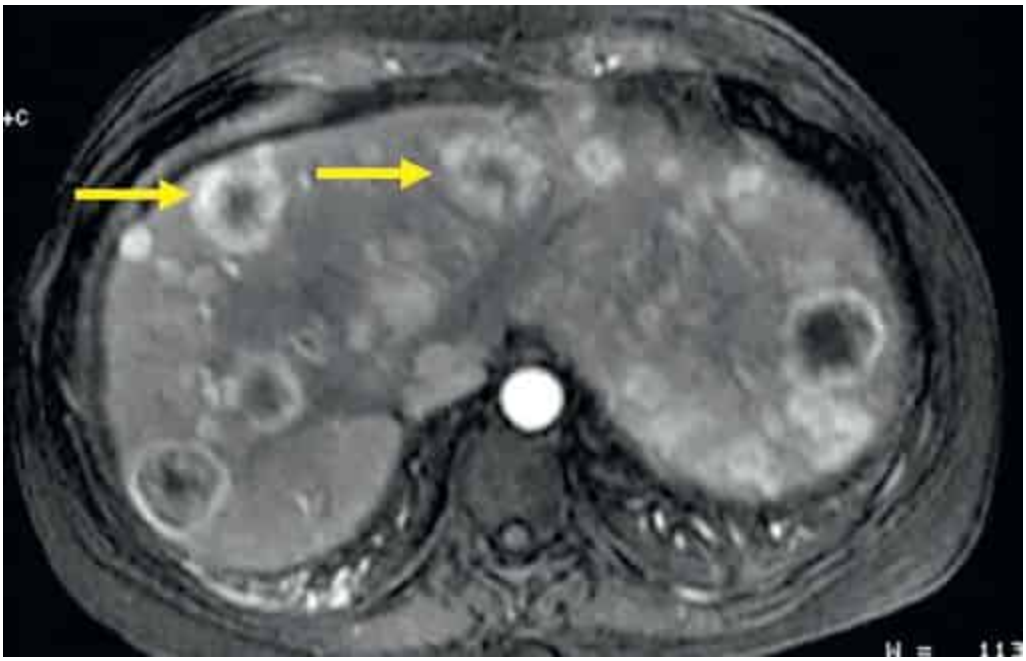

**FIGURA 124.7 Achados de ressonância magnética (RM) em paciente com múltiplas metástases hepáticas hipervascularizadas.** A imagem axial de RM contrastada do fígado mostra múltiplas lesões hepáticas hipervascularizadas (*setas*) em um paciente com tumor neuroendócrino pancreático.

A ressonância magnética é crucial no manejo de pacientes com câncer retal (ver Capítulos 136 e 184). Pode ser usada para avaliar a extensão da invasão tumoral na gordura mesorretal, para avaliar a invasão da fáscia mesorretal e (com imagem ponderada em difusão) para determinar se há adenopatia na gordura mesorretal ou nas paredes laterais pélvicas.[11]

## ULTRASSONOGRAFIA

Embora a TC e a RM tenham se tornado as técnicas não invasivas dominantes para avaliar a patologia abdominal, a US ainda é o método primário para avaliar a vesícula biliar (ver Capítulo 146) e é um exame de imagem de primeira linha para crianças e gestantes.

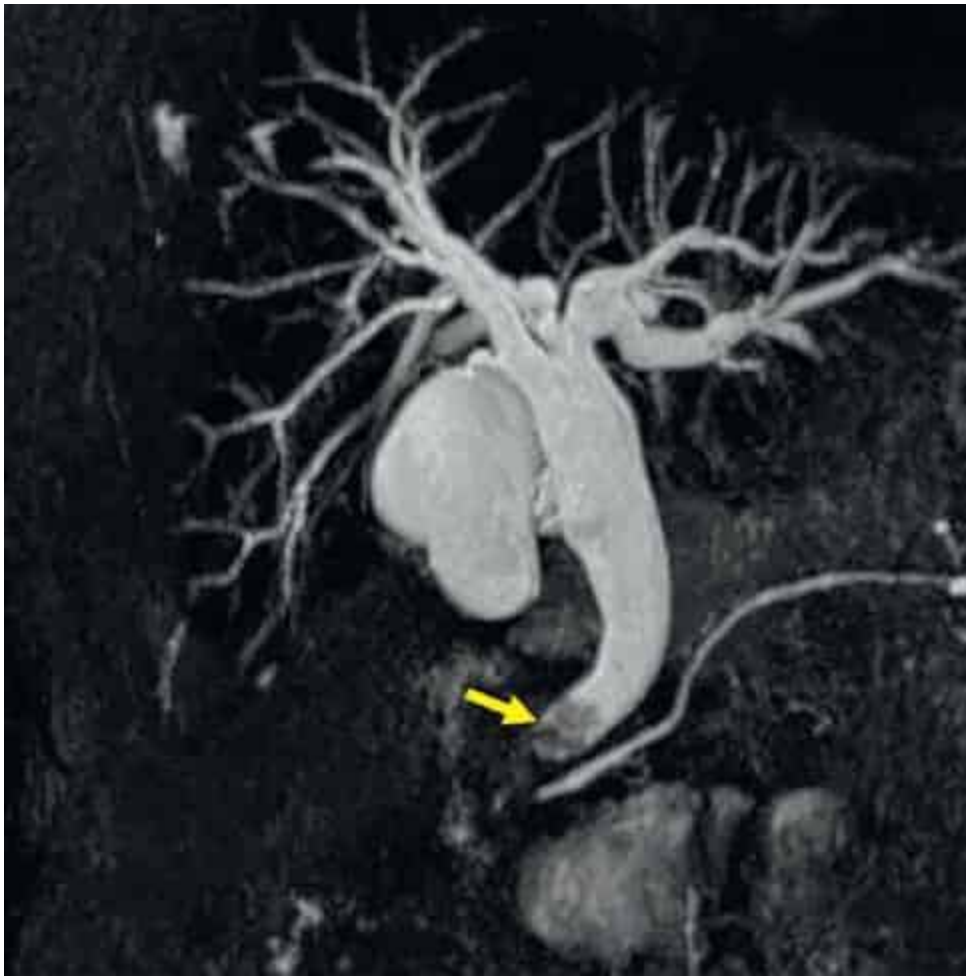

**FIGURA 124.8 Achados da colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) na coledocolitíase.** A imagem coronal da CPRM mostra um defeito com baixa intensidade de sinal (*seta*) no ducto biliar comum distal secundário a um cálculo no ducto comum causando dilatação biliar intra-hepática e extra-hepática.

**FIGURA 124.9 Achados de enterografia por ressonância magnética (RM) na doença de Crohn ativa.** RM, corte coronal, mostra espessamento mural (*setas*) no jejuno distal com hiper-realce da mucosa e ingurgitamento dos vasos retos que irrigam o segmento intestinal doente.

Em pacientes com doença hepática difusa, a US pode ser usada para rastrear carcinoma hepatocelular, embora seja menos sensível que a TC ou a RM. A esteatose hepática resulta em aumento da ecogenicidade hepática aproximadamente proporcional ao grau histopatológico de esteatose. O fígado cirrótico apresenta heterogeneidade e engrossamento da arquitetura hepática, nodularidade da superfície do fígado, atrofia do lobo hepático direito, hipertrofia do lobo caudado e do segmento lateral do lobo esquerdo,

acentuação das fissuras e sinais de hipertensão portal, incluindo esplenomegalia, ascite e varizes.

US duplex, colorida e power Doppler são usadas para diagnosticar hipertensão portal (ver Capítulo 144), varizes, trombose vascular, transformação cavernosa da veia porta (e-Figura 124.4) e aneurismas, bem como para avaliar a perviedade da vasculatura hepática e mesentérica em pacientes com suspeita de isquemia mesentérica (ver Capítulo 134), receptores de transplante de fígado e pacientes submetidos à colocação de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS).

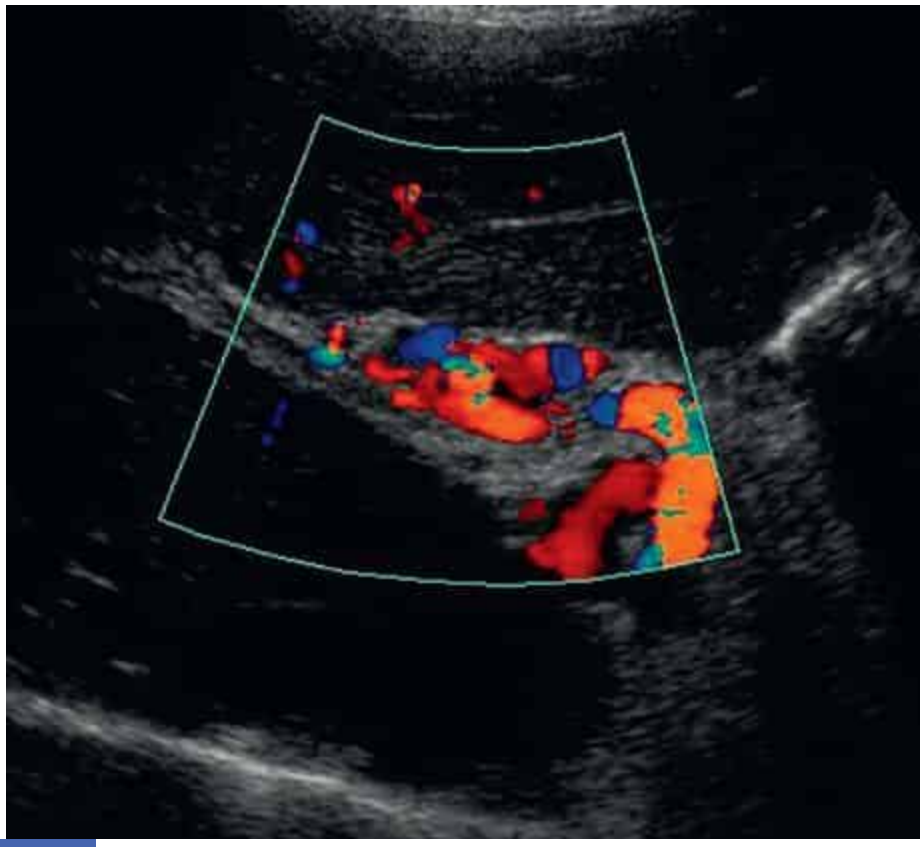

**E-FIGURA 124.4 Achados ultrassonográficos na transformação cavernosa da veia porta.** Imagem Doppler colorida da fissura transversa do fígado (*porta hepatis*) mostra um aglomerado vermiforme de vasos sanguíneos onde a veia porta está tipicamente localizada.

A US é menos sensível e específica que a TC e a RM para detectar e caracterizar lesões hepáticas focais benignas e malignas e metástases hepáticas (ver Capítulo 186). No futuro, os agentes de contraste

intravascular, que ainda não foram aprovados para uso nos EUA, podem melhorar a acurácia da US nesses pacientes.

A ultrassonografia, que é o padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo de colecistite (ver Capítulo 146) e colelitíase (Figura 124.10), é extremamente acurada, pode ser realizada à beira do leito do paciente e não exige o uso de radiação ionizante. Os achados ultrassonográficos da colecistite aguda não complicada incluem: cálculos biliares, que frequentemente estão impactados no ducto cístico ou no colo da vesícula biliar; espessamento mural (> 3 mm); um aspecto de três camadas da parede da vesícula biliar; delineamento nebuloso da vesícula biliar; dor localizada com sensibilidade máxima induzida sobre a vesícula biliar (um sinal de Murphy ultrassonográfico); líquido pericolecístico e distensão da vesícula biliar.

As aplicações da US também se expandiram para incluir a capacidade de introduzir um transdutor de ultrassom em instrumentos endoscópicos. Esses avanços levaram ao desenvolvimento da US endoscópica digestiva alta e US transretal, bem como abordagens intravasculares, endovaginais e intraoperatórias para ultrassom.

## MEDICINA NUCLEAR (CINTILOGRAFIA COM RADIONUCLÍDEOS)

A PET explora o fato de que o análogo da glicose, [F-18]2-fluoro-2-desoxiglicose (FDG), acumula-se no interior das células dos tecidos malignos. PET-TC usa escâneres de PET e TC em um sistema de aquisição de imagens combinado para produzir uma imagem fundida que fornece informações biológicas e anatômicas. As informações metabólicas da PET sobre o tecido tumoral fornecem com frequência dados mais sensíveis e específicos sobre a extensão do tumor maligno do que as informações anatômicas isoladas. FDG-PET é um método bem aceito para o estadiamento de vários tumores malignos, como cânceres de esôfago (ver Capítulo 183), cólon (ver Capítulo 184), reto e ânus (e-Figura 124.5), bem como tumores estromais gastrintestinais (ver Capítulo 183).[12]

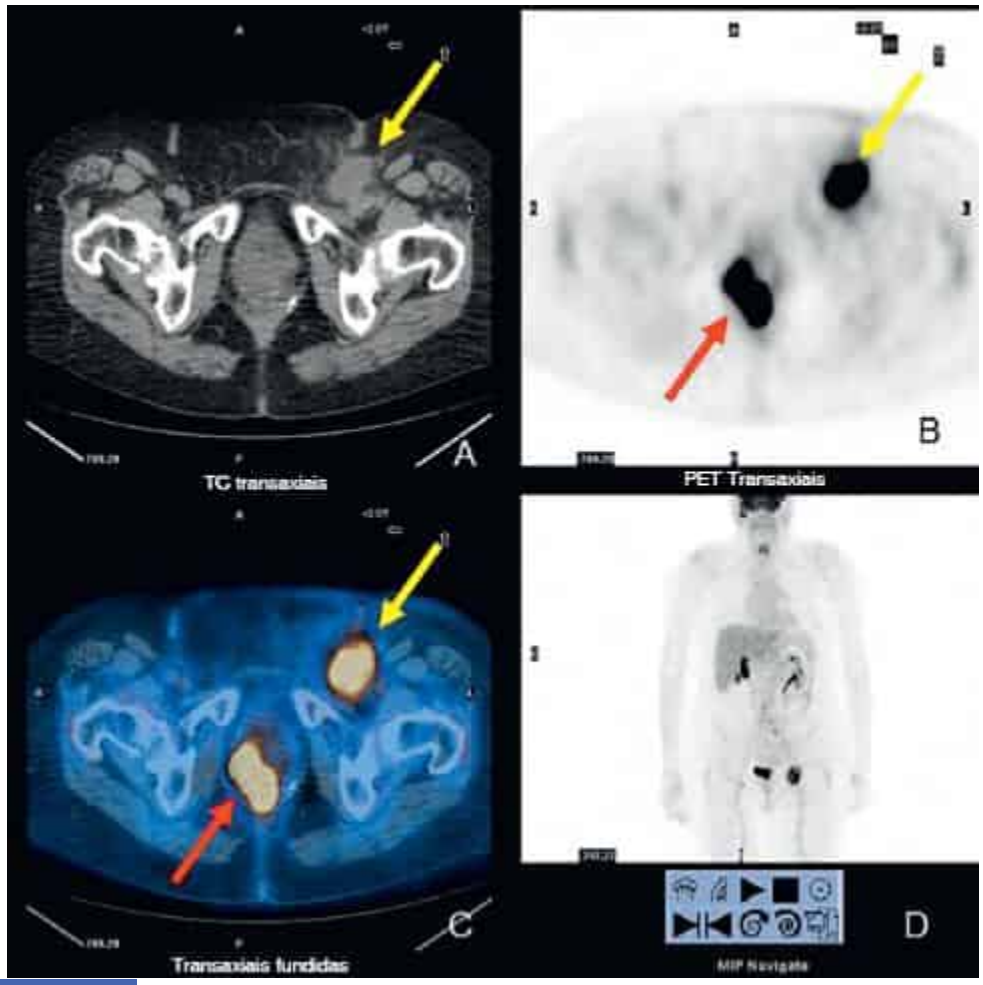


**E-FIGURA 124.5 Achados de tomografia por emissão de pósitrons (PET) – tomografia computadorizada (TC) em carcinoma anal metastático.** Imagens de TC axial (**A**), de PET axial (**B**), de PET-TC axial fundida (**C**) e imagem de PET coronal com projeção de intensidade máxima (PIM) (**D**) mostram um câncer anal hipermetabólico (*setas vermelhas*) com metástases para os linfonodos inguinais esquerdos (*setas amarelas*).

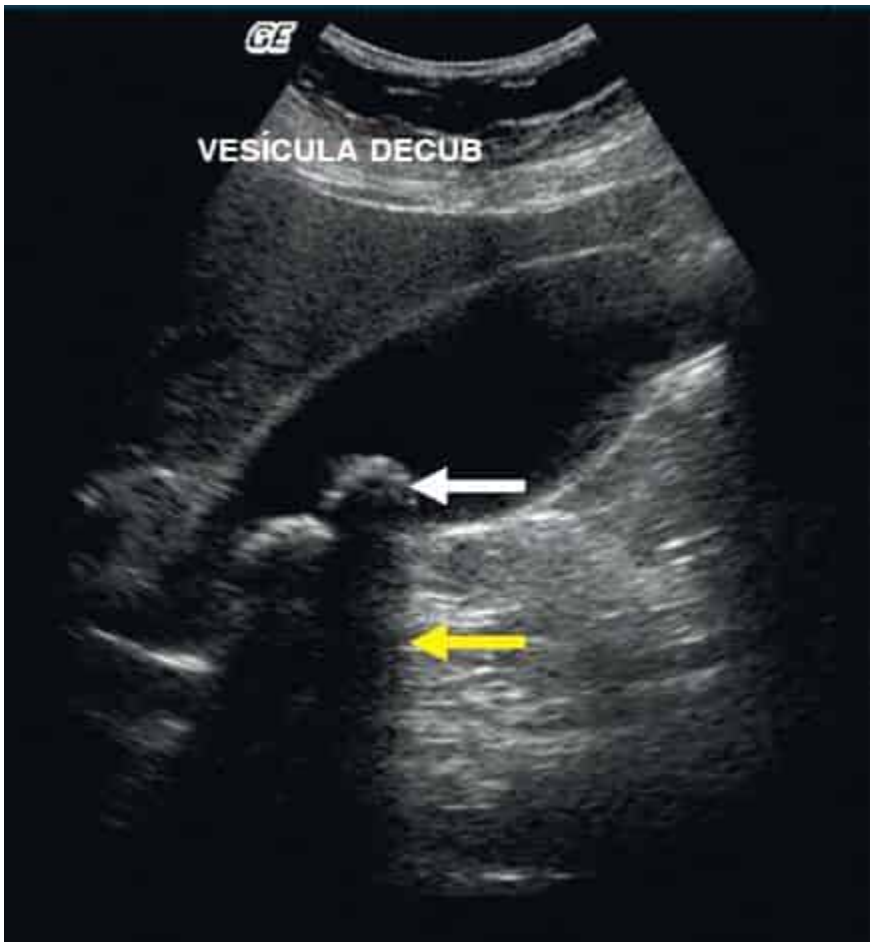


**FIGURA 124.10 Achados ultrassonográficos na colelitíase.** US em decúbito lateral esquerdo, corte sagital da vesícula biliar mostra cálculos biliares (*seta branca*) projetando uma sombra acústica (*seta amarela*).

A PET-RM combina as capacidades singulares de caracterização de tecidos da RM com as informações funcionais e moleculares quantificáveis da PET, proporcionando, assim, vantagens potenciais sobre outras modalidades de imagem. Por exemplo, PET-RM possibilita que os pacientes que precisam de PET e RM para o estadiamento do tumor sejam submetidos a uma única consulta e sessão de imagem. Em pacientes com tumores neuroendócrinos, como carcinoides (ver Capítulo 219) e insulinomas (ver Capítulo 217), a cintilografia com octreotida com índio 111 é útil para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento.

A cintilografia com hemácias marcadas com tecnécio-99m é uma técnica sensível e não invasiva para detectar hemorragia digestiva (ver Capítulo 126), com a capacidade de detectar até mesmo perdas de sangue da ordem de 0,1 mℓ/min. Embora US, TC e CPRM sejam os exames de imagem primários para avaliar a vesícula biliar e as vias biliares, a cintilografia hepatobiliar pode ser útil em pacientes com colecistite acalculosa e fístulas biliares (ver Capítulo 146).

## PROCEDIMENTOS INTERVENCIONISTAS

Fluoroscopia, TC e US são úteis para guiar vários procedimentos abdominais, mais comumente aspiração por agulha fina e biopsias centrais de massas, drenagem de abscessos, intervenções biliares e colocação de tubos de gastrostomia e gastrojejunais. Em pacientes com abscessos pós-operatórios ou abscessos causados por apendicite perfurada ou diverticulite (ver Capítulo 133), a TC pode ser usada para a drenagem do abscesso, frequentemente eliminando a necessidade de intervenção cirúrgica.

Em pacientes com neoplasias primárias e metastáticas irressecáveis envolvendo o fígado e em pacientes com tumores hepáticos que são maus candidatos à cirurgia (ver Capítulo 186), a ablação percutânea guiada por TC ou US (usando álcool, ablação térmica ou crioablação) tornou-se modalidade terapêutica cada vez mais comum. A quimioembolização com contas de polímero impregnadas com doxorrubicina e a radioembolização com ítrio-90 são alternativas que proporcionam maior efeito citotóxico e isquêmico localmente com menos toxicidade sistêmica.[13]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Levine MS, Carucci LR, DiSantis DJ, et al. Consensus statement of society of abdominal radiology disease-focused panel on barium esophagography in gastroesophageal reflux disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207:1009-1015.

1b. Caraiani C, Yi D, Petresc B, et al. Indications for abdominal imaging: when and what to choose? *J Ultrason.* 2020;20:e43-

e54.

2. Wildman-Tobriner B, Allen BC, Maxfield CM. Common resident errors when interpreting computed tomography of the abdomen and pelvis: a review of types, pitfalls, and strategies for improvement. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019;48:4-9.

2b. Eurboonyanun K, Rungwiriyawanich P, Chamadol N, et al. Accuracy of nonenhanced CT vs contrast-enhanced CT for diagnosis of acute appendicitis in adults. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2021;50:315-320.

3. Mattson B, Dulaimy K. The 4 quadrants: acute pathology in the abdomen and current imaging guidelines. *Semin Ultrasound CT MR*. 2017;38:414-423.

4. Price M, Patino M, Sahani D. Computed tomography angiography of the hepatic, pancreatic, and splenic circulation. *Radiol Clin North Am*. 2016;54:55-70.

5. Singh-Bhinder N, Kim DH, Holly BP, et al. ACR appropriateness criteria® nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:s177-s188.

6. Sokhandon F, Al-Katib S, Bahoura L, et al. Multidetector CT enterography of focal small bowel lesions: a radiological-pathological correlation. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42:1319-1341.

7. Pickhardt PJ, Mbah I, Pooler BD, et al. CT colonographic screening of patients with a family history of colorectal cancer: comparison with adults at average risk and implications for guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:794-800.

8. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, et al. Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian association of radiologists. *Can Assoc Radiol J*. 2018;69:136-150.

9. Petitclerc L, Sebastiani G, Gilbert G, et al. Liver fibrosis: review of current imaging and MRI quantification techniques. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:1276-1295.
10. Fidler JL, Goenka AH, Fleming CJ, et al. Small bowel imaging: computed tomography enterography, magnetic resonance enterography, angiography, and nuclear medicine. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27:133-152.
11. Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. MRI evaluation of rectal cancer: staging and restaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017;46:234-241.
12. Nasseri Y, Langenfeld SJ. Imaging for colorectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97:503-513.
13. Covey AM, Hussain SM. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma: an overview of techniques, outcomes, and posttreatment imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:67-76.

**Uma paciente com úlcera duodenal conhecida demonstra sinais de irritação peritoneal no exame clínico e você está preocupado que ela possa ter ar livre no abdome. A melhor próxima etapa na avaliação de imagem seria:**

- A. Radiografia simples em decúbito dorsal.
- B. Radiografia abdominal em decúbito dorsal e em ortostase.
- C. Ressonância magnética (RM).
- D. Ultrassonografia.
- E. Tomografia computadorizada (TC).

Concluir questão

**Um paciente apresenta anemia e pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) sem causa identificada. Os achados das endoscopia digestivas alta e baixa são negativos. O exame de imagem ideal seria:**

A. Radiografias simples em decúbito dorsal e em posição ortostática.

B. Trânsito de delgado.

C. Ultrassonografia focalizada com *power* Doppler.

D. Enterografia por tomografia computadorizada (TC).

E. Ressonância magnética (RM) do abdome.

Concluir questão

**Um paciente apresenta febre e dor abdominal. O exame de imagem ideal seria:**

A. Radiografias planas em posição supina e vertical.

B. Estudo fluoroscópico com contraste de coluna única.

C. Tomografia computadorizada (TC).

- D. Ressonância magnética (RM).
- E. Ultrassonografia.

Concluir questão

**Um paciente entorpecido apresenta dor abdominal no lado direito, febre e enzimas hepáticas elevadas. O primeiro exame de imagem ideal seria:**

- A. Radiografias simples em posição supina e vertical.
- B. Ultrassonografia.
- C. Tomografia computadorizada (TC).
- D. Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM).
- E. Ressonância magnética (RM).

Concluir questão

# 125 ENDOSCOPIA GASTRINTESTINAL

PANKAJ JAY PASRICHA

## IMPORTÂNCIA E USO DE ENDOSCOPIA

Os avanços tecnológicos em imagens e terapia endoscópicas minimamente invasivas transformaram a medicina nas últimas décadas. Com sua notável acessibilidade, o tubo gastrintestinal (GI), talvez mais do que qualquer outro sistema orgânico, beneficiou-se. As principais vantagens da endoscopia sobre a radiografia com contraste para avaliação de doenças do sistema digestório incluem a visualização direta, resultando em uma avaliação mais acurada e sensível das lesões da mucosa; a capacidade de obter amostras de biopsia e a capacidade de realizar intervenções terapêuticas seletivas, mas fundamentais. Essas vantagens tornam a endoscopia o procedimento de escolha na maioria dos casos em que há suspeita de lesões GI (Tabela 125.1). No entanto, procedimentos radiológicos, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e até mesmo a radiografia com contraste tradicional ainda são importantes, sobretudo quando há suspeita de distorções extrínsecas ou intrínsecas da anatomia – como vólvulo, intussuscepção, estenoses sutis ou alterações pós-cirúrgicas complicadas (ver Capítulo 124).

## INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

### Endoscopia luminal: convencional e sem fio

O endoscópio GI moderno mais usado é como uma câmera de vídeo com um *chip* de dispositivo de carga acoplada na ponta. O endoscópio em si é conectado a uma fonte de luz e processador de vídeo, e a imagem é exibida em um ou mais monitores. A haste endoscópica não apenas contém os

elementos ópticos para imagens, mas também contém canais que habilitam várias funções, como insuflação de ar, irrigação de água, aspiração e introdução de dispositivos de diagnóstico e terapêuticos. Entretanto, algumas formas de endoscopia não exigem mais conexão a uma fonte de luz. A cápsula endoscópica (endoscopia sem fio), um dispositivo de plástico descartável que tem aproximadamente o tamanho de uma pílula grande de vitamina, contém uma câmera com *chip*, baterias e um transmissor de rádio que envia imagens sem fio para um dispositivo que o paciente usa como um cinto. Ao final do procedimento, as informações são baixadas para um computador e a cápsula é eliminada nas fezes sem causar danos. A cápsula endoscópica possibilitou a avaliação de rotina de todo o comprimento do intestino delgado, um feito que era desafiador e muitas vezes impossível com instrumentos convencionais. Variações da cápsula endoscópica foram desenvolvidas para aquisição de imagens do esôfago e do cólon. Embora a utilidade dessas cápsulas não tenha sido estabelecida, a colonoscopia por cápsula tem um papel potencial futuro em programas de rastreamento de câncer colorretal.

Técnicas de biopsia óptica (incluindo microscopia confocal, tomografia de coerência óptica e vários tipos de espectroscopia) conseguem fornecer imagens microscópicas de células na superfície, bem como em camadas mais profundas, fornecendo, assim, histologia em tempo real virtual.[2] Além disso, usando sondas direcionadas, é teoricamente possível fazer imagem da função, bem como da forma (Figura 125.1), adicionando outra dimensão ao diagnóstico no futuro.

## Exames de imagem adjuvantes: colangiografia retrógrada endoscópica e pancreatografia

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) usa um endoscópio de visualização lateral que acessa a segunda parte do duodeno, onde um pequeno cateter é então introduzido no ducto biliar ou no ducto pancreático para injetar meio de contraste radiográfico sob monitoramento fluoroscópico. Canulação e exames de imagem bem-sucedidos podem ser obtidos em até 95% dos casos em mãos experientes. Em alguns casos, um endoscópio de calibre fino também é introduzido no ducto de interesse

(colangioscopia ou pancreaticoscopia) para visualização direta e amostragem de tecido de lesões intraductais (como colangiocarcinoma), bem como um auxílio à terapia (remoção ou dissolução de cálculo, ou ablação por radiofrequência de tumores).

| Tabela 125.1 | Procedimentos endoscópicos e aplicações gerais. |
|---|---|
| **PROCEDIMENTO ENDOSCÓPICO** | **APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS** |
| **ENDOSCOPIA LUMINAL** | |
| Procedimentos comuns<br>Esofagogastroduodenoscopia<br>Colonoscopia, retossigmoidoscopia flexível | Hemostasia<br>Restauração luminal (dilatação, ablação, colocação de stent)<br>Remoção da lesão (p. ex., polipectomia, ablação da mucosa)<br>Provisão de acesso (gastrostomia endoscópica percutânea e jejunostomia) |
| Procedimentos menos comuns<br>Enteroscopia, cápsula endoscópica | Fortalecimento da barreira (procedimentos antirrefluxo) |
| **EXAME DE IMAGEM PANCREATOBILIAR** | |
| Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica | Remoção de lesão (cálculo)<br>Restauração luminal (dilatação, colocação |

| | |
|---|---|
| | de *stent*)<br>Provisão de acesso (esfincterotomia)<br>Drenagem (bile, pseudocisto pancreático) |
| **EXAME DE IMAGEM TRANSLUMINAL** | |
| Ultrassonografia endoscópica | Bloqueio analgésico<br>Administração de agentes terapêuticos (experimental) |

### Imagem mural e transmural: ultrassonografia endoscópica

Um grande avanço nas últimas décadas foi o desenvolvimento da ultrassonografia endoscópica (USE), seja na extremidade de um endoscópio flexível ou, com menos frequência, uma sonda autônoma de ultrassom inserida através do canal de um endoscópio regular. A USE consegue adquirir imagens de lesões na parede do intestino, bem como de linfonodos adjacentes, estruturas vasculares e órgãos vizinhos, como o pâncreas. Também substituiu frequentemente a US abdominal ou TC para se tornar o procedimento de primeira escolha para guiar punção por aspiração com agulha fina (PAAF) e biopsias teciduais de lesões suspeitas.

## COMPLICAÇÕES E PREPARAÇÃO PRÉ-ENDOSCÓPICA

A endoscopia diagnóstica é um procedimento extremamente seguro e bem tolerado (Tabela 125.2), mas as complicações potenciais podem ser graves e devem ser cuidadosamente explicadas ao paciente como parte do processo de consentimento informado.[3] Em geral, exames de sangue de rotina, radiografias ou eletrocardiogramas não são necessários antes da endoscopia,

a menos que uma história cuidadosa e exame físico sugiram possíveis problemas hematológicos, cardiovasculares ou pulmonares/das vias respiratórias (ver Capítulo 403). Mulheres em idade fértil devem ser questionadas sobre a possibilidade de gravidez e testadas independentemente. As diretrizes de anestesiologia geralmente exigem que os pacientes não tomem líquidos por pelo menos 2 horas e sólidos por pelo menos 6 horas antes do procedimento. O preparo intestinal geralmente não é necessário, exceto para colonoscopia (e cápsula endoscópica); um esquema posológico fracionado (com uma dose ingerida na noite anterior e a outra 4 a 5 horas antes do procedimento) é geralmente considerado superior aos outros.

**Tabela 125.2** **Complicações da endoscopia.**

| COMPLICAÇÃO ENDOSCÓPICA | INCIDÊNCIA (%) | PROFILAXIA ESPECÍFICA |
|---|---|---|
| **COMPLICAÇÕES GERAIS** | | |
| Complicações relacionadas principalmente com a sedação (depressão respiratória cardiovascular e pós-procedimento, aspiração) | 0,6 a 0,7 | Proteção das vias respiratórias em caso de HDA maciça<br>Avaliação clínica pré-procedimento, monitoramento intraprocedimento e pós-procedimento<br>Parecer de anestesiologista para pacientes de alto risco |
| Perfuração | 0,1 a 0,3 (endoscopia digestiva alta) | Nenhuma (exceto técnica cuidadosa) |

| | | |
|---|---|---|
| | 0,14 a 0,25 (colonoscopia) | |
| Sangramento | 0,3 (endoscopia digestiva alta)<br>0,7 a 2,5 (polipectomia) | Equilibrar cuidadosamente risco e benefícios<br>Descontinuar ou reduzir o uso de anticoagulante antes de procedimentos de alto risco |
| Bacteriemia e complicações infecciosas (endocardite, ascite bacteriana) | < 0,1 | Antibióticos para pacientes com risco de endocardite (pacientes com valvas artificiais, *shunts* pulmonar-sistêmicos, história pregressa de endocardite), com enxertos vasculares sintéticos e com ascite bacteriana (cirróticos) |
| Morte | 0,6 (endoscopia digestiva alta)<br>0,2 (colonoscopia) | |
| **COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A PROCEDIMENTOS ESPECIALIZADOS** | | |
| Pancreatite (CPRE) | 3 a 20 | Indometacina retal |
| Colangite (CPRE) | 0,1 a 2 | Antibióticos pré-procedimento |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Infecções de feridas (GEP) | 3 a 4 | Antibióticos pré-procedimento |

CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GEP = gastrostomia endoscópica percutânea; HDA = hemorragia digestiva alta.

A endoscopia com fins diagnósticos, mesmo com biopsias de mucosa, é um risco baixo o suficiente para que os medicamentos anticoagulantes não precisem ser descontinuados. Da mesma maneira, os pacientes submetidos à colonoscopia de rastreamento podem continuar com o ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides. Em procedimentos eletivos de alto risco, a decisão de suspender anticoagulantes e agentes antiplaquetários deve ser individualizada,[4] mas a terapia de "ponte" raramente é indicada (ver Capítulo 403).[A1] Para pacientes com sangramento agudo, a terapia reversa ou a substituição de plaquetas podem ser consideradas (ver Capítulos 162 a 166).

A frequência e a gravidade das complicações aumentam com procedimentos mais avançados, como CPRE, com até 5% dos casos resultando em pancreatite. Um *stent* pancreático a curto prazo é uma medida preventiva razoável em casos de alto risco. Indometacina retal profilática (dois supositórios de 500 mg imediatamente após a conclusão do procedimento) ou diclofenaco (100 mg) também reduz a incidência de pancreatite pós-CPRE em quase 50%[A2] e agora é o tratamento padrão, embora sua eficácia no cenário comunitário possa ser inferior à sugerida pelos ensaios clínicos randomizados. Adicionar dinitrato de isossorbida sublingual (5 mg) antes do procedimento pode fornecer benefício incremental.[A2b]

A endoscopia digestiva alta (EDA) pode ser realizada apenas com anestesia oral, embora quase todas as formas de endoscopia sejam realizadas nos EUA sob sedação consciente (usando uma combinação de benzodiazepínicos e narcóticos) ou sob sedação profunda com propofol (ver Capítulo 404). Embora propofol forneça sedação mais rápida e profunda com recuperação rápida, ele aumenta significativamente o custo do procedimento, principalmente em decorrência da necessidade de cuidados anestésicos monitorados. Além disso, pode aumentar o risco de perfuração

durante a colonoscopia, provavelmente porque o paciente é incapaz de sinalizar dor com lesão iminente na parede do órgão.[5]

As complicações infecciosas da CPRE incluem colangite, colecistite, infecção ou abscesso pancreático e, menos comumente, infecções sistêmicas, como endocardite. Pacientes nos quais a drenagem da estase biliar possa não ser alcançada de maneira confiável ou que estejam imunocomprometidos são particularmente suscetíveis, e a profilaxia antibiótica (p. ex., piperacilina 4 g 3 vezes/dia começando 1 hora antes do procedimento e continuada até a drenagem estar completa) é importante em prevenir esta complicação. Uma ameaça mais complicada é a infecção por microrganismos multifármaco-resistentes (MFR) que resulta de falha em desinfetar todos os componentes do endoscópio da CPRE, apesar da adesão aos procedimentos padrão de desinfecção. Avanços no *design* do endoscópio podem resolver esse problema em um futuro próximo.

## INDICAÇÕES ESPECÍFICAS

A maioria das indicações para endoscopia digestiva baseia-se nos sinais/sintomas iniciais do paciente (p. ex., disfagia, sangramento, diarreia). Em outros casos, a endoscopia é necessária para avaliar lesões específicas encontradas por um exame de imagem, como uma úlcera gástrica ou pólipo de cólon descoberto por radiografia com bário. Finalmente, a endoscopia para fins de rastreamento é frequentemente realizada em indivíduos assintomáticos com base em seu risco de doenças comuns e evitáveis, como câncer de cólon (ver adiante).

Implícita na decisão de realizar a endoscopia está a suposição de que ela influenciará a estratégia de manejo futura. Ao avaliar os sinais/sintomas gastrintestinais, várias questões precisam ser abordadas pelo médico que recebeu o encaminhamento e pelo endoscopista. Quais pacientes precisam de endoscopia? Quando a endoscopia deve ser realizada? O que o endoscopista está procurando? Qual terapia endoscópica, se houver, deve ser planejada?

### Refluxo gastresofágico e pirose

A doença do refluxo gastresofágico (DRGE; ver Capítulos 129 e 130) é uma condição extremamente comum na população em geral. O fato de seu sintoma cardinal – pirose – ser relativamente específico para essa condição justifica uma abordagem empírica do tratamento por meio de uma combinação de modificações no estilo de vida e medicamentos isentos de prescrição ou mesmo prescritos. A endoscopia, portanto, não é necessária para fazer o diagnóstico de DRGE. Na verdade, achados normais na endoscopia não excluem o diagnóstico de DRGE porque a sensibilidade geral da endoscopia na DRGE é de apenas cerca de 70%. Se necessário, uma avaliação adicional com manometria esofágica ambulatorial e monitoramento de pH pode ser indicada para estabelecer o diagnóstico.[5b] No entanto, existem várias circunstâncias em que a endoscopia deve ser considerada para pacientes com refluxo, como pacientes com sintomas de alerta associados, como disfagia, odinofagia, regurgitação, perda de peso, hemorragia digestiva ou vômitos frequentes (Figura 125.1). Esses sintomas implicam desenvolvimento de uma complicação relacionada à DRGE (esofagite erosiva, estenose ou adenocarcinoma) ou outro distúrbio mascarado como DRGE (câncer de esôfago ou lesão gastroduodenal, como câncer ou úlcera péptica). Outro grupo de pacientes candidatos à endoscopia são aqueles com sintomas graves, persistentes ou frequentemente recorrentes que sugerem esofagite significativa e, portanto, um risco de complicações, como estenose ou esôfago de Barrett (ver Capítulo 129). Se for descoberto comprimento significativo do esôfago de Barrett, tipicamente mais de 3 cm (Figura 125.1), endoscopia de vigilância periódica é geralmente recomendada em razão do risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma (ver Capítulo 129).[6] Para pacientes cuja displasia de alto grau associada ao esôfago de Barrett representa um sério risco de câncer futuro, ablação endoscópica (usando radiofrequência, crioterapia, cauterização elétrica, coagulação com plasma de argônio ou terapia fotodinâmica) ou ressecção da mucosa em bloco consegue reduzir a probabilidade de progressão de displasia[A3] de baixo grau para alto grau e constitui uma alternativa potencialmente curativa à esofagectomia cirúrgica.[7]

Diversas técnicas endoscópicas são alternativas à fundoplicatura cirúrgica para pacientes cujo refluxo não é controlado satisfatoriamente por

tratamento clínico.[8] Estas incluem métodos que fornecem energia térmica ao esfíncter esofágico inferior e outros que servem para reduzir a área da "válvula" gastresofágica.

Pirose em pacientes imunocomprometidos indica, com frequência, infecção esofágica por um organismo oportunista, como *Candida albicans*, citomegalovírus ou herpes-vírus. Como a maioria dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e esofagite tem candidíase, um ciclo empírico de terapia antifúngica pode ser justificado. Pacientes que não respondem a essa abordagem, no entanto, quase sempre devem fazer endoscopia e biopsia para que uma terapia mais específica possa ser instituída.

## Disfagia

A disfagia (ver Capítulo 129) muitas vezes pode ser categorizada como orofaríngea com base nas manifestações clínicas de regurgitação nasal, aspiração laríngea ou dificuldade de mover o bolo alimentar para fora da boca. Esses sintomas geralmente estão associados a uma lesão no sistema nervoso central ou periférico. A videofluoroesofagografia (ingestão de bário modificada ou videoesofagograma) é o procedimento de escolha porque possibilita avaliação quadro a quadro da rápida sequência de eventos envolvidos na transferência do bolo alimentar da boca para o esôfago.

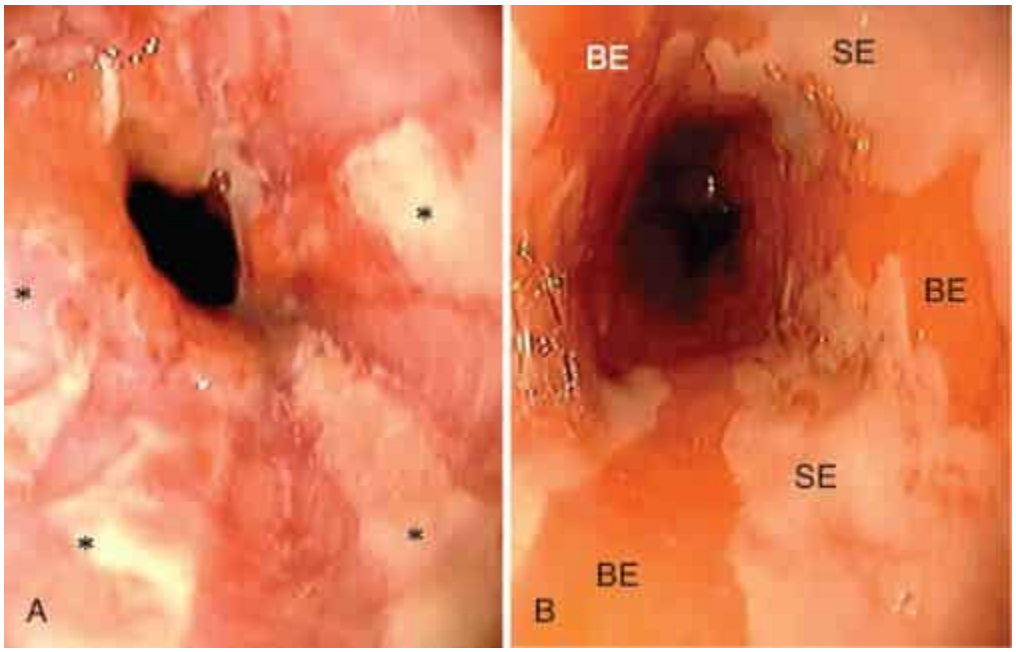


**FIGURA 125.1 Esofagite de refluxo grave (A) com eritema da mucosa e úlceras lineares com exsudatos amarelos (*asteriscos*).** Acredita-se que tais alterações subsequentemente causem esôfago de Barrett (**B**), no qual o epitélio escamoso branco normal (SE) é substituído por epitélio colunar vermelho (BE). Essas fotos são de pacientes diferentes.

Em outros pacientes, entretanto, a disfagia no corpo esofágico pode ser causada tanto por processos malignos quanto benignos (estenoses pépticas secundárias a refluxo, anel de Schatzki) e distúrbios da motilidade. O exame endoscópico é considerado obrigatório em todos os pacientes com disfagia esofágica. A esofagografia contrastada adjuvante também é útil para guiar uma endoscopia que se prevê ser difícil (p. ex., um paciente com uma estenose ou divertículo complexo), sugere um distúrbio na motilidade e, ocasionalmente, detecta estenoses sutis que não são observadas na endoscopia (o diâmetro do endoscópio é tipicamente ≤ 10 mm, enquanto algumas estenoses sintomáticas podem ser consideravelmente mais largas).

Os tumores esofágicos que não são ressecáveis podem ser aliviados por meios térmicos (cautério ou *laser*), mas os *stents* expansíveis metálicos tornaram o procedimento paliativo de escolha para a maioria dos pacientes com câncer esofágico sintomático. Lesões benignas do esôfago, como

estenoses ou anéis, também podem ser dilatadas por via endoscópica, geralmente com excelentes resultados. Por fim, alguns distúrbios de motilidade, como a acalasia, podem ser abordados endoscopicamente com o uso de grandes dilatadores de balão para o esfíncter esofágico inferior ou, para pacientes de alto risco, injeção local de toxina botulínica. A miotomia endoscópica peroral usando uma técnica de tunelamento submucoso de dentro do esôfago é agora uma alternativa à miotomia cirúrgica para o tratamento da acalasia,[9] embora contenha o risco de refluxo esofágico a longo prazo.

## Dispepsia

A dispepsia (ver Capítulo 128), dor ou desconforto crônico ou recorrente centrado na parte superior do abdome, é uma condição comum que pode ser causada por vários distúrbios, como úlcera péptica, esofagite de refluxo, cálculos biliares, dismotilidade gástrica e, raramente, câncer gástrico ou esofágico. No entanto, até 60% dos pacientes com dispepsia crônica (> 3 meses) pertencem à chamada categoria funcional, para a qual não há uma explicação estrutural ou bioquímica definida para os sintomas. Se for realizado um exame diagnóstico, a endoscopia, às vezes com biopsias para detectar *H. pylori*, é claramente o procedimento de escolha (Figura 125.2), com acurácia de aproximadamente 90% em comparação com cerca de 65% para radiografia com duplo contraste. Como a dispepsia é uma condição recorrente e como os pacientes que não respondem à terapia empírica quase sempre são submetidos à endoscopia, muitos gastrenterologistas optam pela endoscopia precoce, nem que seja pela tranquilização que um exame normal promove.

## Hemorragia digestiva alta

Doença péptica por ácido (como úlceras, erosões e gastrite; ver Capítulo 130), sangramento por varizes (ver Capítulo 144) e lacerações de Mallory-Weiss (ver Capítulo 129) são responsáveis pela maioria dos casos de hemorragia digestiva alta (HDA) (ver Capítulo 126). Outras lesões menos comuns, mas importantes, são angiomas, ectasia vascular gástrica (estômago “melancia”) e a lesão incomum de Dieulafoy (uma artéria

superficial que sofre erosão através da mucosa intestinal). Por fim, os cânceres no tubo GI alto estão ocasionalmente associados a sangramento significativo. A endoscopia, que consegue detectar e localizar o local do sangramento em 95% dos casos, é obrigatória para todos os pacientes com HDA, com a rara exceção sendo o paciente em estado terminal cujo desfecho tem pouca probabilidade de ser afetado. O aspecto endoscópico de lesões sangrantes também pode ajudar a prever o risco de ressangramento, facilitando o rastreamento e o tratamento. O sangramento pode ser efetivamente controlado durante o exame endoscópico inicial na maioria dos casos.

Em geral, a endoscopia deve ser realizada somente após a estabilização adequada dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios. O valor da lavagem gástrica antes da endoscopia é motivo de controvérsia; alguns endoscopistas preferem que seja realizada, ocasionalmente mesmo com o uso de tubo de grande calibre, enquanto outros evitam tal preparo por receio de produzir artefato. A cronologia da endoscopia subsequente depende de dois fatores: a gravidade da hemorragia e o estado de risco do paciente. Pacientes com sangramento ativo, persistente ou grave (> 3 unidades de sangue) precisam de endoscopia urgente. Nesses pacientes, a endoscopia é mais bem realizada na UTI em razão do risco de aspiração e à necessidade ocasional de intubação de emergência para fornecer proteção respiratória e ventilação. Pacientes com sangramento mais lento ou inativo podem ser avaliados por endoscopia de maneira "semieletiva" (dentro de 6 a 24 horas),[A3b] mas pode ser feito um caso para realizar a endoscopia no início, mesmo nesses pacientes estáveis (talvez no próprio setor de emergência) para possibilitar rastreamento mais seguro e gestão de recursos eficiente.

Vasos com sangramento não varicoso podem ser tratados de várias formas, como injeções de várias substâncias (epinefrina, solução salina, esclerosantes), coagulação térmica (*laser* ou eletrocautério) e meios mecânicos (*clipping*). Nos EUA, a abordagem mais popular para uma úlcera péptica sangrante é uma combinação de injeção com epinefrina diluída e eletrocoagulação. A hemostasia inicial pode ser alcançada em mais de 90% dos casos; o ressangramento, que pode ocorrer em até 20% dos casos, responde cerca da metade das vezes a um segundo procedimento endoscópico. Pacientes que continuam sangrando (tipicamente pacientes

com grandes úlceras na parede posterior do bulbo duodenal) geralmente são tratados por intervenção endoscópica guiada por Doppler, angiografia intervencionista (com embolização do vaso sangrante) ou cirurgia.

O sangramento varicoso (ver Capítulo 144) também é tratado de maneira efetiva por via endoscópica, com uma taxa de sucesso semelhante à das úlceras hemorrágicas (ver Figura 125.2). Hemostasia com ligadura elástica (Figura 125.3) substituiu os métodos mais antigos de escleroterapia por causar menos efeitos colaterais. Mesmo que a hemostasia endoscópica inicial seja bem-sucedida, a prevenção a longo prazo de ressangramento exige um programa de sessões endoscópicas contínuas até que a obliteração das varizes esteja completa. Os pacientes que não respondem ao tratamento endoscópico são considerados candidatos a um *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS). Para os pacientes cujas grandes varizes esofágicas nunca sangraram, os betabloqueadores são considerados o tratamento de primeira linha, mas a ligadura elástica endoscópica pode ser útil em pacientes selecionados.

## Hemorragia digestiva baixa aguda

A causa mais comum de hemorragia digestiva baixa aguda (ver Capítulo 126) é a angiodisplasia (Figura 125.4), seguida por diverticulose, neoplasias e colite. Em cerca de 10% dos pacientes que apresentam hematoquezia, uma lesão do intestino delgado é responsável. Pacientes que estejam hemodinamicamente comprometidos podem precisar primeiro de EDA para descartar uma lesão na parte alta do tubo GI (tipicamente pós-pilórica) que está sangrando tanto que se manifesta como hematoquezia. A colonoscopia urgente não é melhor do que a colonoscopia tardia (depois que o sangramento tiver diminuído ou parado e o paciente recebido lavagem intestinal adequada) em termos de ressangramento ou morte subsequente, mas pode aumentar a probabilidade de encontrar estigmas de hemorragia recente.[A4,A4b] Se um local de sangramento agudo não puder ser identificado por EDA ou endoscopia digestiva baixa, a cápsula endoscópica é melhor do que a angiografia para encontrar a fonte do sangramento.[A5]

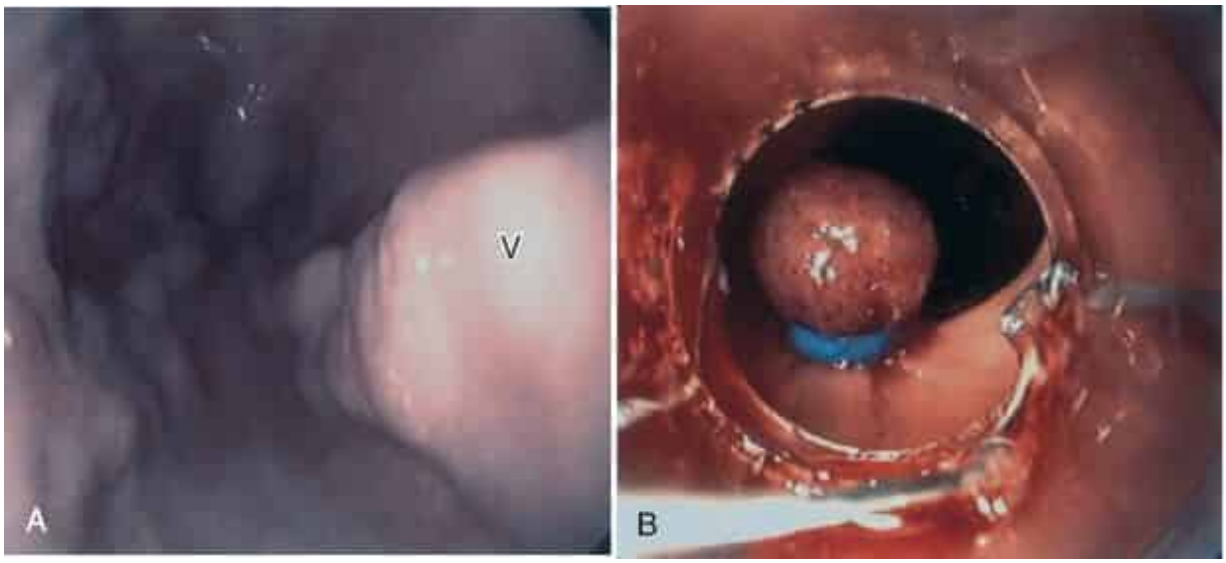


**FIGURA 125.2 Vista endoscópica das varizes esofágicas (*esquerda*) na parede do esôfago (V).** *À direita,* imagem de ligadura elástica de variz por via endoscópica.

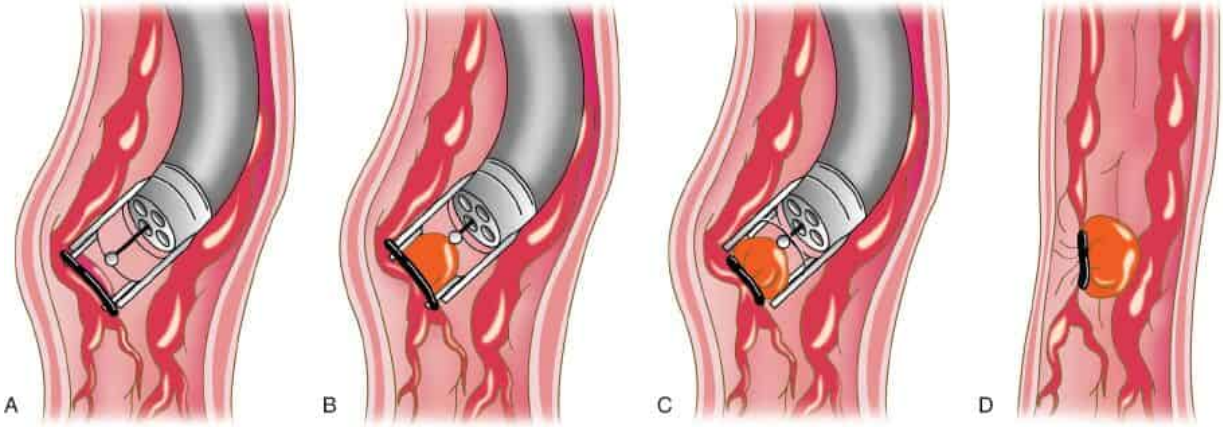


**FIGURA 125.3 Técnica de ligadura elástica de variz por via endoscópica. A.** O endoscópio, com o dispositivo de ligadura acoplado, é colocado em contato com uma variz logo acima da junção gastresofágica. **B.** Aplica-se aspiração, puxando a mucosa que contém a variz para o espaço morto criado no final do endoscópio pelo dispositivo de ligadura. **C.** O fio de tração é puxado, liberando o anel elástico ao redor do tecido aspirado. **D.** Ligadura concluída.

## Hemorragia digestiva oculta ou anemia ferropriva

A perda normal de sangue fecal é geralmente inferior a 2 a 3 mℓ/dia. A maioria das pesquisas de sangue oculto nas fezes (PSOF) detecta apenas perda de sangue de 10 mℓ/dia ou mais. Portanto, mesmo que o resultado do exame seja negativo, os pacientes com anemia ferropriva e nenhuma outra fonte evidente de perda de sangue devem sempre ser submetidos a avaliação gastrintestinal superior e inferior completa, que revela uma lesão gastrintestinal na maioria dos casos. Embora a maioria das lesões que causam hemorragia digestiva evidente também possa causar perda de sangue oculto, o sangramento oculto quase nunca deve ser atribuído a diverticulose ou hemorroidas. A cápsula endoscópica é o procedimento diagnóstico de escolha em pacientes com hemorragia digestiva obscura (com achados normais nas endoscopias digestivas alta e baixa) se houver suspeita de lesões da mucosa do intestino delgado. Uma contraindicação relativa é a suspeita de estreitamento ou estenose do intestino delgado. Os achados da cápsula endoscópica podem levar à consideração da enteroscopia, que usa endoscópios especializados que conseguem, teoricamente, acessar todo o intestino delgado e possibilitar a biopsia e/ou terapia de lesões suspeitas.[10]

## Rastreamento de neoplasias luminais

A colonoscopia é o exame mais acurado para detectar lesões expansivas do intestino grosso ou cólon que sejam suspeitas por motivos clínicos ou radiológicos. No entanto, o maior impacto da endoscopia na neoplasia colorretal (ver Capítulo 184) pode estar na área de rastreamento e prevenção. A sequência de progressão de adenoma a carcinoma no câncer colorretal oferece uma oportunidade única para a profilaxia. Assim, se os programas de rastreamento puderem identificar pacientes com pólipos e se esses pólipos forem removidos, o câncer pode ser amplamente evitado. Várias técnicas estão disponíveis para polipectomia segura e efetiva, dependendo das dimensões, da existência de um pedículo e da localização (Figura 125.5). A colonoscopia é atualmente recomendada para rastreamento de pacientes com risco médio, ou seja, qualquer pessoa com mais de 50 anos, a cada 10 anos até os 75 anos. Entre as idades de 76 e 85

anos, a decisão de rastreamento deve ser individualizada; o rastreamento de adultos com mais de 85 anos não é recomendado. Os pólipos adenomatosos são removidos e os pacientes são inseridos em um programa de vigilância com colonoscopias de acompanhamento em intervalos que dependem da natureza e do número das lesões iniciais.[10c] Além disso, outras populações de pacientes, como aquelas com colite ulcerativa de longa data (ver Capítulo 132) que acomete todo o cólon, também são candidatas a uma vigilância endoscópica mais frequente em decorrência do risco aumentado de desenvolver câncer de cólon. A colonografia por TC (ver Capítulo 124), que envolve a construção digital de uma vista endoluminal do cólon com base nos dados da TC abdominal, a cada 5 anos é um método alternativo para o rastreamento do câncer de cólon, embora negligencie pólipos menores.[A6] Além disso, quaisquer anormalidades encontradas na colonografia por TC demandam acompanhamento colonoscópico. Outras opções incluem retossigmoidoscopia flexível a cada 5 a 10 anos ou uma colonoscopia por cápsula a cada 5 anos.[11]

Mais recentemente, a endoscopia digestiva alta (EDA) foi avaliada como exame de rastreamento de câncer na parte alta do sistema digestório. Em um estudo, uma EDA de rastreamento realizada em pessoas com 40 a 69 anos de idade, que residiam em regiões de alto risco na China, reduziu a incidência subsequente de câncer na parte alta do sistema digestório em 25% e a taxa de mortalidade em 57%.[10b]

**FIGURA 125.4 Telangiectasia da mucosa (malformação arteriovenosa) no cólon.** O paciente apresentou hematoquezia. A lesão foi posteriormente cauterizada por via endoscópica.

## Diarreia crônica

A endoscopia é um recurso valioso na avaliação de pacientes com diarreia persistente (ver Capítulo 131). A cronologia da endoscopia nesses pacientes frequentemente depende das características clínicas da doença. Pacientes com diarreia com sangue devem fazer endoscopia digestiva baixa como parte de sua avaliação inicial para determinar se há doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132). Na maioria dos pacientes com diarreia crônica, a endoscopia geralmente é realizada quando a testagem inicial de rotina não fornece um diagnóstico específico. Ambas as endoscopias superior e inferior podem ser usadas, dependendo da apresentação clínica. Assim, o paciente com suspeita de processo de má absorção pode necessitar de endoscopia digestiva alta com biopsia jejunal ou duodenal para pesquisa de doença celíaca ou lesões raras, como linfoma ou doença de Whipple. Por outro lado, os pacientes com possível causa secundária de diarreia precisam de colonoscopia com biopsias para procurar doença inflamatória intestinal evidente ou variantes mais sutis, como colite microscópica ou linfocítica, cujo diagnóstico exige exame cuidadoso das amostras de biopsia.

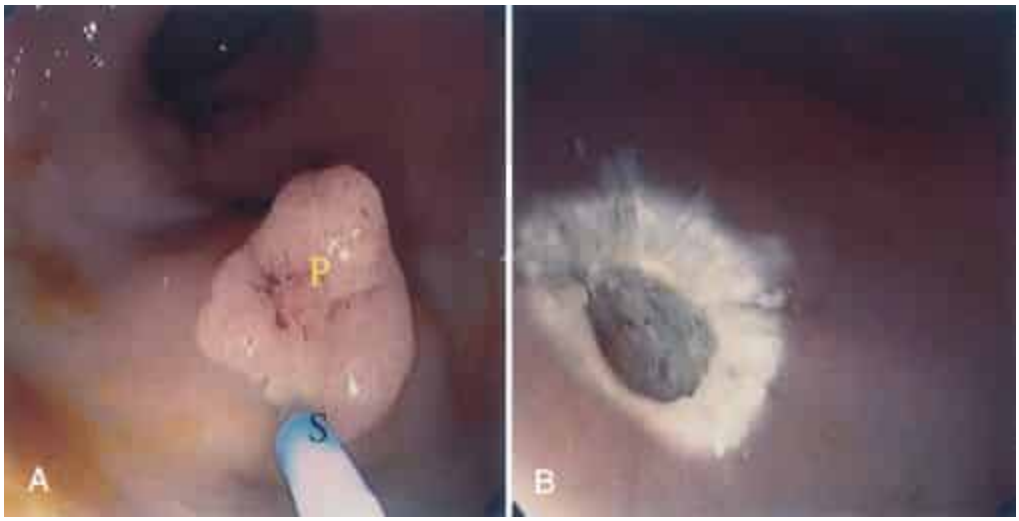


**FIGURA 125.5 Polipectomia endoscópica. A.** Uma alça (S) foi introduzida pelo endoscópio e posicionada ao redor do pólipo (P). **A.** Em seguida, aplicou-se cautério e o pólipo foi guilhotinado, deixando um defeito limpo na mucosa.

A endoscopia é cada vez mais importante no tratamento e no diagnóstico de doenças inflamatórias intestinais. A evidência de melhora em um exame endoscópico de acompanhamento pode complementar a avaliação dos sintomas para determinar o sucesso do tratamento. A endoscopia pode identificar e dilatar os estreitamentos, com ou sem injeção de um agente anti-inflamatório (como um corticosteroide). A ultrassonografia endoscópica pode diagnosticar a presença e a atividade das fístulas, bem como orientar o tratamento (p. ex., cola de fibrina), clipagem endoscópica, sutura ou mesmo colocação de *stent*. Extravasamentos e perfurações decorrentes de outras causas (p. ex., decorrente de cirurgia ou neoplasia maligna) também podem ser tratados com sucesso por esses procedimentos.

## Outras indicações

O endoscópio superior forneceu um meio relativamente rápido e não invasivo para a remoção de corpos estranhos ingeridos acidental ou deliberadamente. Contudo, o momento de realização é fundamental para a remoção pois os objetos geralmente encontram-se além da recuperação

endoscópica quando alcançam o intestino delgado. Qualquer objeto estranho que esteja causando sintomas deve ser removido, assim, como dispositivos potencialmente perigosos, como baterias e objetos pontiagudos. Em geral, objetos maiores que 2,5 cm de largura ou 13 cm de comprimento têm pouca probabilidade de sair do estômago e, portanto, também devem ser removidos. Ocasionalmente, pacientes com alimentos impactados no esôfago requerem remoção endoscópica (Figura 125.6). Essa condição quase sempre indica um problema funcional ou estrutural subjacente (ver Capítulo 129) e deve exigir uma avaliação diagnóstica completa após o problema agudo ter sido tratado.

Em razão da correlação relativamente precária entre as lesões orofaríngeas e lesão visceral mais distal, a endoscopia alta geralmente é recomendada com urgência em pacientes com ingestão corrosiva (ver Capítulo 102). A endoscopia possibilita que os pacientes sejam divididos em grupos de alto ou baixo risco para complicações, com instituição de monitoramento e terapia apropriados.

A obstrução maligna do lúmen gastrintestinal, como o esôfago (Figura 125.7), piloro ou duodeno e cólon agora podem ser paliados endoscopicamente de maneira segura e eficaz por *stents* metálicos expansíveis, evitando, assim, a necessidade de cirurgia. A colonoscopia também é útil em pacientes com dilatação do cólon pseudo-obstrutiva (não obstrutiva) ou síndrome de Ogilvie; esses pacientes correm o risco de ruptura do cólon em diâmetros maiores do que 9 a 12 cm, e a descompressão colonoscópica costuma ser necessária, às vezes com urgência.

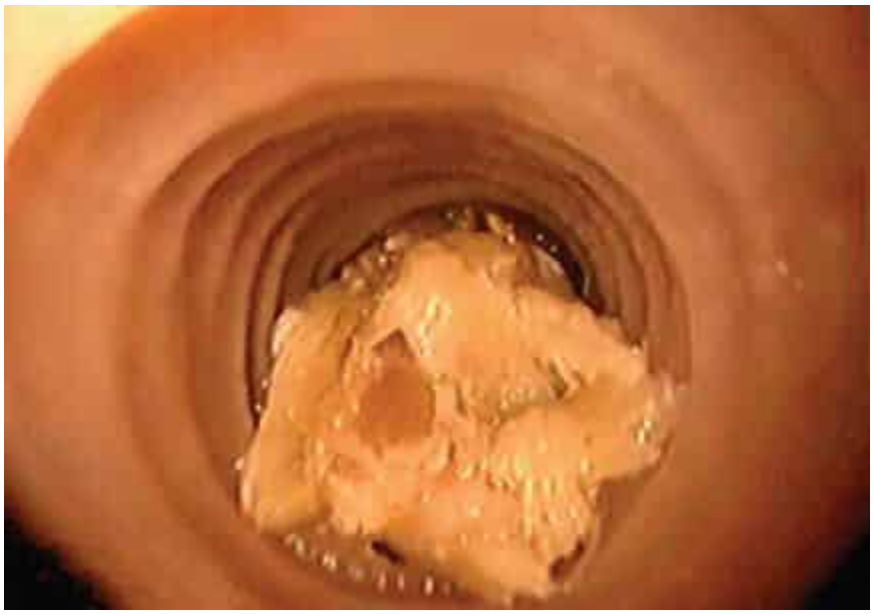

**FIGURA 125.6 Bolo alimentar impactado em um homem jovem cuja endoscopia mostrou esôfago corrugado.** Essa apresentação é típica e pode ser congênita ou adquirida secundariamente à esofagite induzida por refluxo ou eosinofílica.

Um grande avanço na alimentação enteral foi a introdução da gastrostomia endoscópica percutânea (GEP), um procedimento endoscópico relativamente rápido, simples e seguro que praticamente eliminou a colocação cirúrgica de sondas gástricas. A indicação mais comum para esses procedimentos é a necessidade de nutrição sustentada em pacientes com comprometimento neurológico da deglutição ou com câncer de cabeça e pescoço. Pacientes com expectativa de vida curta não são candidatos adequados para GEP e podem ser tratados por sondas nasoenterais. Além disso, apesar de seu apelo intuitivo, há pouca ou nenhuma evidência de que a alimentação com GEP altera os desfechos clínicos ou nutricionais ou melhora significativamente a qualidade de vida. Em uma variação da GEP (GEP-J), uma sonda longa é passada pelo tubo gástrico, percorrendo o piloro e entrando no jejuno. A GEP-J não impede a aspiração, mas é eficaz em pacientes que apresentam comprometimento significativo do esvaziamento gástrico. Contudo, a migração retrógrada da sonda com GEP-J é comum, e pode exigir substituição frequente. Nesses casos, a colocação

direta da sonda para jejunostomia pode ser considerada endoscopicamente, sob orientação radiológica ou por laparoscopia.

## Doença biliar suspeita

A abordagem diagnóstica para pacientes com colestase começa com uma tentativa de diferenciar as causas obstrutivas das hepatocelulares. As causas mais comuns de icterícia obstrutiva (ver Capítulo 146) são cálculos nos ductos biliares e tumores dos ductos pancreático e biliar. A CPRE é o procedimento de escolha porque é mais sensível e específico do que a ultrassonografia, TC ou RM. A CPRE também possibilita a visualização da região ampular e a realização de esfincterotomia. No entanto, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) também tem sensibilidade e especificidade excelentes; por sua relativa segurança, é razoável para o rastreamento de rotina de pacientes com baixa probabilidade de doença. Em pacientes com maior probabilidade de lesão definitiva, entretanto, a CPRE ainda é o procedimento de escolha em razão de suas opções terapêuticas.

Dos aproximadamente 600.000 pacientes submetidos à colecistectomia (ver Capítulo 146) nos EUA, 5 a 10% podem apresentar cálculos no ducto biliar antes ou depois da cirurgia. A remoção endoscópica do cálculo, que é bem-sucedida em 90% ou mais desses casos, geralmente exige esfincterotomia (Figura 125.8). Frequentemente, esse procedimento é suficiente para o tratamento de pequenos cálculos nos ductos biliares, mas cálculos maiores podem exigir procedimentos adicionais, como litotripsia mecânica, eletro-hidráulica ou a *laser*, que podem ser realizados por via endoscópica com ou sem o uso de colangioscópio.[12] Além da litíase, a esfincterotomia pode ser curativa para pacientes com estenose papilar. Ao ampliar o acesso ao ducto biliar, a esfincterotomia facilita a passagem de *stents* e outros dispositivos para o ducto biliar. A colocação endoscópica de *stents* de metal permanentes para obstrução biliar maligna é superior às técnicas radiológicas e cirúrgicas. Se a colecistectomia for complicada por um extravasamento biliar, o tratamento geralmente é com a colocação de um *stent* de plástico. Em pacientes considerados muito frágeis para colecistectomia laparoscópica, a colocação guiada por ultrassom endoscópico de um *stent* de aposição luminal, que conecta a vesícula biliar

ao estômago ou duodeno (e, portanto, evita a oclusão por cálculos), pode prevenir novos ataques de colecistite.[13]

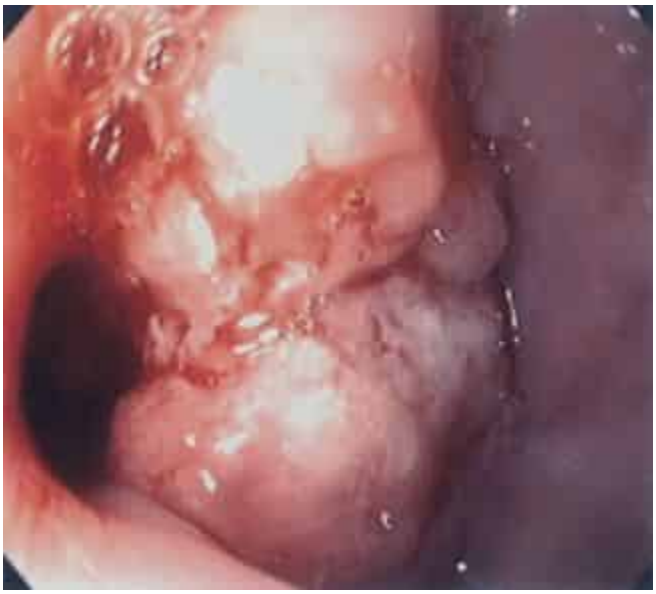

**FIGURA 125.7 Grande massa maligna na junção gastresofágica conforme observação endoscópica.**

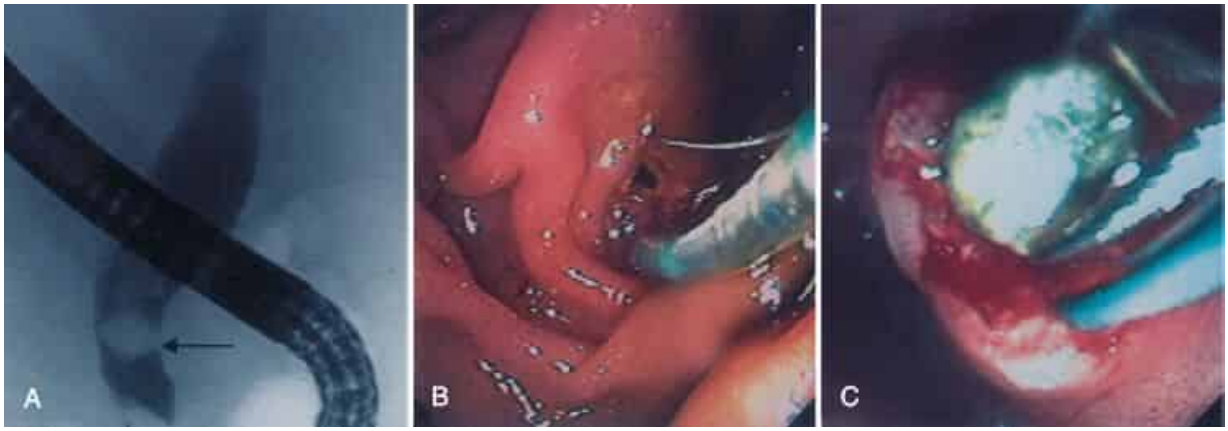


**FIGURA 125.8 Esfincterotomia biliar e remoção de cálculo do ducto biliar. A.** Imagem de CPRE mostrando cálculos (*seta*) no ducto biliar comum distal. **B.** Imagem endoscópica de um esfincterótomo no ducto biliar com o fio cortando o teto da ampola (esfíncter). **C.** Um cálculo está sendo removido do ducto biliar por cesta introduzida por via endoscópica.

## Neoplasias pancreáticas

A USE é provavelmente o melhor exame para diagnosticar tumores pancreáticos (ver Capítulo 185), sobretudo pequenos tumores neuroendócrinos (ver Capítulo 219), com sensibilidade de quase 95% (Figura 125.9). É também o procedimento de escolha para imagens de lesões submucosas e outras lesões murais do tubo GI (acurácia geral de 65 a 70%), bem como para estadiamento de vários tumores gastrintestinais (acurácia geral de 90% ou mais), especialmente câncer esofágico e pancreático. A neurólise do plexo celíaco dirigida por USE parece ser efetiva no tratamento da dor em pacientes com câncer de pâncreas, embora não pareça funcionar tão bem em pacientes com pancreatite crônica.

## Doença pancreática não maligna

A CPRM substituiu a CPRE como o exame de escolha para pacientes com pancreatite aguda ou recorrente (ver Capítulo 135), sem nenhum fator de risco evidente na anamnese ou avaliação laboratorial de rotina. Os exames de imagem conseguem detectar variantes congênitas (pâncreas *divisum*, pâncreas anular) ou tumores intraductais. Em pacientes com pancreatite crônica, que é mais frequentemente causada por ingestão excessiva de álcool etílico, a pancreatografia consegue confirmar o diagnóstico, fornecer informações úteis sobre a gravidade da doença e identificar lesões ductais que são passíveis de terapia por meios endoscópicos ou cirúrgicos. As medidas diagnósticas adjuvantes incluem a coleta e análise da bile ou do suco pancreático no duodeno. Os cristais no ducto biliar (chamados microlitíase) podem resultar em pancreatite em alguns pacientes, mesmo na ausência de cálculos macroscópicos. Em casos mais sutis, a coleta e a análise do conteúdo eletrolítico do suco pancreático após a estimulação com secretina podem ser úteis no estabelecimento do comprometimento exócrino e, portanto, na confirmação da lesão pancreática crônica.

Na pancreatite aguda (ver Capítulo 135), causada pela obstrução de cálculos biliares, a CPRE urgente no início do quadro pode detectar e remover cálculos do ducto biliar comum. Nos pacientes com provável pancreatite aguda por cálculo biliar, mas sem colangite, a cirurgia conservadora é tão boa quanto a CPRE urgente com esfincterotomia. A6b

Todavia, os pacientes que apresentam pancreatite aguda latente que não parece estar melhorando satisfatoriamente com o tratamento conservador podem necessitar de CPRE para identificação e tratamento de quaisquer lesões obstrutivas no ducto biliar distal ou pancreático.

A drenagem endoscópica de um pseudocisto com o uso de *stents* de metal sobrepostos ao lúmen fornece resultados comparáveis aos das técnicas cirúrgicas ou radiológicas. Para a necrose pancreática bem circunscrita, que representa um fator de risco para sepse sistêmica e falência de múltiplos órgãos, a colocação de *stent* guiada por USE, que viabiliza a necrosectomia e a drenagem para o estômago, está surgindo como uma alternativa efetiva para o desbridamento cirúrgico.

A endoscopia terapêutica para doença pancreática crônica ainda está em evolução. O alívio da obstrução ductal (p. ex., remoção endoscópica de cálculos pancreáticos ou dilatação das estenoses) consegue fornecer alívio curto a intermediário da dor em alguns pacientes com pancreatite crônica, embora não seja tão eficaz quanto a cirurgia a longo prazo. Pacientes com rupturas ductais (p. ex., aqueles com ascite pancreática) conseguem, com frequência, ser tratados com sucesso pela colocação de *stent* endoscópico. A papilotomia pancreática também pode ser útil para alguns pacientes com pancreatite recorrente, como aqueles com pâncreas *divisum*.

## TÉCNICAS EMERGENTES E RECOMENDAÇÕES FUTURAS

Há grande interesse em estender essas abordagens endoscópicas não invasivas ao tratamento da obesidade e de distúrbios metabólicos, como diabetes melito do tipo 2 (ver Capítulo 216). A melhora da resistência à insulina resultante da cirurgia de redução do estômago (ver Capítulo 207), por exemplo, foi reproduzida pelo menos parcialmente pela colocação endoscópica de uma bainha que reveste o duodeno e evita que o alimento entre em contato com sua mucosa. A gastrectomia vertical também pode ser imitada por dispositivos de sutura endoscópica com resultados iniciais promissores. Balões intragástricos, alguns dos quais são colocados com assistência endoscópica, podem produzir perda de peso modesta.[14]

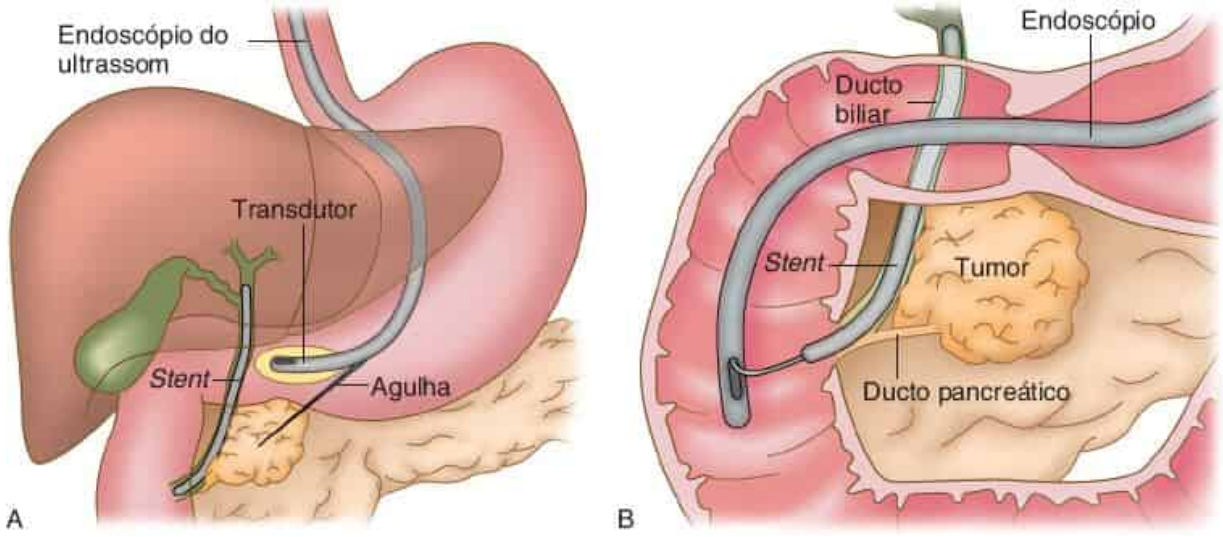


**FIGURA 125.9 Biopsia de massa pancreática guiada por ultrassonografia endoscópica (A) e colocação de *stent* em estenose maligna do ducto biliar com colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (B).** (De Brugge WR, Van Dam J: Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med.* 1999;341:1808-1816. ©1999 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Outra área em desenvolvimento é a cirurgia endoscópica transluminal por orifício natural (NOTES), na qual o endoscopista ou cirurgião introduz um endoscópio através de um orifício natural (boca, vagina ou canal anal), atravessa a parede da víscera e acessa a cavidade peritoneal para realizar procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Esse paradigma controverso pode ser estendido para a ressecção endoscópica e a remoção de grandes tumores, mas às vezes requer o fechamento de extravasamentos luminais reais ou potenciais. Ainda outra possibilidade é obter biopsias de espessura total do intestino para possibilitar a análise sistemática de alterações nos nervos e músculos em distúrbios de motilidade.

A1. Yong JW, Yang LX, Ohene BE, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:1-12.

A2. Patai Á, Solymosi N, Mohacsi L, et al. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:1144-1156.

A2b. Tomoda T, Kato H, Ueki T, et al. Combination of diclofenac and sublingual nitrates is superior to diclofenac alone in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2019;156:1753-1760.

A3. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:849-865.

A3b. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2020;;382:1299-1308.

A4. Seth A, Khan MA, Nollan R, et al. Does urgent colonoscopy improve outcomes in the management of lower gastrointestinal bleeding? *Am J Med Sci*. 2017;353:298-306.

A4b. Niikura R, Nagata N, Yamada A, et al. Efficacy and safety of early vs elective colonoscopy for acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2020;;158:168-175.

A5. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1370-1376.

A6. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381:1185-1193.

A6b. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe

acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;;396:167-176.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152:497-514.
2. Hoffman A, Manner H, Rey JW, et al. A guide to multimodal endoscopy imaging for gastrointestinal malignancy—an early indicator. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:421-434.
3. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30:705-718.
4. Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:7-14.
5. Wernli KJ, Brenner AT, Rutter CM, et al. Risks associated with anesthesia services during colonoscopy. *Gastroenterology*. 2016;150:888-894.

5b. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019;68:1731-1750.

6. Mansour NM, El-Serag HB, Anandasabapathy S. Barrett's esophagus: best practices for treatment and post-treatment surveillance. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:75-87.
7. Siddiqui UD, Levy MJ. EUS-guided transluminal interventions. *Gastroenterology*. 2018;154:1911-1924.
8. Brar TS, Draganov PV, Yang D. Endoluminal therapy for gastroesophageal reflux disease: in between the pill and the knife? *Dig Dis Sci*. 2017;62:16-25.

9. Kahrilas PJ, Katzka D, Richter JE. Clinical practice update: the use of per-oral endoscopic myotomy in achalasia: expert review and best practice advice from the AGA Institute. *Gastroenterology*. 2017;153:1205-1211.
10. Hosoe N, Takabayashi K, Ogata H, et al. Capsule endoscopy for small-intestinal disorders: current status. *Dig Endosc*. 2019;31:498-507.
10b. Chen R, Liu Y, Song G, et al. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study. *Gut.* 2021;70:251-260.
10c. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, et al. Endoscopic removal of colorectal lesions— recommendations by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:1095-1129.
11. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153:307-323.
12. Wilson P, Webster G. Endoscopic management of biliary stone disease. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8:129-132.
13. Ishihara R, Goda K, Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal Society classification of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2019;54:1-9.
14. Hill C, Khashab MA, Kalloo AN, et al. Endoluminal weight loss and metabolic therapies: current and future techniques. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411:36-52.

**Uma jovem de 22 anos com pancreatite aguda recorrente é internada em decorrência de outro episódio de dor. A**

**colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) sugere obstrução biliar distal. Ela agendou para realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e possível esfincterotomia. Qual é a medida mais importante para prevenir a pancreatite após este procedimento?**

A. Octreotida administrada por via subcutânea antes do procedimento.

B. Indometacina retal logo após o procedimento.

C. Antibióticos intravenosos 6 horas antes do procedimento.

D. Realização do procedimento sob anestesia geral.

E. Enzimas pancreáticas iniciadas antes do procedimento e continuadas após o procedimento.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos é submetido a colonoscopia para rastreamento de câncer colorretal. A colonoscopia não revela lesões patológicas. Na recuperação, ao discutir esses resultados com o paciente, ele menciona que um primo de sua mãe morreu recentemente de câncer colorretal. Ao ouvir isso, qual das seguintes opções é a mais apropriada:**

A. Tranquilizar o paciente e agendar a próxima colonoscopia em 10 anos.

B. Expressar preocupação com a história familiar e agendar outra colonoscopia dentro de 1 ano.

C. Agendar a próxima colonoscopia para daí a 3 anos.

D. Agendar a próxima colonoscopia para daí a 5 anos.

E. Agendar uma colografia por TC (CTC ou colonoscopia virtual) nos próximos 3 meses, caso você tenha negligenciado algo.

Concluir questão

**Um homem de 35 anos apresenta disfagia de início recente. Ele refere pirose ocasional, mas nega dor torácica. Ele não fuma, não bebe e não há história familiar relevante. Você realiza uma endoscopia digestiva alta, que revela uma protuberância grande e lisa na parede lateral da parte média do esôfago com mucosa sobreposta de aspecto normal. As biopsias endoscópicas são normais. Seu próximo passo é:**

A. Tranquilizar o paciente e programar outra endoscopia em 6 meses ou 1 ano, para monitorar a evolução da lesão.

B. Encaminhar o paciente para cirurgia.

C. Agendar TC de tórax.

D. Agendar ultrassonografia endoscópica.

E. Rejeitar o achado como uma variante normal e tratar o paciente com um ciclo de medicamentos antirrefluxo.

Concluir questão

**Um homem de 67 anos está sendo tratado em decorrência de anemia ferropriva. Sangue oculto é detectado nas fezes e ele é submetido a uma endoscopia digestiva alta e colonoscopia, ambas normais, exceto por diverticulose do cólon. Qual das opções a seguir você recomendaria?**

A. Prova terapêutica com infusão de ferro e monitoramento de hemogramas ao longo do próximo ano.

B. Prova terapêutica com estrogênio para suspeita de telangiectasia (oculta) do intestino.

C. Prosseguir para enteroscopia.

D. Agendar cápsula endoscópica.

E. Consultar um cirurgião para exploração do intestino delgado por laparoscopia à procura de tumor oculto.

Concluir questão

**Um homem de 82 anos admitido no serviço ortopédico após cirurgia nas costas queixa-se de abdome progressivamente distendido e constipação intestinal. Uma radiografia simples de abdome revela dilatação acentuada do cólon, com diâmetro cecal de 9 cm. Apesar da correção da hipopotassemia e do teste de neostigmina, não houve melhora. Ao exame físico, o abdome dele está visivelmente distendido, mas não dolorido, e não há sinais de irritação peritoneal. A próxima etapa para este paciente é:**

- A. Tentar eritromicina intravenosa.
- B. Continuar com a aspiração nasogástrica e reidratação intravenosa por mais 48 horas.
- C. Colonoscopia com tentativa de descompressão.
- D. Cirurgia imediata e exploração de obstrução mecânica.
- E. Cecostomia urgente.

Concluir questão

# 126 HEMORRAGIA DIGESTIVA

THOMAS O. KOVACS E DENNIS M. JENSEN

## HISTÓRIA

A hemorragia digestiva (GI) pode manifestar-se clinicamente como sangramento franco oriundo do tubo GI superior (esôfago, estômago e duodeno), tubo GI inferior (cólon) ou locais obscuros (geralmente no intestino delgado). Também pode ocorrer como sangramento oculto detectado por anemia ferropriva (ver Capítulo 150) ou por um resultado positivo na pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) (ver Capítulo 184).

A hemorragia digestiva é uma condição clínica comum em todo o mundo e continua sendo associada a morbidade e mortalidade significativas. A taxa de hospitalização anual decorrente de hemorragia digestiva alta (HDA) é estimada em 30 a 100 pacientes por 100.000, ou cerca de 400.000 hospitalizações/ano em decorrência de hemorragia digestiva alta não varicosa aguda nos EUA. Um relatório usando um banco de dados nacional de pacientes internados mostrou que as hospitalizações por HDA diminuíram em mais de 20% na década de 2001 a 2009. A hemorragia digestiva baixa (HDB) é menos frequente, com uma incidência de 6 a 20 por 100.000, tendo diminuído durante a última década. A incidência de HDB aumenta substancialmente com a idade (200 por 100.000 aos 80 anos), e HDB ocorre com mais frequência do que a HDA em idosos. Em geral, para pacientes hospitalizados em decorrência de hemorragia digestiva, 40% ocorrem no tubo GI superior, 25% no tubo GI inferior e 35% em um local indefinido. As taxas de mortalidade por HDA são altas, variando de 3,5 a 7% nos EUA.

## HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HDA ocorre proximalmente ao ligamento de Treitz. Pacientes com HDA geralmente apresentam hematêmese (vômito com sangue ou material semelhante a borra de café) ou melena (fezes pretas alcatroadas). Em grandes séries, cerca de 50% dos pacientes apresentam hematêmese e melena, cerca de 30% apresentam apenas hematêmese e cerca de 20% apresentam apenas melena. Ocasionalmente, no entanto, hematoquezia (passagem pelo reto de sangue vermelho ou coágulos) é a única manifestação de uma úlcera hemorrágica, e cerca de 15% de todos os pacientes que apresentam hematoquezia têm HDA.[1] Úlcera péptica é a mais causa comum de HDA aguda, responsável por cerca de 40% dos casos. Outras causas comuns são varizes esofágicas e gástricas e esofagite erosiva (Figura 126.1). O sangramento de varizes, que ocorre em caso de hipertensão portal, é discutido no Capítulo 144. Outras condições, como lacerações de Mallory-Weiss (Figura 126.2; ver Capítulo 129), angiodisplasia, estômago em melancia (ectasia vascular do antro gástrico), tumores e lesão de Dieulafoy, ocorrem com menos frequência do que a úlcera péptica (Tabela 126.1). A taxa de mortalidade por sangramento não ulceroso é comparável à taxa de mortalidade da hemorragia por úlcera em pacientes de alto risco; portanto, todas as causas de HDA contribuem para a morbidade e o custo do tratamento associado a ela.

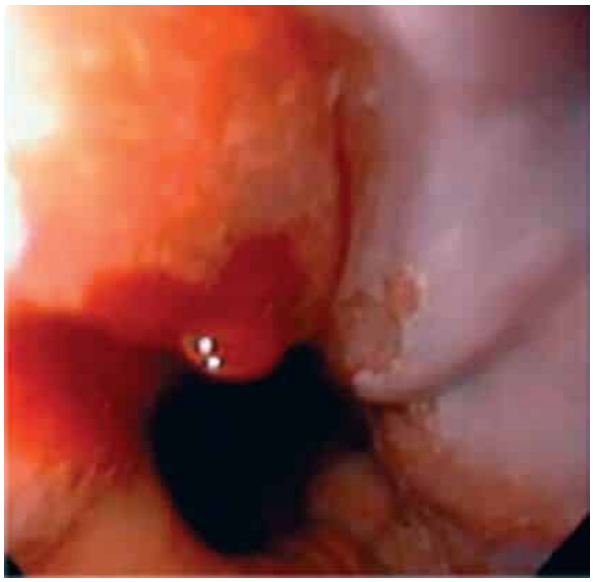

**FIGURA 126.1 Variz esofágica sangrante na junção gastresofágica.** Cortesia do Dr. Pankaj Jay Pasricha.

**FIGURA 126.2 Imagem endoscópica retroflexa de uma laceração de Mallory-Weiss na junção gastresofágica.**

## DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial inclui anamnese, sinais vitais, exame físico (incluindo toque retal) e lavagem nasogástrica na tentativa de localizar a fonte de melena ou hematoquezia no tubo GI superior. Perguntas que possam ajudar a determinar as possibilidades diagnósticas da fonte de sangramento devem ser feitas aos pacientes. Por exemplo, sangramento de úlcera péptica (ver Capítulo 130) deve ser suspeitado em pacientes em uso diário de ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). Para pacientes com doença hepática conhecida ou suspeita, o sangramento relacionado com a hipertensão portal (como varizes ou gastropatia hipertensiva porta; ver Capítulo 144) deve ser fortemente considerado. A ingestão excessiva de álcool etílico ou o vômito devem sugerir uma laceração de Mallory-Weiss (ver Capítulo 129). Um tubo de

alimentação ou um tubo nasogástrico crônico e história pregressa de doença do refluxo gastresofágico (DRGE) levantam a suspeita de esofagite erosiva grave (ver Capítulo 129).

O médico deve verificar os sinais vitais com atenção para detectar aos sinais de hipovolemia, como hipotensão, taquicardia e ortostase. A pele do paciente deve ser examinada à procura de petéquias (Figura 163.2), púrpura (Figura 410.17), aranhas vasculares e eritema palmar (Figura 137.2), e o abdome deve ser examinado para detecção de ascite (Figura 137.4), hepatomegalia ou esplenomegalia, que pode indicar hipertensão portal. Dor à palpação ou massa indicam um tumor intra-abdominal.

A colocação de rotina de um tubo nasogástrico ou orogástrico não é recomendada para pacientes com HDA.[2] Esse tubo pode, entretanto, ser potencialmente útil em pacientes selecionados para: localizar HDA em pacientes com hematoquezia, instabilidade hemodinâmica e ausência de sinais francos de HDA; ajuda a limpar o sangue gástrico para melhor visualização endoscópica; e minimizar o risco de aspiração.

Amostras de sangue periférico devem ser enviadas para exames padrão de hematologia, química, provas de função hepática e coagulação, bem como para tipagem e prova cruzada de concentrado de hemácias (ver Capítulo 167). A concentração de hemoglobina e o hematócrito não refletem de modo acurado a perda de sangue porque o equilíbrio com o líquido extravascular demora 24 a 72 horas. Uma baixa contagem de plaquetas sugere doença hepática crônica, diluição, reação medicamentosas ou um distúrbio hematológico. Na HDA, o nível de ureia geralmente aumenta mais do que o nível de creatinina em razão do aumento da absorção intestinal de ureia após a degradação das proteínas do sangue. No entanto, esse fenômeno pode ser enganoso em caso de insuficiência renal ou trânsito rápido de sangue. Uma razão normalizada internacional (RNI) elevada pode ser observada na doença hepática crônica e em pacientes que estão tomando varfarina.

**Tabela 126.1 Causas de HDA grave em um centro de grande porte.**

| DIAGNÓSTICO | % |
|---|---|
| Úlcera péptica (gástrica ou duodenal) | 38 |
| Varizes gástricas ou esofágicas | 16 |
| Esofagite erosiva | 13 |
| Tumores no tubo GI superior | 7 |
| Angiomas no tubo GI superior* | 6 |
| Laceração de Mallory-Weiss | 4 |
| Erosões gástricas ou duodenais | 4 |
| Lesão de Dieulafoy | 2 |
| Outros† | 2 |
| Nenhuma causa GI superior encontrada‡ | 8 |

*Os angiomas no tubo GI superior incluem angiectasia única ou múltipla, estômago em melancia e telangiectasia de Osler-Weber-Rendu.

†Outras lesões foram anastomoses cirúrgicas, úlceras de Cameron, fístulas aortoentéricas e hemobilia.

‡Nenhuma causa encontrada no esôfago, no estômago ou no duodeno, mas 2% tinham locais de sangramento em boca, nariz ou faringe.

## TRATAMENTO

### Manejo agudo

Os esforços de reanimação devem ser iniciados simultaneamente com a avaliação no setor de emergência e mantidos durante a hospitalização.[2b] Cateteres intravenosos de grosso calibre (calibre 14 ou 16) são recomendados, com soro fisiológico infundido tão rápido quanto necessário para manter a estabilidade hemodinâmica.[3] A estratégia transfusional restritiva (transfusões de hemácias são prescritas apenas quando os níveis de hemoglobina são < 7 g/dℓ, com meta pós-transfusão de 7 a 9 g/dℓ) é melhor do que uma estratégia liberal para reduzir a taxa de mortalidade em 45 dias e sangramento adicional em pacientes com HDA aguda.[4] Esses resultados podem ser generalizados para pacientes com hemorragia digestiva alta não exsanguinante,[A1] mas não para pacientes hipotensos decorrente de hemorragia grave ou que tenham doença cardiovascular associada, para os quais a meta de hemoglobina de 9 a 10 g/dℓ é recomendada.[4b] As orientações gerais também são para o uso de hemoderivados conforme necessário para manter a contagem de plaquetas acima de 50.000/μℓ e a razão normalizada internacional abaixo de 2. Para evitar aspiração, que pode causar morbidade e mortalidade consideráveis, a intubação endotraqueal deve ser considerada em pacientes com hematêmese ou estado mental alterado.

A endoscopia pode identificar o local do sangramento e fornecer hemostase terapêutica na maioria dos pacientes.[4c] Pacientes com evidência de sangramento ativo (hematêmese com sangue vermelho por lavagem nasogástrica ou instabilidade hemodinâmica) devem ser submetidos a endoscopia de emergência o mais rapidamente possível (dentro de 12 horas) após a reanimação médica. Um agente procinético intravenoso (eritromicina, 250 mg ou metoclopramida, 10 mg) 30 a 60 minutos antes da endoscopia pode ajudar a mover o sangue para fora do estômago e para o intestino delgado, melhorando a visualização endoscópica. Em outros pacientes, a endoscopia realizada entre 6 e 24 horas após a apresentação parece ser tão segura e efetiva quanto a endoscopia realizada em caráter de emergência.[A1b,A1c]

Além da localização da fonte de sangramento, a avaliação endoscópica pode fornecer informações prognósticas e estratificar o risco de ressangramento com base na presença ou ausência de estigmas de hemorragia recente (Tabela 126.2).[5] Além dos estigmas endoscópicos, outros fatores clínicos e laboratoriais que predizem um mau prognóstico incluem idade avançada, início de sangramento no hospital, comorbidades clínicas (especialmente hepáticas, renais e doença maligna), choque, coagulopatia, sangue fresco na lavagem nasogástrica e a necessidade de múltiplas transfusões de sangue. Os sistemas de pontuação clínica, como o escore de Rockall (Tabela 126.3), usam informações clínicas e achados endoscópicos para prever resultados clínicos.

Além da localização da fonte de sangramento, a avaliação endoscópica pode fornecer informações prognósticas e estratificar o risco de ressangramento com base na presença ou ausência de estigmas de hemorragia recente (Tabela 126.2).[5] Além dos estigmas endoscópicos, outros fatores clínicos e laboratoriais que predizem um mau prognóstico incluem idade avançada, início de sangramento no hospital, comorbidades clínicas (especialmente hepáticas, renais e doença maligna), choque, coagulopatia, sangue fresco na lavagem nasogástrica e a necessidade de múltiplas transfusões de sangue. Os sistemas de pontuação clínica, como o escore de Rockall (Tabela 126.3), usam informações clínicas e achados endoscópicos para prever resultados clínicos.

## Terapia endoscópica de hemorragia não varicosa

O objetivo da terapia endoscópica é interromper o sangramento agudo e reduzir o risco de sangramento recorrente. A maioria das terapias endoscópicas foi projetada para hemorragia de úlcera péptica, mas podem ser usadas para outras causas de sangramento gastrintestinal superior não varicoso, em que as artérias subjacentes são a fonte do sangramento. Os tratamentos disponíveis incluem injeção (epinefrina ou esclerosantes), coagulação térmica (com sonda multipolar/bipolar ou de aquecimento) e compressão mecânica (clipes hemostáticos). A

terapia de injeção é eficaz, segura e barata, mas às vezes é inadequada para hemostasia definitiva quando usada isoladamente. Quando a injeção de epinefrina é combinada com coagulação térmica ou clipes hemostáticos, a hemostasia é alcançada em mais de 95% dos pacientes com sangramento ativo e as taxas de ressangramento são diminuídas em mais de 50%.[A2] Um dispositivo com um clipe maior sobre o endoscópio pode ser útil para o retratamento de pacientes com ressangramento após a hemostasia inicial.[6]

A terapia endoscópica é reservada para lesões com estigmas de alto risco para ressangramento (p. ex., sangramento arterial ativo, vaso visível sem sangramento ou coágulo aderente) ou estigmas de risco moderado, como exsudação, sangramento sem coágulo associado ou vaso visível sem sangramento.[7] Não é justificado para estigmas de baixo risco (úlcera de base limpa ou mancha plana pigmentada), que apresentam o menor risco de ressangramento (Figura 126.3). Algumas causas de sangramento GI superior, como erosões gástricas ou duodenais e neoplasias, geralmente não são passíveis de tratamento endoscópico e requerem tratamento clínico ou cirúrgico apropriado.

O sangramento recorrente após o tratamento endoscópico aumenta diretamente a mortalidade, eleva a necessidade de transfusão e prolonga a hospitalização. Preditores independentes de hemorragia recorrente após terapia endoscópica bem-sucedida incluem: instabilidade hemodinâmica, doença comórbida, localização duodenal posterior e úlcera grande.[8] Pacientes com essas características de úlcera de alto risco podem se beneficiar de rastreamento e tratamento pós-hemostasia mais agressivos.

O uso de uma sonda endoscópica Doppler para detectar o fluxo sanguíneo sob os estigmas de uma hemorragia digestiva alta não varicosa recente fornece maneira mais objetiva de estratificar o risco de pacientes com hemorragia de úlcera, bem como um método seguro e eficaz para melhorar os resultados. A persistência de um sinal Doppler positivo após o tratamento endoscópico se correlaciona com ressangramento, e a hemostasia endoscópica guiada por sonda Doppler reduz significativamente as taxas de ressangramento em 30 dias em comparação com a hemostasia guiada visualmente padrão.[A3] Pacientes que apresentam fluxo sanguíneo arterial residual após hemostasia endoscópica apresentam taxas de ressangramento significativamente maiores do que os pacientes nos quais o fluxo sanguíneo arterial é obliterado com sucesso.

## Terapia clínica

A causa mais comum de sangramento GI superior é a úlcera péptica, e a causa mais comum de úlcera péptica em países desenvolvidos é o uso de AINE. O ácido acetilsalicílico e outros AINE devem ser descontinuados em pacientes com úlceras pépticas sangrantes, a menos que haja uma contraindicação para fazê-lo (p. ex., profilaxia secundária para acidente vascular encefálico). Os pacientes com infecção documentada por *Helicobacter pylori* devem ser tratados com uma combinação de antibióticos e um inibidor da bomba de prótons (ver Capítulo 130). Após a documentação da erradicação do *H. pylori*, o tratamento antissecretor de manutenção não é necessário, a menos que o paciente também necessite de AINE ou terapia anticoagulante.

Os inibidores da bomba de prótons (ver Tabela 129.1) são a base da terapia clínica para hemostasia e cura de lesões pépticas. A supressão de ácido pode promover a agregação plaquetária e a formação de coágulos, bem como reduzir o risco de ressangramento. Inibidores da bomba de prótons IV em altas doses (*bolus* seguido de infusão contínua [p. ex., pantoprazol, 80 mg, seguido de 8 mg/h por 72 horas]) após hemostasia endoscópica bem-sucedida reduzem as taxas de ressangramento e mortalidade em pacientes com estigmas de alto risco de hemorragia recente. Para pacientes com estigmas de alto risco, este mesmo esquema ou terapia com inibidor de bomba de prótons de alta dose intermitente pode ser igualmente eficaz.[A4] Pacientes com baixo risco ou sem estigmas podem ser tratados com um inibidor de

bomba de prótons oral (p. ex., esomeprazol ou pantoprazol, 40 mg, 2 vezes/dia) e considerado para alta precoce. A terapia com inibidor da bomba de prótons pré-endoscópica não altera os desfechos clínicos, mas pode diminuir a gravidade dos estigmas de hemorragia recente e diminuir a necessidade de intervenção endoscópica. Portanto, em pacientes com suspeita de sangramento de úlcera, os inibidores da bomba de prótons administrados em *bolus* intravenoso podem ser considerados durante a espera pela endoscopia, mas esta terapia não pode substituir a endoscopia e não deve atrasá-la.

A abordagem de manejo ideal para pacientes que desenvolvem sangramento GI relacionado com úlcera péptica enquanto recebem terapia antiplaquetária ou anticoagulante é controversa, mas a reversão rápida dos tratamentos antitrombóticos é geralmente importante (ver Capítulo 76).[8b] Em pacientes que apresentam sangramento de úlcera péptica enquanto recebem tratamento com baixa dose de ácido acetilsalicílico seguido de hemostasia endoscópica bem-sucedida e terapia intravenosa com alta dose de inibidor de bomba de prótons, a incidência de sangramento de úlcera recorrente em 30 dias é duas vezes maior (10% *versus* 5%) em pacientes que continuam com baixa dose de ácido acetilsalicílico em comparação com aqueles que não continuam. No entanto, os pacientes que continuam com ácido acetilsalicílico em baixas doses têm uma taxa de mortalidade significativamente menor em comparação com o grupo de placebo, em razão das taxas mais baixas de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares. As recomendações atuais sugerem que os pacientes com hemorragia digestiva alta que precisam de profilaxia cardiovascular secundária devem retomar o tratamento com ácido acetilsalicílico em baixas doses, assim, que os riscos cardiovasculares superarem os riscos gastrintestinais, geralmente em 7 dias, enquanto continuam com os inibidores da bomba de prótons (p. ex., esomeprazol ou pantoprazol, 40 mg/dia). Essa conduta aumenta o risco de sangramento recorrente em aproximadamente 65%, mas também diminui o risco de tromboembolismo em aproximadamente 65%, e todas as causas de morte em aproximadamente 50%.[8c] Entre os anticoagulantes orais de ação direta, apixabana (Capítulo 76) está associada com o menor risco de hemorragia digestiva importante.[8d]

Pacientes com úlceras pépticas idiopáticas (não *H. pylori*, não AINE) devem receber terapia supressora de ácido gástrico por períodos prolongados. Para esse propósito, dados limitados sugerem que os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas do receptor de histamina 2 têm efetividade aproximadamente igual, embora os IBPs sejam um pouco melhores.[A4b]

## Sangramento varicoso

O tratamento do sangramento varicoso é discutido no Capítulo 144.

**Tabela 126.2** **Estigmas endoscópicos de hemorragia de úlcera recente.**

| ASPECTO ENDOSCÓPICO | FREQUÊNCIA (%) | RISCO DE RESSANGRAMENTO (%) | RISCO DE RESSANGRAMENTO APÓS HEMOSTASE ENDOSCÓPICA (%)* |
|---|---|---|---|
| Sangramento arterial ativo | 12 | 80 a 90 | 15 a 30 |
| Vaso visível sem sangramento | 22 | 40 a 50 | 15 a 30 |
| Coágulo aderente | 10 | 30 a 35 | 0 a 5 |
| Exsudação sem outros | 14 | 10 a 20 | 0 a 5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| estigmas | | | |
| Local plano | 10 | 5 a 10 | –† |
| Base da úlcera limpa | 32 | 3 | –† |

*A redução do risco de sangramento ocorre com a administração de um inibidor da bomba de prótons, após hemostasia endoscópica bem-sucedida.

†A hemostasia endoscópica não é recomendada para esses estigmas.

De Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

**Tabela 126.3** **Sistema de pontuação de Rockall completo para sangramento gastrintestinal superior.**

| VARIÁVEL | 0 PONTO | 1 PONTO | 2 PONTOS | 3 PONTOS |
|---|---|---|---|---|
| Idade (anos) | < 60 | 60 a 79 | > 80 | – |
| Choque | | | | |
| Frequência de pulso (batimentos/min) | < 100 | > 100 | – | – |
| Pressão arterial sistólica (PAS) | > 100 | > 100 | < 100 | – |
| Comorbidade | Nenhuma | – | Cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, outras doenças importantes | Insuficiência renal, insuficiência hepática, câncer metastático |
| Estigmas endoscópicos de hemorragia recente | Sem estigmas ou manchas escuras na base da úlcera | – | Sangue no tubo GI superior, coágulo aderente, vaso visível, sangramento ativo | – |
| Diagnóstico | Laceração de Mallory-Weiss ou nenhuma lesão observada | Todos os outros diagnósticos | Lesões malignas | – |
| **ESCORE PRÉ-ENDOSCOPIA** | **TAXA DE MORTALIDADE (%)** | **ESCORE PÓS-ENDOSCOPIA** | **TAXA DE RESSANGRAMENTO (%)** | **TAXA DE MORTALIDADE (%)** |
| 0 | 0,2 | 0 | 4,9 | 0 |
| 1 | 2,4 | 1 | 3,4 | 0 |
| 2 | 5,6 | 2 | 5,3 | 0,2 |
| 3 | 11 | 3 | 11,2 | 2,9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4 | 24,6 | 4 | 14,1 | 5,3 |
| 5 | 39,6 | 5 | 24,1 | 10,8 |
| 6 | 48,9 | 6 | 32,9 | 17,3 |
| 7 | 50 | 7 | 43,8 | 27 |
| – | – | 8+ | 41,8 | 41,1 |

De Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrintestinal haemorrhage. *Gut.* 1996; 38:316-321.

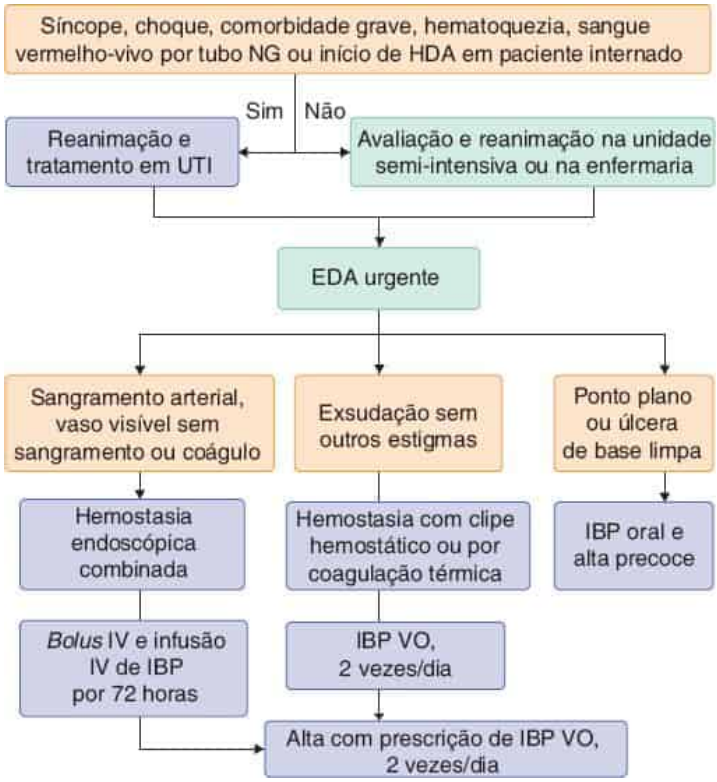


**FIGURA 126.3 Algoritmo de manejo para hemorragia digestiva superior não varicosa.** IV = intravenoso; IBP = inibidor da bomba de prótons; EDA = endoscopia digestiva alta; HDA = hemorragia digestiva alta; NG = nasogástrico.

## HEMORRAGIA DIGESTIVA BAIXA

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A HDB geralmente se refere ao sangramento do cólon e do anorreto. HDB grave ocorre com uma incidência anual de 20 por 100.000 habitantes, com muito menos frequência do que a HDA. Os pacientes geralmente são mais velhos e apresentam hematoquezia indolor, geralmente sem ortostase. Se houver ortostase, deve-se considerar HDA rápida, que ocorre em 15 a 20% dos casos de hematoquezia grave. A causa mais comum de hemorragia colorretal grave é a diverticulose (ver Capítulo 133). Outras causas frequentes incluem hemorroidas internas (ver Capítulo 136), colite isquêmica (ver Capítulo 134), úlcera retal (ver Capítulo 136) e sangramento tardio de úlceras pós-polipectomia em média de 8 dias (variação de 5 horas a 17 dias) após o procedimento (Tabela 126.4). Na maioria dos pacientes, o sangramento para e não reaparece. A taxa de mortalidade geral por HDB é de 2 a 4%.

## DIAGNÓSTICO

Nos casos de hematoquezia devem ser feitos anamnese cuidadosa, exame físico e avaliação laboratorial, análogos à avaliação para HDA.[9] A anamnese ajuda no diagnóstico diferencial. História pregressa de diverticulose (ver Figuras 133.5 e 133.6) pode levantar a suspeita de um sangramento diverticular (ver Capítulo 133). Cólicas abdominais seguidas de diarreia com sangue sugerem colite isquêmica (ver Figura 134.2). Polipectomia recente aumenta a probabilidade de sangramento pós-operatório.

Após a reanimação clínica, a maioria dos pacientes precisará ser submetida à colonoscopia, embora uma retossigmoidoscopia flexível ou anoscopia seja uma alternativa muito provável quando o sangramento se origina no anorreto ou no cólon distal (Figura 126.4). A colonoscopia é fundamental para identificar uma fonte luminal de sangramento, bem como para hemostasia potencial de lesões tratáveis.[10] A colonoscopia urgente em até 12 horas após a admissão melhora o rendimento diagnóstico,[11] mas não foi comprovado que reduza a taxa de ressangramento. Para limpar o cólon adequadamente e visualizar a mucosa colônica, lavagem intestinal com 6 ℓ ou mais de uma solução de polietilenoglicol deve ser realizada antes do procedimento. O tratamento colonoscópico (Figura 126.4) de fontes focais de sangramento com estigmas de hemorragia usa os mesmos métodos (epinefrina e termocoagulação ou clipes hemostáticos) que para HDA.[12] Além disso, a coagulação de angiectasias e locais de biopsia com sangramento é viável durante a colonoscopia.

| Tabela 126.4 | Fontes colônicas mais comuns de hematoquezia grave em uma série de 486 casos (expressos como porcentagem de fontes colônicas).* |
|---|---|
| Diverticulose | 32% |
| Hemorroidas internas | 13% |
| Colite isquêmica | 12% |
| Úlceras retais | 8% |
| Angiodisplasia colônica, angiectasia, angiomas ou telangiectasias por radiação | 7% |
| Colite ulcerativa, doença de Crohn, outra colite | 6% |
| Úlcera pós-polipectomia | 5% |
| Outras fontes no tubo gastrintestinal inferior | 6% |

*Causas menos comuns incluem úlceras ou suturas anastomóticas cirúrgicas, colopatia por agente anti-inflamatório não esteroide, metástases, colopatia hipertensiva portal, linfoma e endometriose.

Adaptada de Jensen DM. Management of patients with severe hematochezia–with all current evidence available. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2403-2406.

Se a colonoscopia não revelar a origem do sangramento, uma avaliação endoscópica alta deve ser realizada. Se ambas forem negativas, a cápsula endoscópica (ver Capítulo 125), se disponível, seria a maneira preferida de procurar uma fonte de sangramento no intestino delgado.[13] Alternativamente, se o sangramento persistir ou for muito rápido para que uma colonoscopia seja realizada, uma cintilografia com hemácias marcadas ou angiografia pode ser realizada para localizar o sangramento. A cintilografia com hemácias marcadas pode ajudar a localizar o sangramento se ele ocorrer a uma taxa de pelo menos 0,1 mℓ/min. A angiografia tem a vantagem de tratar a origem do sangramento com embolização do vaso sangrante. No entanto, exige sangramento mais rápida (pelo menos 0,5 mℓ/min). Nem as cintilografias com hemácias marcadas nem a angiografia conseguem identificar estigmas sem sangramento e geralmente não fornecem um diagnóstico etiológico.

## TRATAMENTO

O manejo cirúrgico raramente é necessário para a hemostasia de HDB porque a maior parte do sangramento é autolimitada ou facilmente tratada com terapia clínica ou endoscópica.[13b] As principais indicações para cirurgia são lesões malignas (ver Capítulos 136 e 184), lesões com sangramento difuso que não respondem à terapia clínica (como isquemia; ver Capítulo 134) e hemorragia diverticular recorrente (ver Capítulo 133). Se a fonte de sangramento puder ser localizada antes da cirurgia em uma área específica do cólon, uma ressecção segmentar pode ser realizada em vez de colectomia subtotal. Em pacientes que apresentam HDB durante o uso de AAS, a continuação do AAS está associada a maior risco de HDB recorrente, mas menor risco de eventos cardiovasculares graves e morte.[14] Pacientes que apresentam hemorragia digestiva enquanto tomam medicamentos antitrombóticos para condições ateroscleróticas (p. ex., doença da artéria coronária, doença vascular periférica ou doença cerebrovascular) têm um aumento de 20 vezes na probabilidade de um novo câncer gastrintestinal[14b] e precisam da mesma avaliação agressiva de pacientes que sangram sem usar tal medicamento.

# HEMORRAGIA DIGESTIVA OCULTA E DE ORIGEM OBSCURA

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A hemorragia digestiva de origem obscura é persistente ou recorrente, apesar da avaliação GI inicial negativa – como endoscopia digestiva alta, enteroscopia por via peroral (que chega mais adiante no intestino delgado) e colonoscopia, bem como avaliação radiológica do intestino delgado, como acompanhamento do intestino delgado ou enterografia por TC ou RM.[15] A hemorragia digestiva de origem obscura pode ser classificada como franca (melena, fezes de coloração marrom ou hematoquezia) ou sangramento oculto (resultado positivo da pesquisa de sangue oculto nas fezes, geralmente em caso de anemia ferropriva).

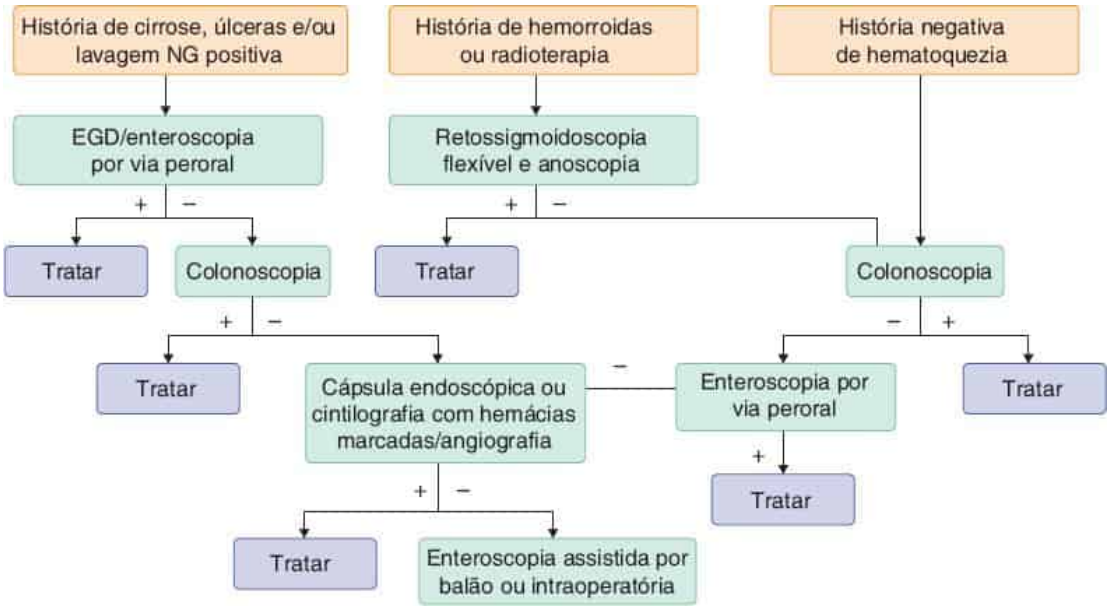


**FIGURA 126.4 Algoritmo de manejo para hematoquezia grave.** EGD = esofagogastroduodenoscopia; NG = nasogástrico.

Na maioria das grandes séries de pacientes hospitalizados, 5% dos casos evidentes de hemorragia digestiva são considerados obscuros e 75% desses pacientes apresentam sangramento do intestino delgado

que está fora do alcance de um endoscópio superior ou colonoscópio. Angiectasias (ver Figura 125.4) são a fonte mais comum de sangramento do intestino delgado, seguidas por úlceras e tumores (Tabela 126.5). Outras causas de sangramento GI obscuro incluem lesões que estão ao alcance de endoscópios padrão, mas que não foram reconhecidas como o local do sangramento (p. ex., uma grande hérnia hiatal com lesões conhecidas como úlceras de Cameron na endoscopia ou hemorroidas internas na colonoscopia) e lesões com sangramento intermitente como uma lesão de Dieulafoy (Figura 126.5),[16] que é um vaso submucoso aberrante sem úlcera.

A deficiência de ferro (ver Capítulo 150) tem prevalência de 2 a 5% entre homens adultos e mulheres na pós-menopausa. Pode ocorrer por perda de sangue evidente ou oculta (p. ex., lesões do tubo GI, menorragia), má absorção de ferro (doença celíaca, gastrite atrófica) e destruição de hemácias (hemólise). Deve-se suspeitar em pacientes com baixo volume corpuscular médio, baixo nível de ferritina ou baixa saturação de transferrina.

## DIAGNÓSTICO

As abordagens para hemorragia digestiva franca e oculta de origem obscura são semelhantes (Figura 126.6). No caso de sangramento franco recorrente, a endoscopia alta, a enteroscopia por via peroral e a colonoscopia devem ser repetidas, com o tipo de sangramento determinando qual procedimento endoscópico deve ser realizado primeiro. A colonoscopia com anoscopia deve ser realizada primeiro se houver hematoquezia. Se houver melena, uma enteroscopia por via peroral de intestino delgado deve ser realizada. Se o primeiro procedimento não detectar dados dignos de nota, a avaliação deve ser realizada na extremidade oposta. Se o resultado do segundo exame for negativo, a cápsula endoscópica deve ser realizada (ver Capítulo 125).[17] Se sangramento do intestino delgado for observado na cápsula endoscópica, outras tentativas de diagnosticar e tratar o sangramento devem ser realizadas com enteroscopia profunda (usando um *overtube* com balão para deslizar muito mais ao longo do intestino delgado) ou enteroscopia intraoperatória. Todos esses enteroscópios longos facilitam o diagnóstico e a hemostasia. Se a cápsula endoscópica for negativa e o sangramento rápido voltar a ocorrer, uma cintilografia com hemácias marcadas ou angiografia pode ser usada para localizar o sangramento e auxiliar na enteroscopia intraoperatória subsequente.

**Tabela 126.5** **Pequenas lesões intestinais encontradas em 488 pacientes durante enteroscopia de duplo balão para detecção de hemorragia digestiva obscura.**

| LESÃO | FREQUÊNCIA (VARIAÇÃO) |
|---|---|
| Nenhuma | 40% (0 a 57) |
| Angiectasias | 31% (6 a 55) |
| Ulcerações | 13% (2 a 35) |
| Neoplasia maligna | 8% (3 a 26) |
| Outros | 6% (2 a 22) |

De Rajir GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrintestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2007;133:1697-1717.

No caso de hemorragia digestiva oculta, a colonoscopia deve ser realizada primeiro porque a pesquisa de sangue oculto nas fezes foi projetada para rastrear o câncer colorretal (ver Capítulo 184). Endoscopia alta e enteroscopia por via peroral devem ser realizadas a seguir se a colonoscopia não encontrar alterações. Depois disso, o algoritmo é o mesmo para sangramento evidente; no entanto, se a cápsula endoscópica for negativa, os esforços devem ser concentrados em fornecer cuidados de suporte em vez de avaliação adicional.

## Anemia ferropriva

A avaliação GI da anemia ferropriva (ver Capítulo 150) é indicada para homens adultos, independentemente da idade, e para mulheres após a menopausa. A investigação GI de mulheres que ainda não atingiram a menopausa seria justificada após a exclusão de causas evidentes ou potenciais de deficiência de ferro e perda de sangue, como menorragia crônica. A colonoscopia deve ser realizada primeiro, seguida por endoscopia alta e enteroscopia por via peroral se a colonoscopia for negativa.[17b] As amostras de biopsia duodenal devem ser coletadas para procurar evidências de doença celíaca (ver Capítulo 131). Caso não haja outras fontes potenciais de anemia ferropriva, a infecção por *H. pylori* deve ser tratada, porque diminui a absorção de ferro e pode produzir microerosões que sangram.[18] Se todos esses três procedimentos endoscópicos não forem reveladores, a cápsula endoscópica deve ser utilizada.[19] Se for negativa, a investigação das causas não GI da deficiência de ferro (ver Capítulo 150) pode ser realizada.

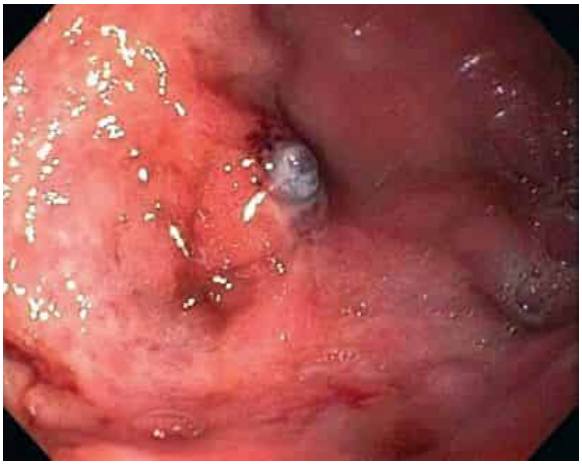

**FIGURA 126.5 Lesão de Dieulafoy.**

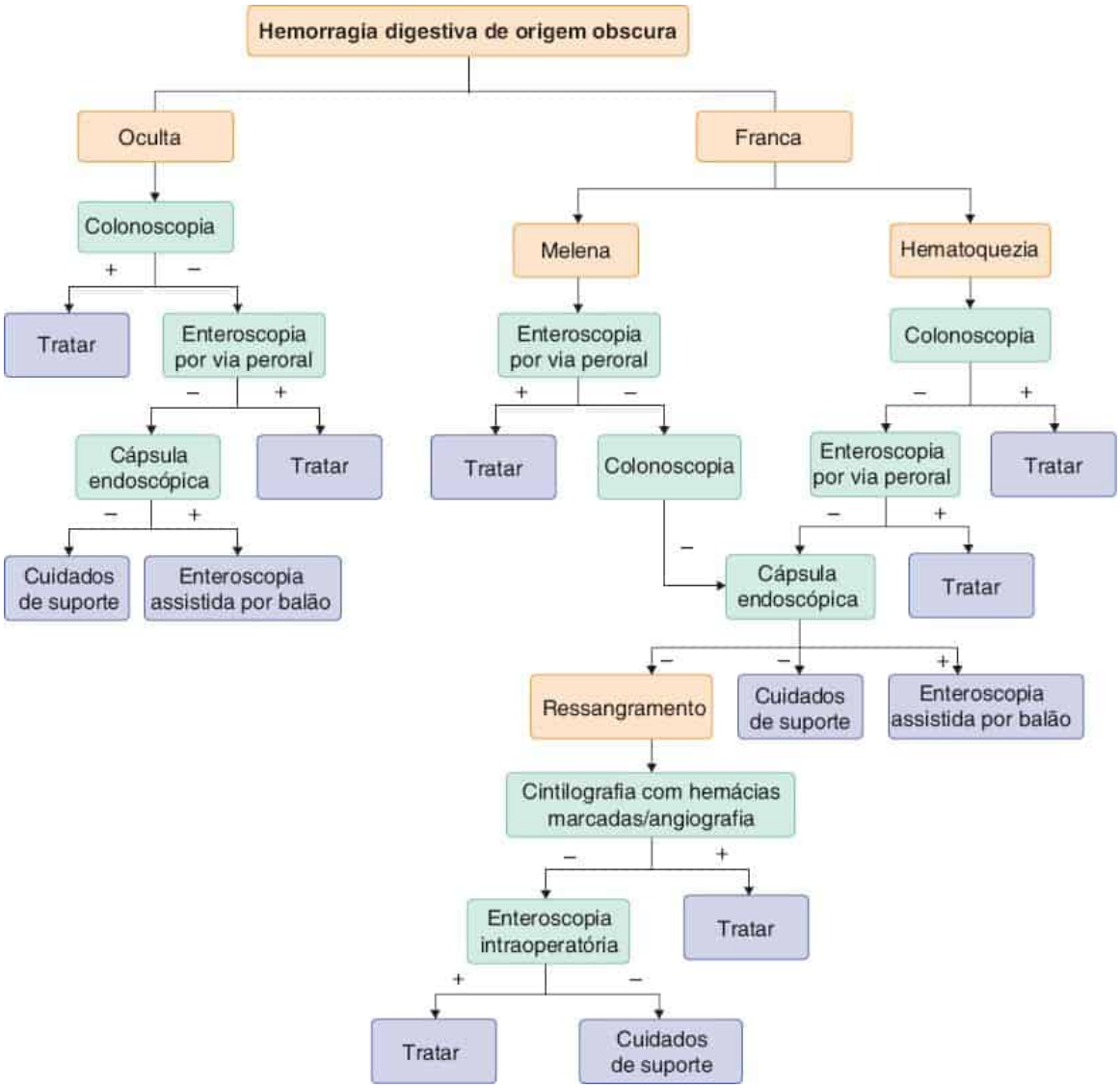


**FIGURA 126.6** **Algoritmo de manejo de hemorragia digestiva de origem obscura.**

## Recomendações de grau A


A1. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet*. 2015;386:137-144.

A1b. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2020;;382:1299-1308. Merola E, Michielan A, de Pretis G. Optimal timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021;. [Epub ahead of print.]

A2. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005584.

A3. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe nonvariceal upper gastrointestinal

hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310-1318.

A4. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1755-1762.

A4b. Wong GLH, Lau LHS, Ching JYL, et al. Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomised trial. *Gut.* 2020;;69:652-657.

A4c. Niikura R, Nagata N, Yamada A, et al. Efficacy and safety of early vs elective colonoscopy for acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2020;;158:168-175.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, et al. Evaluation and management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon*. 2018;64:333-343.
2. Karakonstantis S, Tzagkarakis E, Kalemaki D, et al. Nasogastric aspiration/lavage in patients with gastrointestinal bleeding: a review of the evidence. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:63-72.

2b. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019; 364:1-13.

3. D'Hondt A, Haentjens L, Brassart N, et al. Uncontrolled bleeding of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:549-555.
4. Oakland K, Jairath V, Murphy MF. Advances in transfusion medicine: gastrointestinal bleeding. *Transfus Med*. 2018;28:132-139.

4b. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019;171:805-822.

4c. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA clinical practice update on endoscopic therapies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: expert review. *Gastroenterology.* 2020;159: 1120-1128.

5. Laine L. Clinical practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2016;374:2367-2376.
6. Chan SM, Lau JY. Can we now recommend OTSC as first-line therapy in case of non-variceal upper gastrointestinal bleeding? *Endosc Int Open*. 2017;5:e883-e885.
7. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:a1-a46.
8. Camus M, Jensen DM, Kovacs TO, et al. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1080-1089.

8b. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019;133:425-435.

8c. Tapaskar N, Pang A, Werner DA, et al. Resuming anticoagulation following hospitalization for gastrointestinal bleeding is associated with reduced thromboembolic events and improved mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2021;66:554-566.

8d. Radadiya D, Devani K, Brahmbhatt B, et al. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: does type and dose matter? – a systematic review and network meta-

analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021. [Epub ahead of print.]
9. Frost J, Sheldon F, Kurup A, et al. An approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8:174-182.
10. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2017;376:1054-1063.
11. Aoki T, Hirata Y, Yamada A, et al. Initial management for acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2019;25:69-84.
12. Sengupta N, Cifu AS. Management of patients with acute lower gastrointestinal tract bleeding. *JAMA*. 2018;320:86-87.
13. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152:497-514.
13b. Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019;68: 776-789.
14. Kyaw MH, Chan FKL. Managing antithrombotic agents in the setting of acute gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:351-361.
14b. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Bleeding and new cancer diagnosis in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140:1451-1459.
15. Chang MA, Savides TJ. Endoscopic management of nonvariceal, nonulcer upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:291-306.
16. Yilmaz TU, Kozan R. Duodenal and jejunal Dieulafoy's lesions: optimal management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:275-283.
17. Tziatzios G, Gkolfakis P, Dimitriadis GD, et al. Long-term effects of video capsule endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Ann Transl Med.* 2017;5:1-12.
17b. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology.* 2020;159:1085-1094.
18. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-1843.
19. Yung DE, Rondonotti E, Giannakou A, et al. Capsule endoscopy in young patients with iron deficiency anaemia and negative bidirectional gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:974-981.

**Um homem de 50 anos sem quaisquer problemas clínicos anteriores começou a tomar ibuprofeno 800 mg, 3 vezes/dia para lombalgia após acidente de trabalho. Posteriormente, ele desenvolveu náuseas seguidas de hematêmese e melena. Ele agora procura o setor de emergência para avaliação adicional. Com base nesta apresentação e em estudos epidemiológicos, qual é a causa mais provável da suspeita de hemorragia digestiva alta (HDA)?**

- A. Úlcera péptica.
- B. Laceração de Mallory-Weiss.

- C. Esofagite.
- D. Varizes esofágicas.
- E. Lesão de Dieulafoy.

Concluir questão

**Um homem de 70 anos que teve uma prótese valvar aórtica mecânica implantada para estenose aórtica procura o setor de emergência com hematoquezia indolor. Ele está recebendo varfarina e ingere diariamente 81 mg de ácido acetilsalicílico (AAS). Ele recebe reposição volêmica com 6 unidades de concentrado de hemácias e é estabilizado. Uma colonoscopia de urgência demonstra ausência de sangue fresco no íleo terminal ou cólon. Existem alguns divertículos dispersos. O que você faria depois?**

- A. Endoscopia digestiva alta (EDA).
- B. Cintilografia com hemácias marcadas.
- C. Nada.
- D. Angiografia.
- E. Cirurgia.

Concluir questão

**Uma senhora de 80 anos apresenta melena, hematêmese e síncope. O exame físico revela hipotensão e taquicardia. Qual é a primeira etapa do tratamento?**

- A. Endoscopia de emergência.
- B. Lavagem nasogástrica.
- C. Inibidor da bomba de prótons IV.
- D. Cintilografia com hemácias marcadas.
- E. Acesso intravenoso e reposição volêmica intravascular.

Concluir questão

**Um homem de 70 anos com história pregressa de doença da artéria coronária (DAC) é admitido no hospital devido a melena e tontura. Ele faz uso diário de 81 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) para profilaxia secundária de doença cardiovascular sem supressão de ácido concomitante. A endoscopia revela uma úlcera antral com um vaso visível sem sangramento que é tratada com hemostasia endoscópica. A biopsia não apresenta evidências de *H. pylori*. Ele é submetido inicialmente a tratamento com um inibidor da bomba de prótons (IBP). Qual seria o melhor curso de ação?**

- A. Continuar com o IBP diariamente e não reiniciar o ácido acetilsalicílico.
- B. Continuar com o IBP diariamente e reiniciar o ácido acetilsalicílico em 4 a 6 semanas.
- C. Continuar IBP diariamente e reiniciar ácido acetilsalicílico após 1 semana.
- D. Interromper o IBP em 4 a 6 semanas e reiniciar o ácido acetilsalicílico por ocasião da alta hospitalar.
- E. Suspender o IBP e reiniciar o ácido acetilsalicílico em 4 a 6 semanas.

Concluir questão

**Mulher de 70 anos chega ao setor de emergência com tontura e cinco episódios de eliminação de sangue vermelho-vivo pelo reto nas últimas 24 horas. A lavagem do tubo nasogástrico produz líquido bilioso sem sangue. Qual é a causa mais comum de hematoquezia grave?**

- A. Diverticulose.
- B. Angiodisplasia colônica.
- C. Hemorroidas internas.
- D. Colite ulcerativa.
- E. Colite isquêmica.

Concluir questão

127

# DISTÚRBIOS DE MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

MICHAEL CAMILLERI

## DEFINIÇÃO

Os distúrbios da motilidade resultam do controle deficiente do aparelho neuromuscular do tubo gastrintestinal (GI). Os sinais/sintomas associados incluem náuseas, vômitos, distensão abdominal, desconforto abdominal e constipação intestinal ou diarreia que são recorrentes ou crônicos na ausência de obstrução intestinal.

## BIOPATOLOGIA

### Fisiologia normal

#### *Controle neuroentérico*

A função motora do tubo GI depende da contração das células musculares lisas e de sua integração e modulação pelos nervos entéricos e extrínsecos, bem como pelas células intersticiais de Cajal. O controle neural extrínseco da função motora GI compreende o fluxo parassimpático craniano e sacral (excitatório para o músculo não esfincteriano) e o suprimento simpático toracolombar (excitatório para os esfíncteres, inibitório para o músculo não esfincteriano). O efluxo craniano é predominantemente via nervo vago, que inerva o tubo GI desde o estômago até o cólon direito. A inervação parassimpática do cólon é promovida pelas fibras vagais que percorrem os ramos ileocolônicos da artéria mesentérica superior e o suprimento parassimpático de S2 a S4 para o cólon distal. As fibras simpáticas para o estômago e intestino delgado surgem dos níveis de T5 a T10 da coluna

intermediolateral da medula espinal. A inervação simpática do cólon surge dos níveis de T11 a L3 da medula espinal. Os gânglios pré-vertebrais desempenham um papel importante na integração dos impulsos aferentes entre o intestino e o sistema nervoso central e no controle reflexo das vísceras abdominais.

O sistema nervoso entérico é independente e consiste em aproximadamente 100 milhões de neurônios organizados em plexos ganglionares. O plexo mioentérico maior ou plexo de Auerbach está situado entre as camadas musculares longitudinais e circulares da muscular externa; esse plexo contém neurônios responsáveis pela motilidade GI. A submucosa ou plexo de Meissner controla a absorção, a secreção e o fluxo sanguíneo da mucosa. O sistema nervoso entérico também é importante na função aferente visceral.

As células intersticiais de Cajal são células marca-passo espontaneamente ativas que coordenam a contração muscular e a distorção de sentido. Eles formam um sistema de marca-passo não neural predominantemente na interface das camadas musculares circulares e longitudinais do intestino, bem como nas próprias camadas musculares, e funcionam como intermediários entre o sistema nervoso entérico neurogênico e o sistema de controle miogênico. A atividade de controle elétrico espalha pelos interneurônios nos segmentos contíguos do intestino por meio da ativação neuroquímica por transmissores que podem ser excitatórios (p. ex., acetilcolina, substância P) ou inibitórios (p. ex., óxido nítrico, somatostatina).

## *Motilidade gástrica e do intestino delgado*

As funções motoras do estômago e do intestino delgado são caracterizadas por padrões distintos de atividade motora nos períodos de jejum e pós-prandial (e-Figura 127.1). O jejum ou período interdigestivo é caracterizado por um fenômeno motor cíclico, o complexo motor interdigestivo migratório. Em indivíduos saudáveis, um ciclo desse complexo é concluído a cada 60 a 90 minutos. O complexo tem três fases: um período de quiescência (fase I), um período de atividade de pressão intermitente (fase II) e uma frente de atividade (fase III) durante a qual o estômago e o intestino delgado contraem em frequências mais altas (3 por minuto no

estômago, 12 por minuto no duodeno, 8 por minuto no íleo). Outro padrão motor típico no intestino delgado distal é o complexo migratório gigante, ou contração de força, que esvazia os resíduos do íleo para o cólon nas transferências em bolo.

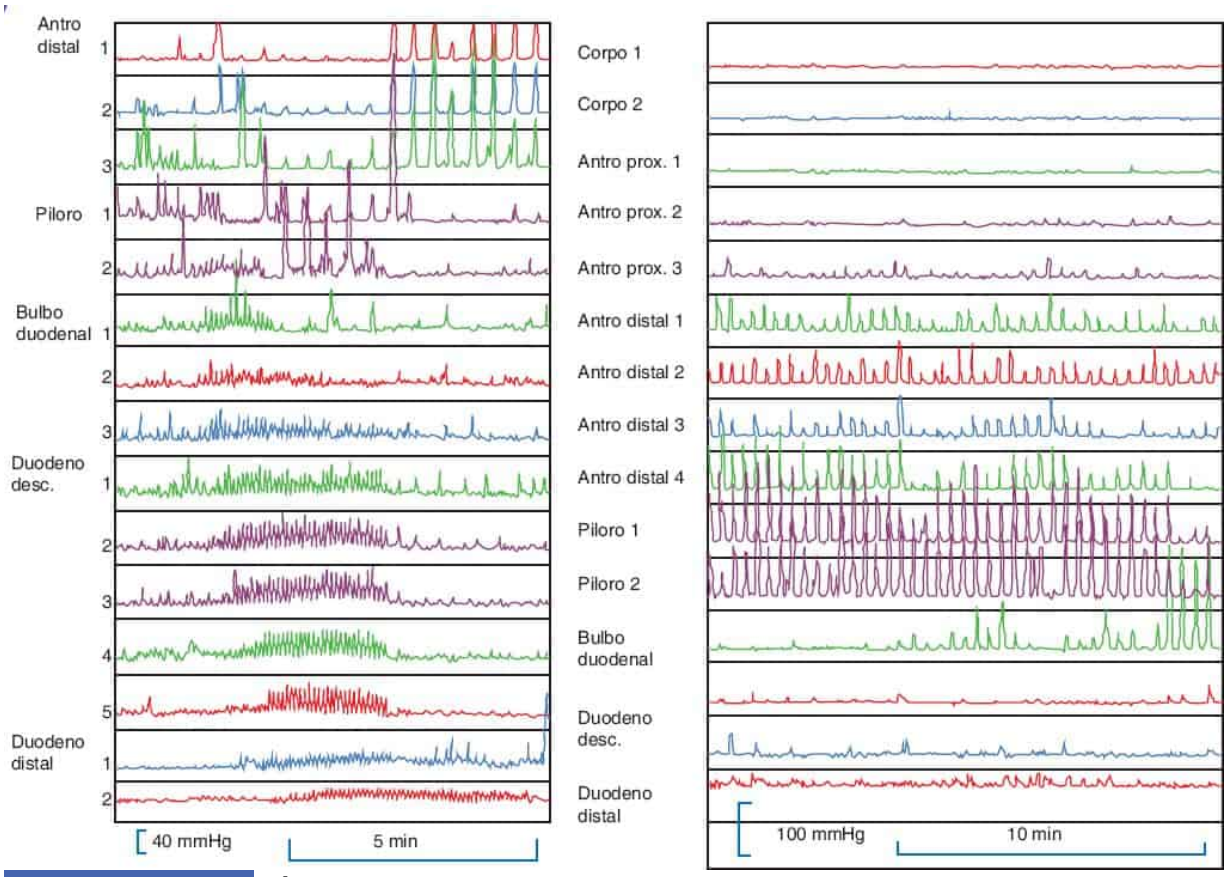


**E-FIGURA 127.1** ***À esquerda*:** complexo motor migratório (CMM) no padrão motor gástrico e do intestino delgado do estado interdigestivo. A motilidade interdigestiva começa após a digestão e absorção dos nutrientes estarem completas, 2 a 3 horas após uma refeição. Sensores no estômago mostram que o CMM começa como contrações de grande amplitude a 3 por minuto no estômago distal. A atividade no estômago migra para o intestino delgado e para o íleo. (De Camilleri M. Physiological fundamentals of neurogastroenterology: motility, absorption, sensation. In: *Neurogastroenterology and Gastrointestinal Motility in Clinical Practice.* Valdovinos Diaz MA, Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Eds. Mexico City, Mexico: Permanyer Publishers, 2017, no prelo.) ***À direita:*** manometria gastroduodenal em indivíduo saudável mostrando traçados manométricos no período pós-prandial do corpo gástrico ao duodeno. (De Nelson AD, Camilleri M, Acosta A, et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1705-1713.)

Em resposta à ingestão de alimentos, o estômago proximal acomoda os alimentos por meio de uma redução vagalmente mediada do tônus, facilitando, assim, a ingestão de alimentos sem aumento da pressão. Os líquidos são esvaziados do estômago de maneira exponencial, e a taxa de esvaziamento varia com o teor calórico e a viscosidade. O tempo necessário para o esvaziamento de metade do conteúdo gástrico (T½) de líquidos não nutritivos em indivíduos saudáveis é geralmente inferior a 20 minutos. Os sólidos são retidos seletivamente no estômago, onde são submetidos à digestão ácida e péptica, bem como à "agitação" ou trituração por altas forças de cisalhamento de líquido no antro. As partículas de alimentos digeríveis são esvaziadas após seu tamanho ser reduzido por trituração para menos de 2 mm. O esvaziamento gástrico de sólidos é caracterizado por um período inicial de latência seguido por uma fase de esvaziamento linear pós-latência. A secreção de hormônios que medeiam o processo motor e digestivo (p. ex., gastrina para secreção de ácido; colecistocinina para contração da vesícula biliar e secreção biliar e pancreática; e insulina, glucagon e incretinas, como o peptídio semelhante ao glucagon 1 para regulação da glicose) está integrada com a chegada de alimento ou quimo em diferentes níveis do intestino para garantir uma digestão ideal e sinalizar saciedade.

O intestino delgado transporta sólidos e líquidos aproximadamente na mesma velocidade. Como resultado da fase de latência para o transporte de sólidos do estômago, os líquidos tipicamente chegam ao cólon antes dos sólidos. O quimo move-se do íleo para o cólon de maneira intermitente em bolos impulsionados por contrações.

No período pós-prandial, o complexo motor migratório interdigestivo é substituído por um padrão irregular de amplitude e frequência variáveis. Esse padrão, que possibilita mistura, digestão e absorção, é observado nas regiões gastrintestinais em contato com os alimentos. A frequência máxima de contrações é menor do que durante a fase III do complexo motor interdigestivo, e a duração dessa atividade contrátil pós-prandial é proporcional ao número de calorias consumidas (cerca de 1 hora para cada 200 kcal ingeridas). Os segmentos do intestino delgado que não estão em contato com os alimentos continuam com padrões motores interdigestivos.

O vômito é caracterizado por uma sequência estereotípica de eventos motores, como contrações do estômago, músculos abdominais e diafragma. Essa sequência é seguida imediatamente no intestino delgado proximal por uma resposta contrátil rítmica propagada semelhante ao complexo motor em migração.

## *Motilidade colônica*

O cólon normal exibe contrações de curta duração (fásicas) e uma contratilidade ou tônus de fundo. As contrações fásicas não propagadas têm um papel na segmentação do cólon em haustrações, que compartimentaliza o cólon e facilita a mistura, retenção de resíduos e formação de fezes sólidas. Contrações propagadas de alta amplitude, que são caracterizadas por uma amplitude maior que 75 mmHg, propagação a uma distância de pelo menos 15 cm e uma velocidade de propagação de 0,15 a 2,2 cm/s, contribuem para os movimentos de massa no cólon. Em pessoas saudáveis, essas contrações ocorrem em média 5 ou 6 vezes/dia, na maioria das vezes no período pós-prandial e entre 6h e 14h.

O trânsito colônico é um processo descontínuo, lento na maioria das vezes e rápido em outras ocasiões. O resíduo pode ser retido por períodos prolongados no cólon direito e um movimento de massa pode levar o conteúdo ao cólon sigmoide em segundos. A alimentação estimula o movimento do conteúdo do cólon (conhecido como resposta gastrocólica). Na saúde, o tempo médio de trânsito boca-ceco é de cerca de 6 horas, e o tempo de trânsito pelo cólon direito, cólon esquerdo e cólon sigmoide é de cerca de 12 horas cada. À medida que a ingestão de fibra dietética aumenta, o tempo médio de trânsito colônico diminui, a frequência da defecação aumenta e a consistência das fezes fica mais mole. A diminuição da ingestão de calorias retarda o trânsito colônico, enquanto uma refeição (tipicamente > 500 kcal, especialmente uma refeição rica em gordura) estimula a função motora colônica e a propulsão do conteúdo colônico. A obstrução da saída das fezes em pacientes com disfunção do assoalho pélvico ou supressão voluntária da defecação frequentemente está associada ao trânsito colônico lento e diminuição da resposta motora à alimentação.

A reabsorção de líquido influencia o trânsito GI.[1] Aproximadamente 9 ℓ de líquido entram no intestino como resultado de ingestão e de secreções

endógenas. O intestino delgado fornece cerca de 1,5 ℓ de líquido para o cólon, onde a maior parte é reabsorvida, deixando no máximo 200 mℓ de água excretada nas fezes normais. Até 3 ℓ de líquido podem ser reabsorvidos pelo cólon em um período de 24 horas, a menos que a taxa de fluxo ileocolônico ou motilidade colônica supere a capacidade do cólon ou capacidade de reabsorção.

### *Defecação e continência*

A defecação normal demanda várias ações coordenadas dos músculos do cólon, do reto, do assoalho pélvico e esfíncter anal (Figura 127.1). O enchimento do reto até um volume de 10 mℓ pode ser detectado, embora o reto possa acomodar 300 mℓ antes que uma sensação de plenitude e desejo de defecar se desenvolvam. A distensão do reto resulta no relaxamento do esfíncter anal interno (reflexo inibitório retoanal) e na contração simultânea do esfíncter anal externo para manter a continência. A zona de transição anal consegue perceber a diferença entre fezes sólidas ou líquidas e gás.

## DOENÇAS DE TRÂNSITO LENTO PELO ESTÔMAGO E INTESTINO DELGADO

### BIOPATOLOGIA

Os distúrbios da motilidade GI (Tabela 127.1) resultam de distúrbios do sistema nervoso extrínseco, do sistema nervoso entérico, das células intersticiais de Cajal (ou marca-passos intestinais) ou do músculo liso. Os padrões neuropáticos são caracterizados por amplitude normal, mas contrações descoordenadas, enquanto as miopatias são caracterizadas por contrações de baixa amplitude (média de menos de 40 mmHg no antro e menos de 10 mmHg no intestino delgado). Os distúrbios combinados ocorrem na esclerose sistêmica (ver Capítulo 251), amiloidose (ver Capítulo 179) e citopatia mitocondrial (ver Capítulo 393), que podem se manifestar inicialmente com padrões neuropáticos e posteriormente exibir características miopáticas com progressão da doença.

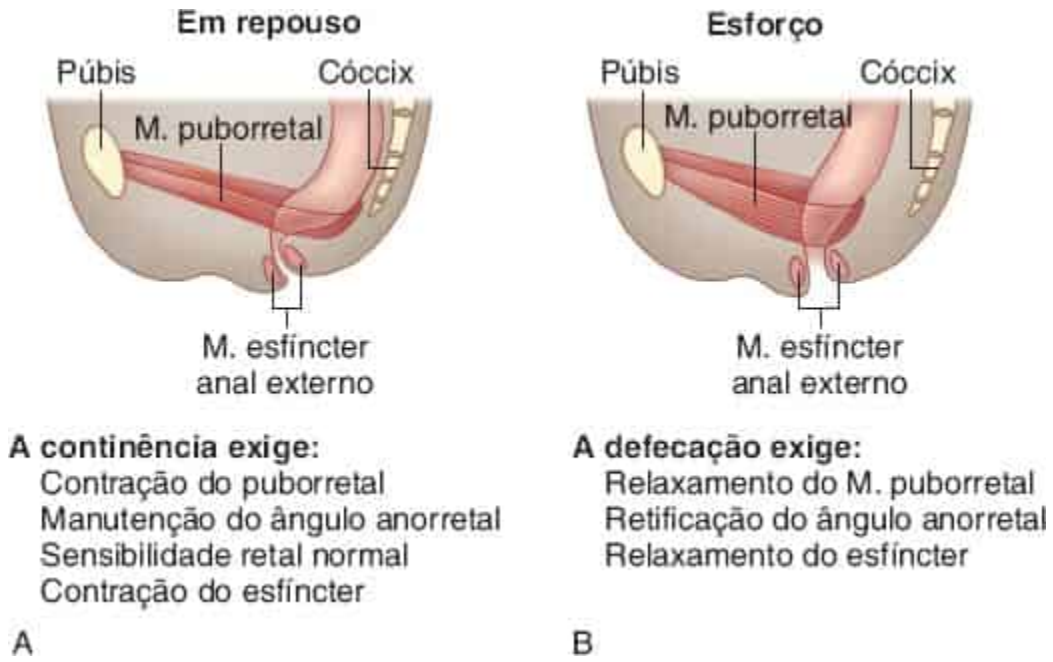


**FIGURA 127.1 Funções do assoalho pélvico e anorretais durante a continência e a defecação.** Vista sagital através da pelve nas posturas de repouso (**A**) e de esforço (**B**). As funções coordenadas do assoalho pélvico (músculo puborretal) e do esfíncter anal são essenciais para a continência e a defecação.

| **Tabela 127.1** | **Classificação de gastroparesia e pseudo-obstrução.** | |
|---|---|---|
| **TIPO** | **NEUROPÁTICA** | **MIOPÁTICA** |
| Infiltrativo | Esclerose sistêmica progressiva<br>Amiloidose | Esclerose sistêmica progressiva<br>Amiloidose<br>Lúpus eritematoso sistêmico<br>Síndrome de Ehlers-Danlos<br>Dermatomiosite |

| | | |
|---|---|---|
| Familiar | Neuropatias viscerais familiares | Miopatias viscerais familiares<br>Miopatias metabólicas |
| Idiopática | Miopatia esporádica de víscera oca | Pseudo-obstrução intestinal idiopática |
| Neurológico | Porfiria<br>Intoxicação por metais pesados<br>Tumor do tronco encefálico<br>Doença de Parkinson<br>Esclerose múltipla<br>Transecção da medula espinal | Miotonia<br>Outras distrofias |
| Infeccioso | Doença de Chagas<br>Citomegalovírus<br>Vírus Norwalk<br>Vírus Epstein-Barr | |
| Induzida por fármacos | Antidepressivos tricíclicos<br>Agentes narcóticos<br>Agentes anticolinérgicos<br>Anti-hipertensivos<br>Agentes dopaminérgicos<br>Vincristina<br>Laxantes | |

| | |
|---|---|
| Paraneoplásica | Câncer pulmonar de pequenas células<br>Síndrome carcinoide |
| Pós-cirúrgica | Pós-vagotomia com ou sem piloroplastia ou ressecção gástrica |
| Endócrino | Diabetes melito<br>Hipotireoidismo ou hipertireoidismo<br>Hipoparatireoidismo |

Defeitos genéticos que resultam em dismotilidade congênita incluem anormalidades de *RET*, o gene que codifica o receptor de tirosinoquinase, e anormalidades no sistema da endotelina B. As células da crista neural migram da crista vagal e sacral para o intestino em desenvolvimento e, com o tempo, colonizam todo o canal alimentar em desenvolvimento e seus apêndices. A endotelina B retarda a maturação das células da crista neural em migração, facilitando, assim, a colonização de todo o intestino com células nervosas. Outras anormalidades que resultam em dismotilidade congênita envolvem outros fatores de transcrição, como Sox10, que aumenta a maturação de precursores neurais, e Kit, um marcador para as células intersticiais de Cajal. Os defeitos de *RET*, endotelina B e Sox10 estão associados ao quadro fenotípico reconhecido na doença de Hirschsprung, enquanto os defeitos do *KIT* foram associados a estenose pilórica hipertrófica idiopática e megacólon congênito. As mutações do c-KIT estão associadas a tumores estromais gastrintestinais (ver Capítulo 183). Em alguns pacientes com pseudo-obstrução intestinal crônica, as mutações no *RAD21* (um gene de reparo do DNA) comprometem a capacidade de seu produto regular genes como *RUNX1* (um fator de transcrição) e *APOB* (uma lipoproteína).

## Distúrbios neuropáticos extrínsecos

Os processos neuropáticos extrínsecos incluem vagotomia, traumatismo, doença de Parkinson (ver Capítulo 381), diabetes (ver Capítulo 216), amiloidose (ver Capítulo 179) e uma síndrome paraneoplásica geralmente associada ao carcinoma de pequenas células do pulmão (ver Capítulo 182). Outro distúrbio "neuropático" comum na prática clínica resulta do efeito de medicamentos, como os agonistas alfa-2-adrenérgicos, análogos do peptídio 1 semelhante ao glucagon, opiáceos e anticolinérgicos, no controle neural.

Danos aos nervos autônomos por traumatismo, infecção, neuropatia e neurodegeneração podem levar a distúrbios motores, secretores e sensoriais, resultando mais frequentemente em constipação intestinal. Pacientes com lesão da medula espinal (ver Capítulo 371) acima do nível dos segmentos sacrais apresentam atraso no trânsito colônico proximal e distal atribuível à denervação parassimpática. Nesses pacientes, a motilidade e o tônus do cólon em jejum são normais, mas a resposta à alimentação geralmente é reduzida ou ausente. Lesões da medula espinal envolvendo os segmentos sacrais e danos aos nervos eferentes desses segmentos interrompem a integração neural da expulsão retossigmóidea e controle do esfíncter anal. Em pacientes com essas lesões, há perda da atividade contrátil do cólon esquerdo e diminuição do tônus retal e da sensibilidade retal, o que pode levar a dilatação colorretal e impactação fecal. A doença de Parkinson (ver Capítulo 381) e a esclerose múltipla (ver Capítulo 383) frequentemente estão associadas à constipação intestinal.

## Distúrbios neuropáticos entéricos e intrínsecos

Os distúrbios do sistema nervoso entérico ou das células intersticiais de Cajal geralmente são resultado de um processo infeccioso, degenerativo, imunológico ou inflamatório. A gastroparesia induzida por vírus (p. ex., rotavírus, vírus de Norwalk [ver Capítulo 356], citomegalovírus [ver Capítulo 352] ou vírus Epstein-Barr [ver Capítulo 353]) está associada à infiltração do plexo mioentérico com células inflamatórias. Na pseudo-obstrução intestinal crônica idiopática, na qual não há distúrbio do controle neural extrínseco, podem contribuir a degeneração das células intersticiais de Cajal, inflamação ou infecção por herpes-vírus.

## Distúrbios do músculo liso

Os distúrbios do músculo liso podem resultar em distúrbios significativos do esvaziamento gástrico e do trânsito pelo intestino delgado e cólon. Esses distúrbios incluem, em ordem decrescente de prevalência, esclerodermia (ver Capítulo 251), amiloidose (ver Capítulo 179), dermatomiosite (ver Capítulo 253), distrofia miotônica (ver Capítulo 393) e distúrbios musculares metabólicos (ver Capítulo 393). Os distúrbios da motilidade podem ser resultado de distúrbios metabólicos, como hipotireoidismo (ver Capítulo 213) e hiperparatireoidismo (ver Capítulo 232), mas esses pacientes apresentam mais comumente constipação intestinal. A esclerodermia pode resultar em dilatação focal ou geral, divertículos de boca larga e trânsito retardado no estômago, intestino delgado e cólon. A amplitude das contrações é reduzida e o supercrescimento bacteriano pode resultar em esteatorreia ou pneumatose intestinal. A encefalomiopatia neurogastrintestinal mitocondrial, ou miopatia visceral familiar do tipo II, é uma condição autossômica recessiva que pode se manifestar com insuficiência hepática em neonatos, convulsões ou diarreia em lactentes, e insuficiência hepática ou pseudo-obstrução intestinal crônica em adultos.

## Gastroparesia e pseudo-obstrução

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da gastroparesia[2,2b] e da pseudo-obstrução intestinal crônica[3] são semelhantes e incluem náuseas, vômitos, saciedade precoce, desconforto abdominal, distensão abdominal, plenitude e anorexia. Os casos graves, que ocorrem principalmente em pacientes com distúrbios do músculo liso, podem ser acompanhados por dilatação considerável, bem como por perda de peso, com depleção das reservas de minerais e vitaminas. Diarreia e constipação intestinal indicam que o distúrbio de motilidade se estende além do estômago. O vômito pode resultar em pneumonia por aspiração (ver Capítulo 88) ou lacerações esofágicas de Mallory-Weiss (ver Capítulos 126 e 129), e os pacientes com distúrbio generalizado de motilidade podem apresentar deglutição anormal ou trânsito colônico retardado.

Histórias familiar e medicamentosa meticulosas são essenciais. A revisão dos sistemas pode revelar uma colagenose subjacente (p. ex., esclerodermia) ou distúrbios do controle neural autônomo extrínseco, como tontura ortostática, dificuldades com ereção ou ejaculação, infecções urinárias recorrentes, xerostomia, xeroftalmia, ressecamento vaginal, dificuldades com acomodação visual em luzes fortes e ausência de suor.

Ao exame físico, ruído de sucussão indica estase, tipicamente no estômago. As mãos e a boca podem revelar sinais do fenômeno de Raynaud ou esclerodermia (ver Capítulo 251). A verificação das respostas pupilares (à luz e acomodação), dos movimentos oculares externos, da pressão arterial no decúbito dorsal e na posição ortostática e de características gerais de uma neuropatia periférica consegue identificar pacientes com um distúrbio neurológico associado (p. ex., neuropatia diabética) ou com a distrofia oculogastrintestinal que tipicamente é encontrada nas citopatias mitocondriais (consultar a seção Distúrbios do músculo liso neste capítulo).

O diagnóstico diferencial inclui obstrução mecânica, distúrbios gastrintestinais funcionais, anorexia nervosa e síndrome de ruminação. A síndrome de ruminação é uma condição relativamente comum e subdiagnosticada que se manifesta com regurgitação pós-prandial precoce (0 a 30 minutos) e sem esforço de alimentos não digeridos após praticamente todas as refeições.

## DIAGNÓSTICO

Um distúrbio de motilidade do estômago ou intestino delgado deve ser suspeitado sempre que grandes volumes são aspirados do estômago, especialmente após um jejum noturno, ou quando alimentos sólidos não digeridos ou grandes volumes de líquidos são observados durante a esofagogastroduodenoscopia (EGD). No entanto, o diagnóstico exige documentação de esvaziamento gástrico retardado de uma refeição sólida digerível. O médico deve avaliar a acuidade dos sintomas e o estado de hidratação e nutrição do paciente. As metas da avaliação são determinar quais regiões do trato digestivo estão funcionando mal e se os sintomas são decorrentes de uma neuropatia ou miopatia (Figura 127.2). As principais etapas incluem o seguinte:

1. *Suspeitar e descartar a possibilidade de obstrução mecânica.* Em pacientes sintomáticos com pseudo-obstrução, as radiografias simples do abdome tipicamente mostram alças dilatadas do intestino delgado com níveis de ar-líquido associados. A obstrução mecânica deve ser excluída por endoscopia GI alta e exames de imagem do intestino delgado, incluindo trânsito de delgado, enterografia por TC e enteróclise por ressonância magnética. A endoscopia por cápsula deve ser evitada em razão do risco potencial de retenção da cápsula. Os exames com bário podem sugerir um distúrbio motor, principalmente se houver grande dilatação, diluição do bário ou alimentos sólidos retidos no estômago. Esses exames, contudo, raramente identificam a causa, exceto para esclerose sistêmica e citopatia mitocondrial, que são caracterizadas por megaduodeno, múltiplos divertículos do intestino delgado e pneumatose intestinal.
2. *Avaliar motilidade gástrica e do intestino delgado*. Depois que obstrução mecânica e diagnósticos alternativos, como doença de Crohn (ver Capítulo 132), forem excluídos, um perfil de trânsito do estômago ou do intestino delgado deve ser realizado. O exame preferido é um estudo de esvaziamento gástrico, no qual a ingestão de uma refeição sólida radiomarcada é seguida por cintilografia em 0, 1, 2, 3, 4 e 6 horas.[4] Uma alternativa é a medição do esvaziamento gástrico por um teste respiratório de isótopo estável. Se a causa do distúrbio de motilidade for evidente, como gastroparesia em um paciente com diabetes melito de longa data, geralmente é desnecessário realizar exames diagnósticos adicionais. Se a causa não for clara, a manometria gastroduodenal pelo uso de um tubo multilúmen com sensores no estômago distal e intestino delgado proximal pode diferenciar um processo neuropático (contrações de amplitude normal, mas padrões anormais de contratilidade) de um processo miopático (contrações de baixa amplitude nos segmentos acometidos, tipicamente < 10 mmHg no intestino delgado). Uma cápsula de motilidade sem fio também pode avaliar a amplitude de contração se o intestino não estiver dilatado em mais de 5 cm.
3. *Identificar a patogenia* (Tabela 127.1). Em pacientes com causas neuropáticas de origem incerta, os exames devem investigar disfunção

autônoma (ver Capítulo 393), medir os autoanticorpos nucleares antineuronais do tipo 1 e outros autoanticorpos associados a síndromes paraneoplásicas e considerar a possibilidade de lesão do tronco encefálico. Em pacientes com distúrbio miopático de causa incerta, a avaliação deve considerar amiloidose (eletroforese de imunoglobulina, aspirado de gordura ou biopsia retal; ver Capítulo 179), esclerose sistêmica (topoisomerase I; ver Capítulo 251) e doença da tireoide (ver Capítulo 213). Em ambientes apropriados, a porfiria (ver Capítulo 199) e a doença de Chagas (ver Capítulo 326) podem precisar ser excluídas. Em casos refratários, o encaminhamento a um centro especializado pode resultar em testagem genética ou biopsia de espessura total do intestino delgado (e-Figura 127.2) para identificar distúrbios musculares metabólicos e citopatias mitocondriais. O diabetes melito (ver Capítulo 216) está associado a gastroparesia, pilorospasmo,[4b] pseudo-obstrução intestinal, diarreia, constipação intestinal e incontinência fecal.[5] Todas essas manifestações podem ser causadas por controle glicêmico deficiente, disfunção autônoma ou alterações na estrutura e função de as células intersticiais de Cajal e o sistema nervoso entérico. Os pacientes se tornam desnutridos e apresentam deficiências vitamínicas. A prevalência de constipação intestinal é de 22% entre pacientes diabéticos com neuropatia, mas apenas 9,2% em pacientes diabéticos sem neuropatia, uma taxa que não é significativamente diferente daquela de controles não diabéticos.

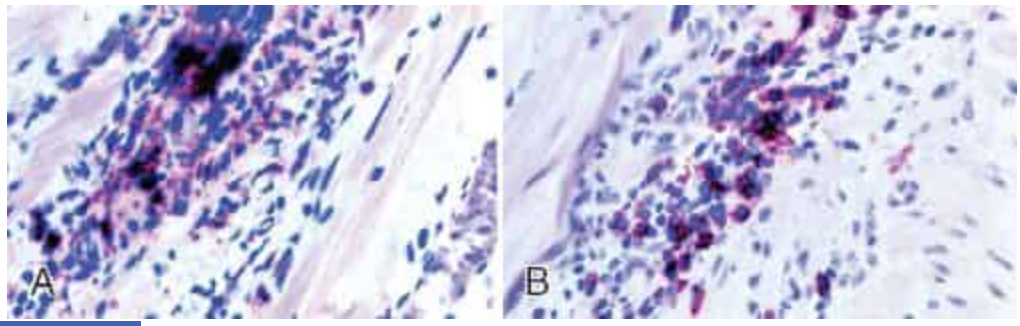


**E-FIGURA 127.2 Micrografias mostrando os dois tipos de linfócitos T, CD4 (A) e CD8 (B), detectáveis no plexo mioentérico do intestino delgado (íleo proximal) de um homem de 20 anos com pseudo-obstrução intestinal crônica.** Notar as intensas imunorreatividades de CD4 e CD8 que representam o componente predominante do infiltrado imune observado nos casos de ganglionite linfocítica. Técnica imuno-histoquímica de fosfatase alcalina antifosfatase alcalina (× 120) em A e B. (De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:515-531.)

4. *Identificar complicações do distúrbio de motilidade, como crescimento bacteriano excessivo, desidratação e desnutrição.* Em pacientes que apresentam diarreia, é importante avaliar o estado nutricional e excluir o supercrescimento bacteriano por cultura de aspirados de intestino delgado ou exame respiratório de glicose-hidrogênio (ver Capítulo 131). O supercrescimento bacteriano é relativamente incomum em distúrbios neuropáticos, mas é encontrado com mais frequência em condições miopáticas, como esclerodermia, que estão mais frequentemente associadas a dilatação ou contrações de baixa amplitude. Uma prova terapêutica empírica com antibióticos (ver mais adiante) geralmente é usado no lugar da testagem formal.

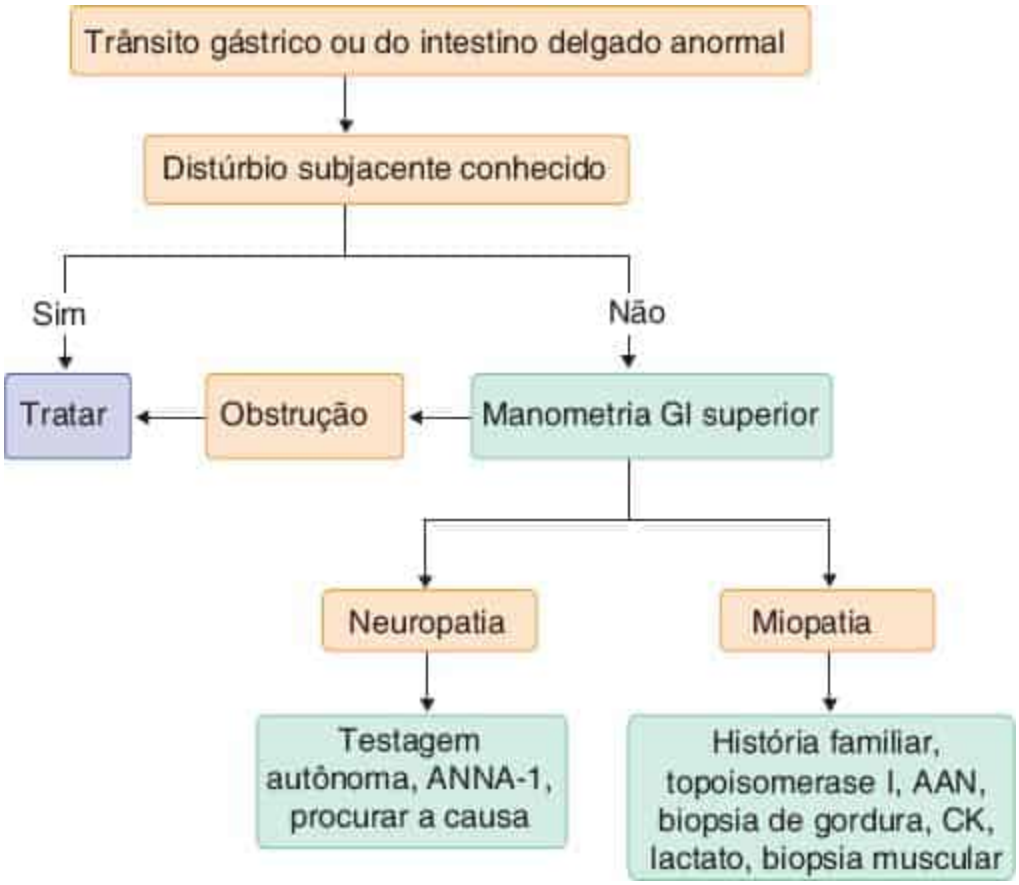


**FIGURA 127.2 O fluxograma descreve as etapas do diagnóstico de gastroparesia idiopática e pseudo-obstrução intestinal.** AAN = anticorpo antinuclear; ANNA-1 = anticorpo antineuronal nuclear tipo 1; CK = creatinoquinase; GI = gastrintestinal.

## TRATAMENTO

Reidratação, reposição de eletrólitos e suplementação nutricional são particularmente importantes durante as exacerbações agudas da gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal crônica.[6] As medidas nutricionais iniciais incluem suplementos com baixo teor de fibras e adição de ferro, folato, cálcio e vitaminas D, K, e $B_{12}$ nos níveis diários geralmente recomendados. Tradipitanto (um antagonista do receptor de taquicinina 1, 75 mg VO 2 vezes/dia) consegue reduzir significativamente as náuseas e os vômitos em pacientes com gastroparesia diabética ou idiopática.[A1b] Para

pacientes com sintomas mais graves, pode ser necessária suplementação enteral ou parenteral.[6b] Se for previsto que a suplementação enteral possa ser necessária por mais de 3 meses, um tubo de alimentação com jejunostomia é recomendada. Esses tubos podem ser colocados com o auxílio da endoscopia. Os tubos de gastrostomia devem ser evitados em pacientes com gastroparesia, exceto para fins de ventilação. A síndrome de ruminação é tratada com abordagens comportamentais, como a respiração diafragmática no período pós-prandial inicial.

## Terapia clínica

Os medicamentos estão sendo cada vez mais usados para tratar distúrbios da motilidade neuromuscular, mas há pouca evidência de efetividade nos distúrbios miopáticos, exceto no caso raro de distrofia miotônica que acomete o estômago e para esclerose sistêmica do intestino delgado. Pequenos ensaios clínicos randomizados demonstram benefício sintomático da metoclopramida e domperidona sobre o placebo em pacientes com gastroparesia.[7] A metoclopramida é um antagonista da dopamina com propriedades procinéticas e antieméticas. Os efeitos antieméticos são decorrentes em parte das ações antagonistas anti-5-hidroxitriptamina tipo 3 ($HT_3$). A duração recomendada do tratamento com metoclopramida é de 3 meses; o uso a longo prazo pode resultar em tremor e sintomas do tipo parkinsonianos. Está disponível em comprimidos, comprimidos de desintegração oral rápida ou elixir ou como preparação parenteral e, tipicamente, é tomado por via oral 30 minutos antes das refeições e ao deitar. As doses usuais são de 5 a 10 mg, 4 vezes/dia, mas os pacientes podem apresentar efeitos colaterais (transtornos do afeto, ansiedade) em doses relativamente baixas (mesmo 30 a 40 mg/dia). A Food and Drug Administration dos EUA recomenda seu uso apenas em pacientes que não respondem a outros tratamentos e por períodos inferiores a 3 meses.

A domperidona (10 a 20 mg, 3 vezes/dia antes das refeições) é outro antagonista da dopamina aprovado em alguns países, mas não nos EUA, onde pode estar disponível por meio de um pedido de medicamento experimental para a Food and Drug Administration e o Institutional Review Board local. Sua eficácia parece semelhante à da metoclopramida, com menor incidência de sonolência e muito menor incidência de movimentos involuntários. Arritmias cardíacas induzidas por domperidona podem ocorrer em pacientes com polimorfismos genéticos específicos no gene *3A4* do citocromo P-450, que codifica a enzima que metaboliza a domperidona. Clinicamente, é importante modificar a dose se o paciente tiver insuficiência renal ou hepática ou estiver usando medicamentos que inibem a enzima 3A4 citocromo P-450 (ver Capítulo 26). Rastreamento genético não é recomendado em nenhuma diretriz.

A eritromicina, um antibiótico macrolídio que estimula os receptores da motilina em doses mais altas (250 a 500 mg) e os mecanismos colinérgicos em doses mais baixas (40 a 80 mg), promove o esvaziamento de alimentos sólidos do estômago. A eritromicina acelera o esvaziamento gástrico na gastroparesia, aumenta a amplitude das contrações antrais e melhora a coordenação antroduodenal. A eritromicina é mais efetiva quando usada IV (3 mg/kg a cada 8 horas por infusão lenta) durante as exacerbações agudas da gastroparesia. No caso da eritromicina oral, a tolerância e os efeitos colaterais gastrintestinais costumam impedir o uso por mais de 1 mês, mas às vezes a eritromicina líquida pode ser tolerada com 40 a 80 mg, 3 vezes/dia antes das refeições. Em razão da disponibilidade limitada de medicamentos aprovados pela FDA para tratamento a longo prazo, medicamentos mais antigos, como a piridostigmina (30 a 60 mg a cada 6 horas), às vezes são usados.

Octreotida (50 µg SC na hora de dormir), um análogo ciclizado da somatostatina, induz a atividade do intestino delgado que mimetiza a fase III do complexo motor de migração interdigestiva. A octreotida retarda o esvaziamento gástrico, diminui a motilidade

gástrica pós-prandial e inibe o trânsito do intestino delgado. A octreotida parece ser útil no tratamento de síndromes de *dumping* associadas ao trânsito acelerado. A octreotida pode ser usada antes de dormir à noite para induzir a atividade do complexo motor em migração, para promover o deslocamentos dos resíduos para o cólon e para evitar o supercrescimento bacteriano. Se for necessário durante o dia, a octreotida geralmente é combinada com um procinético oral para "normalizar" a velocidade de esvaziamento gástrico.

Antieméticos, incluindo difenidramina (25 mg VO até 2 vezes/dia durante até 3 meses), prometazina (VO ou por supositório, 25 mg até 2 vezes/dia) e metoclopramida (5 a 10 mg VO até 3 vezes/dia durante até 3 meses), conseguem tratar náuseas e vômitos em pacientes com gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal. Os antagonistas da serotonina 5-$HT_3$ mais caros (p. ex., ondansetrona, dose de 4 ou 8 mg) ou antagonistas de $NK_1$ (p. ex., aprepitanto) não se revelaram mais benéficos do que essas alternativas menos caras nesses pacientes. A nortriptilina não é efetiva em pacientes com gastroparesia idiopática. A relamorrelina, um agonista experimental do receptor de grelina (administrado como 10 mg SC, 1 ou 2 vezes/dia) pode acelerar o esvaziamento gástrico e melhorar os sintomas de gastroparesia em pacientes diabéticos.[A1] O aprepitanto (125 mg/dia durante 4 semanas) também parece ser eficaz para gastroparesia e doenças relacionadas.[A2]

A antibioticoterapia é indicada em pacientes com supercrescimento bacteriano sintomático documentado. Embora ensaios clínicos formais não tenham sido realizados, é prática comum o uso de diferentes antibióticos por 7 a 10 dias a cada mês, na tentativa de evitar a resistência bacteriana. Os antibióticos comuns incluem doxiciclina, 100 mg, 2 vezes/dia; metronidazol, 250 mg, 3 vezes/dia; ciprofloxacino, 250 mg, 2 vezes/dia; sulfametoxazol-trimetoprima de dupla potência, dois comprimidos, 2 vezes/dia; e rifaximina, 275 mg, 2 vezes/dia. O uso de antibióticos em pacientes com diarreia e má absorção de

gordura secundária ao supercrescimento bacteriano resulta em alívio sintomático significativo.

### Tratamento cirúrgico

A descompressão cirúrgica raramente é necessária em pacientes com pseudo-obstrução crônica. A jejunostomia é efetiva, contudo, no alívio da distensão abdominal e plenitude e na redução da frequência com que intubações nasogástricas e hospitalizações são necessárias para exacerbações agudas em comparação com o período antes da colocação do respirador. O acesso ao intestino delgado por enterostomia também fornece um meio de fornecer nutrientes e deve ser considerado para pacientes com sintomas intermitentes. O tratamento cirúrgico deve ser considerado sempre que o distúrbio de motilidade estiver localizado em uma porção ressecável do intestino: gastrectomia completa para pacientes com síndrome de estase cirúrgica pós-gástrica e colectomia com ileorretostomia para constipação intestinal intratável associada à pseudo-obstrução colônica crônica.

A estimulação elétrica gástrica, tratamento aprovado para uso humanitário, melhora os sintomas em alguns pacientes com gastroparesia grave, mas os dados sobre sua eficácia não são conclusivos e seu uso é restrito a alguns centros nos EUA. A injeção de toxina botulínica no piloro, seguida de cirurgia pilórica, se bem-sucedida, é uma terapia promissora para casos problemáticos.[8] O transplante de intestino delgado atualmente é limitado a pacientes com insuficiência intestinal que têm doença hepática reversível induzida por nutrição parenteral total ou que apresentam sepse relacionada com o cateter potencialmente fatal ou recorrente. O transplante isolado do intestino delgado está associado a maior enxerto e sobrevida do paciente e menos complicações relacionadas com rejeição e infecção.

## DOENÇAS DE TRÂNSITO RÁPIDO NO ESTÔMAGO E NO INTESTINO DELGADO

## Síndrome de *dumping* e esvaziamento gástrico acelerado

A síndrome de dumping e esvaziamento gástrico acelerado tipicamente ocorrem após procedimentos de vagotomia troncular e drenagem gástrica (ver Capítulo 130) ou fundoplicatura para doença do refluxo gastresofágico (ver Capítulo 129). Com o uso disseminado da vagotomia altamente seletiva e o advento de fármacos efetivos para controlar a secreção de ácido, esses distúrbios estão se tornando raros. Um teor altamente calórico (geralmente carboidrato) da fase líquida da refeição evoca uma rápida resposta à insulina com hipoglicemia secundária. Esses pacientes também podem apresentar comprometimento da contratilidade antral e estase gástrica de sólidos, o que paradoxalmente pode resultar em um quadro clínico de gastroparesia (para sólidos) e esvaziamento rápido (para líquidos).

O manejo da síndrome de *dumping* e do esvaziamento gástrico acelerado enfatiza as manobras dietéticas, como evitar o consumo de líquidos com alto teor de nutrientes e possivelmente a adição de goma-guar ou pectina para retardar o esvaziamento gástrico de líquidos. Raramente, o tratamento farmacológico com octreotida, 25 a 100 μg SC antes das refeições, é necessário para retardar o trânsito intestinal e inibir as respostas hormonais que levam à hipoglicemia.

## Dismotilidade de trânsito rápido do intestino delgado

O trânsito rápido de material pelo intestino delgado pode ocorrer em caso de síndrome do intestino irritável – subtipo predominante de diarreia (ver Capítulo 128), diarreia pós-vagotomia (ver Capítulo 131), síndrome do intestino curto (ver Capítulo 131), diarreia diabética (ver Capítulo 131) e diarreia carcinoide (ver Capítulo 219). Com exceção da síndrome do intestino irritável, essas condições podem causar diarreia grave e resultar em perdas hidreletrolíticas significativas. A ressecção ou doença ileal e a má absorção idiopática de ácidos biliares representam uma incapacidade do íleo distal de reabsorver os ácidos biliares em decorrência do rápido trânsito e do tempo de contato reduzido com a mucosa ileal; essa condição pode

induzir secreção colônica e diarreia secundária. O trânsito acelerado pode ser confirmado por estudos cintilográficos.

As metas terapêuticas são restaurar a hidratação e a nutrição e alentecer o trânsito do intestino delgado. As intervenções dietéticas incluem evitar bebidas hiperosmolares e substituí-las por soluções de reidratação oral iso-osmolar ou hipo-osmolar. O teor de gordura na dieta deve ser reduzido para aproximadamente 50 g/dia para evitar a liberação de gordura não absorvida para o cólon. Todas as deficiências eletrolíticas e nutricionais de cálcio, magnésio, potássio e vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis devem ser corrigidas. Em pacientes com menos de 1 m de intestino delgado residual, pode ser impossível manter a homeostase hidreletrolítica sem suporte parenteral. Em pacientes com um segmento residual mais longo, a nutrição oral, a farmacoterapia e os suplementos quase sempre são eficazes.

O agente opioide loperamida (4 mg, 30 minutos antes das refeições e na hora de dormir para uma dose total de 16 mg/dia) suprime a resposta motora à alimentação e melhora os sintomas, mas pode ser ineficaz ou causar efeitos colaterais (p. ex., hipotensão). A ligação aos ácidos biliares, como com colestiramina (4 g, 3 vezes/dia) ou colesevelam (1,875 g, 2 vezes/dia), é indicada para pacientes com má absorção de ácidos biliares suspeita ou comprovada. A clonidina (0,1 mg/dia como comprimido oral ou adesivo dérmico) ou um antagonista de 5-$HT_3$ (p. ex., ondansetrona, 4 a 8 mg, 3 vezes/dia) é raramente usada em associação com a loperamida. A octreotida (50 μg SC, 3 vezes/dia, 5 minutos antes das refeições) pode ser usada quando os agentes orais não são efetivos ou são mal tolerados. Antagonistas de 5-$HT_3$ (p. ex., alosetrona, 0,5 a 1 mg VO, até 2 vezes/dia) podem ser efetivos no tratamento de diarreia carcinoide e síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia, mas devem ser reservados para pacientes com diarreia grave e não responsiva, e a dose deve ser titulada para evitar constipação intestinal.

## DISTÚRBIOS DE MOTILIDADE COLÔNICA

### Constipação intestinal

#### EPIDEMIOLOGIA

A constipação intestinal é um problema clínico comum, relatado por cerca de 20% da população, e 40% dos americanos relatam a necessidade de fazer força excessiva para defecar.[9]

## BIOPATOLOGIA

Na constipação intestinal funcional, o trânsito é normal e não há distúrbio da defecação. Esses pacientes podem ter dor associada à constipação intestinal e há sobreposição com a síndrome do intestino irritável com predominância de constipação intestinal (ver Capítulo 128). Em pacientes com constipação intestinal de trânsito lento adquirida, não associada à dilatação colônica, o número de células intersticiais de Cajal nas diferentes camadas do cólon é reduzido em comparação com os controles.

O megarreto idiopático e o megacólon podem ser congênitos ou adquiridos; suspeita-se de um defeito do sistema nervoso entérico. No megacólon, o segmento dilatado mostra contratilidade fásica normal, mas tônus colônico diminuído, com hipertrofia do músculo liso e fibrose da mucosa muscular, músculo circular e camadas musculares longitudinais.

Defeitos adquiridos no sistema nervoso entérico podem resultar em constipação intestinal na doença de Chagas (ver Capítulo 326), que é causada pela infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e resulta na destruição dos neurônios mioentéricos. A aganglionose adquirida também foi relatada com anticorpos antineuronais circulantes, com ou sem neoplasia associada.

## DIAGNÓSTICO

É essencial distinguir um distúrbio da defecação, também chamado de obstrução funcional do fluxo de saída das fezes (Tabela 127.2), da constipação intestinal resultante de trânsito lento ou outras causas. Em um centro terciário, cerca de 25% dos 1.411 pacientes que apresentavam constipação intestinal tinham comprometimento da defecação e o restante tinha constipação intestinal associada a trânsito normal (também chamado de constipação intestinal funcional) ou trânsito colônico retardado (também chamado de constipação intestinal de trânsito lento). A caracterização de

pacientes com constipação intestinal (Figura 127.3) depende da medição do trânsito com marcadores radiopacos ou cintilografia.

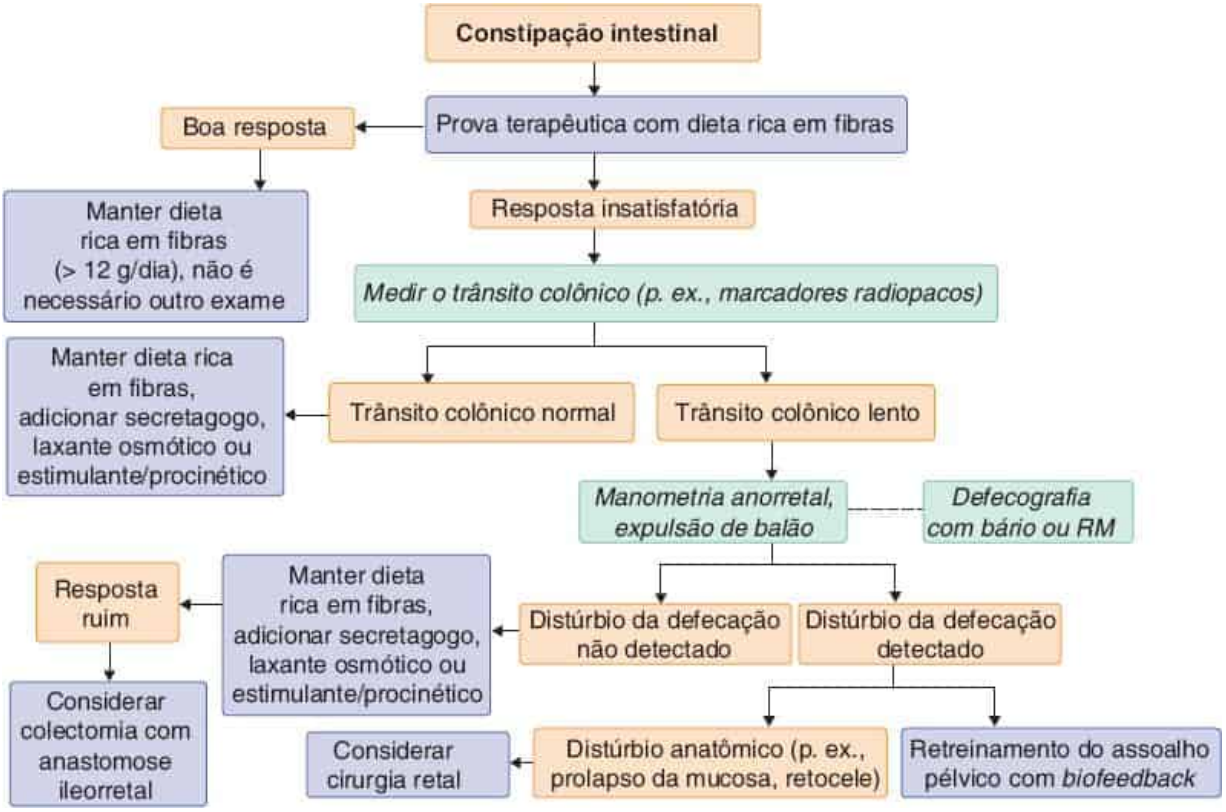


**FIGURA 127.3 Algoritmo no manejo da constipação intestinal.**

| Tabela 127.2 | Indícios clínicos sugestivos de distúrbio da defecação. |
|---|---|

**ANAMNESE**

Esforço prolongado para expelir fezes

Adoção de posturas incomuns no vaso sanitário para facilitar a expulsão das fezes

Suporte do períneo ou manipulação digital do reto ou vagina para facilitar o esvaziamento retal

Incapacidade de expelir o líquido do enema

Constipação intestinal após colectomia subtotal para constipação intestinal

**TOQUE RETAL (COM O PACIENTE EM DECÚBITO LATERAL ESQUERDO)**

**Inspeção**

Ânus “projetado” para frente durante as tentativas de simular a tensão durante a defecação

A margem anal desce < 1 cm ou > 4 cm durante as tentativas de simular esforço durante a defecação

Períneo projeta-se para baixo durante o esforço e a mucosa retal prolapsa através do ânus

**Palpação**

Alto tônus do esfíncter anal em repouso impede a entrada fácil do dedo do examinador (na ausência de condição perianal dolorosa, por exemplo, fissura anal)

A pressão do esfíncter anal durante a compressão voluntária é minimamente maior do que o tônus em repouso

O períneo desce < 1 cm ou > 4 cm durante as tentativas de simular esforço durante a defecação

Há dor à palpação do músculo puborretal através da parede retal posterior

Prolapso da mucosa palpável durante o esforço

“Defeito” na parede anterior do reto, sugestivo de retocele

**MANOMETRIA ANORRETAL E EXPULSÃO DO BALÃO (COM O PACIENTE EM DECÚBITO LATERAL ESQUERDO)**

Tônus médio em repouso do esfíncter anal > 80 $cmH_2O$ ou pressão de compressão > 240 $cmH_2O$

Falha de expulsão do balão apesar da adição de 200 g de peso

| RADIOGRAFIA ABDOMINOPÉLVICA |
| --- |
| Área de gás retal > 9 $cm^2$ |

## TRATAMENTO

A ingestão média diária de fibras é em torno de 12 g/dia. Em pacientes com constipação intestinal com trânsito normal, 12 a 30 g/dia são efetivos no alívio da constipação intestinal. Contudo, em pacientes com constipação intestinal de trânsito lento, constipação intestinal induzida por fármacos ou distúrbios da defecação, a suplementação de 30 g/dia de fibra não resulta em melhora da constipação intestinal. Uma segunda etapa é adicionar um laxante osmótico, como um sal de magnésio ou solução de polietilenoglicol, para aumentar a retenção de líquido no lúmen por forças osmóticas e a fluidez e facilitar o transporte aboral do conteúdo do cólon. Soluções de polietilenoglicol são usadas frequentemente como terapia de primeira linha.[10] Se essas medidas não forem suficientes, um agente procinético ou estimulante, como bisacodil (5 a 10 mg, a cada 1 a 2 dias) podem ser adicionados (Tabela 127.3).[A3]

Os medicamentos mais novos que aceleram o trânsito colônico incluem prucaloprida (1 a 2 mg/dia), que é benéfica na constipação intestinal crônica;[A4] lubiprostona (24 µg, 2 vezes/dia), um ativador do canal de cloreto; e linaclotida (72 µg, 145 mg ou 290 µg/dia) ou plecanatida (3 mg),[A5] agonistas de guanilato ciclase C que induzem a secreção de cloreto e líquido.[A6] Esses fármacos, bem como naloxegol (um antagonista opioide µ periférico em 12,5 ou 25 mg/dia),[A7] metilnaltrexona (0,15 mg/kg SC em dias alternados por 2 semanas),[A8] naldemedina (0,2 mg/dia),[A9] e a combinação de oxicodona com naloxona (este último desloca a oxicodona dos receptores µ-opioides no intestino) são efetivos em pacientes com constipação intestinal induzida por opiáceos como complicação de doença avançada ou dor não oncológica.[11,11b,11c]

Quando essas abordagens não funcionam, o paciente deve ser reavaliado para excluir um distúrbio da defecação. Para distúrbios da defecação, um programa de tratamento de *biofeedback* com relaxamento muscular dos esfíncteres anais e do assoalho pélvico resulta em uma taxa de cura de 70% ou mais para a constipação intestinal. A resposta a esse programa terapêutico é influenciada por comorbidades, como a coexistência de transtornos alimentares ou transtorno psicológico ou psiquiátrico.

## Tratamento cirúrgico

Em pacientes cuja constipação intestinal não esteja associada a distúrbio da defecação e não responda a terapias clínicas agressivas (como as combinações descritas anteriormente), a colectomia subtotal com ileorretostomia é efetiva no alívio da constipação intestinal. A colectomia laparoscópica com ileorretostomia atinge a mesma taxa de sucesso com menos morbidade em comparação com a colectomia aberta com ileorretostomia.

| Tabela 127.3 | Tratamentos para constipação intestinal crônica. |
|---|---|
| **CONSTIPAÇÃO INTESTINAL IDIOPÁTICA** | |
| **Agentes formadores de volume fecal** | |
| *Psyllium* (10 g/dia), metilcelulose, policarbófilo de cálcio, dextrina de trigo | |
| **Substâncias não absorvidas** | |
| PEG 3350 (17 g/dia) | |
| Lactulose (20 g/dia) | |
| Hidróxido de magnésio (1 g/dia) | |
| **Estimulantes** | |

| |
|---|
| Bisacodil (5 a 10 mg/dia) |
| *Senna* (8,6 mg, 2 comprimidos/dia) |
| Prucaloprida (1 a 2 mg/dia) |
| **Fármacos secretores** |
| Lubiprostona (24 µg, 2 vezes/dia)* |
| Linaclotida (72 µg, 145 µg ou 290 µg, diariamente) |
| Plecanatida (3 mg/dia) |
| **CONSTIPAÇÃO INTESTINAL INDUZIDA POR OPIOIDES** |
| **Antagonistas do receptor de opioides** |
| Naloxegol (12,5 a 25 mg/dia) |
| Naloxona/oxicodona (20 mg/40 mg) |
| Metilnaltrexona (0,15 mg/kg SC em dias alternados por 2 semanas ou 4,5 mg/dia VO) |

*Também indicado para constipação intestinal induzida por opioides. PEG 3350 = polietilenoglicol-eletrólitos. (Adaptada de Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2016;315:185-191; and Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015;8:206-220.)

## Doença de Hirschsprung

### DEFINIÇÃO

A doença de Hirschsprung ocorre em 1 em 5.000 nascidos vivos. É caracterizada por um segmento localizado de estreitamento do cólon distal como resultado de falha no desenvolvimento local de nervos intrínsecos no plexo mioentérico.[12]

### BIOPATOLOGIA

Uma deficiência relativa de células intersticiais *KIT*-positivas de Cajal foi relatada na doença de Hirschsprung e na pseudo-obstrução intestinal crônica. A maior maioria das formas familiares e esporádicas da doença de

Hirschsprung está associada a mutações do oncogene *RET*, mas também foram relatadas mutações em *EDNRB*, *GDNF* e *EDN3*. A doença de Hirschsprung é bem caracterizada histologicamente pela ausência de células ganglionares no plexo mioentérico e submucoso e pela presença de troncos nervosos hipertrofiados no espaço normalmente ocupado pelas células ganglionares. Nas camadas musculares do cólon envolvidas com a doença de Hirschsprung, a deficiência de receptores do fator de crescimento do nervo também contribui para a disfunção. Acredita-se que o estreitamento e a falha de relaxamento no segmento aganglionar sejam consequentes à falta de neurônios contendo a enzima óxido nítrico sintase.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Hirschsprung geralmente é diagnosticada no nascimento devido à ausência de eliminação de mecônio ou constatação de megacólon, embora possa ser identificada na infância como resultado de retenção fecal, constipação intestinal ou distensão abdominal. O aparecimento de sinais/sintomas ou diagnóstico após os 10 anos é raro.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado no estreitamento focal típico do cólon, na ausência do reflexo inibitório retoanal (o relaxamento da pressão do esfíncter anal em repouso durante a distensão de um balão no reto depende da preservação natural e maturação dos nervos intrínsecos no intestino distal), e uma amostra de biopsia retal profunda mostrando ausência de neurônios submucosos com troncos nervosos hipertrofiados.

### TRATAMENTO

O tratamento envolve a excisão do segmento intestinal acometido (abaixamento cólico ou *pull-through*) e anastomose do intestino normal à bainha do reto, imediatamente acima dos esfíncteres anais.

A1b. Carlin JL, Lieberman VR, Dahal A, et al. Efficacy and safety of tradipitant in patients with diabetic and idiopathic gastroparesis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2021;160:76-87.e4

A1. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, et al. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2017;153:1240-1250.

A2. Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, et al. Aprepitant has mixed effects on nausea and reduces other symptoms in patients with gastroparesis and related disorders. *Gastroenterology*. 2018;154:65-76.

A3. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2017;66:1611-1622.

A4. Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-$HT_4$ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:239-253.

A5. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-C agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:329-338.

A6. Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, et al. A randomized phase III clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:613-621.

A7. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1569-1584.

A8. Mehta N, O'Connell K, Giambrone GP, et al. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opiod-induced constipation: a

meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med*. 2016;128:282-289.

A9. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:555-564.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonora E, Bianco F, Cordeddu L, et al. Mutations in *RAD21* disrupt regulation of APOB in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology*. 2015;148:771-782.
2. Liu N, Abell T. Gastroparesis updates on pathogenesis and management. *Gut Liver*. 2017;11:579-589.

2b. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019;68:2238-2250.

3. Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:1-13.
4. Lee AA, Hasler WL. Diabetes and the stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15:441-459.

4b. Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2021;384:1742-1751.

5. Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the small intestine. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15:490-507.
6. Navas CM, Patel NK, Lacy BE. Gastroparesis: medical and therapeutic advances. *Dig Dis Sci*. 2017;62:2231-2240.

6b. Nightingale JMD, Paine P, McLaughlin J, et al. The management of adult patients with severe chronic small intestinal dysmotility. *Gut.* 2020;69:2074-2092.

7. Quigley EMM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:1-10.
8. Ahuja NK, Clarke JO. Pyloric therapies for gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15:230-240.
9. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2016;315:185-191.
9b. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology.* 2020;158:1232-1249.e3.
10. Koliani-Pace J, Lacy BE. Update on the management of chronic constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15:126-134.
11. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology.* 2019;156:218-226.
11b. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2019;68:434-444.
11c. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:21-39.
12. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease—integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:152-167.

# 128

# DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS FUNCIONAIS: SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL, DISPEPSIA, DOR TORÁCICA DE ORIGEM ESOFÁGICA E PIROSE

EMERAN A. MAYER

## DEFINIÇÕES

Síndrome do intestino irritável, dispepsia funcional, dor torácica funcional de origem esofágica presumida e pirose funcional são caracterizadas por sintomas crônicos e recorrentes de dor e desconforto referidos ao abdome inferior, epigástrio e abdome superior e região retroesternal, respectivamente. Elas pertencem à família de distúrbios gastrintestinais (GI) funcionais (também chamados de distúrbios do eixo cérebro-intestino) que compreendem um amplo espectro de distúrbios gastrintestinais crônicos frequentemente sobrepostos que são comuns tanto na população adulta quanto na pediátrica.[1b] Estima-se que os distúrbios gastrintestinais funcionais têm prevalência de 40% em todo o planeta.[1c] Como não existem biomarcadores específicos da doença, cada síndrome é classificada pelos sintomas e pela ausência de outras condições que podem ser responsáveis pelos sintomas. Apesar dos prognósticos benignos, esses distúrbios podem afetar a qualidade de vida relacionada com a saúde, pelo menos, tanto quanto as doenças orgânicas. Como as terapias farmacológicas efetivas são limitadas, o manejo inclui abordagens cognitivo-comportamentais, nutricionais e de medicina alternativa (ver Capítulo 34).

## BIOPATOLOGIA

Apesar do progresso na elucidação dos fatores contribuintes, a fisiopatologia dos distúrbios GI funcionais permanece incompletamente compreendida. Um consenso crescente sugere alterações nas interações bidirecionais entre o cérebro e o intestino (eixo cérebro-intestino), com contribuições variáveis de fatores periféricos (microbiota intestinal e seus metabólitos, ativação imunológica da mucosa, motilidade, ácidos biliares) e centrais (percepção aprimorada de sinais viscerais pelo sistema nervoso central e hiper-responsividade ao estresse). A sinalização alterada do sistema nervoso para o tubo GI por meio do sistema nervoso autônomo pode modular a função esofagogastrintestinal, bem como a composição e função microbiana do intestino. Cada distúrbio GI funcional é atualmente definido por critérios sintomáticos que incluem diferentes subconjuntos de pacientes que exibem diferentes padrões de desregulação do eixo cérebro-intestino e que resultam em anormalidades variadas na motilidade GI, secreção, função imunológica ou sensibilidade visceral. Apesar dessa heterogeneidade, no entanto, todos os distúrbios GI funcionais compartilham determinadas características, incluindo maior prevalência em mulheres, maior sensibilidade ao estresse, maior percepção de sinais viscerais, a coexistência frequente de distúrbios psiquiátricos e de dor crônica e a resposta a terapias medicamentosas e não medicamentosas centralmente.

### Percepção aprimorada da dor visceral

Cerca de 30 a 70% dos pacientes com distúrbios GI funcionais têm percepção alterada de estímulos aferentes viscerais (*hipersensibilidade visceral*), em que estímulos normalmente inócuos, como contrações fisiológicas, distensão por alimento ou gás, ou estimulação química do intestino (sais biliares, moléculas de sinalização microbiana), estômago ou esôfago (ácido clorídrico, ácidos biliares), levam à sensação de dor ou desconforto.

O estímulo pode ser uma atividade peristáltica espontânea ou resultar da distensão por conteúdo luminal, como alimentos ingeridos, líquidos, gases ou fezes. A hipersensibilidade visceral pode estar associada a referência aberrante de sensações viscerais para uma área corporal específica, e essa referência é frequentemente atípica quanto à localização e maior se comparada com a maioria dos indivíduos. Muitos pacientes também têm percepção exacerbada de estímulos somáticos e auditivos, compatível com alterações gerais no processamento sensorial e sistemas de modulação.

### Resposta alterada ao estresse

Respostas autônomas e neuroendócrinas anormais a estressores psicossociais são uma característica fundamental dos distúrbios GI funcionais e podem desempenhar um papel importante tanto em sua causa quanto em sua exacerbação. Por exemplo, eventos estressantes têm maior probabilidade de causar dor abdominal e mudança no padrão das fezes em pacientes com síndrome do intestino irritável em comparação com controles saudáveis, e o estresse foi correlacionado com sintomas intestinais e consulta médica. Pacientes com distúrbio GI funcional relatam mais eventos estressantes ao longo da vida do que controles saudáveis, incluindo maior frequência e gravidade dos eventos adversos iniciais.

## SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

### DEFINIÇÃO

A síndrome do intestino irritável é definida como dor abdominal crônica recorrente associada à defecação ou alteração do ritmo intestinal; o diagnóstico também exige que não exista doença orgânica detectável que possa explicar os sintomas[2] (Tabela 128.1). Dada sua alta prevalência na população em geral, as síndromes GI orgânicas podem coexistir com a síndrome do intestino irritável, incluindo colite ulcerativa (ver Capítulo 132), colite microscópica e colagenosa (ver Capítulo 132) e doença celíaca (ver Capítulo 131). Como resultado dessa comorbidade, alguns pacientes com colite relatam sintomas desproporcionais ao grau de inflamação da mucosa, e muitos podem continuar a ter sintomas semelhantes aos da síndrome do intestino irritável depois que sua doença inflamatória do intestino ou outros tipos de colite foram tratados com sucesso. Por exemplo, estima-se que cerca de 40% dos pacientes cuja doença de Crohn esteja em remissão e 30% dos pacientes cuja colite ulcerativa esteja em remissão atendam aos critérios de diagnóstico de Roma para síndrome do intestino irritável em decorrência da dor abdominal associada a alteração do ritmo intestinal.[3]

| Tabela 128.1 | Critérios de diagnóstico de Roma para síndrome do intestino irritável. |
|---|---|

1. Dor abdominal recorrente (pelo menos 1 dia por semana, em média, nos 3 meses anteriores) com sintomas há pelo menos 6 meses e associada a 2 ou mais dos seguintes:
   - Relacionado com a defecação
   - Associado a alteração do ritmo intestinal
   - Associado a alteração do formato (aspecto) das fezes

Sintomas que sustentam cumulativamente o diagnóstico de síndrome do intestino irritável

- Frequência anormal de defecação: ≤ 3/semana ou > 3/dia
- Formato anormal de fezes: duras/grumosas ou pastosas/líquidas
- Esforço para defecação
- Urgência
- Sensação de defecação incompleta
- Eliminação de muco pelo reto
- Plenitude ou sensação de distensão abdominal

2. Ausência de sintomas de alarme
   - Sinais/sintomas em pessoas ≥ 50 anos
   - Perda de peso não intencional
   - Hematoquezia ou melena
   - Dor ou defecação noturna
   - Anemia
   - Massa abdominal palpável ou linfadenopatia
   - Pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva
   - História familiar de câncer colorretal ou doença inflamatória intestinal
   - Doença celíaca

Com base no ritmo intestinal predominante autorrelatado, a síndrome do intestino irritável é subdividida em síndrome do intestino irritável com diarreia, síndrome do intestino irritável com constipação intestinal ou síndrome do intestino irritável com ritmo intestinal misto. Outro subconjunto é a síndrome do intestino irritável pós-infeccioso, que inclui pacientes que apresentam sintomas persistentes, apesar da resolução de um episódio ou episódios de gastrenterite bacteriana. Quando os pacientes não preenchem os critérios para esses subtipos, eles são classificados como síndrome do intestino irritável não especificada.

## EPIDEMIOLOGIA

A síndrome do intestino irritável é um distúrbio comum, com prevalência mundial de cerca de 5%.[3b] Como é o caso de muitos distúrbios funcionais relacionados à dor, é mais comum em mulheres, com uma proporção de mulheres para homens em pesquisas de base populacional de 2:1 a 2,5:1. Em geral, presume-se que a síndrome do intestino irritável se apresente mais comumente entre as idades de 30 e 50 anos, mas também é comum na população pediátrica, na qual esses sintomas têm sido tradicionalmente referidos como dor abdominal recorrente.

O ônus socioeconômico da síndrome do intestino irritável é substancial, com pacientes tirando três vezes mais dias de licença médica em comparação com indivíduos sem ela; cerca de 8% dos pacientes se aposentam mais cedo em decorrência dos sintomas. Nos EUA, os distúrbios intestinais funcionais são responsáveis por cerca de 4,4 milhões de consultas médicas por ano.[3c]

## BIOPATOLOGIA

A síndrome do intestino irritável é o distúrbio gastrintestinal funcional mais comum e mais bem estudado. Não há um consenso sobre sua fisiopatologia, mas há uma aceitação crescente do conceito de um distúrbio das interações cérebro-intestino,[4] com anormalidades periféricas e centrais inter-relacionadas.

### Motilidade e secreção gastrintestinais alteradas

A motilidade GI é quantitativa, mas não qualitativamente diferente em 25 a 75% dos pacientes com síndrome do intestino irritável em comparação com controles saudáveis, mas essas diferenças medidas não são suficientemente confiáveis para serem usadas como marcadores diagnósticos. Por exemplo, o trânsito colônico é acelerado em cerca de 45% dos pacientes com síndrome do intestino irritável com diarreia, e contrações de propagação de alta amplitude ocorrem com mais frequência nesses pacientes do que nos controles. Essas contrações de propagação de alta amplitude correlacionam-se com cólicas abdominais e podem ser o mecanismo subjacente a urgência, diarreia e incontinência fecal associada neste subgrupo de pacientes. Em contrapartida, o trânsito colônico retardado é observado em cerca de 25% dos pacientes com síndrome do intestino irritável com obstipação. Respostas exageradas ou prolongadas da motilidade colônica à ingestão de alimentos (resposta gastrocólica) ocorrem em aproximadamente 30% dos pacientes que relatam exacerbação da dor abdominal após a ingestão de alimentos. Os prováveis contribuintes para alterações do ritmo intestinal

incluem desregulação do sistema nervoso autônomo, anormalidades na secreção e absorção de água e eletrólitos intestinais, bem como síntese e secreção alteradas de ácidos biliares.

A ativação de contrações e secreções do intestino posterior induzida por estresse agudo é mediada por vias parassimpáticas sacrais, e os pacientes com síndrome do intestino irritável têm ativação aumentada dessas vias em resposta a estressores laboratoriais graves. A suprarregulação crônica da atividade simpática e parassimpática sacral pode resultar em alterações neuroplásicas nos mecanismos-alvo periféricos no intestino, incluindo o sistema nervoso entérico.

A permeabilidade intestinal é influenciada pela espessura do muco intestinal e pela rigidez da camada epitelial. As evidências apoiam o aumento da permeabilidade intestinal em um subconjunto de pacientes com síndrome do intestino irritável, mas a relação com os sintomas não é clara. Metabólitos da microbiota intestinal, infecções GI e estresse psicológico crônico podem diminuir a função de barreira epitelial, e uma dieta pobre em fibras pode resultar em afinamento da camada de muco em indivíduos suscetíveis.

Em resposta a sinais luminais como ácidos biliares, conteúdo intestinal em movimento e produtos microbianos, a serotonina é liberada das células enterocromafins no lado basolateral do epitélio intestinal, onde estimula os nervos aferentes vagais e neurônios entéricos envolvidos na secreção e motilidade. Os ácidos graxos de cadeia curta e os ácidos biliares secundários produzidos por micróbios intestinais também podem estimular a síntese de serotonina. A liberação exagerada de serotonina das células enterocromafins após uma refeição pode contribuir para o aumento da motilidade e secreção em pacientes com síndrome do intestino irritável com diarreia.

Subgrupos de pacientes com síndrome do intestino irritável apresentam alterações na composição microbiana do intestino, incluindo diminuição de *Bifidobacterium* e *Lactobacilus*, bem como razões aumentadas de Firmicutes/Bacteroidetes. A disbiose do intestino delgado (crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado) pode contribuir para os sintomas da síndrome do intestino irritável em alguns pacientes, especialmente em indivíduos com sintomas do tipo distensão abdominal predominante, nos quais o tratamento com antibióticos não absorvíveis reduz temporariamente os sintomas.

A síntese e a secreção alteradas de ácidos biliares podem resultar em aumento da secreção de líquidos e padrões de motilidade. Os alimentos que podem desencadear os sintomas incluem laticínios, produtos de trigo e açúcares fermentáveis.

### Genética

A agregação familiar foi demonstrada em vários estudos de pacientes com síndrome do intestino irritável, e a herdabilidade genética dos distúrbios GI funcionais foi estimada entre 22 e 57%. Estudos de associação de genes candidatos sugerem possíveis associações com polimorfismos em genes relacionados a sistemas de sinalização no eixo cérebro-intestino, incluindo fisiologia do ácido biliar, serotonina, norepinefrina e fator de liberação de corticotropina. Fatores epigenéticos, como a influência do estresse no início da vida e metabólitos microbianos intestinais, foram identificados como uma importante influência no risco de desenvolver a síndrome do intestino irritável.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas

A maioria dos pacientes consultados por médicos de atenção primária tem sintomas leves, enquanto a maioria dos pacientes examinados por gastrenterologistas tem sintomas moderados a graves. A localização dos sintomas abdominais na síndrome do intestino irritável é muito variável, mas a dor é mais comumente referida na parte inferior do abdome. A dor, que ocorre principalmente quando o paciente está acordado, é frequentemente agravada pela emoção ou estresse, sono insatisfatório e ingestão de alimentos, mas esses fatores agravantes não podem ser evocados em todos os pacientes. Por definição, os sintomas abdominais estão relacionados com a defecação, com a maioria dos pacientes relatando pelo menos melhora temporária da defecação.

Sintomas psicológicos e diagnósticos psiquiátricos (ver Capítulo 369), como transtornos de ansiedade (p. ex., transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico e síndrome de estresse pós-traumático), depressão, somatização, hipocondria e fobias, são mais comuns em pacientes com síndrome do intestino irritável, mesmo em pacientes levemente sintomáticos. A prevalência de doenças psiquiátricas coexistentes pode ir de 40% a mais de 90% em pacientes atendidos em centros de referência terciários, mas é menor em pacientes atendidos em clínicas de atenção primária.

Pacientes com síndrome do intestino irritável têm prevalência três vezes ou mais alta de fibromialgia (ver Capítulo 258) e enxaqueca (ver Capítulo 370) em comparação com pacientes sem síndrome do intestino irritável. A síndrome do intestino irritável também coexiste frequentemente com a síndrome da fadiga crônica e 60% ou mais dos pacientes com síndrome da fadiga crônica apresentam sintomas do intestino irritável. Cistite intersticial, prostatite crônica (ver Capítulo 120), dor pélvica crônica e distúrbios temporomandibulares também são comuns em pacientes com síndrome do intestino irritável.

Essas associações de síndrome do intestino irritável com comorbidades e outros sintomas são mais comuns em mulheres, mas todos os pacientes com síndrome do intestino irritável, em média, procuram médicos de cuidados primários para queixas não GI três vezes mais frequentemente do que indivíduos saudáveis. Pacientes com síndrome do intestino irritável também costumam apresentar queixas extraintestinais, como dispareunia, fadiga, perda de energia, disfunção erétil, polaciuria, dorsalgia e dismenorreia.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios de Roma IV (Tabela 128.1) conseguem estabelecer o diagnóstico de síndrome do intestino irritável sem testes adicionais extensos.[5] Diagnósticos alternativos devem ser considerados se os sintomas acordarem os pacientes do sono, não estiverem relacionados com a defecação ou ingestão de alimentos, forem constantes ou não aliviados por qualquer intervenção fisiológica. A perda de peso não intencional é incomum na síndrome do intestino irritável, exceto em pacientes com depressão (ver Capítulo 369) ou transtornos alimentares (ver Capítulo 206), e exige investigação de uma causa orgânica subjacente. Outras características de alarme que aumentam a preocupação para diagnósticos alternativos graves incluem fezes com sangue, anemia e história familiar de doença inflamatória intestinal, câncer de cólon ou doença celíaca.

A revisão cuidadosa dos medicamentos e suplementos dietéticos pode revelar um agente etiológico porque os medicamentos prescritos podem causar constipação intestinal e alguns suplementos dietéticos podem levar à ingestão inadvertida de laxantes. Agentes dietéticos específicos raramente causam sintomas de intestino irritável, mas a má absorção de lactose pode ser avaliada pela anamnese ou por uma breve prova terapêutica de dieta sem lactose e a doença celíaca deve ser excluída (ver Capítulo 131). Uma breve avaliação psicossocial é útil para identificar fatores de risco para dor crônica, como eventos traumáticos no início da vida ou somatização, bem como potenciais desencadeadores de sintomas ou fatores exacerbadores, como ansiedade, depressão e estresse significativo.

Na síndrome do intestino irritável, o exame físico geralmente é normal, mas pode revelar dor à palpação do abdome, especialmente no quadrante inferior esquerdo, ou cólon sigmoide doloroso à palpação e palpável. Em pacientes com síndrome do intestino irritável com predominância de constipação intestinal e disfunção defecatória associada, o toque retal pode revelar contração paradoxal do músculo puborretal ou diminuição da descida do assoalho pélvico ao simular defecação.

### Exames complementares

Em uma pessoa saudável com menos de 50 anos e que atende aos critérios de Roma IV, a solicitação de exames complementares adicionais deve ser mínima e orientada pela apresentação individual (Figura 128.1). Ainda há controvérsias quanto ao momento de se solicitar um hemograma completo, velocidade de hemossedimentação ou provas de função tireóidea, mas não é custo-efetivo solicitar esses exames para todos os pacientes com síndrome do intestino irritável presumida.[6] Rastreamento sorológico para doença celíaca (ver Capítulo 131) deve ser realizado em pacientes com diarreia predominante ou ritmo intestinal misto, em pacientes com história familiar de doença celíaca e em pacientes que identificaram alimentos que contêm glúten como o gatilho de seus sintomas. Para pacientes com diarreia persistente, teste de depuração respiratória (ver Capítulo 131) deve

ser realizado para investigar má absorção de carboidratos. As biopsias do cólon para colite colagenosa ou microscópica (ver Capítulo 131) devem ser consideradas em caso de diarreia persistente grave. Em pacientes com constipação intestinal e toque retal sugestivo de dissinergia do assoalho pélvico, a manometria anorretal deve ser recomendada. O aparecimento dos sintomas após os 50 anos e sangramento retal ou perda inesperada de peso são indicações para a colonoscopia para investigar câncer colorretal (ver Capítulo 184). Desconforto abdominal inferior que ocorre com a menstruação ou com perda de peso associada deve desencadear investigação ginecológica. Se a duração dos sintomas diarreicos for curta, vale a pena investigar giardíase (ver Capítulo 330) ou infecção por *Campylobacter* (ver Capítulo 287), mas o exame de fezes de rotina de todos os pacientes com diarreia não é indicado.

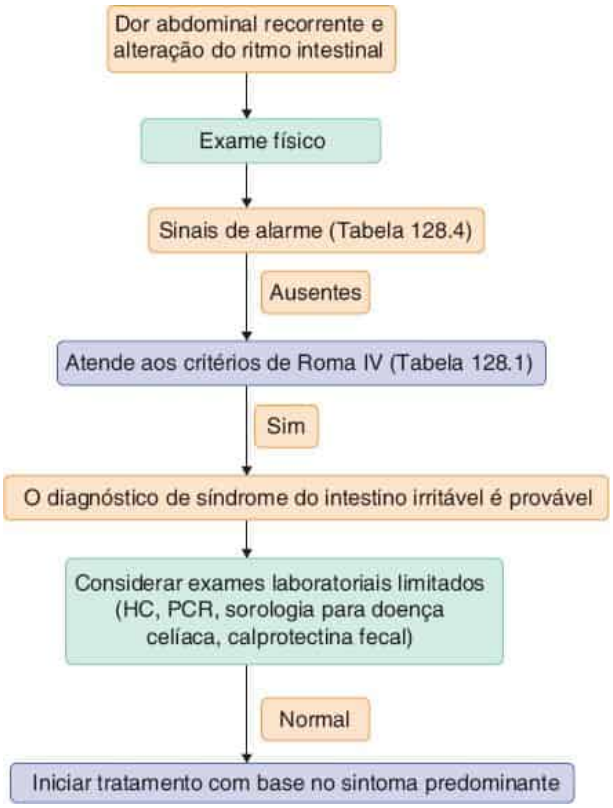


**FIGURA 128.1 Algoritmo de diagnóstico para síndrome do intestino irritável.** Pacientes com síndrome do intestino irritável apresentam dor abdominal recorrente e alteração do ritmo intestinal. Inicialmente, uma anamnese detalhada deve ser obtida para avaliar os pacientes quanto a outras condições com apresentações semelhantes. O exame físico em pacientes com síndrome do intestino irritável geralmente é normal, embora alguns pacientes possam ter dor abdominal leve, geralmente localizada na parte inferior do abdome. Um exame retal deve ser realizado em pacientes com constipação intestinal crônica para investigar dissinergia do assoalho pélvico. Quando os sintomas são compatíveis com os critérios de Roma IV e não existem sinais de alerta (ver Tabela 128.4), o diagnóstico de síndrome do intestino irritável é muito provável, mas não pode ser confirmado até que outros diagnósticos sejam excluídos. O médico pode então solicitar um número limitado de exames laboratoriais para excluir outras condições que simulam a síndrome do intestino irritável. O tratamento deve ser iniciado imediatamente com base nos sintomas predominantes do paciente. HC = hemograma completo; PCR = proteína C reativa.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial para síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia ou ritmo intestinal misto inclui doenças inflamatórias do intestino (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa, colite colagenosa ou microscópica) (ver Capítulos 131 e 132), doença celíaca (ver Capítulo 131), infecção, supercrescimento bacteriano do intestino delgado (ver Capítulo 131), síndromes de má absorção (incluindo intolerância à lactose) (ver Capítulo 131), má absorção de sais biliares (ver Capítulo 131) e insuficiência pancreática (ver Capítulo 135) ou malignidade (incluindo tumores neuroendócrinos [ver Capítulo 219] e adenocarcinoma colorretal [ver Capítulo 184]). O diagnóstico diferencial para a síndrome do intestino irritável com predominância de constipação intestinal inclui inércia colônica, manifestações GI da doença de Parkinson, pseudo-obstrução, contração paradoxal do assoalho pélvico ou obstrução da abertura inferior da pelve por causas estruturais, como prolapso retal, retocele ou doença de Hirschsprung de segmento curto.

## TRATAMENTO

### Princípios gerais

O tratamento sintomático tenta normalizar o ritmo intestinal e diminuir a dor abdominal, em parte fornecendo ao paciente uma explicação biológica plausível para seus sintomas, bem como a garantia de que os sintomas são reais e o prognóstico é benigno.[6b,6c] Modificações dietéticas e de estilo de vida podem ser úteis e devem ser consideradas como abordagem de primeira linha. Os medicamentos específicos podem ser direcionados para o manejo de sintomas individuais, como constipação intestinal, diarreia e dor abdominal (Tabela 128.2).

### Relação médico-paciente e orientação do paciente

A relação médico-paciente é de extrema importância no tratamento da síndrome do intestino irritável e outros distúrbios GI funcionais.[7] Muitos pacientes foram informados anteriormente de que seus sintomas são “psicológicos” e tiveram suas preocupações descartadas. O médico deve ouvir e determinar a compreensão do paciente sobre a doença e preocupações relacionadas, porque os pacientes frequentemente buscam a validação do médico de que seus sintomas são reais. Em geral, pacientes com distúrbios GI funcionais procuram um médico em razão de exacerbação de seus sintomas usuais, e é importante identificar esses fatores desencadeantes, em particular vários estressores psicossociais ou, menos comumente, uma infecção gastroentérica.

Uma explicação completa dos sintomas e sua relação com as alterações no eixo cérebro-intestino deve ser fornecida ao paciente, incluindo a história natural e o prognóstico benigno da doença. Pacientes que não são devidamente informados tendem a ter mais consultas de saúde, enquanto os sintomas geralmente são reduzidos quando as informações de diagnóstico e prognóstico são explicadas. O médico deve então estabelecer metas realistas de curto e longo prazos, como métodos de adaptação aos sintomas que não são passíveis de tratamento. Os pacientes geralmente se beneficiam do envolvimento em seu tratamento, e a manutenção de um diário de sintomas é um exemplo. Além de fornecer ao paciente uma sensação de empoderamento, o diário de sintomas ajuda a identificar crenças errôneas, bem como fatores de estilo de vida ou dietéticos que podem exacerbar os sintomas; modificações no estilo de vida com base nessas informações podem fornecer alívio sintomático.

### Modificação dietética

Um grande número de pacientes com distúrbios GI funcionais, especialmente aqueles com síndrome do intestino irritável e dispepsia funcional, queixa-se de que alguns tipos de alimentos exacerbam seus sintomas. Outros reclamam que qualquer tipo de alimento, mesmo um gole de água, pode desencadear os sintomas. A sensibilidade alimentar percebida pode estar relacionada a vários fatores, como respostas de medo condicionado relacionadas com ansiedade antecipatória, ingestão de alimentos em geral, volume da refeição ou sensibilidades a

determinados itens alimentares. Por exemplo, a fibra insolúvel do farelo comumente exacerba os sintomas, mas a fibra solúvel na forma de casca de *Psyllium* costuma ser benéfica.[A1] Uma dieta pobre em oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP) consegue reduzir efetivamente os sintomas do intestino irritável em alguns pacientes,[A2] embora o uso a longo prazo dessa dieta seja impraticável e associado a efeitos negativos à saúde.[A3] Os dados preliminares sugerem que a suplementação dietética de glutamina (5 g, 3 vezes/dia durante 8 semanas) pode ajudar a restaurar a permeabilidade intestinal normal e reduzir a diarreia pós-infecciosa do intestino irritável.[A3b] Alguns pacientes com síndrome do intestino irritável relatam exacerbação dos sintomas com alimentos com alto teor de gordura, laticínios, alimentos produtores de gás, alimentos que contêm glúten, álcool etílico e cafeína. É importante informar ao paciente que não existe uma dieta universal para a melhora dos sintomas a longo prazo.[8] No entanto, uma prova terapêutica com uma dieta sem lactose ou sem glúten beneficia alguns pacientes, mesmo na ausência de intolerância evidente à lactose ou doença celíaca documentável. Se, entretanto, tais mudanças na dieta não forem efetivas na redução consistente dos sintomas, os pacientes devem retomar o consumo dos alimentos eliminados.

## Terapia medicamentosa

### Medicamentos para anormalidades do ritmo intestinal e distensão abdominal

A terapia medicamentosa para a síndrome do intestino irritável deve ser abordada com base no sintoma predominante do paciente. Na síndrome do intestino irritável com constipação intestinal laxantes osmóticos (p. ex., polietilenoglicol ou lactulose) ou estimuladores secretores (p. ex., lubiprostona [8 mg, 2 vezes/dia] ou linaclotida [290 µg/dia])[A4] podem ser úteis. A combinação de brometo de pinavério (100 mg) e simeticona (300 mg) é útil para a síndrome do intestino irritável com dor e distensão abdominal.[A4b] Para fins de comparação, os suplementos de fibra dietética geralmente aumentam os sintomas de gases, inchaço e flatulência e não devem ser usados como terapia de primeira linha.

No paciente com síndrome do intestino irritável com diarreia, a loperamida (geralmente 4 mg a 8 mg/dia) é geralmente efetiva na redução da urgência e da defecção incontroláveis. A eluxadolina (75 mg, 2 vezes/dia) também é eficaz, embora doses mais baixas devam ser usadas em pacientes com colecistectomia anterior.[A5] O antagonista do receptor 5-$HT_3$ alosetrona (0,5 a 1 mg VO, 2 vezes/dia) é clinicamente efetivo, mas deve ser considerado apenas para pacientes que tenham diarreia grave e que não tenham respondido a todas as outras terapias em razão de seus efeitos colaterais infrequentes, mas potencialmente graves.

Manipulação da flora intestinal com antibióticos (rifaximina 550 mg, 3 vezes/dia durante 2 semanas)[A6] é efetiva em alguns pacientes, sobretudo aqueles com sintomas de distensão abdominal e diarreia, e a administração repetida de rifaximina também se mostrou efetiva. No entanto, a rifaximina não deve ser prescrita como terapia de primeira linha ou como terapia prolongada porque seus efeitos a longo prazo no microbioma intestinal não são conhecidos. Evidências clínicas apoiam o uso de probióticos e prebióticos[A7] e de óleo de hortelã para sintomas não dolorosos, mas a taxa de resposta é baixa. Laxantes fitoterápicos, como produtos de aloé e raiz de ruibarbo, são úteis em alguns pacientes.

### Antidepressivos e terapias psicológicas

Baixas doses de antidepressivos tricíclicos (p. ex., nortriptilina, amitriptilina ou imipramina, começando com apenas 5 mg e avançando até um máximo de 75 mg na hora de dormir, se tolerado) são frequentemente usadas para tratar a síndrome do intestino irritável com base em dados de que cerca de um paciente em cada quatro pode se beneficiar.[A8] O efeito terapêutico deve ser esperado de dias a 2 semanas após o início da terapia; se nenhum efeito benéfico for observado com 75 mg 1 vez/dia ou se houver efeitos colaterais significativos, o medicamento deve ser interrompido. A amitriptilina pode ser mais útil em pacientes com dor abdominal proeminente e sintomas diarreicos e em pacientes com transtornos de sono, mas outros tricíclicos devem ser tentados se houver efeitos colaterais.

Para maximizar a adesão e reduzir os efeitos colaterais, o paciente deve ser informado sobre a base racional da escolha do tratamento (ou seja, a meta é o tratamento da dor e não dos sintomas psiquiátricos) e informado sobre o risco muito menor de efeitos colaterais na faixa de dose baixa em comparação com as doses plenas da medicação.

Se a terapia for direcionada para a depressão comórbida ou para os transtornos de ansiedade concomitantes, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) deve ser tentado. Em tais pacientes, uma combinação de um antidepressivo tricíclico de baixa dose com uma dose terapêutica completa de um ISRS (Tabela 128.2) ou o uso de um inibidor não seletivo da recaptação de serotonina (INSRS), como duloxetina, milnacipram ou venlafaxina deve ser considerado.[9] A terapia cognitivo-comportamental, que envolve relaxamento, mudança de crenças e autocuidado, pode reduzir os sintomas gastrintestinais em 40%–50% dos pacientes.[A8b] Novas formas de administração de terapia cognitivo-comportamental, como terapia de contato mínimo ou terapia assistida pela internet, com ou sem terapia medicamentosa adicional, são abordagens custo-efetivas quando disponíveis. Vários estudos controlados sustentam a eficácia da hipnoterapia.

## PROGNÓSTICO

A história natural da síndrome do intestino irritável consiste em períodos de exacerbação seguidos por períodos de remissão, mas cerca de 50% dos pacientes tornam-se assintomáticos. Pacientes com transtornos psiquiátricos coexistentes têm menor probabilidade de resolução dos sintomas do intestino irritável.

## DISPEPSIA FUNCIONAL

Como acontece com outras doenças GI funcionais, o diagnóstico de dispepsia funcional é baseado em sintomas GI superiores específicos (Tabela 128.3 e e-Tabela 128.1) na ausência de doença orgânica. Os sintomas podem incluir dor epigástrica, queimação epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce. Também podem ocorrer distensão abdominal e náuseas, mas são menos específicos e não são considerados sintomas cardinais de dispepsia funcional. Os sintomas sobrepõem-se às manifestações atípicas da doença do refluxo gastresofágico (DRGE; ver Capítulo 129), e estudos mais antigos de dispepsia funcional podem ter incluído inadvertidamente pacientes com sintomas atípicos da DRGE.

| e-Tabela 128.1 | Critérios diagnósticos Roma IV para subgrupos de pacientes com dispepsia funcional.* |
|---|---|
| **SÍNDROME DE DESCONFORTO PÓS-PRANDIAL** | |
| Um ou ambos dos seguintes sintomas pelo menos 3 dias por semana:<br>1. Plenitude pós-prandial (intensa o suficiente para perturbar as atividades habituais)<br>2. Saciedade precoce | |
| **Critérios de suporte** | |
| 1. Epigastralgia ou queimação pós-prandial, distensão epigástrica, eructação excessiva e náuseas também podem ocorrer<br>2. Vômitos justificam investigação adicional<br>3. Pirose não é um sintoma de dispepsia, mas frequentemente coexiste<br>4. Os sintomas que são aliviados pela evacuação de fezes ou gás geralmente não devem ser considerados como parte da dispepsia | |
| **SÍNDROME DE EPIGASTRALGIA** | |

É preciso incluir pelo menos um dos seguintes sintomas, no mínimo 1 dia por semana:

1. Dor epigástrica (intensa o suficiente para perturbar as atividades habituais)
2. Queimação epigástrica (intensa o suficiente para perturbar as atividades habituais)

**Critérios de suporte**

1. Dor induzida pela ingestão de uma refeição, alívio pela ingestão de uma refeição ou dor durante jejum
2. Distensão epigástrica pós-prandial, eructação e náuseas também podem ocorrer
3. Vômitos persistentes provavelmente sugerem outro distúrbio
4. Pirose não é um sintoma de dispepsia, mas frequentemente coexiste
5. A dor não atende aos critérios de dor biliar
6. Os sintomas que são aliviados pela defecação nem pela eliminação de flatos não devem ser considerados parte da dispepsia

* Os critérios devem ser cumpridos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

**Tabela 128.2** **Medicamentos usados no tratamento de síndrome do intestino irritável (SII).***

| SINAIS/SINTOMAS E MEDICAMENTOS | DOSE INICIAL | DOSE-ALVO | EFEITOS COLATERAIS COMUNS OU GRAVES | *GRAU DE EVIDÊNCIA* | | *APROVADO PELA FDA* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | *Para o sintoma* | *Para SII* | *Para o sintoma* | *Para SII* |
| **CONSTIPAÇÃO INTESTINAL** | | | | | | | |
| **Laxantes‡ e estimuladores de secreção‖** | | | | | | | |
| Polietilenoglicol 3350 | 17.000 mg/dia | 70.000 mg/dia | Diarreia, plenitude, cólicas | +++ | – | | |
| Lactulose | 10.000 a 20.000 mg/dia | 20.000 a 40.000 mg/dia | Diarreia, plenitude, cólicas | +++ | – | | |
| Lubiprostona | | 8 µg, 2 vezes/dia | Náuseas, diarreia, cefaleia, dor e desconforto abdominal | +++ | ++ | Sim§ | Sim |
| Linaclotida | | 145.000 mg/dia | Diarreia, dor abdominal, flatulência | +++ | +++ | Sim | Sim |
| **DIARREIA** | | | | | | | |
| Eluxadolina | | 75 a 100 mg, 2 vezes/dia | Constipação intestinal, disfunção do | ++ | + | Sim | Sim |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | esfíncter de Oddi, pancreatite | | | | |
| Loperamida | 2 mg | | Constipação intestinal | +++ | | Sim | |
| Alosetrona | 0,5 a 1,0 mg, 2 vezes/dia | | Constipação intestinal, colite isquêmica (raro) | – | +++ | Não | Sim¶ |
| **PLENITUDE** | | | | | | | |
| **Antibióticos** | | | | | | | |
| Rifaximina | | 550 mg, 3 vezes/dia durante 14 dias | Dor abdominal, diarreia, paladar ruim | + | ++ | Não | Sim |
| **Antiespasmódicos** | | | | | | | |
| Óleo de menta | | 1 a 2 cápsulas, 3 vezes/dia | Pirose, náuseas, vômitos | + | + | Não | Não |
| **Probióticos**** | | | | | | | |
| *Bifidobacterium infantis* 35624 | | 1 cápsula/dia | Nenhum | + | + | Não | Não |
| Activia® | | 1 potinho, 2 vezes/dia | | | | | |
| **DOR** | | | | | | | |
| **Antidepressivos tricíclicos††** | | | Xerostomia, tontura, ganho de peso | | | | |
| Amitriptilina | 10 mg na hora de dormir | 10 a 75 mg na hora de dormir | | ++ | + | Não | Não |
| Desipramina | 10 mg na hora de dormir | 10 a 75 mg na hora de dormir | | ++ | + | Não | Não |
| **Inibidores seletivos de recaptação de serotonina‡‡** | | | Disfunção sexual, cefaleia, náuseas, sedação, insônia, | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | tontura, sudorese, sintomas de abstinência | | | | |
| Paroxetina | | 10 a 60 mg/dia | | – | + | Não | Não |
| Citalopram | | 5 a 20 mg/dia | | + | + | Não | Não |
| Fluoxetina | | 20 a 40 mg/dia | | + | – | Não | Não |
| **Inibidores não seletivos de recaptação§§** | | | Náuseas, xerostomia, cefaleia, tontura | | | | |
| Duloxetina | 30 mg/dia | 60 mg/dia | | ++ | – | Sim | Não |

*Esta lista não é completa, mas inclui os principais medicamentos para os quais há evidências de ensaios clínicos bem planejados de efetividade para sintomas globais da síndrome do intestino irritável ou para sintomas individuais (p. ex., constipação intestinal, diarreia ou dor e desconforto abdominal). Na coluna sobre evidências: +: denota algumas evidências de pelo menos um ensaio clínico controlado; ++: evidências moderadas de vários estudos controlados ou de metanálise de tais estudos; +++: fortes evidências de ensaios clínicos bem planejados e controlados; –: nenhuma evidência. FDA = Food and Drug Administration dos EUA.

‡Uma ampla gama de laxantes osmóticos e irritantes, incluindo produtos contendo fibra dietética, são de venda livre.

§Lubiprostona é aprovada pela FDA para o tratamento de constipação intestinal crônica (24 µg, 2 vezes/dia) e constipação intestinal da síndrome do intestino irritável (8 µg, 2 vezes/dia) em mulheres ≥ 18 anos.

‖A linaclotida é aprovada pela FDA para o tratamento de constipação intestinal crônica (145 µg/dia) e síndrome do intestino irritável com obstipação (290 µg/dia).

¶O uso de alosetrona é restrito a mulheres com síndrome do intestino irritável com diarreia grave que não respondem a outros medicamentos em razão dos efeitos colaterais.

A rifaxamina é aprovada pela FDA para a diarreia da síndrome do intestino irritável na dose de 550 mg, 3 vezes/dia durante 14 dias. Os pacientes que apresentam recorrência podem ser tratados novamente até duas vezes mais com o mesmo esquema.

**Muitos probióticos estão disponíveis sem exigência de prescrição e não estão listados. Align™ é um probiótico para o qual um efeito benéfico para os sintomas da síndrome do intestino irritável foi demonstrado em um estudo controlado de alta qualidade, randomizado.

††Uma ampla gama de antidepressivos tricíclicos com vários efeitos colaterais e perfis de efeitos colaterais estão disponíveis. Dois antidepressivos tricíclicos comumente prescritos são listados.

‡‡Muitos inibidores seletivos da recaptação da serotonina estão disponíveis. Apenas aqueles que foram avaliados em estudos randomizados para a síndrome do intestino irritável são listados.

§§Vários inibidores não seletivos da recaptação estão disponíveis, incluindo venlaxafina, desvenlaxafina e levomilnaciprano. No entanto, nenhum deles foi avaliado em estudos randomizados para a síndrome do intestino irritável.

De acordo com os critérios de Roma IV, a dispepsia funcional compreende duas síndromes distintas, que podem se sobrepor na prática clínica. A maioria dos pacientes é categorizada como portadora da síndrome de desconforto pós-prandial, que é definida como saciedade pós-prandial incômoda e saciedade precoce, sempre relacionada com a refeição. Uma síndrome de dispepsia funcional menos comum é a síndrome da dor epigástrica, que é definida como dor epigástrica recorrente e queimação epigástrica. A síndrome da dor epigástrica pode ser dividida em síndrome de desconforto pós-prandial relacionada com as refeições e síndrome da dor epigástrica não relacionada com as refeições (Tabela e-128.1). É digno de nota que a dispepsia é um sintoma abdominal que deve ser diferenciado da pirose (ver mais adiante), que é sentida no tórax e é atribuível ao esôfago. A utilidade clínica desses subgrupos é motivo de controvérsia porque essas duas entidades frequentemente se sobrepõem no mesmo paciente. Além disso, a correlação da fisiopatologia com padrões de sintomas distintos não foi confirmada.

| Tabela 128.3 | Critérios de diagnóstico de Roma IV para dispepsia funcional.* |
|---|---|

1. Um ou mais dos seguintes sintomas incômodos:
   Plenitude pós-prandial
   Saciedade precoce
   Dor epigástrica
   Queimação epigástrica

*e*

2. Nenhuma evidência de doença estrutural (como na endoscopia digestiva alta) que tenha probabilidade de explicar os sintomas.

*Os critérios devem ser cumpridos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

## EPIDEMIOLOGIA

A dispepsia funcional é um distúrbio comum, com prevalência estimada de 3 a 10% com base nos critérios de Roma IV e até 40% quando critérios menos restritivos são usados. Os dados sugerem que menos de 15% dos pacientes com dispepsia funcional realmente recebem o diagnóstico correto. Por exemplo, muitos pacientes são rotulados com outros distúrbios gastrintestinais, como DRGE, embora não respondam à terapia de supressão de ácido. O ônus socioeconômico da dispepsia funcional é substancial; pacientes com dispepsia funcional tiram três vezes mais licenças médicas do que pacientes com úlceras duodenais. No Reino Unido, estima-se que 2 a 5% das consultas de atenção primária e mais de 10% dos gastos com medicamentos da atenção primária estejam relacionados com a dispepsia funcional. Aproximadamente 1 de 2 indivíduos com dispepsia funcional procura atendimento médico para sintomas em algum momento de sua vida. Nos EUA, os custos do diagnóstico, do tratamento e do absenteísmo ao trabalho relacionados com dispepsia funcional foram estimados em 18,4 bilhões de dólares por ano.

Dor ou desconforto na parte superior do abdome geralmente provém do tubo GI superior, mas a *dispepsia* na verdade pode estar relacionada com distúrbios intestinais. Um terço dos pacientes com dispepsia funcional apresenta sinais/sintomas concomitantes de síndrome do intestino irritável e aproximadamente 40% dos pacientes com síndrome do intestino irritável também relatam sintomas de dispepsia funcional, sugerindo mecanismos fisiopatológicos compartilhados. Além disso, as transições entre as duas síndromes no mesmo paciente ao longo do tempo são comuns. Essa transição de pacientes entre diferentes categorias diagnósticas coloca em questão o conceito de que essas entidades baseadas em sintomas são realmente síndromes fisiopatológicas distintas. Em comparação com pacientes com doença GI orgânica sem risco à vida, os pacientes com dispepsia funcional apresentam maior ansiedade, mas não escores de depressão ou neuroticismo.

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia da dispepsia funcional não é totalmente compreendida, mas mecanismos centrais e periféricos já foram propostos. Embora a percepção aumentada dos estímulos gástricos fisiológicos possa ser um mecanismo central-chave, os papéis do ácido gástrico, infecções agudas e crônicas da mucosa gástrica e dismotilidade gastroduodenal ainda precisam ser determinados. As tentativas de classificar os subtipos de dispepsia funcional com base nas anormalidades fisiopatológicas ou nos sintomas predominantes não tiveram sucesso até o momento.

É mais provável que pacientes com altos níveis de ansiedade recebam o diagnóstico de dispepsia funcional, enquanto a depressão não é um fator de risco. Tal como acontece com os pacientes com síndrome do intestino irritável, a hipersensibilidade visceral é comum na dispepsia funcional, e os pacientes frequentemente relatam dor e desconforto em volumes mais baixos de distensão gástrica do que indivíduos saudáveis do controle ou pacientes com dispepsia decorrente de causas orgânicas. Sensibilidade química à capsaicina também foi relatada. A amplificação sensorial central de estímulos dolorosos e não dolorosos também provavelmente contribui para a hipersensibilidade gástrica observada. Por exemplo, a presença de lipídios no duodeno

aumenta a sensibilidade de pacientes com dispepsia funcional à distensão por balão gástrico em comparação com os controles. Esta modulação anormal dos limiares de percepção gástrica à distensão por lipídios em um local distante sustenta o conceito de um mecanismo mediado centralmente e é compatível com a observação clínica de que alimentos gordurosos pioram os sintomas nesses pacientes. Além disso, cerca de 50% dos pacientes com dispepsia funcional apresentam padrões de referência viscerossomáticos alterados em resposta à distensão do balão gástrico. Alguns pacientes são hipersensíveis ao ácido intraduodenal ou intra-antral.

Em um pequeno subgrupo de pacientes, a infecção crônica por *Helicobacter pylori* (ver Capítulo 130) está relacionada com dispepsia funcional. Cerca de 20% dos pacientes com dispepsia funcional desenvolvem seus sintomas após um episódio agudo de gastrenterite viral ou bacteriana presumida ou infecção por espécies de *Giardia* (ver Capítulo 330).

Alterações na motilidade gastroduodenal, incluindo retardo do esvaziamento gástrico, são encontradas em alguns pacientes com dispepsia funcional, mas a baixa concordância entre os sintomas e a motilidade alterada argumenta contra uma ligação fisiopatológica. Ansiedade, depressão, somatização e estresse contribuem para a gravidade dos sintomas e seu impacto na qualidade de vida.

O agrupamento familiar relatado de dor abdominal em pacientes com dispepsia funcional pode implicar um papel para fatores genéticos ou patogênicos no início da vida. Eosinofilia duodenal e infiltração de mastócitos também são contribuintes potenciais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A suspeita de dispepsia funcional pode ser aventada se a anamnese for compatível com os critérios de Roma IV (Tabela 128.3 e e-Tabela 128.1) e não houver sinais de alarme (Tabela 128.4).[10] Ansiedade, sobretudo quando relacionada com os sintomas, e sinais/sintomas da síndrome do intestino irritável aumentam a probabilidade de dispepsia funcional. Anti-inflamatórios não esteroides, álcool etílico e determinados alimentos podem desencadear sintomas dispépticos. A história psicossocial pode revelar estressores subjacentes que contribuem para os sintomas.

O exame físico geralmente é normal, embora possa ocorrer dor à palpação da região epigástrica. Ao contrário da gastroparesia, tipicamente não há ruído de sucussão indicativa de esvaziamento gástrico tardio. A confirmação do diagnóstico de dispepsia funcional requer um exame endoscópico superior para excluir malignidade, gastropatia, ulcerações pépticas e esofagite. No entanto, o teste invasivo na ausência de sinais de alarme deve ser considerado apenas em minoria de pacientes sintomáticos, como pacientes com mais de 50 anos com novos sintomas ou alterações de sintomas ou uma resposta insatisfatória à terapia inicial. A avaliação para *H. pylori* (ver Capítulo 130) pode ser realizada por antígeno fecal, teste respiratório com ureia ou biopsia gástrica.

### Diagnóstico diferencial

As causas orgânicas comuns de dispepsia incluem doença do refluxo gastresofágico (ver Capítulo 129) e úlcera péptica (ver Capítulo 130). Esvaziamento gástrico leve a moderadamente retardado ocorre em cerca de 30% dos pacientes com dispepsia funcional, embora seja mais característico em pacientes com gastroparesia diabética ou idiopática (ver Capítulo 127). O vômito tardio de alimentos não digeridos é característico dessas formas de gastroparesia, mas não da dispepsia funcional. Os cânceres gástrico e esofágico (ver Capítulo 183) também podem se manifestar com sintomas de dispepsia, mas são muito menos comuns. Distúrbios pancreatobiliares (ver Capítulos 135 e 146) (como pancreatite crônica ou câncer pancreático) também mimetizam ocasionalmente dispepsia.

| Tabela 128.4 | Sinais/sintomas de alarme associados a uma neoplasia gastrintestinal superior. |
|---|---|
| Perda de peso não intencional | |
| Novo início de dispepsia após 55 anos | |

Disfagia

Vômito persistente

Qualquer hemorragia digestiva evidente, hematêmese ou melena

História familiar de câncer de esôfago ou estômago

Anemia ferropriva

Massa abdominal ou linfonodo palpável

### TRATAMENTO

A infecção por *H. pylori*, se presente, deve ser erradicada (ver Capítulo 130) e os sintomas devem ser reavaliados.[11,11b] Se os sintomas remitirem após a erradicação do *H. pylori* e a resposta ao tratamento persistir, os pacientes apresentam dispepsia associada ao *H. pylori*. Como cerca de 10 a 15% dos pacientes com dispepsia funcional respondem à terapia de supressão de ácido, as opções de tratamento de primeira linha incluem antagonistas do receptor de histamina ($H_2$) (p. ex., famotidina 20 mg, 2 vezes/dia) e inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol 20 mg/dia).[A9] Pacientes jovens que respondem bem a uma prova terapêutica com inibidor da bomba de prótons (Tabela 129.1) ou erradicação do *H. pylori* (Tabela 130.4) não precisam de investigação adicional, a menos que sinais de alarme sejam identificados.

No entanto, a maioria dos pacientes não responde à terapia de supressão de ácido. Se os sintomas persistirem, a prescrição de doses baixas de antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, desipramina ou imipramina 10 a 50 mg na hora de dormir) deve ser considerada (Figura 128.2) porque cerca de 60 a 70% dos pacientes com dispepsia funcional respondem a essa terapia.[A10] Em pacientes com depressão ou ansiedade comórbida, a combinação de baixas doses de agentes tricíclicos com uma dose plena de um ISRS ou o uso de um INSRS (Tabela 128.2) deve ser considerada.[12]

Os benefícios da terapia cognitivo-comportamental, hipnose e acupuntura para dispepsia funcional não foram estudados em ensaios de alta qualidade. No entanto, essas terapias são razoáveis para pacientes que não respondem à farmacoterapia. Os medicamentos procinéticos, como domperidona e acotiamida, têm benefícios incertos e não são aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para esse fim.

## PROGNÓSTICO

Como acontece com todos os distúrbios funcionais, a dispepsia funcional tem um prognóstico benigno. No entanto, a maioria dos pacientes (cerca de 40%) continua tendo dispepsia persistente, cerca de 40% dos pacientes desenvolvem outra doença GI funcional e apenas cerca de 20% dos pacientes apresentam resolução completa dos sintomas.

# DOR TORÁCICA FUNCIONAL DE ORIGEM ESOFÁGICA PRESUMIDA E PIROSE FUNCIONAL

## DEFINIÇÃO

A dor torácica funcional de origem esofágica presumida (Tabela 128.5) é crônica, inexplicável e localizada na linha mediana. Para fazer o diagnóstico, causas cardíacas, refluxo gastresofágico (ver Capítulos 45 e 129) e distúrbios da motilidade esofágica bem definidos (acalasia, esclerodermia) devem ser excluídos. A pirose funcional é definida como um desconforto retroesternal em queimação ou dor que persiste durante pelo menos 3 meses na ausência de DRGE ou distúrbio da motilidade esofágica.[13]

| Tabela 128.5 | Critérios de diagnóstico de Roma IV para dor torácica funcional de origem esofágica presumida.* |
|---|---|

Todos os seguintes critérios têm de ser atendidos:

- Dor ou desconforto torácico retroesternal; causas cardíacas devem ser excluídas
- Ausência de sintomas esofágicos associados, como pirose e disfagia
- Ausência de evidências de que o refluxo gastresofágico ou esofagite eosinofílica sejam a causa do sintoma
- Ausência de distúrbios motores esofágicos importantes (p. ex., acalasia/obstrução do fluxo esofagogástrico, espasmo esofágico difuso, esôfago em britadeira ou hipercontrátil, peristaltismo ausente)

*Os critérios têm de ser atendidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico, com uma frequência de pelo menos 1 vez/semana.

## EPIDEMIOLOGIA

*A dor torácica funcional* é bastante comum, com taxas de prevalência de até 25%, divididas igualmente entre homens e mulheres. Sua prevalência parece diminuir com o avanço da idade. A maioria dos pacientes que procuram um médico com dor torácica aguda (Tabela 45.2 no Capítulo 45) tem uma causa não cardíaca e muitos têm dor torácica funcional. Os fatores de risco para o desenvolvimento de dor torácica funcional não estão bem definidos, mas incluem idade mais jovem, adversidades na infância e história de outras condições gastrintestinais funcionais. Quando os sintomas ocorrem, mais de 50% dos pacientes apresentam sintomas persistentes por mais de 6 meses. Mesmo após o diagnóstico inicial, no entanto, muitos pacientes com dor crônica são submetidos a avaliações cardíacas diagnósticas repetidas e desnecessárias. Pacientes com dor torácica funcional podem ter ansiedade comórbida ou ataques de pânico, mas o encaminhamento formal para tratamento psicológico é raro. Quando comparados com pacientes que apresentam dor torácica de origem cardíaca conhecida, os pacientes com dor torácica funcional relatam maior comprometimento da qualidade de vida relacionada com a saúde nos domínios da saúde mental e vitalidade. Esses achados sugerem uma ligação entre distúrbio psicológico e dor torácica funcional, pelo menos em um subgrupo de pacientes.

A *pirose funcional* foi relatada em cerca de 20% dos pacientes avaliados em uma população de referência terciária para pirose refratária à terapia com inibidor da bomba de prótons. No entanto, sua prevalência na população geral não é conhecida.

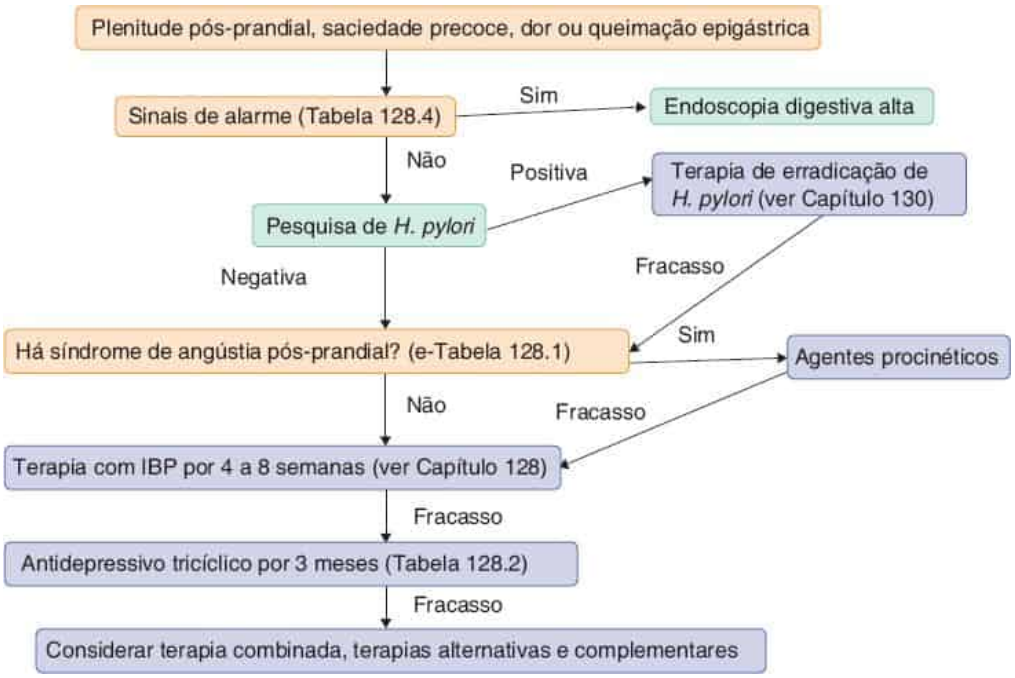


**FIGURA 128.2 Algoritmo para dispepsia funcional.** Uma abordagem recomendada para pacientes que apresentam dor epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce, que atendem aos critérios diagnósticos de Roma IV para dispepsia funcional e que não apresentam sinais de alarme (ver Tabela 128.4). No caso de fracasso do tratamento, o médico deve reavaliar todos os achados clínicos e laboratoriais para determinar se outros exames complementares podem ser benéficos para avaliar o paciente quanto a causas alternativas dos sintomas.

## BIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da dor torácica funcional e da pirose funcional não é completamente compreendida, embora hipersensibilidade visceral, motilidade esofágica alterada e fatores psicológicos tenham sido todos implicados. Uma proporção substancial de pacientes mostra sensibilidade aumentada à distensão esofágica por balão. Frequentemente, esses mesmos pacientes também apresentam respostas perceptivas aumentadas à infusão de ácido intraesofágico. A origem de tais achados não é clara, embora alterações no processamento central dos sinais sensoriais do esôfago (amplificação sensorial central) tenham sido implicadas. Além disso, a motilidade esofágica alterada pode ser observada em um subgrupo de pacientes com dor torácica funcional, com ou sem hipersensibilidade visceral. O aumento da contração do músculo esofágico há muito é considerado uma fonte de dor torácica, embora faltem estudos reprodutíveis para provar essa hipótese.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com dor torácica funcional podem se queixar de dor típica para isquemia miocárdica ou de dor com várias características que seriam consideradas atípicas para isquemia (ver Capítulos 45 e 62). A localização da dor é tipicamente subesternal, mas irradiação para o braço e pescoço pode ser descrita. A dor tipicamente não é precipitada por esforço físico e pode persistir por horas. A nitroglicerina é, às vezes, útil de forma aguda em pacientes com espasmo esofágico coexistente. Os pacientes podem descrever o desconforto usando uma variedade de adjetivos, e essas descrições podem ser indistinguíveis de angina.

Pacientes com pirose funcional, que ao contrário da dispepsia é sentida no tórax e não no abdome, queixam-se de sintomas típicos de pirose que geralmente são desencadeados pela ingestão de alimentos e

estresse psicossocial, mas são refratários à terapia supressora de ácido com inibidores da bomba de prótons. Por definição, eles também têm avaliações endoscópicas e ácidas de monitoramento do esôfago negativas.

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes que apresentam dor torácica (ver Capítulo 45) com suspeita de angina (ver Capítulo 62) devem ser submetidos a avaliação cardíaca imediata. Em pacientes com uma avaliação cardíaca inicialmente negativa, as causas da dor torácica funcional podem ser categorizadas com base em características históricas (Tabela 128.6), e a avaliação cardíaca repetida para dor recorrente é de baixo rendimento. Características clínicas, como associação com determinados alimentos ou localização da dor, podem ajudar a diferenciar entre causas induzidas por ácido e causas não relacionadas com o ácido. Pacientes com dor espontânea proeminente na parede torácica e dor à palpação ou com alterações da dor com o movimento geralmente apresentam dor musculoesquelética em vez de dor esofágica (ver Capítulo 45). Os demais pacientes podem ter uma fonte de dor esofágica (ver Capítulo 129) e devem ser divididos em pacientes com e sem sinais de alarme, como perda de peso, disfagia progressiva ou anemia. A endoscopia digestiva alta (EDA) é útil em pacientes com sinais de alarme, mas seu rendimento é menor em pacientes sem elas.

### TRATAMENTO

Muitos pacientes com dor torácica funcional ou pirose terão DRGE atípica (ver Capítulo 129) e devem ser submetidos a uma prova terapêutica comum inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, 20 mg/dia).[14] Pacientes que respondem a um ensaio de 1 a 2 semanas de uso diário de inibidor da bomba de prótons provavelmente apresenta sintomas relacionados com o ácido e deve ser tratado para DRGE. Em pacientes cuja resposta é duvidosa, um ensaio mais longo do inibidor da bomba de prótons de 4 a 8 semanas, endoscopia ou teste de pH de 24 h horas pode ser considerado.

Quando os pacientes não respondem a um inibidor da bomba de prótons, existe a possibilidade de um distúrbio da motilidade esofágica ou hipersensibilidade visceral. Distúrbios da motilidade esofágica (ver Capítulo 129), como contrações de alta amplitude ("esôfago em quebra-nozes") ou espasmo esofágico difuso, podem ser identificados por manometria esofágica de alta resolução, mas a baixa concordância entre os sintomas e os achados manométricos sugere que esse exame deve ser realizado apenas em pacientes altamente selecionados com base no conselho de um gastrenterologista.

Tanto para dor torácica funcional quanto para pirose funcional, uma baixa dosagem de antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, imipramina ou desipramina, 10 a 50 mg/dia) pode ser útil, sobretudo quando existe a suspeita de hipersensibilidade visceral. Os sintomas psicológicos concomitantes devem ser tratados com abordagens farmacológicas (adição de um ISRS ao antidepressivo tricíclico ou tentativa com um INSRS [Tabela 128.2]) ou abordagens cognitivo-comportamentais. Mesmo na ausência de um diagnóstico psiquiátrico específico, respiração abdominal, redução do estresse com base em atenção plena (*mindfulness*) ou terapia cognitivo-comportamental podem ser benéficas. Na pequena proporção de pacientes cuja pirose é causada por refluxo e verdadeiramente refratária aos inibidores da bomba de prótons, a fundoplicatura laparoscópica de Nissen é melhor do que o tratamento clínico contínuo.[A10b]

No paciente com dor torácica funcional, a hipervigilância e o medo de doença cardíaca devem ser abordados explicitamente, e a importância de uma avaliação cardíaca negativa deve ser reforçada. Se a dor torácica funcional responder a uma prova terapêutica com inibidor da bomba de prótons, os pacientes devem continuar com essa terapia ou devem ser tratados com outros medicamentos supressores de ácido. A duração ideal do tratamento não está clara, mas é razoável tentar suspender a medicação e observar os pacientes que permaneceram assintomáticos por vários meses.

| Tabela 128.6 | Diagnóstico diferencial de dor torácica funcional. |
|---|---|

| CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÂNICAS |
|---|
| Doença do refluxo gastresofágico |
| Acalasia |
| Esofagite induzida por vírus ou comprimidos |
| Esofagite eosinofílica |
| **CAUSAS NÃO GASTRINTESTINAIS** |
| Dor torácica de origem cardíaca |
| Dor na parede torácica |
| Doença pulmonar |
| Ataque de pânico |

## PROGNÓSTICO

A evolução natural da dor torácica funcional não é bem compreendida, provavelmente porque a maioria dos pacientes é submetida a uma avaliação cardíaca, mas pode não ter uma avaliação adicional de seus sintomas. No entanto, tanto a dor torácica funcional quanto a pirose funcional têm um prognóstico benigno, embora os sintomas possam persistir e continuar diminuindo a qualidade de vida.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(suppl 1):S2-S26.

A2. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1824-1832.

A3. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67-75.

A3b. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2019;68:996-1002.

A4. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:499-509.

A4b. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, et al. Efficacy of the combination of pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg in abdominal pain and bloating in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54:e30-e39.

A5. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med*. 2016;374:242-253.

A6. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-1121.

A7. Schumann D, Klose P, Lauche R, et al. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:24-31.

A8. Kułak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome—a systematic review. *Pharmacol Rep*. 2017;69:1366-1379.
A8b. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, et al. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2020;69:1441-1451.
A9. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011194.
A10. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:411-420.
A10b. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381:1513-1523.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20:145-155.
1b. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020;396:1664-1674.
1c. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology.* 2021;160:99-114.e3.
2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:139-1047.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262-1279.
3b. Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology.* 2020;158:1262-1273.
3c. Ma C, Congly SE, Novak KL, et al. Epidemiologic burden and treatment of chronic symptomatic functional bowel disorders in the United States: a nationwide analysis. *Gastroenterology.* 2021;160:88-98.e4.
4. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:133-146.
5. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2566-2578.
6. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:660-669.
6b. Farmer AD, Wood E, Ruffle JK. An approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ.* 2020;192:E275-E282.
6c. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet.* 2020;396:1675-1688.
7. Hulme K, Chilcot J, Smith MA. Doctor-patient relationship and quality of life in irritable bowel syndrome: an exploratory study of the potential mediating role of illness perceptions and acceptance. *Psychol Health Med*. 2018;23:674-684.
8. Kamal A, Pimentel M. Influence of dietary restriction on irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:212-220.
9. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:21-39.

10. Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:222-232.
11. Talley NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017;11: 349-357.
11b. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020;396: 1689-1702.
12. Lacy BE, Saito YA, Camilleri M, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:216-224.
13. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368-1379.
14. Lee YY, Wu JCY. Management of patients with functional heartburn. *Gastroenterology*. 2018;154:2018-2021.

# 129

# DOENÇAS DO ESÔFAGO

GARY W. FALK E DAVID A. KATZKA

## ANATOMIA E FISIOLOGIA NORMAIS

O esôfago, que tem cerca de 27 cm de comprimento, é um tubo muscular oco constituído pelas camadas mucosa, submucosa e muscular, com notável ausência de camada serosa. A mucosa é um epitélio estratificado escamoso não queratinizado que faz a transição para um epitélio colunar na junção gastresofágica. A camada muscular do esôfago é composta por músculo estriado no terço superior e músculo liso nos dois terços inferiores. Esses componentes musculares são organizados como uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. Localizado entre as camadas musculares circulares e longitudinais está o plexo de Auerbach (mioentérico), enquanto o plexo de Meissner está localizado na submucosa e inerva a muscular da mucosa. O esôfago é delimitado por um esfíncter esofágico superior (EES) proximalmente e o esfíncter esofágico inferior distalmente. O esfíncter esofágico superior contém contribuições funcionais do músculo constritor inferior da faringe proximalmente e do cricofaríngeo distalmente. Em contrapartida, o esfíncter esofágico inferior (EEI) é anatômica e histologicamente indistinguível do esôfago inferior. A irrigação sanguínea da parte cervical do esôfago provém de ramos da artéria tireóidea inferior. O segmento intratorácico do esôfago é irrigado pelas artérias brônquicas e por ramos diretos da aorta, e as artérias gástrica esquerda e frênica inferior irrigam a parte abdominal do esôfago. A drenagem venosa acompanha as artérias nas partes cervical e abdominal do esôfago, enquanto o esôfago torácico drena para as veias ázigo e hemiázigo. Da mesma maneira, a drenagem linfática do esôfago é segmentar, com a parte cervical drenando para linfonodos cervicais profundos, a parte torácica para os

linfonodos mediastinais superior e posterior e a parte abdominal para os linfonodos gástricos e celíacos.

As funções motoras do esôfago são transportar um bolo alimentar da orofaringe para o estômago e, em seguida, impedir que o alimento retorne ao esôfago depois de entrar no estômago. O EES e o terço proximal do esôfago compõem a primeira parte do esôfago. O nervo laríngeo recorrente inferiormente e um plexo faríngeo superiormente suprem o EES, que tem aproximadamente 2 a 4 cm de comprimento. As camadas musculares fecham o lúmen esofágico e encurtam o esôfago para facilitar o transporte para a frente através do esôfago proximal. Depois que o alimento passa pelo esôfago proximal, ele se move para os dois terços distais do esôfago, onde o peristaltismo é atingido por meio de contração muscular sequencial mediada por interação de neurotransmissores inibitórios e excitatórios. A peristalse pode ser primária, ou seja, iniciada por deglutição, ou secundária, ou seja, estimulada pelo conteúdo gástrico que sofreu refluxo. Embora os mecanismos locais controlem a maior parte da função motora esofágica, o aporte vagal é importante na parte distal do esôfago, onde comprometimento do músculo liso e neuropatias autônomas podem causar disfunção. O esôfago distal é separado do estômago pelo esfíncter esofágico inferior (EEI), que tem 4 a 5 cm de comprimento e é funcionalmente distinto porque mantém uma zona tônica de alta pressão. Este esfíncter relaxa quase completamente à deglutição para possibilitar a passagem do alimento e então recupera seu tônus para fornecer uma barreira contra o refluxo. Ele também relaxa temporariamente durante as funções normais, como eructação e vômitos. O nervo vago, a acetilcolina e o óxido nítrico influenciam o tônus, mas o tônus do EEI é influenciado pelo pilar do diafragma à medida que o esôfago atravessa o hiato diafragmático.

## Exame funcional do esôfago

As opções para o teste funcional do esôfago incluem esofagografia baritada, manometria esofágica de alta resolução e teste de impedância esofágica. A esofagografia baritada (ver Capítulo 124) revela informações anatômicas e fisiológicas sobre lesões luminais, como neoplasias malignas, ulceração, divertículos, hérnia de hiato e estenoses; lesões intramurais, como liomiomas, e lesões extrínsecas, como as que ocorrem em decorrência de

choque vascular (aorta, átrio direito, artéria subclávia) ou lesões sólidas (neoplasia maligna pulmonar, adenopatia) que comprimem o esôfago. A radiografia também é um exame excelente para estudar padrões de motilidade, como peristaltismo com material de contraste líquido ou sólido, enquanto visualiza com precisão como o esôfago maneja o bolo alimentar em vez de implicar em função decorrente de alterações de pressão ou impedância.

A manometria esofágica de alta resolução mede as mudanças de pressão geradas pela contração da parede esofágica e mudanças no tônus usando vários sensores que medem simultaneamente a pressão da faringe ao esfíncter esofágico inferior. O teste de impedância esofágica detecta o movimento de um bolo intraluminal por meio da medida da condutância entre os eletrodos baseados em cateter com base na substância que está em contato com cada eletrodo. O ar, que é um mau condutor de corrente elétrica, produzirá alta impedância, enquanto os líquidos engolidos ou refluxados, que são excelentes condutores de eletricidade, gerarão um sinal de baixa impedância. A partir dessas medições, o sentido e a velocidade do transporte de ar e do bolo alimentar ajudam a avaliar a função peristáltica e o refluxo do conteúdo gástrico ácido e não ácido. A impedância também reflete a permeabilidade da mucosa esofágica específica do local, fornecendo, assim, mais informações sobre a integridade da mucosa e a doença em condições inflamatórias ou metaplásicas.

## Sintomas de doença esofágica

O sintoma mais comum de doença esofágica é pirose, que é definida como sensação de queimação subesternal. Dor torácica sem pirose típica pode ocorrer em vários distúrbios esofágicos, incluindo refluxo gastresofágico e distúrbios motores, como na acalasia. No entanto, a dor esofágica e até mesmo a pirose podem ser indistinguíveis da angina cardíaca (ver Capítulo 45), portanto, é preciso cautela quando um paciente com risco de doença da artéria coronária (DAC) se queixar de pirose pela primeira vez.

Disfagia, ou dificuldade para engolir, é outro sintoma cardinal da doença esofágica. A disfagia apenas com alimentos sólidos tende a ocorrer quando existem lesões estruturais que causam constrição esofágica,

enquanto a disfagia com líquidos e sólidos ocorre mais frequentemente nos distúrbios de motilidade. Pacientes com disfagia orofaríngea comumente se queixarão de sensação de alimento "grudando" na garganta ou da incapacidade de impulsionar o bolo alimentar da boca para a faringe; eles também podem reclamar da necessidade de vários movimentos de deglutição para liberar o bolo alimentar. Como os nervos cranianos que geralmente controlam as fases iniciais da deglutição também são responsáveis por outras funções, os sintomas que podem estar associados a disfagia orofaríngea incluem salivação, disartria (por disfunção da língua), regurgitação nasal (por falha na vedação da passagem nasal), ou tosse e aspiração (por falha em elevar e cobrir o vestíbulo laríngeo). A disfagia que resulta de anormalidades no corpo do esôfago pode ser referida ao tórax ou ao pescoço; portanto, a localização da disfagia não prediz a localização da doença. A disfagia também pode levar a vários tipos de modificação comportamental, como comer devagar, aversão a alimentos, evitar o consumo de alimentos sólidos e duros e beber muito líquido com refeições sólidas.

A regurgitação, que é outro sintoma esofágico típico, pode ser descrita como a sensação de alimento subindo na região torácica ou, mais drasticamente, até a boca. Quando a regurgitação ocorre no início da refeição, sugere uma lesão proximal. A regurgitação mais tarde na refeição sugere uma anormalidade da motilidade, como a acalasia.

A impactação de alimentos é um sintoma esofágico extremo. Quando a impactação ocorre na orofaringe, os pacientes podem desenvolver uma síndrome da "churrascaria", na qual um bolo alimentar (geralmente carne) impactado leva à impactação ou compressão traqueal. Quando existem lesões esofágicas mais distais, a impactação pode ocorrer a qualquer momento durante a refeição, quase sempre decorrente de causa mecânica. Os pacientes apresentam aparecimento súbito de dor torácica e a sensação de "alimento grudando", geralmente após a ingestão de alimentos sólidos como carnes, vegetais crus e arroz pastoso. Quando a impactação é completa, os pacientes que não conseguem lidar com as secreções decorrentes da obstrução do bolo alimentar correm o risco de aspiração, ruptura esofágica e perfuração.

# DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO

## DEFINIÇÃO

A doença do refluxo gastresofágico (DRGE) desenvolve-se quando o refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago causa sintomas incômodos ou complicações.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a DRGE, definida como pirose ou regurgitação ácida de ocorrência pelo menos semanal, tenha uma prevalência que varia de 10 a 20% no mundo ocidental e menos de 5% na Ásia. Nos EUA, estima-se que até 44% das pessoas têm sintomas de DRGE e 30% apresentaram esses sintomas na semana anterior.[1b] A prevalência também tende a ser maior na América do Norte do que na Europa e maior no norte da Europa do que no sul da Europa. Os fatores de risco para o desenvolvimento de DRGE incluem obesidade, sobretudo obesidade central e, possivelmente, aumento da idade. Um componente genético também pode desempenhar um papel porque a DRGE é mais comum em pacientes com história familiar positiva e em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos.

## BIOPATOLOGIA

O esôfago é protegido dos efeitos deletérios do conteúdo gástrico refluído pela barreira antirrefluxo na junção gastresofágica, pelos mecanismos de liberação esofágica e por fatores de defesa epiteliais. A barreira antirrefluxo consiste em EEI, pilar do diafragma, ligamento frenoesofágico e ângulo de His, que causa uma abertura oblíqua do esôfago no estômago. A fixação do EEI ao pilar do diafragma resulta em aumento da pressão durante a inspiração e quando a pressão intra-abdominal aumenta. Uma falha dos mecanismos de defesa normais leva a refluxo patológico.

O refluxo do conteúdo gástrico do estômago para o esôfago ocorre em indivíduos saudáveis, mas o conteúdo gástrico refluído é normalmente eliminado em um processo de duas etapas: depuração do volume por função peristáltica e neutralização de pequenas quantidades de ácido residual pela

saliva deglutida fracamente alcalina. Em indivíduos normais e saudáveis, o refluxo fisiológico ocorre principalmente quando o EEI relaxa transitoriamente na ausência de deglutição em decorrência de um reflexo mediado pelo nervo vago que é estimulado pela distensão gástrica. Em pacientes com DRGE, o relaxamento transitório do EEI ou pressão baixa do EEI em repouso pode resultar em regurgitação, especialmente quando a pressão intra-abdominal está aumentada.

Uma hérnia hiatal, que resulta na separação espacial axial e vertical entre os efeitos extensores do pilar do diafragma e do EEI, predispõe a eventos de refluxo ao alargar a abertura da junção gastresofágica e diminuir a pressão do EEI. O resultado é exposição aumentada do esôfago ao conteúdo ácido e gástrico, com eventos de refluxo aumentados durante o relaxamento fisiológico transitório do esfíncter esofágico inferior e/ou aumento da pressão gástrica. As hérnias também atuam como um reservatório para o conteúdo gástrico quando os mecanismos normais de depuração do esôfago resultam no aprisionamento de líquidos no saco herniário. Esse conteúdo pode refluir para o esôfago quando o EEI relaxa durante a deglutição subsequente.

Indivíduos normais também têm uma bolsa de ácido não tamponada na cárdia gástrica, que escapa aos efeitos tamponantes de uma refeição no período pós-prandial. Essa região é uma fonte de refluxo pós-prandial e pode explicar a inflamação crônica frequentemente observada na cárdia e no esôfago distal. Em pacientes com refluxo, a bolsa de ácido é mais comum e mais longa do que em indivíduos normais. O deslocamento da bolsa de ácido para uma hérnia hiatal também parece aumentar o refluxo ácido em pacientes com DRGE.

O aumento da gordura intra-abdominal associado à obesidade aumenta a pressão intragástrica, o que aumenta o gradiente de pressão gastresofágica e a frequência de relaxamento transitório do EEI, predispondo, assim, o conteúdo gástrico a migrar para o esôfago. Além disso, a obesidade aumenta a separação espacial do pilar do diafragma e do EEI, predispondo os indivíduos obesos a hérnia de hiato. A síndrome metabólica (ver Capítulo 216) associada à obesidade também exerce um efeito independente na promoção de lesão esofágica na DRGE.

Os mecanismos de defesa normais baseados no peristaltismo e na saliva também podem ser prejudicados. A disfunção peristáltica está associada a agravamento da esofagite, e pode ocorrer depuração peristáltica inefetiva quando a amplitude das contrações esofágicas for inferior a 20 mmHg. A produção de saliva pode ser prejudicada por vários mecanismos, como tabagismo e síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252).

A mucosa esofágica contém várias linhas de defesa. Uma barreira pré-epitelial consiste em uma pequena camada de água não agitada combinada com bicarbonato da saliva deglutida e das secreções das glândulas submucosas. Uma segunda defesa epitelial é composta por membranas celulares e junções intercelulares estreitas, tampões celulares e intercelulares e transportadores de íons da membrana celular. A linha de defesa pós-epitelial é composta pela irrigação sanguínea do esôfago. O ácido e a pepsina acidificada no refluxo são os principais fatores que danificam as junções intercelulares, aumentam a permeabilidade intracelular e dilatam os espaços intercelulares. Se refluxo suficiente se difundir para os espaços intercelulares, podem ocorrer danos celulares. Os sinais e sintomas de DRGE ocorrem quando o epitélio defeituoso entra em contato com o refluxo de ácido, pepsina ou outro conteúdo gástrico nocivo. Além dos efeitos nocivos diretos do refluxo de ácido, pepsina e bile, o suco gástrico refluído estimula as células epiteliais do esôfago a secretarem quimiocinas que atraem células inflamatórias para o esôfago, danificando a mucosa esofágica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas clássicos da DRGE são pirose e regurgitação ácida; os sintomas atípicos incluem dor torácica, disfagia e odinofagia. As manifestações extraesofágicas da doença do refluxo podem incluir tosse (ver Capítulo 77), laringite (ver Capítulo 401), asma (ver Capítulo 81) e erosões dentárias, mas essas manifestações são mais facilmente atribuíveis à DRGE se acompanhadas por sinais e sintomas clássicos da doença do refluxo (Figura 129.1).[1] Outras associações propostas que não respondem de maneira confiável à supressão do ácido e, portanto, não estão claramente

relacionadas com a DRGE incluem faringite, sinusite, otite média e fibrose pulmonar idiopática.

Quando o conteúdo gástrico excessivo supera os fatores protetores da mucosa no esôfago, a esofagite pode se manifestar como erosões ou ulceração do esôfago e também pode levar à fibrose com estreitamento, metaplasia colunar (esôfago de Barrett) ou adenocarcinoma esofágico (ver Capítulo 183). No entanto, aproximadamente dois terços dos indivíduos com sintomas de refluxo não apresentam evidências de dano esofágico na endoscopia.

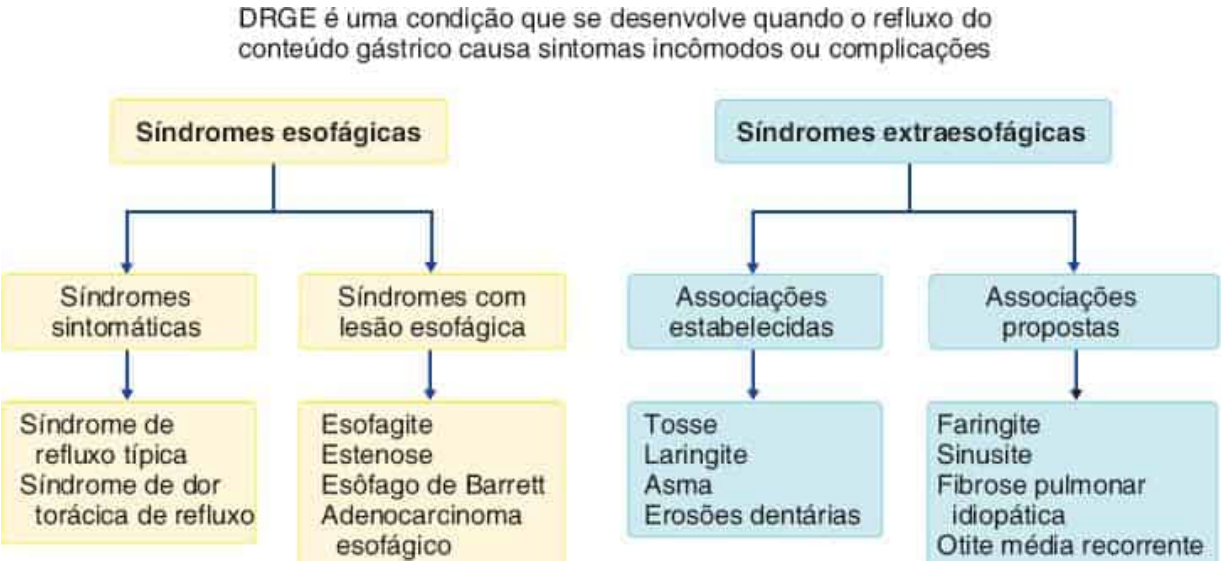


**FIGURA 129.1 Classificação de Montreal da doença do refluxo gastresofágico (DRGE).** (De Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.)

## DIAGNÓSTICO

Quando a DRGE está associada a sinais e sintomas típicos, como pirose ou regurgitação ácida, que respondem à terapia antissecretora, nenhuma avaliação diagnóstica é necessária.[2]

A endoscopia diagnóstica é justificada em indivíduos que não respondem a 4 a 8 semanas de terapia ou que apresentam sintomas ou sinais

de alarme, como disfagia, perda de peso (Figura 123.4), anemia, sangramento gastrintestinal ou pirose persistente (Figura 129.2). A endoscopia possibilita a detecção de esofagite erosiva e complicações, como estenose péptica (Figura 129.3) e esôfago de Barrett (Figura 129.4); a biopsia da mucosa, que é crucial nesses casos, também exclui doenças que podem mimetizar a DRGE, como a esofagite eosinofílica. No entanto, a maioria dos pacientes não apresenta dano à mucosa observado na endoscopia, independentemente de estarem ou não com terapia antissecretora.

A manometria esofágica é útil para descartar acalasia em pacientes com sintomas sugestivos. O teste de refluxo esofágico pode ser realizado usando monitoramento de pH transnasal de 24 horas, dispositivos de 48 horas conectados ao lúmen esofágico ou impedância combinada de 24 horas e monitoramento de pH.[2b] O exame de um paciente que não está recebendo terapia antissecretora pode documentar exposição anormal a ácido esofágico e estabelecer a relação entre sintomas e eventos de refluxo. O exame de um paciente que esteja sob tratamento de supressão de ácido deve ser considerado apenas em indivíduos que estabeleceram DRGE e nos quais o monitoramento do pH por impedância pode estabelecer a relação, se houver, entre sintomas e eventos de refluxo, possibilitando, assim, a exclusão de DRGE como causa de sintomas persistentes. A radiografia contrastada com bário não é útil na avaliação diagnóstica de pacientes com doença de refluxo.

## TRATAMENTO

Embora evitar alimentos ou bebidas que possam provocar sintomas, como álcool etílico, café, alimentos condimentados e refeições à noite, faça sentido fisiológico, faltam dados de ensaios clínicos para apoiar essas manobras. Da mesma maneira, a elevação da cabeceira da cama, frequentemente com um dispositivo em cunha, para pacientes com regurgitação noturna ou pirose também é lógica. Dada a associação entre obesidade e sintomas de DRGE, a perda de peso deve fazer parte de qualquer programa de tratamento para pacientes obesos.[3]

A inibição da secreção de ácido gástrico (Tabela 129.1) é a pedra angular do tratamento agudo da DRGE,[3b] e os inibidores da bomba de prótons são superiores aos antagonistas do receptor de histamina ($H_2$) tanto para a cura da esofagite como para o controle dos sintomas.[A1] Por exemplo, a terapia com inibidor da bomba de prótons (IBP) 2 vezes/dia resulta em uma cura endoscópica mais rápida, mas não na resolução mais rápida dos sintomas em comparação com o tratamento 1 vez/dia.[A2] No entanto, a cura da esofagite é mais previsível do que a melhora dos sintomas de pirose, mesmo com IBP. Não há diferenças significativas na eficácia do tratamento entre os vários IBP.

Dada a cronicidade dos sintomas de refluxo, a terapia de manutenção a longo prazo com IBP é tipicamente necessária e obrigatória para pacientes com esofagite erosiva. A dosagem deve ser titulada para a dose mais baixa necessária para controlar os sintomas. Os dados para sustentar o uso de IBP no tratamento de síndromes extraesofágicas de DRGE são fracos, embora pacientes selecionados, geralmente aqueles com sintomas associados de pirose clássica e regurgitação ácida, possam se beneficiar. O perfil de segurança dos inibidores da bomba de prótons é excelente, mas podem ocorrer eventos adversos a curto prazo, como cefaleias e diarreia. O uso de IBP a longo prazo está associado a uma variedade de consequências adversas: deficiência de vitamina $B_{12}$, infecção por *Clostridioides difficile*, pneumonia adquirida na comunidade, fratura de colo de fêmur, doença óssea metabólica e crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado.[4] No entanto, a magnitude do risco proposto parece ser baixa.

Embora os IBP sejam superiores aos antagonistas dos receptores $H_2$ para terapia de manutenção a longo prazo, bem como para o alívio a curto prazo, os antagonistas dos receptores $H_2$ são superiores ao placebo e são úteis em pacientes que não toleram os IBP. Não existem dados de alta qualidade para apoiar a prática comum de uso de metoclopramida como monoterapia ou um adjuvante à terapia de supressão de ácido; além disso, seus

efeitos adversos significativos argumentam contra o uso deste fármaco em quaisquer pacientes com DRGE.[5] Nos pacientes que apresentam sintomas persistentes apesar do uso de IBPs, o monitoramento wireless consegue identificar os pacientes cujos sintomas não são relacionados com o ácido gástrico e que podem suspender com segurança a terapia de supressão do ácido gástrico.[A2b]

Se, entretanto, os pacientes tiverem esofagite documentada, não tolerarem ou não melhorarem com os IBPs ou, ainda, apresentarem regurgitação de grandes volumes, deve ser aventada a realização de um procedimento antirrefluxo. Opções minimamente invasivas mais recentes, inclusive plicatura de espessura total, várias abordagens para reforçar o esfincter esofágico inferior e fundoplicatura transoral conseguem normalizar a exposição esofágica ao ácido gástrico em aproximadamente 50% dos pacientes.[5b] A cirurgia laparoscópica antirrefluxo[6] é equivalente à terapia contínua com inibidores da bomba de prótons para a cura da esofagite e para o tratamento da DRGE crônica em pacientes que respondem inicialmente aos inibidores da bomba de prótons. Em pacientes com regurgitação persistente apesar da terapia com IBP, no entanto, a cirurgia laparoscópica é melhor do que a terapia clínica contínua para o alívio dos sintomas,[A3,A3b] embora cerca de 15 a 20% dos pacientes tenham sintomas recorrentes graves o suficiente para justificar outro procedimento.[7] A cirurgia também tem uma série de complicações graves que podem afetar a qualidade de vida, como disfagia, lesão do nervo vago, distensão abdominal e diarreia. As abordagens endoscópicas para DRGE estão sendo estudadas, mas atualmente não fazem parte dos cuidados de rotina.

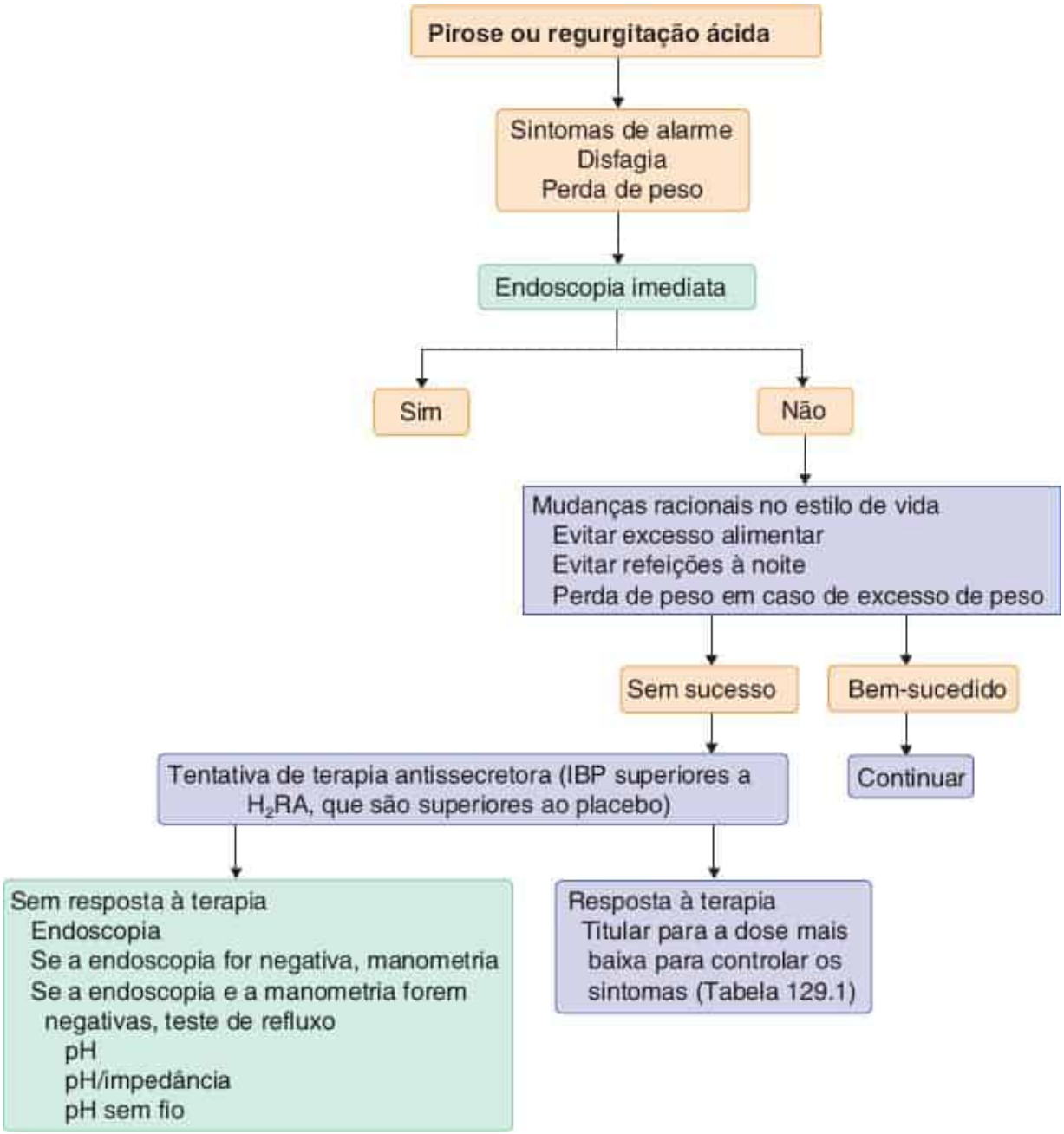


**FIGURA 129.2 Algoritmo para o manejo dos sintomas de pirose ou regurgitação.** A cirurgia é indicada apenas para pacientes que são intolerantes à terapia antissecretora ou que apresentam sintomas contínuos, especialmente regurgitação se o refluxo estiver bem documentado. $H_2RA$ = antagonista do receptor de histamina-2; IBP = inibidor da bomba de prótons. (Adaptada de Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association

Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1392-1413.)

**FIGURA 129.3 Radiografia contrastada com bário de uma estenose péptica.** (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

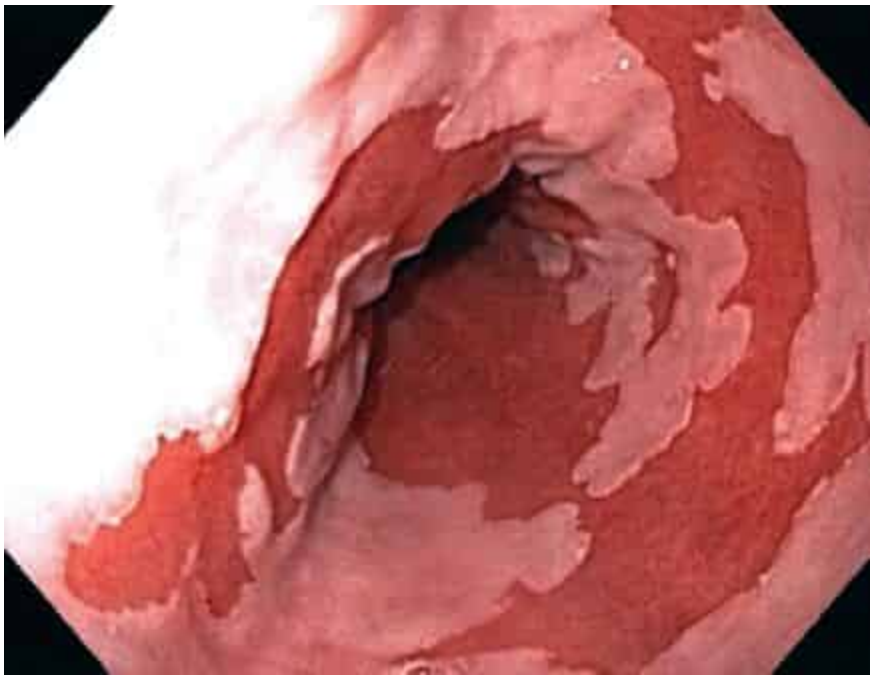

**FIGURA 129.4 Aspecto endoscópico do esôfago de Barrett.** Observar a mucosa escamosa normal de aparência branca deslocada acima da extremidade verdadeira do esôfago. A mucosa interveniente tem coloração rosa-salmão.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com DRGE geralmente se dão bem com medidas antirrefluxo conservadoras e terapia com IBP. Quando a cirurgia é necessária, o desfecho geralmente é excelente.

### Estreitamentos pépticos

Estenoses esofágicas são uma complicação bem conhecida da DRGE, especialmente em pacientes idosos com sintomas de refluxo de longa data, mas estudos de base populacional sugerem que a incidência de estenoses novas e recorrentes está diminuindo. Acredita-se que as estenoses pépticas sejam uma consequência de inflamação grave, que leva a fibrose, cicatrizes, encurtamento do esôfago e perda de complacência do lúmen.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas são tipicamente disfagia para sólidos com ou sem sintomas antecedentes de pirose ou regurgitação ácida. Os estreitamentos podem ser diagnosticados por radiografia de bário ou com endoscopia alta, mas esofagogramas baritados (Figura 129.3) têm sensibilidade mais alta para detectar lesões sutis, especialmente se realizadas com um desafio sólido como uma pílula impregnada de bário. Entretanto, as estenoses pépticas precisam ser distinguidas de uma ampla gama de outras causas de estreitamento luminal, incluindo pílulas, intubação anterior com tubo nasogástrico, neoplasia, infecção, radiação, anastomose cirúrgica, algumas doenças sistêmicas, substâncias cáusticas e compressão extrínseca. Como resultado, a biopsia endoscópica e a citologia são essenciais para distinguir as causas benignas das malignas das estenoses.

### TRATAMENTO

A dilatação endoscópica, que continua sendo a pedra angular da terapia, deve ser realizada gradualmente para atingir um diâmetro luminal suficiente para aliviar os sintomas – em geral, um diâmetro de 13 mm ou mais. Após a dilatação ser realizada, os pacientes devem receber terapia com IBP (Tabela 129.1). Para estenoses pépticas recalcitrantes, a injeção de triancinolona na estenose é superior à injeção de placebo em pacientes que recebem dilatação por balão e IBP pós-procedimento.

## PROGNÓSTICO

A dilatação endoscópica geralmente aliviará os sintomas, mas dilatação repetitiva é necessária em uma minoria significativa de pacientes.

## Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett, que é uma condição adquirida que resulta de lesão grave da mucosa esofágica, é uma alteração metaplásica no revestimento do esôfago tubular distal, onde o epitélio escamoso normal é substituído por

um epitélio colunar. O esôfago de Barrett teria pouca importância se não fosse por sua associação bem reconhecida com adenocarcinoma do esôfago (ver Capítulo 183). No entanto, o risco de câncer em um paciente individual com esôfago de Barrett é baixo.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que o esôfago de Barrett seja encontrado em cerca de 5 a 15% dos pacientes submetidos à endoscopia por sintomas de DRGE. Estudos de base populacional sugerem que a prevalência de esôfago de Barrett é de aproximadamente 1,3 a 1,6%, mas cerca de 45% dos pacientes acometidos não apresentam sintomas de refluxo. O esôfago de Barrett é uma doença predominantemente de homens brancos de meia-idade, mas cerca de 25% dos pacientes são mulheres ou têm menos de 50 anos. A prevalência do esôfago de Barrett aumenta até atingir um platô entre a sétima e a nona décadas de vida. Os fatores de risco incluem episódios de refluxo frequentes e prolongados, tabagismo, sexo masculino, idade avançada e obesidade de padrão masculino central.

## BIOPATOLOGIA

O esôfago de Barrett resulta de lesão grave da mucosa esofágica. Os pacientes que desenvolvem esôfago de Barrett tipicamente têm mais exposição ao ácido esofágico e à bile, a primeira baseada em monitoramento de pH de 24 horas, e quase sempre têm uma hérnia hiatal, que é tipicamente mais longa e associada a defeitos maiores do que em pacientes sem esôfago de Barrett. No entanto, ainda não se conhece o motivo de alguns pacientes com DRGE desenvolverem esôfago de Barrett enquanto outros não, assim como a célula de origem da metaplasia colunar. Os candidatos incluem desdiferenciação de epitélio escamoso em epitélio colunar ou estimulação de células-tronco da camada basal do epitélio esofágico, das glândulas submucosas esofágicas, cárdia gástrica, células-tronco embrionárias residuais na junção gastresofágica ou da medula óssea. O fator de transcrição CDX2, que pode ser induzido por ácidos e sais biliares, parece desempenhar um papel na promoção do desenvolvimento do epitélio colunar no esôfago distal e na junção gastresofágica. Um

pequeno subgrupo de pacientes tem predisposição hereditária ao esôfago de Barrett, embora a genética da doença não seja completamente compreendida.

| Tabela 129.1 | Terapia medicamentosa para distúrbios esofágicos. |
|---|---|
| **AGENTE** | **DOSE** |
| **ANTIÁCIDOS: LÍQUIDO (PARA TAMPONAR ÁCIDO E AUMENTAR PEEI)** | |
| Por exemplo, associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio (ver Capacidade de neutralização de ácido, 25 mEq/5 mℓ) * | 15 mℓ, 4 vezes/dia 1 h após as refeições e na hora de dormir ou conforme necessário |
| **ASSOCIAÇÃO DE ALGINATO SÓDICO, BICARBONATO DE SÓDIO E CARBONATO DE CÁLCIO (PARA REDUZIR O REFLUXO VIA BARREIRA MECÂNICA VISCOSA E TAMPONAMENTO DO ÁCIDO GÁSTRICO)** | |
| $Al(OH)_3$, $NaHCO_3$, trissilicato de Mg, ácido algínico | 2 a 4 comprimidos, 4 vezes/dia e na hora de dormir ou conforme necessário |
| **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE H2 (PARA DIMINUIR A SECREÇÃO DE ÁCIDO)** | |
| Cimetidina | 400 mg, 2 vezes/dia ou 200 mg, 4 vezes/dia |
| Ranitidina | 150 mg, 2 a 4 vezes/dia ou 10 mℓ, 4 vezes/dia; dose de manutenção, 150 |

| | |
|---|---|
| | mg, 2 vezes/dia ou 10 mℓ, 2 vezes/dia |
| Famotidina | 20 a 40 mg, 2 vezes/dia ou 2,5 a 5 mℓ, 2 vezes/dia |
| Nizatidina | 150 mg, 2 vezes/dia |
| **INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (PARA DIMINUIR A SECREÇÃO DE ÁCIDO E O VOLUME GÁSTRICO)†** | |
| Omeprazol | 20 a 40 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia |
| Lansoprazol | 15 a 30 mg/dia; dose de manutenção, 15 mg/dia |
| Pantoprazol | 40 mg/dia; dose de manutenção, 40 mg/dia |
| Rabeprazol | 20 mg/dia; dose de manutenção, 10 a 20 mg/dia |
| Esomeprazol | 20 a 40 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia |
| Dexlansoprazol | 30 a 60 mg/dia; dose de manutenção, 30 mg/dia |

*Pacientes com refluxo geralmente não são hipersecretores de ácido gástrico, então as doses terapêuticas de antiácidos são baseadas em sua capacidade de tamponar taxas de secreção de ácido basais (normais) de aproximadamente 1 a 7 mEq/h (média, 2 mEq/h) e pico das taxas de secreção de ácido estimuladas pela refeição de cerca de 10 a 60 mEq/h (média, 30 mEq/h).

†A terapia de alta dose consiste em administração 2 vezes/dia da dose diária usual.

$Al(OH)_3$ = hidróxido de alumínio; $H_2$ = histamina; PEEI = pressão do esfíncter esofágico inferior; Mg = magnésio; $NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O desenvolvimento de sintomas de refluxo em idades mais precoces, aumento da duração dos sintomas de refluxo, aumento da gravidade dos sintomas de refluxo noturno e complicações prévias da DRGE, como esofagite, ulceração, estenose e sangramento aumentam a probabilidade de esôfago de Barrett. No entanto, os pacientes com esôfago de Barrett são difíceis de distinguir clinicamente de pacientes cuja DRGE não é complicada por um esôfago revestido por coluna. Pacientes com esôfago de Barrett têm, paradoxalmente, sensibilidade diminuída à perfusão esofágica com ácido em comparação com pacientes com DRGE não complicada.

## DIAGNÓSTICO

Endoscopicamente, o esôfago de Barrett é caracterizado pelo deslocamento da junção escamocolunar de forma que agora está proximal à junção gastresofágica, que é definida pela margem proximal das pregas gástricas (ver Figura 129.4). O diagnóstico de esôfago de Barrett é estabelecido se a junção escamocolunar for deslocada 1 cm ou mais proximal à junção gastresofágica e se metaplasia intestinal, que é caracterizada em parte por células caliciformes contendo mucina ácida, for detectada por biopsia.

A junção precisa do estômago e do esôfago pode ser difícil de determinar endoscopicamente se houver uma hérnia de hiato e/ou inflamação, além da natureza dinâmica da junção gastresofágica (JGE). Se a junção escamocolunar estiver acima do nível da junção esofagogástrica, conforme definido pela margem proximal das dobras gástricas, amostras de biopsia devem ser obtidas para confirmação de metaplasia colunar.

A metaplasia intestinal ou colunar pode ser observada na cárdia de indivíduos normais, bem como em pessoas com doença de refluxo crônica, e a prevalência de metaplasia intestinal em uma JGE de aspecto normal varia de 5 a 36%. Displasia e risco aumentado de carcinoma foram relatados em pacientes com metaplasia intestinal na JGE ou na cárdia, mas a magnitude desse risco parece ser muito menor do que a do esôfago de Barrett.

Outra abordagem potencial é o TFF3 (cytosponge-trefoil factor 3), que é um dispositivo não endoscópico de coletas de células acoplado com um biomarcador imuno-histoquímico. Essa pequena esponja no interior de uma

cápsula de gelatina solúvel é conectada a um filamento. O paciente engole a cápsula, que é recuperada cerca de 5 minutos depois. A esponja realiza abrasão discreta da mucosa esofágica, coletando células para análise. Em um estudo randomizado essa abordagem aumentou significativamente o diagnóstico precoce de esôfago de Barrett.[A3c]

## TRATAMENTO

Pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett precisam de endoscopia de vigilância em intervalos regulares (Figura 129.5). Eles caracteristicamente se preocupam com o risco de câncer, que pode ser superestimado, podendo pagar mais pelo seguro de vida e receber informações conflitantes sobre a melhor forma de tratar sua condição.[8]

Inibidores da bomba de prótons (Tabela 129.1), que são a base da terapia clínica para o esôfago de Barrett, aliviam consistentemente os sintomas e curam a esofagite. No entanto, os IBP, mesmo em altas doses, promovem apenas uma regressão modesta das alterações histológicas do esôfago de Barrett, talvez porque o alívio dos sintomas de refluxo não seja necessariamente equivalente à normalização da exposição ao ácido esofágico. Na verdade, a exposição anormal ao ácido persiste em aproximadamente 25% dos pacientes com esôfago de Barrett, apesar dos inibidores da bomba de prótons 2 vezes/dia. A importância do controle completo da exposição ao ácido esofágico em pacientes com esôfago de Barrett permanece desconhecida, embora os dados sugiram que uma terapia efetiva pode proteger contra o desenvolvimento de câncer.[9] Por exemplo, a combinação de terapia com IBP em altas doses e ácido acetilsalicílico (300 a 325 mg/dia) pode reduzir a progressão para displasia de alto grau, adenocarcinoma ou morte em pacientes com metaplasia de Barrett.[A4] A cirurgia antirrefluxo alivia efetivamente os sintomas da DRGE, e as indicações para cirurgia são as mesmas para pacientes com DRGE sem esôfago de

Barrett. A cirurgia não deve, entretanto, ser vista como uma ferramenta melhor de prevenção do câncer.

As diretrizes atuais da prática, com base em dados observacionais, recomendam a vigilância endoscópica de pacientes com esôfago de Barrett documentado na tentativa de detectar displasia e câncer em um estágio inicial e potencialmente curável.[10] Antes de entrar em um programa de vigilância, os pacientes devem ser alertados sobre os riscos e benefícios, como as limitações da endoscopia de vigilância, bem como a importância de respeitar intervalos de vigilância apropriados. Outras considerações incluem idade, probabilidade de sobrevida nos próximos 5 anos e capacidade de tolerar intervenções endoscópicas ou cirúrgicas para o adenocarcinoma esofágico precoce.

Biopsias sistemáticas de quatro quadrantes devem ser obtidas em intervalos de 2 cm ao longo de todo o comprimento do segmento de Barrett após a inflamação relacionada à DRGE ser controlada com terapia antissecretora. Anormalidades da mucosa, especialmente quando houver displasia de alto grau, devem ser ressecadas endoscopicamente. Os intervalos de vigilância, determinados pela existência e pelo grau da displasia, baseiam-se em uma compreensão limitada da biologia do adenocarcinoma esofágico. A vigilância para pacientes sem displasia deve ocorrer a cada 3 a 5 anos após um exame inicial negativo. Se for encontrada displasia de baixo grau, o diagnóstico deve primeiro ser confirmado por um patologista gastrintestinal especialista em razão da acentuada variabilidade interobservador na interpretação dessas biopsias. Se confirmada, a terapia agressiva com IBP (Tabela 129.1) é recomendada para diminuir a inflamação e regeneração, o que pode dificultar a interpretação histopatológica. Uma endoscopia repetida deve então ser realizada 6 meses após o diagnóstico inicial. Se displasia de baixo grau for confirmada novamente, as opções incluem vigilância contínua em intervalos de 6 a 12 meses ou ablação por radiofrequência, mas a ablação

reduz significativamente o risco de progressão para displasia de alto grau ou adenocarcinoma nos próximos 3 anos.[A5]

Se for encontrada displasia de alto grau, um patologista gastrintestinal experiente deve confirmar o diagnóstico. Para pacientes com displasia de alto grau confirmada, terapia de ablação endoscópica com ablação por radiofrequência, ressecção endoscópica da mucosa ou uma combinação é agora recomendada em vez de cirurgia ou vigilância contínua.[11] Para pacientes com displasia de alto grau com qualquer anormalidade visível, a ressecção endoscópica da mucosa é recomendada para o diagnóstico e estadiamento ideais.[12] A cirurgia com esofagectomia é reservada apenas para pacientes que não respondem à terapia de ablação endoscópica ou se o câncer estiver além do estágio T1a (câncer intramucoso).

## PROGNÓSTICO

O risco de um paciente com esôfago de Barrett desenvolver adenocarcinoma esofágico é agora estimado em cerca de 0,1 a 0,3% ao ano;[13] portanto, a maioria dos pacientes com esôfago de Barrett nunca desenvolverá adenocarcinoma esofágico, mas morrerá de outras causas. Dados observacionais sugerem que ácido acetilsalicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e estatinas estão associados a um risco reduzido de progressão neoplásica, mas nenhum dado de ensaio clínico ainda fornece suporte a seu uso de rotina.

# ESOFAGITE

## Esofagite eosinofílica

A esofagite eosinofílica é provavelmente causada por uma resposta imune ou antigênica aberrante a alimentos e aeroalergênios que desencadeiam inflamação crônica com eosinofilia densa na mucosa esofágica. A doença é mais comum em crianças, adolescentes e adultos jovens, mas os adultos de meia-idade também costumam ser acometidos. A prevalência estimada é de

cerca de 0,5 a 1 caso por 1.000 habitantes.[14] Os pacientes têm, com frequência, histórias pessoal e familiar de outros distúrbios alérgicos. Uma predisposição genética é sugerida por perfis gênicos anormais em quase 50% das crianças com esse distúrbio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As crianças apresentam déficit de crescimento, náuseas, vômitos, dor abdominal e sintomas dispépticos, enquanto os adultos apresentam disfagia por alimentos sólidos, impactação de alimentos ou dor torácica. A síndrome de Boerhaave (mais adiante) também pode ocorrer com esta doença. O diagnóstico é feito por achados clássicos na endoscopia, como sulcos lineares, exsudatos brancos e vários anéis (Figura 129.6), acompanhada por biopsias que demonstram infiltração eosinofílica (Tabela 129.2) na ausência de DRGE. A gravidade da condição e sua resposta à terapia podem ser avaliadas por critérios endoscópicos e histológicos.[15]

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As opções de tratamento para esofagite eosinofílica[16] incluem dietas de eliminação de alimentos,[17] 2 meses de IBP, 2 meses de esteroides tópicos (p. ex., fluticasona deglutida, 880 µg, 2 vezes/dia, ou suspensão de budesonida, 1 mg, 2 vezes/dia),[A6,A6b] ou ocasionalmente um curso de 1 mês de esteroides sistêmicos (p. ex., prednisona, começando com 40 mg e depois diminuindo gradualmente). Comprimidos orodispersíveis de budesonida (0,5 mg 2 vezes/dia) conseguem manter com segurança a remissão em 75% dos pacientes, enquanto até 95% dos pacientes apresenta recaída quando o tratamento é interrompido.[A6c] Os pacientes também devem ser submetidos a uma avaliação formal de alergia (ver Capítulo 235) apenas se houver alergia extraesofágica concomitante. Outra opção é uma dieta empírica de eliminação de quatro (ou seis) alimentos como a proteína do leite de vaca (caseína), soja, trigo, ovo (amendoim/nozes e frutos do mar). Uma dieta elementar pode ser usada para doenças

graves, principalmente em crianças. A maioria dos pacientes passa bem após o tratamento, embora o tratamento indefinido com suspensão de budesonida esteja se tornando mais aceito para evitar as complicações fibrosantes da doença não tratada.

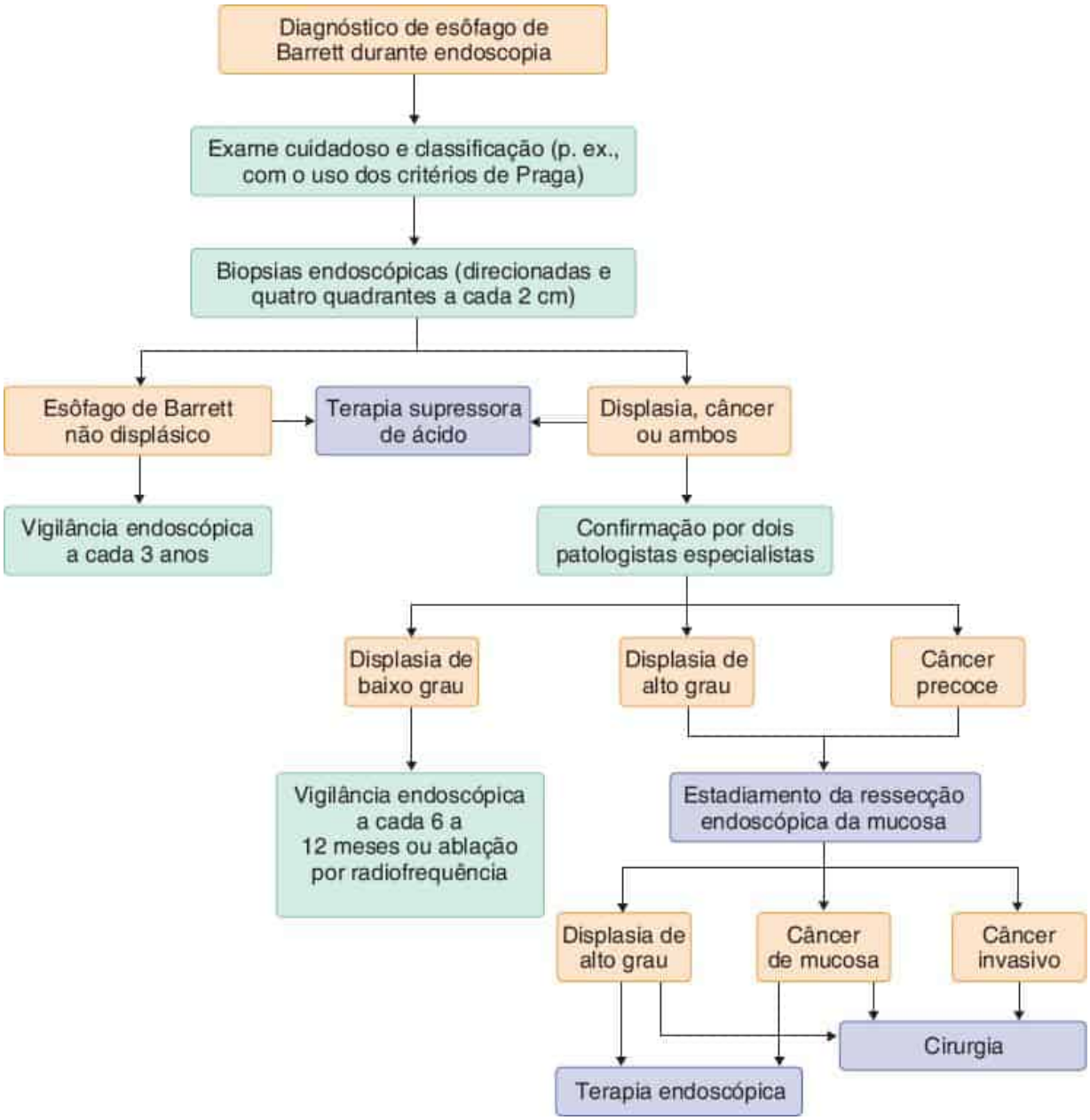


**FIGURA 129.5 Algoritmo de tratamento proposto para pacientes com esôfago de Barrett.** (De: Sharma P. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361:2548-2556, Fig. 3.)

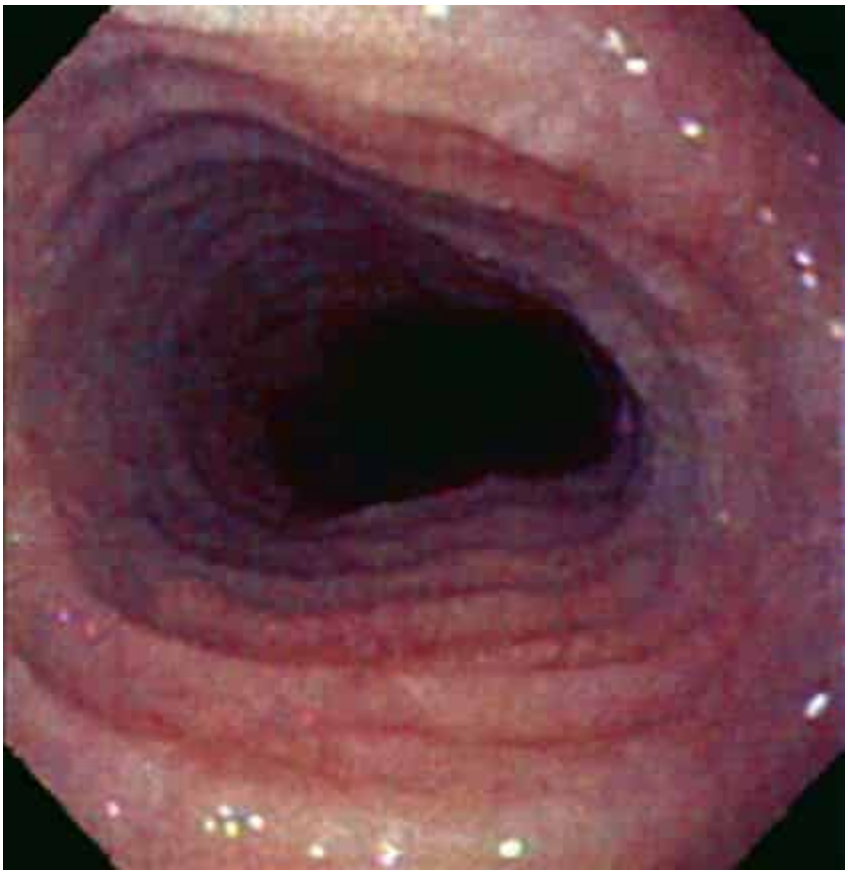

**FIGURA 129.6 Aspecto endoscópico corrugado do esôfago na esofagite eosinofílica.**

| Tabela 129.2 | Diretrizes para o diagnóstico de esofagite eosinofílica. |
|---|---|

- Achados demográficos e endoscópicos típicos
- Sintomas clínicos de disfunção esofágica
- *Pelo menos* 15 eosinófilos em 1 campo de alta potência (amostra de biopsia)

## Esofagite induzida por comprimidos

Os comprimidos (Tabela 129.3) podem induzir lesão esofágica ao produzir uma solução de ácido cáustico (p. ex., ácido ascórbico e sulfato ferroso), produzindo uma solução alcalina cáustica (p. ex., alendronato, baterias tipo

botão), colocando uma solução hiperosmolar em contato com a mucosa do esôfago (p. ex., cloreto de potássio) ou causando toxicidade medicamentosa direta para a mucosa esofágica (p. ex., tetraciclina). Como o contato prolongado é uma parte essencial da lesão, os fatores predisponentes para lesão induzida por comprimidos incluem barreiras anatômicas, como estenose, arco aórtico proeminente que comprime o esôfago ou ingestão inadequada de comprimido (p. ex., ingestão de volume inadequado de líquido ou posicionamento incorreto, ou seja, deitar logo após engolir o comprimido). Os medicamentos mais comuns são a tetraciclina e seus derivados, mas outros medicamentos comumente implicados incluem AINEs, bifosfonatos, sulfato ferroso, quinidina e cloreto de potássio.

Os pacientes geralmente se queixam do início agudo de odinofagia intensa. Os achados radiográficos ou endoscópicos podem variar de ulceração bem-definida a esofagite difusa. O tratamento geralmente é de suporte com a descontinuação da medicação até a resolução da lesão. Embora a supressão de ácido seja comumente recomendada, não há provas de que essa abordagem seja benéfica. Os pacientes devem receber instruções cuidadosas para evitar deitar-se imediatamente após a ingestão do medicamento e beber volume adequado de líquido para evitar lesões. Raramente, a lesão induzida por comprimidos provoca estenoses e até mesmo fístulas.

## Lesão por substâncias cáusticas

Lesões esofágicas cáusticas potencialmente devastadoras podem ser causadas por soluções altamente alcalinas, como hidróxido de sódio, ou soluções altamente ácidas, como ácido sulfúrico. Os produtos mais comuns que contêm essas substâncias são limpadores de ralos e limpadores industriais, mas outras substâncias corrosivas incluem relaxantes capilares, limpadores de forno e de vaso sanitário e pilhas em formato de botão. Os pacientes precisam de endoscopia de emergência para determinar o grau da lesão, o que ajuda a prever o prognóstico a longo prazo. Nenhuma evidência clara apoia a prescrição rotineira de esteroides ou antibióticos. Muitos pacientes terão doença ao longo da vida caracterizada por estenoses crônicas que exigem dilatação frequente e até reconstrução esofágica. Em

pacientes com lesão inicial grave, o risco de câncer de esôfago aumenta significativamente.

| Tabela 129.3 | Medicamentos comumente associados a esofagite ou lesão esofágica. |
|---|---|
| **ANTIBIÓTICOS** | |
| Tetraciclina | |
| Doxiciclina | |
| Clindamicina | |
| Penicilina | |
| Rifampicina | |
| Cloxacilina | |
| **AGENTES ANTIVIRAIS** | |
| Zalcitabina | |
| Zidovudina | |
| Nelfinavir | |
| **BISFOSFONATOS** | |
| Alendronato | |
| Etidronato | |
| Pamidronato | |
| **AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS** | |
| Dactinomicina | |
| Bleomicina | |
| Citarabina | |
| Daunorrubicina | |

| |
|---|
| 5-fluoruracila |
| Metotrexato |
| Vincristina |
| Crizotinibe |
| **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES** |
| Ácido acetilsalicílico (AAS) |
| Naproxeno |
| Ibuprofeno |
| **OUTROS MEDICAMENTOS** |
| Quinidina |
| Cloreto de potássio |
| Sulfato ferroso |
| Ácido ascórbico |
| Multivitamínicos |
| Teofilina |

## DISTÚRBIOS MOTORES ESOFÁGICOS

### Disfunção orofaríngea

O cricofaríngeo e o constritor inferior da faringe são compostos por músculo estriado e inervados pelos neurônios motores superiores, o tronco encefálico e o córtex cerebral. Ambos os distúrbios miopáticos primários e neuropáticos podem resultar em disfunção. A causa neurológica mais comum de disfagia orofaríngea é um acidente vascular encefálico (ver Capítulo 379). Outros distúrbios neuropáticos que também podem afetar a função incluem miastenia *gravis* (ver Capítulo 394), tumores do tronco encefálico (ver Capítulo 180), esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391), doença de Parkinson (ver Capítulo 381), doença de Alzheimer (ver

Capítulo 374), síndrome pós-pólio (ver Capítulo 355), síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) e botulismo (ver Capítulo 280). Os distúrbios miogênicos que causam disfunção incluem síndromes paraneoplásicas mediadas por anticorpos (ver Capítulo 169), doenças da tireoide (ver Capítulo 213), miopatias primárias (ver Capítulo 393), como dermatomiosite e miosite por corpos de inclusão, e medicamentos que causam miopatia, como estatinas e amiodarona.

Pacientes com anormalidades orofaríngeas apresentam disfagia, frequentemente acompanhada de tosse pós-prandial, rouquidão e pneumonia aspirativa. O tratamento concentra-se na causa miopática ou neurológica subjacente e na terapia de deglutição, mas o prognóstico é com frequência reservado, em razão das opções de tratamento limitadas.

## Acalasia

A acalasia, que é o distúrbio prototípico da motilidade esofágica,[17b] é caracterizada por relaxamento insuficiente do EEI acompanhado por perda do peristaltismo esofágico.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A acalasia pode ocorrer em pacientes de quase todas as idades, desde lactentes a nonagenários, mas se apresenta mais comumente entre 30 e 60 anos. A prevalência é de 10 por 100.000 nos EUA, com todas as raças acometidas e distribuição igual em homens e mulheres. A fisiopatologia da acalasia provavelmente reflete uma plexopatia mioentérica autoimune mediada por anticorpos no esfíncter esofágico inferior e uma neuropatia generalizada no corpo esofágico. O evento desencadeador não é claro, mas uma causa viral é sugerida. A lesão dos neurônios do EEI resulta em deficiência seletiva relativa de óxido nítrico. A perda do principal neurotransmissor inibitório funcional resulta em perda da capacidade de relaxamento do EEI. O processo neuroquímico que leva ao aperistaltismo não está claro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os principais sintomas da acalasia são disfagia para líquidos e sólidos, regurgitação e dor torácica. Alguns pacientes têm sinais/sintomas mais sutis, como pirose, provavelmente causada por estase esofágica de conteúdo alimentar ácido, perda de peso e pneumonia por aspiração; nesses casos, o diagnóstico frequentemente é atrasado.

O diagnóstico de acalasia depende de manometria esofágica e radiografia contrastada com bário. O aspecto radiográfico clássico é dilatação esofágica, estase do material de contraste e aspecto de "bico de pássaro" no EEI (Figura 129.7).[18] A manometria mostra as altas pressões residuais do EEI e contrações simultâneas ou ausência completa de contrações peristálticas. Está sendo estudado se os sistemas de classificação baseados em achados manométricos podem prever a resposta. A endoscopia é recomendada para excluir causas secundárias de acalasia, como câncer juncional gastresofágico. Ocasionalmente, os pacientes apresentam esôfago maciçamente dilatado e retenção acentuada de alimentos. Radiograficamente, esses pacientes desenvolvem um esôfago "sigmoide" com imagem radiográfica semelhante a um cólon sigmoide.

A acalasia pode representar uma apresentação paraneoplásica de algumas neoplasias malignas, sobretudo câncer de pulmão de pequenas células (ver Capítulo 182); nesses pacientes, o tumor produz um anticorpo antineuronal (anti-Hu) que medeia a plexopatia autoimune do EEI e provoca uma síndrome idêntica à acalasia primária. Alguns tumores, como o câncer gástrico proximal, também podem metastatizar ou se estender diretamente para o EEI e produzir imagem semelhante à da acalasia, possivelmente em decorrência da compressão extrínseca ou infiltração tumoral.

**FIGURA 129.7 Esofagograma de paciente com acalasia idiopática.** Observar o esôfago dilatado com nível hidroaéreo e afilamento distal, proporcionando uma deformidade em "bico de pássaro" na área do esfíncter esofágico inferior (*seta*). (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

## TRATAMENTO

As opções de tratamento para diminuir a obstrução funcional no nível do EEI incluem injeção intraesfincteriana de toxina botulínica, dilatação pneumática, miotomia cirúrgica e miotomia

endoscópica peroral.[19] A injeção de toxina botulínica durante a endoscopia reduz os sintomas e melhora o esvaziamento esofágico em até 90% dos pacientes. Como os sintomas tipicamente recorrem em 6 a 24 meses, este tratamento é melhor para pacientes que não sejam candidatos a terapias mais definitivas ou para confirmar o diagnóstico de acalasia quando os critérios clínicos, radiográficos e manométricos não são conclusivos.

Na dilatação pneumática, um balão pneumático de 30 a 40 mm é introduzido sob orientação fluoroscópica e colocado sobre o EEI; o balão é então insuflado para romper as fibras musculares do EEI. Em geral, uma dilatação pneumática promove 5 anos de remissão sintomática em 70% dos pacientes, e três dilatações ocorrerão em 90% dos pacientes. A desvantagem desse procedimento é o risco de perfuração, que ocorre em até 2% dos pacientes, mesmo em mãos experientes.

A terceira abordagem é uma miotomia de Heller, que agora é tipicamente realizada por laparoscopia. Essa longa miotomia começa pelo menos 2 cm abaixo do EEI e estende-se por cerca de 6 cm para cima, além do esfíncter; uma fundoplicatura frouxa é realizada para prevenir o refluxo gastresofágico. A taxa de sucesso em 5 anos aproxima-se de 90%. Ensaios clínicos randomizados sugerem que a dilatação pneumática ou a miotomia de Heller fornecerão resultados clínicos comparáveis em 2 anos.[A7]

A miotomia endoscópica peroral é uma alternativa de emergência à miotomia laparoscópica. Os resultados em 2 anos são iguais ou melhores do que os da dilatação pneumática [A7b,A7c] e os dados de acompanhamento de 5 anos são encorajadores,[20] mas ocorre refluxo em aproximadamente 50% dos pacientes. Como resultado, os pacientes devem ser informados dessa possibilidade ao selecionar entre as abordagens endoscópica e laparoscópica.[20b]

Em pacientes com dilatação maciça, a disfunção esofágica justifica a realização de esofagectomia total em razão de

sinais/sintomas potenciamente fatal, como perda de peso contínua, pneumonia por aspiração recorrente ou compressão traqueal. Em pacientes com malignidade paraneoplásica subjacente, o tratamento do tumor é útil, e a toxina botulínica foi tentada com relatos informais de sucesso.

## PROGNÓSTICO

Nenhuma abordagem de tratamento é curativa e todas são paliativas. Os sintomas recorrentes podem estar relacionados a miotomia incompleta, herniação ou desdobramento da fundoplicatura, estenoses esofágicas, esôfago de Barrett ou apenas a história natural da doença. Pacientes com acalasia também podem ser predispostos a carcinoma espinocelular do esôfago, embora as evidências atuais não deem suporte ao rastreamento para câncer.

### Espasmo esofágico difuso

O espasmo esofágico difuso é encontrado em menos de 5% dos pacientes submetidos à manometria em razão de sintomas de dor torácica e/ou disfagia. A fisiopatologia do espasmo esofágico difuso não é bem compreendida, mas uma deficiência de óxido nítrico no corpo esofágico pode levar à perda de controle do peristaltismo esofágico, altas pressões e contrações de velocidade rápida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Classicamente, os pacientes apresentam sintomas de dor torácica intermitente (ver Capítulo 128) e/ou disfagia. Na ultrassonografia endoscópica, os pacientes podem demonstrar espessamento das camadas musculares circulares e longitudinais. O espasmo esofágico difuso é definido manometricamente por contrações rápidas prematuras em pelo menos 20% de todas as deglutições, acompanhadas de peristaltismo normal. O espasmo esofágico difuso é caracterizado, nas radiografias, por aspecto em “saca-rolhas”, com múltiplas contrações simultâneas que obliteram o lúmen (Figura 129.8).

**FIGURA 129.8 Esofagograma contrastado com bário mostrando esôfago em "saca-rolhas" em um paciente com espasmo esofágico difuso.** O paciente apresentava disfagia, dor torácica e achados endoscópicos normais. (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento desses pacientes é desafiador e os ensaios clínicos não demonstraram a eficácia de nenhuma terapia. A terapia empírica pode ser tentada com agentes que relaxam a musculatura lisa ou aumentam o teor de óxido nítrico, como hiosciamina (0,125 mg por via sublingual), antagonistas dos canais de cálcio (nifedipino, 10 mg por via sublingual), nitroglicerina (0,3 mg por via sublingual) e sildenafila (50 mg VO). A injeção de toxina botulínica no corpo esofágico teve resultados

ambíguos. Os antidepressivos, sobretudo os tricíclicos em baixas doses (p. ex., imipramina, 10 a 50 mg antes de dormir), tiveram algum sucesso. Para pacientes com disfagia, as opções de esfíncter incluem injeção de toxina botulínica e dilatação pneumática, mas a cirurgia não é indicada, a menos que haja evidência de acalasia. Os primeiros resultados da miotomia endoscópica oral são encorajadores. Em geral, esses distúrbios são difíceis de controlar, mas não são fatais.

### Outros distúrbios de motilidade

Esôfago de britadeira e peristaltismo hipertensivo são diagnósticos manométricos recentemente descritos, anteriormente denominados esôfago em quebra-nozes. Ambos são caracterizados por contrações peristálticas de alta amplitude e apresentam significado clínico incerto. A terapia antissecretora com inibidores da bomba de prótons (Tabela 129.1) frequentemente é justificada.

O relaxamento incompleto isolado do esfíncter esofágico inferior, também conhecido como obstrução do fluxo da junção esofagogástrica, pode representar uma variante da acalasia e deve ser tratado como tal em pacientes com disfagia. Essa entidade também pode ser observada com anormalidades estruturais e vasculares nas proximidades da junção gastresofágica. Pacientes com achados manométricos de contrações de baixa amplitude, contrações malsucedidas ou contrações com grandes intervalos apresentam peristaltismo fraco, o que é comumente observado em pacientes com DRGE subjacente grave.

## ANORMALIDADES ESTRUTURAIS

### Barras cricofaríngeas

Uma barra cricofaríngea, que é causada por uma impressão proeminente do músculo cricofaríngeo, reflete incapacidade de relaxar o EES ao máximo durante o fluxo de bário, com diminuição sustentada da complacência. A diminuição da área de corte transversal do EES é provavelmente causada

por fibrose. Essa condição pode ser assintomática ou acompanhada por disfagia orofaríngea para alimentos sólidos. O tratamento de pacientes sintomáticos consiste em dilatação de grande calibre ou miotomia cirúrgica, e a resposta geralmente é excelente.

## Divertículos esofágicos

Os divertículos esofágicos são encontrados em menos de 1% dos estudos radiográficos do trato gastrintestinal superior e representam menos de 5% dos casos de disfagia. Os divertículos esofágicos podem ocorrer em uma das três localizações: acima do esfíncter esofágico superior, no esôfago médio e logo acima do esfíncter esofágico inferior.

O *divertículo de Zenker* é uma bolsa que se projeta posteriormente acima do esfíncter esofágico superior (Figura 129.9). Essa protrusão ocorre através de uma região triangular conhecida como triângulo de Killian, que é limitada acima por fibras do músculo constritor inferior e abaixo pelo músculo cricofaríngeo. Acredita-se que seja causada pelo aumento da pressão hipofaríngea que resulta da diminuição da complacência e abertura prejudicada do esfíncter esofágico superior. Os divertículos pequenos podem ser assintomáticos, mas o aumento do tamanho está associado a *globus*, disfagia para sólidos ou líquidos, regurgitação de alimentos não digeridos, halitose e aspiração. Embora nenhum tratamento seja necessário para pacientes assintomáticos, a cirurgia aberta ou endoscópica é indicada quando os sintomas ocorrem. O prognóstico após a cirurgia é excelente.

Acredita-se que os *divertículos do esôfago médio,* que são bolsas externas focais do meio do esôfago, estejam relacionados com uma anormalidade subjacente da motilidade esofágica. Tuberculose pregressa pode resultar nesses divertículos. Os sintomas geralmente incluem disfagia com ou sem regurgitação, e o diagnóstico geralmente é feito com radiografia contrastada de bário. A diverticulectomia cirúrgica com miotomia é reservada para pacientes com sintomas.

Os *divertículos epifrênicos* são hérnias da mucosa e da submucosa através das camadas musculares dos 10 cm distais do esôfago. Eles são mais comumente causados por obstrução do esfíncter esofágico inferior funcional, em decorrência de anormalidades subjacentes de motilidade,

como acalasia ou espasmo esofágico difuso, mas também podem estar associados a obstrução mecânica, decorrente de leiomioma, cirurgia prévia, estenose, tumor de estenose ou rede. Os divertículos epifrênicos podem ser assintomáticos ou causar disfagia, regurgitação, odinofagia, dor torácica, pirose ou aspiração. O diagnóstico tipicamente é feito por radiografia de bário (Figura 129.10), mas a endoscopia é recomendada para excluir uma causa estrutural de obstrução e a manometria esofágica é recomendada para avaliar as anormalidades de motilidade subjacentes. Nenhuma terapia é justificada em pacientes assintomáticos, mas os pacientes sintomáticos geralmente apresentam bons resultados com diverticulectomia cirúrgica, reparo do defeito na parede esofágica e alívio da obstrução subjacente, geralmente com miotomia e fundoplicatura parcial.

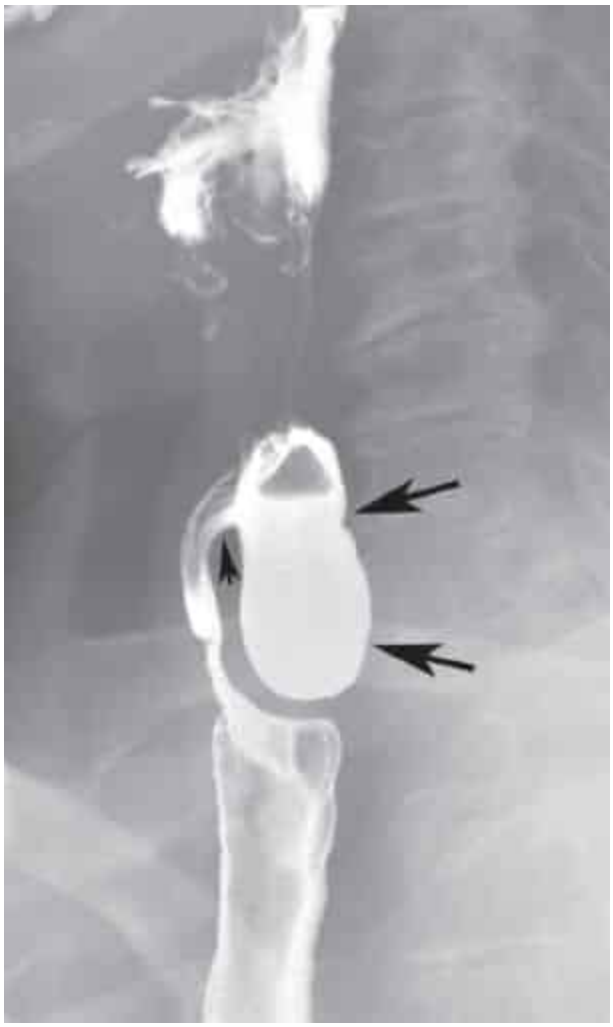

**FIGURA 129.9 Radiografia de bário do divertículo de Zenker (*setas*) e cricofaríngeo (*ponta de seta*).** (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

**FIGURA 129.10 Radiografia contrastada com bário de um divertículo epifrênico do esôfago.** (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

## Anéis e teias

Os anéis esofágicos são áreas concêntricas de estreitamento, geralmente no esôfago distal. O *anel de Schatzki* (Figura 129.11) é um estreitamento fino, fixo e semelhante a uma membrana circunferencial na junção gastresofágica, tipicamente na borda proximal de uma hérnia de hiato. A causa pode ser congênita, secundária a uma prega de mucosa redundante ou relacionada com refluxo gastresofágico. Os sintomas tipicamente ocorrem se o anel resultar em um lúmen com 13 mm ou menos de diâmetro. Os sintomas clássicos são disfagia intermitente para sólidos ou impactação de alimentos sólidos. O diagnóstico é mais bem realizado com radiografia de bário, especialmente para anéis maiores que 13 mm de diâmetro, que podem não ser detectados no momento da endoscopia. O tratamento envolve o uso de dilatadores de grande calibre, com pelo menos 18 mm de

diâmetro. A terapia a longo prazo com inibidores da bomba de prótons (Tabela 129.1) pode prevenir recaídas. A maioria dos pacientes apresenta recidiva após uma única dilatação.

Os *anéis musculares*, que estão localizados vários centímetros acima da junção escamocolunar, são compostos por mucosa, submucosa e músculo. A radiografia de bário e a endoscopia revelam uma constrição focal de diâmetro variável. A terapia ideal não está clara. A dilatação leva a um alívio apenas parcial ou temporário. Outras modalidades de tratamento incluem injeção de toxina botulínica e agentes anticolinérgicos.

**FIGURA 129.11 Radiografia contrastada com bário do anel de Schatzki.** (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

As *teias esofágicas* são áreas finas, excêntricas e membranosas de estreitamento que podem ser encontradas em qualquer parte do esôfago,

mas mais comumente estão na região proximal (Figura 129.12). A patogenia das teias é desconhecida, mas elas estão associadas a uma série de doenças sistêmicas, como doenças de pele bolhosas, doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica e anemia ferropriva.

### Hérnia hiatal

Uma hérnia hiatal envolve a herniação de elementos da cavidade abdominal através do hiato diafragmático. Uma hérnia por deslizamento ou de tipo I, na qual a junção gastresofágica está deslocada acima do hiato diafragmático, é o tipo mais comum. As hérnias de hiato do tipo I geralmente não estão associadas a sintomas ou estão associadas a pirose ou regurgitação ácida. O tratamento é igual ao da DRGE.

Em uma hérnia paraesofágica tipo II ou verdadeira, que é incomum, a junção gastresofágica está em sua localização normal, mas o fundo e partes da curvatura maior do estômago herniam para o mediastino ao lado do esôfago. Na hérnia paraesofágica do tipo III ou mista, a junção gastresofágica e grande parte do estômago herniam para o mediastino. Ambos os tipos de hérnias paraesofágicas apresentam sintomas de desconforto pós-prandial, como dor epigástrica, dor torácica, plenitude subesternal, falta de ar, náuseas ou vômitos. A anemia por deficiência de ferro pode ser observada com grandes hérnias de hiato em que pelo menos um terço do estômago está no tórax; erosões gástricas lineares no topo das pregas gástricas no nível do diafragma têm sido apontadas como causa da perda crônica de sangue. As hérnias paraesofágicas assintomáticas não requerem cirurgia. As hérnias paraesofágicas sintomáticas justificam a terapia cirúrgica em razão do risco de estrangulamento, sangramento, perfuração ou obstrução.

## ESÔFAGO NAS DOENÇAS SISTÊMICAS

### Esclerodermia

Até 90% dos pacientes com esclerodermia (ver Capítulo 251) têm envolvimento esofágico, tornando-se, assim, a anormalidade gastrintestinal mais comum na doença.[21] Os achados manométricos e radiológicos

clássicos são aperistalse dos dois terços distais do esôfago e EEI hipotenso ou flácido na manometria ou radiografia, respectivamente. Apenas um terço dos pacientes com esclerodermia apresentam esses achados clássicos. Esses achados resultam inicialmente da neuropatia e, posteriormente, da miopatia. A principal manifestação clínica é o refluxo gastresofágico significativo. Retardo do esvaziamento gástrico também pode ocorrer. Estase esofágica acentuada também pode causar esofagite por *Candida*. Um EEI flácido (na radiografia) ou hipotenso (na manometria) fornece suporte forte para o diagnóstico. A terapia com inibidor da bomba de prótons (Tabela 129.1) é a base do tratamento. Mudanças no estilo de vida, como pequenas refeições frequentes e evitando refeições noturnas, podem reduzir os sintomas gástricos. A cirurgia antirrefluxo pode exacerbar a disfagia ao criar uma zona funcional de alta pressão no esôfago distal e, portanto, é geralmente contraindicada. Infelizmente, muitos pacientes sofrem de DRGE crônica e correm o risco de desenvolver esôfago de Barrett e estenoses recorrentes.

**FIGURA 129.12 Radiografia contrastada com bário de uma rede esofágica.** (Cortesia do Dr. Marc Levine.)

## Amiloidose

A amiloidose (ver Capítulo 179) pode causar disfunção do músculo liso e do sistema nervoso autônomo que envolve o esôfago em um padrão semelhante à esclerodermia. Os pacientes terão disfagia e refluxo grave em razão da aperistalse esofágica e um esfíncter esofágico inferior hipotenso. A disfagia pode resultar não apenas das alterações da motilidade, mas também da rigidez esofágica difusa e da perda de complacência decorrente de infiltração amiloide da parede esofágica. Raramente, pode desenvolver-se um padrão semelhante ao da acalasia. Nenhum tratamento melhora as manifestações esofágicas da amiloidose, exceto o tratamento para a doença subjacente e altas doses de inibidores da bomba de prótons administrados 2 vezes/dia.

## Outras doenças sistêmicas

A dermatomiosite (ver Capítulo 253) envolve principalmente o músculo estriado da orofaringe e do esôfago proximal, mas às vezes o esôfago distal pode perder a função peristáltica normal. Os sintomas podem ser orofaríngeos ou esofágicos dependendo do local de maior acometimento muscular. A disfagia pode ser um sintoma inicial de dermatomiosite, e o esôfago pode estar envolvido em 10 a 50% dos pacientes. O tratamento é direcionado à miosite generalizada, pois não existem tratamentos específicos para o esôfago. A terapia de deglutição às vezes pode ser útil. O retorno da deglutição geralmente fica atrás da recuperação de outros sintomas do músculo estriado.

O envolvimento esofágico no *lúpus eritematoso sistêmico* (ver Capítulo 250) não é tão proeminente quanto na esclerodermia, dermatomiosite ou doença mista do tecido conjuntivo. A disfagia ocorre em menos de 15% dos pacientes e pode ser causada pela diminuição da salivação da síndrome de Sjögren secundária ou redução do peristaltismo esofágico. Outras causas de sintomas esofágicos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico incluem DRGE, úlceras esofágicas, infecção esofágica e esofagite fármaco-induzida. A *doença de Behçet* (ver Capítulo 254) causa úlceras esofágicas em menos de 15% dos pacientes acometidos. As úlceras estão tipicamente localizadas no terço médio do esôfago e costumam estar associadas a úlceras no estômago, íleo ou cólon. Lesões esofágicas raras incluem estenoses, varizes e fístulas conectadas à traqueia. Essas complicações podem ser extremamente debilitantes.

O envolvimento esofágico na *doença de Crohn* (ver Capítulo 132) é incomum, mas foi descrito em até 1 a 2% dos pacientes. Ocasionalmente, ocorre doença esofágica isolada. A ulceração é a manifestação mais comum, mas já foram descritos estreitamentos, fissuras, fístulas esofagobrônquicas, abscessos mediastinais e lesões aftoides. Os pacientes geralmente se queixam de disfagia e odinofagia. O tratamento e o prognóstico são os mesmos da doença de Crohn subjacente.

Na *síndrome de Ehlers-Danlos* (ver Capítulo 244), hérnias de hiato são comuns, e defeitos esofágicos estruturais, como divertículos epifrênicos gigantes, megaesôfago e ruptura esofágica espontânea também podem ser observados.

## Doenças da pele que envolvem o esôfago

O *líquen plano* (ver Capítulo 409) geralmente envolve o esôfago.[22] Os pacientes geralmente se apresentam da quarta à sétima década de vida. Histologicamente, as lesões em até 25 a 50% dos pacientes apresentam infiltrado inflamatório linfo-histiocitário característico e queratinócitos basais apoptóticos conhecidos como corpos de Civatte. As lesões ocorrem classicamente na mucosa bucal e na língua, mas a doença também pode envolver outras áreas da cavidade oral e o esôfago, conjuntiva, nariz, laringe, estômago, bexiga e ânus. A maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta apenas sintomas leves, mas os pacientes com líquen plano esofágico grave costumam desenvolver estenoses e podem apresentar disfagia, odinofagia e perda de peso. Os estreitamentos são tipicamente proximais, mas podem variar em comprimento e localização, às vezes envolvendo a maior parte do corpo esofágico. Os pacientes podem apresentar líquen plano esofágico na ausência de doença extraesofágica. Os achados endoscópicos, que podem ser sutis e inespecíficos, incluem descamação da mucosa, anormalidades focais hiperemiadas e placa ou pápulas submucosas. Os esteroides sistêmicos em altas doses, começando com pelo menos 40 mg de prednisona e depois diminuindo ao longo de 1 a 2 meses, costumam ter sucesso, mas a recidiva é comum quando os esteroides são reduzidos. Esteroides tópicos, tacrolimo e metotrexato também foram testados. A dilatação e os esteroides intralesionais podem aliviar os sintomas associados às estenoses, mas os sintomas frequentemente recorrem em menos de 1 ano e requerem dilatações repetidas. As lesões esofágicas do líquen plano raramente podem ter potencial maligno.

Pacientes com *pênfigo vulgar* (ver Capítulo 410) que apresentam crises agudas podem ter sintomas gastrintestinais superiores (disfagia, odinofagia ou queimação retroesternal) em 80% dos casos e lesões de pênfigo esofágico comprovadas por biopsia em quase 50% dos casos. O pênfigo vulgar raramente pode ser isolado no esôfago. O pênfigo paraneoplásico (ver Capítulo 410), mais comumente relatado com doença linforreticular, também pode envolver o esôfago. Como as lesões na pele, as lesões esofágicas podem ser bolhas ou erosões flácidas, mas também podem aparecer como linhas longitudinais vermelhas ao longo de todo o esôfago.

Como o pênfigo cutâneo e oral, o pênfigo esofágico é geralmente tratado com corticosteroides.

No *penfigoide de mucosa* (penfigoide cicatricial; ver Capítulo 410), o esôfago é o local mais comum de envolvimento gastrintestinal, mas a doença esofágica ocorre em menos de 15% dos pacientes. A doença esofágica pode se manifestar por até 10 anos após o início da doença e pode ser a única manifestação da doença. Os pacientes queixam-se de disfagia e odinofagia. A imagem geralmente mostra erosões, estenoses, bolhas ou teias. O tratamento geralmente é o mesmo prescrito para as doenças de pele.

Na *epidermólise bolhosa distrófica* (ver Capítulo 410), aproximadamente 70 a 95% dos pacientes desenvolvem estenose ou estreitamentos esofágicos. Os estreitamentos são especialmente comuns em crianças com epidermólise bolhosa distrófica recessiva, enquanto menos de 10% dos pacientes com epidermólise bolhosa distrófica dominante desenvolvem estreitamentos por volta dos 50 anos.

## INFECÇÕES ESOFÁGICAS

### Herpes-vírus simples

A esofagite por herpes-vírus simples (HSV; ver Capítulo 350), que geralmente é causada por HSV-1, é uma doença bem conhecida em pacientes imunocomprometidos, mas também pode ocorrer em hospedeiros imunocompetentes. A esofagite por HSV tipicamente se manifesta como odinofagia intensa. A endoscopia e a radiologia demonstram caracteristicamente múltiplas úlceras e mucosa friável, envolvendo predominantemente o esôfago distal. As biopsias da mucosa demonstram corpos de inclusão intranuclear típicos. Dependendo da gravidade da doença esofágica e da saúde subjacente do paciente, as opções de tratamento podem incluir aciclovir intravenoso, 5 mg/kg a cada 8 horas por 7 dias, ou aciclovir oral, 400 mg, 5 vezes/dia durante 7 dias, combinado com tratamento sintomático.

### Candidíase

A candidíase esofágica é comum em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com imunidade celular prejudicada em decorrência de neoplasias malignas hematológicas, terapia imunossupressora ou diabetes melito.[23] A candidíase esofágica também é observada em pacientes imunocompetentes que estão tomando corticosteroides e em indivíduos com estase esofágica acentuada, como pacientes com acalasia avançada ou esclerodermia. A candidíase esofágica manifesta-se caracteristicamente como odinofagia, disfagia e dor torácica. A endoscopia demonstra placas mucosas branco-amareladas dispersas ou coalescentes (Figura 129.13). Dada a alta prevalência de candidíase esofágica em pacientes infectados pelo HIV, alguns recomendam tratar pacientes HIV-positivos sintomáticos empiricamente e reservar a endoscopia para sintomas refratários. A candidíase orofaríngea leve pode ser tratada com clotrimazol tópico (uma pastilha de 10 mg, 5 vezes/dia durante 7 a 14 dias) ou nistatina (600.000 unidades, 4 vezes/dia, durante 7 a 10 dias), enquanto fluconazol oral (100 mg/dia, durante 7 a 14 dias) é necessário para candidíase orofaríngea e esofágica moderada a grave. Fluconazol intravenoso e desoxicolato de anfotericina B (ver Capítulo 315) são opções apropriadas para candidíase esofágica grave e toxemia ou para pacientes que não toleram terapia oral.

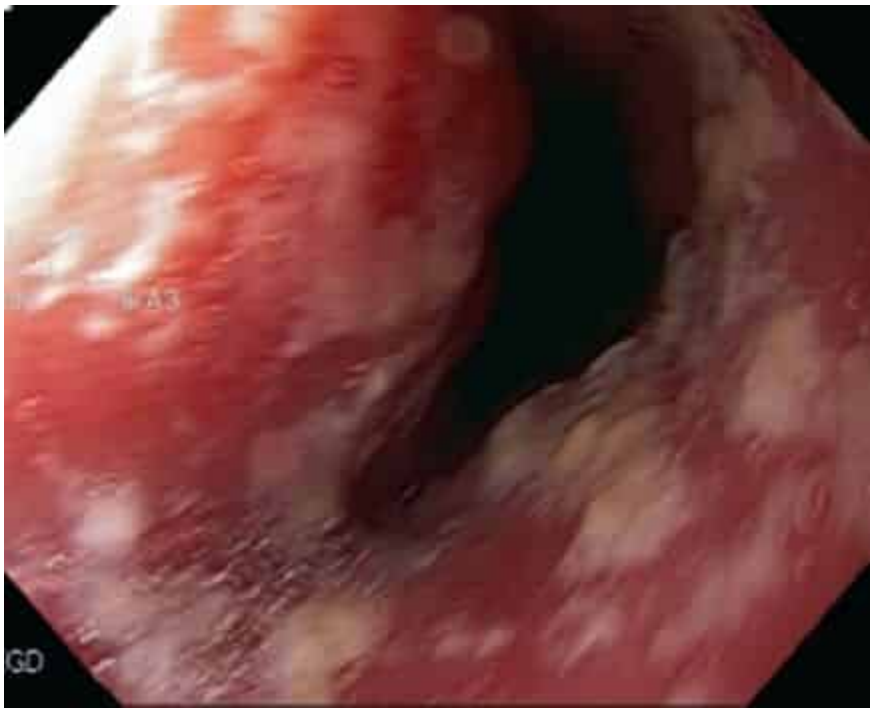

**FIGURA 129.13** **Esofagite por *Candida*.**

## Citomegalovírus

A infecção do esôfago por citomegalovírus (CMV; ver Capítulo 346) é encontrada quase exclusivamente em pacientes imunocomprometidos. Os pacientes infectados pelo HIV com contagens baixas de linfócitos T CD4 são mais comumente afetados, mas infecção por CMV também ocorre em receptores de transplantes em terapia imunossupressora e em pacientes imunossuprimidos com neoplasia maligna. Os pacientes tipicamente apresentam odinofagia intensa com evidências de úlceras esofágicas radiográficas ou endoscópicas. O tratamento geralmente é feito com ganciclovir (5 mg/kg IV, 1 ou 2 vezes/dia, durante 10 a 14 dias) ou foscarnete (90 mg/kg IV, a cada 8 a 12 horas, até a cura).

## Esofagite bacteriana

A infecção bacteriana do esôfago é incomum, mas pode ocorrer em pacientes imunossuprimidos, tipicamente aqueles com neutropenia e neoplasia maligna. Os pacientes apresentam dor torácica e/ou odinofagia e a endoscopia revela erosões extensas, geralmente no esôfago distal. A biopsia

e a coloração de Gram revelam inflamação aguda e crônica e bactérias, comumente microrganismos gram-positivos, especialmente estreptococos do grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e espécies de *Bacillus*. O tratamento consiste em antibióticos apropriados administrados por via parenteral.

### Papilomavírus humano

As infecções esofágicas pelo papilomavírus humano (HPV; ver Capítulo 349) são tipicamente assintomáticas. As lesões de HPV são mais frequentemente encontradas nos terços médio a distal do esôfago como máculas eritematosas, placas brancas, nódulos ou lesões exuberantes frondosas. O diagnóstico é feito por demonstração histológica de coilocitose (um núcleo atípico rodeado por um anel), células gigantes ou colorações imuno-histoquímicas. O tratamento geralmente não é necessário, embora lesões grandes possam exigir remoção endoscópica. Outros tratamentos, como interferona, bleomicina e etoposídeo, produziram resultados variáveis. A infecção por HPV é um fator de risco para carcinoma espinocelular do esôfago (ver Capítulo 183), mas o valor da vigilância endoscópica não é conhecido.

## OUTRAS DOENÇAS ESOFÁGICAS

### Emergências esofágicas

### SÍNDROME DE BOERHAAVE

A síndrome de Boerhaave, ou ruptura espontânea do esôfago, é a ruptura transmural de espessura total da parede esofágica. Elevação repentina da pressão intraesofágica durante um episódio de vômito vigoroso é a causa na maioria dos casos. A ruptura ocorre mais comumente no terço inferior do esôfago, 2 a 3 cm proximal à junção gastresofágica.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clássica consiste em vômito, dor torácica inferior e enfisema subcutâneo. Outros achados podem incluir derrames pleurais,

especialmente do lado esquerdo, taquipneia, rigidez abdominal, febre e hipotensão. Como a condição é rara e o vômito antecedente clássico nem sempre é relatado, a ruptura geralmente é reconhecida apenas após o desenvolvimento de mediastinite.

A radiografia de tórax pode demonstrar alargamento do mediastino, derrame pleural unilateral, hidropneumotórax e pneumomediastino. O esofagograma, tipicamente com um agente hidrossolúvel, revela extravasamento, embora possam ser encontrados resultados falso-negativos. A tomografia computadorizada (TC) com agente de contraste oral, que talvez seja a melhor opção diagnóstica, tipicamente demonstra ar no mediastino.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O sucesso da terapia depende do reconhecimento precoce e da condição subjacente do paciente. A abordagem clássica é o reparo operatório em conjunto com antibióticos de amplo espectro e suporte nutricional, especialmente se o diagnóstico for feito nas primeiras 24 horas. A terapia conservadora agressiva com drenos percutâneos, antibióticos parenterais de amplo espectro e nutrição também tem sido bem-sucedida. Para alguns indivíduos uma opção é a inserção endoscópica de *stents* metálicos cobertos autoexpansíveis ou sobre os clipes do endoscópio. A taxa de mortalidade pode chegar a 100% sem tratamento.

## LACERAÇÃO DE MALLORY-WEISS

A laceração de Mallory-Weiss (ver Figura 129.2) é a ruptura da mucosa, frequentemente na junção gastresofágica, geralmente causada por vômitos ou ânsias intensas. A síndrome é mais comum em pacientes alcoólatras. Em cerca de 85% dos pacientes, está associada a hemorragia digestiva alta aguda, que exige transfusão em cerca de 70% dos pacientes e intervenção urgente em cerca de 10% dos casos. A taxa de mortalidade é de cerca de 5%, semelhante à taxa de mortalidade em úlceras hemorrágicas graves. A maioria das lacerações cicatriza espontaneamente em cerca de 48 horas.

## PERFURAÇÃO IATROGÊNICA

A perfuração esofágica tem várias causas iatrogênicas, como endoscopia, dilatação, endossonografia ou cirurgia, bem como ingestão de corpo estranho. Os sinais/sintomas típicos incluem dor torácica associada ou não a dor abdominal, enfisema subcutâneo e febre. O diagnóstico pode ser feito imediatamente no momento da endoscopia ou radiografia. As radiografias de tórax podem mostrar pneumomediastino, enfisema subcutâneo, hidrotórax ou hidropneumotórax. A ingestão de contraste radiopaco (solução de diatrizoato meglumina e diatrizoato sódico) revela extravasamento e a TC de tórax pode mostrar ar no mediastino. Perfurações agudas são emergências potencialmente fatais que justificam o fechamento imediato antes da contaminação do mediastino. Para a perfuração aguda causada por endoscopia, clipes endoscópicos ou *stents* são uma opção. A terapia conservadora também é uma opção para perfurações bem contidas com contaminação mediastinal, pleural ou peritoneal mínima e sem sinais evidentes de sepse. O prognóstico geralmente é bom se a perfuração for reconhecida e tratada precocemente, de preferência em 12 a 24 horas.

## CORPOS ESTRANHOS

A impactação de alimentos ou corpos estranhos é uma emergência gastrintestinal comum. A impactação de carne é mais comumente observada em adultos, mas outros objetos estranhos que também podem ser ingeridos acidental ou intencionalmente incluem baterias, moedas e ossos. Muitos pacientes têm uma anormalidade esofágica subjacente, como anel de Schatzki, estenose, esofagite eosinofílica, tumor ou acalasia. A apresentação clínica inclui disfagia, odinofagia, sensação de corpo estranho, dor torácica, salivação excessiva e dificuldade de manuseio de secreções. A extração endoscópica imediata ou avanço suave do bolo com proteção concomitante das vias respiratórias é recomendada porque a impactação prolongada pode resultar em penetração na parede esofágica seguida por perfuração e mediastinite.

## VARIZES ESOFÁGICAS

As varizes esofágicas são descritas no Capítulo 144.

## FÍSTULA ESOFÁGICA

As fístulas traqueoesofágicas podem ter várias causas diferentes, como traumatismo, esofagite infecciosa, necrose após intubação endotraqueal prolongada, câncer de esôfago e radioterapia. Os pacientes geralmente estão em estado grave e não toleram a cirurgia. Os *stents* metálicos são uma opção de tratamento.

As fístulas atrioesofágicas são uma complicação rara após a ablação por radiofrequência (ver Capítulo 60) para fibrilação atrial. A apresentação clínica é inespecífica e inclui manifestações como disfagia, febre, leucocitose, bacteriemia, sangramento intestinal maciço e choque séptico. O diagnóstico exige alto grau de suspeita e é auxiliado por TC de tórax. A cirurgia é necessária; o prognóstico é excelente com reconhecimento e tratamento precoces, mas pode ser terrível se o tratamento for atrasado.

# Anomalias congênitas

## ATRESIA ESOFÁGICA E FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA

Crianças com anomalias esofágicas congênitas comumente sobrevivem até a idade adulta após cirurgia bem-sucedida. Como adultos, esses pacientes geralmente têm refluxo gastresofágico que justifica a terapia com inibidor da bomba de prótons. Estreitamentos em anastomoses cirúrgicas anteriores são comuns e os pacientes podem necessitar de dilatação endoscópica periódica.

## MUCOSA GÁSTRICA HETEROTÓPICA

Mucosa gástrica heterotópica (áreas de epitélio colunar gástrico) é encontrada em até 4,5% dos adultos e geralmente é um achado incidental no momento da endoscopia de rotina. Tipicamente, uma placa colunar vermelha que varia em tamanho de alguns milímetros a alguns centímetros é observada logo abaixo do músculo cricofaríngeo. A mucosa gástrica heterotópica pode estar associada a rouquidão, dor de garganta e sensação de globo faríngeo. Estreitamentos, úlceras e transformação maligna rara

também foram descritas. As opções de tratamento incluem inibidores da bomba de prótons (Tabela 129.1) e ablação endoscópica.

## OUTRAS DOENÇAS ESOFÁGICAS CONGÊNITAS

Os cistos de duplicação, que podem estar localizados em qualquer parte do esôfago, podem estar em continuidade ou separados do lúmen esofágico. Os sintomas, que podem se manifestar inicialmente na idade adulta, incluem disfagia decorrente de compressão luminal, dor torácica e regurgitação. O tratamento é cirúrgico.

A disfagia lusória é causada por uma artéria subclávia direita aberrante que se origina no arco aórtico direito e causa compressão parcial do esôfago à medida que atravessa para o lado esquerdo. Os pacientes podem se queixar de disfagia. Essa condição é mais comumente detectada incidentalmente durante a radiografia contrastada com bário, onde é visualizada como uma impressão diagonal cruzada na junção dos terços proximal e médio do esôfago. A cirurgia raramente é indicada em decorrência da complexidade da operação e da dificuldade em estabelecer uma relação clara entre os achados radiográficos e os sintomas.

A1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, $H_2$-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD002095.

A2. Zhang H, Yang Z, Ni Z, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy of twice daily PPIs versus once daily for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1-8.

A2b. Yadlapati R, Masihi M, Gyawali CP, et al. Ambulatory reflux monitoring guides proton pump inhibitor discontinuation in patients

with gastroesophageal reflux symptoms: a clinical trial. *Gastroenterology.* 2021;160:174-182.e1.

A3. Richter JE, Kumar A, Lipka S, et al. Efficacy of laparoscopic Nissen fundoplication vs transoral incisionless fundoplication or proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154:1298-1308.

A3b. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381:1513-1523.

A3c. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:333-344.

A4. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392:400-408.

A5. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:849-865.

A6. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;152:776-786.

A6b. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:65-73.

A6c. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159:1672-1685.e5.

A7. Baniya R, Upadhaya S, Khan J, et al. Laparoscopic esophageal myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic

achalasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:241-248.

A7b. Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of peroral endoscopic myotomy vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naive patients with achalasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:134-144.

A7c. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2019;381:2219-2229.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sidhwa F, Moore A, Alligood E, et al. Diagnosis and treatment of the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*. 2017;265:63-67.

1b. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology.* 2020;158:1250-1261.

2. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:665-676.

2b. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019;68:1731-1750.

3. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:175-182.

3b. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: a review. *JAMA.* 2020;324:2536-2547.

4. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and

best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-715.

5. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, et al. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2017;30:1-15.

5b. Vaezi MF, Shaheen NJ, Muthusamy VR. State of evidence in minimally invasive management of gastroesophageal reflux: findings of a scoping review. *Gastroenterology.* 2020;159: 1504-1525.

6. Rouphael C, Padival R, Sanaka MR, et al. Endoscopic treatments of GERD. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:58-71.

7. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, et al. Association between laparoscopic antireflux surgery and recurrence of gastroesophageal reflux. *JAMA*. 2017;318:939-946.

8. Britton J, Keld R, Prasad N, et al. Effect of diagnosis, surveillance, and treatment of Barrett's oesophagus on health-related quality of life. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:57-65.

9. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1046-1055.

10. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:30-50.

11. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2017;49:191-198.

11b. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, et al. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: expert review. *Gastroenterology.* 2020;158:760-769.

12. Tan WK, di Pietro M, Fitzgerald RC. Past, present and future of Barrett's oesophagus. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1148-1160.

13. Duits LC, van der Wel MJ, Cotton CC, et al. Patients with Barrett's esophagus and confirmed persistent low-grade dysplasia are at increased risk for progression to neoplasia. *Gastroenterology*. 2017;152:993-1001.

14. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:319-332.

15. Patel RV, Hirano I. New developments in the diagnosis, therapy, and monitoring of eosinophilic esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:15-26.

16. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:346-359.

17. Kliewer KL, Cassin AM, Venter C. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: elimination and reintroduction. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:70-87.

17b. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1961-1972.

18. Tuason J, Inoue H. Current status of achalasia management: a review on diagnosis and treatment. *J Gastroenterol*. 2017;52:401-406.

19. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: advances in the management of oesophageal

motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:677-688.

20. Kahrilas PJ, Katzka D, Richter JE. Clinical practice update: the use of per-oral endoscopic myotomy in achalasia: expert review and best practice advice from the AGA Institute. *Gastroenterology*. 2017;153:1205-1211.

20b. Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Updated systematic review of achalasia, with a focus on POEM therapy. *Dig Dis Sci.* 2020;65:38-65.

21. Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, et al. Esophageal motor abnormalities in patients with scleroderma: heterogeneity, risk factors, and effects on quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:207-213.

22. Podboy A, Sunjaya D, Smyrk TC, et al. Oesophageal lichen planus: the efficacy of topical steroid-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:310-318.

23. Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of esophageal candidiasis and outcomes of patients at a single center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:200-202.

# 130 DOENÇA PÉPTICA ÁCIDA

ERNST J. KUIPERS

As doenças pépticas ácidas podem envolver o esôfago (ver Capítulo 129), o estômago e o duodeno. Sintomas dispépticos também podem ocorrer em pacientes que não apresentam anormalidades endoscópicas, nos quais é denominada *dispepsia não ulcerosa* (ver Capítulo 128).

## DEFINIÇÕES

Úlceras gástricas e duodenais geralmente ocorrem em uma área de mucosa inflamada. Essa inflamação, denominada *gastrite*, *duodenite* ou *bulbite*, às vezes é reconhecida por sinais endoscópicos de edema e eritema da mucosa, mas a avaliação microscópica de amostras de biopsia endoscópica é necessária para um diagnóstico definitivo de inflamação da mucosa.

A gastrite é categorizada por critérios endoscópicos e histológicos, com granulócitos predominando na gastrite ativa e células mononucleares na gastrite crônica. A gastrite é classificada posteriormente pelo segmento do estômago envolvido: gastrite predominantemente antral, gastrite predominante no corpo ou pangastrite. Finalmente, a ausência ou presença de estágios pré-malignos de dano à mucosa como resultado de inflamação de longa data define as categorias de gastrite não atrófica e atrófica, respectivamente. A endoscopia de alta definição, quando combinada com ampliação e realce de imagem, possibilita a visualização adequada das características de gastrite, atrofia e metaplasia intestinal. As características da gastrite incluem nodularidade antral, ausência de vênulas conectantes e pregas gástricas aumentadas. Às vezes, a mucosa tem aspecto típico de pavimento de paralelepípedo em miniatura, denominado *gastrite nodular* (encontrado sobretudo em crianças colonizadas por *Helicobacter pylori*), ou pregas flagrantemente aumentadas sem evidências de câncer, denominada *gastrite hipertrófica*. O desaparecimento das pregas gástricas e o aumento da vasculatura da mucosa são achados de *gastrite atrófica*. A atrofia pode ser acompanhada por *metaplasia intestinal*, que aparece como placas branco-acinzentadas (endoscopia de luz branca) ou linhas azuis claras na superfície da mucosa (imagem de banda estreita).

Uma *úlcera péptica* é um defeito da mucosa com pelo menos 0,5 cm de diâmetro que penetra na muscular da mucosa. Defeitos menores da mucosa são chamados de *erosões* (Figura 130.1). As úlceras gástricas são subdivididas em úlceras proximais, localizadas no corpo do estômago, e úlceras distais, localizadas no antro e no ângulo do estômago. As úlceras gástricas estão localizadas principalmente ao longo da curvatura menor, em particular na zona de transição da mucosa do tipo corpo para antral. Esta zona de transição fica frequentemente na área do ângulo, mas pode se deslocar proximalmente. As úlceras duodenais geralmente estão localizadas na parede anterior ou posterior do bulbo duodenal (Figura 130.2), ou ocasionalmente em ambos os locais (úlceras em padrão de "beijo"). As lesões distais ao bulbo duodenal são chamadas de *úlceras pós-bulbares*. Os pacientes que foram previamente submetidos a uma ressecção gástrica distal (procedimento de Billroth I ou II) ou *bypass* gástrico (ver Capítulo 207) podem desenvolver ulceração na anastomose (*úlcera anastomótica* ou *marginal*). No entanto, as úlceras que ocorrem após a ressecção de Billroth II estão localizadas predominantemente na mucosa jejunal na junção entre as alças aferente e eferente. Outras úlceras pépticas podem ocorrer em locais de mucosa gástrica metaplásica ou heterotópica, por exemplo, no divertículo de Meckel, reto ou esôfago de Barrett. Pacientes com uma grande hérnia hiatal podem desenvolver ulceração gástrica, conhecida como *úlceras de Cameron*, na hérnia. *Úlceras de Dieulafoy,* que são pequenos defeitos da mucosa sobre uma arteríola intramural, podem causar sangramento significativo. Embora essas lesões possam ocorrer em todo o trato gastrintestinal, dois terços ocorrem no estômago.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial de gastrite reflete a prevalência de *H. pylori*. A colonização por essa bactéria está quase sempre associada à gastrite crônica ativa, que persiste enquanto o indivíduo permanecer colonizado e só desaparece lentamente 6 a 24 meses após a erradicação da bactéria. Estima-se que 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo sejam colonizadas por *H. pylori*.[1] A colonização geralmente ocorre na primeira década de vida e então permanece por toda a vida. Em países em desenvolvimento, altas taxas de colonização resultam em uma alta prevalência de gastrite por *H. pylori* (frequentemente ≥ 75%) em todas as faixas etárias, incluindo crianças. Nos países ocidentais, a pressão de colonização em crianças diminuiu acentuadamente nas últimas décadas, levando a um fenômeno de coorte de nascimento para a prevalência de gastrite por *H. pylori* – atualmente, menos de 20% em adultos jovens, mas 40 a 60% em idosos. Alguns estudos recentes sugerem que essa diminuição na prevalência de *H. pylori* em crianças pode ser retardada por fatores como o aumento do uso de creches. No entanto, o declínio de *H. pylori* em populações de países desenvolvidos foi inexorável.

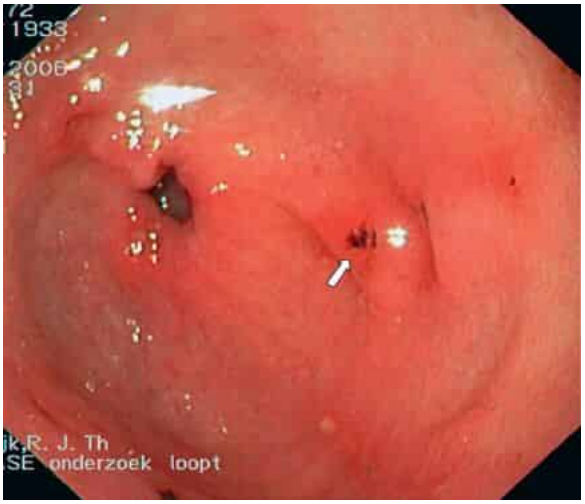


**FIGURA 130.1 Vista endoscópica de gastrite erosiva não complicada.** A erosão aparece como uma pequena solução de continuidade superficial na mucosa com uma base preta (*seta*).

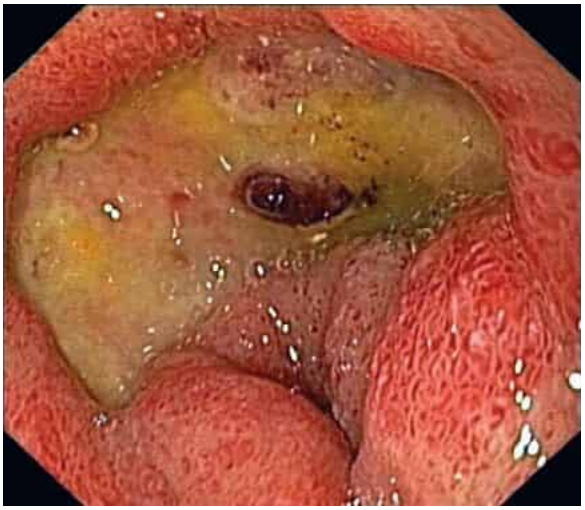

**FIGURA 130.2 Vista endoscópica de uma úlcera na parede anterior do bulbo duodenal.** A úlcera tem uma base limpa, com um vaso visível aparecendo como mancha vermelha-escura protuberante próxima à borda inferior da úlcera. A mucosa circundante está inflamada e edemaciada.

Embora a úlcera péptica esteja fortemente relacionada com a gastrite por *H. pylori* e duodenite, a epidemiologia da úlcera mostrou variação secular mesmo quando o *H. pylori* era onipresente. A incidência de

úlcera péptica aumentou acentuadamente nos países ocidentais no final do século XIX e início do século XX e diminuiu nos últimos 40 anos; no entanto, a ulceração péptica continua sendo um distúrbio comum. Acredita-se que o declínio na incidência, associado a uma redução nas internações hospitalares e na cirurgia para úlcera, reflita principalmente a diminuição da prevalência de colonização gástrica por *H. pylori*. Também resulta da ampla aplicação da terapia de erradicação, que reduziu fortemente úlceras recorrentes em pacientes positivos para *H. pylori*, e do uso generalizado de medicamentos supressores de ácido. No entanto, as internações hospitalares por complicações de úlceras e mortalidade por úlcera mostraram um declínio muito menos acentuado tanto nos EUA quanto em outros países porque a redução de úlceras associadas a *H. pylori* em pessoas mais jovens foi parcialmente contrabalançada por um aumento nas úlceras relacionadas com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em pessoas idosas.

Nos países ocidentais, as úlceras duodenais ocorrem com mais frequência do que as úlceras gástricas. A idade predominante em que as úlceras duodenais ocorrem é entre 20 e 50 anos, enquanto as úlceras gástricas ocorrem mais comumente em pacientes com mais de 40 anos. A incidência de úlcera gastroduodenal é de aproximadamente 1 a 2 por 1.000 habitantes por ano. Embora a prevalência de colonização por *H. pylori* seja quase idêntica em homens e mulheres, dois terços dos pacientes com úlceras são do sexo masculino. Mais de 50% dos pacientes apresentam úlcera recorrente em 12 meses após a cicatrização, na ausência de tratamento. A terapia supressora de ácido de manutenção reduz essa taxa de recorrência, mas apenas medidas terapêuticas que removem a causa subjacente da úlcera podem prevenir a maioria das recorrências da úlcera.

## BIOPATOLOGIA

### Helicobacter pylori

A maioria das úlceras pépticas está associada à colonização por *H. pylori* (Figura 130.3).[1b] No entanto, a maioria das pessoas positivas para *H. pylori* não apresenta queixas específicas, nem desenvolve úlcera. O risco estimado de desenvolvimento de úlcera durante a colonização persistente por *H. pylori* é de 5 a 15% – ou seja, três a oito vezes maior do que o risco em pacientes negativos para *H. pylori*. O risco de desenvolvimento de úlcera na presença de *H. pylori* é determinado por uma combinação de fatores relacionados com o hospedeiro e a bactéria. Os fatores do hospedeiro incluem resposta imunológica, tabagismo e estresse. Os estudos de associação do genoma identificaram uma relação entre polimorfismos no gene do receptor *Toll-like* e no gene[2] da interleucina-1β com a prevalência de *H. pylori*. Essa relação pode explicar em parte a variação no risco de colonização por *H. pylori* e, portanto, o risco de doença associada a *H. pylori*, incluindo úlcera péptica. Os fatores bacterianos que aumentam a inflamação da mucosa aumentam o risco de úlcera incluem: alta produção do produto *VacA*, que reflete a presença do genótipo s1m1; alto nível de indução de citocinas, em razão da presença de genes na ilha de patogenicidade do *cag*; e maior aderência ao epitélio gástrico como resultado da expressão bacteriana de *babA* e *oipA*.

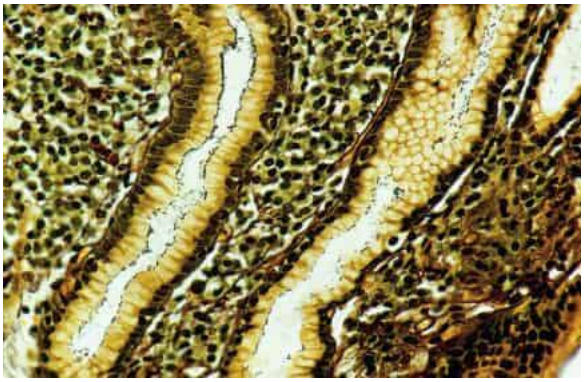

**FIGURA 130.3 Mucosa gástrica colonizada por *Helicobacter pylori* aparecendo como bacilos curvos na superfície da mucosa.**

### Anti-inflamatórios não esteroides e ácido acetilsalicílico

A outra causa comum de úlcera gastroduodenal é o uso de AINEs. Pelo menos 2 a 4% da população em muitos países usam ácido acetilsalicílico (AAS), derivados do ácido acético (diclofenaco, indometacina, sulindaco) ou derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno) diariamente. O risco de úlcera depende da dose e da duração. Dentro de 14 dias após o início desse tratamento, cerca de 5% dos pacientes desenvolvem erosões ou úlceras. Em pacientes que continuam a terapia por 4 semanas ou mais, essa proporção aumenta para 10%, mas muitos são clinicamente silenciosos. Infecção concomitante por *H. pylori* aumenta a incidência de úlceras relacionadas com AINEs.

O risco de úlcera durante o uso de AINEs é maior em pacientes com mais de 60 anos; pacientes com úlcera prévia; pacientes que usam corticosteroides, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou antagonistas da aldosterona; e pacientes com comórbida comorbidades importantes. Em pacientes que usam anticoagulantes, como varfarina e novos anticoagulantes orais (inibidores da trombina e do fator Xa), ou que têm comorbidade grave, é mais provável que uma úlcera induzida por AINEs provoque hemorragia gastroduodenal potencialmente fatal.

Com base em suas atividades, os AINEs são divididos em ciclo-oxigenase 1 (COX1) e inibidores da COX2 (ver Capítulo 27). A enzima COX1 está envolvida na produção de prostaglandinas, que desempenham um papel na regulação celular normal. A enzima COX2, que também está envolvida na produção de prostaglandinas, é induzida por respostas inflamatórias. A maioria dos AINEs tem um efeito inibitório não seletivo da COX; os inibidores seletivos da COX2 estão associados a menos úlceras gastroduodenais, mas seu uso tem sido limitado em razão de seus efeitos coronários adversos (ver Capítulo 27). A forte associação entre AINEs e úlcera e o risco de recorrência de úlceras com seu uso contínuo exigem que os pacientes com úlceras sejam avaliados exaustivamente para qualquer uso de AINEs.

## Úlcera negativa para *Helicobacter pylori*, não relacionada a AINE

Na maioria das séries, *H. pylori* e o uso de AINEs são responsáveis por 80 a 95% dos casos de úlcera. Os casos restantes são frequentemente relatados como doença péptica ácida *idiopática* ou *negativa para H. pylori*, *não AINE*. A proporção de úlceras idiopáticas está aumentando em todo o mundo à medida que a prevalência de *H. pylori* diminui. Além disso, é provável que algumas úlceras em pacientes positivos para *H. pylori* não tenham sido causadas por *H. pylori*. Compatível com esta noção está o fato de que alguns pacientes positivos para *H. pylori* desenvolvem úlceras recorrentes após a erradicação bacteriana bem-sucedida; portanto, presumivelmente, sua úlcera era idiopática. Não se sabe se o aumento da úlcera idiopática é simplesmente proporcional à diminuição das úlceras associadas ao *H. pylori* ou se reflete um aumento real na incidência de úlceras idiopáticas.

Em pacientes com úlcera idiopática, indícios específicos para a causa subjacente são frequentemente fornecidos pelo histórico médico, como comorbidade e uso de fármacos e drogas; o aspecto endoscópico da úlcera; e as características histológicas das margens e arredores da úlcera. Na maioria dos casos, esses dados iniciais podem ser usados para direcionar exames diagnósticos adicionais (Tabela 130.1).

## Úlcera maligna

As úlceras gastroduodenais podem resultar de doenças malignas subjacentes. No estômago, esses tumores estão relacionados com adenocarcinoma gástrico e, raramente, com linfomas de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (ver Capítulo 183). Úlceras malignas no duodeno podem resultar de carcinomas duodenais primários ou de cânceres pancreáticos penetrantes. Os cânceres duodenais têm associação com síndromes de polipose, especialmente polipose adenomatosa familiar e, em muito menor extensão, polipose associada a MYH e síndrome de Peutz-Jeghers (ver Capítulo 184). Tanto no estômago quanto no duodeno, a úlcera também pode ser causada por tumores metastáticos, como câncer de mama, cólon, tireoide ou rim, ou por melanoma, linfoma disseminado ou sarcoma de Kaposi. Úlceras malignas têm formas tipicamente irregulares com bordas amontoadas, mas também podem ser planas ou deprimidas. Os endoscópios atuais de alta resolução e ampliação possibilitam a visualização da estrutura alterada da mucosa ao redor de uma úlcera, incluindo mudanças no padrão microvascular. Os adenocarcinomas gástricos primários frequentemente ocorrem em áreas da mucosa com alterações atróficas e metaplásicas intestinais. Para um diagnóstico definitivo de malignidade, várias amostras de biopsia são necessárias, geralmente das margens da úlcera.

## Distúrbios inflamatórios sistêmicos

Algumas úlceras gastroduodenais são causadas por doenças inflamatórias sistêmicas, em particular, a doença de Crohn (ver Capítulo 132). Pacientes com doença de Crohn que acomete o trato gastrintestinal proximal geralmente têm úlceras múltiplas caracterizadas por formas longitudinais irregulares. Úlceras no duodeno ocorrem no topo das pregas de Kerckring. Pacientes com úlceras gastroduodenais da doença de Crohn não apresentam invariavelmente evidências de doença em outras partes do trato digestivo, nem exames de sangue sempre sugerem um distúrbio inflamatório intestinal ativo. A demonstração de inflamação ulcerativa em outras partes do trato digestivo, em particular no íleo terminal e no cólon, dá forte sustentação ao diagnóstico da doença de Crohn, assim como granulomas não caseosos em amostras de biopsia. No entanto, a ausência de granulomas não exclui a doença de Crohn, e essas lesões não são específicas para a doença de Crohn; eles também estão associados à gastrite por *H. pylori* e outras condições, particularmente sarcoidose (ver Capítulo 89). A sarcoidose também pode causar úlcera gastroduodenal.

Outros distúrbios inflamatórios que podem causar gastrite ou úlceras gastroduodenais incluem várias formas de vasculite que acometem o sistema mesentérico, em particular a doença de Behçet (ver Capítulo 254), púrpura de Henoch-Schönlein (ver Capítulo 254), arterite de Takayasu (ver Capítulos 69 e 254), poliarterite nodosa (ver Capítulo 254), lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), síndrome de Churg-Strauss (ver Capítulo 254) e granulomatose com poliangiite (ver Capítulo 254). A gastroduodenite linfocítica, que está fortemente associada à doença celíaca (ver Capítulo 131), pode causar ulceração duodenal e subsequente formação de teia estenótica. A úlcera também pode ocorrer em pacientes com policitemia vera (ver Capítulo 157), possivelmente em relação à redução do fluxo sanguíneo na mucosa. A vasculite subjacente à úlcera deve ser considerada em pacientes com ulceração crônica ou recorrente, nos quais outras causas foram excluídas. A flebite linfocítica, um distúrbio inflamatório vasculítico raro que afeta as veias mesentéricas, pode causar úlceras gástricas. A amiloidose sistêmica (ver Capítulo 179) que acomete a parede do estômago pode causar úlceras gástricas. Casos raros de ulceração duodenal foram descritos na presença de pâncreas anular ou bandas congênitas que obstruem o duodeno descendente.

## Síndromes hipergastrinêmicas

Úlceras pépticas podem resultar de hiperacidez gástrica crônica relacionada com hipergastrinemia. O distúrbio hipergastrinêmico mais importante é a síndrome de Zollinger-Ellison (ver Capítulo 219), uma condição de hiperacidez acentuada que leva a úlcera péptica grave causada por um tumor endócrino produtor de gastrina. Esses pacientes geralmente têm múltiplas úlceras duodenais bulbar e pós-bulbar que são resistentes à terapia supressora de ácido convencional. O diagnóstico pode ser confirmado pela presença de um nível elevado de gastrina sérica em jejum (frequentemente, mas nem sempre, aumentado $\geq$ 10 vezes e > 1.000 pg/mℓ). Níveis de gastrina semelhantes às vezes são observados em pacientes tratados para úlcera crônica com alta dose de inibidores da bomba de prótons (IBP). Para esclarecimento, o teste de secretina pode ser realizado: em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, a injeção de secretina (1 U/kg) aumenta os níveis de gastrina sérica em mais de 50%, ou 120 pg/mℓ ou mais, naqueles com níveis de gastrina em jejum inferiores a 10 vezes acima do normal. Técnicas de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), cintilografia, ultrassonografia (US) endoscópica, endoscopia por videocápsula e enteroscopia assistida por balão, podem ser usadas para detectar o tumor primário, que muitas vezes está localizado no pâncreas ou na parte proximal do intestino delgado. Em alguns pacientes, a síndrome de Zollinger-Ellison ocorre como parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (ver Capítulo 218), particularmente em associação com hiperparatireoidismo. Outras síndromes de hiperacidez hipergastrinêmica são a síndrome do antro gástrico retido (ver adiante) e a hiperfunção antral de células G. Neste último, os níveis de gastrina sérica em jejum aumentam apenas modestamente e não aumentam após a injeção de secretina, mas respondem de maneira exagerada às refeições, levando à hiperacidez. Quando a condição ocorre em um paciente positivo para *H. pylori*, a terapia de erradicação bacteriana pode ser curativa. No entanto, alguns pacientes com hiperfunção de células G são negativos para *H. pylori*.

**Tabela 130.1** **Diagnóstico diferencial de úlcera péptica.**

| ORIGEM | DOENÇA | FREQUÊNCIA* | EXAME COMPLEMENTAR | ACHADOS |
|---|---|---|---|---|
| Micróbios | *Helicobacter pylori* | Muito comum | *Exame de H. pylori* | Bactérias, enzimas, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | antígenos, anticorpos |
| | | | Histologia | Gastrite |
| | *Helicobacter heilmannii* | Raro | Histologia | Bactérias espiraladas, gastrite |
| | *Treponema pallidum* | Muito raro | Sorologia | Anticorpos |
| | Infecção micobacteriana | Muito rara | Histologia, teste de resposta imunológica, radiografia de tórax | BAAR, granuloma, resposta imune, infiltrado pulmonar |
| | Citomegalovírus, herpes-vírus simples do tipo 1, vírus Epstein-Barr | Raros | Histologia, sorologia | Inclusões de vírus, anticorpos |
| Uso de fármacos e drogas | AINE, AAS | Muito comum | Anamnese, exame de urina | Uso de AINE |
| | Bisfosfonatos | Raros | Anamnese | Uso de bisfosfonatos |
| | Corticosteroides | Raros | Anamnese | Uso de corticosteroide, comorbidade |
| | Anfetaminas, cocaína | Raras | Anamnese, testagem de substâncias psicoativas | Uso de substâncias psicoativas |
| | Anticoagulantes, coagulopatia | Raros | Endoscopia | Úlcera após sangramento intramural |
| Neoplasia maligna | Câncer de intestino | Comum | Histologia | Neoplasia maligna |
| | Câncer duodenal | Raro | Histologia, TC | Neoplasia maligna |
| | Câncer pancreático | Comum | Histologia, TC | Neoplasia maligna |
| | Linfoma do tecido linfoide associado à mucosa | Raro | Histologia | Neoplasia maligna |
| | Câncer metastático | Raro | Histologia | Neoplasia maligna |
| Síndromes de gastrite | Gastrite eosinofílica | Rara | Histologia | Infiltração eosinofílica |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Gastrite linfocítica | Rara | Histologia, rastreamento de doença celíaca | Infiltração linfocítica, atrofia vilosa |
| Síndromes de hiperacidez | Síndrome de Zollinger-Ellison | Rara | Gastrina sérica, teste de secretina | Hipergastrinemia extrema, teste de secretina positivo |
| | Hiperfunção antral de células G | Muito rara | Gastrina sérica, teste de secretina | Hipergastrinemia moderada, teste de secretina negativo |
| | Antro gástrico retido | Muito raro | Anamnese, gastrina | Ressecção de Billroth II, hipergastrinemia |
| | Mastocitose sistêmica | Muito rara | Histologia dos locais acometidos | Infiltração de mastócitos |
| | Leucemia mieloide crônica | Muito rara | Investigação de leucemia | Leucemia |
| Isquemia | Oclusão vascular mesentérica | Comum | Angiografia | Doença vascular |
| | Policitemia vera | Rara | Hemograma | Policitemia |
| Tipos específicos de úlcera | Úlcera de Cameron | Comum | Endoscopia | Úlcera em hérnia de hiato grande |
| | Úlcera marginal | Comum | Endoscopia | Úlcera na anastomose |
| | Úlcera de Dieulafoy | Comum | Endoscopia | Foco de sangramento singular com ruptura mínima da mucosa |
| Inflamação sistêmica | Doença de Crohn | Comum | Histologia, ileocolonoscopia | Inflamação, granulomas |
| | Vasculites | Raras | Histologia, avaliação sistêmica | Vasculite, sinais de doença sistêmica |
| | Amiloidose gástrica | Muito rara | Histologia | Deposição de amiloide |
| Outras doenças | Úlceras de estresse | Bastante comuns em pacientes em UTI | Endoscopia | – |
| | Radioterapia, quimioterapia | Raras | Endoscopia, história | – |

*Frequência como causa de úlcera gastroduodenal.
TC = tomografia computadorizada; AINE = anti-inflamatório não esteroide; UTI = unidade de terapia intensiva; AAS = ácido acetilsalicílico; BAAR = bacilos álcool-acidorresistentes.

## Isquemia

A estenose ou oclusão do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior (ver Capítulo 134) também pode levar à ulceração da mucosa do trato digestivo proximal (Figura 130.4). Essas úlceras geralmente ocorrem em pacientes idosos que têm aterosclerose grave conhecida ou fatores de risco para ela, mas também podem ocorrer em indivíduos mais jovens com obstrução mesentérica decorrente de outras causas, bem como em pacientes com insuficiência cardíaca crônica acentuada. Úlceras isquêmicas tendem a cicatrizar lentamente e a recidivar. Palidez da mucosa, compatível com diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, pode ser observada na endoscopia. A isquemia mesentérica superior está frequentemente associada à dor abdominal superior, que pode ser desencadeada por uma refeição ou por atividade física. Esses sintomas podem fazer com que os pacientes diminuam a ingestão alimentar, levando à perda de peso antes da apresentação clínica. A prevalência de isquemia mesentérica superior com úlcera secundária é desconhecida, em parte em razão de sua apresentação variável, frequentemente com uma história de sintomas graduais; a falta de exames diagnósticos padronizados e confiáveis; e falta de familiaridade dos médicos com a condição. A avaliação diagnóstica inclui uma ultrassonografia duplex para fluxo vascular e angiografia convencional ou por TC das artérias acometidas. Exames funcionais validados para perfusão da mucosa gastroduodenal não estão amplamente disponíveis, mas as técnicas para medir diretamente a saturação de oxigênio da mucosa durante a endoscopia são investigativas.

## Úlceras de estresse

Pacientes com doenças graves, como traumatismo grave, sepse, queimaduras extensas, traumatismo craniano ou falência de múltiplos órgãos, podem desenvolver úlceras de estresse no estômago ou duodeno. Os principais fatores de risco para ulceração por estresse em pacientes gravemente enfermos incluem ventilação mecânica, coagulopatia e hipotensão, mas fatores como insuficiência hepática e renal e o uso de medicamentos ulcerogênicos podem contribuir. As úlceras de estresse ocorrem independentemente da colonização por *H. pylori*. As úlceras associadas a traumatismo craniano são conhecidas como úlceras de Cushing e as úlceras associadas a queimaduras extensas são conhecidas como úlceras de Curling. Úlceras de estresse já foram comuns em pacientes em unidades de terapia intensiva, mas melhorias no manejo geral, como cuidados respiratórios e hemodinâmicos, inibição de ácido e ênfase na alimentação adequada, reduziram a incidência dessas úlceras, que atualmente acometem 1 a 2% desses pacientes. As úlceras de estresse podem ser assintomáticas, mas também podem causar complicações, especialmente sangramento.

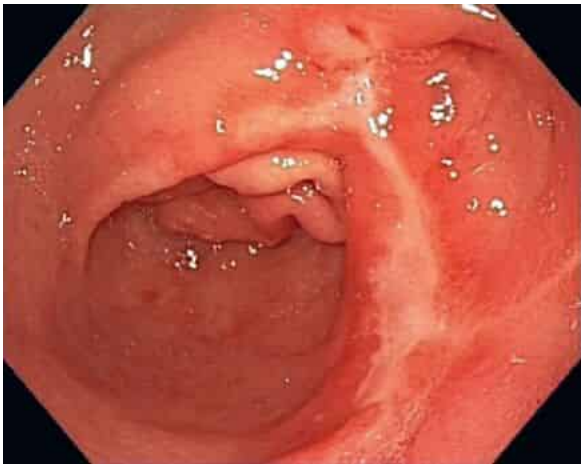

**FIGURA 130.4 Vista endoscópica de uma úlcera irregular na parede posterior e na curvatura menor do estômago em um paciente com isquemia mesentérica crônica decorrente de estenose subtotal do tronco celíaco.**

## Outros fatores

### *Úlcera de Cameron*

Pacientes com grandes hérnias de hiato (ver Capítulo 129) podem apresentar úlceras gástricas proximais, denominadas *úlceras de Cameron*, no nível do hiato, onde o estômago é comprimido. Essas úlceras geralmente são assintomáticas, mas podem causar sangramento oculto ou evidente. Durante a endoscopia gastrintestinal alta, os pacientes com hérnias de hiato grandes e anemia ferropriva devem ser examinados cuidadosamente em posições normais e retrovertidas para a presença de úlceras de Cameron.

### *Ulceração anastomótica ou marginal*

Pacientes submetidos à gastrectomia parcial às vezes desenvolvem úlceras recorrentes, frequentemente localizadas na anastomose ou no jejuno imediatamente oposto à anastomose. A isquemia e a inflamação crônica, em particular resultantes do refluxo biliar, podem causar essas úlceras. Se a biopsia excluir câncer, o tratamento inclui supressão de ácido e erradicação do *H. pylori*, se necessário. Úlceras anastomóticas após cirurgia bariátrica gástrica parecem estar relacionadas com isquemia local. Elas não têm correlação clara com o *H. pylori*, e a erradicação pré-operatória do *H. pylori* não parece reduzir a incidência dessas úlceras. No entanto, a terapia com IBP pode reduzir sua incidência. A úlcera péptica também pode estar associada à síndrome do antro gástrico retido, quando o antro não é completamente excisado do duodeno destacado durante a cirurgia de gastrectomia parcial. Por não ter exposição ao ácido e, portanto, não ser regulado fisiologicamente, ele continua secretando gastrina, apesar dos níveis normais ou mesmo elevados de ácido. Úlceras marginais também podem ocorrer após a cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux).

### *Outros organismos microbianos*

A colonização pelo *Helicobacter heilmannii* (anteriormente conhecido como *Gastrospirillum hominis*), que é provavelmente um organismo zoonótico, está associada à gastrite leve e às vezes à úlcera transitória. A úlcera também pode ser infecciosa, resultante de sífilis secundária (ver Capítulo 303), infecção micobacteriana (ver Capítulo 308), infecção com herpes-vírus simples tipo 1 (ver Capítulo 374), vírus varicela-zóster (ver Capítulo 351), infecção por citomegalovírus (ver Capítulo 352) ou vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353).

### *Álcool*

O uso intenso de álcool a curto prazo ou o uso moderado a pesado de álcool a longo prazo pode causar sinais de gastrite aguda e crônica. Nenhuma evidência indica que esse tipo de gastrite esteja associado a um risco significativo de ulceração péptica, embora o uso de álcool aumente o risco de sangramento em pacientes com úlcera péptica.

### *Síndromes hiper-histamínicas*

Semelhante às síndromes hipergastrinêmicas, a elevação persistente da histamina pode levar à hiperacidez como resultado da estimulação crônica das células parietais. Níveis elevados de histamina são observados em duas síndromes raras. A *mastocitose sistêmica* (ver Capítulo 240) é caracterizada por proliferação de mastócitos na medula óssea, pele, fígado, baço e trato gastrintestinal, frequentemente associada à liberação espontânea e induzida por gatilho (p. ex., álcool) de histamina e outras substâncias vasoativas. Pacientes com mastocitose sistêmica frequentemente apresentam sintomas gastrintestinais, como dor, diarreia e perda de sangue. A ulceração resulta de hipersecreção ácida gástrica crônica. Indícios para o diagnóstico incluem sintomas de prurido, urticária ou erupção cutânea. A medula óssea e os infiltrados de mastócitos do órgão acometido carregam mutação *C-kit* específica e expressam CD2 e CD25. A hipersecreção de histamina que causa úlcera péptica também pode ocorrer na *leucemia mielógena crônica* (ver Capítulo 175) com basofilia.

### *Outros fármacos e drogas*

Os bifosfonatos orais, amplamente usados para a osteoporose (ver Capítulo 230), podem induzir erosões e ulcerações gástricas em cerca de 3 a 10% dos pacientes tratados. O risco de úlcera pode ser aumentado

sinergicamente pelo uso de AINE, mas é provavelmente independente da colonização por *H. pylori*. Embora o tratamento com corticosteroides possa ser complicado por úlcera péptica, o risco relativo é apenas ligeiramente aumentado, exceto em pacientes com doenças comórbidas graves, usando terapia a longo prazo ou com altas doses, ou com úlceras anteriores. Outros pacientes que usam corticosteroides não apresentam risco grave de úlcera e, portanto, não requerem medidas para prevenir úlceras. De maneira semelhante, o uso de antagonistas da aldosterona também está associado a um risco aumentado de úlcera péptica e sangramento da úlcera, provavelmente relacionado com o comprometimento da cicatrização da mucosa.

Pessoas que usam anfetaminas e *crack* (ver Capítulo 31) frequentemente desenvolvem úlcera, muitas vezes com perfuração, possivelmente como resultado de insuficiência vascular. A quimioterapia, particularmente quando administrada seletivamente como uma infusão intra-arterial de alta dose no sistema celíaco, pode ser complicada por úlcera. Pacientes em terapia anticoagulante e aqueles com outras coagulopatias podem raramente desenvolver hematoma intramural do trato gastrintestinal. Dependendo da localização, esses hematomas podem causar obstrução, mas também podem deixar grandes úlceras quando se rompem no lúmen. A radioterapia do abdome superior às vezes é complicada por ulceração isquêmica crônica, especialmente como uma complicação tardia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da doença péptica ácida (Tabela 130.2) nem sempre predizem as várias apresentações morfológicas encontradas na endoscopia. Na verdade, uma úlcera silenciosa pode ser reconhecida apenas quando se apresenta abruptamente com uma complicação, mais comumente hemorragia ou perfuração, ou pode ser descoberta acidentalmente quando um exame diagnóstico é realizado por outros motivos. No entanto, a apresentação típica da doença péptica ácida são episódios recorrentes de dor. A dor está quase invariavelmente localizada no epigástrio e pode irradiar para as costas ou, menos comumente, para o tórax ou outras regiões do abdome (Tabela 130.2). Alguns pacientes descrevem a dor como queimação ou perfuração, enquanto outros a descrevem como uma sensação incômoda de vazio estomacal, conhecida como *fome dolorosa*. De fato, a dor pode melhorar com a ingestão de alimentos, retornando apenas no período pós-prandial. Contudo, o momento da dor em relação às refeições e aos efeitos calmantes dos alimentos é inespecífico, e também pode ocorrer em pacientes com dispepsia funcional sem úlcera. A dor epigástrica noturna que desperta o paciente várias horas após uma refeição tardia tem maior probabilidade de representar a dor da úlcera.

Além da dor durante os episódios sintomáticos, os pacientes podem se queixar de queimação retroesternal (azia) ou regurgitação ácida na garganta, sintomas que refletem refluxo gastresofágico associado (ver Capítulo 129), agravado pela hiperacidez ou retardo do esvaziamento gástrico. Náuseas e vômitos também podem ocorrer, mas são inespecíficos. A presença de diarreia significativa deve aumentar a possibilidade de síndrome de Zollinger-Ellison (ver Capítulo 219), mas a diarreia também pode resultar do uso intensivo de antiácidos contendo magnésio. Em pacientes não tratados, os sintomas tendem a ser intermitentes, com exacerbações diárias da dor que duram 2 a 8 semanas, separadas por intervalos assintomáticos prolongados. Durante os períodos de remissão, os pacientes podem se sentir bem e podem comer até refeições pesadas ou apimentadas sem desconforto aparente.

| Tabela 130.2 | Principais sinais e sintomas de úlcera péptica. |
|---|---|
| **ÚLCERA NÃO COMPLICADA** | |
| Sem sintomas (“úlcera silenciosa” em até 40% dos casos) | |
| Dor epigástrica | |
| A dor pode irradiar para o dorso, para o tórax, para outras partes do abdome (cefálica mais provável, caudal menos provável) | |
| A dor pode ser noturna (mais específica), “fome dolorosa” aliviada por alimento ou contínua (menos específica) | |
| Náuseas | |
| Vômitos | |
| Pirose (imita ou associada a reflexo gastresofágico) | |

| ÚLCERA COMPLICADA |
| --- |
| Forte dor abdominal |
| Choque |
| Rigidez abdominal (abdome em tábua, descompressão dolorosa e outros sinais de irritação peritoneal) |
| Ar intraperitoneal livre |
| Hemorragia |
| Hematêmese e/ou melena |
| Alterações hemodinâmicas, anemia |
| História anterior de sintomas de úlcera (80%) |
| Obstrução pilórica |
| Saciedade, incapacidade de ingerir alimentos, eructação |
| Náuseas, vômitos (e distúrbios relacionados) |
| Perda de peso |

### Exame físico

O exame físico geralmente não é revelador. Se ocorrer sangramento significativo (ver Capítulo 126), o paciente pode apresentar palidez e pode estar hipovolêmico (ver Capítulo 98). É sempre útil indagar sobre as características das fezes, porque o sangramento relacionado com a úlcera pode se manifestar não apenas obviamente na forma de hematêmese, mas também insidiosamente como melena (fezes pretas). No caso de sangramento maciço da úlcera com passagem rápida de sangue pelo intestino, os pacientes também podem apresentar perda de sangue retal vermelho. Quando um paciente tem perfuração aguda, geralmente ocorre dor epigástrica e abdominal intensa e o paciente parece angustiado. Caracteristicamente, a contratura intensa dos músculos abdominais é aparente à palpação, juntamente com a sensibilidade de rebote e outros sinais de irritação peritoneal. Com grandes quantidades de ar intra-abdominal, a percussão pode revelar hipertimpania sobre o fígado.

## DIAGNÓSTICO

Em um paciente que apresenta sintomas compatíveis com úlcera, a avaliação diagnóstica deve seguir dois caminhos diferentes, mas complementares: confirmação da anormalidade anatômica e investigação de sua causa (Tabela 130.3). Na maioria dos pacientes, é aconselhável seguir os dois caminhos diagnósticos simultaneamente, mas às vezes é razoável pular a verificação anatômica como uma estratégia de economia de custos e prosseguir para o tratamento com base na causa provável.

### Diagnóstico anatômico

A endoscopia gastrintestinal alta (ver Capítulo 125) é a principal ferramenta de investigação em pacientes com suspeita de doença péptica ácida. Esta técnica pode detectar gastrite erosiva (Figura 130.1) ou uma úlcera na parede gástrica ou bulbo duodenal (Figura 130.2). Em razão da alta prevalência e da melhora espontânea dos sintomas dispépticos, a endoscopia geralmente não deve ser realizada imediatamente; em vez disso, seu uso deve ser restrito a pacientes com sintomas persistentes ou recorrentes. No entanto, a endoscopia imediata é indicada em pacientes com sintomas de alarme, como perda de peso, disfagia, anorexia, vômitos consideráveis, anemia ou sinais de sangramento oculto ou evidente.

A endoscopia, que é o padrão-ouro para o diagnóstico, é altamente sensível e altamente específica para a detecção de úlcera. Os locais mais comuns para uma úlcera péptica são o estômago e o bulbo duodenal, mas as úlceras pépticas às vezes ocorrem no esôfago, no intestino delgado e em um divertículo de Meckel revestido por mucosa gástrica heterotópica. A ultrassonografia endoscópica pode detectar um componente submucoso insuspeito ou linfonodos aumentados, como pode ocorrer na neoplasia gástrica, especialmente linfoma e linite plástica (ver Capítulo 183). Úlceras na parede dorsal do bulbo duodenal, especialmente na transição do bulbo para a porção

descendente pós-bulbar do duodeno, são mais difíceis de visualizar. Às vezes, eles exigem um endoscópio de visualização lateral, principalmente quando o tratamento endoscópico é necessário. Outras regiões onde as úlceras gastroduodenais podem ser facilmente esquecidas são a cárdia e o ângulo gástrico. Lesões de Dieulafoy podem ser difíceis de diagnosticar em razão de seus pequenos defeitos da mucosa e sangramento intermitente. Alguns pacientes requerem mais de uma endoscopia, preferencialmente durante sangramento agudo, para localizar a lesão. A endoscopia também é útil para verificar a presença de distúrbios concomitantes, como esofagite e duodenite, ou complicações, como sangramento ou um vaso visível (Figura 130.2); obtenção de amostras de biopsia para exame histológico e para avaliação de *H. pylori* (Figura 130.3); e realização de intervenções terapêuticas.

| **Tabela 130.3** | **Roteiros e ferramentas diagnósticosna úlcera.** |
|---|---|
| **ROTEIRO 1: DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO** | |
| Gastroduodenoscopia | |
| Contraste com bário (alternativa inferior) | |
| Ultrassonografia endoscópica (apenas casos selecionados) | |
| Tomografia computadorizada (útil em casos selecionados) | |
| **ROTEIRO 2: DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO** | |
| **Testagem de *Helicobacter pylori*** | |
| Exame histológico da mucosa gástrica com colorações apropriadas | |
| Anticorpos séricos | |
| Teste de antígeno fecal | |
| Exame respiratório de ureia marcada com carbono-13 | |
| **Úlcera associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroides** | |
| Relato de ingestão de fármacos | |
| Diminuição da agregação plaquetária | |
| Identificação molecular de fármacos, profármacos, metabólitos (complexo, caro) | |
| **Síndromes hipersecretoras de ácido** | |
| Elevação da gastrina sérica | |
| Testes provocativos de gastrina (secretina intravenosa, refeição) | |
| Análise gástrica (titulação do ácido) | |

Em casos raros, como estenose que bloqueia o avanço do endoscópio, radiografias convencionais com contraste de bário (ver Capítulo 124) são indicadas. Investigações adicionais por endossonografia ou TC são necessárias quando há suspeita de doença maligna subjacente. O endoscopista deve obter amostras de biopsia de todas as úlceras gástricas, especialmente aquelas com aspecto suspeito, para excluir potencial doença maligna. Como as úlceras duodenais têm menor probabilidade de serem malignas, as biopsias geralmente não são necessárias, a menos que haja suspeita específica de malignidade.

## Diagnóstico etiológico

O diagnóstico deve ser concentrado no estabelecimento da causa da úlcera. A primeira etapa é determinar se o uso de *H. pylori* ou AINE está presente porque esses são os principais fatores de risco para úlceras pépticas e podem ser fatores contribuintes em úlceras com outras causas precipitantes.[3]

### *Testagem de Helicobacter pylori*

Em populações com alta prevalência de *H. pylori*, quase todos os pacientes com úlcera péptica são positivos para *H. pylori*; portanto, a testagem tem pouco valor, exceto quando é necessário antibiograma. A prevalência de *H. pylori* permanece alta em imigrantes de países em desenvolvimento, onde a maioria das pessoas torna-se positiva para *H. pylori* na juventude. Nos países ocidentais, aproximadamente 50% dos indivíduos com mais de 65 anos são colonizados por *H. pylori*, mas a prevalência é inferior a 20% nas pessoas com menos de 30 anos. Nessas pessoas mais jovens, a proporção de pacientes com úlceras que são negativos para *H. pylori* é maior do que em pacientes mais velhos, tornando a pesquisa de *H. pylori*, seguida por terapia direcionada para os positivos para a bactéria, mais atraente do que a terapia empírica.

A infecção por *H. pylori* pode ser verificada por quatro abordagens possíveis: biopsia gástrica, exame do soro, das fezes ou respiratório. O primeiro método, *biopsias da mucosa gástrica*, é o procedimento padrão quando a endoscopia diagnóstica é realizada inicialmente. A coloração de rotina com hematoxilina e eosina é sensível e específica para *H. pylori*. No entanto, a acurácia dessa técnica pode ser afetada por erros de amostragem, orientação inadequada da amostra e terapia recente com IBP ou antibióticos. O achado de *H. pylori* em biopsias da mucosa gástrica também pode ser avaliada pelo teste rápido da urease, que tem alto valor preditivo positivo, embora exames falso-negativos ocorram em pacientes em uso de IBP ou antibióticos e em pacientes com gastrite atrófica acentuada e metaplasia intestinal. Finalmente, as biopsias podem ser cultivadas para *H. pylori* quando for importante avaliar a resistência aos antimicrobianos em pacientes com doença recorrente após tratamento prévio com antibióticos.

Uma segunda opção é a *sorologia*, que é simples, barata e acurada, embora seu valor preditivo seja menor em áreas onde a prevalência de *H. pylori* é baixa. A sorologia não é útil para verificar se o *H. pylori* foi erradicado com antibióticos porque pode levar mais de 6 meses ou mesmo 1 a 2 anos para que os anticorpos contra *H. pylori* caiam até níveis indetectáveis.

Uma terceira opção é a *pesquisa de antígeno de H. pylori* nas fezes, cuja acurácia é semelhante a do exame sorológico padronizado. Finalmente, o *exame respiratório da ureia marcada com carbono-13 ou carbono-14*, que se baseia na detecção da atividade da urease do *H. pylori*, é um exame não invasivo e relativamente simples, embora seja mais caro do que o exame de fezes ou sangue. Embora o exame geralmente se torne negativo, assim, que o tratamento para *H. pylori* seja iniciado, um intervalo mínimo de 6 a 8 semanas após o término da terapia é recomendado para reduzir os resultados falsos negativos.

## *Anti-inflamatórios não esteroides*

Os AINEs são geralmente estabelecidos como suposta causa de uma úlcera com base nas informações obtidas do paciente. A avaliação do uso de AINE em um paciente individual com úlcera pode ser difícil, tanto porque o uso de AINE é comum e frequentemente intermitente quanto porque muitos AINEs diferentes estão amplamente disponíveis sem exigência de prescrição na maioria dos países. O uso de AINE geralmente é avaliado por uma anamnese detalhada, com foco não apenas no uso atual e recente de fármacos e, especialmente, em tratamentos com medicamentos de venda livre, mas também em sintomas de dor, como queixas musculoesqueléticas. Mais informações de familiares, médicos de família e farmacêuticos podem ser úteis. Se houver suspeita de uso sub-reptício de AINE, o exame direto de soro e urina para detecção de AAS e derivados de AINE é viável, ou o uso de AAS pode ser avaliado indiretamente por um ensaio de aderência plaquetária; no entanto, esses exames não são comumente usados na prática clínica.

## *Síndromes hipersecretoras*

As síndromes hipersecretoras não relacionadas com *H. pylori* ou AINE são causas raras de úlcera e são diagnosticadas por exames especiais (Tabela 130.3). A síndrome de Zollinger-Ellison deve ser fortemente considerada em pacientes com úlceras múltiplas, particularmente em locais atípicos, como distal ao bulbo duodenal, e quando a diarreia está presente porque esses achados são incomuns na úlcera péptica relacionada com *H. pylori*. As síndromes hipergastrinêmicas (p. ex., síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G antrais) são mais bem diagnosticadas por uma determinação dos níveis de gastrina sérica, tanto basal quanto após estimulação com secretina intravenosa (detecção de gastrinoma) ou uma refeição teste (detecção de hiperplasia de células G antrais). Quando detectados precocemente, os gastrinomas podem ser ressecáveis (ver Capítulo 219).

A análise gástrica, por aspiração quantificada do suco gástrico através de uma sonda nasogástrica (tanto basal quanto após estimulação com pentagastrina subcutânea), é indicada apenas em duas raras circunstâncias: pacientes

com níveis elevados de gastrina sérica sugestivos de síndrome de Zollinger-Ellison ou hiperplasia antral de células G, mas com respostas ambíguas aos exames provocativos gástricos padrão e pacientes com sinais indiretos de hipersecreção gástrica (p. ex., pregas aumentadas e líquido claro abundante na endoscopia), níveis normais de gastrina e testes provocativos de gastrina negativos, mas que ainda podem ser hipersecretores, como pacientes com úlcera recorrente apesar de uma vagotomia anterior com ou sem antrectomia. Uma produção de ácido basal superior a 15 mEq/h ou superior a 5 mEq/hora em um paciente pós-operatório é considerada um resultado de teste positivo.

O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison é mais bem confirmado pela análise gástrica que mostra uma produção de ácido basal superior a 15 mEq/hora em conjunção com um nível de gastrina sérica em jejum superior a 1.000 pg/mℓ na presença de pH gástrico inferior a 2. Para evitar a análise gástrica incômoda, uma determinação do pH gástrico mostrando um pH em jejum de 2 ou menos é adequada. Para níveis de gastrina sérica na faixa de 100 a 1.000 pg/mℓ e pH intragástrico maior que 2, um aumento na gastrina sérica para mais de 200 pg/mℓ após um exame de estimulação de secretina é sugestivo do diagnóstico. Um nível elevado de gastrina sérica por si só não é suficiente para diagnosticar a síndrome de Zollinger-Ellison porque os níveis séricos de gastrina tendem a aumentar com o tempo com gastrite atrófica e também podem ser acentuadamente aumentados em pacientes medicados com IBP.

### *Outras causas*

Quando uma úlcera gastroduodenal não pode ser atribuída à colonização por *H. pylori*, ao uso de AINE ou a uma síndrome hipersecretora, o estabelecimento de um diagnóstico etiológico definitivo pode exigir investigação mais meticulosa, começando com uma anamnese que se concentre no uso de outros agentes ulcerogênicos e sinais/sintomas sugestivos de uma doença sistêmica subjacente. A próxima etapa é avaliar as amostras de biopsia das bordas da úlcera e do antro, corpo e duodeno. As amostras de úlcera podem revelar sinais evidentes ou suspeitos de malignidade, em particular adenocarcinoma (ver Capítulo 183) ou linfoma. Nesses casos, uma avaliação diagnóstica adicional deve incluir o estadiamento da malignidade. Alternativamente, as biopsias podem fornecer evidências de outras condições infecciosas, tipos específicos de gastrite, doença celíaca, isquemia, amiloidose ou uma condição inflamatória sistêmica. Esses dados podem ser combinados com indícios fornecidos pela avaliação endoscópica, como o caráter e a localização da úlcera, sinais de isquemia e sinais de inflamação em outros locais. Uma avaliação adicional deve se concentrar na presença de distúrbios sistêmicos e pode incluir uma radiografia de tórax, angiografia, ileocolonoscopia e TC abdominal.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de sintomas semelhantes aos da úlcera inclui muitos distúrbios dos órgãos abdominais superiores, como doenças malignas do estômago (ver Capítulo 183), duodeno (ver Capítulo 184), pâncreas (ver Capítulo 185) ou ductos biliares (ver Capítulo 186). O diagnóstico diferencial dos sintomas do abdome superior também inclui doenças do fígado e cálculos biliares (ver Capítulo 146), pancreatite (ver Capítulo 135) e distúrbios de motilidade (ver Capítulo 127). Em muitos pacientes com queixas dispépticas no abdome superior, nenhuma causa subjacente pode ser identificada. Neste grupo de "não úlcera" ou dispepsia funcional, as queixas características de refluxo gastresofágico, sintomas de úlcera ou sintomas de dismotilidade podem ser proeminentes. Alguns pacientes (geralmente 5%) se beneficiam da erradicação do *H. pylori*, com uma diminuição lenta das queixas dispépticas ao longo de 12 a 24 meses, mas a dispepsia funcional não é uma indicação comprovada ou amplamente aceita para o tratamento do *H. pylori*. Se esse tratamento for considerado, o paciente e o médico devem estar preparados para os sintomas persistentes, apesar da erradicação do *H. pylori* e, potencialmente, para o surgimento de *H. pylori* resistente a antimicrobianos, o que pode resultar em uma espiral de vários cursos de terapia em uma tentativa de remover organismos resistentes.

## Cenários de diagnóstico: apresentação clínica aguda ou inicial

Pacientes mais jovens (≤ 45 anos) sem sinais ou sintomas de alarme, como anemia, perda rápida de peso ou outras evidências de doença grave, não precisam necessariamente de endoscopia, e doença gástrica maligna é improvável. Quando um médico está tratando um paciente que vive em uma área do mundo com prevalência relativamente alta de infecção por *H. pylori* (> 10% da população é positiva), uma abordagem de exame e tratamento pode começar com determinação de antígeno de *H. pylori* nas fezes, exame respiratório com ureia ou exame sorológico de *H.*

*pylori*. No entanto, embora comumente praticada, nunca se documentou que a abordagem de testar e tratar melhora os desfechos, exceto em caso de úlcera péptica confirmada por endoscopia. Se o exame para *H. pylori* for positivo, o paciente pode ser tratado com os medicamentos adequados para erradicação do *H. pylori* (ver mais adiante) e observado por 4 a 6 semanas. Se um paciente com sintomas dispépticos estiver tomando um AINE VO ou parenteral, a primeira abordagem terapêutica é descontinuar esses medicamentos e prescrever um IBP por 4 a 6 semanas. Em pacientes com exame negativo para *H. pylori* e que não estão tomando AINE ou que não melhoram após a suspensão desses medicamentos, a endoscopia é indicada para determinar se há úlcera.

Por outro lado, os gastrenterologistas mais comumente prosseguem diretamente para a endoscopia. Se nenhuma anormalidade for encontrada ou o exame endoscópico mostrar apenas "gastrite" sem uma úlcera evidente, uma biopsia deve ser obtida para verificar por exame histológico ou teste de urease se há *H. pylori*. Se for encontrado *H. pylori*, o tratamento de erradicação pode ser buscado. No entanto, a eficácia da erradicação do *H. pylori* para o alívio dos sintomas dispépticos funcionais é apenas cerca de 5 a 13% maior do que com placebo,[A1] e a terapia de erradicação aumenta o risco de sintomas relacionados com o refluxo (ver Capítulo 129), especialmente em pacientes asiáticos.

Se o exame endoscópico revelar uma úlcera, sua localização determina a abordagem subsequente. Uma úlcera no bulbo duodenal tem apenas uma chance remota de representar uma lesão maligna e não precisa ser rotineiramente examinada por biopsia. Em contrapartida, a biopsia é obrigatória para uma lesão ulcerativa gástrica identificada na endoscopia porque a doença gástrica maligna pode se apresentar com manifestações clínicas semelhantes e pode assemelhar-se a uma úlcera benigna morfologicamente. Mesmo que a avaliação histológica não identifique um processo maligno, a endoscopia repetida é recomendada cerca de 1 mês após a terapia para verificar a cura completa e para biopsia da cicatriz.

## TRATAMENTO

### Úlceras associadas ao *Helicobacter pylori*

As úlceras associadas ao *H. pylori* geralmente cicatrizam espontaneamente, mas a terapia supressora de ácido acelera a cura e melhora os sintomas. Quatro semanas de terapia supressora de ácido cura 70 a 80% das úlceras, e esse número aumenta para mais de 90% após 8 semanas de terapia. Entretanto, se a colonização por *H. pylori* persistir, as úlceras recidivam em 50 a 90% dos pacientes em 12 a 24 meses; essa taxa pode ser reduzida para 20 a 30% com supressão ácida de manutenção e para menos de 5% com erradicação do *H. pylori*.[A2] O tratamento de erradicação é, portanto, obrigatório (Tabela 130.4).[4] O sucesso do tratamento de erradicação depende fortemente da adesão à terapia e da resistência antimicrobiana.[5] A resistência de *H. pylori* ao metronidazol varia entre 20 e 80% em todo o mundo. A resistência à claritromicina está aumentando e varia entre 10 e 50% em muitas regiões, em razão do uso disseminado de macrolídeos para tratar infecções respiratórias superiores. A resistência à amoxicilina e à tetraciclina é rara e geralmente não é relevante na prática clínica. A resistência ao levofloxacino era muito rara há uma década, mas agora varia entre 10 e 50% em muitas regiões do mundo. Em decorrência desse aumento mundial na prevalência de resistência antimicrobiana, os esquemas de erradicação de *H. pylori* continuam evoluindo.

O esquema convencional é a terapia empírica "tripla" por 14 dias.[6,7] Esse tratamento continua sendo um esquema padrão para regiões e populações com resistência à claritromicina abaixo de 15%, como no Norte da Europa e na América do Norte. A terapia tripla combina um IBP com dois antibióticos, geralmente combinações de amoxicilina, um nitroimidazol e claritromicina, este último às vezes sendo substituído por levofloxacino. A terapia com IBP em dose dupla (dose equivalente a omeprazol 40 mg, 2 vezes/dia) também aumenta as taxas de erradicação em aproximadamente 10% e é a preferida. Para os pacientes nos quais essa terapia falha, um curso de 14 dias de terapia quádrupla (ver mais adiante) erradica o *H. pylori* em mais 80% dos pacientes (Figura 130.5). Dados limitados sugerem que a terapia dupla (20 mg de vonoprazan + 750 mg de amoxicilina 2 vezes/dia) é outra opção para pacientes com resistência a claritromicina.[A2b] Adicionar cápsulas de probióticos à terapia tripla padrão parece acelerar a resolução dos sintomas e aumentar a erradicação do *H. pylori*.[A3]

Em razão do aumento da prevalência de resistência antimicrobiana, as terapias empíricas "quádruplas" iniciais[A4] ou a antibioticoterapia orientada por testes de suscetibilidade[A5] estão sendo cada vez mais recomendadas em relação à "terapia tripla" empírica inicial decorrente de sua melhor eficácia de primeira linha. A terapia quádrupla à base de bismuto consiste em um inibidor da bomba de prótons, um composto de bismuto e dois antibióticos, geralmente tetraciclina e um nitroimidazol (Tabela 130.4). Este esquema leva à erradicação em 80 a 95% dos pacientes. As terapias quádruplas não baseadas em bismuto consistem em um inibidor da bomba de prótons mais três antibióticos, geralmente administrados por 14 dias (Tabela 130.4). As três formas de terapia quádrupla não baseada em bismuto (sequencial, híbrida e concomitante) diferem em seus esquemas de dosagem de antibióticos. A terapia sequencial consiste em um IBP com amoxicilina, geralmente administrado por 5 dias, seguido por um IBP com claritromicina e um nitroimidazol por mais 5 dias. A terapia sequencial de 10 dias é tão efetiva quanto a terapia tripla de 14 dias.[A6] A terapia híbrida começa com a mesma combinação de 5 dias de um inibidor da bomba de prótons com amoxicilina e então continua a amoxicilina pelos próximos 5 dias junto com claritromicina e metronidazol. A terapia concomitante, que administra esses mesmos medicamentos juntos por 14 dias, é a mais efetiva, em particular quando administrada por 14 dias com um inibidor da bomba de prótons na dose de 40 mg, 2 vezes/dia.

A continuação da terapia supressora de ácido após o tratamento com antibióticos é necessária apenas quando os sinais/sintomas persistirem ou em casos de úlcera complicada até que a erradicação do *H. pylori* tenha sido confirmada. A verificação da eficácia terapêutica tem de ser adiada pelo menos 1 mês após o término do tratamento para evitar resultados falso-negativos relacionados com a supressão temporária do organismo, mas não com a erradicação. Quando a endoscopia repetida é necessária (p. ex., uma úlcera gástrica exige exame histológico repetido para excluir malignidade subjacente), o rastreamento repetido de *H. pylori* pode ser realizado usando amostras de biopsia gástrica para exame histológico, cultura ou teste de urease. Se não houver indicação clínica para repetir a endoscopia, a existência de *H. pylori* pode ser determinada por um exame respiratório de ureia marcada com carbono-13, antígeno de *H. pylori* nas fezes ou sorologia repetida. A determinação sorológica é baseada em uma redução de mais de 40 a 50% nos níveis de anticorpos (imunoglobulina G) nos primeiros 6 meses após o tratamento em comparação com os níveis pré-tratamento naquele paciente; idealmente, as amostras de pré-tratamento e pós-tratamento (congeladas) devem ser examinadas simultaneamente pelo mesmo laboratório, usando o mesmo ensaio.

Após a erradicação bem-sucedida do *H. pylori*, o risco de infecção recorrente na maioria das populações é de menos de 1% ao ano. Em minoria de pacientes, as úlceras recorrem em razão da reinfecção ou na presença de outro fator ulcerogênico, particularmente o uso de AINEs. A terapia quádrupla à base de quinolona (incluindo bismuto) por 10 ou mais dias é uma excelente opção de segunda linha para pacientes que não respondem à terapia inicial.[A7]

## Doença relacionada com o uso de anti-inflamatórios não esteroides

Em pacientes que são diagnosticados com doença péptica enquanto fazem uso de AINE ou AAS, o primeiro passo é interromper a terapia. A supressão do ácido gástrico com um IBP (em doses semelhantes às usadas para *H. pylori*) leva à cura de 85% das úlceras gástricas induzidas por AINE e mais de 90% das úlceras duodenais em 8 semanas de terapia, enquanto a supressão de ácido gástrico com um bloqueador do receptor de histamina-2 ($H_2$), equivalente a ranitidina 300 mg, 2 vezes/dia (Tabela 129.1), cura aproximadamente 70% das úlceras em 8 semanas. O misoprostol, fármaco protetor da mucosa (200 mg, 4 vezes/dia), tem efeito semelhante aos bloqueadores de $H_2$. O tratamento deve ser continuado por pelo menos 8 semanas e a terapia de manutenção é necessária em pacientes que continuam tomando AINE. Úlceras gástricas, lesões maiores e lesões recorrentes cicatrizam mais lentamente.

A ocorrência de úlceras durante a terapia com AINE sugere uma relação causal, mas os pacientes também devem ser testados para *H. pylori*. Em pacientes positivos para *H. pylori*, a terapia de erradicação deve ser considerada, porque não há parâmetros clínicos claros que distinguem entre esses fatores etiológicos.

## Úlcera idiopática

Pacientes com úlcera idiopática, apesar de uma avaliação completa das causas subjacentes, são tratados principalmente com um supressor de ácido gástrico, geralmente um IBP, porque apresentam risco considerável de úlcera recorrente. Depois que a causa subjacente é identificada e tratada adequadamente, a terapia supressora de ácido gástrico pode ser suspensa se não houver fatores de risco adicionais para úlcera, como terapia AINE ou infecção por *H. pylori*. Se a causa da ulceração idiopática não for esclarecida e houver dúvida sobre a adequação do teste diagnóstico para *H. pylori*, a terapia empírica de erradicação pode ser considerada, especialmente quando houver evidência histológica de gastrite crônica ativa sem maiores explicações. Se relacionada a *H. pylori* não identificado, a gastrite deve desaparecer lentamente após a terapia de erradicação bem-sucedida.

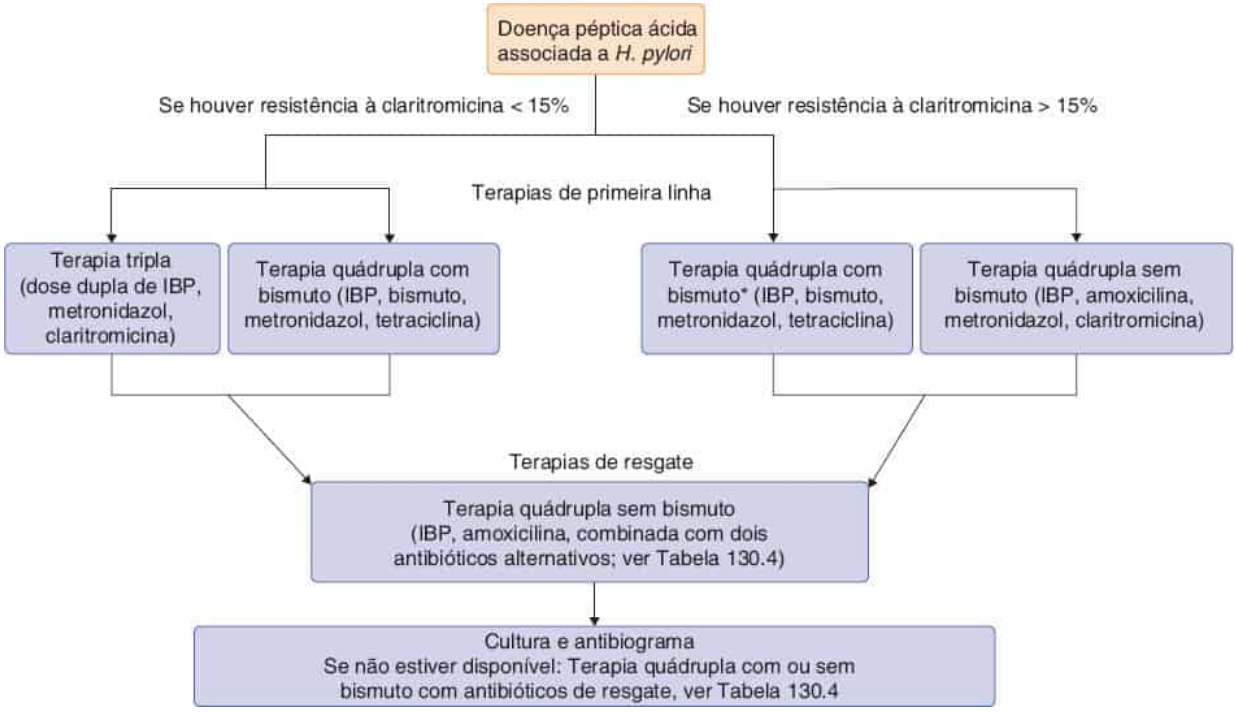


**FIGURA 130.5 Manejo da doença péptica ácida associada a *H. pylori*.** Consultar o texto e a Tabela 130.4 para duração da terapia. IBP = inibidor da bomba de prótons. *Terapia preferida se a resistência à claritromicina for > 15%.

**Tabela 130.4 Visão geral dos antibióticos usados para erradicação do *Helicobacter pylori*.**

| CLASSE DE FÁRMACOS | FÁRMACO | DOSE DE TERAPIA TRÍPLICE* | DOSE DE TERAPIA QUÁDRUPLA DE BISMUTO† | DOSE DE TERAPIA QUÁDRUPLA SEM BISMUTO† |
|---|---|---|---|---|
| Supressão de ácido | Inibidor da bomba de prótons | 40 mg, 2 vezes/dia§ | 20 a 40 mg, 2 vezes/dia§ | 20 a 40 mg, 2 vezes/dia§ |
| Antimicrobianos padrão | Composto com bismuto‖ | | 2 comprimidos, 2 vezes/dia | |
| | Amoxicilina | 1 g, 2 vezes/dia | 1 g, 2 vezes/dia | 1 g, 2 vezes/dia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Metronidazol¶ | 500 mg, 2 vezes/dia | 500 mg, 3 vezes/dia | 500 mg, 2 vezes/dia |
| | Claritromicina | 500 mg, 2 vezes/dia | | 500 mg, 2 vezes/dia |
| | Tetraciclina | | 500 mg, 4 vezes/dia | |
| Antimicrobianos de resgate | Levofloxacino | 500 mg, 2 vezes/dia | 500 mg, 2 vezes/dia | 500 mg, 2 vezes/dia |
| | Rifabutina | 150 mg, 2 vezes/dia | | |
| | Furazolidona | 100 mg, 2 vezes/dia | 100 mg, 2 vezes/dia | |
| | Doxiciclina | | 100 mg, 2 vezes/dia | 100 mg, 2 vezes/dia |
| | Nitazoxanida | | 500 mg, 2 vezes/dia | 500 mg, 2 vezes/dia |

*A terapia tríplice consiste em um inibidor da bomba de prótons ou composto de bismuto, junto com dois dos antibióticos listados, geralmente administrados por 7 a 14 dias.

†A terapia quádrupla à base de bismuto consiste em um inibidor da bomba de prótons mais um composto de bismuto e dois antibióticos, geralmente administrados por 7 a 14 dias.

‡A terapia quádrupla não baseada em bismuto consiste em um inibidor da bomba de prótons, mais três antibióticos geralmente administrados por 10 dias e às vezes estendido para 14 dias. As três formas de terapia quádrupla não baseada em bismuto diferem em seus esquemas de dosagem de antibióticos: (1) a terapia sequencial administra amoxicilina na primeira metade do curso e, em seguida, metronidazol e claritromicina na segunda metade; (2) a terapia híbrida começa com amoxicilina na primeira metade e depois continua na segunda metade com amoxicilina, claritromicina e metronidazol; (3) a terapia concomitante combina os três antibióticos ao longo da terapia usual de 10 a 14 dias. Outras combinações de antibióticos são usadas ocasionalmente.

§Dose de inibidor da bomba de prótons equivalente a omeprazol 20 a 40 mg, 2 vezes/dia. (Consultar a Tabela 129.1 para as doses de outros inibidores da bomba de prótons).

‖Subsalicilato ou subcitrato de bismuto.

¶Uma alternativa é o tinidazol 500 mg, 2 vezes/dia.

## PREVENÇÃO

### Prevenção primária

Uma estratégia de teste e tratamento para colonização por *H. pylori* é algumas vezes considerada para pacientes com sintomas dispépticos, mas não há maneira específica de prevenir úlcera associada a *H. pylori.* Por outro lado, a prevenção primária de úlcera associada a AINE é amplamente defendida para pacientes com alto risco decorrente de úlcera prévia, doença concomitante grave ou uso de varfarina ou corticosteroides em altas doses, bem como para pacientes em estado crítico em UTI. Os bloqueadores de $H_2$ (em uma dose equivalente a ranitidina 300 mg, 2 vezes/dia; Tabela 129.1) evitam parcialmente a úlcera duodenal durante a terapia com AINE, mas não têm efeito na prevenção de úlceras gástricas, a menos que uma dose mais elevada (equivalente a famotidina 40 mg, 2 vezes/dia) seja administrada. Os IBP[A8] (em uma dose equivalente a omeprazol 20 mg, 1 vez/dia; Tabela 129.1) e misoprostol (em doses que variam entre 400 e 800 mg/dia) protegem parcialmente contra úlceras gástricas e duodenais durante o uso de AINE. O misoprostol e os IBP são igualmente efetivos, mas a adesão à terapia é menor com o misoprostol em decorrência de seus efeitos colaterais. Os pacientes devem ser alertados sobre a importância da adesão porque menos de 80% de adesão à gastroproteção está associado a um risco mais de 2 vezes maior de úlcera em comparação com aqueles que são totalmente aderentes. Durante a terapia com baixa dose de AAS, a prevenção primária de úlceras é defendida para os mesmos grupos de risco, usando um IBP ou um antagonista do receptor de $H_2$.[A9] Os IBPs e os bloqueadores do receptor de histamina 2 são aproximadamente efetivos para a

prevenção de úlceras de estresse em pacientes internados em UTI,[A9b] mas alguns dados sugerem que os IBPs são preferidos.[A10]

## Prevenção secundária

A prevenção secundária da úlcera associada ao *H. pylori* é obrigatória e consiste na erradicação bacteriana bem-sucedida. A testagem para *H. pylori* após a terapia de erradicação é indicada para pacientes com úlcera complicada prévia ou com sintomas persistentes ou recorrentes após a terapia, bem como em pacientes que não concluem o esquema terapêutico.

A prevenção secundária da úlcera relacionada com AINEs é preferencialmente alcançada pela retirada dos AINEs. Em pacientes que devem continuar a tomar AINEs, recomenda-se uma mudança para um inibidor seletivo de COX2[A11] em combinação com um IBP em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg, 2 vezes/dia, especialmente para pacientes com úlcera complicada. Essa combinação está associada a um risco menor de complicações de úlcera péptica secundária do que o tratamento com um inibidor de COX2 isolado.

A prevenção secundária de úlceras recorrentes em pacientes que usam AAS pode depender do *status* de *H. pylori*. Em pacientes positivos para *H. pylori*, a erradicação do *H. pylori* é tão eficaz quanto um inibidor da bomba de prótons para a prevenção de úlceras recorrentes. Pacientes negativos para *H. pylori* precisam de terapia supressora de ácido gástrico adicional em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg, 2 vezes/dia.[A12] A prevenção secundária da úlcera idiopática consiste principalmente na terapia de manutenção com um IBP e no tratamento da doença subjacente. Quando houver dúvida sobre a acurácia da avaliação diagnóstica para *H. pylori*, um ciclo empírico de tratamento de erradicação pode ser considerado.

## Complicações

### *Hemorragia*

A hemorragia (ver Capítulo 126), que é a complicação mais comum da úlcera péptica, ocorre em cerca de um em cada seis pacientes com úlceras. Úlceras causadas por AINEs são responsáveis por uma proporção maior dessas hemorragias. A úlcera péptica é, portanto, a causa mais comum de sangramento gastrintestinal superior não varicoso, sendo responsável por 40 a 60% dos casos na maioria das populações. O sangramento está associado a um risco de 5 a 15% de novo sangramento e a um risco de até 10% de mortalidade. A hemorragia pode ocorrer ao longo de um *continuum* de um evento agudo grave associado a choque hemodinâmico e alta taxa de mortalidade até perda de sangue lenta ou intermitente que causa anemia crônica. Aproximadamente 80% dos pacientes com úlceras hemorrágicas descrevem doença sintomática prévia e cerca de 20 a 30% sofreram hemorragia prévia. A avaliação da magnitude do sangramento é de suma importância para determinar a necessidade de transfusão e controle subsequente (Tabela 130.5). Os níveis iniciais de hematócrito podem ser enganosos e provavelmente cairão em decorrência de hemodiluição. O sangramento rápido é geralmente aparente com base nos sinais clínicos (palidez, pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg, frequência de pulso ≥ 100 batimentos por minuto [bpm]); a reposição volêmica imediata é indicada para prevenir o colapso circulatório. A transfusão é necessária em pacientes com anemia acentuada. A transfusão restritiva usando um limiar de hemoglobina de 70 a 80 g/ℓ está associada a menos transfusões e menor risco de novo sangramento e morte.[A13] A morte está particularmente relacionada com complicações do sangramento, como aspiração e exacerbação da doença subjacente, como doença pulmonar, cardiovascular, renal e hepática. Em raras ocasiões, os pacientes sangram até a morte, especialmente quando uma artéria maior é acometida, como quando uma úlcera na parede posterior do bulbo duodenal perfura a artéria gastroduodenal. A interrupção desse sangramento é, portanto, uma emergência clínica.[8]

O tratamento inicial visa à estabilização hemodinâmica. A endoscopia é a base da terapia e deve ser realizada de emergência ou nas primeiras 24 horas após a apresentação em casos de alto risco, sobretudo em pacientes hemodinamicamente instáveis, que precisem de transfusão ou tenham comorbidades mais graves.[9] A endoscopia pode ser realizada para verificar a origem do sangramento e, se necessário, fornecer terapia para interromper o sangramento e reduzir o risco de novo sangramento.

O aparecimento da úlcera determina a necessidade de tratamento endoscópico e o risco de novo sangramento (Tabela 130.6) e morte. Úlceras de “base limpa” e aquelas com manchas planas e pigmentadas apresentam baixo risco de novo sangramento e não precisam de tratamento endoscópico. Em contrapartida, úlceras com sangramento

ativo ou estigmas de sangramento recente, em particular um vaso visível ou coágulo aderente, precisam de tratamento para interromper o sangramento e reduzir o risco elevado de recorrência.

**Tabela 130.5** **Parâmetros dos sistemas de pontuação de Rockall, Blatchford e AIMS65 para sangramento gastrintestinal superior.***

| CATEGORIAS DE PONTUAÇÃO | PARÂMETROS DE PONTUAÇÃO | *SISTEMA ROCKALL*† | | *SISTEMA BLATCHFORD*‡ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *PARÂMETRO* | ESCORE | PARÂMETRO | ESCORE | PARÂ |
| Idade | Idade (anos) | 60 a 79 | 1 | N/A | – | > 65 |
| | | ≥ 80 | 2 | | | |
| Estado clínico | Pressão arterial sistólica | < 100 | 2 | 100 a 109 | 1 | ≤ 90 |
| | | | | 90 a 99 | 2 | |
| | | | | < 90 | 3 | |
| | Pulso | > 100 | 1 | > 100 | 1 | N/A |
| | Melena | N/A | – | Presente | 1 | N/A |
| | Síncope | N/A | – | Presente | 1 | N/A |
| | Estado mental alterado | N/A | – | N/A | – | Prese |
| | Comorbidade | Qualquer comorbidade importante | 2 | Doença hepática | 2 | N/A |
| | | Insuficiência renal ou hepática, ou malignidade disseminada | 3 | Insuficiência cardíaca | 2 | |
| Parâmetros laboratoriais | Ureia, mmol/ℓ | N/A | – | 6,5 a 7,9 | 2 | N/A |
| | | | | 8,0 a 9,9 | 3 | |
| | | | | 10 a 24,9 | 4 | |
| | | | | > 25,0 | 6 | |
| | Hemoglobina, g/dℓ | N/A | – | Homens 12,0 a 13,0 | 1 | N/A |
| | | | | Mulheres: 10,0 a 12,0 | 1 | |
| | | | | Homens: 10,0 a 12,03 | 1 | |
| | | | | Homens e mulheres: < | 6 | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 10,0 | | |
| | RNI | N/A | – | N/A | – | > 1,5 |
| | Albumina | N/A | – | N/A | – | < 3,0 g |
| Endoscopia | Diagnóstico endoscópico | Sem foco ou laceração de Mallory-Weiss | 0 | N/A | – | N/A |
| | | Neoplasia maligna GI superior | 2 | | | |
| | | Todos os outros diagnósticos | 1 | | | |
| | EHR endoscópico | Nenhum/apenas mancha escura | 0 | N/A | – | N/A |
| | | Sangue/coágulo/vaso | 2 | | | |

*Os sistemas Blatchford (Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009;373:42-47) e AIMS65 (Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1215-1224) são sistemas de pontuação pré-endoscopia; o sistema Rockall (Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-321) tem um componente pré e pós-endoscopia. O sistema Blatchford é uma ferramenta para selecionar pacientes para alta precoce e endoscopia posterior durante o horário de trabalho. O escore Rockall pode ajudar a avaliar o risco de ressangramento e mortalidade. O AIMS65 prevê mortalidade.

†Escores antes e depois da endoscopia. Baixo risco definido como escores ≤ 2, alto risco definido como escores ≥ 6.

‡Baixo risco definido como escore de 0.

§Baixo risco definido como escore ≤ 1, alto risco como escore ≥ 2.

GI = gastrintestinal; RNI = razão normalizada internacional; N/A = não aplicável; UP = úlcera péptica; EHR = estigmas de hemorragia recente.

**Tabela 130.6** **Resultados de endoscopia em pacientes com úlceras sangrantes.**

| RESULTADO DA ENDOSCOPIA | CARACTERÍSTICAS DA ÚLCERA* | RISCO DE SANGRAMENTO RECORRENTE (%) |
|---|---|---|
| Sangramento ativo | Sangramento arterial | 80 a 90 |
| | Sangramento lento | 10 a 30 |
| Estigmas de sangramento recente | Vaso visível sem sangramento | 50 a 60 |
| | Coágulo aderente | 25 a 35 |
| | Mancha pigmentada plana | 0 a 8 |
| Sem sinais de sangramento | Base da úlcera limpa | 0 a 12 |

*As características da úlcera determinam o risco de sangramento recorrente durante o acompanhamento.

A terapia endoscópica pode levar a uma redução de três vezes nos episódios de sangramento recorrente e na necessidade de intervenção cirúrgica, bem como uma redução de 40% da taxa de mortalidade. As modalidades de tratamento incluem terapia com injeção de epinefrina ou esclerosante, termocoagulação e pressão mecânica por clipes. A termocoagulação pode ser realizada por contato direto, como com uma sonda de aquecimento, ou por um método sem contato, como a coagulação com plasma de argônio. A eficácia desses métodos é geralmente comparável, exceto que a injeção de epinefrina isoladamente é inferior às outras modalidades, mas pode ser útil quando combinada com qualquer uma das outras.[A14] Se um coágulo aderente for encontrado, deve-se tentar removê-lo com água corrente ou uso de laço para possibilitar uma avaliação da base da úlcera subjacente e o tratamento de quaisquer vasos visíveis subjacentes para reduzir o risco de novo sangramento.

A administração pré-endoscópica de terapia intravenosa com IBP (em uma dose equivalente a um *bolus* de 80 mg de esomeprazol, seguida por uma infusão contínua de 8 mg/hora até a endoscopia) reduz o sangramento e a necessidade de tratamento endoscópico emergente, mas não tem efeito sobre a necessidade de transfusão ou a ocorrência de novo sangramento ou morte. Para pacientes com sangramento ativo ou estigmas de sangramento recente, o tratamento endoscópico deve ser seguido por um inibidor da bomba de prótons intravenoso administrado em *bolus* em uma dose equivalente a 80 mg de esomeprazol por 30 minutos, seguido por uma infusão contínua em uma dose equivalente a esomeprazol 8 mg/h por 72 horas, para reduzir o novo sangramento e a necessidade de novas intervenções. A terapia oral ou intravenosa intermitente em intervalos de 6 a 12 horas em uma dose diária cumulativa equivalente a 80 a 160 mg de esomeprazol é igualmente efetiva, embora mais evidências sejam necessárias em pacientes de países ocidentais.[A15] Outras terapias, incluindo ácido tranexâmico, vasopressina, somatostatina e octreotida, devem ser consideradas experimentais (ver Capítulo 126). A endoscopia de segunda análise não é rotineiramente indicada, mas pode ser considerada em casos de risco muito alto, principalmente quando há dúvida sobre a adequação da visualização inicial ou do tratamento.

Cerca de 70 a 80% dos ressangramentos ocorrem nos primeiros 3 dias e geralmente devem ser tratados por endoscopia repetida. Se a endoscopia falhar em parar o sangramento ou evitar mais ressangramento, cirurgia e radiologia intervencionista são opções equivalentes. A cirurgia inclui sutura da úlcera e oclusão da artéria de alimentação, geralmente a artéria gastroduodenal. A radiologia intervencionista usa a angiografia para inserir molas no vaso culpado no local do sangramento. A experiência de observação em um único centro sugere que cada um desses métodos é igualmente eficaz nas mãos de médicos experientes, e a escolha depende da disponibilidade e perícia local.

O risco de um desfecho fatal de hemorragia digestiva alta (HDA) pode ser estimado com base em cinco parâmetros clínicos e endoscópicos (Tabela 130.5). Em vários estudos, a taxa de mortalidade em pacientes com úlcera péptica sangrante foi inferior a 2% naqueles com escore de 2 pontos ou menos, 10% naqueles com 3 a 5 pontos e até 46% naqueles com 6 pontos ou mais. O tratamento de pacientes que se recuperam após uma hemorragia de úlcera péptica é semelhante ao tratamento de pacientes com úlceras não complicadas. A erradicação do *H. pylori* oferece excelente proteção contra a recorrência e o ressangramento de úlceras relacionadas com o *H. pylori*. Úlceras induzidas por AINEs são preferencialmente tratadas pela suspensão dos AINEs ou, se isso não for viável, pela combinação de um inibidor de COX2 e um IBP em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg, 2 vezes/dia. Em pacientes com história de sangramento de úlcera e doença cardiovascular concomitante que exige terapia antiplaquetária, a combinação de AAS em baixa dose e um IBP em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg, 2 vezes/dia está associada a um risco menor de úlcera complicada do que é a monoterapia com clopidogrel. Se um paciente que necessita de terapia antiplaquetária apresentar úlcera hemorrágica, a terapia antiplaquetária deve ser continuada ou reiniciada o mais rapidamente possível se o risco de um evento cardiovascular superar o risco de sangramento recorrente.

## *Perfuração*

A perfuração pode manifestar-se como um evento agudo, quando o conteúdo gástrico extravasa para a cavidade peritoneal ou, de maneira mais insidiosa, quando a úlcera penetra lentamente nos tecidos circundantes. A perfuração livre aguda geralmente causa dor abdominal abrupta e intensa associada a espasmo muscular abdominal que provoca rigidez do abdome (abdome em tábua) e outras manifestações de irritação peritoneal. O choque hemodinâmico secundário é comum. O diagnóstico clínico pode ser confirmado em aproximadamente 80% dos pacientes por uma radiografia simples de tórax com o paciente em posição ortostática (Figura 130.6); uma TC pode ser obtida se a dúvida persistir. Leucocitose e níveis elevados de proteína C reativa desenvolvem-se rapidamente e pode ocorrer hiperamilasemia leve. O tratamento começa corrigindo-se os desequilíbrios hemodinâmicos, hídricos e eletrolíticos. A aspiração nasogástrica é útil, e antibióticos profiláticos (p. ex., amoxicilina-ácido clavulânico 1 g a cada 8 horas IV) são geralmente administrados. A menos que exista uma contraindicação específica, a cirurgia de emergência geralmente é indicada,[10] embora abordagens mais conservadoras às vezes sejam apropriadas. Dado o sucesso em alcançar a cura a longo prazo da úlcera por meio da erradicação do *H. pylori* e da retirada dos AINEs, a sutura da úlcera perfurada pode ser adequada, possibilitando ao paciente evitar vagotomia mais radical com ou sem ressecção gástrica.

## *Intratabilidade*

*Intratabilidade* é um termo estritamente aplicado a úlcera que persiste mesmo após terapia intensiva e prolongada com IBP. Os pacientes podem ou não apresentar sintomas. Esses casos raros resultam de adesão insatisfatória ao tratamento recomendado, uso sub-reptício de fármacos ulcerogênicos ou outras doenças (p. ex., doença de Crohn, isquemia, infecção por outra bactéria que não *H. pylori*, infecção viral). Se esses distúrbios forem reconhecidos e esses diagnósticos forem buscados, outras complicações e intervenções, como vagotomia cirúrgica e piloroplastia, quase sempre podem ser evitadas.

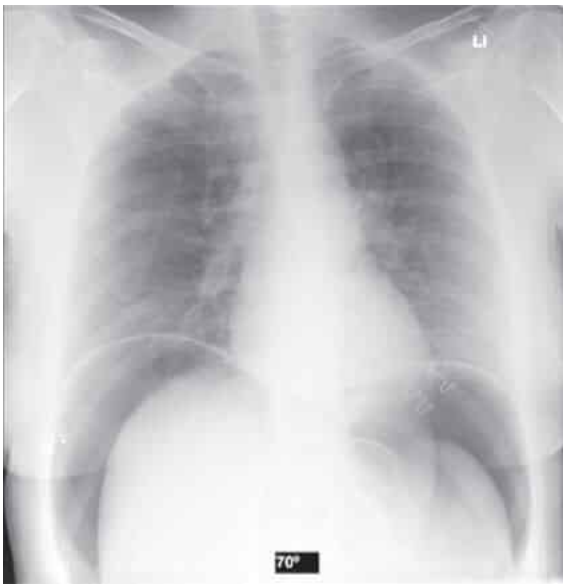


**FIGURA 130.6 Radiografia simples de tórax em um paciente em posição ortostática com úlcera perfurada. A radiografia mostra ar livre sob o diafragma.**

A doença péptica relacionada com etilismo ou uso de bisfosfonatos deve ser tratada com a descontinuação do agente precipitante. O tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison consiste em IBP em altas doses e/ou cirurgia (ver Capítulo 219). O manejo das úlceras raras causadas por doença de Crohn (ver Capítulo 132), vasculite (ver Capítulo 254), sarcoidose (ver Capítulo 89), policitemia vera (ver Capítulo 157), amiloidose (ver Capítulo 179) e outros distúrbios raros consiste em tratamento da doença subjacente. Úlceras de estresse e úlceras de Cameron são tratadas com terapia supressora de ácido potente (p. ex., omeprazol 20 mg, 2 vezes/dia).

### *Estenose*

A obstrução pilórica é agora uma complicação rara da úlcera péptica devido à detecção precoce e ao tratamento da maioria das úlceras. A maioria dos pacientes que desenvolve obstrução pilórica clinicamente relevante apresentou úlcera no bulbo duodenal e/ou canal pilórico. O edema e a inflamação são importantes e, ocasionalmente, um paciente com doença ativa apresenta sinais/sintomas de obstrução pilórica, manifestados por náuseas, vômitos e estase gástrica, sem estenose crônica rígida. O manejo, portanto, envolve três etapas principais. A primeira é a aspiração por tubo nasogástrico e lavagem gástrica para limpar o estômago de resíduos retidos, seguida por endoscopia precoce. Esta etapa facilita um diagnóstico preciso. A aspiração nasogástrica pode precisar ser mantida por vários dias se o vômito recomeçar quando o tubo for clampeado. A segunda etapa consiste na terapia antissecretora intensa com IBP IV em dose equivalente a um *bolus* de 80 mg de esomeprazol em 30 minutos, seguida de infusão IV contínua de 8 mg/hora. Finalmente, a causa da úlcera precisa ser tratada, geralmente erradicando o *H. pylori* e interrompendo o uso de AINEs. Se o tratamento inicial resolver a situação clínica e o paciente puder retomar a alimentação, muitas vezes não é necessário realizar tratamento adicional da estenose pilórica; no entanto, o tecido cicatricial fibroso e rígido pode exigir dilatação com balão endoscópico ou cirurgia.

## PROGNÓSTICO

A maioria das úlceras pépticas cura espontaneamente em semanas a meses. No entanto, se a condição subjacente não for tratada adequadamente, uma grande proporção de úlceras reaparece. Tanto as úlceras iniciais quanto as recorrentes podem causar complicações. As quatro complicações principais são intratabilidade, perfuração, hemorragia e estenose. Cada situação demanda abordagens de manejo específicas. Pacientes com úlcera complicada correm risco específico de complicações recorrentes e precisam de avaliação cuidadosa para prevenção secundária. Em pacientes que fazem terapia supressora de ácido gástrico de longa data, especialmente com IBP, os riscos de pneumonia adquirida na comunidade e deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulos 155 e 205) aumentam.[11] O tratamento da infecção pelo H. pylori parece reduzir o risco de câncer gástrico.[11b]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3486-3495.

A2. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003840.

A2b. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line Helicobacter pylori treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut.* 2020;69:1019-1026.

A3. Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11:1-26.

A4. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016;388:2355-2365.

A5. Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2447-2455.

A6. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD009034.

A7. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, et al. Systematic review and network meta-analysis: comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:59-67.

A8. Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:973-980.

A9. Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, et al. Similar efficacy of proton-pump inhibitors vs $H_2$-receptor antagonists in reducing risk of upper gastrointestinal bleeding or ulcers in high-risk users of low-dose aspirin. *Gastroenterology*. 2017;152:105-110.

A9b. Young PJ, Bagshaw SM, Forbes AB, et al. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:616-626.

A10. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2018;44:1-11.

A11. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2375-2382.

A12. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:231-241.

A13. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:354-360.

A14. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005584.

A15. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1755-1762.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-429.
1b. Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1158-1165.
2. Ma J, Wu D, Hu X, et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection and *Helicobacter pylori* related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-11.
3. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboa A, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2019;132:447-456.
4. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390:613-624.
5. Shao Y, Lu R, Yang Y, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to 16 antibiotics in clinical patients. *J Clin Lab Anal*. 2018;32:1-5.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66:6-30.
7. Siddique O, Ovalle A, Siddique AS, et al. *Helicobacter pylori* infection: an update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *Am J Med*. 2018;131:473-479.
7b. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021;70:40-54.
8. Laine L. Clinical practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2016;374:2367-2376.
9. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, et al. Evaluation and management of non-variceal gastrointestinal bleeding. *Dis Mon*. 2018;64:333-343.
10. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;386: 1288-1298.
11. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-715.
11b. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. *N Engl J Med.* 2020;382:427-436.

**Qual das alternativas a seguir é uma causa provável de ulceração duodenal em pacientes negativos para *Helicobacter pylori*?**

- A. Infecção por *Bordetella pertussis*.
- B. Síndrome de Zollinger-Ellison.
- C. Feocromocitoma.
- D. Intoxicação por mercúrio.
- E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**Uma senhora de 80 anos com doença degenerativa articular envolvendo os dedos das mãos apresenta uma úlcera gástrica com bordas lisas. Ela nega uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) prescritos pelo médico assistente, e as biopsias e sorologias para *H. pylori* são negativas. Qual das alternativas a seguir é a causa mais provável de sua úlcera?**

- A. Nódulos reumatoides gástricos.
- B. Lúpus eritematoso sistêmico.
- C. AINE de venda livre.
- D. Espondilite anquilosante.
- E. Abuso sub-reptício de laxante.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir é o principal fator que contribui para as mudanças atuais na incidência de úlcera péptica em países desenvolvidos?**

- A. O aumento de úlceras gástricas associadas a *H. pylori*.
- B. A redução das úlceras duodenais associadas a AINEs.
- C. O aumento de úlceras gástricas relacionadas com AINEs.
- D. O aumento de úlceras duodenais relacionadas com AINEs.
- E. O aumento de úlceras de estresse relacionadas com a unidade de terapia intensiva (UTI).

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir é correta sobre a úlcera péptica?**

- A. O risco é maior nas mulheres.
- B. O risco relativo mais alto é em pessoas com menos de 20 anos.
- C. O tratamento de doenças autoimunes com agentes biológicos (p. ex., agentes antifator de necrose tumoral alfa [TNF-α]) aumenta o risco.

D. A maioria das mortes deve-se ao câncer gástrico.

E. O tabagismo aumenta o risco.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir envolve um risco aumentado de úlcera péptica?**

A. Esclerodermia.

B. Anemia perniciosa.

C. Doença celíaca.

D. Mastocitose sistêmica.

E. Criptococose.

Concluir questão

**O efeito da terapia de erradicação do *H. pylori* sempre precisa ser avaliado em pacientes com qual dos seguintes?**

A. Úlcera péptica sangrante.

B. Esofagite de refluxo.

C. Dispepsia não ulcerosa.

D. Úlcera péptica não complicada.

E. Gastrite ativa crônica.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir é *falsa* em pacientes com sangramento de úlcera péptica?**

A. O tratamento endoscópico é a base da terapia.

B. A terapia com inibidor da bomba de prótons (IBP) preventivo reduz a necessidade de tratamento endoscópico.

C. O tratamento com IBP intravenoso em altas doses reduz o risco de ressangramento.

D. Pacientes com baixo escore de Blatchford geralmente não requerem intervenção.

E. O sangramento recorrente requer cirurgia.

Concluir questão

# 131

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM DIARREIA E MÁ ABSORÇÃO

CAROL E. SEMRAD

## DEFINIÇÕES

A frequência normal de defecação varia de 3 vezes/semana a 3 vezes/dia. Como manifestação clínica, a diarreia pode ser descrita como diminuição da consistência das fezes (aumento da fluidez), fezes que causam urgência ou desconforto abdominal ou aumento na frequência de defecação. A consistência é definida como a razão entre a água fecal e a capacidade de retenção de água dos sólidos insolúveis fecais, que são compostos de massa bacteriana e fibra alimentar. Como é difícil determinar a consistência das fezes e as fezes são predominantemente (60 a 85%) água, o peso das fezes torna-se um substituto razoável da consistência.

A diarreia é definida pelo peso ou volume das fezes determinados ao longo de um período de 24 a 72 horas. O peso diário das fezes de crianças e adultos é inferior a 200 g e pesos maiores das fezes são uma definição objetiva de diarreia; no entanto, essa definição omite 20% dos sintomas diarreicos em pacientes que eliminam fezes pastosas com peso inferior a esse peso diário.

As diarreias agudas persistem por menos de 2 a 3 semanas ou, raramente, de 6 a 8 semanas. A causa mais comum de diarreia aguda é infecção. As doenças diarreicas crônicas persistem pelo menos 4 semanas e, mais tipicamente, 6 a 8 semanas ou mais. Os quatro mecanismos de diarreia são osmótico, secretor, exsudativo e motilidade alterada. Como muitas doenças diarreicas são causadas por mais de um desses mecanismos, é clinicamente útil categorizar a diarreia como mal-absortiva (gordurosa), líquida e inflamatória.

## EPIDEMIOLOGIA

A diarreia é a segunda principal causa de morte em todo o mundo e é particularmente problemática para pessoas idosas e crianças com menos de 5 anos nos países em desenvolvimento. Doenças infecciosas diarreicas causam aproximadamente 525.000 mortes infantis em todo o mundo anualmente, apesar do uso aprimorado de soluções de reidratação oral (SRO), zinco e suplementos de vitamina A. A infecção por rotavírus (ver Capítulo 356) é a causa mais comum de diarreia infantil fatal, mas a introdução da vacina oral monovalente contra rotavírus diminuiu significativamente sua taxa de mortalidade em países em desenvolvimento e desenvolvidos.

Nos EUA, o norovírus ultrapassou o rotavírus como a principal causa de gastrenterite que demanda cuidados médicos. Aproximadamente 48 milhões de americanos sofrem de doenças transmitidas por alimentos a cada ano, incluindo cerca de 130.000 hospitalizações anuais e 3.000 mortes, a maioria em idosos. Os principais patógenos que causam diarreia resultam em cerca de 14 a 16 bilhões de dólares em custos anuais de saúde e dias perdidos no trabalho.

## BIOPATOLOGIA

### Transporte hidreletrolítico

Quer seja uma refeição hipotônica, como um bife e água, ou uma refeição hipertônica, como leite e uma rosquinha, o volume da refeição é aumentado pelas secreções gástricas, pancreáticas, biliares e duodenais. O duodeno permeável, então, torna a refeição aproximadamente isotônica com um conteúdo eletrolítico semelhante ao do plasma quando atinge o jejuno proximal. À medida que a pasta intestinal é deslocada em direção ao cólon, a concentração de $Na^+$ no líquido luminal permanece constante, mas $Cl^-$ é reduzido para 60 a 70 mmol/ℓ, e o bicarbonato ($HCO^-$) é aumentado para uma concentração semelhante como resultado de mecanismos de transporte de Cl e $HCO_3$ no enterócito e secreção de $HCO_3$ no íleo (e-Figura 131.1A e B). No cólon, o $K^+$ é secretado, e o mecanismo de transporte de $Na^+$ do colonócito, juntamente com a baixa permeabilidade epitelial, extrai $Na^+$ e

líquido das fezes. Como resultado, o conteúdo de $Na^+$ nas fezes diminui para 30 a 40 mmol/ℓ; $K^+$ aumenta de 5 a 10 mmol/ℓ no intestino delgado para 75 a 90 mmol/ℓ; e cátions divalentes precariamente absorvidos, como $Mg^{2+}$ e $Ca^{2+}$, são concentrados nas fezes em valores de 5 a 100 mmol/ℓ. As concentrações de ânions no cólon mudam drasticamente porque a degradação bacteriana de carboidratos (*i. e.*, amidos, açúcares e fibras não absorvidos) cria ácidos graxos de cadeia curta que atingem concentrações de 80 a 180 mmol/ℓ; ânions orgânicos, como acetato, propionato e butirato contribuem para o pH do cólon. Quando existe má absorção de carboidratos, a geração de altas concentrações desses ácidos graxos de cadeia curta reduz o pH das fezes para 4 ou menos. A osmolalidade das fezes é aproximadamente a do plasma (280 a 300 mOsm/kg $H_2O$) quando são eliminadas.

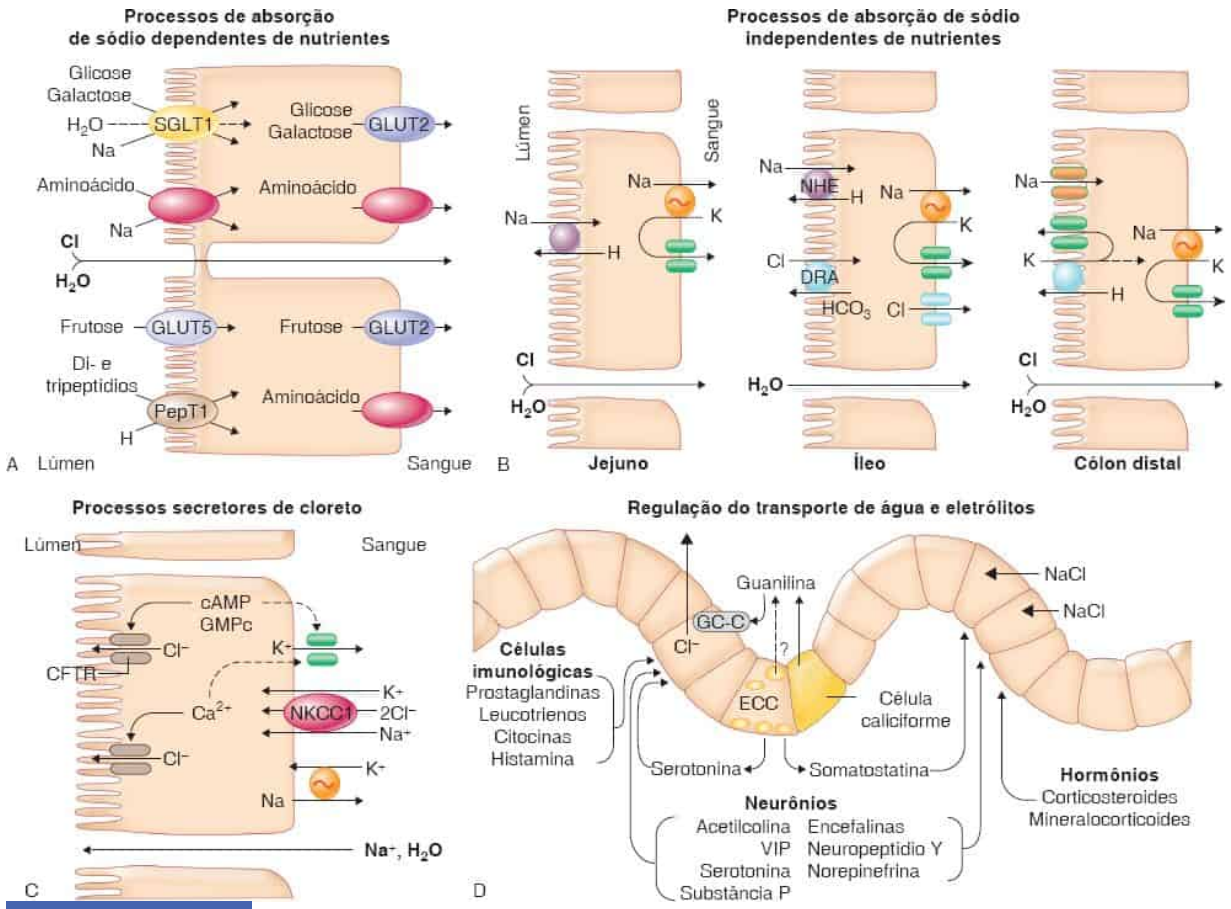


**E-FIGURA 131.1 Mecanismos de transporte intestinal de água e eletrólitos. A.** O sódio é absorvido por processos de transporte dependentes e independentes de nutrientes no intestino delgado e por um canal de sódio (ENaC) no cólon. Os permutadores $Na^+/H^+$ (NHE) e $Cl^-/HCO_3^-$ (DRA) são inibidos por agentes que elevam o monofosfato de adenosina cíclico intracelular (*cAMP*), monofosfato de guanosina cíclico (*GMPc*) ou cálcio. **B.** Secreção de cloreto pelas células da cripta intestinal. O cloreto pode ser secretado ativamente por todo o intestino delgado e cólon. Os mediadores intracelulares de secreção (cAMP, GMPc, $Ca^{2+}$) abrem canais de $Cl^-$ apicais (regulador de condutância transmembrana de fibrose cística [*CFTR*], canal de cloreto ativado por cálcio [TMEM16]) e canais basolaterais de $K^+$. O cloreto se move das células da cripta para o lúmen intestinal, favorecendo o movimento do $Cl^-$ do sangue para as células pelo cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (*NKCC1*). O bicarbonato ($HCO_3^-$) também pode ser secretado pelo canal CFTR. **C**. Absorção intestinal de sódio. O sódio é absorvido ativamente nas células das vilosidades do intestino delgado e nas células da superfície do cólon. A adenosina trifosfatase de sódio-potássio ($Na^+$,$K^+$-ATPase) existente na membrana basolateral da célula mantém baixa concentração intracelular de $Na^+$ e interior da célula eletronegativo que favorece o movimento do $Na^+$ através da membrana apical do lúmen para a célula. No intestino delgado, a glicose e a galactose são absorvidas com sódio e água na membrana

apical pelo transportador do ligante sódio-glicose (*SGLT1*). Vários transportadores diferentes de aminoácidos dependentes de sódio, alguns com especificidades de substrato sobrepostas, transportam aminoácidos catiônicos, aniônicos e neutros para as células das vilosidades. Dipeptídios e tripeptídios são transportados por um transportador de oligopeptídio acoplado a hidrogênio, *PepT1*, que é conduzido por íons hidrogênio luminais gerados pelo permutador epitelial $Na^+/H^+$. A frutose é captada pelo transportador facilitador de glicose (*GLUT5*). **D.** Regulação do transporte intestinal de água e eletrólitos. Normalmente, o intestino está em um estado geral de absorção sob o controle dos nervos adrenérgicos extrínsecos do sistema nervoso simpático. A guanilina, o ligante natural do receptor de toxina estável de *Escherichia coli* (guanilil ciclase ligada à membrana [*GC-C*]), é importante na regulação da secreção local de cloreto. O tônus normal do intestino é modificado pelo sistema nervoso entérico, células endócrinas e inflamatórias na mucosa intestinal e hormônios circulantes. O sistema nervoso entérico libera vários neurotransmissores, alguns estimuladores da secreção de cloreto (p. ex., peptídio intestinal vasoativo [VIP], acetilcolina) e outros que promovem a absorção de sódio (p. ex., encefalinas, neuropeptídio Y). Os hormônios produzidos localmente a partir de células enterocromafins (*ECC*) no epitélio intestinal e mediadores inflamatórios liberados por células imunes afetam diretamente os enterócitos e os nervos próximos. Os hormônios circulantes (p. ex., aldosterona, glicocorticoides) aumentam a absorção de sódio no intestino. Os glicocorticoides também inibem a liberação de ácido araquidônico e a produção de prostaglandina pelas células inflamatórias. DRA (SLC26) = infrarregulação no gene de adenoma; NHE (SLC9) = permutador sódio-hidrogênio.

No nível celular, o transporte de $Na^+$ pelo epitélio do lúmen para o sangue (por transporte de açúcar e aminoácido acoplado ao $Na^+$ no intestino delgado, por proteínas de troca de $Na^+/H^+$ no intestino delgado e cólon proximal, e por canais de $Na^+$ regulados por aldosterona [ENaC] no cólon distal) cria um gradiente osmótico favorável para absorção (e-Figura 131.1A e C). O transporte de cloreto pelo epitélio do sangue para o lúmen (pelo regulador de condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR] e o canal de cloreto ativado por cálcio no intestino delgado e no cólon) cria um gradiente osmótico para secreção (e-Figura 131.1B). Normalmente, o intestino se encontra em um estado efetivo de absorção, regulado por nervos adrenérgicos extrínsecos e neuropeptídios e hormônios pró-absorventes (e-Figura 131.1D). A estimulação da secreção por neurotransmissores, hormônios e mediadores inflamatórios (Tabela 131.1) pode compensar esse equilíbrio. Mutação de sentido errado (*missense*)

heterozigótica (c.2519 G S T) em GUCY2C no cromossomo 12 causa diarreia familiar ao aumentar a sinalização GC-C.

A diarreia é causada principalmente por alterações do transporte de líquido e eletrólitos intestinais e menos por função do músculo liso. A cada 24 horas, 8 a 10 ℓ de líquido entram no duodeno. A dieta fornece 2 ℓ desse líquido; o restante vem das secreções salivares, gástricas, hepáticas, pancreáticas e intestinais. O intestino delgado normalmente absorve 8 a 9 ℓ (80%) desse líquido e apresenta 1,5 ℓ ao cólon para absorção. Do líquido remanescente, o cólon absorve quase 100 mℓ. A diarreia pode resultar do aumento da secreção pelo intestino delgado ou cólon se a capacidade máxima de absorção diária do cólon (4 ℓ) for excedida. Se, por outro lado, houver comprometimento do cólon e não forem absorção nem mesmo dos 1.500 mℓ normalmente apresentados a ele pelo intestino delgado, o resultado será diarreia.

As diarreias líquidas são causadas por mecanismos osmóticos, secretores ou inflamatórios. Com a ingestão de um soluto mal-absorvido (p. ex., $Mg^{2+}$) ou não absorvível (polietilenoglicol, lactulose ou, em indivíduos com deficiência de lactase, lactose), a força osmótica do soluto "puxa" água e, secundariamente, íons de sódio e cloreto para o lúmen intestinal. Uma proporção considerável da osmolalidade das fezes resulta do soluto não absorvido. Esse hiato entre a osmolalidade das fezes e a soma dos eletrólitos nas fezes causa diarreia osmótica.

A secreção ativa de cloreto ou absorção inibida de sódio, que também cria um gradiente osmótico favorável à movimentação de líquidos do sangue para o lúmen, explica a fisiopatologia das diarreias secretoras. Agentes que aumentam o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) de enterócitos (p. ex., toxina do *Vibrio cholerae*, prostaglandinas), monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (p. ex., toxina estável de *Escherichia coli*) ou cálcio ionizado intracelular ($Ca^{2+}$) (p. ex., acetilcolina) (Tabela 131.1) inibir a absorção de $Na^{+}$ não nutriente e estimular a secreção de $Cl^{-}$ (ver Tabela 131.1 e e-Figura 131.1B e D).

| Tabela 131.1 | Estímulos de secreção intestinal. |
|---|---|

| AGENTE | MEDIADOR INTRACELULAR | DONÇA DIARREICA RELACIONADA |
|---|---|---|
| Cólera, *Escherichia coli* toxina termolábil, *Salmonella*, *Yersinia* | cAMP | Viajantes, endêmico |
| Toxina de *E. coli* termoestável | GMPc | – |
| Rotatoxina (NSP4) | ? | Gastrenterite viral |
| Serotonina, PAF | Ca | Inflamatório, alérgico |
| PG, leucotrienos | cAMP, Ca | Bactérias entéricas invasivas,* doenças inflamatórias intestinais |
| PG | cAMP | Adenoma viloso |
| Histamina | Ca | Alergias intestinais, mastocitose, intoxicação escombroide |
| VIP | cAMP | VIPoma, ganglioneuromas |
| 5-HT, substância P, bradicinina | Ca | Carcinoide maligno |
| Calcitonina | ? | Carcinoma medular da tireoide |
| Acetilcolina | Ca | Inseticidas, intoxicação por gases nervosos, fármacos colinérgicos |
| Ácido ricinoleico | cAMP, Ca | Abuso de laxante† |
| Cafeína | cAMP | Café, refrigerantes, chá |

5-HT = 5-hidroxitriptamina; Ca = cálcio; cAMP = monofosfato de adenosina cíclico; GMPc = monofosfato de guanosina cíclico; PAF = fator ativador de plaquetas; PG = prostaglandina; VIP = peptídio intestinal vasoativo.

**Shigella* sp., *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli* enteroinvasiva, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens*.

†Também fenolftaleína, antraquinona, bisacodil, sulfossuccinato sódico de dioctila e sena.

As diarreias inflamatórias, que podem ser líquidas ou com sangue, são caracterizadas por danos aos enterócitos, atrofia das vilosidades e hiperplasia da cripta. A membrana de enterócitos danificada do intestino delgado apresenta atividade reduzida da dissacaridase e da hidrolase do peptídio, mecanismos de transporte de açúcar ou aminoácidos acoplados a $Na^+$ reduzidos ou inexistentes e transportadores de absorção de cloreto de sódio reduzidos ou inexistentes. Por outro lado, as células da cripta hiperplásica mantêm sua capacidade de secretar $Cl^-$ (e talvez $HCO^-$). Se a inflamação for grave, o dano vascular ou ulceração imunomediada possibilita que sangue, pus e proteína vazem (exsudato) dos capilares e linfáticos e contribuam para a diarreia. A ativação de linfócitos, fagócitos e fibroblastos libera vários mediadores inflamatórios que induzem a secreção intestinal de cloreto (e-Figura 131.1D). A interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF), que também são liberados no sangue, causam febre, anorexia e mal-estar.

## DIARREIA AGUDA

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Aproximadamente 80% das diarreias agudas são causadas por infecções por vírus, bactérias e parasitas. O restante se deve a medicamentos que têm força osmótica, estimulam a secreção de líquido intestinal, danificam o epitélio intestinal ou contêm açúcares pouco absorvíveis ou não absorvíveis (p. ex., sorbitol) ou, menos comumente impactação fecal, inflamação pélvica (p. ex., apendicite aguda [ver Capítulo 133]) ou isquemia intestinal (ver Capítulo 134).

#### Diarreia infecciosa transmitida por alimentos e pela água

A maioria das diarreias infecciosas é adquirida por transmissão fecal-oral a partir da água, dos alimentos ou de contato interpessoal (Tabela 131.2). Pacientes com diarreia infecciosa geralmente se queixam de náuseas, vômitos e cólicas abdominais associadas a diarreia líquida, mal-absortiva ou com sangue e febre (disenteria). Conforme documentado usando métodos de diagnóstico de reação em cadeia da polimerase (PCR), a maioria dos surtos de gastrenterite aguda não bacteriana nos EUA e em outros países é causada por norovírus (agente de Norwalk; ver Capítulo 356). O rotavírus (ver Capítulo 356) causa predominantemente diarreia em lactentes, geralmente nos meses de inverno, mas também pode causar diarreia aguda não sazonal em adultos, sobretudo em idosos.[1] Os mecanismos para diarreia incluem diminuição da absorção de líquidos decorrente da destruição de enterócitos vilosos e estimulação de secreção de líquido pela rotatoxina NSP4 e ativação viral do sistema nervoso entérico. O vírus Ebola (Filoviridae) infecta células endoteliais, macrófagos e células dendríticas. O mecanismo da diarreia líquida maciça não é conhecido.

**Tabela 131.2 Epidemiologia de diarreia infecciosa aguda e doença infecciosa transmitida por alimentos.**

| VEÍCULO | PATÓGENOS CLÁSSICOS |
|---|---|
| Água (incluindo alimentos lavados com essa água) | *Vibrio cholerae,* norovírus (agente de Norwalk)*, Giardia, Cryptosporidium* |
| Alimentos | |
| Aves | *Salmonella, Campylobacter, Shigella* sp. |
| Carne de vaca, suco de fruta não pasteurizado | *Escherichia coli* êntero-hemorrágica |
| Carne de porco | Tênia |
| Frutos do mar e mariscos (incluindo *sushi* cru e *gefilte fish*) | *V. cholerae, Vibrio parahaemolyticus* e *Vibrio vulnificus; Salmonella* e *Shigella* sp.; vírus das hepatites A e B; tênia; anisaquíase |

| | |
|---|---|
| Queijo, leite<br>Ovos<br>Alimentos contendo maionese e tortas cremosas<br>Arroz frito<br>Frutas vermelhas frescas<br>Vegetais ou frutas enlatados<br>Couve-de-bruxelas | *Listeria* sp.<br>*Salmonella* sp.<br>Intoxicações alimentares por *Staphylococcus* e *Clostridium*<br>*Bacillus cereus*<br>*Cyclospora* sp.<br>*Clostridium* sp.<br>*E. coli* êntero-hemorrágica, *Salmonella* sp. |
| Contato animal-pessoa (animais de estimação e gado) | *Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, E. coli* êntero-hemorrágica e *Giardia* sp. |
| Contato interpessoal (incluindo sexual) | Todas as bactérias, vírus e parasitas entéricos |
| Creche | *Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium* e *Giardia* sp.; vírus; *Clostridioides difficile* |
| Hospitalização, antibióticos ou quimioterapia | *C. difficile* |
| Piscina | *Giardia* e *Cryptosporidium* sp. |
| Viagem ao exterior | E. coli de vários tipos; *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Giardia* e *Cryptosporidium* sp.; *Entamoeba histolytica* |

Adaptada de Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al., eds. *Textbook of Gastroenterology,* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

As doenças bacterianas transmitidas por alimentos nos EUA são principalmente decorrentes de *Salmonella* (ver Capítulo 292), *Campylobacter jejuni* (ver Capítulo 287) e *E. coli* O157: H7 (ver Capítulo 288) e, menos comumente, *Shigella* (ver Capítulo 293). A incidência da infecção por *Vibrio* está aumentando em decorrência do consumo de marisco cru. Surtos de infecção por *E. coli* O157:H7 foram associados a zoológicos de animais domésticos, carne moída crua e vegetais de folhas verdes. Essas bactérias frequentemente invadem o intestino delgado distal e o cólon, onde se multiplicam no interior das células e danificam o epitélio. A diarreia é decorrente de estimulação da secreção intestinal por mediadores inflamatórios, diminuição da absorção através do epitélio danificado e exsudação de proteínas para o lúmen. Espécies de *Shigella* e *E. coli* êntero-hemorrágica produzem uma toxina semelhante, a "toxina Shiga", que é citotóxica para as células epiteliais intestinais e causa inflamação, dano celular e diarreia com sangue e pus.

Surtos de *Cryptosporidium* (ver Capítulo 329) foram relatados em parques aquáticos. Este parasita causa diarreia ao aderir e fundir-se à membrana da célula epitelial no intestino delgado, causando danos às células. Microrganismos específicos para frutos do mar incluem *Vibrio parahaemolyticus* (ver Capítulo 286), que causa diarreia líquida ou com sangue, e *Vibrio vulnificus*, que causa diarreia líquida e, especialmente em pacientes com doença hepática, sepse fatal. A ingestão de carne contaminada por antraz (ver Capítulo 278) causa febre, dor abdominal difusa e fezes com sangue ou vômito. O antraz invade a mucosa intestinal; o microrganismo, ou toxina do antraz, causa inflamação, ulceração e necrose.

Além de infecções entéricas, determinadas infecções sistêmicas (p. ex., hepatite viral [ver Capítulo 139], listeriose [ver Capítulo 277], legionelose [ver Capítulo 298]), *Mycoplasma* e infecções emergentes (p. ex., hantavírus [ver Capítulo 357], síndrome respiratória aguda grave [SARS; ver Capítulo 342], gripe aviária [ver Capítulo 340]) podem causar ou se manifestar com diarreia substancial.

## Intoxicações ambientais e alimentares

A intoxicação alimentar refere-se ao acúmulo de toxina nos alimentos decorrente do crescimento de microrganismos produtores de toxinas, mais comumente *Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272), *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* (ver Capítulo 280) e *Clostridium botulinum* (ver Capítulo 280). A diarreia geralmente tem início rápido, cerca de 4 horas após a ingestão, e geralmente está associada a vômitos. As toxinas naturais também são responsáveis por intoxicação por cogumelos (*Amanita*) (ver Capítulo 102), que também pode causar insuficiência renal e hepática aguda.

As intoxicações ambientais podem ser causadas por metais pesados (arsênico de veneno de rato, ouro, chumbo, mercúrio) que prejudicam a produção de energia celular. O arsênico (ver Capítulo 19) também induz colapso cardiovascular em altas doses. A intoxicação por inseticida (organofosforados e carbamatos) ocorre mais comumente em trabalhadores do campo ou pela ingestão de ervas ou chás contaminados (ver Capítulo 102); diarreia, saliva excessiva e secreções pulmonares são causadas pela secreção de cloreto estimulada pela acetilcolina no intestino e em outros epitélios. Os pacientes geralmente apresentam vômitos e cólicas abdominais associados.

Frutos do mar são uma fonte comum de intoxicação alimentar, principalmente peixes de barbatana e mariscos bivalves. A maioria dessas toxinas causa combinações variadas de sinais/sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e neurológicos (formigamento e queimação ao redor da boca, rubor facial, sudorese, cefaleia, palpitações e tontura) horas após a ingestão de frutos do mar (ver Capítulo 104). Sintomas semelhantes são relatados em pacientes com intoxicação escombroide, causada pela ingestão de carne em decomposição de peixes como atum, dourado-do-mar (*Coryphaena hippurus*), marlim ou cavalaque liberam grandes quantidades de histamina (ver Capítulo 104).

Dinoflagelados marinhos (algas) produzem toxinas que podem causar intoxicação paralítica por moluscos, intoxicação diarreica por moluscos e ciguatera[a] (ver Capítulo 104). Surtos esporádicos de intoxicação diarreica por moluscos das “marés vermelhas” ocorrem quando os moluscos bivalves ingerem dinoflagelados que produzem saxitoxinas (bloqueador do canal de sódio sensível à voltagem) e ácido ocadaico (uma toxina lipossolúvel que

inibe as proteinofosfatases 1 e 2A da serina e treonina). A ingestão de moluscos contaminados por humanos resulta em diarreia e sintomas neurológicos. As saxitoxinas causam sintomas predominantemente neurológicos (intoxicações paralíticas, neurotóxicas ou amnésticas) e sintomas gastrintestinais com ácido ocadaico (intoxicação diarreica por mariscos).

A passagem na cadeia alimentar de outra espécie de dinoflagelado (*Gambierdiscus toxicus*) para peixes de barbatana (cavala, olho-de-boi, pargo, garoupa ou barracuda) resulta no acúmulo de ciguatoxina (ver Capítulo 104) que causa uma intoxicação por frutos do mar chamada ciguatera. A ciguatoxina ativa os canais de sódio sensíveis à voltagem e causa sintomas neurológicos e gastrintestinais. Os peixes do estuário Albemarle-Pamlico (leste dos EUA) ingerem dinoflagelados tóxicos que causam intoxicação por *Pfiesteria piscicida*. As toxinas dinoflageladas causam náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e sintomas neurológicos como fadiga, mialgias, prurido, parestesias circum-orais, reversão da sensação de calor e frio, anormalidades psiquiátricas e perda de memória. Os sintomas neurológicos podem persistir por meses a anos. A intoxicação do baiacu por tetrodotoxina, um bloqueador do canal de sódio sensível à voltagem produzido pelos peixes, causa sintomas neurológicos, paralisia respiratória e morte.

## Diarreia do viajante

Viajantes norte-americanos para países em desenvolvimento e viajantes em aviões e navios de cruzeiro correm alto risco de diarreia infecciosa aguda. As causas comuns de diarreia do viajante (ver Capítulo 270) incluem norovírus, *E. coli* enterotóxica ou enteroagregativa, *Shigella* e giardíase.[2] A toxina termoestável de *E. coli* liga-se à guanilato ciclase na membrana da borda em escova do enterócito, onde resulta em elevação do GMPc intracelular. A toxina termolábil de *E. coli*, semelhante à toxina da cólera, liga-se ao monossialogangliosídeo $GM_1$ na membrana da borda em escova, resultando, assim, na ativação da adenilato ciclase e na elevação do cAMP intracelular. cAMP e GMPc estimulam a secreção intestinal de cloreto e inibem a absorção independente de nutrientes de sódio e cloreto. A absorção de sódio-glicose não é afetada, daí a base para a terapia de

reidratação oral. A toxina do *Vibrio cholerae* se liga permanentemente à adenilato ciclase até a renovação natural do epitélio intestinal em 5 a 7 dias, resultando, assim, em secreção persistente e diarreia grave. O sequenciamento de DNA para detectar sequências de genoma de *Vibrio cholerae* isolados sugere a introdução humana como a causa de surtos recentes. Da média anual de seis casos de cólera relatados nos EUA, a maioria está associada a viagens.

## Diarreias associadas a antibióticos

Os antibióticos são uma causa comum de diarreias hospitalares que ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes que recebem antibióticos de amplo espectro; aproximadamente 30% dessas diarreias são causadas por *Clostridioides difficile* (ver Capítulo 280). Surgiram cepas que produzem níveis aumentados de toxinas A e B e uma toxina binária. Essas cepas estão associadas a aumento da incidência e da gravidade das infecções por *C. difficile*, incluindo colite fulminante por *C. difficile* que pode levar à colectomia ou até à morte. As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* podem causar diarreia. Em modelos animais, descobriu-se que IL-8, substância P e leucotrieno $B_4$ medeiam a secreção de líquido intestinal estimulada pela toxina A. *C. difficile* pode causar diarreia grave, colite pseudomembranosa ou megacólon tóxico.

## Diarreia hospitalar

A diarreia é a doença hospitalar mais comum em pacientes internados em unidades de saúde e em residentes em instituições de longa permanência. As causas comuns incluem diarreia associada a antibióticos, infecção por *C. difficile*, medicamentos, impactação fecal, nutrição enteral e doenças subjacentes. Laxantes contendo magnésio, antiácidos e lactulose causam diarreias osmóticas. Bisacodil (laxante) causa diarreia secretora. As formulações líquidas de medicamentos causam diarreia (diarreia do elixir) decorrente do alto teor de sorbitol ou de outros açúcares não absorvíveis (p. ex., manitol) usados para adoçar o elixir; os pacientes que recebem medicamentos líquidos por meio de tubos de alimentação recebem mais de 20 g/dia de sorbitol. Uma causa importante, mas mal compreendida, de

diarreia é a alimentação enteral (ver Capítulo 204), particularmente em pacientes em estado grave, que frequentemente desenvolvem diarreia. Dismotilidade, aumento da permeabilidade intestinal e baixo teor de sódio nas fórmulas enterais podem ser fatores contribuintes.

Pacientes em instituições de saúde mental e asilos têm incidência elevada de diarreia infecciosa hospitalar (p. ex., *C. difficile* e menos comumente *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* hemorrágica, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*). Os casos de diarreia infecciosa, 50% ou mais dos quais são causados por *C. difficile*, também são comuns em hospitais de cuidados agudos. Infecção grave por *C. difficile* também foi relatada em mulheres no período periparto. Se alimentos externos não forem levados para os pacientes hospitalizados, a probabilidade de infecção hospitalar causada por *Salmonella* ou *Shigella* é extremamente rara. Os pacientes imunossuprimidos também são suscetíveis a infecções virais nosocomiais (rotavírus, norovírus, adenovírus e vírus Coxsackie).

## Tratamento do câncer e diarreia relacionada com medicamentos

A irradiação do abdome ou de corpo inteiro quase sempre causa aumento na frequência de defecação e, com frequência, as fezes são líquidas. A quimioterapia do câncer com ansacrina, azacitidina, citarabina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, floxuridina, 5-fluoruracila, 6-mercaptopurina, metotrexato, plicamicina, IL-2 e resveratrol pode causar diarreia leve a moderada. Os inibidores do controle imunológico causam diarreia em até 40% dos pacientes submetidos a este tratamento. Irinotecano (CPT-11) ou oxaliplatina e a combinação de 5-fluoruracila e leucovorina são causas frequentes de diarreia líquida grave.

A olmesartana, um antagonista do receptor da angiotensina II (BRA), causa diarreia grave como resultado de uma enteropatia semelhante a espru. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) podem causar dor abdominal e diarreia resultante de angioedema visceral. Colchicina, neomicina, metotrexato e ácido *para*-aminossalicílico danificam a membrana do enterócito. A colestiramina, o colestipol e o colesevelam ligam-se aos sais biliares e podem resultar em diarreia mal-

absortiva, especialmente em pacientes que foram submetidos a ressecção ileal. A terapia com ouro causa inflamação intestinal e diarreia.

## Diarreia de creches

Mais de 7 milhões de crianças nos EUA frequentam creches, onde diarreia é extremamente comum e infecção secundária dos familiares ocorre em 10 a 20% dos casos. A maioria dos surtos de diarreia é causada por rotavírus ou norovírus; as causas menos comuns são *Shigella* (ver Capítulo 293), *Giardia* (ver Capítulo 330) e *Cryptosporidium* (ver Capítulo 329).

## Diarreia do corredor

A diarreia ocorre em 10 a 25% dos indivíduos que se exercitam vigorosamente, especialmente mulheres corredoras de maratona e triatletas. Alguns atletas também apresentam cólicas abdominais, urgência, náuseas ou vômitos. A fisiopatologia da diarreia do corredor não é conhecida. A liberação de secretagogos intestinais, especialmente prostaglandinas, hormônios ou isquemia, pode estar envolvida.

# DIAGNÓSTICO

A diarreia líquida aguda pode ser decorrente de infecções, toxinas alimentares ou medicamentos, ou a diarreia aguda pode sinalizar o início de uma doença crônica (Figura 131.1; Tabelas 131.1 e 131.2). PCR multiplex é um método rápido e sensível para detectar patógenos bacterianos, virais e parasitários, mas não distingue partículas de microrganismos vivos nem fornece dados sobre sensibilidade a antibióticos. A abordagem diagnóstica em pacientes com febre e diarreia líquida ou com sangue deve se concentrar na PCR multiplex de amostras de fezes para patógenos[3] ou coproculturas para *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella* sp. Coprocultura de rotina não é indicada quando ocorre diarreia após 3 a 5 dias de hospitalização, exceto quando os pacientes apresentam neutropenia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou sinais de infecção entérica. Em pacientes com história de uso recente de antibióticos, hospitalização ou periparto, PCR de fezes ou cultura para toxina de *C. difficile* deve ser obtida. Microrganismos que causam diarreia, mas não são cultivados

rotineiramente por laboratórios de microbiologia clínica incluem *Yersinia*, *Plesiomonas*, *E. coli* êntero-hemorrágica sorotipo O157:H7, *Aeromonas, Cyclospora*, *Microsporidium* e outras espécies de *Vibrio* que não *V. cholerae*. Parasitas como *Giardia, Cryptosporidium* e *Strongyloides* podem ser difíceis de detectar nas fezes, mas podem ser diagnosticados por exame de antígeno fecal ou biopsia intestinal.

## TRATAMENTO

As metas para o tratamento da diarreia incluem reposição de líquido, agentes antidiarreicos, suporte nutricional e terapia antimicrobiana, quando indicada. Como a morte de pacientes com diarreia aguda é causada por desidratação, a primeira tarefa é avaliar o grau de desidratação e repor os déficits hidreletrolíticos.

### Reposição hídrica

Pacientes muito desidratados devem ser tratados com lactato de Ringer ou solução salina IV, com potássio e bicarbonato adicionais conforme necessário. As soluções de reidratação oral (SRO), amplamente utilizadas para repor as perdas de líquido e eletrólitos nas fezes, são efetivas porque contêm sódio, açúcares e, frequentemente, aminoácidos que usam transportadores de absorção de sódio dependentes de nutrientes. Em pacientes alertas com desidratação leve a moderada, a SRO é tão efetiva quanto a hidratação intravenosa para reparar as perdas de líquido e eletrólitos. As SRO podem ser administradas a lactentes e crianças em volumes de 50 a 100 mℓ/kg por 4 a 6 horas; os adultos podem precisar beber 1.000 mℓ/h. Soluções de osmolaridade reduzida ($Na^+$ 75 mmol/ℓ, osmolaridade 245 mmol/ℓ *versus* $Na^+$ 90 mmol/ℓ, osmolaridade 311 mmol/ℓ em soluções padrão) são mais bem toleradas e efetivas na diarreia não colérica, mas podem causar hiponatremia em pacientes com diarreia significativa, especialmente crianças. As soluções glicosadas, embora sejam efetivas na reidratação do paciente, podem piorar a diarreia. Ao contrário das soluções glicosadas, as

soluções poliméricas à base de arroz reduzem a diarreia em vítimas de cólera; o arroz é digerido em muitos monômeros de glicose que auxiliam na absorção das secreções intestinais. Essas soluções podem não diminuir a produção de fezes na diarreia aguda, mas irão efetivamente reidratar o paciente apesar da continuação da diarreia. Após a reidratação ter sido realizada, as soluções de reidratação oral são administradas em taxas iguais à perda de fezes mais perdas insensíveis até que a diarreia cesse.

## Redução da diarreia

O subsalicilato de bismuto (525 mg VO a cada 30 minutos a 1 hora por cinco doses, pode repetir no dia 2) é seguro e efetivo em diarreias infecciosas bacterianas. Opiáceos e fármacos anticolinérgicos não são recomendados para diarreias infecciosas bacterianas invasivas porque esses fármacos paralisam a motilidade intestinal e predispõem ao aumento da colonização, invasão e excreção prolongada de microrganismos infecciosos. O opiáceo loperamida é seguro na diarreia aguda ou do viajante, desde que não seja administrado a pacientes com disenteria (febre alta, com sangue ou pus nas fezes), e especialmente quando administrado concomitantemente com antibióticos efetivos. Uma combinação de loperamida (2 mg VO, 4 vezes/dia) mais simeticona (125 mg VO, 4 vezes/dia) pode reduzir as cólicas abdominais e a duração da diarreia do viajante. Racecadotrila (100 mg VO, 3 vezes/dia em adultos, 1,5 mg/kg de peso corporal VO, 3 vezes/dia em crianças), um inibidor da encefalinase intestinal que é antissecretor, mas não paralisa a motilidade intestinal, é efetivo no tratamento da diarreia aguda em crianças e adultos. A diarreia associada à nutrição enteral (ver Capítulo 204) muitas vezes pode ser tratada com pectina (4 g/kg de peso corporal/dia) ou, se não houver contraindicações, com loperamida (2 mg VO, 4 vezes/dia durante 3 a 7 dias, dose máxima 16 mg/dia), e a diarreia não é motivo para interromper a alimentação enteral, a menos que o volume de fezes exceda 1 ℓ/dia.

Os ansiolíticos (p. ex., diazepam 2 mg VO, 2 a 4 vezes/dia) e antieméticos (p. ex., prometazina 12,5 a 25 mg VO, 1 ou 2 vezes/dia) que diminuem a percepção sensorial podem tornar os sintomas mais toleráveis e são seguros. Alguns alimentos ou substâncias derivadas de alimentos (bananas verdes, pectinas [amido resistente à amilase], zinco) reduzem o volume ou a duração da diarreia em crianças. Amidos resistentes à amilase não absorvidos são metabolizados no cólon em ácidos graxos de cadeia curta que aumentam a absorção de líquidos. A suplementação de zinco (20 mg de zinco elementar VO, 1 vez/dia) é efetiva na prevenção de recorrências de diarreia em crianças desnutridas; a deficiência de cobre é uma complicação potencial da terapia prolongada com zinco.

Os probióticos não são benéficos em crianças com diarreia aguda,[A1,A2] mas grandes ensaios clínicos randomizados não foram relatados em adultos.

## Antibióticos

Enquanto o médico aguarda os resultados da cultura de fezes para orientar a terapia específica (ver Capítulo 271), as fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia durante 1 a 3 dias, ou levofloxacino, 500 mg VO, por 1 a 3 dias) são os tratamentos de escolha quando os antibióticos são indicados (Figura 131.1). Sulfametoxazol-trimetoprima (800 mg SMX + 160 mg de TMP VO, 2 vezes/dia durante 5 dias ou 2 comprimidos de 400 mg SMX + 80 mg de TMP VO, 2 vezes/dia durante 5 dias) é a terapia de segunda linha. Se o complexo de sintomas sugerir infecção por *Campylobacter*, deve-se adicionar azitromicina (500 mg/dia VO, por 3 dias). Independentemente da causa da diarreia infecciosa, os pacientes devem ser tratados com antibióticos se estiverem imunossuprimidos; tiverem próteses valvares cardíacas, vasculares ou ortopédicas; tiverem anemias hemolíticas congênitas (especialmente se houver salmonelose) ou forem extremamente jovens ou idosos.

Determinadas diarreias infecciosas devem ser tratadas com antibióticos, incluindo aquelas associadas à shigelose (ver Capítulo 293), cólera (ver Capítulo 286), enterocolite pseudomembranosa (ver Capítulo 280), infestações parasitárias (ver Capítulos 329 a 331) e infecções sexualmente transmissíveis (ver Capítulo 269). O tratamento da infecção por *E. coli* sorotipo O157:H7 não é recomendado no momento porque os antibióticos atuais não parecem ser úteis e a incidência de complicações (síndrome hemolítico-urêmica) é maior após a antibioticoterapia. Os antibióticos não são eficazes para diarreia viral ou criptosporidiose.

Para a diarreia do viajante, ciprofloxacino (500 mg VO, 2 vezes/dia durante 3 dias) é um tratamento efetivo. O antibiótico não absorvível rifaximina (200 mg VO, 3 vezes/dia ou 400 mg VO, 2 vezes/dia durante 3 dias) é seguro e efetivo para o tratamento da diarreia do viajante no México, mas pode não ser efetivo contra infecções por *Campylobacter* e *Shigella*.

Surgiram cepas de *Shigella, E. coli, Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile* resistentes à fluoroquinolona e ao sulfametoxazol-trimetoprima. Azitromicina (500 mg VO no dia 1 e 250 mg/dia VO por 4 dias) pode ser uma opção efetiva para cepas resistentes de *Shigella* e *Campylobacter* e para diarreia do viajante adquirida no México.

Se houver suspeita de *C. difficile* em uma base epidemiológica, metronidazol (250 mg VO, 4 vezes/dia ou 500 mg VO, 3 vezes/dia durante 10 dias) ou vancomicina oral (125 a 250 mg VO, 4 vezes/dia durante 10 dias) devem ser prescritos.[4] Em pacientes com infecção recorrente por *C. difficile*, a imunoterapia com bezlotoxumabe (um anticorpo monoclonal contra a toxina B de *C. difficile*, administrado como dose única de 10 mg/kg por infusão IV em 1 hora) diminui as taxas de recorrência.[A3] O transplante de microbiota fecal é mais efetivo do que a vancomicina para o tratamento de recorrências, com taxas de resolução de 90% em comparação com 30% para a vancomicina.[A4] A diarreia induzida por antibióticos causada por

outros microrganismos que não *C. difficile* é geralmente leve e autolimitada, desaparecendo espontaneamente ou em resposta à terapia com colestiramina (4 g VO, 4 vezes/dia durante 2 semanas).

O tratamento para diarreia leve a moderada induzida por quimioterapia e radioterapia inclui loperamida (2 mg VO, 4 vezes/dia) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (p. ex., naproxeno, 250 a 500 mg VO, 2 vezes/dia). A octreotida pode ser efetiva em pessoas com diarreia grave em doses de até 700 mg/dia por via subcutânea (SC).

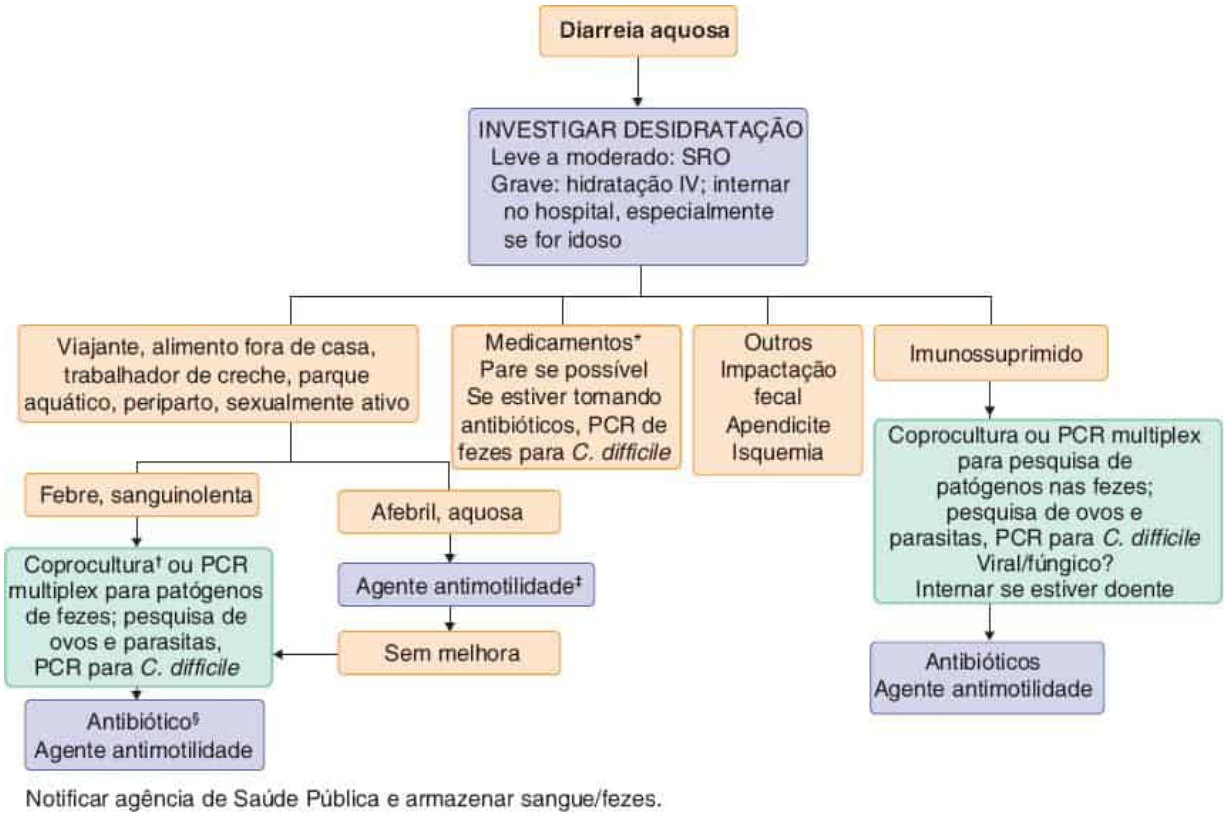


**FIGURA 131.1 Abordagem ao diagnóstico de diarreia aguda.** *Mais de 700 medicamentos causam diarreia, como: cafeína, inibidores de protease, inibidores de controle imunológico, hormônio tireoidiano, metformina, micofenolato de mofetila, sirolimo, fármacos colinérgicos, colchicina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da bomba de prótons, bloqueadores de histamina-2, derivados do 5-ASA, inibidores da enzima de conversão e bloqueadores do receptor da angiotensina, bisacodil, sena, aloé, antraquinonas e medicamentos contendo magnésio ou fósforo. † Solicitar especificamente cultura para *Yersinia, Plesiomonas, Escherichia coli* êntero-hemorrágica sorotipo O157: H7 e *Aeromonas* se houver suspeita ou realizar o exame de reação em cadeia da polimerase multiplex (PCR) para patógenos. ‡ Se houver alta suspeita de *Clostridioides difficile* ou infecção bacteriana invasiva, aguardar os resultados das coproculturas e exames de toxina ou PCR antes de iniciar. A racecadotrila tem efeitos

antissecretores sem paralisar a motilidade intestinal e pode ser usada se estiver disponível. §Não recomendado para pacientes com diarreia com sangue em decorrência de *E. coli* O157:H7. CX = cultura; IV = intravenosa; SRO = solução de reidratação oral; PCR = reação em cadeia da polimerase.

## PREVENÇÃO

A vacinação contra rotavírus (ver Capítulo 356) reduz o risco de infecção e morte e geralmente resulta em sintomas mais leves nos indivíduos infectados.[A5] Viajantes para países de alto risco (América Central e partes da América Latina, África, Ásia, Oriente Médio) devem evitar a ingestão de água da torneira e gelo e de carne crua, frutos do mar crus e vegetais crus. Uma vacina oral contra a cólera contra a subunidade B da toxina recombinante e a célula inteira morta (rBS-WC) é efetiva na prevenção da infecção da cepa O1 El Tor e parcialmente efetiva contra cepas de *E. coli* enterotoxigênico. A vacinação contra o cólera é recomendada para voluntários e profissionais de saúde que trabalham em países endêmicos e para indivíduos imunocomprometidos ou com doenças crônicas ou hipocloridria. Para impedir surtos de cólera em países endêmicos, as comunidades vulneráveis devem ser vacinadas e ter acesso à água potável.[A6] A rifaximina (200 a 1.100 mg/dia VO por 2 semanas) é eficaz para reduzir o risco de diarreia do viajante no México e é recomendada para pessoas com alto risco de complicações de saúde.[A7] A combinação de rifaximina com loperamida é melhor do que qualquer uma das duas isoladamente. O subsalicilato de bismuto (525 mg VO, 4 vezes/dia por até 3 semanas) também é eficaz. A loperamida e os AINEs são administrados profilaticamente por muitos corredores suscetíveis à diarreia do corredor, mas não está claro se são eficazes. Probióticos orais (p. ex., lactobacilos e bifidobactérias) não são efetivos na prevenção da diarreia aguda associada a antibióticos.

## DIARREIA AGUDA PERSISTENTE

A diarreia persistente por mais de 2 semanas desenvolve-se em cerca de 3% dos indivíduos que viajam para países em desenvolvimento. As causas comuns incluem infecções parasitárias (p. ex., *Giardia* [ver Capítulo 330], *Cryptosporidium* [ver Capítulo 329]) e infecções bacterianas (p. ex., *E. coli* enteroagregativa [ver Capítulo 288], *Shigella* [ver Capítulo 293] e *Salmonella* [ver Capítulo 292]). A avaliação deve incluir cultura para patógenos bacterianos e métodos para detectar infecções bacterianas, virais e por protozoários (p. ex., PCR multiplex), bem como microscopia para pesquisa de infecções por protozoários. A terapia antimicrobiana pode ser administrada empiricamente a pacientes que retornaram recentemente de países em desenvolvimento, mas deve ser administrada preferencialmente com base nos resultados dos exames laboratoriais.[5]

## DIARREIA CRÔNICA

Estima-se que 5% da população dos EUA sofra de diarreia crônica e aproximadamente 40% desses indivíduos tenham mais de 60 anos. As causas da diarreia crônica incluem diarreias infecciosas ou inflamatórias persistentes, síndromes disabsortivas e diarreia líquida (Tabela 131.3).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com má absorção (Tabela 131.4) podem apresentar várias manifestações gastrintestinais ou extraintestinais (Tabela 131.5). Má absorção significativa de gordura e carboidrato geralmente causa diarreia crônica, cólicas abdominais, flatulência, distensão abdominal e perda de peso. A esteatorreia (gordura nas fezes) manifesta-se como fezes oleosas e com odor desagradável, que são difíceis de dar descarga no vaso sanitário. As fezes podem ser grandes e volumosas (p. ex., insuficiência pancreática) ou líquidas (p. ex., crescimento excessivo de bactérias, doenças da mucosa). Indivíduos com má absorção também podem apresentar manifestações de deficiências de vitaminas e minerais. A dispneia pode ser causada por anemia ferropriva, cobre, folato ou vitamina $B_{12}$. As manifestações de má absorção de cálcio, magnésio ou vitamina D incluem parestesias e tetania resultantes de hipocalcemia ou hipomagnesemia e dor óssea por osteomalácia ou fraturas relacionadas com a osteoporose. Parestesias e

ataxia são manifestações de deficiência de cobalamina e vitamina E. A neuropatia também pode ser consequente à desnutrição ou deficiência de cobre. A dermatite herpetiforme (ver Capítulo 410) é uma erupção cutânea com bolhas, ardência e prurido nas superfícies extensoras e nas nádegas, associada à doença celíaca.

| Tabela 131.3 | Causas de diarreia crônica. |
|---|---|

Diarreias infecciosas persistentes (Tabela 131.2)
- Diarreia de Brainerd

Síndromes disabsortivas (Tabelas 131.4 e 131.6)
- Causas comuns
  - Cirurgia bariátrica
  - Síndrome de esvaziamento rápido (*dumping*)
  - Pancreatite crônica
  - Crescimento bacteriano intestinal excessivo
  - Deficiência de lactase
  - Doença celíaca
  - Infecção (Giardia lamblia, relacionada ao HIV/AIDS)
  - Espru tropical
  - Doença de Crohn
  - Enterite por radiação

Diarreia aquosa
- Diarreia osmótica
  - Deficiências de dissacaridase
  - Magnésio, fosfato de sódio, sulfato
  - Sorbitol, frutose
- Álcool etílico

- Factícia
- Diarreia aquosa funcional (síndrome do intestino irritável)

Secretora pura

- Tumores secretores de hormônio (VIPoma, carcinoide, gastrinoma, câncer medular da tireoide)
- Mastocitose sistêmica
- Adenoma viloso

Idiopática

Diarreias inflamatórias

- Doença inflamatória intestinal
- Gastrite eosinofílica
- Colite microscópica (colágena ou linfocítica)
- Alergia alimentar

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana; VIP = peptídio intestinal vasoativo.

As diarreias inflamatórias podem se manifestar com febre e dor abdominal ou com edema para sugerir perda crônica de proteínas. Os pacientes podem ter múltiplos episódios de eliminação de fezes com sangue, de baixo volume e tenesmo para sugerir proctite ou diarreia grave como resultado da doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) ou doença celíaca. As manifestações sistêmicas da doença inflamatória intestinal incluem artrite polimigratória, sacroiliite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, angiite leucocitoclástica, uveíte e úlceras aftosas orais.

## DIAGNÓSTICO DE DIARREIA CRÔNICA

A anamnese e o exame físico detalhados levam ao diagnóstico em 25 a 50% dos pacientes com diarreias crônicas (Tabela 131.1 e Figura 131.2).[6] Em adultos jovens com diarreia crônica, as principais causas são a síndrome do intestino irritável (SII), doença inflamatória do intestino (DII), colite microscópica, diarreia do ácido biliar, má absorção, medicamentos, aditivos

alimentares, doença da tireoide e diabetes melito. A adição de cultura de fezes e exame de ovos e parasitas, determinação de gordura de fezes e retossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia com biopsia aumenta a taxa de diagnóstico para aproximadamente 75%. Os 25% restantes dos pacientes com diarreia crônica precisam de investigação adicional e talvez hospitalização para fazer um diagnóstico.[7]

**Tabela 131.4** **Causas de má absorção.**

| MECANISMO DE MÁ ABSORÇÃO | DOENÇAS |
|---|---|
| Mistura comprometida | Gastrectomia parcial/total<br>Cirurgia gastrobariátrica |
| Lipólise comprometida | Pancreatite crônica<br>Câncer pancreático<br>Lipase congênita ou deficiência de colipase<br>Gastrinoma |
| Formação comprometida de micela | Doença hepática grave<br>Crescimento bacteriano excessivo<br>Doença de Crohn<br>Ressecção ileal<br>Gastrinoma |
| Absorção da mucosa comprometida | Deficiência de lactase<br>Abetalipoproteinemia<br>Giardíase<br>Doença celíaca<br>Espru tropical |

| | |
|---|---|
| | Agamaglobulinemia<br>Amiloidose<br>Relacionada com a AIDS<br>Enterite por radiação<br>Doença enxerto *versus* hospedeiro<br>Doença de Whipple<br>Gastrite eosinofílica<br>Fármacos<br>Linfoma<br>Enterite autoimune<br>Síndrome do intestino curto |
| Distribuição de nutrientes comprometida | Linfangiectasia congênita<br>Linfoma<br>Tuberculose<br>Pericardite constritiva<br>Insuficiência cardíaca congestiva grave |
| Desconhecido | Hipoparatireoidismo<br>Insuficiência suprarrenal<br>Hipertireoidismo<br>Síndrome carcinoide |

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida.

O relato de 10 a 20 evacuações diárias que não respondem ao jejum sugere diarreia secretora (Figura 131.3).[8] História pregressa de úlcera péptica deve sugerir gastrinoma (ver Capítulo 219) ou mastocitose

sistêmica (ver Capítulo 240). O exame físico é útil apenas se houver tireomegalia do carcinoma medular (ver Capítulo 213), rubor cutâneo dos tumores neuroendócrinos e mastocitose sistêmica, dermatografismo da mastocitose sistêmica ou eritema necrolítico migratório do glucagonoma (ver Capítulo 219). Disfunção autônoma (p. ex., hipotensão postural, disfunção erétil, sudorese gustativa) é quase inevitável na diarreia diabética.

**Tabela 131.5 Consequências clínicas da má absorção de nutrientes, água e eletrólitos.**

| NUTRIENTE MAL-ABSORVIDO | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS |
|---|---|
| Proteína | Perda muscular, edema |
| Carboidrato e gordura | Diarreia, cólicas abdominais e distensão abdominal, perda de peso, retardo de crescimento |
| Líquido e eletrólitos | Diarreia, desidratação |
| Ferro | Anemia, queilose, estomatite angular |
| Cálcio e vitamina D | Dor óssea, fraturas, tetania |
| Magnésio | Parestesias, tetania |
| Vitamina $B_{12}$ e folato | Anemia, glossite, queilose, parestesia, ataxia (apenas vitamina $B_{12}$) |
| Vitamina E | Parestesias, ataxia, retinopatia |
| Vitamina A | Cegueira noturna, xeroftalmia, hiperqueratose, diarreia |
| Vitamina K | Equimoses |
| Riboflavina | Estomatite angular, queilose |

| | |
|---|---|
| Zinco | Dermatite, hipogeusia, diarreia |
| Selênio | Miocardiopatia |
| Ácidos graxos essenciais | Dermatite |
| Cobre | Anemia, deterioração mental, neuropatia |

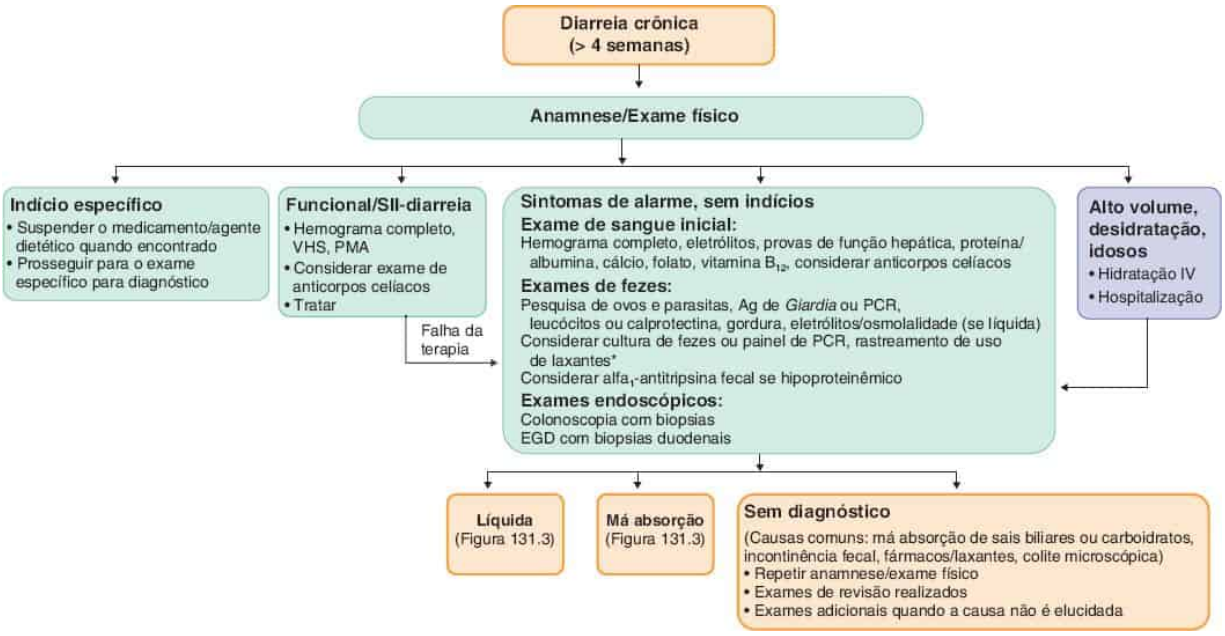


**FIGURA 131.2 Abordagem inicial para diarreia crônica.** *Realizar cultura de fezes em pessoas imunossuprimidas; realizar rastreamento de laxante se houver suspeita de abuso de laxante. Ag = antígeno; PMA = painel metabólico abrangente; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = velocidade de hemossedimentação; IV = intravenoso; PCR = reação em cadeia da polimerase.

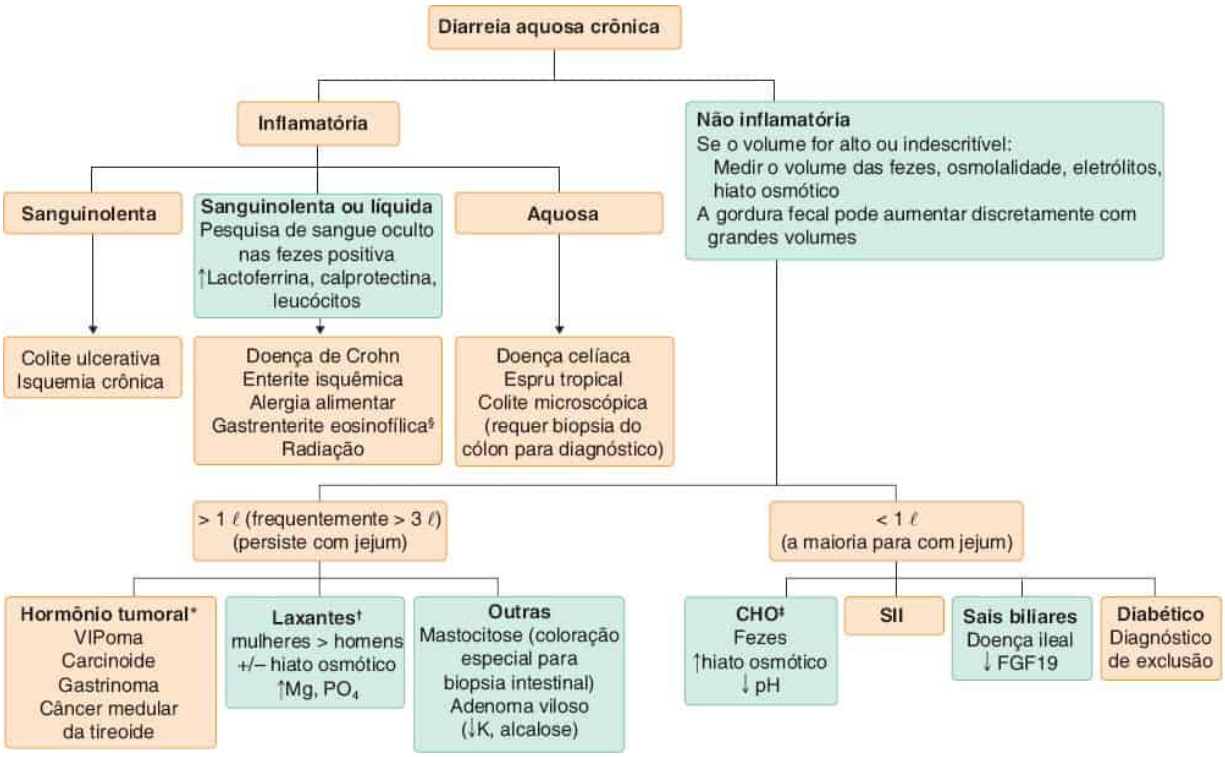


**FIGURA 131.3 Abordagem para avaliação de diarreia líquida.** Muitas diarreias têm mais de um mecanismo (*i. e.*, osmótico, secretor, inflamatório). Outras causas incluem medicamentos, pós-operatório (vagotomia, procedimento de Nissan, colecistectomia), hipertireoidismo e álcool etílico. *VIPoma: > 3 ℓ de eliminação fecal diária, "cólera pancreática", nível de VIP elevado. Carcinoide: ácido 5-hidroxi-indolacético na urina elevado, OctreoScan® positivo. Gastrinoma: nível elevado de gastrina, teste de estimulação de secretina positivo, diarreia decorrente do alto volume de secreção ácida. Câncer medular da tireoide: nível elevado de calcitonina. †O volume das fezes pode ser alto ou baixo, dependendo da dose ingerida, pode responder ao jejum. ‡A má absorção de carboidratos (CHO) pode ser causada por deficiência de lactase, frutose dietética, sorbitol em balas para diabéticos ou medicamentos líquidos. §Biopsia de espessura total pode ser necessária para o diagnóstico. FCF = fator de crescimento de fibroblasto; SII = síndrome do intestino irritável.

A avaliação da má absorção começa com uma investigação cuidadosa dos hábitos intestinais, descrição das fezes, perda de peso, viagens, tolerância alimentar ou ao leite, doenças gastrintestinais, pancreáticas ou hepáticas subjacentes, cirurgia abdominal, radioterapia ou quimioterapia, história familiar e uso de medicamentos e de álcool.

## Exames de sangue

A determinação dos níveis sanguíneos (Figura 131.2) de ferro, folato e vitamina $B_{12}$, do tempo de protrombina (vitamina K) e dos níveis sanguíneos de outras vitaminas lipossolúveis (A, E e D) ajuda a avaliar a má absorção. Pesquisa de anticorpos específicos deve ser solicitada quando houver suspeita de doença celíaca (ver mais adiante). Achados de sangue periférico de leucocitose, eosinofilia, velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa elevada, hipoalbuminemia ou proteína sérica total baixa sugerem diarreia inflamatória, cuja marca registrada é a presença de sangue, macroscópico ou oculto, e leucócitos ou calprotectina (uma proteína leucocitária não degradável) nas fezes.

## Exames de imagens

A má absorção pode ser sugerida se uma radiografia simples do abdome mostrar calcificação pancreática (ver Capítulo 124). Algumas doenças (p. ex., cirurgia gástrica anterior, fístulas gastrocólicas, alças cegas de anastomoses intestinais anteriores, estenoses do intestino delgado, múltiplos divertículos jejunais, motilidade intestinal anormal que pode levar ao crescimento bacteriano) podem ser mostradas por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdome após a administração de agentes de contraste orais ou por SEED (seriografia esôfago-estômago-duodeno). A enterografia por TC ou ressonância magnética (RM), que usa contraste neutro oral para realçar a parede intestinal, pode apresentar evidências diagnósticas de doença inflamatória intestinal avançada ou alterações sugestivas de linfoma, gastrenterite eosinofílica ou enterocolite por radiação. A cintilografia com octreotida (derivada da somatostatina) marcada com índio-111 pode ser útil na

localização de gastrinomas, tumores endócrinos pancreáticos e tumores carcinoides.

## Endoscopia e biopsia

A endoscopia digestiva alta (EDA) com biopsias duodenais distais deve ser realizada se os exames sorológicos para doença celíaca forem positivos ou se os indícios diagnósticos sugerirem má absorção da mucosa do intestino delgado (ver Capítulo 125). A biopsia do intestino delgado é praticamente sempre anormal quando o nível de anticorpo transglutaminase tecidual (tTG) imunoglobulina A (IgA) é muito alto (mais de 10 vezes a faixa normal) e o anticorpo antiendomísio (EMA) é positivo. Alguns pacientes com doença celíaca apresentam acometimento heterogêneo da mucosa e precisam de enteroscopia com biopsias do jejuno para o diagnóstico. A endoscopia por videocápsula sem fio (ver Capítulo 125) e a enteroscopia assistida por balão são usadas para diagnosticar doenças de localização profunda no intestino delgado. Os pacientes com diarreia líquida grave ou de origem indeterminada devem fazer uma colonoscopia para investigar adenomas vilosos, colite microscópica, mastocitose ou doença inflamatória intestinal precoce. A colonoscopia também pode mostrar pigmentação marrom sugestiva de melanose colônica decorrente do uso crônico de laxantes antracênicos. Úlceras ileais terminais podem indicar doença intestinal infecciosa ou inflamatória.

## Outros exames laboratoriais

### *Má absorção*

Se diarreia crônica for a manifestação inicial, deve-se realizar um exame de fezes à procura de ovos e parasitas e PCR para *Giardia* ou ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) de captura de antígeno fecal. Um exame de fezes para detecção de teor de gordura em uma dieta rica em gordura (70 a 100 g/dia) é o melhor exame de rastreamento disponível para má absorção (Tabela 131.6). Se o resultado do teste de gordura fecal for negativo, deve ser considerada a má absorção seletiva de carboidratos ou outras causas de diarreia líquida. Se o resultado do exame de gordura fecal for positivo, exames adicionais devem ser baseados na suspeita clínica de

doenças específicas. Se houver suspeita de insuficiência pancreática, devem ser solicitados exames de imagem do pâncreas. Se houver suspeita de crescimento bacteriano excessivo, deve-se obter cultura de aspirado intestinal ou exame respiratório. Exame de imagem contrastado do intestino delgado é útil na detecção de anormalidades estruturais que predispõem ao crescimento bacteriano excessivo (Tabela 131.7). Se houver suspeita de lesão da mucosa proximal, múltiplas biopsias duodenais devem ser obtidas. Se não houver nenhum indício, a enterografia por TC ou RM pode ajudar a detectar doenças da mucosa das partes média e distal do intestino delgado. Alguns indivíduos com doença celíaca apresentam deficiências nutricionais seletivas sem diarreia. Nestes casos, devem ser realizadas pesquisas de anticorpos tTG e biopsia intestinal. Em pacientes hospitalizados por diarreia grave ou desnutrição, uma avaliação mais simplificada geralmente inclui fezes para cultura, ovos e parasitas e gordura; um exame de imagem abdominal e uma biopsia do intestino delgado e cólon.

| **Tabela 131.6** | **Exames para avaliação de má absorção.*** |
|---|---|
| **EXAME** | **COMENTÁRIOS** |
| **EXAMES GERAIS DE ABSORÇÃO** | |
| Exame quantitativo de gordura nas fezes | Exame padrão-ouro de má absorção de gordura. Exige ingestão de dieta rica em gorduras (70 a 100 g) por 2 dias antes e durante a coleta. As fezes são coletadas por 2 a 3 dias. Normalmente, < 7 g/24 h são excretados em uma dieta rica em gordura. Anormalidades limítrofes de 8 a 14 g/24 h podem ser observadas em diarreias secretoras ou osmóticas que não são causadas por má absorção. Existem achados falso-negativos se a ingestão de gordura for inadequada. Resultados falso-positivos podem ocorrer se a gordura não |

| | |
|---|---|
| | absorvível olestra for ingerida ou laxantes de óleo mineral ou supositórios retais (p. ex., manteiga de cacau) forem fornecidos ao paciente antes da coleta de fezes |
| Pesquisa qualitativa de gordura nas fezes | Coloração de Sudan de uma amostra de fezes para gordura. Muitas gotas de gordura por campo de média potência (40×) constituem um resultado de exame positivo. O método de ressonância magnética determina a porcentagem de gordura nas fezes (normal, < 20%). O exame depende de ingestão adequada de gorduras (100 g/dia). Há altas sensibilidade (90%) e especificidade (90%) em casos de má absorção de gordura de > 10 g/24 h. A sensibilidade quando a gordura nas fezes está na faixa de 6 a 10 g/24 h |
| Exame de hidrogênio no ar expirado | Mais útil no diagnóstico de deficiência de lactase. Uma dose oral de lactose (25 g) é administrada após a medição dos níveis basais de H2 na respiração. A única fonte de H2 no mamífero é a fermentação bacteriana; a lactose não absorvida chega às bactérias do cólon, resultando em excesso de H2 na respiração. Um pico tardio em 3 a 6 h de > 20 ppm de H2 expirado após a ingestão de lactose sugere má absorção de lactose<br>A absorção de outros carboidratos (p. ex., sacarose, glicose, frutose) também pode ser testada |
| **EXAMES ESPECÍFICOS PARA MÁ ABSORÇÃO** | |
| | |

| | |
|---|---|
| **Exames da função pancreática** | |
| Exame de estimulação de secretina | O exame padrão-ouro da função pancreática. Exige intubação duodenal com tubo de duplo lúmen e coleta de suco pancreático em resposta à secretina intravenosa. Possibilita a medição de bicarbonato (HCO3–) e enzimas pancreáticas. Um teste sensível da função pancreática, mas trabalhoso e invasivo |
| Exame de elastase-1 fecal | Exame de fezes para determinação da função pancreática. Sensibilidade igual à do exame de estimulação de secretina para o diagnóstico de insuficiência pancreática moderada a grave. Não é confiável quando a insuficiência pancreática é leve. Resultados falso-positivos ocorrem com aumento do volume das fezes e doenças da mucosa intestinal |
| **Pesquisa de crescimento bacteriano excessivo** | |
| Cultura quantitativa de aspirado do intestino delgado | Exame padrão-ouro para crescimento bacteriano excessivo. Mais de 105 unidades formadoras de colônias (UFC)/ml no jejuno sugerem crescimento excessivo de bactérias no aspirado. Exige coleta de amostra especial em condições anaeróbias, semeadura rápida em placas em condições anaeróbias e aeróbias e cuidado para evitar a contaminação orofaríngea. Resultados falso-negativos ocorrem quando existem divertículos jejunais focais e quando o crescimento bacteriano excessivo é distal ao local aspirado |

| | |
|---|---|
| Exame de hidrogênio no ar expirado | O exame respiratório com hidrogênio expirado com 50 g de glicose tem sensibilidade de 90% para o crescimento de 105 bactérias do tipo colônico no intestino delgado. Se houver crescimento bacteriano excessivo, o aumento de H2 é excretado na respiração. Um nível inicial de hidrogênio (< 90 min) de > 20 ppm sugere crescimento bacteriano excessivo<br><br>A especificidade é aumentada quando realizada com cintilografia simultânea para definir o tempo de trânsito para o ceco. Resultados falso-positivos ocorrem em pacientes com trânsito rápido. Resultados falso-negativos ocorrem com organismos não produtores de hidrogênio. A medição concomitante do metano na respiração melhora a sensibilidade do exame |
| **Exames para doença da mucosa** | |
| Biopsia do intestino delgado | Obtida para diagnóstico específico quando há alto índice de suspeita de doença do intestino delgado. Várias amostras de biopsia (4 a 5) devem ser obtidas para maximizar o rendimento diagnóstico. As amostras de biopsia duodenal distal são geralmente adequadas para o diagnóstico, mas ocasionalmente a enteroscopia com amostras de biopsia jejunal é necessária. A biopsia do intestino delgado fornece um diagnóstico específico em algumas doenças (p. ex., infecção intestinal, doença de Whipple, abetalipoproteinemia, agamaglobulinemia, linfangiectasia, linfoma, amiloidose). Em outras condições, como |

| | |
|---|---|
| | doença celíaca e espru tropical, as amostras de biopsia apresentam achados característicos, mas o diagnóstico é feito por sorologia celíaca positiva ou melhora após tratamento específico |
| **Prova de função ileal** | |
| Cintilografia com 75SeHCAT | Este é um exame de absorção do ácido biliar. Sete dias após a ingestão de selênio-ácido homocólico sintético radiomarcado conjugado com taurina (75SeHCAT), a retenção de corpo inteiro é medida por um dispositivo de contagem gama. O resultado é expressado como uma fração da ingestão em momento basal. Os valores de retenção de < 10% são anormais e indicam má absorção de ácido biliar com sensibilidade de 80 a 90% e especificidade de 70 a 100%. A dose de radiação é equivalente à de uma radiografia simples de tórax. Doença hepática e crescimento excessivo de bactérias podem dar resultados falsos. Não é aprovado para uso nos EUA |

*Nem todos esses exames estão disponíveis. Uma forte suspeita de qualquer doença justifica uma investigação extensa e a solicitação do exame com o maior rendimento diagnóstico. Em alguns casos, o tratamento empírico, como a remoção da lactose da dieta de um indivíduo saudável em outros aspectos com intolerância à lactose, é justificado sem qualquer exame.

## *Diarreia líquida*

Os exames de respiração para medir a eliminação respiratória de $H_2$ e metano após a administração de carboidratos podem avaliar a má absorção de carboidratos ou crescimento excessivo de bactérias (Tabela 131.6).

O diagnóstico de tumores endócrinos, como carcinoides, gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular da tireoide, glucagonoma, somatostatinoma e

mastocitose sistêmica, é feito mostrando níveis elevados de serotonina, cromogranina A ou ácido 5-hidroxi-indolacético urinário e níveis séricos para gastrina, peptídio intestinal vasoativo, calcitonina, glucagon, somatostatina, histamina ou prostaglandinas (ver Capítulo 219). A cintilografia do receptor de somatostatina provou ser sensível e útil no diagnóstico e avaliação de tumores carcinoides e gastrinomas (ver Capítulo 219).

## *Diarreia inflamatória*

Sangue oculto nas fezes, glóbulos brancos e calprotectina são exames úteis para a inflamação intestinal. A endoscopia por videocápsula do intestino delgado pode detectar ulcerações profundas no intestino delgado, não alcançáveis pela endoscopia superior ou inferior padrão e não detectadas pela radiografia contrastada com bário convencional. No entanto, o risco de retenção da cápsula no intestino delgado é alto em pacientes com doença de Crohn ou uso de AINE, particularmente quando há relato de sintomas obstrutivos. O exame mais sensível para enteropatia perdedora de proteína é a medição da perda de proteína intestinal por excreção de fezes de 24 horas ou depuração de alfa$_1$-antitripsina.

| Tabela 131.7 | Anormalidades que causam crescimento bacteriano excessivo. |
|---|---|
| **ESTRUTURAIS** | |
| Alças intestinais cegas | |
| Anastomoses intestinais terminolaterais | |
| Ressecção da válvula ileocecal | |
| Divertículos duodenal e jejunal | |
| Estreitamentos (doença de Crohn, enterite por radiação) | |
| Aderências (pós-cirúrgicas) | |
| Fístulas gastrojejunocólicas | |

| MOTORAS |
| --- |
| Esclerodermia<br>Diabetes melito<br>Pseudo-obstrução idiopática |
| **HIPOCLORIDRIA** |
| Gastrite atrófica<br>Inibidores da bomba de prótons |
| **OUTRAS** |
| Estados de imunodeficiência<br>Pancreatite<br>Cirrose<br>Insuficiência renal crônica |

## *Exame de fezes na diarreia indefinível*

Um complemento importante para diagnosticar a causa da diarreia é examinar as fezes. As fezes gordurosas e volumosas da esteatorreia e as fezes com sangue da inflamação intestinal são distintas. As fezes coletadas (Tabela 131.6) podem ser analisadas quanto ao peso, volume, gordura, eletrólitos ($Na^+$, $K^+$, $Cl^-$), osmolalidade, pH e pesquisa de uso de laxante ($SO_4^{2-}$, $PO_4^{2-}$, $Mg^{2+}$). As fezes ou urina podem ser analisadas quanto a emetina (um componente da ipeca), bisacodil, óleo de rícino ou antraquinona.

A má absorção de carboidratos reduz o pH das fezes em decorrência da fermentação colônica de carboidratos em ácidos graxos de cadeia curta. O pH das fezes menor que 5,3 geralmente significa má absorção de carboidratos puros, enquanto nas doenças disabsortivas generalizadas, o pH das fezes é maior que 5,6 e geralmente maior que 6,0.

O hiato osmótico normal das fezes, que é a diferença entre a osmolalidade das fezes (ou 290 mOsm) e duas vezes as concentrações de

$Na^+$ e $K^+$ nas fezes, é de 50 a 125. Em diarreias secretórias, a capacidade do cólon para ajustar as concentrações de eletrólitos é sobrecarregada, o hiato osmótico das fezes é menor que 50, e os eletrólitos das fezes assemelham-se mais aos eletrólitos do plasma (as concentrações de $Na^+$ são geralmente > 90 mmol/ℓ, as concentrações de $K^+$ geralmente < 10 mmol/ℓ), exceto para concentrações de $HCO_3^-$ mais altas (geralmente > 50 mmol/ℓ). Na diarreia osmótica, o soluto sem carga elétrica ou cátion não medido no lúmen do cólon atrai água, deprime as concentrações de $Na^+$ (geralmente < 60 mmol/ℓ) e $K^+$ nas fezes e resulta em um hiato osmótico nas fezes maior que 125. Fezes com concentrações de $Na^+$ entre 60 e 90 mmol/ℓ e os hiatos osmóticos calculados entre 50 e 100 podem resultar de anormalidades secretórias ou mal-absortivas. Pacientes com diarreia induzida por $Mg^{2+}$ podem ser diagnosticados por valores fecais de $Mg^{2+}$ de mais de 50 mmol/ℓ. Diarreias induzidas por ânion de sódio ($Na_2SO_4$, $Na_2PO_4$) mimetizam diarreia secretora porque o teor de $Na^+$ nas fezes é alto (> 90 mmol/ℓ) e não há hiato osmótico; essa diarreia pode ser diagnosticada pela determinação da concentração de $Cl^-$ nas fezes, porque esses ânions deslocam o $Cl^-$ nas fezes, resultando em um valor de $Cl^-$ nas fezes deprimido (geralmente < 20 mmol/ℓ). A osmolalidade baixa das fezes sugere contaminação das fezes com urina ou água diluída no caso de diarreia factícia.

## CAUSAS ESPECÍFICAS DE DIARREIA CRÔNICA

### Diarreias infecciosas persistentes e prolongadas

Diarreias infecciosas prolongadas (> 2 semanas) podem ser causadas por infecções persistentes ou recorrentes. Essas diarreias ocorrem mais comumente em crianças expostas a água não potável em países em desenvolvimento, pacientes que têm síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou são imunossuprimidos por outros motivos e viajantes recentes. A diarreia infecciosa recorrente ou prolongada pode causar desnutrição grave e morte (taxa de mortalidade, 50%). O tratamento para crianças inclui suporte nutricional com vitamina A suplementar (200.000 UI VO, 2 vezes/ano) e zinco (20 mg de zinco elementar VO, diariamente por 14 dias). A doença grave pode exigir nutrição parenteral total.

Em pacientes com AIDS, a diarreia prolongada pode ser causada por agentes tratáveis como *E. histolytica, Giardia* ou *Strongyloides* ou por microrganismos como *Cryptosporidium, Isospora belli* e *Microsporidium* que são difíceis de tratar ou intratáveis. O tratamento mais efetivo consiste em agentes antirretrovirais para melhorar o sistema imunológico (ver Capítulo 364).

Em viajantes que retornam de países em desenvolvimento com diarreia infecciosa que persiste por mais de 3 a 4 semanas, as fezes devem ser examinadas para cultura e detecção de ovos e parasitas. Em pacientes com história recente de uso de antibióticos, as fezes também devem ser enviadas para detecção de toxina de *C. difficile* ou PCR. Quaisquer organismos específicos identificados devem ser tratados. Se o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima ou uma fluoroquinolona não teve sucesso, pode-se tentar tetraciclina (250 mg VO, 4 vezes/dia durante 7 a 10 dias), doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia durante 7 a 10 dias), ou metronidazol (250 mg VO, 3 vezes/dia, durante 7 a 10 dias). Após diarreia infecciosa documentada, 25% dos pacientes sentem dor, distensão abdominal, urgência, sensação de defecação incompleta e eliminação de fezes pastosas por 6 meses ou mais; alguns desses pacientes têm doença celíaca, portanto, o rastreamento (ver mais adiante) é justificado neste caso. Quando nenhuma outra causa é encontrada, esses pacientes são considerados portadores da síndrome do intestino irritável pós-infecciosa.

Surtos esporádicos de diarreia grave e prolongada, muitas vezes com duração superior a 1 ano, foram ocasionalmente relatados. Esta forma de diarreia prolongada é denominada *diarreia de Brainerd*. O microrganismo ainda não foi identificado. A diarreia é difícil de tratar; colestiramina (4 g VO, 3 vezes/dia) pode ser útil.

## Síndromes disabsortivas

A má absorção é causada por muitas doenças diferentes, fármacos (p. ex., o inibidor de lipase orlistate; ver Capítulo 207) e produtos nutricionais (a gordura não absorvível olestra) que comprometem a digestão intraluminal, a absorção da mucosa ou a distribuição do nutriente à circulação sistêmica (e-Figura 131.2; consultar a Tabela 131.4). A gordura dietética é o nutriente

mais difícil de absorver. Fezes gordurosas (esteatorreia) são a característica da má absorção; um exame de fezes para gordura é o melhor exame de rastreamento. A má absorção nem sempre causa diarreia. Os sinais clínicos de deficiência de vitaminas ou minerais podem ocorrer na ausência de diarreia. Uma anamnese cuidadosa e focalizada é crucial para orientar exames adicionais para confirmar a suspeita de má absorção e fazer um diagnóstico específico (Figura 131.4). As metas do tratamento são corrigir ou tratar a doença subjacente e repor as perdas de água, eletrólitos e nutrientes.

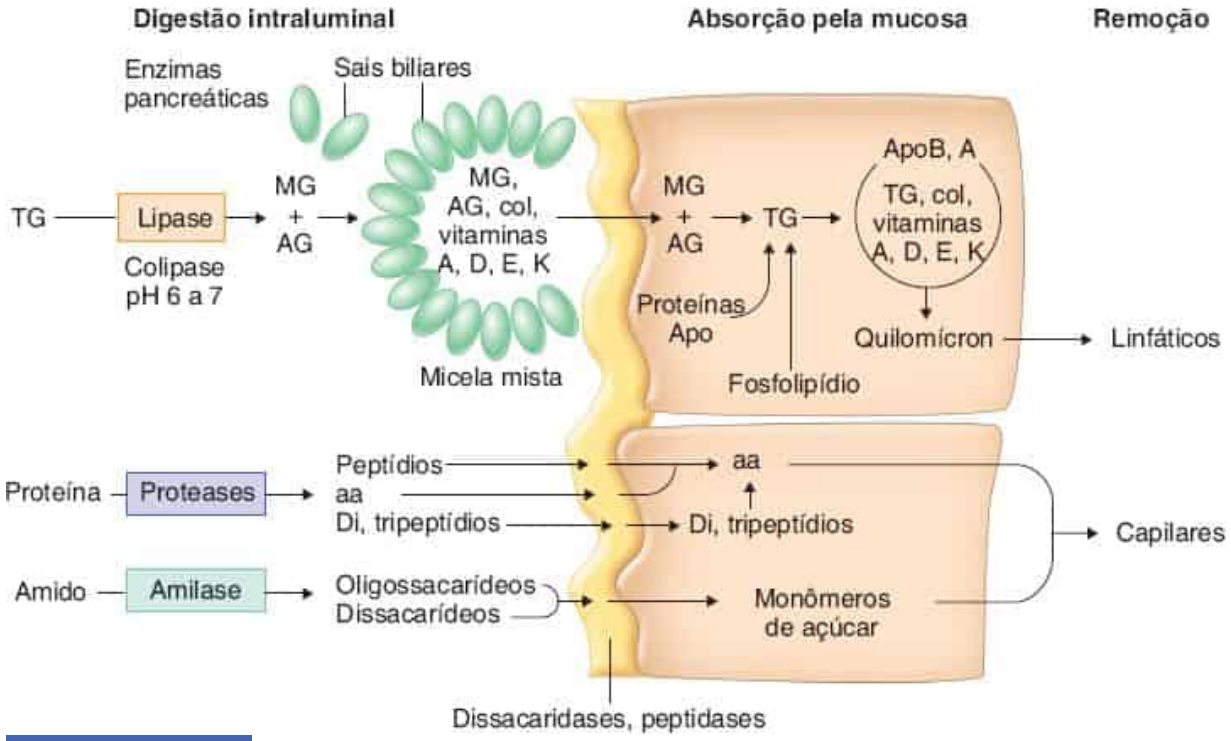


**E-FIGURA 131.2 Fases da digestão intestinal e absorção da gordura, proteína e carboidratos da dieta.** aa = aminoácidos; ApoB, A = apolipoproteínas B e A; col = colesterol; AG = ácidos graxos; MG = monoglicerídios; TG = triglicerídios.

## Doenças que comprometem a digestão intraluminal

A maior parte da digestão e absorção de nutrientes ocorre no intestino delgado (ver e-Figura 131.2). Os carboidratos e a maioria das proteínas dietéticas são solúveis em água e prontamente digeridos pelas enzimas pancreáticas. As proteases pancreáticas (tripsinogênio, quimotripsinogênio, procarboxipeptidases) são secretadas pelas células acinares em formas

inativas. A clivagem do tripsinogênio em tripsina pela peptidase enteropeptidase duodenal da borda em escova (enteroquinase) possibilita que a tripsina clive o tripsinogênio restante e outras proteases em sua forma ativa.

A maioria dos lipídios da dieta (triglicerídeos de cadeia longa, colesterol e vitaminas lipossolúveis) não é hidrossolúvel e precisa passar por lipólise e incorporação em micelas mistas antes de serem absorvidos pela mucosa intestinal. A lipase pancreática, na presença de seu cofator, colipase, cliva os triglicerídeos de cadeia longa em ácidos graxos e monoglicerídeos. Os produtos da lipólise interagem com os sais biliares e os fosfolipídios para formar micelas mistas, que também incorporam colesterol e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) em seus centros hidrofóbicos. O bicarbonato secretado pelas células do ducto pancreático é fisiologicamente importante para neutralizar o ácido gástrico porque a atividade das enzimas pancreáticas e a formação de micelas de sais biliares são ideais em um pH luminal de 6 a 8.

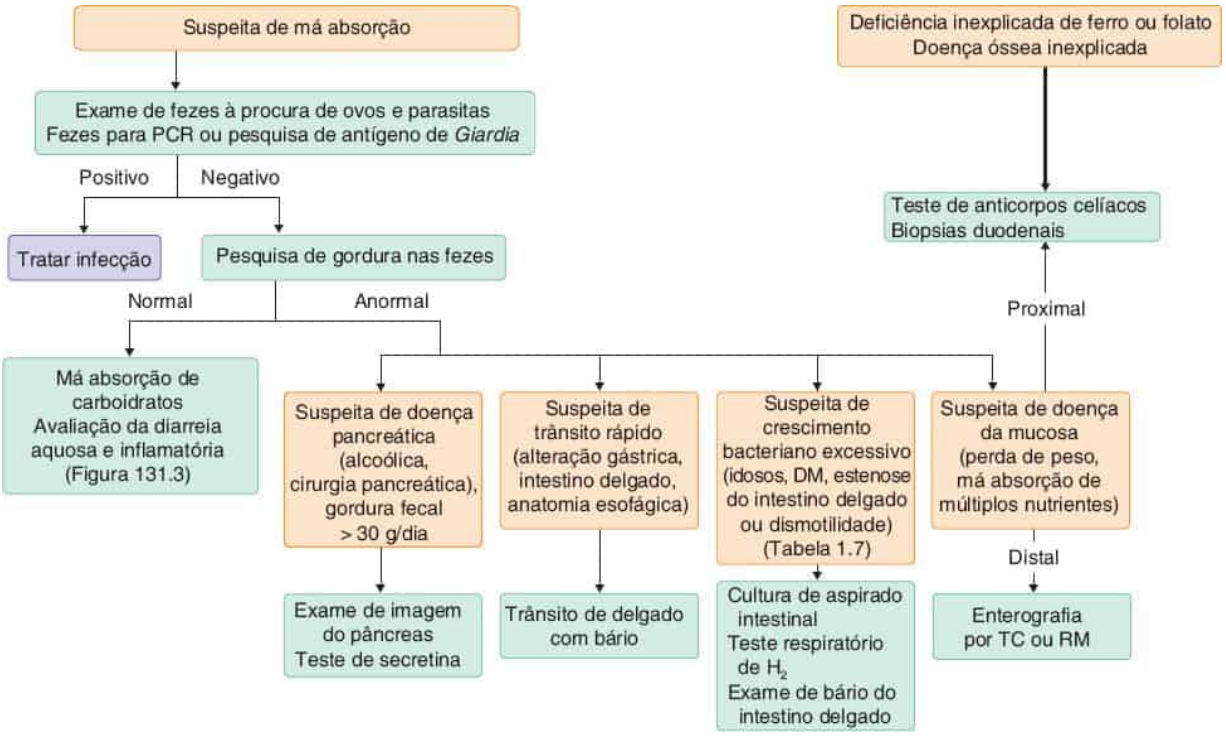


**FIGURA 131.4 Abordagem ao diagnóstico de má absorção.** TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; RM = ressonância magnética; PCR = reação em cadeia da polimerase.

## MISTURA COMPROMETIDA

As alterações cirúrgicas, como gastrectomia parcial com gastrojejunostomia (anastomose de Billroth II) ou cirurgias de *bypass* gastrintestinal para obesidade, resultam na liberação de secreções biliares e pancreáticas para o intestino em local distante do local de entrada do conteúdo gástrico. Esse desequilíbrio pode resultar em comprometimento da lipólise e da formação de micelas, com subsequente má absorção de gordura. O desvio do duodeno também prejudica a absorção de ferro, folato e cálcio. O trânsito rápido pelo jejuno contribui para a má absorção de nutrientes. Indivíduos com essas condições também apresentam anastomoses cirúrgicas que predispõem ao crescimento bacteriano excessivo.

## SÍNDROME DE ESVAZIAMENTO RÁPIDO (*DUMPING*)

Após cirurgias esofágicas (esofagectomia distal, miotomia para acalasia), gástrica (procedimento de Nissan, reparo de hérnia hiatal, gastrojejunostomia) e bariátrica (Y de Roux e *bypass* gástrico duodenal), a distribuição desregulada de açúcares concentrados e alimentos no duodeno e o jejuno resulta em regulação alterada da insulina, má digestão, movimento osmótico de líquido para o lúmen intestinal e trânsito rápido, de modo que o tempo de contato intestinal é insuficiente para a absorção de nutrientes. Os pacientes podem apresentar diarreia grave, má absorção, cólicas abdominais, flatulência e perda de peso. Alguns pacientes apresentam sudorese, tontura e cognição alterada decorrentes da hipoglicemia pós-prandial.

Um teste de tolerância à glicose oral modificado que mostra hipoglicemia tardia (120 a 180 minutos) e aumento precoce (30 minutos) do hematócrito com frequência de pulso aumentada sugere a síndrome de *dumping* em pacientes com sintomas consistentes. Um trânsito de delgado com bário pode ser útil no diagnóstico.

O tratamento é feito com dieta pobre em açúcares concentrados, dividida em seis pequenas refeições. A administração de pectina (15 g em cada refeição) pode retardar o esvaziamento gástrico. Em pacientes refratários às medidas dietéticas, um análogo de somatostatina de ação curta (p. ex., octreotida 25 a 200 μg SC, 3 vezes/dia) ou a preparação intramuscular mais bem tolerada (10 a 20 mg/mês) melhora os sintomas de esvaziamento rápido (*dumping*). Em pacientes com hipoglicemia reativa predominante 1 a 3 horas após uma refeição (*dumping* tardio), um inibidor de alfaglicosidase hidrolase (p. ex., acarbose 50 a 100 mg VO, 3 vezes/dia) que bloqueia a absorção de carboidratos no intestino delgado pode ser benéfico. A alimentação enteral contínua também é efetiva.

## COMPROMETIMENTO DA LIPÓLISE

A deficiência de lipase pancreática pode ser causada pela ausência congênita de lipase pancreática ou pela destruição da glândula pancreática como resultado de pancreatite relacionada com etilismo, fibrose cística ou câncer pancreático. A lipase pancreática também pode ser desnaturada pelo excesso de secreção de ácido gástrico (p. ex., gastrinoma; ver Capítulo

219). Em tais casos, a desnaturação da lipase pode ser compensada pelo tratamento com alta dose de um IBP (p. ex., omeprazol 60 mg/dia VO) para bloquear a secreção de ácido.

## PANCREATITE CRÔNICA

A pancreatite crônica (ver Capítulo 135) é a causa mais comum de insuficiência pancreática e comprometimento da lipólise. Nos EUA, a pancreatite crônica resulta mais comumente do consumo abusivo de álcool etílico; em contrapartida, a pancreatite tropical (nutricional) é mais comum em todo o mundo. A má absorção de gordura não ocorre até que mais de 90% do pâncreas estejam destruídos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Indivíduos com causas pancreáticas de má absorção geralmente apresentam fezes volumosas e com alto teor de gordura (geralmente > 30 g/dia de gordura), dor abdominal e diabetes melito, embora alguns apresentem diabetes melito na ausência de sintomas gastrintestinais. As fezes geralmente não são líquidas porque os triglicerídeos não digeridos formam grandes gotículas de emulsão com pouca força osmótica e, ao contrário dos ácidos graxos, não estimulam a secreção de água e eletrólitos no cólon. A deficiência de vitaminas lipossolúveis é observada apenas raramente, presumivelmente porque a lipase pancreática residual gera ácidos graxos suficientes para a formação de algumas micelas. Na doença grave, pode ocorrer má absorção subclínica de proteínas, manifestada pela presença de fibras de carne não digeridas nas fezes, e má absorção subclínica de carboidratos, manifestada por fezes flutuantes no vaso sanitário. A perda de peso, quando ocorre, é mais frequentemente causada pela diminuição da ingestão para evitar dor abdominal ou diarreia e menos comumente por má absorção. A reposição de enzimas pancreáticas e analgésicos são os pilares do tratamento para a pancreatite crônica (Tabela 135.5 no Capítulo 135).

### DIAGNÓSTICO

Entre 30 e 40% dos indivíduos com pancreatite crônica relacionada com o álcool apresentam calcificações nas radiografias abdominais. Um teste qualitativo ou quantitativo para gordura fecal é positivo em indivíduos cujo pâncreas apresenta destruição de mais de 90%. As provas não invasivas da função pancreática não são sensíveis o suficiente para detectar insuficiência leve a moderada; portanto, o teste de estimulação com secretina é preferido (Tabela 131.6), se puder ser obtido.

## COMPROMETIMENTO DA FORMAÇÃO DE MICELA

As concentrações de sais biliares no lúmen intestinal podem cair para menos do que a concentração crítica (2 a 3 mmol/ℓ) necessária para a formação de micelas em decorrência da diminuição da síntese de sais biliares (doença hepática grave), diminuição da distribuição de sal biliar (colestase) ou da remoção de sais biliares luminais (crescimento bacteriano excessivo, doença ileal terminal ou ressecção, terapia com colestiramina, hipersecreção de ácido). A má absorção de gordura resultante da formação deficiente de micelas geralmente não é tão grave quanto a má absorção resultante da deficiência de lipase pancreática, presumivelmente porque os ácidos graxos e monoglicerídeos podem formar estruturas lamelares, que até certo ponto são absorvidas. A má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) pode ser acentuada, entretanto, porque a formação de micelas é necessária para sua absorção.

### Redução da síntese e distribuição de sal biliar

A má absorção pode ocorrer em indivíduos com doença hepática colestática ou obstrução do ducto biliar, bem como em pacientes ocasionais que foram submetidos a colecistectomia anterior.[9] As consequências clínicas da má absorção são observadas com mais frequência em mulheres com cirrose biliar primária decorrente da natureza prolongada da doença. Embora esses indivíduos possam apresentar esteatorreia, osteoporose ou, menos comumente, osteomalacia é a forma de apresentação mais comum. A causa da doença óssea nesses pacientes é mal compreendida e frequentemente não está relacionada com a deficiência de vitamina D. A doença óssea é tratada com suplementos de cálcio (e vitamina D se houver deficiência

documentada), exercícios de sustentação de peso e bisfosfonato (p. ex., alendronato, 10 mg/dia VO ou 70 mg VO, 1 vez/semana).

### Crescimento bacteriano intestinal excessivo

Na saúde, apenas um pequeno número de lactobacilos, enterococos, aeróbios gram-positivos ou anaeróbios facultativos podem ser cultivados a partir do lúmen do intestino delgado superior. A motilidade e o ácido são os fatores mais importantes para manter baixo o número de bactérias na parte superior do intestino delgado. Qualquer condição que produza estase local ou recirculação do conteúdo luminal do cólon possibilita o desenvolvimento de uma flora predominantemente "colônica" (coliformes e anaeróbios, como *Bacteroides* e *Clostridium*) no intestino delgado (ver Tabela 131.7). Bactérias anaeróbias causam comprometimento da formação de micelas ao liberar colilamidases, que desconjugam os sais biliares. Os sais biliares não conjugados, com seu pKa mais alto, têm maior probabilidade de estar na forma protonada no pH normal do intestino delgado superior de 6 a 7 e podem ser absorvidos passivamente. Como resultado, a concentração de sais biliares diminui no lúmen intestinal e pode cair para menos do que a concentração micelar crítica, causando má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. A deficiência de vitamina $B_{12}$ e a má absorção de carboidratos também podem ocorrer quando há crescimento bacteriano excessivo generalizado. As bactérias anaeróbias ingerem vitamina $B_{12}$ e liberam proteases que degradam as dissacaridases da borda em escova. Embora as bactérias anaeróbias usem vitamina $B_{12}$, elas sintetizam folato. Os indivíduos com crescimento bacteriano excessivo geralmente apresentam níveis séricos de vitamina $B_{12}$ baixos, mas níveis normais ou altos de folato; isso ajuda a distinguir o crescimento bacteriano excessivo do espru tropical, no qual os níveis de vitamina $B_{12}$ e folato são geralmente baixos em decorrência da diminuição da absorção pela mucosa.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Indivíduos com crescimento bacteriano excessivo podem apresentar diarreia, cólicas abdominais, flatulência e distensão abdominal, anorexia, perda de peso e sinais e sintomas de vitamina $B_{12}$ e deficiência de vitaminas

lipossolúveis. A diarreia líquida ocorre em virtude da carga osmótica de carboidratos não absorvidos e da estimulação da secreção colônica por ácidos graxos não absorvidos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de crescimento bacteriano excessivo deve ser considerado em idosos e em indivíduos com doenças subjacentes predisponentes (Tabela 131.7).[10] O crescimento bacteriano excessivo pode estar associado à síndrome do intestino irritável. A identificação de mais de $10^5$ UFC/mℓ em uma cultura de aspirado de intestino delgado é o padrão-ouro no diagnóstico, mas não está prontamente disponível. Os exames não invasivos com sensibilidade e especificidade comparáveis às da cultura intestinal são o exame respiratório de glicose, hidrogênio e metano; em indivíduos com baixos níveis de vitamina $B_{12}$, um teste de Schilling antes e depois da antibioticoterapia pode ser diagnóstico, se disponível (ver Capítulo 155).

## TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são corrigir o defeito estrutural ou de motilidade, se possível; erradicar bactérias agressoras e fornecer suporte nutricional.[10b] Os agentes redutores de ácido devem ser interrompidos, se possível. O tratamento com antibióticos deve ser baseado nos resultados da cultura, sempre que possível; caso contrário, o tratamento empírico é fornecido. A rifaximina (400 mg VO, 3 vezes/dia) é efetiva,[A8] mas menos em indivíduos com alça intestinal excluída (cega). Tetraciclina (250 a 500 mg VO, 4 vezes/dia), doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia) ou um antibiótico de amplo espectro contra aeróbios e anaeróbios entéricos (ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia; amoxicilina-ácido clavulânico, 250 a 500 mg VO, 3 vezes/dia; cefalexina, 250 mg VO, 4 vezes/dia com metronidazol, 250 mg VO, 3 vezes/dia) deve ser administrado por 14 dias. Agentes procinéticos como metoclopramida (10 mg VO, 4 vezes/dia) ou eritromicina (250 a 500 mg VO, 4 vezes/dia) podem ser tentados para tratar

distúrbios da motilidade do intestino delgado, mas geralmente não são efetivos. Octreotida (50 µg SC todos os dias) pode melhorar a motilidade e reduzir o crescimento bacteriano excessivo em indivíduos com esclerodermia. Se a anormalidade estrutural ou distúrbio de motilidade não puderem ser corrigidos, o paciente corre o risco de desnutrição e deficiências de vitamina $B_{12}$ e vitaminas lipossolúveis. O tratamento cíclico (1 a 3 semanas a cada 4 a 6 semanas) com antibióticos rotativos pode ser necessário nesses pacientes para prevenir episódios recorrentes de supercrescimento bacteriano. Se calorias suplementares forem necessárias, triglicerídeos de cadeia média devem ser administrados porque eles não dependem da formação de micelas para sua absorção. O tratamento mensal com vitamina $B_{12}$ deve ser considerado, junto com suplementos de vitaminas A, D, E e K e cálcio.

## DOENÇA ILEAL

A doença do íleo terminal é mais comumente causada pela doença de Crohn, que também pode levar à ressecção ileal, mas também pode ser causada por enterite por radiação, espru tropical, tuberculose, infecção por *Yersinia* ou má absorção idiopática de sais biliares. Essas doenças causam perda de sal biliar no cólon.

As consequências clínicas da má absorção de sais biliares estão diretamente relacionadas com o comprimento do íleo terminal doente ou ressecado. Em um adulto, se menos de 100 cm do íleo estiver doente ou ressecado, ocorre diarreia líquida em razão da estimulação da secreção de líquido colônico por sais biliares não absorvidos. A diarreia do ácido biliar responde à colestiramina (2 a 4 g tomados no café da manhã, almoço e jantar).[A9] Se mais de 100 cm do íleo estiverem doentes ou ressecados, as perdas de sal biliar (> 3 g/dia) no cólon excederão a capacidade de síntese aumentada de sais biliares no fígado, o *pool* de sais biliares encolhe e a formação de micelas é comprometida. Como resultado, segue-se esteatorreia e secreção intestinal induzida por ácido graxo sinergiza com a secreção induzida por ácido biliar, causando diarreia. O tratamento é feito

com uma dieta com baixo teor de gordura, vitamina $B_{12}$ (300 a 1.000 µg SC, 1 vez/mês ou 2 mg/dia VO), suplementos dietéticos de cálcio (500 mg VO, 2 ou 3 vezes/dia, monitorar o cálcio na urina de 24 horas para verificar a adequação de dose), e um suplemento multivitamínico e de minerais. Um agente antimotilidade deve ser administrado para diarreia. Os aglutinantes dos sais biliares podem piorar a diarreia. O rastreamento para deficiências de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A e E, vitamina D 25-OH e tempo de protrombina) e doenças ósseas (densitometria óssea, cálcio sérico, hormônio da paratireoide íntegro, urina de 24 horas para cálcio) deve ser realizado.

Três complicações a longo prazo da perda crônica de sal biliar e má absorção de gordura são cálculos renais, doenças ósseas (osteoporose e osteomalacia) e cálculos biliares. Os cálculos renais de oxalato ocorrem como consequência do excesso de absorção de oxalato livre no cólon. O oxalato livre é gerado quando os ácidos graxos não absorvidos se ligam ao cálcio luminal, que fica indisponível para se ligar ao oxalato. Cálculos renais de oxalato às vezes podem ser evitados com uma dieta com baixo teor de gordura e oxalato e suplementos de cálcio. A doença óssea é causada por comprometimento da formação de micelas com consequente diminuição na absorção de vitamina D; a exposição ao sol durante todo o ano reduz essa complicação. Vitamina D (50.000 U VO, 1 a 3 vezes/semana) e suplementos de cálcio (500 mg VO, 2 a 3 vezes/dia) devem ser administrados a indivíduos suscetíveis, mas os níveis de vitamina D e cálcio sérico e urinário devem ser monitorados para resposta ao tratamento porque o excesso de vitamina D pode ser tóxico. O mecanismo de formação de cálculo biliar nesses indivíduos não é claro; cálculos biliares pigmentados são os mais comuns.

## Doenças que comprometem a absorção da mucosa

### BIOPATOLOGIA

Os nutrientes são absorvidos ao longo de todo o intestino delgado, com exceção do ferro e folato, que são absorvidos no duodeno e jejuno proximal, e os sais biliares e a cobalamina (vitamina $B_{12}$), que são absorvidos no íleo distal. A eficiência da captação de nutrientes pela

mucosa é influenciada pelo número de células absortivas de vilosidades, pela presença de hidrolases funcionais e proteínas específicas de transporte de nutrientes na membrana da borda em escova e pelo tempo de trânsito. O tempo de trânsito determina o tempo de contato do conteúdo luminal com a membrana da borda em escova e influencia a eficiência da absorção de nutrientes pela mucosa.

A má absorção da mucosa pode ser causada por enzimas específicas (geralmente congênitas) da borda em escova ou deficiências do transportador de nutrientes ou por doenças generalizadas que danificam a mucosa do intestino delgado ou resultam em ressecção cirúrgica ou desvio do intestino delgado. Os nutrientes mal absorvidos nessas doenças de má absorção geral dependem do local da lesão intestinal (proximal, distal ou difusa) e da gravidade da lesão. O principal mecanismo de má absorção nessas condições é uma diminuição na área de superfície disponível para absorção. Algumas doenças (infecção, doença celíaca, espru tropical, alergias alimentares e DEVH) são caracterizadas por inflamação intestinal e achatamento das vilosidades; outras são caracterizadas por ulceração (jejunite ulcerativa, AINE, doença de Crohn), infiltração (amiloidose) ou isquemia (enterite por radiação, isquemia mesentérica).

Os ácidos graxos de cadeia longa são transportados através da membrana das microvilosidades das células epiteliais das vilosidades pela proteína de transporte de ácidos graxos FATP4. Os sais biliares de micelas mistas permanecem no lúmen intestinal e são absorvidos no íleo distal por cotransporte dependente de sódio. Oligossacarídeos e oligopeptídios maiores (produtos da digestão das enzimas pancreáticas), sacarose e lactose são hidrolisados posteriormente por enzimas presentes na membrana da borda em escova das células epiteliais das vilosidades antes de serem absorvidas. Embora apenas monômeros de açúcar (glicose, galactose, frutose) possam ser absorvidos pela membrana da célula epitelial apical, os dipeptídios e tripeptídios são prontamente absorvidos pela célula.

As vitaminas hidrossolúveis são prontamente absorvidas por todo o intestino delgado. Vitaminas lipossolúveis, minerais e cobalamina são mais difíceis de absorver em razão da necessidade de formação de micelas (vitaminas D, A, K e E), uma carga divalente (magnésio, cálcio, ferro) ou locais selecionados de captação no intestino (ferro, cobalamina). O cálcio é

mais bem absorvido no intestino delgado proximal por um canal de cálcio dependente da vitamina D (TRPV6). O magnésio é absorvido no intestino delgado por membros da família do potencial receptor transitório (TRPM6 e TRPM7). Mutações no TRPM6 foram identificadas no raro distúrbio hipomagnesemia hereditária. O ferro ferroso é transportado para as células epiteliais intestinais por um transportador de íon metálico acoplado a prótons (Nramp2) que tem especificidade para $Fe^{2+}$ e outros cátions divalentes ($Zn^{2+}$, $Mn^{2+}$, $Co^{2+}$, $Cd^{2+}$, $Cu^{2+}$, $Ni^{2+}$ e $Pb^{2+}$). A absorção de cálcio e ferro não heme é aumentada pela solubilização com ácido clorídrico. Compostos intraluminais, como oxalato, fitato e ácidos graxos de cadeia longa, ligam-se ao cálcio e ao magnésio, diminuindo sua absorção. Os indivíduos com doença grave da mucosa ou síndrome do intestino curto com alto débito fecal perdem magnésio e zinco das secreções endógenas.

Os folatos (ver Capítulos 155 e 205) são ingeridos na dieta e produzidos por bactérias no cólon. Os folatos dietéticos são absorvidos no intestino delgado proximal por meio de um portador de folato reduzido (RFC1). A deficiência pode ser causada por ingestão inadequada ou má absorção secundária a doenças intestinais ou medicamentos. As cobalaminas (ver Capítulos 155 e 205) são abundantes em alimentos que contêm proteínas animais (p. ex., carne, frutos do mar, ovos, leite). A deficiência de cobalamina (vitamina $B_{12}$) em países industrializados raramente se deve à ingestão dietética deficiente, mas sim reflete a incapacidade de absorver a cobalamina. Esta incapacidade pode ser causada por uma ausência de fator intrínseco, consumo de cobalamina por crescimento excessivo de bactérias anaeróbias no lúmen do intestino delgado, doença ileal ou ressecção ou transcobalamina II defeituosa. Grandes quantidades de cobalamina estão presentes no fígado (2 a 5 mg), e a cobalamina é reabsorvida da bile por meio da circulação êntero-hepática, limitando, assim, as perdas diárias a menos de 1 μg. Geralmente, são necessários 10 a 12 anos para que a deficiência de cobalamina se desenvolva após ser eliminada da dieta, mas a deficiência pode ocorrer mais rapidamente (2 a 5 anos) com síndromes de má absorção. Se a falta de ácido gástrico causar má absorção de alimento-cobalamina, o tratamento com suplementação oral de cianocobalamina (ver Capítulo 155) é curativo.

# DEFICIÊNCIA DE LACTASE

## EPIDEMIOLOGIA

A deficiência de lactase adquirida é a causa mais comum de má absorção seletiva de carboidratos. A maioria dos indivíduos, exceto aqueles de ascendência do norte da Europa, começa a perder a atividade da lactase por volta dos 2 anos. A prevalência de deficiência de lactase é mais alta (85 a 100%) em pessoas de ascendência asiática, africana e nativa americana.

## BIOPATOLOGIA

A persistência ou não da atividade da lactase está associada a um único polimorfismo de nucleotídio $C/T_{-13910}$ que é encontrado a montante do gene da lactase no cromossomo 2q21-22. A hipolactasia está associada ao genótipo $C/C_{-13910}$ em diversos grupos étnicos. O mecanismo pelo qual essa variante infrarregula o gene da lactase não é conhecido, mas estudos funcionais sugerem alterações dependentes do genótipo nos níveis de RNA mensageiro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Adultos com deficiência de lactase geralmente se queixam de gases, inchaço e diarreia após a ingestão de leite ou laticínios, mas não perdem peso. A lactose não absorvida é osmoticamente ativa, puxando água seguida por íons para o lúmen intestinal.[10c] Ao chegar ao cólon, as bactérias metabolizam a lactose em ácidos graxos de cadeia curta, dióxido de carbono e gás hidrogênio. Os ácidos graxos de cadeia curta são transportados com o sódio para as células epiteliais do cólon, facilitando a reabsorção de líquido no cólon. Se a capacidade colônica de reabsorção de ácidos graxos de cadeia curta for excedida, o resultado será uma diarreia osmótica (ver discussão posterior sobre má absorção de carboidratos na diarreia aquosa).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da deficiência de lactase adquirida pode ser feito por tratamento empírico com dieta livre de lactose, que resulta na resolução dos sintomas; pelo exame de hidrogênio expirado após administração oral de lactose; ou por testes genéticos. Muitas doenças intestinais causam deficiência secundária de lactase reversível, como gastrenterite viral, doença celíaca, giardíase e crescimento bacteriano excessivo.

## DOENÇA CELÍACA

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença celíaca é uma condição inflamatória crônica do intestino delgado, precipitada pela ingestão de trigo, centeio e cevada em indivíduos com determinadas predisposições genéticas.[11] A prevalência em populações gerais em todo o mundo é de aproximadamente 1%. Os grupos de alto risco para doença celíaca incluem parentes de primeiro grau e indivíduos com diabetes melito do tipo 1, doença autoimune da tireoide, doença autoimune do fígado e síndromes de Down, Turner ou Williams. Aproximadamente 5% dos pacientes com diagnóstico de síndrome do intestino irritável ou colite microscópica (linfocítica) têm doença celíaca.

### BIOPATOLOGIA

Fatores ambientais e genéticos são importantes no desenvolvimento da doença celíaca, com alguns dados recentes sugerindo uma relação com infecção anterior por reovírus. Aproximadamente 15% dos parentes de primeiro grau de indivíduos acometidos apresentam doença celíaca. A predisposição foi mapeada para a região do antígeno leucocitário humano (HLA)-D no cromossomo 6. Mais de 90% dos norte-europeus com doença celíaca têm o heterodímero DQ2 codificado pelos alelos DQA1*0501 e DQB1*0201, em comparação com 20 a 30% dos controles. Um grupo celíaco menor carrega o HLA-DQ8. Muitos alelos não HLA identificados em estudos de associação do genoma são responsáveis por uma pequena porção do risco genético. A maioria desses genes está envolvida em respostas imunes adaptativas e inatas. Variantes de sobreposição foram identificadas em diabetes, artrite reumatoide e doença de Crohn.

A fração de proteína solúvel em álcool do glúten de trigo, as gliadinas e prolaminas semelhantes no centeio e na cevada desencadeiam a inflamação intestinal em indivíduos suscetíveis. Os grãos de aveia, que contêm prolaminas ricas em glutamina, mas não em prolina, raramente são tóxicos. As gliadinas e prolaminas semelhantes com alto teor de prolina são relativamente resistentes à digestão por proteases humanas. Foram identificados muitos peptídios de gliadina e prolamina que estimulam clones de células T intestinais restritos a HLA-DQ2 e HLA-DQ8 de indivíduos com doença celíaca. Em ensaios de rastreamento abrangente de linfócitos sanguíneos, três peptídios imunodominantes de prolamina foram identificados a partir de trigo, cevada e centeio em indivíduos celíacos DQ2; os peptídios dominantes diferem daqueles com DQ8. A proteína DQ2 expressa em células apresentadoras de antígeno tem bolsas de ligação carregadas positivamente; tTG (o autoantígeno reconhecido por EMA) pode aumentar a inflamação intestinal por desamidação de resíduos selecionados de glutamina na gliadina e prolaminas semelhantes ao ácido glutâmico carregado negativamente. Na forma desamidada, a maioria dos peptídios de gliadina tem uma afinidade de ligação mais alta para DQ2 e são estimulantes mais potentes de células T sensibilizadas ao glúten. A atrofia das vilosidades pode ser causada por inflamação que é desencadeada pela interferona g liberada de células T CD4 restritas a DQ2 ou DQ8 na lâmina própria. Os linfócitos intraepiteliais também matam diretamente as células epiteliais intestinais sob a influência da IL-15 liberada por enterócitos estressados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença celíaca geralmente se manifesta no início da vida, por volta dos 2 anos (depois que o trigo é introduzido na dieta) ou mais tarde, na segunda ou quarta décadas de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. Pode se manifestar pela primeira vez clinicamente após cirurgia abdominal ou um episódio de diarreia infecciosa.[12]

Adultos com doença celíaca nos EUA geralmente apresentam anemia ou osteoporose sem diarreia ou outros sintomas gastrintestinais. Outras manifestações extraintestinais da doença celíaca incluem erupção cutânea

(dermatite herpetiforme), distúrbios neurológicos (neuropatia periférica, ataxia, epilepsia), distúrbios psiquiátricos (depressão, paranoia), distúrbios reprodutivos (infertilidade, aborto espontâneo), baixa estatura, hipoplasia do esmalte dentário, hepatite crônica e pancreatite.

Os indivíduos com envolvimento significativo da mucosa apresentam diarreia líquida, perda de peso ou retardo de crescimento e manifestações clínicas de deficiências de vitaminas e minerais. A deficiência de cobalamina é mais comum (10% dos pacientes) do que se pensava anteriormente e geralmente se corrige com uma dieta sem glúten. Indivíduos sintomáticos requerem suplementação de vitamina $B_{12}$. A diarreia é causada por muitos mecanismos, como uma área de superfície diminuída para absorção de água e eletrólitos, o efeito osmótico de nutrientes luminais não absorvidos, uma área de superfície aumentada para a secreção de cloreto (hiperplasia de cripta) e a estimulação da secreção de líquido intestinal por mediadores inflamatórios e ácidos graxos não absorvidos. Alguns indivíduos têm secreção de enzimas pancreáticas prejudicada causada pela diminuição da liberação de colecistocinina na mucosa ou crescimento excessivo de bactérias que podem contribuir para a diarreia. Indivíduos com sensibilidade não celíaca ao glúten têm sintomas intestinais e extraintestinais relacionados com o trigo semelhantes aos da doença celíaca, mas não apresentam inflamação intestinal ou marcadores sorológicos celíacos. Oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP) e proteínas de trigo com ou sem glúten (inibidores da amilase tripsina) podem ser os agentes agressores.

## DIAGNÓSTICO

O rastreamento de rotina para doença celíaca não é recomendado.[13] Em grupos sintomáticos de alto risco, no entanto, o rastreamento com o teste de anticorpos anti-tTG IgA é uma estratégia custo-efetivo.[14] Títulos altos (> 10 vezes) de anticorpos IgA anti-tTG e EMA são praticamente diagnósticos de doença celíaca. Os anticorpos IgA EMA, detectados por imunofluorescência indireta, são altamente sensíveis (90%) e específicos (95 a 99%) para doença celíaca ativa em exames laboratoriais qualificados. Um exame ELISA para detectar anticorpos contra tTG tem sensibilidade

igual ao exame EMA, mas é menos específico. O ensaio imunofluorométrico do anticorpo IgA e IgG contra gliadina antidesamidada (um peptídio gamagliadina sintético biotinilado com ácido glutâmico substituído por glutamina) tem uma sensibilidade e especificidade que se aproxima do anticorpo IgA anti-tTG.

Pacientes com doença leve podem ter exames de anticorpos negativos. Os exames de anticorpos IgA anti-tTG, peptídio de gliadina e EMA são negativos em indivíduos com deficiência seletiva de IgA (presente em até 3% dos indivíduos com doença celíaca). Nesses pacientes, o anticorpo IgG antigliadina desamidada, que tem sensibilidade e especificidade próximas às do anticorpo IgA anti-tTG, é útil no diagnóstico. Em casos duvidosos (achados sorológicos negativos e resultado de biopsia duvidoso ou achados sorológicos positivos e resultado de biopsia normal), a genotipagem HLA é útil para excluir o diagnóstico de doença celíaca em pessoas que não possuem o gene DQ2 ou DQ8.[14b]

O diagnóstico de doença celíaca é confirmado por anormalidades típicas observadas nas biopsias duodenais e melhora quando uma dieta sem glúten é instituída (Figuras 131.5 e 131.6). Em crianças, a biopsia não é necessária se o paciente tiver um aumento superior a 10 vezes no IgA anti-tTG, um exame de EMA positivo, um exame genético HLA positivo e sintomas gastrintestinais típicos.[15] No entanto, esta estratégia não foi validada para adultos, para os quais a biopsia é recomendada para o diagnóstico. O achatamento da mucosa pode ser observado endoscopicamente como pregas duodenais recortadas ou reduzidas. As características típicas encontradas na biopsia intestinal incluem vilosidades embotadas ou ausentes, hiperplasia de criptas, aumento de linfócitos intraepiteliais e infiltração da lâmina própria com células plasmáticas e linfócitos. Em alguns indivíduos, o único achado anormal da biopsia é o aumento dos linfócitos intraepiteliais. Uma mucosa hipoplásica indica doença intestinal irreversível (estágio terminal).

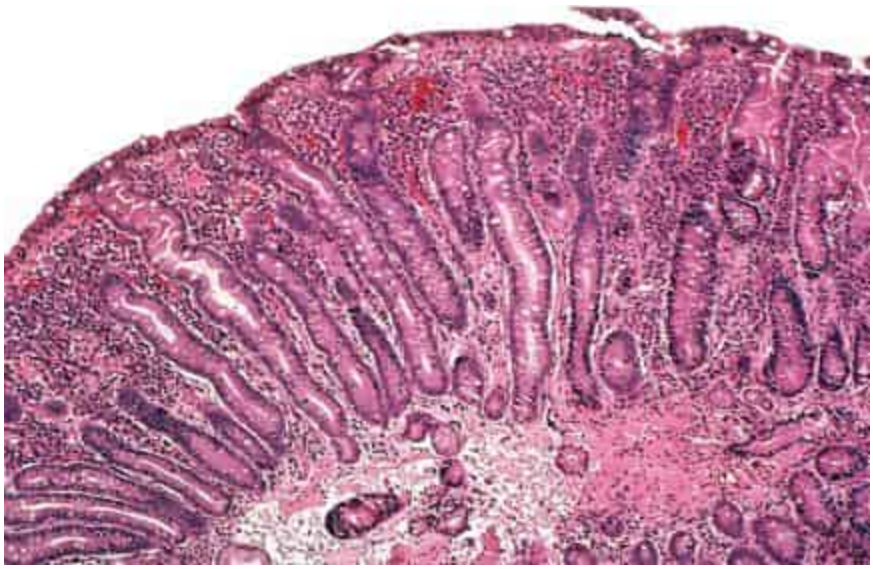

**FIGURA 131.5 Aspecto da biopsia intestinal de vilosidades achatadas, criptas hiperplásicas e aumento de linfócitos intraepiteliais.** (Cortesia do Dr. John Hart.)

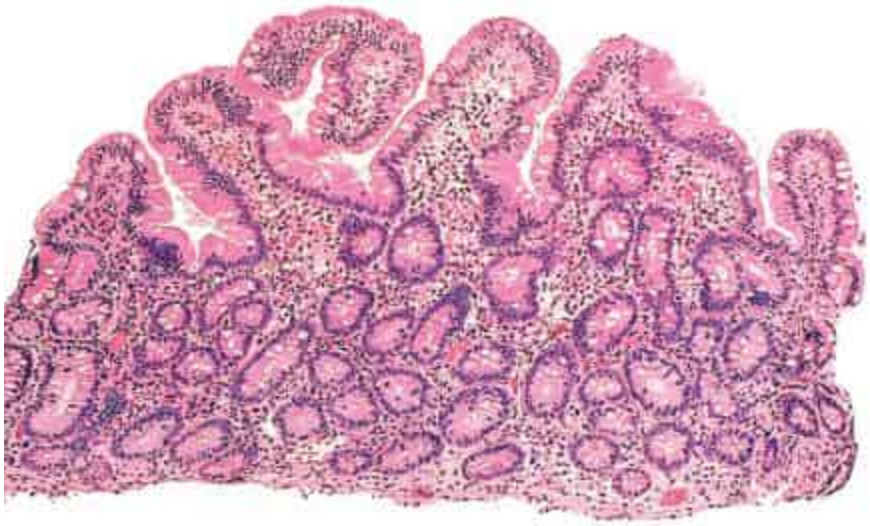

**FIGURA 131.6 Regeneração de vilosidades após o início de dieta sem glúten.** (Cortesia do Dr. John Hart.)

## TRATAMENTO

O tratamento consiste em uma dieta sem glúten por toda a vida. Os grãos de trigo, centeio e cevada devem ser excluídos da dieta.

Arroz e grãos de milho são tolerados. Aveia (se não contaminada pelo grão de trigo) é tolerada pela maioria. O encaminhamento precoce a um nutricionista com conhecimento em dieta sem glúten e a um *site* ou grupo de apoio celíaco de boa reputação é crucial para manter a adesão à dieta. Em razão da deficiência secundária de lactase, uma dieta sem lactose deve ser recomendada até que os sintomas melhorem. A doença celíaca está associada a um risco aumentado de hospitalização por influenza e infecção pneumocócica,[16] portanto, a vacinação contra ambas é recomendada. A densitometria óssea deve ser realizada em indivíduos com diagnóstico de doença celíaca maiores de 30 anos, pois até 70% apresentam osteopenia ou osteoporose. Pacientes com diarreia e perda de peso devem ser examinados quanto a deficiências de vitaminas e minerais. As deficiências documentadas de vitaminas e minerais devem ser repostas (Tabela 131.8) e as mulheres em idade reprodutiva devem tomar suplementos de ácido fólico. A massa óssea geralmente melhora com uma dieta sem glúten isolada. Pacientes com deficiência de vitamina D ou cálcio devem receber suplementos (ver Capítulo 205), com a dose monitorada pelos níveis de vitamina D 25-OH e um exame de urina de 24 horas para detecção de cálcio.

A maioria dos pacientes com atrofia vilosa soronegativa não tem doença celíaca. A maioria desses pacientes terá melhora espontânea, apesar de continuar a ingerir glúten.[17]

## PROGNÓSTICO

Dos pacientes com doença celíaca tratados com uma dieta sem glúten, 90% apresentam melhora sintomática em 2 semanas. A causa mais comum de uma resposta alimentar inadequada é a ingestão contínua de glúten. Outras possibilidades incluem uma infecção intestinal negligenciada (ver mais adiante), um diagnóstico alternativo (p. ex., uso de BRA, particularmente em pacientes idosos com enteropatia semelhante a espru, mas achados sorológicos celíacos negativos, agamaglobulinemia [diagnosticada por hipogamaglobulinemia e ausência de células plasmáticas na biopsia do

intestino delgado], enterite autoimune [diagnosticada por um anticorpo antienterócito positivo e apoptose de cripta ou perda de células caliciformes na biopsia do intestino delgado]), crescimento bacteriano excessivo, insuficiência pancreática, colite microscópica ou outras alergias alimentares (leite de vaca, proteína de soja). Até 40% dos pacientes com doença celíaca com melhora sintomática apresentam recuperação histológica incompleta com dieta sem glúten; nesses pacientes, uma dieta mais rigorosa pode melhorar ainda mais os sintomas e a histologia. Uma pequena porcentagem de pacientes com sintomas graves e enteropatia não melhora, apesar da dieta rigorosa sem glúten. Nesses pacientes, a repetição da biopsia intestinal é indicada. Alguns pacientes terão deposição de colágeno abaixo do epitélio superficial (espru de colágeno) ou uma população policlonal de linfócitos intraepiteliais (doença celíaca refratária tipo I). Outros terão jejunite ulcerativa ou uma população monoclonal de células T intraepiteliais com um fenótipo aberrante ou rearranjos gênicos do receptor gama de células T clonais (doença celíaca refratária tipo II), que são preditivos de linfoma de células T associado a enteropatia (ver Capítulo 176) que pressagia um mau prognóstico. A endoscopia por videocápsula e a enteroscopia assistida por dispositivo podem ser úteis no estabelecimento desses diagnósticos. Pacientes com espru colagenoso, enterite autoimune ou doença celíaca refratária tipo I geralmente respondem à prednisona (20 a 40 mg/dia VO) ou budesonida (9 mg/dia VO).

Pacientes com doença celíaca têm maior probabilidade de apresentar outras doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, tireoidite, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, vitiligo e pancreatite. Curiosamente, aproximadamente um terço dos pacientes com ataxia esporádica idiopática têm anticorpos transglutaminase 6, compatíveis com doença induzida por glúten.

Indivíduos com doença celíaca apresentam risco aumentado de linfoma de células B (ver Capítulo 176), carcinomas do trato gastrintestinal (esofágico, intestino delgado e adenocarcinomas do cólon)[17b] e mortalidade aumentada; uma dieta estrita sem glúten por toda a vida pode diminuir esses riscos. O linfoma intestinal de células T é raro e deve ser suspeitado em indivíduos que apresentam dor abdominal, recorrência dos sintomas após a

resposta inicial a uma dieta sem glúten ou doença celíaca refratária. Como resultado desses riscos mais elevados, os pacientes com doença celíaca correm aproximadamente 15% a 35% mais risco de morte por todas as causas.[17c]

| Tabela 131.8 | Doses de vitaminas e minerais usadas no tratamento de má absorção. | |
|---|---|---|
| **VITAMINA** | **DOSE ORAL** | **DOSE PARENTERAL** |
| Vitamina A* | A hidrossolúvel, 25.000 U/dia† | |
| Vitamina E | E hidrossolúvel, 400 a 800 U/dia† | |
| Vitamina D‡ | 25.000 a 50.000 U/dia | |
| Vitamina K | 5 mg/dia | |
| Ácido fólico | 1 mg/dia | |
| Cálcio§ | 1.500 a 2.000 mg de cálcio elementar/dia<br>Citrato de cálcio, 500 mg de cálcio/comprimido†<br>Carbonato de cálcio, 500 mg de cálcio/comprimido† | |
| Magnésio | Gliconato de magnésio líquido†<br>1 a 3 colheres de sopa (12 a 36 mEq de magnésio) em 1 a 2 ℓ de SRO ou bebida esportiva em doses fracionadas ao longo do dia | 2 mℓ de uma solução a 50% (8 mEq), dose total, em ambas as nádegas IM |

| | | |
|---|---|---|
| | Cloreto de magnésio hexa-hidratado† 100 a 600 mg de magnésio elementar/dia | |
| Zinco | Gliconato de zinco†<br>20 a 50 mg de cálcio elementar/dia‖ | |
| Ferro | 150 a 300 mg de ferro elementar/dia<br>Complexo polissacarídeo-ferro†<br>Sulfato ou gliconato de ferro | Sacarose de ferro¶<br>Complexo de gliconato férrico de sódio¶<br>Ferrodextrana (conforme calculado para anemia) (IV ou IM;¶ ver Capítulo 150) |
| Vitaminas do complexo B | 1 comprimido/dia | |
| Vitamina $B_{12}$ | 2 mg/dia | 1 mg IM ou SC/mês** |
| Cobre | Sulfato de cobre 2 a 3 mg/dia | 1 a 2 mg/dia IV |

IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; SRO = solução de reidratação oral; SC = via subcutânea.

*Monitorar o nível sérico de vitamina A para evitar intoxicação, especialmente em pacientes com hipertrigliceridemia.

†Forma mais bem absorvida ou com menos efeitos colaterais.

‡Monitorar os níveis séricos de cálcio e vitamina D 25-OH para evitar toxicidade.

§Monitorar o cálcio urinário 24 horas para avaliar a adequação da dose

‖Se o débito intestinal for alto, deve-se administrar zinco adicional. Monitorar a deficiência de cobre

com altas doses.

¶A terapia parenteral deve ser administrada em um ambiente ambulatorial supervisionado em decorrência do risco de reações fatais. Risco reduzido de reações fatais quando comparado com ferrodextrana.

**Para deficiência de vitamina $B_{12}$, 1 mg IM ou SC, 2 vezes/semana por 4 semanas, depois 1 vez/mês.

## ESPRU TROPICAL

O espru tropical é uma doença inflamatória do intestino delgado associada ao crescimento excessivo de bactérias predominantemente coliformes. Ele ocorre em residentes ou viajantes para os trópicos, especialmente Índia, Sudeste Asiático, Porto Rico e partes do Caribe. Com a expansão do turismo e da economia global, essa pode ser uma causa pouco reconhecida de enteropatia ou confundida com doença celíaca. Os indivíduos classicamente apresentam diarreia e anemia megaloblástica secundária à deficiência de vitamina $B_{12}$ e folato, mas alguns apresentam apenas anemia. A biopsia intestinal mostra caracteristicamente apresenta atrofia vilosa subtotal e irregular no intestino delgado proximal e distal, que pode ser causada pelo efeito de toxinas bacterianas na estrutura intestinal ou pelos efeitos secundários da deficiência de vitamina $B_{12}$ no intestino (intestino megaloblástico). O diagnóstico é baseado na história, documentação de deficiência de vitamina $B_{12}$ ou folato e a presença de um relatório de biopsia de intestino delgado anormal. O tratamento é um curso prolongado de tetraciclina (250 mg VO, 4 vezes/dia) ou doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia), ácido fólico (5 mg/dia VO) e, com deficiência coexistente, injeções de vitamina $B_{12}$ (1.000 μg/semana) até que os sintomas desapareçam. Recidiva ou reinfecção ocorre em 20%, principalmente em nativos dos trópicos.

## *GIARDIA LAMBLIA*

A infecção por *Giardia lamblia* (ver Capítulo 330), a protozoose mais comum nos EUA, pode causar má absorção em indivíduos infectados com muitos trofozoítos, especialmente os hospedeiros imunocomprometidos ou deficientes em IgA. A má absorção ocorre quando muitos microrganismos

cobrem o epitélio e causam inflamação da mucosa, que resulta em achatamento das vilosidades e diminuição da área de superfície de absorção. As fezes nesse estágio da infecção costumam ser negativas para ovos e parasitas em decorrência da fixação de microrganismos no intestino delgado proximal. O diagnóstico pode ser feito por PCR, ELISA de captura de antígeno fecal ou biopsia duodenal.

## VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Diarreia, má absorção e emaciação são comuns em indivíduos com AIDS, mas são observados com menos frequência com a terapia antirretroviral aprimorada (ver Capítulo 366). Em pacientes que estão recebendo terapia antirretroviral altamente ativa, é mais provável que a diarreia seja causada por inibidores da protease do que por infecção entérica.

A má absorção geralmente é causada por infecção por *Cryptosporidium*, complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *I. belli* ou microsporídios. A *enteropatia* da AIDS (um termo usado quando nenhum microrganismo é identificado) também pode causar má absorção. Mecanismos de má absorção e diarreia incluem atrofia das vilosidades, aumento da permeabilidade intestinal, trânsito rápido pelo intestino delgado (em pacientes com protozooses) e dano ultraestrutural de enterócitos (na enteropatia da AIDS). Nos indivíduos com AIDS e diarreia, os resultados da absorção fecal de gordura são frequentemente anormais. Os níveis séricos de albumina, vitamina $B_{12}$ e zinco costumam ser baixos. A deficiência de vitamina $B_{12}$ é causada principalmente por doença ileal, mas o fator intrínseco baixo e a transcobalamina II diminuída podem ser fatores contribuintes. O manejo da má absorção deve se concentrar na restauração do sistema imunológico, tratando a infecção pelo HIV subjacente com terapia antiviral. Se possível, o microrganismo agressor deve ser tratado com antibióticos. Se o microrganismo não puder ser erradicado, o resultado é diarreia crônica e má absorção; o tratamento nesses casos consiste em agentes antimotilidade e uma dieta com baixo teor de gordura sem lactose. A terapia de reposição enzimática pancreática pode ser tentada em indivíduos infectados pelo HIV que estejam recebendo terapia antirretroviral altamente ativa ou análogos de nucleosídios e que tenham má

absorção de gordura de origem obscura. Se forem necessárias calorias suplementares, os suplementos orais líquidos pré-digeridos e com alto teor de triglicerídeos de cadeia média (semielementares) são mais bem tolerados. As deficiências de vitaminas e minerais devem ser rastreadas e tratadas.

## DOENÇA DE WHIPPLE

A doença de Whipple (ver Capítulos 133 e 259), uma causa rara de má absorção, manifesta-se com queixas gastrintestinais em associação com sintomas sistêmicos, como febre, dor nas articulações ou manifestações neurológicas.[18] Aproximadamente um terço dos pacientes tem envolvimento cardíaco, mais comumente endocardite com cultura negativa. Ocasionalmente, os indivíduos apresentam doença ocular ou neurológica sem sintomas gastrintestinais. Os homens são acometidos mais comumente do que as mulheres, principalmente os homens brancos. O organismo responsável por causar a doença de Whipple é um actinomiceto gram-positivo, *Tropheryma whippelii*. A epidemiologia e patogenia da doença de Whipple são mal compreendidas. A prevalência da doença é maior em agricultores do que em outros trabalhadores, o que sugere que o organismo vive no solo. Usando PCR, *T. whippelii* foi detectado em esgotos e em amostras de biopsia duodenal, suco gástrico, saliva, urina,[18b] e fezes de indivíduos sem doença clínica. Não se sabe se o último representa um estado de portador ou a presença de microrganismos não patogênicos. Defeitos imunológicos, IL-16 e uma associação com o gene HLA-B27 podem ser fatores de doença. A biopsia do intestino delgado mostra embotamento das vilosidades e infiltração da lâmina própria com macrófagos grandes que se coram positivamente com o método de ácido periódico de Schiff e são preenchidos com o organismo. É importante distinguir esses macrófagos de macrófagos infectados com o complexo *M. avium-intracellulare*, que apresentam coloração positiva na coloração acidorresistente e são encontrados em indivíduos com AIDS. O tratamento é com um curso prolongado de antibióticos de amplo espectro (p. ex., ceftriaxona 2 g/dia IV ou meropeném 1 g IV, 3 vezes/dia; em seguida, trimetoprima 160 mg e sulfametoxazol 800 mg VO, 2 vezes/dia durante 1 ano ou trimetoprima 160 mg e sulfametoxazol 800 mg VO, 2 vezes/dia

durante 1 ano). Ocorrem recidivas, mas o tratamento inicial com ceftriaxona ou meropeném parenteral parece estar associado a uma baixa taxa de recidiva.

## DOENÇA DO ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO

A diarreia ocorre com frequência após o transplante de medula óssea ou células-tronco alogênicas (ver Capítulo 168). Imediatamente após o transplante, a diarreia é causada pelos efeitos tóxicos da terapia citorredutora no epitélio intestinal. De 20 a 100 dias após o transplante, a diarreia geralmente é causada por DEVH ou infecção. Pacientes com DEVH apresentam, clinicamente, erupção cutânea, colestase hepática, mucosite bucal, anorexia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. O diagnóstico de DEVH no trato gastrintestinal pode ser feito por biopsia do estômago, intestino delgado ou cólon. Em casos leves, a mucosa parece normal na inspeção endoscópica, mas a apoptose da glândula gástrica ou das células da cripta pode ser encontrada na biopsia. Em casos graves, a desnudação do epitélio intestinal resulta em diarreia e má absorção e frequentemente requer suporte nutricional parenteral. A octreotida (50 a 250 µg SC, 3 vezes/dia) pode ser útil no controle da diarreia volumosa. O tratamento da DEVH é feito com esteroides e globulina antitimócito combinados com suporte nutricional parenteral até o retorno da função intestinal.

## SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

A má absorção causada pela ressecção do intestino delgado ou *bypass* cirúrgico é chamada de síndrome do intestino curto. As causas mais comuns nos EUA são a ressecção maciça do jejuno, decorrente do intestino estrangulado, vólvulo ou isquemia (mesentérica ou após cirurgia intra-abdominal) e exclusão jejunal, em razão de cirurgia de *bypass* gástrico. A síndrome do intestino curto resultante da doença de Crohn e enterite por radiação agora é menos comum em decorrência de melhora das terapias clínicas e de radiação. A gravidade da má absorção depende do local e da extensão da ressecção; da capacidade de hiperplasia adaptativa, dilatação e alongamento; e da função do intestino residual. Os mecanismos de má

absorção após a ressecção do intestino delgado incluem uma diminuição da área de superfície de absorção, diminuição da concentração luminal de sais biliares, trânsito rápido e crescimento bacteriano excessivo. A ressecção jejunal limitada geralmente é mais bem tolerada porque a absorção de sal biliar e vitamina $B_{12}$ permanece normal. A ressecção ileal é menos tolerada em razão das consequências da perda de sais biliares e à capacidade limitada do jejuno de sofrer hiperplasia adaptativa. A hiperplasia adaptativa no intestino delgado residual após a ressecção depende de nutrientes, secreções endógenas (suco pancreático e biliar), fatores locais (peptídios trifólio, prostaglandinas, poliaminas), hormônio de crescimento e fatores de crescimento (fator de crescimento epidérmico [EGF], fator de crescimento do tipo insulina-1 [IGF1], fator α de crescimento transformador [TGF-α], IL-11). O peptídio-2 semelhante ao glucagon (GLP2) produzido nas células L no íleo terminal e no cólon é um potente estimulante da hiperplasia adaptativa no jejuno em resposta a uma refeição. Usando a tecnologia de células-tronco intestinais, os organoides epiteliais foram cultivados com sucesso em sistemas de cultura, mas a regeneração intestinal ainda não foi realizada.

Quando menos de 100 cm de jejuno permanecem, o cólon assume um papel importante na recuperação calórica e reabsorção de líquidos. Os carboidratos mal absorvidos são digeridos pelas bactérias do cólon em ácidos graxos de cadeia curta, que são absorvidos no cólon.

## TRATAMENTO

A nutrição parenteral pode ser evitada por uma dieta rica em carboidratos complexos, soluções de reidratação oral e agentes redutores de ácido e antimotilidade.[19] Em comparação, os indivíduos com menos de 100 cm de jejuno e nenhum cólon apresentam altas saídas de jejunostomia e frequentemente requerem administração intravenosa de líquidos ou nutrição parenteral para sobreviver. Esses indivíduos perdem sódio, cloreto, bicarbonato, magnésio, zinco e água em seus efluentes de ostomia. As modificações dietéticas devem incluir uma dieta rica em sal e nutrientes fornecida em pequenas refeições. Uma

solução de reidratação oral com concentração de sódio de 75 a 90 mmol/ℓ é mais bem absorvida. São necessárias vitaminas orais e doses de minerais maiores do que as doses diárias recomendadas pelos EUA (Tabela 131.8). A vitamina $B_{12}$ deve ser administrada por via parenteral (500 a 1.000 µg SC, todos os meses). As deficiências de magnésio são frequentemente difíceis de repor com magnésio oral e, razão de seu efeito osmótico no lúmen intestinal. Uma preparação líquida de magnésio adicionada a uma solução de reidratação oral e tomada ao longo do dia pode minimizar as perdas de líquido induzidas pelo magnésio. Agentes antimotilidade potentes, como tintura de ópio (0,5 a 1 mℓ VO, 4 vezes/dia) ou morfina líquida 20 mg/mℓ (1 mℓ VO, 4 vezes/dia), muitas vezes são necessários para retardar o trânsito e maximizar o tempo de contato para a absorção de nutrientes. As saídas de jejunostomia de alto volume podem ser diminuídas pela inibição das secreções endógenas com um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, 40 mg VO, 1 ou 2 vezes/dia, ou lansoprazol, 30 mg VO, 1 ou 2 vezes/dia) e, em casos graves, octreotida (100 a 250 µg SC, 3 vezes/dia; se eficaz, converta para uma dosagem mensal equivalente de longa ação). O benefício da octreotida pode ser compensado por seu potencial de inibir a adaptação intestinal e comprometer a secreção de enzimas pancreáticas com doses superiores a 300 µg/dia.

Nos casos mais graves, as calorias suplementares devem ser fornecidas por nutrição enteral noturna ou nutrição parenteral. O tratamento com hormônio do crescimento (0,1 mg/kg/dia SC) com ou sem glutamina (30 g/dia VO) por 4 semanas pode reduzir as necessidades de nutrição parenteral em pacientes que tiveram ressecções intestinais maciças. Teduglutida (0,05 mg/kg/dia SC), um análogo do peptídio-2 semelhante ao glucagon que estimula a hiperplasia adaptativa no intestino remanescente após a ressecção, reduz as necessidades de nutrição parenteral. O transplante de intestino delgado deve ser considerado para indivíduos que necessitam de nutrição parenteral para sobreviver

e então desenvolvem doença hepática progressiva ou problemas de acesso venoso.[20]

## PROGNÓSTICO

As complicações a longo prazo incluem doença óssea, cálculos renais (cálculos de oxalato se o cólon estiver presente, cálculos de urato com jejunostomia), cálculos biliares, crescimento bacteriano excessivo, deficiências de vitaminas lipossolúveis, deficiência de ácidos graxos essenciais e acidose D-láctica.

## Doenças que comprometem a distribuição de nutrientes para a circulação sistêmica

Os lipídios insolúveis (presentes nos quilomícrons) são exocitados através da membrana basolateral das células epiteliais para os linfáticos intestinais. De lá, eles entram nos vasos linfáticos mesentéricos e na circulação geral pelo ducto torácico. Monômeros de açúcar, aminoácidos e ácidos graxos de cadeia média são transportados através da membrana basolateral das células epiteliais intestinais para os capilares e para a circulação portal. Os monômeros de açúcar são transportados através da membrana basolateral pela isoforma do transportador de glicose facilitadora (GLUT2) e os aminoácidos por transportadores de aminoácidos facilitadores (e-Figura 131.1C).

## COMPROMETIMENTO DA DRENAGEM LINFÁTICA

Doenças que causam obstrução linfática intestinal, como linfangiectasia congênita primária (má união dos linfáticos intestinais) e doenças que resultam em linfangiectasia secundária (linfoma, tuberculose, sarcoma de Kaposi, fibrose retroperitoneal, pericardite constritiva, insuficiência cardíaca grave) resultam em má absorção de gordura. O aumento da pressão nos vasos linfáticos intestinais leva ao vazamento e às vezes à ruptura da linfa para o lúmen intestinal, com perda de lipídios, gamaglobulinas, albumina e linfócitos. O diagnóstico de linfangiectasia pode ser feito por

biopsia intestinal, mas a causa específica pode ser mais difícil de identificar. Indivíduos com linfagiectasia não absorvem de modo satisfatório gordura e vitaminas lipossolúveis e têm perda de proteína para o lúmen intestinal. A apresentação mais comum é o edema hipoproteinêmico. O manejo nutricional inclui dieta com baixo teor de gordura e suplementação com triglicerídeos de cadeia média (TCM), que são absorvidos diretamente na circulação porta. Vitaminas lipossolúveis devem ser administradas se houver deficiência.

## MÁ ABSORÇÃO E DIARREIA CONGÊNITAS

Várias doenças congênitas, principalmente autossômicas recessivas, alteram a digestão de nutrientes, o transporte de células epiteliais ou a arquitetura epitelial das vilosidades. Essas doenças geralmente se manifestam nas primeiras semanas de vida e podem se tornar alvos para a terapia com células-tronco.[21]

Mutações em dissacaridases de açúcar incluem deficiências de lactase (raro), sacarose-isomaltase, maltase-glicoamilase e trealase (digere trealose em cogumelos). Esses distúrbios são caracterizados por diarreia osmótica quando o açúcar agressor é introduzido na dieta. O diagnóstico é feito por um baixo pH das fezes (decorrente da conversão do açúcar mal-absorvido em ácidos graxos de cadeia curta pelas bactérias do cólon), redução da atividade enzimática na biopsia duodenal e testagem genética. O tratamento consiste em ingerir fontes alternativas de carboidratos. A deficiência congênita de enteroquinase (enteropeptidase) causa grave má absorção de proteínas em razão da incapacidade de ativar o tripsinogênio e outras proteases pancreáticas no lúmen intestinal. O tratamento é feito com enzimas pancreáticas suplementares.

Defeitos nas proteínas de transporte epitelial incluem má absorção congênita de glicose-galactose (mutação no gene *SGLT1*) que resulta em grave má absorção de carboidratos. Diarreias relacionadas com distúrbios congênitos do cloreto e do sódio são distúrbios autossômicos recessivos raros causados por mutações no $Cl^-/HCO^-$ (*SLC26*) epitelial e no trocador $Na^+/H^+$ (*SCL9*, *GUCY2C*), respectivamente. Esses distúrbios causam polidrâmnio materno e alças intestinais cheias de líquido no útero, bem

como diarreia grave ao nascimento. O diagnóstico no recém-nascido é feito por níveis elevados de cloreto nas fezes e alcalose metabólica na diarreia congênita por cloreto, níveis elevados de sódio nas fezes e acidose metabólica na diarreia sódica congênita e teste genético.

A abetalipoproteinemia é decorrente de defeitos na formação de quilomícrons e exocitose na membrana basolateral das células epiteliais intestinais, necessários para a liberação de lipídios para a circulação sistêmica. Mutações na proteína de transferência de triglicerídeo microssomal (MTTP), gene da apolipoproteína B e SAR1B (desencadeia a produção de proteína protetora de revestimento de vesículas no retículo endoplasmático) resultam na retenção de quilomícrons nas células epiteliais. Crianças com esse distúrbio apresentam má absorção de gordura e as consequências da deficiência de vitamina E (retinopatia e degeneração espinocerebelar). Os exames bioquímicos mostram níveis plasmáticos baixos de apoproteína B, triglicerídeos e colesterol. As anormalidades lipídicas da membrana resultam em acantose dos glóbulos vermelhos (equinócitos). A biopsia intestinal, que é diagnóstica, é caracterizada pelo ingurgitamento das células epiteliais com gotículas lipídicas. O tratamento é feito com uma dieta com baixo teor de gordura contendo triglicerídeos de cadeia média e altas doses de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitamina E.

Mutações homozigóticas de perda de função no gene que codifica o CD55 causam enteropatia perdedora de proteínas, frequentemente acompanhada por linfangiectasia intestinal primária, edema decorrente de hipoproteinemia e má absorção. Os indivíduos acometidos podem frequentemente ter infecções recorrentes e doença tromboembólica angiopática.

Defeitos na estrutura das células epiteliais das vilosidades manifestam-se ao nascimento com má absorção grave. A doença de inclusão de microvilosidades é causada por defeitos no transporte intraepitelial de proteínas celulares e na polarização epitelial. Mutações foram identificadas na proteína motora tipo 5 da miosina (MYO5B) e nos genes da sintaxina-3 (STX3). A enteropatia em tufos é caracterizada por enterócitos desorganizados nas pontas das vilosidades (tufos). Mutações foram identificadas em *EpCAM* e *SPINK2*, sugerindo distúrbios na formação de

junções de oclusão. A maioria dos lactentes com esses distúrbios requer nutrição parenteral ou transplante de intestino delgado para sobreviver.

## DIARREIA LÍQUIDA

A diarreia líquida pode ser causada por mecanismos osmóticos, secretores, inflamatórios ou frequentemente combinados (ver Figura 131.3).

### Ingestão de solutos não absorvíveis ou pouco absorvíveis

### DIARREIAS POR MAGNÉSIO E FOSTATO E SULFATO DE SÓDIO

Magnésio, fosfato e sulfato são minerais de absorção precária. Os indivíduos que ingerem quantidades significativas de antiácidos à base de magnésio ou suplementos multiminerais e multivitamínicos de alta potência ou aqueles que ingerem clandestinamente laxantes contendo magnésio ou laxantes aniônicos não absorvíveis, como $Na_2PO_4$ (fosfato neutro) ou $Na_2SO_4$ (sal de Glauber ou Carlsbad), podem desenvolver diarreia líquida induzida osmoticamente que pode ser de alto volume.

### DIARREIA POR SORBITOL E FRUTOSE

Alimentos dietéticos, chicletes, balas e elixires de medicamentos adoçados com sorbitol, que é um carboidrato não absorvível, podem causar diarreia. O consumo excessivo de peras, ameixas, pêssegos e suco de maçã, que também contêm sorbitol e frutose, um açúcar pouco absorvível, pode resultar em diarreia. A maioria dos refrigerantes agora é adoçada com xarope de milho contendo frutose e pode causar diarreia quando ingeridos em altas concentrações.

### Trânsito intestinal rápido

Uma pequena quantidade de carboidratos na dieta não é absorvida pelo intestino delgado normal. As dietas ricas em carboidratos e pobres em

gordura podem possibilitar esvaziamento gástrico rápido e motilidade rápida do intestino delgado, levando à má absorção de carboidratos e diarreia osmótica. O tempo de trânsito rápido também ocorre na tireotoxicose (ver Capítulo 213). Em razão da produção de $H_2$ e gás de dióxido de carbono pelas bactérias do cólon, gases abdominais e cólicas podem ser os sintomas predominantes.

## Diarreia por má absorção de ácidos biliares

A má absorção ileal de sais biliares resulta na estimulação da secreção do líquido colônico e diarreia líquida. Três tipos de má absorção de ácido biliar induzem diarreia. O tipo 1 ocorre quando a doença grave (p. ex., doença de Crohn), ressecção ou desvio do íleo distal possibilita aos sais biliares escapar da absorção (ver anteriormente). O tipo 2 pode ser congênito: raramente decorrente de um defeito no transportador intestinal de ácido biliar de sódio, mas mais comumente em decorrência do aumento da produção de sal biliar (associado a níveis diminuídos de fator de crescimento de fibroblastos 19 [FGF19], um fator de crescimento de fibroblastos intestinal que normalmente diminui a regulação da síntese de sal biliar no fígado e níveis aumentados de 7-alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona [C4], que é um marcador da síntese de ácido biliar, no sangue). O resultado é o aumento da produção de sal biliar que supera a reabsorção no íleo. O tipo 3 é causado por várias condições, como colecistectomia anterior, doença celíaca, insuficiência pancreática, colite microscópica, crescimento bacteriano excessivo, cirurgia gástrica ou vagotomia. Os mecanismos postulados incluem um problema de armazenamento de sais biliares, aumento da produção, diminuição da reciclagem ou saturação da absorção.

Atualmente, acredita-se que a diarreia primária (tipo 2) de ácido biliar seja responsável por até 30% dos casos de síndrome do intestino irritável ou funcional com diarreia crônica (ver Capítulo 128).[22] O diagnóstico é feito pelo teste marcado com selênio-ácido homocólico-taurina ($^{75}$SeHCAT) (Tabela 131.6), uma coleta de fezes de 48 horas para ácidos biliares em uma dieta rica em gordura ou exames de sangue que medem os níveis de FGF19 e C4.[23]

**TRATAMENTO**

A diarreia causada pelos tipos 1 e 2 frequentemente responde à colestiramina (2 a 4 g VO, 2 a 4 vezes/dia), colestipol (5 g VO, 2 ou 3 vezes/dia) ou o aglutinante de sal biliar mais potente e mais bem tolerado, colesevelam (comprimido de 625 mg VO, 2 a 6 vezes/dia). O ácido obeticólico (25 mg/dia VO), um agonista do receptor farnesoide X que estimula a produção de FGF19, pode diminuir a frequência da diarreia por ácido biliar.[24] A deficiência de vitaminas lipossolúveis é um risco potencial com o uso crônico de ligantes de sais biliares. Embora muitos pacientes com tipo 3 respondam à colestiramina ou ao colesevelam, alguns não respondem. Nesses pacientes, fármacos que alteram a motilidade, como opiáceos (p. ex., loperamida, 2 a 4 mg VO, 2 a 4 vezes/dia) e anticolinérgicos (p. ex., sulfato de hiosciamina, 0,125 a 0,250 mg VO, 2 a 4 vezes/dia) podem ser benéficos.[24b]

## DIARREIAS VERDADEIRAMENTE SECRETORAS

Doenças endócrinas que podem causar diarreias secretoras (Figura 131.3) incluem tumores carcinoides (ver Capítulo 219), gastrinomas (ver Capítulo 219), VIPomas do pâncreas (ver Capítulo 219) e carcinoma medular da tireoide (ver Capítulo 213). A diarreia também é observada em 60 a 80% dos pacientes com mastocitose sistêmica (ver Capítulo 240). A diarreia resultante de gastrinoma é distinta por ser causada por altos volumes de secreção de ácido clorídrico que sobrecarregam a capacidade reabsortiva do cólon e por má digestão de gordura decorrente da inativação do pH da lipase pancreática e da precipitação de sais biliares.

### Adenomas vilosos

Adenomas vilosos grandes (4 a 18 cm), particularmente no reto ou ocasionalmente no cólon sigmoide, podem causar diarreia secretora de 500 a 3.000 mℓ/24 h, caracterizada por hipopotassemia, fezes ricas em cloreto e alcalose metabólica. O aumento do número de células caliciformes e o

aumento da prostaglandina $E_2$ são responsáveis pela diarreia. A perda de cloro nas fezes e a alcalose metabólica também são encontradas na cloridorreia congênita, que é causada por um defeito no transportador intestinal de $Cl^-/HCO_3^-$. A alcalose metabólica distingue essas duas diarreias da maioria das outras diarreias que causam acidose metabólica. Um adenoma viloso geralmente é diagnosticado por colonoscopia. O antagonista da prostaglandina indometacina (25 a 100 mg/dia VO) reduz a diarreia em alguns pacientes; a ressecção é curativa.

## Diarreia relacionada com diabetes melito

A obstipação é mais comum do que a diarreia em diabéticos. Diarreia líquida de alto volume, geralmente com incontinência noturna, ocorre em 20% dos pacientes com diabetes melito do tipo 1 mal controlado. Esses pacientes geralmente apresentam neuropatia, nefropatia e retinopatia concomitantes. A diarreia pode ser decorrente de várias causas, como doença celíaca, incontinência anal, crescimento excessivo de bactérias relacionado com dismotilidade, medicamentos (metformina, acarbose) e neuropatia autônoma. Se nenhuma causa específica for encontrada, a clonidina (dose inicial de 0,1 mg VO, 2 vezes/dia e titulada lentamente até uma dose máxima de 0,5 a 0,6 mg VO, 2 vezes/dia) pode ser útil. Pacientes com neuropatia frequentemente apresentam comprometimento da função do esfíncter anal, e altas doses de loperamida (4 mg VO, 4 vezes/dia) podem melhorar a incontinência.

## Diarreia alcoólica

A diarreia relacionada à ingestão de álcool (ver Capítulo 30) pode ser causada por trânsito intestinal rápido, diminuição da secreção biliar e pancreática, deficiências nutricionais como folato ou vitamina $B_{12}$, ou neuropatia entérica relacionada com o álcool. A diarreia pode ser aguda com consumo excessivo de álcool etílico ou pode ser crônica e líquida e persistir por dias ou semanas. A diarreia desaparece lentamente com a abstinência de álcool, nutrição adequada e reposição das deficiências de vitaminas.

## Diarreia factícia

Aproximadamente 30% dos pacientes encaminhados para centros terciários têm diarreia crônica por abuso de laxantes. A diarreia geralmente é grave e líquida, geralmente com sintomas noturnos. Alguns pacientes podem apresentar dor abdominal, perda de peso, náuseas, vômitos, miopatia hipopotassêmica e acidose. Os volumes fecais variam de 300 a 3.000 mℓ/dia, dependendo da dose de laxante ingerida. Nos EUA, o bisacodil é a causa mais comum. Outros culpados incluem antraquinona (sena, cáscara, babosa, ruibarbo) ou laxantes osmóticos (fosfato neutro, sais de Epsom e citrato de magnésio). Alguns pacientes abusam de outros agentes que causam diarreia, como os diuréticos furosemida e o ácido etacrínico.

Mais de 90% dos usuários de laxantes são mulheres com transtornos alimentares subjacentes, como anorexia nervosa ou bulimia (ver Capítulo 206), ou mulheres de meia-idade com histórico médico complicado e que costumam trabalhar na área da saúde. Em pacientes com diarreia inexplicada, deve-se realizar rastreamento de laxantes nas fezes e na urina (ver adiante) para descartar essa síndrome antes que uma avaliação médica meticulosa seja realizada para outras causas de diarreia crônica.

## Diarreia secretora idiopática crônica

Em um pequeno subgrupo de pacientes com diarreia secretora, nenhuma causa é encontrada, apesar de uma avaliação extensa. Esses casos são rotulados como diarreia secretora idiopática crônica. Na maioria dos pacientes, a diarreia desaparece em 6 a 24 meses, o que sugere uma possível diarreia pós-infecciosa ou de Brainerd. Se nenhum diagnóstico for encontrado após exames completos e uma pesquisa de abuso de laxantes sub-reptícios, justifica-se uma tentativa terapêutica com fármacos que ligam os sais biliares (p. ex., colestiramina, 4 g VO antes das refeições, 3 vezes/dia, ou o colesevelam mais potente, comprimido de 625 mg, 2 a 6 vezes/dia) ou opiáceos (p. ex., loperamida, 2 mg VO, 4 vezes/dia, dose máxima de 16 mg/dia).

# DIARREIAS INFLAMATÓRIAS

A diarreia resultante da inflamação é caracterizada por fezes líquidas ou com sangue, leucócitos fecais e perda de proteína nas fezes (Figura 131.3).

## Doença inflamatória intestinal

Ver Capítulo 132.

## Gastrenterite eosinofílica

A gastrenterite eosinofílica é uma condição cada vez mais reconhecida de etiologia desconhecida, caracterizada pela infiltração de eosinófilos na mucosa, músculo ou camadas serosas do trato gastrintestinal.[25] Aproximadamente 50% dos pacientes têm história pregressa de atopia. A infestação por nematódeos (ver Capítulo 335) deve ser excluída antes que esse diagnóstico seja feito. A diarreia ocorre em 30 a 60% dos pacientes com doença da mucosa. Pacientes com envolvimento da camada muscular geralmente apresentam dor abdominal, náuseas e vômitos, indicativos de obstrução pilórica ou obstrução intestinal. Eosinofilia periférica é encontrada na maioria dos pacientes. A doença pode envolver todo o sistema digestório, do esôfago ao ânus, ou pode ser isolada em um segmento. Com envolvimento difuso, os pacientes podem apresentar esteatorreia, enteropatia perdedora de proteínas e perda de sangue.

O manejo inclui uma dieta de eliminação baseada em testes de alergia ou uma dieta elementar. Budesonida (9 mg/dia VO) ou prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia VO) é bastante efetiva, mas as recidivas são comuns quando os corticosteroides são reduzidos. Agentes antieosinófilos direcionados (p. ex., terapias anti-IL-5) estão sob investigação. Lirentelimabe (um anticorpo que depleta eosinófilos e inibe mastócitos) tem comprovadamente eficácia considerável para gastrite ou duodenite eosinofílica,[10b] mas ainda é uma terapia experimental.

## Colite microscópica (colagenosa e linfocítica)

Essas duas condições, conhecidas coletivamente como *colite microscópica*, podem ou não ser a mesma doença ou variantes da mesma doença.[26] A colite linfocítica é igualmente prevalente em homens e mulheres, enquanto

a colite colagenosa ocorre 10 vezes mais frequentemente em mulheres de meia-idade ou idosas. Essas condições podem estar associadas a doenças autoimunes ou ao uso de AINE. Há um aumento da prevalência (5%) de colite microscópica entre os indivíduos com doença celíaca. Essas doenças podem ser classificadas como diarreias inflamatórias ou secretoras. Foi relatada relação epidemiológica com medicamentos como AINEs, bloqueadores do receptor $H_2$, inibidores da bomba de prótons, ISRS e tabagismo, e níveis elevados de prostaglandina luminal podem causar diarreia. Infecções entéricas, hipersensibilidade alimentar e bile intraluminal foram propostas como gatilhos para a liberação de prostaglandina dos linfócitos.

Os agentes antidiarreicos como a loperamida (2 mg VO, 4 vezes/dia) são a base da terapia para diarreia leve, que geralmente tem um curso benigno e autolimitado. Budesonida (4,5 a 9 mg/dia VO)[26b] é a terapia mais efetiva.[A10] Em pacientes que não a toleram ou não respondem a ela, uma alternativa é a terapia com subsalicilato de bismuto (8 comprimidos mastigáveis de 262 mg/dia VO). Pacientes com doença refratária podem requerer corticosteroides (p. ex., prednisona, 40 mg/dia VO), um ensaio de azatioprina ou anticorpos anti-TNF-α.

### Alergia alimentar

As alergias ou sensibilidades alimentares, principalmente ao leite de vaca e à proteína de soja, são uma causa bem estabelecida de enterocolite em crianças, com uma frequência estimada de 5%. Cólicas abdominais, diarreia e às vezes vômitos ocorrem logo após a ingestão do alergênio (ver Capítulo 238). O papel da alergia alimentar em causar diarreia em adultos é menos claro em razão da falta de um exame diagnóstico confiável. Os testes de alergia têm uma correlação fraca com a alergia intestinal. Os alergênios alimentares mais comuns são leite, soja, ovos, frutos do mar, nozes e trigo. As dietas de eliminação sequencial podem ser diagnósticas e terapêuticas.

## ENTERITE POR RADIAÇÃO

Os pacientes que recebem radioterapia pélvica para neoplasias malignas do sistema urogenital feminino ou da próstata masculina podem desenvolver

enterocolite crônica por radiação 6 a 24 meses após doses totais de radiação maiores que 40 a 60 Gy (ver Capítulos 17 e 133), mas os sintomas podem se desenvolver até 20 anos após o tratamento. As anormalidades iniciais incluem aumento nos mediadores inflamatórios, aumento na estimulação colinérgica do tecido intestinal e apoptose das células endoteliais que precede a apoptose das células epiteliais. O último achado sugere que a lesão vascular é o evento primário. A diarreia pode ser causada por má absorção de ácido biliar se o íleo estiver danificado, por crescimento excessivo de bactérias se a radiação causar pequenas estenoses intestinais ou *bypass*, ou por inflamação crônica induzida por radiação do intestino delgado e cólon. O trânsito rápido também pode contribuir para má absorção e diarreia.

**TRATAMENTO**

O tratamento geralmente é insatisfatório. Anti-inflamatórios (sulfassalazina, corticosteroides) e antibióticos têm sido experimentados com pouco sucesso. Colestiramina (4 g VO, 3 vezes/dia) e AINE (p. ex., naproxeno, 250 a 500 mg VO, 2 vezes/dia) podem ajudar, assim como os opiáceos (loperamida, 2 mg VO, 4 vezes/dia, ou loperamida-*N*-óxido, 3 mg VO, 2 vezes/dia).

## GASTRENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

Grave perda de proteínas pelo sistema digestório pode ser causada por doenças da mucosa, como linfangiectasia, obstrução linfática, infecção bacteriana ou parasitária, gastrite (ver Capítulo 130), câncer gástrico, colite colagenosa, doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), doença celíaca, sarcoidose (ver Capítulo 89), linfoma (ver Capítulo 176), tuberculose (ver Capítulo 308), doença de Ménétrier (ver Capítulo 183), gastrenterite eosinofílica e alergias alimentares. Várias doenças extraintestinais, como lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52) e pericardite constritiva (ver

Capítulo 68), também podem ser a causa. Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) podem apresentar enteropatia perdedora de proteínas como única manifestação de sua doença. O tratamento concentra-se na doença subjacente.

## OUTRAS DOENÇAS

Embora a trombose mesentérica aguda arterial ou venosa manifeste-se como diarreia aguda com sangue, a isquemia vascular mesentérica crônica (ver Capítulo 134) pode se manifestar como diarreia líquida. A tuberculose gastrintestinal (ver Capítulo 308) e a histoplasmose (ver Capítulo 316) manifestam-se como diarreia que pode ser sanguinolenta ou aquosa, assim como determinadas doenças imunológicas, como a síndrome de Behçet e a síndrome de Churg-Strauss. Todas essas doenças podem ser diagnosticadas erroneamente como doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132). Enterocolite neutropênica, uma ileocolite que ocorre em pacientes com neutropenia e leucemia, às vezes é causada por infecção por *C. difficile*.

## TRATAMENTO DADIARREIA CRÔNICA

### Terapia antidiarreica

Os agentes antidiarreicos são de dois tipos: aqueles usados para diarreias leves a moderadas e aqueles usados para diarreias secretoras graves. Uma grande deficiência dos opiáceos, os agentes antidiarreicos mais comumente prescritos, é que não têm efeito antissecretor. Em vez disso, diminuem a motilidade intestinal, possibilitando, assim, maior tempo de contato com a mucosa para melhorar a absorção de líquido. A exceção é o racecadotrila, um inibidor da encefalinase, que bloqueia a secreção do líquido intestinal sem afetar a motilidade.

Os agentes formadores de massa (*Psyllium* 7 g em 240 mℓ de água VO até 5 vezes/dia e metilcelulose, 3 a 6 comprimidos VO, 2 vezes/dia com 300 mℓ de água) atuam ligando a água e aumentando a consistência das fezes. A pectina demonstrou ter

atividade pró-absorção. Esses agentes podem ser úteis em pacientes com incontinência fecal. Os subsalicilatos de bismuto (524 mg VO a cada hora até oito doses diárias) têm efeitos antissecretores e antimotilidade leves e são efetivos e seguros em diarreias leves.

Os opiáceos podem ser sintomaticamente úteis em diarreias leves a moderadas. A tintura paregórica desodorizada de ópio, codeína e difenoxilato com atropina foi amplamente suplantada pela loperamida. A loperamida não atravessa a barreira hematencefálica e tem alto metabolismo de primeira passagem no fígado; tem alta razão entre as doses terapêuticas e tóxicas e é essencialmente desprovida de potencial de dependência. É segura em adultos, mesmo em doses totais de 24 mg/dia. A dose usual é de 2 a 4 mg VO, 2 a 4 vezes/dia. Os opiáceos podem ser prejudiciais em pacientes com diarreias graves porque grandes volumes de líquido podem se acumular no lúmen intestinal (terceiro espaço) e a eliminação de fezes deixa de ser um indicador confiável para repor as perdas de líquido. Os efeitos da antimotilidade são um problema nas diarreias infecciosas porque a estase pode aumentar a invasão bacteriana e retardar a eliminação dos microrganismos do intestino. Opiáceos e anticolinérgicos também são perigosos na doença inflamatória intestinal grave ou infecção grave por *C. difficile*, em que podem precipitar o megacólon.

Os agentes antidiarreicos usados para o tratamento de diarreias secretoras e inflamatórias graves geralmente apresentam perfis com efeitos colaterais mais graves. O análogo da somatostatina octreotida (dose inicial, 100 a 600 µg SC em duas a quatro doses divididas diariamente; dose máxima, 1.500 µg diariamente) diminui a diarreia na síndrome carcinoide e em tumores neuroendócrinos porque inibe a secreção de hormônio pelo tumor. Também é eficaz no tratamento da síndrome de dumping e diarreias relacionadas com a quimioterapia. Octreotida de ação prolongada (20 a 30 mg IM, todos os meses) está disponível para dosagem uma vez ao mês. A octreotida pode

suprimir a secreção de enzimas pancreáticas e piorar a diarreia; também pode ser de utilidade limitada na síndrome do intestino curto e diarreia da AIDS. Agentes como a fenotiazina e os bloqueadores dos canais de cálcio têm efeitos antissecretores leves, mas os efeitos colaterais limitam seu uso. A clonidina (dose inicial, 0,1 mg VO, 2 vezes/dia, titulada lentamente até uma dose máxima de 0,5 a 0,6 mg VO, 2 vezes/dia) é mais útil na diarreia por abstinência de opiáceos e às vezes é útil na diarreia diabética; a hipotensão postural pode limitar seu uso, principalmente em pacientes com diabetes. Alosetrona (0,5 mg VO, 2 vezes/dia durante 4 semanas, dose máxima de 1 mg VO, 2 vezes/dia) pode ser justificada para síndrome do intestino irritável com diarreia predominante grave; associações com colite isquêmica e obstipação grave limitaram seu uso. A indometacina (250 a 500 mg VO, 2 vezes/dia), um bloqueador da ciclo-oxigenase (COX) que inibe a produção de prostaglandina, é útil no tratamento de diarreias causadas por radiação aguda, AIDS ou adenomas vilosos do reto ou cólon; ocasionalmente, é útil em tumores neuroendócrinos e alergia alimentar. Para gastrenterite eosinofílica, os corticosteroides (prednisona, 20 a 40 mg/dia VO, por 7 a 10 dias) são a base da terapia, mas o cromoglicato dissódico (200 mg VO, 4 vezes/dia) também pode ser útil; as dietas de eliminação de alimentos geralmente não são efetivas. O tratamento da doença inflamatória intestinal é descrito no Capítulo 132.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018;379:2015-2026.

A2. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med*. 2018;379:2002-2014.

A3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-317.

A4. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-616.

A5. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008521.

A6. Severe K, Rouzier V, Anglade SB, et al. Effectiveness of oral cholera vaccine in Haiti: 37-month follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:1136-1142.

A7. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med*. 2017;24:S57-S74.

A8. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:604-616.

A9. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:923-939.

A10. Münch A, Bohr J, Miehlke S, et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut*. 2016;65:47-56.

A10b. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, et al. Anti-siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N Engl J Med.* 2020;383:1624-1634.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018;392:175-186.

2. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's diarrhea. *Med Clin North Am*. 2016;100:317-330.
3. Cybulski RJ Jr, Bateman AC, Bourassa L, et al. Clinical impact of a multiplex gastrointestinal PCR panel in patients with acute gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1688-1696.
4. Feher C, Mensa J. A comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther*. 2016;5:207-230.
5. DuPont HL. Persistent diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2016;315:2712-2723.
6. Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea. *Gastroenterology*. 2017;152:515-532.
7. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:660-669.
8. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018;67:1380-1399.
9. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49: 242-250.
10. Ghoshal UC, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:103-120.
10b. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology.* 2020;159:1526-1532.

10c. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68:2080-2091.

11. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-18.

12. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391:70-81.

13. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, et al. Screening for celiac disease: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317:1258-1268.

14. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for celiac disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317:1252-1257.

14b. Leonard MM, Lebwohl B, Rubio-Tapia A, et al. AGA clinical practice update on the evaluation and management of seronegative enteropathies: expert review. *Gastroenterology.* 2021;160: 437-444.

15. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153:924-935.

16. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risech-Neyman Y, et al. Celiac disease and increased risk of pneumococcal infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2018;131: 83-89.

17. Aziz I, Peerally MF, Barnes JH, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut*. 2017;66:1563-1572.

17b. Emilsson L, Semrad C, Lebwohl B, et al. Risk of small bowel adenocarcinoma, adenomas, and carcinoids in a nationwide

cohort of individuals with celiac disease. *Gastroenterology.* 2020;159:1686-1694.e2.

17c. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, et al. Association between celiac disease and mortality risk in a Swedish population. *JAMA.* 2020;323:1277-1285.

18. Hujoel IA, Johnson DH, Lebwohl B, et al. *Tropheryma whipplei* infection (Whipple disease) in the USA. *Dig Dis Sci*. 2018;64:213-223.

18b. Moter A, Janneck M, Wolters M, et al. Potential role for urine polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1089-1097.

19. Buchman AL. Intestinal failure and rehabilitation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:327-340.

20. Loo L, Vrakas G, Reddy S, et al. Intestinal transplantation: a review. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:203-211.

21. Hong SN, Dunn JC, Stelzner M, et al. Concise review: the potential use of intestinal stem cells to treat patients with intestinal failure. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:666-676.

22. Oduyebo I, Camilleri M. Bile acid disease: the emerging epidemic. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:189-195.

23. Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P, et al. Performance characteristics of serum C4 and FGF19 measurements to exclude the diagnosis of bile acid diarrhoea in IBS-diarrhoea and functional diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:581-588.

24. Walters JR, Johnston IM, Nolan JD, et al. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:54-64.

24b. Walters JRF, Arasaradnam R, Andreyev HJN. Diagnosis and management of bile acid diarrhoea: a survey of UK expert

opinion and practice. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11:358-363.

25. Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:271-280.
26. Pardi DS. Diagnosis and management of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112: 78-85.

26b. Townsend T, Campbell F, O'Toole P, et al. Microscopic colitis: diagnosis and management. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:388-393.

[a]N.R.T.: *Ciguatera* é uma forma de ictiointoxicação causada pelo consumo de peixes de coral contaminados pela ciguatoxina (uma classe de toxinas lipossolúveis).

# 132 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL[a]

GARY R. LICHTENSTEIN

## DEFINIÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) refere-se a dois distúrbios inflamatórios idiopáticos crônicos, colite ulcerativa e doença de Crohn. Manifestações clínicas, endoscópicas e histológicas típicas são fundamentais para o diagnóstico desses distúrbios, mas nenhum achado individual é diagnóstico para uma doença ou outra. A ulceração da mucosa na doença de Crohn pode ser transmural e ocorrer em qualquer parte do sistema digestório, mais comumente no íleo distal e no cólon proximal. A alteração característica da colite ulcerativa é a ulceração contínua que começa no reto e é limitada ao cólon. Aproximadamente 10% dos pacientes com DII têm o que é chamado de "doença inflamatória intestinal indeterminada", um termo usado quando a colite de Crohn não pode ser distinguida da colite ulcerativa.

## EPIDEMIOLOGIA

A DII ocorre em todo o mundo, mas a maior incidência é encontrada na América do Norte, Reino Unido e norte da Europa. Os dados sugerem aumento da incidência e da prevalência ao longo do tempo e em diferentes regiões ao redor do mundo, embora a colite ulcerativa permaneça discretamente mais prevalente do que a doença de Crohn.[1] A incidência de colite ulcerativa na América do Norte é estimada em 19,3 por 100.000 pessoas-ano e 24,3 por 100.000 pessoas-ano na Europa, com uma prevalência de aproximadamente 285 por 100.000 pessoas na América do Norte e até 500 por 100.000 pessoas na Europa. A incidência da doença de Crohn na América do Norte é estimada em 20,2 por 100.000 pessoas-ano e

12,7 por 100.000 pessoas-ano na Europa, com uma prevalência de aproximadamente 320 por 100.000 pessoas na América do Norte e na Europa.[2]

A doença de Crohn e a colite ulcerativa podem ocorrer em qualquer idade, mas ambas têm seu pico de incidência na segunda à quarta décadas de vida, com um segundo pico na sétima década. A razão mulheres:homens tanto para a colite ulcerativa quanto para a doença de Crohn não sugere preferência por sexo.

A doença de Crohn e a colite ulcerativa são distúrbios poligênicos complexos, para os quais ter uma história familiar de DII é um fator de risco. A doença de Crohn e a colite ulcerativa ocorrem em todos os grupos étnicos e socioeconômicos, mas sua incidência é maior em caucasianos brancos e judeus de ascendência europeia oriental (judeus asquenazes). Na América do Norte e no Reino Unido, entretanto, a incidência da doença de Crohn em afro-americanos e caribenhos africanos parece estar se aproximando da incidência encontrada em brancos. Estudos com migrantes de determinados países em desenvolvimento do sul da Ásia para o Reino Unido sugerem aumento da prevalência de DII nas gerações subsequentes, provavelmente em decorrência de influências ambientais.

O tabagismo (cigarros) está associado a um pior prognóstico em pacientes com doença de Crohn, mas evolução melhorada na colite ulcerativa. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) parecem estar associados ao novo início de DII e às exacerbações da doença. A apendicectomia já foi sugerida como protetora contra o desenvolvimento de colite ulcerativa. A dieta não afeta claramente A evolução da doença inflamatória intestinal.

## BIOPATOLOGIA

Embora o fator deflagrador ("gatilho") da DII não seja conhecido, três vias principais provavelmente ativam o processo: predisposição genética, desregulação imunológica e um gatilho ambiental.[2b] Uma possível explicação é que a incapacidade do sistema imune inato de eliminar os antígenos microbianos, combinada com o aumento da permeabilidade

epitelial intestinal aos antígenos, subsequentemente leva a uma resposta imune adaptativa hiperativa.

## Genética

Dos pacientes com DII, 5 a 20% têm um parente com DII. Parentes de primeiro grau correm risco 10 a 15 vezes maior de desenvolver DII. A taxa de concordância de desenvolver doença de Crohn em gêmeos idênticos, irmãos e parentes de primeiro grau é de 50%, 0 a 3% e 5 a 10%, respectivamente. A colite ulcerativa segue padrões genéticos semelhantes, mas com taxas de risco um pouco menores. Vinte por cento dos pacientes com história familiar positiva de DII terão o tipo de doença discordante: um familiar com doença de Crohn e outro com colite ulcerativa.

Mais de 200 *loci* de suscetibilidade gênica foram associados à DII, com pelo menos 30 específicos para doença de Crohn e mais de 20 específicos para colite ulcerativa.[3] Alguns desses genes também podem estar correlacionados com a gravidade da doença. O primeiro gene descoberto como associado à doença de Crohn foi o *NOD2/CARD15*, localizado no cromossomo 16 (16q12) e expresso nas células epiteliais intestinais de Paneth, macrófagos e células dendríticas. Este gene está envolvido na expressão de um receptor intracelular que detecta o muramil dipeptídio (MDP), um componente peptidoglicano das bactérias gram-positivas. A ativação de *NOD2* leva à ativação do fator nuclear k-B (NF-κB), que medeia a transcrição de inúmeras citocinas pró-inflamatórias. Mutação no domínio rico em leucina da proteína NOD2, que interage com o lipopolissacarídeo bacteriano, leva à falha na ativação do NF-κB e está associada ao desenvolvimento da doença de Crohn.

O gene *ATG16L1* no cromossomo 2 e o gene *IRGM* no cromossomo 5 também foram associados ao aumento da suscetibilidade à doença de Crohn. Ambos são membros de uma família de genes envolvidos na autofagia, um processo autônomo que envolve a manutenção da homeostase celular e o turnover das organelas, bem como o processamento de patógenos intracelulares, a apresentação subsequente de antígenos e a regulação da sinalização celular. Os polimorfismos do gene do receptor 4 *Toll-like* estão associados à doença de Crohn e à colite ulcerativa. Os polimorfismos do gene do receptor da interleucina-23 (IL-23) estão

associados à colite ulcerativa e a um risco variado de doença de Crohn. Uma mutação de sentido errado (*missense*) da adenilato ciclase 7 (*ADCY7*) confere um risco maior de colite ulcerativa.[4] A proteína codificada por ADCY7 é membro de uma família de 10 enzimas que convertem ATP em cAMP. Cada membro tem padrões de expressão específicos de tecido exclusivos. ADCY7 é expresso em células hematopoéticas. Nessas células, o cAMP modula as funções imunes inatas e adaptativas, como a inibição do fator de necrose tumoral (TNF)-α da citocina pró-inflamatória. A perda da função de ADCY7 reduz a produção de cAMP, levando a uma resposta inflamatória excessiva que predispõe à colite ulcerativa. Polimorfismos de antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II, especialmente em moléculas HLA-DR, podem conferir risco aumentado de colite ulcerativa e possivelmente de Crohn também. O gene *OCTN1* (localizado no cromossomo 5q31) e o gene *DLG5* (localizado no cromossomo 10) estão associados à doença de Crohn. *DLG5,* que codifica uma proteína estrutural importante para manter a integridade epitelial em vários órgãos, pode interagir com o gene *NOD2*/*CARD15* para aumentar a suscetibilidade à doença de Crohn. *OCTN1* codifica um canal iônico e também aumenta o risco de doença de Crohn; mutações neste gene podem interromper os canais iônicos por meio da função alterada dos transportadores de cátions e da sinalização intercelular no epitélio intestinal.

Ainda há muita pesquisa sobre se os genes de suscetibilidade podem ser associados a fenótipos clínicos. Um estudo em grande escala descobriu que três *loci* (*NOD2*, *MHC* e *MST1* 3p21) estavam associados ao fato de a DII manifestar-se como doença de Crohn ileal, doença de Crohn do cólon ou colite ulcerativa, em vez das definições clássicas de doença de Crohn ou colite ulcerativa.[5] A DII também foi associada à síndrome de Turner (ver Capítulo 220), armazenamento de glicogênio do tipo Ib (ver Capítulo 196) e à síndrome de Hermansky-Pudlak (tríade de albinismo, defeito de agregação plaquetária e acúmulo de pigmento semelhante a ceroide em tecido) (ver Capítulo 164). A DII está associada a várias doenças que têm predisposição genética conhecida, como espondilite anquilosante (ver Capítulo 249), psoríase (ver Capítulo 409), atopia (ver Capítulo 235), eczema (ver Capítulo 409), espru celíaco (ver Capítulo 131), fibrose cística (ver Capítulo 83), colangite esclerosante primária (ver Capítulo 146),

esclerose múltipla (ver Capítulo 383), doença autoimune da tireoide (ver Capítulo 213), anemia hemolítica autoimune (ver Capítulo 151), cirrose biliar primária (ver Capítulo 146), miastenia *gravis* (ver Capítulo 394), e síndrome de Cogan (ver Capítulo 254).

## FISIOPATOLOGIA

Os micróbios provavelmente participam no desenvolvimento da DII. Em vários modelos animais de colite, a colite não se desenvolve em um ambiente estéril, mas pode ser induzida após a introdução de bactérias comensais. Por exemplo, helmintíase protege camundongos com mutações em *Nod2*, que de outra maneira os tornam suscetíveis à doença de Crohn, inibindo a colonização por uma espécie inflamatória de *Bacteroides*.[6] *Debaryomyces hansenii* (também conhecido como *Candida famata*) foi recentemente implicado como o fungo encontrado na doença de Crohn e pode provocar desregulação da cicatrização.[5b]

Desviar a corrente fecal da inflamação ativa da mucosa, como em uma ileostomia, também ajuda a aliviar a inflamação na doença de Crohn. A doença de Crohn e a colite ulcerativa ocorrem preferencialmente no íleo terminal e no cólon, que contêm a maior concentração de bactérias, da ordem de aproximadamente $10^{12}$ microrganismos por grama de conteúdo luminal. Antibióticos, sobretudo aqueles com cobertura anaeróbia de amplo espectro, são úteis no tratamento da doença de Crohn. Mais recentemente, vários polimorfismos genéticos associados à detecção do ambiente microbiano intestinal e ao desencadeamento de uma resposta imune foram associados à DII.

Tanto a doença de Crohn quanto a colite ulcerativa são produtos de um sistema imune inato desregulado que ativa linfócitos T e uma resposta humoral. Linfócitos $T_H17$, que são ativados na doença de Crohn e na colite ulcerativa, são estimulados pela IL-23, que é produzida por células apresentadoras de antígenos.

### Anatomopatologia

#### *Doença de Crohn*

Como resultado da desregulação do sistema imune, os pacientes com doença de Crohn desenvolvem úlceras aftosas, que são lesões superficiais nas mucosas. À medida que a doença progride, a ulceração torna-se mais profunda, transmural e bem-definida; pode formar um padrão serpiginoso e ocorrer em qualquer lugar desde a boca até o ânus em um padrão descontínuo. O local mais comum de ulceração é a região ileocecal. Em alguns pacientes, a doença crônica leva à formação de estenoses fibróticas e aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem fístulas no curso da doença.

Na doença de Crohn inicial, os achados histopatológicos são caracterizados por um infiltrado inflamatório agudo na lâmina própria, com criptite e abscessos na cripta. Mais tarde no processo da doença, a arquitetura da cripta torna-se distorcida, com infiltrado linfocítico e consequentes ramificação e encurtamento das criptas. Granulomas não caseosos, que podem ser encontrados em até 15% das amostras de biopsia endoscópica e em até 70% das amostras cirúrgicas, não são exclusivos da doença de Crohn, mas ajudam a confirmar o diagnóstico quando existem outras características clássicas.

As amostras cirúrgicas também podem mostrar inflamação transmural da parede intestinal e deslocamento de gordura na superfície serosa.

## *Colite ulcerativa*

Na colite ulcerativa leve, a mucosa é granular, hiperemiada e de aspecto edematoso. À medida que a doença se agrava, surgem úlceras na mucosa que podem se estender para a lâmina própria. A colite ulcerativa começa no reto e pode se estender proximalmente em um padrão contínuo, mas acomete apenas o cólon. Pseudopólipos podem se formar em decorrência de regeneração epitelial após ataques agudos recorrentes. Na doença crônica, a mucosa do cólon perde o padrão normal de pregas, o cólon encurta e parece estreito.

Na fase inicial da colite ulcerativa, os achados histopatológicos são caracterizados por necrose epitelial, infiltrado inflamatório agudo na lâmina própria, criptite e abscessos na cripta. Na doença crônica são observados infiltrado linfocítico predominante e distorção da arquitetura da cripta.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da doença inflamatória intestinal são variados e podem ser uma consequência da localização da doença, da duração da doença e de quaisquer complicações anatômicas da doença, como estenoses e fístulas na doença de Crohn (Tabela 132.1).

**Tabela 132.1** **Características clínicas da doença de Crohn e colite ulcerativa.**

| CARACTERÍSTICAS | DOENÇA DE CROHN | COLITE ULCERATIVA |
|---|---|---|
| Pico de idade de início (anos de idade) | 15 a 30, 2º pico na 7ª década de vida | 20 a 40, 2º pico menor após a 7ª década de vida |
| Distribuição por sexo (mulheres/homens) | 1,2/1 | 1/1 |
| Locais potenciais de envolvimento gastrintestinal | Esôfago para ânus | Cólon |
| Áreas de envolvimento intercaladas | + | – |
| Inflamação transmural | + | – |
| Tipo de ulceração | Geralmente bem-definida | Contínuo |
| Fístula | + | – |
| Estreitamento | + | – |
| Doença perianal (fissura, | + | – |

acrocórdons)

## Sintomas

### *Doença de Crohn*

O íleo terminal é acometido em cerca de 70% dos pacientes com doença de Crohn.[7] A doença ileal primária ocorre em 30% dos pacientes, enquanto a doença ileocolônica ocorre em 40%. Os sintomas podem incluir dor abdominal, geralmente no quadrante inferior direito, diarreia, hematoquezia e fadiga. Com a doença mais grave, pode haver febre e perda de peso. Alguns pacientes podem apresentar sintomas obstrutivos, como dor abdominal, distensão abdominal e náuseas.

Somente cerca de 5% dos pacientes desenvolvem doença de Crohn na parte superior (alta) do tubo gastrintestinal, e a doença de Crohn esofágica ocorre em menos de 2% dos pacientes. Os indivíduos com doença de Crohn na parte superior (alta) do tubo gastrintestinal podem apresentar disfagia, odinofagia, dor torácica ou pirose. A doença gastroduodenal ocorre em 0,5 a 4% dos pacientes e comumente ocorre junto com a doença distal. Os sintomas incluem dor no andar superior (alto) do abdome. A doença jejunal isolada é rara; se o jejuno estiver envolvido, também haverá envolvimento do intestino delgado distal. Até 30% dos pacientes têm doença perianal (ver Capítulo 136), que pode incluir o desenvolvimento de fístulas, abscessos, fissuras e acrocórdons. Os sinais/sintomas da doença perianal incluem dor e secreção. Febre pode ocorrer se houver um abscesso.

As fístulas, que são trajetos internos que podem ocorrer em qualquer parte do sistema digestório e se conectar a vários locais, ocorrem em 20 a 40% dos pacientes de Crohn. A doença de Crohn penetrante também pode causar abscessos intra-abdominais e perianais em decorrência de uma fístula com extremidade cega ou perfuração intestinal. As fístulas externas, que se manifestam com secreção de líquido da abertura cutânea, podem ser enterocutâneas ou perianais. As fístulas internas podem ser enteroentéricas, retovaginais ou enterocolônicas. Os pacientes podem apresentar dor abdominal persistente e febre se houver um abscesso neste local.

### *Colite ulcerativa*

Tal como acontece com a doença de Crohn, os sinais e sintomas de colite ulcerativa dependem da extensão e gravidade da doença. No momento do diagnóstico, 14 a 37% dos pacientes têm pancolite, 36 a 41% têm doença que se estende além do reto e 44 a 49% têm proctossigmoidite. Os sintomas incluem hematoquezia, diarreia, tenesmo, produção excessiva de muco, urgência para defecar e dor abdominal. Em caso de proctite ou proctossigmoidite, os pacientes podem ter obstipação com dificuldade para defecar. Com envolvimento colônico mais extenso e grave, os pacientes também podem apresentar perda de peso e febre. Eles também podem ter náuseas e vômitos em razão da dor abdominal, fadiga em virtude da anemia e edema periférico como consequência da hipoalbuminemia.

## Exame físico

Os sinais no exame físico são representativos do tipo de doença, bem como de sua localização e gravidade. Úlceras orais podem estar presentes na doença de Crohn. A localização da sensibilidade abdominal geralmente reflete a localização do envolvimento intestinal. Na doença de Crohn, a sensibilidade abdominal está classicamente no quadrante inferior direito e pode incluir plenitude ou massa, dependendo da gravidade da inflamação. Sinais peritoneais podem ocorrer quando a doença de Crohn penetrante causa perfuração intestinal. O exame retal pode revelar acrocórdons, hemorroidas, fissuras e fístulas.

## Manifestações extraintestinais

A artropatia, a manifestação extraintestinal mais comum (Tabela 132.2), afeta até 10 a 20% dos indivíduos.[8] Artralgias periféricas, artrite, espondilite anquilosante (ver Capítulo 249) e sacroileíte podem exacerbar sintomas gastrintestinais. Distúrbios dermatológicos, como eritema nodoso (10 a 15%; Figura 411.24) e pioderma gangrenoso (1 a 2%; ver Capítulo 245), desenvolvem em até 15% dos pacientes. Distúrbios oculares, especialmente uveíte e episclerite (ver Capítulo 395), podem ocorrer em 5 a 15%. Pacientes com doença inflamatória intestinal também têm risco de até 10% de cálculos renais, especialmente cálculos de oxalato de cálcio (ver

Capítulo 117), em caso de má absorção de gordura com doença de Crohn no intestino delgado. Cálculos de ácido úrico podem ocorrer em caso de depleção de volume grave. Pacientes com doença inflamatória intestinal, especialmente pacientes com colite ulcerativa, apresentam risco aumentado de colangite esclerosante primária – 2 a 7,5% dos pacientes desenvolvem esse distúrbio e 70 a 80% dos pacientes com esse distúrbio apresentam doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 146).

## Complicações extraintestinais

Pacientes com doença inflamatória intestinal são suscetíveis a complicações extraintestinais da própria doença ou de medicamentos usados para tratar a doença. Essas complicações incluem osteoporose, osteomalácia, complicações artríticas, eventos tromboembólicos, doença pulmonar[8b] e complicações renais, dermatológicas e neurológicas. A osteoporose ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes, e a terapia com esteroides (ver Capítulo 32) é o principal fator de risco; necrose avascular do quadril e artrite séptica são complicações incomuns de esteroides ou outras terapias imunossupressoras. A queilite pode ser resultado de anemia por deficiência de ferro (ver Capítulo 150). Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco aumentado de doença tromboembólica, especialmente em caso de doença intestinal ativa, mesmo quando comparados com outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e doença celíaca. A amiloidose secundária com envolvimento renal pode ser consequência de inflamação crônica. A asma é a doença pulmonar mais comum observada em associação com a doença de Crohn. Os pacientes também estão sob risco de neurite óptica e esclerose múltipla (ver Capítulo 383), bem como de neuropatia periférica (ver Capítulo 392) por deficiência de vitamina $B_{12}$, que pode ocorrer como resultado de má absorção decorrente de doença ativa do intestino delgado, ressecção cirúrgica ou crescimento bacteriano exagerado no intestino delgado.

# DIAGNÓSTICO

Quando a diarreia (ver Capítulo 131) é o sintoma predominante, a avaliação inicial deve incluir um histórico médico completo, teste para colite

infecciosa (ver Capítulo 131) e rastreamento para distúrbios endócrino-metabólicos, como hipertireoidismo (ver Capítulo 213) e hipocalcemia (ver Capítulo 232). Infecções com organismos como *Salmonella* (ver Capítulo 292) *Shigella* (ver Capítulo 293), *Amoeba* (ver Capítulo 331), *Giardia* (ver Capítulo 330), *Escherichia coli* O157:H7 (ver Capítulo 288) e *Campylobacter* (ver Capítulo 287) podem ser acompanhadas de diarreia com sangue, cólicas abdominais e um aspecto endoscópico da mucosa idêntico ao da colite ulcerativa. Exames de fezes são necessários para diagnosticar ou excluir essas infecções. Se hematoquezia e dor abdominal são os sintomas predominantes, o diagnóstico diferencial é amplo (Tabela 132.3).

**Tabela 132.2 Complicações extraintestinais de doença inflamatória intestinal.**

| COMPLICAÇÕES | DOENÇA DE CROHN | COLITE ULCERATIVA |
|---|---|---|
| Distúrbios oculares (uveíte, episclerite) | + | + |
| Artropatia | + | + |
| Úlceras orais | + | – |
| Distúrbios cutâneos (pioderma gangrenoso, eritema nodoso) | + | + |
| Nefrolitíase | + | + |
| Colangite esclerosante primária | + | + |
| Doenças ósseas (osteoporose, osteomalacia) | + | – |
| Doença tromboembólica | + | + |
| Deficiência de vitamina $B_{12}$ | + | – |

## Avaliação diagnóstica

### *Avaliação endoscópica*

Em um paciente com sintomas sugestivos de doença inflamatória intestinal e sem evidência de infecção para explicar os sintomas, a avaliação endoscópica é essencial. A colonoscopia é o exame endoscópico inicial para pacientes que apresentam sintomas gastrintestinais inferiores, como diarreia e hematoquezia, exceto na presença de sintomas peritoneais agudos graves. A colonoscopia do íleo terminal é importante se houver um diagnóstico potencial de doença inflamatória intestinal. A imagem do intestino delgado (como trânsito de delgado ou enterografia por TC ou por RM) também pode ser necessária para determinar se há doença do intestino delgado ou para determinar a distribuição da doença. A endoscopia por cápsula é útil se todos os outros exames endoscópicos e radiológicos não forem diagnósticos, mas ainda houver suspeita de doença de Crohn do intestino delgado. Os achados na endoscopia por cápsula devem ser seguidos pela endoscopia para obter biopsias. A endoscopia de cápsula não deve ser realizada se a doença de Crohn for complicada por uma estenose conhecida do intestino delgado. Se houver dúvidas quanto à existência de estenose, uma cápsula pode ser inicialmente usada para verificar a perviedade.

### *Doença de Crohn*

Os achados endoscópicos iniciais na doença de Crohn incluem pequenas úlceras superficiais da mucosa, também chamadas de úlceras aftosas. Conforme a gravidade da doença de Crohn progride, as ulcerações ficam mais profundas e podem se tornar redondas, lineares ou serpiginosas. Úlceras transversais e longitudinais que se cruzam na mucosa formam um aspecto de “ calçada de paralelepípedos” com áreas de “ paralelepípedo” representando a mucosa normal (Figura 132.1). Áreas de ulceração, que tipicamente são intercaladas com áreas normais de “salto”, podem ocorrer em qualquer lugar do esôfago ao ânus, mas são mais comuns na região ileocecal. Doença colônica isolada ocorre em 25% dos pacientes e 60% terão envolvimento retal, tornando às vezes difícil diferenciá-los da colite ulcerativa.

| Tabela 132.3 | Diagnóstico diferencial de ileíte e colite. |
|---|---|

**INFECÇÕES**

**Bacterianas**

*Aeromonas*

*Campylobacter jejuni*

*Clamídia* (proctite)

*Clostridioides difficile*

*Mycobacterium tuberculosis*

*Salmonella*

*Shigella*

*Escherichia coli* êntero-hemorrágica

*Yersinia*

**Virais**

Citomegalovírus

Herpes-vírus simples (proctite)

Vírus da imunodeficiência humana

**Fúngica**

*Histoplasma capsulatum*

**Parasitoses**

*Entamoeba histolytica*

Helmintos

**DISTÚRBIOS VASCULARES**

**Doenças do colágeno**

Doença de Behçet

Síndrome de Churg-Strauss

Púrpura de Henoch-Schönlein

Lúpus eritematoso sistêmico

Poliarterite nodosa

**Isquemia**

**MEDICAMENTOS/TOXINAS**

Anti-inflamatórios não esteroides

Suplementos de enzimas pancreáticas – colopatia fibrosante

Preparações intestinais com fosfato de sódio

Radiação

**INFLAMATÓRIOS**

Apendicite

Doença diverticular

Gastrenterite eosinofílica

Jejunoileíte ulcerativa não granulomatosa (doença celíaca)

**NEOPLÁSICOS**

Carcinoide

Carcinoma primário ou metastático

Linfoma

Micose fungoide

Histiocitose maligna

**OUTROS**

Amiloidose

Sarcoidose

Endometriose

Abscessos tubo-ovarianos

Adaptada de Aberra FN, Lichtenstein GR. Crohn disease. In: Talley NJ, Kane SV, Wallace MD, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine*. Wiley-Blackwell; 2010:225-235.

O diagnóstico de DII depende de resultados histopatológicos precisos; portanto, a biopsia da(s) área(s) acometida(s) é fundamental. Os achados de infiltrado inflamatório na lâmina própria e distorção da arquitetura da cripta sustentam o diagnóstico (Figura 132.2). O diagnóstico da doença de Crohn pode ser feito apenas pelo exame histopatológico se forem observados granulomas não caseosos, mas os granulomas raramente são encontrados nas biopsias endoscópicas. O diagnóstico da doença de Crohn geralmente é baseado em uma combinação de informações obtidas a partir de achados histopatológicos, colonoscopia e imagens do intestino delgado. Um padrão intercalado de ulceração, ulceração no intestino delgado ou na parte superior (alta) do tubo gastrintestinal ou o achado de fístulas dão suporte ao diagnóstico da doença de Crohn. Ulceração do cólon e do intestino delgado ocorre em vários outros distúrbios, inclusive infecções que podem não ser detectadas por exames de fezes de rotina (como *E. coli* êntero-hemorrágica), doenças vasculares, enterocolite relacionada com o sistema imune, neoplasia, diverticulite, radiação e medicamentos como AINE (Tabela 132.3).

## *Colite ulcerativa*

O diagnóstico de colite ulcerativa é baseado em achados endoscópicos (Vídeo 132.1) e histopatologia. No início do processo da doença, os pacientes desenvolvem eritema difuso da mucosa com perda do padrão vascular da mucosa normal. Na doença leve, a mucosa pode ter um aspecto granular e edemaciado. À medida que a doença se agrava, a mucosa se torna mais friável, sangra facilmente quando a mucosa é tocada e pode, em seguida, ulcerar (Figura 132.3). Os achados endoscópicos, que começam no reto e podem se estender proximalmente em um padrão contínuo, acometem apenas o cólon. O termo "ileíte retrógrada" descreve um efeito de transbordamento da colite ulcerativa e não deve ser interpretado como o envolvimento real do íleo terminal pela colite ulcerativa. Pseudopólipos podem se formar em decorrência da regeneração epitelial após ataques recorrentes em pacientes com doença de longa data. O achado de pseudopólipos é considerado um marcador de doença mais grave. Na doença crônica, a mucosa do cólon perde seu padrão normal de pregas, o cólon encurta e parece estreitado. A observação endoscópica cuidadosa –

como o padrão vascular observado, sangramento e ulceração – pode avaliar a gravidade da colite ulcerativa e monitorar sua resposta ao tratamento.

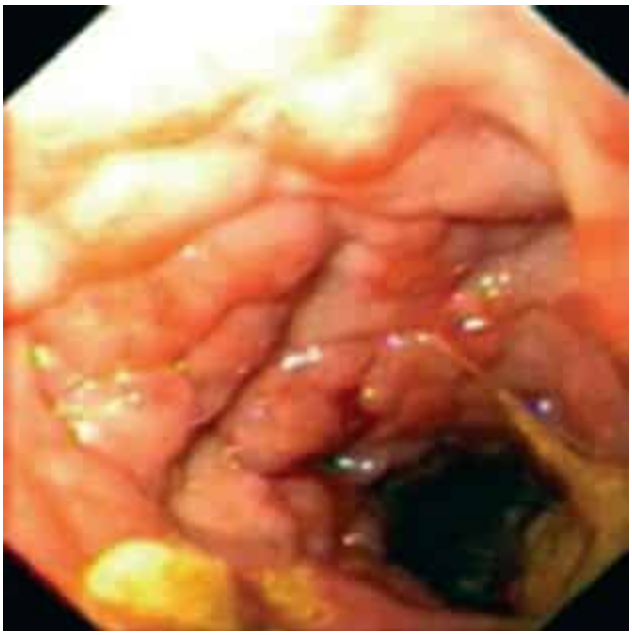

**FIGURA 132.1 Aspecto endoscópico da doença de Crohn ("calçamento de paralelepípedos").**

**FIGURA 132.2 Na colite ulcerativa, a histopatologia das biopsias colônicas revela distorção das criptas e infiltração linfocítica na mucosa.** (Adaptada de AGA Institute GastroSlides 2010.)

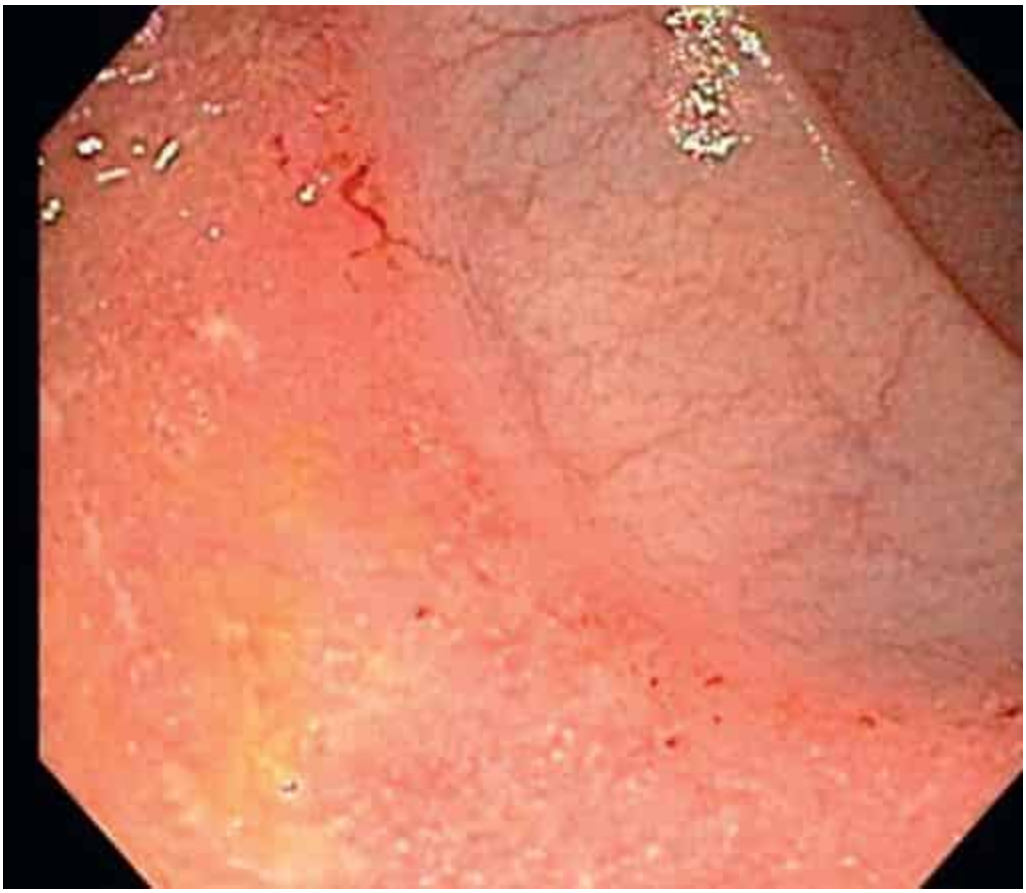

**FIGURA 132.3 Aspecto endoscópico da colite ulcerativa.**

Características como distorção de cripta, inflamação contínua da mucosa começando no reto, ausência de granulomas e ausência de lesões no intestino delgado são compatíveis com colite ulcerativa. No início do processo da doença, achados inflamatórios crônicos, como distorção das criptas, podem não ser encontrados e o diagnóstico pode ser mais difícil de estabelecer.

## *Exames de imagem*

A imagem radiológica é vital e quase sempre deve ser obtida quando há suspeita de doença inflamatória intestinal, particularmente doença de Crohn. A enterografia por TC e a enterografia por ressonância magnética (RM) suplantaram os exames de bário (como seriografia esôfago-estômago-duodeno [SEED], trânsito de delgado e enema baritado [clister opaco]) para diagnosticar a extensão, a gravidade e o tipo de doença (estenoses e fístulas)

da doença de Crohn. Enterografia por TC e RM também são úteis para a detecção de abscessos abdominais e perineais.

## Achados laboratoriais

A anemia pode resultar de doença crônica, perda de sangue ou deficiências nutricionais de ferro, ácido fólico ou vitamina $B_{12}$. Leucocitose discreta é indicativa de doença ativa, mas leucocitose significativa sugere abscesso ou outra complicação supurativa. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa são marcadores inflamatórios séricos inespecíficos comumente usados para monitorar a atividade da doença. A hipoalbuminemia é uma indicação de desnutrição e é comum na doença ativa. Doença ileal ou ressecção de mais de 100 cm do íleo distal resulta em diminuição do nível sérica de vitamina B decorrente de má absorção.

### *Marcadores sorológicos*

Os marcadores sorológicos são de suporte, mas não podem ser usados independentemente para diagnosticar doença inflamatória intestinal. Anticorpos contra a levedura *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) são encontrados em 40 a 70% dos pacientes com doença de Crohn e em menos de 15% dos pacientes com colite ulcerativa. A combinação de títulos elevados de ASCA imunoglobulina A (IgA) e IgG é altamente específica para a doença de Crohn, variando de 89 a 100%. Anticorpos contra citoplasma de neutrófilos com padrão perinuclear (pANCA) são encontrados em 20% dos pacientes com doença de Crohn, principalmente quando há acometimento predominante no cólon, e em 55% dos pacientes com colite ulcerativa. As doenças ASCA-positivas e pANCA-negativas estão associadas a 55% de sensibilidade e 93% de especificidade para a doença de Crohn. Os anticorpos antimicrobianos anti-I2 (proteína relacionada com a doença de Crohn de *Pseudomonas fluorescens*), anti-Cbir1 (antígeno semelhante à flagelina) e anti-OmpC (porina C da membrana externa de *E. coli*) também estão associados à doença de Crohn.

## TRATAMENTO

A meta da terapia clínica é reduzir a inflamação e, subsequentemente, induzir e manter a remissão clínica, ao mesmo tempo que cura a mucosa. Os medicamentos prescritos para a DII incluem as categorias de 5-aminossalicilato (5-ASA), antibióticos, corticosteroides, imunomoduladores e biológicos (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe, vedolizumabe, natalizumabe e ustequinumabe; Tabela 132.4). A terapia clínica específica selecionada é baseada na localização, na extensão (doença não penetrante e não estenosante, doença estenosante e doença penetrante e fistulizante), gravidade da doença e prognóstico futuro (Figura 132.4; Figura 132.3).[8c] Pacientes com doença de alto risco (alto potencial para cirurgia futura ou complicações como fístula e abscesso) ou alta atividade da doença são considerados candidatos à terapia biológica.[9] A terapia clínica de suporte, como medicamentos antidiarreicos e antiespasmódicos, também pode ser usada. usada. Nos pacientes com mais de 60 anos de idade, que representam cerca de 15% dos casos recém-diagnosticados, a razão risco/benefício das terapias mais agressivas é menos favorável.[9b]

## Categorias de terapia clínica

### 5-aminossalicilato

O 5-ASA, que atua como anti-inflamatório tópico no lúmen do intestino, é usado para tratar a colite ulcerativa leve a moderada e como terapia de manutenção para pacientes em remissão.[A1,A2] Sulfassalazina é a combinação de uma sulfapiridina com 5-ASA; o 5-ASA é responsável pela propriedade anti-inflamatória desse fármaco, enquanto a sulfapiridina é o carreador que possibilita o transporte do 5-ASA até o cólon. Outras formulações orais de 5-ASA possibilitam que ele seja administrado no intestino por diferentes mecanismos. A mesalazina é liberada no intestino com base em um modelo de distribuição de pH, enquanto a sulfassalazina, a olsalazina e a balsalazida são liberadas no intestino por clivagem bacteriana de uma ligação covalente entre 5-ASA e um profármaco. Para doença retal e sigmoide, as

preparações de supositório e enema de 5-ASA também são efetivas para a indução e manutenção da remissão em pacientes com colite ulcerativa.[A3] Os eventos adversos associados a 5-ASAs são incomuns, mas podem incluir náuseas, dispepsia, queda de cabelo, cefaleia, agravamento da diarreia e reações de hipersensibilidade.

**Corticosteroides**

Os corticosteroides são usados principalmente para tratar crises de colite ulcerativa e doença de Crohn. As formulações orais podem ser usadas para doenças leves a moderadas, enquanto os corticosteroides sistêmicos são usados para doenças moderadas a graves.

A budesonida com revestimento entérico, uma formulação de liberação ileal dependente do pH, é um corticosteroide oral com alta atividade tópica e baixa biodisponibilidade sistêmica (10%). A budesonida com revestimento entérico é indicada para o tratamento da doença ileocecal de Crohn ativa leve a moderada. Existe uma formulação da budesonida de liberação prolongada que é prescrita para a colite ulcerativa leve a moderadamente ativa. A espuma de budesonida é administrada por via retal com um aplicador no cólon para colite ulcerativa leve a moderadamente ativa limitada ao reto e cólon sigmoide. Os corticosteroides orais, como prednisona e metilprednisolona, são usados para doença moderada a grave, começando com doses que variam de 40 a 60 mg/dia durante 1 a 2 semanas e, em seguida, diminuindo gradualmente em um período de 8 a 12 semanas. A metilprednisolona intravenosa é usada para doenças graves, com dosagem variando de 40 a 60 mg/dia. Quando os sinais/sintomas são controlados, os corticosteroides sistêmicos não são recomendados em razão de seus efeitos colaterais substanciais e sua falta de eficácia para manter a remissão (ver Capítulo 32).

**Terapia imunomoduladora**

Em pacientes que permanecem sintomáticos apesar da terapia com 5-ASA ou que apresentam doença de Crohn moderada a grave ou colite ulcerativa, os análogos da tiopurina (6-mercaptopurina e azatioprina) podem ser usados.[A4] Metotrexato também pode ser prescrito para doença de Crohn moderada a grave.[A5] Esses imunomoduladores têm um início de ação lento, muitas vezes exigindo vários meses de administração antes de seus benefícios serem alcançados; portanto, são usados principalmente para a manutenção da remissão. Azatioprina, o profármaco da 6-mercaptopurina, tipicamente é prescrito em uma dose de 2 a 3 mg/kg/dia; a dose equivalente de 6-mercaptopurina é 1,5 mg/kg/dia. Uma desvantagem dos análogos da tiopurina é a resposta clínica lenta, que pode não ser evidente por até 12 semanas. Seus efeitos colaterais incluem reações alérgicas, pancreatite, mielossupressão, náuseas, infecções, hepatotoxicidade e neoplasia maligna, especialmente linfoma. A contagem de leucócitos e a bioquímica hepática devem ser monitoradas rotineiramente. Metotrexato, que é um antagonista do ácido fólico, é administrado como 25 mg por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) 1 vez/semana por 16 semanas para doença de Crohn ativa e, 15 mg a 25 mg IM ou SC 1 vez/semana para manutenção da remissão.

O tofacitinibe (um inibidor não seletivo oral da família Janus quinase) tem um início de atividade mais rápido e é aprovado pela FDA para o tratamento de colite ulcerativa[A6] moderada a grave com 10 mg VO, 2 vezes/dia durante pelo menos 8 semanas, então 5 ou 10 mg, 2 vezes/dia com a medicação descontinuada se um benefício terapêutico adequado não for alcançado em 16 semanas. Os efeitos colaterais incluem ativação do herpes-zóster não sistêmico, perfil lipídico anormal e o risco potencial de linfoma.

**Antibióticos**

O mecanismo exato do efeito benéfico dos antibióticos de amplo espectro no tratamento da doença inflamatória intestinal não é conhecido. Os mecanismos potenciais incluem a eliminação do

crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado, erradicação de um gatilho antigênico mediado por bactérias e propriedades imunossupressoras potenciais (p. ex., metronidazol). O papel principal dos antibióticos é na doença de Crohn, para a qual metronidazol (10 a 20 mg/kg/dia durante 4 a 8 semanas), ciprofloxacino (500 mg VO, 2 vezes/dia durante 4 a 8 semanas), ou ambos são terapias indutoras primárias para fístulas perianais.

## Biológicos

### *Agentes antifator de necrose tumoral*-α

A terapia com anticorpo monoclonal direcionado para o fator de necrose tumoral-α (anti-TNF-α) inclui infliximabe, que é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico (humano-camundongo) aprovado pela FDA para tratar doença de Crohn moderada a grave, doença de Crohn fistulizante e colite ulcerativa moderada a grave que não respondeu à terapia convencional. Adalimumabe e certolizumabe pegol foram aprovados pela FDA para tratar as formas moderada a grave da doença de Crohn que não responderam à terapia convencional, e adalimumabe e golimumabe foram aprovados pela FDA para tratar colite ulcerativa moderada a grave que não respondeu à terapia convencional. Adalimumabe e golimumabe são anticorpos IgG1 totalmente humanos que são autoadministrados por via subcutânea. Certolizumabe pegol, que é um fragmento Fab peguilado quimérico para TNF-α, também é administrado por via subcutânea.

Em pacientes com doença de Crohn inicial, o uso oportuno e a progressão do tratamento anti-TNF-α com base nos sintomas e biomarcadores (p. ex., calprotectina fecal ≥ 250 μg/g de fezes, nível de proteína C reativa ≥ 5 mg/ℓ, Índice de atividade da doença de Crohn ≥ 150 (e-Tabela 132.1), ou uso de prednisona na semana anterior) resulta em melhores desfechos clínicos e endoscópicos do que decisões baseadas em sintomas isoladamente.[A7] Antes de a terapia com agentes anti-TNF ser

considerada, entretanto, o risco *versus* benefício precisa ser avaliado em cada paciente individual, tendo em vista os riscos potenciais, inclusive infecção e processo maligno.

**e-Tabela 132.1** Índice de atividade da doença de Crohn.

| VARIÁVEL CLÍNICA OU LABORATORIAL | FATOR DE PONDERAÇÃO |
|---|---|
| Episódios diários de eliminação fezes líquidas ou pastosas durante 7 dias | × 2 |
| Dor abdominal (graduada de 0 a 3 em intensidade) a cada dia durante 7 dias | × 5 |
| Bem-estar geral, avaliado subjetivamente de 0 (bom) a 4 (terrível) a cada dia durante 7 dias | × 7 |
| Existência de complicações (ver adiante) | × 20 |
| Uso de difenoxilato-atropina ou opiáceos para diarreia | × 30 |
| Achado de massa abdominal (0 = nenhuma, 2 = questionável, 5 = definitiva) | × 10 |
| Hematócrito < 0,47 em homens ou < 0,42 em mulheres | × 6 |
| Desvio percentual do peso padrão | × 1 |

Um ponto é adicionado para cada conjunto de complicações:

• dor articular (artralgia) ou artrite franca

• inflamação da íris ou uveíte

• eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou úlceras aftosas orais

• fissuras, fístulas ou abscessos anais

• outras fístulas

• febre durante a semana anterior.

### *Outras moléculas*

Natalizumabe, um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado, liga-se à subunidade $\alpha_4$ das integrinas $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_4\beta_7$ expressas em todos os leucócitos, exceto neutrófilos. O natalizumabe inibe as interações das integrinas $\alpha_4$ na superfície dos leucócitos com as moléculas de adesão nas células endoteliais vasculares no trato gastrintestinal, evitando, assim, a aderência e o recrutamento de leucócitos. O natalizumabe foi aprovado pela FDA para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave que é refratária a outras terapias, mas existem diretrizes rígidas para a prescrição de natalizumabe em razão de seu risco associado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (ver Capítulo 346).

Outra pequena molécula de adesão, vedolizumabe, é aprovada pela FDA para pacientes com colite ulcerativa moderada a grave e pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave quando uma ou mais terapias padrão (corticosteroides, imunomoduladores ou medicamentos bloqueadores de TNF) não forneceram uma resposta adequada. Como esse agente é seletivo para o intestino e não está associado ao comprometimento da imunovigilância do sistema nervoso central, o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva parece ser muito baixo nessa molécula.

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal para a subunidade p40 da interleucina-12 e interleucina-23. Ustequinumabe (usado como terapia de indução por via intravenosa, seguido por terapia de manutenção por via subcutânea) consegue induzir e manter remissão clínica em pacientes com formas moderada a grave de

colite ulcerativa ativa e é aprovado pela FDA para essa indicação.[A8,A8b]

## Terapia clínica para doença de Crohn

### Doença de Crohn leve a moderada

A sulfassalazina (3 a 6 g/dia) é superior ao placebo para o tratamento de sintomas da doença de Crohn ileocolônica e colônica ativa, com taxas de resposta variando de 45 a 55% para doença leve a moderada, mas não é claramente efetiva para doença do intestino delgado isolada (Figura 132.5). A mesalazina não é considerada efetiva na indução da remissão ou na manutenção da remissão na doença de Crohn. Para doença de Crohn leve a moderada envolvendo o intestino delgado distal ou cólon proximal, a budesonida com revestimento entérico (9 mg/dia) fornece uma taxa de resposta de aproximadamente 70% após 8 semanas e é significativamente mais eficaz do que a mesalazina (4 g/dia) para a doença ileal distal e do cólon direito. Como agente de manutenção com 3 ou 6 mg, os efeitos da budesonida diminuem e desaparecem em 1 ano. A imunossupressão combinada precoce com um antagonista anti-TNF-α e um antimetabólito é mais efetiva do que o manejo convencional e mais efetiva do que qualquer um dos agentes como monoterapia.[A9]

A doença de Crohn com acometimento jejunal, duodenal, gástrico e esofágico é incomum e poucos ensaios clínicos avaliaram terapias para o acometimento desses locais. Visto que agentes locais como 5-ASAs e budesonida não são liberados nesses locais, os imunossupressores sistêmicos (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, natalizumabe e ustequinumabe) são os pilares da terapia.

### Doença de Crohn moderada a grave

Pacientes com doença moderada a grave geralmente são tratados inicialmente com corticosteroides sistêmicos, mas os

corticosteroides não devem ser prescritos como terapia de manutenção. Produtos biológicos podem ser prescritos inicialmente para pacientes com doença de alto risco ou atividade grave da doença.[9c] As opções para induzir remissão ou manter remissão induzida por esteroides incluem 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e ustequinumabe. Infliximabe (5 mg/kg a 0, 2 e 6 semanas e, em seguida, a cada 8 semanas) isolado ou infliximabe mais azatioprina (2,5 mg/kg/dia) é mais efetivo do que azatioprina isolada e a terapia combinada inicial (corticosteroides, azatioprina diária, e infliximabe) é preferível a reservá-lo apenas para pacientes que não respondem a corticosteroides mais azatioprina ou que apresentam doença agressiva. A terapia combinada com infliximabe e azatioprina aumenta significativamente os níveis séricos mínimos de infliximabe e esses níveis mínimos séricos mais elevados correlacionam-se com a remissão e a cicatrização da mucosa. A terapia com infliximabe também diminui a necessidade de hospitalização e cirurgia.[A10] Metanálise sugere que tanto o adalimumabe quanto o infliximabe mais azatioprina são as duas terapias mais efetivas para indução e manutenção da remissão da doença de Crohn.[A11] Uma alternativa potencial mais recente pode ser o filgotinibe (um inibidor seletivo da Janus quinase 1 a 200 mg, 1 vez/dia).[A12] O benefício do uso desses medicamentos como terapia combinada *versus* monoterapia individual deve ser avaliado no contexto do risco potencial do uso a longo prazo dessa terapia.

Dos pacientes com doença de Crohn que são tratados durante pelo menos 1 ano com infliximabe e um agente antimetabólito, aproximadamente 50% terão uma recaída em 1 ano após a descontinuação do infliximabe. Pacientes que não respondem à terapia convencional, como um agente anti-TNF, podem ser considerados para vedolizumabe, ustequinumabe ou natalizumabe.

Para doença de Crohn grave, os pacientes devem ser hospitalizados, sem receber nada por via oral, reidratados com

líquidos intravenosos e devem receber corticosteroides parenterais. Pacientes que respondem a corticosteroides parenterais devem ser mudados para tratamento com corticosteroides orais em altas doses (prednisona, 40 a 60 mg/dia), com a dose de prednisona gradualmente reduzida. Pacientes com doença de Crohn grave e que não respondem aos corticosteroides parenterais em 3 a 5 dias devem ser considerados para infliximabe ou cirurgia. Um curso de nutrição parenteral total (ver Capítulo 204) pode ser útil como terapia adjuvante.

**Doença de Crohn fistulizante**

As fístulas (ver Capítulo 136) ocorrem em um terço dos pacientes com doença de Crohn, e as fístulas perianais representam a localização mais comum. As fístulas internas assintomáticas raramente exigem terapia. A possibilidade de abscesso concomitante, que pode ocorrer em um paciente com fístula, tem de ser descartada antes do início da terapia imunossupressora. Pode ser necessário cirurgia. O tratamento clínico depende da localização e das complicações associadas.

As fístulas enterocutâneas de alto débito em caso de envolvimento do intestino delgado proximal podem drenar mais de 500 mℓ/dia e podem causar depleção volêmica significativa. O manejo inicial demanda reposição de volume. No período pós-operatório, uma abertura fistulosa geralmente ocorre na área de uma ferida e é imperativo proteger a pele em cicatrização da infecção causada pela drenagem de uma bolsa de ostomia ou de um cateter usado para uma fístula de alto débito. As fístulas de alto débito raramente fecham espontaneamente e, tipicamente, exigem fechamento cirúrgico. As fístulas de baixo débito podem ser tratadas inicialmente com azatioprina (ou 6- mercaptopurina), metotrexato ou terapia anti-TNF-α (infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe).

As fístulas perianais são classificadas em simples e complexas (ver Capítulo 136). Uma fístula simples está localizada

abaixo da linha denteada (*i. e.*, a maior parte do esfíncter anal) e tem um único trajeto. Uma fístula complexa atravessa a região interesfincteriana (localização alta), transesfincteriana ou supraesfincteriana e pode ter vários trajetos. As fístulas simples respondem bem à terapia clínica, inicialmente com metronidazol (10 a 20 mg/kg/dia VO por 4 a 8 semanas) e ciprofloxacino (500 mg VO, 2 vezes/dia durante 4 a 8 semanas) para a fístula e também exigirá tratamento adicional de doença da mucosa concomitante. O tratamento com imunomoduladores ou agentes anti-TNF-α também é benéfico. Ustequinumabe e vedolizumabe também são benéficos no tratamento da doença de Crohn fistulizante. Os pacientes com fístulas sem doença de Crohn da mucosa retal podem responder bem à fistulotomia, enquanto os pacientes com envolvimento da mucosa podem se beneficiar da colocação de sedenho (seton®) em vez da fistulotomia. As fístulas complexas geralmente exigem uma combinação de terapia cirúrgica e clínica. Em caso de doença intratável, o desvio do cólon ou ileal pode possibilitar a cura retal e perianal; em casos graves, a proctocolectomia pode ser necessária.

Para fístulas retovaginais relacionadas com doença de Crohn, a terapia clínica com terapia antimetabólito ou agentes anti-TNF-α é geralmente considerada antes da cirurgia. A terapia cirúrgica, como fistulotomia e cirurgia de retalho de avanço da mucosa, pode ser considerada.

As fístulas enterovesiculares ou colovesiculares podem ser tratadas com terapia antimetabólito ou agentes anti-TNF-α, ou ambos, mas a infecção recorrente do trato urinário é uma indicação para cirurgia. A cirurgia geralmente envolve a ressecção do intestino envolvido e o fechamento do defeito da bexiga.

As fístulas internas assintomáticas, como as fístulas enteroentéricas, não requerem intervenção cirúrgica, mas o tratamento com um imunomodulador e/ou agente biológico pode ser considerado. As fístulas internas, como a cologástrica e a coloduodenal, podem causar sintomas substanciais em

decorrência do desvio de parte do intestino. Se o tratamento clínico falhar ou se houver formação de abscesso, a cirurgia é recomendada.

## Manejo clínico da colite ulcerativa

A decisão que orienta qual terapia é apropriada para um paciente específico com colite ulcerativa depende de vários fatores, incluindo: distribuição anatômica da doença; gravidade da atividade da doença; e risco (prognóstico) de doença. Ao enfocar a distribuição anatômica da colite ulcerativa como um guia para terapias, existem várias opções, incluindo supositórios, enemas de retenção, espuma tópica, terapia oral e terapia parenteral. Os supositórios são efetivos no tratamento da proctite nos 20 cm distais do cólon. Espuma tópica e enemas são efetivos na colite distal e do lado esquerdo. A terapia oral e a terapia parenteral são efetivas para todos os locais da doença.[9e]

### Proctite

Para proctite ulcerativa ativa, 5-ASA tópico (enema e supositório) em combinação com o tratamento oral é superior ao tratamento oral isolado.[10] 5-ASA tópico é superior aos corticosteroides tópicos para o tratamento de proctite ulcerativa ativa, a terapia retal com 5-ASA promove resposta mais rápida quando administrado com 5-ASA oral. Enemas com corticosteroides, supositórios ou espuma[A13] também podem ser usados se o 5-ASA falhar. Os enemas de retenção de 5-ASA ou corticosteroides podem ser usados para doença ativa até a flexura esplênica (*i. e.*, reto, cólon sigmoide e cólon descendente). Outra abordagem para a proctite ou colite distal é um aminossalicilato oral, embora uma resposta possa não ser evidente por 3 a 4 semanas. Além disso, a budesonida de liberação prolongada administrada 1 vez/dia[b] e a espuma de budesonida tópica[A14,A14b] são efetivas para proctossigmoidite ulcerativa leve a moderadamente ativa, com menos efeitos colaterais relacionados com esteroides do que os corticosteroides convencionais.

**Colite extensa**

Em pacientes com colite ulcerativa de atividade leve a moderada que se estende proximal à flexura esplênica, o fármaco inicial de escolha é um 5-ASA oral; a eficácia aumenta com o aumento das doses. Mesmo na doença mais extensa, a suplementação de 5-ASA oral com enemas ou supositórios com 5-ASA pode ajudar a reduzir os sintomas de urgência que resultam do envolvimento retal, e a budesonida de liberação prolongada fornece benefício incremental. Em pacientes com mais de 5 ou 6 evacuações/dia, em pacientes nos quais uma resposta mais rápida é desejada ou em pacientes que não responderam a 3 a 4 semanas de 5-ASA, o tratamento de escolha é a prednisona oral. Pacientes com diarreia grave, sintomas sistêmicos ou volumes significativos de sangue nas fezes devem iniciar com 40 mg/dia; a maioria dos pacientes responde aos corticosteroides orais em alguns dias. Após o controle dos sintomas, a prednisona pode ser reduzida gradualmente em 5 mg a cada 1 a 2 semanas. Pacientes que respondem à prednisona oral e conseguem suspender totalmente esse medicamento devem ser mantidos no tratamento com 5-ASA.

Se os pacientes com colite ulcerativa grave não começarem a responder aos corticosteroides na dose equivalente de metilprednisolona 60 mg IV em 3 a 5 dias ou não responderem completamente em 7 a 10 dias, as opções incluem colectomia, infliximabe ou ciclosporina.[11] Em vários estudos de fase 3, o tofacitinibe (um inibidor oral recentemente aprovado de Janus quinases em uma dose de 10 mg, 2 vezes/dia) melhorou os sintomas em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave e foi capaz de manter a remissão.[12] Para pacientes cuja doença se intensifica sempre que os corticosteroides são suspensos ou sua dose de corticosteroide é reduzida, a continuação da terapia com corticosteroides em altas doses é o erro de manejo mais comum. Em pacientes cuja doença se intensifica quando a dose de esteroide é reduzida, deve-se tentar um ensaio com um imunomodulador (azatioprina ou 6-

mercaptopurina), tofacitinibe, infliximabe, adalimumabe, golimumabe ustequinumabe ou vedolizumabe. Se o paciente precisar de uma dose substancial (> 15 mg/dia de prednisona) por mais de 6 meses, uma prova terapêutica com um imunomodulador, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe ou ustequinumabe, deve ser considerada para manutenção da remissão,[A15-A16c] e devem ser feitas tentativas para reduzir a dose de esteroide.

O transplante da microbiota fecal é uma abordagem experimental para o tratamento da colite ulcerativa. Os dados até agora permanecem sugestivos, mas inconclusivos.[13]

A indicação mais comum de hospitalização em pacientes com colite ulcerativa é a diarreia intratável, embora a perda de sangue também seja comum. Pacientes com colite ulcerativa grave ativa devem ser avaliados para megacólon tóxico por radiografia ou TC de abdome. Os medicamentos antidiarreicos e anticolinérgicos são contraindicados em pacientes com colite ulcerativa grave em razão do risco de precipitar megacólon tóxico. Os pilares da terapia para colite ulcerativa grave são a reidratação com soluções intravenosas e corticosteroides intravenosos (hidrocortisona, 300 mg/dia; prednisolona, 60 a 80 mg/dia; ou metilprednisolona, 40 a 60 mg/dia). A nutrição parenteral total (ver Capítulo 204) pode ser necessária para pacientes com desnutrição. Pacientes com sinais peritoneais ou sinais de infecção sistêmica devem ser tratados com antibióticos parenterais (ver Capítulo 133). Pacientes que não respondem em 3 a 5 dias devem ser considerados para colectomia, um ensaio de ciclosporina intravenosa ou um ensaio de infliximabe.

**Terapia de manutenção**

Os aminossalicilatos reduzem a doença recorrente em pacientes com colite ulcerativa e essencialmente todos os pacientes devem receber terapia de manutenção com preparações de 5-ASA originais ou mais recentes. Todavia, ainda não foi bem estabelecida a utilidade das formulações de 5-ASA para os

pacientes que fazem uso de agentes biológicos. Os corticosteroides não são efetivos como terapia de manutenção e não devem ser usados desta maneira. Azatioprina, 6-mercaptopurina, tofacitinibe, infliximabe, adalimumabe (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, em seguida, 40 mg a cada 2 semanas) ustequinumabe e golimumabe são efetivos para a terapia de manutenção em pacientes cuja colite ulcerativa não é controlada por 5-ASA.

## Tratamento cirúrgico

### Doença de Crohn

A ressecção cirúrgica não cura a doença de Crohn e as recorrências são prováveis após a ressecção; portanto, a abordagem deve ser conservadora em termos da quantidade de intestino ressecado. No entanto, quase 50% dos pacientes com doença de Crohn são operados em até 10 anos após o diagnóstico. O fracasso do tratamento clínico é uma causa comum de ressecção em pacientes com doença de Crohn, mas complicações (p. ex., obstrução, fístula e abscesso) costumam ser as indicações para a ressecção. Para a doença de Crohn do intestino delgado, o procedimento cirúrgico mais comum é a ressecção segmentar para obstrução ou fístula; a incidência de recorrência grave o suficiente para requerer cirurgia repetida após ressecção ileal ou ileocólica é de aproximadamente 25% após 10 anos e 35% após 15 anos. Para pacientes com doença colônica extensa que inclui o reto, o procedimento de escolha é a proctocolectomia total com uma ileostomia de Brooke (terminal). A colectomia total com anastomose anal da bolsa ileal não é apropriada na colite de Crohn porque a recorrência da doença de Crohn no segmento ileal da nova bolsa exigiria uma repetição da cirurgia e perda de um longo segmento do íleo. A monoterapia com agente anti-TNF parece ser a estratégia mais efetiva para profilaxia pós-operatória da doença de Crohn.[A17]

### Colite ulcerativa

Para a colite ulcerativa, a colectomia é um procedimento curativo. Aproximadamente 40% dos pacientes com colite ulcerativa extensa são submetidos à colectomia, geralmente porque sua doença não respondeu de maneira adequada à terapia clínica. A colectomia de emergência pode ser necessária em pacientes com megacólon tóxico ou episódio fulminante grave sem megacólon tóxico. A operação padrão para a colite ulcerativa é a proctocolectomia e a ileostomia de Brooke. A cirurgia alternativa mais popular é a proctocolectomia total com anastomose anal com bolsa ileal. Neste procedimento, uma bolsa é construída a partir dos 30 cm terminais do íleo e a extremidade distal da bolsa é puxada através do canal anal. A anastomose ileoanal às vezes é complicada por inflamação na bolsa ileal, que pode ser tratada com antibióticos (tipicamente, metronidazol, 500 mg, 3 vezes/dia ou 20 mg/kg/dia, ou ciprofloxacino, 500 mg, 2 vezes/dia para 2 semanas). A decisão a favor ou contra a colectomia e entre os tipos de cirurgia é influenciada pela idade do paciente, pelas circunstâncias sociais e pela duração da doença, e essa decisão demanda parecer de um especialista. Quando outras indicações são ambíguas, o risco de malignidade (ver mais adiante) é uma indicação de colectomia.

## Complicações

### Doença de Crohn

#### *Abscessos*

Abscessos, que são complicações comuns na doença de Crohn, resultam da extensão de uma fissura ou úlcera da mucosa através da parede intestinal e em direção ao tecido extraintestinal. O extravasamento do conteúdo intestinal através de uma fissura para a cavidade peritoneal resulta em um abscesso. Os abscessos ocorrem em 15 a 20% dos pacientes com doença de Crohn, especialmente no íleo terminal. A manifestação clínica típica de um abscesso intra-abdominal é febre, dor espontânea e à palpação do abdome e leucocitose. A TC é a modalidade preferida para diagnosticar abscesso intra-abdominal. A

antibioticoterapia de amplo espectro, incluindo cobertura anaeróbia, é indicada. A drenagem percutânea de abscessos em pacientes com doença de Crohn pode melhorar o quadro clínico, mas não fornece terapia adequada em razão da comunicação persistente entre a cavidade do abscesso e o lúmen intestinal. A ressecção do intestino envolvido geralmente é necessária para a terapia definitiva.

### *Obstrução*

A obstrução é uma complicação comum da doença de Crohn, sobretudo no intestino delgado, e é uma das principais indicações para cirurgia. Na doença de Crohn, o espessamento da mucosa por inflamação aguda, a hiperplasia muscular e o tecido cicatricial consequente à inflamação prévia ou aderências podem causar obstrução do intestino delgado. A obstrução também pode ocorrer em razão da impactação de um bolo alimentar fibroso em uma estenose estável de longa duração. Dor abdominal em caráter de cólica e diarreia, que pioram após as refeições e desaparecem com o jejum, sugerem obstrução. Os estreitamentos podem ser avaliados por enterografia por TC, enterografia por RM, estudos com contraste oral, enema de bário ou colonoscopia, dependendo da localização anatômica. Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona, 40 a 60 mg/dia IV, ou hidrocortisona, 200 a 300 mg/dia IV por 5 a 14 dias) são úteis se a inflamação aguda for um componente importante do processo obstrutivo, mas não se a obstrução for causada por fibrose. Um erro comum no manejo da doença de Crohn é o tratamento inadequado com longos cursos de corticosteroides em pacientes que apresentam sintomas obstrutivos decorrentes de lesões anatômicas fixas. Se a obstrução não desaparecer com aspiração nasogástrica e corticosteroides, a cirurgia é necessária.

### *Doença perianal*

A doença perianal é uma complicação potencialmente incapacitante da doença de Crohn. Ulcerações no canal anal podem coalescer e resultar na formação de fístula (ver Capítulo

136). As aberturas fistulosas são mais comumente encontradas na pele perianal, mas podem ocorrer na virilha, vulva ou escroto. As fístulas são acompanhadas por drenagem de material seroso ou purulento. Se a fístula não drenar livremente, há acúmulo local de pus (abscesso perianal) com vermelhidão, dor e induração. A dor de um abscesso perianal é exacerbada pela pressão local que pode resultar da defecação, sentar ou andar. A manifestação física típica de um abscesso é vermelhidão com dor durante o toque retal; flutuação também pode ser detectada. A doença de Crohn perianal grave e persistente pode resultar na destruição do esfíncter anal e subsequente incontinência fecal. A avaliação adequada da doença perianal geralmente requer exame proctoscópico sob anestesia. TC ou RM conseguem definir a existência e a extensão dos abscessos perianais. As metas da terapia para a doença perianal são o alívio dos sintomas locais e a preservação do esfíncter. A doença limitada pode ser controlada com banhos de assento e metronidazol, mas a maioria dos casos também exige drenagem externa adequada. Azatioprina, infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol podem ser úteis na cura da doença perianal, mas a doença pode ser reativada quando o medicamento é interrompido. As células-tronco alogênicas, expandidas e derivadas do tecido adiposo são um tratamento experimental para fístulas perianais complexas em pacientes cuja doença de Crohn não responde aos tratamentos convencionais ou biológicos ou ambos.

### *Colite ulcerativa*

Uma das complicações mais significativas da colite ulcerativa é o megacólon tóxico, que é a dilatação do cólon até um diâmetro superior a 6 cm associada à piora do quadro clínico do paciente e ao desenvolvimento de febre, taquicardia e leucocitose. O exame físico pode revelar hipotensão postural, dor à palpação sobre a distribuição do cólon e ruídos intestinais ausentes ou hipoativos. Agentes que reduzem a motilidade gastrintestinal, como antiespasmódicos e antidiarreicos, têm o potencial de iniciar ou exacerbar o megacólon tóxico. A terapia clínica é projetada para

reduzir a probabilidade de perfuração e retornar o cólon à atividade motora normal o mais rápido possível. O paciente é colocado em dieta zero, e a aspiração nasogástrica é iniciada. Soluções intravenosas devem ser administradas para corrigir anormalidades hidreletrolíticas, antibióticos de amplo espectro (p. ex., ampicilina-sulbactam, administrado como 1 g de ampicilina mais 0,5 g de sulbactam, 1,5 a 3 g a cada 6 horas por 5 a 14 dias; levofloxacino, 500 mg/dia IV, mais metronidazol, 500 mg IV ou VO, 2 vezes/dia; cefazolina, 500 mg IV, 3 vezes/dia, mais metronidazol, 500 mg IV ou VO, 2 vezes/dia; ou sulfametoxazol-trimetoprima, 8 a 10 mg/kg/dia IV ou VO, em duas a quatro doses fracionadas, mais metronidazol, 500 mg IV ou VO, 2 vezes/dia durante aproximadamente 7 dias ou até melhora sintomática) são administrados em antecipação a uma possível peritonite como resultado de perfuração, e os corticosteroides parenterais são administrados em uma dose equivalente a mais de 40 a 60 mg/dia de prednisona. Os sinais de melhora incluem diminuição na circunferência abdominal e o retorno dos ruídos intestinais. A deterioração é caracterizada por descompressão dolorosa, aumento da circunferência abdominal e colapso cardiovascular. Se o paciente não começar a mostrar sinais de melhora clínica durante as primeiras 24 a 48 horas de terapia clínica, o risco de perfuração aumenta acentuadamente e a colectomia cirúrgica é indicada.

## Acompanhamento

### Câncer de cólon, displasia e vigilância colonoscópica

O risco de câncer colorretal aumenta a partir de 8 anos de doença e continua a aumentar nos anos subsequentes.[14] A incidência de adenocarcinoma colorretal é 60 a 100% maior em pessoas com DII do que na população em geral e tem se mantido estável ao longo do tempo. Pacientes com colite ulcerativa extensa correm risco acentuadamente aumentado de câncer de cólon, pacientes com doença do lado esquerdo correm risco intermediário e pacientes com colite ulcerativa de longa data correm risco de

câncer colorretal, mesmo que seus sintomas tenham sido relativamente leves ou mesmo quiescentes por 10 a 15 anos.

Os cânceres de cólon podem ser submucosos e passar despercebidos na colonoscopia. O câncer de cólon em pacientes com colite ulcerativa está mais comumente associado a alterações displásicas na mucosa, geralmente em vários locais do cólon. Embora dados recentes tenham demonstrado que a maior parte da displasia é visível, nem toda displasia pode ser identificada por inspeção visual, portanto, o exame microscópico das amostras de biopsia é necessário.

Para os pacientes com colite ulcerativa de longa data, as diretrizes de prática clínica recomendam colonoscopia com vigilância usando cromoendoscopia e biopsias de lesões anormais ou biopsias aleatórias co cólon, começando 8 anos após o início da doença e repetida a cada 1 a 2 anos.[15] Se as amostras mostrarem displasia e não puder ser identificada uma lesão polipoide bem definida com bordas nítidas, é recomendada colectomia.

O risco de câncer de cólon dos pacientes com colite de Crohn é semelhante ao risco dos pacientes com colite ulcerativa de extensão semelhante. A colonoscopia de vigilância também é recomendada em pacientes com colite de Crohn.

**Gravidez**

A fertilidade das mulheres com DII geralmente é normal ou apenas minimamente prejudicada, e a incidência de prematuridade, natimortalidade e defeitos de desenvolvimento na prole de mulheres com DII, exceto complicações fetais, podem ser um pouco mais prováveis quando a doença materna está clinicamente ativa, independentemente da terapia medicamentosa. Proctocolectomia anterior, ou ileostomia, não é um impedimento para a conclusão bem-sucedida de uma gravidez, mas as mulheres que fizeram a cirurgia de anastomose anal da bolsa ileal com proctocolectomia total têm redução significativa da fertilidade.

Se a doença de uma mulher não estiver ativa por ocasião da concepção, é provável que permaneça inativa durante o curso da gravidez. A colite ulcerativa que está ativa por ocasião da concepção tende a piorar. Em dois terços das pacientes com doença de Crohn ativa no momento da concepção, o grau de atividade permanece o mesmo; do outro terço, algumas melhoram clinicamente e outras pioram.

A sulfassalazina não prejudica o feto, mas as gestantes têm necessidade maior de ácido fólico e a sulfassalazina interfere na absorção do folato ao inibir competitivamente a enzima jejunal folato conjugase. Portanto, as mulheres que estão tomando sulfassalazina e que estão grávidas ou considerando a possibilidade de engravidar devem receber suplementação de folato (1 mg, 2 vezes/dia) para garantir que o feto receba quantidades adequadas para o desenvolvimento normal. O uso de corticosteroides por gestantes com DII está associado a aumento da taxa de ruptura prematura das membranas e de fenda labial. Em geral, o risco para a gravidez do tratamento com sulfassalazina ou corticosteroides parece ser menor do que o risco de associado ao não tratamento.

A maioria dos dados sobre a teratogenicidade da azatioprina e da 6-mercaptopurina na gravidez é derivada da literatura sobre transplantes e envolve doses mais altas do que as comumente usadas para DII. Os efeitos fetais relatados na população transplantada incluem malformações congênitas, imunossupressão, prematuridade e retardo de crescimento. Os riscos desses medicamentos na população com DII não são completamente conhecidos, visto que apenas um pequeno número desses pacientes foi estudado formalmente.

Embora os componentes do anticorpo IgGI Fc do infliximabe, adalimumabe e golimumabe atravessem a placenta, esses agentes são considerados seguros durante a gravidez. O componente Fc do certolizumabe é IgG4 e não atravessa a placenta na mesma extensão. No entanto, os riscos desses vários agentes não são completamente conhecidos, porque apenas um

número relativamente pequeno de pacientes foi estudado formalmente. Da mesma maneira, vedolizumabe e ustequinumabe são considerados seguros na gravidez, embora sejam necessários mais dados de mais pacientes e um acompanhamento mais longo para fazer recomendações firmes.

| Tabela 132.4 | Terapias clínicas para doença inflamatória intestinal. | |
|---|---|---|
| **FÁRMACO** | **DOSE** | **LOCAL DE LIBERAÇÃO** |
| **5-AMINOSSALICILATOS** | | |
| Sulfassalazina | 2 a 6 g/dia | Cólon |
| Mesalazina, comp. 800 mg | 2,4 a 4,8 g/dia | Íleo distal, cólon |
| Olsalazina | 1 a 3 g/dia | Cólon |
| Balsalazida | 6,25 g/dia | Cólon |
| Mesalazina liberação prolongada, comp. 500 mg ou 1 g, sachê 1 g ou 2 g | 2 a 4 g/dia | Duodeno, jejuno, íleo, cólon |
| Mesalazina, enema, supositório | 4 g/dia (enema)<br>1 g/dia (supositório) | Reto/reto sigmoide |
| Mesalazina, supositório | 1 g/dia (supositório) | Reto |
| **CORTICOSTEROIDES** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Budesonida, cáp. 3 mg | Indução: 9 mg/dia VO<br>Manutenção: 6 mg/dia VO | Intestino delgado |
| Budesonida liberação prolongada, comp. 9 mg | Indução: 9 mg/dia VO | Cólon |
| Prednisona | 0,25 a 0,75 mg/kg VO diariamente | Sistêmico |
| Metilprednisolona | 40 a 60 mg/dia IV | Sistêmico |
| **IMUNOMODULADORES** | | |
| 6-mercaptopurina | 1,5 mg/kg/dia | Sistêmico |
| Azatioprina | 2,5 mg/kg/dia | Sistêmico |
| Metotrexato | Indução: 25 mg SC semanal durante 4 meses<br>Manutenção: 15 a 25 mg SC semanalmente | Sistêmico |
| Tofacitinibe | 10 mg VO, 2 vezes/dia durante 8 semanas, em seguida, 5 a 10 mg VO, 2 vezes/dia durante mais 8 semanas, depois 10 mg, 2 vezes/dia durante pelo menos 8 semanas; em seguida, 5 ou 10 mg, 2 vezes/dia, dependendo da resposta terapêutica | Sistêmico |
| Ciclosporina | 2 a 4 mg/kg/dia IV | Sistêmico |
| **BIOLÓGICOS** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Infliximabe | Indução: 5 mg/kg IV nas semanas 0, 2, 6<br>Manutenção: 5 a 10 mg/kg IV a cada 8 semanas | Sistêmico |
| Adalimumabe | Indução: 160 mg/kg SC na semana 0, 80 mg na semana 2<br>Manutenção: 40 mg SC em semanas alternadas | Sistêmico |
| Golimumabe | Indução: 200 mg/kg IV na semana 0, 100 mg na semana 2<br>Manutenção: 100 mg/kg SC a cada 4 semanas | Sistêmico |
| Certolizumabe pegol | Indução: 400 mg/kg SC nas semanas 0, 2, 4<br>Manutenção: 400 mg/kg SC a cada 4 semanas | Sistêmico |
| Natalizumabe | 300 mg IV a cada 4 semanas | Sistêmico |
| Vedolizumabe | Indução: 300 mg/kg IV nas semanas 0, 2, e 6<br>Manutenção: 300 mg IV a cada 8 semanas | Sistêmico |
| Ustequinumabe | Indução: intravenosa: Até 55 kg: 260 mg; mais de 55 kg a 85 kg: 390 mg; mais que 85 kg: 520 mg<br>Manutenção: 90 mg SC a cada 8 semanas | |

IV = via intravenosa; VO = via oral; SC = via subcutânea; comp.: comprimido; cáp.: cápsula.

**FIGURA 132.4 Algoritmo de tratamento da colite ulcerativa.**

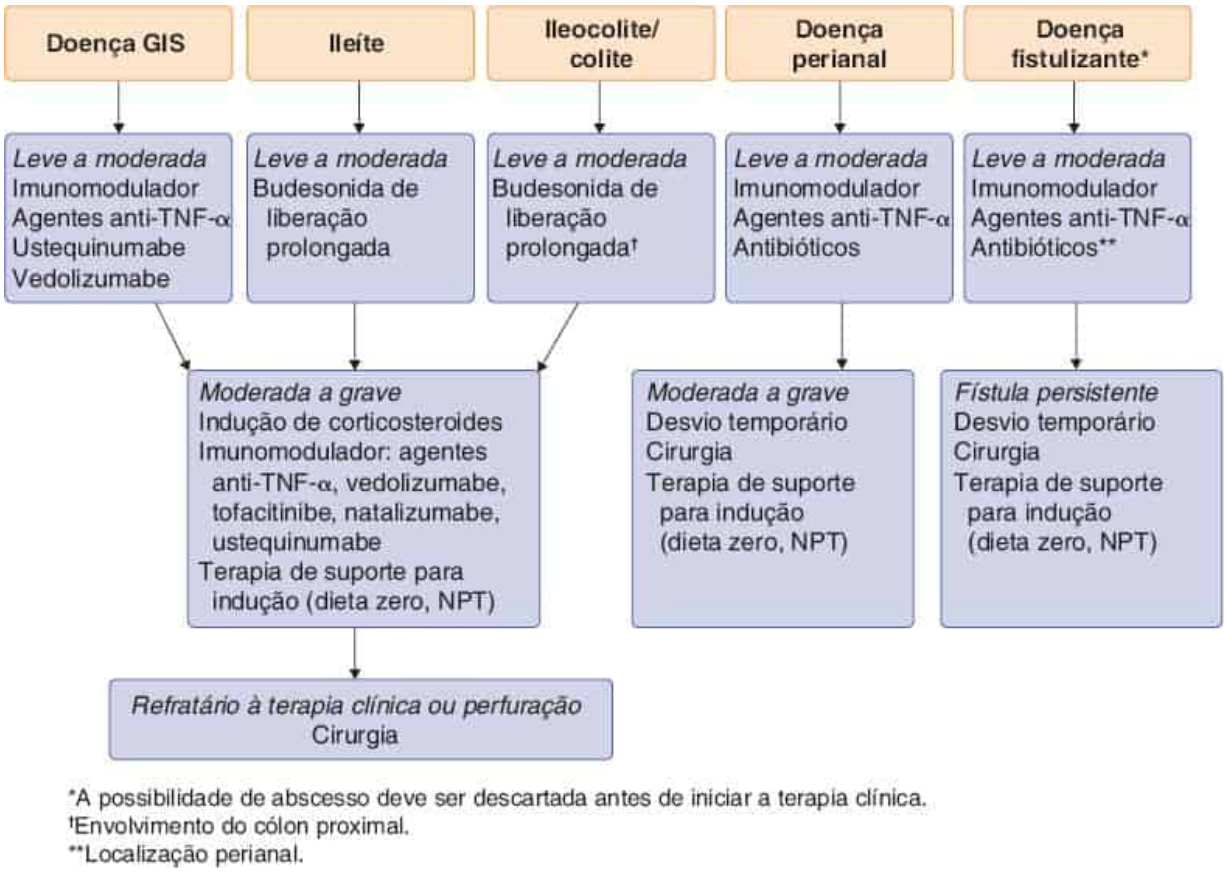


**FIGURA 132.5 Algoritmo de tratamento da doença de Crohn.** TNF-α = fator de necrose tumoral-α; NPT = nutrição parenteral total; GIS = gastrintestinal superior.

## PROGNÓSTICO

## Colite ulcerativa

Exacerbações e remissões recorrentes caracterizam a colite ulcerativa típica. Um episódio inicial rapidamente progressivo resulta em complicações graves em aproximadamente 10% dos pacientes. A recuperação completa após um único episódio pode ocorrer em outros 10% dos pacientes. Alguns pacientes apresentaram, na verdade, uma infecção aguda não detectada em vez de colite ulcerativa verdadeira. A probabilidade de um paciente com doença clinicamente inativa permanecer em remissão no ano seguinte é de 80 a 90%. Em comparação, os pacientes com doença clinicamente ativa têm 70% de probabilidade de recidiva durante o ano seguinte.

Os pacientes que apresentam proctite ulcerativa têm o melhor prognóstico geral, e apenas aproximadamente 5% dos pacientes com proctite necessitarão de colectomia ao longo da vida. Complicações graves são muito incomuns, mas a doença se dissemina mais proximalmente no cólon em até 50% dos pacientes. A taxa de mortalidade relacionada com a colite ulcerativa diminuiu substancialmente desde a introdução dos corticosteroides, e estudos recentes sugerem que as taxas de sobrevida a longo prazo para pacientes com colite ulcerativa são semelhantes às da população em geral.

## Doença de Crohn

As manifestações da doença de Crohn pioram e melhoram. Um paciente com doença de Crohn clinicamente ativa tem 70 a 80% de chance de ter doença ativa no ano subsequente, enquanto 80% dos pacientes em remissão permanecerão, assim, no ano seguinte. Ao longo de um período de 4 anos, aproximadamente 25% dos pacientes terão doença persistentemente ativa após o diagnóstico, 25% permanecerão em remissão e 50% terão evolução flutuante com anos de remissão e anos com doença clinicamente ativa. Aproximadamente 75 a 80% de todos os pacientes com doença de Crohn luminal e fistulizante necessitarão de intervenção cirúrgica para sua doença, com aproximadamente 50% deles sendo operados nos 6 meses seguintes ao diagnóstico. A taxa de uma segunda cirurgia para doença de Crohn luminal varia de 25 a 38% em 5 anos, e 40 a 70% precisarão de reoperação em 15 anos.

Pacientes com doença de Crohn têm uma taxa de mortalidade aumentada, aproximadamente 1,3 a 1,5 vez maior do que a população em geral, sem relação com o envolvimento do intestino delgado e/ou do intestino grosso. Essa taxa de mortalidade excessiva, que é mais notável nos primeiros anos após o diagnóstico, está mais comumente relacionada com complicações da doença de Crohn (p. ex., câncer colorretal, choque, depleção de volume, desnutrição proteico-calórica e anemia). Não se sabe se o uso agressivo de imunomoduladores e terapia biológica modificará a evolução natural da doença.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD000544.

A2. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD000543.

A3. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004118.

A4. Chande N, Townsend CM, Parker CE, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD000545.

A5. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD003459.

A6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-1736.

A7. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2779-2789.

A8. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-1960.

A8b. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201-1214.

A9. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1825-1834.

A10. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2098-2110.

A11. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:344-354.

A12. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:266-275.

A13. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*. 2015;148:740-750.

A14. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63:433-441.

A14b. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*. 2015;148:740-750.

A15. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:704-711.

A16. Archer R, Tappenden P, Ren S, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2016;20:1-326.

A16b. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1215-1226.

A16c. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201-1214.

A17. Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:64-76.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152:313-321.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390:2769-2778.

2b. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med.* 2020;383: 2652-2664.

3. Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*. 2017;547:173-178.

4. Luo Y, de Lange KM, Jostins L, et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet*. 2017;49:186-192.
5. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387:156-167.
5b. Jain U, Ver Heul AM, Xiong S, et al. Debaryomyces is enriched in Crohn's disease intestinal tissue and impairs healing in mice. *Science.* 2021;371:1154-1159.
6. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science*. 2016;352:608-612.
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741-1755.
8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-1770.
8b. Massart A, Hunt DP. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2020;133:39-43.
8c. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:s1-s106.
9. Khanna R, Zou G, Stitt L, et al. Responsiveness of endoscopic indices of disease activity for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1584-1592.
9b. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease in elderly patients: expert review. *Gastroenterology.* 2021;160:445-451.
9c. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn disease: a review. *JAMA.* 2021;325:69-80.

9d. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1450-1461.

9e. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019;156:748-764.

10. Vanga R, Long MD. Contemporary management of ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:1-9.

11. Whaley KG, Rosen MJ. Contemporary medical management of acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:56-66.

12. Weisshof R, Golan MA, Yvellez OV, et al. The use of tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy*. 2018;10:837-849.

13. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:156-164.

14. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:384-413.

15. Clarke WT, Feuerstein JD. Updates in colorectal cancer screening in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:208-216.

**Qual dos seguintes medicamentos é a terapia apropriada para pacientes hospitalizados com colite ulcerativa grave ativa?**

○ A. Azatioprina.

- B. Metotrexato.
- C. Infliximabe.
- D. Mesalazina oral.
- E. Antibióticos fluoroquinolonas.

Concluir questão

**Qual das seguintes manifestações é mais típica para pacientes com colite ulcerativa?**

- A. Ulceração ileal aftosa.
- B. Ulcerações gastroduodenais.
- C. Estreitamento ileal.
- D. Abscesso mesentérico com formação de fístula.
- E. Inflamação colônica contínua.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações a respeito da terapia com agente ativo contra fator de necrose tumoral α (TNF) é verdadeira?**

A. A terapia anti-TNF é efetiva em pacientes com colite ulcerativa ativa ou doença de Crohn luminal ativa.

B. A terapia anti-TNF pode ser administrada por via oral ou tópica em pacientes com colite ulcerativa ativa.

C. A associação de infliximabe e azatioprina em um paciente com doença de Crohn que nunca recebeu terapia imunomoduladora anterior não é mais efetiva do que a monoterapia com infliximabe.

D. O infliximabe não é efetivo como terapia primária para a doença de Crohn fistulizante perianal quando existem lesões ativas no reto.

E. Agentes anti-TNF são usados como terapia indutiva apenas para pacientes com colite ulcerativa; no entanto, não são efetivos na manutenção da remissão nesta população de pacientes.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, ver As Doenças Inflamatórias Intestinais na Atualidade Brasileira – Curso de atualização do GEDIIB na SBAD 2018 – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, 2018 em https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2019/07/Livro_As-Doencas-Inflamatorias-Intestinais-na-Atualidade-Brasileria-GEDIIB-2018.pdf (acesso em 30 ago. 2021).

[b]N.R.T.: Comercializada no Brasil sob a forma de cápsula gelatinosa dura com microgrânulos contendo 3 mg de budesonida. Esses microgrânulos são gastrorresistentes (praticamente insolúveis no suco gástrico) e têm liberação prolongada com propriedades de ajustar a liberação da budesonida no íleo e no cólon ascendente.

# 133

# DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E ANATÔMICAS DO INTESTINO, DO PERITÔNIO, DO MESENTÉRIO E DO OMENTO

JOHN F. KUEMMERLE

## ANORMALIDADES ESTRUTURAIS CONGÊNITAS

### Divertículo de Meckel

O divertículo de Meckel, que é a anomalia congênita mais comum do tubo gastrintestinal (GI), é encontrado em 2 a 3% da população e é mais comum em homens. O divertículo de Meckel ocorre quando o ducto onfalomesentérico ou vitelino que conecta o saco vitelino fetal ao intestino primordial não fecha durante o desenvolvimento. Localizado na borda antimesentérica, o divertículo de Meckel é comumente encontrado a cerca de 100 cm da válvula ileocecal e, tipicamente, tem 1 a 10 cm de tamanho. Tecido heterotópico é encontrado em cerca de 50% dos divertículos de Meckel, mais comumente tecido gástrico ou pancreático, mas geralmente não os dois ao mesmo tempo.[1] O tecido heterotópico correlaciona-se com o desenvolvimento de complicações sintomáticas, com risco ao longo da vida de cerca de 6%.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As complicações de um divertículo de Meckel incluem sangramento, obstrução, diverticulite e perfuração. O sangramento pode ocorrer quando a produção de ácido da mucosa gástrica heterotópica causa ulcerações ileais. A obstrução pode resultar de vólvulo ao redor do divertículo,

intussuscepção do divertículo no intestino ou herniação do divertículo e intestino adjacente. Hérnias inguinais, femorais e umbilicais podem ocorrer. A inflamação repetida e crônica no colo do divertículo e no íleo próximo também pode causar fibrose intestinal e obstrução intestinal. As complicações mais comuns são sangramento intestinal em crianças e obstrução em adultos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de um divertículo de Meckel pode ser desafiador. A cintilografia com pertecnetato de sódio ($^{99m}$Tn) pode ser usada em casos de sangramento porque tanto a mucosa gástrica normal quanto heterotópica captam o traçador (Figura 133.1). Esse exame tem sensibilidade e especificidade elevadas em crianças, mas taxas mais altas de resultados falso-positivos e falso-negativos em adultos. A doença de Crohn (ver Capítulo 132) e outras doenças inflamatórias ileais podem ter resultados falso-positivos. O exame conhecido como trânsito de delgado não é, tipicamente, útil porque o divertículo não é preenchido pelo contraste baritado. A enteróclise aumenta o rendimento das radiografias contrastadas com bário, aumentando a pressão e o enchimento do divertículo. Na angiografia é possível visualizar a artéria vitelina vestigial que se origina da artéria mesentérica superior ou um ramo da artéria mesentérica superior que alimenta diretamente o divertículo ou íleo adjacente. Tanto a endoscopia por cápsula do intestino delgado (ver Capítulo 125) quanto a enteroscopia com duplo balão conseguem identificar um divertículo de Meckel durante a investigação de sangramento de origem obscura.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento de sangramento, obstrução ou perfuração que ocorre em associação com um divertículo de Meckel é a ressecção cirúrgica aberta ou laparoscópica do divertículo e, possivelmente, do íleo adjacente ulcerado e sangrante.[2] A ressecção cirúrgica de um divertículo de Meckel incidentalmente identificado no momento de cirurgia para outra doença é motivo

de controvérsia, dado o baixo risco de complicações ao longo da vida, mas pode ser considerada em homens jovens, pacientes com divertículos grandes ou pacientes com suspeita de tecido heterotópico. Após a identificação e tratamento, o prognóstico é excelente porque o divertículo de Meckel é removido e o risco de complicações é eliminado.

## Atresia e estenose intestinais, má rotação, gastrósquise e onfalocele

Os distúrbios congênitos de atresia e estenose intestinais, má rotação, gastrósquise e onfalocele geralmente se manifestam nos primeiros meses de vida e na infância, mas às vezes o diagnóstico de estenose ou má rotação é feito na idade adulta. Com exceção da estenose pilórica, essas anomalias estão associadas a taxas de morbidade e mortalidade significativas a longo prazo, mesmo após a correção cirúrgica. Pacientes com má rotação ou gastrósquise geralmente apresentam complicações de sua cirurgia, incluindo aderências, obstrução intestinal ou hérnias da parede abdominal. Pacientes com atresia intestinal e síndrome do intestino curto resultante também apresentam taxas de morbidade e mortalidade significativas relacionadas com insuficiência intestinal e necessidade de nutrição parenteral total a longo prazo.

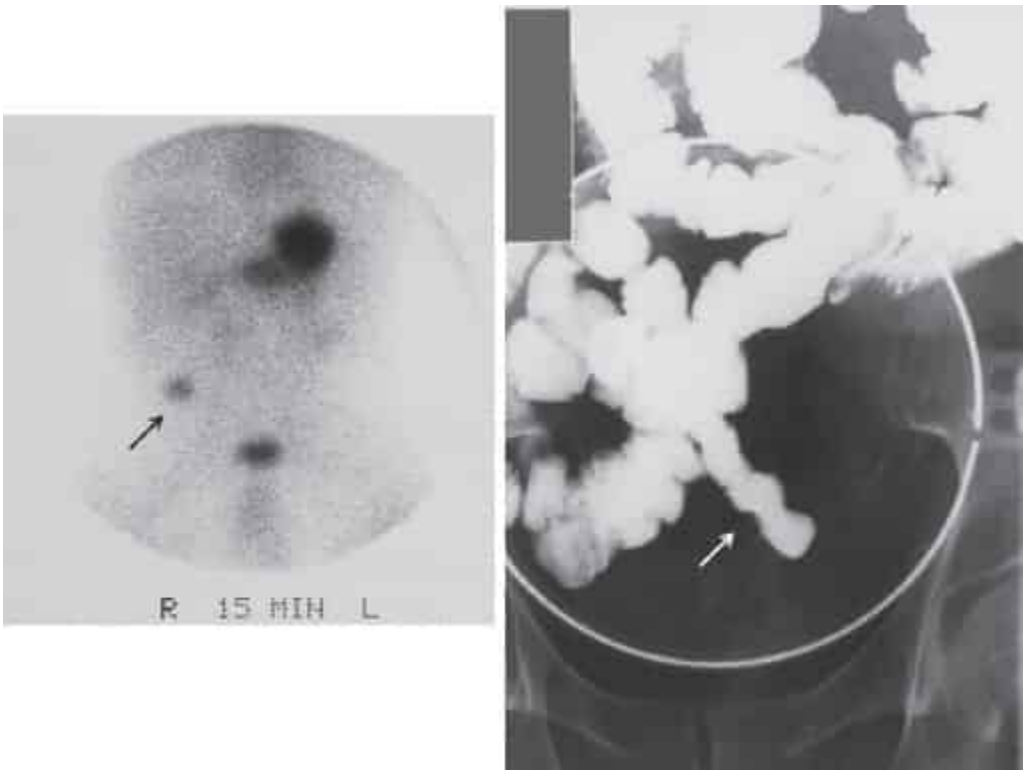


**FIGURA 133.1** **Divertículo de Meckel.** Cintilografia com pertecnetato de $^{99m}$Tn mostra captação do traçador em um divertículo de Meckel (*seta* no painel esquerdo) e no estômago e na bexiga. A radiografia contrastada com bário do mesmo paciente também mostra o divertículo de Meckel (*seta* no painel direito).

## DISTÚRBIOS ESTRUTURAIS ADQUIRIDOS

### Vólvulo

O vólvulo intestinal, que é a torção patológica do intestino ao redor do mesentério, pode resultar em obstrução do intestino proximal. Como o mesentério está envolvido, as possíveis complicações incluem comprometimento vascular, necrose intestinal, perfuração intestinal e peritonite. As regiões mais suscetíveis ao vólvulo são o cólon sigmoide, o ceco e, ocasionalmente, o cólon transverso, com uma incidência anual estimada de dois a seis casos por 100.000. O vólvulo de sigmoide é mais comum em homens, com pico de idade na nona década de vida, enquanto o vólvulo cecal é mais comum em mulheres, ocorrendo tipicamente na sétima

década de vida. Os idosos institucionalizados correm maior risco. O vólvulo de intestino delgado é raramente observado em adultos norte-americanos, mas pode resultar de anomalias preexistentes, como má rotação ou bandas congênitas de Ladd.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O vólvulo pode apresentar sinais e sintomas de obstrução intestinal aguda (ver Capítulo 123), incluindo dor desproporcional aos achados físicos. Os pacientes apresentam, geralmente, náuseas e vômitos. A apresentação também pode ser mais insidiosa ou intermitente com obstipação, uso de laxantes e cólon dilatado previamente reconhecido. Os achados físicos incluem distensão abdominal, percussão timpânica, descompressão dolorosa, defesa e rigidez. Dor espontânea e à palpação progressiva pode indicar isquemia e perfuração do cólon.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de vólvulo do cólon pode ser feito por meio de radiografias abdominais, que revelam distensão do cólon, desaparecimento das haustrações e um sinal típico de "tubo interno dobrado" com o ápice no quadrante superior direito do abdome (Figura 133.2A) ou o sinal "ômega" (Figura 133.2B). Nos casos de vólvulo cecal, o ceco dilatado é observado no epigástrio ou no quadrante superior esquerdo do abdome. Uma radiografia com contraste hidrossolúvel consegue identificar o ponto de obstrução decorrente de vólvulo.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Pacientes com vólvulo de cólon devem ser mantidos em dieta zero com descompressão por tubo nasogástrico (NG) e receber reposição volêmica adequada. Se não houver obstrução completa ou sinais de isquemia ou perfuração, os pacientes com vólvulo de sigmoide podem ser submetidos a colonoscopia de emergência e tentativa de redução do vólvulo, que é bem-sucedida em até 75% dos casos.[3] A intervenção cirúrgica é indicada quando o vólvulo

envolve o ceco, o cólon transverso ou o intestino delgado, bem como após a redução colonoscópica de um vólvulo de sigmoide em razão do risco de recorrência. A taxa de mortalidade é de cerca de 9% para vólvulo de sigmoide, 7% para vólvulo cecal e cerca de 17% para vólvulo de sigmoide e cecal combinados ou vólvulo de cólon transverso.

## Intussuscepção

A intussuscepção intestinal ocorre quando um segmento do intestino invagina para o intestino distal adjacente e resulta em obstrução e isquemia intestinais. A intussuscepção geralmente envolve apenas o intestino delgado, mas também pode se apresentar como intussuscepção do intestino delgado no cólon. Embora a intussuscepção seja uma causa comum de obstrução do intestino delgado em crianças, especialmente após a vacinação contra o rotavírus (ver Capítulo 356), é rara em adultos e é responsável por apenas cerca de 5% da obstrução do intestino delgado.[4] A causa da intussuscepção raramente é identificada em crianças, mas uma causa pode ser identificada em cerca de 90% dos casos de adultos. As causas precipitantes típicas em adultos incluem pólipos do intestino delgado, tumores benignos (como liomiomas e neurofibromas), tumores malignos, doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), aderências pós-operatórias, divertículo de Meckel e tubos de alimentação.[5]

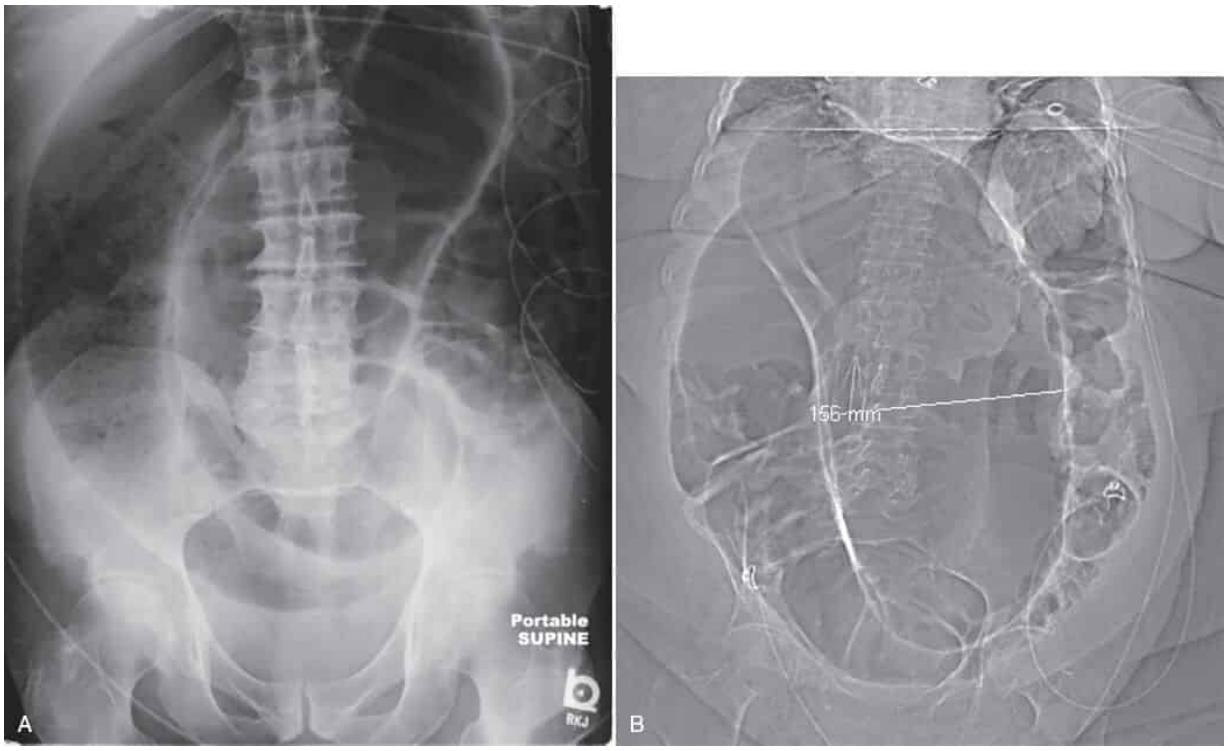


**FIGURA 133.2** **Vólvulo de sigmoide.** A radiografia simples de abdome mostra um vólvulo de sigmoide. **A.** Sinal de "tubo interno dobrado". **B.** Sinal de "ômega" ou "grão de café".

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes apresenta sinais/sintomas de obstrução intestinal parcial, como dor, náuseas e vômitos, e alguns pacientes apresentam diarreia com sangramento oculto ou evidente. O quadro clínico pode gerar confusão quando o paciente apresenta sintomas intermitentes de um evento resolvido espontaneamente. Massa pode ser palpável no exame físico. A eliminação de fezes em "geleia de groselha" é típica da intussuscepção, especialmente em crianças.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de intussuscepção geralmente é realizado por meio de tomografia computadorizada (TC), que revela uma lesão típica em formato de salsicha ou em forma de alvo com atenuação alta e baixa alternada que

representa os segmentos intestinais invaginados. No entanto, em razão da apresentação ambígua da intussuscepção em adultos, uma combinação de radiografias simples, seriografia esôfago-estômago-duodeno (SEED) e clister opaco frequentemente é necessária para uma avaliação adequada.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As intussuscepções colônicas são tratadas cirurgicamente em adultos em razão da alta probabilidade de um processo maligno colônico ser a lesão causadora. Para intussuscepção de intestino delgado, um ensaio randomizado mostrou que a redução hidrostática é superior à redução pneumática em crianças. A1 Essa abordagem foi tentada em adultos nos quais nenhuma outra lesão causadora significativa está presente. No entanto, adultos com intussuscepção de intestino delgado frequentemente têm uma causa patológica subjacente; portanto, seu tratamento consiste principalmente em intervenção cirúrgica e ressecção intestinal, que não apenas resolve a obstrução, mas também fornece um diagnóstico da lesão causadora. Se a causa predisponente puder ser diagnosticada e corrigida, o prognóstico é bom e as taxas de recorrência são baixas. Se a causa subjacente não for totalmente corrigível, como na neurofibromatose (ver Capítulo 389) ou aderências, as intussuscepções podem ocorrer novamente.

## Hérnias

Anatomicamente, as hérnias compreendem uma víscera herniada, o saco herniário (parede interna da hérnia revestida pelo peritônio) e o anel herniário. Enquanto uma hérnia externa ocorre quando a víscera fica fora do abdome, uma hérnia interna ocorre quando a víscera fica em um local anormal dentro da cavidade abdominal. As hérnias secundárias podem ocorrer em locais anteriores de incisão cirúrgica ou lesão. As hérnias incisionais, inguinais e umbilicais representam 90% de todas as hérnias. As hérnias são comuns e ocorrem em cerca de 5% da população ao longo da

vida. A incidência cumulativa ao longo da vida de hérnias inguinais é estimada em 43% nos homens e 6% nas mulheres. Em comparação, as hérnias femorais, umbilicais e incisionais ocorrem duas vezes mais frequentemente nas mulheres.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HÉRNIAS ESPECÍFICAS

As *hérnias epigástricas* ocorrem em locais de fraqueza congênita na linha média entre o processo xifoide e o umbigo ao longo da linha alba. As hérnias epigástricas pequenas podem ser assintomáticas ou difíceis de identificar. Hérnias epigástricas maiores podem se apresentar como nódulos, às vezes com dor à palpação. Várias hérnias podem ser encontradas. O diagnóstico é feito por exame físico complementado por ultrassonografia ou TC. Elas podem ser reparadas cirurgicamente se forem sintomáticas ou se houver complicações.

As *hérnias umbilicais* ocorrem em associação com a obesidade, em mulheres multíparas e em pacientes com ascite. Eles se apresentam como massa protuberante palpável no umbigo. O encarceramento do intestino delgado ou omento é comum e ocorre estrangulamento em cerca de um terço das hérnias umbilicais. As hérnias umbilicais podem ser reparadas cirurgicamente, com reparo com tela sendo preferível ao reparo com sutura,[A2] se forem sintomáticas ou associadas a complicações, mas a ascite deve ser controlada para que a correção da hérnia seja bem-sucedida.

As *hérnias inguinais* se apresentam abaulamentos nesta região, principalmente nas manobras de Valsalva. Enquanto as hérnias inguinais diretas ocorrem no local de fraqueza na base do triângulo de Hesselbach, as hérnias inguinais indiretas ocorrem lateralmente ao triângulo de Hesselbach. As hérnias inguinais diretas e indiretas estão acima do ligamento inguinal. As hérnias femorais ocorrem abaixo do ligamento inguinal no canal femoral. A dor é geralmente leve, mas dor abdominal mais intensa ou em

caráter de cólica sugere encarceramento ou estrangulamento. A palpação pode revelar uma hérnia na região inguinal que aumenta de tamanho quando a pessoa levanta ou aumenta a pressão intra-abdominal, como na manobra de Valsalva, mas a palpação pode ser difícil em pacientes obesos. Em casos pouco claros, a TC é útil. O diagnóstico diferencial de uma protuberância inguinal também inclui adenopatia, lipoma ou outros tumores, torção testicular de um testículo não descido e abscesso. As hérnias femorais devem ser reparadas no primeiro diagnóstico em razão do risco de estrangulamento. Como o diagnóstico de estrangulamento só pode ser feito com segurança na cirurgia, sinais/sintomas mais graves justificam uma intervenção cirúrgica precoce.

A conduta expectante é uma opção aceitável para homens com hérnias inguinais minimamente sintomáticas, embora a maioria dos homens acabe sendo encaminhada para cirurgia, principalmente em razão da dor, no decorrer de 10 anos.[6,6b] O tratamento de hérnias inguinais sintomáticas é cirúrgico, agora geralmente por técnicas baseadas em colocação de tela por cirurgia a céu aberto ou reparo laparoscópico, que parecem fornecer resultados equivalentes. O reparo a céu aberto pode ser realizado sob anestesia regional, enquanto o reparo laparoscópico, que geralmente resulta em menos dor pós-operatória e um retorno mais precoce às atividades normais, exige anestesia geral e apresenta um pequeno risco de lesão intra-abdominal importante.

As *hérnias pélvicas* ocorrem através de um assoalho pélvico enfraquecido e são seis vezes mais comuns em mulheres, especialmente com o avançar da idade. A forma mais comum é uma hérnia através do forame obturador, mas as formas menos comuns incluem uma hérnia através do forame isquiático ou hérnias perineais através da musculatura do assoalho pélvico. A maioria das hérnias do forame obturador apresenta-se com obstrução intestinal aguda. Massa sensível pode ser palpável perto do canal obturador no exame retal ou vaginal. Dor na parte

interna da coxa à rotação interna do quadril pode estar presente em 50% dos pacientes. O diagnóstico pode ser auxiliado por imagens de TC. O tratamento é cirúrgico.

*Hérnias incisionais* podem se desenvolver após 1 a 4% das incisões de laparotomia. As hérnias incisionais podem causar desconforto abdominal crônico, especialmente com manobras que aumentam a pressão intra-abdominal. O reparo é geralmente realizado com tela, que parece fornecer melhores desfechos do que o reparo por sutura[7] e também é útil para profilaxia contra uma futura hérnia incisional no momento de uma laparotomia mediana.[A3]

As hérnias mais raras incluem hérnias lombares (que são mais comuns em homens e após cirurgia decorrente de traumatismo), hérnias de Spigel que ocorrem através da linha semilunar em pacientes idosos e hérnias internas que ocorrem quando um órgão intraperitoneal se projeta para um compartimento separado dentro do abdome. Algumas hérnias ocorrem em defeitos criados cirurgicamente ou decorrentes de defeitos congênitos (p. ex., paraduodenal, pericecal ou forame de Winslow). Até 15% das hérnias internas ocorrem por defeitos mesentéricos ou omentais. A maioria dos pacientes apresenta sinais/sintomas intermitentes de dor e obstrução ou estrangulamento intestinal. Os estudos radiológicos podem ser de ajuda variável. O diagnóstico diferencial deve incluir vólvulo, aderências e tumores. O diagnóstico pode ser feito por meio de radiografias contrastadas com bário e TC. A cirurgia é necessária para reduzir a víscera herniada e fechar qualquer defeito.

## INFLAMAÇÃO DO INTESTINO E DO CÓLON

### Apendicite

A apendicite é a patologia intra-abdominal que mais comumente exige cirurgia de emergência. A prevalência de apendicite ao longo da vida é de 8,7% nos homens e 6,9% nas mulheres. As taxas de apendicectomia ao longo da vida são mais altas, 12% em homens e 23% em mulheres, porque

o diagnóstico pode ser difícil de confirmar de maneira não invasiva e em razão da prática de operar pacientes em que a doença é altamente suspeita.[8] Cerca de um terço dos pacientes apresentam obstrução luminal do apêndice vermiforme, mais comumente causada por um apendicólito, mas também ocasionalmente por hiperplasia linfoide ou tumores, como tumores carcinoides (ver Capítulo 219). A apendicite gangrenosa está quase sempre associada à obstrução luminal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial de apendicite é extenso (Tabela 133.1). As diretrizes atuais para o diagnóstico incluem história e achados físicos típicos de dor abdominal; sensibilidade localizada; ou outros sinais de apendicite aguda, como aumento da dor no quadrante inferior direito do abdome com tosse, dor à flexão e rotação interna do quadril, dor à extensão passiva do quadril direito e piora da dor no quadrante inferior direito do abdome durante a palpação do quadrante inferior esquerdo. As evidências laboratoriais de inflamação incluem leucocitose, maior que 10.000/μℓ, mas geralmente menor que 18.000/μℓ, a menos que tenha ocorrido perfuração, com desvio para esquerda e marcadores inflamatórios elevados, como proteína C reativa ou nível de procalcitonina. O uso de uma abordagem padronizada, o escore de apendicite em adultos (Tabela 133.2),[8b] consegue reduzir a realização de exames de imagem e internações hospitalares desnecessárias.[A4] No entanto, nenhum desses exames é acurado o suficiente para fazer ou excluir o diagnóstico de apendicite em pacientes com um escore de probabilidade intermediário. O exame diagnóstico preferido é a TC de múltiplos detectores, de preferência usando de baixa dose de radiação (2 mSv), que tem sensibilidade e especificidade de pelo menos 94%[A5] e talvez mais alta e também consegue detectar perfuração (Figuras 133.3 e 133.4). Uma ultrassonografia no local de atendimento (*point-of-care*) é útil se for positiva, mas um resultado negativo não descarta o diagnóstico.[9] Mesmo a ultrassonografia especializada é menos sensível e específica, 83% e 93%, respectivamente, do que a TC, mas é útil quando a TC é contraindicada, como em mulheres grávidas ou na suspeita de gravidez ectópica. A ressonância magnética não é melhor do que a TC.

| Tabela 133.1 | Diagnóstico diferencial de apendicite aguda. |
|---|---|
| **CAUSAS CIRÚRGICAS** | |
| Obstrução intestinal | |
| Intussuscepção | |
| Colecistite aguda | |
| Adenite mesentérica (especialmente a partir de infecção por adenovírus; ver Capítulo 341) | |
| Diverticulite de Meckel | |
| Diverticulite colônica direita | |
| **CAUSAS UROLÓGICAS** | |
| Nefrolitíase direita | |
| Pielonefrite direita | |
| **CAUSAS GINECOLÓGICAS** | |
| Gravidez ectópica ou tubária | |
| Cisto ovariano rompido ou torcido | |
| Salpingite ou abscesso tubo-ovariano do lado direito | |
| **CAUSAS CLÍNICAS** | |
| Enterocolite por *Yersinia* (ver Capítulo 296) ou *Campylobacter* (ver Capítulo 287) | |
| Ileíte de Crohn | |
| Pneumonia | |
| Cetoacidose diabética | |
| Neuralgia herpética (especialmente 10º e 11º nervos direitos) | |
| Porfiria | |

Colite tuberculosa

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Quando houver suspeita de apendicite aguda, a consulta cirúrgica de emergência e a apendicectomia são indicadas. A apendicectomia laparoscópica é preferível à apendicectomia a céu aberto em razão das taxas mais baixas de complicações pós-operatórias e um retorno mais rápido à alimentação e às atividades normais, exceto apendicectomia a céu aberto é preferida para os pacientes com evidências de perfurção.[A5b] Antibióticos pré-operatórios (p. ex., cefotetana, 2 g IV, ou cefoxitina, 2 g IV seguida por três doses pós-operatórias ou ácido clavulânico-ticarcilina) reduzem as complicações infecciosas na apendicite não complicada em outros aspectos. Como a perfuração do apêndice aumenta o risco de morte de 0,0002% para 3% e aumenta a taxa de morbidade de 3% para 47%, a abordagem tradicional é que uma laparotomia negativa é aceitável quando não se detecta a apendicite verdadeira.

Uma abordagem não operatória com antibióticos para tratar apendicite não complicada pode reduzir a taxa de morbidade cirúrgica de rotina, mas à custa de um risco aumento de mais do dobro das complicações, inclusive cerca de 2% de ruptura, de 1% de apendicite gangrenosa e 25 a 30% da necessidade de readmissão ou cirurgia em 3 a 12 meses.[A6,A6b] Os benefícios da cirurgia são mais notáveis nos pacientes com apendicolito. Nos EUA, o consenso favorece fortemente a apendicectomia cirúrgica, exceto em pacientes que tiveram complicações cirúrgicas anteriores ou preferem veementemente evitar a cirurgia.[10] Se forem prescritos antibióticos para a apendicite não complicada, a abordagem de dois dias de ertapeném (1 g/dia IV) seguidos por 5 dias de levofloxacino (500 mg/dia VO) e metronidazol (500 mg VO 3 vezes/dia) é um pouco melhor do que 7 dias de moxifloxacino (400 mg/dia VO).[A6c]

Para um apêndice perfurado com formação de abscesso, a apendicectomia imediata produz resultados semelhantes a uma estratégia de drenagem percutânea guiada por ultrassonografia ou TC , antibióticos intravenosos (IV) e apendicectomia laparoscópica cerca de 10 semanas depois. No caso de perfuração, a administração de ceftriaxona e metronidazol 1 vez/dia durante 7 a 10 dias é tão boa quanto a terapia de dose tripla.

Complicações ocorrem em mais de 15% dos pacientes, com uma taxa geral de mortalidade de cerca de 3% em pacientes com apendicite perfurada. Complicações são incomuns na apendicite não perfurada tratada cirurgicamente. Pacientes que fazem apendicectomias em decorrência de apendicite suspeita, mas não confirmada, têm um prognóstico que depende de terem uma doença subjacente, como doença de Crohn (ver Capítulo 132) ou tumor carcinoide (ver Capítulo 219). Nos adultos com mais de 40 anos de idade o risco de desenvolver câncer no lado direito do cólon aumenta em até dez vezes,[10b] portanto, é preconizado acompanhamento cuidadoso.

**Tabela 133.2** **Escore de apendicite no adulto.**

| | VARIÁVEL | VALOR |
|---|---|---|
| Sintomas e achados | Dor no QID do abdome | 2 |
| | Deslocamento da dor | 2 |
| | Dor à palpação do QID do abdome | |
| | Mulher de 16 a 49 anos | 1 |
| | Todos os outros | 3 |
| | Defesa | |

| | | |
|---|---|---|
| | Leve | 2 |
| | Moderada ou grave | 3 |
| Laboratório | Leucocitose (leucócitos/μℓ) | |
| | ≥ 7.200 e < 10.900 | 1 |
| | ≥ 10.900 e < 14.900 | 2 |
| | ≥ 14.000 | 3 |
| | Proporção de neutrófilos (%) | |
| | ≥ 62 e < 75 | 2 |
| | ≥ 75 e < 83 | 3 |
| | ≥ 83 | 4 |
| | PCR (mg/ℓ) e sinais/sintomas < 24 h | |
| | ≥ 4 e < 11 | 2 |
| | ≥ 11 e < 25 | 3 |
| | ≥ 25 e < 83 | 5 |
| | ≥ 83 | 1 |
| | PCR (mg/ℓ) e sinais/sintomas > 24 h | |
| | ≥ 12 e < 53 | 2 |
| | ≥ 53 e < 152 | 2 |
| | ≥ 152 | 1 |
| Escore total | ≤ 10 baixa probabilidade | |

| |
|---|
| 11 a 15 probabilidade intermediária |
| ≥ 16 alta probabilidade |

PCR = proteína C reativa; QID = quadrante inferior direito.

Fonte: Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis–a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:114. Calculadora *online*: http://www.appendicitisscore.com/

**FIGURA 133.3** **Apendicite.** TC mostra apêndice inflamado com diâmetro maior que 1 cm (*seta*), compatível com apendicite aguda não complicada.

Complicações ocorrem em mais de 15% dos pacientes, com uma taxa geral de mortalidade de cerca de 3% em pacientes com apendicite perfurada. Complicações são incomuns na apendicite não perfurada tratada cirurgicamente. Pacientes que fazem apendicectomias em decorrência de apendicite suspeita, mas não confirmada, têm um prognóstico que depende de terem uma doença subjacente, como doença de Crohn (ver Capítulo 132) ou tumor carcinoide (ver Capítulo 219).

## Diverticulite do cólon

Os divertículos do cólon são tecnicamente pseudodivertículos. Eles se formam quando a mucosa e a submucosa do cólon herniam através da muscular própria do cólon. Um espectro de distúrbios pode resultar da diverticulose, como diverticulite, que é um divertículo infectado, ou sangramento diverticular, que se manifesta como hemorragia digestiva baixa aguda (ver Capítulo 126).[10c] A doença diverticular (Figura 133.5 e e-Figura 133.1) acomete cerca de 10% dos adultos de meia-idade e aumenta a prevalência em até cerca de 80% em adultos idosos.[11]

**E-FIGURA 133.1 Divertículos do cólon.** Uma radiografia simples de abdome mostra bário residual em divertículos espalhados por todo o cólon. (Cortesia da Dra. Charlene Prather.)

Os divertículos do cólon formam-se no local onde a artéria nutrícia, os *vasa recta*, penetra na muscular própria. A diverticulose em populações ocidentais é mais comum no cólon esquerdo e acredita-se que esteja associada ao baixo teor de fibras da dieta ocidental típica, embora estudos epidemiológicos recentes lancem dúvidas sobre essa hipótese. A diverticulose pode ocorrer em qualquer parte do cólon; entretanto, e é mais comumente observada no cólon direito em populações asiáticas.

O risco de diverticulite ao longo da vida é de até 25%. Acredita-se que a diverticulite ocorra quando o material impactado no divertículo comprime a irrigação sanguínea, resultando em uma microperfuração. A diverticulite pode ser complicada ainda mais por perfuração livre, abscesso ou formação de fístula.

**FIGURA 133.4** **Apendicite.** A tomografia computadorizada mostra apendicite complicada por perfuração com formação de abscesso (*seta*). (Cortesia da Dra. Charlene Prather.)

**FIGURA 133.5 Diverticulite.** Tomografia computadorizada mostra diverticulite aguda com perfuração. Um abscesso (*seta*) é observado como uma coleção de líquido e ar.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com diverticulose colônica é assintomática. Pacientes com diverticulite comumente apresentam dor localizada, febre e anorexia. A dor pode irradiar para o dorso, para o flanco ou para a região suprapúbica. Náuseas e vômitos, obstipação ou diarreia ou sintomas urinários ocorrem de maneira variável. O exame físico geralmente revela dor à palpação do quadrante inferior esquerdo do abdome, às vezes com defesa localizada ou massa palpável. Descompressão dolorosa ou sinais de irritação peritoneal devem sugerir perfuração livre. Sangramento diverticular visível é raro na diverticulite aguda. Os pacientes apresentam leucocitose. Quando o divertículo com inflamação aguda está adjacente à bexiga, pode ser encontrada piúria estéril.

## DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica de diverticulite isolada é correta em apenas 40% a 65% dos casos. O diagnóstico de diverticulite aguda pode ser confirmado no cenário apropriado por leucocitose e ultrassonografia ou uma TC que mostra diverticulose do cólon com inflamação localizada da parede colônica e gordura pericólica no local da diverticulite aguda.[11b] A TC também pode demonstrar perfuração livre, abscesso ou formação de fístula (Figura 133.6). Em razão do aumento do risco de perfuração, exames invasivos, como clister opaco ou colonoscopia, são contraindicados quando um diagnóstico de diverticulite aguda está sendo considerado. O diagnóstico diferencial de diverticulite aguda inclui doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), gastrenterite, apendicite e câncer de cólon (ver Capítulo 184) com perfuração.

## TRATAMENTO

A diverticulite perfurada com ruptura de material fecal em todo o peritônio é uma emergência cirúrgica potencialmente fatal. Para diverticulite com peritonite purulenta, mas não fecal, três estudos randomizados comparando a lavagem peritoneal laparoscópica com a ressecção cirúrgica encontraram resultados conflitantes quanto a qual alternativa é melhor.

Pacientes com diverticulite com formação de abscesso focal são tratados com drenagem percutânea guiada por TC e cirurgia subsequente, geralmente laparoscópica, tipicamente após 6 semanas. A diverticulite aguda não complicada pode ser tratada com antibióticos.[12] Um ciclo de 7 a 10 dias de antibióticos orais (p. ex., ciprofloxacino 750 mg, 2 vezes/dia e metronidazol 500 mg, 4 vezes/dia), talvez após uma única dose IV de antibióticos, é tão efetivo e seguro quanto hospitalização para administração por via intravenosa de antibióticos.[A7] Os pacientes que toleram líquidos sem resíduos podem ser tratados ambulatorialmente com avanço gradual de sua dieta. Pacientes que são incapazes de tolerar a alimentação devem ser internados no hospital para líquidos e antibióticos IV (p. ex., levofloxacino 750 mg/dia e metronidazol

500 mg a cada 6 horas ou piperacilina-tazobactam 3,375 g cada 6 horas). Para infecções diverticulares e outras infecções intra-abdominais que tiveram tratamento cirúrgico adequado, a antibioticoterapia de duração fixa de aproximadamente 4 dias fornece desfechos semelhantes aos de ciclos mais longos até após a resolução das anormalidades fisiológicas (cerca de 8 dias).

Embora os riscos associados a um episódio de diverticulite não complicada sejam baixos, com taxa de mortalidade inferior a 1%, a diverticulite complicada, definida como diverticulite com abscesso, formação de fístula, perfuração livre ou obstrução, está associada a aumento da morbidade hospitalar em até a 25% dos casos e tem uma taxa de mortalidade de até 5%. Além disso, esses riscos aumentam com um segundo episódio de diverticulite complicada. A colectomia segmentar eletiva tem sido tipicamente recomendada para pacientes após 2 a 3 episódios de diverticulite complicada e em pacientes jovens, mesmo após um primeiro episódio. No entanto, evidências recentes sugerem que o risco de diverticulite complicada após a recuperação da diverticulite não complicada é de apenas cerca de 5% e, na verdade, não é maior após episódios subsequentes de diverticulite não complicada. Como resultado, a cirurgia profilática geralmente não é recomendada para pacientes cuja diverticulite não é complicada e pode ser tratada clinicamente. Mais recentemente, no entanto, um ensaio pequeno, mas randomizado, descobriu que a cirurgia eletiva é preferível em pacientes que tiveram três ou mais episódios de diverticulite aguda em 2 anos ou queixas abdominais persistentes por mais de 3 meses após um episódio confirmado de diverticulite do lado esquerdo.[A8,A8b]

A diverticulite aguda pode ser complicada por colite ou formação tardia de estenose. Cerca de 40% dos pacientes com diverticulite complicada têm morbidade significativa e sua taxa de mortalidade é de cerca de 6%, mas é de apenas cerca de 2% em pacientes sem perfuração. Não há evidências convincentes de que uma dieta rica em fibras evite doenças diverticulares

recorrentes ou que castanhas ou qualquer alimento específico devam ser preferidos ou evitados.

**FIGURA 133.6 Diverticulose de sigmoide.** Aspecto colonoscópico da diverticulose do cólon sigmoide.

## Outras doenças inflamatórias intestinais

## ÚLCERAS DO INTESTINO DELGADO

A maioria das úlceras idiopáticas primárias é encontrada no íleo médio a distal, onde podem ser solitárias ou múltiplas. Uma anamnese cuidadosa é necessária para excluir outras causas precipitantes de úlceras do intestino delgado, como exposição a fármacos e outras doenças sistêmicas (Tabela

133.3). No exame histopatológico, essas úlceras podem ser diferenciadas da doença de Crohn ou da jejunoileíte ulcerativa crônica pela ausência de granulomas. Exames de imagem com contraste baritado, como enteróclise, podem fazer o diagnóstico, e a TC ou a enterografia por ressonância magnética também podem ser úteis. Quando não há obstrução intestinal, a endoscopia por videocápsula costuma ser o exame preferido. A terapia com medicamentos anti-inflamatórios ou imunossupressores não se revelou útil. A terapia geralmente é direcionada para as complicações, como perfuração e obstrução, com ressecção cirúrgica segmentar. No entanto, o risco de recorrência da úlcera é alto.

As ulcerações induzidas por fármacos são comuns e podem resultar de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), preparações de cloreto de potássio, medicamentos vasoativos, antimetabólitos e cocaína. A endoscopia por videocápsula pode fazer o diagnóstico (Figura 133.7). A lesão induzida por AINE é semelhante à doença de Crohn, com lesão transmural e risco de formação de estenose. O tratamento consiste em evitar o agente agressor, se isso for possível. Um estudo randomizado recente demonstrou que a adição de um inibidor da bomba de prótons a um AINE não seletivo realmente aumentou o risco a curto prazo de lesão do intestino delgado induzida por fármacos.[A9]

**Tabela 133.3 Causas de úlceras do intestino delgado.**

| CATEGORIA | CAUSAS |
|---|---|
| Ácida | Divertículo de Meckel, síndrome de Zollinger-Ellison |
| Induzida por fármacos | Cloreto de potássio, AINEs, antimetabólito |
| Idiopática | Úlcera primária, doença de Behçet |
| Infecciosa | Tuberculose, febre tifoide, superinfecção por *Yersinia*, |

| | *Strongyloides* |
|---|---|
| Inflamatória | Doença de Crohn, LES, jejunoileite crônica |
| Metabólica | Uremia |
| Neoplásica | Histiocitose maligna, linfoma, adenocarcinoma |
| Radiação | Enterite por radiação |
| Vascular | Insuficiência vascular mesentérica, vasculite, arterite |

AINEs = anti-inflamatório não esteroide; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Várias doenças sistêmicas também podem se manifestar com ulcerações do intestino delgado. Pacientes com doença de Crohn (ver Capítulo 132) podem ter úlceras em qualquer parte do tubo GI. Lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), artrite reumatoide (ver Capítulo 248), esclerodermia (ver Capítulo 251), poliarterite nodosa (ver Capítulo 254) e púrpura de Henoch-Schönlein (ver Capítulo 254) podem se apresentar com ulcerações no intestino delgado atribuídas a microtrombose e vasculite. A vasculite mesentérica apresenta-se com náuseas, vômitos, febre e hemorragia digestiva.

A doença de Behçet (ver Capítulo 254) é um processo sistêmico que causa úlceras intestinais, tipicamente na região ileocecal, em menos de 1% dos casos. Embora os sinais/sintomas sejam semelhantes aos da doença de Crohn, as úlceras relacionadas com a doença de Behçet são profundas e não apresentam inflamação ou granulomas circundantes. O tratamento ideal para esta doença ainda não foi delineado. Os pacientes frequentemente são tratados com imunomoduladores (ver Capítulo 254), e a cirurgia é reservada para complicações relacionadas com as úlceras.

A *sarcoidose* (ver Capítulo 89) não costuma acometer o intestino. Sua apresentação é semelhante à doença de Crohn, com ulceração dos intestinos delgado e grosso e granulomas não caseosos. Os pacientes geralmente apresentam náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e enteropatia

perdedora de proteínas. O tratamento é direcionado ao controle da doença sistêmica.

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (ver Capítulo 308) envolve tipicamente o íleo distal e o ceco. Uma evolução com exacerbações e remissões pode imitar os sinais/sintomas e a localização comumente observados na doença de Crohn. O diagnóstico é suspeitado com base no relato de exposição, principalmente em regiões endêmicas, e confirmado por colonoscopia com biopsia, coloração e cultura. O tratamento é o mesmo da tuberculose disseminada (ver Capítulo 308).

A infecção por *Histoplasma capsulatum* (ver Capítulo 316) apresenta-se com ulcerações e massas polipoides que mimetizam tumores, tipicamente em um paciente imunocomprometido. Os pacientes apresentam diarreia, sangramento e obstrução. Os granulomas observados na biopsia devem ser diferenciados da doença de Crohn, tuberculose e sarcoidose. O tratamento envolve o controle da infecção sistêmica.

**FIGURA 133.7 Enteropatia induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).** Aspecto da endoscopia por cápsula de uma ulceração jejunal (*seta*) causada pelo uso de AINEs.

*Enterocolite neutropênica,* ou tiflite (e-Figura 133.2), é uma inflamação do intestino ou cólon, geralmente durante a fase neutropênica 10 a 14 dias após a quimioterapia de indução de alta dose. Envolve dor no quadrante inferior direito do abdome, distensão e diarreia, às vezes com sangramento. Esses achados são inespecíficos e semelhantes à colite associada ao *Clostridioides difficile* (ver Capítulo 280) e à colite isquêmica (ver Capítulo 134). O diagnóstico é baseado em achados típicos de TC de parede intestinal espessada; distensão intestinal, especialmente do ceco; e alterações inflamatórias associadas. O tratamento é conservador, com

repouso intestinal e descompressão quando há dilatação intestinal e antibióticos de amplo espectro. Agentes estimuladores de colônias de leucócitos são frequentemente usados para reverter a neutropenia (ver Capítulo 158). O tratamento do sangramento é de suporte com transfusões e correção de qualquer coagulopatia. A cirurgia é indicada para casos de sangramento intratável ou perfuração. Os sintomas remitem rapidamente com a resolução da neutropenia.

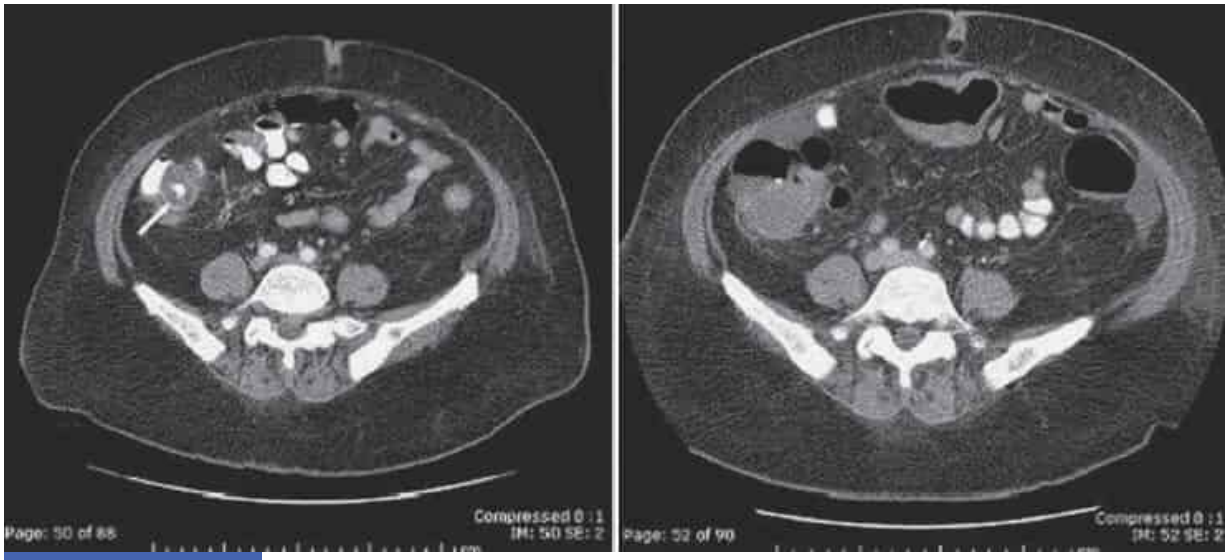


**E-FIGURA 133.2 Imagens de tomografia computadorizada mostrando colite neutropênica.** O exame à *esquerda* mostra uma parede cecal espessada (*seta*). Oito dias depois, um exame de acompanhamento mostra a resolução (imagem à *direita*). (Cortesia da Dra. Charlene Prather.)

## ANGIOEDEMA VISCERAL

O angioedema visceral pode ser idiopático ou pode ser uma complicação da deficiência hereditária e adquirida do inibidor da C1 esterase (ver Capítulo 237), hipocomplementemia, medicamentos (especialmente inibidores da enzima de conversão da angiotensina) ou alimentos. Pacientes com angioedema GI geralmente apresentam dor e distensão abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Alguns pacientes também apresentam evidências de edema da mucosa, urticária, sibilos ou dispneia. Na TC, alças espessadas e cheias de líquido do intestino delgado e ascite também podem ser observadas. Os sinais/sintomas são, com frequência, episódicos, persistem por 1 a 3 dias e podem recorrer periodicamente. O diagnóstico é

estabelecido pela descontinuação do medicamento ou alimento implicado, baixos níveis séricos de C4, baixos níveis quantitativos de C1 esterase ou redução da atividade funcional de C1 esterase. A deficiência do inibidor de C1 esterase pode ser tratada com sucesso com um inibidor de C1 (ver Capítulo 237).

## ENTERITE POR RADIAÇÃO

A lesão por radiação (ver Capítulos 17 e 131) pode ocorrer no intestino delgado ou grosso como resultado da terapia para tumores ginecológicos, urológicos, retais ou retroperitoneais. A lesão aguda, que pode ocorrer durante a radioterapia, está associada a náuseas, diarreia e desconforto abdominal ou retal. O risco está relacionado com a dose de radiação. A lesão crônica se manifesta, tipicamente, 6 meses a 2 anos após o tratamento com obstrução intestinal progressiva em razão de inflamação e fibrose contínuas. Os pacientes com proctite por radiação apresentam dor retal, sangramento e, ocasionalmente, diarreia.

A lesão aguda por radiação é geralmente autolimitada ao período de tratamento, mas até 5% dos pacientes podem progredir para lesão crônica por radiação no intestino delgado e até 15% dos pacientes apresentam proctite crônica por radiação. Enterite por radiação e formação de estenose podem ser observadas em radiografias contrastadas com bário ou TC. O padrão de neovascularização característico das telangiectasias da proctite por radiação é observado na endoscopia.

Um terço a metade dos pacientes desenvolve sangramento, que pode ser leve e intermitente ou mais substancial. Embora os pacientes que não precisam de transfusão tenham 70% de chance de remissão, os pacientes com enterite crônica por radiação que precisam de transfusão têm uma taxa baixa de remissão (20%) e têm altas taxas subsequentes de morbidade e até mortalidade. As opções de tratamento menos invasivas incluem enemas com sucralfato. Vários pequenos estudos sugerem um benefício da coagulação por plasma de argônio (por via endoscópica).

Um algoritmo enfatizando abordagens específicas, conforme descrito anteriormente, para cada sinal/sintoma específico, consegue melhorar o desfecho em comparação com os cuidados clínicos de rotina.[A10] A cirurgia,

que pode ser necessária em até um terço dos pacientes com estenose ou sangramento, está associada a uma alta taxa de complicações e deve ser evitada, se possível.[13]

## DISTÚRBIOS PERITONEAIS

### Peritonite

A peritonite, que é uma inflamação local ou generalizada que envolve o peritônio visceral e parietal, pode ocorrer como processo primário ou secundário. A peritonite primária em adultos é a infecção espontânea de ascite em um paciente com cirrose (ver Capítulo 144) na ausência de uma fonte intra-abdominal evidente. O uso de terapia supressora de ácido gástrico parece aumentar em três vezes o risco de desenvolver peritonite bacteriana espontânea em pacientes hospitalizados com cirrose.

A peritonite secundária se desenvolve quando a doença ou lesão intestinal resulta em contaminação bacteriana a partir de uma víscera perfurada (p. ex., úlcera péptica, apendicite, diverticulite, traumatismo penetrante ou iatrogênica), de causas iatrogênicas (p. ex., diálise peritoneal [ver Capítulo 122] ou contaminação cirúrgica), de doença granulomatosa (p. ex., tuberculose ou infecções fúngicas), ou de exposições a substâncias químicas ou assépticas (p. ex., bile, urina ou contraste baritado).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Dor abdominal é a manifestação característica da peritonite. Pode ser de início súbito no caso de uma víscera perfurada ou de natureza mais insidiosa quando as causas são granulomatosas ou químicas. Tipicamente, os pacientes com peritonite ficam em decúbito dorsal com os joelhos flexionados e apresentam respiração superficial. O exame físico revela abdome distendido com dor à palpação, defesa localizada ou generalizada e rigidez. Os sinais/sintomas associados incluem febre, náuseas, vômitos e leucocitose com desvio para a esquerda. Alguns pacientes com peritonite bacteriana desenvolvem choque séptico rapidamente (ver Capítulo 100).

A peritonite granulomatosa tem uma apresentação mais insidiosa e 70% dos pacientes apresentam sinais/sintomas por 4 meses antes do diagnóstico.

Os sinais/sintomas sistêmicos incluem febre, mal-estar, anorexia e perda de peso. O abdome é difusamente doloroso à palpação. Os pacientes não apresentam leucocitose.

Pacientes com peritonite tuberculosa apresentam, com frequência, PPD positivo ou infiltrados em sua radiografia de tórax. O líquido peritoneal tipicamente tem um alto nível de proteína (< 3 g/dℓ), nível de glicose baixo (< 30 mg/dℓ) e contagem elevada de leucócitos (< 250/μℓ); colorações e culturas do líquido ascítico são inúteis, mas os exames baseados na reação em cadeia da polimerase podem ser diagnósticos. O aspecto laparoscópico da peritonite tuberculosa é típico, com massas fibrosas oriundas do peritônio parietal e granulomas.

As radiografias simples de abdome podem apresentar evidências de íleo paralítico, e o ar livre sob o diafragma em incidências na posição ortostática confirma o diagnóstico de víscera perfurada. A TC é mais sensível, 70 a 100%, do que as radiografias simples para detectar ar livre e também pode demonstrar a causa subjacente (Figura 133.8).

Em pacientes jovens, apendicite e úlcera duodenal perfurada (ver Capítulo 130) são causas comuns. Em pacientes mais velhos, divertículos perfurados e câncer (ver Capítulo 184) são mais comuns. Em mulheres jovens, a gravidez tubária e um abscesso tubo-ovariano rompido devem ser considerados (ver Capítulos 269 e 283). A peritonite secundária é geralmente causada por uma flora mista de bactérias, incluindo *Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella mirabilis, Bacteroides fragilis, Clostridium* spp. e estreptococos anaeróbios.

**FIGURA 133.8** **Peritonite.** Tomografia computadorizada em paciente com peritonite mostrando espessamento da parede duodenal decorrente de úlcera duodenal perfurada (*seta*) encontrada no momento da exploração cirúrgica.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da peritonite supurativa aguda depende da reposição volêmica adequada imediata com soluções IV e antibióticos IV de amplo espectro. Os esquemas de tratamento incluem: piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada 6 horas; ampicilina-sulbactam, 3,0 g a cada 6 horas; ciprofloxacino, 400 mg a cada 12 horas e metronidazol, 1 g a cada 12 horas; levofloxacino, 750 mg a cada 24 horas; cefepima, 2 g a cada 12 horas e metronidazol, 1 g a cada 12 horas; ou imipeném-

cilastatina sódica, 500 mg a cada 6 horas.[A11] O diagnóstico precoce e a intervenção cirúrgica para peritonite aguda consequente a víscera perfurada são essenciais. A base do tratamento para a peritonite tuberculosa é pelo menos 6 meses de um esquema de múltiplos fármacos (ver Capítulo 308).[14]

A peritonite química asséptica pode ser complicada por infecção bacteriana secundária. O tratamento é semelhante ao da peritonite supurativa aguda, com intervenção para controle da fonte de contaminação peritoneal.

O desfecho da peritonite depende de sua causa, bem como da rapidez do tratamento. A taxa de mortalidade pode ser tão baixa quanto 15% em pacientes com causas corrigíveis, como apêndice perfurado, e que não desenvolvem falência de múltiplos órgãos antes do tratamento, mas pode chegar a 50% nos casos de peritonite infecciosa pós-operatória.

## PERITONITE COMO COMPLICAÇÃO DE DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CRÔNICA

A complicação mais comum da diálise peritoneal ambulatorial crônica é a peritonite infecciosa por contaminação bacteriana (ver Capítulo 122), que geralmente resulta de técnica inadequada. Ao contrário da peritonite supurativa aguda polimicrobiana, a peritonite que complica a diálise peritoneal ambulatorial crônica é, tipicamente, monomicrobiana com cocos gram-positivos na maioria dos casos e espécies gram-negativas no restante dos casos. A peritonite fúngica é rara. Os sinais/sintomas podem ser mais leves do que em outras formas de peritonite, com os pacientes frequentemente apresentando dor abdominal difusa, febre baixa e leucocitose. O líquido de troca é caracteristicamente turvo e pode ser o único sinal de infecção. O diagnóstico é baseado nestes achados físicos, dialisado turvo com menos de 100 leucócitos/μℓ e uma cultura do dialisado positiva que determina o micróbio envolvido. O tratamento é feito com antibióticos intraperitoneais. O cateter de diálise deve ser removido em caso de resposta inadequada à terapia, peritonite fúngica ou tuberculosa ou infecção cutânea concomitante. O risco de peritonite pode ser reduzido pelo

uso criterioso de vancomicina intravenosa profilática e nistatina ou fluconazol oral.[A12]

## ADERÊNCIAS

As aderências peritoneais, que são a causa mais comumente observada de obstrução intestinal,[15] podem ocorrer a qualquer momento após uma laparotomia com taxas cerca de um terço inferior com a laparoscopia (em comparação com a cirurgia a céu aberto).[15b] Os pacientes que tiveram infecção intra-abdominal, isquemia e peritonite correm risco aumentado. Os pacientes apresentam obstrução intestinal completa ou incompleta, que geralmente se manifesta como dor abdominal em cólica, náuseas e vômitos (como vômito feculento), distensão abdominal e ausência de flatos ou fezes. A obstrução intestinal pode ser diagnosticada em radiografias simples ou TC pela presença de intestino dilatado e níveis de ar-líquido, com intestino descomprimido distal ao local da obstrução (Figura 133.9). O tratamento das obstruções intestinais é feito com descompressão por tubo NG e reposição volêmica. Uma abordagem conservadora pode ser tentada em casos de obstrução intestinal parcial ou em pacientes submetidos a várias laparotomias anteriores, o que torna a exploração cirúrgica mais complicada. No entanto, a laparotomia urgente para lise de aderências deve ser realizada antes do desenvolvimento de isquemia intestinal. Em pacientes com dor abdominal crônica, deve-se evitar a exploração cirúrgica com a intenção de lisar aderências quando não existem evidências claras de aderências obstrutivas. Os pacientes que desenvolvem aderências pós-operatórias podem evoluir para obstrução intestinal e desenvolver aderências recorrentes, apesar da lise cirúrgica das aderências.

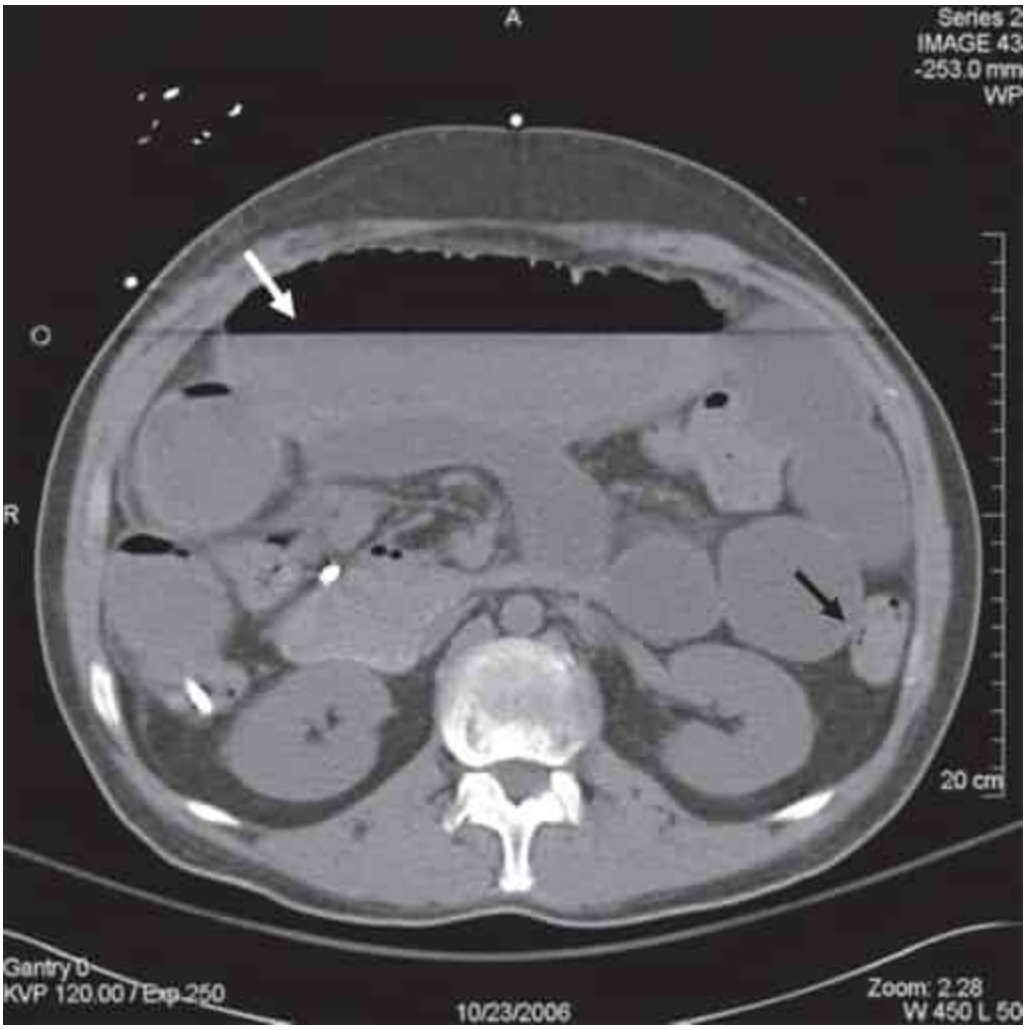


**FIGURA 133.9** **Obstrução do intestino delgado.** Tomografia computadorizada mostra intestino delgado dilatado e cheio de líquido (*seta branca*) e cólon não dilatado (*seta preta*) em um paciente com obstrução do intestino delgado por aderências encontradas no momento da exploração cirúrgica.

## CARCINOMATOSE PERITONEAL E ASCITE MALIGNA

A carcinomatose peritoneal ocorre quando a malignidade se espalha pela cavidade peritoneal e, subsequentemente, envolve as vísceras. A causa pode ser tumores primários da cavidade peritoneal (p. ex., mesotelioma e sarcoma), disseminação de malignidade intra-abdominal (p. ex., tumores gástricos, de cólon, pancreáticos, ovarianos ou neuroendócrinos), linfomas,

disseminação metastática de neoplasia maligna extra-abdominal (p. ex., mama, pulmão ou melanoma) e pseudomixoma peritoneal (uma doença rara com implantes peritoneais gelatinosos de neoplasias mucinosas do apêndice vermiforme ou do ovário).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação da carcinomatose peritoneal é inespecífica, com queixas de dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar e perda de peso. Ascite é o achado físico mais comum. A ascite maligna é rara, representando menos de 10% dos casos de ascite.

Embora a ultrassonografia documente a ascite, a TC é preferível para identificar a carcinomatose e a causa subjacente (Figura 133.10). A paracentese diagnóstica pode ser realizada para obter amostra para contagem total e diferencial de células, cultura e exame citológico. Uma razão albumina sérica:albumina no líquido ascítico inferior a 1,1 mg/dℓ sugere ascite maligna, mas o diagnóstico diferencial também inclui ascite pancreática (ver Capítulo 135), síndrome nefrótica (ver Capítulo 113) e tuberculose peritoneal. A laparoscopia pode revelar o implante tumoral típico projetando-se no peritônio. A biopsia e as colorações apropriadas confirmam o diagnóstico de mesotelioma (ver Capítulos 92 e 182) detectando ácido hialurônico na coloração *Alcian Blue* em uma amostra negativa para antígeno carcinoembrionário (CEA) e sem mucina na coloração com ácido periódico de Schiff (PAS). Em contrapartida, os carcinomas não têm ácido hialurônico, mas mostram mucina e apresentam coloração positiva para CEA.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é tipicamente paliativo em razão da apresentação tardia da doença. A ascite maligna responde mal à indução de diurese, e pode ser necessária paracentese terapêutica repetida. Dados recentes sugerem algum benefício da cirurgia citorredutora e da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

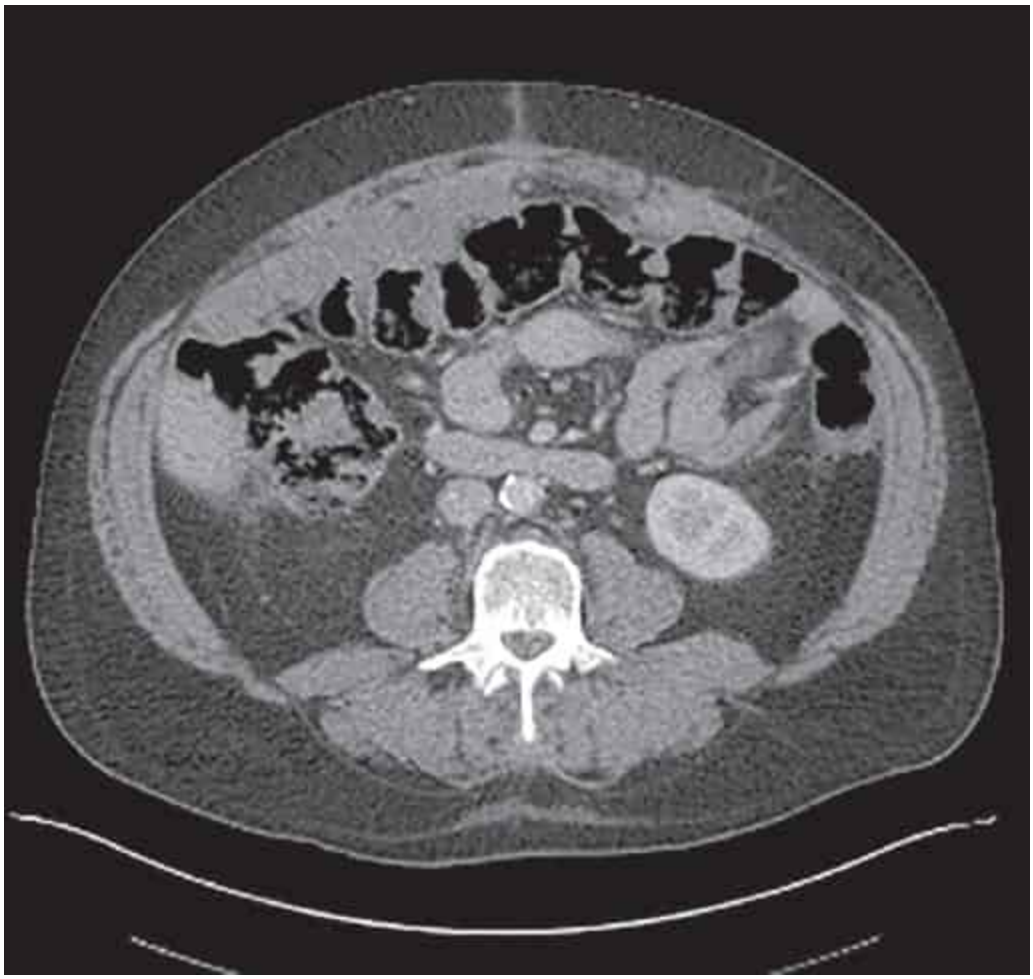

**FIGURA 133.10** **Carcinomatose.** A tomografia computadorizada mostra carcinomatose peritoneal em um paciente com câncer de cólon.

## DOENÇAS DO MESENTÉRIO E DO OMENTO

O diagnóstico diferencial de distúrbios mesentéricos e omentais inclui vários distúrbios raros, como inflamação, cistos e tumores que podem ser benignos ou malignos (Tabela 133.4).

A *paniculite mesentérica* apresenta-se na meia-idade ou mais tarde com leve predileção pelo sexo masculino. Os sinais/sintomas incluem, tipicamente, dor abdominal inespecífica, perda de peso, náuseas, vômitos e febre baixa, mas os pacientes ocasionalmente apresentam um quadro de abdome agudo. Massa é palpada na maioria dos pacientes. O diagnóstico

pode ser confirmado por TC. As lesões devem ser biopsiadas para descartar a possibilidade de malignidade, mas geralmente não são passíveis de ressecção completa. Melhora significativa dos sinais/sintomas desse processo geralmente autolimitado foi relatada com progesterona, corticosteroides, azatioprina ou ciclofosfamida, mas faltam evidências para recomendar seu uso generalizado.

*Cistos mesentéricos e omentais e tumores sólidos* são distúrbios raros. Os pacientes apresentam inúmeros sinais/sintomas inespecíficos. Eles podem ser identificados com TC. A ressecção cirúrgica fornecerá o diagnóstico definitivo e determinará se a doença é benigna ou maligna.

A *fibromatose mesentérica* (tumores desmoides) é uma doença não inflamatória rara que pode estar associada à adenomatose colônica familiar (ver Capítulo 184) e à síndrome de Gardner (ver Capítulo 184). Fibromatoses são tumores localmente agressivos que podem se apresentar como massas intra-abdominais estáveis ou de crescimento rápido. Apresentam alto índice de recorrência após ressecção cirúrgica incompleta, em pacientes com doença multicêntrica ou se precipitados pelo próprio traumatismo cirúrgico.

| Tabela 133.4 | Doenças mesentéricas. |
|---|---|
| **DOENÇA INFLAMATÓRIA PRIMÁRIA** | |
| Paniculite | |
| Mesenterite retrátil | |
| **CISTOS** | |
| Do desenvolvimento | |
| Traumáticos | |
| Neoplásicos | |
| Infecciosos | |
| **TUMORES** | |

Tumores benignos
- Lipoma
- Liomioma
- Hemangioma

Tumores malignos
- Lipossarcoma
- Liomiossarcoma
- Rabdomiossarcoma
- Tumor metastático

Fibromatose mesentérica

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Xie X, Wu Y, Wang Q, et al. A randomized trial of pneumatic reduction versus hydrostatic reduction for intussusception in pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 2018;53:1464-1468.

A2. Kaufmann R, Halm JA, Eker HH, et al. Mesh versus suture repair of umbilical hernia in adults: a randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2018;391:860-869.

A3. Jairam AP, Timmermans L, Eker HH, et al. Prevention of incisional hernia with prophylactic onlay and sublay mesh reinforcement versus primary suture only in midline laparotomies (PRIMA): 2-year follow-up of a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:567-576.

A4. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE. Randomized clinical trial of Appendicitis Inflammatory Response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2017;104:1451-1461.

A5. LOCAT Group. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre,

randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:793-804.

A5b. Talha A, El-Haddad H, Ghazal AE, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for perforated appendicitis in adults: randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2020;34:907-914.

A6. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon*. 2017;15:303-314.

A6b. Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med.* 2020;383:1907-1919.

A6c. Sippola S, Haijanen J, Grönroos J, et al. Effect of oral moxifloxacin vs intravenous ertapenem plus oral levofloxacin for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC II randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:353-362.

A7. Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg*. 2014;259:38-44.

A8. van de Wall BJ, Stam MA, Draaisma WA, et al. Surgery versus conservative management for recurrent and ongoing left-sided diverticulitis (DIRECT trial): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:13-22.

A8b. Bolkenstein HE, Consten ECJ, van der Palen J, et al. Long-term outcome of surgery versus conservative management for recurrent and ongoing complaints after an episode of diverticulitis: 5-year follow-up results of a multicenter randomized controlled trial (DIRECT-Trial). *Ann Surg.* 2019;269:612-620.

A9. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced

small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:809-815.

A10. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:2084-2092.

A11. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1996-2005.

A12. Campbell D, Mudge DW, Craig JC, et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD004679.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin XK, Huang XZ, Bao XZ, et al. Clinical characteristics of Meckel diverticulum in children: a retrospective review of a 15-year single-center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-3.
2. Lequet J, Menahem B, Alves A, et al. Meckel's diverticulum in the adult. *J Visc Surg*. 2017;154:253-259.
3. Dolejs SC, Guzman MJ, Fajardo AD, et al. Contemporary management of sigmoid volvulus. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1404-1411.
4. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: an evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2017;35:4276-4286.
5. Marsicovetere P, Ivatury SJ, White B, et al. Intestinal intussusception: etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30:30-39.
6. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22:1-165.

6b. Reistrup H, Fonnes S, Rosenberg J. Watchful waiting vs repair for asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernia in men: a systematic review. *Hernia.* 2020. [Epub ahead of print.]

7. Kokotovic D, Bisgaard T, Helgstrand F. Long-term recurrence and complications associated with elective incisional hernia repair. *JAMA*. 2016;316:1575-1582.

8. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, et al. Prospective observational study on acute appendicitis worldwide (POSAW). *World J Emerg Surg*. 2018;13:1-10.

8b. Bhangu A. Evaluation of appendicitis risk prediction models in adults with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2020;107:73-86.

9. Benabbas R, Hanna M, Shah J, et al. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2017;24:523-551.

10. Flum DR. Clinical practice. Acute appendicitis—appendectomy or the "antibiotics first" strategy. *N Engl J Med*. 2015;372:1937-1943.

10b. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Morgan R, et al. The incidence of right-sided colon cancer in patients aged over 40 years with acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020;79:1-5.

10c. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, et al. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:20.

11. Young-Fadok TM. Diverticulitis. *N Engl J Med*. 2018;379:1635-1642.

11b. Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis: expert

review. *Gastroenterology.* 2021;160:906-911.e1.
12. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1282-1298.e1.
13. Ashburn JH, Kalady MF. Radiation-induced problems in colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29:85-91.
14. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017;5:1-6.
15. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, et al. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1713-1722.
15b. Krielen P, Stommel MWJ, Pargmae P, et al. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet.* 2020;395:33-41.

**Um calouro universitário de 18 anos procura o Centro de Saúde do Estudante. Ele se queixa de dor abdominal e febre há 12 horas. Também relata anorexia, náuseas e vômitos. Nega diarreia ou eliminação de sangue pelo reto. Não há nada digno de nota em sua história patológica pregressa. Em sua história familiar, destacam-se doenças cardíacas, hipertensão arterial sistêmica e diverticulose de cólon. No exame físico apresenta febre de 38°C, o abdome apresenta ruídos intestinais normais, mas está doloroso à palpação no quadrante inferior direito com descompressão dolorosa. No hemograma é encontrada leucocitose (11.000/µℓ) com desvio para esquerda. No exame de urina foi**

**encontrada proteína (1+). O diagnóstico mais provável neste paciente é:**

- A. Diverticulite colônica aguda.
- B. Colite ulcerativa.
- C. Apendicite aguda.
- D. Doença de Behçet.
- E. Nefrolitíase e cólica renal.

Concluir questão

**Uma paciente de 64 anos chega ao pronto-socorro com queixa de 2 dias de dor no quadrante inferior esquerdo do abdome, febre e diarreia, além de náuseas e vômitos. Ela nega viagens recentes e uso de antibióticos. Ela admite muitos anos de obstipação e uso intermitente de laxantes. Sua história patológica pregressa é notável por hipertensão arterial e glaucoma. Seus medicamentos incluem hidroclorotiazida 25 mg/dia e colírios para glaucoma. Sua história familiar é positiva para hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e doença da artéria coronária. Os achados notáveis no exame físico são temperatura de 37,6°C e frequência cardíaca de 105 bpm. O exame cardíaco mostra taquicardia regular e sopro mesossistólico (2+/6+). O abdome dela está flácido, com**

**dor à palpação do quadrante inferior esquerdo do abdome. Não há distensão nem descompressão dolorosa. No toque retal, não há fezes na abóbada retal, mas ela tem hemorroidas internas palpáveis. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Divertículo de Meckel.
- B. Diverticulite colônica aguda.
- C. Colite de Crohn.
- D. Intussuscepção colônica.
- E. Obstrução intestinal aguda.

Concluir questão

**Um homem de 82 anos é encaminhado ao pronto-socorro de uma casa de repouso. Queixa-se de distensão abdominal e obstipação progressiva. Ele não elimina flatos nem fezes há 2 dias. Sua história é notável por demência e um acidente vascular encefálico anterior. Ele usa laxantes para obstipação há muitos anos. Seus outros medicamentos incluem clopidogrel e ácido acetilsalicílico. Ele é alérgico a contraste intravenoso. Ao exame físico, você descobre que ele está afebril, com pressão arterial de 155/93 mmHg e taquicardia (110 bpm). O abdome está distendido e timpânico à percussão, com dor difusão à palpação. Os**

**ruídos intestinais são reduzidos. Um pequeno volume de fezes na abóbada retal é marrom, mas positivo para sangue oculto. Os exames laboratoriais revelam um nível de lactato sérico de 2, bem como níveis normais de leucócitos e hemoglobina. O próximo passo é:**

- A. Laparotomia exploratória.
- B. Radiografias abdominais.
- C. Cintilografia para detecção de hemorragia digestiva.
- D. Angiografia mesentérica.
- E. Seriografia esôfago-estômago-duodeno (SEED).

Concluir questão

**Mulher de 55 anos procura assistência por causa de dor abdominal e fadiga. O único achado digno de nota em sua história patológica pregressa é osteoartrite. Ela está na pós-menopausa. Faz uso de ibuprofeno 600 mg, 3 vezes/dia. Ela notou eliminação intermitente de fezes pretas como piche. O exame físico é normal. O exame laboratorial revela hemoglobina (Hb) = 8,7 g/dℓ com VCM de 79. São solicitadas esofagogastroduodenoscopia (EGD) e colonoscopia em razão da anemia e das queixas abdominais. A EGD é normal e ela tem diverticulose de**

**cólon sigmoide leve. A causa mais provável de sua anemia é:**

- A. Sangramento diverticular.
- B. Sangramento de úlcera gástrica.
- C. Divertículo de Meckel.
- D. Doença de Crohn.
- E. Enteropatia induzida por AINEs.

Concluir questão

**Um homem de 63 anos procura assistência médica com queixa de 5 meses de inapetência, perda de 16 kg e febre baixa de 37,4°C. No último mês, ele percebeu aumento da circunferência abdominal e dor à palpação do abdome. Ele se apresenta saudável em outros aspectos e não toma medicamentos. Sua história familiar é notável por acidente vascular encefálico. Nega tabagismo. Ele bebe duas taças de vinho todas as noites. Ele se aposentou aos 55 anos e viajou bastante por todo o Sudeste Asiático. Ao exame físico, você nota que o abdome está muito distendido e difusamente doloroso à palpação. Os sons intestinais são normais, mas existe onda de líquido. Os achados nos exames laboratoriais, incluindo um perfil metabólico abrangente e hemograma completo, são normais. Uma**

**paracentese diagnóstica revela proteína, 3,5 g/dℓ; neutrófilos, 800/μℓ; glicose, 20 mg/dℓ; e amilase, 50 UI/ℓ. Nenhuma bactéria é observada na coloração e as culturas do líquido ascítico não mostram crescimento. O diagnóstico mais provável para ascite deste homem é:**

- A. Cirrose alcoólica.
- B. Ascite pancreática.
- C. Síndrome nefrótica.
- D. Câncer de pulmão metastático.
- E. Peritonite tuberculosa.

Concluir questão

# 134

# DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA DIGESTÓRIO

CHARLES J. KAHI

## ISQUEMIA INTESTINAL

A isquemia intestinal pode ser causada por vários distúrbios que resultam na diminuição da irrigação sanguínea. A lesão em si, bem como sua apresentação, seu manejo e seu desfecho variam dependendo de o quão agudo é o quadro clínico; o(s) vaso(s) esplâncnico(s) acometido(s); a existência ou não de circulação colateral; o segmento e o comprimento do intestino envolvido; e o comprometimento da circulação arterial ou da drenagem venosa. O reconhecimento e o manejo adequado são cruciais para melhorar os desfechos dos pacientes.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 1 em cada 1.000 admissões hospitalares está relacionada com isquemia intestinal. A isquemia intestinal pode ser oclusiva ou não oclusiva e também pode ser classificada como aguda ou crônica, arterial ou venosa e isquemia do intestino delgado ou do cólon. Os fatores de risco para isquemia intestinal incluem idade avançada e condições que predispõem à doença arterial (p. ex., aterosclerose, displasia fibromuscular, aneurisma da aorta abdominal, traumatismo, vasculite), embolia (p. ex., arritmias cardíacas, cardioversão, insuficiência cardíaca, cardiomegalia, discinesia, valvopatia cardíaca, infarto do miocárdio recente, cateterismo cardíaco, trombo intracardíaco, êmbolo de colesterol ateromatoso), estados de baixo fluxo (p. ex., sepse, diálise, débito cardíaco reduzido, fármacos vasoconstritores) ou tromboses patológicas (estados hipercoaguláveis e

hiperviscosidade, hipertensão portal, traumatismo, processos malignos, inflamação).

## BIOPATOLOGIA

O fluxo sanguíneo para o sistema digestório é amplamente suprido pelo tronco celíaco, pela artéria mesentérica superior (AMS) e pela artéria mesentérica inferior (AMI). O tronco celíaco dá origem à artéria gástrica esquerda, artéria hepática comum e artéria esplênica. Essas artérias e seus ramos (gastroduodenal, gastroepiploico direito e pancreaticoduodenal superior anterior) irrigam porções do esôfago (também irrigado pela aorta e pelas artérias intercostal direita, brônquica, tireóidea inferior, gástrica curta e frênicas esquerdas), estômago, duodeno, pâncreas e fígado. A AMS irriga a maior parte do intestino delgado e cólon direito por meio das artérias pancreaticoduodenais inferiores (anterior e posterior), cólica média, cólica direita e artérias ileocólicas. A AMI irriga o cólon esquerdo pela artéria cólica esquerda e o reto proximal pela artéria retal superior. A parte distal do reto é irrigada pela artéria ilíaca interna. Os vasos colaterais conectam os três sistemas principais: a AMS e a AMI se comunicam pela artéria marginal de Drummond, que corre ao longo da borda mesentérica, o arco justacólico (arcada de Riolan) na base do mesentério e a artéria anastomótica central. O tronco celíaco e a AMS são conectados via arcada pancreaticoduodenal (formada a partir do ramo pancreaticoduodenal superior do tronco celíaco e do ramo pancreaticoduodenal inferior da AMS), o arco de Barkow (anastomose da artéria gastroepiploica direita, que é um ramo da artéria gastroduodenal, e da artéria gastroepiploica esquerda, que é um ramo da artéria esplênica) e o arco de Buhler.[a] Os vasos colaterais variam de pessoa para pessoa, mas, em geral, o estômago, o duodeno e o reto têm muitos vasos colaterais e, portanto, são mais resistentes a eventos isquêmicos. Por outro lado, a flexura esplênica e o cólon descendente têm colaterais mais limitados, criando, assim, áreas limítrofes que são mais vulneráveis à isquemia durante estados de baixo fluxo sanguíneo.

O fluxo sanguíneo para o intestino é regulado pelo sistema nervoso simpático, angiotensina II, vasopressina e prostaglandinas. Em condições normais, o fluxo sanguíneo intestinal é responsável por quase 10% do

débito cardíaco e pode aumentar para 25% no estado pós-prandial. O intestino consegue suportar uma redução de 75% do fluxo sanguíneo por até 12 horas, seja por causas arteriais, venosas, oclusivas ou não oclusivas. Essa adaptabilidade ocorre porque apenas uma fração dos capilares mesentéricos está aberta em circunstâncias normais, e o intestino responde à redução do fluxo sanguíneo aumentando o fluxo capilar e a eficiência da extração de oxigênio. No entanto, a redução prolongada e grave do fluxo sanguíneo pode resultar em vasoconstrição mesentérica generalizada, que diminui o fluxo através dos colaterais, levando, assim, a isquemia potencialmente irreversível, mesmo se a causa subjacente for corrigida. A distribuição diminuída de oxigênio e nutrientes ao intestino resulta em lesão isquêmica; a reperfusão também pode lesionar o intestino se a duração do evento hipóxico for relativamente breve. Estes ataques são mediados por radicais de oxigênio, pela síntese endotelial reduzida do óxido nítrico e por uma resposta inflamatória celular aumentada. Nos estágios iniciais, o dano envolve a mucosa intestinal, mas pode progredir para necrose transmural.

### Isquemia mesentérica aguda

A isquemia mesentérica aguda do intestino delgado é considerada uma emergência médica, e atrasos na identificação e no manejo podem resultar em morte em um curto período de tempo. A isquemia mesentérica aguda deve ser diferenciada da isquemia colônica, que geralmente tem um prognóstico melhor. As categorias de isquemia mesentérica aguda incluem embolia ou trombose da artéria mesentérica superior, isquemia mesentérica não oclusiva, isquemia segmentar focal e trombose venosa mesentérica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um alto índice de suspeita é fundamental para que o diagnóstico possa ser feito antes que o intestino sofra danos irreversíveis. Um sintoma cardinal é a dor abdominal (ver Capítulo 123), que tipicamente é desproporcional à dor à palpação durante o exame físico.[2] A dor pode ser periumbilical ou mal definida. Em geral, a isquemia mesentérica aguda deve ser considerada em pacientes idosos que desenvolvem dor abdominal de início rápido no contexto de uma arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto do

miocárdio recente, um cateterismo aórtico retrógrado ou hipotensão. Deve-se suspeita também em pacientes mais jovens que apresentam estados hipercoaguláveis (ver Capítulo 73) ou usuários de substâncias vasoativas (ver Capítulo 31) e que apresentam dor abdominal persistente e inexplicável. Outras manifestações iniciais incluem febre, náuseas e vômitos, diarreia e distensão abdominal. Em pacientes idosos, os sinais/sintomas iniciais podem ser inespecíficos, como alteração do estado mental.

O padrão e a rapidez da instalação dos sinais/sintomas podem oferecer indícios sobre a etiologia. Pacientes com embolia podem apresentar dor abdominal abrupta e peristalse intestinal vigorosa, enquanto instalação e evolução mais indolentes geralmente ocorrem na trombose venosa mesentérica. Na isquemia mesentérica não oclusiva, a dor pode estar ausente ou não ser manifestação dominante. Hemorragia digestiva oculta é comum na isquemia mesentérica aguda, mas sangramento evidente não o é (em contraste com a isquemia colônica); sua ocorrência é geralmente um desenvolvimento tardio e sinistro, o que sugere infarto intestinal. Se a isquemia mesentérica aguda progredir, os achados abdominais se tornam mais evidentes e incluir dor à palpação, distensão e sinais de irritação peritoneal.

## DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais podem ser inicialmente normais e geralmente carecem de confiabilidade suficiente para o diagnóstico precoce. O dímero D é um marcador inicial sensível, mas tem altas taxas de falso-positivos.[3] Leucocitose (> 15.000/mℓ com desvio neutrofílico) e elevações nos níveis de amilase sérica, fosfato, lactato desidrogenase, creatinoquinase, aminotransferases e lactato podem ser observados, mas geralmente estão associados a um estágio avançado da doença e não têm sensibilidade e especificidade suficientes.

Radiografias simples geralmente não são reveladoras na isquemia mesentérica aguda inicial. Com a progressão da lesão isquêmica, as anormalidades podem incluir íleo, sinal da impressão do polegar (em razão de hemorragias submucosas), pneumatose linear ou gás na veia porta.

Embora esses achados sejam inespecíficos, sua presença correlaciona-se com um pior prognóstico, e as radiografias simples são úteis para excluir outras condições. A ultrassonografia Doppler geralmente não é recomendada porque possibilita apenas a avaliação das partes proximais do tronco celíaco e da AMS, e não é confiável na avaliação da isquemia mesentérica não oclusiva. A tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve pode ser normal na isquemia mesentérica aguda inicial ou pode revelar espessamento da parede intestinal, hemorragias submucosas, trombose venosa mesentérica, densificação de gordura mesentérica, pneumatose ou gás na veia porta em casos mais avançados (Figura 134.1).

A TC contrastada padrão é mais útil para o diagnóstico de trombose venosa mesentérica, mas geralmente é menos útil para o diagnóstico de isquemia mesentérica aguda. A angiotomografia é a modalidade de diagnóstico por imagem de escolha, com sensibilidade e especificidade em torno de 95%,[4] possibilitando também a avaliação concomitante de outras estruturas abdominais. A angiotomografia deve ser realizada sem contraste oral em decorrência de risco de obscurecimento dos vasos mesentéricos e retardo do diagnóstico. A angiografia por ressonância magnética (RM) também tem alta precisão diagnóstica e pode ser preferida para pacientes que são hipersensíveis ao contraste iodado, mas é menos prontamente disponível e mais demorada do que a angiografia por TC. Embora a angiografia por TC e a angiografia por RM tenham um bom desempenho para isquemia mesentérica aguda oclusiva, ambas são menos confiáveis para isquemia mesentérica não oclusiva. O padrão-ouro para o diagnóstico e classificação específica da isquemia mesentérica aguda é a angiografia mesentérica seletiva, que também tem aplicações terapêuticas para a administração de medicamentos ou a colocação de um *stent*. No entanto, dada sua ampla disponibilidade e facilidade de execução, a angiografia por TC substituiu amplamente a angiografia convencional para o diagnóstico primário de isquemia mesentérica aguda.

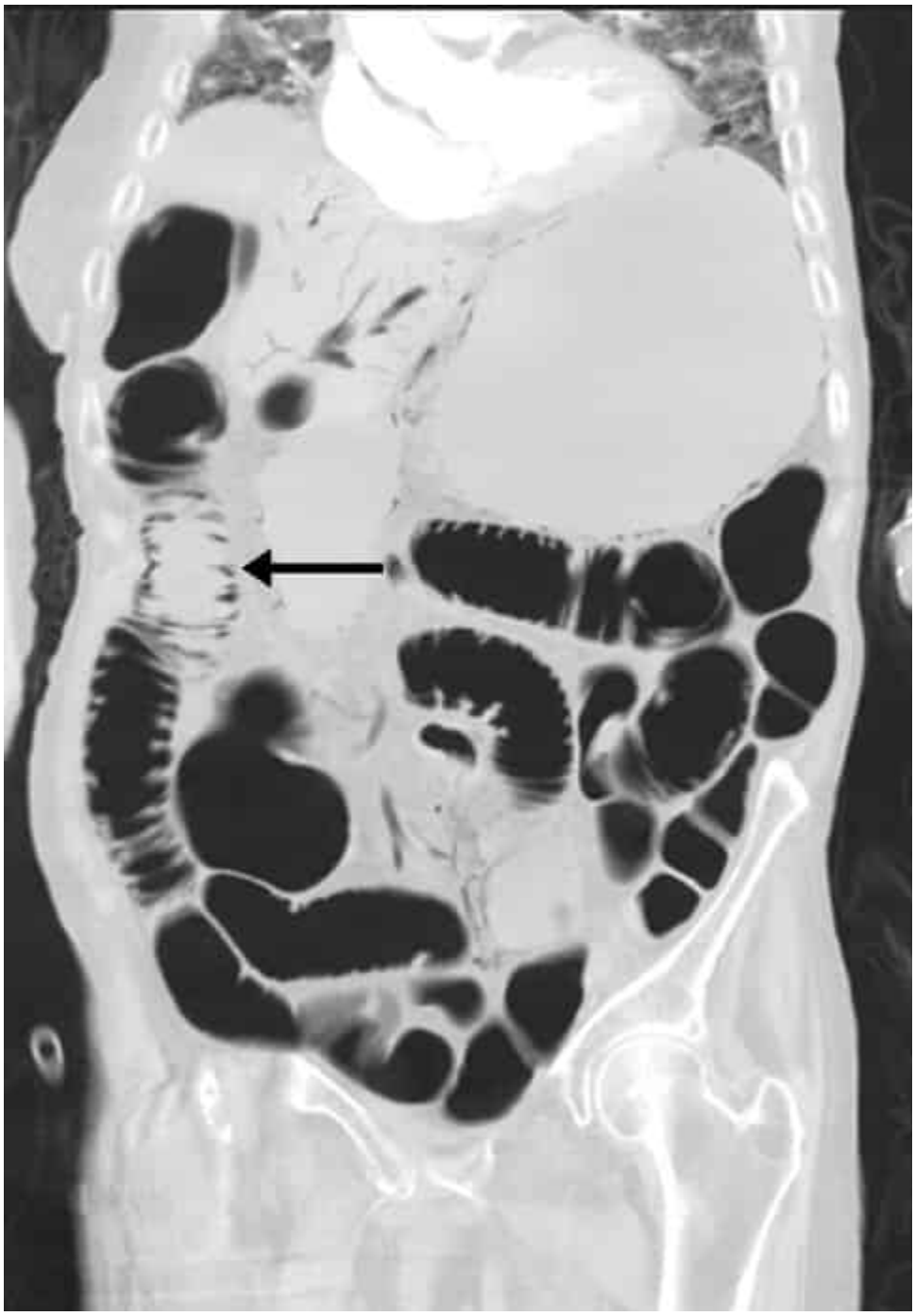

**FIGURA 134.1 Pneumatose (*seta*) e gás na veia porta intra-hepático em paciente com arritmias cardíacas e isquemia do intestino delgado.** (De Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:845-875.)

## TRATAMENTO

A isquemia mesentérica aguda arterial envolvendo o intestino delgado está associada a alta taxa de mortalidade (maior que 70% se houver infarto intestinal). Diagnóstico e tratamento imediatos são essenciais,[5] e os pacientes se beneficiam de uma abordagem multidisciplinar (Figura 134.2).

O manejo inicial para todos os pacientes deve incluir reposição de volume intravascular, antibióticos de amplo espectro com cobertura para microrganismos gram-negativos e anaeróbios para prevenir sepse secundária à translocação bacteriana do intestino (p. ex., uma cefalosporina de terceira geração ou fluoroquinolona mais metronidazol e piperacilina-tazobactam; Tabela 271.4) e atenção a quaisquer fatores precipitantes subjacentes, como insuficiência cardíaca (ver Capítulo 53) ou arritmias cardíacas (ver Capítulos 58 e 59). Sinais de irritação peritoneal ou achados de imagem sugestivos de necrose intestinal transmural devem levar a laparotomia exploratória de urgência. Se possível, a angiografia pré-operatória é útil porque ajuda na determinação da abordagem cirúrgica e está associada a morbimortalidade pós-operatória significativamente menor, sobretudo no caso de isquemia mesentérica aguda oclusiva. Dependendo do subtipo de isquemia mesentérica e da gravidade da condição do paciente, a intervenção cirúrgica inclui embolectomia, trombectomia, ressecção do intestino necrótico e *bypass* vascular. A papaverina (60 mg em *bolus* IV seguidos por 30 a 60 mg/h de infusão IV contínua por 12 a 48 horas) é um inibidor da fosfodiesterase usado nos períodos pré e pós-operatório para isquemia mesentérica aguda oclusiva (embolia da AMS e trombose da AMS) e como modalidade de tratamento primária para isquemia mesentérica não oclusiva para minimizar a vasoconstrição esplâncnica e diminuir o risco de lesão de reperfusão. Opções para pacientes selecionados com isquemia mesentérica aguda oclusiva que não precisam de cirurgia incluem trombólise e colocação de *stent* endovascular.[6] O cuidado a longo prazo

envolve o controle de fatores predisponentes subjacentes (p. ex., abandono do tabagismo, terapia hipolipemiante), terapia vitalícia com ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes que se submetem a cirurgia e terapia antiplaquetária dupla (geralmente com AAS mais clopidogrel) em pacientes submetidos à intervenção intravascular (ver Capítulo 65).

## PROGNÓSTICO

A isquemia mesentérica aguda não tratada, que resulta em infarto intestinal, está associada a uma taxa de mortalidade de mais de 70%, mas o diagnóstico e o tratamento imediatos melhoram significativamente os desfechos. As taxas de sobrevida de 2 anos são de quase 90% usando abordagens multidisciplinares e multimodais intensivas.

## SÍNDROMES DE ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA ESPECÍFICAS

### Trombose da artéria mesentérica superior

Estima-se que a trombose da AMS seja responsável por mais de 50% dos casos de isquemia mesentérica aguda. Pode ocorrer no contexto de isquemia mesentérica crônica sintomática preexistente (ver mais adiante) em 20 a 50% dos casos. Esses pacientes geralmente relatam dor abdominal pós-prandial, perda de peso e sitofobia (medo de comer) por vários meses antes do evento trombótico agudo. A doença aterosclerótica envolvendo outros leitos vasculares (coronário, carotídeo, arterial periférico) é comum e os fatores de risco se sobrepõem aos da aterosclerose em geral (idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, hiperlipidemia). O local mais comum de trombose é imediatamente distal à origem da AMS. O diagnóstico pode ser estabelecido por angiotomografia computadorizada (ATC) ou angiorressonância magnética (ARM), embora a angiografia seletiva por cateter mesentérico seja frequentemente usada para direcionar e administrar a terapia. A papaverina (p. ex., um *bolus* de IV 60 mg seguido por infusão IV contínua de 30 a 60 mg/h durante 12 a 48 horas) é

administrada na AMS para aliviar a vasoconstrição esplâncnica reflexa. A terapia trombolítica (usando infusão de ativador do plasminogênio tecidual a 0,5 a 1 mg/h), com ou sem angioplastia e implante de *stent* endovascular, é uma opção em casos selecionados; no entanto, a maioria dos pacientes precisa trombectomia cirúrgica e *bypass*.

## Embolia da artéria mesentérica superior

A embolia da AMS é responsável por cerca de 30% dos casos de isquemia mesentérica aguda. Geralmente resulta de trombos murais do átrio esquerdo ou ventrículo esquerdo (decorrente de fibrilação atrial, por exemplo), que tendem a se alojar imediatamente distais à origem da AMS (e-Figura 134.1). Pacientes com êmbolos menores (distal à retirada da artéria ileocólica) ou com oclusão incompleta podem ser candidatos à terapia trombolítica com ativador do plasminogênio tecidual, administrado por meio de um cateter inserido nas proximidades do êmbolo, para lisar o coágulo e aliviar a dor abdominal. Os êmbolos que ocorrem proximalmente à descolamento da artéria ileocólica são denominados maiores, e esses pacientes geralmente precisam de laparotomia, assim como os pacientes com sinais de irritação peritoneal. As intervenções cirúrgicas, como embolectomia e ressecção intestinal, dependem dos achados operatórios. Alguns pacientes precisarão de uma segunda cirurgia em 24 horas para reavaliar a viabilidade do intestino delgado e a adequação da ressecção. A papaverina é usada de maneira semelhante ao tratamento da trombose da AMS artéria mesentérica superior. Pacientes com embolia da AMS podem se beneficiar da anticoagulação sistêmica (com heparina não fracionada) para evitar a propagação do coágulo e embolização distal adicional, embora esse benefício precisa ser avaliado em relação ao risco de hemorragia. Se a cirurgia for realizada, a anticoagulação é reiniciada 24 horas após a cirurgia. Pacientes com fibrilação atrial e eventos embólicos geralmente precisam de anticoagulação a longo prazo (ver Capítulo 58).

**E-FIGURA 134.1 Isquemia arterial mesentérica superior.** Angiografia por tomografia computadorizada mostrando trombo de baixa densidade (*seta*) na artéria mesentérica superior. (De Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:845-875.)

## Isquemia mesentérica não oclusiva

A isquemia mesentérica não oclusiva é a causa de cerca de 10% dos casos de isquemia mesentérica aguda. A síndrome resulta de vasoconstrição esplâncnica, que ocorre inicialmente como um mecanismo de proteção durante o baixo fluxo sanguíneo arterial para o intestino, como observado em pacientes com arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, choque, sepse, queimaduras, pancreatite, hemorragia, diálise e vasospasmo decorrente de substâncias vasoativas (p. ex., cocaína, digoxina, vasopressina, anfetaminas). Em pacientes com isquemia mesentérica não oclusiva, a vasoconstrição esplâncnica persiste apesar da correção do evento precipitante, levando, assim, à isquemia intestinal. A dor abdominal

pode não ser manifestação importante e, às vezes, é ofuscada por outras manifestações clínicas, como instabilidade cardiovascular. Dada a fisiopatologia subjacente, o padrão de tratamento para isquemia mesentérica não oclusiva é o diagnóstico por angiografia mesentérica seletiva e o tratamento com infusão contínua de papaverina (ver anteriormente) na AMS para reverter a vasoconstrição esplâncnica. A infusão é continuada até que a angiografia (geralmente repetida diariamente) demonstre que a vasoconstrição foi resolvida (Figuras 134.3A e 134.3B). A exploração cirúrgica com ressecção do intestino necrótico é indicada quando existem sinais de irritação peritoneal.

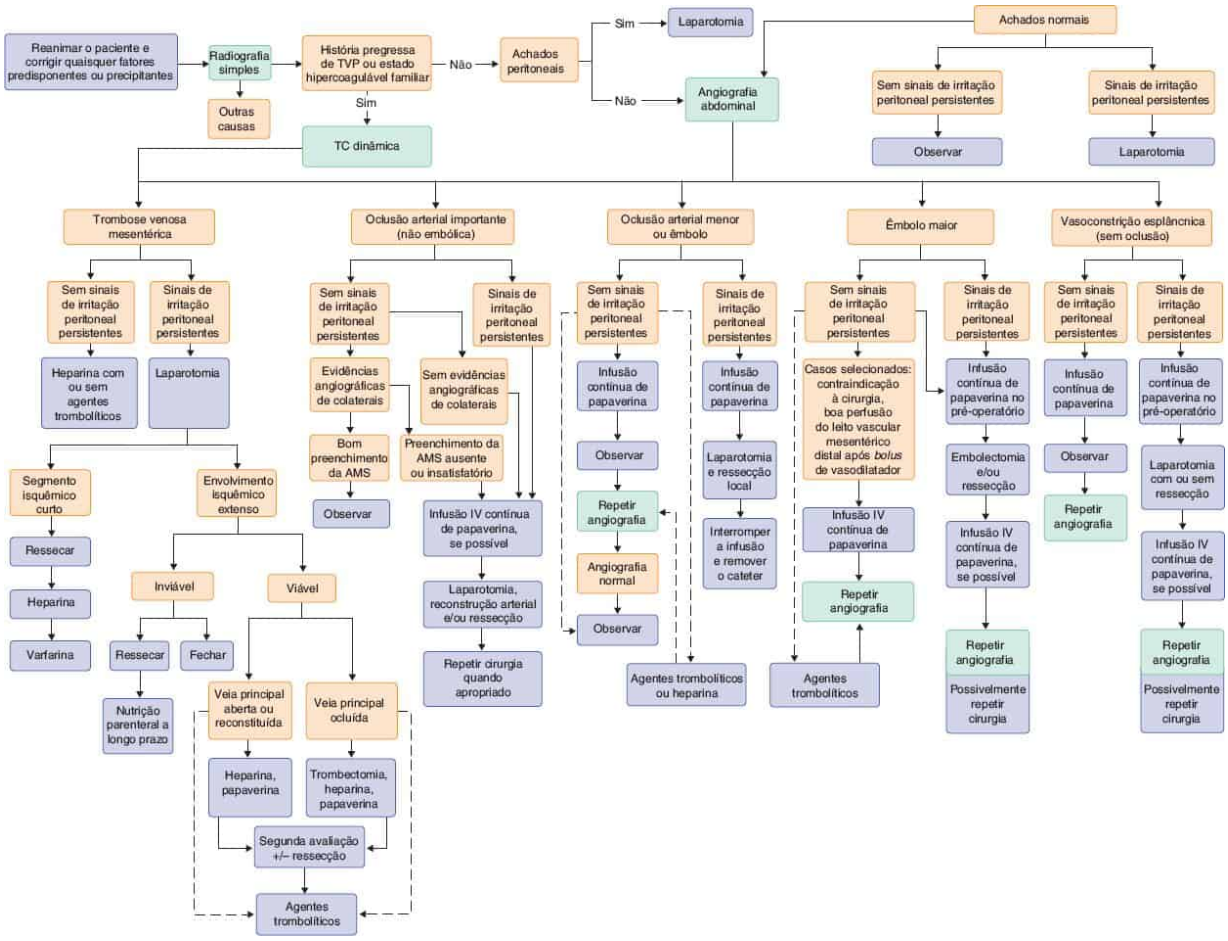


**FIGURA 134.2 Algoritmo para o manejo de pacientes com suspeita de isquemia mesentérica aguda: diagnóstico e manejo.** Linhas contínuas indicam um plano de manejo aceito; linhas tracejadas indicam um plano de manejo alternativo. TC = tomografia computadorizada; TVP = trombose venosa profunda; AMS = artéria mesentérica superior. (De American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000;118:951-953 [algoritmo corrigido em in *Gastroenterology*. 2000;119:281].)

## Isquemia focal segmentar

A isquemia segmentar focal tem um prognóstico melhor do que outras formas de isquemia mesentérica aguda porque o comprimento do intestino

envolvido e a extensão da necrose são geralmente mais limitados. As causas incluem êmbolos ateromatosos (ver Capítulo 72), vasculite (ver adiante), hérnias estranguladas (ver Capítulo 133), radioterapia (ver Capítulo 17) e anticoncepcionais orais (ver Capítulo 225). Alguns pacientes podem desenvolver enterite crônica com estenoses que podem mimetizar a doença de Crohn. O tratamento é a ressecção cirúrgica do intestino envolvido.

## Trombose venosa mesentérica

Tromboses esplâncnica6b e mesentérica, que representam por quase 10% dos casos de isquemia mesentérica aguda, têm formas agudas e subagudas que são diferenciadas com base na duração desde o início dos sintomas.[7] Pacientes com trombose venosa mesentérica subaguda podem apresentar sintomas flutuantes (dor abdominal, náuseas, distensão, diarreia) que persistem por semanas a meses. Muitos pacientes têm um estado hipercoagulável herdado ou adquirido subjacente (Tabela 134.1) ou hipertensão portal. A veia mesentérica superior, frequentemente com envolvimento das veias porta e esplênica, é mais frequentemente trombosada, e a veia mesentérica inferior raramente é acometida. Os sintomas apresentados na trombose aguda são semelhantes aos das formas arteriais de isquemia mesentérica aguda, notavelmente dor desproporcional aos achados do exame físico. O sangramento gastrintestinal, se presente, geralmente indica infarto intestinal.

A TC com contraste IV tem acurácia maior que 90% para o diagnóstico de trombose venosa mesentérica e é a modalidade de escolha dada sua disponibilidade e facilidade de execução. Os achados podem incluir espessamento e realce da parede intestinal, distensão, mesentério nebuloso, margens indistintas da parede intestinal, nova ascite e aumento da veia mesentérica superior com trombo intraluminal. A venografia por RM tem uma precisão diagnóstica muito alta, mas é menos prontamente disponível, mais demorada e mais cara. A angiografia mesentérica seletiva pode ajudar a estabelecer o diagnóstico e orientar a terapia (Figura 134.4), mas geralmente não é necessária quando a TC padrão é diagnóstica.

A terapia segue princípios semelhantes aos da isquemia mesentérica aguda: reanimação com líquidos, antibióticos com cobertura gram-negativa

e anaeróbia (p. ex., uma cefalosporina de terceira geração ou fluoroquinolona mais metronidazol e piperacilina-tazobactam; ver Tabela 271.4), evitar vasoconstritores, e anticoagulação sistêmica com heparina (ver Tabela 74.6). Sinais de irritação peritoneal ou outros achados suspeitos de infarto intestinal exigem a realização de laparotomia com ou sem ressecção intestinal e infusão de papaverina. Pacientes selecionados podem se beneficiar da terapia trombolítica. Pacientes com trombose venosa mesentérica e um estado hipercoagulável subjacente (ver Capítulo 73) devem receber terapia anticoagulante vitalícia com varfarina ou um anticoagulante mais recente (ver Capítulo 76);[8] caso contrário, um ciclo de anticoagulação de 3 a 6 meses é considerado adequado. O prognóstico da trombose venosa mesentérica é geralmente melhor do que o das variantes arteriais da isquemia mesentérica aguda.

| **Tabela 134.1** | **Condições associadas à trombose venosa mesentérica.** |
|---|---|
| **ESTADOS PRÓ-TROMBÓTICOS (VER CAPÍTULO 73)** | |
| Deficiência de antitrombina | |
| Deficiência de proteína C | |
| Deficiência de proteína S | |
| Fator V de Leiden | |
| Mutação do gene *G20210A* da protrombina | |
| Anticorpos antifosfolipídio | |
| Hiper-homocisteinemia | |
| Contraceptivos orais | |
| Gravidez | |
| Neoplasias | |
| **INFLAMAÇÃO INTRA-ABDOMINAL E SEPSE** | |
| Peritonite | |

| |
|---|
| Pancreatite |
| Diverticulite |
| Doença inflamatória intestinal |
| Apendicite |
| Colecistite |
| **DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS** |
| Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) |
| Policitemia vera |
| Trombocitemia essencial |
| Anemia falciforme |
| **CIRROSE HEPÁTICA** |
| Hipertensão portal |
| Escleroterapia de varizes |
| **OUTROS** |
| Cirurgia abdominal |
| Traumatismo abdominal contuso |

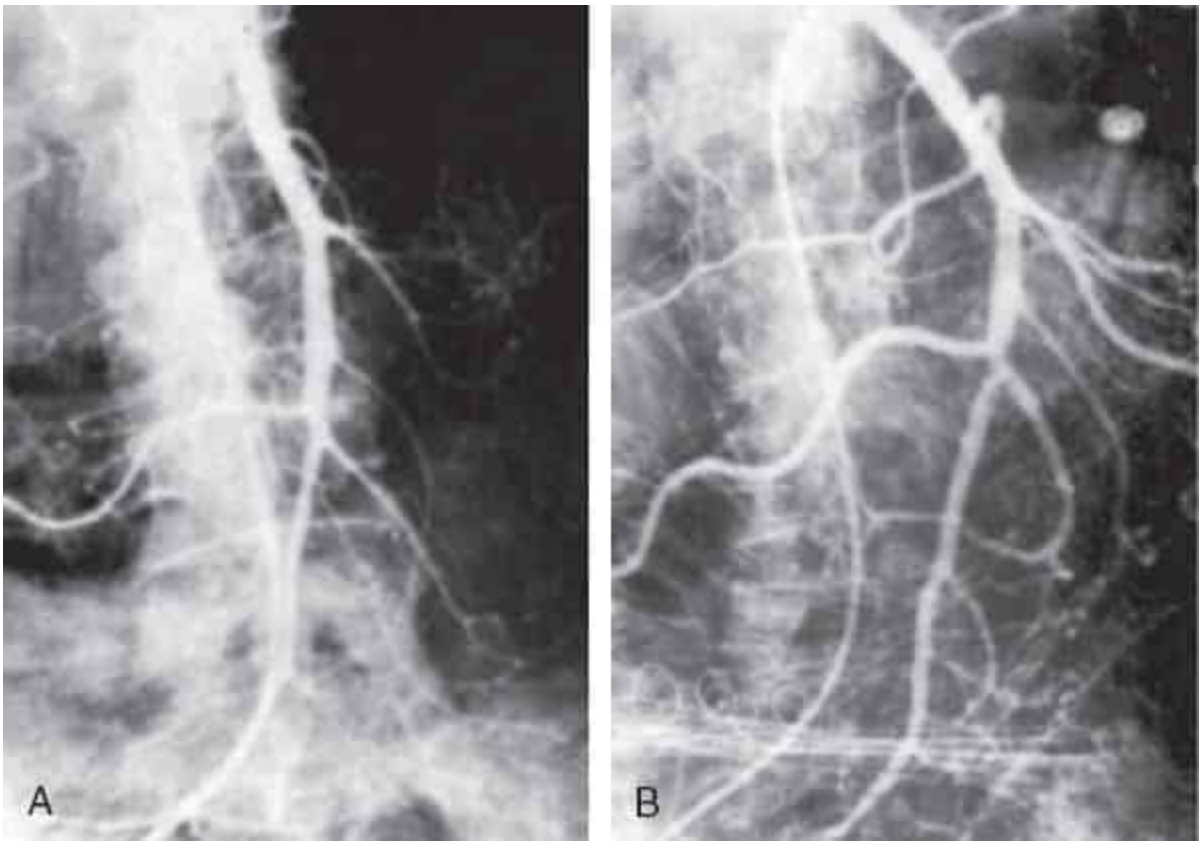


**FIGURA 134.3 Imagens selecionadas de angiografia mesentérica superior. A.** Vasoconstrição difusa típica de isquemia mesentérica não oclusiva. **B.** Infusão intra-arterial de papaverina (30 a 60 mg/h) resultou em vasodilatação.

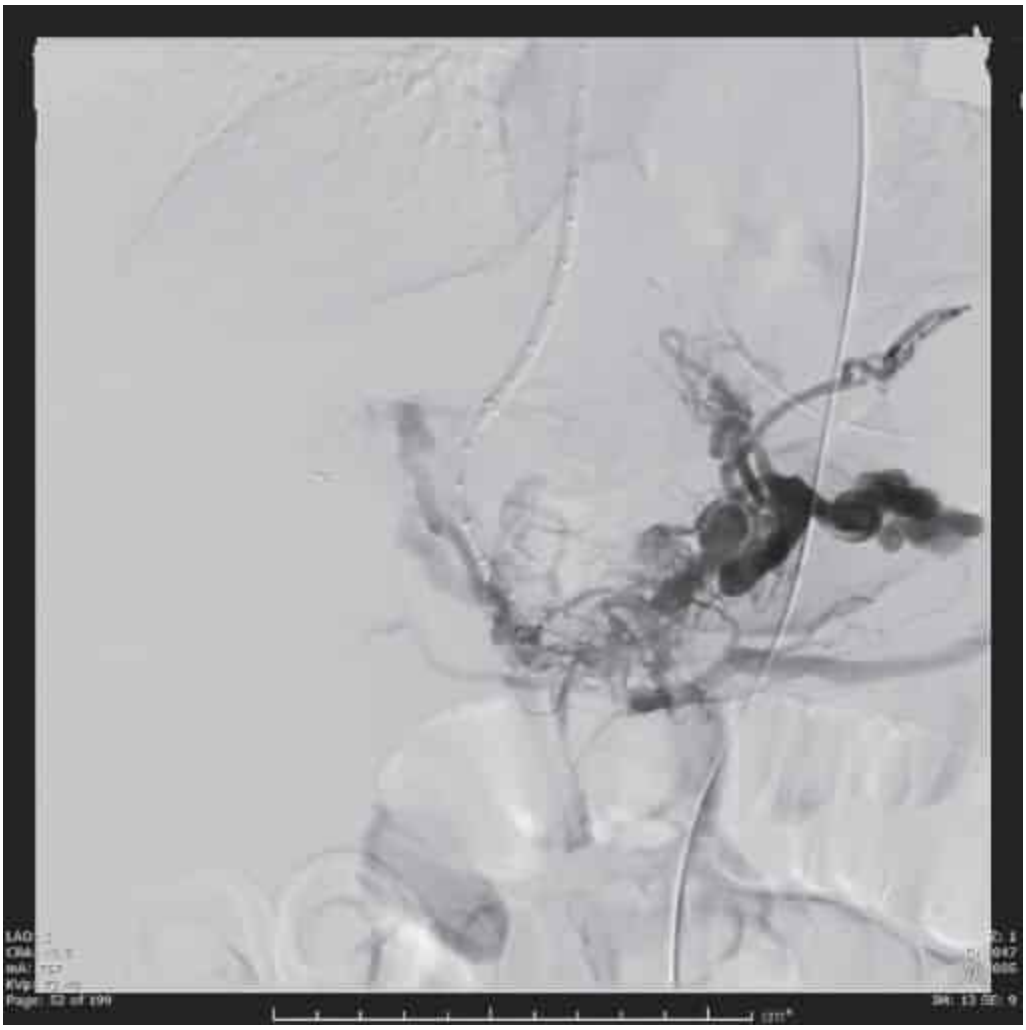

**FIGURA 134.4 Angiografia mesentérica seletiva de um paciente com trombose venosa mesentérica superior e trombose extra-hepática da veia porta.**

A trombose venosa mesentérica crônica é distinta das formas aguda e subaguda; os pacientes podem apresentar sangramento gastrintestinal de varizes esofágicas ou gástricas decorrente de trombose da veia porta ou esplênica na ausência de sintomas no momento do evento trombótico inicial. O tratamento visa controlar a hemorragia e a hipertensão portal subjacente.

## Isquemia mesentérica crônica

A isquemia mesentérica crônica, quase sempre causada por doença aterosclerótica dos vasos mesentéricos, geralmente envolve as origens de pelo menos duas das três artérias mesentéricas principais (tronco celíaco, AMS, AMI) (Figura 134.5). Os fatores de risco são os mesmos da aterosclerose (ver Capítulo 46), incluindo idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e hiperlipidemia, e muitos pacientes têm doença aterosclerótica envolvendo outros leitos vasculares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um sintoma característico é a dor pós-prandial no abdome superior ou médio, que começa 30 minutos após a alimentação, aumenta de intensidade e diminui gradualmente ao longo de 1 a 3 horas. A perda de peso pode ocorrer como resultado da sitofobia; outros sinais/sintomas incluem náuseas, vômitos, distensão abdominal, diarreia e obstipação. A síndrome pode progredir com o tempo e os episódios de dor podem se tornar mais prolongados e não relacionados com a alimentação, indicando piora do estreitamento vascular e aumento do risco de trombose aguda. A ocorrência de dor súbita e intensa em um paciente com isquemia mesentérica crônica conhecida ou suspeita implica isquemia mesentérica trombótica aguda sobreposta. As associações incomuns são ulcerações gastroduodenais inexplicáveis que não cicatrizam com supressão de ácido, achados de biopsia de intestino delgado de atrofia vilosa e esvaziamento gástrico retardado. Os achados físicos em pacientes com doença avançada podem incluir caquexia ou sopro abdominal.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de isquemia mesentérica crônica pode ser desafiador: a prevalência de aterosclerose é alta em pacientes mais velhos e a dor abdominal pode não ser necessariamente decorrente de doença vascular oclusiva. As modalidades de imagem disponíveis, como a angiografia por TC, podem revelar estenoses nos vasos mesentéricos, mas não podem determinar se há isquemia. A ultrassonografia com Doppler consegue rastrear estenoses nas partes proximais do tronco celíaco e da AMS; velocidades de fluxo aumentadas de pelo menos 200 cm/s (tronco celíaco) e

275 cm/s (AMS) estão associadas a uma estenose de pelo menos 70%.[9] Tanto a ATC quanto a ARM são úteis para detectar estenoses arteriais, mas nenhum é sensível o suficiente para descartar a possibilidade de isquemia mesentérica crônica quando a probabilidade pré-teste é alta. O teste de exercício de tonometria gástrica, que mede o gradiente gástrico-arterial de $P_{CO}2$ (aumento após o exercício é indicativo de isquemia), tem se mostrado promissor para o diagnóstico de isquemia, mas não está amplamente disponível. A angiografia mesentérica seletiva ainda é crucial na avaliação, porque o diagnóstico exige sinais/sintomas clínicos, oclusão de pelo menos dois dos três principais vasos mesentéricos e exclusão de outras causas potenciais de dor abdominal pós-prandial (p. ex., câncer, gastroparesia, vólvulo, obstrução intestinal, doença pancreatobiliar, hérnias paraesofágicas).

**FIGURA 134.5 Angiotomografia computadorizada de um paciente que tinha isquemia mesentérica crônica e que foi tratado com implante de *stent* endovascular do tronco celíaco e AMS.** Observar doença aterosclerótica significativa.

## TRATAMENTO

Em pacientes com sinais/sintomas consistentes com isquemia mesentérica crônica, achados angiográficos adequados e sem

outras causas potenciais, a revascularização cirúrgica é o tratamento de escolha. A angioplastia mesentérica com ou sem colocação de *stent* é uma opção em pacientes selecionados e está associada a menor tempo de internação e menor morbidade.[10] No entanto, a cirurgia é mais efetiva a longo prazo porque está associada a melhores taxas de permeabilidade a longo prazo e menor risco de sinais/sintomas recorrentes.[11]

## Isquemia do cólon

A isquemia do cólon é a síndrome isquêmica mais comum do intestino. É diagnosticada em cerca de 10 a 20% dos pacientes que chegam ao hospital com hemorragia digestiva baixa, e sua incidência é estimada em cerca de 16 por 100.000 pessoas-ano na população em geral. A isquemia do cólon também é conhecida como "colite isquêmica"; no entanto, uma fase inflamatória não é encontrada de maneira consistente, então o termo preferido é isquemia do cólon. A isquemia do cólon abrange um espectro de lesões, incluindo colopatia reversível (mais comum, cerca de 50%), colite transitória, colite crônica, estenose, gangrena e colite universal fulminante. A maioria dos casos ocorre em pacientes mais velhos (> 60 anos), nos quais a causa mais comum é a hipoperfusão não oclusiva transitória de um segmento colônico, frequentemente sem causa evidente. Embora os pacientes mais velhos sejam propensos à isquemia do cólon em "áreas limítrofes" do cólon (flexura esplênica-cólon descendente), um padrão segmentar de envolvimento é comum, mais frequentemente envolvendo o cólon esquerdo. Em pacientes mais jovens, a isquemia do cólon pode ser decorrente do uso de substâncias vasoativas (p. ex., cocaína, metanfetaminas), vasculite ou estados hipercoaguláveis (Tabela 134.2).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com isquemia de cólon apresenta dor abdominal aguda, frequentemente no quadrante inferior esquerdo, associada à urgência fecal, diarreia e hematoquezia. Os pacientes podem eliminar fezes castanho-avermelhadas, mas o sangramento raramente é grave o suficiente para

exigir transfusão. Os pacientes podem ter febre e taquicardia. O exame físico geralmente revela dor à palpação da parte acometida do cólon, bem como distensão abdominal. Os pacientes com isquemia isolada do cólon direito tendem a sentir dor mais intensa, que obscurece o sangramento. Como ocorre na isquemia mesentérica aguda, a existência de sinais de irritação peritoneal exige parecer imediato de um cirurgião. Cerca de 25% dos casos de isquemia do cólon são de isquemia isolada do cólon direito, o que pode complicar estados de baixo fluxo, como hipotensão e sepse, doença renal crônica e hemodiálise, presumivelmente secundária a deslocamentos do líquido intravascular.

| Tabela 134.2 | Condições e substâncias associadas à isquemia do cólon. |
|---|---|
| **CARDIOVASCULARES** | |
| Aterosclerose | |
| Fibrilação atrial | |
| Doença vascular cerebral | |
| Insuficiência cardíaca congestiva | |
| Cardiopatia isquêmica | |
| Hipertensão arterial sistêmica | |
| Hipotensão | |
| Doença vascular periférica | |
| Choque | |
| **PULMONAR** | |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | |
| **GASTRINTESTINAIS** | |
| Obstipação | |
| Diarreia | |

| |
|---|
| Síndrome do intestino irritável |
| **OUTRAS CONDIÇÕES** |
| Diabetes melito |
| Distúrbios reumatológicos |
| **CIRÚRGICAS** |
| Cirurgia abdominal |
| Cirurgia cardiovascular (incluindo aórtica) |
| Ileostomia |
| Laparoscopia |
| **MEDICAMENTOS E DROGAS** |
| Medicamentos indutores de obstipação |
| Imunomoduladores (agentes contra o fator de necrose tumoral-a, interferona) |
| Substâncias psicoativas (anfetaminas, cocaína) |
| Antibióticos |
| Anorexígenos |
| Agentes quimioterápicos (inclusive taxanos) |
| Descongestionantes (inclusive pseudoefedrina) |
| Diuréticos |
| Alcaloides do *ergot* |
| Terapias hormonais (inclusive contraceptivos orais) |
| Laxantes |
| Psicotrópicos |
| Serotoninérgicos (inclusive alosetrona) |

Adaptada de Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J*

*Gastroenterol*. 2015;110:18-44.

## DIAGNÓSTICO

Nenhum exame isolado consegue diagnosticar a isquemia do cólon de maneira conclusiva, mas o diagnóstico pode ser estabelecido com o uso criterioso de modalidades diagnósticas no contexto clínico apropriado. O diagnóstico diferencial inclui doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa e doença de Crohn; ver Capítulo 132), colite infecciosa (ver Capítulo 131) e obstrução mecânica decorrente de câncer colorretal (ver Capítulo 184), impactação fecal ou estenose.

Os achados laboratoriais podem ser normais, mas leucocitose e níveis sanguíneos elevados de ureia e desidrogenase láctica são indicativos de evolução mais grave. As radiografias simples podem ser normais ou apresentar sinal da impressão do polegar. Uma TC contrastada, que é útil para excluir outras possibilidades diagnósticas e avaliar a gravidade e a distribuição do processo isquêmico, pode mostrar edema colônico segmentar e inflamação com ou sem densificação inflamatória pericolônica (Figura 134.6); no entanto, esses achados são inespecíficos e também podem ser observados na DII, na colite infecciosa e na diverticulite. A colonoscopia é o melhor exame para diagnosticar isquemia de cólon, porque possibilita a visualização direta da biopsia da mucosa e avaliação da distribuição e gravidade do processo da doença. A maioria dos achados colonoscópicos é inespecífica (eritema, edema, úlceras segmentares irregulares, hemorragias subepiteliais), mas o achado de uma "úlcera linear única" (e-Figura 134.2) no cólon esquerdo é um indicador confiável de isquemia do cólon. A angiografia visceral tipicamente não é necessária. No entanto, pacientes com isquemia isolada do cólon direito tendem a ter evolução mais agressiva porque a AMS irriga o lado direito do cólon e a maior parte do intestino delgado, então a isquemia restrita ao cólon direito pode ser um evento sentinela para isquemia do intestino delgado (e-Figura 134.3).

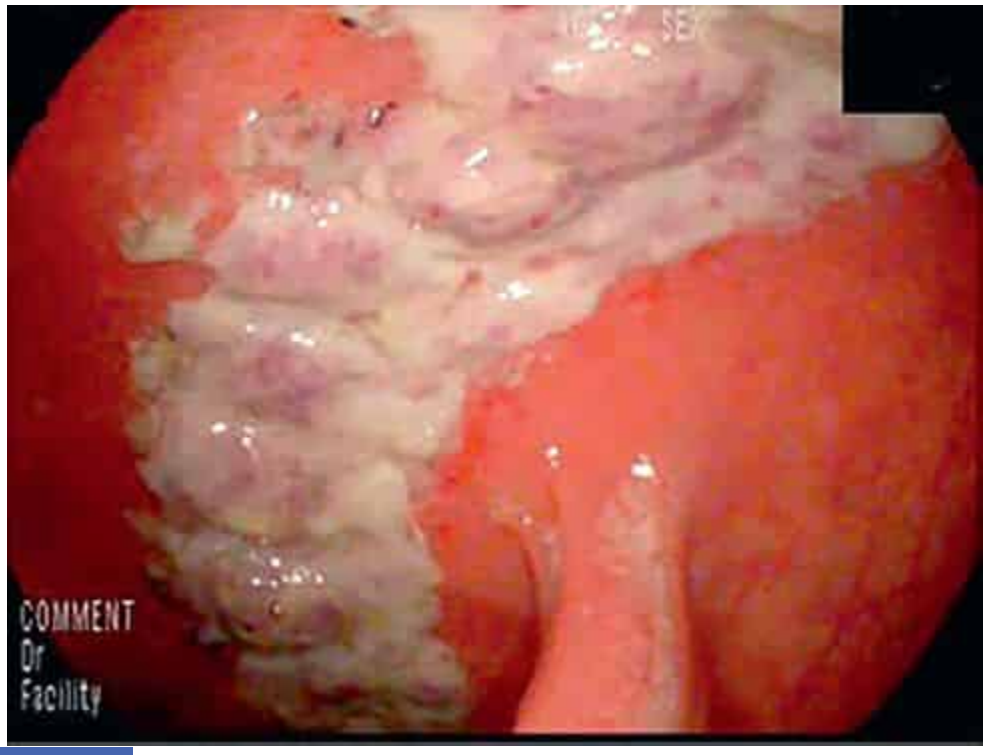


**E-FIGURA 134.2** **Uma ulceração linear ao longo do eixo longitudinal na parede antimesentérica do cólon.** (De Brandt LJ, Feuerstadt P. Beyond low flow: how I manage ischemic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1672-1674.)

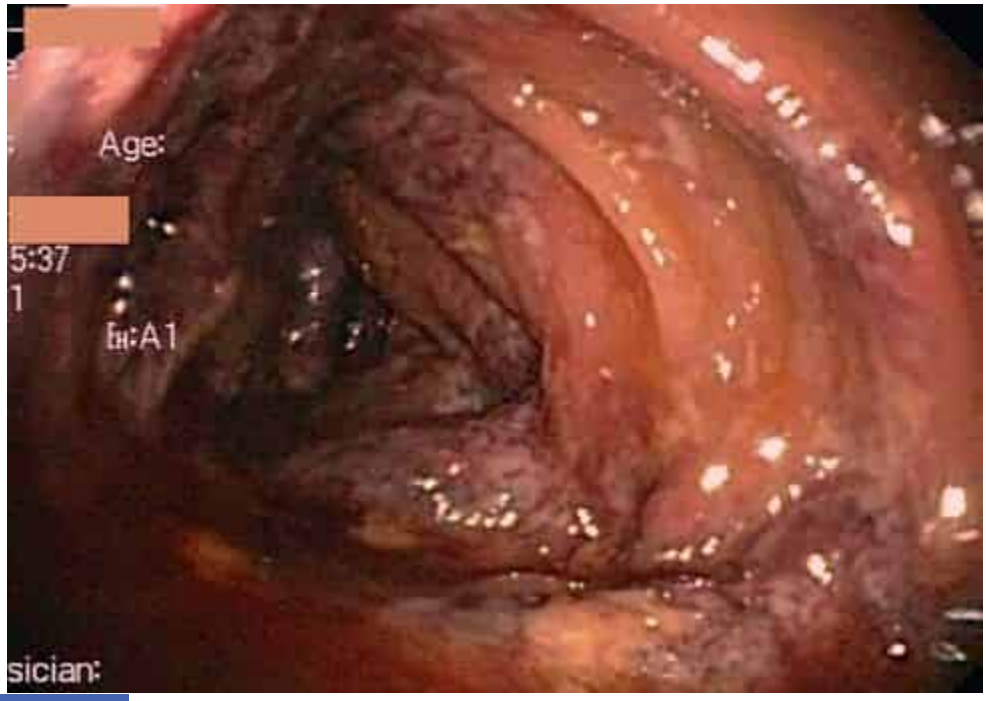


**E-FIGURA 134.3** **Inflamação grave e necrose no cólon ascendente de um paciente com isquemia intestinal.**

Ao contrário dos pacientes com isquemia do cólon esquerdo, aqueles com isquemia isolada do cólon direito devem ser submetidos a ATC ou angiografia tradicional para avaliar a circulação mesentérica para possível oclusão da artéria mesentérica superior.

**FIGURA 134.6** **Isquemia do cólon.** Há espessamento mural (*setas*) do cólon descendente proximal e edema da submucosa. (De Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:845-875.)

## TRATAMENTO

A isquemia do cólon é geralmente autolimitada e os sinais/sintomas geralmente desaparecem em 2 a 3 dias com cuidados de suporte: reposição de volume, repouso intestinal, correção de condições que levam à hipoperfusão, como hipotensão sistêmica, evitar medicamentos vasoconstritores, e antibióticos de amplo espectro (p. ex., cefalosporina de terceira geração ou fluoroquinolona mais metronidazol e piperacilina-tazobactam; Tabela 271.4) com cobertura para microrganismos gram-negativos e anaeróbios, especialmente em pacientes com isquemia grave do cólon (Figura 134.7).[11b] A cirurgia é reservada para pacientes com sinais e sintomas de gangrena, perfuração ou sangramento maciço. Pacientes com sintomas persistentes apresentam maior incidência de complicações, como gangrena, perfuração, colite ulcerativa segmentar e estenose. As estenoses, que podem se formar ao longo de semanas a meses, podem exigir ressecção cirúrgica.

## VASCULITE

A vasculite (ver Capítulo 254) pode envolver o sistema digestório, geralmente em associação com o envolvimento sistêmico.[12] As manifestações gastrintestinais, que dependem do tamanho dos vasos envolvidos, incluem dor abdominal, náuseas ou vômitos, diarreia e sangramento evidente. O processo isquêmico é tipicamente em razão da deposição de complexo imune que leva à ativação do complemento e da inflamação resultante, que pode então levar à isquemia segmentar focal. O tratamento geralmente exige medicamentos imunossupressores (ver Capítulo 32) ou ressecção cirúrgica em situações selecionadas.

### Vasculite de vasos grandes e médios

A *doença de Takayasu* e a *arterite de células gigantes* (ver Capítulo 69) raramente envolvem a circulação mesentérica.[13] A arterite de Takayasu acomete com mais frequência mulheres jovens de origem asiática e foi associada à colite ulcerativa e à doença de Crohn (ver Capítulo 132).

## Vasculite de vasos médios e pequenos

A *poliarterite nodosa* (ver Capítulo 254) é o diagnóstico subjacente mais comum na vasculite que envolve o sistema digestório. A doença é caracterizada por microaneurismas segmentares, que ocorrem com mais frequência no intestino delgado do que no cólon. A vesícula biliar, o baço, o fígado e o pâncreas podem ser envolvidos. A síndrome está associada à infecção crônica por hepatite B (ver Capítulo 140) em cerca de 50% dos pacientes. Dor abdominal é o sintoma mais comum, mas hemorragia digestiva e perfuração foram relatados.

A *granulomatose eosinofílica com eosinofilia* (ver Capítulo 254) é caracterizada por asma, glomerulonefrite, eosinofilia e inflamação granulomatosa. O sistema digestório está envolvido em quase metade dos pacientes. Dor abdominal e sangramento são os sintomas mais comuns.

A *tromboangiite obliterante* (doença de Buerger; ver Capítulo 72) geralmente acomete homens jovens que fumam cigarros. O envolvimento mesentérico é incomum e geralmente se manifesta por oclusões distais da circulação mesentérica.

A *síndrome do linfonodo mucocutâneo febril infantil* (doença de Kawasaki; ver Capítulo 254) é uma vasculite necrosante que acomete crianças pequenas e causar dor abdominal, íleo paralítico, obstrução e perfuração. A *papulose atrófica maligna* (doença de Degos) é uma doença vascular oclusiva rara que acomete principalmente a pele e o intestino. A perfuração espontânea pode ocorrer em razão de isquemia e a doença tem prognóstico ruim.

## Vasculite de vasos pequenos

O *lúpus eritematoso sistêmico* (ver Capítulo 250) está associado a uma variedade de manifestações gastrintestinais. A vasculite lúpica envolvendo os vasos mesentéricos pode se manifestar com uma síndrome clínica de isquemia segmentar focal ou isquemia mesentérica crônica, mas alguns pacientes desenvolvem sangramento gastrintestinal significativo. A vasculite mesentérica lúpica requer reconhecimento imediato e tratamento imunossupressor.

A *doença de Behçet* (ver Capítulo 254) é caracterizada por úlceras orais e genitais. Pode ocorrer vasculite de grandes e pequenos vasos. As manifestações gastrintestinais incluem dor abdominal, diarreia, sangramento evidente e perfuração decorrente de ulcerações profundas. A área ileocecal é mais comumente envolvida.

A *púrpura de Henoch-Schönlein* (ver Capítulo 254) geralmente se apresenta em crianças com púrpura palpável, artrite e dor abdominal. A causa é a deposição de complexos imunes de imunoglobulina A nas paredes dos vasos sanguíneos. O envolvimento gastrintestinal é comum e geralmente se manifesta por dor e sangramento decorrente de hemorragias mucosas e submucosas. A *vasculite de hipersensibilidade* raramente envolve os vasos esplâncnicos e está associada a uma variedade de fármacos, produtos químicos e infecções.

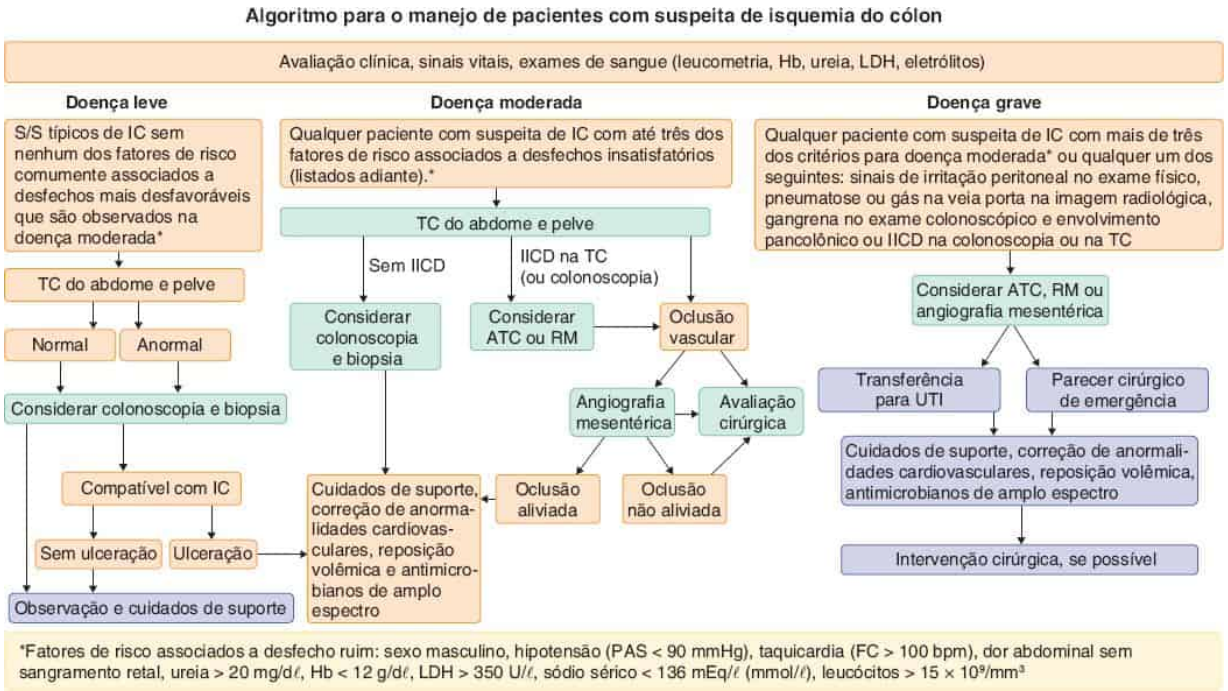


**FIGURA 134.7 Algoritmo de isquemia do cólon.** Diagnóstico e tratamento da isquemia do cólon (IC) com base na gravidade da doença. TC = tomografia computadorizada; ATC = angiotomografia computadorizada; Hb = hemoglobina; IICD = isquemia isolada do cólon direito; LDH = lactato desidrogenase; ARM = angiografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; S/S = sinais/sintomas. (De Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia [CI]. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:18-44.)

## ANOMALIAS E DISTÚRBIOS VASCULARES

As anomalias vasculares do sistema digestório são comuns, especialmente com a idade avançada. *Angioectasia* (também conhecida como ectasia vascular) é um termo geral que se refere ao processo pelo qual um vaso sanguíneo é alongado ou dilatado. A *angiodisplasia* tem sido usada como sinônimo de angioectasia, mas esse termo é preferido porque a lesão não é displásica. A *telangiectasia* é semelhante, mas o termo geralmente é usado

no contexto de doenças sistêmicas, como telangiectasia hemorrágica hereditária e esclerodermia. A *malformação arteriovenosa* é uma lesão congênita, enquanto o *angioma* é uma neoplasia vascular que pode ser benigna (hemangioma) ou maligna (angiossarcoma).

### Angioectasia

A angioectasia é a anormalidade vascular mais comum do sistema digestório e sua prevalência aumenta com a idade. As angioectasias consistem em arteríolas, vênulas e capilares da mucosa e submucosa de paredes finas distorcidas. As angioectasias localizam-se mais frequentemente no ceco e cólon ascendente, podem ser únicas ou múltiplas e, às vezes, podem ser encontradas concomitantemente no intestino delgado e no estômago. As associações incluem insuficiência renal crônica (ver Capítulo 121), doença de von Willebrand (ver Capítulo 164) e estenose aórtica (ver Capítulo 66).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das angioectasias é assintomática e encontrada incidentalmente durante a endoscopia. No entanto, algumas ectasias vasculares provocam sangramento indolor, que pode ser oculto ou evidente (hematoquezia, melena, hematêmese). O sangramento é tipicamente recorrente e leve, mas cerca de 15% dos pacientes desenvolvem sangramento maciço.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é mais frequentemente estabelecido na endoscopia, seja incidentalmente ou durante investigação de anemia ou hemorragia digestiva (Figura 134.8). As lesões podem ser difíceis de discernir em pacientes hipovolêmicos ou que receberam meperidina para sedação; nesta última situação, pode-se considerar que a naloxona reverte o efeito opioide e melhora a visualização. As angioectasias do intestino delgado fora do alcance dos endoscópios exigem realização de endoscopia por videocápsula ou enteroscopia assistida por balão no intestino delgado para diagnóstico e tratamento (ver Capítulo 126).

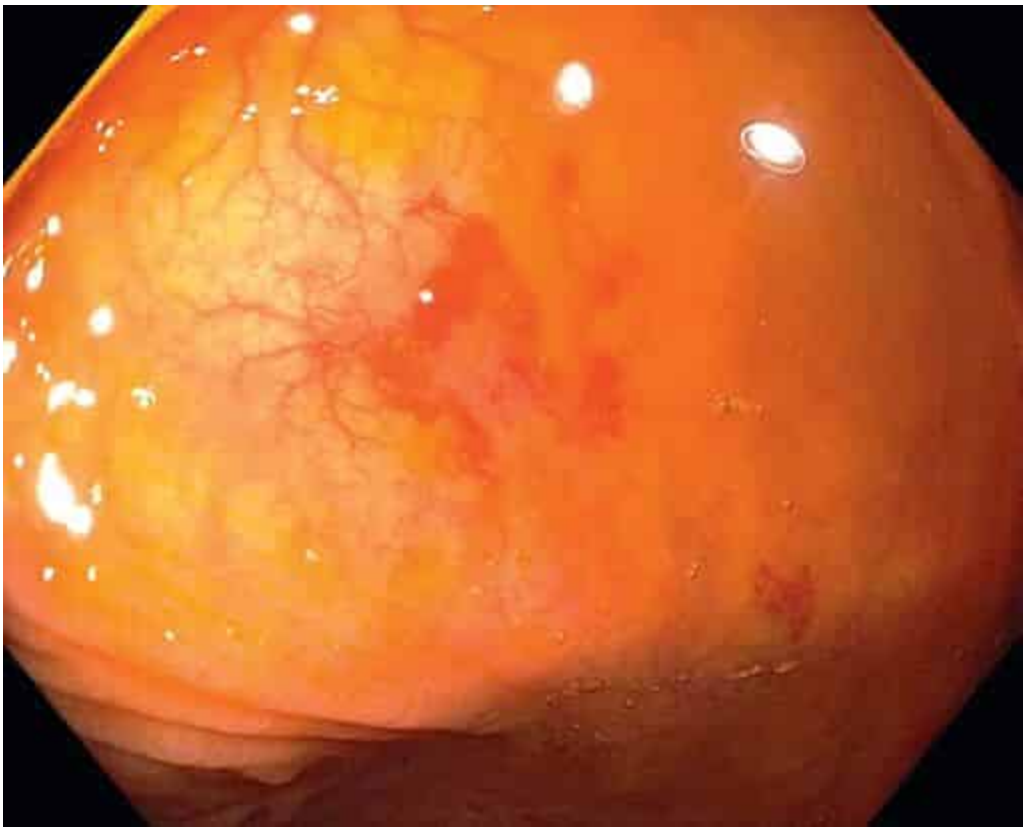

**FIGURA 134.8 Angioectasia do cólon.**

## TRATAMENTO

Angioectasias incidentais encontradas na endoscopia ou colonoscopia em indivíduos assintomáticos não exigem intervenção. Modalidades endoscópicas, que podem controlar eficazmente a hemorragia de angioectasias, incluem eletrocoagulação bipolar, coagulação por plasma de argônio (e-Figuras 134.4A e 134.4B), e aplicação de hemoclipes. O ressangramento ocorre em alguns pacientes e exige intervenção repetida. Quando a hemostasia endoscópica não é viável em razão de sangramento ativo ou localização inacessível da lesão, a angiografia visceral pode ser diagnóstica e terapêutica, possibilitando a embolização da lesão sangrante. A talidomida tem propriedades antiangiogênicas e foi relatada como eficaz em alguns pacientes com sangramento refratário de angioectasias intestinais.

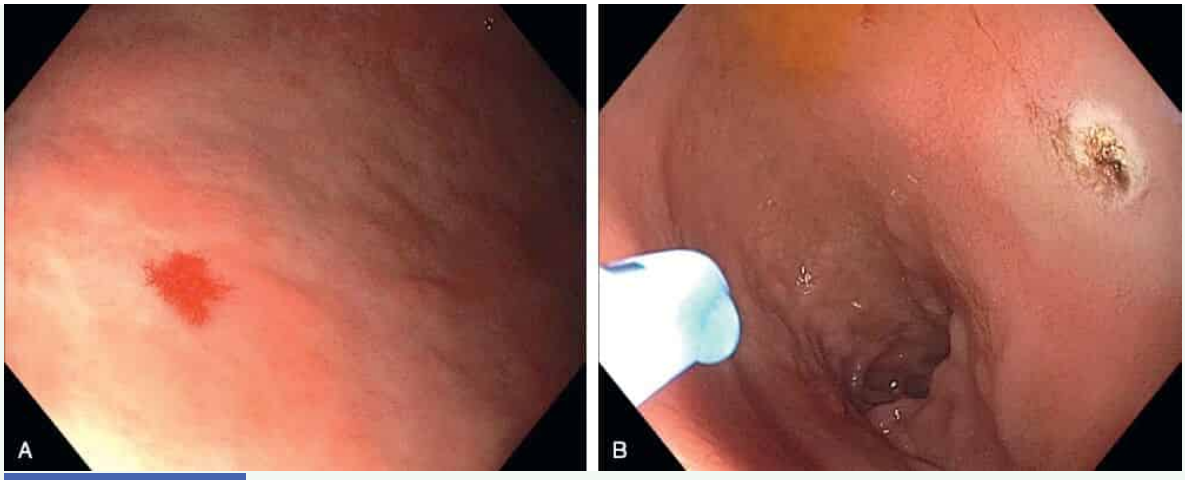


**E-FIGURA 134.4** **A.** Angioectasia gástrica em um paciente com anemia ferropriva. **B.** Após ablação com coagulação por plasma de argônio.

## Lesão de Dieulafoy

A lesão de Dieulafoy é uma artéria submucosa persistentemente grande com um defeito na mucosa sobrejacente. Essa lesão é mais frequentemente encontrada na porção proximal do estômago, a 6 cm da junção gastresofágica, mas também foi relatada no esôfago, intestino delgado, cólon e reto. As manifestações clínicas incluem sangramento aberto (ver Capítulo 126), que pode ser rápido, maciço e recorrente (Figura 134.9). Em alguns pacientes, o diagnóstico pode ser atrasado porque a protuberância vascular pode ser sutil e difícil de visualizar na endoscopia.

O tratamento endoscópico geralmente é eficaz. As opções incluem injeção, eletrocoagulação, coagulação com plasma de argônio, ligadura elástica e aplicação de hemoclipe.

## Telangiectasia hemorrágica hereditária

A telangiectasia hemorrágica hereditária, também conhecida como doença de Osler-Weber-Rendu (ver Capítulo 164), é um distúrbio autossômico dominante. Os pacientes geralmente apresentam telangiectasias visíveis nos lábios e nas membranas mucosas, bem como telangiectasias no sistema digestório e em outros órgãos. O espectro dos sinais/sintomas varia com a idade: as crianças acometidas tendem a ter epistaxe frequente, enquanto

hemorragia digestiva recorrente evidente predomina em grupos de idade mais avançada. As telangiectasias nos lábios (ver Figura 164.2), na mucosa bucal e na língua são muito sugestivas. A maioria dos pacientes apresenta melena recorrente (às vezes composta por deglutição de epistaxe) e alguns pacientes tornam-se dependentes de transfusão. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos (epistaxe, telangiectasias, lesões viscerais, telangiectasia hemorrágica hereditária em um parente de primeiro grau) e pode ser confirmado por teste genético. A terapia endoscópica é a base do tratamento, particularmente para lesões com sangramento ativo.

**FIGURA 134.9 Sangramento vigoroso de uma lesão de Dieulafoy no estômago de um paciente com melena.**

## Outras ectasias

Pacientes com *síndrome de Turner* (ver Capítulo 222), *esclerodermia* (ver Capítulo 251) e a *síndrome CREST* (ver Capítulo 251) também podem ter telangiectasias do sistema digestório. Em pacientes com hipertensão portal (ver Capítulo 144), as ectasias vasculares podem envolver vênulas e capilares no estômago (*gastropatia congestiva*), no intestino delgado (*enteropatia congestiva*) e no cólon (*colopatia congestiva*). No estômago, a ectasia e a trombose podem resultar no chamado estômago de melancia, no qual estrias eritematosas, semelhantes às listras de uma melancia, são visíveis por endoscopia no antro e irradiam em direção ao piloro e até mesmo à cárdia gástrica. O sangramento oculto é comum e pode ocorrer melena. Se a reposição de ferro isoladamente não for adequada, a coagulação com plasma de argônio é o tratamento de escolha.

## Fístulas aortoentéricas

Após a cirurgia de aneurisma de aorta abdominal (ver Capítulo 69), uma *fístula aortoentérica* pode se desenvolver, geralmente em decorrência de infecção do enxerto. As fístulas geralmente se comunicam com a terceira ou quarta parte do duodeno e podem ocorrer vários anos após a cirurgia. Pode ocorrer hemorragia gastrintestinal maciça e até fatal. Quando o sangramento gastrintestinal se desenvolve em pacientes que foram submetidos a cirurgia anterior da aorta abdominal, a avaliação deve incluir endoscopia alta urgente para excluir outra fonte definitiva de sangramento. A TC auxilia no diagnóstico, que deve ser suspeitado no contexto clínico apropriado. Se nenhuma fonte alternativa de sangramento puder ser encontrada definitivamente, a cirurgia exploratória é indicada.

Uma *fístula atrioesofágica* pode ser causada por dano térmico ao coração ou esôfago. Exemplos de eventos precipitantes incluem procedimentos de ablação por radiofrequência para arritmias (ver Capítulo 60) ou para esôfago de Barrett (ver Capítulo 129).

## Síndrome de compressão da artéria celíaca

A síndrome de compressão da artéria celíaca, também conhecida como síndrome do ligamento arqueado mediano, é uma síndrome pseudoisquêmica rara e pouco compreendida. A maioria dos pacientes é

jovem e saudável em outros aspectos. A dor abdominal superior pós-prandial e a diarreia podem ser causadas por compressão extrínseca do tronco celíaco pelo ligamento arqueado mediano do diafragma ou por pressão no próprio gânglio celíaco. A sitofobia pode resultar em perda de peso considerável e alguns pacientes apresentam sopro epigástrico que se intensifica com a expiração. A angiografia visceral sustenta o diagnóstico, embora pacientes assintomáticos também possam apresentar sopro localizado e até compressão do tronco celíaco na angiografia. A terapia cirúrgica é uma opção se os pacientes apresentarem sintomas inexplicáveis em outros aspectos que sejam compatíveis com a síndrome.

## Síndrome da artéria mesentérica superior

A síndrome da AMS refere-se à compressão do duodeno pela AMS em decorrência de estreitamento do ângulo entre essa artéria e a aorta. A obstrução mecânica resultante pode causar perda de peso rápida porque a obstrução pilórica resulta em dor abdominal e vômito pós-prandial. Os exames de imagem mostram, tipicamente, evidências de obstrução na terceira parte do duodeno, com *cutoff* e dilatação proximal. O tratamento da doença subjacente (nutrição adequada e ganho de peso) pode ser curativo, mas às vezes é necessária cirurgia.

## Hemangiomas

Hemangiomas são incomuns, geralmente tumores vasculares benignos que podem ser encontrados em todo o sistema digestório, frequentemente no reto ou cólon. Eles podem ser únicos ou múltiplos e podem ser classificados como cavernosos, capilares ou mistos. Os hemangiomas retais cavernosos tendem a ser grandes e sangrar profusamente, mas os hemangiomas do cólon podem causar sangramento oculto lento. Hemangiomas pequenos podem ser tratados por via endoscópica, mas lesões grandes ou múltiplas exigem ressecção cirúrgica. Neoplasias malignas vasculares raras do sistema digestório incluem *angiossarcomas* e *hemangioendoteliomas*.

## Proctopatia por radiação

Uma lesão comum mediada por radiação no sistema digestório é a proctopatia por radiação (ver Capítulo 131), tipicamente em pacientes com câncer de próstata. Pacientes com proctopatia por radiação aguda (dentro de 6 semanas de terapia) podem apresentar tenesmo e diarreia, enquanto aqueles com a forma crônica (início 6 a 24 meses após a terapia) podem ter hematoquezia significativa. A endoscopia revela fibrose da mucosa e proliferação de ectasias vasculares, que são a origem do sangramento (Figura 134.10). A coagulação por plasma de argônio é geralmente um tratamento efetivo para sangramento.

## DOENÇA VASCULAR HEPÁTICA E ESPLÊNICA

As anormalidades das artérias e veias hepáticas e esplênicas acometem menos de 1 pessoa em 2.000.[14]

### Síndrome de Budd-Chiari

A síndrome de Budd-Chiari pode ser o resultado de qualquer processo que interfira no efluxo normal de sangue pela veia hepática, como pericardite constritiva (ver Capítulo 68) e doença veno-oclusiva (ver Capítulo 141). A causa mais comum é a trombose de uma, duas ou todas as três veias hepáticas principais, com ou sem extensão do trombo e até mesmo oclusão na veia cava inferior.[15] Mais de 50% dos casos de síndrome de Budd-Chiari estão relacionados a um estado hipercoagulável (ver Capítulo 73), como mutação do gene do fator V (Leiden), a síndrome do anticorpo antifosfolipídico, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III, um distúrbio mieloproliferativo crônico (p. ex., policitemia vera [ver Capítulo 157], trombocitemia essencial [ver Capítulo 157], metaplasia mieloide [ver Capítulo 157]), hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) ou outros estados hipercoaguláveis (ver Capítulo 73). Outras causas incluem doenças malignas (compressão direta ou invasão das veias hepáticas), infecções (abscesso hepático), gravidez, distúrbios inflamatórios (p. ex., sarcoidose, doença inflamatória do intestino, doença do tecido conjuntivo), obstrução membranosa (teias) da veia cava inferior, ou trombose espontânea, decorrente de um estado hipercoagulável (ver Capítulo 73).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome de Budd-Chiari geralmente evolui de maneira insidiosa durante semanas a meses, conforme os pacientes desenvolvem hepatomegalia, dor abdominal superior e ascite. Pacientes raros podem apresentar-se agudamente com encefalopatia, icterícia, ascite e insuficiência hepática.

## DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes apresenta apenas elevações inespecíficas leves a moderadas nos níveis séricos de aspartato e alanina aminotransferase. A análise da mutação *JAK2* pode detectar um distúrbio mieloproliferativo crônico. O rastreamento para fator V (Leiden), anticorpos antifosfolipídios e deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina III é apropriado se a causa não for clara. A ultrassonografia Doppler do fígado é o exame diagnóstico inicial de escolha; a TC com contraste ou a angiografia por RM podem detectar a ausência de fluxo venoso hepático ou trombose venosa (ou ambos). O diagnóstico pode ser confirmado por venografia hepática (ver Figura 134.7), que também pode orientar a terapia.

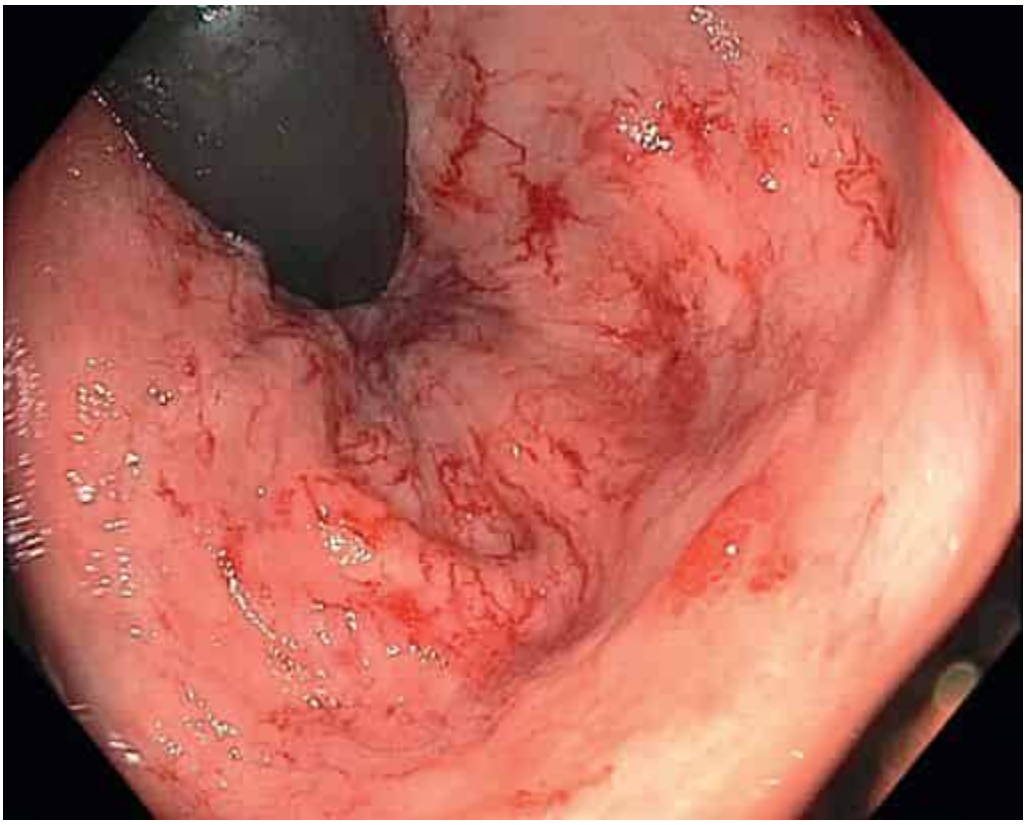

**FIGURA 134.10** **Proctopatia por radiação.** Vista retrofletida do reto mostrando múltiplas ectasias vasculares grandes e serpiginosas, em um paciente com hematoquezia e história de radioterapia para câncer de próstata.

## TRATAMENTO

A terapia inclui diagnóstico e tratamento de condições subjacentes, anticoagulação (heparina intravenosa; Tabela 74.6 no Capítulo 74) para prevenir a propagação de trombos e tratamento da ascite (p. ex., diuréticos; ver Capítulo 144). A maioria dos pacientes requer procedimentos radiológicos intervencionistas, como angioplastia, colocação de *stent* ou *shunts* portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares, para restaurar o fluxo venoso hepático. Se os procedimentos endovasculares não forem bem-sucedidos, um *shunt* cirúrgico pode drenar as veias porta e/ou mesentérica para a veia cava

inferior. O transplante de fígado (ver Capítulo 145) deve ser considerado para insuficiência hepática fulminante ou cirrose, ou ambos. A maioria dos pacientes requer anticoagulação vitalícia com varfarina ou um anticoagulante oral mais recente (ver Capítulo 76), mesmo após o transplante de fígado.

## PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 80%, mas cerca de 50% dos pacientes terão um sangramento importante, geralmente relacionado com a terapia invasiva.

### Trombose da veia porta

As causas mais comuns de trombose aguda da veia porta são cirrose, estados hipercoaguláveis, neoplasia maligna intra-abdominal, distúrbios inflamatórios (p. ex., pancreatite, doença de Crohn) e procedimentos clínicos (p. ex., esplenectomia, colecistectomia, gastrectomia, transplante de fígado, desvio portossistêmico intra-hepático transjugular).[16] Assim como na síndrome de Budd-Chiari, muitos pacientes apresentam mutação *JAK2*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas incluem hipertensão portal com sangramento de varizes e ascite (ver Capítulo 144).[16b] Dor abdominal e diarreia podem indicar isquemia intestinal à medida que o trombo se estende para a veia mesentérica superior. Febre, calafrios e sensibilidade hepática sugerem pileflebite, que pode resultar em sepse sistêmica. O diagnóstico geralmente é estabelecido por ultrassom Doppler ou por angiografia por TC ou RM.

## TRATAMENTO

A anticoagulação com varfarina ou enoxaparina[17] é recomendada por pelo menos 3 meses e deve ser continuada cronicamente em pacientes que apresentam fatores de risco persistentes para

trombose ou cujo trombo se estenda para as veias mesentéricas. A pileflebite geralmente requer antibióticos parenterais intravenosos (p. ex., piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, carbapeném ou uma cefalosporina de terceira geração mais metronidazol por pelo menos 6 semanas; Tabela 271.4) guiados por resultados de hemocultura por pelo menos 2 semanas.

Em pacientes com cirrose complicada por trombose aguda ou crônica da veia porta, a endoscopia é recomendada para diagnosticar e tratar varizes esofágicas (ver Capítulo 125).

Os pacientes com trombose *crônica* da veia porta podem ser assintomáticos, mas geralmente apresentam hipertensão portal e hiperesplenismo. Uma colangiopatia biliar pode causar icterícia que requer implante de *stent* biliar. Depois que as varizes são tratadas, os pacientes não cirróticos podem se beneficiar da anticoagulação crônica (ver Capítulo 74) se apresentarem fatores de risco contínuos para trombose. O *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular é mais eficaz do que a ligadura elástica endoscópica associada ao propranolol para prevenir o sangramento futuro de varizes nesses pacientes (ver Capítulo 144).[A1]

## PROGNÓSTICO

As taxas de mortalidade em pacientes tratados são inferiores a 10%.

### Trombose da veia esplênica

A trombose da veia esplênica geralmente é causada por tumor (p. ex., câncer pancreático), pancreatite ou traumatismo. Varizes gástricas isoladas e esplenomegalia frequentemente se desenvolvem. A função hepática e a pressão portal estão normais. Ultrassom Doppler, RM e TC podem ajudar a fazer o diagnóstico. Em pacientes sintomáticos, a esplenectomia é o tratamento de escolha.

## Doença arterial hepática e esplênica

Há desenvolvimento de doença arterial hepática não oclusiva (*hepatite isquêmica*) se o suprimento de sangue arterial ao fígado for inadequado, geralmente como resultado de choque grave ou sustentado (ver Capítulo 98), hipotensão, depleção de volume ou sepse. Os níveis de aminotransferase tipicamente aumentam agudamente para mais de 1.000 U/ℓ e retornam à linha de base em cerca de 40 a 60% por dia após a restauração de sangue arterial hepático adequado.

A trombose da artéria hepática é extremamente rara, exceto após o transplante de fígado (ver Capítulo 145), onde pode se manifestar com testes de função hepática anormais, lesão do ducto biliar (p. ex., estenose biliar, colangite, abscesso hepático) ou insuficiência hepática. A ultrassonografia Doppler e a angiografia confirmarão o diagnóstico. Os pacientes frequentemente requerem implante de *stent* biliar com drenagem de qualquer abscesso, seguido por reconstrução cirúrgica da artéria hepática ou repetição do transplante de fígado.

Os aneurismas da artéria esplênica ou hepática são geralmente causados por aterosclerose, vasculite, traumatismo, hipertensão portal, pancreatite, infecção ou gravidez. As manifestações clínicas podem incluir dor abdominal e hemorragia intra-abdominal. Os aneurismas da artéria hepática podem causar hemobilia. O diagnóstico é estabelecido por angiografia. Os aneurismas sintomáticos (geralmente 1 cm ou mais na artéria hepática e 2 cm ou mais na artéria esplênica) requerem cirurgia. Quando um aneurisma da artéria esplênica é descoberto durante a gravidez, a alta probabilidade de sangramento é uma indicação de tratamento, geralmente por radiologia intervencionista.

Fístulas da artéria hepática para a veia porta raramente são observadas na telangiectasia hemorrágica hereditária ou como resultado de traumatismo ou malignidade. A hipertensão portal resultante pode causar dor abdominal, ascite e sangramento gastrintestinal. O envolvimento da artéria hepática pode causar estenose biliar e infecção hepatobiliar. Pode ser necessária embolização radiográfica, cirurgia ou transplante de fígado.

## Outros distúrbios vasculares

A *síndrome do nevo em bolha de borracha azul* é caracterizada por malformações venosas cutâneas roxo-azuladas, que podem acometer o sistema digestório, mais comumente o intestino delgado. Pode ocorrer hemorragia digestiva, mas a terapia endoscópica geralmente é contraindicada porque as lesões podem envolver toda a espessura do intestino. A ressecção cirúrgica geralmente é necessária.

Na *síndrome de Klippel-Trenaunay*, são observados hemangiomas cutâneos cor de vinho do Porto, hemi-hipertrofia e veias varicosas. A forma de *Parkes Weber* inclui fístulas arteriovenosas; envolvimento gastrintestinal é incomum.

Na *síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV* (ver Capítulo 244), podem ocorrer isquemia e perfuração do intestino delgado, bem como ruptura arterial. Pacientes com pseudoxantoma elástico do tipo I (ver Capítulo 244) correm o risco de hemorragia digestiva ou intraperitoneal, assim como os pacientes com *aneurismas arteriais viscerais* resultantes de aterosclerose, fibrodisplasia, vasculite, traumatismo, hipertensão portal, pancreatite ou gravidez.

A1. Lv Y, Qi X, He C, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018;67:2156-2168.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. *N Engl J Med*. 2016;374:959-968.
2. Nikolic AL, Keck JO. Ischaemic colitis: uncertainty in diagnosis, pathophysiology and management. *ANZ J Surg*. 2018;88:278-283.

3. Derikx JP, Schellekens DH, Acosta S. Serological markers for human intestinal ischemia: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:69-74.
4. Copin P, Zins M, Nuzzo A, et al. Acute mesenteric ischemia: a critical role for the radiologist. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99:123-134.
5. Singh M, Long B, Koyfman A. Mesenteric ischemia: a deadly miss. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:879-888.
6. Ierardi AM, Tsetis D, Sbaraini S, et al. The role of endovascular therapy in acute mesenteric ischemia. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:526-533.

6b. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood.* 2020;135:326-334.

7. Russell CE, Wadhera RK, Piazza G. Mesenteric venous thrombosis. *Circulation*. 2015;131:1599-1603.
8. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:40-47.
9. van Noord D, Kolkman JJ. Functional testing in the diagnosis of chronic mesenteric ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:59-68.
10. Erben Y, Jean RA, Protack CD, et al. Improved mortality in treatment of patients with endovascular interventions for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2018;67:1805-1812.
11. Lima FV, Kolte D, Kennedy KF, et al. Endovascular versus surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia: insights from the national inpatient sample database. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2440-2447.

11b. Hung A, Calderbank T, Samaan MA, et al. Ischaemic colitis: practical challenges and evidencebased recommendations for management. *Frontline Gastroenterol.* 2021;12:44-52.

12. Chetty R, Serra S. A pragmatic approach to vasculitis in the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol*. 2017;70:470-475.

13. Misra DP, Krishnan N, Gochhait D, et al. Takayasu arteritis (TA) first presenting with intestinal ischemia: a case report and review of gastrointestinal tract involvement (ischemic and non-ischemic) associated with TA. *Rheumatol Int*. 2017;37:169-175.

14. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64:179-202.

15. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int*. 2018;12:168-180.

16. Ruiz-Tovar J, Priego P. Portal vein thrombosis after splenic and pancreatic surgery. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:241-251.

16b. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156:1582-1599.

17. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:34-42.

[a]N.R.T.: Trata-se de um ramo anastomótico embrionário persistente entre a 10ª e a 13ª artérias segmentares ventrais, resultando em uma conexão entre o tronco (artéria) celíaco e a artéria mesentérica superior. Esse arco é independente da artéria gastroduodenal e da artéria pancreática dorsal.

135

# PANCREATITE

CHRIS E. FORSMARK

## PANCREATITE AGUDA

### DEFINIÇÃO

A pancreatite aguda é um episódio distinto de lesão celular e inflamação do pâncreas, geralmente com sinais/sintomas de dor abdominal, náuseas e vômitos. É acompanhada por elevação dos níveis séricos de amilase ou lipase e/ou evidências radiográficas de inflamação pancreática, edema ou necrose. Embora o pâncreas possa recuperar a função e o aspecto normais após um episódio, a recuperação não é completa se a necrose for substancial. Em pacientes com episódios recorrentes, o quadro de inflamação aguda, necrose e apoptose evolui para inflamação crônica e fibrose que são características de pancreatite crônica. A pancreatite aguda e a pancreatite crônica constituem um *continuum* e pode ser difícil diferenciar a pancreatite aguda recorrente da pancreatite crônica em evolução.

### EPIDEMIOLOGIA

A incidência de pancreatite aguda nos EUA é estimada entre 5 e 30 casos por 100.000 habitantes,[1] com cerca de 275.000 internações hospitalares anualmente, tornando a pancreatite aguda o terceiro diagnóstico gastrintestinal mais comum na alta em hospitais dos EUA. O custo do atendimento desses pacientes é de cerca de 4 a 6 bilhões de dólares anualmente. A incidência de pancreatite aguda está aumentando nos EUA e em muitos outros países, em razão do uso mais frequente de exames complementares e do aumento da prevalência de cálculos biliares e outros fatores de risco da epidemia de obesidade.

## BIOPATOLOGIA

A pancreatite aguda é causada pela ativação prematura de enzimas digestivas dentro das células acinares pancreáticas. O aumento do cálcio intracelular e a ativação do tripsinogênio para tripsina parecem ser as etapas iniciais críticas, com a tripsina então ativando outras proteases dentro da glândula.[2] Essas enzimas ativadas provocam lesão celular e necrose. A necrose pode envolver o pâncreas, bem como a gordura e estruturas circundantes, levando, assim, ao extravasamento de líquido para os espaços retroperitoneais circundantes (perdas para o "terceiro espaço"). Embora a necrose possa ocorrer com frequência, a necrose suficiente para ser visível em uma tomografia computadorizada (TC) contrastada é geralmente denominada pancreatite necrosante aguda e diferenciada da pancreatite intersticial mais branda, na qual a necrose não é visível em uma TC. Além do dano local, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e enzimas digestivas ativadas na circulação sistêmica pode produzir uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica e falência do sistema de órgãos, incluindo hipotensão, insuficiência renal e síndrome do desconforto respiratório agudo (ver Capítulo 96). Cálculos biliares (ver Capítulo 146) e etilismo (ver Capítulo 30) juntos são responsáveis por até 75% de todos os casos de pancreatite aguda, mas as causas variam por idade e sexo, e a causa não é conhecida em uma proporção significativa dos casos (Tabela 135.1).

### Cálculos biliares (ver Capítulo 146)

A passagem de um cálculo biliar pela ampola de Vater com obstrução transitória do ducto pancreático é o evento inicial para a pancreatite por cálculo biliar. Apenas cerca de 5% de todos os pacientes com cálculos biliares desenvolvem pancreatite, e os pacientes com cálculos biliares menores (≤ 5 mm), que conseguem atravessar o ducto cístico e atingir a ampola, correm maior risco. A microlitíase, definida como cálculos biliares minúsculos e/ou lodo biliar que não são facilmente visíveis em exames de imagem de rotina, frequentemente é a causa em pacientes inicialmente rotulados como tendo pancreatite idiopática aguda.

### Álcool etílico (ver Capítulo 30)

Em geral, são necessários mais de 5 anos de etilismo, com média de 5 a 8 doses diárias, para que a pancreatite se desenvolva, mas a maioria das pessoas com esse nível de ingestão não desenvolve pancreatite. Vários cofatores já foram propostos, como dieta rica em gordura, variabilidade genética em enzimas desintoxicantes, mutações genéticas coexistentes e tabagismo. A evidência é mais forte para o tabagismo. Quando os pacientes apresentam um primeiro episódio clínico de pancreatite alcoólica aguda, a maioria já apresenta evidências de pancreatite crônica subjacente. O pico da pancreatite alcoólica ocorre entre os 20 e os 50 anos e é muito mais comum em homens. O mecanismo de lesão pancreática alcoólica envolve uma combinação de toxicidade direta, estresse oxidativo e alterações na secreção de enzimas pancreáticas.

| **Tabela 135.1** | **Causas de pancreatite aguda.** |
|---|---|
| **ETIOLOGIA** | **EXEMPLOS** |
| Cálculos biliares | Cálculos biliares (ver Capítulo 146)<br>Microlitíase |
| Drogas e toxinas | Álcool etílico e álcool metílico (ver Capítulos 30 e 102)<br>Tabaco (ver Capítulo 29)<br>Azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina, didanosina, sulfonamidas, tiazidas, aminossalicilatos, ácido valproico e outros<br>Veneno de escorpião (ver Capítulo 104)<br>Inseticidas organofosforados (ver Capítulo 102) |
| Metabólica | Hiperlipidemia (ver Capítulo 195)<br>Hipercalcemia (ver Capítulo 232) |
| Traumatismo | Pós-CPRE (ver Capítulo 125) |

| | |
|---|---|
| | Traumatismo contuso ou penetrante<br>Pós-operatório |
| Obstrução do ducto pancreático | Estenose benigna do ducto pancreático<br>Estenose ampular benigna (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn, divertículo)<br>Adenoma ampular ou adenocarcinoma (ver Capítulo 186)<br>Adenocarcinoma ductal pancreático (ver Capítulo 185)<br>Neoplasia mucinosa papilar intraductal (ver Capítulo 185) |
| Infecções | Citomegalovírus (ver Capítulo 346), vírus da caxumba (ver Capítulo 345), vírus da rubéola (ver Capítulo 344), vírus Coxsackie B (ver Capítulo 355), *Candida* (ver Capítulo 318), histoplasmose (ver Capítulo 316), *Ascaris* (ver Capítulo 335) |
| Genética | Mutações de *PRSS1*<br>Mutação *CFTR*<br>Mutação *SPINK1*<br>Outras mutações |
| Pancreatite autoimune | Tipo 1<br>Tipo 2 |
| Pancreatite idiopática | |

CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

## Medicamentos, toxinas e fatores metabólicos

A pancreatite fármaco-induzida é um evento raro e geralmente idiossincrático. Embora muitos medicamentos tenham sido implicados, as evidências são mais convincentes para 6-mercaptopurina e azatioprina (taxa de ataque de até 4%), bem como ácido valproico (a principal causa em uma análise de mais de 1.000 casos de pancreatite aguda fármaco-induzida).[2b] Outros agentes incluem L-asparaginase, didanosina, pentamidina, ácido valproico, furosemida, mesalamina, ciprofloxacino, prednisona, olanzapina, sulfonamidas e aminossalicilatos. As toxinas que podem causar pancreatite aguda incluem álcool metílico, inseticidas organofosforados e veneno de determinados escorpiões.

Níveis de triglicerídeos séricos acima de 500 mg/dℓ e geralmente maiores que 1.000 mg/dℓ podem causar pancreatite aguda, mas o mecanismo não é conhecido e o risco parece ser mais elevado em pessoas com sobrepeso.[2c] A hipercalcemia é uma causa extremamente rara de pancreatite aguda.

## Traumatismo

O traumatismo iatrogênico no pâncreas e no ducto pancreático durante a realização de uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE; ver Capítulo 125) é uma causa comum de pancreatite, com o risco médio de menos de 5% para pacientes com cálculos biliares simples ou neoplasia maligna.

Traumatismos penetrantes e não penetrantes, que variam de uma contusão a lesão grave por esmagamento e até mesmo transecção da glândula, podem causar pancreatite. A apresentação aguda é a regra, mas alguns pacientes com lesões mais leves apresentam quadro subagudo ou crônico. A lesão isquêmica da glândula pode ocorrer após procedimentos cirúrgicos, especialmente a circulação extracorpórea, e causar pancreatite grave.

## Obstrução do ducto pancreático

Além de cálculos biliares e microlitíase, a obstrução do ducto pancreático por um adenocarcinoma ductal pancreático (ver Capítulo 185), um adenoma ou carcinoma ampular ou, menos provavelmente, uma neoplasia mucinosa

papilar intraductal pode causar pancreatite aguda. O diagnóstico de obstrução do ducto pancreático é geralmente estabelecido com ressonância magnética (RM) com colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou com ultrassonografia endoscópica. As estenoses benignas do ducto pancreático na ampola de Vater podem ser causadas por doença celíaca (ver Capítulo 131), doença de Crohn duodenal (ver Capítulo 132) e divertículo periampular. As evidências atuais não sustentam a disfunção do esfíncter de Oddi ou do pâncreas *divisum* como causas primárias de pancreatite aguda.

## Infecções

*Ascaris lumbricoides* (ver Capítulo 335) pode causar pancreatite por obstruir o ducto pancreático à medida que os vermes migram através da ampola de Vater. Os vírus que podem infectar as células acinares pancreáticas diretamente e podem causar pancreatite incluem citomegalovírus (ver Capítulo 352), vírus Coxsackie B (ver Capítulo 355), adenovírus (ver Capítulo 355) e vírus da caxumba (ver Capítulo 345).

## Pancreatite autoimune

Duas formas de pancreatite autoimune (PAI) foram identificadas.[3] A apresentação mais comum é a icterícia obstrutiva que mimetiza o adenocarcinoma pancreático ou a pancreatite crônica. Isso é discutido em "Pancreatite crônica".

## Genética

Mutações no gene do tripsinogênio catiônico (PRSS1), que já foram identificadas em famílias com pancreatite hereditária, são mais comumente observadas em associação com pancreatite crônica, mas podem se apresentar inicialmente como pancreatite aguda. Muitas outras mutações e polimorfismos estão associados à pancreatite aguda e crônica. Esses genes afetados incluem o regulador da condutância da fibrose cística (CFTR), o inibidor da serinoprotease kazal do tipo 1 (SPINK1), a quimiotripsina C, o receptor sensível ao cálcio, claudinas e outros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dor abdominal, náuseas e vômitos são os sinais/sintomas típicos da pancreatite aguda. A dor abdominal é geralmente na região epigástrica e frequentemente irradia para o dorso. A dor é constante, atinge sua intensidade máxima em 30 a 60 minutos e persiste por dias. Esses sinais/sintomas típicos podem ser mascarados em pacientes que apresentam *delirium*, falência de múltiplos sistemas de órgãos ou coma.

O exame físico geralmente revela taquicardia. Hipotensão, taquipneia, dispneia e febre baixa são observadas nos casos mais graves. Confusão mental, *delirium* e, raramente, até coma, podem ocorrer. O abdome costuma estar distendido com ruídos intestinais diminuídos. Dor à palpação do abdome, que pode ser epigástrica ou mais difusa, é típica, enquanto descompressão dolorosa e defesa são incomuns. Macicez à percussão dos campos pulmonares inferiores pode ser observada em decorrência de derrame pleural. Os achados físicos raros incluem equimoses no flanco (sinal de Gray-Turner) ou no umbigo (sinal de Cullen), que ocorrem quando líquido e sangue se deslocam para esses espaços a partir do retroperitônio. Icterícia é um achado se houver obstrução biliar por um cálculo. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (ver Capítulo 100) é preditiva de pancreatite mais grave. Taquicardia, dispneia, taquipneia, hipotensão ortostática, derrame pleural, dessaturação de oxigênio ou choque sinalizam perdas mais substanciais para o terceiro espaço, maior probabilidade de várias complicações e pior prognóstico. A pancreatite mais grave é caracterizada por necrose pancreática e peripancreática mais substancial, mais acúmulos de líquidos peripancreáticos e mais disfunção de órgãos extrapancreáticos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pancreatite aguda é sugerido pelas manifestações clínicas e confirmado por exames laboratoriais e de imagem que excluem outras condições intra-abdominais graves e ajudam a definir a gravidade e a causa mais provável da pancreatite.[3b]

O diagnóstico de pancreatite aguda exige pelo menos dois dos três critérios a seguir: dor abdominal compatível com pancreatite, amilase ou

lipase sérica de pelo menos três vezes o limite superior do normal ou achados de imagem compatíveis com pancreatite aguda na imagem (TC contrastada, RM ou ultrassonografia). Pacientes com pancreatite leve não têm complicações locais ou sistêmicas, com pancreatite moderada têm complicações locais ou sistêmicas que persistem por menos de 48 horas e com pancreatite grave têm falência de órgãos que persiste por mais de 48 horas.

## Exames laboratoriais

### *Amilase e lipase*

A maioria dos pacientes com pancreatite aguda apresenta elevações dos níveis séricos de amilase ou lipase algumas horas após o aparecimento dos sinais/sintomas. A lipase é geralmente preferida à amilase como exame diagnóstico em razão de sua especificidade superior. Embora a elevação para mais de três vezes o limite superior do normal seja o ponto de corte recomendado para o diagnóstico de pancreatite aguda, até 25% dos casos não atingem esse limite.[4] Os níveis de lipase tendem a permanecer elevados por mais tempo do que os níveis de amilase, mas ambos diminuem gradualmente ao longo muitos dias. Elevações superiores a três vezes o limite superior do normal são mais específicas para pancreatite aguda. Os níveis de amilase e lipase podem ser normais em pacientes com pancreatite aguda, sobretudo se forem medidos alguns dias após o aparecimento dos sinais/sintomas, e hipertrigliceridemia acentuada pode interferir em sua medição acurada. Ambas as enzimas são eliminadas pelo rim e a insuficiência renal pode elevar falsamente o nível dessas enzimas em até cinco vezes o limite superior do normal na ausência de pancreatite.

Os níveis de amilase e lipase também podem estar elevados em várias outras condições que podem mimetizar pancreatite aguda, como isquemia intestinal e infarto (ver Capítulo 134), obstrução intestinal (ver Capítulo 133), colecistite (ver Capítulo 146) e coledocolitíase (ver Capítulo 146). Além disso, os níveis de amilase podem estar elevados em decorrência de gravidez ectópica, salpingite aguda e algumas doenças extra-abdominais, como parotidite (ver Capítulo 345), câncer de pulmão (ver Capítulo 182) e traumatismo cranioencefálico (ver Capítulo 371).

Em alguns pacientes, apenas o nível de amilase ou o nível de lipase está elevado. Medições seriadas de amilase ou lipase em pacientes com pancreatite aguda estabelecida não são úteis na tomada de decisão clínica. Em pacientes com episódios recorrentes de pancreatite, o nível máximo de amilase ou lipase tende a diminuir progressivamente.

### *Outros exames laboratoriais*

Na pancreatite grave, podem ser observadas leucocitose, azotemia e hemoconcentração. A falha de normalização do nível sanguíneo de ureia ou do hematócrito com a reposição volêmica está associada a perdas mais substanciais para o terceiro espaço e um pior prognóstico. Hiperglicemia, hipocalcemia e hipertrigliceridemia leve também podem ocorrer. Elevações dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) mais de três vezes o limite superior do normal são mais sugestivas de cálculos biliares, embora qualquer elevação significativa na bioquímica hepática deva aumentar a possibilidade de cálculos biliares (ver Capítulo 146).

## Determinação da etiologia

Para identificar a causa da pancreatite aguda, a anamnese deve enfocar relato de tabagismo e etilismo, cólica biliar anterior, consumo de substâncias psicoativas, história familiar e traumatismo recente. Como os cálculos biliares são a principal causa de pancreatite aguda, representando cerca de 40 a 50% dos casos, todos os pacientes devem fazer uma ultrassonografia de abdome para investigar cálculos biliares. Deve-se suspeitar de pancreatite por cálculo biliar se cálculos ou um ducto biliar dilatado forem observados em exames de imagem ou se a bioquímica hepática anormal melhorar em alguns dias.

Uma anamnese meticulosa, muitas vezes com corroboração de familiares, ajudará a diagnosticar a pancreatite alcoólica, que é responsável por cerca de 20% dos casos, bem como a pancreatite induzida por medicamentos ou toxinas e pancreatite traumática. A bioquímica sérica ajuda a identificar casos incomuns causados por hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dℓ).

Se essas abordagens iniciais não forem reveladoras, a ultrassonografia endoscópica (ou ressonância magnética com CPRM) consegue detectar pequenos cálculos biliares, microlitíase ou causas pré-malignas ou malignas subjacentes (sobretudo em pacientes com mais de 40 anos). Investigações mais especializadas, como testagem genética, geralmente são reservadas para pacientes que tiveram ataques múltiplos de pancreatite inexplicada.

Dos 25% dos pacientes que não têm uma causa identificada após uma avaliação inicial básica, a microlitíase é a explicação subjacente mais comum. Com avaliação e exames adicionais, apenas cerca de 10% dos pacientes são finalmente rotulados como tendo pancreatite idiopática. A pancreatite idiopática é mais comum em mulheres, especialmente mulheres idosas, do que em homens.

## Exames de imagem

Os exames de imagem são usados não apenas para estabelecer o diagnóstico, mas também para determinar a causa e o prognóstico. Na maioria dos pacientes, a ultrassonografia (US) e a TC são usadas de maneira complementar.

A *US abdominal* confirma o diagnóstico de pancreatite aguda ao documentar aumento pancreático, edema ou acúmulo de líquido peripancreático associados. A visualização do pâncreas pode ser limitada pelo biotipo ou por gás intestinal sobreposto. É importante ressaltar que a US é mais acurada na identificação de cálculos biliares na vesícula biliar ou em um ducto biliar comum dilatado em pacientes com pancreatite por cálculos biliares.

A *TC* é mais acurada do que a US para confirmar o diagnóstico de pancreatite aguda e na documentação de necrose pancreática e acúmulos de líquido peripancreático, mas é menos preciso na identificação de cálculos biliares. A TC também é particularmente útil para excluir doenças intra-abdominais que podem mimetizar a pancreatite aguda. O parênquima pancreático que opacifica na TC com contraste intravenoso ainda é viável, enquanto o parênquima que não é realçado pelo contraste é necrótico (Figura 135.1). A extensão da necrose pancreática tem alguma importância prognóstica, mas geralmente não é clara na TC até pelo menos 3 dias após a

apresentação inicial. As TC não são necessárias rotineiramente em todos os pacientes com pancreatite aguda, mas devem ser realizadas quando o diagnóstico não é claro e em pacientes que apresentam um primeiro episódio, doença grave, complicações sistêmicas ou doença que demora a melhorar.

A *ressonância magnética* (*RM*) é equivalente à TC em sua capacidade de documentar pancreatite aguda, identificar necrose e diagnosticar ou descartar outras doenças que podem mimetizar a pancreatite aguda. Além disso, a CPRM é muito melhor do que a TC para identificar cálculos biliares. Quando o paciente se encontra em estado grave, é mais difícil realizar a RM do que a TC.

*CPRE* e US endoscópica são importantes tanto para o diagnóstico como para o tratamento de pancreatite aguda. A US endoscópica, que é usada principalmente para estabelecer a causa quando a avaliação inicial não é reveladora, é particularmente acurada na identificação de malignidade subjacente, lesões pré-malignas como adenoma ampular e pequenos cálculos biliares ou microlitíase. A CPRE não é usada para fins diagnósticos, mas pode ser muito útil para fins terapêuticos.

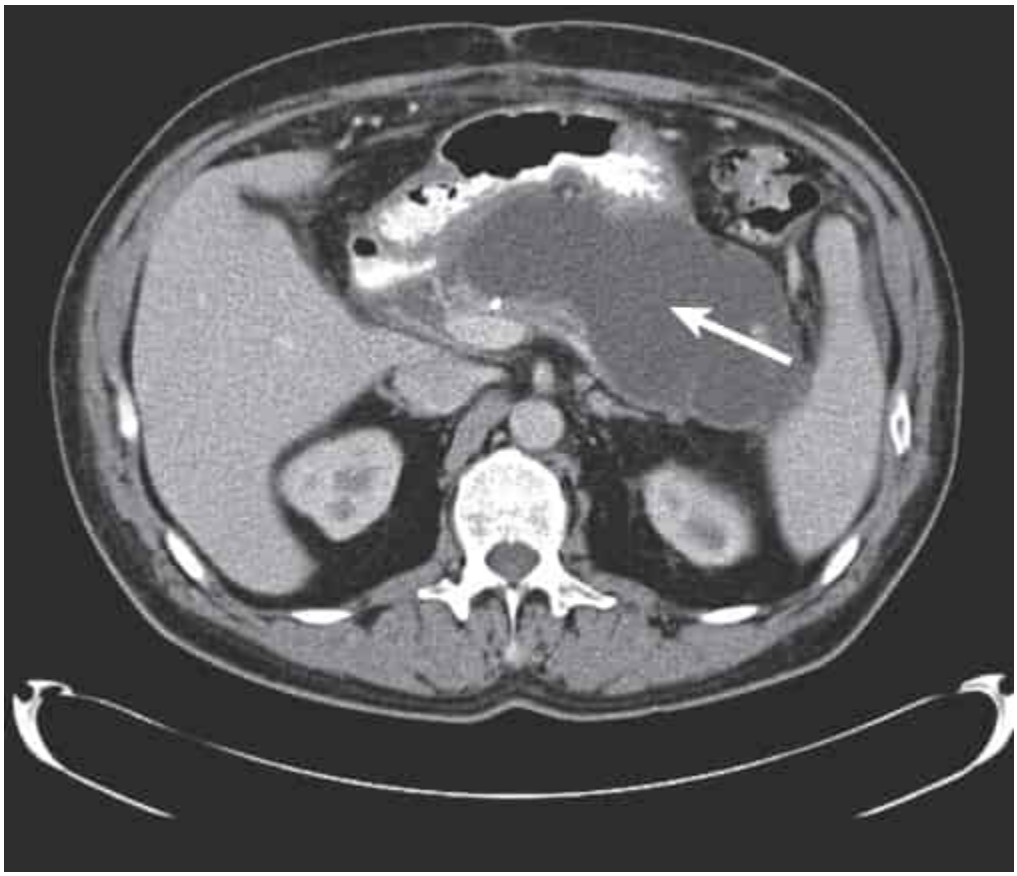

**FIGURA 135.1 Tomografia computadorizada demonstrando uma grande área do pâncreas que não realça com contraste intravenoso (*seta*), compatível com necrose pancreática.**

## Determinação da gravidade

A pancreatite grave é caracterizada por falência de sistemas de órgãos e por complicações pancreáticas locais, como necrose, acúmulo de líquidos ou pseudocistos. A falência de órgãos pode ser: única ou múltipla; de início precoce ou tardio; e progressiva, persistente ou transitória. Na pancreatite aguda grave, insuficiência renal, insuficiência pulmonar e insuficiência circulatória ocorrem mais comumente como parte da resposta inflamatória sistêmica.

Durante o episódio agudo, acúmulos de líquidos mal delimitados ao redor do pâncreas se deslocam para vários espaços retroperitoneais e peritoneais. Grande parte desse líquido desaparecerá, mas parte formará um acúmulo de líquido mais arredondado e circunscrito, chamada de

pseudocisto (Figura 135.2). Da mesma maneira, as áreas de necrose pancreática e peripancreática acabarão desenvolvendo uma parede circundante e começarão a amolecer e se liquefazer, tornando-se, assim, "necrose pancreática delimitada". Esse processo geralmente leva várias semanas. É importante distinguir os pseudocistos da necrose pancreática isolada; eles parecem semelhantes em uma TC, mas são facilmente distinguíveis em RM ou na US endoscópica, porque as coleções necróticas contêm material sólido e líquido. Graus ou quantidades maiores de necrose geralmente se correlacionam com um risco maior de desfecho adverso, particularmente se a infecção se desenvolver no tecido necrótico desvitalizado. Embora muitos pacientes com necrose pancreática não desenvolvam falência de sistemas de órgãos, é muito raro que a falência de sistemas de órgãos ocorra em pacientes sem necrose pancreática.

### *Estratificação de risco*

Várias manifestações clínicas identificam os pacientes que correm maior risco, como idade mais avançada, obesidade ou comorbidades mais graves ou numerosas. A obesidade, em particular, aumenta drasticamente o risco de pancreatite mais grave. Outras manifestações clínicas que podem ser preditivas incluem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sobretudo se persistir por mais de 48 horas, e alterações laboratoriais compatíveis com depleção do volume intravascular (hematócrito ou ureia elevado). Além dessa estimativa qualitativa do prognóstico, vários sistemas de pontuação de múltiplos fatores foram elaborados em uma tentativa de ajudar a guiar os médicos na avaliação do prognóstico, mas não há evidências de que esses sistemas de pontuação de múltiplos fatores complexos sejam superiores ao julgamento clínico experiente. Nenhum é amplamente utilizado, exceto às vezes em grandes centros de referência.

## TRATAMENTO

### Cuidados gerais de suporte

A maioria dos pacientes se recupera em alguns dias, mas geralmente não é possível identificar esses pacientes no

momento da admissão. Uma curta estada protocolizada em um setor de emergência possibilita que alguns pacientes com pancreatite aguda muito leve recebam alta em 24 horas.[5]

Todos os pacientes inicialmente devem ser mantidos em dieta zero. O controle da dor frequentemente exige a prescrição de narcóticos parenterais, e geralmente prefere-se a hidromorfona (em doses fracionadas de 1 a 2 mg IV a cada 4 a 6 horas inicialmente, com titulação conforme necessário). Pacientes com perda significativa para o terceiro espaço, muitas vezes agravada por ingestão insatisfatória de alimentos ou perdas de líquidos por meio de vômitos, terão evidências de depleção de líquido intravascular. Mesmo na pancreatite leve, as perdas de líquidos podem ser substanciais. A reposição volêmica apropriada (ver Capítulo 98) é recomendada em todas as diretrizes de prática, mas os dados são limitados quanto ao tipo, velocidade de infusão e metas da reposição volêmica.[6] Em geral, reposição volêmica suficiente deve ser realizada nas primeiras 24 horas da admissão para corrigir a pressão arterial e o pulso, normalizar o hematócrito e a ureia e garantir um débito urinário de pelo menos 0,5 mℓ/kg/h. Embora os dados de estudos randomizados sejam inconclusivos, as diretrizes da prática recomendam solução de Lactato de Ringer, em geral 200 a 250 mℓ nas primeiras 12 a 24 horas, e depois reduzida se o paciente apresentar manifestações precoces de sobrecarga hídrica. É importante ressaltar que uma infusão de líquido muito rápida piora os desfechos, principalmente por aumentar o risco de insuficiência respiratória decorrente de sobrecarga hídrica, mas também por aumentar o risco de insuficiência de sistemas de órgãos, insuficiência cardíaca e síndrome compartimental abdominal.

O tratamento de náuseas e vômitos pode ser necessário, e os antagonistas de 5-HT3 (Tabela 123.5) são geralmente preferidos. A aspiração nasogástrica raramente é necessária.

Os pacientes com pancreatite leve ou moderada podem ser alimentados quando se sentirem capazes de tolerá-la (p. ex., alimentação enteral, se necessário), mesmo antes que os níveis

de enzimas estejam completamente normalizados ou que a dor desapareça. O início da alimentação oral nas 48 horas seguintes à hospitalização é tão seguro quanto iniciar mais tarde e também reduz o tempo de internação hospitalar.[A1] Não há necessidade de começar com uma dieta líquida sem resíduos: a alimentação pode ser iniciada com uma dieta sólida com baixo teor de gordura.

Em pacientes com pancreatite mais grave (com base na falência precoce do sistema de órgãos, perdas substanciais de líquido para o terceiro espaço ou comórbida comorbidades), a internação em uma unidade de tratamento intermediário ou unidade de terapia intensiva (UTI) é apropriada.[6b] O monitoramento cuidadoso para detecção de falência progressiva de sistemas de órgãos, complicações metabólicas e estado hídrico são fundamentais nesses pacientes.[6c] Em pacientes com pancreatite grave, a nutrição enteral (alimentação VO ou tubo) é mais segura e menos cara do que a nutrição parenteral total (NPT), que deve ser utilizada muito raramente. Pacientes que parecem ter doença suficientemente grave a ponto de não conseguirem comer por 5 a 7 dias podem ser considerados para nutrição enteral. Alternativamente, esperar até 5 dias para ver se os pacientes com pancreatite aguda grave conseguem comer é razoável, com a nutrição enteral sendo reservada para aqueles que não conseguem comer após 5 dias.[A2] Em pacientes que recebem nutrição enteral, não há diferença se o tubo é nasogástrico, nasoduodenal ou nasojejunal. Além disso, não há evidências de que as fórmulas elementares ou semielementares sejam melhores do que as fórmulas poliméricas padrão.

## Tratamento de complicações

Na maioria dos pacientes que desenvolvem pancreatite aguda por cálculo biliar, este já foi eliminado para o duodeno, mas os pacientes com cálculos persistentes ou múltiplos correm maior risco de desenvolver colangite e (possivelmente) pancreatite mais grave. As diretrizes de prática atuais recomendam CPRE urgente em pacientes cuja pancreatite biliar é complicada por evidências

de colangite (p. ex., febre, icterícia, dor no quadrante superior direito do abdome) e CPRE precoce para pacientes com evidências de cálculo persistente do ducto biliar (p. ex., cálculo persistente visível no exame de imagem, icterícia, ducto biliar persistentemente dilatado ou agravamento da química hepática 48 horas após a admissão).[7,8] Em pacientes que têm pancreatite grave, conforme evidenciado por falência de sistemas de órgãos precoce e progressiva, mas que não apresentam colangite, CPRE precoce não é melhor que os cuidados conservadores.[A3,A3b] Não há outra indicação para a intervenção endoscópica precoce em pacientes com pancreatite aguda.

As complicações sistêmicas (Tabela 135.2) que se desenvolvem em pacientes com pancreatite aguda grave incluem algumas que são semelhantes às comumente encontradas em outros pacientes de UTI (p. ex., pneumonia associada ao respirador, sepse associada a acesso venoso), bem como as complicações metabólicas específicas de pancreatite grave.[9] Hiperglicemia é comum e pode contribuir para taxas mais altas de infecções. Na pancreatite aguda grave, os níveis de cálcio ionizado são geralmente normais, mas hipocalcemia é comum em razão de um nível de albumina sérica diminuído; o tratamento não é necessário na ausência de sinais de hipocalcemia, como tetania ou um sinal de Chvostek (ver Capítulo 232). A hipertrigliceridemia leve é comum, mas a hipertrigliceridemia subjacente não causa pancreatite aguda, a menos que os níveis de triglicerídeos ultrapassem 1.000 mg/dℓ. Os níveis de triglicerídeos caem imediatamente quando o paciente É mantido em dieta zero

As infecções em pacientes com pancreatite aguda incluem infecções urinárias, pneumonia, infecções de acesso venoso e por *C. difficile*. Cuidados de enfermagem de alta qualidade, administração de antibióticos e atenção cuidadosa aos cateteres e acessos podem minimizar essas infecções. Além disso, os pacientes com pancreatite necrosante podem desenvolver necrose pancreática infectada, que ocorre tipicamente 2 a 3 semanas após o início da doença e é anunciada por febre,

leucocitose e agravamento da dor abdominal. Os microrganismos responsáveis são geralmente bastonetes gram-negativos e outros elementos da flora intestinal, mas *Staphylococcus aureus* também é um agente importante. Se houver suspeita de necrose infectada, uma TC com contraste deve ser obtida. O achado de gás na coleção necrótica é um sinal específico, mas não sensível, de necrose infectada. A aspiração com agulha fina dirigida por TC da área necrótica pode ser obtida para cultura e coloração de Gram, mas não é necessária em pacientes nos quais as características clínicas, como febre, leucocitose e agravamento da dor abdominal, são fortemente sugestivas de necrose pancreática infectada. Antibióticos com penetração apropriada em necrose (p. ex., imepeném/cilastatina 500 mg IV/a cada 8 horas, meropeném 500 mg IV, de 8/8 horas; ou metronidazol 500 mg IV, de 8/8 horas mais ciprofloxacino 400 mg IV, de 8/8 horas ou ceftazidima 500 mg IV, de 8/8 horas; Tabela 271.4 no Capítulo 271) deve ser iniciada se houver suspeita ou documentação de infecção, e o esquema específico pode ser adaptado ao microrganismo, se conhecido. Os antibióticos intravenosos devem ser continuados por várias semanas para possibilitar que o material necrótico seja delimitado, comece a se liquefazer e se torne encapsulado. Se os pacientes ficarem sépticos, é razoável colocar um dreno percutâneo na coleção para estabilizar o paciente. Quando essa necrose isolada é suficientemente liquefeita para possibilitar abordagens menos invasivas, pode ser usada abordagem percutânea, endoscópica ou cirúrgica minimamente invasiva. As abordagens cirúrgicas minimamente invasivas são preferíveis e de morbidade relativamente baixa, e as abordagens endoscópicas minimamente invasivas podem ser ainda menos mórbidas.[A4-A5c] Drenagem cirúrgica a céu aberto deve ser evitada.

Acúmulos de líquidos ao redor do pâncreas (acúmulos agudos de líquido peripancreático) são comuns na pancreatite aguda e não exigem terapia específica. A maioria desaparece espontaneamente, mas alguns evoluem para pseudocisto

encapsulado. É importante distinguir um pseudocisto (geralmente fora dos limites do pâncreas e cheio de líquido) de uma área de necrose (geralmente dentro dos limites do pâncreas e uma mistura de material sólido e líquido). Embora a necrose infectada tenha um impacto substancial no prognóstico, os antibióticos profiláticos não são benéficos.[A6] A terapia também não é necessária para pseudocistos assintomáticos, mesmo se forem grandes, mas a terapia é indicada para pseudocistos que causam dor abdominal, obstruem uma víscera oca ao redor ou estão associados a infecção ou sangramento. Um pseudocisto pode ser tratado com sucesso usando técnicas endoscópicas, percutâneas ou cirúrgicas minimamente invasivas, e a escolha entre essas abordagens pode ser determinada pelos especialistas da unidade.

O sangramento pode ser limitado ao próprio pseudocisto ou pode atingir o intestino através do ducto pancreático se o pseudocisto estiver em comunicação com o ducto. Em alguns pacientes, o sangramento no pseudocisto pode ser causado por um pseudoaneurisma de uma artéria visceral próxima; esse tipo de sangramento pode ser maciço. Hemorragia digestiva inexplicável ou queda súbita e inexplicável do hematócrito em um paciente com pancreatite ou pseudocisto deve levar a TC de emergência, seguida por embolização se um pseudoaneurisma for identificado.

## Prevenção de pancreatite recorrente

A prevenção da recidiva demanda conhecimento claro da causa precipitante. A abstinência de álcool e tabaco deve ser fortemente encorajada, incluindo o encaminhamento para recursos apropriados. A colecistectomia previne episódios subsequentes de pancreatite por cálculo biliar e deve ser realizada durante a hospitalização inicial.[A7] Em pacientes com pancreatite aguda “idiopática” presumida, uma colecistectomia empírica pode ser considerada, desde que as causas alternativas tenham sido excluídas, porque muitos desses pacientes têm cálculos biliares como etiologia.[A8] Em pacientes com pancreatite biliar, mas que

não são candidatos à cirurgia, a esfincterotomia biliar endoscópica oferece proteção razoável contra ataques subsequentes. O controle dos lipídios séricos evita episódios subsequentes de pancreatite hiperlipidêmica. A terapia de lesões que obstruem o ducto pancreático, como estenoses e adenomas ampulares, também pode prevenir a recidiva.

O risco de pancreatite pós-CPRE é reduzido com a seleção cuidadosa do paciente, o uso de supositórios de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) periprocedimento,[A9] por hidratação venosa agressiva,[A9b] ou pela colocação de *stents* temporários de ducto pancreático de pequeno calibre.

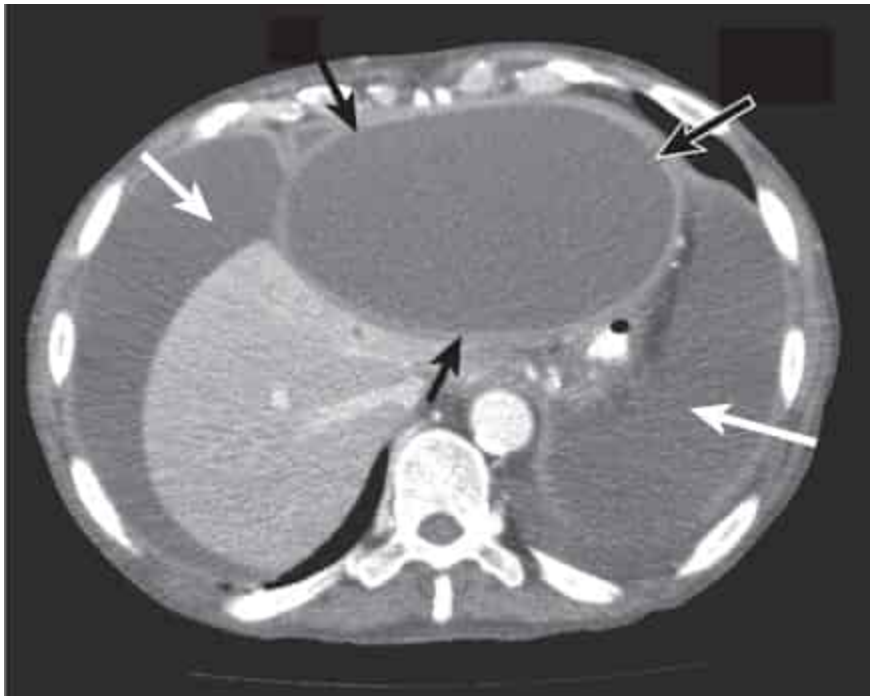

**FIGURA 135.2 Pseudocisto grande é observado (*setas pretas*).** Além disso, a ascite em torno do fígado (*setas brancas*) é observada em razão do extravasamento do pseudocisto (ascite pancreática).

| Tabela 135.2 | Complicações de pancreatite aguda. |
|---|---|

| COMPLICAÇÃO | EXEMPLOS |
|---|---|
| Complicações sistêmicas | Hipotensão e choque<br>Síndrome de desconforto respiratório do adulto<br>Insuficiência renal aguda<br>Coagulação intravascular disseminada<br>Hipocalcemia<br>Hipertrigliceridemia<br>Hiperglicemia<br>Encefalopatia e coma |
| Hemorragia digestiva | Ulceração por estresse<br>Pseudoaneurisma |
| Complicações locais (pancreáticas) | Coleta aguda de líquido peripancreático<br>Pseudocisto (infectado e estéril)<br>Acúmulo necrótico agudo<br>Necrose pancreática isolada (infectada e estéril)<br>Obstrução duodenal e biliar |

## PROGNÓSTICO

Mais de 80% de todos os pacientes com pancreatite aguda se recuperam prontamente sem desenvolver pancreatite grave. A morte geralmente é decorrente da falência progressiva de múltiplos sistemas de órgãos, seja da própria pancreatite aguda ou de infecções adquiridas em hospitais, como infecção de coleções de líquidos pancreáticos ou tecido pancreático necrosado. Insuficiência orgânica precoce (nas primeiras 24 horas após a admissão), falência de múltiplos órgãos e sistemas e persistente ou

progressiva (presente além de 48 horas após a admissão) estão associadas a hospitalização prolongada, admissão na UTI, necessidade de cirurgia e morte. A taxa de mortalidade geral é de cerca de 2%, mas pode se aproximar de 30% em pacientes com comorbidades mais graves (e particularmente obesidade) e em pacientes que desenvolvem necrose pancreática, infecção ou falência de sistemas de órgãos. Embora o atendimento de alta qualidade na UTI reduza a taxa de mortalidade, nenhuma terapia específica atual comprovadamente reduz esses riscos.

Para pacientes com pancreatite alcoólica aguda, a taxa de mortalidade a longo prazo é cerca de 4 vezes maior do que na população em geral, principalmente em razão de condições relacionadas com o álcool. Por outras causas, a taxa de mortalidade a longo prazo é minimamente elevada em comparação com a população em geral.

## PANCREATITE CRÔNICA

### DEFINIÇÃO

A pancreatite crônica é uma síndrome associada a um amplo espectro de fatores de risco predisponentes e desencadeadores ambientais. A pancreatite crônica geralmente evolui após episódios de pancreatite aguda recorrente, e a transição entre a pancreatite aguda e crônica pode ser difícil de identificar.[10] As características comuns incluem dor abdominal, insuficiência exócrina e/ou endócrina e evidências nos exames de imagem de atrofia pancreática, calcificação ou dilatação de ducto pancreático.[10b] A progressão da pancreatite crônica é variável, mas geralmente culmina em fibrose pancreática irreversível e generalizada com inflamação crônica e danos aos nervos, ductos, ácinos e ilhotas.

### EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de pancreatite crônica sintomática nos países ocidentais é de cerca de 25 a 30 por 100.000 pessoas, com uma incidência estimada de 4 a 14 casos/100.000. Nos EUA, a pancreatite crônica é responsável por cerca de 125.000 consultas ambulatoriais e 25.000 hospitalizações anualmente. Curiosamente, a prevalência de evidências histológicas de pancreatite

crônica em exames de necropsia aproxima-se de 5%, indicando que muitas pessoas desenvolvem algum dano pancreático como consequência do envelhecimento normal, outras doenças (p. ex., diabetes melito) ou exposição a toxinas (como tabagismo ou etilismo), mas não desenvolvem sinais ou sintomas de pancreatite crônica durante a vida.

## BIOPATOLOGIA

Vários polimorfismos genéticos e mutações podem predispor à pancreatite crônica, e vários gatilhos ambientais e imunológicos podem iniciar a doença.[10c] Episódios de inflamação aguda, sejam eles clínicos ou subclínicos, subsequentemente alteram o meio inflamatório do pâncreas, evoluindo para inflamação crônica, lesão celular, morte celular, ativação de células estreladas pancreáticas e progressão para fibrose. Esse processo torna-se autossustentável e provoca o dano histológico característico.

Os mecanismos de dor da pancreatite crônica são complexos. Danos aos nervos nociceptivos pancreáticos e interação neuroimune impulsionados pelo estado inflamatório crônico são a causa primária da dor, mas a dor crônica provoca hiperalgesia visceral, raquimedular e central.

### Etilismo e tabagismo

O álcool etílico causa cerca de 50% de todos os casos de pancreatite crônica nos EUA. O risco depende da dose, mas geralmente exige a ingestão sustentada de 4 a 5 doses de álcool por dia durante mais de 5 anos. A maioria das pessoas (95%) que consome esse volume de álcool etílico não desenvolve pancreatite crônica, apontando para cofatores importantes como fatores de risco genéticos e tabagismo. O tabagismo aumenta o risco de pancreatite crônica em 2 a 3 vezes, com efeito dose-dependente. Estima-se que o tabagismo seja responsável por 25% do risco atribuível de pancreatite crônica, e continuar fumando após o diagnóstico acelera o curso da doença. Esses riscos também parecem ser sinérgicos, de modo que a combinação de etilismo e tabagismo é mais do que um efeito aditivo.

### Genética

A pancreatite hereditária é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo início precoce de pancreatite aguda e crônica, o desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina e endócrina e um alto risco de adenocarcinoma pancreático (ver Capítulo 185). As mutações no gene do tripsinogênio (*PRSS1*) nessas famílias parecem causar ganho de função em que o tripsinogênio mutante, uma vez ativado para tripsina, é difícil de inativar. A tripsina, se presente em uma quantidade que supera os mecanismos de proteção normais, pode ativar outras enzimas pancreáticas e levar a danos pancreáticos e, subsequentemente, à pancreatite crônica. Um dos mecanismos de proteção é um inibidor de tripsina chamado proteína SPINK1. Mutações de perda de função em *SPINK1* predispõem à pancreatite crônica. As principais mutações no regulador da condutância da fibrose cística (*CFTR*) levam à fibrose cística (ver Capítulo 83), que pode estar associada à pancreatite crônica e atrofia pancreática, dependendo da localização da mutação. Determinadas mutações no CFTR predispõem à pancreatite crônica, sem causar as características sinopulmonares da fibrose cística clássica. Vários polimorfismos genéticos adicionais no receptor de detecção de cálcio, quimiotripsina C, claudinas e outros também estão associados à pancreatite crônica. Com exceção do *PRSS1*, esses polimorfismos predispõem à pancreatite crônica e podem funcionar como genes modificadores, mas não são suficientes para causar pancreatite crônica.

## Obstrução do ducto pancreático

A obstrução crônica do ducto pancreático por doenças benignas, pré-malignas e malignas pode causar o desenvolvimento de pancreatite crônica na glândula a montante da obstrução. Os exemplos incluem doenças duodenais que causam obstrução na ampola (doença celíaca, doença de Crohn, adenoma ampular ou carcinoma) e benigna (após pancreatite grave, cirurgia pancreática ou traumatismo abdominal) e estenose maligna do ducto pancreático (adenocarcinoma ductal pancreático, neoplasias mucinosas papilares intraductais).

## Outras causas

A *pancreatite autoimune* é uma doença que mais frequentemente se apresenta como massa no pâncreas com icterícia obstrutiva, mimetizando câncer, mas também pode se apresentar como pancreatite crônica e raramente como pancreatite aguda.[11] Como o câncer é mais comum do que a pancreatite autoimune, ele deve ser excluído (geralmente com ultrassonografia endoscópica). A pancreatite autoimune do tipo 1 (também chamada de doença IgG4) é caracterizada por edema difuso do pâncreas, elevação do nível sérico de IgG4 e envolvimento de outros órgãos, especialmente com estenose biliar, inflamação das glândulas salivares, fibrose retroperitoneal e lesões renais. Histologicamente, esses órgãos são infiltrados por células inflamatórias crônicas, principalmente plasmócitos com IgG4 em sua superfície. Os níveis séricos de IgG4 também estão elevados. A pancreatite autoimune do tipo 2 acomete apenas o pâncreas e não está associada a elevações de IgG4.

Embora a maior parte de pancreatite crônica ocorra após múltiplos episódios de pancreatite aguda, um único episódio agudo grave que causa necrose pancreática substancial pode causar estenose ductal ou destruir glândula suficiente para produzir insuficiência exócrina e endócrina. Outras doenças que causam episódios repetidos de pancreatite podem levar à pancreatite crônica. Por exemplo, a *hipertrigliceridemia* causa pancreatite aguda recorrente que leva à pancreatite crônica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor abdominal é o sintoma mais comum e responsável pelo maior impacto negativo na qualidade de vida. A dor pode ser episódica ou constante e geralmente ocorre no epigástrio com irradiação para o dorso. Alguns pacientes apresentarão inicialmente um episódio de pancreatite aguda e, posteriormente, desenvolverão evidências de pancreatite crônica, mas outros terão pancreatite crônica óbvia em sua primeira apresentação. Se a dor for episódica, o paciente pode ser rotulado como tendo pancreatite aguda ou um surto agudo de pancreatite crônica. Quando a dor é intensa, podem ocorrer náuseas e vômitos. A dor pode piorar, melhorar ou permanecer estável com o tempo. Até 5% dos pacientes não têm dor e, em vez disso, apresentam insuficiência pancreática exócrina (esteatorreia, perda

de peso) ou endócrina (diabetes melito). A doença tende a ser progressiva com o tempo, mesmo que a causa original (p. ex., álcool) seja removida. A dor também pode se autoperpetuar, mesmo se a terapia for bem-sucedida.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser suspeitado com base nas manifestações clínicas, mas deve ser confirmado por exames que identificam danos estruturais ao pâncreas ou distúrbios na função pancreática (Tabela 135.3).[12] Os níveis séricos de amilase ou lipase não são úteis para o diagnóstico de pancreatite crônica. O tripsinogênio sérico (também chamado de tripsina) é anormalmente baixo em pacientes com pancreatite crônica avançada o suficiente para causar esteatorreia, mas geralmente é normal em pacientes com doença menos avançada. Os níveis de glicose sérica estarão elevados em pacientes com insuficiência endócrina.

A pancreatite crônica é uma doença lentamente progressiva na qual danos visíveis à glândula (p. ex., em uma TC) e falha funcional (p. ex., esteatorreia ou diabetes melito) não se evidenciam por anos. Todos os exames de diagnóstico são mais acurados quando a doença está muito avançada e todos são muito menos acurados nos estágios iniciais da doença.[13]

De uma perspectiva prática, o diagnóstico é estabelecido na maioria dos pacientes por TC ou RM.[13b] O desafio do diagnóstico reside nos pacientes que apresentam uma síndrome de dor intensa sugestiva de pancreatite crônica, mas que apresentam TC ou RM normal ou minimamente anormal. Nesses pacientes, a RM com secretina-CPRM ou a ultrassonografia endoscópica são as melhores opções, a menos que um teste de função pancreática baseado em secretina esteja disponível. A CPRE não deve ser usada apenas para fins diagnósticos.

Em cerca de 20% dos pacientes, nenhuma causa clara de pancreatite crônica é identificada, e isso pode ser mais comum em mulheres. Alguns pacientes têm mutações genéticas subjacentes, e outros podem estar consumindo álcool e/ou tabaco secretamente. Duas formas gerais de pancreatite crônica idiopática são observadas. No primeiro, a dor é o sintoma predominante, e o início da doença ocorre em um adulto jovem. No

segundo, o início é na meia-idade, sendo a insuficiência exócrina e endócrina, e não a dor abdominal, as principais manifestações clínicas. À medida que mais polimorfismos genéticos são identificados, a prevalência relativa de pancreatite idiopática está diminuindo.

| Tabela 135.3 | Exames para diagnóstico de pancreatite crônica.* |
|---|---|
| **ESTRUTURAL** | **FUNCIONAL** |
| Biopsia<br>Ultrassonografia endoscópica<br>Ressonância magnética com colangiopancreatografia por ressonância magnética, com ou sem infusão de secretina<br>Tomografia computadorizada<br>Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica<br>Ultrassonografia<br>Radiografia simples de abdome | Teste hormonal (secretina)<br>Elastase fecal<br>Nível sérico de tripsina<br>Gordura fecal<br>Nível de glicemia |

*Listados em ordem aproximada de sensibilidade decrescente.

## Exames da estrutura pancreática

As radiografias simples de abdome podem demonstrar calcificação pancreática difusa ou focal em pacientes com pancreatite crônica avançada. Embora específicos para pancreatite crônica, esses achados são detectados somente após anos de doença.

A ultrassonografia abdominal é de utilidade limitada porque o gás sobreposto muitas vezes limita a capacidade de visualização do pâncreas. Um ducto pancreático anormal, calcificações pancreáticas, atrofia da glândula ou alterações na ecotextura são observados em cerca de 60% dos pacientes.

A TC é o exame de imagem mais amplamente usado para pancreatite crônica, e imagens de alta qualidade podem ser obtidas do pâncreas e do ducto pancreático. Os achados típicos incluem ducto pancreático dilatado, calcificações ductais ou parenquimatosas e atrofia (Figura 135.3). Essas alterações estruturais levam anos para se desenvolver, portanto a TC não é tão acurada em doenças precoces ou menos avançadas. Assim como a TC, a RM possibilita imagens detalhadas do pâncreas e a adição de CPRM possibilita uma avaliação ainda melhor da morfologia do ducto pancreático. A secretina pode ser administrada no momento da CPRM para possibilitar melhor visualização do ducto pancreático. A RM com secretina-CPRM é mais sensível para detectar as alterações iniciais da pancreatite crônica do que a TC.[14]

A US endoscópica possibilita imagens muito detalhadas do parênquima e do ducto pancreático (Figura 135.4). A US endoscópica normal exclui essencialmente a pancreatite crônica, enquanto a US endoscópica muito anormal é altamente consistente com a pancreatite crônica. A CPRE fornece as imagens mais detalhadas do ducto pancreático, bem como a oportunidade de fornecer terapia (ver adiante). Mudanças no ducto incluem dilatação, irregularidade, cálculos ductais e estenoses (Figura 135.5). No entanto, a CPRE apresenta risco de causar pancreatite; portanto, deve ser utilizada apenas quando a terapia é planejada.

## Provas de função pancreática

A quantificação da gordura nas fezes durante uma coleta de 72 horas durante uma dieta rica em gordura pode ser usada para documentar a esteatorreia, mas raramente é realizada. A análise qualitativa da gordura com coloração de Sudan de uma amostra de fezes tem sensibilidade e especificidade baixas. Os níveis fecais de elastase pancreática são diminuídos para menos de 100 μg/g em pacientes com pancreatite crônica avançada e esteatorreia. O teste pode ser realizado enquanto os pacientes estão recebendo terapia com enzimas pancreáticas.

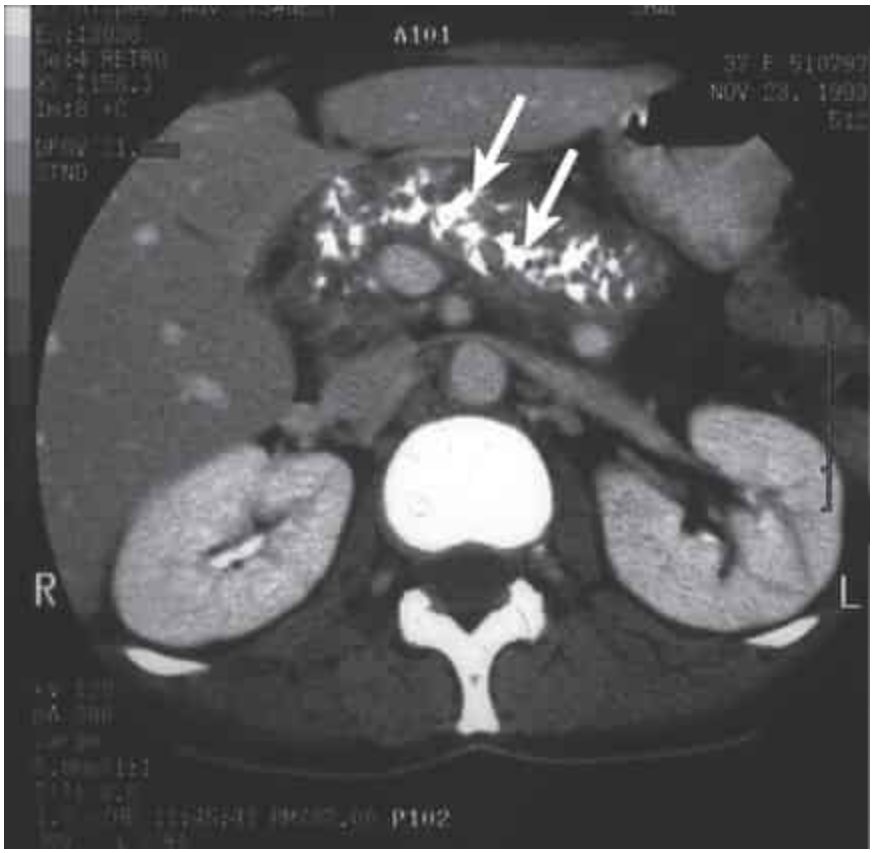


**FIGURA 135.3** **Tomografia computadorizada demonstrando calcificação pancreática difusa em um paciente com pancreatite crônica de longa data (*setas*).**

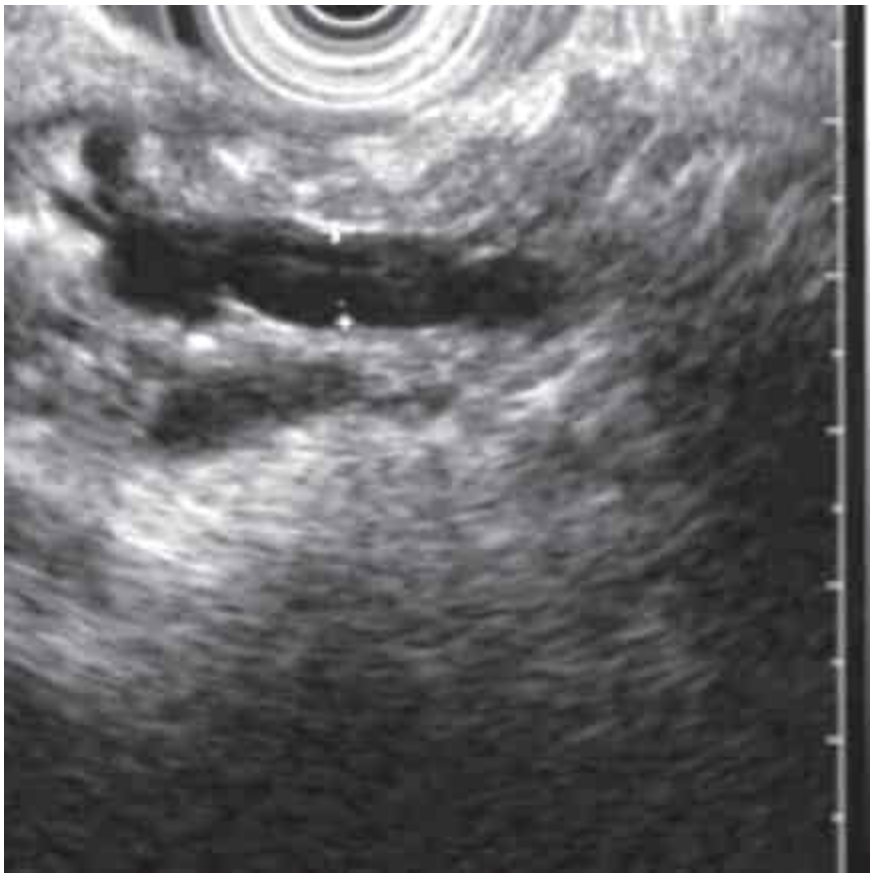

**FIGURA 135.4** **Ultrassonografia endoscópica em um paciente com pancreatite crônica, demonstrando um ducto pancreático dilatado (*marcas na margem do ducto principal*).**

**FIGURA 135.5 Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada que demonstra ducto pancreático muito irregular com áreas de dilatação e estreitamento em um paciente com pancreatite crônica (*setas*).**

Para uma prova de função pancreática (PFP), um tubo é passado para o duodeno, onde as secreções pancreáticas são coletadas ao longo de 1 hora em alíquotas de 15 minutos e analisadas quanto à concentração de bicarbonato após uma dose suprafisiológica de secretina ser administrada. Um exame normal é definido por pelo menos uma das amostras com uma concentração de bicarbonato de 80 mEq/ℓ ou mais. A PFP torna-se anormal mais cedo no processo da doença do que qualquer outro exame, por isso é mais adequada para diagnosticar pancreatite crônica no início de seu curso clínico.[15] No entanto, não está amplamente disponível ou não é solicitada.

## TRATAMENTO

A terapia clínica começa com tentativas vigorosas de ajudar os pacientes a parar de beber e fumar.[15b]

## Tratamento da dor

Muitos pacientes precisarão de analgésicos. É apropriado começar com os agentes menos potentes primeiro (como tramadol 50 a 100 mg a cada 6 horas). Na maioria dos pacientes, é útil adicionar um agente adjuvante, como um antidepressivo tricíclico (p. ex., amitriptilina começando com 50 mg à noite ou nortriptilina começando com 10 mg à noite), um inibidor seletivo da recaptação da serotonina ou uma combinação de inibidor da captação de serotonina e norepinefrina na dose inicial usual (Tabela 369.5). Evidências limitadas sustentam a utilidade da pregabalina (começando com 75 mg, 2 vezes/dia), que pode ser combinada com alguns agentes antidepressivos. Os antioxidantes (misturas de selênio, vitaminas E e C, betacaroteno e metionina) também podem ter algum efeito benéfico sobre a dor em pacientes selecionados com deficiências preexistentes.[16]

O agravamento súbito da dor deve levar à investigação de complicações especificamente tratáveis, como pseudocisto, obstrução de um órgão oco circundante (p. ex., duodeno ou ducto biliar) ou carcinoma sobreposto. Uma TC ou RM de boa qualidade geralmente é suficiente para excluir essas possibilidades. Esses exames de imagem também ajudam na escolha da terapia apropriada. Pacientes com ducto dilatado (geralmente > 5 mm) são os melhores candidatos para terapia endoscópica e cirúrgica. Pacientes sem dilatação do ducto não são adequados para a maioria das terapias endoscópicas e cirúrgicas e devem depender da terapia clínica (Tabela 135.4). Infelizmente, a dor geralmente persiste apesar da terapia. Um bloqueio do plexo celíaco com bupivacaína pode ser realizado de maneira relativamente fácil e segura, mas o alívio substancial da dor é imprevisível e é obtido por apenas semanas ou meses.

## Outras terapias clínicas

A terapia com enzimas pancreáticas é comumente usada para tratar a insuficiência exócrina e, ocasionalmente, para tratar a dor, embora faltem evidências sobre sua eficácia para a dor. A pancreatite autoimune responde prontamente à terapia com esteroides[17] (geralmente 40 mg/dia de prednisona por 4 semanas, com redução gradual de 5 mg/semana nas 7 semanas seguintes), mas a recidiva comumente ocorre, principalmente em pacientes com obstrução biliar. A prescrição de prednisolona (5 a 7,5 mg/dia) durante 3 anos consegue reduzir significativamente a taxa de recidiva.[A10]

## Terapia endoscópica e litotripsia

A CPRE pode ser usada para dilatar estenoses e colocar *stents* em toda a estenose. Cálculos ductais, se não forem muito grandes e não estiverem impactados, também podem ser removidos. Cálculos maiores geralmente exigem litotripsia para reduzir o cálculo a fragmentos tratáveis. A CPRM é útil em pacientes com obstrução dominante na cabeça do pâncreas com dilatação ductal a montante. Essa terapia de CPRM é tecnicamente bem-sucedida em mais de 80% dos pacientes cuidadosamente selecionados, e o alívio da dor pode ser observado em 70 a 80% dos pacientes, embora o tratamento geralmente exija vários procedimentos endoscópicos.

## Tratamento cirúrgico

A cirurgia também geralmente exige um ducto pancreático dilatado e é um pouco mais efetiva e durável do que a terapia endoscópica.[A11,A11b] A cirurgia pode envolver a descompressão do ducto pancreático, ressecção do pâncreas ou uma combinação dos dois. O procedimento mais comumente realizado, o procedimento de Puestow modificado, envolve uma incisão longitudinal do ducto pancreático do corpo do pâncreas até o mais próximo possível do duodeno, e esse ducto é recoberto por um segmento de intestino delgado desfuncionalizado para drená-lo. No momento da cirurgia, as estenoses ductais podem ser

incisadas e os cálculos ductais podem ser removidos. O procedimento é relativamente simples em pacientes com ducto pancreático dilatado (> 5 mm). O alívio da dor a curto prazo é bom (> 80%), com cerca de 50% obtendo alívio da dor a longo prazo. Os procedimentos cirúrgicos alternativos para a dor incluem a ressecção parcial do pâncreas, geralmente da cabeça da glândula. Essas operações, que incluem a clássica duodenectomia pancreática (operação de Whipple), bem como diversas variações de uma ressecção da cabeça do pâncreas com preservação do duodeno, fornecem igual alívio a curto prazo da dor[A12] e mais alívio da dor a longo prazo do que um Puestow modificado, mas talvez com maior morbidade. A pancreatectomia total, geralmente associada ao autotransplante de células das ilhotas coletadas, foi realizada em um pequeno número de centros, mas geralmente é considerada uma terapia de último recurso porque o diabetes melito é comum após o procedimento e o alívio da dor é inconsistente.

## Insuficiência exócrina

A esteatorreia e a má digestão não ocorrem até que aproximadamente 90% da secreção da enzima pancreática seja perdida, geralmente após pelo menos 5 a 10 anos de doença. Os pacientes podem notar perda de peso e fezes oleosas, mas frequentemente não se queixam de diarreia. Pacientes com pancreatite crônica e insuficiência exócrina fazem má digestão de gorduras, proteínas e carboidratos, mas a má digestão de gorduras é geralmente mais grave (incluindo vitaminas lipossolúveis, especialmente vitamina D). O diagnóstico de insuficiência exócrina é geralmente sugerido por sintomas de fezes oleosas ou flutuantes e perda de peso. Uma análise formal de gordura nas fezes de 72 horas é o método mais acurado para documentar a esteatorreia e avaliar a eficácia da terapia, mas raramente é realizada. Em vez disso, as características clínicas e elastase fecal inferior a 100 µg/g de fezes, juntamente com uma

resposta apropriada à terapia de reposição enzimática, é o melhor substituto para o teste de gordura fecal de 72 horas.

A terapia de reposição enzimática pancreática (Tabela 135.5) consegue normalizar a absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis, manter a nutrição e o peso normais e prevenir complicações como a osteoporose.[A13] Estão disponíveis cápsulas com revestimento entérico e comprimidos sem revestimento entérico. As enzimas são identificadas pelo teor de lipase da pílula ou cápsula, embora todas contenham proteases e amilase também. A meta da terapia enzimática é fornecer pelo menos 10% do débito pancreático normal em cada refeição (90.000 unidades USP de lipase/refeição). Como a maioria dos pacientes ainda produz algumas enzimas (incluindo a lipase gástrica), pode não ser necessário prescrever a dosagem plena de 90.000 unidades USP com cada refeição; 40.000 a 50.000 é um ponto de partida razoável.

Se preparações sem revestimento entérico forem selecionadas, o tratamento concomitante com um bloqueador de $H_2$ (p. ex., ranitidina 150 mg VO, 2 vezes/dia ou equivalente) ou inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol 20 mg/dia VO ou equivalente) é necessário para prevenir a desnaturação das enzimas pelo ácido gástrico; essa combinação não é necessária quando são usadas preparações com revestimento entérico. As enzimas devem ser divididas durante a refeição (geralmente durante e imediatamente após a refeição). A suplementação com vitamina D (400 a 1.000 UI/dia) e cálcio (1,0 a 1,5 g/dia) é apropriada em razão dos riscos de osteoporose (ver Capítulo 230) e osteopenia. Recomenda-se a medição dos níveis de vitaminas lipossolúveis e determinação periódica da densidade mineral óssea. O sucesso da terapia enzimática é geralmente definido como ganho de peso, redução ou ausência de óleo visível nas fezes e correção dos níveis de vitaminas lipossolúveis. A falha da terapia enzimática é mais frequentemente causada por dose inadequada. Aumentar a dose até 90.000 unidades USP com as refeições e estimular a conformidade é adesão como um primeiro

passo. Nenhum produto genérico está disponível nos EUA, então o custo pode ser uma das principais causas de não adesão. Alguns pacientes não respondem em decorrência da existência de uma segunda doença que também causa má absorção, como crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado.

## Insuficiência endócrina

Como a insuficiência exócrina, o diabetes melito (ver Capítulo 216) é uma complicação muito tardia da pancreatite crônica, ocorrendo anos ou décadas após o início da doença. Ao contrário do diabetes melito do tipo 1, a destruição de todas as ilhotas pancreáticas, denominada diabetes melito do tipo 3C, reduz a secreção de insulina e glucagon.[18] A ausência de glucagon aumenta o risco de que a terapia com insulina excessivamente agressiva provoque hipoglicemia. Na maioria dos pacientes, portanto, o tratamento com insulina não visa ao controle excessivamente rígido da glicemia. Infelizmente, esses pacientes correm risco semelhante de complicações microvasculares, assim como todos os outros pacientes com diabetes.

## Complicações

*Pseudocisto pancreático:* os pseudocistos, quando descobertos em pacientes com pancreatite crônica, geralmente são maduros e apresentam uma cápsula visível ao seu redor. Como na pancreatite aguda, os pseudocistos benignos na pancreatite crônica não requerem terapia se não estiverem produzindo sintomas e não estiverem infectados. No entanto, algumas estruturas císticas dentro e ao redor do pâncreas são neoplasias císticas (ver Capítulo 185), não pseudocistos. Os pseudocistos sintomáticos exigem drenagem, enquanto as neoplasias exigem ressecção. Os achados sugestivos de neoplasia cística incluem um cisto com parede espessa ou nodular, um cisto com várias septações internas ou um cisto que ocorre em um paciente sem história de pancreatite. Qualquer combinação desses achados

deve levar a investigações adicionais, geralmente com US endoscópica e aspiração.

Os pseudocistos sintomáticos podem ser tratados por via endoscópica, percutânea ou cirúrgica com igual eficácia. Na maioria dos centros, a drenagem guiada por US endoscópica está se tornando a terapia de primeira linha com excelentes resultados em curto e longo prazo. As complicações dos pseudocistos incluem infecção, sangramento (discutido anteriormente) e ruptura. Os pseudocistos podem extravasar para o compartimento peritoneal (ascite pancreática) ou para o tórax (derrame pleural pancreático). Os pacientes geralmente apresentam distensão abdominal ou dispneia, em vez de dor abdominal. O nível de amilase no líquido é geralmente maior que 4.000 U/ℓ. A terapia endoscópica com colocação de *stent* através da conexão entre o pseudocisto e o ducto pancreático é extremamente efetiva nessa situação.

*Neoplasia maligna:* a pancreatite crônica é um forte fator de risco para adenocarcinoma ductal pancreático (ver Capítulo 185), com risco ao longo da vida de cerca de 4%, que é 8 a 16 vezes maior do que a população em geral.[19] O risco de câncer é muito maior em pacientes com pancreatite hereditária, na qual o risco pode variar de 40 a 70%. Outras causas genéticas e o tabagismo também aumentam o risco de malignidade pancreática secundária, assim como o diabetes melito do tipo 3C. Pode ser difícil visualizar o câncer em um pâncreas que já apresente alterações patológicas.

| **Tabela 135.4** | **Tratamento para dor.** |
|---|---|
| Terapia clínica | Analgésicos e agentes adjuvantes<br>• Tramadol 50 mg, 1 a 2 comprimidos 3 vezes/dia<br>• Amitriptilina, começando com 50 mg à noite |

| | |
|---|---|
| | • Nortriptilina, começando com 10 mg à noite<br>• ISRS (p. ex., citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina) na dose inicial recomendada (Tabela 369.5)<br>• Gabapentina, começando com 100 mg à noite<br>• Pregabalina, começando com 75 mg, 2 vezes/dia<br>Antioxidantes<br>• Mistura típica contendo vitamina C (1.000 mg), vitamina E (300 IU), selênio (500 µg), metionina (2 g) e betacaroteno (10.000 IU) dose diária total |
| Neurólise | Neurólise guiada por ultrassonografia endoscópica |
| Terapia endoscópica | *Stent*<br>Remoção de cálculos, litotripsia |
| Tratamento cirúrgico | Pancreaticojejunostomia (operação de Puestow modificada)<br>Ressecção parcial do pâncreas (operação de Whipple, ressecção da cabeça do pâncreas com preservação do duodeno, outros)<br>Pancreatectomia total com autotransplante de células das ilhotas |

TC = tomografia computadorizada; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina.

| **Tabela 135.5** | **Terapia enzimática para insuficiência pancreática exócrina.** | |
|---|---|---|
| **NOME** | **FORMULAÇÃO** | **TEOR DE** |

| COMERCIAL AMERICANO | | LIPASE/CÁPSULA OU COMPRIMIDO |
|---|---|---|
| Zenpep® | Associação de lipases, proteases e amilases de origem suína, cápsula com revestimento entérico | 3.000; 5.000; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000; 40.000 |
| Creon® | Associação de lipases, proteases e amilases de origem suína, cápsula com revestimento entérico | 3.000; 6.000; 12.000; 24.000; 36.000 |
| Pancreaze®[a] | Associação de lipases, proteases e amilases de origem suína, cápsula com revestimento entérico | 4.200; 10.500; 16.800; 21.000 |
| Pertzye® | Associação de lipases, proteases e amilases de origem suína, cápsula com revestimento entérico com bicarbonato | 4.000; 8.000; 16.000 |
| Viokace® | Comprimido porcino sem revestimento entérico* | 10.440; 20.880 |

*Precisa ser coadministrado com um bloqueador de $H_2$ (p. ex., ranitidina 150 mg, 2 vezes/dia) ou um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol 20 mg/dia).

[a]N.R.T.: No Brasil, é comercializado com o mesmo nome, mas as cápsulas são de 10.000 e 25.000 unidades de atividade enzimática.

## PREVENÇÃO

Atualmente, não existem métodos confiáveis para prevenir a pancreatite crônica. Pacientes com risco de pancreatite crônica, como membros de famílias com pancreatite hereditária ou pacientes com forte predisposição genética, devem evitar o consumo de álcool e tabaco. Da mesma maneira, os pacientes com pancreatite crônica estabelecida devem evitar esses agentes, que aceleram a progressão da doença.

## PROGNÓSTICO

Com acompanhamento prolongado de 10 a 20 anos, a maioria dos pacientes desenvolverá insuficiência exócrina ou endócrina. A mortalidade geral aumentou 3 a 6 vezes em comparação com os controles da mesma idade. Pacientes mais velhos, tabagistas ou etilistas correm maior risco de morte. Em geral, a sobrevida em 10 anos é de aproximadamente 70% e a sobrevida em 20 anos é de cerca de 45%. A morte geralmente não se deve à pancreatite em si, mas sim a malignidade, complicações pós-operatórias e complicações de etilismo (ver Capítulo 30) ou tabagismo (ver Capítulo 29).

A1. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166:883-892.

A2. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1983-1993.

A3. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD009779.

A3b. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe

acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:167-176.

A4. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307: 1053-1061.

A5. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391:51-58.

A5b. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1016-1026.

A5c. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1027-1040.

A6. Lim CL, Lee W, Liew YX, et al. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:480-491.

A7. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1261-1268.

A8. Räty S, Pulkkinen J, Nordback I, et al. Can laparoscopic cholecystectomy prevent recurrent idiopathic acute pancreatitis? A prospective randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2015;262:736-741.

A9. Yang C, Zhao Y, Li W, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. 2017;17:681-688.

A9b. Radadiya D, Devani K, Arora S, et al. Peri-procedural aggressive hydration for post endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis prophylaxsis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology.* 2019;19:819-827.

A10. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66:487-494.

A11. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD007884.

A11b. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: the ESCAPE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:237-247.

A12. Diener MK, Huttner FJ, Kieser M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet*. 2017;390:1027-1037.

A13. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:1354-1355.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H, et al. Nationwide trends in acute and chronic pancreatitis among privately insured children and non-elderly adults in the United States, 2007-2014. *Gastroenterology*. 2018;155:469-478.

2. Gukovskaya AS, Pandol SJ, Gukovsky I. New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32:429-435.

2b. Meczker Á, Hanák L, Párniczky A, et al. Analysis of 1060 cases of drug-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159:1958-1961.e8.

2c. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, et al. Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: a population-based

study of 118 000 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105.

3. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1762-1769.

3b. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2020;396:726-734.

4. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, et al. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012010.

5. Kothari D, Babineau M, Hall M, et al. Preventing hospitalization in mild acute pancreatitis using a clinical pathway in the emergency department. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:734-741.

6. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972-1981.

6b. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:292-299.

6c. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review. *JAMA.* 2021;325:382-390.

7. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50:524-546.

8. Tess A, Freedman SD, Kent T, et al. How would you treat this patient with gallstone pancreatitis?: Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2019;170:175-181.

9. De Waele E, Malbrain M, Spapen HD. How to deal with severe acute pancreatitis in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:150-156.
10. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16:218-224.
10b. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396:499-512.
10c. Lee B, Adamska JZ, Namkoong H, et al. Distinct immune characteristics distinguish hereditary and idiopathic chronic pancreatitis. *J Clin Invest.* 2020;130:2705-2711.
11. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the evolution of diagnostic criteria for a rare disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1485-1488.
12. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387:1957-1966.
13. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-18.
13b. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *JAMA.* 2019;322:2422-2434.
14. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5:153-199.
15. Schlachterman A, Forsmark CE. Pancreatic function testing for the early diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:1056-1058.
15b. Jalal M, Campbell JA, Hopper AD. Practical guide to the management of chronic pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:253-260.

16. Patel V, Willingham F. The management of chronic pancreatitis. *Med Clin North Am*. 2019;103:153-162.
17. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:1-6.
18. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3C (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:226-237.
19. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1366-1372.

# 136

# DOENÇAS DO RETO E DO ÂNUS

ROBERT D. MADOFF E GENEVIEVE B. MELTON-MEAUX

## ANATOMIA

### Reto

O reto e o canal anal constituem a porção final do intestino. Em geral, o cólon faz a transição distalmente ao reto no nível do promontório sacral, onde as tênias do cólon se espalham formando uma camada muscular longitudinal contínua, e então se estende aproximadamente 12 a 18 cm distalmente. O peritônio cobre os dois terços superiores do reto anteriormente e, em geral, é mais limitado lateralmente. O reto e seu mesentério são circundados posteriormente por fáscia endopélvica e essa estrutura anatômica contém elementos linfovasculares relevantes que devem ser removidos intactos durante a cirurgia de câncer retal. O reto também tem duas ou três curvas em seu lúmen, criadas por pregas submucosas chamadas de válvulas de Houston. A segunda válvula é frequentemente usada como uma orientação aproximada para a cavidade intraperitoneal anteriormente.

O reto é irrigado pela artéria mesentérica inferior (AMI) proximalmente e pelas artérias ilíacas internas distalmente. A AMI termina como artéria retal superior (hemorroidária), que supre o reto e o terço superior do canal anal. Além disso, as artérias ilíacas internas emitem as artérias retais médias (hemorroidárias) e as artérias retais inferiores (hemorroidárias) (via artéria pudenda interna) para suprir a parte distal do reto e o canal anal. A maior parte do reto drena para o plexo venoso hemorroidário superior e, em seguida, para a veia mesentérica inferior e o sistema venoso porta. Em contrapartida, a parte caudal do reto e o canal anal drenam para a circulação venosa sistêmica pelas veias retais inferior e média para as veias ilíacas

internas e veia cava inferior. Como regra geral, a drenagem linfática do reto acompanha a irrigação arterial através dos linfonodos mesentéricos inferiores e ilíacos internos. Como resultado da dupla irrigação sanguínea e drenagem do reto, a disseminação metastática pulmonar ocorre mais cedo e com mais frequência nos cânceres retais do que nos de cólon. A inervação para o reto envolve tanto o plexo simpático quanto o parassimpático. Os nervos simpáticos surgem dos três primeiros segmentos lombares da medula espinal, enquanto o suprimento de nervo parassimpático se origina das três raízes nervosas sacrais caudais.

## Canal anal

O canal anal, que começa no nível do músculo levantador do ânus e estende-se até a abertura da margem anal, tem cerca de 2,5 a 5 cm de comprimento e é circundado pelos músculos esfíncter anal interno e externo. A junção anorretal, que pode ser facilmente analisada no exame retal digital, é o ponto onde o reto se angula posteriormente a partir do eixo do canal anal. O esfíncter anal interno, que é responsável por cerca de 70% do tônus anal em repouso, é uma extensão da camada muscular lisa circular interna do reto. O músculo esfíncter externo compreende o músculo esquelético e está sob controle voluntário. A linha denteada (pectinada) está localizada cerca de 2 cm proximal à borda anal (abertura anal). As hemorroidas são classificadas como internas *versus* externas de acordo com sua localização relativa proximal ou distal à linha denteada.

O revestimento da mucosa muda histologicamente ao longo do canal anal. Superiormente, o canal anal consiste em um epitélio colunar que reflete o reto. Aproximadamente 1 a 2 cm acima do nível da linha denteada existe uma zona de transição, onde células epiteliais colunares, cuboidais, transicionais e escamosas são encontradas. Esta mistura de células constitui a derivação do termo “basaloide” no que se refere aos cânceres do canal anal e marca o limite proximal para a vigilância do câncer anal. Distalmente a esta linha, o epitélio escamoso estende-se até a borda anal e pele perianal, subsequentemente adicionando folículos glandulares e pilosos que se assemelham à pele em outras partes do corpo. As glândulas anais infectadas são uma causa frequente de abscesso e fístula perianais. Abaixo da linha denteada, a drenagem linfática geralmente vai para os linfonodos inguinais.

O esfíncter anal externo é suprido por fibras do nervo S4 e do nervo pudendo interno. A sensibilidade somática do canal anal provém do nervo retal inferior via nervo pudendo. Essa sensibilidade somática cessa 1 a 2 cm acima da linha denteada, o que explica por que alguns procedimentos, como a ligadura de hemorroidas, podem ser realizados em consultório/ambulatório sem anestesia.

## DOENÇAS ANORRETAIS ESPECÍFICAS

### Hemorroidas

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Estima-se que 10 milhões ou mais de indivíduos, cerca de 5 a 12% dos adultos, nos EUA, apresentem sinais/sintomas relacionados com hemorroidas a cada ano, provocando mais de 1 milhão de consultas ambulatoriais a cada ano. No entanto, as incidência e prevalência verdadeiras das hemorroidas são desconhecidas porque várias condições anorretais atribuídas a "hemorroidas" são, na verdade, causadas por outras doenças.[1]

Apesar da noção comum de que as hemorroidas são sempre anormais, na verdade são estruturas normais identificáveis até mesmo no feto. Hemorroidas são coxins vasculares constituídos por tecido conjuntivo, músculo liso e arteríolas e veias. Funcionalmente, elas ajudam na continência fecal geral, servindo como uma junção maleável que melhora a vedação do canal anal.

Hemorroidas *não* são varizes retais, que são entidades vasculares distintas que podem se formar mais comumente no contexto de hipertensão portal. *Doença hemorroidária* é um termo mais apropriado para descrever o estado patológico com hemorroidas que gera os sinais/sintomas. O componente arteriolar hemorroidário explica o sangramento hemorroidário ser, tipicamente, vermelho-brilhante e pode ser volumoso. Os fatores causais que podem provocar sinais/sintomas hemorroidários incluem constipação intestinal, diarreia, idade avançada, gravidez e esforço prolongado para defecar. Com o tempo, o alongamento repetido do canal anal danifica o tecido de suporte e resulta no deslocamento para baixo dos

coxins vasculares. Embora nenhum desses fatores precipitantes tenha sido estabelecido rigorosamente, cada um pode causar aumento da pressão abdominal ou obstrução do retorno venoso, levando, assim, ao ingurgitamento e aumento das dimensões dos coxins vasculares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A manifestação mais comum de hemorroidas internas é o sangramento vermelho-vivo. Esse sangramento é tipicamente indolor e é mais frequentemente observado no papel higiênico ou no vaso sanitário. O volume de sangue é variável, mas os pacientes podem descrever sangue pingando ou esguichando no vaso sanitário. A eliminação de sangue escuro ou misturado nas fezes sugere uma fonte mais proximal. As hemorroidas internas são classificadas com base nos sinais/sintomas provocados. À medida que as hemorroidas internas aumentam, também são associadas à mucosa retal redundante que se projeta a partir do ânus à defecação.[2] As hemorroidas iniciais sangram, mas não prolapsam (grau 1). A protrusão inicial reduz espontaneamente (grau 2); a protrusão mais avançada exige redução digital (grau 3) e, em sua forma mais avançada, torna-se irredutível (grau 4) (Figura 136.1). As hemorroidas internas são insensíveis e não resultam em prurido nelas mesmas, mas podem causar prurido em decorrência dos resquícios de fezes na região perianal ou da deposição de muco causada por prolapso da mucosa. Além disso, os pacientes podem se queixar de desconforto ou pressão anal, secreção de muco, tecido extra na margem (ou seja, prolapso da mucosa) ou sensação de defecação incompleta.

Indivíduos com sinais/sintomas anorretais frequentemente procuram assistência médica com queixas de “hemorroidas” ou até são encaminhados por outros médicos com diagnóstico de hemorroidas. Embora possam existir hemorroidas, muitas vezes não são a causa da queixa do paciente. Portanto, é sempre incorreto – e às vezes perigoso – que o médico aplique esse diagnóstico sem fazer uma avaliação adequada. Felizmente, a avaliação inicial é simples e o diagnóstico correto frequentemente é suspeitado com base apenas na anamnese isoladamente e confirmado por

um exame visual e endoscópico limitado. As hemorroidas internas são mais bem visualizadas com um anoscópio com fenda parcial.

O sangramento retal nunca deve ser atribuído apenas às hemorroidas, mesmo que as hemorroidas sejam visíveis; no mínimo, a retossigmoidoscopia flexível é necessária para excluir mais patologias proximais. Para sinais/sintomas mais preocupantes ou pacientes de alto risco (p. ex., história pessoal ou familiar de câncer colorretal, sangramento persistente apesar do tratamento adequado, indivíduos não examinados com mais de 50 anos), uma avaliação completa do intestino grosso deve ser realizada por colonoscopia. A incidência crescente de cânceres de cólon e reto (ver Capítulo 184) em indivíduos com menos de 50 anos reforça a recomendação de que sinais/sintomas retais inexplicáveis demandam avaliação completa em todas as idades e não devem ser simplesmente atribuídos a "hemorroidas".

**FIGURA 136.1 Hemorroidas internas e externas não redutíveis de grau 4.**

As hemorroidas externas geralmente são assintomáticas e devem ser diferenciadas dos acrocórdons perianais, que ocasionalmente dificultam a higiene local. Hemorroidas externas tornam-se sintomáticas quando sofrem trombose, causando dor e edema de instalação aguda (Figura 136.2). As hemorroidas externas trombosadas, que geralmente são diagnosticadas pela simples inspeção do ânus, aparecem como uma protuberância externa, recoberta pela anoderme e pela pele, com a trombose subjacente conferindo-lhe uma aparência roxa. Pacientes ocasionais que apresentam trombose circunferencial extensa requerem consulta cirúrgica urgente.

## TRATAMENTO

As hemorroidas de grau 1 geralmente respondem apenas à manipulação da dieta: aumento da fibra alimentar, adição de um suplemento de fibra e aumento da ingestão de água (Tabela 136.1). A meta, que pode não ser facilmente alcançável, é de aproximadamente 25 a 30 g de fibra e 8 copos de água por dia. Os pacientes geralmente precisam de um suplemento de fibra dietética para atingir a ingestão de fibra recomendada. Hemorroidas mais avançadas exigem terapia específica, que quase sempre é realizada em consultório/ambulatório. A técnica mais popular e mais simples é a ligadura elástica, em que um pequeno elástico (diâmetro interno de aproximadamente 1 mm) é colocado ao redor de parte da mucosa retal redundante e da hemorroida prolapsada bem acima da linha denteada. O tecido atado descama em 7 a 14 dias, um evento ocasionalmente anunciado por sangramento retal, que pode ser significativo em casos raros. O resultado da cirurgia é um efeito de sutura da hemorroida prolapsada e ligadura de parte do fluxo sanguíneo à pilha de hemorroidas. A ligadura pode ser repetida em intervalos de 3 a 4 semanas até que o sangramento e a protrusão sejam controlados. As ligaduras elásticas colocadas muito perto da linha denteada causam dor intensa imediata e devem ser removidas imediatamente. Pacientes com alto risco de sangramento decorrente de coagulopatias intrínsecas ou tratamento com

agentes anticoagulantes não devem ser submetidos à ligadura elástica em razão do risco aumentado de sangramento pós-procedimento. As terapias alternativas para hemorroidas internas moderadas incluem escleroterapia por injeção e coagulação infravermelha, ambas também procedimentos em consultório. Outra abordagem alternativa é a ligadura da artéria hemorroidária guiada por Doppler, após a qual as taxas de recorrência são de 5 a 15%. As hemorroidas recorrentes são menos frequentes após a ligadura da artéria hemorroidária do que após uma única ligadura elástica, mas a ligadura da artéria hemorroidária é mais dolorosa.[A1,A2] As hemorroidas externas trombosadas que não responderam à terapia conservadora também podem ser tratadas por excisão no consultório sob anestesia regional ou, se necessário em razão do tamanho e da localização, podem exigir a excisão na sala de cirurgia.

A hemorroidectomia cirúrgica é necessária apenas em minoria de pacientes com doença avançada. As indicações para hemorroidectomia incluem prolapso irredutível, um componente externo substancial e fracasso de terapias mais conservadoras. A abordagem mais comum é hemorroidectomia excisional, que geralmente é realizada em ambulatório. Uma abordagem mais recente é a hemorroidopexia grampeada, que consiste na ressecção de um anel de mucosa retal proximal às hemorroidas internas por meio de um grampeador circular. Essa técnica está associada a menos dor pós-operatória e um período mais curto de incapacidade, mas suas desvantagens (como uma taxa de recorrência mais alta do que a cirurgia convencional, bem como um risco pequeno, mas preocupante, de complicações significativas, como dor crônica, fístula retovaginal e sangramento na linha de grampo) geralmente a tornam uma alternativa menos atraente.

**FIGURA 136.2** **Hemorroida externa trombosada.**

| **Tabela 136.1** | **Hemorroidas internas: classificação e manejo.** | |
|---|---|---|
| **GRAU** | **SINAIS E SINTOMAS** | **MANEJO** |
| 1 | Sangramento<br>Sem prolapso | Modificações dietéticas*<br>Ligadura elástica<br>Coagulação por infravermelho<br>Escleroterapia por injeção |
| 2 | Prolapso com redução espontânea<br>Sangramento, infiltração | Ligadura elástica<br>Coagulação por infravermelho<br>Modificações dietéticas*<br>Escleroterapia por injeção<br>Ligadura de artéria hemorroidária guiada por |

| | | |
|---|---|---|
| | | Doppler |
| 3 | Prolapso que exige redução digital<br>Sangramento, infiltração | Hemorroidectomia cirúrgica<br>Ligadura elástica<br>Modificações dietéticas<br>Ligadura de artéria hemorroidária guiada por Doppler |
| 4 | Prolapso, não pode ser reduzido<br>Estrangulamento | Hemorroidectomia cirúrgica<br>Hemorroidectomia urgente |

*As modificações dietéticas incluem aumento do consumo de fibra, farelo ou *Psyllium* e água. As modificações dietéticas são sempre apropriadas para o tratamento de hemorroidas e para prevenir a recorrência após ligadura e/ou cirurgia.

## Abscesso perianal

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Vários espaços superficiais e profundos ao redor do reto e do canal anal normalmente contêm tecido areolar frouxo que pode servir como espaços potenciais para infecções perianais. O abscesso perianal é um problema comum, mas sua incidência não está bem documentada. Aproximadamente 80% dos abscessos perianais são causados por infecção das glândulas anais que seguem em direção à pele, enquanto outras causas incluem infecções simples da pele, traumatismo, doença inflamatória intestinal, cirurgia anorretal, malignidade e imunossupressão.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes mais comumente apresentam queixas de dor e edema perianal com ou sem eventos antecedentes, como traumatismo. Na maioria dos casos, uma área local de eritema, sensibilidade e flutuação pode ser avaliada no exame físico. No entanto, esses achados costumam estar ausentes em

abscessos em determinados locais, como abscessos interesfincterianos no plano entre os músculos esfincterianos interno e externo, bem como em localizações do supralevantador e isquiorretal profundo. Esses abscessos ainda devem ser suspeitados com base em uma história de aumento de dor e febre, bem como sensibilidade perianal focal ao exame físico.

Como acontece com todas as condições anais de dor aguda, o exame digital geralmente deve ser evitado. Da mesma maneira, a instrumentação de escritório com um anoscópio ou proctoscópio é contraindicada porque esses exames causam dor substancial e tipicamente rendem pouca ou nenhuma informação diagnóstica. Quando a causa da dor aguda não pode ser determinada no consultório, deve-se realizar um exame imediato sob anestesia. Varredura tomográfica computadorizada (TC) adjuvante, imagem por ressonância magnética (RM) ou ultrassom endorretal podem fornecer informações valiosas, particularmente em ambientes de doença oculta, recorrente ou complexa.

## TRATAMENTO

O tratamento para o abscesso perianal é incisão e drenagem imediatas, que geralmente podem ser realizadas no consultório. Abscessos grandes ou profundos (p. ex., pós-anal ou em ferradura) são mais bem avaliados na sala de cirurgia com sedação adequada. Os antibióticos não penetram adequadamente nas cavidades de abscesso, e a extensão de uma infecção local pode levar a sepse e problemas complexos a longo prazo. Portanto, a antibioticoterapia é inadequada e nunca deve ser administrada na tentativa de evitar ou retardar a incisão e a drenagem. Após a incisão e drenagem, os antibióticos (p. ex., 7 dias de metronidazol oral, 500 mg a cada 8 horas e ciprofloxacino, 500 mg a cada 12 horas, além do tratamento padrão) podem reduzir a taxa de formação de fístula subsequente.[A3] Antibióticos são especialmente recomendados em pacientes imunocomprometidos (p. ex., pacientes com HIV mal controlado ou diabetes melito, receptores de transplantes e pacientes em quimioterapia), pacientes com celulite extensa ou

sintomas sistêmicos graves e pacientes com alto risco de infecção endovascular (p. ex., pacientes com *shunts* cardíacos ou válvulas protéticas). Em pacientes que não apresentam melhora após incisão e drenagem, a reavaliação cirúrgica imediata é garantida porque o problema provavelmente é um abscesso residual que requer drenagem adicional.

## Fístula anal

### EPIDEMIOLOGIA

Uma fístula anal, que representa a forma crônica de um abscesso perianal no qual o trato da glândula anal infectada até a cavidade do abscesso não cicatriza adequadamente, pode ocorrer em 30 a 50% dos pacientes após um abscesso perianal.[3] Isso geralmente se manifesta como um ou mais tratos crônicos do canal anal à pele perianal. A incidência de fístula anal é de cerca de 8,6 por 100.000. As fístulas são duas a três vezes mais comuns em homens do que em mulheres.

### BIOPATOLOGIA

Depois que um abscesso perianal é drenado, a abertura interna – o local na linha denteada onde a glândula infectada se originou – pode permanecer patente, deixando, assim, uma fonte de infecção recorrente, bem como um trato da glândula anal interna para a cavidade do abscesso e seu local de drenagem. Fístulas anais múltiplas ou atípicas devem sempre levantar a suspeita diagnóstica de doença de Crohn, que pode ser isolada na região perianal em aproximadamente 10% dos casos.

As fístulas anais são caracterizadas por sua relação com o complexo esfincteriano. A fístula mais simples e comum (aproximadamente 70%) é a interesfincteriana – localizada no plano entre os músculos esfincterianos interno e externo. As fístulas transesfincterianas (cerca de 20 a 25%), que atravessam os músculos do esfíncter interno e externo, são classificadas como fístulas baixas, que atravessam apenas o esfíncter externo distal, ou fístulas altas, que atravessam as porções mais proximais do esfíncter

externo. As fístulas supraesfincterianas originam-se na linha denteada e envolvem todo o complexo esfincteriano. As fístulas extraesfincterianas têm aberturas internas distantes da linha denteada; a maioria origina-se de um abscesso pélvico causado por ruptura do apêndice (ver Capítulo 133), diverticulite (ver Capítulo 133) ou doença de Crohn (ver Capítulo 132). Uma fístula em ferradura tem aberturas externas em ambos os lados do plano sagital médio; estas, mais comumente, apresentam uma única abertura interna na linha média posterior.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As fístulas anais às vezes se apresentam como abscessos recorrentes no mesmo local que o original ou como drenagem purulenta persistente e às vezes intermitente de um local de abscesso que não cicatrizou completamente. Os pacientes muitas vezes podem pensar que a área cicatrizou por várias semanas ou mais, antes de ter a mesma sensação de um "furúnculo" formando-se na área idêntica, rompendo-se espontaneamente e aliviando os sintomas.

O diagnóstico de fístula anal é estabelecido pela história e pela visualização de uma abertura externa na pele perianal. Às vezes, uma trilha de fístula fibrosa pode ser palpada ao longo do curso da fístula, da pele em direção ao canal anal. Uma abertura interna é ocasionalmente visível na anoscopia, mas não é necessário identificá-la para fazer um diagnóstico presuntivo.

### TRATAMENTO

O tratamento da fístula anal é cirúrgico. Muitas fístulas são curadas ao serem abertas para eliminar a fonte original de infecção na abertura interna. O trajeto da fístula cicatriza por segunda intenção. No entanto, essa abordagem divide o músculo esfincteriano e coloca o paciente em risco de comprometimento da continência fecal em proporção à quantidade de músculo envolvido. Em geral, as fístulas intersfincterianas e transesfincterianas baixas podem ser abertas com segurança se o

paciente tiver continência basal normal e nenhum fator predisponente subjacente para diarreia (p. ex., colite) ou fístulas recorrentes (p. ex., doença de Crohn). Como o mecanismo do esfíncter anterior é relativamente curto e sujeito a lesões após o parto vaginal, a fistulotomia para fístulas anteriores em mulheres deve ser realizada somente após consideração cuidadosa.

Quando uma fístula alta ou complexa é identificada, a primeira etapa geralmente é a colocação de sedenho (seton), uma sutura ou outro material (agora comumente uma alça de vaso Silastic®) que passa pelo trato da fístula, sai do ânus e é fixada nela mesmo. O seton garante que a abertura externa da fístula não cicatrizará; portanto, um abscesso recorrente tem muito menos probabilidade de acontecer. Depois de permanecer ali por várias semanas, o trato frequentemente apresenta cicatrizes ao redor do seton e torna-se fibrótico. As opções de tratamento para eliminar a abertura interna incluem o reparo do retalho de avanço endorretal e a ligadura do trato interesfincteriano da fístula. Como as fístulas associadas à doença de Crohn tendem a ser múltiplas e recorrentes, a fistulotomia é evitada, exceto para as fístulas mais superficiais. Em geral, os pacientes com doença de Crohn são mais bem atendidos pela colocação de setons de drenagem a longo prazo e terapia clínica para a doença subjacente (Figura 136.3).

## PROGNÓSTICO

Após cirurgia apropriada, aproximadamente 85% das fístulas anais estão cicatrizadas em 6 anos.[3b]

# Fissura anal

## EPIDEMIOLOGIA

As fissuras anais podem ocorrer em qualquer idade, mas acometem com mais frequência adultos jovens.[3c] Homens e mulheres são igualmente

acometidos.

## BIOPATOLOGIA

Uma fissura anal, que é uma ruptura longitudinal ou ulceração no anoderma, ocorre logo dentro da margem anal (Figura 136.4). A fisiopatologia subjacente das fissuras anais é a hipertonia do esfíncter anal interno. As fissuras anais típicas ocorrem na linha média; mais comumente ocorrem posteriormente, mas cerca de 15% são encontrados anteriormente ou tanto anteriormente quanto posteriormente. As fissuras "fora da linha média" podem representar uma fissura de rotina, mas geralmente requerem exame sob anestesia com cultura, biopsia e avaliação patológica para excluir outras causas, como câncer anal, doença de Crohn, sífilis, HIV, leucemia ou tuberculose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Pacientes com fissuras anais geralmente apresentam dor após um período de constipação intestinal ou um período de diarreia excessiva. Após evacuações subsequentes, os pacientes descrevem dor anal intensa que pode persistir por horas ou mesmo continuar até a exacerbação na próxima defecação. Às vezes, há associação com sangramento vermelho-vivo leve, mais comumente observado fezes com estrias de sangue ou sangue no papel higiênico. Embora uma fissura anal aguda apareça como uma divisão superficial na pele perianal e anoderme, as fissuras anais crônicas, definidas por sua presença durante pelo menos 6 a 8 semanas, estão associadas a um acrocórdon "sentinela" (assim chamado porque sua presença deve sugerir fissura subjacente) e uma papila anal hipertrofiada localizada imediatamente proximal à fissura na linha denteada, bem como laceração e ulceração mais extensas. Fissuras bem estabelecidas podem ter margens fibróticas com "bordas enroladas" do anoderma e fibras do esfíncter anal interno visíveis em sua base.

A maioria das fissuras pode ser facilmente observada no exame físico aplicando tração oposta às nádegas. Em geral, nenhum exame adicional é realizado no momento em que uma fissura anal clássica é identificada. O exame digital e endoscópico normalmente deve ser adiado até que o

paciente esteja curado para evitar causar dor. No entanto, os pacientes devem ser informados de que precisarão de sigmoidoscopia flexível subsequente para excluir patologia proximal.

**FIGURA 136.3 Fístulas da doença de Crohn.** Sedenhos de Silastic® instalados com vários trajetos de drenagem adicionais e evidências de cirurgia anterior.

**FIGURA 136.4 Fissura anal.** Essa laceração longitudinal ocorre na margem anal.

## TRATAMENTO

Todas as terapias são direcionadas à hipertonia subjacente do esfíncter anal interno.[3d] Aproximadamente 40% das fissuras cicatrizam com a suplementação de fibras e aumento da ingestão de líquidos apenas, incluindo a maioria das fissuras agudas. Os pacientes também são aconselhados a tomar banhos de assento mornos para alívio dos sintomas, especialmente após as evacuações.

Duas abordagens farmacológicas podem reforçar a dieta e os banhos de assento: relaxantes esfincterianos tópicos e injeção de toxina botulínica. A nitroglicerina tópica (0,2 a 0,8%) ou um bloqueador tópico dos canais de cálcio como o gel de diltiazem (2%) aplicado externamente ao redor do orifício anal 2 a 4 vezes/dia reduz o tônus do esfíncter e frequentemente leva à

cicatrização. Ambos os fármacos têm eficácia semelhante, mas a nitroglicerina tem a desvantagem de causar cefaleia, tontura ou síncope em decorrência da vasodilatação sistêmica em aproximadamente 25% dos pacientes. A injeção de toxina botulínica no esfíncter anal interno parece promover a cura com taxas de recorrência semelhantes aos tratamentos tópicos. No geral, essas abordagens mais conservadoras, infelizmente, são apenas marginalmente melhores do que o placebo para a cura de fissuras crônicas, e fissuras recorrentes acometem aproximadamente 50% dos pacientes.

Para pacientes que falham na terapia clínica ou que simplesmente estão muito mal subjetivamente para segui-la, a esfincterotomia lateral interna é uma abordagem apropriada e geralmente segura que é facilmente realizada sob anestesia regional monitorada em ambiente ambulatorial. A recuperação após a esfincterotomia lateral interna é rápida e a cicatrização da fissura é esperada em mais de 90% dos casos. A esfincterotomia como terapia de primeira linha fornece taxas de cura mais altas, menos recidivas e menos efeitos colaterais do que a nitroglicerina tópica, com menos sintomas, maior satisfação e nenhuma diferença na continência no acompanhamento a longo prazo. No entanto, uma pequena porcentagem de pacientes que se submetem à esfincterotomia desenvolve uma pequena infiltração ou até mesmo incontinência real. Portanto, a esfincterotomia deve ser “personalizada” para ajustar a quantidade de esfíncter anal interno de acordo com o tamanho da fissura e a quantidade total de esfíncter anal interno do paciente, de modo a manter o músculo esfíncter anal suficiente. Quando tais pacientes apresentam fissuras refratárias, uma tentativa de injeção de toxina botulínica, potencialmente em conjunto com um relaxante esfincteriano tópico, costuma ser uma boa alternativa. Um novo tratamento experimental é a injeção de tecido adiposo autólogo recentemente coletado, que pode curar até 55% das fístulas perianais em pacientes com doença de Crohn.[3e]

## Prurido anal

### EPIDEMIOLOGIA

A incidência relatada de prurido no ânus varia de 1 a 5% na população em geral, embora seja provavelmente muito maior. Os homens são mais comumente acometidos do que as mulheres (4:1), e esse problema é mais comum da quarta à sexta décadas de vida. O prurido primário ou idiopático é responsável por 50 a 90% de todos os casos de prurido anal.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O prurido anal, ou coceira perianal, é um sintoma muito comum, mas não é uma doença por si só. A causa mais comum é provavelmente a higiene perianal inadequada, muitas vezes exacerbada por arranhões, o que leva a escoriação da pele e inflamação adicional. As causas secundárias incluem doenças dermatológicas, infecciosas, sistêmicas e gastrintestinais inferiores, bem como irritantes locais. Algumas dessas fontes incluem prolapso de hemorroidas, fístulas anais, incontinência anal, bem como condições dermatológicas específicas, como dermatite de contato, psoríase, líquen esclerose, neoplasia intraepitelial escamosa (anteriormente chamada de doença de Bowen) e doença de Paget perianal (adenocarcinoma intraepidérmico).

O diagnóstico é tipicamente baseado em uma história de prurido intratável, apesar das tentativas de uso de vários medicamentos isentos de prescrição e exame físico para excluir uma fonte de estímulo evidente.[4] A gravidade da condição pode ser classificada como: estágio 0 – pele normal; estágio 1 – pele vermelha e inflamada; estágio 2 – pele liquenificada; e estágio 3 – pele liquenificada, bem como cristas ásperas e frequentemente ulcerações.

### TRATAMENTO

Um ensaio terapêutico de manejo empírico sintomático é eficaz em mais de 90% dos pacientes. As opções incluem higiene aprimorada, evitar potenciais alergênios de contato (p. ex.,

sabonetes e tratamentos tópicos isentos de prescrição) e o uso de talco para absorver o excesso de umidade ou um creme de barreira, como óxido de zinco. O coçar mecânico perpetuará o ciclo de inflamação e deve ser totalmente evitado. Alguns pacientes beneficiam-se ao evitar determinados alimentos, incluindo bebidas com cafeína, álcool, leite, chocolate e tomate. Esteroides tópicos leves, como hidrocortisona a 1%, às vezes são úteis, mas preparações de esteroides mais fortes são frequentemente contraproducentes e devem ser evitadas quando não forem indicadas para um diagnóstico dermatológico específico. A colocação de uma pequena penugem de algodão absorvente na borda anal pode ajudar a dissipar a umidade e coletar qualquer secreção antes que ela possa entrar em contato prolongado com a pele. Outros adjuvantes incluem secar a pele perianal com um secador de cabelo após o banho e substituir o papel higiênico por lenços umedecidos hipoalergênicos não detergentes, não desodorantes e não alcoólicos. Biopsias de pele e consulta dermatológica devem ser obtidas quando houver suspeita de um problema dermatológico primário ou quando a irritação perianal não cicatriza com a terapia conservadora.

## Incontinência fecal

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A perda involuntária de fezes ou flatos é um problema relativamente comum que, quando grave, pode ser socialmente isolante e debilitante. Cerca de 2% dos indivíduos nos EUA relatam sintomas de incontinência, mas a prevalência é mais comum em mulheres e substancialmente mais alta em pacientes que visitam prestadores de cuidados primários e gastrenterologistas.[5] Quase metade dos pacientes de lares de idosos nos EUA sofrem de incontinência fecal. Fatores como constrangimento, negação e grau dos sintomas impedem a determinação da verdadeira prevalência. Pacientes que apresentam incontinência fecal frequentemente apresentam incontinência urinária concomitante (ver Capítulo 23), e até

25% das mulheres com incontinência fecal têm pelo menos um distúrbio do assoalho pélvico associado.

A continência normal envolve a interação coordenada de várias vias neuronais diferentes e as estruturas pélvicas e perineais. Além disso, vários fatores, incluindo motilidade intestinal, consistência das fezes, eficiência da evacuação, estado mental e integridade do esfíncter, todos desempenham um papel na regulação normal. A ruptura do esfíncter relacionada com o parto vaginal é uma causa comum que frequentemente acomete mulheres jovens; muitas mulheres incontinentes que apresentam esse problema mais tarde na vida têm uma lesão esfincteriana subjacente que não pode mais ser compensada. Outras causas de incontinência incluem impactação fecal, lesão esfincteriana cirúrgica ou traumática, prolapso retal, distúrbios neurológicos (p. ex., neuropatia diabética, acidente vascular encefálico, esclerose múltipla, lesão cerebral ou medular), estados diarreicos crônicos, demência, comprometimento da mobilidade e acesso precário a instalações sanitárias.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Como a incontinência é um sintoma e não uma doença, o diagnóstico é baseado apenas na anamnese. A avaliação específica do paciente incontinente pode incluir manometria anal, ultrassom anal, teste do nervo pudendo e defecografia. A ultrassonografia endoscópica anal, que geralmente é um teste útil, descreve com precisão a anatomia do esfíncter e identifica defeitos esfincterianos de maneira confiável. Alguns pacientes com incontinência fecal podem ter distúrbios concomitantes, como evacuação prejudicada, prolapso pélvico ou incontinência urinária; avaliação uroginecológica deve ser realizada quando apropriado.

## TRATAMENTO

A incontinência fecal leve é frequentemente tratada com sucesso pela adição de um suplemento de fibra para tornar as fezes menos líquidas e o uso de um agente antimotilidade, como

loperamida 2 a 4 mg até 4 vezes/dia, para tratar a diarreia. *Biofeedback* também é, às vezes, bem-sucedido.[6]

Para indivíduos com ruptura esfincteriana, o reparo cirúrgico geralmente promove melhora substancial (Figura 136.5). Outra alternativa é a estimulação do nervo sacral, que exige a colocação de um eletrodo elétrico no forame da terceira vértebra sacral (S3) e o implante de um estimulador elétrico. A estimulação do nervo sacral é extremamente efetiva para incontinência fecal,[A4] com cerca de 40% dos pacientes recuperando a continência e outros 45% notando melhora em 36 meses. Uma possível opção futura menos invasiva que não requer um implante é o uso de estimulação do nervo tibial posterior.

Para pacientes sem defeito no esfíncter, a estimulação do nervo sacral é uma opção, mas outra opção é a injeção submucosa transanal de dextranômero em ácido hialurônico estabilizado. Essas injeções adicionam volume aos tecidos perianais, possibilitando a coaptação dos tecidos perianais. Como resultado, a terapia com injeção é mais efetiva em pacientes que apresentam uma pequena quantidade de extravasamento e não perda total dos movimentos intestinais. Após duas sessões de quatro injeções em cada, a incontinência fecal relatada diminui em cerca de 50%, mas muitos pacientes precisam repetir as injeções. Este tratamento não deve ser prescrito para pacientes imunossuprimidos ou que já foram submetidos a radioterapia, tiveram prolapso retal ou doença inflamatória intestinal (DII).

Para pacientes com incontinência refratária grave, a criação de uma colostomia deve ser fortemente considerada. Apesar da relutância inicial, a maioria dos pacientes recupera o controle de sua função intestinal e relata qualidade de vida substancialmente melhor.

## Prolapso retal

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O prolapso retal é uma protrusão de espessura total do reto além do esfíncter anal. Ocorre em cerca de 1% dos adultos com mais de 65 anos e cerca de 90% dos casos são em mulheres. O prolapso é causado por intussuscepção retal interna que subsequentemente se torna mais grave e progride de forma que toda a espessura da parede retal se projeta externamente. Os fatores de risco incluem multiparidade, história pregressa de cirurgia pélvica, índice de massa corporal (IMC) elevado, diarreia crônica ou constipação intestinal com esforço significativo, distúrbios do tecido conjuntivo e doenças neurológicas. O prolapso não corrigido também frequentemente leva à incontinência fecal pelo alongamento mecânico do complexo esfincteriano e causa lesão por estiramento dos nervos pudendos, com perda franca de material fecal quando a mucosa retal prolapsa externamente.

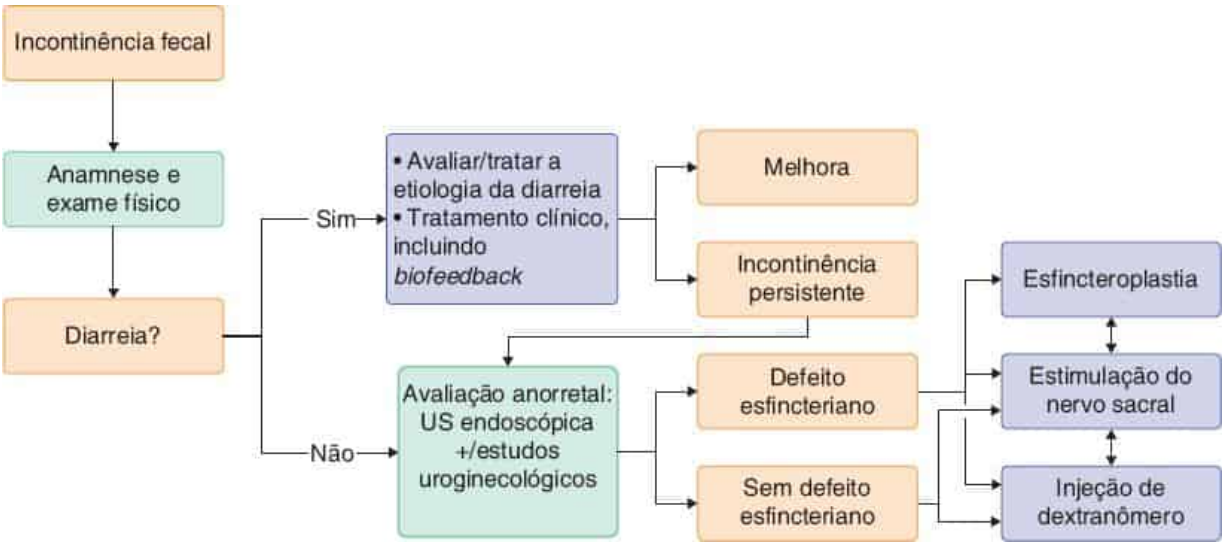


**FIGURA 136.5 Algoritmo para incontinência fecal.** US = ultrassonografia. (Adaptada de Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Fecal incontinence in adults. *Lancet.* 2004;364:621-632.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A principal manifestação clínica do prolapso retal é a massa retal protuberante (Figura 136.6).[7] A protrusão ocorre mais comumente à defecação, mas com o tempo pode ocorrer com tosse ou espirro e, subsequentemente, pode ocorrer espontaneamente. Aproximadamente 75%

dos pacientes têm pelo menos queixas menores de incontinência fecal, enquanto queixas de "constipação intestinal", que frequentemente são causadas por tentativas malsucedidas de evacuar o reto intussusceptado, ocorrem em 15 a 65%. Outros sinais/sintomas associados incluem secreção crônica de muco, desconforto pélvico e sangramento leve. Em raras ocasiões os pacientes apresentar prolapso encarcerado ou estrangulado que exige intervenção urgente.

O diagnóstico de prolapso retal é confirmado no exame físico. O prolapso de espessura total, que se caracteriza por pregas concêntricas da mucosa do reto, precisa ser diferenciado do prolapso circunferencial da mucosa, que se caracteriza por pregas radiais. O prolapso costuma ser mais bem demonstrado pedindo-se ao paciente para fazer esforço como se fosse defecar. Estudos auxiliares não alteram rotineiramente o manejo, mas colonoscopia deve ser realizada para ajudar a excluir outras patologias. A defecografia é mais útil para diagnosticar a intussuscepção retal interna e anormalidades do assoalho pélvico associadas, como retocele e enterocele.

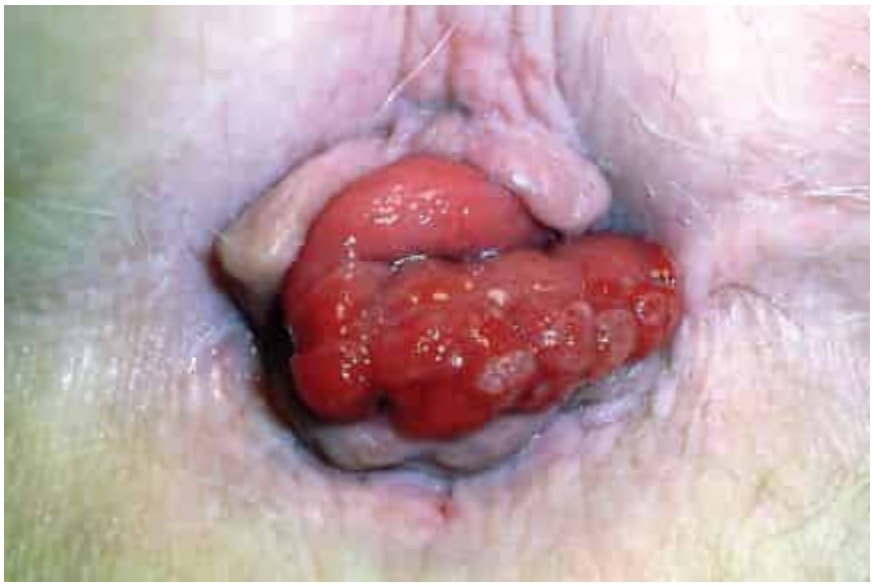

**FIGURA 136.6 Prolapso da mucosa retal.** A principal manifestação clínica do prolapso retal é a massa retal protuberante.

## TRATAMENTO

As medidas não operatórias não corrigirão o prolapso retal, portanto, as medidas conservadoras devem ser consideradas apenas para pacientes com prolapso muito pequeno e minimamente sintomático ou que sejam candidatos inadequados à cirurgia. As técnicas cirúrgicas utilizam um ou ambos os princípios básicos do reparo do prolapso retal: fixação retal no sacro e ressecção ou plicatura do intestino redundante. Tanto a abordagem transabdominal (laparoscópica ou a céu aberto, com ou sem colocação de tela) quanto a abordagem transperineal oferecem bons desfechos, mas a abordagem abdominal está associada a menores taxas de recorrência a longo prazo. Além da abordagem posterior tradicional para retopexia, a retopexia anterior com colocação de tela (biológica ou não absorvível) envolve a mobilização do reto anteriormente, sutura da tela ao reto anteriormente e, em seguida, fixação da mesma ao sacro. A retopexia anterior ajuda a corrigir retoceles e está potencialmente associada a menos constipação intestinal pós-operatória.[A5]

## Papilomavírus humano

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O papilomavírus humano (HPV), que é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum, é uma causa de displasia e câncer de ânus. Os aproximadamente 40 subtipos de HPV que podem causar infecções anogenitais são divididos em tipos de baixo risco (p. ex., tipos 6 e 11), que causam verrugas anais (condiloma acuminado), e tipos de alto risco (p. ex., tipos 16, 18 e 33), que podem causar displasia e câncer anais. A infecção por HPV está associada a cânceres de colo do útero, de vulva, de vagina e de pênis, e alguns pacientes têm displasia ou câncer relacionado ao HPV em vários locais. Aproximadamente 90% dos cânceres anais são atribuíveis à infecção por HPV.

A incidência de câncer anal tem aumentado constantemente, de 0,6 por 100.000 em 1973 para 1,0 por 100.000 em 2001 e 1,8 por 100.000 em 2014. Só nos EUA, cerca de 8.200 indivíduos agora desenvolvem câncer anal

anualmente, e aproximadamente 1.100 morrerão a partir dele.[8] Essas tendências epidemiológicas foram atribuídas a um aumento muito rápido de câncer anal em homens que fazem sexo com homens (HSH), especialmente naqueles infectados pelo HIV. O HPV anal, incluindo os sorotipos de alto risco, é extremamente prevalente em populações de risco (profissionais do sexo, usuários de drogas intravenosas, receptores de transplantes, HSH e homens e mulheres HIV-positivos). Além disso, a displasia anal é comum em populações de risco, conforme evidenciado pela prevalência de 30 a 50% de displasia anal de alto grau em HSH infectados pelo HIV atendidos em clínicas especializadas em Nova York e São Francisco. Outros fatores de risco associados a displasia e câncer anal incluem história pregressa de outra displasia genital relacionada com o HPV ou malignidade (do colo do útero, da vagina ou da vulva), infecções sexualmente adquiridas anteriores, relação sexual anorreceptiva, múltiplos parceiros sexuais e tabagismo.

## VERRUGAS ANAIS

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As verrugas anais podem ocorrer na pele perianal e no canal anal. As lesões são elevadas, epitelizadas (quando externas) e de base estreita. O aspecto dessas lesões varia desde verrugas individuais espalhadas até massa confluente de verrugas (Figura 136.7).

### TRATAMENTO

As verrugas externas podem ser tratadas com podofilina tópica ou imiquimode, mas as verrugas extensas geralmente requerem excisão cirúrgica ou fulguração. As verrugas não tratadas raramente podem evoluir para formar tumores de Bushke-Löwenstein – condiloma acuminado localmente invasivo gigante que frequentemente contém câncer *in situ* ou invasivo. As verrugas anais, especialmente em pacientes de alto risco, apresentam alto risco de recorrência, podem evoluir para displasia e câncer anal,[9] e muitas vezes precisam de vários tratamentos para erradicação.

## CÂNCER ANAL

O câncer anal é quase sempre manifestação de infecção por papilomavírus humano (ver Capítulo 349), especialmente HPV 16 e 18.[10] Outros cânceres anais significativos, mas menos comuns, incluem adenocarcinoma, melanoma e doença de Paget.

O câncer anal é comum na população HIV-positiva, especialmente em homens que fazem sexo com homens. Nos EUA, o câncer anal é quase 20 vezes mais comum em indivíduos HIV-positivos do que na população não infectada. No entanto, a incidência tem diminuído 7% ao ano desde 2008,[11] presumivelmente em razão da terapia antirretroviral mais efetiva. Outros fatores de risco independentes incluem contagens baixas de linfócitos T CD4 (nadir), uso de álcool e tabagismo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sinais/sintomas mais comuns do câncer anal são sangramento, dor e massa palpável.[12] O câncer pode ser visto externamente como massa ulcerada ou pode ser palpado no canal anal. Lesões displásicas anais podem aparecer como verrugas anais ou como lesões planas e pigmentadas, ou podem ser invisíveis a olho nu. Elas são mais bem visualizadas usando microscopia anal após a aplicação tópica de ácido acético de 3 a 5% (ver adiante). A biopsia é necessária para fazer o diagnóstico.[12b]

A palpação meticulosa dos linfonodos inguinais é importante para detectar aumento/alterações clinicamente relevantes, mas o estadiamento adequado para neoplasias malignas do canal anal exige TC de tórax, abdome e pelve. As dimensões da lesão primária devem ser medidas, às vezes complementado por US endoscópica anal ou RM para avaliar as dimensões e a profundidade da lesão, bem como para observar se o esfíncter está envolvido.

**FIGURA 136.7 Condiloma anal.** Pode ocorrer como verrugas individuais ou como massa confluente.

A terminologia do câncer anal é complexa, mas a grande maioria dos tumores (como carcinomas epidermoides, cloacogênicos e basaloides) são variantes do carcinoma espinocelular. A terminologia de lesões anais espinocelulares pré-invasivas é ainda mais confusa porque existem vários termos para patologia histologicamente idêntica. Os termos *displasia anal*, *neoplasia intraepitelial anal* e *lesão intraepitelial escamosa* diferem um pouco, mas são frequentemente usados como sinônimos. Lesões intraepiteliais escamosas são divididas em grupos de baixo e alto grau; a neoplasia intraepitelial anal é similarmente dividida em graus 1, 2 e 3, com os graus 2 e 3 classificados como lesões de alto grau. O carcinoma espinocelular *in situ* corresponde a lesão intraepitelial escamosa de alto grau e neoplasia intraepitelial anal de grau 3.

O carcinoma espinocelular do ânus é dividido em dois grupos com base na localização do tumor: cânceres da margem anal (estendendo-se do orifício anal por uma distância de até 5 cm) e cânceres do canal anal. Os tumores visíveis externamente, mas que se estendem para o canal anal, são considerados lesões do canal anal.

## TRATAMENTO

O manejo do paciente com displasia anal é motivo de controvérsia e aproximadamente 20% das lesões de alto grau cicatriza espontaneamente, sobretudo em pacientes com menos de 45 anos de idade sem infecção persistente por HPV16.[12c] Não obstante, autoridades no assunto defendem uma abordagem de rastreamento e tratamento baseada na usada para câncer do colo do útero (ver Capítulo 189), que é outra doença associada ao HPV. Os indivíduos de alto risco são examinados com esfregaços de Papanicolaou anal e microscopia anal de alta definição (análoga à colposcopia do colo do útero) é realizada quando a citologia anormal é detectada. Usando esta técnica, as lesões displásicas podem ser identificadas e removidas focalmente ou tratadas com imiquimode tópico ou 5-fluoruracila. As taxas de resposta plena relatadas variam significativamente (≈30 a 80%), e os efeitos colaterais (dor, irritação e ulceração) podem exigir a suspensão da terapia. A displasia mais extensa exige ablação direcionada guiada por microscopia na sala de cirurgia.

Atualmente a quimiorradioterapia é a opção padrão de primeira linha para o câncer espinocelular do canal anal.[13] Os protocolos atuais usam mais frequentemente a radioterapia de feixe externo de 45 Gy em 25 frações, com reforço no tumor primário e nos linfonodos inguinais envolvidos até uma dose total de 54 a 59 Gy. A quimioterapia padrão utiliza 5-fluoruracila (infusão contínua de 1.000 mg/m$^2$ por 24 horas durante 96 horas, começando nos dias 1 e 29) em combinação com mitomicina C (mais comumente 10 mg/m$^2$ em *bolus* IV nos dias 1 e 29). A ressecção abdominal com colostomia permanente é reservada

para tumores que não respondem à quimiorradioterapia e àqueles que apresentam recorrência do tumor. Da mesma maneira, a dissecção da virilha é realizada apenas quando os nódulos inguinais envolvidos falham na quimiorradiação.

Os cânceres de células escamosas (espinocelulares) iniciais da margem anal podem ser excisados localmente se margem satisfatória puder ser obtida sem lesar o esfíncter anal e se não houver evidências de disseminação para linfonodos. Quimiorradioterapia é prescrita para tumores de margem anal mais avançados, conforme descrito para tumores do canal anal. A quimiorradiação combinada é o tratamento primário para a maioria dos carcinomas de células escamosas do canal anal.

## PREVENÇÃO

Além de sua eficácia comprovada na prevenção da neoplasia do colo do útero em mulheres, a vacinação contra o HPV parece ser efetiva na prevenção de lesões na genitália externa e neoplasias intraepiteliais em homens não infectados pelo HIV. Embora estudos adicionais de validação sejam necessários, o uso de uma vacina contra o HPV reduziu a neoplasia intraepitelial anal em cerca de 50% em um ensaio randomizado de HSH.[A6] Em homens infectados pelo HIV, a vacinação contra o HPV parece segura, mas sua eficácia para a prevenção de neoplasia intraepitelial ou câncer anal ainda não foi comprovada.[A7]

As diretrizes atuais do Advisory Committee on Immunization Practices recomendam a vacinação de rotina contra o HPV na idade de 11 a 12 anos, mas pode ser administrada a partir dos 9 anos em homens e mulheres (ver Capítulo 15).[14] Recomenda-se a atualização da vacinação em mulheres entre 13 e 26 anos e homens entre 13 e 21 anos previamente não vacinados e em indivíduos que não completaram a série vacinal. Para homens de 22 a 26 anos, a vacinação de atualização contra o HPV é recomendada para HSH e em homens imunocomprometidos (incluindo homens infectados pelo HIV). Embora não esteja disponível em todo o mundo, a vacina nonavalente oferece maior cobertura em comparação com as vacinas quadrivalente e bivalente.

## Outras infecções anorretais sexualmente transmissíveis

Várias IST (ver Capítulo 269) do anorreto ocorrem com mais frequência em indivíduos que praticam relações sexuais anorreceptivas. Os agentes causais comuns incluem *Treponema pallidum* (ver Capítulo 303), *Neisseria gonorrhoeae* (ver Capítulo 283), *Chlamydia trachomatis* (ver Capítulo 302), herpes-vírus simples (ver Capítulo 350) e HIV (ver Capítulo 360). Outros patógenos sexualmente transmissíveis são *Shigella* (ver Capítulo 293), *Campylobacter jejuni* (ver Capítulo 287), *Haemophilus ducreyi* (ver Capítulo 285), *Calymmatobacterium granulomatis* (ver Capítulo 300), *Entamoeba histolytica* (ver Capítulo 331), *Giardia lamblia* (ver Capítulo 330) e *Isospora belli* (ver Capítulo 332).

As apresentações são amplamente variáveis, desde assintomática a dor anal, prurido, secreção, febre, cólicas e diarreia com sangue. A suspeita clínica seguida por exames apropriados e específicos é necessária para fazer o diagnóstico correto, e os médicos devem considerar a possibilidade de infecções simultâneas. O tratamento é direcionado para a infecção específica.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Brown SR, Tiernan JP, Watson AJM, et al. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLe): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:356-364.

A2. Xu L, Chen H, Lin G, et al. Transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol*. 2016;20:825-833.

A3. Ghahramani L, Minaie MR, Arasteh P, et al. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: a randomized single blind clinical trial. *Surgery*. 2017;162:1017-1025.

A4. Forte ML, Andrade KE, Lowry AC, et al. Systematic review of surgical treatments for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:443-469.

A5. Emile SH, Elfeki HA, Youssef M, et al. Abdominal rectopexy for the treatment of internal rectal prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2017;19:O13-O24.

A6. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-1585.

A7. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1339-1346.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies D, Bailey J. Diagnosis and management of anorectal disorders in the primary care setting. *Prim Care*. 2017;44:709-720.

2. Sandler RS, Peery AF. Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:8-15.

2b. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020;24:145-164.

3. Sugrue J, Nordenstam J, Abcarian H, et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2017;21:425-432.

3b. Andreou C, Zeindler J, Oertli D, et al. Longterm outcome of anal fistula – a retrospective study. *Sci Rep.* 2020;10:1-7.

3c. Gardner IH, Siddharthan RV, Tsikitis VL. Benign anorectal disease: hemorrhoids, fissures, and fistulas. *Ann Gastroenterol.* 2020;33:9-18.

3d. Lu Y, Kwaan MR, Lin AY. Diagnosis and treatment of anal fissures in 2021. *JAMA.* 2021;325:688-689.

3e. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;156:2208-2216.

4. Ansari P. Pruritus ani. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29:38-42.

5. Menees SB, Almario CV, Spiegel BMR, et al. Prevalence of and factors associated with fecal incontinence: results from a population-based survey. *Gastroenterology*. 2018;154:1672-1681.

6. Guillaume A, Salem AE, Garcia P, et al. Pathophysiology and therapeutic options for fecal incontinence. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:324-330.

7. Vogler SA. Rectal prolapse. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:1132-1135.

8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER cancer statistics review (CSR) 1975-2015 (eds). https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed: February 25, 2019.

9. Fazendin EA, Crean AJ, Fazendin JM, et al. Condyloma acuminatum, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in the setting of HIV: do we really understand the risk? *Dis Colon Rectum*. 2017;60:1078-1082.

10. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, et al. An overview of human papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health.* 2019;12:1-6.

11. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36:68-75.
12. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: a review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9:50-61.
12b. Gonçalves JCN, Macedo ACL, Madeira K, et al. Accuracy of anal cytology for diagnostic of precursor lesions of anal cancer: systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:112-120.
12c. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, et al. The natural history of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in gay and bisexual men. *Clin Infect Dis.* 2021;72:853-861.
13. Smith CA, Kachnic LA. Randomized clinical trials in localized anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26:705-718.
14. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med*. 2017;166:209-219.
14b. Mizushima D, Takano M, Uemura H, et al. Effectiveness of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal Chlamydia trachomatis infection among men who have sex with men. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:495-498.

**Um homem de 34 anos apresenta dor perianal, febre e leucocitose. O exame físico não demonstra nenhuma fonte evidente. Qual das alternativas a seguir é a próxima etapa mais apropriada?**

- A. Repetir o exame em 24 horas.
- B. Curso de 10 dias de antibióticos orais.
- C. Toque retal.
- D. Aspiração por agulha em consultório.
- E. Exame sob anestesia.

Concluir questão

**Mulher de 55 anos, saudável em outros aspectos, queixa-se de massa em sua borda anal quando faz força para defecar. Qual das alternativas a seguir é a mais característica para diferenciar o prolapso retal de outras doenças anorretais?**

- A. Achado de pregas radiais.
- B. Sangramento concomitante.
- C. Achado de pregas concêntricas da mucosa.
- D. Esfíncter anal dilatado.
- E. Incontinência fecal associada.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 14

## § DOENÇAS DO FÍGADO, DA VESÍCULA BILIAR E DOS DUCTOS BILIARES


**137** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA HEPÁTICA

**138** ABORDAGEM AO PACIENTE COM ICTERÍCIA OU PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAIS

**139** HEPATITE VIRAL AGUDA

**140** HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E HEPATITE AUTOIMUNE

**141** DOENÇA HEPÁTICA INDUZIDA POR TOXINAS E FÁRMACOS

**142** DOENÇAS HEPÁTICAS BACTERIANAS, PARASITÁRIAS, FÚNGICAS E GRANULOMATOSAS

**143** ESTEATO-HEPATITE ALCOÓLICA E NÃO ALCOÓLICA

**144** CIRROSE E SUAS SEQUELAS

**145** INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

**146** DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR E DOS DUCTOS BILIARES

# 137 ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA HEPÁTICA

PAUL MARTIN

O fígado apresenta um duplo suprimento sanguíneo: 70% provêm da veia porta do fígado, que drena o intestino, e o restante, da artéria hepática. Após a sua chegada no fígado, o sangue da veia porta rico em nutrientes, passa ao longo dos sinusoides hepáticos, em contato próximo com os hepatócitos de revestimento, antes de drenar para a veia hepática. Os hepatócitos estão envolvidos da destoxificação, no metabolismo e na síntese dos produtos da digestão. A bilirrubina, que é produzida pela degradação dos eritrócitos e de outras hemoproteínas pelas células reticuloendoteliais predominantemente no fígado e no baço, é transportada até os hepatócitos, ligada à albumina e solubilizada por eles para excreção biliar.

A doença hepática provoca perda da atividade hepatocelular, com diminuição das funções de destoxificação, excreção e síntese. A disfunção dos hepatócitos resulta em comprometimento dos fatores de coagulação, albumina e outras proteínas, bem como na redução da formação endógena de lipídios. A lesão dos hepatócitos, que tem várias causas, incluindo vírus, álcool etílico, doenças autoimunes e hepatotoxicidade medicamentosa, é acompanhada de extravasamento das enzimas celulares na circulação sistêmica (ver Capítulo 138). Na lesão hepatocelular mais profunda, ocorrem coagulopatia, diminuição da albumina sérica e hiperbilirrubinemia. Ocorre hipertensão portal em consequência da alteração do fluxo sanguíneo intra-hepático de baixa pressão, da veia porta para a circulação venosa sistêmica, em decorrência da fibrose hepática. As consequências da hipertensão portal incluem acúmulo de ascite abdominal e desenvolvimento de colaterais venosos portossistêmicos com derivação portossistêmica, resultando, assim, na formação de varizes e encefalopatia hepática. As doenças vasculares, incluindo trombose da veia porta do fígado, podem resultar em hipertensão portal na ausência de doença hepática parenquimatosa.

A diversidade das funções do fígado, o seu complicado suprimento sanguíneo e íntima relação com a árvore biliar contribuem para as manifestações divergentes das doenças hepáticas. Com frequência, a queixa inicial reflete se a causa é difusa, conforme observado na hepatite viral aguda com lesão hepatocelular disseminada, que se manifesta como mal-estar ou fadiga, ou se a causa é localizada, como na obstrução biliar causada por cálculo biliar no ducto colédoco, que se manifesta como dor abdominal intensa. Os pacientes podem apresentar múltiplas queixas, como náuseas e anorexia, em decorrência da doença hepatocelular, acompanhada de desconforto no quadrante superior direito do abdome, em consequência do estiramento da cápsula hepática por edema celular e inflamação do parênquima. Os pacientes com doença hepática mais avançada, como cirrose descompensada (ver Capítulo 144), podem apresentar disfunção hepatocelular substancial com icterícia e coagulopatia, além de hipertensão portal com ascite e sangramento de varizes esofágicas. Muitos pacientes que apresentam sinais ou sintomas hepáticos têm doença extra-hepática; por exemplo, um fígado doloroso à palpação e aumentado de tamanho pode ser causado por um distúrbio sistêmico, como insuficiência cardíaca com congestão hepática, e não por doença hepática primária. Em pacientes com cirrose, a apresentação inicial de doença hepática previamente não diagnosticada pode ser uma importante complicação, como hemorragia de varizes, o que, por sua vez, pode precipitar encefalopatia hepática e outros sinais de descompensação hepática franca.

## ANAMNESE

Os pacientes com doenças hepáticas procuram assistência médica por vários motivos, que vão desde a descoberta incidental de resultados anormais da bioquímica hepática até cirrose descompensada. Muitas

queixas relacionadas com doença hepática, como fadiga, são inespecíficas; a não ser que a doença hepática seja considerada no diagnóstico diferencial, o reconhecimento da origem hepática dessas queixas pode ser retardado.

Na prática clínica, manifestação frequente de doença hepática assintomática é a descoberta de resultados anormais da bioquímica hepática durante uma solicitação de seguro de vida, exame físico anual ou tentativa de doar sangue.[1] É importante investigar as ocasiões em que foram obtidos exames bioquímicos hepáticos para determinar se a disfunção hepática é de longa duração ou mais recente. Em um paciente com disfunção hepática, deve-se investigar mal-estar, anorexia, fadiga e alteração de peso. A icterícia (ver Capítulo 138) é manifestação significativa de possível doença hepática. Um paciente pode observar pela primeira vez a eliminação de fezes brancas (acolia) ou urina escura (coluria), em vez de apresentar icterícia das escleras. A ausência dessas últimas alterações sugere que a hiperbilirrubinemia não conjugada é causada mais por hemólise do que por doença hepática intrínseca. Não raramente, um paciente não reconhece a icterícia, até que ela seja percebida por outras pessoas.

A dor abdominal (ver Capítulo 123) relacionada com a doença hepática tem inúmeras causas. Os cálculos biliares sintomáticos (ver Capítulo 146) podem se manifestar com o início abrupto de intenso desconforto epigástrico ou no quadrante superior direito do abdome, frequentemente depois de uma grande refeição e, muitas vezes, associado a náuseas e vômitos. Com frequência, a dor é constante, em vez de ser em cólica e pode irradiar-se amplamente, alcançando o tórax e o dorso. O paciente não consegue encontrar uma posição que diminua a dor, que pode durar por várias horas. A dor mais persistente, particularmente quando associada a perda de peso e icterícia, aumenta a preocupação sobre uma possível obstrução maligna do ducto biliar. A dor também é comum na doença hepática parenquimatosa sem comprometimento associado das vias biliares. Muitos pacientes com distúrbios hepatocelulares crônicos, como hepatite C crônica (ver Capítulo 140) ou esteatose hepática não alcoólica (ver Capítulo 143), queixam-se de desconforto vago no quadrante superior direito do abdome, que não apresenta alívio específico nem fatores agravantes. A dor abdominal, que pode ser intensa, também é frequente na hepatite viral aguda (ver Capítulo 139), bem como na congestão hepática, que resulta da pressão retrógrada na insuficiência cardíaca ou na oclusão da veia hepática, como na síndrome de Budd-Chiari (ver Capítulo 134).

Podem ocorrer fadiga, anorexia e mal-estar na doença hepática, tanto aguda quanto crônica. Nos distúrbios hepáticos agudos, como a hepatite viral aguda (ver Capítulo 139), a doença hepática induzida por fármacos (ver Capítulo 141) ou manifestação aguda de hepatite autoimune (ver Capítulo 140), os pacientes podem se queixar de fadiga profunda, náuseas e mal-estar, com diminuição do apetite e emagrecimento substancial associado. A aversão aos cigarros é considerada como característica da hepatite viral aguda. A fadiga também é proeminente na doença hepática crônica, como a hepatite C crônica (ver Capítulo 140). O prurido é manifestação proeminente de distúrbios colestáticos, como cirrose biliar primária, colangite esclerosante ou reações colestáticas a fármacos, particularmente quando os pacientes apresentam icterícia franca. Entretanto, o prurido também é observado na doença hepática parenquimatosa crônica, mais notavelmente na hepatite C crônica, e na hepatite viral aguda. O aparecimento fácil de equimoses em pacientes com doença hepática reflete coagulopatia e trombocitopenia.

A febre em um paciente com disfunção hepática ocorre no pródromo da hepatite A aguda, bem como na hepatite alcoólica e na doença hepática induzida por fármacos. Em um paciente com suspeita de obstrução biliar, a febre sugere colangite bacteriana complicada ou colecistite aguda. A ascite é, com mais frequência, manifestação de cirrose e hipertensão portal em um paciente com doença hepática. Os pacientes percebem aumento da circunferência abdominal, que pode ser precedida de edema maleolar. O ganho de peso decorrente da retenção de líquido pode ser mascarado pela perda concomitante de massa muscular. O aparecimento de ascite na ausência de história de doença hepática sugere um evento vascular, como oclusão da veia hepática (ver Capítulo 134) ou uma causa não hepática de ascite, como síndrome nefrótica ou insuficiência cardíaca. O acúmulo de ascite em um paciente com doença hepática pode ser sutil, com aumento lento da circunferência abdominal, ou pode ser mais rápido, como em um paciente cirrótico que recebe reposição de líquido após hemorragia digestiva. Embora a ascite em um paciente com doença hepática

implique cirrose, a ascite também pode complicar a doença hepática aguda grave, incluindo hepatite alcoólica e hepatite viral, em que sugere um prognóstico sombrio.

A encefalopatia hepática (ver Capítulo 144), que é um transtorno neuropsiquiátrico em pacientes com doença hepática, pode incluir desde comprometimento cognitivo sutil até coma profundo. As manifestações iniciais consistem em alteração do padrão do sono, com insônia noturna e sonolência diurna. A encefalopatia mais avançada pode resultar em comprometimento da memória, confusão e dificuldade em completar as tarefas de rotina. Entretanto, não se deve pressupor que a confusão de início recente ou o coma em um paciente com doença hepática reflita a ocorrência de encefalopatia hepática, a não ser que outras explicações, como superdosagem de sedativos ou hematoma subdural, tenham sido descartadas. Os fatores precipitantes importantes de encefalopatia hepática em um paciente cirrótico incluem hemorragia digestiva, infecção bacteriana (p. ex., peritonite bacteriana espontânea), desequilíbrio eletrolítico e insuficiência renal, os quais precisam ser excluídos durante a avaliação clínica inicial. Em um paciente com insuficiência hepática aguda, pode ser impossível distinguir o coma, em consequência de edema cerebral, da encefalopatia hepática avançada, a menos que a elevação da pressão intracraniana resulte em papiledema.

A hemorragia digestiva em consequência de sangramento de varizes é habitualmente profusa e, com frequência, de início abrupto. Tipicamente, manifesta-se como hematêmese ou melena (ver Capítulo 126), e a coexistência frequente de hipotensão postural ou pré-síncope indica perda substancial de sangue. O aumento da carga de proteína no intestino pode precipitar encefalopatia hepática. As causas não varicosas de hemorragia digestiva em um paciente com doença hepática incluem gastropatia porta (ver Capítulo 126).

## FATORES DE RISCO PARA DOENÇA HEPÁTICA

Um importante aspecto da anamnese é a identificação de possíveis fatores de risco para doença hepática. A anamnese deve incluir perguntas dirigidas sobre o consumo de álcool, incluindo a frequência e o padrão (ver Capítulo 30). Deve-se averiguar a idade do consumo inicial de álcool, e se esse consumo aumentou com a idade. Os membros da família também devem ser questionados sobre a sua percepção do consumo de álcool pelo paciente e se isso resultou em dificuldades nos relacionamentos pessoais ou no desempenho no trabalho. Outros indícios sobre o abuso de álcool incluem um histórico de multas por dirigir sob a influência do álcool, acidentes de automóveis e sintomas físicos de dependência de álcool (ver Capítulo 30). Um questionamento mais cauteloso pode ser necessário para detectar uso de substâncias psicoativas, tendo em vista, em particular, a desaprovação social dessa atividade. Não raramente, um paciente com suspeita de hepatite viral admite fumar maconha ou inalar cocaína, porém não reconhece o uso de substâncias intravenosas. Com a frequência crescente da esteatose hepática não alcoólica como causa de disfunção hepática (ver Capítulo 143), devem-se observar comorbidades, como diabetes melito, hiperlipidemia ou ganho de peso.[2]

O uso de medicamentos, com prescrição médica ou de venda livre, precisa ser avaliado, visto que a doença hepática induzida por fármacos constitui uma importante causa de disfunção hepática aparentemente criptogênica e não se limita a agentes terapêuticos (ver Capítulo 141).[3] Cada vez mais, são ingeridos fitoterápicos e produtos "naturais" (ver Capítulo 34) para várias doenças, e os pacientes podem não revelar o seu uso, visto que eles não percebem que esses agentes apresentam efeitos colaterais, ou podem perceber que o médico não aprova o seu uso. À semelhança do álcool etílico, é importante quantificar a medicação ingerida e a duração de seu uso. A história social deve incluir detalhes sobre viagens recentes e contato (íntimo, domiciliar ou profissional) com indivíduos portadores de hepatite viral. É também importante perguntar sobre a prática de atividade física vigorosa, que pode resultar em elevação dos níveis de aminotransferase de origem não hepática.

## AVALIAÇÃO DA DURAÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA

O diagnóstico diferencial em um paciente com doença hepática é determinado, em grande parte, pela manifestação inicial, como icterícia ou ascite. Entretanto, em muitos pacientes, é difícil determinar o momento de aparecimento de achados mais sutis, como elevação das transaminases. Os resultados de exames de sangue anteriores devem ser recuperados para determinar se a disfunção hepática é de longa duração ou

mais recente. A disfunção hepática com menos de 6 meses de duração é considerada como aguda e, com frequência, é autolimitada, enquanto anomalias que persistem por mais de 6 meses têm pouca probabilidade de resolução espontânea. Caso o paciente tenha sido submetido à colecistectomia, é importante determinar a indicação. Algumas vezes, cálculos biliares incidentais são considerados como causa de anormalidades da bioquímica hepática em um paciente com doença hepática parenquimatosa, podendo levar a uma operação desnecessária. A trombocitopenia em consequência de hipertensão portal em um paciente com cirrose não diagnosticada pode ter sido investigada no passado, sem chegar a uma conclusão definitiva.

## REVISÃO DE OUTROS SISTEMAS DE ÓRGÃOS

Apesar do foco direcionado para os sintomas associados ao fígado, é importante não esquecer outros indícios diagnósticos, doenças associadas e complicações. Ressecamento de mucosas, inclusive xerostomia e xeroftalmia, é comum na colangite biliar primária (ver Capítulo 146); outras associações incluem manifestações características de esclerodermia e síndrome CREST (ver Capítulo 251). Dispneia no paciente com disfunção hepática pode refletir insuficiência cardíaca com congestão hepática (ver Capítulo 52). Outras explicações incluem síndrome hepatopulmonar (ver Capítulo 144), com a queixa característica de platipneia-dispneia (frequentemente com constrição torácica), que se agrava na posição ortostática, em decorrência do agravamento do desequilíbrio ventilação-perfusão em consequência de derivação (*shunt*) intrapulmonar. Um hidrotórax na cirrose descompensada pode causar dispneia, assim como o enfisema em pacientes com doença hepática causada pela deficiência de alfa$_1$-antitripsina. É comum o relato de menopausa precoce em mulheres de meia-idade com cirrose, assim como diminuição da libido e da potência sexual em homens cirróticos. Com frequência, são relatadas artralgias na hepatite viral, e a hemocromatose (ver Capítulo 201) pode se manifestar com comprometimento das articulações interfalângicas proximais ou condrocalcinose dos joelhos; aumento da pigmentação cutânea e diabetes melito são outras características desse distúrbio. Ocorre osteopenia acelerada em muitas doenças hepáticas, incluindo cirrose primária, colangite esclerosante primária e cirrose alcoólica; a osteopenia pode ser agravada pelo uso de corticosteroides na hepatite crônica ativa autoimune. A neuropatia periférica alcoólica (ver Capítulo 388) pode se manifestar com dor e parestesia. O tremor e a inatenção em pacientes mais jovem com disfunção hepática sugere doença de Wilson (ver Capítulo 200). Diarreia e sangramento retal em um paciente com doença hepática colestática sugere doença inflamatória intestinal associada (ver Capítulo 132).

## HISTÓRIA FAMILIAR

A história familiar deve incluir uma pesquisa não apenas dos parentes com doença hepática, mas também de condições extra-hepáticas associadas. As condições hepáticas hereditárias (ver adiante), como doença de Wilson e hemocromatose, podem ocorrer em vários membros de uma família. Na deficiência de alfa$_1$-antitripsina, alguns membros da família podem apresentar predominantemente enfisema, em vez de cirrose. De modo semelhante, a insuficiência renal em um membro da família de um paciente com cistos hepáticos sugere doença policística do adulto (ver Capítulo 118). Uma história familiar de doença inflamatória intestinal pode ser um indício sobre colangite esclerosante primária em um paciente com bioquímica hepática colestática. A anamnese em pacientes com suspeita de doença hepática alcoólica pode revelar outros membros da família com alcoolismo.

## EXAME FÍSICO

### Estado geral

No paciente com suspeita de doença hepática, é crucial resistir à tentação de palpar imediatamente o abdome, podendo ignorar, assim, outros indícios diagnósticos importantes. Além de procurar icterícia, a observação inicial deve determinar a ocorrência ou não de perda de massa muscular, estigmas cutâneos de doença hepática, distensão abdominal e edema periférico. Os sinais vitais podem refletir a circulação hiperdinâmica que caracteriza cirrose, com taquicardia de repouso, pressão diferencial (de pulso) ampla e baixa pressão

arterial em consequência de vasodilatação periférica. O hálito hepático, que é descrito como odor de mofo, pode ser detectado quando um paciente cirrótico expira e tem de ser distinguido da halitose mais frequente causada por higiene dental precária.

## Achados mucocutâneos

A icterícia (Figura 137.1) é mais bem confirmada por exame das escleras ou, se necessário, sob a língua, onde a elastina retém bilirrubina. A coloração acinzentada da pele na hemocromatose é mais evidente nas dobras de pele da região inguinal ou das axilas. Acantose *nigricans* pode ser encontrada na esteatose hepática não alcoólica (ver Capítulo 143). O anel de Kayser-Fleischer (ver Figura 200.2), que é causado pelo depósito de cobre na membrana de Descemet, é um círculo acastanhado ao redor da periferia da íris, cuja detecção pode exigir exame com lâmpada de fenda; deve ser sempre procurado em um paciente com suspeita de doença de Wilson (ver Capítulo 200). O mau estado de conservação dos dentes é um achado característico em indivíduos com alcoolismo ou abuso de substâncias, e o excesso de cáries dentárias pode resultar de produção diminuída de saliva na síndrome *sicca*. Aumento das glândulas parótidas é observado em certas ocasiões em pacientes com alcoolismo. Ocorrem cianose central e baqueteamento dos dedos na síndrome hepatopulmonar. A atrofia do músculo temporal e a pele em "papel-moeda" da face, em razão da atrofia com telangiectasia, constituem sinais de doença hepática avançada. Xantelasmas, decorrentes de depósitos lipídicos nas pálpebras e na pele ao redor das órbitas, podem ser observados em pacientes com doença hepática colestática. Os nevos aracneiformes na face e no tórax não são patognomônicos de doença hepática, particularmente em mulheres, porém são sugestivos se houver um grande número deles. O eritema palmar (Figura 137.2) pode ser normal em mulheres, porém sugere doença hepática nos homens. A contratura de Dupuytren (ver Figura 143.1), que consiste na retração da fáscia palmar com contratura subsequente das palmas e dos dedos das mãos, pode ser um sinal de doença hepática alcoólica, embora também seja descrita em pacientes com epilepsia ou com diabetes melito, bem como em indivíduos que apresentam contraturas relacionadas com o trabalho. Petéquias e equimoses refletem a produção inadequada de fatores da coagulação e hiperesplenismo na doença hepática avançada. Manchas de coloração branca nas unhas podem ser observadas na doença hepática avançada. Pode haver marcas de arranhadura em decorrência do prurido no tronco e nos membros de pacientes com doença hepática colestática. A preservação da parte central do dorso pode resultar em uma área menos pigmentada em forma de borboleta, visto que os pacientes podem não alcançar essa área com as unhas.

## Exame do abdome

A distensão abdominal com ascite e a dilatação de veias colaterais, em decorrência de hipertensão portal, constituem sinais manifestos de doença hepática avançada. A cabeça de Medusa (Figura 137.3) na área periumbilical implica a recanalização da veia umbilical em razão da hipertensão portal.

**FIGURA 137.1 Escleras ictéricas.**

A percussão do abdome pode confirmar a ascite (Figura 137.4). A macicez móvel resulta do movimento do líquido para a porção mais baixa do abdome. O indivíduo deve ser examinado em decúbito dorsal, com percussão do abdome da linha mediana para o flanco direito ou esquerdo. A mudança de som timpânico para som maciço significa mudança de ar para líquido, e a localização dessa mudança identifica a superfície do acúmulo de líquido. Em seguida, o examinador deve percutir abaixo da macicez e pedir ao para o paciente que se vire para ele. Com o indivíduo em decúbito lateral, o examinador percute novamente o mesmo ponto onde o som timpânico foi transformado em macicez. Se esse ponto agora estiver timpânico, isso indica macicez móvel em consequência do movimento do limite hidroaéreo; este achado apoia o diagnóstico de ascite. Essa manobra deve ser realizada de modo sequencial em cada lado para confirmação. É possível perceber uma onda de líquido colocando a borda medial de uma das mãos sobre o abdome e percutindo as paredes abdominais laterais direita ou esquerda; a onda resultante é percebida pela mão colocada sobre o abdome. Com frequência, pacientes com ascite de longa duração apresentam edema escrotal e hérnias da parede abdominal. Dor à palpação do abdome em um paciente com ascite sugere peritonite (p. ex., peritonite bacteriana espontânea em consequência de víscera perfurada). Entretanto, é importante assinalar que a frequentemente não há dor à palpação do abdome na peritonite bacteriana espontânea.

**FIGURA 137.2 Eritema palmar.**

**FIGURA 137.3 Cabeça de Medusa.** Esta fotografia mostra cabeça de Medusa acentuada por ascite volumosa em um paciente preparado para transplante de fígado. Pode-se observar um extenso plexo venoso que surge na região umbilical e se irradia pela parede anterior do abdome. Observe a grande veia que segue um trajeto inferior, ao longo do flanco direito (*setas*). Trata-se da veia epigástrica superficial, que drena para a veia ilíaca externa. (De Henseler KP, Pozniak MA, Le FT, et al. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic *shunts*. *Radiographics*. 2001;21:691-704.)

**FIGURA 137.4 Ascite.**

O fígado é maciço à percussão. A percussão do quadrante superior direito do abdome possibilita determinar a hepatimetria, que normalmente é de 6 a 12 cm na linha hemiclavicular. A hepatimetria pode estar diminuída no paciente com cirrose, enquanto a hepatomegalia (Figura 137.5) é detectada na congestão hepática em consequência de insuficiência cardíaca, esteatose hepática não alcoólica e formas colestáticas de cirrose. O fígado é mais bem examinado com o paciente em decúbito dorsal, com os braços paralelos ao corpo, e os joelhos em flexão para relaxar os músculos abdominais. A palpação deve começar no quadrante inferior direito do abdome e prosseguir para cima, em direção à caixa torácica, de modo que a borda do fígado seja sentida nesse percurso. A borda do fígado normal é lisa e, algumas vezes, dolorosa à palpação. Em geral, uma borda hepática palpada até 2 cm abaixo da margem costal direita é considerada normal, porém um fígado de tamanho normal pode ser deslocado para baixo por outras anormalidades, como enfisema. Nos

indivíduos magros, a borda do fígado pode ser palpada durante a inspiração profunda, mesmo se estiver de tamanho normal.

À palpação o fígado pode estar duro e irregular, como na cirrose, ou discretamente doloroso, aumentado e liso, como na hepatite viral aguda, hepatite alcoólica ou congestão hepática, conforme observado na insuficiência cardíaca direita. O fígado pode estender-se através da linha mediana, e o lobo esquerdo pode ser palpado no epigástrio. Quando a localização da borda do fígado não está bem definida, o teste de arranhadura pode ser útil.[4] A campânula do estetoscópio é colocada sobre a caixa torácica no quadrante superior direito do abdome, enquanto o examinador arranha a superfície da parede abdominal, do centro do abdome em direção ao fígado; o som assim produzido é amplificado em uma área sob a qual o fígado se encontra. Se houver ascite, a borda do fígado pode ser detectada se o examinador exercer uma rápida pressão com as pontas dos dedos abaixo da caixa torácica.

A vesícula biliar palpável sugere obstrução do sistema biliar, enquanto dor à palpação durante a inspiração (sinal de Murphy) sugere colecistite aguda. Em pacientes com abscesso hepático, há dor intensa à palpação do fígado aumentado de tamanho (ver Capítulo 142).

A esplenomegalia (ver Capítulo 159) é sugerida por macicez à percussão entre as costelas IX e XI na linha axilar média esquerda. Uma ponta esplênica palpável implica hipertensão portal em um paciente com doença hepática crônica, embora aumento do baço também seja detectado na hepatite viral aguda e em doenças infiltrativas que acometem tanto o fígado quanto o baço (ver Tabela 159.5). O exame retal é obrigatório se houver suspeita de sangramento gastrintestinal em decorrência de melena, anemia ou encefalopatia hepática inexplicável.

### Exame físico completo

Estertores e elevação da pressão venosa jugular sugerem insuficiência cardíaca ou doença pericárdica como causa de congestão hepática. A perda das características sexuais secundárias na doença hepática reflete-se na queda dos pelos axilares e púbicos, bem como feminização de homens. Além disso, pode haver atrofia testicular. Edema periférico é comum na cirrose descompensada e pode ocorrer antes que a ascite se torne óbvia.

As alterações neuropsiquiátricas podem incluir alterações sutis da personalidade ou encefalopatia hepática mais evidente. Apraxia construtiva (p. ex., incapacidade de desenhar uma estrela de cinco pontas ou de escrever de maneira legível) em um paciente totalmente consciente é um achado típico de encefalopatia hepática. Asterixe, que se caracteriza por uma série de movimentos extensores e flexores do punho,[5] pode ser induzida quando o paciente estende os braços, com dorsiflexão dos punhos, enquanto separa os dedos durante pelo menos 15 segundos. Os tremores (ver Capítulo 382) são inespecíficos, mas também são comuns na cirrose avançada.

## EXAMES COMPLEMENTARES (Tabela 137.1)

### Exames laboratoriais

A avaliação inicial de doença hepática envolve uma bateria de exames de sangue, que conseguem detectar necroinflamação hepática (aminotransferases séricas), disfunção colestática biliar (fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase), função excretora (bilirrubina) e função de síntese hepática (fatores da coagulação, albumina) (ver Capítulo 138). Na disfunção hepatocelular causada por hepatite viral (ver Capítulo 139), os níveis de aminotransferases estão elevados, com o nível sérico de alanina aminotransferase (ALT) mais elevado que o nível de aspartato aminotransferase (AST). Na hepatite alcoólica (ver Capítulo 143), a elevação da AST ultrapassa a da ALT. Nos pacientes com obstrução biliar ou doenças hepáticas colestáticas (ver Capítulo 146), como cirrose biliar primária ou reação farmacológica colestática, os níveis de bilirrubina e, em geral, de fosfatase alcalina estão elevados. O comprometimento da função de biossíntese resulta em redução dos níveis séricos de albumina no decorrer de alguns dias a semanas. O tempo de protrombina, expresso como razão normalizada internacional (RNI), é uma prova mais sensível de função de

síntese hepática e torna-se prolongado várias horas após uma lesão hepática grave. A hipertensão portal, decorrente de fibrose hepática avançada ou cirrose, resulta em diminuição da contagem de plaquetas em consequência do hiperesplenismo. Embora esses padrões gerais de disfunção hepática sejam úteis na avaliação inicial de doença hepática, eles são inespecíficos. Por exemplo, um paciente com processo predominantemente hepatocelular em geral apresenta níveis elevados de bilirrubina e de fosfatase alcalina e baixo nível sérico de albumina se a lesão for grave. Entretanto, esses exames de sangue devem identificar o padrão predominante de anormalidade e direcionar a avaliação diagnóstica subsequente com testes sorológicos e exames de imagem do abdome. Após anamnese abrangente e exame físico meticuloso, bem como bioquímica hepática, qualquer exame de imagem deve ser cuidadosamente selecionado e direcionado.[6]

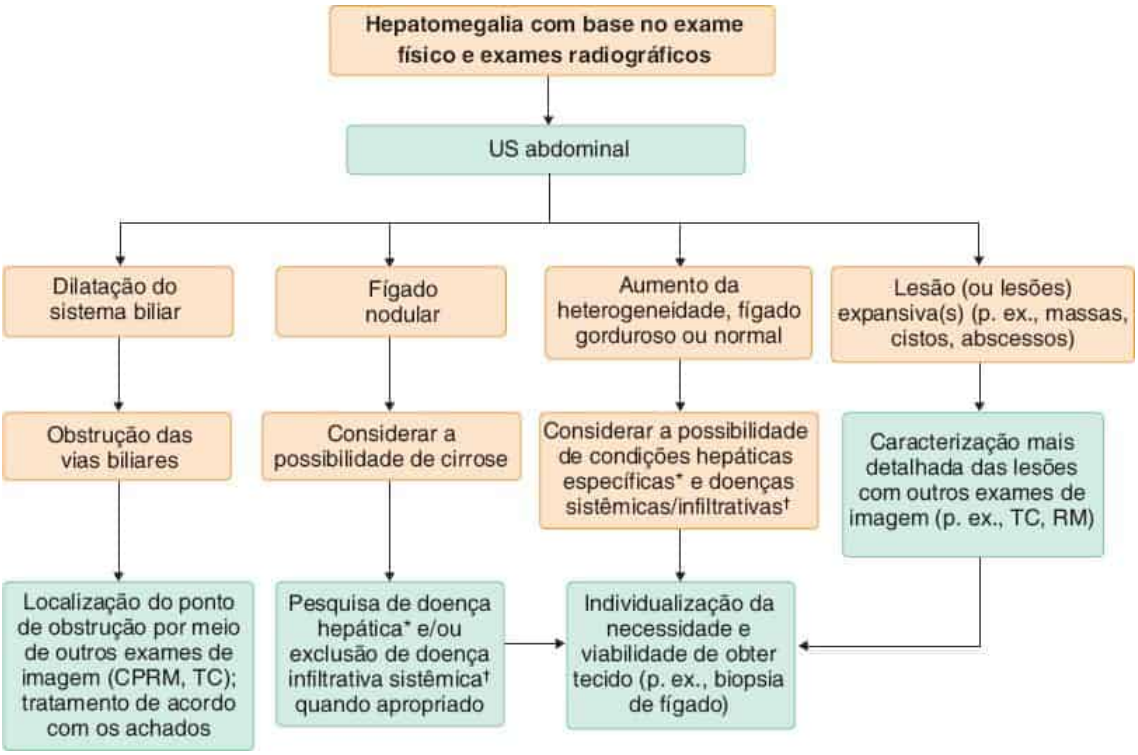


**FIGURA 137.5 Abordagem diagnóstica da hepatomegalia.** *As condições que devem ser excluídas consistem em hepatite viral, doença hepática induzida por álcool etílico e fármacos; esteato-hepatite, doenças hepáticas autoimunes e distúrbios metabólicos, incluindo hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa$_1$-antitripsina. †As doenças sistêmicas e infiltrativas incluem amiloidose, linfoma, sarcoidose e processos infecciosos, como tuberculose disseminada e fungemia. TC = tomografia computadorizada; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; US = ultrassonografia.

**Tabela 137.1 Abordagem para queixas hepáticas comuns.**

| APRESENTAÇÃO | SINTOMAS COMUNS | SINAIS FÍSICOS COMUNS | EXAMES COMPLEMENTARES | DIAGNÓSTICOS COMUNS |
|---|---|---|---|---|
| Ascite | Distensão e dor abdominais, | Macicez no flanco | US com Doppler<br>Paracentese diagnóstica | Cirrose<br>Síndrome de Budd-Chiari |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | edema maleolar | Macicez de decúbito<br>Onda de líquido | Exame de urina | Insuficiência cardíaca<br>Síndrome nefrótica |
| Encefalopatia hepática | Desorientação ao acordar, confusão, coma | Asterixe<br>Alteração do estado mental<br>Hálito hepático | Amônia sérica<br>Hemoculturas<br>Pesquisa de sangue oculto nas fezes<br>Creatinina e eletrólitos séricos | Cirrose descompensada<br>Insuficiência hepática aguda<br>Outras encefalopatias metabólicas (renal, respiratória) |
| Massa hepática | Nenhum ou dor abdominal | Sopro ou atrito hepático | Alfafetoproteína<br>US<br>TC<br>RM<br>Biopsia | Lesões benignas: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal<br>Lesões malignas: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástases |
| Dor abdominal | Náuseas, vômitos, febre | Dor à palpação do quadrante superior direito do abdome<br>Vesícula biliar palpável<br>Sinal de Murphy | US<br>Cintilografia com HIDA<br>Paracentese para ascite, se existente | Cólica biliar<br>Colecistite aguda<br>Congestão hepática<br>Metástases hepáticas |

US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada; HIDA = ácido iminodiacético hepatobiliar; RM = ressonância magnética.

## Exame de imagem do abdome

Em geral, as radiografias simples de abdome não são importantes na avaliação de suspeita de doença hepática. Uma exceção é um paciente com dor abdominal intensa, no qual é importante excluir a possibilidade de víscera perfurada, sugerida pela presença de ar livre sob o diafragma.

A ultrassonografia (US) deve ser o exame inicial em pacientes com icterícia obstrutiva; consegue confirmar a dilatação dos ductos biliares em pacientes com obstrução biliar e, com frequência, identificar a causa, como massa pancreática ou cálculo biliar alojado no ducto colédoco. A US também consegue determinar se o parênquima hepático está difusamente anormal, conforme observado na hepatite viral aguda; consegue identificar ecotextura hepática brilhante na esteatose hepática não alcoólica, ou ecotextura grosseira na cirrose. Além de confirmar a ascite, a US consegue identificar outros sinais de hipertensão portal, como

esplenomegalia ou varizes intra-abdominais. O exame do fluxo com Doppler consegue avaliar o fluxo sanguíneo nos vasos porta do fígado e hepáticos. A US consegue identificar massas hepáticas e distinguir massa cística de uma lesão sólida (ver adiante). A TC e a RM fornecem mais detalhes para a avaliação da vascularização hepática, massas hepáticas, e estruturas vasculares do fígado. Para a avaliação de lesões hepáticas focais, as sensibilidades da US, da TC com contraste e da RM são semelhantes.[7] A RM consegue obter um colangiograma detalhado, evitando, assim, a realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica mais invasiva em muitos pacientes com suspeita de obstrução ou doença dos ductos biliares (ver Capítulos 124 e 125).

A elastografia transitória avalia a fibrose hepática pela medição da rigidez hepática, com base na propagação de ondas de cisalhamento no tecido hepático, e substituiu, em grande parte, a biopsia hepática para essa finalidade.[8] Além de medir a rigidez hepática, a elastografia transitória pode avaliar o grau de atenuação pela gordura e, portanto, também pode estimar a esteatose hepática. Uma aplicação da elastografia hepática em progresso é a medição da fibrose em associação com ultrassonografia convencional. A elastografia baseada em ressonância magnética é preferida quando o paciente apresenta ascite ou obesidade.[9]

### Biopsia hepática

Embora a biopsia hepática já tenha sido o exame definitivo para avaliar a gravidade da inflamação e fibrose hepáticas na doença hepatocelular difusa, seu uso diminuiu, em grande parte, em razão da disponibilidade da elastografia transitória.[10] Entretanto, ainda é importante para o diagnóstico da hepatite autoimune e hepatotoxicidade medicamentosa,[10b] bem como para o diagnóstico da causa de uma massa hepática identificada radiologicamente, que revelará um processo maligno em aproximadamente 85% dos casos.[10c]. Entretanto, em virtude de suas complicações potenciais, como sangramento intra-abdominal, a biopsia só é recomendada quando exames menos invasivos não fornecem um diagnóstico ou prognóstico definitivos, ou quando há necessidade de informações adicionais, como quantificação do cobre hepático na doença de Wilson ou ferro hepático na hemocromatose, para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo (ver adiante).[10c] A biopsia hepática sob orientação radiográfica também está indicada quando massa hepática não puder ser caracterizada como benigna ou maligna por técnicas não invasivas.

As medidas de pressão transjugular estão indicadas para pacientes com apresentações atípicas de hipertensão portal (p. ex., quando não está claro se a causa é uma doença hepática) ou para titular medicamentos com o objetivo de reduzir a pressão portal. Um cateter é introduzido sob fluoroscopia na veia hepática, e a pressão venosa hepática livre é medida. Em seguida, o cateter é avançado até ficar *em cunha* em uma pequena vênula da veia hepática. A vênula é ocluída por um pequeno balão, e obtém-se a pressão encunhada da veia hepática, que reflete a pressão sinusoidal hepática. O gradiente de pressão porta, que é obtido pela subtração da medida da pressão livre da pressão em cunha, é normalmente inferior a 5 mmHg. Há formação de varizes em caso de gradiente superior a 10 mmHg, enquanto ocorrem ascite e hemorragia de varizes apenas quando o gradiente ultrapassa 12 mmHg. Um acesso transjugular também aumenta a segurança da biopsia de fígado se houver ascite, coagulopatia ou trombocitopenia, quando a biopsia de fígado por via percutânea é perigosa. A endoscopia está indicada para rastreamento de varizes em qualquer paciente com suspeita de cirrose, de modo a determinar a necessidade de profilaxia contra hemorragia.

## ABORDAGEM DA ASCITE DE INÍCIO RECENTE

Nos EUA, as três principais causas de ascite são cirrose (85%; ver Capítulo 144), neoplasia maligna peritoneal (7%) e insuficiência cardíaca (3%; ver Capítulo 53), sendo o restante representado pela síndrome nefrótica (ver Capítulo 113) e tuberculose (ver Capítulo 308). A paracentese diagnóstica é o primeiro exame de escolha, com baixa taxa de complicações, incluindo extravasamento do líquido ascítico (em cerca de 5% dos pacientes com cirrose) e sangramento ou infecção (menos de 2% dos pacientes). Um nível de gradiente de albumina sérica-ascítica (definido pela concentração sérica de albumina menos a concentração de albumina da ascite) de 1,1 g/dℓ ou mais indica hipertensão portal, com sensibilidade de 97% e especificidade de 90%. Se o nível de proteína do líquido ascítico for inferior a 2,5 g/dℓ, a cirrose é a causa mais provável de

hipertensão portal. Se o nível de proteína do líquido ascítico for superior a 2,5 g/dℓ, a insuficiência cardíaca constitui a causa provável da hipertensão portal (ver Tabela 144.3), e o diagnóstico pode ser confirmado por níveis elevados de peptídio natriurético cerebral (ver Capítulo 55). Se o gradiente for inferior a 1,1 g/dℓ, e a proteína do líquido ascítico for baixa, existe maior probabilidade de neoplasia maligna. A ascite maligna também está habitualmente associada a uma contagem de leucócitos do líquido ascítico superior a 500/μℓ. A peritonite bacteriana espontânea (ver Capítulo 133) é diagnosticada com base em uma contagem de neutrófilos do líquido ascítico de 250 células/μℓ ou mais, se forem excluídas causas secundárias de peritonite.

## ABORDAGEM DE MASSA HEPÁTICA

A massa hepática pode ser descoberta em diversas circunstâncias diferentes; com frequência, trata-se de um achado incidental no exame de imagem do abdome realizado para outra indicação. A avaliação inicial depende de a massa ser cística ou sólida (Figura 137.6).[12]

### Cistos hepáticos

Os cistos hepáticos são, em sua maioria, benignos e incidentais. Em geral, os cistos hepáticos simples são solitários e assintomáticos, porém cistos maiores podem causar desconforto abdominal. A ultrassonografia (US), que habitualmente é diagnóstica, mostra um espaço anecoico preenchido por líquido, parede imperceptível e reforço acústico posterior (Figura 137.7A e B). Características preocupantes, incluindo sinais/sintomas ou aumento de tamanho, exigem exclusão de cistadenoma. Na US, o cistadenoma é hipoecoico, com paredes e septações irregulares. Indica-se a ressecção hepática, em razão da possível ocorrência de transformação maligna.

Múltiplos cistos hepáticos sugerem doença policística autossômica dominante do adulto. A doença hepática policística pode ocorrer em associação com doença renal policística (ver Capítulo 118) ou na sua ausência. A doença hepática policística isolada está associada a mutações no gene *PRCKSCH*, que codifica a subunidade β da enzima glicosidase 2, e em Sec63, que constitui parte de um grande complexo de proteína envolvido na translocação de proteínas no retículo endoplasmático. A doença hepática policística do adulto é, tipicamente, assintomática; entretanto, alguns pacientes sentem dor surda no quadrante superior direito do abdome, sensação de plenitude, sensação de massa e aumento da circunferência abdominal. A ruptura de um cisto, a hemorragia no interior de um cisto, a infecção ou a torção de um cisto podem causar dor intensa. Achados no exame físico incluem hepatomegalia, caquexia decorrente de perda de peso e ascite. À medida que os cistos aumentam em número e tamanho com a idade, eles podem tornar-se palpáveis. Na US são observados múltiplos cistos preenchidos de líquido sem ecos internos, a não ser que tenha ocorrido sangramento ou infecção. As intervenções indicadas para os sinais/sintomas incluem aspiração ou ressecção. Em geral, a doença hepática policística não resulta em comprometimento hepático clínico, e o prognóstico depende da gravidade da doença renal policística concomitante. Entretanto, em alguns casos, grandes cistos sintomáticos ou hemorrágicos podem levantar a consideração de transplante de fígado,[13] frequentemente com transplante de rim combinado (ver Capítulo 122) para cistos renais e insuficiência renal associados.

A doença de Caroli, que é uma anormalidade congênita rara com dilatação cística da árvore biliar intra-hepática, pode estar associada a colangite e cálculos biliares. Muitos pacientes acabam desenvolvendo colangio-carcinoma (ver Capítulo 146). A colangiopancreatografia por ressonância magnética revela dilatações intra-hepáticas intercaladas com ductos normais e ducto colédoco normal. O tratamento endoscópico está indicado para a colangite, porém ressecção ou transplante de fígado pode ser necessário.

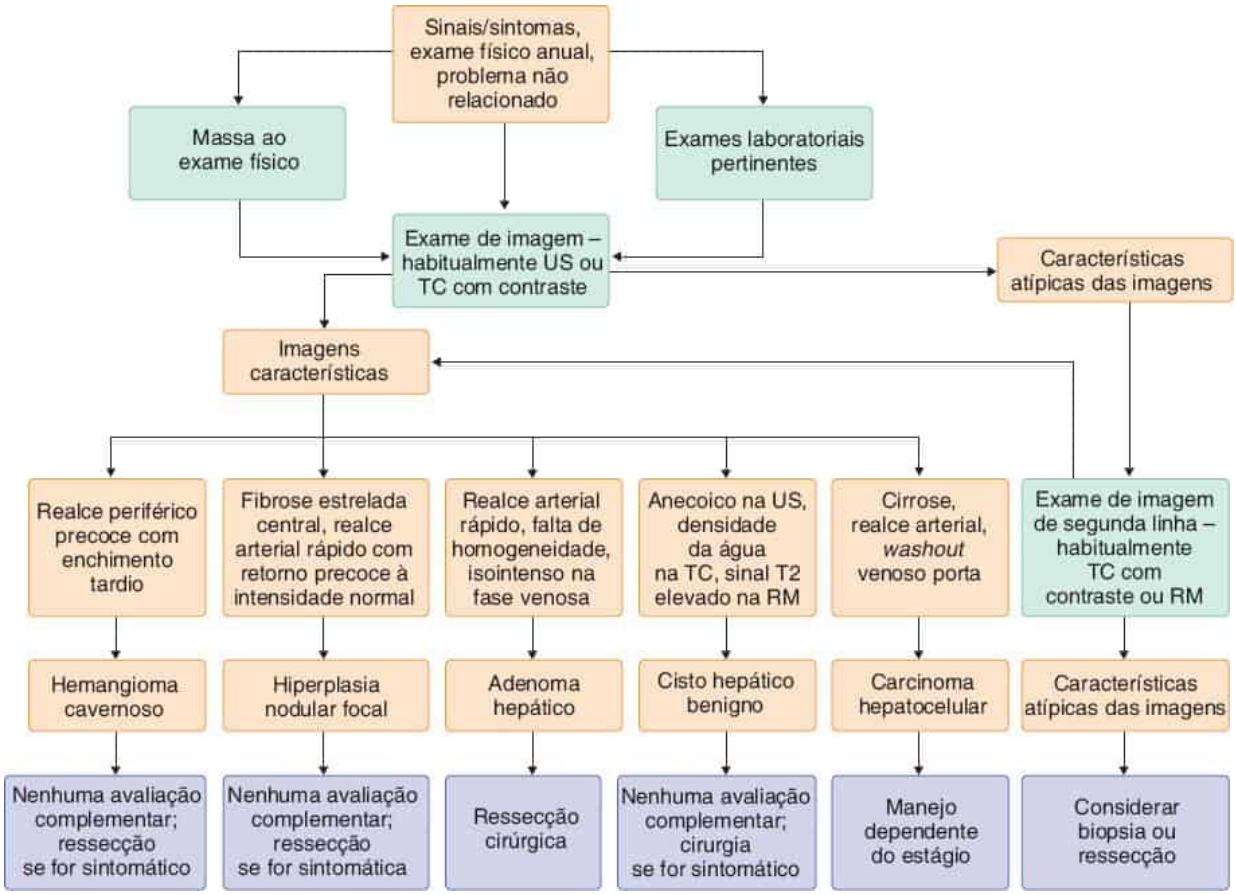


**FIGURA 137.6 Abordagem para avaliação do paciente com massa no fígado.** Esse fluxograma mostra um algoritmo para avaliação e manejo de lesões hepáticas expansivas comuns. US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética. (De Roberts LR. Liver and biliary tract tumors. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

## Massa hepática sólida

As massas hepáticas sólidas são, em sua maioria, assintomáticas; entretanto, alguns pacientes podem sentir desconforto vago no quadrante superior direito do abdome. O início abrupto de dor mais intensa sugere uma complicação, como hemorragia ou ruptura. A abordagem de massa hepática sólida (Figura 137.8) é influenciada pela existência ou não de doença hepática crônica subjacente, como hepatite viral crônica, bem como pela suspeita de neoplasia maligna extra-hepática com possíveis metástases hepáticas. Se houver doença hepática crônica, massa sólida precisa ser considerada como carcinoma hepatocelular primário (ver Capítulo 186) até prova em contrário. Por outro lado, é mais provável que uma lesão sólida sem hepatopatia subjacente seja benigna e incidental. Os adenomas hepáticos benignos costumam ser detectados em mulheres jovens até a meia-idade e não estão associados a disfunção hepática. Graças aos modernos exames contrastados, é habitualmente possível estabelecer um diagnóstico radiológico confiável sobre a natureza de massa hepática sólida. Exemplos importantes incluem o preenchimento periférico inicial e retenção de meio de contraste por um hemangioma (ver Figura 137.8A, B e C), o rápido preenchimento arterial de carcinoma hepatocelular, eliminação (*washout*) subsequente durante a fase venosa porta (ver Figura 186.4) ou a fibrose central típica da hiperplasia nodular focal (ver Figura 137.8D). Se uma etiologia benigna não puder ser adequadamente determinada por técnicas não invasivas, é necessário recorrer à biopsia.

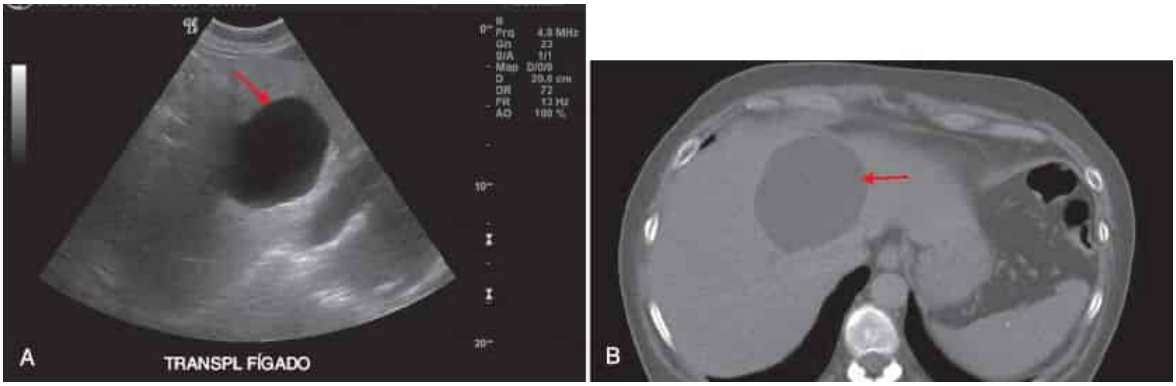


**FIGURA 137.7** **Cisto hepático simples. A.** Ultrassonografia demonstrando o conteúdo claro e parede imperceptível (*seta*). **B.** Na tomografia computadorizada, um cisto hepático simples caracteriza-se pela ausência de septação e por parede imperceptível (*seta*). (Cortesia do Dr. B. Madrazo.)

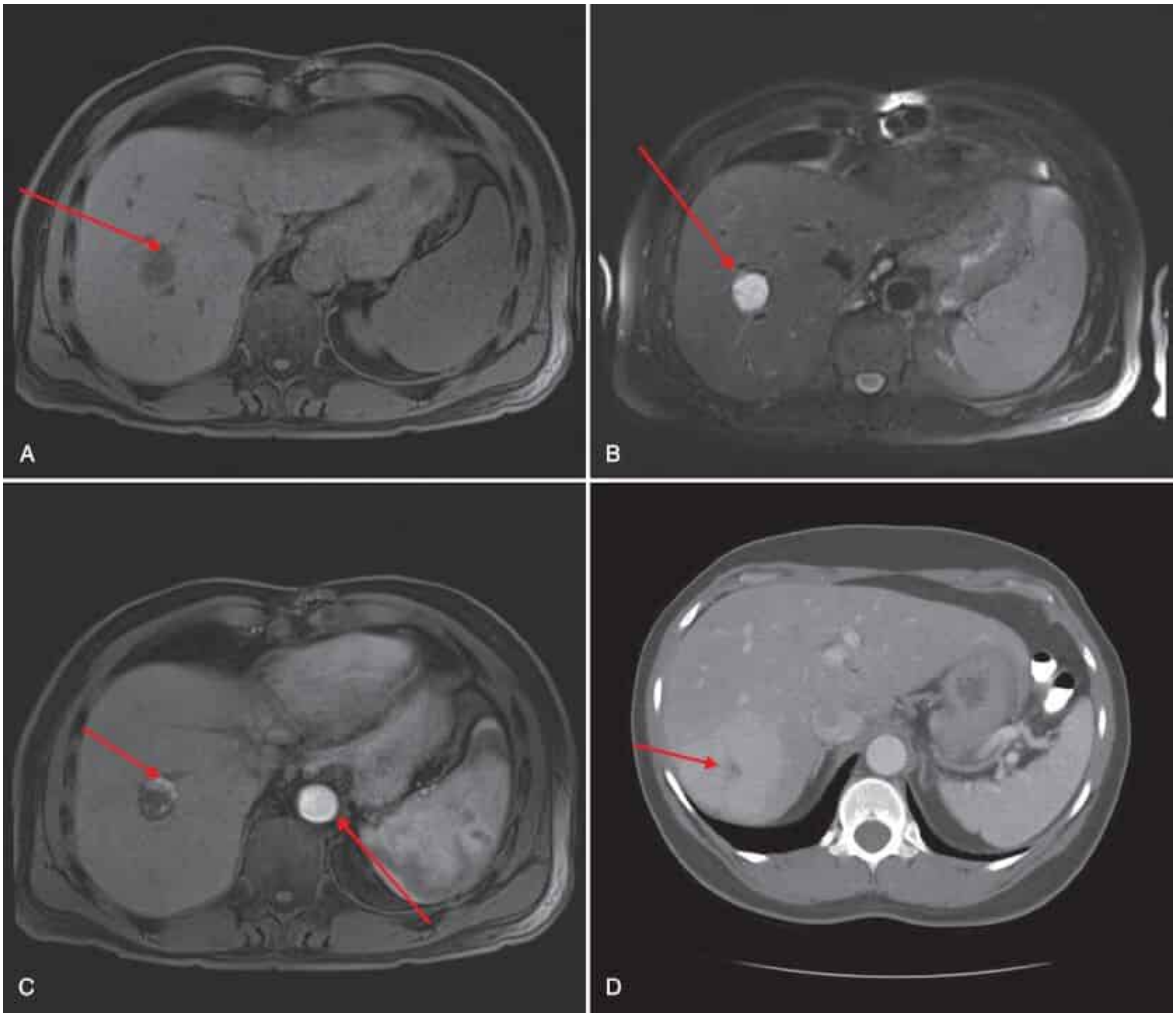


**FIGURA 137.8** **Massa hepática sólida. A.** O hemangioma é visualizado como massa sólida (*seta*) na fase T1 da ressonância magnética (RM). **B.** O hemangioma na imagem T2 da RM caracteriza-se por hiperdensidade de sinal (*seta*). **C.** O hemangioma é preenchido lentamente (*seta*) a partir da periferia após a administração intravenosa de meio de contraste (*seta*). **D.** A hiperplasia nodular focal caracteriza-se por fibrose central (*seta*) na fase venosa tardia de uma TC contrastada. (Cortesia do Dr. B. Madrazo.)

Os hemangiomas hepáticos são a massa hepática sólida benigna mais comum. Na ultrassonografia, a lesão é hiperecoica. Os hemangiomas hepáticos têm aspecto hipervascular típico na TC com contraste ou RM. Em geral, não há necessidade de intervenção, a não ser que exista uma associação clara com sinais/sintomas abdominais, aumento de tamanho ou complicação, como ruptura.

Os adenomas hepáticos (ver Capítulo 186) são tumores hepáticos epiteliais benignos, associados ao uso de contraceptivos orais com maior conteúdo de estrogênio. Na ultrassonografia, os adenomas são hiperecoicos, constituindo um reflexo de seu conteúdo de gordura, porém tornam-se anecoicos se tiver ocorrido hemorragia. A TC com contraste e a RM revelam realce arterial e intensidade de sinal variável, refletindo esteatose e hemorragia, se existentes. Biopsia pode ser necessária para confirmar o diagnóstico. As complicações potenciais dos adenomas, sobretudo se tiverem mais de 5 cm, incluem hemorragia e ruptura espontâneas, bem como transformação maligna rara. A interrupção dos contraceptivos orais promove

redução das dimensões do adenoma. A ressecção hepática profilática está indicada para os adenomas com mais de 5 cm.

Acredita-se que a hiperplasia nodular focal, que é uma lesão benigna caracterizada por fibrose central, represente uma resposta hiperplásica decorrente de malformação vascular. A identificação da fibrose por ultrassonografia, TC ou RM confirma o diagnóstico (ver Figura 137.8D). Recomenda-se observação dos pacientes assintomáticos.

A hiperplasia regenerativa nodular caracteriza-se por múltiplos nódulos regenerativos de 1 a 3 mm, agrupados em torno das tríades porta. Está associada a vários distúrbios sistêmicos, predominantemente autoimunes, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática, síndromes neoplásicas, como as síndromes mieloproliferativas, e medicamentos, como as tiopurinas. Os sinais/sintomas, quando existentes, refletem a hipertensão portal associada. O diagnóstico é estabelecido por biopsia, que revela hepatócitos hipertrofiados agrupados em torno do centro dos nódulos, com atrofia periférica. O manejo é direcionado para a hipertensão portal associada (ver Capítulo 144).

O carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) constitui uma complicação frequente da cirrose de qualquer etiologia, bem como da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV), mesmo na ausência de cirrose. Em geral, os pacientes têm evidências de cirrose com disfunção hepática. Como a vigilância do carcinoma hepatocelular é atualmente recomendada em indivíduos de risco, esse tumor está sendo cada vez mais identificado quando assintomático e passível de cura. Na ultrassonografia, o carcinoma hepatocelular parece sólido. Em virtude de seu suprimento sanguíneo predominantemente arterial, em comparação com o do parênquima hepático normal, o meio de contraste intravenoso é rapidamente captado pelo carcinoma hepatocelular, e, em seguida, ocorre eliminação (*washout*) na TC ou na RM (ver Figura 186.4). O nível sérico de alfafetoproteína está elevado em aproximadamente 60% dos casos. As opções terapêuticas dependem das dimensões do tumor e da gravidade da doença hepática associada.

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA HEPÁTICA HEREDITÁRIA

As principais doenças hepáticas hereditárias em adultos são hemocromatose, doença de Wilson, fibrose cística e deficiência de alfa$_1$-antitripsina. Pode-se suspeitar dessas doenças pelas suas manifestações extra-hepáticas, ou elas podem ser detectadas durante a investigação de disfunção hepática inexplicável.

A hemocromatose hereditária (ver Capítulo 201), que é o distúrbio hepático hereditário mais comum, é causada, com mais frequência, por mutações no gene *HFE* (localizado no cromossomo 6p22.2), tipicamente em C282Y e H63D. Cerca de 1 em cada 250 indivíduos de ascendência da Europa Setentrional são homozigotos para C282Y, a principal mutação do *HFE*, embora apenas uma minoria desenvolva manifestações fenotípicas.[14] Quando existentes, as anormalidades do exame de sangue para avaliação hepática são inespecíficas. O diagnóstico definitivo é confirmado pela detecção do homozigoto C282Y ou heterozigoto composto (C282Y/H63D). A RM ou a TC confirmam o excesso de ferro no fígado. Não há necessidade de biopsia hepática para o diagnóstico; entretanto, a sua realização é aconselhada quando os níveis séricos de ferritina são superiores a 1.000 μg/ℓ, porque o paciente provavelmente tem cirrose. O ferro acumula-se nos hepatócitos, mas não nas células de Kupffer, em um gradiente periporta-pericentral (Figura 137.9). Por outro lado, a sobrecarga de ferro secundária acumula-se nas células de Kupffer em determinadas condições, como eritropoese inefetiva. A quantificação do ferro no tecido hepático, expressa como mmol de ferro/g de fígado seco/idade, confirma o diagnóstico. O tratamento da hemocromatose consiste em flebotomia (ver Capítulo 201).

A deficiência de alfa$_1$-antitripsina, que resulta de mutações hereditárias nesse inibidor da serinoprotease, impede a sua exportação dos hepatócitos, onde seu acúmulo provoca inflamação hepática, fibrose e cirrose.[15,15b] A deficiência de alfa$_1$-antitripsina circulante resulta em enfisema panlobular (ver Capítulo 82), mesmo em não fumantes. A doença é mais frequente em indivíduos de ascendência europeia. A herança é autossômica recessiva, com herança codominante, visto que cada alelo fornece 50% de alfa$_1$-antitripsina circulante. Já foi identificado um grande número de alelos no gene do inibidor da proteinase (Pi), com MM associado a níveis circulantes normais de alfa$_1$-antitripsina, enquanto os alelos anormais mais comuns, S e Z,

estão associados a níveis reduzidos. Os homozigotos PiZZ, que apresentam a deficiência mais grave de alfa$_1$-antitripsina, têm apenas 15% dos níveis circulantes normais e são propensos à doença hepática e pulmonar. A doença hepática exibe distribuição bimodal, com hepatite neonatal e icterícia colestáticas que se manifestam no início da vida, e cirrose, na vida adulta. Apenas cerca de um terço dos adultos com o fenótipo PiZZ desenvolve cirrose, implicando, assim, a participação de outros cofatores na progressão da doença. Por exemplo, a heterozigosidade Pi*Z, encontrada em 2,4% dos indivíduos brancos, aumenta o risco de cirrose secundária à esteatose hepática alcoólica ou não alcoólica (ver Capítulo 144) em cerca de seis vezes.[15b] Outros fenótipos com deficiência de alfa$_1$-antitripsina (p. ex., PiMZ ou PiSZ) aumentam o risco de doença hepática, enquanto as variantes nulas apresentam doença pulmonar, mas não hepática. Pode-se suspeitar da condição em razão de um baixo nível de alfa$_1$-globulina 1 na eletroforese das proteínas, e o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de baixo nível sérico de alfa$_1$-antitripsina, seguido de teste de Pi para determinar o fenótipo. Em geral, as anormalidades nas provas de função hepática são inespecíficas, embora o nível de albumina possa estar baixo, e a razão normalizada internacional (RNI) prolongada, se houver cirrose. A biopsia hepática, que mostra a extensão da fibrose, caracteriza-se por glóbulos positivos pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e resistentes à diastase na periferia do lóbulo (Figura 137.10). Não há tratamento específico para a doença hepática, porém as infusões intravenosas de concentrado de proteína alfa$_1$-antitripsina administradas semanalmente, que estão aprovadas pela Food and Drug Administration dos EUA, pode prevenir a progressão da doença pulmonar por meio de restauração dos níveis séricos e alveolares de alfa$_1$-antitripsina.

A doença de Wilson (ver Capítulo 200) caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de cobre no fígado e nos tecidos extra-hepáticos, decorrente de um distúrbio hereditário no transporte de cobre dos hepatócitos para a bile.[16] As manifestações hepáticas incluem hepatite crônica e cirrose, que tipicamente aparecem na quarta década de vida, embora possam se manifestar mais tarde.[17] Um achado característico em manifestação fulminante da doença de Wilson é a hemólise, com nível anormalmente baixo de fosfatase alcalina, icterícia e coagulopatia. Os pacientes apresentam, mais tipicamente, níveis elevados de aminotransferases, sem hemólise na apresentação. Em geral, o diagnóstico baseia-se nos níveis elevados de cobre na urina de 24 horas e em baixos níveis séricos de ceruloplasmina; entretanto, nos casos pouco definidos, a quantificação do conteúdo hepático aumentado de cobre por biopsia é definitiva. A quelação do cobre evita a progressão da doença.

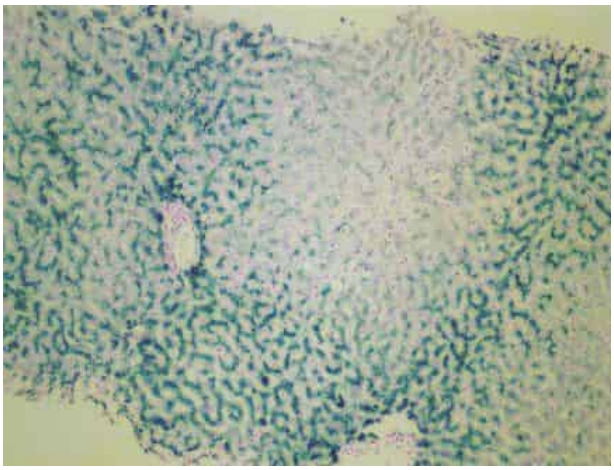

**FIGURA 137.9 Biopsia hepática na hemocromatose (corante azul da Prússia de Perls para ferro).** O depósito de ferro é encontrado em distribuição periporta, predominantemente nas células parenquimatosas (hepatócitos). (De Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

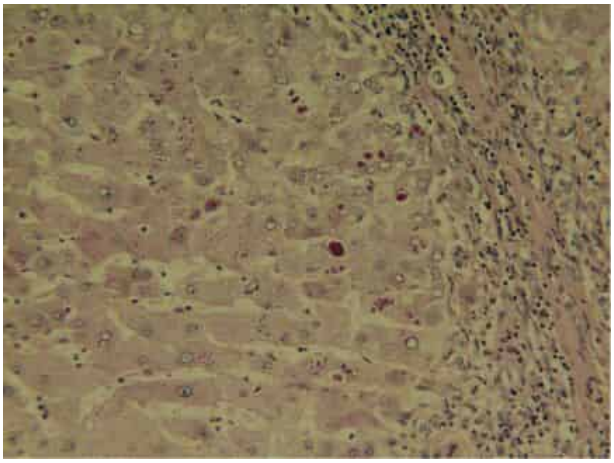

**FIGURA 137.10 Biopsia hepática na deficiência de alfa$_1$-antitripsina.** Na coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) resistente à diastase, os glóbulos de alfa$_1$-antitripsina, com cor magenta característica, são encontrados na periferia do lóbulo. (De Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

A fibrose cística (ver Capítulo 83) é habitualmente dominada por complicações pulmonares; entretanto, a doença hepática é uma importante causa de morbidade e mortalidade em adultos.[18] Em pacientes com níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e de bilirrubina, pode-se observar o desenvolvimento de cirrose biliar (ver Capítulo 146), em razão da viscosidade biliar anormal. O ácido ursodesoxicólico melhora os resultados dos exames bioquímicos, porém não tem benefício claro sobre o desfecho. O transplante de fígado (ver Capítulo 145) pode ser necessário na cirrose descompensada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18-35.
2. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis-associated cirrhosis in the United States: an analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:581-587.
3. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017;66:1154-1164.
4. Huelsen A, Fischer J, Hegarty J, et al. The scratch test for identifying the lower liver edge is at least as accurate as percussion and is significantly more effective for young trainees—a randomised comparative trial. *N Z Med J*. 2016;129:53-63.
5. Agarwal R, Baid R. Asterixis. *J Postgrad Med*. 2016;62:115-117.
6. Tapper EB, Saini SD, Sengupta N. Extensive testing or focused testing of patients with elevated liver enzymes. *J Hepatol*. 2017;66:313-319.
7. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:697-711.
8. Lim JK, Flamm SL, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of elastography in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2017;152:1536-1543.

9. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, et al. Diagnostic performance of MR elastography and vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology*. 2017;283:418-428.
10. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377:756-768.
10b. Boyd A, Cain O, Chauhan A, et al. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:40-47.
10c. Khalifa A, Sasso R, Rockey DC. Role of liver biopsy in assessment of radiologically identified liver masses. *Dig Dis Sci*. 2021. [Epub ahead of print.]
10d. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69:1382-1403.
11. Patel YA, Muir AJ. Evaluation of new-onset ascites. *JAMA*. 2016;316:340-341.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65:386-398.
13. van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, Banales JM, et al. Clinical management of polycystic liver disease. *J Hepatol*. 2018;68:827-837.
14. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-15.
15. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:877-885.
15b. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382:1443-1455.
15c. Strnad P, Buch S, Hamesch K, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*. 2019;68:1099-1107.
16. Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: from copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem*. 2019;193:106-111.
17. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42:512-520.
18. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:146-151.

**A febre constitui uma característica frequente de qual das seguintes condições?**

- A. Hepatite alcoólica aguda.
- B. Hepatite C aguda.
- C. Hepatite autoimune.
- D. Hepatite B crônica.
- E. Hepatite C crônica.

Concluir questão

**Qual das seguintes características sugere obstrução biliar com causa de icterícia da esclera?**

- A. Coluria e fezes escuras.
- B. Urina clara e acolia.
- C. Coluria e acolia.
- D. Coluria e alternância de acolia e fezes escuras.
- E. Urina clara e fezes escuras.

Concluir questão

**Qual das seguintes apresentações sugere hemorragia de varizes?**

- A. Anemia ferropriva inexplicável.
- B. Disfagia.
- C. Distensão abdominal.
- D. Dor abdominal.
- E. Hematêmese.

Concluir questão

**Qual dos seguintes distúrbios apresenta herança autossômica dominante?**

- A. Doença de Wilson.
- B. Hemocromatose.
- C. Deficiência de alfa$_1$-antitripsina.
- D. Doença policística do adulto.
- E. Adenoma hepático.

Concluir questão

# 138

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM ICTERÍCIA OU PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAIS

KEVIN M. KORENBLAT E PAUL D. BERK

## ICTERÍCIA E HIPERBILIRRUBINEMIA

### DEFINIÇÃO

A icterícia (*jaundice*), do francês *jaune* ("amarelo"), descreve a coloração amarelo-alaranjada da pele, das conjuntivas e das mucosas que resulta de níveis plasmáticos elevados de bilirrubina. A hiperbilirrubinemia leve pode ser clinicamente indetectável, porém a icterícia torna-se evidente com níveis plasmáticos de bilirrubina superiores a 3 a 4 mg/dℓ, dependendo da pigmentação cutânea do paciente, das condições de observação e da fração de bilirrubina que está elevada. A hiperbilirrubinemia pode resultar de disfunção hepatocelular (hiperbilirrubinemia pura) ou do aumento da produção de bilirrubina ou de defeitos herdados ou adquiridos em aspectos específicos do processamento hepático da bilirrubina.

### BIOPATOLOGIA

#### Metabolismo da bilirrubina

##### *Produção de bilirrubina*

A bilirrubina é o produto de degradação do componente heme das hemoproteínas, uma classe de proteínas envolvidas no transporte ou no metabolismo do oxigênio (e-Figura 138.1). Os adultos normais produzem aproximadamente 4 mg de bilirrubina por quilograma de peso corporal por dia. Entre 70 e 90% da bilirrubina provêm da hemoglobina dos eritrócitos, que são sequestrados e destruídos pelas células fagocíticas mononucleares do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço, no fígado e na medula óssea. O restante origina-se primariamente da renovação das hemoproteínas não hemoglobina, como a mioglobina, os citocromos P-450, a catalase e a peroxidase, principalmente no fígado; menor fração reflete a eritropoese inefetiva, que é a destruição prematura de eritrócitos recém-formados na medula óssea. A bilirrubina é mais do que apenas um subproduto de uma via de degradação; também atua como antioxidante endógeno[1] em células extra-hepáticas onde ela é produzida.

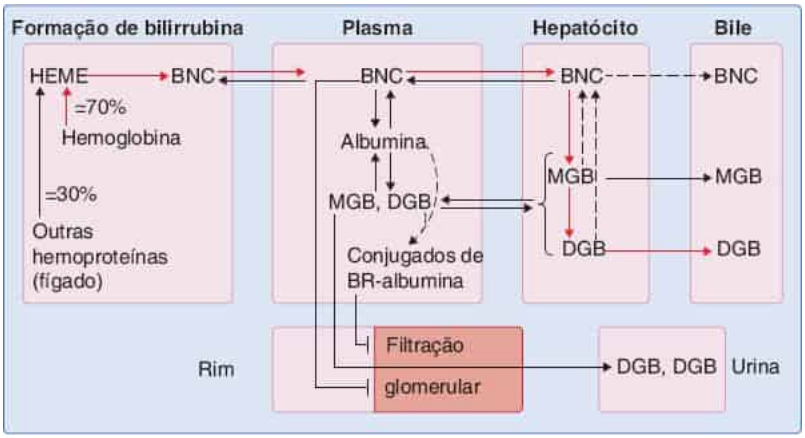


**E-FIGURA 138.1 Visão geral do metabolismo da bilirrubina.** A bilirrubina não conjugada (BNC), formada a partir da degradação do heme da hemoglobina e de outras hemoproteínas, é transportada no plasma ligada de maneira reversível à albumina e é convertida, no fígado, em monoglicuronídio de bilirrubina (MGB) ou diglicuronídio (DGB) – este último é a forma predominante secretada na bile. O MGB e o DGB, juntos, representam normalmente menos de 5% da bilirrubina sérica normal. Em pacientes com doença hepatobiliar, o MGB e o DGB acumulam-se no plasma e aparecem na urina. Os glicuronídios de bilirrubina no plasma também reagem não enzimaticamente com a albumina e, possivelmente, com outras proteínas do soro, formando conjugados de proteína, que não aparecem na urina e apresentam meia-vida plasmática semelhante à da albumina. BR = bilirrubina.

A conversão do heme em bilirrubina em duas etapas começa com a abertura da molécula do heme em sua ponte de carbono α pela enzima microssomal, a *heme oxigenase*, um processo que leva à formação de quantidades equimolares de monóxido de carbono e da biliverdina tetrapirrólica verde. Esse pigmento hidrossolúvel e atóxico constitui o principal produto excretor do heme nas aves, nos répteis e nos anfíbios. Entretanto, a biliverdina não consegue atravessar a placenta. Por conseguinte, sua redução a bilirrubina em mamíferos por uma segunda enzima, a *biliverdina redutase*, possibilita sua remoção transplacentária do feto para a circulação materna, a partir da qual pode ser excretada pelo fígado materno. A bilirrubina não conjugada produzida na periferia é transportada no plasma até o fígado. Em razão de sua insolubilidade no meio aquoso, é mantida em solução por meio de sua ligação firme, porém reversível, à albumina. Diversos compostos, incluindo salicilatos, sulfonamidas, furosemida e agentes de contraste radiológicos, podem deslocar competitivamente a bilirrubina de seus locais de ligação na albumina, um fenômeno que tem pouca importância clínica exceto em recém-nascidos, nos quais a concentração aumentada resultante de bilirrubina livre aumenta o risco de *kernicterus*.

## *Eliminação da bilirrubina pelo fígado*

A excreção de bilirrubina do corpo é uma importante função do fígado (ver e-Figura 138.1), cuja microanatomia especializada intensifica a extração de compostos estreitamente ligados às proteínas da circulação. A translocação hepática da bilirrubina do sangue para a bile envolve quatro etapas distintas: (1) captação da bilirrubina não conjugada, principalmente por transporte facilitado e, em menor grau, por difusão; (2) ligação intracelular, principalmente a várias proteínas citosólicas da família da glutationa-*S*-transferase; (3) conversão da bilirrubina não conjugada em monoglicuronídios e diglicuronídios de bilirrubina por uma isoforma específica de uridina 5′-difosfoglicuronosiltransferase (UDP-glicuronosiltransferase), designada como UGT1A1, codificada pelo complexo gênico *UGT1*; e (4) transferência dos monoglicuronídios e diglicuronídios de bilirrubina na bile por um transportador de membrana canalicular dependente de adenosina trifosfato (ATP), designado como proteína associada à multifármaco-resistência 2 (MRP2) ou transportador de ânions orgânicos multiespecífico canalicular (cMOAT). A MRP2/cMOAT é codificada pelo gene *ABCC2*, um membro da superfamília de genes do transportador com cassete de ligação de ATP (ABC). Os genes ABC transportam moléculas através das membranas intracelulares e extracelulares. A superfamília divide-se em sete subfamílias. A MRP2/cMOAT pertence à família de MRP, cujos substratos incluem conjugados de fármacos e fármacos antineoplásicos não modificados, que são bombeados para fora das células.

A conjugação da bilirrubina não conjugada a monoglicuronídios e diglicuronídios de bilirrubina é um processo de importância crítica, que aumenta acentuadamente a solubilidade aquosa da bilirrubina, aumentando, assim, a sua eliminação do corpo, enquanto reduz simultaneamente a sua capacidade de difusão através das membranas

biológicas, incluindo a barreira hematencefálica. Em recém-nascidos, a presença de capacidade diminuída de conjugar a bilirrubina leva à hiperbilirrubinemia não conjugada (icterícia fisiológica do recém-nascido). Se for grave, essa hiperbilirrubinemia pode levar à toxicidade irreversível do sistema nervoso central. A fototerapia por exposição à luz no espectro azul (390 a 470 nm) converte a bilirrubina em fotoisômeros hidrossolúveis, que sofrem rápida excreção na bile, protegendo, assim, o sistema nervoso central da toxicidade da bilirrubina. A síndrome de Gilbert e a síndrome de Crigler-Najjar dos tipos 1 e 2, que resultam de defeitos genéticos na conjugação da bilirrubina, caracterizam-se por hiperbilirrubinemia não conjugada; por outro lado, a síndrome de Dubin-Johnson, que resulta de defeitos herdados na MRP2/cMOAT, caracteriza-se por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista. A perda de função das proteínas transportadoras de íons orgânicos da membrana, OATP1B1 e OATP1B3, causa a síndrome de Rotor, que também é caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista.

## Circulação êntero-hepática e excreção de bilirrubina

A bile humana normal contém, em média, menos de 5% de bilirrubina não conjugada, 7% de monoconjugados de bilirrubina e 90% de diconjugados de bilirrubina. Após secreção canalicular, a bilirrubina conjugada segue para o sistema digestório, sem sofrer reabsorção pela vesícula biliar ou pela mucosa intestinal. Embora alguma bilirrubina alcance as fezes, a maior parte é convertida em urobilinogênio e compostos relacionados por bactérias presente no íleo e no cólon, onde o urobilinogênio é reabsorvido, retorna ao fígado pela circulação porta, e é reexcretado na bile, em um processo de recirculação êntero-hepática. Qualquer urobilinogênio que não seja captado pelo fígado alcança a circulação sistêmica, a partir da qual é depurado pelos rins. A excreção urinária normal de urobilinogênio é de 4 mg/dia ou menos. A hemólise aumenta a carga de bilirrubina que entra no intestino e, portanto, a quantidade de urobilinogênio formado e reabsorvido. A doença hepática diminui a excreção hepática de bilirrubina; em consequência, ocorre elevação dos níveis plasmáticos de urobilinogênio, e maior quantidade de urobilinogênio é excretada na urina. A colestase grave, a obstrução do ducto colédoco ou o uso de antibióticos que reduzem ou que eliminam a conversão bacteriana de bilirrubina em urobilinogênio diminuem acentuadamente a formação e a excreção urinária de urobilinogênio.

A bilirrubina não conjugada normalmente não alcança o intestino, exceto em recém-nascidos ou, por meio de alternativas pouco definidas, na presença de hiperbilirrubinemia não conjugada grave (p. ex., síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1). Nessas circunstâncias, a bilirrubina não conjugada é reabsorvida pelo intestino, amplificando, assim, a hiperbilirrubinemia.

## Determinação da bilirrubina no plasma

A concentração plasmática total de bilirrubina em adultos normais é de menos de 1 a 1,5 mg/dℓ, dependendo do método de medição. As modernas técnicas analíticas mostram que o plasma normal contém principalmente bilirrubina não conjugada, com apenas níveis residuais de bilirrubina conjugada. Normalmente, os laboratórios de análises clínicas quantificam a bilirrubina plasmática por meio de uma reação em que a bilirrubina é clivada por um reagente diazo, como ácido sulfanílico diazotizado, em azodipirróis que são rapidamente quantificados por espectrofotometria. Os conjugados de bilirrubina reagem rapidamente (bilirrubina "rápida" ou de reação "direta"). A bilirrubina não conjugada reage lentamente, visto que o sítio de ataque do reagente diazo é protegido por pontes de hidrogênio internas. Por conseguinte, a mensuração acurada da concentração plasmática total de bilirrubina exige o acréscimo de um acelerador, como etanol ou a ureia, para romper essa ponte de hidrogênio interno e assegurar a reação completa de qualquer bilirrubina não conjugada.

A bilirrubina de reação "indireta" é calculada por meio da subtração da bilirrubina de reação direta da quantidade total. Embora os médicos tradicionalmente equiparem a fração de reação direta da bilirrubina no plasma com a bilirrubina conjugada, e a fração indireta com a bilirrubina não conjugada, essa abordagem é, na melhor das hipóteses, uma aproximação grosseira. A interpretação não qualificada das frações direta e indireta como reflexo da bilirrubina conjugada e não conjugada, respectivamente, pode levar a erros de diagnóstico, em particular no diagnóstico das hiperbilirrubinemias hereditárias. Na prática comum, 10 a 20% da bilirrubina no plasma normal produzem uma reação diazo rápida (direta), embora mais de 95% da bilirrubina total no plasma normal estejam não conjugados. Por conseguinte, praticamente em qualquer concentração de bilirrubina total, uma fração de reação direta de menos de 15% da bilirrubina total pode ser considerada como essencialmente toda não conjugada. Quando a fração de reação direta é superior a 15%, um teste simples com tira reagente para bilirrubinúria pode esclarecer a situação. A bilirrubina não conjugada não é excretada na urina, independentemente

de sua concentração plasmática, visto que a sua ligação à albumina é demasiado forte para a sua filtração glomerular efetiva, e ela não é secretada pelos túbulos. O mecanismo de transporte canalicular para a excreção dos conjugados de bilirrubina é particularmente sensível à lesão. Em consequência, na doença hepática parenquimatosa ou na obstrução mecânica do ducto colédoco, os conjugados de bilirrubina nos hepatócitos ou nos ductos biliares podem refluir para a circulação sanguínea, resultando em hiperbilirrubinemia mista ou, com menos frequência, puramente conjugada. A bilirrubina conjugada, que, em condições normais, está frouxamente ligada à albumina, sofre rápida filtração no glomérulo; até mesmo graus modestos de hiperbilirrubinemia conjugada resultam em bilirrubinúria, que *sempre* é um achado patológico. Na hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, parte da bilirrubina conjugada liga-se de forma *covalente* à albumina e produz a denominada fração de bilirrubina delta (δ). Embora a bilirrubina δ produza uma reação diazo direta, ela não é filtrável pelo glomérulo e não aparece na urina; desaparece lentamente do plasma, com a meia-vida de 14 a 21 dias da albumina à qual está ligada. A bilirrubina δ pode ser responsável pela taxa lenta com que a hiperbilirrubinemia conjugada (direta) algumas vezes regride, à medida que a hepatite melhora ou a obstrução biliar é aliviada. Embora a bilirrubina δ não seja facilmente medida, a sua presença pode ser deduzida quando a bilirrubina de reação direta elevada persiste após a resolução da bilirrubinúria.

A bilirrubinometria transcutânea é um método alternativo para mensuração da bilirrubina em lactentes com icterícia neonatal. O método baseia-se na mensuração da luz refletida da transmissão percutânea da luz visível e é conceitualmente análogo à oximetria de pulso.

### *Cinética da bilirrubina*

A concentração plasmática de bilirrubina não conjugada ([BNC]) é determinada pelo equilíbrio entre a taxa de produção de bilirrubina (PBR) e a depuração hepática de bilirrubina ($C_{BR}$), de acordo com a relação:

$$[BNC] \approx PBR/C_{BR}$$

A $C_{BR}$ é análoga ao teste de depuração da creatinina para a função renal; trata-se de uma medida da taxa de extração da bilirrubina do plasma, e é um teste quantitativo verdadeiro da função hepática. Essa equação indica que a BNC é diretamente proporcional a aumentos da PBR e inversamente proporcional à $C_{BR}$, fornecendo, assim, uma base para classificar as hiperbilirrubinemias não conjugadas de acordo com a sua patogenia.

## Aumento da produção de bilirrubina

O aumento da produção de bilirrubina e a consequente hiperbilirrubinemia não conjugada podem ser causados por hemólise, destruição acelerada das hemácias transfundidas, reabsorção de hematomas ou eritropoese inefetiva, em decorrência de envenenamento por chumbo (plumbismo, saturnismo), anemias megaloblásticas relacionadas com a deficiência de ácido fólico ou de vitamina $B_{12}$, anemia sideroblástica, porfiria eritropoética congênita ou doenças mieloproliferativas ou mielodisplásicas. Nesses contextos, outras provas de função hepática habitualmente são normais, e a hiperbilirrubinemia é modesta, raramente ultrapassando 4 mg/dℓ; valores mais elevados implicam disfunção hepática concomitante. Entretanto, após transfusão rápida de sangue ou reabsorção de hematomas maciços causados por traumatismo, o aumento da carga de bilirrubina pode ser transitoriamente suficiente para levar à icterícia franca. As causas de hemólise são numerosas (ver Capítulos 151 e 152). Além dos distúrbios hematológicos específicos, muitas doenças adquiridas são acompanhadas de hemólise. No contexto de doença sistêmica, que pode incluir um grau de disfunção hepática, a hemólise pode produzir um componente de hiperbilirrubinemia conjugada, além da concentração elevada de bilirrubina não conjugada. A hemólise prolongada pode levar à formação de cálculos biliares pigmentados, que contêm sais de cálcio de bilirrubina (ver Capítulo 146).

## Diminuição da depuração hepática de bilirrubina

### *Diminuição da captação de bilirrubina*

A captação de bilirrubina pelos hepatócitos envolve tanto o transporte facilitado quanto a difusão passiva. A diminuição da captação hepática de bilirrubina também contribui para a hiperbilirrubinemia não conjugada da

síndrome de Gilbert, embora a base molecular principal dessa síndrome consista em uma redução da conjugação de bilirrubina.

### *Comprometimento da conjugação da bilirrubina*

A causa mais frequente de diminuição da depuração da bilirrubina consiste em redução na atividade de conjugação da bilirrubina. A conjugação da bilirrubina com ácido glicurônico é catalisada principalmente por uma UDP-glicuronosiltransferase específica, que é designada como UGT1A1 e é codificada pelo complexo gênico *UGT1*. A montagem do gene *UGT1A1* é feita por *splicing* alternativo de uma variante de éxon 1 específica da bilirrubina, denominada éxon $A_1$, com quatro éxons comuns (éxons 2 a 5) que codificam a extremidade carboxiterminal compartilhada de todas as proteínas codificadas pelo *UGT1*. Sua região promotora normalmente contém um construto semelhante à caixa TATA, $A(TA)_6TAA$.

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM HIPERBILIRRUBINEMIA

A hiperbilirrubinemia e a icterícia podem resultar de distúrbios isolados do metabolismo da bilirrubina, de doença hepática ou de obstrução dos ductos biliares. A icterícia representa o sinal mais visível de doença hepatobiliar de muitas etiologias (Tabela 138.1).

### Distúrbios genéticos da conjugação da bilirrubina

As hiperbilirrubinemias hereditárias (Tabela 138.2) formam um grupo de cinco síndromes, nas quais a hiperbilirrubinemia ocorre como anormalidade bioquímica isolada, sem evidências de necrose hepatocelular ou colestase.

## SÍNDROMES DE CRIGLER-NAJJAR E DE GILBERT

A síndrome de Crigler-Najjar dos tipos 1 e 2 e a síndrome de Gilbert são formas hereditárias de hiperbilirrubinemia não conjugada, e sabe-se há mais de duas décadas, que ambas resultam principalmente de mutações no gene *UGT1A1*. Na síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1, não há praticamente atividade enzimática funcional, enquanto pacientes com síndrome de Crigler-Najjar do tipo 2 apresentam até 10% da atividade normal, e pacientes com síndrome de Gilbert têm 10 a 33% da atividade normal, resultando em concentrações de bilirrubina de 18 a 45, 6 a 25 e 1,5 a 4 mg/dℓ, respectivamente (ver Tabela 138.2). Como a atividade enzimática total da UGT1A1 precisa estar reduzida para menos de 50% do normal para provocar hiperbilirrubinemia não conjugada, a expressão fenotípica de mutações nessa enzima exige homozigosidade ou heterozigosidade dupla, e cada um desses distúrbios é herdado como traço autossômico recessivo. A maioria dos casos de síndrome de Crigler-Najjar dos tipos 1 e 2 também surge em consequência de mutações estruturais homozigotas ou duplas heterozigotas dentro da região codificante. Nos países ocidentais, os pacientes com síndrome de Gilbert normalmente são homozigotos para mutação do promotor $A(TA)_7TAA$; esse polimorfismo é designado como *UGT1A1*28*. Já foram relatadas mutações estruturais no éxon 1 de *UGT1A1*, causando reduções modestas na atividade enzimática de UGT1A1, em alguns pacientes japoneses com síndrome de Gilbert. Até o momento, foram identificadas pelo menos 130 mutações diferentes de *UGT1A1* associadas à hiperbilirrubinemia hereditária, incluindo aquelas ligadas à síndrome de Crigler-Najjar dos tipos 1 e 2. Outros estudos realizados em pacientes com hiperbilirrubinemia não conjugada também identificaram mutações e polimorfismo em múltiplas regiões adicionais do *UGT1A*, incluindo a sua região promotora, na proteína carreadora de solutos SCLO1B1 e nas enzimas heme oxigenase e biliverdina redutase A, que influenciam as concentrações séricas de bilirrubina.[2] Os genótipos complexos resultantes podem constituir um risco não apenas para hiperbilirrubinemia, mas também para suscetibilidade à toxicidade de fármacos associados à glicuronidação e, talvez, também para diversos benefícios sutis.

### Síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1

A síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1 caracteriza-se por hiperbilirrubinemia não conjugada notável, que aparece no período neonatal, persiste durante a vida e não responde ao fenobarbital. A maioria dos pacientes (tipo 1A) apresenta defeitos na conjugação de um espectro de substratos com glicuronídios, além da bilirrubina, em

consequência de mutações em um dos éxons comuns (2 a 5) do complexo *UGT1*. Em um subgrupo menor (tipo 1B), mutação no éxon A1 específico da bilirrubina limita o defeito de conjugação da bilirrubina. Cinquenta e nove mutações de *UGT1A1* estruturalmente diversas podem causar a síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1; sua característica comum reside no fato de que todas codificam proteínas com ausência ou, no máximo, traços de atividade enzimática.

| Tabela 138.1 | Diagnóstico diferencial de hiperbilirrubinemia e icterícia. |
|---|---|

**DISTÚRBIOS ISOLADOS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA**

Hiperbilirrubinemia não conjugada

- Aumento da produção de bilirrubina
  - *Exemplos*: hemólise, eritropoese inefetiva, transfusão de sangue, reabsorção de hematomas
- Diminuição da captação hepatocelular
  - *Exemplos*: fármacos (p. ex., rifampicina)
- Diminuição da conjugação
  - *Exemplos*: síndromes de Gilbert e de Crigler-Najjar, icterícia fisiológica do recém-nascido, icterícia do leite materno, inibidores da protease do HIV

Hiperbilirrubinemia conjugada ou mista

- Diminuição do transporte canalicular: síndrome de Dubin-Johnson
- Diminuição da recaptação de conjugados de bilirrubina: síndrome de Rotor

**DOENÇA HEPÁTICA**

Disfunção hepatocelular aguda ou crônica

- Lesão hepatocelular aguda ou subaguda
  - *Exemplos*: hepatites virais A, B, C, E; hepatotoxinas (p. ex., etanol, paracetamol, envenenamento por cogumelos [Amanita phalloides]); fármacos (p. ex., isoniazida, diclofenaco), doenças metabólicas (p. ex., doença de Wilson, síndrome de Reye); relacionada com a gravidez (p. ex., esteatose hepática aguda da gravidez, HELLP); isquemia hepática (p. ex., choque)
- Doença hepatocelular crônica
  - *Exemplos*: Hepatites B, B + D, C e E; hepatotoxinas (p. ex., cloreto de vinila, vitamina A); esteatoses hepáticas alcoólica e não alcoólica; hepatite autoimune; doença metabólica (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa1-antitripsina)

Distúrbios hepáticos com colestase proeminente

- Distúrbios colestáticos familiares
  - Distúrbios monogênicos
    - *Exemplos*: colestase intra-hepática recorrente benigna; colestase intra-hepática familiar progressiva
  - Distúrbios colestáticos familiares de patogenia desconhecida
    - *Exemplos*: síndrome de Aagenaes, neuropatia de Navajo, colestase dos índios norte-americanos
- Distúrbios infiltrativos difusos
  - *Exemplos*: doenças granulomatosas (p. ex., infecções micobacterianas e fúngicas, sarcoidose, linfoma, fármacos), amiloidose, neoplasias malignas infiltrativas
- Inflamação dos dúctulos biliares intra-hepáticos e/ou da veia porta

*Exemplos*: colangite biliar primária, rejeição de aloenxerto hepático, doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), fármacos (p. ex., clorpromazina, eritromicina)

Outras condições

*Exemplos*: apresentações incomuns de hepatite viral ou alcoólica, colestase intra-hepática da gravidez, icterícia por contraceptivos, estrogênios, esteroides anabólicos, colestase pós-operatória, colestase da sepse, nutrição parenteral total, lesão hepática induzida por fármacos (amoxicilina-clavulanato)

**OBSTRUÇÃO DOS DUCTOS BILIARES**

Coledocolitíase

*Exemplos*: cálculos biliares de colesterol, cálculos biliares pigmentados

Doenças dos ductos biliares

Inflamação, infecção

*Exemplos*: colangite esclerosante primária, colangiopatia da AIDS, quimioterapia hepática arterial, estenoses pós-cirúrgicas

Neoplasias (p. ex., colangiocarcinoma)

Compressão extrínseca da árvore biliar

Neoplasias

*Exemplos*: carcinoma pancreático, linfadenopatia metastática, hepatoma

Pancreatite, com ou sem formação de pseudocisto

Aumento vascular (p. ex., aneurisma, transformação cavernosa da veia porta do fígado)

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; HELLP = hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Antes da disponibilidade da fototerapia, a maioria dos pacientes com síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1 morriam de encefalopatia por bilirrubina (*kernicterus*) nos primeiros anos de vida. O tratamento ideal para o paciente neurologicamente intacto inclui (1) cerca de 12 h/dia de fototerapia desde o nascimento, durante toda infância, talvez suplementada por exsanguinotransfusão no período neonatal; (2) uso de estanho protoporfirina (SnPP) para atenuar os episódios transitórios de hiperbilirrubinemia aumentada; e (3) transplante de fígado precoce, antes do início da lesão cerebral.[3] A plasmaférese consegue controlar, temporariamente, elevações abruptas dos níveis de bilirrubina.

**Tabela 138.2** **Principais características dos distúrbios hereditários do metabolismo da bilirrubina.**

| | *SÍNDROME DE CRIEGLER-NAJJAR* | | | |
|---|---|---|---|---|
| **CARACTERÍSTICAS** | **TIPO 1** | **TIPO 2** | **SÍNDROME DE GILBERT** | **SÍNDRO JOHNS** |
| Incidência | Muito rara | Incomum | Até 12% da população | Incomur |
| Bilirrubina sérica total (mg/dℓ) | 18 a 45 (habitualmente > 20), não conjugada | 6 a 25 (habitualmente ≤ 20), não conjugada | Tipicamente ≤ 4 na ausência de jejum ou hemólise franca; principalmente não conjugada | Tipicam menos 25; ce reação |
| Defeito(s) no metabolismo da | Atividade de | Atividade de | Atividade de | Compro |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| bilirrubina* | conjugação da bilirrubina UGT1A1 acentuadamente reduzida: traços a ausente | conjugação da bilirrubina UGT1A1: ≤ 10% do normal | conjugação do haplótipo complexo de bilirrubina UGT1A1 tipicamente reduzida para 10 a 33% do normal; em alguns casos, captação reduzida de bilirrubina; hemólise leve em até 50% dos pacientes | secreç de bilir conjug de mut MRP2/ |
| Exames hepáticos de rotina | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Ácidos biliares séricos | Normal | Normal | Normal | Habitual |
| Respostas farmacológicas/características especiais† | Ausência de resposta ao fenobarbital | O fenobarbital reduz a bilirrubina em ≤ 75% | Fenobarbital reduz a bilirrubina frequentemente para valores normais | Aumente concen bilirrub estroge isômer coprop diagnó norma do isôm 80% d |
| Principais características clínicas | *Kernicterus* no primeiro ano de vida se não for tratado; pode ocorrer posteriormente, apesar do tratamento | *Kernicterus* de início tardio raro com jejum | Nenhuma | Hepatoe ocasio |
| Morfologia/histologia hepáticas | Normais | Normais | Normais; em certas ocasiões, aumento do pigmento lipofuscina | Fígado macros preto; centrilo grosse |
| Frações da bilirrubina na bile‡ | > 90% não conjugada | Maior fração (média de 57%) monoconjugados | Principalmente diconjugados, porém há aumento dos monoconjugados (média de 23%) | Conjuga aumen diconju |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Herança (todos autossômicos) | Recessiva | Recessiva | A mutação do promotor é recessiva; mutação de sentido incorreto frequentemente dominante | Recessi parece |
| Diagnóstico | Achados clínicos e laboratoriais, ausência de resposta ao fenobarbital | Achados clínicos e laboratoriais, resposta ao fenobarbital | Achados clínicos e laboratoriais; genotipagem do promotor; biopsia hepática raramente necessária | Achados laborat hepáti desne houve de exa coprop |
| Tratamento | Fototerapia e protoporfirina de estanho como tratamento a curto prazo; transplante de fígado definitivo | Considerar o fenobarbital se o nível basal de bilirrubina for ≥ 8 mg/dℓ | Nenhum tratamento necessário | Evitar os nenhu tratam |

*UGT1A1 = isoforma específica da bilirrubina da família UGT1 de uridina difosfato glicuronosiltrasferases. †Historicamente, a sulfobromoftaleína (BSP) era utilizada para distinguir as síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor com base na velocidade de remoção do corante da circulação. ‡Bilirrubina na bile normal: < 5% de bilirrubina não conjugada, com média de 7% de monoconjugados de bilirrubina e 90% de diconjugados de bilirrubina.

## Síndrome de Crigler-Najjar do tipo 2

As concentrações de bilirrubina são, tipicamente, mais baixas na síndrome de Crigler-Najjar do tipo 2, e os níveis plasmáticos de bilirrubina podem ser reduzidos para 3 a 5 mg/dℓ pelo fenobarbital. Pelo menos 48 mutações diferentes do *UGT1A1* foram associadas à síndrome de Crigler-Najjar do tipo 2; todas codificam uma bilirrubina UDP-glicuronosiltransferase com atividade enzimática acentuadamente reduzida, porém detectável. Embora seja muito menos comum na síndrome de Crigler-Najjar do tipo 2, *kernicterus* tem sido observado em todas as idades, tipicamente associado a fatores que aumentam de modo temporário a concentração plasmática de bilirrubina acima dos valores basais (p. ex., jejum, doença intercorrente). Por esse motivo, recomenda-se com frequência o tratamento com fenobarbital; uma dose única ao deitar mantém habitualmente concentrações plasmáticas de bilirrubina dentro de valores clínicos seguros.

## Síndrome de Gilbert

A síndrome de Gilbert constitui a forma mais comum das hiperbilirrubinemias hereditárias, com prevalência genotípica de cerca de 12% e prevalência fenotípica de aproximadamente 7% em indivíduos brancos. A sua alta prevalência pode explicar a frequência de hiperbilirrubinemia não conjugada leve em receptores de transplante de fígado e porque estudos populacionais de níveis de bilirrubina tendem a exibir deslocamento para níveis mais altos. As concentrações plasmáticas de bilirrubina são, com mais frequência, inferiores a 3 mg/dℓ, embora valores tanto mais altos quanto mais baixos sejam frequentes, com ocorrência comum de aumentos de duas a três vezes com o jejum e na doença intercorrente. A distinção fenotípica entre a síndrome de Gilbert leve e um estado normal é, com frequência, pouco definida. A capacidade do fenobarbital de induzir a atividade enzimática hepática normaliza tanto a concentração da bilirrubina quanto a $C_{BR}$. O metabolismo oxidativo dos fármacos e o processamento de muitos, mas não todos, os xenobióticos que são metabolizados por glicuronidação parecem estar normais na síndrome de Gilbert. A exceção crítica é o agente antitumoral irinotecano (CPT-11), cujo metabólito ativo (SN-38) é glicuronizado especificamente pela UGT1A1. Em pacientes com síndrome de Gilbert, o CPT-11 pode causar diarreia intratável, mielossupressão e outras toxicidades graves. Não foram descritos eventos adversos

significativos quando indivíduos com síndrome de Gilbert recebem muitos outros fármacos que são metabolizados por glicuronidação. Embora a síndrome de Gilbert não tenha nenhuma associação com doença, relatos ocasionais demonstraram uma associação do alelo *UGT1A1*28* a um *risco diminuído* de doenças cardiovasculares e neoplásicas específicas, uma associação que foi atribuída aos efeitos vasodilatadores e antioxidantes da bilirrubina e da heme oxigenase.

## HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO CONJUGADA NO PERÍODO NEONATAL

A maior parte dos recém-nascidos desenvolve hiperbilirrubinemia não conjugada entre 2 e 5 dias após o nascimento, em decorrência da imaturidade hepática e dos baixos níveis de UGT1A1. Normalmente, os níveis máximos de bilirrubina são inferiores a 5 a 10 mg/dℓ, e ocorre normalização desses níveis nas primeiras 2 semanas, à medida que amadurecem os mecanismos envolvidos no processamento da bilirrubina. A prematuridade, com ou sem hemólise, está associada a níveis mais elevados de bilirrubina, que podem exigir fototerapia. O esteroide progestacional, 3α,20β-pregnanediol e determinados ácidos graxos que são encontrados no leite materno (mas não no soro) de algumas mães inibem a conjugação da bilirrubina e podem causar hiperbilirrubinemia neonatal excessiva (*icterícia do leite materno*). Por outro lado, um inibidor da UGT1A1, que é encontrado no soro materno, provoca *hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória* (síndrome de Lucey-Driscoll).

## HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA OU MISTA

A síndrome de Dubin-Johnson e a síndrome de Rotor, dois distúrbios herdados de fenótipo semelhante, porém distintos nos mecanismos envolvidos, caracterizam-se por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista, com valores normais nas outras provas hepáticas tradicionais (ver Tabela 138.2). A síndrome de Dubin-Johnson resulta de qualquer uma de várias mutações do gene que codifica o transportador de ânions orgânicos canalicular dependente de ATP, MPR2/cMOAT. Os indivíduos com síndrome de Rotor exibem a ruptura simultânea de dois genes que codificam os polipeptídios transportadores de ânions orgânicos, OATP1B1 e OATP1B3, que medeiam a recaptação pelos hepatócitos a jusante da bilirrubina conjugada secretada nos sinusoides por meio do transportador de efluxo sinusoidal ABCC3 nos hepatócitos mais a montante. O processo de secreção seguido de recaptação também está envolvido na eliminação de metabólitos de fármacos, e acredita-se que evite a saturação local dos hepatócitos a montante com bilirrubina e conjugados de fármacos.

Apesar da hiperbilirrubinemia conjugada, os pacientes com síndrome de rotor não apresentam colestase e podem ser distinguidos, por meios não invasivos, de indivíduos normais e pacientes com síndrome de Dubin-Johnson em virtude do aumento de duas a cinco vezes na excreção de coproporfirina total na urina (ver Tabela 138.2). Outra característica diferencial é o pigmento cinza a preto que se acumula em grânulos lisossômicos do citosol na síndrome de Dubin-Johnson e que confere ao fígado uma aparência negra característica. Ambas as síndromes têm prognóstico benigno sem tratamento específico.

# DOENÇA HEPÁTICA E DOS DUCTOS BILIARES

A icterícia constitui um sinal comum de disfunção hepatobiliar generalizada, tanto aguda quanto crônica. A doença hepatobiliar ictérica é rapidamente distinguida dos distúrbios isolados do metabolismo da bilirrubina, visto que ocorre aumento da concentração plasmática de bilirrubina em associação a outros marcadores de doença hepatobiliar (Figura 138.1). As doenças hepáticas podem ser classificadas em processos nos quais a lesão primária resulta de inflamação e necrose hepatocelular, inibição do fluxo biliar (colestase) ou uma combinação das duas. Os distúrbios colestáticos podem ser ainda subdivididos naqueles que resultam de obstrução mecânica do fluxo dos ductos biliares e naqueles que resultam de colestase intra-hepática, de inúmeras condições que incluem várias síndromes colestáticas familiares; distúrbios infiltrativos, condições inflamatórias ou neoplásicas; e lesão hepática induzida por fármacos.

## Síndromes de colestase familiar

A secreção de bile, que é essencial tanto para a eliminação de produtos de degradação metabólicos quanto para a solubilização e absorção frequente de nutrientes específicos, é um processo complexo que depende de energia e no

qual três transportadores ABC (ATP8B1, ABCB11 e ABCB4) desempenham papéis essenciais. O ATP8B1, também conhecido como colestase intra-hepática familiar 1 (FIC1) é uma fosfatidilserina flipase, que transloca a fosfatidilserina do folheto externo (canalicular) para o interno (citoplasmático) da membrana plasmática canalicular; o ABCB11, também conhecido como bomba de exportação de sais biliares (BSEP) ou a irmã da glicoproteína P (SPGP), transloca os sais biliares do interior do hepatócito, através da membrana canalicular, para dentro da bile. O ABCB4 (proteína associada à multifármaco-resistência 3 [MFR3]) é uma fosfatidilcolina (lecitina) flopase, que transloca a fosfatidilcolina para fora, do folheto citoplasmático para o folheto canalicular da membrana canalicular. Uma importante função do ATP8B1 e do ABCB4 consiste em manter um estado físico-químico apropriado da membrana canalicular por meio de regulação do equilíbrio de fosfolipídios apropriados de membrana.

As síndromes de colestase pediátricas familiares contêm duas classes de distúrbios, e cada uma delas pode ser subdividida em subtipos. A colestase familiar progressiva dos tipos 1, 2 e 3 resulta de mutações homozigóticas graves nos transportadores ATP8B1, ABCB11 e ABCB4/MFR3, respectivamente. O ATP8B1 é codificado pelo gene *FIC1*, enquanto os outros são codificados por genes que compartilham um nome semelhante ao dos transportadores. Todos os três distúrbios são herdados de acordo com um padrão autossômico recessivo. Nos tipos 1 e 2, os níveis de gamaglutamil transpeptidase (GGT) estão baixos, apesar das elevações na fosfatase alcalina. Por outro lado, ocorrem elevações tanto da GGT quanto da fosfatase alcalina no tipo 3. Diferentemente do defeito de transporte seletivo da bilirrubina na síndrome de Dubin-Johnson, a hiperbilirrubinemia conjugada nessas síndromes é causada pela incapacidade secretora generalizada de bile na membrana canalicular. Mutações recentemente descritas no gene que codifica a proteína de zônula de oclusão TJP2, o receptor nuclear FXR e a proteína Miosina-Vb foram associadas aos subtipos adicionais 4, 5 e 6, respectivamente.[4]

A colestase intra-hepática recorrente benigna é um distúrbio autossômico recessivo raro, que se caracteriza por crises recorrentes de mal-estar, prurido e icterícia, que começam na infância ou na idade adulta, e cuja duração varia de semanas a meses. Os intervalos entre os ataques podem variar de meses a anos. Os tipos 1 e 2 resultam de mutações em ATP8B1 e ABCB11. Esse distúrbio benigno não evolui para a doença hepática crônica e cirrose, e observa-se uma resolução completa entre os episódios. O tratamento é sintomático durante os episódios colestáticos.

## Defeitos adquiridos da conjugação

Ocorre redução modesta da capacidade de conjugação da bilirrubina na hepatite avançada ou na cirrose (ver Capítulos 140 e 144). Entretanto, nessas situações, a conjugação é mais bem preservada do que outros aspectos da eliminação da bilirrubina, como a excreção canalicular. Perturbações farmacológicas e metabólicas podem levar a reduções adquiridas na conjugação da bilirrubina. A hiperbilirrubinemia não conjugada relacionada com a inibição seletiva de UGT1A1 ocorre com vários inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (p. ex., indinavir, atazanavir). Vários outros fármacos (p. ex., pregnanediol e os antibióticos cloranfenicol e gentamicina) também podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada por meio da inibição da UGT1A1. Em todos os contextos nos quais os inibidores da UGT1A1 causam hiperbilirrubinemia não conjugada, o grau de hiperbilirrubinemia é maior em pacientes com síndrome de Gilbert subjacente.

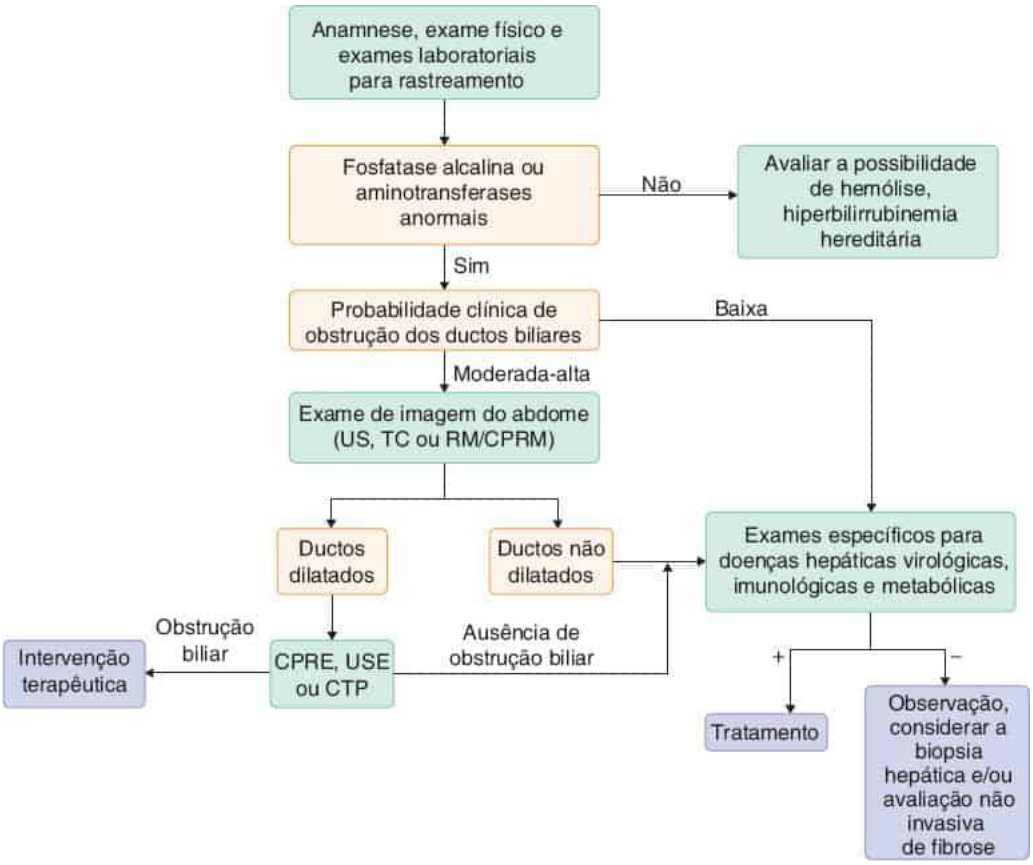


**FIGURA 138.1 Algoritmo diagnóstico para a avaliação da hiperbilirrubinemia e outras anormalidades das provas de função hepática e sinais e sintomas sugestivos de doença hepática.** TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; USE = ultrassonografia endoscópica; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; CTP = colangiografia trans-hepática percutânea; US = ultrassonografia. (Adaptada de Lidofsky SD, Scharschmidt BF. Jaundice. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:227.)

## Icterícia na gravidez

A icterícia na gravidez (ver Capítulo 226) inclui qualquer doença hepática que ocorra durante a gravidez. As condições exclusivas da gravidez incluem uma elevação geralmente modesta e autolimitada dos níveis de aminotransferase e bilirrubina durante o primeiro trimestre, frequentemente em pacientes com hiperêmese gravídica. A colestase intra-hepática da gravidez, que ocorre durante o segundo e o terceiro trimestres, está associada a morte intrauterina e sofre resolução espontânea após o parto. Em alguns casos, mas não em todos, foram relatadas mutações e variações de sequência em genes que codificam transportadores biliares, em particular *ABCB4* e *ABCB11*. Esteatose hepática aguda ou síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas) ocorrem em associação à pré-eclâmpsia no terceiro trimestre de gravidez (ver Capítulo 226). A esteatose hepática aguda pode assemelhar-se à insuficiência hepática fulminante, e o parto prematuro é um pré-requisito para a recuperação materna.

## Icterícia pós-operatória

Essa síndrome multifatorial pode ser causada pela produção aumentada de bilirrubina (p. ex., degradação das hemácias transfundidas, reabsorção de hematomas) e/ou diminuição da depuração hepática de bilirrubina (p. ex., bacteriemia, endotoxemia, nutrição parenteral, hipoxia peroperatória). A hiperbilirrubinemia, que constitui a

principal característica bioquímica, é frequentemente acompanhada de aumento de várias vezes nos níveis de fosfatase alcalina, GGT ou ambos. As aminotransferases estão, no máximo, minimamente elevadas, e a função de biossíntese apresenta-se normal. O diagnóstico diferencial inclui obstrução biliar (ver Capítulo 146) ou lesão hepatocelular relacionada com choque, lesão anestésica (ver Capítulo 141) ou hepatite viral (ver Capítulos 139 e 140). A resolução da icterícia pós-operatória (ver Capítulo 405) tende a acompanhar paralelamente o estado pós-operatório geral do paciente.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico acurado e a distinção entre doença aguda e crônica frequentemente dependem da seleção e interpretação apropriadas de um espectro de exames laboratoriais e de imagem. Os exames utilizados na avaliação inicial da doença hepática podem ser divididos em duas categorias: testes que indicam lesão, como a liberação de enzimas intracelulares; e testes que medem ou, pelo menos, refletem a função efetiva. Os testes que refletem lesão não avaliam a função hepática e não devem ser denominados provas de função hepática. Os exames hepáticos precisam ser escolhidos com cuidado e interpretados dentro do contexto clínico geral. Em situações específicas, as determinações seriadas são, com frequência, úteis para avaliar a evolução da doença ou os efeitos do tratamento.

### Testes enzimáticos séricos

Os níveis das enzimas hepáticas encontrados no plasma fornecem uma medida da renovação ou lesão dos hepatócitos. Acredita-se que as enzimas liberadas durante a renovação normal dos hepatócitos constituam a base dos níveis circulantes normais. A lesão e a morte das células ativam fosfolipases que criam orifícios na membrana plasmática, aumentando, assim, a liberação do conteúdo intracelular.

#### *Aminotransferases*

As aminotransferases (anteriormente denominadas transaminases) catalisam a transferência do grupo alfa-amino do aspartato (aspartato aminotransferase [AST]) ou da alanina (alanina aminotransferase [ALT]) para o grupo alfaceto do alfacetoglutarato, tendo como cofator o piridoxal fosfato (vitamina $B_6$). Os métodos laboratoriais que medem as atividades das aminotransferases exigem suplementação com vitamina $B_6$ para evitar a atividade falsamente diminuída em indivíduos com deficiência de vitamina $B_6$.

Os níveis séricos normais, que são estabelecidos localmente a partir de amostras obtidas de populações normais, podem variar de maneira apreciável entre diferentes populações, porém são normalmente de 40 UI/ℓ ou menos (ver Apêndice). Os valores podem ultrapassar 1.000 UI/ℓ na lesão hepatocelular aguda, por exemplo, em consequência de infecção viral (ver Capítulo 139) ou toxinas (ver Capítulo 141). A ALT é uma enzima puramente citosólica. Observa-se a presença de isoformas distintas de AST no citosol e nas mitocôndrias, enquanto a AST também é encontrada na membrana plasmática. A expressão da isoforma mitocondrial e sua exportação fisiológica do hepatócito são suprarreguladas pelo etanol. Os níveis circulantes de AST e de ALT estão elevados na maioria das doenças hepáticas, e o grau de atividade de aminotransferase encontrado no plasma reflete, aproximadamente, a atividade atual do processo mórbido. Entretanto, existem exceções. Até mesmo nos casos mais graves de hepatite alcoólica, é incomum observar níveis de aminotransferases superiores a 200 a 300 UI/ℓ (ver Capítulo 143). Na esteatose hepática não alcoólica, podem ser encontrados valores normais de ALT em uma fração apreciável de pacientes com esteato-hepatite não alcoólica ativa, fibrose ou até mesmo cirrose. Por outro lado, atividades de aminotransferase de 1.000 UI/ℓ ou mais são frequentemente encontradas até mesmo na hepatite viral aguda com alterações histológicas discretas (ver Capítulo 139) ou pouco depois da obstrução biliar aguda, por exemplo, durante a passagem de um cálculo biliar (ver Capítulo 146). Por outro lado, os níveis de aminotransferases podem declinar durante a evolução de necrose hepática maciça, visto que a lesão hepática é tão extensa que há pouca atividade enzimática. Em raras circunstâncias, anticorpos dirigidos contra a AST resultam em um complexo anticorpo-enzima, denominado macroenzima, que apresenta depuração tardia da circulação.

Os níveis de aminotransferases são úteis de diversas maneiras. Em primeiro lugar, proporcionam um teste de rastreio relativamente específico para doença hepatobiliar, incluindo o diagnóstico de hepatite B ou C crônica previamente não suspeita. Embora os níveis de AST possam estar aumentados na presença de doença de outros órgãos (notavelmente o miocárdio e músculo esquelético), a fonte de atividade aumentada das aminotransferases frequentemente pode ser elucidada pela análise do contexto clínico no qual surge. Os níveis de aminotransferases

também são utilizados para monitorar a atividade de uma doença hepática parenquimatosa aguda ou crônica e a sua resposta ao tratamento, embora a magnitude da elevação dessa enzima possa não exibir correlação com a gravidade detectada por biopsia das doenças hepáticas, como hepatite C crônica, doença hepática alcoólica e esteatose hepática não alcoólica. Por exemplo, os níveis de aminotransferases frequentemente estão normais, apesar da cirrose avançada (ver Capítulo 144), na qual apresentam valor de prognóstico limitado. Os níveis de aminotransferases também estão elevados em pacientes com doença sistêmica grave. Por exemplo, os níveis séricos das aminotransferases estão elevados em mais de 90% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 (Capítulo 342A),[4b] que parecem indicar lesão hepática fornecem indícios diagnósticos. Níveis de AST 15 vezes ou mais dos valores normais são incomuns na obstrução crônica dos ductos biliares sem colangite, enquanto níveis de AST iguais ou superiores a 6 vezes o normal são incomuns na doença hepática alcoólica, na ausência de outras causas. Na maioria das doenças hepáticas, a razão entre AST e ALT é habitualmente 1 ou menos; entretanto, as razões são tipicamente de 2 ou mais na esteatose hepática alcoólica e na hepatite alcoólica (ver Capítulo 143), refletindo o aumento da síntese e secreção de AST mitocondrial no plasma e a perda seletiva de atividade da ALT, em decorrência da deficiência de piridoxina comumente observada no alcoolismo. Ocorre também elevação da razão AST/ALT na hepatite fulminante relacionada com a doença de Wilson (ver Capítulos 137 e 200).

### *Fosfatases alcalinas*

As fosfatases alcalinas são enzimas de ampla distribuição (p. ex., fígado, ductos biliares, intestino, osso, rim, placenta e leucócitos), que catalisam a liberação de ortofosfato a partir de substratos éster em pH alcalino. O nível de atividade normal no soro do adulto depende altamente do método de mensuração, da idade e do sexo do indivíduo. Dois métodos atuais amplamente usados têm limites superiores do normal em adultos de 85 e 110 UI/ℓ (ver Apêndice). Níveis séricos acima da faixa de referência são normais em crianças e na gravidez. No osso, a fosfatase alcalina participa na deposição de hidroxiapatita no osteoide. Em outros locais, incluindo o fígado, a atividade de sua fosfatase pode facilitar o movimento de moléculas através das membranas celulares. A atividade da fosfatase alcalina no soro reflete principalmente a contribuição das isoformas hepática e óssea; a forma intestinal pode responder por 20 a 60% do total após uma refeição gordurosa, e podem ser observados aumentos sustentados em indivíduos do grupo sanguíneo A ou B. Existe uma contribuição placentária substancial para o nível de fosfatase alcalina no final da gravidez; a isoenzima Regan, uma variante que parece ser idêntica à forma placentária, está associada ao câncer hepatocelular (ver Capítulo 186), ao câncer de pulmão (ver Capítulo 182) e a outras neoplasias.

As elevações na atividade da fosfatase alcalina sérica na doença hepatobiliar colestática resultam de dois mecanismos distintos: aumento da síntese e secreção da enzima e solubilização a partir da superfície apical (canalicular) dos hepatócitos e da superfície luminal de células epiteliais biliares pelas concentrações locais aumentadas de ácidos biliares que ocorrem na colestase. A atividade da fosfatase alcalina sérica também pode estar elevada em doenças ósseas (p. ex., doença de Paget [ver Capítulo 233], osteomalacia [ver Capítulo 231], metástases ósseas [ver Capítulo 192]), durante o rápido crescimento ósseo em crianças, nos estágios finais da gravidez, na insuficiência renal crônica (ver Capítulo 121) e, em certas ocasiões, na presença de neoplasia maligna que não afeta os ossos ou o fígado. A origem é, com frequência, evidente; entretanto, quando este não é, o uso de técnicas de fracionamento pode distinguir a fosfatase alcalina hepatobiliar de outras formas. Uma alternativa é medir os níveis séricos de GGT ou 5′-nucleotidase (5′-NT), que tendem a ser paralelos aos níveis de fosfatase alcalina na doença hepatobiliar, mas que habitualmente não estão aumentados na doença óssea. Com meia-vida sérica de aproximadamente 1 semana, os níveis séricos de fosfatase alcalina podem permanecer elevados durante dias a semanas após a resolução da obstrução biliar. Essa demora pode ser particularmente enganosa quando acompanhada de hiperbilirrubinemia de reação direta prolongada, decorrente da depuração tardia da delta-bilirrubina.

Ocorrem aumentos modestos na atividade da fosfatase alcalina sérica (< 3 vezes o normal) em muitas doenças hepáticas parenquimatosas, incluindo hepatite e cirrose. Na ausência de doença óssea, aumentos maiores (3 a 10 vezes o normal) habitualmente indicam uma obstrução do fluxo biliar. Embora os níveis mais elevados reflitam, habitualmente, obstrução dos ductos biliares intra-hepáticos, decorrente de condições infiltrativas que se originam de processos granulomatosos (sarcoidose [ver Capítulo 89], infecção por micobacteriana [ver Capítulos 308 e 309], neoplasia maligna (linfoma, colangiocarcinoma ou câncer metastático) ou amiloidose (ver Capítulo 179).

### *Outras enzimas hepáticas*

A 5′-nucleotidase (5′-NT) é uma enzima da membrana plasmática, que cliva o ortofosfato da posição 5′ do açúcar pentose da adenosina ou inosina fosfato. A leucina aminopeptidase (LAP) é uma peptidase celular ubíqua. Os níveis séricos de ambas normalmente aumentam na presença de colestase. Por conseguinte, o seu principal uso consiste em confirmar se a elevação da fosfatase alcalina sérica é de origem hepatobiliar. Ambas as enzimas podem estar elevadas nos estágios finais da gravidez saudável.

A gamaglutamil transpeptidase (GGT) é encontrada em muitos tecidos. Sua atividade sérica aumenta na doença hepatobiliar, mas também após infarto do miocárdio; em doenças neuromusculares, na doença pancreática (até mesmo na ausência de obstrução biliar), na doença pulmonar e no diabetes melito; e durante a ingestão de etanol e de outros indutores das enzimas microssomais. Entretanto, como os níveis séricos de GGT estão habitualmente normais na doença óssea, a enzima pode ser útil para confirmar a origem hepática da fosfatase alcalina. A determinação da GGT foi proposta como teste de rastreamento sensível para doença hepatobiliar e para monitoramento da abstinência do álcool. Em virtude de sua baixa especificidade, muitos indivíduos que são positivos não apresentam doença hepática identificável em exames complementares. A GGT não oferece nenhuma vantagem clara sobre a LAP ou a 5′-NT para identificar a origem do aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica, exceto durante a gravidez. Os níveis séricos de GGT podem estar normais, apesar dos níveis elevados de fosfatase alcalina hepatobiliar em certos distúrbios raros, incluindo colestase intra-hepática da gravidez e síndromes de colestase familiar.

Com frequência, os níveis de lactato desidrogenase estão elevados na isquemia hepática e em outras condições que resultam em necrose hepática. De outro modo, a enzima é muito ubíqua em outros tecidos do corpo para ter utilidade no diagnóstico.

## Testes baseados na depuração de metabólitos e fármacos

Uma importante função do fígado consiste em remover do sangue diversos metabólitos e toxinas. Na doença hepática, a depuração dessas moléculas pode estar comprometida, em decorrência de perda de células parenquimatosas, diminuição da secreção biliar, obstrução biliar, diminuição da captação celular ou do metabolismo ou fluxo sanguíneo hepático reduzido ou heterogêneo. Os níveis séricos de metabólitos produzidos em uma taxa relativamente constante (p. ex., bilirrubina) podem constituir indicadores particularmente úteis da função hepática.

### *Bilirrubina*

O diagnóstico diferencial da hiperbilirrubinemia (ver anteriormente) inclui doença hepática generalizada, distúrbios hereditários do metabolismo e da bilirrubina (p. ex., síndromes de Gilbert, de Crigler-Najjar, de Dubin-Johnson e de Rotor) e condições não hepáticas (p. ex., hemólise). Existe uma correlação entre os níveis de bilirrubina mais elevados e um prognóstico mais sombrio na maioria das formas de doença hepática crônica.

### *Amônia*

A amônia, um subproduto do metabolismo dos aminoácidos, é removida do sangue pelo fígado, convertida em ureia no ciclo de Krebs-Henseleit e excretada pelos rins (ver Capítulo 107). No contexto da derivação portossistêmica ou disfunção hepática grave, ocorre elevação dos níveis de amônia. Embora a mensuração dos níveis de amônia no sangue seja principalmente utilizada para confirmar um diagnóstico de encefalopatia hepática, os níveis séricos de amônia não exibem uma forte correlação com a gravidade da encefalopatia (ver Capítulo 144). As correlações podem ser ligeiramente melhores se a determinação é efetuada rapidamente em uma amostra de sangue arterial congelada. Ocorrem também níveis elevados de amônia quando a sua produção está aumentada pela flora intestinal (p. ex., após uma refeição rica em proteínas ou hemorragia gastrintestinal), pelo rim (em resposta à alcalose metabólica ou hipopotassemia) ou em doenças genéticas raras que afetam a via de síntese da ureia.

## Testes que refletem a função hepática de biossíntese

### *Testes da coagulação*

### *Tempo de protrombina*

O tempo de protrombina (TP) reflete as concentrações plasmáticas dos fatores das vias tanto extrínseca quanto comum, isto é, dos fatores VII, X, V, protrombina e fibrinogênio. O prolongamento do TP resulta, com mais frequência, de deficiência de vitamina K, de doença hepática ou do uso terapêutico de anticoagulantes semelhantes à varfarina. A vitamina K, uma vitamina lipossolúvel, é encontrada em muitos alimentos e também é sintetizada pelas bactérias intestinais (ver Capítulo 166). A deficiência de vitamina K pode ser causada por aporte dietético deficiente e estados de má absorção, incluindo a má absorção de gordura que resulta da colestase, e também é observada com a supressão da flora intestinal por antibióticos, particularmente em pacientes que recebem reposição inadequada de vitamina K.

As meias-vidas dos fatores da coagulação normalmente são de menos de 1 dia. O fator VII, que tem a meia-vida mais curta, é habitualmente o primeiro a ser deprimido gravemente durante períodos de síntese hepática deficiente. Como o TP dependente do nível do fator VII, ele responde rapidamente a alterações da função de síntese do fígado; é útil para acompanhar a evolução de doenças hepáticas agudas, em que o prolongamento crescente ou significativo do TP pode indicar um prognóstico sombrio (ver Capítulos 144 e 145). O TP anormal que resulta exclusivamente da deficiência de vitamina K em geral se normaliza nas primeiras 24 a 48 horas após repleção parenteral. Entretanto, se a diminuição da síntese dos fatores da coagulação refletir uma disfunção hepatocelular, pode haver pouca resposta ou nenhuma à vitamina K.

Embora o prolongamento do TP na doença hepática seja, em geral, aceito como indicação de síntese deficiente de fatores da coagulação, a síntese de proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes está afetada na doença hepática.[5] As consequências fisiológicas desse reequilíbrio da coagulação pode preservar a resposta da coagulação. O prolongamento do TP também pode refletir a presença de coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166), que deve sempre ser considerada no contexto da insuficiência hepática aguda e da doença hepática crônica terminal.

### *Tempo de tromboplastina parcial*

Esse teste reflete os fatores das vias tanto intrínseca quanto comum, isto é, todos os fatores da coagulação clássicos, com exceção do fator VII, sendo, portanto, complementar ao TP. É particularmente útil na detecção de anticoagulantes circulantes (ver Capítulo 166), porém contribui pouco para o TP na avaliação da função de biossíntese do fígado.

## *Albumina*

A albumina é produzida exclusivamente pelo fígado. Sua concentração plasmática reflete um equilíbrio entre a velocidade de sua síntese, de aproximadamente 100 a 200 mg/kg/dia, e a sua meia-vida plasmática, de cerca de 21 dias. A taxa de síntese é afetada pelo estado nutricional do paciente, pelos níveis dos hormônios tireoidianos e glicocorticoides, pela pressão coloidosmótica do plasma, pela exposição a hepatotoxinas (p. ex., álcool) e pela presença de doenças sistêmicas, doença hepática ou ambas. Muitas condições aumentam as perdas de albumina e reduzem a sua meia-vida plasmática, incluindo síndrome nefrótica (ver Capítulo 113), enteropatia perdedora de proteínas (ver Capítulo 131), queimaduras graves (ver Capítulo 103), dermatite esfoliativa e sangramento gastrintestinal significativo (ver Capítulo 126). Na cirrose com ascite (ver Capítulo 144), a hipoalbuminemia indica uma diminuição de síntese ou redistribuição para o líquido ascítico. Por conseguinte, uma redução da concentração sérica de albumina pode ser considerada como indicador de diminuição da função de síntese hepática somente quando esses fatores não estiverem envolvidos.

## Exames hematológicos na doença hepática

Nas doenças hepáticas agudas moderadas a graves, podem ser observados graus variáveis de citopenias em todas as três linhagens celulares. O achado mais comum consiste em trombocitopenia decorrente do hiperesplenismo, que pode constituir um marcador substituto de hipertensão portal. A anemia pode refletir hemólise de baixo grau ou depressão medular. A supressão da medula óssea pode ser causada por etanol ou fármacos, e a anemia aplásica é uma associação incomum, porém bem conhecida de hepatite viral aguda (ver Capítulos 139 e 156). A síndrome de Zieve (anemia hemolítica e hipertrigliceridemia) é uma complicação rara, porém bem caracterizada da doença hepática alcoólica grave (ver Capítulo 143). Além disso, pode haver leucopenia modesta, frequentemente com

linfócitos atípicos. A doença hepática crônica, particularmente quando colestática, pode ser acompanhada por células em alvo no esfregaço de sangue periférico. As células em alvo são eritrócitos com membrana celular expandida, que refletem anormalidades dos lipídios séricos. As células espiculadas (acantócitos), que são encontradas com mais frequência na cirrose alcoólica avançada, refletem um aumento ainda maior do colesterol da membrana.

### Exames para doenças hepáticas específicas

Os pacientes que apresentam um quadro de doença hepática parenquimatosa aguda ou crônica têm mais tendência a serem incluídos em uma de três categorias: hepatite viral ou tóxica, incluindo doença hepática alcoólica; doença hepática autoimune; ou distúrbio metabólico herdado ou adquirido (ver Capítulo 137). Dispõe-se de testes específicos para antígenos virais, ácidos nucleicos e anticorpos para os vírus convencionais das hepatites, incluindo A, B, C, D (agente delta) e E, cujas formas crônicas estão sendo cada vez mais observadas em pacientes imunossuprimidos (ver Capítulos 139 e 140), bem como para o vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353), o citomegalovírus (ver Capítulo 352) e os herpes-vírus (ver Capítulos 350 e 351), que constituem causas bem estabelecidas, porém menos comuns de doença hepática. As principais doenças autoimunes do fígado consistem em colangite biliar primária (ver Capítulo 146), hepatite autoimune (ver Capítulo 140), colangite esclerosante primária (ver Capítulo 146) e várias síndromes de sobreposição. O ponto de partida para o estabelecimento de um diagnóstico específico dentro dessa categoria é a pesquisa de autoanticorpos específicos no soro, incluindo anticorpos antimitocondriais contra epítopos do complexo da piruvato desidrogenase, que praticamente são diagnósticos de colangite biliar primária (ver Capítulo 146) e anticorpos antinucleares, antimúsculo liso, e microssomais antifígado/rim, que sugerem um diagnóstico de um dos subtipos de hepatite autoimune (ver Capítulo 140). Os distúrbios metabólicos hereditários mais prevalentes que afetam o fígado incluem a hemocromatose (ver Capítulo 201), a deficiência de alfa$_1$-antitripsina e doença de Wilson (ver Capítulo 200). A esteatose hepática não alcoólica (ver Capítulo 143) é a hepatopatia metabólica adquirida mais frequente.

### Biopsia hepática

A biopsia hepática pode ser de grande ajuda no diagnóstico de doenças parenquimatosas difusas ou localizadas, incluindo hepatite crônica, cirrose e neoplasia maligna primária ou metastática do fígado. O valor da biopsia de fígado na hepatite aguda ou na icterícia colestática aguda pode ser principalmente prognóstico, visto que as alterações histológicas nesses contextos podem ser inespecíficas. Entretanto, a lesão hepática induzida por fármacos específicos (ver Capítulo 141) pode apresentar características diagnósticas. A biopsia hepática para avaliação de doença difusa pode ser realizada por via percutânea após localização do fígado por exame físico ou visualização na ultrassonografia. Quando é necessário obter amostras de lesões específicas, como tumores, ar biopsia pode ser guiada por ultrassonografia ou radiografia, ou pode ser realizada sob visualização direta durante a laparoscopia. As contraindicações relativas ou absolutas incluem coagulopatia, obstrução biliar de alto grau, sepse biliar, ascite e doença pleural direita.

Embora a biopsia hepática ainda seja o padrão para a avaliação da histologia hepática na doença difusa (ver Capítulo 137), o caráter invasivo do procedimento e a preocupação quanto a um erro de amostragem levaram a uma procura cada vez maior por exames não invasivos da rigidez hepática como medida de fibrose hepática. Por exemplo, a elastografia hepática por ressonância magnética ou ultrassom pode ser usada para prever a probabilidade de descompensação clínica e de sobrevida.[6]

## ABORDAGEM AO PACIENTE COM ICTERÍCIA OU COM EXAMES HEPÁTICOS ANORMAIS

### Anamnese, exame físico e exames laboratoriais iniciais

Pacientes com doença hepática podem apresentar icterícia ou outros sinais ou sintomas, ou a doença pode ser detectada no paciente assintomático pelo achado de exames hepáticos anormais durante uma avaliação de rotina. Qualquer que seja a maneira pela qual o paciente chega à atenção do médico, a conduta diagnóstica (ver Figura 138.1) começa com uma cuidadosa anamnese e exame físico (ver Capítulo 137) com exames laboratoriais de rastreamento (hemograma completo, determinação da concentração plasmática de bilirrubina, níveis de ALT, AST

e fosfatase alcalina e TP) para formular um diagnóstico diferencial inicial.[6b] A capacidade de distinguir rapidamente entre doença hepática e obstrução do ducto biliar extra-hepático é o principal objetivo da avaliação inicial, em parte pelo fato de que esta última pode exigir intervenção endoscópica e cirúrgica imediata. A seleção apropriada dos exames laboratoriais de segundo nível e dos exames de imagem leva a um diagnóstico definitivo na maioria dos pacientes.[7] O cuidado na seleção dos exames complementares, sobretudo os de imagem, consegue maximizar a probabilidade de estabelecer um diagnóstico correto e proteger o paciente de desconforto, risco e despesas desnecessários.[8]

Se o paciente for assintomático, e as provas de função hepática, além da bilirrubina, forem normais, deve-se considerar a possibilidade de hemólise ou de distúrbio isolado do metabolismo da bilirrubina. Se os sinais, os sintomas ou as anormalidades laboratoriais indicarem doença hepatobiliar, certos padrões de achados ajudam a diferenciar doença hepática intrínseca da obstrução biliar (Tabela 138.3). Dor no quadrante superior direito do abdome, acompanhada de aumento predominante na atividade da fosfatase alcalina sérica sugere obstrução biliar (ver Capítulo 146), assim como relato de cirurgia biliar, cicatrizes no quadrante superior direito ou massa abdominal. Febre e calafrios, que indicam colangite, fortalecem essa conclusão. A incidência de colelitíase e de neoplasia maligna aumenta com a idade, porém fatores de risco, como obesidade ou perda de peso substancial e recente induzida por dieta aumentam o risco de cálculos biliares. Outros fatores de risco (p. ex., exposição à hepatite, transfusões, uso de substâncias intravenosas, etilismo, determinados medicamentos, obesidade e história familiar de doenças genéticas) e elevação predominante dos níveis séricos de aminotransferases favorecem o diagnóstico de doença hepática parenquimatosa. As evidências físicas de cirrose (p. ex., angiomas aracneiformes, ginecomastia, ascite, esplenomegalia) respaldam o diagnóstico de doença parenquimatosa crônica.

Apesar da validade geral destes padrões, existem muitas exceções. Em particular, as doenças parenquimatosas que apresentam anormalidades colestáticas nos exames colestáticos podem simular uma obstrução biliar. Tanto a fosfatase alcalina quanto a GGT estão habitualmente elevadas em pacientes com colestase; a combinação de elevação da fosfatase alcalina e o nível normal de GGT sugerem que a fosfatase alcalina provém do osso. Em contrapartida, uma elevação isolada da GGT pode resultar de certos fármacos (p. ex., difenil-hidantoína) ou do consumo de álcool etílico, mesmo na ausência de doença hepática. Em razão do risco de infecção potencialmente fatal quando a obstrução biliar não é aliviada, essa possibilidade precisa ser sempre considerada e excluída se um diagnóstico alternativo não for definitivamente estabelecido.

**Tabela 138.3** **Icterícia obstrutiva *versus* doença hepática colestática.**

| CARACTERÍSTICA | SUGERE ICTERÍCIA OBSTRUTIVA | SUGERE DOENÇA HEPÁTICA PARENQUIMATOSA |
|---|---|---|
| Anamnese | Dor abdominal<br>Febre, calafrios<br>Cirurgia biliar prévia<br>Fezes acólicas | Anorexia, mal-estar, mialgias, sugestivos de pródromo viral<br>Exposição a infecção conhecida<br>Uso de substâncias injetáveis ou cocaína intranasal<br>Exposição a hepatotoxina conhecida<br>História familiar de icterícia |
| Exame físico | Febre elevada<br>Dor à palpação do abdome<br>Massa abdominal palpável<br>Cicatriz abdominal | Ascite<br>Outros estigmas de doença hepática (p. ex., veias abdominais proeminentes, ginecomastia, angiomas aracneiformes, asterixe, encefalopatia, anéis de Kayser-Fleischer) |
| Exames laboratoriais | Elevação predominante dos níveis séricos de bilirrubina | Elevação predominante das aminotransferases séricas |

| | | |
|---|---|---|
| | e fosfatase alcalina<br>Tempo de protrombina normal ou que se normaliza com a administração de vitamina K<br>Elevação da amilase sérica | Prolongamento do tempo de protrombina, que não é corrigido com a administração de vitamina K<br>Exames de sangue indicadores de doença hepática específica |

## Exames de imagem

Se houver suspeita de obstrução extra-hepática, é possível agora determinar a sua localização e natureza em praticamente todos os pacientes (ver Figura 138.1). A etapa inicial razoável consiste na realização de um exame de imagem não invasivo (ver Capítulo 124), como ultrassonografia (US) ou colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), para determinar se o sistema biliar intra-hepático ou extra-hepático ou ambos estão dilatados, indicando, assim, obstrução mecânica. Em virtude de seu menor custo, portabilidade e conveniência, a US é, com frequência, o procedimento de escolha, particularmente se houver suspeita de cálculos biliares e tem aproximadamente 80% a 85% da acurácia total de diagnóstico da causa da icterícia obstrutiva em comparação com a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM).[8b] Não obstante, a CPRM pode proporcionar uma resolução mais precisa, incluindo estenoses dos ductos intra-hepáticos, que são características da colangite esclerosante primária. Entretanto, cada uma dessas técnicas pode não conseguir identificar a dilatação dos ductos, particularmente em pacientes com cirrose. Por outro lado, é comum haver um grau modesto de dilatação dos ductos em um paciente submetido anteriormente à colecistectomia, e que não necessariamente significa uma obstrução atual. Se forem detectados ductos dilatados, deve-se examinar a árvore biliar por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou por colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) (ver Capítulo 125). A CPRE envolve o posicionamento de um endoscópio no duodeno, inserção de um cateter na ampola de Vater e injeção de meio de contraste na parte distal do ducto colédoco, ducto pancreático ou ambos. A CTP envolve a inserção percutânea de uma agulha através do parênquima hepático até um ducto biliar periférico, seguida de injeção de meio de contraste na árvore biliar via um ducto periférico. A escolha do procedimento baseia-se na suspeita do local de obstrução (proximal *versus* distal), na existência de coagulopatia, em história pregressa de cirurgia abdominal passível de complicar a CTP ou a CPRE, na provável necessidade de procedimento terapêutico (p. ex., colocação de *stent* ou esfincterotomia endoscópica) e nas habilidades da equipe disponível. A ultrassonografia endoscópica (USE) é uma abordagem complementar, que possibilita a análise ultrassonográfica interna do pâncreas, dos ductos biliares extra-hepáticos, e dos linfonodos regionais e vasos sanguíneos. A USE combinada com aspiração por agulha fina possibilita a obtenção amostras de tecido anormal em áreas como os ductos biliares e o pâncreas, cuja amostragem por via percutânea é tipicamente difícil.

## Seleção dos exames de imagem

A US do fígado é um exame de rastreamento ideal para avaliar a arquitetura do fígado, a presença de nodularidade na superfície e lesões parenquimatosas expansivas e excluir a possibilidade de obstrução biliar. A US é relativamente pouco dispendiosa, em comparação com outras modalidades de imagem; além disso, é amplamente disponível e evita a radiação ionizante. A identificação de lesões expansivas na ultrassonografia exige comumente a obtenção de uma imagem por TC ou RM. Se houver evidências de obstrução biliar no exame de imagem, ou se a obstrução ainda for considerada provável, apesar dos achados de imagem, a colangiografia direta por CPRE ou CTP, que oferecem capacidades terapêuticas, bem como diagnósticas, podem constituir uma escolha apropriada. Se a obstrução for considerada possível, porém não altamente provável, um exame razoável é a CPRM, que não é invasiva. Séries radiográficas individuais apresentam diferentes níveis de competência para esses procedimentos, e a equipe de radiologia local pode ser muito útil na recomendação do melhor procedimento para determinado paciente.

O paciente aparentemente saudável com anormalidade isolada dos níveis de aminotransferases ou fosfatase alcalina exige uma cuidadosa avaliação para identificar qualquer doença subjacente, evitando, ao mesmo tempo, exames desnecessários. Com frequência, não se detecta doença significativa, apesar de substancial avaliação. As

causas comuns de anormalidades enzimáticas incluem etilismo, infecção pelo vírus da hepatite C, esteatose hepática não alcoólica, doença óssea e lesão muscular.

## Anormalidades assintomáticas das aminotransferases

Os dados epidemiológicos sugerem que até 25% dos norte-americanos adultos assintomáticos apresentam elevação leve a moderada dos níveis de aminotransferases. A descoberta incidental dessas anormalidades é, atualmente, a maneira mais frequente pela qual se identifica a doença hepática. Enquanto até cerca de um terço desses pacientes não apresenta elevação em exames subsequentes, muitos outros demonstram ter esteato-hepatite (ver Capítulo 143) ou hepatite C crônica (ver Capítulo 140). Em geral, indica-se investigação complementar apenas em pacientes com anormalidades persistentes (Figura 138.2). O rastreamento inicial deve incluir uma cuidadosa história de exposição a hepatotoxinas (álcool, fármacos prescritos, medicamentos de venda livre, fitoterápicos, substâncias químicas e exposições ocupacionais). Se o teste anormal foi a determinação da AST, a origem hepática da elevação da enzima deve ser confirmada com a determinação da ALT. Se a ALT estiver normal, é provável uma origem muscular, ou a elevação pode refletir a presença de macroenzima. Se o nível de ALT estiver anormal, deve-se proceder a um rastreamento sorológico para as hepatites B, C e (pelo menos em pacientes imunossuprimidos) E; marcadores de doença hepática autoimune; e marcadores sorológicos de distúrbios metabólicos herdados. Anormalidades da AST causadas por lesão induzida por álcool devem se normalizar com várias semanas de abstinência. Se as anormalidades persistirem por 6 a 12 meses sem aparente, deve-se considerar uma biopsia hepática.

Na outra extremidade do espectro, os níveis de ALT normais baixos (< 14 UI/ℓ) estão associados a aumento da mortalidade a longo prazo, de maneira geral e em pacientes com coronariopatia preexistente.[9] A suposta ligação causal é a de que esses níveis são marcadores de debilidade (ver Capítulo 22).

## Elevação assintomática da fosfatase alcalina

Muitos pacientes com elevação isolada do nível de fosfatase alcalina apresentam causas não hepáticas, como gravidez ou doença óssea. A origem da elevação da fosfatase alcalina pode ser determinada por fracionamento em suas frações constituintes (Figura 138.3). Uma origem hepática é muito provável se o nível sérico de GGT também estiver anormal. Os testes sorológicos devem incluir a pesquisa de anticorpos antimitocondrial; a obtenção de um resultado positivo sugere colangite biliar primária. A anamnese cuidadosa identifica pacientes com risco de colestase intra-hepática relacionada com fármacos ou toxinas. Praticamente todos os outros pacientes com nível persistentemente anormal de fosfatase alcalina devem ser submetidos a ultrassonografia hepatobiliar ou a outro exame de imagem não invasivo. A demonstração de dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos ou extra-hepáticos deve exigir a visualização direta da árvore biliar por CPRE ou CTP. Evidências de massa intra-hepática devem levar a uma avaliação detalhada à procura de possível neoplasia maligna (ver Capítulo 186). A obstrução biliar também pode ocorrer em consequência de doenças malignas, incluindo comprometimento linfomatoso do tecido linfático na porta do fígado. Deve-se considerar a possibilidade de doenças infiltrativas, incluindo amiloidose e hepatite granulomatosa (ver Capítulo 142). Se não houver evidências de obstrução biliar ou de uma causa identificável por métodos não invasivos, deve-se considerar fortemente a realização de biopsia hepática para concluir a avaliação das anormalidades colestáticas nos exames hepáticos. As elevações assintomáticas dos níveis de fosfatase alcalina e GGT também estão associadas a maior risco de morte cardiovascular.[10]

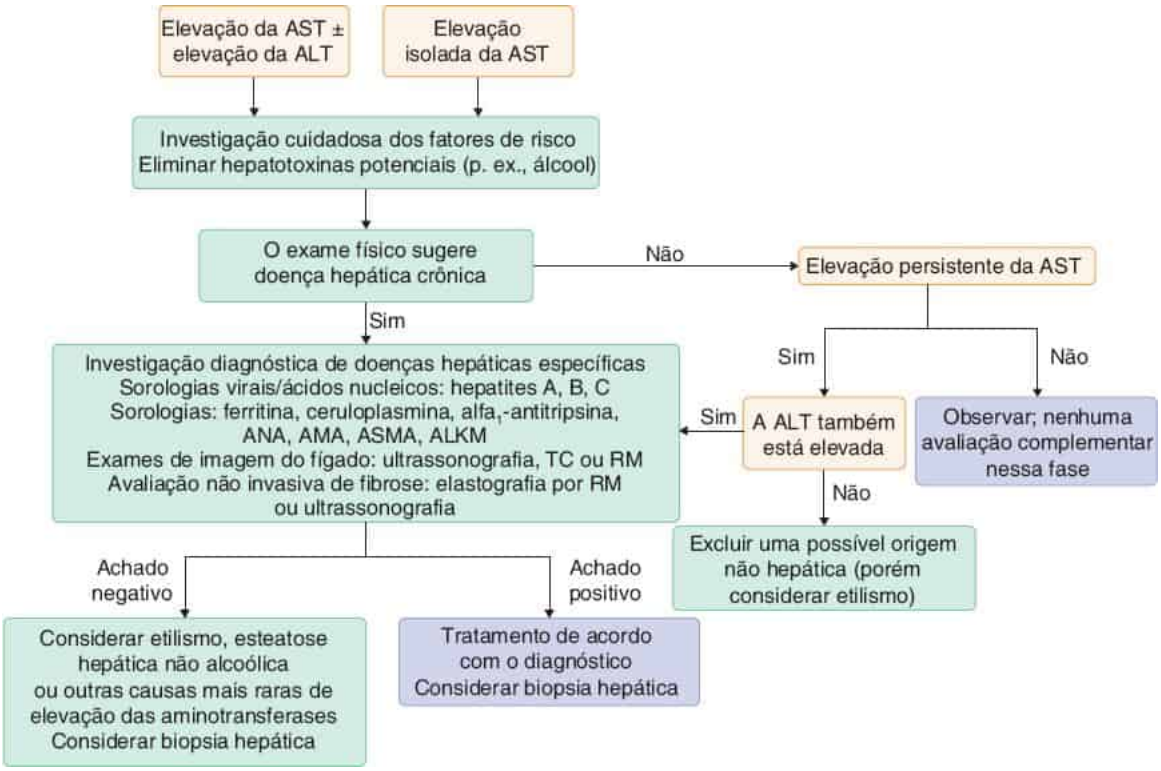


**FIGURA 138.2 Abordagem para a avaliação de níveis séricos elevados isolados de alanina aminotransferase (*ALT*), aspartato aminotransferase (*AST*) ou ambas no paciente assintomático.** ANA = anticorpo antinuclear; AMA = anticorpo antimitocondrial; ASMA = anticorpo antimúsculo liso; ALKM = anticorpo microssomal antifígado/rim; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

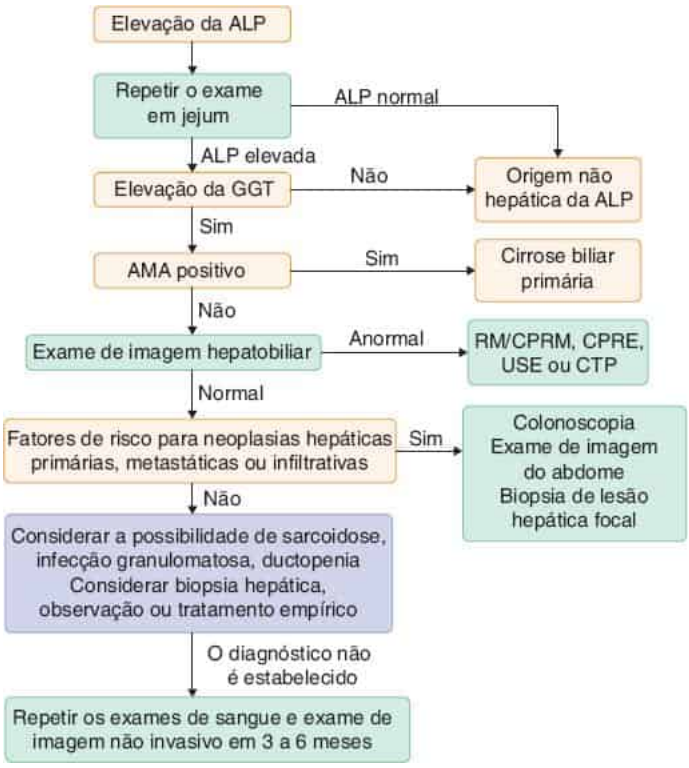


**FIGURA 138.3 Abordagem ao paciente assintomático com níveis séricos elevados isolados de fosfatase alcalina (*ALP*).** Em casos de elevado índice de suspeita de doença dos ductos biliares (p. ex., colangite esclerosante), a colangiografia pode ser justificada, mesmo quando se obtém uma ultrassonografia normal. AMA = anticorpo antimitocondrial; TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; USE = ultrassonografia endoscópica; GGT = gamaglutamil transpeptidase; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; CTP = colangiografia trans-hepática percutânea; US = ultrassonografia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, et al. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22:758-768.
2. Chiddarwar AS, D'Silva SZ, Colah RB, et al. Genetic variations in bilirubin metabolism genes and their association with unconjugated hyperbilirubinemia in adults. *Ann Hum Genet*. 2017;81:11-19.
3. van der Woerd WL, Houwen RH, van de Graaf SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23:763-775.
4. Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, et al. Genetic determinants of cholangiopathies: molecular and systems genetics. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864:1484-1490.

4b. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology*. 2021;73:890-900.

5. Tripodi A. Hemostasis in acute and chronic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2017;37:28-32.
6. Wong GL. Non-invasive assessments for liver fibrosis: the crystal ball we long for. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1009-1015.

6b. Dillon JF, Miller MH, Robinson EM, et al. Intelligent liver function testing (iLFT): a trial of automated diagnosis and staging of liver disease in primary care. *J Hepatol*. 2019;71:699-706.
7. Tapper EB, Saini SD, Sengupta N. Extensive testing or focused testing of patients with elevated liver enzymes. *J Hepatol*. 2017;66:313-319.
8. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6-19.
8b. Hanif H, Khan SA, Muneer S, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in evaluation of obstructive jaundice with MRCP as gold standard. *Pak J Med Sci*. 2020;36:652-656.
9. Peltz-Sinvani N, Klempfner R, Ramaty E, et al. Low ALT levels independently associated with 22-year all-cause mortality among coronary heart disease patients. *J Gen Intern Med*. 2016;31:209-214.
10. Rahmani J, Miri A, Namjoo I, et al. Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:555-562.

**Um homem de 51 anos apresenta icterícia indolor, fezes pálidas e urina escura de 3 meses de duração, bem como picos de febre. Os exames laboratoriais revelam: hemoglobina 10,2 g/dℓ; contagem de leucócitos 6.500/μℓ com 64% de PMN; contagem de plaquetas 145.000; bilirrubina total 28 mg/dℓ; bilirrubina de ação direta 21 mg/dℓ; fosfatase alcalina 336, AST 94, ALT 116, albumina 3,1, TP/RNI 1,8. O urobilinogênio urinário é indetectável, e a bilirrubina urinária é ++++. A ultrassonografia do abdome revela dilatação proximal dos ductos biliares intra-hepáticos, enquanto a colangiopancreatografia por ressonância magnética mostra a presença de massa compressiva no ducto colédoco, vários centímetros distalmente à junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo. Após iniciar a administração intravenosa de antibióticos de amplo espectro, o paciente é levado ao centro cirúrgico para ressecção da massa. Duas semanas depois, a bilirrubina total é de 14 mg/dℓ, a bilirrubina de ação direta 10 mg/dℓ, a fosfatase alcalina 225 e o urobilinogênio urinário ainda indetectável. A bilirrubina urinária também está indetectável. Em decorrência da hiperbilirrubinemia de reação direta persistente e elevação da fosfatase alcalina, o cirurgião está considerando levar o paciente de novo ao centro cirúrgico para reexploração do trato biliar. Qual dos resultados dos seguintes exames fornece um argumento *contra* essa decisão?**

- A. Bilirrubina total.
- B. Bilirrubina de reação direta.
- C. Fosfatase alcalina.
- D. Urobilinogênio urinário.
- E. Bilirrubina urinária.

Concluir questão

**Uma enfermeira de 24 anos procurou o serviço de saúde dos funcionários de seu hospital com queixa de artralgias, fraqueza e fadiga de 2 semanas de duração. Anteriormente, estava com boa saúde e teve resultados normais no exame físico, hemograma completo e painel metabólico, incluindo determinação do nível sérico de bilirrubina, em seu exame físico anual realizado havia 2 meses. A história familiar revelou parentes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso. Ao exame físico, a paciente estava pálida, com icterícia discreta da esclera e ponta do baço palpável. A Hb foi de 7,6, Hct 23%, reticulócitos 14%, bilirrubina total plasmática 2,1 mg/dℓ, bilirrubina de ação direta 0,2 mg/dℓ e bilirrubina indireta 1,9 mg/dℓ. Um exame para lúpus eritematoso foi negativo; entretanto, como o teste de Coombs direto foi fortemente positivo, foi estabelecido o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune. Ela consentiu em participar de um estudo de pesquisa, e foi constatado que ela apresenta depuração hepática de bilirrubina ($C_{BR}$) normal de 0,53 mℓ/min/kg (faixa normal: 0,65 ± 0,18 [EP]), renovação da bilirrubina plasmática 14,4 mg/kg/dia (normal: 3,9 ± 0,7), massa eritrocitária circulante de 15,3 mℓ/kg (normal: 25 a 35) e média calculada de sobrevida dos eritrócitos de 16 dias (normal em mulheres: 94 ± 10 dias). Começou a tomar prednisona, 60 mg/dia. Uma semana depois, o nível de Hb foi de 7,9 mg/dℓ, Hct de 24%, reticulócitos 12,3% e massa eritrocitária 16,0 mℓ/kg. A depuração de bilirrubina hepática ($C_{BR}$) foi de 0,56 mℓ/min/kg, a concentração plasmática de bilirrubina não conjugada foi de 0,5 mg/dℓ e a média calculada do tempo de sobrevida dos eritrócitos foi de 62 dias. Houve desacordo entre os médicos consultados a respeito de seu caso. Com base na anemia persistente e reticulocitose, um reumatologista argumentou que o tratamento atual era ineficaz e foi a favor de aumentar a dose de prednisona para 80 mg/dia. O hematologista declarou que a paciente estava essencialmente curada e defendeu a continuação do tratamento atual, com acompanhamento em 2 semanas. Quando a paciente retornou depois de 2 semanas, os dados laboratoriais confirmaram a previsão do hematologista. O nível de Hb foi de 12,0 g/dℓ, o Hct 36%, os reticulócitos 2,8% e a massa eritrocitária 24,0 mℓ/kg. A concentração plasmática de bilirrubina não conjugada foi de 0,6 mg/dℓ. Qual dos seguintes exames levou o hematologista à sua conclusão correta?**

- A. Hb.
- B. Hct.
- C. Contagem de reticulócitos.
- D. $C_{BR}$.
- E. Concentração plasmática de bilirrubina não conjugada.

Concluir questão

**Uma jovem de 22 anos é encaminhara a você para uma avaliação de icterícia. Ela fornece uma história de icterícia episódica, mais pronunciada nos períodos de doença. Ao exame físico, a paciente é bem desenvolvida e de aparência saudável. Observa-se a presença de icterícia da esclera. O abdome é macio, e não há macicez móvel nem organomegalia. Os exames laboratoriais revelam hemoglobina 13 g/dℓ, contagem de plaquetas 225.000, fosfatase alcalina 95 UI/mℓ, AST 13 UI/mℓ, ALT 20 UI/mℓ, albumina 4,1 mg/dℓ, bilirrubina total 2,4 mg/dℓ, bilirrubina direta 1,5 mg/dℓ. A ultrassonografia do fígado revela colelitíase sem espessamento da parede da vesícula biliar. Qual das seguintes opções constitui a próxima etapa diagnóstica mais apropriada?**

- A. Colecistectomia com colangiografia intraoperatória.
- B. Biopsia de fígado.
- C. Análise de mutação do transportador de ABC ATP8B1.
- D. Exame laboratorial para anticorpos antimitocondriais.
- E. Medição dos isômeros da coproporfirina na urina.

Concluir questão

**Mulher hispânica de 34 anos marca consulta para avaliação pré-operatória para colecistectomia. Nos últimos 3 meses, apresentou dor em cólica episódica no quadrante superior direito. Ao exame, a paciente é obesa (IMC de 35 kg/m$^2$). Não tem sinais nem sintomas de doença hepática ou hipertensão portal. A avaliação laboratorial revela: ALT de 45 UI/mℓ e AST de 42 UI/mℓ; os níveis de bilirrubina total, fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase (GGT) estão dentro da faixa de referência do laboratório. Os exames para hepatite viral crônica e causas genéticas comuns de doença hepática crônica são todos negativos. O nível de ferritina é de 400 ng/mℓ e a saturação de transferrina, de 27%. O anticorpo antinuclear (ANA) é reativo, com título de 1:80. A ultrassonografia do fígado revela aumento da ecogenicidade do fígado e colelitíase sem espessamento da parede da vesícula biliar. Além da colecistectomia, qual das seguintes opções deve ser recomendada?**

- A. Genótipo Hfe.
- B. Testes sorológicos para doença celíaca.
- C. Teste do ácido nucleico para hepatite viral.
- D. Biopsia hepática intraoperatória durante a colecistectomia.
- E. Tratamento com ácido ursodesoxicólico.

Concluir questão

# 139

# HEPATITE VIRAL AGUDA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

A infecção por um vírus hepatotrópico provoca um episódio agudo de inflamação hepática, designada como *hepatite aguda*, que pode levar à eliminação espontânea do agente infeccioso ou à sua persistência, que, por sua vez, resulta em infecção crônica por um subgrupo desses vírus. Cinco vírus da hepatite são responsáveis pela maioria dos casos de hepatite aguda (Tabela 139.1): o vírus da hepatite A (HAV); o vírus da hepatite B (HBV); o vírus da hepatite C (HCV); o vírus da hepatite D ou delta (HDV), que é um viroide defeituoso que utiliza o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) como seu envelope; e o vírus da hepatite E (HEV). Outros vírus podem causar doen ça hepática inflamatória aguda, incluindo membros da família Herpesviridae, como o citomegalovírus humano, o vírus Epstein-Barr ou o herpes-vírus simples (HSV). Em um estudo da Espanha, as causas mais frequentes dos casos de hepatite viral foram: 28% vírus da hepatite B (HBV), 18% hepatite E (HEV), 17% hepatite C (HCV), 14% hepatite A (HAV) e 14% vírus Epstein-Barr (Capítulo 353).[1b] Não se sabe ao certo até que ponto outros vírus, como o parvovírus B19 ou o herpes-vírus humano tipo 6, também possam causar hepatite aguda. Os pacientes que apresentam uma síndrome de hepatite viral aguda, porém com testes virológicos negativos, são designados como portadores de hepatite não A a E, talvez em razão de vírus hepatotrópicos, que ainda não foram identificados. A incidência mundial da hepatite viral aguda está diminuindo, em decorrência da melhora global da higiene e do desenvolvimento e uso de vacinas eficientes contra o HBV e, em menor grau, contra o HAV e, talvez no futuro, HEV.

**Tabela** **Vírus responsáveis pela hepatite viral aguda e**

| 139.1 | probabilidade de evolução crônica. |
|---|---|
| **VÍRUS** | **EVOLUÇÃO PARA HEPATITE VIRAL CRÔNICA** |
| Hepatite A | Nunca |
| Hepatite B | > 90% (aquisição perinatal) a < 1% (infecção no adulto) |
| Hepatite C | 50 a 80% |
| Hepatite D ou delta | 2% (coinfecção) a 90% (superinfecção) |
| Hepatite E | Ocasionalmente, em pacientes imunossuprimidos |
| Outros vírus<br>Citomegalovírus humano<br>Epstein-Barr<br>Herpes-vírus simples<br>Herpes-vírus humano (HHV) 6<br>Parvovírus $B_{19}$ | Podem ocorrer infecção crônica, não associada à hepatite crônica |

## CARACTERÍSTICAS GERAIS DA HEPATITE VIRAL AGUDA

### BIOPATOLOGIA

A hepatite viral aguda caracteriza-se por necroinflamação aguda do fígado. Como nenhum dos vírus hepatotrópicos é citopático, a lesão hepática é mediada por uma forte reação mediada por linfócitos T citotóxicos contra os hepatócitos infectados, que expressam antígenos virais em sua superfície.

As citocinas pró-inflamatórias, as células *natural killer* (NK) e a citotoxicidade celular dependente de anticorpos também parecem desempenhar um papel na necroinflamação hepática. A eliminação imune bem-sucedida pode levar à depuração viral, que pode ou não estar associada a imunidade permanente, dependendo do agente infeccioso. Algumas vezes, a reação imune é tão potente que o paciente desenvolve hepatite subfulminante ou até mesmo fulminante que exige transplante hepático (ver Capítulo 145). Em alguns pacientes – a proporção varia, de acordo com o vírus responsável pela hepatite aguda –, a resposta imune falha e a infecção se torna crônica (ver Capítulo 140).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após a infecção, há um período de incubação de alguns dias a várias semanas, dependendo do agente causal (Figura 139.1). Em geral, esse período de incubação caracteriza-se por sintomas inespecíficos, incluindo fadiga, náuseas, perda do apetite, sintomas gripais e/ou dor no quadrante superior direito do abdome (Tabela 139.2). Com frequência, o período de incubação caracteriza-se por leucopenia e linfocitose relativa. Em 10 a 20% dos pacientes durante a fase pré-ictérica, são observados sinais/sintomas imunomediados, incluindo erupção cutânea, urticária, artralgias, edema angioneurótico e febre.

Durante a fase aguda da doença, os sintomas variam muito, desde uma doença assintomática até sintomas subictéricos, ictéricos ou graves. A forma ictérica, que não é frequente, caracteriza-se por fadiga, anorexia, náuseas, disgeusia, icterícia, coluria, acolia e perda de peso. O exame físico revela icterícia e dor à palpação do fígado; põem ser encontradas hepatomegalia e esplenomegalia. A hepatite viral aguda caracteriza-se por elevação dos níveis séricos de bilirrubina (total e direta) e de aminotransferases, que frequentemente são mais de 10 vezes o limite superior da normalidade. Com frequência, a hepatite aguda colestática está associada a icterícia e prurido prolongados e flutuantes. Depois de 1 a 3 semanas, em média, os sinais tanto clínicos quanto laboratoriais melhoram progressivamente e normalizam-se. Entretanto, alguns pacientes apresentam recidiva antes da resolução definitiva.

As formas fulminantes de hepatite viral aguda são caracterizadas por sinais de insuficiência hepática (ver Capítulo 145), incluindo alterações da personalidade, comportamento agressivo, transtornos do sono e encefalopatia hepática. O coma pode sobrevir rapidamente, e pode haver hemorragia disseminada.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hepatite aguda é aventado com base nos níveis séricos elevados de aminotransferases, que geralmente são mais de 10 vezes o limite superior da normalidade (Tabela 139.3). Os níveis de bilirrubina total e direta estão elevados se a hepatite aguda for subictérica ou ictérica. Os níveis de fosfatase alcalina podem estar elevados em casos de hepatite colestática.

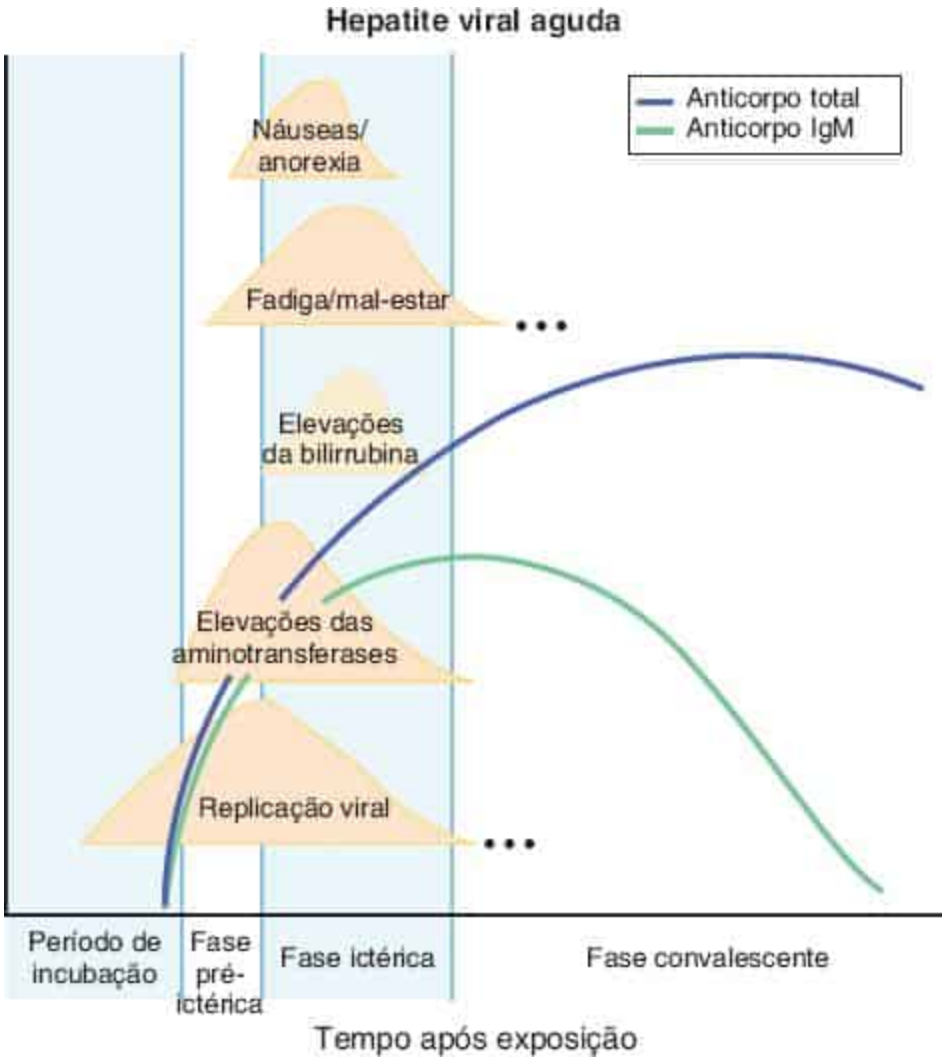


**FIGURA 139.1** **Evolução típica da hepatite viral aguda. IgM = imunoglobulina M.**

| **Tabela 139.2** | **Manifestações clínicas da hepatite viral aguda.** | |
|---|---|---|
| **FASES DA INFECÇÃO** | **DURAÇÃO*** | **MANIFESTAÇÕES** |
| Incubação | 2 a 20 semanas | Vírus detectáveis no sangue<br>Níveis normais de aminotransferases e bilirrubina |

| | | |
|---|---|---|
| | | Nenhum anticorpo detectável |
| Pré-ictérica | 3 a 10 dias | Sintomas inespecíficos: fadiga, anorexia, náuseas, dor vaga no quadrante superior direito do abdome<br>Pico dos títulos virais<br>Os níveis de aminotransferases começam a aumentar<br>Reação semelhante à doença do soro (cerca de 10 a 20% dos casos) com erupção cutânea, urticária, artralgias, febre |
| Ictérica | 1 a 3 semanas | Aparecimento de icterícia; coluria e acolia<br>Agravamento dos sintomas inespecíficos<br>Podem ocorrer perda de peso, disgeusia e prurido<br>Pode haver desenvolvimento de hepatoesplenomegalia<br>Níveis de aminotransferases tipicamente > 10 vezes o normal<br>Aparecimento de anticorpos<br>Declínio dos títulos virais<br>Manifestações extra-hepáticas raras (meningite asséptica, encefalite, crises convulsivas, paralisia flácida ascendente, |

| | | |
|---|---|---|
| | | síndrome nefrótica, artrite soronegativa) |
| Recuperação | Até 6 meses | Resolução gradual dos sintomas<br>Elevação dos títulos de anticorpos<br>Normalização dos níveis de aminotransferases e bilirrubina |
| Crônica | Depois de 6 meses | Ver Capítulo 10 |

*Variam de acordo com o vírus.

A testagem sorológica e, por fim, molecular identifica o agente etiológico. Em geral, não há necessidade de biopsia hepática nem de avaliação não invasiva da inflamação e fibrose hepáticas. Todos os casos de hepatite aguda devem ser notificados ao departamento local, estadual ou nacional de saúde o mais cedo possível após confirmação do diagnóstico.[a]

### TRATAMENTO

Além do tratamento específico para o HCV, os pacientes com hepatite viral aguda devem evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de paracetamol. Deve-se evitar o contato sexual se o parceiro não estiver protegido (*i. e.*, se não for vacinado contra HBV). Os pacientes com hepatite subfulminante ou fulminante devem ser tratados em UTI e avaliados para um possível transplante hepático (ver Capítulo 145).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico depende do grau de prolongamento do tempo de protrombina, bem como do grau de elevação dos níveis de bilirrubina e lactato. Um nível de fator V inferior a 40% ou quaisquer sinais de

encefalopatia são indicações para hospitalização do paciente. A morte é extremamente rara e só ocorre nos casos fulminantes. Outros sinais de prognóstico sombrio incluem icterícia com agravamento persistente, ascite e redução aguda das dimensões do fígado. Os níveis séricos de aminotransferases e os níveis de genoma viral não têm valor prognóstico.

## HEPATITE A

### DEFINIÇÃO

#### Patógeno

O HAV é um membro da família Picornaviridae, do gênero *Hepatovirus*. A partícula viral da hepatite A é um nucleocapsídio icosaédrico não envelopado de 27 nm, que expressa o antígeno da hepatite A e contém um genoma de RNA de fita positiva de aproximadamente 7,5 kb de comprimento. Nos seres humanos, já foram descritos três genótipos diferentes do HAV (genótipos I, II e III), com predomínio do genótipo I no mundo inteiro. Outros genótipos foram isolados em primatas não humanos. Ainda não se sabe exatamente até que ponto os diferentes genótipos estão associados a evoluções clínicas distintas de infecção.

| Tabela 139.3 | Exames laboratoriais para suspeita de hepatite viral aguda. |
|---|---|
| **AVALIAÇÃO GERAL** | |
| Alanina aminotransferase (ALT) | |
| Aspartato aminotransferase (AST) | |
| Fosfatase alcalina | |
| Razão normalizada internacional (RNI) | |
| **EXAMES COMPLEMENTARES DE PRIMEIRA LINHA** | |
| IgM anti-HAV | |
| HBsAg, IgM anti-HBc | |

| |
|---|
| Anticorpos anti-HCV |
| RNA do HCV |
| **EXAMES COMPLEMENTARES DE SEGUNDA LINHA** |
| IgM anti-HAV presente: nenhum |
| HBsAg e IgM anti-HBc presentes: antígeno do HDV e anticorpos anti-HDV |
| RNA do HCV presente, com ou sem anticorpos anti-HCV: nenhum |
| Nenhum marcador virológico: ver Figura 139.3 |

HVA = vírus da hepatite A; HBc = cerne da hepatite B; HBeAg = antígeno e da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HDV = vírus da hepatite D; IgM = imunoglobulina M.

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo HAV apresenta distribuição mundial, e as infecções podem ser esporádicas, ou podem ocorrer em surtos epidêmicos.[1] A incidência de casos agudos e a soroprevalência variam de acordo com a higiene, o saneamento, a moradia e os padrões socioeconômicos de determinada região, com soroprevalência baixa, de aproximadamente 13% na Suécia, até 100% em muitos países em desenvolvimento. Em geral, nos países em desenvolvimento, a infecção ocorre na infância, e a maior parte da população foi exposta e está protegida depois dos 10 anos. Entretanto, nos países desenvolvidos, a infecção pode ocorrer em qualquer idade, e a prevalência de indivíduos imunes expostos aumenta lentamente com a idade. Nos EUA, de acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a incidência de hepatite A aguda declinou de 12,0 casos por 100.000 indivíduos, em 1995, para 0,5 caso por 100.000 indivíduos em 2012.

Em geral, o HAV é transmitido por via fecal-oral, com mais frequência diretamente de uma pessoa para outra ou por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados com fezes. Já foi relatada a transmissão do vírus por transfusão de sangue, e foram descritos casos isolados de transmissão perinatal aparente. Os grupos de alto risco para a hepatite A aguda incluem

viajantes para países em desenvolvimento, crianças em creches e seus pais, homens que fazem sexo com homens, usuários de substâncias injetáveis, pacientes que recebem derivados do plasma para hemofilia e indivíduos em instituições.

## BIOPATOLOGIA

O genoma é um RNA mensageiro e contém uma única fase de leitura aberta, que codifica proteínas virais tanto estruturais quanto não estruturais. Após fixação a um receptor específico na superfície dos hepatócitos, o vírus penetra nas células e é desenvelopado. Os eventos subsequentes que ocorrem exclusivamente no citoplasma incluem tradução da única fase de leitura aberta em uma poliproteína, que posteriormente é processada para gerar as proteínas virais maduras; replicação em um complexo de replicação ligado à membrana, que gera novos genomas virais, os quais são subsequentemente utilizados para a produção de proteína viral e montagem das partículas virais; e acondicionamento dos genomas recém-formados em novas partículas, que são exportadas para fora das células. O vírus é secretado na bile e, em menor grau, no soro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tipicamente, o período de incubação é de 15 a 45 dias (ver Tabela 139.2). Na maioria dos casos, a infecção aguda segue uma evolução leve e que passa despercebida. A incidência de casos ictéricos sintomáticos aumenta com a idade do indivíduo por ocasião da infecção. A hepatite A aguda em adultos exige hospitalização em até 13% dos casos;[2] foram relatados cursos prolongados de 6 a 9 meses em 10% dos pacientes adultos com diagnóstico de hepatite A aguda. A hepatite A é a causa mais comum de hepatite colestática recidivante.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hepatite A aguda baseia-se na detecção da imunoglobulina M (IgM) anti-HAV no soro por imunoensaio enzimático. Os níveis séricos de IgM alcançam um pico durante o segundo mês de infecção (Figura

139.2). O RNA do HAV pode ser transitoriamente detectado nas fezes e em outros líquidos corporais pela reação em cadeia da polimerase (PCR) 3 a 10 dias antes do início da doença e 1 a 2 semanas depois; entretanto, o teste do RNA do HAV geralmente não é necessário. Com a resolução da infecção, a IgM anti-HAV desaparece depois de 4 a 12 meses, porém a IgG anti-HAV persiste por toda vida e confere proteção definitiva e duradoura contra a infecção.

## TRATAMENTO

Como a infecção pelo HAV é autolimitada, não há necessidade de tratamento antiviral específico. Nos casos graves, os pacientes precisam de hospitalização. Se houver deterioração da função hepática, pode ser necessário avaliar esses pacientes para transplante de fígado, que constitui a única opção terapêutica para a insuficiência hepática aguda (ver Capítulo 145).

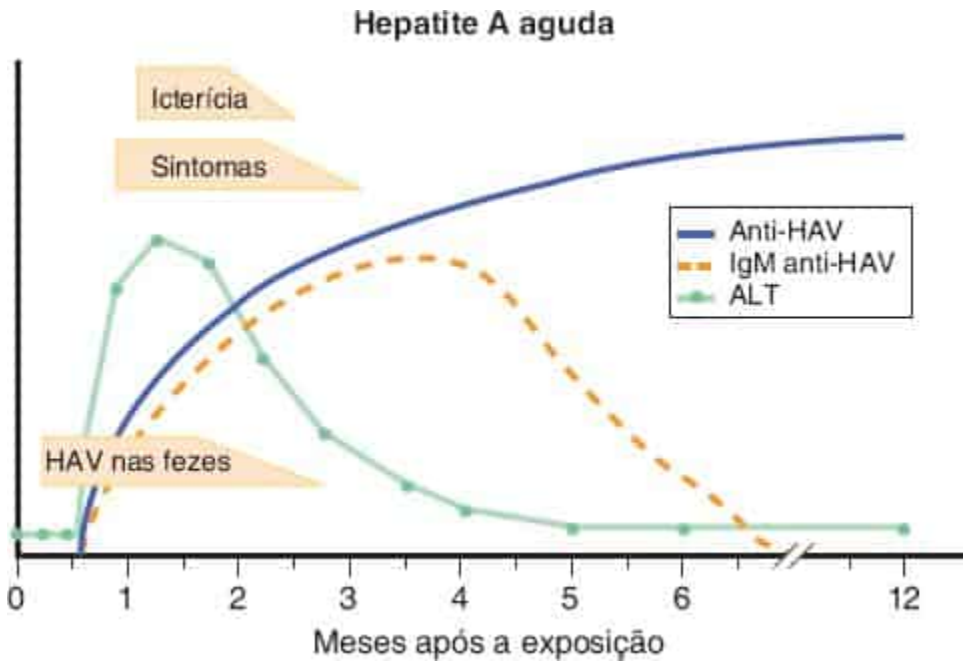


**FIGURA 139.2 Evolução sorológica da hepatite A aguda.** ALT = alanina aminotransferase; HAV = vírus da hepatite A; IgM = imunoglobulina M.

## PREVENÇÃO

As vacinas HAV (ver Capítulo 15) consistem em antígeno da hepatite A inativado, purificado a partir de cultura de células. São recomendadas duas doses da vacina com intervalo de 6 a 18 meses. Todas as vacinas são altamente imunogênicas, e quase todos os indivíduos saudáveis vacinados desenvolvem anticorpos anti-HAV protetores. Os pacientes com doença hepática crônica também respondem à vacinação, mas podem exibir títulos mais baixos de anti-HAV. Um esquema acelerado de vacina, com vacinação nos dias 0, 7 e 21, também é efetivo e pode ser recomendado para pessoas que planejam viajar para áreas endêmicas. As vacinas HAV são bem toleradas, e nenhum evento adverso grave foi associado à sua administração; podem ser administradas de maneira segura com outras vacinas ou imunoglobulinas, sem comprometer o desenvolvimento de anticorpos protetores. Dispõe-se também de uma combinação de vacinas HAV e HBV. As taxas de soroconversão são mais baixas em indivíduos imunocomprometidos.

A vacinação HAV é recomendada para indivíduos não imunes, que planejam viajar para países endêmicos, profissionais de saúde, homens que fazem sexo com homens, indivíduos que estão em contato com pacientes com hepatite A e indivíduos com doenças hepáticas crônicas.[3] Um programa de vacinação infantil leva a declínio significativo da infecção pelo HAV, justificando o seu uso como parte dos esforços de controle em países endêmicos. O teste sorológico para IgG anti-HAV pode ser efetuado antes da vacinação em adultos nascidos em países endêmicos e em indivíduos com mais de 50 anos nascidos em áreas industrializadas; as pessoas com níveis detectáveis de IgG são protegidas e não devem ser vacinadas. Para a profilaxia após exposição, tanto a vacinação HAV quanto a imunoglobulina são aproximadamente 98% efetivas, tendo a vacinação a vantagem de prevenir casos secundários.[4] A vacina HAV e a imunoglobulina são geralmente utilizadas juntas nesse contexto.

Estudos de acompanhamento a longo prazo após completar a vacinação HAV mostram que os títulos de anti-HAV declinam acentuadamente durante o primeiro ano após a vacinação, porém permanecem detectáveis em quase todos os indivíduos durante pelo menos 10 anos. Os títulos de

anticorpos anti-HAV protetores persistem durante pelo menos 27 anos após vacinação bem-sucedida de crianças e adultos jovens.

## PROGNÓSTICO

Em geral, a infecção aguda pelo vírus da hepatite A regride sem quaisquer complicações em 3 a 4 semanas e nunca evolui para a infecção crônica. Foi relatada uma elevação prolongada dos níveis séricos de aminotransferases. Foram também observadas recidivas algumas semanas após a fase aguda. Podem ocorrer cursos prolongados em crianças e em indivíduos imunossuprimidos.

A hepatite A colestática é incomum e seu prognóstico é satisfatório, com recuperação completa em algumas semanas. A hepatite A fulminante é rara, ocorrendo em menos de 0,1% dos casos, porém a sua incidência e a taxa de mortalidade aumentam com a idade do paciente por ocasião da aquisição da infecção. Nos EUA, 4% de todos os casos de hepatite fulminante são causados por infecção pelo HAV. De modo geral, a taxa de mortalidade por hepatite A aguda é de 1,8% em pacientes com mais de 50 anos. Em pacientes com hepatite B crônica, a superinfecção por HAV está associada a taxas de morbidade e mortalidade 6 a 23 vezes mais elevadas.

# HEPATITE B AGUDA

## DEFINIÇÃO

### Patógeno

O HBV é um membro da família Hepadnaviridae, gênero *Hepadnavirus*. O vírion infeccioso, a partícula de Dane, tem 42 a 47 nm de diâmetro. Apresenta um envelope e um capsídio ou cerne que contém o genoma de DNA circular parcialmente de fita dupla e a polimerase do HBV. O genoma do HBV é o menor genoma de vírus humano conhecido, com aproximadamente 3.000 nucleotídios.

## EPIDEMIOLOGIA

Dois bilhões de indivíduos em todo o mundo já tiveram contato com o HBV, e cerca de 250 milhões têm infecção crônica. Nos EUA, cerca de 0,5% da população apresenta infecção crônica. Os vírions do HBV são produzidos e circulam em contrações muito altas em indivíduos infectados pelo HBV, que são altamente contagiosos. Quatro vias principais de transmissão são responsáveis pelas infecções agudas por HBV: (1) a transmissão sexual, que é a principal via nas áreas industrializadas; (2) a transmissão perinatal da mãe para o lactente (transmissão vertical), que está associada a uma taxa muito elevada (> 90%) de infecção crônica e que constitui a principal causa de transmissão do HBV na Ásia; (3) a transmissão horizontal por contato interpessoal não sexual, que é frequente em pessoas jovens na África e que está associada a evolução para cronicidade em cerca de 15% dos casos; e (4) a transmissão percutânea por sangue e hemocomponentes, materiais médicos ou cirúrgicos não seguros ou uso de substâncias injetáveis.

Nos países industrializados, os grupos de alto risco para infecção pelo HBV incluem indivíduos nascidos em áreas onde o vírus é endêmico, incluindo imigrantes e crianças adotadas, indivíduos que não foram vacinados quando lactentes e cujos pais nasceram em regiões onde o HBV é endêmico; contatos domiciliares e sexuais com indivíduos HbsAg-positivos; pessoas que já fizeram uso de substâncias injetáveis; indivíduos com múltiplos parceiros sexuais ou história pregressa de infecção sexualmente transmissível; homens que fazem sexo com homens; detentos em penitenciárias; pacientes infectados pelo HCV ou HIV; pacientes submetidos à diálise renal; receptores de sangue ou de hemocomponentes antes de 1987; e profissionais de saúde.

## BIOPATOLOGIA

O genoma do HBV contém quatro fases de leitura aberta sobrepostas, que codificam diversas proteínas virais estruturais e não estruturais. O gene pré-S/S codifica as três proteínas de superfície – pequena (S), média (M) e grande (L) –, que expressam HBsAg. O gene pré-C/C codifica a proteína do cerne que expressa o antígeno do cerne da hepatite B (HBc) e a proteína e da hepatite B (HBe), uma proteína não estrutural secretada, que

desempenha um papel na tolerância imune para a replicação de HBV. O gene P codifica a polimerase do HBV, cujos dois motivos – um motivo da transcriptase reversa e um motivo da RNAse H – codificam duas enzimas envolvidas na replicação do HBV. Por fim, o gene X codifica a proteína X, que é um transativador envolvido na replicação do HBV, que tem propriedades oncogênicas. O sangue de pacientes infectados contém não apenas os vírus infecciosos, mas também um grande excesso de envelopes vazios não infecciosos do HBV.

O ciclo de vida complexo do HBV envolve múltiplas etapas: a fixação ao polipeptídio cotransportador de taurocolato de sódio, que é a principal molécula receptora do HBV na superfície dos hepatócitos; a internalização; a fusão e a liberação do nucleocapsídio contendo o genoma de DNA do HBV e a molécula de polimerase associada do HBV no citoplasma da célula; o transporte para dentro do núcleo, onde ocorre a descapsidação, com liberação da molécula do genoma de DNA; a transformação do genoma viral pela polimerase viral em DNA circular fechado de modo covalente, que é a forma epissomal responsável pela persistência do genoma do HBV no núcleo dos hepatócitos infectados; a geração de RNA mensageiros e a síntese de proteínas virais; a geração de um RNA pré-genômico, que serve como modelo (*template*) para a transcrição reversa que produz a fita longa de DNA; a degradação do RNA pré-genômico pela atividade da RNAse H da polimerase viral; a atividade de DNA polimerase dependente de DNA do motivo da transcriptase reversa, que sintetiza a fita complementar curta do DNA nos nucleocapsídios recém-formados; e, por fim, o brotamento no retículo endoplasmático, com maturação e exportação dos vírions recém-formados.

Os 10 genótipos do HBV (A até J), que diferem em cerca de 8% na sua sequência de nucleotídios genômicos, apresentam diferentes distribuições geográficas e podem estar associados a desfechos clínicos diferentes. O genótipo A predomina no norte da Europa e em sua parte ocidental, enquanto o genótipo D é o genótipo mais frequente na região do Mediterrâneo e no leste da Europa. Nos EUA, em populações não asiáticas, o genótipo A predomina em homens que fazem sexo com homens, enquanto o genótipo D é o mais frequente em usuários de substâncias intravenosas. Na Ásia e em imigrantes asiáticos que vivem em países

industrializados, os genótipos B e C predominam. O genótipo C tem sido associado a maior incidência de doença hepática grave e carcinoma hepatocelular, em comparação com o genótipo B na Ásia, talvez porque esse genótipo tenha se disseminado mais cedo do que os outros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tipicamente, o período de incubação é de 30 a 150 dias. Foi relatada a ocorrência de icterícia em até um terço dos pacientes adultos com hepatite B aguda, porém a maioria dos casos não é reconhecida.[5] Nos pacientes sintomáticos (ver Tabela 139.2), as manifestações assemelham-se às de outras causas de hepatite viral aguda.

## DIAGNÓSTICO

Quatro marcadores devem ser pesquisados para o diagnóstico de hepatite B aguda: o HBsAg, anticorpos anti-HBc totais, IgM anti-HBc e anticorpos anti-HBs (Tabela 139.4). A hepatite B aguda caracteriza-se pela ocorrência simultânea de HBsAg e IgM anti-HBc (Figura 139.3). Os anticorpos anti-HBc totais também são encontrados, mas não os anticorpos anti-HBs. Durante a fase de convalescença, os pacientes perdem HBsAg antes do aparecimento de anticorpos anti-HBs; apresentam anticorpos anti-HBc isolados, e o diagnóstico baseia-se na detecção de IgM anti-HBc. A recuperação caracteriza-se pelo aparecimento de anticorpos anti-HBs. Os anticorpos anti-HBc totais e anti-HBs caracterizam a recuperação da hepatite B aguda. A IgG anti-HBc persiste em títulos altos durante toda a vida do paciente, enquanto os títulos de anticorpos anti-HBs podem flutuar e, algumas vezes, tornam-se indetectáveis depois de vários anos. A avaliação quantitativa do HBsAg pode ser útil durante o curso da hepatite B aguda, visto que, se o nível de HBsAg não diminuir rapidamente, o paciente corre risco de evolução crônica. Os pacientes que permanecem positivos para o DNA do HBV ou o HBeAg por 6 semanas após o início dos sintomas tendem a desenvolver infecção crônica.

## TRATAMENTO

A infecção aguda pelo HBV habitualmente não exige tratamento antiviral, e a maioria dos pacientes recupera-se espontaneamente da infecção. De modo geral, a terapia antiviral não reduz a taxa de mortalidade em 1 ano.[A1] Entretanto, o tratamento antiviral com um análogo de nucleosídio ou de nucleotídio (atualmente, entecavir [0,5 mg/dia] ou tenofovir [fumarato de tenofovir disoproxila, 245 mg/dia, ou tenofovir alafenamida, 25 mg/dia] até regressão dos sinais graves) é recomendado para pacientes com hepatite B aguda grave, caracterizada por coagulopatia ou sintomas persistentes ou icterícia acentuada por mais de 4 semanas, de modo a prevenir a progressão para insuficiência hepática aguda e evitar o transplante de fígado subsequente ou a morte.[6] O tratamento deve ser iniciado antes do aparecimento de sinais de insuficiência hepática aguda. A terapia antiviral não faz com que a hepatite B se transforme em infecção crônica.[7]

**Tabela 139.4** **Perfis sorológicos observados em diferentes fases da hepatite B aguda de autorresolução.**

| FASE DA INFECÇÃO | HBsAg | IgM ANTI-HBc | ANTICORPOS ANTI-HBc TOTAIS | ANTICORPOS ANTI-HBs |
|---|---|---|---|---|
| Incubação | + | +/– | +/– | – |
| Hepatite aguda | + | + | + | – |
| Convalescença | – | + | + | – |
| Recuperação | – | – | + | + |

HBc = cerne da hepatite B; HBs = superfície da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

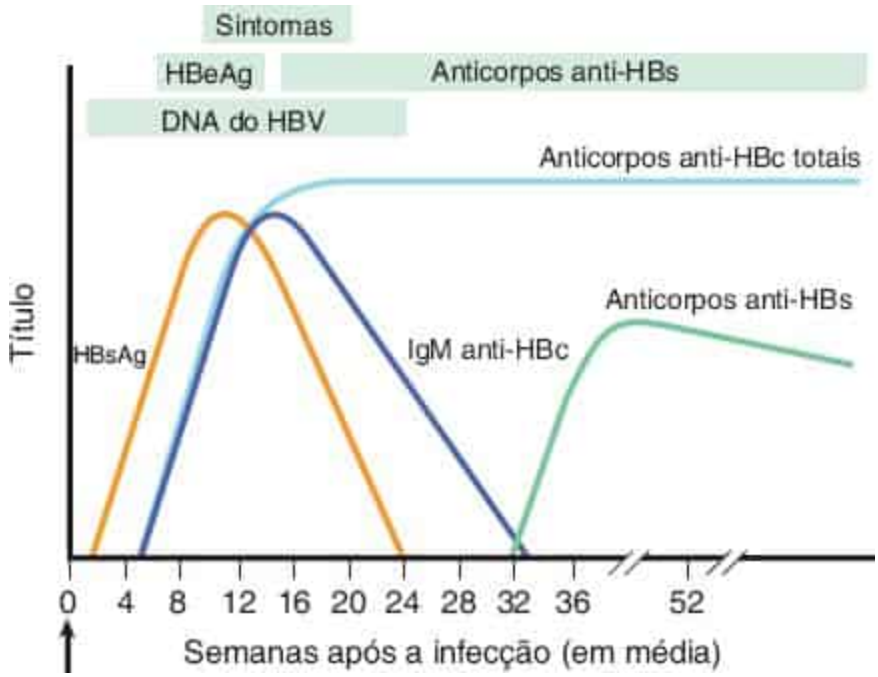


**FIGURA 139.3 Cinética dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) durante a hepatite B aguda de autorresolução.** A *seta* indica a infecção. HBc = cerne do vírus da hepatite B; HBeAg = antígeno e do vírus da hepatite B; HBs = superfície do vírus da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

## PREVENÇÃO

Como nem todas as pessoas foram vacinadas, as pessoas sabidamente infectadas pelo HBV devem tomar as medidas necessárias para a transmissão da infecção a outras pessoas. Isso é obtido assegurando a vacinação dos contactantes sexuais e membros da família; o uso de proteção de barreira durante a relação sexual; não compartilhar instrumentos, como escovas de dentes, lâminas de barbear e pentes; limpar gotículas de sangue com detergente ou água sanitária; e não doar sangue, órgãos ou esperma.

A prevenção da infecção pelo HBV baseia-se na vacinação. Em muitos países, foram iniciados programas de vacinação infantil universal. Os indivíduos de alto risco (p. ex., profissionais de saúde, pacientes submetidos a diálise, familiares e parceiros sexuais de portadores do HBV, gestantes e

homens que fazem sexo com homens) devem ser submetidos a rastreamento para a infecção pelo HBV com testagem de HBsAg e anticorpos anti-HBs. As pessoas soronegativas devem ser vacinadas.[8]

A vacinação consiste na administração de HBsAg recombinante em três injeções aos 0, 1 e 6 meses em adultos. Administra-se uma dose mais baixa nos mesmos intervalos em recém-nascidos, crianças e adolescentes. Os adultos submetidos a diálise necessitam de quatro injeções nos meses 0, 1, 2 e 6. A vacinação HBV desencadeia uma resposta neutralizante potente, caracterizada por altos títulos de anticorpos anti-HBs. Um título acima de 10 UI/ℓ é considerado protetor. A taxa de soroconversão é superior a 90% em indivíduos saudáveis. As vacinas HBV são bem toleradas. As reações no local de injeção nos primeiros 1 a 3, bem como reações generalizadas leves são comuns e transitórias. Não se recomenda rotineiramente o teste pós-vacinação para pesquisa de anticorpos anti-HBs para documentar a soroconversão. Entretanto, os indivíduos que permanecem com risco de infecção pelo HBV, como lactentes de mulheres HBsAg-positivas, profissionais de saúde, pacientes submetidos a diálise e parceiros sexuais de portadores do HBV, devem ser testados para determinar a sua resposta à vacinação.

Entre os indivíduos vacinados, 3 a 10% respondem de modo insatisfatório ou não respondem, particularmente tabagistas, pacientes obesos e indivíduos idosos. Os que não respondem devem receber outro ciclo completo de vacinação, frequentemente com uma dose maior. Outras opções incluem a aplicação intradérmica e a coadministração de adjuvantes e citocinas. Um terço a dois terços dos indivíduos vacinados perdem seus anticorpos anti-HBs depois de 10 a 15 anos. Não se sabe ao certo se esses indivíduos ainda estão protegidos. Por conseguinte, as pessoas que correm risco devem receber imunização de reforço se tiverem perdido os anticorpos anti-HBs.

Quando indivíduos não imunes ou pessoas vacinadas com título de anti-HBs inferior a 10 UI/ℓ têm contato com materiais contaminados pelo HBV (p. ex., agulhas) ou têm relação sexual com uma pessoa infectada pelo HBV, recomenda-se a imunização ativo-passiva (*i. e.*, infusão da imunoglobulina humana contra hepatite B [HBIG]), além da imunização ativa (vacinação) nas primeiras 48 horas após a exposição. A vacinação

isoladamente é suficiente em indivíduos com títulos de anticorpos anti-HBs entre 10 e 100 UI/ℓ, e não há necessidade de outras medidas se o título de anti-HBs for superior a 100 UI/ℓ.

O fumarato de tenofovir disoproxila (245 mg/dia VO a partir de 24 a 28 semanas de gestação até 12 semanas após o parto) consegue reduzir substancialmente a transmissão do HBV da gestante para o feto/recém-nascido/lactente quando as mães têm altas cargas virais (> 200.000 UI/mℓ) ou níveis elevados de HBsAg (> 10.000 UI/mℓ).[A2] Entretanto, essa conduta de longa duração não é necessária quando existe a garantia de que o recém-nascido receba imunoglobulina anti-HBV, bem como vacina HBV ao nascimento e com 1, 2, 4 e 6 meses.[A3]

Os recém-nascidos de mulheres HBsAg-positivas precisam receber imunoglobulina anti-hepatite B e ser vacinados nas primeiras 12 horas após o parto; esse esquema reduz a taxa de transmissão vertical do HBV de 95% para menos de 5%. Não é necessária cesariana se a imunização ativo-passiva for realizada. As mães de recém-nascidos vacinados podem amamentar, e a amamentação não é contraindicada em caso de tratamento com tenofovir.

## PROGNÓSTICO

A hepatite fulminante é mais frequente na infecção aguda pelo HBV do que em outros tipos de hepatite viral aguda, com incidência de aproximadamente 0,1%. Os fatores associados a desfechos adversos da hepatite B aguda incluem idade avançada, sexo feminino e, talvez, algumas cepas do vírus. Ainda se discute se a infecção por uma cepa mutante pré-cerne está associada a uma doença mais grave ou fulminante.

Nos pacientes infectados por ocasião do nascimento, a taxa de recuperação espontânea após infecção aguda pelo HBV é de menos de 5%, enquanto as infecções em adultos apresentam resolução espontânea em 95 a 99% dos casos. A resolução espontânea confere imunidade permanente, que habitualmente se caracteriza por anticorpos anti-HBs e anti-HBc. Os anticorpos anti-HBs podem se tornar indetectáveis alguns anos após a recuperação; entretanto, os pacientes produzem rapidamente anticorpos protetores se forem novamente expostos ao HBV.

# HEPATITE C AGUDA

## DEFINIÇÃO

### Patógeno

O HCV é um membro da família Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*. O genoma é uma molécula de RNA linear, positiva, de fita simples, cuja extremidade 5′ contém um local de entrada ribossômico interno envolvido na tradução de poliproteína; o genoma também inclui uma única fase de leitura aberta e uma região não codificante 3′ curta envolvidas na replicação. O genoma está contido em um capsídio de proteína ou cerne, que é circundado por um envelope com bicamada lipídica no interior do qual duas glicoproteínas virais inseridas medeiam a entrada do vírus nas células-alvo.

## EPIDEMIOLOGIA

O HCV é encontrado em todos os continentes, e estima-se que 71 milhões de indivíduos estejam cronicamente infectados. Nos países industrializados, a incidência da infecção pelo HCV declinou de modo considerável, em decorrência do rastreamento do sangue e de medidas destinadas a prevenir infecções virais em usuários de substâncias injetáveis. Entretanto, nos EUA, de acordo com os CDC, cerca de 17.000 novos casos de hepatite C aguda ainda ocorrem anualmente, em sua maior parte em usuários de substâncias intravenosas. Na França, ocorrem a cada ano cerca de 2.500 novas infecções. A incidência e a prevalência do HCV são maiores em áreas de desenvolvimento do mundo, onde a principal via de infecção do HCV consiste em procedimentos clínicos ou cirúrgicos inseguros; apenas cerca de 50% dos hemocomponentes são testados para anticorpos anti-HCV nesses países, e cerca de 40% de todas as injeções são aplicadas com equipamento reutilizado. A prevalência estimada de 9% no Egito é a mais alta em todo o mundo, decorrente de campanhas de injeções inseguras para o tratamento da esquistossomose nas décadas de 1950 a 1960, com transmissão subsequente de pessoa para pessoa. Embora a incidência de hepatite C aguda tenha diminuído no Egito nesses últimos 15 anos, até 10% dos casos de hepatite aguda ainda são causados pelo HCV.

O HCV é transmitido quase exclusivamente por sangue infectado. O rastreamento preventivo com imunoensaios enzimáticos altamente sensíveis e, mais recentemente, com teste do ácido nucleico praticamente eliminou o risco de infecção pós-transfusional pelo HCV (risco teórico: 1 em 2 milhões de doações nos EUA, 1 em 8 milhões de doações na França). Em consequência, a principal via de transmissão do HCV em países industrializados é, no momento atual, o uso de substância injetáveis, que é responsável por 60 a 80% de novos casos.[9] A incidência da infecção pelo HCV em usuários de substâncias injetáveis alcança 39 por 100 pessoas-ano. Nesse contexto, o encarceramento constitui um importante fator de risco para contrair a infecção pelo HCV em países industrializados.

A transmissão hospitalar por meio do uso de materiais inadequadamente descontaminados ou mãos ou luvas contaminadas de profissionais de saúde é responsável por um número substancial de novas infecções no mundo inteiro. O HCV também pode ser transmitido por tatuagem, *piercing* ou acupuntura se não forem implementadas precauções universais. Embora o HCV possa ser adquirido após exposição acidental a agulhas, o risco de infecção é baixo (< 1%), e os profissionais de saúde apresentam apenas uma prevalência discretamente maior de HCV do que a população geral. O HCV pode ser transmitido aos familiares que compartilham instrumentos como tesouras, lâminas de barbear e pentes. A transmissão sexual é incomum, entretanto, foram relatados surtos de hepatite aguda em comunidades de homens que fazem sexo de alto risco com homens. O risco de transmissão do HCV da mãe para o lactente é inferior a 5% e, em geral, está relacionado com a exposição ao sangue da mãe no período perinatal. Não se recomenda a cesariana e a amamentação não está contraindicada. Os fatores possivelmente associados a altas taxas de transmissão incluem o nível de viremia do HCV e o uso materno de substâncias intravenosas. Em 10 a 30% dos casos, não é possível identificar nenhum fator de risco aparente para a infecção pelo HCV, sugerindo outras fontes potenciais de hepatite C adquirida na comunidade.

## BIOPATOLOGIA

A entrada do HCV nas células é mediada por várias moléculas receptoras, incluindo glicosaminoglicanos, CD81, receptor de depuração B1, claudina 1 e ocludina. A entrada é seguida de fusão. A descapsidação dos nucleocapsídios virais libera os RNA genômicos livres no citoplasma da célula, onde servem, juntamente com RNA recém-sintetizado, como RNA mensageiros para a síntese da poliproteína do HCV. O processamento pós-tradução da poliproteína do HCV resulta na geração de 10 proteínas, incluindo três proteínas estruturais (a proteína do cerne e as duas glicoproteínas do envelope) e sete proteínas não estruturais. A replicação do HCV ocorre no complexo de replicação (ou "rede membranácea"), que associa proteínas virais, componentes celulares e fitas de RNA nascentes. Isso é catalisado pela RNA polimerase dependente de RNA. A formação de partículas virais é iniciada pela interação da proteína do cerne com o RNA genômico. As partículas virais recém-produzidas deixam a célula hospedeira por meio de vias secretoras constitutivas.

Análises filogenéticas de cepas do HCV isoladas em várias regiões do mundo identificaram oito genótipos principais do HCV, designados de 1 a 8 (sendo os genótipos 1 a 6 os mais prevalentes no mundo inteiro). Esses tipos de HCV compreendem um grande número de subtipos, identificados por letras minúsculas (1a, 1b etc.). As sequências de nucleotídios dos genótipos diferem em 31 a 34%, e suas sequências de aminoácidos diferem em aproximadamente 30%; por outro lado, as sequências de nucleotídios dos subtipos diferem entre 20 e 23%, com diferenças acentuadas em determinadas regiões genômicas. A alta prevalência e a diversidade de cepas dos genótipos 3 e 6 do HCV na Ásia e dos genótipos das cepas 1, 2, 4 e 5 na África sugerem que esses tipos e subtipos emergiram nessas regiões e diversificaram-se. Nos países industrializados, um pequeno número de genótipos do HCV, incluindo 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a e 4a, foram introduzidos e espalharam-se rapidamente entre as populações expostas. Os subtipos 1a e 1b predominam em todo o mundo. Nos EUA, os genótipos mais comuns são 1a e 1b (cerca de 75%), 2a e 2b (cerca de 15%) e 3a (cerca de 7%). O genótipo 3a é mais prevalente na Europa Ocidental, onde responde por até 35% dos casos, sobretudo em usuários de substâncias injetáveis. O genótipo 4 é altamente prevalente no Oriente Médio e na África. Suas incidência e prevalência estão aumentando em usuários de substâncias injetáveis em

países industrializados. O genótipo 5 é raro fora da África do Sul, e o genótipo 6 é raro fora do Sudeste Asiático. Foi identificado o genótipo 7 na África central, bem como o genótipo 8 em Punjab, na Índia. As infecções por diferentes genótipos não diferem em relação às manifestações clínicas, progressão ou gravidade da doença, embora o genótipo 3 possa estar associado a desfechos mais adversos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O RNA do HCV torna-se detectável no soro de 3 a 7 dias após a exposição. Os níveis de RNA do HCV aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, seguidos pelos níveis séricos de aminotransferases 2 a 8 semanas após a exposição. Os anticorpos anti-HCV surgem tardiamente na evolução da hepatite C aguda e podem não existir por ocasião do aparecimento dos sintomas e da elevação dos níveis séricos de aminotransferases.

Depois de um período de incubação que varia de 15 a 120 dias, a hepatite C aguda habitualmente permanece assintomática e não é diagnosticada. Os pacientes apresentam sintomas inespecíficos, como fadiga, febre baixa, mialgias, náuseas, vômitos ou prurido. Ocorre icterícia em apenas 20 a 30% dos pacientes, habitualmente 2 a 12 semanas após a infecção. Os níveis séricos de aminotransferases geralmente ultrapassam 10 vezes o limite superior da normalidade no estágio agudo, mesmo na ausência de sintomas. A hepatite C fulminante tem sido relatada, mas parece ser excepcional na ausência de outra doença hepática crônica subjacente.

## DIAGNÓSTICO

Quando há suspeita de hepatite C aguda, os pacientes devem efetuar testes para anticorpos anti-HCV por meio de imunoensaio enzimático e RNA do HCV por meio de uma técnica de biologia molecular sensível (*i. e.*, um ensaio de RNA do HCV com limite inferior de detecção de ≤ 50 UI/mℓ). Podem ser observados quatro perfis de marcadores, com base no achado ou não de um dos marcadores (Tabela 139.5). O achado de RNA do HCV na ausência de anticorpos anti-HCV indica fortemente infecção aguda pelo HCV, o que será confirmado por soroconversão (*i. e.*, aparecimento de

anticorpos anti-HCV) alguns dias a semanas mais tarde. Os pacientes com infecção aguda podem apresentar RNA do HCV e anticorpos anti-HCV por ocasião do diagnóstico; neste caso, é difícil diferenciar a hepatite C aguda de uma exacerbação aguda da hepatite C crônica ou de hepatite aguda de outra causa em um paciente com hepatite C crônica.

A hepatite C aguda é muito improvável se não forem detectados anticorpos anti-HCV e RNA do HVC, ou se forem detectados anticorpos anti-HCV na ausência de RNA do HCV (Figura 139.4). Entretanto, os pacientes incluídos neste último grupo devem fazer outro exame após algumas semanas, visto que o RNA do HCV pode estar temporariamente indetectável, em decorrência do controle parcial transitório da replicação viral antes de a infecção se tornar crônica (Figura 139.5). Além desses casos, o achado de anticorpos anti-HCV na ausência de RNA do HCV é comum em pacientes que se recuperaram de infecção anterior por HCV. Entretanto, esse padrão não pode ser diferenciado de um resultado falso-positivo do imunoensaio enzimático, cuja prevalência exata é desconhecida.

**Tabela 139.5** **Padrões dos marcadores do vírus da hepatite C (HCV) e sua importância durante a hepatite C aguda.**

| ANTICORPOS ANTI-HCV | RNA DO HCV | DIAGNÓSTICO |
|---|---|---|
| – | – | Hepatite C não aguda |
| – | + | Hepatite C aguda |
| + | – | Provavelmente hepatite C não aguda (repetir o teste em poucas semanas) |
| + | + | Dificuldade em diferenciar a hepatite C aguda da crônica |

HCV = vírus da hepatite C.

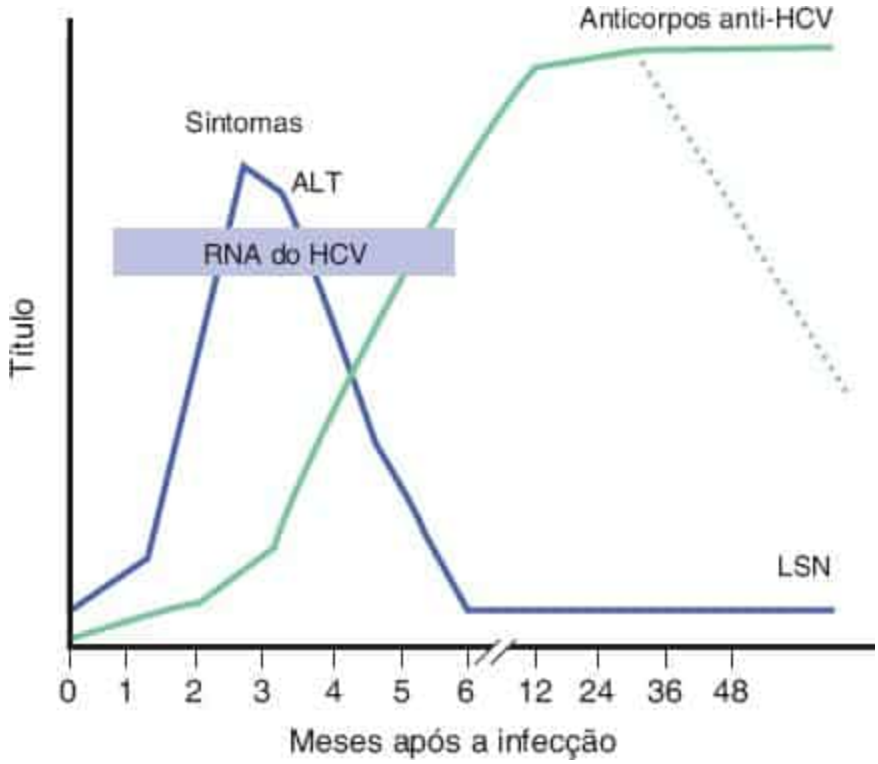


**FIGURA 139.4 Cinética dos marcadores do vírus da hepatite C (HCV) durante a fase aguda de autorresolução da hepatite C.** ALT = alanina aminotransferase; LSN = limite superior do normal.

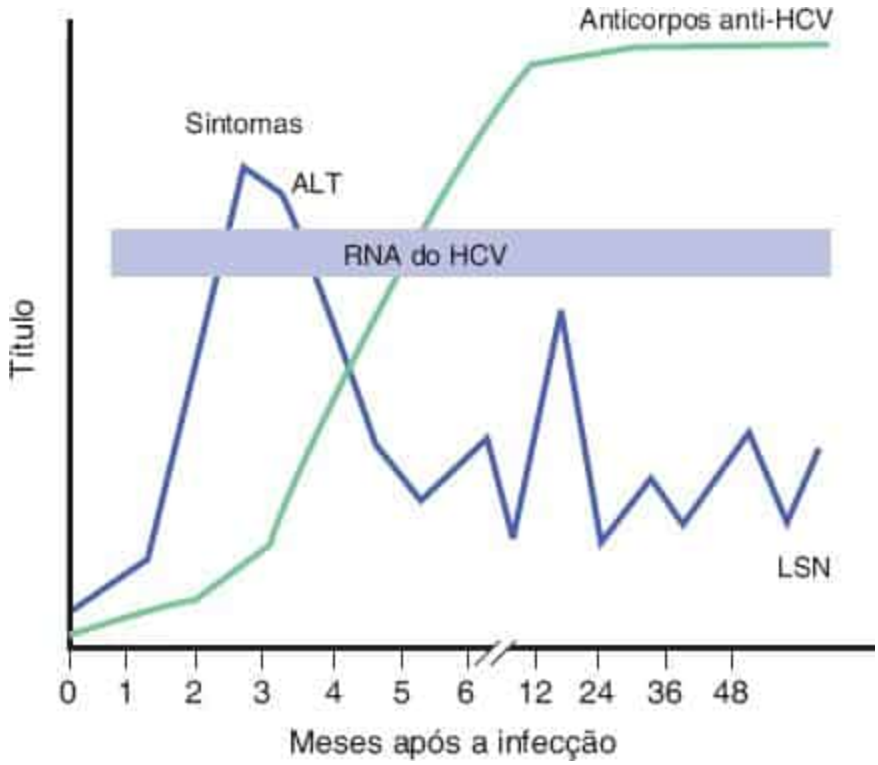


**FIGURA 139.5 Cinética dos marcadores do vírus da hepatite C (HCV) durante a hepatite C aguda que evolui para a infecção crônica.** ALT = alanina aminotransferase; LSN = limite superior do normal.

## TRATAMENTO

O tratamento da hepatite C aguda deve ser considerado não apenas pela sua capacidade de prevenir a infecção crônica pelo HCV, que pode ter graves sequelas clínicas, mas também em razão da associação da viremia do HCV ao risco de transmissão do vírus para outras pessoas, particularmente as que estão em grupos de alto risco.[10] Embora 20 a 50% dos pacientes eliminem o vírus de maneira espontânea sem tratamento,[11] o tratamento imediato é custo-efetivo,[A4] visto que proporciona taxas mais elevadas de eliminação do vírus, principalmente porque os pacientes assintomáticos tendem a ter menor adesão ao

acompanhamento rigoroso necessário para o seu monitoramento para a instituição de tratamento tardio no momento apropriado.[12]

Os pacientes com hepatite C aguda devem ser tratados com uma combinação de fármacos antivirais orais de ação direta por 8 semanas. As opções incluem a combinação em dose fixa administrada 1 vez/dia de sofosbuvir (400 mg) e ledipasvir (90 mg) para os genótipos 1, 4, 5 e 6; a combinação em dose fixa (2 comprimidos pela manhã) de ombitasvir (12,5 mg) e paritaprevir (75 mg) com reforço de ritonavir (50 mg) mais dasabuvir (250 mg 2 vezes/dia) para o genótipo 1b; a combinação em dose fixa administrada 1 vez/dia de grazoprevir (100 mg) e elbasvir (50 mg) para os genótipos 1b e 4; a combinação em dose fixa administrada 1 vez/dia de sofosbuvir (400 mg) e velpatasvir (100 mg) para todos os genótipos; ou a combinação em dose fixa (3 comprimidos pela manhã) de glecaprevir (100 mg) e pibrentasvir (40 mg) para todos os genótipos (ver Tabela 140.5).[13,14] A cura da infecção pelo HCV deve ser avaliada pelo desaparecimento do RNA do HCV do soro ou do plasma dentro de 12 e 24 semanas após o tratamento, visto que foi relatada a ocorrência de recidivas tardias. Durações mais curtas do tratamento estão em fase de estudo.

Após acidente perfurocortante (exposição percutânea), não se recomendam imunoglobulina nem profilaxia. Os pacientes devem ser monitorados por meio do RNA do HCV e nível de aminotransferases em condições basais, na segunda semana, e 4 a 6 meses após a exposição. Os pacientes que apresentam infecção documentada devem ser tratados conforme descrito anteriormente.

## PREVENÇÃO

A prevenção da transmissão do HCV baseia-se em precauções-padrão, como rastreamento do sangue e de hemocomponentes, aplicação de procedimentos universais de higiene clínica e cirúrgica e utilização segura de seringas e agulhas por usuários de substâncias psicoativas injetáveis. Os

programas de troca de seringas e orientação sobre os riscos do uso de substâncias psicoativas (incluindo cocaína intranasal) e o risco de transmissão decorrente do uso compartilhado de equipamento de injeção são importantes. Essas intervenções, associadas ao tratamento efetivo da hepatite crônica (ver Capítulo 140), poderão eliminar potencialmente a hepatite C aguda no futuro.[15]

Não há vacinas eficazes disponíveis contra o HCV.

## PROGNÓSTICO

Cerca de 50 a 80% dos pacientes não eliminam o HCV de maneira espontânea e desenvolvem infecção crônica. A recuperação espontânea é mais frequente se a infecção for adquirida ao nascimento (cerca de 50%) e se a hepatite aguda for sintomática. Ainda não foi esclarecido se o genótipo influencia as taxas de recuperação. Outros fatores associados a taxas melhores de recuperação espontânea incluem sexo feminino, declínio precoce dos níveis de RNA do HCV e níveis elevados de aminotransferases ou bilirrubina. Os pacientes com recuperação espontânea podem manter anticorpos anti-HCV detectáveis por vários anos a décadas, porém eles não estão protegidos contra uma reinfecção pelo HCV.

# HEPATITE D OU DELTA AGUDA

## DEFINIÇÃO

### Patógeno

O HDV, que é um vírus satélite do HBV, só pode ser transmitido para pacientes que apresentam infecção aguda ou crônica pelo HBV. Seu genoma de RNA circular de fita negativa e simples, de aproximadamente 1.700 nucleotídios, dobra-se em condições naturais em uma estrutura quase complementar semelhante a um bastonete, que contém uma ribozima. O genoma do HDV codifica uma única proteína estrutural, a proteína da hepatite D (HD), que expressa o HDAg. O vírion HDV infeccioso de 36 nm é constituído pela proteína HD e pelo genoma, ambos envoltos por um revestimento que expressa o HBsAg, derivado de envelopes vazios do HBV.

## EPIDEMIOLOGIA

Dados reunidos sugerem que cerca de 10% dos portadores crônicos do HBV ou mais de 30 milhões de indivíduos em todo o mundo também estejam infectados pelo HDV. A prevalência da infecção pelo HDV em pacientes infectados pelo HBV varia de acordo com a área geográfica, visto que esse vírus é transmitido principalmente por meio de exposição parenteral. Em consequência, a sua prevalência é relativamente mais alta em indivíduos HBsAg-positivos, usuários de substâncias intravenosas em países ocidentais, onde cerca de 8 a 12% dos pacientes HBsAg-positivos são infectados pelo HDV. Por outro lado, a prevalência do HDV diminuiu de maneira substancial na Europa meridional, provavelmente em decorrência de programas universais de vacinação contra HBV, melhora da higiene e das condições de vida e implementação de precauções universais para prevenção da infecção pelo HIV. A incidência de HDV está aumentando na Rússia, na Europa oriental, no Japão e na Índia.

## BIOPATOLOGIA

O HDV utiliza a RNA polimerase II do hospedeiro para a sua replicação, seguindo o modelo de rotação em círculo. No interior das células, o RNA do HDV está associado a múltiplas cópias da proteína HD para formar um complexo de ribonucleoproteína. Esse complexo é exportado pelo envelope do HBV, que contém as três proteínas do envelope de HBV, no aparelho de Golgi antes de sua secreção.

O HDV apresenta oito genótipos (HDV-1 a HDV-8), que diferem uns dos outros em pelo menos 20% de suas sequências de nucleotídios. Os genótipos do HDV podem ser segregados em dois a quatro subgenótipos que diferem uns dos outros em pelo menos 10% de suas sequências de nucleotídios. O HIDV-1 é o genótipo do HDV mais prevalente no mundo inteiro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O HDV pode ser adquirido ao mesmo tempo que o HBV (coinfecção) ou por um portador crônico de HBsAg (superinfecção). A coinfecção

caracteriza-se por um ou dois episódios de hepatite aguda, dependendo das concentrações respectivas de HBV e HDV existentes no inóculo; a hepatite aguda pode variar de leve a fulminante. Em contrapartida, quando portadores crônicos do HBV são superinfectados pelo HDV, a hepatite D aguda é geralmente grave, com frequência fulminante e, em geral, crônica.

## DIAGNÓSTICO

Três marcadores de infecção pelo HDV são os anticorpos anti-HD totais, a IgM anti-HD e o RNA do HDV; este último pode ser detectado e quantificado por PCR em tempo real. Todos os pacientes HBsAg-positivos devem ser testados, e o diagnóstico de infecção pelo HDV baseia-se no achado de anticorpos anti-HD.

Em pacientes com coinfecção autorresolutiva por HBV-HDV, o RNA do HDV e a IgM anti-HD existem apenas transitoriamente e, com frequência, passam despercebidos. A IgM anti-HBc indica infecção aguda concomitante pelo HBV.

Na superinfecção por HDV de um portador de HBsAg crônico, não se observa IgM anti-HBc. O RNA do HDV é encontrado no soro ou no plasma, antes e durante o episódio agudo, enquanto os anticorpos anti-HD totais e a IgM anti-HD são encontrados durante a fase aguda. Os anticorpos anti-HD e, algumas vezes, a IgM anti-HD permanecem elevados se a doença se tornar crônica.

## TRATAMENTO

Não existe nenhum tratamento de benefício comprovado para a hepatite D aguda.[16]

## PREVENÇÃO

A maneira mais efetiva de prevenção da infecção pelo HDV é a vacinação contra HBV, visto que os indivíduos que estão protegidos contra o HBV não podem ser infectados pelo HDV. Em portadores crônicos de HBsAg,

medidas de higiene e precauções comportamentais padrões devem ser praticadas para evitar a superinfecção pelo HDV.

## PROGNÓSTICO

Em pacientes com coinfecção aguda pelo HBV e HDV, apenas cerca de 2% tornam-se portadores crônicos de HDV. Por outro lado, quando a infecção pelo HDV é adquirida por portadores crônicos de HBV, aproximadamente 90% também se tornam portadores crônicos de HDV e o risco de desenvolver cirrose quadruplica.[16b]

# HEPATITE E AGUDA

## DEFINIÇÃO

### Patógeno

O HEV é um membro do gênero *Orthohepevirus*, da família Hepeviridae. O HEV é um pequeno vírus não envelopado. Seu genoma é uma molécula de RNA de fita simples e sentido positivo. Foram descritos oito genótipos (1 a 8) do HEV: os genótipos 1 e 2 parecem ser estritamente humanos, enquanto os genótipos 3 a 8 parecem ser de origem animal, mas também podem infectar seres humanos.

## BIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A transmissão do HEV é principalmente por via fecal-oral. O HEV é endêmico na maioria das áreas do mundo em desenvolvimento, onde as infecções agudas são esporádicas ou ocorrem durante grandes epidemias relacionadas com a contaminação da água potável.[17] Os dados de soroprevalência sugerem que um terço da população mundial tenha sido infectado pelo HEV.[18]

O genótipo 1 tem sido encontrado principalmente na Ásia e no norte da África, enquanto o genótipo 2 foi isolado em casos da América Central e África ocidental. Nenhum reservatório animal é conhecido para esses genótipos, e a transmissão parece estar ligada à contaminação dos alimentos ou da água potável. Nos países industrializados, os genótipos 1 e 2 não são

encontrados. Os genótipos 3 e 4 são endêmicos em várias espécies de animais silvestres e domésticas, e a transmissão zoonótica parece constituir a principal via de transmissão na Europa, nos EUA e na Ásia. Casos diagnosticados de hepatite E aguda aumentaram constantemente nesses últimos anos na Europa Ocidental e na América do Norte, e foi descrita soroprevalência elevada do HEV em populações de risco especial, como açougueiros ou agricultores. A transmissão pode ser favorecida pelo consumo de carne crua e pelo contato direto com animais infectados. Acredita-se agora que seja a causa mais comum de hepatite viral aguda no mundo. Além disso, infecção aguda pelo HEV pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação é de 3 a 8 semanas. A infecção por HEV provoca apenas sintomas leves e inespecíficos na maioria dos casos, particularmente se a infecção for adquirida no início da vida. Os indivíduos imunocompetentes eliminam o vírus de maneira espontânea. O pico da viremia ocorre precocemente durante a infecção, enquanto o pico de atividade de aminotransferase é alcançado cerca de 6 semanas após a infecção. A doença grave é mais frequente em gestantes e em pacientes com doença hepática crônica subjacente, que raramente evolui para a insuficiência hepática fulminante. Alguns pacientes com síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) tiveram uma infecção aguda precedente pelo vírus da hepatite E.[19] Já foram relatadas infecções crônicas em pacientes imunossuprimidos, particularmente receptores de transplante de órgãos.

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes com hepatite aguda devem efetuar um teste para hepatite E. O diagnóstico de hepatite E aguda baseia-se na detecção de anticorpos IgM anti-HEV, que surgem nas primeiras 6 semanas e persistem por 3 a 12 meses. Infelizmente, nenhum ensaio foi aprovado pela Food And Drug Administration dos EUA. O RNA do HEV também pode ser detectado nas

fezes, no soro ou no plasma, onde sua presença é transitória. Em geral, a IgG anti-HEV persiste durante toda a vida após a infecção aguda.

### TRATAMENTO

O tratamento da hepatite E aguda não é recomendado, visto que a maioria dos pacientes se recupera de maneira espontânea.[20] Os casos graves e fulminantes devem ser encaminhados a unidades especializadas, onde a monoterapia com ribavirina pode ser bem-sucedida.

## PREVENÇÃO

As melhores defesas contra a hepatite E consistem em melhorar a higiene pública e consumir carne bem cozida. As pessoas que viajam para áreas do mundo onde os padrões de higiene são precários, particularmente gestantes, devem ser advertidas sobre o consumo de água e de alimentos crus. Uma vacina profilática, baseada nas proteínas do HEV recombinantes, está para ser aprovada na China, e a sua eficácia permanece em 87% em 4,5 anos.[A5]

## PROGNÓSTICO

Os casos agudos podem ser graves em pacientes idosos, e os casos fulminantes são frequentes em gestantes que são infectadas durante epidemias em grande escala transmitidas pela água. As taxas globais de mortalidade variam de 0 a 10%, e menos de 1% dos casos fatais de hepatite aguda nos EUA são atribuídos à hepatite E. Os genótipos do HEV 3 e 4 são menos virulentos do que os genótipos 1 e 2. Os casos esporádicos em áreas industrializadas são, em geral, benignos. O HEV não evolui comumente para infecção crônica, porém os pacientes imunossuprimidos podem se tornar portadores crônicos.

# OUTROS TIPOS DE HEPATITE VIRAL AGUDA

A infecção por membros da família Herpesviridae, como o citomegalovírus (ver Capítulo 352), o vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353)[21] e o herpes-vírus simples (ver Capítulo 350), deve ser considerada no diagnóstico diferencial de episódios não esclarecidos de elevação das enzimas hepáticas na ausência de marcadores de infecção aguda por vírus da hepatite, particularmente em indivíduos imunocomprometidos. Por exemplo, a infecção por citomegalovírus (CMV) pode estar associada à perda do enxerto após transplante de fígado (ver Capítulo 145). O parvovírus B19 (ver Capítulo 347) pode persistir no fígado e agravar a doença hepática em pacientes com hepatite B crônica e, talvez, em pacientes com infecção crônica pelo HCV. O herpes-vírus humano 6 da variante A tem sido associado à hepatite de células gigantes sinciciais.

## Hepatite não A a E

Raros pacientes desenvolvem hepatite aguda de suposta causa viral, porém não apresentam marcadores de vírus da hepatite conhecidos. Alguns desses casos são decorrentes de variantes de vírus da hepatite conhecidos, em particular HBV, que não são detectadas pelos métodos sorológicos e moleculares habituais. Entretanto, não se pode excluir a existência de outros vírus hepatotrópicos desconhecidos.

A1. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; CD011645.

A2. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*. 2016;374:2324-2334.

A3. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med*. 2018;378:911-923.

A4. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:497-506.

A5. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2015;372:914-922.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, et al. Etiologies and features of acute viral hepatitis in Spain. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1030-1037.

1. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, et al. Type A viral hepatitis: a summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol*. 2018;68:167-184.
2. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a031708.
3. Stuurman AL, Marano C, Bunge EM, et al. Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines—a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:724-736.
4. Parrón I, Planas C, Godoy P, et al. Effectiveness of hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:423-427.
5. Thuener J. Hepatitis A and B infections. *Prim Care*. 2017;44:621-629.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-398.

7. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, et al. Treatment of fulminant acute hepatitis B with nucles(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of hepatitis B. *Z Gastroenterol*. 2016;54:1306-1311.
8. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, et al. Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2017;167:794-804.
9. Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, et al. Increases in acute hepatitis C virus infection related to a growing opioid epidemic and associated injection drug use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health*. 2018;108:175-181.
10. Guss D, Sherigar J, Rosen P, et al. Diagnosis and management of hepatitis C infection in primary care settings. *J Gen Intern Med*. 2018;33:551-557.
11. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, et al. Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1039:45-54.
12. Bethea ED, Chen Q, Hur C, et al. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2018;67:837-846.
13. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:347-353.
14. Deterding K, Spinner CD, Schott E, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection

(HepNet acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:215-222.

15. Scott N, Olafsson S, Gottfreethsson M, et al. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland: a goal attainable by 2020. *J Hepatol*. 2018;68:932-939.

15b. Chen H-Y, Shen D-T, Ji D-Z, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68:512-521.

16. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and new therapies for hepatitis D. *Gastroenterology*. 2019;156:461-476.

16b. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221:1677-1687.

17. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, et al. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65:200-212.

18. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, et al. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:96-110.

19. McLean BN, Gulliver J, Dalton HR. Hepatitis E virus and neurological disorders. *Pract Neurol*. 2017;17:282-288.

20. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17086.

21. Leonardsson H, Hreinsson JP, Love A, et al. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:893-897.

[a]N.R.T.: No Brasil, todos os casos de hepatites virais são de notificação compulsória. O SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, anexo V – Capítulo I), mas é facultado a estados e municípios incluir outras condições de saúde importantes em suas regiões, como varicela no estado de Minas Gerais ou difilobotríase no município de São Paulo.

# 140 HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E HEPATITE AUTOIMUNE

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

## DEFINIÇÃO

A hepatite crônica é definida pela ocorrência de necroinflamação crônica do fígado e pode ser decorrente de várias causas, incluindo vírus hepatotrópicos, autoimunidade, álcool (ver Capítulo 143), distúrbios metabólicos (ver Capítulo 137) e outros fatores incomuns. A infecção crônica por vírus da hepatite é, sem dúvida, a principal causa de hepatite crônica no mundo inteiro, com mais de 300 milhões de indivíduos cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B (HBV) ou com pelo vírus da hepatite C (HCV). As hepatites B e C crônicas representam a principal causa de cirrose (ver Capítulo 144) e de carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) em todo o mundo e respondem por mais de 1 milhão de mortes por ano. A infecção crônica pelo HBV pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite D (HDV). O vírus da hepatite A não provoca hepatite crônica. Em geral, o vírus da hepatite E (HEV) não causa hepatite crônica, exceto em pacientes imunossuprimidos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas clínicos da hepatite viral crônica e da hepatite autoimune são tipicamente inespecíficos, e muitos pacientes não apresentam sintomas. Os pacientes podem se queixar de fadiga, transtornos do sono e dor no quadrante superior direito do abdome. Com frequência, o diagnóstico é estabelecido quando são identificadas anormalidades hepáticas com base em exames de sangue durante uma avaliação de saúde de rotina, investigação de algum distúrbio não relacionado ou por ocasião de doação voluntária de sangue. As manifestações mais avançadas incluem inapetência, náuseas, perda de peso, fraqueza muscular, prurido, coluria e icterícia. Os pacientes podem evoluir para cirrose totalmente desenvolvida (ver Capítulo 144), com suas manifestações clínicas típicas. Na cirrose, os pacientes podem apresentar fraqueza, perda de peso, aumento do abdome, edema, equimoses espontâneas ou com microtraumatismos, sangramento gastrintestinal e encefalopatia hepática com confusão mental. Outros achados podem incluir angioma aracneiforme, eritema palmar (ver Figura 137.2), ascite (ver Figura 137.4), edema e escoriações na pele.

## DIAGNÓSTICO

Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST) estão habitualmente elevados (em geral, duas a cinco vezes o limite superior da normalidade), porém podem permanecer dentro da faixa normal por longos períodos em pacientes com hepatite B ou C crônica. Em geral, o nível de ALT é maior do que o nível de AST. Ambos podem alcançar 10 a 25 vezes o limite superior do normal (LSN) durante exacerbações agudas. Os exames biológicos podem estabelecer o diagnóstico (Tabela 140.1).

Em geral, os níveis de fosfatase alcalina e de gamaglutamil transpeptidase estão minimamente elevados, a não ser que haja cirrose. Os níveis séricos de bilirrubina e de albumina e o tempo de protrombina estão normais, a menos que o paciente tenha cirrose avançada. Os níveis séricos de imunoglobulinas estão discretamente elevados ou normais na hepatite viral crônica, porém podem estar muito elevados na hepatite autoimune. Os resultados que sugerem fibrose avançada consistem em contagem de plaquetas inferior a 160.000, níveis de AST mais elevados do que os níveis de ALT, elevação da bilirrubina sérica, diminuição da albumina sérica, prolongamento do tempo de protrombina, aumento dos níveis de alfafetoproteína e níveis elevados de globulinas.

A ultrassonografia (US) do fígado consegue determinar a textura e as dimensões do fígado e do baço, excluir massas hepáticas e avaliar a vesícula biliar, os ductos biliares intra-hepáticos e o fluxo da veia porta. A TC e a RM do fígado são úteis quando se detecta massa ou outra anormalidade na ultrassonografia.

A biopsia hepática tem sido de importância crítica para o diagnóstico e para definir a gravidade da doença. Tipicamente, a necrose hepatocelular caracteriza-se por degeneração eosinofílica ou por degeneração por balonização em todo o parênquima, maior na região periporta, irregular ou em saca-bocado. A fibrose também começa, caracteristicamente, nessas regiões e pode conectar áreas porta adjacentes ou áreas porta e centrais (fibrose coalescente), distorcer a arquitetura hepática e levar à cirrose e à hipertensão portal. O grau histológico de hepatite crônica pode ser determinado pela combinação dos escores para necrose e inflamação periporta, necrose e inflamação lobulares e inflamação porta.

**Tabela 140.1 Diagnóstico das hepatites crônicas.**

| DIAGNÓSTICO | EXAMES DE RASTREAMENTO | EXAMES CONFIRMATÓRIOS |
|---|---|---|
| Hepatite B crônica | HBsAg | DNA do HBV, HBeAg |
| Hepatite C crônica | Anticorpos anti-HCV | RNA do HCV |
| Hepatite D crônica | Anticorpos anti-HDV | RNA do HDV |
| Hepatite autoimune | ANA (anti-LKM1) | Exclusão de outras causas e padrões de doença clínica |
| Doença hepática fármaco-induzida | Anamnese | Reexposição, se necessário, se for considerada segura |
| Doença de Wilson | Ceruloplasmina | Concentração urinária de cobre |
| Hepatite criptogênica | Exclusão de outras causas | |

ANA = anticorpo antinuclear; anti-LKM1 = anticorpo antimicrossomal fígado-rim 1; HBeAg = antígeno e da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HDV = vírus da hepatite D.

Recentemente, métodos físicos não invasivos (como elastografia transitória hepática ou imagem por impulso de força de radiação acústica) e marcadores sorológicos demonstraram ser acurados para a avaliação de fibrose e cirrose leves, sem a necessidade de biopsia hepática, particularmente em pacientes com hepatite C crônica. Esses métodos também são amplamente utilizados em pacientes com hepatite B crônica. Entretanto, esses exames são menos acurados para distinguir a fibrose moderada ou avançada, e os resultados que eles fornecem podem ser influenciados por inflamação hepática atual, de modo que a biopsia de fígado continua sendo o método de referência na hepatite crônica de causas não virais. Por exemplo, a biopsia de fígado pode ajudar a excluir outras causas de hepatite crônica incluindo doença hepática alcoólica, esteatose hepática e esteato-hepatite (ver Capítulo 143), doença hepática induzida por fármacos (ver Capítulo 141), colangite esclerosante (ver Capítulo 146), sobrecarga de ferro (ver Capítulo 201) e doença veno-oclusiva (ver Capítulo 131), cada um dos quais pode coexistir com hepatite viral ou autoimune.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A infecção crônica pelo HBV não é curável; entretanto, pode ser habitualmente controlada por fármacos antivirais adequados. A infecção pelo HCV é curável, e mais de 95% dos pacientes que têm acesso aos novos tratamentos são curados. A hepatite autoimune responde à imunossupressão com corticosteroides e azatioprina.

## HEPATITE B CRÔNICA

### EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 292 milhões de indivíduos ou 4% da população mundial são portadores crônicos do HBV.[1] Dois bilhões de indivíduos ou uma pessoa a cada três, tiveram contato com esse vírus. Na América do Norte, na Europa ocidental, na Europa setentrional e na Austrália, menos de 2% da população são portadores crônicos do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Nos EUA, a prevalência é de aproximadamente 0,4%, isto é, cerca de 1,25 milhão de norte-americanos estão infectados. Na Europa oriental, na América do Sul, na bacia do Mediterrâneo e no subcontinente indiano, a prevalência do estado de portador crônico do HBsAg situa-se entre 2 e 8%. As áreas de alta endemicidade, com taxa de portador crônico de HBsAg superior a 8%, incluem China, Sudeste Asiático, África Subsaariana e populações nativas do extremo norte da América.

O HBV é a principal causa de câncer de fígado primário (carcinoma hepatocelular; Capítulo 186) no mundo inteiro, com cerca de 350.000 novos casos atribuíveis ao HBV a cada ano. O carcinoma hepatocelular tem mais probabilidade de ocorrer quando há cirrose subjacente, porém o HBV tem propriedades oncogênicas, e pode-se observar a ocorrência de carcinoma hepatocelular em pacientes não cirróticos com HBV.

## BIOPATOLOGIA

O HBV não é citopático. Na verdade, a lesão hepática na hepatite B crônica é uma consequência da resposta imune local na fase de imunoeliminação. Em particular, a lesão hepática está relacionada com os linfócitos T citotóxicos que reconhecem e matam os hepatócitos infectados que expressam antígenos do HBV em sua superfície e com a produção local de citocinas. A inflamação crônica desencadeia fibrogênese por meio da ativação das células estreladas hepáticas. A proteína X da hepatite B também pode ativar diretamente a fibrogênese. Em consequência, muitos pacientes com hepatite B crônica apresentam fibrose progressiva, que pode evoluir para a cirrose.

A taxa de cronicidade após infecção aguda por HBV é de mais de 95% entre lactentes infectados ao nascimento. Esse risco diminui à medida que aumenta a idade de aquisição, sendo inferior a 5% em indivíduos infectados quando adultos. A infecção crônica pelo HBV é definida pelo estado de portador do HBsAg, que persiste por mais de 6 meses após o episódio agudo. Tipicamente, o estado de portador crônico de HBsAg evolui em três fases: imunotolerância, imunoeliminação e inativa.

A fase de imunotolerância é geralmente curta se a infecção ocorreu durante a vida adulta, porém persiste por anos a décadas em pacientes infectados por ocasião do nascimento ou no início da infância. No estágio de imunotolerância, a resposta imune do hospedeiro "tolera" a infecção pelo HBV e não provoca inflamação hepática nem destruição dos hepatócitos. A fase de imunotolerância caracteriza-se pela presença do antígeno e da hepatite B (HBeAg), por níveis muito elevados de DNA do HBV no sangue, níveis séricos ou plasmáticos normais de aminotransferases e ausência ou presença de atividade inflamatória mínima na biopsia de fígado. Entretanto, esses pacientes apresentam respostas imunes detectáveis contra antígenos do HBV, a histologia hepática não é estritamente normal, e eles exibem um nível elevado de integração do DNA do HBV e expansão clonal dos hepatócitos, indicando que a hepatocarcinogênese já está ocorrendo.

A fase de imunoeliminação caracteriza-se por resposta imune ativa, que provoca lesões necroinflamatórias e desencadeia fibrogênese hepática e fibrose progressiva. Os níveis de ALT e de AST estão aumentados, porém os níveis de DNA do HBV estão mais baixos do que durante a fase de imunotolerância e, com frequência, flutuam. A fase de imunoeliminação é de duração variável, desde poucas semanas a várias décadas. Quando presente, o HBeAg define a hepatite B crônica HBeAg-positiva. O HBeAg pode ser depurado e substituído por anticorpos anti-HBe, o que é definido como soroconversão HBe. A soroconversão HBe pode levar à persistência da replicação do HBV e inflamação crônica, definida como hepatite B crônica HBeAg-negativa, ou ao estado de portador de HBsAg inativo. Os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positiva são infectados por um vírus do tipo selvagem e são capazes de secretar a proteína HBe. Os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa são infectados pelos denominados vírus mutação pré-cerne, que são incapazes de produzir a proteína HBe, visto que apresentam um códon de terminação no gene pré-C, ou pelos vírus mutantes promotores do cerne, que produzem quantidades consideravelmente menores de proteína HBe. Em razão da prevalência do genótipo D do HBV nos países mediterrâneos da Europa e africanos, a hepatite B crônica HBeAg-negativa/anti-HBe-positiva é sete a nove vezes mais frequente do que a doença HBeAg-positiva nesses locais.

A fase inativa de portador de HBsAg resulta da imunoeliminação bem-sucedida, levando à soroconversão de HBe. Os níveis de ALT e de AST estão normais, o DNA do HBV é indetectável ou está presente em níveis muito baixos, e os pacientes sem cirrose preexistente apresentam histologia hepática normal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com hepatite B crônica são, em geral, assintomáticos. O sintoma mais comum consiste em fadiga; entretanto, com frequência, são observados transtornos do sono, dificuldade de concentração e dor no quadrante direito superior. A hepatite B crônica caracteriza-se, do ponto de vista biológico, por níveis elevados de aminotransferases, e os níveis de ALT podem flutuar de modo substancial durante a fase de imunoeliminação. Pode-se observar também a presença de colestase moderada, com níveis discretamente elevados de fosfatase alcalina e de gamaglutamil transpeptidase, particularmente em pacientes com cirrose.

Em geral, a hepatite B crônica HBeAg-negativa é mais grave do que a variedade HBeAg-positiva. A incidência de soroconversão HBe espontânea entre pacientes HBeAg-positivos é de 8 a 12% por ano quando estão na fase de imunoeliminação. Com frequência, ocorre soroconversão HBe após elevação transitória da ALT. Alguns desses pacientes evoluem para o estado de portador de HBsAg inativo, enquanto outros passam para uma forma de hepatite B crônica HBeAg-negativa, com níveis elevados de ALT e nível de DNA do HBV superior a 2.000 UI/mℓ.

A incidência anual de cirrose varia de 2 a 10% em pacientes com infecção crônica pelo HBV, com incidência cumulativa de cerca de 20% em 5 anos. O risco de cirrose é de duas a quatro vezes maior em pacientes HBeAg-negativos, em comparação com indivíduos HBeAg-positivos. A incidência anual de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite B crônica varia de 1% em pacientes sem cirrose a 2 a 8% em pacientes cirróticos, sendo as taxas mais altas observadas em pacientes idosos. Os pacientes com cirrose (ver Capítulo 144) ou carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) apresentam os sinais típicos associados a essas condições. Raramente, a infecção crônica pelo HBV está associada a manifestações extra-hepáticas, incluindo glomerulonefrite (ver Capítulo 113), mais frequentemente em crianças, e poliarterite nodosa (ver Capítulo 254), principalmente em adultos.

## DIAGNÓSTICO

Os marcadores sorológicos utilizados para o diagnóstico de hepatite B crônica (Tabela 140.2) incluem HBsAg, anticorpos anti-HBs, anticorpos anticerne da hepatite B (HBc) totais e imunoglobulina M (IgM) anti-HBc IgM, HBeAg e anticorpos anti-HBe. Os marcadores moleculares incluem o DNA do HBV; os ensaios baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real ou baseados na amplificação mediada por transcrição (TMA) constituem a melhor maneira de detectar e quantificar o DNA do HBV.[2]

**Tabela 140.2** **Perfis de marcadores virológicos em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.**

| | HBsAg | ANTICORPO ANTI-HBs | HBeAg | ANTICORPO ANTI-HBe | *ANTI-HBc Ab* IgM | *ANTI-HBc Ab* TOTAL | DNA DO HBV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hepatite crônica | | | | | | | |
| HBeAg-positiva | + | – | + | – | –* | + | > 2 × $10^4$ UI/mℓ |
| HBeAg-negativa | + | – | – | + | –* | + | > 2 × $10^3$ UI/mℓ |
| Portador inativo | + | – | – | + | – | + | < 2 × $10^3$ UI/mℓ |
| Reativação | + | – | +/– | +/– | +/– | + | > 2 × $10^4$ UI/mℓ |

Ag = antígeno; HBc = cerne do vírus da hepatite B; HBe = envelope do vírus da hepatite B; HBs = superfície do vírus da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; IgM = imunoglobulina M. *A IgM anti-HBc pode ser detectada em baixos títulos.

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência do HBsAg no soro por mais de 6 meses após o episódio agudo. Os indivíduos com anticorpos anti-HBc isolados em sua maioria não apresentam viremia. Entretanto, alguns indivíduos com teste positivo para anticorpos anti-HBc, mas não para HBsAg ou anticorpos anti-HBs, podem apresentar viremia; nesses casos, algumas substituições de aminoácidos do vírus na sequência do HBsAg fazem com que ele fique indetectável nos imunoensaios enzimáticos atuais. Outros indivíduos podem apresentar níveis tão baixos de replicação do HBV no fígado que o DNA do HBV não é detectável no sangue (hepatite B "oculta"). Recomenda-se o rastreamento em indivíduos de alto risco e, talvez, uma vez (juntamente com os testes para HCV e HIV) em todos os indivíduos.

Os níveis séricos ou plasmáticos da ALT e do DNA do HBV são importantes marcadores de gravidade e prognóstico. A avaliação da gravidade, incluindo o grau de necroinflamação e o estágio da fibrose, tradicionalmente tem sido baseada na biopsia do fígado (Figura 140.1). Entretanto, marcadores sorológicos, elastografia transitória ou imagem por impulso de força de radiação acústica substituíram a biopsia hepática na avaliação da gravidade da hepatite B crônica antes do tratamento na maioria dos pacientes.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Os pacientes com hepatite B crônica devem ser vacinados contra o vírus da hepatite A, abster-se de álcool e evitar terapias imunossupressoras, a não ser que sejam absolutamente necessárias. Os pacientes infectados pelo HBV que necessitam de corticosteroides, rituximabe ou outra quimioterapia para outras condições devem receber entecavir, 0,5 mg/dia, fumarato de tenofovir disoproxila, 245 mg/dia ou tenofovir alafenamida, 25 mg/dia, durante o tratamento e por 12 meses após a sua interrupção como profilaxia contra a reativação da hepatite B.

O tratamento visa suprimir a replicação do HBV, reduzir a atividade histológica da hepatite crônica e diminuir o risco e de carcinoma hepatocelular.[3,3b] A infecção pelo HBV não pode ser erradicada por completo, em razão da persistência do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) nos núcleos dos hepatócitos infectados. Em consequência, o tratamento procura reduzir os níveis de DNA do HBV o máximo possível – de maneira ideal, abaixo do limite de detecção dos ensaios com PCR em tempo real ou TMA (10 a 15 UI/mℓ) – para assegurar um grau de supressão viral que levará a remissão bioquímica, melhora histológica e prevenção de complicações.[A1b]

Existem dois tipos de fármacos diferentes para o tratamento da hepatite B crônica: a interferona-α (IFN-α) peguilada e os análogos de nucleosídios/nucleotídios. A IFN-α2a peguilada, que é administrada por via subcutânea na dose de 180 μg/semana, durante 48 semanas, melhora vários marcadores de infecção pelo HBV em pacientes tanto HBeAg-positivos (Tabela 140.3) quanto negativos (Tabela 140.4). A IFN-α2b peguilada (1,5 μg/kg) é muito semelhante à IFN-α2a e é utilizada por muitos hepatologistas, embora não esteja atualmente aprovada para o HBV. Os efeitos colaterais mais frequentes da IFN-α consistem em sintomas gripais após as injeções, fadiga, anorexia, perda de peso e alopecia. Os efeitos colaterais mais preocupantes incluem neutropenia, trombocitopenia, ansiedade, irritabilidade, depressão e ideação suicida.

Os análogos de nucleosídios (p. ex., entecavir) exigem fosforilação tripla para serem ativos, enquanto os análogos de nucleotídios (p. ex., tenofovir) necessitam apenas de duas fosforilações para a sua atividade. Esses fármacos são administrados por via oral (VO), 1 vez/dia, nas seguintes doses: 0,5 mg de entecavir, 245 mg de tenofovir administrado na forma do profármaco fumarato de tenofovir disoproxila, ou 25 mg de tenofovir administrado na forma do profármaco tenofovir alafenamida. Todos apresentam benefícios a curto prazo sobre diversos marcadores da infecção pelo HBV em pacientes HBeAg-positivos (ver Tabela 140.3) e HBeAg-negativos (ver Tabela 140.4). O entecavir e o tenofovir são utilizados por serem os inibidores mais potentes da replicação do HBV;[A1,A2,A3] além disso, têm menos probabilidade de selecionar variantes resistentes do HBV. Em geral, esses fármacos são bem tolerados. O comprometimento renal e a diminuição da densidade mineral óssea raramente são observados com a administração de fumarato de tenofovir disoproxila; esses efeitos colaterais não ocorrem com o tenofovir alafenamida, visto que o composto ativo é concentrado no fígado.

Os pacientes devem ser considerados para tratamento quando os níveis de DNA do HBV ultrapassam 2.000 UI/mℓ e/ou os níveis séricos de ALT estão anormais se a biopsia de fígado ou a avaliação não invasiva demonstrarem a presença de necroinflamação ativa moderada a grave, fibrose ou ambas. Os pacientes com nível de DNA do HBV acima de 20.000 UI/mℓ e nível de ALT de mais de duas vezes o limite superior da normalidade devem ser tratados, independentemente do grau de fibrose. As indicações para o tratamento também precisam levar em conta a idade e o estado de saúde do paciente, bem como a disponibilidade de agentes antivirais nos países onde residem. Os pacientes na fase de imunotolerância e aqueles com hepatite leve na biopsia de fígado (ou marcadores não invasivos) não devem ser tratados, porém é obrigatório efetuar o acompanhamento dos níveis de ALT e ensaios de DNA do HBV. Pacientes com cirrose compensada e níveis detectáveis de DNA do HBV devem ser tratados, até mesmo se os níveis de ALT estiverem normais, os níveis de DNA do HBV estiverem abaixo de 2.000 UI/mℓ ou ambos. Os pacientes com cirrose descompensada necessitam de tratamento antiviral urgente.

Duas estratégias de tratamento podem ser consideradas: um ciclo de 48 semanas de IFN-α peguilada ou tratamento oral a longo prazo com análogos de nucleosídios/nucleotídios. Seu uso combinado não parece melhorar a taxa de resposta virológica sustentada após o tratamento.

A IFN-α peguilada pode induzir uma resposta virológica sustentada, definida como soroconversão HBe sustentada (eliminação do HBeAg, que é substituído por anticorpos anti-HBe) e nível de DNA do HBV que permanece abaixo de 2.000 UI/mℓ depois de um ciclo de tratamento de 48 semanas. Pode-se observar elevação da ALT no momento da perda do HBeAg em pacientes nos quais o tratamento é bem-sucedido. O tratamento com IFN-α peguilada pode ser considerado como opção de tratamento inicial em pacientes com hepatite B crônica leve a moderada, HBeAg-positiva ou negativa. Na prática, deve ser reservado para pacientes com a melhor chance de uma resposta virológica sustentada sem tratamento – pacientes HBeAg-positivos com níveis basais elevados de ALT (mais de três vezes o limite superior da normalidade) e níveis de DNA do HBV abaixo de $2 \times 10^6$ UI/mℓ. A terapia com IFN-α peguilada está contraindicada para pacientes com cirrose avançada e pacientes imunossuprimidos. Em geral, os pacientes infectados pelos genótipos A e B do HBV respondem melhor ao tratamento com IFN-α do que os pacientes infectados pelos genótipos C e D, porém o valor preditivo do genótipo do HBV em cada paciente é fraco. Os pacientes que não conseguem obter uma resposta virológica sustentada depois de um único ciclo de IFN-α peguilada são candidatos à terapia com análogos de nucleosídios/nucleotídios.

O tratamento a longo prazo com análogos de nucleosídios/nucleotídios é indicado para a maioria dos pacientes com hepatite B crônica. O tenofovir (disponível na forma de fumarato de tenofovir disoproxila ou tenofovir alafenamida) ou o entecavir, que são os fármacos mais potentes com perfil de resistência ótimo, são recomendados como monoterapia de primeira linha. O DNA do HBV deve ser suprimido para níveis indetectáveis (< 10 a 15 UI/mℓ) por meio de ensaio baseado na PCR em tempo real ou TMA. Se o nível de DNA do HBV estiver reduzido, porém ainda detectável em um paciente que adere ao tratamento, pode-se acrescentar outro agente; entretanto, a segurança a longo prazo da combinação de tenofovir e entecavir não é conhecida. Quando pacientes HBeAg-positivos sofrem soroconversão para anticorpo anti-HBe-positivo ou HBeAg-negativo, eles perdem o HBsAg (com ou sem soroconversão anti-HBs), o tratamento deve ser continuado por um período adicional de pelo menos 12 meses. Em todos os outros casos, o tratamento deve ser mantido durante toda a vida, e a adesão do paciente é particularmente importante.

Os escapes (*breakthroughs*) virológicos – definidos por elevação subsequente do nível de DNA do HBV de 1 log ou mais acima do nível mais baixo – em pacientes tratados com entecavir ou tenofovir resultam exclusivamente da falta de adesão ao tratamento. Em geral, o escape virológico é seguido, dentro de algumas semanas, de escape bioquímico, em que níveis previamente normais de ALT aumentam acima do normal. Em um paciente que desenvolve resistência a qualquer análogo de nucleosídios/nucleotídios, com exceção do entecavir ou tenofovir, as únicas estratégias eficientes consistem em mudar para o tenofovir (fumarato de tenofovir disoproxila ou tenofovir alafenamida) e, possivelmente, acrescentar entecavir, embora a segurança a longo prazo da combinação de tenofovir e entecavir não seja conhecida. Em pacientes com resistência a lamivudina, telbivudina ou entecavir, o tratamento deve ser modificado para o tenofovir. Em pacientes com resistência ao

adefovir, deve-se substituí-lo pelo tenofovir, e deve-se acrescentar entecavir se houver estabilização do DNA do HBV. Os pacientes com multifármaco-resistência (MFR) devem receber a combinação de tenofovir e entecavir. A combinação de tenofovir e entricitabina, um análogo de nucleosídio semelhante à lamivudina, em um único comprimido (aprovado pela FDA para o HIV, mas não para tratamento do HBV) também constitui uma opção válida em casos de resistência a qualquer um desses fármacos.

Em pacientes com cirrose, a terapia com análogos de nucleosídios/nucleotídios é a única opção. Em pacientes com doença descompensada, o tratamento antiviral eficiente com entecavir ou tenofovir estabiliza mais frequentemente a condição do paciente e, também, pode retardar ou evitar a necessidade de transplante de fígado. Se houver necessidade de transplante, a administração pós-transplante de imunoglobulinas anti-HBV em combinação com entecavir ou tenofovir evita a recorrência do HBV na maioria dos casos. Os pacientes com baixo risco de recorrência podem interromper as imunoglobulinas anti-HBV, porém devem continuar a monoprofilaxia com entecavir ou tenofovir.

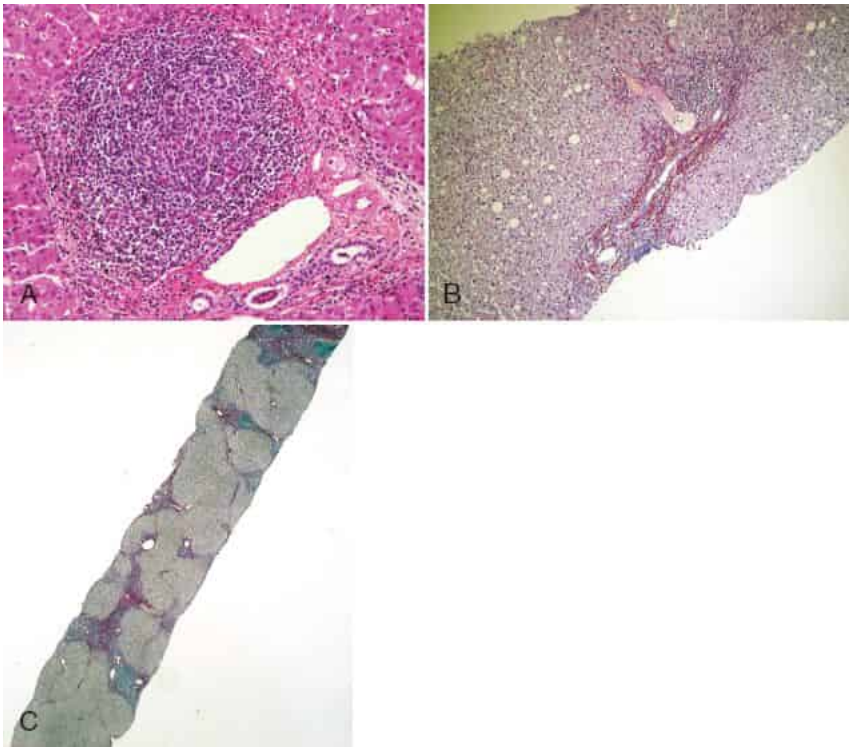


**FIGURA 140.1** **Biopsia de fígado em paciente com hepatite C crônica. A.** Nódulo linfoide com centro germinativo; hepatite de interface mínima (hemateína-eosina, aumento de 200×). **B.** Fibrose leve, escore de Metavir de F1 (picrossírio-hemalúmen (hematoxilina + alúmen), aumento de 100×). **C.** Fibrose extensa, escore de Metavir F3 (pricrossírio-hemalúmen, aumento de 20×). (Cortesia do Prof. Elie-Serge Zafrani, Department of Pathology, Hôpital Henri Mondor, Créteil, França.)

**Tabela 140.3** **Resultados de importantes estudos para o tratamento da hepatite B crônica HBeAg-positiva em 6 meses após 48 ou 52 semanas de IFN-α peguilada (PegIFN-α) e 48 ou 52 semanas de terapia com análogos de nucleosídios/nucleotídios.**

| | PLACEBO/GRUPOS DE CONTROLE | *PegIFN-α* | *ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDI* |
|---|---|---|---|

| | | PegIFN-α2a 180 µg, 1 vez/SEMANA | PegIFN-α2b 100 µg, 1 vez/SEMANA | ENTECAVIR, 0,5 mg/DIA | FUMARATO DE TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg/DIA |
|---|---|---|---|---|---|
| Soroconversão HBe | 4 a 6% | 32% | 29% | 21% | 21% |
| DNA do HBV < 60 a 80 UI/mℓ | 0 a 17%* | 14% | 7% | 67% | 76% |
| Normalização da ALT† | 7 a 24% | 41% | 32% | 68% | 68% |
| Perda de HBsAg | 0 a 1% | 3% | 7% | 2% | 3% |

Adaptada de EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-398.
*Os níveis de DNA do HBV foram avaliados com diversos ensaios moleculares, com diferentes limites inferiores de detecção.
†A definição de normalização da ALT variou entre diferentes ensaios clínicos.
‡O limite inferior de detecção/quantificação do DNA do HBV foi diferente entre estudos (< 29 UI/mℓ para estudos com tenofovir alafenamida).
Ag = antígeno; ALT = alanina aminotransferase; HBe = envelope da hepatite B; HBs = superfície da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; IFN = interferona.

**Tabela 140.4** **Resultados de importantes estudos sobre o tratamento da hepatite B crônica HBeAg-negativa 6 meses após 48 semanas de IFN-α peguilada (PegIFN-α) e em 48 ou 52 semanas de tratamento com análogos de nucleosídios/nucleotídios.**

| | | *PegIFN-α* | *ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDIOS/NUCLEOTÍDIOS* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PLACEBO/GRUPOS DE CONTROLE | PegIFN-α2a, 180 µg 1 vez/SEMANA | ENTECAVIR, 0,5 mg/DIA | FUMARATO DE TENOFOVIR DISOPROXILA 245 mg/DIA | TENOFOVIR ALAFENAMID 25 mg/DIA |
| DNA do HBV < 60 a 80 UI/mℓ | 0 a 20%* | 19% | 90% | 93% | 94%‡ |
| Normalização da ALT† | 10 a 29% | 59% | 78% | 76% | 83% |
| Perda de HBsAg | 0% | 4% | 0% | 0% | 0% |

Adaptada de EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-398.
*Os níveis de DNA do HBV foram determinados por meio de vários ensaios moleculares, com diferentes limites inferiores de detecção.
†A definição de normalização da ALT variou entre diferentes ensaios clínicos.
‡O limite inferior de detecção/quantificação do DNA do HBV foi diferente entre estudos (< 29 UI/mℓ em estudos do tenofovir alafenamida).
Ag = antígeno; ALT = alanina aminotransferase; HBe = envelope da hepatite B; HBs = superfície da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; IFN = interferona.

## PROGNÓSTICO

A cada ano, cerca de 0,5% dos portadores inativos de HBsAg perdem espontaneamente o HBsAg e, com mais frequência, adquirem anticorpos anti-HBs. É possível a ocorrência de reativações em portadores inativos do HBV,

particularmente se eles se tornam imunossuprimidos, como, por exemplo, quando são tratados para outras condições com corticosteroides, rituximabe ou outros agentes quimioterápicos. Com frequência, as reativações do HBV evoluem para uma forma subfulminante ou fulminante.

O risco de cirrose (ver Capítulo 144) na hepatite B crônica é de 2 a 10% e está significativamente associado a níveis mais altos de DNA do HBV, idade mais avançada, etilismo, coinfecção por outros vírus hepatotrópicos e coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A incidência cumulativa de descompensação hepática é de cerca de 15 a 20% em 5 anos em pacientes com cirrose compensada. As complicações da cirrose, incluindo o carcinoma hepatocelular, estão entre as principais causas de mortalidade em pacientes infectados pelo HBV, e a incidência anual de morte é de cerca de 3 a 4%. Entretanto, em pacientes tratados com entecavir/tenofovir a longo prazo, a sobrevida em 8 anos é, agora, semelhante à da população geral.[4]

A probabilidade de desenvolver carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186), que é de cerca de 1% por ano em pacientes sem cirrose e de 2 a 8% por ano naqueles com cirrose, está significativamente associada a níveis mais elevados de DNA do HBV, ao sexo masculino, idade avançada, reversão do estado anti-HBe-positivo para HBeAg-positivo e coinfecção por outros vírus hepatotrópicos. Os portadores do HBV com risco de carcinoma hepatocelular devem ser submetidos a rastreamento a cada 6 a 12 meses, com ultrassonografia e determinação do nível de alfafetoproteína.

As alterações histológicas do fígado, incluindo necroinflamação e fibrose, melhoram em pacientes com hepatite B crônica, que recebem tratamento a longo prazo com análogos de nucleosídios/nucleotídios e que mantêm baixos níveis de DNA do HBV. Além disso, os riscos de desenvolvimento de cirrose, descompensação da cirrose e carcinoma hepatocelular são significativamente reduzidos, porém não eliminados, em comparação com pacientes sem tratamento, particularmente pacientes que já apresentam cirrose ou história familiar de carcinoma hepatocelular.

## HEPATITE C CRÔNICA

### EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que o HCV, que é encontrado em todos os continentes, provoque infecção crônica em cerca de 71 milhões de indivíduos. A prevalência da infecção crônica pelo HCV, que varia geograficamente, é estimada em cerca de 1,0% nos EUA (afetando 3,5 milhões de indivíduos), 1,0% nas Américas em geral, 1,5% na Europa e 1,0% no Sudeste Asiático, África e região do Pacífico ocidental. A maior prevalência é observada no Egito (9% de modo global, porém até 40% em determinadas áreas rurais), onde a infecção foi inicialmente disseminada por injeções intramusculares para a esquistossomose durante campanhas de tratamento há várias décadas. Nos EUA, o vírus da hepatite C causa mais mortes do que o HIV, visto que a maioria dos casos permanece não diagnosticada, e é responsável por aproximadamente 400.000 mortes por ano no mundo inteiro.

### BIOPATOLOGIA

A infecção aguda pelo HCV evolui para infecção crônica em 50 a 80% dos casos, dependendo da idade de aquisição (crianças *versus* adultos, respectivamente). Mesmo pacientes que se recuperam de maneira espontânea e que mantêm anticorpos anti-HCV detectáveis não estão protegidos contra uma reinfecção. A persistência da infecção está relacionada com uma resposta qualitativa e quantitativamente alterada dos linfócitos T auxiliares CD4+ e dos linfócitos T citotóxicos, que não consegue erradicar a infecção. A plasticidade dos genomas virais é responsável pela coexistência de populações virais estreitamente relacionadas, porém diferentes do ponto de vista genético, em equilíbrio no ambiente replicativo do paciente. Essa diversidade genética permite que populações virais variantes continuamente geradas sejam selecionadas por alterações no momento oportuno do ambiente de replicação.

A infecção crônica pelo HCV é responsável por lesões necroinflamatórias de gravidade variável, algumas vezes associadas à esteatose, que consiste em acúmulo de triglicerídios nos hepatócitos. O HCV não é citopático. A lesão hepática na hepatite C crônica está relacionada com a ação de efetores imunes, que reconhecem e matam os hepatócitos infectados que expressam antígenos do HCV em sua superfície e com a produção local de várias citocinas e quimiocinas. A inflamação crônica desencadeia fibrogênese por meio da ativação das células estreladas hepáticas. A fibrose progride em taxas não lineares, que em geral são mais rápidas em pacientes idosos, em

homens e na vigência de consumo crônico de álcool, coinfecções virais ou imunossupressão. A gravidade da hepatite crônica é independente do nível de RNA do HCV e do genótipo do vírus. Essa inflamação crônica e a progressão da fibrose predispõem os pacientes à cirrose (ver Capítulo 144), que é observada em cerca de 20% dos pacientes infectados pelo HCV, e ao carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186), que ocorre em uma taxa de incidência de 1 a 5% por ano em pacientes com cirrose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hepatite C aguda (ver Capítulo 139) é, com mais frequência, assintomática e, portanto, não diagnosticada. O sintoma mais comum associado à infecção crônica pelo HCV consiste em fadiga, que pode permanecer inaparente durante anos. Em geral, os níveis de ALT estão moderadamente elevados e flutuam, porém podem permanecer normais por semanas a meses, apesar da hepatite ativa na biopsia do fígado. Pode-se observar a presença de colestase moderada em pacientes com cirrose. Os pacientes com cirrose (ver Capítulo 144) ou carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) apresentam os sinais típicos associados a essas condições.

O HCV é a principal causa de crioglobulinemia mista dos tipos II e III (ver Capítulo 178). Os baixos níveis circulantes de crioglobulinas, que contêm RNA do HCV, anticorpos anti-HCV, fator reumatoide e baixos níveis de complemento, podem ser encontrados em 50 a 70% dos casos, enquanto se verifica elevação dos títulos de fator reumatoide (ver Capítulo 248) em 70% dos casos. Menos de 1% dos pacientes infectados pelo HCV desenvolve sintomas de vasculite crioglobulinêmica (ver Capítulo 254), incluindo fadiga, mialgias, artralgias, erupções cutâneas (púrpura, urticária, vasculite leucocitoclástica), neuropatia e glomerulonefrite membranoproliferativa.[4b] A crioglobulinemia pode ser grave e levar à doença renal em estágio terminal ou a neuropatias graves, e a crioglobulinemia a longo prazo tem sido associada a linfomas não Hodgkin de células B (ver Capítulo 176).

Podem ser encontrados baixos títulos de anticorpos antinucleares e antimúsculo liso em pacientes infectados pelo HCV, porém eles não têm importância clínica. Já foi relatado que o HCV desencadeia manifestações clínicas da porfiria cutânea tardia (ver Capítulo 199), e foi sugerida uma associação com o líquen plano (ver Capítulo 409).

## DIAGNÓSTICO

A infecção crônica pelo HCV é definida pela persistência do RNA do HCV por mais de 6 meses. A hepatite C crônica é diagnosticada pelo achado simultâneo de anticorpos anti-HCV e do RNA do HCV. A replicação detectável do HCV na ausência de anticorpos anti-HCV é observada quase exclusivamente em pacientes com imunossupressão profunda submetidos a hemodiálise ou com agamaglobulinemia. A estratégia de rastreamento do HCV varia em diferentes áreas de acordo com a prevalência local. Nos EUA, recomenda-se o rastreamento do HCV em indivíduos de alto risco, e recomenda-se um único rastreamento em todos os indivíduos nascidos entre 1945 e 1965 (ver Capítulo 12). Os testes rápidos que utilizam uma amostra de sangue de punção digital ou saliva, bem como uma amostra de sangue total de punção digital em manchas (*spots*) de sangue secas, podem melhorar o acesso ao rastreamento. O nível de replicação do HCV não exibe correlação com a gravidade da doença hepática nem com o risco de progressão para a cirrose ou o carcinoma hepatocelular.

O genótipo do HCV, que tem importantes implicações terapêuticas, deve ser determinado. Com frequência, os exames laboratoriais revelam níveis elevados de fator reumatoide monoclonal e crioglobulinas.

## TRATAMENTO[a]

A infecção crônica pelo HCV é curável com tratamento antiviral.[A4] O objetivo da terapia consiste em obter uma resposta virológica sustentada, definida pela ausência de detecção de RNA do HCV no decorrer de 12 a 24 semanas após a conclusão do tratamento, utilizando um ensaio sensível para RNA do HCV com menor limite de detecção de 10 a 20 UI/mℓ.[5] Uma resposta virológica sustentada corresponde à cura definitiva da infecção.[6]

Todos os pacientes virgens de tratamento e previamente tratados com infecção persistente pelo HCV devem ser tratados, independentemente da gravidade da doença hepática ou das manifestações extra-hepáticas, exceto em situações muito incomuns, nas quais há contraindicações dos fármacos anti-HCV orais disponíveis.[7,7b] É necessária uma avaliação não invasiva de fibrose hepática antes do tratamento para identificar os pacientes com fibrose e cirrose avançadas, que

necessitarão de acompanhamento após o tratamento para o possível desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. É também necessário proceder a uma cuidadosa avaliação das interações medicamentosas antes de iniciar o tratamento (www.hep-druginteractions.org).

Os esquemas de tratamento baseiam-se em combinações de fármacos antivirais administrados por via oral (ver Capítulo 336), que proporcionam uma resposta virológica sustentada em mais de 95% dos pacientes. Os fármacos anti-HCV pertencem a quatro classes, incluindo análogos de nucleotídios (sofosbuvir), inibidores da protease (paritaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir), inibidores da NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir, pibrentasvir) e um inibidor não nucleosídio da polimerase do HCV (dasabuvir). Essas medicações, que estão disponíveis como fármacos isolados (sofosbuvir, daclatasvir, dasabuvir) ou como combinações em dose fixa de dois ou três fármacos em um comprimido (Tabela 140.5), são seguras e bem toleradas, e os efeitos colaterais relatados com mais frequência consistem em cefaleia e fadiga. Dispõe-se de formulações genéricas de fármacos anti-HCV em países de renda baixa e média, que podem ser utilizadas, contanto que os controles de qualidade sejam preenchidos e garantidos pelo fornecedor.

O tratamento da hepatite C crônica é guiado pelo genótipo do HCV, pela presença de cirrose compensada ou descompensada e pela exposição prévia à IFN-α peguilada e ribavirina ou a fármacos anti-HCV orais. Os pacientes infectados pelo HCV podem ser tratados com um de sete esquemas[8,9] (Tabela 140.5): a combinação em dose fixa de sofosbuvir e ledipasvir em um comprimido;[A5-A7] a combinação em dose fixa de paritaprevir reforçada por ritonavir e ombitasvir, com ou sem dasabuvir;[A8-A10] a combinação de sofosbuvir e daclatasvir;[A11] a combinação em dose fixa de grazoprevir e elbasvir;[A12] e duas combinações em dose fixa pangenotípicas (*i. e.*, ativas contra todos os genótipos do HCV) mais recentemente aprovadas – sofosbuvir/velpatasvir[A13-A15] e glecaprevir/pibrentasvir.[A16-A19]

Quando disponíveis, as combinações pangenotípicas (sofosbuvir/velpatasvir ou glecaprevir/pibrentasvir) devem ser preferidas como opções de tratamento de primeira linha, independentemente do genótipo do HCV, em decorrência de sua eficácia, segurança e tolerabilidade, bem como pelo fato de que elas podem ser usadas sem ribavirina. A combinação sofosbuvir/velpatasvir deve ser administrada durante 12 semanas a pacientes com hepatite crônica sem cirrose ou com cirrose compensada. Em pacientes infectados pelo genótipo 3 do HCV, com cirrose compensada, recomendam-se o acréscimo da ribavirina baseada no peso (1.000 mg para pacientes < 75 kg; 1.200 mg para pacientes ≥ 75 kg) ou o uso da combinação tripla de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. Em pacientes que não apresentam resposta virológica sustentada após tratamento com esquemas de fármacos anti-HCV orais, o retratamento com a combinação tripla de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir por 12 semanas pode proporcionar uma elevada taxa de resposta virológica sustentada para todos os genótipos do HCV.[A20] Se esta última combinação não estiver disponível, outros esquemas de retratamento incluem a combinação de sofosbuvir e grazoprevir/elbasvir ou a combinação de sofosbuvir e grazoprevir/elbasvir. Esses vários esquemas recomendados são apresentados de maneira específica na Tabela 140.5.

Com os esquemas de fármacos anti-HCV orais atualmente disponíveis, a ribavirina não é mais necessária na maioria dos pacientes. Quando a ribavirina está indicada, mas não pode ser utilizada em virtude de contraindicações (anemia, doença da artéria coronária ou vascular encefálica significativa ou insuficiência renal) ou baixa tolerância, recomenda-se o tratamento de 24 semanas sem ribavirina. Como a ribavirina é teratogênica, é fundamental o uso de contracepção adequada durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses depois tanto em homens quanto em mulheres.

Como o risco de doença hepática avançada está significativamente aumentado em pacientes com outras causas coexistentes de doença hepática, os pacientes com hepatite C crônica devem abster-se de álcool e, a não ser que haja outras contraindicações, devem ser vacinados contra as hepatites A e B (ver Capítulo 15).

## Pacientes coinfectados pelo HIV

Os pacientes com infecção pelo HIV coexistente devem ser considerados como pacientes sem coinfecção pelo HIV em termos de indicações de tratamento e resposta virológica à terapia. A única

diferença a ser considerada é o potencial de interações medicamentosas com os fármacos antirretrovirais.[A21]

### Pacientes com cirrose descompensada ou HCV recorrente após transplante de fígado

Em pacientes com cirrose descompensada, os inibidores da protease (IPs) estão contraindicados, de modo que esses pacientes devem ser tratados com a combinação de sofosbuvir e velpatasvir (todos os genótipos) ou a combinação sofosbuvir e ledipasvir (genótipos 1, 4, 5 ou 6) com ribavirina baseada no peso corporal. Em pacientes que apresentam cirrose descompensada com indicação para transplante de fígado (ver Capítulo 145), aqueles com um escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD; Tabela 144.2) abaixo de aproximadamente 20 têm probabilidade de se beneficiar da cura do HCV antes do transplante. Em pacientes com doença hepática mais grave (escore MELD > 20), recomenda-se o transplante seguido por tratamento da reinfecção do enxerto com sofosbuvir e velpatasvir (todos os genótipos) ou com sofosbuvir e ledipasvir (genótipos 1, 4, 5 ou 6).[10]

## PROGNÓSTICO

A eliminação espontânea do HCV em pacientes com hepatite C crônica é excepcional. O nível de RNA do HCV não tem valor prognóstico na hepatite C crônica. Estima-se que 20% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolvam cirrose (ver Capítulo 144) depois de média de 20 anos de progressão sem tratamento. A cirrose permanece compensada durante muitos anos na maioria dos pacientes, porém ocorre descompensação em uma taxa anual de 2 a 5% em pacientes cirróticos. Após a primeira descompensação, a taxa de mortalidade relacionada com hipertensão portal, insuficiência hepatocelular e carcinoma hepatocelular é de 10% ao ano, com taxa de sobrevida em 5 anos de 50%. O risco de morte aumenta com o avanço da idade, o sexo masculino e a gravidade da cirrose.

O carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) é raro em pacientes com hepatite C crônica sem cirrose. Em pacientes com cirrose, a incidência de carcinoma hepatocelular é de 2 a 4% por ano, mais frequentemente em pacientes com cirrose compensada. O HCV tornou-se a causa mais comum de carcinoma hepatocelular na maioria dos países industrializados.

Após tratamento anti-HCV bem-sucedido, o risco de carcinoma hepatocelular é eliminado em pacientes que não apresentam cirrose ou outras causas de doença hepática. O risco é consideravelmente reduzido, porém não eliminado em pacientes com cirrose, particularmente na presença de outras causas de doença hepática.[11] As recidivas tardias observadas em pacientes que obtiveram uma resposta virológica sustentada constituem, com mais frequência, reinfecções em indivíduos com práticas de alto risco.

**Tabela 140.5** **Opções de tratamento sem interferona em pacientes com infecção crônica pelo HCV, com base no genótipo.***

| ESQUEMA FARMACOLÓGICO† | GENÓTIPO 1A | GENÓTIPO 1B | GENÓTIPO 2 | GENÓTIPO 3 | GENÓTIPO 4 | GENÓTIP 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sofosbuvir, 400 mg/Velpatasvir, 100 mg | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semana |
| Glecaprevir, 100 mg/Pibrentasvir, 40 mg‡ | 8 a 12 semanas | 8 a 12 semanas | 8 a 12 semanas | 8 a 16 semanas | 8 a 12 semanas | 8 a 12 semana |
| Sofosbuvir, 400 mg/Velpatasvir, 100 mg/Voxilaprevir, 100 mg§ | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semana |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sofosbuvir, 400 mg + Daclatasvir, 60 mg | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 12 semana |
| Sofosbuvir, 400 mg/Ledipasvir, 90 mg | 8 a 12 semanas¶** | 8 a 12 semanas** | Não | Não | 12 semanas | 12 semana |
| Grazoprevir, 100 mg/Elbasvir, 50 mg | 12 a 16 semanas†† | 8 a 12 semanas** | Não | Não | 12 a 16 semanas** | Não |
| Ombitasvir, 12,5 mg/Paritaprevir, 75 mg/Ritonavir, 50 mg + Dasabuvir, 250 mg‖ | 12 a 24 semanas‡‡ | 8 a 12 semanas** | Não | Não | Não | Não |
| Ombitasvir, 12,5 mg/Paritaprevir, 75 mg/Ritonavir, 50 mg‖ | Não | Não | Não | Não | 12 semanas | Não |

*A escolha e a duração do tratamento dependem da doença hepática (fibrose ou cirrose avançadas *versus* fibrose leve a moderada) e exposição prévia à interferona α peguilada e ribavirina e/ou fármacos antivirais.

†Exceto quando indicado, a dose é de 1 comprimido 1 vez/dia.

‡Três comprimidos, 1 vez/dia.

§Reservado para tratamento de primeira linha de pacientes infectados pelo genótipo 3 com cirrose e para retratamento de pacientes previamente expostos a fármacos anti-HCV orais, em particular inibidores da proteína não estrutural 5A (NS5A).

‖Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em 2 comprimidos, 1 vez/dia, dasabuvir em 1 comprimido, 2 vezes/dia.

¶Deve ser usado por 12 semanas com 1.000 mg de ribavirina para pacientes < 75 kg, 1.200 mg de ribavirina para pacientes ≥ 75 kg, em pacientes com genótipo 1a previamente expostos a PegIFN-α e ribavirina.

**O tratamento pode ser reduzido em 8 semanas em pacientes sem cirrose.

††Deve ser usado por 16 semanas com 1.000 mg de ribavirina em pacientes com < 75 kg, 1.200 mg de ribavirina em pacientes ≥ 75 kg, em pacientes com genótipo 1a e 4 com RNA do HCV > 800.000 UI/mℓ.

‡‡Deve ser usado por 12 semanas em pacientes sem cirrose, 24 semanas em pacientes com cirrose com 1.000 mg de ribavirina em pacientes com < 75 kg, 1.200 mg de ribavirina em pacientes ≥ 75 kg, em pacientes com genótipo 1a.

## HEPATITE D CRÔNICA

### EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo HDV só ocorre em portadores do HBsAg. Apenas cerca de 2% dos pacientes com coinfecção aguda pelo HDV e HBV desenvolvem hepatite D crônica. Entretanto, nos portadores crônicos de HBV com superinfecção pelo HDV, 90% tornam-se portadores crônicos do HDV.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a hepatite D crônica é grave, e mais de 80% dos pacientes desenvolvem cirrose. Em comparação com pacientes que apresentam apenas hepatite B crônica, os pacientes com infecção crônica por HBV e HDV têm uma probabilidade três vezes maior de desenvolver carcinoma hepatocelular[11b] e duas vezes maior de morrer.

### DIAGNÓSTICO

Os marcadores de infecção pelo HDV devem ser investigados pelo menos uma vez em cada portador crônico de HBsAg. Os anticorpos anti-HD totais e permanecem elevados na infecção crônica pelo HDV; também é encontrado RNA do HDV. Embora todos os portadores crônicos do HDV também sejam portadores crônicos de

HBsAg, os portadores crônicos de HDV geralmente apresentam níveis baixos ou indetectáveis de DNA do HBV, visto que o HDV inibe a replicação do HBV.

### TRATAMENTO

A IFN-α2a peguilada (180 μg 1 vez/semana) ou a IFN-α2b peguilada (1,5 μg/kg 1 vez/semana) durante 48 h constituem o único tratamento antiviral comprovado para a infecção crônica pelo HDV.[A22] A taxa de resposta virológica é de aproximadamente 50% com o tratamento,[12] porém apenas cerca de 25% dos pacientes apresentam níveis indetectáveis de RNA do HDV 24 semanas após o tratamento. Maior duração do tratamento aumenta as taxas de resposta virológica.

## PREVENÇÃO

A melhor prevenção para a infecção crônica pelo HDV é a vacinação contra o HBV, visto que os indivíduos protegidos contra esse vírus não podem ser infectados pelo HDV. Em portadores crônicos do HBsAg, a higiene padrão e as precauções de comportamento devem ser praticadas para evitar a superinfecção pelo HDV. Quando ocorre infecção aguda pelo HDV, não existe nenhuma estratégia de prevenção secundária bem-sucedida.

# HEPATITE E CRÔNICA

A infecção por HEV é habitualmente uma doença autolimitada aguda; entretanto, nos países desenvolvidos, provoca infecção crônica com cirrose rapidamente progressiva em receptores de transplante de órgãos, pacientes com doenças malignas hematológicas que necessitam de quimioterapia e indivíduos infectados pelo HIV imunossuprimidos, em razão de um vírus latente reativado pela imunossupressão ou em decorrência de um vírus transmitido por ocasião do transplante. Quase todos os casos de infecção crônica foram observados em pacientes imunossuprimidos.[13] Cerca de 1 em cada 3.000 doadores de sangue na Inglaterra é positivo para o RNA do HEV, embora esses doadores sejam habitualmente soronegativos, apesar da viremia, podendo transmitir a infecção a mais de 40% dos receptores de hemocomponentes provenientes desses doadores.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hepatite E aguda baseia-se na detecção de anticorpos IgM anti-HEV. O RNA do HEV também pode ser detectado no sangue ou nas fezes, onde a sua presença é transitória. Os pacientes imunossuprimidos, como os receptores de transplante de órgãos sólidos, com hepatite E crônica apresentam repetidamente anticorpos anti-HEV-positivos e RNA do HEV no sangue.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não existe tratamento validado para a infecção crônica pelo HEV.[14] A ribavirina (600 mg/dia) está associada a uma taxa de resposta virológica sustentada de aproximadamente 80% e é considerada tratamento de primeira linha.[14b] Alfapeginterferona também pode ser efetiva. A redução do nível de imunossupressão pode resultar em eliminação do vírus em aproximadamente um terço dos pacientes. Ainda não foi determinado se os candidatos a transplante ou tratamentos imunossupressores devem ser vacinados para prevenir a infecção crônica pelo HEV.

# HEPATITE AUTOIMUNE

A hepatite autoimune é um distúrbio hepático inflamatório crônico, que se caracteriza por autoanticorpos no soro, níveis séricos elevados de imunoglobulinas e associação frequente a outras doenças autoimunes.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Tipicamente a hepatite autoimune manifesta-se entre 15 e 25 anos ou entre 45 e 60 anos, e é mais comum em mulheres. A taxa de incidência é de cerca de 1,7 por 100.000 indivíduos por ano. Juntamente com a cirrose biliar primária (ver Capítulo 146) e colangite esclerosante primária (ver Capítulo 146), a hepatite autoimune é uma das três principais doenças hepáticas autoimunes.

Acredita-se que a hepatite autoimune seja causada por reações autoimunes contra os hepatócitos normais em indivíduos geneticamente predispostos ou em indivíduos expostos a agentes desencadeantes não identificados de um processo autoimune contra antígenos do fígado. São observadas associações com o antígeno leucocitário humano (HLA) da classe I B8 e da classe II, *loci* DR3 e DR52a. Em asiáticos, a hepatite autoimune está associada ao HLA DR4.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A hepatite autoimune tende a ser mais grave no seu início do que a hepatite B ou C crônica e progride para a doença hepática terminal se não for tratada com imunossupressão.[14c] Embora seja detectada, em certas ocasiões, pela elevação dos níveis séricos de aminotransferases em uma avaliação de saúde de rotina, a maioria dos pacientes apresenta fadiga e icterícia.[15] As elevações dos níveis de bilirrubina ou de fosfatase alcalina indicam uma doença mais grave ou avançada. Tipicamente, os pacientes apresentam elevações acentuadas dos níveis séricos de gamaglobulina, especificamente imunoglobulina G, bem como de autoanticorpos dirigidos contra constituintes celulares não específicos de órgãos.

A hepatite autoimune do tipo 1 (clássica) caracteriza-se por títulos iguais ou superiores a 1:80 (> 1:20 em crianças) de anticorpos antinuclear, antimúsculo liso, antiactina e antirreceptor de assialoglicoproteína. A hepatite autoimune do tipo 2 caracteriza-se por elevações semelhantes de anticorpos antimicrossomais de fígado-rim 1 e anticorpos anticitosol de fígado 1, sem anticorpos antinuclear ou antimúsculo liso. A biopsia de fígado revela alterações que são típicas de todos os tipos de hepatite crônica, exceto por infiltrados de plasmócitos. O diagnóstico diferencial da hepatite autoimune inclui lesão hepática induzida por fármacos (ver Capítulo 141).

### TRATAMENTO

Em geral, os sinais/sintomas clínicos e as anormalidades das provas de função hepática da hepatite autoimune respondem imediatamente à prednisona.[16] A terapia de indução deve se basear em 0,5 a 1,0 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona. Se a resposta inicial for satisfatória, deve-se acrescentar azatioprina de maneira gradual, até 1,0 a 2,0 mg/kg/dia, iniciando 2 semanas após a instituição dos esteroides, enquanto a dose de esteroide é gradualmente reduzida.[16c] O micofenolato de mofetila pode ser utilizado em lugar da azatioprina se o paciente for intolerante a esta última. A dose de imunossupressão deve ser individualizada para obter e manter níveis normais de ALT e de imunoglobulina G. Como alternativa, pode-se iniciar uma prova terapêutica com ciclosporina, tacrolimo, infliximabe, metotrexato ou ciclofosfamida, embora a eficácia desses fármacos não tenha sido comprovada em ensaios clínicos.[17] Depois de 3 anos ou mais de remissão, o tratamento pode ser cuidadosamente interrompido; entretanto, podem ocorrer recorrências graves e até mesmo fatais em algumas semanas a meses.

## PROGNÓSTICO

Em geral, o prognóstico está relacionado com o estágio histológico da doença. Os pacientes que inicialmente respondem ao tratamento podem permanecer bem durante muitos anos. Os pacientes que evoluem para doença hepática em estágio terminal necessitam de transplante de fígado (ver Capítulo 145).[18]

## DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA CRIPTOGÊNICA

A doença hepática crônica criptogênica refere-se a hepatite crônica ou cirrose de causa desconhecida após exclusão das hepatites B, C, D e E; hepatite autoimune; esteato-hepatite (ver Capítulo 143), doença hepática alcoólica (ver Capítulo 143); hepatite induzida por fármacos (ver Capítulo 141); e doenças hepáticas hereditárias e metabólicas (ver Capítulo 137). Os exames para excluir essas condições incluem níveis séricos de alfa$_1$-

antitripsina, ferro e ceruloplasmina e, se necessário, concentrações de cobre na urina e no fígado. Em seus estágios mais avançados, a esteato-hepatite não alcoólica pode estar associada a pouca ou nenhuma esteatose.

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Chou R, Blazina I, Bougatsos C, et al. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:2423-2436.

A1. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-475.

A2. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:196-206.

A3. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:185-195.

A4. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012143.

A5. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.

A6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-1898.

A7. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-1493.

A8. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-1603.

A9. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-1614.

A10. Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*. 2016;64:19-28.

A11. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-221.

A12. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:1-13.

A13. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-2607.

A14. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-2628.

A15. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2608-2617.

A16. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med*. 2018;378:354-369.

A17. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:417-426.

A18. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1062-1068.

A19. Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67:514-523.
A20. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-2146.
A21. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:705-713.
A22. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, et al. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:663-673.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med*. 2019;380:2041-2050.
1. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:383-403.
2. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392:2313-2324.
3. Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review. *JAMA*. 2018;319:1802-1813.
3b. Nguyen MH, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33:e00046-19.
4. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, et al. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol*. 2018;68:1129-1136.
4b. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021;384:1038-1052.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:461-511.
6. Abraham GM, Spooner LM. *Citius, altius, fortius*: the new paradigm in the treatment of chronic hepatitis C disease. *Clin Infect Dis*. 2018;66:464-474.
7. Ponziani FR, Miele L, Tortora A, et al. Treatment of early stage chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;1-6.
7b. Abraham GM, Obley AJ, Humphrey LL, et al. World Health Organization guidelines on treatment of hepatitis C virus infection: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:98-100.
8. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1477-1492.
9. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016;36(suppl 1):47-57.
10. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649-659.
11. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*. 2017;152:142-156.
11b. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, et al. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol*. 2020;73:533-539.

12. Rizzetto M. Targeting hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2018;38:66-72.
13. Pavri TM, Herbst DA, Reddy KR. Chronic hepatitis E virus infection: challenges in diagnosis and recognition in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:86-88.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68:1256-1271.
14b. Gorris M, van der Lecq BM, van Erpecum KJ, et al. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021;28:454-463.
14c. Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghan M, et al. Grand round: autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2019;70:773-784.
15. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, et al. Diagnosis, presentation and initial severity of autoimmune hepatitis (AIH) in patients attending 28 hospitals in the UK. *Liver Int*. 2018;38:1686-1695.
16. Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: current and future therapeutic options. *Liver Int*. 2019;39:1002-1013.
16b. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72:671-722.
16c. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27:58-69.
17. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:212-216.
18. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, et al. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2019;25:152-166.

**Qual dos seguintes vírus pode causar hepatite crônica?**

- A. Apenas o vírus da hepatite A.
- B. Vírus das hepatites B e C.
- C. Vírus das hepatites B, C e D.
- D. Vírus das hepatites B, C, D e E.
- E. Vírus das hepatites A, B, C, D e E.

Concluir questão

**Quais dos seguintes vírus constituem as principais causas de carcinoma hepatocelular (câncer de fígado primário) no mundo inteiro?**

- A. Apenas o vírus da hepatite A.
- B. Vírus das hepatites A e B.

C. Vírus das hepatites B e C.

D. Vírus das hepatites A e C.

E. Vírus das hepatites C e E.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre o vírus da hepatite E (HEV) é verdadeira?**

A. As infecções pelo HEV sempre são autolimitadas.

B. A infecção crônica pelo HEV ocorre exclusivamente em pacientes imunossuprimidos.

C. A infecção pelo HEV não pode ser diagnosticada biologicamente.

D. O tratamento da infecção crônica pelo HEV baseia-se em agentes antivirais ativos apenas contra o HEV.

E. O RNA do HEV nunca é detectado no sangue.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, em 2019, o Ministério da Saúde tornou pública a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções. Entre as principais alterações do documento, está a inclusão de dois esquemas terapêuticos pangenotípicos (que tratam todos os tipos de vírus da hepatite C): glecaprevir/pibrentasvir e velpatasvir/sofosbuvir, ambos com aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

141

# DOENÇA HEPÁTICA INDUZIDA POR TOXINAS E FÁRMACOS

WILLIAM M. LEE

## DEFINIÇÃO

A hepatotoxicidade induzida por toxinas e por fármacos, definida como qualquer grau de lesão hepática causada por um fármaco ou substância tóxica, constitui uma causa frequente de lesão hepática aguda e, nos EUA, representa mais de 50% de todos os casos de insuficiência hepática aguda com encefalopatia hepática. A ocorrência de hepatotoxicidade tem sido descrita com muitos fármacos, embora o número de casos seja baixo, tendo em vista o número de prescrições realizadas.

## EPIDEMIOLOGIA

Há poucos dados sobre a epidemiologia da doença hepática induzida por toxinas e por fármacos. Como menos de 10% dos casos reais são notificados, pode ser difícil determinar a verdadeira incidência da doença hepática induzida por toxinas e por fármacos, exceto em populações relativamente fechadas. Por exemplo, nos EUA, a taxa de incidência de insuficiência hepática aguda induzida por fármacos é de 1,6 por milhão de pessoas-ano, e o paracetamol é, sem dúvida, a principal causa de insuficiência hepática aguda induzida por fármacos nos EUA.[1] Nos países em desenvolvimento, a doença hepática induzida por fármacos é muito menos comum, em razão do uso de menor número de medicamentos com prescrição. Cerca de 20% dos casos diagnosticados de hepatotoxicidade são atribuíveis a fitoterápicos e suplementos dietéticos.[2] Em um centro médico

de atenção terciária, a lesão hepática induzida por fármacos representa cerca de 10% dos casos de hepatite aguda grave.[3]

## BIOPATOLOGIA

O fígado ocupa uma posição central no metabolismo de substâncias exógenas. Os fármacos e os xenobióticos, em sua maioria, atravessam a borda em escova intestinal, visto que eles são lipofílicos. A *biotransformação* refere-se ao processo pelo qual agentes terapêuticos lipofílicos são transformados pelo fígado em agentes mais hidrofílicos, resultando em sua excreção na urina ou na bile. Na maioria dos casos, a biotransformação modifica um composto apolar em composto polar por meio de várias etapas. As mais importantes são as vias oxidativas (p. ex., hidroxilação) mediadas pelos citocromos (CYP) P-450 (ver Capítulo 26). A próxima etapa consiste, tipicamente, em esterificação para formar sulfatos e glicuronídios, um processo que resulta na adição de grupos altamente polares ao grupo hidroxila. Essas duas etapas enzimáticas são designadas como *fase I* (oxidação pelos CYP) e *fase II* (esterificação). Outras vias metabólicas importantes envolvem a glutationa-*S*-transferase, enzimas acetiladoras e álcool desidrogenase, porém as principais vias metabólicas para a maioria dos agentes farmacológicos envolvem os CYP e esterificação subsequente.

### Patogenia

Os detalhes precisos da patogenia da lesão hepática não estão bem esclarecidos na maioria dos fármacos. Um único fármaco pode causar efeitos tóxicos de diversas maneiras. Um princípio fundamental é que os metabólitos instáveis de alta energia do fármaco original, que resultam da ativação dos CYP, ligam-se às proteínas celulares ou ao DNA e danificam a função celular. Talvez o melhor exemplo seja o paracetamol. Embora seja utilizado universalmente para alívio não narcótico da dor, o paracetamol, quando tomado em grandes quantidades, provoca necrose centrolobular profunda. A via metabólica do paracetamol envolve as reações de fase I e de fase II, a destoxificação pela glutationa e a formação de intermediários reativos (e-Figura 141.1). O álcool etílico, que compete para pelo CYP P-

450 2E1, não apenas inibe a formação de *N*-aminoparaquinoneamina (NAPQI), mas também induz a enzima, de modo que sua meia-vida é prolongada, resultando em mais enzima. Após a cessação da ingestão de álcool, a formação de NAPQI é aumentada pela enzima induzida e pela falta de competição do álcool. A toxicidade é um processo dinâmico e pode ser pronunciada nas primeiras 24 horas após a interrupção do consumo de álcool. Ocorrem glicuronidação e sulfatação como etapa inicial de destoxificação, visto que o composto original contém um grupo hidroxila. A capacidade de glicuronidação e sulfatação é muito superior às demandas diárias, de modo que, até mesmo pacientes com doença hepática muito avançada, continuam exibindo capacidade de glicuronidação adequada, o que explica por que não se observa exacerbação evidente dos efeitos tóxicos quando pacientes cirróticos fazem uso de paracetamol.

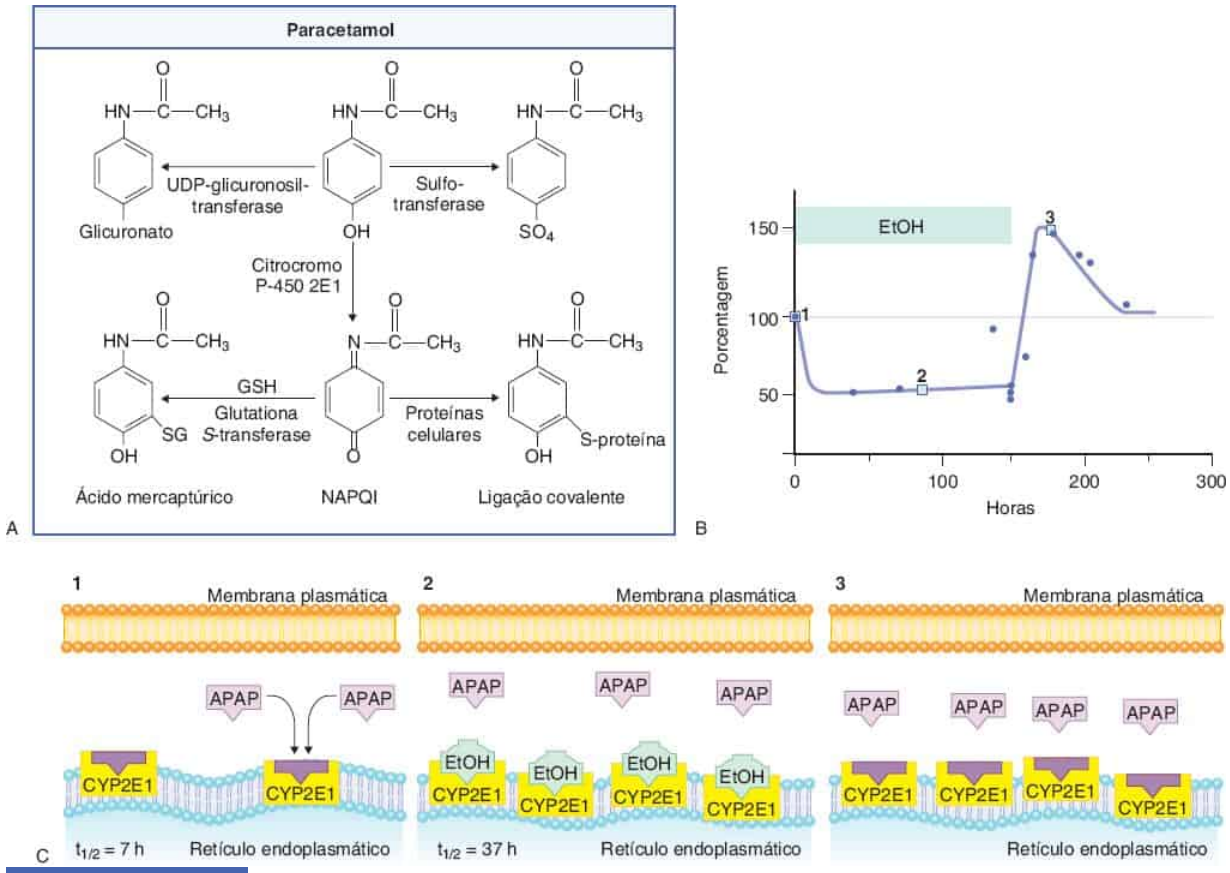


**E-FIGURA 141.1** **Metabolismo do paracetamol. A.** Embora o paracetamol (*APAP*), seja metabolizado, em grande parte, por sulfatação ou glicuronidação em condições normais, o uso de uma dose acima da dose recomendada aumenta a proporção do fármaco metabolizada pelo citocromo P-450 2E1, produzindo o intermediário altamente reativo, *N*-aminoparaquinoneamino (*NAPQI*). Esse composto resulta em lesão hepática, a não ser que seja eliminado pela glutationa, produzindo o ácido mercaptúrico hidrossolúvel inerte. **B** e **C.** Álcool etílico (*EtOH*) que compete pelo citocromo P-450 2E1, não apenas inibe a formação de NAPQI, mas também induz a enzima, de modo que a sua meia-vida é prolongada, com presença de mais enzimas. Após a interrupção do consumo de álcool etílico, a formação de NAPQI aumenta pela presença da enzima induzida e ausência de competição do álcool. A toxicidade é um processo dinâmico e pode ser mais pronunciada nas primeiras 24 h após a interrupção do álcool. Adaptada de Thummel KE, Slattery JT, Ro H, et al. Ethanol exposure and acetaminophen hepatotoxicity: inhibition and induction of hepatotoxic metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67:5991-5999.

# Genética

## *Polimorfismo enzimático*

Embora o paracetamol seja uma toxina dose-relacionada, a raridade da toxicidade medicamentosa idiossincrásica (1 em cada 10 mil pacientes) sugere a importância dos fatores ambientais e do hospedeiro (Tabela 141.1). As isoenzimas geneticamente variantes do CYP explicam, em parte, a variação individual observada em resposta a fármacos. Um exemplo é a debrisoquina, um agente anti-hipertensivo comercializado na Europa, que é hidroxilado pelo CYP2D6, uma isoforma que simplesmente não existe em 5% dos indivíduos normais. A ausência de CYP2D6 prolonga bastante a meia-vida do composto original em indivíduos afetados. Outro exemplo é o fenômeno de acetilação rápida *versus* lenta, que afeta diferentes grupos étnicos e que foi implicado no metabolismo diferencial da isoniazida. Um polimorfismo no gene *PTPN22* está associado a um aumento de cerca de 50% no risco de lesão hepática induzida por fármacos.[3b] Entretanto, a maioria das variantes genéticas conhecidas, que ocorrem com relativa frequência, não consegue explicar a formação de um intermediário tóxico apenas em um raro indivíduo.[4,4b]

| **Tabela 141.1** | **Fatores passíveis de influenciar o destino metabólico dos fármacos.** |
|---|---|
| **IDADE** | |
| Os indivíduos idosos parecem ser afetados com mais frequência; os adultos são mais suscetíveis do que as crianças a alguns fármacos (paracetamol, halotano, isoniazida) e menos suscetíveis a outros (ácido acetilsalicílico, ácido valproico) | |
| **ÁLCOOL ETÍLICO: INGESTÃO AGUDA E CRÔNICA** | |
| A indução do CYP2E1 afeta os fármacos metabolizados por essa via, incluindo paracetamol e isoniazida | |
| **SEXO** | |
| As mulheres são afetadas com mais frequência, porém o motivo não é conhecido | |

| GRAVIDEZ |
| --- |
| Os efeitos dos fármacos na gravidez foram pouco estudados |
| **DOENÇA HEPÁTICA PREEXISTENTE** |
| A doença hepática *protege* contra reações idiossincrásicas e *exacerba* o efeito de hepatotoxinas dose-dependentes (p. ex., paracetamol) |
| **DOENÇA RENAL** |
| O desaparecimento alentecido do composto original resulta em concentrações mais altas e afetam o P-450 (p. ex., exacerbação dos efeitos tóxicos da tetraciclina na doença renal) |
| **DETERMINADOS ALIMENTOS** |
| A toranja (*grapefruit*) apresenta uma substância desconhecida que interfere no metabolismo de alguns fármacos |
| **USO CONCOMITANTE DE FÁRMACOS** |
| As interações medicamentosas são causas comuns de efeitos adversos (p. ex., o valproato e a clorpromazina administrados juntos agravam a colestase) |
| **FATORES GENÉTICOS** |
| Polimorfismos enzimáticos (p. ex., doença hepática agravada por fenitoína em pacientes com atividade deficiente da epóxido hidrolase), fenótipos HLA (p. ex., suscetibilidade à nitrofurantoína) |

Os fármacos são, em sua maioria, pequenos compostos orgânicos, que têm pouca probabilidade de desencadear uma resposta imune. Embora algumas reações medicamentosas tóxicas estejam associadas a uma resposta alérgica óbvia, isso não é observado na maioria dos casos. Entretanto, os mecanismos imunes não associados a reações alérgicas sistêmicas da imunoglobulina E (IgE) ou à hipersensibilidade cutânea podem estar

envolvidos. Os estudos realizados sugerem que os produtos do metabolismo do CYP P-450, os intermediários altamente reativos formados nos microssomas, ligam-se de modo covalente à própria enzima para formar um produto de adição (aduto) fármaco-hapteno, que inativa a enzima e provoca lesão da célula. Em seguida, a haptenização desencadeia uma resposta imune contra o antígeno recém-formado ou neoantígeno. Foi demonstrado que os P-450 deslocam-se até a membrana plasmática, permitindo, assim, que o aduto fármaco-P-450 se torne o alvo de ataque citolítico subsequente. Não se sabe ao certo se os alvos são esses adutos ou os peptídios menores processados e apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade da classe I e da classe II. A associação entre neoantígenos, autoanticorpos e fármacos hepatotóxicos implica um mecanismo imunológico, assim como a latência, que se refere ao atraso entre a primeira ingestão e a evidência de toxicidade.

Independentemente da capacidade de um fármaco isolado de provocar necrose celular significativa, os adutos fármaco-P-450 podem desencadear uma resposta imune. Qualquer aduto fármaco-P-450 subsequente que esteja na superfície do hepatócito evocaria uma resposta adicional. As respostas podem ser mediadas por anticorpos ou podem ocorrer em consequência do ataque citolítico direto por linfócitos T condicionados (*primed*). Os componentes específicos e geneticamente determinados da resposta imune podem ser importantes. Um haplótipo do antígeno leucocitário humano (HLA), específico foi associado à hepatite induzida por amoxicilina-clavulanato, e já foram identificados outros polimorfismos que codificam um aumento de suscetibilidade. Entretanto, é pouco provável que um único polimorfismo seja encontrado na maioria das reações hepatocelulares, mesmo quando o fenótipo da lesão é bem caracterizado, como no caso da isoniazida. Para cada paciente com lesão grave causada por fármacos, há, com frequência, um número bem maior de indivíduos com elevações assintomáticas das aminotransferases que normalizam, apesar do uso contínuo do fármaco – um processo algumas vezes designado como *resposta adaptativa*.

## *Outros mecanismos*

Na colestase induzida por fármacos, o comprometimento dos canais de transporte específicos nos hepatócitos ou colangiócitos é o evento crucial. Estrogênio ou esteroides androgênicos podem causar múltiplas alterações no transporte através da membrana canalicular, que afetam, entre outros, a bomba canalicular de sais biliares. No caso de alguns fármacos, um desacoplamento específico da respiração mitocondrial resulta em esteatose microvesicular e acidose láctica.

## Agentes hepatotóxicos

Embora existam algumas toxinas dose-relacionadas, a maior parte dos fármacos envolvidos na doença hepática causa toxicidade idiossincrásica imprevisível (Tabela 141.2). O uso de fitoterápicos e suplementos dietéticos e a consequente toxicidade desses produtos parecem estar aumentando nos EUA.[5,5b] Os mais comuns são suplementos destinados a fisiculturistas, que contêm esteroides androgênicos que levam à colestase grave; os produtos para emagrecimento podem causar lesão hepatocelular de gravidade variável, incluindo casos fatais ocasionais.

### *Agentes intrínsecos (dose-dependentes)*

O paracetamol (ver adiante) e alguns outros agentes parecem ter um efeito dose-resposta definido, embora efeitos idiossincrásicos habitualmente tenham uma participação (Tabela 141.3).[5c] Algumas toxinas, como a alfaamanitina produzida pelos cogumelos *Amanita*, causem lesão dose-relacionada.[6] Pode ocorrer envenenamento após a ingestão de cogumelos *Amanita phalloides* ou *Amanita virosa*. O efeito hepatotóxico dose-dependente é atribuído à amatoxina, um ingrediente dos cogumelos que aumenta o efeito tóxico em razão de suas características de recirculação êntero-hepática; o efeito tóxico é exercido em cada ciclo da recirculação pelo fígado.

### *Reações idiossincrásicas*

Ocorrem reações medicamentosas em 1 em 1.000 a 1 em 200.000 pacientes. As características dessas reações idiossincrásicas incluem a sua ocorrência infrequente, intervalos de tempo variáveis entre a exposição inicial e a

reação e gravidade variável das reações nos indivíduos afetados. Existem também semelhanças como "efeitos de classe" (fármacos semelhantes exibem características semelhantes) (Tabela 141.4), um padrão consistente para cada fármaco e o fato de que a reexposição a um agente responsável resulta habitualmente em uma reação mais grave, com latência mais curta do que a observada após a exposição inicial.

| **Tabela 141.2** | **Causas mais comuns de lesão hepática idiossincrásica induzida por fármacos.** | | |
|---|---|---|---|
| **TIPO DE MEDICAÇÃO** | **%** | **FÁRMACOS ESPECÍFICOS*** | **%** |
| Antimicrobianos | 32 | Amoxicilina-clavulanato | 8 |
| Fitoterápicos e suplementos dietéticos | 12 | Isoniazida | 4 |
| Agentes cardiovasculares | 7 | Nitrofurantoína | 4 |
| Agentes do sistema nervoso central | 7 | Sulfametoxazol/trimetoprima | 3 |
| Agentes antineoplásicos | 4 | Minociclina | 2 |
| Analgésicos | 3 | Cefazolina | 2 |
| Fármacos imunomoduladores | 2 | Azitromicina | 2 |
| Fármacos endócrinos | 2 | Ciprofloxacino | 1 |
| Tratamentos reumatológicos | 1 | Levofloxacino | 1 |
| Agentes gastrintestinais | 1 | Diclofenaco | 1 |

*Exclui os fitoterápicos e suplementos dietéticos.
Adaptada de Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015;148:1340-1352.

Antibióticos,[7,8] anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) estão associados mais frequentemente a doença hepática induzida por fármacos, enquanto estatinas,[9] hormônios, anti-hipertensivos, digoxina e antiarrítmicos raramente estão implicados. Em alguns casos, as reações idiossincrásicas são tão raras que o fármaco continua a ser utilizado se sua efetividade ou singularidade tornarem o risco aceitável. Um exemplo é a isoniazida, que está entre os poucos fármacos implicados na lesão hepática fármaco-induzida em países em desenvolvimento. Nos indivíduos tratados com isoniazida como único agente para a profilaxia de tuberculose, pode-se observar o desenvolvimento de níveis elevados de aminotransferases em 15 a 20%, porém ocorre necrose hepática grave em apenas 0,1 a 1% (ver Capítulo 308) – uma taxa alta em comparação com reações medicamentosas idiossincrásicas, porém baixa o suficiente para que a isoniazida, em virtude de sua efetividade, continue sendo um medicamento fundamental. Os fármacos que exigem uma dose relativamente alta, superior a 100 mg/dia, e que apresentam alta lipofilicidade estão associados à maioria das lesões hepáticas, e não aqueles em doses mais baixas.

**Tabela 141.3 Fármacos e toxinas em que se observa um efeito de dose-resposta.**

| FÁRMACO OU TOXINA | RESPOSTA |
|---|---|
| Amiodarona | Dose total em função do tempo |
| Bronfenaco | Ocorre toxicidade somente após uso prolongado |
| Ciclofosfamida | Dose-relacionada, agravamento se houver elevação prévia da ALT |
| Ciclosporina | Colestase com níveis sanguíneos |

| | |
|---|---|
| | tóxicos, fenótipo CYP3A |
| Cocaína | Colapso vascular dose-relacionado |
| Contraceptivos orais | O uso prolongado provoca adenomas hepáticos |
| Metotrexato | Elevação de aminotransferases, fibrose; dose única/dose total |
| Niacina | Altas doses causam colapso vascular |
| Paracetamol | Dose total, momento único *versus* vários momentos |
| Tetraciclina | Dose total, disfunção renal |
| Toxinas (fósforo amarelo, tetracloreto de carbono, toxina de *Amanita*, toxinas bacterianas | Dose total |

ALT = alanina aminotransferase.

**Tabela 141.4** **Tipos de reações a toxinas e fármacos.**

| TIPO DE REAÇÃO | FÁRMACOS OU TOXINAS IMPLICADOS |
|---|---|
| Autoimune (ataque aos marcadores de superfície celular) | Lovastatina, metildopa, nitrofurantoína |
| Colapso vascular (lesão isquêmica) | Cocaína, *ecstasy*, ácido nicotínico |
| Colestática (ataque dos ductos biliares) | Esteroides anabólicos, carbamazepina, |

| | |
|---|---|
| | clorpromazina, estrogênio, eritromicina |
| Doença veno-oclusiva (endotelite de células endoteliais sinusoidais) | Bussulfano, ciclofosfamida |
| Esteato-hepatite (disfunção mitocondrial: betaoxidação e cadeia respiratória) | Amiodarona, maleato de perexilina, tamoxifeno |
| Fibrose (a ativação das células estreladas leva à fibrose) | Metotrexato, excesso de vitamina A |
| Granulomatose (estimulação dos macrófagos) | Alopurinol, diltiazem, nitrofurantoína, quinidina, fármacos à base de sulfa |
| Hepatocelular (lesão do retículo endoplasmático liso e superfície das células imunes) | Paracetamol, intoxicação por *Amanita*, diclofenaco, isoniazida, lovastatina, nefazodona, trazodona, venlafaxina |
| Imunoalérgica (ataque das células citotóxicas aos determinantes de superfície) | Halotano, fenitoína, sulfametoxazol |
| Mista (ver anteriormente) | Amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, ciclosporina, fitoterápicos, metimazol |
| Oncogênica (formação de adenoma hepático) | Contraceptivos orais, agentes androgênicos |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de 50% dos casos manifestam-se nos primeiros 30 dias após o início de um fármaco, e cerca de 80%, nos primeiros 90 dias.[10] Os pacientes podem apresentar poucas queixas, ou suas queixas são inespecíficas, apesar dos níveis muito elevados de aminotransferases. As manifestações clínicas consistem em náuseas, fadiga, dor ocasional no quadrante superior direito do abdome e sintomas inespecíficos semelhantes aos observados em outras formas de hepatite aguda (ver Capítulo 139). Pode haver febre ou faringite (tipicamente observadas em reações à fenitoína). Nenhum achado físico específico é encontrado, exceto possivelmente o aparecimento de erupção cutânea, que possa levantar a suspeita de intoxicação medicamentosa. Qualquer paciente que desenvolva icterícia corre risco de apresentar um desfecho grave ou fatal, e os pacientes que continuam tomando o fármaco, apesar da icterícia, são os que correm maior risco.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se nos níveis elevados de aminotransferases sem outra explicação, porém não há biomarcadores diferenciais para o diagnóstico.[11] A ocorrência de níveis anormais de aminotransferases com o uso de um novo medicamento deve levantar a suspeita de reação fármaco-induzida e levar à interrupção imediata do mesmo, em vez de aguardar os resultados de exames complementares para confirmar ou descartar o diagnóstico. A interrupção imediata da medicação ao primeiro sinal de doença hepática consegue evitar a maioria das lesões hepáticas fatais.

A avaliação de um paciente com suspeita de reação medicamentosa é direcionada para estabelecer a cronologia com todos os fármacos ou fitoterápicos que o paciente possa ter usado. Os fármacos responsáveis habitualmente foram iniciados entre 5 e 90 dias antes do aparecimento dos sinais/sintomas. Evidências de hepatite viral (ver Capítulos 139 e 140), cálculos biliares (ver Capítulo 146), doença hepática alcoólica (ver Capítulo 143), gravidez (ver Capítulo 226), insuficiência cardíaca direita grave (ver Capítulo 52) ou um período de hipotensão (ver Capítulo 98) apontam para essas causas específicas. Com menos frequência, citomegalovírus (ver Capítulo 352), vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353) ou herpes-vírus (ver Capítulos 350 e 351) podem causar lesão hepática, principalmente em

indivíduos imunossuprimidos. Se for possível excluir todas essas causas, se for constatada uma relação temporal e se o paciente começar a melhorar após a retirada do fármaco, o diagnóstico é mais seguro. A biopsia de fígado tem valor limitado, visto que o quadro histológico na maioria dos casos de lesão hepática induzida por fármacos não difere daquele observado na hepatite viral (ver Capítulo 139). Entretanto, uma amostra de biopsia hepática ocasional em um caso enigmático pode revelar eosinófilos ou granulomas, compatíveis com uma reação medicamentosa.

## Tipos de reações medicamentosas

Embora a maioria das lesões hepáticas envolva necrose ou apoptose diretas do hepatócito (lesão hepatocelular), alguns fármacos provocam principalmente lesão dos ductos ou canalículos biliares e causam colestase, sem dano significativo aos hepatócitos. Outros fármacos afetam as células sinusoidais ou apresentam um padrão particular de lesão hepática, que afeta múltiplos tipos celulares (tipo misto). Outra abordagem às reações medicamentosas dá ênfase às alterações histológicas envolvidas e ao tipo de célula (ver Tabela 141.1 e e-Figura 141.2).[11b]

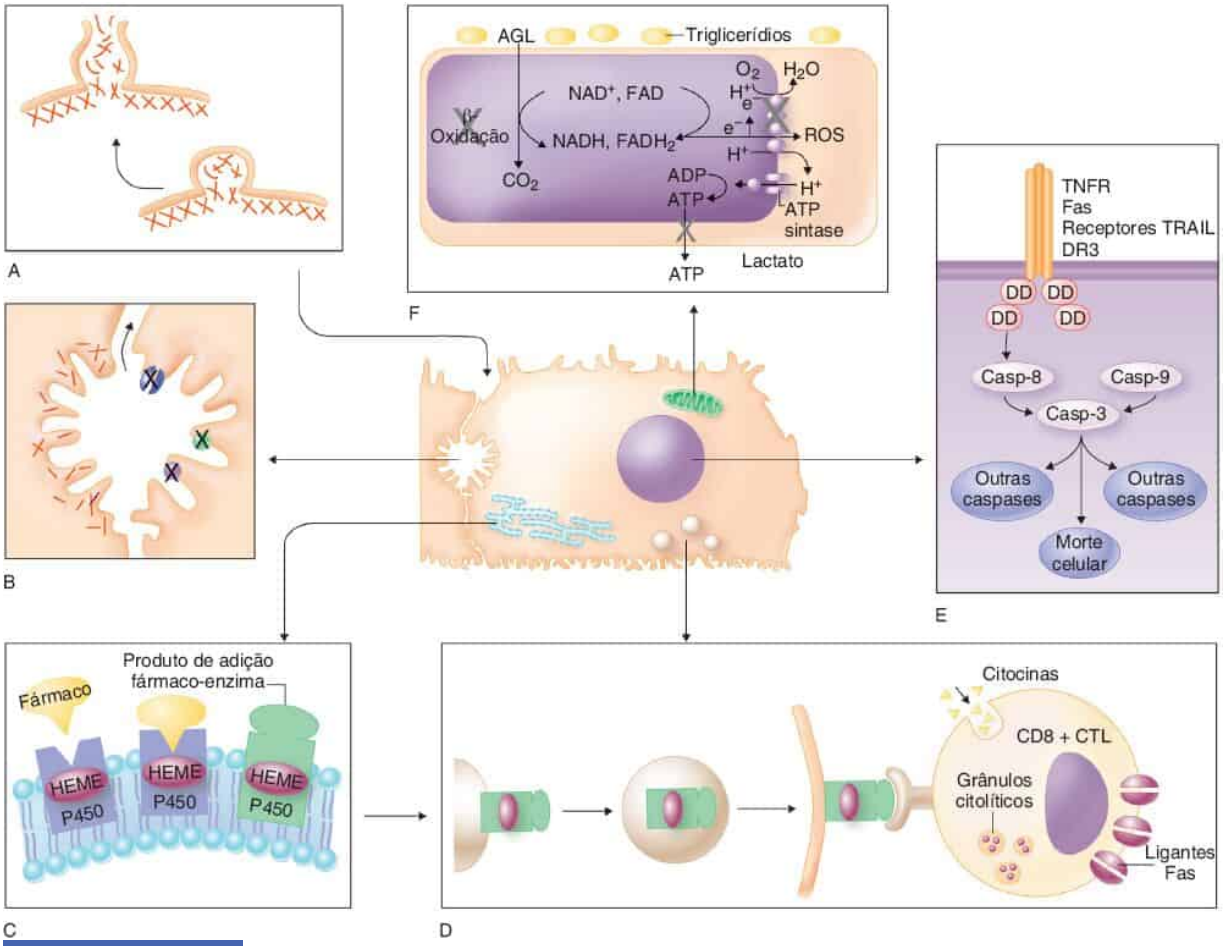


**E-FIGURA 141.2** **Mecanismos de lesão hepática.** Cada tipo de lesão hepática tem como alvo organelas específicas, embora diversas organelas possam ser afetadas. Pelo menos seis maneiras diferentes de lesão podem atuar no hepatócito no centro. **A.** A alteração do cálcio intracelular leva à desorganização das fibrilas de actina na superfície do hepatócito, resultando em formação de vesícula da membrana celular e consequente ruptura e lise da célula. **B.** Nas doenças colestáticas, pode ocorrer ruptura dos filamentos de actina com a perda dos processos vilosos. A interferência nas bombas de íons limita a excreção de bilirrubina e de outros compostos orgânicos. **C.** A maioria das reações hepatocelulares envolve o sistema do citocromo P-450. A reação de alta energia envolvida pode levar à ligação do fármaco à enzima, com formação de um novo produto de adição. **D.** Os produtos de adição (adutos) enzima-fármaco podem deslocar-se até a superfície da célula e atuar como imunógenos-alvo para ataque citolítico pelos linfócitos T. **E.** A ativação das vias apoptóticas resulta em morte celular. **F.** A inibição da betaoxidação ou da respiração nas mitocôndrias resulta em acúmulo de gordura microvesicular e acidose láctica, um padrão característico de vários agentes, incluindo análogos de nucleosídios, tetraciclina e ácido acetilsalicílico. ATP = trifosfato de adenosina; FAD = flavina adenina dinucleotídio; AGL = ácido graxo livre; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídio; ROS = espécie reativa de oxigênio; TNFR = receptor do fator de necrose tumoral. Adaptada de (**A**) Farrell GC.

*Drug-Induced Liver Disease.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994: 44; (**B**) Trauner M, Meier PJ, Boyer J. Mechanisms of disease: molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med.* 1998;339:1217-1227; (**C**) Watkins Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; (**D**) De Robin M-A, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol.* 1997;26[Suppl 1]:23-30; (**E**) Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med.* 2001;7:314-319; (**F**) Pessayre D, comunicação pessoal.

## *Reações hepatocelulares*

As reações hepatocelulares constituem o tipo mais comum de doença hepática fármaco-induzida e representam 90% dos casos (Tabela 141.5). Caracterizam-se por um padrão de resultados das provas de função hepática, que reflete uma lesão hepatocelular. Em geral, a melhora é rápida após a interrupção do fármaco (1 a 2 meses), e apenas alguns pacientes desenvolvem insuficiência hepática aguda fulminante com encefalopatia hepática.

Achados histológicos consistem em necrose e infiltração celular. A necrose pode ser zonal (p. ex., induzida por paracetamol ou tetracloreto de carbono) ou difusa (p. ex., induzida por halotano), e a resposta inflamatória consiste em linfócitos e eosinófilos. A necrose maciça pode causar insuficiência hepática aguda e morte.

**Tabela 141.5** **Sistema de escore para avaliar a causalidade das reações hepatocelulares.**

| FATOR | ESCORE* |
|---|---|
| **RELAÇÃO TEMPORAL ENTRE O INÍCIO DO FÁRMACO E O APARECIMENTO DOS SINAIS/SINTOMAS** | |
| Tratamento inicial: 5 a 90 dias; tratamento subsequente: 1 a 15 dias | +2 |
| Tratamento inicial: < 5 ou > 90 dias; tratamento subsequente: > 15 dias | +1 |

| | |
|---|---|
| A partir da interrupção do fármaco: ≤ 15 dias† | +1 |
| **EVOLUÇÃO** | |
| Diminuição da ALT ≥ 50% do pico em 8 dias | +3 |
| Diminuição da ALT ≥ 50% do pico em 30 dias | +2 |
| Se o fármaco for mantido, inconclusivo | 0 |
| **FATORES DE RISCO** | |
| Álcool etílico‡ | +1 |
| Sem álcool etílico‡ | 0 |
| Idade ≥ 55 anos | +1 |
| Idade < 55 anos | 0 |
| **USO CONCOMITANTE DE FÁRMACO** | |
| Fármaco concomitante com tempo de início sugestivo | –1 |
| Fármaco concomitante que sabidamente é uma hepatotoxina com tempo de início sugestivo | –2 |
| Fármaco concomitante com evidências adicionais de envolvimento (reexposição) | –3 |
| **NÚMERO DE CAUSAS NÃO FARMACOLÓGICAS** | |
| Exclusão de hepatite A, B ou C; obstrução biliar; alcoolismo (AST ≥ 2 × ALT); hipotensão recente; e infecções por CMV, EBV e HSV | +2 |
| 4 a 5 causas excluídas | +1 |
| < 4 causas excluídas | –2 |
| | |

| | |
|---|---|
| Causa não farmacológica é altamente provável | –3 |
| **INFORMAÇÕES PRÉVIAS DE HEPATOXICIDADE DO FÁRMACO EM QUESTÃO** | |
| Referências na bula do medicamento | +2 |
| Relatos de casos publicados, porém não na bula | +1 |
| Reação desconhecida | 0 |
| **REEXPOSIÇÃO** | |
| Positiva (os níveis de ALT duplicam com um fármaco apenas)§ | +2 |
| Compatível (os níveis de ALT duplicam, características de efeitos combinados)§ | +1 |
| Negativa (aumento dos níveis de ALT, porém ≤ 2 × LSN)§ | –2 |
| Não realizada | 0 |

Adaptada de Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-1330; e Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1331-1336.

*A causalidade é altamente provável (pontuação > 8), provável (pontuação 6 a 8), possível (pontuação 3 a 5), improvável (pontuação 1 a 2) ou excluída (pontuação ≤ 0).

†Para reações colestáticas, ≤ 30 dias.

‡Para reações colestáticas, álcool ou gravidez.

§Para reações colestáticas, substituir a ALT pela fosfatase alcalina (ou bilirrubina total).

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HSV = herpes-vírus simples; LSN = limite superior da normalidade.

A intoxicação por paracetamol é a forma mais comum de insuficiência hepática aguda nos EUA e fornece o exemplo mais bem compreendido de toxicidade direta do hepatócito.[12] A incidência de intoxicação por paracetamol varia amplamente no mundo inteiro, porém está se tornando

mais frequente e disseminada. Ocorre lesão hepática previsível após superdosagem com intenção suicida (ver Capítulo 102); ocorre também quando o paracetamol é usado em doses excessivas ou, algumas vezes, até mesmo em doses terapêuticas para alívio da dor. Ocorre aumento da toxicidade quando os pacientes estão em jejum ou são alcoólicos crônicos, em decorrência de indução enzimática e depleção da glutationa pelo álcool e jejum; por outro lado, a ingestão aguda de álcool pode proteger o indivíduo contra a intoxicação do paracetamol durante o período de consumo de álcool. Posteriormente, um aumento rebote do CYP2E1 disponível resulta em maior toxicidade nas primeiras 12 horas após a ingestão, em decorrência de indução enzimática (ver e-Figura 141.1). Os pacientes com superdosagem acidental de paracetamol podem apresentar um quadro mais grave do que os pacientes suicidas, visto que os primeiros procuram tratamento em uma fase mais avançada da evolução, embora os pacientes suicidas tomem doses maiores. O melhor desfecho após superdosagem aguda pode ser explicado pela atenção médica mais precoce e pelo uso de *N*-acetilcisteína, um antídoto efetivo. Entretanto, um quinto das tentativas de suicídio com uso de paracetamol está associado à lesão hepática grave, com possibilidade de desfecho fatal.

Os níveis extremamente elevados de aminotransferases (frequentemente > 6.000 UI/ℓ e, algumas vezes, de até 30.000 UI/ℓ), que são observados na ingestão suicida e acidental de paracetamol, ajudam a diferenciar esses casos da hepatite viral ou de outra lesão medicamentosa. Essa característica de lesão hiperaguda (níveis elevados de aminotransferases, baixos níveis de bilirrubina) é quase patognomônica da lesão por paracetamol, que pode não ser reconhecida se não for obtida uma anamnese cuidadosa. A disponibilidade de um antídoto torna esse diagnóstico especialmente importante. O antídoto *N*-acetilcisteína (ver Capítulo 102) pode ser administrado por tubo nasogástrico na admissão do paciente e nas 72 horas seguintes, de modo a fornecer o substrato glutationa. O tratamento padrão consiste na administração intravenosa de *N*-acetilcisteína, começando com uma dose de 140 mg/kg em 300 mℓ de soro glicosado a 5% durante 1 hora, seguida por uma dose de 70 mg/kg em soro glicosado a 5% durante 1 hora, administrada a cada 4 horas, durante 48 horas. Pode-se administrar uma dose de ataque de 140 mg/kg VO, seguida por 70 mg/kg a cada 4 horas, por

17 doses (72 horas). As taxas de sobrevida esperadas são superiores a 80%, embora, em certas ocasiões, seja necessário transplante de fígado.

## *Reações colestáticas*

Já foram descritas reações colestáticas com muitos fármacos.[13] A colestase é mais bem definida como incapacidade da bile alcançar o duodeno, e os sinais/sintomas comuns consistem em icterícia e prurido. *Colestase pura*, sem sinais de necrose hepatocelular, é observada quase exclusivamente em pacientes que usam contraceptivos orais, esteroides anabólicos ou antagonistas dos hormônios sexuais, como tamoxifeno. *Hepatite colestática* aguda caracteriza-se, histologicamente por colestase (dilatação dos canalículos, grânulos marrons no citoplasma dos hepatócitos), algum grau de necrose hepatocelular e lesão dos ductos biliares, bem como infiltração inflamatória por leucócitos polimorfonucleares. Os fármacos que causam esse tipo de reação incluem carbamazepina, sulfametoxazol-trimetoprima, captopril e suplementos dietéticos para fisiculturistas contendo compostos androgênicos.

Em geral, a colestase fármaco-induzida leva mais tempo para regredir do que a hepatotoxicidade induzida por fármacos. Em alguns casos, os segmentos da árvore biliar intra-hepática são destruídos de modo progressivo, constituindo a denominada síndrome do desaparecimento dos ductos biliares que ocorre após um curso prolongado (> 6 meses) de colestase induzida por fármacos. O resultado consiste em um estado de colestase crônica, que se assemelha à cirrose biliar primária (ver Capítulo 146). Cerca de 30 fármacos foram implicados na síndrome do desaparecimento dos ductos biliares, incluindo levofloxacino e, em certas ocasiões, outros antibióticos. Algumas vezes, uma síndrome semelhante à colangite esclerosante, com icterícia causada por estenoses intra-hepáticas e extra-hepáticas dos ductos biliares, é observada em pacientes submetidos à quimioterapia intra-arterial com floxuridina para metástases hepáticas de câncer colorretal.

## *Reações imunoalérgicas*

Os fármacos também podem estar associados a reações alérgicas definidas. Um mecanismo tóxico-imunológico combinado está envolvido na lesão hepática causada pelo halotano, um anestésico hidrocarboneto fluorado que provoca lesão hepática grave e frequentemente fatal após múltiplas exposições (ver Capítulo 404). Outros hidrocarbonetos fluorados, incluindo isoflurano e desflurano, provocam, em certas ocasiões, a mesma resposta. Embora o halotano nunca tenha sido retirado do mercado, seu uso tornou-se limitado com o advento de agentes mais seguros. As reações de hipersensibilidade, como febre, eosinofilia e exantema são comuns. O halotano pode induzir febre, eosinofilia e anticorpos antimitocondriais. Ocorrem citotoxicidade direta e toxicidade imunomediada, compatíveis com a observação clínica de ocorrência de grave toxicidade do halotano com exposições repetidas. Embora evidências de lesão habitualmente possam ser identificadas na primeira semana depois da primeira exposição, o intervalo para a toxicidade é reduzido, e o dano torna-se mais grave a cada exposição sucessiva, compatível com uma reação imune.

A fenitoína (ver Capítulo 375) induz o início simultâneo de febre, exantema, linfadenopatia e eosinofilia. Os mecanismos responsáveis pelas reações alérgica e hepatotóxica combinadas não são conhecidos, porém a resolução lenta da doença sugere que o alergênio permanece na superfície do hepatócito por várias semanas ou meses. Com frequência, um quadro concomitante semelhante à mononucleose é confundido com uma doença viral ou faringite estreptocócica. Se a fenitoína não for interrompida imediatamente, apesar dos sinais de hepatite, podem ocorrer erupção medicamentosa grave de Stevens-Johnson (ver Capítulos 410 e 411) e febre prolongada. Como outros agentes terapêuticos, a rápida identificação da reação medicamentosa tóxica e a interrupção imediata do composto são fundamentais para limitar o dano hepático. As características sistêmicas de uma reação alérgica podem não ser óbvias, mesmo quando há eosinofilia ou granulomas na biopsia de fígado.

## *Esteato-hepatite*

A esteatose hepática (ver Capítulo 143) relacionada com a síndrome metabólica é cada vez mais evidente nos EUA e em outros países. Pode ser difícil diferenciar essa condição subjacente da esteatose hepática *de novo*

causada por uma reação medicamentosa. Além disso, certos agentes, como as estatinas, estão associados a elevações das aminotransferases, independentemente da esteatose hepática. Como regra geral, as estatinas muito raramente causam lesão hepática significativa e não devem ser interrompidas em pacientes com hipercolesterolemia, mesmo na presença de esteatose hepática (ver Capítulo 195). A esteatose hepática (ver Capítulo 143) pode ocorrer em um padrão microvesicular ou macrovesicular. A esteatose macrovesicular, que é a forma mais comum, caracteriza-se, do ponto de vista histopatológico, por um hepatócito preenchido por um único vacúolo de gordura, que desloca o núcleo para a periferia da célula. A esteatose macrovesicular é, tipicamente, causada por álcool etílico, diabetes melito ou obesidade. Algumas vezes, determinados fármacos, como corticoides ou metotrexato, provocam essas alterações hepáticas. A amiodarona (ver Capítulos 58 e 59) foi associada a um quadro semelhante à hepatite alcoólica, algumas vezes com progressão para a cirrose. A fisiopatologia envolve o acúmulo de fosfolipídios no fígado, nos olhos, na glândula tireoide e na pele. O tratamento consiste principalmente em interrupção do fármaco e observação, embora a meia-vida da amiodarona seja prolongada. O tamoxifeno, que tem sido utilizado em esquemas a longo prazo na prevenção do câncer de mama recorrente (ver Capítulo 188), também foi associado à esteato-hepatite, com evolução para a cirrose.

Na esteatose microvesicular, os hepatócitos contêm numerosas vesículas pequenas de gordura, que não deslocam o núcleo. O ácido valproico, um anticonvulsivante (ver Capítulo 375), provoca hepatotoxicidade, em consequência do depósito de gordura microvesicular, lembrando a síndrome de Reye, ou de maneira mais indolente e crônica, em associação ao acúmulo de gordura macrovesicular. A toxicidade é mais grave e frequente em crianças. Essas lesões estão associadas à ruptura do DNA mitocondrial, resultando em metabolismo anaeróbio que leva à acidose láctica nos casos mais graves. Alguns pacientes apresentam lesões macrovesiculares e microvesiculares concomitantes e, com mais frequência, as lesões microvesiculares estão associadas a um prognóstico sombrio. Necrose hepatocelular também pode ser encontrada. A esteatose hepática aguda da gravidez (ver Capítulos 138 e 226) e a síndrome de Reye são dois exemplos de doenças hepáticas graves causadas por esteatose microvesicular.

Os fármacos envolvidos na esteatose microvesicular incluem valproato, tetraciclina e fialuridina. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em crianças tem sido associado à síndrome de Reye, porém a incidência dessa síndrome diminuiu acentuadamente, desde a divulgação de advertências sobre o uso de AAS em crianças.

## *Efeitos dos esteroides sexuais*

Os esteroides anabólicos, como a metiltestosterona, podem causar colestase. Os androgênios ou os estrogênios podem causar peliose hepática e tumores benignos ou malignos. Os contraceptivos orais (ver Capítulo 225) podem provocar colestase, adenomas hepáticos ou síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática). Os antiandrogênios utilizados no tratamento do câncer de próstata (ver Capítulo 191), como a flutamida e a nilutamida, bem como os fármacos anti-hipofisários, como o acetato de ciproterona, também têm sido associados à lesão hepatocelular grave.

## *Outras reações medicamentosas*

Outras reações medicamentosas menos graves, que afetam o fígado, incluem reações granulomatosas, fibrose, lesão isquêmica e lesão hepática autoimune crônica (ver Tabela 141.4). O tipo de reação observado pode ser útil para identificar o agente provável, visto que a maioria dos fármacos apresenta um perfil causador de lesão específico.

Com frequência, observa-se um padrão de doença veno-oclusiva, com obliteração das pequenas veias intra-hepáticas, congestão sinusoidal e necrose, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (ver Capítulo 168) que recebem quimioterapia com ciclofosfamida ou bussulfano. Os sinais/sintomas, que consistem em rápido acúmulo de ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia, desenvolvem-se logo após o início do esquema quimioterápico. A oxaliplatina pode causar lesão venular porta, que leva à hiperplasia nodular regenerativa e hipertensão portal durante toda a vida. Raramente, agentes fitoterápicos (ver Capítulo 34), como alcaloides da pirrolizidina (*Crotalaria* e *Senecio* encontrados em chá de ervas da Jamaica), provocam doença veno-oclusiva.

As toxinas estão associadas à lesão direta dose-dependente dos hepatócitos. Solventes orgânicos, como o tetracloreto de carbono e o tricloroetileno (ver Capítulo 102), causam lesão centrolobular. O fósforo amarelo, que é encontrado em estalinhos e raticidas, constitui uma causa rara de lesão hepática por exposição acidental ou intencional. As manifestações clínicas de envenenamento assemelham-se aos de qualquer outro tipo de hepatite.

O envenenamento por cogumelos (ver Capítulo 102), que ocorre após a ingestão de *Amanita phalloides* e espécies relacionadas, ocorre tipicamente em produtores amadores de cogumelos, é dose-relacionado. Os efeitos muscarínicos associados, incluindo diarreia intensa, vômitos e sudorese profusa, predominam nas primeiras horas após a ingestão. Em seguida, ocorre insuficiência hepática se não forem administrados antídotos (ver adiante). O prognóstico geral para a recuperação espontânea é sombrio, e o transplante de fígado pode salvar a vida do paciente.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da lesão hepática induzida por toxinas e por fármacos inclui quase todo o espectro das doenças hepáticas. Alguns casos, antes atribuídos a fármacos, são agora ligados à hepatite E previamente não suspeitada (ver Capítulo 140).[14] Como o quadro clínico da lesão hepática induzida por fármacos inclui desde uma variante hepatocelular pura até variante colestática pura, é preciso manter um alto índice de suspeita, até mesmo quando a lesão hepática induzida por toxinas ou fármacos não for óbvia no início.

No caso de hepatotoxinas dose-dependentes, pode ser mais fácil estabelecer o diagnóstico do que nas reações medicamentosas idiossincrásicas. Os níveis séricos de paracetamol, a obtenção de uma anamnese completa e as anormalidades bioquímicas características (níveis elevados de aminotransferases) habitualmente revelam superdosagem de paracetamol, enquanto o diagnóstico de envenenamento por *Amanita* depende da anamnese, dos sinais/sintomas de gastrenterite (reação muscarínica) e da identificação positiva do cogumelo.

Nas reações medicamentosas idiossincrásicas, é algumas vezes mais difícil estabelecer o diagnóstico. Um formulário padronizado, denominado Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) (ver Tabela 141.5), elaborado por um grupo de especialistas internacional, fornece um valioso sistema de pontuação. Essas diretrizes descrevem as etapas que devem ser seguidas por um médico experiente na avaliação da probabilidade de uma reação medicamentosa. Os fatores de avaliação de causalidade normalmente incluem a relação temporal, a evolução após a interrupção do fármaco, os fatores de risco, o uso concomitante de fármacos, uma pesquisa de causas não farmacológicas (hepatite viral), informações prévias sobre o fármaco e a resposta a uma nova exposição, que normalmente não é solicitada. Recentemente, a Drug-Induced Liver Injury Network, patrocinada pelos National Institute Health (NIH), utilizou um sistema de opinião de especialistas, que é útil na definição dos fenótipos, mas que ainda não é aplicável para o uso clínico rotineiro.

## TRATAMENTO

Interrupção imediata do fármaco suspeito é obrigatória. Recomenda-se interromper o consumo de bebidas alcoólicas, embora a sua relação com os desfechos seja incerta.[15,15b] Devem-se utilizar antídotos disponíveis para o paracetamol (*N*-acetilcisteína)[A1] e para o envenenamento por *Amanita* (penicilina, 300.000 a 1 milhão de U/kg/dia IV tem sido recomendada, porém não foram realizados ensaios clínicos controlados). O tratamento de suporte geral varia desde reposição de líquidos intravenosos até monitoramento e tratamento intensivos de pacientes com encefalopatia hepática secundária à insuficiência hepática aguda (ver Capítulo 144). A *N*-acetilcisteína é o antídoto padrão para a superdosagem de paracetamol, mas pode melhorar os desfechos em alguns casos de insuficiência hepática aguda não associada a esse fármaco, como a lesão hepática grave fármaco-induzida. O transplante de fígado (ver Capítulo 145) é realizado em mais de 50% dos pacientes com insuficiência hepática aguda idiossincrásica fármaco-induzida, visto que a taxa de sobrevida

nesse contexto, sem transplante, é inferior a 20%. A reexposição ao fármaco está associada a uma taxa de mortalidade de 10 a 15% e, portanto, deve ser evitada.[16]

## PROGNÓSTICO

Entre pacientes com lesão hepática idiossincrática grave induzida por fármacos, definida por níveis de bilirrubina iguais ou superiores a 2,5 mg/dℓ ou por uma razão normalizada internacional (RNI) superior a 1,5, cerca de 10% morrem ou são submetidos a transplante de fígado,[17] e 17% desenvolvem lesão hepática crônica.

## NO FUTURO

As pesquisas em farmacogenômica possibilitam que as informações genéticas do próprio paciente orientem o tratamento farmacológico individualizado e o monitoramento das reações medicamentosas idiossincrásicas. Provavelmente, as informações genéticas se concentrariam, a princípio, em enzimas com alelos variantes associados a metabolismo deficiente, como CYP1A2 ou CYP2C19 para a isoniazida, CYP2C9 para o piroxicam ou CYP2D6 para nortriptilina. Alta prioridade deve ser aplicada à melhor vigilância de todos os fármacos após a sua comercialização, de modo a identificar aqueles cuja hepatotoxicidade não tenha sido previamente reconhecida.

## PREVENÇÃO

É razoável considerar a possibilidade de reação medicamentosa toda vez que um episódio de hepatite aparente for inexplicável, sobretudo quando um novo agente tiver sido introduzido nos últimos 3 meses. É prudente evitar o uso de novos fármacos durante o seu primeiro ano de comercialização, sobretudo se não apresentarem vantagens específicas em relação às formulações já aceitas. Os médicos precisam se empenhar para que seus pacientes desenvolvam um nível saudável de atenção para lesão hepática fármaco-induzida, particularmente em relação a substâncias com

hepatotoxicidade conhecida. O monitoramento mensal dos níveis de aminotransferases é sugerido para as hepatotoxinas conhecidas, como isoniazida ou diclofenaco, porém não é provavelmente custo-efetivo quando ocorrem reações adversas com menos frequência, como em apenas 1 em 50.000 pacientes. Como muitas reações medicamentosas surgem nos primeiros dias, o monitoramento não oferece nenhuma garantia. A maioria das reações medicamentosas fatais poderia ser prevenida se o agente causal fosse imediatamente interrompido ao primeiro sinal de doença.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD003328.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Thomas AM, Lewis JH. Nonacetaminophen drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2018;22:301-324.
2. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65:363-373.
3. Ettel M, Gonzalez GA, Gera S, et al. Frequency and pathological characteristics of drug-induced liver injury in a tertiary medical center. *Hum Pathol*. 2017;68:92-98.

3b. Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, et al. A missense variant in *PTPN22* is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2019;156:1707-1716.

4. Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, et al. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): molecular biology to clinical applications. *J Hepatol*. 2018;69:948-957.

4b. Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Genetic risk factors in the development of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17:153-169.

5. Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ, et al. Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms. *Gastroenterology*. 2015;148:517-532.

5b. Zheng E, Sandhu N, Navarro V. Drug-induced liver injury secondary to herbal and dietary supplements. *Clin Liver Dis*. 2020;24:141-155.

5c. Darr U, Sussman NL. Drug-induced liver injury in the setting of analgesic use. *Clin Liver Dis*. 2020;24:121-129.

6. Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes. *Wilderness Environ Med*. 2018;29:111-118.

7. Björnsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:617-623.

8. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, et al. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:149-165.

9. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017;37:173-178.

10. Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, et al. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. *Hepatol Res*. 2019;49:105-110.

11. Church RJ, Watkins PB. Serum biomarkers of drug-induced liver injury: current status and future directions. *J Dig Dis*. 2019;20:2-10.

11b. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381:264-273.

12. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev*

*Med Pharmacol Sci*. 2017;21:95-101.
13. Visentin M, Lenggenhager D, Gai Z, et al. Drug-induced bile duct injury. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864:1498-1506.
14. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int*. 2018;38:6-14.
15. Dakhoul L, Ghabril M, Gu J, et al. Heavy consumption of alcohol is not associated with worse outcomes in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury compared to non-drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:722-729.
15b. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70:1222-1261.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guideline: occupational liver diseases. *J Hepatol*. 2019;71:1022-1037.
17. Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66:1275-1285.

**Uma jovem de 24 anos é levada por sua família ao serviço de emergência em razão de seu estado mental alterado. Ela consegue despertar, porém está sonolenta, com sinais vitais normais, exceto por taquicardia. Os exames iniciais revelam AST = 10.200 UI/ℓ, ALT = 8.100 UI/ℓ, RNI = 3,2, bilirrubina total = 3,7 mg/dℓ. A explicação mais plausível para esse cenário é:**

A. Superdosagem de alprazolam.

- B. Consumo excessivo de álcool etílico.
- C. Superdosagem de ácido acetilsalicílico.
- D. Superdosagem de paracetamol.
- E. Ingestão de álcool metílico.

Concluir questão

**A conduta apropriada para o tratamento dessa paciente deve consistir em:**

- A. Lavagem gástrica.
- B. Soro fisiológico, 250 mℓ/h.
- C. Xarope de ipeca.
- D. Injeção de naloxona.
- E. *N*-acetilcisteína intravenosa.

Concluir questão

**Um universitário que está participando de uma equipe de luta livre é examinado em razão de ocorrência de prurido e icterícia de início recente. A causa mais provável é:**

- A. Hepatite A.
- B. Hepatite D.
- C. Uso de esteroides anabólicos.
- D. Hepatite E.
- E. Hepatite C.

Concluir questão

**Um caminhoneiro de 49 anos com índice de massa corporal de 42 é avaliado para seguro de vida. O nível de colesterol é de 285 mg/dℓ. Queixa-se de dor no quadrante superior direito do abdome, e a ultrassonografia do abdome revela esteatose hepática. A AST é de 42 UI/ℓ, e a ALT, de 34 UI/ℓ. Qual dos seguintes tratamentos deve ser considerado?**

- A. Fenfluramina/fentermina para redução do peso.
- B. Fitoterápico para perda de peso.
- C. Lovastatina, 40 mg/dia.
- D. Ácido acetilsalicílico, 81 mg/dia.
- E. Meias compressivas.

Concluir questão

**Em mulher de 42 anos foram detectadas incidentalmente múltiplas massas no fígado, porém a paciente está totalmente assintomática. A biopsia de uma das massas revela adenoma hepático. Qual dessas medicações deve ser interrompida agora?**

- A. Contraceptivo oral.
- B. Metformina.
- C. Lisinopril.
- D. Hidroclorotiazida.
- E. Alprazolam.

Concluir questão

# 142 DOENÇAS HEPÁTICAS BACTERIANAS, PARASITÁRIAS, FÚNGICAS E GRANULOMATOSAS

K. RAJENDER REDDY

## INFECÇÕES DO FÍGADO

As infecções do fígado podem ser causadas por vários patógenos, incluindo bactérias, fungos, amebas, protozoários, helmintos, espiroquetas e riquétsias. As manifestações dessas infecções são multiformes; algumas são comuns a todas as infecções, enquanto outras são específicas de determinadas infecções. A epidemiologia pode variar e depende da região geográfica do mundo. Em áreas endêmicas, *Entamoeba histolytica* (ver Capítulo 331) tem de ser considerada no diagnóstico diferencial de um abscesso hepático (Tabela 142.1).

### Infecções bacterianas

## ABSCESSO HEPÁTICO PIOGÊNICO

### DEFINIÇÃO

O abscesso hepático piogênico consiste em um acúmulo focal de material bacteriano purulento e *debris* necroinflamatórios. Pode ser solitário ou múltiplo e pode ser causado por uma ou mais bactérias aeróbias e/ou anaeróbias.

### EPIDEMIOLOGIA

O abscesso hepático piogênico tem uma incidência global estimada em cerca de 1,1 a 2,3 por 100.000 pessoas por ano, enquanto nos EUA, a incidência relatada é de aproximadamente 3,6 por 100.000 e tem aumentado. Obstrução biliar, causada por doença maligna ou benigna, é responsável por 50 a 60% dos abscessos hepáticos piogênicos, enquanto a piemia porta, decorrente de apendicite ou outras infecções intra-abdominais (p. ex., diverticulite), representa cerca de 20% dos casos.[1] Estudos realizados na Ásia, onde *Klebsiella pneumoniae* é a etiologia primária de abscesso hepático piogênico, sugeriram uma correlação com neoplasias colorretais subjacentes, algumas das quais evidentes por ocasião do diagnóstico, mas também com um risco cinco a oito vezes maior de cânceres colorretais recém-diagnosticados nos 3 anos após o diagnóstico.[2] Entretanto, ainda não foi determinado se esses achados podem ser extrapolados para outras regiões do mundo.

### BIOPATOLOGIA

As bactérias podem penetrar no fígado pelo sistema porta, provenientes de infecções em áreas drenadas pelo sistema mesentérico para o sistema porta, como no caso da apendicite. Outros mecanismos envolvidos no abscesso hepático piogênico incluem a colangite bacteriana, decorrente de obstrução benigna ou maligna e infecção do fígado em consequência de bacteriemia sistêmica, como no caso de infecção da cavidade oral. O abscesso hepático piogênico também pode ser causado por traumatismo penetrante ou não penetrante, incluindo causas incomuns como a ingestão de um palito de dente ou espinha de peixe, que podem provocar perfuração intestinal, fístula para o fígado e formação subsequente de abscesso. Podem ocorrer abscessos hepáticos em um enxerto transplantado, em razão do comprometimento vascular causado por trombose da artéria hepática e estenose isquêmica dos ductos biliares.

Diversos microrganismos podem causar abscesso hepático piogênico. O microrganismo mais comum, *Klebsiella pneumoniae* (ver Capítulo 289), frequentemente está associado à doença das vias biliares. Outros

microrganismos aeróbios incluem *Escherichia coli*, estreptococos do grupo D, estreptococos beta-hemolíticos e *Staphylococcus aureus*. Com frequência, há infecção anaeróbia na doença do cólon. As causas menos comuns de abscessos hepáticos incluem *Actinomyces*, *Nocardia asteroides*, *Yersinia pseudotuberculosis* e *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi* ou *Salmonella paratyphi*, *Candida albicans* e *Bartonella henselae*. Com mais frequência, o microrganismo isolado da cavidade de um abscesso é único; entretanto, é possível isolar diversos microrganismos em até um terço dos pacientes. É possível não isolar bactérias do abscesso em razão de antibioticoterapia prévia ou incapacidade de efetuar culturas anaeróbias apropriadas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas associados ao abscesso hepático incluem, tipicamente, febre, dor no quadrante superior direito do abdome, calafrios, náuseas, vômitos, perda de peso e icterícia. A apresentação pode ser aguda ou indolente. Bacteriemia associada ocorre em cerca de 50% dos pacientes, e ocorre desenvolvimento de choque séptico em cerca de 15% dos pacientes.[3] Cerca de 10% dos casos desenvolvem infecções metastáticas em outros locais.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico correto exige elevado grau de suspeita clínica, e, algumas vezes, o diagnóstico é retardado. Entretanto, em geral, o diagnóstico é estabelecido rapidamente com a ampla disponibilidade de várias modalidades radiológicas. As duas causas mais comuns de abscessos hepáticos são o abscesso piogênico e o amebiano, e é importante fazer uma distinção, visto que o prognóstico e o tratamento são diferentes. Os abscessos amebianos apresentam, em raros casos, infecção secundária por outras bactérias.

O diagnóstico de um abscesso baseia-se em um conjunto de características clínicas, bacteriológicas e radiológicas.[4] A ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) são os exames de imagem mais comuns para o diagnóstico confiável de uma cavidade de abscesso, na forma de lesão solitária ou múltiplas lesões (Figura 142.1A e B). A TC é a modalidade diagnóstica preferida para a detecção de um abscesso, com sensibilidade de mais de 90%. Qualquer obstrução biliar concomitante também pode ser diagnosticada por essas modalidades de imagem. Cerca de 50% dos pacientes apresentam múltiplos abscessos. Na TC, a lesão é vista como uma coleção de líquido com margens irregulares e edema da parede da cavidade. Uma desvantagem dessa modalidade de imagem é o fato de que não existem alterações específicas que possibilitem a diferenciação entre um abscesso piogênico e um abscesso de outras etiologias (*i. e.*, amebiana ou fúngica). Outra desvantagem é que um abscesso em estágio muito inicial pode não estar bem formado e exibir alterações sugestivas de massa sólida. Nos exames de imagem não invasivos, é fundamental distinguir um abscesso de um tumor ou de um cisto simples. Diversos eventos, como sangramento em um cisto, calcificação, necrose ou sangramento em um tumor, podem confundir a distinção. O achado de lesões periféricas menores (< 2 cm) em torno de um abscesso central (sinal de agrupamento) pode ajudar a excluir uma neoplasia hepática. Calcificação sugere sangramento intratumoral, mas também pode ser observada na parede de um cisto equinocócico. Em até 30% dos pacientes com abscessos hepáticos piogênicos, são observadas características radiológicas inespecíficas, incluindo elevação do hemidiafragma direito, atelectasia do lobo pulmonar inferior direito e derrame pleural direito. A RM e a cintilografia com leucócitos radiomarcados contribuem pouco para o diagnóstico de abscesso hepático.

**Tabela 142.1** **Características dos abscessos bacterianos e amebianos.**

| | DADOS DEMOGRÁFICOS | FATORES DE RISCO | SINAIS/SINTOMAS | ACHADOS LABORATORIAIS | CARACT RADIOGI |
|---|---|---|---|---|---|
| Abscesso hepático bacteriano | 50 a 70 anos<br>Homens = mulheres | Infecção bacteriana recente, obstrução biliar, diabetes melito | Febre, calafrios, mal-estar, anorexia, diarreia, tosse, dor torácica pleurítica, dor no QSD do abdome | Leucocitose, anemia, elevação da fosfatase alcalina e da bilirrubina, albumina baixa, | Multifocal habitual lobo dire margens |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | hemoculturas positivas (50%) | |
| Abscesso hepático amebiano | 18 a 50 anos<br>Homens > mulheres | Etilismo, HLA-DR3, sexo oral e anal, aparelho de enema contaminado, viagem para uma área endêmica ou residência em área endêmica | Febre, dor no QSD do abdome, dor à palpação do fígado, anorexia, perda de peso, colite incomum | Leucocitose, ausência de eosinofilia, anemia leve, elevação da fosfatase alcalina, VHS elevada, sorologia positiva | Abscesso (80%), habitual lobo dire da pare TC com contrast |

TC = tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação; HLA = antígeno leucocitário humano; IV = via intravenosa; QSD = quadrante superior direito.

**FIGURA 142.1 A e B. Tomografias computadorizadas de um abscesso hepático piogênico.** (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)

As culturas microbianas são essenciais. Além das hemoculturas, a cavidade do abscesso deve ser aspirada por via percutânea, guiada por US ou TC, e o aspirado deve ser cultivado para microrganismos aeróbios e anaeróbios, bem como examinado à procura de amebas, se houver qualquer suspeita de abscesso amebiano. As hemoculturas são positivas em apenas cerca de 50% dos casos. Em aproximadamente 15 a 20% dos casos, são identificados múltiplos microrganismos na cavidade do abscesso, porém 20 a 50% dos casos podem ter culturas negativas, apesar das técnicas de cultura apropriadas.

## TRATAMENTO

Cobertura imediata com antibióticos de amplo espectro e identificação e tratamento imediatos da fonte da infecção são essenciais para a obtenção de desfechos bem-sucedidos.[5] Tão logo seja identificada a bactéria responsável, o esquema antibiótico pode ser individualizado de modo

apropriado. As recomendações devem ser guiadas pela cultura e pelos padrões prevalecentes de resistência bacteriana. A monoterapia com betalactâmico ou a associação de betalactâmico e inibidor da betalactamase, como ampicilina-sulbactam (3 g por via intravenosa [IV], a cada 6 horas), piperacilina-tazobactam (3,375 ou 4,5 g IV, a cada 6 horas) ou ticarcilina-clavulanato (3,1 g IV, a cada 6 horas) pode ser utilizada, ou pode-se considerar uma cefalosporina de terceira geração, como ceftriaxona (1 g/dia IV ou 2 g IV a cada 12 horas para infecções do sistema nervoso central) *mais* metronidazol (500 mg IV, a cada 8 horas). Outros esquemas que podem ser considerados incluem uma fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacino, 400 mg IV, a cada 12 horas, ou levofloxacino, 500 ou 750 mg/dia IV) *mais* metronidazol (500 mg IV, a cada 8 horas) e terapia com carbapenêmico, como imipeném-cilastatina (500 mg IV, a cada 6 horas), meropeném (1 g IV, a cada 8 horas), doripeném (500 mg IV, a cada 8 horas) ou ertapeném (1 g IV/dia). A duração do tratamento baseia-se, em parte, na resposta à terapia. Em média, 4 a 6 semanas de antibioticoterapia são razoáveis, e nas últimas 2 a 4 semanas o esquema antibiótico pode ser administrado por via oral. Em casos documentados de abscesso hepático por Klebsiella pneumoniae tratados com 5 a 7 dias de antibióticos intravenosos, um período adicional de 28 dias de ciprofloxacino oral é tão bom quanto um período adicional de 28 dias de ceftriaxona intravenosa.[A1b] Os abscessos com drenagem difícil ou que são lentos em demonstrar uma resolução nos exames de imagem necessitam de ciclos mais longos de tratamento. É importante assinalar que as anormalidades radiológicas regridem mais lentamente do que as características clínicas e bioquímicas, de modo que estas últimas podem ser utilizadas como guia para individualizar o esquema terapêutico.

Os antibióticos isoladamente algumas vezes são bem-sucedidos na regressão de pequenos e múltiplos abscessos piogênicos, porém a maioria dos pacientes (≥ 70%) necessita de drenagem dos abscessos. Recomenda-se a drenagem percutânea,[6] com manejo subsequente determinado pelo tamanho e número de abscessos. Os abscessos são mais bem tratados por drenagem com cateter, até que o débito seja de menos de cerca de 20 a 25 mℓ/dia, quando então o cateter pode ser removido do que por aspiração com agulha.[A1,A1c] A drenagem guiada por ultrassonografia endoscópica é uma opção se não for possível acessar o abscesso por via percutânea.[6b] A drenagem cirúrgica raramente é necessária, em razão dos avanços da drenagem percutânea; é reservada para abscessos loculados e para os que não respondem à drenagem percutânea e antibióticos. A obstrução biliar é tratada por meio de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica ou colangiografia trans-hepática (ver Capítulo 146), acompanhada de drenagem biliar. Nos abscessos piogênicos observados em fígados transplantados, o tratamento e a drenagem biliar apropriada podem ser difíceis, em virtude da natureza difusa das estenoses biliares.

## PROGNÓSTICO

Os abscessos com menos de 10 cm podem levar até 16 semanas para regredir, enquanto a resolução dos abscessos com mais de 10 cm pode levar, em média, mais de 6 semanas além dessas 16 semanas. A taxa de mortalidade por abscesso hepático piogênico está associada à idade avançada e às comorbidades, como cirrose, diabetes melito, insuficiência renal crônica e neoplasia maligna. Icterícia é um sinal sombrio. Nos países desenvolvidos, a taxa de mortalidade varia de 2 a 12%.

## INFECÇÕES HEPÁTICAS BACTERIANAS SEM ABSCESSOS

As infecções bacterianas do fígado também podem ser mais difusas, sem formação franca de abscesso. Os microrganismos implicados incluem *Listeria monocytogenes* (ver Capítulo 277), *Yersinia enterocolitica* (ver Capítulo 296), *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi* (ver Capítulo 292), *Legionella* (ver Capítulo 298), *Ehrlichia* (ver Capítulo 311) e gonococos (ver Capítulo 283). Essas infecções não estão associadas a características específicas, e esses microrganismos não necessariamente causam abscessos. Os pacientes com doença hepática crônica correm risco sobretudo de desenvolver infecção por *Listeria*. Pacientes com infecção entérica ativa por *Yersinia* podem apresentar comprometimento hepático secundário, com ou sem abscessos hepáticos associados. As infecções gonocócicas disseminadas (ver Capítulo 283) podem causar peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que pode se manifestar com dor espontânea e à palpação do quadrante superior direito do abdome.

A bacteriemia sistêmica pode causar várias anormalidades hepatobiliares, que podem incluir desde níveis elevados de aminotransferases e de fosfatase alcalina (ver Capítulo 138) até a colestase da sepse, com desenvolvimento de icterícia. Diversos microrganismos podem comprometer a função hepática normal após a sua entrada na corrente sanguínea, dos quais os mais comuns são *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus pneumoniae* e *S. aureus*. Tipicamente, em pacientes que apresentam icterícia, as fontes de bacteriemia incluem pneumonia, infecção urinária e infecção dos tecidos moles, embora os microrganismos possam se originar de muitos outros locais. As anormalidades bioquímicas hepáticas associadas à bacteriemia podem estar relacionadas com determinados fatores, como instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão hepática, bem como com a infecção. A insuficiência renal associada, uma carga de bilirrubina proveniente de transfusão de sangue e determinados fármacos podem complicar o quadro. A evolução da colestase pode ser prolongada por vários dias a algumas semanas; entretanto, regride tipicamente com a resolução da infecção sistêmica. Não existe tratamento específico para a colestase relacionada com uma infecção sistêmica, porém é importante excluir a possibilidade de colestase induzida por fármacos, que pode evoluir em consequência de um ou mais dos antibióticos.

## Doenças fúngicas do fígado

Com exceção da candidíase hepatoesplênica, as doenças fúngicas clinicamente significativas do fígado são incomuns. Tipicamente, outras infecções fúngicas também se manifestam como granulomas hepáticos, porém não exibem a pirexia elevada e oscilante que caracteriza a candidíase hepatoesplênica. São necessárias culturas teciduais para confirmar o diagnóstico.

## CANDIDÍASE HEPATOESPLÊNICA

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A candidíase hepatoesplênica é, tipicamente, causada por *Candida albicans*; entretanto, em certas ocasiões, foram descritas outras espécies, incluindo *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. A candidíase hepatoesplênica ocorre como parte da candidíase disseminada (ver Capítulo 318), mais comumente em pacientes com transplante de órgãos sólidos[7] ou de células-tronco hematopoéticas ou com leucemia aguda, porém raramente em pacientes que apresentam linfoma, anemia aplásica e sarcoma. Com o atual uso disseminado dos agentes antifúngicos profiláticos no início da evolução da doença em pacientes com leucemia aguda, a candidíase hepatoesplênica desenvolve-se em apenas 1 a 2% dos pacientes, mais frequentemente na leucemia linfoblástica aguda do que na leucemia mieloide aguda. A candidíase hepatoesplênica presumivelmente resulta da translocação de espécies de *Candida* do dos intestinos para a corrente sanguínea, em consequência da neutropenia prolongada e de comprometimento da integridade das mucosas.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A candidíase hepatoesplênica manifesta-se como febre persistente e com picos altos em um paciente que antes apresentava neutropenia e cuja contagem de neutrófilos se normalizou. A febre pode ser acompanhada de dor no quadrante superior direito do abdome, náuseas, vômitos e anorexia.

Tipicamente, os pacientes apresentam níveis elevados de fosfatase alcalina e, menos comumente, de aminotransferases, bilirrubina e leucócitos. A TC, que é a modalidade de imagem de escolha, classicamente revela múltiplas áreas de transparência, representando microabscessos no fígado, no baço e nos rins. Se a TC não for diagnóstica, porém a suspeita clínica permanecer alta, deve-se efetuar uma RM. Em geral, o diagnóstico definitivo é estabelecido com amostra de biopsia hepática, que revela múltiplos granulomas e que pode mostrar formas leveduriformes e em hifas com corantes especiais. Entretanto, a biopsia frequentemente não mostra evidência de infecção, sobretudo nos casos em que a terapia antifúngica foi utilizada. Embora a biopsia seja a única maneira de estabelecer um diagnóstico definitivo, ela com frequência não é necessária, visto que as manifestações clínicas, laboratoriais e radiográficas da doença são quase sempre suficientes para estabelecer um diagnóstico específico.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A base do tratamento consiste em fármacos antifúngicos. No paciente clinicamente estável, pode-se utilizar fluconazol oral (400 mg/dia). Para pacientes em estado crítico, recomenda-se uma formulação lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg/dia IV) ou uma equinocandina por várias semanas. As opções de equinocandinas incluem caspofungina (dose de ataque de 70 mg e, em seguida, 50 mg/dia IV), anidulafungina (dose de ataque de 200 mg e, em seguida, 100 mg/dia IV) ou micafungina (100 mg/dia IV). Depois de várias semanas com esse tratamento, os pacientes podem passar para o fluconazol oral, 400 mg/dia ou voriconazol (6 mg/kg IV a cada 12 horas, nas primeiras 24 horas; em seguida, 3 a 4 mg/kg IV a cada 12 horas ou 200 mg VO, a cada 12 horas) ou posaconazol (300 mg IV, a cada 9 a 12 horas no dia 1; em seguida, 300 mg/dia IV ou 300 mg VO, a cada 9 a 12 horas, no dia 1; em seguida, 300 mg/dia VO) se os microrganismos isolados forem resistentes ao fluconazol. O tratamento deve continuar até a resolução das lesões na TC de acompanhamento, que ocorre tipicamente nos primeiros 6 meses de tratamento. Os pacientes submetidos à quimioterapia ou ao transplante de células-tronco correm maior risco de desenvolver candidíase hepatoesplênica; por esse motivo, os pacientes com história de candidíase hepatoesplênica devem ser tratados de modo profilático com fluconazol (400 mg/dia VO) para evitar a recidiva.

### PROGNÓSTICO

Com tratamento prolongado com agentes antifúngicos, foram obtidos resultados bem-sucedidos no tratamento da candidíase hepatoesplênica.

### OUTRAS DOENÇAS FÚNGICAS

Várias outras infecções fúngicas afetam o fígado, embora raramente. Com frequência, a infecção por *Coccidioides immitis* é assintomática, mas pode levar à hepatite fúngica, caracterizada por elevação da fosfatase alcalina e desenvolvimento de granulomas hepáticos. A infecção hepática por *Cryptococcus neoformans* é rara, porém apresenta maior prevalência em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), nos quais tipicamente provoca hepatomegalia. No paciente não infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a criptococose disseminada provoca, com menor frequência, hepatite granulomatosa focal, que pode simular clinicamente a hepatite viral, ou se manifesta como icterícia obstrutiva secundária à colangite esclerosante. *Histoplasma capsulatum* infecta indivíduos que inalam o fungo; todavia, na maioria dos casos a infecção é subclínica. Na histoplasmose hepática sintomática, dois terços dos pacientes apresentam hepatomegalia, e alguns também exibem esplenomegalia. Ao exame histológico, a histoplasmose pode causar múltiplos granulomas de distribuição difusa por todo o fígado, embora um achado mais comum seja o infiltrado linfo-histiocítico porta. *Paracoccidioides brasiliensis* infecta mais comumente homens adultos, e séries de necropsias demonstraram a ocorrência de comprometimento hepático em até 50% dos pacientes que morrem dessa infecção. Alguns indivíduos apresentam hepatomegalia ou icterícia, porém esta última é encontrada em menos de 6% dos pacientes. Com frequência, os níveis de aminotransferases estão elevados nos estágios iniciais da doença, enquanto as alterações nos níveis de fosfatase alcalina ou de bilirrubina tendem a ocorrer nos estágios mais avançados. A biopsia pode revelar lesões, que incluem desde pequenos granulomas até infiltração difusa por formas leveduriformes e fibrose, frequentemente com comprometimento dos ductos biliares. Em todos esses exemplos, são necessárias culturas fúngicas para estabelecer o diagnóstico definitivo.

## Infecções do fígado por parasitas, protozoários e helmintos

## ABSCESSO HEPÁTICO AMEBIANO

### EPIDEMIOLOGIA

*Entamoeba histolytica* é encontrada em todo o mundo onde as barreiras entre fezes humanas e alimentos e a água são inadequadas.[8] Depois da malária, constitui a segunda causa principal de morte por doenças parasitárias no mundo inteiro, respondendo por cerca de 40.000 a 100.000 mortes por ano. Nos EUA, a maioria dos casos de amebíase surge em imigrantes de áreas endêmicas e em indivíduos que residem em estados que fazem fronteira com o México. As pessoas que viajam para áreas endêmicas também correm risco; podem ocorrer ingestão de

cistos amebianos e colonização do sistema digestório vários anos antes do desenvolvimento de um abscesso hepático. Os abscessos hepáticos amebianos afetam principalmente homens entre 18 e 50 anos, mas também são mais comuns em mulheres após a menopausa, sugerindo, assim, um efeito hormonal protetor. Outros fatores de risco incluem etilismo, antígeno leucocitário humano (HLA)-DR3, prática de sexo oral e anal e aparelhos de enema contaminados.

## BIOPATOLOGIA

*Entamoeba histolytica* apresenta um ciclo de vida simples, que consiste no cisto (forma infecciosa) e no trofozoíto (estágio móvel associado à doença); infecta apenas seres humanos e alguns primatas não humanos. Os cistos são ingeridos e amadurecem em trofozoítos no lúmen intestinal. O desenvolvimento de colite amebiana não é essencial para a formação de abscesso hepático. Os trofozoítos de *E. histolytica* penetram através da mucosa e da submucosa, e caem na circulação porta. *E. histolytica* bloqueia as vênulas porta intra-hepáticas. Quando os trofozoítos alcançam o fígado, formam seus abscessos característicos, que consistem em regiões bem circunscritas de hepatócitos mortos, células liquefeitas e restos celulares, que são circundados por uma faixa de tecido conjuntivo, algumas células inflamatórias e trofozoítos amebianos. O parênquima hepático adjacente não é afetado. Tendo em vista o pequeno número de amebas em relação ao tamanho do abscesso, foi sugerido que *E. histolytica* possa causar a morte dos hepatócitos sem necessidade de contato direto.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes podem apresentar abscessos hepáticos amebianos meses a anos após viajar para uma área endêmica, de modo que é essencial obter uma história detalhada de viagem para o estabelecimento do diagnóstico. Deve-se suspeitar da doença em pacientes com relato de viagem, febre, dor no quadrante superior direito do abdome e dor intensa à palpação do fígado. A icterícia é extremamente incomum. Em geral, as manifestações clínicas são agudas (< 10 dias de duração), mas podem ser crônicos, com anorexia e perda de peso. Pacientes com doença aguda tendem a apresentar doença multifocal, enquanto pacientes com evolução mais indolente tendem a ter uma lesão solitária. Os dados laboratoriais tendem a revelar leucocitose sem eosinofilia, anemia leve, níveis elevados de fosfatase alcalina e alta velocidade de hemossedimentação.

## DIAGNÓSTICO

Embora alguns indivíduos com abscessos hepáticos amebianos tenham colite amebiana concomitante, a maioria não apresenta sintomas intestinais; por conseguinte, os resultados do exame microscópico de fezes à procura de trofozoítos e cistos de *E. histolytica* são habitualmente negativos. O diagnóstico baseia-se na identificação de lesões expansivas no fígado e na sorologia amebiana positiva. Tanto a US quanto a TC são muito sensíveis (Figura 142.2), porém não apresentam especificidade absoluta para abscessos hepáticos amebianos. O teste sorológico é muito sensível (> 94%) e específico (> 95%). Podem ser obtidos resultados falso-negativos nos primeiros 7 a 10 dias de infecção, porém a repetição do teste habitualmente será positiva. A reação em cadeia da polimerase do aspirado do abscesso demonstrou ser valiosa para estabelecer o diagnóstico em pessoas que retornam de viagem. A aspiração da lesão pode ser necessária para excluir a possibilidade de infecção bacteriana primária ou secundária.

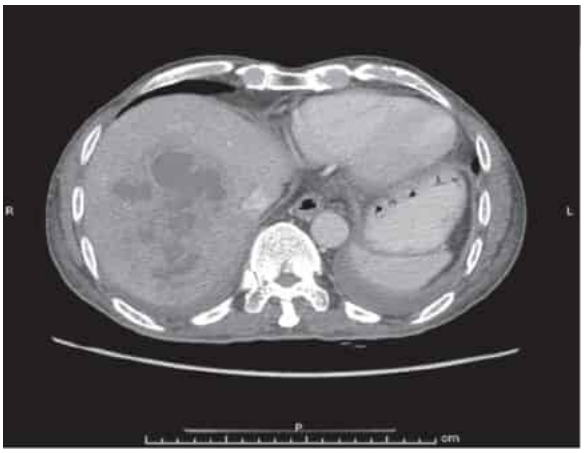

**Figura 142.2 Tomografia computadorizada de um abscesso hepático amebiano. (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)**

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O metronidazol (500 a 750 mg VO, 3 vezes/dia) constitui habitualmente o tratamento de primeira linha. Com frequência, observa-se melhora clínica nas primeiras 72 a 96 horas; entretanto, o tratamento deve ser mantido por 7 a 10 dias. O tinidazol, em uma dose de 2 g/dia durante 5 dias, também é efetivo. Outros fármacos incluem ornidazol (0,5 g, 2 vezes/dia, durante 5 a 10 dias) e nitazoxanida (500 mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias). Não há necessidade de drenagem, mesmo quando existem grandes abscessos de 5 a 10 cm,[A2] exceto em pacientes que não respondem em 5 dias. Em geral, o abscesso diminui em cerca de 50% no decorrer de 1 semana; entretanto, o tempo médio para a resolução radiológica é de 3 a 9 meses. A repetição dos exames de imagem em um paciente com melhora clínica pode gerar preocupação injustificada e tratamento desnecessário.

O tratamento também precisa considerar a retirada de todos os cistos do lúmen intestinal em pacientes com evidências de infecção intraluminal. O tratamento recomendado consiste em iodoquinol (650 mg VO, 3 vezes/dia, durante 20 dias) para prevenir a colonização continuada e a possível recorrência do abscesso hepático. Esquemas alternativos para o tratamento da infecção intraluminal incluem paromomicina (25 a 30 mg/kg/dia VO, em três doses fracionadas, durante 7 dias) ou furoato de diloxanida (500 mg VO, 3 vezes/dia, durante 10 dias). A taxa de mortalidade global do abscesso amebiano é de 1 a 3%, enquanto é menor do que 1% se for diagnosticado e tratado precocemente.

## OUTRAS DOENÇAS HEPÁTICAS POR PROTOZOÁRIOS

Além da *E. histolytica*, outras doenças por protozoários que afetam o fígado incluem *Cryptosporidium* (ver Capítulo 329), *Toxoplasma gondii* (ver Capítulo 328), *Leishmania* (ver Capítulo 327), *Plasmodium* (ver Capítulo 324) e *Babesia microti* (ver Capítulo 332) (Tabela 142.2).

## INFECÇÕES HELMÍNTICAS

### Equinococose e doença do cisto hidático

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A equinococose cística humana (ver Capítulo 333) é uma zoonose causada pela larva do cestódio *Echinococcus granulosus*. Com frequência é denominada doença do cisto hidático, em virtude dos cistos aquosos que caracterizam a infecção.

A doença ainda é endêmica em áreas do mundo onde há criação de ovelhas, incluindo África, região mediterrânea da Europa, Oriente Médio, Ásia, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia. Os cães são os hospedeiros definitivos de *E. granulosus* enquanto as ovelhas são os principais hospedeiros intermediários, embora iaques, cabras e camelos sejam outros hospedeiros intermediários relevantes. Os seres humanos são apenas hospedeiros acidentais, quando ingerem água ou alimento contaminados com fezes contendo ovos. O contato do homem com cães pastores, que estão em contato frequente com animais de criação, é um importante risco para a infecção.

O ciclo da doença começa quando uma tênia adulta infecta os intestinos do hospedeiro definitivo (em geral, cães). Em seguida, a tênia adulta produz ovos, que são expelidos nas fezes do hospedeiro. Os hospedeiros intermediários tornam-se infectados pela ingestão de ovos do parasita em alimentos contaminados por fezes. No hospedeiro intermediário, os ovos eclodem e liberam minúsculos embriões com estruturas em formato de gancho (denominados oncosferas), que seguem o seu trajeto na corrente sanguínea para se alojar finalmente no fígado, nos pulmões ou nos rins, onde se desenvolvem em cistos hidáticos. No interior desses cistos, crescem milhares de larvas de tênia, que é a próxima etapa do ciclo de vida do parasita.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção inicial é assintomática, porém o aumento do cisto hidático no fígado pode causar dor abdominal, náuseas, hepatomegalia ou massa palpável. Os pacientes podem descrever dor leve no quadrante superior direito do abdome, exantema urticariforme e episódios de prurido. Se houver ruptura do cisto, podem ocorrer complicações graves. Os cistos que perfuram o peritônio podem levar ao desenvolvimento de cistos extra-hepáticos e induzir reação alérgica, levando a aumento dos eosinófilos no sangue, urticária pruriginosa e anafilaxia sistêmica. Entretanto, na maioria dos casos, os cistos se rompem para os ductos biliares, provocando icterícia colestática, colangite ou dor biliar.

## DIAGNÓSTICO

Na ultrassonografia ou TC (Figura 142.3), os cistos hidáticos são, com frequência, grandes, com aspectos de flocos, descrita como areia hidática. A TC também pode revelar múltiplos cistos filhos ou um cisto de densidade líquida, com áreas focais periféricas de calcificação. O líquido tem densidade variável, dependendo da quantidade de *debris* proteináceos.

Os cistos hidáticos do fígado podem ser diagnosticados por teste sorológico, a reação de Weinberg; entretanto, podem ser obtidos resultados falso-negativos em até 38% dos casos. Um ELISA pode ser mais sensível. A eosinofilia não é uma característica, a não ser que ocorra ruptura do cisto; com efeito, geralmente não há alterações na bioquímica do sangue.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento farmacológico consiste no agente antiparasitário albendazol (15 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas, até no máximo 400 mg VO, 2 vezes/dia) durante 1 a 3 meses, embora se tenha também utilizado um tratamento de 6 meses de duração. Todavia, o tratamento com albendazol isolado não é efetivo, de modo que a drenagem é essencial para o tratamento efetivo dos cistos hidáticos.[9] Os cistos sem cistos-filhos podem ser drenados por via percutânea, e um ensaio clínico randomizado mostrou que a drenagem percutânea, consistindo em punção, aspiração, injeção e reaspiração de soluções escolicidas, resultou em uma taxa semelhante de desaparecimento dos cistos, em comparação com a drenagem cirúrgica aberta, porém com menos efeitos colaterais, contanto que os pacientes recebessem terapia, como albendazol, instituída 1 semana antes da cirurgia e mantida por 4 semanas no período pós-operatório, de modo a minimizar o risco de equinococose secundária em caso de extravasamento.[A3] Clorexidina, peróxido de hidrogênio, álcool a 80% ou cetrimida a 0,5% são os agentes escolicidas preferidos, em comparação com a solução salina hipertônica ou o formol.

Entretanto, os cistos complicados tipicamente exigem cirurgia. Por exemplo, se o cisto se comunicar com a árvore biliar, a injeção de agentes escolicidas leva a um risco quase universal de

colangite esclerosante secundária e, portanto, está contraindicada. Nesses casos, o cisto precisa ser tratado cirurgicamente, por cistectomia ou ressecção hepática.[10]

Em geral, o prognóstico é satisfatório, com cura completa esperada após tratamento percutâneo ou cirúrgico bem-sucedido. Entretanto, ocorre extravasamento em 2 a 25% dos casos, dependendo da localização do cisto e da experiência do cirurgião. A taxa de mortalidade operatória varia de 0,5 a 4% pelos mesmos motivos.

## Esquistossomose

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A esquistossomose é causada por trematódeos. *Schistosoma* (ver Capítulo 334) provoca fibrose periporta e cirrose hepática, em decorrência da deposição de ovos nas pequenas vênulas porta. *Schistosoma mansoni* e *S. japonicum* resultam em doença hepática. A infecção por *S. mansoni* é encontrada em partes da América do Sul, da África e do Oriente Médio. A infecção por *S. japonicum* é encontrada no Extremo Oriente, principalmente na China e nas Filipinas. Embora a infecção primária não ocorra nos EUA, 5% da população mundial (200 milhões de pessoas) podem estar infectados, tornando a doença um importante problema de saúde mundial, com alta prevalência em imigrantes.

Os seres humanos tornam-se infectados após o contato com água que contém o estágio infeccioso (cercária) dos *esquistossomos*. Após penetrar na pele, as larvas migram até os pulmões e, em seguida, alcançam as vênulas do mesentério, a bexiga ou os ureteres. Elas liberam ovos nas vênulas do mesentério, e esses ovos entram no fígado por meio da veia porta, onde se alojam nos ramos terminais das vênulas porta. Os ovos alojados causam inflamação granulomatosa, e as lesões cicatrizam por fibrose periporta. *S. japonicum* é mais virulento do que *S. mansoni*, visto que suas infecções produzem 10 vezes mais ovos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção inicial manifesta-se como prurido, que é causado pela penetração das larvas na pele. Várias semanas depois, os pacientes podem se queixar de febre, diarreia, calafrios, cefaleias ou urticária. Nesse estágio, os pacientes apresentarão eosinofilia. Nos 5 a 15 anos seguintes, observa-se o desenvolvimento da fibrose hepática periporta, que leva à hipertensão portal pré-sinusoidal, esplenomegalia (ver Capítulo 159) e varizes gastresofágicas (ver Capítulo 129). Entretanto, na infecção por *S. japonicum*, a progressão pode ser muito mais rápida, com pequeno intervalo entre a doença aguda e crônica. Em geral, a função hepática é bem preservada, e os pacientes habitualmente apresentam hematêmese decorrente da ruptura de varizes gastresofágicas.

### DIAGNÓSTICO

Tipicamente, os ovos dos esquistossomos têm espinhas laterais ou terminais e são facilmente detectados ao exame microscópico de fezes ou em uma amostra de biopsia retal. A soroconversão, que ocorre nas primeiras 4 a 8 semanas após a infecção, não consegue distinguir a infecção ativa de exposição pregressa. As técnicas moleculares e imunodiagnósticas mais recentes, mais sensíveis e específicas (incluindo os sistemas de reação em cadeia da polimerase-ELISA) para a detecção do DNA do esquistossomo nas fezes ou no soro e plasma têm o potencial de proporcionar o diagnóstico da esquistossomose em todos os estágios da doença clínica, e não apenas quando os vermes adultos estão produzindo ovos. O exame de imagem pode revelar extensa calcificação, com a aparência típica de "dorso de tartaruga" refletindo os ovos agrupados calcificados ao longo das tríades porta. A biopsia de fígado pode demonstrar os ovos de *S. mansoni*, juntamente com intensa alteração granulomatosa nas tríades porta (e-Figura 142.1).

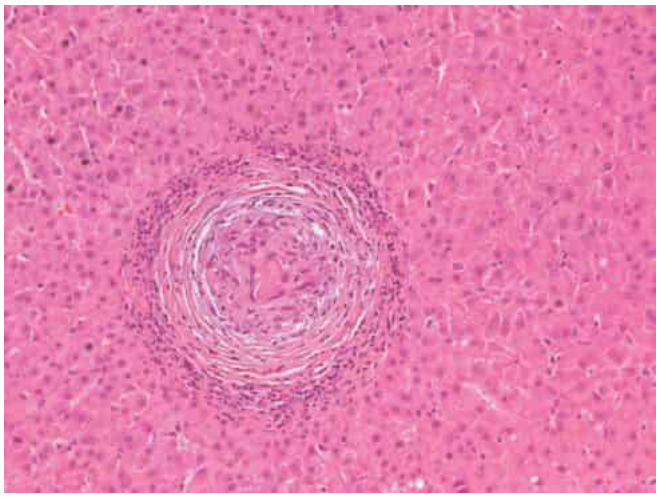

**E-FIGURA 142.1 Amostra de biopsia hepática, mostrando um ovo de *Schistosoma mansoni* e alteração granulomatosa intensa no sistema porta.** Cortesia do Dr. Alberto Q. Farias, São Paulo, Brasil.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O praziquantel (dose única de 40 mg/kg para a infecção por *S. haematobium*, *S. mansoni* ou *S. intercalatum*; duas doses fracionadas de 60 mg/kg para a infecção por *S. japonicum* ou *S. mekongi*), o tratamento preferido, é efetivo em 70 a 100% dos casos. Entretanto, pode-se administrar uma segunda dose 6 a 12 semanas mais tarde, sobretudo em pacientes com eosinofilia, títulos elevados de anticorpos ou sintomas persistentes.[11] Apesar do tratamento, 5 a 20% dos pacientes desenvolvem fibrose hepática significativa.[12] Pode haver necessidade de tratamento da hipertensão portal. A taxa de mortalidade é de 0,05% na infecção maciça por *S. mansoni* e de 1,8% na infecção grave por *S. japonicum*. O sangramento de varizes esofágicas constitui a complicação mais grave. A infecção crônica pode levar ao carcinoma hepatocelular.

## DOENÇAS GRANULOMATOSAS DO FÍGADO

Os granulomas, que são encontrados em até 15% das biopsias de fígado, podem constituir um achado incidental ou podem representar uma ampla variedade de doenças hepáticas (Tabela 142.3). O granuloma é um acúmulo de células epitelioides, incluindo macrófagos transformados, células mononucleares e outras células inflamatórias. Os granulomas podem apresentar necrose associada (caseosos), como na tuberculose (ver Capítulo 308), ou podem ser não necrosantes (não caseosos), como na sarcoidose (ver Capítulo 89). Além disso, os granulomas com anéis de fibrina caracterizam-se por um vacúolo envolto por um anel de necrose fibrinoide e circundado por linfócitos e histiócitos, conforme observado na febre Q.

O granuloma incidental exige avaliação complementar mínima. É necessário descartar a possibilidade de tuberculose. A sarcoidose também deve ser considerada, visto que é a causa mais comum de granulomas nos EUA. Deve-se pesquisar anticorpos antimitocondriais para excluir a possibilidade de cirrose biliar primária (ver Capítulo 144). Deve-se interromper o uso de fármacos potencialmente causadores (ver Tabela 142.3).

### Sarcoidose

A sarcoidose (ver Capítulo 89), que constitui a causa mais frequentemente identificada de granuloma hepático nos EUA, afeta todos os grupos raciais e étnicos e ocorre em todas as idades. Em pacientes com sarcoidose, o fígado é o terceiro órgão mais comumente acometido, depois dos linfonodos e dos pulmões; cerca de 50 a 65% dos pacientes com sarcoidose apresentam granulomas não caseosos na biopsia de fígado. O granuloma clássico é encontrado principalmente nas tríades porta, com agrupamento de grandes células epitelioides e, com frequência, células gigantes multinucleadas.

| Tabela 142.2 | Infecções parasitárias que acometem o fígado. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **CARACTERÍSTICAS** | **ÁREAS ENDÊMICAS** | **FATORES DE RISCO E ÁREAS ENDÊMICAS** | **PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕ HEPÁTICAS** |
| **PRINCIPAIS PROTOZOÁRIOS** | | | | |
| *Entamoeba histolytica* | Os cistos ingeridos transformam-se em trofozoítos invasivos, que colonizam o cólon e, em certas ocasiões, disseminam-se para o fígado pela circulação porta | México, regiões das Américas Central e do Sul, Índia e regiões da África | Sexo masculino, etilismo, HLA-DR3, prática de sexo oral e anal e aparelhos de enema contaminados | Os abscessos he amebianos desenvolvem-s resposta tecidu invasão dos trofozoítos, cor manifestações e crônicas (ver |
| **OUTROS PROTOZOÁRIOS** | | | | |
| *Cryptosporidium* sp. e *Microsporidium* | Os cistos ingeridos transformam-se em trofozoítos na mucosa intestinal | Distribuição mundial | AIDS | Infecção das vias biliares com ob e colangite |
| *Toxoplasma gondii* | Ingestão de oocistos em solo ou água contaminados ou em carne infectada; disseminação sistêmica de taquizoítas na circulação | Distribuição mundial | Consumo de carne malcozida, contato com o solo e viagem para fora dos EUA, Europa ou Canadá | Imunocompetent assintomático c hepatomegalia elevação discre PFHs<br>Imunocomprome hepatite manife ocasional |
| *Leishmania* sp. | Flebotomíneos transmitem os | Distribuição mundial | Crianças de até 10 anos e adultos | Hepatoesplenom meses ou anos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | promastigotas; proliferação no sistema reticuloendotelial | | imunocomprometidos<br>Contato com flebotomíneos | infecção |
| *Plasmodium* sp. | Transmissão de esporozoítas por picada de mosquito (*Anopheles*) | Diversas regiões pelo mundo | Exposição a picadas do mosquito *Anopheles* | A proliferação no hepatócitos cau hepatomegalia elevação das e e icterícia |
| *Babesia microti* | A picada de carrapato transmite o agente, que parasita os eritrócitos | Europa | A asplenia é um fator de risco para insuficiência hepática fatal, sobretudo a babesiose bovina | Elevações discre enzimas hepáti |
| **PRINCIPAIS HELMINTOS** | | | | |
| *Schistosoma* sp. | As cercárias na água doce penetram na pele, caem na circulação até as ramificações da veia porta do fígado | S. mansoni é encontrado na América do Sul, na África e no Oriente Médio<br>*S. japonicum* é encontrado no Extremo Oriente (principalmente na China e nas Filipinas) | Contato com água doce contendo cercárias de esquistossomos | Obstrução progr do fluxo sangu pré-sinusoidal, periporta, hiper portal, varizes, esplenomegali |
| *Echinococcus granulosus* | Ovos de pequenas tênias (3 a 7 mm) nas fezes de hospedeiros canídeos; os ovos ingeridos produzem oncosferas larvais, que migram até o fígado e formam cistos em ovelhas, seres humanos e outros hospedeiros intermediários | Distribuição mundial, encontrado sobretudo em áreas de criação de ovelhas (África, região mediterrânea da Europa, Oriente Médio, Ásia, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia) | A ingestão de água ou alimentos contaminados com fezes contendo ovos e contato humano com cães pastores | Infecção inicial assintomática<br>Os cistos hepátic aumentam em cm de diâmetro ano e causam abdominal vari hepatomegalia eosinofilia varia<br>Ruptura ocasion cisto, infecção bacteriana sec |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Echinococcus multilocularis* | Ovos de pequenas tênias nas fezes de raposas; os ovos ingeridos produzem oncosferas no fígado de roedores, seres humanos e outros hospedeiros intermediários | Endêmico no Hemisfério Norte | A exposição humana aumenta com o crescimento das populações de raposas | Os metacestódic colonizam o fíg forma de mass tumoriforme de pequenas vesí |
| *Fasciola* sp. | Trematódeos em forma de folha, de até 13 × 30 mm, provenientes de cistos ingeridos; o trematódeo sofre desencistamento no duodeno, migra diretamente através da parede intestinal para a cavidade peritoneal e penetra diretamente no fígado (ou, em certas ocasiões, na pele) | Distribuição mundial | Consumo de água doce ou plantas aquáticas contaminadas por animais de criação colonizados | Os trematódeos vivem no ducto colédoco e nos biliares hepátic causando obst que leva ao espessamento ductos, dilataçã fibrose da árvo proximal |
| *Opisthorchis* sp. e *Clonorchis sinensis* | Trematódeos de 8 a 25 mm provenientes de cistos ingeridos; sofrem desencistamento no duodeno e migram para os ductos biliares | *Opisthorchis* sp.: Sudeste Asiático, Europa central e oriental (particularmente Sibéria)<br>*C. sinensis*: China, Japão, Vietnã, Coreia | Consumo de peixes de água doce crus, em conserva, secos, defumados ou salgados ou lagostins de origem do leste da Ásia ou, no caso de *Opisthorchis felineus*, da Rússia e Europa oriental | Aguda: tipicamen assintomática<br>Crônica: dor abd febre, anorexia hepatomegalia dolorosa à palp algumas vezes eosinofilia<br>Sequelas tardias obstrução biliar intermitente, colelitíase, cole colangite, absc bacterianos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | secundários, colangiocarcin |
| *Toxocara* sp. | A infecção por esse nematódeo dissemina-se, causando larva *migrans* visceral após a ingestão de solo contaminado por fezes de cães e gatos | Maior prevalência no sudeste dos EUA | Consumo de alimentos contaminados com solo contendo ovos; distribuição por todo o território dos EUA | Com frequência, assintomática c eosinofilia (exc possibilidade d *Trichinella*, *Strongyloides*, ancilostomídec esquistossomo<br>A hepatomegalia comum, porém manifestações hepáticas domi quadro clínico |
| **OUTROS HELMINTOS** | | | | |
| *Ascaris lumbricoides* | Os ovos ingeridos transformam-se em larvas que migram até os pulmões e são expelidas pela tosse e deglutidas; desenvolvem-se em nematódeos de 15 a 30 mm de comprimento no intestino delgado | Distribuição global, com maior prevalência na África, na América do Sul, na Índia e no Extremo Oriente; 20% da população mundial são colonizados | Consumo de água ou alimentos contaminados com fezes, sobretudo em crianças pequenas | Tipicamente, a colonização é assintomática, eosinofilia<br>A migração bilia vermes pode c obstrução bilia sintomática, co colecistite e ab hepático bacte secundário |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Capillaria hepatica* | Os ovos ingeridos transformam-se em larvas na mucosa intestinal; as larvas migram até o fígado pelo fluxo sanguíneo porta e desenvolvem-se em nematódeos de vida curta | A infecção humana é rara | Consumo de alimentos contaminados com fezes de roedores | Febre, eosinofilia hepatomegalia subsequentes fibrose hepática granulomas e calcificação na afetadas |
| *Strongyloides stercoralis* | Os ovos ingeridos transformam-se em nematódeos de 1,5 a 2,5 mm, que invadem o sistema vascular hepático, os linfáticos e os ductos biliares | Áreas tropicais e subtropicais, incluindo sudeste dos EUA e sul e leste da Europa | Consumo de alimentos contaminados com solo contendo ovos, infecção pelo HTLV-1 e indivíduos imunocomprometidos | Doença hepática contexto da imunossupress icterícia, dor abdominal; eos é incomum |

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; FA = fosfatase alcalina; TC = tomografia computadorizada; ELISA = ensaio imunossorvente ligado a enzimas; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; VHS = velocidade de hemossedimentação; HLA = antígeno leucocitário humano; HTLV = vírus linfotrópico de células T humano; PFHs = provas de função hepática; RM = ressonância magnética; VO = via oral; QSD = quadrante superior direito; US = ultrassonografia.

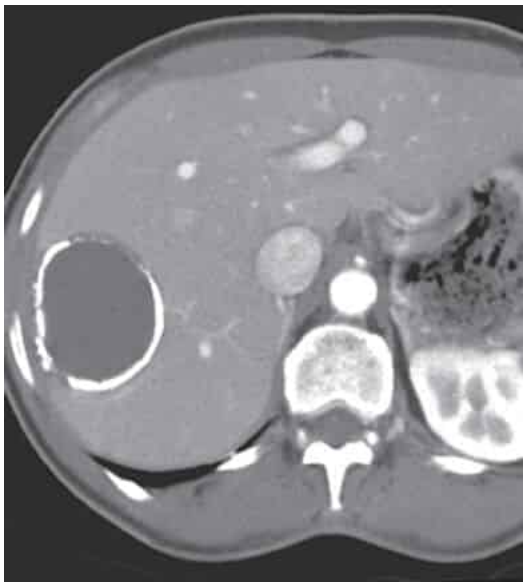

**FIGURA 142.3 Tomografia computadorizada de um abscesso hepático amebiano.** (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O acometimento hepático na sarcoidose é frequentemente subclínico, e apenas minoria dos pacientes apresenta prurido, febre, dor abdominal, hepatomegalia, icterícia colestática ou hipertensão portal.[13] Em alguns pacientes, a lesão granulomatosa e a destruição dos ductos biliares interlobulares acabam provocando dutopenia e um quadro histológico semelhante ao da cirrose biliar primária (ver Capítulo 146). Em outros pacientes, o dano aos grandes ductos biliares pode levar a uma síndrome que simula a colangite esclerosante primária (ver Capítulo 146). Outros pacientes podem apresentar lesões hepáticas focais sugestivas de neoplasia maligna.

Tipicamente, os pacientes apresentam elevação acentuada dos níveis séricos de fosfatase alcalina. Os níveis da enzima conversora de angiotensina (ECA) também estão caracteristicamente elevados, mas não são úteis na diferenciação entre sarcoidose e outras doenças hepáticas crônicas, como cirrose biliar primária, nas quais esses níveis também podem estar elevados. O achado de granulomas não caseosos em um paciente com suspeita clínica de sarcoidose geralmente estabelece o diagnóstico.[13b] Entretanto, os granulomas não exibem correlação com as provas de função hepática ou a duração da doença.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Em geral, não há necessidade de tratamento da sarcoidose hepática, exceto em pacientes com outras indicações para tratamento (ver Capítulo 89). Os corticosteroides melhoram os resultados das provas de função hepática, porém não aliviam a hipertensão portal, e, com frequência, as biopsias seriadas mostram pouca melhora. A sarcoidose que leva a hipertensão portal e fibrose pode, em última análise, exigir transplante de fígado (ver Capítulo 145), embora a sarcoidose possa recidivar no novo órgão.

## Outras doenças hepáticas granulomatosas

Além da sarcoidose, outra causa importante de doença hepática granulomatosa é a tuberculose (ver Capítulo 308). A tuberculose miliar, que é causada por *Mycobacterium tuberculosis*, resulta comumente em granulomas hepáticos, e os pacientes apresentam hepatomegalia e/ou resultados anormais nas provas de função hepática. A biopsia que revela granulomas caseosos, juntamente com uma resposta positiva ao PPD (derivado proteico purificado) e tuberculose pulmonar ativa pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico. Outras micobactérias que também causam comprovadamente doença hepática granulomatosa incluem *M. avium intracellulare*, *M. genavense* e *M. scrofulaceum* (ver Capítulo 309).

**Tabela 142.3** **Causas de doença hepática granulomatosa.**

| DIAGNÓSTICO | CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS E SINGULARES |
|---|---|
| **Sarcoidose** | Evidências de sarcoidose pulmonar, detecção de granulomas na biopsia de outros órgãos, níveis elevados de ECA |
| **Infecções bacterianas** | |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Granulomas caseosos na biopsia, resposta positiva ao PPD ou ensaio de liberação de interferona gama, tuberculose pulmonar ativa |
| Outras micobactérias (M. avium-*intracellulare*, *M. leprae*, *M. mucogenicum*, *M. bovis*) | HIV, história de exposição |
| Outras bactérias (brucelose, listeriose, melioidose, tularemia, yersiníase, bartonelose, febre Q, sífilis, | Febre, história de exposição |

| | |
|---|---|
| psitacose) | |
| **Infecções virais** (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, hepatite C, hepatite B, hepatite A) | Sorologia para exposição aguda ou recente |
| **Infecções fúngicas** (histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, nocardiose, candidíase) | Febre, imunocomprometimento |
| **Infecções parasitárias** (esquistossomose, *Ascaris lumbricoides*, toxoplasmose, leishmaniose visceral) | Viagem para regiões endêmicas, teste sorológico positivo |
| **Cirrose biliar primária** | Sexo feminino, AMA positivo, IgM elevada |
| **Doenças malignas** (doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma de células renais) | Evidências de doença maligna no rim ou na medula óssea |
| **Reações medicamentosas** (alopurinol, clorpropamida, fenilbutazona, sulfonamidas, carbamazepina, gliburida, quinidina, quinina, diltiazem, hidralazina, rosiglitazona, fenitoína, metildopa, procainamida, amoxicilina-ácido clavulânico, mebendazol, mesalazina, paracetamol, pirazinamida, halotano, isoniazida, norfloxacino) | História de exposição |
| **Toxinas** (berílio, sulfato de cobre, dióxido de tório) | História pregressa de exposição |
| **Diversas** (talco, doença de Crohn, granulomatose com poliangiite [antes granulomatose de Wegener] após derivação jejunoileal, lipogranulomas de óleo mineral, rejeição de aloenxerto hepático, doença granulomatosa crônica) | Relato de uso de substâncias IV, história pregressa de transplante de fígado, diarreia |

ECA = enzima conversora de angiotensina; AMA = anticorpo antimitocondrial; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IgM = imunoglobulina M; IV = via intravenosa; PPD = derivado proteico purificado.

Outras causas de doença hepática granulomatosa incluem infecções zoonóticas, como a doença da arranhadura do gato (ver Capítulo 299), a febre Q (ver Capítulo 311) e a brucelose (ver Capítulo 294). A doença da arranhadura do gato, que afeta principalmente crianças, é causada por *Bartonella henselae*, em que os gatos atuam como principal reservatório para o microrganismo. Tipicamente, os pacientes apresentam linfadenopatia associada à febre persistente de origem indeterminada, dor abdominal e perda de peso. *B. henselae* pode ser identificada pela coloração de Warthin-Starry, ou um exame de imagem pode demonstrar defeitos difusos pelo fígado. A febre Q é causada pela riquétsia gram-negativa intracelular, *Coxiella burnetii*. As infecções são, em sua maioria, assintomáticas, porém os pacientes podem apresentar sintomas gripais autolimitados, pneumonia e hepatite. A biopsia de fígado pode demonstrar granulomas com anel de fibrina (em forma de rosquinha) no quadro de hepatite reativa inespecífica e esteatose. A brucelose, que não é comum nos EUA, é causada por pelo menos quatro espécies de *Brucella*: *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* e *B. canis*. A doença manifesta-se como febre alta recorrente, sudorese, mal-estar, artralgia, fadiga, dor abdominal, anorexia e cefaleia. Com frequência, os pacientes apresentam hepatomegalia. As anormalidades na bioquímica hepática são inespecíficas e mostram níveis séricos elevados de aminotransferases e fosfatase alcalina. Tipicamente, os granulomas formados por essa infecção são menores do que aqueles causados pela sarcoidose ou tuberculose, e pode-se estabelecer um diagnóstico definitivo pode meio de testes sorológicos.

É importante ter em mente que os granulomas hepáticos são formados naturalmente, em consequência da resposta imune, de modo que podem ser observados em infecções com comprometimento hepático. Muitas das doenças mencionadas anteriormente podem se manifestar como doença hepática granulomatosa (ver Tabela 142.3): listeriose (ver Capítulo 277), yersiníase (ver Capítulo 296), candidíase (ver Capítulo 318), histoplasmose (ver Capítulo 316), coccidioidomicose (ver Capítulo 316) e esquistossomose (ver Capítulo 334). As infecções virais (p. ex., citomegalovírus, hepatite A, hepatite B e hepatite C), a cirrose biliar primária (ver Capítulo 144), as

neoplasias malignas e certas reações medicamentosas (ver Capítulo 141) foram todas associadas etiologicamente à doença hepática granulomatosa.

A1b. Molton JS, Chan M, Kalimuddin S, et al. Oral vs intravenous antibiotics for patients with Klebsiella pneumoniae liver abscess: a randomized, controlled noninferiority study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:952-959.

A1. Kulhari M, Mandia R. Prospective randomized comparative study of pigtail catheter drainage versus percutaneous needle aspiration in treatment of liver abscess. *ANZ J Surg*. 2019;89:E81-E86.

A1c. Ahmed M, Alam J, Hussain S, et al. Prospective randomized comparative study of percutaneous catheter drainage and percutaneous needle aspiration in the treatment of liver abscess. *ANZ J Surg*. 2021;91:E86-E90.

A2. Bammigatti C, Ramasubramanian NS, Kadhiravan T, et al. Percutaneous needle aspiration in uncomplicated amebic liver abscess: a randomized trial. *Trop Doct*. 2013;43:19-22.

A3. Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD003623.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Peris J, Bellot P, Roig P, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pyogenic liver abscess in people 65 years or older versus people under 65: a retrospective study. *BMC Geriatr*. 2017;17:1-9.
2. Fazili T, Sharngoe C, Endy T, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging disease. *Am J Med Sci*. 2016;351:297-304.
3. Cho H, Lee ES, Lee YS, et al. Predictors of septic shock in initially stable patients with pyogenic liver abscess. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:589-594.
4. Osman K, Srinivasa S, Koea J. Liver abscess: contemporary presentation and management in a Western population. *N Z Med J*. 2018;131:65-70.
5. Serraino C, Elia C, Bracco C, et al. Characteristics and management of pyogenic liver abscess: a European experience. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-6.
6. Haider SJ, Tarulli M, McNulty NJ, et al. Liver abscesses: factors that influence outcome of percutaneous drainage. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:205-213.

6b. Chin YK, Asokkumar R. Endoscopic ultrasound-guided drainage of difficult-to-access liver abscesses. *SAGE Open Med*. 2020;8:1-6.

7. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, et al. Invasive candida infections in liver transplant recipients: clinical features and risk factors for mortality. *Transplant Direct*. 2017;3:1-7.
8. Kannathasan S, Murugananthan A, Kumanan T, et al. Epidemiology and factors associated with amoebic liver abscess in northern Sri Lanka. *BMC Public Health*. 2018;18:1-8.
9. Gomez IGC, López-Andújar R, Belda Ibáñez T, et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World J Gastroenterol*. 2015;21:124-131.
10. Manterola C, Urrutia S. Infected hepatic echinococcosis: results of surgical treatment of a consecutive series of patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16:553-557.
11. Olveda DU, Inobaya MT, McManus DP, et al. Biennial versus annual treatment for schistosomiasis and its impact on liver morbidity. *Int J Infect Dis*. 2017;54:145-149.
12. Olveda DU, Inobaya M, Olveda RM, et al. Diagnosing schistosomiasis-induced liver morbidity: implications for global control. *Int J Infect Dis*. 2017;54:138-144.

13. Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, et al. Clinical characteristics and outcome of hepatic sarcoidosis: a population-based study 1976-2013. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1556-1563.

13b. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e26-e51.

# 143

# ESTEATO-HEPATITE ALCOÓLICA E NÃO ALCOÓLICA

NAGA P. CHALASANI

A doenca hepatica alcoolica e a doenca hepatica gordurosa nao alcoolica (DHGNA),[a] que representam duas das formas mais comuns de doenca hepatica, podem evoluir para cirrose, cancer de figado, insuficiencia hepatica e morte. Embora essas duas condicoes tenham fatores de risco e historias naturais diferentes, em ambas (Tabela 143.1) os hepatocitos caracterizam.se por esteatose macrovesicular, que consiste no acumulo de triglicerídios na forma de um grande glóbulo citoplasmático que desloca o núcleo. Na esteatose microvesicular, ocorre acúmulo citoplasmático de gordura na forma de múltiplos glóbulos pequenos com um cerne (intacto).

**Tabela 143.1** **Causas comuns de esteatose macrovesicular e microvesicular.**

| ESTEATOSE MACROVESICULAR | ESTEATOSE MICROVESICULAR |
|---|---|
| Obesidade, DM2, síndrome metabólica e dislipidemia (doença hepática gordurosa não alcoólica) | Síndrome de Reye |
| Consumo excessivo de álcool | Medicações (valproato, agentes antirretrovirais, tetraciclina intravenosa) |
| Hepatite C (genótipo 3) | Intermação |
| Doença de Wilson | Esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG) |

| | |
|---|---|
| Inanição da lipodistrofia | Síndrome HELLP |
| Derivação jejunoileal | Erros inatos do metabolismo (deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase, doença de armazenamento de ésteres de colesterol, doença de Wolman) |
| Nutrição parenteral | |
| Medicamentos (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides, antipsicóticos) | |

HELLP = hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia; DM2 = diabetes melito do tipo 2.

## DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

### DEFINIÇÃO

O consumo excessivo de álcool etílico (ver Capítulo 30) provoca doença hepática alcoólica e pode agravar significativamente outros distúrbios hepáticos, como hepatite viral (ver Capítulo 140) e hemocromatose (ver Capítulo 201). Embora muitos dos etilistas não apresentem, consumo excessivo nem sequelas físicas ou sociais, alguns etilistas consomem álcool etílico suficiente e, presumivelmente em razão de outros fatores predisponentes, desenvolvem doença hepática alcoólica. A doença hepática alcoólica abrange um espectro de hepatopatias crônicas, que incluem desde esteatose hepática alcoólica até hepatite e cirrose alcoólicas.

Doença hepática gordurosa alcoólica ocorre em quase 90% dos indivíduos com consumo significativo de bebidas alcoólicas (em média, > 6 doses/dia), porém apenas um subgrupo de indivíduos desenvolve as condições graves de hepatite e cirrose alcoólicas. Predisposição genética e fatores ambientais provavelmente desempenham um papel na patogenia da hepatite alcoólica aguda e cirrose alcoólica, porém esses fatores não foram bem definidos. Quase 50% dos pacientes com hepatite alcoólica têm cirrose preexistente (ver Capítulo 144), e os indivíduos que ainda não apresentam cirrose correm alto risco de desenvolvê-la, sobretudo se continuarem a consumir álcool.

## EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira prevalência da doença hepática alcoólica não é conhecida; entretanto, acredita-se que quase 1% dos adultos norte-americanos tenha doença hepática alcoólica. Até mesmo esse número é considerado uma subestimativa, visto que as formas mais leves de doença hepática alcoólica não estão associadas a sintomas e, com frequência, não são reconhecidas. Foi estimado que a doença hepática alcoólica responde por 40% das mortes por cirrose e 28% de todas as mortes por doença hepática. Nos EUA, trata-se da segunda indicação mais comum para transplante de fígado, uma vez estabelecida a abstinência de álcool. Com base no aumento da frequência de consumo de álcool, sobretudo consumo de alto risco, é provável que, no futuro, a doença hepática alcoólica aumente significativamente na população dos EUA.

## BIOPATOLOGIA

Os mecanismos subjacentes na lesão hepática alcoólica podem ser amplamente classificados naqueles causados pelos efeitos diretos do álcool sobre os hepatócitos e naqueles causados pelos efeitos mediados pelas células de Kupffer. Os mecanismos específicos dos hepatócitos incluem: o estado redox alterado induzido pelo álcool e reações da aldeído desidrogenase; o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica causados pela indução das enzimas CYP2E1 e sistema de transferência de elétrons das mitocôndrias; o efeito do álcool etílico sobre os fatores de transcrição nuclear AMP quinase e SREBP-1c, a formação de produtos de adição (adutos) de proteína; e a alteração do metabolismo da metionina e do folato, com consequente estresse do retículo endoplasmático. O consumo crônico de álcool etílico aumenta a permeabilidade intestinal, e a endotoxemia porta resultante ativa as células de Kupffer. As células de Kupffer ativadas liberam diversos mediadores pró-inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral a (TNF-α), o fator transformador de crescimento β1, as interleucinas (IL) 1, 6, 8 e 10 e o fator de crescimento derivado das plaquetas. O TNF-α apresenta multiplicidade de efeitos biológicos e provoca apoptose dos hepatócitos, enquanto o fator transformador de crescimento β1 e o fator de crescimento derivado das plaquetas

desempenham importantes papéis na ativação das células estreladas, produção de colágeno e fibrose hepática.

Entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da doença hepática alcoólica (Tabela 143.2), o volume de álcool etílico consumido é o mais importante. Por motivos que ainda não foram esclarecidos, apenas 30 a 35% dos indivíduos com consumo de álcool intenso e prolongado desenvolvem hepatite alcoólica, e menos de 20% desenvolvem cirrose. As mulheres correm maior risco; por exemplo, o risco de cirrose alcoólica em homens aumenta depois de 10 anos de consumo de álcool etílico superior a 60 a 80 g/dia, enquanto, nas mulheres, o risco aumenta com apenas mais de 20 g/dia. Além disso, o pico de incidência de doença hepática alcoólica em mulheres ocorre cerca de uma década antes dos homens. O tipo de bebida alcoólica consumida pode não ser tão essencial, porém os destilados e a cerveja são mais hepatotóxicos do que o vinho. Os hispânicos e povos nativos americanos são predispostos à lesão hepática alcoólica mais significativa. Tanto a obesidade quanto a desnutrição proteico-calórica, em que os micronutrientes e a capacidade antioxidante estão diminuídos, também são fatores predisponentes importantes.

Os polimorfismos em genes associados ao metabolismo dos lipídios (PNPLA3), ao metabolismo do álcool etílico (álcool e aldeído desidrogenases e enzimas do citocromo P-450) e a produção desregulada de citocinas (p. ex., o TNF-α) também podem influenciar a suscetibilidade genética. Os genes candidatos à cirrose relacionada com álcool etílico incluem *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7, MARC1* e *HNRNPUL1*.[2,2b] Em pacientes com outras formas de doença hepática crônica (p. ex., hepatite viral B ou C), o consumo concomitante de álcool etílico agrava significativamente a lesão hepática.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com doença hepática alcoólica podem apresentar sinais e sintomas de alcoolismo subjacente, bem como aqueles causados por doença hepática. Os estigmas do alcoolismo crônico incluem eritema palmar (ver Figura 137.2), nevos aracneiformes, ginecomastia bilateral, atrofia testicular, aumento bilateral das glândulas parótidas e contraturas de

Dupuytren (Figura 143.1). As características clínicas da doença hepática dependerão do estágio da doença hepática alcoólica, isto é, se o paciente apresenta esteatose hepática alcoólica ou doença hepática mais avançada, como hepatite e cirrose alcoólicas.

Os pacientes com doença hepática gordurosa alcoólica são, em geral, assintomáticos; entretanto, alguns podem ter anorexia, fadiga, desconforto no quadrante superior direito do abdome e hepatomegalia dolorosa à palpação. Esses pacientes também podem exibir evidências bioquímicas de alcoolismo e doença hepática alcoólica com macrocitose, bem como níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamil transpeptidase. Normalmente, os pacientes com doença hepática alcoólica não têm icterícia, ascite ou esplenomegalia.

Os pacientes com hepatite alcoólica podem ter um quadro clínico mais grave, com mal-estar intenso, fadiga, anorexia, febre, sinais de desnutrição proteico-calórica e manifestações de doença hepática descompensada, incluindo icterícia, coagulopatia, ascite e encefalopatia. Entretanto, essas características clássicas de hepatite alcoólica aguda nem sempre são encontradas. O exame físico sempre revela pelo menos algumas características de alcoolismo crônico, e é comum observar icterícia (ver Figura 137.1), ascite (ver Figura 137.4) e esplenomegalia. Os achados nos exames laboratoriais geralmente são anormais. As anormalidades hematológicas comuns incluem leucocitose com predomínio de neutrófilos, anemia macrocítica (ver Capítulo 155), trombocitopenia (ver Capítulo 163) e prolongamento do tempo de protrombina. A bioquímica hepática (ver Capítulo 138) está anormal, com níveis elevados de AST e da razão entre AST e alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase e bilirrubina total, porém com níveis séricos diminuídos de albumina. A AST raramente ultrapassa 300 UI/ℓ. As anormalidades eletrolíticas séricas são frequentes, incluindo hipopotassemia (ver Capítulo 109), hipomagnesemia (ver Capítulo 111), hipocalcemia (ver Capítulo 232) e hipofosfatemia (ver Capítulo 111). Os pacientes com cirrose alcoólica apresentam características clínicas que são comuns a outros tipos de cirrose (ver Capítulo 144), mas também exibem características notáveis de alcoolismo crônico subjacente, incluindo perda substancial da massa muscular.

| Tabela 143.2 | Fatores de risco para doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). |
|---|---|
| **DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA** | **DHGNA** |
| **PRINCIPAIS** | **PRINCIPAIS** |
| Volume e duração do consumo de álcool etílico<br>Sexo feminino<br>Fatores genéticos<br>Desnutrição proteico-calórica | Obesidade<br>Diabetes melito do tipo 2<br>Dislipidemia<br>Síndrome metabólica |
| **SECUNDÁRIOS** | **SECUNDÁRIOS** |
| Tipo de bebida<br>Episódios de consumo excessivo de bebidas alcoólicas<br>Obesidade<br>Etnia hispânica | Síndrome do ovário policístico<br>Hipotireoidismo<br>Apneia obstrutiva do sono<br>Hipopituitarismo<br>Hipogonadismo |

**FIGURA 143.1 Contratura de Dupuytren.** (De Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrimsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet*. 2003;362:165-168.)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de doença hepática alcoólica depende fortemente do relato de consumo excessivo de álcool e da existência de doença hepática.[3] Embora as anormalidades laboratoriais não sejam específicas de doença hepática alcoólica, elas podem ser sugestivas no contexto de consumo excessivo de álcool. Uma razão AST/ALT de mais de 2 é típica na doença hepática alcoólica, e níveis de ALT superiores a 150 a 200 UI/ℓ são muito raros na doença hepática alcoólica. A sorologia para hepatite viral crônica coexistente (ver Capítulo 140) é de importância crítica. Surgem dilemas de diagnóstico quando um paciente nega o consumo excessivo de álcool etílico quando existem manifestações clínicas sugestivas de doença hepática alcoólica. A entrevista dos familiares sobre o consumo específico de álcool pode ser útil no estabelecimento acurado de consumo de álcool. Os níveis séricos e urinários de etil glicuronídio e etil sulfato são marcadores sensíveis e específicos de consumo recente de álcool etílico, porém não são comumente medidos na prática clínica. US, TC ou RM do fígado revela alterações compatíveis com esteatose hepática ou formas mais avançadas de

doença hepática, como cirrose e hipertensão portal. Os exames de imagem também são importantes para descartar a possibilidade de outras formas de doença hepática, incluindo doença maligna e obstrução biliar. Os achados de imagem específicos de doença hepática alcoólica incluem aumento do lobo caudado, maior visualização da incisura hepática posterior direita e preservação da gordura focal na distribuição geográfica da gordura.

Como o tratamento específico para a hepatite alcoólica pode ser prejudicial em pacientes com outras doenças hepáticas, é importante excluir outras hepatopatias predominantes ou coexistentes, incluindo hepatite viral crônica (ver Capítulo 140) e lesão hepática induzida por fármacos, sobretudo por paracetamol (ver Capítulo 141) com base na anamnese, nos exames de sangue e na biopsia, se necessário. Em geral, a hiperferritinemia reflete um reagente de fase aguda, em vez de distúrbio de sobrecarga de ferro, de modo que ela habitualmente se normaliza com a resolução da lesão hepática aguda.

A biopsia de fígado é fundamental para diferenciar a doença hepática alcoólica de outras entidades, para caracterizar a natureza da doença hepática alcoólica e para determinar se o paciente apresenta esteatose hepática ou hepatite alcoólica mais avançada.[4] As características histológicas da esteatose hepática alcoólica incluem esteatose macrovesicular, de natureza predominantemente centrolobular (zona 3). Na hepatite alcoólica, a biopsia é mais marcante e revela esteatose macrovesicular, infiltração neutrofílica lobular, hialina de Mallory, degeneração com balonização dos hepatócitos e fibrose perivenular. Em geral, os pacientes com hepatite alcoólica também apresentam evidências histológicas de lesão hepática crônica na forma de fibrose mais avançada (fibrose periporta ou coalescente ou cirrose).

## TRATAMENTO

A abstinência total, a medida terapêutica mais importante, é obrigatória para melhorar as manifestações clínicas e histológicas da doença hepática alcoólica. Seus benefícios são inequívocos, mesmo em pacientes com descompensação grave. Entretanto, é difícil obter abstinência a longo prazo, de modo que é necessário

considerar uma abordagem multidisciplinar, com aconselhamento e medicamentos que promovam a abstinência. O dissulfiram não costuma ser utilizado, em virtude de sua baixa tolerabilidade e hepatotoxicidade. Os antagonistas de opioides, como a naltrexona (50 mg/dia durante até 6 meses ou mais), o nalmefeno (20 mg/dia como manutenção) e o acamprosato (comprimidos de 333 mg, 2 comprimidos, 3 vezes/dia, durante 1 ano) podem ajudar a promover a abstinência quando fazem parte de uma abordagem multidisciplinar (ver Capítulo 30).

A doença hepática gordurosa alcoólica não exige tratamento específico, a não ser a abstinência. Entretanto, os pacientes com hepatite alcoólica têm aumento das taxas de mortalidade em curto e a longo prazo, e devem-se considerar intervenções terapêuticas, além da abstinência obrigatória.[5,5b] Se os achados da biopsia de fígado do paciente forem consistentes com hepatite alcoólica, e se não houver evidências de outras doenças hepáticas inflamatórias, como a hepatite C (ver Capítulo 140), deve-se administrar prednisolona (40 mg/dia, durante 4 semanas) a pacientes cuidadosamente selecionados com hepatite alcoólica grave, que apresentam um escore superior a 32 na função discriminante de Maddrey (4,6 × [tempo de protrombina do paciente – tempo de protrombina de controle] + nível de bilirrubina total) e encefalopatia, mas que não têm sangramento gastrintestinal ou infecção crônica. Os estudos realizados sugeriram que um escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD) (ver Tabela 144.2) superior a 21 pode substituir o escore de Maddrey para guiar o uso de prednisolona. Esse tratamento parece reduzir a taxa de mortalidade em 1 mês,[A1] porém provavelmente não depois.[A2] O acréscimo de *N*-acetilcisteína intravenosa (no dia 1, em uma dose de 150, 50 e 100 mg/kg de peso corporal em 250, 500 e 1.000 mℓ de solução de glicose a 5%, durante um período de 30 minutos, 4 horas e 16 horas, respectivamente, e nos dias 2 a 5, 100 mg/kg/dia em 1.000 mℓ de soro glicosado a 5%) à prednisolona parece ser superior à prednisolona isolada, em termos de redução significativa da taxa

de mortalidade em 1 mês e taxa de mortalidade ligeiramente menor, porém não significativa, em 6 meses.[A3] Embora alguns ensaios clínicos randomizados também tenham demonstrado um benefício da pentoxifilina (400 mg 3 vezes/dia, durante 28 dias) na hepatite alcoólica grave,[A4] a prednisolona é mais efetiva do que a pentoxifilina,[A5] e a combinação de pentoxifilina com prednisolona não é melhor do que a prednisolona isolada.[A6] Atualmente, existem vários novos agentes submetidos a ensaios clínicos.[5c]

Todos os pacientes com hepatite alcoólica e cirrose alcoólica devem ser avaliados e tratados para desnutrição proteico-calórica e deficiência de micronutrientes. Deve-se considerar a nutrição enteral em pacientes hospitalizados com grave descompensação (ver Capítulo 204).

Em pacientes com cirrose alcoólica descompensada, complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia, sangramento de varizes, síndrome hepatorrenal, osteoporose e síndrome hepatopulmonar podem ocorrer e precisam ser tratadas cuidadosamente (ver Capítulo 144). O transplante de fígado é uma opção razoável em pacientes com cirrose alcoólica descompensada, e dados observacionais sugerem que o transplante de fígado precoce pode melhorar a sobrevida em pacientes com hepatite alcoólica grave refratária a medicamentos. Todavia, em geral, são necessários 6 meses de abstinência e forte apoio social para a elegibilidade (ver Capítulo 145). Os pacientes com cirrose alcoólica correm risco de carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) e devem ser submetidos a rastreamento com exame de imagem do fígado e determinação dos níveis séricos de alfafetoproteína semestralmente. Eles também correm risco de doença maligna extra-hepática, sobretudo cânceres de cabeça e pescoço, de pulmão e de esôfago. No caso de contratura de Dupuytren, a injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* pode reduzir a gravidade e melhorar a amplitude de movimento de modo significativo.

## PROGNÓSTICO

A esteatose hepática alcoólica é, em geral, reversível com abstinência total durante alguns meses. A sobrevida de pacientes com hepatite alcoólica melhorou nessa última década, porém cerca de 20% dos pacientes morrem nos primeiros 6 meses após o quadro inicial e pacientes com hepatopatia alcoólica documentada por biopsia correm um risco cinco vezes maior de morte em comparação com a população geral.[5d] Os preditores de desfecho sombrio incluem a gravidade da doença, quantificada por métodos como o escore MELD (ver Capítulos 144 e 145), a gravidade da fibrose e infiltração neutrofílica na biopsia de fígado e o consumo continuado de álcool etílico.[6] Alguns dados também sugerem um prognóstico mais sombrio em pacientes homozigotos para a variante rs738409:G no gene *PNPLA3*.

# DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

## DEFINIÇÕES

Ao exame histológico, a DHGNA assemelha-se à doença hepática alcoólica, porém ocorre em indivíduos sem consumo significativo de álcool etílico. O consumo médio de bebidas alcoólicas de mais de 2 doses/dia em homens e de mais de 1 dose/dia em mulheres geralmente não é consistente com um diagnóstico de DHGNA. Além disso, a definição de DHGNA exclui pacientes com história pregressa de exposição a medicamentos esteatogênicos, como amiodarona, metotrexato ou tamoxifeno.

A DHGNA abrange um espectro de características histológicas hepáticas anormais, que incluem desde esteatose simples até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e cirrose. Na esteatose simples, o exame histológico hepático revela esteatose macrovesicular sem degeneração com balonização dos hepatócitos ou fibrose hepática. A EHNA, que é uma forma mais avançada da DHGNA, caracteriza-se, do ponto de vista histológico, por esteatose macrovesicular, degeneração com balonização dos hepatócitos e fibrose sinusoidal.

## EPIDEMIOLOGIA

A DHGNA é uma das causas mais comuns de elevação das enzimas hepáticas e doença hepática crônica no mundo ocidental. Sua incidência em adultos e crianças está aumentando rapidamente, em decorrência da epidemia contínua de obesidade (ver Capítulo 207), DM2 (ver Capítulo 216) e síndrome metabólica. Sua prevalência é elevada em determinadas populações de pacientes; por exemplo, quase 80% dos indivíduos com DM2 e 90% dos indivíduos com obesidade mórbida apresentam evidências de DHGNA nos exames de imagem, mas também pode ocorrer em aproximadamente 7% dos indivíduos não obesos nos EUA e em mais de 15% de asiáticos não obesos.[6b] Nos países ocidentais, estima-se que quase um terço dos adultos apresente DHGNA, e cerca de 5% dos adultos podem ter EHNA.[7,7b] Essas porcentagens equivalem razoavelmente bem a outros dados que sugerem que a prevalência de cirrose em consequência de DHGNA é de cerca de 2%. Os indivíduos hispânicos e brancos correm maior risco de DHGNA, enquanto a sua prevalência é curiosamente baixa em afro-americanos.

## BIOPATOLOGIA

Os principais fatores de risco para DHGNA incluem obesidade, DM2 (ver Capítulo 216), síndrome metabólica e dislipidemia (ver Tabela 143.2). Outras comorbidades associadas à DHGNA incluem síndrome do ovário policístico (ver Capítulo 222), hipotireoidismo (ver Capítulo 213), hipopituitarismo (ver Capítulo 211), hipogonadismo (ver Capítulo 221) e apneia do sono (ver Capítulo 377).

Dois defeitos fundamentais observados na DHGNA são a resistência à insulina/hiperinsulinemia e níveis excessivos de ácidos graxos não esterificados dentro dos hepatócitos.[8] Um influxo excessivo de ácidos graxos não esterificados dentro dos hepatócitos resulta em esteatose macrovesicular, cuja localização é predominantemente centrolobular.

Além disso, pacientes com DHGNA apresentam aumento da lipogênese intra-hepática *de novo*. Embora ocorra esterificação intensa dos ácidos graxos livres em triglicerídios neutros nos pacientes com DHGNA, os ácidos graxos livres dentro dos hepatócitos são considerados os principais

mediadores de lesão celular (lipotoxicidade). Na base da esteatose hepática, os fatores que promovem lesão celular, inflamação e fibrose incluem estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, apoptose, adipocitocinas e ativação das células estreladas. As fontes de estresse oxidativo incluem mitocôndrias e microssomos. As adipocitocinas que desempenham uma importante função na patogenia da DHGNA incluem a adiponectina e o TNF-α. Ainda não foi esclarecido por que alguns pacientes com DHGNA apresentam EHNA, enquanto outros pacientes com perfil comparável de fatores de risco exibem apenas esteatose simples. Existe uma relação consistente e significativa dos polimorfismos genéticos de *PNPLA3* com a gravidade da esteatose e outras características histológicas da DHGNA. Outros genes implicados incluem *GCKR*, *TM6SF2* e *MBOAT7*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com frequência, a DHGNA é assintomática, porém raramente provoca fadiga e dor no quadrante superior direito do abdome. O exame físico pode revelar hepatomegalia, eritema palmar (ver Figura 137.2) e angiomas aracneiformes. Se a doença hepática for avançada, são observadas as características de insuficiência hepática, como ascite, encefalopatia e vasos colaterais abdominais. A esteatose simples é benigna, com risco mínimo de cirrose, enquanto a DHGNA é progressiva e evoluir para cirrose (ver Capítulo 144) e insuficiência hepática (ver Capítulo 145). Em até 20% dos pacientes com EHNA, as alterações histológicas hepáticas pioram e observa-se o desenvolvimento de cirrose ao longo de um período de 10 a 15 anos. Acredita-se que a obesidade grave, a idade avançada e o diabetes melito sejam fatores de risco para a progressão da doença. Durante a fase inicial, a progressão da doença pode ser identificada apenas com repetição da biopsia de fígado; entretanto, nos estágios mais avançados, os sinais e sintomas de hipertensão portal (p. ex., vasos colaterais abdominais e baixa contagem de plaquetas) indicam o desenvolvimento de cirrose. Os pacientes com cirrose induzida por EHNA correm risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186). Os pacientes com DHGNA apresentam vários riscos metabólicos que os predispõem à aterosclerose, e a DAC constitui a causa isolada mais comum de morte em pacientes com DHGNA.

## DIAGNÓSTICO

Em geral, suspeita-se de DHGNA quando os níveis de aminotransferases estão assintomaticamente elevados em um indivíduo com fatores de risco metabólicos (obesidade, diabetes melito ou síndrome metabólica) ou quando os exames de imagem do fígado (ultrassonografia, TC ou RM), realizados por outro motivo, revelam infiltração gordurosa (Figura 143.2).[9] O diagnóstico de DHGNA exige ausência de história de consumo significativo de álcool prévio ou atual, ausência de exposição a medicamentos esteatogênicos e nenhuma evidência de outras causas de doença hepática, como hepatite viral B ou C. Os níveis elevados de aminotransferases, embora sejam comuns, não são necessários para o diagnóstico de DHGNA. Ao contrário da doença hepática alcoólica, os níveis de ALT são mais elevados do que os níveis de AST, porém eles raramente excedem 250 UI/ℓ. Em geral, os níveis de AST e de ALT não têm importância diagnóstica ou prognóstica. A hiperferritinemia leve é comum e não deve ser confundida com hemocromatose hereditária (ver Capítulo 201). De modo semelhante, a positividade de baixo grau de autoanticorpos (anticorpo antinuclear, anticorpo antimúsculo liso) não é incomum e não deve ser confundida com doença hepática autoimune (ver Capítulo 140). Como a esteatose é comum em pacientes com doença de Wilson (ver Capítulo 200), os níveis séricos de ceruloplasmina devem ser obtidos como parte da avaliação diagnóstica em indivíduos com menos de 45 anos.

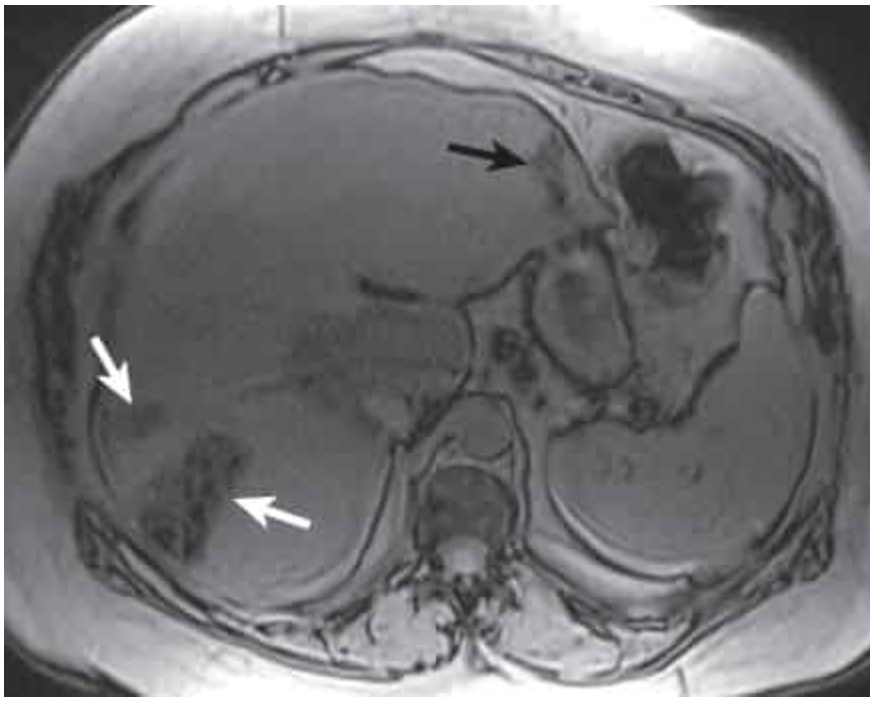

**FIGURA 143.2 Ressonância magnética de doença hepática crônica, decorrente de doença hepática gordurosa não alcoólica.** As imagens ponderadas em T1 fora de fase mostram infiltração gordurosa focal de formatos variáveis no lobo direito (*setas brancas*) e no lobo esquerdo (*seta preta*). (Cortesia do Professor Kumar Sandrasegaran, Indiana University School of Medicine, Indianápolis, EUA.)

A esteatose hepática na US tem valor preditivo positivo (VPP) de apenas 77% e valor preditivo negativo (VPN) de apenas 67%, em comparação com a biopsia de fígado. A RM do abdome é mais acurada, porém o seu elevado custo limita a sua utilidade na prática de rotina. Como nenhum desses exames de imagem consegue diferenciar a esteatose hepática simples da EHNA ou de identificar a cirrose até que a fibrose hepática tenha causado fígado nodular ou hipertensão portal evidente, é necessário efetuar uma biopsia de fígado para confirmar o diagnóstico de EHNA ou de cirrose. As indicações comuns para biopsia hepática percutânea em pacientes com DHGNA incluem níveis de aminotransferases persistentemente elevados, incapacidade de excluir uma causa concorrente

ou coexistente (p. ex., sobrecarga de ferro ou doença hepática autoimune) e suspeita clínica de EHNA e fibrose avançada. Em pacientes com EHNA, a histologia hepática revela esteatose, inflamação, balonização e fibrose (Figura 143.3).[10] Entretanto, a histologia hepática isoladamente não é capaz de diferenciar de maneira confiável a EHNA da hepatite alcoólica, visto que essas duas entidades apresentam características microscópicas notavelmente semelhantes. A elastografia transitória com vibração controlada, que agora pode ser realizada como exame à beira do leito (*point-of-care*) pode fornecer uma estimativa da fibrose hepática na DHGNA na prática clínica.[11]

## TRATAMENTO

A modificação do estilo de vida com restrição dietética e prática de exercício físico regular constitui o tratamento de primeira escolha para a DHGNA.[12] A redução do peso corporal, uma dieta com baixo teor de açúcar e o aumento da atividade física reduzem a gordura hepática, melhoram o controle glicêmico e a sensibilidade à insulina e também melhoram as características histopatológicas.[A7,A8] Em geral, recomenda-se que os pacientes com DHGNA percam 10% de seu peso corporal de modo gradual, porém é difícil alcançar essa meta. Se os recursos estiverem disponíveis, uma abordagem multiprofissional com terapia comportamental, orientação nutricional e monitoramento por um nutricionista e especialista em educação física é mais bem-sucedida do que uma abordagem prescritiva (ver Capítulo 207).[12b] Há relatos de que a perda ponderal pós-cirurgia bariátrica em pacientes obesos (Capítulo 207) promove resolução da alteração na biopsia hepática em aproximadamente 80% dos pacientes, com redução progressiva da fibrose.[12c]

As opções farmacológicas[13,13b] incluem vitamina E (800 UI de alfatocoferol administradas diariamente, durante 2 anos), que pode melhorar de maneira substancial as enzimas hepáticas e os achados histológicos na EHNA e DHGNA.[A9] As estatinas (p. ex., atorvastatina, 20 mg/dia) com ou sem vitaminas C e E podem melhorar os resultados das provas hepáticas e reduzir a DHGNA

subsequente.[A10] A liraglutida (um agonista do peptídico 1 semelhante ao glucagon, na dose de 1,8 mg/dia SC) pode levar com segurança à resolução histológica da EHNA.[A11,A12] Semaglutida (0,4 mg/dia SC durante 72 semanas) também é extremamente efetiva na resolução de esteato-hepatite, mas não melhora significativamente a fibrose em indivíduos com esteato-hepatite não alcoólica e fibrose clinicamente significativa.[A12b]

Os sensibilizadores da insulina tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona) melhoram a esteatose, a inflamação, a balonização e, talvez, a fibrose, porém com o efeito colateral de ganho ponderal médio de cerca de quase 4,5 kg.[A13] Infelizmente, o ganho de peso, que é comum com as tiazolidinedionas, pode ultrapassar os benefícios histológicos que elas proporcionam.

Suplementos de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 mostraram ser promissores em ensaios clínicos controlados de pequeno porte.[A14] O tratamento com pentoxifilina (400 mg 3 vezes/dia) pode melhorar as enzimas hepáticas e os achados histológicos em indivíduos com EHNA.

O ácido obeticólico (um agonista FXR) já demonstrou alguma eficiência histológica,[A15,A15b] mas ainda são necessários estudos por períodos mais prolongados. Elafibrinor (um agonista PPARalfa/gama) e selonsertibe (um inibidor de ASK-1)[14] promoveram resultados promissores nos estudos iniciais, contudo, estudos maiores subsequentes não confirmaram sua eficácia no tratamento de EHNA.[A16,A16b] Cenicriviroque (um antagonista combinado de CCR 2 e CCR 5 ) tem resultados promissores iniciais[A17] e resultados de um estudo maior são aguardados. Um fator de crescimento de fibroblasto 19 (FGF19) recombinante, administrado durante 12 semanas, promoveu redução da gordura hepática em adultos com EHNA.[A18,A19,A19b] Inibição da di-hidroceramida desaturase 1 é um tratamento potencial da esteatose hepática.[14b] Outro agente potencial é resmetirom, um agonista seletivo do receptor beta do hormônio tireóideo (80 mg VO 2 vezes/dia).[A19c]

Os pacientes com DHGNA frequentemente apresentam dislipidemia que os coloca em risco excessivo de doença da artéria coronária (DAC); a dislipidemia (ver Capítulo 195) deve ser tratada de maneira agressiva com estatinas e outros agentes hipolipemiantes, que podem ser administrados com segurança a pacientes com DHGNA e EHNA. Em indivíduos com obesidade mórbida, que apresentam EHNA e outras comorbidades metabólicas significativas, a cirurgia bariátrica pode levar a melhora significativa das características histológicas hepáticas, porém o médico precisa descartar a existência de hipertensão portal antes de oferecer esse tipo de cirurgia. Pacientes cuidadosamente selecionados com cirrose descompensada, em decorrência de DHGNA, podem ser tratados com transplante de fígado (ver Capítulo 145), porém é comum haver recorrência durante o período pós-transplante.[15]

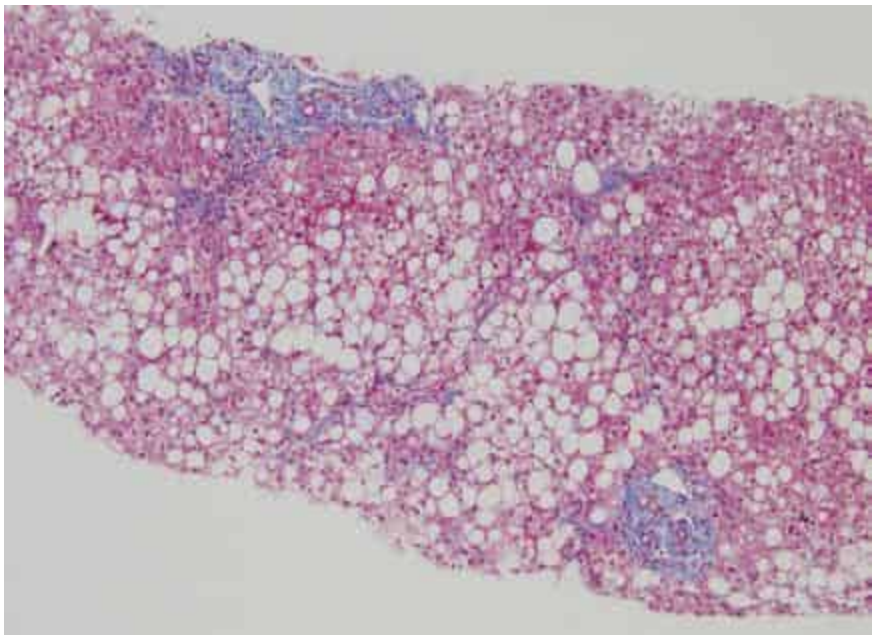

**FIGURA 143.3 Amostra de biopsia hepática mostrando esteato-hepatite não alcoólica com aumento de gordura e cirrose inicial.** (Cortesia da ASH Clinical Research Network.)

## PREVENÇÃO

As medidas para prevenção da DHGNA incluem a manutenção do peso corporal ideal, a prática regular de exercício físico e o tratamento de quaisquer comorbidades metabólicas associadas, como diabetes melito e dislipidemia. É possível reduzir o desenvolvimento de DHGNA ao evitar a gordura saturada, a alta ingestão de frutose e o consumo de álcool.

## PROGNÓSTICO

A esteatose isolada é, em geral, benigna, enquanto a esteato-hepatite é frequentemente progressiva. A fibrose hepática na biopsia também está associada de modo independente a insuficiência hepática a longo prazo e mortalidade.[16] Um terço dos pacientes com DHGNA apresenta remissão em 7 anos, dependendo, em grande parte, de uma redução modesta do peso corporal. Entretanto, os dados são escassos em relação ao risco e aos fatores de risco para a progressão da DHGNA e da EHNA para a cirrose e a insuficiência hepática.

Como a DHGNA frequentemente coexiste com um ou mais componentes da síndrome metabólica, sua existência reflete um prognóstico global reservado a longo prazo. Em pacientes com esteatose simples, as complicações a longo prazo geralmente resultam de doença cardiovascular e aterosclerose, e não de insuficiência hepática (ver Capítulo 145).[17]

Os pacientes com EHNA também correm risco de insuficiência hepática e câncer de fígado (ver Capítulo 186),[17b] além do risco significativamente aumentado de doença cardiovascular. Por exemplo, nos pacientes com EHNA em sua biopsia inicial, um terço ou mais desenvolve fibrose progressiva durante um intervalo de acompanhamento médio de cerca de 5 anos. Idade avançada, diabetes melito, balonização e fibrose na biopsia de fígado constituem importantes preditores de progressão. Nos EUA, a DHGNA ocupa, hoje, o segundo lugar depois da hepatite C como causa de inclusão na lista de transplante de fígado.

A1. Lee YS, Kim HJ, Kim JH, et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis with corticosteroid, pentoxifylline, or dual therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:364-377.

A2. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD001511.

A3. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149:958-970.

A4. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:845-854.

A5. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology*. 2018;155:458-468.

A6. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1033-1041.

A7. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4:1-12.

A8. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:256-265.

A9. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923-930.

A10. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2015;47:4-11.

A11. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-690.

A12. Dong Y, Lv Q, Li S, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:284-295.

A12b. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-1124.

A13. He L, Liu X, Wang L, et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-9.

A14. He XX, Wu XL, Chen RP, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11:1-22.

A15. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956-965.

A15b. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:2184-2196.

A16. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016;150:1147-1159.

A16b. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73:26-39.

A17. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67:1754-1767.

A18. Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391:1174-1185.

A19. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet*. 2019;392:2705-2717.

A19b. Harrison SA, Neff G, Guy CD, et al. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021;160:219-231.e1.

A19c. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394:2012-2024.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grant BF, Chou SP, Saha TD, et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:911-923.

2. Stickel F, Moreno C, Hampe J, et al. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2017;66:195-211.

2b. Innes H, Buch S, Hutchinson S, et al. Genome-Wide Association study for alcohol-related cirrhosis identifies risk

loci in MARC1 and HNRNPUL1. *Gastroenterology*. 2020;159:1276-1289.e7.

3. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:175-194.
4. Larrey D, Meunier L, Ursic-Bedoya J. Liver biopsy in chronic liver diseases: is there a favorable benefit: risk balance? *Ann Hepatol*. 2017;16:487-489.
5. Im GY. Acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2019;23:81-98.

5b. Veryan J, Forrest EH. Recent advances in alcoholic hepatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:133-139.

5c. Singal AK, Shah VH. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2019;70:305-313.

5d. Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, et al. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. *Gut*. 2021;70:170-179.

6. Atkinson SR, Way MJ, McQuillin A, et al. Homozygosity for rs738409:G in *PNPLA3* is associated with increased mortality following an episode of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2017;67:120-127.

6b. Phipps M, Wattacheril J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in non-obese individuals. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:478-483.

7. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-2072.

7b. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020;323:1175-1183.

8. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22:23-37.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-357.
10. Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, et al. Clinical strategy of diagnosing and following patients with nonalcoholic fatty liver disease based on invasive and noninvasive methods. *J Gastroenterol*. 2018;53:181-196.
11. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol*. 2018;68:238-250.
12. Hung CK, Bodenheimer HC Jr. Current treatment of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22:175-187.
12b. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160:912-918.
12c. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159:1290-1301.e5.
13. Patel SS, Siddiqui MS. Current and emerging therapies for non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs*. 2019;79:75-84.
13b. Libman H, Jiang ZG, Tapper EB, et al. How would you manage this patient with nonalcoholic fatty liver disease? *Ann Intern Med*. 2019;171:862.

14. Gawrieh S, Chalasani N. Emerging treatments for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22:189-199.
14b. Chaurasia B, Tippetts TS, Monibas RM, et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science*. 2019;365:386-392.
15. Carter D, Dieterich DT, Chang C. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2018;22:213-227.
16. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67:1265-1273.
17. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease-an evolving view. *Clin Liver Dis*. 2018;22:11-21.
17b. Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2020;158:1822-1830.

**Um adolescente de 17 anos chega com queixa de desconforto no quadrante superior direito do abdome há 3 a 4 meses. A dor é constante e de natureza surda. Nega etilismo e tem diabetes melito do tipo 1 de longa data, que é tratado com insulina subcutânea, 2 vezes/dia. O exame físico revela um indivíduo relativamente magro, com hepatomegalia dolorosa à palpação. Os resultados dos exames de sangue foram positivos para níveis elevados de alanina aminotransferase (82 U/ℓ; normal, 45 U/ℓ),**

**glicemia (181 mg/dℓ; normal, < 125 mg/dℓ) e hemoglobina A1 c (9%; normal, < 7%). A ultrassonografia do fígado revelou aumento da ecogenicidade. Qual é o provável diagnóstico para o desconforto abdominal, os níveis elevados de alanina aminotransferase e a hepatomegalia dolorosa à palpação desse paciente?**

- A. Doença hepática gordurosa não alcoólica.
- B. Hepatopatia glicogênica.
- C. Doença de Wilson.
- D. Hemocromatose.
- E. Doença de armazenamento do glicogênio.

Concluir questão

**Mulher de 46 anos apresenta fadiga, anorexia, febre baixa e icterícia de 3 semanas de duração. É etilista inveterada e tem consumido mais de sete doses de vodca todas as noites, nos últimos 5 anos. Nos demais aspectos, a paciente é saudável e não faz uso de medicamentos. O exame físico revela mulher emaciada com intensa icterícia das escleras, perda da massa muscular, hepatomegalia dolorosa à palpação e edema dos pés. Os resultados dos exames laboratoriais revelam anemia macrocítica, leucocitose leve, elevação dos níveis de aminotransferases e bilirrubinemia**

**direta. Qual dos seguintes tratamentos não é uma opção adequada para essa mulher?**

- A. Abstinência alcoólica.
- B. Prednisolona.
- C. *N*-acetilcisteína.
- D. Transplante de fígado.
- E. Nutrição entérica.

Concluir questão

**Um homem de 37 anos com obesidade mórbida apresenta fígado ecogênico descoberto de modo incidental quando realizou uma ultrassonografia do abdome para investigação de hematúria. Nega dor no quadrante superior direito do abdome. Raramente consome álcool e não faz uso de medicação. O exame físico é essencialmente inespecífico, com exceção da obesidade mórbida, com índice de massa corporal (IMC) de 42 kg/m$^2$. Os resultados dos exames de sangue revelam discreta elevação dos níveis de aminotransferases, porém as demais determinações estão dentro da faixa normal. O provável diagnóstico é de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), e você recomenda perda de peso. Qual das seguintes opções**

**representa mais precisamente o distúrbio hepático desse paciente?**

A. A DHGNA é uma condição rara, cuja incidência permaneceu relativamente constante durante essa última década.

B. Diabetes melito do tipo 2, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica são os principais fatores de risco para a DHGNA.

C. O hipertireoidismo é uma causa comum de DHGNA.

D. O transtorno do sono é raro na DHGNA.

E. Essa condição pode ser ignorada, visto que raramente tem alguma importância clínica.

Concluir questão

**Mulher de 46 anos apresenta elevação crônica das enzimas hepáticas e hepatomegalia leve. Tem diabetes melito do tipo 2, que é controlado por meio de dieta. A paciente apresenta dislipidemia, que é tratada com baixas doses de estatina. Nega consumo significativo de álcool. A biopsia de fígado revela 30% de esteatose hepática com balonização dos hepatócitos e fibrose sinusoidal leve. O diagnóstico clínico e histológico é de esteato-hepatite não alcoólica. Qual dos seguintes tratamentos não é uma opção adequada para essa paciente?**

- A. Perda de peso.
- B. Pioglitazona.
- C. Vitamina E.
- D. Ácido ursodesoxicólico.
- E. Pentoxifilina.

**Concluir questão**

[a]N.R.T.: Ver revista da Sociedade Brasileira de Hepatologia sobre doença hepática gordurosa não alcoólica. Disponível em: www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf.

144

# CIRROSE E SUAS SEQUELAS

GUADALUPE GARCIA-TSAO

## DEFINIÇÃO

A cirrose, que pode constituir o estágio final de qualquer doença hepática crônica, é um processo difuso, caracterizado por fibrose e transformação da arquitetura normal em nódulos estruturalmente anormais (Figura 144.1). Esses nódulos "regenerativos" não apresentam organização lobular normal e são circundados por tecido fibroso. O processo acomete todo o fígado e, em geral, é considerado irreversível. Embora a cirrose seja, do ponto de vista histológico, um diagnóstico de "tudo ou nada", ela pode ser clinicamente classificada em compensada ou descompensada. A cirrose descompensada é definida pelo achado de ascite, sangramento varicoso, encefalopatia ou icterícia, que são complicações decorrentes das principais consequências da cirrose: a hipertensão portal e a insuficiência hepática.

## EPIDEMIOLOGIA

Tendo em vista que muitos pacientes com cirrose são assintomáticos até que ocorra descompensação, é difícil avaliar a verdadeira prevalência e incidência da cirrose na população geral. A prevalência da doença hepática crônica ou cirrose no mundo inteiro é estimada em 100 (faixa de 25 a 400) por 100.000 indivíduos, porém varia amplamente de um país para outro e de uma região geográfica para outra.

A cirrose é uma causa importante de morbidade e morte no mundo inteiro e nos EUA. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 800.000 pessoas morrem anualmente de cirrose. Nos EUA, a cirrose é responsável por cerca de 32.000 mortes por ano, ou uma taxa de mortalidade de 10,3 por 100.000, tornando-a, assim, a décima segunda

causa principal de morte. É importante assinalar que, nos EUA, a doença hepática crônica e a cirrose constituem a sexta causa principal de morte em indivíduos entre 25 e 44 anos e a quinta causa principal em indivíduos entre 45 e 64 anos. Como a doença hepática crônica afeta os indivíduos em seus anos mais produtivos de sua vida, ela tem impacto significativo sobre a economia, em consequência de morte prematura, doença e invalidez.

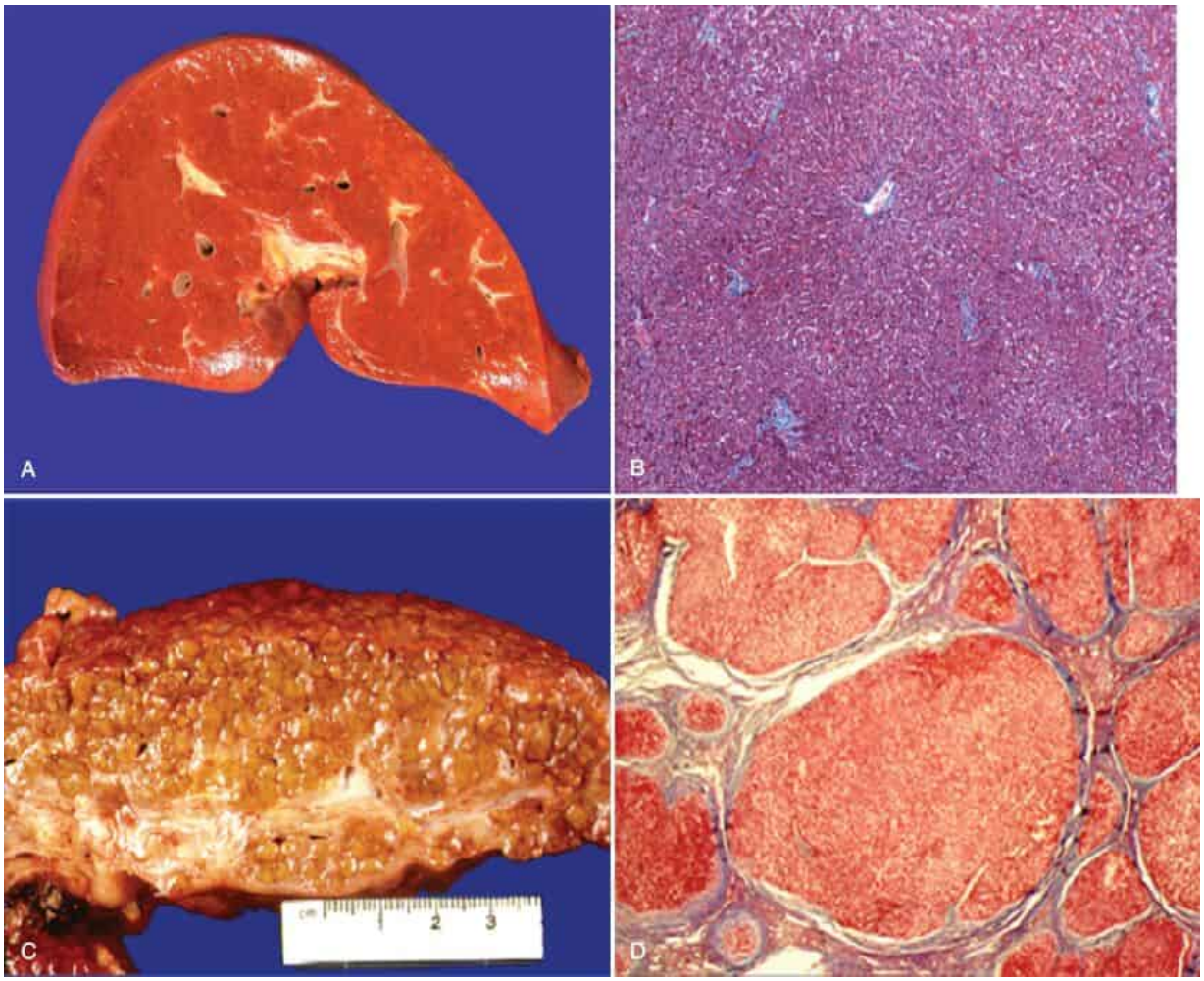


**FIGURA 144.1 Imagens macroscópicas e microscópicas de um fígado normal e de um fígado cirrótico. A.** Imagem macroscópica de um fígado normal, com superfície lisa e textura homogênea. **B.** Ao exame microscópico, os sinusoides hepáticos estão organizados, e as estruturas vasculares estão normalmente distribuídas. **C.** Imagem macroscópica de um fígado cirrótico. O fígado apresenta coloração amarelo-alaranjada com superfície irregular e textura nodular. **D.** Ao exame microscópico, a arquitetura está desorganizada, e há nódulos regenerativos circundados por tecido fibroso.

Qualquer doença hepática crônica pode levar à cirrose (Tabela 144.1). A hepatite viral C e a doença hepática alcoólica são as causas mais comuns de

cirrose, contudo, com o advento da terapia efetiva da hepatite C (Capítulo 140) e da epidemia de obesidade (Capítulo 207), a esteato-hepatite não alcoólica (Capítulo 143) está se tornando uma causa mais comum de cirrose.[1b] Outras causas de cirrose incluem hepatite B (Capítulo 140) e hepatopatias autoimunes, tais como colangite biliar primária (Capítulo 146), colangite esclerosante primária (Capítulo 146), hepatite autoimune (Capítulo 140) e doenças metabólicas, como hemocromatose (Capítulo 201) e doença de Wilson (Capítulo 200). O estado de portador heterozigoto da variante alfa1-antitripsina Pi*Z, que é encontrada em até 10% das pessoas de ascendência europeia, aumenta o risco de cirrose hepática em pacientes com doença hepática ou abuso de álcool etílico (Capítulo 143).[1c] Quando todas as possíveis causas são investigadas e descartadas, a cirrose é considerada "criptogênica". Acredita-se hoje que muitos casos de cirrose criptogênica sejam decorrentes de esteato-hepatite não alcoólica (ver Capítulo 143).

## BIOPATOLOGIA

### Fibrose hepática e cirrose

A característica patogênica essencial subjacente à fibrose hepática e cirrose é a ativação das células estreladas hepáticas. As células estreladas do fígado, que são conhecidas como *células de Ito* ou *células perissinusoidais*, estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais sinusoidais. Normalmente, as células estreladas hepáticas são quiescentes e atuam como principal local de armazenamento de retinoides (vitamina A). Em resposta a uma lesão, as células estreladas hepáticas tornam-se ativadas e, em consequência, perdem seus depósitos de vitamina A, proliferam, desenvolvem um retículo endoplasmático rugoso proeminente e secretam matriz extracelular (colágeno dos tipos I e III, proteoglicanos sulfatados e glicoproteínas). Além disso, transformam-se em miofibroblastos hepáticos contráteis.

| Tabela 144.1 | Causas da cirrose. |
|---|---|

| PRINCIPAIS FATORES QUE CAUSAM CIRROSE |
| --- |
| Hepatite C crônica |
| Doença hepática alcoólica |
| Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) |
| Hepatite B crônica |
| **OUTRAS CAUSAS DE CIRROSE (< 2% DE TODOS OS CASOS)** |
| Doenças hepáticas colestáticas e autoimunes |
| Cirrose biliar primária |
| Colangite esclerosante primária |
| Hepatite autoimune |
| Obstrução biliar intra-hepática ou extra-hepática |
| Obstrução mecânica |
| Atresia biliar |
| Fibrose cística |
| Distúrbios metabólicos |
| Hemocromatose |
| Doença de Wilson |
| Deficiência de alfa-1-antitripsina |
| Doenças do armazenamento de glicogênio |
| Abetalipoproteinemia |
| Porfiria |
| Obstrução do fluxo venoso hepático |
| Síndrome de Budd-Chiari |
| Doença veno-oclusiva |
| Insuficiência cardíaca direita |
| Fármacos e toxinas |

Derivação intestinal

Cirrose infantil indiana

Ao contrário de outros capilares, os sinusoides hepáticos normais não têm membrana basal. As próprias células endoteliais sinusoidais apresentam grandes fenestrações (100 a 200 nm de diâmetro), que possibilitam a passagem de grandes moléculas, com massa molecular superior a 250.000 dáltons. O depósito de colágeno no espaço de Disse, como ocorre na cirrose, leva à perda das fenestrações das células endoteliais sinusoidais ("capilarização" dos sinusoides), alterando, dessa maneira, a troca entre o plasma e os hepatócitos, com consequente diminuição do diâmetro dos sinusoides, o que é ainda mais exacerbado pela contração das células estreladas.

## Complicações da cirrose

As duas principais consequências da cirrose são a hipertensão portal, acompanhada de um estado circulatório hiperdinâmico, e a insuficiência hepática (Figura 144.2). O desenvolvimento de varizes e ascite representa uma consequência direta da hipertensão portal e do estado circulatório hiperdinâmico, enquanto a icterícia ocorre como resultado da incapacidade do fígado de excretar a bilirrubina (*i. e.*, insuficiência hepática). A encefalopatia é causada tanto pela hipertensão portal quanto pela insuficiência hepática. Por sua vez, a ascite pode ser complicada por infecção, quando é denominada *peritonite bacteriana espontânea*, e pela insuficiência renal funcional, que é denominada *síndrome hepatorrenal*.

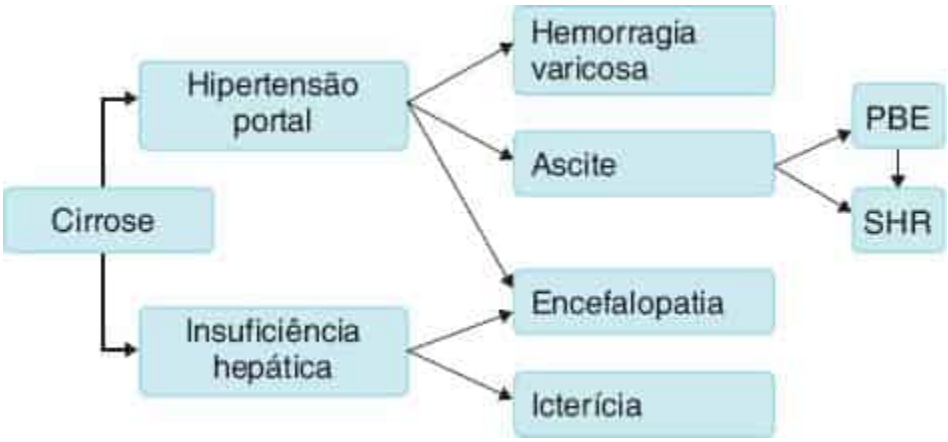


**FIGURA 144.2 Complicações da cirrose em consequência de hipertensão portal e insuficiência hepática.** As varizes e a hemorragia varicosa são consequências diretas da hipertensão portal. A ascite resulta de hipertensão portal sinusoidal e pode ser complicada por infecção (peritonite bacteriana espontânea [PBE]) ou disfunção renal (síndrome hepatorrenal [SHR]). A encefalopatia hepática resulta de derivação portossistêmica (*i. e.*, hipertensão portal) e de insuficiência hepática. A icterícia resulta unicamente de insuficiência hepática.

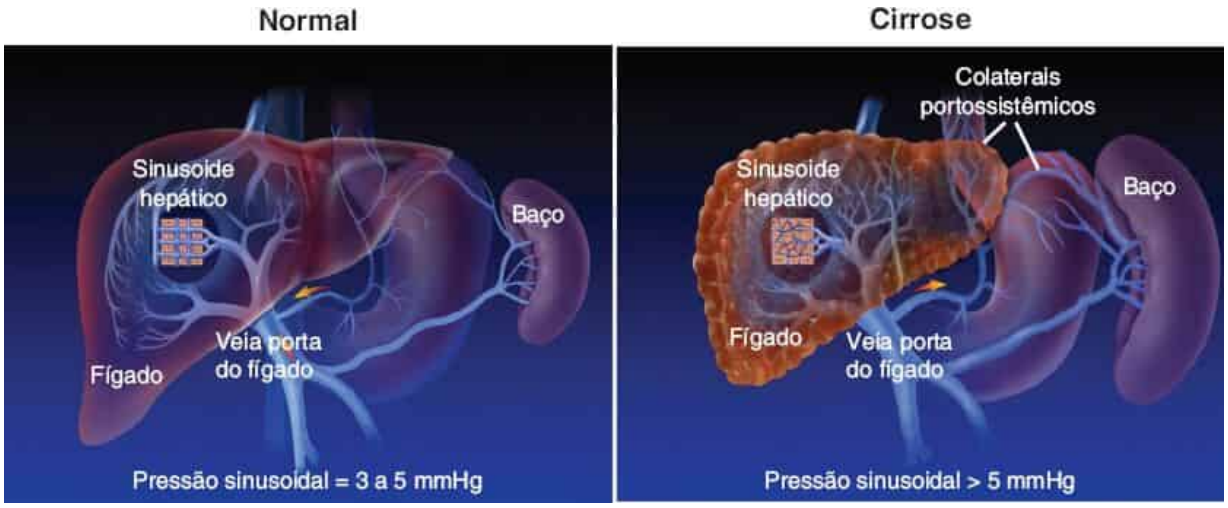


**FIGURA 144.3 Aumento da pressão sinusoidal hepática na cirrose.** No fígado normal (*à esquerda*), a vascularização intra-hepática é complacente, e o gradiente de pressão venosa hepática, que é a medida de pressão sinusoidal, é 5 mmHg ou menos. No fígado cirrótico (*à direita*), ocorre distorção da arquitetura sinusoidal pelos nódulos regenerativos e fibrose, resultando em aumento da resistência intra-hepática, hipertensão portal, esplenomegalia e vasos colaterais portossistêmicos; o gradiente de pressão venosa hepática é superior a 5 mmHg. Ocorre desenvolvimento das complicações da cirrose quando o gradiente ultrapassa 10 a 12 mmHg.

## *Hipertensão portal e estado circulatório hiperdinâmico*

Na cirrose, a hipertensão portal resulta tanto do aumento da resistência ao fluxo porta quanto da elevação do influxo venoso porta. O mecanismo inicial consiste em aumento da resistência vascular sinusoidal (Figura 144.3) secundária à (1) deposição de tecido fibroso e compressão subsequente pelos nódulos regenerativos (componente fixo), que, teoricamente, poderia ser acessível a agentes antifibróticos e poderia ser melhorada por meio da resolução do processo etiológico subjacente, e (2) à vasoconstrição ativa (componente funcional), que é passível de resposta à ação de agentes vasodilatadores, como nitroprusseto, e é causada pela

deficiência de óxido nítrico (NO) intra-hepático, bem como pela atividade aumentada dos vasoconstritores.

Inicialmente, no processo hipertensivo portal, o baço aumenta de tamanho e sequestra plaquetas e outros elementos figurados do sangue, resultando em hiperesplenismo. Além disso, os vasos que normalmente drenam para o sistema porta, como a veia gástrica esquerda, revertem seu fluxo e causam desvio do sangue do sistema porta para a circulação sistêmica. Esses colaterais portossistêmicas não são suficientes para descomprimir o sistema venoso porta e oferecem resistência adicional ao fluxo porta. À medida que ocorre desenvolvimento de colaterais, um aumento do fluxo sanguíneo porta, que resulta da vasodilatação esplâncnica, mantém o estado hipertensivo portal. Por sua vez, a dilatação arteriolar esplâncnica é secundária ao aumento da produção de NO. Por conseguinte, o paradoxo na hipertensão portal é o fato de que a deficiência de NO na vascularização intra-hepática leva à vasoconstrição e resistência aumentada, enquanto a superprodução de NO na circulação extra-hepática leva à vasodilatação e fluxo porta aumentado.

Além da vasodilatação esplâncnica, ocorre vasodilatação sistêmica que, ao provocar uma redução *efetiva* do volume sanguíneo arterial, leva à ativação do sistema neuro-humoral (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retenção de sódio, expansão do volume plasmático e desenvolvimento de um estado circulatório hiperdinâmico. Esse estado circulatório hiperdinâmico mantém a hipertensão portal, levando, assim, à formação e ao crescimento de varizes e desempenha um importante papel no desenvolvimento de todas as complicações da cirrose.

## *Varizes e hemorragia varicosa*

A complicação da cirrose que resulta mais diretamente da hipertensão portal é o desenvolvimento de colaterais portossistêmicos, dos quais os mais relevantes são os que se formam a partir da dilatação das veias gástrica esquerda e gástricas e constituem varizes gastresofágicas. A formação inicial dos colaterais esofágicos depende de uma pressão portal limiar, clinicamente estabelecida por um gradiente de pressão venosa hepática de 10 a 12 mmHg, abaixo do qual não há desenvolvimento de varizes.

O desenvolvimento de um estado circulatório hiperdinâmico leva a uma dilatação ainda maior e ao crescimento de varizes e, por fim, a sua ruptura e hemorragia varicosa, que é uma das complicações mais temidas da hipertensão portal. A tensão em uma variz determina a ruptura varicosa e é diretamente proporcional ao diâmetro da variz e à pressão intravaricosa e inversamente proporcional à espessura da parede da variz.

## *Ascite e síndrome hepatorrenal*

A ascite, que consiste no acúmulo de líquido intraperitoneal, na cirrose é secundária à hipertensão sinusoidal e à retenção de sódio. A cirrose leva à hipertensão sinusoidal por meio de bloqueio do fluxo venoso hepático, tanto anatomicamente pela fibrose e pelos nódulos regenerativos quanto funcionalmente pelo aumento do tônus vascular pós-sinusoidal. À semelhança da formação das varizes esofágicas, é necessário um gradiente de pressão venosa hepática limiar de 12 mmHg para a formação de ascite. Além disso, a retenção de sódio aumenta o volume intravascular e possibilita a formação contínua de ascite. A retenção de sódio resulta da vasodilatação, que é, em grande parte, decorrente de um aumento da produção de NO, visto que a inibição de NO em animais experimentais aumenta a excreção urinária de sódio, reduz os níveis plasmáticos de aldosterona e diminui a ascite. Com a progressão da cirrose e da hipertensão portal, a vasodilatação é mais pronunciada, levando, assim, a maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, resultando em maior retenção de sódio (ascite refratária), retenção de água (hiponatremia) e vasoconstrição renal (síndrome hepatorrenal).

## *Peritonite bacteriana espontânea*

A peritonite bacteriana espontânea, uma infecção do líquido ascítico, ocorre na ausência de perfuração de um órgão oco ou de um foco inflamatório intra-abdominal, como abscesso, pancreatite aguda ou colecistite. A translocação bacteriana, ou migração de bactérias do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e outros locais extraintestinais, constitui o principal mecanismo envolvido na peritonite bacteriana espontânea. O

comprometimento das defesas imunes locais e sistêmicas representa um importante elemento na promoção da translocação bacteriana e, juntamente com desvio do sangue para longe das células de Kupffer do fígado por meio dos colaterais portossistêmicos, faz com que a bacteriemia transitória se torne mais prolongada, com consequente colonização do líquido ascítico. Ocorre peritonite bacteriana espontânea em pacientes com mecanismos de defesa reduzidos para a ascite, como baixo nível de complemento no líquido ascítico. Outro fator que promove a translocação bacteriana na cirrose é a proliferação bacteriana intestinal, atribuída a uma diminuição da motilidade do intestino delgado e do tempo de trânsito intestinal. As infecções, particularmente causadas por bactérias gram-negativas, podem precipitar disfunção renal por meio de agravamento do estado circulatório hiperdinâmico.

## *Encefalopatia*

A encefalopatia hepática consiste em disfunção cerebral causada por insuficiência hepática, derivação portossistêmica ou ambos.[1] A amônia, uma toxina normalmente removida pelo fígado, desempenha um papel essencial na patogenia. Na cirrose, a amônia acumula-se na circulação sistêmica, em decorrência do desvio de sangue por meio dos colaterais portossistêmicos e redução do metabolismo hepático (*i. e.*, insuficiência hepática). Altas concentrações de amônia no encéfalo provocam dano às células cerebrais de sustentação ou astrócitos e leva a alterações estruturais características da encefalopatia hepática (astrocitose de Alzheimer do tipo II). A amônia resulta em suprarregulação dos receptores astrocíticos benzodiazepínicos do tipo periférico, que constituem os estimulantes mais potentes da produção de neuroesteroides. Os neuroesteroides são os principais moduladores do ácido gama-aminobutírico, o que resulta em depressão cortical e encefalopatia hepática. Outras toxinas, como o manganês, também se acumulam no encéfalo, sobretudo no globo pálido, onde levam ao comprometimento da função motora. Outras toxinas que ainda precisam ser elucidadas também podem estar envolvidas na patogenia da encefalopatia.

### *Icterícia*

A icterícia (ver Capítulo 138) na cirrose é um reflexo da incapacidade do fígado de excretar a bilirrubina e constitui, portanto, o resultado da insuficiência hepática. Entretanto, nas doenças colestáticas que levam à cirrose (p. ex., cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, síndrome do desaparecimento dos ductos biliares), a icterícia deve-se, mais provavelmente, à lesão biliar do que à insuficiência hepática. Outros indicadores de insuficiência hepática, como encefalopatia ou o prolongamento da razão normalizada internacional, ajudam a determinar o contribuinte mais provável para a hiperbilirrubinemia (ver Capítulo 138).

### *Complicações cardiopulmonares*

O estado circulatório hiperdinâmico resulta finalmente em insuficiência cardíaca de alto débito, com diminuição da utilização periférica do oxigênio, uma complicação que foi designada como *cardiomiopatia cirrótica*. A vasodilatação que ocorre na circulação pulmonar leva à hipoxemia arterial, a característica essencial da síndrome hepatopulmonar. Os capilares pulmonares normais têm 8 μm de diâmetro, e os eritrócitos (ligeiramente menos que 8 μm) passam através deles, uma célula de cada vez, facilitando, assim, a oxigenação. Na *síndrome hepatopulmonar*, os capilares pulmonares estão dilatados até 500 μm, de modo que a passagem dos eritrócitos pelos capilares pulmonares pode ter um diâmetro correspondente a muitas células. Em consequência, um grande número de eritrócitos não é oxigenado, causando o equivalente de um desvio (*shunt*) direita-esquerda.

Em contrapartida, ocorre *hipertensão portopulmonar* quando o leito pulmonar é exposto a substâncias vasoconstritoras, que podem ser produzidas na circulação esplâncnica e não sofrer metabolismo hepático; o resultado inicial consiste em hipertensão pulmonar reversível. Entretanto, como esses fatores resultam em proliferação endotelial, vasoconstrição, trombose *in situ* e obliteração dos vasos, surge hipertensão pulmonar irreversível.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dependendo do estágio da cirrose, as manifestações clínicas variam amplamente, desde um paciente assintomático sem sinais de doença hepática crônica até um paciente que apresenta confusão mental e icterícia, com grave perda da massa muscular e ascite. A história natural da cirrose caracteriza-se por uma fase inicial, denominada cirrose *compensada*, seguida de uma fase rapidamente progressiva, que se caracteriza pelo desenvolvimento de complicações da hipertensão portal ou disfunção hepática (ou ambas), designada como cirrose *descompensada* (Figura 144.4).[2] Na fase compensada, a função de síntese hepática está, em sua maior parte, normal, e a pressão portal, apesar de aumentada, é inferior ao valor limiar necessário para o desenvolvimento de varizes ou ascite. À medida que a doença progride, a pressão portal aumenta, e ocorre agravamento da função hepática, resultando, assim, no desenvolvimento de ascite, sangramento gastrintestinal por hipertensão portal, encefalopatia e icterícia.[3] O desenvolvimento de qualquer uma dessas complicações clinicamente detectáveis caracteriza a transição da fase compensada para a fase descompensada. A progressão para a morte pode ser acelerada pelo desenvolvimento de outras complicações, como sangramento gastrintestinal recorrente, comprometimento renal (ascite refratária, síndrome hepatorrenal), síndrome hepatopulmonar e sepse (peritonite bacteriana espontânea). O desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) pode acelerar a evolução da doença em qualquer estágio (ver Figura 144.4). A transição do estágio compensado para o descompensado ocorre em uma taxa de 5 a 7% por ano. O tempo mediano para a descompensação ou tempo em que metade dos pacientes com cirrose compensada torna-se descompensada, é de cerca de 6 anos.

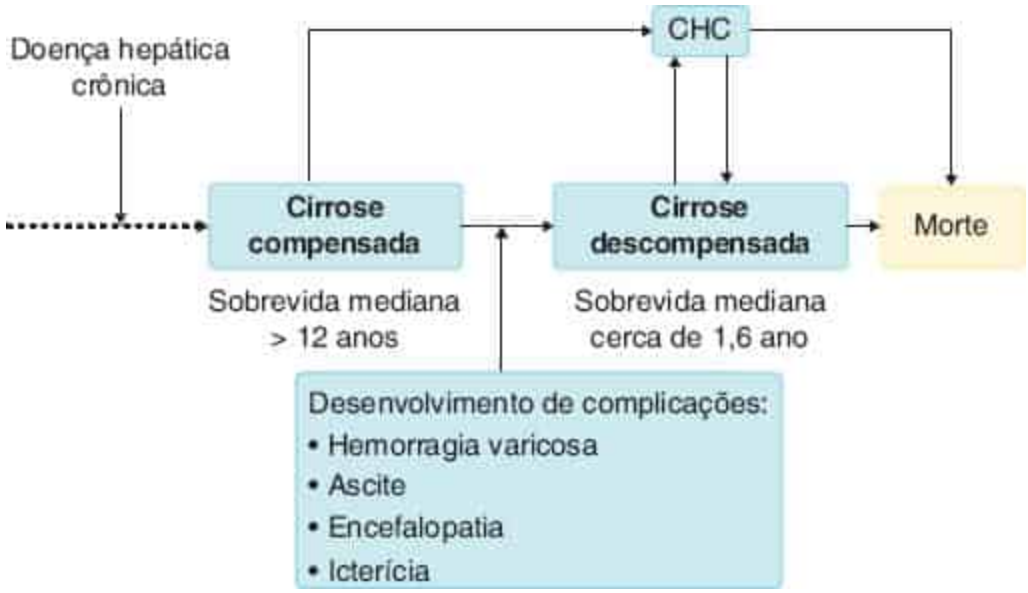


**FIGURA 144.4 História natural da cirrose.** Qualquer doença hepática crônica levará à cirrose. No início, a cirrose é compensada (sobrevida mediana > 12 anos); entretanto, com o desenvolvimento das complicações (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia, icterícia), torna-se descompensada (sobrevida mediana, 1,6 ano). O carcinoma hepatocelular (CHC) pode desenvolver-se em qualquer estágio e pode precipitar descompensação e morte.

## Cirrose compensada

Nesse estágio, a cirrose é principalmente assintomática e é diagnosticada durante a avaliação de doença hepática crônica ou de maneira fortuita, durante um exame físico de rotina, exames bioquímicos, exames de imagem por realizados por outros motivos, endoscopia mostrando varizes gastresofágicas ou cirurgia abdominal, na qual se detecta um fígado nodular. As únicas queixas podem consistir em fadiga inespecífica, perda de peso, diminuição da massa muscular, diminuição da libido ou transtornos do sono. Cerca de 40% dos pacientes com cirrose compensada apresentam varizes esofágicas. As varizes gastresofágicas não hemorrágicas são assintomáticas, e a sua existência (sem sangramento) não denota descompensação.

## Cirrose descompensada

Nesse estágio, surgem sinais de descompensação: ascite, varizes hemorrágicas, icterícia, encefalopatia hepática ou qualquer combinação desses achados. A ascite, que é o sinal mais frequente de descompensação, está presente em 80% dos pacientes com cirrose descompensada.

### *Hemorragia varicosa*

Ocorrem varizes gastresofágicas em cerca de 50% dos pacientes com cirrose recém-diagnosticada. A prevalência das varizes correlaciona-se com a gravidade da doença hepática e varia de 40% em pacientes com cirrose Child A (Tabela 144.2) a 85% em pacientes com cirrose Child C.

Tanto o desenvolvimento de varizes quanto o crescimento de pequenas varizes ocorrem em uma taxa de 7 a 8% por ano. A incidência do primeiro episódio de hemorragia varicosa em pacientes com pequenas varizes é de cerca de 5% por ano, enquanto o sangramento de varizes médias e grandes ocorre em uma taxa de aproximadamente 15% por ano. As grandes varizes, a doença hepática grave e a presença de vergões vermelhos nas varizes constituem preditores independentes de hemorragia varicosa. O sangramento de varizes gastresofágicas pode manifestar-se como hematêmese franca e/ou melena (ver Capítulo 126).

### *Ascite e hiponatremia*

A ascite é a causa mais comum de descompensação na cirrose e ocorre em uma taxa de 7 a 10% por ano. Os sinais mais frequentes associados à ascite incluem aumento da circunferência abdominal, que frequentemente é descrito pelo paciente como cinto ou roupas que apertam ao redor da cintura, e ganho de peso recente. A ascite com volume de líquido pequeno ou moderado pode ser identificada ao exame físico, por flancos protuberantes, macicez nos flancos e macicez de decúbito (ver Capítulo 137).

| Tabela 144.2 | Os dois sistemas de escore mais comumente utilizados na cirrose. |
|---|---|

| **1. ESCORE DE CHILD-TURCOTTE-PUGH (CPT) (FAIXA 5 A 15)** | | | |
|---|---|---|---|
| | ***PONTOS ATRIBUÍDOS*** | | |
| **Parâmetros** | **1** | **2** | **3** |
| Ascite | Nenhuma | Grau 1 a 2 (ou fácil de tratar) | Grau 3 a 4 (ou refratária) |
| Encefalopatia hepática | Nenhuma | Grau 1 a 2 (ou induzida por precipitante) | Grau 3 a 4 (ou espontânea) |
| Bilirrubina (mg/dℓ) | < 2 | 2 a 3 | > 3 |
| Albumina (g/dℓ) | > 3,5 | 2,8 a 3,5 | < 2,8 |
| Tempo de protrombina (segundos > controle) ou RNI | < 4<br>< 1,7 | 4,6<br>1,7 a 2,3 | > 6<br>> 2,3 |
| Classificação CTP: Child A: pontuação de 5 a 6; Child B: pontuação de 7 a 9; Child C: pontuação de 10 a 15 | | | |

**2. ESCORE MODEL OF END-STAGE LIVER DISEASE (MELD), MODELO PARA DOENÇA HEPÁTICA TERMINAL) (FAIXA 6 a 40)**

[0,957 × LN] (creatinina em mg/dl) + 0,378 × LN (bilirrubina em mg/dl) + 1,12 × LN (RNI) + 0,643] × 10

O **MELD-Na** é calculado inicialmente pela determinação do MELD tradicional ($MELD_{(0)}$); se o escore inicial do $MELD_{(i)}$ for 12 ou mais, o escore é ajustado pela incorporação do valor do sódio sérico

$$[MELD_{(0)} + 1{,}32 \times (137\text{-}Na) - [0{,}033 \times MELD_{(i)} \times (137\text{-}Na)]$$

RNI = razão normalizada internacional, LN = logaritmo natural.

A hiponatremia, que é definida como concentração sérica de sódio inferior a 130 mEq/ℓ (ver Capítulo 108), é encontrada em cerca de 25% dos pacientes com cirrose e ascite. Entretanto, os pacientes com cirrose não apresentam, tipicamente, manifestações neurológicas significativas ou hiponatremia, presumivelmente em razão de seu desenvolvimento gradual típico. Entretanto, a hiponatremia é um marcador de gravidade da cirrose e está associada a qualidade de vida mais precária e desenvolvimento de encefalopatia hepática.

A síndrome hepatorrenal é um tipo de lesão pré-renal do rim, que ocorre em pacientes com cirrose e ascite.[4] Representa o extremo do espectro de anormalidades que levam a ascite cirrótica e resulta da vasodilatação periférica máxima, bem como da ativação máxima de hormônios que causam retenção de sódio e de água e intensa vasoconstrição das artérias renais. A síndrome hepatorrenal é dividida em dois tipos, com base nas características clínicas e no prognóstico. A síndrome hepatorrenal do tipo 1 é uma lesão renal *aguda* rapidamente progressiva, em que ocorre elevação da concentração sérica de creatinina no decorrer de um período de 2 semanas. A síndrome hepatorrenal do tipo 2 é mais lentamente progressiva e está associada à ascite, que é refratária aos diuréticos. Em geral, os pacientes com síndrome hepatorrenal apresentam ascite tensa que responde pouco aos diuréticos, porém não têm um sinal ou sintoma específico que caracterize essa entidade.

## *Peritonite bacteriana espontânea*

Cerca de um terço dos pacientes com cirrose são hospitalizados em decorrência de infecção bacteriana ou contraem uma infecção bacteriana durante a hospitalização, sendo a infecção mais comum a peritonite bacteriana espontânea. Os dois preditores mais comuns do desenvolvimento de infecção bacteriana são a gravidade da doença hepática e a internação em razão de hemorragia digestiva. As manifestações clínicas mais frequentes da peritonite bacteriana espontânea consistem em febre, icterícia e dor abdominal. Ao exame físico, há tipicamente dor à palpação do abdome, com ou sem descompressão dolorosa, ou íleo paralítico (ou

ambos). Entretanto, até um terço dos pacientes com peritonite bacteriana espontânea não apresenta, inicialmente, sintomas abdominais nem sintomas de infecção,[5] e podem ter encefalopatia, lesão renal aguda ou evidências de choque.

### *Encefalopatia hepática*

A encefalopatia hepática, que é a manifestação neuropsiquiátrica da cirrose, ocorre em uma taxa de aproximadamente 2 a 3% por ano. A encefalopatia hepática associada à cirrose é de início gradual e raramente fatal. Manifesta-se como um amplo espectro de anormalidades neurológicas e psiquiátricas, incluindo desde alterações subclínicas até coma. Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por alterações do nível de consciência e do comportamento, incluindo desde inversão do padrão de sono-vigília e esquecimento (grau 1); confusão, comportamento bizarro e desorientação (grau 2); letargia e desorientação profunda (grau 3) até coma (grau 4). Ao exame físico, os estágios iniciais podem demonstrar apenas tremor distal, porém a característica essencial da encefalopatia hepática franca consiste em asterixe (ver Capítulo 145). Além disso, os pacientes com encefalopatia hepática podem apresentar hálito de odor adocicado, uma característica denominada *hálito hepático*.

### *Complicações pulmonares*

A síndrome hepatopulmonar está associada à dispneia aos esforços, que pode levar à debilitação extrema. Ao exame físico, pode-se observar baqueteamento dos dedos das mãos, cianose e aranhas vasculares. A síndrome hepatopulmonar é observada em aproximadamente 5 a 10% dos pacientes que aguardam um transplante de fígado.

A hipertensão portopulmonar manifesta-se como dispneia aos esforços, síncope e dor torácica. Ao exame, uma segunda bulha cardíaca ($B_2$) hiperfonética e hipertrofia ventricular direita são proeminentes (ver Capítulo 75).

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar o diagnóstico de cirrose em qualquer paciente com doença hepática crônica. Em pacientes assintomáticos com *cirrose compensada*, pode não haver sinais típicos de cirrose, e o exame físico e exames laboratoriais podem ser totalmente normais. Com frequência, o diagnóstico pode exigir confirmação histológica por biopsia hepática, que constitui o padrão de referência para o diagnóstico de cirrose. Entretanto, a biopsia de fígado é um procedimento invasivo, sujeito a erros de amostragem, e a cirrose frequentemente pode ser confirmada de maneira não invasiva por uma associação de biomarcadores séricos, técnicas de imagem e mensuração da rigidez hepática.

## Exame físico

Ao exame físico, os estigmas da cirrose consistem em atrofia muscular, acometendo principalmente as regiões dos músculos temporais e as eminências tenar e hipotenar; angiomas aracneiformes, principalmente no tronco, na face e nos membros superiores; e eritema palmar envolvendo as eminências tenar e hipotenar e as pontas dos dedos das mãos. Embora a atrofia muscular seja um marcador de insuficiência hepática, aranhas vasculares e eritema palmar são marcadores de vasodilatação e circulação hiperdinâmica. Os homens podem apresentar queda dos pelos no tórax e no abdome, ginecomastia e atrofia testicular. Petéquias e equimoses podem ser consequência de trombocitopenia ou de prolongamento do tempo de protrombina. A contratura de Dupuytren, que é um espessamento da fáscia palmar, ocorre principalmente na cirrose alcoólica. Uma característica patognomônica da cirrose hepática é o achado, ao exame do abdome, de um lobo hepático direito pequeno, com menos de 7 cm na percussão, e um lobo esquerdo palpável, que é nodular com consistência aumentada. A esplenomegalia também pode ocorrer e é indicativa de hipertensão portal. A circulação colateral na parede abdominal (cabeça de Medusa) também pode se desenvolver em consequência da hipertensão portal. A ausência de qualquer um desses achados físicos não descarta a possibilidade de cirrose.

## Exames laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais sugestivos de cirrose incluem até mesmo anormalidades sutis nos níveis séricos de albumina ou bilirrubina ou elevação da RNI. O achado laboratorial mais sensível e específico sugestivo de cirrose no contexto da doença hepática crônica é uma baixa contagem de plaquetas (< 150.000/mℓ), que ocorre em consequência da hipertensão portal e hiperesplenismo. Outros marcadores séricos que frequentemente estão anormais incluem níveis de AST, gamaglutamil transpeptidase (γGT), ácido hialurônico, alfa2-macroglobulina, haptoglobina, inibidor da metaloproteinase tecidual 1 e apolipoproteína A. Combinações desses testes têm sido usadas para prever a presença de cirrose, porém não são tão acuradas quanto os exames de imagem.

## Exames de imagem

Os exames de imagem confirmatórios incluem TC, US e RM. Os achados compatíveis com cirrose consistem em contorno nodular do fígado, fígado pequeno com ou sem hipertrofia do lobo esquerdo ou caudado, esplenomegalia e, em particular, identificação de vasos colaterais intra-abdominais indicadores de hipertensão portal (Figura 144.5). Com o aumento da fibrose, o fígado torna-se rígido, e essa rigidez pode ser medida por US (elastografia transitória, imagem de impulso de força com radiação acústica) ou RM. A medição da rigidez hepática, que é uma nova técnica não invasiva, parece ser útil no diagnóstico de cirrose e na exclusão de sua existência. Esses exames estão se tornando mais amplamente disponíveis, e os achados típicos em qualquer um desses exames de imagem, juntamente com um quadro clínico compatível, são indicadores de cirrose. A biopsia do fígado não seria então necessária, a não ser que o grau de inflamação ou outras características exijam uma investigação.

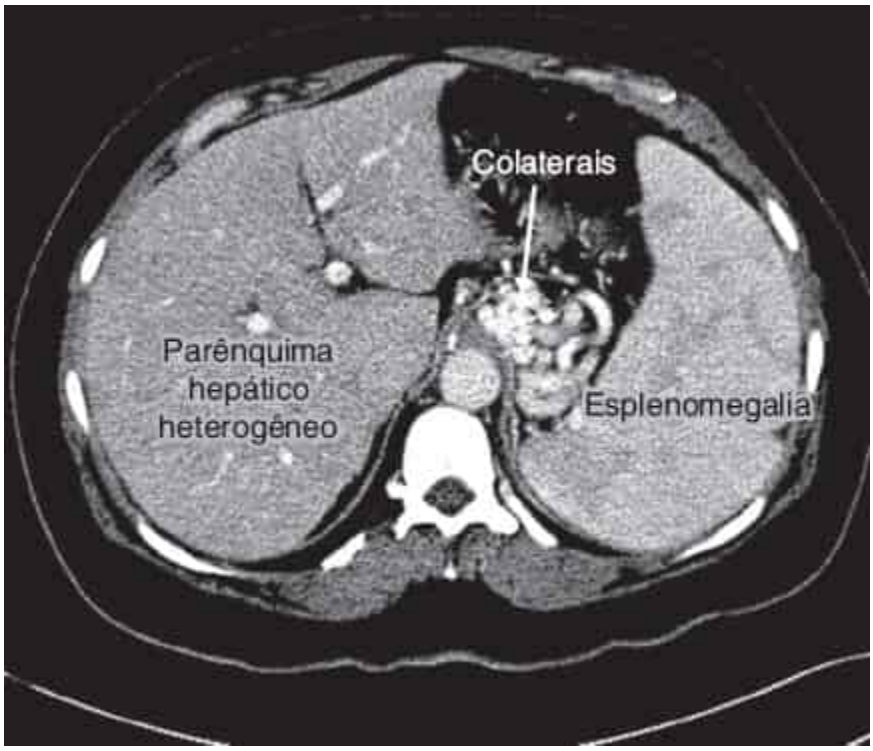


**FIGURA 144.5 Tomografia computadorizada em um paciente com cirrose compensada.** O parênquima hepático é heterogêneo, há esplenomegalia e, mais importante, há colaterais portossistêmicos.

Na *cirrose descompensada*, a detecção de ascite, sangramento varicoso ou encefalopatia na vigência de doença hepática crônica estabelece essencialmente o diagnóstico de cirrose, de modo que não há necessidade de biopsia hepática para estabelecer o diagnóstico. Os pacientes com cirrose descompensada frequentemente exibem desnutrição, perda da massa muscular mais grave, numerosas aranhas vasculares, hipotensão e taquicardia em consequência do estado circulatório hiperdinâmico.

## Medição da pressão portal

As medições diretas da pressão portal, que envolvem o cateterismo da veia porta do fígado, são incômodas e podem estar associadas a complicações. O cateterismo da veia hepática com medição das pressões encunhada e livre é o método mais simples, mais seguro, mais reproduzível e mais amplamente

utilizado para a medição indireta da pressão portal. As medidas da pressão porta são expressas como gradiente de pressão venosa hepática: o gradiente entre a pressão venosa hepática ocluída, que é uma medida da pressão sinusoidal, e a pressão da veia cava inferior ou hepática livre, que é utilizada como um ponto de referência zero interno. Em um paciente com evidências clínicas de hipertensão portal (p. ex., varizes), o gradiente de pressão venosa hepática é útil no diagnóstico diferencial da causa da hipertensão portal: apresenta-se normal (3 a 5 mmHg) nas causas pré-hepáticas de hipertensão portal, como trombose venosa porta (ver Capítulo 134), e nas causas intra-hepáticas, porém pré-sinusoidais, como esquistossomose (ver Capítulo 334); entretanto, estará anormal (≥ 6 mmHg) nas causas sinusoidais de hipertensão portal, como a cirrose, e nas causas pós-sinusoidais, como doença veno-oclusiva. Em pacientes com cirrose viral ou alcoólica compensada, um gradiente de pressão venosa hepática de 10 mmHg ou mais (hipertensão portal "clinicamente significativa") prediz o desenvolvimento de descompensação, e a sua redução com tratamento farmacológico é preditivo de um desfecho favorável em pacientes com cirrose. Em pacientes com hemorragia varicosa, um gradiente de pressão venosa hepática de mais de 20 mmHg prediz hemorragia varicosa recorrente e pode pressagiar a ocorrência de morte. Alguns dados sugerem que o tratamento guiado por monitoramento da pressão venosa hepática pode melhorar a sobrevida ao prevenir o sangramento recorrente de varizes.[A1]

## Complicações da cirrose

### *Varizes e hemorragia varicosa*

A endoscopia digestiva alta (ver Capítulo 125) continua sendo o principal método para o diagnóstico de varizes e hemorragia varicosa. As varizes são classificadas como pequenas (veias retas e minimamente elevadas acima da superfície mucosa do esôfago), médias (veias tortuosas que ocupam menos de um terço do lúmen esofágico) ou grandes (que ocupam mais de um terço do lúmen esofágico). O diagnóstico de hemorragia varicosa é estabelecido quando a esofagogastroduodenoscopia (EGD) revela um dos seguintes achados: sangramento ativo de uma variz, um "mamilo branco"

sobrejacente a uma variz, coágulos sobrejacentes a uma variz ou varizes sem outra fonte potencial de sangramento.

## *Ascite*

A causa mais comum de ascite é a cirrose, que representa 80% dos casos. A doença maligna peritoneal (p. ex., metástases peritoneais de tumores gastrintestinais ou câncer de ovário), a insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52) e a tuberculose peritoneal (ver Capítulo 308) respondem por outros 15% dos casos. O método inicial, mais custo-efetivo e menos invasivo para confirmar a ascite é a US abdominal.

A paracentese diagnóstica é um procedimento seguro, que deve ser realizado em todo paciente com ascite de início recente, mesmo naqueles com coagulopatia. Deve-se utilizar a US como guia em pacientes nos quais a percussão não consegue localizar a ascite ou naqueles em que a primeira tentativa de paracentese não forneceu líquido. O líquido em um paciente com ascite de início recente deve ser sempre avaliado com determinação da albumina (com dosagem simultânea da albumina sérica), proteína total e contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN), e devem-se efetuar culturas bacteriológicas e exame citológico. A contagem de leucócitos PMN e a cultura bacteriológica são úteis para excluir a possibilidade de infecção (peritonite bacteriana espontânea ou secundária), e a avaliação citológica é necessária se houver suspeita de carcinomatose peritoneal. Dependendo do quadro clínico, outras determinações podem ser obtidas no líquido: níveis de glicose e de lactato desidrogenase (se houver suspeita de peritonite bacteriana secundária), esfregaço e cultura para bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) (se houver suspeita de tuberculose peritoneal) e nível de amilase (se houver suspeita de ascite pancreática).

O gradiente de albumina sérico-ascítica e os níveis de proteína do líquido ascítico são úteis no diagnóstico diferencial da ascite (Tabela 144.3). O gradiente de albumina sérico-ascítica correlaciona-se com a pressão sinusoidal e, conseguinte, estará elevado (> 1,1 g/dℓ) em pacientes cuja origem da ascite é o sinusoide hepático (p. ex., cirrose e ascite cardíaca). Os níveis de proteína no líquido ascítico constituem um marcador indireto da integridade dos sinusoides hepáticos: os sinusoides normais são estruturas permeáveis, que possibilitam o “extravasamento” de proteínas, enquanto os

sinusoides na cirrose estão “capilarizados” e não perdem tanta proteína. As três causas principais de ascite – cirrose, doença maligna ou tuberculose peritoneais e insuficiência cardíaca – podem ser facilmente diferenciadas pela combinação dos resultados do gradiente de albumina sérico-ascítica e conteúdo de proteína total do líquido ascítico. Tipicamente, a ascite cirrótica apresenta um alto gradiente de albumina sérico-ascítica e baixo nível de proteína; a ascite cardíaca tem um elevado gradiente de albumina sérico-ascítica e alto conteúdo de proteína; e a ascite secundária à doença maligna peritoneal apresenta, tipicamente, baixo gradiente de albumina sérico-ascítica e alto conteúdo de proteína. Um nível sérico elevado de peptídio natriurético tipo B apresenta alta acurácia diagnóstica para o diagnóstico de ascite em consequência de insuficiência cardíaca.

## *Síndrome hepatorrenal*

A síndrome hepatorrenal (SHR) é um diagnóstico de exclusão; entretanto, os pacientes apresentam, tipicamente, ascite que não responde aos diuréticos e, com frequência, hiponatremia. O diagnóstico diferencial inclui condições que agravam a vasodilatação, como sepse, uso de vasodilatadores e paracentese de grande volume não acompanhada de infusão de albumina; condições que diminuem o volume de sangue arterial efetivo, como hemorragia digestiva, diurese excessiva ou diarreia (frequentemente induzida por superdosagem de lactulose); condições que induzem vasoconstrição renal, como AINEs, e lesões nefrotóxicas, como as causadas por aminoglicosídios. Em consequência, o diagnóstico de SHR só pode ser estabelecido após a interrupção de diuréticos, exclusão ou tratamento de qualquer condição que leve ao agravamento do estado hemodinâmico do paciente cirrótico e expansão do volume intravascular com albumina.

## *Peritonite bacteriana espontânea*

Um alto índice de suspeita e o estabelecimento precoce do diagnóstico são fundamentais no tratamento da PBE. Deve-se efetuar uma paracentese diagnóstica em todo paciente com sintomas ou sinais de PBE, incluindo encefalopatia inexplicável e disfunção renal. Como a PBE é, com frequência, assintomática e frequentemente adquirida na comunidade, deve-

se efetuar uma paracentese diagnóstica quando qualquer paciente cirrótico for hospitalizado, independentemente da causa da internação.

| Tabela 144.3 | Uso do gradiente de albumina sérico-ascítica e do nível de proteína total para o diagnóstico da causa da ascite. | |
|---|---|---|
| CONDIÇÃO | GRADIENTE DE ALBUMINA SÉRICO-ASCÍTICA* | NÍVEL DE PROTEÍNA TOTAL ASCÍTICA† |
| Cirrose | Alto | Baixo |
| Ascite maligna | Baixo | Alto |
| Ascite cardíaca | Alto | Alto |

*Alto: mais de 1,1 g/dℓ; baixo: menos de 1,1 g/dℓ.

†Alto: mais de 2,5 g/dℓ; baixo: menos de 2,5 g/dℓ.

O diagnóstico de PBE é estabelecido por uma contagem de PMN no líquido ascítico superior a 250/μℓ. Bactérias são isoladas no líquido ascítico em apenas 40 a 50% dos casos, mesmo com métodos sensíveis, como inoculação diretamente em frasco de hemocultura. A PBE é, na maioria dos casos, uma infecção monobacteriana, habitualmente por microrganismos gram-negativos entéricos. Entretanto, o uso disseminado de profilaxia antibiótica na cirrose resultou em aumento da prevalência de infecção por microrganismos multifármaco-resistentes (MFR). Os anaeróbios e os fungos muito raramente causam PBE; o achado desses microrganismos, bem como uma infecção polimicrobiana, deve levantar suspeita de peritonite bacteriana secundária.

## Encefalopatia hepática

O diagnóstico de encefalopatia hepática franca é principalmente clínico e baseia-se na anamnese e no exame físico, mostrando alterações da

consciência e do comportamento, bem como asterixe. Os níveis de amônia não são confiáveis, e existe pouca correlação entre o grau de encefalopatia hepática e os níveis sanguíneos de amônia. Entretanto, níveis elevados (> 150 μmol/ℓ) são indicadores de encefalopatia hepática e podem ser úteis na avaliação de um paciente com distúrbios neurocognitivos de origem desconhecida. Testes psicométricos e eletroencefalograma (EEG), que tipicamente mostra ondas lentas generalizadas e ondas trifásicas, são usados, em geral, na pesquisa, mas geralmente não são realizados para diagnóstico clínico. A encefalopatia hepática mínima ou subclínica, que é encontrada em 80% dos pacientes com cirrose, é diagnosticada exclusivamente com base nos resultados anormais dos testes psicométricos e neuropsicológicos de atenção (p. ex., teste de conexão de números, teste de símbolos de dígitos) e função psicomotora (p. ex., tabuleiro com furos e pinos [*grooved pegboard*]). O rastreamento de pacientes com cirrose para encefalopatia hepática mínima não é amplamente recomendado, visto que os exames diagnósticos não estão padronizados, e os benefícios do tratamento são incertos.

### *Síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar*

Os critérios de diagnóstico para a síndrome hepatopulmonar consistem em hipoxemia com $Pa_O2$ inferior a 80 mmHg ou um gradiente alveoloarterial de oxigênio acima de 15 mmHg, juntamente com evidências de derivação vascular pulmonar no ecocardiograma com contraste (ver Capítulo 49), ou cintilografia com albumina macroagregada marcada com $^{99m}Tc$, demonstrando o desvio anormal de radioatividade para o encéfalo. A hipertensão portopulmonar é diagnosticada pelo achado de pressão arterial pulmonar média superior a 25 mmHg no cateterismo cardíaco direito, contanto que a pressão capilar pulmonar seja inferior a 15 mmHg.

## TRATAMENTO

O tratamento da cirrose deve ter por objetivo ideal a interrupção ou reversão da fibrose. Embora os fármacos antifibróticos não tenham demonstrado reverter consistentemente a fibrose ou melhorar os desfechos em pacientes com cirrose, a erradicação

do vírus da hepatite C ou da hepatite B tem sido associada a uma regressão da fibrose. Atualmente, o tratamento da cirrose compensada é direcionado para a prevenção do desenvolvimento de descompensação por meio de (1) tratamento da doença hepática subjacente (p. ex., terapia antiviral da hepatite C ou B), de modo a reduzir a fibrose e evitar a descompensação; (2) evitar fatores passíveis de agravar a doença hepática, como álcool, fármacos hepatotóxicos e infecções virais sobrepostas; e (3) redução da pressão porta por meio do uso de bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos (p. ex., carvedilol, propranolol) que comprovadamente evitam hemorragia varicosa e descompensação em pacientes com cirrose hepática compensada e (4) rastreamento de carcinoma hepatocelular (de modo pode ser tratado em um estágio mais inicial) (Figura 144.6).[6] O tratamento da cirrose descompensada concentra-se em eventos descompensatórios específicos e na opção de transplante de fígado. Cada vez mais, os dados disponíveis revelam que diferentes terapias para a mesma complicação podem ser aplicadas a pacientes com diferentes perfis de risco, baseando-se, em grande parte, na gravidade da doença (ver Tabela 144.2).

## Varizes e sangramento varicoso

A redução da pressão portal diminui o risco de desenvolvimento de varizes e hemorragia varicosa, bem como o risco de ascite e morte.[7] Os bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos (propranolol, nadolol) reduzem a pressão portal por meio de vasoconstrição esplâncnica e diminuição do fluxo venoso porta. Em pacientes com cirrose e varizes médias ou grandes que nunca sangraram, os agentes betabloqueadores não seletivos reduzem de modo substancial o risco de primeira hemorragia varicosa. As opções de tratamento têm incluído o propranolol (iniciado em uma dose de 20 mg VO, 2 vezes/dia) e o nadolol (iniciado em uma dose de 20 mg VO, todos os dias), com titulação da dose para promover uma frequência cardíaca em repouso de

cerca de 50 a 55 bpm, contanto que a pressão arterial sistólica (PAS) não caia abaixo de 90 mmHg.[A2] Os bloqueadores beta-adrenérgicos também podem diminuir o risco de desenvolvimento de ascite.[A3] A ligadura endoscópica de varizes (ver Figura 125.3), um tratamento que visa obliterar varizes por meio da colocação de anéis de borracha nas colunas de varizes, é pelo menos tão útil quanto os betabloqueadores não seletivos tradicionais para prevenir a primeira hemorragia varicosa. A ligadura não tem efeito sobre a pressão porta e pode levar à hemorragia em consequência de úlceras induzidas pela própria ligadura. O carvedilol (um betabloqueador não seletivo com propriedades vasodilatadoras, em uma dose de 12,5 mg/dia) demonstrou ser superior à ligadura e reduzir a pressão porta em pacientes que não respondem ao propranolol;[A4] entretanto, seu uso em pacientes com ascite pode não ser aconselhável em razão de seu efeito vasodilatador. Uma conduta racional consiste em iniciar o tratamento com propranolol ou nadolol e utilizar a ligadura em pacientes que não consigam tolerar os betabloqueadores ou que tenham contraindicações para o seu uso.[A4b] No paciente compensado, o carvedilol pode ser utilizado naqueles que não conseguem tolerar o propranolol ou o nadolol.

A endoscopia para rastreamento deve ser repetida a cada 2 a 3 anos em pacientes sem varizes, a cada 1 a 2 anos em pacientes com pequenas varizes e mais cedo em pacientes com doença descompensada, de modo que o tratamento efetivo possa ser instituído antes que as varizes aumentem de tamanho e sangrem.

Os pacientes com cirrose e hemorragia varicosa necessitam de reanimação em uma unidade de terapia intensiva. Entretanto, deve-se evitar transfusão excessiva, visto que isso pode precipitar sangramento recorrente.[A5] Os níveis de hemoglobina devem ser mantidos em cerca de 8 g/dℓ. Os antibióticos profiláticos devem ser utilizados nesse contexto, não apenas para prevenir infecções bacterianas, mas também para diminuir o sangramento recorrente e a morte. O antibiótico recomendado é o norfloxacino oral, em

uma dose de 400 mg 2 vezes/dia, durante 5 a 7 dias, embora a ceftriaxona intravenosa, em uma dose de 1 g/dia durante 5 a 7 dias, seja preferível no caso de doença hepática avançada (desnutrição, ascite, encefalopatia e icterícia) ou naqueles que já estiverem recebendo profilaxia com norfloxacino.

O tratamento específico mais efetivo para o controle da hemorragia varicosa ativa consiste na combinação de um vasoconstritor com terapia endoscópica. Os vasoconstritores seguros incluem a terlipressina, a somatostatina e os análogos da somatostatina, octreotida e vapreotida; esses fármacos podem ser iniciados no momento da internação e continuados durante 2 a 5 dias. Nos EUA, o vasoconstritor atualmente disponível é a octreotida, que é utilizada na forma de *bolus* intravenoso de 50 µg, seguido de infusão de 50 µg/h. A ligadura de varizes esofágicas é a terapia endoscópica preferida para o controle da hemorragia varicosa.[A5b] Quando o sangramento persiste, apesar do uso de vasoconstritores e da ligadura, o uso de um *stent* esofágico parece ser mais efetivo como ponte para um tratamento mais definitivo e é mais seguro do que o tamponamento por balão, embora possa não reduzir a taxa de mortalidade.[A6]

A derivação intra-hepática portossistêmica transjugular (TIPS) é geralmente recomendada para pacientes que não respondem à terapia convencional (Figura 144.7). Em pacientes com alto risco de insucesso, pacientes com Child C (pontuação de 10 a 13) e pacientes com Child B que apresentam varizes com hemorragia ativa na endoscopia, a colocação profilática de TIPS (24 a 48 horas após a internação) está associada a redução na taxa de insucesso e a melhora significativa da sobrevida. Por conseguinte, a TIPS profilática “precoce” deve ser considerada em subpopulações de pacientes de alto risco com hemorragia varicosa.[A6b,A6d][8] Embora pacientes com cirrose e coagulopatia (prolongamento da RNI ou diminuição da contagem de plaquetas) corram maior risco de não responder à hemostasia para a hemorragia varicosa ou o sangramento em consequência de procedimentos (ligadura, paracentese, TIPS, cirurgia), nem o fator

VII recombinante nem o eltrombopague demonstraram ser benéficos em ensaios clínicos randomizados, e nenhum é recomendado.

Após o controle da hemorragia, a recorrência da hemorragia em 1 ano sem tratamento é alta, alcançando cerca de 60%. Por conseguinte, deve-se instituir o tratamento para prevenção deve-se instituir o tratamento para prevenção de sangramento recorrente antes do paciente receber alta. O tratamento recomendado é uma combinação de betabloqueadores não seletivos (propranolol ou nadolol) e ligadura endoscópica de varizes.[A7] A dose de betabloqueadores deve ser a dose máxima tolerada, e deve-se repetir a ligadura endoscópica de varizes a cada 2 a 4 semanas, até que as varizes sejam obliteradas. Os pacientes com TIPS, colocada durante o episódio de hemorragia varicosa aguda, não necessitam de betabloqueadores nem de ligadura, mas precisam de exame periódico com Doppler da derivação para avaliar a sua desobstrução.

O tratamento com derivação, seja cirúrgico ou por meio de colocação radiológica de TIPS, deve ser usado em pacientes com sangramento varicoso persistente ou recorrente, apesar do tratamento farmacológico e endoscópico combinado. Ambos os tipos de derivação são igualmente efetivos, e a escolha dependerá da experiência local. Embora ocorra oclusão frequente no TIPS sem revestimento, os *stents* mais recentes revestidos com politetrafluoroetileno estão associados a menores taxas de oclusão e menores taxas de encefalopatia hepática. Em um ensaio clínico randomizado, os *stents* revestidos foram mais efetivos do que os betabloqueadores na prevenção do sangramento varicoso recorrente em pacientes com cirrose; entretanto, produziram ligeiramente mais eventos adversos, sem aumentar o tempo de sobrevida ou a qualidade de vida.[A8]

**Ascite**

A restrição de sal e a administração de diuréticos constituem a base do tratamento da ascite. A ingestão dietética de sódio deve

ser restrita a 2 g/dia. Não se recomenda uma dieta mais restritiva, que pode comprometer o estado nutricional do paciente.

A espironolactona, que é mais efetiva do que os diuréticos de alça, deve ser iniciada em uma dose de 100 mg/dia (1 vez/dia, pela manhã).[8b] A dose deve ser ajustada a cada 3 a 4 dias até alcançar uma dose efetiva máxima de 400 mg/dia. A furosemida, em dose escalonada de 40 a 160 mg/dia, pode ser iniciada concomitantemente com a espironolactona se a ascite for tensa ou acrescentada subsequentemente se a perda de peso for inadequada ou se houver desenvolvimento de hiperpotassemia com espironolactona isolada. A meta é uma perda de peso de 1 kg na primeira semana e 2 kg/semana, subsequentemente. Entretanto, o uso de diuréticos deve ser reduzido se a taxa de perda de peso for de mais de 0,5 kg/dia em pacientes sem edema periférico ou mais de 1 kg/dia em pacientes com edema periférico. Os efeitos colaterais do tratamento com diuréticos consistem em hiponatremia hipovolêmica, hiperpotassemia, disfunção renal, encefalopatia e, com a espironolactona, ginecomastia dolorosa. Na situação aguda, a infusão de albumina isoladamente não parece ser benéfica.[A8b] Todavia, a combinação de albumina humana (40 mg 2 vezes/semana durante 2 semanas, depois 40 g semanalmente) e espironolactona e furosemida consegue reduzir significativamente ascite recorrente[A8c] e melhora a sobrevida em 18 meses.[A9]

Para os 10 a 20% dos pacientes com ascite que forem refratários aos diuréticos, uma conduta razoável consiste em paracentese de grande volume, destinada a remover todo ou quase todo o líquido, além de albumina, em uma dose intravenosa de 6 a 8 g por litro de ascite removido, sobretudo quando são removidos mais de 5 ℓ de uma só vez. A frequência da paracentese de grande volume é determinada pela velocidade com que a ascite se acumula novamente.[A9b] O TIPS com *stents* não revestidos é mais efetivo do que a paracentese de grande volume com albumina na prevenção da ascite recorrente, porém está associado a uma taxa mais elevada de encefalopatia. Em

pacientes que necessitam de paracentese de grande volume frequente (mais de duas vezes por mês), um TIPS com *stent* revestido com politetrafluoroetileno pode melhorar a sobrevida.[A10] A derivação peritônio-venosa, com uso de um tubo de silicone introduzido por via subcutânea, que transfere a ascite da cavidade peritoneal para a circulação sistêmica, pode ser utilizada em pacientes que não sejam candidatos ao TIPS ou ao transplante de fígado. Bombas de fluxo automático para mobilizar o líquido ascítico para a bexiga podem reduzir a necessidade de paracentese de grande volume e melhorar a qualidade de vida em pacientes com ascite clinicamente intratável.[A11]

## Hiponatremia

Recomenda-se a restrição de líquido para 1,5 ℓ/dia em caso de hiponatremia grave (concentração sérica de sódio < 130 mEq/ℓ), porém a adesão a essa recomendação é precária. Embora os antagonistas dos receptores V2, como a tolvaptana, sejam algumas vezes efetivos para aumentar a excreção de água livre e elevar o nível sérico de sódio em pacientes cirróticos com hiponatremia, eles não têm efeito global na sobrevida e não estão aprovados pela FDA para esse uso, em virtude de sua hepatotoxicidade potencial. Como a hiponatremia é um marcador de disfunção neurológica e aumento da taxa de mortalidade, o uso da tolvaptana (15 mg/dia, com aumento para 30 a 60 mg/dia, se necessário) a curto prazo pode estar indicado apenas como “ponte” até o transplante de fígado em pacientes quando o transplante é iminente (ver Capítulo 145).

### Síndrome hepatorrenal

A SHR é uma lesão renal funcional, que resulta de anormalidades hemodinâmicas em decorrência de doença hepática em estágio terminal e hipertensão portal grave. A síndrome hepatorrenal está associada a alta mortalidade, apesar do tratamento específico. Em consequência, SHR documentada, na ausência de azotemia pré-renal ou de necrose tubular aguda, representa uma prioridade para transplante (ver Capítulo 145). Os tratamentos específicos

para a síndrome hepatorrenal que têm sido utilizados como medidas contemporizadoras ("ponte") até o transplante incluem vasoconstritores (terlipressina, norepinefrina, octreotida mais midodrina) juntamente com albumina, TIPS e diálise extracorpórea de albumina, que é um método de diálise de hemofiltração experimental, que utiliza um dialisato de albumina.[9] A maior experiência é com o uso de terlipressina que, em uma dose de 0,5 a 2,0 mg IV, a cada 4 a 6 horas, leva a maior taxa de reversão da síndrome hepatorrenal em comparação com placebo.[A12] Todavia, terlipressina também pode causar eventos adversos, inclusive insuficiência respiratória, e tem de ser usada com cautela.[A12b] Outra opção é octreotida (100 a 200 mg SC, 3 vezes/dia) com midodrina (7,5 a 12,5 mg VO, 3 vezes/dia), com ajuste da dose para obter um aumento de pelo menos 15 mmHg na pressão arterial média. A melhora pode tornar-se clinicamente visível em 7 dias.

**Peritonite bacteriana espontânea**

A antibioticoterapia empírica com uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima, 2 g IV, a cada 12 horas, ou ceftriaxona, 2 g IV, a cada 24 horas) deve ser iniciada tão logo se estabeleça o diagnóstico e antes da obtenção dos resultados de cultura; a duração mínima do tratamento deve ser de 5 dias. A resposta aos antibióticos empíricos recomendados é significativamente menor em pacientes com infecções associadas aos cuidados de saúde (*i. e.*, infecções que ocorrem em pacientes que estiveram em uma unidade de saúde nos 3 meses anteriores) e particularmente baixa nas infecções hospitalares (*i. e.*, infecções que ocorrem > 48 horas após a hospitalização), visto que mais infecções são causadas por microrganismos MFR.[9b] Nesse contexto, antibióticos de espectro mais amplo (p. ex., vancomicina-tazobactam, imipeném, ertapeném [ver Capítulo 100]) devem ser administrados inicialmente e, em seguida, modificados após a obtenção dos resultados de cultura e do antibiograma. Os aminoglicosídios devem ser evitados, em virtude da alta incidência de nefrotoxicidade em pacientes com cirrose.

A paracentese diagnóstica deve ser repetida 2 dias após o início dos antibióticos, quando o número de neutrófilos PMN no líquido ascítico deve ter diminuído em mais de 25% em relação aos valores basais. A ausência de resposta deve levar a investigações complementares para excluir a possibilidade de peritonite secundária. A disfunção renal associada à peritonite bacteriana espontânea pode ser evitada pela administração intravenosa de albumina, sobretudo em pacientes que apresentam alguma evidência de disfunção renal (ureia sanguínea > 30 mg/dℓ e/ou creatinina > 1 mg/dℓ) ou concentração sérica de bilirrubina superior a 4 mg/d ℓ por ocasião do diagnóstico. A albumina em uma dose de 1,5 g/kg de peso corporal no momento do diagnóstico, repetida no terceiro dia em uma dose intravenosa de 1 g/kg de peso corporal pode reduzir o risco de insuficiência renal e mortalidade aguda. Entretanto, essa dose é empírica, não deve ultrapassar 100 g por dose e não diminui a taxa de mortalidade em 3 meses de pacientes cirróticos com outras infecções além da peritonite bacteriana espontânea.[A13]

A administração de antibióticos não absorvíveis (ou pouco absorvíveis) pode evitar o desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea e outras infecções na cirrose ao eliminar seletivamente os microrganismos gram-negativos do intestino. Entretanto, norfloxacino, que era usado para esse propósito, foi retirado do mercado norte-americano em 2014. Uma alternativa razoável é ciprofloxacino (500 mg/dia VO), embora não haja evidências diretas apoiando esse esquema. Profilaxia prolongada com antibióticos, pode ser justificada apenas em dois grupos: pacientes que se recuperaram de um episódio anterior de peritonite bacteriana espontânea e pacientes que apresentam um nível de proteína ascítica inferior a 1 g/ℓ com disfunção hepática e circulatória avançada, conforme evidenciado por icterícia, hiponatremia ou disfunção renal.

**Encefalopatia hepática**

O diagnóstico de encefalopatia hepática franca começa pela exclusão de outras causas de alteração do estado mental. Uma vez estabelecido o diagnóstico de encefalopatia hepática, o tratamento envolve a identificação e o tratamento do fator precipitante e a redução dos níveis de amônia.[10] Os fatores precipitantes incluem infecções, diurese excessiva, hemorragia digestiva, elevada carga de proteína oral e constipação intestinal. Os narcóticos e os sedativos contribuem para a encefalopatia hepática via depressão direta da função cerebral. O TIPS é um precipitante comum da encefalopatia hepática, e pode ser necessária a redução ou oclusão do *shunt* (derivação). Entre os agentes cujo objetivo é diminuir a produção de amônia no intestino, a lactulose (15 a 30 mℓ VO, 2 vezes /dia, ajustada para obter duas ou três evacuações de fezes de consistência pastosa diariamente) constitui o tratamento de primeira escolha da encefalopatia franca episódica.[11] Entretanto, a solução eletrolítica de polietilenoglicol 3350 (4 ℓ VO ou por tubo nasogástrico durante 4 horas) pode proporcionar uma resposta clínica mais rápida. Outros agentes incluem antibióticos não absorvíveis administrados por via oral, como a rifaximina (550 mg 2 vezes/dia), a neomicina (500 mg a 1 g, 3 vezes/dia) e o metronidazol (250 mg 2 a 4 vezes/dia). Os fármacos que podem aumentar a fixação da amônia no fígado, como a L-ornitina-L-aspartato, benzoato e fenilbutirato de glicerol, estão sendo estudados.

Após a resolução de um episódio de encefalopatia franca, recomenda-se a profilaxia secundária com lactulose. Se um fator precipitante tiver sido identificado e estiver bem controlado, ou quando a função hepática ou o estado nutricional tiverem melhorado, pode-se suspender a terapia profilática. Em pacientes com encefalopatia recorrente, a rifaximina juntamente com lactulose é útil na prevenção de recorrência futura. A mudança da proteína dietética de origem animal para a de origem vegetal pode ser benéfica na encefalopatia recorrente ou persistente; entretanto, a restrição proteica não é necessária e não deve ser

usada de maneira crônica. Abordagens experimentais em camundongos podem levar à criação de microbiota intestinal por engenharia para reduzir a atividade da urease, porém não se sabe se essa abordagem pode ser estendida para os seres humanos.[12]

### Complicações pulmonares

A síndrome hepatopulmonar raramente apresenta resolução espontânea, e o tratamento farmacológico é decepcionante. Em geral, não se recomenda o TIPS. O único tratamento viável é o transplante de fígado (ver Capítulo 145).

Por outro lado, o transplante de fígado só está indicado para um subgrupo de pacientes com hipertensão portopulmonar. De fato, uma pressão arterial pulmonar média superior a 45 mmHg representa uma contraindicação absoluta para o transplante de fígado. Nesses pacientes, deve-se considerar o uso de vasodilatadores (ver Capítulo 75).

## Tratamento cirúrgico

### Transplante de fígado

O transplante de fígado ortotópico (ver Capítulo 145), que é o tratamento definitivo para a cirrose, está indicado quando o risco de morte por doença hepática é maior do que o risco de morte por transplante, conforme determinado por um escore de Child-Pugh de 7 ou mais (ver Tabela 144.2) ou por um escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD) de 15 ou mais. O MELD e o MELD-Na (ver Tabela 144.2), que estimam o risco de morte em 3 meses, são utilizados para determinar a prioridade para transplante de fígado. O número disponível de doadores cadavéricos de órgãos é menor do que o número de pacientes que aguardam por um transplante de fígado; em consequência, 15 a 20% dos pacientes que aguardam pelo transplante nos EUA morrem antes da disponibilidade de um órgão.

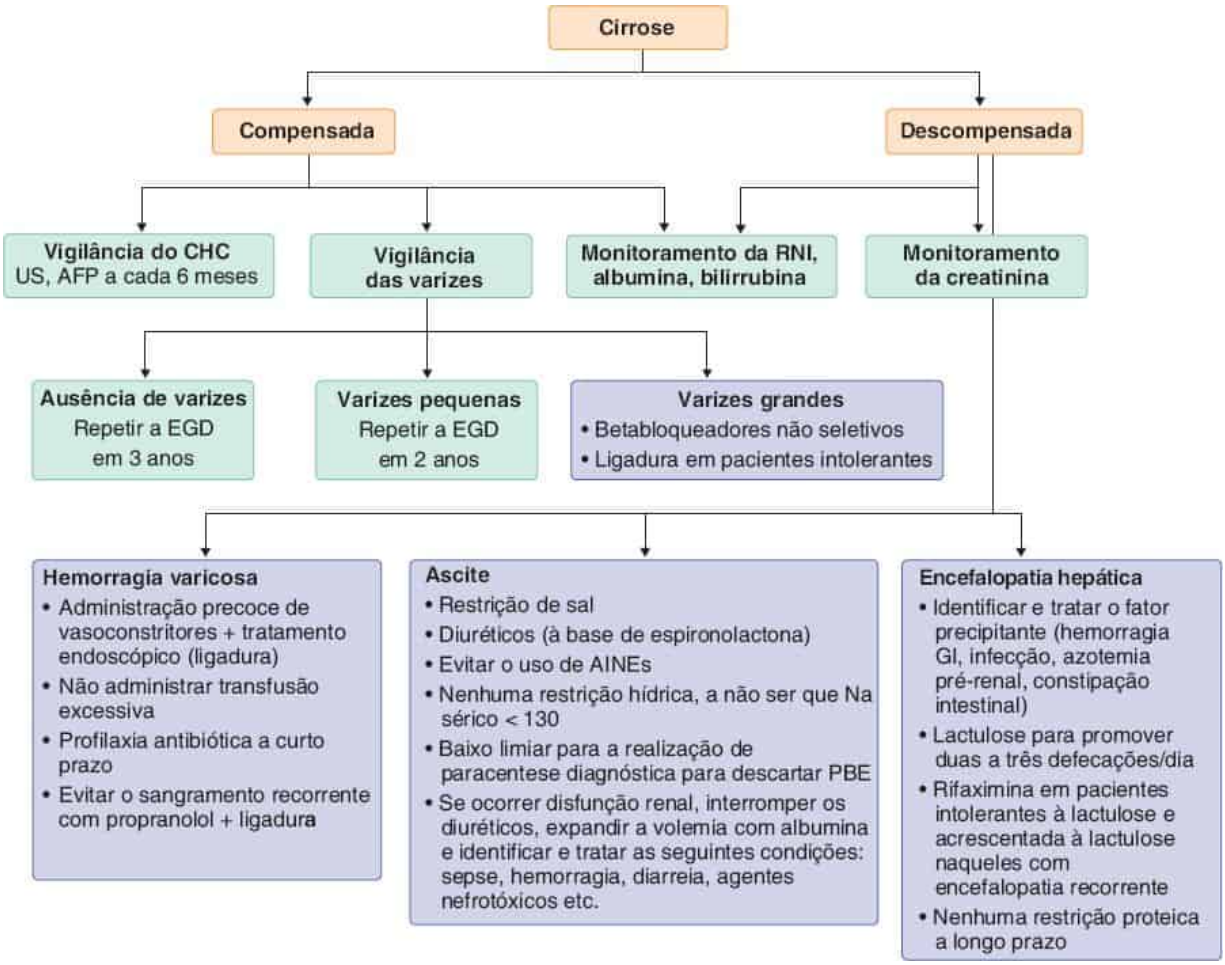


**FIGURA 144.6 Resumo do manejo da cirrose compensada e descompensada.** AFP = alfafetoproteína; EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrintestinal; CHC = carcinoma hepatocelular; RNI = razão normalizada internacional; Na = sódio; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; PBE = peritonite bacteriana espontânea; US = ultrassonografia.

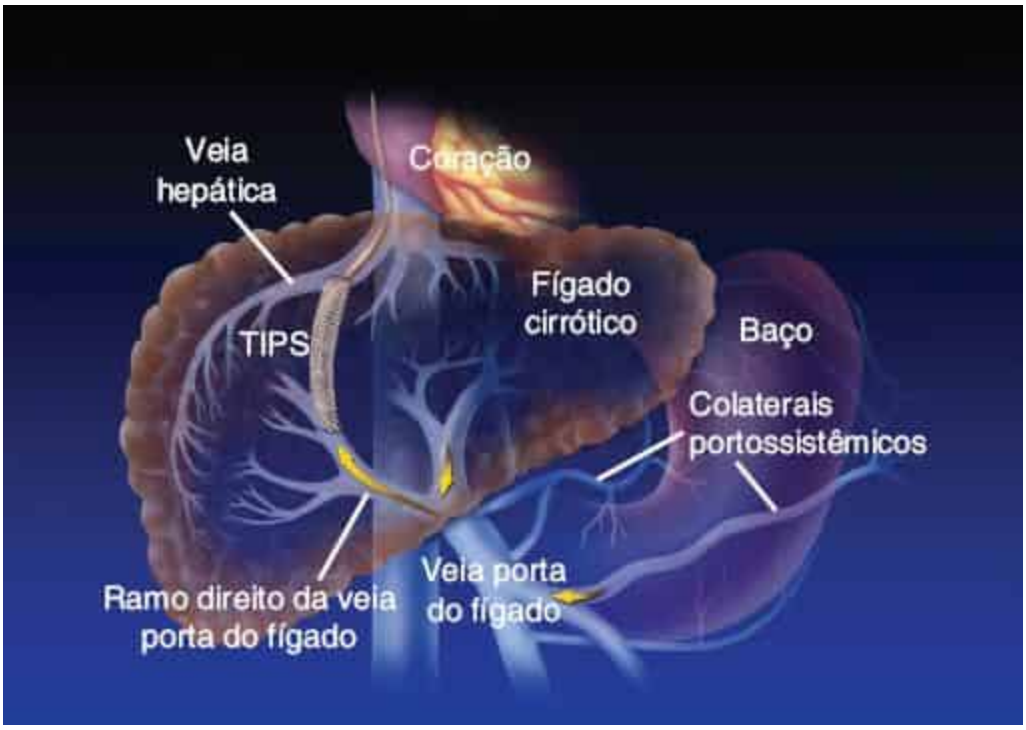


**FIGURA 144.7** ***Shunt*** **(derivação) intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS).** Esse *shunt* é efetuado por radiologistas intervencionistas e consiste na colocação de um *stent* de metal expansível (mais frequentemente revestido com politetrafluoroetileno), que conecta um ramo da veia porta do fígado (veia de alta pressão) a um ramo da veia hepática (veia de baixa pressão). O *shunt* descomprime o sistema porta e os colaterais portossistêmicos, e, por conseguinte, é utilizado no tratamento de pacientes selecionados com cirrose e hemorragia varicosa. O *shunt* também descomprime os sinusoides hepáticos e, portanto, é também utilizado no tratamento da ascite refratária.

## PREVENÇÃO PRIMÁRIA

O tratamento da doença hepática subjacente, antes do desenvolvimento de cirrose, constitui uma estratégia de prevenção primária. Como as principais causas de cirrose estão relacionadas com escolhas no estilo de vida, como uso de substâncias injetáveis (ver Capítulo 31), etilismo (ver Capítulo 30),

obesidade e sexo sem proteção, os programas de prevenção primária que enfocam estimular abstinência alcoólica, redução do comportamento de alto risco para a infecção por vírus da hepatite, redução do peso e vacinação contra hepatite B constituem estratégias ainda melhores de prevenção.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da cirrose depende do estágio do paciente. Os pacientes com cirrose compensada morrem de doença hepática somente após a passagem para um estágio descompensado. A taxa de sobrevida em 10 anos de pacientes que permanecem no estágio compensado é de cerca de 90%, enquanto a sua probabilidade de descompensação é de 50% em 10 anos. Estudos de coorte iniciais de pacientes com cirrose compensada mostram uma sobrevida mediana de cerca de 10 anos de todos os pacientes, incluindo aqueles nos quais a descompensação se desenvolve com o passar do tempo. De modo geral, a sobrevida mediana após descompensação é de cerca de 2 anos. A sobrevida é ainda menor em pacientes com ascite refratária, hiponatremia ou hemorragia varicosa recorrente e é ainda menor em pacientes hospitalizados com evento de descompensação aguda, nos quais a taxa de mortalidade em 28 dias é de cerca de 30% e correlaciona-se com o número de falências de órgãos. O carcinoma hepatocelular desenvolve-se em uma taxa bastante regular de 3% por ano e está associado a um prognóstico mais sombrio, independentemente do estágio em que se desenvolve.

Os preditores de sobrevida são discretamente diferentes em pacientes compensados e descompensados. Os parâmetros de hipertensão portal (varizes, esplenomegalia, contagem de plaquetas, gamaglobulina) assumem maior importância nos pacientes compensados, enquanto a disfunção renal, a hemorragia e o carcinoma hepatocelular são importantes fatores preditores em pacientes com cirrose descompensada.[14] Na prática clínica, o escore Child-Pugh é aplicável a todos os pacientes cirróticos, e o escore MELD é utilizado em pacientes descompensados para determinar a prioridade do transplante de fígado (ver Tabela 42.2).

A1. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:1693-1707.

A2. Kerbert AJC, Chiang FWT, van der Werf M. Hemodynamic response to primary prophylactic therapy with nonselective b-blockers is related to a reduction of first variceal bleeding risk in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:380-387.

A3. Villanueva C, Albillos A, Joan Genescà J, et al. b blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2019;393:1597-1608.

A4. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:557-568.

A4b. Roccarina D, Best LM, Freeman SC, et al. Primary prevention of variceal bleeding in people with oesophageal varices due to liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4:CD013121.

A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.

A5b. Roberts D, Best LM, Freeman SC, et al. Treatment for bleeding oesophageal varices in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4:CD013155.

A6. Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory

variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957-1967.

A6b. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, et al. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2021;160:193-205.

A6c. Plaz Torres MC, Best LM, Freeman SC, et al. Secondary prevention of variceal bleeding in adults with previous oesophageal variceal bleeding due to decompensated liver cirrhosis: a network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013122.

A6d. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, et al. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2021;160:193-205.e10.

A7. Albillos A, Zamora J, Martinez J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1219-1231.

A8. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016;63:581-589.

A8b. China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2021;384:808-817.

A8c. Sandi BB, Le.o GS, de Mattos AA, et al. Long-term albumin administration in patients with cirrhosis and ascites: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:609-617.

A9. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2417-2429.

A9b. Bai M, Qi X-S, Yang Z-P, et al. TIPS improves liver transplantation–free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2704-2714.

A10. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology*. 2017;152:157-163.

A11. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol*. 2017;67:940-949.

A12. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for hepatorenal syndrome: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Gen Intern Med*. 2018;33:97-102.

A12b. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2021;384:818-828.

A13. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62:822-830.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:245-266.

1c. Strnad P, Buch S, Hamesch K, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*. 2019;68:1099-1107.

1. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int.* 2018;12:135-147.

2. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018;68:563-576.

3. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int.* 2018;12:1-10.
4. Zardi EM, Zardi DM, Giorgi C, et al. Portopulmonary hypertension and hepatorenal syndrome. Two faces of the same coin. *Eur J Intern Med*. 2017;43:22-27.
5. Na HY, Kim JH, Choe WH, et al. Clinical features of spontaneous bacterial peritonitis: a 10-year experience from a single center. *Korean J Gastroenterol*. 2017;69:129-134.
6. Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2016;375:767-777.
7. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-335.
8. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, et al. Multicenter external validation of risk stratification criteria for patients with variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:132-139.

8b. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70:9-29.

9. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, et al. Epidemiology, pathophysiology, and management of hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol*. 2019;39:17-30.

9b. Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. 2019;70:398-411.

10. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375:1660-1670.

11. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, et al. Update on the therapeutic management of hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:1-6.
12. Nardelli S, Ridola L, Gioia S, et al. Management of hepatic encephalopathy not responsive to first-line treatments. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:253-259.
13. Soulaidopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, et al. Review article: update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24:1285-1298.
14. Haj M, Rockey DC. Predictors of clinical outcomes in cirrhosis patients. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:266-271.

**Um homem de 55 anos com hepatite C crônica queixa-se de fadiga. Ao exame físico, o paciente apresenta aranhas vasculares, eritema palmar e lobo esquerdo do fígado palpável. Não apresenta ascite nem asterixe. A análise laboratorial revela: aspartato aminotransferase (AST) = 100, alanina aminotransferase (ALT) = 67, fosfatase alcalina = 145 e contagem de plaquetas de 120.000. A tomografia computadorizada (TC) do abdome mostra contorno hepático nodular e colaterais portossistêmicos, porém não há massas. Qual das seguintes opções você recomenda como próxima etapa?**

- A. Biopsia de fígado.
- B. Endoscopia digestiva alta.
- C. Iniciar betabloqueadores não seletivos.

- D. Iniciar espironolactona.
- E. Ressonância magnética do fígado.

Concluir questão

**Um homem obeso e diabético de 69 anos, com cirrose compensada diagnosticada por biopsia e sem história pregressa de hemorragia varicosa, apresenta grandes varizes esofágicas em uma endoscopia digestiva alta feita de rastreamento. Qual dos seguintes medicamentos você recomenda neste caso?**

- A. Nenhuma medicação específica.
- B. Metoprolol.
- C. Nadolol.
- D. Espironolactona.
- E. Pantoprazol.

Concluir questão

**Um homem obeso de 64 anos é avaliado em razão do aparecimento recente de ascite e edema periférico. Ele é tabagista inveterado e habitualmente consome duas a**

**quatro doses de bebida alcoólica por dia, porém nega história pregressa de doença hepática. O exame físico revela diminuição dos sons respiratórios, ascite moderada e edema periférico, porém sem outras anormalidades. Os exames laboratoriais revelam nível de bilirrubina total = 1,2 mg/dℓ, AST = 37 UI/mℓ, ALT = 35 UI/mℓ, albumina = 3,7 g/dℓ e razão normalizada internacional = 1,4. A paracentese mostra um líquido amarelo-claro com as seguintes características: proteína total = 3,5 g/dℓ, albumina = 1,7 g/dℓ, leucócitos = 640/μℓ (12% de neutrófilos). Qual das seguintes opções é a conduta mais apropriada?**

- A. Iniciar a administração intravenosa de cefotaxima e aguardar os resultados de cultura do líquido ascítico.
- B. Realizar uma biopsia hepática.
- C. Obter o nível sérico de peptídio natriurético do tipo B e solicitar ecocardiografia.
- D. Realizar uma TC de abdome para investigar a possibilidade de doença maligna peritoneal.
- E. Iniciar o tratamento para tuberculose.

Concluir questão

**Mulher de 53 anos com cirrose secundária à cirrose biliar primária apresenta ganho de peso de 2 semanas de duração e aumento da circunferência abdominal. Ao exame físico, teve aumento de peso de 3,5 kg, e ela apresenta distensão modesta do abdome, com macicez no flanco e macicez de decúbito. Não apresenta asterixe. Os exames laboratoriais incluem: creatinina = 0,8, ureia sanguínea = 24, Na = 136 e K = 3,5. A análise do líquido ascítico é compatível com ascite cirrótica, sem evidências de peritonite bacteriana espontânea. A ultrassonografia não revela massa hepática. Nesse estágio, o manejo adequado deve consistir em:**

- A. Paracentese de grande volume.
- B. Restrição de sal e de água apenas.
- C. *Shunt* (derivação) intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS).
- D. Espironolactona.
- E. Furosemida IV.

Concluir questão

**Um homem de 48 anos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, cirrose e ascite apresenta confusão mental que surgiu há 2 dias. Nega a ocorrência de febre, calafrios,**

**hematêmese e melena. Ao exame físico, a temperatura é de 35,5°C, a pressão arterial de 90/60 mmHg, a frequência cardíaca de 100 bpm e a frequência respiratória de 30 incursões/minuto. Está confuso e agitado, e apresenta asterixe. O abdome apresenta ascite tensa, porém não hipersensível, e as fezes são negativas para sangue oculto. Os exames laboratoriais incluem: contagem de leucócitos = 8,6, creatinina = 2,1 (anteriormente 0,8) e bilirrubina = 7,7 (anteriormente 2,3). Está eliminando apenas pequenos volumes de urina, porém o exame de urina é normal. Qual dos seguintes exames é o mais apropriado?**

- A. Paracentese diagnóstica e hemoculturas.
- B. Paracentese de grande volume.
- C. Endoscopia digestiva alta.
- D. TC do cérebro.
- E. Ultrassonografia dos rins.

Concluir questão

# 145 INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

GREGORY T. EVERSON

Nos EUA, cerca de 150 programas realizam aproximadamente 7.500 transplantes de fígado por ano – 95% de doadores cadavéricos e 5% de doadores vivos. Cerca de 14.000 pacientes estão em listas de espera, visto que os receptores que necessitam de transplante hepático excedem enormemente o número de doadores de fígado. A taxa de mortalidade enquanto os pacientes estão na lista de espera é de cerca de 100 a 120 mortes por 1.000 pacientes-ano.

A sobrevida em 5 anos de pacientes transplantados entre 2008 e 2015 foi de cerca de 80% (Figura 145.1), com melhoras recentes no desfecho a curto prazo decorrentes, em grande parte, dos avanços na cirurgia e dos cuidados pós-operatórios.[1] Por outro lado, a falta de melhora além dos 3 meses deve-se a complicações a longo prazo, como hepatite C recorrente (ver Capítulo 140), doença autoimune recorrente (ver Capítulo 140), rejeição crônica de aloenxerto, disfunção renal (ver Capítulo 121), hipertensão arterial (ver Capítulo 70) e diabetes melito (ver Capítulo 216). A terapia antiviral de ação direta da hepatite C crônica deve melhorar o desfecho a longo prazo de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C, porém o aumento da sobrevida a longo prazo de outros pacientes exigirá melhor manejo das complicações crônicas.

## CRITÉRIOS GERAIS DE SELEÇÃO

Sem dúvida alguma, a indicação mais comum para transplante de fígado é a cirrose não colestática (Tabela 145.1). A terapia antiviral de ação direta do HCV reduziu bastante as novas listas e aumentou a saída de listas de espera

de transplante entre pacientes com hepatite C crônica. Em consequência, a cirrose alcoólica, a esteato-hepatite não alcoólica e a cirrose criptogênica (provavelmente em razão da esteato-hepatite não alcoólica) provavelmente se tornarão as principais indicações para transplante de fígado. Independentemente de os fígados serem de doadores cadavéricos ou vivos, três questões fundamentais precisam ser consideradas no momento da avaliação.[2,3]

1. O transplante hepático está indicado? O paciente deve ter insuficiência hepática, complicações da doença hepática ou um distúrbio metabólico que seja mais bem tratado por meio de transplante de fígado e para o qual não existam tratamentos alternativos.
2. Existem contraindicações para a realização do transplante (Tabela 145.2)? É preciso identificar a existência de comorbidades passíveis de comprometer o enxerto ou o desfecho do paciente.

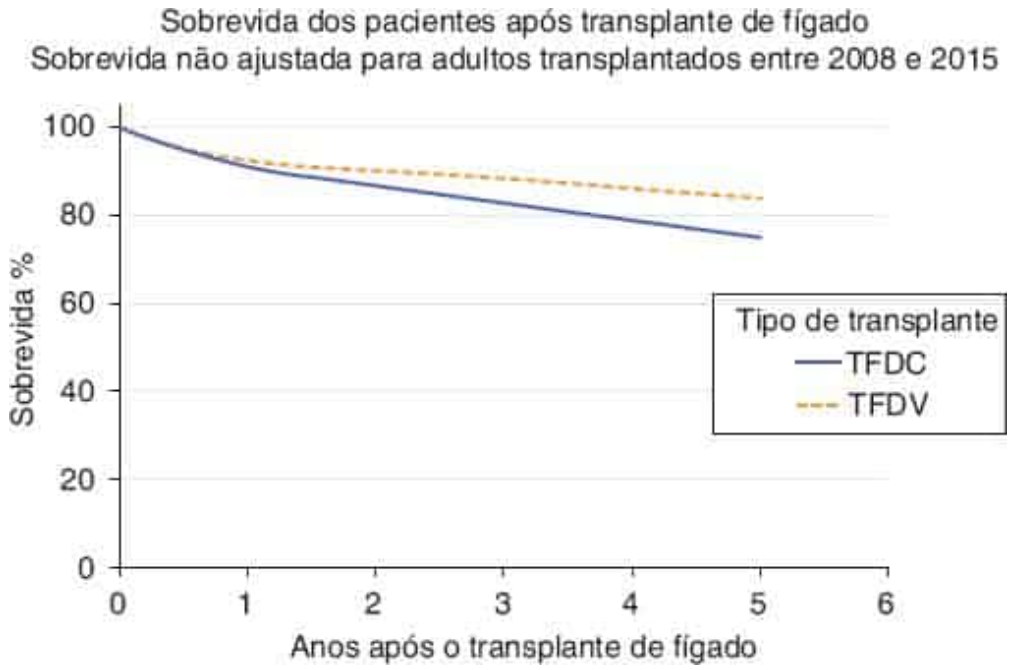


**FIGURA 145.1 Dados da Organ Procurement and Transplantation Network: taxas de sobrevida de pacientes de Kaplan-Meier para transplantes de fígado realizados entre 2008 e 2015, com base nos dados da Organ Procurement and Transplantation Network, em 20 de abril de 2018.** TFDC = transplante de fígado de doador cadavérico; TFDV = transplante de fígado de doador vivo.

3. O paciente será capaz de tolerar e aderir à imunossupressão e ao manejo após o transplante? A incapacidade de cumprir com rigor os cuidados e o manejo após o transplante pode levar à perda do enxerto e à morte do receptor.

## Avaliação médica

Determinados componentes da avaliação médica aplicam-se a todos os receptores potenciais. As sorologias virais caracterizam o estado de infecção atual, exposição prévia ou vacinação relacionada com os vírus da hepatite (ver Capítulo 140), vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353), citomegalovírus (ver Capítulo 352) e vírus da imunodeficiência humana (HIV; ver Capítulo 364). Recomenda-se a colonoscopia para todos os pacientes com mais de 50

anos com a finalidade de excluir a possibilidade de câncer de cólon ou pólipos (ver Capítulo 184), bem como para todos os pacientes com colangite esclerosante primária (ver Capítulo 146) para detectar a possibilidade de retocolite ulcerativa ou doença de Crohn (ver Capítulo 132). Efetua-se uma avaliação cardiopulmonar (ver Capítulos 45, 62 e 79) em pacientes com mais de 50 anos e em qualquer paciente com fatores de risco para DAC, como hipertensão, hipercolesterolemia, história familiar significativa, tabagismo ou diabetes melito. O cateterismo cardíaco (ver Capítulo 51) é realizado em pacientes com resultados positivos na prova de esforço para confirmar e delinear a extensão da DAC. US, TC e RM são úteis para examinar os ductos biliares (ver Capítulo 138), para excluir a possibilidade de câncer hepatocelular (ver Capítulo 186) ou colangiocarcinoma (ver Capítulo 186) e para determinar a desobstrução das principais estruturas vasculares, como a artéria hepática, o eixo celíaco, a artéria esplênica, a veia porta do fígado e a veia mesentérica superior (ver Capítulo 134).

**Tabela 145.1** **Indicações para transplante de fígado.**

| CATEGORIA | PORCENTAGEM DE PACIENTES NA LISTA (*N* = 14.163) | |
|---|---|---|
| Cirrose, não colestática | | 73% |
| Alcoólica | (23%) | |
| Hepatite C + alcoolismo | (4%) | |
| Esteato-hepatite não alcoólica | (14%) | |
| Criptogênica | (5%) | |
| Autoimune | (4%) | |
| Hepatite B | (3%) | |
| Outra | (1%) | |
| Doença hepática colestática | | 9% |
| Colangite esclerosante primária | (5%) | |

| | | |
|---|---|---|
| Cirrose biliar primária | (3%) | |
| Outra | (1%) | |
| Neoplasias malignas (principalmente carcinoma hepatocelular) | | 7% |
| Insuficiência hepática aguda | | 2% |
| Doenças metabólicas | | 2% |
| Atresia biliar | | 1% |
| Outras (p. ex., síndrome de Budd-Chiari) ou desconhecida | | 6% |

Dados de Organ Procurement and Transplantation Network em 16 de novembro de 2017. https://optn.transplant.hrsa.gov.

| Tabela 145.2 | Contraindicações para transplante de fígado. |
|---|---|
| Abuso de substâncias ativas e incapacidade de aderir à reabilitação | |
| Suporte social inadequado, disfunção psicossocial extrema, psicose ativa ou outra doença psicossocial subjacente, que torna impossível ao paciente seguir os cuidados peritransplante e o manejo pós-operatório | |
| Doença cardiopulmonar ativa instável | |
| Cardiopatia isquêmica sintomática, não passível de revascularização | |
| Hipertensão pulmonar grave (PAP média > 45 mmHg, apesar das intervenções farmacológicas) | |
| Doença maligna ativa incurável | |
| Doença maligna metastática não hepática | |
| Hepatoma com invasão macrovascular, metástases extra-hepáticas ou critérios de Milão ou UCSF ultrapassados ou não | |

passíveis de ter o seu estágio reduzido

Colangiocarcinoma com biopsia transperitoneal percutânea (provavelmente, semeadura pela biopsia), diâmetro do tumor > 3 cm ou disseminação extra-hepática

Sepse ativa, descontrolada e não passível de tratamento ou outra doença infecciosa grave

Infecção ativa pelo HIV com doença definidora de AIDS, altos títulos de RNA do HIV, contagem muito baixa de linfócitos T CD4 ou ausência de resposta à HAART

Anomalia anatômica ou tromboses vasculares extensas impedindo o transplante hepático

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; HAART = terapia antirretroviral altamente ativa; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PAP = pressão arterial pulmonar; UCSF = University of California, São Francisco.

O princípio básico na consideração do transplante de fígado é o fato de que a sobrevida prevista de um paciente com transplante deve ultrapassar a expectativa de sobrevida sem transplante.[3b] No transplante de fígado de doador cadavérico, esse princípio é preenchido por um escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD) de aproximadamente 15 (ver Tabela 144.2, no Capítulo 144). Além disso, certas complicações da cirrose (ver Capítulo 144), como a ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia, hemorragia varicosa não controlada, perda nutricional, déficit de desenvolvimento e aparecimento de hepatoma (ver Capítulo 186), diminuem a sobrevida. A avaliação imediata e a inclusão na lista de espera para transplante estão indicadas para qualquer paciente com escore MELD de 15 ou mais, ou com qualquer uma dessas complicações.

Outras complicações que não são consideradas potencialmente fatais também podem ser indicações para considerar o transplante de fígado. Exemplos incluem a doença óssea metabólica, que resulta em osteopenia e fraturas ósseas (ver Capítulos 230 e 231), nutrição inadequada, perda da massa muscular, fadiga intensa, pouca capacidade de concentração e prurido intratável.

Em razão da disponibilidade limitada de doadores de fígado, os centros de transplante precisam selecionar os pacientes que têm maior probabilidade

de resultado bem-sucedido. Os pacientes idosos, obesos e descondicionados, bem como aqueles com doença vascular subjacente ou diabetes melito de longa duração, são candidatos inadequados ao transplante de fígado.

## Avaliação cirúrgica

As três fases da cirurgia consistem em dissecção do fígado nativo, a fase anepática e a revascularização do enxerto. A dissecção do fígado nativo, que se caracteriza por dissecção meticulosa e controle imediato dos vasos hemorrágicos, pode ser complicada por obesidade mórbida, hipertensão portal significativa, trombose porta, cirurgia de derivação portossistêmica prévia ou cirurgia abdominal prévia. A duração dessa fase é habitualmente de 1 a 2 horas, e a perda de sangue varia de 0 a 5 unidades de sangue.

Durante a fase anepática, que habitualmente dura de 1,5 a 3 horas e está associada a uma perda de sangue que varia de 0 a 5 unidades, o suprimento vascular do fígado é totalmente interrompido, e o fígado nativo é retirado. Próximo ao final da fase anepática, os vasos são anastomosados, e as veias hepáticas do doador são tipicamente enxertadas na veia cava do receptor com apenas uma anastomose cava. Os receptores com coagulopatia grave, caquexia e deficiências nutricionais podem ter propensão ao sangramento excessivo e a complicações metabólicas.

Após a retirada das pinças venosas, os pacientes correm risco de fibrinólise primária ou coagulopatia de consumo. A anastomose arterial é tipicamente realizada após a retirada das pinças para diminuir o período de isquemia quente.

## Avaliação psicossocial

O paciente encaminhado para transplante de fígado pode ter uma história de consumo abusivo de álcool ou substâncias psicoativas. A avaliação psicossocial é importante para ajudar a determinar o risco de recidiva após o transplante. Nos pacientes com cirrose alcoólica, quase todos os centros de transplante exigem um período mínimo de 6 meses de abstinência documentada e inscrição em programas de educação ou de reabilitação. Um paciente com hepatite alcoólica grave, prognóstico sombrio, suporte social adequado e vontade de aderir à abstinência e reabilitação pode representar

uma exceção à diretriz de 6 meses. Outros aspectos-chave da avaliação psicossocial incluem (1) avaliação do paciente à procura de transtorno psiquiátrico subjacente (ver Capítulo 369), a sua gravidade e como deve ser tratado; (2) definir e estabelecer um suporte social e psicológico para o receptor potencial, incluindo família, amigos e companheiros e pessoas importantes; e (3) no transplante de fígado de doador vivo, avaliar os doadores vivos potenciais.

## Atribuição de prioridade: modelo para doença hepática em estágio terminal

A priorização dos candidatos para transplante de fígado nos EUA e a alocação de fígados de doadores cadavéricos baseiam-se no escore MELD ou MELD-Na (ver Tabela 144.2 no Capítulo 144), que varia de 6 (melhor prognóstico) a 40 (pior prognóstico). A taxa de mortalidade em 3 meses aumenta de 10% com um escore MELD de 20 para 60% com um escore MELD de 35 e praticamente para 100% com um escore MELD superior a 40. A sobrevida de um paciente não melhora com o transplante de fígado de doador cadavérico se o escore MELD for inferior a 15. Em consequência, os fígados de doadores cadavéricos devem ser disponibilizados de maneira mais ampla se nenhum paciente local tiver um escore MELD de 15 ou mais. Além disso, a regra SHARE 35 possibilita o compartilhamento regional de um fígado de doador para um paciente regional com escore de 35 ou mais. Pacientes com insuficiência hepática aguda ou pacientes após transplante com falha do enxerto em consequência de trombose da artéria hepática apresentam um escore MELD de 40 e estado de prioridade máxima. Esse sistema de alocação melhorou as taxas de transplante e não alterou a lista de espera ou a taxa de mortalidade pós-transplante. Em pacientes com cirrose (ver Capítulo 144), a hiponatremia (ver Capítulo 108) está associada à síndrome hepatorrenal, ascite e morte por doença hepática. A hiponatremia é um preditor independente de morte até um escore MELD de 30. Em consequência, um escore MELD é agora ajustado para a concentração sérica de sódio na alocação de fígados de doadores cadavéricos (MELD-Na). Outras exceções podem incluir pacientes com síndrome hepatorrenal (ver Capítulo 144), síndrome portopulmonar (ver Capítulo 144), colangiocarcinoma (ver Capítulo 146), fibrose cística (ver Capítulos 83 e 137), polineuropatia

amiloide familiar (ver Capítulo 179) e hiperoxalúria primária (ver Capítulo 194) (e-Tabela 145.1).

| e-Tabela 145.1 | Candidatos ao transplante de fígado com casos excepcionais que não exigem avaliação pelo Regional Review Board nos EUA. |
|---|---|

**Síndrome hepatopulmonar.** O paciente precisa ter evidências de derivação (shunt) intrapulmonar e Pao2 inferior a 60 mmHg no ar ambiente. Esses pacientes são inscritos com MELD 22, com aumento de 10% a cada 3 meses se a $Pao_2$ permanecer abaixo de 60 mmHg.

**Colangiocarcinoma**. O centro de transplante hepático que solicita a exclusão MELD precisa ter um protocolo escrito aprovado pela United Network for Organ Sharing, que inclua quimiorradioterapia neoadjuvante e estadiamento cirúrgico antes do transplante para excluir a possibilidade de doença metastática. MELD 22 com aumento de 10% a cada 3 meses, contanto que o tumor seja controlado pelo protocolo de tratamento e não haja evidências de metástases.

**Fibrose cística.** O paciente precisa ter $VEF_1$ abaixo de 40% da faixa normal. MEDL 22 com aumento de 10% a cada 3 meses.

**Polineuropatia amiloide familiar.** É obrigatório que o paciente não tenha comprometimento cardíaco significativo, com fração de ejeção superior a 40% no ecocardiograma e deambulando livremente, mutação do gene TTR apropriada e substância amiloide comprovada por biopsia. MELD 22 com aumento de 10% a cada 3 meses.

**Hiperoxalúria primária (tipo I).** O paciente precisa ter insuficiência renal em consequência de doença por cálculos de oxalato e deficiência de alanina:glioxilato aminotransferase comprovada por biopsia hepática (análise da amostra com determinação da atividade enzimática da alanina:glioxilato aminotransferase e/ou análise genética do gene da alanina:glioxilato aminotransferase). MELD 28 com aumento de 10% a cada 3 meses.

**Síndrome portopulmonar.** O paciente precisa apresentar hipertensão pulmonar diagnosticada por determinações apropriadas de pressão arterial pulmonar média (PAPM), resistência vascular pulmonar (RVP) e gradiente transpulmonar. Com tratamento, a PAPM deve ser inferior a 35 mmHg, e a RVP, inferior a 400 dinas/s/cm$^{-5}$. MELD 22 com aumento de 10% a cada 3 meses.

MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

## INDICAÇÕES ESPECÍFICAS DA DOENÇA PARA TRANSPLANTE

### Insuficiência hepática aguda

A insuficiência hepática aguda é definida como lesão hepática de menos de 26 semanas de duração, razão normalizada internacional de 1,5 ou mais e alteração do estado mental na ausência de doença hepática crônica, exceto doença de Wilson (ver Capítulo 200), hepatite B de aquisição vertical ou hepatite autoimune. Nos EUA, as principais causas de insuficiência hepática aguda são a toxicidade do paracetamol (ver Capítulo 141), suplementos dietéticos, fitoterápicos (ver Capítulo 141), hepatite viral aguda (ver Capítulo 139), hepatite autoimune (ver Capítulo 140), doença de Wilson, envenenamento por cogumelos (ver Capítulos 102 e 141), isquemia hepática aguda (ver Capítulo 134), síndrome de Budd-Chiari, esteatose hepática aguda da gravidez (algumas vezes associado à síndrome HELLP – hemólise, elevação das enzimas hepáticas, baixa contagem de plaquetas; 151 e 226) e infiltração maligna do fígado (ver Capítulo 186). Entretanto, cerca de 5% dos casos são de etiologia incerta, apesar de uma avaliação abrangente.[4] A lesão hepática aguda grave sem encefalopatia hepática tem menos probabilidade de evoluir para a insuficiência hepática com necessidade de transplante se estiver relacionada com a toxicidade do paracetamol, em comparação com outras causas.[5] Agravos relativamente mínimos podem causar descompensação aguda (a chamada "agudização de insuficiência hepática crônica") em pacientes com insuficiência hepática compensada crônica.[5b,5c]

## TRATAMENTO

Pacientes com critérios para insuficiência hepática aguda devem ser transferidos para a UTI para monitoramento intensificado, e deve-se entrar em contato com um centro de transplante de fígado para possível transferência do paciente.[6,6b]

Os tratamentos específicos incluem *N*-acetilcisteína para a hepatotoxicidade do paracetamol (ver Capítulos 102 e 141), *N*-acetilcisteína associada com silibinina ou penicilina G para o envenenamento por cogumelos (ver Capítulos 102 e 141), *N*-acetilcisteína e remoção do fármaco agressor para a lesão hepática induzida por fármacos (ver Capítulo 141), análogos dos nucleosídios ou nucleotídios para a hepatite B (ver Capítulo 140), aciclovir para a hepatite por herpes-vírus ou vírus varicela-zóster (ver Capítulos 350 e 351), diálise e quelação do cobre para a doença de Wilson (ver Capítulo 200), corticosteroides para a hepatite autoimune (ver Capítulo 140), parto para esteatose hepática aguda da gravidez e *shunt* (derivação) intra-hepático portossistêmico transjugular para a síndrome de Budd-Chiari. Além disso, todas as causas de insuficiência hepática aguda podem provocar várias complicações sistêmicas.

Uma questão crucial no manejo geral de pacientes com insuficiência hepática aguda consiste no monitoramento e tratamento da encefalopatia. A encefalopatia progressiva na insuficiência hepática aguda caracteriza-se pela sua associação com edema cerebral e pressão intracraniana (PIC) elevada. A elevação da PIC é rara em pacientes com encefalopatia de grau I (confusão leve) ou de grau II (agitação psicomotora), porém ocorre em 25 a 35% dos pacientes com encefalopatia de grau III (torpor) e em 65 a 75% dos pacientes com encefalopatia de grau IV (coma, porém reativo à dor profunda). Existe a probabilidade de lesão cerebral irreversível quando a PIC é superior a 50 mmHg e a pressão de perfusão cerebral (pressão arterial média menos PIC) é inferior a 40 mmHg por mais de 2 horas. O transplante de fígado pode estar contraindicado nessas circunstâncias.

Como a amônia pode desempenhar um papel na patogenia do edema cerebral, recomenda-se o uso de lactulose (20 g, a cada 4 a 6 horas)[A1] e/ou rifaximina (550 mg, 2 vezes/dia), sobretudo para graus mais baixos de encefalopatia.[7] Os pacientes com encefalopatia de grau III/IV necessitam de intubação, ventilação mecânica, elevação da cabeceira da cama, sedação (p. ex., propofol, dose inicial de 0,005 mg/kg/min por via intravenosa [IV], dose de manutenção de 0,005 a 0,05 mg/kg/min IV, que pode ser aumentada em incrementos de 0,005 mg/kg/min, a cada 5 minutos) e paralisia (cisatracúrio, dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg IV, dose de manutenção de 1 a 3 mg/kg/min IV). As crises convulsivas (ver Capítulo 375) devem ser tratadas com fenitoína (dose inicial de 15 mg/kg IV, dose de manutenção de 3 mg/kg a cada 12 horas IV), propofol (dose de ataque de 1 mg/kg IV, manutenção de 3 a 7 mg/kg/hora IV), pentobarbital (dose de ataque de 13 mg/kg IV, manutenção de 2 a 3 mg/kg/hora IV) ou midazolam (dose de ataque de 0,2 mg/kg IV, manutenção de 0,1 a 0,25 mg/kg/hora IV). O levetiracetam (500 [até 1.500] mg a cada 12 horas IV) pode ser utilizado se a função renal estiver preservada. A colocação de um transdutor intracraniano para monitoramento da PIC é desejável, porém coagulopatia subjacente grave pode impedir o seu uso. A PIC elevada pode exigir tratamento com manitol (0,5 a 1,0 mg/kg a cada 4 a 6 horas IV), hiperventilação (pH-alvo de 7,45), pentobarbital (dose prescrita anteriormente) e hipotermia (32 a 34°C). O objetivo dessas intervenções é manter a PIC abaixo de 20 mmHg. Os corticosteroides não melhoram o edema cerebral nem reduzem a PIC na insuficiência hepática aguda, e o seu uso não é recomendado.

Pacientes com insuficiência hepática aguda correm risco aumentado de infecções bacterianas e fúngicas. As infecções comuns incluem sepse do acesso, pneumonia (ver Capítulo 91) e infecção urinária (ver Capítulo 268). Ventilação prolongada, a diálise, os procedimentos invasivos e o uso de múltiplos antibióticos aumentam o risco de infecção fúngica (ver Capítulo 266). As hemoculturas, as culturas de urina e de escarro e de vigilância e as radiografias periódicas de tórax são necessárias a

cada 2 dias. A terapia profilática com antibióticos ou com antifúngicos não é atualmente recomendada.

A plasmaférese pode proporcionar benefício ao reduzir a resposta inflamatória sistêmica.[A2] A infusão de solução salina hipertônica e a indução de hipotermia leve não demonstraram ser úteis.

Além da elevação da razão normalizada internacional, muitos pacientes desenvolvem trombocitopenia em decorrência da coagulopatia de consumo (ver Capítulo 166). Entretanto, o uso profilático de transfusão de fatores da coagulação ou de plaquetas deve ser restrito ao tratamento da hemorragia ou ao preparo para procedimentos invasivos.

Os pacientes com insuficiência hepática aguda apresentam baixa resistência vascular sistêmica e pressão arterial média baixa. Em pacientes com PIC elevada, a diminuição da pressão arterial média pode comprometer ainda mais a pressão de perfusão cerebral e o fluxo sanguíneo. A meta da terapia vasopressora é manter a pressão de perfusão cerebral entre 60 e 80 mmHg. O tratamento da hipotensão para manter a pressão arterial média acima de 75 mmHg pode incluir cristaloides contendo dextrose, albumina, norepinefrina e vasopressina (ver Capítulo 98). O cuidadoso monitoramento do estado de volume é de importância crítica, e deve-se ter cuidado para evitar a sobrecarga de volume, que pode agravar o edema cerebral.

A insuficiência renal aguda (ver Capítulo 112) é comum em pacientes com insuficiência hepática aguda, particularmente quando causada por paracetamol, envenenamento por cogumelos ou doença de Wilson. A terapia de substituição renal, quando necessária, deve ser administrada na forma de diálise venovenosa contínua (ver Capítulo 122). Modos intermitentes de hemodiálise devem ser evitados em razão de seus efeitos hemodinâmicos adversos.

Na insuficiência hepática aguda, a hipoglicemia constitui uma complicação comum, que deve ser evitada e controlada por meio de infusões de glicose contínuas. Pode haver necessidade de

suplementação com fosfato, magnésio e potássio (ver Capítulo 109). A alimentação enteral (ver Capítulo 204) deve ser iniciada precocemente, e deve-se iniciar a nutrição parenteral (ver Capítulo 204) se houver contraindicação à nutrição enteral.

## Seleção para transplante de fígado

As variáveis clínicas associadas a probabilidade reduzida de recuperação espontânea incluem encefalopatia grave, idade avançada, certas causas (hepatite B, hepatite induzida por fármacos, doença de Wilson), duração prolongada da icterícia, necrose maciça na biopsia de fígado e acentuada diminuição do volume do fígado no exame radiológico. A sobrevida sem transplante em pacientes com insuficiência hepática aguda é de aproximadamente 50% para a toxicidade por paracetamol, hepatite A, fígado de choque e esteatose hepática aguda da gravidez/HELLP, porém de menos de 25% para todas as outras causas. As indicações para inclusão na lista de espera para transplante baseiam-se na gravidade da doença, porém variam discretamente entre países (Tabela 145.3).

O transplante para a insuficiência hepática aguda representa apenas 2% de todos os transplantes de fígado. Cerca de 45% dos pacientes com insuficiência hepática aguda estão na lista de espera para transplante; cerca de 10% morrem enquanto estão nessa lista, cerca de 5% melhoram sem transplante e cerca de 30% são submetidos a transplante hepático. As taxas de sobrevida global em 1 e em 5 anos após transplante de fígado são de 79 e 71%, respectivamente, porém a sobrevida após transplante é melhor para pacientes com superdosagem aguda de paracetamol e pior para pacientes com encefalopatia grave antes do transplante. O transplante de fígado de doador vivo e de fígado auxiliar podem ser considerados, porém o seu uso é controverso.

## Insuficiência hepática crônica

A cirrose alcoólica (ver Capítulo 144), que agora constitui a principal indicação para transplante de fígado nos EUA, permanece controversa, visto que muitos pacientes com abstinência total de álcool podem se recuperar a ponto de o transplante não estar mais indicado. Tipicamente, os candidatos a

transplante precisam aderir a pelo menos 6 meses de reabilitação e documentar a abstinência de álcool por meio de exames de urina ou de sangue. Os fatores de risco para não adesão e retorno ao uso de álcool incluem abuso de diversas substâncias psicoativas, suporte social precário, desemprego e doença psiquiátrica subjacente. Entretanto, pacientes adequadamente selecionados e que aderem às exigências apresentam excelentes resultados pós-transplante, embora 8 a 33% retornem a certo grau de consumo de álcool. As taxas de sobrevida em 1, 3 e 5 anos variam de 81 a 92%, 78 a 86% e 73 a 86%, respectivamente.

O transplante para hepatite alcoólica é ainda mais controverso. Em um estudo não randomizado de sete unidades de transplante de fígado na França, foi sugerido que pacientes cuidadosamente selecionados com hepatite alcoólica grave poderiam se beneficiar de modo substancial do transplante hepático, com taxa de sobrevida em 2 anos de 77% com o transplante, em comparação com 23% sem transplante. Apesar da falta de confirmação por ensaios clínicos controlados de maior porte, um número crescente de casos de hepatite alcoólica grave está sendo submetido a transplante de fígado.

A esteato-hepatite não alcoólica (ver Capítulo 143) tornou-se cada vez mais uma indicação de transplante de fígado e acredita-se que exceda a prevalência da hepatite C crônica e da doença hepática alcoólica na lista de espera dos EUA.[8,9] Apesar da preocupação sobre a doença metabólica subjacente, com seu risco aumentado de doença cardiovascular e neoplasia maligna, as taxas atuais de sobrevida em 1, 3 e 5 anos assemelham-se àquelas de outros receptores. O maior risco de morte cardiovascular após transplante na esteato-hepatite não alcoólica é compensado por menor risco de fracasso do enxerto.

| **Tabela 145.3** | **Critérios para a seleção de pacientes com insuficiência hepática aguda para transplante de fígado.** |
|---|---|
| **KING'S COLLEGE, LONDRES, REINO UNIDO** | |
| Toxicidade do paracetamol | |
| Acidose (pH < 7,3) ou | |

| |
|---|
| RNI > 6,5 + creatinina > 3,4 mg/dℓ |
| Outras causas de insuficiência hepática aguda |
| RNI > 6,5 ou |
| Três dos seguintes critérios: |
| Idade < 10 anos ou > 40 anos |
| Hepatite não A, não B ou doença induzida por fármacos |
| Duração da icterícia antes da encefalopatia > 7 dias |
| RNI > 3,5 |
| Bilirrubina > 17,5 mg/dℓ |
| **HÔPITAL PAUL-BROUSSE, VILLEJUIF, FRANÇA** |
| Para todas as causas de insuficiência hepática aguda: |
| Encefalopatia hepática e |
| Fator V < 20% do normal em pacientes com menos de 30 anos ou |
| Fator V < 30% do normal em pacientes a partir de 30 anos |

RNI = razão normalizada internacional.

A cirrose (ver Capítulo 144) decorrente do vírus da hepatite C (ver Capítulo 140) continua sendo uma indicação comum nos EUA para transplante de fígado, porém sua frequência está diminuindo com a prevenção da progressão para cirrose pela terapia antiviral efetiva. A hepatite C sofre recorrência universal no aloenxerto hepático de receptores que apresentam viremia por ocasião do transplante de fígado e está associada a perda precoce do enxerto e morte do paciente; entretanto, a terapia antiviral de ação direta (ver Capítulo 140), antes ou depois do transplante de fígado,[10] é altamente efetiva para reduzir a recorrência e eliminar o vírus da hepatite C após transplante, caso haja recorrência. O esquema atual mais comum (combinação de ledipasvir, sofosbuvir e ribavirina) produz taxas de resposta virológica sustentadas de aproximadamente 90% em pacientes que apresentam cirrose descompensada e em receptores de transplante que têm hepatite C recorrente e fibrose avançada ou cirrose.[11]

Com o advento de esquemas antivirais efetivos, os resultados após transplante em pacientes transplantados para hepatite B (ver Capítulo 140) estão, hoje, entre os melhores para qualquer indicação, com taxa de sobrevida em 3 anos de 87%. Nos EUA, os receptores potenciais são tratados antes do transplante com monoterapia com tenofovir ou entecavir, que é mantida indefinidamente no período pós-transplante.

Os pacientes com carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) são candidatos ao transplante de fígado, a não ser que tenham grandes tumores, tumores multicêntricos, invasão macrovascular ou disseminação extra-hepática. Os critérios de Milão recomendam o transplante para carcinoma hepatocelular isolado com menos de 5 cm de diâmetro ou até três carcinomas hepatocelulares, em que nenhuma lesão isolada tem mais de 3 cm de diâmetro. A sobrevida pós-transplante de pacientes que preenchem esses critérios de Milão assemelha-se àquela de pacientes transplantados para outras indicações. Os critérios da University of California, San Francisco (UCSF), recomendam o transplante para tumor único com menos de 6,5 cm de diâmetro, ou até cinco tumores com diâmetro cumulativo total de menos de 8,5 cm. Os pacientes que apresentam uma "redução do estágio" por quimioembolização transarterial ou outros tratamentos locorregionais da UCSF para os critérios de Milão apresentam um desfecho pós-transplante semelhante ao de pacientes que inicialmente preencheram os critérios de Milão.

A rara variante fibrolamelar do carcinoma hepatocelular constitui apenas 0,85% de todos os casos de câncer de fígado primário. Em comparação com os pacientes com carcinoma hepatocelular típico, os pacientes com carcinoma fibrolamelar são mais jovens (idade média, 39 anos *versus* 65 anos) e mais provavelmente do sexo feminino (52% *versus* 26%) e brancos (85% *versus* 57%). O carcinoma fibrolamelar caracteriza-se por bandas largas de fibrose, sem associação com cirrose, crescimento lento e ressecção mais fácil. Embora as taxas de recorrência do carcinoma fibrolamelar após transplante sejam semelhantes às do carcinoma hepatocelular padrão, a sobrevida em 5 anos é mais alta em pacientes com carcinoma fibrolamelar.

O colangiocarcinoma (ver Capítulo 186), na ausência de doença biliar ou hepática subjacente, manifesta-se tipicamente em pacientes idosos com comorbidades significativas e não é uma indicação para transplante de fígado. Em contrapartida, o colangiocarcinoma que surge em pacientes mais

jovens com doença biliar subjacente, como colangite esclerosante primária (ver Capítulo 146), pode ser considerado para transplante se o estadiamento for negativo para invasão vascular, linfática ou neural. As taxas de sobrevida pós-transplante em 2 e em 5 anos de pacientes com colangiocarcinoma limitado à região peri-hilar do fígado e que receberam quimiorradioterapia adjuvante são de 78 e 65%, respectivamente. Os fatores associados a recorrência precoce e diminuição da sobrevida incluem diâmetro do tumor de mais de 3 cm, realização de biopsia transperitoneal percutânea do tumor, doença metastática por ocasião da cirurgia e história pregressa de neoplasia maligna.

Outras neoplasias malignas hepáticas primárias – hemangioendoteliomas epitelioides, hemangiossarcomas e hepatoblastomas – representam menos de 10% de todos os tumores submetidos a transplante. Acredita-se que o hemangioendotelioma epitelioide seja, em geral, de natureza indolente, e as sobrevidas relatadas após o transplante têm sido favoráveis. Por outro lado, o hemangiossarcoma recorre universalmente, de modo que o transplante está contraindicado.

Em pacientes com metástases hepáticas de tumores endócrinos primários, como tumor carcinoide (ver Capítulo 219), gastrinoma, insulinoma, glucagonoma e VIPoma (ver Capítulos 217 e 219), é melhor limitar o transplante de fígado a pacientes com metástases confinadas ao fígado e que não respondam à quimioterapia, às terapias ablativas locais, à ressecção cirúrgica e à terapia hormonal. Mesmo em pacientes altamente selecionados, a recorrência do tumor é a regra, com taxas de sobrevida em 5 anos após transplante de 52%, porém com uma taxa de sobrevida sem doença em 5 anos de apenas 30%.

Na cirrose biliar primária (ver Capítulo 144), a sobrevida média em pacientes com níveis séricos de bilirrubina acima de 10 mg/dℓ é de apenas 1,4 ano. Em contrapartida, as taxas de sobrevida atuariais em pacientes submetidos ao transplante de fígado são de 83%, 78% e 67% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. Embora a cirrose biliar primária possa recorrer no aloenxerto, a recidiva raramente leva à falha do enxerto, ao retransplante ou à morte do paciente.

Entre pacientes com colangite esclerosante primária, as taxas de sobrevida em 1, 2, 5 e 10 anos após transplante de fígado são, respectivamente de 94, 92, 86 e 70%. A colangite esclerosante primária

recorre após o transplante em uma taxa de cerca de 4% ao ano, e, em certas ocasiões, a colangite esclerosante primária recorrente pode progredir e necessitar de retransplante.

Colangiocarcinoma ocorre em até 30% dos pacientes com colangite esclerosante primária. O colangiocarcinoma infiltra difusamente os ductos biliares, o parênquima hepático, os elementos neurais, vasos linfáticos e tecidos adjacentes. O colangiocarcinoma que complica a colangite esclerosante primária, antes ou depois do transplante, reduz a sobrevida, embora o desfecho seja excelente se for detectado durante um exame de imagem de vigilância, se receber quimiorradioterapia adjuvante e se, em seguida, for removido com o explante durante o transplante.

Nos pacientes com hepatite autoimune (ver Capítulo 140), as taxas de sobrevida do paciente em 1 ano após transplante de fígado variam de 83 a 92%, com taxa de sobrevida em 10 anos estimada em 75%. Há recorrência em 17% dos pacientes depois de 4,6 ± 1 anos, e, em certas ocasiões, um paciente com hepatite autoimune recorrente necessitará de retransplante.

Na hemocromatose (ver Capítulo 201), o transplante de fígado produz agora taxas de sobrevida em 1, 3 e 5 anos semelhante àquelas de todos os outros receptores de transplante. Os pacientes com hemocromatose que são considerados para transplante hepático devem ser submetidos a rastreamento para carcinoma hepatocelular e também devem efetuar uma avaliação cardiológica completa. Não se sabe ao certo se a flebotomia antes do transplante aumenta a sobrevida.

Pacientes com deficiência de alfa$_1$-antitripsina ZZ ($n$ = 50) ou SZ ($n$ = 23) (ver Capítulo 137) apresentam desfechos excelentes após transplante de fígado. A avaliação pulmonar é de importância crítica, visto que um terço dos adultos transplantados em decorrência de deficiência de alfa$_1$-antitripsina apresentarão doença respiratória obstrutiva subjacente significativa, que tipicamente se estabiliza e, em seguida, melhora após o transplante de fígado, embora algumas vezes evolua apesar do transplante.

O transplante de fígado raramente está indicado para pacientes com doença hepática policística, porém é bem-sucedido no alívio dos sintomas de plenitude abdominal, saciedade precoce e queixas relacionadas. O desfecho após o transplante é melhor para pacientes que apresentam doença hepática policística isolada, em comparação com o fígado policístico no contexto da

doença renal policística (ver Capítulo 118), ressaltando, assim, a maior morbidade e mortalidade associadas a doença renal cística.

Em pacientes com hiperoxalúria primária, que é herdada como traço autossômico dominante, o transplante de fígado é necessário para remover a fonte de produção excessiva de oxalatos e interromper a progressão da doença renal. Para pacientes com polineuropatia amiloide familiar, que é uma amiloidose sistêmica herdada e fatal causada por uma mutação pontual no gene da transtirretina, o transplante hepático interrompe a produção da variante de transtirretina amiloidogênica, impede a progressão da doença e aumenta de modo substancial a sobrevida.

Um número cada vez maior de pacientes infectados pelo HIV está sendo considerado para transplante de fígado, principalmente em decorrência da coinfecção pelo vírus da hepatite C. Os critérios de seleção incluem a ausência de AIDS ou de doença definidora de AIDS, contagens adequadas de linfócitos T CD4, baixos níveis de HIV e ausência de resistência às terapias antirretrovirais altamente ativas. A taxa de sobrevida global em 3 anos após o transplante é de 60% na coinfecção pelo HIV/vírus da hepatite C, em comparação com 79% na monoinfecção pelo vírus da hepatite C.

## FATORES DE RISCO PARA DESFECHO INSATISFATÓRIO APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO

Os pacientes com mais de 60 anos apresentam sobrevida cerca de 10% menor em consequência de infecção, complicações cardíacas, doença neurológica e doença maligna. A sobrevida também é menor em pacientes com cardiopatia isquêmica, diabetes melito, tabagismo persistente ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), embora os pacientes submetidos a transplante de fígado para deficiência de alfa$_1$-antitripsina possam demonstrar melhora nos resultados das provas de função pulmonar. A sobrevida do enxerto é, em geral, melhor no transplante ABO compatível[12] e discretamente melhor no caso de doadores com morte encefálica, em comparação com doação controlada após morte cardíaca.[13] Embora a preservação normotérmica do fígado do doador fosse considerada preferível ao armazenamento no frio,[3b] um estudo randomizado mais recente constatou que a perfusão hipotérmica é preferível ao armazenamento frio estático.[A3b] A sobrevida após transplante de fígado de um paciente que teve morte circulatória apresenta 10 pontos

percentuais abaixo do que a sobrevida após transplante de fígado de um paciente que teve morte neurológica, porém é ainda muito melhor do que o resultado observado sem transplante hepático.[13b]

## TRANSPLANTE DE FÍGADO DE DOADOR VIVO EM ADULTOS

O transplante de doador vivo é uma opção para acelerar o transplante de pacientes adultos com doença hepática terminal.[14] O transplante de fígado de doador vivo já constitui a forma mais comum de transplante hepático na Ásia, onde as barreiras culturais limitaram a doação de fígado de doadores cadavéricos, porém representa apenas 5% de todos os transplantes de fígado de adultos nos EUA. Nos adultos, tanto o lobo esquerdo quanto o direito podem ser usados, porém a maioria dos especialistas nos EUA prefere o lobo hepático direito. Nesse procedimento, todo o fígado nativo do receptor é removido e substituído pelo lobo direito do fígado de um doador vivo (Figura 145.2).

A principal vantagem clínica do transplante de fígado de doador vivo é a redução na mortalidade do receptor, relacionada, em grande parte, à redução da mortalidade pré-transplante entre pacientes que, de outro modo, estariam aguardando por muito tempo em uma lista de espera. Por outro lado, a sobrevida a curto prazo e a sobrevida a longo prazo após transplante são quase idênticas no transplante de fígado de doador vivo e transplante de doador cadavérico.

A principal desvantagem do transplante de fígado de doador vivo é a segurança do doador. A maioria dos doadores é submetida a hepatectomia direita bem-sucedida e sem intercorrência; entretanto, ocorrem complicações significativas, como extravasamento de bile e infecção, em 10 a 20% dos pacientes, e a taxa de mortalidade entre doadores vivos é de 0,2%. Na maioria dos doadores, a qualidade de vida retorna ao nível basal em 6 meses, embora sejam comuns queixas abdominais leves e dor. Mais de 90% dos pares doador-receptor relatam que voltaram às suas atividades originais antes da doação em 1 ano.

## DESFECHOS DOS RECEPTORES APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO

Os receptores de transplante de fígado de doadores cadavéricos ou vivos podem se deparar com diversas complicações que ocorrem em diferentes momentos após o transplante (Figura 145.3).[14b] A lesão do enxerto nos primeiros 3 dias resulta, com mais frequência, de ausência de função primária ou trombose da artéria hepática. As causas menos comuns de disfunção do enxerto durante esse período incluem rejeição hiperaguda, trombose da veia porta e obstrução da veia cava inferior. A disfunção do enxerto em 3 a 14 dias está mais comumente relacionada com rejeição celular aguda, infecção recorrente pelo HCV, trombose da artéria hepática ou fístula biliar ou colangite. As causas infrequentes de disfunção durante esse período consistem em trombose da veia porta, hepatotoxicidade por fármacos e colestase funcional. As causas mais comuns de disfunção do enxerto entre 14 dias e 3 meses incluem rejeição do aloenxerto, infecção recorrente pelo vírus da hepatite C, complicações biliares, hepatite por CMV e hepatotoxicidade por fármacos. As tromboses vasculares raramente se manifestam depois dos primeiros 3 meses, e a recorrência da hepatite B (em pacientes não tratados) é, tipicamente, retardada em mais de 1 mês.

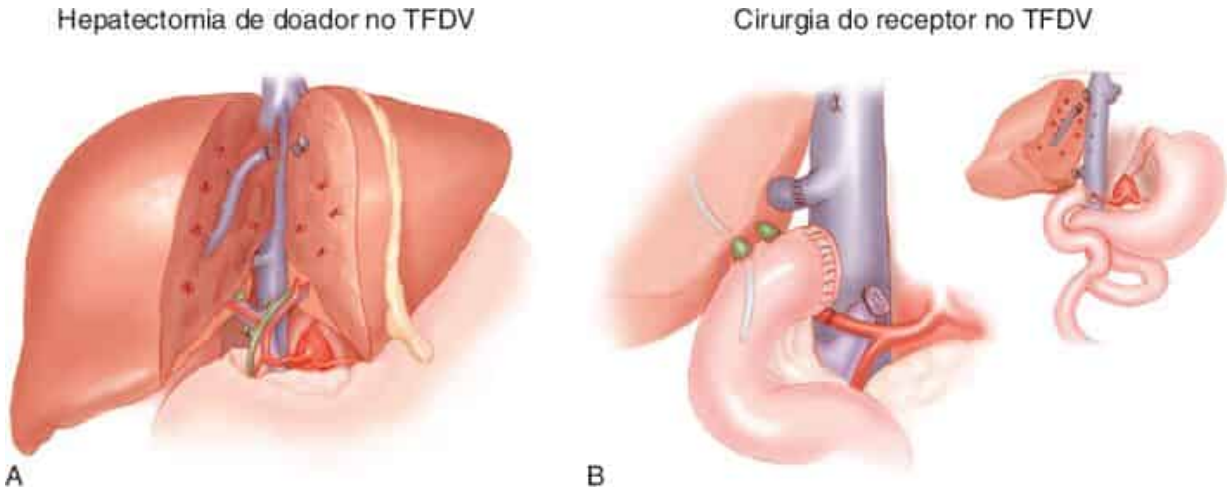


**FIGURA 145.2 Hepatectomia de doador vivo aparentado (A) e implantação ortotópica de enxerto do lobo direito (B).** TFDV = transplante de fígado de doador vivo.

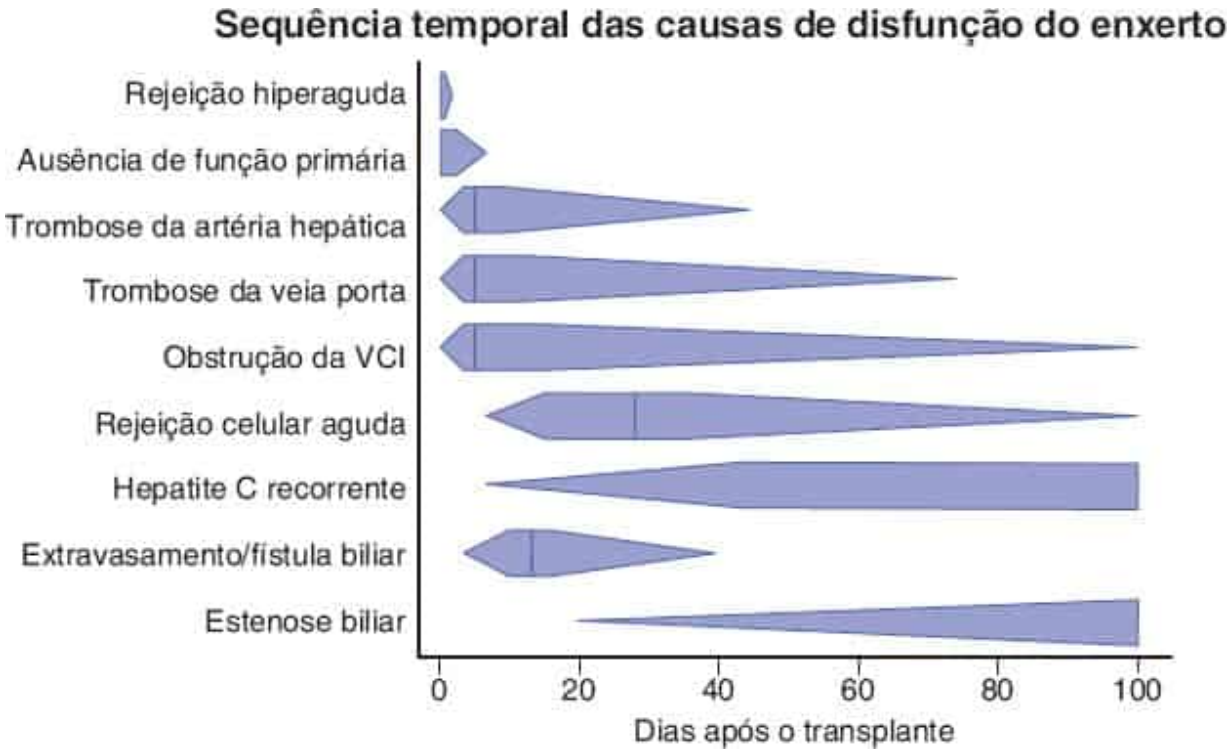


**FIGURA 145.3 A sequência temporal na disfunção do enxerto varia de acordo com a etiologia.** A rejeição hiperaguda é rara (incompatibilidade ABO), porém ocorre nas primeiras horas a dias. A ausência de função primária, a trombose vascular e as fístulas biliares constituem eventos iniciais, e os episódios de rejeição aguda começam depois dos primeiros 7 dias. A hepatite C recorrente pode ser precoce, porém tipicamente manifesta-se depois das primeiras 2 a 3 semanas após o transplante. As estenoses biliares evoluem de forma mais lenta e tendem a ser eventos tardios. VCI = veia cava inferior.

A forma mais grave de disfunção precoce do enxerto é a ausência de função primária, que se caracteriza por insuficiência hepática aguda (encefalopatia, ascite, coagulopatia, instabilidade hemodinâmica), elevação das enzimas hepáticas e falência de múltiplos órgãos (insuficiência renal e complicações pulmonares). A ausência de função primária é observada em apenas 1% dos receptores após transplante de fígado de doadores vivos, visto que o enxerto é rapidamente implantado após ter sido removido do doador,

porém em 7 a 8,5% dos receptores após transplante de fígado de doador cadavérico. Entre 20 e 45% dos receptores apresentam hemorragia pós-operatória, incluindo 5 a 15% que necessitarão de reoperação em decorrência de hemorragia. Hemorragia é a segunda causa de morte após a infecção.

A trombose da artéria hepática, que ocorre como complicação em 3 a 10% dos transplantes de fígado em adultos, constitui uma das principais causas de falha do enxerto no período pós-operatório imediato. Manifesta-se com febre, bacteriemia de origem biliar e elevações súbitas das enzimas hepáticas. O exame inicial preferido da artéria hepática é a US com Doppler, seguida por angiografia se a US for positiva. Em geral, há necessidade de revascularização emergente para a sobrevida do enxerto.

## Trombose da veia porta do fígado

A trombose da veia porta, que é menos comum do que a trombose da artéria hepática, manifesta-se na forma de insuficiência hepática e hipertensão portal. A hipertensão portal pode ser tratada por trombectomia radiológica, terapia lítica, *stenting* da estenose subjacente da veia porta ou cirurgia de derivação descompressiva; entretanto, os pacientes com disfunção hepática significativa devem ser considerados como candidatos à revascularização ou retransplante.

A obstrução do fluxo venoso hepático pode-se manifestar clinicamente por disfunção hepática, coagulopatia e icterícia ou até mesmo por hepatomegalia e ascite. A obstrução crônica do fluxo com preservação da função do enxerto pode ser tratada de maneira conservadora com terapia diurética, avaliação radiológica das anastomoses venosas e angioplastia ou *stenting* da estenose do fluxo; entretanto, a obstrução aguda do fluxo pode ameaçar o enxerto e vida do paciente, exigindo revisão imediata da anastomose do fluxo.

Ocorrem complicações, extravasamentos e estenoses biliares após cerca de 5 a 30% de todos os transplantes de fígado, habitualmente nos primeiros 3 meses. A cintilografia biliar pode ser diagnóstica no caso de grandes extravasamentos biliares, porém a colangiografia pode ser necessária para pequenos extravasamentos contidos. As estenoses biliares anastomóticas são focais e localizadas na coledococoledocostomia ou coledocoenterostomia, enquanto as estenoses isquêmicas são múltiplas e difusas. Os pacientes

podem apresentar icterícia, colangite ou elevações assintomáticas dos resultados das provas de função hepática. As estenoses podem ser complicadas por coledocolitíase. A colangiografia é o padrão de referência para o diagnóstico de estenoses biliares, bem como para o seu tratamento com dilatação e colocação de *stent*. A revisão cirúrgica é reservada para pacientes nos quais esses procedimentos não têm sucesso, porém as estenoses isquêmicas difusas podem exigir retransplante.

A rejeição, que ocorre em cerca de 15 a 30% dos transplantes de fígado, em geral é observada inicialmente como rejeição aguda nos primeiros 30 dias. Qualquer rejeição aguda que ocorra depois de 30 dias deve levantar a suspeita de níveis subterapêuticos de fármacos imunossupressores, interações medicamentosas que afetam os níveis de imunossupressão ou falta de adesão do paciente ao esquema médico. Os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos, embora possa ocorrer febre, mal-estar, dor abdominal e agravamento da hipertensão portal, com manifestações clínicas associadas. A biopsia de fígado é essencial para o diagnóstico. Os achados clássicos consistem em infiltrado inflamatório misto de linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos, colangite destrutiva não supurativa e endotelialite (Figura 145.4). O tratamento consiste em pulsos de metilprednisolona (1 g/dia IV, durante 1 a 3 dias) e redução gradativa com prednisona oral. Os pacientes que não conseguem responder ao tratamento com corticosteroides podem ser recuperados por meio de terapia antilinfócitos T, como timoglobulina. Em alguns casos em que a rejeição aguda pode ser mediada por linfócitos B, plasmaférese e tratamento antilinfócitos B (p. ex., rituximabe, 100 a 375 mg/m$^2$ por semana, para duas ou três doses) podem ser necessários. Perda do enxerto decorrente de rejeição aguda é rara.

Ocorre rejeição crônica do aloenxerto em 2 a 3% dos transplantes de fígado. Os pacientes podem ser assintomáticos no início da evolução ou podem apresentar icterícia ou prurido posteriormente. Os resultados dos exames laboratoriais revelam elevação das enzimas hepáticas colestáticas, como fosfatase alcalina ou gamaglutamiltransferase e bilirrubina. A biopsia hepática revela escassez de inflamação, fibrose porta e perda dos ductos biliares intralobulares e interlobulares. A rejeição crônica responde precariamente à terapia imunossupressora e, com frequência, progride para a perda do enxerto, necessidade de retransplante e, por fim, morte.

## Infecções

A maioria das complicações infecciosas do transplante de fígado ocorre nos primeiros 3 meses após o transplante (Figura 145.5). As infecções bacterianas e mucocutâneas por herpes-vírus (ver Capítulo 350) ou *Candida* (ver Capítulo 318) dominam o período pós-transplante imediato. Outras infecções virais (como citomegalovírus [ver Capítulo 352], vírus Epstein-Barr [ver Capítulo 353], vírus varicela-zóster [ver Capítulo 351] e adenovírus [ver Capítulo 341]), a infecção por *Pneumocystis jiroveci* (ver Capítulo 321) ou infecções fúngicas tendem a ocorrer ou sofrer ativação depois dos primeiros 30 dias. A replicação do HCV começa imediatamente após o transplante em pacientes que apresentam viremia no momento do transplante, e a hepatite recorrente pode surgir já com 7 dias, porém cursa de maneira mais característica depois de 30 dias. O tratamento com esquemas antivirais de ação direta é altamente efetivo para a erradicação da infecção recorrente pelo vírus da hepatite C pós-transplante. As estratégias atuais com análogos de nucleosídios ou nucleotídios e imunoglobulina anti-hepatite B (ver Capítulos 140) eliminaram essencialmente a hepatite B recorrente.

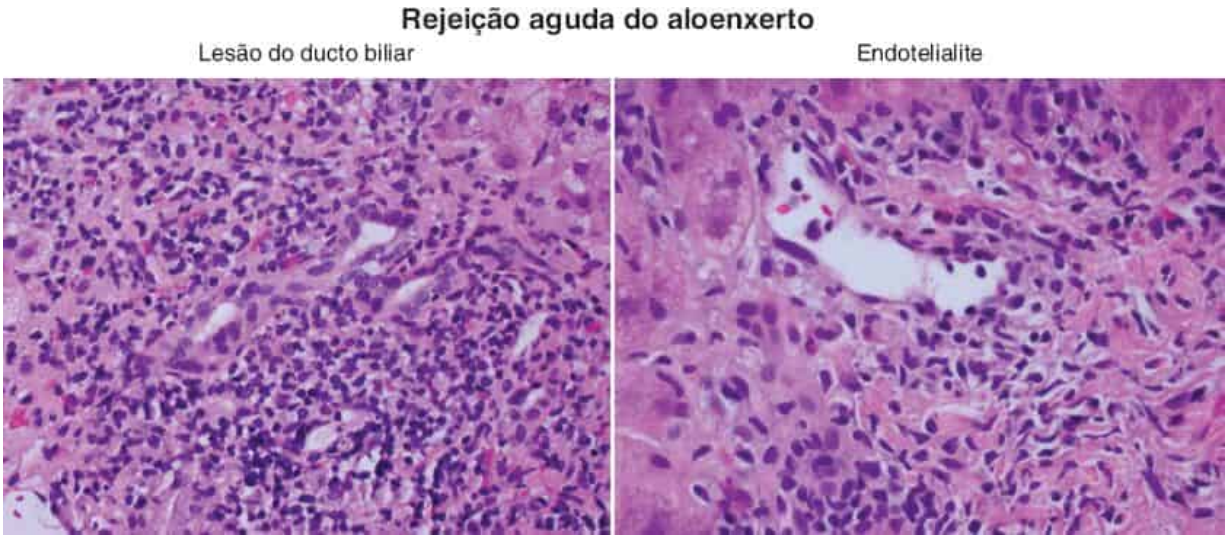


**FIGURA 145.4 Histologia hepática da rejeição aguda de aloenxerto (coloração pela hematoxilina e eosina).** A resposta inflamatória imune concentra-se ao redor da tríade porta, e as características típicas consistem em infiltrado celular misto (eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, linfócitos), colangite linfocítica e endotelialite.

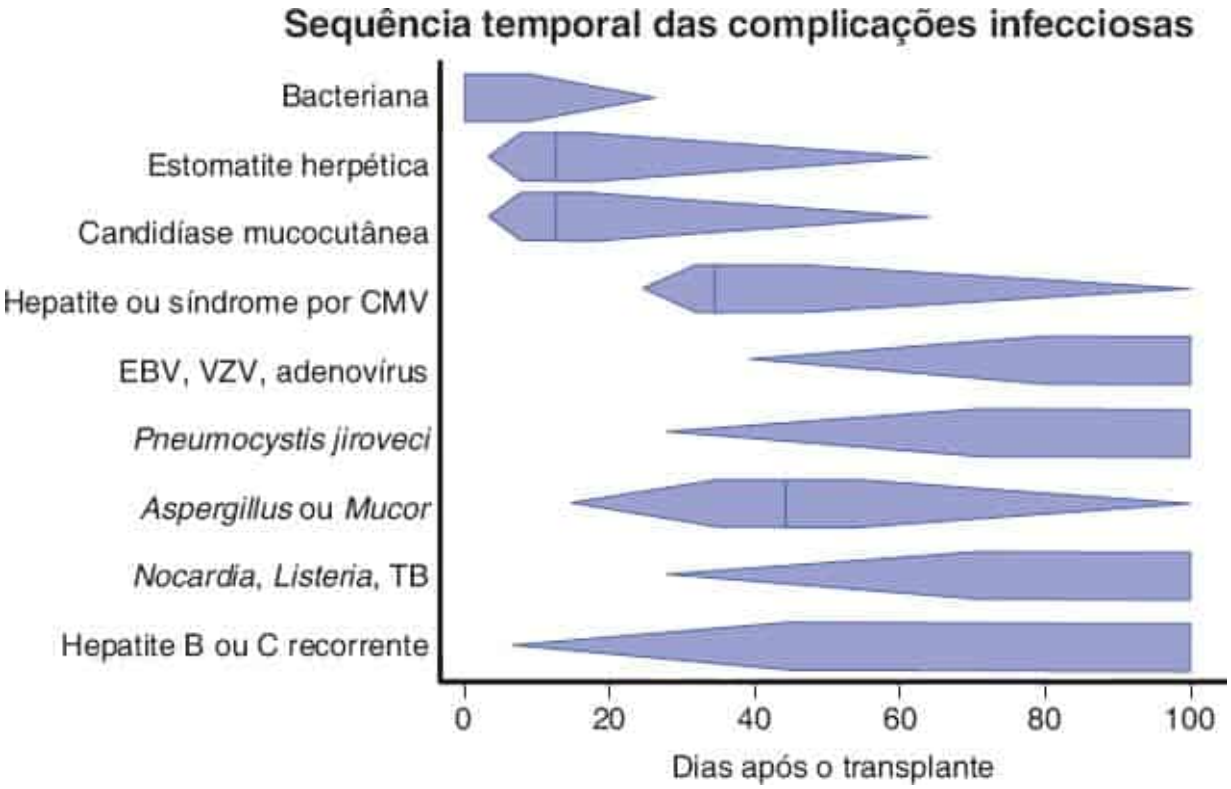


**FIGURA 145.5 A sequência temporal das complicações infecciosas varia de acordo com o tipo de infecção.** As infecções bacterianas e mucocutâneas virais ou por *Candida* ocorrem precocemente, enquanto a maioria das outras infecções ocorre depois das primeiras 2 ou 3 semanas após o transplante. CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; VZV = vírus varicela-zóster; TB = tuberculose.

Cerca de 80 a 90% dos adultos submetidos a transplante de fígado apresentam evidências sorológicas de exposição prévia ao CMV. Os receptores que têm sorologia positiva para citomegalovírus ou que receberam o fígado de um doador positivo para citomegalovírus correm risco de síndrome do citomegalovírus (doença gripal) ou hepatite por citomegalovírus. A hepatite por CMV exige biopsia de fígado para o seu diagnóstico (e-Figura 145.1). O maior risco é observado em um receptor citomegalovírus-negativo que recebe um fígado de um doador CMV-positivo (risco de cerca de 60% para doença por CMV). A profilaxia com

valganciclovir oral (900 mg/dia VO), durante os primeiros 90 dias após o transplante, reduz efetivamente o risco de doença por citomegalovírus.

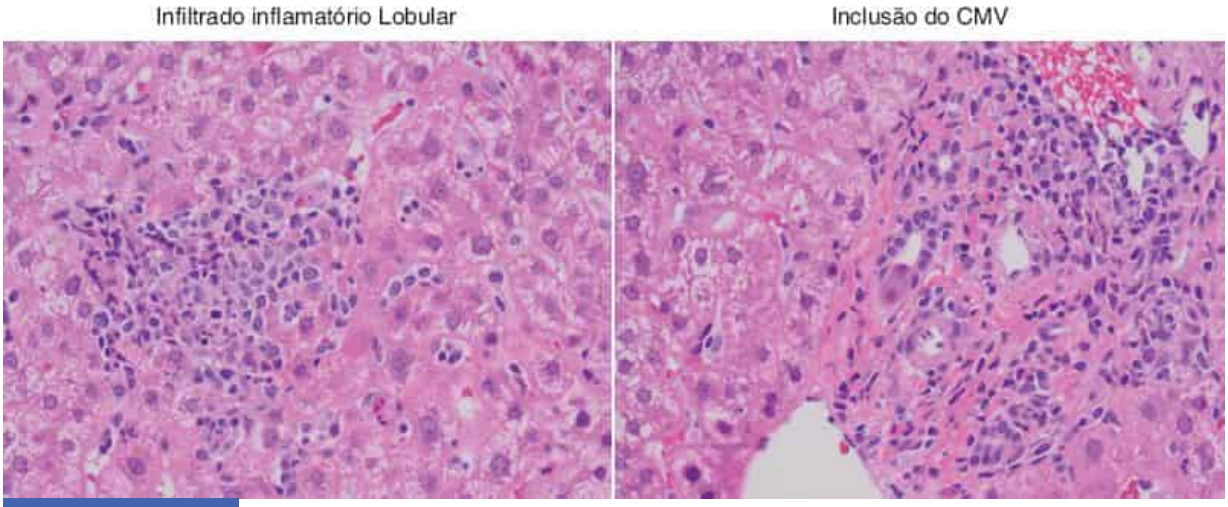


**E-FIGURA 145.1 Histologia hepática da hepatite por citomegalovírus (CMV) (coloração pela hematoxilina e eosina).** A figura mostra o infiltrado inflamatório lobular característico (*à esquerda*) e o corpúsculo de inclusão do CMV de coloração magenta em uma célula epitelial biliar (*à direita*). Cortesia da Dra. Kalpana M. Devaraj, MHS, Department of Surgical Pathology, Gastrintestinal, Liver, and Heart Transplant Pathology, University of Colorado, Denver.

## Medicação imunossupressora

As medicações imunossupressoras são manipuladas por especialistas no centro de transplante de fígado do paciente.[15] Entretanto, o profissional de atenção primária deve ter conhecimento dos fármacos imunossupressores de manutenção típicos, como devem ser monitorados e algumas das toxicidades comuns (Tabela 145.4). A base da maioria dos esquemas imunossupressores de manutenção consiste na inibição da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) ou mTOR (sirolimo e everolimo). Esses agentes imunossupressores são metabolizados pela enzima hepática CYP3A4, que constitui uma via para o metabolismo de cerca de 60% dos medicamentos comumente prescritos. A coadministração de inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., ritonavir, eritromicina, telaprevir e boceprevir) com ciclosporina, tacrolimo, sirolimo ou everolimo aumentará as concentrações plasmáticas destes últimos, bem como o risco para toxicidade. Os intensificadores potentes da CYP3A4 (p. ex., rifampicina, fenobarbital, erva-de-são-joão e cetoconazol) diminuem as concentrações plasmáticas e aumentam o risco de rejeição. Por outro lado, os

corticosteroides têm valor incerto quando acrescentados aos modernos esquemas imunossupressores.[A4]

## Questões gerais de manejo

O receptor de fígado necessita de monitoramento e manejo constantes para promoção da saúde e do bem-estar gerais. É preciso dispensar atenção especial para os fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, dislipidemia, tabagismo), monitoramento da função renal, ajuste dos medicamentos imunossupressores, atenção para as interações medicamentosas, monitoramento da saúde do osso por meio de densitometria óssea a cada 2 anos e rastreamento e vigilância para câncer. Os pacientes que recebem fármacos imunossupressores correm risco a longo prazo de infecção, e episódios de febre devem ser cuidadosamente investigados à procura de infecções virais, bacterianas, bacterianas atípicas (p. ex., tuberculose) e fúngicas.

**Tabela 145.4** **Agentes imunossupressores: monitoramento e efeitos adversos.**

| TIPO | DOSE | MONITORAMENTO | EFEITOS ADVERSOS |
|---|---|---|---|
| Ciclosporina* | 100 a 200 mg, 2 vezes/dia | Nível sanguíneo† | Nefrotoxicidade‡<br>Neurotoxicidade§<br>Hipertensão arterial |
| Tacrolimo‖ | 1 a 2 mg, 2 vezes/dia | Nível sanguíneo† | Nefrotoxicidade<br>Neurotoxicidade<br>Diabetes melito¶ |
| Prednisona | 5 a 20 mg, 1 vez/dia | Clínico | Hipertensão arterial<br>Diabetes melito¶ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Neurotoxicidade<br>Retenção hídrica |
| Azatioprina | 50 a 200 mg, 1 vez/dia | Hemograma completo | Neutropenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia |
| Micofenolato** | 500 a 1.500 mg, 2 vezes/dia | Hemograma completo | Neutropenia<br>Aumento do risco de HSV, CMV[††] relacionado com a dose<br>Sintomas gastrintestinais |
| Sirolimo[‡‡] | 1 a 3 mg, 1 vez/dia | Nível sanguíneo | Neutropenia<br>Trombocitopenia<br>Hiperlipidemia<br>Trombose vascular |
| Everolimo[‡‡] | 1 a 2 mg, 2 vezes/dia | Nível sanguíneo | Neutropenia<br>Trombocitopenia<br>Hiperlipidemia |

*Existem várias formulações diferentes de ciclosporina. Outros efeitos adversos do uso a longo prazo da ciclosporina incluem hirsutismo, hiperplasia gengival e dislipidemia.

[†]As dosagens de ciclosporina e tacrolimo são ajustadas principalmente a partir dos níveis plasmáticos mínimos. Existem diferentes métodos para medir os níveis de ciclosporina e tacrolimo. A faixa terapêutica será diferente de acordo com o método utilizado e com a sua determinação no sangue total ou no plasma.

[‡]A nefrotoxicidade está relacionada com as doses e as concentrações plasmáticas de ciclosporina ou tacrolimo.

[§]A neurotoxicidade inclui parestesias, neuropatia e crises convulsivas. A neurotoxicidade pode ser mais comum com o tacrolimo do que com a ciclosporina.

||Existem várias formulações diferentes de tacrolimo. Outros efeitos adversos do uso a longo prazo do tacrolimo incluem hirsutismo, hiperplasia gengival e dislipidemia.
¶A incidência de diabetes melito é reduzida pela retirada de esteroides. A monoterapia com tacrolimo está mais frequentemente associada ao diabetes melito do que a monoterapia com ciclosporina.
**O micofenolato de mofetila e o ácido micofenólico são inibidores da inosina 5′-monofosfato desidrogenase e são utilizados como agentes poupadores de esteroides ou poupadores de inibidores da calcineurina.
††O risco de infecção por CMV pela imunossupressão com micofenolato é dose-relacionado, sendo o maior risco observado com doses de 3 g/dia ou mais.
‡‡O sirolimo e o everolimo são inibidores do mTOR, o alvo da rapamicina em mamíferos.
CMV = citomegalovírus; HSV = herpes-vírus simples.

A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) associada ao vírus Epstein-Barr é uma complicação incomum, porém grave, com incidência de 0,9 a 2,9% (ver Capítulos 176 e 353). Febre e linfadenopatia são os achados iniciais habituais. O tratamento inicial consiste na redução dos fármacos imunossupressores, porém podem ser necessárias outras medidas, incluindo rituximabe ou quimioterapia (ver Capítulo 176).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD003044.

A2. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;64:69-78.

A3. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557:50-56.

A3b. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation – a randomized trial. *N Engl J Med.* 2021;384:1391-1401.

A4. Fairfield C, Penninga L, Powell J, et al. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver

transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD007606.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2017;17(suppl 1):174-251.
2. Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest-first" policy—a search for the upper limits. *J Hepatol*. 2018;68:798-813.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64:433-485.

3b. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: a UK clinical guideline - part 1: pre-operation. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:375-384.

4. Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1319-1328.
5. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1389-1396.

5b. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med*. 2020;382:2137-2145.

5c. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:458-467.

6. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66:1047-1081.

6b. Tavabie OD, Bernal W. How to manage: acute liver failure. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:70-74.
7. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 2018;12:135-147.
8. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152:1090-1099.
9. Parikh ND, Marrero WJ, Wang J, et al. Projected increase in obesity and non-alcoholic steatohepatitis-related liver transplantation waitlist additions in the United States. *Hepatology*. 2019;70:487-495.
10. Samur S, Kues B, Ayer T, et al. Cost effectiveness of pre- vs post-liver transplant hepatitis C treatment with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:115-122.
11. Yoshida EM, Kwo P, Agarwal K, et al. Persistence of virologic response after liver transplant in hepatitis C patients treated with ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin pretransplant. *Ann Hepatol*. 2017;16:375-381.
12. Lee EC, Kim SH, Park SJ. Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6516-6533.
13. Tang JX, Na N, Li JJ, et al. Outcomes of controlled donation after cardiac death compared with donation after brain death in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50:33-41.
13b. Taylor R, Allen E, Richards JA, et al. Survival advantage for patients accepting the offer of a circulatory death liver transplant. *J Hepatol*. 2019;70:855-865.

14. Goldaracena N, Barbas AS. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:131-137.

14b. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:385-396.

15. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2018;102:727-743.

**Um homem de 50 anos que foi submetido a transplante de fígado chega ao seu consultório com pneumonia adquirida na comunidade, para a qual o médico do serviço de emergência prescreveu eritromicina há 7 dias. O esquema de imunossupressão de manutenção consiste em tacrolimo e micofenolato de mofetila. Está neste momento confuso, e os exames laboratoriais revelam Na = 135, K = 6,2, $HCO_3$ = 15, Cl = 108, ureia sanguínea = 45 e creatinina = 4,1. O hemograma completo e o restante dos exames de bioquímica são normais. A tomografia computadorizada do cérebro não mostra alterações dignas de nota. A causa mais provável do quadro clínico desse paciente é:**

- A. Meningite viral.
- B. Infecção urinária.
- C. Toxicidade do tacrolimo.
- D. Toxicidade do micofenolato de mofetila.

E. Toxicidade da eritromicina.

Concluir questão

**Mulher de 62 anos submetida a transplante de fígado há 5 anos chega para seu exame físico de rotina. A paciente apresenta índice de massa corporal de 32 kg/m$^2$, pressão arterial (PA) de 165/105 mmHg, colesterol total de 285 mg/dℓ (lipoproteína de baixa densidade, 205 mg/dℓ), triglicerídios de 305 mg/dℓ e nível de glicemia em jejum de 165 mg/dℓ. O esquema atual de imunossupressão consiste em ciclosporina e prednisona. Você notifica o centro de transplante, e os médicos modificam a imunossupressão da paciente para tacrolimo em baixa dose e micofenolato de mofetila. Os desfechos esperados dessa modificação na imunossupressão são os seguintes:**

A. Perda de peso, redução da PA, melhora dos lipídios, melhora da sensibilidade à insulina.

B. Ganho de peso, redução da PA, melhora dos lipídios, melhora da sensibilidade à insulina.

C. Perda de peso, elevação da PA, melhora dos lipídios, melhora da sensibilidade à insulina.

D. Perda de peso, redução da PA, lipídios mais elevados, melhora da sensibilidade à insulina.

E. Perda de peso, redução da PA, melhora dos lipídios, agravamento da resistência à insulina.

Concluir questão

**Mulher de 47 anos foi submetida a transplante de fígado em decorrência de hepatite autoimune há 5 anos. Após o transplante, apresentou rejeição refratária aos esteroides, que foi tratada com globulina antilinfócito, e hepatite por citomegalovírus, que foi tratada com ganciclovir IV. A paciente agora apresenta febre, leucopenia, anemia e linfadenopatia. As culturas virais, bacterianas e fúngicas são negativas. A sorologia para vírus Epstein-Barr indica exposição prévia, porém a pesquisa de DNA do vírus Epstein-Barr é negativa. Na biopsia de linfonodos provavelmente serão encontrados:**

A. Micobactérias.

B. Vírus Epstein-Barr.

C. Citomegalovírus.

D. Fungos.

E. Linfócitos CD20 positivos.

Concluir questão

# 146

# DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR E DOS DUCTOS BILIARES

EVAN L. FOGEL E STUART SHERMAN

## VESÍCULA BILIAR

### Cálculos biliares

#### EPIDEMIOLOGIA

A colelitíase é uma das doenças digestivas mais comuns e mais dispendiosas, com custo direto anual estimado em 15 bilhões de dólares nos EUA. Colelitíase recém-diagnosticada ocorre em mais de 1 milhão de indivíduos por ano nos EUA e, atualmente, são realizadas mais de 750.000 colecistectomias por ano. A prevalência dos cálculos biliares é de cerca de 10 a 15% em adultos americanos e europeus, e as mulheres são afetadas cerca de duas vezes mais do que os homens. Os cálculos biliares de colesterol são incomuns em indivíduos com menos de 20 anos porém observa-se um aumento acentuado a cada década, até aproximadamente 70 anos, sobretudo nas mulheres. Cerca de 20% das mulheres e 10% dos homens têm cálculos biliares em torno dos 60 anos. Em conjunto, cerca de 12% dos americanos ou 36 milhões de homens e mulheres apresentam cálculos biliares.

Nos EUA, a prevalência dos cálculos é maior em mulheres de origem mexicana (26%), seguidas por mulheres brancas (17%) e afro-americanas (14%). A prevalência dos cálculos biliares é extremamente alta em nativos americanos, particularmente em mulheres. Nos chilenos e bolivianos de ascendência indígena, os cálculos biliares também são comuns, e, nesses

países, o câncer associado a cálculos biliares é o câncer gastrintestinal mais comum.

Os fatores ambientais e a predisposição genética provavelmente desempenham um papel interativo na formação de cálculos biliares. A gravidez pode contribuir para o predomínio dos cálculos de colesterol em mulheres jovens, visto que estão associados ao comprometimento do esvaziamento da vesícula biliar induzido pela progesterona e aumento da saturação da bile com colesterol, mediado pelo estrogênio. A prevalência de cálculos biliares em mulheres nulíparas é de cerca de um décimo daquela observada em mulheres multíparas (1,3% *versus* 13%). A administração exógena de estrogênios na forma de terapia de reposição hormonal (TRH) e contraceptivos orais também está associada à formação de cálculos. Outros medicamentos, incluindo análogos da somatostatina, ceftriaxona e clofibrato, também têm sido associados a um aumento na incidência de cálculos biliares.

A obesidade constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de cálculos de colesterol. Os indivíduos obesos apresentam aumento da secreção biliar de colesterol em relação à secreção de ácido biliar e lecitina, resultando, assim, em supersaturação da bile. Entretanto, a rápida perda de peso também está associada a um aumento no risco de cálculos biliares. A diminuição da absorção ileal de ácidos biliares, decorrente de ressecção cirúrgica, *bypass* ou inflamação ativa (p. ex., doença de Crohn), também pode levar a aumento da probabilidade de cálculos biliares. A dieta mediterrânea está associada à diminuição do risco de cálculos biliares.[1]

## BIOPATOLOGIA

### Formação de cálculos biliares

Os cálculos biliares representam uma incapacidade de manter certos solutos biliares, principalmente colesterol e sais de cálcio, no estado solubilizado. Os cálculos biliares são classificados pelo seu conteúdo de colesterol em cálculos de colesterol ou cálculos pigmentares. Os cálculos pigmentares são ainda classificados em pretos ou marrons. Os cálculos de colesterol contêm, em sua maioria, sais de cálcio em seu núcleo, e os cálculos de colesterol

puros são incomuns (10%). Na maioria das populações de americanos, 70 a 80% dos cálculos são de colesterol,[2] enquanto os cálculos pigmentares pretos respondem pela maior parte do restante, isto é, 20 a 30%. Os *loci* de suscetibilidade genética potencial para a doença litiásica biliar envolvem o metabolismo e o transporte do colesterol, bem como a sulfonilação dos ácidos biliares ou hidroxiesteroides.[3]

Na bile normal, o colesterol é solúvel na forma de micelas mistas, com concentração ótima de sais biliares e fosfolipídios. Em concentrações desproporcionais, a bile torna-se supersaturada, e o excesso de colesterol precipita na forma de cristais mono-hidratados. Esses cristais tornam-se incorporados em gel de mucina da vesícula biliar com bilirrubinato para formar a lama biliar, que acaba formando agregados e cálculos biliares.

Os cálculos pigmentares pretos constituem uma pequena proporção dos cálculos biliares. Esses cálculos consistem em bilirrubinato de cálcio polimerizado, precipitados por excederem a solubilidade do cálcio e da bilirrubina não conjugada. Além do aumento da idade, a formação de cálculos pigmentares pretos é mais comum em indivíduos que apresentam condições com formação excessiva de bilirrubina não conjugada (p. ex., hemólise crônica nas hemoglobinopatias, cirrose, eritropoese ineficaz), que estão recebendo nutrição parenteral total (ver Capítulo 204) ou que são portadores de doenças ileais. Tipicamente, os cálculos pigmentares pretos têm consistência de piche, não estão associados a bile infectada e estão localizados quase exclusivamente na vesícula biliar.

Por outro lado, os cálculos pigmentares marrons têm textura grosseira e são principalmente formados no ducto biliar, em consequência de infecção bacteriana que libera betaglicuronidase para hidrolisar o ácido glicurônico da bilirrubina. A hidrólise de fosfolipídios também aumenta, levando, assim, à precipitação de cálcio, bilirrubina e ácidos graxos livres e resultando também na formação de cálculos pigmentares marrons. Os cálculos de pigmento marrom representam 30 a 90% dos cálculos biliares em populações asiáticas, mas também podem ser encontrados em toda a árvore biliar e, com frequência, estão associados a colângio-hepatite piogênica.

A contratilidade da vesícula biliar encontra-se alterada em alguns pacientes com cálculos biliares. Embora a disfunção da vesícula biliar possa

ser a consequência de colelitíase ou de infiltração excessiva de colesterol no músculo liso da vesícula biliar, evidências sugerem que a estase vesicular por si só possa levar à formação de cálculos biliares. A vesícula biliar normal ejeta 10 a 20% de seu conteúdo no interior do duodeno, em resposta à estimulação nervosa entérica. A gordura intestinal pós-prandial aumenta ainda mais a contratilidade da vesícula biliar, que é mediada pelo sistema nervoso entérico e pela colecistocinina. A estase da vesícula biliar é frequentemente evidente em pacientes com fatores de risco para a formação de cálculos biliares, incluindo obesidade, gravidez, rápida perda de peso e jejum prolongado (Tabela 146.1). Além disso, a dismotilidade da vesícula biliar constitui um fator de risco independente para cálculos biliares recorrentes em pacientes que foram tratados com litotripsia extracorpórea por ondas de choque.

### Colecistite aguda litiásica

A complicação mais comum da colelitíase é a colecistite aguda, que ocorre em 15 a 20% dos pacientes sintomáticos. A colecistite aguda surge quando um cálculo aloja-se na junção da vesícula biliar com o ducto cístico, onde impede o fluxo e a drenagem vesicular. A extensão da inflamação e a progressão da colecistite aguda estão relacionadas com a duração e o grau da obstrução. Nos casos mais graves, esse processo pode levar a isquemia e necrose da parede da vesícula biliar. Com mais frequência, o cálculo desaloja-se de maneira espontânea, e ocorre resolução gradual da inflamação. A colecistite aguda é primariamente um processo inflamatório, em vez de infeccioso; entretanto, cerca de 50% dos pacientes com colecistite aguda apresentam bacteriobilia secundária, mais comumente por *Escherichia coli*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da colelitíase inclui desde o estado assintomático até complicações fatais. Entre pacientes com cálculos biliares assintomáticos, os riscos anuais aproximados são de 1% para dor biliar, 0,3% para colecistite aguda, 0,2% para coledocolitíase sintomática e 0,04 a 1,5% para pancreatite biliar. Entretanto, essas baixas porcentagens individuais

representam um enorme número de pacientes sintomáticos na população, tendo em vista a frequência dos cálculos biliares. De modo global, cerca de 1 a 2% dos indivíduos assintomáticos com cálculos biliares desenvolvem sintomas ou complicações graves relacionados com os cálculos biliares a cada ano.

Os cálculos biliares são, em sua maioria, assintomáticos e são descobertos em exames de imagem realizados por outros motivos. Nesses indivíduos, a vesícula biliar enche e esvazia normalmente, e os cálculos biliares permanecem na vesícula biliar, sem causar obstrução do ducto cístico. Entretanto, com o passar do tempo, os cálculos biliares assintomáticos podem tornar-se sintomáticos e podem se manifestar como cólica biliar, em decorrência da impactação de um cálculo no colo da vesícula biliar ou no ducto cístico. Embora a dor seja comumente denominada cólica biliar, a maioria dos pacientes na verdade sente dor constante, em virtude da obstrução do ducto cístico e do aumento progressivo na tensão da parede da vesícula biliar, em vez da dor paroxística da cólica típica. Em geral, a dor está localizada no quadrante superior direito do abdome ou no epigástrio e, com frequência, irradia para o dorso e a escápula direita. Embora a cólica biliar ocorra classicamente após refeições gordurosas, observa-se uma associação com as refeições em apenas 50% dos pacientes, e a dor frequentemente surge mais de 1 hora após a ingestão de alimentos. Tipicamente, a duração da dor é de 1 a 5 horas, embora possa persistir por até 24 horas. A dor que persiste além de 24 horas sugere inflamação aguda ou colecistite. Os episódios de cólica biliar são habitualmente menos frequentes do que um episódio por semana. Em 60 a 70% dos casos, cada episódio é acompanhado de outros sintomas, com náuseas e vômitos. Distensão abdominal e eructação ocorrem em 50% dos pacientes. Com menos frequência, ocorrem febre e icterícia na cólica biliar simples. Embora alguns pacientes com cálculos biliares sintam dor contínua, predominantemente no dorso e no quadrante superior direito do abdome, em vez da dor episódica, devem-se considerar outras causas nesses pacientes.

| Tabela 146.1 | Fatores de risco associados à formação de cálculos biliares. |
|---|---|

| FATORES NÃO MODIFICÁVEIS | FATORES MODIFICÁVEIS |
|---|---|
| Aumento da idade | Gravidez e paridade |
| Gênero feminino | Obesidade |
| Etnia | Dieta pobre em fibras e rica em calorias |
| Genética, história familiar | Jejum prolongado |
| | Medicamentos: clofibrato, estrogênios, octreotida |
| | Baixo nível de atividade física |
| | Rápida perda de peso |
| | Hipertrigliceridemia, baixo nível de lipoproteína de alta densidade |
| | Síndrome metabólica |
| | Estase da vesícula biliar |
| | Doença ou ressecção do íleo terminal |
| | Nutrição parenteral total, jejum |

## Colecistite aguda litiásica

Os pacientes com colecistite aguda apresentam, tipicamente, dor no quadrante superior direito do abdome semelhante à cólica biliar. Entretanto, na colecistite aguda, a dor é habitualmente persistente, pode durar vários dias e, com frequência, está associada a náuseas, vômitos, anorexia e febre. Ao exame físico, os pacientes habitualmente apresentam febre baixa, com dor à palpação localizada no quadrante superior direito do abdome e defesa abdominal. O sinal de Murphy, uma parada inspiratória durante a palpação profunda do quadrante superior direito do abdome, é um achado físico clássico da colecistite aguda. Massa no quadrante superior direito do

abdome é palpada em um terço dos pacientes e, em geral, representa o omento que migrou para a área em torno da vesícula biliar em resposta à inflamação. Os pacientes podem apresentar icterícia leve (nível de bilirrubina < 6 mg/dℓ). Icterícia significativa é rara na colecistite aguda, entretanto, quando presente, sugere cálculos biliares no ducto colédoco, colangite ou obstrução do ducto hepático comum por inflamação pericolecística grave, em decorrência da impactação de um grande cálculo na bolsa de Hartmann, que provoca obstrução mecânica do ducto biliar (*i. e.*, síndrome de Mirizzi; Figura 146.1).[4] A síndrome de Mirizzi, que ocorre em cerca de 0,1% dos pacientes com cálculos biliares e em 0,7% a 4% dos pacientes após colecistectomia pode levar a inflamação crônica, compressão do ducto biliar associada à icterícia clínica (Mirizzi tipo A), necrose e fibrose. Por fim, pode ocorrer uma fístula do colecistocolédoco (Mirizzi tipo B). A febre alta sugere colangite ascendente, frequentemente com infecção bacteriana (Figura 146.2). A colecistite aguda pode coexistir com coledocolitíase ou suas complicações de colangite aguda e pancreatite com cálculos biliares.

## DIAGNÓSTICO

A *ultrassonografia transabdominal* constitui o procedimento radiológico de escolha para a identificação de cálculos biliares (Figura 146.3). Como as ondas de ultrassom não podem penetrar nos cálculos, a sombra acústica é observada posteriormente aos cálculos, facilitando, assim, o diagnóstico. Os cálculos biliares de flutuação livre também se movem para uma posição pendente quando o paciente é reposicionado durante o exame. Se ambas as características estiverem presentes, o valor preditivo positivo da ultrassonografia aproxima-se de 100%. Entretanto, ecos sem sombra isoladamente podem ser causados por pólipos da vesícula biliar. Os cálculos biliares podem passar despercebidos, em razão da falta de bile contrastante em torno deles, como pode ocorrer com um cálculo impactado no ducto cístico ou quando a vesícula biliar está preenchida com cálculos. Os pequenos cálculos biliares podem não produzir sombra acústica. Um íleo com aumento do gás intestinal, como pode ocorrer na colecistite aguda ou pancreatite (ver Capítulo 135), pode limitar a visualização da vesícula biliar. De modo geral, a taxa de resultados falso-negativos da

ultrassonografia para a detecção de cálculos biliares é menor que 5%, mas pode aumentar até 15% na colecistite aguda. A ultrassonografia também pode demonstrar dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos. Os ductos dilatados podem significar a ocorrência de obstrução, em decorrência de cálculos no ducto colédoco, estenoses distais ou obstrução maligna (ver Capítulos 185 e 186).

**FIGURA 146.1 Estenose de ducto biliar observada na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, representando a síndrome de Mirizzi tipo A, com grande cálculo (*setas*) na parte proximal do ducto cístico, causando compressão extrínseca do ducto biliar.**

**FIGURA 146.2** **Imagem endoscópica de pus saindo pelo orifício biliar em um paciente que apresentou colangite ascendente secundária à coledocolitíase (observe vários cálculos pequenos no duodeno).**

**FIGURA 146.3 Ultrassonografia mostrando um cálculo biliar.** (De Afdhal N. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1017.)

A ultrassonografia apresenta sensibilidade e especificidade de 85 e 95%, respectivamente, para o diagnóstico de colecistite aguda. Além dos cálculos biliares, os achados sugestivos de colecistite aguda incluem espessamento da parede da vesícula biliar (> 4 mm) e líquido pericolecístico. A hipersensibilidade focal diretamente sobre a vesícula biliar (sinal de Murphy ultrassonográfico) também é sugestiva de colecistite aguda.

A *colescintilografia* fornece uma avaliação anatômica e funcional não invasiva do fígado, da vesícula biliar, do ducto colédoco e do duodeno, embora tenha sido geralmente ultrapassada pela ultrassonografia para esse propósito, exceto em determinadas situações, como a identificação de suspeita de vazamento biliar oculto após colecistectomia ou distúrbio funcional da vesícula biliar (ver adiante). Nesse procedimento, derivados do

ácido iminodiacético marcado com tecnécio-99m ($^{99m}Tc$) são injetados por via intravenosa, captados pelo fígado e excretados na bile. Essas cintilografias hepatobiliares com ácido iminodiacético (HIDA) fornecem uma informação funcional sobre a capacidade do fígado de excretar substâncias marcadas radioativamente na árvore biliar desobstruída. O marcador deve ser captado pelo fígado, pela vesícula biliar, pelo ducto colédoco e pelo duodeno em 1 hora. A não visualização da vesícula biliar 1 hora após a injeção do radioisótopo com enchimento do ducto colédoco e duodeno indica obstrução do ducto cístico e, no contexto clínico agudo, é altamente sensível (95%) e específica (95%) de colecistite aguda, embora sejam frequentemente observados resultados falso-positivos no contexto de estase biliar (p. ex., pacientes em estado crítico, nutrição parenteral total). A captação lenta do marcador pelo fígado sugere doença hepática parenquimatosa. O enchimento da vesícula biliar e do ducto colédoco, com enchimento tardio ou ausente do intestino pode sugerir obstrução em nível da papila maior do duodeno.

A *tomografia computadorizada* (TC) *do abdome* é menos sensível do que a US para o diagnóstico de cálculos biliares e está principalmente indicada para o diagnóstico de complicações da colelitíase, como colecistite aguda, coledocolitíase, pancreatite e câncer de vesícula biliar. Por outro lado, as *radiografias simples de abdome* têm pouco valor na avaliação da doença da vesícula biliar, visto que apenas 15% dos cálculos biliares contêm cálcio suficiente para serem radiopacos. Entretanto, as radiografias simples podem ser úteis para o diagnóstico de outras causas de dor abdominal (p. ex., perfuração de víscera, obstrução intestinal). Raramente, as radiografias de abdome revelam calcificação da parede da vesícula biliar (Figura 146.4) na colecistite crônica ou achados como pneumobilia ou íleo associado a cálculos biliares na colecistite aguda.

A TC também é realizada com frequência para avaliar um paciente em estado crítico com dor abdominal. A TC consegue detectar cálculos biliares, espessamento da parede da vesícula, líquido pericolecístico e edema e ar na vesícula biliar ou na sua parede (colecistite enfisematosa), porém geralmente é muito menos sensível do que a US para a identificação dessas condições.

**FIGURA 146.4 Radiografia simples de abdome, ilustrando uma vesícula biliar em porcelana.** Observe a parede calcificada da vesícula biliar.

A RM é muito sensível para o diagnóstico de cálculos biliares e cálculos no ducto colédoco; entretanto, os cálculos com menos de 3 mm podem passar despercebidos. A ultrassonografia endoscópica fornece uma excelente imagem da vesícula biliar e da árvore biliar, porém raramente constitui a modalidade de imagem primária para a detecção de cálculo biliar. A coleta endoscópica de bile para análise de cristais pode servir como substituto para o diagnóstico de microlitíase não visualizada na ultrassonografia transabdominal.

Na colecistite, a avaliação laboratorial pode revelar leucocitose discreta, com contagem de leucócitos entre 12.000 e 15.000/μℓ. Entretanto, muitos pacientes apresentam contagem de leucócitos normal. Leucocitose superior a 20.000/μℓ deve sugerir complicações da colecistite, como gangrena, perfuração ou colangite. Além disso, na colecistite aguda, podem-se observar elevações discretas dos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases e amilase.

## TRATAMENTO

### Cálculos biliares silenciosos

Quanto mais tempo os cálculos permanecem silenciosos, menor a probabilidade de causarem sintomas. Em uma grande série, 20% dos pacientes com cálculos biliares inicialmente silenciosos desenvolveram eventos (8% não complicados, 12% complicados) no decorrer de um período médio de 17 anos. Os riscos foram maiores em mulheres e em pacientes com múltiplos cálculos ou um cálculo de mais de 10 mm.[5] Quase todos os pacientes desenvolverão doença sintomática antes de apresentar as complicações graves dos cálculos biliares. Por conseguinte, a colecistectomia profilática geralmente não está indicada para pacientes com cálculos biliares assintomáticos.

Entretanto, em grupos selecionados de pacientes, a colecistectomia profilática deve ser considerada, mesmo na ausência de cálculos biliares. Uma vesícula em porcelana, com parede vesicular calcificada, está associada a um risco de 5% ou mais de transformação maligna, um risco alto o suficiente para justificar a colecistectomia. Os pacientes com ducto colédoco longo entre os ductos biliares e pancreáticos (*i. e.*, junção anômala do ducto pancreaticobiliar; ver adiante) também correm risco significativo de câncer de vesícula biliar e devem ser submetidos a colecistectomia profilática. A colecistite aguda é uma condição potencialmente fatal em pacientes imunossuprimidos, de modo que a colecistectomia profilática é,

em geral, recomendada antes ou no momento do transplante de órgãos importantes. Dados disponíveis também sustentam a realização de colecistectomia em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, mesmo na ausência de cálculos biliares, visto que apresentam um risco de quase 30% de desenvolver cálculos biliares e de necessitar de colecistectomia durante a rápida perda ponderal no primeiro ano após a cirurgia. A colecistectomia profilática acrescenta um risco mínimo de morbidade e mortalidade à maioria das cirurgias bariátricas e está claramente indicada para pacientes com cálculos biliares. Alguns pacientes com cálculos biliares silenciosos também podem se beneficiar da colecistectomia profilática. Em pacientes com doença falciforme (ver Capítulo 154), por exemplo, a colecistite pode precipitar uma crise, com riscos operatórios substanciais. Com mais frequência, os cálculos biliares grandes (> 3 cm) estão associados à colecistite aguda e ao carcinoma de vesícula biliar. Como a vesícula biliar que contém cálculos com mais de 3 cm de diâmetro tem um risco 10 vezes maior de desenvolver neoplasia maligna do que a vesícula que contém cálculos de menos de 1 cm, a colecistectomia profilática também está indicada nesses pacientes.

## Cálculos biliares sintomáticos em pacientes ambulatoriais

Embora o manejo conservador inicial seguido por cirurgia eletiva seja uma conduta razoável em pacientes com sintomas leves,[A1,6] a cirurgia precoce nas primeiras 24 horas é, em geral, preferível para pacientes com cólica biliar não complicada.[A2] Se o paciente não tiver dor intensa de >15 minutos de duração, se a dor estiver localizada no epigástrio ou no quadrante superior direito, irradiar para o dorso e responder a analgésicos simples, uma opção razoável pode consistir em uma estratégia conservadora de adiar a cirurgia até que sejam preenchidos todos os cinco critérios.[A2b]

A cirurgia durante o dia é tão segura e efetiva quanto a permanência noturna.[A3] Mais de 90% das colecistectomias são

realizadas por via laparoscópica, e cerca de 3% dos procedimentos eletivos são convertidos em procedimento aberto no centro cirúrgico. As contraindicações para a cirurgia laparoscópica incluem hemorragia significativa e cirrose da classe C de Child (ver Capítulo 144). Alguns pacientes com DPOC grave ou insuficiência cardíaca não toleram o pneumoperitônio necessário para a cirurgia laparoscópica, e uma cirurgia prévia no andar superior do abdome aumenta a dificuldade da colecistectomia laparoscópica ou impede a sua realização. As complicações graves da colecistectomia laparoscópica são raras, com incidência relatada de 0,6 a 1,5% para quaisquer extravasamentos dos ductos biliares e 0,3 a 0,6% para lesão biliar maior. Embora esses riscos sejam maiores que os da cirurgia a céu aberto, a taxa de mortalidade global (< 0,3%) é mais baixa para a cirurgia laparoscópica, e a recuperação pós-operatória é muito mais fácil. Os desfechos da colecistectomia laparoscópica são comparáveis entre centros de baixo e de grande volume.[7]

## Colecistite aguda litiásica no paciente internado

Em pacientes com crise aguda de colecistite exigindo hospitalização, a estabilização médica com líquidos intravenosos, quando necessário, antibióticos de amplo espectro (p. ex., piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada 6 h, ou ceftriaxona, 1 a 2 g 1 vez/dia, mais metronidazol, 500 mg a cada 6 h, ou levofloxacino, 500 mg 1 vez/dia, mais metronidazol) e analgésicos parenterais estão indicados (ver Tabela 27.4 no Capítulo 27). A duração da antibioticoterapia é individualizada de acordo com a melhora clínica.

A colecistectomia laparoscópica precoce nos primeiros dias após o início dos sintomas é o tratamento de escolha para a colecistite aguda, a não ser que haja contraindicação.[A4] Essa cirurgia reduz de maneira substancial a morbidade, a duração da hospitalização[A5] e o tempo de retorno do paciente ao trabalho, em comparação com a cirurgia aberta. Entretanto, a taxa de conversão para um procedimento aberto é de cerca de 25%, em

comparação com uma taxa de cerca de 3% para a cirurgia laparoscópica eletiva. Se o nível de bilirrubina for inferior a 4 mg/dℓ e não houver sinais de colangite (*i. e.*, risco intermediário para cálculo nos ductos biliares), a colecistectomia inicial com colangiografia intraoperatória resulta em menor tempo de internação e menos investigações dos ductos biliares, em comparação com a avaliação endoscópica sequencial do ducto colédoco, seguida de cirurgia subsequente, com aumento da morbidade.[A6]

Em pacientes de alto risco, cujas condições médicas impeçam a realização de colecistectomia, a colecistostomia percutânea possibilita a drenagem imediata da vesícula biliar,[A7] nos dados recentes sugerem que a drenagem da vesícula biliar por via endoscópica é atualmente a abordagem preferida.[A7b] Entretanto, se essa drenagem e a administração de antibióticos apropriados não resultarem em melhora bem definida nas primeiras 24 horas, a laparotomia está indicada, visto que a incapacidade de obter melhora após a drenagem percutânea é habitualmente causada por gangrena da vesícula biliar ou perfuração. Se a colecistostomia for bem-sucedida, e houver resolução do episódio agudo, o paciente pode ser submetido a colecistectomia eletiva ou extração percutânea de cálculo e retirada do tubo de colecistostomia. Se o ducto cístico estiver desobstruído, a colocação de *stent* guiada por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para drenar a vesícula biliar é igualmente efetiva e reduz o tempo de hospitalização do paciente.[8] A drenagem com *stent* de metal colocado entre a vesícula biliar e o trato digestório, utilizando a ultrassonografia endoscópica, apresenta uma taxa de sucesso de mais de 90%, com melhora dos escores para dor e menor taxa de reintervenção do que a drenagem percutânea.

As opções não cirúrgicas para o tratamento da doença litiásica biliar raramente são utilizadas hoje em dia, em razão de sua eficácia limitada e da ampla aplicação da colecistectomia laparoscópica. A terapia de dissolução oral (p. ex., ácido

ursodesoxicólico, 15 mg/kg/dia) pode ser considerada para pacientes que apresentam cálculos biliares de colesterol; entretanto, ela promove dissolução completa dos cálculos em apenas 40% dos pacientes, e os cálculos recorrem em até 50% dos pacientes nos primeiros 5 anos após a interrupção da terapia. Por conseguinte, pode haver necessidade de tratamento permanente. A infusão direta de solventes orgânicos (éter metil *tert*-butil) na vesícula biliar também é eficaz apenas para os cálculos biliares de colesterol, e a taxa de recorrência assemelha-se àquela da terapia de dissolução oral. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque pode ser considerada para um único cálculo radiopaco de qualquer tipo com 0,5 a 2 cm de diâmetro, porém apenas uma pequena porcentagem de pacientes sintomáticos preenche esses critérios. Em consequência, essa terapia limita-se a um grupo extremamente seleto de pacientes.

## PREVENÇÃO

A atividade física moderada e o manejo dietético (alta ingestão de fibras, evitar o consumo de ácidos graxos saturados) podem reduzir o risco de colelitíase. A administração diária de colecistocinina (3,5 mg) em pacientes que recebem nutrição parenteral total prolongada pode evitar a formação de lama biliar. O ácido ursodesoxicólico oral (15 mg/kg/dia) demonstrou claramente ser benéfico na prevenção da colelitíase durante rápida perda de peso[A8] e em pacientes que necessitam de terapia prolongada com somatostatina. Para a prevenção secundária (*i. e.*, em pacientes com cálculos biliares já presentes), não há dados suficientes para respaldar o uso de qualquer tratamento clínico.

## Complicações da colecistite aguda litiásica

Várias complicações da colecistite aguda incluem empiema da vesícula biliar, colecistite enfisematosa e gangrena levando à perfuração da vesícula biliar. Cada uma dessas complicações pode estar associada a morbidade e mortalidade significativas e, portanto, exige intervenção cirúrgica imediata. Em 1 a 2% dos pacientes com colecistite aguda, a vesícula biliar sofre

perfuração para dentro de uma víscera oca adjacente, criando, assim, uma fístula colecistoentérica; o duodeno (79%) e a flexura direita do cólon (17%) constituem os locais mais comuns. Em geral, ocorre resolução do episódio de colecistite aguda à medida que a vesícula biliar sofre descompressão espontânea após a formação da fístula. Se um cálculo biliar grande passar da vesícula biliar para o interior do intestino delgado, pode ocorrer obstrução intestinal mecânica, denominada íleo biliar. O íleo biliar ocorre em 10 a 15% dos pacientes com fístula colecistoentérica. Os pacientes com íleo biliar apresentam sinais e sintomas de obstrução intestinal – náuseas, vômitos e dor abdominal. As radiografias de abdome demonstram distensão do intestino delgado e níveis hidroaéreos e podem fornecer pistas adicionais sobre a origem da obstrução (aerobilia ou cálculo biliar calcificado distante da vesícula biliar). O manejo inicial do íleo biliar inclui alívio da obstrução. Com mais frequência, esse alívio pode ser obtido pela retirada do cálculo biliar através de enterotomia, embora a remoção endoscópica do cálculo em questão possa ser realizada, dependendo de sua localização.

## Colecistite aguda alitiásica

A colecistite aguda alitiásica, que é responsável por 5 a 10% de todos os casos de colecistite aguda, ocorre habitualmente em pacientes em estado críticos após traumatismo, queimaduras, nutrição parenteral prolongada e operações não biliares de grande porte (p. ex., reparo de aneurisma abdominal, circulação extracorpórea). A causa da colecistite aguda alitiásica ainda não está bem esclarecida, porém foi implicada a estase da vesícula biliar com aumento da colonização bacteriana e isquemia.

Os sinais e sintomas de colecistite aguda alitiásica assemelham-se aos da colecistite aguda litiásica, com dor e hipersensibilidade no quadrante superior direito, febre e leucocitose. Com frequência, a doença segue uma evolução mais fulminante do que a colecistite aguda litiásica e progride mais frequentemente para a gangrena, o empiema ou a perfuração. Exceto pela ausência de cálculos biliares, os achados na ultrassonografia e na TC assemelham-se aos da colecistite litiásica, incluindo espessamento da parede da vesícula biliar e líquido pericolecístico. Na colescintilografia, não ocorre enchimento da vesícula biliar; entretanto, a taxa de resultados falso-

positivos (ausência de enchimento da vesícula biliar sem colecistite aguda alitiásica) pode alcançar 40%.

Recomenda-se a colecistectomia de emergência se o diagnóstico for estabelecido ou mesmo se a suspeita clínica for alta, visto que o risco de gangrena, perfuração ou empiema ultrapassa 50%. Em geral, a colecistectomia em vez de colecistostomia é necessária, porém a colecistostomia percutânea ou a colocação de *stent* endoscópico na vesícula biliar são recomendadas em pacientes incapazes de se submeter a uma cirurgia. A taxa de mortalidade para a colecistite aguda alitiásica pode alcançar 40%, em grande parte em razão das doenças concomitantes em pacientes que desenvolvem essa doença.

## Distúrbio funcional da vesícula biliar

Alguns pacientes apresentam sintomas típicos de cólica biliar, mas não têm nenhuma evidência de cálculos biliares na ultrassonografia. Se exames complementares, como bioquímica hepática, níveis de amilase e lipase, TC e até mesmo endoscopia gastrintestinal alta, não demonstrarem quaisquer anormalidades, deve-se considerar o diagnóstico de distúrbio funcional da vesícula biliar. A biopatologia é pouco compreendida, porém uma possibilidade é a de que a epidemia da obesidade aumentou o acúmulo de gordura na parede da vesícula biliar – colecistoesteatose – em âmbito populacional, diminuindo, assim, a capacidade de esvaziamento da vesícula biliar. Alguns pacientes podem apresentar obstrução intermitente da saída da vesícula, em decorrência de espasmo do ducto cístico, falta de coordenação entre a contração da vesícula biliar e o esfíncter de Oddi ou dismotilidade da vesícula. Na cintilografia com $^{99m}$Tc-HIDA estimulada por colecistocinina, a colecistocinina é infundida por via intravenosa após enchimento da vesícula biliar com o radionuclídeo marcado com $^{99m}$TC, e calcula-se a fração de ejeção da vesícula biliar 20 minutos depois. Uma fração de ejeção inferior a 35% em 20 minutos é considerada anormal, e a maior parte desses pacientes apresenta evidências histopatológicas de colecistite crônica, embora uma baixa fração de ejeção da vesícula biliar não seja específica de distúrbio funcional da vesícula biliar (Tabela 146.2). A eficácia da colecistectomia laparoscópica é controversa nesse contexto, porém é recomendada pela Society of American Gastrointestinal and

Endoscopic Surgeons. Nos EUA, nos últimos 15 anos, a porcentagem de pacientes submetidos à colecistectomia para distúrbio funcional da vesícula biliar aumentou de menos de 5% para mais de 20% dos pacientes.

## Tumores da vesícula biliar

### Benignos

Os pólipos de colesterol não são neoplasias verdadeiras, porém projeções da mucosa da vesícula biliar preenchidas por colesterol, que se projetam para o lúmen. Esses pólipos, que são responsáveis por cerca de 50% de todas as lesões polipoides da vesícula biliar, têm habitualmente menores de 1 cm e são, tipicamente, um achado incidental em exames de imagem como defeitos de enchimento imóveis; em geral, são assintomáticos, a não ser que estejam associados a cálculos biliares, e não têm potencial maligno.

A adenomiose consiste em hipertrofia da camada muscular da vesícula biliar, com divertículos da mucosa, denominados seios de Rokitansky-Aschoff. Essa condição pode afetar localmente a vesícula biliar, em particular no fundo, onde aparece como lesão hemisférica com uma depressão central; de maneira segmentar, como uma estenose anular; ou difusamente, quando acomete toda a parede da vesícula biliar. A causa não está totalmente esclarecida, mas pode ser secundária a um distúrbio de motilidade da vesícula biliar. A adenomiose isolada pode causar sintomas biliares e pode evoluir para o câncer de vesícula biliar, razão pela qual se recomenda a colecistectomia profilática.

Os adenomas da vesícula biliar são tumores epiteliais benignos com potencial maligno. Em geral, os adenomas manifestam-se como defeitos de enchimento solitários e não móveis na ultrassonografia. Podem-se observar pólipos de menos de 0,5 cm, independentemente do número total de pólipos, em exames seriados de imagem, isto é, ultrassonografia a cada 12 meses. Entretanto, os pólipos maiores podem abrigar um carcinoma *in situ*, e recomenda-se a colecistectomia para pólipos com mais de 1 cm e para quaisquer pacientes com mais de 50 anos que apresentam sintomas biliares.

### Malignos

O câncer da vesícula biliar é a neoplasia maligna mais comum do trato biliar e o quinto câncer gastrintestinal mais comum de modo global, com cerca de 7.000 novos casos diagnosticados a cada ano nos EUA (2,5 casos/100.000 indivíduos). A idade habitual de início é na sexta ou sétima décadas de vida, com proporção entre sexo feminino e sexo masculino de 3:1. O câncer de vesícula biliar é mais comum em americanos nativos, mexicanos, naturais do Alasca e hispânicos americanos, bem como em residentes de Israel, Chile e norte do Japão.

Talvez em razão da inflamação crônica, o câncer de vesícula biliar esteja fortemente associado a cálculos biliares, que são identificados em mais de 90% dos pacientes com carcinoma da vesícula biliar. Em contrapartida, apenas 1% dos pacientes com cálculos biliares desenvolvem carcinoma da vesícula biliar. Os cistos do colédoco estão associados a um aumento do risco de neoplasias malignas em toda a árvore biliar, incluindo a vesícula biliar, talvez em decorrência do aumento da estase, inflamação crônica e infecção. Em pacientes com cistos do colédoco, recomenda-se a excisão dos cistos extra-hepáticos para evitar o câncer das vias biliares. Por outro lado, a esfincterotomia biliar isoladamente pode ser adequada para um cisto extra-hepático do tipo III.

| Tabela 146.2 | Contextos nos quais é possível identificar baixa fração de ejeção da vesícula biliar. |
|---|---|
| Distúrbio funcional da vesícula biliar (colecistite crônica alitiásica) | |
| Obstrução do ducto cístico | |
| Disfunção do esfíncter de Oddi | |
| Indivíduos saudáveis, assintomáticos | |
| Diabetes melito | |
| Gravidez | |
| Cirrose | |
| Obesidade | |
| Doença celíaca | |

Medicações (analgésicos narcóticos, antagonistas dos canais de cálcio, contraceptivos orais, benzodiazepínicos, antagonistas dos receptores de histamina 2)

Cerca de 90% dos cânceres de vesícula são adenocarcinomas (90% cirróticos, 5% papilares e 5% coloides). Os tumores restantes são cânceres anaplásicos ou de células escamosas. Os cânceres da vesícula biliar sofrem disseminação por extensão local e invasão direta de estruturas adjacentes, incluindo o ducto hepático comum, o fígado, o duodeno e o cólon. A drenagem linfática ocorre para os linfonodos adjacentes e a doença dissemina-se para o fígado e a superfície peritoneal.

A maior parte dos pacientes (80%) apresenta dor abdominal de menos de 1 mês de duração, que pode ser difícil de distinguir dos sintomas da cólica biliar ou da colecistite aguda. Com frequência, os pacientes se queixam de náuseas e vômitos (50%) e perda de peso (40%), e a icterícia (30%) é um sinal de prognóstico sombrio, que tipicamente significa acometimento da porta do fígado pelo tumor. Até 20% dos cânceres da vesícula biliar são encontrados durante a colecistectomia realizada para colelitíase, enquanto os cânceres incidentais são encontrados em 1% das colecistectomias.

O diagnóstico pode ser difícil no pré-operatório, visto que os resultados dos testes laboratoriais podem ser normais ou inespecíficos, até mesmo quando a doença avançada manifesta-se por hipoalbuminemia e anemia. Não existe marcador tumoral confiável. Os resultados das provas hepáticas são anormais quando o tumor ou a linfadenopatia periporta estão associados a obstrução biliar. A ultrassonografia tem sensibilidade de 75 a 80% para a detecção do câncer de vesícula biliar, e os achados incluem desde massa luminal complexa até espessamento da parede da vesícula biliar, massa poliploide ou cálculos biliares.[9] A TC ou a RM conseguem avaliar a extensão da doença, incluindo metástases regionais e a distância. A US endoscópica pode ajudar a determinar a extensão da invasão local e acometimento dos linfonodos, porém raramente é necessária na avaliação pré-operatória. A CPRE é indicada apenas para pacientes que apresentam evidências clínicas de obstrução biliar e que estejam sendo considerados para a colocação de *stent* para paliação da icterícia.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Os pacientes com cálculos biliares com mais de 3 cm correm um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de câncer de vesícula biliar, de modo que é necessário considerar a colecistectomia profilática, até mesmo no paciente assintomático. A vesícula em porcelana, com calcificação difusa da parede da vesícula biliar, é uma indicação para colecistectomia no paciente assintomático, em razão do risco aumentado de câncer. A colecistectomia também está indicada para qualquer pólipo da vesícula biliar com mais de 1 cm, em pacientes com cistos do colédoco diferentes do tipo III, na junção pancreaticobiliar anormal e na adenomiose da vesícula biliar.

As taxas de ressecabilidade para o câncer de vesícula biliar são de 15 a 30%. Quando o tumor não se estende além da túnica da lâmina própria da parede da vesícula biliar (T1a), a colecistectomia simples isolada pode ser curativa, com taxa de sobrevida em 5 anos de quase 100%. Os tumores que acometem a túnica muscular (T1b) podem ter acesso ao sistema linfático e podem estar associados a metástases ocultas. As recomendações atuais para cânceres pT1b envolvem estadiamento operatório completo com laparoscopia, linfadenectomia porta, avaliação da margem do ducto cístico e excisão hepática central parcial. Os tumores que se estendem através da parede da vesícula biliar (estágios II/III) exigem uma ressecção mais extensa (colecistectomia, hepatectomia central parcial, dissecção linfática). Os tumores no estágio II (sem invasão além da serosa da vesícula biliar) podem ter uma taxa de sobrevida em 5 anos de até 60 a 80%, enquanto os tumores de estágio III apresentam uma taxa de sobrevida em 5 anos de 25%. A sobrevida mediana na doença não ressecável (estágio IV) é, tipicamente, inferior a 6 meses. A radioterapia não demonstrou ser efetiva, enquanto os esquemas de quimioterapia na doença não ressecável (normalmente semelhantes aos esquemas para o câncer de pâncreas [ver Capítulo 185]) estão associados a taxas

de resposta de aproximadamente 20%. Em razão da apresentação tardia dessa resposta e à disseminação do tumor por ocasião do diagnóstico, a sobrevida global em 5 anos é de menos de 10%.

# DUCTOS BILIARES

## Cálculos dos ductos biliares

### BIOPATOLOGIA

Os cálculos do ducto colédoco, ou coledocolitíase, podem ser classificados como primários ou secundários. Os cálculos primários desenvolvem-se *de novo* nos ductos biliares, enquanto os cálculos secundários desenvolvem-se na vesícula biliar e, em seguida, passam para o ducto colédoco. No mundo ocidental, mais de 85% de todos os cálculos biliares são secundários. Os cálculos biliares primários normalmente ocorrem em condições associadas à estase biliar (p. ex., estenoses biliares benignas, colangite esclerosante, cistos do colédoco, divertículos periampulares), o que promove a proliferação bacteriana, com desconjugação subsequente da bilirrubina e degradação dos lipídios biliares, resultando, assim, na formação de cálculos pigmentares marrons.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os cálculos dos ductos biliares são achados incidentais em 5 a 12% dos pacientes durante a avaliação de colelitíase e suspeita de colecistite. É difícil determinar se os cálculos existentes nos ductos biliares são assintomáticos nos pacientes que apresentam dor biliar isolada, visto que a dor pode originar-se dos cálculos da vesícula biliar ou dos cálculos nos ductos biliares. Mais de 50% dos pacientes com cálculos biliares retidos apresentam sintomas recorrentes durante um período de acompanhamento de 6 meses a 13 anos, e 25% dos casos desenvolvem complicações graves.

Os sinais e sintomas clínicos comuns dos cálculos dos ductos biliares incluem dor no epigástrio e no quadrante superior direito do abdome, febre

e icterícia (a denominada tríade de Charcot). A dor pode ser leve ou intensa, e os episódios graves precisam ser diferenciados de outros eventos potencialmente fatais. Alguns pacientes apresentam icterícia indolor e perda de peso, simulando uma doença maligna pancreaticobiliar (ver Capítulo 185).

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes com colangite, com ou sem pancreatite associada (ver Capítulo 135), normalmente apresentam níveis séricos elevados de aminotransferases. Em geral, o nível sérico de bilirrubina é inferior a 15 mg/dℓ com coledocolitíase, visto que os cálculos biliares causam em sua maioria, obstrução biliar intermitente e incompleta. Em casos incomuns, os níveis de aminotransferases estão acentuadamente elevados (até 2.000 UI/ℓ), simulando hepatite viral aguda.

Embora a US seja o exame inicial mais comum para pacientes com suspeita de cálculos da vesícula biliar, ela apresenta baixa sensibilidade (25 a 60%) para a detecção de cálculos dos ductos biliares, em parte porque o ducto biliar pode não estar dilatado na obstrução aguda. A TC pode detectar cálculos nos ductos biliares calcificados (Figura 146.5), porém a sua sensibilidade para esse propósito é, em geral, um pouco melhor. Entretanto, a TC é útil para a identificação de outras causas potenciais de obstrução biliar (p. ex., lesão expansiva) e complicações locais, como abscesso hepático (ver Capítulo 142). A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) e a ultrassonografia endoscópica podem detectar cálculos dos ductos biliares com acurácia comparável à da CPRE (Figura 146.6). Em razão dos riscos potenciais relacionados com o procedimento, a CPRE está agora reservada para pacientes com doença biliar confirmada ou com elevada suspeita, que provavelmente necessitam de intervenção terapêutica.

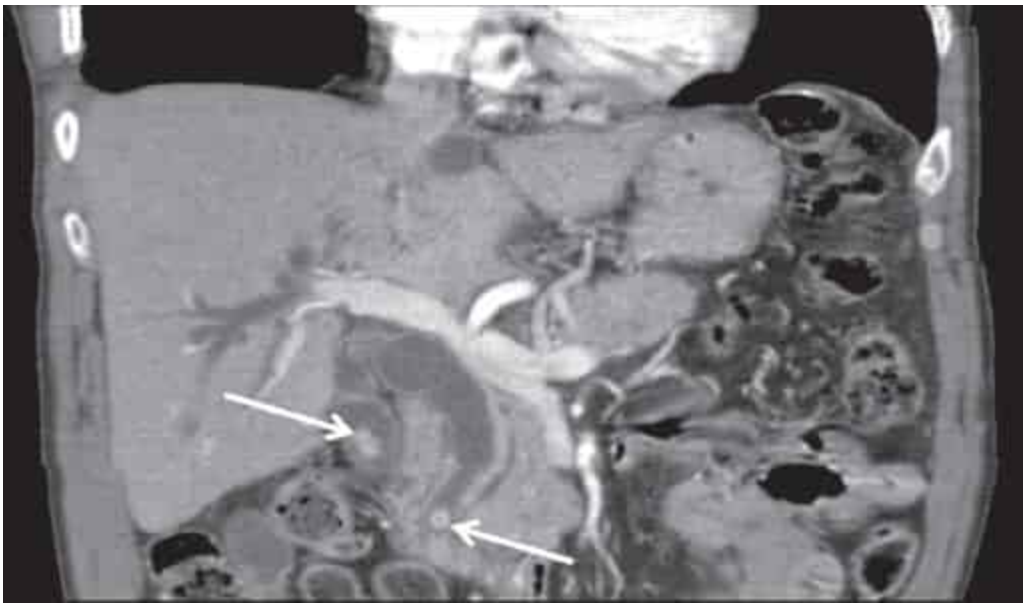

**FIGURA 146.5 Tomografia computadorizada demonstrando cálculos calcificados e um cálculo na parte distal do ducto biliar.**

## TRATAMENTO

Tendo em vista as graves complicações potenciais dos cálculos nos ductos biliares (*i. e.*, colangite, pancreatite),[10] o tratamento específico é, em geral, necessário, independentemente dos sintomas. Cerca de 85 a 90% dos cálculos dos ductos biliares podem ser removidos na CPRE por meio de dilatação com balão padrão e extração com cesto, após esfincterotomia endoscópica biliar, com taxa de complicação de menos de 10%, incluindo pancreatite, hemorragia, colangite, colecistite e perfuração. A dilatação do orifício biliar por endoscopia sem esfincterotomia pode reduzir algumas complicações agudas, porém aumenta o risco de pancreatite e pode levar a mais procedimentos subsequentes.[11]

Os 10 a 15% de cálculos biliares que não podem ser removidos por CPRE padrão são geralmente maiores do que 1,5 cm, impactados ou localizados acima de uma estenose.[12] Outros tratamentos incluem o uso de balões de dilatação de grande

diâmetro (12 a 18 mm) e a fragmentação por litotripsia mecânica ou eletro-hidráulica. Toda vez que não for possível remover cálculos por completo endoscopicamente, devem-se colocar *stents* biliares para assegurar uma drenagem biliar adequada e para prevenir sintomas recorrentes, enquanto se aguarda um tratamento complementar. O *stent* biliar a longo prazo também pode ser usado em pacientes com condições médicas comórbidas graves que impedem a cirurgia ou intervenções endoscópicas repetidas.

De modo ideal, os pacientes com cálculos da vesícula biliar e dos ductos biliares concomitantes seriam mais bem tratados por meio de colecistectomia laparoscópica isolada e exploração dos ductos biliares, o que é preferível à CPRE seguida de colecistectomia.[A9] Entretanto, apenas uma minoria de cirurgiões consegue realizar com sucesso a exploração laparoscópica dos ductos biliares, de modo que uma exploração a céu aberto do ducto colédoco é geralmente realizada se as abordagens endoscópica e laparoscópica não tiverem sucesso.

## Complicações dos cálculos dos ductos biliares

A *colangite* é uma doença potencialmente fatal, que resulta da infecção bacteriana da bile obstruída. Ocorre toxemia sistêmica quando a pressão intraductal é elevada o suficiente para causar refluxo de bactérias ou endotoxinas para o sangue. Cerca de 80 a 90% dos casos de colangite aguda são causados por coledocolitíase, enquanto os restantes são provocados por estenose biliar benigna (p. ex., colangite esclerosante primária, pancreatite crônica, lesão pós-operatória dos ductos biliares ou estenose de uma anastomose) ou por obstrução biliar maligna, tipicamente após instrumentação endoscópica prévia e colocação de *stent*. Em certas partes do mundo, a obstrução biliar parasitária (p. ex., *Ascaris*, Capítulo 335) se manifesta como colangite. As bactérias mais comuns consistem em bacilos gram-negativos e *Streptococcus* spp., porém as espécies de *Enterococcus* são frequentemente observadas em pacientes com

oclusão de *stents* biliares. A antibioticoterapia imediata (p. ex., ceftriaxona intravenosa, 1 a 2 g 1 vez/dia; ampicilina-sulbactam, 1,5 a 3 g a cada 6 horas; piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada 6 horas; ciprofloxacino, 400 mg, 2 vezes/dia; ou levofloxacino, 500 mg VO, 1 vez/dia) é de importância crítica e, em geral, possibilita o manejo conservador, com descompressão biliar endoscópica em 24 a 48 horas.[A10] Entretanto, a descompressão urgente está indicada se não for observada melhora no prazo de algumas horas. As vantagens da CPRE são as de que ela pode definir a causa da obstrução, obter bile para a realização de cultura e descomprimir rapidamente e de maneira definitiva a árvore biliar por meio de remoção do cálculo, ou temporariamente pela colocação de um *stent* sem remover o cálculo. O uso rotineiro de *stent* não está indicado após a remoção bem-sucedida do cálculo, a não ser que haja dúvidas quanto a drenagem biliar adequada.

A pancreatite aguda biliar é responsável por até 50% dos casos de pancreatite aguda nos países ocidentais (ver Capítulo 135). A maioria dos pacientes responde rapidamente ao tratamento conservador, porém alguns desenvolvem pancreatite grave. Embora a CPRE precoce com esfincterotomia biliar e remoção do cálculo (Figura 146.7) pareça ser uma opção terapêutica atraente, ela não reduz a mortalidade nem as complicações, exceto em pacientes com obstrução biliar ou clara evidência de colangite.[A10b] Após a recuperação de um episódio de pancreatite biliar, a colecistectomia laparoscópica com colangiografia intraoperatória é recomendada para prevenir episódios subsequentes, de preferência durante a mesma hospitalização.[A11,A12] Se for encontrado um cálculo no ducto colédoco na colangiografia intraoperatória, a exploração laparoscópica ou a céu aberto do ducto colédoco e a remoção do cálculo podem ser efetuadas com elevada taxa de sucesso em mãos experientes, ou a CPRE pós-operatória pode remover quaisquer cálculos retidos.[A13]

## PREVENÇÃO

Até 25% dos pacientes podem apresentar cálculos recorrentes nos ductos biliares, com ou sem vesícula biliar; entretanto, não se sabe ao certo qual a proporção desses cálculos recorrentes que, de fato, são cálculos residuais não detectados em um evento prévio. O ducto biliar extra-hepático dilatado (≥ 13 mm) e divertículos periampulares constituem fatores de risco para cálculos recorrentes, talvez por aumentarem a estase biliar. A identificação e o tratamento das estenoses biliares, da estenose papilar e dos cálculos biliares em pacientes com vesícula biliar *in situ* são essenciais para a prevenção de cálculos recorrentes. Infelizmente, nenhum tratamento preventivo demonstrou ser efetivo, embora o ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/dia) pareça reduzir o risco de cálculos biliares durante a perda de peso.

## Estenoses biliares benignas

Ocorrem estenoses dos ductos biliares extra-hepáticos pós-operatórias após cerca de 0,25 a 1% das colecistectomias. A maior parte dessas lesões manifesta-se como resultados anormais das provas hepáticas, icterícia obstrutiva e colangite nos primeiros 2 a 3 meses pós-operatórios, embora a apresentação possa ser mais tardia. Em geral, o colangiograma revela uma estenose curta e lisa próximo ao coto do ducto cístico, com dilatação ductal proximal (Figura 146.8). Tipicamente, as estenoses precisam ser redilatadas, e os *stents* são trocados a intervalos de 3 a 4 meses durante 8 a 12 meses, até que a estenose esteja quase tão aberta quanto o ducto biliar a jusante. Cerca de 80% dos pacientes apresentam um bom resultado. Os *stents* de metal autoexpansíveis cobertos são tão satisfatórios quanto múltiplos *stents* de plástico para a resolução das estenoses, e são necessários menos procedimentos de CPRE para obter a resolução.[A14] Entretanto, alguns pacientes necessitarão finalmente de derivação bilioentérica. As estenoses com mais de 2 cm de comprimento, as estenoses com clipes colocados através do ducto ou as estenoses associadas a segmentos ressecados do ducto exigem intervenção cirúrgica.

As estenoses intrapancreáticas do ducto colédoco, que podem ocorrer em 3 a 46% dos pacientes com pancreatite crônica, podem levar à cirrose

biliar secundária ou à colangite recorrente. Com a complicação da colangite ou icterícia, a intervenção está claramente indicada, em geral com CPRE e colocação de *stent*. Na ausência de colangite ou icterícia, o reparo cirúrgico ou a descompressão biliar endoscópica com múltiplos *stents* de plástico (Figura 146.9) têm sido tradicionalmente recomendados quando há elevação consistente do nível de fosfatase alcalina em mais de duas vezes o limite superior da normalidade, durante um período de observação de 6 meses. Em geral, as estenoses biliares que complicam o transplante de fígado (ver Capítulo 145) são tratadas de maneira semelhante, com bons resultados.

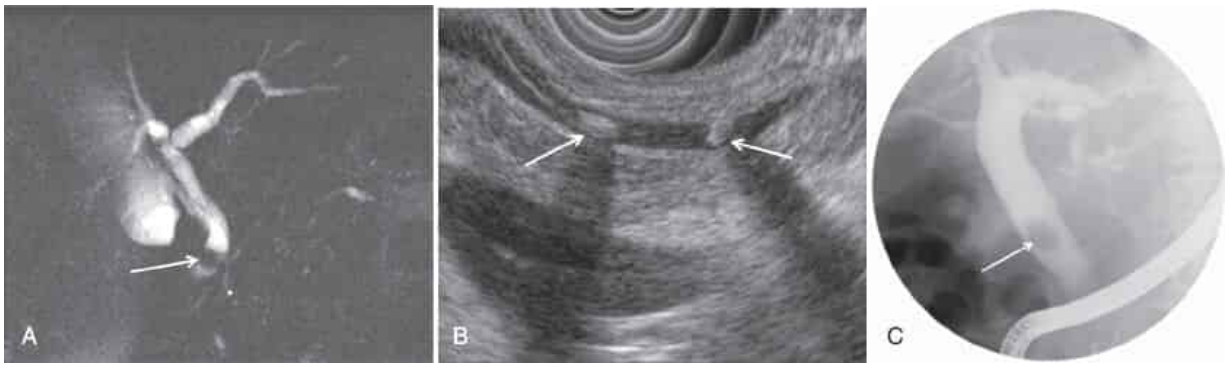


**FIGURA 146.6 Cálculos no ducto colédoco observados na colangiopancreatografia por ressonância magnética (A), na ultrassonografia endoscópica (B) e na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (C).**

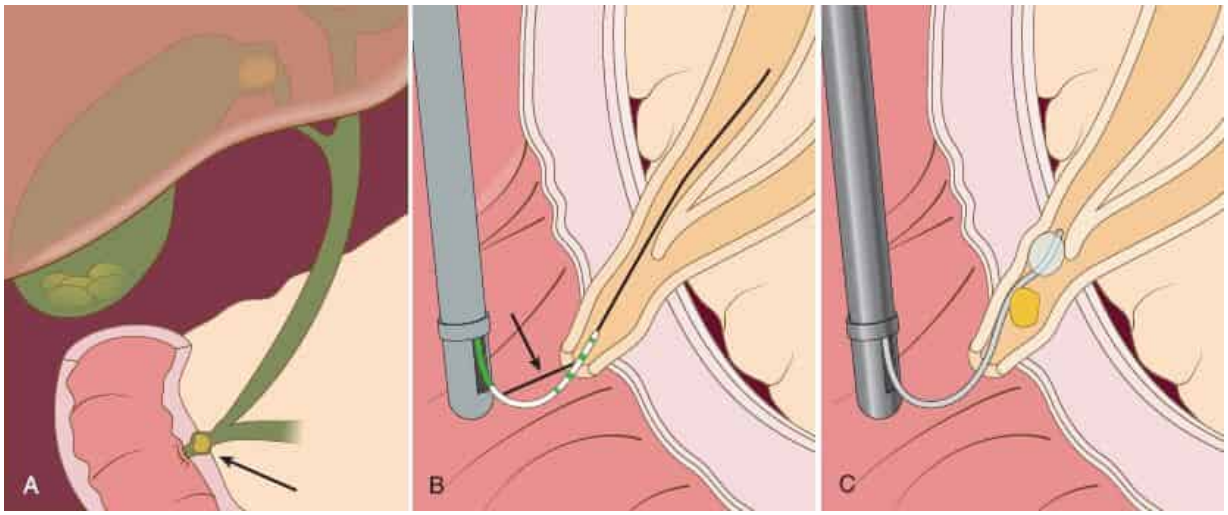


**FIGURA 146.7** **A.** Um cálculo impactado no ducto biliar distal causando pancreatite biliar, com visualização de cálculos da vesícula biliar. **B.** Realização de esfincterotomia biliar. **C.** Remoção subsequente do cálculo por balão.

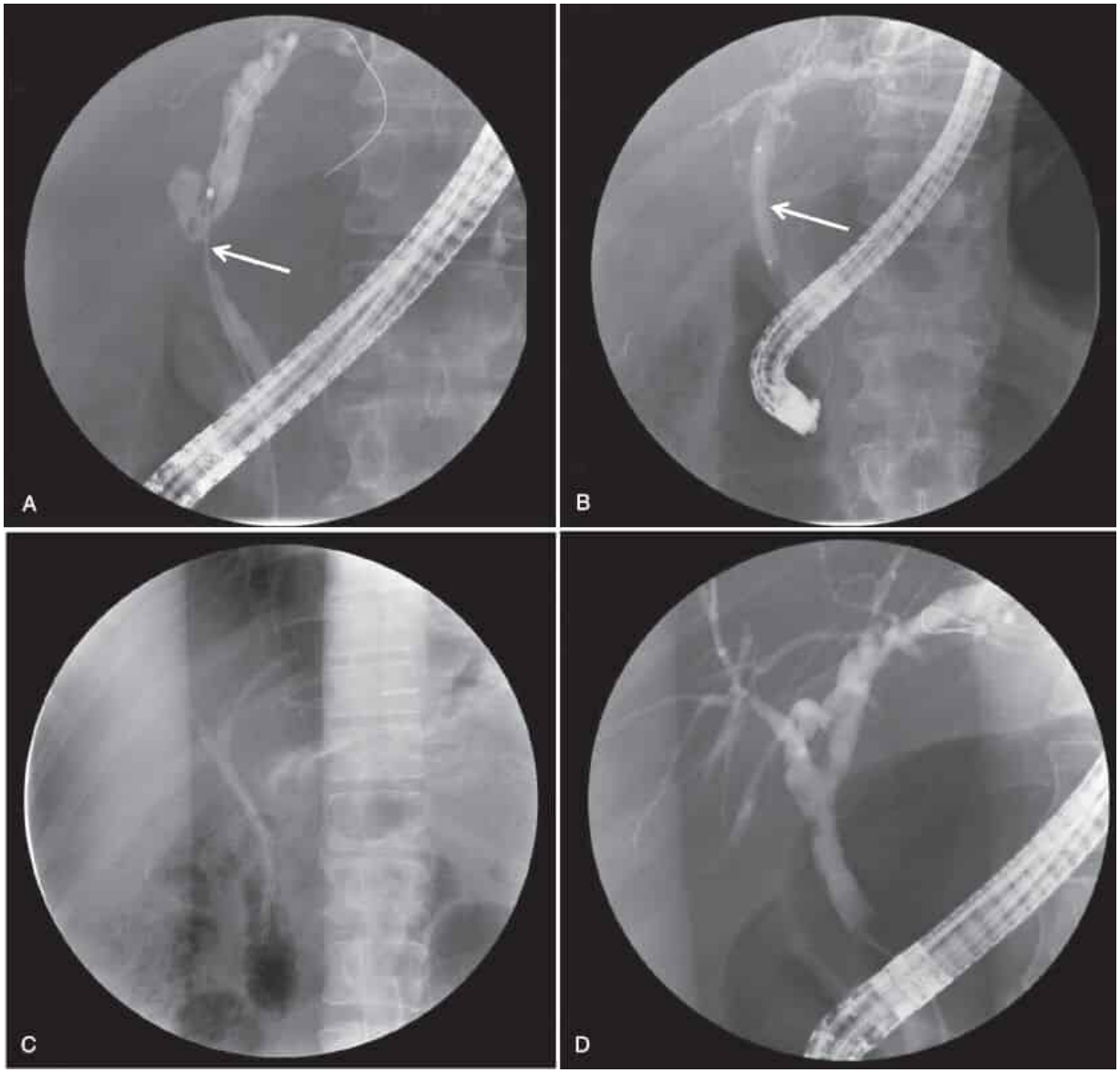


**FIGURA 146.8 Imagens de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica obtidas de um paciente que apresentou icterícia indolor 8 meses após colecistectomia. A.** Estenose do ducto hepático comum benigna. **B.** Dilatação da estenose com balão. **C.** Múltiplos *stents* colocados. **D.** Resolução da estenose depois de 1 ano de intervalo com *stent*.

## COLÂNGIO-HEPATITE ORIENTAL

A colangite recorrente com hepatolitíase tem uma prevalência de mais de 10% em partes da Ásia oriental, particularmente em Taiwan, em virtude da infecção por *Ascaris lumbricoides* (ver Capítulo 335) e *Clonorchis sinensis* (ver Capítulo 334). Essa condição resulta em estenoses e dilatação locais da árvore biliar intra-hepática. A estase biliar e a infecção bacteriana subsequente causam a formação de cálculos marrons. A maioria dos pacientes apresenta colangite recorrente, porém pode também ocorrer colangiocarcinoma. O diagnóstico é estabelecido por ultrassonografia ou a TC. O tratamento consiste em líquidos intravenosos e antibióticos. A remoção endoscópica dos cálculos constitui habitualmente o tratamento preferido, porém pode ser necessária a ressecção cirúrgica localizada dirigida para os organismos cultivados.

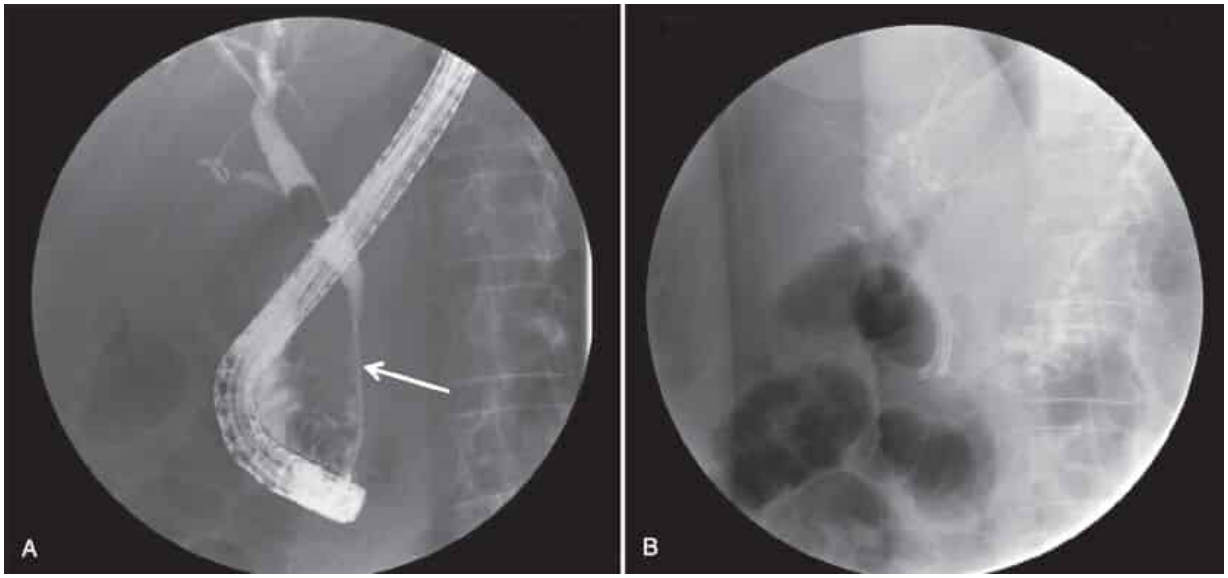


**FIGURA 146.9 Imagens de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica obtidas de um paciente com história de abuso de álcool, que apresentou prurido e acentuada elevação dos níveis de fosfatase alcalina. A.** Observa-se uma estenose lisa do ducto biliar distal (*seta*). **B.** Foram colocados quatro *stents* através da estenose.

## COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

## DEFINIÇÃO

A colangite esclerosante primária é uma doença colestática crônica, caracterizada por inflamação fibrótica de segmentos dos ductos biliares intra e extra-hepáticos.[13] Resulta em estreitamento progressivo do lúmen dos ductos e, por fim, pode se manifestar com episódios recorrentes de colangite ascendente ou, como alternativa, pode progredir para a cirrose biliar secundária e suas complicações associadas. O colangiocarcinoma (ver Capítulo 186) é uma complicação temida, com incidência relatada de 25 a 40% na necropsia ou no transplante de fígado.

## EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira incidência da colangite esclerosante primária não é conhecida, porém as estimativas atuais na população dos EUA são de 0,2 a 8,5 por 100.000. Sua prevalência é muito maior em populações nas quais a doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132) é mais comum. Os homens afetados são mais numerosos do que as mulheres, em uma razão de 2:1, e a idade média por ocasião do diagnóstico é de 32 a 40 anos. Entretanto, a colangite esclerosante primária tem sido relatada em lactentes, crianças e indivíduos idosos.

## BIOPATOLOGIA

A causa da colangite esclerosante primária e os mecanismos responsáveis pela sua progressão são desconhecidos. Entretanto, causas autoimunes e genéticas são sustentadas pela sua associação frequente à doença inflamatória intestinal e à prevalência aumentada do haplótipo HLA B8, DR3. Cerca de dois terços dos pacientes com colangite esclerosante primária apresentam retocolite ulcerativa e colite de Crohn, e, raramente, observa-se uma associação com a doença de Crohn que é limitada ao intestino delgado. Entretanto, apenas 1 a 13% dos pacientes com colite são diagnosticados com colangite esclerosante primária durante a sua vida. Os parentes de primeiro grau de pacientes com colangite esclerosante primária apresentam um aumento de 9 a 39 vezes no risco de desenvolvimento da doença.

Ao exame patológico, os segmentos dos ductos biliares acometidos em áreas estenosadas mostram espessamento difuso, com infiltrado de células inflamatórias mononucleares. Os aspectos mais característicos na biopsia consistem em proliferação dos ductos biliares, fibrose periductal, inflamação periductal e perda de ductos biliares. A colangite obliterante com infiltrado crônico de células inflamatórias e fibrose periductal em "anel de cebola" está fortemente associada à colangite esclerosante primária, porém é raramente observada em amostras de biopsia. Entretanto, tendo em vista a natureza focal da doença e a possível ausência de comprometimento intra-hepático significativo, a aparência histológica da colangite esclerosante primária é variável e pode assemelhar-se à obstrução biliar extra-hepática, hepatite crônica ativa ou, raramente, colangite biliar primária.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com colangite esclerosante primária são, em sua maioria, assintomáticos na apresentação e são identificados após investigação de nível elevado de fosfatase alcalina (ver Capítulo 138).[14] Em geral, cerca de 90% dos pacientes têm níveis elevados de fosfatase alcalina, com ou sem elevação leve dos níveis séricos de aminotransferases. A fadiga, a anorexia, o mal-estar e a perda de peso são comuns, mas podem ser erroneamente atribuídos à doença inflamatória intestinal do paciente. Os pacientes podem exibir sinais ou sintomas de doença hepática colestática, incluindo prurido, dor na parte superior do abdome e febre. A concentração sérica de bilirrubina está elevada em apenas cerca de 40% dos pacientes na apresentação. Alguns pacientes têm anemia, hipoalbuminemia ou hipergamaglobulinemia, e o prolongamento da razão normalizada internacional sugere obstrução biliar ou disfunção de síntese. Quase 90% dos pacientes apresentam anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear positivo, porém esse anticorpo também é inespecífico e pode ser encontrado tanto na retocolite ulcerativa (ver Capítulo 132) quanto na hepatite autoimune (ver Capítulo 140). Os anticorpos antimúsculo liso ou antinucleares são encontrados em 25% dos pacientes, porém não são específicos, e um anticorpo antimitocondrial positivo sugere colangite biliar primária como diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO

A colangiografia é necessária para estabelecer o diagnóstico de colangite esclerosante primária (Figura 146.10).[15] Em geral, a CPRM é o exame de escolha, porém a CPRE pode estar indicada se a CPRM for inconclusiva, particularmente quando a doença está confinada aos pequenos ductos intra-hepáticos. O papel da biopsia permanece incerto, em razão da natureza segmentar da doença e da sobreposição das características histológicas com outros estados patológicos. As estenoses multifocais difusas são habitualmente curtas, com segmentos normais ou dilatados intercalados, que conferem uma aparência em contas. Outros achados frequentes na colangiografia incluem pseudodivertículos, irregularidades murais e cálculos e lama biliares. As causas secundárias de colangite esclerosante incluem obstrução (pós-operatória, colangiopatia autoimune, coledocolitíase e colangite piogênica recorrente), causas isquêmicas (instilação na artéria hepática do agente quimioterápico 5-fluoruracila, radioterapia e hemoglobinúria paroxística noturna) e neoplásicas (colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, linfoma e metástases).

**FIGURA 146.10 Colangiopancreatografia por ressonância magnética mostrando as características colangiográficas típicas da colangite esclerosante primária.** Observar o segmento estreitado do ducto colédoco (*seta*) bem como as estenoses difusas e segmentos dilatados de vários ductos biliares intra-hepáticos, conferindo a aparência clássica em “contas”.

## TRATAMENTO

A colestase crônica da colangite esclerosante primária pode ser tratada com colestiramina (4 a 8 g/dia), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/dia), rifampicina (300 a 600 mg/dia) ou fenobarbital (30 a 120 mg/dia) com sucesso modesto. O ácido obeticólico, que é um potente agonista farnesoide do receptor X aprovado pela FDA para o tratamento da colangite biliar primária (5 a 10 mg uma vez ao dia), reduz o nível sérico de fosfatase alcalina em pacientes com colangite esclerosante primária, embora não sejam conhecidos seus efeitos na evolução da doença.[A14b] É preciso corrigir as deficiências de vitaminas lipossolúveis (ver Capítulo 205). A prevalência da osteoporose (ver Capítulo 230) na colangite esclerosante primária situa-se entre 4 e 10%, de modo que a densitometria óssea deve ser realizada por ocasião do diagnóstico e, em seguida, a cada 2 ou 3 anos. A suplementação com vitamina D oral e cálcio parece prudente, mesmo na ausência de deficiência sintomática. O tratamento com bifosfonatos (ver Capítulo 230) é reservado para pacientes com osteoporose confirmada. Infelizmente, nenhum tratamento médico retarda a progressão da doença. O ácido ursodesoxicólico, a D-penicilamina, os corticosteroides, a ciclosporina, o metotrexato e a colchicina demonstraram ser ineficazes no aumento da sobrevida ou no intervalo de tempo para o transplante de fígado. Não se sabe se o tratamento endoscópico repetido para manter a desobstrução dos ductos biliares pode melhorar os resultados.[16]

O transplante de fígado (ver Capítulo 145) é o único tratamento potencialmente curativo. Tipicamente, as taxas de sobrevida em 1 ano e em 5 anos são de 90 e 80%, respectivamente. A colangite esclerosante primária recidiva no órgão transplantado em 15 a 20% dos pacientes.

## PROGNÓSTICO

A história natural da colangite esclerosante primária é variável e não está totalmente elucidada. Os pacientes assintomáticos apresentam um

prognóstico muito melhor do que os pacientes sintomáticos, com taxas de sobrevida em 10 anos de 80 e 50%, respectivamente. Nos pacientes sintomáticos, o tempo mediano de sobrevida até a morte ou a realização de transplante de fígado é de 9 anos, em comparação com 12 a 18 anos para todos os pacientes com colangite esclerosante primária, independentemente dos sintomas. Os níveis séricos elevados de bilirrubina e a hepatomegalia parecem ter uma correlação com um prognóstico sombrio, enquanto o aspecto na colangiografia, a existência ou não de doença inflamatória intestinal e a idade do paciente não têm correlação. O colangiocarcinoma (ver Capítulo 186) é uma complicação temida da colangite esclerosante primária, e o risco parece ser maior em pacientes com retocolite ulcerativa de longa duração e cirrose.

## Cistos do colédoco e junção do ducto pancreaticobiliar anormal

Os cistos do colédoco são anomalias incomuns da árvore biliar, que se manifestam como dilatação cística dos ductos intra ou extra-hepáticos (ou ambos). A incidência é de 1 em 100.000 a 150.000 nascidos vivos em populações ocidentais e 1 em 1.000 em populações asiáticas. Existe uma preponderância entre sexo feminino e sexo masculino de 3:1 a 4:1. Esses cistos (e-Figura 146.1) habitualmente acometem apenas a árvore biliar extra-hepática, mas podem se manifestar com divertículos dos ductos biliares extrapancreáticos, acometendo apenas a parte intraduodenal do colédoco, ou podem se manifestar como múltiplos cistos intra e extra-hepáticos (Tabela 146.3). Uma junção pancreaticobiliar anormal (e-Figura 146.2) está frequentemente associada a cistos do colédoco, mas pode ser encontrada de maneira isolada, particularmente em populações asiáticas.

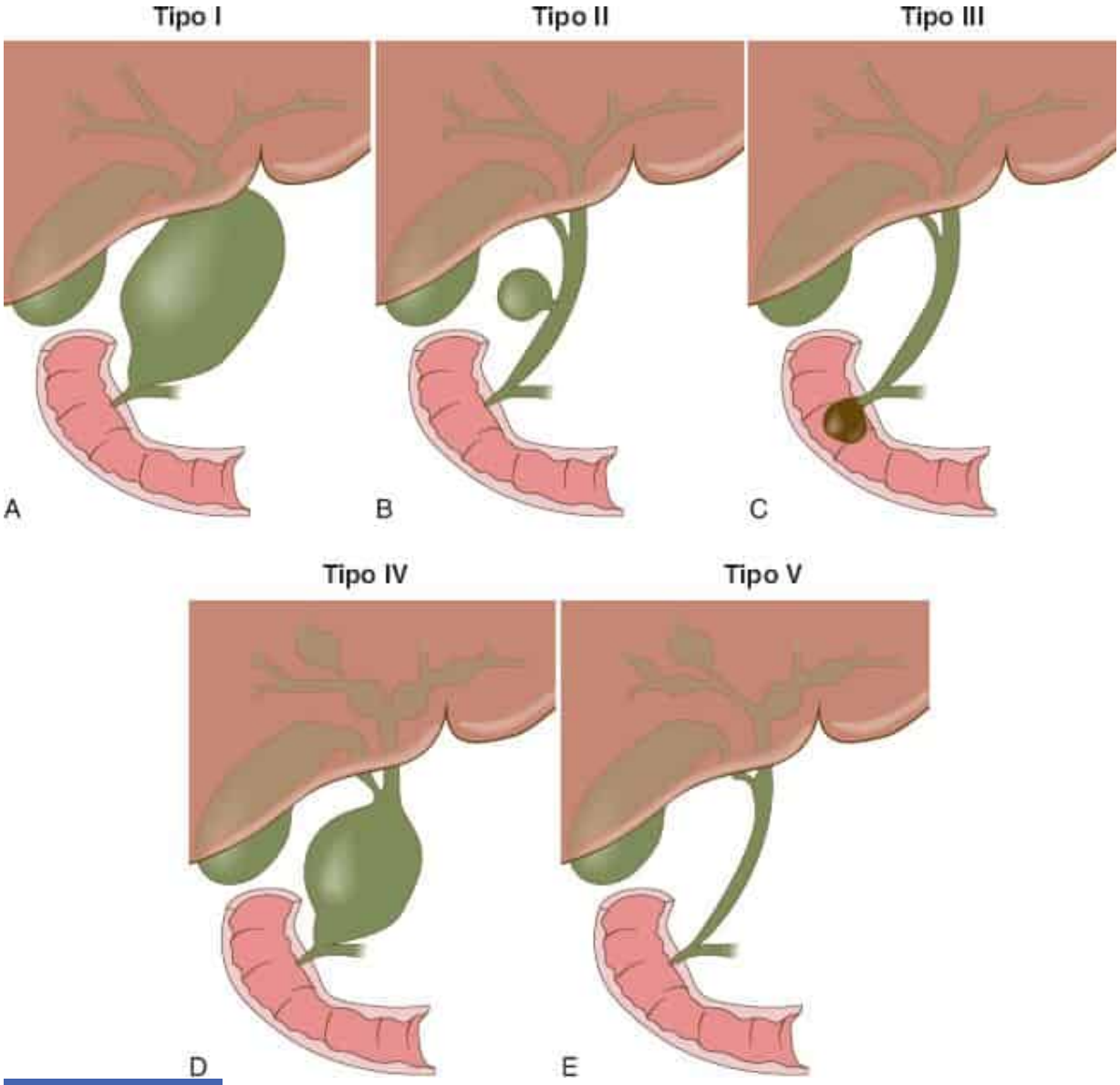


**E-FIGURA 146.1** **Diagrama esquemático de cistos do colédoco.**

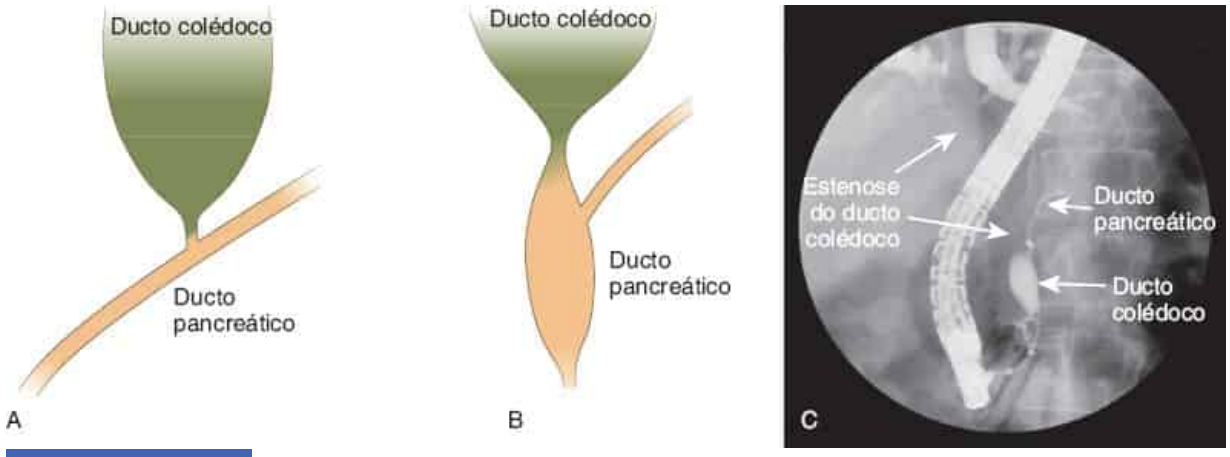


**E-FIGURA 146.2** **A.** Diagrama esquemático de junção pancreaticobiliar anormal, com drenagem do ducto colédoco diretamente no ducto pancreático (tipo B-P). **B.** Diagrama esquemático de tipo P-B de junção pancreaticobiliar anormal. **C.** Imagem de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica ilustrando o tipo P-B de anormalidade da junção pancreaticobiliar, com estenose do ducto colédoco decorrente de câncer de vesícula biliar.

Os pacientes com coledococeles geralmente apresentam cólica biliar, colangite, icterícia ou pancreatite inexplicada. O refluxo biliar também pode resultar em pancreatite aguda ou predispor a cânceres biliares.

A colangiografia, de preferência por CPRE, é o padrão de referência diagnóstico, embora a CPRM também possa delinear a anatomia de maneira não invasiva. Em decorrência do risco aumentado de desenvolvimento de cânceres da árvore biliar, a ressecção dos cistos (incluindo colecistectomia) geralmente constitui o tratamento recomendado, embora não elimine por completo o risco.[17]

## Fístula biliar

A fístula biliar representa uma lesão do ducto biliar, mais comumente observada como complicação de colecistectomia, exploração do ducto colédoco ou lesão operatória inadvertida do ducto biliar ou em consequência de infecção local. Raramente, as fístulas biliares resultam de doença do trato biliar não tratada e de longa duração. Com o uso mais disseminado da colecistectomia laparoscópica, a incidência de lesão dos ductos biliares, incluindo fístula biliar, aumentou, porém continua inferior a 0,5% na maioria das séries publicadas.

As fístulas biliares pós-operatórias manifestam-se habitualmente na primeira semana após a cirurgia, e os pacientes apresentam dor abdominal (90%), hipersensibilidade (80%), febre (75%), náuseas e vômitos (50%) e icterícia (40%). A ascite clinicamente detectável é rara. Os exames bioquímicos são habitualmente inespecíficos, com elevação variável dos valores das provas hepáticas no soro e da contagem de leucócitos.

Com frequência, os pacientes com suspeita de fístulas biliares são submetidos à ultrassonografia ou TC do abdome à procura de evidências de biloma, bem como cintilografia hepatobiliar para o diagnóstico da fístula. Entretanto, a CPRE é o exame mais sensível para a detecção de fístula biliar. As opções de tratamento das fístulas biliares incluem a colocação percutânea ou endoscópica de drenos biliares ou *stents* e drenagem cirúrgica e reparo da fístula.

**Tabela 146.3** **Classificação dos cistos do colédoco.**

| TIPOS | DESCRIÇÃO | PROPORÇÃO DE CISTOS DO COLÉDOCO |
|---|---|---|
| I | Dilatação fusiforme segmentar ou difusa do ducto biliar | 50 a 80% |
| II | Divertículo do colédoco | 2% |
| III | Dilatação da porção intraduodenal do ducto biliar | 1,4 a 5% |
| IVa | Múltiplos cistos intra-hepáticos e extra-hepáticos | 15 a 35% |
| IVb | Múltiplos cistos extra-hepáticos | |
| V (doença | Dilatações isoladas ou múltiplas dos ductos intra-hepáticos | 20% |

de
Caroli)

## Síndrome do desaparecimento dos ductos biliares

A síndrome do desaparecimento dos ductos biliares caracteriza-se por uma escassez de ductos biliares intra-hepáticos, nível elevado de fosfatase alcalina e colestase. As causas incluem colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune (ver Capítulo 140), doença de enxerto *versus* hospedeiro, rejeição crônica de transplante hepático (ver Capítulo 145), isquemia, quimioterapia intra-hepática, toxicidade farmacológica (p. ex., ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, cotrimoxazol), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver Capítulo 366), sarcoidose (ver Capítulo 89) e histiocitose. O ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg) pode aumentar o fluxo de bile, porém a condição progride de modo inexorável para a cirrose biliar, que, em última análise, exige transplante de fígado.

## COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

A colangite biliar primária, anteriormente conhecida como cirrose biliar primária, é uma colangiopatia autoimune obliterante, que acomete os ductos biliares pequenos e médios e que progride lentamente durante uma década ou quase. À medida que os ductos são obliterados, os pacientes desenvolvem colestase, fibrose e, por fim, insuficiência hepática.[18,18b]

## EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 95% dos pacientes com colangite biliar primária são mulheres, e o pico de idade no início situa-se entre 20 e 60 anos. A incidência dessa doença parece estar aumentando. Nos EUA, a incidência anual estimada é de cerca de 4,5 por 100.000 por ano em mulheres e de 0,7 nos homens. Em virtude da expectativa de vida limitada dos pacientes afetados, a prevalência da colangite biliar primária ajustada para a idade e o sexo é de cerca de 65 por 100.000 nas mulheres e de cerca de 12 por 100.000 nos homens.

## BIOPATOLOGIA

Embora não se conheça o mecanismo de destruição progressiva dos pequenos ductos interlobulares, a colangite biliar primária é considerada um distúrbio autoimune. Estudos de genômica ampla mostram uma associação com as variantes HLA, interleucina-12A e interleucina-12RB2, sugerindo que a sinalização da interleucina-12 pode ser importante. A doença progride lentamente e, por fim, pode levar à cirrose biliar, hipertensão portal e insuficiência hepática. O achado histológico clássico consiste em granulomas não caseosos e escassez de ductos biliares nos tratos porta.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas mais comuns consistem em fadiga (50%), que pode ser debilitante e que não está relacionada com o grau de doença hepática subjacente, e prurido (30%); entretanto, cerca de 50% dos pacientes são assintomáticos por ocasião do diagnóstico. No início, muitos pacientes são examinados por dermatologistas devido ao prurido, que pode ser observado pela primeira vez na gravidez, mas que persiste depois do parto.

As síndromes autoimunes associadas à colangite biliar primária incluem disfunção autoimune da tireoide (ver Capítulo 213), síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252), fenômeno de Raynaud (ver Capítulo 251) e doença celíaca (ver Capítulo 131). A má absorção de vitamina D também pode levar à doença óssea metabólica (ver Capítulos 230 e 231).

## DIAGNÓSTICO

A primeira pista para o diagnóstico da colangite biliar primária consiste em elevação do nível sérico de fosfatase alcalina, que deve ser confirmada por um nível elevado de gamaglutamil tanspeptidase (ver Capítulo 138). O nível de anticorpos antimitocondriais apresenta sensibilidade e especificidade de mais de 95% quando o título é superior a 1:40 e pode ser positivo até mesmo antes do aparecimento de quaisquer evidências clínicas ou bioquímicas da doença.[19] Por outro lado, o nível de bilirrubina frequentemente não está elevado até posteriormente durante a evolução da doença, sendo a maior parte da elevação tipicamente produzida por

aumento da bilirrubina conjugada. Em geral, as imunoglobulinas totais estão normais, porém os níveis de imunoglobulina M podem estar elevados.

A ultrassonografia da árvore biliar tem importância crítica para confirmar a ausência de doença extra-hepática. Em certas ocasiões, é necessária uma biopsia de fígado para confirmar o diagnóstico, particularmente em pacientes com anticorpos antimitocondriais negativos e para estadiamento da doença.

## TRATAMENTO

O tratamento com ácido ursodesoxicólico (12 a 15 mg/kg) melhora os níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina e colesterol e tem efeito variável sobre o prurido.[20] Infelizmente, esse fármaco não alivia a fadiga, não reduz a mortalidade nem retarda a necessidade de transplante de fígado. Em pacientes que não respondem ao ácido ursodesoxicólico, o ácido obeticólico, em uma dose diária de 10 mg, pode reduzir de maneira substancial os níveis de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase, porém o seu efeito sobre os resultados clínicos, como a insuficiência hepática e a necessidade de transplante de fígado, não é conhecido.[A15] A terapia com bezafibrato também melhora os resultados da bioquímica hepática e o prurido,[A16,A16b] porém não demonstrou reduzir a mortalidade relacionada com o fígado nem a mortalidade global.

O uso de esteroides, colchicina, azatioprina ou metotrexato não tem nenhum benefício definido. Os bifosfonatos (ver Capítulo 230) são comumente prescritos para a doença óssea metabólica associada, porém o seu benefício é incerto. O transplante de fígado (ver Capítulo 145) está indicado para a doença refratária.[20b] O prognóstico após transplante é excelente, com taxas de sobrevida em 2 anos e em 5 anos de 80 e 70%, respectivamente. Entretanto, os estudos realizados sugerem uma recorrência de 8 a 40% no fígado transplantado.

## PROGNÓSTICO

Até dois terços dos pacientes assintomáticos tornam-se sintomáticos em 2 a 4 anos. Fibrose coalescente ou cirrose significativas na biopsia estão associadas a um prognóstico mais sombrio. O prognóstico também é influenciado pelos níveis séricos de bilirrubina e albumina, pela razão normalizada internacional, idade avançada e edema periférico. Insuficiência hepática ocorre em cerca de 25% dos pacientes nos primeiros 10 anos após o diagnóstico, e a sobrevida mediana depois do diagnóstico é de 12 a 15 anos.

## Tumores dos ductos biliares

### BENIGNOS

Os tumores benignos dos ductos biliares são extremamente raros, em comparação com os tumores malignos, e são muito menos comuns do que os tumores benignos da vesícula biliar. Podem ser divididos em três tipos histológicos (papilomas, adenomas, cistadenomas), podem ser solitários ou múltiplos e, com frequência, são encontrados de modo incidental durante a avaliação de dilatação dos ductos biliares ou defeitos de enchimento intraductais. Os pacientes podem ser assintomáticos, ou podem apresentar sintomas de obstrução biliar. Tipicamente, o tratamento consiste em ressecção cirúrgica dos ductos biliares, com hepaticojejunostomia. Mesmo os tumores benignos tendem a recorrer após a excisão, e alguns sofrem transformação maligna.

### COLANGIOCARCINOMA

O colangiocarcinoma é discutido no Capítulo 186.

## Tumores ampulares

As lesões ampulares benignas observadas em exames endoscópicos ou radiológicos incluem mucosa gástrica heterotópica, lipoma ou cálculo impactado no ducto colédoco. Os tumores primários da ampola de Vater podem ser pré-malignos ou malignos, porém a maioria (> 95%) consiste em

adenomas ou adenocarcinomas. A prevalência dos adenomas ampulares foi estimada em 0,04 a 0,12% em séries de necropsia, porém a prevalência é maior em pacientes com síndromes de polipose hereditária (ver Capítulo 184), nas quais ocorrem adenomas ampulares em até 80% dos indivíduos, com progressão para neoplasia maligna em 4%.

As lesões ampulares malignas são mais comumente adenocarcinomas, embora se tenha identificado também a ocorrência de câncer de mama metastático, cânceres de células renais e melanomas. Os tumores carcinoides (ver Capítulo 219) e outros tumores neuroendócrinos são raros. Os adenomas ampulares provavelmente seguem uma sequência de adenoma para carcinoma, semelhante ao adenocarcinoma colorretal (ver Capítulo 184), com risco de transformação em carcinoma de 25 a 85%.

Os pacientes com lesões ampulares podem apresentar cólica biliar, icterícia obstrutiva, pancreatite ou dor inespecífica na parte superior do abdome, com ou sem resultados flutuantes das provas hepáticas séricas, mal-estar e anorexia. Entretanto, as lesões ampulares são encontradas, com frequência, de modo incidental em imagens de corte transversal ou durante uma endoscopia digestiva alta realizada para uma indicação diferente.

Nos adenomas ampulares, as opções incluem observação com biopsias de vigilância e tentativas de ressecção completa da lesão por meio de endoscopia ou cirurgia. A vigilância de um adenoma ampular no contexto da polipose adenomatosa familiar é razoável se a lesão for pequena (< 1 cm) e assintomática, porém a ressecção é preferível se for identificada uma histologia avançada (p. ex., características vilosas, displasia). A ressecção cirúrgica tem sido a conduta padrão para tumores ampulares. As modalidades de tratamento incluem pancreaticoduodenectomia, que apresenta uma elevada taxa de complicações mórbidas e até mesmo fatais e excisão transduodenal, que está associada a uma elevada taxa de recorrência. As taxas de sobrevida em 5 anos após pancreaticoduodenectomia variam de 64 a 80% em pacientes com doença nodal negativa e de 17 a 50% na doença nodal positiva. Existem dados limitados sobre a terapia adjuvante, cujos benefícios são incertos. Uma prática comum é tratar esses pacientes de maneira semelhante aos pacientes com adenocarcinomas pancreáticos ressecados (ver Capítulo 185). Os pacientes que apresentam doença não passível de ressecção tendem a

receber quimioterapia combinada com gencitabina (1.000 mg/m$^2$) mais cisplatina (25 mg/m$^2$), cada uma administrada nos dias 1 e 8, a cada 3 semanas por oito ciclos. A colocação paliativa de um *stent* biliar pode ser efetuada em indivíduos com expectativa de vida curta.

Em pacientes com pequenos adenomas ampulares localizados e claramente benignos, a ressecção endoscópica representa uma alternativa ao tratamento cirúrgico em pacientes apropriadamente selecionados (e-Figura 146.3). Não se sabe ao certo se a ressecção endoscópica é efetiva para adenomas maiores ou de maior risco. Além disso, as taxas de recorrência após papilectomia endoscópica aproximam-se de 20%, ressaltando, assim, a necessidade de cuidadosa vigilância endoscópica de acompanhamento.

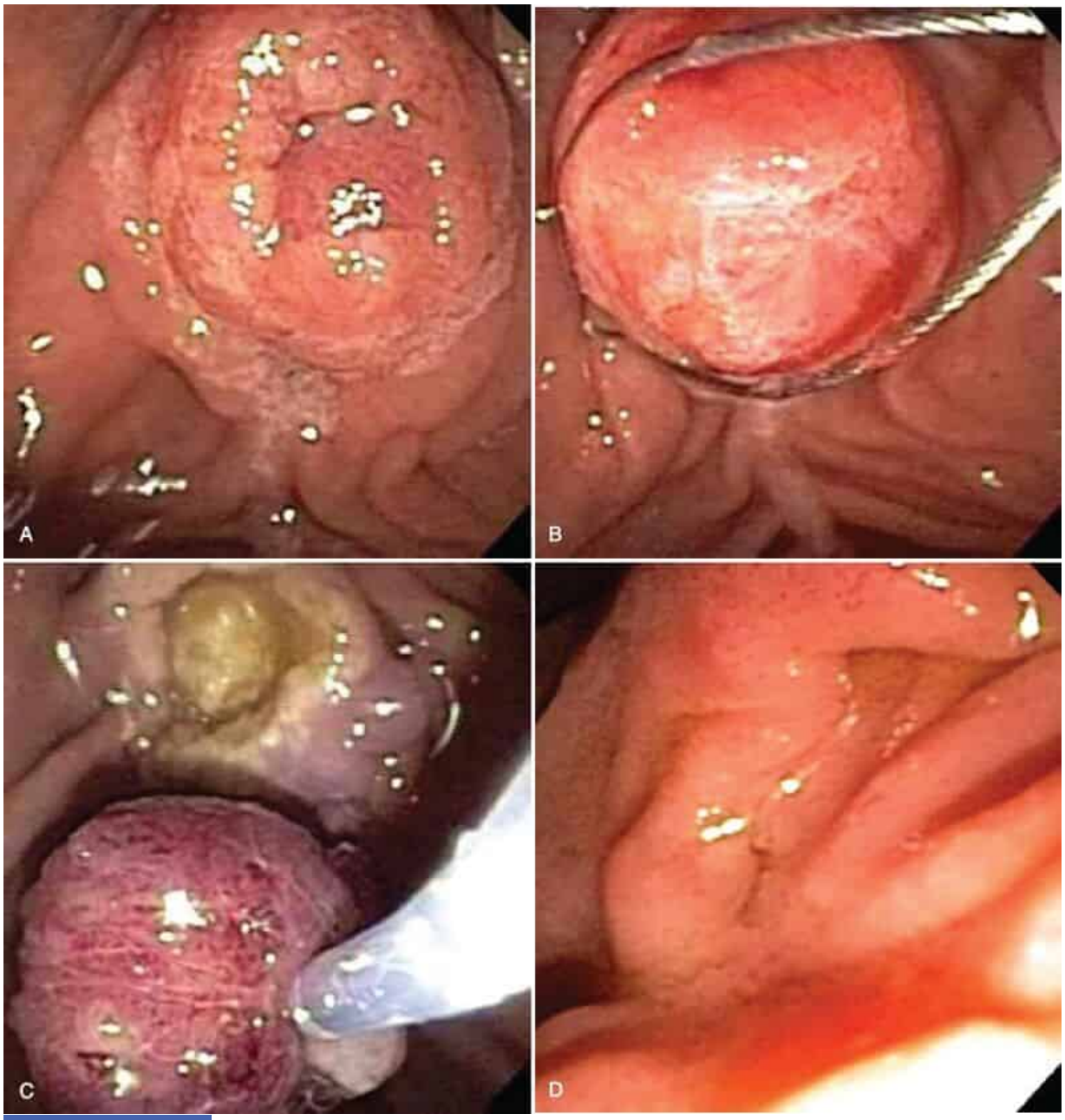


**E-FIGURA 146.3 Uma papila maior proeminente foi identificada em um homem de 58 anos durante uma endoscopia alta realizada para avaliação de disfagia.** A duodenoscopia confirmou esses achados (**A**), e as biopsias revelaram um adenoma tubuloviloso. Foi apreendido com uma alça de polipectomia (**B**), retirado em uma peça por eletrocautério e recuperado para exame patológico (**C**). Foi colocado um *stent* temporário no ducto pancreático (não mostrado), e foi administrada indometacina retal para minimizar o risco de pancreatite após o procedimento. Não foi observado nenhum adenoma residual na endoscopia de vigilância realizada 1 ano depois (**D**).

## Disfunção do esfíncter de Oddi

A disfunção do esfíncter de Oddi é uma obstrução não litiásica benigna ao fluxo de bile ou de suco pancreático através da junção pancreaticobiliar. Do ponto de vista clínico, pode manifestar-se com dor, pancreatite (ver Capítulo 135), resultados anormais das provas hepáticas ou enzimas pancreáticas anormais. Em pelo menos 10 a 20% dos pacientes, ocorre dor pós-colecistectomia que se assemelha à cólica biliar pré-operatória do paciente.

A avaliação dos pacientes com suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi inclui bioquímica hepática sérica padrão, níveis de amilase e de lipase e ultrassonografia ou TC do abdome. As amostras para determinação das enzimas séricas devem ser coletadas durante os surtos de dor, se possível. Elevações leves (menos de duas vezes o limite superior do normal) são frequentes na disfunção do esfíncter de Oddi, enquanto anormalidades mais pronunciadas são mais sugestivas de cálculos, tumores e doença hepática parenquimatosa. Os achados na TC e na ultrassonografia do abdome são habitualmente normais; entretanto, em certas ocasiões, podem ser detectadas anormalidades das enzimas hepáticas ou pancreáticas ou dilatação dos ductos biliares ou do ducto hepático. Pode-se considerar a realização de CPRE e manometria do esfíncter de Oddi em pacientes que apresentam evidência objetiva de doença pancreática ou biliar (enzimas hepáticas ou pancreáticas anormais ou dilatação dos ductos biliares ou ducto pancreático) ou sintomas clinicamente significativos ou debilitantes e nos quais se planeja a ablação definitiva do esfíncter se for identificada uma função anormal do esfíncter. Em pacientes sem evidência objetiva de doença pancreática ou biliar, a CPRE e a manometria não são mais recomendadas.[A17]

Deve-se considerar o tratamento clínico com antiespasmódicos inespecíficos (p. ex., diciclomina, 10 a 20 mg a cada 6 horas; hiosciamina, 0,375 mg a cada 12 horas) ou relaxantes do músculo liso (p. ex., nifedipino, 60 mg/dia) durante uma prova clínica de 1 mês em pacientes com dor tipo pancreaticobiliar (com ou sem níveis anormais de enzimas hepáticas, amilase ou lipase) ou dilatação dos ductos biliares ou do ducto pancreático. Se os pacientes não responderem de modo satisfatório, a CPRE e a esfincterotomia endoscópica podem melhorar a dor em 55 a 95% dos

pacientes com achados anormais nos exames laboratoriais ou de imagem do abdome. Como alternativa, apenas cerca de 25% dos pacientes sem evidência objetiva de doença pancreática ou biliar melhoram após a esfincterotomia.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Loozen CS, Oor JE, van Ramshorst B, et al. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc*. 2017;31:504-515.

A2. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD007196.

A2b. van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, et al. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:2322-2330.

A3. Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006798.

A4. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD005440.

A5. Gutt CN, Encke J, Koninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg*. 2013;258:385-393.

A6. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:137-144.

A7. Ahmed O, Rogers AC, Bolger JC, et al. Meta-analysis of outcomes of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus

percutaneous cholecystostomy for the management of acute cholecystitis. *Surg Endosc*. 2018;32:1627-1635.

A7b. Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut.* 2020;69:1085-1091.

A8. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, et al. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1090-1100.

A9. Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc*. 2018;32:3763-3776.

A10. Teoh AY, Cheung FK, Hu B, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology*. 2013;144:341-345.

A10b. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:167-176.

A11. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1261-1268.

A12. El Nakeeb A, Ezzet H, Askar W, et al. Early versus late cholecystectomy after clearance of common bile duct stones by endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016;26:202-207.

A13. Gao YC, Chen J, Qin Q, et al. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-10.

A14. Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, et al. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315: 1250-1257.

A14b. Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2020;73:94-101.

A15. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375:631-643.

A16. Corpechot C, Chazouilléres O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2018;378:2171-2181.

A16b. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2021;160:734-743.e6.

A17. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2101-2109.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barré A, Gusto G, Cadeau C, et al. Diet and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1448-1456.
2. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:71-80.

3. Joshi AD, Andersson C, Buch S, et al. Four susceptibility loci for gallstone disease identified in a meta-analysis of genome-wide association studies. *Gastroenterology*. 2016;151:351-363.
4. Kulkarni SS, Hotta M, Sher L, et al. Complicated gallstone disease: diagnosis and management of Mirizzi syndrome. *Surg Endosc*. 2017;31:2215-2222.
5. Shabanzadeh DM, Sorensen LT, Jorgensen T. A prediction rule for risk stratification of incidentally discovered gallstones: results from a large cohort study. *Gastroenterology*. 2016;150:156-167.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65:146-181.
7. Abelson JS, Spiegel JD, Afaneh C, et al. Evaluating cumulative and annual surgeon volume in laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 2017;161:611-617.
8. Iino C, Shimoyama T, Igarashi T, et al. Comparable efficacy of endoscopic transpapillary gallbladder drainage and percutaneous transhepatic gallbladder drainage in acute cholecystitis. *Endosc Int Open*. 2018;6:E594-E601.
9. Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging and screening of cancer of the gallbladder and bile ducts. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1211-1222.
10. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2017;66:765-782.
11. Wilson P, Webster G. Endoscopic management of biliary stone disease. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8:129-132.
12. Paranandi B, Oppong KW. Biliary strictures: endoscopic assessment and management. *Frontline Gastroenterol*.

2017;8:133-137.
13. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375: 1161-1170.
14. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018;391:2547-2559.
15. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci*. 2019;64:632-642.
16. Barkin JA, Levy C, Souto EO. Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis. *Ann Hepatol*. 2017;16:842-850.
17. Ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, et al. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg*. 2018;105:482-490.
18. Lleo A, Marzorati S, Anaya JM, et al. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int*. 2017;11:485-499.
18b. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, et al. Primary biliary cholangitis. *Lancet*. 2020;396:1915-1926.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67:145-172.
20. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018;67: 1568-1594.
20b. Nicoletti A, Maurice JB, Thorburn D. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12:62-66.

**Mulher de 55 anos apresenta várias calcificações grandes no quadrante superior direito do abdome em radiografias simples da coluna, realizadas como parte de seu exame quiroprático de rotina. Nega a presença de dor abdominal, e os resultados dos exames hepáticos séricos são normais. A paciente tem diabetes melito, porém sem outra comorbidade significativa. A ultrassonografia do abdome realizada subsequentemente revela um cálculo biliar de 3,8 cm, três cálculos menores, cada um deles com menos de 10 mm de diâmetro, parede normal da vesícula biliar e ducto biliar não dilatado. A próxima etapa *mais apropriada* no manejo dessa paciente é:**

- A. Ressonância magnética/colangiopancreatografia por ressonância magnética (RM/CPRM) para avaliação complementar da árvore biliar.
- B. Tratamento oral para dissolução com ácido ursodesoxicólico.
- C. Consulta cirúrgica para colecistectomia laparoscópica eletiva.
- D. Litotripsia extracorpórea por onda de choque.
- E. Conduta expectante conservadora, com ultrassonografia de vigilância em 12 meses.

Concluir questão

**Mulher de 44 anos com história de infecções urinárias recorrentes faz uma ultrassonografia abdominal/renal para avaliação complementar. Há 20 anos, foi submetida à colecistectomia laparoscópica para cálculos da vesícula biliar. A US revela rins normais sem hidronefrose, porém observa-se uma sombra isolada incidental de 8 mm, sugerindo cálculo no ducto colédoco. O ducto colédoco tem 11 mm de diâmetro. Nega a ocorrência de dor na parte superior do abdome, porém recentemente surgiram náuseas e coluria, que ela atribuiu à infecção urinária recorrente. Ela também se queixa de prurido difuso. Os resultados das provas de função hepática são os seguintes: aspartato transaminase = 78 UI/ℓ (normal, < 40 UI/ℓ), alanina aminotransferase = 95 UI/ℓ (< 45 UI/ℓ), fosfatase alcalina = 235 UI/ℓ (< 125 UI/ℓ), bilirrubina = 3,2 mg/dℓ (< 1,0 mg/dℓ). Qual das seguintes afirmativas é a *mais correta*?**

A. Deve-se efetuar uma CPRM para confirmar o achado de cálculo no ducto colédoco, tendo em vista a pouca especificidade da US transabdominal para a detecção de coledocolitíase.

B. O cálculo no ducto colédoco tem mais probabilidade de ser um cálculo de colesterol.

C. Na ausência de dor abdominal, justifica-se uma conduta expectante nesse cenário.

D. Efetuar diretamente uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para tentativa de remoção de cálculo no ducto colédoco.

E. Realizar uma exploração cirúrgica.

Concluir questão

**No que concerne à colangite esclerosante primária (CEP), qual das seguintes afirmativas é *verdadeira*?**

A. As mulheres são mais acometidas do que os homens, em uma razão de 2:1.

B. É necessária uma biopsia de fígado demonstrando achados característicos para estabelecer o diagnóstico de CEP em todos os pacientes afetados.

C. O ácido ursodesoxicólico é o único tratamento clínico que comprovadamente retarda a progressão da CEP.

D. O risco de desenvolvimento de colangiocarcinoma aumenta com a duração da doença.

E. As diretrizes atuais sugerem que a densitometria óssea deve ser realizada em todos os pacientes com CEP por ocasião do diagnóstico e, em seguida, a cada 2 a 3 anos.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos é avaliada por causa de uma história de 6 meses de dor pós-prandial episódica no quadrante superior direito do abdome. A dor é idêntica àquela que respondeu anteriormente à colecistectomia realizada 4 anos atrás para tratamento de distúrbio funcional da vesícula biliar. Não foi identificado nenhum cálculo biliar por ocasião da cirurgia. Foi constatada uma elevação de duas a três vezes nos níveis de aspartato transaminase e alanina transaminase em duas visitas recentes no serviço de emergência, porém ambas as enzimas são normais nos dias em que a paciente não apresenta dor. Os níveis de fosfatase alcalina, bilirrubina, amilase e lipase estão repetidamente normais. Você solicita uma RM/CPRM, que revela a presença de pâncreas e árvore biliar normais, sem defeitos de enchimento intraductais ou dilatação dos ductos. Os achados na endoscopia alta e ultrassonografia endoscópica são normais. A paciente continua trabalhando em tempo integral, sem faltar nenhum dia no trabalho, sem necessidade de hospitalização ou uso de narcóticos. Qual das seguintes alternativas é *correta*?**

A. O diagnóstico mais provável é de cálculo no ducto colédoco.

B. Recomenda-se uma biopsia de fígado como próxima investigação.

C. A paciente pode apresentar estenose do esfíncter de Oddi (anteriormente conhecida com disfunção do esfíncter de Oddi tipo I).

D. Uma prova terapêutica com nifedipino ou outro antiespasmódico é sugerida antes da realização de CPRE.

E. Essa paciente corre baixo risco de desenvolver pancreatite pós-CPRE.

Concluir questão

**Mulher de 44 anos com história remota de abuso de álcool é levada ao serviço de emergência local para avaliação após a sua família constatar que seus olhos e pele estavam amarelos. Ela mantém abstinência de álcool há 15 anos. Sua única queixa é prurido leve, e nega emagrecimento. Anteriormente, queixava-se de dor abdominal episódica, e foi constatada diminuição da fração de ejeção da vesícula biliar, levando à realização de colecistectomia laparoscópica 6 meses atrás. A ultrassonografia não revelou cálculos na vesícula biliar. A dor desapareceu por completo após a cirurgia. Os exames laboratoriais no serviço de emergência revelam hemograma completo normal, nível sérico de bilirrubina de 6,0 mg/dℓ (normal, <**

**1 mg/dℓ), fosfatase alcalina = 722 UI/ℓ (< 125 UI/ℓ), aspartato transaminase = 93 UI/ℓ (< 45 UI/ℓ), alanina transaminase = 101 UI/ℓ (< 40 UI/ℓ), amilase = 64 UI/ℓ (< 125 UI/ℓ), e CA19-9 = 367 U/mℓ (< 37 U/mℓ). A TC com administração intravenosa de meio de contraste revela dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos proximalmente à parte média do ducto hepático, adjacentes aos clipes de colecistectomia, bem como ducto biliar distal e pâncreas normais, sem identificação de cálculos ou massa. O ducto pancreático está normal. Qual das seguintes afirmativas é *verdadeira*?**

- A. O diagnóstico mais provável é de coledocolitíase.
- B. A elevação de CA19-19 sugere colangiocarcinoma como diagnóstico mais provável.
- C. Deve-se esperar a identificação de cisto do colédoco tipo I na RM/CPRM neste cenário.
- D. A apresentação 6 meses após colecistectomia é compatível com lesão pós-operatória dos ductos biliares.
- E. Seu diagnóstico mais provável é de estenose biliar benigna decorrente de pancreatite crônica.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 15

## § DOENÇAS HEMATOLÓGICAS


**147** HEMATOPOESE E FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOÉTICOS

**148** ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO

**149** ABORDAGEM DAS ANEMIAS

**150** ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS

**151** ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOIMUNES E INTRAVASCULARES

**152** ANEMIAS HEMOLÍTICAS: DEFEITOS DA MEMBRANA E DO METABOLISMO DOS ERITRÓCITOS

**153** TALASSEMIAS

**154** DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

**155** ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

**156** ANEMIA APLÁSICA E ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIÊNCIA DA MEDULA ÓSSEA

**157** POLICITEMIA VERA, TROMBOCITEMIA ESSENCIAL E MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

**158** LEUCOCITOSE E LEUCOPENIA

**159** ABORDAGEM DO PACIENTE COM LINFADENOMEGALIA E COM ESPLENOMEGALIA

**160** HISTIOCITOSES

**161** SÍNDROMES EOSINOFÍLICAS

**162** ABORDAGEM AO PACIENTE COM HEMORRAGIA E TROMBOSE

**163** TROMBOCITOPENIA

**164** DOENÇA DE VON WILLEBRAND E ANORMALIDADES HEMORRÁGICAS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA E VASCULAR

**165** DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS: DEFICIÊNCIAS DOS FATORES DA COAGULAÇÃO

**166** DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS: COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA, INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

**167** MEDICINA TRANSFUSIONAL

**168** TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

# 147

# HEMATOPOESE E FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOÉTICOS

KENNETH KAUSHANSKY

A hematopoese é ao processo pelo qual as células-tronco da medula óssea dão origem a todos os tipos de células existentes no sangue (eritrócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, plaquetas, linfócitos T, linfócitos B e células *natural killer*) (Figura 147.1). A regulação do número de cada tipo de célula é cuidadosamente controlada por fatores de crescimento hematopoéticos parácrinos e endócrinos, que exercem efeitos antiapoptóticos, proliferativos e de diferenciação sobre as células-tronco hematopoéticas, as células progenitoras e as células maduras do sangue. Muitas dessas glicoproteínas são agora produzidas pela tecnologia do DNA recombinante e estão entre os tratamentos mais bem-sucedidos na medicina moderna.

## CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS E CÉLULAS PROGENITORAS

As células-tronco hematopoéticas representam 1 em $10^5$ a $10^6$ células da medula óssea, não são morfologicamente distinguíveis de outras células progenitoras ou dos linfócitos pequenos; entretanto, podem ser purificadas até a homogeneidade com base no uso das características físicas e de combinações de anticorpos monoclonais (incluindo $CD34^+$) dirigidos contra proteínas da superfície celular.[1] As duas características críticas fundamentais de uma célula-tronco hematopoética são a capacidade de diferenciação em todos os tipos de células sanguíneas e a autorrenovação. A decisão de sofrer autorrenovação ou diferenciação é um processo estocástico, tanto no estágio das células-tronco quanto nos estágios

multipotentes ou unipotentes subsequentes de diferenciação, que pode ser influenciada por diversas moléculas extrínsecas celulares (fatores de crescimento e proteínas do estroma) e intrínsecas celulares (fatores de transcrição). As células-tronco hematopoéticas estão localizadas em microambientes especializados (nichos) na medula óssea. As populações complexas e diversas de células do estroma, que compõem o nicho de células-tronco perivascular crítico, incluem células endoteliais, células reticulares abundantes CXCL12 [CAR, *CXCL12 abundant reticular*], células-tronco mesenquimais nestina+ e megacariócitos; essas populações de células fornecem sinais que sustentam a manutenção das células-tronco, a autorrenovação e a capacidade de repovoamento de múltiplas linhagens a longo prazo.[2]

A hematopoese clonal com mutações somáticas, que pode ser detectada por meio de sequenciamento do DNA, é observada com frequência crescente na idade avançada (atualmente designada como hematopoese clonal de potencial indeterminado [CHIP, *clonal hematopoiesis of undetermined potential*]) e está associada a maior risco de câncer hematológico e morte por todas as causas.[3] Alguns genes que estão mutados em pacientes com cânceres mieloides estão, com frequência, mutados em indivíduos aparentemente sadios; essas mutações poderiam representar eventos precoces característicos no desenvolvimento dos cânceres hematológicos[4] e até mesmo estar associadas a risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica.[5,6] Vale mencionar que a concordância de hematopoese clonal em gêmeos é limitada, sugerindo influências iniciais in utero ou influências ambientais subsequentes.[6b,6c] Evidências baseadas na recapitulação das alterações genéticas de pacientes com CHIP em camundongos submetidos a engenharia genética sugerem fortemente que a inflamação desregulada nos monócitos/macrófagos afetados é responsável pela incidência excessiva de doença cardiovascular e de doença vascular encefálica observada nesses pacientes.[7]

## EXPANSÃO DAS CÉLULAS HEMATOPOÉTICAS: FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOÉTICOS

Numerosos fatores de transcrição regulam o número e o estado de diferenciação das células-tronco. Já foram identificados diversos "comutadores" moleculares, que determinam o destino das células hematopoéticas.

Igualmente importante para a hematopoese é um grupo de fatores de crescimento hematopoéticos, que compartilham uma homologia estrutural e ligam-se a proteínas transmembrana do tipo I não redundantes que pertencem à família de receptores de citocinas. Muitas destas proteínas são reguladores fisiológicos de uma linhagem específica de células sanguíneas (p. ex., eritropoetina, fator estimulador de colônias de granulócitos, trombopoetina); outras parecem representar atividades redundantes promotoras do crescimento hematopoético de moléculas essenciais para o desempenho de outras funções biológicas (p. ex., interleucina-3 [IL-3], interleucina-11 [IL-11], fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos).

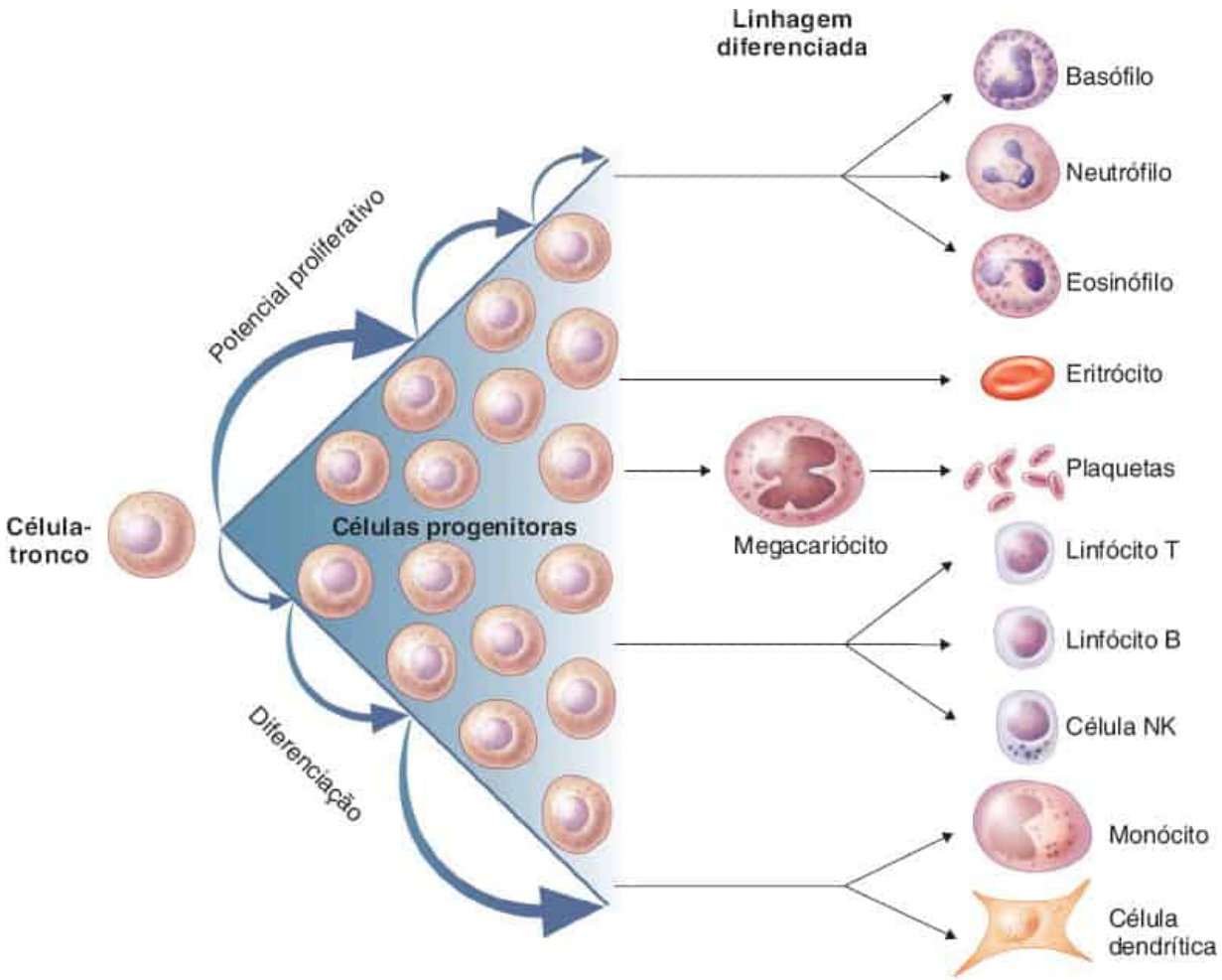


**FIGURA 147.1 Modelo hierárquico de linfo-hematopoese.** NK = *natural killer*.

A eritropoetina é produzida predominantemente pelos rins e, em menor grau, pelo fígado e atua sobre progenitores eritroides da medula óssea, aumentando a sua sobrevida, proliferação e diferenciação. Os níveis de eritropoetina estão inversamente relacionados com as concentrações de hemoglobina no sangue, conforme refletido na tensão de oxigênio renal. Na presença de hipoxia tecidual (renal), o fator induzido por hipoxia (HIF) 1α, um fator de transcrição, é estabilizado contra a destruição mediada pelo proteassomo e impulsiona a transcrição da eritropoetina por meio de sua ligação a um elemento responsivo à hipoxia de importância fundamental, localizado na região não traduzida 3′ do gene. A eliminação genética da eritropoetina ou de seu receptor resulta em letalidade embrionária,

estabelecendo que, embora outras citocinas possam influenciar a eritropoese, a produção dos eritrócitos (hemácias) é totalmente dependente do hormônio.

O fator estimulador de colônias de granulócitos incita a produção de neutrófilos a partir de seus genitores na medula óssea (Figura 147.2). Os níveis do hormônio também estão inversamente relacionados com o número de neutrófilos, porém são regulados principalmente por estímulos inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF-α) e a IL-1α, que atuam sobre células endoteliais, fibroblastos e macrófagos. À semelhança da ação da eritropoetina sobre os progenitores eritroides, o fator estimulador de colônias de granulócitos aumenta a sobrevida, a proliferação e a diferenciação das células progenitoras dos neutrófilos. Além disso, a citocina atua para ativar funcionalmente as células maduras que ela ajuda a produzir. A eliminação genética do fator estimulador de colônias de granulócitos ou de seu receptor em camundongos reduz os níveis de neutrófilos a 25% do normal, constituindo o único hormônio conhecido que exerce esse grande impacto sobre a granulopoese.

A trombopoetina, o regulador primário da produção de plaquetas, é sintetizada no fígado e por células estromais da medula óssea. Em condições normais, os níveis plasmáticos do hormônio estão inversamente relacionados com a massa de plaquetas e são regulados pelo nível de captação de plaquetas senescentes, um processo mediado pelo receptor de Ashwell-Morrell do hepatócito; pela inflamação, mediada por IL-6; remoção da TPO pelas plaquetas circulantes; e por meio de inibição por retroalimentação transcricional do gene da trombopoetina nas células estromais da medula por proteínas dos grânulos plaquetários.[8] À semelhança da eritropoetina e do fator de estimulação de colônias de granulócitos, a trombopoetina estimula a sobrevida, a proliferação e a diferenciação de sua linhagem correspondente, megacariócitos e seus precursores, e prepara as plaquetas maduras a responder a agonistas de ativação plaquetária. Entretanto, diferentemente das outras duas citocinas, a trombopoetina também exerce efeitos importantes e não redundantes sobre as células-tronco hematopoéticas.[7] A eliminação genética da trombopoetina ou de seu receptor em camundongos ou as mutações sem sentido (*nonsense*) ou de sentido incorreto (*missense*) congênitas no gene do receptor da

trombopoetina nos seres humanos resultam em níveis de plaquetas aproximadamente 10% do normal e redução das células-tronco, levando ao desenvolvimento de anemia aplásica em crianças com 1 a 2 anos.

As quimiocinas também regulam a hematopoese. Os ligantes de quimiocinas, CXCR2 e CXCL4, afetam a sobrevida e a autorrenovação das células-tronco hematopoéticas,[9] assim como a sinalização da interferona α, que promove a maturação das células-tronco hematopoéticas embrionárias.[10] Outros sistemas de receptores de citocinas são essenciais para um ou mais aspectos da hematopoese e a função das células sanguíneas maduras e incluem a IL-7, de importância fundamental para a produção de todos os tipos de linfócitos; a IL-5, o principal regulador da produção de eosinófilos; a IL-4, que é responsável pela mudança de classe de imunoglobulinas nos linfócitos B; a IL-15, essencial para a diferenciação normal das células *natural killer*; e a IL-2, uma citocina ativadora dos linfócitos.

Outra classe de citocinas e receptores que influencia a hematopoese é exemplificada pelo receptor c-kit, um membro da família de receptores tirosinoquinase de proteínas de superfície, e seu ligante cognato, o fator das células-tronco (também denominado fator *steel* ou ligante kit). Embora o receptor c-kit seja, do ponto de vista estrutural, distinto dos membros da família de receptores de citocinas hematopoéticas (discutidos anteriormente), o fator de células-tronco está estruturalmente relacionado com as citocinas que se ligam a membros da família de fatores de crescimento hematopoéticos. A deleção genética do fator de células-tronco ou do receptor c-kit resulta na eliminação quase completa das células-tronco hematopoéticas, dos precursores eritroides, dos basófilos e dos mastócitos. Dois outros membros da família de citocinas e receptores são o ligante do Flt3 e o seu receptor de Flt3, que afetam a formação de células dendríticas, e o fator estimulador de colônias de monócitos e seu receptor, c-Fms, que é de importância crítica para a produção de monócitos.

Os mecanismos moleculares pelos quais os fatores de crescimento hematopoéticos afetam a sobrevida, a proliferação e a diferenciação das células sanguíneas estão sendo cada vez mais bem compreendidos. A ligação do ligante cognato a cada um dos receptores de citocinas hematopoéticas resulta em ativação de uma ou mais tirosinoquinase, as

quinases citoplasmáticas fixadas da família Janus (JAK) para a família de receptores de citocinas hematopoéticas ou a quinase intrínseca das citocinas que utilizam a classe de receptores de tirosinoquinase (fator de células-tronco, ligante do Flt3 e fator de estimulador de colônias de macrófagos). Após ativação, essas quinases fosforilam resíduos tirosina nos domínios citoplasmáticos de cada receptor, proporcionando locais de ancoragem para intermediários de sinalização citoplasmáticos que apresentam domínios de homologia Src (SH)2. Entre as proteínas mais bem caracterizadas que contêm o domínio SH2, que se ligam a receptores hematopoéticos, destacam-se fatores de transcrição nascentes, como os transdutores de sinais e ativadores de proteínas de transcrição (STAT, *signal transducers and activators of transcription*); proteínas adaptadoras, incluindo Grb2, Gab1, tensina2 e SHC; fosfatases (p. ex., SHP1 e SHP2) e a subunidade reguladora (p85) da fosfoinositol-3-quinase (PI3K). Quando ligadas a um ou mais resíduos fosfotirosina recém-induzidos do receptor de citocinas ou receptor de tirosinoquinase, essas moléculas secundárias são fosforiladas pela JAK ou por outras quinases, tornando-as competentes para a ligação de moléculas adicionais (p. ex., moléculas adaptadoras que, em última análise, ativam Ras, e p85 da PI3K que se liga à sua subunidade quinase [p110]), ou são ativadas como fatores de transcrição (p. ex., STATs). As moléculas efetoras *downstream* ativadas incluem diversas quinases, moléculas transportadoras e fatores de transcrição, que acabam resultando em sobrevida, proliferação e diferenciação das células hematopoéticas.

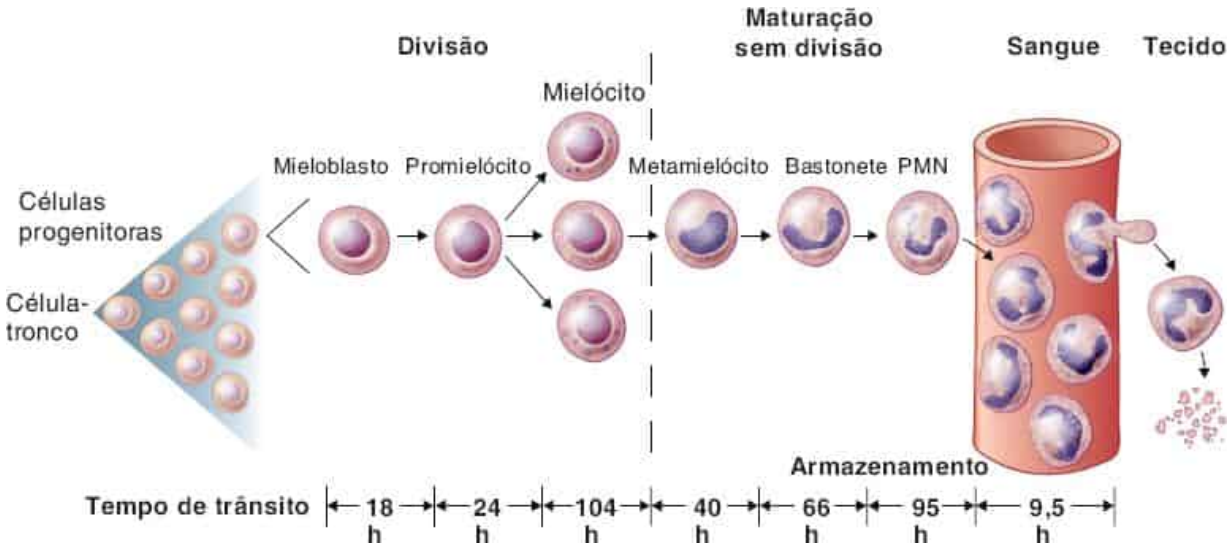


**FIGURA 147.2 Sistema de produção de neutrófilos.** PMN = leucócito polimorfonuclear.

## USOS CLÍNICOS DE CÉLULAS HEMATOPOÉTICAS E FATORES DE CRESCIMENTO

O desenvolvimento clínico da eritropoetina, do fator estimulador de colônias de granulócitos e de agonistas do receptor de trombopoetina (ART) representa alguns dos melhores exemplos de aproveitamento da tecnologia do DNA recombinante para benefício terapêutico. Os pacientes com insuficiência renal, inflamação disseminada ou substituição da medula óssea e aqueles submetidos à quimioterapia para câncer apresentam graus variáveis de anemia, que frequentemente é muito debilitante. A administração de agentes estimuladores da eritropoese quase sempre resulta em rápida resposta de reticulócitos e correção da anemia. A maioria dos pacientes apresenta maior sensação de bem-estar à medida que a concentração de hemoglobina no sangue aumenta para 10 g/dℓ. Os ensaios clínicos realizados demonstraram a eficácia desses agentes em pacientes com insuficiência renal e com câncer, embora análises recentes tenham questionado a segurança desses agentes em algumas situações.[A1,A2] Por exemplo, pacientes que recebem doses mais altas do fármaco para a anemia secundária à insuficiência renal progrediram para a necessidade de diálise com mais frequência e apresentaram aumento de eventos cardiovasculares,

como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, em comparação com pacientes que receberam baixas doses do hormônio, suficientes para manter o nível sanguíneo de Hb em 10 g/dℓ ou menos.[A3] Pacientes que receberam eritropoetina para o tratamento do câncer também apresentaram maior taxa de recaídas de seus tumores em comparação com indivíduos aos quais o hormônio não foi administrado. Os únicos pacientes que demonstram regularmente uma resposta insatisfatória são indivíduos com inflamação grave (ver Capítulo 149). Em geral, os agentes estimuladores da eritropoese são seguros e efetivos para pacientes com anemia causada por uma ampla gama de condições, porém suas administração e dose precisam ser cuidadosamente consideradas.

Muitos pacientes submetidos à terapia citotóxica para o câncer apresentam neutropenia grave e, portanto, correm risco substancial de infecção potencialmente fatal. Os ensaios clínicos do fator estimulador de colônias de granulócitos recombinante em pacientes submetidos à quimioterapia agressiva para leucemia e tumores sólidos levaram à aprovação do fármaco pela agência Food and Drug Administration (FDA) para uso em pacientes submetidos a quimioterapia de intensidade suficiente para provocar neutropenia grave (ver Capítulo 158). O uso do fármaco está associado a um retorno mais rápido dos neutrófilos para níveis seguros quando administrado logo após o término da quimioterapia, mas não no nível mínimo de produção de neutrófilos, e resulta em menor risco de infecções graves. Entretanto, o uso de fator de estimulação de colônias de granulócitos não aumentou a sobrevida de pacientes com qualquer tipo de tumor.[A4] À semelhança do uso da eritropoetina em pacientes com câncer, a administração do fator de estimulação de colônias de granulócitos a alguns pacientes submetidos a quimioterapia citotóxica para câncer (p. ex., câncer de mama) foi associada a aumento estatisticamente significativo na recorrência do câncer, embora esse achado seja controverso.

A trombopoetina foi clonada e caracterizada em 1994 e rapidamente foi promovida para estudos clínicos, seguindo o modelo de uso do fator de estimulação de colônias de granulócitos em pacientes submetidos à quimioterapia do câncer. Os resultados iniciais com o hormônio intacto e com uma versão truncada que incluía apenas o domínio de ligação do receptor foram variados, e a administração da forma truncada do fármaco a

voluntários sadios doadores para melhorar a plaquetoférese, resultou no desenvolvimento de anticorpos antifármaco em um número significativo de indivíduos; esses anticorpos exibiram reação cruzada com a trombopoetina nativa, resultando em trombocitopenia grave. Essa experiência fez com que ambos os fabricantes de trombopoetina interrompessem os estudos clínicos. Em seu lugar, foram desenvolvidas várias moléculas pequenas para uso clínico, que se ligam e estimulam o receptor de trombopoetina, com estimulação da trombopoese.[A5,A6] O uso desses fármacos resulta em uma taxa elevada de respostas das plaquetas dentro da faixa normal em pacientes com trombocitopenia imune grave (ver Capítulo 163) que eram refratários aos tratamentos convencionais. A princípio, acreditou-se que, embora os agonistas do receptor de trombopoetina pudessem estimular a produção de plaquetas em grau maior do que a destruição imune, eles não alterariam a fisiopatologia da PTI, sendo, portanto, necessários por períodos muito longos de tempo. Foi relatado que um número crescente de pacientes com PTI extremamente refratários não teve mais necessidade de um agonista do receptor de trombopoetina (ART) depois de um número variável de meses de tratamento, sugerindo que esses fármacos possam ter a capacidade de alterar a resposta imune nesses pacientes. Além do tratamento de pacientes com PTI, os ARTs foram aprovados para uso em pacientes com trombocitopenia secundária ao tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) com interferona e em pacientes com anemia aplásica. Outras indicações clínicas estão sendo testadas.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Amato L, Addis A, Saulle R, et al. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2018;31:321-332.

A2. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD003407.

A3. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD009297.

A4. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD008238.

A5. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim: a phase 3, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:45-54.

A6. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386: 1649-1658.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ng AP, Alexander WS. Haematopoietic stem cells: past, present and future. *Cell Death Discov*. 2017;3:1-4.

2. Boulais PE, Frenette PS. Making sense of hematopoietic stem cell niches. *Blood*. 2015;125:2621-2629.

2b. Watson CJ, Papula AL, Poon GYP, et al. The evolutionary dynamics and fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Science*. 2020;367:1449-1454.

3. Steensma DP. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:264-269.

4. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477-2487.

4b. Stauber J, Greally JM, Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood*. 2021;137:1013-1018.

5. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111-121.
6. Silver AJ, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res*. 2019;141: 85-128.
6b. Fabre MA, McKerrell T, Zwiebel M, et al. Concordance for clonal hematopoiesis is limited in elderly twins. Blood. 2020;135:269-273.
6c. Hansen JW, Pedersen DA, Larsen LA, et al. Clonal hematopoiesis in elderly twins: concordance, discordance, and mortality. *Blood*. 2020;135:261-268.
7. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355:842-847.
8. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015;21:47-54.
9. Sinclair A, Park L, Shah M, et al. CXCR2 and CXCL4 regulate survival and self-renewal of hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood*. 2016;128:371-383.
10. Kim PG, Canver MC, Rhee C, et al. Interferon-alpha signaling promotes embryonic HSC maturation. *Blood*. 2016;128:204-216.

# 148

# ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO

BARBARA J. BAIN

Com o desenvolvimento de instrumentos automatizados sofisticados para a contagem e a caracterização das células sanguíneas, os esfregaços de sangue periférico corados pelo método de Romanowsky (Wright-Giemsa ou May-Grünwald-Giemsa) são agora realizados em apenas uma minoria de amostras de sangue remetidas ao laboratório de hematologia. Entretanto, o esfregaço de sangue continua sendo importante por vários motivos: ele pode (1) confirmar o resultado de um instrumento automatizado, (2) fornecer um diagnóstico específico imediato ou (3) indicar uma faixa restrita de possibilidades diagnósticas, possibilitando uma investigação focada, em vez de indiscriminada.[1–3] O esfregaço sanguíneo pode levar ao estabelecimento de um rápido diagnóstico quando a velocidade é fundamental, como na leucemia promielocítica aguda, na púrpura trombocitopênica trombótica, no linfoma de Burkitt e em determinadas infecções.[4,5] também pode ser útil para o diagnóstico rápido de malária (Capítulo 324).[5b] Algumas vezes, o esfregaço fornece informações inesperadas, que são valiosas no tratamento do paciente.[6–9]

Em geral, os esfregaços sanguíneos são inicialmente interpretados por um técnico de laboratório. Em alguns países, é habitual que o médico examine os esfregaços de sangue de seus próprios pacientes, visto que ele tem a responsabilidade final de integrar todas as informações e estabelecer um diagnóstico. Entretanto, a interpretação de um esfregaço de sangue pode ser difícil, e o hematologista ou hematopatologista desempenha um importante papel na interpretação de esfregaços que, inicialmente, podem ter sido examinados por um técnico de laboratório. A microscopia digital constitui uma opção prática para a avaliação qualificada e rastreamento de

esfregaços de sangue periférico em locais onde não se dispõe de uma equipe especializada.[10]

É fundamental que, ao solicitar um hemograma completo, o médico forneça todas as informações essenciais e necessárias para interpretar a contagem e qualquer esfregaço associado. Independentemente de o médico examinar ou não o esfregaço de sangue, ele deve ser capaz de interpretar o laudo por escrito emitido pelo laboratório. Para isso, o médico precisa estar familiarizado com os termos geralmente utilizados pela equipe do laboratório e a importância das anormalidades descritas. Os termos mais importantes estão ilustrados nas Figuras 148.1 a 148.20.

## MOTIVOS PARA A REALIZAÇÃO DE UM ESFREGAÇO SANGUÍNEO

O esfregaço de sangue é solicitado por um médico ou realizado por um técnico de laboratório ou hematologista em razão de alterações detectadas na hematimetria automática. Os achados clínicos que devem levar o médico a solicitar um esfregaço de sangue estão resumidos na Tabela 148.1.

Os técnicos de laboratório e hematologistas podem realizar um esfregaço de sangue que não tenha sido solicitado pelo médico assistente, se os detalhes clínicos indicarem a possibilidade de uma anormalidade hematológica significativa. Também é possível o exame de um esfregaço de sangue em decorrência de anormalidades detectadas na hematimetria automática. Essas anormalidades podem ser quantitativas ou qualitativas. As anormalidades quantitativas que exigem avaliação incluem anemia, policitemia, macrocitose, microcitose, neutrofilia, linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e trombocitose.

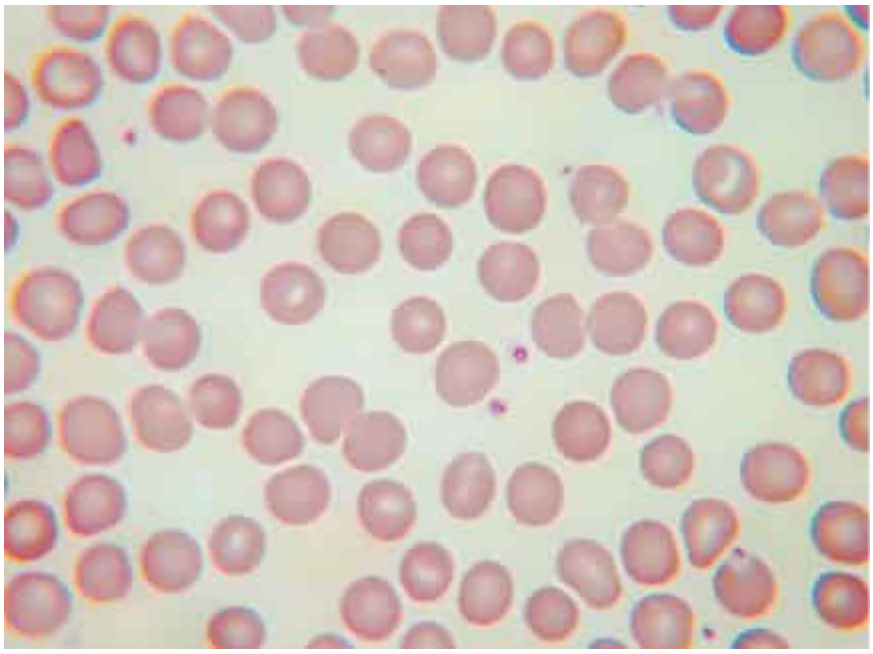

**FIGURA 148.1 Esfregaço de sangue periférico normal.** Esses eritrócitos normais são descritos como *normocíticos* (ou seja, de tamanho normal) e *normocrômicos* (ou seja, suas características tintoriais são normais). Os eritrócitos normais são discos bicôncavos, responsáveis pela existência de uma área de palidez central, que não excede um terço do diâmetro do eritrócito. Há também plaquetas normais dispersas (1.000×).

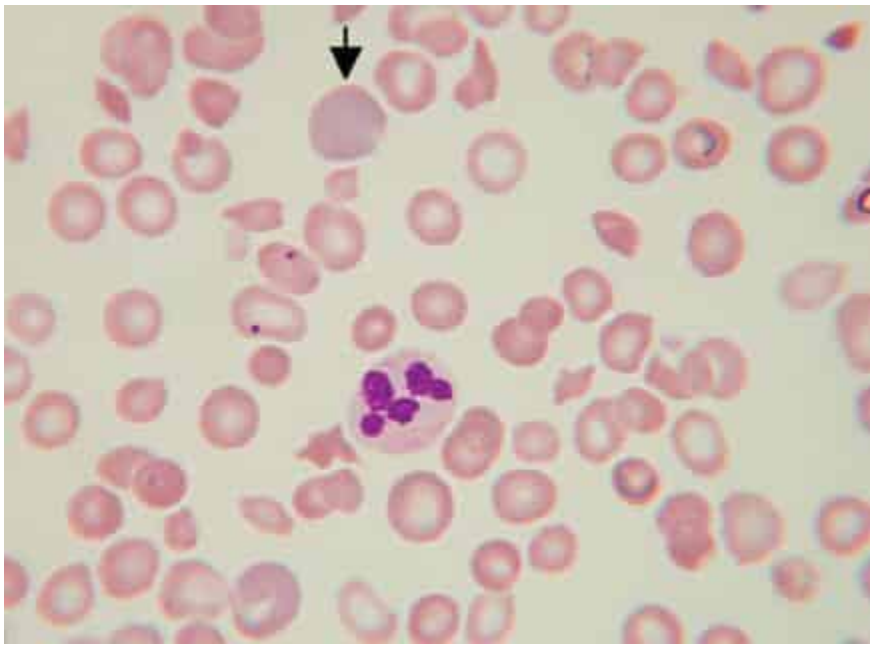

**FIGURA 148.2 Esfregaço mostrando diversas anormalidades.** Há *anisocitose*, definida como aumento na variação do tamanho dos eritrócitos; *poiquilocitose*, definida como aumento na variação do formato dos eritrócitos e *policromasia*, definida como a existência de eritrócitos com tonalidade azulada do citoplasma – indicando um eritrócito imaturo recentemente liberado da medula óssea, porque a policromasia resulta da presença de RNA. As *células sanguíneas policromáticas* são eritrócitos com tonalidade azulada; como são maiores do que os eritrócitos maduros normais, são conhecidas como *macrócitos policromáticos* (*seta*). O esfregaço também mostra duas células que contêm *corpúsculos de Howell-Jolly* púrpura-azulados; estas inclusões consistem em resquícios nucleares (1.000×).

**FIGURA 148.3 Eritrócitos microcíticos de um caso de talassemia *minor* (forma heterozigótica da betatalassemia).** No esfregaço de sangue, um *micrócito* pode ser definido como um eritrócito com diâmetro menor do que o núcleo de um linfócito pequeno normal. Há também alguns eritrócitos que exibem *hipocromia*, uma área de palidez central que é maior do que um terço do diâmetro do eritrócito. Além disso, existem dois *eritrócitos em alvo*, com uma área hemoglobinizada no centro da área de palidez (1.000×).

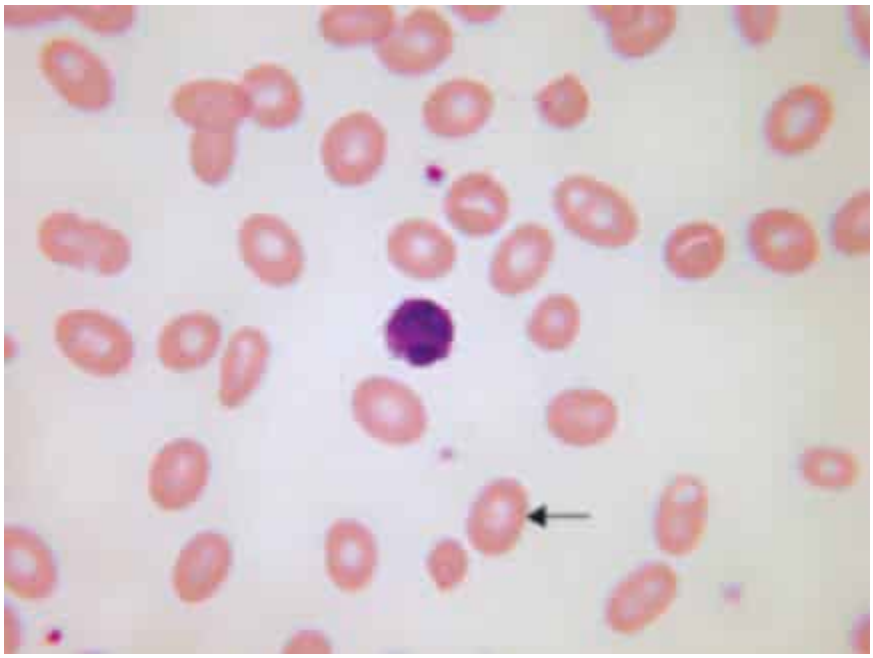

**FIGURA 148.4 Anemia macrocítica. Um *macrócito* é reconhecido no esfregaço de sangue como uma célula cujo diâmetro é consideravelmente maior que o núcleo de um linfócito pequeno.** Além disso, esse esfregaço mostra *macrócitos* ovais (também conhecidos como *macro-ovalócitos*), que são maiores que o normal e apresentam formato oval (*seta*). Esses eritrócitos têm considerável importância diagnóstica e são característicos da anemia megaloblástica; podem ser também observados na diseritropoese (1.000×).

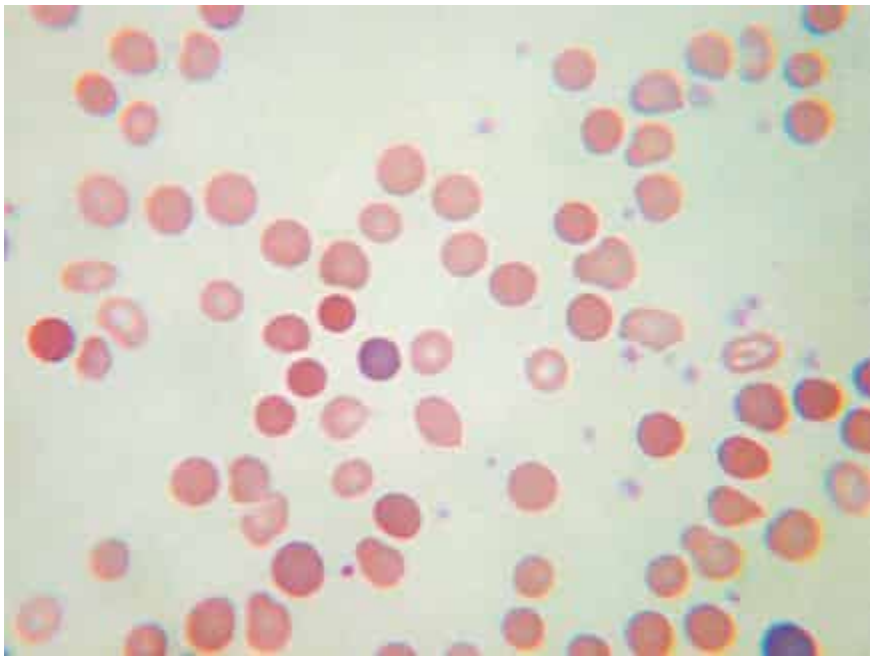

**FIGURA 148.5** **Esferocitose hereditária.** Um *esferócito* é um eritrócito que não apresenta palidez central, em virtude de seu formato esférico. Na esferocitose hereditária, há habitualmente eritrócitos com palidez central reduzida, mas não ausente, e esses eritrócitos têm formato intermediário entre um esferócito e um *discócito*, que é um eritrócito com o formato normal de disco bicôncavo (1.000×).

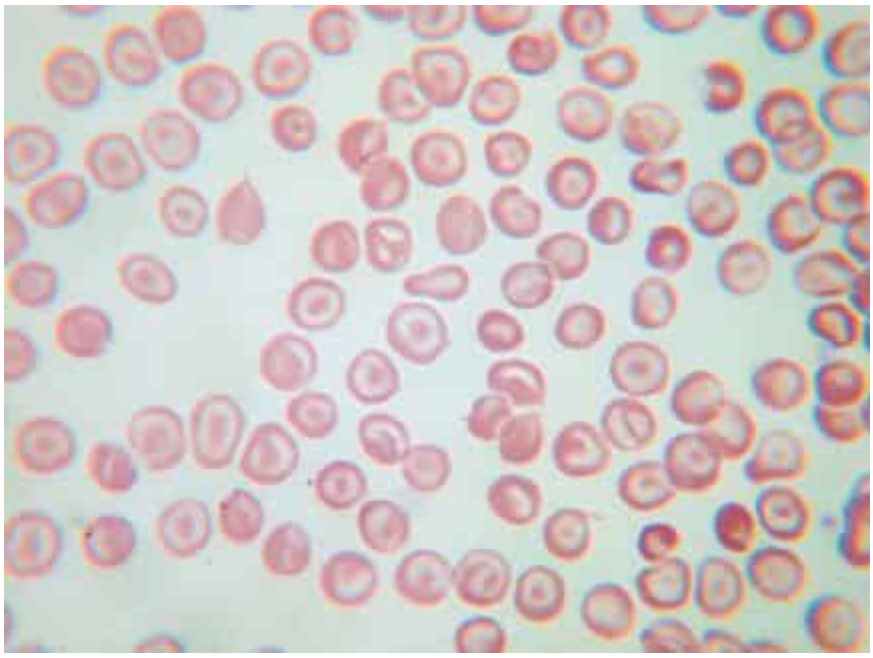

**FIGURA 148.6** **Eritrócitos em alvo.** Um *eritrócito em alvo* apresenta uma área hemoglobinizada no meio da área normal de palidez central (1.000×).

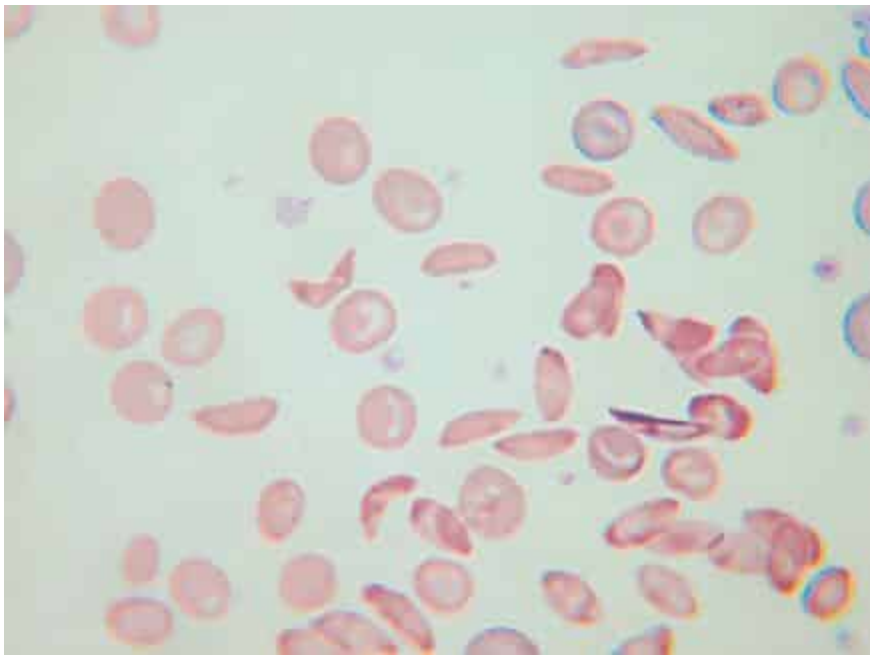

**FIGURA 148.7 Eritrócitos (hemácias) falciformes.** Um *eritrócito falciforme* tem formato de foice ou crescente, que resulta da polimerização da hemoglobina S. Esses eritrócitos são observados não apenas na anemia falciforme (homozigosidade para a hemoglobina S), mas também em estados heterozigotos compostos, como a doença falciforme/hemoglobina C e doença falciforme/betatalassemia, que também levam à doença falciforme. Esse esfregaço também mostra eritrócitos em alvo e eritrócitos com formato de barco com menor grau de polimerização da hemoglobina S do que no eritrócito falciforme clássico (1.000×).

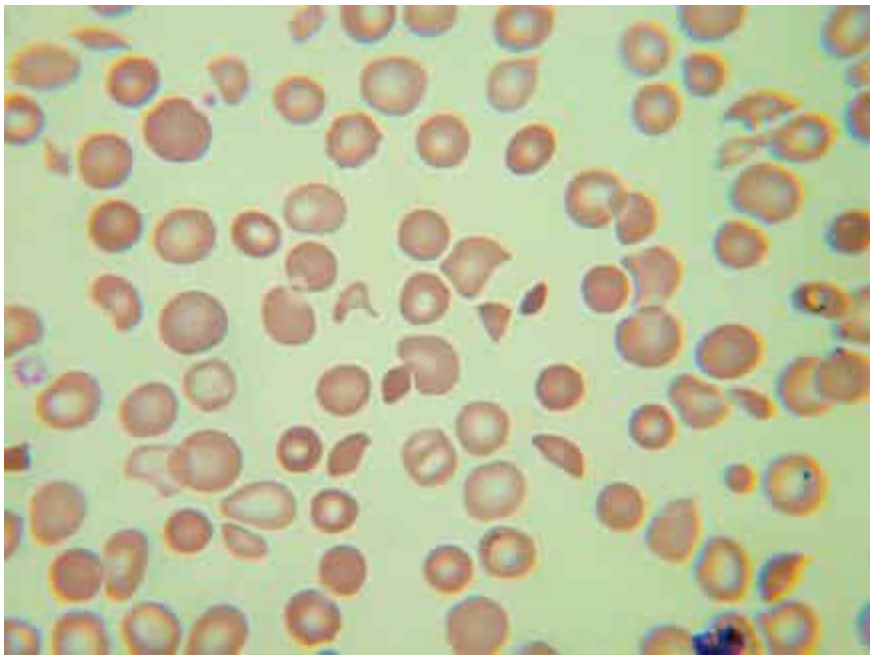

**FIGURA 148.8 Fragmentação de eritrócitos.** Os *esquistócitos* são definidos como fragmentos de eritrócitos. Além de pequenos fragmentos angulares, pode haver *microesferócitos*, que consistem em eritrócitos de tamanho reduzido e formato esférico (também conhecidos como *esferoesquistócitos*), e *queratócitos*, que consiste em eritrócitos com duas ou quatro espículas semelhantes a chifres. Os queratócitos podem resultar da remoção de um corpúsculo de Heinz, bem como da fragmentação de eritrócitos. Alguns esquistócitos são designados como *eritrócitos em elmo*, em virtude de seu formato típico. Os esquistócitos são observados nas anemias hemolíticas microangiopáticas e na hemólise mecânica (1.000×).

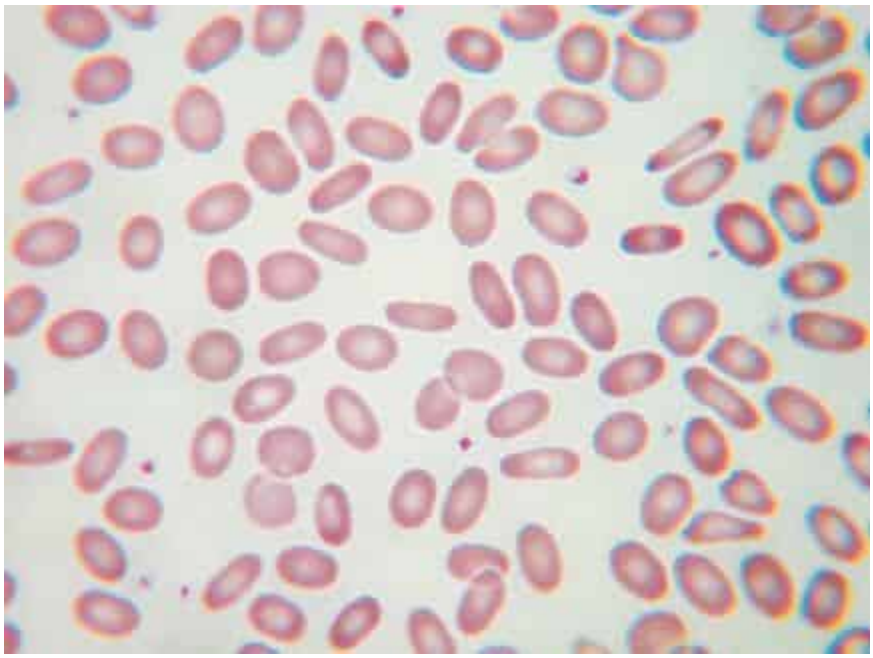

**FIGURA 148.9** **Eliptocitose hereditária.** Um *eliptócito* é um eritrócito elíptico. Quando observado nos números presentes nesse esfregaço, indica eliptocitose hereditária; são observados menores números em outras condições, como anemia ferropriva, na qual são algumas vezes designados como *células em formato de lápis* (1.000×).

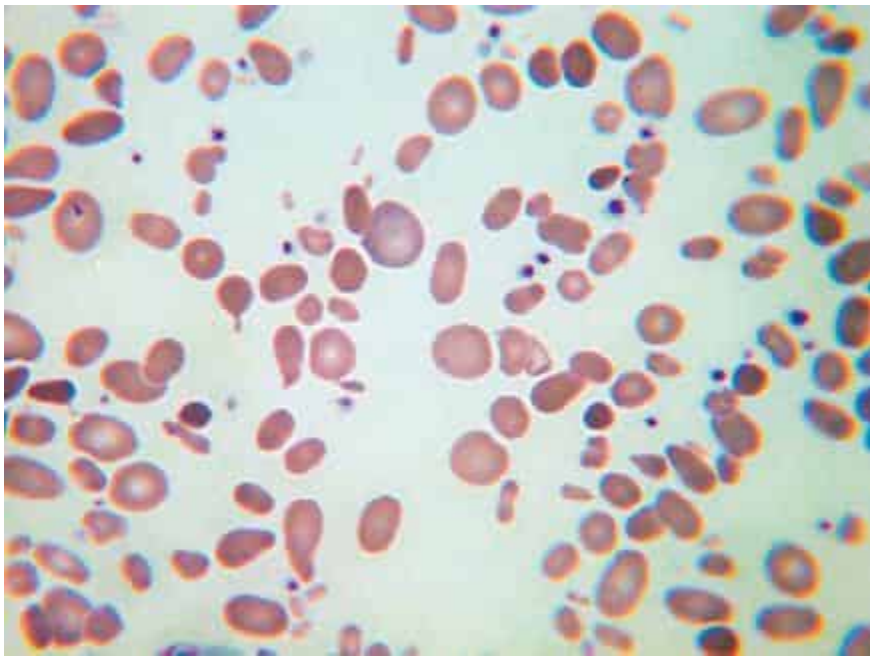

**FIGURA 148.10** **Piropoiquilocitose hereditária.** Esse esfregaço mostra poiquilocitose notável, incluindo eliptócitos, microesferócitos e outros fragmentos, bem como dacriócitos (eritrócitos em formato de lágrima). Essa condição congênita, que está relacionada com a eliptocitose hereditária, resulta habitualmente da herança de dois genes mutados diferentes, provenientes dos dois genitores, e é caracterizada por anemia hemolítica grave (1.000×).

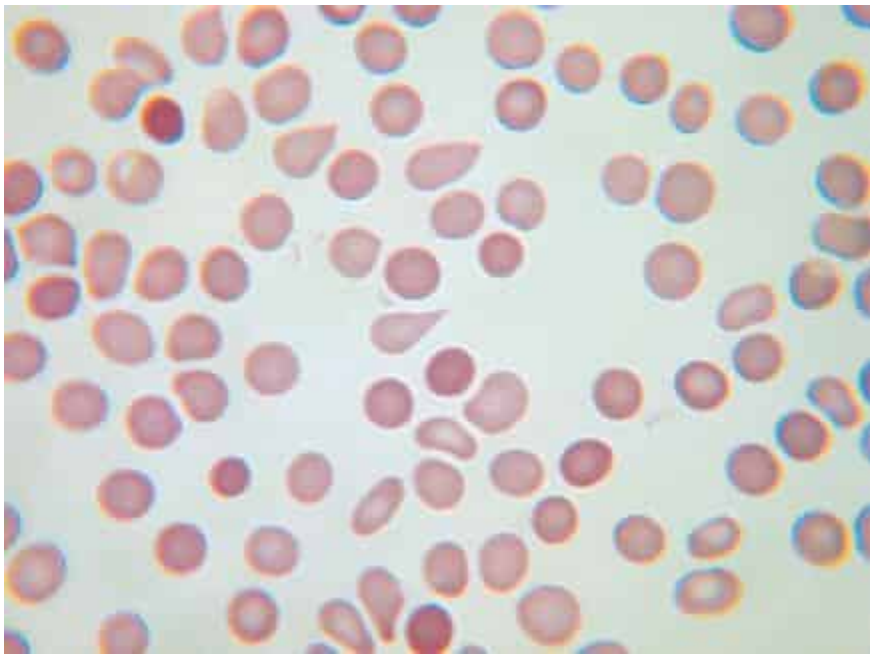

**FIGURA 148.11 Poiquilócitos em forma de lágrima.** Os *poiquilócitos em formato de lágrima* ou *dacrócitos* são eritrócitos em formato de lágrima, que são característicos da mielofibrose primária, mas que também são encontrados na mielofibrose secundária à infiltração da medula óssea e na anemia megaloblástica (1.000×).

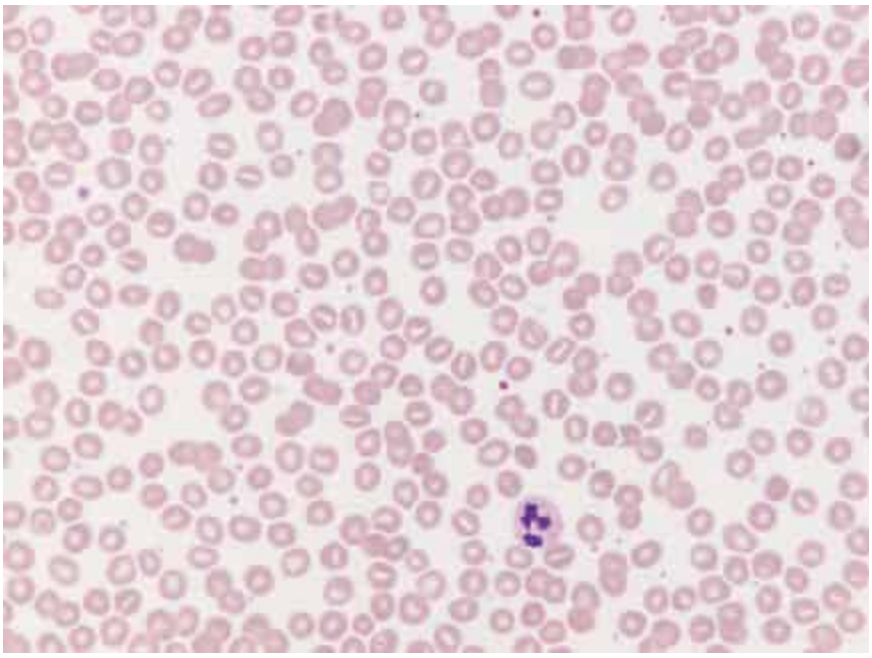

**FIGURA 148.12** **Estomatocitose.** Um *estomatócito* parece ter um estoma em forma de boca ou semelhante a uma fenda. Entre as causas menos comuns está a estomatocitose hereditária. Etilismo e terapia com hidroxicarbamida (hidroxiureia) são causas mais comuns (400×).

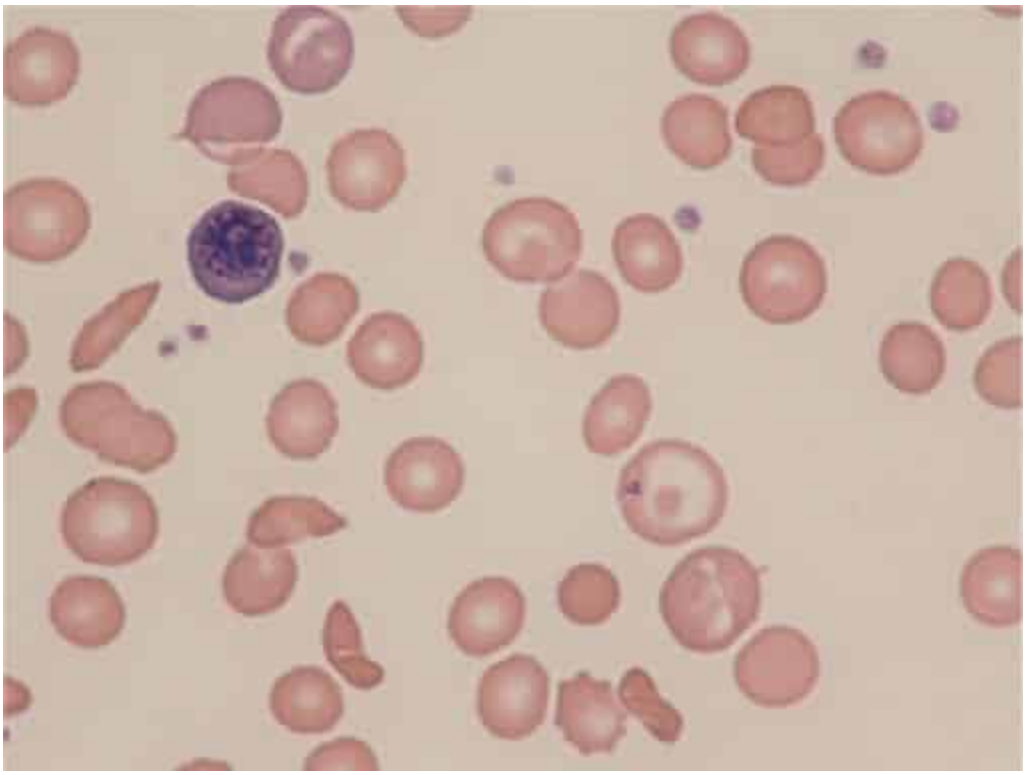

**FIGURA 148.13 Agregado de corpúsculos de Pappenheimer no interior de um eritrócito em alvo na anemia falciforme.** Um *corpúsculo de Pappenheimer* é uma inclusão do eritrócito que contém ferro. É menor e mais angular do que um corpúsculo de Howell-Jolly e cora-se de azul-marinho, em vez de roxo. Os corpúsculos de Pappenheimer são observados após esplenectomia, em outros estados de hipoesplenismo e nas anemias sideroblásticas. O esfregaço também mostra eritrócitos em formato de barco, um eritrócito nucleado, macrócitos policromáticos e um estomatócito policromático (1.000×).

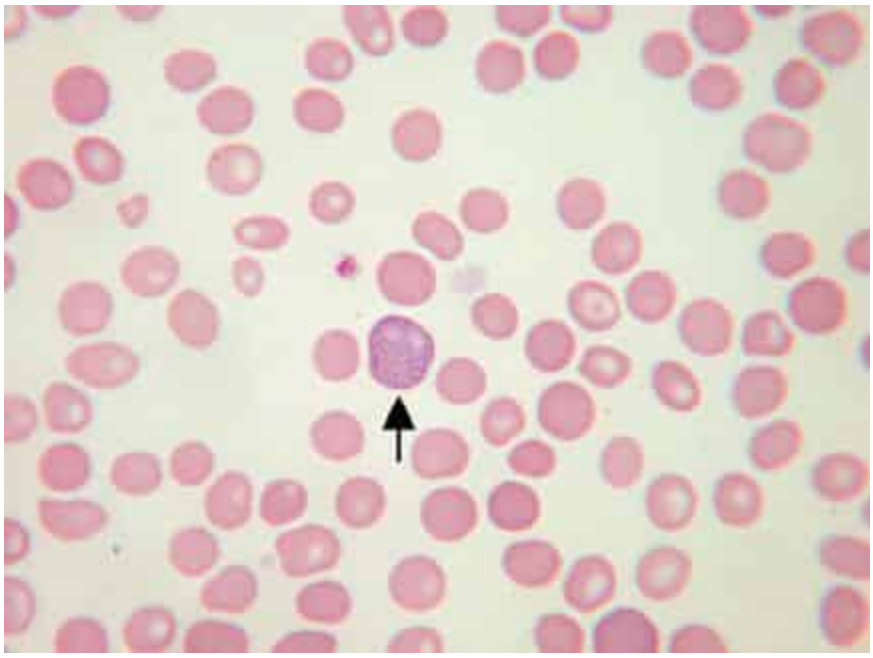

**FIGURA 148.14** **Pontilhado basofílico.** O *pontilhado basofílico*, também conhecido como ponteado basófilo, caracteriza-se por grânulos finos (como neste caso) ou grosseiros, de coloração azul-arroxeada, dispersos no eritrócito (*seta*). Constituem uma característica muito inespecífica, que ocorre no traço talassêmico, no envenenamento por chumbo, na deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase e na diseritropoese em geral (1.000×).

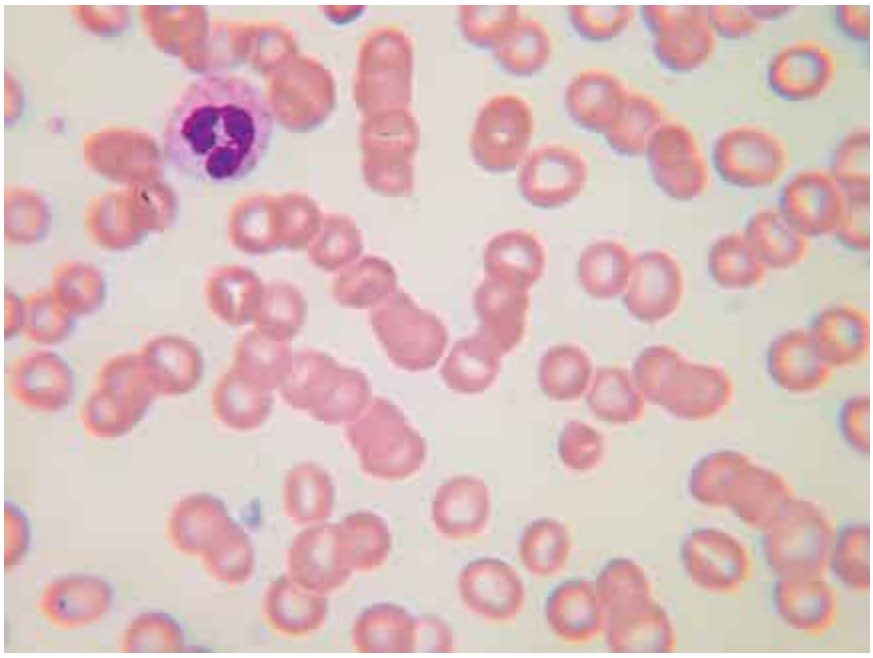

**FIGURA 148.15 Formação de *rouleaux*.** Os *rouleaux* referem-se ao empilhamento de eritrócitos, frequentemente comparados com pilhas de moedas. Resultam do aumento das globulinas de alto peso molecular no plasma, como alteração reativa ou em consequência da secreção de paraproteína em neoplasia de plasmócitos (1.000×).

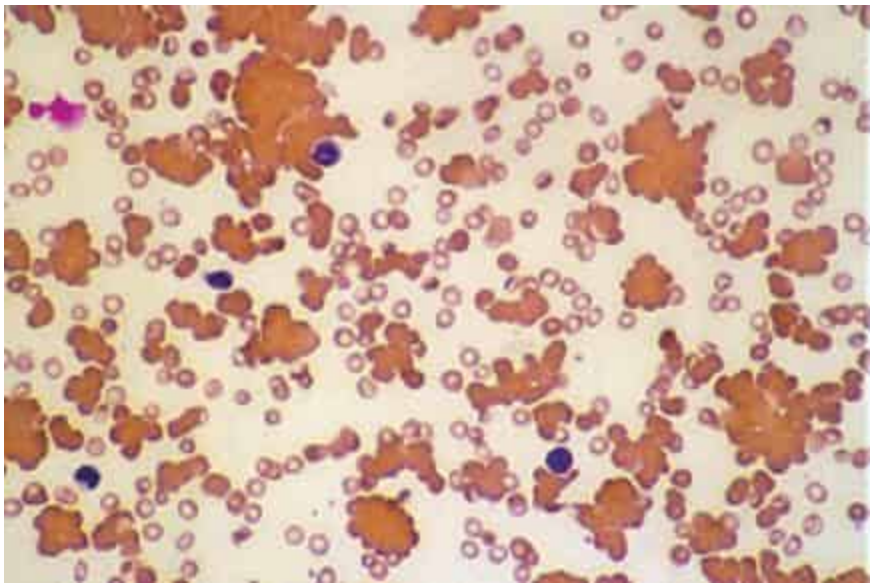

**FIGURA 148.16** **Aglutinação de eritrócitos.** Os *aglutinados de eritrócitos* são agregados irregulares de eritrócitos, observados na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. São também observados em outras infecções, como a mononucleose infecciosa, e na doença de hemaglutinina a frio crônica (100×). (Cortesia de Jean Schafer.)

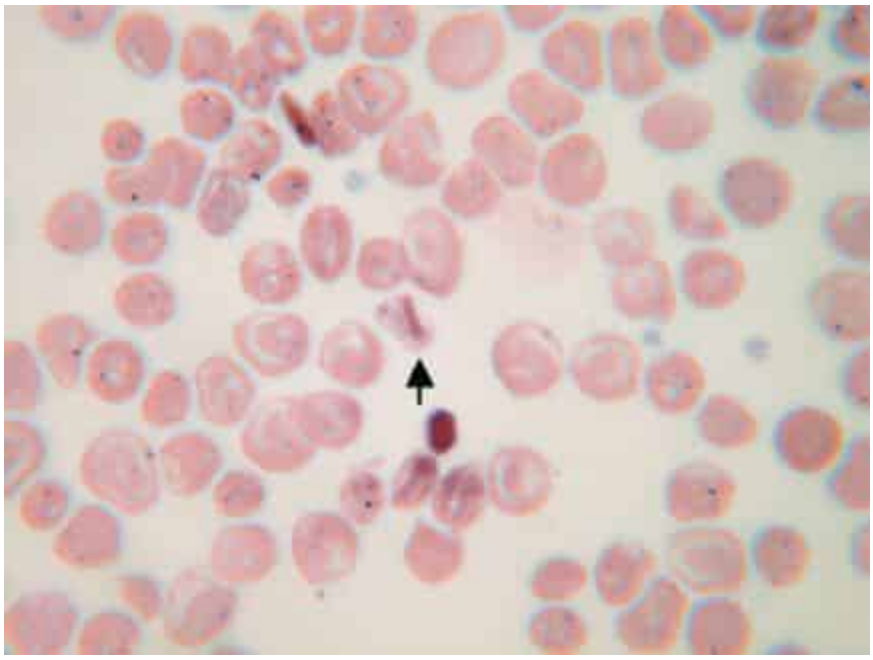

**FIGURA 148.17 Hemoglobina C homozigótica.** São observados três *cristais de hemoglobina C*, um deles indicado por *seta*. Os cristais de hemoglobina C apresentam habitualmente seis lados, com bordas paralelas em seu eixo longitudinal. São também observados na heterozigosidade combinada de eritrócito falciforme/hemoglobina C e na hemoglobina C/$\beta^0$ talassemia (1.000×).

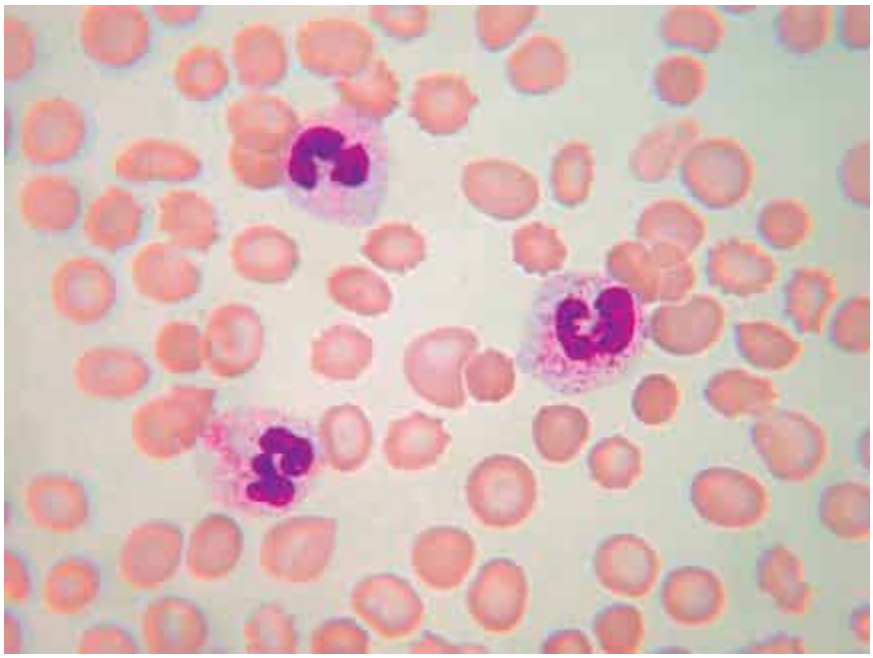

**FIGURA 148.18** **Granulação tóxica.** A *granulação tóxica* refere-se à coloração intensa dos grânulos azurófilos dos neutrófilos. Quando acompanhada de vacuolização de neutrófilos, indica, com frequência, infecção, porém também pode resultar de inflamação, dano tecidual, administração de fator estimulador de colônias de granulócitos e gravidez normal. Raramente, resulta de leucemia neutrofílica crônica ou de reação leucemoide ao mieloma múltiplo (1.000×).

**FIGURA 148.19** **Corpúsculo de Döhle.** Um *corpúsculo de Döhle* (*seta*) é uma inclusão amorfa azul-acinzentada pálida, situada próximo à membrana celular de um neutrófilo. Os corpúsculos de Döhle podem resultar de infecção e inflamação. São observadas inclusões semelhantes, porém diferentes (maiores e mais angulares), na anomalia de May-Hegglin (1.000×).

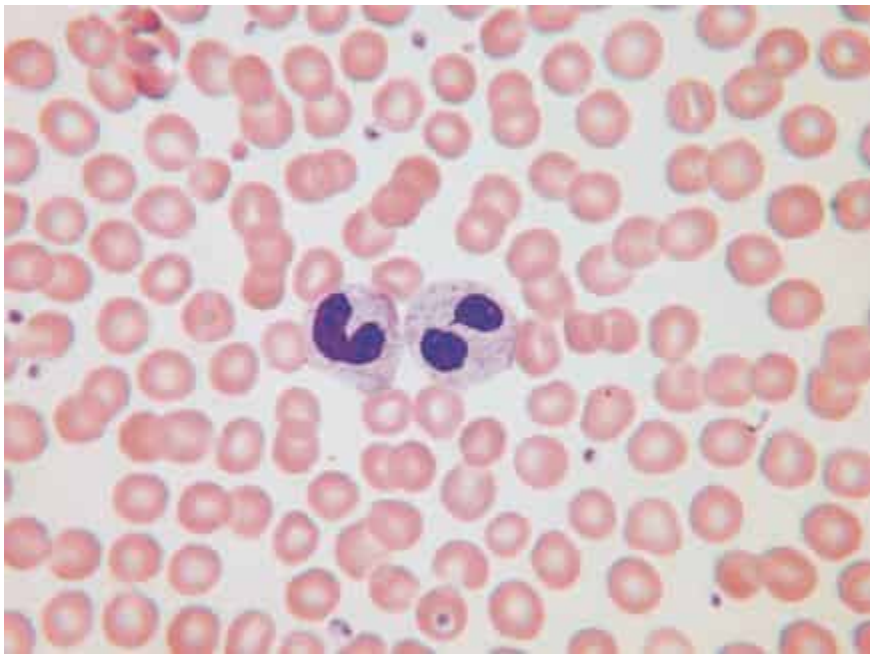

**FIGURA 148.20 Anomalia de Pelger-Huët.** A *anomalia de Pelger-Huët* é uma anormalidade citológica dos neutrófilos, em que há hipolobulação dos núcleos e aumento da condensação da cromatina. Os núcleos podem ter um formato semelhante a amendoim ou a um óculos do tipo *pince-nez*, como nos exemplos mostrados. A anomalia de Pelger-Huët é herdada, porém são observados neutrófilos de Pelger semelhantes em síndromes mielodisplásicas, nas quais os neutrófilos também podem ser hipogranulares (1.000×). Além disso, podem ser observados como fenômeno reversível adquirido, em resposta a fármacos específicos, incluindo tacrolimo e micofenolato de mofetila.

**Tabela 148.1 Manifestações clínicas que sugerem a necessidade de um esfregaço de sangue.**

| MANIFESTAÇÃO CLÍNICA | MOTIVO PARA A REALIZAÇÃO DE ESFREGAÇO DE SANGUE |
|---|---|
| Linfadenopatia ou | Podem indicar mononucleose |

| | |
|---|---|
| esplenomegalia | infecciosa ou outra condição reativa, ou leucemia ou linfoma |
| Anemia clinicamente evidente | Ajuda no diagnóstico diferencial |
| Equimose ou tendência hemorrágica, incluindo hemorragias retinianas inexplicadas | Pode confirmar a trombocitopenia ou revelar plaquetas de morfologia anormal (que podem ter função deficiente); algumas vezes, mostra leucemia aguda ou outra condição que provoca insuficiência da medula óssea |
| Lesão renal aguda | A síndrome hemolítico-urêmica e a púrpura trombocitopênica trombótica devem ser confirmadas ou excluídas |
| Icterícia e hipertensão arterial em gestante | Pode revelar esquistócitos, confirmando um diagnóstico de síndrome HELLP |
| Dor óssea | Pode indicar mieloma múltiplo, infiltração da medula óssea ou doença falciforme |
| Dor torácica ou abdominal inexplicada ou esplenomegalia aguda em criança | Possível doença falciforme |
| Hiperbilirrubinemia inexplicada | Avaliação de possível hemólise |

HELLP = hemólise, elevação das enzimas hepáticas, trombocitopenia.

Os instrumentos automatizados modernos são capazes de “sinalizar” anormalidades qualitativas, que exigem o exame de um esfregaço

sanguíneo para confirmação da anormalidade ou maior elucidação. Os "sinais" são gerados em resposta à impedância elétrica ou características de dispersão da luz das células individuais. Alguns instrumentos dependem de reações citoquímicas das células ou da capacidade das células de polarizar a luz. A maioria dos instrumentos consegue indicar a possibilidade de blastos, linfócitos reativos ou outros linfócitos atípicos, precursores dos granulócitos ou hemácias nucleadas. Alguns instrumentos contam as hemácias nucleadas. Os instrumentos que utilizam uma reação citoquímica para peroxidase, de modo a ajudar a identificar neutrófilos, eosinófilos e monócitos, podem sinalizar o aparecimento de grandes células não coradas (*i. e.*, peroxidase negativa); essas células podem indicar deficiência hereditária inócua de peroxidase; entretanto, algumas vezes, essas células consistem em células de linfoma, linfócitos reativos ou blastos leucêmicos. Com frequência, os instrumentos sinalizam a possibilidade de uma contagem errônea de plaquetas, como nos casos de sobreposição de tamanho entre as plaquetas e eritrócitos, ou quando as características de dispersão da luz sugerem agregados plaquetários (uma causa potencial de pseudotrombocitopenia). Um aumento relatado na contagem de basófilos também deve ser considerado geralmente como uma sinalização, visto que representa, com frequência, pseudobasofilia, consequente a células leucêmicas ou de linfoma. Alguns instrumentos alertam o operador sobre a possível presença de parasitas da malária (*Plasmodium*).

As diretrizes de consenso internacionais indicam que os resultados dos instrumentos automatizados exigem revisão do esfregaço de sangue. A necessidade ou não de uma revisão é determinada, em parte, do fato de a amostra ser a primeira obtida daquele paciente e da ocorrência de uma alteração significativa em comparação com um resultado previamente validado (*delta check*). Os computadores laboratoriais podem ser programados para indicar quando um resultado preenche os critérios para revisão de esfregaço.

As determinações automatizadas dos eritrócitos conseguem, de certo modo, substituir o exame do esfregaço de sangue.[11] O aumento na amplitude de distribuição dos eritrócitos indica anisocitose. A diminuição do volume corpuscular médio (VCM) é, habitualmente, um indicador confiável de microcitose. A redução na concentração de hemoglobina

corpuscular média (CHCM) indica hipocromia (entretanto, na maioria dos instrumentos, essa medida é menos sensível do que o olho humano na detecção de hipocromia). O aumento do VCM indica habitualmente macrocitose, porém é necessário o exame de um esfregaço para confirmar que esse resultado não é artificial e para elucidar a causa. Alguns instrumentos conseguem medir a concentração de hemoglobina nos eritrócitos e, portanto, de sinalizar eritrócitos hiperdensos; entretanto, é ainda necessário um esfregaço de sangue para diferenciar os esferócitos de eritrócitos irregularmente contraídas, eritrócitos falciformes e outros tipos de eritrócitos que apresentam aumento na concentração de hemoglobina. A maioria dos instrumentos produz um histograma da distribuição do tamanho dos eritrócitos, e alguns fazem o mesmo para a distribuição da concentração de hemoglobina; qualquer uma dessas representações gráficas pode revelar eritrócitos dimórficos (*i. e.*, duas populações de eritrócitos).

## O ESFREGAÇO DE SANGUE NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA

### Anemias microcíticas

Nas anemias microcíticas (ver Capítulo 150), a contagem automatizada é de importância considerável e possibilita a distinção entre deficiência de ferro e talassemia heterozigótica. Na deficiência de ferro, ocorre inicialmente anemia normocítica normocrômica; somente quando a deficiência se torna mais grave é que surge microcitose. Por outro lado, na forma heterozigótica da betatalassemia, a concentração de hemoglobina está habitualmente normal ou próximo do normal; entretanto, a contagem de eritrócitos está aumentada, e observa-se acentuada microcitose (VCM baixo), associada a redução da HCM. O esfregaço de sangue fornece informações suplementares, que podem favorecer um diagnóstico ou outro. É mais provável que a deficiência de ferro esteja associada com hipocromia e eliptócitos ("eritrócitos em formato de lápis"), enquanto na forma heterozigótica da betatalassemia ocorre microcitose, a hipocromia é menos acentuada, sendo mais provável o achado de eritrócitos em alvo e pontilhado basofílico. Os indivíduos com alfatalassemia, que envolve a deleção de dois genes α (–α/–α) ou (– –/α α), apresentam índices

eritrocitários semelhantes aos da forma heterozigótica da betatalassemia; neste caso, o esfregaço de sangue habitualmente não fornece quaisquer informações adicionais úteis para o diagnóstico, porém os indivíduos com alfatalassemia sem deleção, decorrente da hemoglobina Constant Spring apresentam pontilhado basofílico proeminente. Quando há deleção de um único gene a, o hemograma é menos anormal ou normal, e o esfregaço de sangue não fornece outras informações úteis para o diagnóstico. Entretanto, o esfregaço de sangue é um complemento útil do hemograma, visto que sugere um diagnóstico de doença da hemoglobina H (ver Capítulo 153). A contagem revela anemia, microcitose acentuada (VCM e HCM baixos) e, em geral, redução da CHCM. O esfregaço mostra habitualmente poiquilocitose pronunciada, além de microcitose, e pode haver policromasia, que se correlaciona com contagem elevada de reticulócitos. A anemia ferropriva também precisa ser diferenciada da anemia de doença crônica. Os hemogramas podem ser muito semelhantes, porém a microcitose é menos comum na anemia de doença crônica, e, com frequência, o esfregaço mostra características de inflamação, como aumento na formação de *rouleaux*, coloração de fundo (em consequência do aumento das proteínas plasmáticas) e, algumas vezes, neutrofilia. Outras anemias microcíticas raras que precisam ser distinguidas da deficiência de ferro incluem anemia sideroblástica congênita (ver Capítulo 150) e envenenamento por chumbo (plumbismo). Na anemia sideroblástica congênita, o esfregaço é dimórfico, com uma população de micrócitos hipocrômicos e outra de eritrócitos normocíticos normocrômicos. No envenenamento por chumbo, pontilhado basofílico e policromasia em um paciente com microcitose sugerem o diagnóstico. Algumas vezes, o esfregaço de sangue fornece o primeiro indício de que a microcitose aparente resulta, na verdade, de fragmentação dos eritrócitos.[12]

## Anemias macrocíticas

O esfregaço de sangue pode ser importante para diferenciar a macrocitose verdadeira da macrocitose factícia, em consequência de aglutinação dos eritrócitos (ver Figura 148.16). A Tabela 148.2 apresenta as características diagnósticas passíveis de sugerir a causa de macrocitose.

O esfregaço de sangue é particularmente importante para avaliar a possibilidade de anemia megaloblástica (ver Capítulo 155) (Figuras 148.4 e 148.21). Algumas vezes, os ensaios de vitamina $B_{12}$ e de folato são normais, apesar da deficiência, e somente as características do esfregaço de sangue sugerem o diagnóstico verdadeiro e indicam a necessidade de maior investigação.

| **Tabela 148.2** | **Características úteis para a determinação da causa da anemia macrocítica.** |
|---|---|
| **CAUSA** | **CARACTERÍSTICAS DO ESFREGAÇO** |
| Anemia megaloblástica (deficiência de vitamina $B_{12}$ ou de ácido fólico) | Macrócitos ovais, poiquilócitos em formato de lágrima, neutrófilos hipersegmentados; quando grave, ocorrem anisocitose e poiquilocitose acentuadas, que incluem fragmentos de eritrócitos |
| Etanol em excesso | Eritrócitos em alvo e estomatócitos; anisocitose e poiquilocitose menos acentuadas do que na anemia megaloblástica |
| Doença hepática | Eritrócitos em alvo, estomatócitos |
| Síndromes mielodisplásicas, incluindo anemias sideroblásticas | Outras características displásicas, como neutrófilos hipogranulares e hipolobulados; se a eritropoese for sideroblástica, há uma população de eritrócitos microcíticos hipocrômicos e corpúsculos de Pappenheimer |
| Anemia hemolítica crônica | Policromasia; algumas vezes, poiquilócitos característicos (p. ex., eritrócitos irregularmente contraídos, se houver hemoglobina instável) |

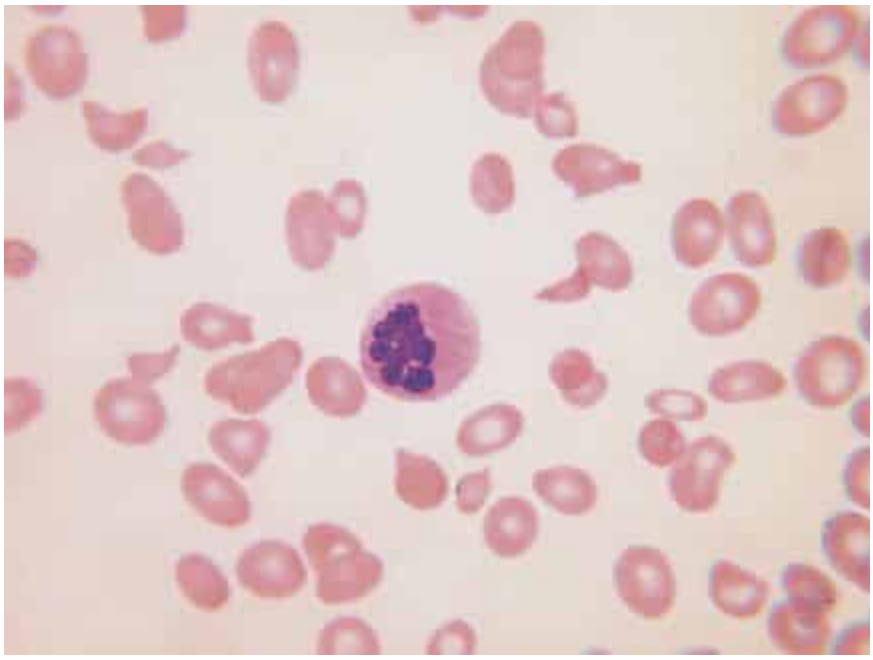

**FIGURA 148.21 Neutrófilos hipersegmentados.** O *neutrófilo hipersegmentado* apresenta núcleo com mais de cinco lóbulos, como neste exemplo de anemia megaloblástica. Hipersegmentação dos neutrófilos também é diagnosticada se houver um número aumentado de neutrófilos com cinco lóbulos, ou se a contagem mediana de lóbulos estiver aumentada. Os neutrófilos hipersegmentados devem ser diferenciados dos macropolicitos, em que a contagem aumentada de lóbulos resulta de duplo conteúdo de DNA (1.000×).

## Anemia normocítica normocrômica

Apenas ocasionalmente o esfregaço de sangue é útil para determinar a causa de anemia normocítica normocrômica. Pode haver sinais de inflamação na anemia de doença crônica. O aumento da formação de *rouleaux* e a coloração de fundo podem indicar mieloma múltiplo. Policromasia sugere a possibilidade de eritrócitos imaturos, em consequência de perda de sangue recente ou hemólise. Um pequeno número de acantócitos pode indicar hipotireoidismo ou anorexia nervosa. Características displásicas, como

neutrófilos hipogranulares ou neutrófilos pseudo-Pelger, sugerem uma síndrome mielodisplásica.

## Anemias hemolíticas

A possibilidade de hemólise é sugerida pelo achado de policromasia e macrocitose. A Tabela 148.3 apresenta as causas específicas de hemólise que são sugeridas pelo achado de vários poiquilócitos. Hemólise intravascular (Capítulo 151), como ocorre na púrpura trombocitopênica trombótica, na síndrome hemolítico-urêmica,[12b] e na hemólise valvas cardíacas, é caracterizada por esquistócitos.

A distinção entre esferócitos e eritrócitos irregularmente contraídos é importante; ambos são densos e não apresentam palidez central, porém o diagnóstico diferencial é muito diferente. O reconhecimento das características de lesão oxidativa é importante no diagnóstico da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), visto que, algumas vezes, a determinação da G6PD realizada durante um episódio hemolítico agudo é normal (ver Capítulo 152). Além dos eritrócitos irregularmente contraídos, pode haver eritrócitos-fantasmas, eritrócitos semifantasmas ("eritrócitos em bolha") e até mesmo corpúsculos de Heinz, que se projetam dos eritrócitos, e cuja existência é confirmada em uma preparação específica para corpúsculos de Heinz. A observação dessas características é uma indicação para repetir o ensaio quando o episódio hemolítico agudo estiver terminado.

**Tabela 148.3** **Características do esfregaço de sangue que sugerem uma causa específica de anemia hemolítica hereditária ou adquirida.**

| CARACTERÍSTICAS DO ESFREGAÇO DE SANGUE | CONDIÇÕES SUGERIDAS |
|---|---|
| Esferócitos | Esferocitose hereditária, anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica aloimune (p. ex., doença hemolítica do recém-nascido, reação |

| | |
|---|---|
| | transfusional hemolítica tardia), anemia hemolítica imune induzida por fármacos, sepse por *Clostridium perfringens* |
| Eliptócitos | Eliptocitose hereditária |
| Macrócitos ovais e estomatócitos | Ovalocitose do Sudeste Asiático |
| Eritrócitos irregularmente contraídos | Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, lesão oxidativa por substâncias químicas ou fármacos em indivíduos com enzimas eritrocitárias normais (p. ex., administração de dapsona), insuficiência hepática decorrente de doença de Wilson (liberação de cobre pelo fígado), hemoglobina instável, homozigosidade de hemoglobina C |
| Eritrócitos falciformes e eritrócitos em formato de barco | Doença falciforme (p. ex., anemia falciforme ou estados heterozigóticos como S/C, S/D-Punjab, S/O-Arab, S/betatalassemia) |
| Eritrócitos em alvo | Homozigosidade da hemoglobina C, outras hemoglobinopatias, xerocitose hereditária |
| Estomatócitos | Estomatocitose hereditária |
| Acantócitos | Insuficiência hepática (anemia hemolítica com eritrócitos que apresentam espículas) |
| Pontilhado basofílico | Plumbismo, deficiência de pirimidina |

| | |
|---|---|
| | 5′-nucleotidase |
| Fragmentos de eritrócitos (esquistócitos) | Anemia hemolítica microangiopática (incluindo síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome HELLP e, algumas vezes, hemólise associada à coagulação intravascular disseminada), anemia hemolítica mecânica (p. ex., prótese valvar cardíaca defeituosa, hemoglobinúria de marcha) |
| Eritrofagocitose | Hemoglobinúria paroxística do frio |
| Aglutinados de eritrócitos | Hemólise aguda ou crônica induzida por crioanticorpos |

HELLP = hemólise, elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia.

## AVALIAÇÃO DE TROMBOCITOPENIA, TROMBOCITOSE E MORFOLOGIA DAS PLAQUETAS

O esfregaço de sangue é essencial para validar a contagem de células sempre que uma contagem automatizada revelar trombocitopenia (p. ex., contagem de plaquetas $< 60 \times 10^9/\ell$) (ver Capítulo 163). Esse esfregaço deve ser obtido rapidamente antes que o manejo do paciente seja alterado, como adiar a cirurgia ou iniciar investigação diagnóstica adicional. Nunca se deve administrar uma transfusão de plaquetas para trombocitopenia inesperada, sem confirmação microscópica da contagem. Uma contagem artificialmente baixa de plaquetas resulta, com frequência, de agregação plaquetária *in vitro* (ver Capítulo 162) e, em certas ocasiões, representa a consequência de satelitismo plaquetário, possivelmente também com fagocitose das plaquetas. Para detectar agregados de modo confiável, as bordas e a cauda do esfregaço devem ser examinadas. O achado de

filamentos de fibrina também sugere ativação da coagulação e contagem errônea de plaquetas.

Se uma baixa contagem de plaquetas for confirmada, o esfregaço pode fornecer indícios sobre a causa (ver Capítulo 163[12c]). Plaquetas gigantes (Figuras 148.22 e 148.23) são encontradas em várias trombocitopenias hereditárias, incluindo síndrome de Bernard-Soulier e distúrbios relacionados com MYH9 (anomalia de May-Hegglin e condições relacionadas).[13] Plaquetas pequenas são menos comuns, porém constituem uma característica da síndrome de Wiskott-Aldrich e de distúrbio plaquetário familiar com propensão à neoplasia maligna mieloide. Plaquetas agranulares são encontradas na síndrome da plaqueta cinzenta, enquanto plaquetas com número reduzido de grânulos maiores do que o normal são observadas na síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau. O achado de inclusões de May-Hegglin (corpúsculos semelhantes ao de Döhle; ver Figura 148.19) nos neutrófilos indica que a causa da trombocitopenia é mutação em *MYH9*. Nas trombocitopenias adquiridas, o aumento da renovação das plaquetas é frequentemente acompanhado por macroplaquetas, enquanto a insuficiência da medula óssea está associada a plaquetas de tamanho normal. É importante verificar se há fragmentos de eritrócitos para confirmar ou excluir um diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) atípica em qualquer paciente com início recente aparente de trombocitopenia; como as transfusões de plaquetas estão habitualmente contraindicadas nessas condições, o esfregaço deve ser examinado antes de contemplar a realização de transfusão. Em certas ocasiões, o esfregaço revela malária clinicamente não suspeita.[14] O esfregaço de qualquer paciente com início recente aparente de trombocitopenia grave deve ser examinado com cuidado à procura de evidências de leucemia promielocítica aguda; as células leucêmicas podem ser raras no sangue circulante. As manifestações hemorrágicas e uma baixa contagem de plaquetas também podem indicar septicemia meningocócica; em alguns pacientes, são observados microrganismos no esfregaço de sangue, e o diagnóstico é então confirmado; em outros pacientes, são detectadas apenas alterações tóxicas acentuadas em neutrófilos.

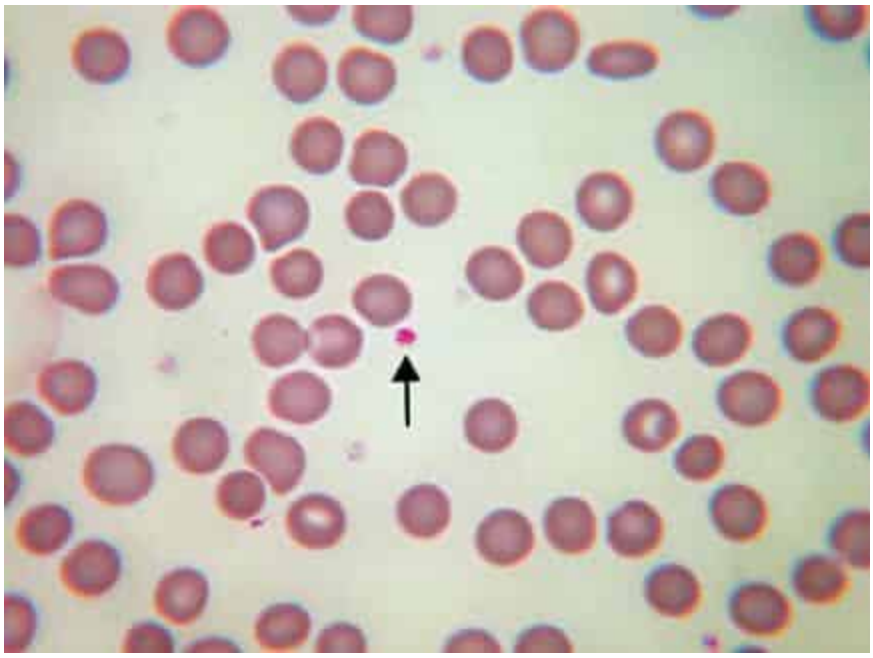

**FIGURA 148.22** **Plaqueta de tamanho normal (*seta*).** As plaquetas têm grânulos centrais, embora isso não seja evidente nesta fotomicrografia (1.000×).

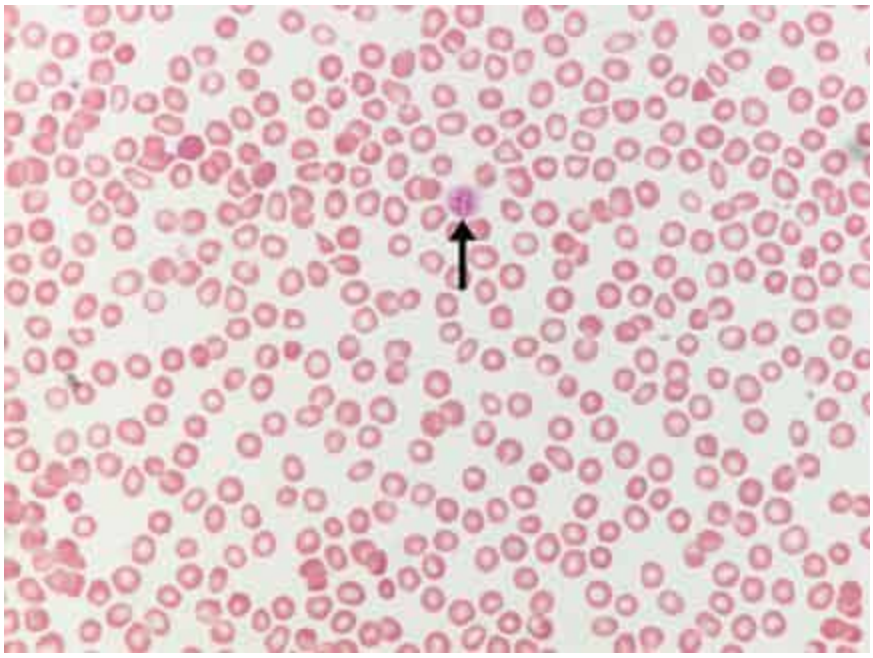

**FIGURA 148.23 Plaqueta gigante (*seta*).** As plaquetas gigantes são tão grandes quanto os eritrócitos normais ou até maiores. As plaquetas gigantes podem indicar aumento da renovação das plaquetas ou defeito hereditário ou adquirido na trombopoese (1.000×).

A trombocitose também deve ser confirmada no esfregaço. Contagens artificialmente elevadas podem resultar de fragmentos de eritrócitos (na anemia hemolítica microangiopática ou mecânica, em queimaduras ou no aquecimento acidental *in vitro* da amostra de sangue), de fragmentos de leucócitos (na leucemia aguda e, com menos frequência no linfoma), de precipitados de crioglobulina ou de microrganismos (particularmente espécies de *Candida*). Se a contagem for confirmada, o esfregaço de sangue pode ser útil para indicar uma causa provável (p. ex., características de hipoesplenismo ou basofilia em um distúrbio mieloproliferativo).

Algumas vezes, é necessário examinar o esfregaço de sangue para confirmar a validade de uma contagem aparentemente normal de plaquetas. Isso deve sempre ser feito em pacientes com leucemia aguda e com contagem elevada de leucócitos; a presença de fragmentos de leucócitos de tamanho semelhante às plaquetas pode sugerir que a contagem de plaquetas se encontra em um nível seguro, quando, de fato, está perigosamente baixa.

A determinação da razão entre plaquetas e outras partículas de tamanho semelhante possibilita a correção da contagem. Qualquer contagem inesperadamente normal deve ser confirmada; por exemplo, a súbita elevação da contagem automatizada de plaquetas em um paciente tratado para neoplasia hematológica pode resultar de fungos que colonizaram um acesso intravenoso de demora e que estão sendo liberados na corrente sanguínea.

## LEUCOCITOSE E LEUCOPENIA

O achado de leucocitose não é necessariamente uma indicação para a realização de esfregaço de sangue (ver Capítulo 158). Por exemplo, esse achado seria esperado em um paciente com infecção ou após cirurgia ou traumatismo, em que não há necessidade de confirmação pelo esfregaço. Entretanto, a leucocitose de ocorrência inesperada exige um esfregaço de sangue. A elevação artificial é incomum, mas pode ocorrer em consequência de crioglobulinemia, hiperlipidemia ou espécies de *Candida*. A distinção das alterações reativas da leucemia, com base na morfologia, é habitualmente direta na leucocitose neutrofílica, porém é mais difícil na linfocitose. Na leucocitose reativa, há habitualmente granulação tóxica, e podem ser observados corpúsculos de Döhle (ver Figuras 148.18 e 148.19). A vacuolização é particularmente característica da infecção bacteriana, e pode haver alguma desgranulação dos neutrófilos. O hematologista deve estar ciente das alterações induzidas pelo fator estimulador de colônias de granulócitos, de modo que não sejam confundidas com uma resposta à infecção; essa citocina pode causar granulação tóxica, corpúsculos de Döhle, vacuolização e macropolícitos (neutrófilos gigantes) e precursores circulantes de neutrófilos. As alterações típicas da leucemia são discutidas mais adiante.

Em geral, a leucopenia (ver Capítulo 158) exige a realização de um esfregaço para confirmação e elucidação. A exceção é quando ela é esperada em determinado contexto clínico, como no caso de um paciente recentemente submetido à quimioterapia. Em raros casos, uma leucopenia aparente é artificial, decorrente da agregação dos neutrófilos mediada por

um autoanticorpo ou de alterações induzidas pela infecção nas moléculas de adesão da membrana de superfície dos leucócitos.

Com alguns instrumentos automatizados, é necessário confirmar que a neutropenia é real. Se a contagem automatizada for baseada na citoquímica da peroxidase, a deficiência herdada levará a neutropenia aparente associada a aumento de células grandes não coradas (*i. e.*, peroxidase negativa). O gráfico de dispersão é característico; entretanto, como essas mesmas características podem ser observadas nas leucemias agudas com neutropenia e blastos circulantes, é necessário efetuar um esfregaço de sangue para confirmação.

## LEUCEMIAS E LINFOMAS

O esfregaço de sangue é de importância fundamental no diagnóstico das leucemias e dos linfomas. Os linfoblastos da leucemia linfoblástica aguda são, habitualmente, agranulares, têm tamanho médio e têm citoplasma relativamente escasso (Figura 148.24), enquanto na leucemia mieloide aguda, os blastos são, em geral, maiores, com citoplasma mais abundante, contendo grânulos ou bastonetes de Auer (Figura 148.25). Os blastos mieloides variam na sua aparência, conforme sejam mieloblastos ou monoblastos. Em geral, os mieloblastos são de tamanho médio e podem apresentar grânulos abundantes ou escassos ou nenhum grânulo visível; além disso, podem conter bastonetes de Auer. Os monoblastos são muito maiores, com citoplasma abundante contendo poucos grânulos e, muito raramente, bastonetes de Auer. Os megacarioblastos, que são observados em alguns pacientes, são, algumas vezes, distintos do ponto de vista citológico, em virtude de sua tendência a formar bolhas citoplasmáticas ou desenvolver grânulos de tipo plaquetário.

A leucemia mieloide crônica apresenta um esfregaço sanguíneo muito característico (Figura 148.26), no qual as células mais numerosas consistem em mielócitos e neutrófilos maduros. Há também eosinófilos e basófilos. Em geral, não há características displásicas. Na leucemia mieloide crônica atípica com cromossomo Filadélfia negativo, a monocitose é mais frequente, e verifica-se a presença de características displásicas. A leucemia mielomonocítica crônica caracteriza-se por aumento dos monócitos, alguns

dos quais imaturos, com características displásicas discretas e precursores granulocíticos pouco frequentes. A leucemia neutrofílica crônica e uma reação leucemoide neutrofílica a uma neoplasia de plasmócitos exibem características hematológicas semelhantes e precisam ser diferenciadas por meio de exames complementares.[15]

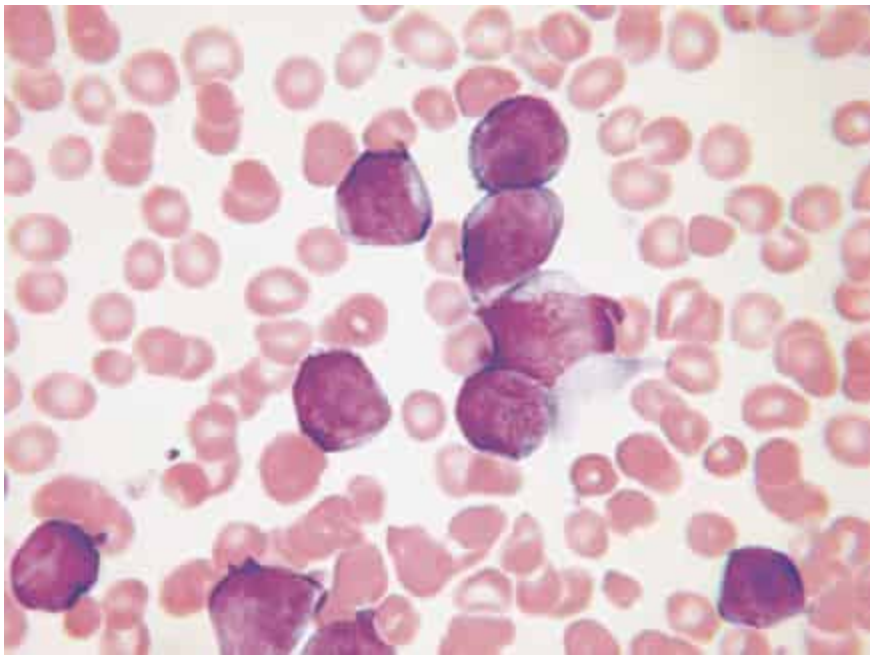

**FIGURA 148.24** **Leucemia linfoblástica aguda.** Numerosos blastos agranulares, com elevada razão núcleo/citoplasma. As plaquetas estão em número reduzido (1.000×).

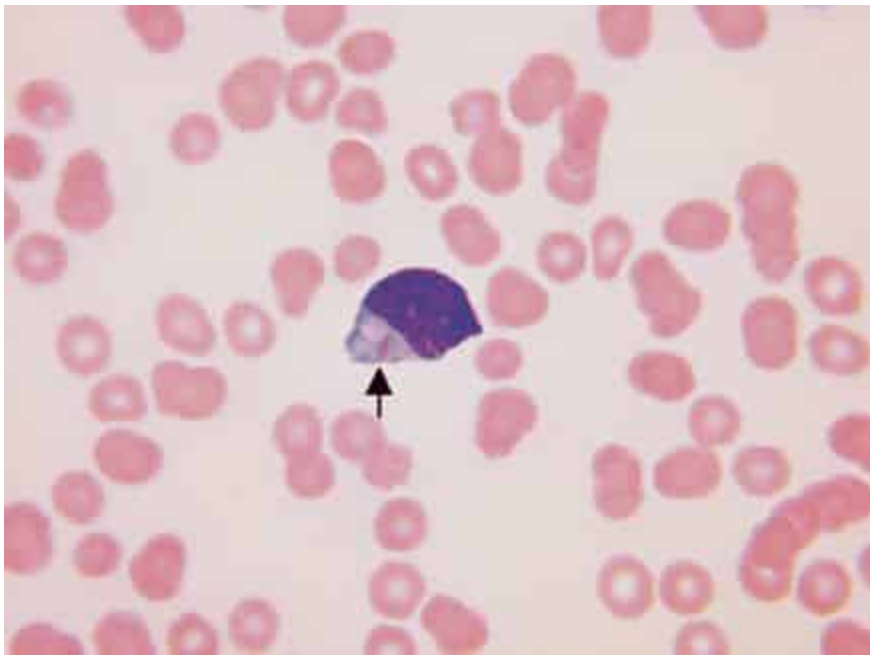

**FIGURA 148.25 Bastonete de Auer.** O bastonete de Auer (*seta*) é uma inclusão em forma de bastonete no citoplasma de células da linhagem mieloide, formado pela cristalização de constituintes dos grânulos azurófilos. Os bastonetes de Auer são observados apenas na leucemia mieloide aguda e nas síndromes mielodisplásicas de alto grau. Em geral, são observados em blastos; todavia, em certas ocasiões, são encontrados em células em maturação (1.000×).

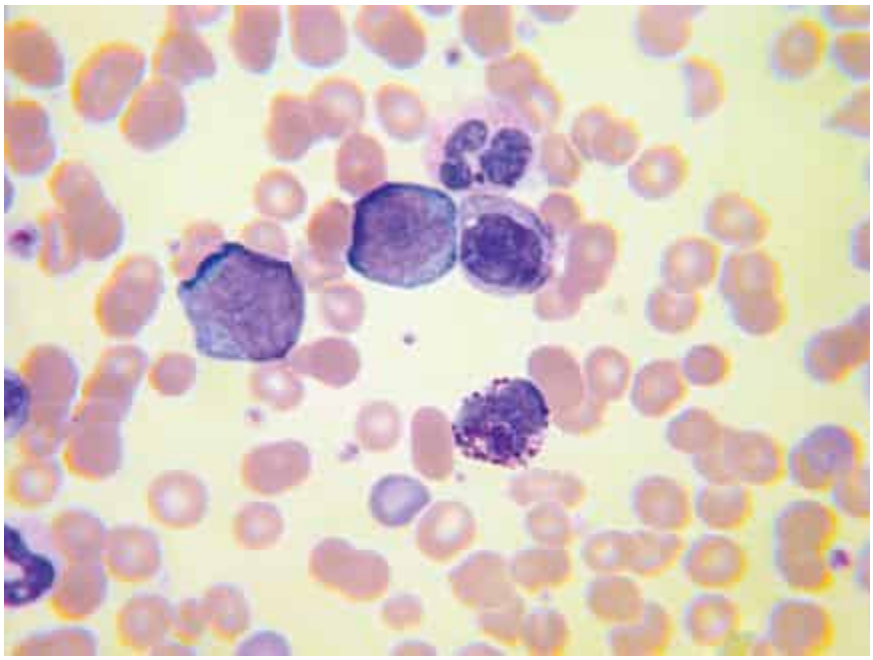

**FIGURA 148.26 Leucemia mieloide crônica.** Neste esfregaço, são observados mieloblastos, um mielócito, um basófilo e um neutrófilo segmentado (1.000×).

A leucemia linfocítica crônica também apresenta um esfregaço de sangue muito característico, com aumento dos linfócitos pequenos e maduros de aparência bastante uniforme. Com frequência, a cromatina é irregularmente condensada, criando um efeito em mosaico (Figura 148.27). O número de células-fantasma quase sempre está aumentado, porém isso não é patognomônico.

O linfoma na fase leucêmica frequentemente apresenta características citológicas que ajudam no estabelecimento do diagnóstico. O linfoma folicular, o linfoma de Burkitt e o linfoma de zona marginal esplênico podem ser todos distintos. Em raras ocasiões são observadas células de Hodgkin no sangue circulante.[15b]

## DETECÇÃO INCIDENTAL DE ANORMALIDADES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS

Algumas vezes, o exame do esfregaço de sangue revela informações inesperadas, porém clinicamente significativas. Exemplos são fornecidos na

Tabela 148.4. A detecção de microrganismos é particularmente provável em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), com hipoesplenismo e que apresentam sepse fulminante; todavia, algumas vezes, são detectados em pacientes imunologicamente normais com sinais/sintomas apenas triviais. Convém assinalar que os microrganismos em esfregaços de sangue representam, algumas vezes, contaminantes, sobretudo se as amostras foram obtidas por punção da pele ou a partir do cordão umbilical, e houve atraso na realização do esfregaço.

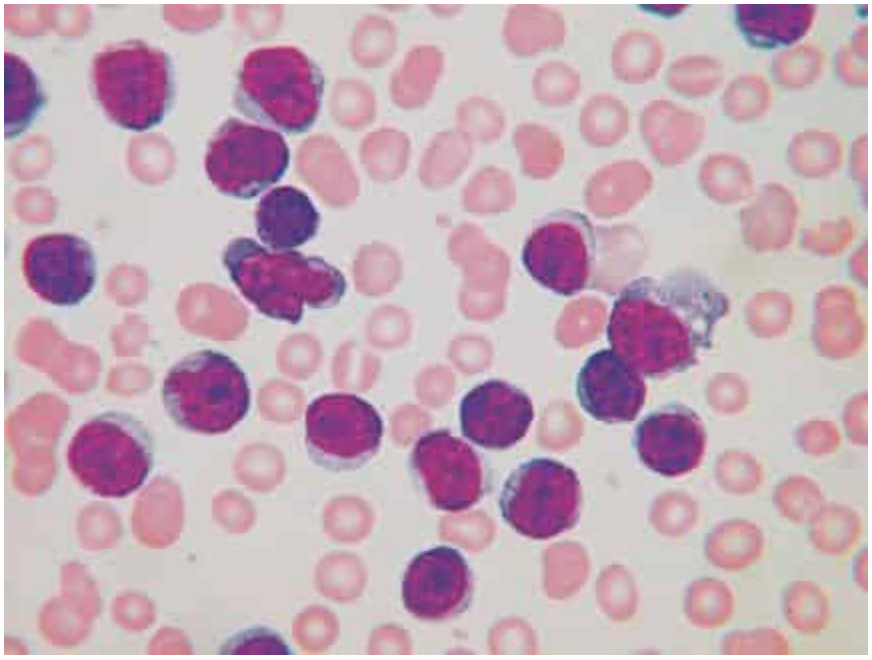

**FIGURA 148.27 Leucemia linfocítica crônica.** Há numerosos linfócitos pequenos, maduros, sem alterações notáveis, mas com condensação da cromatina. As sombras de Gumprecht (*smudge cells*), que refletem a fragilidade mecânica das células, são características, porém não são observadas nesta fotomicrografia (1.000×).

| Tabela 148.4 | Observações incidentais, porém clinicamente relevantes do esfregaço de sangue. |
|---|---|
| **OBSERVAÇÃO** | **POSSÍVEL RELEVÂNCIA** |

| | |
|---|---|
| Acantócitos | Abetalipoproteinemia, neuroacantocitose (inclui coreoacantocitose, fenótipo de McLeod, doença semelhante à doença de Huntington 2 e neurodegeneração associada à pantotenatoquinase) |
| Corpúsculos de Howell-Jolly, eritrócitos em alvo e acantócitos | Hipoesplenismo (congênito, esplenectomia prévia, doença celíaca, amiloidose) |
| Precipitados de crioglobulina | Hepatite C, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström |
| Linfócitos vacuolados | Distúrbios metabólicos hereditários |
| Parasitas (p. ex., *Plasmodium*, *Babesia*, microfilárias, *Trypanosoma*, *Leishmania*) | Infecção parasitária |
| Fungos (Candida spp., Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*) | Infecção fúngica disseminada ou, em caso de *Candida*, colonização de um acesso intravenoso de demora |
| Bactérias (p. ex., pneumococo, meningococo, *Capnocytophaga canimorsus*, *Borrelia*, | Infecção bacteriana |

| | |
|---|---|
| *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Yersinia pestis*) | |
| Esfregaço de sangue leucoeritroblástico | Infiltração da medula óssea (p. ex., neoplasia maligna metastática) |

## CONCLUSÃO

Apesar dos grandes avanços em outros métodos diagnósticos, o esfregaço de sangue continua sendo de grande utilidade no diagnóstico hematológico. Algumas vezes, o esfregaço é fundamental, visto que possibilita o estabelecimento muito rápido de um diagnóstico ou fornece informações que não estariam disponíveis de outro modo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Campbell TW. Evaluation of the blood film. *Clin Lab Med*. 2015;35:703-721.
2. Simson E, McFadden S, Barnes P, et al. The International Consensus Group for Hematology Review. Consensus guidelines: preface. http://www.islh.org/web/consensus_rules.php. Accessed March 7, 2019.
3. Comar SR, Malvezzi M, Pasquini R. Evaluation of criteria of manual blood smear review following automated complete blood counts in a large university hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39:306-317.
4. de Silva NL, Sivayoganathan S, Sivashangar A, et al. Can findings on peripheral blood smear differentiate leptospirosis from other infections? A preliminary comparative study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112:94-96.
5. Ullah I, Ali MU, Ali S, et al. Hematological profile of patients having malaria-positive peripheral blood smears: a cross-

sectional study at a diagnostic research center in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Cureus*. 2018;10:1-12.

5b. Fuhad KMF, Tuba JF, Sarker MRA, et al. Deep learning based automatic malaria parasite detection from blood smear and its smartphone based application. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:329.

6. Miller CE, Bain BJ. The utility of blood and bone marrow films and trephine biopsy sections in the diagnosis of parasitic infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7:1-9.

7. Fumi M, Pancione Y, Sale S, et al. Botryoid nuclei resulting from cocaine abuse. *Am J Hematol*. 2017;92:1260-1261.

8. Bain BJ, Chakravorty S. Phytosterolemia. *Am J Hematol*. 2016;91:643.

9. Bain BJ. Diagnosis of follicular lymphoma from the peripheral blood. *Am J Hematol*. 2018;93:1111-1112.

10. Haninger DM, Nassiri M, Settembre ED, et al. Live remote digital microscopy in peripheral blood smear evaluation: Intraobserver concordance and experience. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:740-746.

11. Palur K, Arakeri SU. Effectiveness of the International Consensus Group criteria for manual peripheral smear review. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018;61:360-365.

12. Bain BJ, Varu V, Rowley M, et al. Mechanical hemolysis: a low mean cell volume does not always represent microcytosis. *Am J Hematol*. 2015;90:1179.

12b. Govindarajan S, Bhatia P, Dawman L, et al. Usefulness of automated fragmented red blood cell percentage in the diagnosis of paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Int J Lab Hem*. 2020;43:40-43.

12c. Zaninetti C, Greinacher A. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear. *J Clin Med*. 2020;9:1-20.

13. Barros Pinto MP, Marques G. MYH9 disorders (May-Hegglin anomaly) the role of the blood smear. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:228.
14. Siow W, Bain BJ. Can we have some platelets please? A reason not to put your microscope on eBay. *Am J Hematol*. 2017;92:583.
15. Bain BJ, Ahmad S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. *Br J Haematol*. 2015;171:400-410.
15b. Aladily TN. Circulating Hodgkin cells: A clinicopathologic analysis of seven patients and a review of the literature. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:210-217.

**Mulher de 72 anos apresenta início gradual de parestesia dos dedos e dificuldade com os movimentos finos das mãos. Mais recentemente, percebeu uma sensação elétrica percorrendo o tronco e alcançando os membros inferiores quando ela inclina a cabeça para frente. A concentração de hemoglobina é de 9,8 g/dℓ, e o volume corpuscular médio, de 107 fℓ. O esfregaço de sangue revela macrócitos, macrócitos ovais e neutrófilos hipersegmentados. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Neuroacantocitose.
- B. Deficiência de vitamina $B_{12}$.
- C. Deficiência de ácido fólico.
- D. Doença hepática alcoólica.

E. Deficiência de cobre.

Concluir questão

**Um homem de 67 anos apresenta insuficiência cardíaca direita e equimoses extensas. A silhueta cardíaca é normal na radiografia de tórax. O eletrocardiograma revela redução da voltagem dos complexos QRS. O coagulograma mostra prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativado. O hemograma completo é normal, com exceção de discreto aumento da contagem de plaquetas para 487 × $10^9/\ell$. O esfregaço de sangue revela corpúsculos de Howell-Jolly, eritrócitos em alvo, acantócitos ocasionais e anisocitose plaquetária. Não há história patológica pregressa relevante. Qual é o diagnóstico mais provável?**

A. Trombocitemia essencial.

B. Hipotireoidismo.

C. Amiloidose AL (associada a cadeias leves).

D. Hemofilia adquirida.

E. Coagulação intravascular disseminada.

Concluir questão

**Uma jovem mulher grega procura o serviço de emergência, em razão de início súbito de icterícia e fadiga. Acaba de retornar de uma breve viagem para a Grécia para um casamento de família. Não faz uso de medicação. A paciente está pálida e apresenta taquicardia. A concentração de hemoglobina é de 8,7 g/dℓ, e o volume corpuscular médio, de 109 fℓ. A contagem de reticulócitos está elevada para 280 × $10^9$/ℓ. A bilirrubina está aumentada e consiste principalmente em bilirrubina não conjugada. O esfregaço de sangue confirma anemia acentuada e revela macrócitos policromáticos, células irregularmente contraídas, células semifantasmas (eritrócitos em bolha) e algumas células fantasmas. A determinação da glicose-6-fosfato desidrogenase é normal. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Insuficiência hepática aguda.
- B. Anemia hemolítica autoimune.
- C. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.
- D. Esferocitose hereditária.
- E. Deficiência de piruvatoquinase.

Concluir questão

**Uma gestante de 35 anos queixa-se de fadiga intensa e edema maleolar. O hemograma revela: contagem de eritrócitos, 4,22 × $10^{12}$/ℓ; concentração de hemoglobina, 7 g/dℓ; hematócrito, 0,29 ℓ/ℓ; volume corpuscular médio, 67 fℓ; hemoglobina corpuscular média, 16,6 pg; concentração de hemoglobina corpuscular média, 24,5 g/dℓ. O esfregaço revela hipocromia, microcitose e poiquilocitose, incluindo eliptócitos (células em formato de lápis), eritrócitos em alvo e acantócitos. Existem alguns corpúsculos de Howell-Jolly. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Heterozigosidade para betatalassemia.
- B. Perda crônica de sangue.
- C. Doença celíaca.
- D. Anemia sideroblástica congênita.
- E. Deficiência de ferro alimentar.

Concluir questão

**Uma jovem de 24 anos que apresentou hipertensão arterial durante a gravidez sofre convulsão epileptiforme 24 horas após o parto. Apresenta icterícia, edema e proteinúria. O hemograma de urgência revela leucocitose, neutrofilia, anemia e trombocitopenia. O esfregaço sanguíneo confirma a trombocitopenia e, além disso, mostra desvio**

**para a esquerda, granulação tóxica e fragmentos de eritrócitos (esquistócitos). Qual é o diagnóstico mais apropriado?**

- A. Coagulação intravascular disseminada.
- B. Síndrome de hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia (HELLP).
- C. Síndrome hemolítico-urêmica.
- D. Pré-eclâmpsia.
- E. Púrpura trombocitopênica trombótica.

Concluir questão

149

# ABORDAGEM DAS ANEMIAS

ROBERT T. MEANS, JR.

A anemia é definida como redução significativa do volume dos eritrócitos ou hemácias no corpo. O eritrócito é um disco bicôncavo anucleado, com diâmetro aproximado de 8 μm, que apresenta diversas enzimas e substâncias químicas circundadas por uma bicamada lipídica. O principal componente dos eritrócitos é a hemoglobina. Um eritrócito normal contém 30 a 40 pg de hemoglobina. A hemoglobina é uma molécula altamente especializada, projetada de maneira ideal para transportar o oxigênio dos pulmões pela circulação até os tecidos periféricos e retirar o dióxido de carbono dos tecidos periféricos, liberando-o nos pulmões para expiração. O ciclo se repete. O eritrócito é produzido na medula óssea a partir de precursores eritroides (ver Capítulo 147) e tem sobrevida na circulação de aproximadamente 120 dias antes de ser removido pelo sistema reticuloendotelial (SRE).

A medição direta da massa eritrocitária é um processo complexo, de modo que são utilizadas diversas medidas indiretas para definir a anemia no contexto clínico. As medidas mais comuns são a concentração sanguínea de hemoglobina e o hematócrito. A contagem de eritrócitos por unidade de volume também é realizada no exame hematológico de rotina, porém é raramente utilizada para definir a anemia. O hematócrito é assim denominado pela sua realização em tubo graduado no qual o sangue é centrifugado. A porcentagem da coluna de sangue representada pelos eritrócitos, comprimida pela centrifugação (também denominada volume globular) é representada fisicamente pelo hematócrito. Os valores de hematócrito (Ht) determinados por técnicas baseadas em centrifugação são utilizados, em grande parte, em ambientes com recursos limitados, onde não se dispõe de contadores eletrônicos. Nos laboratórios onde os hemogramas

completos são realizados por meio de métodos de contagem eletrônica, o Ht é um valor calculado, que reflete o produto da contagem de eritrócitos pelo volume corpuscular médio (VCM), ambos medidos diretamente. Como a concentração de hemoglobina é diretamente medida, em vez de calculada, muitos médicos preferem utilizar a hemoglobina (Hb) na definição de anemia.

## BIOPATOLOGIA

### Anemia e fornecimento de oxigênio

A função da hemoglobina é fornecer oxigênio aos tecidos. O fornecimento de oxigênio aos tecidos depende do fluxo sanguíneo, do conteúdo de hemoglobina do sangue, refletido pela concentração de hemoglobina, e do gradiente entre o conteúdo de oxigênio arterial e venoso (equação de Fick). O efeito da anemia sobre o conteúdo de hemoglobina do sangue é facilmente evidente. Além disso, influencia outros componentes da equação de Fick.

Na anemia grave associada à perda de volume sanguíneo ou na anemia grave com preservação do volume sanguíneo, a frequência cardíaca tipicamente aumenta, e o fluxo sanguíneo é desviado da periferia para órgãos de importância crítica, como encéfalo, fígado, rins e circulação coronariana, de modo a preservar o fornecimento de oxigênio.

O gradiente de oxigênio arterial/venoso também é afetado pela anemia. A Figura 149.1 mostra a curva de dissociação normal da oxi-hemoglobina de formato sigmoide. Quando a curva de dissociação da oxi-hemoglobina é deslocada para a direita, ocorre diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio – é necessária uma pressão parcial mais elevada de oxigênio para alcançar determinado nível de saturação da hemoglobina, e o oxigênio é mais prontamente liberado nos tecidos. Na anemia, a principal causa de desvio para a direita é o aumento da concentração intracelular de 2,3-difosfoglicerato (DPG, também denominado 2,3-bifosfoglicerato), um produto do metabolismo do eritrócito. Um desvio para a direita também pode ser induzido por hipertermia, hipercapnia ou acidose. As condições opostas podem provocar desvio para a esquerda, resultando em ligação mais firme do oxigênio pela hemoglobina (alta afinidade).

## *Metemoglobina*

A metemoglobina é constituída por duas cadeias de alfaglobina e duas cadeias de betaglobina às quais o anel de porfirina contendo ferro está ligado de modo covalente. O movimento do átomo de ferro em relação ao plano do anel de porfirina resulta em mudanças na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Na hemoglobina normal, o ferro encontra-se no estado ferroso reduzido ($Fe^{2+}$). Quando o ferro da hemoglobina é oxidado ao estado férrico ($Fe^{3+}$), ela não é mais capaz de ligar-se ao oxigênio e é denominada metemoglobina. Em circunstâncias normais, os eritrócitos contêm um sistema enzimático baseado no citocromo $b_5$, que reduz rapidamente o ferro da metemoglobina de volta ao estado ferroso.

Quando esse sistema deixa de funcionar, ocorre metemoglobinemia, que pode ser congênita ou resultar de exposição a agentes tóxicos, talvez em associação a deficiência subclínica de citocromo $b_5$. As causas comuns de metemoglobinemia estão listadas na Tabela 149.1. Existem também mutações nos genes de globina, que resultam em variantes de hemoglobina (hemoglobina M), nas quais o ferro se estabiliza no estado férrico.

Os pacientes com concentrações de metemoglobina acima de 10% apresentam cianose (coloração azulada da pele), com saturação de oxigênio normal na gasometria arterial. A oximetria de pulso não é acurada na metemoglobinemia. O sangue arterial na metemoglobinemia exibe uma coloração marrom-chocolate e não se torna vermelho com exposição ao oxigênio. Entretanto, a adição de cianato de potássio (KCN) a uma amostra de sangue faz com que o sangue se torne vermelho na metemoglobinemia, mas não nas hemoglobinas M. A maioria das máquinas de gasometria arterial, particularmente em hospitais, consegue quantificar a metemoglobina.

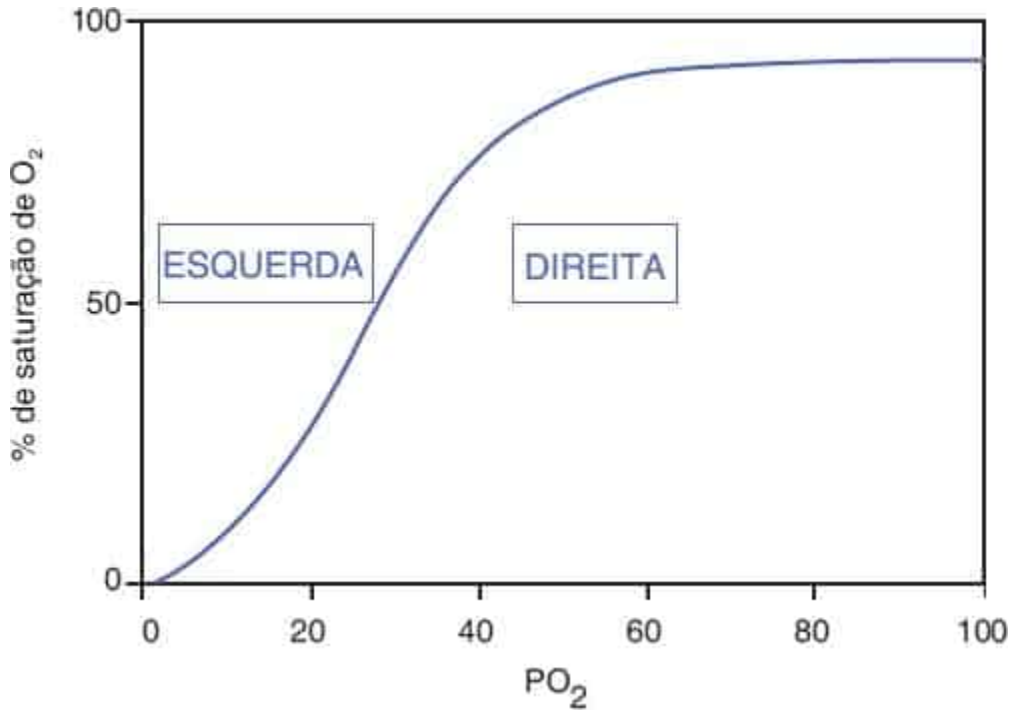


**FIGURA 149.1 Curva de dissociação da oxi-hemoglobina.** Estão indicados os desvios para a direita e para a esquerda. A curva mostra a porcentagem de hemoglobina em sua forma saturada (ligada ao oxigênio) no eixo vertical, como função da tensão de oxigênio do ambiente no eixo horizontal. O deslocamento da curva para a direita indica uma redução da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, tornando mais fácil a liberação de oxigênio da hemoglobina para suprir o tecido hipóxico através do qual circula o sangue.

Tipicamente, os pacientes com metemoglobinemia congênita sentem-se bem, mesmo com concentrações de metemoglobina de 30 a 40%, em razão da adaptação, e apresentam principalmente o problema estético ou social da cianose. O ácido ascórbico (vitamina C) pode ser útil, ou pode-se utilizar azul de metileno. Em contrapartida, a metemoglobinemia aguda em consequência de exposição tóxica é potencialmente fatal. Podem ocorrer letargia ou cefaleia com níveis de metemoglobina em torno de 20%. Acima de 40%, os pacientes apresentam confusão, alteração da consciência e dispneia. Em concentrações acima de 50 a 60%, podem ocorrer coma e até

mesmo morte. O tratamento da metemoglobinemia aguda consiste em azul de metileno, 1 a 2 mg/kg, embora possam ser necessárias doses mais altas, de até 6 a 7 mg/kg. As hemoglobinas M não necessitam de tratamento.

## *Regulação da produção de eritrócitos*

O principal regulador da produção de eritrócitos é a efetividade do fornecimento de oxigênio. Essa necessidade primordial explicaria por que a concentração de hemoglobina ou o hematócrito são controlados dentro de uma faixa normal relativamente estreita, em comparação com as contagens de leucócitos ou de plaquetas, cujo limite superior do normal pode ser duas ou três vezes abaixo do limite normal. O mediador que traduz a necessidade periférica de oxigênio em produção de eritrócitos é o hormônio conhecido como eritropoetina. Após o nascimento, o rim constitui o local fisiológico predominante de produção de eritropoetina, embora o fígado retenha alguma capacidade limitada de produção de eritropoetina; além disso, as neoplasias oriundas de outros tecidos e órgãos secretam eritropoetina de modo desregulado. A anemia resulta em diminuição da tensão de oxigênio no córtex renal, induzindo o fator de transcrição HIF (fator induzível por hipoxia), que, por sua vez, suprarregula a produção de eritropoetina. A eritropoetina liga-se a receptores específicos nos progenitores eritroides na medula óssea, resultando em aumento da produção de eritrócitos. Quando a correção da anemia normaliza a tensão de oxigênio no córtex renal, a produção de eritropoetina cai, retornando aos níveis basais. A hipoxia ambiental ou a oxigenação deficiente do sangue em consequência de derivação cardiopulmonar da direita para a esquerda também levam à produção de eritropoetina. Isso provoca a eritrocitose observada em habitantes de grandes altitudes e em indivíduos com cardiopatia cianótica não corrigida.

Um suprimento adequado de outros fatores, como ferro, vitamina $B_{12}$ ou folato, é necessário para a produção de eritrócitos, porém não a estimulam: o excesso de ferro, de vitamina $B_{12}$ ou de folato não provoca policitemia na ausência de aumento do estímulo da eritropoetina. A produção de eritrócitos tem alguma regulação por retroalimentação na disponibilidade de ferro, por meio do eixo eritroferrona/hepcidina/ferroportina (ver Capítulo 150).

| Tabela 149.1 | Causas de metemoglobinemia. |
|---|---|

**CONGÊNITA***

Deficiência de citocromo b5 redutase

- Tipo I: deficiência das enzimas eritrocitárias apenas
- Tipo II: deficiência enzimática generalizada (manifestações neurológicas persistentes)

**ADQUIRIDA**

**Anestésicos locais**

- Benzocaína
- Lidocaína
- Procaína
- Fenazopiridina

**Anti-infecciosos**

- Dapsona
- Nitrofurantoína
- Primaquina
- Sulfonamidas

**Nitratos/nitritos**

- Nitrato de amila
- Nitrito de isobutila
- Nitroglicerina

**Outros medicamentos**

- Paracetamol
- Rasburicase
- Zopiclona

**Outros compostos**

Corantes anilina

Hena (2-hidroxi-1,4-naftoquinona)

Fenil-hidroxilamina

*As hemoglobinas M congênitas assemelham-se, do ponto de vista clínico e funcional, às metemoglobinas, porém são bioquímica e geneticamente distintas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas

Em geral, os sintomas da anemia são inespecíficos e dependem altamente do estado físico geral do paciente ou de outras doenças comórbidas. A anemia de início rápido, como a que pode ser observada na hemólise aguda maciça ou em caso de perda aguda de sangue, tem mais tendência a ser sintomática do que a anemia em consequência da produção deficiente de eritrócitos ou de perda gastrintestinal lenta de sangue. Em ambas as situações, o volume sanguíneo total é preservado, e há tempo suficiente para que o sistema circulatório se acomode às alterações do hematócrito. A preservação do volume sanguíneo e a acomodação cardiovascular constituem, provavelmente, as razões pelas quais pacientes – até mesmo indivíduos idosos – com anemias de início lento, como deficiência de vitamina $B_{12}$, são tradicionalmente descritos como pacientes que se tornam sintomáticos com concentrações de hemoglobina ou hematócrito muito mais baixos do que os que têm anemia ferropriva decorrente de perda de sangue. Um indivíduo com doença da artéria coronária ou com doença pulmonar obstrutiva crônica tem mais tendência a se tornar sintomático do que um indivíduo anêmico sem esses distúrbios, que apresenta a mesma concentração de hemoglobina.

Os sintomas comuns na anemia incluem fadiga, mas tipicamente não ocorre dispneia. Podem ocorrer palpitações ou sensação de coração acelerado, representando uma frequência cardíaca mais rápida e aumento da fração de ejeção para manter o fornecimento de oxigênio. A sintomatologia nas síndromes de anemia que se desenvolvem em consequência de alguma outra doença (como a anemia da inflamação em associação à artrite reumatoide) é mais provavelmente dominada pelos sintomas da doença

associada. A alotriofagia (pica), que se refere ao desejo de ingerir substâncias não nutritivas, como o gelo, é muito específica da deficiência de ferro. A síndrome das pernas inquietas também é manifestação de deficiência de ferro.

## Achados físicos

Pode ocorrer palidez em pacientes com anemia, porém pode ser difícil constatá-la no primeiro exame físico, em razão das amplas diferenças de pigmentação da pele entre indivíduos sadios, mas a palidez de mucosas dispensa essa variável. A palidez também pode ser observada em outras condições associadas a desvio do sangue da periferia para os órgãos de importância vital. Na avaliação da anemia, a palidez da mucosa conjuntival ou das dobras nas palmas das mãos é mais específica do que aquela observada em outros locais. Em geral, a palidez da mucosa conjuntival indica uma concentração de hemoglobina inferior a 9 g/dℓ, e a constatação de que as pregas palmares não se tornam mais proeminentes quando os dedos em extensão são forçados para baixo, estendendo a palma, indica geralmente uma hemoglobina que não ultrapassa 7 a 8 g/dℓ. Pode haver desenvolvimento de taquicardia e sopro de ejeção sistólico em decorrência da anemia e da acomodação cardiovascular a ela. Em certas ocasiões, há edema periférico na anemia moderadamente grave, o que pode refletir uma combinação de insuficiência cardíaca de alto débito e perda da pressão oncótica associada a menor número de células sanguíneas. Em raras ocasiões, o exame fundoscópico revela hemorragias retinianas na anemia grave. Todas essas manifestações vasculares e cardíacas da anemia regridem com a sua correção.

# DIAGNÓSTICO

## Anamnese

A etapa inicial em qualquer avaliação da anemia consiste na demonstração de que o paciente é anêmico com base na concentração de hemoglobina ou hematócrito (ver Tabelas 149.2 e 149.3). Existem diversos elementos na anamnese e no exame físico que podem orientar a avaliação laboratorial subsequente. Esses elementos estão delineados nas Tabelas 149.4 e 149.5. A

duração da anemia ajuda a diferenciar as causas congênitas das causas agudas ou crônicas. Como a deficiência de ferro é a etiologia mais comum da anemia em clínica médica, sempre se deve investigar se o paciente é vegetariano ou vegano e se ocorreu perda de sangue. Em mulheres, é também necessário perguntar sobre o número de gestações anteriores e se foi feita suplementação de ferro durante a gravidez. Cada nascimento a termo representa um "investimento" de 800 mg de ferro materno (ver Capítulo 150). Icterícia persistente sugere hemólise ativa, e, com frequência, ocorre icterícia episódica em indivíduos com anemias hemolíticas congênitas, sejam elas causadas por defeitos metabólicos, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), ou por defeitos da membrana eritrocitária, como a esferocitose hereditária. Colelitíase em adulto jovem sugere distúrbios hemolíticos congênitos. Distúrbios reumáticos ou inflamatórios crônicos levantam a possibilidade de anemia da inflamação (ver Capítulo 150). Relato de petéquias ou fragilidade capilar ou infecção recorrente sugere a possibilidade de distúrbio hematopoético que não se limita à linhagem eritroide. A história familiar de anemia é um dado útil. Uma história de diagnóstico específico, como anemia falciforme ou talassemia, é obviamente útil. De modo semelhante, o relato de membros da família com episódios de icterícia após doenças triviais sugere anemia hemolítica congênita. Por outro lado, relato de distúrbio semelhante na mãe, em tias e irmãs de uma paciente com suspeita de deficiência de ferro não é particularmente útil no diagnóstico de anemia.

| **Tabela 149.2** | **Valores normais das medições dos eritrócitos.** |
|---|---|
| **MEDIÇÃO** | **FAIXA NORMAL** |
| Concentração de hemoglobina | Mulheres 12 a 16 g/dℓ<br>Homens 13,5 a 17,5 g/dℓ |
| Hematócrito (Ht) | Mulheres 36 a 48% |

| | |
|---|---|
| | Homens 40 a 52% |
| Contagem de eritrócitos | Mulheres 4,0 a 5,4 × $10^6$<br>Homens 4,5 a 6,0 × $10^6$ |
| Volume corpuscular médio (VCM) | 81 a 99 fℓ |
| Hemoglobina corpuscular média (HCM) | 30 a 34 pg |
| Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) | 30 a 36 g/dℓ |
| Índice de anisocitose (RDW) | |
| RDW-CV | 12 a 15% |
| RDW-DP | 37 a 47 fℓ |
| Contagem de reticulócitos* | 0,5 a 1,5% |
| Contagem absoluta de reticulócitos | 20.000 a 100.000/µℓ |
| Índice de produção de reticulócitos | 0,5 a 2,5% |

*A mesma faixa normal aplica-se às contagens de reticulócitos corrigidas.
RDW-CV = coeficiente de variação da curva de distribuição de tamanho dos eritrócitos; RDW-DP = desvio padrão da curva de amplitude de distribuição dos eritrócitos.

**Tabela 149.3** **Definição dos índices eritrocitários e parâmetros dos reticulócitos.**

$$\text{Volume corpuscular médio (VCM)} = \frac{\text{Hematócrito}}{\text{Contagem de eritrócitos}}$$

$$\text{Hemoglobina corpuscular média (HCM)} = \frac{\text{Concentração de hemoglobina}}{\text{Contagem de eritrócitos}}$$

$$\text{Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)} = \frac{\text{HCM}}{\text{VCM}} \text{ ou } \frac{\text{Concentração de hemoglobina}}{\text{Hematócrito}}$$

$$\text{Contagem absoluta de reticulócitos} = \text{Porcentagem de reticulócitos} \times \text{Contagem de eritrócitos}$$

$$\text{Contagem de reticulócitos corrigida (hematócrito)} = \text{Porcentagem de reticulócitos} \times \frac{\text{Hematócrito}}{42}$$

$$\text{Contagem de reticulócitos corrigida (hemoglobina)} = \text{Porcentagem de reticulócitos} \times \frac{\text{Concentração de hemoglobina}}{15}$$

$$\text{Índice de produção de reticulócitos (IPR)} = \frac{\text{Contagem de reticulócitos corrigida (hematócrito)}}{\text{Fator de maturação}}$$

| FAIXA DO HEMATÓCRITO | FATOR DE MATURAÇÃO |
|---|---|
| 36 a 45% | 1,0 |
| 26 a 35% | 1,5 |
| 16 a 25% | 2,0 |
| Menos de 16% | 2,5 |

O hematócrito, a contagem de eritrócitos e a concentração de hemoglobina exigem ajuste para unidades comuns para o cálculo dos índices eritrocitários.

| Tabela 149.4 | Anamnese na abordagem da anemia. |
|---|---|

**GERAL**

Duração (durante toda vida; crônica, intermitente; aguda)

Transfusão sanguínea prévia

História familiar de anemia

**SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE FERRO/PERDA DE SANGUE**

Alteração do ritmo intestinal (melena, hematoquezia, diarreia)

Outro tipo de sangramento

Procedimentos cirúrgicos

Transtorno alimentar (alotriofagia ou pica, comer gelo)

Manifestações da síndrome das pernas inquietas

**SINAIS DE HEMÓLISE**

Icterícia (episódica, sustentada, história familiar)

Hemoglobinúria

Colelitíase/colecistectomia no início da vida adulta

**SINAIS DE DOENÇA HEMATOLÓGICA SISTÊMICA**

Púrpura/petéquias

Infecções recorrentes, incluindo candidíase oral

**SINAIS DE DISTÚRBIOS SISTÊMICOS ASSOCIADOS À ANEMIA**

Doença reumatológica/vascular do colágeno (anemia da inflamação crônica [AIC])

Doença renal (anemia da uremia)

Infecções (recentes ou crônicas, AIC)

Endocrinopatia (anemia associada à deficiência endócrina)

Neoplasia maligna (AIC)

Perda de peso (AIC; também inespecífica)

| Tabela 149.5 | Achados do exame físico na abordagem da anemia. |
|---|---|

**FATORES PASSÍVEIS DE CAUSAR SUPERESTIMATIVA OU**

**SUBESTIMATIVA DO GRAU DE ANEMIA**

Edema/anasarca

Outros sinais de insuficiência cardíaca congestiva

Hipotensão ortostática/turgor cutâneo deficiente

**SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE FERRO/PERDA DE SANGUE**

Fezes heme-positivas

Telangiectasias

**SINAIS DE HEMÓLISE**

Icterícia

Esplenomegalia

Dor à palpação do quadrante superior direito do abdome

Bossa frontal (hemoglobinopatia/talassemia)

**SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA $B_{12}$/FOLATO**

Glossite

Diminuição da percepção vibratória/propriocepção

**SINAIS DE DOENÇA HEMATOLÓGICA SISTÊMICA**

Púrpura/petéquias

Candidíase oral

Esplenomegalia

Linfadenopatia

## Exame físico

Alguns achados físicos orientam a avaliação da anemia por serem indícios de síndromes específicas, distúrbios subjacentes ou sangramento (Tabela 149.5). Evidências de sangramento exigem investigação de deficiência de ferro. Petéquias, púrpura ou candidíase sugerem anormalidades das plaquetas ou dos leucócitos e levantam a possibilidade de distúrbio generalizado da medula óssea, que não se limita à linhagem eritroide. Bossa

frontal (proeminência da fronte decorrente da expansão da medula vermelha no crânio) é observada nas anemias hemolíticas congênitas, mas pode representar uma variante normal; em geral, os adultos com anemia hemolítica que apresentam esse achado físico tiveram o seu diagnóstico estabelecido no início da vida. Os achados neurológicos de deficiência de vitamina $B_{12}$ geralmente exigem um exame mais minucioso do que o exame físico de rotina (ver Capítulo 155).

## *Hemograma completo*

O hemograma completo fornecido por contadores automatizados inclui vários parâmetros diretamente medidos e calculados, que incluem, no mínimo, a contagem de leucócitos, a contagem de eritrócitos, a concentração de hemoglobina, o hematócrito, a contagem de plaquetas e os índices eritrocitários descritos adiante. Muitos contadores automatizados também fornecem a contagem diferencial, bem como uma descrição semiquantitativa das anormalidades eritrocitárias. As contagens diminuídas de leucócitos e de plaquetas são discutidas nos Capítulos 158 e 163, respectivamente. Os valores típicos são apresentados na Tabela 149.2. Os médicos devem se familiarizar com os valores normais específicos dos laboratórios que eles utilizam.

O hematócrito e as contagens de eritrócitos são concentrações, assim como a concentração de hemoglobina, o que significa que uma alteração do volume plasmático pode elevá-las ou diminuí-las em relação ao volume corporal total efetivo de eritrócitos. Um exemplo de anemia (redução significativa da concentração de hemoglobina ou do hematócrito) associada a um volume eritrocitário normal ou ligeiramente aumentado ocorre no segundo trimestre da gravidez normal. Por outro lado, pode-se observar uma elevação da concentração de hemoglobina ou do hematócrito com volume eritrocitário normal ou diminuído na desidratação ou na síndrome de extravasamento capilar.

Os eritrócitos também podem ser descritos por meio de parâmetros, denominados índices eritrocitários, que são rotineiramente calculados pela maioria dos contadores de células eletrônicos. Os índices eritrocitários incluem o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular

média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (Tabela 149.3). Outro parâmetro calculado automaticamente pela maioria dos contadores de células eletrônicos é o índice de anisocitose (RDW, *red cell distribution width*), que representa o coeficiente de variação da curva de distribuição de tamanho dos eritrócitos (RDW-CV) ou o desvio padrão da curva de amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW-DP) e que constitui um marcador de anisocitose eritrocitária e poiquilocitose (variação no tamanho e no formato, respectivamente).

As determinações dos parâmetros eritrocitários variam entre laboratórios, dependendo do equipamento usado e da população que serve como base da faixa normal. Por exemplo, os valores eritrocitários normais entre indivíduos que vivem em grandes altitudes são mais altos do que aqueles de indivíduos normais que vivem ao nível do mar, em razão da tensão de oxigênio do ambiente mais baixa que estimula maior produção de eritropoetina. A Tabela 149.2 mostra os valores normais típicos. Os valores normais diferem entre recém-nascidos, crianças e adultos, bem como entre homens e mulheres após a puberdade. A diferença na concentração normal de hemoglobina, hematócrito e contagem de eritrócitos entre mulheres e homens adultos é atribuída à ação da testosterona, que sensibiliza os progenitores eritroides à eritropoetina.

## *Contagem de reticulócitos*

Os eritrócitos recém-liberados da medula óssea, que perderam o seu núcleo, mas que ainda conservam algum material nuclear no citoplasma, são denominados reticulócitos. Tradicionalmente, os reticulócitos eram medidos por meio de coloração supravital de esfregaços de sangue fresco; entretanto, hoje, são medidos mais frequentemente pela tecnologia de citometria de fluxo incorporada nos contadores eletrônicos. No esfregaço de sangue periférico de rotina corado pelo método de Wright-Giemsa, os reticulócitos são discretamente maiores do que os eritrócitos, apresentam pouca ou nenhuma palidez central e exibem tonalidade mais acinzentada (policromática) do citoplasma. A atividade dos reticulócitos em determinada amostra pode ser expressa de diversas maneiras (Tabela 149.3). Todas se baseiam no princípio de que a resposta reticulocitária da medula óssea à anemia varia de acordo com o grau de anemia. A contagem

de reticulócitos não corrigida, algumas vezes denominada percentual de reticulócitos, representa a porcentagem de eritrócitos que são reticulócitos. Entretanto, uma contagem de reticulócitos não corrigida de 2% seria totalmente normal em um indivíduo de hematócrito de 42%, porém seria claramente inadequada em uma pessoa com hematócrito de 20%. Os outros parâmetros reticulocitários representam um esforço para ajustar esse valor não corrigido para o grau de anemia. O ajuste mais simples e mais comum consiste em expressar a contagem de reticulócitos como contagem absoluta de reticulócitos, que é a porcentagem de reticulócitos multiplicada pela contagem de eritrócitos. O ajuste mais complexo é o índice de produção de reticulócitos (IPR), que corrige a contagem de reticulócitos para o grau de anemia e, em seguida, faz um ajuste por um fator que compensa a liberação de reticulócitos menos maduros na circulação em condições de anemia mais grave.

As contagens de reticulócitos são úteis na abordagem inicial da anemia para diferenciar as anemias causadas pela produção deficiente de eritrócitos daquelas associadas a uma produção adequada ou excessiva, porém com redução da sobrevida na circulação. Durante o tratamento da anemia, os aumentos observados na contagem de reticulócitos podem prever a resposta ao tratamento antes de aumentos da concentração de hemoglobina ou do hematócrito. Como alternativa, a falta de aumento da contagem de reticulócitos no tempo esperado pode prever um fracasso do tratamento atual e determinar a necessidade de mudança de abordagem.

## *Exame do esfregaço de sangue*

Mesmo na era das análises hematológicas eletrônicas mais sofisticadas, incluindo a capacidade de software para dispositivos de fornecer descrições dos eritrócitos, o exame do esfregaço de sangue periférico por um médico familiarizado com a situação clínica do paciente continua tendo o seu valor. O esfregaço de sangue e sua avaliação são discutidos com detalhes no Capítulo 148. Nas anemias hemolíticas congênitas, podem ser observadas as alterações morfológicas características de anormalidades da membrana eritrocitária (esferócitos, eliptócitos etc.). Os eritrócitos “mordidos” e “em forma de bolha”, encontrados em defeitos hereditários do metabolismo oxidativo dos eritrócitos, têm pouca probabilidade de serem identificados,

exceto por meio de exame direto por um médico. A anemia sideroblástica caracteriza-se por anemia microcítica (ver adiante); entretanto, com frequência, está associada a um VCM normal, visto que o clone sideroblástico não é grande o suficiente para alterar o tamanho médio dos eritrócitos. O achado de uma população dimórfica constitui uma pista significativa para esse distúrbio, mas também pode ocorrer na deficiência de ferro parcialmente tratada. Os macro-ovalócitos e os neutrófilos hipersegmentados constituem um indício altamente específico de deficiência de vitamina $B_{12}$.

## *Exame da medula óssea*

A aspiração e a biopsia de medula óssea são necessárias para o diagnóstico de muitos distúrbios primários da medula óssea que dão origem à anemia. Em geral, a sua realização está mais provavelmente indicada nas anemias por produção deficiente do que naquelas associadas a uma resposta apropriada ou aumentada dos reticulócitos. A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que pode incluir características tanto de hemólise quanto de insuficiência medular, representa provavelmente uma exceção. Atualmente, os distúrbios que exigem exame da medula óssea para diagnóstico incluem anemia aplásica e aplasia eritroide pura, síndromes mielodisplásicas e anemias associadas à substituição da medula óssea (linfoma, leucemia, mielofibrose, mieloma ou câncer metastático). O exame de medula óssea raramente é necessário para a avaliação do estado do ferro, tendo em vista a disponibilidade de outros instrumentos diagnósticos (ver Capítulo 150). O exame de medula óssea para o diagnóstico de anemia deve incluir tanto o aspirado quanto a biopsia, devendo-se efetuar rotineiramente a coloração pelo azul da Prússia para avaliação das reservas de ferro e possível detecção de sideroblastos em anel. Deve-se efetuar também a citometria de fluxo para fenótipo de populações de células mieloides ou linfoides/plasmócitos, bem como citogenética convencional, se houver suspeita de distúrbio clonal. Quando há suspeita, em bases clínicas, de uma doença específica associada a determinada anormalidade molecular, deve-se efetuar um teste com reação em cadeia da polimerase (PCR) ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) para essa normalidade específica. Os estudos moleculares para pesquisa de parvovírus em casos de possível aplasia

eritroide pura podem ser realizados em amostra de sangue periférico. Uma descoberta mais recente é a possível identificação de anormalidades clonais da hematopoese com teste molecular em amostra de sangue periférico, particularmente no indivíduo idoso.[1,2] É possível que esse teste dispense a necessidade de exame de medula óssea em determinadas populações.[3]

## ABORDAGEM LABORATORIAL INICIAL DA ANEMIA

A abordagem tradicional para a avaliação de anemia tem sido a obtenção de um hemograma completo, com índices e contagem de reticulócitos, classificação da anemia com base nesses resultados e, em seguida, realização de testes específicos indicados pela contagem de reticulócitos e pelo VCM, informados pelos achados na anamnese e exame físico e exame do esfregaço de sangue. Trata-se de uma abordagem apropriada e intelectualmente válida a qualquer momento, porém, sobretudo no paciente internado ou em situações clínicas hospitalares. No ambiente do consultório ambulatorial de muitos médicos internistas, outras fontes pagadoras podem exigir que os exames laboratoriais sejam enviados a laboratórios de referência externos. A consequência dessa política é a de que os resultados do hemograma e da contagem de reticulócitos possam não estar disponíveis no dia da consulta, e, além disso, a análise pessoal do esfregaço de sangue pode ser problemática. Nesse ambiente de consultório, é razoável incluir uma avaliação do estado de ferro nos exames laboratoriais iniciais para anemia. Tanto a anemia ferropriva quanto a anemia da inflamação (também denominada anemia de doença crônica)[3b] podem ser diagnosticadas com base nesses exames e constituem as duas etiologias mais comuns de anemia (ver Capítulo 150). Tanto a anemia ferropriva quanto a anemia da inflamação podem ser microcíticas ou normocíticas, e é provável que seja necessário efetuar uma avaliação do ferro em quase todas as circunstâncias não associadas a uma elevação da resposta reticulocitária. Essa abordagem é delineada na Tabela 149.6.

## ANEMIAS ASSOCIADAS AO AUMENTO DA PRODUÇÃO DE RETICULÓCITOS

A anemia associada a aumento da produção de reticulócitos após ajuste para anemia sugere a ocorrência de perda de sangue ou hemólise. Existem certas situações nas quais o sangramento ou a hemólise podem não estar associados a uma resposta apropriada dos reticulócitos; esses casos normalmente indicam alguma restrição concomitante na produção de eritrócitos, como deficiência de ferro ou de folato.

## Anemia decorrente da perda de sangue

Os sintomas de perda aguda de sangue dependem da velocidade e do volume de perda de sangue e, secundariamente, do local de sua ocorrência. Esses sintomas são fortemente influenciados pelos efeitos da hipovolemia. A hipovolemia e a perda da capacidade de transporte de oxigênio dos eritrócitos podem comprometer a liberação de oxigênio nos tecidos. O fluxo sanguíneo é deslocado preferencialmente para os órgãos de importância vital, como o coração, o encéfalo, os rins e o fígado, e é desviado longe da pele e dos músculos.

Na situação inicial de perda aguda de sangue, a depleção de plasma e a perda de eritrócitos ocorrem na mesma proporção relativa. Em consequência, não há alteração aguda da concentração de hemoglobina e do hematócrito. À medida que o volume intravascular é expandido, seja rapidamente com administração intravenosa de coloide ou cristaloide em caso de traumatismo, ou mais lentamente por meio de redistribuição endógena do plasma a partir do espaço extravascular, o hematócrito e a concentração de hemoglobina começam a diminuir no decorrer de várias horas a dias, revelando a verdadeira extensão da perda de volume eritrocitário circulante. Por conseguinte, nessa situação, o grau de perda de sangue é inicialmente subestimado pelo hemograma. No caso de traumatismo agudo, a ativação das citocinas e a *coagulopatia do traumatismo* complicam ainda mais a situação. Por esse motivo, foram desenvolvidos protocolos de transfusão para traumatismo, em que são administrados concentrados de hemácias, plasma fresco congelado e concentrado de plaquetas em proporções específicas, de modo a obter o mais rápido possível o seu retorno ao estado fisiológico.[4]

| Tabela 149.6 | Avaliação inicial da anemia. |
|---|---|

| |
|---|
| **PACIENTE INTERNADO/AMBIENTE CLÍNICO HOSPITALAR*** |
| Anamnese e exame físico |
| Hemograma completo com índices eritrocitários |
| Contagem de reticulócitos |
| Exame do esfregaço de sangue periférico |
| **CONTEXTO CLÍNICO AMBULATORIAL** |
| Anamnese e exame físico |
| Hemograma completo com índices eritrocitários |
| Contagem de reticulócitos |
| Exame do esfregaço de sangue periférico (se/quando possível) |
| Avaliação do ferro para anemia ferropriva/anemia da inflamação |
| Concentração sérica de ferro |
| Capacidade total de ligação do ferro e percentual de saturação da transferrina no soro |
| Concentração sérica de ferritina |

*Essa abordagem também deve ser aplicada ao ambiente ambulatorial, com capacidade de dispor de laboratório no consultório.

Os achados clínicos variam de acordo com o volume e o local de perda de sangue. A hemorragia no trato gastrintestinal pode resultar em hematêmese, melena e/ou hematoquezia, dependendo do local e da velocidade de sangramento. A concentração de ureia aumenta (desproporcionalmente à creatinina), até mesmo com sangramento gastrintestinal relativamente modesto, em razão da degradação e absorção da proteína hemoglobina. Quando o paciente apresenta um grande hematoma, seja intracavitário ou entre planos teciduais, podem ocorrer hiperbilirrubinemia e, em certas ocasiões, icterícia clinicamente aparente, bem como alguma elevação da ureia, em razão da degradação da

hemoglobina extravascular. O sangramento pode estar associado à trombocitose reativa e, em certas ocasiões, leucocitose.

O manejo da perda maciça de sangue consiste em transfusão (ver Capítulo 167) e correção da causa do sangramento. Na perda aguda de sangue de menor volume, em que a concentração de hemoglobina alcança um equilíbrio a ponto de não comprometer o fornecimento de oxigênio nesse paciente específico, pode-se deixar que o paciente se recupere, mobilizando suas próprias reservas de ferro. Se houver preocupação quanto a reservas adequadas de ferro, pode-se prescrever reposição de ferro. Nessa situação, o papel do ferro intravenoso não está bem esclarecido.

A perda crônica de sangue raramente provoca desvios agudos de volume e a sintomatologia dramática da perda aguda. A contagem de reticulócitos permanece apropriadamente elevada até que ocorra depleção de ferro em consequência de sua utilização em decorrência de eritropoese aumentada, ocasião em que a resposta dos reticulócitos diminui, e a concentração de hemoglobina e o hematócrito começam a declinar. O declínio do MCV começa pouco depois da queda da concentração de hemoglobina e do hematócrito abaixo da faixa normal.

## Anemia causada por hemólise

A hemólise indica redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos na circulação, que não é causada por sangramento. Nesse sentido, um elemento característico de muitas síndromes hematológicas consiste em alguma redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos. A diminuição do tempo de sobrevida dos eritrócitos é um componente da anemia observada na doença renal, da anemia da inflamação e da anemia da doença hepática (distinta da anemia de acantócitos). Em certas ocasiões, observa-se morfologia hemolítica microangiopática na coagulação intravascular disseminada. Entretanto, esses distúrbios não são considerados “anemias hemolíticas” no mesmo sentido dos distúrbios discutidos nesta seção. As condições discutidas aqui são aquelas em que a hemólise constitui a principal etiologia da anemia; os distúrbios específicos de hemólise são descritos com mais detalhes nos Capítulos 151 a 154.

A Tabela 149.7 fornece os exames laboratoriais que levantam a suspeita de anemia hemolítica, bem como aqueles que a confirmam. Não são específicos de qualquer etiologia de anemia hemolítica. A distinção entre hemólise extravascular (que inclui a hemólise no baço) e hemólise intravascular é útil para compreender a fisiopatologia desses distúrbios. Entretanto, essa distinção não é absoluta nos exames diagnósticos. Enquanto o nível de haptoglobina tende a se tornar mais baixo na hemólise intravascular, ele geralmente também está diminuído na hemólise extravascular. A hemoglobinemia e a hemoglobinúria são específicas da hemólise intravascular.

| Tabela 149.7 | Achados laboratoriais gerais na anemia hemolítica. |
|---|---|
| **ACHADOS SUGESTIVOS DE HEMÓLISE** | |
| Esfregaço de sangue periférico | |
| Policromasia | |
| Morfologia anormal dos eritrócitos | |
| Elevação da contagem de reticulócitos (ajustada para a anemia) | |
| Nível sérico elevado de bilirrubina (indireta/não conjugada) | |
| Nível sérico elevado de lactato desidrogenase | |
| Nível sérico ligeiramente elevado de aspartato aminotransferase | |
| **ACHADOS CONFIRMATÓRIOS DE HEMÓLISE** | |
| Diminuição da haptoglobina sérica (mais baixa na hemólise intravascular) | |
| Aumento da hemoglobina plasmática | |
| Aumento do urobilinogênio | |
| Hemoglobinúria (hemólise intravascular) | |
| Hemossiderinúria (hemólise intravascular; crônica ou recorrente) | |

A Tabela 149.8 fornece uma lista das causas de hemólise, utilizando uma classificação popular separando etiologias que são (1) inteiramente externas ao eritrócito (p. ex., processos imunológicos, mecânicos ou tóxicos); (2) defeitos intrínsecos da membrana eritrocitária (p. ex., esferocitose hereditária ou anemia com acantócitos) e (3) processos principalmente relacionados com o metabolismo dos eritrócitos ou com anormalidades da hemoglobina. Os defeitos enzimáticos que produzem hemólise estão normalmente relacionados com o metabolismo oxidativo e, em particular, com o estresse oxidativo, como a induzida por medicamentos. As síndromes específicas de anemias hemolíticas são discutidas nos Capítulos 151 a 154. O objetivo dessa seção é oferecer uma abordagem geral das anemias hemolíticas, que será ampliada nos capítulos dedicados às síndromes específicas.

A Figura 149.2 apresenta uma abordagem ao diagnóstico das várias classes de síndromes de anemia hemolítica. Na anemia hemolítica, o exame de esfregaço de sangue periférico é de suma importância e tende a fornecer informações importantes. A identificação das alterações microangiopáticas características da púrpura trombocitopênica trombótica proporciona imediatamente uma direção para o tratamento passível de salvar a vida do paciente. De modo semelhante, os defeitos congênitos das proteínas intrínsecas da membrana eritrocitária produzem características morfológicas específicas, que podem levar rapidamente a um diagnóstico confirmável. Se a morfologia no esfregaço de sangue periférico for normal ou revelar apenas um pequeno número de esferócitos, é necessário proceder a uma avaliação para detectar uma etiologia imunológica da hemólise. Em geral, a anemia hemolítica autoimune está associada a um teste de antiglobulina (Coombs) direto anormal. Em indivíduos com história pregressa de transfusão ou de gravidez, em que pode ter ocorrido transfusão feto-materna, existe a possibilidade de atuação de outros mecanismos hemolíticos imunes, e deve-se solicitar um rastreamento para anticorpos (também denominado teste de antiglobulina indireto). Se o resultado for negativo, deve-se considerar a possibilidade de causas metabólicas ou tóxicas da hemólise.

| Tabela | Etiologias da anemia hemolítica. |
|---|---|

## 149.8

**CAUSAS EXTERNAS AO ERITÓCITO**

- Hiperesplenismo
- Imunológicas
  - Autoimune
  - Aloimune
- Microangiopáticas
  - Microangiopatia trombótica
    - Púrpura trombocitopênica trombótica
    - Síndrome hemolítico-urêmica (típica/atípica)
- Fragmentação mecânica
  - Cardiopatia valvar (nativa e prótese)
  - Hemólise por impacto dos pés (hemoglobinúria de marcha)
  - Hipertensão maligna
  - Hemangioma gigante/Kasabach-Merritt
- Lesão térmica
- Infecções
  - Malária (febre hemoglobinúrica)
  - Sepse por clostrídios
  - Babesiose
- Tóxica/metabólica
  - Substância química
    - Arsênio
    - Cobre
    - Chumbo
  - Venenos

Picada de cobra

Picada de aranha (aranha-marrom reclusa)

**DEFEITO DA MEMBRANA**

Adquirido

Hemoglobinúria paroxística noturna

Anemia de acantócitos

Congênito

Defeito de proteína da membrana eritrocitária

Esferocitose hereditária, distúrbios semelhantes

**DEFEITO INTERNO**

Hemoglobinopatia

Síndromes de hemoglobina falciforme

Outras síndromes de hemoglobinopatia

Síndromes talassêmicas

Anormalidades metabólicas dos eritrócitos

Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, distúrbios semelhantes

Hipofosfatemia (adquirida)

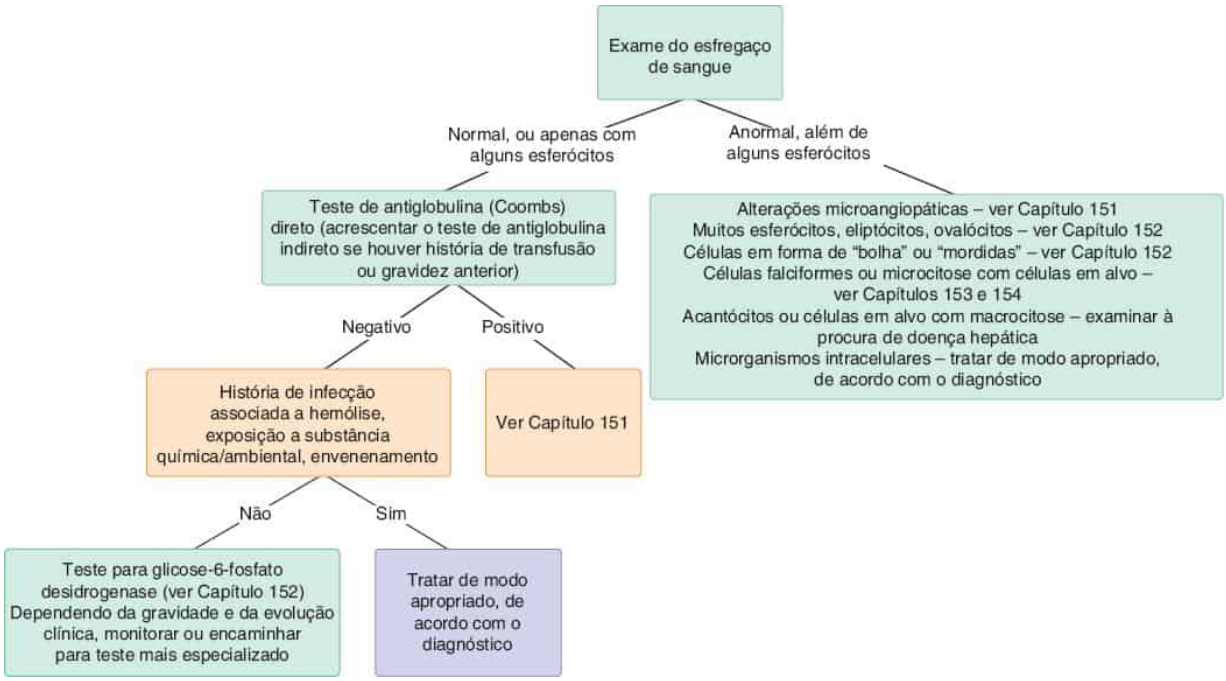


**FIGURA 149.2 Abordagem para a investigação diagnóstica da hemólise, iniciando com o exame do esfregaço de sangue periférico.** (Ver Capítulo 148.)

A hemólise sustentada de qualquer etiologia cria maior demanda de ácido fólico, e é razoável fornecer um suplemento a pacientes com hemólise crônica com uma dose de 1 mg/dia de folato. Em países que não efetuam a fortificação rotineira dos alimentos com ácido fólico, pode ser necessário maior nível de suplementação. Durante a gravidez, as demandas de folato aumentam, e é razoável prescrever um nível de suplementação mais alto do que a dose recomendada de 0,8 mg/dia para mulheres com hemólise crônica. A hemólise primariamente extravascular em geral não está associada a um aumento das demandas de ferro, visto que o ferro da hemoglobina dos eritrócitos hemolisados é reciclado no sistema reticuloendotelial. Na hemólise intravascular, o sistema de haptoglobina/hemopexina para reciclagem do ferro do heme é prontamente sobrepujado, e pode ser necessária a suplementação de ferro.

## ANEMIAS ASSOCIADAS À RESPOSTA INADEQUADA DOS RETICULÓCITOS (ANEMIAS POR PRODUÇÃO DIMINUÍDA)

As anemias observadas em adultos estão associadas, em sua maioria, a uma produção diminuída de eritrócitos. Uma abordagem útil para a avaliação dessas anemias consiste em classificá-las, de acordo com o VCM, em microcíticas, normocíticas ou macrocíticas (Tabela 149.9). Uma limitação a essa abordagem é que o VCM utilizado na definição desse modelo era baseado no exame do esfregaço de sangue e não necessariamente no valor medido do VCM fornecido pelo contador de células eletrônico. Já foi mencionada a população dimórfica de eritrócitos microcíticos e normocíticos observada na anemia sideroblástica. Se houver inflamação concomitante ou nível sérico elevado de imunoglobulina (policlonal ou monoclonal), o empilhamento de eritrócitos (formação de *rouleaux*) enquanto atravessam o orifício do contador pode elevar artificialmente o VCM medido.

### Anemias microcíticas

As anemias microcíticas compartilham a patogenia comum de síntese defeituosa de hemoglobina celular. Esses defeitos podem ser observados na globina, como nas hemoglobinopatias e talassemias, ou podem afetar a síntese do heme. O envenenamento por chumbo suprime a ferroquelatase, interferindo na síntese do anel de porfirina do heme. A anemia da inflamação (anemia da doença crônica) normalmente é normocítica, mas pode estar associada a uma discreta redução do VCM. Em geral, um VCM inferior a 75 fℓ não seria observado na anemia da inflamação. Os menores valores do VCM são observados nas hemoglobinopatias e nas talassemias. Um RDW normal na anemia microcítica tem mais tendência a representar uma hemoglobinopatia ou talassemia, em vez de deficiência de ferro. As anemias microcíticas são discutidas de maneira detalhada no Capítulo 150.

| Tabela 149.9 | Classificação da anemia pelo volume corpuscular médio (VCM). |
|---|---|

**MICROCÍTICA: DEFEITOS NA SÍNTESE DE HEMOGLOBINA CELULAR**

Anemia ferropriva

Hemoglobinopatia*

Talassemia

Anemia sideroblástica (congênita)

Anemia da inflamação (alguns casos)

Envenenamento por chumbo

**NORMOCÍTICA**

Anemia ferropriva (precoce)

Anemia falciforme – homozigota ou traço falciforme

Anemia da inflamação (a maioria dos casos)

Anemia inexplicada do idoso

Anemia da insuficiência renal

Anemia fisiológica da gravidez

Anemia de deficiência endócrina

- Hipotireoidismo – a maioria dos casos
- Insuficiência suprarrenal
- Deficiência de androgênios

Substituição da medula óssea

Aplasia eritroide pura

Anemia aplásica (muitos casos)

**MACROCÍTICA**

Artefatos laboratoriais

- Inflamação
- Hipergamaglobulinemia

Reticulocitose

- Anemia da doença hepática
- Álcool
- Anemia do hipotireoidismo (alguns casos)
- Deficiência de cobre
- Insuficiência medular primária
  - Anemia de Diamond-Blackfan
  - Síndrome mielodisplásica (incluindo anemia sideroblástica adquirida)
  - Anemia aplásica (alguns casos)
- Anemia megaloblástica
  - Deficiência de cobalamina (B12)
  - Deficiência de folato
- Tratamento com hidroxiureia

*A anemia falciforme homozigota (SS), o traço falciforme (AS) e o traço de hemoglobina C são normocíticos. As síndromes falciformes heterozigotas compostas, como anemia falciforme-talassemia, são microcíticas.

## Anemias macrocíticas

As anemias macrocíticas constituem um conjunto misto de diagnósticos e mecanismos fisiopatológicos.[5] Conforme assinalado anteriormente, a inflamação ou hipergamaglobulinemia podem produzir um artefato laboratorial, resultando em VCM elevado. O VCM elevado na reticulocitose não é um artefato, visto que os reticulócitos são maiores do que os eritrócitos maduros. Com frequência, a doença hepática ou o uso de álcool estão associados a uma anemia levemente macrocítica. Embora a anemia do hipotireoidismo esteja mais comumente associada a um VCM normal, foi relatada algumas vezes a ocorrência de macrocitose, e a condição é frequentemente classificada como anemia macrocítica. As síndromes mencionadas anteriormente estão associadas, em geral, a um VCM inferior a 105 a 115 fℓ.

Outras anemias macrocíticas resultam de comprometimento da síntese de DNA. Incluem as anemias megaloblásticas clássicas em consequência de deficiência de cobalamina ($B_{12}$) e folato, bem como os distúrbios de insuficiência medula primária, como as síndromes mielodisplásicas e a anemia de Diamond-Blackfan. Normalmente, as síndromes estão associadas a anormalidades de outras linhagens celulares. A hidroxiureia, um agente mielossupressor, também provoca macrocitose notável como parte de seus efeitos esperados. Nos distúrbios de insuficiência medular primária, o VCM é habitualmente inferior a 110 fℓ. A anemia megaloblástica pode estar associada a uma elevação extrema do VCM: à medida que o VCM ultrapassa 115 fℓ, aumenta a probabilidade de deficiência de cobalamina ou de folato. A hidroxiureia pode produzir um VCM elevado dentro de uma faixa semelhante. A deficiência de cobre pode ser confundida com a deficiência de cobalamina, visto que também está associada a achados neurológicos, porém o VCM é normalmente inferior a 110 fℓ. Esses distúrbios são discutidos nos Capítulos 155, 156 e 172.

## Anemias normocíticas

As anemias normocíticas também representam um grupo misto de distúrbios. Em alguns casos, são provocadas por um estado de insuficiência medular primária, como na aplasia eritroide pura ou na anemia aplásica. Na maioria das outras circunstâncias, representam anemia associada a algum outro distúrbio sistêmico.[6]

A anemia ferropriva em seus estágios iniciais, à semelhança da anemia da perda aguda de sangue, está associada a valores normais do VCM. Após a depleção das reservas de ferro, surge um processo de eritropoese com depleção de ferro. Como os eritrócitos produzidos nessas condições passam a constituir uma proporção maior da população total de eritrócitos, o VCM começa declinar. A aplasia eritroide pura manifesta-se como anemia normocítica normocrômica isolada, com acentuada reticulocitopenia. Em pacientes com anemia isolada e contagem de reticulócitos de 0,1% ou menos ou contagem absoluta de reticulócitos de menos de 10.000/μℓ, deve-se efetuar um exame de medula óssea para avaliação desse diagnóstico.

A anemia da inflamação,[6] que provavelmente é a síndrome de anemia normocítica mais comum depois da perda aguda de sangue ou da deficiência de ferro precoce, é discutida no Capítulo 150.

## SÍNDROMES DE ANEMIAS ESPECÍFICAS

### ANEMIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL

A ocorrência de anemia é quase invariável na insuficiência renal significativa e surge quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) cai para menos de 45 mℓ/min/1,73 $m^2$ de área de superfície corporal. A anemia é uma complicação menos frequente da doença renal policística, em razão da secreção de eritropoetina pelos cistos.

O principal fator patogenético na anemia da insuficiência renal é a deficiência de eritropoetina. O uso da eritropoetina recombinante (agentes estimuladores da eritropoese) reduziu substancialmente esse elemento; entretanto, até mesmo na era da eritropoetina, 48% dos pacientes antes da diálise e 28% dos pacientes submetidos a hemodiálise apresentam hematócrito < 30%. Outros mecanismos que contribuem para a anemia da insuficiência renal incluem a supressão da resposta dos progenitores eritroides à anemia e a redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos. A sobrevida diminuída dos eritrócitos resulta de vários mecanismos propostos, incluindo diminuição da capacidade de regular o estresse oxidativo celular, efeitos de metabólitos tóxicos acumulados na uremia e peroxidação dos lipídios da membrana.

Os eritrócitos são normocíticos e normocrômicos. Algumas vezes, existem equinócitos ("eritrócitos espiculados"). A contagem de reticulócitos está diminuída de acordo com o grau de anemia. Em geral, as concentrações de eritropoetina não são úteis para estabelecer o diagnóstico, visto que a relação de retroalimentação habitual entre concentração de hemoglobina/hematócrito e a secreção de eritropoetina é perdida. Uma TFGe < 45 mℓ/min/1,73 $m^2$ de área de superfície constitui a principal condição "permissiva" para a anemia da insuficiência renal.

## TRATAMENTO

A anemia da insuficiência renal é tratada com eritropoetina recombinante (alfaepoetina), um análogo da eritropoetina (alfadarbepoetina) [A1] ou potencialmente com roxadustate, que é um inibidor oral prolil hidroxilase induzida por hipoxia e que estimula a eritropoese e regula o metabolismo do ferro (começando com 100 a 120 mg três vezes por semana, ajustando até atingir um nível de hemoglobina de 10 a 12 g/dL). [A1b,A1c] Outro fármaco, que não é aprovado atualmente pela FDA, é o vadadustate, que parece ser equivalente a alfadarbepoetina nos pacientes dialisados, [A1d] embora esteja associado a mais efeitos colaterais cardiovasculares nos casos de doença renal crônica não dependente de diálise. [A1e] Para evitar as complicações adversas da correção excessiva ou até mesmo da simples correção com agentes estimuladores da eritropoese (como crises convulsivas, hipertensão acelerada ou trombose), o tratamento só é iniciado quando a concentração de hemoglobina torna-se inferior a 9 g/dℓ, e é interrompido quando se alcança a meta de 9 a 11 g/dℓ de hemoglobina[6b,6c] . Deve-se considerar a suplementação de ferro quando a saturação de transferrina for inferior a 30% ou quando a concentração sérica estiver abaixo de 500 ng/mℓ. Os efeitos da hepcidina comprometem a absorção de ferro na insuficiência renal,[7] e a administração intravenosa de ferro é mais efetiva para suplementação do que o ferro oral.[8] A resistência ao tratamento com eritropoetina reflete mais comumente deficiência de ferro ou inflamação concomitante; a deficiência de folato também pode contribuir para a resistência à eritropoetina.

## ANEMIA DA DOENÇA HEPÁTICA

A maioria dos pacientes com doença hepática crônica apresenta anemia leve[8b]. Na cirrose e em outras doenças hepáticas crônicas, o volume sanguíneo total está, tipicamente, aumentado em 10 a 15%, porém pode se expandir e alcançar 30%. A diluição da massa eritrocitária pelo volume plasmático expandido é um importante elemento na anemia da doença hepática.

Tipicamente, a concentração de hemoglobina na cirrose é de 10 a 12 g/dℓ. Em geral, os eritrócitos são macrocíticos, com VCM médio de 107 fℓ. O abuso crônico de álcool etílico ou até mesmo o consumo compulsivo de álcool etílico sem doença hepática estabelecida também provocam

macrocitose leve, embora o VCM permaneça, em geral, inferior a 105 fℓ. Embora o consumo abusivo de álcool etílico aumente o risco de deficiência dietética de folato, a deficiência de folato não é, tipicamente, a causa dessas alterações. Eritrócitos em alvo podem ser observados. Na doença hepática, os eritrócitos em alvo apresentam maior diâmetro, o que os distingue dos eritrócitos em alvo microcíticos das hemoglobinopatias ou da talassemia. Em geral, a contagem de reticulócitos aproxima-se do nível apropriado para o grau de anemia. Reticulocitose significativa pode ser encontrada na anemia hemolítica com acantócitos ou quando o indivíduo se recupera de episódio de consumo maciço e agudo de álcool.

A redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos representa o principal fator patogenético na anemia da doença hepática. Muitos mecanismos contribuem, dos quais o mais importante consiste, provavelmente, em anormalidades da composição lipídica da membrana eritrocitária. Sequestro esplênico ou anormalidades do metabolismo oxidativo também podem contribuir. Outros fatores passíveis de ter uma contribuição incluem a supressão dos progenitores eritroides pelo álcool, a deficiência dietética de folato ou a perda de sangue gastrintestinal e possível deficiência de ferro. A anemia hemolítica com acantócitos, que é uma consequência morfologicamente distinta da composição lipídica anormal dos eritrócitos na doença hepática, pode estar associada a notável reticulocitose. Mais de 5% de acantócitos na população de eritrócitos estão associados a redução da sobrevida dos eritrócitos na doença hepática.

Não há necessidade de tratamento específico da anemia não complicada da doença hepática, além de incentivar uma boa nutrição e a abstinência de álcool. Os pacientes devem ser avaliados à procura de perda de sangue concomitante e deficiência de ferro ou de folato.

## ANEMIA DA DEFICIÊNCIA ENDÓCRINA

A anemia nas deficiências endócrinas, como o hipotireoidismo e a insuficiência suprarrenal ou de androgênio, é, de certo modo, *adaptativa*, visto que ela reflete um ajuste para o metabolismo basal infrarregulado. O grau de anemia é normalmente leve a moderado e raramente provoca sintomatologia. Esses diagnósticos devem ser considerados após a exclusão

de etiologias mais importantes da anemia, como deficiência de ferro ou insuficiência renal. Menos de um terço dos casos de anemia no hipotireoidismo consiste em anemia macrocítica; nas outras situações, a anemia da deficiência endócrina é normocítica. Na insuficiência suprarrenal, a anemia pode ser mascarada pela contração do volume. Na deficiência de androgênio, a anemia pode constituir o único achado. O tratamento da deficiência subjacente corrige a anemia da deficiência endócrina.

## ANEMIA FISIOLÓGICA DA GRAVIDEZ

A diminuição da concentração de hemoglobina constitui um aspecto normal da gravidez. A partir da sétima semana de gestação, aproximadamente, a massa eritrocitária começa a se expandir até 15 a 25% acima do valor basal observado antes da gravidez. Aproximadamente ao mesmo tempo, o volume plasmático começa a sofrer expansão desproporcional, alcançando finalmente 40 a 50% dos valores basais com 16 a 24 semanas de gestação.[9] Essa anemia dilucional com aumento da massa eritrocitária é designada como "anemia fisiológica da gravidez". A anemia normocítica com concentração de hemoglobina superior a 11 g/dℓ no último trimestre ou de 10 g/dℓ no segundo e terceiro trimestres de uma gestação não complicada pode ser atribuída à anemia fisiológica da gravidez, sem necessidade de outros exames. Há necessidade de avaliação em casos de concentrações mais baixas de hemoglobina ou presença de anemia microcítica ou macrocítica. Os fatores que mais provavelmente contribuem para a anemia da gravidez incluem deficiência de ferro ou de folato, visto que as demandas de ambos aumentam durante a gravidez. Na ausência de deficiência preexistente ou em caso de maior demanda induzida por hemólise, a dose recomendada de 0,8 mg de folato diariamente para profilaxia do defeito do tubo neural é suficiente para evitar a deficiência de folato durante a gravidez em países onde se efetua o enriquecimento dos alimentos com folato. Podem ser necessárias doses mais altas em outras circunstâncias.[A2] Embora a suplementação rotineira de ferro durante a gravidez geralmente não seja recomendada nas diretrizes, ela é bastante comum nos EUA; essas pacientes têm menos probabilidade de desenvolver deficiência de ferro durante a gravidez ou após o parto.

## ANEMIA EM IDOSOS

A frequência da anemia tanto em homens quanto em mulheres aumenta depois dos 50 anos. Aos 65 anos, aproximadamente 10% dos homens e das mulheres são anêmicos. A prevalência da anemia em afro-americanos com mais de 65 anos é três a quatro vezes maior em comparação com indivíduos brancos de ascendência europeia, porém apenas ligeiramente elevada em populações de origem latina. Entretanto, os valores da hemoglobina média/hematócrito específicos para o sexo em pacientes idosos são quase idênticos aos valores médios da população em geral. A anemia contribui para a debilidade e a morbidade na velhice.

A frequência aumentada da anemia com o envelhecimento reflete, em parte, o declínio da função renal relacionado com a idade, da acidez gástrica e da testosterona nos homens, bem como o aumento da frequência de outras patologias.[10] Quando grandes populações de pacientes idosos anêmicos são avaliadas, aproximadamente um terço apresenta deficiência de ferro, vitamina $B_{12}$ e/ou folato (com predomínio da deficiência de ferro); um terço apresenta anemia da inflamação e/ou anemia da insuficiência renal (em que a anemia da inflamação é três vezes mais frequente); e um terço exibe outras etiologias, sendo maior componente a anemia normocítica descrita como "anemia inexplicada do envelhecimento". Os estudos dessa entidade sugerem que se trata de um análogo da anemia da inflamação/anemia da doença crônica impulsionado pela citocina/hepcidina. Não há necessidade de tratamento específico. Nos indivíduos idosos com anemia inexplicada persistente e anormalidades em outras linhagens ou macrocitose leve, deve-se considerar o exame de medula óssea ou uma análise molecular para a detecção de distúrbios clonais, como síndromes mielodisplásicas.

A1. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010590.

A1b. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381:1001-1010.

A1c. Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381:1011-1022.

A1d. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2021;384:1601-1612.

A1e. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysisdependent CKD. *N Engl J Med*. 2021;384:1589-1600.

A2. Obeid R, Schon C, Wilhelm M, et al. The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 microg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr*. 2018;57:1771-1780.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silver AJ, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res*. 2019;141:85-128.
2. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111-121.
3. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9-16.

3b. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148-1157.

4. McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: results from a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2018;32:6-15.

5. Takahashi N, Kameoka J, Takahashi N, et al. Causes of macrocytic anemia among 628 patients: mean corpuscular volumes of 114 and 130 fL as critical markers for categorization. *Int J Hematol*. 2016;104:344-357.
6. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40-50.
6b. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:423-435.
6c. Fishbane S, Coyne DW. How I treat renal anemia. *Blood*. 2020;136:783-789.
7. Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2016;36:87-93.
8. Ribeiro S, Belo L, Reis F, Santos-Silva A. Iron therapy in chronic kidney disease: recent changes, benefits and risks. *Blood Rev*. 2016;30:65-72.
8b. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int*. 2020;40:194-204.
9. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, et al. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:1-11.
10. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018;131:505-514.

# 150 ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS

CLARA CAMASCHELLA

## ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS

Anemias microcíticas e hipocrômicas são uma definição laboratorial, que abrange todas as anemias caracterizadas por eritrócitos pequenos, com baixa concentração de hemoglobina, resultante de diminuição da síntese de heme ou de globina. As anemias microcíticas hipocrômicas mais comuns são a anemia ferropriva e as síndromes talassêmicas (ver Capítulo 153), enquanto as anemias sideroblásticas congênitas são mais raras. A anemia da inflamação crônica (ver Capítulo 149) é habitualmente normocítica e normocrômica; entretanto, quando é de longa duração ou quando está associada a deficiência de ferro absoluta, pode tornar-se microcítica e hipocrômica. A Tabela 150.1 apresenta uma classificação geral das anemias microcíticas e hipocrômicas.

### Anemia ferropriva

#### DEFINIÇÃO

A deficiência de ferro sem anemia refere-se à diminuição do ferro corporal total, particularmente das reservas de ferro, com preservação do ferro para a eritropoese. A anemia ferropriva indica redução mais pronunciada do ferro corporal total, que leva ao desenvolvimento de anemia.

#### EPIDEMIOLOGIA

A anemia ferropriva é o tipo mais comum de anemia no mundo inteiro. Estima-se que, entre os indivíduos que apresentam anemia (> 2 bilhões no mundo inteiro), mais da metade tenha anemia ferropriva.[1] A maior prevalência é observada nos países em desenvolvimento, em consequência da ingestão insuficiente de ferro alimentar e/ou infestações por helmintos intestinais que causam perda crônica de sangue. Entretanto, nos países de alta renda, a deficiência de ferro, com ou sem anemia, também é encontrada comumente na prática clínica. A maior parte dos indivíduos acometidos consiste em crianças e mulheres jovens e/ou grávidas.

**Tabela 150.1 Classificação das anemias microcíticas e hipocrômicas.**

| TIPO | MECANISMO | CARACTERÍSTICAS GERAIS |
|---|---|---|
| Deficiência de ferro | Produção deficiente de heme | Adquirida, comum no mundo inteiro |
| Anemia microcítica atípica | Transportadores de ferro deficientes | Hereditária, rara |
| Síndromes talassêmicas | Síntese deficiente de globina | Hereditárias, comuns em algumas regiões |
| Anemias sideroblásticas congênitas | Produção deficiente de heme ou de ferro-enxofre | Hereditárias, raras |
| Anemia da inflamação | | Comum, predominantemente normocítica |

Eritropoese com restrição de ferro

## BIOPATOLOGIA

Em virtude de suas propriedades de troca de elétrons por meio de sua interconversão da forma ferrosa para a férrica, o ferro desempenha as funções essenciais de transporte de oxigênio, produção de energia, reparo do DNA e proliferação celular. Em homens adultos normais, o ferro corporal total é de aproximadamente 4 g e encontra-se distribuído como mostra a Figura 150.1. A absorção de ferro no intestino é apenas de cerca de 1 a 2 mg/dia. Na ausência de um mecanismo de excreção, a maior parte do ferro é reciclada pelos macrófagos que destroem os eritrócitos senescentes. Para manter a homeostasia intracelular do ferro, uma regulação pós-transcricional coordenada da captação de ferro por meio do receptor de transferrina, armazenamento na ferritina e exportação por meio da ferroportina ocorre no nível do RNA mensageiro por intermédio da função das proteínas reguladoras de ferro (IRP1 e IRP2). A hepcidina, um peptídio hepático, regula a homeostasia do ferro em nível sistêmico (ver Capítulo 201).

A hepcidina se liga ao único exportador de ferro celular, a ferroportina, induzindo a sua internalização e degradação e, assim, inibindo tanto a absorção intestinal de ferro quanto a reciclagem do ferro dos macrófagos por meio de um mecanismo homeostático fundamental. A expressão da hepcidina no fígado é suprarregulada pelas proteínas morfogenéticas do osso (BMP), principalmente a BMP6 e a BMP2 por meio da via de sinalização de SMAD, em resposta à elevação dos níveis de ferro plasmático ou tecidual. A hepcidina também é suprarregulada por citocinas pró-inflamatórias, particularmente a interleucina-6 (IL-6) e a IL-1β, com a meta de induzir hipoferremia e limitar o crescimento de patógenos. A produção de hepcidina é inativada para facilitar a eritropoese na deficiência de ferro, na hipoxia e quando ocorre expansão da eritropoese, como a observada após sangramento ou estimulação da eritropoetina. Os mediadores da supressão da expressão da hepcidina são a matriptase-2, a protease transmembrana hepática 6, codificada por TMPRSS6, que infrarregula a sinalização de BMP-SMAD, e a eritroferrona, um membro da família do fator de necrose tumoral (TNF), que é liberada pelos eritroblastos em maturação sob a estimulação da eritropoetina.[2] Além de regular a homeostasia sistêmica do ferro, o eixo hepcidina-ferroportina pode ter efeitos autônomos locais. O efeito mais importante é observado sobre o coração, embora nossa compreensão dos mecanismos envolvidos ainda seja incompleta.

Os enterócitos duodenais absorvem com facilidade o heme de origem alimentar por meio de um receptor; no interior dos enterócitos, o ferro é recuperado pela enzima heme oxigenase. Os enterócitos absorvem o ferro não hêmico com menos eficiência por um complexo mecanismo bem estudado. Em sua membrana apical, o *transportador de metal divalente 1* (DMT1) capta o ferro do lúmen após redução do ferro férrico à forma ferrosa, por meio da ação da ferrirredutase DCYTB, sendo o processo favorecido pelo pH baixo local. No interior dos enterócitos, o ferro pode ser utilizado, armazenado na ferritina ou exportado por meio da ferroportina, de acordo com as necessidades do corpo. O ferro armazenado na ferritina duodenal é perdido do corpo, com a descamação das células da mucosa no lúmen. Essa eliminação representa um mecanismo indireto de controle do ferro. A quantidade de ferro exportada para o plasma pela ferroportina duodenal é, em última análise, controlada pela hepcidina. A expressão duodenal do DMT1, da DCYTB e da ferroportina é aumentada pelo *fator induzível por hipoxia 2α* (HIF-2α). Como a hepcidina é infrarregulada na hipoxia, a absorção de ferro é acentuadamente aumentada pelos efeitos combinados de aumento da absorção intestinal de ferro e sua liberação dos locais de armazenamento nos macrófagos e hepatócitos.

Apesar dos poderosos mecanismos homeostáticos, a deficiência de ferro é extremamente comum.[3,4] Os fatores etiológicos da deficiência de ferro estão resumidos na Tabela 150.2. Com exceção das necessidades aumentadas em crianças e em mulheres jovens ou grávidas, as principais causas de deficiência de ferro/anemia ferropriva consistem em ingestão insuficiente de ferro de origem alimentar (como em lactovegetarianos),[4b] absorção insuficiente de ferro e perda crônica de sangue. Pode-se observar a coexistência de várias causas. Causas emergentes incluem insuficiência cardíaca crônica e obesidade. Esta última pode ser agravada por tratamento cirúrgico (cirurgia bariátrica), que reduz a superfície de absorção do ferro e/ou o número de células gástricas produtoras de HCl.

A deficiência de ferro é habitualmente adquirida. Entretanto, uma forma genética rara, a *anemia ferropriva refratária ao ferro* (IRIDA, *iron refractory iron deficiency anemia*), resulta da produção inapropriadamente alta de hepcidina, decorrente das mutações de *perda de função* do *TMPRSS6* e consequente inibição menos eficiente da sinalização de SMAD. Uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento de deficiência de ferro foi atribuída a variações genéticas de *TMPRSS6*. Entretanto, a refratariedade ao ferro oral é mais comumente decorrente de absorção deficiente quando há distúrbios gastrintestinais. A suscetibilidade genética pode ser relevante para a doação de sangue. Em estudos de grande porte de doadores de sangue, foi constatado que as variantes genéticas de *TMPRSS6* associadas a baixos níveis de hepcidina podem proteger mulheres doadoras contra o desenvolvimento de deficiência de ferro. Anemias hereditárias raras são causadas por mutações em transportadores do ferro, incluindo a transferrina e o DMT1, ou em genes que codificam proteínas envolvidas na reciclagem do ferro, como a ceruloplasmina. Provocam eritropoese deficiente em ferro, porém são *atípicas*, visto que o ferro e a ferritina frequentemente são discrepantes em comparação com a deficiência de ferro clássica.

Outros tipos de deficiência de ferro incluem a *deficiência de ferro funcional*, que pode ocorrer quando necessidades excessivas de ferro ultrapassam as reservas normais, conforme observado após tratamento com agentes estimuladores da eritropoese (AEE). Além disso, ocorre *eritropoese com restrição de ferro* quando o aporte de ferro para a eritropoese é reduzido, independentemente das reservas de ferro, como na vigência de níveis elevados de hepcidina. O ferro pode tornar-se um fator limitante na recuperação da perda de sangue aguda, conforme observado após cirurgia de grande porte, provavelmente em razão das necessidades aumentadas e da inflamação concomitante.

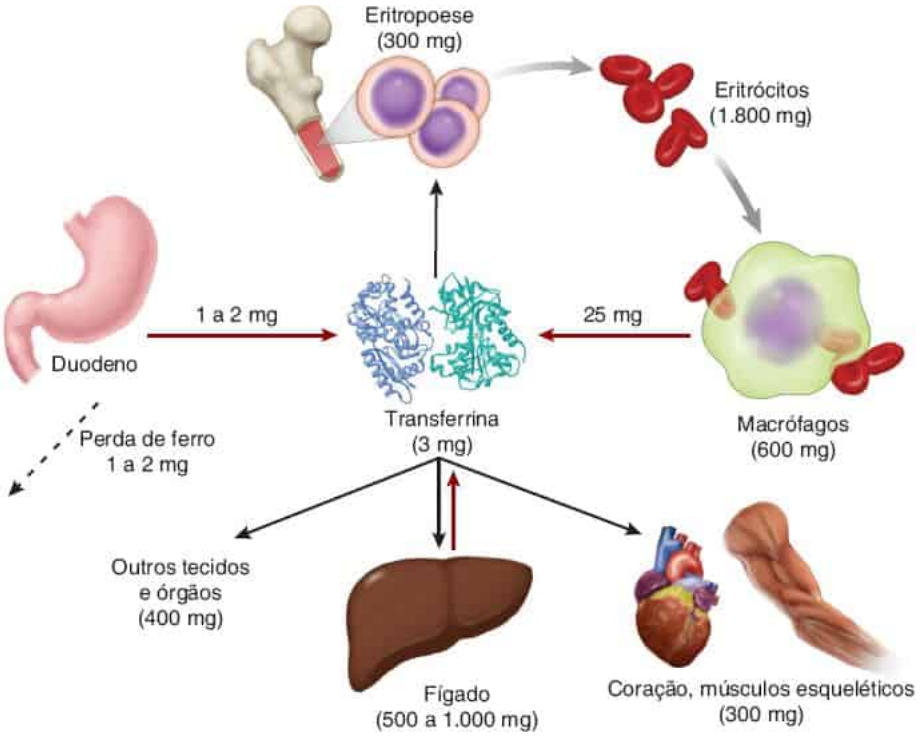


**FIGURA 150.1 Distribuição do ferro no corpo.** Representação esquemática da distribuição do ferro no corpo. A transferrina, o carreador de ferro, transporta o ferro para todos os órgãos. O conteúdo médio de ferro em diferentes tecidos/órgãos no homem adulto é fornecido entre parênteses. A maior parte do ferro é utilizada para a síntese de hemoglobina nos eritrócitos. A reciclagem do ferro a partir dos macrófagos, que eliminam os eritrócitos senescentes por fagocitose, fornece a maior parte do ferro utilizável. A absorção duodenal de ferro limita-se a 1 a 2 mg/dia e corresponde à perda fisiológica diária.

**Tabela 150.2 Principais fatores etiológicos da deficiência de ferro e da anemia**

| | ferropriva. |
|---|---|
| **ETIOLOGIA** | **CONDIÇÃO** |
| Aumento da necessidade de ferro | Primeiro ano de vida, adolescência<br>Gravidez: segundo e terceiro trimestres<br>Pós-parto<br>Tratamento com agentes estimuladores da eritropoese |
| Aporte inadequado de ferro | Desnutrição, dietas inapropriadas (fitatos ou tanatos em excesso)<br>Dietas vegetarianas, veganos |
| Absorção intestinal insuficiente de ferro | *Fatores cirúrgicos*<br>Gastrectomia, derivação duodenal, cirurgia bariátrica<br>*Fatores clínicos*<br>Doença celíaca, doença inflamatória intestinal, infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica<br>*Fármacos*<br>Inibidores da bomba de prótons, bloqueadores dos receptores de histamina 2<br>*Herdados*<br>Anemia ferropriva refratária ao ferro (IRIDA)<br>*Todas as condições com excesso de hepcidina* |
| Perda de sangue crônica | *Causas gastrintestinais*<br>Qualquer sangramento proveniente de lesões benignas ou malignas; infestação por ancilostomídeos<br>*Causas geniturinárias*<br>Sangramento uterino, hematúria, hemólise intravascular (p. ex., hemoglobinúria paroxística noturna)<br>*Causas sistêmicas*<br>Defeitos com sangramento (p. ex., telangiectasia hemorrágica hereditária)<br>Doença renal crônica (hemodiálise)<br>Doadores de sangue regulares<br>*Fármacos*<br>Corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides |
| Múltiplos mecanismos associados a inflamação e níveis elevados de hepcidina | Doença renal crônica<br>Doença inflamatória intestinal<br>Insuficiência cardíaca crônica<br>Obesidade |
| Perda de sangue aguda | Recuperação de cirurgia de grande porte |

A deficiência de ferro sem anemia é comum,[5] e há evidências de que a privação de ferro possa ser prejudicial para tecidos extraeritropoéticos. Por exemplo, estudos em animais e dados clínicos indicam que o coração é

altamente dependente de ferro e que pode haver desenvolvimento de deficiência de ferro nos cardiomiócitos, até mesmo na ausência de anemia, sobretudo na falência cardíaca.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como a anemia ferropriva em geral progride lentamente, os pacientes, sobretudo se forem jovens, toleram até mesmo uma anemia grave. Nos pacientes idosos, sinais/sintomas cardiovasculares, como dispneia, angina ou insuficiência cardíaca, podem revelar a anemia.[6] A fadiga é comum, porém inespecífica; a palidez é um sinal avançado. Por esse motivo, a anemia ferropriva é habitualmente suspeita ou diagnosticada a partir dos resultados de exames de sangue, que mostram anemia microcítica e níveis séricos baixos de ferro e ferritina.

Na deficiência de ferro avançada, a ausência de ferro nas células epiteliais pode levar a boca seca, glossite, estomatite angular, unhas quebradiças ou em formato de colher (coiloníquia), disfagia decorrente de membranas esofágicas (síndrome de Plummer-Vinson) e queda de cabelo. A deficiência de ferro causa fadiga e intolerância ao exercício nos músculos, enquanto pode haver agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca crônica. Irritabilidade e concentração deficiente são sintomas neurológicos inespecíficos, enquanto alotriofagia (transtorno alimentar também denominado pica) que consiste na ingestão de argila, giz, papel ou gelo (pagofagia), pode ser observada em mulheres e crianças, mais comumente nos países em desenvolvimento. A síndrome das pernas inquietas também pode indicar deficiência de ferro.

Há controvérsia sobre os sinais/sintomas da deficiência de ferro na ausência de anemia. A deficiência de ferro pode levar a deficiência de enzimas essenciais dependentes de ferro e defeitos da função dos citocromos e produção de energia, porém os sintomas, como fadiga e fraqueza, são inespecíficos. Na insuficiência cardíaca sistólica crônica, os efeitos positivos do tratamento com ferro intravenoso sobre os sintomas e o desempenho físico dos pacientes, mesmo na ausência de anemia, sugerem que o coração é especialmente suscetível à deficiência de ferro.

## DIAGNÓSTICO

Níveis séricos baixos de ferritina são o indicador mais confiável de deficiência de ferro. Os pontos de corte propostos são variáveis nas diretrizes disponíveis,[7] de menos de 12 a menos de 30 μg/ℓ. Níveis séricos de ferritina inferiores a 15 μg/ℓ têm alta especificidade (99%), porém baixa sensibilidade (59%), como marcadores diagnósticos de deficiência de ferro; um ponto de corte de menos de 30 μg/ℓ mantém alta especificidade com maior sensibilidade (92%) e é adotado como único critério de deficiência de ferro absoluta. O nível de ferro sérico está diminuído, a transferrina e a capacidade total de ligação do ferro estão aumentadas, enquanto a saturação de transferrina está baixa, habitualmente inferior a 16%. A contagem de reticulócitos é baixa, refletindo a diminuição na produção de eritrócitos. No esfregaço de sangue periférico, os eritrócitos são pequenos e pálidos, com formato anormal (Figura 150.2). O volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM) estão reduzidos. Nas fases iniciais ou em pacientes submetidos a tratamento com ferro, o tamanho dos eritrócitos, medido pelo índice de anisocitose (amplitude de distribuição dos eritrócitos, RDW), é notavelmente variável, em razão da coexistência de eritrócitos pequenos e de tamanho normal. Outros marcadores automatizados, como porcentagem de eritrócitos hipocrômicos e conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos, indicam alterações precoces na produção de eritrócitos[8] e são usados sobretudo para avaliar deficiência de ferro induzida por eritropoetina na doença renal crônica (DRC), porém a experiência é limitada em outros contextos.

A contagem de leucócitos está normal, enquanto a de plaquetas pode estar discretamente elevada. A avaliação das reservas de ferro da medula óssea pela coloração de Perls, outrora considerada como padrão de referência para deficiência de ferro, é hoje raramente utilizada. As protoporfirinas eritrocitárias estão aumentadas na deficiência de ferro e podem ser usadas como teste de rastreamento. O nível elevado do receptor de transferrina solúvel, a parte do receptor que é eliminada na circulação quando não está ligada à transferrina diférrica, reflete a expansão da eritropoese e o baixo nível de ferro ligado à transferrina na deficiência de ferro.

A identificação da causa da deficiência de ferro é parte essencial da investigação diagnóstica. Em indivíduos com aumento das necessidades de ferro, habitualmente não se recomenda investigação meticulosa, a não ser que haja refratariedade ao tratamento. A absorção deficiente e a perda de sangue pelo sistema digestório precisam ser intensivamente pesquisadas em indivíduos de meia-idade e idosos, mesmo na ausência de anemia, de modo a

excluir a possibilidade de lesões, como úlceras pépticas, angiodisplasia ou até mesmo cânceres ocultos. Deve-se considerar sempre a possibilidade de múltiplas causas coexistentes.

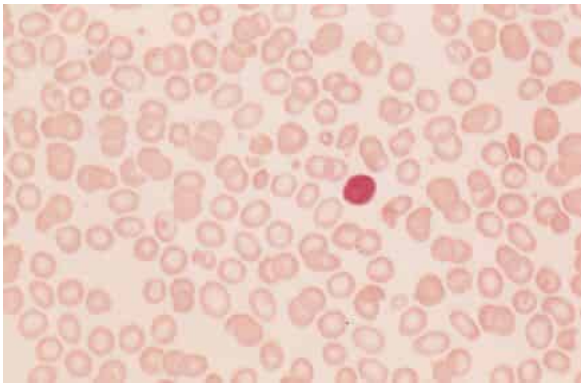

**FIGURA 150.2 Esfregaço de sangue periférico na anemia ferropriva.** Os eritrócitos são, em sua maioria, pequenos e hipocrômicos, com uma área de palidez central que corresponde a mais da metade do diâmetro do eritrócito.

Não existe consenso pleno sobre a investigação intensiva e o tratamento da deficiência de ferro na ausência de anemia. A idade, o sexo, os sinais/sintomas e as comorbidades devem ser considerados, e a abordagem diagnóstico-terapêutica deve ser personalizada.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A anemia ferropriva deve ser diferenciada de outras anemias microcíticas hipocrômicas. Os traços de alfa e betatalassemia são diagnosticados com base na história familiar, na análise da hemoglobina (eletroforese) ou na detecção de mutações dos genes da globina. Os níveis séricos de ferro e de ferritina estão normais/elevados nas síndromes talassêmicas. As anemias sideroblásticas congênitas exibem sinais de sobrecarga de ferro, na forma de aumento dos níveis séricos de ferro e ferritina e sideroblastos em anel na coloração de Perls de esfregaço de medula óssea. A redução do nível sérico de ferro associada a ferritina elevada caracteriza a anemia da inflamação crônica (ver adiante). Os níveis do receptor solúvel da transferrina não estão aumentados nessas últimas condições. A determinação da hepcidina sérica, que habitualmente está diminuída ou até mesmo indetectável na deficiência de ferro, pode ser útil para o diagnóstico de IRIDA, a única condição de deficiência de ferro absoluta com níveis normais/elevados de hepcidina. A inflamação deve ser excluída pela determinação da proteína C reativa normal. O diagnóstico de deficiência de ferro no contexto da inflamação é discutido mais adiante (ver Anemia da doença crônica ou anemia da inflamação).

## TRATAMENTO

Existem várias diretrizes para o tratamento da anemia ferropriva, propostas por diferentes sociedades científicas, conforme recentemente discutido. Há um consenso geral de que, para a maioria dos pacientes, o tratamento de escolha consiste em ferro oral, uma abordagem simples e custo-efetiva. A terapia tradicional é representada por sais de ferro, como sulfato ou fumarato ferroso, em uma dose de 60 a 200 mg/dia de ferro elementar, administrada em doses fracionadas. A meta é reconstituir a hemoglobina normal e repor as reservas esgotadas; a ferroterapia só deve ser interrompida quando a ferritina alcançar níveis normais e a causa da deficiência de ferro for corrigida.[9b]

A terapia oral tem vários problemas: a absorção de sais ferrosos é baixa (cerca de 10 a 20% da dose administrada); por conseguinte, a quantidade relevante de ferro não absorvido pode ser tóxica para a mucosa intestinal, causando efeitos colaterais. Náuseas, vômitos, diarreia, constipação intestinal e gosto metálico são queixas comuns que reduzem a adesão do paciente ao tratamento. Isso representa uma desvantagem se houver necessidade de tratamento prolongado (> 2 meses)

para repor as reservas com ferro oral. Por esse motivo, utiliza-se uma dose mais bem tolerada de 60 mg/dia em caso de efeitos colaterais. Além disso, o protocolo que utiliza doses fracionadas foi contestado. Foi demonstrado que o aumento da hepcidina induzido pela primeira dose de ferro diminui a taxa de absorção das doses subsequentes. Com base nessas evidências, foi proposto o tratamento em dias alternados para melhorar tanto a resposta hematológica quanto a tolerabilidade aos fármacos. As evidências atuais são limitadas para mulheres jovens com deficiência de ferro sem anemia.[9]

Distúrbios intestinais ou cirurgia gastrintestinal prévia causam refratariedade ao ferro oral; o tratamento da condição subjacente pode melhorar a absorção do ferro. A refratariedade ao ferro oral também caracteriza condições associadas a níveis elevados de hepcidina (p. ex., IRIDA, descrita anteriormente). Alega-se que compostos como o ferro lipossomal oral sejam absorvidos de maneira independente da hepcidina. Embora esses compostos sejam promissores em estudos de pequeno porte, precisam ser testados em ensaios clínicos maiores.

A única alternativa da via oral é o uso de ferro intravenoso, que apresenta biodisponibilidade mais rápida, proporciona correção mais rápida da anemia e possibilita o cálculo preciso da dose administrada. As indicações estabelecidas e propostas para o ferro intravenoso estão resumidas na Tabela 150.3. Dispõe-se de várias preparações: sacarato de hidróxido férrico e gliconato férrico para infusões repetidas de pequenas doses e ferrodextrana de baixo peso molecular, carboximaltose férrica e derisomaltose férrica para suplementar a dose de reposição em uma ou algumas infusões.[10,11]

O ferro intravenoso é mais efetivo do que o ferro oral na inflamação porque sobrepuja o efeito da hepcidina. estudos sugerem que a deriso-maltose férrica (750 mg nos dias 0 e 7) seria preferível a carboximaltose férrica.[A1b] os ensaios clínicos realizados mostraram que, na insuficiência cardíaca sistólica crônica, a correção da deficiência de ferro pela administração intravenosa de ferro melhora os sinais/sintomas, o desempenho físico e a qualidade de vida do paciente, bem como o resultado da doença,[A1,A1c,12] mesmo independentemente da anemia. Na anemia induzida por quimioterapia, o ferro intravenoso é mais efetivo do que as preparações orais. Em ensaios clínicos controlados sobre o uso do ferro intravenoso em pacientes com DRC sem diálise e submetidos a diálise, foi demonstrada a sua segurança e eficácia.[13] Em pacientes submetidos a hemodiálise, foi constatado que a administração proativa de um esquema de ferro intravenoso em altas doses é superior a um esquema de baixa dose de administração reativa, resultando em menor necessidade de tratamento com agentes estimuladores da eritropoese.[A2] Foi proposta a reposição de ferro IV para a prevenção e o tratamento da perda de sangue aguda após cirurgia de grande porte como estratégia para evitar o uso de transfusão.[14]

As desvantagens da via intravenosa incluem a necessidade de internação do paciente e de equipe especializada, além dos custos. As reações leves a moderadas à infusão, como prurido, urticária, rubor, mialgia e lombalgia, são comuns, porém são controladas com facilidade. As reações anafiláticas, que no passado ocorriam mais frequentemente após infusões de ferrodextrana de alto peso molecular, que não é mais comercializado, tornaram-se excepcionais com as preparações atuais. As contraindicações para o uso de ferro intravenoso incluem infecções concomitantes, atopia grave e reações de hipersensibilidade graves prévias. Os efeitos colaterais a longo prazo em caso de acúmulo do ferro e suscetibilidade a infecções ainda não foram investigados, e a dose total de ferro que pode ser administrada com segurança, sobretudo em pacientes com condições inflamatórias, ainda não foi definida.

Dispõe-se de recomendações para o manejo das anemias microcíticas atípicas raras decorrentes de distúrbios genéticos do metabolismo do ferro e da síntese de heme.[15]

Em todos os pacientes adultos com deficiência de ferro, é crucial des-cartar uma fonte gastrintestinal para a perda de sangue (ver Capítulo126),[15b] Doença celíaca (Capítulo 131) também pode ser uma causa de má absor-ção de ferro e essa possibilidade deve ser descartada quando outra causa óbvia de deficiência de ferro.

## PREVENÇÃO

Aconselha-se a prevenção primária para evitar a anemia ferropriva em grupos de pacientes que apresentam alta prevalência do distúrbio (p. ex., crianças e gestantes). Aconselha-se a administração de 60 e 30 mg de ferro elementar VO, diariamente ou em dias alternados, a adultos e crianças, respectivamente. A profilaxia de rotina com ferro oral está associada ao risco de exacerbar as infecções por malária em regiões endêmicas da África, onde a administração de ferro a crianças afetadas deve ser sempre acompanhada de tratamento da malária.

Se as reservas de ferro forem repostas, indicada pela normalização da ferritina, e a causa da deficiência de ferro for erradicada, não há necessidade de profilaxia secundária.

## PROGNÓSTICO

O tratamento adequado com ferro oral ou intravenoso controla a deficiência de ferro e a anemia ferropriva, e, se a etiologia for reversível, é suficiente um único ciclo de tratamento para restaurar os níveis normais de hemoglobina e de ferritina. A recidiva da deficiência de ferro após tratamento indica habitualmente a persistência da causa, que deve ser intensivamente investigada. Se a causa não for passível de correção (p. ex., em distúrbios hemorrágicos, como a telangiectasia hemorrágica hereditária), recomenda-se o acompanhamento regular da contagem de células sanguíneas e níveis séricos de ferritina a cada 3 a 6 meses.

| Tabela 150.3 | Indicações de tratamento com ferro intravenoso. |
|---|---|
| **INDICAÇÕES ACEITAS** | |
| • Intolerância ao ferro oral<br>• Refratariedade ao ferro oral, incluindo anemia ferropriva refratária ao ferro (IRIDA)<br>• Necessidade de recuperação rápida: por exemplo, anemia grave da gravidez<br>• Sangramento crônico que não melhora com ferro oral<br>• Concomitantemente com agentes estimuladores da eritropoese na doença renal crônica<br>• Distúrbios gastrintestinais (doença inflamatória intestinal, exacerbações agudas)<br>• Substituição de transfusões sanguíneas quando estas não são aceitas pelo paciente | |
| **NOVAS INDICAÇÕES PROPOSTAS** | |
| • Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca crônica<br>• Anemia peroperatória (estratégia para evitar o uso de transfusão)<br>• Anemia da doença renal crônica apesar do tratamento com agentes estimuladores da eritropoese<br>• Anemia persistente após a administração de agentes estimuladores da eritropoese a pacientes com câncer submetidos a quimioterapia | |

# Anemia da doença crônica ou anemia da inflamação

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A anemia da doença crônica ou anemia da inflamação é multifatorial, ocorrendo em um amplo espectro de distúrbios, como infecções crônicas, doenças reumatológicas, doença renal crônica (DRC), doença inflamatória intestinal, cânceres hematológicos e sólidos, insuficiência cardíaca crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[16] Também contribui para a anemia do idoso. A anemia da inflamação constitui a segunda anemia mais frequente no mundo inteiro e a primeira nos pacientes hospitalizados. Ocorrem formas agudas da anemia da inflamação em unidades de terapia intensiva (UTI), em consequência de sepse, queimaduras extensas ou politraumatismo.

## BIOPATOLOGIA

A anemia da inflamação está associada a produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, suprarregulação da hepcidina e desregulação da homeostasia do ferro. Os mecanismos patogênicos são múltiplos, incluindo deficiência relativa de eritropoetina, resposta eritropoética embotada, sequestro de ferro pelos macrófagos, eritropoese com restrição de ferro e redução da sobrevida dos eritrócitos. Os diferentes mecanismos desempenham um papel variável, dependendo da condição. Por exemplo, a deficiência de eritropoetina domina na DRC, enquanto a redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos é observada em formas agudas, em decorrência de eritrofagocitose excessiva e descontrolada. A anemia que ocorre tanto nas neoplasias malignas hematológicas (linfoma e mieloma) quanto em tumores sólidos (câncer de ovário e de cólon) é ainda mais complexa; com frequência, a inflamação no câncer ocorre concomitantemente com perda de sangue ou toxicidade da medula óssea induzida por quimioterapia, desnutrição ou infecções concomitantes. A anemia da inflamação pode coexistir com a deficiência de ferro absoluta em consequência de perda de sangue, como a que pode ocorrer com frequência na doença inflamatória intestinal e no câncer de cólon.

A IL-6 e o lipopolissacarídio aumentam a expressão da hepcidina por meio do receptor de IL-6 e sinalização de JAK/STAT3, causando hipoferremia e retenção de ferro pelos macrófagos. Além disso, a IL-1 pode aumentar a hepcidina tanto direta quanto indiretamente por meio da estimulação da IL-6. Há interação cruzada entre a via inflamatória da IL-6 e a via de MBP/SMAD para aumentar a expressão da hepcidina.[17]

O TNF-α e a IL-1β, produzidos por monócitos do sangue periférico, reduzem a resposta da eritropoese, enquanto a interferona γ (IFN-γ) secretada por linfócitos T ativados e células *natural killer* (NK) desvia a eritropoese para a leucopoese por meio de supressão do fator de transcrição eritroide essencial GATA1 e suprarregulação do fator de transcrição mieloide-linfoide PU.1 nas células progenitoras comuns. Além disso, a IFN-γ aumenta a ativação endotelial e dos macrófagos e, consequentemente, o processo de eritrofagocitose (Figura 150.3). Os mecanismos envolvidos são, em sua maioria, adaptativos: a leucocitose constitui uma forma de defesa contra patógenos, e a hipoferremia induzida pela hepcidina compromete o crescimento de microrganismos extracelulares.[18] Na ausência de hepcidina, não se observa hipoferremia, porém há anemia leve, indicando que a anemia da inflamação é apenas parcialmente dependente da hepcidina e do ferro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas são as do distúrbio subjacente. Em geral, a anemia é de grau moderado (8 a 10 g/dℓ) e assintomática. Entretanto, pode ser agravada por deficiência concomitante de ferro, sobretudo na DRC e nas doenças inflamatórias intestinais. A anemia pode agravar o desfecho do distúrbio subjacente.

A anemia é habitualmente normocítica e normocrômica. A inflamação é sugerida pelos níveis séricos elevados de ferritina, em consequência da inflamação e da retenção de ferro pelos macrófagos, associados a níveis de ferro e capacidade total de ligação do ferro (ou níveis de transferrina) normais baixos e diminuição da porcentagem de saturação da transferrina. A elevação da proteína C reativa associada aos níveis elevados de ferritina sugere inflamação. O receptor solúvel de transferrina (sTfr), que está aumentado na deficiência de ferro ou quando há expansão da eritropoese, ajuda a diferenciar a anemia da inflamação e a deficiência de ferro. Em geral, aumento do sTfr é encontrado na deficiência de ferro, com ou sem inflamação coexistente. O índice sTfr/log da ferritina é considerado o melhor indicador para diferenciar a anemia da inflamação (razão de cerca de 1) da deficiência de ferro na anemia da inflamação (razão < 2) (Tabela 150.4). Na prática, o diagnóstico da deficiência de ferro em condições inflamatórias baseia-se em um ponto de corte arbitrário da ferritina (< 100 μg/ℓ) ou na saturação percentual da transferrina (< 20%) quando a ferritina é superior a 100 μg/ℓ (habitualmente entre 100 e 300). Esses valores são defendidos por especialistas e pelas diretrizes das sociedades e praticamente confirmados pela resposta à administração terapêutica de ferro, em particular na DRC e na insuficiência cardíaca.

## TRATAMENTO

O tratamento da doença subjacente, quando possível, deve corrigir ou melhorar a anemia. Nos outros casos, a anemia sintomática deve ser tratada. Em casos selecionados, podem-se utilizar ferro e agentes estimuladores da eritropoese (AEE). A maior experiência com o uso desses fármacos é obtida do tratamento de pacientes com DRC.

Os ensaios clínicos realizados nessa condição mostraram que o ferro intravenoso, administrado com e sem AEE, é superior ao ferro oral na correção da anemia. Além disso, os dados disponíveis sugerem que o uso do ferro intravenoso pode reduzir a dose necessária de AEE ou retardar a sua necessidade. Na doença inflamatória intestinal, o ferro intravenoso deve ser preferido os episódios de exacerbação da doença, visto que o ferro oral é menos tolerado e pode até mesmo causar dano adicional à mucosa.[19]

As indicações para o uso de AEE, além da DRC, são limitadas. Esses agentes são utilizados em pacientes selecionados com síndromes mielodisplásicas e em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. As recomendações incluem o uso da menor dose de AEE capaz de permitir evitar a administração de transfusões sanguíneas. Deve-se considerar o acréscimo de ferro quando o AEE isoladamente não for efetivo para manter a saturação da transferrina em 20% ou mais e o nível sérico de ferritina em 100 μg/ℓ ou mais. Nessa deficiência de ferro funcional, o ferro intravenoso é mais efetivo do que o ferro oral. Não se recomenda a administração de AEE a pacientes com câncer fora de quimioterapia, em razão do aumento das complicações trombóticas e preocupação em grande parte teórica sobre os efeitos adversos na progressão e no desfecho da doença.

Não se dispõe de diretrizes específicas indicando quando se deve iniciar a suplementação de ferro e quando ela deve ser interrompida. A ferritina, ao contrário do que ocorre na deficiência de ferro, não pode ser usada como biomarcador para guiar o tratamento.

Deve-se corrigir a deficiência concomitante de folato ou de vitamina $B_{12}$. As transfusões sanguíneas só estão indicadas para aliviar os sinais/sintomas relacionados com a anemia, porém devem ser evitadas como tratamento crônico, em razão dos riscos associados à transfusão.

Estão sendo desenvolvidas terapias experimentais que antagonizam a hepcidina (p. ex., por meio de agentes de ligação, anticorpos) ou seus efeitos sobre a ferroportina. Entretanto, é improvável que esse tratamento isoladamente corrija por completo a anemia multifatorial da inflamação.

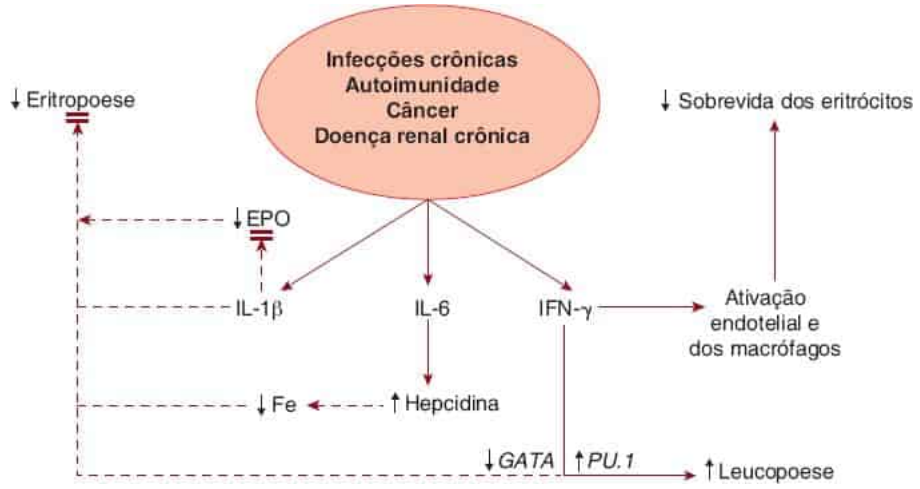


**FIGURA 150.3** **Anemia da inflamação: patogênese molecular.** Representação esquemática dos mecanismos subjacentes da anemia nas doenças crônicas ou anemia da inflamação. São mostradas as principais citocinas pró-inflamatórias produzidas e seus efeitos sobre a eritropoetina (EPO), a eritropoese e a hepcidina. A redução da sobrevida dos eritrócitos, mostrada *à direita*, prevalece nas formas agudas. GATA1 é o principal ativador transcricional dos genes eritroides; PU.1 é o ativador do gene mieloide. Ver o texto para maiores detalhes. As *linhas contínuas* indicam ativação, as *linhas tracejadas*, inibição.

| Tabela 150.4 | Diagnóstico diferencial das anemias microcíticas hipocrômicas com base nos achados laboratoriais. |
|---|---|

| TIPO DE ANEMIA | FERRO SÉRICO | TIBC | SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA (%) | FERRITINA SÉRICA (µg/ℓ) | sTfr | ÍNDICE sTfr/FERI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Deficiência de ferro | Reduzido | Aumentada | Reduzida (< 16) | Reduzida (< 15) | Aumentado | Aumentac |
| Anemia da inflamação (AI) | Reduzido | Reduzida ou normal | Reduzida (< 30) | Aumentada (> 200) | Normal | Reduzido |
| Deficiência de ferro e AI | Reduzido | Reduzida | Reduzida (< 20) | Reduzida ou normal (< 100) | Normal ou aumentado | Aumentac |
| Anemia sideroblástica | Aumentado | Normal | Aumentada (> 45) | Aumentada (> 200) | Normal ou aumentado | NA |

sTfr = receptor solúvel de transferrina; TIBC = capacidade total de ligação do ferro.

## Anemias sideroblásticas

O termo *anemia sideroblástica* abrange anemias congênitas e adquiridas, em que um defeito na utilização do ferro dos eritroblastos causa eritropoese inefetiva e graus variáveis de sobrecarga sistêmica de ferro. Uma característica essencial da anemia sideroblástica consiste em sideroblastos em anel na medula óssea, que são eritroblastos com grânulos azuis grosseiros na coloração de Perls, em decorrência de depósitos patológicos de ferro nas mitocôndrias. O aspecto "em anel" é produzido por sua distribuição perinuclear (Figura 150.4). A Tabela 150.5 fornece uma classificação simplificada da anemia sideroblástica.

A forma genética mais comum (cerca de 40%), a anemia sideroblástica ligada ao X, é causada por mutações de sentido incorreto (*missense*) no gene que codifica a enzima mitocondrial específica de células eritroides, a delta-aminolevulinato sintase 2 (*ALAS2*), que catalisa a primeira etapa da biossíntese do heme, começando a partir da glicina e do succinato. Os homens afetados são hemizigotos e apresentam níveis variáveis de hemoglobina. Por conseguinte, podem manifestar o problema na infância ou na idade adulta. Neste último caso, a microcitose ajuda no diagnóstico diferencial das formas adquiridas. As mulheres portadoras da mutação habitualmente não são afetadas. As poucas pacientes que apresentam anemia têm inativação desequilibrada do cromossomo X na linhagem hematopoética e, em geral, são diagnosticadas na idade adulta.

As mutações de *ALAS2* são heterogêneas, habitualmente de sentido incorreto (*missense*) e agrupam-se próximo ao domínio catalítico. O tipo de mutação pode ser importante para o tratamento: Os pacientes com mutações no local de ligação do cofator (5'-piridoxal fosfato) ou próximo a ele respondem ao tratamento com piridoxina, enquanto os outros são refratários à piridoxina.

As formas recessivas (cerca de 15% dos casos) são produzidas por mutações no carreador de solutos 25A38 (*SLC25A38*) ou, excepcionalmente, no gene da glutarredoxina-5 (*GLRX5*). O gene *SLC25A38* codifica um transportador de aminoácido mitocondrial, que se acredita ser responsável pela importação de glicina, um substrato essencial para a formação do ácido aminolevulínico. *GLRX5* está envolvido na biogênese de agregados de ferro-enxofre. A anemia é grave e, em geral, dependente de transfusão desde a infância.

Em todas as formas, as lesões patogênicas consistem em diminuição da utilização do ferro eritroide para a síntese do heme, depósitos mitocondriais de ferro, lesão oxidativa e morte celular. Isso leva a eritropoese inefetiva e sobrecarga secundária de ferro. Em virtude da regulação coordenada do heme e da globina, os baixos níveis de heme reduzem a tradução da globina, o que explica a microcitose e a hipocromia.

Todas as formas hereditárias apresentam, em geral, mais de 15% de sideroblastos em anel, no interior dos quais a deposição de ferro recobre mais de um terço da borda do núcleo. O VCM e a HCM estão diminuídos, enquanto o

índice de anisocitose (RDW) está aumentado. Mulheres com formas ligadas ao X e portadoras de mutações sem sentido podem apresentar eritrócitos normocíticos ou macrocíticos. O diagnóstico das anemias sideroblásticas hereditárias exige teste genético, com a identificação da mutação no gene correspondente.

Entre as anemias sideroblásticas ligadas ao X, poucos casos com anemia leve estão associados a ataxia cerebelar não progressiva, em virtude de mutações no exportador de cassete de ligação de trifosfato de adenosina B7 (*ABCB7*), um gene que codifica um transportador mitocondrial provavelmente envolvido na exportação de agregados de ferro-enxofre para o citosol.

As formas congênitas são distúrbios hereditários das mitocôndrias, que podem ou não ser sindrômicas,[19b] com base na capacidade de a mutação afetar também tecidos não hematológicos. As formas não sindrômicas apresentam mutações em proteínas ou enzimas envolvidas na biogênese do heme ou de grumos de ferro-enxofre; essas anemias são microcíticas e hipocrômicas. As formas sindrômicas, decorrentes de mutações de componentes da síntese de proteínas ou da cadeia respiratória mitocondriais, são extremamente raras, exibem manifestações pleiotrópicas, são frequentemente normocíticas ou macrocíticas e não são discutidas aqui. As formas adquiridas incluem distúrbios mielodisplásicos clonais (ver Capítulo 172) ou mielodisplásico-mieloproliferativos (ver Capítulo 157). As formas metabólicas não clonais, de ocorrência rara, são resultantes da exposição ao álcool etílico ou a fármacos ou toxinas. Em geral, as anemias sideroblásticas adquiridas que estão, tipicamente, associadas à mielodisplasia (ver Capítulo 172) apresentam eritrócitos macrocíticos.

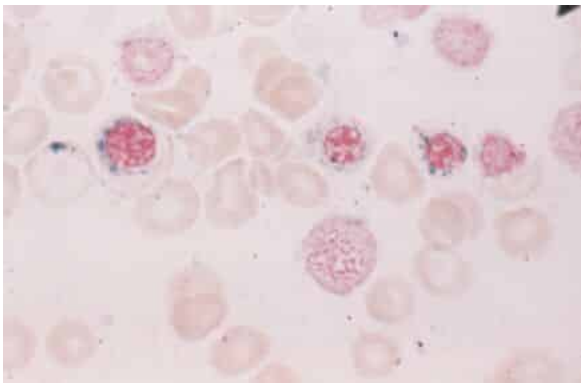

**FIGURA 150.4 Sideroblastos em anel.** A coloração do ferro da medula óssea pelo azul da prússia mostra sideroblastos em anel, que são eritroblastos com anéis perinucleares de mitocôndrias repletas de ferro.

**Tabela 150.5 Classificação da anemia sideroblástica.***

| TIPO | MECANISMO | GENE |
|---|---|---|
| **ANEMIA SIDEROBLÁSTICA CONGÊNITA** | | |
| Anemia sideroblástica ligada ao X | Produção deficiente de heme | *ALAS2* |
| Anemia sideroblástica ligada ao X/ataxia | Exportação deficiente de ferro-enxofre | *ABCB7* |
| Anemia sideroblástica recessiva | Importação deficiente de glicina mitocondrial | *SLC25A38* |
| | Biogênese deficiente de ferro-enxofre | *GLRX5* |
| **ANEMIA SIDEROBLÁSTICA ADQUIRIDA** | | |
| **Clonal** | | |
| RARS e RARS-T | Múltiplas anormalidades no *splicing* de | *SF3B1*† |

| | genes |
|---|---|
| **Metabólica/fármacos/tóxica** | |
| Deficiência de vitamina B6 | Síntese deficiente de heme |
| Álcool etílico | Metabolismo deficiente de heme |
| Isoniazida, ciclosserina | Antagonismo da piridoxina |
| Envenenamento por chumbo‡ | Síntese deficiente de heme |
| Deficiência de cobre | ? |

*As formas sindrômicas não estão listadas.

†Mutações somáticas.

‡Trabalhadores expostos ao chumbo.

*ABCB7* = exportador de cassetes de ligação de ATP B7; *ALAS2* = delta-aminolevulinato sintase 2; *GLRX5* = glutarredoxina 5; RARS = anemia refratária com sideroblastos em anel; RARS-T = RARS com trombocitose; *SF3B1* = subunidade 1 do fator 3 de *splicing*; *SLC25A38* = carreador de soluto 25A38.

As formas metabólicas adquiridas (p. ex., em consequência de abuso de álcool, particularmente quando associado à deficiência nutricional, ou da exposição a isoniazida ou ciclosserina (tratamento de tuberculose), ou da deficiência de cobre, que raramente ocorre em pacientes submetidos a nutrição parenteral ou após cirurgia bariátrica) são habitualmente normocíticas ou macrocíticas. O mecanismo do acúmulo do ferro mitocondrial pode ser decorrente do bloqueio da síntese de heme e/ou ao antagonismo do sulfato de piridoxal.

## TRATAMENTO

Os pacientes com mutações de *ALAS2* podem responder à piridoxina (vitamina $B_6$). Se a mutação não for conhecida, deve-se efetuar uma prova terapêutica com vitamina $B_6$ (100 a 200 mg/dia, durante 2 a 3 meses). Os pacientes que respondem devem permanecer com piridoxina em baixa dose (10 a 50 mg/dia) durante toda vida. Os pacientes que não respondem podem necessitar de transfusões sanguíneas regulares. Os pacientes com mutações de *SLC25A38* não respondem à piridoxina e dependem de transfusões desde o primeiro ano de vida. Alguns foram curados com transplante de medula óssea alogênico (ver Capítulo 168). A anemia leve em pacientes com anemia sideroblástica e ataxia não exige tratamento.

Pacientes que apresentem eritropoese inefetiva e/ou que recebem transfusões sanguíneas regulares correm risco de sobrecarga de ferro. Deve-se iniciar a quelação do ferro (habitualmente quando os níveis de ferritina são > 1.000 µg/ℓ) para evitar a toxicidade do ferro. Deferasirox oral tornou-se o tratamento de escolha para pacientes transfundidos. O uso de agentes quelantes orais por pacientes não transfundidos é considerado *off-label*.[a] Deve-se tentar a quelação do ferro em pacientes com sobrecarga de ferro, visto que, em alguns casos, a anemia é parcialmente corrigida pela depleção de ferro.

A1. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-1383.

A1b. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;323:432-443.

A1c. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396:1895-1904.

A2. Macdougall IC, White C, Anker SD. PIVOTAL Investigators and Committees et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380:447-458.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-1602.

1b. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287:153-170.

2. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344-361.

3. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-1843.

4. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387: 907-916.

4b. Lee YP, Loh CH, Hwang MJ, et al. Vitamin B12 deficiency and anemia in 140 Taiwanese female lacto-vegetarians. *J Formos Med Assoc*. 2021. [Epub ahead of print.]

5. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30-39.

6. DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101:319-332.

7. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;20:1585-1594.

8. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52: 256-272.

9. Moretti D, Goede JS, Zeder C. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981-1989

9b. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397:233-248.

10. Auerbach M, Deloughery T et al. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:57-66.

11. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol*. 2018;107:16-30.

12. Anker SD, Kirwan BA, Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125-133.

13. Macdougall IC. Intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease: recent evidence and future directions. *Clin Kidney J*. 2017;10(suppl 1):i16-i24.

14. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the perioperative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72:233-247.

15. Donker AE, Schaap CC, Novotny VM, et al. Iron refractory iron deficiency anemia: a heterogeneous disease that is not always iron refractory. *Am J Hematol*. 2016;91:E482-E490.

15b. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020;159:1085-1094.

16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40-50.

17. Wang CW, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23:189-197.

18. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:500-510.

19. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, et al. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1-14.

19b. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood*. 2019;133:59-69.

[a]N.R.T.: Uso *off label* é a prática de uso do medicamento para uma indicação ou faixa etária diferentes daquelas autorizadas pelo orgão regulatório em um país, além de outra via de administração, dose e posologia, para as quais não existem bases científicas adequadas. Ver *sites* da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), do Conselho Federal de Medicina (CFM) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

# 151 ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOIMUNES E INTRAVASCULARES

MARC MICHEL

## DEFINIÇÃO

As anemias hemolíticas são distúrbios caracterizados por redução do tempo de vida dos eritrócitos (hemácias) maduros no sangue periférico, em que a taxa de destruição dos eritrócitos ultrapassa a capacidade de eritropoese da medula óssea para manter níveis normais de hemoglobina e hematócrito. De acordo com a etiologia, a hemólise e a destruição acelerada dos eritrócitos podem ocorrer na vasculatura (hemólise intravascular) e/ou no fígado ou no baço (hemólise extravascular). A anemia hemolítica pode ser a consequência de um defeito intrínseco (intracorpuscular) e, com frequência, geneticamente determinado da membrana eritrocitária ou de um constituinte do eritrócito (estrutura da hemoglobina ou mecanismos enzimáticos). Por outro lado, a anemia hemolítica pode resultar de uma anormalidade extrínseca (extracorpuscular) e, tipicamente, adquirida, que ataca a membrana do eritrócito (imune, infecciosa, tóxica) (Tabela 151.1).

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença autoimune adquirida rara, na qual os autoanticorpos direcionados contra antígenos autólogos da membrana eritrocitária provocam sua destruição acelerada.[1] Por conseguinte, o diagnóstico de AHAI baseia-se no resultado positivo do teste da antiglobulina direta (TAD), também conhecido como teste de Coombs direto, e na ausência de qualquer outra causa hereditária ou adquirida de hemólise. Na AHAI, a hemólise é principalmente extravascular, porém algumas características de hemólise intravascular concomitante também podem ser observadas no início. Além da AHAI, podem ocorrer outras causas de anemias hemolíticas imunomediadas, que não são mediadas por autoanticorpos, incluindo algumas anemias hemolíticas induzidas por fármacos ou reações hemolíticas pós-transfusionais, em razão da presença de aloanticorpos ou a outros mecanismos mais complexos (ver Capítulo 180). A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica clonal adquirida, rara e potencialmente fatal, com múltiplas manifestações, em que os eritrócitos são anormalmente vulneráveis à ativação do complemento. A hemólise intravascular crônica resultante constitui a característica essencial da forma hemolítica clássica da doença, e a liberação de hemoglobina livre contribui para muitas de suas manifestações clínicas.

**Tabela 151.1** Principais causas de anemias hemolíticas.

| INTRACORPUSCULARES | EXTRACORPUSCULARES |
|---|---|
| **DISTÚRBIOS DA MEMBRANA DOS ERITRÓCITOS** | **IMUNOLÓGICAS** |
| **Hereditários** | • AH autoimune |
| • Esferocitose hereditária | • Aloimunização |
| • Eliptocitose hereditária | • Reação transfusional hemolítica tardia |
| • Estomatocitose hereditária | • AH induzida por fármacos |
| **Adquiridos** | **MECÂNICAS** |
| • Hemoglobinúria paroxística noturna | • Púrpura trombocitopênica trombótica |
| **HEMOGLOBINOPATIA** | • Síndrome hemolítico-urêmica atípica ou típica |
| **Defeito qualitativo da hemoglobina** | • Outras microangiopatias |
| • Doença falciforme | • Síndrome HELLP |

- Hemoglobinas instáveis

**Defeito quantitativo na hemoglobina**

- Betatalassemia
- Alfatalassemia

**ANORMALIDADE DAS ENZIMAS ERITROCITÁRIAS**

- Deficiência de G6PD
- Deficiência de piruvatoquinase
- Outras: deficiência de pirimidina 59 nucleotidase

- Disfunção de prótese de valva cardíaca (hemólise por prótese valvar)
- Acantocitose

**INFECCIOSAS**

- Malária
- Babesiose, *Clostridium perfringens*, bactérias gram-positivas

**TÓXICAS**

- Exógenas: queimaduras térmicas; envenenamento por cobre industrial, chumbo, picada de aranha, picada de cobra, ingestão de cogumelos
- Endógenas: doença de Wilson (sobrecarga de cobre)
- Relacionadas com fármacos

G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; AH = anemia hemolítica; HELLP = hemólise, valores hepáticos elevados, baixa contagem de plaquetas.

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

### EPIDEMIOLOGIA

A AHAI pode afetar tanto crianças (principalmente antes dos 5 anos) quanto adultos, e estima-se que a incidência anual global (não ajustada para a idade) seja de aproximadamente 1 a 3 por 100.000 indivíduos. Nas crianças, os meninos tendem a ser afetados com mais frequência, enquanto nos adultos, a razão entre sexo feminino e masculino é de 1,5 a 2. A maioria dos pacientes adultos tem mais de 40 anos, e a incidência máxima é observada em torno da sétima década de vida. Essa distribuição etária pode estar relacionada com o aumento de frequência de neoplasias malignas linfoproliferativas nos adultos mais velhos, resultando em aumento relacionado com a idade de AHAI secundária, decorrente de linfoma. A maioria dos casos de AHAI ocorre de maneira esporádica; entretanto, o distúrbio pode estar algumas vezes associado, principalmente em crianças, a uma imunodeficiência primária hereditária subjacente. A AHAI ocorre, em geral, como citopenia imune isolada; entretanto, algumas vezes, pode estar associada, de modo concomitante ou sequencial, à trombocitopenia imune (PTI) e/ou neutropenia autoimune no contexto da síndrome de Evans. Entre as AHAI, a denominada AHAI por anticorpo quente (wAHAI; ver Diagnóstico e classificação) representa 70 a 80% de todos os casos e por quase 90% dos casos em crianças. A hemoglobinúria paroxística a frio (HPF) é um subtipo muito incomum de AHAI observada quase exclusivamente em crianças. A HPF contrasta com a doença por aglutininas a frio (DAF) ou crioaglutininas, que ocorre quase exclusivamente em adultos com mais de 50 anos. A AHAI pode ser primária (ou idiopática) ou pode estar associada a uma doença ou condição subjacente (AHAI secundária).

### BIOPATOLOGIA

A patogenia da AHAI é um processo complexo em múltiplas etapas, que envolve não apenas autoanticorpos, mas também vários efeitos do sistema imune, incluindo o sistema complemento e os macrófagos, bem como os linfócitos B e T. Embora os mecanismos que levam à hemólise estejam, em parte, elucidados (com atuação primária da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e citotoxicidade dependente do complemento), os mecanismos que conduzem à ruptura da autotolerância ainda estão longe de uma compreensão completa e foram principalmente extrapolados de modelos murinos.

Os autoanticorpos antieritrocitários imunoglobulina G (IgG) medeiam a destruição dos eritrócitos fora da circulação sanguínea (hemólise extravascular). Por outro lado, quando os componentes líticos do sistema complemento participam do processo, a destruição dos eritrócitos ocorre, em geral, diretamente na circulação (hemólise intravascular) e/ou no fígado.

Na wAHAI, o autoanticorpo direcionado contra os eritrócitos é principalmente do isótipo $IgG_1$. Tem a capacidade de se ligar ao receptor gama Fc dos macrófagos, de modo que a hemólise extravascular ocorre principalmente no sistema reticuloendotelial (SRE) do baço. Os autoantígenos nas membranas dos eritrócitos que constituem o alvo dos anticorpos são, por ordem decrescente de frequência, os seguintes: (1) peptídios do sistema *rhesus* (em cerca de um terço dos casos); (2) proteína de banda 3; e (3) glicoforina A, uma glicoproteína da membrana dos eritrócitos. Em outros casos, os anticorpos apresentam especificidade para antígenos do sistema de grupo sanguíneo Kell ou Duffy e, muito raramente, para antígenos ABO. Em menos de 10% dos casos de wAHAI, não se pode detectar nenhuma especificidade. Diferentemente da wAHAI, as crioaglutininas são anticorpos IgM que reagem em temperaturas baixas com polissacarídios na superfície dos eritrócitos, principalmente com os antígenos i e I e, com menos frequência, com a glicoproteína Pr e polissacarídios sialilados.[2] As crioaglutininas associadas à infecção por *Mycoplasma pneumoniae* apresentam especificidade anti-I, enquanto aquelas relacionadas com a mononucleose infecciosa exibem especificidade anti-i. Na DAF, as crioaglutininas são quase sempre anticorpos IgM monoclonais anti-I com uma cadeia pesada VH4-34, uma forma de cadeia pesada da superfície de ligação do antígeno que favorece a fixação a polissacarídios.

## DIAGNÓSTICO

### Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da AHAI são as de anemia (p. ex., fadiga incomum, dispneia aos esforços, taquicardia) e/ou aquelas provocadas pela hemólise ativa (icterícia com ou sem coluria, sobretudo quando há hemólise intravascular). Em pacientes com crioaglutininas de alta afinidade, a exposição ao frio também pode precipitar episódios de acrocianose ao induzir aglutinação maciça dos eritrócitos na circulação capilar das mãos, dos pés ou até mesmo da ponta do nariz e das orelhas. Esplenomegalia leve é encontrada, sobretudo na wAHAI, mas é incomum na DAF, a não ser que haja um linfoma de células B subjacente.

### Exames laboratoriais gerais

Níveis séricos elevados de bilirrubina indireta e de lactato desidrogenase (LDH) e diminuição da haptoglobina sérica são achados habituais, porém inespecíficas, da anemia hemolítica. Os sinais laboratoriais de destruição intravascular dos eritrócitos (hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria) são incomuns no contexto da AHAI. Uma vez reconhecida a anemia hemolítica, o diagnóstico de AHAI é, em geral, relativamente fácil e baseia-se, em primeiro lugar, na identificação de autoanticorpos antieritrocitários por meio do TAD (teste de Coombs) e, em seguida, na exclusão de outras causas de anemia hemolítica. É essencial efetuar um exame cuidadoso do esfregaço de sangue periférico, tendo em mente que é possível observar um aumento no número de esferócitos (particularmente microesferócitos) em cerca de 30 a 40% dos casos de AHAI (ver Capítulo 148).

### Teste da antiglobulina (Coombs) direto

O TAD que revela eritrócitos recobertos por anticorpos é fundamental para o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune.[3,3b] O teste da antiglobulina (Coombs) indireto avalia se há anticorpos incompletos no soro do paciente. O reagente de antiglobulina padrão contém anticorpos para identificar todas as quatro classes de IgG e componentes do complemento (em geral, C3 e C4).

Um resultado positivo no TAD exige interpretação cautelosa quando não existem outras características de AHAI. Resultados falso-positivos não são incomuns. A incidência relatada de testes positivos da antiglobulina em doadores de sangue normais e na população geral de pacientes hospitalizados varia amplamente – de 1 em 100 até 1 em 15.000. Essa variação é explicada por diferenças na técnica empregada para a realização do teste. O motivo habitual de um TAD falso-positivo é adesão inespecífica e de baixa afinidade da IgG sérica aos eritrócitos. Os TAD falso-negativos na AHAI verdadeira são raros (cerca de 5% de todos os casos de AHAI) e, em geral, são decorrentes de autoanticorpos de baixa afinidade que sofrem eluição espontânea das superfícies dos eritrócitos *in vitro* ou a anticorpos IgA, ou a quantidades de anticorpos que recobrem os eritrócitos e que estão abaixo do limite de detecção do teste da antiglobulina. O diagnóstico de AHAI com TAD negativo só pode ser considerado após a exclusão de outras causas potenciais de anemia hemolítica hereditária e adquirida.

## Classificação da AHAI: Anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes *versus* anticorpos frios

Uma vez estabelecido o diagnóstico de AHAI, a classificação do tipo de AHAI é essencial.[4] De acordo com o padrão de TAD e a temperatura ótima em que o autoanticorpo reage com eritrócitos humanos, as AHAI (por anticorpos quentes e frios) são normalmente subdivididas em quatro subtipos principais: (1) wAHAI; (2) AHAI por anticorpos frios (cAHAI, incluindo doença por aglutininas a frio crônica); (3) AHAI de tipo misto; e (4) a excepcional HPF. Os autoanticorpos reativos ao frio são, em sua maioria, denominados *aglutininas frias* ou crioaglutininas; as hemolisinas frias são muito menos comuns. Uma pequena proporção (cerca de 5%) dos pacientes apresenta autoanticorpos reativos tanto ao frio quanto ao quente, indicando uma AHAI de tipo misto. A distinção entre cAHAI e wAHAI é muito importante, visto que os mecanismos de lesão dos eritrócitos, o principal local de hemólise e as abordagens terapêuticas são diferentes. A Tabela 151.2 fornece um resumo das principais características dos diferentes tipos de AHAI.

Nas wAHAI, que representam 70 a 80% de todos os casos de AHAI em adultos, o padrão do TAD é exclusivamente IgG positiva ou IgG e $C_3$ positivos[4b]. Os autoanticorpos são principalmente do isótipo $IgG_1$ e ligam-se e reagem de maneira ótima com eritrócitos a uma temperatura de 37°C (faixa de 35 a 40°C). Na wAHAI, a hemólise é, em grande parte, extravascular e ocorre predominantemente no baço. Por outro lado, na AHAI causada por autoanticorpos frios, que representa 15 a 20% das AHAI, o padrão habitual do TAD consiste em IgG negativa e $C_3$ positivo, e as crioaglutininas circulantes podem ser detectadas no soro em título significativo (*i. e.*, > 1/64). Os anticorpos frios são quase exclusivamente do isótipo IgM; são capazes de ativar a via clássica do complemento, porém raramente são encontrados ligados à membrana dos eritrócitos *in vitro*, visto que são rapidamente eluídos *ex vivo* antes que o teste possa ser realizado. Tipicamente, os anticorpos frios reagem com eritrócitos a temperaturas inferiores a 30°C (temperatura ótima de 4°C) e levam a vários graus de hemólise extravascular, predominantemente no fígado, mais do que no baço. Em casos raros de AHAI (cerca de 5 a 10%), conhecidas como AHAI de tipo misto, os autoanticorpos (principalmente do isótipo IgM) podem reagir com os eritrócitos dentro de uma ampla faixa de temperatura (amplitude térmica de 4 a 37°C). Por fim, a HPF é um subtipo de AHAI muito incomum, que é observada quase exclusivamente em crianças. A HPF é causada por uma hemolisina IgG que reage com eritrócitos autólogos a temperaturas baixas (2 a 10°C), que só pode ser detectada por meio do teste de Donath-Landsteiner, um teste disponível apenas em alguns laboratórios de referência. Além desses quatro subtipos distintos de AHAI, as anemias hemolíticas induzidas por fármacos devem ser consideradas como uma entidade distinta (ver mais adiante). Além da distinção entre wAHAI e cAHAI, as AHAI também são classificadas como primárias (ou idiopáticas) ou secundárias, dependendo da presença ou da ausência de uma doença subjacente ou condição que promova desregulação imune. Em média, 50 a 60% das wAHAI são secundárias (ver Tabela 151.3 para condições associadas); por conseguinte, é preciso efetuar uma investigação mínima por ocasião do diagnóstico em cada paciente à procura de uma doença ou condição subjacente (Tabela 151.4). É importante ressaltar que uma forma de wAHAI presumivelmente primária pode preceder, em muitos anos, o achado de linfoma não Hodgkin, motivo pelo qual os pacientes com wAHAI precisam ser acompanhados depois de sua remissão.

Em crianças e adultos jovens, as AHAI causadas por autoanticorpos frios são principalmente secundárias a infecções bacterianas (infecção por *M. pneumoniae*) ou virais (vírus Epstein-Barr ou citomegalovírus), enquanto em adultos com mais de 50 anos, a DAF crônica, apesar de rara, é, sem dúvida, a principal causa de cAHAI. Embora a DAF seja considerada, há muito tempo, como uma forma primária (*i. e.*, idiopática) de AHAI, sabe-se agora que, em cerca de 90% dos casos, ela está associada a uma gamopatia IgM monoclonal ou a outras características de um distúrbio linfoproliferativo de células B clonal. Por conseguinte, a DAF crônica deve ser considerada mais como um distúrbio linfoproliferativo verdadeiro, caracterizado por expansão clonal de células B, cujas características são ligeiramente diferentes daquelas da macroglobulinemia de Waldenström (ver Capítulo 178) ou do linfoma linfoplasmocítico na medula óssea (ver Capítulo 176). A anemia hemolítica raramente é muito grave na presença de DAF e é classicamente exacerbada pela exposição ao frio ou a infecções.

**Tabela 151.2** **Principais características dos vários tipos de AHAI.**

| TIPO DE AHAI | EPIDEMIOLOGIA/TIPO DE HEMÓLISE | TAXA DE AHAI SECUNDÁRIA | ISÓTIPO DE AUTOANTICORPO | TEMPERATURA ÓTIMA |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AHAI por anticorpo quente | Cerca de 70 a 80% de todas as AHAI<br>Adultos > crianças (idade média de 3 anos), principalmente hemólise EV, início subagudo (raramente abrupto com hemólise IV associada) | Cerca de 50% dos casos (ver Tabela 151.3) | IgG >> IgA, IgM | 37°C |
| Síndrome da aglutinina fria | Cerca de 20 a 30% de todos os casos de AHAI em adultos<br>Idade > 50 anos<br>Hemólise EV ± IV | Gamopatia kappa IgM monoclonal principalmente secundária em 90% dos casos ± características de distúrbio linfoproliferativo de células B clonal definido | IgM >> IgA ou IgG<br>Título de aglutinina fria > 1/500 | 4°C |
| AHAI transitória a frio | Crianças, adultos jovens<br>Hemólise IV | Infecções (*Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr etc.) | IgM policlonal<br>Título de aglutininas frias ≥ 1/64 | 4°C |
| Hemoglobinúria paroxística a frio | Crianças (raramente), excepcional em adultos<br>Hemólise IV aguda | Infecções (*Mycoplasma pneumoniae*, vírus) | IgG (hemolisina de Donath-Landsteiner) | > 30°C |
| AHAI do tipo misto | Adultos<br>Hemólise principalmente EV | Principalmente linfomas de células B | IgG, IgM ± AF ~ 1/500 | Ampla faixa (4° a 37°C) |

AHAI = anemia hemolítica autoimune; TAD = teste da antiglobulina direto; EV = extravascular; IgG = imunoglobulina G; IV = intravascular.

**Tabela 151.3** **Principais distúrbios ou condições associados à anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes.**

Distúrbios hematológicos e doenças linfoproliferativas:

- Leucemia linfoide crônica,* leucemia linfoblástica aguda,† leucemia de LGL
- Linfoma de células B,* linfoma de Hodgkin
- Linfoma de células T angioimunoblástico
- Doença de Castleman
- Mielodisplasias, mielofibrose

Tumores sólidos: timoma/cisto dermoide ovariano/carcinoma

Doenças autoimunes e inflamatórias

- Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolipídio
- Artrite reumatoide
- Colite ulcerativa, anemia perniciosa/tireoidite
- Miastenia *gravis*
- Hepatite autoimune, hepatite de células gigantes*
- Sarcoidose
- Fasciite eosinofílica

Infecções:

- Vírus: EBV,* HCV, CMV
- Bactérias: tuberculose/brucelose/sífilis/babesiose

Fármacos

Imunodeficiências primárias

- Imunodeficiência variável comum
- Síndrome de hiper-IgM,† SLPA†
- Deficiência de CTLA4† ou LRBA†
- Síndrome IPEX,† síndrome APECED†

Outros

- Gravidez
- Após transplante de medula óssea alogênico ou transplante de fígado ou intestino delgado*
- Doença de Rosai-Dorfman

*Doenças que também pode estar associadas à anemia hemolítica autoimune a frio.

†Visto quase exclusivamente na infância.

SLPA = síndrome linfoproliferativa autoimune; APECED = poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica; CTLA4 = proteína associada ao linfócito T citotóxico 4; IgM = imunoglobulina M; IPEX = síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X; LGL = grandes linfócitos granulosos; LRBA = proteína de âncora responsiva a lipopolissacarídio e de tipo bege; EBV = vírus Ebstein-Barr; HCV = vírus da hepatite C; CMV = citomegalovírus.

| Tabela 151.4 | Investigação recomendada na anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes. |
|---|---|

1. Anticorpos antinucleares (± anticorpos anti-DNA se o ANA for positivo)
2. Anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico*
3. Eletroforese das proteínas séricas e imunoeletroforese
4. Imunofenotipagem de linfócitos periféricos (citometria de fluxo)
5. TC do tórax, abdome e pelve (na ausência de LES e SAF óbvios)
6. Biopsia de medula óssea: recomendada na presença de hipogamaglobulinemia e/ou gamopatia monoclonal e/ou linfadenopatia anormal na TC

*Particularmente no caso de episódio anterior de trombose venosa e/ou arterial ou em caso de aborto recorrente em mulheres e sistematicamente antes da esplenectomia.

ANA = anticorpos antinucleares; SAF = síndrome do anticorpo antifosfolipídio; TC = tomografia computadorizada; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

## ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNE INDUZIDA POR FÁRMACOS

Existem vários mecanismos pelos quais um fármaco pode induzir anemia hemolítica, embora AHAI verdadeiras induzidas por fármacos sejam raras. Muitos fármacos ou seus metabólitos têm o potencial de induzir a formação de anticorpos antifármacos. Os fármacos que formam ligações covalentes com proteínas na membrana dos eritrócitos podem ligar anticorpos antifármacos à superfície do eritrócito, resultando em TAD positivo e, em alguns casos, iniciando a destruição dos eritrócitos mediada por anticorpos. Outros fármacos, como as cefalosporinas, podem ligar-se às membranas dos eritrócitos e captar a IgG do plasma de maneira inespecífica. Nesses casos, não há anticorpo antifármaco. O diagnóstico de anemia hemolítica imunomediada induzida por fármacos deve ser considerado quando o paciente relata uso de medicamento suspeito, quando há hemólise aguda mediada pelo complemento, quando apenas componentes do complemento são detectáveis na superfície dos eritrócitos ou quando o soro do paciente reage com eritrócitos na presença do fármaco suspeito. Alguns fármacos induzem autoanticorpos verdadeiros contra os eritrócitos. Fludarabina, um análogo nucleosídico da purina utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crônica, e anticorpos monoclonais direcionados contra fator de necrose tumoral α (infliximabe e adalimumabe), linfócitos T (alentuzumabe), integrina α4 (natalizumabe) e receptor da interleucina 2 (daclizumabe) também apresentam essa propriedade, cuja causa é desconhecida. De forma notável, não existe maneira definitiva de diferenciar a AHAI induzida por fármacos da AHAI primária. Recentemente, foram relatados diversos casos de citopenias imunes, incluindo wAHAI, induzidas por inibidores de pontos de verificação imunes (anti-CTLA4; anticorpos monoclonais anti-PD1 e anti-PDL1), atualmente utilizado no tratamento do câncer.[5]

## TRATAMENTO

O tratamento da AHAI é, há muito tempo, empírico e baseado em estudos não controlados retrospectivos. Entretanto, nessa última década, dados mais embasados forneceram mais evidências para melhorar o tratamento.[6,7]

### Cuidados de suporte e transfusão

Independentemente do tipo de AHAI, a suplementação com ácido fólico (5 a 10 mg/dia) é justificada em pacientes que apresentam AHAI ativa e aumento da eritropoese, de modo a evitar sua depleção, que pode ser interpretada incorretamente como insucesso do tratamento. As transfusões de hemácias também estão indicadas para pacientes com sinais/sintomas incapacitantes de anemia e/ou distúrbio cardiovascular subjacente significativo (p. ex., doença da artéria coronária ou insuficiência cardíaca). Embora pacientes mais jovens consigam tolerar um nível estável de hemoglobina baixo, de apenas 6 g/dℓ, recomenda-se habitualmente a manutenção de um nível de hemoglobina de pelo menos 8 g/dℓ em pacientes com comorbidades significativas. É importante que o médico entenda que as transfusões sanguíneas não podem ser negadas a pacientes com AHAI sintomática, em razão de uma *prova cruzada incompatível*. O banco de sangue deve ser informado sobre o estado do paciente. Com efeito, o TAD positivo do paciente quase sempre interfere no teste de compatibilidade, de modo que a função do banco de sangue é fornecer concentrados de hemácias que sejam menos incompatíveis em relação à especificidade dos autoanticorpos do paciente. Por conseguinte, para reduzir os riscos associados à transfusão em pacientes com AHAI, são essenciais uma comunicação estreita e cooperação entre o médico e o especialista em medicina transfusional. Tendo em vista que os eritrócitos transfundidos podem ser destruídos pelos autoanticorpos do paciente, deve-se evitar transfusão rápida de grandes volumes de hemácias, visto que pode ter graves consequências. Esse risco está aumentado se o paciente também tiver aloanticorpos induzidos por transfusões prévias ou gravidez. Por conseguinte, as unidades de concentrados de hemácias não devem ser administradas em uma velocidade que ultrapasse 1 mℓ/kg/hora. Algumas vezes, utiliza-se a plasmaférese em pacientes com AHAI potencialmente fatal, porém não há evidências fortes que respaldem a sua eficácia e segurança na literatura.

Na cAHAI e na DAF, recomenda-se transfundir concentrados de hemácias preaquecidos (próximo a 37°C) por um dispositivo específico, para aumentar o efeito da transfusão, embora essa prática não seja sustentada por dados baseados em evidências fortes.

### Tratamento das anemias hemolíticas autoimunes a frio transitórias (agudas)

Nos casos de cAHAI transitória induzida por infecção, o início é habitualmente abrupto, e o grau de anemia pode ser profundo e, algumas vezes, potencialmente fatal, exigindo a transfusão de concentrados de hemácias preaquecidos, o que não deve ser adiado (Figura 151.1). Além dos cuidados de suporte, justifica-se o uso de antibióticos em caso de pneumonia por *M. pneumoniae*. Algumas vezes, pode-se considerar um ciclo curto de corticosteroides nos casos de cAHAI grave secundária a uma infecção viral (vírus Epstein-Barr), de modo a reduzir a duração da anemia, porém essa prática não é consensual nem baseada em evidências.

## Tratamento da doença da crioglutinina crônica

O tratamento da DAF é, há muito tempo, apenas de suporte e sintomático (ver Figura 151.1). A base essencial do manejo da DAF ainda consiste em evitar exposição ao frio, particularmente para prevenir as manifestações circulatórias induzidas pelo frio; porém, essa medida frequentemente não é suficiente para evitar episódios de hemólise. Nos casos de infecções e outras reações de fase aguda, os níveis de C3 e de C4 aumentam, em virtude de sua produção elevada, resultando em exacerbação da citotoxicidade dependente do complemento direcionada contra eritrócitos autólogos e aumento da hemólise. Em consequência, o tratamento imediato de infecções ou de outras doenças e a prevenção da infecção por meio de vacinas antigripal e/ou pneumocócicas são fortemente recomendados para pacientes com DAF. Em casos de exacerbação da hemólise e anemia grave, deve-se considerar a transfusão de concentrados de hemácias preaquecidos, visto que os pacientes com DAF frequentemente são idosos e apresentam comorbidades significativas. Embora a DAF seja, em geral, considerada um distúrbio linfoproliferativo relativamente indolente e lentamente progressivo, com prognóstico relativamente satisfatório, pode-se observar dependência de transfusão em alguns pacientes com episódios recorrentes de hemólise ativa.

Para pacientes com episódios sintomáticos ativos ou recidivantes de anemia hemolítica a frio que justifica tratamento, recomenda-se rituximabe, isoladamente ou em combinação com fludarabina[A1] ou, melhor ainda, com bendamustina.[A2,7b] Outra nova opção potencial é o sutimlimab, um inibidor upstream seletivo da via clássica do complemento (na dose de 45 a 60 mg/kg/semana IV durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas).[7c] Sutimlimab foi aprovado pela FDA em fevereiro de 2022. Várias monoterapias demonstraram ter pouca eficácia, de modo que o seu uso deve ser evitado, visto que todas elas apresentam toxicidade significativa. Esses agentes incluem corticosteroides, agentes alquilantes, interferona α, ciclofosfamida, clorambucila e cladribina. Como a hemólise ocorre principalmente no fígado, deve-se evitar a esplenectomia em pacientes com DAF. Em pacientes que dependem de transfusões, com contagens normais ou discretamente elevadas de reticulócitos, o uso transitório de um agente de estimulação da eritropoese *off-label* pode ser útil como estratégia para evitar a administração de transfusão. A plasmaférese pode ser temporariamente útil em casos de hemólise grave e/ou na preparação para cirurgia que exige exposição ao frio, cirurgia de pulmão-coração. [A1,A2] [7b] A Figura 151.1 fornece um algoritmo para o manejo da doença da crioaglutinina crônica. Por fim, tendo em vista que a atividade hemolítica das crioaglutininas é dependente do complemento, a eficácia dos inibidores do complemento, como TNT001 (anti-C1s), ou do eculizumabe, o anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 licenciado para a HPN, foi testada na DAF em estudos preliminares e demonstrou ser promissora.

## Tratamento das anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos quentes primárias

### Tratamento de primeira linha: corticosteroides

As wAHAI primárias seguem habitualmente uma evolução crônica, e, com exceção de alguns pacientes que apresentam hemólise compensada leve com nível de hemoglobina normal ou quase normal, o tratamento é, em geral, necessário (Figura 151.2). Diferentemente da DAF, os corticosteroides constituem a base do tratamento nas wAHAI e devem ser administrados como tratamento de primeira linha. A imunoglobulina intravenosa (IgIV) apresenta apenas pouca eficácia nas wAHAI e deve ser considerada (na dose de 2 g/kg durante 2 dias) apenas como terapia de resgate potencial na AHAI grave dependente de transfusão, na ausência de resposta aos corticosteroides. Em geral, o esquema de corticosteroides baseia-se na prednisona ou prednisolona VO, em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia. Por analogia a outras doenças autoimunes, pode-se

considerar o uso de metilprednisolona IV, em uma dose de 250 a 1.000 mg/dia, durante 1 a 3 dias, em pacientes com anemia profunda, embora não se disponha de ensaios clínicos para respaldar a sua maior eficácia. Em geral, a dose inicial de prednisona oral é mantida por 3 a 4 semanas e, em seguida, reduzida de maneira gradual e progressiva se for obtida pelo menos uma resposta parcial. Não há consenso sobre a duração total do tratamento; entretanto, em decorrência da alta probabilidade de recidiva precoce quando o tratamento é interrompido de maneira prematura, os corticosteroides devem ser mantidos durante pelo menos 3 meses após a obtenção de uma resposta completa (definida pela normalização da hemoglobina, sem qualquer evidência de hemólise ativa). Com exceção das crianças, não se recomenda o uso de prednisona em dias alternados antes de interromper o tratamento. A eficácia dos corticosteroides pode levar alguns dias a 2 semanas, de modo que podem ser necessárias transfusões sanguíneas no início da AHAI, particularmente no caso de anemia grave em crianças pequenas ou em adultos idosos, para manutenção de um nível "seguro" de hemoglobina. Depois de 2 a 3 semanas de tratamento com corticosteroides, observa-se uma resposta clinicamente significativa em 80 a 85% dos casos. Com exceção dos poucos pacientes que são verdadeiramente refratários aos corticosteroides, o principal problema enfrentado pelos médicos no tratamento de pacientes com wAHAI é que cerca de 50 a 60% deles são dependentes de corticosteroides para suprimir a hemólise. Por conseguinte, podem ocorrer aumentos das recidivas de wAHAI nas primeiras semanas após a interrupção dos corticosteroides ou até mesmo durante o tratamento, quando a dose de prednisona diária é diminuída abaixo de determinado limiar, que habitualmente se situa entre 10 e 15 mg/dia, uma dose que está associada a vários efeitos adversos a longo prazo. Em geral, pode-se considerar que apenas um terço dos pacientes esteja em remissão completa sem tratamento 1 ano após o início da doença.

**Tratamento de segunda linha**

***Rituximabe***

A eficácia do rituximabe, o anticorpo monoclonal quimérico que tem como alvo o antígeno CD20 nos linfócitos B, foi demonstrada pela primeira vez na wAHAI refratária em crianças, com taxa de resposta que alcançou até 100% em alguns estudos. Nos adultos, o rituximabe também demonstrou ter eficácia significativa na wAHAI primária em dois ensaios clínicos randomizados, com taxa de resposta global de 75% em 1 ano.[A3,A4,A4b] A dose habitual é de 375 mg/m$^2$ por infusão intravenosa, 1 vez/semana durante 4 semanas; entretanto, podem ser utilizados outros esquemas, como doses fixas de 1.000 mg a intervalos de 2 semanas, como na artrite reumatoide. A segurança do rituximabe é habitualmente satisfatória, embora raramente possam ocorrer neutropenia de início tardio e infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Em um estudo de coorte retrospectivo, foi também constatada a eficácia e segurança relativa do rituximabe em citopenias imunes associadas ao lúpus eritematoso sistêmico.[8] Em seu conjunto, os dados da literatura sustentam claramente, sempre que possível, o uso do rituximabe (*off-label*) como tratamento de segunda linha inicial e antes da esplenectomia para pacientes com wAHAI que tiveram pouca ou nenhuma resposta aos corticosteroides, bem como para pacientes idosos com comorbidades, como diabetes melito, que correm alto risco de desenvolver efeitos colaterais induzidos pelos corticosteroides. Quando o rituximabe é administrado antes da esplenectomia, deve-se efetuar vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B e/ou *Neisseria meningitidis*, sempre que possível, 2 semanas antes do uso do rituximabe, visto que pode haver necessidade de esplenectomia posteriormente (ver Capítulo 159 para recomendações específicas).

***Esplenectomia***

Durante muito tempo, a esplenectomia foi a opção de segunda linha preferida para as wAHAI primárias. A taxa de resposta sustentada após esplenectomia é de cerca de 60 a 70%, porém ainda faltam fatores preditores claros de resposta. O risco peroperatório da esplenectomia laparoscópica é baixo e aceitável, com taxa de mortalidade de menos de 1%. As complicações mais temidas, mesmo após o procedimento laparoscópico, ainda são o risco raro, porém imprevisível, de sepse fulminante e o risco de complicações tromboembólicas pós-operatórias, particularmente nas veias esplâncnicas. Por conseguinte, recomenda-se a heparina de baixo peso molecular no peroperatório de pacientes

com wAHAI que são submetidos à esplenectomia e, em particular, naqueles que também apresentam anticorpos antifosfolipídios positivos. O melhor momento para a realização da esplenectomia é motivo de controvérsia, visto que agora existem alternativas disponíveis, como o rituximabe, pelo menos em alguns países. Em crianças com menos de 5 a 7 anos, esse procedimento deve ser evitado ou adiado pelo maior tempo possível. Nos adultos, precisa ser considerado no início da evolução da doença para pacientes que não responderam aos corticosteroides (ou que necessitam de doses altas e inaceitáveis para manter, pelo menos, remissão parcial) e ao rituximabe.

***Danazol***

Em pacientes dependentes de corticosteroides, o uso do danazol, um análogo de androgênio atenuado, na dose de 400 a 800 mg/dia, pode ser útil como estratégia poupadora de corticosteroides em adultos que necessitam de uma dose diária de prednisona superior a 15 mg para manter a remissão. Entretanto, em virtude de seus efeitos colaterais androgênicos comuns, o seu uso é habitualmente limitado nas mulheres, e o seu uso a longo prazo também é difícil em homens, em virtude de sua hepatotoxicidade potencial.

**Outras linhas de tratamento**

***Agentes imunossupressores e citotóxicos***

Em pacientes com wAHAI refratária, nos quais a esplenectomia e o rituximabe não tenham obtido sucesso, o manejo baseia-se, em grande parte, na experiência e principalmente em dados retrospectivos na literatura, em oposição a ensaios clínicos de comparação prospectivos e controlados. Em pequenas séries de casos, foi relatada a eficácia da azatioprina, da ciclofosfamida e, em menor grau, da ciclosporina e do micofenolato de mofetila. A escolha depende da razão eficácia/segurança individualizada. Esses fármacos devem ser reservados para pacientes que não responderam ao rituximabe e à esplenectomia ou que não são candidatos apropriados à esplenectomia.

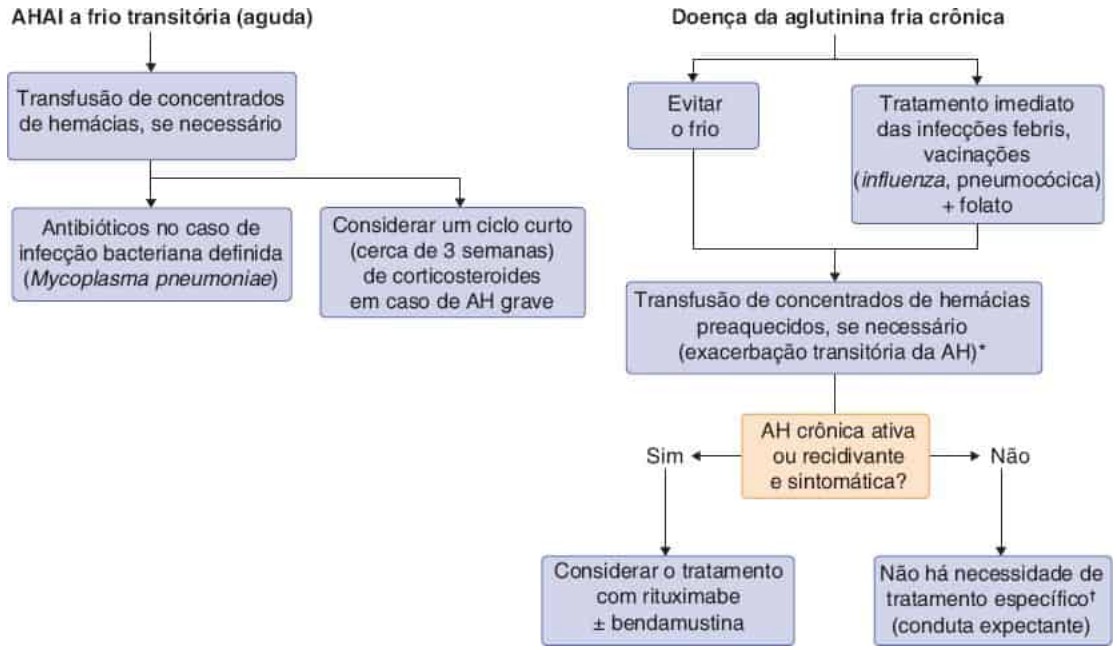


**FIGURA 151.1 Algoritmo proposto para o tratamento das anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) a frio.*** O uso transitório de agentes de estimulação da eritropoese pode ser considerado como não formal, † a não ser que o distúrbio linfoproliferativo clonal de linfócitos B subjacentes exija tratamento específico. AH = anemia hemolítica.

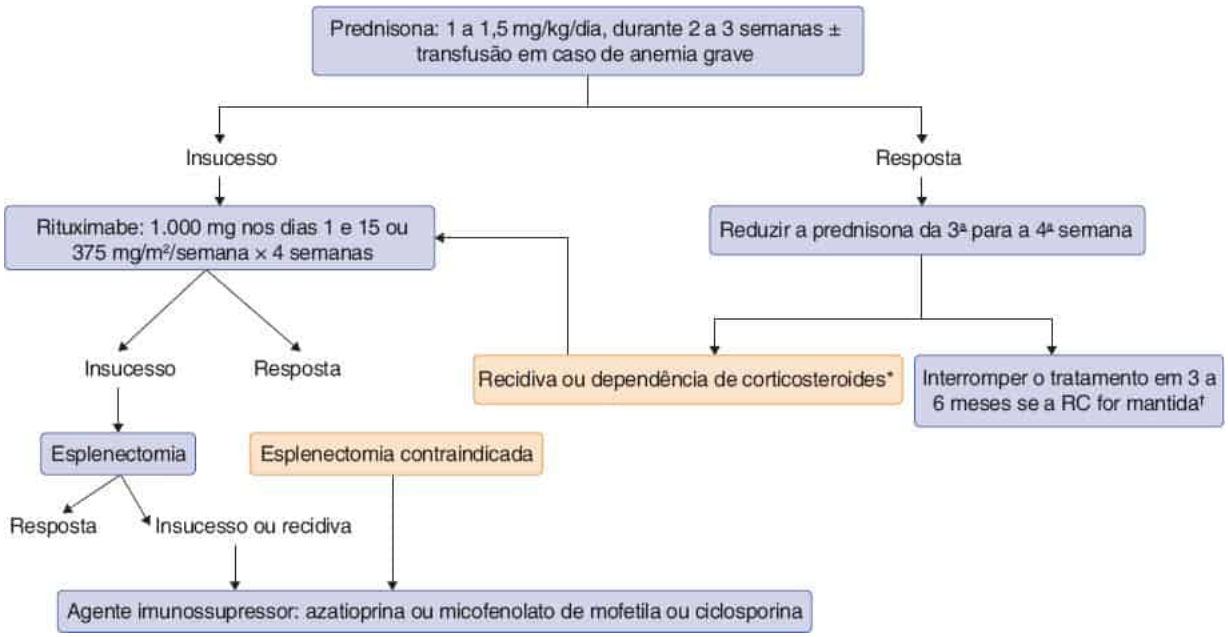


**FIGURA 151.2 Algoritmo proposto para o tratamento da anemia hemolítica autoimune reativa quente primária em adultos.*** É necessário manter a prednisona diariamente em uma dose de mais de 10 mg para manter uma remissão pelo menos parcial (*i. e.*, nível de hemoglobina ≥ 10 g/dℓ, com aumento de pelo menos 2 g a partir do valor basal). †Remissão completa (RC) = nível de hemoglobina > 12 g/dℓ sem hemólise.

## HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

### DEFINIÇÃO

A HPN é um distúrbio hematológico clonal raro e potencialmente fatal, com manifestações multifacetadas causadas por mutação somática adquirida no gene de fosfatidilinositol glicana (*PIG-A*).[9] Nas células-tronco hematopoéticas pluripotentes, a mutação no *PIG-A* provoca deficiência de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI) e proteínas ancoradas ao GPI, incluindo as proteínas reguladoras do complemento, CD55 e CD59, que normalmente são expressas na superfície dos eritrócitos. Por conseguinte, os eritrócitos da HPN são muito vulneráveis à ativação do complemento em sua superfície (sobretudo quando há febre, acidose ou hipoxia) e à formação do complexo de ataque à membrana (MAC) (ver Capítulo 44).[10] A hemólise intravascular crônica resultante é a característica essencial da forma hemolítica clássica da doença, e a liberação de hemoglobina livre contribui para a maior parte de suas manifestações clínicas (disfagia, dor abdominal recorrente, disfunção erétil).

### EPIDEMIOLOGIA

A HPN pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum entre os 10 e 50 anos. A idade média por ocasião do diagnóstico é de cerca de 34 anos (idade mediana de cerca de 40 anos), e a razão de sexo feminino/masculino aproxima-se de 1. O tempo mediano de sobrevida após o diagnóstico é de aproximadamente 20 anos. Trata-se de uma doença rara, com prevalência estimada na população de 1 em $10^5$ a 1 em $10^6$. Não há preferência de sexo, e é muito incomum obter história familiar de HPN.

### BIOPATOLOGIA

A HPN resulta de mutação somática, que causa um defeito na membrana do eritrócito. A doença começa em uma única célula-tronco hematopoética quando o gene *PIG-A* no braço curto do cromossomo X ativo adquire mutação. O gene *PIG-A* codifica a PIG-A, uma enzima essencial para a síntese de GPI. A localização do gene *PIG-A* no

cromossomo X possibilita que uma única mutação no gene afete a síntese de GPI. Esse lipídio forma normalmente uma ligação peptídica com o aminoácido C-terminal de numerosas proteínas, ancorando-as à membrana dos eritrócitos. Os estudos genéticos moleculares indicam que o clone da HPN suprarregula genes que tornam o clone HPN resistente à apoptose e ao ataque imune. A mutação em uma célula-tronco hematopoética afeta o *PIG-A* nas células sanguíneas de todas as linhagens. Foram identificadas quase 150 mutações diferentes de *PIG-A*. A maioria delas inativa o gene *PIG-A* e provoca perda total de GPI nos descendentes da célula-tronco portadora. Os eritrócitos com deficiência completa de GPI são denominados *eritrócitos HPN III*, enquanto aqueles que apresentam deficiência parcial são denominados *eritrócitos HPN II*. A coexistência de eritrócitos HPN III e HPN II no mesmo paciente indica a presença de dois clones mutantes. Um pequeno número de células-tronco hematopoéticas em indivíduos normais apresenta a mutação *PIG-A*; essas células não apresentam vantagem proliferativa e persistem em pequenos números. No sangue normal, a frequência de células com deficiência de *PIG-A* é de 1 em 50.000 eritrócitos. Entretanto, diferentemente daquilo observado na HPN, as células deficientes nos indivíduos normais originam-se de células hematopoéticas comprometidas. O achado de células deficientes em *PIG-A* em indivíduos normais sugere que a HPN envolve não apenas a mutação de *PIG-A*, mas também uma segunda etapa, talvez uma mutação, que possibilita a expansão do clone mutado.

### Consequências funcionais da deficiência de GPI

O inibidor de membrana da hemólise reativa (CD59 ou protectina) e o CD55, um inibidor da C3 convertase, são duas das numerosas proteínas normalmente ancoradas pelo GPI aos eritrócitos. Impedem a polimerização de C9, a etapa final na montagem do MAC, que começa com a clivagem de C5 em C5b. As deficiências de CD59 e CD55 possibilitam a montagem sem oposição do MAC na superfície do eritrócito, iniciando, assim, a hemólise intravascular. Diversos fatores inespecíficos, como redução do pH sanguíneo, podem ativar o complemento. A hemoglobinúria matinal que ocorre em alguns casos de HPN constitui, provavelmente, o resultado da acidificação sutil do sangue durante o sono.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Classicamente, alguns pacientes com HPN acordam de manhã e eliminam urina escura (coluria). Os paroxismos típicos da hemoglobinúria ocorrem na vigência de hemólise intravascular crônica de baixo grau, que provoca hemossiderinúria constante na HPN. Cerca de um terço dos casos evolui para a anemia aplásica (ver Capítulo 156).[11] A transformação em leucemia mielógena aguda representa um evento raro. Outras manifestações clínicas incluem dor abdominal, disfagia e disfunção erétil. A base desses sintomas é, provavelmente, a remoção, pela hemoglobina plasmática livre, do óxido nítrico endógeno, um regulador do tônus vasomotor e muscular liso. Em cerca de um terço dos casos, ocorre trombose venosa em locais incomuns e pode causar trombose da veia esplâncnica intra-abdominal, com acometimento das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) ou das veias porta, ou, com menos frequência, trombose venosa cerebral. Esplenomegalia é incomum; hepatomegalia e ascite sugerem a complicação da trombose venosa intra-abdominal. A hemossiderinúria resulta da hemólise intravascular crônica. Com frequência, são observados sinais sutis ou evidentes de lesão da medula óssea (leucopenia e trombocitopenia). A extensão da destruição dos eritrócitos na HPN depende do número de eritrócitos HPN no sangue, do nível de GPI na membrana eritrocitária (as células HPN III são desprovidas de GPI) e da ativação de superfície do complemento. Com frequência, a anemia é agravada pela deficiência de ferro causada pela perda urinária crônica de ferro na forma de hemossiderinúria. A anemia hemolítica TAD negativa associada à deficiência de ferro deve levantar a suspeita de HPN.[12] A base da tendência ao desenvolvimento de trombose venosa não está bem esclarecida. A hipercoagulabilidade causada pela liberação de substâncias pró-trombóticas nas membranas dos eritrócitos e das plaquetas (que também estão anormais na HPN) e o comprometimento da fibrinólise foram implicados. A remoção do óxido nítrico pela hemoglobina plasmática livre também pode causar dano às células endoteliais e provoca agregação plaquetária.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar do diagnóstico de HPN na presença de anemia hemolítica intravascular adquirida e Coombs negativa; o diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração de deficiência de CD59 nos eritrócitos por meio de citometria de fluxo.[13,14] Outro reagente de utilidade na citometria de fluxo é a aerolisina, uma proteína

bacteriana que se liga à âncora de GPI. Os dados disponíveis sugerem fortemente que a variante fluorescente de aerolisina (FLAER) constitui o reagente mais adequado e mais confiável para a pesquisa de antígenos ligados ao GPI nos leucócitos, ajudando no estabelecimento do diagnóstico de HPN.[15]

O tamanho do clone na HPN está habitualmente correlacionado com o grau de hemólise intravascular.

**TRATAMENTO**

O eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra o C5, reduz a hemólise intravascular, a necessidade de transfusões e a incidência de trombose na HPN.[A5] O eculizumabe é, habitualmente, administrado em uma dose de 600 mg a cada semana, durante 4 semanas, seguida 1 semana mais tarde por uma dose de 900 mg e, por fim, 900 mg a cada 2 semanas. O bloqueio do complemento nem sempre é completo. Antes de iniciar o tratamento com eculizumabe, o paciente deve ser vacinado contra *Meningococcus A*, *B* e *C*, e, em muitos países, recomenda-se fortemente profilaxia a longo prazo com penicilina oral. Além da anemia hemolítica dependente de transfusão, a ocorrência de trombose venosa relacionada com a doença também é uma forte indicação para o uso do eculizumabe na HPN, em associação com anticoagulação. O ravulizumabe, que é um inibidor do complemento mais recente que também se liga ao C5, tem meia-vida terminal muito mais longa, em comparação com o eculizumabe, e pode ser administrado a cada 8 semanas, em vez de a intervalos de 2 semanas com resultados equivalente.[A6,A6b] Pegcetacoplan (1.080 mg SC 2 vezes por semana), que tem como alvo a proteína C3 (complemento) em vez de C5, consegue inibir hemólise extravascular, bem como intravascular, e proporciona melhor controle da doença do que os inibidores de C5.[A6c] Crovalimabe é um inibidor de C5 aplicado por via SC, sobretudo em pacientes resistentes ao eculizumabe e ravulizumabe.[15b]

## REAÇÕES TRANSFUSIONAIS HEMOLÍTICAS

A causa de reações transfusionais hemolíticas (ver Capítulo 167) consiste na lise intravascular dos eritrócitos do doador por anticorpos (aloanticorpos ou isoanticorpos) do receptor, que se ligam a um ou mais antígenos de grupo sanguíneo nos eritrócitos transfundidos. Os isoanticorpos do receptor podem ser anticorpos anti-A ou anti-B naturais, ou podem ser induzidos por transfusões ou gestações anteriores. Independentemente de serem IgM ou IgG, os isoanticorpos desencadeiam a montagem dos componentes do complemento líticos na superfície dos eritrócitos do doador. A rápida formação de grandes quantidades de fragmentos C3a e C5a provoca hipotensão e broncospasmo. A insuficiência renal é uma consequência da hipotensão grave e prolongada; a principal lesão renal consiste em isquemia cortical renal secundária ao desvio do sangue para longe dos rins. A hemoglobina em si não é nefrotóxica. Os sinais e sintomas de uma reação transfusional hemolítica são inespecíficos e incluem febre, dor lombar, urticária, dispneia, hipotensão e evidências de coagulação intravascular disseminada. Esses sinais inespecíficos aparecem e se agravam durante a administração da transfusão. É necessário tomar medidas imediatas para interromper a transfusão, enviar o sangue transfundido e uma amostra do sangue do paciente ao banco de sangue e solicitar pesquisa de hemoglobina livre no plasma e na urina. É necessária hidratação do paciente para evitar insuficiência renal.

## OUTRAS CAUSAS DE HEMÓLISE INTRAVASCULAR

No diagnóstico diferencial da hemólise intravascular, devem-se considerar condições em que anormalidades vasculares (p. ex., hemólise por disfunção de prótese valvar cardíaca), toxinas (p. ex., picadas de cobra venenosa), infecções (p. ex., malária, babesiose, sepse por *Clostridium*) ou fármacos provocam dano aos eritrócitos, fazem com que percam fragmentos de membrana e, por fim, sejam fragmentados em partículas que liberam hemoglobina livre (ver Tabela 151.1). A maioria dessas condições é facilmente aparente a partir da anamnese e do exame físico. O tratamento é direcionado para a causa subjacente da hemólise.

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010;116:3180-3184.

A2. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017;130:537-554.

A3. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393-399.

A4. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of Rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92:23-27.

A4b. Liu AP, Cheuk DK. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD012493.

A5. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD010340.

A6. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-539.

A6b. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106:389-397.

A6c. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1028-1037.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101: 351-359.

2. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018;181:320-330.

3. Parker V, Tormey CA. The direct antiglobulin test: indications, interpretation, and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:305-310.

3b. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood* Rev. 2020;41:100648.

4. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:382-389.

4b. Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med*. 2019;381:647-654.

5. Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors. *Am J Hematol*. 2019;94:563-574.

6. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177:208-220.

7. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129: 2971-2979.

7b. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136:480-488.

7c. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1323-1334.

8. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. 2018;93:424-429.
9. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-14.
10. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation—an overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40:49-64.
11. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, et al. Approach to pancytopenia: diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev*. 2018;32:361-367.
12. England JT, Dalal B, Leitch HA. Frequency of and reasons for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria screening in patients with unexplained anaemia. *J Clin Pathol*. 2018;71:364-367.
13. Keeney M, Illingworth A, Sutherland DR. Paroxsymal nocturnal hemoglobinuria assessment by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med*. 2017;37:855-867.
14. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, et al. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: expert consensus. *Eur J Haematol*. 2018;101:3-11.
15. Oldaker T, Whitby L, Saber M, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient calls in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 4—assay validation and quality assurance. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94:67-81.

15b. Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020;135:912-920.

152

# ANEMIAS HEMOLÍTICAS: DEFEITOS DA MEMBRANA E DO METABOLISMO DOS ERITRÓCITOS

PATRICK G. GALLAGHER

O eritrócito (hemácia) maduro difere de todas as outras células do corpo. Em razão da falta de um núcleo, DNA, RNA e ribossomos, o eritrócito não sintetiza RNA, DNA ou proteínas; não se divide, não apresenta mitocôndrias, não realiza o ciclo de Krebs e não tem sistema de transporte de elétrons para fosforilação oxidativa. Após enucleação, o reticulócito, que é o precursor do eritrócito maduro, deixa a medula óssea e entra na circulação, equipado com um complemento integral de enzimas, transportadores, moléculas de sinalização e todas as outras proteínas necessárias para o desempenho das funções essenciais do eritrócito durante o seu tempo de vida.

A membrana eritrocitária representa apenas cerca de 1% do peso total do eritrócito, porém tem importância crítica na manutenção da homeostasia normal do eritrócito por meio de vários mecanismos. Esses mecanismos incluem a retenção de compostos vitais e a remoção de produtos de degradação metabólicos, regulação do metabolismo e do pH dos eritrócitos e importação do ferro necessário para a síntese de hemoglobina (Hb) durante a eritropoese. A membrana mantém uma superfície externa escorregadia, de modo que os eritrócitos não se agreguem nem possam aderir às células endoteliais. O esqueleto da membrana, uma rede de proteínas na superfície interna do eritrócito, fornece a resistência e a flexibilidade necessárias para manter o formato normal e deformabilidade do eritrócito.

As principais funções de metabolismo eritrocitário no eritrócito maduro incluem a manutenção de suprimentos adequados de trifosfato de adenosina (ATP), a produção de substâncias redutoras para atuar como antioxidantes e o controle da afinidade da Hb pelo oxigênio por meio da produção adequada de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Como o eritrócito maduro perdeu a sua capacidade de realizar a fosforilação oxidativa, a sua energia provém da glicólise anaeróbica, por meio da via de Embden-Meyerhof, da glicólise oxidativa, por desvio da hexose-monofosfato, e das vias de recuperação de nucleotídios.

## MEMBRANA ERITROCITÁRIA

A membrana eritrocitária, composta por uma bicamada lipídica e de um esqueleto cortical subjacente (Figura 152.1), confere ao eritrócito a deformabilidade e estabilidade necessárias para sustentar o seu trajeto pela circulação. Em um ciclo de circulação por todo o corpo, o eritrócito é submetido ao estresse de cisalhamento elevado no sistema arterial, a alterações drásticas de seu tamanho e formato na microcirculação com capilares de diâmetro tão pequeno quanto 7,5 μm e a flutuações acentuadas na tonicidade, pH e $P_{O_2}$.[1]

### Lipídios da membrana

Os lipídios da membrana dos eritrócitos estão distribuídos de modo assimétrico através da bicamada da membrana, refletindo um estado de equilíbrio dinâmico, que envolve uma constante troca de fosfolipídios entre os dois hemifolhetos da bicamada. Os glicolipídios e o colesterol estão intercalados entre os fosfolipídios na bicamada, com seus eixos longitudinais perpendiculares ao plano da bicamada. Os glicolipídios, que estão localizados na metade externa da bicamada com suas porções de carboidratos que se estendem até a fase aquosa, apresentam vários antígenos eritrocitários importantes e desempenham outras funções também importantes. Os fosfolipídios exibem uma organização assimétrica, com os fosfolipídios de colina, a fosfatidilcolina e a esfingomielina, situados principalmente na metade externa da bicamada, enquanto os aminofosfolipídios, a fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina (PS),

encontram-se na metade interna da bicamada. Em condições patológicas, como a talassemia, a doença falciforme e o diabetes melito, a perda da assimetria dos fosfolipídios com externalização da PS resulta em ativação da coagulação sanguínea por meio da conversão da protrombina em trombina e facilita a fixação dos macrófagos aos eritrócitos, marcando-os para destruição. Os eritrócitos maduros não são capazes de sintetizar ácidos graxos, fosfolipídios ou colesterol *de novo* e dependem da troca de lipídios e da acilação dos ácidos graxos como mecanismos para o reparo e a renovação de fosfolipídios.

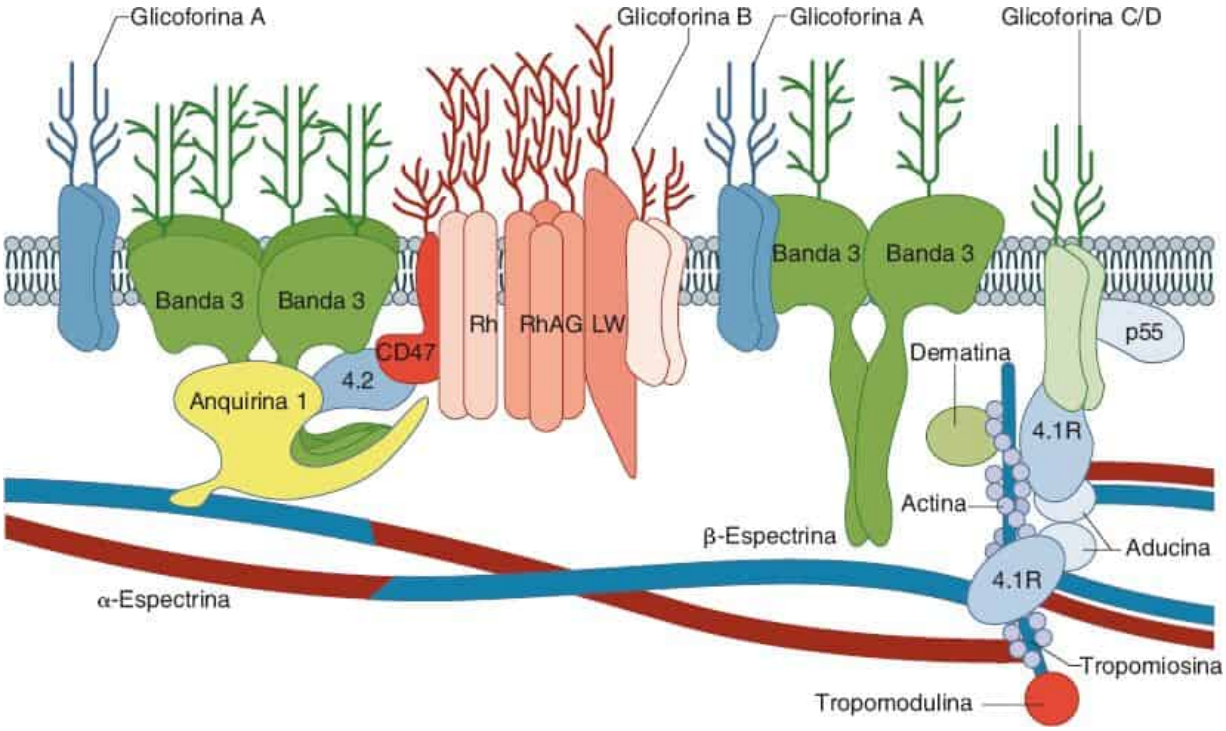


**FIGURA 152.1 A membrana eritrocitária.** A figura mostra um modelo das quatro proteínas principais da membrana eritrocitária: α e β-espectrina, a anquirina, a banda 3 (trocadora de ânions), 4.1 (proteína 4.1) e 4.2 (proteína 4.2), actina e glicoforina. Fonte: Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426.

## Proteínas de membrana

As proteínas de membrana são classificadas como *integrais*, quando penetram ou atravessam a bicamada lipídica e interagem com o cerne lipídico hidrofóbico, ou *periféricas*, quando interagem com proteínas integrais ou lipídios na superfície da membrana, porém sem penetrar no cerne da bicamada. As proteínas de membrana integrais incluem as glicoforinas, as proteínas Rh, os antígenos Kell e Duffy e proteínas de transporte, como a banda 3 (AE1, trocador de ânions 1, SLC4A1), $Na^+$,$K^+$-ATPase, $Ca^{2+}$-ATPase e $Mg^{2+}$-ATPase. Existem numerosos receptores e antígenos de membrana nas proteínas integrais. As proteínas de membrana periféricas estão situadas na face citoplasmática da membrana e incluem enzimas, como a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, e as proteínas estruturais do esqueleto da membrana à base de espectrina-actina.

## Proteínas integrais da membrana

A banda 3, a principal proteína integral dos eritrócitos, desempenha duas funções principais: o transporte de íons e a manutenção das interações entre proteínas. A banda 3 medeia a troca de cloreto-bicarbonato e fornece um sítio de ligação para as enzimas glicolíticas, a Hb e as proteínas do esqueleto, a anquirina, a proteína 4.1 e a proteína 4.2. Uma única cadeia de *N*-glicana ligada a uma asparagina no domínio da banda 3 que atravessa a membrana é constituída de unidades de *N*-acetil-D-lactosamina dispostas de maneira linear e não ramificada nos eritrócitos fetais (antígeno i) e de maneira ramificada nas células adultas (antígeno I).

As glicoforinas constituem a segunda família mais abundante de proteínas integrais da membrana. Proporcionam a maior parte da carga elétrica negativa de superfície necessária para que os eritrócitos evitem a adesão entre si e à parede vascular. Estão envolvidas na sinalização transmembranar e apresentam receptores para *Plasmodium falciparum*, diversos vírus e bactérias e vários antígenos de grupos sanguíneos.

## Proteínas periféricas da membrana

A espectrina é o principal componente do esqueleto da membrana. É composta por duas subunidades, a alfa- e betaespectrina, que estão estruturalmente relacionadas, porém distintas do ponto de vista funcional. A

espectrina é muito flexível e adota várias conformações, uma propriedade incomum que pode ser de importância crítica para a flexibilidade da membrana normal. O esqueleto da membrana à base de espectrina está ligado à membrana plasmática por meio do complexo juncional actina-proteína 4.1, por meio de interações espectrina-anquirina e por meio da ligação de um complexo multiproteico contendo proteínas Rh, glicoproteínas associadas ao Rh, CD47, LW, glicoforina B e proteína 4.2 à anquirina. A proteína 4.1, uma proteína necessária para a estabilidade normal da membrana, interage com a espectrina, a actina e outras proteínas da membrana do eritrócito. A anquirina atua como proteína de ligação primária para a ligação de alta afinidade da espectrina à membrana interna, por meio de interações com o domínio citoplasmático da banda 3. A proteína 4.2 é uma proteína periférica de membrana, que ajuda na ligação do esqueleto à bicamada lipídica por meio de interações com a anquirina e a banda 3.

Os distúrbios da membrana dos eritrócitos resultam de alterações na quantidade ou na qualidade (ou ambas) das proteínas individuais e suas interações dinâmicas entre si. A ruptura das interações verticais entre proteínas da membrana, isto é, a ligação de espectrina-anquirina-banda 3 ou a interação da banda 3-proteína 4.2, leva ao desacoplamento do esqueleto da membrana da bicamada lipídica. Em consequência, ocorre instabilidade da membrana, com perda de lipídios e de algumas proteínas integrais, resultando em perda da área da superfície da membrana e no fenótipo da esferocitose. A ruptura das interações horizontais das proteínas do esqueleto da membrana, incluindo perturbação da autoassociação da espectrina ou interações de proteínas do complexo juncional, resulta em instabilidade da membrana, alteração das propriedades de deformabilidade e mecânicas e no fenótipo da eliptocitose.

Os distúrbios da membrana eritrocitária também resultam de anormalidade da permeabilidade aos cátions e alteração da hidratação do eritrócito (ver seção adiante “Síndromes de estomatocitose hereditária).

## DISTÚRBIOS DA MEMBRANA ERITROCITÁRIA

As anemias hemolíticas, causadas por defeitos na membrana dos eritrócitos, compreendem um importante grupo de anemias hereditárias. A esferocitose hereditária, a eliptocitose hereditária e a piropoiquilocitose hereditária constituem os distúrbios mais comuns desse grupo.[2] Estudos clínicos detalhados, realizados há alguns anos, foram agora complementados por estudos bioquímicos e genéticos, proporcionando melhor compreensão da patogenia desses distúrbios e melhor entendimento da biologia normal da membrana eritrocitária.

## Esferocitose hereditária

### DEFINIÇÃO

A esferocitose hereditária refere-se a um grupo de distúrbios caracterizados por eritrócitos esféricos no esfregaço de sangue periférico (Figura 152.2A). Esse grupo de distúrbios caracteriza-se por heterogeneidade clínica, laboratorial e genética.

### EPIDEMIOLOGIA

A esferocitose hereditária afeta cerca de 1 em 2.000 a 4.000 indivíduos com ascendência da Europa setentrional[2b]. A esferocitose hereditária, que é encontrada no mundo inteiro, é muito mais comum em indivíduos brancos do que em indivíduos de ascendência africana.

### BIOPATOLOGIA

O defeito primário na esferocitose hereditária consiste na perda da área de superfície da membrana eritrocitária, causada por defeitos nas proteínas da membrana eritrocitária, incluindo alfaespectrina, betaespectrina, anquirina, banda 3 e proteína 4.2. Os defeitos qualitativos ou quantitativos de uma ou mais dessas proteínas de membrana levam à instabilidade da membrana, que, por sua vez, resulta em perda de membrana[2c]. Em cerca de dois terços dos pacientes com esferocitose hereditária, a herança é autossômica dominante. Nos demais pacientes, a herança é não dominante, em razão de mutação *de novo* ou a herança autossômica recessiva. Os casos com

herança autossômica recessiva resultam de defeitos da α espectrina ou da proteína 4.2. Já foram relatados casos raros de esferocitose hereditária homozigota, resultando em morte fetal ou em anemia hemolítica grave. Na maioria dos casos, as mutações da esferocitose hereditária são *particulares*, isto é, cada indivíduo apresenta uma única mutação, o que implica que não há vantagem evolutiva seletiva para a esferocitose hereditária.

O baço desempenha um papel fundamental, embora secundário, na fisiopatologia da esferocitose hereditária. A destruição esplênica dos esferócitos pouco deformáveis constitui a principal causa de hemólise apresentada por pacientes com esferocitose hereditária. Os eritrócitos anormais são retidos na microcirculação esplênica e ingeridos por fagócitos. Além disso, o ambiente do baço é hostil para os eritrócitos, com pH baixo, baixas concentrações de glicose e de ATP e concentrações locais elevadas de radicais livres tóxicos produzidos por fagócitos adjacentes, contribuindo para o dano à membrana.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das síndromes de esferocitose variam amplamente.[3,4] e são determinadas pela densidade e pela deformabilidade das hemácias anormais.[4b] A tríade clássica de esferocitose hereditária consiste em anemia, icterícia e esplenomegalia. Raramente, os pacientes podem apresentar anemia hemolítica grave, que se manifesta *in utero* ou logo após o nascimento e continua até o primeiro ano de vida. Esses pacientes podem necessitar de múltiplas transfusões de sangue e, em alguns casos, de esplenectomia na lactância. Muitos pacientes com esferocitose hereditária escapam da detecção durante toda a infância. Nesses pacientes, o diagnóstico de esferocitose hereditária só é estabelecido quando são avaliados para doenças não relacionadas, posteriormente durante a vida, ou quando ocorrem complicações relacionadas com a anemia ou a hemólise crônica. Embora o tempo de vida dos eritrócitos nesses pacientes possa ser reduzido em apenas 20 a 30 dias, eles compensam adequadamente a hemólise com aumento da eritropoese na medula óssea.

A hemólise crônica leva à formação de cálculos biliares de bilirrubina (ver Capítulo 146), a complicação mais relatada em pacientes com

esferocitose hereditária. Embora cálculos biliares tenham sido observados na primeira infância, a maior parte aparece em adolescentes e adultos jovens. Deve-se realizar uma ultrassonografia (US) de rotina para detecção de cálculos biliares, mesmo se os pacientes forem assintomáticos.

Outras complicações da esferocitose hereditária incluem crises aplásicas, hemolíticas e megaloblásticas. As crises aplásicas ocorrem após mielossupressão induzida por vírus e apresentam anemia, icterícia, febre e vômitos. Nesses casos, o agente etiológico mais comum é o parvovírus B19 (ver Capítulo 347). As crises hemolíticas, que habitualmente estão associadas a doenças virais e que ocorrem antes dos 6 anos, são, em geral, leves e manifestam-se com icterícia, aumento do tamanho do baço e diminuição de hematócrito. Ocorrem crises megaloblásticas em pacientes com esferocitose hereditária que apresentam demanda aumentada de folato, como gestantes, crianças em crescimento ou pacientes em recuperação de uma crise aplásica.

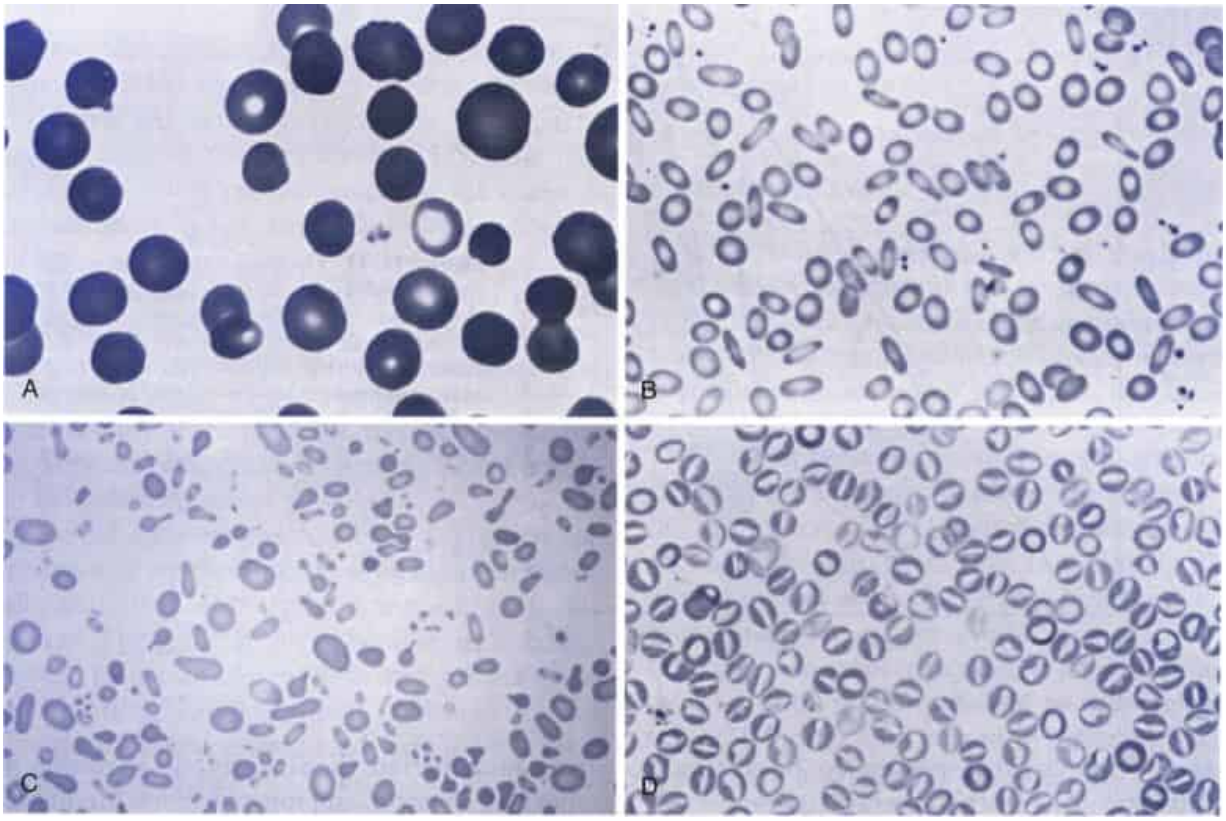


**FIGURA 152.2 Esfregaços de sangue periférico em distúrbios do formato dos eritrocitários. A.** Esferocitose hereditária. São observados pequenos esferócitos característicos que carecem de palidez central. **B.** Eliptocitose hereditária. São observados eliptócitos lisos em forma de charuto. **C.** Piropoiquilocitose hereditária. Há microcitose acentuada, poiquilocitose, fragmentação dos eritrócitos e eliptócitos. **D.** Estomatocitose hereditária.

As manifestações incomuns da esferocitose hereditária consistem em ulceração cutânea, gota, dermatite crônica das pernas, miocardiopatia, disfunção da medula espinal, distúrbios do movimento e eritropoese extramedular. Em pacientes com esferocitose hereditária grave não tratada, podem-se observar crescimento deficiente e achados atribuíveis à hematopoese extramedular, como deformidades das mãos e do crânio.

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes com esferocitose hereditária habitualmente podem apresentar, em qualquer idade, anemia, hiperbilirrubinemia ou esfregaço de sangue anormal. Ao avaliar um paciente com suspeita de esferocitose hereditária, deve-se dar atenção especial à história familiar, incluindo perguntas sobre anemia, icterícia, cálculos biliares e esplenectomia. A investigação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, com esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos, teste de antiglobulina (teste de Coombs) direto e bilirrubina sérica. Quando o esfregaço de sangue periférico ou a história familiar são sugestivos de esferocitose hereditária, deve-se obter uma análise por citometria de fluxo dos eritrócitos marcados com eosina-5-maleimida (ligação a EMA) ou um teste de fragilidade osmótica incubada (discutido mais adiante). Raramente, são necessários outros exames especializados para confirmar o diagnóstico.

De modo geral, os achados laboratoriais na esferocitose hereditária são heterogêneos. A morfologia do eritrócito (ver Capítulo 148) é distinta, porém não diagnóstica (Figura 152.2A). Os pacientes com esferocitose hereditária típica apresentam esfregaços de sangue com esferócitos facilmente identificáveis, que carecem de palidez central. Alguns pacientes apresentam apenas alguns esferócitos no esfregaço de sangue periférico, enquanto outros exibem numerosos esferócitos pequenos e densos e morfologia eritrocitária bizarra. Foram identificados achados morfológicos específicos em pacientes com determinados defeitos das proteínas de membrana, como eritrócitos pinçados (banda 3) ou acantócitos esferocíticos (betaespectrina). Ao examinar um esfregaço em caso de suspeita de esferocitose, é importante obter um esfregaço de alta qualidade com eritrócitos bem separados e algumas células com palidez central no campo de exame, visto que os esferócitos constituem um artefato comum nos esfregaços de sangue periférico. A Tabela 152.1 fornece uma lista de outros distúrbios com esferócitos no esfregaço de sangue periférico.

A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) está aumentada (entre 34,5 e 38), em decorrência de desidratação celular relativa. O volume corpuscular médio (VCM) está, em geral, normal ou ligeiramente diminuído. Muitos contadores de células fornecem um histograma de CHCM considerado acurado o suficiente para identificar quase todos os pacientes com esferocitose hereditária.

No eritrócito normal, uma redundância da membrana celular confere à célula seu formato discoide característico e fornece uma área de superfície abundante. Nos esferócitos, há redução da área de superfície em relação ao volume celular, resultando no seu formato anormal. Esta alteração reflete-se no aumento da fragilidade osmótica observado nesses eritrócitos. A fragilidade osmótica é testada pelo acréscimo de concentrações hipotônicas crescentes de solução salina aos eritrócitos. Os eritrócitos normais têm a capacidade de aumentar o seu volume por meio de tumefação; entretanto, os esferócitos, que já alcançaram um volume máximo para a área de superfície se rompem em concentrações salinas maiores do que o normal. Cerca de 25% dos indivíduos com esferocitose hereditária apresenta fragilidade osmótica normal com eritrócitos recém-coletados, e a curva de fragilidade osmótica aproxima-se do número de esferócitos observado no esfregaço de sangue periférico. Entretanto, após a incubação a 37°C durante 24 horas, os eritrócitos da esferocitose hereditária perdem sua área de superfície da membrana com mais rapidez do que o normal, visto que suas membranas tornaram-se permeáveis e instáveis. Por conseguinte, a incubação acentua o defeito nos eritrócitos da esferocitose hereditária e revela o defeito da fragilidade osmótica, tornando a fragilidade osmótica incubada o teste de referência para o diagnóstico de esferocitose hereditária (Figura 152.3, *painel inferior*). Quando a pessoa não foi esplenectomizada, uma subpopulação de eritrócitos muito frágeis, que foram condicionados pelo baço, forma a cauda da curva de fragilidade osmótica. Essa cauda desaparece após a esplenectomia. O teste de fragilidade osmótica tem pouca sensibilidade, com até 20% dos casos leves de esferocitose hereditária não sendo detectados após incubação. Esse teste não é confiável em pacientes que apresentam pequenos números de esferócitos e naqueles que recentemente foram transfundidos. É anormal em outras condições nas quais há esferócitos.

| **Tabela 152.1** | **Distúrbios com esferócitos no esfregaço de sangue periférico.** |
|---|---|
| Esferocitose hereditária | |
| Anemia hemolítica autoimune | |

Lesões térmicas

Anemias hemolíticas microangiopáticas e macroangiopáticas

Doença hepática

Septicemia por clostrídios

Reações transfusionais com hemólise

Envenenamento por determinados venenos de cobra, aranha e *Hymenoptera*

Hipofosfatemia grave

Anemias de corpúsculos de Heinz

Incompatibilidade ABO (recém-nascidos)

A ligação da eosina-5-maleimida é um teste baseado na citometria de fluxo, que é utilizado no diagnóstico de esferocitose hereditária.[5,6] A EMA é um corante fluorescente, que se liga à banda 3 e às proteínas relacionadas ao Rh na membrana eritrocitária. Na esferocitose hereditária, a fluorescência média dos eritrócitos corados com EMA é mais baixa em comparação com o controle, em decorrência da redução da banda 3 e proteínas relacionadas, normalmente diminuídas em cerca de 65% do normal (Figura 152.3, *painel superior*). Embora sejam observados defeitos primários da proteína da banda 3 em apenas cerca de 25% dos pacientes com esferocitose hereditária, verifica-se também diminuição da intensidade de fluorescência nas membranas eritrocitárias de pacientes com esferocitose hereditária que apresentam defeitos em outras proteínas de membrana, como a anquirina e a espectrina. Acredita-se que isso seja atribuível à transmissão dos efeitos de longo alcance dos defeitos das proteínas mutantes através da estrutura da membrana, influenciando, em última análise, a quantidade de ligação de EMA à banda 3. A ligação da EMA apresenta boa sensibilidade e é de execução simples e rápida.

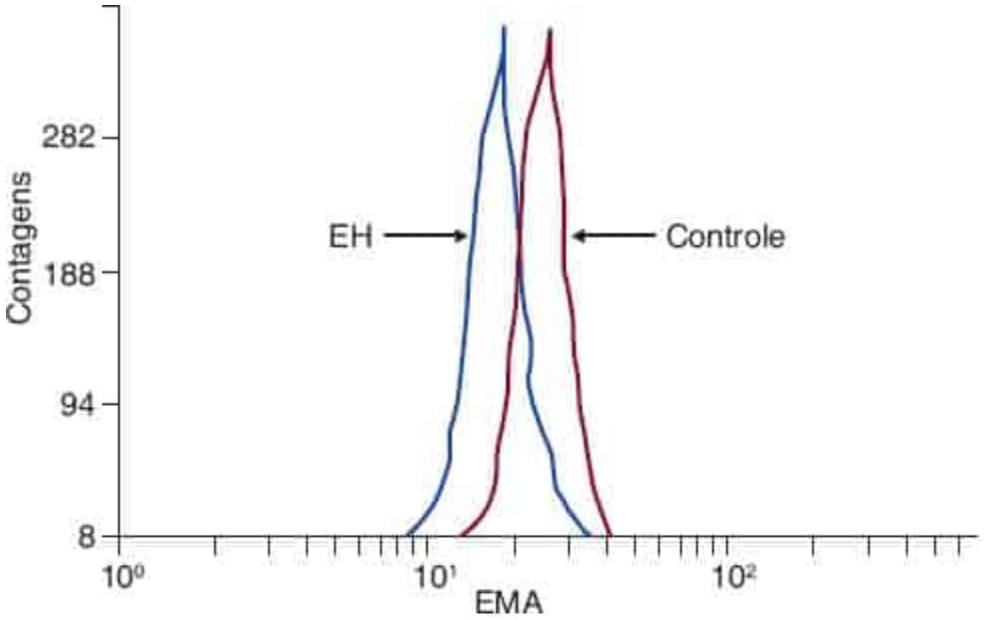
Contagens
282
188
94
8
EH
Controle
$10^0$
$10^1$
$10^2$
EMA

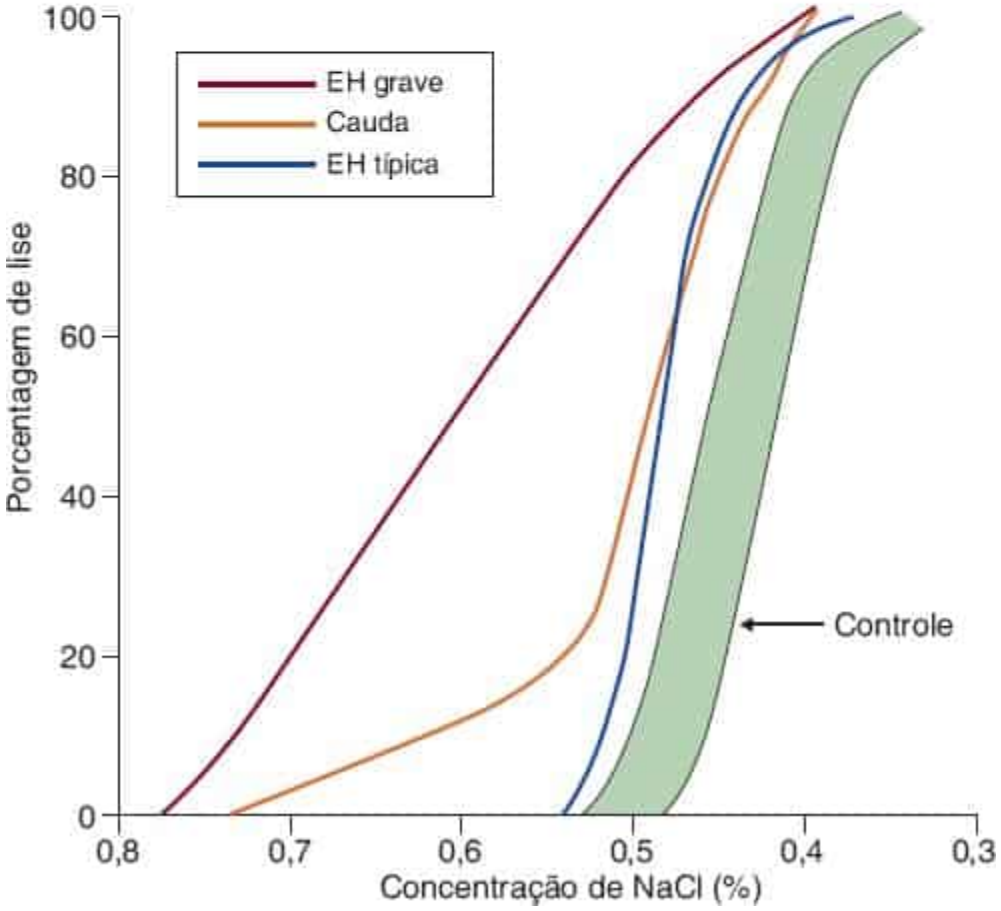
Porcentagem de lise
100
80
60
40
20
0
EH grave
Cauda
EH típica
Controle
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
Concentração de NaCl (%)

**FIGURA 152.3 Testes na esferocitose hereditária.** *Painel superior*, ligação da eosina-5-maleimida (EMA). Histograma de fluorescência de eritrócitos marcados com EMA de um controle normal e de um paciente com esferocitose hereditária típica. Observa-se diminuição da fluorescência dos eritrócitos da esferocitose hereditária (EH). *Painel inferior*, curvas de fragilidade osmótica na esferocitose hereditária. A *região sombreada* representa a faixa normal. São mostrados os resultados representativos da esferocitose tanto típica quanto grave. Uma cauda, que representa os eritrócitos frágeis condicionados pelo baço, é comum em pacientes com esferocitose antes da esplenectomia. (De Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1349-1352.)

Dispõe-se de alguns testes especializados para o estudo de casos difíceis ou de casos nos quais é conveniente obter informações adicionais. Os testes úteis para esses propósitos incluem ensaios estruturais e funcionais das proteínas da membrana eritrocitária, como quantificação de proteínas, digestão tríptica limitada da espectrina, espectrina e transporte de íons. A deformabilidade da membrana pode ser examinada por meio de ectacitometria.

O diagnóstico genético da esferocitose hereditária tornou-se amplamente disponível, e os custos associados continuam diminuindo[6b]. O papel preciso do diagnóstico molecular está evoluindo. Painéis de sequenciamento de nova geração podem tornar-se uma abordagem custo-efetiva para o diagnóstico molecular da anemia hemolítica hereditária, particularmente quando a história familiar não fornece informações ou quando os exames laboratoriais de rotina não conseguem identificar o processo hemolítico etiológico.[7] Nos casos difíceis,[7b] como em pacientes com dependência de transfusão, o teste genético pode ser diagnóstico. Alguns especialistas recomendam o teste genético para verificar o diagnóstico antes da realização de esplenectomia.

Outras manifestações laboratoriais na esferocitose hereditária consistem em manifestações da hemólise continuada. Os níveis elevados de bilirrubina sérica e desidrogenase láctica, o aumento do urobilinogênio urinário e fecal e o nível sérico diminuído de haptoglobina refletem o aumento da destruição dos eritrócitos.

Após o diagnóstico de um paciente com esferocitose hereditária, os familiares devem ser investigados. Isso pode ser de grande importância epidemiológica, particularmente para pacientes muito idosos e muito jovens. O diagnóstico pré-natal de esferocitose hereditária foi estabelecido em alguns casos, porém isso é raramente necessário.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O sequestro e a destruição pelo baço constituem o principal determinante da sobrevida dos eritrócitos em pacientes com esferocitose hereditária. A esplenectomia cura ou alivia a anemia na maioria dos pacientes, reduzindo ou eliminando a necessidade de transfusões. O risco de colelitíase também é reduzido para níveis quase basais. Após a esplenectomia, os esferócitos permanecem no sangue periférico, porém o seu tempo de vida torna-se quase normal.

No passado, a esplenectomia era realizada rotineiramente em todos os pacientes com esferocitose hereditária. Entretanto, o risco de infecção fulminante após a esplenectomia, o aparecimento de pneumococos resistentes à penicilina e o reconhecimento crescente do risco aumentado de doença cardiovascular após a esplenectomia, sobretudo trombose, hipertensão pulmonar e aumento do risco de aterosclerose levaram a uma reavaliação do papel da esplenectomia no tratamento de esferocitose hereditária (ver Capítulo 159). Além disso, com a crescente globalização, a importante função do baço na proteção de indivíduos que vivem ou que viajam para regiões geográficas onde ocorrem doenças parasitárias, como malária ou babesiose, reemergiu. Quando se considera a necessidade de esplenectomia, os médicos, o paciente e os familiares precisam

analisar e pesar os benefícios da esplenectomia contra os riscos imediatos e a longo prazo do procedimento. Tendo em vista os riscos e os benefícios, uma abordagem razoável consiste em submeter à esplenectomia todos os pacientes com esferocitose grave e todos aqueles que apresentam sinais e sintomas significativos de anemia, incluindo insuficiência de crescimento, alterações esqueléticas, úlceras de perna e tumores hematopoéticos extramedulares. Outros candidatos à esplenectomia incluem pacientes idosos com esferocitose hereditária que apresentam comprometimento vascular de órgãos vitais. Há controvérsias quanto à necessidade ou não de esplenectomia em pacientes com esferocitose hereditária moderada e anemia assintomática compensada.[8]

A esplenectomia laparoscópica tornou-se o método de escolha quando a esplenectomia está indicada. Essa técnica resulta em menos desconforto pós-operatório, retorno mais rápido à dieta pré-operatória e atividades, menor duração da hospitalização, custos reduzidos e cicatrizes menores. Até mesmo um baço maciço pode ser removido por laparoscopia, visto que o baço é colocado em uma grande bolsa, cortado intraoperatoriamente e eliminado por meio de cateteres de sucção. A esplenectomia parcial, inicialmente defendida para lactentes e crianças pequenas com anemia significativa associada a distúrbios da membrana eritrocitária para minimização da hemólise e anemia, mantendo, ao mesmo tempo, alguma função imunológica esplênica residual, está sendo agora sugerida por alguns especialistas para a maioria dos pacientes com esferocitose hereditária.[9] As diretrizes, que refletem mudanças na opinião atual sobre o tratamento cirúrgico, incluem (1) a preferência por uma abordagem laparoscópica, (2) a realização de esplenectomia, idealmente após os 6 anos (3) a ausência de indicação para profilaxia extensa da trombose após esplenectomia para esferocitose hereditária e (4) evitar a esplenectomia em pacientes com algumas formas de estomatocitose hereditária, em razão de um aumento do risco de tromboembolismo venoso.

Antes da esplenectomia (ver Capítulo 159), os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B e meningococo. Os cuidados pós-esplenectomia incluem o aconselhamento dos pacientes ou dos pais para procurar assistência médica imediata em caso de doença febril, profilaxia em caso de viagem para regiões endêmicas de malária e importância de procurar assistência médica após mordidas de cães ou gatos. O uso de antibióticos de rotina após a esplenectomia para a prevenção da sepse pneumocócica é controverso, e não se dispõe de dados para indicar ou refutar sua prescrição. Muitos prescrevem profilaxia com penicilina diariamente durante 2 anos após a esplenectomia. Antes da esplenectomia e após o procedimento, se a hemólise não desaparecer, os pacientes com esferocitose hereditária devem tomar ácido fólico (1 mg/dia VO) para evitar deficiência de folato.

## Eliptocitose hereditária e distúrbios relacionados

### DEFINIÇÃO

A eliptocitose hereditária caracteriza-se por eritrócitos elípticos ou ovais em formato de charuto nos esfregaços de sangue periférico de indivíduos afetados (ver Figura 152.2B).

### EPIDEMIOLOGIA

Segundo estimativas, a eliptocitose hereditária ocorre em aproximadamente 1 em 2.000 a 4.000 indivíduos. A verdadeira incidência da eliptocitose hereditária não é conhecida, visto que a sua gravidade clínica é heterogênea, e muitos pacientes são assintomáticos. É comum em afro-americanos e em indivíduos de ascendência mediterrânea, presumivelmente pelo fato de que os eliptócitos conferem alguma resistência à malária. Em partes da África, a incidência da eliptocitose hereditária aproxima-se de 1 em 100.

## BIOPATOLOGIA

O principal defeito na eliptocitose hereditária consiste na fraqueza ou fragilidade mecânica do esqueleto da membrana eritrocitária. Foram descritos defeitos qualitativos e quantitativos em diversas proteínas de membrana dos eritrócitos na eliptocitose hereditária, incluindo alfaespectrina, betaespectrina, proteína 4.1 e glicoforina C. A maioria dos defeitos ocorre na espectrina, a principal proteína estrutural do esqueleto da membrana eritrocitário. Os heterodímeros de alfa e betaespectrina se autoassociam em tetrâmeros e oligômeros de ordem maior, que são de importância crítica para a estabilidade da membrana eritrocitária, bem como para o formato e a função dos eritrócitos. A maioria dos defeitos da espectrina na eliptocitose hereditária compromete a capacidade dos dímeros de espectrina de se autoassociar em tetrâmeros e oligômeros, com consequente ruptura do esqueleto de membrana. Os defeitos estruturais e funcionais da proteína 4.1 parecem romper o contato da espectrina-actina no esqueleto da membrana. As variantes de glicoforina C também são deficientes em proteína 4.1. A biopatologia precisa sobre o modo pelo qual os eliptócitos são formados nessas síndromes ainda não está esclarecida.

Do ponto de vista genético, a eliptocitose hereditária é heterogênea, com múltiplos *loci* genéticos. Foi descrita uma grande variedade de mutações nos genes de alfaespectrina, betaespectrina, proteína 4.1 e glicoforina C, incluindo mutações pontuais, deleções e inserções de genes e defeitos de processamento do RNA mensageiro. Foram identificadas diversas mutações em vários indivíduos de mesma origem genética, sugerindo um *efeito fundador* para esses mutantes, o que respalda a hipótese de que houve seleção genética para a eliptocitose, visto que esses eritrócitos conferem alguma resistência à malária. Os casos de eliptocitose hereditária são, em sua maioria, herdados em um padrão autossômico dominante, com raros casos de mutações *de novo*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da eliptocitose hereditária é heterogênea, incluindo desde portadores assintomáticos até pacientes com anemia grave e potencialmente fatal. Os pacientes com eliptocitose hereditária são, em sua

maioria, assintomáticos e diagnosticados de modo incidental durante exames para condições não relacionadas. Foram identificados portadores assintomáticos que têm o mesmo defeito molecular que um parente afetado com eliptocitose hereditária, mas que apresentam esfregaços de sangue periférico normais. O tempo de vida dos eritrócitos, que está normal na maioria dos pacientes, encontra-se reduzido em apenas cerca de 10% dos pacientes. Esse subgrupo de pacientes com eliptocitose hereditária e diminuição do tempo de vida dos eritrócitos apresenta hemólise, anemia, esplenomegalia e icterícia intermitente. Muitos desses pacientes têm pais com eliptocitose hereditária típica e, portanto, são homozigotos ou heterozigotos compostos para defeitos herdados de cada um dos genitores. Os sintomas podem variar entre membros da mesma família; com efeito, podem variar até no mesmo indivíduo em momentos diferentes.

### Piropoiquilocitose hereditária

A piropoiquilocitose hereditária constitui uma causa rara de anemia com morfologia eritrocitária característica no esfregaço de sangue periférico (ver Figura 152.2C) e com um quadro semelhante ao observado em pacientes que apresentam queimaduras graves. Normalmente, o distúrbio manifesta-se na lactância, com anemia grave e achados no esfregaço de sangue periférico de eliptocitose, poiquilocitose, picnocitose e fragmentação. A microesferocitose é comum, e, em geral, o VCM é muito baixo (50 a 70 fℓ). Os pacientes são, em sua maioria, de ascendência africana. Pelo menos, um terço dos pacientes com piropoiquilocitose hereditária tem um dos genitores ou um irmão com eliptocitose hereditária típica, visto que esses indivíduos compartilham mutações comuns no local de autoassociação da espectrina. Os pacientes com piropoiquilocitose hereditária tendem a apresentar hemólise grave e anemia no primeiro ano de vida, que melhoram gradualmente, evoluindo para a eliptocitose hereditária típica posteriormente durante a vida.

## DIAGNÓSTICO

Os eliptócitos em forma de charuto no esfregaço de sangue periférico constituem a característica essencial da eliptocitose hereditária (ver Figura

152.2B). Esses eliptócitos normocíticos normocrômicos variam em número, de alguns a 100%, porém a probabilidade de hemólise não se correlaciona com o número de eliptócitos observados. Também podem ser observados ovalócitos, esferócitos, estomatócitos e eritrócitos fragmentados. Em alguns casos, os picnócitos podem ser proeminentes. Podem-se observar eliptócitos em associação de outros distúrbios, incluindo anemias megaloblásticas, anemias microcíticas hipocrômicas (anemia ferropriva e talassemia), síndromes mielodisplásicas e mielofibrose; entretanto, os eliptócitos geralmente representam menos de um terço dos eritrócitos nessas condições. A anamnese e outros exames laboratoriais habitualmente esclarecem o diagnóstico desses distúrbios. Nos casos típicos, a fragilidade osmótica incubada está normal; entretanto, na eliptocitose hereditária e na piropoiquilocitose hereditária graves, observa-se aumento da fragilidade osmótica incubada, e a ligação da EMA está diminuída.

Outros achados laboratoriais na eliptocitose hereditária são semelhantes aos encontrados em outras anemias hemolíticas e constituem marcadores inespecíficos de aumento na produção e destruição dos eritrócitos. Em geral, a contagem de reticulócitos é inferior a 5%, mas pode ser mais alta quando a hemólise for grave.

À semelhança da esferocitose hereditária, dispõe-se de procedimentos laboratoriais especializados para estudar as membranas eritrocitárias de pacientes com eliptocitose hereditária e piropoiquilocitose hereditária. Esses estudos não são rotineiramente necessários para estabelecer o diagnóstico de eliptocitose hereditária ou piropoiquilocitose hereditária, porém podem ser úteis no estudo de casos problemáticos e na elucidação de defeitos moleculares subjacentes.

## TRATAMENTO

Tratamento raramente é necessário em pacientes com eliptocitose hereditária. Em casos raros são necessárias transfusões de hemácias ocasionais. Nos casos de eliptocitose hereditária e piropoiquilocitose hereditária graves, a esplenectomia tem sido paliativa, visto que o baço é o local do sequestro e destruição dos eritrócitos. Muitos profissionais

consideram que as mesmas indicações para esplenectomia na esferocitose hereditária devem ser aplicadas a pacientes com eliptocitose hereditária ou piropoiquilocitose hereditária sintomáticas. Após esplenectomia, os pacientes com eliptocitose hereditária ou com piropoiquilocitose hereditária apresentam aumento do hematócrito, diminuição da contagem de reticulócitos e melhora das manifestações clínicas. Devem ser seguidas diretrizes após a esplenectomia semelhantes àquelas delineadas para a esferocitose hereditária.

Os pacientes devem ser acompanhados à procura de sinais de descompensação durante doenças agudas. Deve-se efetuar ultrassonografia periodicamente para detecção de cálculos biliares. Em pacientes com hemólise significativa, deve-se administrar folato diariamente.

## Síndromes de estomatocitose hereditária

A hidratação dos eritrócitos é determinada principalmente pela concentração intracelular de cátions monovalentes. Um aumento efetivo dos íons sódio e potássio promove a entrada de água, com formação de *estomatócitos* (ver Figura 152.2D) ou *hidrócitos*, enquanto a perda efetiva de sódio e de potássio produz eritrócitos desidratados ou *xerócitos*. Já foram relatadas numerosas descrições de anemias hemolíticas congênitas ou familiares associadas a permeabilidade anormal aos cátions e, em alguns casos, com distúrbio da hidratação dos eritrócitos.[10] Esses distúrbios exibem ampla variação, desde hidrocitose grave a xerocitose grave. Em muitos casos, as bases moleculares desse grupo de distúrbios não são conhecidas. Uma característica incomum das síndromes de estomatocitose é a predisposição à trombose após a esplenectomia. Estomatocitose adquirida tem sido associada ao alcoolismo agudo e doença hepatobiliar, administração de alcaloides da vinca, neoplasias e doença cardiovascular. Algumas vezes, a estomatocitose também é observada como artefato do processamento.

## ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA HIPER-HIDRATADA (HIDROCITOSE)

Esse grupo de distúrbios caracteriza-se por estomatócitos, eritrócitos com uma área de palidez central em forma de boca (estoma) no esfregaço de sangue periférico (ver Figura 152.2D), hemólise grave, macrocitose (110 a 150 fℓ), concentração eritrocitária elevada de sódio, concentração reduzida de potássio e aumento do conteúdo total de $Na^+$ e $K^+$. Os cátions em excesso aumentam a água celular, produzindo grandes eritrócitos osmoticamente frágeis com CHCM baixa (24 a 30%). A gravidade clínica da estomatocitose hereditária hiper-hidratada é variável; alguns pacientes apresentam hemólise e anemia, enquanto outros são assintomáticos. Já foram identificadas mutações de sentido incorreto na glicoproteína associada ao Rh (*RHAG*) e na banda 3 (*SLC4A1*) em subgrupos distintos de pacientes com hidrocitose.

## ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA DESIDRATADA (XEROCITOSE)

Os esfregaços de sangue de pacientes com estomatocitose hereditária desidratada apresentam eritrócitos contraídos e espiculados, dessicitos, um número variável de estomatócitos e células em alvo. A maioria dos pacientes exibe morfologia quase normal dos eritrócitos, com apenas algumas células em alvo e um equinócito ou estomatócito ocasional. O VCM (95 a 115 fℓ) e a CHCM estão aumentados, e a fragilidade osmótica está diminuída (*i. e.*, resistência à lise osmótica). A anormalidade bioquímica característica consiste em redução da concentração de potássio e do teor de cátions monovalentes totais. Na maioria dos pacientes com xerocitose, são encontradas mutações de herança dominante em PIEZO1. As proteínas PIEZO são as subunidades formadoras de poros recém-identificadas dos canais que medeiam a mecanotransdução nas células de mamíferos. A associação de variantes de PIEZO a alterações na hidratação dos eritrócitos sugere que essas proteínas desempenham uma importante função na homeostasia do volume dos eritrócitos. Foi constatado que alguns pacientes com xerocitose hereditária apresentam mutações no canal de

Gardos, codificado por *KCNN4*, importante na patogenia da desidratação dos eritrócitos na doença falciforme.

## SÍNDROMES INTERMEDIÁRIAS E VARIANTES DE ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA

A hidrocitose e a xerocitose representam os extremos de um amplo espectro de defeitos de permeabilidade dos eritrócitos. Com efeito, foram descritas famílias com características de ambas as condições. Alguns pacientes com graves defeitos da permeabilidade apresentam pouca ou nenhuma hemólise. A proporção de estomatócitos e o grau de influxo de sódio não se correlacionam entre si, nem com a quantidade de hemólise ou anemia.

## METABOLISMO DOS ERITRÓCITOS

As principais funções do eritrócito, isto é, o transporte e a troca de gases, são mantidas sem mudança efetiva no estado de energia. Entretanto, diversas funções essenciais do eritrócito dependem da produção e do gasto de energia. À medida que os eritrócitos envelhecem, a utilização de glicose e os níveis de ATP caem, resultando em diminuição da deformabilidade da membrana e, por fim, em redução do tempo de vida do eritrócito. São também observados níveis mais baixos de potássio, níveis mais elevados de sódio e diminuição dos lipídios da membrana nos eritrócitos senescentes e deficientes em ATP.

Os eritrócitos não sofrem fosforilação oxidativa e não armazenam glicogênio; por conseguinte, precisam catabolizar constantemente a glicose da corrente sanguínea pela via de Embden-Meyerhof e desvio da hexose-monofosfato como fonte de energia (Figura 152.4). Os eritrócitos incorporam glicose a partir do plasma por meio de transferência facilitada, e os níveis eritrocitários de glicose alcançam rapidamente um equilíbrio com as alterações nos níveis de glicemia. A glicose constitui o carboidrato preferido dos eritrócitos, porém a frutose e a manose são metabolizadas quase tão rapidamente. No interior do eritrócito, a glicose é convertida em glicose-6-fosfato ou em frutose pelo sorbitol. A glicose-6-fosfato segue uma das três vias: (1) a maior parte (cerca de 90%) entra na via de Embden-

Meyerhof, onde é convertida em lactato, piruvato e ATP; (2) certa quantidade (cerca de 5 a 10%) entra no desvio da hexose-monofosfato para produzir intermediários reduzidos e ribulose 5-fosfato, e esta última entra finalmente na via de Embden-Meyerhof; e (3) uma fração minúscula (< 1%) é convertida em glicose-1-fosfato e, em seguida, em glicogênio.

## Via de Embden-Meyerhof

A via de Embden-Meyerhof da glicólise é a principal fonte de ATP, 2,3-DPG e nicotinamida-adenina-dinucleotídio (NAD), a forma reduzida (NADH) nos eritrócitos (ver Figura 152.4). A maior parte da energia gerada pelos eritrócitos é obtida por meio da via de Embden-Meyerhof, seguida por armazenamento na forma de fosfatos de alta energia, como o ATP, ou de baixa energia, na forma de glutationa ou piridina nucleotídios (NADH e fosfato de NAD, a forma reduzida [NADPH]). Essa via metaboliza cerca de 90% da glicose dos eritrócitos, em que o catabolismo de 1 mol de glicose produz 2 moles de ATP e 2 moles de lactato. Dois moles de ATP por mol de glicose metabolizada parecem insignificantes em comparação com o ciclo de Krebs do metabolismo intermediário, em que 1 mol de glicose metabolizada produz 38 moles de ATP. Entretanto, essa produção de ATP é adequada para a renovação de 150 a 200% do ATP total dos eritrócitos a cada hora.

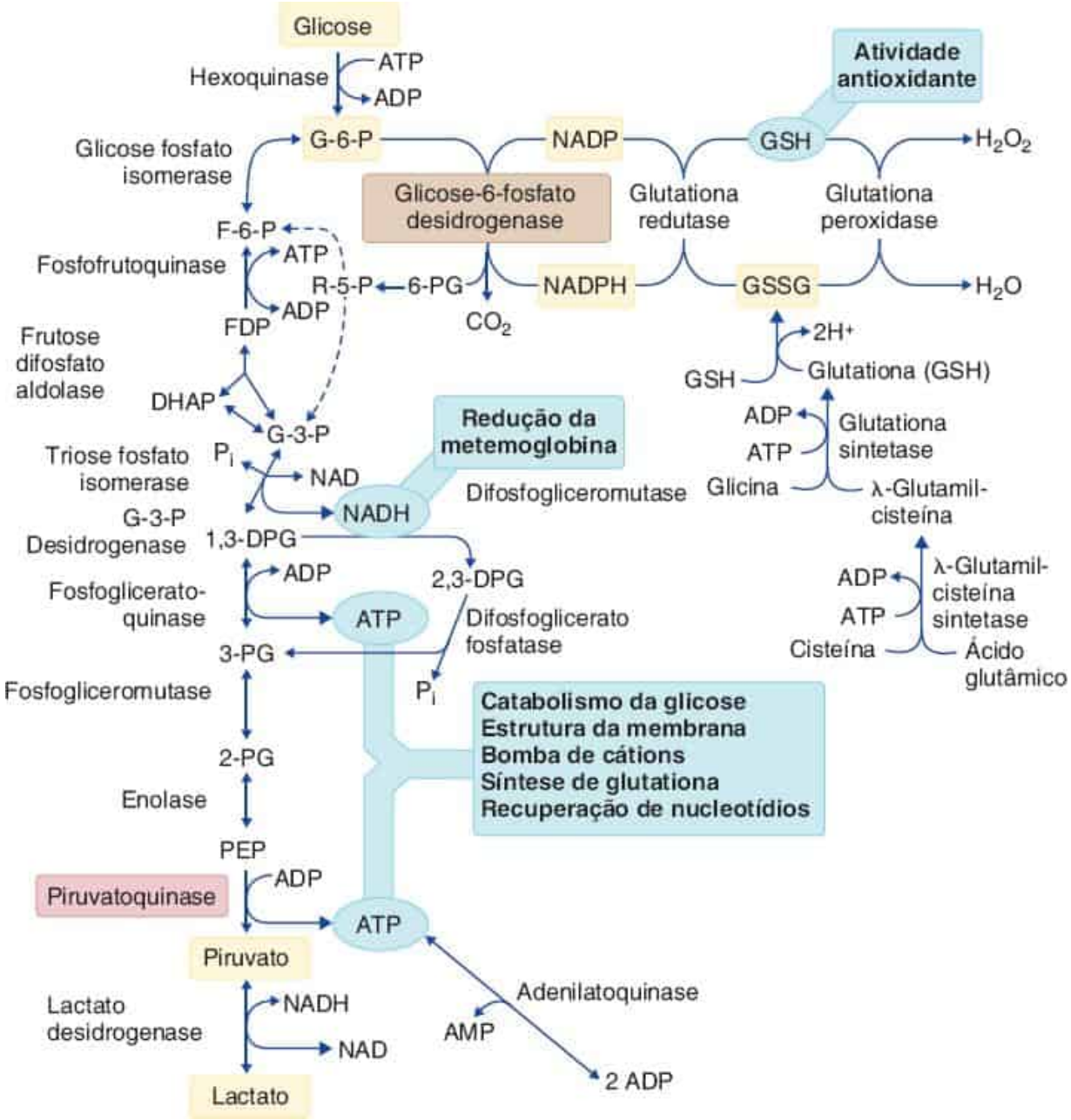


**FIGURA 152.4 Vias do metabolismo energético no eritrócito.** A glicose-6-fosfato pode ser degradada de modo anaeróbico em lactato pela via de Embden-Meyerhof ou de modo oxidativo pelo desvio da hexose-monofosfato. A pentose fosfato (R-5-P) pode entrar novamente na glicólise anaeróbica como frutose-6-fosfato (F-6-P) e gliceraldeído-3-fosfato (G-3-P), após conversão por enzimas da via terminal das pentoses fosfato, ou como produto da

degradação de adenosina ou inosina. O 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) pode ser gerado em vez do trifosfato de adenosina (ATP) por desvio da triose via desvio de Rapoport-Luebering. A glutationa pode ser sintetizada diretamente a partir de aminoácidos constituintes; a sua ciclagem da forma oxidada (GSSG) para a forma reduzida (GSH) depende da redução da geração do cofator de piridina (NADPH). ADP = difosfato de adenosina; DHAP = di-hidroxiacetona fosfato; FDP = frutose-1,6-difosfato; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídio; NADP = fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio; NADPH = fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio, forma reduzida; PEP = fosfato de poliestradiol.

A via de Embden-Meyerhof também é a principal fonte de NADH, um cofator necessário para NADH metemoglobina redutase, que mantém o ferro do heme no estado reduzido. Na ausência dessa reação, o ferro do heme seria oxidado à metemoglobina, que não é um transportador funcional de oxigênio.

Por fim, a derivação de Rapoport-Luebering da via de Embden-Meyerhof (ver Figura 152.4) produz 2,3-DPG, um composto encontrado em altas concentrações nos eritrócitos, porém em baixas concentrações nas outras células. Uma vez formado, em condições fisiológicas de pH e concentrações de solutos, o 2,3-DPG liga-se de maneira reversível a tetrâmeros de desoxi-hemoglobina com maior afinidade do que a oxi-hemoglobina. Ao ligar-se à desoxi-hemoglobina, ele suprarregula alostericamente a liberação do oxigênio remanescente ligado à Hb, aumentando a capacidade dos eritrócitos de liberar o oxigênio próximo aos tecidos que mais necessitam dele.

## Desvio da hexose-monofosfato (via das pentoses fosfato)

No desvio da hexose-monofosfato (ver Figura 152.4), a glicose-6-fosfato sofre oxidação, seguida por várias reações para produzir frutose-6-fosfato e

gliceraldeído-3-fosfato, intermediários na via glicolítica. O desvio da hexose-monofosfato é a principal fonte de NADPH dos eritrócitos, com produção de 2 moles de NADPH para cada mol de glicose metabolizada. NADPH é necessário para a redução da glutationa oxidada e alguns grupos sulfidrila de proteínas.

Os eritrócitos maduros sintetizam muita glutationa reduzida. A glutationa protege os eritrócitos de oxidantes, incluindo peróxido de hidrogênio ($H_2O_2$), ânions superóxido ($O_2^-$) e radicais hidroxila (OH), que são produzidos como subprodutos da oxidação do heme pelo oxigênio. Os oxidantes também são produzidos por fagócitos ativados (p. ex., durante infecções) e pelos eritrócitos após exposição a determinados agentes. Quando há acúmulo de oxidantes, eles provocam dano às proteínas celulares e aos lipídios. A destoxificação de $H_2O_2$ é significativamente aumentada pela glutationa peroxidase. A glutationa é convertida em glutationa oxidada e a dissulfetos mistos com tióis proteicos. Os níveis de glutationa são restaurados pela glutationa redutase. Neste processo, ocorre oxidação do NADPH a fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio (NADP), que estimula o desvio da hexose-monofosfato para regenerar o NADPH. Após a ocorrência de estresse oxidativo, hipoxia ou acidose, os eritrócitos conseguem aumentar a quantidade de glicose metabolizada por meio do desvio da hexose-monofosfato em até 10 a 20 vezes para gerar quantidades aumentadas de glutationa reduzida. O estreito acoplamento do metabolismo da glutationa com o desvio da hexose-monofosfato protege o eritrócito maduro contra o estresse oxidativo.

## DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DOS ERITRÓCITOS

Tradicionalmente, a *anemia hemolítica não esferocítica congênita* inclui distúrbios dos eritrócitos que não são causados por defeitos da membrana eritrocitária ou da hemoglobina, doença imunomediada ou outras doenças, como hemoglobinúria paroxística noturna. A anemia hemolítica não esferocítica congênita é um grupo heterogêneo de distúrbios associados a diversas anormalidades metabólicas dos eritrócitos, incluindo enzimopatias do metabolismo da glicose, da glutationa e dos nucleotídios. À semelhança

dos distúrbios de membrana, as enzimopatias caracterizam-se por uma heterogeneidade clínica, bioquímica e genética. Pode haver desenvolvimento de hemólise em consequência da deficiência ou disfunção das enzimas ou dos antioxidantes (p. ex., substrato anormal ou cofator de ligação), alteração das características de ativação ou inibição ou diminuição da estabilidade ou atividade específica.

Os esfregaços de sangue periférico na anemia hemolítica não esferocítica congênita, com exceção da deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase, não são notáveis. A fragilidade osmótica de eritrócitos frescos é normal. A resposta à esplenectomia mostra-se variável. A herança é heterogênea. É importante obter uma história familiar completa, visto que ela pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico. As manifestações do defeito metabólico são habitualmente restritas ao eritrócito; entretanto, em certas ocasiões, podem envolver células não eritroides.

O diagnóstico definitivo das anormalidades metabólicas do eritrócito depende de ensaios qualitativos ou quantitativos da atividade enzimática específica ou da identificação da mutação genética específica por meio de análise do DNA. Os resultados dos ensaios enzimáticos devem ser interpretados com cautela, visto que (1) representam apenas uma amostra dos eritrócitos sobreviventes no sangue periférico, e o meio metabólico dessas células não é necessariamente comparável ao das células já hemolisadas; (2) as condições dos ensaios enzimáticos *in vitro* podem não refletir de maneira acurada o ambiente *in vivo*; (3) as transfusões realizadas antes do ensaio podem obscurecer o defeito metabólico subjacente; e (4) a contaminação de leucócitos pode levar a resultados falsos. Por fim, a atividade enzimática média pode não refletir acuradamente a atividade em subpopulações de eritrócitos. Isso é particularmente válido quando ocorre reticulocitose, que pode produzir elevação artificial da atividade enzimática média, decorrente dos níveis enzimáticos mais elevados encontrados nos reticulócitos.

## Distúrbios da via de Embden-Meyerhof

Os defeitos da via de Embden-Meyerhof são herdados de forma autossômica recessiva, e, em geral, a hemólise só é observada em

homozigotos ou heterozigotos compostos. Os heterozigotos, cujos eritrócitos contêm concentrações menores do que o normal de enzima mutante, são clinicamente normais. Uma exceção é a deficiência de fosfogliceratoquinase, um distúrbio ligado ao X, em que a hemólise é apenas encontrada em homens. Nesse grupo de distúrbios, a hemólise é crônica, não é, tipicamente, influenciada por fármacos ou outros agentes desencadeantes e é atribuída a níveis insuficientes de ATP eritrocitário. É comum haver esplenomegalia decorrente do sequestro de eritrócitos mutantes. O ambiente esplênico hostil contribui para a redução do tempo de vida dos eritrócitos. Quando são realizados ensaios enzimáticos específicos para estabelecimento do diagnóstico, a determinação dos intermediários glicolíticos pode ajudar no diagnóstico, visto que as concentrações de intermediários estão elevadas a montante de um defeito e diminuídas a jusante.

## DEFICIÊNCIA DE PIRUVATOQUINASE

A deficiência de piruvatoquinase representa cerca de 90% dos defeitos hereditários da via de Embden-Meyerhof e constitui a segunda enzimopatia eritrocitária hereditária mais comum associada à anemia, depois da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (ver mais adiante). A deficiência de piruvatoquinase é encontrada em todo o mundo, porém é mais comum em indivíduos com ascendência da Europa Setentrional.

## BIOPATOLOGIA

A piruvatoquinase catalisa a conversão do fosfoenolpiruvato (PEP) em piruvato, com geração de ATP. A piruvatoquinase deficiente ou defeituosa resulta em diminuição dos níveis eritrocitários de ATP, prejudicando muitos processos celulares, como sinalização e manutenção da água e teor de íons, resultando em insuficiência de energia e desidratação. Os catabólitos a montante acumulam-se no eritrócito, incluindo o 2,3-DPG, que desloca a curva de dissociação do oxigênio para a direita, aumentando a oxigenação tecidual e melhorando alguns dos efeitos fisiológicos da anemia. Os reticulócitos precoces deficientes de piruvatoquinase retêm a capacidade de utilizar a fosforilação oxidativa para a produção de ATP, desviando-se do

defeito. Essa capacidade é perdida com o processo de amadurecimento dos reticulócitos e é acentuadamente reduzida no ambiente hipóxico do baço.

A deficiência de piruvatoquinase é herdada de forma autossômica recessiva. Os indivíduos afetados são homozigotos ou heterozigotos compostos para defeitos da piruvatoquinase. Os heterozigotos são clinicamente normais ou apresentam hemólise mínima.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas na deficiência de piruvatoquinase são heterogêneas e variam desde um distúrbio assintomático até anemia hemolítica dependente de transfusão.[11] Os pacientes mais gravemente afetados apresentam o distúrbio no primeiro ano de vida ou na primeira infância, com anemia, icterícia e esplenomegalia. Em certas ocasiões, os pacientes são detectados mais tarde, quando ocorrem complicações relacionadas com a anemia e a hemólise crônica, como colelitíase ou crise aplásica, ou quando o diagnóstico é estabelecido durante a investigação de outra condição.

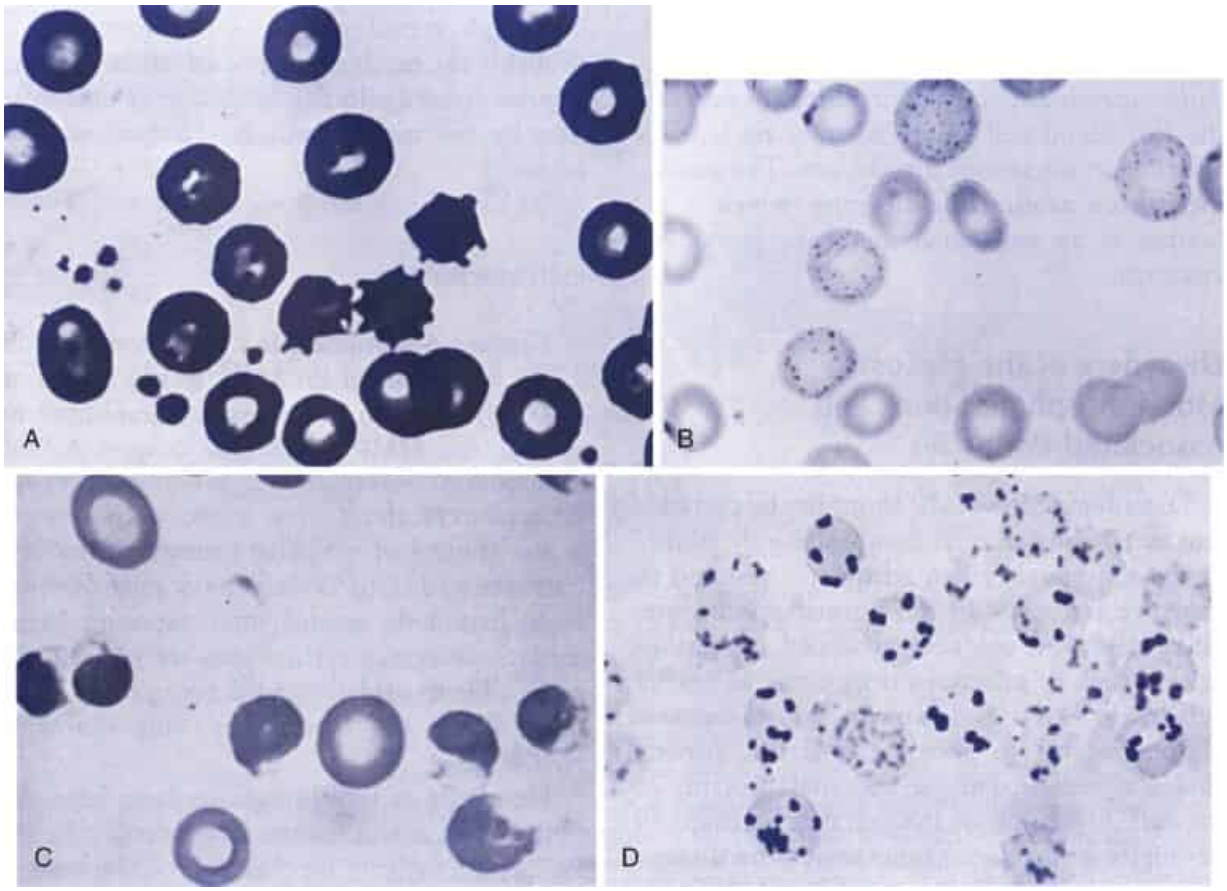


**FIGURA 152.5 Esfregaços de sangue periférico em enzimopatias eritrocitárias. A.** Deficiência de piruvatoquinase. **B.** Deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase. (De Paglia DE. Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1995:1877-1896.) **C.** Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). **D.** Corpúsculos de Heinz na deficiência de G6PD.

## DIAGNÓSTICO

O esfregaço de sangue periférico demonstra eritrócitos normocíticos normocrômicos, algumas vezes com espículas (Figura 152.5A). Além disso, poiquilócitos e acantócitos podem ser observados. Reticulocitose é comum. A fragilidade osmótica de eritrócitos frescos é habitualmente normal.

Pacientes ocasionais exibem uma população de células osmoticamente frágeis após incubação.

A fluorescência do NADH é um teste de rastreamento comumente utilizado para a deficiência de piruvatoquinase. PEP e NADH são misturados com o sangue do paciente, que é incubado e aplicado em papel de filtro; em seguida, mede-se a fluorescência. O ensaio enzimático direto, que utiliza PEP como substrato para piruvatoquinase, realizado em hemolisado livre de leucócitos, constitui o padrão de referência para o diagnóstico de deficiência de piruvatoquinase. Esse teste detecta todos os casos, com exceção de raros pacientes que apresentam variantes enzimáticas termolábeis disfuncionais, sem deficiência enzimática. Os leucócitos precisam ser cuidadosamente retirados das amostras, visto que contêm mais de 300 vezes a atividade de piruvatoquinase dos eritrócitos. Hoje em dia, dispõe-se amplamente do diagnóstico genético para a deficiência de piruvatoquinase. O diagnóstico molecular é particularmente útil em pacientes após transfusão, quando há necessidade de diagnóstico pré-natal e quando o transporte e a preparação da amostra impedem um ensaio enzimático direto. Para estabelecer de maneira mais acurada o diagnóstico com base em técnicas moleculares, a não ser que o paciente seja homozigoto para mutação deletéria, é necessário o estudo do DNA parental para determinar se as variantes detectadas estão na forma *cis* ou *trans* para um diagnóstico preciso.

## TRATAMENTO

A maioria dos pacientes necessita apenas de tratamento expectante, com raras transfusões, como aquelas necessárias durante um episódio aplásico.[12] Mitapivate, um ativador alostérico de molécula pequena da piruvatoquinase eritrocitária, consegue levar o nível de hemoglobina em adultos com deficiência de piruvtoquinase e mutação missense PKLR.[12b,12c] Nos casos graves, os pacientes podem depender de transfusões. Nessas circunstâncias, a esplenectomia normalmente diminui a hemólise e melhora a anemia. Após esplenectomia, alguns pacientes desenvolvem reticulocitose acentuada, de até 50 a 70%. Essa

reticulocitose paradoxal é atribuída a um aumento da sobrevida dos reticulócitos após a retirada do ambiente esplênico hostil.

## OUTROS DISTÚRBIOS DA VIA DE EMBDEN-MEYERHOF

Já foram descritas outras anormalidades da via de Embden-Meyerhof. A deficiência de hexoquinase é muito rara, com grande variabilidade fenotípica nos casos relatados. Os pacientes gravemente afetados apresentam anemia desde o primeiro ano de vida e podem necessitar de transfusões de sangue. A deficiência de glicose fosfato isomerase (GPI) é a terceira enzimopatia hemolítica mais comum. Em geral, a deficiência de GPI manifesta-se na lactância ou no início da infância, com anemia hemolítica moderada a grave. Raros casos de deficiência de GPI também são complicados por sintomatologia neurológica. A deficiência de fosfofrutoquinase pode envolver os eritrócitos e/ou os músculos ou ambos. A apresentação é habitualmente observada na adolescência, com miopatia de esforço. Anemia hemolítica já foi descrita em casos isolados de deficiência de 2,3-bifosfoglicerato mutase e deficiência de fosfogliceratoquinase.

### Distúrbios do metabolismo de nucleotídios

Os eritrócitos maduros não têm capacidade de sintetizar nucleotídios de purina e pirimidina *de novo*. Entretanto, conseguem formar alguns nucleotídios por meio de vias de resgate.

## DEFICIÊNCIA DE PIRIMIDINA 5'-NUCLEOTIDASE

A pirimidina 5′-nucleotidase degrada os nucleotídios pirimidínicos de RNA a citidina e uridina, que podem sofrer difusão para fora da célula. Na deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase, ocorre acúmulo de RNA parcialmente degradado e não difusível, resultando em acentuado pontilhado basofílico, que é característico de eritrócitos com deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase (ver Figura 152.5B). Esses nucleotídios de pirimidina acumulados inibem o transporte da glutationa oxidada para fora dos eritrócitos, resultando em níveis elevados de glutationa nos eritrócitos.

Do ponto de vista clínico, o paciente apresenta anemia hemolítica leve a moderada e esplenomegalia. A causa da hemólise continua desconhecida. Tipicamente, a esplenectomia não melhora a hemólise nem a anemia.

## Distúrbios do desvio da hexose-monofosfato (via da pentose fosfato) e vias associadas

Os distúrbios do desvio da hexose-monofosfato ou das vias metabólicas da glutationa (ver Figura 152.4) comprometem a capacidade dos eritrócitos de responder adequadamente ao estresse oxidativo. Nos eritrócitos normais, a glutationa destoxifica os oxidantes produzidos por diversos agentes e infecções. Nos eritrócitos com deficiência de G6PD, em virtude da capacidade de gerar NADPH, os níveis de glutationa são inadequados, deixando a célula suscetível ao estresse oxidativo. A oxidação de grupos sulfidrila da Hb leva à produção de metemoglobina e de precipitados de Hb intracelulares, denominados *corpúsculos de Heinz*. Os corpúsculos de Heinz (ver Figura 152.5D), que habitualmente são visualizados em esfregaços de sangue periférico com corantes supravitais, como violeta de metila, fixam-se à membrana eritrocitária e a danificam. Induzem o agrupamento de imunoglobulinas e da proteína da banda 3, marcando o eritrócito para opsonização pelos fagócitos e remoção final da circulação. Os corpúsculos de Heinz são "retirados" das células circulantes pelo baço e são geralmente observados em esfregaços de pacientes após esplenectomia. As "células mordidas", que são eritrócitos com invaginações localizadas, possivelmente no local de lesão ou remoção de corpúsculos de Heinz, são observadas durante episódios de hemólise aguda (ver Capítulo 148). Além do dano causado pela formação de corpúsculos de Heinz, os eritrócitos com deficiência de glutationa sofrem peroxidação dos fosfolipídios da membrana e ligação cruzada oxidativa da espectrina, diminuindo a deformabilidade da membrana e promovendo ainda mais o sequestro esplênico.

# DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE

A deficiência de G6PD constitui o distúrbio hereditário mais comum do metabolismo dos eritrócitos, afetando mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo.[13] Acredita-se que a alta prevalência da deficiência de G6PD seja atribuível à seleção genética, visto que os eritrócitos com deficiência de G6PD apresentam uma vantagem seletiva contra a invasão pelo parasita da malária, *Plasmodium falciparum*.[14]

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A G6PD é a etapa inicial e limitadora de velocidade do desvio da hexose-monofosfato (ver Figura 152.4), que converte NADP em NADPH. NADPH é necessário para a geração de glutationa, um constituinte de importância crítica na prevenção do dano oxidativo à célula. Os pacientes com deficiência de G6PD podem desenvolver anemia hemolítica aguda após exposição ao estresse oxidativo. Embora a G6PD seja uma enzima ubíqua, as células eritroides são particularmente suscetíveis ao estresse oxidativo, visto que a derivação da hexose monofosfato constitui a sua única fonte de NADPH.

Já foram descritas centenas de variantes de G6PD, porém apenas algumas são comuns. As variantes são classificadas com base nas características bioquímicas, na mobilidade eletroforética, na capacidade de utilizar análogo de substrato, Km para o NADP e a G6PD, no perfil de atividade do pH e na estabilidade térmica. A enzima normal, $Gd^{B}$, está presente em 99% dos norte-americanos brancos e em 70% dos afro-americanos. Uma variante normal, $Gd^{A+}$, que é encontrada em 20% dos afro-americanos, apresenta mobilidade eletroforética mais rápida do que a $Gd^{B}$. A $Gd^{A-}$, a variante mais comum associada à hemólise, é encontrada em cerca de 10% dos afro-americanos e em muitos indivíduos africanos. A $Gd^{A-}$ apresenta capacidade catalítica diminuída, em comparação com $Gd^{A+}$. A $Gd^{Med}$, a segunda variante mais comum associada à hemólise, é comum na região do Mediterrâneo, na Índia e no Sudeste Asiático, com prevalência de até 5 a 50%. A $Gd^{Med}$ apresenta acentuada redução da atividade catalítica. A $Gd^{Canton}$, uma variante comum em populações asiáticas, produz uma síndrome clínica semelhante à da $Gd^{A-}$.

A atividade da $Gd^B$ diminui com o envelhecimento das células normais, com meia-vida de aproximadamente 60 dias. Apesar dos níveis muito baixos de G6PD ou da ausência de G6PD ativa, os eritrócitos mais velhos mantêm a capacidade de produzir NADPH e mantêm a resposta da glutationa ao estresse oxidativo. A variante $Gd^{A-}$ apresenta meia-vida de apenas 13 dias, de modo que as células jovens têm uma quantidade normal de atividade enzimática, enquanto os eritrócitos mais velhos exibem acentuada deficiência. Em virtude dessa heterogeneidade nos níveis de G6PD, os indivíduos com variante de $Gd^{A-}$ apresentam apenas hemólise limitada após exposição oxidativa.

Foram descritas mais de 100 mutações no gene *G6PD*, localizado em Xq28.[15] As mutações são, em sua maioria, substituições de aminoácidos que influenciam a cinética enzimática, a estabilidade ou ambas, com descrição de algumas deleções raras e mutações de *splicing*. Por ser ligada ao X, a deficiência de G6PD afeta principalmente indivíduos do sexo masculino. Os homens apresentam apenas um alelo de G6PD e só expressam um tipo de G6PD. As mulheres podem expressar um ou dois tipos de G6PD. A hipótese de Lyon especifica que apenas um cromossomo X está ativo em qualquer célula; por conseguinte, qualquer célula em uma mulher heterozigota é normal ou deficiente. Em mulheres heterozigotas para a deficiência de G6PD, a atividade média de G6PD pode estar normal ou leve, moderada ou intensamente reduzida, dependendo do grau de lionização. Os eritrócitos com deficiência de G6PD em mulheres heterozigotas são suscetíveis ao mesmo estresse oxidativo que as células deficientes em G6PD nos homens; entretanto, normalmente, o grau total de hemólise é menor, visto que existe uma população menor de células vulneráveis.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A deficiência de G6PD é dividida em cinco classes, com base na gravidade clínica e no grau de deficiência enzimática. A classe I caracteriza-se por anemia hemolítica não esferocítica congênita, sem causa precipitante e deficiência grave de G6PD. A classe II caracteriza-se por hemólise intermitente e deficiência grave de G6PD. A classe III caracteriza-se por

hemólise após estresse oxidativo e deficiência leve de G6PD. As classes II e III em conjunto representam mais de 90% das variantes de G6PD. As classes IV e V são clinicamente assintomáticas. As síndromes de deficiência de G6PD mais significativas do ponto de vista clínico são a anemia hemolítica aguda, a icterícia neonatal e, raramente, a anemia hemolítica não esferocítica congênita.

A anemia hemolítica aguda constitui a apresentação clínica mais drástica da deficiência de G6PD, com hemólise intravascular aguda após exposição a um estresse oxidativo. Os estresses oxidativos incluem a ingestão de determinados fármacos, como primaquina ou compostos contendo sulfa, exposição ao naftaleno (naftalina), ingestão de feijão-fava ou infecção, sendo esta última a causa mais comum de hemólise. A Tabela 152.2 fornece uma lista dos fármacos que devem ser evitados em pacientes com deficiência de G6PD. Os sintomas de apresentação incluem irritabilidade, febre, náuseas, dor abdominal e diarreia nas primeiras 48 horas após exposição oxidativa. Em consequência, ocorrem hemoglobinúria, icterícia e anemia. O baço e o fígado podem estar aumentados e hipersensíveis. Os casos com anemia grave podem precipitar insuficiência cardíaca congestiva. Os achados laboratoriais consistem em anemia normocítica normocrômica com anisocitose e reticulocitose. Podem-se observar poiquilócitos e células mordidas. Os corpúsculos de Heinz, que constituem um achado clássico na deficiência de G6PD, podem ser observados, porém são um achado inconsistente, visto que essas células danificadas sofrem rápida depuração da circulação no baço. Outros achados laboratoriais podem incluir hemoglobinúria e Hb livre no sangue.

Outra síndrome clinicamente significativa de deficiência de G6PD é a icterícia neonatal. Icterícia raramente ocorre ao nascimento, com incidência máxima entre 2 e 3 dias de vida. A gravidade da hiperbilirrubinemia é variável. Pode ser grave, resultando em *kernicterus* (icterícia nuclear) ou até mesmo morte. Entretanto, na maioria dos casos, fototerapia é a conduta adequada para a hiperbilirrubinemia. Na icterícia neonatal, é importante assinalar que a anemia é raramente grave. A etiologia da icterícia neonatal ainda é motivo de controvérsia. A icterícia neonatal está aumentada em lactentes com deficiência de G6PD que também apresentam polimorfismo

do gene da uridina difosfoglicuronil transferase (*UDPGT1*) associado à síndrome de Gilbert.

A anemia hemolítica não esferocítica crônica está associada a variantes raras de deficiência de G6PD, habitualmente enzimas mutantes que são incapazes de manter a produção basal de NADPH. A apresentação pode ser observada no período neonatal, quando a icterícia neonatal é acompanhada de anemia nos homens. O grau de anemia crônica na anemia hemolítica não esferocítica congênita causada pela deficiência de G6PD tem sido variável. Alguns pacientes apresentam hemólise compensada, enquanto outros necessitam de transfusões intermitentes. Ocorre dependência de transfusão nos casos mais graves.

## DIAGNÓSTICO

A reação da G6PD (glicose-6-fosfato + $NADP^+$ S 6-fosfogliconolactona + NADPH + $H^+$) reduz o $NADP^+$ a NADPH. A formação de NADPH e de NADH pode ser observada diretamente, em decorrência da fluorescência no espectro visível quando iluminados com comprimento de onda de luz ultravioleta. Com base nessa observação, foram desenvolvidos vários testes de rastreamento simples que utilizam a luz ultravioleta de onda longa de baixo custo, e o teste rápido apresenta sensibilidade muito alta. Entretanto, esses testes são semiquantitativos, classificando a amostra como normal ou deficiente. Não são confiáveis depois de um episódio hemolítico agudo e tipicamente não detectam mulheres heterozigotas. Os resultados positivos dos testes de rastreamento devem ser confirmados por ensaio espectrofotométrico ou por estudos de DNA, em razão do risco de resultados falso-positivos.

| Tabela 152.2 | Agentes a serem evitados por pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase.* |
|---|---|
| **ANTIMALÁRICOS** | |
| **Primaquina** (pessoas com a variante africana A– podem tomá-la em dose reduzida, sob vigilância) | |

**Pamaquina**

Cloroquina (pode ser utilizada sob vigilância quando necessária para profilaxia ou tratamento de malária)

**SULFONAMIDAS E SULFONAS**

**Sulfanilamida**

**Sulfapiridina**

**Sulfadimidina**

**Sulfacetamida**

Sulfisoxazol acetil

**Salicilazossulfapiridina**

**Dapsona**

**Sulfoxona**

**Glicossulfona sódica**

**Sulfametoxazol-trimetoprima**

**OUTROS COMPOSTOS ANTIBACTERIANOS**

**Nitrofuranos – nitrofurantoína, furazolidona, nitrofurazona**

[Ácido nalidíxico]

Cloranfenicol

Ácido *p*-aminossalicílico

**ANALGÉSICOS**

Ácido acetilsalicílico: podem ser usadas doses moderadas

Acetofenetidina

Alternativa segura: paracetamol

**ANTI-HELMÍNTICOS**

**β-Naftol**

| |
|---|
| **Estibofeno** |
| **Niridazol** |
| **OUTROS** |
| **Análogos da vitamina K** (pode-se administrar 1 mg de menaftona a lactentes) |
| **Naftaleno** (naftalina) |
| **Probenecida** |
| **Dimercaprol** (BAL) |
| **Azul de metileno** |
| **Arsina**† |
| **Fenil-hidrazina**† |
| **Acetilfenil-hidrazina**† |
| **Azul de toluidina** |
| Mepacrina |

*Os fármacos em negrito devem ser evitados por pessoas com todas as formas de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Os fármacos em impressão normal devem ser evitados, além disso, por pessoas com deficiência de G6PD de origem do Mediterrâneo, Oriente Médio e da Ásia. O item de impressão normal e dentro de colchetes aplica-se apenas a indivíduos com a variante $A^-$ africana.

†Esses fármacos ou substâncias químicas podem causar hemólise em indivíduos normais, se forem administrados em grandes doses. Muitos outros fármacos podem produzir hemólise em determinados indivíduos.

O ensaio definitivo da enzima depende da medição espectrofotométrica direta da produção de NADPH.[15b] Embora seja mais sensível do que os testes de rastreamento, exige ainda 20 a 30% dos eritrócitos com deficiência de G6PD para a obtenção de um resultado anormal. A sensibilidade pode ser aumentada por comparação do nível de deficiência de G6PD com os níveis de outras enzimas eritrocitárias dependentes da idade, particularmente quando a testagem é realizada pouco antes ou depois de um episódio hemolítico agudo. O teste de ascorbato-cianeto mede a capacidade

dos eritrócitos de evitar oxidação da Hb pelo ascorbato. Utilizando eritrócitos intactos, é possível detectar até 10 a 15% de eritrócitos deficientes, o que torna esse teste útil para a detecção de mulheres heterozigotas e homens depois de um episódio hemolítico. Esse teste também detecta outras alterações do desvio (*shunt*) da hexose-monofosfato ou do metabolismo da glutationa. Testagem genética pode ser realizada nos casos difíceis ou quando se deseja estabelecer um diagnóstico molecular.

**TRATAMENTO**

O melhor tratamento para o indivíduo com anemia hemolítica aguda consiste na prescrição cuidadosa de medicamentos, além de evitar os agentes desencadeantes (ver Tabela 152.2).[16] Fora dos episódios hemolíticos agudos, esses pacientes não necessitam de tratamento especial. Os episódios de anemia hemolítica aguda são tratados com atenção particular para as complicações hematológicas, cardiopulmonares e renais da hemólise. O tratamento da icterícia neonatal não difere daquele recomendado para outras causas de hiperbilirrubinemia neonatal. Na anemia hemolítica não esferocítica congênita, a conduta é expectante. Deve-se evitar exposição a estresses oxidativos. Pode haver necessidade de transfusões de sangue durante episódios hemolíticos agudos. Nos casos graves de anemia hemolítica não esferocítica congênita, a esplenectomia pode melhorar a anemia.

## Distúrbios do metabolismo da glutationa

Os defeitos do metabolismo da glutationa podem estar associados à hemólise. Os eritrócitos de pacientes sem glutationa sintetase ou de gamaglutamilcisteína sintetase, enzimas envolvidas na síntese de glutationa, apresentam níveis muito baixos de glutationa. Do ponto de vista clínico, esses distúrbios assemelham-se à deficiência de G6PD. Ocorre anemia hemolítica crônica leve a moderada, com aumento da suscetibilidade ao estresse oxidativo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lux SE 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016;127:187-199.
2. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(S1):47-52.

2b. Hansen DL, Glenthoj A, Moller S, et al. Prevalence of congenital hemolytic disorders in Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:485-495.

2c. Risinger M, Kalfa TA. Red cell membrane disorders: structure meets function. *Blood*. 2020;136:1250-1261.

3. Russo AI, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. 2016;101:1284-1294.
4. Haley K. Congenital hemolytic anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101:361-374.

4b. Huisjes R, Makhro A, Llaudet-Planas E, et al. Density, heterogeneity and deformability of red cells as markers of clinical severity in hereditary spherocytosis. *Haematologica*. 2020;105:338-347.

5. King MJ, Garcon L, Hoyer JD, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:304-325.
6. Cheli E, Roze J, Daouairi N, et al. Value of combined spherocytose osmotic and EMA tests in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2019;e84-e85.

6b. Vives-Corrons JL, Krishnevskaya E, Rodriguez IH, et al. Characterization of hereditary red blood cell membranopathies using combined targeted next-generation sequencing and osmotic gradient ektacytometry. *Int J Hematol*. 2021;113:163-174.

7. Agarwal AM, Nussenzveig RH, Reading NS, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the diagnosis of hereditary haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2016;174:806-814.

7b. Xie F, Lei L, Cai B, et al. Clinical manifestation and phenotypic analysis of novel gene mutation in 28 Chinese children with hereditary spherocytosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2021. [Epub ahead of print.]

8. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations for splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017;102:1304-1313.

9. Englum BR, Rothman J, Leonard S, et al. Hematologic outcomes after total splenectomy and partial splenectomy for congenital hemolytic anemia. *J Pediatr Surg*. 2016;51:122-127.

10. Glogowska E, Gallagher PG. Disorders of erythrocyte volume homeostasis. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(S1):85-91.

11. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood*. 2018;131:2183-2192.

12. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol*. 2019;184:721-734.

12b. Grace RF, Rose C, Layton DM, et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med*. 2019;381:933-944.

12c. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020;136:1241-1249.

13. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*.

2016;30:373-393.
14. Mbanefo EC, Ahmed AM, Titouna A, et al. Association of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:1-10.
15. Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: update and analysis of new mutations around the world. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1-15.
15b. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 2020;136:1225-1240.
16. La Vieille S, Lefebvre DE, Khalid AF, et al. Dietary restrictions for people with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nutr Rev*. 2019;77:96-106.

**Um homem foi recentemente diagnosticado com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) depois de um episódio de hemólise após receber profilaxia com cloroquina contra a malária antes de viajar para Benin (África Ocidental). Ele tem muitas perguntas, inclusive sobre constituir uma família. No fim da consulta, você oferece várias sugestões, que incluem todas as seguintes recomendações, exceto:**

A. O paciente sempre deve informar aos profissionais de saúde que ele apresenta deficiência de G6PD, particularmente antes da prescrição de qualquer medicação.

B. O paciente deve procurar assistência médica caso apresente cansaço, dispneia e palpitações, e se ele eliminar urina escura.

C. Ele deve evitar o consumo de feijão-fava e alimentos derivados desse tipo de feijão.

D. Se a sua esposa não tiver deficiência de G6PD, todos os filhos não serão afetados e todas as filhas serão portadoras.

E. Se a esposa for portadora de G6PD, uma de duas filhas apresentará deficiência de G6PD, uma de duas filhas será portadora de deficiência de G6PD e os filhos não serão afetados.

Concluir questão

**Você acabou de diagnosticar um paciente de 23 anos com esferocitose hereditária. Qual(is) das seguintes opções representa(m) uma conduta apropriada?**

A. Solicitar ultrassonografia do baço e da vesícula biliar.

B. Aconselhar o paciente a evitar alimentos e medicamentos indutores de estresse oxidativo.

C. Determinar se familiares têm esferocitose hereditária e se devem ser investigados.

D. Aconselhar sobre a possível ocorrência de crises hemolíticas e aplásicas.

E. A, B e C estão corretas.

F. A, C e D estão corretas.

G. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Pedem que você examine um homem de 62 anos com icterícia, que apresenta doença hepática cirrótica complicada por hipertensão portal e hepatoesplenomegalia, em razão dos estomatócitos no esfregaço de sangue periférico. O paciente está sendo avaliado para a realização de esplenectomia. A contagem total de leucócitos é de 4.000/μℓ e a contagem de plaquetas, 105.000/$m^3$. O nível de hemoglobina e o hematócrito são, respectivamente, de 8,4 g/dℓ e 26%. O esfregaço de sangue periférico revela contagens diminuídas de leucócitos e plaquetas. A morfologia dos eritrócitos revela quase 100% de estomatócitos, eritrócitos com uma barra central, e alguns eritrócitos em alvo. A sua resposta mais apropriada é:**

A. O achado de estomatócitos representa uma contraindicação absoluta para a realização de esplenectomia.

B. Obter determinações dos eletrólitos eritrocitários.

C. A estomatocitose proeminente é comum em pacientes com doença hepática grave, e não há indicação de tratamento específico.

D. Determinar os níveis séricos de colesterol e triglicerídios para estabelecer a sua correlação com a gravidade dos estomatócitos e eritrócitos em alvo e considerar o tratamento para redução dos lipídios.

E. Determinar a fragilidade osmótica e efetuar o teste de ligação de EMA.

Concluir questão

**Mulher de 31 anos relata anemia hemolítica por toda a vida. Os pais da paciente são normais, porém uma irmã também apresenta anemia. Ela declara que foi esplenectomizada quando era adolescente, mas que "isso não funcionou". A avaliação laboratorial revela nível de hemoglobina de 10 g/dℓ, hematócrito de 31%, volume corpuscular médio de 96 fℓ e contagem de reticulócitos de 15%. O nível de lactato desidrogenase é de 750 UI/ℓ. O esfregaço de sangue periférico revela evidências de hemólise; muitos eritrócitos exibem pontilhado basofílico proeminente. O diagnóstico provável dessa paciente é:**

A. Deficiência de piruvatoquinase.

B. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

C. Esferocitose hereditária.

D. Estomatocitose hereditária.

E. Deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase.

Concluir questão

**A avaliação de um paciente com anemia hemolítica revela esferócitos no esfregaço de sangue periférico. Qual dos seguintes distúrbios NÃO está incluído no diagnóstico diferencial?**

A. Anemia hemolítica com corpúsculos de Heinz.

B. Anemia hemolítica autoimune.

C. Estomatocitose hereditária.

D. Esferocitose hereditária.

E. Doença hepática.

Concluir questão

# TALASSEMIAS

MARIA DOMENICA CAPPELLINI

## DEFINIÇÃO

As talassemias ou, de maneira mais abrangente, as síndromes talassêmicas constituem um grupo heterogêneo de anemias hemolíticas herdadas, caracterizadas pela produção deficiente ou ausente de uma das cadeias de globina da hemoglobina. Isso leva a síntese desequilibrada de cadeias de globina, que é a característica essencial de todas as síndromes talassêmicas.

## EPIDEMIOLOGIA

Em conjunto, as talassemias são os distúrbios monogênicos mais comuns no mundo inteiro, com número estimado de portadores de mais de 270 milhões; mais de 300.000 crianças nascem a cada ano com uma das síndromes talassêmicas ou com uma das variantes estruturais de hemoglobina. A frequência extremamente alta dos distúrbios da hemoglobina, em comparação com outras doenças monogênicas, reflete a seleção natural mediada pela resistência relativa dos portadores à malária por *Plasmodium falciparum.* Outros fatores que podem estar envolvidos incluem a prática difundida de casamentos consanguíneos, idade materna elevada nos países mais pobres e efeitos de mudança gênica e de fundador. Por esses motivos, as talassemias são mais frequentes no sudeste e sul da Ásia, no Oriente Médio, nos países do Mediterrâneo e no norte e no centro da África. Entretanto, em consequência das recentes migrações em massa de populações do Oriente Médio, da África e do Sudeste Asiático, as talassemias são agora encontradas no mundo inteiro.

## BIOPATOLOGIA

Os eritrócitos (hemácias) adultos normais contêm 97% de hemoglobina adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), com aproximadamente 2,5% do componente menor $HbA_2$ ($\alpha_2\delta_2$) e uma pequena quantidade de hemoglobina fetal (HbF: $\alpha_2\gamma_2$). Como o tetrâmero $\alpha_2\beta_2$ estável é o principal componente da hemoglobina após o nascimento, existem duas formas principais de talassemia: as alfatalassemias e as betatalassemias. Como a síntese da cadeia β só se torna totalmente ativa depois do nascimento, conclui-se que as betatalassemias não são expressas como doença na vida intrauterina; manifestam-se à medida que ocorre declínio da síntese de cadeia γ durante o primeiro ano de vida. Por outro lado, como as cadeias α são compartilhadas pela hemoglobina tanto fetal quanto adulta, as alfatalassemias manifestam-se tanto na vida fetal quanto na vida adulta.

Com o avanço do conhecimento sobre a sua base genética e mecanismos fisiopatológicos, as síndromes talassêmicas podem se agora classificadas em níveis genético e clínico (Tabela 153.1).[1,2]

### Genética

São encontrados seis tipos diferentes de cadeias de globina (α, β, γ, δ, ε, ζ) na hemoglobina humana normal em diferentes estágios do desenvolvimento. No embrião em fase muito inicial de desenvolvimento, a síntese de hemoglobina limita-se ao saco vitelino e à produção das hemoglobinas Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) e Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Subsequentemente, com cerca de 8 semanas de gestação, o fígado fetal assume o controle e passa a sintetizar predominantemente a HbF ($\alpha_2\gamma_2$) e uma pequena quantidade (< 10%) de HbA. Entre aproximadamente a 18ª semana de gestação e o nascimento, o fígado é progressivamente substituído pela medula óssea como o principal local de produção dos eritrócitos; isso é acompanhado, nos estágios mais avançados da gestação, por mudança recíproca na produção de HbF e HbA, que continua até que, no final do primeiro ano, a produção de HbF cai para menos de 2%. Os genes da globina são codificados por agrupamentos separados de genes. O agrupamento α ($\zeta,\alpha_2,\alpha_1$) situa-se no telômero do cromossomo 16, enquanto o agrupamento β ($\varepsilon,{}^{G}\gamma$ e ${}^{A}\gamma,\delta,\beta$) situa-se no cromossomo 11p15.5. Em

ambos os agrupamentos, os genes estão alinhados de 5′ para 3′ na ordem de sua expressão durante o desenvolvimento. Ambos os conjuntos de genes estão sob a regulação de elementos semelhantes a intensificadores (local hipersensível [SH]–40 para o agrupamento α e região de controle de *locus* para o agrupamento β) que estão situados a alguma distância na extremidade 5′ do agrupamento. A deleção desses elementos intensificadores resulta em inativação de qualquer gene de globina relacionado. Existem dois genes/alelos α ($\alpha_2$ e $\alpha_1$) que diferem por alguns nucleotídios no íntron 2 e região 3′ não traduzida, mas que produzem produtos proteicos idênticos. A produção do gene $\alpha_2$ excede a do gene $\alpha_1$ em duas a três vezes.

A região em torno de um sítio hipersensível à DNase1 a 40 quilobases (kb) a montante do gene da globina ζ (HS-40) constitui o principal regulador da expressão do gene de globina α. O agrupamento β contém um único pseudogene β; o amplificador do agrupamento β consiste em cinco elementos caracterizados por sítios hipersensíveis à DNase1 específicos de células eritroides situados 6 a 20 kb a montante do gene da globina δ, contendo, cada um deles, vários sítios de ligação para fatores de transcrição específicos das células eritroides outros fatores de transcrição. Em seu conjunto, esses elementos são conhecidos como região de controle de *locus*, e cada elemento contribui para a atividade global da região de controle de *locus*. Além disso, existe um sítio hipersensível específico de células eritroides aproximadamente 20 kb a jusante do gene da globina β; quando o agrupamento é ativado, os sítios hipersensíveis a montante e a jusante são levados em proximidade aos promotores gênicos para ativar a sua transcrição.

Os genes individuais de globina compartilham muitas características gerais; eles consistem em três éxons de codificação de sequência, separados por dois íntrons em posição idêntica, porém de comprimento variável, para um comprimento total de cerca de 1.500 nucleotídios. Essa estrutura foi altamente conservada ao longo da evolução. As regiões a montante que ladeiam o primeiro éxon contêm certo número de motivos de sequência,

que são necessários para especificar a iniciação correta da transcrição. A caixa TATA é encontrada a 30 pares de bases a montante do sítio de iniciação, juntamente com um ou mais sítios CCAAT a 70 pares de bases a montante. Os promotores gênicos também contêm uma caixa CACCC ou CCGCCC que se liga ao fator tipo Krüppel eritroide (EKLF, *erythroid Krüppel-like factor*) 1, e alguns apresentam sítios de ligação para o fator de transcrição eritroide GATA-1. Em sistemas modelos, mutações introduzidas nessas sequências levam a uma redução no nível de transcrição.

**Tabela 153.1** **Classificações genética e clínica das talassemias.**

| | GENÉTICA | CLÍNICA |
|---|---|---|
| Alfatalassemias | $\alpha^0$ | α-Menor |
| | $\alpha^+$ | Doença da HbH |
| | Deleção (–α) | Hidropisia fetal |
| | Não deleção ($\alpha^T$) | |
| Betatalassemias | $\beta^0$ | β-Menor |
| | $\beta^+$ | Talassemia intermédia |
| | Variante com $HbA_2$ alta | Talassemia maior |
| | $HbA_2$ normal | |
| | Silenciosa | |
| | Dominante | |
| | Não ligada ao agrupamento do gene β | |
| Delta-betatalassemia | $(\delta\beta)^0$ | δβ-Menor |
| | $(\delta\beta)^+$ | Talassemia intermédia |
| | $(^A\gamma\delta\beta)^0$ | |

| | | |
|---|---|---|
| PHHF | Deleção<br>Não deleção<br>Não ligada ao agrupamento do gene β | Aumento silencioso de HbF |

HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal; HbH = hemoglobina H; PHHF = persistência hereditária da hemoglobina fetal.

Todas as talassemias têm padrão de herança semelhante; na maioria dos casos, os defeitos gênicos são transmitidos de modo autossômico mendeliano. Assim, as variedades sintomáticas graves resultam habitualmente da interação de mais de um determinante genético. A herança da alfatalassemia é mais complicada, visto que envolve os produtos dos pares ligados dos genes α (αα) (ver Manifestações Clínicas).

## Base molecular das talassemias

As alfa e betatalassemias são divididas em distúrbios nos quais não há produção de cadeias a partir dos cromossomos afetados ($\alpha^0$ e $\beta^0$) e em distúrbios nos quais a produção das cadeias está reduzida ($\alpha^+$ e $\beta^+$). Nas alfatalassemias, os defeitos moleculares mais comuns consistem em deleções de um ou ambos os genes α, que são designados como –α e – –, respectivamente. Acredita-se que o único gene α tenha surgido por cruzamento entre dois genes α desalinhados no cromossomo homólogo, podendo dar origem a cromossomos com um único gene (–α) ou genes triplicados (ααα) de globina α. Até o momento, foram relatadas mais de 20 deleções diferentes que envolvem ambos os genes α, resultando de recombinação ilegítima ou não homóloga. Os comprimentos de deleção variam de 5,2 a mais de 40 kb, e os mais comuns são os do Sudeste Asiático, do Mediterrâneo e das Filipinas, designados como $– –^{SEA}$, $– –^{MED}$ e $– –^{FIL}$, respectivamente. Os tipos de alfatalassemia sem deleção ($\alpha^{\alpha}$) são muito menos comuns do que as formas de deleção; na maioria dos casos, resultam de mutações de oligonucleotídio único em regiões da sequência do gene α, que são fundamentais para a expressão normal. Como a expressão do gene $\alpha_2$ é duas a três vezes maior que a do gene $\alpha_1$, não é surpreendente

que a maioria dos mutantes sem deleção afete predominantemente a expressão do gene $\alpha_2$. As mutações podem afetar o códon de iniciação ou sinais de *splicing*, causar mudanças de fases de leitura ou introduzir códons de terminação prematura. Pelo menos cinco variantes de nucleotídio único afetam o códon de terminação natural (TAA) do gene da $\alpha_2$-globina. Entre elas, a hemoglobina Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$) é a mais comum e extensamente estudada. Por fim, existem diversas variantes de globina α, que são instáveis e que sofrem rápida degradação pós-síntese. Nessas situações, as cadeias β permanecem em excesso no interior do eritrócito, e os pacientes portadores dessas variantes de cadeia α apresentam, por definição, alfatalassemia. Até o momento, foi constatado que 17 variantes α instáveis produzem o fenótipo de alfatalassemia em maior ou menor grau.

À semelhança das alfatalassemias, as betatalassemias são classificadas como $\beta^0$ (em que não há produção de globina β) e $\beta^+$ (em que algumas globinas β são produzidas, porém em menor quantidade do que o normal). Em alguns casos, os defeitos na produção de cadeia β são tão leves que são designados como $\beta^{++}$. Até o momento, foram relatadas mais de 300 mutações talassêmicas diferentes do gene da globina β; a maioria consiste em mutações pontuais no gene ou na sua sequência flanqueadora imediata. Foram descritas algumas mutações de betatalassemia, que segregam independentemente do agrupamento de genes de globina β, envolvendo, presumivelmente, fatores reguladores de ação *trans*. A distribuição dos alelos é altamente variável de uma população para outra; entretanto, dentro de cada população, apenas alguns alelos são comuns. As formas de betatalassemia sem deleção são responsáveis pela maioria dos alelos de betatalassemia. Uma lista atualizada dessas mutações pode ser acessada no *site* Globin Gene Server (http://globin.cse.psu.edu). Incluem mutações de transcrição, mutações de processamento do RNA e mutações que afetam a tradução.

As deleções simples do gene da globina β são raras, e o seu tamanho varia de 290 pares de bases até mais de 60 kb. A deleção do par de bases 619 na extremidade 3′ do gene β é relativamente comum entre populações Sind e Punjabi na Índia e no Paquistão. As deleções restantes estão restritas a determinadas famílias, são necessariamente $\beta^0$-talassemias, e é interessante assinalar que estão associadas a níveis anormalmente elevados

de $HbA_2$ em heterozigotos. As grandes deleções que afetam todo o agrupamento do gene da globina β $(\varepsilon\gamma\gamma\delta\beta)^0$ são raras e restritas a determinadas famílias. Por fim, algumas variantes de cadeia β altamente instáveis podem se manifestar como forma dominante da betatalassemia.

As delta-betatalassemias e a persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF) resultam de deleções que afetam várias partes do *locus* de globina β. Essas deleções são parcialmente compensadas por um aumento da expressão dos genes γ, o que eleva o nível de HbF. O comprimento da deleção é responsável por diferentes formas de delta-betatalassemia, incluindo tanto o gene $^{G}\gamma$ quanto o gene $^{A}\gamma$ ou apenas o gene $^{A}\gamma$ e varia de 9 a 100 kb. A hemoglobina Lepore é um híbrido das cadeias δ e β, que resulta de um *crossing-over* entre dois genes desalinhados; essa hemoglobina é sintetizada de modo ineficiente e dá origem a uma forma de delta-betatalassemia. As deleções dos genes δ e β também constituem a base molecular para muitas formas de PHHF que, entretanto, apresentam habitualmente níveis mais elevados de produção compensatória de HbF do que as delta-betatalassemias. Outras PHHF são causadas por mutações pontuais na região promotora a montante (*upstream*) do local de iniciação da transcrição nos genes $^{G}\gamma$ ou $^{A}\gamma$, que alteram a ligação de um ou mais fatores de transcrição; são conhecidas como PHHF sem deleção. Os estudos genéticos realizados identificaram três *loci* de traço quantitativo maior, que representam 20 a 50% da variação comum dos níveis de HbF em pacientes com betatalassemia e com doença falciforme, bem como em adultos saudáveis.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas (expressão fenotípica) das síndromes talassêmicas são extremamente variáveis e dependem do grau de desequilíbrio na cadeia da globina.

### Alfatalassemias

Conforme assinalado anteriormente, existem duas classes principais de alfatalassemia: $\alpha^0$, em que ambos os genes α estão inativados (– –/), e $\alpha^+$, em que apenas um dos pares está defeituoso, em virtude de uma deleção ou

mutação do gene α (–α ou $\alpha\alpha^T$). Existe uma boa correlação entre o espectro clínico das alfatalassemias e o número de genes α afetados, isto é, desde o normal até a perda de todos os quatro genes. A herança de um alelo normal (αα) com um dos alelos $\alpha^+$ ou $\alpha^0$ resulta, com mais frequência, em alfatalassemia menor (*minor*) (– –/αα; –α/αα; $-\alpha^T/\alpha\alpha$; $\alpha^T\alpha/-\alpha$; –α/–α). Em geral, os portadores desses genótipos apresentam níveis mais baixos de hemoglobina total, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média, porém com contagem de eritrócitos maior do que o normal. As maiores diferenças são observadas na hemoglobina corpuscular média, que habitualmente é inferior a 26 pg. O esfregaço de sangue periférico é variável e revela diversos graus de hipocromia, com alguns eritrócitos em alvo e poiquilócitos ocasionais (ver Capítulo 148). Nos portadores de $\alpha^0$-talassemia (– –/αα), é possível observar algumas inclusões de HbH nos eritrócitos ($\beta_4$). Os portadores de formas sem deleção ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$) apresentam alterações hematológicas ligeiramente mais acentuadas do que aqueles com formas de deleção. A constituição da hemoglobina de portadores adultos de $\alpha^+$ ou $\alpha^0$-talassemia é indistinguível da normal, porém exibe níveis ligeiramente mais baixos de $HbA_2$. Podem ser detectados traços de hemoglobina Bart ($\gamma_4$) no período neonatal em uma grande proporção de recém-nascidos com alfatalassemia, que declinam durante os primeiros 6 meses após o nascimento. As alfatalassemias são comuns em áreas onde as betatalassemias também são encontradas em alta frequência. Por conseguinte, pode ocorrer coerança da alfa e da betatalassemia, podendo até mesmo melhorar os parâmetros hematológicos. Em alguns casos, para o aconselhamento de famílias nas quais tanto a alfatalassemias quanto a betatalassemia estão presentes, a determinação do genótipo é essencial. A $Hb^{CT}$ mutante instável causa grave redução na expressão da globina $\alpha_2$ do cromossomo afetado; em consequência, os portadores e, em particular, os homozigotos apresentam um fenótipo mais grave do que a alfatalassemia menor, porém não tão grave quanto a maioria dos casos de doença da HbH.

A doença da HbH resulta, com mais frequência, da interação da $\alpha^+$-talassemia e $\alpha^0$-talassemia, e não é surpreendente que a maioria dos pacientes tenha a sua origem em populações do Sudeste Asiático, Mediterrâneo e Oriente Médio. A doença da HbH é um diagnóstico atribuído a indivíduos com mais de 6 meses que apresentam um

desequilíbrio da globina suficiente para produzir níveis detectáveis de HbH (> 1 a 2%) no sangue periférico, juntamente com corpúsculos de inclusão (tetrâmeros $\beta_4$) no interior de seus eritrócitos no esfregaço de sangue periférico. Os fenótipos clínicos abrangem um amplo espectro, desde manifestações clínicas leves à talassemia intermédia e estão incluídos nas denominadas talassemias não dependentes de transfusão.[5] As características predominantes da doença da HbH consistem em anemia microcítica hipocrômica, com icterícia e hepatoesplenomegalia. Como o principal mecanismo da anemia consiste em hemólise, em vez de diseritropoese, somente alguns pacientes apresentam evidências clínicas de expansão do eritrônio. A complicação mais comum da doença da HbH é hiperesplenismo, decorrente de esplenomegalia grave. Outras complicações incluem cálculos biliares, úlceras de perna, aumento do risco de infecção, deficiência de ácido fólico e risco aumentado de trombose venosa, principalmente após esplenectomia. Os níveis de hemoglobina variam em diferentes séries, de 3 a 12 g/dℓ, com flutuações que podem ocorrer após exposição a um fármaco oxidativo, infecção ou aplasia transitória, possivelmente em consequência de infecção viral intercorrente. Raramente, os pacientes com doença da HbH necessitam de transfusões de sangue regulares. A anemia está associada a reticulocitose e alterações talassêmicas típicas dos índices eritrocitários. O percentual relativo da HbH varia de 1 a 40%. Os valores da $HbA_2$ estão sempre reduzidos. O esfregaço de sangue periférico revela hipocromia com anisopoiquilocitose variável, células em alvo e pontilhado basofílico. A característica da doença da HbH é a possibilidade de gerar múltiplas inclusões nos eritrócitos após incubação com azul de cresil brilhante. A medula óssea apresenta acentuada hiperplasia eritroide.

A forma mais grave de alfatalassemia é a hidropisia fetal, que se caracteriza pela deleção de todos os quatro genes de globina α (genótipo –/– –/– –). É considerada como doença fatal. Entretanto, nos últimos anos, os avanços nas intervenções intrauterinas e nos cuidados intensivos perinatais resultaram em alguns sobreviventes com hidropisia fetal por hemoglobina Bart. Como as cadeias da globina α estão ausentes durante a gestação, a hemoglobina Bart ($\gamma_4$) passa a constituir a hemoglobina dominante. Em virtude de sua afinidade muito alta pelo oxigênio, a hemoglobina Bart é

incapaz de fornecer oxigênio aos tecidos, e as consequências intrauterinas consistem em anemia grave progressiva, eritropoese inefetiva grave com acentuada eritropoese extramedular, organomegalia maciça, insuficiência cardíaca, hipoalbuminemia grave e edema. Os fetos com síndrome de hidropisia fetal morrem no útero (com 30 a 40 semanas de gestação) ou logo após o nascimento. Os níveis de hemoglobina variam de 3 a 20 g/dℓ; o esfregaço de sangue periférico caracteriza-se por anisopoiquilocitose acentuada, grandes macrócitos hipocrômicos e numerosos eritrócitos nucleados. A hemoglobina consiste quase inteiramente em hemoglobina Bart (80 a 90%), com certa quantidade remanescente de HbH e Hb Portland. As mães desses recém-nascidos frequentemente apresentam história pregressa de mortes neonatais. Sem assistência médica, as gestantes com esses fetos apresentam complicações durante e após o parto (p. ex., retenção de placenta, eclâmpsia, sepse) (ver Capítulo 226).

Existem vários relatos que descrevem a alfatalassemia em associação à deficiência intelectual (a denominada síndrome de ATR-16). Essas condições devem-se principalmente a grandes deleções (uma a duas megabases) da extremidade do cromossomo 16, incluindo o agrupamento de genes da alfaglobina. Entretanto, vários casos não apresentam deleções ou exibem outras anormalidades aparentes do agrupamento de genes da globina α. Foi constatado que esses pacientes com fenótipo peculiar, caracterizado por deficiência intelectual grave, face dismórfica, anormalidades genitais e alfatalassemia, apresentam um distúrbio mapeado no cromossomo X (síndrome de ATR-X).

## Betatalassemias

As betatalassemias incluem um grupo consideravelmente heterogêneo de distúrbios da síntese de hemoglobina, e todos se caracterizam pela produção reduzida das cadeias β da hemoglobina adulta.[6, 6b] A classificação clínica inclui a talassemia maior (*major*) (dependente de transfusão), a talassemia intermédia (de gravidade intermediária, não dependente de transfusão) e a talassemia menor (*minor*) (assintomática) (Figura 153.1 e ver Tabela 153.1). A gravidade das manifestações clínicas tem uma boa relação com o grau de desequilíbrio das cadeias de globina; dependendo dos defeitos dos genes de globina β e sua interação, a produção de cadeias de globina β está

quantitativamente reduzida em diferentes graus, enquanto α síntese de globina α continua normal, resultando em acúmulo do excesso de cadeias de globina α não pareadas nos precursores eritroides. As cadeias livres de globina α não são capazes de formar tetrâmeros estáveis; por conseguinte, essas cadeias precipitam nos precursores eritroides, com consequente formação de corpúsculos de inclusão que danificam a membrana eritrocitária, causando, assim, destruição prematura dos precursores eritroides na medula óssea (eritropoese inefetiva). A eritropoese inefetiva leva a uma sequência de eventos responsáveis pela expansão da medula óssea, anemia, hemólise, esplenomegalia e aumento da absorção de ferro. Qualquer fator capaz de reduzir o grau de desequilíbrio das cadeias e a magnitude do excesso de cadeias α, como coerança da alfatalassemia ou capacidade inata de aumentar a hemoglobina fetal, melhora a expressão clínica da doença (Figura 153.2).

| | |
|---|---|
| • Distúrbio homozigótico<br>• Desequilíbrio significativo das cadeias de globina α/β<br>• Anemia grave de apresentação no início da vida<br>• Exige transfusões de hemácias durante toda vida<br>• Sem tratamento, leva à morte, habitualmente na primeira década | Betatalassemia maior |
| • Várias interações genéticas<br>• Produção de cadeias de globina moderadamente comprometida<br>• Anemia leve, habitualmente diagnosticada no final da infância<br>• Pode haver necessidade de transfusões de sangue ocasionais | Betatalassemia intermédia |
| • Condição heterozigota<br>• Assintomática<br>• Pode haver necessidade de aconselhamento genético | Betatalassemia menor |

Gravidade da doença

A

| | Talassemia maior mais provável | Talassemia intermédia mais provável |
|---|---|---|
| **Clínica** | | |
| Apresentação (anos) | < 2 | > 2 |
| Níveis de Hb (g/dℓ) | < 7 | 7 a 10 |
| Aumento do fígado/baço | Grave | Moderado a grave |
| **Hematológica** | | |
| HbF (%) | > 50 | 10 a 50 (pode alcançar até 100%) |
| $HbA_2$ (%) | > 3,5 | < 4 |
| **Genética** | | |
| Pais | Ambos portadores de betatalassemia com altos níveis de $HbA_2$ | Um ou ambos portadores atípicos: betatalassemia com HbF elevada, nível limítrofe de $HbA_2$ |
| **Molecular** | | |
| Tipo de mutação da cadeia β | Grave | Leve/silenciosa |
| Coerança da alfatalassemia | Não/Rara | Sim |
| Persistência hereditária da hemoglobina fetal | Não | Sim |
| Delta-betatalassemia | Não | Sim |
| Polimorfismo Gy Xmnl | Não | Sim |

B

**FIGURA 153.1** **A.** Classificação clínica das betatalassemias, da betatalassemia menor até a betatalassemia maior, de acordo com a gravidade da doença. Os indivíduos com betatalassemia menor são assintomáticos, ao passo que, no extremo de gravidade, os pacientes com betatalassemia maior são dependentes de transfusão. Entre elas, existe um amplo espectro de fenótipos clínicos, designados como talassemia intermédia, em razão de diferentes interações genéticas caracterizadas por anemia

moderada a grave independente de transfusão. **B.** Critérios provisórios para diferenciar a talassemia maior da talassemia intermédia na apresentação. HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal.

As principais formas de betatalassemia (ainda denominada algumas vezes de anemia de Cooley) são distúrbios nos quais a vida só pode ser mantida por transfusões de sangue regulares. Em geral, essa condição resulta do estado homozigoto ou do estado heterozigoto composto para mutações graves do gene β ($\beta^0$). As formas típicas de talassemia maior manifestam-se durante o primeiro ano de vida, durante o qual as cadeias γ são inativadas, porém substituídas pela síntese de cadeias β. Sem tratamento, esses lactentes não conseguem manter níveis de hemoglobina acima de 5 g/dℓ e apresentam deformidades ósseas acentuadas e retardo do crescimento. Em uma classificação clínica recente, são considerados como "pacientes com talassemia dependente de transfusão". Desenvolvem a fácies talassêmica, em razão da protuberância frontal do crânio e protrusão da mandíbula e das bochechas.[7] A magnitude do aumento da eritropoese pode resultar em massas extramedulares, que surgem habitualmente a partir do esterno e das costelas. A hepatoesplenomegalia progressiva é um achado constante, que leva à pancitopenia. Os primeiros anos de vida dos pacientes com talassemia maior não tratada ou inadequadamente tratada caracteriza-se por várias complicações, incluindo infecções recorrentes, fraturas espontâneas, cálculos biliares e úlceras de perna. Nesses pacientes, a taxa de mortalidade era antigamente alta na época da puberdade. Felizmente, essa situação não é mais observada em crianças com talassemia maior bem-tratada. As crianças com talassemia maior que recebem transfusões adequadamente para manter um nível de hemoglobina acima de 9 g/dℓ apresentam crescimento e desenvolvimento relativamente normais, e a sua evolução futura depende de terem recebido quelação adequada de ferro (ver Tratamento). Muitas crianças que são adequadamente transfundidas e apresentam adesão total à terapia de quelação do ferro desenvolvem-se normalmente, passam pela puberdade e tornam-se sexualmente maduras. Atualmente, estamos lidando com uma população adulta de pacientes com talassemia maior, que apresentam os efeitos colaterais do tratamento a

longo prazo, isto é, infecções associadas à transfusão (sobretudo hepatites B e C e, em algumas populações, infecção pelo HIV) e lesão orgânica (fígado, coração, glândulas endócrinas), decorrente de quelação insatisfatória do ferro a longo prazo. As principais causas de morte em pacientes adultos com talassemia maior ainda são complicações cardíacas, principalmente nos pacientes com quelação insuficiente, embora a cirrose hepática também esteja aumentando, em decorrência do prolongamento da vida.[8]

Nesses pacientes, a insuficiência cardíaca é multifatorial e envolve anemia crônica, sobrecarga de ferro, miocardite, pericardite e, provavelmente, outros mecanismos. Ademais, além do grau de desequilíbrio das cadeias de globina, que depende dos fatores genéticos ligados aos genes da globina (coerança da alfatalassemia, síntese aumentada inata de HbF), existem muitos outros modificadores genéticos que, em nível secundário e de diferentes maneiras, podem afetar o resultado das complicações. Por exemplo, uma variante polimórfica no promotor UGT1A1, responsável pela síndrome de Gilbert (ver Capítulo 138), aumenta a predisposição à colelitíase, que já é uma complicação comum da talassemia. Da mesma forma, os polimorfismos nos genes envolvidos na homeostasia do ferro ou no metabolismo do osso podem afetar de maneira negativa ou positiva o grau de sobrecarga de ferro ou a osteopenia e osteoporose, respectivamente (ver Figura 153.2). Os fatores ambientais, incluindo condições sociais, nutrição e disponibilidade de assistência médica, também foram implicados na gravidade variável das manifestações clínicas da talassemia maior.

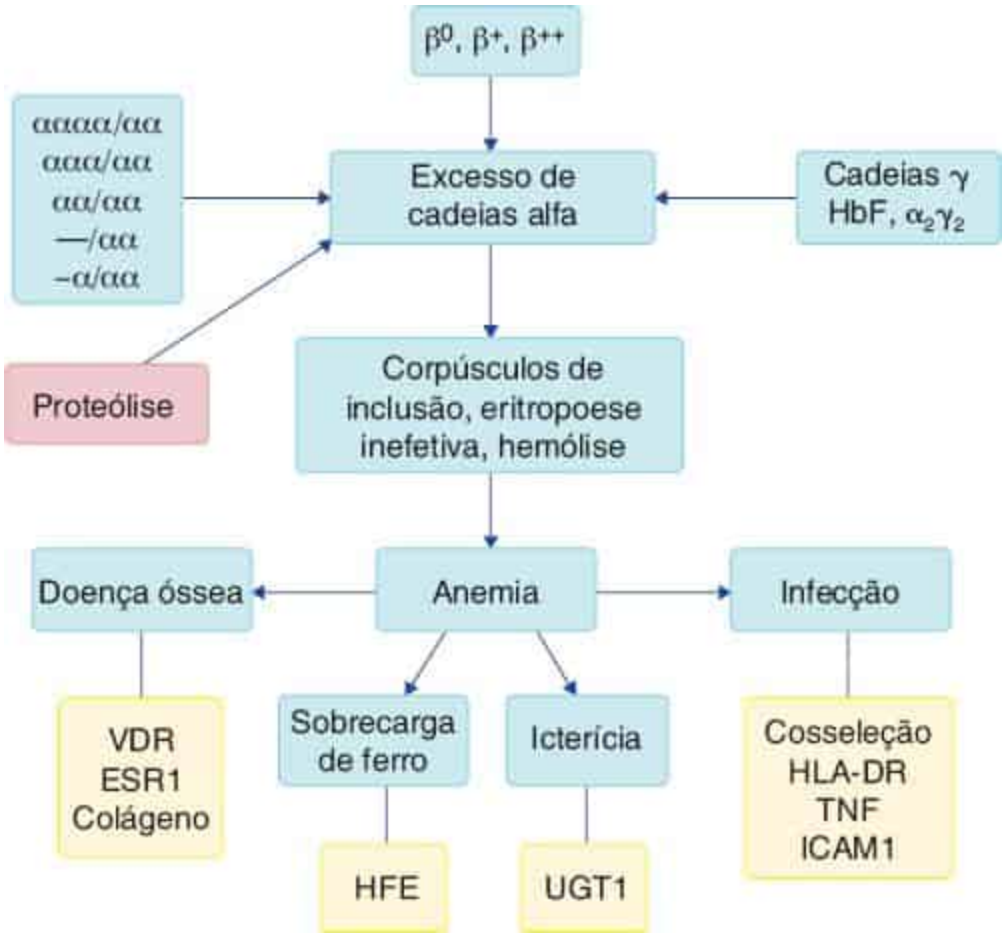


**FIGURA 153.2 Fisiopatologia das betatalassemias e modificadores do desequilíbrio das cadeias de globina.** A gravidade da eritropoese inefetiva é dependente do grau de excesso de cadeias α livres, que resulta principalmente de três mecanismos diferentes: (1) herança de mutações da cadeia β graves, leves ou silenciosas; (2) coerança de determinantes associados a um aumento da produção de cadeia γ; e (3) coerança da alfatalassemia. Um fenótipo de talassemia intermédia pode resultar da produção aumentada de cadeias de globina α por um genótipo α triplicado (ααα) ou quadruplicado (αααα) associado à heterozigosidade β. A herança de polimorfismos ou mutações de genes envolvidos no metabolismo do osso, do ferro e da bilirrubina, bem como a ocorrência de infecção, pode contribuir para modificar a evolução

clínica da doença. ESR1 = receptor de estrogênio 1; HbF = hemoglobina fetal; HFE = gene da hemocromatose hereditária; HLA = antígeno leucocitário humano; ICAM1 = molécula de adesão intercelular 1; TNF = fator de necrose tumoral; UGT1 = UDP-glicose: glicoproteína glicosiltransferase 1; VDR = receptor de vitamina D.

A talassemia intermédia pertence ao grupo de distúrbios talassêmicos não dependentes de transfusão; trata-se de um termo clínico empregado para descrever pacientes com anemia e esplenomegalia, porém sem o espectro completo de gravidade clínica observado na talassemia maior.[9] Os fenótipos clínicos da talassemia intermédia situam-se entre os das talassemias menor e maior, abrangendo um amplo espectro clínico. Os pacientes levemente afetados são quase totalmente assintomáticos até a vida adulta e apresentam apenas anemia leve e manutenção espontânea dos níveis de hemoglobina entre 7 e 10 g/dℓ. Os pacientes com talassemia intermédia mais grave manifestam, em geral, a doença entre 2 e 6 anos, e, embora sejam capazes de sobreviver sem terapia transfusional regular, o crescimento e o desenvolvimento podem ser retardados. Os pacientes com talassemia intermédia são, em sua maioria, homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações leves a moderadas do gene β ($\beta^+/\beta^+$; $\beta^0/\beta^+$); com menos frequência, apenas um único gene da globina β está afetado. Como a gravidade clínica da doença é determinada pela extensão diferente de desequilíbrio das cadeias de globina, pelo menos três mecanismos distintos podem promover características clínicas leves de talassemia intermédia, em comparação com a talassemia maior: herança de mutações leves ou silenciosas do gene β; coerança de determinantes associada a um aumento da produção de cadeia γ, que contribui para neutralizar a grande proporção de cadeias α livres; e coerança da alfatalassemia, que reduz a síntese de cadeias α, diminuindo, assim, o desequilíbrio de cadeias α/não α.

Três fatores principais são responsáveis pelas sequelas clínicas observadas em pacientes com talassemia intermédia: o grau de eritropoese inefetiva, a anemia crônica e a sobrecarga de ferro. A eritropoese inefetiva depende principalmente dos defeitos moleculares subjacentes, conforme já assinalado, e deve-se à precipitação de cadeias α livres dentro dos

precursores eritroides na medula óssea, causando dano à membrana e morte celular prematura na medula. O grau de eritropoese inefetiva é o principal determinante da anemia da talassemia intermédia; a lise de eritrócitos circulantes maduros no sangue periférico e a redução global da síntese de hemoglobina são secundárias. A hemólise e os eritrócitos danificados que expõem resíduos de fosfatidilserina de carga elétrica negativa na membrana foram associados ao desenvolvimento de um estado hipercoagulável e risco aumentado de hipertensão pulmonar na população de pacientes com talassemia intermédia.[10]

Anemia crônica e eritropoese inefetiva crônica levam a aumento inapropriado da absorção gastrintestinal de ferro, resultando em sobrecarga de ferro. Por outro lado, na talassemia maior, a sobrecarga de ferro resulta principalmente de infusão de ferro (eritrocitário) transfusional. Foi demonstrado que a anemia crônica e a eritropoese inefetiva, que são características da talassemia intermédia, estão associadas a redução da expressão de hepcidina, um peptídio hepático crucial à homeostasia do ferro (ver Capítulo 201). Além disso, o fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF15), que é secretado por precursores eritroides e que está hiperexpresso na eritropoese inefetiva, pode suprimir a síntese de hepcidina. Mais recentemente, foi identificada uma molécula denominada eritroferrona, secretada pelos eritroblastos, que também participa na regulação da hepcidina na talassemia intermédia. Em seu conjunto, a eritropoese inefetiva (que leva a aumento do GDF15) e a anemia crônica/hipoxia resultam em supressão da hepcidina, aumento da absorção intestinal de ferro dietético e liberação aumentada de ferro reciclado do sistema reticuloendotelial, levando a uma situação de sobrecarga de ferro semelhante àquela observada em pacientes com síndromes de hemocromatose hereditária (que se caracterizam por comprometimento da produção de hepcidina) (ver Capítulo 201).

Em consequência desses processos fisiopatológicos, várias complicações foram identificadas como exclusivas em pacientes com talassemia intermédia, em comparação com pacientes com talassemia maior, particularmente nos pacientes não esplenectomizados. A colelitíase é muito mais comum na talassemia intermédia do que na talassemia maior, em decorrência da eritropoese inefetiva e da hemólise periférica. A

hematopoese extramedular, como mecanismo compensatório, leva à formação de massas de tecido eritropoético, que afetam principalmente o baço, o fígado, os linfonodos e as vértebras. Essas massas podem causar problemas neurológicos, como compressão da medula espinal (causando, algumas vezes, paraplegia) e massas intratorácicas. As úlceras de perna, que são raras em pacientes com talassemia maior bem transfundidos, são comuns em pacientes adultos com talassemia intermédia. Ainda não foi elucidado por que, com o mesmo nível de hemoglobina e o mesmo nível de HbF, alguns pacientes desenvolvem úlceras de perna, e outros não. O risco trombótico está definitivamente aumentado em pacientes com talassemia intermédia. Vários estudos demonstraram coletivamente que a incidência de eventos tromboembólicos é maior em pacientes esplenectomizados com talassemia intermédia. Embora acidente vascular encefálico (AVE) seja raro na talassemia intermédia, já foi documentado dano cerebral assintomático, incluindo isquemia, por ressonância magnética (RM) e TC nesses pacientes. Hipertensão pulmonar (ver Capítulo 75) é prevalente em pacientes com talassemia intermédia (cerca de 60%), e acredita-se que seja a principal causa de insuficiência cardíaca nessa população de pacientes. A doença hepática em consequência de infecção viral é menos frequente do que na talassemia maior; entretanto, é comum o achado de enzimas hepáticas anormais em pacientes com talassemia intermédia, principalmente em razão do dano dos hepatócitos em consequência da sobrecarga de ferro. Em alguns dos pacientes adultos com talassemia intermédia (> 40 anos), foi detectado carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) decorrente do acúmulo de ferro prolongado e não tratado, com consequente cirrose hepática, como aquela observada na hemocromatose hereditária (ver Capítulo 201).

Hipogonadismo, hipotireoidismo e diabetes melito são raros. Embora pacientes com talassemia intermédia geralmente apresentem puberdade tardia, eles têm desenvolvimento sexual normal e, em geral, são férteis. As mulheres com talassemia intermédia podem ter gestações bem-sucedidas, embora possam ocorrer complicações durante a gravidez.[11]

A talassemia menor é o estado heterozigoto da betatalassemia. Os indivíduos com talassemia menor são “portadores” de um único defeito do gene da globina β e são habitualmente assintomáticos, com exceção de

anemia leve da gravidez. Em geral, os portadores são identificados durante um estudo familiar, de modo incidental[12] durante uma doença intercorrente, ou como parte de uma pesquisa de população. A anemia é microcítica hipocrômica leve e está associada a níveis elevados de $HbA_2$. O esfregaço de sangue revela microcitose e hipocromia características, com alguma variação no tamanho e no formato dos eritrócitos. O achado de eritrócitos em alvo é variável. As características hematológicas são notavelmente semelhantes entre diferentes grupos étnicos. Já foram observados portadores de betatalassemia com nível normal de $HbA_2$ em contextos nos quais um indivíduo com talassemia intermédia leve tinha um dos genitores com betatalassemia menor típica e níveis elevados de $HbA_2$, enquanto o outro apresentava anormalidades hematológicas mínimas ou nenhuma anormalidade e níveis normais de $HbA_2$. Em geral, os indivíduos com nível normal de $HbA_2$ são portadores de mutações $\beta^{++}$ silenciosas ($\beta^{++}$). Os portadores de betatalassemia podem apresentar um alelo do gene a triplicado; a sua coerança pode causar um fenótipo de talassemia intermédia leve, decorrente do excesso de produção de cadeias α. A deficiência concomitante de ferro pode diminuir os níveis elevados de $HbA_2$ para a faixa normal.

## Delta-betatalassemia e persistência hereditária da hemoglobina fetal

As manifestações clínicas das $(\delta\beta)^0$-talassemias assemelham-se àquelas da talassemia intermédia, enquanto os heterozigotos são diferenciados dos heterozigotos com betatalassemia por apresentarem níveis normais de $HbA_2$, juntamente com níveis aumentados de HbF de 5 a 20%. Os homozigotos para a Hb Lepore podem apresentar fenótipos semelhantes à talassemia maior ou à talassemia intermédia. Os indivíduos afetados por formas de PHHF com deleção ou sem deleção são habitualmente assintomáticos.

Qualquer um dos defeitos da betatalassemia pode ser coerdado com variantes da cadeia β (HbS, HbC, HbE), causando um fenótipo de betatalassemia clinicamente relevante de gravidade diferente. Essas variantes também ilustram que as síndromes de betatalassemia apresentam

um amplo espectro clínico e que as abordagens terapêuticas específicas podem mudar por completo a evolução clínica e a história natural desses distúrbios (Figura 153.3).

## Hemoglobina E e hemoglobina E talassemias

A hemoglobina E (HbE) é produzida por uma substituição do ácido glutâmico por lisina no códon 26 do gene da globina β. Trata-se de mutação comum, particularmente no subcontinente indiano e no Sudeste Asiático e entre pessoas que emigraram dessas regiões. A frequência da HbE aproxima-se de 60% em muitas regiões da Tailândia, Laos e Camboja. A HbE resulta na síntese reduzida da cadeia β-E e, portanto, tem o fenótipo de uma forma leve de betatalassemia. O traço HbE tem pouco significado clínico; pode estar associado a microcitose discreta sem anemia, porém pode ser confundido com deficiência de ferro na ausência de exames laboratoriais apropriados. Os indivíduos HbEE homozigotos apresentam anemia e microcitose leves, esplenomegalia ocasional e esfregaços de sangue periférico que revelam alterações dos eritrócitos semelhantes às observadas no traço talassêmico, incluindo células em alvo. Nessa condição, a hepcidina está suprimida, levando, portanto, ao acúmulo de ferro, até mesmo na ausência de transfusões sanguíneas, porém certamente agravada por elas.[13]

A HbE interage com diferentes formas de alfatalassemia, produzindo uma ampla variedade de distúrbios clínicos. Sua coerança com betatalassemia, uma condição denominada HbE/betatalassemia, constitui a forma grave mais comum de betatalassemia na Ásia e representa globalmente cerca de 50% das betatalassemias clinicamente graves.[14]

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de talassemia pode ser necessário em um paciente com quadro clínico sugestivo apropriado ou para a identificação de um indivíduo heterozigoto como parte de um estudo familiar ou programa de rastreamento populacional. A abordagem geral é comum para qualquer forma de talassemia, independentemente da apresentação. A avaliação primária baseia-se nas alterações hematológicas; os índices eritrocitários

obtidos por contadores eletrônicos de células e a morfologia dos eritrócitos examinada em um esfregaço de sangue bem corado são suficientes para direcionar outras investigações. Os indivíduos com volume corpuscular médio (VCM) inferior a 80 fℓ e hemoglobina corpuscular média (HCM) abaixo de 27 pg com parâmetros normais de ferro precisam de investigação adicional. O número de eritrócitos habitualmente está mais alto do que o normal. Na anemia com alterações eritrocitárias talassêmicas, a próxima etapa consiste na avaliação das frações de hemoglobina (HbA, $HbA_2$, HbF ou variantes de hemoglobina) por eletroforese em acetato de celulose, em pH alcalino, ou ainda melhor, por cromatografia líquida de alto desempenho, que possibilita a medição precisa de $HbA_2$, HbF e HbA e a identificação provisória de um grande número de variantes de hemoglobina, incluindo a HbE. Um nível de $HbA_2$ superior a 3,5% associado a eritrócitos microcíticos hipocrômicos é diagnóstico de betatalassemia menor. Os valores da $HbA_2$ situados entre 3,2 e 3,5% (limítrofe) devem ser interpretados com cuidado, visto que podem resultar da interação de mais de um defeito talassêmico (α e b), de mutação β silenciosa ou de deficiência de ferro concomitante. Se houver deficiência de ferro, esta deve ser corrigida, e deve-se repetir a determinação da $HbA_2$. Os indivíduos com índices eritrocitários talassêmicos, com nível normal ou baixo de $HbA_2$ e nível normal de HbF, são, em sua maioria, portadores de $\alpha^0$-talassemia ou homozigotos de $\alpha^+$-talassemia. Os portadores de $\alpha^0$-talassemia podem ter alguns eritrócitos com inclusões de HbH. A microcitose com níveis baixos ou normais de $HbA_2$ e nível elevado de HbF (2 a 20%) indica heterozigosidade para a delta-betatalassemia. Os pacientes com PHHF habitualmente apresentam índices eritrocitários normais, porém níveis elevados de HbF, com distribuição intercelular diferente (homogênea ou pancelular, com exceção da PHHF heterocelular), em comparação com delta-betatalassemia (desigual ou heterocelular).

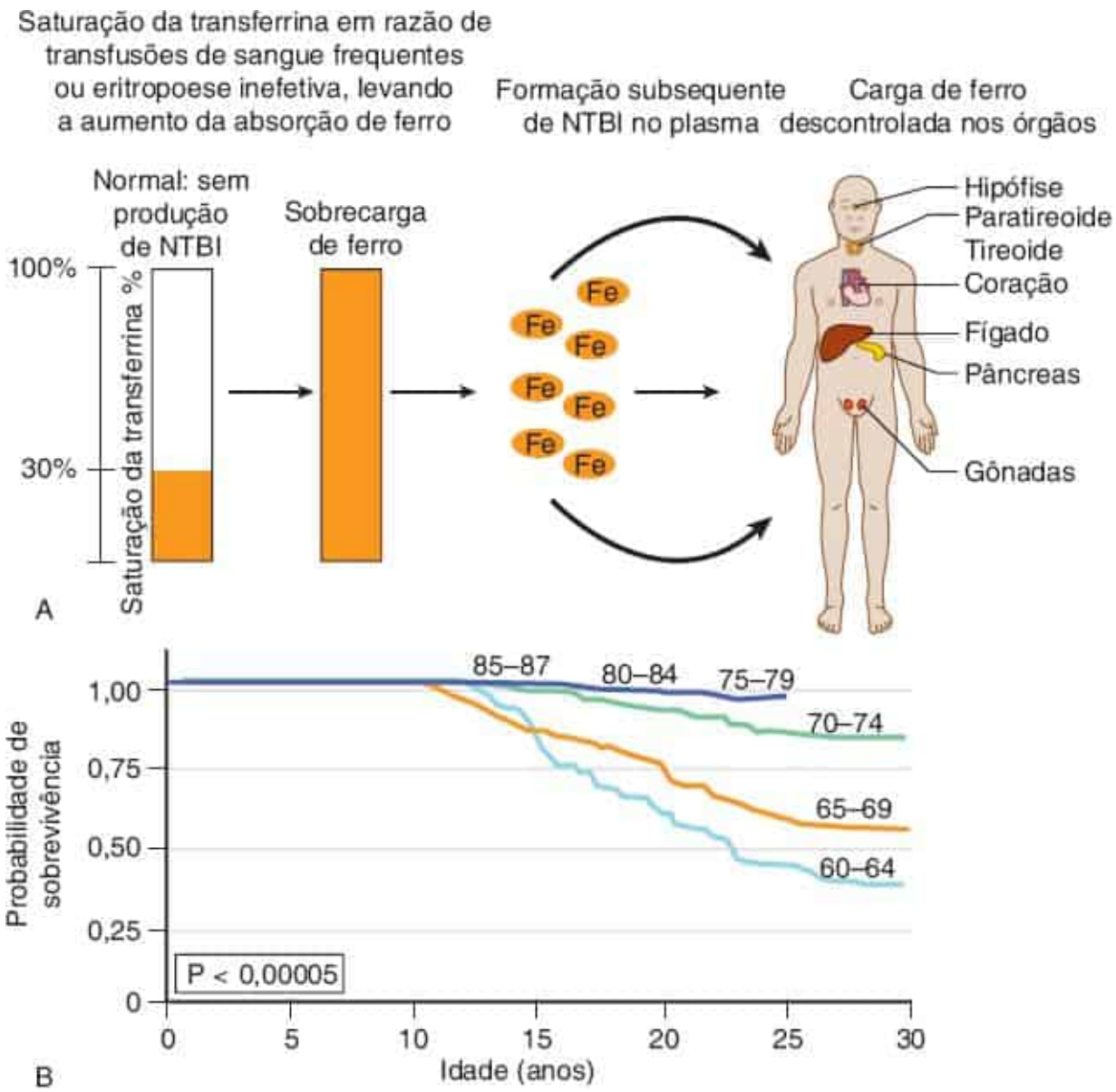


**FIGURA 153.3** **A.** Sobrecarga de ferro transfusional em órgãos específicos. **B.** Sobrevida de pacientes italianos com talassemia maior por coorte de nascimento. NTBI = ferro não ligado à transferrina.

Um método radioativo para medir a razão de síntese de globinas α/β foi introduzido em meados até o final da década de 1960 e foi direcionado, em grande parte, para o diagnóstico pré-natal na era pré-DNA. Apesar de fornecer uma avaliação quantitativa da produção da globina, seu uso atual limita-se a casos difíceis, em razão da interação de diferentes defeitos das

cadeias de globina. O diagnóstico definitivo das síndromes talassêmicas envolve a identificação das mutações subjacentes por meio de análise do DNA. Dispõe-se de vários métodos para o diagnóstico de qualquer mutação específica, como análise de enzima de restrição da reação em cadeia da polimerase (PCR), oligonucleotídios específicos de alelos por PCR, PCR *gap* e sequenciamento direto que, no momento atual, constitui provavelmente o método mais fácil e mais confiável. Para as formas de deleção da alfatalassemia, a amplificação múltipla de sondas dependente de ligação é um método útil recentemente introduzido.

Durante sua evolução clínica, os pacientes afetados por diferentes formas de talassemia desenvolvem diversas complicações, em grande parte em decorrência da sobrecarga de ferro, que exige monitoramento para orientar a terapia de quelação de ferro. Os principais métodos de determinação dos níveis corporais de ferro (ver Capítulo 201) são medidas do nível sérico de ferritina e avaliação da concentração hepática de ferro a partir de tecido de biopsia ou, como método não invasivo alternativo, por RM R2. As recíprocas de T2 e T2*, conhecidas como R2 e R2*, são diretamente proporcionais ao conteúdo de ferro e demonstram os resultados mais promissores. Os níveis séricos elevados de ferritina (> 2.500 μg/ℓ) e a concentração elevada de ferro hepático (> 15 g/peso seco) indicam alto risco de morbidade e mortalidade significativas. Um ponto de corte de 800 μg/ℓ de ferritina e uma concentração de ferro hepático de mais de 7 g/peso seco foram associados a alto risco de morbidade na talassemia intermédia e outras formas de talassemias não dependentes de transfusão. O ferro cardíaco pode ser medido por um procedimento de RM T2*, que possibilita a estimativa da carga cardíaca de ferro. Os valores de RM T2* abaixo de 10 milissegundos estão sempre associados a grave sobrecarga de ferro e alto risco de insuficiência cardíaca dentro de 1 ano. Os valores de RM T2* acima de 20 milissegundos são considerados normais, o que significa a ausência de ferro no coração. A ecocardiografia também pode ser útil para avaliar alterações funcionais. Para outras complicações, incluindo endocrinopatias, doença hepática, doença pulmonar, trombofilia e doença óssea, as abordagens diagnósticas assemelham-se àquelas utilizadas na prática clínica; são realizadas levando em consideração o custo do exame,

as características de desempenho e as preferências dos pacientes, conforme descrito nos capítulos correspondentes.

## TRATAMENTO

### Tratamento convencional

Não há necessidade de nenhum tratamento específico para heterozigotos de alfa- ou betatalassemia (portadores, talassemia menor), porém é necessário que esses pacientes recebam aconselhamento genético apropriado. Durante a gravidez, as mulheres portadoras de talassemia podem tornar-se mais anêmicas, de modo que devem ser cuidadosamente monitoradas, em grande parte durante o segundo e terceiro trimestres, e mantidas com ácido fólico. Quando a deficiência de ferro verdadeira estiver associada a traços talassêmicos, deve-se fornecer suplementação de ferro, com monitoramento da saturação de transferrina e ferritina. Foram relatados alguns casos de transfusões de sangue *in utero* com síndrome de hidropisia fetal por hemoglobina Bart; a maioria desses lactentes nasceu prematuramente por cesariana, seu desenvolvimento subsequente foi anormal, e os sobreviventes necessitaram de transfusões sanguíneas regulares após o nascimento. Em geral, os pacientes com HbH apresentam níveis de hemoglobina mais elevados (8 a 9 g/dℓ) e não necessitam de transfusão regular de sangue. Em geral, recomenda-se uma suplementação com ácido fólico (2 a 5 mg/dia), particularmente em pacientes pediátricos. As principais complicações na doença da HbH consistem em crises hemolíticas, que podem ocorrer durante ou após infecções agudas; nesses casos, deve-se efetuar rapidamente uma intervenção imediata, incluindo transfusões de sangue e tratamento das infecções.

O manejo da talassemia maior e da talassemia intermédia continua sendo a principal questão. A qualidade e a duração de vida dos pacientes com talassemia maior e talassemia intermédia

melhoraram neste século, com aumento da expectativa de vida até a terceira e quarta décadas. Entretanto, o prolongamento da vida é acompanhado de várias complicações, em parte devido ao distúrbio subjacente e, em parte, como consequência do tratamento com transfusões de sangue e sobrecarga de ferro. Além disso, estamos começando a enfrentar as complicações relacionadas com o envelhecimento no contexto de uma doença que acomete múltiplos órgãos e que exige tratamento por uma equipe de médicos com conhecimento específico das talassemias em adultos, trabalhando juntos com diferentes especialistas e enfermeiros bem treinados. O tratamento convencional de pacientes com talassemia maior inclui transfusões regulares e quelação de ferro. A definição do esquema ótimo de transfusão e quelação do ferro foi o avanço mais importante no manejo dos pacientes com talassemia maior, e o principal objetivo consiste em controlar a eritropoese inefetiva, suas consequências e a sobrecarga de ferro corporal. O esquema ideal de transfusão envolve transfusões regulares de sangue, habitualmente a cada 2 a 5 semanas, para manter os níveis de hemoglobina pré-transfusionais acima de 9 a 10,5 g/dℓ. A decisão de iniciar a terapia transfusional durante toda vida deve se basear em um diagnóstico definitivo de talassemia grave, levando em consideração os defeitos moleculares, a gravidade da anemia com medições repetidas, o nível de eritropoese inefetiva e os critérios clínicos (como atraso do crescimento ou alterações ósseas). É aconselhável que os pacientes com talassemia maior recebam concentrados de hemácias leucorreduzidos para minimizar as reações transfusionais e a transmissão de patógenos. As reações adversas às transfusões de hemácias podem ocorrer durante ou após a transfusão e podem ser hemolíticas e não hemolíticas. A lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão é rara, porém grave, e precisa ser tratada imediatamente (ver Capítulo 167).

Muitos pacientes com talassemia maior precisam ser submetidos à esplenectomia, em decorrência do hiperesplenismo.

Entretanto, o manejo clínico ótimo pode adiar ou até mesmo evitar a necessidade de esplenectomia, cuja realização era comum no passado. A esplenectomia deve ser considerada apenas para pacientes cujo consumo anual de sangue aumenta de modo progressivo e é responsável por aumentos significativos das reservas de ferro, apesar de uma boa terapia de quelação, ou quando existem sinais/sintomas de esplenomegalia. Os distúrbios clínicos relacionados com a leucopenia ou a trombocitopenia em consequência do hiperesplenismo também poderiam ser indicações de esplenectomia.[15] A principal complicação da esplenectomia é a infecção grave e, algumas vezes, fulminante. Como a remoção do baço reduz a resposta imune primária a microrganismos encapsulados, é aconselhável adiar a esplenectomia até que os pacientes tenham, pelo menos, 5 anos. A taxa de mortalidade em razão de infecção fulminante após esplenectomia em pacientes com talassemia é de aproximadamente 50%, apesar dos cuidados intensivos de suporte. Por conseguinte, é obrigatório adotar medidas preventivas, incluindo imunoprofilaxia (vacinação contra *Streptococcus pneumoniae,* pneumococo e meningococo) (ver Capítulo 159), quimioprofilaxia e orientação dos pais e do paciente para reconhecer e notificar a ocorrência de doenças febris. O aumento do risco trombótico tem sido bem documentado em pacientes após esplenectomia; por conseguinte, esse procedimento precisa ser evitado o máximo possível.

Sobrecarga de ferro é uma complicação inevitável e grave da terapia transfusional a longo prazo e hiperabsorção dietética de ferro, que exige tratamento adequado para evitar a morte precoce, principalmente por doença cardíaca induzida por ferro. A terapia de quelação ótima estende a sobrevida livre de complicações do paciente (ver Figura 153.3). A terapia padrão de quelação foi, por mais de 40 anos, a desferroxamina, administrada por 10 a 24 horas, diariamente, na forma de infusão subcutânea contínua, 5 a 7 dias por semana.[A1] A eficácia da desferroxamina a longo prazo foi substancialmente documentada

em grandes coortes de pacientes na Itália e em outros lugares. Infelizmente, a adesão ao esquema rigoroso de infusões subcutâneas diárias representa um sério fator limitante, e a expectativa de vida em pacientes que não aderem ao esquema não difere daquela observada na era pré-desferroxamina. Essa constatação tem sido a justificativa por trás do intenso esforço para identificar quelantes alternativos de ferro, efetivos por via oral. Atualmente, dispõe-se no mercado de dois agentes quelantes de ferro por via oral: a deferiprona e o deferasirox. A deferiprona encontra-se registrada na Europa e, mais recentemente, nos EUA. De acordo com as diretrizes dos países EMEA (Europa, Oriente Médio e África), o tratamento com deferiprona, em doses de 75 a 100 mg/kg/dia, é restrito a pacientes incapazes de utilizar a desferroxamina ou àqueles com resposta insatisfatória à desferroxamina, com base nos níveis séricos de ferritina e nas concentrações hepáticas de ferro. Os estudos realizados indicam que a deferiprona pode ser mais efetiva do que a desferroxamina na proteção do coração contra o acúmulo de ferro.[A2] Foi observado um benefício potencial da terapia combinada com desferroxamina e deferiprona, e, de acordo com as diretrizes da Thalassemia International Federation, deve-se considerar o tratamento de combinação (desferroxamina e deferiprona) para pacientes com altos níveis de ferro cardíaco ou disfunção cardíaca. O novo agente quelante de ferro efetivo por via oral, o deferasirox, demonstrou ser efetivo e seguro para remover o excesso de ferro de diferentes órgãos, incluindo o coração.[A3,A4] O deferasirox está hoje disponível na maioria dos países do mundo como tratamento de primeira linha. Sua utilização demonstrou claramente que a quelação do ferro não é um tratamento padrão, porém deve ser individualizado de acordo com a idade, a história de adesão do indivíduo à quelação anterior e outros fatores. É obrigatório efetuar monitoramento e ajuste da quelação do ferro com base em determinações repetidas de ferritina, cálculo do aporte de ferro por transfusões e, sempre que possível, medição do ferro cardíaco e hepático pelo menos uma vez por RM. Um estudo de fase 2 prospectivo, que

avaliou a combinação de deferasirox com desferroxamina em pacientes com siderose miocárdica transfusional grave, mostrou melhora clinicamente significativa nos resultados da RM cardíaca. Em pacientes com talassemia maior e siderose cardíaca, o anlodipino acrescentado à terapia de quelação reduziu o ferro cardíaco mais efetivamente do que a terapia de quelação isolada; entretanto, são necessários estudos de maior porte para informar as avaliações.[A5] O uso de inibidores da bomba de prótons pode reduzir ainda mais os níveis séricos de ferritina.[A6]

O tratamento de pacientes com talassemia intermédia é mais complicado, em decorrência da ampla heterogeneidade de fenótipos da talassemia intermédia. Diversas opções são atualmente adotadas para o manejo de pacientes com talassemia intermédia, incluindo terapia transfusional, esplenectomia, modulação da produção de HbF e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Entretanto, evidências crescentes estão documentando o benefício da terapia transfusional na redução da incidência de complicações. Por conseguinte, embora a prática comum tenha sido iniciar a transfusão quando surgem as complicações, pode ser conveniente iniciar a terapia transfusional mais cedo como abordagem preventiva, o que também ajudará a reduzir o risco aumentado de aloimunização com o início tardio da transfusão. A instituição da terapia de quelação de ferro em pacientes com talassemia intermédia depende não apenas da quantidade de ferro em excesso, mas também da taxa de acúmulo de ferro, da duração de exposição ao excesso de ferro e de vários outros fatores em cada paciente.[16]

## Transplante de medula óssea e terapias experimentais

O TCTH alogênico (ver Capítulo 168) nas síndromes talassêmicas tem sido cada vez mais bem-sucedido nessas últimas duas décadas, principalmente na betatalassemia maior.[17] Os preditores de resultado insatisfatório do transplante incluem hepatomegalia, história de quelação irregular e fibrose hepática. Os pacientes são classificados em três classes de risco. Os pacientes de classe 1

não apresentam nenhum desses fatores de risco adversos, os pacientes de classe 2 apresentam um ou dois fatores de risco adversos, e os pacientes de classe 3 exibem todos os três fatores de risco. Na atualização mais recente da experiência do grupo Pesaro, a probabilidade de sobrevida livre de talassemia para pacientes com menos de 17 anos por ocasião do TCTH, que receberam o aloenxerto de um parente HLA-idêntico, foi de 87 e 85%, respectivamente, em pacientes pertencentes à classe 1 e à classe 2, e muito mais baixa em pacientes jovens na classe 3. O ajuste progressivo dos esquemas de condicionamento em pacientes da classe 3 e em adultos (> 17 anos) reduziu significativamente a incidência de mortalidade relacionada com o transplante em pacientes da classe 3. Apenas 25 a 30% dos pacientes com doenças potencialmente curáveis pelo TCTH têm um irmão HLA-compatível apropriado. O transplante de medula óssea de doadores não aparentados aumenta significativamente a incidência de doença de enxerto *versus* hospedeiro aguda e crônica, particularmente na talassemia. Em um estudo do grupo cooperativo Eurocord foi relatado um resultado de 33 pacientes com talassemia pertencentes às classes 1 e 2 (classificação de Pesaro), que receberam células-tronco hematopoéticas do cordão umbilical de um irmão HLA-idêntico; nenhum paciente morreu de complicações relacionadas com o transplante, sugerindo que o TCTH do cordão umbilical de um parente é seguro para pacientes com talassemia.

Duas novas moléculas, sotatercepte[18] e luspatercepte,[19] que são proteínas de fusão recptor III e activintipo IIA , conseguem aumentar a liberação de eritrócitos maduros para a circulação por meio de atuação em estágios avançados da eritropoese. Nos pacientes com talassemia beta dependente de transfusão, o luspatercepte (uma proteína de fusão recombinante que se conecta a alguns ligantes da superfamília de fator transformador do crescimento beta na dose de 1 a 1,25 mg/kg) consegue reduzir significativamente as demandas por transfusão. A6b

Um tratamento alternativo da betatalassemia consiste na estimulação farmacológica da síntese de HbF. Nos seres humanos, a mudança de HbF para HbA ocorre no período em torno do nascimento, como resultado da mudança dos genes de globina γ para β. Já foram identificados diversos agentes farmacológicos com capacidade de reativar a síntese de HbF, incluindo agentes hipometilantes, inibidores da histona desacetilase e hidroxiureia. Embora o efeito desses tratamentos farmacológicos (sobretudo hidroxiureia) na doença falciforme esteja claro (ver Capítulo 154), seu benefício sobre a evolução clínica da betatalassemia é atualmente limitado. A discrepância entre essas duas condições em resposta a indutores da HbF pode estar relacionada, em grande parte, aos níveis mais altos de HbF necessários na betatalassemia para a obtenção de resultados clínicos, em comparação com aqueles observados na doença falciforme. A resposta clínica limitada aos indutores de globina γ, observada na maioria dos pacientes com betatalassemia, também pode constituir um reflexo dos efeitos desfavoráveis desses agentes sobre os outros genes da globina (*i. e.*, aumento da síntese de globina α). Embora muita atenção tenha sido dedicada a vias que aumentam a expressão da globina γ e, portanto, a produção de hemoglobina fetal, a redução da expressão de globina α pode proporcionar uma abordagem igualmente plausível para melhorar formas clinicamente graves de betatalassemia, particularmente em pacientes com betatalassemia por hemoglobina E, que representam cerca de 50% de todos os pacientes nascidos a cada ano com betatalassemia grave.

Recentemente, foi constatado que duas moléculas novas, o sotatercepte[18] e o luspatercepte,[19] que são proteínas de fusão dos receptores IIA e IIB do tipo activina, aumentam a liberação de eritrócitos maduros na circulação ao atuar principalmente no estágio final da eritropoese. Esses resultados positivos levaram a um estudo de fase 3 com luspatercepte em pacientes com talassemia dependentes de transfusão. Recentemente, o estudo de fase 3 foi concluído, e os resultados são muito promissores,

mostrando uma redução significativa das transfusões de sangue em pacientes dependentes de transfusão tratados com luspatercepte, em comparação com placebo.

A terapia gênica (ver Capítulo 38) é uma abordagem atraente para as síndromes talassêmicas; entretanto, essa estratégia impõe grandes desafios em termos de controle da expressão transgênica, que deve ser específica para a linhagem eritroide e mantida ao longo do tempo. Em modelos murinos e primatas, foi relatado o tratamento da betatalassemia, da doença falciforme e de outros distúrbios por meio de transferência gênica mediada por lentivírus.[20] Na atualidade, vários estudos clínicos de fase 1/2 estão em andamento, com resultados promissores. A edição do genoma por meio da tecnologia CRISPR/Cas9 aumenta a produção de hemoglobina fetal e foi usada com sucesso em relatos de caso.[20b,20c] Além disso, novas moléculas com capacidade potencial de corrigir a eritropoese inefetiva ou de gerar eritropoese restrita em ferro encontram-se em ensaios clínicos de fase 1.

## HEMOGLOBINOPATIAS INSTÁVEIS

Já foram descritas mais de 80 hemoglobinas mutantes raras como causa da anemia hemolítica, em razão de substituições ou deleções de aminoácidos, que reduzem significativamente a solubilidade dessas hemoglobinas. Em consequência, essas hemoglobinas mutantes formam precipitados intracelulares, que podem ser detectados na forma dos denominados corpúsculos de Heinz quando o esfregaço de sangue é exposto a um corante supravital. As anormalidades estruturais incluem mutações que enfraquecem a ligação entre o heme e a globina, rompem a estrutura secundária (alfa-helicoidal) ou introduzem um grupo lateral com carga elétrica ou polar no interior hidrofóbico da subunidade de globina.

Esse distúrbio, algumas vezes denominado anemia hemolítica congênita com corpúsculos de Heinz, é herdado de maneira autossômica dominante. Os indivíduos gravemente afetados apresentam icterícia, esplenomegalia e, em certas ocasiões, urina marrom-escura, decorrente da liberação de heme e

conversão aberrante em dipiróis. A instabilidade de alguns desses mutantes de globina é tão extrema que não é possível detectá-los por métodos laboratoriais de rotina. Isso resulta em um fenótipo talassêmico, com microcitose e eritropoese inefetiva. À semelhança dos indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (ver Capítulo 152), os pacientes com mutantes de hemoglobina instáveis, frequentemente carecem de sinais e sintomas clínicos de hemólise até que desenvolvam uma infecção ou sejam expostos a um fármaco oxidante.

O diagnóstico pode ser estabelecido pela combinação de uma preparação positiva para corpúsculos de Heinz e eletroforese anormal da hemoglobina ou demonstração de um precipitado após exposição do hemolisado ao calor ou ao isopropanol. Algumas clínicas têm acesso a um laboratório de referência que tem a capacidade de identificar a mutação específica por meio de sequenciamento do DNA das globinas α e β.

A maioria dos indivíduos com esse distúrbio não necessita de tratamento; alguns são sintomáticos, em razão da anemia grave. Em geral, a esplenectomia resulta em aumento significativo da massa eritrocitária. Entretanto, a fração de eritrócitos positivos para corpúsculos de Heinz aumenta acentuadamente após a esplenectomia, e esses pacientes agora correm risco significativo de desenvolver hipertensão pulmonar e *cor pulmonale.*

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004450.

A2. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004839.

A3. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-

year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970-977.

A4. Dou H, Qin Y, Chen G, et al. Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis. *Acta Haematol*. 2019;141:32-42.

A5. Sadaf A, Hasan B, Das JK, et al. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD011626.

A6. Eghbali A, Khalilpour A, Taherahmadi H, et al. Pantoprazole reduces serum ferritin in patients with thalassemia major and intermedia: a randomized, controlled study. *Therapie*. 2019;74:507-512.

A6b. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1219-1231.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391:155-167.
2. Mettananda S, Higgs DR. Molecular basis and genetic modifiers of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:177-191.
3. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A, et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human b-globin locus. *Blood*. 2018;131:1960-1973.
4. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391:155-167.
5. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, et al. Non-transfusion-dependent thalassemia: an update on complications and management. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1-6.

6. Origa R. b-Thalassemia. *Genet Med*. 2017;19:609-619.
6b. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384:727-743.
7. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Milat F. Bone disease in thalassemia: a molecular and clinical overview. *Endocr Rev*. 2016;37:320-346.
8. Pepe A, Gamberini MR, Missere M, et al. Gender differences in the development of cardiac complications: a multicenter study of a large cohort of thalassaemia major patients to optimize the timing of cardiac follow-up. *Br J Haematol*. 2018;180:879-888.
9. Ansari S, Rashid N, Hanifa A, et al. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: are we there yet? *J Clin Lab Anal*. 2019;33:1-8.
10. Trinchero A, Marchetti M, Giaccherini C, et al. Platelet haemostatic properties in b-thalassaemia: the effect of blood transfusion. *Blood Transfus*. 2017;15:413-421.
11. Cassinerio E, Baldini IM, Alameddine RS, et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate management approach. *Ann Hematol*. 2017;96:1015-1021.
12. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:193-211.
13. Jones E, Pasricha SR, Allen A, et al. Hepcidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E β-thalassemia and β-thalassemia trait. *Blood*. 2015;125:873-880.
14. Vichinsky E. Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:191-204.

15. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017;102:1304-1313.
16. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT) 2nd edition. 2017. http://www.thalassemia.org/boduw/wp-content/uploads/2011/09/Guidelines-for-Mgmt-of-NTDT-TIF-2017. Accessed March 7, 2019.
17. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:317-328.
18. Cappellini MD, Porter J, Origa R, et al. Sotatercept, a novel transforming growth factor b ligand trap, improves anemia in b-thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study. *Haematologica*. 2019;104:477-484.
19. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2019;133: 1279-1289.
20. Ghiaccio V, Chappell M, Rivella S, et al. Gene therapy for beta-hemoglobinopathies: milestones, new therapies and challenges. *Mol Diagn Ther*. 2019;23:173-186.
20b. Xu S, Luk K, Yao Q, et al. Editing aberrant splice sites efficiently restores beta-globin expression in beta-thalassemia. *Blood*. 2019;133:2255-2262.
20c. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384:252-260.

**Uma jovem paquistanesa de 18 anos é acompanhada em virtude de anemia microcítica hipocrômica grave durante toda sua vida. Em geral, os níveis de hemoglobina encontravam-se na faixa de 7 a 10 g/dℓ, porém ela lembra que necessitou de transfusões de sangue apenas duas vezes na vida, após fratura traumática de osso. Durante toda a infância, os pais a mantiveram afastada de esportes ou da participação em atividades que exigiam esforço físico significativo, por conta dos pediatras que diziam que tinha "coração fraco". Apresentou puberdade acentuadamente tardia, porém agora tem ciclos menstruais regulares. O exame físico revela hepatoesplenomegalia acentuada; as anormalidades nos exames laboratoriais incluem hiperbilirrubinemia indireta e hiperglicemia. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Betatalassemia maior.
- B. Homozigosidade para hemoglobina E (HbEE).
- C. Doença da hemoglobina H (HbH).
- D. Hidropisia fetal.
- E. Hemocromatose juvenil hereditária.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é verdadeira sobre o transplante de células-tronco hematopoéticas para a talassemia?**

A. Pode levar à sobrevida livre de talassemia de pelo menos 85% dos pacientes mais jovens de baixo risco.

B. Não deve ser administrado com sangue do cordão umbilical para transplante.

C. Tem sido principalmente efetivo nas alfatalassemias.

D. É em grande parte reservado para pacientes com talassemia com quelação deficiente de ferro e comprometimento hepático.

E. Está associado a risco reduzido de doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), em comparação com transplantes de doadores não aparentados comparáveis por causa de outras doenças hematológicas.

Concluir questão

**A heterozigosidade para a hemoglobina E:**

A. É uma forma rara de hemoglobinopatia instável.

B. Está associada a hemólise de baixo grau durante toda vida.

C. Provoca sobrecarga de ferro em consequência da hiperabsorção de ferro dietético.

D. Está frequentemente associada à deficiência de ferro.

E. Tem pouca ou nenhuma importância clínica.

Concluir questão

# 154 DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

JO HOWARD

## DOENÇA FALCIFORME

### DEFINIÇÃO

A doença falciforme é causada por mutação no gene da globina β (HBB). As síndromes clínicas resultantes caracterizam-se por anemias hemolíticas crônicas e podem ser complicadas por vasoclusão e vasculopatia, que podem causar dano disseminado agudo e crônico aos órgãos, como morte prematura.

### EPIDEMIOLOGIA

A mutação falciforme tornou-se proeminente há vários milhares de anos em populações da África Subsaariana, bem como em árabes e indianos. Sua persistência foi devida a uma vantagem seletiva em regiões onde a malária por *Plasmodium falciparum* era endêmica, e foi estimado que os portadores do traço falciforme apresentam uma proteção de aproximadamente 90% contra a malária grave. A frequência de portadores é, hoje, mais alta na África Ocidental e Central (até 50%), em populações árabes do Oriente Médio e em populações tribais na Índia (Figura 154.1). Deslocamentos forçados de populações da África durante o tráfico de escravos e, mais recentemente, a migração em consequência da guerra e de pressões econômicas levaram a um número cada vez maior de portadores e indivíduos afetados nas Américas, no Caribe, na Europa e no mundo inteiro.

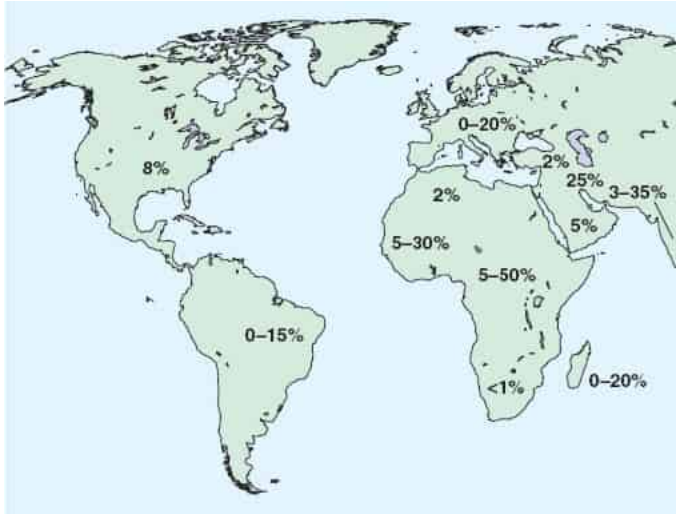


**FIGURA 154.1 Prevalência mundial do traço falciforme.** A figura mostra as porcentagens de indivíduos com traço falciforme em regiões do mundo onde o gene da hemoglobina S (HbS) é frequentemente encontrado. Em cada área geográfica, a prevalência do traço falciforme pode variar acentuadamente, de acordo com o grupo racial ou étnico, os padrões históricos de migração e até mesmo de aldeia para aldeia. A figura não mostra a alta concentração do gene HbS em áreas da Europa, como Londres, Manchester e Paris, onde se estabeleceram imigrantes da África ou de populações afro-caribenhas.

A prevalência da doença falciforme e do traço falciforme varia em diferentes partes do mundo;[a] entretanto, mais de 75% do número estimado de 300.000 a 400.000 nascidos vivos afetados anualmente com anemia falciforme (HbSS) ocorrem na África Subsaariana, e a previsão é que esses números aumentem.[1]

## BIOPATOLOGIA

A globina, que representa a parte proteica da hemoglobina, apresenta um anel heme de porfirina contendo ferro, que confere à molécula sua capacidade de transportar eficientemente o oxigênio. As mutações que produzem alterações na sequência de aminoácidos do polipeptídio de globina podem causar doenças clinicamente significativas, incluindo doença falciforme, que, em seu conjunto, são denominadas hemoglobinopatias. A hemoglobina falciforme (HbS:$\alpha_2\beta_2^s$), que é produzida por uma substituição da adenina (A) por timidina (T) (GAG em GTG) no códon 6 do gene da HBB, resulta na presença de um resíduo valina (Glu6Val) em lugar do resíduo normal de ácido glutâmico (Figura 154.2). A doença falciforme homozigota (HbSS) é uma condição autossômica recessiva, de modo que cada filho de dois genitores portadores do traço falciforme tem uma chance de 25% de ser afetado (Figura 154.3A [*i*]).

A HbS sofre polimerização quando ela se torna desoxigenada, e isso distorce os eritrócitos (hemácias) e eles adotam o formato em crescente (falciforme) característico (Figura 154.3A [*ii*]), resultando em dano aos eritrócitos, hemólise e vasoclusão. A desoxigenação dos eritrócitos ocorre na circulação quando passam pelo leito capilar; entretanto, quando retornam aos pulmões, ocorre captação de oxigênio, e os polímeros sofrem desagregação. Esse ciclo de falcização-desfalcização repete-se com a recirculação dos eritrócitos; entretanto, se a passagem dos eritrócitos for demorada, ocorrem falcização e dano à membrana dos eritrócitos, com consequente vasoclusão antes de completarem seu trânsito pela microvasculatura. A formação de polímeros (e a gravidade da falcização) é intensificada pelo aumento da concentração intracelular de hemoglobina, por pH baixo e por temperatura elevada, enquanto é reduzida pela presença de outras hemoglobinas intracelulares, como a hemoglobina fetal (HbF).

A polimerização da hemoglobina falciforme leva à lesão dos eritrócitos por vários mecanismos, que resultam em destruição dos eritrócitos (hemólise) e vasoclusão.[2] A maior parte da hemólise é extravascular porque ocorre quando os macrófagos reconhecem os eritrócitos falciformes danificados, resultando em eritrofagocitose. A hemólise intravascular libera hemoglobina na circulação, onde ela se liga à haptoglobina plasmática livre e, portanto, causa sua depleção, além de remover o óxido nítrico (NO). Além disso, esses eritrócitos falcizados aderem às células ativadas do endotélio vascular, promovendo inflamação e aderência dos leucócitos e das plaquetas ao endotélio. Essas interações com o endotélio provocam obstrução vascular, isquemia tecidual e, em seguida, vasoclusão. As células endoteliais respondem a modificadores biológicos, que são gerados durante esses episódios vasoclusivos e inflamação resultante. A iniciação do processo de vasoclusão é complexa, e os mecanismos envolvidos incluem os seguintes:

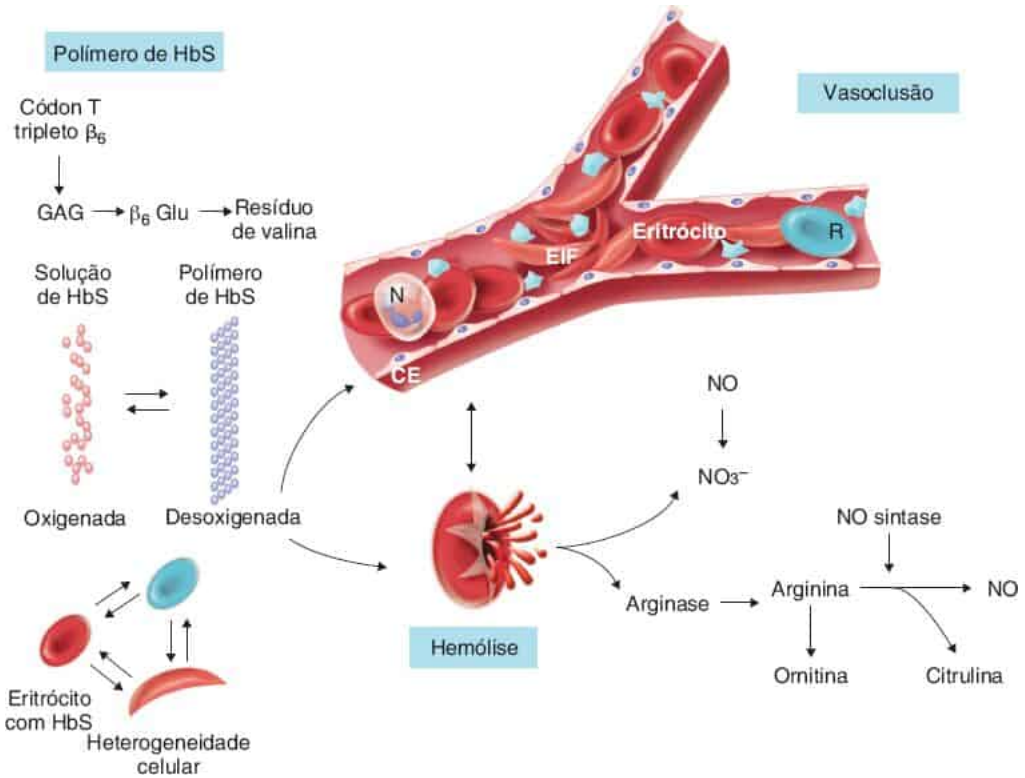


**FIGURA 154.2 Fisiopatologia da doença falciforme.** Uma transversão de adenina (A) em timidina (T) (A6T) no códon 6 do gene da beta-hemoglobina, no cromossomo 11 (*HBB*), leva à substituição de um códon de ácido glutâmico por um códon de valina. A valina $\beta^6$ possibilita a polimerização da molécula e hemoglobina S (HbS) ($\alpha_2\beta_2^s$), quando esta é desoxigenada. O polímero de desoxi-HbS lesa o eritrócito e resulta em uma população heterogênea de eritrócitos falciformes, com citoesqueleto da membrana danificado, conteúdo reduzido de cátions e de água e alteração da distribuição dos lipídios na membrana. No sistema vascular, os eritrócitos falciformes interagem com o endotélio e com outras células sanguíneas, causando vasoclusão. Alguns eritrócitos danificados sofrem lise intravascular, liberando, assim, o heme no plasma, com remoção do óxido nítrico (NO) e redução da hemoglobina a metemoglobina e nitrato. O NO, por meio de sua ligação à guanilato ciclase solúvel, converte o trifosfato de guanosina cíclico em monofosfato de guanosina, com consequente relaxamento do músculo liso vascular e vasodilatação. A redução da biodisponibilidade do NO endotelial na doença falciforme compromete as funções vasculares homeostáticas do NO, como inibição da ativação e agregação das plaquetas e repressão transcricional de genes que transcrevem moléculas de adesão celular. A hemoglobina, o heme e o ferro do heme catalisam a produção de radicais de oxigênio e a nitração de proteínas, limitando potencialmente ainda mais a biodisponibilidade de NO e ativando o endotélio. Os eritrócitos lisados também liberam arginase, que destrói a L-arginina, o substrato para produção de NO, proporcionando outro mecanismo parar a deficiência endotelial de NO. O equilíbrio normal entre vasoconstrição e vasodilatação é, portanto, desviado para a vasoconstrição, bem como para a ativação e proliferação endoteliais. CE = célula epitelial; EIF = eritrócito irreversivelmente falcizado; N = neutrófilo; R = reticulócito.

- Dano celular em decorrência de interações adesivas entre eritrócitos falciformes, leucócitos, células endoteliais e plaquetas e envolvendo também moléculas de aderência celular, como a selectina P, que é expressa nas células endoteliais e nas plaquetas quando estas são ativadas. Em seguida, os leucócitos são capturados no endotélio

- Aderência dos eritrócitos falciformes e estresses de cisalhamento, que liberam espécies reativas de oxidação, expressam a endotelina e alteram o equilíbrio do NO
- Lesão por reperfusão, que pode ativar as células endoteliais e estimular a inflamação
- Os reticulócitos, que são liberados prematuramente da medula óssea, apresentam ligantes adesivos, que aumentam as interações dos eritrócitos com as células endoteliais.

As variantes de hemoglobina que apresentam a substituição Glu6Val no gene de globina β (HbS) são propensas a polimerização, e o acúmulo desses polímeros de HbS nos eritrócitos falcizados provoca lesão celular, levando, assim, à síndrome clínica da doença falciforme. Na doença falciforme homozigota (HbSS) ou na coerança de HbS e $\beta^0$-talassemia (HbS$\beta^0$-talassemia), os eritrócitos contêm HbS, porém nenhuma HbA, e estão associados à maior gravidade clínica (anemia falciforme). A coerança de HbS com outras variantes de hemoglobina (p. ex., HbC, HbE, HbS$\beta^+$-talassemia, HbSD$^{Punjab}$, HbSO$^{Arab}$) também está associada a distúrbios falciformes de gravidade variável (Tabela 154.1). Embora a maior parte das mais de 1.000 mutações da hemoglobina seja clinicamente insignificante, outras, em certas ocasiões, comprometem a estabilidade e a função da hemoglobina e provocam anemia hemolítica, distúrbio no transporte de oxigênio ou metemoglobinemia (Capítulo 149).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Portador do traço falciforme (traço falciforme, HbAS)

Cerca de 18 a 25% da população da África Subsaariana são portadores do traço falciforme. Os portadores são protegidos contra a falcização intracelular, visto que os eritrócitos contêm um predomínio de HbA em comparação com a HbS (habitualmente 35 a 40% de HbS), e a HbA inibe a polimerização da hemoglobina, exceto em condições extremas (hipoxia prolongada, acidose ou desidratação). O estado de portador geralmente não é considerado prejudicial, e os portadores apresentam expectativa de vida normal; entretanto, tem sido associada a algumas complicações clínicas.[3]

Estudos epidemiológicos limitados de indivíduos com traço falciforme sugeriram um aumento do risco de lesão relacionada a exercício extremo e esforço físico, incluindo, de modo abrangente, a rabdomiólise de esforço, o colapso associado a calor e a morte súbita inexplicada. Um estudo de coorte retrospectivo em militares dos EUA, positivos ou negativos para o traço falciforme, sugeriu uma associação entre o traço falciforme e doenças causadas por calor (exaustão pelo calor, cãibras pelo calor).[4] Atualmente, o rastreamento do traço falciforme é exigido em alguns setores das forças armadas dos EUA. O traço falciforme também pode ser uma causa de morte durante o treinamento e competições em atletas.[5] As anormalidades renais estão entre as manifestações mais comuns do traço falciforme, incluindo hematúria e comprometimento da capacidade de concentração urinária, podendo levar à albuminúria e doença renal crônica. À semelhança dos pacientes com doença falciforme, os indivíduos com traço falciforme correm risco aumentado de tromboembolismo venoso, especificamente embolia pulmonar.[6]

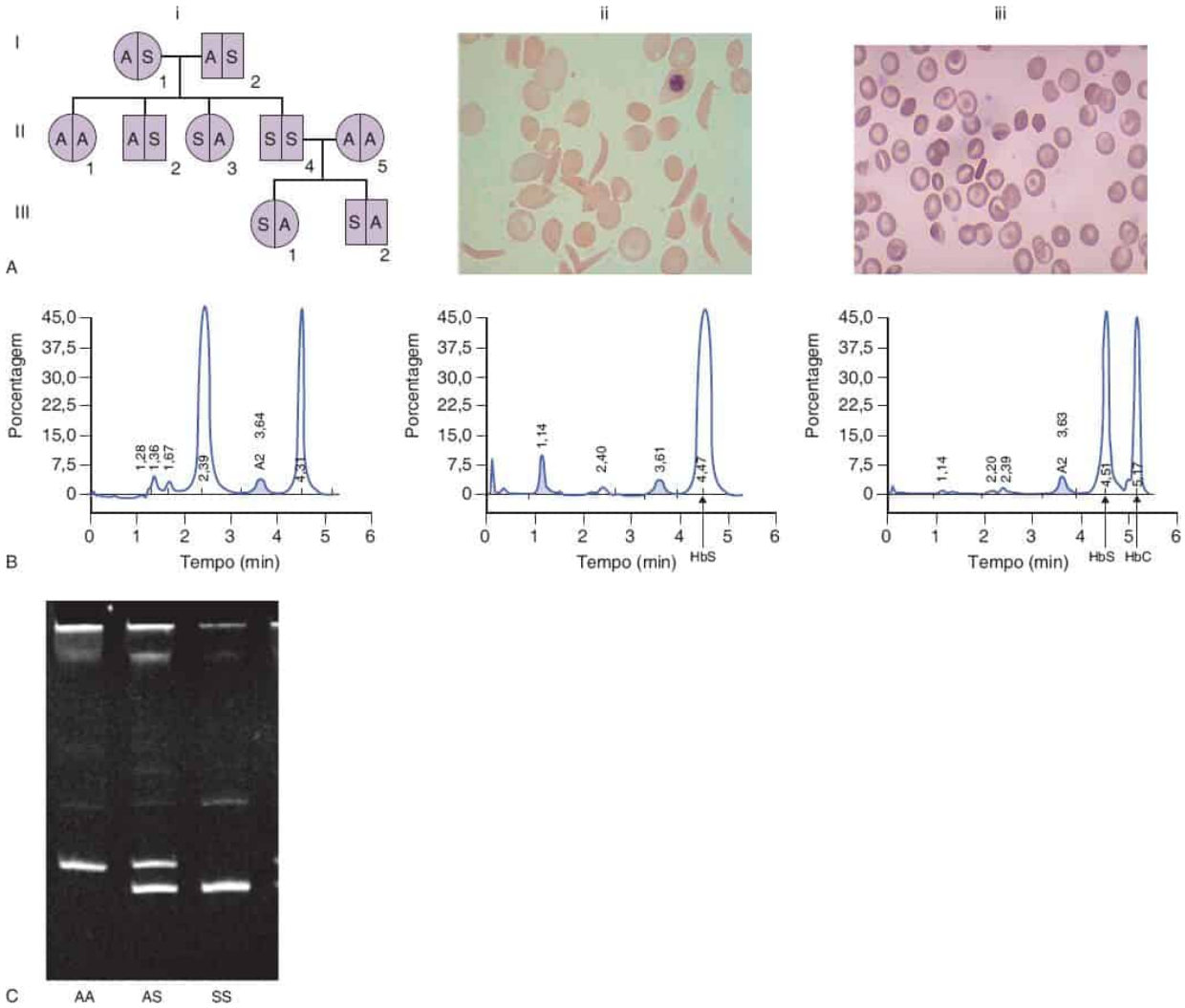


**FIGURA 154.3 Diagnóstico da doença falciforme. A.** Protótipo de estrutura familiar, em que ambos os genitores (*I*) são portadores do traço falciforme, e cada filho (*II*) tem uma chance de 25% de apresentar anemia falciforme (SS). Cada filho de um genitor afetado (*III*) será portador do traço falciforme (SA) se o outro genitor tiver um genótipo de hemoglobina normal (AA). Os esfregaços de sangue (*no centro* e *à direita*) são de pacientes com anemia falciforme e doença da HbSC, respectivamente. Observe os eritrócitos irreversivelmente falcizados no primeiro, e o cristal de hemoglobina C (HbC) e eritrócitos em alvo no segundo. **B.** Perfis de cromatografia líquida de alto desempenho de pacientes com traço falciforme (*à esquerda*), anemia falciforme (*no centro*) e doença da HbSC (*à direita*). **C.** Separação baseada no sistema de mutação refratário à amplificação dos genes de betaglobina de um indivíduo normal (AA), de um portador do traço falciforme (AS) e de um paciente com anemia falciforme (SS).

## Doença falciforme

A doença falciforme caracteriza-se por manifestações clínicas notavelmente variáveis.[6b] Um paciente pode apresentar quase todas as complicações conhecidas, enquanto outro praticamente não apresenta complicações, mas sofre morte súbita; outros apresentam algumas complicações graves, porém não demonstram outras manifestações. Por conseguinte, apesar de ser o protótipo de um distúrbio mendeliano "monogênico", a variabilidade fenotípica é impressionante. Certamente, os diferentes genótipos falciformes, exibem diferentes graus de gravidade, e a HbSS e

HbS$\beta^0$-talassemia seguem uma evolução grave semelhante, enquanto a HbSC, a HbS$\beta^+$-talassemia e outros genótipos tendem a apresentar um fenótipo de doença mais leve. Entretanto, existe uma considerável sobreposição entre os genótipos, de modo que alguns indivíduos com HbSS apresentam episódios dolorosos infrequentes e poucas complicações, enquanto outros com HbSC têm crises dolorosas intensas e frequentes. Os fatores responsáveis por essa variabilidade fenotípica incluem a coerança de genes modificadores da doença, como HbF e alfatalassemia, bem como genes que afetam a inflamação, a biologia do óxido nítrico, a lesão oxidativa, as interações entre células, a regulação vascular, a coagulação e a hemostasia.

### *Doença de múltiplos órgãos e variação com a idade*

Embora a doença falciforme esteja mais comumente associada a anemia e episódios dolorosos repetidos, o processo fisiopatológico pode afetar todos os órgãos do corpo (Tabela 154.2). As complicações agudas incluem risco aumentado de infecção, acidente vascular encefálico (AVE) e complicações torácicas. As complicações crônicas consistem em doença pulmonar crônica, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar e complicações oftalmológicas. Essas complicações são discutidas de modo mais detalhado adiante.

As complicações variam, tipicamente, de acordo com a idade. Dactilite (crise dolorosa que afeta as mãos e os pés) é, com frequência a primeira manifestação em crianças pequenas, visto que os níveis de HbS aumentam entre 6 e 12 meses, devido à mudança da hemoglobina da HbF para a HbS (Figura 154.4). A disfunção esplênica ocorre no início da vida, causando suscetibilidade precoce às infecções, com taxas elevadas de morte por infecção quando não são instituídas profilaxia com antibióticos e vacinação. O sequestro esplênico é mais comum em indivíduos com menos de 5 anos, antes do desenvolvimento de infarto esplênico, embora possa ocorrer mais tarde em indivíduos com fenótipos mais leves da doença. Antes do rastreamento com Doppler transcraniano e da prevenção primária do AVE (ver adiante), esse evento vascular era mais comum em crianças pequenas e em adultos idosos. Houve uma acentuada redução na taxa de AVE em crianças, porém persiste nos adultos.

A maior parte da lesão orgânica crônica só se torna clinicamente significativa na idade adulta, porém a lesão orgânica sempre começa nos primeiros anos de vida. Por exemplo, embora existam evidências de disfunção renal (hipostenúria e microalbuminúria) desde a primeira infância, insuficiência renal em estágio terminal é incomum antes do final da vida adulta. De forma semelhante, síndrome torácica aguda (STA), asma e distúrbio respiratório do sono são comuns em crianças, porém doença pulmonar crônica grave só se torna aparente na vida adulta. Hipertensão pulmonar, retinopatia, úlceras de perna e necrose avascular são incomuns na infância.

**Tabela 154.1** **Características genéticas e laboratoriais das hemoglobinopatias falciformes comuns.***

| GENÓTIPO | GENÉTICA | PREVALÊNCIA EM AFRO-AMERICANOS† | HEMATÓCRITO (%) | VCM (fℓ) | HbS (%) | HbA2 (%) | HbF (%) | GRAV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anemia falciforme (HbSS) | HbS homozigota | 1:6.000 | 18 a 28 | 85 a 95 | > 85 | 2 a 3 | 2 a 15 | 4 |
| HbSS-alfatalassemia | HbS homozigota α+-talassemia | 30% dos pacientes com HbSS | 25 a 33 | 70 a 85 | > 85 | 4 a 6 | 2 a 15 | 4 |
| Doença da HbSC (HbSC) | Heterozigoto composto HbS, HbC | 1:800 | 28 a 40 | 70 a 85 | 50 | 2 a 3 | 1 a 8 | 2 |
| HbS-$\beta^0$-talassemia (HbS-$\beta^0$-Tal) | Heterozigoto composto HbS, $\beta^0$-talassemia | 1:1.600 | 20 a 30 | 65 a 75 | > 85 | 4 a 6 | 5 a 15 | 4 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HbS-$\beta^+$-talassemia (HbS-$\beta^+$-Tal) | Heterozigoto composto HbS, $\beta^+$-talassemia | 1:1.600 | 30 a 40 | 60 a 70 | 70 a 95 | 4 a 6 | 2 a 10 | 1 a 3 |
| Doença da HbSE (HbSE) | Heterozigoto composto HbS, HbE | Rara[§] | 30 a 45 | 70 a 80 | 60 | 2 a 3 | 1 | 1 a 2 |
| HbS-PHHF | Heterozigoto composto HbS e PHHF com deleção do gene | Rara | 38 a 45 | 70 a 80 | 70 | 2 | 20 a 30 | 0 |
| Traço falciforme (HbAS)[¶] | HbS heterozigota | 1:12 | 38 a 50 | 80 a 90 | 35 a 40 | 2 a 3 | < 1 | 0 |
| Normal (HbAA) | HbA homozigota | – | 38 a 50 | 80 a 90 | 0 | 2 a 3 | < 1 | – |

Hb = hemoglobina; PHHF = persistência hereditária da HbF; VCM = volume corpuscular médio. *Muitos outros genes anormais da globina podem ser encontrados como heterozigotos compostos com o gene da HbS. Os mais comuns incluem alfatalassemia, HbD, HbO (Arábia), HbG (Filadélfia), PHHF, Hb Hope e Hb Lepore. São fornecidas as faixas médias dos valores laboratoriais, porém eles podem variar de acordo com a idade do paciente. [†]Esses valores diferem de acordo com a prevalência dos genes envolvidos na população estudada. Na África Ocidental e Central, onde a doença é mais comum, cerca de 2% de todos os recém-nascidos apresentam doença falciforme. A prevalência do traço HBC em afro-americanos é de 3%, enquanto a do traço de betatalassemia é de 1%. Cerca de 30% dos afro-americanos são portadores de um gene de alfatalassemia, o que pode alterar o fenótipo da doença falciforme, causando microcitose, redução da densidade celular e menos hemólise. [‡]Gravidade da doença comparada com a anemia falciforme, clinicamente o genótipo mais grave. Trata-se de uma classificação qualitativa da gravidade clínica de cada genótipo; dentro de cada genótipo, existe uma grande heterogeneidade clínica. [§]Embora essa combinação ainda seja um genótipo raro, o crescimento da população asiática nos EUA (a HBE é um gene do Sudeste Asiático) aumentará a sua frequência com o passar do tempo. Com poucos casos relatados em comparação com os outros genótipos, o fenótipo da doença da HbSE não está totalmente definido. Pode assemelhar-se à HbS-$\beta^+$-talassemia, com sinais/sintomas que aparecem principalmente em adultos. [¶]O traço falciforme não deve ser classificado como uma forma de doença falciforme. Cerca de 8% dos afro-americanos são portadores da HbS. Os portadores são hematologicamente normais, com expectativa de vida normal. As poucas anormalidades atribuíveis à HbS, além das lesões renais, incluem um aumento de quatro vezes no risco de embolia pulmonar, risco aumentado de infarto esplênico em grandes altitudes e maior risco de morte durante o curso de uma doença cardíaca de esforço.

| **Tabela 154.2** | **Complicações agudas e crônicas da doença falciforme.** | |
|---|---|---|
| **SISTEMA** | **COMPLICAÇÕES AGUDAS** | **COMPLICAÇÕES CRÔNICAS** |
| Neurológico | AVE isquêmico agudo<br>AVE hemorrágico agudo<br>Trombose dos seios venosos | Isquemia cerebral silenciosa<br>Vasculopatia (*moyamoya*)<br>Cefaleia<br>Disfunção cognitiva |
| Cardiorrespiratório | Síndrome torácica aguda | Hipertensão pulmonar<br>Asma<br>Doença pulmonar falciforme crônica<br>Distúrbios respiratórios do sono<br>Comprometimento miocárdico |
| Renal | Insuficiência renal aguda | Enurese |

| | | |
|---|---|---|
| | Hematúria<br>Infecção urinária | Proteinúria<br>Insuficiência renal crônica |
| Urológico | Priapismo | Disfunção erétil |
| Ortopédico | Osteomielite | Necrose avascular |
| Oftalmológico | Hemorragia vítrea<br>Descolamento da retina<br>Oclusão da artéria retiniana | Retinopatia |
| Outros | Sequestro esplênico agudo<br>Sequestro hepático agudo<br>Colelitíase (cólica biliar, colecistite) | Esplenomegalia crônica<br>Disfunção esplênica<br>Hepatopatia falciforme<br>Úlcera de perna |

AVE = acidente vascular encefálico.

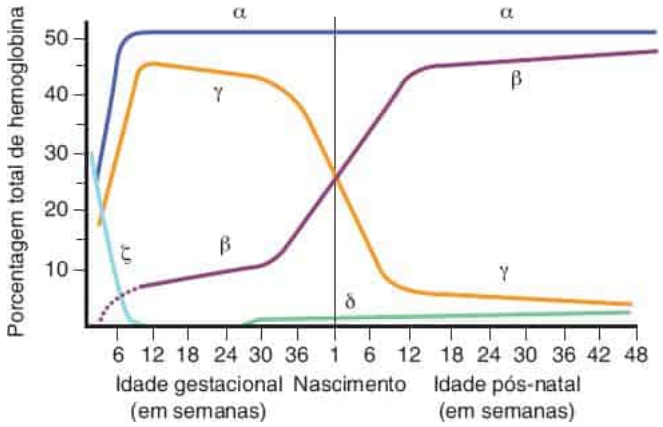


**FIGURA 154.4** **Genes da globina humana.** Expressão dos genes da globina durante o desenvolvimento. As cadeias α são expressas durante toda gestação e vida adulta, as cadeias de gamaglobina fetal são expressas de maneira predominante no útero, e os genes da betaglobina e deltaglobina são expressos principalmente no período pós-natal. Essa mudança de padrões de expressão gênica é responsável pelas diferentes hemoglobinas existentes no embrião, no feto e no adulto. É também responsável pela observação de que os distúrbios da alfaglobina podem afetar tanto o feto quanto o adulto, enquanto as doenças da cadeia de betaglobina em geral não são clinicamente aparentes nos primeiros meses de vida, quando os níveis de hemoglobina fetal ainda estão elevados.

Com a expectativa de vida crescente em países com sistemas de cuidados de saúde desenvolvidos, a doença falciforme passou agora a ser um distúrbio debilitante, com morbidade substancial em consequência de vasculopatia e lesão de múltiplos órgãos persistentes.[7] Assim como a introdução da prevenção primária de AVE modificou a história natural desse evento na doença falciforme, é provável que a introdução precoce da hidroxiureia modificará a história natural das complicações crônicas da doença falciforme. O impacto global dessa abordagem ainda não está bem definido, porém é certo que a hidroxiureia melhora a sobrevida dos pacientes com doença falciforme.

## *Dor*

### *Dor aguda*

Os episódios de dor aguda (crises vasoclusivas) são a característica essencial da doença falciforme. Essas crises ocorrem com frequência imprevisível e podem ser desencadeadas por infecção, desidratação ou estresse, ou podem ocorrer sem qualquer fator precipitante. Tipicamente, crianças pequenas sentem dor nos dedos das mãos e dos pés (dactilite), enquanto as crianças de mais idade e os adultos tendem a sentir dor nos braços, nos membros inferiores e no tronco. O exame da área afetada é habitualmente normal, porém pode haver edema e dor aguda à palpação. Não existe exame complementar para a crise falciforme, de modo que o diagnóstico se baseia, em geral, na anamnese; os pacientes descrevem habitualmente a sua dor como típica da doença falciforme. A dor atípica exige investigação adicional à procura de outras causas. As crises dolorosas são o motivo mais comum de internação de pacientes com doença falciforme; com frequência, a dor não exige internação, mas tem impacto significativo sobre a qualidade de vida. Um grande estudo de diários de adultos com doença falciforme mostrou que quase 30% sentiam dor em mais de 95% dos dias, enquanto apenas 14% sentiam dor em menos de 5% dos dias. Os pacientes sentiram dor em 54,5% dos dias, porém procuraram atendimento de saúde em apenas 3,5% dos dias.

Os episódios dolorosos leves podem ser controlados em casa com analgesia simples (paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides), líquidos e repouso, enquanto as crises dolorosas mais intensas exigem internação do paciente para analgesia profunda com opiáceos. Os pacientes e seus familiares devem ser conscientizados das situações em que devem ser examinados no hospital. Esses eventos que funcionam como "sinais de perigo" estão listados na Tabela 154.3. O paciente internado pode ser tratado com opiáceos por via oral ou parenteral; com frequência, os pacientes consideram a analgesia controlada pelo paciente (ACP) como benéfica, e há algumas evidências de que a ACP reduz a administração total de opiáceos. Os pacientes tratados com opiáceos devem ser monitorados para a detecção de depressão respiratória e sedação excessiva e devem receber terapia adjuvante para controlar os efeitos colaterais dos opiáceos (vômitos, constipação intestinal e prurido). As doses de opiáceo para alívio da dor devem ser reduzidas tão logo ocorra resolução da dor.

Os pacientes com episódios dolorosos agudos devem ser monitorados para o desenvolvimento de outras complicações, sobretudo STA (ver mais adiante), que surge comumente 24 a 72 horas após o início da crise dolorosa aguda e é mais comum em pacientes com dor torácica e lombar. A espirometria de incentivo precoce em pacientes com dor torácica e lombar reduz a incidência de STA, e o monitoramento regular da saturação de oxigênio possibilita a identificação precoce dos pacientes com agravamento da hipoxia, que pode ser um precursor da STA.

Hidroxiureia deve ser oferecida aos pacientes com crise dolorosa aguda recorrente.

### *Dor crônica*

Dor crônica refere-se à dor com duração superior a 3 meses. Em pacientes com doença falciforme, a dor crônica pode decorrer de uma causa subjacente, mais comumente necrose avascular. Outros podem apresentar dor diária intensa, sem estímulo definido. Isso pode ser devido a síndromes de sensibilidade centrais, associadas a aumento da sensibilidade a estímulos dolorosos e não dolorosos, podendo ser precipitada ou reforçada por estímulos dolorosos e estressantes repetidos. A dor crônica pode ser difícil de tratar e pode ser agravada pela terapia com opiáceos. O encaminhamento do paciente a serviços especializados em dor crônica é frequentemente útil (Capítulo 27).

| Tabela 154.3 | Sinais/sintomas que devem levar à internação do paciente: "sinais de alerta". |
|---|---|

- Dor intensa que não é aliviada com analgesia habitual
- Dor atípica
- Temperatura > 38°C
- Dor torácica
- Dispneia
- Manifestações neurológicas (p. ex., fraqueza de um membro ou queda facial, diminuição do nível de consciência)
- Dor associada a cefaleias incomumente intensas

- Letargia grave
- Priapismo
- Icterícia grave

## Anemia

Em geral, os pacientes com HbSS/HbS$\beta^0$-talassemia apresentam níveis basais de hemoglobina de 6 a 9 g/dℓ. Os pacientes com HbSC e HbS$\beta^+$-talassemia exibem níveis basais mais elevados de hemoglobina, de 8 a 12 g/dℓ. Esse nível é habitualmente bem tolerado, porém alguns pacientes apresentarão fadiga significativa. Com frequência, ocorre agravamento da anemia na idade adulta mais avançada, algumas vezes associada à disfunção renal, e o paciente pode necessitar de intervenção com hidroxiureia, transfusões ou agentes estimuladores da eritropoese.

A anemia aguda (diminuição do nível de hemoglobina de > 2 g/dℓ) pode estar associada a agravamento dos sintomas de fadiga e dispneia, e pode ser necessária intervenção com transfusão. As causas de anemia aguda incluem agravamento da hemólise, infecção por parvovírus (eritrovírus) B19 (causa potencial de aplasia eritroide pura ou hipoplasia), sequestro esplênico, deficiência de folato e qualquer causa de anemia observada em pacientes sem doença falciforme. O parvovírus B19 provoca a síndrome das bochechas esbofeteadas em crianças. Em geral, manifesta-se como doença viral aguda, com anemia profunda e reticulocitopenia. Sequestro esplênico é mais comum em crianças pequenas antes da ocorrência de infarto esplênico e caracteriza-se por anemia e aumento de tamanho do baço. Ambos devem ser tratados com transfusão simples, visando o retorno da hemoglobina do paciente aos valores basais.

## Complicações neurológicas

### Acidente vascular encefálico isquêmico agudo

O AVE isquêmico agudo já foi uma complicação comum em crianças e adultos com doença falciforme e uma importante causa de morbidade e de mortalidade, com taxas de cerca de 10% aos 20 anos e de 25% aos 40 anos. Historicamente, a maior incidência era em crianças entre 2 e 9 anos, com observação de taxas elevadas também em indivíduos com mais de 40 anos. A vasculopatia cerebral é a causa mais comum em crianças; entretanto, nos adultos, as comorbidades incluem diabetes melito, hipertensão arterial e fibrilação atrial. O AVE isquêmico agudo também pode ocorrer no contexto de crise dolorosa aguda ou anemia aguda. Em geral, são observadas as manifestações típicas do AVE isquêmico agudo (Capítulo 379), incluindo hemiparesia, queda facial ou disfasia; entretanto, os pacientes podem apresentar perda da consciência ou alteração comportamental. Deve-se efetuar um exame de neuroimagem de urgência, e a ressonância magnética (RM) ou a angiorressonância magnética (angioRM) irão confirmar e definir o local do AVE, embora a tomografia computadorizada (TC) possa ser utilizada na situação de emergência para descartar a possibilidade de AVE hemorrágico agudo (ver adiante).

Após manejo inicial com hidratação e oxigenação, deve-se efetuar exsanguinotransfusão de urgência para minimizar o dano isquêmico e melhorar a perfusão cerebral. Se houver anemia acentuada (nível de hemoglobina < 6 g/dℓ), podem-se administrar transfusões simples antes da exsanguinotransfusão. Entretanto, há evidências observacionais de que a exsanguinotransfusão inicial evita o AVE recorrente mais efetivamente do que a transfusão simples inicial.[8] A prática habitual é estabelecer meta de hemoglobina pós-transfusional de cerca de 10 g/dℓ e porcentagem de HbS de menos de 30%. Existem dados limitados sobre o papel da trombólise em adultos com doença falciforme e AVE isquêmico agudo; entretanto, uma comparação recente de pacientes com doença falciforme e controles sem doença falciforme, que receberam terapia trombolítica para tratamento de AVE, não mostrou diferença significativa entre os dois grupos no que concerne à segurança ou resultados.[9] Por conseguinte, os adultos com doença falciforme e AVE isquêmico agudo devem ser submetidos a trombólise, a não ser que haja contraindicações, além da exsanguinotransfusão.

O risco de AVE recorrente apresenta-se elevado, e os pacientes devem receber transfusão sanguínea a longo prazo para manter a HbS em menos de 30%. Essa porcentagem pode ser obtida de maneira mais efetiva por meio de exsanguinotransfusões automatizadas ou manuais repetidas. Uma comparação randomizada de transfusão a longo prazo *versus* tratamento com hidroxiureia mostrou que a transfusão é a maneira mais efetiva de prevenir AVE recorrente.[A1] A revascularização cirúrgica pode estar indicada para pacientes com AVE isquêmico agudo recorrente ou vasculopatia progressiva.

### *Acidente vascular encefálico hemorrágico agudo*

Os pacientes com doença falciforme também correm risco aumentado de hemorragia intracerebral, intraventricular, subdural e subaracnóidea (Capítulo 380). Esse risco está frequentemente relacionado com a vasculopatia cerebral subjacente. Tanto a doença *moyamoya* (doença vascular encefálica oclusiva crônica e rara, caracterizada por estenose progressiva das artérias carótidas terminais intracranianas, com rede vascular anormal na base do encéfalo) quanto os aneurismas cerebrais apresentam uma incidência aumentada nesse grupo de pacientes. A apresentação com cefaleia e diminuição da consciência é mais comum do que a apresentação com sinais neurológicos focais. A TC revela hemorragia intracerebral aguda, e a xantocromia no líquido cerebrospinal (LCS) confirma a ocorrência de hemorragia subaracnóidea. O tratamento deve ser efetuado em uma unidade de neurocirurgia especializada e deve ser igual ao de pacientes sem doença falciforme. Deve-se considerar exsanguinotransfusão antes da intervenção neurocirúrgica.

### *Infarto cerebral silencioso*

A RM de pacientes com doença falciforme frequentemente revela pequenas lesões isquêmicas que não estão associadas a déficits neurológicos. Esses infartos cerebrais silenciosos aumentam com a idade, de cerca de 10% em lactentes para 28% aos 5 anos, 37% aos 15 anos e mais de 50% aos 30 anos,[10] e estão associados a comprometimento cognitivo, incluindo redução do QI. No ensaio clínico Silent Infarct and Transfusion (SIT) de crianças randomizadas com infarto cerebral silencioso (ICS) para terapia transfusional ou sem transfusão, foi constatada uma redução significativa no ponto final composto de ICS progressivo e AVE agudo franco nos pacientes que receberam transfusão. O rastreamento de crianças com RM identifica aquelas afetadas em uma idade precoce, que podem se beneficiar de intervenção educacional ou clínica.[A2]

### *Outras complicações neurológicas*

A trombose dos seios venosos, a síndrome de encefalopatia reversível posterior (SERP) e as cefaleias também são mais comuns em pacientes com doença falciforme.

### *Prevenção primária do acidente vascular encefálico*

As anormalidades no rastreamento de crianças com doença falciforme com Doppler transcraniano (DTC) mostraram que o aumento da média da velocidade máxima por tempo médio (TAMMV) está associado a aumento do risco de AVE. O ensaio clínico STOP randomizou crianças com DTC anormal para transfusão ou cuidados padrões e constatou uma redução de 91% do risco de AVE com a terapia transfusional. O DTC é hoje um exame de rotina em crianças de 2 a 16 anos, e, se for anormal, as crianças são tratadas com transfusão regular para manter a porcentagem de HbS em menos de 30%. Outros ensaios clínicos randomizados mostraram que a interrupção das transfusões depois de 3 anos leva a um aumento na recorrência do AVE, enquanto a mudança para o tratamento com hidroxiureia depois de 1 ano de transfusões é tão efetiva quanto a manutenção das transfusões.[A3] Por conseguinte, pode-se administrar hidroxiureia a crianças após tratamento com transfusão durante mais de 1 ano.

## *Complicações cardiorrespiratórias*

### *Síndrome torácica aguda*

A STA é uma doença aguda, caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios acompanhados de infiltrado pulmonar recente na radiografia de tórax. Os pacientes podem ser hospitalizados com STA, ou a STA pode se desenvolver 1 a 3 dias após a internação para tratamento de crise dolorosa aguda. As etiologias incluem infecção (bacteriana ou viral), embolia gordurosa e infarto pulmonar. A gravidade é variável, porém pode resultar em hipoxia grave, insuficiência respiratória e morte. O tratamento inicial é de apoio, com analgesia, antibióticos e oxigenoterapia; entretanto, as apresentações mais graves podem exigir tratamento com transfusão simples ou exsanguinotransfusão e/ou suporte respiratório não invasivo ou invasivo.[11] Os pacientes com STA grave ou recorrente devem receber tratamento com hidroxiureia.

### *Hipertensão pulmonar*

A hipertensão pulmonar (HP) refere-se a elevação da pressão da artéria pulmonar média (PAPm) de 25 mmHg ou mais, diagnosticada por cateterismo cardíaco direito (ver Capítulo 75). A HP é observada em 6 a 11% dos adultos

com doença falciforme e está associada a um aumento da mortalidade. A patogenia é multifatorial e inclui doença cardíaca esquerda, doença pulmonar crônica, doença tromboembólica crônica e hemólise intravascular. A ecocardiografia tem sido utilizada como exame não invasivo para investigação da HP, e uma velocidade do jato de regurgitação tricúspide (VRT) de mais de 250 cm/s é observada em cerca de 30% dos adultos com doença falciforme e está associada a aumento do risco de HP e de mortalidade. Uma VRT elevada isoladamente não constitui um bom preditor de HP, e pode-se aumentar a sua sensibilidade ao combiná-la com os sintomas, determinação do pró-peptídio natriurético cerebral (BNP) *N*-terminal e o teste de marcha de 6 min. O rastreamento com ecocardiografia pode identificar pacientes com risco aumentado de HP e que podem necessitar de mais investigação ou intervenção. Pacientes com HP confirmada por cateterismo devem receber tratamento modificador da doença falciforme ou terapia específica para HP sob orientação de um especialista em HP.

### *Doença pulmonar falciforme crônica e distúrbio respiratório do sono*

A asma, que foi descrita em 17 a 22% das crianças com doença falciforme, pode ser causada por aumento do fluxo sanguíneo nos capilares pulmonares ou por inflamação crônica dos pulmões. A incidência de asma não está aumentada em adultos com doença falciforme. A partir do final da infância, os pacientes com doença falciforme desenvolvem defeitos pulmonares restritivos, que são observados em até 70% dos adultos e que podem estar associados a hipoxia diurna. A TC de alta resolução pode revelar defeitos pulmonares restritivos progressivos com fibrose, que podem resultar em dor torácica e hipoxia grave.

O distúrbio respiratório do sono inclui hipoxia noturna e apneia obstrutiva do sono (AOS) e é observado em até 40% das crianças e 60% dos adultos com doença falciforme. Nas crianças, a AOS pode estar associada a hipertrofia das tonsilas e pode responder à tonsilectomia; nos adultos, essa associação é raramente observada. Pode haver necessidade de tratamento com oxigênio noturno ou suporte respiratório não invasivo.

## *Complicações renais e urológicas*

As complicações renais, que são observadas em até 60% dos pacientes com doença falciforme, surgem na primeira infância e progridem com o avanço da idade. Um defeito de concentração nos túbulos renais distais é manifestação precoce de lesão renal, resultando em hipostenúria (incapacidade de concentração da urina), enurese noturna e predisposição à desidratação. Em consequência, os pacientes com doença falciforme devem ser incentivados a manter alta ingestão diária de líquidos. O aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) também é evidente desde a primeira infância, em consequência do aumento do fluxo sanguíneo cortical renal, devido à anemia e alto débito cardíaco, e de isquemia cortical e medular. Essa hiperfiltração glomerular resulta em hipertrofia e dano glomerulares e, a seguir, em microalbuminúria, que é observada em 20% das crianças e em 60% dos adultos com doença falciforme e que pode progredir para a proteinúria não seletiva e até mesmo para a síndrome nefrótica. Proteinúria está associada à progressão da doença renal crônica, de modo que os pacientes devem ser submetidos a rastreamento para proteinúria (com razão entre albumina e creatinina ou proteína e creatinina) e intervenção precoce com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) com proteinúria significativa (razão proteína-creatinina > 50 mg/mmol).

Disfunção renal progressiva ocorre com o avanço da idade em alguns pacientes, podendo resultar em doença renal em estágio terminal e necessidade de diálise ou transplante renal.[12] A função renal deve ser monitorada de maneira regular para possibilitar a otimização do tratamento da hipertensão arterial e da proteinúria, reduzindo, assim, a progressão.

Hematúria também é comum na doença falciforme, bem como no traço falciforme (ver anteriormente), e pode ser consequente a necrose papilar renal. Pode ser dolorosa e profusa, exigindo transfusão de sangue e, em certas ocasiões, radiologia intervencionista ou cirurgia. Os pacientes de mais de 40 anos com hematúria, sobretudo se for indolor, devem ser sempre encaminhados ao urologista. O carcinoma medular renal é uma neoplasia maligna extremamente agressiva, que acomete predominantemente adultos jovens e adolescentes com hemoglobinopatias falciformes.

Em 2 a 10% dos pacientes internados com crise dolorosa aguda, ocorre lesão renal aguda, que pode ser precipitada por desidratação, sepse e fármacos. A função renal e o débito urinário devem ser monitorados nos pacientes internados com crises dolorosas.

### *Priapismo*

Priapismo consiste em ereção do pênis prolongada, persistente e dolorosa, não relacionada com estimulação sexual. É comum em homens e meninos com doença falciforme e pode ocorrer na forma de episódios curtos intermitentes e autolimitados (priapismo intermitente) ou na forma de episódios agudos graves com duração de mais de 1 hora (priapismo fulminante). O priapismo agudo pode ser precedido de priapismo intermitente e pode resultar em disfunção erétil a longo prazo. Os homens jovens com doença falciforme devem ser orientados sobre o priapismo e incentivados a procurar o serviço de emergência em caso de episódios de mais de 1 hora de duração. O manejo conservador inicial inclui alívio da dor, líquidos, exercício suave e micção e agentes alfa-adrenérgicos orais (etilefrina). Se não houver resolução do priapismo, deve-se entrar em contato com um urologista para efetuar aspiração do pênis; esse procedimento pode ser combinado com injeção de agentes alfa-adrenérgicos no corpo cavernoso. Com frequência, o procedimento provoca detumescência; entretanto, se não tiver sucesso, é necessária intervenção cirúrgica. A terapia transfusional pode ser útil para o suporte da cirurgia e, possivelmente, para aliviar o priapismo persistente. O tratamento do priapismo intermitente visa ao alívio sintomático e à prevenção de futuros episódios de priapismo fulminante. Os agentes alfa-adrenérgicos orais e antiandrogênios devem ser considerados sob orientação de um urologista especialista, e pode-se considerar também o uso de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5).

## DIAGNÓSTICO

### Exames de sangue de rotina

O nível de hemoglobina habitual no estado de equilíbrio dinâmico é de 5 a 10 g/dℓ na HbSS e mais alto nos fenótipos mais leves. Tipicamente, a anemia na HbSS é normocítica normocrômica; entretanto, observa-se com frequência microcitose na doença da HbSC, e ocorrem microcitose acentuada e hipocromia na HbSβ-talassemia. Em geral, há reticulocitose e evidências de hemólise, com níveis elevados de bilirrubina e lactato desidrogenase (LDH). O esfregaço de sangue na HbSS revela numerosos eritrócitos falciformes, policromasia e características de hipoesplenismo (em adultos). Além disso, hipocromia também é proeminente na HbSβ-talassemia. Na doença da HbSC, podem ser observados eritrócitos em alvo, drepanócitos (eritrócitos em formato de barco) contraídos e densamente corados e cristais de HbC, com menos eritrócitos falcizados e policromasia do que na HbSS (Figura 154.3A [*ii*] e [*iii*]).

### Análise do tipo de hemoglobina

A cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) é, atualmente, o método mais comum de análise da hemoglobina. As hemoglobinas variantes são identificadas com base no seu tempo de eluição de uma coluna de troca iônica e podem ser quantificadas. A HPLC é rápida, confiável e possibilita uma alta produtividade de amostras (Figura 154.3B). Deve-se efetuar um teste de confirmação com o uso de outras técnicas, que incluem as seguintes:

- O teste de solubilidade para hemoglobina falciforme detecta a falcização da hemoglobina em solução por meio de tratamento com agente redutor. É específico para a hemoglobina falciforme, porém não distingue entre HbAS, HbSS e outros heterozigotos compostos de hemoglobina falciforme
- A eletroforese da hemoglobina foi o primeiro método empregado para demonstração de variantes de hemoglobina; entretanto, é demorado e trabalhoso
- A análise de sequência do DNA identifica a mutação específica do gene de globina (Figura 154.3C)
- A espectrometria de massa em *tandem* identifica a alteração específica de aminoácido na cadeia de globina.

## RASTREAMENTO

### Rastreamento pré-natal e neonatal

O rastreamento pré-natal visa identificar casais com alto risco de gestação afetada, de modo a possibilitar orientação e diagnóstico pré-natal (via amostragem das vilosidades coriônicas ou amniocentese) cedo o suficiente para possibilitar uma escolha reprodutiva. O rastreamento pré-concepcional fornece aos casais informações sobre

os riscos de uma criança afetada antes de sua concepção e permite que eles considerem a opção de diagnóstico pré-implantação.

A meta do rastreamento neonatal é identificar recém-nascidos com doença falciforme antes de sua primeira manifestação clínica, de modo a melhorar os desfechos clínicos e a reduzir a taxa de mortalidade precoce por meio de prevenção imediata de infecção e engajamento em cuidados abrangentes.

## TRATAMENTO

### Infecção e profilaxia da infecção

Os pacientes com doença falciforme apresentam aumento da morbidade e mortalidade por infecções, em parte devido à asplenia funcional ou hipoesplenia e também devido a taxas aumentadas de sepse por microrganismos gram-negativos. A hipoesplenia desenvolve-se a partir do primeiro ano de vida e resulta em deficiência da resposta a bactérias encapsuladas, com consequente aumento no risco de infecção invasiva por microrganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* do tipo B.

O tratamento precoce por meio de profilaxia com antibióticos e vacina pneumocócica diminuiu o risco de mortalidade e morbidade precoces por doença pneumocócica invasiva, embora sorotipos resistentes à vacina ainda possam causar infecções graves.[13] Os recém-nascidos identificados pelo rastreamento neonatal devem receber imediatamente profilaxia com antibióticos e programas de vacinação.

### Medidas gerais

A doença falciforme é uma condição crônica para a qual uma boa nutrição e aporte adequado de líquido devem ser incentivados. Os pacientes e suas famílias devem ser orientados sobre as complicações agudas e devem ser ensinados como palpar o baço, como tratar crises dolorosas simples e quando procurar o serviço de emergência. As consultas clínicas ambulatoriais regulares asseguram rastreamento apropriado de complicações da doença crônica (incluindo rastreamento de risco de AVE) e intervenção precoce. A produção aumentada de eritrócitos, combinada com nutrição inadequada, provoca consumo acelerado de ácido fólico; tipicamente, recomenda-se o uso de ácido fólico suplementar, embora os pacientes com boa ingestão dietética não precisem dessa suplementação. Existem implicações psicossociais significativas da doença crônica, e deve-se oferecer suporte psicológico e social aos pacientes e suas famílias, se necessário. A transição dos cuidados pediátricos para os do adulto representa um período de maior vulnerabilidade, e esse período deve ser conduzido de maneira estruturada.

### Manejo da gravidez

Embora a maioria das mulheres com doença falciforme deva esperar gestações bem-sucedidas e filhos saudáveis, essas gestações estão associadas a taxas aumentadas de morbidade e mortalidade, tanto maternas quanto fetais. Incluem aumento das complicações falciformes (dor, complicações torácicas), complicações da gravidez (infecção, hipertensão arterial) e taxas elevadas de prematuridade e restrição do crescimento fetal. As mulheres devem ser aconselhadas sobre o risco de gravidez durante as consultas ambulatoriais de rotina, e os cuidados antes da concepção devem incluir exame do parceiro, revisão dos medicamentos e avaliação de complicações crônicas passíveis de afetar a gravidez. Quando grávidas, as mulheres devem ser inscritas em um programa de cuidados pré-natais multiprofissional, incluindo um obstetra com experiência na doença falciforme e um hematologista. Os obstetras devem considerar a prescrição diária de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose (75 mg) para prevenção de pré-eclâmpsia. As pacientes devem ser acompanhadas regularmente durante toda gestação com monitoramento da pressão arterial, exame de urina e ultrassonografia. A transfusão profilática não é recomendada para todas as gestações; contudo, reduz o risco de crise dolorosa, complicações torácicas e complicações fetais.[14] Se não houver complicações obstétricas, a gravidez deve ser mantida até o termo, prevendo a possibilidade de trabalho de parto espontâneo e parto normal. As mulheres com doença falciforme correm risco

aumentado de trombose venosa, e esse risco deve ser avaliado por ferramentas apropriadas, devendo-se considerar a necessidade de tromboprofilaxia.

## Manejo da cirurgia

A anestesia geral está associada a risco aumentado de complicações, sobretudo exacerbação das crises dolorosas e crises torácicas agudas. Essas complicações podem ser reduzidas com assistência pré-operatória cuidadosa (hidratação, oxigenação) e consideração de transfusão de sangue no pré-operatório. A transfusão simples visando à concentração de hemoglobina superior a 9 g/dℓ é tão efetiva quanto a exsanguinotransfusão para cirurgia de baixo risco e de risco moderado; entretanto, a cirurgia de alto risco (cardíaca ou neurocirurgia) exige exsanguinotransfusão pré-operatória.[A4,A5] Na cirurgia de baixo risco a risco moderado em pacientes sem genótipo HbSS, pode não haver necessidade de transfusão.

## Hidroxiureia

Até recentemente, a hidroxiureia era o único fármaco aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento da doença falciforme. Esse fármaco atua por meio de aumento dos níveis de HbF e redução da adesão celular e da hemólise. Ensaios clínicos controlados e randomizados mostraram que a hidroxiureia reduz os episódios dolorosos agudos, as crises torácicas e as taxas de hospitalização em adultos e crianças com HbSS. Embora os estudos iniciais tenham focado no impacto da hidroxiureia nos indivíduos com fenótipo grave, um estudo randomizado subsequente mostrou melhoras semelhantes dos desfechos com pouco efeitos colaterais, independentemente da gravidade da doença. Além disso, estudos em coortes de todo o planeta mostram melhora da sobrevida dos pacientes em uso de hidroxiureia,[15] com protocolos de aumento progressivo das doses (até 30 mg/kg/dia) mostrando superioridade em relação a protocolos de dose fixa (em 20 mg/kg/dia).[A5b] Além disso, a hidroxiureia diminui o risco de AVE em pacientes com resultados elevados no Doppler transcraniano. Nos EUA, diretrizes nacionais recomendam que a hidroxiureia seja administrada a todos os lactentes, crianças e adolescentes com anemia falciforme, independentemente da gravidade, bem como a pacientes adultos com episódios dolorosos recorrentes, STA grave ou recorrente e anemia sintomática.[16]

A hidroxiureia é bem tolerada; o principal efeito colateral consiste em mielossupressão, e é necessário efetuar monitoramento regular do sangue durante seu uso. Há evidências de teratogenicidade e efeitos sobre a espermatogênese; embora sejam evidências de baixa qualidade, a hidroxiureia deve ser evitada em mulheres que tentam conceber. Apesar das evidências de sua eficácia e das diretrizes nacionais que defendem o seu uso, a hidroxiureia é subutilizada.

## Transfusão de sangue

A transfusão de concentrado de hemácias é utilizada para tratar complicações agudas da doença falciforme e como terapia modificadora da doença a longo prazo. Pode ser administrada como transfusão simples ou “complementar” para aumentar os níveis de hemoglobina e melhorar a capacidade de transporte do oxigênio ou como exsanguinotransfusão (manual ou automatizada). A exsanguinotransfusão possibilita redução mais pronunciada da HbS em comparação com a HbA e modificação da vasoclusão.[17] A metodologia da transfusão depende do valor basal da hemoglobina, do motivo da transfusão e de sua disponibilidade. Tendo em vista o risco aumentado de aloimunização e de reações transfusionais hemolíticas tardias em pacientes com doença falciforme, o sangue deve ser compatível para ABO, Rh (CcDEe) e Kell e deve ser antígeno-negativo para anticorpos clinicamente significativos detectados no paciente ou previamente detectados. As indicações agudas para transfusão incluem anemia aguda, STA, AVE e falência de múltiplos órgãos. A transfusão não está indicada para o tratamento das crises dolorosas agudas simples. A transfusão a longo prazo está indicada para prevenção primária e secundária de AVE, bem como para a prevenção de episódios dolorosos recorrentes ou da STA recorrente se não foi obtida resposta à terapia com hidroxiureia.

O uso da transfusão no manejo da doença falciforme aumentou nos últimos anos, porém observa-se considerável variabilidade do seu uso em diferentes centros. A consistência e a equidade

no uso da transfusão devem melhorar com as diretrizes nacionais.[18] A transfusão intermitente a longo prazo ou frequente pode resultar em sobrecarga de ferro e depósito de ferro no fígado e em outros órgãos. O paciente deve ser monitorado com determinação dos níveis séricos de ferritina e quantificação do ferro hepático por RM,[19] e deve-se incentivar a terapia de quelação de ferro se o paciente apresentar sobrecarga de ferro. Tanto o deferasirox quanto a desferroxamina são aprovados pela FDA para uso na doença falciforme e são efetivos. A deferiprona não está atualmente licenciada pela FDA para uso na doença falciforme, mas também é efetiva.

### Terapia com células-tronco

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) bem-sucedido é uma opção potencialmente curativa para a doença falciforme, porém está associado a morbidade e mortalidade significativas. A maior parte dos TCTH foi realizada em crianças com irmãos HLA-compatíveis. Em um estudo de 1.000 pacientes com doença falciforme transplantados com irmãos HLA-idênticos, dos 846 que tinham menos de 17 anos, a sobrevida global (SO) em 5 anos foi de 95%, porém foi de 81% nos 154 pacientes com mais de 17 anos.[20] A utilidade dessa abordagem é limitada, visto que apenas cerca de 10 a 20% dos pacientes com doença falciforme têm irmãos HLA-idênticos como doadores. Abordagens com outros doadores (particularmente transplantes haploidênticos) demonstraram desfechos satisfatórios em estudos de pequeno porte, porém estão associadas a aumento da morbidade e mortalidade e devem ser oferecidas como parte de ensaios clínicos. Há evidências cada vez maiores da eficácia das abordagens de condicionamento de intensidade reduzida em adultos, que estão associadas a efeitos adversos reduzidos.[21]

### Terapia gênica

A terapia gênica é outra opção potencialmente curativa para a doença falciforme e envolve a manipulação de células-tronco hematopoéticas para corrigir ou evitar a mutação falciforme, seguida por transplante autólogo de eritrócitos manipulados. Estudos de adição de variantes da betaglobina antifalcização modificados por vetores lentivírus têm se mostrado promissores.[22,22b] As técnicas de edição gênica, que utilizam a tecnologia de CRISPR/Cas9 para corrigir a mutação gênica da betaglobina ou para estimular a produção de hemoglobina fetal também estão em fase de investigação.[22c]

### Novas terapias

Existem diversos agentes promissores que agora estão em fase de desenvolvimento para o tratamento agudo ou a longo prazo da doença falciforme, que atuam por diferentes mecanismos.[22d] O rivipansel é um inibidor de panselectina, que reduziu a necessidade de opiáceos por via parenteral na crise aguda[23] em um ensaio clínico de fase II e que no momento está sendo investigado em um ensaio clínico de fase III. O crizanlizumabe, um agente antisselectina P, provocou redução significativa do número mediano de crises por ano e do tempo mediano entre a primeira e a segunda crises.[A6] Outros agentes antiadesivos estão atualmente em fase de investigação, embora os ensaios clínicos do poloxâmer e do prasugrel não tenham demonstrado qualquer eficácia.[A7,A7b] O voxelotor, um modificador da hemoglobina (1.500 mg/dia), que inibe sua polimerização, pode aumentar o nível de hemoglobina em 1,0 g/dℓ em cerca de 50% dos receptores, sem efeitos adversos.[A7c] Fármacos que modificam a sinalização do óxido nítrico, inibem a PDE9 e reduzem o estresse oxidativo também estão em fase de investigação. Um ensaio clínico de fase III com L-glutamina, um antioxidante, demonstrou redução da crise falciforme (três *versus* quatro episódios) e da incidência mediana de hospitalização no grupo tratado; esse fármaco acabou de ser licenciado para uso nos EUA.[A8] L-arginina também consegue reduzir o estresse oxidativo, mas sua eficácia na redução dos eventos clínicos ainda precisa ser comprovada.[23b]

## PROGNÓSTICO

Nos países ricos em recursos, com rastreamento neonatal universal, profilaxia com antibióticos, melhores cuidados de suporte e ensaios clínicos de pesquisa bem-sucedidos, a maioria das crianças com doença falciforme alcança a

vida adulta.[24] Nos EUA, quase 95% dos indivíduos com doença falciforme alcançam 18 anos, embora adultos com as formas mais graves de doença falciforme continuem tendo um tempo de sobrevida 20 a 30 anos menor do que aqueles sem a doença. Em contrapartida, na África Subsaariana que, em 2010, tinha quase 80% dos 306.000 recém-nascidos com doença falciforme estimados no mundo inteiro, a taxa de mortalidade em crianças variou de 50 a 90% antes dos 5 anos.

## OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

O traço de hemoglobina C é uma condição benigna, porém a doença da HbC homozigota está associada a anemia hemolítica leve e esplenomegalia. Conforme assinalado na Figura 154.3A [*iii*] e no Capítulo 148, a doença da HbC caracteriza-se por um esfregaço de sangue periférico com uma grande população de eritrócitos em alvo, com cristais em alguns eritrócitos. Os indivíduos com doença da HbC geralmente não apresentam crises falciformes clínicas nem outras complicações. A hemoglobina E e as talassemias HbE são descritas no Capítulo 153.

Com exceção da HbS, da HbE e da HbC, a maioria das hemoglobinopatias não provoca anormalidades clínicas. Entre as que podem apresentar algumas complicações clínicas, destacam-se algumas das variantes de hemoglobina instáveis, em que a hemoglobina mutante tende a sofrer precipitação intracelular, causando a denominada anemia hemolítica com corpúsculos de Heinz. Essas variantes são discutidas na seção sobre "Hemoglobinopatias instáveis", no Capítulo 153. Outro grupo de hemoglobinopatias é constituído por mutações da cadeia de globina, que causam aumento da ligação do oxigênio pela hemoglobina anormal, isto é, variantes de hemoglobina de alta afinidade pelo oxigênio. Em geral, esses indivíduos apresentam eritrocitose secundária (Capítulo 157) como resposta compensatória à falta de eficácia relativa na liberação de $O_2$ nos tecidos.[25] As hemoglobinopatias de alta afinidade pelo oxigênio são mais bem diagnosticadas pelo exame formal da curva de dissociação da oxi-hemoglobina e valores P-50 do paciente, que podem ser obtidos com um instrumento disponível no comércio, como Hemox-Analyzer, que mede a desoxigenação da amostra *in vitro*, utilizando gás nitrogênio, com determinação simultânea da pressão de oxigênio com eletrodo de Clarke. As estimativas de P-50 por analisadores de gasometria em amostra de sangue venoso são mais convenientes, porém não foram bem validadas no rastreamento de variantes de hemoglobina com alta afinidade pelo oxigênio. Apesar da policitemia, esses pacientes não apresentam as outras características diagnósticas da policitemia vera (Capítulo 157).

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Ware RE, Helms RW, the SWiTCH Investigators. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH). *Blood*. 2012;119:3925-3932.

A2. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:699-710.

A3. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:661-670.

A4. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013;381:930-938.

A5. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, et al. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003149.

A5b. John CC, Opoka RO, Latham TS, et al. Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2020;382:2524-2533.

A6. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376:429-439.

A7. Heeney MM, Hoppe CC, Abboud MR, et al. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. *N Engl J Med*. 2016;374:625-635.

A7b. Casella JF, Barton BA, Kanter J, et al. Effect of poloxamer 188 vs placebo on painful vaso-occlusive episodes in children and adults with sickle cell disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1513-1523.

A7c. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2019;381:509-519.

A8. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2018;379:226-235.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-22.

1b. Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2020;136:2392-2400.

2. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:263-292.

3. Kotila TR. Sickle cell trait: a benign state? *Acta Haematol*. 2016;136:147-151.

4. Singer DE, Byrne C, Chen L, et al. Risk of exertional health illnesses associated with sickle cell trait in U.S. military. *Mil Med*. 2018;183:e310-e317.

5. Lampert R, Zipes DP. Updated recommendations for athletes with heart disease. *Annu Rev Med*. 2018;69:177-189.

6. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, et al. Clinical outcomes associated with sickle cell trait: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;169:619-627.

6b. Pecker LH, Lanzkron S. Sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2021;174:ITC1-ITC16.

7. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology*. 2017;49:1-9.

8. Kozanoglu I, Ozdogu H. Use of red blood cell exchange for treating acute complications of sickle cell disease. *Tranfus Apher Sci*. 2018;57:23-26.

9. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, et al. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48:686-691.

10. Kassim AA, Pruthi S, Day M, et al. Silent cerebral infarcts and cerebral aneurysms are prevalent in adults with sickle cell anemia. *Blood*. 2016;127:2038-2040.

11. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;169:492-505.

12. Airy M, Eknoyan G. The kidney in sickle hemoglobinopathies. *Clin Nephrol*. 2017;87:55-68.

13. Oligbu G, Collins S, Sheppard C, et al. Risk of invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in England: a National Observational Cohort Study, 2010-2015. *Arch Dis Child*. 2017;103:643-647.

14. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, et al. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015;126:2424-2435.

15. Lê PQ, Gulbis B, Dedeken L, et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1956-1961.

16. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al; On behalf of the British Society of Haematology. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018;181:460-475.

17. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al; the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol*. 2017;176:179-191.

18. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al; on behalf of the British Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176:192-209.

19. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. *Radiographics*. 2018;38:392-412.
20. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129:1548-1556.
21. Fitzhugh CD, Abraham A, Hsieh MM. Alternative donor/unrelated donor transplants for the b-thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1013:123-153.
22. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, et al. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376:848-855.
22b. Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, et al. Post-transcriptional genetic silencing of BCL11A to treat sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2021;384:205-215.
22c. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384:252-260.
22d. Tisdale JF, Thein SL, Eaton WA. Treating sickle cell anemia. *Science*. 2020;367:1198-1199.
23. Sins JWR, Mager DJ, Davis SCAT, et al. Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review. *Blood Adv*. 2017;1:1598-1616.
23b. Morris CR, Brown LAS, Reynolds M, et al. Impact of arginine therapy on mitochondrial function in children with sickle cell disease during vaso-occlusive pain. *Blood*. 2020;136:1402-1406.
24. Minniti CP, Vichinsky E. Lifespan care in SCD: whom to transition, the patients or the health care system? *Am J Hematol*. 2017;92:487-489.
25. Orvain C, Joly P, Pissard S, et al. Diagnostic approach to hemoglobins with high oxygen affinity: experience from France and Belgium and review of the literature. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75:39-51.

[a]N.R.T.: Ver estatísticas e conduta no Brasil em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_atencao_integral_saude_mulher.pdf – Doença Falciforme, 2015.

# 155 ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

SALLY P. STABLER

## DEFINIÇÃO

A anemia megaloblástica é definida como uma anemia ou pancitopenia decorrente de falha da síntese de DNA e desequilíbrio de maturação entre o núcleo e o citoplasma celular, resultando na formação de grandes células sujeitas a parada de maturação e destruição precoce. São também observados eritrócitos macrocíticos grandes em outras condições além da anemia megaloblástica, conforme indicado na Tabela 155.1. Todavia, em termos práticos, muitas das causas de formação de eritrócitos macrocíticos se sobrepõem com as das anemias megaloblásticas totalmente desenvolvidas. As causas mais frequentes de anemia megaloblástica grave consistem em deficiência de cobalamina (vitamina $B_{12}$) e de folato, duas vitaminas que desempenham funções inter-relacionadas na síntese de timidina e purinas para a produção de DNA[1] (Tabela 155.2).

| Tabela 155.1 | Causas de macrocitose. |
|---|---|
| **DISTÚRBIOS NÃO MEGALOBLÁSTICOS** | |
| Reticulocitose | |
| Abuso/consumo maciço de álcool | |
| Doença hepática crônica | |
| Distúrbios da tireoide (hipotireoidismo) | |
| Doença pulmonar crônica com hipoxemia | |

| |
|---|
| Crioaglutininas e paraproteinemias |
| Hipoglicemia |
| Distúrbios primários da medula óssea (p. ex., mielodisplasia) |
| **ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS (VER Tabela 155.2)** |
| Deficiência de cobalamina (vitamina $B_{12}$) |
| Deficiência de folato |
| Outras anemias megaloblásticas |

## EPIDEMIOLOGIA

### Deficiência de cobalamina

A cobalamina é sintetizada apenas por microrganismos, e os seres humanos obtêm a vitamina por meio da ingestão de alimentos de origem animal, visto que as plantas não utilizam a cobalamina.[2,3] Existem muitas populações no mundo que não consomem alimentos com teores adequados de cobalamina devido à escassez e ao custo do alimento de origem animal ou a sistemas de crenças que são contra o uso desses alimentos. Nos EUA, as cotas diárias recomendadas (CDR) foram estabelecidas em 2,4 μg/dia, facilmente obtidas com uma dieta onívora, constituída por carne, laticínios, ovos, peixe ou frutos do mar. Lactovegetarianos correm risco de deficiência dietética[3b] e alimentos destinados a populações vegetarianas em países ricos em recursos são habitualmente suplementados com cobalamina. O feto e o lactente obtêm cobalamina da mãe, de modo que as necessidades aumentam para 2,6 μg durante a gravidez e para 2,8 μg durante a lactação. O leite de mulheres com deficiência de cobalamina apresenta baixas concentrações dessa vitamina, e os lactentes podem apresentar grave comprometimento do desenvolvimento e crescimento. Existe circulação êntero-hepática eficiente de cobalamina, que evita a perda da vitamina, de modo que os indivíduos que consomem dietas deficientes ou marginais levam anos para desenvolver deficiência se o trato gastrintestinal estiver funcionando normalmente.

**Tabela** **Causas de anemia megaloblástica.**

155.2

## DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA (VITAMINA $B_{12}$)

- Falta de fator intrínseco
  - Anemia perniciosa (gastrite tipo A)
  - Gastrectomia, derivação gástrica
  - Defeito congênito do fator intrínseco gástrico
- Má absorção de cobalamina dos alimentos
  - Gastrite atrófica (gastrite do tipo B)
  - Hipo ou acloridria gástrica
- Disfunção pancreática exócrina
- Distúrbios do íleo distal
  - Ressecção cirúrgica dos 30 a 60 cm distais
  - Doença inflamatória intestinal
  - Reconstrução cirúrgica – conduto ileal ou cistoplastia
  - Defeitos congênitos do receptor cubam (síndrome de Imerslund-Gräsbeck)
- Usurpação da cobalamina intestinal
  - Espru tropical, proliferação bacteriana, alças cegas
  - Infecção parasitária – Diphyllobothrium e Giardia lamblia
- Deficiência nutricional de cobalamina
  - Lactente cuja mãe tem deficiência de cobalamina
  - Dieta sem alimentos de origem animal (vegana, lacto-ovo vegetariana) ou dieta com baixo conteúdo de carne
- Deficiência de cobalamina induzida por fármacos
  - Abuso de óxido nitroso ou anestesia em paciente com deficiência de cobalamina

- Metformina, agentes bloqueadores de histamina ou inibidores da bomba de prótons

Erros inatos do metabolismo da cobalamina

- Transporte – deficiência de transcobalamina
- Metabolismo celular – mutações que causam acidemia metilmalônica e homocistinúria combinadas (CblC-J)

**DEFICIÊNCIA DE FOLATO**

Deficiência nutricional de folato

- Falta de consumo de frutas frescas, vegetais de folhas verdes, legumes, vísceras
- Anorexia nervosa e outros transtornos alimentares
- Abuso de álcool etílico combinado com nutrição deficiente

Má absorção de folato

- Espru celíaco ou tropical
- Doença de Crohn e outras doenças do intestino delgado

Aumento das demandas ou perdas

- Gravidez
- Anemias hemolíticas
- Doenças cutâneas proliferativas
- Leucemias
- Hemodiálise

Deficiência de folato causada por fármacos

- Antifolatos – metotrexato, pemetrexede, pralatrexato, pirimetamina, sulfassalazina, trimetoprima
- Anticonvulsivantes – fenitoína, carbamazepina, ácido valproico
- Fármacos que exigem metilação – L-Dopa, niacina em alta dose, ácido alfalipoico

| |
|---|
| Erros inatos do metabolismo do folato |
| Deficiência de MTHFD1 |
| Mutação de *PCFT (SLC46A1)* |
| **ANEMIA MEGALOBLÁSTICA NÃO CAUSADA POR DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA OU DE FOLATO** |
| Erros inatos |
| Anemia megaloblástica responsiva à tiamina (mutação de SLC19A2) |
| Acidúria orótica hereditária |
| Síndrome de Lesch-Nyhan |
| Fármacos que afetam a síntese de DNA |
| Quimioterapia do câncer – hidroxiureia, azatioprina, outros |
| Antirretrovirais – zidovudina, estavudina |
| Inibidores da tirosinoquinase – imatinibe, sunitinibe, outros |

CblC-J = cobalamina C, D, E, F, G e J (defeitos).

A cobalamina é um oligoelemento de proteínas alimentares na dieta, e as causas de deficiência grave estão relacionadas, em sua maioria, com a incapacidade de absorver a vitamina. A falha na secreção de fator intrínseco gástrico, devido a uma doença autoimune da mucosa gástrica, é conhecida como anemia perniciosa e resulta em anemia, pancitopenia ou mieloneuropatia potencialmente fatais, a não ser que o distúrbio seja tratado. A cirurgia ou doença do estômago, do pâncreas ou do íleo também provocam deficiência. Os processos normais de absorção da cobalamina são apresentados na Figura 155.1.

A incidência da anemia perniciosa varia de 1 a 50 por 100 mil indivíduos por ano, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico. A prevalência foi descrita em 50 a 4 mil casos por 100 mil indivíduos. Dependendo, também, dos critérios diagnósticos. A anemia perniciosa torna-se mais comum com a idade, e a maior prevalência é observada em indivíduos de ascendência africana ou europeia, com menor incidência e

prevalência em indivíduos do Leste Asiático. Ocorre gastrite atrófica leve com má absorção de cobalamina ligada a proteínas em até 20% dos adultos mais velhos, sobretudo brancos. A deficiência dietética de cobalamina depende da população, mas pode variar de 30 a 50% em áreas da América do Sul, África e Índia.

## Deficiência de folato

Ao contrário da cobalamina, alimentos de origem vegetal, laticínios e vísceras são ricos em folato. Os folatos tendem a ser perdidos no cozimento, sobretudo se a água que cozinhou o alimento for descartada e não for incorporada ao prato. As populações com acesso limitado a vegetais, leguminosas ou frutas ou que não gostam desses alimentos podem apresentar deficiência de folato.[4] O álcool etílico e algumas outras substâncias interferem na absorção de folato ou promovem a sua excreção e são causas importantes da deficiência de folato observada na prática clínica. Os folatos são absorvidos principalmente na parte superior do intestino delgado; em consequência, doenças como o espru celíaco ou tropical, a proliferação bacteriana ou a doença inflamatória intestinal são complicadas por deficiência clínica de folato. Muitos países, incluindo os EUA, o Canadá, o Chile, a Costa Rica e a África do Sul, enriqueceram os produtos derivados de cereais com ácido fólico nesses últimos 20 anos. Isso eliminou praticamente a deficiência de folato, exceto em indivíduos com comprometimento de sua absorção ou elevado consumo de álcool etílico. Os países que não praticam o enriquecimento com folato podem ter uma população significativa com deficiência de folato, dependendo dos padrões alimentares habituais que, nos países com poucos recursos, fornecem menos de 50% do consumo recomendado de folato.[4]

Nos EUA, a CDR de folato é de 400 μg para homens e mulheres não grávidas. Essa CDR aumenta para 600 μg na gravidez e 500 μg durante a lactação. Os folatos dos alimentos são poliglutamados e são menos biodisponíveis do que o ácido fólico sintético utilizado para enriquecimento de alimentos e suplementos, tornando mais difícil efetuar uma estimativa do aporte total de folato em populações que consomem alimentos enriquecidos.

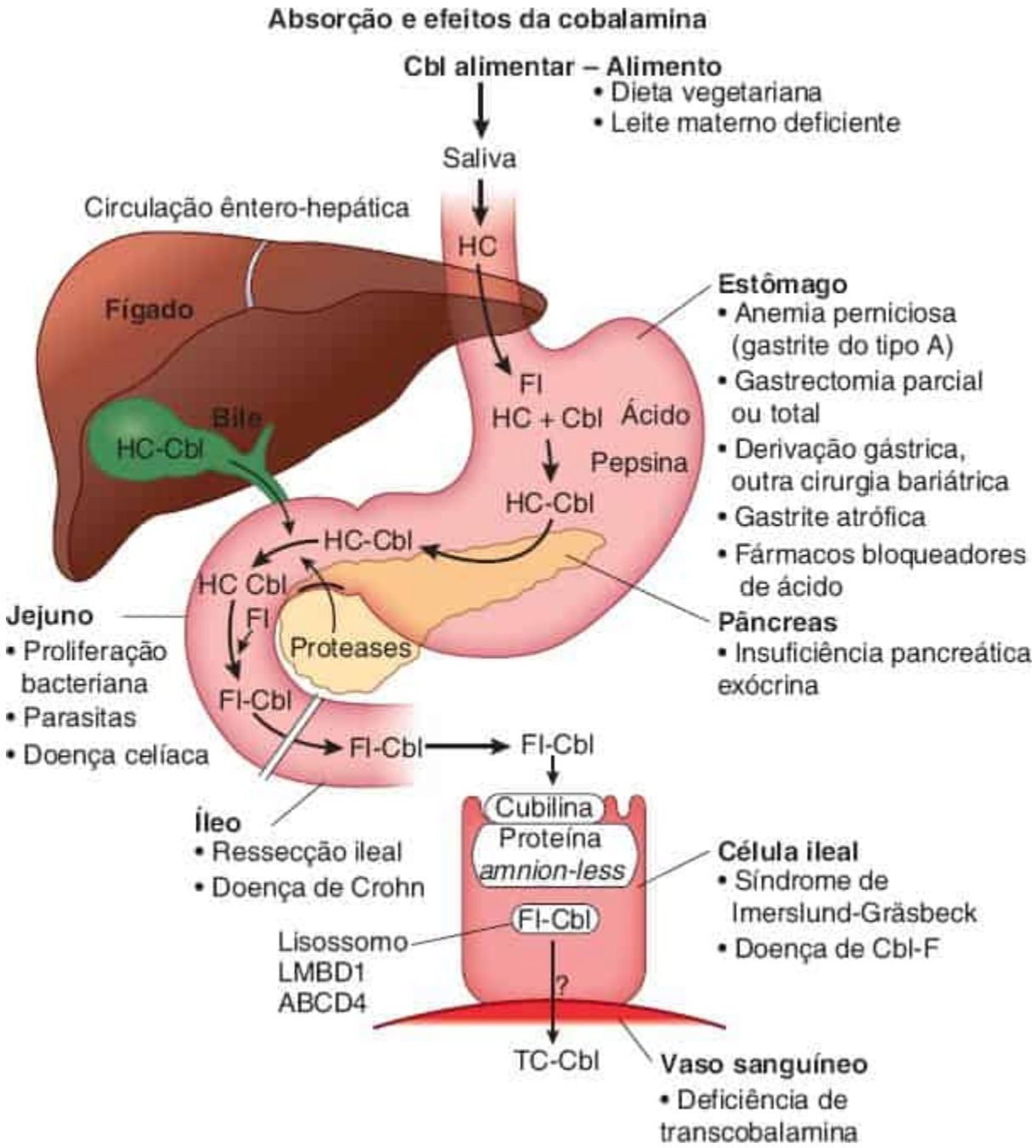


**FIGURA 155.1 Processos normais de absorção da cobalamina (Cbl) e defeitos associados.** ABCD4 = membro 4 da subfamília D de cassete de ligação de ATP (defeito); Cbl = cobalamina; Cbl-F = cobalamina F (defeito); HC = haptocorrina (também denominada proteína R ou fator R); FI = fator intrínseco; LMBD1 = provável transportador de cobalamina lisossomal (defeito); TC =

transcobalamina. (Adaptada de Stabler SP, Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. In: Young NS, Green SL and High KA [Eds.] *Clinical Hematology*, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)

## BIOPATOLOGIA

### Cobalamina

A cobalamina é necessária para apenas duas reações enzimáticas nos animais superiores. Em uma dessas reações, a metilcobalamina é um cofator para a enzima metionina sintase, que utiliza o metiltetra-hidrofolato (metil-THF) para metilar homocisteína, formando metionina. A metionina pode ser ativada a *S*-adenosilmetionina, que é o doador de metila para muitas reações, incluindo a síntese importante de creatina, lipídios, neurotransmissores, metilação do DNA e muitos outros compostos. O produto do folato desmetilado, o THF, é o precursor das outras coenzimas de folato, uma coenzima, o 5,10-metileno-THF, participa na formação da timidina a partir de dUMP pela timidilato sintase. A timidina é de importância crítica para a síntese de DNA, e o acúmulo de uracila é prejudicial; se for incorporada no DNA, pode causar prolongamento do ciclo celular, dano aos cromossomos e parada de maturação. Pode ocorrer apoptose em consequência do comprometimento do reparo de DNA, com fragmentação celular e consequente morte celular.

O acúmulo de metil-THF, que não pode ser convertido em THF, devido à diminuição da atividade da metionina sintase, é designado como "armadilha do metilfolato". Isso provoca um estado secundário de deficiência de folato no paciente com deficiência de cobalamina. O metil-THF não é um bom substrato para poliglutamação e, portanto, sofre difusão para fora das células, sendo perdido na urina. O comprometimento da atividade da metionina sintase constitui a principal causa da anemia megaloblástica indistinguível observada na deficiência de cobalamina ou de folato. Quando a atividade da metionina sintase encontra-se reduzida, ocorre aumento dos níveis séricos de homocisteína (Capítulo 198).

A segunda reação dependente de cobalamina utiliza a adenosil cobalamina para converter um produto do metabolismo do ácido propiônico, a L-metilmalonil-CoA, em succinil-CoA pela enzima L-metilmalonil-CoA mutase. Quando a mutase é bloqueada pela deficiência de adenosil cobalamina, a metilmalonil-CoA é hidrolisada a ácido metilmalônico, um composto cujo destino metabólico não é conhecido. Foi constatado que os níveis elevados de ácido metilmalônico constituem um indicador sensível de comprometimento da atividade da mutase e, portanto, de deficiência de cobalamina em muitos modelos animais ou celulares experimentais, bem como em seres humanos. Não existe nenhuma função para o metabolismo do folato nessa via.

## *Absorção de cobalamina*

A cobalamina no alimento não enriquecido consiste nas formas da coenzima ligadas às duas enzimas. Em razão dos teores vestigiais de cobalamina (média de 4 a 6 μg em dietas onívoras), existe um processo em múltiplas etapas envolvendo proteínas de ligação e receptores para efetuar a absorção da vitamina. Os processos normais de absorção estão ilustrados na Figura 155.1 e são analisados de modo detalhado em outra parte.[5] O alimento é misturado com saliva e digerido no estômago, onde a pepsina e o ácido gástrico liberam cobalamina da proteína dietética, possibilitando a sua ligação à haptocorrina (HC), também denominada proteína R ou fator R, uma glicoproteína presente na saliva. O complexo HC-cobalamina segue o seu trajeto até o duodeno, onde é alcançado pela HC-cobalamina reciclada a partir da bile. As proteases pancreáticas com bicarbonato digerem a HC, liberando a cobalamina para ligar-se ao fator intrínseco (FI), que é secretado pelas células parietais gástricas. A ligação do FI é específica para a cobalamina verdadeira, e o fator não se liga a análogos da cobalamina amplamente encontrados no ambiente. O complexo FI-cobalamina segue o seu trajeto até o íleo distal, onde se liga ao receptor cubam, um complexo de cubulina e *amnion-less*. O complexo FI-cobalamina é internalizado nos lisossomos, e são necessários dois exportadores específicos (produtos dos genes *LMBD1* e *ABCD4*) para a sua exportação no citoplasma. Por fim, a cobalamina liga-se à transcobalamina (TC), que é a proteína fisiológica de fornecimento. Um receptor de transcobalamina específico (CD 320) facilita

a captação celular, a TC é degradada pelos lisossomos, e a cobalamina torna-se disponível para processos intracelulares. Existem muitos transportadores intracelulares e enzimas responsáveis pelo aparecimento final das formas de coenzima da metilcobalamina na metionina sintase e de adenosil cobalamina na L-metilmalonil-CoA mutase. O estudo de defeitos congênitos dessas enzimas, que são designados como Cbl A-Cbl J, elucidou grande parte desse metabolismo complicado. Alguns desses distúrbios estão incluídos na Tabela 155.2.

## *Transporte da cobalamina*

Cerca de 80% da cobalamina total no sangue estão ligados à HC e apenas 10 a 20% à proteína de fornecimento, a transcobalamina. A TC é conhecida como o carreador mais importante, visto que erros inatos na transcobalamina levam a anemia megaloblástica infantil e incapacidade grave. Em contrapartida, as deficiências de HC são moderadamente comuns e não parecem resultar em doença. A HC liga-se a análogos da cobalamina que estão presentes em quantidades abundantes no cólon humano, nos alimentos e no ambiente e pode desempenhar um papel no sequestro dos análogos para facilitar a sua excreção. A HC é encontrada em leucócitos, como os granulócitos. A HC-cobalamina é captada pelos receptores de assialoglicoproteína no fígado, que podem facilitar a remoção de análogos por meio de secreção na bile. Existem problemas na interpretação dos valores totais de cobalamina, visto que a cobalamina ligada à TC representa uma pequena parte da quantidade total circulante, conforme discutido na seção sobre diagnóstico.

## *Má absorção de cobalamina como causa de deficiência*

### *Anemia perniciosa*

A anemia perniciosa foi reconhecida muitas décadas antes da identificação da cobalamina, devido à acloridria resistente à histamina encontrada em alguns pacientes com pancitopenia macrocítica fatal. Recebeu um nome incorreto, visto que se trata de uma doença gástrica, e muitos pacientes nem apresentam anemia. A anemia perniciosa decorre de ataque inflamatório crônico da mucosa do fundo e do corpo gástrico, em que ocorrem

infiltrados inflamatórios e uma resposta imune à H/K ATPase gástrica nas células parietais.[6] Quando há atrofia da mucosa gástrica, ocorre perda das células parietais gástricas que produzem FI, além do ácido gástrico.[7] Essa gastrite do tipo A leva muitos anos para se desenvolver e, no início, pode causar anemia ferropriva, visto que a lesão é grave o suficiente para resultar em perda do FI.

Pode haver produção de anticorpos antifator intrínseco, que também bloqueiam a absorção da cobalamina. A cobalamina secretada na bile é perdida na anemia perniciosa, visto que não há FI no duodeno para se ligar à cobalamina. Por conseguinte, em vez da perda habitual normal de cerca de 1 μg/dia de cobalamina, pode haver perda de 5 a 9 μg, reduzindo acentuadamente o tempo levado para o desenvolvimento da deficiência.

*Helicobacter pylori* é outra causa de gastrite crônica, apesar de afetar, em grande parte, o antro pilórico (gastrite tipo B). Ainda não foi definido se *H. pylori* desempenha algum papel na progressão da anemia perniciosa e deficiência de cobalamina.

A anemia perniciosa é encontrada em associação a outros distúrbios autoimunes, como endocrinopatias, como doença autoimune da tireoide, diabetes melito do tipo 1 (DM1) e vitiligo. Os parentes de pacientes com anemia perniciosa podem exibir todo o espectro de doenças autoimunes. A relação entre a doença de Graves e a anemia perniciosa é particularmente forte, e cerca de 25% dos pacientes apresenta ambas as doenças. É importante que as mulheres com doença autoimune da tireoide tenham níveis de cobalamina adequados antes de engravidar e durante toda a lactação.

### *Má absorção de cobalamina ligada a proteínas*

Formas menos graves de atrofia gástrica aparecem em indivíduos idosos, mais frequentemente os de ascendência europeia, e a perda de pepsina e ácido gástrico impede a liberação total da cobalamina das proteínas de ligação nos alimentos. Os medicamentos bloqueadores de ácido gástrico também comprometem a absorção da cobalamina ligada a proteínas. É difícil saber qual o verdadeiro risco, visto que esses medicamentos são utilizados, com frequência, na população de idosos, que também apresenta atrofia gástrica relacionada com a idade. Os pacientes com atrofia gástrica

podem ser identificados por marcadores séricos, conforme discutido na seção sobre Diagnóstico.

### *Má absorção de cobalamina em consequência de cirurgia*

A gastrectomia total resulta invariavelmente em grave deficiência de cobalamina, devido à perda de FI depois de 1 a 5 anos, dependendo das reservas subjacentes de cobalamina. A cirurgia bariátrica, como a derivação gástrica em Y de Roux e a gastrectomia vertical, faz com que o fluxo de cobalamina alimentar seja separado das células secretoras de FI, visto que há um desvio do estômago. O receptor cubam é encontrado na parte distal de 30 a 60 cm do íleo, de modo que a sua perda em consequência de doença inflamatória intestinal ou uso cirúrgico do íleo distal para criar uma derivação de conduto ileal ou cistoplastia ileal provoca deficiência de cobalamina.

### *Outras causas de má absorção*

A disfunção do pâncreas exócrino pode prejudicar a digestão de HC e liberação de cobalamina para ligação ao FI. Foi constatado que a proliferação bacteriana, como a observada no espru tropical, provoca deficiência tanto de cobalamina quanto de folato. A infestação pela tênia do peixe de água doce, *Diphyllobothrium latum*, constitui uma causa incomum de usurpação da cobalamina no duodeno. *Giardia lamblia* é um protozoário que causa infecção intestinal mais comum, podendo resultar em diminuição da absorção de cobalamina.

### *Má absorção congênita de cobalamina*

O FI gástrico (FIG) anormal manifesta-se como anemia megaloblástica na lactância ou na infância, dependendo do estado subjacente de cobalamina ao nascimento. Os distúrbios muito mais comuns incluem mutações no receptor cubam, que foram encontradas na cubulina ou proteína *amnion-less*. Essa condição foi inicialmente descrita na Escandinávia e recebeu o nome de doença de Imerslung-Gräsbeck, embora seja particularmente comum no Oriente Médio. Não se sabe se os heterozigotos para essas

mutações podem ser mais predispostos à deficiência de cobalamina induzida nutricionalmente ou por gastrite atrófica.

### *Deficiência de cobalamina devido a fármacos*

Muitos estudos descreveram os efeitos da metformina sobre os níveis de cobalamina. Embora esse fármaco pareça diminuir os níveis séricos de cobalamina e possa causar má absorção no íleo, não se sabe se pode induzir anemia megaloblástica totalmente desenvolvida. O óxido nitroso, um agente anestésico, é uma causa definida de deficiência de cobalamina, que se manifesta habitualmente na forma de mieloneuropatia. O gás inativa a metionina sintase e aumenta a excreção de cobalamina, de modo que o seu uso repetido resulta em grave deficiência. O uso contínuo prolongado causa aplasia da medula óssea em cerca de 10 dias. Os indivíduos que correm risco frequentemente trabalham em consultórios odontológicos ou médicos, ou usam de forma abusiva dispensadores de creme chantili contendo óxido nitroso. Há também relatos de progressão neurológica subaguda da deficiência de cobalamina, que ocorre em pacientes com anemia perniciosa não diagnosticada, após apenas um episódio de anestesia com óxido nitroso; os sintomas surgem no decorrer de dias a semanas. Com frequência, o dano neurológico é permanente, apesar da reposição adequada de cobalamina.

## Folato

### *Metabolismo do folato*

O papel do metil-THF como cofator para a metionina sintetase foi descrito anteriormente. Entretanto, existem outras coenzimas de folato que atuam como cofatores para muitas enzimas envolvidas no metabolismo dos aminoácidos, síntese de purinas, reações de metilação, metabolismo de um carbono e funções reguladoras.[5] A inibição dessas reações devido à deficiência de folato pode causar diminuição do crescimento e da proliferação celulares, e esse aspecto é explorado no uso de antifolatos na quimioterapia do câncer. Uma forma celular, o 5,10-metileno-THF, encontra-se em um ponto de ramificação para ser usado pela timidilato sintase, produzindo a timidina necessária para a síntese de DNA, ou sofre redução irreversível pela 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR)

a metil-THF. Conforme discutido anteriormente, o metil-THF precisa ser convertido pela metionina sintase dependente de cobalamina antes que o folato possa ser utilizado em outras reações. Um polimorfismo comum em MTHFR (C677T), conhecido como mutação termolábil, torna a enzima um pouco menos eficiente e resulta em níveis mais elevados de homocisteína e níveis mais baixos de folato quando o aporte de folato é baixo. A prevalência do polimorfismo é bastante variável, desde menos de 1% em africanos a 30% em populações do Mediterrâneo, México e norte da China. Sua associação a risco de vários distúrbios em seres humanos foi extensamente estudada, porém ainda não está claramente definida. O polimorfismo modifica as proporções das formas de coenzima de folato, diminuindo o metil-THF e, portanto, os níveis circulantes de folato. O aumento dos níveis de homocisteína e a diminuição dos níveis de folato são mais aparentes em populações com aporte de folato baixo ou marginal.

## *Absorção e transporte do folato*

Os folatos naturais dos alimentos são poliglutamatos e precisam ser hidrolisados pela folilpoliglutamato hidrolase, uma enzima da borda em escova da parte superior do intestino delgado. O monoglutamato de folato é levado para dentro das células por um transportador de folato acoplado à proteína (PCFT) de superfície. O ácido fólico (folato não reduzido), que é uma forma estável, é utilizado em suplementos e cereais enriquecidos e apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 90%. O ácido fólico é reduzido a THF e, em seguida, metilado e liberado no plasma. O carreador de folato reduzido (RFC [*reduced folate carrier*], da família de carreadores de solutos, SLC19A1) transporta os folatos para dentro e para fora da célula. Os folatos absorvidos na circulação porta são captados pelo fígado, poliglutamados e retidos ou liberados na circulação ou na bile. Os folatos circulantes são ligados a proteínas, particularmente à albumina. Os eritrócitos acumulam folato durante a eritropoese, e, por conseguinte, o nível de folato eritrocitário pode refletir mais constantemente o estado do folato a longo prazo do que os níveis séricos de folato. As concentrações de folato no LCS são três vezes maiores do que no sangue, e o plexo corióideo é rico em receptores para captação e transporte.

## *Causas da deficiência nutricional de folato*

A deficiência nutricional de folato ocorre em áreas do mundo que atualmente não têm alimentos enriquecidos com folato. Os alimentos mais ricos em folato incluem vegetais de folhas verde-escuras, feijões e outras leguminosas, nozes, suco de laranja e fígado ou outras vísceras. Batatas, muitas frutas e ovos têm teores moderados de folato, porém laticínios e carne têm um conteúdo muito menor de folato. Nos países de alta renda, cereais, barras de cereais, bebidas para desportistas e outros alimentos promovidos para a saúde e o exercício físico são frequentemente enriquecidos com ácido fólico. A ingestão de folato natural dos alimentos foi estimada em aproximadamente 200 μg/dia, com mais 200 μg provenientes do ácido fólico acrescentado em cereais enriquecidos em indivíduos que não tomam suplementos nos EUA. O folato total nos usuários de suplementos era muito maior, de 700 a 1.000 μg/dia. Baixos níveis séricos de folato eram encontrados em cerca de 15% dos levantamentos da população nos EUA, antes do programa de enriquecimento dos alimentos com folato. A deficiência nutricional de folato é comum em áreas do mundo com oportunidade limitada de consumo de vegetais frescos e é preocupante sobretudo nas mulheres em idade fértil, que necessitam de doses maiores para evitar as complicações da gravidez associadas à deficiência de folato. As dietas deficientes em folato frequentemente apresentam deficiência de outros nutrientes, como vitamina C, ferro, outras vitaminas e minerais.

### *Má absorção de folato*

Os níveis séricos de folato diminuem 3 semanas após o início da desnutrição ou má absorção graves de folato, enquanto as alterações megaloblásticas da medula óssea ocorrem depois de 15 a 20 semanas. A má absorção de folato é observada em doenças da parte superior do intestino delgado, porém ocorre raramente após gastrectomia ou derivação gástrica em Y de Roux. A doença celíaca, que causa atrofia vilosa do intestino delgado, provoca deficiência de folato em até metade dos pacientes. O espru tropical, que constitui uma causa de diarreia crônica e atrofia vilosa progressiva do intestino delgado, também provoca deficiência de folato, com ou sem deficiência de cobalamina. A doença inflamatória intestinal,

em particular doença de Crohn, causa deficiência de folato, além da deficiência de ferro e de vitamina $B_{12}$.

### *Condições com aumento das necessidades de folato*

As doenças nas quais ocorre aumento da proliferação celular podem resultar em depleção de folato. Incluem doenças cutâneas, como a psoríase, e anemias hemolíticas crônicas, particularmente a doença falciforme. Ocorre perda de folatos e de outras vitaminas hidrossolúveis durante a hemodiálise renal.

### *Álcool etílico e deficiência de folato*

O abuso de álcool etílico é a causa mais comum de deficiência de folato que se manifesta como anemia megaloblástica.[8] Até mesmo alcoólicos bem nutridos podem apresentar macrocitose e valores elevados da homocisteína, frequentemente quando o nível sérico de folato e a hemoglobina ainda estão normais. O comprometimento do metabolismo do folato induzido por álcool é exacerbado por nutrição deficiente. A anemia megaloblástica secundária à deficiência de folato associada ao uso de álcool ainda ocorre nos EUA, apesar do programa de enriquecimento dos alimentos com folato. Foi constatado que os alcoólicos com deficiência de folato apresentam comprometimento da absorção intestinal de folato, destruição oxidativa de folatos, comprometimento da captação hepática, redução do armazenamento e aumento da excreção renal. Os efeitos sobre as enzimas do metabolismo da metionina, sobretudo a metionina sintase, decorrem provavelmente dos metabólitos tóxicos do etanol. Pode ser difícil reconhecer anemia megaloblástica em alcoólicos, visto que a coexistência frequente de deficiência de ferro em consequência do sangramento gastrintestinal pode mascarar a macrocitose. Além disso, o etanol induz anemia sideroblástica, um defeito da utilização do ferro, que também pode mascarar a macrocitose. As causas de cirrose hepática não relacionadas ao álcool etílico podem provocar macrocitose, devido a anormalidades da membrana dos eritrócitos, até mesmo quando há níveis adequados de folato.

### *Fármacos que causam deficiência de folato*

Conforme mostrado na Tabela 155.2, existem muitos fármacos que interferem no metabolismo do folato. Os anticonvulsivantes, sobretudo carbamazepina, fenitoína, valproato e fenobarbital, comprovadamente causam macrocitose, depleção de folato e hiper-homocisteinemia. Os suplementos de ácido fólico melhoram o estado do folato, sem comprometer a eficácia anticonvulsivante. Existem muitos antifolatos de uso comum, que são usados pelo seu efeito inibitório sobre a proliferação celular, como o metotrexato, o pemetrexede e o pralatrexato, que são utilizados na quimioterapia do câncer e no tratamento de doenças reumáticas. É interessante assinalar que o efeito benéfico do metotrexato na artrite reumatoide não é neutralizado pelo ácido fólico suplementar. Alguns antibióticos, como a trimetoprima, a pirimetamina e alguns derivados da sulfa, são antifolatos. A sulfassalazina, que é utilizada no tratamento da doença inflamatória intestinal, também causa depleção de folato. Deficiência funcional de folato pode ser induzida por fármacos que exigem metilação para o seu metabolismo, causando depleção das reservas normais de grupos metila. A homocisteína é elevada por fármacos como L-dopa, niacina em altas doses e um agente de venda livre, o ácido alfalipoico.

### *Erros inatos do metabolismo do folato*

Existem dois erros inatos do metabolismo do folato que se manifestam como anemia megaloblástica: a deficiência de metilenotetra-hidrofolato desidrogenase (MTHFD1) e a má absorção hereditária de folato, devido a mutações no transportador de folato acoplado às proteínas (PCFT).[9] A deficiência de MTHFD1 foi identificada em seis lactentes ou crianças com anemia megaloblástica, imunodeficiência ou condições inflamatórias e hiper-homocisteinemia. O tratamento com altas doses de ácido fólico ou ácido folínico demonstrou ser benéfico em vários dos pacientes. Não se sabe ainda se esse distúrbio será encontrado em adultos.

As deficiências graves de MTHFR (mas não o polimorfismo termolábil comum) causam hiper-homocisteinemia com baixo nível de metionina, porém **sem** anemia megaloblástica. Esses pacientes podem apresentar complicações trombóticas da hiper-homocisteinemia (Capítulo 73) e déficits neurológicos (Capítulo 388). O tratamento com betaína e ácido fólico melhora acentuadamente o prognóstico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Definição de macrocitose

A melhor definição de macrocitose é volume corpuscular médio (VCM) superior ao valor esperado em qualquer paciente. Os médicos que se baseiam em valores de referência laboratoriais, como 80 a 100 fℓ, irão cometer erros no diagnóstico, visto que o VCM é afetado pela etnia e pela idade do indivíduo. Por exemplo, nos EUA, 30% dos indivíduos de ascendência africana apresentam deleção de uma subunidade de hemoglobina α e o seu VCM mediano é de cerca de 84 fℓ. Seria, portanto, necessário mais tempo para que ocorresse aumento do VCM superior a 100 fℓ nesses indivíduos do que em pessoas cujo VCM normal é de 92 fℓ. Os indivíduos com traço betatalassêmico, hemoglobina F e deficiência de ferro habitualmente não apresentam aumento do VCM para mais de 100 fℓ, apesar da coexistência de anemia megaloblástica grave. Os indivíduos com uma combinação de índices eritrocitários microcíticos e megaloblastose podem apresentar macrócitos ovais visíveis no esfregaço de sangue periférico e um índice de anisocitose (RDW, *red cell distribution width*) elevado.

As causas de macrocitose estão relacionadas na Tabela 155.1. Conforme indicado, macrocitose não é equivalente a megaloblastose: existem muitas causas de índices eritrocitários macrocíticos do sangue periférico que não estão associadas a um estado megaloblástico. Os reticulócitos, que são eritrócitos recém-liberados com menos de 24 horas de existência, apresentam maior tamanho e diminuem no decorrer de seu tempo de sobrevida de 120 dias na circulação. Por conseguinte, a reticulocitose aumenta o VCM, ultrapassando, em muitos casos, 100 fℓ. O aumento do VCM pode ser o primeiro sinal de anemia hemolítica autoimune, porém também é encontrado, com frequência, em pacientes com anemia por fragmentação de eritrócitos, anemia falciforme ou hemólise induzida por agentes infecciosos. A macrocitose pode ser observada em pacientes após esplenectomia ou que apresentam doença hepática de qualquer tipo, particularmente com alcoolismo associado. A hipertensão portal grave provoca macrocitose com trombocitopenia e leucopenia, simulando uma anemia megaloblástica verdadeira quando se examina apenas o esfregaço de

sangue periférico. A doença pulmonar crônica, sobretudo com policitemia induzida por hipoxia associada, é, com frequência, macrocítica. Hipotireoidismo e hiperglicemia grave também causam macrocitose. Distúrbios primários da medula óssea, como anemia aplásica, aplasia eritroide pura, síndrome mielodisplásica, mielofibrose idiopática e mieloma múltiplo, podem causar macrocitose acentuada, com ou sem citopenias associadas. Crioaglutininas e paraproteinemias provocam agregação dos eritrócitos e, respectivamente, *rouleaux* e podem estar associadas a VCM erroneamente alto. Os fármacos com efeitos sobre a síntese de DNA, como antirretrovirais (ARVs), quimioterápicos e antifolatos, causam macrocitose.

## Anormalidades histopatológicas na anemia megaloblástica

Na Figura 155.2, são apresentados exemplos de esfregaços de sangue periférico e aspirado e biopsia de medula óssea na anemia megaloblástica (ver também Capítulo 148). A alteração megaloblástica na medula óssea caracteriza-se por células grandes ("megalo") com núcleos que não sofreram maturação ("blásticas"); por conseguinte, no esfregaço de sangue periférico, são detectados macrócitos ovais e, em certas ocasiões, até mesmo um eritrócito nucleado megaloblástico. Outros eritrócitos são deformados e fragmentados e podem ser confundidos com esquistócitos, conforme observado em anemias por fragmentação de eritrócitos. Pode haver trombocitopenia e leucopenia quando a anemia se torna grave. Granulócitos hipersegmentados são observados. O achado de um granulócito de seis lóbulos ou cinco granulócitos de cinco lóbulos por 100 células é considerada anormal. Alguns eritrócitos apresentam pontilhado basofílico. Um esfregaço de sangue megaloblástico, com macrócitos ovais e eritrócitos fragmentados com trombocitopenia, frequentemente é confundido com anemia hemolítica microangiopática, como a trombocitopenia trombótica, conforme documentado por relatos de casos.[10] A reticulocitopenia nas anemias megaloblásticas diferencia esses eritrócitos de aspecto microangiopático no esfregaço de sangue periférico nas anemias hemolíticas.[11] O esfregaço de biopsia e aspirado de medula óssea é hipercelular, com diminuição da razão mieloide:eritroide. Ocorre maturação tardia dos eritroblastos, que, para o observador inexperiente, pode até

mesmo sugerir um diagnóstico de leucemia aguda, visto que existem células grandes com cromatina aberta e citoplasma azul. O processo normal de contração e condensação do núcleo durante a eritropoese está comprometido, de modo que o padrão de cromatina permanece aberto e rendilhado (*i. e.*, *megaloblástico*). Embora a maturação nuclear seja tardia, a maturação do citoplasma (p. ex., hemoglobinização do citoplasma) prossegue normalmente, levando ao fenômeno morfológico de "dissociação núcleo-citoplasmática". Esses precursores eritroides apresentam sobrevida reduzida dentro da medula óssea, e são observadas anormalidades patológicas sugestivas de displasia celular com fragmentos nucleares nos eritrócitos. A apoptose celular resulta em hemólise intramedular ou "eritropoese inefetiva". A maturação dos precursores leucocitários é retardada, produzindo metamielócitos gigantes e bastões. A citometria de fluxo da medula óssea demonstra um desvio para a esquerda dos eritroblastos e precursores dos leucócitos, o que mais uma vez pode levar o médico desavisado a estabelecer o diagnóstico de leucemia aguda. Os estudos citogenéticos podem revelar fragmentação cromossômica e, em alguns casos, até mesmo anormalidades clonais, que são corrigidas por meio de reposição vitamínica e resolução da anemia megaloblástica.

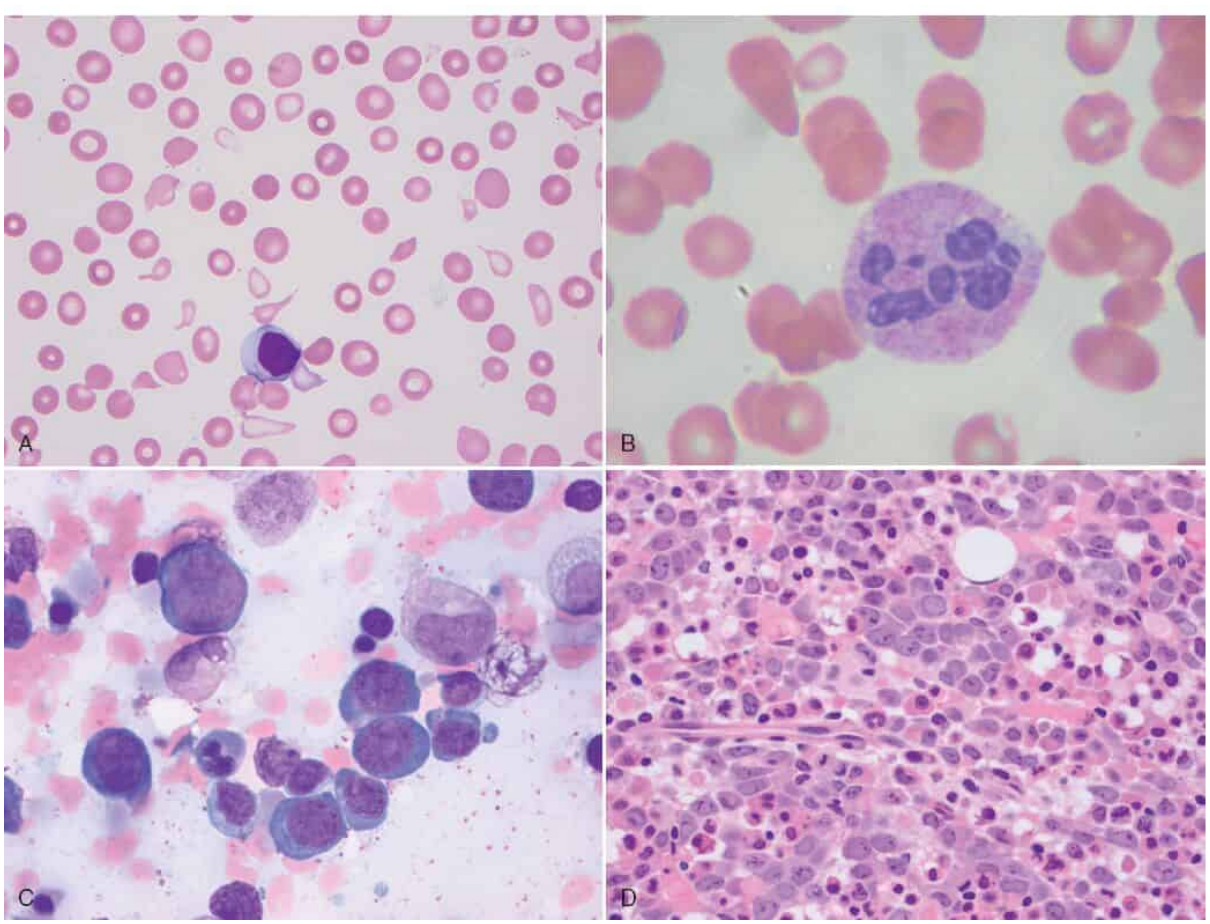


**FIGURA 155.2 Fotomicrografias de esfregaço periférico, aspirado e biopsia de medula óssea. A.** São observados macrócitos ovais e eritrócitos fragmentados em um esfregaço de sangue de um paciente com deficiência de cobalamina grave e traço talassêmico, demonstrando extrema variedade de tamanho e formato dos eritrócitos. **B.** Neutrófilo hipersegmentado. **C.** Um grupo de precursores eritroides megaloblásticos com padrão de cromatina aberto e rendilhado visualizado em um aspirado de medula óssea. Também há displasia eritroide e metamielócitos gigantes. **D.** A biopsia de medula óssea revela hipercelularidade, com predomínio de grandes eritroblastos e muitas figuras mitóticas, que são potencialmente confundidos com leucemia aguda. A hiperplasia eritroide na medula óssea de um paciente com anemia megaloblástica deve-se à "eritropoese inefetiva". (Fotomicrografias:

2B, cortesia do Dr. John W. Ryder, Department of Pathology, University of Colorado School of Medicine; 2A, C e D, cortesia do Dr. Zenggang Pan, PhD, Department of Pathology, University of Colorado School of Medicine.)

Ocorrem hiperbilirrubinemia indireta, baixos níveis séricos de haptoglobina e, algumas vezes, valores extremos da lactato desidrogenase (LDH), devido à hemólise intramedular. Marcadores de hemólise e eritrócitos fragmentados no esfregaço de sangue periférico com contagens de reticulócitos normais, em vez de baixas, sugerem anemia hemolítica ao médico desavisado, como documenta a literatura. Para complicar ainda mais a situação, existem relatos de defeitos do metabolismo da cobalamina previamente não diagnosticados, como mutação de cobalamina C, que se manifesta na forma de síndrome hemolítico-urêmica (SHU).

Outros tecidos que apresentam rápida renovação celular também podem se tornar megaloblásticos, e isso é particularmente comum no sistema digestório, onde causam, algumas vezes, má absorção. Foi observado que células do colo do útero tornam-se megaloblásticas e exibem displasia. O comprometimento da espermatogênese pode causar infertilidade. Podem ocorrer atrofia e glossite da mucosa da língua. Alguns indivíduos apresentam áreas de hiperpigmentação cutânea.

## *Anormalidades neurológicas devido à deficiência de cobalamina*

A cobalamina é necessária para o desenvolvimento e a mielinização inicial e a manutenção da medula espinal e do encéfalo. Pode-se demonstrar a ocorrência de desmielinização em exames de imagem tanto do encéfalo quanto da medula espinal, como mostra de modo esquemático a Figura 155.3. Os lactentes com deficiência de cobalamina podem apresentar retardo ou deficiência da mielinização normal que ocorre durante o primeiro ano de vida. A lesão desmielinizante, frequentemente designada como “degeneração combinada subaguda”, começa com sintomas de parestesia simétrica, habitualmente nos membros inferiores, porém algumas vezes acometendo inicialmente as mãos. Ocorre comprometimento precoce

da propriocepção, resultando em perda do sentido de vibração e posição, que se manifesta na forma de ataxia da marcha. Outros sinais e sintomas comuns são mostrados na Figura 155.3. À medida que a gravidade das lesões espinais aumenta, ocorre fraqueza, com espasticidade e hiper-reflexia, e, por fim, os pacientes podem desenvolver um nível sensitivo cutâneo segmentar e até mesmo paraplegia. Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de alteração do estado mental, particularmente com irritabilidade, delírios, paranoia, labilidade e até mesmo mania, denominada, no passado, de "loucura megaloblástica". Os lactentes exibem anormalidades peculiares, particularmente hipotonia, irritabilidade, letargia, atraso do crescimento e, em certas ocasiões, distúrbios do movimento.

As lesões bioquímicas subjacentes que causam a doença neurológica permanecem desconhecidas, embora tenham sido realizados estudos das alterações observadas em lipídios, fatores de crescimento, citocinas ou estado de metilação das proteínas. Existe uma forte relação inversa entre a gravidade das anormalidades neurológicas e as anormalidades hematológicas, que foi demonstrada em uma grande série de pacientes com anemia perniciosa e reconhecida há pelo menos 100 anos na literatura. Por conseguinte, a anemia só é útil no paciente que apresenta distúrbio neurológico compatível, sugerindo deficiência de cobalamina, embora esse critério não seja necessário. A Figura 155.4 mostra que pacientes com nível de hemoglobina normal e apresentação neurológica tiveram anormalidades metabólicas semelhantes àqueles com anemia. Existe também uma relação inversa entre a duração das anormalidades neurológicas antes do diagnóstico e a correção completa após reposição adequada de cobalamina, de modo que o diagnóstico precoce é obrigatório. O Capítulo 388 fornece uma descrição mais detalhada das anormalidades neurológicas da anemia megaloblástica,[11b] bem como do alcoolismo.

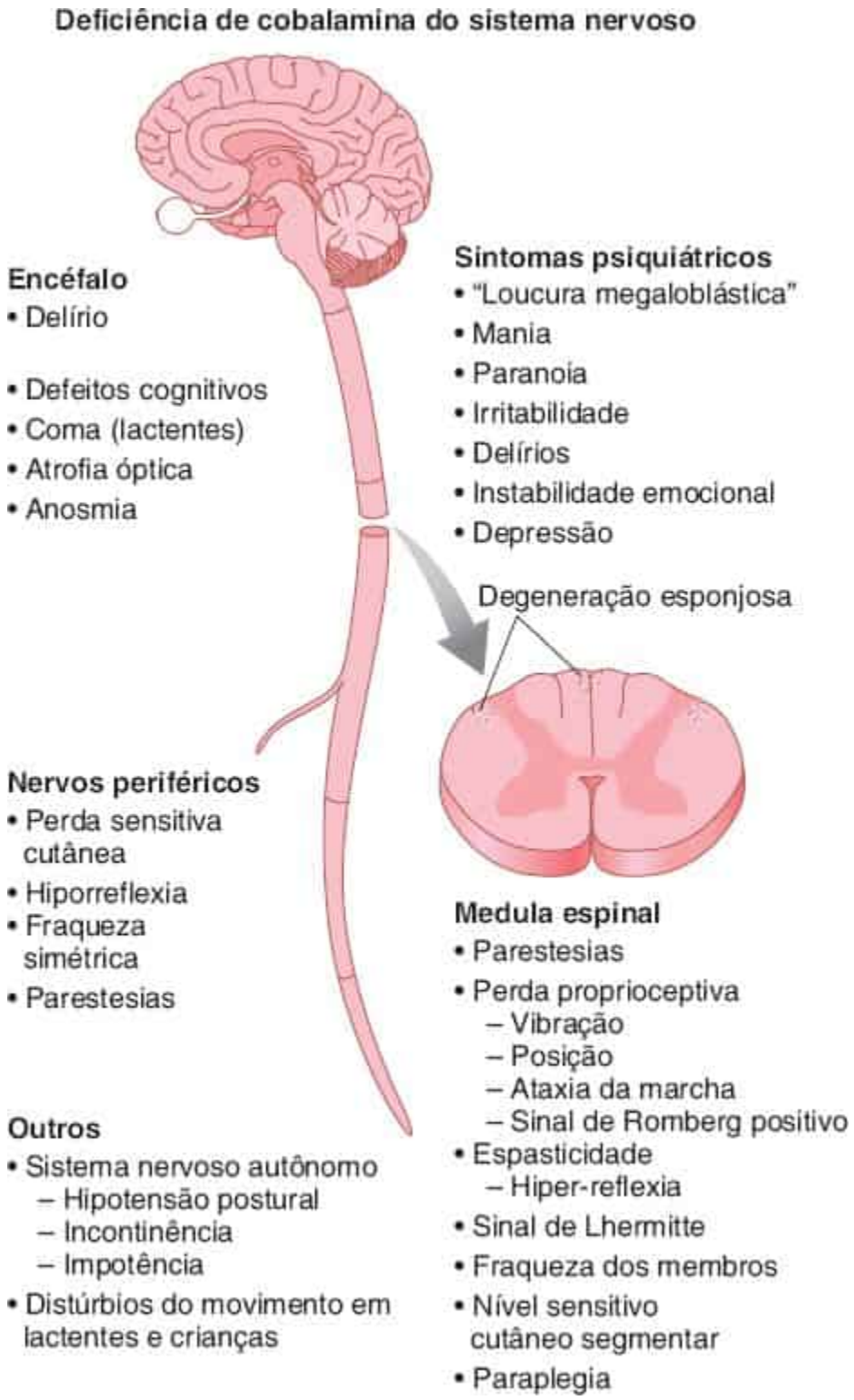


**FIGURA 155.3 São mostrados os numerosos sinais e sintomas de deficiência de cobalamina do sistema nervoso.** Incluem desde parestesias sem sinais objetivos até perda motora grave,

inclusive quadriplegia. A degeneração esponjosa mostrada na figura da medula espinal em corte transversal pode ser observada na RM como hiperintensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2, frequentemente descrita como sinal “V” invertido. Ver também o Capítulo 388. (Adaptada de Stabler SP, Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. In: Young NS, Green SL and High KA [Eds.] *Clinical Hematology*, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)

## DIAGNÓSTICO

### Ensaios bioquímicos da cobalamina e do folato

A determinação dos níveis séricos de cobalamina ou de folato é um método de rastreamento consagrado pelo tempo. Os testes originais foram substituídos, hoje, por ensaios automatizados dos níveis de cobalamina, obtidos com instrumentos e plataformas para múltiplos analitos. Esses métodos dependem de fator intrínseco (FI) purificado como ligante de cobalamina, utilizando, com frequência, imunoensaios com micropartículas quimioluminescentes para detecção. Foi relatado que a desnaturação de anticorpos anti-FI presentes em amostras de pacientes com anemia perniciosa pode ser incompleta, de modo que são relatados falsamente valores normais e até mesmo elevados de cobalamina. Em geral, os valores registrados com esses métodos automatizados são maiores do que aqueles obtidos com os ensaios tradicionais, o que complica a comparação das faixas de referência. Em geral, níveis séricos extremamente baixos de cobalamina (< 70 pg/mℓ) refletem uma deficiência associada a anormalidades clínicas, que melhora com o tratamento, porém esses casos são raros. Existe uma grande faixa equívoca (100 a 300 pg/mℓ), em que há necessidade de teste adicional com metabólitos para distinguir entre valores falso-positivos baixos e verdadeiros positivos baixos ou normais baixos.

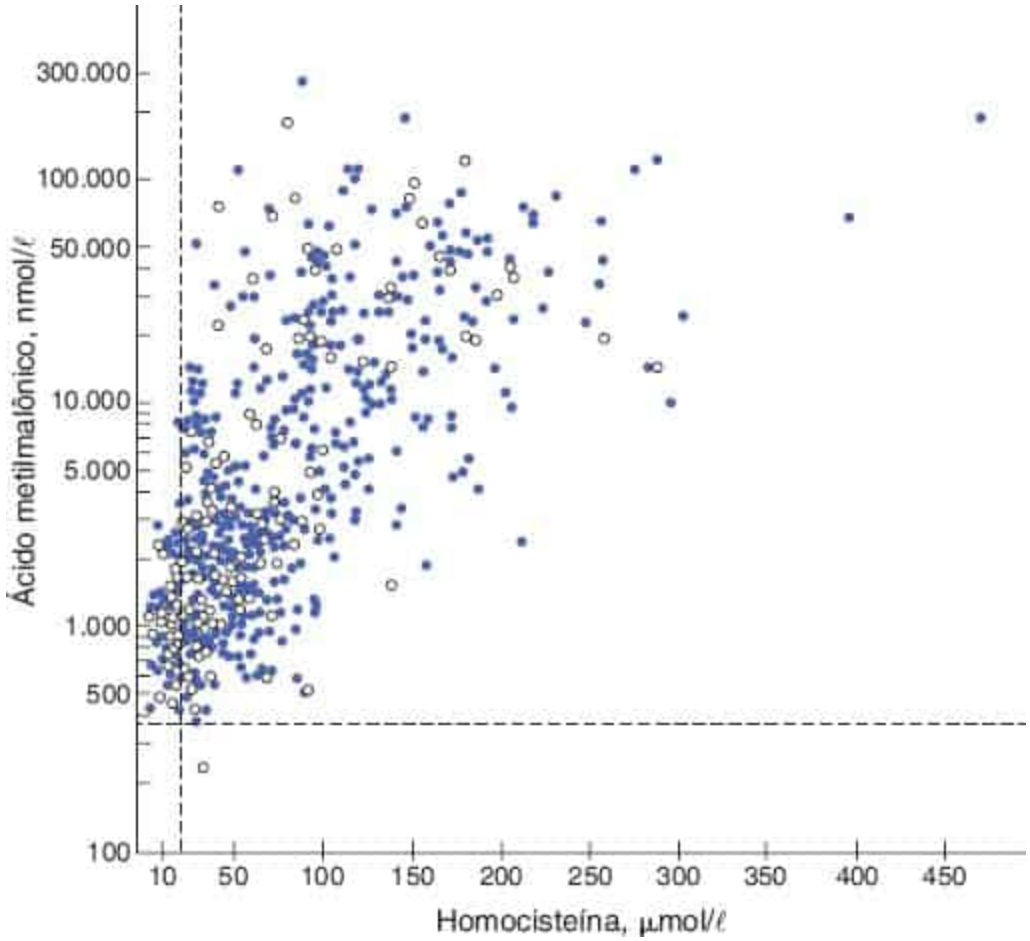


**FIGURA 155.4 Nível sérico de ácido metilmalônico representado graficamente em relação à homocisteína sérica em pacientes com deficiência de cobalamina clinicamente determinada e documentada.** Os pacientes com hematócrito superior a 38% são mostrados como *círculos vazados*. As *linhas tracejadas* representam o ácido metilmalônico, 376 nmol/ℓ e a homocisteína, 21,3 µmol/ℓ. (Anteriormente publicada em Stabler S. Vitamin $B_{12}$. In Erdman, Jr. JW, McDonald IA, Zeisel SH, [Eds.] *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2012.)

A obtenção de um baixo nível sérico de folato (< 3 ng/mℓ) é clinicamente significativa quando encontrada em países em que os alimentos são enriquecidos com folato, como os EUA. Entretanto, a maioria

das autoridades aumentou o limite inferior dos valores de referência para 5 a 6 ng/mℓ, que se sobrepõem ao valor mediano de populações cuja alimentação não é enriquecida. O folato eritrocitário deve ser um bom marcador do estado do folato a longo prazo, porém a metodologia de determinação do folato na matriz proteica dos eritrócitos levou a baixa reprodutibilidade, e o ensaio não pode ser recomendado para uso clínico de rotina, a não ser em pesquisas.

Um novo ensaio da quantidade de cobalamina ligada à transcobalamina, a holo-transcobalamina (Holo-TC ou "vitamina $B_{12}$ ativa") está disponível na Europa e no Canadá, porém ainda não foi aprovado pela FDA nos EUA. Esse ensaio não é afetado pelos anticorpos antifator intrínseco encontrados em pacientes com anemia perniciosa. Já foi descrito um polimorfismo no gene TC, que impede o uso desse método.[12] A Holo-TC aumenta após a ingestão de grande quantidade de cobalamina e, portanto, está sendo desenvolvida como teste para absorção.

## Marcadores de ácido metilmalônico e homocisteína para deficiência

Há produção de ácido metilmalônico em excesso quando a L-metilmalonil-CoA mutase é bloqueada pela deficiência de cobalamina. Portanto, níveis séricos ou urinários elevados de ácido metilmalônico são comprovadamente um indicador muito sensível do estado da cobalamina. A Figura 155.4 mostra o nível sérico de ácido metilmalônico representado graficamente em relação à homocisteína em cerca de 500 pacientes com deficiência de cobalamina clinicamente estabelecida. Esses pacientes tinham anemia megaloblástica (círculos fechados), que, na maioria dos casos, respondeu ao tratamento com cobalamina, ou uma síndrome neurológica compatível com aquela observada na deficiência de cobalamina. Os pacientes representados por círculos vazados tinham hematócritos de mais de 38%. Os valores foram iguais para o ácido metilmalônico e a homocisteína, independentemente de os pacientes apresentarem anemia ou principalmente anormalidades neurológicas. O nível de ácido metilmalônico foi superior 1.000 nmol/ℓ em 90% desses pacientes clinicamente comprovados. Pesquisas ao longo de 30 anos mostraram que os pacientes com baixos

níveis de cobalamina, porém com nível sérico normal de ácido metilmalônico não respondem ao tratamento e apresentam baixos níveis de cobalamina falso-positivos. O ácido metilmalônico é o primeiro teste a se tornar anormal em pacientes que recebem tratamento infrequente, porém com anemia perniciosa comprovada. O valor do ácido metilmalônico diminui imediatamente após o tratamento e normaliza-se em alguns dias a semanas. Por conseguinte, o nível de ácido metilmalônico precisa ser determinado antes de iniciar o tratamento. Um erro clínico comum consiste em tratar um paciente que provavelmente apresenta um baixo nível falso-positivo de cobalamina e, nos casos em que a anemia ou os sintomas clínicos não respondem, prosseguir com a determinação do ácido metilmalônico. Após o tratamento, ocorre normalização dos níveis séricos de ácido metilmalônico, mesmo na faixa normal alta em indivíduos idosos (< 400 nmol/ℓ) e outros pacientes com insuficiência renal leve.

Os níveis de ácido metilmalônico aumentam acima do valor de referência na insuficiência renal, porém são habitualmente inferiores a 1.000 nmol/ℓ, mesmo em pacientes submetidos à diálise renal. Um metabólito relacionado, o ácido 2-metilcítrico, é determinado com o ácido metilmalônico por alguns laboratórios de testes comerciais; a obtenção de níveis mais altos do que o valor de ácido metilmalônico medido simultaneamente estabelece o diagnóstico de insuficiência renal, e não de deficiência de vitamina. O ácido metilmalônico é um produto do metabolismo do ácido propiônico; por conseguinte, a proliferação de bactérias no intestino pode produzir valores mais altos que algumas vezes respondem aos antibióticos. Um polimorfismo de HIBCH, uma enzima do catabolismo da valina, pode causar uma elevação discreta do ácido metilmalônico. Os pacientes com erros inatos graves do metabolismo da cobalamina raramente apresentam normalização do ácido metilmalônico, mesmo com tratamento parenteral muito intensivo. Em certas ocasiões, esses indivíduos são detectados em clínicas para adultos e devem ser encaminhados a um centro especializado em metabolismo.

## Homocisteína

Os níveis de homocisteína aumentam quando a deficiência de cobalamina ou de folato compromete a atividade da metionina sintase e não podem ser

utilizados para distinguir entre deficiência de cobalamina e deficiência de folato. Quando pacientes com níveis séricos elevados de homocisteína foram tratados com a vitamina incorreta, não houve redução dos níveis de homocisteína. Conforme observado na Figura 155.4, houve um número muito pequeno de valores da homocisteína na faixa normal, abaixo de 20 μmol/ℓ. Os níveis séricos de homocisteína também estão elevados em 95% dos indivíduos com deficiência de folato clinicamente comprovada. Os níveis elevados de homocisteína respondem muito rapidamente ao tratamento com a vitamina correta, frequentemente no decorrer de algumas horas; por conseguinte, como no caso do ácido metilmalônico, a homocisteína precisa ser determinada antes de iniciar qualquer tratamento. Até mesmo a alimentação nutritiva do hospital pode corrigir níveis elevados de homocisteína. O acréscimo de vitaminas aos líquidos intravenosos para pacientes alcoólicos suspeitos no serviço de emergência corrige os níveis séricos de folato; se a homocisteína não for determinada rapidamente, ela também irá cair, e, apesar disso, o paciente ainda apresentará anemia megaloblástica inexplicada. Existe uma forte relação entre o aporte de folato e os níveis de homocisteína em populações com valores normais de cobalamina. Na população dos EUA, os níveis séricos de homocisteína caíram em vários μmol/ℓ após fortificação dos alimentos com folato. A insuficiência renal aumenta os níveis de homocisteína por mecanismos que ainda não foram elucidados, visto que a homocisteína não depende da depuração urinária, embora os rins sejam ricos em enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína. A homocisteína pode estar elevada no hipotireoidismo, na deficiência grave de piridoxina e na presença de agentes antifolatos.

## Sensibilidade e especificidade dos marcadores bioquímicos na deficiência de cobalamina e de folato

Existe uma extensa literatura sobre qual marcador bioquímico ou combinação de marcadores é mais sensível ou específico para o diagnóstico de deficiência de cobalamina. Naturalmente, a probabilidade pré-teste de doença afetará os resultados dos cálculos de sensibilidade e especificidade.

As pesquisas iniciais sobre a utilidade do ácido metilmalônico e da homocisteína como biomarcadores foram realizadas em pacientes com deficiência clínica comprovada, definida pela correção da macrocitose, da anemia e da doença neurológica. A elevação do ácido metilmalônico é usada, com frequência, como "padrão de referência" para testar vários pontos de corte para baixos níveis séricos de cobalamina ou ensaios de holotranscobalamina; entretanto, a maioria dos estudos não testa uma coorte com deficiência de vitamina clinicamente definida. Por exemplo, apenas 2,5% dos indivíduos apresentaram nível elevado de ácido metilmalônico (> 366 nmol/ℓ) no grupo com baixos níveis de cobalamina (< 179 pg/mℓ) em uma população não selecionada no NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Outros estudos mostram especificidades de 25 a 60% para a detecção de níveis elevados de ácido metilmalônico ou resposta clínica, dependendo do ponto de corte usado para o nível sérico de cobalamina e o grupo de indivíduos estudado. Se o nível de cobalamina for determinado, em virtude de queixas vagas de fadiga e sintomas neurológicos ou psiquiátricos inespecíficos, os valores abaixo de 200 pg/mℓ serão, em sua maior parte, baixos falso-positivos. Alguns estudos mostraram que o ensaio de holotranscobalamina é um pouco mais específico para a detecção de níveis elevados de ácido metilmalônico. Entretanto, uma investigação recente revelou um número quase igual de amostras com ácido metilmalônico superior a 1.000 nmol/ℓ naquelas com holotranscobalamina de 20 a 30 pmol/ℓ e naquelas com 40 a 50 pmol/ℓ, e, de modo global, cerca de 70% na faixa indeterminante apresentaram valores normais do ácido metilmalônico. A sensibilidade de um baixo valor de cobalamina (< 200 pg/mℓ) é de cerca de 60%. Alguns autores recomendam aumentar o ponto de corte para a deficiência, porém isso aumentará ainda mais a falta de especificidade. Além disso, os atuais ensaios laboratoriais automatizados precisam ser testados em pacientes com deficiência clínica documentada. A sensibilidade de um nível sérico de ácido metilmalônico superior a 400 nmol/ℓ é de cerca de 98% para a deficiência clínica, porém a especificidade para anormalidades clínicas é muito menor, em razão da rápida elevação do nível sérico de ácido metilmalônico em resposta à depleção de cobalamina. Pode estar discretamente anormal em pacientes com outras causas de anemia ou síndromes neurológicas, conforme observado frequentemente em indivíduos idosos ou vegetarianos. Os

pacientes com elevações modestas de ácido metilmalônico (< 700 nmol/ℓ) podem não apresentar síndrome clínica atribuível à deficiência de cobalamina. Poderia ser prudente tratar todos pacientes com deficiência leve, enquanto são avaliados e tratados pacientes com outros diagnósticos, como anemia da doença renal crônica ou síndrome mielodisplásica.

Um nível elevado de homocisteína acima de 21 μmol/ℓ teve uma sensibilidade de 96% para a anemia megaloblástica com deficiência de folato. Entretanto, o nível de homocisteína não consegue distinguir entre deficiência de cobalamina ou de folato e também está aumentado na insuficiência renal. Muitas pesquisas em alcoólicos demonstraram elevação da homocisteína e macrocitose leve, mesmo quando o nível sérico de folato não estava diminuído.[8]

## Diagnóstico da anemia perniciosa

A anemia perniciosa é uma doença gástrica causada pela falha da secreção de FI e pela secreção de anticorpos dirigidos contra o FI. São encontrados anticorpos anti-FI bloqueadores em 50 a 70% dos pacientes. Anticorpos contra células parietais são detectados em uma porcentagem maior (90%), porém são menos específicos, visto que são encontrados em outras doenças autoimunes e formas de gastrite.[13] Os pacientes apresentam manifestações autoimunes mais generalizadas, inclusive distúrbios poliglandulares (Capítulo 218), bem como familiares com condições autoimunes. [13b] A demonstração de acloridria resistente à histamina raramente é efetuada, embora seja muito específica para a anemia perniciosa. O antro pilórico é poupado na anemia perniciosa, e pode ocorrer hiperplasia das células produtoras de gastrina. A anemia perniciosa é sugerida por níveis séricos elevados de gastrina em jejum. Outro marcador da mucosa gástrica é o pepsinogênio 1, cujos níveis estão baixos na anemia perniciosa. Entretanto, foi demonstrado que esses marcadores são afetados pelo uso disseminado dos inibidores da bomba de prótons.[14] Deve-se aguardar um intervalo de pelo menos 1 semana após uma injeção de cobalamina para efetuar uma pesquisa de anticorpos anti-FI. Muitos testes para anticorpo anti-FI forneceram resultados falso-positivos devido à injeção de cobalamina e, em seguida, coleta de sangue do paciente para efetuar imediatamente o teste.

A endoscopia com biopsia gástrica é o melhor método para diagnóstico de gastrite atrófica, e alguns especialistas recomendam que os pacientes com anemia perniciosa realizem, pelo menos, uma endoscopia para rastreamento, visto que correm maior risco de tumores carcinoides e adenoma do estômago.[15] Essa abordagem seria obrigatória para pacientes que apresentam sintomas compatíveis com neoplasia gástrica ou deficiência de ferro concomitante.

O teste de Schilling, um teste de absorção de cobalamina marcada radioativamente, não está mais disponível. Um teste utilizando o aumento dos valores da holotranscobalamina após três doses orais de cobalamina não marcada está sendo investigado e pode se tornar um bom substituto.

## Má absorção de folato

Não existe teste específico para a má absorção de folato. Doença da parte superior do intestino delgado, como doença celíaca, espru tropical ou doença de Crohn, é sugestiva de má absorção de folato. A deficiência de folato está frequentemente associada à deficiência de ferro e de outros nutrientes, diferentemente da deficiência de cobalamina devido à anemia perniciosa.

## TRATAMENTO

### Deficiência de cobalamina

As metas primárias do tratamento da deficiência de cobalamina são restaurar o teor tecidual normal de cobalamina (entre 2 e 5 mg no indivíduo adulto) e prevenir recidiva. A administração parenteral de cianocobalamina ou hidroxicobalamina é rapidamente efetiva. Em pacientes gravemente sintomáticos, os esquemas de tratamento comuns consistem na injeção intramuscular ou subcutânea diária de 1 mg (1.000 µg) por 7 dias, ou em dias alternados, por 2 semanas, seguida por injeções semanais por 8 semanas e, em seguida, mensalmente. Os pacientes menos sintomáticos podem receber doses quinzenais ou semanais, durante 8 semanas, seguidas por administração

mensal. A hidroxicobalamina é mais bem retida do que a cianocobalamina e, após uma dose de ataque, pode ser administrada a intervalos de 2 a 4 meses, em vez de mensalmente. São retidos cerca de 150 µg após uma injeção de 1 mg, razão pela qual é necessário administrar múltiplas injeções durante a fase de ataque do tratamento, de modo a obter uma reposição de 2 a 5 mg. O ácido metilmalônico permanece elevado em cerca de 20% dos pacientes com anemia perniciosa tratados mensalmente com injeções de cianocobalamina, que irão apresentar normalização com menor intervalo de tempo entre as injeções. Não existe limite superior de toxicidade para a cobalamina, e os pacientes descrevem aumento da sensação de bem-estar com injeções a cada 2 a 3 semanas.

Ocorre absorção de uma pequena porcentagem (0,5 a 2%) de uma alta dose de cobalamina oral por efeito de difusão na parte superior do intestino, sem FI ou íleo intacto.[16] Em ensaios clínicos randomizados, que compararam doses parenterais com altas doses orais (1.000 a 2.000 µg/dia), foi constatada uma correção clínica equivalente, com elevação dos níveis séricos de cobalamina e normalização dos níveis elevados de ácido metilmalônico e homocisteína.[A1,A2,A3,A3b] Os pacientes com anormalidades graves devem receber inicialmente pelo menos 2.000 µg/dia, de modo que possam absorver 20 a 40 µg/dia. Nos EUA, dispõe-se de comprimidos de cobalamina em alta dose contendo dosagens de 500 µg a 2,5 mg, de venda livre. Erro médico é uma das principais causas de interrupção do tratamento na anemia perniciosa. É necessário ensinar os pacientes a iniciar o tratamento autodirecionado com comprimidos orais de alta dose se for negado pelo plano de saúde o acompanhamento médico para deficiência de cobalamina. As preparações com altas doses não são comercializadas em todas as partes do mundo. Existem também preparações para uso intranasal ou sublingual, que foram menos estudadas em pacientes com anemia perniciosa verdadeira. Os pacientes e os médicos podem ter preferências

quanto ao custo, conveniência, adesão ao tratamento e conforto para tratamento injetável *versus* oral.

> As formas alternativas de cobalamina, a metil e a adenosilcobalamina, também estão disponíveis para reposição; entretanto, são instáveis e sofrem conversão na forma aquo(hidroxi) com exposição à luz. Não há vantagem no uso desses agentes alternativos de alto custo, visto que sofrem as mesmas conversões metabólicas que a cianocobalamina ou hidroxicobalamina.

Tratamento da deficiência dietética

Os pacientes com deficiência dietética devem receber uma dose de ataque de cobalamina oral ou parenteral em alta dose para repor as reservas teciduais (2 a 5 mg). Essa conduta é crucial para mulheres vegetarianas que contemplam uma gravidez, sobretudo em países com alta prevalência de deficiência de cobalamina.[17] A dose de cobalamina nos polivitamínicos prescritos para gestantes é baixa demais para a rápida reposição das reservas; a absorção mediada pelo FI limita-se a 2 a 5 µg/dia, de modo que seria necessária a duração total de uma gestação para repor 1 a 2 mg, e o recém-nascido poderia apresentar deficiência de cobalamina. A lactante também deve ser tratada com a meta de reposição das reservas normais, visto que o leite materno estará deficiente se forem utilizadas apenas doses baixas de suplementos. A mulher vegetariana com reserva normal de cobalamina pode ser medicada com doses menores de suplementos, como multivitamínicos habituais (*i. e.*, 3 a 9 µg/dia). Os indivíduos que evitam o consumo de alimentos de origem animal também apresentam frequentemente deficiência de ferro e de muitas outras vitaminas. Existem numerosos artigos da literatura sobre métodos para melhorar o crescimento e o

desenvolvimento de crianças em países de baixa renda com combinações de proteína, ferro, ácido fólico, cobalamina e outros nutrientes.

Recomendações para tratamento de indivíduos idosos

A incidência da anemia perniciosa verdadeira e da gastrite atrófica aumenta com a idade. O uso frequente de metformina e de bloqueadores do ácido gástrico também é mais prevalente com a idade, agravando a má absorção potencial da cobalamina. A elevação dos níveis de ácido metilmalônico, que são corrigidos por tratamento com cobalamina, é muito prevalente (até 40% dos casos) em estudos de indivíduos muito idosos. Teoricamente, doses menores de cobalamina devem ser efetivas em pacientes que ainda apresentam algum FI residual; entretanto, estudos realizados em indivíduos idosos mostraram que é necessário prescrever pelo menos 500 µg/dia para a maioria dos pacientes com níveis elevados de ácido metilmalônico.[3] O Food and Nutrition Board recomendou que os indivíduos idosos tomem uma dose não especificada de cobalamina diariamente. Parece prudente recomendar um suplemento de pelo menos 1.000 µg/dia para indivíduos com risco de má absorção. Muitos ensaios clínicos de reposição de cobalamina e de folato na correção de doenças do envelhecimento, como comprometimento cognitivo[A4] ou osteoporose,[A5] foram decepcionantes. Uma possível exceção é um ensaio clínico da cobalamina para melhorar a condução nervosa no indivíduo idoso.

## Tratamento da deficiência de folato

Como a deficiência de cobalamina ou de folato provoca anemia megaloblástica e níveis elevados de homocisteína, é importante distinguir qual dessas vitaminas está deficiente ou tratar a possível deficiência de ambas. Se o nível sérico de ácido metilmalônico estiver elevado, significa que existe pelo menos uma deficiência de cobalamina (Tabela 155.3). Essa consideração é particularmente importante nos países com fortificação dos alimentos com folato, onde quase todos os casos de elevação da

homocisteína devem-se a uma deficiência de cobalamina, e não à deficiência de folato. Doses farmacológicas de ácido fólico (*i. e.*, 1 mg/dia, podem corrigir, em parte, a anemia megaloblástica na anemia da deficiência de cobalamina, que tem sido designada como “anemia perniciosa mascarada”. Infelizmente, quando há lesões neurológicas, elas continuam progredindo e podem se tornar irreversíveis se um paciente com deficiência de cobalamina for tratado apenas com folato. Nos EUA, os suplementos de ácido fólico de venda livre são apresentados em 800 µg para prevenir o seu uso inadvertido por pacientes com anemia perniciosa. Doses prescritas de 1 a 5 mg/dia de ácido fólico oral constituem um tratamento aceitável para reposição. Pacientes que apresentam alcoolismo, má absorção intestinal, anemia hemolítica ou outra patologia desconhecida devem ser mantidos indefinidamente com reposição. O ácido fólico, na dose de 1 mg/dia, também pode ser administrado a pacientes em uso de metotrexato para doença reumatológica, ou a pacientes em uso de niacina ou de L-dopa para prevenção da hiper-homocisteinemia. O tratamento prévio com ácido fólico e cobalamina é utilizado com os agentes quimioterápicos antifolato de múltiplos alvos. Não existe vantagem em prescrever metil-THF em vez de ácido fólico.

Tratamento da hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia (homocisteína > 50 µmol/ℓ) grave é uma condição protrombótica, devido a homocistinúria clássica, outros erros do metabolismo ou deficiência de vitamina (ver Capítulo 198). Existem muitos relatos de casos de trombose como queixa inicial na anemia perniciosa. A associação da hiper-homocisteinemia com doença vascular e trombose incentivou a realização de muitos ensaios clínicos de grande porte sobre tratamento com ácido fólico ou combinação com vitamina B (cobalamina em alta dose, vitamina $B_6$ + folato) na doença vascular. Em geral, os ensaios clínicos não foram bem-sucedidos ou foram até mesmo prejudiciais, exceto pela redução da incidência de acidente vascular encefálico. Um ensaio clínico randomizado de medicação anti-hipertensiva, com ou sem ácido

fólico, na dose de 800 µg/dia, conduzido na China, demonstrou uma razão de risco (*hazard ratio*) de 0,79 para risco diminuído de acidente vascular encefálico.[A6] Um ensaio clínico de combinação de cobalamina, ácido fólico e vitamina $B_6$ em alta dose, administrada a soldados que se encontravam em grandes altitudes na Índia, diminuiu os eventos trombóticos em 54%.[A7] Os efeitos benéficos do tratamento com ácido fólico ou com combinação de vitamina B são mais fáceis de provar em populações que não estejam consumindo alimentos enriquecidos com folato. Ensaios clínicos realizados em pacientes com insuficiência renal, particularmente submetidos a diálise, não demonstraram redução dos níveis de homocisteína e, talvez, constataram dano na doença renal diabética.

Todo paciente com hiper-homocisteinemia extrema (> 100 µmol/ℓ) deve ser investigado minuciosamente com ensaio para ácido metilmalônico e metionina e resposta documentada ao tratamento após reposição. Os pacientes com tipos mais leves de homocistinúria clássica responsiva à piridoxina podem apresentar doença trombótica na idade adulta, porém sem anemia megaloblástica. Todos os pacientes com hiper-homocisteinemia não responsiva devem ser encaminhados a um centro especializado em metabolismo.

## PREVENÇÃO

As consequências graves da deficiência de cobalamina podem ser evitadas por investigação dos pacientes que correm maior risco, incluindo aqueles com doença autoimune da tireoide, vitiligo, história de cirurgia gastrintestinal e história familiar de anemia perniciosa e autoimunidade. A tragédia do lactente com deficiência de cobalamina pode ser totalmente evitada se for investigado o estado da cobalamina antes da concepção, sobretudo das mulheres que correm risco de deficiência, como as portadoras de doença de Graves ou outra doença autoimune da tireoide, vitiligo, submetidas a cirurgia bariátrica ou outra cirurgia gastrintestinal e doença inflamatória intestinal, bem como aquelas que não ingerem alimentos de

origem animal. Deve-se comprovar a normalidade da cobalamina pré-concepcional em mulheres que limitam o consumo de alimentos de origem animal e naquelas que imigram de países com deficiência reconhecida de cobalamina.[18] Os programas de rastreamento neonatal que utilizam a espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) revelaram que o número de recém-nascidos/lactentes com deficiência nutricional de cobalamina é igual ao de portadores de erros inatos do metabolismo da cobalamina. É possível que o tratamento imediato desses recém-nascidos/lactentes possa prevenir o quadro mais grave de deficiência do crescimento e anormalidades do neurodesenvolvimento observado quando o diagnóstico é mais tardio.

As deficiências disseminadas de cobalamina e de outros micronutrientes em áreas do mundo com baixa renda e em populações que rejeitam alimentos de origem animal representam um problema difícil. O aumento do consumo de carne, laticínios e outros alimentos de origem animal é uma abordagem cara para populações que se alimentam, em grande parte, de proteínas de origem vegetal. Alguns alimentos de origem vegetal fermentados, como ensete, tempeh e derivados de algas, contêm cobalamina, embora as concentrações sejam provavelmente variáveis. Abordagens inovadoras, como a suplementação de pasta de dente, foram testadas e poderiam ser úteis.[A8]

| Tabela 155.3 | Uso de metabólitos para diagnóstico de deficiência de cobalamina e de folato. |
|---|---|
| Se o ácido metilmalônico for superior a 400 nmol/ℓ, aventar deficiência de cobalamina | |
| Se a homocisteína for superior a 14 μmol/ℓ, pensar em deficiência de cobalamina e/ou de folato | |
| A testagem de metabólitos pré-tratamento distingue valores baixos de cobalamina verdadeiro-positivos de valores falso-positivos | |
| A testagem de metabólitos é prudente na anemia/pancitopenia graves ou na doença desmielinizante do sistema nervoso central, independentemente dos níveis de vitaminas | |

## Prevenção da deficiência de folato

A fortificação dos alimentos com folato, que foi adotada por muitos países, pode efetivamente aumentar níveis de folato. A8b Os programas destinavam-se a aumentar o nível de folato em mulheres para prevenção de defeitos do tubo neural. Os defeitos do tubo neural diminuíram em 25 a 50%, dependendo do estado de folato preexistente da população. Apesar do enriquecimento dos alimentos, recomenda-se, nos EUA, que as mulheres em idade fértil tomem suplementos de 400 µg/dia de ácido fólico. As vitaminas prescritas no pré-natal são enriquecidas com ácido fólico, 1 mg/dia, e são recomendadas antes da concepção, bem como durante toda gestação e o período de lactação. Suplementos de 1 mg/dia de ácido fólico devem ser administrados a pacientes com doença inflamatória intestinal, doença celíaca, pacientes tratados com metotrexato ou anticonvulsivantes mais antigos e aqueles com anemias hemolíticas crônicas. A deficiência dietética de folato pode ser corrigida pela adição de vegetais de folhas verdes, leguminosas, frutas e vísceras à dieta.

# PROGNÓSTICO

## Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica causada por deficiência de cobalamina ou de folato deve ser corrigida por completo com a administração da vitamina apropriada, contanto que não haja comorbidades. Observa-se aumento da contagem de reticulócitos nos primeiros 5 dias, e normalização da hemoglobina em 1 a 2 meses. Alguns pacientes conseguem produzir uma unidade de sangue por semana com a reposição. A trombocitopenia e a leucopenia também são corrigidas nas primeiras 2 semanas. A deficiência de ferro manifesta-se como embotamento da resposta de hemoglobina, queda do VCM para a faixa microcítica e diminuição dos níveis séricos de ferritina e da saturação do ferro. A anemia da insuficiência renal crônica pode coexistir em indivíduos idosos com deficiência de cobalamina e deve ser tratada, quando apropriado, com agentes estimulantes da eritropoese (Capítulo 149). Os pacientes com doenças intestinais precisam de tratamento com cobalamina e ácido fólico.

O insucesso do tratamento com vitamina deve-se mais provavelmente a diagnóstico incorreto, devido a níveis baixos falso-positivos de vitamina. Pode haver deficiência de cobalamina com síndrome mielodisplásica concomitante ou outra doença da medula óssea. Com frequência, os alcoólicos com deficiência de folato apresentam anemia multifatorial, e pode ser necessário um período prolongado de abstinência e tratamento com ácido fólico, sobretudo se a medula óssea for sideroblástica.

A correção da glossite e de outras anormalidades megaloblásticas nos intestinos pode se manifestar como ganho de peso em pacientes desnutridos.

Macrocitose ou anemia recorrente durante a reposição adequada de cobalamina sugere uma doença imune associada, particularmente distúrbio da tireoide ou anemia hemolítica autoimune. A deficiência de ferro recorrente, devido à má absorção em consequência de acloridria, poderia ser persistente, sobretudo em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

## Deficiência de cobalamina do sistema nervoso central

A doença desmielinizante do sistema nervoso nem sempre é reversível por tratamento com cobalamina (Capítulo 388). A duração e a gravidade dos sintomas antes do tratamento estão inversamente correlacionadas com a extensão da correção das anormalidades. Parestesias e alterações comportamentais são as que tendem a ser corrigidas mais rapidamente. As lesões da medula espinal que progrediram para perda sensitiva grave e fraqueza motora habitualmente não apresentam correção completa. Com frequência, o lactente com deficiência de cobalamina apresenta comprometimento residual e incapacidade permanente. Existem pacientes ocasionais que desenvolvem parestesias nos primeiros dias após a reposição de cobalamina, contudo, desaparecem após tratamento adicional.

É importante documentar a elevação dos níveis de ácido metilmalônico ou de homocisteína em um paciente que não apresenta anemia megaloblástica, visto que existe uma probabilidade significativa de nível falso-positivo baixo de cobalamina nesses indivíduos. A ausência de melhora ou a progressão dos sinais e sintomas neurológicos com a reposição adequada de cobalamina fornecem a prova de que existe outra

causa para os mesmos. Doenças como estenose da coluna vertebral ou esclerose múltipla não respondem à reposição de cobalamina, e o atraso no estabelecimento do diagnóstico durante a terapia inútil com cobalamina pode prejudicar o paciente.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral vitamin B12 replacement for the treatment of pernicious anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:1-6.

A2. Metaxas C, Mathis D, Jeger C, et al. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:1-9.

A3. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004655.

A3b. Andrès E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM*. 2020;113:5-15.

A4. Ting SKS, Earnest A, Li H, et al. B vitamins and cognition in subjects with small vessel disease: a substudy of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*. 2017;379:124-126.

A5. Garcia Lopez M, Bønaa KH, Ebbing M, et al. B vitamins and hip fracture: secondary analyses and extended follow-up of two large randomized controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1981-1989.

A6. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1325-1335.

A7. Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: a randomized field trial. *Thromb Res*. 2015;136:758-762.

A8. Siebert AK, Obeid R, Weder S, et al. Vitamin B12-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105:618-625.

A8b. Centeno Tablante E, Pachón H, Guetterman HM, et al. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012150.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stabler SP. Anemias due to essential nutrient deficiencies. *World Rev Nutr Diet*. 2015;111: 164-168.
2. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-19.
3. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. *Adv Food Nutr Res*. 2018;83:215-279.

3b. Lee YP, Loh CH, Hwang MJ, et al. Vitamin B12 deficiency and anemia in 140 Taiwanese female lacto-vegetarians. *J Formos Med Assoc*. 2021. [Epub ahead of print.]

4. Antony A. Evidence for potential underestimation of clinical folate deficiency in resource-limited countries using blood tests. *Nutr Rev*. 2017;75:600-615.
5. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. 2016;126:52-56.
6. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review. *World J Gastroenterol*. 2017;23:563-572.
7. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res*. 2017;65:326-330.
8. Kamat PK, Mallonee CJ, George AK, et al. Homocysteine, alcoholism, and its potential epigenetic mechanism. *Alcohol*

*Clin Exp Res*. 2016;40:2474-2481.

9. Watkins D, Rosenblatt DS. Lessons in biology from patients with inherited disorders of vitamin B12 and folate metabolism. *Biochimie*. 2016;126:3-5.
10. Yousaf F, Spinowitz B, Charytan C, et al. Pernicious anemia associated cobalamin deficiency and thrombotic microangiopathy: case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2017;207:1-8.
11. Cingam SR, Koshy N, Veillon D, et al. Reversal of isolated 20q deletion with vitamin B12 replacement in a patient with pernicious anaemia. *BMJ Case Rep*. 2017;1-4.

11b. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020;62:13-29.

12. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:1-16.
13. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:19-27.

13b. Li X, Thomsen H, Sundquist K, et al. Familial risks between pernicious anemia and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *Autoimmune Dis*. 2021;2021:8815297.

14. Martín-Alcolea M, Rodríguez-Hernández I, Aldea M, et al. Chronic proton pump inhibition therapy in the diagnostic accuracy of serum pepsinogen I and gastrin concentrations to identify pernicious anaemia. *Clin Biochem*. 2017;50:481-484.
15. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2282-2289.
16. Andres E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM*.

2019;113:5-15.
17. Jeruszka-Bielak M, Isman C, Schroder TH, et al. South Asian ethnicity is related to the highest risk of vitamin B12 deficiency in pregnant Canadian women. *Nutrients*. 2017;9:1-13.
18. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8:1-23.

**Um homem de 42 anos com diabetes melito sofre embolia pulmonar, e o seu cardiologista solicita uma bateria de exames para pesquisa de trombofilia. Os resultados revelam valores normais de proteínas C e S e de antitrombina III, ausência de anticoagulante lúpico, nível de homocisteína de 102 µmol/ℓ e estado homozigoto para o polimorfismo termolábil MTHFR. Você decide:**

A. Iniciar a administração de 1 mg de ácido fólico ao dia e planeja investigar trombofilia em familiares do paciente.

B. Solicitar a determinação dos níveis séricos de folato, cobalamina e TSH.

C. Prescrever multivitamínico oral.

D. Obter uma amostra de soro para determinação dos níveis de ácido metilmalônico e metionina.

E. Explicar-lhe que a correção da homocisteína na doença vascular não tem benefício comprovado.

Concluir questão

**A médica residente de sua equipe, de 30 anos, pede seu conselho sobre a anemia que ela descobriu no primeiro trimestre da primeira gravidez. Ela garante que ingere continuamente suas vitaminas pré-natais; é originária da Índia e emigrou há 4 anos para treinamento. Descreve a sua alimentação como sendo em grande parte vegetariana, embora coloque leite em seu chá. Os exames de laboratório revelam: Hb 9,2 g/dℓ; VCM 78 fℓ, contagens normais de leucócitos e plaquetas, nível de ferritina de 4 mg/dℓ, cobalamina sérica de 90 pg/mℓ e nível de folato superior a 20 ng/mℓ. Você decide:**

A. Pesquisar anticorpos antifator intrínseco, que foram negativos, e recomendar-lhe para continuar apenas as vitaminas pré-natais.

B. Explicar-lhe que as vitaminas pré-natais são adequadas para todas as vitaminas, mas que ela necessita de mais ferro.

C. Iniciar injeções com dose de ataque de cobalamina (1 mg por semana, durante 8 semanas), seguidas por altas doses orais, de 2.000 µg/dia, até parar de amamentar.

D. Aconselhar que ela consuma *tempeh* (produto de soja fermentado), visto que ela tem interesse em uma forma natural de suplementação de cobalamina.

E. Verificar o nível sérico de homocisteína, que estava elevado, e aumentar a suplementação de ácido fólico para 4 mg/dia.

Concluir questão

**Mulher afro-americana de 32 anos procura o serviço de emergência com hemólise, edema e os seguintes resultados laboratoriais: hematócrito 11%, VCM 92 fℓ, contagem absoluta de neutrófilos 1.200 × $10^6$/ℓ, contagem de plaquetas 30.000 × $10^6$/ℓ, porcentagem de reticulócitos de 3,3%, bilirrubina indireta de 2,3 mg/dℓ, LDH de 4.250 U/ℓ e ácido úrico de 3 mg/dℓ. As seguintes afirmativas são verdadeiras, exceto:**

A. Valores extremos de LDH indicam trombocitopenia trombótica (anemia hemolítica microangiopática) nessa paciente, em vez de anemia megaloblástica.

B. Os indivíduos de ascendência africana apresentam incidência e prevalência muito alta de anemia perniciosa.

C. O exame histopatológico do esfregaço de sangue periférico revela eritrócitos fragmentados, pontilhado basofílico, eritrócitos nucleados e macrócitos ovais, que são compatíveis com a anemia megaloblástica.

D. A citometria de fluxo de um aspirado de medula óssea revelou aumento do número de eritroblastos e mieloblastos, compatível com anemia megaloblástica.

E. Deve-se iniciar imediatamente transfusão de concentrado de hemácias, seguida por tratamento diurético leve, visto que a transfusão de sangue não afeta os níveis séricos das vitaminas ou os níveis de metabólitos.

Concluir questão

**Um homem de 80 anos só consegue se deslocar em cadeira de rodas, com perda da sensibilidade e fraqueza motora bilaterais nos membros inferiores. A RM da medula espinal revela hiperintensidade na imagem ponderada em T2 da região cervical. O exame neurológico mostra um nível sensitivo cutâneo em T12. Qual das seguintes afirmativas é mais provavelmente verdadeira?**

A. O nível de hemoglobina é de 14 g/dℓ, portanto, deve ser encaminhado imediatamente para um neurocirurgião.

B. Recentemente, foi submetido a anestesia com óxido nitroso para procedimento cardíaco, e a sua esposa percebeu acentuado agravamento de seus sintomas nas últimas 3 semanas.

C. A gravidade da anemia megaloblástica e os déficits neurológicos em consequência da deficiência de cobalamina progridem simultaneamente.

D. A história de consumo maciço de álcool nesse paciente é a explicação mais provável para os níveis elevados de homocisteína de 50 μmol/ℓ.

E. Ele pode esperar a obtenção de acentuada melhora após o tratamento.

Concluir questão

**Todas as seguintes afirmativas são verdadeiras, *exceto*:**

A. Dez por cento de uma alta dose de cobalamina por via oral podem ser absorvidos por efeito de difusão na parte superior do intestino.

B. O íleo distal é o local do receptor cubam para a cobalamina ligada ao fator intrínseco.

C. A macrocitose causada por doença hepática crônica raramente responde à terapia com vitamina.

D. A anemia em indivíduos idosos, associada a discreta elevação dos níveis de ácido metilmalônico (< 700 nmol/ℓ), raramente responde à terapia com cobalamina.

E. A gastrectomia e a cirurgia bariátrica interferem na circulação êntero-hepática da cobalamina.

Concluir questão

# 156

# ANEMIA APLÁSICA E ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIÊNCIA DA MEDULA ÓSSEA

GROVER C. BAGBY

## DEFINIÇÃO

A anemia aplásica é uma síndrome potencialmente fatal, caracterizada pela incapacidade da medula óssea de produzir células sanguíneas periféricas e seus precursores. Essa síndrome pode ser causada por diversas doenças e fatores ambientais, porém a sua característica essencial consiste em hipocelularidade da medula óssea e hipoplasia das linhagens eritroide, mieloide e megacariocítica (Figura 156.1).

## EPIDEMIOLOGIA

Dois por milhão de indivíduos na Europa e na América do Norte e 4 a 7 por milhão na Ásia desenvolvem anemia aplásica anualmente. Nenhuma faixa etária é excluída, porém a distribuição etária de pacientes recém-diagnosticados é bimodal, com picos aos 15 a 25 anos e aos 60 a 65 anos.

## BIOPATOLOGIA

### Histopatologia

Todos os pacientes com anemia aplásica apresentam pancitopenia no sangue periférico; entretanto, como outros distúrbios podem causar pancitopenia, é necessário obter uma biopsia de medula óssea para estabelecer o diagnóstico. O diagnóstico será inequívoco se a amostra da biopsia for de tamanho suficiente e se for obtida de um local anatômico que nunca tenha sido exposto a traumatismo ou radiação intensa. A redução maciça do número de células hematopoéticas não linfoides é *sine qua non*. Como mostra a Figura 156.1B, algumas populações de linfócitos podem ser encontradas e têm importância fisiopatológica. Se a medula hematopoética tiver sido suprimida (ou "substituída") pela infiltração de células neoplásicas ou fibroblastos, o diagnóstico de anemia aplásica não pode ser feito. Por conseguinte, o diagnóstico exige não apenas escassez de células hematopoéticas na medula óssea, mas também medula óssea "vazia".

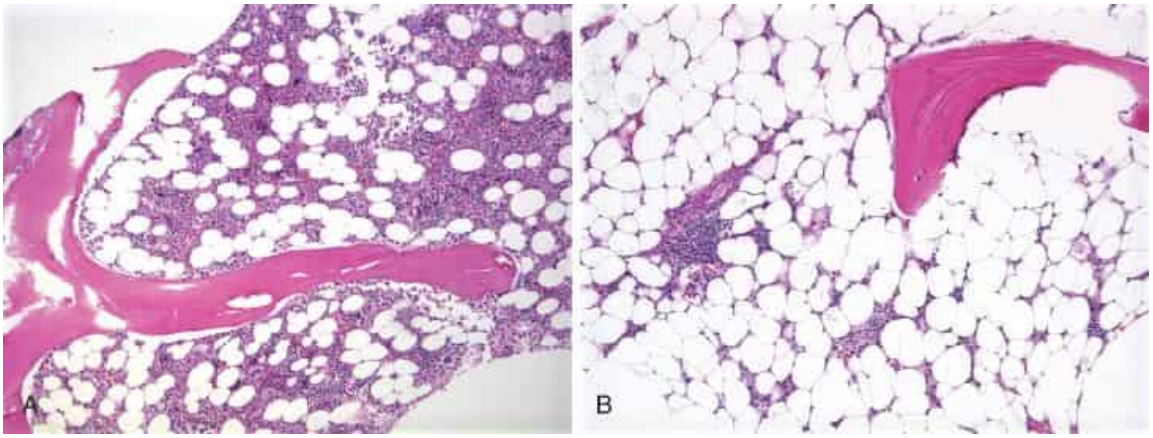


**FIGURA 156.1 Duas amostras de biopsia de medula óssea de pacientes diferentes. A.** Essa amostra, de um indivíduo normal, mostra numerosas células hematopoéticas, incluindo precursores mieloides e eritroides, bem como megacariócitos de aspecto normal. **B.** Uma amostra de um paciente com anemia aplásica grave mostra algumas células hematopoéticas detectáveis, e as que podem ser vistas (um pequeno ninho) são linfócitos. Algumas células linfoides são habitualmente detectáveis e, provavelmente, têm participação fisiopatológica importante em muitos casos de anemia aplásica idiopática adquirida, um distúrbio que é, com mais frequência, imunomediado. (Cortesia do Dr. Ken Gatter, Oregon Health and Science University.)

Em algumas síndromes de insuficiência da medula óssea apenas uma linhagem é comprometida (ver Insuficiência de linhagens hematopoéticas isoladas mediada por autoimunidade, mais adiante). Nesses casos, apenas os precursores medulares dessa linhagem estão ausentes, e a celularidade global da medula óssea pode estar até mesmo normal (*i. e.*, não "vazia"). Em pacientes com agranulocitose, por exemplo, são observados raros neutrófilos, bastões e metamielócitos, e ocorre supressão do crescimento das células precursoras mieloides. A razão entre células eritroides e mieloides é maior do que o normal. Por outro lado, em pacientes com o distúrbio conhecido por aplasia eritroide pura podem ser encontradas poucas células eritroides na medula óssea, enquanto as outras linhagens estão bem representadas e funcionais. Esses dois distúrbios são síndromes de insuficiência da medula óssea, mas não são exemplos de anemia aplásica, que envolve a supressão global de todas as linhagens hematopoéticas, resultando, com mais frequência, de dano do reservatório de células-tronco.

## Fisiopatologia

Em alguns pacientes (10 a 15%), a aplasia medular pode ser atribuída a uma das síndromes hereditárias de insuficiência da medula óssea,[1] porém a maioria dos casos é adquirida. Em todos os casos, é evidente que fatores etiológicos, genéticos ou ambientais, resultam em lesão das células-tronco hematopoéticas pluripotentes (Capítulo 147). Esse quadro contrasta com os distúrbios de insuficiência medular de uma linhagem, em que os agentes e fatores causadores suprimem o crescimento e o desenvolvimento de células progenitoras unipotentes,

comprometidas com aquela linhagem específica. Radiação, doenças virais, agentes citotóxicos e substâncias químicas são causas conhecidas de anemia aplásica, porém a forma mais comum de anemia aplásica adquirida é imunomediada, incluindo muitos dos casos atribuídos a infecções ou reações medicamentosas idiossincrásicas. As causas da anemia aplásica e dos estados relacionados de insuficiência da medula óssea estão delineadas na Tabela 156.1.

| Tabela 156.1 | Principais causas de anemia aplásica adquirida e estados relacionados de insuficiência da medula óssea. |
|---|---|

Anemia aplásica autoimune
- Adquirida
- Induzida por fármacos
- Infecções
  - Hepatite
  - Vírus Epstein-Barr

Insuficiência de linhagens hematopoéticas isoladas mediada por autoimunidade
- Agranulocitose
- Aplasia eritroide pura

Toxicidade direta das células-tronco
- Radiação
- Substâncias químicas
- Fármacos

Outras condições
- Mielodisplasia (MDS) hipoplásica
- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
- Síndromes hereditárias de insuficiência medular
- Gravidez

## Patogenia

### *Anemia aplásica autoimune*

#### *Anemia aplásica adquirida*

Em pacientes com a forma mais comum de anemia aplásica adquirida, os linfócitos T autólogos suprimem a atividade de replicação, a sobrevivência e a capacidade de autorrenovação das células-tronco e células progenitoras hematopoéticas. As evidências que respaldam esse modelo incluem as seguintes: a remoção de linfócitos T de culturas de células da medula óssea aumenta a hematopoese *in vitro*; os pacientes com anemia aplásica podem ser, em sua maioria, tratados efetivamente apenas com abordagem imunossupressora; os linfócitos T oligoclonais[1] da medula óssea e do sangue de pacientes com anemia aplásica contêm níveis intracelulares elevados das

citocinas mielossupressoras (interferona γ e fator de necrose tumoral α); as populações de linfócitos T positivos para interferona γ/fator de necrose tumoral α são suprimidas em pacientes que respondem à terapia imunossupressora, mas não em pacientes que não respondem; e a síndrome pode ser reproduzida em camundongos por meio de infusão de linfócitos alorreativos que induzem insuficiência da medula óssea. Os mecanismos pelos quais surgem clones de linfócitos T autoinibitórios não estão bem esclarecidos; as células-tronco que apresentam autoantígenos para os linfócitos T citotóxicos[2] via proteínas HLA da classe I e a perda da função regulatória dos linfócitos T podem desempenhar um papel.

### *Induzida por fármacos*

Embora uma ampla variedade de fármacos tenha sido associada à anemia aplásica, grande parte das evidências históricas é circunstancial, e, com a exceção dos fármacos que sabidamente exercem efeitos tóxicos diretos na medula óssea (p. ex., agentes quimioterápicos; Tabela 156.2), os casos não exibem correlação confiável com a dose total do agente suspeito. Essas reações "idiossincrásicas" são, provavelmente, autoimunes. Alguns agentes, dos quais o cloranfenicol é o exemplo clássico, conseguem induzir os dois tipos de lesão. O uso de altas doses pode provocar mielossupressão em todos os pacientes tratados (que regride após a interrupção do fármaco); entretanto, até mesmo doses baixas também podem causar respostas aplásicas idiossincráticas raras (que não sofrem remissão após a interrupção do agente). A Tabela 156.2 fornece uma lista dos fármacos que já foram associados à anemia aplásica.

### *Infecções*

**HEPATITE.** Cerca de 2 a 5% dos pacientes com anemia aplásica grave tiveram hepatite viral (ver Capítulos 139 e 140). Alguns casos foram associados à hepatite A ou B; entretanto, a maioria dos pacientes com a síndrome hepatite-aplasia apresentou hepatite de tipo indeterminado. Os pacientes com essa síndrome têm, sua maioria, menos de 20 anos. A evolução natural é rápida, com taxa de mortalidade de 1 ano de mais de 90%. O sistema imune provavelmente está envolvido no mecanismo fisiopatológico dessa síndrome, visto que os clonotipos de linfócitos T são compartilhados pelos pacientes com esse tipo de aplasia, e já foi relatado que a terapia imunossupressora induz remissões significativas.

| Tabela 156.2 | Fármacos e toxinas associados à anemia aplásica. |
|---|---|
| **DOSE-DEPENDENTES** | |
| **Agentes antineoplásicos** | |
| Antimetabólitos | |
| Agentes alquilantes e de ligação cruzada | |
| Antibióticos citotóxicos | |
| Alcaloides de origem vegetal | |
| Inibidores da topoisomerase | |
| **Agentes antimicrobianos** | |
| Cloranfenicol, dapsona, fluorocitocina | |

**Agentes anti-inflamatórios e antirreumáticos**

Colchicina, alopurinol

**Inseticidas**

Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, paration

**Outras substâncias químicas**

Benzeno

Produtos químicos contendo benzeno: querosene, clorofenóis, tetracloreto de carbono

**DOSE-INDEPENDENTES**

Idiossincrática, provavelmente imunomediada

**Agentes antimicrobianos**

Cloranfenicol, dapsona, sulfonamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

**Anticonvulsivantes**

Hidantoínas, carbamazepina, fenacemida, primidona, etossuximida

**Agentes anti-inflamatórios**

Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifembutazona, sulindaco, naproxeno, dipirona, piroxicam

**Antiarrítmicos**

Quinidina, tocainida, procainamida

**Metais**

Ouro, arsênio, mercúrio, bismuto

**Anti-histamínicos**

Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina

**Diuréticos**

Acetazolamida, furosemida, clorotiazida, metazolamida

**Agentes hipoglicemiantes**

Clorpropamida, tolbutamida

**Fármacos antitireoidianos**

Propiltiouracila, perclorato de potássio, metiltiouracila, metimazol, carbimazol

**Agentes anti-hipertensivos**

Metildopa, enalapril, captopril

**Sedativos**

Clordiazepóxido, clorpromazina, meprobamato, proclorperazina

**VÍRUS EPSTEIN-BARR.** Em raros pacientes com anemia aplásica, foram obtidas evidências de infecção ativa pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (ver Capítulo 353). Como o vírus não infecta as células progenitoras nem as células-tronco, é mais provável que induza uma resposta imune aberrante, que gera supressão hematopoética mediada por imunoglobulinas ou por linfócitos T. Apenas minoria de pacientes aplásicos infectados pelo EBV descreve uma história de mononucleose infecciosa típica, de modo que é também provável que o estado aplásico seja a primeira alteração, e que a infecção pelo EBV ou reativação tenha sido um segundo evento.

## *Insuficiência de linhagens hematopoéticas isoladas mediada por autoimunidade*

### *Agranulocitose*

A agranulocitose caracteriza-se por neutropenia grave e supressão da granulopoese (Capítulo 158). Esse distúrbio pode consistir em uma reação idiossincrásica a determinados fármacos e, mais provavelmente, envolve a imunossupressão de células genitoras granulopoéticas. A doença quase sempre regride quando o fármaco agressor é interrompido. Ocorre também agranulocitose em pacientes com doenças autoimunes estabelecidas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren e artrite reumatoide. Em alguns casos, o distúrbio é causado por anticorpos mielossupressores; em outros, é provocado por linfócitos T que suprimem a granulopoese. A terapia imunossupressora (TIS) é, com frequência, efetiva nesses pacientes e deve ser usada em pacientes cuja agranulocitose é grave e associada a infecções recorrentes.

### *Aplasia eritroide pura*

A anemia normocítica normocrômica grave (Capítulo 149), com acentuada redução do número de reticulócitos, está algumas vezes associada à hipoplasia seletiva da medula eritroide, sem perda dos megacariócitos e das células precursoras mieloides.[3] Em hospedeiros imunocomprometidos e em pacientes com doenças hemolíticas crônicas, esse distúrbio, conhecido como aplasia eritroide pura, pode ser causado por infecção pelo parvovírus B19 (Capítulo 347), um agente que infecta as células precursoras eritroides, suprimindo a sua função e, possivelmente, gerando também uma resposta imunossupressora eritroide. Essa doença também pode ser mediada por linfócitos T ou por células *natural killer* (NK), que suprimem células da linhagem eritroide e, em casos mais raros, por supressão da eritropoese dependente de anticorpos. A aplasia eritroide pura também pode desenvolver-se como complicação de timoma benigno ou maligno (Capítulo 92) e, nessas circunstâncias, também é causada pela expansão de linfócitos T oligoclonais, que suprimem especificamente as células progenitoras eritroides. A doença também pode estar associada à exposição a fármacos (p. ex., isoniazida, clorpropamida e fenitoína), neoplasias linfoides (leucemia linfocítica crônica; Capítulo 174) e mielodisplasia (Capítulo 172). Raramente, adultos com anemia de Diamond-Blackfan apresentam supressão eritroide isolada, porém o grau de mielossupressão eritroide nesses pacientes raramente corresponde à supressão profunda observada em casos adquiridos de aplasia eritroide pura imunomediada.

## *Toxicidade direta das células-tronco*

### *Radiação*

A gravidade da mielossupressão induzida por radiação e o grau de recuperação da medula óssea dessa lesão dependem da dose de radiação, da cronologia de exposição e da fração de tecidos hematopoéticos exposta. A radiação corporal total em baixa dose provoca mielossupressão transitória. A radiação corporal total em altas doses (700 a 1.000 cGy) induz lesão grave do reservatório de células-tronco, com insuficiência persistente e potencialmente fatal da medula óssea. No passado, a lesão por radiação direta das células-tronco hematopoéticas era a explicação aceita para a lesão de células-tronco; entretanto, evidências recentes indicam que a lesão de outros tecidos (particularmente o intestino) resulta na liberação de fatores endógenos, os quais suprimem a hematopoese. Quando locais limitados de medula óssea são irradiados com doses muito altas (4.000 cGy ou mais), as células do estroma da medula óssea relativamente radiorresistentes são erradicadas, e, posteriormente, esse espaço medular nunca consegue manter plenamente a atividade hematopoética.

### *Substâncias químicas*

O benzeno suprime a medula óssea de maneira dose-dependente e a exposição crônica a essa substância química foi associada a anemia aplásica e leucemogênese mieloide. O benzeno e muitos de seus catabólitos são diretamente tóxicos para as células-tronco, provocam dano ao DNA, suprimem a função de suporte do microambiente da medula óssea e acentuam a responsividade das células progenitoras hematopoéticas a indícios apoptóticos intramedulares que surgem durante a resposta inflamatória. Querosene, tetracloreto de carbono e clorofenóis contêm benzeno, assim como muitos outros produtos semelhantes usados para remoção e retoque de tintas e como desengordurantes (Tabela 156.2).

### *Fármacos*

Muitos agentes utilizados no tratamento de doenças malignas são previsivelmente mielossupressores e podem induzir anemia aplásica, visto que são diretamente tóxicos para as células-tronco e células progenitoras da medula óssea (Tabela 156.2). Essas respostas mielossupressoras são completamente previsíveis e dose-dependentes. Em termos práticos, a não ser que o paciente receba uma superdosagem do fármaco ou tenha algum distúrbio genético não diagnosticado que o predisponha a responder ao agente de maneira exagerada (p. ex., anemia de Fanconi), a maioria dos pacientes tratados para doenças neoplásicas desenvolve aplasia ou hipoplasia reversíveis da medula óssea e recupera a função da medula óssea nas primeiras 1 a 3 semanas.

## *Outros estados aplásicos*

### *Gravidez*

A anemia aplásica pode ser diagnosticada durante a gravidez. Além disso, algumas pacientes com anemia aplásica engravidaram após o estabelecimento do diagnóstico. Em ambos os casos, o prognóstico é sombrio, e os desfechos fatais são consequentes, em sua maioria, a complicações hemorrágicas. Algumas mulheres que conseguiram recuperar a função da medula óssea após o parto desenvolvem anemia aplásica durante a gestação subsequente. A patogenia e a relação causal entre a gravidez e anemia aplásica permanecem desconhecidas, mas podem refletir um elevado nível de ativação imunológica durante a gravidez.

### *Hemoglobinúria paroxística noturna*

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio adquirido, que resulta da expansão de um clone de células-tronco hematopoéticas, cuja progênie não consegue ancorar proteínas essenciais às suas membranas (Capítulo 151). O defeito é causado por mutação somática inativadora de *PIGA*, um gene ligado ao X que codifica uma proteína essencial para a síntese da âncora da membrana, o glicosil fosfatidilinositol (GPI). Algumas das proteínas ancoradas ao GPI (p. ex., CD55 e CD59) são importantes nas células normais para protegê-las do complemento ativado. Em consequência, a perda de CD55 e CD59 resulta em hemólise intravascular crônica e trombose (ver Capítulo 73). O aparecimento de "clones de HPN" não é incomum em pacientes com anemia aplásica adquirida, e evidências experimentais sustentam a ideia de que a evolução das células-tronco com deficiência de *PIGA* represente uma seleção de clones resistentes ao ataque imune.

### *Síndromes hereditárias de insuficiência da medula óssea*

Algumas síndromes hereditárias de insuficiência da medula óssea podem se manifestar na adolescência e na vida adulta; incluem disqueratose congênita, anemia de Fanconi e anemia de Diamond-Blackfan. A patogenia molecular da insuficiência da medula óssea observada nessas doenças encontra-se em ativa investigação.[4] Embora a base genética desses distúrbios tenha sido bem definida nessa última década, as funções das proteínas codificadas por esses genes são distintas (Tabela 156.3) para cada doença. Por exemplo, na disqueratose, as mutações ocorrem em genes que codificam proteínas e RNA envolvidos na manutenção dos telômeros. Na anemia de Fanconi, as mutações envolvem proteínas envolvidas na resposta ao dano do DNA, e, na anemia de Diamond-Blackfan, as mutações inativadoras envolvem proteínas ribossômicas envolvidas na biogênese dos ribossomos. Ainda não foi esclarecido se a perda dessas funções essenciais está ligada à patogenia da insuficiência medular.

## Genética

A consideração diagnóstica de uma forma hereditária de anemia aplásica não deve limitar-se a crianças. Embora algumas dessas síndromes (p. ex., síndrome de Shwachman-Diamond, trombocitopenia amegacariocítica, neutropenia congênita grave e síndrome MIRAGE) quase sempre sejam diagnosticadas no início da vida, outros distúrbios hereditários de insuficiência medular podem ser diagnosticados pela primeira vez na vida adulta. Esses distúrbios incluem mais comumente a disqueratose congênita, a anemia de Fanconi e a anemia de Diamond-Blackfan (Tabela 156.3) e, menos comumente, pacientes com mutações de linhagem germinativa de *GATA2*, *SAMD9L* e *SRP72*.[6] É de suma importância considerar esses distúrbios hereditários precocemente na avaliação inicial de adultos com anemia aplásica, visto que o tratamento desses pacientes com esquemas *convencionais* de condicionamento com transplante de células-tronco (Capítulo 168) está associado a taxas elevadas de mortalidade (particularmente na disqueratose congênita e anemia de Fanconi). Além disso, a terapia imunossupressora, que constitui um tratamento efetivo em pacientes com anemia aplásica adquirida, não desempenha nenhum papel nessas doenças. As manifestações clínicas e laboratoriais dessas três doenças e os achados que devem levar à testagem genética nesses pacientes estão resumidos na Tabela 156.3. Embora os defeitos das células-tronco possam ser identificados durante o desenvolvimento fetal, os adultos que apresentam essas doenças não nasceram com anemia aplásica. Com efeito, a aplasia

desenvolve-se com o passar do tempo. Estudos prospectivos de crianças que apresentaram insuficiência de medula óssea indicam que quase 25% apresentarão uma síndrome hereditária de insuficiência da medula óssea.[7]

| Tabela 156.3 | Características clínicas diferenciais das síndromes hereditárias de insuficiência medular que são inicialmente diagnosticadas na idade adulta. | | |
|---|---|---|---|
| | ***DOENÇAS*** | | |
| **CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS** | **ANEMIA DE FANCONI** | **DISQUERATOSE CONGÊNITA** | **ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN** |
| Anamnese | Malformações esqueléticas e renais, baixo peso ao nascer, pancitopenia, membro da família com insuficiência da medula óssea, mielodisplasia (SMD), leucemia mielógena aguda ou carcinoma espinocelular em idade precoce<br>Membro da família com anemia de Fanconi | Retardo do crescimento intrauterino, retardo do desenvolvimento e baixa estatura<br>História familiar de mielodisplasia, leucemia mielógena aguda, insuficiência medular, anormalidades das unhas dos dedos das mãos ou dos pés, leucoplaquia, câncer de cabeça e pescoço ou fibrose pulmonar | Baixo peso ao nascer, deformidades dos braços e polegares ao nascimento |
| Achados físicos | Malformações do polegar e do rádio, lesões cutâneas hiperpigmentadas (manchas café com leite), baixa estatura, mielodisplasia, leucemia mielógena aguda, | Pigmentação reticular rendilhada da pele, unhas dos dedos das mãos e dos pés distróficas, cabelos prematuramente grisalhos, queda dos cabelos, | Polegares trifalângicos, baixa estatura, anomalias dos braços |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | carcinoma espinocelular em idade jovem, malformações renais e cardíacas, microcefalia, hipogonadismo | baixa estatura, leucoplaquia oral, câncer espinocelular de cabeça e pescoço, fibrose pulmonar, osteopenia, hipogonadismo | |
| Genes inativados e (sinônimos) | *FANCA,* FANCC,* FANCG,* FANCB, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCI, FANCJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCQ (ERCC4), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV (REV7)*<br>Esses genes codificam proteínas conhecidas pela sua capacidade de proteger o genoma de dano excessivo induzido por agentes químicos de ligação cruzada | DKC1,† *TERC,† TERT,†*<br>*TINF2,† NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10)*<br>*WRAP53, STN1, NAF1, PARN, CTC1, ACD, RTEL1, POT1*<br>Esses genes codificam proteínas conhecidas pela sua participação na manutenção dos telômeros | Genes ribossômicos<br>*RPS19,‡ RPL11,‡*<br>*RPS26,‡ RPS10,‡*<br>*RPS35a,‡ RPS24,‡*<br>*RPS7, RPS17, RPL5, RPS20, RPS27, RPS28, RPS29, RPL15, RPL17, RPL26, RPL27, RPL31*<br>Mutações de genes não ribossômicos<br>*GATA1, TSR2* |
| Rastreamento e exames diagnósticos | 1. Teste de quebras cromossômicas induzidas por | 1. Análise quantitativa do comprimento dos telômeros | *Nota:* A insuficiência eritroide isolada é mais comum do |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | mitomicina C ou diepoxibutano utilizando fibroblastos da pele ou linfócitos do sangue periférico<br>2. Sequenciamento gênico | (*flow*-FISH) em linfócitos<br>2. Sequenciamento gênico | que a anemia aplásica totalmente desenvolvida<br>1. Não há testes de rastreamento, embora o nível sérico de ADA esteja frequentemente elevado<br>2. Sequenciamento gênico |

*As mutações desses genes são responsáveis por 85% dos casos. †As mutações desses genes são responsáveis por 40 a 45% dos casos. Os 14 genes identificados até o momento respondem por 70% dos pacientes com disqueratose congênita clinicamente diagnosticada.[5] ‡As mutações desses genes são responsáveis por 40 a 45% dos casos. ADA = adenosina desaminase; FISH = hibridização *in situ* por fluorescência.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A evolução natural da anemia aplásica é influenciada pela sua gravidade. Os pacientes com medula óssea hipoplásica apresentam anemia aplásica grave quando preenchem dois dos seguintes critérios laboratoriais: contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500/μℓ; contagem de plaquetas abaixo de 20.000/μℓ; ou contagem de reticulócitos de menos de 20.000/μℓ (e-Tabela 156.1). Os pacientes que não apresentam anemia aplásica grave frequentemente evoluem para aplasia grave, porém isso ocorre mais lentamente (cerca de 40% progridem em 5 anos). A anemia aplásica grave é potencialmente fatal; sem tratamento, está associada a uma taxa de mortalidade de 80% em 24 meses após o diagnóstico. O tratamento convencional de qualquer coorte de pacientes com anemia aplásica grave adquirida prolonga o tempo de vida, e muitos pacientes, particularmente os que receberam transplantes de células-tronco, são curados.

**e-Tabela 156.1** Escore de gravidade da anemia aplásica.*

| CLASSIFICAÇÃO | CRITÉRIOS |
|---|---|
| Grave | 1. Celularidade da medula óssea < 25% do normal ajustado para a idade<br>2. Pelo menos dois dos seguintes critérios<br>A. Contagem de neutrófilos < 500/mℓ<br>B. Contagem de plaquetas < 20.000/mℓ<br>C. Contagem de reticulócitos < 20.000/mℓ |
| Muito grave | 1. Anemia aplásica grave (igual ao anterior) MAIS |

| | |
|---|---|
| | 2. Contagem de neutrófilos < 200/mℓ |
| Não grave | 1. Pancitopenia e medula óssea hipocelular<br>2. Ausência de infiltrados medulares anormais<br>3. Pelo menos dois dos seguintes critérios<br>A. Hemoglobina < 100 g/ℓ<br>B. Contagem de plaquetas < 50.000/mℓ<br>C. Contagem de neutrófilos < 1.000/mℓ<br>4. Os índices não preenchem os padrões (anteriores) para “grave” ou “muito grave” |

*Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016;172:187-207.

## Anamnese

Os sintomas dessa síndrome, apesar das causas, quase sempre refletem baixas contagens de células sanguíneas. Os sintomas de apresentação mais comuns são aqueles associados à trombocitopenia e à anemia. As baixas contagens de plaquetas estão associadas a sangramento, frequentemente epistaxe e sangramento gengival, hematomas com traumatismo mínimo ou sem traumatismo e menorragia. A anemia é responsável pelos sintomas quase universais de fadiga e dispneia ao esforço leve. Alguns pacientes aplásicos podem apresentar infecções bacterianas ou fúngicas intercorrentes (em virtude da neutropenia grave), porém esses casos são menos comuns. A história familiar que inclui qualquer uma das características relacionadas na Tabela 156.3 deve levantar a suspeita de uma síndrome de insuficiência medular hereditária.

## Exame físico

A palidez e a taquicardia em repouso constituem sinais comuns de anemia, mas podem estar ausentes ou podem não ser perceptíveis em pacientes mais jovens ou naqueles cuja aplasia seja de início recente. Com frequência, são observadas manifestações hemorrágicas clássicas da trombocitopenia: petéquias (cutâneas ou palatinas), equimoses e epistaxe. A forma mais comum de anemia aplásica, a autoimune, raramente está associada a linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia, e, quando esses achados estão presentes, devem-se considerar diagnósticos alternativos, que devem ser formalmente excluídos (Capítulo 159). De modo semelhante, deve-se suspeitar de doença de insuficiência medular hereditária na presença de qualquer um dos seguintes achados: baixa estatura, endocrinopatias, osteopenia, achado de anomalias do desenvolvimento da pele, unhas, mãos ou braços, e malformações do coração, fígado ou sistema geniturinário (Tabela 156.3).

## Achados laboratoriais iniciais

A pancitopenia (anemia, leucopenia e trombocitopenia) é um achado de apresentação universal. A morfologia dos neutrófilos, das plaquetas e dos eritrócitos (hemácias) no esfregaço de sangue periférico é habitualmente normal, a não ser que haja deficiência de ferro concomitante, devido a sangramento ou evolução clonal de um estado de mielodisplasia.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação de pacientes com pancitopenia exige inicialmente o exame do esfregaço de sangue periférico (Capítulo 148). Se houver sinais morfológicos ou clínicos de deficiência de vitamina $B_{12}$ ou de ácido fólico (p. ex., neutrófilos hipersegmentados e macrócitos ovais), esses distúrbios devem ser formalmente excluídos, visto que pode não haver necessidade de aspirado e de biopsia de medula óssea nessas condições. Outros pacientes necessitam de aspirado e biopsia de medula óssea. É importante obter ambos os tipos de amostras. A biopsia é mais adequada para avaliar a celularidade global da medula óssea e fornece evidências mais sensíveis para alguns processos infiltrativos. A amostra aspirada pode ser examinada ao microscópio à procura de células anormais, mas também fornece células para análise citogenética (que pode fornecer evidências que sustentem o diagnóstico de mielodisplasia hipoplásica e leucemia aguda). Atualmente, estão surgindo mutações gênicas associadas às síndromes de insuficiência medular hereditárias e as mutações somáticas associadas a um alto risco de evolução clonal de síndromes de insuficiência medular para mielodisplasia (MDS) e leucemia mielógena aguda (LMA). Foi relatado que pacientes com anemia aplásica adquirida, nos quais são detectadas certas mutações somáticas (p. ex., *ASXL1* e *DNMT3A*) têm mais probabilidade de evoluir para a mielodisplasia do que aqueles sem mutações ou com mutações de *BCOR*, *BCORL1* ou *PIGA*. As mutações de *ASXL1*, *DNMT3A* e *TET2* são candidatos interessantes para avaliação de risco em pacientes com anemia aplásica, porém a questão não está solucionada (ver e-Tabela 156.2), visto que as mutações desses genes não são suficientes para causar MDS ou LMA.[8] Entretanto, é evidente que o sequenciamento gênico direcionado para mutações tanto herdadas quanto somáticas será cada vez mais utilizado na avaliação inicial de todos os pacientes com citopenias ou anemia aplásica não explicadas.[8b]

**e-Tabela 156.2** Mutações somáticas consideradas preditivas de evolução clonal para neoplasia mieloide.*

| VALOR PREDITIVO INSUFICIENTE | MUTAÇÕES DE ALTO VALOR PREDITIVO QUE OCORREM CONCOMITANTEMENTE COM *TET2, ASXL1* OU *DNMT3A* | ALTO VALOR PREDITIVO |
|---|---|---|
| *TET2* | *RUNX1* | *SF3B1* |
| *ASXL1*† | *EZH2* | *RUNX1* |
| *DNMT3A*† | *CBL* | *TP53* |
| | *BCOR* | *SRSF2*‡ |
| | *CUX1* | *ZRSR2*‡ |
| | *TP53* | *U2AF1*‡ |
| | *IDH1/IDH2* | |

*Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129:3371-3378. †São encontradas mutações somáticas de vários genes em cerca de um terço dos pacientes com anemia aplásica.§ Alguns relatam que *ASXL1* e *DNMT3A são* preditivos de evolução clonal¶¶ e sobrevida menor.¶ *TET2*, *TP53* e *RUNX1* também estão supostamente associados a progressão em pacientes com mielodisplasia, cujas células hematopoéticas apresentam uma deleção de 5q.** Tendo em vista a extraordinária prevalência dessas mutações, particularmente de *DNMT3A* e *TET2*, em indivíduos idosos hematologicamente normais,†† o papel funcional que elas desempenham na evolução clonal da anemia aplásica para a MDS ou a LMA não está bem esclarecido. São necessários estudos prospectivos multicêntricos de grande porte para esclarecer quais mutações somáticas ou combinações de mutações poderiam indicar o uso de tratamento preventivo. ‡As mutações desses fatores de *splicing* ocorrem com tanta frequência em combinação com outras mutações que seu valor preditivo como mutações de um único gene com alto valor preditivo ainda não pode ser avaliado. (De §Park HS, Park SN, Im K, et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2017;178:603-615. ¶¶Shimamura A. Aplastic anemia and clonal evolution: germ line and somatic genetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:74-82. ¶Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:35-47. **Scharenberg C, Giai V, Pellagatti A, et al. Progression in patients with low- and intermediate-1-risk del(5q) myelodysplastic syndromes is predicted by a limited subset of mutations. *Haematologica* 2017;102:498-508. ††Buscarlet M, Provost S, Zada YF, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions. *Blood* 2017;130:753-762.)

Raramente, nos estágios iniciais da aplasia, os achados de biopsia podem ser ligeiramente celulares. Pode ser necessário repetir a biopsia em 1 a 2 semanas para estabelecer claramente o diagnóstico. Conforme resumido na Figura 156.2, uma vez estabelecido o diagnóstico de anemia aplásica, é preciso obter uma série de testes adicionais. Tendo em vista a natureza potencialmente fatal dessa doença, os testes precisam ser obtidos simultaneamente, embora tenham três propósitos distintos: identificar variantes que precisam ser tratadas de maneira diferente, obter informações valiosas sobre cuidados de suporte e avaliar a adequação do paciente como possível receptor de transplante de células-tronco.

## *Como excluir variantes de anemia aplásica que precisam receber tratamento diferente*

A melhor opção terapêutica para muitos estados aplásicos diferentes consiste frequentemente em transplante de células-tronco de um irmão doador compatível; entretanto, existem alguns estados aplásicos que são tratados de maneira diferente. Por exemplo, uma criança com síndrome de insuficiência medular hereditária pode ter um irmão com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico, que também apresente o mesmo defeito genético. Os irmãos compatíveis com a mesma doença, mesmo se as contagens de células sanguíneas estiverem normais, não são doadores apropriados. Além disso, os pacientes com anemia de Fanconi são altamente intolerantes à radiação e a agentes de ligação cruzada nas doses usadas em esquemas de condicionamento convencional, e os pacientes com disqueratose sofrem excessivas morbidade e mortalidade após o transplante. Os pacientes com disqueratose congênita e as crianças com síndrome de Shwachman-Diamond também são intolerantes a esquemas de transplante convencionais e, com frequência, sofrem grave toxicidade pulmonar e hepática. Embora pacientes com anemia de Diamond-Blackfan sejam mais tolerantes a esquemas de condicionamento tradicionais, eles têm mais tendência a responder à terapia com glicocorticoides, e, se forem submetidos a transplante com células-tronco de um irmão afetado não diagnosticado, eles também terão uma resposta

precária. Por fim, todos os pacientes devem ser submetidos a rastreamento para HPN (Capítulo 152), utilizando a quantificação por citometria de fluxo de proteínas ancoradas ao GPI nos leucócitos (p. ex., CD14, CD24, CD16) e eritrócitos (CD55 e CD59), visto que mais da metade dos pacientes com anemia aplásica grave apresentará clones de HPN que podem se expandir durante o tratamento, resultando em hemólise e trombose.

## *Testes úteis nos cuidados de suporte*

Em algum momento durante a evolução da doença, serão necessárias transfusões de hemácias e plaquetas. São utilizados hemocomponentes irradiados e filtrados para prevenir a doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) associada à transfusão, para reduzir a aloimunização e para diminuir as complicações da infecção por citomegalovírus (CMV). A tipagem ABO e HLA é necessária. As infecções, que podem ser de origem bacteriana, viral ou fúngica, precisam ser rapidamente diagnosticadas e tratadas, não apenas pelo fato de que os pacientes frequentemente apresentam neutropenia, mas também pelo fato de que a terapia definitiva causará imunossupressão. No paciente gravemente neutropênico, com infecção aguda, uma vez obtidas as amostras de cultura e biopsia, deve-se instituir a antibioticoterapia empírica sem aguardar os resultados das culturas. A infecção por CMV após transplante é mais bem evitada em receptores soronegativos para CMV por meio do uso de hemocomponentes CMV-negativos (Capítulo 167).

## *Avaliação do paciente como candidato a transplante de células-tronco*

O momento do tratamento depende da gravidade da anemia aplásica e da idade do paciente. Os pacientes com hipoplasia medular leve e supressão leve da medula óssea podem ser observados rigorosamente para determinar o ritmo de ocorrência da hipoplasia. Em pacientes até 60 anos, com anemia aplásica adquirida grave ou dependência de transfusão, devem-se tomar medidas para avaliá-los imediatamente como possíveis receptores de transplante de células-tronco, procurando irmãos HLA-idênticos e, em casos apropriados, doadores compatíveis não aparentados.[9]

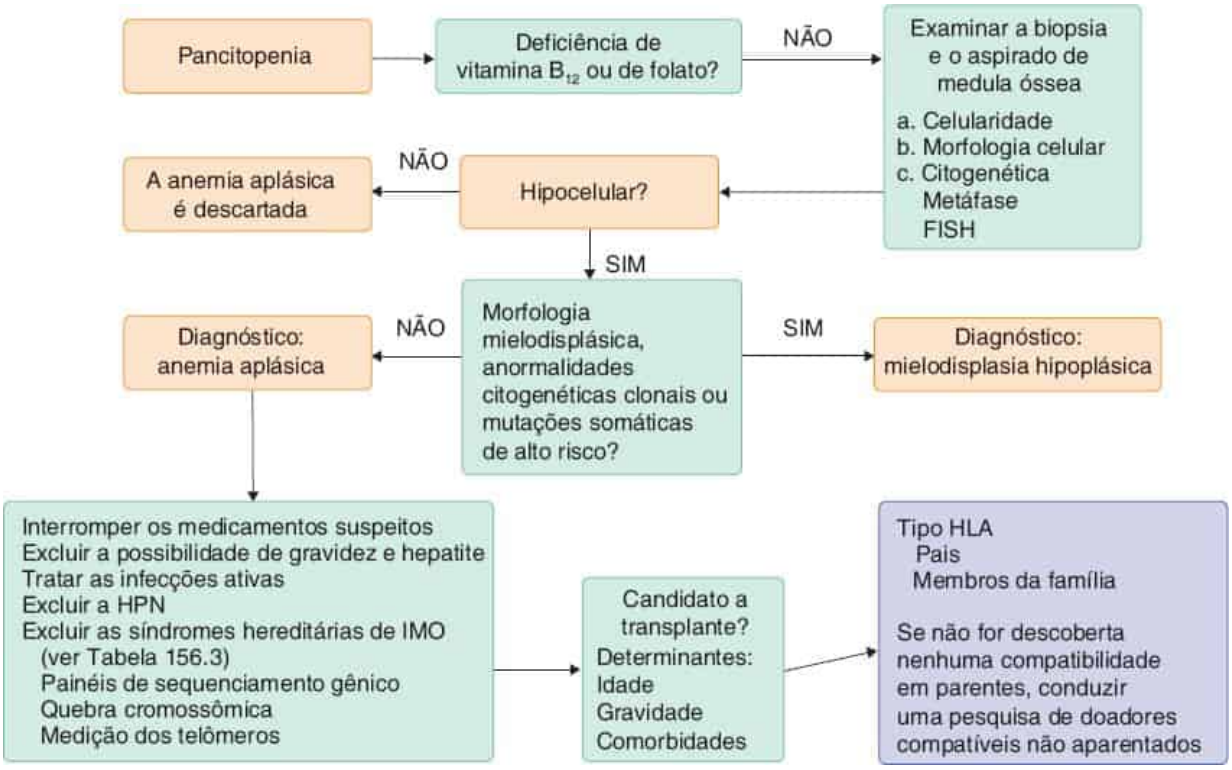


**FIGURA 156.2 Diagnóstico de pacientes com anemia aplásica.** Os pacientes que apresentam pancitopenia precisam ser submetidos a aspiração e biopsia de medula óssea, a não ser que haja sinais de deficiência de vitamina $B_{12}$ ou de folato. Se a medula óssea for celular, como aquela mostrada na Figura 156.1A, o diagnóstico de anemia aplásica é efetivamente excluído, visto que o diagnóstico exige hipocelularidade da medula óssea (como mostra a Figura 156.1B). Evidências microscópicas de alterações mielodisplásicas na amostra de medula óssea e evidências de anormalidade cromossômica clonal (por sequenciamento gênico direcionado ou citogenética [FISH interfase ou análise de metáfase]) indicam que o paciente apresenta mielodisplasia *hipoplásica* e deve ser tratado de acordo. Em todos os pacientes, independentemente da gravidade, os medicamentos suspeitos devem ser interrompidos, as infecções ativas precisam ser tratadas sem demora, e a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) deve ser excluída, assim como a gravidez e a hepatite. A exclusão das síndromes de insuficiência da medula óssea (IMO) hereditárias é essencial, particularmente a anemia de Fanconi e as telomeropatias (Tabela 156.3). Esses exames são obrigatórios para pacientes com histórias familiares positivas ou para qualquer um dos achados listados na Tabela 156.3. Os pacientes com anemia aplásica grave são aqueles que apresentam pelo menos dois dos seguintes achados: contagem absoluta de neutrófilos de menos de 500/μℓ; contagem de plaquetas abaixo de 20.000/μℓ ou contagem de reticulócitos inferior a 20.000/μℓ. Esses pacientes precisam ser tratados com terapia definitiva e devem ser avaliados

para a possibilidade de transplante de células-tronco, idealmente com tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) em nível de alelo (com base na sequência do DNA)[10] (paciente e membros da família, incluindo irmãos e, se necessário, os pais). Se houver necessidade, deve-se efetuar uma pesquisa de doadores não aparentados compatíveis.

## Diagnóstico diferencial

Os pacientes com anemia aplásica clássica apresentam, em sua maioria, doença imunologicamente mediada. Apesar das fortes evidências que respaldam esse mecanismo por alguns laboratórios de pesquisa nesses últimos 30 anos, não existe nenhum instrumento de rastreamento validado ou exame laboratorial certificado passível de confirmar ou de excluir uma doença imunomediada. Por conseguinte, a anemia aplásica autoimune idiopática continua sendo um diagnóstico de exclusão, após considerar outras causas, como substâncias químicas ou agentes virais, radiação, associação à gravidez, HPN e síndromes hereditárias de insuficiência medular. Em consequência, a obrigação do médico que estabelece o diagnóstico é considerar a possibilidade de doença induzida por substância química e radiação ou doença associada à gravidez. Além disso, é de suma importância descartar a possibilidade de HPN e de síndromes de insuficiência medular hereditárias (Figura 156.2).

### *Fármacos citotóxicos, produtos químicos e radiação*

É importante obter cuidadosamente uma história medicamentosa. Qualquer fármaco com o potencial de induzir anemia aplásica deve ser interrompido. É também importante perguntar aos pacientes sobre terapias alternativas que eles podem não considerar como “medicamentos”. Alguns fitoterápicos são conhecidos por conter moléculas (p. ex., fenilbutazona) não listadas no rótulo, mas que estão associadas ao desenvolvimento de aplasia (Tabela 156.2). De modo semelhante, deve-se obter uma história de exposição à radiação ou a substâncias químicas com capacidades mielossupressoras (Tabela 156.2). Os testes para metabólitos do benzeno detectam apenas uma exposição aguda e não representam indicadores confiáveis de exposição cumulativa nos pacientes. Embora seja intuitivamente evidente e prudente interromper o uso de agentes passíveis de provocar lesão grave das células-tronco, no momento em que a lesão já progrediu a ponto de causar anemia aplásica grave, muitos pacientes necessitam dos mesmos tipos de tratamento prescritos a pacientes com anemia aplásica autoimune.

### *Resposta idiossincrática a fármacos*

Se uma história farmacológica revelar a exposição a um agente comprovadamente associado a respostas idiossincrásicas (não relacionadas com a dose), esse agente também deve ser interrompido. Devido à probabilidade de que essas respostas sejam imunologicamente mediadas, o paciente deve ser tratado da mesma maneira que os pacientes com anemia aplásica idiopática grave e deve ser avaliado como possível candidato a transplante de células-tronco. Se, durante a avaliação diagnóstica do paciente e doadores potenciais, houver sinais de recuperação espontânea da medula óssea, pode-se optar por uma abordagem mais conservadora.

### *Hemoglobinúria paroxística noturna*

A HPN pode ser excluída por meio de rastreamento de CD55 e CD59 na superfície de granulócitos, monócitos e eritrócitos, utilizando a citometria de fluxo. O diagnóstico correto de HPN exige a ausência dessas proteínas e de outras proteínas ancoradas ao GPI em pelo menos dois tipos de células hematopoéticas. Outros aspectos característicos dessa síndrome podem incluir nível elevado de lipoproteína de baixa densidade (LDL), níveis elevados de bilirrubina indireta, haptoglobina baixa e teste de hemossiderina na urina positivo.

### *Anemia de Fanconi*

A anemia de Fanconi deve ser considerada em adultos de qualquer idade com história familiar de anemia aplásica, leucemia mielógena aguda ou mielodisplasia, ou carcinoma espinocelular em uma idade muito jovem. Essa doença também deve ser considerada em qualquer paciente com um dos achados físicos listados na Tabela 156.3 ou em pacientes com familiar que apresente qualquer um desses achados. Infelizmente, alguns pacientes com anemia de Fanconi não preenchem nenhum desses critérios, de modo que alguns hematologistas defendem a realização de um teste para anemia de Fanconi em todos os pacientes com menos de 40 anos com anemia aplásica. Essa doença pode ser excluída pela obtenção de um teste de quebra cromossômica (ver Tabela 156.3). Nesse teste, linfócitos ou fibroblastos cutâneos são expostos a agentes de ligação cruzada (p. ex., mitomicina C ou diepoxibutano) por um período de 2 a 3 dias; em seguida, os cromossomos em metáfase são examinados à procura de quebras cromossômicas e formas quadrirradiais (estruturas intercromossômicas de quatro braços). Se o contexto clínico for sugestivo (ver Tabela 156.3), porém os resultados do teste de quebra cromossômica dos linfócitos forem negativos ou equívocos, o teste com fibroblastos cutâneos é absolutamente necessário para excluir o diagnóstico. Uma vez estabelecido o diagnóstico, a anamnese, o exame físico, as contagens hematológicas e o teste de quebra cromossômica devem ser realizados em todos os membros imediatos da família.

Existem pelo menos 22 genes diferentes da anemia de Fanconi (ver Tabela 156.3), e, no momento, a identificação do gene mutado específico, utilizando os modernos métodos de sequenciamento do DNA, é amplamente utilizada e é importante para a informação prognóstica, para o rastreamento familiar e para propósitos de planejamento. As mutações dos genes *FANCA*, *FANCC* e *FANCG* são responsáveis pela maioria dos casos, de modo que o sequenciamento inicial pode concentrar-se nessas mutações. É fundamental conhecer o gene específico envolvido se forem planejados diagnóstico genético pré-implantação e fertilização *in vitro*, uma abordagem que teve sucesso, resultando em progênie não afetada e em doadores ideais de células-tronco do sangue do cordão umbilical para transplante de um irmão afetado.

Novas mutações podem ser distinguidas de variantes de sequências inconsequentes, utilizando a análise de complementação gênica, em que o gene mutante é introduzido em uma linhagem celular de um paciente com anemia de Fanconi estabelecida, com mutação conhecida do gene suspeito.

### *Disqueratose congênita*

Deve-se considerar a possibilidade de disqueratose congênita em todo adulto de qualquer idade com aplasia que tenha um membro da família que já teve anemia aplásica. De modo semelhante, a disqueratose congênita deve ser considerada se o paciente ou um membro da família tiveram leucemia mielógena aguda, mielodisplasia, distrofia ungueal, pigmentação da pele rendilhada, fibrose pulmonar, leucoplaquia oral, carcinoma espinocelular em idade muito jovem ou qualquer outro achado físico listado na Tabela 156.3. Essa doença, que é uma telomeropatia, pode ser excluída com frequência em pacientes cujos leucócitos circulantes apresentam telômeros normais ou com encurtamento mínimo, utilizando métodos de citometria de fluxo. Ainda não se sabe se a medição dos telômeros irá se tornar finalmente um teste de referência tão confiável quanto o teste de quebras cromossômicas para a anemia de Fanconi, visto que alguns pesquisadores relatam que é possível encontrar telômeros muito curtos em pacientes que apresentam outras causas de insuficiência da medula óssea. Entretanto, em pacientes com telômeros extremamente curtos (abaixo do primeiro percentil de comprimento normal dos telômeros) ou naqueles com história familiar ou achados físicos sugestivos, justifica-se a realização de um teste genético (Tabela 156.3). Por fim, em todos os membros da família imediata do paciente, devem-se efetuar exames individuais, com obtenção da anamnese e exame físico, juntamente com contagens do sangue periférico e análise do comprimento dos telômeros.

### *Anemia de Diamond-Blackfan*

A anemia de Diamond-Blackfan é uma síndrome de insuficiência medular hereditária, que apresenta, com mais frequência, insuficiência eritroide seletiva, constituindo, portanto, uma causa incomum de anemia aplásica grave totalmente desenvolvida. Embora alguns pacientes possam manifestar a doença na idade adulta, esses casos são descobertos, em sua maioria, no primeiro ano de vida e apresentam anemia, porém menos comumente neutropenia e trombocitopenia. As anormalidades fenotípicas, como baixa estatura e defeitos esqueléticos, constituem uma exceção nessa doença. É causada por mutações em uma de pelo menos 15 proteínas ribossômicas, e não se dispõe de testes de rastreamento simples tão confiáveis quanto aqueles utilizados para a anemia de Fanconi ou a disqueratose congênita. Entretanto, em pacientes com insuficiência eritroide inexplicada, o achado de níveis séricos elevados de adenosina-desaminase é fortemente sugestivo da doença, e deve-se considerar o diagnóstico genético (Tabela 156.3).

## Outras considerações diagnósticas

Anemia aplásica é descrita em receptores de aloenxertos de órgãos, nos quais os linfócitos T incompatíveis (do enxerto doado ou de hemocomponentes que não foram irradiados) induzem aplasia grave; em pacientes com mielodisplasia (Capítulo 172); em pacientes com estados de imunodeficiência congênita e adquirida (Capítulo 236); e em pacientes com doenças autoimunes estabelecidas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250) e fasciite eosinofílica (Capítulo 411), uma doença caracterizada por edema doloroso da pele e do tecido subcutâneo.

# TRATAMENTO

Para pacientes com formas mais leves de anemia aplásica, a terapia agressiva não está indicada. Uma abordagem passiva é mais problemática em pacientes com anemia de Fanconi e disqueratose congênita, visto que o transplante de células-tronco no início da vida é mais bem tolerado, e a terapia imunossupressora é ineficaz. Para as síndromes de insuficiência medular hereditárias (anemia de Fanconi, disqueratose congênita[10b] [telomeropatias] e anemia de Diamond-Blackfan), o transplante proporciona a única esperança para a cura da insuficiência da medula óssea, porém os esquemas de condicionamento para transplante e os estudos de acompanhamento específicos após o transplante para efeitos tardios[11] são exclusivos de cada doença específica (e-Tabela 156.3 e e-Tabela 156.4). Se houver evidências de doença subjacente mediada por autoimunidade (p. ex., insuficiência granulopoética ou eritroide isolada em pacientes com doenças reumáticas ou timoma), a terapia imunossupressora isolada é, com frequência, muito efetiva. De fato, para a anemia aplásica adquirida grave, é necessária a terapia imunossupressora isolada ou associada ao transplante de células-tronco.[11b] Os fatores de crescimento hematopoéticos recombinantes isolados são decepcionantes pela falta de eficácia,[A1b] com exceção do eltrombopague, uma pequena molécula agonista do receptor de trombopoetina (Capítulo 163).[12] Eltrombopague é efetivo como monoterapia e em combinação com globulina antitimócito de coelho e ciclosporina A,[12b] mas ainda há dúvidas sobre seu valor, embora promissor, como terapia de primeira linha e é objeto de estudo randomizado em andamento. Em pacientes com telômeros encurtados, o tratamento com danazol (800 mg/dia), um androgênio sintético, pode aumentar o tamanho dos telômeros e resultar em melhora hematológica substancial.[13] De modo semelhante, o danazol consegue aumentar a produção de eritrócitos em pacientes com anemia de Fanconi dependente de transfusão.

**e-Tabela 156.3** Anemia de Fanconi: diretrizes após transplante.*

| SISTEMA DE ÓRGÃOS OU PROCESSOS COM RISCO | RECOMENDAÇÕES |
|---|---|
| Risco de câncer | Assegurar a vacinação para HPV<br>Rastreamento dermatológico<br>Autoexame oral, exame odontológico a cada 6 meses e avaliação ORL a cada 12 meses (aumentar a frequência em indivíduos com DEVH)<br>Exame ginecológico anual com esfregaço de Papanicolaou e rastreamento do HPV |
| Metabolismo do ferro | Excluir a possibilidade de sobrecarga de ferro anualmente |

| | |
|---|---|
| Gônadas | Determinação do AMH sérico como marcador precoce potencial de insuficiência gonadal |
| Crescimento | Monitoramento do peso e da idade óssea<br>DXA antes e depois do transplante, a cada 2 anos<br>Determinação dos níveis de GH, IGF1, IGFBP3<br>Estadiamento de Tanner |
| Sistema endócrino | Rastreamento de diabetes melito, dislipidemia e deficiência de vitamina D<br>Excluir a possibilidade de necrose avascular em caso de dor óssea/articular |
| Psicossocial | Aconselhamento genético para o paciente e sua família<br>Assistência com planejamento familiar<br>Aconselhamento sobre estilo de vida (alimentação, exercício, exposição ao sol)<br>Ressaltar a necessidade de abstinência de consumo de bebidas alcoólicas e tabaco |
| Outros | Rastreamento de cataratas<br>PFH anualmente |

AMH = hormônio antimülleriano; DXA = densitometria por emissão de raios X de dupla energia; ORL = otorrinolaringologia; GH = hormônio do crescimento; DEVH = doença de enxerto *versus* hospedeiro; HPV = papilomavírus humano; IGF1 = fator de crescimento semelhante à insulina 1; IGFBP3 = proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina 3; PFH = provas de função hepática. *Baseada em recomendações da Second International Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Consensus Conference, May, 2016.[†] (De [†] Dietz AC, Savage SA, Vlachos A, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;9:1422-1428.)

**e-Tabela 156.4** Disqueratose congênita/telomeropatias: diretrizes após transplante.*

| SISTEMA DE ÓRGÃOS OU PROCESSOS COM RISCO | RECOMENDAÇÕES |
|---|---|
| Risco de câncer | Assegurar a vacinação para HPV<br>Rastreamento dermatológico a cada 12 meses<br>Autoexame oral, exame odontológico a cada 6 meses e avaliação ORL a cada 12 meses (aumentar a frequência em indivíduos com DEVH)<br>Exame ginecológico anual com esfregaço de Papanicolaou e rastreamento do HPV |
| Metabolismo do ferro | Excluir a possibilidade de sobrecarga de ferro anualmente |
| Pulmonar | Rastreamento de fibrose pulmonar por toda a vida<br>PFP anualmente<br>Em pacientes com dispneia e/ou baqueteamento digital, excluir a possibilidade de MAVP com TTCE |
| Gastrintestinal | Rastreamento de sinais/sintomas de estenose esofágica<br>PFH regularmente |
| Crescimento | Peso, altura<br>Níveis de GH, IGF1, IGFBP3<br>Idade óssea |
| Psicossocial | Aconselhamento genético para o paciente e sua família<br>Assistência com planejamento familiar<br>Aconselhamento sobre estilo de vida (alimentação, exercício, exposição ao sol)<br>Ressaltar a necessidade de abstinência de consumo de bebidas alcoólicas e tabaco |
| Outros | Rastreamento de catarata |

| | |
|---|---|
| | Descartar a possibilidade de necrose avascular em caso de dor óssea ou articular,<br>Rastreamento para osteoporose (DXA) a cada 2 anos |

DXA = densitometria por emissão de raios X de dupla energia; ORL = otorrinolaringologia; GH = hormônio do crescimento; DEVH = doença de enxerto *versus* hospedeiro; HPV = papilomavírus humano; IGF1 = fator de crescimento semelhante à insulina 1; IGFBP3 = proteína de ligação do fator de crescimento 1 semelhante à insulina 3; MAVP = malformação arteriovenosa pulmonar; PFH = provas de função hepática; PFP = provas de função pulmonar; TTCE = ecocardiografia contrastada transtorácica à base de microbolhas. *Baseada em recomendações da Second International Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Consensus Conference, May, 2016.† (De †Dietz AC, Savage SA, Vlachos A, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;9:1422-1428.)

**Síndromes hereditárias de insuficiência medular e transplante**

Um fator fundamental no manejo bem-sucedido de crianças e adultos com síndromes hereditárias de insuficiência da medula óssea é a necessidade de tratamento em centros com experiência e competência. O manejo desses pacientes antes e depois do transplante é complexo e precisa ser individualizado para as características peculiares de cada doença. Em crianças com anemia de Fanconi que receberam transplante de células-tronco de um irmão compatível, as taxas de sobrevida em 5 anos são de aproximadamente 90%. Em pacientes com anemia de Diamond-Blackfan e telomeropatias, as taxas de sobrevida após transplante não foram iguais àquelas observadas em pacientes com anemia de Fanconi, porém isso pode refletir o fato de que as crianças transplantadas de menos idade respondem melhor, de modo que a realização de transplante em crianças com anemia de Fanconi, independentemente das contagens hematológicas, pode ser considerada como padrão de tratamento. A morbidade tardia e a mortalidade constituem complicações do manejo de pacientes com telomeropatias submetidos a transplante,[15] e os pacientes com anemia de Diamond-Blackfan podem ser tratados por longos períodos de tempo com esteroides isoladamente. Em consequência, ainda não foi estabelecido o momento preciso de realização de transplante em pacientes com telomeropatias e com anemia de Diamond-Blackfan.

## Transplante de células-tronco hematopoéticas: irmão doador compatível

Para pacientes com anemia aplásica grave, o transplante adiantado de células-tronco (Capítulo 168) oferece as vantagens da imunossupressão, uma infusão de

células-tronco novas “saudáveis” e a expectativa de que as células linfoides que suprimiram a medula óssea em primeiro lugar sejam substituídas por células mais normais derivadas do doador, sem capacidade mielossupressora.[13b] Essas vantagens são sustentadas por estudos retrospectivos de grande porte sugerindo que o transplante de células-tronco é superior à terapia imunossupressora isolada para o tratamento de anemia aplásica grave, particularmente em pacientes com menos de 40 anos. No passado, essa abordagem era relevante para a minoria de pacientes, visto que apenas 25 a 30% têm um irmão HLA-compatível; entretanto, avanços substanciais nos desfechos dos receptores de transplantes de células-tronco de doadores que não sejam irmãos expandiram de maneira substancial as fontes de doadores potenciais. Essas fontes alternativas de doadores devem ser consideradas sobretudo para pacientes que não responderam à terapia imunossupressora. Para os pacientes que estão considerando o transplante como tratamento de primeira linha, é preciso analisar os riscos peculiares de mortalidade precoce relacionada com o tratamento e o risco tardio de DEVH (Capítulo 168). Os pacientes que consideram o uso de terapia imunossupressora sem transplante devem ser conscientizados dos riscos de recorrência e da evolução clonal tardia e potencialmente fatal para a mielodisplasia ou leucemia aguda.

A não ser que o doador seja um gêmeo, as células-tronco derivadas da medula óssea, e não do sangue periférico, devem constituir a fonte de células-tronco do doador. Estudos que testam a efetividade comparativa do sangue periférico como fonte de células-tronco relataram que a fonte de sangue periférico está associada a excesso de mortalidade em consequência de aumento da incidência de DEVH crônica. Os receptores (nos quais foram excluídas formalmente as síndromes hereditárias de insuficiência medular) recebem inicialmente ciclofosfamida em altas doses, com globulina antitimócito (ATG) equina ou alentuzumabe como esquema preparatório. A terapia imunossupressora ligada ao transplante começa 2 a 4 dias antes da infusão de células-tronco. Os esquemas de imunossupressão após o transplante são absolutamente necessários e variam de um centro para outro. A complicação de fracasso do enxerto com essa abordagem é incomum (< 5%), a DEVH aguda de graus II a IV é observada em 30 a 50% dos receptores, 25% apresentam DEVH crônica, e a sobrevida a curto prazo (dois anos) após o transplante é de quase 90%. As taxas de sobrevida em 10 anos são muito dependentes da idade: 85, 77 e 66% para receptores na primeira, segunda e terceira décadas de vida, respectivamente. Em pacientes com 40 anos ou mais, a taxa de sobrevida em 10 anos é de apenas 49%. O impacto da idade é substancial e constitui um importante fator de decisão na escolha da terapia de primeira linha. O transplante de células-tronco singênicas (de gêmeos) representa a única exceção a essa regra. Nesses casos, o transplante de células-tronco constitui a primeira escolha ideal, até mesmo em pacientes idosos.[14]

## Transplante de células-tronco hematopoéticas: doador não aparentado compatível

O uso de medula óssea de um doador não aparentado HLA-compatível deve ser considerado para pacientes que não têm irmãos HLA-idênticos, que não

responderam à terapia imunossupressora e que são refratários à transfusão de plaquetas. Assim como com doadores aparentados compatíveis, o uso de células-tronco derivadas do sangue periférico está associado a taxa de mortalidade mais elevada do que a observada com células-tronco derivadas da medula óssea. Os resultados não foram tão favoráveis quanto aqueles associados ao uso de medula óssea de irmãos HLA-idênticos, porém essa estratégia melhorou no decorrer da década passada, em parte como resultado da seleção mais acurada de doadores HLA-compatíveis e, em parte, devido a ajustes de redução da intensidade das doses efetuados nos esquemas de condicionamento pré-transplante. Com efeito, em algumas populações pediátricas, alguns centros estão agora relatando resultados idênticos em crianças transplantadas com células da medula de doadores aparentados HLA-compatíveis e doadores não aparentados compatíveis. Os esquemas de condicionamento que excluem ATG ou que utilizam ATG de coelho em vez de ATG equina[A1] estão associados a desfechos inferiores, e os esquemas de condicionamento menos tóxicos parecem ter melhorado a sobrevida (65% para pacientes com mais de 16 anos e 75% para aqueles com até 16 anos). Os esquemas de condicionamento à base de fludarabina melhoraram substancialmente os resultados de transplantes de doadores não aparentados compatíveis. Com efeito, os progressos têm sido alentadores o suficiente para recomendar fortemente que a busca de doador não aparentado seja iniciada por ocasião do diagnóstico em qualquer paciente com menos de 30 anos. Os adultos com mais de 30 anos devem ser considerados candidatos a transplante de células-tronco de doador alternativo se houver fracasso de duas tentativas de terapia imunossupressora.

## Terapia imunossupressora

Para pacientes com anemia aplásica adquirida, o tratamento com ATG isoladamente prolonga a sobrevida, em comparação com cuidados de suporte apenas, ao passo que, para pacientes com anemia aplásica leve (não grave), nenhum tratamento ou ATG isoladamente é suficiente. Entretanto, em pacientes com anemia aplásica grave, a combinação ATG e ciclosporina é superior ao tratamento com ATG isoladamente. A combinação reduz a mortalidade e produz taxas de resposta global mais rápidas e mais altas do que a ATG como único agente. Todas as faixas etárias podem beneficiar-se da terapia imunossupressora, e, diferentemente do transplante de células-tronco, a idade avançada não representa uma contraindicação. A ATG é administrada durante 4 a 5 dias, porém a ciclosporina é prescrita por 6 meses, quando então a sua dose é reduzida lentamente, no decorrer de um período de 1 ano ou mais. O tempo mediano para a resposta é de 120 dias. As respostas completas são definidas como a resolução da pancitopenia e o desenvolvimento de contagens hematológicas normais. As recidivas são incomuns (10%) nos pacientes que apresentam resposta completa. Os pacientes com resposta parcial são aqueles cujas contagens não se normalizam por completo, mas que não necessitam mais de suporte transfusional. Quarenta a 60% desses pacientes sofrem recidiva em 5 anos, porém a maioria responderá a um ciclo repetido de terapia imunossupressora. Alguns necessitarão de terapia imunossupressora crônica com ciclosporina para manterem-se livres de transfusão. Os que sofrem recidivas que não respondem

apresentam prognóstico sombrio. O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52 humanizado, também tem atividade terapêutica, porém os melhores resultados são obtidos nos casos de recidiva e refratários. Além disso, esse fármaco diminui a incidência de DEVH, porém não é recomendado como terapia imunossupressora de primeira linha.

A Figura 156.3 fornece uma abordagem para o tratamento da anemia aplásica adquirida grave.

Existem algumas ressalvas importantes relacionadas com o uso de terapia imunossupressora em pacientes com anemia aplásica. Em primeiro lugar, os pacientes podem apresentar reações alérgicas durante transfusões de ATG. Essas reações não são, necessariamente, uma contraindicação ao uso desse agente. A redução da velocidade da infusão após pré-medicação com glicocorticoides e anti-histamínicos frequentemente resolve esse problema. A febre e os calafrios podem ser sinais de liberação de citocinas das células danificadas no reservatório de linfócitos T, de modo que esses sinais não devem ser usados como motivo para interromper o tratamento. Em segundo lugar, se um paciente que respondeu à ATG apresentar posteriormente uma recidiva, um segundo ciclo de ATG pode ser prescrito e, com frequência, é efetivo, embora o alentuzumabe também seja efetivo em pacientes com recidiva. Em terceiro lugar, parece evidente que um longo intervalo entre o diagnóstico de anemia aplásica e a instituição da terapia imunossupressora seja um preditor negativo de resposta. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, certamente nas primeiras 3 semanas após o estabelecimento do diagnóstico inicial.

## Glicocorticoides na anemia de Diamond-Blackfan

Embora o mecanismo pelo qual os glicocorticoides induzem remissões em pacientes com anemia de Diamond-Blackfan não seja conhecido, quase 80% dos pacientes respondem inicialmente. O tratamento com prednisona é iniciado com 2 mg/kg/dia, e a dose é reduzida de maneira gradual após obter um aumento da hemoglobina para 10 g/dℓ. A maioria dos pacientes necessita de uma dose baixa em dias alternados, porém 15% permanecem em remissão sem esteroides. Nesses casos, a sobrevida até 40 anos é quase universal. Entre os pacientes que necessitam de suporte contínuo com esteroides, 75% alcançam a idade de 40 anos. Apenas metade dos pacientes com anemia grave resistente a esteroides sobrevive até os 40 anos.

## Cuidados de suporte

### Transfusões de plaquetas

Na ausência de hemorragia ou de infecção, as transfusões de plaquetas são comumente administradas apenas quando a contagem plaquetária diminui para 10.000/mℓ ou menos (Capítulos 163 e 167); entretanto, na presença de infecção ativa ou hemorragia, os limiares de transfusão são, com frequência, estabelecidos

em 20.000/μℓ ou mais. Se houver coexistência de hemorragia e infecção, é prudente descartar a possibilidade de coagulação intravascular disseminada, visto que pode haver necessidade de plasma fresco congelado ou crioprecipitado, juntamente com a transfusão de plaquetas. Deve-se evitar o uso de fármacos (p. ex., ácido acetilsalicílico) que inibam a função plaquetária, assim como atividades passíveis de resultar em traumatismo. O ciclo menstrual deve ser suprimido com contraceptivos orais ou outros agentes.

**Transfusões de hemácias**

Devem-se administrar concentrados de hemácias filtradas para suprir as necessidades das atividades diárias do paciente. Tendo em vista a variação interpessoal substancial, e visto que as comorbidades influenciam a tolerância ao exercício, não é possível estabelecer firmemente um valor-alvo de hemoglobina para todos os pacientes. Entretanto, como regra geral, o valor é mais elevado em pacientes idosos do que em pacientes jovens. As crianças com níveis de hemoglobina tão baixos quanto 6 g/dℓ podem apresentar um grau de compensação razoável. Os adultos com doença cardiopulmonar subjacente podem apresentar anemia sintomática com níveis de 8 g/dℓ. Se houver necessidade de terapia transfusional crônica, o desenvolvimento de sobrecarga de ferro pode exigir terapia de quelação.

**Manejo das infecções**

Os principais desafios relacionados com infecções resultam da imunossupressão utilizada (como tratamento primário ou como componente de um esquema de transplante de células-tronco), mais do que da neutropenia. Por essa razão, a profilaxia antibacteriana, antiviral e antifúngica é rotineiramente utilizada em receptores de transplante. Em muitos centros, os pacientes com neutropenia grave tratados apenas com terapia imunossupressora são tratados de maneira semelhante durante um período de 2 a 3 meses após a administração de ATG. Alguns estudos realizados sugeriram que a administração de G-CSF diminui a morbidade atribuída às infecções, embora não exista nenhuma vantagem clara em termos de sobrevida global. É importante assinalar que o início da febre exige avaliação clínica imediata e antibioticoterapia empírica, conforme descrito no Capítulo 265.

## PREVENÇÃO

Além das medidas de saúde pública que controlam a exposição ao benzeno, a hidrocarbonetos aromáticos e à radiação, poucas medidas podem ser tomadas para prevenir a anemia aplásica adquirida. Nas síndromes de insuficiência medular hereditárias, a prevenção é possível. Uma vez identificado o probando, podem ser identificados outros membros da família afetados, portadores e irmãos sem alelo mutante, e os resultados genéticos podem ser aplicados não apenas na decisão do tratamento preventivo (transplante de células-tronco) como também no planejamento familiar (para diagnóstico genético antes da implantação, seguido de fertilização *in vitro*). O transplante de células-tronco derivadas do sangue do cordão umbilical para síndromes de insuficiência medular hereditárias é efetivo e está associado a uma baixa incidência de DEVH, de modo que a

coleta de amostras de sangue do cordão umbilical de irmãos recém-nascidos é altamente recomendada.

Como todas as células somáticas de crianças e adultos com anemia de Fanconi são hipersensíveis a agentes alquilantes e ao estresse oxidativo, eles *não* devem receber doses convencionais de radiação ou de agentes alquilantes para condicionamento para transplante ou para tratamento de neoplasias malignas (p. ex., carcinoma espinocelular). Felizmente, o reservatório de doadores potenciais aumentou hoje em dia, com a possível realização de transplantes de doadores alternativos em pacientes com anemia de Fanconi,[16] e o condicionamento sem radiação com níveis reduzidos de agentes alquilantes também tem sido bem-sucedido.[17]

Ocorre evolução clonal (p. ex., para mielodisplasia e leucemia aguda) em 10 a 20% dos pacientes com anemia aplásica adquirida e em até 40% das crianças e adultos com disqueratose congênita e anemia de Fanconi. Em pacientes com anemia aplásica adquirida, essa complicação provavelmente evolui por meio de um processo de seleção clonal e adaptação e, por esse motivo, é observada com menos frequência em pacientes com respostas completas ao tratamento do que naqueles com respostas menos completas (que, portanto, apresentam supressão contínua da hematopoese). Isso sugere que estratégias mais efetivas de terapia imunossupressora podem controlar melhor o dano contínuo à medula óssea e diminuir a incidência da evolução clonal. Mesmo quando os pacientes respondem a essa abordagem, recomenda-se fortemente uma vigilância regular, com contagens hematológicas e exames anuais da medula óssea à procura de evidências genéticas ou citogenéticas de evolução clonal.

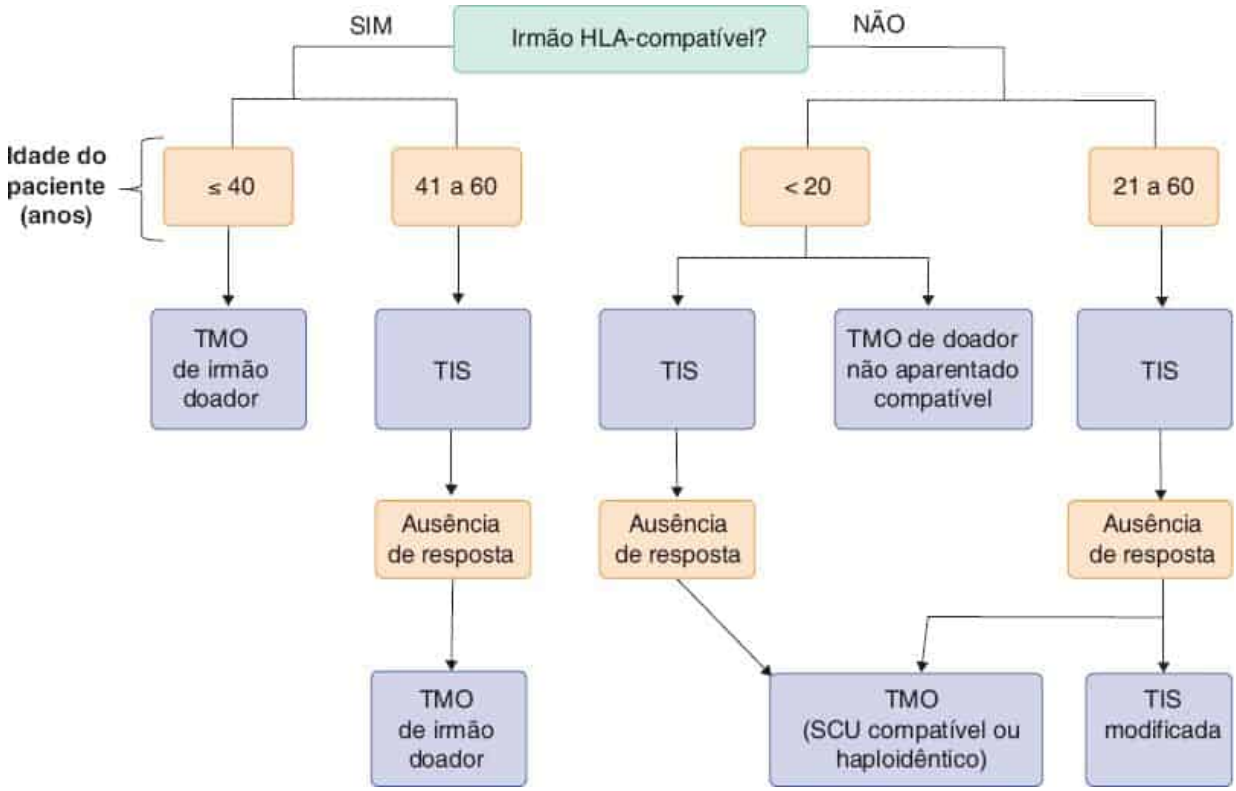


**FIGURA 156.3 Abordagem terapêutica para o tratamento da anemia aplásica adquirida grave.** A terapia imunossupressora (TIS) com globulina antitimócito (ATG) e ciclosporina ou transplante de medula óssea (TMO) constituem as duas opções de primeira linha para o tratamento. A modalidade utilizada depende de três fatores essenciais: a idade, a presença de comorbidades e a disponibilidade de um doador de medula apropriado. Embora os pontos de corte específicos para a idade no algoritmo sejam ligeiramente diferentes de um centro para outro, a abordagem geral é muito semelhante no mundo inteiro. O algoritmo mostrado representa uma abordagem desse tipo. Sugere o TMO com irmão compatível como tratamento de primeira linha para qualquer paciente com menos de 40 anos; entretanto, para pacientes de 41 a 60 anos, o TMO é reservado para os que não respondem à TIS de primeira linha. Devido à possível ocorrência de remissões tardias, são necessários 6 meses de terapia antes de declarar o insucesso terapêutico da TIS. Para pacientes que não têm irmão HLA-compatível, a abordagem é diferente e mais variável de uma instituição para outra e continua evoluindo à medida que a tipagem HLA passa a depender totalmente de ensaios do nível de alelos (sequenciamento do DNA) (ver comentário E1) e à medida que melhora a prevenção da doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). Atualmente, para pacientes com menos de 20 anos, os tratamentos de primeira linha razoáveis consistem em terapia imunossupressora ou TMO de doador não aparentado compatível. Para pacientes entre 21 e 60 anos, recomenda-se inicialmente a TIS. Para aqueles que estão nesse grupo, cujas respostas são subótimas, as alternativas

incluem: (a) TIS repetida com modificações (p. ex., adição de eltrombopague ou um agente experimental) e (b) um transplante de doador alternativo (p. ex., doador compatível de sangue do cordão umbilical ou doador haploidêntico). Para o segundo ciclo de TIS, as taxas de resposta são de 35% em pacientes inicialmente refratários e de 60% em pacientes cuja doença respondeu inicialmente, porém sofreu recidiva. Para pacientes com mais de 60 anos, a terapia imunossupressora constitui a única opção razoável nesse momento, e, se o paciente não responder, pode-se tentar um segundo ciclo de TIS com agentes adicionais (p. ex., androgênios, eltrombopague ou novos agentes). A toxicidade das modalidades de transplante no paciente idoso é atualmente alta, e o TMO nesses pacientes só deve ser realizado no contexto de um ensaio clínico rigorosamente analisado. TMO = transplante de medula óssea; TIS = terapia imunossupressora; SCU = sangue do cordão umbilical.

## PROGNÓSTICO

### Anemia aplásica adquirida

A gravidade da anemia aplásica e a idade são determinantes importantes da sobrevida a longo prazo. Esses dois fatores influenciam a escolha do tratamento. A investigação diagnóstica não deve ser adiada, visto que a intervenção precoce está associada a um prognóstico mais satisfatório. Os transplantes de irmãos doadores compatíveis estão associados a taxas mais elevadas de resposta, menores taxas de recidiva, taxas de sobrevida a longo prazo de aproximadamente 80% e menor incidência de evolução clonal. A terapia imunossupressora está associada a taxas de sobrevida a longo prazo (10 anos) de 70 a 75% nos pacientes que respondem. Aproximadamente 50% dos sobreviventes em longo prazo que foram tratados com agentes imunossupressores apresentam complicações em longo prazo, inclusive recidiva, distúrbios hematopoéticos clonais, doença renal e osteonecrose. A infecção constitui a causa mais comum de morte em pacientes de qualquer idade tratados com imunossupressão isoladamente ou com transplante de células-tronco.

Cerca de 35% dos pacientes com anemia aplásica adquirida apresentam hematopoese clonal, que em geral é determinada citogeneticamente ou por meio de sequenciamento gênico direcionado. Algumas alterações citogenéticas e genéticas estão associadas a melhor resposta à terapia imunossupressora (p. ex., trissomia do 8 e mutações de *PIGA*, *BCOR* e *BCORL1*) e a maior sobrevida sem progressão. Outras alterações (p. ex., monossomia do 7, mutações *DNMT3A*, *TET2* e *ASXL1*) parecem ter menos tendência a responder à imunossupressão e, com mais frequência, progridem para uma síndrome mielodisplásica (ver e-Tabela 156.2). Entretanto, pacientes com achados citogenéticos "favoráveis" (p. ex., trissomia do 8) não são livres dos riscos de MDS/LMA. Além disso, as mutações *TET2* e *DNMT3A* são extraordinariamente comuns em adultos idosos que não apresentam insuficiência medular nem MDS/LMA.[18] Em consequência, embora progressos ativos estejam sendo realizados na aplicação de métodos genômicos ao problema da evolução clonal em pacientes com anemia aplásica, essas mutações isoladamente não podem ser utilizadas como fatores determinantes na tomada de decisões terapêuticas.

## Síndromes hereditárias de insuficiência medular

Os pacientes com disqueratose congênita e anemia de Fanconi não respondem à terapia imunossupressora. O transplante de células-tronco com abordagens não mieloablativas tem o potencial de curar o componente da insuficiência medular dessas doenças e de prolongar a vida do paciente. Entretanto, não tem nenhum efeito sobre a redução da outra complicação comum e potencialmente fatal de carcinoma espinocelular. Existem boas razões teóricas para antecipar que o transplante bem-sucedido irá reduzir a probabilidade de evolução clonal para a mielodisplasia e a leucemia aguda. A decisão quanto à realização de transplante é influenciada por outros fatores determinantes, conforme descrito anteriormente. Tendo em vista essas complexidades, nenhuma regra clara de "quando transplantar" pode ser aplicada a todos os pacientes com essas doenças; entretanto, existe a aceitação geral de que a realização de transplante precocemente na infância está associada a menos complicações em curto e longo prazo. Tendo em vista essas questões difíceis, todos os pacientes devem ser avaliados precocemente em um centro de transplante especializado, e os membros da família devem ser submetidos a rastreamentos por hematologistas, geneticistas e especialistas em aconselhamento genético, com uso de laboratórios especializados.

Em pacientes com disqueratose, pequenas séries de casos relatam bons resultados após esquemas de condicionamento não mieloablativos contendo fludarabina; entretanto, não se dispõe de estudos de tamanho suficiente para permitir recomendações concretas, exceto que os pacientes devem ser encaminhados a um centro experiente, tendo em vista os outros sistemas de órgãos particularmente em risco (p. ex., pulmão e fígado). Em crianças com anemia de Fanconi, com esquemas de condicionamento apropriados, os receptores de transplante de irmão compatível apresentam uma taxa esperada de sobrevida em 5 anos de 90% ou mais; com os modernos esquemas de condicionamento, os transplantes de doadores alternativos em crianças de até 10 anos são igualmente bem-sucedidos. Em pacientes com anemia de Diamond-Blackfan, os receptores de transplante de irmãos doadores apresentam taxas de sobrevida em 3 anos de cerca de 80%; entretanto, ainda não foi estabelecido o papel dos transplantes de doadores não aparentados compatíveis.

## Tratamentos futuros

Para pacientes com anemia aplásica adquirida, as pequenas moléculas direcionadas *seletivamente* para os clones de linfócitos T responsáveis pela supressão da hematopoese e aumento das atividades dos linfócitos T reguladores[19] podem fornecer estratégias mais efetivas e menos tóxicas para a terapia imunossupressora. Para todos os pacientes com anemia aplásica, os novos avanços no transplante de doadores alternativos tornaram essa modalidade mais amplamente disponível para pacientes que anteriormente não eram considerados candidatos ideais. Com os maiores conhecimentos adquiridos sobre a patogenia molecular da DEVH grave, o controle dessa complicação potencialmente fatal continuará melhorando. Para crianças com anemia aplásica não grave, a taxa de sobrevida livre de progressão em 10 anos é de apenas cerca de 25%, sugerindo a necessidade de ensaios clínicos prospectivos de intervenção precoce (p. ex., transplante de medula óssea). Para pacientes com síndromes de insuficiência medular hereditárias, cujos genes foram, em grande parte, identificados, a possibilidade de terapia gênica de células-tronco representa uma enorme promessa teórica e foi validada em modelos murinos da doença e por experimentos dessa natureza.

A1. Yang N, Chen J, Zhang H, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naive aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2017;96:2031-2043.

A1b. Tichelli A, de Latour RP, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105:1223-1231.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018;131:717-732.
2. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017;129: 2908-2916.
3. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. *Blood*. 2016;128:2504-2509.
4. Boddu PC, Kadia TM. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2019;102:103-110.
5. Dietz AC, Mehta PA, Vlachos A, et al. Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:726-735.

5b. Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2020;136: 1262-1273.

6. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130:424-432.
7. Stanley N, Olson TS, Babushok DV. Recent advances in understanding clonal haematopoiesis in aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177:509-525.
8. Challen GA. Dominating the negative: how DNMT3A mutations contribute to AML pathogenesis. *Cell Stem Cell*. 2017;20:7-8.

8b. Mangaonkar AA, Ferrer A, Pinto E Vairo F, et al. Clinical applications and utility of a precision medicine approach for patients with unexplained cytopenias. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1753-1768.

9. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2018;379:1643-1656.

10. Eapen M, Wang T, Veys PA, et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4:e325-e333.

10b. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. *Blood*. 2020;136:1274-1283.

11. Dietz AC, Savage SA, Vlachos A, et al. Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1422-1428.

11b. Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries. *Br J Haematol*. 2021. [Epub ahead of print.]

12. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:450-456.

12b. Imada K, Obara N, Iida H, et al. Eltrombopag in combination with rabbit anti-thymocyte globulin/cyclosporine A in immunosuppressive therapy-naïve patients with aplastic anemia in Japan. *Intern Med*. 2021;60:1159-1168.

13. Townsley DM, Winkler T. Nontransplant therapy for bone marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:83-89.

13b. Iftikhar R, Chaudhry QUN, Anwer F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies. *Blood Rev*. 2021;47:100772.

14. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172:187-207.

15. Pagliuca S, de Latour RP, Volt F, et al. Long term outcomes of cord blood transplantation from an HLA-identical sibling for patients with bone marrow failure disorders: a report from Eurocord, Cord Blood Committee (CBC-CTIWP) and Severe Aplastic Anemia Working Party (SAAWP) of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1939-1948.

16. MacMillan ML, Defor TE, Young JA, et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Blood*. 2015;125:3798-3804.

17. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. *Blood*. 2017;129:2308-2315.

18. Buscarlet M, Provost S, Zada YF, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions. *Blood*. 2017;130:753-762.

19. Xu T, Stewart KM, Wang X, et al. Metabolic control of TH17 and induced Treg cell balance by an epigenetic mechanism. *Nature*. 2017;548:228-233.

**Foi estabelecido o diagnóstico de anemia de Fanconi por testagem de quebras cromossômicas em um homem de 19 anos com anemia aplásica grave. Qual das seguintes alternativas constitui o tratamento de primeira linha preferido?**

A. Globulina antitimócito (ATG).

B. Transplante de medula óssea de doador aparentado e compatível após condicionamento à base de fludarabina.

C. Transplante de células-tronco hematopoéticas do sangue do cordão umbilical após condicionamento incluindo irradiação.

D. Terapia de suporte com agentes estimuladores de eritropoese (AEE) e fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF).

E. Ciclosporina.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas não está correta sobre as síndromes de insuficiência medular hereditárias?**

A. A maioria dos genes conhecidos inativados na anemia de Fanconi codifica proteínas que protegem o genoma de danos excessivos induzidos por agentes químicos de ligação cruzada.

B. A maioria dos genes conhecidos inativados na disqueratose congênita codifica proteínas que participam na manutenção dos telômeros.

C. A maioria dos genes conhecidos inativados na anemia de Diamond-Blackfan codifica proteínas ribossômicas.

D. O melhor rastreamento para a anemia de Diamond-Blackfan é a testagem de quebras cromossômicas.

E. O melhor teste de rastreamento para disqueratose congênita é a análise quantitativa do comprimento dos telômeros (*flow*-FISH) em linfócitos.

Concluir questão

**Em um paciente com pancitopenia, qual das seguintes anormalidades no esfregaço de sangue periférico proporciona um indicador útil de que a pancitopenia é causada por anemia aplásica?**

A. Leucócitos polimorfonucleares hipersegmentados.

B. Eritrócitos nucleados.

C. Dacriócitos.

D. Plaquetas gigantes.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**A patogenia da maioria dos casos de anemia aplásica adquirida pode ser atribuída a:**

A. Exposição ambiental ao benzeno e seus derivados.

B. Defeitos hereditários do reparo do DNA.

C. Infecção por parvovírus.

D. Autoimunidade.

E. Exposição à radiação.

Concluir questão

# 157 POLICITEMIA VERA, TROMBOCITEMIA ESSENCIAL E MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

JASON GOTLIB

## DEFINIÇÃO

Na classificação revisada da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016 a categoria principal das neoplasias mieloproliferativas (NMP) é constituída por sete doenças (Tabela 157.1), incluindo a policitemia vera (PV), a trombocitemia essencial (TE) e a mielofibrose primária (MFP).[1] O termo abrangente "NMP *BCR-ABL1*-negativas" é empregado para distinguir esses distúrbios da leucemia mieloide crônica (LMC), que também está incluída na categoria de NMP e é molecularmente definida pelo oncogene de fusão *BCR-ABL1*. (A LMC é discutida no Capítulo 175.) A PV, a TE e a MF são distúrbios crônicos de células-tronco mieloides, que se caracterizam pela produção excessiva de células de diferenciação terminal e por um potencial variável de evolução para a leucemia mieloide aguda, também designada como NMP de fase blástica. Embora essas neoplasias existam ao longo de um espectro contínuo de doenças, cada uma delas exibe características moleculares, biológicas e clínicas heterogêneas, que se traduzem em histórias naturais singulares.

**Tabela 157.1 Classificação das neoplasias mieloproliferativas revisada da OMS (2016).**

| DOENÇA | ABREVIATURA |
|---|---|
| Leucemia mieloide crônica, *BCR-ABL1*-positiva | LMC |
| Leucemia neutrofílica crônica | LNC |
| Policitemia vera | PV |
| Mielofibrose primária<br>Mielofibrose primária pré-fibrótica/precoce<br>Mielofibrose primária franca | MFP |
| Trombocitopenia essencial | TE |
| Leucemia eosinofílica crônica, sem outra especificação | LEC, SOE |
| Neoplasias mieloproliferativas, não classificáveis | NMP-NC |

## EPIDEMIOLOGIA

De acordo com metanálise de 34 estudos, as taxas de incidência (TI) anuais combinadas para a PV, a TE e a MFP foram de 0,84, 1,03 e 0,47 por 100 mil, respectivamente. Dados do SEER de 2001-2012 revelaram que as TI ajustadas para a idade foram mais altas para a PV (10,9 por milhão de pessoas-ano) e a TE (TI = 9,6) e relativamente mais baixas para a MFP (TI = 3,1). As idades medianas por ocasião do diagnóstico variaram de 65 a 70 anos para as três NMP. Excluindo a TE, que predomina entre mulheres particularmente com menos de 60 anos, a PV e a MFP são mais comumente diagnosticadas em homens. Para todas as três NMP, as TI são significativamente menores entre brancos hispânicos, nativos das ilhas do Pacífico asiático e negros, em comparação com brancos não hispânicos. Com base nos dados de dois grandes planos de saúde dos EUA, no

período de 2008 a 2010, as taxas de prevalência variaram de 44 a 57 por 100 mil indivíduos para PV, de 38 a 57 por 100 mil para a TE e de 0,3 a 5,7 por 100 mil para a MF.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de NMP exigem estudos mais detalhados, porém incluem ascendência judaica, condições autoimunes (p. ex., doença de Crohn e ocupações predominantemente masculinas, incluindo trabalho na agricultura ou em outro setor rural, com exposição potencial ao benzeno ou petróleo. Não foi observada nenhuma associação com ocupações profissionais, administrativas ou de escritório. Em uma coorte de mulheres, a TE foi associada a um aumento do índice de massa corporal, baixa atividade física e diabetes melito de início no adulto, enquanto a PV foi associada a tabagismo atual. A base genética individual pode influenciar a propensão ao desenvolvimento de NMP. Foi identificado um aumento de cinco a sete vezes no risco de desenvolvimento de NMP em parentes de primeiro grau de pacientes com NMP. Um haplótipo de linhagem germinativa, designado como "46/1", que abrange a região 3' do gene *JAK2*, está associado a um risco de três a quatro vezes de desenvolver NMP *JAK2* V617F-positiva. Estudos de associação genômica ampla identificaram variantes de predisposição adicionais de linhagem germinativa associadas ao desenvolvimento de *NMP BCR-ABL1*-negativas ou hematopoese clonal *JAK2* V617F na população geral, incluindo *RBBP6, TERT, SH2B3* (*LNK*), *MECOM, TET2, ATM, CHEK2, PINT* e *GFI1B*.

## BIOPATOLOGIA

A *JAK2* V617F foi identificada como mutação somática altamente recorrente em PV, TE e MFP.[2-4] A mutação pontual no par de bases 1849 (GST) resulta na substituição da valina normal por fenilalanina no códon 617 (V617F) do éxon 14. A mutação afeta o domínio pseudoquinase autoinibitório de *JAK2*, liberando a inibição da atividade JAK2 quinase e resultando em sinalização constitutiva de JAK-STAT (Figura 157.1). A *JAK2* V617F é encontrada em cerca de 95 a 98% dos pacientes com PV e em 50 a 60% dos pacientes com TE e MPF. Outras neoplasias mieloides raramente exibem mutações de *JAK2*. Pequenas inserções e deleções *in-frame* no éxon 2 do gene *JAK2* (p. ex., códons 530 a 540) são restritas a cerca de 3% dos pacientes com PV que são negativos para a mutação V617F (Figura 157.2).

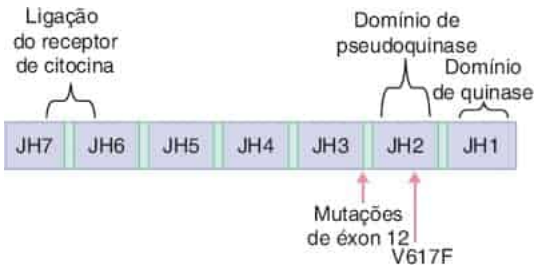


**FIGURA 157.1 Mutações do éxon 12 e gene *JAK2* V617F.** Esquema do gene *JAK2* mostrando as posições das mutações de V617F (éxon 14) e éxon 12. (De Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood* 112[6]:2190-8, 2008. Fig. 2.)

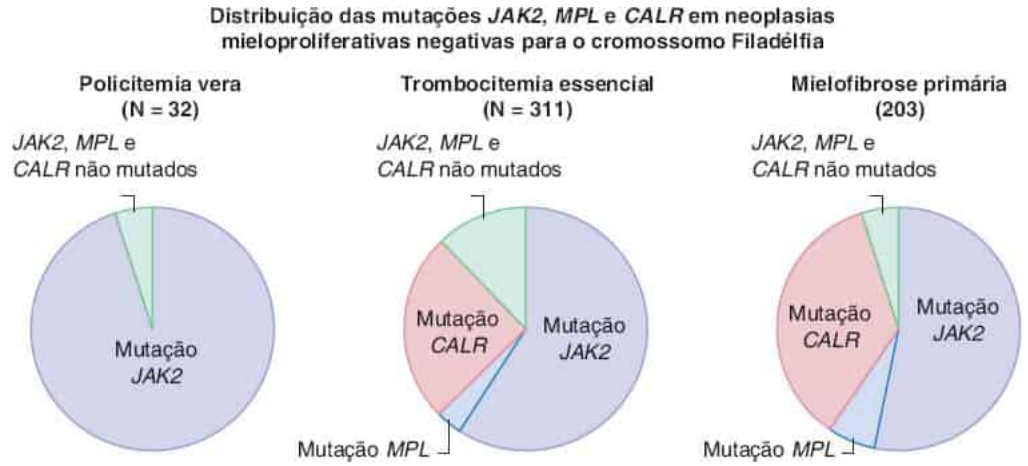


**FIGURA 157.2 Distribuição das mutações canônicas *JAK2*, *MPL* e *CALR* em PV, TE e MFP.** Distribuição relativa das mutações *JAK2*, *CALR* e *MPL* em policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária. Todas as três mutações levam à ativação constitutiva do eixo de sinalização JAK-STAT. (De Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 369[25]:2379-90, 2013. Fig 1a.)

A mutação do *JAK2* V617F surge em um progenitor hematopoético multipotente ou em células-tronco hematopoéticas. É identificada em todas as células derivadas da linhagem mieloide, porém também pode ser encontrada nas células B e NK e, mais raramente, nas células T. Foi também identificada em células endoteliais do baço e das veias esplâncnicas em pacientes com MF ou em pacientes com NMP que apresentam síndrome de Budd-Chiari. O *JAK2* V617F pode passar de um estado heterozigoto para homozigoto, devido à dissomia (perda de heterozigosidade de cópia neutra) uniparental envolvendo o braço curto do cromossomo 9 (9pLOH), no qual está localizado o gene *JAK2*. A frequência de alelo variante (FAV) de *JAK2* V617F nos granulócitos de pacientes com NMP pode variar amplamente. A FAV é habitualmente baixa (p. ex., inferior a 50%) na TE e mais alta na PV e na MFP (com frequência, superior a 50%, atribuível à perda de heterozigosidade [LOH]). De modo semelhante, valores muito altos de FAV são comumente observados na MF pós-PV ou pós-TE.

São encontradas mutações ativadoras no gene que codifica o receptor de trombopoetina *MPL* (mais comumente *MPL* W515 L/K) em menos de 5% dos pacientes com TE e em até 10% dos indivíduos com MF (Figura 157.2). Essas mutações no éxon 10 (incluindo a variante S505N rara) ocorrem na porção intracitosólica justamembrana e estabilizam o receptor em uma configuração dimérica ativa. Foram encontradas mutações no éxon 9 do gene da calreticulina (*CALR*) na maioria esmagadora de pacientes com *JAK2/MPL* não mutado, e essas mutações são encontradas em 20 a 35% de todos os pacientes com TE e MF (Figura 157.2). Embora mais de 50 tipos de mutações tenham sido descritos, as variantes *CALR* enquadram-se em dois subtipos predominantes: mutações do tipo 1 (deleções de 52 pares de bases), que são mais comuns em pacientes com MF, e mutações do tipo 2 (inserções de 5 pares de bases), que são mais prevalentes na TE. Todas as mutações do éxon 9 resultam em um *frameshift* +1 na sequência de codificação, resultando em uma extremidade carboxiterminal modificada, que carece de um motivo KDEL responsável pela prevenção da secreção da proteína do retículo endoplasmático (RE). A extremidade C-terminal CALR mutante também adquire uma carga positiva maior, que leva à perda de múltiplos sítios de ligação do cálcio. Embora não fosse originalmente claro por que as células mutantes CALR exibem uma sinalização JAK-STAT constitutiva, pesquisas recentes descobriram que o CALR mutante se liga ao domínio extracelular do receptor do trombopoetina, MPL (ver Capítulo 147), resultando em ativação do eixo JAK-STAT. A carga positiva da extremidade C-terminal CALR mutante e a atividade de lectina da proteína são necessárias para mediar essa atividade oncogênica neomórfica.[5] Esses achados ressaltam um novo paradigma de uma proteína chaperona do RE mutada, que ativa um receptor de citocina, levando à transformação celular. A Figura 157.2 mostra a distribuição relativa das mutações *JAK2*, *CALR* e *MPL* em PV, TE e MFP.

O LNK (SH2B3) é um regulador negativo de *JAK2*, que normalmente funciona para inibir a ativação de STAT a jusante. Foram encontradas mutações em LNK em 1 a 2% dos pacientes com TE/MF e raramente em pacientes

com eritrocitose idiopática/PV. Mutações *LNK* secundárias também podem ocorrer durante a progressão da doença em pacientes mutantes *JAK2* ou *CALR*.

Cerca de 10% dos pacientes com TE ou MFP não exibem as mutações condutoras canônicas *JAK2*, *MPL* ou *CALR* – os denominados pacientes com NMP *triplo-negativos* (Figura 157.2). Alguns desses pacientes apresentam mutações *JAK2* ou *MPL* somáticas alternativas com atividade oncogênica variável em ensaios pré-clínicos; outros pacientes apresentam anormalidades citogenéticas sem qualquer evidência de mutação condutora; em outros, não é possível encontrar qualquer evidência de hematopoese clonal. Pacientes raros exibem mutações *JAK2* ou *MPL* alternativas, que estão presentes na linhagem germinativa, consistente com uma trombocitose hereditária.

## Outras anormalidades moleculares

O sequenciamento do exoma de uma grande coorte de pacientes com NMP revelou que o número mediano de mutações tanto na PV quanto na TE foi de 6,5, em comparação com 13 na MF, o que é consistente com uma doença geneticamente heterogênea mais avançada. Além de *JAK2*, *CALR* e *MPL*, são encontradas mutações em genes que codificam reguladores epigenéticos (*TET2*, *DMT3A*, *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1* e *IDH2*), componentes do maquinário de *splicing* (*SF3B1*, *SRSF2, U2AF1*), transdução de sinal (*CBL*, *SH2B3* [*LNK*]) e função de supressor tumoral (*TP53*). Apesar de sua identificação na NMP de fase crônica, a aquisição de *TP53* está comumente associada a uma aceleração da doença, incluindo transformação da MF em doença de fase blástica. A Tabela 157.2 ressalta o panorama mutacional somático de PV, TE e MF, bem como a relevância prognóstica dessas anormalidades moleculares.

## Correlações genótipo-fenótipo

A alta prevalência da mutação *JAK2* V617F em três NMP clinicamente distintas levanta a questão de identificar quais fatores contribuem para a diversidade fenotípica entre a PV, a TE e a MFP. Diferenças na carga de alelos mutantes de *JAK2* V617F provavelmente modulam o fenótipo. Modelos de transplante retroviral murinos, que resultam em altos níveis de expressão de *JAK2* V617F, produziram um fenótipo semelhante à PV, com eritrocitose acentuada. Por outro lado, modelos transgênicos com níveis mais fisiológicos de expressão de *JAK2* V617F resultaram em fenótipos que se assemelham a TE e MFP. Esses modelos animais corroboram os achados em pacientes nos quais a FAV de *JAK2* V617F tende a ser mais alta em PV e MFP, com níveis mais baixos em pacientes com TE. Em pacientes com TE, a positividade para *JAK2* V617F tende a conferir um fenótipo semelhante à PV, com nível de hemoglobina mais elevado e contagens de plaquetas mais baixas do que em pacientes com TE *JAK2* V617F-negativos.

A base genética do hospedeiro também pode influenciar a apresentação da doença. Em modelos de transplante murinos, foram observados diferentes fenótipos, dependendo da cepa de camundongo. Em camundongos C57Bl/6, o transplante com células com transdução de *JAK2* V617F resultou em uma doença semelhante à PV, caracterizada predominantemente por eritrocitose. Todavia, em camundongos Balb/C, experimentos semelhantes produziram camundongos não apenas com eritrocitose, mas também com leucocitose e desenvolvimento subsequente de mielofibrose.

**Tabela 157.2** **Panorama mutacional das neoplasias mieloproliferativas (NMP) de fase crônica e de fase blástica e relevância prognóstica das anormalidades moleculares.**

| MUTAÇÃO | LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA | FREQUÊNCIA | RELEVÂNCIA GENÉTICO-PATOLÓGICA | ASSOCIAÇÕES PROGNÓSTICAS |
|---|---|---|---|---|
| *JAK2* (Janus quinase 2): *V617F* | 9p24 | PV: cerca de 55%<br>TE: cerca de 55%<br>MFP: cerca de 65% | Contribui para a mieloproliferação anormal e a hipersensibilidade ao fator de crescimento de | Prognóstico intermediário e maior risco de trombose, em comparação com pacientes com |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | células progenitoras | mutação *CALR* (MFP) |
| Mutação de éxon 12 do *JAK2* | 9p24 | PV: cerca de 3% | Contribui para a mieloproliferação principalmente eritroide | Idade mais jovem, aumento da hemoglobina média/hematócrito e contagens médias mais baixas de leucócitos e plaquetas por ocasião do diagnóstico, em comparação com aqueles com PV com mutação *JAK2* V616F. Ambas as mutações *JAK2* estão associadas a taxas semelhantes de trombose, evoluindo para a mielofibrose ou leucemia e para morte na PV |
| *CALR* (calreticulina): deleções e inserções do éxon 9 | 19p13.2 | MFP: cerca de 25%<br>TE: cerca de 20%<br>PV: 0% | O *CALR* de tipo selvagem é uma chaperona de proteína de ligação do Ca2+ multifuncional, localizada principalmente no retículo endoplasmático | Aumento da sobrevida em comparação com a mutação JAK2 e MFP triplo negativo. Menor risco de trombose em comparação com a mutação JAK2 (TE, MFP)<br>Nenhuma diferença na sobrevida global ou na transformação mielofibrótica ou leucêmica em comparação com TE mutada para *JAK2*<br>CALR tipo 1/semelhante ao tipo 1 com aumento da sobrevida global, em comparação com CALR tipo 2/semelhante ao |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | tipo 2 e mutação *JAK2* V617F (MFP) |
| *MPL* (oncogene viral da leucemia mieloproliferativa): as mutações *MPL* associadas à NMP envolvem o éxon 10 | 1p34 | TE: cerca de 3%<br>MFP: cerca de 10% | Contribui para a mieloproliferação principalmente megacariocítica | Prognóstico intermediário e maior risco de trombose em comparação com pacientes portadores de mutação *CALR* (MFP) |
| *LNK* ou *SH2B3* (proteína adaptadora ligada à membrana): as mutações associadas à NMP são monoalélicas e envolvem o éxon 2 | 12q24.12 | PV: rara<br>TE: rara<br>MFP: rara<br>NMP-FB: cerca de 10% | O *LNK* de tipo selvagem é um regulador negativo da sinalização de JAK2 | |
| *TET2* (membro 2 da família de oncogenes TET): as mutações envolvem vários éxons | 4q24 | PV: cerca de 16%<br>TE: cerca de 5%<br>MFP: cerca de 17%<br>NMP-FB: cerca de 17% | As proteínas TET catalisam a conversão de 5mC em 5hmC, o que favorece o DNA desmetilado. Tanto TET1 quanto TET2 exibem essa atividade catalítica. As mutações IDH e TET2 podem compartilhar um efeito patogenético comum | |
| *ASXL1* (*sex combs-like one* adicional): mutações do éxon 12 | 20q11.1 | TE: cerca de 3%<br>MFP: cerca de 13%<br>NMP-FB: cerca de 18% | O *ASXL1* de tipo selvagem é necessário para a hematopoese normal e pode estar envolvido na coativação de fatores de transcrição e repressão transcricional | Independentemente associada a sobrevida global e sobrevida livre de leucemia menores (MFP)<br>Sobrevida mais longa para pacientes *CALR*(+)/*ASXL1*(–) (sobrevida mediana de 10,4 anos) e menor em |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | pacientes *CALR*(–)/*ASXL1*(+) (sobrevida mediana de 2,3 anos). Sobrevida intermediária (mediana de 5,8 anos) para pacientes *CALR*(+)/*ASXL1*(+) ou *CALR*(–)/*ASXL1*(–) (MFP) |
| IDH1/IDH2 (isocitrato desidrogenase): mutações do éxon 4 | 2q33.3/15q26.1 | PV: cerca de 2%<br>TE: cerca de 1%<br>MFP: cerca de 4%<br>NMP-FB: cerca de 20% | As mutações *IDH* induzem perda de atividade para a conversão do isocitrato em 2-KG e ganho de função na conversão de 2-KG em 2-HG. O 2-HG pode ser o mediador da função de TET2 comprometida em células com expressão de *IDH* mutante | Independentemente associada a sobrevida livre de leucemia menor (MFP) |
| *EZH2* (amplificador do homólogo zeste 2): as mutações envolvem vários éxons | 7q36.1 | PV: cerca de 3%<br>MFP: cerca de 7%<br>SMD: cerca de 6% | O EZH2 de tipo selvagem é parte de uma histona metiltransferase (complexo repressivo polycomb 2 associado a trimetilação H3 Lys-27). As mutações EZH2 associadas à NMP podem ter uma atividade supressora de tumor, que contrasta a atividade de ganho de função para as mutações *EZH2* associadas ao linfoma | Independentemente associada a uma sobrevida global menor (MFP) |
| *DNMT3A* (DNA citosina | 2p23 | PV: cerca de 7% | As DNA metiltransferases | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| metiltransferase 3a): as mutações mais frequentes afetam o aminoácido R882 | | MFP: cerca de 7%<br>NMP-FB: cerca de 14% | são essenciais no estabelecimento e na manutenção de padrões de metilação do DNA em mamíferos | |
| *CBL* (proto-oncogene do linfoma de linhagem Casitas B): mutações dos éxons 8/9 | 11q23.3 | PV: rara<br>TE: rara<br>MF: cerca de 6% | CBL é uma ubiquitina ligase E3, que marca as quinases mutantes para degradação. A atividade transformadora exige perda dessa função | |
| IKZF1 (dedo de zinco 1 da família IKAROS): principalmente deleções incluindo intragênicas | 7p12 | NMP-FC: rara<br>NMP-FB: cerca de 19% | IKZF1 é um regulador da transcrição e suposto supressor de tumor | |
| *TP53* (proteína de tumor p53): éxons 4 a 9 | 17p13.1 | MFP: cerca de 4%<br>NMP-FB: cerca de 27% | Uma proteína supressora de tumor que tem como alvo genes que regulam a parada do ciclo celular, a apoptose e o reparo do DNA | Associada a transformação leucêmica (MFP) |
| *SF3B1* (subunidade 1 do fator de *splicing* 3B): principalmente os éxons 14 e 15 | 2q33.1 | MFP: cerca de 7% | SF3B1 é um componente do spliceossoma do RNA. As mutações *SF3B1* estão estreitamente associadas aos sideroblastos em anel | |
| SRSF2 (fator de *splicing* 2 rico em serina/arginina): éxon 2 | 17q25.1 | MFP: cerca de 17% | SRSF2 é um componente do spliceossoma do RNA, cuja disfunção promove defeitos no *splicing* alternativo | Independentemente associada a sobrevida global e sobrevida livre de leucemia menores (MFP) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *U2AF1* (fator auxiliar 1 de RNA nuclear pequeno U2) | 21q22.3 | MFP: cerca de 16% | UA2F1 é uma subunidade do fator auxiliar de ribonucleoproteína nuclear pequena U2 envolvido no processamento pré-mRNA | Independentemente associada a anemia (MFP) |
| Pequeno triplo-negativo (negativo para mutações *JAK2*, *MPL* ou *CALR*) | | | | Sobrevida livre de leucemia inferior, em comparação com pacientes com MFP mutada para JAK2 e/ou CALR. Sobrevida global inferior, em comparação com pacientes com MFP mutada para *CALR* |

NMP-FB = neoplasias mieloproliferativas de fase blástica; NMP-FC = neoplasias mieloproliferativas de fase crônica; TE = trombocitemia essencial; 5hmC = 5-hidroximetilcitosina; 5mC = 5-metilcitosina; a MF inclui tanto a MFP quanto a fibrose pós-TE/PV; NMP = neoplasias mieloproliferativas; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera; 2-KG = 2-cetoglutarato; 2-HG = 2-hidroxiglutarato.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Trombocitemia essencial

Até 50% dos pacientes podem apresentar trombocitose incidental sem sintomas. A frequência dos sintomas vasomotores difere amplamente entre as séries; esses distúrbios microvasculares podem se manifestar como cefaleias, tontura, síncope, dor torácica, distúrbios visuais (amaurose fugaz, escotomas cintilantes, enxaqueca oftálmica) e eritromelalgia (Figura 157.3), que se manifesta como dor em queimação das mãos ou dos pés associada a eritema e calor.[5b] As taxas de incidência de trombose arterial (p. ex., acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio [IAM], doença arterial periférica) e de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebite superficial), bem como hemorragia, também variam; entretanto, as taxas de trombose ou sangramento grave são inferiores a 10% por ocasião do diagnóstico e acompanhamento. Observa-se também a ocorrência de trombose em locais incomuns, como o abdome (p. ex., trombose das veias mesentérica, porta e hepática [síndrome de Budd-Chiari]) e o sistema nervoso central (p. ex., trombose do seio venoso cerebral; trombose da veia ou artéria retiniana). As diferenças nos critérios diagnósticos utilizados para a TE, bem como a possibilidade de inclusão de pacientes com MF pré-fibrótica, podem explicar a variabilidade das taxas relatadas de esplenomegalia (normalmente discreta), que variam de menos de 10% até quase metade dos pacientes.

Em um estudo de 150 pacientes com TE, a contagem mediana de plaquetas foi de 1 milhão/μℓ (faixa de 454.000 – 3.460.000/μℓ). Não existe nenhuma correlação entre o grau de trombocitose e o risco de trombose; entretanto, pacientes com contagem de plaquetas superior a 1 – 1,5 milhão/μℓ correm risco de aumento de sangramento, atribuível, em parte, à doença de von Willebrand (DvW) adquirida. A DvW adquirida resulta do aumento de ligação de grandes multímeros do fator de von Willebrand, que são os componentes hemostaticamente mais efetivos da proteína do fator de von Willebrand, às plaquetas e sua remoção do plasma; o achado de diminuição da atividade do cofator de ristocetina (p. ex., < 30%) e a perda de proteínas multiméricas de von Willebrand de alto peso molecular na análise dos multímeros podem ajudar a estabelecer o diagnóstico (ver Capítulo 164). Os pacientes com TE devem ser alertados sobre o uso de ácido acetilsalicílico e podem exigir citorredução para diminuir os episódios de sangramento.

**FIGURA 157.3 Eritromelalgia das mãos em paciente com policitemia vera, caracterizada por mutação do éxon 12 *JAK2*.**

## Policitemia vera

A maioria dos pacientes com PV descoberta de modo incidental apresenta níveis elevados de hemoglobina/hematócrito. O aumento da viscosidade do sangue pode levar a uma constelação de achados no exame físico, incluindo hipertensão, pletora facial, congestão dos pequenos vasos da conjuntiva e ingurgitação das veias da retina na fundoscopia, eritromelalgia (semelhante à TE), esplenomegalia (mais frequente do que hepatomegalia) e gota tofácea. As queixas relativamente comuns incluem fadiga, prurido aquagênico (prurido após um banho ou chuveiro quente), cefaleia, dificuldade de concentração, vertigem/tontura e sintomas gastrintestinais indefinidos, como desconforto epigástrico e plenitude abdominal/saciedade precoce. Na PE, também são observados sintomas neurológicos, incluindo zumbido, parestesia e distúrbios visuais anteriormente mencionados. Em estudo internacional de 1.545 pacientes com PV, foi observada a ocorrência de complicação trombótica arterial, trombose venosa ou hemorragia significativa antes ou no momento do diagnóstico em 16, 7 e 4% dos pacientes, respectivamente. A e-Tabela 157.1 mostra as características de apresentação de pacientes com PV, também estratificadas por gênero.

**e-Tabela 157.1** Características de apresentação abrangentes e estratificadas por gênero em 1.545 pacientes com PV.

| | N AVALIADO | TODOS OS PACIENTES (N = 1.545) | MULHERES N = 785 (51%) | HOMENS N = 760 (49%) | VALORES P |
|---|---|---|---|---|---|
| Idade mediana, anos (variação) | 1.545 | 61 (18 a 95) | 62 (18 a 92) | 59 (19 a 95) | **< 0,01** |
| Idade abaixo de 40/50 anos | 1.545 | 10/24% | 10/23% | 10/26% | 0,58 |
| Hemoglobina, nível mediano em g/dℓ (faixa) | 1.545 | 18,4 (15,1 a 26,5) | 17,7 (15,1 a 24,5) | 18,9 (17,1 a 26,5) | **< 0,01** |
| Hematócrito (valor mediano e faixa) | 1.545 | 55 (36 a 78) | 54 (36 a 76) | 57 (42 a 78) | **< 0,01** |
| Contagem de leucócitos, mediana × $10^3$/μℓ (faixa) | 1.545 | 10,4 (3 a 171,6) | 10,3 (3 a 125,5) | 10,5 (4,2 a 171,6) | 0,85 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Leucocitose (> 10,5 × $10^3$/μℓ), *n* (%) | 1.545 | 751 (49%) | 375 (48%) | 376 (49,5%) | 0,5 |
| Contagem de plaquetas, mediana × $10^3$/μℓ (faixa) | 1.545 | 466 (7 a 2.370) | 509 (7 a 2.370) | 419 (37 a 1.410) | **< 0,01** |
| Trombocitose (≥ 450 × $10^3$/μℓ), *n* (%) | 1.545 | 817 (53%) | 472 (60%) | 345 (45,4%) | **< 0,01** |
| Trombocitose extrema (≥ 1.000 × $10^3$/μℓ), *n* (%) | 1.545 | 58 (4%) | 46 (6%) | 12 (1,6%) | **< 0,01** |
| Baço palpável, *n* (%) | 1.477 | 534 (36%) | 241 (32%) | 293 (40,3%) | **< 0,01** |
| Prurido, *n* (%) | 1.349 | 485 (36%) | 240 (35,4%) | 245 (36,6%) | 0,64 |
| Sintomas vasomotores, *n* (%) | 1.412 | 403 (28,5%) | 213 (30%) | 190 (27%) | 0,26 |
| Trombose arterial antes/por ocasião do diagnóstico, *n* (%) | 1.545 | 246 (16%) | 108 (14%) | 138 (18%) | **0,02** |
| Trombose venosa antes/por ocasião do diagnóstico, *n* (%) | 1.545 | 114 (7,4%) | 73 (9,3%) | 41 (5,4%) | **< 0,01** |
| Hemorragia significativa antes/por ocasião do diagnóstico, *n* (%) | 572 | 24 (4,2%) | 16 (5,5%) | 8 (2,8%) | 0,11 |
| ↑ Lactato desidrogenase, *n* (%) | 732 | 368 (50%) | 203 (54%) | 165 (47%) | 0,07 |
| Esfregaço leucoeritroblástico, *n* (%) | 1.056 | 63 (6%) | 28 (5%) | 35 (7%) | 0,26 |
| Cariótipo anormal, *n* (%) | 631 | 77 (12%) | 29 (9%) | 48 (15%) | **0,02** |
| Mutação *JAK2*, *n* (%) | 1.268 | 1.239 (98%) | 626 (98%) | 613 (97,3%) | 0,68 |
| Mutação V617F/outra mutação *JAK2* (%) | 1.268 | 95%/3% | 95,6%/2,5% | 95%/3% | 0,68 |
| EPO sérica ↓/normal/↑ (%) | 1.058 | 81%/17%/2% | 83%/15%/2% | 79%/19%/1% | 0,17 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| CCE, *n* (%) | 454 | 331 (73%) | 182 (76%) | 149 (69,3%) | 0,10 |
| Aumento da massa eritrocitária, *n* (%) | 306 | 277 (91%) | 149 (87,7%) | 128 (94%) | 0,06 |
| Hemoglobina > 18,5 g/dℓ (> 16,5 ♀) *n* (%) | 1.545 | 1.122 (73%) | 652 (83%) | 470 (62%) | **< 0,01** |
| História de tabagismo, *n* (%) | 1.301 | 206 (16%) | 74 (11,3%) | 132 (20,4%) | **< 0,01** |
| História de diabetes melito, *n* (%) | 1.149 | 97 (8,4%) | 41 (7%) | 56 (11%) | 0,11 |
| História de hiperlipidemia, *n* (%) | 1.073 | 196 (18,3%) | 98 (18%) | 98 (18,5%) | 0,85 |
| História de hipertensão, *n* (%) | 1.388 | 638 (46%) | 339 (48%) | 299 (43,7%) | 0,09 |

Os números em negrito indicam diferenças que foram estatisticamente relevantes, CCE = colônia eritroide endógena; EPO = eritropoetina; PV = policitemia vera. (De Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al.: Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia,* 27(9):1874-81,2013, Table 1.)

### Mielofibrose primária

A esplenomegalia é uma característica fundamental da MFP. Com o avanço da doença, o baço pode adquirir tamanho enorme (ocupando o lado direito do abdome e a abertura superior da pelve), resultando em dor abdominal (algumas vezes com dor referida no ombro esquerdo), saciedade precoce, perda de peso e complicações, incluindo infarto esplênico. A hematopoese extramedular (HEM), que resulta em hepatomegalia, também é comum; as complicações da HEM incluem hipertensão portal, varizes esofágicas ou gástricas e ascite. A HEM pode envolver outros locais, além do fígado e do baço, como o espaço paravertebral, os linfonodos, o retroperitônio, os pulmões ou a pleura, os órgãos geniturinários, a pele e o intestino. A hipertensão pulmonar pode ser subdiagnosticada na MF e em outras NMP e tem sido associada a aumento dos sintomas (p. ex., fadiga e dispneia) e diminuição da sobrevida. A incidência de trombose arterial e venosa é semelhante à da TE.

Os pacientes com MF são os que exibem a maior carga de sintomas entre as NMP negativas para o cromossomo Filadélfia. Além dos sintomas mecânicos atribuíveis à esplenomegalia, sinais e sintomas hipercatabólicos, como fadiga, sudorese noturna, febre baixa, perda de peso, prurido, gota e dor articular ou óssea (acometendo mais comumente os membros inferiores), tendem a se tornar mais onipresentes e graves com a evolução da doença.

## DIAGNÓSTICO

### Critérios diagnósticos para policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

A classificação revisada da OMS, de 2016, utiliza uma combinação de dados histopatológicos, laboratoriais e moleculares para estabelecer os critérios maiores e menores para o diagnóstico de PV, TE e MFP (Tabela 157.3).[6] As principais mudanças em comparação com os critérios anteriores da OMS de 2008 incluem: (1) o uso de limiares mais baixos da hemoglobina para o diagnóstico de PV (> 16,5 g/dℓ, em comparação com > 18,5 g/dℓ nos homens, e > 16 g/dℓ em comparação com > 16,5 g/dℓ nas mulheres), refletindo o reconhecimento crescente de PV subdiagnosticada ou "mascarada"; (2) maior importância conferida à morfologia da medula óssea como critério reproduzível para o diagnóstico de PV; (3) separação da MFP em mielofibrose "pré-fibrótica" e "franca" para diferenciar a TE verdadeira de formas precoces de mielofibrose, devido a diferenças no prognóstico a longo prazo; e (4) o acréscimo de novos marcadores clonais, como *CALR* mutante ou outras mutações mieloides para ajudar a distinguir a natureza clonal da TE e da MF da trombocitose reativa ou fibrose medular.

## Outras causas de eritrocitose e trombocitose

Em pacientes que apresentam nível elevado de hemoglobina, a anamnese deve inicialmente procurar determinar se existe a possibilidade de eritrocitose espúria, devido à hemoconcentração (p. ex., queimaduras, diarreia, diuréticos). A história familiar é importante na avaliação das formas congênitas de eritrocitose, incluindo causas associadas à diminuição de p50 (a tensão de oxigênio em que a hemoglobina está 50% saturada), como hemoglobina com alta afinidade pelo oxigênio, deficiência de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) ou metemoglobinemia (Capítulo 149). As formas congênitas de eritrocitose associadas a um valor normal de p50 incluem mutações em genes que codificam a *EPO* ou o receptor de *EPO* e mutações de genes envolvidos na via sensora de oxigênio (p. ex., *VHL*, *HIF2A* e *PHD2*)[7] (Tabela 157.4). Hoje, dispõe-se no comércio de painéis de mutação da eritrocitose para testar essas variantes.

Nos tipos secundários de eritrocitose adquirida (Tabela 157.4), apenas os eritrócitos (hemácias) estão aumentados, ao passo que, na PV, os eritrócitos, bem como as contagens de leucócitos e de plaquetas, podem estar aumentados (visto que apenas esta última é um distúrbio de células-tronco hematopoéticas pluripotentes). O teste molecular facilitou enormemente a avaliação das formas adquiridas de eritrocitose; nesse contexto clínico, a identificação de *JAK2* V617F (em 95 a 98% dos pacientes com PV) ou mutação *JAK2* no éxon 12 estabelecem o diagnóstico de PV. A deficiência de ferro e um nível de EPO subnormal (sendo este último um critério diagnóstico menor) constituem achados laboratoriais comuns na PV.

**Tabela 157.3** **Critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde de 2016 revisados para policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária.**

| CRITÉRIOS | POLICITEMIA VERA* | TROMBOCITEMIA ESSENCIAL† | MIELOFIBROSE PRIMÁRIA‡ |
|---|---|---|---|
| **Critérios maiores** | 1. Concentração elevada de hemoglobina (> 16,5 g/dl em homens; > 16 g/dl em mulheres) ou hematócrito elevado (> 49% em homens; > 48% em mulheres) ou aumento da massa eritrocitária (> 25% acima do valor previsto normal médio)<br>2. Biopsia de medula óssea mostrando hipercelularidade ajustada para a idade, com crescimento de três linhagens (pan-mielose), incluindo proliferação eritroide, granulocítica e megacariocítica proeminente, com megacariócitos maduros pleomórficos<br>3. Presença de mutação *JAK2* V617F ou do éxon 12 *JAK2* | 1. Contagem de plaquetas ≥ 450.000/μℓ<br>2. Biopsia de medula óssea mostrando proliferação principalmente da linhagem megacariocítica, com aumento do número de megacariócitos maduros e aumentados com núcleos hiperlobulados, sem aumento significativo ou desvio para a esquerda na granulopoese dos neutrófilos ou eritropoese; aumento muito raramente ou menor (grau 1) das fibras de reticulina<br>3. Os critérios da OMS para leucemia mieloide crônica *BCR-ABL1*-positiva, policitemia vera, mielofibrose primária ou outras | 1. Proliferação megacariocítica e atipia, sem fibrose de reticulina grau > 1, acompanhada de aumento da celularidade da medula óssea ajustada para a idade, proliferação granulocítica e (com frequência) diminuição da eritropoese (PRÉ-FIBRÓTICA)§<br>2. Proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada de fibrose de reticulina e/ou colágeno graus 2 ou 3 (**FRANCA**)‖<br>3. Os critérios da OMS para leucemia mieloide crônica *BCR-ABL1*-positiva, policitemia vera, trombocitemia essencial, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | neoplasias mieloides não são preenchidos<br>4. Mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL* | mieloides não são preenchidos<br>4. Mutações JAK2 ou CALR ou MPL, ou presença de outro marcador clonal¶ ou ausência de mielofibrose reativa** |
| **Critérios menores** | Nível subnormal de eritropoetina | Presença de um marcador clonal¶ ou ausência de trombocitose reativa | Presença de pelo menos um dos seguintes, confirmada em duas determinações separadas:<br>• Anemia não atribuída a uma comorbidade<br>• Leucocitose ≥ 11.000/μℓ<br>• Esplenomegalia palpável<br>• LDH acima do limite superior do normal<br>• Leucoeritroblastose (apenas na MFP franca) |

*O diagnóstico de policitemia vera exige todos os três critérios maiores ou os primeiros dois critérios maiores mais os critérios menores. O critério maior 2 (biopsia de medula óssea) pode não ser necessário em pacientes com eritrocitose absoluta sustentada (concentração de hemoglobina em homens > 18,5 g/dℓ ou > 16,5 g/dℓ em mulheres e valores do hematócrito > 55,5% em homens e > 49,5% em mulheres) na presença do critério maior 3 e dos critérios menores. Entretanto, a mielofibrose inicial (presente em até 20% dos pacientes) só pode ser detectada por meio de biopsia de medula óssea, e esse achado pode prever uma progressão mais rápida para a mielofibrose franca (mielofibrose pós-PV). †O diagnóstico de trombocitemia essencial exige que todos os critérios maiores ou os três primeiros critérios maiores mais os critérios menores sejam preenchidos. ‡O diagnóstico de mielofibrose primária exige que todos os três critérios maiores e pelo menos um critério menor sejam preenchidos. §Primeira definição dos critérios maiores para mielofibrose pré-fibrótica/precoce apenas (não aplicável à mielofibrose franca). ‖Definição do primeiro critério maior para mielofibrose franca apenas (não aplicável à mielofibrose pré-fibrótica/precoce). ¶Na ausência de qualquer uma das três mutações clonais principais, pesquisa de outras mutações associadas a neoplasias mieloides (p. ex., mutações *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* e *SF3B1*) pode ser útil na determinação da natureza clonal da doença. **Fibrose de reticulina menor (grau 1) secundária à infecção, distúrbio autoimune ou outras condições inflamatórias crônicas, leucemia de células pilosas ou outra neoplasia linfoide, neoplasia maligna metastática ou mielopatias tóxicas (crônicas). LDH = lactose desidrogenase; OMS = Organização Mundial da Saúde.

À semelhança da eritrocitose, a avaliação da trombocitose é inicialmente direcionada para descartar a possibilidade de causas reativas (Tabela 157.5), que são muito mais comuns do que a TE (Tabela 157.5). As formas hereditárias de trombocitose são raras e podem estar relacionadas com mutações de linhagem germinativa nos genes que codificam a trombopoetina (*THPO*), a gelsolina ou *MPL* e *JAK2*, que são distintos das variantes somáticas *MPL* W515 L/K e *JAK2* V617F.

Se houver suspeita de TE ou de MFP, e o teste molecular for negativo para *JAK2* V617F, procede-se ao rastreamento para as mutações *CALR* e/ou *MPL*. O exame de medula óssea com interpretação por um patologista experiente é fundamental para distinguir entre TE (Figura 157.4), MF pré-fibrótica e MFP franca (Figura 157.5) e entre as formas clonal e reativa de mieloproliferação, particularmente nos casos em que não é possível encontrar um marcador clonal (p. ex., pacientes triplo-negativos). O esfregaço de sangue periférico pode demonstrar a presença de plaquetas grandes ou gigantes em todas as três NMP. Na MFP, podem ser observados graus variáveis de leucoeritroblastose, consistindo em granulócitos imaturos circulantes, hemácias nucleadas e em forma de lágrima (dacriócitos) (Capítulo 148). Podem ser detectados números aumentados de células $CD34^+$ circulantes no sangue, e o seu número aumenta com a gravidade da doença. A medula óssea revela hiperplasia mieloide, megacariócitos atípicos agrupados e graus variáveis de fibrose de reticulina (ou de colágeno), bem como osteosclerose, dependendo do estágio da doença (Figura 157.5). Foram codificados critérios clínicos e laboratoriais específicos para um diagnóstico de mielofibrose pós-PV e pós-TE, incluindo confirmação de diagnóstico prévio de

PV ou TE e limiares mínimos de fibrose da medula óssea. A Tabela 157.6 fornece uma lista de outras causas de fibrose envolvendo a medula óssea.

| Tabela 157.4 | Diagnóstico diferencial da eritrocitose. |
|---|---|

**ERITROCITOSE ESPÚRIA** (também designada como policitemia relativa, eritrocitose de estresse, policitemia de estresse, policitemia benigna, síndrome de Gaisböck e pseudopolicitemia)

A. Os casos caracterizam-se por aumento do hematócrito e massa eritrocitária total normal ou diminuída, em consequência de uma redução do volume plasmático. A hemoconcentração pode resultar de vômitos ou diarreia, queimaduras, terapia diurética agressiva, diminuição do aporte de líquidos, cetoacidose diabética e doença renal. O estresse e a hipertensão também podem estar associados à diminuição do volume plasmático

**ERITROCITOSE CONGÊNITA**

A. Associada a uma redução da p50 (pressão parcial de oxigênio em que 50% da hemoglobina está saturada com oxigênio)

i. Hemoglobinopatia com alta afinidade de oxigênio mutante

ii. Deficiência de 2,3-difosfoglicerato

iii. Metemoglobinemia

B. Associada a p50 normal

i. Mutações *VHL* (policitemia de Chuvash)

ii. Mutações *PHD2*

iii. Mutações *HIF2A*

iv. Mutações do receptor de EPO

v. Mutação com ganho de função de *EPO*

**ERITROCITOSE ADQUIRIDA**

A. Primária (clonal): policitemia vera (associada a um baixo nível de EPO)

B. Secundária (associada a níveis normais a elevados de EPO)

i. Estados de hipoxia crônica

(1) Doença pulmonar crônica

(2) Shunts cardiopulmonares da direita para a esquerda

(3) Residência em grandes altitudes

(4) Uso de tabaco ou envenenamento por monóxido de carbono

(5) Apneia do sono ou síndrome de hipoventilação

(6) Estenose da artéria renal

ii. Independente de hipoxia

(1) Uso de androgênios (p. ex., testosterona, danazol)

(2) Uso de eritropoetina

(3) Após transplante renal

(4) Terapia anti-VEGF

(5) Tumores secretores de eritropoetina: carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais, hemangioblastoma (cerebelar), leiomioma uterino, meningioma, tumor carcinoide, adenoma metanéfrico, feocromocitoma, adenoma de paratireoide

(6) POEMS

EPO = eritropoetina; POEMS = síndrome de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular.

**Tabela 157.5 Diagnóstico diferencial da trombocitose.**

| PRIMÁRIA (CLONAL) | SECUNDÁRIA (REATIVA) |
|---|---|
| **TROMBOCITEMIA ESSENCIAL** | **INFECÇÃO** |
| **OUTRAS NEOPLASIAS MIELOIDES** | Infecções bacterianas/virais agudas |
| Mielofibrose primária | Infecções crônicas (p. ex., tuberculose) |
| Leucemia mieloide crônica | **CONDIÇÕES HEMATOLÓGICAS NÃO MALIGNAS** |
| Síndrome mielodisplásica com Del(5q) | Anemia ferropriva |
| Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas com sideroblastos em anel e trombocitose (SMD)/NMP-RS-T | Perda aguda de sangue |
| | Anemia hemolítica aguda |
| | Rebote após uso de quimioterapia |
| | Rebote após tratamento da PTI |
| | Rebote da trombocitopenia relacionada com ETOH |
| | **CONDIÇÕES AUTOIMUNE/INFLAMATÓRIA** |
| | Doença inflamatória intestinal |
| | Vasculites |
| | Artrite reumatoide |
| | Doença celíaca |
| | **NEOPLASIAS MALIGNAS** |
| | Linfoma |
| | Câncer metastático |
| | POEMS |
| | **MEDICAMENTOS** |
| | Agonistas do receptor de trombopoetina |
| | Ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA) |
| | Interleucina 1β |
| | Vincristina |
| | Epinefrina |
| | Glicocorticoides |
| | **DANO TECIDUAL** |
| | Traumatismo grave, queimaduras |
| | Pancreatite aguda |
| | Infarto agudo do miocárdio |
| | Período pós-cirúrgico (p. ex., CRM) |
| | **REAÇÃO ALÉRGICA EXERCÍCIO** |

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ETOH = álcool; PTI = púrpura trombocitopênica (ou idiopática); SMD = síndrome mielodisplásica; POEMS = síndrome de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas.

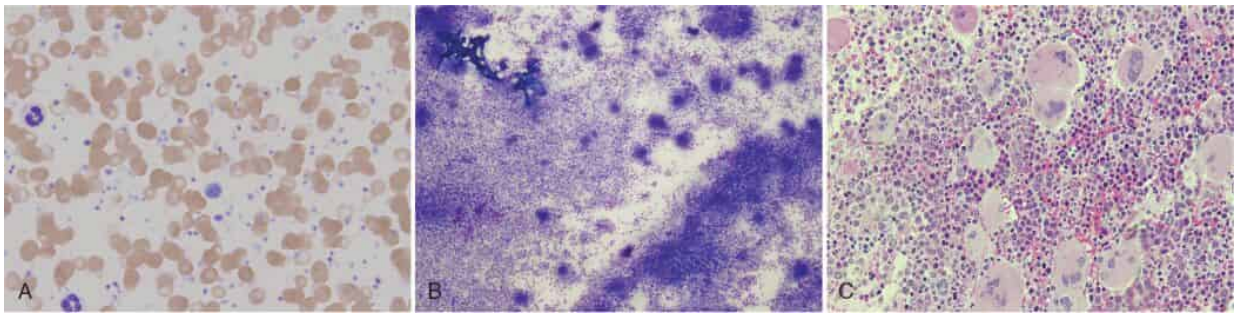


**FIGURA 157.4 Histopatologia da trombocitemia essencial. A.** Sangue periférico, mostrando aumento do número de plaquetas, incluindo formas grandes. Aspirado de medula óssea (**B**) e biopsia com agulha de grosso calibre (**C**), revelando acentuado aumento no número de megacariócitos.

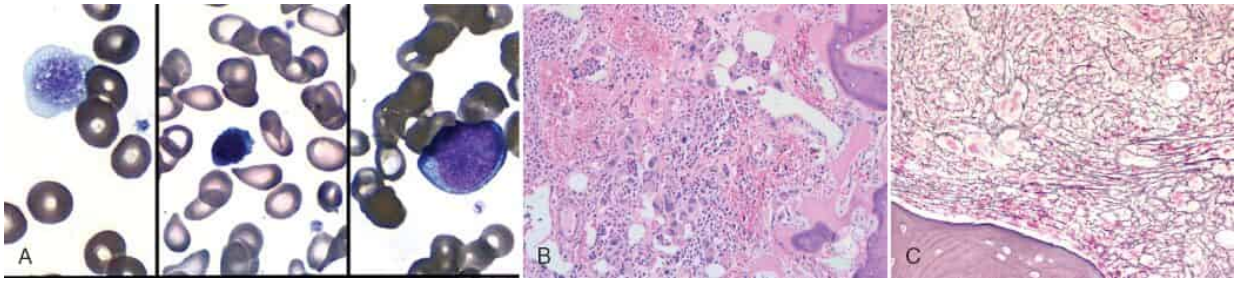


**FIGURA 157.5 Histopatologia da mielofibrose primária. A.** Achados hematológicos leucoeritroblásticos na mielofibrose primária, incluindo uma grande plaqueta, hemácias em forma de lágrima (dacriócitos) e um mieloblasto. **B.** Biopsia de medula óssea com agulha de grosso calibre, mostrando um agrupamento de megacariócitos com trabéculas ósseas irregulares e espessas com osteomielosclerose (coloração H&E 100×). **C.** A coloração da biopsia de medula óssea para reticulina confirma a fibrose extensa (grau de MF-3). (**B** e **C**. Cortesia do banco de imagem da American Society of Hematology, https://imagebank.hematology.org/.)

## PROGNÓSTICO

### Policitemia vera e trombocitemia essencial

#### *Sobrevida*

Em um estudo de história natural de 1.545 pacientes com PV, a idade mais avançada, a leucocitose, a trombose venosa e o cariótipo anormal foram identificados como fatores que afetam adversamente a sobrevida; os três primeiros parâmetros foram utilizados para desenvolver um modelo de prognóstico, que delineou três grupos de risco com sobrevida mediana variando de 10,9 a 27,8 anos. A incidência cumulativa de transformação em leucemia foi de 2,3% em 10 anos, 5,5% em 15 anos e 7,9% em 20 anos. A idade avançada, o cariótipo anormal e uma contagem de leucócitos de $\geq$ 15.000/μℓ ou mais foram fatores de risco independentes para a sobrevida sem leucemia. A transformação leucêmica foi associada a uma exposição a pipobromana ou $P^{32}$/clorambucila, mas não a um agente único, hidroxiureia ou bussulfano, ou à combinação desses dois fármacos.

Em uma análise de 867 pacientes com TE, idosos (60 anos ou mais), contagem de leucócitos de $\geq$ 11.000/μℓ ou mais e a ocorrência prévia de trombose foram associadas a sobrevida inferior. Com base na atribuição de pontos ponderados a essas variáveis, os pacientes foram distribuídos em três categorias de risco, com sobrevidas significativamente diferentes: baixa (0 ponto; a sobrevida mediana não é alcançada); intermediária (1 a 2 pontos; sobrevida mediana de 24,5 anos); e alta (3 a 4 pontos; sobrevida mediana de 13,8 anos) (e-Tabela 157.2). A incidência de transformação leucêmica é inferior a 5% em pacientes com TE.

**e-Tabela 157.2** Modelos de prognóstico de sobrevida e trombose na TE.

| MODELO PROGNÓSTICO | GRUPOS DE RISCO E RELEVÂNCIA CLÍNICA |
|---|---|
| **Escore convencional para predição de complicações vasculares (recomendações da European LeukemiaNet)** | |
| Pelo menos um dos seguintes fatores de risco | |
| • Idade ≥ 60 anos | Baixo risco: idade < 60 anos E ausência de história de trombose ou sangramento significativo E contagem de plaquetas < 1.500.000/μℓ isto é, nenhum dos três principais fatores de risco |
| • Trombose ou sangramento significativo anteriores | Alto risco: idade ≥ 60 anos E/OU história de trombose ou sangramento significativo E/OU contagem de plaquetas ≥ 1.500.000/μℓ, isto é, pelo menos um dos três principais fatores de risco |
| • Contagem de plaquetas ≥ 1.500.000/μℓ | Embora os pacientes de baixo risco sejam apenas acompanhados (somente com observação) ou recebam ácido acetilsalicílico em baixa dose, os pacientes de alto risco recebem tratamento citorredutor mais ácido acetilsalicílico em baixa dose |
| **IPSET-trombose (International Prognostic Score para TE: estima o risco de trombose)** | |
| Fatores de risco (importância): | Baixo risco: 0 a 1 ponto (probabilidade de eventos trombóticos: 1,03% de pacientes/ano |
| • Idade ≥ 60 anos (1 ponto)<br>• Trombose prévia (2 pontos)<br>• Fatores de risco cardiovasculares* (1 ponto)<br>• Mutação *JAK2* (V617F) (2 pontos) | Risco intermediário: 2 pontos (2,35% dos pacientes/ano)<br>Alto risco: ≥ 3 pontos (3,56% dos pacientes/ano)<br>Possíveis implicações terapêuticas: (1) a observação apenas pode ser adequada em pacientes que não apresentam fatores de risco; (2) deve-se utilizar ácido acetilsalicílico em baixa dose em todos os pacientes com JAK2 (V617F) e/ou fatores de risco cardiovasculares; (3) pacientes idosos (≥ 60 anos) sem fatores de risco adicionais podem necessitar de tratamento citorredutor; (4) por outro lado, pode-se considerar um tratamento citorredutor em pacientes mais jovens (< 60 anos) com TE mutante *JAK2* e fatores de risco cardiovasculares concomitantes, mesmo na ausência de trombose anterior |
| **IPSET (International Prognostic Score para TE: previsão de sobrevida)** | |
| Fatores de risco (importância): | Baixo risco: 0 (a sobrevida mediana não é alcançada) |

| | |
|---|---|
| • Idade ≥ 60 anos (2 pontos) | Risco intermediário: 1 a 2 pontos (24,5 anos) |
| • Trombose anterior (1 ponto) | Alto risco: 3 a 4 pontos (sobrevida mediana, 13,8 anos) |
| • Contagem de leucócitos > 11.000/μℓ (1 ponto) | |

*Os fatores de risco cardiovasculares incluem hipertensão arterial, diabetes melito e uso ativo de tabaco. TE = trombocitemia essencial. (De Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 129(6):680-692,2017. Table 4.)

| Tabela 157.6 | Causas de fibrose da medula óssea. |
|---|---|
| **NEOPLASIAS/DISTÚRBIOS MIELOIDES** | |
| Mielofibrose primária | |
| Leucemia mieloide crônica | |
| Síndromes mielodisplásicas | |
| Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas | |
| Mastocitose sistêmica | |
| Leucemias eosinofílicas crônicas | |
| Leucemias mieloides agudas (incluindo mielofibrose aguda/leucemia megacariocítica aguda) | |
| Síndrome das plaquetas cinzentas | |
| **NEOPLASIAS LINFOIDES** | |
| Leucemia de células pilosas | |
| Mieloma múltiplo | |
| Linfomas | |
| **NEOPLASIAS DE CÉLULAS HISTIOCÍTICAS E DENDRÍTICAS** | |
| Histiocitose de células de Langerhans | |
| **CONDIÇÕES NÃO HEMATOLÓGICAS** | |
| Mielofibrose autoimune | |
| Distúrbios do tecido conjuntivo | |
| Infecções crônicas (p. ex., tuberculose) | |
| Deficiência de vitamina D (raquitismo) | |
| Osteodistrofia renal | |
| Hipertensão pulmonar | |
| Cânceres metastáticos (p. ex., de próstata, de mama, gástrico) | |

## Trombose

A avaliação convencional do risco de trombose na TE (e na PV) divide os pacientes em categorias de baixo e de alto risco, com base na ausência ou na presença de idade acima dos 60 anos ou história de trombose, conforme demonstrado no estudo European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycytehmia Vera (ECLAP), de fase III (Figura 157.8). A presença de trombocitose acentuada (p. ex., contagem de plaquetas > 1,5 milhão/μℓ) está associada a maior risco de sangramento do que de trombose.

Um estudo internacional de pacientes com TE identificou fatores de risco cardiovasculares (FRC) e o estado de mutação *JAK2* V617F como fatores de risco independentes adicionais, que foram utilizados para validar um modelo de prognóstico de três níveis (IPSET-trombose), que consiste em pacientes de baixo risco, de risco intermediário e de alto risco, com respectivos riscos de trombose de 1,03, 2,35 e 3,56% de pacientes/ano (e-Tabela 157.2). A IPSET-trombose superou a estratificação do risco em dois níveis (baixo risco 0,95% dos pacientes/ano *versus* alto risco 2,86% dos pacientes/ano) na previsão de futuros eventos vasculares.

A análise subsequente da IPSET-trombose revelou que, entre pacientes de baixo risco, o risco de trombose foi significativamente menor em pacientes com *JAK2* não mutado na ausência de FRC (0,44%), em comparação com a presença de FRC (1,05%). Além disso, o risco de trombose na presença da mutação *JAK2* sem FRC e na presença tanto de mutação *JAK2* quanto de FRC foi de 1,59 e 2,57%, respectivamente. Essas observações levaram ao desenvolvimento do sistema de escore de IPSET-trombose revisado,[17] que foi independentemente validado e que estratifica os pacientes em quatro grupos de risco: risco muito baixo (idade ≤ 60 anos, ausência de história pregressa de trombose e ausência de mutação *JAK2*); baixo risco (idade ≤ 60 anos, ausência de história pregressa de trombose e presença de mutação *JAK2*); risco intermediário (idade > 60 anos, ausência de história pregressa de trombose e ausência de mutação *JAK2*) e alto risco (história pregressa de trombose e/ou idade > 60 anos com mutação *JAK2*). A mutação *CALR* não modifica o escore IPSET para prever a ocorrência de trombose.

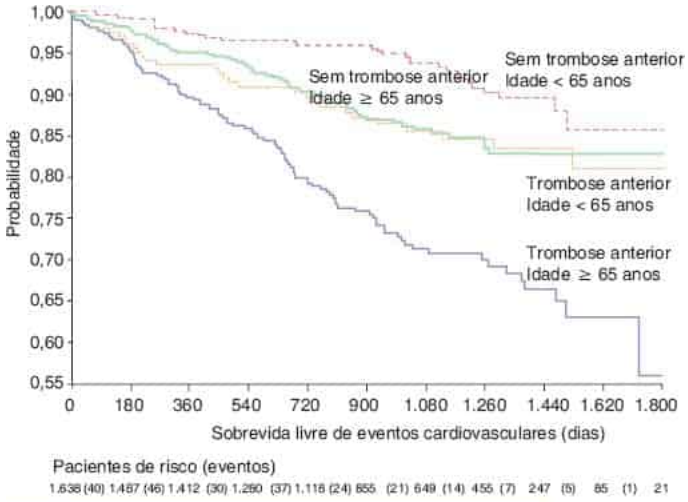


| Grupo de risco | # Eventos/ 100 pessoas/ano |
|---|---|
| Idade < 65 anos sem trombose anterior | 2,5 |
| Idade ≥ 65 anos sem trombose anterior | 4,9 |
| Idade < 65 anos com trombose anterior | 5,0 |
| Idade ≥ 65 anos com trombose anterior | 10,9 |

FIGURA 157.8 **Sobrevida livre de eventos cardiovasculares de 1.** 638 pacientes com PV, de acordo com a idade e a história de trombose.

## Mielofibrose primária

O Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-Plus utiliza oito parâmetros clínicos e laboratoriais para refinar o prognóstico de risco em pacientes com MFP: idade > 65 anos, nível de hemoglobina inferior a 10 g/dℓ, contagem de leucócitos acima de > 25.000/μℓ, blastos circulantes de ≥ 1%, sintomas constitucionais, cariótipo desfavorável, necessidade de transfusão de hemácias e contagem de plaquetas < 100.000/μℓ. Foram geradas quatro categorias de risco com base no número de pontos adversos: baixo risco (0 ponto adverso); risco intermediário 1 (1 ponto adverso); risco intermediário 2 (2 a 3 pontos adversos) e alto risco (4 a 6 pontos

adversos), com sobrevidas medianas respectivas de 180, 80, 35 e 16 meses.[18] Em uma análise multivariada, uma contagem de plaquetas < 100.000/μℓ e uma citogenética desfavorável foram preditores independentes de sobrevida sem leucemia: baixo risco (nenhum dos fatores adversos presentes) e alto risco (presença de pelo menos um fator adverso) resultaram em riscos em 5 a 10 anos de transformação leucêmica de 6 e 12% para o grupo de baixo risco *versus* 18 e 31% para o grupo de alto risco, respectivamente. O sistema de escore prognóstico MIPSS70-Plus integra dados mutacionais (ausência de mutação *CALR* tipo 1, presença de mutação de alto risco molecular [i. e., *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *U2AF1*] e presença de duas ou mais mutações de alto risco molecular), além de informações clínicas e citogenéticas para melhorar a estratificação de risco em pacientes elegíveis para transplante (Figura 157.9).[19]

## TRATAMENTO

### Trombocitemia essencial e policitemia vera

Em pacientes com TE e PV, nenhuma terapia demonstrou alterar a história natural da doença (p. ex., transformação para mielofibrose-PV ou pós-TE, leucemia mieloide aguda ou sobrevida global), e as terapias pretendem diminuir o risco de futuros eventos vasculares e os sintomas constitucionais relacionados com a doença.[8,8b] As abordagens terapêuticas dessas duas condições têm muitas semelhanças (Tabela 157.7).

### Ácido acetilsalicílico

O estudo ECLAP de fase III randomizou 518 pacientes com policitemia vera paro ácido acetilsalicílico em baixa dose (100 mg/dia) ou placebo. Em comparação com placebo, o tratamento com ácido acetilsalicílico em baixa dose (100 mg/dia) produziu redução de aproximadamente 60% no risco relativo do parâmetro composto de IAM não fatal, acidente vascular encefálico não fatal ou morte por causas cardiovasculares. A incidência de episódios importantes de sangramento não aumentou de maneira significativa no grupo do ácido acetilsalicílico. No estudo *Cyto-PV* de fase III randomizado, foi constatado que um tratamento mais intensivo para manter a meta de hematócrito inferior a 45% levou a uma redução significativa, de quase quatro vezes no risco de morte cardiovascular e trombose maior, em comparação com a meta de hematócrito de 45 a 50%. [A1,A2] O ponto de corte inferior do hematócrito (42%) pode ser apropriado para mulheres (atribuído à sua menor massa eritrocitária, em comparação com os homens) ou para pacientes com sintomas progressivos, porém não há dados randomizados disponíveis para respaldar essa recomendação.

Na trombocitemia essencial, as decisões terapêuticas são fundamentadas na classificação dos pacientes em grupos de risco muito baixo, baixo, intermediário e alto de acordo com a estratificação de risco IPSET revisada.[9] Para os pacientes com trombocitemia essencial de risco muito baixo (idade ≤60 anos, sem mutação *JAK2*, sem história pregressa de trombose), a opção é ácido acetilsalicílico (AAS) ou conduta expectante. Dados farmacológicos sugerem um esquema ótimo de AAS (100 mg VO duas vezes ao dia) para maximizar a inibição plaquetária sem efeitos adversos. [A2b] Para os pacientes com trombocitemia essencial de baixo risco (idade ≤60 com, com mutação *JAK2*, sem história pregressa de trombose) ou com trombocitemia essencial de risco intermediário (idade >60 anos, sem mutação *JAK2*, sem história pregressa de trombose), é preconizado apenas 81 mg/dia de AAS. Embora a eficácia do AAS em baixas doses para a prevenção de trombose em pacientes com trombocitemia essencial não tenha sido avaliada em estudos clínicos randomizados,[10] é apoiada pela extrapolação dos resultados do estudo ECLAP (ver adiante) que investigou o uso de AAS em pacientes com policitemia vera e os resultados de análises retrospectivas.

### Terapia citorredutora

A terapia citorredutora deve ser prescrita para pacientes trombocitemia essencial de alto risco (história pregressa de trombose em qualquer idade ou idade >60 anos com mutação *JAK2*) ou para pacientes com formas de menor risco de trombocitemia essencial que apresentam sinais ou sintomas de trombose, doença de von Willebrand adquirida ou sangramento importante relacionada

a doença, esplenomegalia progressiva sintomática, leucocitose ou trombocitose progressiva, manifestações clínicas de piora do quadro (prurido, sudorese noturna, fadiga) ou distúrbios vasomotores/microvasculares (cefaleia, dor torácica, eritromelalgia) refratários a AAS.[11]

### *Hidroxiureia*

Em um estudo de 114 pacientes trombocitemia essencial de alto risco randomizados para receber hidroxiureia ou nenhum tratamento mielossupressor, a incidência de trombose foi significativamente menos nos pacientes medicados com hidroxiureia (3,6% em comparação com 24%). No estudo randomizado PT-1 de 809 pacientes trombocitemia essencial de alto risco, a combinação de hidroxiureia e AAS em baixas doses foi superior a anagrelida associada a AAS em baixas doses. Após um acompanhamento mediano de 39 meses, o controle das contagens de plaquetas foi equivalente nos dois grupos e o grupo de anagrelida mais AAS foi melhor na prevenção de trombose venosa. Todavia, as taxas de trombose arterial, hemorragia grave e transformação em mielofibrose foram significativamente mais elevadas do que as do grupo que recebeu anagrelida e AAS. Além disso, a interrupção do tratamento foi significativamente maior no grupo medicado com anagrelida mais AAS. O diagnóstico de trombocitemia essencial nesse estudo foi baseado nos critérios do Polycythemia Vera Study Group. O estudo randomizado de fase III ANAHYDRET subsequente e uma metanálise mostraram que a anagrelida não era inferior a hidroxiureia como terapia de primeira linha para a prevenção de complicações trombóticas em pacientes com trombocitemia essencial de alto risco diagnosticada de acordo com os critérios da OMS. [A3,A4]

Em um estudo não randomizado de 51 pacientes com PV com acompanhamento mediano de 8,6 anos, o uso de hidroxiureia com flebotomia, quando necessário, reduziu de modo considerável o risco de trombose em comparação com uma coorte histórica de pacientes tratados apenas com flebotomia. A incidência de transformação leucêmica foi de 5,9% com o uso da hidroxiureia, em comparação com 1,5% para a flebotomia (não estatisticamente significativo). Entretanto, o estudo *ECLAP* identificou a idade mais avançada e o uso de outros agentes alquilantes (p. ex., $P^{32}$, bussulfano, pipobromana), mas não de hidroxiureia, como fatores de risco independentes para a transformação leucêmica. Em um ensaio clínico randomizado que comparou a hidroxiureia e a pipobromana como terapia de primeira linha em 285 pacientes com PV, com menos de 65 anos, a incidência cumulativa de transformação leucêmica durante um acompanhamento mediano de 15 anos foi significativamente mais alta com a pipobromana (34%), do que com a hidroxiureia (16,5%). Em conjunto, esses resultados e dados de várias análises retrospectivas não demonstram aumento da leucemogenicidade com o uso da hidroxiureia na PV ou na ET.

### *Interferonas*

Em pacientes com TE ou PV, as interferonas (interferona alfa-2b, peginterferona alfa-2a ou peginterferona alfa-2b) constituem um tratamento de primeira linha alternativo para a hidroxiureia, particularmente para pacientes mais jovens ou mulheres grávidas que necessitam de terapia citorredutora (Tabela 157.7). O acréscimo de um polietilenoglicol (PEG) à IFN-a resulta em meia-vida mais longa, que se traduz em administração menos frequente, maior estabilidade do medicamento, menos imunogenicidade e menos toxicidade, sendo o seu uso preferido pela maioria dos médicos. Contudo, dependendo do estudo, as peginterferonas resultaram em taxas de interrupção do tratamento de 15 a 40%. As toxicidades incluem mielossupressão, sintomas de tipo gripal (p. ex., fadiga, mialgias/artralgias), transaminite, fenômenos autoimunes, hipotireoidismo e depressão.

Estudos de peg-IFN-2aa em pacientes com PV e TE revelam taxas de remissão hematológica completa de 75 a 95% e remissão molecular completa (RMC) da mutação *JAK2* V617F em 17 a 24% dos pacientes. A presença de mutações *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A* e *IDH1/2* está associada à incapacidade de obter remissão molecular completa.

Em um estudo prospectivo randomizado, que incluiu 136 pacientes com PV com mutação *JAK2*, a IFN-2ab resultou em uma taxa de resposta molecular significativamente mais alta (55% *versus* 19%) e a uma taxa de SSP em 5 anos (66 e 47%) em comparação com a hidroxiureia. Entre pacientes com TE, a taxa de SSP em 5 anos foi de 76% para pacientes com TE com mutação de

*JAK2*, em comparação com 48% para aqueles sem mutação de *JAK2*. Embora um estudo de fase III randomizado de peg-IFN-2aa *versus* hidroxiureia na PV de alto risco e TE não tenha demonstrado nenhuma diferença significativa nas taxas de resposta após 24 meses, uma atualização do PROUD-PV de 36 meses (e estudos de extensão CONTI-PV) mostrou que a ropeginterferona-a2b induziu taxas de resposta hematológica e resposta molecular superiores e duráveis, em comparação com a hidroxiureia/melhor terapia disponível. Com base nesses resultados, a European Medicines Agency concedeu autorização de comercialização para a ropeginterferona 2ab em 2018 para o tratamento de pacientes com PV sem esplenomegalia sintomática.

### *Ruxolitinibe*

Em pacientes com PV, a resistência à hidroxiureia é associada a um aumento de 5,6 vezes no risco de morte e a um aumento de 6,8 vezes no risco de transformação para MF pós-PV e LMA.[12,13] Em pacientes dependentes de flebotomia com esplenomegalia e resposta inadequada ou intolerância à hidroxiureia, hematócrito sem flebotomia e uma redução de, pelo menos, 35% no volume do baço (avaliado por meio de exame de imagem) com 32 semanas. e ruxolitinibe (inibidor de JAK1/JAK2) [A5] consegue controlar o hematócrito de 60% dos pacientes em comparação com 20% dos pacientes que recebem boas terapias. Redução das dimensões do baço (maior ou igual a 35%), resposta hematológica completa e pelo menos 50% de redução do ônus dos sinais/sintomas podem ser conseguidos em 38%, 24% e 49% dos pacientes, respectivamente, com ruxolitinibe em comparação com 1%, 9% e 5% dos pacientes, respectivamente, com outras boas terapias disponíveis. Os dados do acompanhamento de 4 anos demonstram resposta durável nessa população de pacientes.

### *Anagrelide*

Anagrelida (começando com 1 mg duas vezes ao dia e não superior a 10 mg/dia), que inibe a maturação de megacariócitos, consegue reduzir a contagem de plaquetas na trombocitemia essencial. Todavia, está associada a mais eventos trombóticos e hemorrágicos do que a hidroxiureia.A5b

### *Busulfan*

O bussulfano é um agente alquilante que pode ser utilizado como fármaco citorredutor alternativo em pacientes de idade mais avançada com PV ou TE. É preciso ter cuidado especial para ajustar a dose com base nas contagens hematológicas, visto que foi relatada a ocorrência de mielossupressão grave/aplasia prolongadas.

## Mielofibrose primária

O esquema de estratificação de risco do DIPSS-(Plus) é utilizado para orientar a tomada de decisão no que diz respeito às opções de tratamento (Figura 157.6), com ensaios clínicos incentivados em todos os grupos de risco.[13b] O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico é a única modalidade curativa, e todas as outras terapias são utilizadas com intenção paliativa. Os principais problemas clínicos relacionados com a MFP incluem sintomas constitucionais debilitantes, esplenomegalia, citopenias progressivas, potencial de evolução para a LMA (15 a 20% dos pacientes) e redução da sobrevida. O escore total de sintomas do Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF TSS 10) é um instrumento validado de desfechos relatados pelo paciente, que tem sido incorporado em ensaios clínicos para monitorar mudanças na carga de sintomas durante a terapia.

Os indivíduos com MFP assintomática de baixo risco não necessitam de tratamento e são submetidos ao monitoramento regular à procura de sinais e sintomas de progressão da doença.[14,14b] Os pacientes sintomáticos com doença de baixo risco ou de risco intermediário demonstraram respostas da esplenomegalia e dos sintomas constitucionais com o uso de ruxolitinibe em estudos não randomizados.[15] Embora as interferonas possam induzir respostas hematológicas, redução da

esplenomegalia e melhora da histopatologia da medula óssea nos estágios mais iniciais da MF, as respostas nas formas mais avançadas da doença são modestas.

## Terapia medicamentosa

Dois estudos randomizados de fase III (com desenho cruzado) avaliaram o ruxolitinibe *versus* placebo (COMFORT-I) ou *versus* melhor terapia disponível (MTD; COMFORT-II) em pacientes com MFP de risco intermediário 2 e de alto risco e MF pós-PV/ET. Ambos os ensaios clínicos demonstraram a superioridade do ruxolitinibe para redução do tamanho do baço (Figura 157.7), melhora dos sintomas relacionados com a doença e melhoria da qualidade de vida. Uma análise de 5 anos dos dados do COMFORT-I e COMFORT-II mostrou a obtenção de respostas do baço em 53 a 59% dos pacientes, que foram duráveis (duração mediana de 3,2 anos em ambos os ensaios clínicos). [A6,A7] Tanto no COMFORT-I quanto no COMFORT-II não foram alcançadas sobrevidas globais medianas nos braços do ruxolitinibe; em contrapartida, a sobrevida global mediana foi de 3,84 anos para a coorte de placebo no COMFORT-I e de 4,1 anos no braço de MTD no COMFORT-II.

A maioria dos pacientes tratados com ruxolitinibe não apresenta reduções significativas na carga de alelo *JAK2* V617F ou na fibrose da medula óssea; o monitoramento da carga de alelo *JAK2* não faz parte da prática clínica de rotina, e não há necessidade de biopsias seriadas de medula óssea na ausência de sinais de progressão da doença. A anemia e a trombocitopenia de alto grau são comuns com o uso do ruxolitinibe, (habitualmente com melhora depois das primeiras 8 a 12 semanas de terapia), e exigem um cuidadoso ajuste da dose para maximizar a eficácia e, ao mesmo tempo, minimizar a mielossupressão. O ruxolitinibe também está associado a um risco aumentado de infecções oportunistas, com relatos de herpes-zóster, reativação do vírus da hepatite B, tuberculose e leucoencefalopatia multifocal progressiva. Os pacientes devem ser avaliados quando a infecção ativa e hepatite latente ou tuberculose antes de iniciar o tratamento.

Um inibidor JAK alternativo é o fedratinibe (400 a 500 mg/dia durante pelo menos 6 ciclos), que consegue reduzir a esplenomegalia e melhorar os sintomas. Entretanto, pode causar encefalopatia grave, inclusive encefalopatia de Wernicke (Capítulo 288), portanto, os níveis séricos de tiamina precisam ser monitorados e corrigidos, se necessário. [A7b] Embora vários inibidores JAK tenham sido descontinuados, geralmente por questões de segurança, outros (p. ex., pacritinibe, momelotinibe) ainda estão sendo avaliados, principalmente como terapia adjuvante para reduzir a esplenomegalia e melhorar as contagens sanguíneas, os sinais/sintomas e a sobrevida. Entre os agentes que estão sendo avaliados estão inibidores de telomerase, inibidores BET, antifibróticos, inibidores BCL2 e inibidores LSD1.

A anemia é uma necessidade não atendida e não considerada (e não raramente agravada) com o uso do ruxolitinibe. A anemia associada à MF pode resultar de várias causas, incluindo hematopoese ineficaz, sequestro esplênico, sangramento gastrintestinal, anemia hemolítica autoimune ou deficiências nutricionais (p. ex., vitamina $B_{12}$). Além do suporte proporcionado por transfusões de hemácias, os agentes estimuladores da eritropoese (AEE), como a eritropoetina e a alfadarbepoetina, produziram respostas (independência da transfusão ou aumento sustentado da hemoglobina) em 45 a 60% dos pacientes com MF. Os androgênios, como o danazol, podem melhorar a anemia em 30% dos pacientes (mais comum em pacientes não dependentes de transfusão). O rastreamento para câncer de próstata e o monitoramento das provas de função hepática são recomendados para pacientes tratados com danazol. A talidomida em baixa dose (50 a 200 mg/dia) e a lenalidomida são agentes imunomoduladores que têm sido utilizados isoladamente ou em combinação com prednisona para reduzir a anemia em pacientes selecionados com MF. Uma análise de 125 pacientes tratados em três estudos de fase II revelou que a combinação de lenalidomida e prednisona foi mais efetiva e segura do que a talidomida ou lenalidomida como agente único. A anormalidade citogenética del(5q) está associada a melhor taxa de resposta à lenalidomida, à semelhança das respostas robustas observadas na síndrome mielodisplásica (Capítulo 172) com esse cariótipo. Seu uso é limitado pela fadiga e neuropatia associadas à talidomida e à mielossupressão relacionada com a lenalidomida.

## Esplectonomia

A necessidade de esplenectomia provavelmente diminuiu desde a disponibilidade do ruxolitinibe. Entretanto, para pacientes com esplenomegalia sintomática refratária a inibidores de JAK e à hidroxiureia, pode-se considerar a esplenectomia (ou irradiação esplênica). A série histórica da Mayo Clinic indica que o benefício de 1 ano da esplenectomia depende da indicação do procedimento: 67% para desconforto relacionado com esplenomegalia, 50% para hipertensão portal e 23% para anemia dependente de transfusão. A mortalidade relacionada com a cirurgia foi de 9%, e a morbidade, de 31%. As complicações pós-esplenectomia (ver Capítulo 159) incluem infecção, sangramento, trombose, hepatomegalia, trombocitose extrema ou leucocitose e aumento dos blastos circulantes.

## Radioterapia

A radioterapia constitui uma opção para a hematopoese extramedular hepatoesplênica e não hepatoesplênica, que pode estar associada a complicações, como compressão da medula espinal, derrame pleural ou ascite, hipertensão pulmonar, tamponamento cardíaco e hidronefrose. A irradiação esplênica (100 a 500 cGy em 5 a 10 frações) induz uma redução transitória na esplenomegalia, porém pode estar associada a pancitopenia persistente e potencialmente fatal. Doses mais baixas de radiação (dose total de 100 cGy, em 4 frações diárias de 25 cGy) demonstraram ser seguras e efetivas.

## Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico

O TCTH alogênico (ver Capítulo 168) é a única terapia potencialmente curativa para a MF.[15b] A indicação para transplante baseia-se na idade, no estado de desempenho, nas principais comorbidades, no estado psicossocial, na preferência do paciente e na disponibilidade de cuidador(es). O condicionamento mieloablativo está associado a maiores taxas de mortalidade sem recidiva (MSR) relacionada com o tratamento *versus* condicionamento de intensidade reduzida (CIR), enquanto este último está associado a maior risco de recidiva da doença. Observa-se uma sobrevida a longo prazo em cerca de 30 a 60% dos pacientes, que depende do esquema de condicionamento e da fonte de células-tronco (p. ex., irmão compatível *versus* doador não aparentado). Em ensaios clínicos prospectivos e análises retrospectivas de transplante alogênico com condicionamento de intensidade reduzida, as taxas respectivas de sobrevida global em 5 anos e de mortalidade sem recidiva variaram de 47 a 67% e de 19 a 24%. A idade (> 55 anos) e o tipo de doador (transplante de irmão doador HLA idêntico *versus* transplante de doador não aparentado bem tipado para HLA ou transplante de doador não aparentado parcialmente/não tipado) constituíram os fatores de prognóstico mais importantes para sobrevida global e MSR.

As análises demonstraram uma tendência a taxas de mortalidade mais baixas em pacientes com doença de baixo risco/risco intermediário 1 e maior mortalidade sem recidiva em pacientes com doença de risco intermediário 2/alto risco. Em uma análise multivariada de pacientes submetidos a transplante com condicionamento de intensidade reduzida, apenas o estado de mutação *JAK2* de tipo selvagem, idade a partir de 57 anos e presença de sintomas constitucionais foram preditores independentes de sobrevida global. As taxas de sobrevida global em 5 anos foram de 90, 74 e 50% para presença de 0, 1 e 2 fatores de risco.

Em uma análise retrospectiva de 438 pacientes com MF submetidos a transplante alogênico ou que receberam terapia convencional com 65 anos ou menos, o risco relativo de morte após TCTH alogênico *versus* pacientes tratados com modalidades sem transplante foi de 5,6, 1,6, 0,55 e 0,37, respectivamente.[16] Esses dados indicam que o transplante deve ser recomendado para pacientes com doença de risco intermediário 2 ou de alto risco, enquanto a terapia sem transplante é recomendada para doença de baixo risco, sendo necessário um aconselhamento mais individualizado quanto ao risco para pacientes com doença de risco intermediário 1, em que a relação risco-benefício é menos clara. Nesses indivíduos, baixa contagem de plaquetas e identificação de mutações de risco molecular potencialmente alto (p. ex., *ASXL1*) podem ajudar na tomada de decisão. O papel da inibição de JAK como estratégia pré-transplante está sendo avaliado em ensaios

clínicos, tendo em vista a sua capacidade de reduzir a esplenomegalia, de melhorar os sintomas da doença e de diminuir as citocinas pró-inflamatórias. Como os sintomas da doença retornam após a interrupção da terapia com inibidor de JAK, esses agentes são habitualmente reduzidos imediatamente antes do início do condicionamento pré-transplante.

## Situações especiais

A gravidez em paciente com PV e TE é uma situação clínica de maior risco, que justifica uma consulta com obstetra de alto risco. As pacientes com TE correm risco aumentado de perda da gravidez no primeiro trimestre. A mutação *JAK2* V617F é um fator prognóstico adverso para o desfecho da gravidez, e as análises retrospectivas mostraram que o ácido acetilsalicílico em baixas doses está associado a redução nas complicações da gravidez, particularmente em pacientes com TE com mutação de *JAK2*. Na gravidez de baixo risco, recomenda-se o ácido acetilsalicílico em dose baixa durante toda gestação e por 6 semanas após o parto; para a gravidez de alto risco (distúrbios microcirculatórios anteriores, presença de dois ou mais fatores trombofílicos hereditários, complicações graves em gravidez anterior, idade > 35 anos e contagem de plaquetas > 1 milhão/ml), recomenda-se a heparina profilática de baixo peso molecular com ácido acetilsalicílico em baixa dose durante toda gestação e após o parto. A interferona é considerada segura durante a gravidez e constitui o agente preferido quando há necessidade de citorredução; deve-se evitar o uso de hidroxiureia, inclusive durante o período de amamentação.

Tendo em vista as diáteses trombo-hemorrágicas observadas nas NMP, a otimização das contagens hematológicas (p. ex., com flebotomia ou citorredução) é uma alta prioridade antes da cirurgia eletiva. Recomenda-se colaboração multidisciplinar com a equipe cirúrgica para avaliar o tipo e a duração da terapia antiplaquetária ou anticoagulante profilática necessária no contexto peroperatório, juntamente com vigilância rigorosa de tromboembolismo.

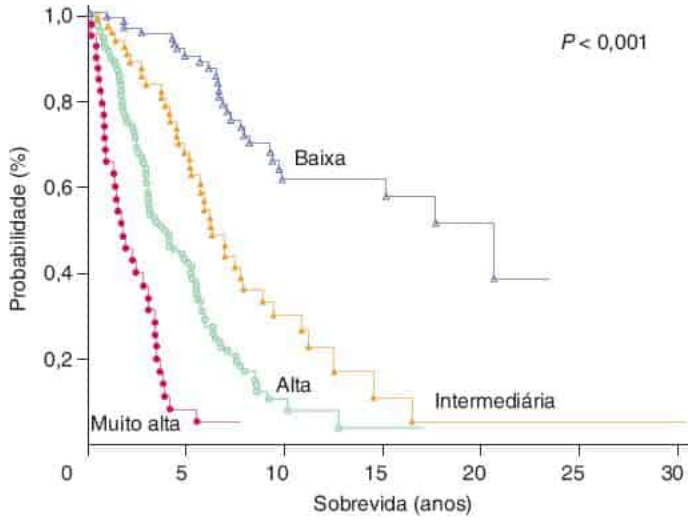


FIGURA 157.9 **MIPSS70-Plus: sistema de escore prognóstico internacional com destaque de mutações para pacientes com mielofibrose primária.** Coorte de treinamento de Mayo. (Adaptada de Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al.: MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 36[4]:310-318, 2018. Fig 1 and Table 3.)

| Tabela 157.7 | Estratificação baseada no risco de opções de tratamento na trombocitemia essencial e policitemia vera. | |
|---|---|---|
| **GRUPO DE** | **TROMBOCITEMIA ESSENCIAL** | **POLICITEMIA VERA** |

| RISCO* | | |
|---|---|---|
| **Muito baixo** | Observação | N/A |
| **Baixo** | Ácido acetilsalicílico em baixa dose | Ácido acetilsalicílico em baixa dose + flebotomia |
| **Intermediário** | Ácido acetilsalicílico em baixa dose | N/A |
| **Alto** | Ácido acetilsalicílico em baixa dose + citorredução<br>Opções de citorredução:<br>Hidroxiureia†<br>ou<br>Interferonas (com base em variáveis específicas do paciente)‡<br>ou<br>Anagrelida | Ácido acetilsalicílico em baixa dose + flebotomia + citorredução<br>Opções de citorredução:<br>Hidroxiureia<br>ou<br>Interferonas (com base em variáveis específicas do paciente)‡<br>Ruxolitinibe para pacientes com resistência ou intolerância à hidroxiureia |
| | Manejo dos fatores de risco cardiovasculares; monitoramento para ocorrência de nova trombose ou hemorragia; sinais e sintomas relacionados com a doença progressiva (p. ex., esplenomegalia, leucocitose, trombocitose, prurido, sudorese noturna, fadiga) | |

N/A = não aplicável. *Os grupos de risco são definidos no texto. †Para pacientes de mais idade, o bussulfano pode ser considerado em pacientes que não respondem à hidroxiureia ou que não a toleram. ‡Interferona alfa-2b, peginterferona alfa-2b ou peginterferona alfa-2b.

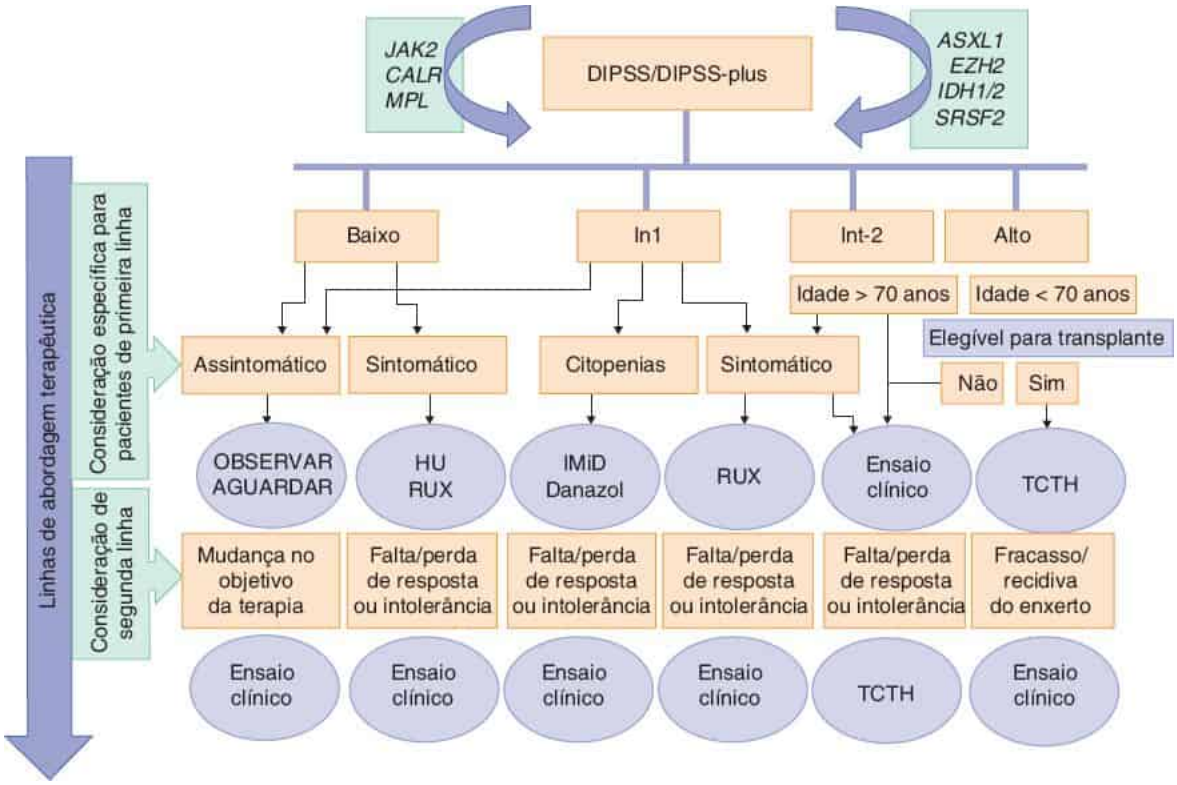


FIGURA 157.6 **Estratificação baseada no risco para a tomada de decisão quanto ao tratamento na mielofibrose.** DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System (ver texto em *Prognóstico* para *Mielofibrose primária*); TCTH = transplante de células-tronco hematopoéticas; HU = hidroxiureia; IMiD = agentes imunomoduladores; Int = intermediário; RUX = ruxolitinibe. (De Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:329-39, 2015. Figura 3.)

**FIGURA 157.9 Inibição de JAK na mielofibrose.** Acentuada redução da esplenomegalia maciça após 2 meses de terapia com inibidor de JAK. (Cortesia do Dr. Srdan Verstovsek, Anderson Cancer Center.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.

A2. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006503.

A2b. Rocca B, Tosetto A, Betti S, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood*. 2020;136:171-182.

A3. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121:1720-1728.

A4. Samuelson B, Chai-Adisaksopha C, Garcia D. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:474-479.

A5. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:601-612.

A5b. Gotic M, Egyed M, Gercheva L, et al. Cardiovascular safety of anagrelide hydrochloride versus hydroxyurea in essential thrombocythaemia. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21:236-247.

A6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799-807.

A7. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.

A7b. A Pardanani, C Harrison, JE Cortes, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1:643-651.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2018;379:1416-1430.
2. Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016;128:1121-1128.
3. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:667-679.
4. Caponetti GC, Bagg A. Genetic studies in the evaluation of myeloproliferative neoplasms. *Semin Hematol*. 2019;56:7-14.
5. Elf S, Abdelfattah NS, Baral AJ, et al. Defining the requirements for the pathogenic interaction between mutant calreticulin and MPL in MPN. *Blood*. 2018;131:782-786.

5b. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381:2135-2144.

6. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8:1-11.
7. Zmajkovic J, Lundberg P, Nienhold R, et al. A gain-of-function mutation in EPO in familial erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2018;378:924-930.
8. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94:133-143.

8b. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2019;134:341-352.

9. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184:176-191.
10. Chu DK, Hillis CM, Leong DP, et al. Benefits and risks of antithrombotic therapy in essential thrombocythemia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;167:170-180.
11. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184:161-175.
12. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN guidelines insights: myeloproliferative neoplasms, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1193-1207.
13. Vannucchi AM, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:693-703.

13b. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:145-162.

14. Palandri F, Sabattini E, Maffioli M. Treating early-stage myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2019;98:241-253.

14b. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, et al. A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev*. 2021;45:100691. [Epub ahead of print.]
15. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93:1551-1560.
15b. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol*. 2020;99:1177-1191.
16. Kroger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*. 2015;125: 3347-3350.
17. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:1-3.
18. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:680-692.
19. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36:310-318.

**Qual dos seguintes perfis de pacientes descreve as indicações aprovadas pela FDA para uso do ruxolitinibe?**

- A. Terapia de segunda linha para a policitemia vera resistente/intolerante à hidroxiureia.
- B. Trombocitemia essencial de alto risco.
- C. Terapia de primeira linha para a policitemia vera de alto risco.
- D. Mielofibrose de risco intermediário ou de alto risco.
- E. A e D.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções não é um fator de risco significativo para trombose em pacientes com trombocitemia essencial?**

- A. Idade > 60 anos.
- B. Mutação *JAK2* V617F.
- C. Mutação da calreticulina (*CALR*).
- D. Trombose anterior.
- E. Fatores de risco cardiovasculares.

Concluir questão

**Qual dos seguintes genes mutados não leva à ativação da via de sinalização JAK-STAT?**

A. *JAK2* V617F.

B. *TET2*.

C. *CALC*.

D. *MPL*.

E. *LNK* (*SH2B3*).

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o impacto da terapia nas características clinicopatológicas ou na história natural da PV, TE ou MF?**

A. Na PV e na TE, a remissão molecular completa da mutação *JAK2* V617F com PEG-interferona-alfa-2a resulta em atraso da transformação em MF e aumento da sobrevida global.

B. O ruxolitinibe diminui a taxa de transformação em leucemia mieloide aguda na MF de risco intermediário e de alto risco.

C. O ruxolitinibe induz a resolução da fibrose da medula óssea e a remissão molecular de *JAK2* V617F na maioria dos pacientes com mielofibrose.

D. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico constitui a única modalidade curativa na MF.

E. Com um acompanhamento de 5 anos, observa-se redução relativa de 70% no risco de morte em pacientes com MF de risco intermediário e de alto risco.

Concluir questão

**Uma jovem indiana de 17 anos apresenta cefaleias de intensidade crescente no decorrer dos últimos 6 meses. A paciente não tem história de tabagismo. Não está tomando nenhum medicamento. A saturação de oxigênio é de 97%. O hemograma completo revela contagem de leucócitos de 7,8 × $10^3$/μℓ, nível de hemoglobina de 21,3 g/dℓ e contagem de plaquetas de 178 × $10^3$/μℓ. Os exames laboratoriais revelam deficiência de ferro e nível sérico elevado de**

**eritropoetina, de 52 UI/ℓ (limite superior do normal: 20 UI/ℓ). Qual é a causa mais provável de eritrocitose dessa paciente?**

- A. Mutação *JAK2* V617F.
- B. Mutação do éxon 12 de *JAK2*.
- C. Mutação *VHL*.
- D. Mutação do éxon 9 de *CALR*.
- E. Mutação *MPL* W515K.

Concluir questão

# 158

# LEUCOCITOSE E LEUCOPENIA

NANCY BERLINER

A contagem de leucócitos (leucometria) do sangue periférico varia normalmente entre 4.500 e 10.000/μ*l*, com média de 7.500/μ*l*, e é composta de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos. Como os neutrófilos habitualmente representam cerca de 60% da contagem de leucócitos do sangue periférico, a ocorrência de alterações da leucometria reflete, em geral, elevação ou redução da contagem absoluta de neutrófilos. A leucocitose (contagem elevada de leucócitos) e a leucopenia (contagem reduzida de leucócitos) podem ser secundárias a uma doença subjacente ou a alguma exposição, ou podem constituir manifestações de um distúrbio hematológico primário. Este capítulo fornece uma descrição geral das causas primárias e secundárias de leucocitose e leucopenia, concentrando-se particularmente na neutrofilia e neutropenia.

## DINÂMICA NORMAL DOS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos surgem a partir de células progenitoras multipotentes na medula óssea, que também dão origem a eritrócitos (hemácias), megacariócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos. Os precursores dos neutrófilos na medula amadurecem no decorrer de 6 a 10 dias para formar um reservatório de neutrófilos maduros (Figura 158.1). A acetilação de C/EBPε, um membro da família de CCAAT/proteína de ligação intensificadora de fatores de transcrição, é necessária para a formação dos grânulos secundários e terciários e para diferenciação terminal dos neutrófilos.[1] Em seu conjunto, as populações da medula óssea respondem por cerca de 95% da massa total de granulócitos do corpo (20% de precursores dos neutrófilos, 75% de formas em bastão maduras e neutrófilos). Por conseguinte, o reservatório circulante de neutrófilos

representa apenas os 5% restantes, aproximadamente, do número total de neutrófilos do corpo, dos quais pouco mais da metade, em determinado momento, aderem ao endotélio vascular e acumulam-se no baço, um fenômeno denominado *marginação*. Os neutrófilos marginais estão prontos para serem liberados imediatamente na circulação durante o estresse. Acreditava-se que o tempo de vida dos neutrófilos no sangue periférico era muito curto, de apenas 6 a 12 horas; entretanto, estudos *in vivo* mais recentes sugerem que eles circulam por até 3 a 4 dias. Subsequentemente, migram para os tecidos, onde podem sobreviver por 1 a 4 dias. As alterações no número de neutrófilos refletem essa dinâmica.

Pode ocorrer neutrofilia em consequência de aumento da produção medular, do aumento da liberação de neutrófilos do compartimento de armazenamento ou da mobilização de neutrófilos do compartimento marginal. A neutropenia pode resultar de diminuição da produção medular, aumento da marginação, com ou sem sequestro pelo baço, ou de aumento da destruição das células periféricas.

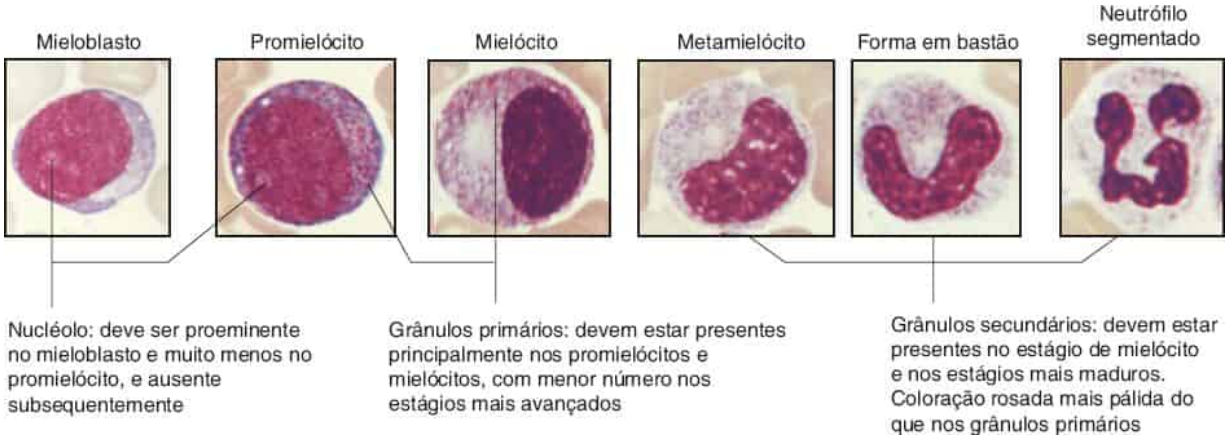


**FIGURA 158.1 Maturação mieloide na medula óssea.** Os nucléolos são proeminentes nos mieloblastos, muito menos frequentes nos promielócitos e ausentes nas formas mais maduras. São observados grânulos primários no citoplasma dos promielócitos e mielócitos, enquanto os grânulos secundários predominam depois do estágio de mielócito.

## NEUTROFILIA

A neutrofilia é habitualmente reativa ou secundária a um processo inflamatório subjacente.[2] Isso inclui a neutrofilia causada por infecção, inflamação crônica, estresse, fármacos, neoplasia maligna não hematológica, estimulação da medula óssea (como na hemólise ou na púrpura trombocitopênica idiopática) ou esplenectomia. As causas primárias de neutrofilia podem ser congênitas, incluindo neutrofilia hereditária, síndrome de Down e deficiência de adesão leucocitária, ou adquiridas, como no caso da leucemia mieloide crônica (LMC) e outras neoplasias mieloproliferativas (Capítulo 157; Tabela 158.1).

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

### Causas secundárias de neutrofilia

#### *Infecção*

Muitas infecções bacterianas agudas podem se manifestar na forma de leucocitose, com "desvio à esquerda", referindo-se à circulação de células mieloides mais imaturas. Esse desvio à esquerda limita-se mais comumente à liberação de um número aumentado de formas em bastão; entretanto, no estresse grave, pode-se observar também a presença de metamielócitos circulantes e até mesmo células ainda mais imaturas ("reação leucemoide") (Figura 158.1) no sangue periférico. Ocorre leucocitose dentro de minutos a horas após o início da infecção, devido à liberação de neutrófilos dos reservatórios medular e marginais. O exame desses neutrófilos no esfregaço de sangue periférico pode revelar evidências de granulação tóxica (Figura 148.18), corpúsculos de Döhle (Figura 148.19) e vacúolos citoplasmáticos. Certas infecções (p. ex., por *Clostridioides difficile* ou tuberculose, em particular) são conhecidas por causarem elevações da contagem de leucócitos para mais de 30 mil/μℓ em cerca de um quarto dos pacientes infectados, podendo resultar em *reação leucemoide*, que é definida como uma contagem de leucócitos superior a 50 mil/μℓ, com acentuado desvio à esquerda (Figura 158.2).

#### *Inflamação crônica*

A leucocitose causada por inflamação crônica resulta de aumento na produção de leucócitos (especificamente de neutrófilos e monócitos), em oposição à alteração na distribuição dos neutrófilos. Ocorre depleção dos reservatórios de neutrófilos maduros com a inflamação em curso, e o compartimento mieloide da medula óssea sofre expansão para aumentar a produção de neutrófilos. Numerosas citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF-α), o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), o fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), a proteína inflamatória dos macrófagos 1 (MIP-1), a interleucina-1 (IL-1), a IL-6 e a IL-8, foram implicadas nessa estimulação medular. As condições inflamatórias crônicas que estão comumente associadas à leucocitose e à neutrofilia incluem a artrite reumatoide juvenil, a artrite reumatoide, a doença de Still, a doença de Crohn, a retocolite ulcerativa, a infecção granulomatosa e a hepatite crônica. Reações leucemoides também podem ser um fenômeno paraneoplásico.[2b] Nesses casos, a elevação da contagem de leucócitos e de neutrófilos está normalmente mais moderada do que a observada na infecção ou inflamação agudas.

| Tabela 158.1 | Diagnóstico diferencial da neutrofilia. |
|---|---|

- Etiologias hematológicas primárias
  - Neutrofilia congênita
    - Neutrofilia hereditária
    - Neutrofilia idiopática crônica
    - Síndrome de Down
    - Deficiência de adesão dos leucócitos (DAL)
      - DAL-1
      - DAL-2
  - Neoplasias hematológicas adquiridas
    - Neoplasia mieloproliferativa
      - Leucemia mieloide crônica

- Policitemia vera
- Secundária a outras doenças
  - Infecção
    - Aguda por meio da liberação dos reservatórios marginais e de armazenamento
    - Crônica por meio de aumento da mielopoese (p. ex., tuberculose, infecção fúngica, abscesso crônico, outras infecções crônicas)
  - Inflamação crônica
    - Doença reumatoide: artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide, doença de Still e outras
    - Doença inflamatória intestinal
    - Doença granulomatosa
    - Hepatite crônica
  - Tabagismo
  - Estresse
  - Induzida por fármacos
    - Corticosteroides
    - Beta-agonistas
    - Lítio
    - Administração de citocinas recombinantes
  - Neoplasia não hematológica
    - Tumores secretores de citocinas (tumores de pulmão, língua, renal, urotelial)
    - Metástases medulares (mieloftise)
  - Estimulação da medula óssea
    - Anemia hemolítica, trombocitopenia imune
    - Recuperação da supressão medular

Administração de citocinas recombinantes

Pós-esplenectomia

## *Tabagismo*

O tabagismo pode provocar neutrofilia em cerca de 25 a 50% dos tabagistas crônicos, e essa alteração pode persistir por até 5 anos após o abandono do tabagismo. O mecanismo envolvido na neutrofilia não é conhecido, porém há evidências recentes de que a fumaça de cigarro seja capaz de diminuir a apoptose dos neutrófilos.

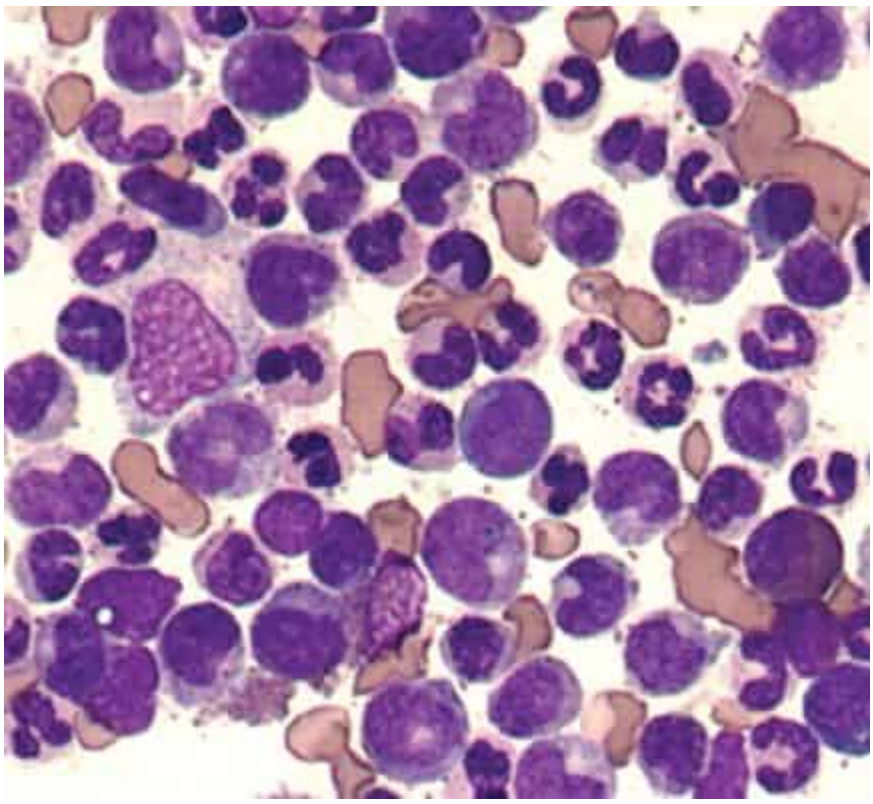

**FIGURA 158.2 Sangue periférico de um paciente com reação leucemoide.** A partir desse esfregaço, seria impossível distinguir essa reação da leucemia mieloide crônica na fase crônica (ver Capítulo 175). A distinção dependeria da determinação da presença ou ausência de fusão de *BCR-ABL*.

## *Estresse*

Nos primeiros minutos após a realização de exercício, cirurgia ou ocorrência de estresse, pode-se observar aumento no número de neutrófilos circulantes. Acredita-se que esse aumento seja devido aos efeitos das catecolaminas sobre os neutrófilos marginais (causando desmarginação). Alguns casos de neutrofilia induzida por estresse podem ser evitados por meio de tratamento prévio com antagonistas beta-adrenérgicos (p. ex., propranolol), o que sustenta o papel das catecolaminas no processo de desmarginação. Entretanto, a neutrofilia induzida por exercício não é bloqueada pelo propranolol, sugerindo que ela pode ocorrer devido ao fluxo e à perturbação mecânica dos neutrófilos nos pulmões. Foi também observada elevação da contagem de leucócitos no infarto agudo do miocárdio (IAM).

## *Induzida por fármacos*

Os corticosteroides constituem os fármacos mais bem conhecidos e amplamente utilizados associados à leucocitose. Outros fármacos que produzem aumento das contagens de neutrófilos incluem os beta-agonistas e o lítio. O lítio causa neutrofilia por meio de aumento da produção dos fatores estimuladores de colônias (CSF) endógenos. De modo semelhante, o tratamento com G-CSF ou GM-CSF (Capítulo 147) provoca neutrofilia, e, embora a neutrofilia seja o efeito desejado, ela é bastante pronunciada.

## *Neoplasia maligna não hematológica*

Pode-se observar a presença de leucocitose em diversas neoplasias malignas não hematológicas. Alguns tumores malignos (pulmão, língua, rim, bexiga) podem secretar G-CSF como fator de crescimento hematopoético ectópico. Em pacientes com câncer que apresentam hiperleucocitose, o teste genômico consegue diferenciar as neoplasias mieloproliferativas da reação leucemoide paraneoplásica. Outros tumores malignos (pulmão, estômago, mama), quando sofrem metástases para a medula óssea, podem causar *reação leucoeritroblástica*, que se caracteriza por leucocitose com desvio à esquerda, trombocitose e anormalidades eritrocitárias, incluindo eritrócitos nucleados e em forma de lágrima (Figura 158.3). A presença de entidades

não hematopoéticas que invadem a medula óssea (câncer metastático, fibrose, doença granulomatosa) é denominada *mieloftise*.

### *Estimulação da medula óssea*

A destruição periférica de hemácias e plaquetas, como aquela observada na anemia hemolítica e na púrpura trombocitopênica idiopática, pode resultar em estimulação da medula óssea e leucocitose por "transbordamento". A recuperação das contagens celulares após supressão da medula, como no caso de quimioterapia, pode resultar em leucocitose de rebote, que pode durar várias semanas.

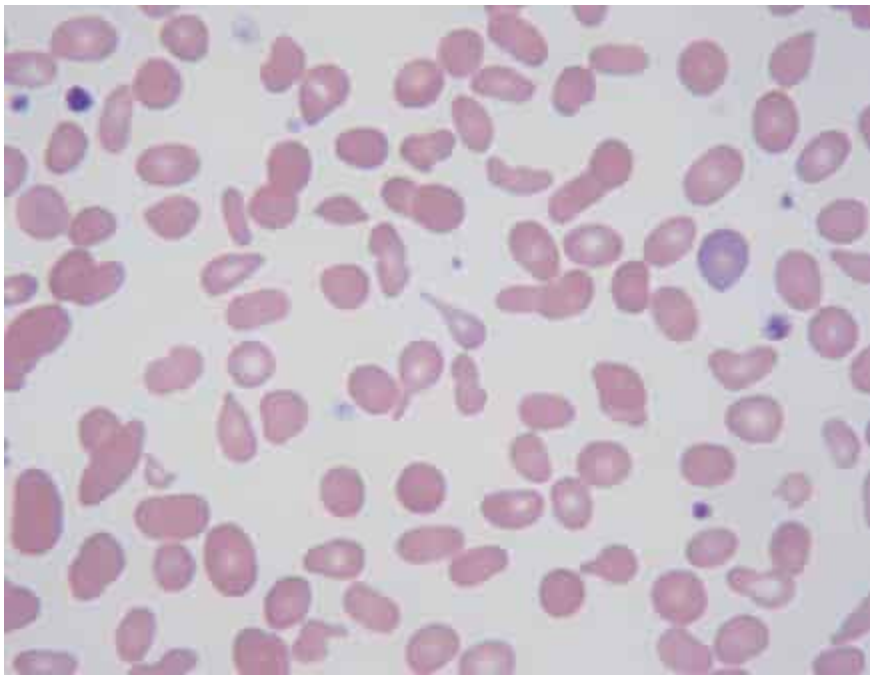

**FIGURA 158.3 Alterações mieloftísicas na morfologia das hemácias.** Observe as formas em lágrima proeminentes. (De Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cells. In: Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, et al., eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine,* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:522, Fig. 49-2.)

## Causas primárias de neutrofilia

### *Neutrofilia hereditária*

A neutrofilia hereditária é uma doença genética autossômica dominante, que se caracteriza por contagem elevada de leucócitos na faixa de 20 mil a 100 mil/μℓ, com esplenomegalia e alargamento da díploe do crânio. Os neutrófilos funcionam normalmente, e os pacientes não correm risco aumentado de infecção bacteriana ou de outras sequelas. Foi relatada uma neutrofilia hereditária provocada por mutação autossômica dominante do gene *GCSF3*, causando ativação constitutiva do receptor de G-CSF.

## *Neutrofilia idiopática crônica*

A neutrofilia idiopática crônica é uma condição caracterizada por leucocitose na faixa de 11 mil a 40 mil/μℓ, com biopsia de medula óssea normal. Em uma série de 20 anos de acompanhamento, os pacientes com essa condição não apresentaram nenhuma sequela médica em consequência da contagem elevada de leucócitos.

## *Anomalia de Pelger-Huët*

Os pacientes com anomalia de Pelger-Huët frequentemente recebem um diagnóstico incorreto de contagem de leucócitos com desvio à esquerda, visto que muitos de seus neutrófilos maduros são erroneamente interpretados como formas em bastão.[3] Embora esses pacientes não tenham leucocitose, a anomalia de Pelger-Huët frequentemente leva à suspeita de infecção aguda, devido a esse aparente desvio à esquerda. A anomalia de Pelger-Huët é causada por mutação no gene do receptor de lâmina B e manifesta-se com neutrófilos maduros e cromatina condensada e aglomerada dentro de um núcleo bilobulado (Figura 148.20). Diversos fármacos podem induzir reversivelmente uma pseudoanomalia de Pelger-Huët, incluindo colchicina, sulfonamidas, ibuprofeno, taxoides e valproato. A pseudoanomalia de Pelger-Huët também é observada em alguns pacientes com mielodisplasia (Capítulo 172). As deficiências de vitamina $B_{12}$ ou de folato podem causar aumento da lobulação nuclear dos neutrófilos em pacientes com anomalia de Pelger-Huët, resultando, talvez, em omissão do diagnóstico. Entretanto, com a correção da deficiência vitamínica, a morfologia nuclear aberrante dos neutrófilos retorna.

## *Síndrome de Down*

Até 10% dos pacientes com síndrome de Down desenvolvem um distúrbio mieloproliferativo transitório, que se manifesta como leucocitose do sangue periférico com blastos em associação a um acúmulo de megacarioblastos no sangue, no fígado e na medula óssea. Foram também relatadas reações semelhantes em indivíduos fenotipicamente normais com mosaicismo da trissomia do 21. Em geral, o distúrbio mieloproliferativo transitório regride de maneira espontânea, porém pode evoluir para a leucemia megacarioblástica aguda em 23 a 30% dos pacientes afetados. Esse distúrbio é atribuível à aquisição de mutações no gene *GATA1*, que codifica um fator de transcrição essencial para a regulação hematopoética, levando à perda da expressão de GATA-1 normal e expressão de uma proteína GATA-1 truncada. As evidências sustentam que essas mutações são adquiridas durante a vida fetal, e os pacientes apresentam distúrbio mieloproliferativo transitório no início da lactância. A patogenia da progressão para a leucemia megacarioblástica aguda envolve, presumivelmente, outros eventos genéticos e epigenéticos, e constitui o foco de estudos intensos.

## *Deficiência de adesão dos leucócitos*

Os pacientes com deficiência de adesão dos leucócitos também apresentam leucocitose persistente, defeitos na ativação dos neutrófilos dependente de estímulo, infecções recorrentes e separação tardia do cordão umbilical. A deficiência de adesão dos leucócitos é uma anormalidade da adesão leucocitária, que reflete a perda de moléculas de adesão de superfície.[4] A deficiência de adesão dos leucócitos 1 decorre da ausência ou acentuada redução da cadeia β comum das integrinas β2, resultando em perda da expressão do antígeno associado à função leucocitária 1 (LFA-1), do receptor C3bi e GP150;95. Isso leva a uma incapacidade de ingerir e matar micróbios opsonizados por C3bi. Na deficiência de adesão dos leucócitos 2, os neutrófilos carecem de sialil Lewis-X, o ligante da L-selectina expresso nas células endoteliais. Os neutrófilos têm morfologia normal, porém apresentam deficiência na quimiotaxia, aderência e fagocitose.

## *Urticária familiar ao frio*

A urticária familiar ao frio caracteriza-se por episódios de febre, leucocitose, urticária, exantema, conjuntivite e hipersensibilidade muscular e cutânea com exposição ao frio. O exantema é composto de neutrófilos infiltrativos. A síndrome parece estar relacionada à diminuição dos níveis do inibidor de C1 esterase e está associada a mutações no gene *CIAS1* no cromossomo 1q.

## *Leucemia mieloide crônica e outras neoplasias mieloproliferativas*

A leucemia mieloide crônica (LMC; Capítulo 175), a leucemia neutrofílica crônica e as outras neoplasias mieloproliferativas (*i. e.*, policitemia vera e trombocitemia essencial) são discutidas de maneira detalhada nos Capítulos 157 e 175. Constituem os principais distúrbios hematológicos primários adquiridos, associados à neutrofilia. A LMC por ocasião de sua apresentação frequentemente precisa ser diferenciada de uma reação leucemoide. A LMC, diferentemente da reação leucemoide, caracteriza-se pela presença de anormalidades de outras linhagens de células sanguíneas (*pan-mielose*) e pela presença de anormalidades específicas. Por conseguinte, o esfregaço de sangue periférico na LMC (mas não na reação leucemoide) demonstra aumento no número de todas as células da série neutrofílica, classicamente com maior proporção de mielócitos e metamielócitos, podendo exibir basofilia, eosinofilia, anemia e trombocitose concomitantes. A leucemia neutrofílica crônica, uma neoplasia mieloproliferativa rara, caracteriza-se por hepatoesplenomegalia e leucocitose de pelo menos 25 mil/μℓ, em que 80% dos leucócitos consistem em neutrófilos segmentados/forma em bastão, e menos de 10% em granulócitos imaturos.[5] Pelo menos 50% dos pacientes com leucemia neutrofílica crônica apresentam mutações no receptor do CSF-3 (*CSF3R*; *GCSFR*). Por outro lado, a policitemia vera e a trombocitemia essencial são notáveis, uma vez que elas também apresentam acentuado aumento da massa eritrocitária e trombocitose pronunciada, respectivamente, que, com frequência, é acompanhada de leucocitose.

## *Neutrofilia pós-esplenectomia*

Os pacientes desenvolvem leucocitose após a esplenectomia, que frequentemente é duradoura, refletindo a perda de um importante local de marginação dos neutrófilos. Isso não tem importância clínica, exceto pelo fato de levar a uma avaliação desnecessária em busca de outras patologias.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Conforme descrito anteriormente, a leucocitose adquirida resulta mais comumente de infecção ou inflamação aguda ou crônica. Quando ocorre na ausência de febre, de aberrações nos reagentes de fase aguda, derrame, edema ou outros sinais e sintomas de inflamação, ela ainda pode ser secundária a fármacos ou a uma neoplasia maligna não hematológica subjacente. Dessa maneira, a leucocitose adquirida deve ser vista como o sinal de um sistema hematopoético saudável, que responde a algum estresse externo. Por conseguinte, raramente indica-se a avaliação da medula óssea. Entretanto, a persistência de leucocitose na ausência de sinais e sintomas de inflamação ou infecção, neoplasia maligna não hematológica e fármacos agressores deve exigir uma avaliação à procura de doença mieloproliferativa primária ou neoplasia hematológica clonal, particularmente se houver evidências de uma reação leucoeritroblástica. A LMC e outras neoplasias mieloproliferativas podem ser excluídas por meio de diagnóstico molecular no sangue periférico, conforme descrito no Capítulo 175. Nesse contexto, o exame de medula óssea está indicado para avaliar a presença de infiltração medular por infecção, tumor ou fibrose e deve incluir culturas para tuberculose e infecção fúngica, bem como citogenética e citometria de fluxo (Figura 158.4).

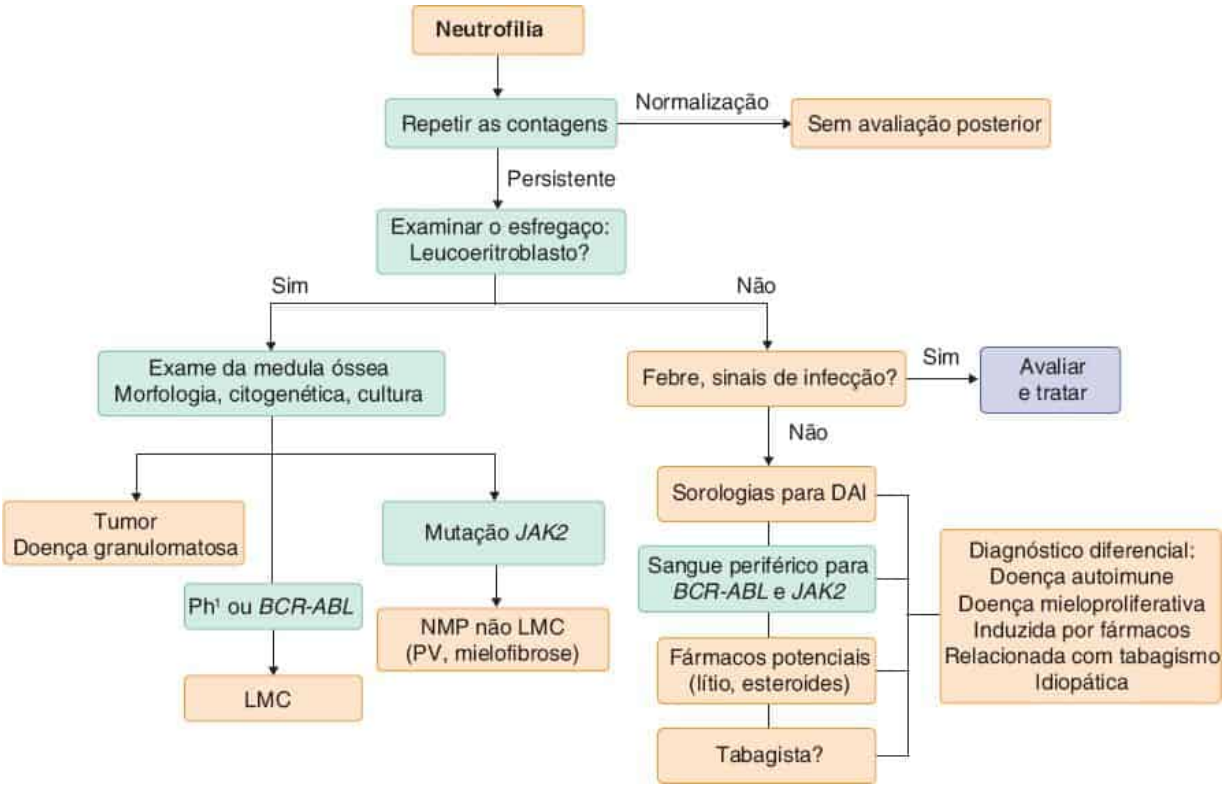


**FIGURA 158.4 Abordagem diagnóstica para a neutrofilia.** DAI = doença autoimune; LMC = leucemia mieloide crônica; NMP = neoplasia mieloproliferativa; Ph[1] = cromossomo Filadélfia; PV = policitemia vera; TE = trombocitopenia essencial.

## Leucocitose devido à expansão de outras linhagens celulares

A monocitose e a linfocitose também podem produzir elevações da contagem de leucócitos. A monocitose, que é definida como uma contagem absoluta de monócitos superior a 500/μℓ, ocorre habitualmente na presença de inflamação crônica em consequência de infecções como tuberculose, sífilis ou endocardite bacteriana subaguda, doença autoimune ou granulomatosa e sarcoidose.[6] A monocitose também pode ser observada em neoplasias malignas, como estados pré-leucêmicos, leucemia não linfocítica, incluindo leucemia mielomonocítica e monocítica, histiocitose, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e vários carcinomas.[6b] Por fim,

pode ser observada no contexto de neutropenia crônica, após esplenectomia e na recuperação da supressão da medula óssea (Tabela 158.2).

A linfocitose é definida por uma contagem absoluta de linfócitos de mais de 5 mil/μℓ. As causas mais comuns de linfocitose incluem infecções virais, como vírus Epstein-Barr (Capítulo 346) e vírus da hepatite (Capítulos 139 e 140). Embora as infecções bacterianas causem, em sua maioria, neutrofilia, a coqueluche e a doença da arranhadura do gato por *Bartonella henselae* podem causar linfocitose. Outras infecções que podem provocar linfocitose secundária incluem toxoplasmose e babesiose. As reações de hipersensibilidade devido a fármacos ou à doença do soro também podem estar associadas à linfocitose.

Os distúrbios primários que causam linfocitose incluem leucemia linfocítica crônica e linfocitose de células B monoclonais (Tabela 158.3; Capítulo 174). A linfocitose B monoclonal com baixas contagens pode ser detectada em cerca de 5% dos adultos com mais de 40 anos e raramente evolui para a leucemia linfocítica crônica. Por outro lado, a linfocitose B monoclonal com contagens elevadas progride para leucemia linfocítica crônica, em uma taxa de 1 a 2% por ano.[7]

A eosinofilia (ver Capítulo 161) é definida por uma contagem absoluta de eosinófilos de mais de 400/μℓ.[8] Os eosinófilos proliferam sob a influência da IL-5 e desempenham um papel na fagocitose e na modulação da toxicidade em decorrência da granulação dos mastócitos nas reações de hipersensibilidade. Por conseguinte, a eosinofilia é observada, com frequência, em casos de reações medicamentosas, alergia, atopia e asma. Diversas infecções, particularmente infecções parasíticas e, em menor grau, infecções fúngicas, podem causar eosinofilia. A eosinofilia também pode resultar de condições autoimunes e inflamatórias, como na granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente vasculite de Churg-Strauss). A doença ateroembólica e a insuficiência suprarrenal também podem causar eosinofilia. Diversos tipos de câncer foram associados a uma expansão politípica dos eosinófilos, incluindo linfomas e tumores sólidos. Existem também diversos distúrbios clonais dos eosinófilos, que ocorrem no contexto de algumas leucemias. Por fim, existe um grupo heterogêneo de distúrbios, denominados *síndromes hipereosinofílicas* (ver Capítulo 161). Um gene de fusão *FIP1 L1-PDGFRA* confirmou que alguns desses

distúrbios consistem em distúrbios clonais primários de eosinófilos. Pode ser difícil estabelecer a clonalidade de outras síndromes hipereosinofílicas (Tabela 161.1).

| Tabela 158.2 | Diagnóstico diferencial da monocitose. |
|---|---|

Infecção
- Doença granulomatosa (tuberculose, doença fúngica)
- Endocardite infecciosa
- Sífilis

Doenças autoimunes
- Lúpus, artrite reumatoide
- Arterite de células gigantes
- Vasculite

Doença inflamatória intestinal

Sarcoidose

Neoplasia maligna
- Neoplasia maligna hematológica primária
  - Leucemia mielomonocítica crônica
  - Leucemia mielomonocítica aguda
  - Linfoma
- Tumores sólidos

Neutropenia
- Associada à neutropenia crônica
- Recuperação da supressão medular

Pós-esplenectomia

| Tabela 158.3 | Diagnóstico diferencial da linfocitose. |
|---|---|

- Infecção
  - Infecção viral
    - Vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa)
    - Citomegalovírus
    - Hepatite
  - Infecções bacterianas
    - Coqueluche
    - Bartonelose
    - Tuberculose
    - Sífilis
    - Riquetsiose
    - Babesiose
- Reações de hipersensibilidade
  - Doença do soro
  - Hipersensibilidade a fármacos
- Doença hematológica primária
  - Leucemia linfocítica crônica
  - Linfocitose de células B monoclonais
  - Linfoma não Hodgkin

## NEUTROPENIA

O risco de infecção na neutropenia depende altamente do tamanho do reservatório de armazenamento de neutrófilos. Embora a neutropenia seja definida por uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1.500/μℓ, os pacientes com contagem de neutrófilos abaixo desse número podem

apresentar diferentes riscos e taxas de infecção, dependendo da causa da neutropenia. Os pacientes que apresentam neutropenia em consequência de quimioterapia, insuficiência medular ou exaustão da medula óssea adquirem infecções em taxas muito mais altas do que aqueles com síndromes neutropênicas crônicas e neutropenia imunomediada. A neutropenia pode ser congênita ou adquirida. As seções seguintes discutirão, em primeiro lugar, os distúrbios neutropênicos congênitos, cujo estudo forneceu novos conhecimentos esclarecedores sobre a mielopoese; em seguida, serão discutidas as causas secundárias de neutropenia (Tabela 158.4).

| **Tabela 158.4** | **Diagnóstico diferencial da neutropenia.** |
|---|---|

Neutropenia congênita

- Neutropenia familiar étnica e benigna (constitucional)
- Neutropenia congênita grave
  - Autossômica dominante (mutação *ELANE)*
  - Autossômica recessiva (síndrome de Kostmann; mutação *HAX2*)
  - Ligada ao X (mutação *WASP*)
  - Outros defeitos raros (mutação G-CSFR, desconhecida)
- Neutropenia cíclica
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Anemia de Fanconi
- Disqueratose congênita
- Doença de armazenamento do glicogênio tipo Ib
- Mielocatexia
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Griscelli tipo II
- Síndrome de Hermansky-Pudlak II

- Síndrome de Barth
- Neutropenia adquirida
  - Infecção
  - Pós-infecção
  - Induzida por fármacos
  - Neutropenia imune
    - Neutropenia imune primária
    - Secundária a doença autoimune
      - Artrite reumatoide
        - Síndrome de Felty
        - Doença de grandes linfócitos granulares
      - Lúpus eritematoso sistêmico
      - Granulomatose com poliangiite (anteriormente granulomatose de Wegener)
      - Hipertireoidismo
    - Aplasia leucocitária pura associada à timoma
    - Doença de grandes linfócitos granulares (independentemente de artrite reumatoide)
  - Insuficiência primária da medula óssea
    - Anemia aplásica
    - Síndrome mielodisplásica
    - Leucemia aguda
  - Marginação e hiperesplenismo
  - Deficiência de vitaminas e minerais (incluindo vitamina $B_{12}$, folato, cobre)
  - Neutropenia crônica idiopática em adultos (NCIA)

ELANE = elastase dos neutrófilos; G-CSFR: receptor do fator de estimulação de colônias de granulócitos; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

## ETIOLOGIA

### Causas primárias de neutrofilia

#### *Neutropenia familiar étnica e benigna (constitucional)*

A faixa normal da contagem de neutrófilos é geneticamente determinada e é variável. Vários grupos raciais e étnicos apresentam uma proporção relativamente grande de indivíduos que são neutropênicos, em comparação com os valores de referência normais publicados, habitualmente baseados em indivíduos jovens e, em grande parte, brancos. Essa condição, que é denominada *neutropenia constitucional*, é observada em uma variedade de grupos étnicos, incluindo afro-americanos, judeus iemenitas, judeus falasha e beduínos africanos.[9] Polimorfismos de nucleotídio único no gene do receptor do antígeno Duffy para quimiocina foram postulados para explicar as diferenças raciais e étnicas observadas nas contagens de neutrófilos. Existe também uma condição de herança autossômica dominante, denominada *neutropenia benigna familiar*, que se caracteriza por contagens de neutrófilos na faixa de 800 a 1.400/μℓ. Tanto a neutropenia étnica quanto a neutropenia benigna familiar estão associadas a *nenhum* risco aumentado de infecção.

#### *Neutropenia congênita grave*

Descrita pela primeira vez por Rolf Kostmann, em 1956, a neutropenia congênita grave manifesta-se no período neonatal com infecções bacterianas recorrentes e contagens de neutrófilos inferiores a 500/αℓ.[10] Em geral, as infecções ocorrem nos primeiros meses de vida e, com frequência, incluem onfalite e abscessos perirretais. Com frequência, há aumento dos monócitos e eosinófilos. A biopsia de medula óssea revela "parada de maturação", com ausência de elementos neutrófilos maduros. A neutropenia congênita grave pode seguir padrões de herança autossômica dominante ou recessiva ligada ao X e está associada a mutações em uma variedade de genes, conforme resumido na Tabela 158.5.

A *elastase dos neutrófilos* (ELANE) é uma serinoprotease sintetizada em altos níveis no estágio de promielócito da maturação dos neutrófilos e acondicionada em grânulos primários. Originalmente, foi aventada a

hipótese de que ela causaria tráfego celular defeituoso e acúmulo citoplasmático, resultando em apoptose dos neutrófilos; entretanto, evidências mais recentes sustentam que as mutações da ELANE levam ao acúmulo de elastase mutante no retículo endoplasmático, sendo a apoptose o resultado da ativação da resposta a proteínas mal enoveladas.[11] A neutropenia congênita grave em consequência de mutações da ELANE é herdada de modo autossômico dominante. A Hax-1 é uma proteína mitocondrial com homologia fraca com bcl-2, e a sua ausência resulta em apoptose dependente das mitocôndrias. A ocorrência de mutações em HAX-1 causa a neutropenia congênita grave autossômica recessiva, que foi originalmente descrita por Kostmann. Embora todos os casos de neutropenia congênita grave fossem originalmente designados como síndrome de Kostmann, esse termo é agora reservado a esse subgrupo de casos autossômicos recessivos. A proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich regula a polimerização da actina nas células hematopoéticas, e a deficiência dessa proteína resulta na síndrome de Wiskott-Aldrich, que se caracterizada por pequenas plaquetas em baixo número, infecções sinopulmonares e eczema. Entretanto, outro fenótipo da proteína mutada da síndrome de Wiskott-Aldrich é a trombocitopenia ligada ao X e neutropenia. As mutações na subunidade catalítica 3 da glicose-6-fosfatase (*G6PC3*) constituem uma causa mais recentemente descoberta de neutropenia congênita grave; a perda homozigota dessa enzima metabólica também parece levar à ativação da resposta a proteínas mal enoveladas e aumento da apoptose dos precursores neutrofílicos.

| **Tabela 158.5** | **Síndromes de neutropenia congênita.** | |
|---|---|---|
| **SÍNDROME** | **PADRÃO DE HERANÇA** | **GENE** |
| **NCG** | Autossômica dominante<br>Autossômica recessiva<br>Ligada ao cromossomo X<br>Ligada ao cromossomo X | *ELANE* (~60%)<br>*HAX1* (~5%)<br>*WASP* (~5%)<br>*TAZ* (raro) |

| | | |
|---|---|---|
| | Autossômica recessiva<br>Autossômica dominante<br>Autossômica dominante | *G6 PC3* (~2%)<br>*Gfi1* (raro)<br>*G-CSFR* (raro) |
| **NEUTROPENIA CÍCLICA** | Autossômica dominante | *ELANE* |
| **OUTRAS SÍNDROMES CONGÊNITAS** | | |
| Síndrome de Shwachman-Diamond | Ligada ao cromossomo X | *SBDS* |
| Anemia de Fanconi | Autossômica recessiva | *FANCA-FANCO* |
| Disqueratose congênita | Variável | Gene da telomerase e genes relacionados |
| Doença do armazenamento de glicogênio tipo 1b | Autossômica recessiva | *G-6-PT* |
| Mielocatexia | Autossômica dominante | *LYST* |
| Síndrome de Chédiak-Higashi | Autossômica recessiva | *RAB27A* |
| Síndrome de Griscelli tipo 2 | Autossômica recessiva | *AP3B1* |
| Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 | Autossômica recessiva | |

ELANE = elastase do neutrófilo; G6 PC3 = subunidade catalítica 3 da glicose-6-fosfatase; G-6-PT = glicose-6-fosfatase translocase; G-CSFR = receptor do fator estimulação de colônias de granulócitos; LYST = gene regulador de tráfego lisossômico; SSBD = síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; NCG = neutropenia congênita grave; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

A neutropenia congênita grave antigamente era uma doença da lactância e do início da infância, visto que poucos pacientes (ou nenhum) sobreviviam até a idade adulta. Entretanto, a observação de que o G-CSF pode elevar as contagens de neutrófilos e evitar a infecção na maioria dos pacientes possibilitou a sobrevivência dessas crianças. Alguns pacientes necessitam de doses muito altas de G-CSF; entretanto, são observadas respostas em 80 a 90% dos indivíduos. O aumento da sobrevida levou ao reconhecimento de que a neutropenia congênita grave predispõe ao desenvolvimento de mielodisplasia e leucemia aguda (mielodisplasia/LMA), com desenvolvimento de mielodisplasia/LMA em uma taxa de cerca de 2% ao ano, com risco cumulativo de cerca de 20 a 30% em 10 anos. Os pacientes refratários ao G-CSF ou os que necessitam de altas doses, correm maior risco de transformação leucêmica. Conforme discutido adiante, o desenvolvimento de mielodisplasia/LMA está frequentemente associado à aquisição de mutação do gene do receptor de G-CSF. Há considerável controvérsia sobre o papel da administração de G-CSF durante toda vida na aquisição de outras mutações e sua contribuição para a transformação maligna em pacientes com neutropenia congênita grave (ver adiante, em *Tratamento*).

Duas classes de mutações do receptor de G-CSF foram associadas à neutropenia congênita grave e à hiper-responsividade ou hiporresponsividade do receptor. Os estudos iniciais, realizados com o objetivo de demonstrar que a neutropenia congênita grave era causada pela mutação do gene do G-CSF ou de seu receptor, não implicaram essas mutações na patogenia. Entretanto, um pequeno número de pacientes demonstrou apresentar mutações no gene do receptor de G-CSF, que bloqueiam a ligação do ligante e produzem uma forma de neutropenia congênita grave resistente ao G-CSF. Entretanto, mais importante foi a realização de estudos que identificaram uma mutação adquirida de sentido incorreto, que introduz um códon de terminação, que leva à deleção do domínio intracelular distal do receptor, responsável pela sinalização de

diferenciação. Foi constatado que isso provoca hipersensibilidade ao G-CSF, sugerindo que a mutação pode desempenhar um importante papel no desenvolvimento da mielodisplasia/LMA. Entretanto, continua havendo muita controvérsia sobre o fato de essa mutação influenciar efetivamente o desenvolvimento de mielodisplasia/LMA e também sobre o fato de o G-CSF aumentar o risco de desenvolvimento da mutação. Mesmo na presença da mutação de G-CSF, o desenvolvimento de LMA está associado à aquisição de outros genes associados à leucemia mieloide.

## *Neutropenia cíclica*

A neutropenia cíclica é definida como períodos de neutropenia ($\leq 200/\mu\ell$) de 3 a 5 dias de duração, que ocorrem a intervalos de aproximadamente 21 dias. Os períodos de neutropenia podem ser caracterizados por febre recorrente, úlceras orais e infecções da pele, das vias respiratórias superiores e das orelhas. O distúrbio pode ser herdado de modo dominante ou pode ser esporádico. A neutropenia cíclica também está associada a mutações de ELANE em praticamente todos os casos. O diagnóstico exigia anteriormente a demonstração de neutropenia transitória por meio de contagens hematológicas frequentes durante um período de 6 semanas; entretanto, agora pode ser estabelecido por meio de sequenciamento do gene da elastase. A neutropenia cíclica é tratada com sucesso com G-CSF e não está associada a nenhum risco aumentado de transformação leucêmica. A neutropenia cíclica adquirida raramente tem sido associada a doenças sistêmicas, como linfocitose de grandes células granulares ou linfoma de células T.

## *Outras síndromes congênitas com neutropenia associada*

Vários distúrbios congênitos estão associados à neutropenia.[12] Incluem a síndrome de Shwachman-Diamond, a anemia de Fanconi, a disqueratose congênita, a doença de armazenamento do glicogênio Ib, a mielocatexia, a síndrome de Chédiak-Higashi, a síndrome de Griscelli II e a síndrome de Hermansky-Pudlak II.

A *síndrome de Shwachman-Diamond* começa habitualmente como neutropenia isolada; entretanto, progride para a insuficiência medular e também está associada à disfunção pancreática e a anormalidades esqueléticas. O gene responsável, o gene da síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (*SBDS*), está envolvido na regulação do RNA ribossômico. Esses pacientes correm risco aumentado de transformação leucêmica.

A *anemia de Fanconi* (Capítulo 156) é causada por mutações em genes envolvidos no reparo do *DNA* e, em consequência, ocorre desenvolvimento de insuficiência medular posteriormente nesses pacientes (idade média: 7 anos). Com frequência, os pacientes com anemia de Fanconi apresentam, além da insuficiência medular, baixa estatura com anomalias dos membros superiores e manchas de café com leite hiperpigmentadas, embora cerca de um terço não tenha nenhuma anormalidade física. O rastreamento é realizado pelo teste de fragilidade cromossômica, após exposição ao diepoxibutano ou à mitomicina C e por avaliação direta para mutações conhecidas do gene de Fanconi. O transplante de células-tronco é curativo, porém está associado a um elevado risco de morbidade e mortalidade, devido à toxicidade dos esquemas de preparação.

A *disqueratose congênita* (ver Capítulo 156) é uma síndrome de distrofia ungueal, leucoplaquia e pigmentação da pele, com neutropenia associada ou anemia aplásica. É herdada como caráter autossômico dominante ou recessivo ou ligada ao X e está associada a mutações em genes envolvidos na manutenção dos telômeros. Normalmente, só se manifesta na segunda década de vida. A disqueratose congênita é uma de várias doenças associadas a anormalidades dos telômeros, com manifestações amplamente variáveis, incluindo fibrose pulmonar e cirrose hepática, bem como insuficiência da medula óssea.

A *doença de armazenamento do glicogênio Ib* (ver Capítulo 196) é herdada como distúrbio autossômico recessivo e caracteriza-se por neutropenia intermitente, devido a defeitos do surto respiratório dos neutrófilos, com apoptose subsequente dos neutrófilos circulantes. A hepatomegalia e as crises metabólicas também constituem as características essenciais dessa doença e resultam de mutações no gene da enzima glicose-6-fosfatase translocase.

A neutropenia da *mielocatexia* deve-se à retenção de neutrófilos maduros na medula óssea. Entretanto, durante a infecção, os pacientes com mielocatexia normalmente apresentam elevação súbita dos neutrófilos, tornando a sua evolução clínica relativamente mais benigna. Existe uma associação entre essa condição e a hipogamaglobulinemia e verrugas, a síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência e mielocatexia [*w*arts, *h*ypogammaglobulinemia, *i*mmunodeficiency, and *m*yelokathexis]). É causada por mutações heterozigotas no gene que codifica o receptor de quimiocina CXCR4.

A *síndrome de Chédiak-Higashi*, a *síndrome de Griscelli II* e a *síndrome de Hermansky-Pudlak II* são síndromes de albinismo e neutropenia devido a defeitos no tráfego vesicular. A síndrome de Chédiak-Higashi é causada por mutações em um gene regulador de tráfego lisossômico (*LYST*) e caracteriza-se por albinismo oculocutâneo, sangramento, doença neurológica progressiva e aumento da suscetibilidade à síndrome hemofagocítica. A síndrome de Griscelli II, cujas manifestações clínicas são quase idênticas às da síndrome de Chédiak-Higashi, é causada por mutações no gene que codifica a pequena guanosina trifosfatase RAB27A, que está envolvida na liberação de mieloperoxidase dos grânulos primários dos neutrófilos. A síndrome de Hermansky-Pudlak II é causada por mutações no gene *AP3B1*, que codifica parte de um complexo de transporte de proteína, envolvido no tráfego vesicular e que parece estar envolvido no tráfego da elastase dos neutrófilos. Caracteriza-se também por albinismo, anormalidades plaquetárias e fibrose pulmonar.

A *síndrome de Barth* é uma doença autossômica recessiva ligada ao X, caracterizada por neutropenia, miocardiopatia e retardo do crescimento, com taxa de mortalidade elevada no início da infância em consequência da cardiopatia associada. A mutação causadora é no gene *TAZ*, que codifica a proteína tafazzina, que é fundamental na remodelagem da cardiolipina na membrana mitocondrial.

## Causas secundárias de neutropenia

### *Neutropenia relacionada a infecções*

Diversas infecções virais provocam neutropenia transitória, que normalmente regride com a resolução da viremia. Incluem varicela, sarampo, rubéola, hepatites A e B, vírus Epstein-Barr, influenza, parvovírus e citomegalovírus. Os mecanismos são variados e consistem em redistribuição, diminuição da produção e destruição imune dos neutrófilos. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) também causam leucopenia e neutropenia multifatoriais (ver Capítulo 366). Com frequência, os pacientes apresentam esplenomegalia e sequestro, porém a neutropenia reflete mais comumente uma destruição imunomediada. Numerosas infecções atípicas, como *Mycobacterium tuberculosis*, erliquiose, riquetsiose, tularemia, brucelose e algumas infecções estafilocócicas, podem causar neutropenia moderada. Qualquer infecção capaz de resultar em sepse fulminante pode causar neutropenia; todavia, isso reflete habitualmente o consumo das reservas de neutrófilos da medula óssea e, em geral, é observada em recém-nascidos e pacientes idosos com reservas medulares limitadas. Ocorre também aumento da marginação dos neutrófilos durante a sepse, devido à ativação sistêmica do complemento, exacerbando a neutropenia.

## *Neutropenia induzida por fármacos e neutropenia em virtude da lesão medular*

A neutropenia induzida por fármacos constitui a causa mais comum de neutropenia.[13] Diversos fármacos foram implicados na neutropenia e na agranulocitose, em padrões tanto previsíveis quanto idiossincráticos. As neutropenias induzidas por fármacos podem refletir a supressão da granulopoese medular ou o aumento da destruição dos neutrófilos periféricos. Muitos fármacos causam supressão da medula óssea direta e dependente da dose, que é previsível e, com frequência, leve. Outros induzem destruição imunomediada idiossincrásica, que pode se manifestar na forma de agranulocitose profunda. A neutropenia induzida por fármacos normalmente apresenta um acentuado declínio da contagem de neutrófilos, que ocorre 1 a 2 semanas após a exposição ao fármaco, com recuperação nos primeiros 3 a 10 dias após a interrupção do fármaco. Entretanto, os casos atípicos podem se manifestar muito tempo depois do início da administração do fármaco, enquanto outros podem estar associados a uma

recuperação acentuadamente tardia (Figura 158.5). Os pacientes com agranulocitose induzida por fármacos podem apresentar sepse aguda, resultando em mortalidade aguda significativa. Com frequência, a recuperação é precedida do aparecimento de monócitos e formas imaturas de neutrófilos. Quanto mais hipercelular for a medula óssea por ocasião do diagnóstico, mais cedo poderá ocorrer recuperação da medula. Alguns fármacos comuns que causam neutropenia, além dos agentes antineoplásicos, antivirais e imunossupressores, incluem clozapina, tioamidas antitireoidianas (como carbimazol, metimazol e propiltiouracila), quinidina, procainamida, sulfassalazina e levamisol, que é amplamente utilizado como adulterante da cocaína, provocando neutropenia associada à cocaína. A recuperação dos neutrófilos é acelerada pelo G-CSF, embora não disponha de dados definitivos de que isso melhore a sobrevida.

A radiação pode induzir lesão medular, resultando em insuficiência medular aguda ou crônica; em altas doses, há também um fator de risco para o desenvolvimento de mielodisplasia e leucemia. Essas doenças hematopoéticas malignas podem elas próprias causar insuficiência medular, visto que as células malignas proliferam dentro da medula óssea e também podem causar fibrose medular, levando ao desenvolvimento de citopenias. Essas doenças são discutidas com mais detalhes nos Capítulos 156 e 172, respectivamente. De modo semelhante, o carcinoma metastático para a medula óssea também pode causar insuficiência medular, visto que a medula é substituída pelas células metastáticas.

## *Neutropenia imune*

Pode ocorrer neutropenia imune como fenômeno isolado (neutropenia imune primária) ou como manifestação de doença autoimune sistêmica subjacente (neutropenia imune secundária). A neutropenia autoimune primária é, principalmente, uma doença de crianças, com idade mediana de 6 a 12 meses no início. Embora o risco infeccioso seja aumentado, o tratamento limita-se a antibióticos profiláticos, sendo o G-CSF reservado para episódios de infecção aguda. Ocorre remissão espontânea em 95% dos pacientes nos primeiros 2 anos. Quase todos esses pacientes apresentam anticorpos antineutrófilos dirigidos contra antígenos derivados do receptor

FcγIIIb; esses anticorpos medeiam a destruição dos neutrófilos por meio de sequestro no baço ou lise dos neutrófilos mediada pelo complemento.

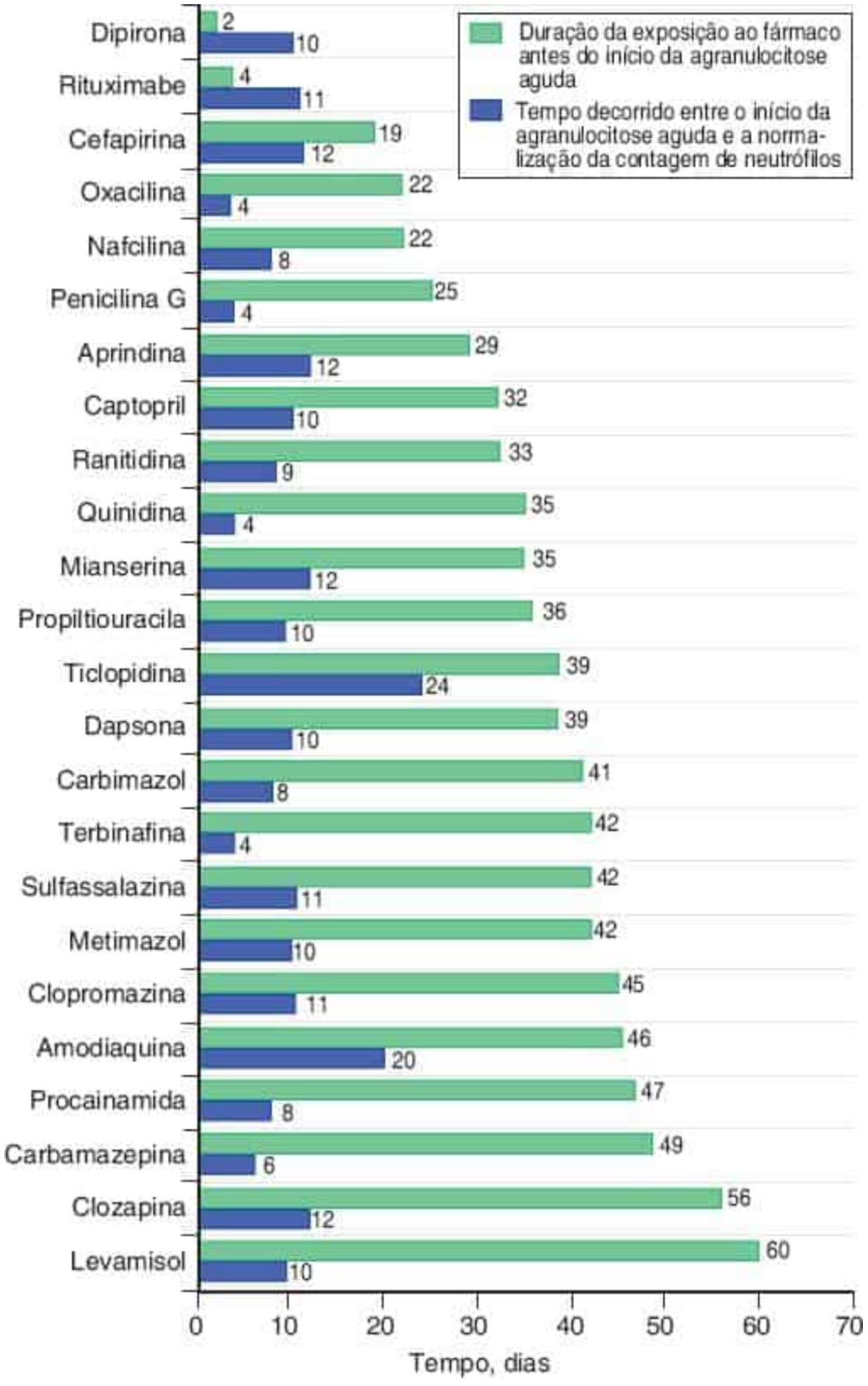
Duração da exposição ao fármaco antes do início da agranulocitose aguda
Tempo decorrido entre o início da agranulocitose aguda e a normalização da contagem de neutrófilos
Dipirona 2 10
Rituximabe 4 11
Cefapirina 19 12
Oxacilina 22 4
Nafcilina 22 8
Penicilina G 25 4
Aprindina 29 12
Captopril 32 10
Ranitidina 33 9
Quinidina 35 4
Mianserina 35 12
Propiltiouracila 36 10
Ticlopidina 39 24
Dapsona 39 10
Carbimazol 41 8
Terbinafina 42 4
Sulfassalazina 42 11
Metimazol 42 10
Clopromazina 45 11
Amodiaquina 46 20
Procainamida 47 8
Carbamazepina 49 6
Clozapina 56 12
Levamisol 60 10
0 10 20 30 40 50 60 70
Tempo, dias

**FIGURA 158.5 Duração mediana do tratamento e neutropenia.** Foram considerados apenas os fármacos com mais de três relatos definitivos ou prováveis sobre o tempo entre o início da agranulocitose aguda e a normalização da contagem de neutrófilos e duração do tratamento antes do início da agranulocitose aguda. (De Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146:657-665.)

A *neutropenia autoimune secundária* é uma doença de adultos, que pode ser observada em associação com hipertireoidismo, granulomatose de Wegener, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Nesses pacientes, o papel dos anticorpos antineutrófilos não está bem esclarecido. Mais de 50% dos pacientes com LES, por exemplo, apresentam anticorpos antineutrófilos; entretanto, muitos apresentam contagens normais de neutrófilos, e existe pouca correlação entre a presença dos anticorpos e o número de neutrófilos.

A *síndrome de Felty* e a *síndrome dos grandes linfócitos granulares* merecem citação à parte. A síndrome de Felty ocorre em associação à artrite reumatoide de longa duração (ver Capítulo 248) e caracteriza-se por esplenomegalia e neutropenia profunda. A síndrome de grandes linfócitos granulares pode ocorrer no contexto da artrite reumatoide ou como fenômeno isolado. Tanto a síndrome de Felty quanto a síndrome de grandes linfócitos granulares estão associadas a uma proliferação de grandes linfócitos granulares, com fenótipo de superfície característico ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ e $CD57^+$). Na artrite reumatoide, acreditou-se originalmente que essas duas síndromes fossem doenças separadas, sendo a síndrome de Felty policlonal, enquanto a síndrome de grandes linfócitos granulares representava uma proliferação monoclonal. Entretanto, com a crescente sensibilidade de detecção de populações monoclonais de linfócitos, essa distinção tornou-se confusa. Mais de 90% dos pacientes com artrite reumatoide com uma síndrome são positivos para antígeno leucocitário humano (HLA)-DR4, levando ao postulado de que as duas entidades representam extremos de um único espectro de doença. Essa restrição HLA

não é encontrada em pacientes sem artrite reumatoide com síndrome de grandes linfócitos granulares. Ambas as síndromes causam destruição imunomediada dos neutrófilos por múltiplos mecanismos, incluindo anticorpos antineutrófilos e destruição mediada por células. Alguns pacientes também podem exibir resistência ao G-CSF mediada por anticorpos inibitórios anti-G-CSF. A fisiopatologia dos GLG não está totalmente elucidada. Entretanto, até 50% dos pacientes apresentam mutações ativadoras em Stat3, e todos os pacientes exibem ativação constitutiva da via de sinalização de Stat3.

Existem outras formas raras de neutropenia imune. A neutropenia neonatal isoimune é uma neutropenia moderada a grave do recém-nascido, devido à passagem transplacentária de anticorpos maternos contra alelos herdados do pai, resultando em neutropenia de maneira semelhante ao desenvolvimento da anemia na doença hemolítica Rh. A aplasia leucocitária pura é uma doença rara associada a infecções piogênicas graves, bem como ao timoma em mais de dois terços dos casos. Já ocorreu também após terapia com ibuprofeno. Verifica-se a ausência completa de precursores mieloides no exame da medula óssea. É imunomediada, porém a remoção do timoma nos casos associados a timoma pode não ser suficiente para produzir remissão. Pode haver necessidade de terapia adjuvante com ciclofosfamida, corticosteroides, ciclosporina e imunoglobulina intravenosa.

## *Neutropenia causada por aumento da marginação e hiperesplenismo*

A ativação do complemento pode resultar em neutropenia tanto aguda quanto crônica, em consequência do aumento da marginação do reservatório de neutrófilos circulantes. Isso é atribuído ao fato de que C5a torna os neutrófilos mais aderentes e propensos à agregação dentro dos vasos pulmonares. Observou-se tal ocorrência em pacientes que sofreram queimaduras e reações transfusionais. A ativação de complemento também pode levar à destruição dos neutrófilos, como na hemoglobinúria paroxística noturna. A neutropenia também pode refletir hiperesplenismo, embora isso normalmente seja menos comum e menos pronunciado do que

a anemia e a trombocitopenia observadas em pacientes com esplenomegalia.

## *Neutropenia por deficiência nutricional*

As deficiências de vitamina $B_{12}$, folato (Capítulo 155) e cobre estão associadas à neutropenia. A deficiência de cobre constitui uma causa pouco reconhecida de neutropenia (habitualmente observada na anemia), encontrada particularmente em determinadas situações, como nutrição parenteral total sem suplementação de cobre, enteropatias perdedoras de proteína, doença celíaca, cirurgia de derivação gástrica e pós-gastrectomia, síndromes de má absorção e toxicidade do zinco. Além dos baixos níveis séricos de cobre e ceruloplasmina, os achados morfológicos distintos incluem hipogranularidade e hipolobulação (PHA) no esfregaço de sangue periférico e vacuolização citoplasmática de precursores mieloides e eritroides e sideroblastos em anel.

As deficiências dessas vitaminas e desses minerais resultam em mielopoese ineficaz, parada da maturação e alterações megaloblásticas com dissincronia nucleocitoplasmática. A hipersegmentação dos neutrófilos constitui o achado característico no contexto da anemia megaloblástica (Figura 158.6).

## *Neutropenia crônica idiopática*

A neutropenia crônica idiopática em adultos é um distúrbio adquirido, caracterizado por neutropenia prolongada na ausência de qualquer etiologia subjacente aparente.[14] Com frequência, a neutropenia crônica é um achado incidental em exames de sangue de rotina, tornando impossível saber a duração da neutropenia. Os pacientes não apresentam qualquer evidência de doença autoimune, deficiência nutricional ou mielodisplasia. A síndrome é heterogênea, com ampla gama de contagens de neutrófilos. Em um grupo de adultos da Grécia com neutropenia crônica idiopática, foi constatado um aumento da produção do fator de crescimento transformador β (TGF-β) e consequente supressão da granulopoese pela medula óssea. Esses pacientes tendem a apresentar neutropenia muito leve, com contagem absoluta de neutrófilos raramente inferior a 800. Podem exibir uma predisposição étnica

à neutropenia; com efeito, foi demonstrado que a neutropenia está ligada a um polimorfismo genético no *locus* do TGF-β. Entretanto, esses pacientes devem ser diferenciados de outros adultos com neutropenia crônica idiopática, muitos dos quais apresentam contagem absoluta de neutrófilos inferior a 200. Nesses pacientes, a etiologia da neutropenia é totalmente desconhecida, porém a história natural da neutropenia crônica idiopática em adultos, mesmo na presença de contagens muito baixas de neutrófilos, é geralmente benigna. A maioria dos pacientes não necessita de tratamento; entretanto, aqueles com contagens muito baixas podem exigir a administração de G-CSF caso manifestem infecções graves.[15] Alguns pacientes com infecções recorrentes ou úlceras aftosas incômodas necessitam de tratamento crônico com G-CSF. Normalmente, esses pacientes respondem a doses bastante baixas de G-CSF, e não há nenhum aumento no desenvolvimento da mielodisplasia/LMA.

**FIGURA 158.6 Sangue periférico com macrocitose e neutrófilos hipersegmentados na anemia megaloblástica.**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A neutropenia habitualmente não está associada a sinais e sintomas clínicos, a não ser os da condição subjacente responsável pela baixa contagem de leucócitos. Entretanto, torna-se clinicamente evidente quando resulta em infecção. Embora pacientes com contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 1.000/μℓ corram risco ligeiramente aumentado de infecção, o risco é aumenta de maneira substancial quando a contagem de neutrófilos cai para menos de 500/μℓ. Na presença de poucos neutrófilos, os sinais e sintomas de infecção podem estar atenuados; pode ocorrer pneumonia com infiltrado mínimo na radiografia de tórax, ou uma infecção do trato urinário pode revelar apenas piúria muito leve. Por conseguinte, a febre em qualquer paciente neutropênico precisa ser considerada uma emergência, com obtenção imediata de culturas e administração da antibioticoterapia empírica.

Como a neutropenia induzida por fármacos constitui a causa mais comum de neutropenia adquirida, justifica-se a obtenção de uma cuidadosa história de fármacos e toxinas.[16] De modo semelhante, os pacientes devem ser avaliados à procura de possíveis condições inflamatórias e malignas como fatores precipitantes. O tempo de evolução da neutropenia e das infecções pode fornecer uma orientação sobre a etiologia (aguda *versus* crônica, persistente *versus* cíclica, de início neonatal *versus* na infância *versus* no adulto). Deve-se prestar atenção para a pele, os ossos, os anexos e as unhas, visto que a presença de anormalidades pode indicar uma das síndromes de neutropenia congênita. Deve-se efetuar também uma avaliação do hemograma completo, esfregaço de sangue periférico e níveis de vitamina $B_{12}$ e de folato.

Quando a neutropenia é leve e está associada a anemia e trombocitopenia, deve-se considerar a possibilidade de hiperesplenismo. Com frequência, é possível estabelecer o diagnóstico pelo achado de esplenomegalia palpável. Entretanto, particularmente em pacientes obesos, deve-se obter um exame de imagem do abdome para avaliar o tamanho do baço. A ultrassonografia de abdome também possibilita a avaliação do fluxo venoso porta com Doppler. Se o aumento do baço for confirmado, deve-se determinar a etiologia da esplenomegalia (ver Capítulo 159).

Em pacientes com neutropenia crônica, sem história de infecção, exposição a fármacos ou toxinas ou deficiência de vitamina $B_{12}$ ou de folato, deve-se efetuar um exame de medula óssea para descartar a possibilidade de mielodisplasia, com avaliação da morfologia, citometria de fluxo para a síndrome de grandes linfócitos granulares e citogenética. Quando a medula óssea for normal, não se indica a realização de outros exames de medula óssea em adultos com neutropenia crônica idiopática (Figura 158.7).

## TRATAMENTO

O manejo do paciente com neutropenia é variado e depende da etiologia da contagem diminuída de neutrófilos, de sua gravidade e da presença ou ausência de febre.[17]

### Neutropenia após quimioterapia

No adulto *afebril* com neutropenia adquirida após quimioterapia, a profilaxia antibiótica com quinolona (ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia, substituído por 200 mg IV, 2 vezes/dia, se o paciente desenvolver mucosite grave ou apresentar intolerância à formulação oral) ou sulfametoxazol/trimetoprima oral (1 comprimido de dupla concentração ao dia) pode reduzir a mortalidade de todas as causas,[A1] e seu uso é recomendado juntamente com profilaxia antifúngica (p. ex., voriconazol oral, 200 mg 2 vezes/dia) em pacientes nos quais se considera a presença de neutropenia prolongada e profunda (< 100 neutrófilos/μ ℓ durante > 7 dias).[18] Sulfametoxazol-trimetoprima é especificamente recomendado para pacientes com risco de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (ver Capítulo 321), com base na neutropenia, no contexto do equivalente de 20 mg ou mais de prednisona ao dia, durante 1 mês ou mais.

Na neutropenia afebril, a administração profilática de rotina de fatores de estimulação de colônias não parece ser benéfica,[A2] porém as diretrizes de muitas sociedades de oncologia recomendam o uso profilático do fator de estimulação de colônias

de granulócitos (G-CSF) em pacientes submetidos à quimioterapia e que correm risco de 20% ou mais de desenvolver neutropenia febril, com base na sua idade, presença de doenças comórbidas, características da doença e mielotoxicidade do esquema quimioterápico. O G-CSF também é recomendado do transplante de células-tronco hematopoéticas (ver Capítulo 168) em pacientes submetidos à quimioterapia para linfoma não Hodgkin (ver Capítulo 176) ou quimioterapia em dose densa e pacientes com história de neutropenia febril que recebem mais quimioterapia. Na neutropenia afebril as transfusões de granulócitos podem reduzir o risco de infecção, porém não diminuem a mortalidade.[A3]

A abordagem ao paciente com febre e neutropenia é discutida com mais detalhes no Capítulo 265. A neutropenia com febre é uma emergência clínica, visto que esses pacientes correm risco de colapso hemodinâmico e choque séptico. Por conseguinte, esses pacientes devem ser avaliados por completo, com realização imediata de culturas, e deve-se administrar antibióticos empíricos nos primeiros 30 a 60 minutos após a apresentação, enquanto se aguardam os resultados de cultura. A administração de uma combinação de antibióticos antipseudômonas no momento apropriado a pacientes com neutropenia no início da febre tem benefício clínico substancial, com obtenção de uma resposta mais rápida e melhora da sobrevida. Com o advento das cefalosporinas de nova geração, a monoterapia com uma cefalosporina de terceira ou de quarta geração pode ser suficiente. Ensaios clínicos randomizados também demonstraram a superioridade da monoterapia com betalactâmicos em termos de sobrevida, em comparação com a terapia combinada com betalactâmicos e aminoglicosídeos.[A4]

A adição de um segundo agente antipseudômonas, vancomicina ou agente antifúngico é justificada em pacientes com risco de infecção por pseudômonas resistentes, infecção por microrganismos gram-positivos resistentes ou infecções fúngicas, respectivamente, ou se o paciente não apresentar defervescência

nos primeiros 3 a 5 dias após o início da administração de antibióticos. Essas considerações são discutidas com mais detalhes no Capítulo 265.

## Outras neutropenias

Normalmente, os pacientes com neutropenia imune são tratados com terapia imunossupressora, incluindo esteroides, globulina antitimócito ou ciclosporina, visando principalmente ao tratamento da doença autoimune subjacente. Em geral, os pacientes respondem ao G-CSF, embora esse tratamento possa induzir exacerbação dos sintomas articulares na presença de artrite reumatoide. Os pacientes com a síndrome de grandes linfócitos granulares frequentemente respondem ao metotrexato em baixa dose (10 mg/m$^2$ VO, 1 vez/semana), à ciclosporina (100 a 600 mg ou 2 a 10 mg/kg/dia VO) ou a baixas doses de ciclofosfamida (50 a 100 mg/dia VO).

Os pacientes com *neutropenia congênita*, incluindo idiopática, congênita grave ou neutropenia cíclica, são habitualmente tratados com sucesso mediante administração de G-CSF durante anos. Antes do uso do G-CSF, a idade média de morte de pacientes com neutropenia congênita grave era de 2 a 3 anos. Entretanto, com o uso do G-CSF, a expectativa de vida foi ampliada até a idade adulta. A terapia é diária e crônica, administrada por injeção subcutânea, com doses que variam de acordo com o tipo de neutropenia e a responsividade do indivíduo ao tratamento. Em geral, a terapia é bem tolerada, embora se tenha observado uma aceleração da perda óssea. O crescimento e o desenvolvimento não parecem ser afetados. Normalmente, os pacientes com neutropenia congênita grave necessitam de doses maiores, enquanto os com neutropenia idiopática necessitam de doses menores, e os pacientes com neutropenia cíclica situam-se entre esses dois extremos.

Em adultos com *neutropenia crônica idiopática*, o G-CSF deve ser reservado para episódios febris agudos, a não ser que o paciente tenha infecções recorrentes. Adultos com neutropenia

crônica idiopática tratados com G-CSF podem apresentar efeitos colaterais significativos, incluindo febre, sintomas gastrintestinais e esplenomegalia. Em consequência, quando adultos com neutropenia crônica idiopática necessitam de uso crônico de G-CSF, o fator deve ser administrado na menor dose necessária para prevenir infecções; em geral, é suficiente tratar para manter uma contagem absoluta de neutrófilos na faixa de 300 a 500.

Para pacientes com neutropenia inflamatória, infecciosa ou induzida por fármacos, a recomendação é tratar a condição subjacente ou interromper o agente agressor.[19]

O uso de antibióticos para prevenção de infecção em pacientes com neutropenias crônicas não foi extensamente pesquisado; entretanto, em geral, não é recomendado e deve basear-se no contexto clínico. Não há evidências de que uma dieta bacteriana baixa possa prevenir a infecção ou mortalidade em pacientes neutropênicos com câncer.[A5]

O transplante de células-tronco (ver Capítulo 168) pode ser curativo para algumas das síndromes de neutropenias congênita e insuficiência medular. Entretanto, não é desprovido de risco e, portanto, deve ser reservado para pacientes com neutropenia grave complicada por infecções recorrentes comprovadamente devido à insuficiência medular.

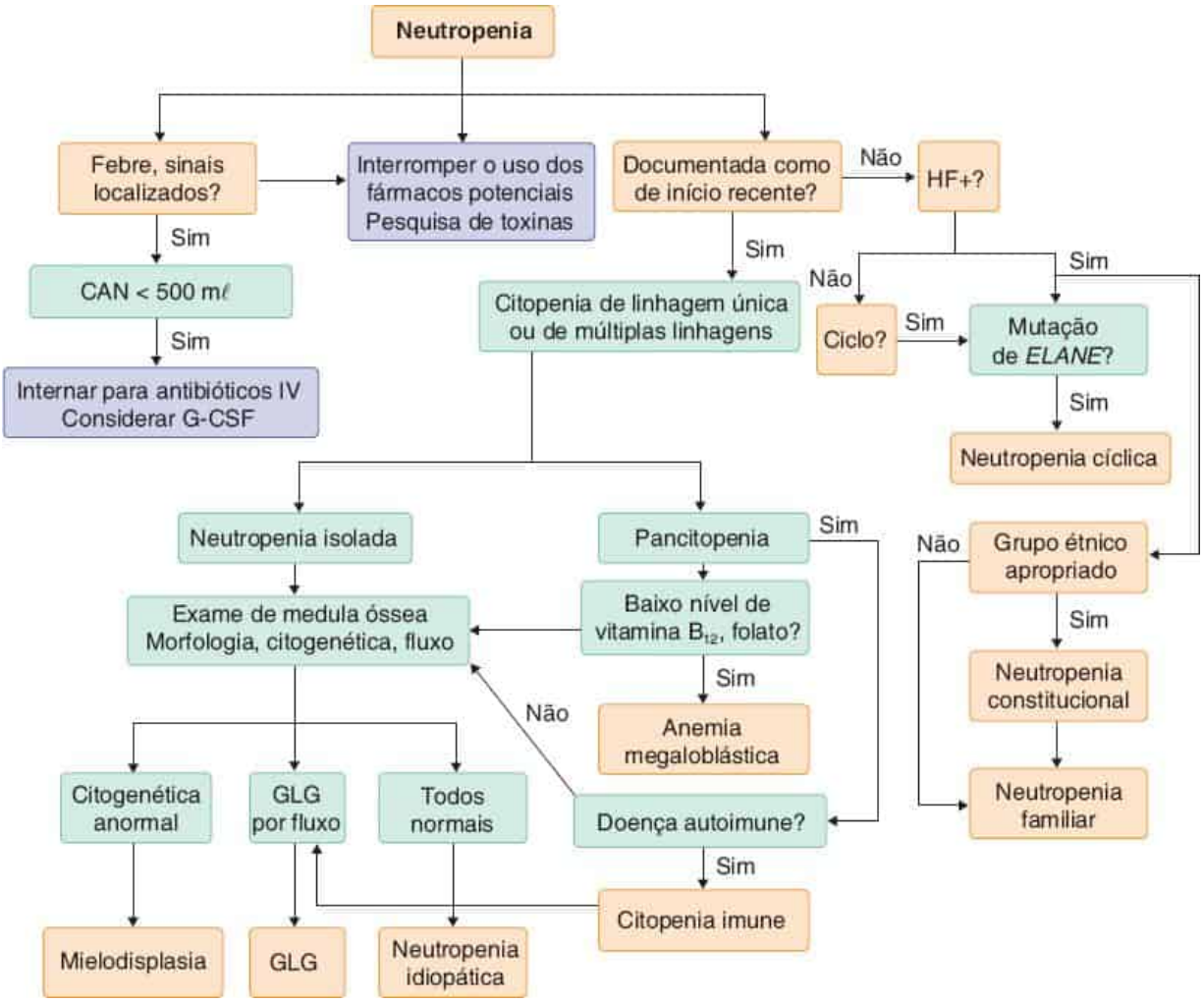


**FIGURA 158.7 Abordagem diagnóstica para a neutropenia.** CAN = contagem absoluta de neutrófilos; *ELANE* = gene da elastase do neutrófilo; HF = história familiar; G-CSF = fator de estimulação de colônias de granulócitos; IV = via intravenosa; GLG = síndrome de grandes linfócitos granulares.

## Leucopenia por deficiência de outras linhagens celulares

A produção de linfócitos ocorre em uma variedade de locais anatômicos, e o tráfego de linfócitos a partir desses locais é bidirecional, dificultando a compreensão da dinâmica linfocitária, da mesma maneira que a dos neutrófilos. Apesar disso, a contagem de linfócitos periféricos parece ser

mantida dentro de uma faixa estreita de 2 mil a 4 mil/μℓ, dos quais 20% consistem em células B e 70%, em células T. A linfocitopenia refere-se a uma contagem total de linfócitos inferior a 1.500/μℓ. Pode refletir uma diminuição da produção, defeitos de tráfego ou aumento das perdas ou da destruição. A produção diminuída pode resultar de desnutrição calórica e proteica; de lesão do reservatório de progenitores linfocíticos em consequência de radiação, quimioterapia ou agentes imunossupressores; ou de estados de imunodeficiência congênita. O excesso de glicocorticoides endógenos ou exógenos pode causar linfocitopenia, alterando o tráfego dos linfócitos. Isso também pode ocorrer em consequência de infecções bacterianas ou fúngicas agudas, determinadas infecções virais e doença granulomatosa. Por fim, muitos vírus provocam destruição direta de linfócitos, assim como anticorpos antilinfocíticos observados em pacientes com doenças autoimunes subjacentes. Os linfócitos também podem ser perdidos a partir dos linfáticos intestinais em casos de enteropatia perdedora de proteína, doença primária do intestino ou do sistema linfático intestinal ou edema intestinal secundário à insuficiência cardíaca grave. A presença de linfocitopenia deve levar a uma avaliação abrangente do sistema imune, incluindo subtipagem dos linfócitos, imunoglobulinas quantitativas e teste cutâneo para detectar deficiências da imunidade celular. O tratamento é direcionado para a doença subjacente; entretanto, pode-se administrar imunoglobulina intravenosa a pacientes com hipogamaglobulinemia, e pode-se realizar um transplante em pacientes com deficiências graves da imunidade celular, devido ao comprometimento da produção e função dos linfócitos.

A monocitopenia, a eosinopenia e a basofilopenia podem acompanhar as síndromes de insuficiência medular ou infecções agudas, neoplasia maligna ou lesão grave. Acredita-se que isso possa refletir elevações dos glicocorticoides, das prostaglandinas e da epinefrina. Esses fatores humorais têm maior impacto sobre os eosinófilos, e a ausência de eosinopenia nesses contextos deve levantar a suspeita de insuficiência suprarrenal, síndrome mieloproliferativa primária, infecção parasitária ou síndrome hipereosinofílica primária. A monocitopenia é menos frequente, provavelmente devido aos diversos papéis que os monócitos desempenham

na fisiologia humana normal; a monocitopenia prolongada e extrema pode não ser compatível com a vida.

A1. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386.

A2. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD007107.

A3. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD005341.

A4. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD003038.

A5. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD006247.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartels M, Govers AM, Fleskens V, et al. Acetylation of C/EBPepsilon is a prerequisite for terminal neutrophil differentiation. *Blood*. 2015;125:1782-1792.

2. Widick P, Winer ES. Leukocytosis and leukemia. *Prim Care*. 2016;43:575-587.

2b. Abukhiran I, Mott SL, Bellizzi AM, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction: case report and review of the literature.

*Pathol Res Pract*. 2021;217:153295.

3. Shah SS, Parikh RS, Vaswani LP, et al. Familial Pelger-Huet anomaly. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32:347-350.
4. Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, et al. Leucocyte adhesion deficiency—a multicentre national experience. *Eur J Clin Invest*. 2018;1-17.
5. Venugopal S, Mascarenhas J. Chronic neutrophilic leukemia: current and future perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;19:129-134.
6. Lynch DT, Hall J, Foucar K. How I investigate monocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:107-114.

6b. Cargo C, Cullen M, Taylor J, et al. The use of targeted sequencing and flow cytometry to identify patients with a clinically significant monocytosis. *Blood*. 2019;133:1325-1334.

7. Vander Meeren S, Heyrman B, Renmans W, et al. Lymphoma-like monoclonal B cell lymphocytosis in a patient population: biology, natural evolution, and differences from CLL-like clones. *Ann Hematol*. 2018;97:1219-1227.
8. Larsen RL, Savage NM. How I investigate eosinophilia. *Int J Lab Hematol*. 2019;41: 153-161.
9. Palmblad J, Höglund P. Ethnic benign neutropenia: a phenomenon finds an explanation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:1-7.
10. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 2017;179:557-574.
11. Nayak RC, Trump LR, Aronow BJ, et al. Pathogenesis of ELANE-mutant severe neutropenia revealed by induced pluripotent stem cells. *J Clin Invest*. 2015;125:3103-3116.

12. Furutani E, Newburger PE, Shimamura A. Neutropenia in the age of genetic testing: advances and challenges. *Am J Hematol*. 2019;94:384-393.
13. Andrés E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia—an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:1235-1242.
13b. Meyer A, Guffroy A, Blaison G, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropaenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Sci Med*. 2020;7:e000399.
14. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neu-tropenia. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:46-53.
15. Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B, et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood*. 2015;126:1643-1650.
16. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2016;23:1-4.
17. Palmblad J, Nilsson CC, Hoglund P, et al. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:479-487.
18. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;3043-3054.
19. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017:187-193.

**Uma estudante universitária afro-americana de 20 anos recebe uma bolsa de estudos para cursar o primeiro ano**

**na França. Ela precisa obter um certificado de saúde antes de sua partida. O hemograma completo revela neutropenia, de modo que seu médico a aconselha a adiar a viagem e a efetuar uma avaliação. Ela é saudável, sem história de infecções excessivas. O exame físico é normal. O hemograma completo revela: contagem de leucócitos de 3.400, 30% de neutrófilos, hematócrito de 41% e contagem de plaquetas de 200 mil. O que você deve aconselhar?**

A. Ela deve efetuar uma biopsia de medula óssea para descartar a possibilidade de um processo medular como causa da neutropenia.

B. É necessário obter contagens hematológicas seriadas para excluir a possibilidade de neutropenia cíclica.

C. Ela deve efetuar uma análise cromossômica em amostra de sangue periférico.

D. Deve ser avaliada para pesquisa de mutação da elastase.

E. Deve viajar para a França, sem qualquer outra avaliação.

Concluir questão

**Um lactente do sexo masculino de 1 mês apresenta febre e tosse, e constata-se a presença de pneumonia associada a neutropenia grave. Os pais têm contagens hematológicas normais, porém perderam há 2 anos uma menina de 3**

**meses em circunstâncias semelhantes. Qual das seguintes afirmativas *não* é verdadeira?**

A. O paciente provavelmente apresenta mutação da elastase dos neutrófilos.

B. A criança deve ser tratada com fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF).

C. A criança corre risco de desenvolver síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda (mielodisplasia/LMA).

D. Se a criança sobreviver, seus descendentes provavelmente terão contagens normais de neutrófilos.

E. A contagem de leucócitos dessa criança provavelmente tem um ciclo de 21 dias dentro e fora da faixa normal.

Concluir questão

**Um homem de 45 anos chega ao serviço de emergência após sofrer acidente com veículo motorizado. O paciente encontra-se afebril, com pressão arterial de 160/95 mmHg e pulso de 110 batimentos por minuto. Tem vários arranhões e hematomas, porém nenhuma lesão importante. O hemograma completo realizado na admissão revela: contagem de leucócitos de 16 mil, hematócrito de 45% e contagem de plaquetas de 280 mil.**

**Qual é a explicação mais provável para a leucocitose desse paciente?**

- A. Infecção bacteriana aguda.
- B. Leucemia mieloide crônica não diagnosticada.
- C. Desmarginação dos neutrófilos induzida por estresse.
- D. Liberação de citocinas, estimulando aumento na produção medular e liberação de neutrófilos.
- E. Ruptura de baço não suspeita.

Concluir questão

**Um menino de 3 anos apresenta infecções recorrentes, e um diagnóstico de síndrome de Chédiak-Higashi é estabelecido. Qual das seguintes alternativas *não* é verdadeira sobre a doença desse paciente?**

- A. Ele provavelmente apresenta nistagmo associado.
- B. Seu irmão tem uma probabilidade de 50% de apresentar a doença.
- C. Ele provavelmente tem grânulos neutrofílicos anormais.
- D. Ele provavelmente deverá desenvolver síndrome hemofagocítica.

E. Ele provavelmente tem um defeito da pigmentação cutânea.

Concluir questão

**Um lactente de 1 mês apresenta temperatura de 39,45°C e contagem de leucócitos de 90 mil. A anamnese revela separação tardia do cordão umbilical, lesões cutâneas de cicatrização deficiente, otite média recorrente e atraso do crescimento. O paciente é internado, e documenta-se a presença de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). É tratado com antibióticos apropriados, porém ele permanece febril e a contagem de leucócitos está persistentemente elevada, na faixa de 80 mil a 100 mil. Em qual dos seguintes genes esse paciente tem provavelmente mutação?**

A. *ELANE*.

B. *HAX1*.

C. Cadeia b do receptor de integrina.

D. *LYST*.

E. G-CSF.

Concluir questão

159

# ABORDAGEM DO PACIENTE COM LINFADENOMEGALIA E COM ESPLENOMEGALIA

JANE N. WINTER

## LINFADENOMEGALIA

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os linfonodos são tecidos linfoides secundários localizados ao longo do trajeto dos vasos linfáticos. Essas estruturas redondas ou em forma de feijão normalmente medem menos de 1 cm de diâmetro e estão situadas estrategicamente para filtrar o líquido linfático e para interceptar microrganismos e outros antígenos. O hilo é o ponto de entalhe nesses tecidos redondos, onde os vasos sanguíneos entram no linfonodo e saem dele. O líquido linfático entra no linfonodo em vasos linfáticos aferentes, que deságuam no seio subcapsular, atravessa o linfonodo e, em seguida, sai por um único linfático eferente no hilo. Os linfonodos consistem em linfócitos B e T, macrófagos e células dendríticas que interagem para gerar uma resposta imune aos antígenos transportados no líquido linfático. Essas células atuam em conjunto para gerar a resposta imune normal por meio de processamento, apresentação e reconhecimento de antígenos e proliferação resultante de células B e T efetores.

O aumento dos linfonodos (linfadenomegalia) resulta, em geral, da proliferação celular e expansão dos componentes dos linfonodos associadas à resposta imune normal a antígenos estranhos. Por outro lado, pode ser causado pela infiltração do linfonodo por um processo neoplásico ou pela deposição de uma substância estranha (p. ex., em doenças de armazenamento). A presença de (linfo) adenomegalia localizada ou

generalizada, a sua localização e a idade do paciente ajudam a concentrar a investigação na sua causa. A linfadenomegalia difusa pode ocorrer em caso de infecções generalizadas, distúrbios sistêmicos do sistema imune ou neoplasia disseminada (Tabela 159.1). A linfadenomegalia localizada habitualmente, mas nem sempre resulta de um problema regional. O local específico pode ser esclarecedor. Por exemplo, a adenomegalia epitroclear ou supraclavicular é problemática em qualquer adulto ou criança e significa a possibilidade de doença, enquanto a adenomegalia inguinal é comum e de pouca preocupação na ausência de outros achados, comumente relacionada com infecção ou traumatismo dos membros inferiores. A adenomegalia torácica pode ser causada por uma variedade de distúrbios não malignos, incluindo sarcoidose e doença de Castleman, além de infecção.[1] Em crianças pequenas continuamente expostas a novos antígenos, a linfadenomegalia palpável é típica. A localização dos linfonodos aumentados reflete o local da infecção e difere com a idade da criança. Por exemplo, dores de garganta recorrentes e infecções das vias respiratórias superiores estão regularmente associadas a adenomegalia submandibular e/ou cervical hipersensível.[2]

## Diagnóstico diferencial

Os linfonodos que ultrapassam 1 cm de tamanho geralmente são considerados anormais, embora a adenomegalia em alguns locais seja considerada anormal, e a sua investigação seja valiosa, mesmo quando o aumento observado for inferior a 1 cm (linfonodos supraclaviculares, epitrocleares ou poplíteos). O diagnóstico diferencial de linfadenomegalia é amplo.[3] Em um estudo recente na China, os diagnósticos principais de biopsia em adultos (idade média 43 anos) com adenopatia cervical foram hiperplasia reativa e doença maligna, sobretudo carcinomas do tipo pequenas células, adenocarcinomas e linfomas.[3b] A anamnese cuidadosa e o exame físico, levando em consideração a idade do paciente, os sintomas associados e a distribuição da adenomegalia, frequentemente, mas nem sempre, orientarão a investigação para a causa subjacente (Tabela 159.2). Com frequência, nenhuma causa é identificada e é necessário efetuar um acompanhamento cuidadoso. As categorias gerais de infecção, distúrbios autoimunes e neoplasia maligna abrangem a maioria dos casos.

No mundo inteiro, as infecções por bactérias, micobactérias, fungos, clamídia, parasitas e vírus constituem as principais causas de aumento dos linfonodos. A localização dos linfonodos aumentados e a presença de linfadenomegalia localizada ou generalizada podem fornecer uma pista para a causa. Espera-se aumento dos linfonodos na região de drenagem de qualquer infecção piogênica. Um aumento acentuado dos linfonodos regionais, com linfonodos flutuantes (*i. e.*, bubões) constitui uma característica essencial da infecção pelo cocobacilo *Yersinia pestis,* causador da peste bubônica. Na febre da arranhadura do gato, a presença de linfonodos aumentados próximo ao local de picada da pulga que transmite a *Bartonella henselae* constitui um sinal de apresentação comum. Pode ocorrer linfadenomegalia mediastinal no antraz inalatório. A adenomegalia cervical constitui comumente manifestação da tuberculose e, em partes do mundo com recursos limitados, pode levar à terapia antituberculose empírica, em vez de biopsia. Por outro lado, a adenomegalia difusa pode representar uma infecção sistêmica pelo vírus Epstein-Barr (*i. e.*, mononucleose infecciosa), por citomegalovírus, pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pelo parasita *Toxoplasma gondii.*

**Tabela 159.1** **Diagnóstico diferencial da linfadenomegalia.**

| CAUSAS | EXEMPLOS |
|---|---|
| Infecciosas | |
| Bactérias | Estreptococo do grupo A, infecções estafilocócicas da pele, sífilis, doença da arranhadura do gato, Chlamydia trachomatis, febre tifoide, tuberculose |
| Fungos | Histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose |
| Parasitas | Malária, toxoplasmose |
| Vírus | Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr), citomegalovírus, HIV |

| | |
|---|---|
| Imunomediadas | |
| Distúrbios autoimunes | Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico |
| Reações a medicamentos | |
| Malignas | |
| Hematológicas | Linfoma, leucemia, neoplasias mieloproliferativas |
| Tumores sólidos | Metastáticos para linfonodos |
| Incomuns | |
| Doença de armazenamento | Doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick |
| Sarcoidose | |
| Doença de Castleman | |
| Vasculite de Kawasaki | |
| Linfadenite Kikuchi | |
| Doença de Kimura | |
| Endocrinopatias | Doença de Addison |
| Histiocitose sinusal com linfadenomegalia maciça (doença de Rosai-Dorfman) | |

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

| Tabela 159.2 | Indícios para a causa da linfadenomegalia. |
|---|---|
| Idade | |
| Sintomas (associados ou regionais) | |
| Linfadenomegalia localizada *versus* generalizada | |

Hipersensibilidade, calor, eritema, mobilidade, pulsátil

Tamanho

Localização/distribuição

Os distúrbios autoimunes podem estar associados à linfadenomegalia localizada ou generalizada. Nesse contexto, o aumento dos linfonodos representa um desafio particular, tendo em vista o aumento de frequência de distúrbios linfoproliferativos malignos nesses pacientes. A realização de biopsia e uma consulta com especialista em hematologia são necessárias para excluir a possibilidade de linfoma. A linfadenomegalia que ocorre em consequência de uma reação medicamentosa é incomum, porém pode ser excepcionalmente difícil de diferenciar, do ponto de vista histopatológico, do linfoma maligno. Foi relatado que uma ampla variedade de medicamentos, incluindo antiepilépticos e antibióticos, causa linfadenomegalia, porém o exantema associado, a eosinofilia e as anormalidades da função hepática são úteis para distinguir uma reação a medicamentos de outras causas.

A neoplasia maligna manifesta-se comumente como linfadenomegalia. Os linfonodos aumentados podem ser acometidos ou substituídos por uma neoplasia maligna hematológica, como linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin (Figura 159.1), ou podem representar um local de metástase de um tumor sólido, que ocorre, com mais frequência, na área de drenagem do tumor primário; por exemplo, o câncer de mama é frequentemente acompanhado de comprometimento dos linfonodos axilares ipsilaterais, e o câncer de próstata, por comprometimento dos linfonodos ilíacos. Pode ocorrer também disseminação distante para linfonodos.

Além das causas infecciosas, autoimunes e malignas de linfadenomegalia, existem algumas causas menos comuns, como doenças de armazenamento (como na doença de Gaucher ou na doença de Niemann-Pick) ou amiloidose (associada a uma neoplasia maligna hematológica, como mieloma múltiplo ou linfoma não Hodgkin, uma forma hereditária da doença, ou inflamação crônica). A sarcoidose pode se manifestar na forma de aumento dos linfonodos, assim como certas endocrinopatias, como doença da tireoide ou insuficiência suprarrenal.

## Avaliação do paciente com linfadenomegalia

### *Anamnese e exame físico*

Uma anamnese cuidadosa e completa constitui o primeiro passo mais importante na avaliação do paciente com linfadenomegalia (Tabela 159.3). A idade do paciente, a história de viagens recentes, possíveis exposições infecciosas ou tóxicas no ambiente do trabalho ou no lazer, imunizações recentes, uso atual de medicamentos e história social, sexual e familiar podem fornecer pistas importantes para a causa. É necessário proceder a uma revisão completa dos sistemas. Não só a presença de sintomas pode ser esclarecedora, como também seu padrão, seu caráter e sua duração (p. ex., febres com picos altos características do linfoma de Hodgkin, conhecidas como febres de Pel-Ebstein) podem sugerir uma causa específica. De modo semelhante, determinados sintomas, como prurido, sugerem diagnósticos específicos (p. ex., linfoma de Hodgkin também).

O exame físico também deve ser meticuloso, com atenção não apenas para a distribuição da adenomegalia, mas também para a presença de outros achados físicos (p. ex., aumento das tonsilas no paciente com adenomegalia cervical e linfoma de Burkitt, aumento das glândulas parótidas na síndrome de Sjögren, exantema nos linfomas de células T, achados articulares em doenças autoimunes ou massa na mama em paciente com linfadenomegalia axilar) (Tabela 159.4). Em geral, os linfonodos malignos são indolores, enquanto aqueles que representam uma infecção podem ser hipersensíveis. A linfadenomegalia que resulta de tumor sólido metastático é caracteristicamente de consistência dura e pode ser fixa ou com linfonodos coalescentes, enquanto a que representa neoplasias malignas hematológicas é normalmente de consistência mole e pode ser móvel, embora ocorram exceções. Enquanto os linfonodos limítrofes e ligeiramente aumentados estão comumente relacionados com causas infecciosas, os linfonodos de tamanho considerável são preocupantes e justificam uma investigação imediata.

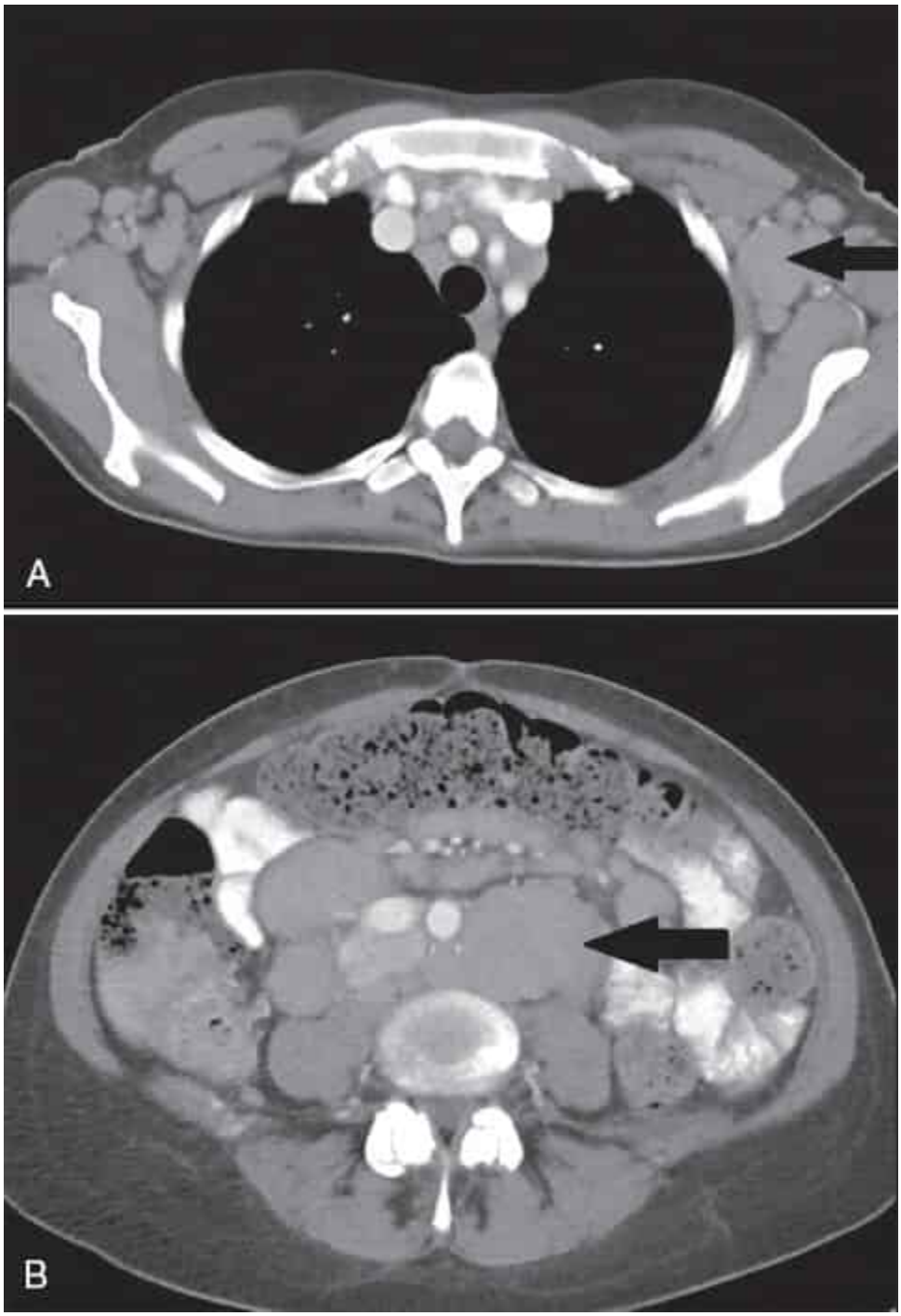


**FIGURA 159.1 Linfonodos axilares (A) e retroperitoneais (B) em um paciente com linfoma folicular.** As *setas* indicam exemplos de aumento dos linfonodos.

| Tabela | Anamnese completa no paciente adulto com |
|---|---|

| 159.3 | linfadenomegalia. |
|---|---|

História de doença atual

- Duração, mudanças recentes
- Sintomas associados: febre, sudorese noturna intensa, calafrios, perda de peso, faringite, artrite ou artralgias, exantema ou lesões cutâneas, dispneia, dor torácica
- Contatos doentes, viagem recente e remota, picadas de carrapatos ou insetos

História médica pregressa

- Doença autoimune, história de terapia imunossupressora, história de doença infecciosa

História familiar

- Neoplasia maligna, particularmente hematológica, ou infecção

História social

- Atividade sexual – risco de infecção pelo HIV, outras infecções sexualmente transmissíveis
- Ocupação – exposição a toxinas, gado, animais de estimação
- Tabagismo ou consumo de bebida alcoólica

Medicamentos: agentes imunossupressores, fenitoína, alopurinol, antibióticos

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

## Exames de sangue

Um hemograma completo deve ser solicitado. Monocitose sugere infecção pelo vírus Epstein-Barr, que pode ser confirmada por provas sorológicas (Capítulo 353). Razão neutrófilo:linfócito mais baixa (p. ex., menor ou igual a 1:7) sugere linfadenopatia reativa, enquanto uma razão mais alta (superior a 3,0) sugere linfoma,[3c] mas a acurácia diagnóstica não é suficiente para evitar a solicitação de outros exames.[3c]

## Exames de imagem

Os exames de imagem com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (esta última em certas circunstâncias, quando for necessário evitar a exposição à radiação, como durante a gravidez), mas não a tomografia por emissão pósitrons (PET) e a TC combinadas (PET/TC), constituem a primeira etapa na avaliação de adenomegalia palpável e preocupante em adultos.[4] A ultrassonografia é recomendada como abordagem preferida para crianças com adenomegalia cervical e também é útil em adultos para determinação das dimensões do linfonodo e de múltiplos linfonodos.[4b]. Claramente, a adenomegalia limítrofe ou a linfadenomegalia associada a sintomas ou a uma história sugestiva de origem benigna (p. ex., mononucleose em um estudante universitário) não merecem a realização imediata de exame de imagem e podem ser observadas.[5] A PET/TC combinadas são reservadas para estadiamento e avaliação durante e após o tratamento de pacientes com diagnóstico estabelecido de linfoma maligno ou com uma variedade de tumores sólidos. Embora a maioria dos pacientes com linfadenomegalia procure assistência médica devido à detecção de um nódulo no autoexame, um número crescente de pacientes com linfadenomegalia é identificado de modo incidental quando são realizados exames de imagem para problemas não relacionados (p. ex., radiografia de tórax para sintomas infecciosos; RM da coluna vertebral para dor nas costas relacionada com hérnia de disco). Esses pacientes representam um desafio especial.[6]

| Tabela 159.4 | Avaliação do paciente com linfadenomegalia. |
|---|---|
| Exame físico completo, com atenção particular para: | |
| Aumento das tonsilas, evidências de síndrome da veia cava superior | |
| Atenção para todos os grupos de linfonodos, incluindo epitrocleares, femorais | |
| Hepatoesplenomegalia | |

- Exantema
- Articulações, deformidades

Exame laboratorial preliminar

- Hemograma completo com contagem diferencial, contagem de plaquetas
- Velocidade de hemossedimentação, teste para mononucleose no contexto certo

Exames de imagem

- Radiografia de tórax (avaliação de massa mediastinal, aumento hilar)
- Ultrassonografia para crianças até 14 anos
- TC com contraste intravenoso ou RM com contraste
- A PET/TC *não* é recomendada, a não ser para diagnóstico de linfoma ou outra neoplasia maligna

Diagnóstico patológico

- Aspiração por agulha para investigação de causas infecciosas
- Biopsia com agulha de calibre grosso (*core biopsy*) se a biopsia excisional não for segura
- Biopsia excisional preferida, particularmente se houver suspeita de neoplasia maligna

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

A avaliação do paciente com adenomegalia intra-abdominal ou pélvica identificada de modo incidental, à semelhança do paciente com nódulo palpável recente, exige que o médico integre a história clínica com os achados radiográficos. Isso é mais bem efetuado com a interpretação do exame de imagem pelo radiologista. Uma comparação dos achados radiológicos com exames de imagem anteriores frequentemente consegue eliminar as preocupações se os achados forem de longa duração. Os achados em exames de imagem considerados preocupantes pelo American

College of Radiology (ACR) incluem: (1) diâmetro do eixo curto de 1 cm ou mais no retroperitônio; (2) arquitetura anormal (hilo redondo indistinto); (3) presença de realce (necrose; hipervascularidade); e (4) aumento do número de linfonodos definidos como agrupamento de três ou mais em uma única estação linfonodal ou dois ou mais em pelo menos duas regiões. Deve-se considerar a realização de biopsia se os linfonodos se enquadrarem em qualquer uma dessas categorias e se houver evidências clínicas ou laboratoriais que sustentem a presença de um distúrbio linfoproliferativo. Em muitos casos, o paciente pode ser acompanhado por meio de exames repetidos de imagem em 3 a 6 meses. Se permanecer estável por 1 ano, é mais provável que um linfonodo ou grupo de linfonodos anormais sejam benignos.

Com frequência, indica-se uma prova terapêutica com antibióticos, particularmente em crianças. Os esteroides devem ser evitados, uma vez que podem mascarar os sintomas e causar retração dos linfonodos em neoplasias malignas hematológicas.

## Biopsia

A decisão quanto à realização de uma biopsia de linfonodo depende da história e apresentação clínicas e da facilidade com que pode ser obtida. Em pacientes com sintomas, a biopsia precoce de um linfonodo palpável pode fornecer uma resposta a um caso desconcertante, mas pode aumentar a confusão se o resultado da biopsia não for definitivo. Uma biopsia excisional em vez de uma biopsia com agulha de grosso calibre (*core biopsy*) tem mais probabilidade de fornecer um diagnóstico definitivo, porém não é prática em todos os casos. Quando não há linfonodos periféricos de fácil acesso para biopsia, uma biopsia com agulha de grosso calibre pode ser obtida pelo radiologista intervencionista com auxílio de ultrassom ou orientação da TC. Uma aspiração por agulha fina pode ser adequada para diagnosticar um tumor sólido ou infecção, porém não é suficiente para distinguir o linfoma maligno de um linfonodo reativo, e a sua realização não é incentivada se o linfoma estiver incluído no diagnóstico diferencial. A biopsia excisional continua sendo o padrão-ouro.[7] Os exames para agentes infecciosos, incluindo culturas e colorações especiais para agentes infecciosos, análise imunofenotípica por citometria

de fluxo e exames moleculares, complementam a morfologia no estabelecimento de um diagnóstico.[8] Por outro lado, se o câncer de cabeça e pescoço estiver incluído no diagnóstico diferencial, deve-se efetuar um exame otorrinolaringológico completo no início para evitar complicações de uma cirurgia subsequente. Uma discussão aberta entre o médico e o patologista é a abordagem mais efetiva para estabelecer um diagnóstico, particularmente nos casos de maior desafio.[9]

## Como proceder à abordagem do paciente com adenomegalia

O paciente com linfadenomegalia pode procurar atendimento médico de várias maneiras. Um adulto pode identificar a presença de um linfonodo aumentado por meio de autoexame, enquanto uma criança só pode receber atenção se houver sintomas associados, ou quando o linfonodo se tornar facilmente visível para os pais. Conforme assinalado anteriormente, é cada vez mais comum que a linfadenomegalia assintomática seja identificada em exames de imagem realizados para fins não relacionados. A localização do linfonodo ou dos linfonodos aumentados, o tamanho, a consistência, a presença de linfadenomegalia generalizada ou de hepatoesplenomegalia ou sintomas associados são úteis na elaboração de uma abordagem individualizada. Se os linfonodos forem grandes, de 2 a 3 cm de tamanho, e de consistência firme com sintomas associados, o risco de neoplasia maligna é alto, e deve-se realizar um procedimento diagnóstico imediatamente. Um hemograma completo com contagem diferencial e exame do esfregaço de sangue periférico, juntamente com uma radiografia simples de tórax, podem ser úteis para decidir qual é a melhor conduta para o paciente: se a conduta consiste em observar o que pode ser uma mononucleose infecciosa ou outro processo infeccioso e não complicado ou se é necessário proceder rapidamente à biopsia. Um ciclo curto de antibióticos com observação rigorosa é, com frequência, a estratégia

preferida com pouco risco se o paciente for confiável e deverá retornar se o nódulo crescer, em vez de regredir.

## ESPLENOMEGALIA

### BIOPATOLOGIA

O baço é o maior órgão linfático do corpo e alguns o comparam com um linfonodo gigante. À semelhança dos linfonodos, o baço desempenha múltiplas funções, incluindo o seu papel como filtro para a remoção de eritrócitos (hemácias) defeituosos e agentes infecciosos, seu importante papel na resposta imune a antígenos transportados pelo sangue e um papel na regulação do volume sanguíneo.

Coerente com suas múltiplas funções e seu papel como filtro maciço, o baço tem uma circulação aberta com três tipos de compartimento: a polpa branca, a zona marginal e a polpa vermelha. O sangue entra no baço por meio da artéria esplênica e seus ramos, é filtrado através dos cordões esplênicos e bainha linfática periarterial e é exposto na polpa branca a células imunologicamente ativas, incluindo macrófagos, linfócitos B e linfócitos T. Nesse local, os microrganismos e as proteínas estranhas são reconhecidos, e uma resposta imune é desencadeada aos antígenos transportados pelo sangue. Em indivíduos esplenectomizados, a ausência dessa função esplênica os torna particularmente suscetíveis a certas infecções, em particular aquelas por microrganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae.*

A zona marginal, que separa a polpa branca da polpa vermelha, atua com zona de transição. Mais da metade do volume do baço consiste em polpa vermelha esplênica e é constituída principalmente por eritrócitos, juntamente com macrófagos e células dendríticas, bem como outros leucócitos. Os eritrócitos senescentes ou defeituosos são identificados e destruídos na polpa vermelha. O processo de hemólise pode ser mecânico e/ou imunológico, como na anemia hemolítica autoimune, em que os eritrócitos recobertos por anticorpos são fagocitados por macrófagos. Na ausência de um baço funcional, as inclusões basofílicas que representam remanescentes nucleares, conhecidas como *corpos de Howell-Jolly,* podem ser observadas nos eritrócitos circulantes. A presença de corpos de Howell-

Jolly (Figura 159.2) no sangue periférico indica que o paciente foi submetido à esplenectomia ou apresenta um baço não funcionante, como em pacientes com doença falciforme que sofreram repetidos infartos esplênicos.

Por fim, e talvez menos reconhecido, o baço desempenha um papel na regulação do volume de sangue por meio de uma variedade de mecanismos. Esses mecanismos incluem a liberação de sangue por meio de contração esplênica, uma vez que o baço funciona como um grande reservatório de sangue, e o reflexo esplenorrenal, que promove a retenção de líquido e de sódio pelos rins durante o choque séptico.

## DIAGNÓSTICO

À semelhança da linfadenomegalia, o diagnóstico diferencial da esplenomegalia é amplo (Tabela 159.5).[10] Os mesmos princípios também são válidos. Em primeiro lugar, uma anamnese cuidadosa e exame físico, com atenção para a idade do paciente, o tamanho do baço e os sintomas associados, frequentemente, mas nem sempre, orientam a investigação da causa subjacente. Com frequência, não se identifica nenhuma causa e é necessário proceder a um acompanhamento cuidadoso do paciente. Mais uma vez, as categorias gerais de infecção, doenças autoimunes e neoplasia maligna cobrem a maioria dos casos.

Como acontece na linfadenomegalia, as causas infecciosas da esplenomegalia são numerosas. A geografia e a história de viagens fornecem, com frequência, pistas importantes para uma infecção subjacente. As causas mais prováveis de esplenomegalia na África Equatorial ou em um imigrante africano recente são diferentes daquelas de um norte-americano na região urbana. As infecções bacterianas comumente associadas à esplenomegalia incluem endocardite, brucelose, febre tifoide e riquetsioses, como febre maculosa das Montanhas Rochosas. As infecções micobacterianas, incluindo micobactérias típicas e atípicas, podem-se manifestar com esplenomegalia, assim como infecções fúngicas, como a histoplasmose. Entre as doenças parasitárias, a malária é quase sempre acompanhada de aumento do baço e deve estar entre as primeiras doenças na lista do diagnóstico diferencial no contexto certo. O vírus Epstein-Barr,

responsável pela mononucleose infecciosa, constitui uma causa comum de esplenomegalia, porém habitualmente autolimitada. O HIV também pode estar associado à esplenomegalia, embora o agente causador seja, com frequência, uma infecção coexistente pelo vírus da hepatite C.

As doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico, estão comumente associadas à esplenomegalia leve a moderada. A síndrome de Felty caracteriza-se por esplenomegalia, habitualmente na presença de AR de longa duração, com neutropenia associada. A anemia hemolítica autoimune caracteriza-se por esplenomegalia. Reações a uma variedade de medicamentos comumente prescritos, como antibióticos, podem resultar em esplenomegalia por meio de efeitos diretos sobre o baço, doença do soro ou, indiretamente, por meio de efeitos sobre o fígado.

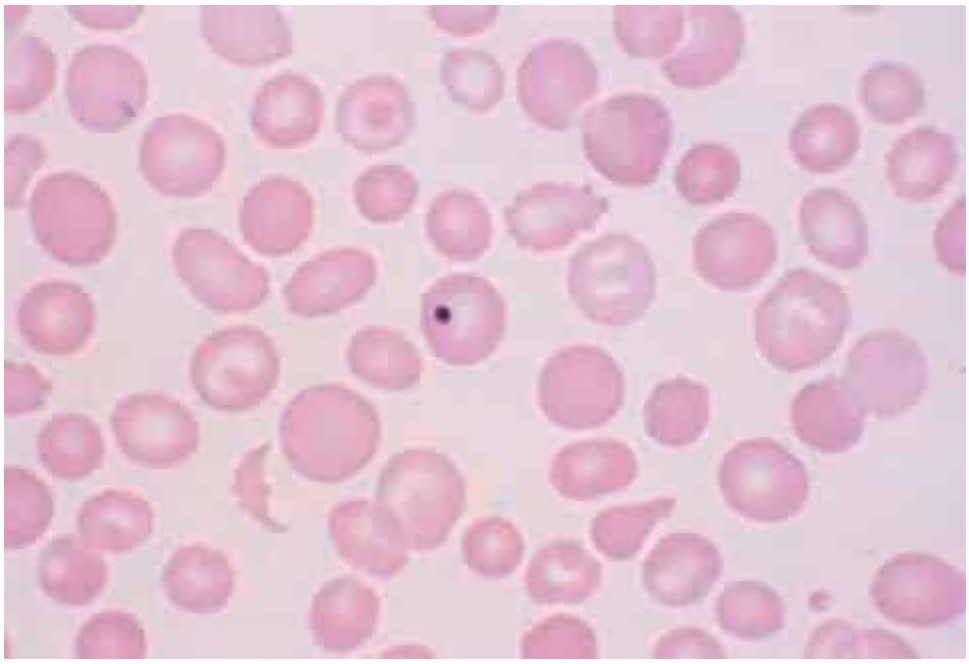

**FIGURA 159.2 Corpo de Howell-Jolly em um eritrócito.** Sua presença fornece uma evidência de esplenectomia ou de baço não funcional.

| Tabela 159.5 | Diagnóstico diferencial da esplenomegalia. |
| --- | --- |

| CAUSAS | EXEMPLOS |
|---|---|
| Infecciosas | |
| Bactérias | Endocardite, brucelose, sífilis, tuberculose, febre maculosa das Montanhas Rochosas |
| Fungos | Histoplasmose, toxoplasmose |
| Parasitas | Malária, leishmaniose |
| Vírus | Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr), HIV, citomegalovírus |
| Imunomediadas | |
| Doenças autoimunes | Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune |
| Reação a fármacos | Fenitoína |
| Malignas | |
| Hematológicas | Linfoma, leucemia, neoplasia mieloproliferativa |
| Tumor sólido | Metastático para o baço |
| Congestivas | Doença hepática, trombose da veia porta, insuficiência cardíaca congestiva |
| Distúrbios hematológicos não malignos | Esferocitose hereditária, anemias hemolíticas congênitas ou adquiridas, hemoglobinopatias, hematopoese extramedular |
| Incomuns | |
| Doença de armazenamento | Doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick |
| Sarcoidose | |

| |
|---|
| Cistos, pseudocistos |
| Amiloidose |

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

As neoplasias malignas hematológicas, incluindo neoplasias mieloproliferativas, frequentemente se manifestam com esplenomegalia. Os pacientes com distúrbios linfoproliferativos, como leucemia linfocítica crônica ou linfoma de células do manto, terão, em muitos casos, linfadenomegalia facilmente reconhecida, além de um baço palpável. A esplenomegalia isolada sem linfadenomegalia associada é característica da leucemia de células pilosas e neoplasias mieloproliferativas, como a mielofibrose idiopática. A esplenomegalia com perda de peso relacionada com a compressão do estômago e saciedade precoce pode ser a queixa de apresentação. Algumas vezes, tumores sólidos podem metastatizar para o baço, resultando em aumento de seu tamanho, porém isso é uma ocorrência incomum. Entre os tumores sólidos, o melanoma maligno é o único mais provavelmente associado a comprometimento esplênico; entretanto, mesmo assim, a esplenomegalia palpável é rara.

A esplenomegalia congestiva pode ocorrer em consequência de doença hepática crônica com hipertensão portal ou no caso de trombose da veia esplênica ou da veia porta. Os distúrbios que resultam em destruição excessiva de eritrócitos anormais, como esferocitose hereditária ou hemoglobinopatias, também estão associados a esplenomegalia. Doenças de armazenamento (como a doença de Gaucher, a sarcoidose e a amiloidose), bem como a tireotoxicose e a linfo-histiocitose hemofagocítica, são algumas das outras causas menos comuns de esplenomegalia (Figura 159.3).

## Avaliação do paciente com esplenomegalia

### *Anamnese*

À semelhança da linfadenomegalia, uma anamnese cuidadosa e completa constitui a primeira etapa mais importante na avaliação do paciente com esplenomegalia. A idade do paciente, a história de viagens, as possíveis

exposições infecciosas ou tóxicas no ambiente de trabalho ou no lazer, as imunizações recentes, os medicamentos atuais e a história social, sexual e familiar podem contribuir com pistas importantes para a causa. É necessário proceder a uma revisão completa dos sistemas. Uma revisão de prontuários antigos, incluindo exames de imagem, pode fornecer evidências de que a esplenomegalia é de longa duração.

## *Exame físico*

Hoje, a esplenomegalia é comumente detectada pela primeira vez de modo incidental em exames de imagem realizados para o que, a princípio, parece ser um problema não relacionado, como diverticulite ou nefrolitítase. Pode ser difícil reconhecer um aumento limítrofe ou ligeiro do baço no exame. Existem muitas abordagens para palpar o baço. O posicionamento do paciente em decúbito lateral direito com os joelhos em ligeira flexão é uma abordagem preferida por alguns. Para a maioria dos examinadores destros, o paciente deve estar relaxado e na posição de decúbito lateral direito. É melhor começar muito baixo na pelve e examinar até o quadrante superior esquerdo, de modo a não omitir a borda de um baço com aumento maciço. A inspeção e a percussão devem ser combinadas com palpação para proporcionar a melhor chance de identificar o baço aumentado. É melhor pedir ao paciente respirar profundamente enquanto o examinador verifica a ponta do baço à medida que este desce com a inspiração profunda. Normalmente, a esplenomegalia é registrada como o número de centímetros que o baço desce abaixo do rebordo costal esquerdo na linha hemiclavicular na inspiração profunda. O exame físico do paciente com esplenomegalia deve ser meticuloso, incluindo atenção para a presença de linfadenomegalia, icterícia, aumento das tonsilas, derrames ou edema articulares e hepatomegalia.

**FIGURA 159.3 Esplenomegalia (indicada pela *seta*) em um paciente com linfo-histiocitose hemofagocítica.**

## *Avaliação laboratorial*

Os exames laboratoriais, particularmente o hemograma completo e o esfregaço de sangue periférico, são ferramentas importantes na investigação do paciente com esplenomegalia. Com frequência, o baço aumentado é hiperfuncional (*hiperesplenismo*) e sequestra eritrócitos e plaquetas, levando ao desenvolvimento de citopenias. Pode ocorrer também leucopenia. Na presença de hiperesplenismo, a medula óssea é hipercelular, e pode haver eritrócitos nucleados e um número aumentado de reticulócitos no sangue periférico. No paciente com esplenomegalia, o exame do esfregaço de sangue periférico (ver Capítulo 148) pode revelar

anormalidades eritrocitárias características de doença hepática crônica. Conforme assinalado anteriormente, a presença de corpos de Howell-Jolly nos eritrócitos constitui um marcador de baço hipofuncional ou ausente. A presença de linfócitos anormais (p. ex., células com projeções, como na leucemia de células pilosas, ou com projeções vilosas no linfoma de zona marginal esplênica com linfócitos vilosos) sugere a existência de leucemia ou linfoma maligno. A presença de linfoblastos indica leucemia linfoblástica aguda. A análise por citometria de fluxo constitui a próxima etapa apropriada na identificação da população de células anormais em muitos casos. O aspirado e a biopsia de medula óssea com imuno-histoquímica, corantes especiais, análise por citometria de fluxo, hibridização *in situ* fluorescente, citogenética e testes moleculares adicionais para determinadas mutações serão necessários para avaliar por completo o paciente com esplenomegalia e com neoplasia maligna hematológica.

São observados níveis elevados de lactato desidrogenase e de ácido úrico em neoplasias malignas linfoides, como linfoma de Burkitt ou outros linfomas não Hodgkin agressivos, mas também em neoplasias malignas mieloides. O exame de esfregaços espessos em pacientes com suspeita de malária pode revelar o parasita agressor. Hoje, o teste genético pode confirmar o diagnóstico suspeito (p. ex., em crianças e em adultos com suspeita de linfo-histiocitose hemofagocítica).

## Exames de imagem

Nem todos os baços palpáveis são anormais, particularmente em indivíduos muito magros. A abordagem menos invasiva e mais barata para a obtenção de imagens do baço é a ultrassonografia, um método que permite medições sequenciais e acuradas. Com base em critérios de ultrassonografia, um baço com 13 cm ou mais de comprimento e mais de 5 cm de “espessura” é qualificado como de tamanho aumentado. Hoje, a esplenomegalia é identificada, com mais frequência, de modo incidental em TC realizada para um processo frequentemente não relacionado (p. ex., diverticulite). Com frequência, a TC do tórax captura a parte superior do abdome, de modo que, em indivíduos examinados para dor torácica ou queixas

respiratórias, pode-se detectar a presença de esplenomegalia não relacionada.

Em comparação com a ultrassonografia, a TC geralmente foca todo o abdome, e não apenas o baço, e fornece informações importantes, que, com frequência, fornecem uma explicação para a esplenomegalia. A TC também mostra se o baço apresenta aumento difuso ou se está aumentado devido a múltiplos nódulos. Enquanto a PET marcada com 18-FDG (fluordesoxiglicose) não distingue entre uma variedade de neoplasias malignas, infecções e outras causas de esplenomegalia, ela é geralmente utilizada mais tarde para avaliar pacientes com neoplasias malignas linfoides, de modo a avaliar a resposta ou ausência de resposta na avaliação diagnóstica do paciente com esplenomegalia. A cintilografia de fígado-baço marcada com tecnécio foi substituída pela TC, embora tenha o potencial de identificar pacientes com doença hepática como causa de esplenomegalia.

A maioria das massas esplênicas identificadas de modo incidental em pacientes assintomáticos demonstra ser de natureza benigna. Os exames de imagem de acompanhamento em intervalos curtos (3 a 6 meses) podem estabelecer a presença de lesão inalterada e tranquilizar o paciente sobre a sua natureza benigna. Outras modalidades de diagnóstico por imagem (p. ex., RM, PET/CT e ultrassonografia) podem ser úteis na seleção de pacientes apropriados para investigação adicional, incluindo biopsia.

## Biopsia

Em virtude da localização do baço e da propensão ao sangramento, a aspiração por agulha ou a biopsia com agulha de calibre grosso (*core biopsy*) do baço são apenas realizadas em centros qualificados e com experiência no procedimento. Quando uma avaliação extensa não fornece uma explicação provável para a esplenomegalia, e a observação é considerada imprudente, pode-se realizar uma esplenectomia por laparoscopia ou laparotomia.[11,12,12b] Devido ao risco de complicações cirúrgicas e suscetibilidade a longo prazo à infecção nos indivíduos esplenectomizados, é preciso considerar seriamente os riscos e benefícios relativos do procedimento.[13] Quando a esplenectomia for uma possibilidade, a imunização deve ser realizada imediatamente, na tentativa de reduzir os riscos a longo prazo. As diretrizes para vacinação antes da esplenectomia e

em indivíduos asplênicos são apresentadas na Tabela 159.6. A esplenectomia parcial é realizada em algumas crianças com esferocitose hereditária, tumores do baço ou traumatismo esplênico, em uma tentativa de reduzir o risco de sepse a longo prazo.[14]

| **Tabela 159.6** | **Recomendações para vacinação pneumocócica, meningocócica e contra *Haemophilus influenzae* em indivíduos asplênicos.** |
|---|---|
| São utilizadas as seguintes vacinas: | |
| Meningococo | Vacina meningocócica conjugada tetravalente (Menveo® ou Menactra®)<br>Vacina meningocócica do sorogrupo B (Trumenba® ou Bexsero®) |
| Pneumococo | Vacina pneumocócica 23-valente (PPSV23, Pneumovax®)<br>Vacina 13-valente conjugada (PCV13, Prevnar®) |
| *Haemophilus influenzae* | Vacina *H. influenzae* tipo b (Hib) conjugada |
| **DIRETRIZES GERAIS** | |
| • Adultos com asplenia funcional (p. ex., indivíduos com doença falciforme) ou aqueles que necessitam de esplenectomia cirúrgica devem ser imunizados com vacinas pneumocócica, meningocócica e H. influenzae<br>• Em caso de esplenectomia eletiva, as vacinas meningocócica, pneumocócica e H. influenzae devem ser administradas pelo menos 14 dias antes da cirurgia. Se não for possível devem ser administradas após, no mínimo, 4 dias depois da esplenectomia<br>• Alguns recomendam que a mesma combinação de vacinas seja novamente administrada 8 semanas após as doses iniciais | |

- Várias vacinas podem ser administradas na mesma consulta, porém injetadas em locais diferentes
- Existe alguma variação nas recomendações específicas listadas a seguir entre as diretrizes dos Centers for Disease Control (CDC) dos EUA, do Advisory Committee on Immunization Practices, de várias instituições e de algumas agências da Europa

**VACINAS MENINGOCÓCICAS**

- Vacinas meningocócicas tetravalentes conjugadas: duas doses de Menveo® ou Menactra®, administradas com intervalo de 2 meses *mais*
- Vacinas meningocócicas do sorogrupo B: Trumemba® (três doses com intervalo de 0, 1 a 2 e 6 meses) *ou* Bexsero® (duas doses com pelo menos 1 mês de intervalo)
- Reforço a cada 5 anos com Menveo® ou Menactra®
- As duas vacinas do sorogrupo B não são intercambiáveis; o mesmo produto deve ser utilizado para todas as doses de uma série

**VACINAS PNEUMOCÓCICAS**

- Para antes da esplenectomia: Pneumovax® e Prevnar®
- Para asplenia funcional: Pneumovax® e Prevnar®, administradas com pelo menos 8 semanas de intervalo
- Revacinação: pelo menos 5 anos após a dose mais recente de Pneumovax®, seguida de Prevnar® pelo menos 8 semanas depois

**VACINA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE***

- A maioria dos adultos não corre risco, visto que já adquiriu anticorpos específicos contra o microrganismo por meio de vacinação infantil de rotina ou infecção anterior. Entretanto,

- Pode-se administrar uma dose de vacina Hib antes da esplenectomia
- Pode-se administrar uma dose de Hib a indivíduos com asplenia funcional

## Como proceder à abordagem do paciente com esplenomegalia

À semelhança do paciente com adenomegalia, a criança ou o adulto com esplenomegalia pode procurar assistência médica de muitas maneiras diferentes. Enquanto a esplenomegalia está frequentemente associada à linfadenomegalia, é possível detectar aumento do baço no exame físico ou por meio de exame de imagem durante a avaliação de um linfonodo aumentado. A dor no quadrante superior esquerdo, que algumas vezes se irradia para o ombro esquerdo, pode constituir a primeira indicação de infarto esplênico e aumento do baço. Raramente, os sinais e sintomas catastróficos de ruptura esplênica são as primeiras indicações de esplenomegalia. A perda de peso inexplicada relacionada com saciedade precoce, que é causada pela compressão do estômago pelo baço aumentado, ou a presença de citopenias inexplicadas causadas por hiperesplenismo podem constituir a primeira indicação de esplenomegalia.

Hoje, é pouco comum que a esplenomegalia seja detectada inicialmente no exame físico, em decorrência da epidemia de obesidade e da crescente dependência de exames, em lugar de um exame físico cuidadoso. Diferentemente da linfadenomegalia, o aumento do baço descoberto durante o exame físico é quase sempre anormal e exige explicação. À semelhança da adenomegalia, a esplenomegalia com frequência é inicialmente detectada em exames de imagem realizados para queixas não relacionadas. Nos casos de tamanho limítrofe, a importância da detecção incidental do baço, assim como os linfonodos com aumento de tamanho marginal, não é clara e exige acompanhamento.

Uma anamnese cuidadosa deve se concentrar na exclusão de uma doença sistêmica passível de explicar a esplenomegalia. É necessário rever história pregressa ou sintomas de infecção, distúrbios autoimunes ou neoplasia. Se uma causa provável, como mononucleose infecciosa, for identificada e confirmada por meio de exames, deve-se proceder ao manejo adequado. Deve ocorrer resolução da esplenomegalia associada com o passar do tempo. O paciente sem explicação óbvia para a esplenomegalia apresenta um desafio diagnóstico difícil. Uma doença hepática oculta ou um processo autoimune não diagnosticado pode surgir com o decorrer do tempo como explicação da esplenomegalia persistente em alguns desses pacientes. Embora o paciente assintomático possa ser monitorado, o paciente com sintomas exige um diagnóstico, de modo que o tratamento adequado possa ser iniciado. A presença de febre, perda de peso e outros sintomas requer persistência e consulta para excluir a possibilidade de infecção ativa ou neoplasia. O exame de medula óssea com cultura e análise por citometria de fluxo pode ser útil na identificação da causa nesses pacientes. Em pacientes com sintomas persistentes ou citopenias progressivas, a esplenectomia ou a biopsia de lesões esplênicas focais podem constituir a única opção diagnóstica. A esplenectomia pode ter consequências indesejadas em pacientes com doença hepática oculta e hipertensão portal e deve ser evitada nesse contexto. No paciente assintomático, a observação rigorosa é frequentemente preferível à esplenectomia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Nin CS, de Souza VVS, do Amaral RH, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: a state of the art review. *Respir Med*. 2016;112:10-17.
2. Indolfi P, Perrotta S, Rossi F, et al. Childhood head and neck lymphadenopathy: a report by a single institution (2003-2017). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:17-20.
3. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94:896-903.

3b. Sun L, Zhang L, Yang K, et al. Analysis of the causes of cervical lymphadenopathy using fine-needle aspiration cytology combining cell block in Chinese patients with and without HIV infection. *BMC Infect Dis*. 2020;20:224.

3c. Kaplama ME, Güneş AK, Erden B. Evaluation of the predictive role of neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of lymphoma in patients with asymptomatic and ısolated cervical lym-phadenopathy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87:210-216.

4. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: neck mass/adenopathy. https://acsearch.acr.org/docs/69504/Narrative. Accessed March 12, 2019.

4b. Loh Z, Hawkes EA, Chionh F, et al. Use of ultrasonography facilitates noninvasive evaluation of lymphadenopathy in a lymph node diagnostic clinic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e179-e184.

5. Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does this patient have infectious mononucleosis? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2016;315:1502-1509.

6. Abou Youssef HA, Elzorkany MA, Hussein SA, et al. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy by diffusion weighted MRI; correlation with histopathological results. *Adv Respir Med*. 2019;87:175-183.

7. Farndon S, Behjati S, Jonas N, Messahel B. How to use… lymph node biopsy in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102:244-248.

8. Tzankov A, Dirnhofer S. A pattern-based approach to reactive lymphadenopathies. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35:4-19.

9. Winter JN, Peterson LC. Lymphocytosis, lymphadenopathy: benign or malignant? *Hematology Am Soc Hematol Educ*

*Program*. 2015;2015:106-110.

10. Curovic Rotbain E, Lund Hansen D, Schaffalitzky de Muckadell O, et al. Splenomegaly—diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS ONE*. 2017;12:1-11.
11. Hangge PT, Sheaffer WW, Neville M, et al. The diagnostic value of splenectomy in patients without a definitive preoperative diagnosis. *Am J Surg*. 2019;217:78-82.
12. Misiakos EP, Bagias G, Liakakos T, Machairas A. Laparoscopic splenectomy: current concepts. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9:428-437.

12b. Naples R, Bertke A, Fafaj A, et al. The diagnostic utility of splenectomy in idiopathic spleno-megaly. *World J Surg*. 2020;44:2959-2964.

13. Dionne B, Dehority W, Brett M, et al. The asplenic patient: post-insult immunocompetence, infection, and vaccination. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18:536-544.
14. Costi R, Castro Ruiz C, Romboli A, et al. Partial splenectomy: who, when and how. A syste-matic review of the 2130 published cases. J Pediatr Surg. 2019;54:1527-1538.

# 160

# HISTIOCITOSES

BARRETT J. ROLLINS E NANCY BERLINER

As histiocitoses compreendem uma família de doenças caracterizadas por um acúmulo de células anormais, com características que lembram os macrófagos ou as células dendríticas. O termo *histiócito* refere-se aos macrófagos teciduais, e, embora a célula de origem em algumas histiocitoses seja, de fato, um macrófago, muitas das outras histiocitoses surgem a partir de linhagens celulares diferentes dos macrófagos ou a partir de célulastronco hematopoéticas.

A categoria diagnóstica de histiocitose abrange muitas entidades clínicas heterogêneas, porém distintas.[1b] A natureza amplamente divergente dessas doenças produziu uma literatura confusa, que pode não ajudar um médico confrontado com um paciente que apresenta uma dessas doenças. Por exemplo, uma divisão consagrada por categorias entre histiocitose de células de Langerhans (HCL) e histiocitoses de células não Langerhans ou histiocitoses não Langerhans (HNL) foi abalada pelo novo reconhecimento da ocorrência concomitante e frequente dessas duas doenças em um único paciente. Esta e outras considerações levaram a uma compreensão atualizada das histiocitoses. Em particular, os recentes avanços na genética molecular forneceram a base para uma nosologia revisada, que classifica as doenças histiocitárias em cinco grupos (Tabela 160.1):[1,1c]

- Grupo L. Essas doenças incluem a HCL e a doença de Erdheim-Chester, uma vez que o aparecimento ocasional de ambas as doenças no mesmo paciente sugere uma origem comum, e visto que ambas as doenças se caracterizam por mutações somáticas em genes da via da proteinoquinase ativada por mitógeno (MAPK). A histiocitose de células indeterminadas também é incluída no grupo L, que compartilha algumas características das HCL

- Grupo C. Esse grupo compreende as HNL, que acometem a pele e/ou as superfícies mucosas. À semelhança do grupo L, os pacientes podem apresentar misturas de histiocitoses do grupo C. Elas são subdivididas em xantogranulomas e doenças não xantogranuloma. Algumas doenças do grupo C também podem exibir um importante componente sistêmico
- Grupo M. Esse grupo compreende as histiocitoses malignas, que incluem neoplasias malignas primárias, como histiocitose maligna, e histiocitoses malignas secundárias, que ocorrem no contexto de leucemias, linfomas ou outras neoplasias hematológicas
- Grupo R. A representante clássica desse grupo é a doença de Rosai-Dorfman, também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça. Entretanto, o grupo R também inclui todas as outras histiocitoses não HCL não cutâneas diversas
- Grupo H. Esse grupo contém as variedades de linfo-histiocitose hemofagocítica e síndrome de ativação de macrófagos.

## GRUPO L

### Histiocitose de células de Langerhans

#### EPIDEMIOLOGIA

A HCL ocorre predominantemente em crianças (idade mediana de 3,8 anos), porém também é observada em adultos.[2] Sua incidência global é de 2,6 casos por milhão de crianças-ano para todas as crianças com menos de 14 anos, porém com forte tendência a maior incidência em crianças de menos idade: 9 casos por milhão de crianças-ano para lactentes com menos de 1 ano e 0,7 caso por milhão de crianças-ano para crianças de 10 a 14 anos. Observa-se um discreto excesso de casos em pacientes do sexo masculino (1,2:1). A incidência de HCL de alto risco (definida mais adiante) é menor em afro-americanos do que em brancos e mais alta em hispânicos do que em não hispânicos. A incidência em adultos foi estimada em 1 a 2 casos por milhão. A HCL pulmonar, que ocorre principalmente em adultos, está fortemente associada a uma história de tabagismo.

| Tabela 160.1 | Classificação das histiocitoses e neoplasias de macrófagos/células dendríticas. |
|---|---|
| Grupo L | Histiocitose de células de Langerhans (HCL)<br>Histiocitose de células indeterminadas (HCI)<br>Doença de Erdheim (DEC) |
| Grupo C | HNL cutâneas<br>Família dos xantogranulomas (XG)<br>Xantogranuloma juvenil (XGJ)<br>Xantogranuloma do adulto (XGA)<br>Retículo-histiocitoma solitário (RHS)<br>Histiocitose benigna cefálica (HBC)<br>Histiocitose eruptiva generalizada (HEG)<br>Histiocitose nodular progressiva (HNP)<br>Xantoma disseminado (XD)<br>Família dos não xantogranulomas (não XG)<br>Doença de Rosai-Dorfman (DRD) cutânea<br>Xantogranuloma necrobiótico (XGN)<br>Retículo-histiocitose multicêntrica (RHN)<br>Histiocitose não Langerhans cutânea com comprometimento sistêmico principal |
| Grupo R | Doença de Rosai-Dorfman (DRD) familiar, também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (HSLM)<br>DRD esporádica<br>DRD clássica<br>DRD extranodal |

| | |
|---|---|
| | DRD com neoplasia ou doença imune<br>Sem outra especificação |
| Grupo M | Histiocitoses malignas primárias<br>Histiocitoses malignas secundárias (associadas à neoplasia hematológica)<br>Subtipos: histiocítica, interdigitante, de Langerhans, indeterminada |
| Grupo H | Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) primária<br>LHH secundária<br>LHH de origem desconhecida ou incerta |

## BIOPATOLOGIA

A principal característica da HCL consiste em um acúmulo de histiócitos anormais com citoplasma pálido abundante e um único núcleo reniforme ou em forma de grão de café (Figura 160.1A). Todas as células patológicas da HCL expressam o marcador de superfície CD1a (Figura 160.1B), e a maioria também expressa CD207, uma lectina de ligação da manose também conhecida como langerina. A maioria das células contém organelas intracelulares, denominadas grânulos de Birbeck, que podem ser detectados por microscopia eletrônica e que provavelmente são compostos de moléculas CD207. As lesões da HCL são comumente acompanhadas de acentuado infiltrado inflamatório. A qualidade do infiltrado pode variar, dependendo do subtipo clínico (p. ex., eosinófilos abundantes no granuloma eosinofílico do osso) (ver Manifestações clínicas).

A HCL é uma doença neoplásica; as células da HCL são clonais (provêm da mesma linhagem) e os pacientes são, em sua maioria, portadores de mutações ativadoras somáticas em genes que codificam membros da via da MAPK.[3] Especificamente, 50 a 60% apresentam o *BRAF* mutado (predominantemente a mutação que codifica a variante oncogênica BRAF V600E), enquanto 25 a 30% têm mutações ativadoras de

*MAP2K1*. Todos os casos exibem evidências de ativação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), o alvo dessa via de quinase, e os 10 a 25% de casos remanescentes sem mutações *BRAF* ou *MAP2K1* apresentam mutações em outros genes que ativam a via, incluindo membros da família *ARAF* e *RAS*, ou translocações resultando em proteínas de fusão que ativam o *BRAF*.[4]

Historicamente, a HCL era reconhecida como uma doença de histiócitos; entretanto, como sua origem era desconhecida, a doença foi denominada histiocitose X. A descoberta de que as células da HCL expressam CD1a e CD207 e têm grânulos de Birbeck, todos os quais são característicos de células de Langerhans normais, levou à sugestão de que as células da HCL são derivadas de células de Langerhans. Entretanto, o perfil de genes expressos pelas células da HCL está mais próximo daquele das células precursoras mieloides do que das células de Langerhans maduras. Além disso, ocorrem mutações *BRAF* em células-tronco hematopoéticas de pacientes cujas células de HCL apresentam mutações *BRAF*, um achado que sugere que a HCL é mais corretamente vista como uma neoplasia mieloide, em que os precursores mieloides podem sofrer diferenciação parcial em uma direção que os permite adquirir atributos que também constituem características das células de Langerhans.

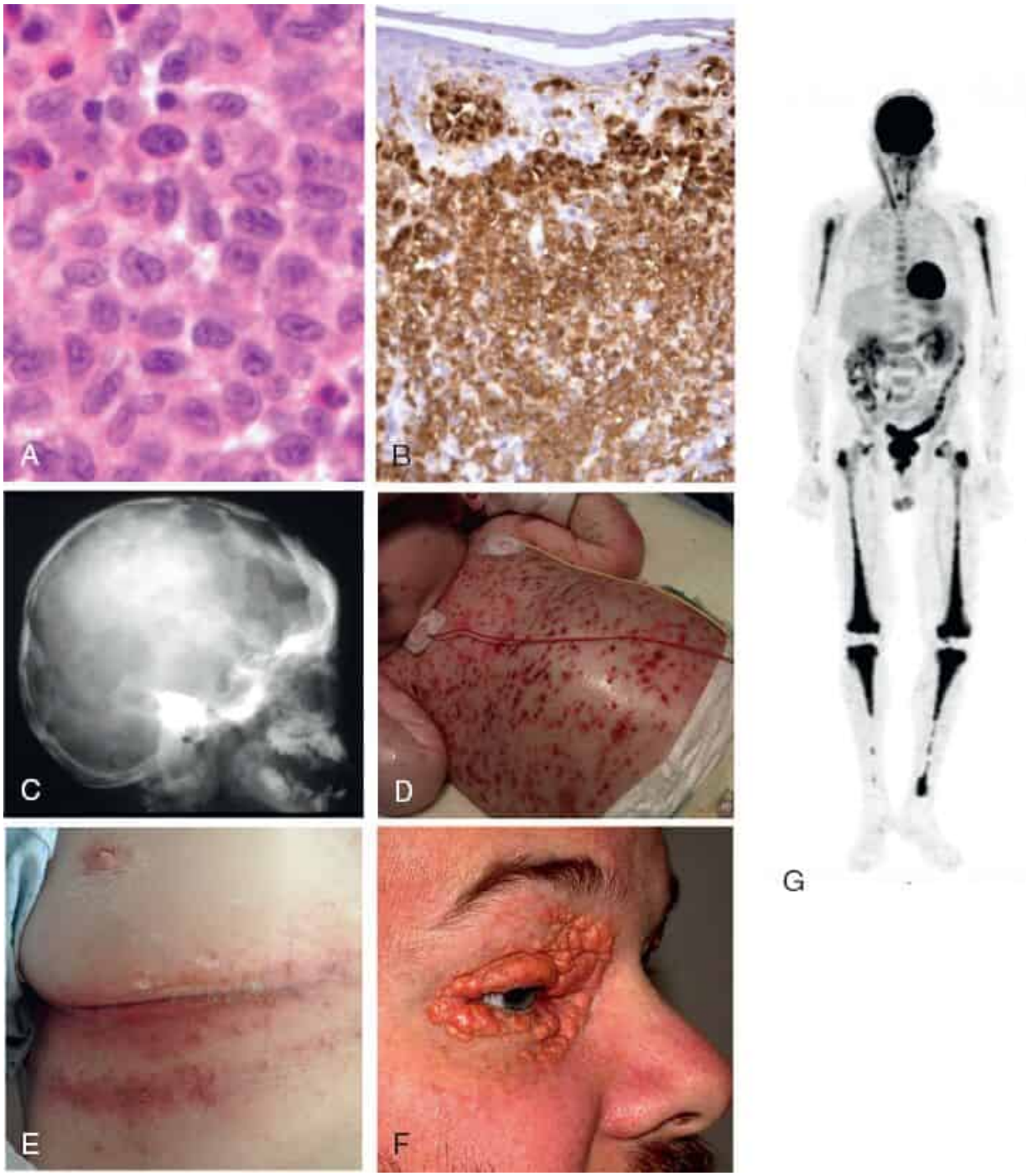


**FIGURA 160.1 Características histológicas, radiográficas e cutâneas da histiocitose de células de Langerhans (HCL) e doença de Erdheim-Chester (DEC). A.** Coloração pela hematoxilina e eosina de uma lesão óssea da HCL, demonstrando os núcleos reniformes ou em forma de grão de café característicos e

o citoplasma rosa abundante dos histiócitos da HCL (aumento de 1.000×). **B.** Imunocoloração de CD1a de uma lesão cutânea da HCL, mostrando os histiócitos da HCL de coloração uniformemente positiva infiltrando a camada superior da derme e acometendo focalmente a epiderme (aumento de 200×). **C.** Imagem radiográfica mostrando lesões líticas do osso do crânio na HCL. **D.** Lesões cutâneas em uma criança com HCL multissistêmica. **E.** Lesão intertriginosa em um adulto com HCL cutânea. **F.** Xantelasma periorbital em um paciente com DEC. **G.** Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglicose (FDG) marcada radioativamente com flúor-18 de um paciente com DEC, mostrando sinais anormais bilaterais e simétricos no fêmur, tíbia e úmero. (**A** e **B.** De Degar BA, Fleming MD, Rollins BJ, Rodriguez-Galindo C. Histiocytoses. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al. eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2104; **C** a **G**. De Emile J-F, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127:2672-2781.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HCL pode ocorrer em qualquer idade e afetar qualquer órgão. Entretanto, a doença é mais comum em crianças, e os órgãos afetados com mais frequência são:

- Osso (80% dos casos). As lesões esqueléticas podem ser assintomáticas ou podem estar associadas à hipersensibilidade e edema. Os locais mais comuns (por ordem decrescente de frequência) são o crânio, a pelve, o fêmur, as costelas, o úmero, a mandíbula e a coluna vertebral. Nas radiografias, aparecem como lesões líticas em saca-bocado sem esclerose (Figura 160.1C). A reabsorção do osso alveolar pode levar ao aparecimento dos denominados "dentes flutuantes"

- Pele (33% dos casos). O exantema pode ser intensamente petequial e incluir pápulas escamosas e incrustadas (Figura 160.1D e E). Quando o comprometimento da pele constitui a manifestação inicial, o exantema da HCL pode ser confundido com a dermatite seborreica e a crosta láctea em lactentes
- Hipotálamo e haste hipofisária (25% dos casos). O comprometimento hipofisário pode levar ao diabetes insípido central, que inicialmente era observado em 25 a 50% dos pacientes com HCL. Com o estabelecimento mais precoce do diagnóstico e a quimioterapia efetiva, houve uma redução da incidência de diabetes insípido para 7 a 20%.

Ocorre comprometimento do fígado, do baço, da medula óssea ou dos pulmões em 15% dos casos; o comprometimento dos linfonodos é observado em 5 a 10% dos casos; e do sistema nervoso central (SNC, excluindo a hipófise), em 2 a 4%. O comprometimento pulmonar é mais frequente em adultos do que em crianças.

As manifestações clínicas da HCL são extraordinariamente diversas. Entretanto, algumas apresentações são suficientemente peculiares para terem sido reconhecidas como entidades separadas antes da compreensão de que elas, na verdade, constituem manifestações da mesma doença. Os epônimos para essas entidades não são mais utilizados, porém estão listados aqui para ajudar a entender a literatura mais antiga:

- Doença de Hand-Schüller-Christian: tríade de exoftalmia, diabetes insípido e lesões ósseas (particularmente do crânio) em crianças – 15 a 40% dos casos de HCL
- Doença de Letterer-Siwe (ou doença de Abt-Letterer-Siwe): doença multissistêmica que acomete a pele, o osso, os linfonodos, o fígado e o baço em lactentes; prognóstico sombrio
- Granuloma eosinofílico: apenas o osso, frequentemente solitário; 60 a 80% dos casos de HCL
- Doença de Hashimoto-Pritzker (ou retículo-histiocitose congênita autolimitada): comprometimento autolimitado da pele em recém-nascidos.

A classificação moderna da HCL baseia-se em atributos clínicos que se correlacionam com o risco e que, portanto, orientam a terapia. As duas

dimensões de risco são o número de órgãos acometidos (doença unissistêmica *versus* multissistêmica) e a presença de doença em *órgãos de risco* (definidos como a medula óssea, o fígado ou o baço). A Histiocyte Society identificou três grupos clínicos utilizando essas características para o seu ensaio clínico internacional LCH-III (Tabela 160.2).

Manifestação tardia da HCL é a neurodegeneração, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes sobreviventes. As manifestações consistem em ataxia, disartria e dismetria, juntamente com declínio neurocognitivo e dificuldades psicológicas. A ressonância magnética (RM) revela alterações de intensidade de sinal nos pedúnculos cerebelares, núcleos da base e ponte. As manifestações clínicas podem apresentar exacerbações e remissões, porém a doença é inexoravelmente progressiva.

## DIAGNÓSTICO

Como as manifestações clínicas da HCL são inespecíficas, é preciso ter um alto índice e suspeita de HCL em pacientes adultos que apresentam exantema seborreico que não cicatriza ou lesão osteolítica solitária.[5] Em pacientes com diabetes melito, pode-se observar a presença de infiltração característica da haste hipofisária na RM. Deve-se considerar a possibilidade de HCL pulmonar em fumantes jovens com dispneia ou tosse não produtiva e cuja radiografia simples de tórax revela doença reticulonodular bilateral difusa nas zonas média e superior do pulmão. A tomografia computadorizada (TC) pode mostrar a presença de nódulos ou cistos.

A análise tecidual é obrigatória. O exame histopatológico revela um infiltrado de células histiocíticas com citoplasma pálido e um único núcleo reniforme ou em forma de grão de café, acompanhadas por números e tipos variáveis de células inflamatórias (Figura 160.1A). Os eosinófilos podem ser abundantes. O diagnóstico definitivo exige a demonstração da coloração dos histiócitos para CD1a (Figura 160.1B). A coloração positiva para CD207 pode respaldar ainda mais o diagnóstico de HCL. O exame ao microscópio eletrônico à procura de grânulos de Birbeck foi suplantado pela coloração CD207.

## TRATAMENTO

As estratégias de tratamento para a HCL estão evoluindo rapidamente, com base na nova caracterização molecular da doença;[5b,5c] entretanto, historicamente, a terapia e a sua intensidade foram correlacionadas com a estratificação de risco. Por exemplo, os pacientes com doença unissistêmica sem disfunção orgânica apresentam um excelente prognóstico e podem ser tratados com terapia local (*i. e.*, curetagem cirúrgica ou radioterapia) ou simplesmente monitorados e tratados quando sintomáticos. A doença mais extensa exige terapia sistêmica, que tem sido aprimorada por meio de uma série de ensaios clínicos internacionais. O primeiro desses ensaios, LCH-I, testou a eficácia do acréscimo de etoposídeo ao padrão de cuidados históricos, que consistia em vimblastina e prednisona. Os pacientes com HCL multissistêmica foram randomizados para receber vimblastina ou etoposídeo semanalmente, a cada 3 semanas, durante 24 semanas. A sobrevida global foi excelente em 80%, e não houve diferenças entre os braços de tratamento do ensaio clínico.

O LCH-II avaliou os efeitos da intensificação precoce ao randomizar pacientes com HCL multissistêmica para receber os seguintes esquemas: vimblastina e prednisona, seguidas de terapia de continuação com 6-mercaptopurina e pulsos de vimblastina/prednisona durante 24 semanas; ou acréscimo de etoposídeo à terapia de indução. As taxas de sobrevida e de recidiva foram as mesmas em ambos os braços. Todavia, o subgrupo de pacientes com comprometimento de órgãos de risco (Tabela 160.2) tiveram melhor sobrevida com o acréscimo de etoposídeo.

O ensaio clínico LCH-III estratificou cuidadosamente os pacientes por risco e perguntou se o acréscimo de metotrexato melhoraria ainda mais os resultados em pacientes com comprometimento de órgãos de risco. Além disso, como um ensaio clínico não randomizado anterior (DAL-HX83) sugeriu que

o tratamento prolongado pudesse ser benéfico, o ensaio clínico LCH-III também avaliou, de maneira randomizada, se o prolongamento do tratamento em pacientes com doença multissistêmica reduziria o risco de recidiva.[A1] Embora o acréscimo de metotrexato não tenha tido nenhum efeito sobre os desfechos, o prolongamento da terapia em pacientes com doença multissistêmica diminuiu o risco de recidiva de 54 para 37%. Por conseguinte, o padrão atual de cuidados para a doença multissistêmica consiste na introdução de vimblastina e prednisona, seguida de 12 meses de terapia continuada.

Dispõe-se de várias abordagens para a HCL recorrente ou que sofreu recidiva, designadas historicamente como “reativação”, cuja ocorrência é observada em 20 a 50% dos pacientes. Esses pacientes podem ser incluídos em categorias de baixo e de alto risco. Os pacientes de baixo risco são aqueles que inicialmente tinham HCL multissistêmica de baixo risco (*i. e.*, sem comprometimento de órgãos de risco ou doença óssea multifocal). Foram documentadas as respostas a uma variedade de terapias de segunda linha, incluindo 6-mercaptopurina e metotrexato, indometacina, bifosfonatos e análogos de nucleosídios, como cladribina, citarabina e clofarabina. Os pacientes de alto risco são os que tiveram comprometimento de órgãos de risco na apresentação ou que mostraram resposta insatisfatória ao tratamento de primeira linha. A cladribina e a citarabina em altas doses podem ser efetivas nesse contexto, assim como o transplante de células-tronco hematopoéticas, porém a mortalidade é ainda significativa.

A descoberta de mutações ativadoras em genes que codificam componentes da via MAPK levou ao uso de inibidores da proteína fibrossarcoma rapidamente acelerado (RAF) e MAP quinase/ERK quinase 1 (MEK1), principalmente na situação de recidiva. A maioria dos relatos descreve pequenas séries de pacientes tratados, embora um dos denominados ensaios *basket*, que utilizou o inibidor de RAF, o vemurafenibe, em todos os pacientes com BRAF V600E tenha incluído um pequeno número de

pacientes com HCL.[6] Em geral, os pacientes portadores de mutações sensíveis em *BRAF* ou *MAP2K1,* incluindo pacientes intensamente pré-tratados, apresentam respostas notáveis a inibidores de RAF, como o vemurafenibe e o dabrafenibe, ou em MEK1, como o trametinibe ou o cobimetinibe. A dosagem ideal ainda não foi explorada em um ensaio clínico, e o tratamento geralmente tem sido planejado com base na eficácia em outras doenças. A maioria dos relatos indica que os pacientes continuam respondendo a esses inibidores enquanto estiverem sendo tratados e sofrem recidivas quando o tratamento é interrompido. Por conseguinte, apesar da notável eficácia desses agentes, o papel que esses inibidores podem desempenhar no tratamento de primeira linha ou curativo da HCL não está atualmente bem definido.

Em adultos com HCL pulmonar, o abandono do tabagismo é o tratamento habitualmente suficiente. Caso contrário, esses pacientes podem ser tratados com corticosteroides. Os pacientes com casos refratários podem necessitar de transplante de pulmão.

**Tabela 160.2** **Classificação clínica da histiocitose de células de Langerhans.***

| GRUPO CLÍNICO | SISTEMA ACOMETIDO | ÓRGÃOS ACOMETIDOS |
|---|---|---|
| 1 | Multissistêmica | Qualquer órgão de risco† |
| 2 | Multissistêmica | ≥ 2 órgãos, *sem incluir os órgãos de risco* |
| 3 | Unissistêmica | ≥ 2 lesões em um órgão ou em um local especial§ |

| | | |
|---|---|---|
| | • Multifocal‡ ou de local especial§ | |
| – | Unissistêmica<br>• Unifocal ou localizada | 1 lesão em um órgão |

*Desenvolvida para o ensaio clínico Langerhans Cell Histiocitosis-III (LCH-III). †Órgãos de risco: medula óssea, fígado ou baço. (O pulmão não é mais classificado como órgão de risco.) ‡Múltiplos locais de comprometimento em um único sistema orgânico. §Os locais especiais conferem um risco aumentado de complicações específicas e incluem extensão nos tecidos moles intracranianos ou lesões vertebrais com extensão no tecido mole intraespinal.

## PROGNÓSTICO

Os desfechos na doença unissistêmica e de baixo risco são muito bons. A sobrevida global para doença unissistêmica é de mais de 99%, com taxa de recidiva de 18%. No ensaio clínico LCH-III, a sobrevida global em 5 anos na doença multissistêmica de baixo risco foi de 99%, apesar de uma taxa cumulativa de recidiva de 40 a 50%. Entretanto, as morbidades associadas ao local inicial da doença, particularmente problemas ortopédicos, podem ser prolongadas e significativas. Os pacientes com doença multissistêmica de alto risco apresentaram sobrevida global em 5 anos de 84%, com taxa de recidiva de 27% no ensaio clínico LCH-III. A ausência de resposta à terapia inicial está associada a um prognóstico sombrio: crianças com menos de 2 anos com comprometimento de órgãos de risco, que não respondem à terapia inicial, apresentam uma sobrevida em 3 anos de apenas 17%. Pode ocorrer neurodegeneração em até 10% dos pacientes vários anos após o tratamento bem-sucedido e na ausência de doença histiocítica ativa.

# Doença de Erdheim-Chester

## EPIDEMIOLOGIA

A doença de Erdheim-Chester é extremamente rara. Foram relatados menos de mil casos, e a sua incidência e prevalência precisas são desconhecidas. Diferentemente da HCL, a doença de Erdheim-Chester ocorre

principalmente em adultos entre 40 e 70 anos (idade média de 53 anos por ocasião do diagnóstico),[7] embora possa ser observada em crianças e lactentes. Os pacientes do sexo masculino superam os pacientes do sexo feminino em uma razão de quase 3:1.

## BIOPATOLOGIA

O exame histopatológico das lesões revela a presença de infiltração por histiócitos mononucleares espumosos, frequentemente acompanhada de fibrose e inflamação envolvendo linfócitos, neutrófilos ou plasmócitos. Pode-se observar a presença ocasional de células gigantes multinucleadas. Como os histiócitos se coram para CD68 e CD163, mas não para CD1a, acredita-se que os histiócitos da doença de Erdheim-Chester se originem da linhagem de monócitos-macrófagos. Embora essas características estabeleçam uma distinção entre a doença de Erdheim-Chester e a HCL, 20% dos pacientes com doença de Erdheim-Chester apresentam lesões concomitantes da HCL.

À semelhança da HCL, cerca de 50% dos pacientes com doença de Erdheim-Chester apresentam mutações somáticas que codificam BRAF V600E. Essencialmente, todos os pacientes restantes também apresentam variantes genéticas que ativam a via da MAPK, incluindo mutações em *MAP2K1*, *ARAF*, *KRAS* e *NRAS*, bem como fusões de genes que ativam *BRAF*, *ALK* e *NTRK*.[8] Foram observadas mutações em *PIK3CA*, que podem ocorrer concomitantemente com mutações *BRAF*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ocorre infiltração histiocítica do osso em quase todos os pacientes, manifestando-se com esclerose cortical simétrica das áreas diafisárias e metafisárias dos ossos longos, frequentemente nos membros inferiores (Figura 160.1G). Os pacientes podem queixar-se de dor justarticular leve, mas também podem ser assintomáticos na presença de doença radiográfica. Pode ocorrer também osteosclerose dos ossos faciais ou de outros ossos do crânio. Pode ser necessária a realização de TC ou de RM para detectar lesões que não são identificadas em radiografias simples.

O comprometimento cardiovascular por fibrose, que ocorre na maioria dos pacientes, pode se manifestar como anormalidades valvares, defeitos de condução ou revestimento periaórtico.[9] Trata-se de uma das principais causas de morbidade e mortalidade na doença de Erdheim-Chester. Pode ocorrer fibrose semelhante no retroperitônio, circundo os rins e levando a uma nefropatia obstrutiva progressiva. Cerca de 50% dos pacientes com doença de Erdheim-Chester apresentam doença pulmonar que acomete a pleura, o parênquima ou ambos. Cerca de 40% dos pacientes apresentam doença do SNC, incluindo comprometimento da hipófise, que leva ao desenvolvimento de diabetes insípido, como na HCL, e lesões expansivas em várias partes do encéfalo. O comprometimento do SNC prenuncia um desfecho mais grave. Além disso, podem ocorrer comprometimento cognitivo e alterações comportamentais na ausência de infiltração ou massas documentadas por RM, embora possam estar associados a uma perda de volume da substância cinzenta. Em cerca de 25% dos pacientes, ocorre doença cutânea, que habitualmente se manifesta como xantelasma, acometendo com mais frequência as pálpebras (Figura 160.1F).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser estabelecido pelo exame histológico dos locais acometidos, de preferência o osso osteosclerótico. Como a análise genética à procura de mutações em genes da via MAPK pode fornecer informações para os cuidados clínicos, e tendo em vista que a descalcificação para o exame histológico pode impedir essa análise, é necessário coletar material suficiente e processá-lo separadamente para exame histológico e teste genético. A ausência de coloração para CD1a ou CD207 distingue a doença de Erdheim-Chester da HCL. Entretanto, conforme assinalado anteriormente, 20% dos pacientes com doença de Erdheim-Chester apresentam HCL concomitante. As manifestações clínicas da doença de Erdheim-Chester podem ser confundidas com as da doença de Paget ou da síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína do mieloma e alterações cutâneas) (ver Capítulo 178), porém o quadro histopatológico desses distúrbios é distinto. O xantogranuloma juvenil é uma doença histiocítica do grupo C (ver adiante) e as suas características histopatológicas são muito semelhantes às da doença de Erdheim-Chester.

Todavia, o xantogranuloma juvenil normalmente ocorre em crianças pequenas e só raramente acomete locais extracutâneos. Entretanto, quando xantogranuloma juvenil é disseminado, as células lesionais podem abrigar mutações ativadoras no gene da via MAPK, o que lembra a doença de Erdheim-Chester e classifica essa forma de xantogranuloma juvenil no grupo L.

Uma vez confirmado o diagnóstico histológico de doença de Erdheim-Chester, deve-se determinar a extensão da doença.[9b] É necessário efetuar uma avaliação endócrina completa para avaliar o comprometimento da hipófise, e os exames de imagem devem incluir os ossos longos, o crânio e a pelve, bem como avaliação por TC ou RM do encéfalo, comprimento total da aorta e retroperitônio. Foi relatado que a captação de fluorodesoxiglicose radiomarcada com flúor-18, demonstrada por tomografia por emissão de pósitron, fornece uma alta especificidade no contexto da osteosclerose (Figura 160.1G). A presença de anormalidades de condução deve ser avaliada por eletrocardiografia. Células semelhantes a macrófagos, que se coram para S100 e exibem emperipolese, podem ser observadas no exame histológico e podem sugerir um diagnóstico de doença de Rosai-Dorfman, porém a apresentação clínica da doença de Erdheim-Chester é distinta daquela da doença de Rosai-Dorfman (ver adiante).

## TRATAMENTO

Como a maioria dos casos de doença de Erdheim-Chester é indolente, os pacientes assintomáticos que não apresentam doença do SNC podem ser acompanhados sem tratamento.[9c] Se o paciente tiver doença do SNC ou desenvolver sintomas sistêmicos, recomenda-se o tratamento com interferona (IFN) alfa (convencional ou peguilada), devido à sugestão de um benefício de sobrevida em uma análise retrospectiva. Em pacientes nos quais o tratamento com IFN não tem sucesso e que são sintomáticos, a cladribina ou a ciclofosfamida podem produzir respostas. Os glicocorticoides e os antagonistas do receptor de interleucina-1 (IL-1R) também podem ter atividade. A radioterapia pode proporcionar alívio dos sintomas locais.

A presença quase universal de mutações em genes que codificam componentes da via MAPK sugere que as terapias direcionadas contra algumas dessas variantes ativadas podem ser efetivas. Ensaios clínicos do inibidor de RAF, o vemurafenibe, em pacientes com uma variedade de doenças, portadores de mutação somática que codifica BRAF V600E, inclusive vários casos de doença de Erdheim-Chester e HCL, mostraram algumas respostas prolongadas. Há também relatos de respostas aos inibidores de MEK1, o trametinibe e o cobimetinibe.

## PROGNÓSTICO

As taxas de sobrevida global em 1 e em 5 anos de pacientes com doença de Erdheim-Chester que foram tratados com INF alfa são, respectivamente, de 96 e 68% *versus* 86 e 17% em pacientes de controle nesse estudo de pequeno porte. O impacto da terapia direcionada contra BRAF V600E ou MEK1 na sobrevida é atualmente desconhecido.

## Histiocitose de células indeterminadas

A histiocitose de células indeterminadas é uma doença extremamente rara, que pode se manifestar como erupção cutânea que simula a HCL, embora alguns casos possam acometer apenas linfonodos. Ocorre em adultos e pode afetar predominantemente mulheres, embora nenhuma análise epidemiológica rigorosa tenha sido realizada. A análise histológica das lesões revela uma infiltração não epidermotrópica de histiócitos, que podem se corar para CD1a, à semelhança da HCL. Todavia, diferentemente da HCL, as células lesionais não expressam CD207. Um relato descreveu um caso com mutação somática codificando BRAF V600E, o que pode sustentar a noção de que a histiocitose de células indeterminadas está relacionada com a HCL. Entretanto, outro relato coletou quatro casos, dos quais três apresentaram a mesma fusão dos genes *ETV3-NCOA2*.[10] Embora a relevância patogênica dessa translocação não seja conhecida, seu aparecimento recorrente na histiocitose de células indeterminadas e sua ausência na HCL indicam que se trata de entidades distintas.

## GRUPO C

## Histiocitoses não Langerhans cutâneas e mucosas

Essas histiocitoses não Langerhans são divididas naquelas que são predominantemente cutâneas *versus* as que têm um componente sistêmico significativo. Cada grupo é dividido nas categorias de xantogranuloma e não xantogranuloma.

## Família dos xantogranulomas

### EPIDEMIOLOGIA

Esse grupo compreende várias doenças que se distinguem principalmente com base na sua apresentação clínica: idade do paciente, local anatômico de comprometimento e lesões solitárias, múltiplas ou disseminadas. O xantogranuloma juvenil é a histiocitose não Langerhans de ocorrência mais comum. Embora sua prevalência publicada seja de 0,5% dos tumores pediátricos, a natureza benigna do xantogranuloma juvenil provavelmente leva a uma subnotificação. Entre 40 e 70% dos casos ocorrem no primeiro ano de vida, e o xantogranuloma juvenil pode aparecer em recém-nascidos. Foi observado um discreto excesso de casos em pacientes do sexo feminino (1,4:1).

### BIOPATOLOGIA

As lesões contêm um infiltrado dérmico que inclui histiócitos, células gigantes multinucleadas ocasionais, que podem exibir as características das células de Touton, e células inflamatórias inespecíficas. As lesões em regressão exibem substituição por tecido fibroso. Os histiócitos coram-se para CD68, CD14, CD163, fator XIIIa e fascina; a coloração para S100 pode estar ausente ou variável, e as células não exibem coloração para CD1a ou CD207.

O xantogranuloma juvenil pode ocorrer em associação com a neurofibromatose tipo 1, embora a relação entre as anormalidades genéticas na NF1 e no XGJ seja desconhecida. Foram relatadas mutações envolvendo *NRAS*, *KRAS*, *ARAF*, *MAP2K1* e *MAPK1*, bem como uma fusão RNF11/BRAF, porém nenhuma mutação de *BRAF*. Também foram relatadas mutações em *P/K3CD*. Até o momento, as mutações da via MAPK só foram relatadas em casos disseminados, mas não em casos cutâneos. Em virtude das semelhanças fenotípicas entre o XGJ disseminado e a doença de Erdheim-Chester, e em decorrência da presença de mutações nos genes MAPK em ambos, o xantogranuloma juvenil disseminado foi classificado no grupo L. A forma juvenil cutânea permanece no grupo C.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O xantogranuloma juvenil é uma doença benigna, em que um número variável de pequenos nódulos cutâneos (< 2 cm) amarelo-avermelhados aparece mais comumente na cabeça, no pescoço ou na parte superior do tronco, embora possam ocorrer em qualquer local. Cerca de 70% das lesões são solitárias. A doença sistêmica raramente ocorre e pode acometer o fígado, os pulmões, o baço, os linfonodos, o osso e o trato gastrintestinal.[11] Em geral, ocorre resolução espontânea das lesões tanto cutâneas quanto sistêmica em poucos meses ou anos, sem nenhuma sequela clinicamente significativa. Alguns casos de xantogranuloma juvenil disseminado em recém-nascidos ou de xantogranuloma juvenil produzindo sintomas podem exigir tratamento.

O xantoma disseminado também pertence à família dos xantogranulomas e manifesta-se como erupção cutânea de pápulas ou nódulos marrons nas áreas flexoras e periorbitais. Acomete as superfícies mucosas e apresenta um componente visceral significativo. O xantoma disseminado afeta principalmente homens adultos jovens e apresenta um curso clínico crônico, que pode incluir diabetes insípido.

## DIAGNÓSTICO

A aparência clínica do xantogranuloma cutâneo pode ser característica o suficiente para que se possa estabelecer um diagnóstico apenas pela

observação. A biopsia e a coloração imune podem ser necessárias para casos ambíguos. Os histiócitos do xantogranuloma coram-se para CD68, CD163, fator XIIIa e fascina, porém, não se coram para CD1a, CD207 e, geralmente, S100. O diagnóstico diferencial inclui as seguintes condições: HCL, que pode ser diferenciado por coloração imune; xantoma papuloso, cujas lesões contêm mais células espumosas e menos células gigantes do que o xantogranuloma; xantoma eruptivo, geralmente em adultos com hipertrigliceridemia; nevos de Spitz; mastocitoma; e dermatofibroma.

### TRATAMENTO

Os pacientes com xantogranuloma juvenil cutâneo podem ser observados sem tratamento. Os pacientes com comprometimento ocular por xantogranuloma juvenil ou xantoma disseminado devem ser encaminhados a um oftalmologista para avaliação. O comprometimento visceral sintomático pode ser tratado, se necessário, com excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia. Os esquemas quimioterápicos utilizados para a histiocitose de células de Langerhans podem ser efetivos nesse contexto.

## PROGNÓSTICO

As lesões do xantogranuloma cutâneo e visceral sofrem resolução espontânea, e o prognóstico geral é excelente. Os resultados do tratamento para lesões viscerais sintomáticas também são satisfatórios. Raramente podem ocorrer casos fatais em lactentes com extenso comprometimento hepático ou doença do SNC.

# Família não xantogranuloma

## EPIDEMIOLOGIA

O xantogranuloma necrobiótico ocorre em adultos (a idade média de início é na sexta década de vida) e é acompanhado de gamopatia monoclonal em 80% dos pacientes.[12] Não existe nenhuma predileção por sexo. A retículo-

histiocitose multicêntrica é uma doença de mulheres na faixa etária dos 50 e 60 anos.[13] A doença de Rosai-Dorfman raramente pode ser confinada à pele e, nessa manifestação, deve ser considerada como doença do grupo C não xantogranuloma.[14]

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia do xantogranuloma necrobiótico não é compreendida, porém sua associação com paraproteinemias sugeriu que ele pode representar uma reação histiocítica à deposição de imunoglobulinas. O exame histopatológico revela a presença de xantogranulomas histiocíticos com bandas de necrose na derme, acompanhados de células gigantes, que podem exibir morfologia característica para essa doença. Podem-se observar nódulos linfoides e plasmócitos.

Um quarto dos pacientes com retículo-histiocitose multicêntrica apresenta uma neoplasia maligna subjacente, levantando, assim, a possibilidade de se tratar de uma síndrome paraneoplásica. Entretanto, não foi identificado nenhum mecanismo patogenético. As neoplasias malignas associadas incluem câncer de mama e gástrico, bem como neoplasias hematológicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As lesões cutâneas do xantogranuloma necrobiótico consistem em pápulas coloridas e endurecidas e nódulos, que podem coalescer para formar placas, cujos centros podem ser atróficos. As áreas periorbitais constituem o local mais comum de acometimento, porém as lesões podem ocorrer em outras partes na face, no tronco, nos braços, nas pernas e nos órgãos genitais. O local mais comum de comprometimento extracutâneo é o olho, que pode se manifestar como uveíte ou esclerite. O comprometimento visceral também pode ocorrer em uma variedade de locais, porém mais comumente no sistema respiratório ou em estruturas cardíacas.

As lesões cutâneas da retículo-histiocitose multicêntrica consistem em pápulas coloridas, que aparecem predominantemente na face, nas mãos, nos antebraços e na orelha. A mucosa oral ou nasal também pode ser acometida.

As lesões periungueais podem exibir uma aparência característica em “colar de contas”. Os pacientes com retículo-histiocitose multicêntrica apresentam poliartrite destrutiva rapidamente progressiva com sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso.

## DIAGNÓSTICO

Placas amareladas periorbitais com eritema associado e atrofia central ou telangiectasias são altamente sugestivas de xantogranuloma necrobiótico. Pode-se efetuar uma biopsia de pele para confirmar o diagnóstico. A eletroforese do soro e da urina deve ser realizada para pesquisar a presença de gamopatia monoclonal, e outros exames hematológicos devem ser determinados pelos resultados obtidos. Devem-se efetuar exames de imagem do tórax, abdome e pelve para avaliar a presença de doença visceral. As lesões periorbitais do xantogranuloma necrobiótico são diferenciadas dos xantelasmas ou dos xantomas planos pelo maior tamanho, endurecimento e eritema das primeiras. Pode-se documentar o comprometimento ocular por meio de biopsia conjuntival. O xantogranuloma necrobiótico também deve ser diferenciado da necrobiose lipoídica, que ocorre em pacientes com diabetes melito e apresenta um quadro histopatológico distinto daquele do xantogranuloma necrobiótico.

O exame histopatológico da retículo-histiocitose multicêntrica revela células gigantes multinucleadas frequentes e macrófagos com citoplasma eosinofílico. A retículo-histiocitose multicêntrica pode lembrar o reumatismo fibroblástico, embora as lesões cutâneas nesta última condição sejam caracterizadas histologicamente por fibrose.

## TRATAMENTO

Diferentemente do xantogranuloma, o xantogranuloma necrobiótico exige tratamento, visto que ele não sofre resolução espontânea e pode produzir sequelas desfigurantes. Nenhum estudo rigoroso identificou um tratamento ideal. Estudos de casos sugerem que os agentes alquilantes, como clorambucila ou melfalana, com ou sem esteroides, podem constituir uma terapia

de primeira linha efetiva. A imunoglobulina intravenosa tem sido utilizada como terapia de segunda linha, e a lenalidomida tem sido administrada a pacientes com gamopatia monoclonal, mesmo na ausência de mieloma múltiplo clinicamente documentado. O tratamento da retículo-histiocitose multicêntrica deve ser direcionado para a neoplasia subjacente, quando presente.

## PROGNÓSTICO

A formação de cicatrizes e a ulceração podem constituir sequelas comuns das lesões cutâneas do xantogranuloma necrobiótico. Os pacientes com xantogranuloma necrobiótico correm risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas hematológicas e devem ser monitorados. O tratamento da neoplasia subjacente pode não levar à resolução da retículo-histiocitose multicêntrica.

# GRUPO R

O grupo R é composto principalmente pelas várias manifestações da doença de Rosai-Dorfman, também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça.

## EPIDEMIOLOGIA

A doença de Rosai-Dorfman esporádica é uma doença rara, que ocorre mais comumente em crianças e adultos jovens com pico de incidência na segunda e na terceira décadas. Os pacientes do sexo masculino são afetados mais frequentemente do que os do sexo feminino, assim como indivíduos de ascendência africana. A doença de Rosai-Dorfman ocorre nos linfonodos de 20% dos pacientes com síndrome H, que está associada a mutação no gene *SLC29A3*. O comprometimento nodal pela doença de Rosai-Dorfman também é observado em 41% dos pacientes com síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) tipo Ia, em que mutações de linhagem germinativa afetam o *TNFRSF6*, que codifica Fas.

## BIOPATOLOGIA

A doença de Rosai-Dorfman nodal caracteriza-se por um acúmulo nos seios linfonodais de grandes histiócitos policlonais, com núcleos hipocromáticos e citoplasma pálido, exibindo, com frequência, emperipolese. Os histiócitos expressam marcadores de macrófagos, incluindo S100, CD68, CD14, HLA-DR e CD163, porém não expressam CD1a ou CD207. As regiões corticais dos linfonodos acometidos frequentemente contêm plasmócitos em quantidades abundantes e linfócitos B ativados. Os histiócitos também podem se acumular em locais extranodais, acompanhados de plasmócitos. Com frequência, os plasmócitos são positivos para imunoglobulina 4 (IgG4). Foram relatadas mutações somáticas em genes da via MPAK, *NRAS*, *KRAS*, *ARAF* e *MAP2K1*, mas não *BRAF*, sugerindo que um subgrupo de casos de doença de Rosai-Dorfman possa estar associado a mutações condutoras oncogênicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com doença de Rosai-Dorfman nodal apresentam linfadenopatia cervical com aumento maciço e não hipersensível, juntamente com sinais inflamatórios sistêmicos, como febre, leucocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação e hipergamaglobulinemia policlonal. Outros locais nodais acometidos incluem axilas, mediastino, retroperitônio e regiões inguinais. Ocorre comprometimento extranodal em 43% dos casos esporádicos de doença de Rosai-Dorfman, mais comumente na pele, cavidade nasal, tecido retro-orbital, dura-máter, osso e tecido mole.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de doença de Rosai-Dorfman exige um exame histopatológico dos linfonodos ou dos tecidos extranodais acometidos. O padrão de coloração imuno-histoquímica dos histiócitos característicos foi descrito anteriormente. A doença de Rosai-Dorfman pode ser diferenciada da HCL pela ausência de coloração para CD1a ou CD207. Nos casos de comprometimento cutâneo, a diferenciação do xantogranuloma juvenil pode ser difícil. A doença de Rosai-Dorfman intracraniana pode exibir a

aparência radiográfica de meningioma, porém as células características podem ser observadas no líquido cerebrospinal. Plasmócitos IgG4 positivos frequentes na doença de Rosai-Dorfman também podem levantar a suspeita de doença relacionada com IgG4 (também conhecida como síndrome hiper-IgG4), embora as manifestações clínicas sejam distintas.

### TRATAMENTO

Em geral, a doença de Rosai-Dorfman esporádica apresenta desfecho favorável e pode sofrer resolução espontânea ao longo de meses a anos. A doença sintomática pode ser tratada com corticosteroides, clofarabina ou radioterapia.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da doença de Rosai-Dorfman esporádica geralmente é favorável.

## GRUPO M

O grupo M é constituído pelas histiocitoses malignas, que podem ser primárias ou podem ocorrer em associação a outras neoplasias.

## EPIDEMIOLOGIA

A histiocitose maligna é rara, porém sua verdadeira incidência é desconhecida. Trata-se de uma doença de adultos, com idade mediana em meados das décadas dos 40 e dos 50 anos por ocasião do diagnóstico para o subtipo de sarcoma histiocítico, sem desequilíbrio sexual. A histiocitose maligna secundária pode ocorrer no contexto de doenças hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda (mas não leucemia mieloide aguda), leucemia linfocítica crônica, leucemia de células pilosas, síndrome mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crônica, linfoma folicular, tumores de células germinativas mediastinais e HCL.

## BIOPATOLOGIA

As células da histiocitose maligna são anaplásicas e apresentam figuras mitóticas frequentes e mitoses atípicas. As células não se coram para marcadores epiteliais, como queratinas e antígeno de membrana epitelial (EMA), antígenos de melanoma, como melan-A e HMB45, marcadores de linfócitos B e T e marcadores de células dendríticas foliculares. As células da histiocitose maligna devem expressar pelo menos dois dos marcadores de células histiocíticas ou dendríticas CD68, CD163, CD4 ou lisozima e não devem expressar outros marcadores da histiocitose, como S100, CD1a ou CD207. A histiocitose maligna pode se manifestar com vários fenótipos celulares, que lembram tipos específicos de células histiocíticas, e alguns patologistas as classificaram como célula histiocítica, célula dendrítica interdigitante, células de Langerhans ou sarcoma de células indeterminadas. Recomendações recentes sugerem que o termo *histiocitose maligna* seja aplicado a toda a família de doenças, e que os fenótipos celulares sejam considerados como subtipos. Na histiocitose maligna secundária, podem aparecer rearranjos de imunoglobulinas clonais, translocações ou mutações somáticas tanto nas células da histiocitose maligna quanto nas células da neoplasia maligna subjacente, um achado que sugere uma relação evolutiva entre as duas doenças.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes podem apresentar lesões expansivas sintomáticas, que podem ser acompanhadas de febre e perda de peso. Entretanto, algumas lesões podem ser descobertas de modo incidental por meio de exames de imagem. A doença pode ser unifocal ou multifocal e pode acometer qualquer órgão, porém a histiocitose maligna manifesta-se mais comumente no trato intestinal, na pele ou nos tecidos moles. Em geral, os tumores da histiocitose maligna progridem rapidamente.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da presença das características histopatológicas descritas anteriormente. É preciso excluir a possibilidade de outros

distúrbios de células histiocíticas ou dendríticas, como HCL ou linfo-histiocitose hemofagocítica. A histiocitose maligna precisa ser distinguida dos sarcomas mieloides, que são coleções de tecido mole de células da leucemia mieloide, que são idênticas às células da leucemia na circulação ou na medula óssea. Pode ser mais desafiador distinguir as células anaplásicas da histiocitose maligna de outras neoplasias malignas agressivas, como linfoma difuso de grandes células, melanoma metastático e alguns carcinomas metastáticos, porém os padrões de coloração imuno-histoquímica são úteis para descartar esses distúrbios.

### TRATAMENTO

Não existe nenhum padrão de cuidados para a histiocitose maligna. Dependendo dos locais da doença, as abordagens efetivas podem incluir cirurgia, radioterapia ou quimioterapia sistêmica, particularmente esquemas desenvolvidos para linfomas agressivos. Foi relatada uma resposta a um inibidor de RAF no sarcoma histiocítico com mutação *BRAF* V600E, porém isso não pode ser considerado como abordagem terapêutica padrão.

## PROGNÓSTICO

Pode-se observar um espectro de desfechos nesses pacientes, desde remissão espontânea até doença recorrente e refratária. Não foi descrito nenhum marcador capaz de prever de modo confiável a resposta à terapia.

## GRUPO H, INCLUINDO LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA

O grupo H inclui a linfo-histiocitose hemofagocítica, um distúrbio de hiperatividade imune que foi originalmente descrito e caracterizado em lactentes e crianças pequenas, mas que é cada vez mais reconhecido como distúrbio que também acomete adultos. Em crianças, a linfo-histiocitose hemofagocítica é predominantemente uma síndrome congênita associada a anormalidades genéticas homozigóticas, que anulam a expressão de genes-

chave da resposta imune necessários para as respostas normais das células T e NK, embora também possa ser observada em associação a certas infecções e como complicação de doença autoimune sistêmica. Nos adultos, a linfo-histiocitose hemofagocítica está mais comumente associada à neoplasia maligna linfoide, mas também pode constituir uma complicação de infecção ou doença autoimune.[15,16]

## EPIDEMIOLOGIA

A estimativa de incidência da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar é amplamente variável, refletindo tanto uma variação geográfica quanto a taxa de detecção bem-sucedida. As estimativas variam de 1 a mais de 200 em 300.000 nascidos vivos. Embora seja uma síndrome rara fora da população pediátrica, a incidência da linfo-histiocitose hemofagocítica em adultos, visto que foi reconhecida como síndrome que ocorre em adultos apenas nos últimos 15 a 20 anos. Com o aumento do reconhecimento da síndrome, tornou-se evidente que ela é menos rara do que se estimava anteriormente. A linfo-histiocitose hemofagocítica parece ser mais comum na China e no Japão do que no Ocidente.

## BIOPATOLOGIA

A linfo-histiocitose hemofagocítica reflete uma ativação imune descontrolada, decorrente de uma falha na citotoxicidade das células T citotóxicas e das células NK.[16b] Com o reconhecimento do antígeno, essas células efetoras liberam grânulos citolíticos que contêm perforina, que contribui para a lise da célula-alvo que expressa o antígeno. Em condições normais, a eliminação das células-alvo limita a exposição ao antígeno, levando a uma infrarregulação da resposta imune, denominada morte celular induzida por ativação. Entretanto, na linfo-histiocitose hemofagocítica familiar, mutações nulas homozigóticas em um de vários genes envolvidos na síntese, no tráfego e na função dos grânulos citotóxicos das células imunes citotóxicas, incluindo *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *RAB27A*, *LYST* e *AP3B*, levam à incapacidade de eliminar os estímulos antigênicos, provocando, assim, uma resposta imune persistente e amplificada. As células T citotóxicas e as células NK persistentemente

ativadas liberam altos níveis de citocinas inflamatórias, levando à ativação dos macrófagos, à hemofagocitose e a outras manifestações de "tempestade de citocinas". O estímulo desencadeante que leva à manifestação da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar é habitualmente uma infecção, mais frequentemente pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Em crianças, embora a maioria dos casos de linfo-histiocitose hemofagocítica seja familiar, pode ocorrer linfo-histiocitose hemofagocítica secundária em consequência de infecção ou de doença autoimune. Na presença de doença autoimune, ela é denominada *síndrome de ativação dos macrófagos*.

A linfo-histiocitose hemofagocítica quase não era reconhecida como doença que ocorria em adultos até os últimos 15 a 20 anos. Desde então, tornou-se evidente que, apesar de sua ocorrência rara, ela está sendo cada vez mais diagnosticada no mundo inteiro. Não foi esclarecido ainda se o reconhecimento crescente da linfo-histiocitose hemofagocítica do adulto reflete maior incidência ou maior verificação de sua ocorrência.

Acredita-se que a maioria, senão todos os adultos com linfo-histiocitose hemofagocítica, tenham linfo-histiocitose hemofagocítica "secundária" ou "adquirida". Os fatores desencadeantes da linfo-histiocitose hemofagocítica do adulto incluem neoplasia maligna, infecção e doença autoimune sistêmica. Embora seja extremamente rara como gatilho em crianças, a neoplasia maligna (particularmente linfoma) é o fator desencadeante da linfo-histiocitose hemofagocítica em mais da metade dos pacientes adultos. O mecanismo da linfo-histiocitose hemofagocítica adquirida não está tão bem elucidado, embora o padrão de hiperatividade imune e de excesso de citocinas seja semelhante.

Com o crescente reconhecimento da ocorrência de linfo-histiocitose hemofagocítica em adultos, uma atenção considerável tem sido concentrada em polimorfismos e em mutações heterozigotas potenciais nos genes da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar, que podem predispor os pacientes a adquirir linfo-histiocitose hemofagocítica na presença de outros gatilhos. No estudo original que examinou a presença de mutações genéticas nos genes da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar em amostras de adultos com suspeita de linfo-histiocitose hemofagocítica, foi constatado que cerca de 15% tinham alelos hipomórficos presumíveis nos genes da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar. A mutação mais comum

encontra-se no gene da perforina (*A92V*) e trata-se de um polimorfismo presente em 5 a 8% da população geral. O efeito dessas mutações não é claro, porém a modelagem sugere que eles possam reduzir a função de suas respectivas proteínas, e alguns indivíduos apresentaram anormalidades sutis detectáveis na função das células NK. Essas mutações provavelmente representam fatores predisponentes, que constituem parte da patogenia da doença na presença de outros gatilhos; todavia, a frequência de algumas das mutações e a sua presença em membros da família assintomáticos sugerem que elas não constituem uma mutação condutora da doença.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, a linfo-histiocitose hemofagocítica familiar manifesta-se no primeiro ano de vida, quase sempre na presença de infecção, mais comumente por EBV. Em geral, as crianças apresentam sintomas proeminentes do SNC, que são muito menos frequentes em adultos. Os adultos podem apresentar linfo-histiocitose hemofagocítica familiar em qualquer idade. Com frequência, os pacientes demonstram um quadro fulminante de febre, citopenias e falência de múltiplos órgãos, e suspeita-se frequentemente de choque séptico. Como o evento desencadeante na linfo-histiocitose hemofagocítica é mais comumente uma infecção, seu tratamento pode melhorar o estado clínico do paciente. Entretanto, é comum haver recrudescência dos sintomas, visto que, uma vez desencadeada a linfo-histiocitose hemofagocítica, ela habitualmente não é autolimitada sem intervenção específica. Conforme delineado mais adiante, nos critérios diagnósticos para linfo-histiocitose hemofagocítica, a febre e as citopenias são frequentemente acompanhadas de esplenomegalia, coagulopatia, dislipidemia, anormalidades da função hepática e nível sérico elevado de ferritina. O aspirado de medula óssea frequentemente, mas nem sempre, revela hemofagocitose. Muitas das características clínicas da linfo-histiocitose hemofagocítica são inespecíficas e o diagnóstico pode ser retardado. Conforme discutido na próxima seção, o diagnóstico, particularmente em adultos, pode representar um desafio.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos para a linfo-histiocitose hemofagocítica estão delineados na Tabela 160.3. Esses critérios baseiam-se na linfo-histiocitose hemofagocítica pediátrica, porém funcionam bem no diagnóstico da doença em adultos. Outros algoritmos de diagnóstico, como o escore H, foram desenvolvidos com a intenção de melhorar a acurácia do diagnóstico, particularmente em adultos; entretanto, é provável que contribuam pouco para a capacidade de estabelecer o diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica em pacientes adultos, exceto, talvez, na apresentação inicial.

O diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica requer a demonstração de mutações nulas homozigotas ou heterozigotas compostas em genes da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (observados em crianças) ou a exigência de preencher cinco de oito critérios (Tabela 160.3): febre, citopenias, hipofibrogenemia ou hipertrigliceridemia, níveis elevados de ferritina, nível elevado de receptor de IL-2 solúvel (sIL2r ou sCD25), esplenomegalia, hemofagocitose na medula óssea e comprometimento da função das células NK. Como a função das células NK é altamente variável fora da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar, ela geralmente não constitui um exame útil em pacientes adultos; tendo em vista que a função das células NK não é confiável e raramente é avaliada, o diagnóstico em adultos é habitualmente estabelecido, portanto, ao preencher cinco dos outros oito critérios na Tabela 160.3.

A febre e as citopenias são achados universais em pacientes que apresentam linfo-histiocitose hemofagocítica. Esses sinais refletem a secreção exuberante de citocinas inflamatórias liberadas pelas células T e NK ativadas, incluindo a INF-γ, o fator de necrose tumoral α, a IL-2, a IL-4, a IL-6 e a IL-10. Foi relatada a ocorrência de esplenomegalia em cerca da metade dos adultos com linfo-histiocitose hemofagocítica, e a sua presença pode refletir a duração da doença antes do diagnóstico. Ocorrem hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia em pelo menos 50% dos adultos com linfo-histiocitose hemofagocítica. Em quase todos os pacientes, são observados resultados elevados das provas de função hepática, embora este não seja um critério para o diagnóstico.

Com frequência, a hiperferritinemia tem sido considerada a característica essencial da linfo-histiocitose hemofagocítica e da síndrome

de ativação dos macrófagos. Em crianças, a presença de um nível sérico de ferritina superior a 10.000 mg/dℓ demonstrou ter uma sensibilidade e especificidade de mais de 90% para a linfo-histiocitose hemofagocítica. Todavia, em adultos, a ferritina é menos poderosa para estabelecer o diagnóstico. A pesquisa de um banco de dados de pacientes com níveis elevados de ferritina revelou que, mesmo com níveis de ferritina superiores a 50.000 mg/dℓ, menos de 20% dos pacientes terão linfo-histiocitose hemofagocítica; por outro lado, entre adultos com diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica, o nível de ferritina varia de 600 mg/dℓ a mais de 50.000 mg/dℓ. Por conseguinte, o valor preditivo negativo de um resultado normal dos níveis de ferritina é elevado, porém não constitui um marcador crítico de linfo-histiocitose hemofagocítica em adultos. Como a hiperferritinemia é uma consequência inespecífica de ativação dos macrófagos, ela também está elevada em outras condições inflamatórias crônicas, na anemia hemolítica e na insuficiência renal, todas as quais são mais comuns em adultos do que em crianças.[17]

| **Tabela 160.3** | **Critérios diagnósticos para a linfo-histiocitose hemofagocítica.** |
|---|---|
| Diagnóstico molecular de LHH familiar | |
| OU | |
| Pelo menos 5 dos 8 critérios seguintes: | |
| Febre | |
| Citopenia de ≥ 2 linhagens | |
| Esplenomegalia | |
| Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia | |
| Ferritina > 500 ng/mℓ | |
| CD25 solúvel/sIL2r > 2.400 U/mℓ | |
| Hemofagocitose na medula óssea, no baço ou nos linfonodos | |
| Atividade baixa ou ausente das células NK | |

LHH = linfo-histiocitose hemofagocítica; NK = *natural killer*; sIL2r = receptor de interleucina-2 solúvel.

A forma solúvel do receptor de IL-2 (sIL2r, sCD25) também está elevada na linfo-histiocitose hemofagocítica. O receptor de IL-2 é amplamente expresso por linfócitos, monócitos, eosinófilos e células NK. É clivado pelo macrófago gelatinase (MMP9) para liberar a forma solúvel do receptor. Trata-se de um marcador de ativação imune em muitos distúrbios inflamatórios. Embora o receptor esteja elevado em quase todos, senão em todos, os pacientes com linfo-histiocitose hemofagocítica, ele não constitui um teste prontamente disponível. Entretanto, pode ser um marcador prognóstico extremamente valioso. Em particular nos adultos, está habitualmente muito elevado na linfo-histiocitose hemofagocítica associada ao linfoma, visto que as próprias células do linfoma maligno expressam altos níveis de IL2r. A razão entre sIL2r e ferritina pode ajudar a distinguir a linfo-histiocitose hemofagocítica associada ao linfoma de outras formas de linfo-histiocitose hemofagocítica em adultos, visto que a razão é habitualmente inferior a 1 na ausência de neoplasia maligna e superior a 2 no caso de linfo-histiocitose hemofagocítica associada a linfoma.

A hemofagocitose constitui, com frequência, uma característica proeminente da linfo-histiocitose hemofagocítica, porém não é sensível nem específica para o diagnóstico. Mesmo em crianças com linfo-histiocitose hemofagocítica familiar, pode ser difícil detectar a ocorrência de hemofagocitose na medula óssea sem a obtenção de múltiplas amostras. Em adultos, parece ser um pouco mais proeminente. Entretanto, é preciso lembrar que muitos outros diagnósticos estão associados à hemofagocitose. Muitas infecções virais agudas estão associadas à hemofagocitose, e as anemias hemolíticas estão associadas ao mesmo achado.

A primeira etapa crítica no diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica é considerar a possibilidade do diagnóstico, visto que, até recentemente, essa doença raramente era considerada em pacientes adultos. Ao considerar o diagnóstico, a anamnese completa deve incluir detalhes sobre infecções recentes, história de doença autoimune, neoplasia maligna subjacente e distúrbios imunes subjacentes. Os exames devem incluir hemograma completo, painel metabólico completo, triglicerídios, fibrinogênio, ferritina e sIL2r, quando disponível. Deve-se proceder a uma

avaliação completa para infecções bacterianas, parasitárias, micobacterianas e fúngicas, e a avaliação para infecção viral deve incluir tanto a sorologia quanto títulos virais para EBV, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana, influenza, hepatites B e C, herpes-vírus simples, vírus varicela-zóster, parvovírus, adenovírus e herpes-vírus humano 8. Os pacientes devem ser avaliados quanto a evidências de doença autoimune sistêmica. Como o linfoma é um fator desencadeante da linfo-histiocitose hemofagocítica em cerca da metade dos pacientes adultos, é importante ressaltar a necessidade de envidar todos os esforços para encontrar evidências de linfoma, incluindo a realização de citometria de fluxo e tomografia por emissão de pósitrons. Os pacientes devem ser submetidos a biopsia de medula óssea, e, além dos exames de rotina, amostras de medula devem ser enviadas para citometria de fluxo e estudos de rearranjo de genes das células T. Quando possível, deve-se efetuar uma avaliação completa para linfoma antes do início da terapia, visto que o tratamento da linfo-histiocitose hemofagocítica tende a mascarar o linfoma associado e a impedir o diagnóstico no momento oportuno. A avaliação de mutações genéticas nos genes da linfo-histiocitose hemofagocítica familiar pode ser útil no manejo posterior, porém não é urgente para a avaliação inicial.

## TRATAMENTO

A terapia da linfo-histiocitose hemofagocítica tem por objetivo suprimir a resposta imune anormal, habitualmente por meio de uma combinação de terapia imunossupressora e anticélulas T direcionada (Figura 160.2). Como não foram realizados ensaios clínicos de grande porte de terapia para a linfo-histiocitose hemofagocítica, os adultos são tratados, em sua maioria, com o protocolo HLH-94, que foi estudado em um grande ensaio clínico prospectivo para linfo-histiocitose hemofagocítica pediátrica (Tabela 160.4). Essa terapia envolve dexametasona e etoposídeo com um ciclo de indução de 8 semanas.[17b] As crianças com sintomas neurológicos recebem metotrexato intratecal, porém esse fármaco raramente é necessário em adultos. Após completar o ciclo de 8 semanas, os pacientes podem receber terapia de

manutenção, com acréscimo de inibidores da calcineurina à dexametasona e etoposídeo intermitentes, habitualmente como ponte para o transplante de células-tronco. O HLH-94 foi modificado com o protocolo HLH-2004. Ambos os protocolos são mostrados na Tabela 160.4. Os pacientes com disfunção hepática significativa podem ter uma redução inicial da dose de etoposídeo, com aumentos da dose à medida que a função melhora. A presença de insuficiência renal também pode exigir uma redução da dose. O etoposídeo liga-se à albumina, e os pacientes com linfo-histiocitose hemofagocítica apresentam, com frequência, níveis séricos muito baixos de albumina. Essa redução da ligação às proteínas pode aumentar a potência do etoposídeo, porém a dosagem habitualmente não é ajustada. Em geral, o tratamento não deve ser suspenso para citopenias, visto que elas frequentemente refletem a atividade da doença, e não a toxicidade do medicamento.

A terapia é ajustada para o fator desencadeante subjacente da síndrome. Em pacientes com linfo-histiocitose hemofagocítica associada a neoplasia maligna, a terapia para a doença maligna deve ser iniciada imediatamente. Como a maioria dos casos de linfo-histiocitose hemofagocítica associada à neoplasia maligna acompanha um linfoma, recomenda-se a terapia com um esquema contendo etoposídeo, e a terapia com esteroides deve ser continuada até a resolução da linfo-histiocitose hemofagocítica. A linfo-histiocitose hemofagocítica relacionada com EBV é impulsionada pela infecção dos linfócitos T por EBV, de modo que o tratamento com o protocolo HLH-94 deve ser administrado sem demora. Além disso, recomenda-se o rituximabe para eliminar o reservatório de células B do vírus. Os pacientes sem gatilho precipitante claro (“linfo-histiocitose hemofagocítica idiopática”) devem receber o protocolo HLH-94, com avaliação contínua para linfoma não diagnosticado ou infecção subjacente.

A única exceção à recomendação de terapia citotóxica para a linfo-histiocitose hemofagocítica do adulto consiste em pacientes

com síndrome de ativação dos macrófagos. Com frequência, é difícil distinguir esse subtipo de linfo-histiocitose hemofagocítica de uma exacerbação aguda da doença autoimune sistêmica subjacente do paciente. A síndrome de ativação dos macrófagos responde habitualmente à intensificação da terapia imunossupressora para a doença primária e, em geral, não necessita de terapia citotóxica.

Os pacientes que não respondem ao protocolo HLH-94 podem receber terapia de resgate com alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, que destrói as células T maduras. Essa abordagem pode ser vista como uma ponte para o transplante de células-tronco em pacientes elegíveis. Nesse contexto, o alentuzumabe também demonstrou reduzir a incidência de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) após transplante de células-tronco e, hoje, é incorporado ao esquema de condicionamento antes do transplante de células-tronco para linfo-histiocitose hemofagocítica.

O papel do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (ver Capítulo 168) na linfo-histiocitose hemofagocítica está evoluindo. A linfo-histiocitose hemofagocítica familiar é uniformemente fatal sem TCTH, porém a necessidade em outros pacientes com LHH de se submeter ao TCTH é menos clara. Em muitas crianças com linfo-histiocitose hemofagocítica associada à infecção, ocorre resolução completa da linfo-histiocitose hemofagocítica por meio de terapia com HLH-94. Os resultados em adultos são menos bem definidos. Entretanto, pacientes adultos com doença refratária ou recidivante ou aqueles que tiveram doença potencialmente fatal na apresentação devem ser avaliados para transplante. Os pacientes precisam estar em remissão por ocasião do TCTH, visto que os pacientes com linfo-histiocitose hemofagocítica ativa no momento do transplante não têm resultados satisfatórios e habitualmente morrem de DEVH fulminante. Os resultados são superiores com condicionamento de intensidade reduzida. O TCTH bem-sucedido é curativo.

As novas terapias que podem desempenhar um papel cada vez maior no tratamento da linfo-histiocitose hemofagocítica incluem o ruxolitinibe e o emapalumabe. Como a maioria das citocinas inflamatórias sinaliza por meio de via JAK-STAT, o ruxolitinibe, um inibidor da Janus quinase 1/2, foi estudado em modelos murinos e em ensaios clínicos preliminares. Embora não seja aprovado para uso no contexto da linfo-histiocitose hemofagocítica, trata-se de um possível adjuvante da terapia, particularmente em pacientes com sintomas refratários de linfo-histiocitose hemofagocítica.

O emapalumabe é um anticorpo aprovado pela FDA direcionado para a IFN-γ, que tem sido efetivo no tratamento da linfo-histiocitose hemofagocítica refratária em crianças.[17c] A sua dosagem é de 1 mg/kg por infusão intravenosa a cada 3 a 4 dias, com aumento da dose até 10 mg/kg, com base na resposta clínica e toxicidade. Além disso, pode ser útil para adultos com linfo-histiocitose hemofagocítica quando combinado com dexametasona (5 a 10 mg/m$^2$) por toda a duração do tratamento.

| Tabela 160.4 | **Protocolos HLH-94 e HLH-2004 para o tratamento da linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH).** |
|---|---|

**PROTOCOLO HLH-94**

**Terapia inicial para as primeiras 8 semanas:**

**Dexametasona**, 10 mg/m$^2$/dia nas semanas 1 a 2; 5 mg/m$^2$/dia nas semanas 3 a 4; 2,5 mg/m$^2$/dia nas semanas 5 a 6; 1,25 mg/m$^2$/dia na semana 7; reduzir gradualmente durante a semana 8

**Etoposídeo**, 150 mg/m$^2$ 2 vezes/semana, durante as semanas 1 a 2; em seguida, 1 vez/semana

**MTX intratecal (apenas para crianças com sintomas neurológicos)**, 12 mg/dose, administrada nas semanas 3 e 4,

com duas doses adicionais nas semanas 5 e 6, se não houver melhora dos sintomas neurológicos progressivos e/ou LCS anormal depois de 2 semanas

**Terapia de continuação/TCTH:**

**Dexametasona**, 10 mg/m$^2$/dia, durante 3 dias, administrada a cada 2 semanas

**Ciclosporina A**, começando na semana 9, com dose para produzir um nível mínimo de 200 µg/ℓ

**PROTOCOLO HLH-2004**

**Terapia inicial para as primeiras 8 semanas:**

Igual ao protocolo HLH-94, exceto (1) início da ciclosporina A no dia 1 e prosseguimento na fase de continuação. Recomenda-se iniciar a ciclosporina A em uma dose diária de 6 mg/kg, tendo a dose o objetivo de obter um nível mínimo de 200 µg/kg; e (2) acrescentar prednisona ao MTX para injeções intratecais (apenas em crianças com sintomas neurológicos)

**Terapia de continuação/TCTH tão logo seja identificado um doador compatível**

LCS = líquido cerebrospinal; MTX = metotrexato.

Adaptada de Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al.: Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130:2728-2738.

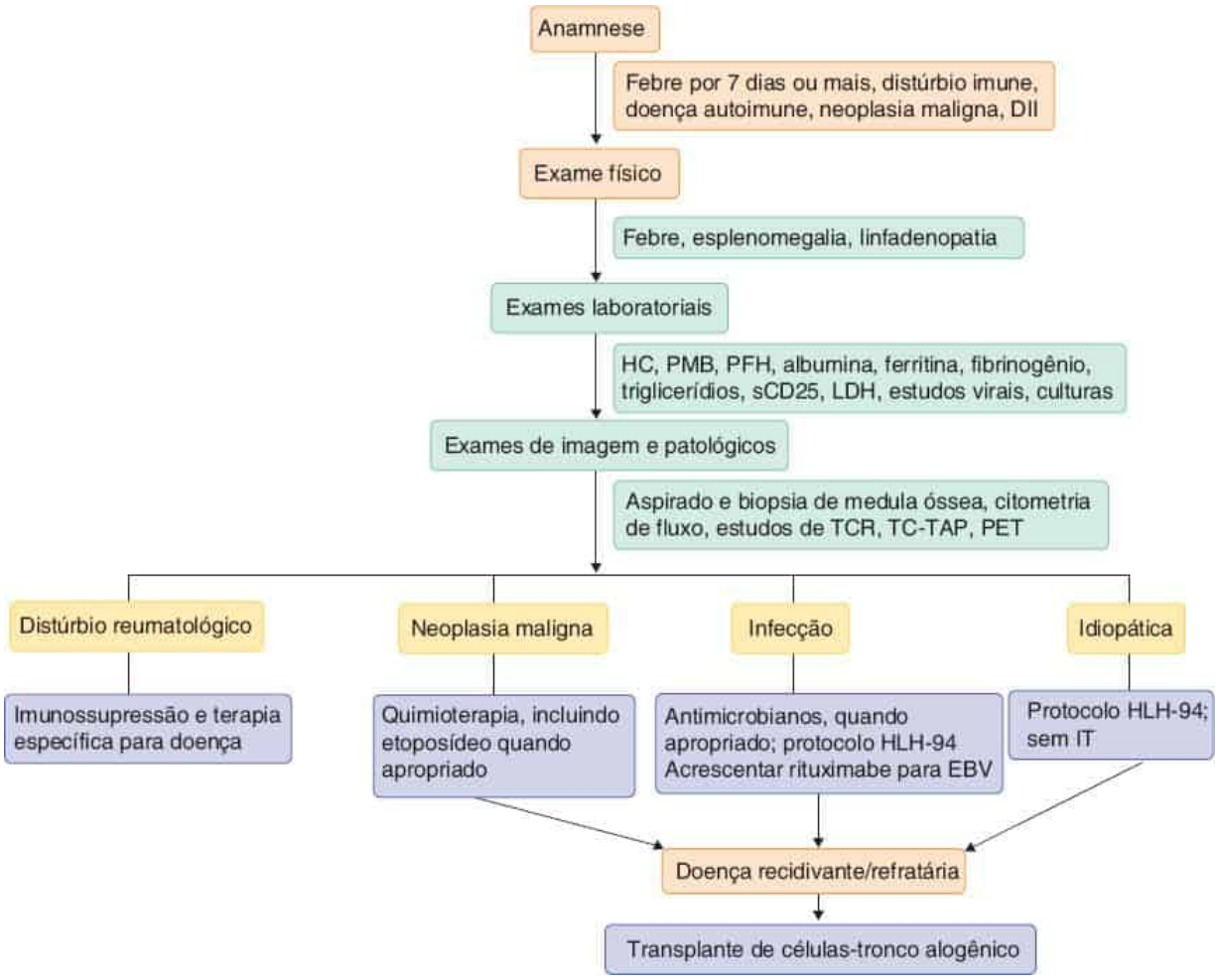


**FIGURA 160.2 Abordagem para o diagnóstico e o tratamento da linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) do adulto.** PMB = painel metabólico básico; TC-TAP = tomografia computadorizada do tórax, abdome e pelve; HC = hemograma completo; EBV = vírus Epstein-Barr; protocolo HLH (ver texto e referência de grau A, A2); DII = doença inflamatória intestinal; IT = imunoterapia; LDH = lactato desidrogenase; PFH = provas de função hepática; PET = tomografia por emissão de pósitrons; sCD25 = CD25 solúvel; TCR = receptor de células T.

A1. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121:5006-5014.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127:2672-2681.

1b. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, et al. Histiocytosis. *Lancet*. 2021;398:157-170.

1c. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:2054-2071.

2. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci*. 2018;109:3707-3713.

3. Rollins BJ. Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:839-851.

4. Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA, et al. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2016;128:2533-2537.

4b. Bonometti A. The triptych of mixed histiocytosis: a systematic review of 105 cases and pro-posed clinical classification. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:32-44.

5. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2018;379:856-868.

5b. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135:1319-1331.

5c. Salama HA, Jazieh AR, Alhejazi AY, et al. Highlights of the management of adult histiocytic disorders: langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e66-e75.

6. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-736.

7. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, et al. Erdheim-Chester disease. *Eur J Intern Med*. 2015;26:223-229.

8. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov*. 2016;6:154-165.

9. Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J, et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim-Chester disease. *Echocardiography*. 2019;36:229-236.

9b. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020;135:1929-1945.

9c. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135:1311-1318.

10. Brown RA, Kwong BY, McCalmont TH, et al. ETV3-NCOA2 in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports sui generis. *Blood*. 2015;126:2344-2345.

11. Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:21-28.

12. Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM, et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann Hematol*. 2018;97:1471-1479.
13. Kumar B, Singh N, Rahnama-Moghadam S, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a multicenter case series and review of literature. *J Clin Rheumatol*. 2018;24:45-49.
14. Piris MA, Aguirregoicoa E, Montes-Moreno S, et al. Castleman disease and Rosai-Dorfman disease. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35:44-53.
15. Campo M, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:915-925.
16. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015;125:2908-2914.
16b. Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood*. 2020;136:542-552.
17. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015;125:1548-1552.
17b. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133:2465-2477.
17c. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019;134:1783-1786.

**Um homem de 45 anos com histórico de tabagismo de 25 anos-maço (1 maço por dia, durante 25 anos) chega ao**

**serviço de emergência com dor torácica e dispneia leve. A radiografia de tórax revela um discreto pneumotórax, juntamente com opacidades reticulonodulares nas zonas média a superior do pulmão. As provas de função pulmonar mostram um padrão restritivo. O lavado broncoalveolar revela 20% de células CD1a-positivas. Qual é a primeira intervenção que você deve fazer?**

- A. Biopsia transbrônquica para confirmar o diagnóstico de HCL pulmonar.
- B. Terapia com esteroides sistêmicos para melhorar a função pulmonar.
- C. Abandono do tabagismo.
- D. PET para estabelecer a atividade basal da doença.
- E. Teste para DNA circulante que codifica *BRAF V600E*.

Concluir questão

**Um homem de 76 anos queixa-se de dor abdominal. A investigação inclui uma TC, que mostrou a presença de cálculos biliares, mas também revelou fibrose periaórtica circunferencial e acúmulo fibrótico semelhante ao redor de ambos os rins. O exame físico geral é normal, com exceção de placas amareladas na pele periorbital. Você considera o diagnóstico de Erdheim-Chester, que é confirmado pelo**

**exame histopatológico de uma biopsia de pele. A avaliação molecular da biopsia revela a presença da mutação que codifica *BRAF V600E*. A RM do cérebro não mostra nenhum acometimento, e o ECG é normal. A PET revela aumento da atividade na diáfise dos ossos longos. O tratamento adequado para esse paciente consiste em:**

- A. Vemurafenibe, 960 mg, 2 vezes/dia.
- B. Dabrafenibe, 100 mg, 2 vezes/dia, mais trametinibe, 3 mg/dia.
- C. Interferona-α peguilada, começando com uma dose de 135 μg por semana.
- D. Vimblastina semanal, 6 mg/m$^2$, mais prednisona diária, 40 mg/m$^2$, durante 6 semanas, seguida pelas mesmas doses de vimblastina no dia 1 e prednisona nos dias 1 a 5, a cada 21 dias, durante 46 semanas.
- E. Observação apenas.

Concluir questão

**A doença de Rosai-Dorfman caracteriza-se por todos os seguintes achados, exceto:**

- A. Linfadenomegalia importante, que acomete com frequência os linfonodos cervicais.

B. Febre e leucocitose.

C. Diabetes insípido central.

D. Acúmulo de plasmócitos IgG4-positivos, juntamente com histiócitos em lesões extranodais.

E. Uma forma familiar associada à “síndrome H” envolvendo a mutação *SLC29A3*.

Concluir questão

**Mulher de 58 anos apresenta dor em várias articulações e exantema de aparecimento recente, que consiste em pápulas e nódulos não pruriginosos de cor amarela a marrom na face, nas orelhas e nos antebraços. A paciente também apresenta algumas pápulas periungueais. Várias articulações estão eritematosas e quentes ao toque. Ela declara que perdeu cerca de 4,5 kg de modo não intencional nos últimos 4 meses. Além do exame histológico e imuno-histológico de uma biopsia de pele, a estratégia diagnóstica mais útil será:**

A. Eletroforese das proteínas séricas.

B. Avaliação do estado mutacional de *BRAF* e *MAP2K1* na biopsia de pele.

C. RM de abdome, tórax e cérebro à procura de neoplasia maligna.

D. Aspiração de líquido das articulações inflamadas para identificar a composição celular.

E. PET-Scan.

Concluir questão

**Um homem de 43 anos sem história médica pregressa chega ao hospital com história de febre e sudorese noturna de 2 meses de duração. As culturas repetidas pelo seu médico assistente foram negativas, e, apesar de três internações no hospital, sua doença escapou ao diagnóstico. Perdeu 9 kg e não consegue trabalhar há 6 semanas. O exame físico revela um homem jovem de aparência caquética, com fígado e baço palpáveis. Não há adenopatia. Os exames laboratoriais revelam pancitopenia com CAN de 726 e contagem de plaquetas de 15 mil, elevação das transaminases e infiltrados difusos na TC do tórax. Começou a tomar antibióticos empíricos. Qual dos seguintes exames tem menos probabilidade de ajudar no estabelecimento de um diagnóstico?**

A. Aspirado e biopsia de medula óssea.

B. Biopsia hepática.

- C. CD25 solúvel no soro.
- D. Ferritina sérica.
- E. Fibrinogênio.

**Concluir questão**

# 161 SÍNDROMES EOSINOFÍLICAS

AMY D. KLION

## DEFINIÇÕES

Os eosinófilos são células de diferenciação terminal da linhagem mieloide, que circulam em baixos números no sangue periférico. Embora os valores de referência variem dependendo do laboratório, a eosinofilia sanguínea é normalmente definida como uma contagem absoluta de eosinófilos (CAE) superior a 450/μℓ, e a hipereosinofilia (HE), como uma CAE de 1.500/μℓ ou mais. As porcentagens de eosinófilos na contagem total de leucócitos podem ser enganosas, visto que são afetadas pelos números relativos de neutrófilos, que demonstram diferenças raciais significativas. A HE tecidual é geralmente definida como uma extensa infiltração de eosinófilos, do ponto de vista dos patologistas, e pode ou não ser acompanhada de eosinofilia sanguínea. Os limiares de consenso para a HE tecidual não foram definidos, exceto para a eosinofilia da medula óssea e a esofagite eosinofílica.

O termo *síndrome hipereosinofílica* (SHE) foi utilizado pela primeira vez para descrever um grupo heterogêneo de pacientes com manifestações clínicas relacionadas com os eosinófilos, de etiologia desconhecida. Desde então, diversas definições e esquemas de classificação foram propostos por grupos de consenso, na tentativa de distinguir entre as SHE de etiologia conhecida e desconhecida.[1,2] Para os propósitos deste capítulo, a SHE será definida por uma CAE de 1.500/μℓ ou mais em, pelo menos, duas ocasiões, com evidências de manifestações clínicas atribuíveis à eosinofilia, independentemente da etiologia subjacente. Essa definição abrange certo número de subtipos clínicos, que diferem na sua etiologia e/ou manifestações clínicas e que apresentam implicações prognósticas e

terapêuticas (Tabela 161.1). A HE ou SHE pode ser causada pela proliferação neoplásica ou clonal de eosinófilos (HE ou SHE mieloide), pela produção aberrante pelos linfócitos de citocinas que promovem eosinofilia (HE ou SHE linfoide), por anormalidades genéticas hereditárias (HE ou SHE familiar) ou por causas desconhecidas (HE ou SHE idiopática). A SHE de sobreposição refere-se a distúrbios eosinofílicos que envolvem um único sistema orgânico, como distúrbios gastrintestinais eosinofílicos e fasciite eosinofílica, ou entidades clínicas definidas, como a granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) ou angioedema episódico e eosinofilia (síndrome de Gleich), que se sobrepõem na apresentação clínica com outros subtipos de SHE. Por fim, a HE ou SHE podem complicar uma ampla variedade de doenças e condições, incluindo infecção por helmintos, neoplasia e hipersensibilidade a fármacos. Quando isso ocorre, as manifestações eosinofílicas são coletivamente designadas como HE ou SHE secundária ou associada.

| **Tabela 161.1** | **Subtipos clínicos de hipereosinofilia/síndromes hipereosinofílicas.** | |
|---|---|---|
| **SUBTIPO CLÍNICO** | **DEFINIÇÃO** | **EXEMPLOS** |
| Mieloide (clonal, neoplásica) | Eosinofilia neoplásica primária ou clonal suposta ou comprovada | Neoplasias mieloides associadas a *PDGFR*<br>Leucemia eosinofílica crônica – sem outra especificação (revisada na referência 6) |
| Linfocítica | Eosinofilia secundária à produção de | – |

| | | |
|---|---|---|
| | interleucina-5 ou outras citocinas promotoras de eosinófilos por linfócitos aberrantes e/ou clonais | |
| Familiar | Hipereosinofilia em múltiplas gerações | Eosinofilia familiar autossômica dominante |
| Idiopática | Causa desconhecida e exclusão de outros subtipos clínicos | – |
| Sobreposição | Distúrbios eosinofílicos clinicamente definidos, incluindo aqueles com comprometimento de um único órgão, que se sobrepõem na apresentação clínica à síndrome hipereosinofílica idiopática ou variante linfocítica | Doença gastrintestinal eosinofílica<br>Fasciite eosinofílica<br>Granulomatose eosinofílica com poliangiite<br>Síndrome de Wells<br>Angioedema episódico e eosinofilia |
| Secundária (associada) | Eosinofilia no contexto de um diagnóstico distinto, em que a eosinofilia foi descrita em um subgrupo de pacientes | Consulte a Tabela 161.2 |
| Hipereosinofilia de significado indeterminado | Hipereosinofilia assintomática sem qualquer evidência de manifestações de | – |

órgão-alvo ou etiologia
mieloide primária

## EPIDEMIOLOGIA

A eosinofilia (CAE > 450 eosinófilos/μℓ) é comum e ocorre em 5 a 15% da população geral, dependendo do contexto. A causa mais frequente de eosinofilia leve a moderada em todo o mundo é a infecção por helmintos, embora a doença atópica seja a causa mais provável em ambientes industrializados. Em contrapartida, a SHE (com exceção de algumas das variantes de órgão único) é extremamente rara, com prevalência global estimada de 0,3 a 6,3 por 100 mil na América do Norte. A prevalência da esofagite eosinofílica parece estar aumentando, acompanhando uma elevação global na incidência de doença atópica, e foi estimada em 2,5 a 5 por 10 mil nos EUA e na Europa. Também foram descritas diferenças raciais e étnicas.

## FISIOPATOLOGIA

### Fisiologia dos eosinófilos e mediadores de lesão tecidual

Os eosinófilos são produzidos a partir de células-tronco hematopoéticas pluripotentes na medula óssea (Capítulo 147), sob a influência de um conjunto complexo de fatores de transcrição e citocinas,[3] das quais a mais importante é a interleucina-5 (IL-5). Os eosinófilos maduros caracterizam-se pela presença de grânulos citoplasmáticos que se coram de vermelho com a eosina, um corante ácido. Esses grânulos contêm quatro proteínas catiônicas (proteína básica principal [MBP1], proteína catiônica eosinofílica [ECP], neurotoxina derivada de eosinófilos [EDN] e eosinófilo peroxidase [EPO]) e um conjunto de citocinas pré-formadas e quimiocinas dentro de uma complexa rede membranovesicular. A liberação de proteínas granulares e mediadores pode ocorrer de maneira indiscriminada (por meio de citólise ou exocitose clássica) ou seletivamente, por um processo denominado desgranulação gradual.[4]

Em condições homeostáticas, os eosinófilos maduros são liberados no sangue, onde permanecem na circulação por até 36 horas, antes de passar para os tecidos. Os dados sugerem que esses eosinófilos "residentes" podem desempenhar importantes funções reguladoras na manutenção da integridade dos tecidos e interações entre células.[5] Quando os eosinófilos se tornam ativados, independentemente da causa, podem provocar dano aos tecidos e outras manifestações clínicas por meio de mecanismos diretos e indiretos. Estes últimos incluem a deposição tecidual de proteínas citotóxicas dos grânulos dos eosinófilos e intermediários reativos de oxigênio, recrutamento de células inflamatórias por meio da secreção seletiva de citocinas e quimiocinas, formação de corpos lipídicos com produção de leucotrienos e outros mediadores inflamatórias e ativação de mastócitos, fibroblastos e células endoteliais para promover a fibrogênese e a trombose. A modulação da expressão de receptores de superfície e o aumento da responsividade às quimiocinas em resposta a sinais de ativação também desempenham papéis importantes no recrutamento dos eosinófilos para os tecidos e, em última análise, na patogenia da doença.

### Mutações

Foram descritas diversas mutações genéticas recorrentes na eosinofilia clonal (neoplásica).[6] A mais comum delas, uma deleção intersticial no cromossomo 4, levando à formação do gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*, provavelmente causa ativação dos eosinófilos por meio de uma rede de moléculas, incluindo o receptor de IL-5, *JAK2* e Lyn.[7] Os mecanismos de ativação dos eosinófilos na presença de outras mutações associadas à eosinofilia clonal permanecem, em grande parte, inexplorados. Foram identificados *loci* de risco de doença em vários distúrbios alérgicos caracterizados pelo acúmulo e ativação de eosinófilos nos tecidos, incluindo a esofagite eosinofílica.[8] Alguns deles, como 5q22, codificam genes conhecidos por estarem envolvidos na ativação de eosinófilos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da eosinofilia são muito variadas e incluem eosinofilia assintomática detectada em um hemograma de rotina, sintomas

inespecíficos, como fadiga e mialgia, e sinais e sintomas relacionados com infiltração tecidual de eosinófilos e/ou complicações de hipercoagulabilidade associada a eosinófilos. Embora as manifestações cutâneas, pulmonares e gastrintestinais sejam mais frequentes, qualquer órgão pode ser afetado. Além disso, observa-se uma considerável heterogeneidade nas manifestações clínicas dentro de qualquer sistema de órgãos. Assim, por exemplo, apresentações comuns de comprometimento cutâneo por eosinófilos incluem prurido intratável sem exantema, erupção cutânea eczematosa, urticária, lesões bolhosas e ulcerações da mucosa. Embora algumas manifestações clínicas sejam mais comuns em subtipos específicos de SHE (p. ex., manifestações cutâneas na SHE linfoide), há uma sobreposição considerável na apresentação entre os subtipos clínicos. Além disso, as manifestações clínicas mais graves, como fibrose endomiocárdica[9b] e tromboembolismo, podem ocorrer em qualquer um dos subtipos variados de SHE, incluindo SHE secundária ou associada causada por infecções não tratadas por helmintos ou hipersensibilidade a fármacos.

# DIAGNÓSTICO

## Diagnóstico diferencial

Embora o diagnóstico diferencial de eosinofilia seja muito amplo, incluindo desde distúrbios alérgicos comuns a SHE idiopáticas raras, a obtenção de uma cuidadosa anamnese pode reduzir substancialmente as possibilidades. Deve-se dispensar uma atenção particular para uso de medicamentos e suplementos, viagens e exposições, fatores de risco para neoplasia e história médica pregressa (particularmente asma, doença atópica e/ou infecções recorrentes), visto que podem fornecer indícios sobre causas secundárias de eosinofilia, como infecção por helmintos, neoplasia e síndromes de imunodeficiência, que exigem terapia direcionada para a causa subjacente, e não para a própria eosinofilia (Tabela 161.2).[10,11] Apesar de os distúrbios alérgicos comuns, incluindo asma e dermatite atópica, poderem estar associados à HE, particularmente em crianças, as CAE extremamente altas ($\geq$ 5.000/μℓ) devem levar à avaliação de outra causa. Deve-se obter uma revisão detalhada dos sistemas em todos os pacientes, visto que o padrão de manifestações clínicas pode ser sugestivo de determinado diagnóstico. Por

exemplo, uma história de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (AAS) em um paciente com eosinofilia que apresenta agravamento da asma e sinusite é altamente sugestiva de doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico (DREA), enquanto os sintomas de neuropatia periférica em um paciente semelhante devem apontar para um diagnóstico de GEPA.

| **Tabela 161.2** | **Causas secundárias selecionadas de eosinofilia que exigem tratamento direcionado para causa subjacente.** | |
|---|---|---|
| **CATEGORIA** | **ETIOLOGIAS** | **COMENTÁRIOS** |
| Infecção | | Revisão na referência 10 |
| Helmíntica | Variadas | Mais pronunciada no início da infecção e com espécies invasoras de tecidos |
| Protozoários | Infecção por *Isospora belli*<br>Infecção por *Sarcocystis* | Outras infecções por protozoários não estão associadas à eosinofilia |
| Ectoparasitária | Escabiose<br>Miíase | Reações de hipersensibilidade |
| Viral | Infecção pelo HIV | Doença avançada |
| Bacteriana | Tuberculose crônica | Rara |
| Fúngica | Coccidioidomicose<br>Criptococose | A eosinofilia pode complicar uma grande variedade de infecções fúngicas |

| | | |
|---|---|---|
| Neoplasia | Linfoma | De Hodgkin, não Hodgkin |
| | Leucemia | Particularmente leucemias de células T e LLA de células pré-B |
| | Carcinoma | Mais comumente adenocarcinoma |
| Hipersensibilidade a fármacos | Variadas | Medicamentos adquiridos com prescrição e sem prescrição, suplementos dietéticos |
| Imunodeficiência | Variadas | Síndromes de hiper-IgE<br>Síndrome de Omenn<br>Outras (revisão na referência 11) |
| Distúrbios autoimunes e outros distúrbios imunológicos | Variadas | Sarcoidose<br>Doença inflamatória intestinal<br>Doença por IgG4<br>Outras |
| Outras | Embolia de colesterol<br>Hipoadrenalismo<br>Radiação<br>Estado pós-transplante | – |

| | |
|---|---|
| | Terapia com citocinas: IL-2, GM-CSF |

LLA = leucemia linfoblástica aguda; GM-CSF = fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IgE = imunoglobulina E; IgG4 = imunoglobulina G4; IL-2 = interleucina-2.

É de suma importância identificar pacientes com distúrbios mieloides primários que se manifestam como SHE, visto que esses pacientes, com frequência, têm doença agressiva, e a abordagem à terapia é muito diferente daquela de outros distúrbios eosinofílicos (ver adiante a seção sobre Tratamento). As características clínicas e laboratoriais sugestivas de distúrbio mieloide primário incluem eosinófilos displásicos e precursores de eosinófilos no sangue, anemia ou eritrocitose, trombocitopenia, esplenomegalia e níveis séricos elevados de vitamina $B_{12}$ e/ou triptase. O sexo masculino deve levantar a suspeita de neoplasias mieloides associadas a *PDGFR* nesse contexto.

## Avaliação diagnóstica

O primeiro passo na avaliação diagnóstica do paciente com eosinofilia é confirmar a contagem de eosinófilos, enquanto é necessário ter em mente que a febre, a infecção bacteriana e os tratamentos, incluindo com glicocorticoides, que podem ser prescritos para outras razões, podem suprimir a eosinofilia.[12] Uma vez confirmada a eosinofilia, o próximo passo é pesquisar as causas secundárias que exigem terapia específica direcionada para o distúrbio subjacente (SHE associada). Se essa causa for identificada, o paciente deve ser tratado e reavaliado para a resolução da eosinofilia. Os pacientes com eosinofilia persistente e aqueles sem evidências de uma causa secundária clara devem ser submetidos a uma avaliação inicial com a finalidade de identificar o comprometimento do órgão-alvo e proceder à classificação por subtipo clínico (Figura 161.1). Quando possível, isso deve ser realizado antes da instituição da terapia, visto que muitos exames complementares são afetados por glicocorticoides e outras terapias. Dito isso, o tratamento não deve ser adiado se houver complicações potencialmente fatais ou incapacitantes ou se forem iminentes.

A avaliação diagnóstica deve ser realizada de maneira sequencial, começando com uma anamnese cuidadosa e exame físico, hemograma completo e bioquímica diferencial e de rotina (incluindo provas de função hepática e imunoglobulinas séricas). O rastreamento inicial para evidências de SHE mieloide ou linfocítica deve incluir os níveis de vitamina $B_{12}$ e triptase, bem como imunofenotipagem para clonalidade das células T ou B por citometria de fluxo. A obtenção de resultados anormais, uma contagem de eosinófilos no sangue periférico de 5.000/μ ℓ ou mais ou outras evidências sugestivas de neoplasia maligna hematológica (incluindo linfadenomegalia, esplenomegalia ou células displásicas ou precursores no esfregaço de sangue periférico) devem levar à realização de aspirado e biopsia de medula óssea com análise citogenética padrão. Os exames específicos para anormalidades moleculares recorrentes associadas à SHE devem ser guiados pelas características clínicas e, se houver suspeita, devem ser incluídos com o exame de medula óssea, em que o seu rendimento pode ser maior do que no sangue periférico.[13] Embora o exame recomendado para lesão de órgão-alvo dependa dos sinais e sintomas clínicos, os níveis séricos de troponina, a ecocardiografia e as provas de função pulmonar devem ser realizados em todos os pacientes para avaliar a presença de comprometimento cardiopulmonar clinicamente evidente ou oculto, como fibrose endomiocárdica, que pode ser sugerida pelo achado de anormalidades ecocardiográficas. O exame radiológico do tórax, do abdome e da pelve também deve ser considerado em todos os pacientes para identificar a presença de esplenomegalia, linfadenomegalia e doença neoplásica ou inflamatória clinicamente silenciosa.

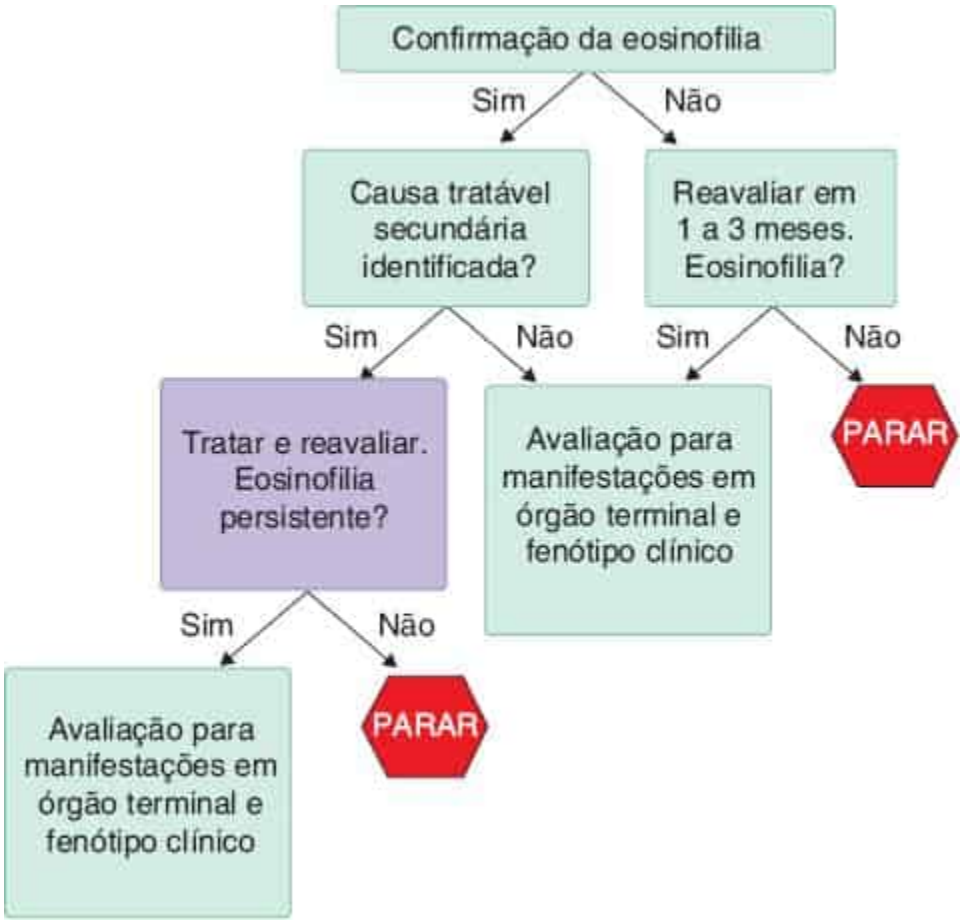


**FIGURA 161.1 Abordagem inicial do paciente clinicamente estável com eosinofilia inexplicável.**

## TRATAMENTO

### Terapia inicial

O tratamento inicial mais adequado para um paciente com eosinofilia depende da exuberância da apresentação clínica, da gravidade dos sinais e sintomas e da etiologia mais provável da eosinofilia. Atualmente, os glicocorticoides continuam sendo o agente de primeira linha para a maioria dos distúrbios hipereosinofílicos, com três exceções importantes: a SHE secundária a uma causa passível de tratamento (SHE associada); SHE clonal ou neoplásica primária, com mutação identificada para

a qual se disponha de terapia específica (*i. e.*, SHE positiva para mutação *PDGFR*, sensível ao imatinibe); e pacientes com HE de significado indeterminado (que podem não necessitar de terapia). A dose mais apropriada de glicocorticoides para um paciente individual não foi adequadamente estudada, porém o subtipo clínico parece constituir um preditor útil da resposta aos glicocorticoides sistêmicos na SHE.[14] Alguns distúrbios eosinofílicos, incluindo a esofagite eosinofílica e a dermatite eosinofílica podem ser tratados com sucesso apenas com terapia com esteroides tópicos. Se for constatada a presença ou iminência de complicações potencialmente fatais ou incapacitantes, como fibrose endomiocárdica, insuficiência respiratória ou comprometimento neurológico, deve-se iniciar a terapia com corticosteroides em altas doses sem demora. Isso é válido mesmo no contexto da SHE associada, a não ser que uma causa secundária passível de tratamento seja identificada e provavelmente responda de forma rápida à terapia específica. Deve-se administrar ivermectina (200 µg/kg/dia durante 1 a 2 dias) se houver qualquer história potencial de exposição à estrongiloidíase, de modo a prevenir a síndrome de hiperinfecção. Se não houver nenhuma resposta à terapia com glicocorticoides, deve-se acrescentar um segundo agente com base no subtipo clínico e na etiologia mais provável da eosinofilia, conforme discutido adiante.

O tratamento inicial das neoplasias mieloides que se manifestam como SHE deve ser orientado pelos achados moleculares, o imatinibe é claramente a terapia de escolha na doença associada à mutação *PDGFR*, e são relatadas taxas de resposta de quase 100% na maioria das séries, com possibilidade de cura em alguns pacientes com terapia prolongada.[15] Em pacientes com síndrome hipereosinofílica negativa para a mutação *PDGFRA*, o benralizumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor α de interleucina-5, que é expresso nos eosinófilos humanos (administrado em três injeções subcutâneas mensais de 30 mg), é capaz de reduzir a contagem absoluta de

eosinófilos em pelo menos 50% em até 90% dos pacientes.[A1b] Os resultados com outras terapias direcionadas para alvos, incluindo inibidores de *JAK*, têm sido variáveis em pacientes com formas mieloides de SHE até o momento, mesmo na presença de mutações no gene correspondente. Em consequência, os glicocorticoides são, com frequência, utilizados inicialmente, com rápido acréscimo de hidroxiureia ou outros agentes de segunda linha, quando necessário. Entretanto, é provável que essa abordagem seja modificada, à medida que se adquire mais experiência com terapias direcionadas para alvos.

## Agentes de segunda linha

A seleção de um agente de segunda linha depende de uma variedade de fatores, incluindo o subtipo clínico, a preferência dos médicos e pacientes e o custo. Os agentes convencionais utilizados no tratamento de pacientes sem mutação *PDGFR* e resistentes aos glicocorticoides incluem hidroxiureia, interferona α, metotrexato e imatinibe. Os pacientes que são positivos para a mutação *PDGFR* e que são intolerantes ou resistentes ao imatinibe devem ser tratados com um inibidor da tirosinoquinase de segunda ou de terceira geração com atividade contra *PDGFR*, devendo-se considerar precocemente o transplante de células-tronco hematopoéticas nos pacientes que não respondem.

A recente disponibilidade de agentes terapêuticos direcionados especificamente para os eosinófilos está mudando rapidamente a abordagem ao tratamento dos distúrbios eosinofílicos. Três produtos biológicos direcionados para os eosinófilos por meio do eixo da IL-5 – mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe – foram aprovados para o tratamento da asma eosinofílica, com base em ensaios clínicos de fase 3, que documentaram uma redução das exacerbações da asma, com pouca ou nenhuma toxicidade. [A1-A3] Estudos de fase 3, duplo-cegos e controlados por placebo, demonstraram a eficácia do mepolizumabe (300 mg SC a cada 4 semanas) na melhora das taxas de remissão e duração da remissão em pacientes com

granulomatose eosinofílica com poliangiite refratária ao tratamento ou recidivante [A4,A4b] e na redução das exacerbações da síndrome hipereosinofílica PDGFRA -negativa responsiva a esteroide, [A4c] resultando na aprovação pela FDA do mepolizumabe para essas indicações. Um estudo de fase 2 randomizado com 20 pacientes do benralizumabe (30 mg SC a cada 4 semanas) reduziu a eosinofilia e melhorou as manifestações clínicas em pacientes com síndrome hipereosinofílica refratária a tratamento[15b] e levou a realização de um estudo maior de fase 3.[16] Outros novos agentes, atualmente em fase de desenvolvimento para distúrbios eosinofílicos, incluindo produtos biológicos direcionados para a eotaxina, o Siglec-8 (um receptor inibitório cuja expressão está restrita aos eosinófilos, basófilos e mastócitos) e o eixo IL-4/IL-13, provavelmente constituem opções terapêuticas adicionais para o grupo heterogêneo de distúrbios eosinofílicos.

## PROGNÓSTICO

Embora o prognóstico do paciente individual com SHE dependa de maneira substancial do subtipo clínico, da gravidade das manifestações clínicas na apresentação e da capacidade de resposta ao tratamento, o prognóstico geral melhorou acentuadamente (sobrevida em 5 anos > 90% na maioria das séries) com os avanços nas ferramentas de diagnóstico e abordagens terapêuticas. O exemplo mais claro disso foi a redução drástica da mortalidade em pacientes com características clínicas compatíveis com neoplasia mieloide eosinofílica (cuja maioria apresenta doença associada a *FIP1L1-PDGFRA*) após a descoberta do imatinibe. De fato, a mortalidade e a morbidade nesse grupo de pacientes (que eram de 30 a 50% em 5 anos antes da introdução do imatinibe) agora são quase totalmente restritas aos pacientes que apresentam manifestações cardíacas irreversíveis ou outras manifestações que comportam risco à vida. A progressão para o linfoma continua sendo um problema em pacientes com variante linfocítica, particularmente naqueles com clones de células T CD3-CD4$^{+}$.

A1b. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for *PDGFRA*-negative hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1336-1346.

A1. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.

A2. Castro M, Zangrillia J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-366.

A3. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.

A4. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932.

A4b. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:2170-2177.

A4c. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:1397-1405.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1243-1259.
2. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015;126:1069-1077.
3. Willebrand R, Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:9-15.
4. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:746-760.
5. Wen T, Rothenberg ME. The regulatory function of eosinophils. *Microbiol Spectr*. 2016;1-12.
6. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129:704-714.
7. Li B, Zhang G, Li C, et al. Lyn mediates FIP1L1-PDGFRA signal pathway facilitating IL-5RA intracellular signal through FIP1L1-PDGFRA/JAK2/Lyn/Akt network complex in CEL. *Oncotarget*. 2016;5:64984-64998.
8. Kottyan LC, Rothenberg ME. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10:580-588.
9. Khoury P, Bochner BS. Consultation for elevated blood eosinophils: clinical presentations, high value diagnostic tests, and treatment options. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1446-1453.

9b. Salih M, Ibrahim R, Tirunagiri D, et al. Loeffler's endocarditis and hypereosinophilic syndrome. *Cardiol Rev*. 2021;29:150-155.

10. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:493-522.
11. Navabi B, Upton JE. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:27.

11b. Rosenberg CE, Khoury P. Approach to eosinophilia presenting with pulmonary symptoms. *Chest*. 2021;159:507-516.
12. Wang SA. The diagnostic work-up of hypereosinophilia. *Pathobiology*. 2019;86:39-52.
13. Maric I, Sun X. Advances in diagnosis of mastocytosis and hypereosinophilic syndrome. *Semin Hematol*. 2019;56:22-29.
14. Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, et al. Hypereosinophilic syndrome subtype predicts responsiveness to glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:190-195.
15. Khoury P, Desmond R, Pabon A, et al. Clinical features predict responsiveness to imatinib in platelet-derived growth factor receptor-alpha-negative hypereosinophilic syndrome. *Allergy*. 2016;71:803-810.
15b. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1336-1346.
16. Kuang FL, Klion AD. Biologic agents for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1502-1509.

**Uma imigrante de 32 anos da República dos Camarões procura assistência médica para avaliação de eosinofilia (contagem absoluta de eosinófilos: 1.600/µℓ) detectada em um exame de sangue de rotina. A paciente apresenta história de rinite alérgica sazonal, para a qual toma cetirizina de forma intermitente, porém é saudável nos demais aspectos. O exame físico é normal, e os exames laboratoriais apresentam hemograma completo normal, com exceção da eosinofilia e de uma discreta elevação do**

**nível sérico de IgE (230 UI/mℓ). Três amostras de fezes para ovos, larvas, cistos e parasitas são negativas. Qual dos seguintes diagnósticos é o mais provável?**

- A. Doença atópica.
- B. Hipersensibilidade a fármacos.
- C. Infecção por helmintos.
- D. Hipereosinofilia de significado indeterminado.
- E. Síndrome hipereosinofílica idiopática.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos apresenta dor torácica, dispneia e sibilos. O exame físico revela exantema papular eritematoso bilateral nos braços, sopro sistólico no ápice, sibilos inspiratórios e expiratórios e ponta do baço palpável. O hemograma completo é notável por uma contagem absoluta de eosinófilos de 14.640/μℓ e nível de hemoglobina de 10,6 g/dℓ. O esfregaço de sangue periférico revela promielócitos e eosinófilos displásicos. O nível sérico de triptase está elevado, de 45 ng/mℓ. O nível sérico de IgE está dentro dos limites normais. Qual dos seguintes exames tem mais probabilidade de fornecer um diagnóstico definitivo?**

A. Teste *FIP1L1-PDGFRA* no sangue periférico.

B. Ecocardiografia.

C. Análise de subgrupos de linfócitos.

D. Teste D816V *KIT* na medula óssea.

E. Análise do cariótipo.

Concluir questão

**Um homem obeso de 36 anos procura o serviço de emergência com pré-síncope. Não tem histórico cardíaco anterior e a sua única viagem para fora dos EUA foi para a zona rural da China, há mais de 10 anos. A avaliação revela um nível sérico ligeiramente elevado de troponina (2,8 ng/mℓ), eletrocardiograma normal e contagem absoluta de eosinófilos de 12.456/µℓ. O ecocardiograma e o teste ergométrico são normais. A biopsia de medula óssea é hipercelular, com eosinófilos displásicos, porém sem aumento dos blastos. Qual é a conduta mais apropriada?**

A. Suspenção da terapia até que os exames complementares sejam concluídos.

B. Redução das altas doses de prednisona.

C. Prednisona (1 mg/kg/dia).

D. Prednisona (1 mg/kg/dia) e ivermectina (200 µg/kg).

E. Mesilato de imatinibe (400 mg/dia).

Concluir questão

**Um homem de 55 anos com história de rinite alérgica sazonal e hipertensão é encaminhado por conta de eosinofilia (5.200/µℓ) detectada em um exame de sangue de rotina. Ele mora em Boston, onde trabalha como contador. Nega qualquer viagem ao exterior, mudanças recentes de medicamentos ou exposições incomuns. Não há nenhuma história familiar de eosinofilia, e o exame de sangue mais recente, realizado há 1 ano, foi notável por uma contagem de eosinófilos de 1.200/µℓ. O paciente está totalmente assintomático, com exame físico normal. A avaliação, incluindo hemograma de rotina, ecocardiografia, provas de função pulmonar, biopsia de medula óssea, teste para clonalidade das células T e B e *FIP1L1-PDGFRA*, não é reveladora, exceto por contagem absoluta de eosinófilos de 7.600/µℓ. Qual das seguintes opções é o manejo mais apropriado?**

A. Iniciar a terapia com prednisona.

B. Iniciar a terapia com imatinibe.

C. Verificar novamente a contagem de eosinófilos em 1 semana.

D. Verificar novamente a contagem de eosinófilos em 1 mês.

E. Verificar novamente a contagem de eosinófilos em 1 ano.

Concluir questão

**Mulher indiana de 77 anos com história de tosse crônica/asma e eosinofilia periférica é encaminhada em razão da ocorrência de dor nas mãos e nos pés, com várias semanas de duração. A história médica pregressa é significativa pela pneumonia eosinofílica ocorrida há 10 anos e pela miocardite eosinofílica com derrames pleurais e miocárdicos no início deste ano, que responderam à terapia com glicocorticoides. O exame físico é normal. Os exames laboratoriais são notáveis por uma contagem de eosinófilos de 5.810/μℓ, elevação da velocidade de hemossedimentação de 88 mm/hora e hematúria microscópica. A TC do tórax revela infiltrado nodular *versus* lesão expansiva no lobo superior esquerdo, densidades irregulares bilaterais, linfadenopatia mediastinal e derrame pleural esquerdo. O teste para anticorpos ANCA é negativo. Qual é o diagnóstico mais provável?**

A. Eosinofilia pulmonar tropical.

B. Pneumonia eosinofílica crônica.

- C. Sarcoidose.
- D. Hipersensibilidade a fármacos.
- E. Granulomatose eosinofílica com poliangiite.

Concluir questão

# 162

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM HEMORRAGIA E TROMBOSE

ANDREW I. SCHAFER

## MECANISMOS DE HEMOSTASIA E TROMBOSE

### Hemostasia normal

Em condições normais, o sistema da coagulação está quiescente, e a fluidez do sangue nos vasos sanguíneos é mantida pela ação de monocamada contínua de células endoteliais que revestem a túnica íntima da vasculatura em todo o sistema circulatório. No local em que ocorre um dano vascular, há perda das propriedades antitrombóticas do endotélio, e os constituintes trombogênicos da parede dos vasos subendoteliais são expostos ao sangue circulante. O resultado é a rápida formação de um coágulo hemostático, que consiste em plaquetas e fibrina, e está localizado na área de lesão vascular. A ativação das plaquetas e a formação de fibrina ocorrem essencialmente de maneira simultânea e interdependente para ativar a hemostasia. O reparo vascular é sucedido por trombólise e recanalização do local obstruído.[1]

A ativação das plaquetas no local de dano vascular começa com a adesão das plaquetas à túnica íntima desendotelializada no local (interação de plaquetas e parede do vaso).[2] A adesão plaquetária é mediada pelo fator de von Willebrand, que adere as plaquetas circulantes à área da parede do vaso danificado por meio de ligação a seus receptores localizados na glicoproteína Ib da membrana plaquetária. Em seguida, as plaquetas aderidas passam por uma "reação de liberação", durante a qual descarregam os constituintes de seus grânulos de armazenamento, incluindo difosfato de adenosina (ADP), e elaboram simultaneamente tromboxano $A_2$ a partir do ácido araquidônico por meio da reação da ciclo-oxigenase (COX) que pode ser inibida pelo ácido acetilsalicílico (AAS). ADP, tromboxano $A_2$ e outros componentes da reação de liberação atuam em conjunto para recrutar e ativar outras plaquetas da circulação para o local de lesão vascular. Essas plaquetas ativadas expõem os locais de ligação do fibrinogênio por meio da formação do complexo de glicoproteína IIb/IIIa da superfície da membrana. No processo de agregação plaquetária (interações de plaquetas), o fibrinogênio (ou fator de von Willebrand em condições de alto estresse de cisalhamento) medeia a formação final de um tampão plaquetário oclusivo.

A fibrina, que atua no ancoramento do tampão plaquetário hemostático, é formada a partir do fibrinogênio plasmático solúvel pela ação da potente enzima protease, a trombina (Figura 162.1). A rede de fibrina é estabilizada por ligação cruzada covalente mediada pelo fator XIII. A trombina é formada a partir de seu precursor plasmático inativo (zimogênio), a protrombina, pela ação do fator X ativado (Xa) e seu cofator, o fator Va. Essa sequência de reações foi classicamente designada como *via comum* da coagulação. O fator X pode ser ativado pela *via do fator tecidual* (*extrínseca*) ou *via de ativação por contato* (*intrínseca*) da coagulação. A via do fator tecidual é agora considerada como o principal iniciador fisiológico da ativação da coagulação. É desencadeada pela formação do complexo fator tecidual, que é exposto sobre as superfícies das células vasculares ativadas e sanguíneas, com o fator VII ativado (VIIa). A via de ativação do contato envolve uma cascata de reações de zimogênio protease, que são iniciadas pelo fator XII, cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína. O fator XII ativado (XIIa) converte o fator XI em XIa, o qual, por sua vez, ativa o fator IX em IXa. O fator IXa é uma enzima que converte o fator X em Xa, uma reação que necessita do fator VIIIa como cofator.

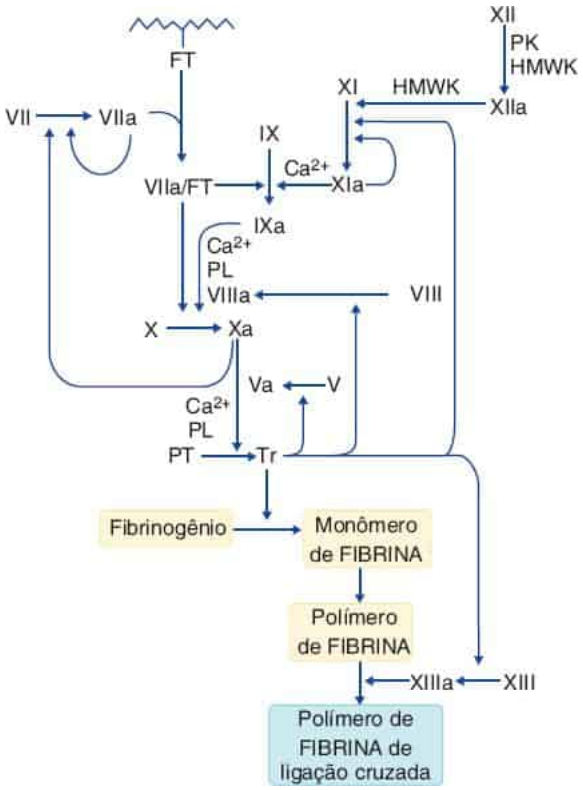


**FIGURA 162.1 Cascata de coagulação.** Esse esquema ressalta a compreensão (*1*) da importância da via do fator tecidual para iniciar a coagulação *in vivo*, (*2*) das interações das vias e (*3*) do papel fundamental da trombina na manutenção da cascata por ativação dos fatores da coagulação por retroalimentação. HMWK = cininogênio de alto peso molecular; PK = pré-calicreína; PL = fosfolipídio; PT = protrombina; FT = fator tecidual; Tr = trombina. (De Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1994:3-12.)

## Mecanismos antitrombóticos fisiológicos

O endotélio normal intacto promove a fluidez do sangue ao inibir a ativação das plaquetas; também é crucial na prevenção do acúmulo de fibrina. Entre os sistemas antitrombóticos fisiológicos que produzem este último efeito, destacam-se (1) a antitrombina III, (2) a proteína C e a proteína S, (3) o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e (4) o sistema fibrinolítico. A antitrombina é o principal inibidor protease do sistema da coagulação: ela inativa a trombina e outros fatores de coagulação ativados. A heparina atua como anticoagulante, ligando-se à antitrombina e acelerando significativamente essas reações. A heparina e os proteoglicanos de sulfato de heparina estão naturalmente presentes nas células endoteliais, de modo que a inativação da trombina e de outras proteases da coagulação pela antitrombina ocorre mais provavelmente de maneira fisiológica nas superfícies vasculares, em vez de ser observada no plasma líquido. A proteína C ativada, com o seu cofator, a proteína S, atua como anticoagulante natural, destruindo os fatores Va e VIIIa, dois cofatores essenciais da cascata da coagulação. A trombina é o ativador da proteína C, e essa reação ocorre rapidamente apenas nas superfícies das células endoteliais vasculares intactas, onde a trombina liga-se ao glicosaminoglicano, a trombomodulina. O TFPI é um inibidor da protease plasmática, que reprime a coagulação induzida pelo fator tecidual. Por fim, a pouca fibrina que pode ser produzida, apesar desses potentes mecanismos antitrombóticos fisiológicos, é digerida rapidamente pelo sistema fibrinolítico endógeno. A fibrinólise é mediada pela protease plasmina, que é gerada a partir do plasminogênio no plasma pela ação de ativadores do plasminogênio derivados do endotélio.

## AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM POSSÍVEL DISTÚRBIO HEMORRÁGICO

### Anamnese e exame físico

Uma anamnese detalhada é crucial na avaliação de um paciente com possível distúrbio hemorrágico sistêmico. Além de questionar o paciente sobre a ocorrência de episódios hemorrágicos espontâneos no passado, é preciso registrar as respostas a problemas hemostáticos específicos. Pode-se suspeitar de tendência hemorrágica se um paciente apresentou anteriormente hemorragia excessiva após cirurgia ou traumatismo, incluindo eventos comuns, como circuncisão, tonsilectomia, trabalho de parto e parto, menstruação, procedimentos odontológicos, vacinações e injeções. Por outro lado, o relato de coagulação sanguínea normal após esses eventos específicos no passado recente é igualmente importante e deve ser registrado. Esses dados constituem melhor teste de integridade da hemostasia sistêmica do que qualquer exame laboratorial.

Em um paciente com histórico de sangramento excessivo ou inexplicado, a meta inicial é determinar se a causa é coagulopatia sistêmica ou distúrbio anatômico ou mecânico localizado em um vaso sanguíneo. Essa situação é observada, com mais frequência, em pacientes com sangramento pós-operatório excessivo, que pode ser devido a traumatismo cirúrgico local e/ou anormalidade da coagulação. Relato de sangramento prévio sugere coagulopatia, assim como o achado de sangramento em múltiplos locais. Entretanto, isso nem sempre esse é o caso. Até mesmo o sangramento difuso pode decorrer de anormalidade anatômica, e não de anormalidades hemostáticas. Um exemplo disso é a hemorragia recorrente de mucosas em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária (ver Capítulo 164). Por outro lado, um único episódio de sangramento de um local isolado pode constituir a manifestação inicial de uma coagulopatia.

A anamnese precisa incluir uma pesquisa de doenças sistêmicas coexistentes e ingestão de fármacos que poderiam comprometer a hemostasia. Insuficiência renal e neoplasias mieloproliferativas estão associadas a comprometimento das interações das plaquetas com a parede vascular e a anormalidades qualitativas das plaquetas; doenças do tecido conjuntivo e linfomas estão associados à trombocitopenia e doença hepática causa coagulopatia complexa (Capítulo 166). O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e de outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que causam inibição não seletiva da ciclo-oxigenase leva a disfunções plaquetárias. Com frequência, esses princípios ativos são encontrados em medicamentos de venda livre, e os pacientes podem não relatar o seu uso se não foram feitas perguntas específicas. Outros fármacos, como os antibióticos, também estão associados a tendência hemorrágica porque provocam anormalidades da função plaquetária ou trombocitopenia.[3] Por fim, é importante investigar história familiar de distúrbios hemorrágicos. Embora uma história familiar positiva forneça sinais importantes sobre uma possível coagulopatia hereditária, uma história negativa não exclui causa familiar; por exemplo, 20% dos pacientes com hemofilia clássica têm história familiar completamente negativa de sangramento.

Os pacientes com e sem distúrbios hemorrágicos posteriormente documentados por exames laboratoriais relatam comumente a ocorrência de eventos hemorrágicos leves, de modo que, algumas vezes, os hematologistas têm dificuldade em definir "história significativa de sangramento". Por meio de um questionário *online*, 25% dos indivíduos de uma população saudável relataram epistaxe, 18%, fragilidade capilar (mais comumente em mulheres), 18%, sangramento prolongado após extração dentária, e 47% das mulheres, sangramento menstrual intenso. Em relação ao último, em um estudo de 200 adolescentes encaminhadas de modo consecutivo por causa de sangramento menstrual substancial, um distúrbio hemorrágico sistêmico foi diagnosticado em 33%; níveis baixos de fator de von Willebrand em 16%, doença de von Willebrand em 11% e disfunção plaquetária qualitativa em 4,5%.[3b] Uma quantificação mais precisa das manifestações hemorrágicas está sendo feita com o uso de instrumentos de "escores de sangramento", como o escore de sangramento de Vicenza para ajudar a discriminar, juntamente com exames laboratoriais, indivíduos saudáveis daqueles que apresentam distúrbios hemorrágicos leves.

Os padrões de sangramento clínico, que são revelados pela anamnese e pelo exame físico, podem ser característicos de certos tipos de coagulopatias (Tabela 162.1).[4] Em geral, os pacientes com trombocitopenia ou com distúrbios plaquetários qualitativos ou vasculares apresentam sangramento de locais superficiais na pele e nas mucosas. Podem envolver petéquias, que consistem em hemorragias cutâneas pontuais, que aparecem particularmente em membros inferiores pelo efeito da gravidade (características da trombocitopenia grave), equimoses (hematomas comuns), púrpura, hemorragia digestiva ou sangramento geniturinário, epistaxe e hemoptise. Nesses distúrbios, o sangramento tende a ocorrer de maneira espontânea ou imediatamente após traumatismo. Em contrapartida, os pacientes com deficiências hereditárias ou adquiridas de fatores da coagulação,

como hemofilia, ou aqueles em uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários tendem a apresentar hemorragias em locais teciduais mais profundos (p. ex., hemartroses, hematomas profundos, hemorragia retroperitoneal) e tardiamente após a ocorrência de traumatismo.

**Tabela 162.1** **Padrões característicos de sangramento nos distúrbios sistêmicos da hemostasia.**

| TIPO DE DISTÚRBIO | *LOCAIS DE SANGRAMENTO* | | | | INÍCIO DO SANGRAMENTO | EXE CLÍN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | GERAL | PELE | MUCOSAS | OUTROS | | |
| Distúrbios plaquetário-vasculares | Superfícies | Petéquias, equimoses | Comum: oral, nasal, gastrintestinal, geniturinário | Raro | Espontâneo ou imediatamente após traumatismo | Trom dis fun pla fraç vas coa intr dis doe |
| Deficiência de fatores da coagulação | Tecidos profundos | Hematomas | Raro | Comum: articulações, músculos, retroperitoneal | Tardio após traumatismo | Defic her fat coa inib ad ant coa intr dis doe |

## Exames laboratoriais

### Exames de rastreamento da hemostasia

Alguns testes de rastreamento simples são solicitados tradicionalmente na avaliação inicial de pacientes com suspeita de coagulopatia: contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de protrombina (TP) (também designado como razão normalizada internacional [RNI]), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de trombina (TT).[5] A North American Specialized Coagulation Laboratory Association (NASCOLA) relatou que a maioria dos laboratórios de análises clínicas atualmente realiza esses exames como "painéis de distúrbios hemorrágicos".

Trombocitopenia, identificada por contadores de partículas eletrônicos, deve ser confirmada por exame do esfregaço de sangue periférico. Pseudotrombocitopenia, que é um artefato laboratorial de aglutinação plaquetária *ex vivo*, pode ser causada pelo anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), utilizado nos tubos de coleta para hemogramas, bem como por outros anticoagulantes ou por crioaglutininas não fisiológicas que atuam em temperatura ambiente. Deve-se suspeitar de pseudotrombocitopenia sempre que uma contagem muito baixa de plaquetas for inesperadamente relatada em pacientes que não apresentam sangramento clínico. A pseudotrombocitopenia é indicada pelo achado de agregados plaquetários no esfregaço de sangue periférico, e o diagnóstico é sustentado pelo achado simultâneo de contagens normais de plaquetas em amostras de sangue obtidas por punção digital, em tubos contendo outros anticoagulantes ou em um tubo mantido a 37°C antes da contagem de plaquetas. O exame do esfregaço de sangue também pode fornecer indícios da causa da trombocitopenia real, como eritrócitos fragmentados na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).

O tempo de sangramento foi um teste de rastreamento clínico amplamente utilizado para pesquisa de distúrbios das interações de plaquetas e parede vascular; mede o intervalo de tempo até a cessação do sangramento após uma incisão padronizada na face volar do antebraço. Entretanto, esse teste é prejudicado por vários fatores: controle de qualidade, reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade. Por conseguinte, como a doença de von Willebrand é a causa genética mais comum de interações anormais entre plaquetas e parede vascular, a maioria dos especialistas recomenda agora a substituição do tempo de sangramento por exames específicos para a doença de von Willebrand (painel da DvW) na avaliação inicial de pacientes com suspeita de coagulopatia (ver Capítulo 164). A entidade "baixa atividade do fator von Willebrand" (maior ou igual a 30 e menor ou igual a 50 UI/dℓ), que não atende aos critérios diagnósticos da doença de von Willebrand, foi associada a tendência hemorrágica.[5b] Como outro substituto do tempo de sangramento, particularmente quando há suspeita de anormalidade funcional (qualitativa) das plaquetas com base em sangramento ou equimoses mucocutâneos, um ensaio global da função plaquetária pode ser incluído no painel de exames de rastreamento. Trata-se mais comumente de um tempo de fechamento em analisador da função plaquetária (AFP). O AFP e outras provas de função plaquetária (ver mais adiante) têm de ser realizados após a interrupção dos fármacos que interfiram na função plaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico e outros AINEs).

O TP mede a integridade das vias extrínseca e comum da coagulação (fatores VII, X e V, protrombina e fibrinogênio) (Figura 162.2). O TTPa avalia a integridade das vias intrínseca e comum da coagulação (cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína, fatores XII, XI, IX, VIII, X e V, protrombina e fibrinogênio). A sensibilidade de TP e TTPa na detecção de deficiências dos fatores de coagulação varia de acordo com os reagentes usados, e cada laboratório precisa determinar seus próprios padrões de referência. O TT é um exame de rastreamento para deficiências quantitativas e defeitos qualitativos do fibrinogênio plasmático.

Com poucas exceções notáveis, os resultados normais de todos esses testes de rastreamento da hemostasia praticamente descartam a possibilidade de coagulopatia sistêmica clinicamente significativa. Entretanto, pacientes com deficiência do fator XIII[6] podem apresentar diátese hemorrágica grave, embora os testes de rastreamento sejam normais; testes específicos para deficiência de fator XIII devem ser solicitados se houver suspeita dessa condição (Capítulo 165). O TP e o TTPa detectam apenas as deficiências mais graves dos fatores de coagulação, habitualmente em níveis inferiores a 30% do normal; os níveis de fatores específicos devem ser determinados se houver suspeita de deficiência leve de fatores da coagulação (Tabela 162.2).[7] Distúrbios raros da fibrinólise também podem estar associados a testes de rastreamento normais, exigindo a solicitação de testes mais especializados, quando houver indicação (Capítulo 165). As anormalidades nesses testes de rastreamento da hemostasia podem ser investigadas por testes mais especializados, de modo a estabelecer um diagnóstico específico (Figura 162.3); já foram publicados outros algoritmos semelhantes.

Um ensaio anormal para DvW deve ser seguido por testes mais especializados, incluindo a análise de multímeros do fator de von Willebrand (FvW), de modo a identificar o tipo envolvido de doença de von Willebrand. As anormalidades no tempo de fechamento do AFP devem ser seguidas por agregometria por transmissão de luz (LTA) mais especializada de plaquetas, utilizando um painel de agonistas (ADP, epinefrina, colágeno, ácido araquidônico, ristocetina), que induzem alterações características na transmissão da luz (ou densidade óptica) em suspensões agitadas de plaquetas recentemente isoladas no plasma (PRP). A LTA é ainda considerada o padrão de referência para provas de função plaquetária[8] (Capítulo 164).

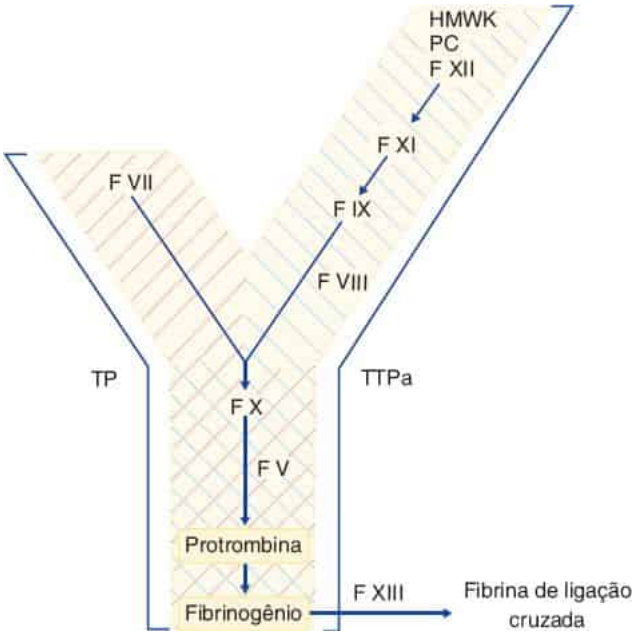


**FIGURA 162.2** **Cascata da coagulação clássica.** O tempo de protrombina (TP) mede a integridade das vias extrínseca e comum, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) mede a integridade das vias intrínseca e comum. A deficiência do fator (F) XIII não é detectada pelo TP nem pelo TTPa. HMWK = cininogênio de alto peso molecular; PC = pré-calicreína.

**Tabela 162.2** **Características das deficiências de fatores de coagulação.**

| DEFICIÊNCIA | ACHADOS LABORATORIAIS TÍPICOS | PREVALÊNCIA APROXIMADA |
|---|---|---|
| Fibrinogênio | Afibrinogenemia: TT ↑↑, TTPa ↑↑, TP ↑↑<br>Disfibrinogenemia e hipofibrinogenemia: TT ↑, TTPa ↑, TP ↑↑ | 1 em 1 milhão |
| Protrombina | TT normal, TTPa ↑, TP ↑ | 1 em 2 milhões |
| Fator V | TT normal, TTPa ↑, TP ↑ | 1 em 1 milhão |
| Fator V e fator VIII combinados | TT normal, TTPa ↑, TP ↑ | 1 em 1 milhão |
| Fator VII | TT normal, TTPa normal, TP ↑ | 1 em 500.000 |
| Fator X | TT normal, TTPa ↑, TP ↑ | 1 em 1 milhão |
| Fator XI | TT normal, TTPa ↑, TP normal | 1 em 1 milhão |
| Fator XIII | TT, TTPa e TP normais; necessidade de ensaios específicos | 1 em 2 milhões |
| Fatores de coagulação dependentes de vitamina K | TT normal, TTPa ↑, TP ↑↑ | < 50 famílias relatadas |

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; TP = tempo de protrombina; TT = tempo de trombina. (Adaptada de Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125:2052-2061.)

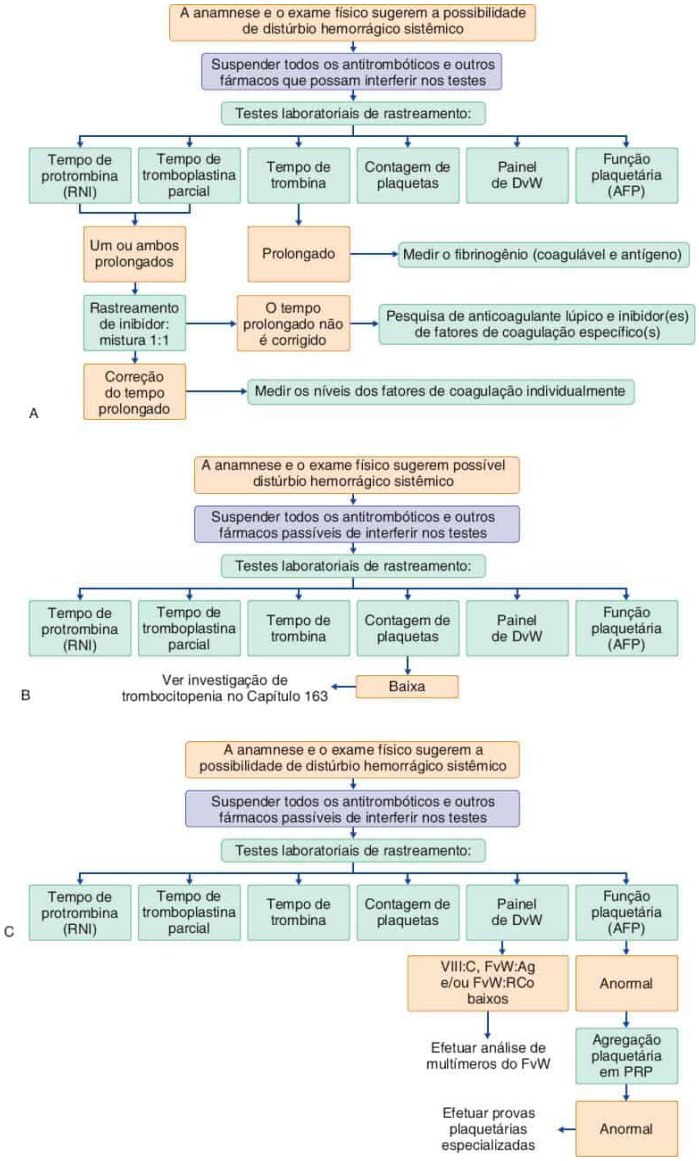


**FIGURA 162.3 Algoritmos de abordagem clínica e laboratorial para o diagnóstico de pacientes quando existe a suspeita de distúrbio hemorrágico sistêmico (coagulopatia).** A anamnese meticulosa e o exame físico completo são cruciais antes de iniciar a investigação laboratorial. RNI = razão normalizada internacional; AFP = analisador da função plaquetária; PRP = plasma rico em plaquetas; VIII:C = atividade coagulante do fator VIII; FvW = fator de von Willebrand; FvW:Ag = antígeno do fator de von Willebrand; FvW:RCo = atividade do fator de von Willebrand: cofator de ristocetina.

O achado do prolongamento do TP e/ou do TTPa indica deficiência de um ou mais fatores da coagulação ou a presença de um inibidor (Figura 162.4), habitualmente um anticorpo, direcionado contra um ou mais componentes do sistema da coagulação. Essas duas possibilidades podem ser distinguidas pela realização de um teste de rastreamento simples do inibidor, que envolve uma mistura 1:1 de plasma do paciente e plasma normal. A premissa do teste é a de que, mesmo se o paciente tiver deficiência completa (nível de 0%) de determinado fator, a

mistura 1:1 com plasma normal (nível de 100%) deve levar a concentração desse fator para 50% na mistura; isso é suficiente para corrigir o TP ou o TTPa prolongados. Se houver correção com o rastreamento do inibidor, os níveis do fator de coagulação individual devem ser determinados para detectar um estado de deficiência específico. Se a mistura 1:1 for incapaz de corrigir o prolongamento do TP e/ou do TTPa, é provável que exista um inibidor interferindo na coagulação *in vitro* tanto do plasma do paciente quanto do plasma normal. Em seguida, devem ser efetuados ensaios específicos para determinar se existe um inibidor verdadeiro contra determinado fator da coagulação (p. ex., anticorpo antifator VIII), ou se o inibidor é um anticoagulante lúpico. Um TT prolongado, com ou sem prolongamento do TP e/ou do TTPa, sugere deficiência quantitativa ou de defeito qualitativo do fibrinogênio. Esses distúrbios podem ser distinguidos pela realização simultânea de ensaios de coagulação (funcionais) e antigênicos do fibrinogênio: um fibrinogênio desproporcionalmente pouco coagulável indica anormalidade funcional do fibrinogênio (disfibrinogenemia), enquanto níveis proporcionalmente reduzidos de fibrinogênio coagulável e antigênico sugerem deficiência quantitativa (hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia) (Figura 162.3A e Capítulo 165).

Testes da coagulação mais recentes, conhecidos como ensaios globais, têm o potencial de oferecer uma avaliação mais detalhada da capacidade global de formação de coágulo de um paciente. Esses ensaios globais, incluindo testes de geração de trombina e ensaios viscoelásticos, ainda não passaram da pesquisa experimental para a prática clínica de rotina.

## Testes de coagulação globais no laboratório e *point-of-care*[a] (no local de assistência)

### *Testes de geração de trombina*

Esses exames laboratoriais exigem a separação do plasma pobre em plaquetas (PPP) ou plasma rico em plaquetas (PRP) do sangue total centrifugado. Em seguida, pode-se medir a geração de trombina do plasma do paciente por meio de comparação com um calibrador de atividade de trombina conhecida, utilizando fluorescência automatizada leituras cromogênicas. Esses testes medem principalmente o braço da coagulação da hemostasia e demonstraram ser promissores na avaliação das trombofilias, orientando a terapia antitrombótica. No momento, esses testes são limitados devido à falta de validação como instrumento clínico.[9]

### *Análise da forma de onda do coágulo*

Esse teste baseia-se no ensaio do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), porém com leitura prolongada da transmissão de luz, que possibilita o monitoramento tanto da aceleração quanto da desaceleração da coagulação, refletindo, assim, todo processo de formação e lise do coágulo. Mostra-se promissor como teste global da coagulação intravascular disseminada (CID) e detecção sensível de deficiências leves dos fatores de coagulação; entretanto, o método necessita de maiores validação e padronização.

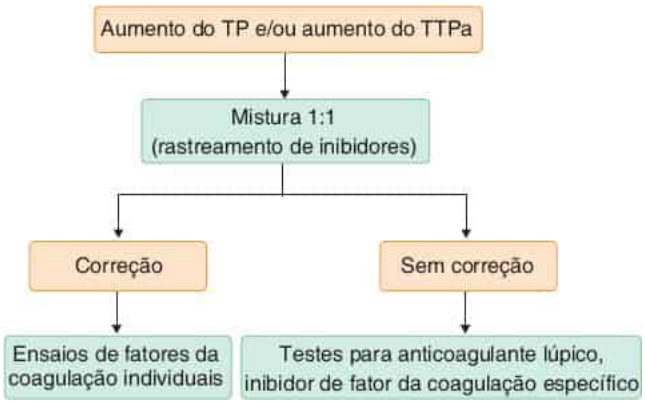


**FIGURA 162.4 Abordagem de avaliação de pacientes com prolongamento do tempo de protrombina (TP) ou do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).**

### *Tromboelastografia*

Esse teste fornece um ensaio global da coagulação e fibrinólise, utilizando a tecnologia *point-of-care*. Dispõe-se atualmente de dois tipos de dispositivos comerciais semiautomatizados: o analisador ROTEM® (tromboelastometria rotacional) e o analisador TEG® (tromboelastografia). Trata-se de um teste de coagulação do sangue total, em que uma pequena amostra de sangue é submetida a rotação em um cilindro dentro de um sistema fechado, e a resistência, a elasticidade e a dissolução do coágulo em formação são medidas com um fio de torção ou por detecção óptica.[10] O uso crescente dessa tecnologia é compreensível; ela é inerentemente atraente por ser um teste realizado à cabeceira do leito, que fornece um monitoramento imediato, em tempo real e visualizado e análise da formação e lise do coágulo em sangue total, incorporando todo o sistema hemostático, incluindo coagulação, fibrinólise e plaquetas.[11,12] Entretanto, análises sistemáticas concluíram que, nesse momento, os dados mais significativos obtidos com a tromboelastografia provêm de seu uso na cirurgia cardíaca envolvendo circulação extracorpórea, onde reduziu, de fato, a necessidade de transfusão de hemocomponentes.[A1] Seu impacto na produção de outros *endpoints* clínicos favoráveis continua aberto para estudo.[13]

### *Outros testes* point-of-care *da hemostasia*

Outros testes *point-of-care* mais especializados, porém estabelecidos, da hemostasia incluem: o tempo de coagulação ativado (TCA), que é utilizado para monitorar a heparinização durante circuitos extracorpóreos em cirurgia de revascularização miocárdica e oxigenação por membrana extracorpórea, dispositivos portáteis para medir a razão normalizada internacional (RNI) para automonitoramento domiciliar em pacientes que tomam antagonistas da vitamina K; e analisadores de função plaquetária (*i. e.*, sistema VerifyNow®), que medem a agregação plaquetária por intermédio de partículas de poliestireno recobertas de fibrinogênio em cartuchos separados para avaliação da resistência a fármacos antiplaquetários, incluindo ácido acetilsalicílico, tienopiridinas e antagonistas da glicoproteína IIb-IIIa.

### *Sequenciamento de alta perfomance*

O sequenciamento de alta perfomance (*high-throughput sequencing*) consegue detectar um diagnóstico molecular em aproximadamente 50% de todos os pacientes com distúrbio trombótico, distúrbio da coagulação, valteração da contagem de plaquetas ou disfunção plaquetária. Nos pacientes com distúrbios hemorrágicos inexplicáveis e resultados normais dos testes de hemostasia, consegue encontrar um diagnóstico molecular em cerca de 3% dos pacientes.[13b]

## AVALIAÇÃO DO PACIENTE ASSINTOMÁTICO COM TESTES DE COAGULAÇÃO ANORMAIS

Em indivíduos assintomáticos nos quais se descobre incidentalmente a existência de anormalidades em testes laboratoriais de rastreamento de hemostasia, a primeira questão crucial é se esses achados são clinicamente relevantes. Os pacientes com deficiências hereditárias de um dos fatores de coagulação da via de contato (fator XII, cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína) caracterizam-se por prolongamento acentuado do TTPa, embora não apresentem tendência clínica ao sangramento. De modo semelhante, os pacientes com anticoagulante lúpico apresentam, tipicamente, prolongamento do TTPa e, algumas vezes, do TP também; com mais frequência, exibem complicações trombóticas, em vez de hemorrágicas. Nos pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, acentuada redução da contagem de plaquetas algumas vezes está associada à trombose arterial e venosa. É de suma importância considerar o contexto clínico, a anamnese, o exame físico e os exames laboratoriais de rastreamento como partes complementares da abordagem de pacientes com suspeita de coagulopatias.

## AVALIAÇÃO DO PACIENTE NO PRÉ-OPERATÓRIO

O rastreamento pré-operatório de rotina de todos os pacientes com contagem de plaquetas, tempo de sangramento, TP e TTPa é pouco significativo e pode ser contraproducente se a testagem subsequente resultar em despesas desnecessárias e atrasos na realização da cirurgia (Capítulo 403). O tempo de sangramento, o TP e o TTPa pré-operatórios não são preditores de risco de sangramento durante a cirurgia em pacientes que não correm risco aumentado em bases clínicas, de modo que a avaliação clínica geral deve orientar a necessidade de solicitação desses exames. Os exames laboratoriais e, possivelmente, outros testes especializados da coagulação estão

indicados para pacientes cujo histórico de sangramento leva à suspeita de alguma anormalidade hemostática. Os testes de rastreamento pré-operatórios da coagulação são provavelmente justificados em pacientes que não podem cooperar com uma avaliação clínica adequada e em pacientes que serão submetidos a procedimentos durante os quais a ocorrência de hemorragia pós-operatória até mesmo mínima pode ser perigosa. As diretrizes recentes sobre avaliação hemostática antes de intervenções e cirurgias também concluíram que o risco de sangramento exige anamnese detalhada à procura de eventos hemorrágicos e exame físico; entretanto, não se deve solicitar coagulograma para indivíduos com história pregressa negativa e sem condições passíveis de interferir na hemostasia sistemática.[14]

## AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM POSSÍVEL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDADE

A maioria dos pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) apresenta uma base hereditária para hipercoagulabilidade (Capítulo 73). Tipicamente, os pacientes com estados hereditários de hipercoagulabilidade (ou trombofilia) apresentam um episódio inicial de TEV no começo da vida adulta; entretanto, as manifestações trombóticas podem começar a qualquer momento, desde os primeiros anos de vida até a velhice. Em geral, os pacientes apresentam trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores ou embolia pulmonar, porém trombose venosa também possa ocorrer em outros locais. A trombose arterial não é tipicamente associada a estados de hipercoagulabilidade hereditários. A trombose arterial que ocorre prematuramente ou na ausência de fatores de risco evidentes deve ser investigada de outra forma, incluindo, possivelmente, pesquisa de vasculite, neoplasias mieloproliferativas, hiper-homocisteinemia, síndrome do anticorpo antifosfolipídio e possíveis fontes de embolização sistêmica.

Os estados de hipercoagulabilidade primários ou hereditários (Tabela 73.1) resultam de mutações específicas ou polimorfismos, que levam a níveis diminuídos de proteínas antitrombóticas fisiológicas ou a níveis elevados de proteínas pró-coagulantes. Por outro lado, os estados de hipercoagulabilidade secundários ou adquiridos formam um grupo heterogêneo de distúrbios, que predispõem à trombose por meio de mecanismos complexos. O TEV é frequentemente precipitado por uma combinação de genótipo de hipercoagulabilidade subjacente e estado hipercoagulável pró-trombótico adquirido, como gravidez, imobilização ou pós-operatório. Algumas características clínicas sugerem um estado hereditário de hipercoagulabilidade (Tabela 162.3). Os pacientes com trombose recorrente devem ser testados para esses distúrbios e, na maioria dos casos, devem ser tratados durante toda vida com anticoagulação profilática. Ainda não foi esclarecido se é essencial solicitar esses testes depois de um único episódio de TEV. De maneira contraintuitiva, foi constatado que os estados de hipercoagulabilidade hereditários comuns – que, em graus variáveis, aumentam claramente o risco de um *primeiro* episódio de TEV – são, em sua maioria, apenas preditores fracos de TEV *recorrente*. Por conseguinte, foi argumentado que o diagnóstico de trombofilia específica após um episódio inicial de TEV não influenciará a decisão sobre a duração da anticoagulação profilática. Entretanto, o risco aumentado do TEV recorrente com as mutações mais fortemente pró-trombóticas (p. ex., antitrombina III, deficiência de proteína C ou S), trombofilias hereditárias combinadas ou síndrome de anticorpo antifosfolipídio pode exigir anticoagulação a longo prazo, de modo que o seu diagnóstico após o primeiro episódio de TEV irá, de fato, alterar as decisões sobre a duração da anticoagulação. A Figura 73.3 fornece um algoritmo para testes de trombofilia depois do primeiro episódio de TEV. Mesmo se não receberem anticoagulação por períodos prolongados, os pacientes com diagnóstico de estados de hipercoagulabilidade primários devem receber anticoagulação profilática durante situações que representem alto risco de trombose, como o período periparto. Não existe teste de rastreamento simples para a detecção de estados de hipercoagulabilidade primários, e o momento apropriado para a obtenção desses testes é crucial para evitar diagnósticos incorretos.[14b] A própria trombose aguda pode causar reduções transitórias dos níveis de antitrombina, proteína C e proteína S. A heparinoterapia pode causar diminuição da atividade plasmática da antitrombina. A terapia com varfarina diminui os níveis funcionais de proteína C e proteína S. Nessas condições, é possível diagnosticar falsamente estados de deficiência hereditários.[15] O uso de um dos anticoagulantes mais novos também pode interferir nos exames laboratoriais, particularmente o anticoagulante lúpico.

| Tabela 162.3 | Características clínicas de pacientes com estados de hipercoagulabilidade hereditários (trombofilias). |
|---|---|

Tromboembolismo venoso (> 90% dos casos)

Trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar mais comuns

Trombose venosa cerebral ou mesentérica é rara, porém característica

História familiar frequente de trombose

Tipicamente autossômico dominante

Primeiro episódio de trombose tipicamente em adultos jovens (< 40 anos)

Com frequência, aparentemente não provocados (entretanto, identifica-se com frequência um estímulo trombótico adquirido na anamnese cuidadosa)

As trombofilias mais comuns (fator V de Leiden, protrombina 20210GSA) estão associadas a menor risco de trombose; as trombofilias mais raras (deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S) estão associadas a risco mais elevado de trombose

Necrose induzida por varfarina ou púrpura fulminante neonatal com deficiência de proteína C ou proteína S (muito rara)

Os pacientes que apresentam TEV correm risco aumentado de ter uma neoplasia maligna oculta. Essa associação é ainda maior em pacientes que apresentam trombose recorrente e não provocada. Existem opiniões divergentes sobre a necessidade ou não de investigação exaustiva de neoplasia maligna oculta nesses pacientes. A maioria recomenda que essa avaliação seja limitada a anamnese detalhada, exame físico cuidadoso, hemograma completo e bioquímica de rotina, pesquisa de sangue oculto nas fezes, exame de urina, mamografia (em mulheres) e radiografia de tórax, sendo outros exames orientados pela identificação de quaisquer anormalidades nessa avaliação inicial. Outros defendem a realização de TC de rotina de tórax, abdome[A2] e pelve[16,17] (ver algoritmo na Figura 73.4).

Além da TVP e da embolia pulmonar clássicas, alguns tipos característicos de trombose fornecem indícios importantes sobre a etiologia e direcionam uma investigação mais específica. A tromboflebite migratória superficial (síndrome de Trousseau) ou a endocardite trombótica não bacteriana são muito sugestivas de neoplasia maligna oculta (ver Capítulo 73). Trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari; ver Capítulo 134) ou trombose da veia porta indicam neoplasia mieloproliferativa (ver Capítulo 157) ou hemoglobinúria paroxística noturna (ver Capítulo 151). Trombose extensa da veia cava inferior pode ocorrer no carcinoma de células renais (ver Capítulo 187). A necrose cutânea induzida por varfarina é muito sugestiva deficiência subjacente de proteína C ou proteína S. Abortos espontâneos recorrentes são característicos da síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Capítulo 165), embora também estejam associados a outras trombofilias. Na COVID-19 (Capítulo 342A) as complicações trombóticas, inclusive trombose venosa cerebral,[17b] trombose venosa profunda e embolia pulmonar.[17c] Foram manifestações de um estado de hipercoagulabilidade mediado por anticorpos contra o fator plaquetário 4 e simulando trombocitopenia autoimune induzida por heparina com trombose[17d] (Capítulo 163).

A1. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017;72:519-531.

A2. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697-704.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:331-338.
2. Bye AP, Unsworth AJ, Gibbins JM. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks. *J Thromb Haemost*. 2016;14:918-930.

3. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:576-583.
3b. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-1976.
4. Hurwitz A, Massone R, Lopez BL. Acquired bleeding disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:1123-1145.
5. Palla R, Siboni SM, Menegatti M, et al. Establishment of a bleeding score as a diagnostic tool for patients with rare bleeding disorders. *Thromb Res*. 2016;148:128-134.
5b. Srivaths L, Minard CG, O'Brien SH, et al. The spectrum and severity of bleeding in adolescents with low von Willebrand factor-associated heavy menstrual bleeding. *Blood Adv*. 2020;4:3209-3216.
6. Lorand L, Iismaa SE. Transglutaminase diseases: from biochemistry to the bedside. *FASEB J*. 2019;33:3-12.
7. Mezzano D, Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. *J Thromb Haemost*. 2019;17:257-270.
8. Rand ML, Reddy EC, Israels SJ. Laboratory diagnosis of inherited platelet function disorders. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:485-493.
9. Lancé MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015;13:1-6.
10. Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1960-1967.
11. Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Br J Haematol*. 2016;174:503-514.
12. Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG). *Methods Mol Biol*. 2017;1646:533-543.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems). https://www.nice.org.uk/guidance/dg13. Accessed March 7, 2019.
13b. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134:2082-2091.
14. Borges NM, Thachil J. The relevance of the coagulation screen before surgery. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78:566-570.
14b. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:618-629.
15. Pruthi PK. Optimal utilization of thrombophilia testing. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(suppl 1):104-110.
16. Gheshmy A, Carrier M. Venous thromboembolism and occult cancer: impact on clinical practice. *Thromb Res*. 2016;140(suppl 1):S8-S11.
17. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, et al. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15:2076-2079.
17b. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105434.
17c. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2021;298:E70-E80.
17d. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092-2101.

**Foi solicitada avaliação de um homem de 48 anos para cirurgia eletiva de hérnia de disco, porque ele relatou ao cirurgião que já teve um "problema no sangue". O paciente relata sangramento intenso no dia seguinte a uma extração dentária realizada há 5 anos, exigindo transfusões de sangue no serviço de emergência do hospital local. Ele também lembra que os pais contavam que ele tinha "quase morrido" de hemorragia após tonsilectomia na primeira infância. Não houve outro evento hemorrágico, embora tenha sido jogador de futebol na universidade e declara orgulhosamente que ele não apresentava mais equimoses do que seus colegas de equipe. A história familiar é negativa para hemorragia, com exceção do avô materno, que sofreu grave hemorragia pós-operatória após cirurgia de revascularização do miocárdio. Os resultados do coagulograma desse paciente são agora normais: plaquetas 380.000; tempo de protrombina (TP) = 11,4 (razão normalizada internacional [RNI] = 1,0); tempo de tromboplastina parcial (TTP) = 27,5. Qual seria a conduta?**

- A. Liberar o paciente para a cirurgia, com rigorosa observação no pós-operatório para sangramento.
- B. Solicitar tempo de sangramento e provas de função plaquetária.
- C. Solicitar a determinação dos níveis dos fatores VIII e IX.
- D. Solicitar provas de função hepática.
- E. Solicitar a análise dos multímeros do fator de von Willebrand (FvW).

Concluir questão

**Um homem de 68 anos com doença da artéria coronária, diabetes melito, hipertensão arterial e acidente vascular encefálico seguido por crises convulsivas foi submetido, há 3 dias, a uma cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) não complicada, e pedem-lhe agora uma consulta para trombocitopenia grave. O paciente está recebendo múltiplos medicamentos para a sua condição crônica e, agora, no pós-operatório, recebe heparina por via subcutânea para tromboprofilaxia. Não houve problemas hemorrágicos no pós-operatório, e o exame físico não revela sinais de sangramento de óstios externos, nem equimoses ou petéquias. A contagem de plaquetas hoje é de 5.000, o que levou à consulta de emergência; anteriormente, estava normal, incluindo uma contagem de 280.000 obtida no dia anterior. Qual deve ser o primeiro passo?**

- A. Examinar o esfregaço de sangue periférico à procura de agregação plaquetária.
- B. Interromper a heparina.
- C. Interromper a heparina e todos os outros medicamentos.
- D. Solicitar transfusões de plaquetas de emergência.

E. Obter uma anamnese detalhada e efetuar um exame físico completo.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre a relação entre câncer e trombose?**

A. Em um paciente tratado para câncer gástrico, a prevenção secundária após um primeiro episódio de tromboembolismo venoso é mais bem efetuada com varfarina durante 3 a 6 meses, em doses para alcançar uma razão normalizada internacional de 2,0 a 3,0.

B. Um primeiro episódio de trombose venosa profunda aparentemente não provocada em um indivíduo anteriormente saudável exige investigação abrangente de neoplasia maligna oculta, incluindo tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve.

C. A embolia pulmonar em um paciente ativamente tratado para câncer exige a colocação de um filtro na veia cava inferior (VCI) para prevenção de recorrência.

D. Uma paciente com câncer de mama que concluiu seu tratamento há 6 meses e agora está em remissão completa, sem evidências de doença, não corre risco aumentado de tromboembolismo venoso.

E. No indivíduo previamente saudável, o desenvolvimento espontâneo de trombose extensa da VCI é muito sugestivo de carcinoma de células renais oculto.

Concluir questão

[a]N.R.T.: O POCT (*point-of-care testing*) é também denominado no Brasil de TLR (teste laboratorial remoto) e TLP (teste no local do paciente). No Brasil, as únicas legislações vigentes são a Resolução RDC 302/2005 da ANVISA e a Resolução RDC 7/2010 que dispõem sobre os requisitos de funcionamento das Unidades de Terapia Intensiva (UTI). O uso do *point-of-care* deve seguir as mesmas diretrizes dos laboratórios centrais. Dentre elas, controle de qualidade e biossegurança, treinamento adequado, registro de procedimentos, gestão de resíduos e presença de um responsável técnico. Conforme a resolução, o manejo dos testes no ponto de atendimento deve ser vinculado a um laboratório de análises clínicas, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar. O planejamento, a implantação e a qualidade do POC devem ser atribuídos ao técnico responsável pelo laboratório clínico e a direção da instituição de saúde.

163

# TROMBOCITOPENIA

CHARLES S. ABRAMS

## DEFINIÇÃO

A trombocitopenia é definida por uma contagem de plaquetas inferior à faixa da normalidade, habitualmente abaixo de 140.000/μℓ.

## EPIDEMIOLOGIA

Com o uso disseminado do "hemograma completo de rotina", indivíduos assintomáticos com achado incidental de trombocitopenia leve estão sendo cada vez mais reconhecidos. Pode ser difícil determinar a importância clínica da trombocitopenia leve (contagem de plaquetas entre 100.000/μℓ e 150.000/μℓ) quando não há outras anormalidades do hemograma. Muitos desses indivíduos e talvez a maioria com trombocitopenia crônica leve representam valores fora da distribuição normal das contagens de plaquetas. Entretanto, outros apresentam trombocitopenia que representa a manifestação precoce de uma doença ainda não reconhecida. Na ausência de outros sinais, muitos desses indivíduos são diagnosticados com púrpura trombocitopênica idiopática (imune) (PTI) – uma doença que será discutida mais adiante, neste capítulo.

Depois de uma década, cerca de 10% dos pacientes com trombocitopenia idiopática leve desenvolvem PTI ou outro distúrbio autoimune. Entretanto, aproximadamente 90% dos indivíduos continuarão manifestando trombocitopenia limítrofe, sem desenvolver outro distúrbio durante esse período de tempo. Pode-se concluir que a maioria dos indivíduos com trombocitopenia leve crônica isolada e assintomática representa, simplesmente, a extremidade inferior da distribuição normal da contagem de plaquetas. Em consequência, os grupos internacionais de

consenso estabeleceram o limiar de menos de 100.000/μℓ na contagem de plaquetas para o diagnóstico de PTI.

## BIOPATOLOGIA

As causas de trombocitopenia podem ser divididas em três grandes categorias: (1) destruição aumentada de plaquetas, como a observada em causas imunomediadas; (2) produção diminuída de plaquetas, habitualmente devido a distúrbio subjacente da medula óssea; ou (3) sequestro de plaquetas no baço, conforme observado em condições que causam esplenomegalia (hiperesplenismo).

### Destruição aumentada de plaquetas

Na ausência de esplenomegalia, o achado de um número aumentado de megacariócitos em medula óssea normal sob os demais aspectos implica que a trombocitopenia se deve a aumento da destruição de plaquetas. A queda aguda da contagem de plaquetas do paciente também implica um processo destrutivo periférico como provável causa. Por exemplo, em um paciente que desenvolve trombocitopenia abrupta durante a hospitalização, isso se deve, mais provavelmente, a infecção ou introdução de um novo medicamento. Os processos tanto imunes quanto não imunes podem levar a redução do tempo de vida das plaquetas. As causas não imunes de destruição acelerada de plaquetas incluem sepse, coagulação intravascular disseminada (CID), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, circulação extracorpórea e hemangioma cavernoso gigante. A trombocitopenia que ocorre nessas circunstâncias regride habitualmente com o tratamento do distúrbio subjacente, e a transfusão de plaquetas raramente é necessária. A trombocitopenia devido à PTT, à SHU ou a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) são mais caracteristicamente associadas a oclusão microvascular ou trombose do que à hemorragia (Tabela 163.1); portanto, transfusões de plaquetas raramente são necessárias para o tratamento dessas condições. Além disso, foi constatada uma deterioração clínica dos pacientes com PTT ou TIH após a transfusão de plaquetas, levando à

sugestão controversa de que as plaquetas não devem ser administradas à maioria dos pacientes com esses dois distúrbios específicos.

| Tabela 163.1 | Distúrbios que causam trombocitopenia e trombose. |
|---|---|
| Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) | |
| Síndrome hemolítico-urêmica (SHU) | |
| Trombocitopenia induzida por heparina (TIH) | |
| Coagulação intravascular disseminada (CID) | |
| Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) | |
| Vasculite (como lúpus eritematoso sistêmico) | |
| Síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) | |

A destruição de plaquetas imunomediada pode resultar de fármacos, sensibilização aloimune ou autoimunidade. Fármacos devem ser sempre considerados como possível causa de trombocitopenia aguda. A lista de agentes agressores potenciais é longa, porém os fármacos com evidências fortes de destruição plaquetária mediada por anticorpos incluem quinina, quinidina, sulfonamidas (como sulfametoxazol-trimetoprima), antibióticos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), vancomicina, procainamida e sais de ouro. Além de interromper o medicamento agressor, podem ser necessárias transfusões de plaquetas para a trombocitopenia grave.

## Produção diminuída de plaquetas

Ocorre diminuição da produção de plaquetas em doenças primárias da medula óssea, como leucemia aguda e anemia aplásica; em processos mieloftísicos, em que a medula óssea é afetada por carcinoma metastático, fibrose ou outros distúrbios hematopoéticos clonais; após mielossupressão induzida por toxina (como quimioterapia ou exposição ao etanol) ou por radioterapia; e durante infecções por vírus, como HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e varicela. Trombocitopenia também

ocorre quando a proliferação normal de megacariócitos é prejudicada por mielodisplasia.

A trombocitopenia consequente à diminuição da produção de plaquetas é, com frequência, acompanhada por anormalidades dos leucócitos e eritrócitos. Isso deve ser facilmente evidenciado pelo hemograma completo e pelo exame do esfregaço de sangue periférico. Quando a trombocitopenia, nessa situação, é acompanhada por sangramento, é habitualmente necessário tratamento com transfusão de plaquetas. Além disso, quando a produção diminuída de plaquetas é profunda (menos de 10.000/μℓ) e não pode ser prontamente revertida, deve-se considerar a transfusão profilática de plaquetas para prevenir sangramento. Entretanto, conforme discutido na seção seguinte, a transfusão profilática de plaquetas é problemática, devido ao curto tempo de vida das plaquetas e ao potencial de desenvolvimento de aloanticorpos, que limitam a efetividade de futuras transfusões.

### Sequestro de plaquetas

Cerca de 30 a 40% da massa plaquetária circulante são normalmente sequestrados no baço. O aumento do baço, devido a hipertensão portal ou infiltração, é acompanhado por expansão do reservatório esplênico de plaquetas. Como hiperesplenismo por si só raramente provoca contagens de plaquetas inferiores a 40.000/μℓ a 50.000/μℓ, é raro haver hemorragia em consequência de trombocitopenia causada por hiperesplenismo. Além disso, se um paciente com esplenomegalia apresentar contagem de plaquetas inferior a 40.000/μℓ é necessário considerar outra etiologia para a trombocitopenia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na ausência de defeitos qualitativos das plaquetas (Capítulo 164), não ocorre sangramento excessivo em pacientes com trombocitopenia após traumatismo ou cirurgia, a não ser que a contagem de plaquetas seja inferior a 75.000/μℓ. Em pacientes hemostaticamente normais sob os demais aspectos, não ocorre normalmente hemorragia espontânea com contagem de plaquetas acima de 30.000/μℓ. Os pacientes com contagem plaquetária inferior a 5.000/μℓ a 10.000/μℓ correm alto risco de hemorragia espontânea

e potencialmente fatal. Entretanto, não existe um limiar absoluto para o sangramento espontâneo em consequência de trombocitopenia. Pode ocorrer sangramento com contagens mais elevadas na vigência de febre, sepse, anemia grave e outros defeitos hemostáticos, ou quando a função plaquetária for comprometida pelo uso de medicamentos. Algumas vezes, afirma-se que pacientes com púrpura úmida (sangramento mucocutâneo com bolhas de sangue) correm risco particularmente alto de eventos hemorrágicos súbitos e catastróficos. Por conseguinte, é de suma importância que o médico considere a gama de possibilidades quando estabelecer o diagnóstico e o manejo de um paciente com baixa contagem de plaquetas.

## DIAGNÓSTICO

Tipicamente, a primeira etapa no diagnóstico de um paciente com baixa contagem de plaquetas consiste em determinar se a trombocitopenia pode ser atribuída a aumento da destruição de plaquetas. à produção diminuída de plaquetas ou a hiperesplenismo. Ver abordagem para avaliação de pacientes com trombocitopenia crônica na Figura 163.1. Como não existe teste fácil para diferenciar essas três possibilidades, a avaliação clínica é fundamental. Por conseguinte, anamnese e exame físico completos, com atenção para as possíveis explicações da trombocitopenia, são obrigatórios. Deve-se dispensar atenção particular à duração dos sinais/sintomas, o que ajuda determinar se o paciente apresenta trombocitopenia aguda ou crônica. O médico também deve concentrar-se na exposição recente do paciente a novos medicamentos passíveis de induzir trombocitopenia como efeito colateral.

Os exames laboratoriais preliminares incluem hemograma completo com contagem diferencial, juntamente com exame do esfregaço de sangue periférico (Capítulo 148). Anormalidades no número ou na morfologia dos leucócitos ou dos eritrócitos (hemácias) podem indicar distúrbio inflamatório sistêmico ou patologia da medula óssea; a fragmentação de eritrócitos pode sugerir microangiopatia, como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU). A agregação das plaquetas no esfregaço de sangue periférico pode indicar que o paciente

apresenta pseudotrombocitopenia (Capítulo 162). Em geral, essa anomalia deve-se a um anticorpo que se liga às plaquetas e as aglutina apenas quando há hipocalcemia induzida pelo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) no tubo de coleta de sangue, ou quando se deixa esfriar a amostra de sangue em temperatura ambiente. Para excluir esse diagnóstico falso, é conveniente repetir a contagem de plaquetas em uma amostra de sangue que foi anticoagulada com heparina e mantida aquecida até a sua análise. Quaisquer testes adicionais para determinar a causa da trombocitopenia baseiam-se exclusivamente nas informações clínicas obtidas da anamnese e do exame do paciente. Por exemplo, o teste para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) seria prudente em um paciente com fatores de risco. Tipicamente, não há necessidade de aspirado e biopsia de medula óssea para pacientes com trombocitopenia que não apresentam outras alterações no hemograma e no esfregaço de sangue periférico. Entretanto, deve-se considerar a obtenção de aspirado e biopsia de medula óssea em pacientes mais velhos e naqueles cuja trombocitopenia seja progressiva ou nos quais o tratamento convencional não tenha sido efetivo.

## TRATAMENTO

Para pacientes com diminuição da produção de plaquetas, a base do tratamento consiste em transfusões de plaquetas (Capítulo 167). Entretanto, para aqueles com outras causas específicas, as transfusões de plaquetas podem ou não constituir uma opção terapêutica benéfica.

### Transfusões de plaquetas

Em geral, os médicos consideram o sangramento “úmido” muito mais grave do que o sangramento “seco”. Os sinais de sangramento úmido consistem em epistaxe, sangramento gengival, hemorragia digestiva, sangramento ou geniturinário e sangramento em acessos intravenosos. O sangramento seco é definido por equimoses ou petéquias (Figura 163.2). O sangramento úmido franco, que é claramente devido à trombocitopenia, é tratado, em geral, com transfusão de plaquetas

(Capítulo 167). A transfusão profilática de plaquetas para pacientes que não apresentam sangramento é motivo de controvérsia. Ao tomar a decisão de tratar ou não um paciente com trombocitopenia sem sangramento, o médico precisa considerar o tempo de vida curto das plaquetas (10 dias), a validade de 5 a 7 dias das plaquetas armazenadas e o potencial do paciente de desenvolver aloanticorpos antiplaquetários induzidos por transfusão. Em pacientes submetidos a tratamento para leucemia aguda, os ensaios clínicos realizados sustentam a prática de transfusões profiláticas de plaquetas quando a contagem plaquetária for inferior a 5.000/μℓ ou 10.000/μℓ, em vez de aguardar até a ocorrência de sangramento no paciente com trombocitopenia grave.[A1]

As indicações para transfusões profiláticas de plaquetas antes de procedimentos invasivos baseiam-se, em grande parte, na experiência clínica e na opinião de especialistas, e não em ensaios clínicos. As diretrizes atuais recomendam a transfusão de plaquetas quando os pacientes apresentam trombocitopenia hipoproliferativa induzida por tratamento e contagem de plaquetas inferior a 10.000/μℓ. A transfusão profilática de plaquetas também está indicada para pacientes com colocação eletiva de cateter venoso central, que apresentam contagens plaquetárias inferiores a 20.000/μℓ, bem como para pacientes submetidos a punção lombar diagnóstica eletiva ou a cirurgia não neuroaxial eletiva de grande porte, com contagem plaquetária abaixo de 50.000/μℓ (Tabela 163.2).[1,2] As transfusões de plaquetas devem continuar por alguns dias após a realização de procedimentos quando o risco de hemorragia ou as complicações decorrentes das hemorragias são elevados. Para procedimentos com risco extremamente alto, que envolvem os sistemas nervoso e ocular, as transfusões profiláticas de plaquetas devem continuar durante pelo menos 7 a 10 dias.

Uma unidade de sangue doado contém aproximadamente 50 bilhões de plaquetas. A infusão dessa quantidade de plaquetas no paciente deve aumentar a sua contagem em 20.000/μℓ

divididos pela área de superfície corporal do indivíduo em metros quadrados. Por conseguinte, a transfusão de uma unidade para um adulto de porte médio deve aumentar a contagem de plaquetas em cerca de 10.000 a 12.000/μℓ. As bolsas de plaquetas utilizadas para transfusão são tipicamente obtidas por mistura de plaquetas derivadas de quatro a seis doadores. Por conseguinte, uma “unidade” em um hospital pode derivar de mais doadores do que uma “unidade” obtida em outro hospital.

Podem-se obter grandes quantidades de plaquetas a partir de um único doador por meio da tecnologia da aférese (plaquetaférese) (Capítulo 167). Como há perda mínima de eritrócitos com essa técnica, a plaquetaférese possibilita a doação de um número muito grande de plaquetas por um indivíduo (equivalente ao número de plaquetas obtidas em seis unidades de sangue doado). Conforme discutido na seção seguinte, o risco de aloimunização das plaquetas dependente, em parte, do número de indivíduos que doam plaquetas a um paciente. Por conseguinte, a plaquetaférese de doador único pode minimizar o risco de aloimunização.

Vários ensaios cínicos tentaram estabelecer o número de plaquetas que deve ser transfundido em pacientes com trombocitopenia para manter a hemostasia e minimizar a exposição a hemocomponentes (Capítulo 167). O maior deles foi o estudo multicêntrico Platelet Dose (PLADO).[A2] Nesse estudo, pacientes com trombocitopenia foram randomizados para receber transfusões de plaquetas em baixa dose (110 bilhões/$m^2$), em dose média (220 bilhões/$m^2$) ou em dose alta (440 bilhões/$m^2$), enquanto se recuperavam de transplante de células-tronco hematopoéticas. Os pacientes que receberam terapia de baixa dose necessitaram de transfusões de plaquetas mais frequentes. Entretanto, de modo geral, receberam menor número de plaquetas transfundidas durante o estudo. É importante assinalar que as complicações hemorrágicas foram idênticas com todas as estratégias de transfusão de plaquetas. Esse estudo demonstra que doses baixas de plaquetas (110 bilhões/$m^2$ de área de

superfície corporal) são tão seguras quanto doses maiores em pacientes com trombocitopenia hipoproliferativa que estão recebendo terapia profilática com transfusão de plaquetas.

Várias complicações da terapia com transfusão de plaquetas merecem ser mencionadas (Capítulo 167). Em primeiro lugar, alguns pacientes podem ficar aloimunizados contra antígenos plaquetários e se tornar refratários a futuras transfusões (o que é discutido de modo detalhado, mais adiante). Em segundo lugar, a contaminação bacteriana das plaquetas armazenadas é uma complicação muito mais comum do que o risco infeccioso associado às transfusões de hemácias. Ao contrário das hemácias, que são armazenadas congeladas após coleta do sangue doado, as plaquetas são sensíveis a temperaturas frias e, portanto, precisam ser armazenadas em temperatura ambiente. Esse método de armazenagem resulta em maior proliferação bacteriana nas bolsas de transfusão. A sepse bacteriana associada à transfusão é uma das causas mais frequentemente notificadas de morte induzida por transfusão nos EUA, e as transfusões de plaquetas são os hemocomponentes mais comumente associados à sepse. Deve-se assinalar também que o armazenamento de plaquetas em temperatura ambiente contribui para a sua curta validade, que é de cerca de 5 a 7 dias. Diferentemente do risco associado à infecção bacteriana, o risco de infecção viral decorrente das transfusões de plaquetas não é maior do que o das transfusões de hemácias. Com uma única unidade de plaquetas, o risco de exposição ao HIV é de menos de 1 em 1,5 a 2 milhões, o risco de exposição ao vírus da hepatite B é inferior a 1 em 200.000, e o risco de exposição ao vírus da hepatite C é de menos de 1 em 1 a 2 milhões.

As transfusões de plaquetas foram consideradas contraindicadas para a trombocitopenia causada por PTT ou TIH. Entretanto, essa recomendação baseia-se totalmente em relatos retrospectivos de eventos trombóticos que ocorreram logo após a administração de transfusões de plaquetas a esses pacientes.[3] Essa recomendação não se baseia em ensaios randomizados,

planejados para estudar essa questão. Como os eventos trombóticos são uma complicação conhecida da PTT e da TIH, é difícil determinar se os trombos que ocorreram nesses pacientes foram devidos às transfusões de plaquetas ou meramente ao risco pró-trombótico intrínseco de PPT e TIH. De qualquer modo, geralmente não há indicação para transfusões de plaquetas em pacientes com PTT e TIH, visto que a trombose constitui um risco muito maior do que a hemorragia nesses distúrbios.

**Paciente refratário à transfusão**

Muitos pacientes não apresentam elevação ideal da contagem de plaquetas após a administração de transfusão. Embora existam várias definições de refratariedade às plaquetas, é mais simples basear essa definição na cronologia da perda de plaquetas após a transfusão. Os pacientes que não apresentam a elevação prevista da contagem de plaquetas (entre 10.000/μℓ e 12.000/μℓ para cada unidade de plaquetas doadas) devem ter a sua contagem de plaquetas verificada antes da próxima transfusão, 1 hora após a transfusão e mais uma vez 24 horas depois. Se for constatada elevação apropriada da contagem de plaquetas 1 hora após a transfusão, mas queda substancial dentro de 24 horas, o paciente apresenta consumo contínuo de plaquetas. Com frequência, essa condição é observada em pacientes com sepse, CID, hemorragia ativa grave ou, algumas vezes, destruição imune das plaquetas mediada por fármacos. Nessas situações, a melhor opção consiste em tratar a causa subjacente e continuar a sustentar o paciente com transfusões de plaquetas, conforme clinicamente indicado. Como alternativa, alguns pacientes não conseguem apresentar um aumento significativo das plaquetas, mesmo 1 hora após a transfusão. Esses pacientes podem apresentar (1) hiperesplenismo; (2) autoanticorpo que elimina não apenas as plaquetas endógenas, mas também as plaquetas alogênicas de doadores (conforme observado em pacientes com PTI ou em alguns pacientes com destruição imune das plaquetas mediada por fármacos) ou (3) aloanticorpos que reagem com antígenos nas plaquetas transfundidas.

Ocorre desenvolvimento de aloanticorpos em cerca de 20% dos pacientes expostos repetidamente a transfusões de plaquetas, e esses casos apresentam algumas das questões de tratamento mais desafiadoras da medicina de transfusão (Capítulo 167). Os aloanticorpos podem ser dirigidos contra antígenos leucocitários humanos (HLA) da classe I (HLA-A e HLA-B) ou contra antígenos específicos das plaquetas existentes na superfície destas últimas. Tendo em vista que os antígenos HLA da classe II na superfície dos leucócitos parecem ser essenciais para o desenvolvimento de anticorpos direcionados contra antígenos HLA da classe I, os esforços para eliminar a contaminação de leucócitos nas preparações de transfusão plaquetária podem minimizar a formação de aloanticorpos. Por conseguinte, os filtros que retêm os leucócitos durante as transfusões são úteis para impedir que os pacientes se tornem refratários a futuras transfusões de plaquetas. Após o desenvolvimento de aloanticorpos contra plaquetas transfundidas, o médico e o banco de sangue devem procurar identificar se o aloanticorpo está dirigido contra um antígeno do HLA de classe I ou contra um antígeno plaquetário específico. Se for possível identificar o aloanticorpo, podem-se utilizar plaquetas derivadas de doadores tipados para um antígeno HLA da classe I ou o antígeno plaquetário específico. Corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, esplenectomia e fator VIIa recombinante não são, provavelmente, úteis na manutenção da homeostasia em pacientes com trombocitopenia refratária às plaquetas. Agentes antifibrinolíticos (p. x., ácido ε-aminocaproico) podem ser úteis para pacientes com sangramento localizado predominantemente na cavidade oral ou no sistema geniturinário. Entretanto, os agentes antifibrinolíticos estão contraindicados para pacientes com CID (Capítulo 166), porque podem precipitar eventos trombóticos.

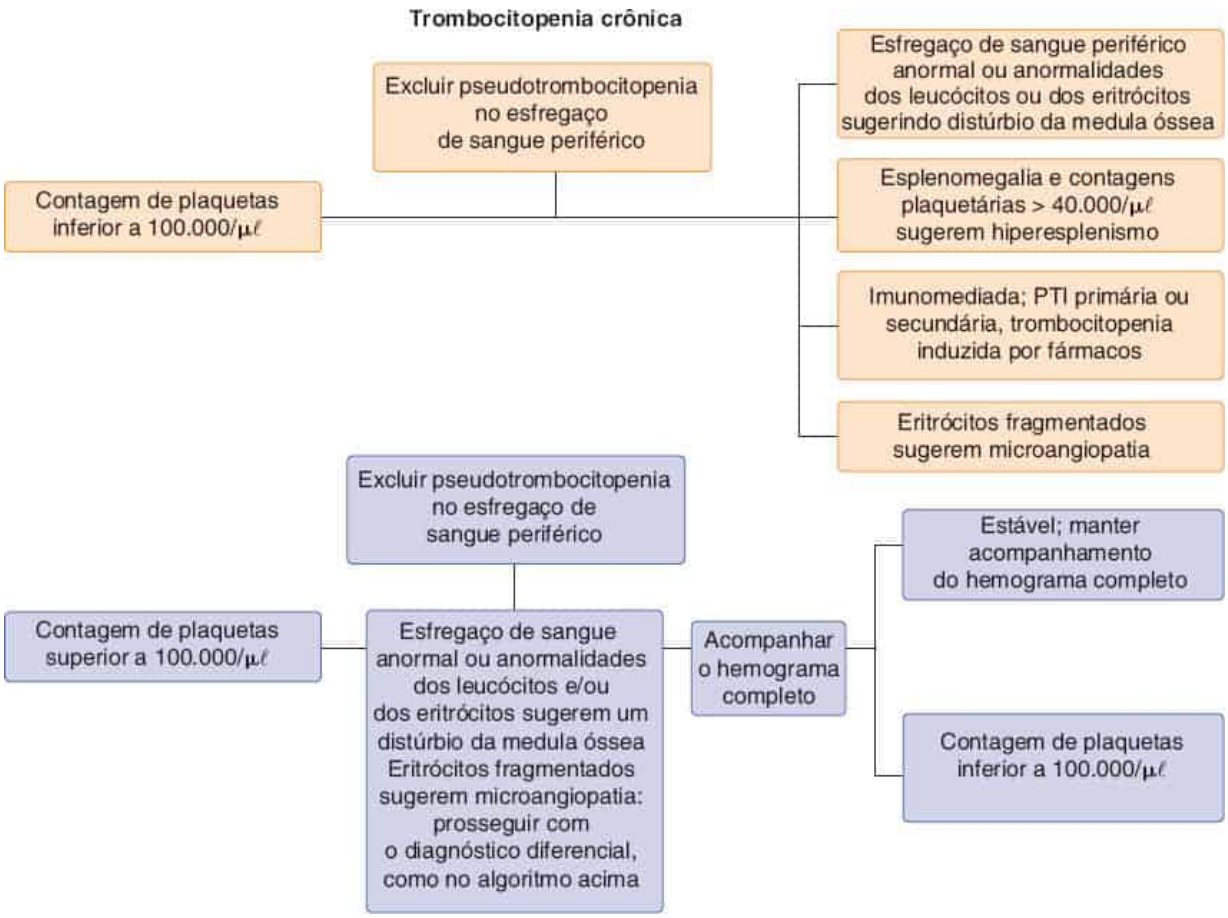


**FIGURA 163.1 Abordagem sistemática para avaliação de trombocitopenia crônica.** PTI = púrpura trombocitopênica idiopática (imune).

**FIGURA 163.2** **Petéquias.** Múltiplas máculas pontilhadas, eritematosas, que não clareiam à pressão, encontradas predominantemente na pele dos membros pendentes em pacientes com trombocitopenia grave.

| Tabela 163.2 | Contagem mínima de plaquetas sugerida antes de procedimentos invasivos. |
|---|---|
| **PROCEDIMENTOS DE RISCO MUITO ALTO – 75.000/μℓ A 100.000/μℓ** | |
| Neurocirurgia | |
| Cirurgia ocular (exceto cirurgia de catarata) | |
| Cirurgia de tireoide | |
| Prostatectomia | |
| **PROCEDIMENTOS DE RISCO MODERADO – 50.000/μℓ** | |
| Biopsia hepática | |
| Extração dentária | |

| |
|---|
| A maioria dos procedimentos cirúrgicos |
| **PROCEDIMENTOS DE BAIXO RISCO – 30.000/µℓ** |
| Endoscopia sem biopsia<br>Broncoscopia sem biopsia<br>Punção lombar (com técnica cuidadosa e sem injeção intratecal) |
| **PROCEDIMENTOS DE RISCO MUITO BAIXO – SEM NECESSIDADE DE TRANSFUSÕES DE PLAQUETAS** |
| Biopsia da medula óssea<br>Cirurgia de catarata |

## CAUSAS ESPECÍFICAS DA TROMBOCITOPENIA

### Trombocitopenia induzida por fármacos

#### BIOPATOLOGIA

A trombocitopenia induzida por fármacos constitui uma das causas mais frequentes de citopenias avaliadas pelos médicos.[4,5] Normalmente, a trombocitopenia induzida por fármacos resulta de uma reação imune desencadeada pelo fármaco ou por um de seus metabólitos. Algumas vezes, o medicamento é simplesmente depositado sobre a superfície das plaquetas, e os anticorpos antifármacos levam a uma eliminação acelerada das plaquetas, principalmente no baço. Com mais frequência, o fármaco liga-se a uma proteína na superfície da plaqueta e induz a expressão de um neoantígeno, que finalmente é reconhecido pelo sistema imune. Na ausência do fármaco ou de seus metabólitos, esse neoantígeno plaquetário desaparece e ocorre resolução lenta da trombocitopenia, à medida que novas plaquetas são liberadas da medula óssea. A destruição imunomediada das plaquetas explica a maioria dos casos de trombocitopenia induzida por fármacos, porém existem algumas exceções. Por exemplo, a quimioterapia e outras toxinas da medula óssea podem diminuir a produção de plaquetas

e, portanto, induzir trombocitopenia por meio de um mecanismo independente do sistema imune.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A trombocitopenia induzida por medicamentos pode ter uma ter evolução leve, moderada ou até mesmo grave. Quase todos os tipos de trombocitopenia induzida por fármacos predispõem o paciente a complicações hemorrágicas, mas não trombóticas. A exceção notável a essa regra é a trombocitopenia induzida por heparina (discutida separadamente na próxima seção). Um cenário clínico comum é de um paciente infectado ou em estado crítico, que desenvolve trombocitopenia abrupta. Nessa situação, pode ser difícil definir se a trombocitopenia resulta da doença recente (como infecção bacteriana ou viral) ou de seu tratamento (como antibiótico ou outro medicamento não relacionado). Outro dilema diagnóstico difícil é diferenciar a trombocitopenia induzida por fármacos da PTI. Para essa distinção, a história clínica do paciente pode ser útil. A trombocitopenia gradualmente progressiva é mais consistente com PTI do que a induzida por medicamento. Por outro lado, o rápido início de trombocitopenia após a instituição de novo medicamento indica que o fármaco é o responsável mais provável. O tempo decorrido entre a instituição do fármaco agressor e o desenvolvimento de trombocitopenia não foi bem documentado na maioria dos medicamentos. Entretanto, a trombocitopenia surge tipicamente alguns dias ou semanas após a administração da maioria dos medicamentos com esse tipo de toxicidade. Presumivelmente, esse espaço de tempo representa o período necessário para que o paciente desenvolva uma resposta imune contra o complexo plaqueta-fármaco. Os medicamentos que foram tomados com segurança durante anos antes do início da trombocitopenia têm pouca probabilidade de serem os agentes agressores. Além de uma avaliação dos medicamentos prescritos, é necessária uma análise cuidadosa e abrangente dos medicamentos de venda livre usados pelo paciente. Os agentes que contêm quinina lideram a lista de medicamentos frequentemente não prescritos que podem induzir trombocitopenia potencialmente fatal. Com frequência, a quinina é encontrada em comprimidos de venda livre para cãibras de perna. Até mesmo a quinina presente na água tônica pode provocar

trombocitopenia grave ("púrpura do gim tônica") quando ingerida por certos pacientes, visto que a maioria dos casos de trombocitopenia imunomediada induzida por fármacos não está relacionada com a dose do fármaco.

## DIAGNÓSTICO

Alguns medicamentos têm probabilidade muito maior de induzir trombocitopenia do que outros. A Tabela 163.3 fornece uma lista parcial de fármacos que, com frequência, induzem esse tipo de toxicidade. Um banco de dados *online* muito útil (www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html) fornece uma lista e atualiza periodicamente o nível de evidência de fármacos específicos passíveis de induzir trombocitopenia. Com exceção dos testes para TIH, os exames laboratoriais para a trombocitopenia induzida por fármacos não têm aplicabilidade disseminada. Em geral, a trombocitopenia induzida por fármacos só é comprovada em retrospecto, quando a contagem de plaquetas melhora após a interrupção do medicamento suspeito. Mesmo assim, o diagnóstico não é conclusivo, a não ser que a trombocitopenia torne a ocorrer após o paciente receber mais uma vez o fármaco (uma prática que quase nunca é recomendada).

## TRATAMENTO

O romiplostim, um agonista do receptor de trombopoetina administrado semanalmente por via subcutânea, em doses tituladas, pode reverter a trombocitopenia induzida por quimioterapia e possibilitar a retomada da quimioterapia em uma alta proporção de pacientes.[A2b] O melhor método para tratar a maioria dos outros casos de trombocitopenia induzida por fármacos consiste em interromper todos os medicamentos agressores suspeitos. Em geral, não há necessidade de nenhum outro tratamento. Normalmente, a trombocitopenia começa a regredir sem outra intervenção dentro de alguns dias a 1 semana após a interrupção do fármaco. As exceções notáveis envolvem fármacos com meia-vida particularmente longa. Sulfonamidas,

quinina e quinidina sabidamente induzem trombocitopenia grave ou até mesmo potencialmente fatal. Em pacientes com trombocitopenia profunda (< 10.000/μℓ a 15.000/μℓ) ou com alto risco de sangramento, indicam-se transfusões de plaquetas. Se não for possível excluir de modo confiável a PTI e se a trombocitopenia for potencialmente fatal, pode-se iniciar também o tratamento específico para PTI (ver mais adiante, neste capítulo).

| Tabela 163.3 | Fármacos que estão fortemente associados à trombocitopenia. |
|---|---|
| **ANTIBIÓTICOS E AGENTES ANTIVIRAIS** | |
| Quinina, quinidina | |
| Penicilina | |
| Cefalosporina | |
| Vancomicina | |
| Sulfametoxazol-trimetoprima | |
| Sulfonamidas, sulfonilureias | |
| Linezolida | |
| Valaciclovir | |
| Ganciclovir | |
| Indinavir | |
| **MEDICAMENTOS DE AÇÃO CARDIOVASCULAR** | |
| Abciximabe | |
| Tirofibana | |
| Eptifibatida | |
| Salicilatos | |

| |
|---|
| Digoxina |
| Furosemida |
| **OUTROS** |
| Cimetidina |
| Ranitidina |
| Famotidina |
| Valproato |
| Interferona |
| Oxaliplatina |

## Trombocitopenia induzida por heparina

### EPIDEMIOLOGIA

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é um caso especial de trombocitopenia imunomediada induzida por fármacos, associada à trombose arterial e venosa, e não a sangramento.[6–8] É observada em 2 a 5% dos pacientes expostos à heparina não fracionada e em 0,7% dos pacientes aos quais se administra heparina de baixo peso molecular. A TIH quase nunca ocorre em pacientes expostos apenas ao fondaparinux.

### BIOPATOLOGIA

As plaquetas secretam uma proteína, denominada fator plaquetário 4 (FP4), que pode ligar-se à heparina. A TIH é causada por um anticorpo que se liga a esse complexo FP4-heparina (Figura 163.3). Grandes complexos de anticorpos direcionados contra o FP4 ligado à heparina acumulam-se na superfície das plaquetas. Algumas vezes, essas imunoglobulinas anti-FP4 ligam-se a receptores Fc que também estão presentes na superfície da plaqueta, levando à ativação das plaquetas, liberação de mais FP4 e a um ciclo de eventos que leva ao estímulo de mais plaquetas. Por fim, isso também à ativação da cascata da coagulação, provavelmente por meio de

exposição do fator tecidual na superfície dos macrófagos ativados. A ativação das plaquetas e a cascata da coagulação resultam na formação de trombos e desenvolvimento de trombocitopenia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Quando ocorre trombocitopenia em um paciente hospitalizado, é obrigatório pensar em TIH. Os pacientes com essa síndrome frequentemente apresentam múltiplas causas potenciais de trombocitopenia (como infecções ou outros medicamentos). Por conseguinte, é importante considerar essas outras causas. Estudos retrospectivos de grande porte da TIH sugeriram que o início da trombocitopenia em relação ao início da heparinoterapia é útil para estabelecer ou excluir esse diagnóstico. Tipicamente, a TIH imunomediada ocorre 4 a 14 dias após o paciente receber heparina por qualquer via (pode ocorrer até mesmo após injeções subcutâneas de “minidose” de heparina ou após doses extremamente baixas de irrigação de acesso intravenoso com heparina). Esse espaço de tempo de 4 a 14 dias entre a exposição à heparina e o aparecimento de TIH deve-se ao tempo que a resposta imune leva para produzir os anticorpos necessários contra o complexo heparina-FP4. Alguns pacientes que foram expostos à heparina nos últimos meses já podem apresentar anticorpos contra o complexo heparina-FP4 na sua circulação. Por conseguinte, quando esses pacientes são novamente expostos à heparina, podem apresentar início agudo de TIH, até mesmo no primeiro dia de reinício da heparina. Entretanto, independentemente da pré-exposição ou não à heparina, os anticorpos da TIH ativadores de plaquetas podem ser detectados no início da queda da contagem plaquetária relacionada com a TIH.

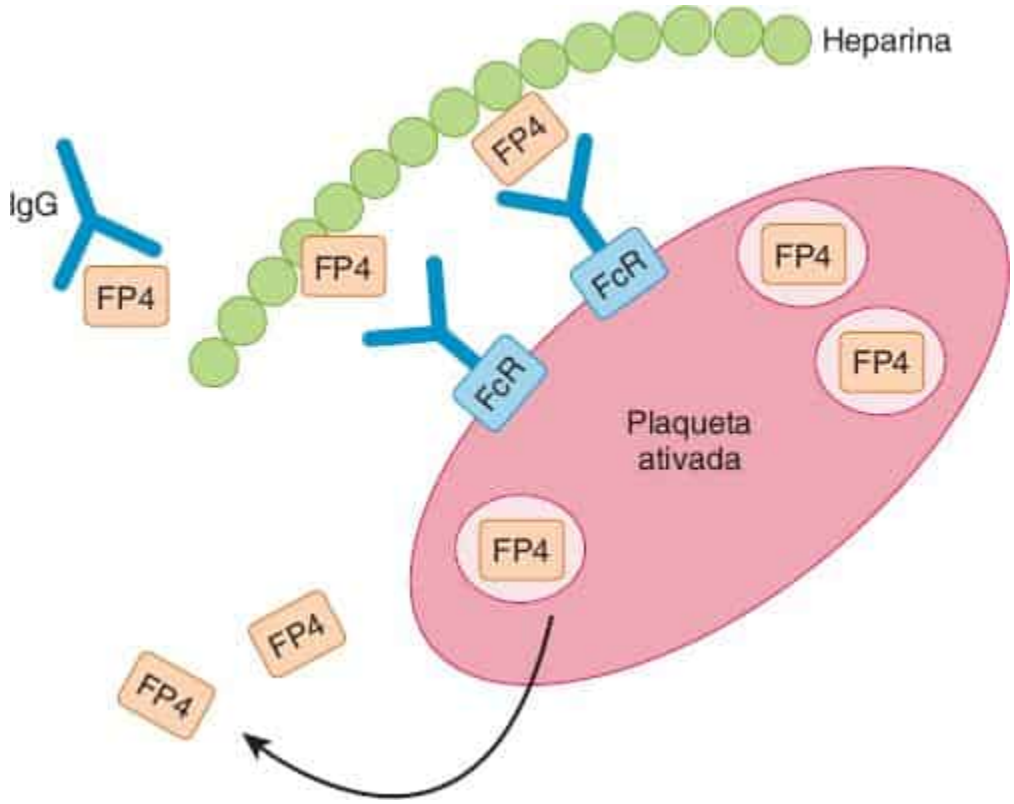


**FIGURA 163.3 Fisiopatologia da trombocitopenia induzida por heparina.** O fator plaquetário 4 (FP4) é uma proteína armazenada nos grânulos das plaquetas e secretada com a ativação dessas plaquetas. A heparina pode ligar-se ao FP4 e induzir uma mudança conformacional do FP4 que, em alguns pacientes, produz uma resposta imune mediada por anticorpos. Grandes complexos de imunoglobulina (Ig), heparina e FP4 podem acumular-se na superfície da plaqueta e estimulá-la quando a porção Fc do anticorpo interage com o receptor FcγRII (FcR) da plaqueta. Uma vez ativadas, as plaquetas contribuem para a trombose. Além disso, as plaquetas ativadas secretam mais FP4, o que perpetua o processo.

A cronologia singular da TIH de início agudo nas primeiras horas após nova exposição à heparina e o desenvolvimento mais típico de TIH 4 a 14 dias após a exposição inicial ressaltam a importância da obtenção de uma anamnese cuidadosa e criteriosa para estabelecer o diagnóstico. Deve-se

suspeitar de TIH em todo paciente que desenvolve trombocitopenia durante a heparinoterapia. É importante assinalar que a contagem normal de plaquetas varia amplamente (140.000/μℓ a 450.000/μℓ), e alguns pacientes apresentam diminuição substancial da contagem plaquetária, embora permaneçam dentro da faixa da normalidade. Por conseguinte, uma diminuição de mais de 50% na contagem de plaquetas de um paciente tratado com heparina deve levantar a suspeita dessa síndrome. Deve-se suspeitar também de TIH em todo paciente que desenvolve um episódio trombótico durante a heparinoterapia. Alguns utilizaram o sistema de escore 4T para avaliar clinicamente a probabilidade de TIH, em oposição a uma causa diferente de trombocitopenia. O escore 4T utiliza uma combinação de queda da contagem de plaquetas, momento em que ocorre a queda da contagem, ocorrência concomitante de trombose e outras causas potenciais de trombocitopenia para levar a uma probabilidade clínica de TIH, que é de baixa probabilidade, probabilidade intermediária ou alta probabilidade.

Embora os anticorpos contra o complexo heparina-FP4 estejam quase sempre presentes em pacientes com TIH, esses anticorpos também são frequentemente encontrados em pacientes tratados com heparina que não apresentam esse distúrbio (*i. e.*, pacientes que não apresentam trombocitopenia nem trombose). Existem duas categorias gerais de exames laboratoriais para estabelecer o diagnóstico de TIH: ensaios funcionais e ensaios imunológicos (Tabela 163.4). Os ensaios funcionais analisam se a combinação de heparina e plasma do paciente pode induzir as plaquetas normais a sofrer agregação ou secretar serotonina. Esses ensaios exibem especificidade muito alta, porém sensibilidade relativamente baixa. Os ensaios imunológicos testam o plasma do paciente para anticorpos que se ligam que ao complexo heparina-FP4. Esses ensaios apresentam sensibilidade muito alta, porém carecem de especificidade. Alguns estudos mostram a existência de uma boa correlação entre a quantidade de anticorpos anti-FP4 presentes (conforme determinado pela densidade óptica de um imunoensaio à base de ELISA) e a probabilidade de que o paciente tenha TIH clinicamente significativa. Um *ensaio imunológico negativo* é extremamente útil para excluir esse diagnóstico, enquanto um *ensaio funcional positivo* é útil para confirmar o diagnóstico de TIH. Podem ser necessários vários dias para obter os resultados do teste. Por conseguinte, na

prática, esses ensaios laboratoriais só fornecem informações confirmatórias. As decisões clínicas urgentes *não* devem ser adiadas até que esses resultados sejam disponíveis. O momento de desenvolvimento da trombocitopenia em relação à exposição à heparina e o grau de queda das plaquetas constituem os aspectos mais importantes da informação necessários para o médico na avaliação de um paciente com suspeita de TIH.

Como as plaquetas são consumidas à medida que são ativadas, a apresentação clínica da TIH consiste em trombocitopenia. Entretanto, é incomum que a trombocitopenia provoque sangramento em pacientes com TIH. Em vez disso, a TIH é um distúrbio extremamente pró-trombótico. Tromboses, tanto venosas quanto arteriais, são comuns na TIH. Os pacientes com TIH que não têm trombose na apresentação inicial ainda apresentam 20 a 30% de chance de desenvolver trombos nos 30 dias seguintes. Entretanto, a incidência de eventos clínicos relacionados com a TIH é maior imediatamente após o diagnóstico. Mais importante ainda é o fato de que os estudos clínicos realizados mostraram que a interrupção da heparina isolada frequentemente não consegue prevenir o desenvolvimento de novos eventos trombóticos.

**Tabela 163.4 Ensaios laboratoriais para trombocitopenia induzida por heparina.**

| ENSAIO | SENSIBILIDADE (%) | ESPECIFICIDADE (%) |
|---|---|---|
| Ensaio funcional (p. ex., ensaio de liberação da serotonina) | 56 a 100% | > 95% |
| Imunoensaio enzimático de FP4/heparina (ELISA) | 99% | 30 a 70% |

ELISA = ensaio imunossorvente ligado à enzima; FP4 = fator plaquetário 4.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Se houver suspeita de TIH em um paciente, toda a heparina deve ser interrompida imediatamente. Isso inclui injeções subcutâneas de “minidoses” de heparina, irrigação de acessos intravenosos com heparina e heparina de baixo peso molecular. Até mesmo os cateteres intravenosos recobertos por heparina devem ser removidos. Uma anticoagulação alternativa, como os inibidores diretos da trombina, a argatrobana ou a lepirudina (dependendo da função renal e hepática), o heparinoide de baixo peso molecular, danaproide, ou, mais recentemente, a dabigatrana,[9] um inibidor direto da trombina, deve ser administrada, pelo menos até a normalização da contagem de plaquetas. Embora não tenham sido bem estudados (nem aprovados pela FDA), tanto a bivalirudina quanto o fondaparinux parecem constituir alternativas viáveis. Existem relatos de coortes extremamente pequenas de pacientes com TIH tratados com anticoagulantes orais diretos. Entretanto, essa abordagem não foi estudada o suficiente para que seja recomendada com segurança. Por outro lado, heparina de baixo peso molecular não deve ser utilizada, porque pode apresentar reação cruzada com os anticorpos patológicos da TIH. A varfarina também não deve ser administrada inicialmente em casos de TIH aguda, em virtude de seu efeito terapêutico tardio e de sua associação a gangrena venosa dos membros. Entretanto, quando a contagem de plaquetas retorna a seus valores normais depois de um episódio agudo de TIH, a varfarina pode ser lentamente introduzida, em uma dose de 5 mg ou menos ao dia, e aumentada de maneira gradual para alcançar uma razão normalizada internacional (RNI ou INR) de 2 a 3 durante pelo menos 4 a 6 semanas, visto que a TIH representa um fator de risco para tromboembolismo venoso subsequente. Como os pacientes raramente apresentam trombocitopenia profunda em consequência de TIH isolada, transfusões de plaquetas habitualmente não são necessárias. De fato, alguns relatos sugerem que as transfusões de plaquetas podem efetivamente

precipitar complicações trombóticas, embora essa premissa permaneça controversa.

Se a heparina de baixo peso molecular for utilizada para profilaxia, em vez de heparina não fracionada, o risco de TIH é muito menor. Em um programa intervencionista, por exemplo, a taxa de TIH declinou em mais de 50%.[10]

## Coronavírus-2019

A COVID-19 (Capítulo 342A) ou a vacinação contra o SARS-CoV-2 pode, em raros casos, resultar em trombocitopenia trombótica imune causada por anticorpos ativadores de plaquetas contra o fator plaquetário 4.[10b,10c] As manifestações clínicas são semelhantes as da trombocitopenia imune induzida por heparina, com predileção por trombose venosa, embolia pulmonar e trombose de seio venoso cerebral.[10d] O tratamento consiste em anticoagulação, mas o melhor esquema ainda não é conhecido.

## Sepse

Juntamente com a exposição a determinados fármacos, as infecções bacterianas e virais estão entre as causas mais comuns de trombocitopenia aguda em pacientes hospitalizados.[11] A trombocitopenia aguda pode ser causada pela deposição de complexos anticorpo-antígeno na superfície das plaquetas, por meio de um fenômeno de "espectador inocente". Em seguida, essas plaquetas recobertas por anticorpos são eliminadas do sistema circulatório por macrófagos que expressam o receptor Fc no baço. A trombocitopenia associada a infecções também pode ser causada por CID (conforme discutido no Capítulo 166). É digno de nota que os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Capítulo 342A) geralmente apresentam contagens de plaquetas normais ou elevadas apesar de níveis de dímero D elevados semelhantes aos dos pacientes com CID. O tratamento da trombocitopenia induzida por sepse é direcionado para a causa subjacente, juntamente com administração de transfusões de plaquetas, conforme clinicamente indicado.

## Púrpura trombocitopênica idiopática (imune)

### DEFINIÇÃO

A PTI é um distúrbio autoimune, causado por autoanticorpos antiplaquetários circulantes. Pode-se observar também um quadro semelhante à PTI em pacientes com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), em distúrbios linfoproliferativos de baixo grau, como a leucemia linfocítica crônica (ver Capítulo 174) e na infecção pelo HIV (Capítulo 366).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Originalmente, acreditava-se que a PTI fosse uma doença que acometia mulheres jovens. Embora essa descrição seja adequada em muitos casos, dados mais recentes indicam que a PTI pode ocorrer em pacientes de qualquer sexo e qualquer idade. A PTI é uma doença crônica e recorrente na maioria dos adultos acometidos. Isso contrasta nitidamente com os pacientes pediátricos, que em geral sofrem de PTI aguda e raramente apresentam a variante crônica desse distúrbio.

Ao contrário dos pacientes com deficiências de fatores de coagulação que apresentam sangramento tecidual profundo, os indivíduos com PTI (ou com outros distúrbios das plaquetas) normalmente apresentam sangramento mucocutâneo excessivo. Em consequência, o médico deve investigar se o paciente percebeu a ocorrência de epistaxe, sangramento gengival, equimoses fáceis, hematúria, melena ou hematoquezia. As pacientes também devem ser questionadas sobre alterações da menstruação. O exame físico deve se concentrar particularmente em sinais de sangramento mucocutâneo. O paciente deve ser examinado minuciosamente à procura de petéquias (Figura 163.2) e equimoses, bem como evidências de hemorragia na conjuntiva, na retina e no sistema nervoso central.

### DIAGNÓSTICO

Em pacientes com PTI, o hemograma completo geralmente está normal exceto pela trombocitopenia, e o esfregaço de sangue periférico é notável

apenas pelo número diminuído de plaquetas, algumas das quais podem ser maiores do que o normal. Não há esplenomegalia, a não ser que a PTI seja causada por um distúrbio subjacente, como linfoma, que está associado a esplenomegalia. Em geral, não há necessidade de exame de medula óssea quando há apenas trombocitopenia no hemograma completo e esfregaço de sangue periférico. Se forem realizados, o aspirado e a biopsia de medula óssea de pacientes com PTI tipicamente revelam quantidades normais ou aumentadas de megacariócitos. Entretanto, o restante da medula óssea é normal nos demais aspectos. Esses achados na medula assemelham-se aos observados na medula óssea de pacientes com outras formas de trombocitopenia por destruição plaquetária, como a trombocitopenia induzida por fármacos. Os ensaios para anticorpos antiplaquetários não são sensíveis ou específicos o suficiente e, portanto, não devem ser realizados. A PTI precisa ser diferenciada da síndrome rara de trombocitopenia cíclica na qual as contagens de plaquetas retornam espontaneamente aos valores normais e o sangramento, mesmo quando a contagem de plaquetas atinge seu nível mais baixo, tende a ser discreto.[11b]

## TRATAMENTO

### Tratamento de Primeira Linha

O manejo inicial da PTI é orientado pelos sinais/sintomas e pela contagem de plaquetas.12 Pacientes assintomáticos com contagens de plaquetas superiores 1 30.000/mcL podem ser acompanhados sem tratamento (Tabela 163.6). Se o paciente apresentar sangramento ou contagem de plaquetas inferior a 30.000/mcL, prednisona (1 mg/kg/dia VO) ou dexametasona em alta dose (pulsos de 4 dias de 40 mg/dia por via intravenosa, a cada 28 dias por vários ciclos), são efetivos (Tabela 163.5), e alguns ensaios clínicos mostram resultados superiores com a dexametasona, enquanto outros (incluindo o ensaio clínico de maior porte) não demonstram nenhuma diferença nas taxas de resposta a longo prazo.[A3]

## Tratamento de Segunda Linha

Rituximabe, um anticorpo monoclonal murino “humanizado” contra CD20 (um antígeno de células B), é amplamente utilizado em pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha. As taxas de resposta variam de modo significativo dentre os estudos, de 28 a 44% em ensaios clínicos de maior porte. Em um estudo de 133 pacientes adultos recémdiagnosticados com PTI, com acompanhamento de até 4 anos, a combinação de rituximabe (375 mg/m$^2$ IV, 1 vez/semana, durante 4 semanas) com dexametasona (40 mg/dia VO, durante 4 dias) induziu uma taxa de resposta mais alta e maior tempo até a recidiva do que a dexametasona isoladamente. [A4] Entretanto, houve aumento dos eventos adversos de graus 3 e 4 quando o rituximabe foi combinado com dexametasona.

Foram desenvolvidos peptídios que se ligam ao receptor de trombopoietina (TPO) e o ativam; esses agentes são denominados *agonistas dos receptores* de TPO ou *agentes de estimulação da trombopoese* (TSA ). Como esses fármacos recombinantes exibem pouca semelhança estrutural com a TPO nativa, eles não desencadeiam a formação de anticorpos anti-TPO autoimunes.

Romiplostim é um agonista da trombopoetina (TPO) constituído por algumas cópias de um peptídio ligador de receptor *spliced* em um anticorpo recombinante; competes com a TPO pela ligação com o receptor de TPO e ativa o receptor como o faria a TPO endógena. [A4b] Outro agonista de receptor de TPO é o eltrombopague, um agente oral que ativa o receptor de TPO por meio de conexão com a região transmembrana do receptor. [A4c] Tanto o Romiplostim, administrado por via SC, quanto o eltrombopague, administrado por via oral, conseguem elevar as contagens de plaquetas em aproximadamente 70% dos pacientes com PTI. [A4d] Vale mencionar que esses agentes também promovem elevação das contagens de plaquetas de pacientes com PTI que são refratários a outras modalidades terapêuticas, inclusive esplenectomia. Todavia, foram relatados eventos

adversos, inclusive fibrose da medula óssea e tromboembolismo.[13] Também deve ser mencionado que os efeitos desses agentes desaparecem logo após a interrupção da administração deles.

Fostamatinibe, que é um inibidor oral de tirosinoquinase esplênica (na dose de 100 mg duas vezes ao dia, aumentando para 150 mg duas vezes ao dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de 50.000/ml após 4 semanas de terapia), pode ser útil para pacientes que não responderam a múltiplas outras terapias. A4e Promove uma taxa de resposta inicial de 40% a 45% e 18% de taxa de resposta estável com terapia contínua em pacientes com trombocitopenia imune crônica previamente tratada. Os efeitos colaterais incluem diarreia, náuseas, hipertensão arterial sistêmica e neutropenia.[13b]

## PTI refratária

Pacientes com PTI refratária podem precisar de esplenectomia ou outros medicamentos imunossupressores. Outros agentes imunomoduladores, como imunoglobulina intravenosa (IGIV), imunoglobulina anti-Rh (anti-D), ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetila, dapsona, interferona e etanercepte, também podem ser úteis (Tabela 163.6).[13c,13d] A esplenectomia consegue induzir resposta duradoura em aproximadamente 66% a 70% dos pacientes.[14,15] Cerca de 50% dos outros pacientes que não apresentam contagens de plaquetas normais após a esplenectomia alcançam resposta parcial que é clinicamente significativa.

Infelizmente, 10 a 15% dos pacientes não se beneficia da esplenectomia. Não existe exame complementar preditivo da resposta de um determinado paciente a esse tratamento, embora os respondedores iniciais aos esteroides tendem a apresentar desfechos melhores. Deve ser mencionado que a esplenectomia está associada pequenos riscos em longo prazo de infecções e trombose (Capítulo 159).

Os pacientes com PTI que apresentam trombocitopenia grave (< 5.000 plaquetas/μ ℓ >) ou aqueles que sofrem hemorragia interna devem ser tratados imediatamente com altas doses de corticosteroides em pulso e IgIV. Podem-se administrar transfusões de plaquetas concomitantemente com IgIV para a hemorragia crítica. Em pacientes Rh-positivos que não tiverem sido esplenectomizados, a imunoglobulina anti-D pode substituir a IgIV. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem hemólise com esse tratamento.

| Tabela 163.5 | Terapia para o manejo inicial da púrpura trombocitopênica idiopática. |
|---|---|

**CORTICOSTEROIDES**

O efeito é dose-dependente – aproximadamente 80% dos pacientes respondem a uma dose de 1 mg/kg/dia. A toxicidade também aumenta com a dose e a duração do tratamento, e os efeitos colaterais incluem intolerância à glicose, imunossupressão, osteoporose e cataratas. A recidiva é típica quando o tratamento é gradualmente reduzido e suspenso. Foi relatado que a dexametasona em alta dose (40 mg/dia, durante 4 dias) apresenta uma taxa de resposta inicial mais alta e, em geral, é mais bem tolerada do que a prednisona, 1 mg/kg/dia, durante 4 semanas, seguida por redução gradual da dose como tratamento de primeira linha inicial.

**IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA**

O efeito é mais rápido do que a prednisona diariamente. É administrada em uma dose de 1 g/kg/dia durante 2 dias consecutivos ou 0,4 g/kg/dia durante 5 dias consecutivos. As taxas de resposta são de aproximadamente 80%, e os efeitos duram, em geral, 2 a 4 semanas. A toxicidade inclui cefaleia, reações alérgicas e, raramente, trombose.

**IMUNOGLOBULINA ANTI-D**

É administrada em uma dose de 50 a 75 µg/kg IV e só deve ser administrada a pacientes Rh+. As taxas de resposta dependem da dose, mas podem aproximar-se de 75 a 80%. A hemólise é um efeito tóxico comum, embora seja habitualmente leve. Em raros casos, a hemólise é potencialmente fatal e pode estar associada à coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e infarto de órgão-alvo. Em geral, não é efetiva em pacientes que não responderam à esplenectomia.

## Púrpura trombocitopênica trombótica

### DEFINIÇÃO

A PTT é uma trombocitopenia de consumo, associada a anemia hemolítica mecânica.[16,17] Os cinco sinais/sintomas clássicos, que consistem em trombocitopenia, anemia, febre, distúrbios neurológicos e anormalidades renais, manifestam-se plenamente em menos de 10% dos pacientes. Hoje, muitos pacientes apresentam apenas anemia hemolítica e trombocitopenia. Uma boa definição funcional para esse diagnóstico consiste em trombocitopenia, juntamente com anemia hemolítica microangiopática que não está associada a insuficiência renal aguda na apresentação, coagulação intravascular disseminada ou outra causa aparente. Historicamente, a baixa especificidade das manifestações clínicas dessa doença e as anormalidades laboratoriais inespecíficas têm dificultado o diagnóstico, porém isso melhorou com a disponibilidade do teste ADAMTS13. No passado, os pacientes com PTT não tratada apresentavam uma taxa de mortalidade de 90% em 3 meses. Com a terapia moderna, os pacientes com PTT têm uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10 a 20%.

### BIOPATOLOGIA

As células endoteliais vasculares normalmente secretam fator de von Willebrand (FvW) (ver Capítulo 164), que é composto por uma grande gama de tamanhos de multímeros, incluindo os denominados *multímeros*

*ultragrandes*. Estas últimas formas ligam-se muito firmemente às plaquetas, até mesmo com baixas forças de cisalhamento e, portanto, têm o potencial de provocar agregados plaquetários na circulação, que podem formar trombos oclusivos microvasculares como resultado indesejável do FvW circulante com multímeros ultragrandes. Entretanto, uma metaloproteinase identificada como ADAMTS13 (desintegrina a e metaloprotease com *motif* de trombospondina do tipo 1, membro 13 [*a d*isintegrin-like *a*nd *m*etalloprotease with *t*hrombospondin type 1 motif, member 13]), também está normalmente presente no sangue e atua na clivagem dos multímeros ultragrandes do FvW, evitando, assim, a formação de oclusão vascular por agregados plaquetários.[18] Muitos pacientes com PTT com início na vida adulta apresentam autoanticorpo contra ADAMTS13, causando, assim, deficiência adquirida da enzima e possibilitando consequentemente a circulação de multímeros ultragrandes trombogênicos do FvW. Raros pacientes com PTT hereditária e recorrente (síndrome de Upshaw-Schulman) apresentam deficiência congênita de ADAMTS13.[18b] A deficiência hereditária ou adquirida de ADAMTS13 provoca acúmulo de multímeros ultragrandes do fator de von Willebrand no plasma, levando à ativação das plaquetas e trombose microvascular que é característica da PTT (Figura 163.4). Os peptídios neutrofílicos humanos, que são liberados dos neutrófilos ativados e desgranulados durante a inflamação, inibem a clivagem proteolítica do fator de von Willebrand pela ADAMTS13 e podem desencadear o início de trombose microvascular em pacientes com PTT adquirida.

| **Tabela 163.6** | **Terapia para o manejo da púrpura trombocitopênica idiopática refratária.** |
|---|---|
| **PREDNISONA ORAL** | |
| O efeito depende da dose e desaparece rapidamente após a interrupção do medicamento. Alguns pacientes podem ser mantidos com uma dose diária muito baixa e tolerável (p. ex., 5 mg). O uso prolongado está associado a infecções, diabetes melito, osteoporose, necrose avascular, ganho de peso e cataratas. | |

**DEXAMETASONA ORAL**

É administrada uma dose de 40 mg/dia durante 4 dias consecutivos, repetida a cada 2 a 4 semanas por vários meses. Foram relatadas taxas de resposta sustentada de 29 a 42%, embora se acredite amplamente que as taxas de resposta sejam mais baixas. A toxicidade assemelha-se à da prednisona oral.

**ESPLENECTOMIA**

São observadas respostas significativas e duráveis (com frequência, durante toda vida) em 65 a 70% dos pacientes esplenectomizados. São observados efeitos benéficos mais modestos em 10 a 15% dos pacientes. Não há método útil para prever que pacientes irão responder. A esplenectomia está associada a morbidade cirúrgica e alguma mortalidade (cerca de 1 a 2%). A esplenectomia provoca imunossupressão permanente para microrganismos encapsulados e gram-positivos. Está associada a risco prolongado de trombose.

**RITUXIMABE**

Administrado em uma dose de 375 mg/m$^2$/semana IV, para um total de 4 semanas. São observadas respostas significativas em 28 a 44% dos pacientes, e essas respostas duram, tipicamente, vários meses. A toxicidade inclui reativação da hepatite B, imunossupressão e, raramente, leucoencefalopatia multifocal progressiva.

**AGONISTAS DO RECEPTOR DE TROMBOPOETINA**

São administrados diariamente (eltrombopague) ou semanalmente (romiplostim). Um efeito tipicamente começa a ser observado em 2 a 3 semanas e desaparece pouco depois da interrupção do medicamento. Entretanto, foi demonstrada efetividade prolongada enquanto o paciente toma o fármaco. A toxicidade em consequência do uso a longo prazo não é bem conhecida,

mas pode incluir trombose excessiva e fibrose da medula óssea. As diretrizes para o tratamento de pacientes adultos com PTI incluem as seguintes recomendações:

1. O tratamento deve ser fornecido a pacientes recém-diagnosticados se a contagem de plaquetas for < 30.000/μℓ.
2. O tratamento de primeira linha deve consistir em um ciclo mais longo de corticosteroides. Deve-se utilizar a IgIV com corticosteroides quando for necessário obter elevação mais rápida da contagem de plaquetas. IgIV ou Ig anti-D (quando apropriado) deve ser utilizada como tratamento de primeira linha se os corticosteroides estiverem contraindicados. Se IgIV for utilizada, a dose inicial deve ser de 1 g/kg em dose única, que pode ser repetida, se necessário.
3. O tratamento de segunda linha recomendado para pacientes que não respondem após o ciclo inicial de corticosteroides ou que sofrem recidiva deve ser a esplenectomia. Para os que apresentam recidiva após a esplenectomia ou têm alguma contraindicação para esse procedimento, recomenda-se o uso de um agonista do receptor de trombopoetina. Pode-se considerar a administração de rituximabe a pacientes com risco de sangramento, que não responderam a um tipo de tratamento, como corticosteroides, IgIV ou esplenectomia.

Os ensaios clínicos da atividade enzimática de ADAMTS13 são úteis no diagnóstico da PTT. Entretanto, muitos pacientes apresentam deficiência parcial de ADAMTS13 sem ter PTT, de modo que a deficiência absoluta é importante. Níveis de ADAMTS13 abaixo de 10% do normal são muito sugestivos de PTT, enquanto níveis acima de 30% fornecem um forte argumento contra esse diagnóstico. Os níveis situados entre 10 e 30% do normal não são muito úteis.

Foi relatado que alguns pacientes desenvolveram PTT logo após tomar um antiplaquetário da classe da tienopiridina. Cerca de 1 de cada 2.000 pacientes em uso de ticlopidina desenvolve PTT. Em vários indivíduos com PTT induzida por ticlopidina, foi identificado um anticorpo contra ADAMTS13. Alguns estudos também sugeriram que o clopidogrel pode

induzir PTT, com incidência rara de 1 em 250.000. Como a incidência de PTT na população geral é de aproximadamente 1 em 100.000, é difícil determinar se existe risco significativo de PTT em pacientes aos quais foi prescrito o clopidogrel. O prasugrel, um derivado da tienopiridina, também foi implicado. Deve-se assinalar que alguns pacientes também podem desenvolver PTT após exposição a medicamentos que provocam lesão direta do endotélio vascular (como ciclosporina ou tacrolimo). A maioria desses pacientes não apresenta PTT, porém tem o distúrbio relacionado, a SHU, que é discutida mais adiante, neste capítulo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Na PTT, os pacientes apresentam, em determinadas ocasiões, sinais/sintomas de sangramento mucocutâneo excessivo, porém também podem exibir sinais de evento trombótico (incluindo flebite, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico). Alguns pacientes apresentam dor abdominal, que presumivelmente é causada por isquemia intestinal. Sinais de doença do sistema nervoso central, sonolência e até mesmo coma também podem ser observados na apresentação.

As duas características essenciais da PTT são anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. A anemia hemolítica microangiopática não é imunomediada, sendo causada por fragmentação dos eritrócitos (Capítulo 151). Os pacientes com esse distúrbio apresentam achados laboratoriais típicos de anemia hemolítica, incluindo nível elevado de desidrogenase láctica (LDH), bilirrubina indireta elevada, baixo nível de haptoglobina e aumento da contagem de reticulócitos. O exame do esfregaço de sangue periférico (Capítulo 148) revela esquistócitos e, com frequência, células precursoras imaturas dos eritrócitos (eritrócitos nucleados). A trombocitopenia pode ser leve se a doença for diagnosticada em um estágio inicial; entretanto, os casos avançados de PTT podem apresentar contagens plaquetárias inferiores a 10.000/μℓ. Ao contrário da maioria dos pacientes com trombocitopenia típica que tendem a apresentar sangramento excessivo, os pacientes com PTT exibem poucas complicações hemorrágicas – apresentam, na verdade, propensão acentuada à trombose. De fato, uma complicação trombótica em um paciente com trombocitopenia

é um importante indício de que a PTT poderia ser a causa da trombocitopenia (Tabela 163.1). De forma característica, as oclusões trombóticas encontram-se nas arteríolas terminais e nos capilares e são compostas principalmente por plaquetas no lúmen vascular danificado. Ao contrário da patologia habitualmente observada em coágulos sanguíneos típicos, as oclusões que ocorrem em pacientes com PTT contêm pouca fibrina e são designadas como *trombos hialinos*. Antes do uso da plasmaférese para o tratamento dessa doença, a PTT tipicamente evoluía e causava doença renal, manifestações neurológicas e febre. Acredita-se que esses sinais/sintomas sejam devidos à isquemia e ao infarto dos órgãos afetados. Hoje, a PTT é frequentemente diagnosticada em seus estágios iniciais, de modo que os pacientes apresentam apenas hemólise microangiopática e trombocitopenia.

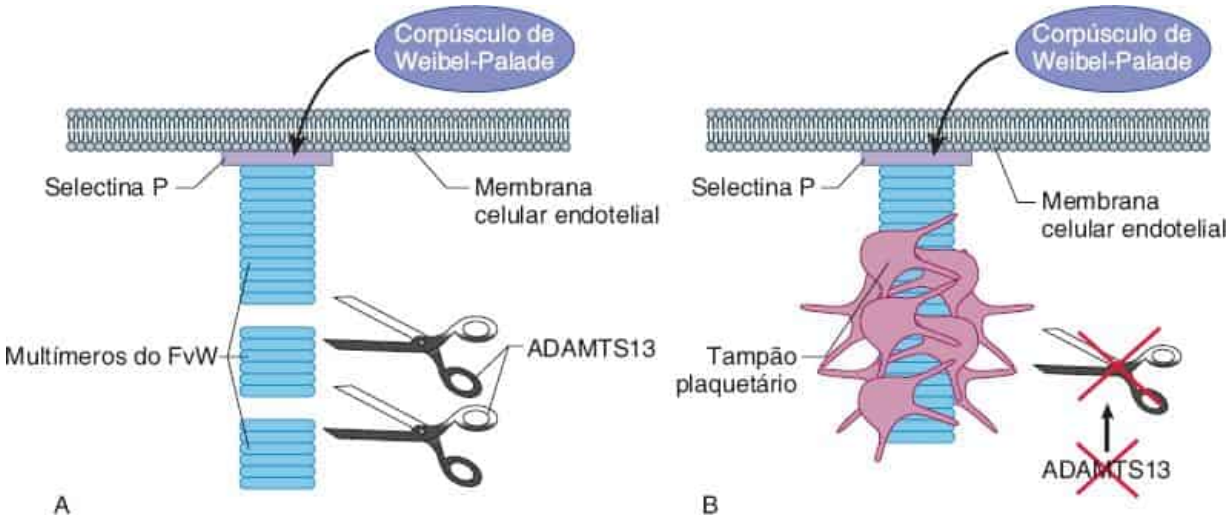


**FIGURA 163.4 Fisiopatologia da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). A.** O fator de von Willebrand (FvW) é sintetizado nas células endoteliais e armazenado nos corpos de Weibel-Palade. Ocorre montagem do FvW em multímeros ultragrandes, que são clivados após a sua liberação na corrente sanguínea pela protease ADAMTS13. Os multímeros menores resultantes do FvW podem ligar-se às plaquetas para participar da hemostasia normal. **B.** A maioria dos pacientes com PTT apresenta deficiência grave de ADAMTS13 (menos de 10% do normal). Isso resulta em acúmulo de multímeros ultragrandes de FvW na circulação, promovendo a adesão excessiva das plaquetas. A consequência é a formação de grandes tampões hialinos de FvW e plaquetas, que provocam oclusões vasculares.

## TRATAMENTO

O início imediato da troca plasmática (plasmaférese com reposição de plasma) reduz a taxa de mortalidade associada à PTT de 90% para aproximadamente 15%. O mecanismo desse efeito benéfico consiste, provavelmente, na reposição de ADAMTS13. Em um ensaio clínico randomizado, foi demonstrado que a plasmaférese é mais benéfica do que a infusão de plasma

para o tratamento da PTT. Isso implica que parte do efeito benéfico da plasmaférese é atribuível à remoção de uma substância patológica do plasma do paciente. Partindo do pressuposto de que a patogenia da maioria das formas adquiridas de PTT seja a inibição de ADAMTS13 mediada por anticorpos, a plasmaférese pode ter dois efeitos benéficos. Em primeiro lugar, ela ajuda a remover o anticorpo patogênico do plasma. Em segundo lugar, o plasma normal infundido no paciente durante a plasmaférese proporciona uma reposição da ADAMTS13 deficiente.

Como os pacientes com PTT podem desenvolver eventos trombóticos súbitos (incluindo acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio), e tendo em vista que os pacientes podem sofrer rápida deterioração, é prudente iniciar a plasmaférese o mais rápido possível. Tendo em vista as taxas de morbidade e mortalidade da PTT não tratada, bem como o risco relativamente baixo da plasmaférese, esse tratamento deve ser iniciado até mesmo quando o diagnóstico não tiver sido estabelecido com certeza, e os resultados do teste de ADAMTS13 não devem ser aguardados. Conforme discutido na seção sobre SHU (mais adiante, neste capítulo), a plasmaférese não é benéfica em crianças com SHU induzida por toxina Shiga nem em pacientes que desenvolvem SHU após exposição a fármacos tóxicos para o endotélio, como os usados em quimioterapia para câncer.

A plasmaférese é administrada para repor todo o volume plasmático. Um indivíduo de tamanho médio necessita de 20 a 30 unidades de plasma fresco congelado em cada sessão de plasmaférese. Em geral, a terapia é administrada diariamente, e os pacientes são monitorados à procura de sinais de melhora da trombocitopenia, hemólise, manifestações neurológicas, febre e doença renal. Os exames laboratoriais diários apropriados para monitorar o paciente incluem hemograma completo, LDH, contagem de reticulócitos e creatinina. Após a correção da trombocitopenia e hemólise por alguns dias, a plasmaférese diária pode ser interrompida ou ser mantida em dias alternados por mais

alguns dias. A maioria dos pacientes com PTT começa a responder nos primeiros 3 a 5 dias. A duração típica do tratamento é de 1 a 2 semanas, porém alguns pacientes necessitam de tratamento bem além desse período de tempo habitual.[19]

Cerca de um terço dos pacientes sofre recidiva rapidamente após a interrupção da plasmaférese. Nesses casos é preciso reiniciar a troca plasmática e, talvez, acrescentar um fármaco imunossupressor, como glicocorticoide. Caplacizumabe é uma imunoglobina com domínio variável único contra o fator de von Willebrand que inibe a interação entre multímeros ultragrandes de fator de von Willebrand e plaquetas.[19b] Um estudo randomizado de pacientes com PTT mostrou que caplacizumabe (10 mg/ dia SC) durante a plasmaférese e nos 30 dias seguintes acelerou a resolução da PTT aguda e reduziu o endpoint composto de morte relacionada a PTT , PTT recorrente ou um evento tromboembólico.[A5] Estudos retrospectivos sugerem que rituximabe pode ser útil para alguns pacientes. Entretanto, tendo em vista que esse fármaco não diminui a produção de anticorpos por várias semanas a meses após a sua administração, é provável que, se o rituximabe tiver algum benefício no tratamento da PTT, seja apenas para minimizar a incidência de recidivas tardias. Ainda há polêmica sobre a necessidade ou não de rituximabe para tratamento de pacientes com seu primeiro episódio de PTT.

Complicações importantes da plasmaférese realmente ocorrem e, com frequência, são atribuíveis ao uso do cateter venoso central. Hipotensão, bacteriemia, hemorragia e trombose estão entre as complicações potencialmente fatais mais comuns da terapia com plasmaférese. Duas complicações específicas merecem ser enfatizadas. Em primeiro lugar, os pacientes em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) são suscetíveis à hipotensão induzida por plasmaférese. Isso se deve à interferência da iECA no catabolismo da bradicinina. Em segundo lugar, o paciente que desenvolve trombocitopenia

recorrente e febre alguns dias a 1 semana após o início do tratamento pode não estar sofrendo exacerbação da PTT, mas desenvolvendo sepse induzida pelo acesso central. Por conseguinte, deve-se iniciar investigação vigorosa à procura de infecção em pacientes que sofrem recidiva precoce.

O caplacizumabe é uma imunoglobulina de domínio variável único antifator de von Willebrand, que inibe a interação dos multímeros ultragrandes do fator de von Willebrand e as plaquetas. Em um ensaio clínico randomizado de pacientes com PTT, foi constatado que o caplacizumabe (10 mg/dia SC) durante a plasmaférese e por 30 dias depois acelerou a resolução do episódio agudo de PTT e reduziu o *endpoint* composto de morte relacionada com PTT, PTT recorrente ou episódio tromboembólico.[A5]

## Síndrome hemolítico-urêmica

### DEFINIÇÃO

A SHU é outra causa de anemia hemolítica microangiopática, que pode ser difícil diferenciar da PTT.[20] Quando a insuficiência renal aguda é predominante, e não há manifestações neurológicas, muitos médicos consideram a síndrome como SHU, e não como PTT. Ao contrário da PTT, a SHU não é causada por deficiência de ADAMTS13. Com efeito, a SHU é provavelmente causada por dano das células endoteliais, resultando em trombose nos pequenos vasos sanguíneos e fragmentação dos eritrócitos quando ficam comprimidos ao passar pelos coágulos.

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Existem três principais causas para a SHU. A primeira causa de SHU, e a mais comum, é a infecção por *E. coli* produtora de toxina Shiga (SHU-STEC). Essa forma "típica" de SHU ocorre alguns dias após a ocorrência de uma síndrome de diarreia sanguinolenta induzida por *E. coli* toxigênica (tipicamente sorotipos 157:H7 ou O104:H4). A toxina Shiga liga-se ao

endotélio glomerular e o danifica, resultando em formação de trombo localizado, cisalhamento dos eritrócitos e insuficiência renal.

O segundo tipo mais comum de SHU (conhecido como SHU atípica ou SHUa) é causado por desregulação hereditária da cascata da via alternativa do complemento (Capítulo 44). As mutações genéticas mais bem descritas causam deficiência de fator H, que é uma protease reguladora do complemento. As mutações indutoras de SHU em outros componentes da regulação do complemento incluem aquelas encontradas em C3, fator B, CD46 e fator I. Na SHUa, ocorre ativação do complemento nas células endoteliais. Com frequência, o episódio de SHUa é precedido por infecção das vias respiratórias superiores. Entretanto, ao contrário da SHU típica induzida por uma infecção (STEC), a infecção constitui apenas um fator desencadeante para a SHUa em um hospedeiro geneticamente suscetível.

A variedade menos comum de SHU é a SHU secundária. Em geral, é causada por fármacos ou outras condições clínicas, que promovem, direta ou indiretamente, dano às células endoteliais. Vários fármacos também podem induzir SHU por meio de dano direto às células endoteliais. Incluem inibidores da calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina; algumas vezes, a redução da dose desses fármacos pode reverter a anemia hemolítica microangiopática. Fármacos citotóxicos, como mitomicina C, cisplatina e bleomicina, também podem induzir SHU por meio de dano direto às células endoteliais. A SHU secundária também pode ser induzida por várias doenças autoimunes, câncer e gravidez.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A redução da disseminação de *E. coli* produtora de toxina Shiga é crucial porque antibióticos e fármacos antimotilidade não diminuem o risco de desenvolvimento de sinais/sintomas da SHU. Ao contrário da PTT, há poucas evidências de que a plasmaférese seja benéfica nesses casos. A evolução clínica e o desfecho da SHU induzida por *E. coli* O104:H4 assemelham-se aos das infecções, sendo mais comum a SHU induzida por *E. coli* O157:H7. A antibioticoterapia agressiva parece ser benéfica para reduzir as crises convulsivas e a morte. Nem a plasmaférese nem

os glicocorticoides parecem ser úteis para a SHU típica ou secundária. Há relatos e efeitos benéficos da infusão de plasma ou plasmaférese no tratamento das formas atípicas de SHU que são causadas pela desregulação do complemento. Formas atípicas de SHU respondem a eculizumabe ou ravulizumabe que inibem C5 na cascata do complemento.[20b]

## Coagulação intravascular disseminada

A CID é uma condição patológica, que provoca depleção dos componentes do sistema da coagulação, inclusive as plaquetas. Ao contrário da PTT e da SHU, a trombocitopenia da CID está associada ao consumo de fatores de coagulação e ao aumento da fibrinólise. Isso leva frequentemente a prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) bem como a níveis elevados de dímero D. Em seu estado totalmente manifestado, a CID pode estar associada a trombos arteriais e venosos, hemorragia, hemólise microangiopática, trombocitopenia, fibrinólise excessiva e deficiência de fatores da coagulação, como fibrinogênio. Para uma análise mais completa da CID e distúrbios relacionados, consultar o Capítulo 166.

## Trombocitopenia durante a gravidez

Ocorre trombocitopenia em aproximadamente 10% das gestantes.[21] Pode ser causada por uma variante normal da gravidez (trombocitopenia gestacional), por uma condição específica da gravidez (pré-eclâmpsia e síndrome HELLP [hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia]) ou por uma condição exacerbada pela gravidez (PTI, vasculite, PTT). Uma análise recente estimou que a trombocitopenia ocorre em cerca de 7 a 10% das gestações, e cerca de 75% desses casos resultam de trombocitopenia gestacional, 15 a 20% são secundários a distúrbios hipertensivos, 3 a 4% são devidos a um processo imune, e os 1 a 2% restantes consistem em trombocitopenias constitucionais raras, infecções e neoplasias malignas. O prognóstico e o tratamento variam muito, dependendo da causa subjacente.

A trombocitopenia gestacional (trombocitopenia incidental da gestação) é uma trombocitopenia assintomática leve, que tipicamente ocorre no final da gravidez. Resulta predominantemente da hemodiluição do volume plasmático expandido, embora seja possível que haja também um componente de aumento da remoção de plaquetas. A trombocitopenia gestacional não está associada a trombocitopenia fetal e essa forma de trombocitopenia materna sofre resolução espontânea após o parto. Além da trombocitopenia durante gestações anteriores, as mulheres com trombocitopenia gestacional não têm história pregressa de baixa contagem de plaquetas. Essa ausência de trombocitopenia anterior ajuda a distinguir a trombocitopenia gestacional da PTI. Além disso, ao contrário de outras causas de trombocitopenia materna, a trombocitopenia gestacional não ocorre antes da metade do segundo trimestre, em geral não provoca redução da contagem de plaquetas para menos de 100.000/μℓ e quase nunca causa redução das contagens para menos de 75.000/μℓ. Em consequência, não há necessidade de modificar os cuidados obstétricos padrões em casos de trombocitopenia gestacional.

Pré-eclâmpsia provoca proteinúria e hipertensão arterial durante os estágios finais da gestação (ver Capítulo 226). Minoria de gestantes com pré-eclâmpsia progride e apresenta crises convulsivas; quando isso ocorre, a síndrome é denominada *eclâmpsia*. Cerca de 50% das gestantes com pré-eclâmpsia têm trombocitopenia. Em geral, as contagens de plaquetas ultrapassam 100.000/μℓ e, tipicamente, não são inferiores a 50.000/μℓ, a não ser que exista outra condição coexistente. Algumas pacientes apresentam uma forma incomumente grave de pré-eclâmpsia, denominada síndrome HELLP, que está associada a trombocitopenia mais significativa, anemia hemolítica microangiopática e acentuada elevação das provas de função hepática. Acredita-se que a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP resultem de um fator produzido pela placenta, visto que essas síndromes em geral apresentam resolução rápida e espontânea após o parto. Entretanto, a síndrome também pode ocorrer no pós-parto. Se não houver resolução espontânea dessas síndromes nos primeiros 3 dias, deve-se considerar a possibilidade de diagnósticos alternativos, como PTI, PTT ou CID. Em consequência, recomenda-se o parto imediato, se possível, visto que o processo microangiopático cessa pouco tempo depois.

Embora seja uma causa muito menos comum de trombocitopenia em uma gestante do que a trombocitopenia gestacional ou a pré-eclâmpsia, a trombocitopenia imunomediada, sobretudo a PTI, é o motivo mais comum para uma contagem plaquetária materna inferior a 50.000/μℓ. Além da magnitude da trombocitopenia, não existe exame laboratorial que diferencie a PTI da trombocitopenia gestacional. A maioria das pacientes com PTI ou vasculite durante a gestação tem um histórico de trombocitopenia antes da gravidez. Entretanto, a gravidez pode exacerbar ou até mesmo desmascarar distúrbios autoimunes previamente não reconhecidos, como a PTI. Os anticorpos IgG antiplaquetários que causam PTI na mãe podem atravessar a placenta e provocar trombocitopenia no feto. Entretanto, a contagem de plaquetas no feto não apresenta correlação satisfatória com a contagem plaquetária da gestante, e as tentativas de coleta de sangue fetal para monitorar as contagens de plaquetas estão associadas a risco significativo. Como a maioria dos recém-nascidos de mulheres com PTI apresenta contagem de plaquetas alta o suficiente para um parto bem-sucedido, o tratamento da PTI concentra-se em manter uma contagem plaquetária materna aceitável para sua segurança. Uma contagem de plaquetas acima de 30.000/μℓ é considerada segura nos estágios iniciais da gravidez e para o parto vaginal (embora seja recomendada uma contagem de plaquetas superior a 80.000/μℓ para anestesia neuroaxial). Uma contagem de plaquetas acima de 50.000/μℓ é aceitável para cesariana. Isso pode ser feito com o uso de glicocorticoides orais e, se necessário, pela administração de IgIV. O rituximabe não é teratogênico, mas pode causar linfopenia prolongada tanto na parturiente quanto no recém-nascido. Embora existam relatos de casos de uso do romiplostim durante a gravidez, a segurança dos agentes de estimulação da trombopoese durante a gestação praticamente não é conhecida. A esplenectomia raramente é necessária e, quando realizada durante o primeiro trimestre, existe o risco de induzir aborto. Essa operação também é tecnicamente difícil durante os estágios finais da gravidez, devido ao aumento do útero.

O diagnóstico de PTT durante a gravidez pode ser difícil, porque muitos dos sinais/sintomas são idênticos aos da pré-eclâmpsia. Se os sinais/sintomas ocorrerem durante os estágios iniciais da gravidez, quando a pré-eclâmpsia é improvável, o diagnóstico de PTT é mais certo. A

ocorrência de hiperuricemia, hipoproteinemia e elevação das transaminases hepáticas e da bilirrubina direta é mais compatível com pré-eclâmpsia. A ausência de resultados elevados das provas de função hepática e a contagens de plaquetas inferiores a 20.000/μℓ ou sintomas neurológicos são compatíveis com o diagnóstico de PTT. Acredita-se que o desenvolvimento de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia no período periparto seja atribuível à pré-eclâmpsia, de modo que, se houver segurança, é desejável o parto imediato do feto. Tipicamente, a trombocitopenia começa a melhorar rapidamente após o parto. Se não for observada melhora no terceiro dia após o parto, e se forem excluídas outras causas, como CID, recomenda-se o tratamento convencional da PTT, incluindo plasmaférese.

## Púrpura pós-transfusional e trombocitopenia aloimune neonatal

A trombocitopenia pós-transfusional deve-se à sensibilização a aloantígenos plaquetários, como PlA1 (HPA-1α).[22] Esses anticorpos aloimunes podem causar trombocitopenia profunda cerca de 1 semana após uma transfusão sanguínea (púrpura pós-transfusional ou PPT). A PPT é, com frequência, induzida por exposição a um pequeno número de plaquetas que contaminam a maioria das transfusões de hemácias. Pode ser tratada com IgIV ou plasmaférese. Um anticorpo aloimune semelhante produzido por uma gestante pode causar trombocitopenia no feto (trombocitopenia aloimune neonatal) (TAIN). A mãe não é afetada. A TAIN pode causar trombocitopenia grave e sangramento em recém-nascidos, e o tratamento consiste em transfusão de plaquetas derivadas de um doador negativo para PlA1 (mais convenientemente, a mãe do recém-nascido). Corticosteroides e IgIV também foram utilizados no tratamento da TAIN.

## Vasculite

As doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide (AR) e outras formas de vasculite, também podem causar trombocitopenia. Isso pode ser devido a um processo semelhante à PTI que ocorre em pacientes com propensão ao desenvolvimento de autoanticorpos.

O tratamento desses pacientes consiste em imunossupressão, semelhante ao tratamento de outros pacientes com PTI. Alguns pacientes com vasculite ativa e inflamação endotelial consomem plaquetas circulantes ao promover a sua adesão à parede do vaso danificada. Isso leva a um quadro clínico difícil de ser diferenciado daquele da PTT sem diagnóstico histológico para documentar a vasculite. Devido à dificuldade em diferenciar a PTT de uma reativação da vasculite, esses pacientes frequentemente são tratados com plasmaférese e imunossupressão. Algumas vezes, o nível de ADAMTS13 é útil para distinguir a PTT da vasculite.

## Trombocitopenia dilucional

Tipicamente, não ocorre trombocitopenia após perda de sangue, talvez, em parte, devido à liberação de plaquetas do reservatório esplênico. Em certas ocasiões, ocorre trombocitopenia após hemorragia maciça. Entretanto, isso é apenas observado quando a hemorragia é grave o suficiente para exigir a reposição de 1,5 a 2 vezes o volume sanguíneo total, o que habitualmente exige a transfusão de pelo menos 15 a 20 concentrados de hemácias no decorrer de um curto período de tempo. Mesmo nessa circunstância, a trombocitopenia habitualmente é apenas leve a moderada. Por conseguinte, o médico deve permanecer vigilante, à procura de outra causa de trombocitopenia (como CID em consequência de hipotensão induzida por hemorragia e choque). Quando indicado, a trombocitopenia dilucional pode ser prontamente corrigida com transfusões de plaquetas.

## Trombocitopenias congênitas

A trombocitopenia permanente pode ser causada por um defeito hereditário que afeta a produção ou a sobrevida das plaquetas. O melhor acesso à testagem genética demonstrou que a trombocitopenia hereditária é muito mais comum do que se acreditava anteriormente.[23] A ocorrência de mutações em pelo menos 32 genes pode causar trombocitopenia hereditária. Esses distúrbios podem ser autossômicos dominantes (anomalia de May-Hegglin, síndrome de Sebastian), autossômicos recessivos (doença de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome das plaquetas cinzentas, trombocitopenia com síndrome de ausência de rádio e trombocitopenia do

tipo Paris Trousseau) ou ligados ao cromossomo X (síndrome de Wiskott-Aldrich, relacionados a GATA1 e relacionados a FLNA). Muitos desses distúrbios estão associados a outras anormalidades, além da trombocitopenia, como insuficiência renal, cataratas, surdez e predisposição a insuficiência medular ou neoplasias malignas hematológicas. Deve-se suspeitar de uma causa congênita para a trombocitopenia quando um paciente apresenta trombocitopenia moderada de longa duração que se acredita ser PTI refratária ao tratamento.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.

A2. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600-613.

A2b. Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2019;37:2892-2898.

A3. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127:296-302.

A4. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:1976-1981.

A4b. Yang R, Lin L, Yao H, et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019;24:290-299.

A4c. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, et al. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:928-937.

A4d. Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison metaanalysis. *PLoS ONE*. 2018;13:e0198504.

A4e. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93:921-930.

A5. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380:335-346.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176:365-394.
2. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162:205-213.
3. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015;125: 1470-1476.
4. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:576-583.
5. De Silva E, Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: focus on platelet apoptosis. *Chem Biol Interact*. 2018;284:1-11.
6. Shen YM, Wolfe H, Barman S. Evaluating thrombocytopenia during heparin therapy. *JAMA*. 2018;319:497-498.
7. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129:2864-2872.

8. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill patient. *Chest*. 2018;154:678-690.
9. Nasiripour S, Saif M, Farasatinasab M, et al. Dabigatran as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2019;59:107-111.
10. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, et al. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program. *Blood*. 2016;127:1954-1959.
10b. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1n-Cov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092-2101.
10c. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChA-dOx1nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2124-2130.
10d. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombo-cytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325: 2448-2456.
11. Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, et al. Sepsis-associated thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2016;141:11-16.
11b. Kyrle PA, Eichinger S. How I manage cyclic thrombocytopenia. *Blood*. 2021;137:178-184.
12. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:568-575.
13. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130: 2527-2536.

13b. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;133:2027-2030.

13c. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381:945-955.

13d. Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020;135:472-490.

14. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181:183-195.

15. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131:1172-1182.

16. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Hae-matol*. 2018;101:425-434.

17. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017;101: 395-415.

18. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130: 1181-1188.

18b. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;381:1653-1662.

19. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129:2847-2856.

19b. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137:733-742.

20. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66: 235-246.
20b. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2020;97:1287-1296.
21. Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S, et al. The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2018;100:560-566.
22. Hayashi T, Hirayama F. Advances in alloimmune thrombocytopenia: perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping. *Blood Transfus*. 2015;13:380-390.
23. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016;127:2791-2803.

**Foi solicitada avaliação de um paciente submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio há 6 dias. O paciente apresentou subitamente pé direito frio, e a contagem de plaquetas realizada ontem caiu de 350.000/µℓ para 155.000/µℓ hoje. Não apresenta febre, e o único medicamento consiste em heparina subcutânea para profilaxia da trombose venosa profunda (TVP). Você suspeita que esse paciente possa ter trombocitopenia induzida por heparina. O que você deve recomendar?**

A. Interromper a heparina e iniciar a administração de argatrobana.

B. Interromper a heparina e observar a tendência da contagem de plaquetas.

C. Interromper a heparina e iniciar ácido acetilsalicílico (AAS).

D. Solicitar um ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) para heparina-FP4 e basear o tratamento no resultado obtido.

E. Mudar a heparina para heparina de baixo peso molecular.

Concluir questão

**Você acabou de examinar uma paciente com contagem plaquetária de 115.000/μℓ. Ela não tem outras condições clínicas, e o restante do hemograma completo e o esfregaço de sangue são normais. Uma análise de seu hemograma antigo indica que, no ano passado, a sua contagem de plaquetas era de 120.000/μℓ. O que você deve recomendar?**

A. Encaminhar a paciente para biopsia de medula óssea.

B. Repetir o hemograma completo em 1 semana.

C. Repetir o hemograma completo dentro de vários meses.

D. Pesquisar anticorpos antiplaquetários na paciente.

E. Iniciar terapia com folato e vitamina $B_{12}$.

Concluir questão

**Você está tratando de uma paciente com PTI, cuja contagem de plaquetas é tipicamente de 60.000/µℓ a 90.000/µℓ. Hoje, a paciente queixa-se de sintomas compatíveis com infecção respiratória superior. A única alteração encontrada no hemograma completo é uma contagem de plaquetas de 42.000/µℓ. O esfregaço de sangue também está normal. A paciente nega uso de medicamento novo, e o exame físico revela congestão nasal, porém sem equimoses, petéquias ou esplenomegalia. O que você deve recomendar?**

- A. Encaminhar a paciente para biopsia de medula óssea.
- B. Repetir o hemograma completo em 1 semana.
- C. Iniciar tratamento com corticosteroides.
- D. Iniciar administração de imunoglobulina intravenosa.
- E. Iniciar administração de romiplostim.

Concluir questão

**Semana passada, você prescreveu sulfametoxazol-trimetoprima para uma paciente com celulite. Agora,**

**houve resolução da celulite, porém você solicita um hemograma completo, porque a contagem de leucócitos foi de 13.500/µℓ na semana passada. Nesse segundo hemograma completo a contagem de leucócitos é 9.200/µℓ, com contagem diferencial normal, nível de hemoglobina de 13,9 g/dℓ e contagem de plaquetas de 77.000/µℓ. Ao examinar resultados laboratoriais mais antigos, você constata que esta é a primeira vez que essa paciente apresenta trombocitopenia. Ela não tem sinal ou sintoma de sangramento excessivo, e o baço não está aumentado. O que você deve recomendar?**

- A. Corticosteroides.
- B. Biopsia de medula óssea.
- C. Hospitalização da paciente para observação rigorosa.
- D. Interrupção dos antibióticos e repetir o hemograma completo em 1 semana.

Concluir questão

**Uma paciente é internada com confusão e dor abdominal. A temperatura corporal é de 38,4°C e os exames laboratoriais revelam o seguinte: contagem de leucócitos de 4.400/µℓ, hemoglobina de 10,5 g/dℓ, contagem de plaquetas de 11.000/µℓ, dímero D de 0,2 µg/mℓ e creatinina**

**de 1,1 mg/dℓ. O esfregaço de sangue periférico revela eritrócitos nucleados e eritrócitos fragmentados (esquistócitos). O que você deve recomendar?**

- A. Imunoglobulina intravenosa.
- B. Transfusão de plaquetas.
- C. Transfusão de plaquetas e transfusão de hemácias.
- D. Plasmaférese.
- E. Antibióticos.

Concluir questão

# 164

# DOENÇA DE VON WILLEBRAND E ANORMALIDADES HEMORRÁGICAS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA E VASCULAR

ANNE T. NEFF

## DOENÇA DE VON WILLEBRAND

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de von Willebrand (DvW), que ocorre com uma prevalência de 1 a 3% na população, dependendo da definição empregada para o diagnóstico, é a mais comum de todas as doenças hemorrágicas hereditárias. A DvW afeta todas as raças e ambos os gêneros, e, tipicamente, a maioria dos pacientes apresenta um fenótipo hemorrágico leve. Os tipos de DvW são herdados, em sua maioria, como traços autossômicos, mas raramente ocorrem em uma forma autossômica recessiva grave ou como síndrome adquirida secundária a outra doença.[1]

### BIOPATOLOGIA

A DvW é causada pela disfunção ou deficiência do fator de von Willebrand (FvW), que é uma lipoproteína plasmática multimérica que medeia a agregação e a adesão das plaquetas em locais de lesão endotelial (Capítulo 162). O FvW também estabiliza e transporta o fator da coagulação VIII (FVIII) na corrente sanguínea. O FvW é sintetizado por células endoteliais vasculares e por megacariócitos na forma de subunidades (protômeros) de cerca de 270 kDa, que são processadas e polimerizadas em multímeros muito grandes, de até 20.000 kDa. Os multímeros são fortemente espiralados em hélices tubulares e armazenados em corpos de Weibel-Palade das células endoteliais ou nos grânulos α das plaquetas. Cerca de 10% do FvW na corrente sanguínea são armazenados nas plaquetas.[2] Os multímeros de FvW são secretados pelas células endoteliais no sangue ou liberados dos grânulos α com a ativação das plaquetas. O estresse, o exercício vigoroso ou os agentes vasoativos, como a desmopressina (DDAVP [1-desamino-8-D-arginina vasopressina]), estimulam a liberação de multímeros de FvW a partir dos corpúsculos de Weibel-Palade.

A multimerização do FvW é de importância crítica para suas funções hemostáticas, que são mediadas principalmente pelas suas formas de peso molecular mais elevado. Normalmente, o FvW plasmático circulante não interage com plaquetas. Entretanto, quando o FvW se liga à parede de um vaso sanguíneo que sofreu lesão e desendotelização por meio de seus locais de ligação de colágeno, os multímeros podem se desenrolar, devido às altas forças de cisalhamento intravasculares, que expõem os domínios de ligação das plaquetas, que, por sua vez, promovem a adesão e agregação das plaquetas ao FvW ligado ao colágeno. Os multímeros de FvW desenrolados também expõem locais de clivagem, de modo que possam ser proteolisados pela ADAMTS13 (domínio de desintegrina A e metaloprotease com motivos de trombospondina do tipo 1, membro 13 [*a d*isintegrin *a*nd *m*etalloprotease *d*omain with *t*hrombospondin type 1 motifs, member *13*]), que é uma enzima circulante.[3]

A clivagem dos multímeros do FvW infrarregula a função hemostática do FvW, visto que os tamanhos menores apresentam menos atividade. A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (Capítulo 163) é

causada por um inibidor ou pela deficiência grave de ADAMTS13, possibilitando a circulação de multímeros ultragrandes do FvW que resultam em trombose microvascular.

A DvW é classificada em três tipos principais, cada um deles exibindo alguma variação na gravidade e na resposta ao tratamento clínico, tornando a sua diferenciação clinicamente importante. Na DvW do tipo 1, os pacientes apresentam graus variáveis de deficiências *quantitativas* de uma glicoproteína de funcionamento normal. Cerca de 75% dos indivíduos sintomáticos apresentam doença do tipo 1. A DvW do tipo 2 inclui quatro subtipos – 2A, 2B, 2M e 2N –, os quais consistem em deficiências *qualitativas* do FvW, exibindo, cada um deles, um defeito funcional primário ligeiramente diferente. Os pacientes com DvW do tipo 2 representam aproximadamente 25% do total. A DvW do tipo 3, que representa menos de 1% dos pacientes, caracteriza-se por doença grave, devido à ausência quase total do FvW. Os tipos 2N e 3 apresentam herança autossômica recessiva; os tipos restantes são quase todos autossômicos dominantes. A Tabela 164.1 fornece um resumo da classificação dos subtipos da DvW e seus achados laboratoriais característicos. Embora não estejam geneticamente envolvidos na DvW, ocorrem baixos níveis de FVIII, devido à função do FvW como proteína carreadora para o transporte do FVIII. Sem o seu FvW protetor, o FVIII é rapidamente degradado; por conseguinte, os níveis podem estar secundariamente baixos. A deficiência genética do FVIII é a hemofilia A, que é discutida no Capítulo 165.[4]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com doença de von Willebrand sintomática apresentam habitualmente sintomas de sangramento mucocutâneo, em comparação com a hemorragia dos tecidos moles ou a doença articular, que são mais comuns nas deficiências de outros fatores de coagulação (Capítulo 162). Os locais comuns de hemorragia incluem o nariz, a boca, o sistema digestório e o útero (sangramento menstrual), bem como a ocorrência de equimoses fáceis e sangramento excessivo após lesões menores, fortes ou procedimentos dentários. O médico pode inicialmente suspeitar da condição, devido à ocorrência de mais hemorragia do que o esperado após cirurgia, procedimentos invasivos, lesão traumática ou parto. As manifestações podem consistir em sangramento relativamente leve e infrequente na DvW do tipo 1, porém intenso e potencialmente fatal na DvW do tipo 3. Os pacientes com DvW do tipo 3 (e, algumas vezes, 2N) podem não apresentar hemartroses e sangramento de tecidos moles, que são mais característicos dos níveis muito baixos de FVIII observados nesse distúrbio hemorrágico grave. Com frequência, a doença de von Willebrand é mais evidente e clinicamente relevante em mulheres do que em homens, devido ao sangramento durante a menstruação ou o parto.

**Tabela 164.1** **Classificação e diagnóstico da doença de von Willebrand.**

| TIPO DE DvW | DESCRIÇÃO | FVIII | RCo | FvW | RAZÃO RCo:FvW | MULTÍMEROS | TESTES ESPECIAIS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Faixa normal | | 50 a 150% | 50 a 200% | 50 a 200% | > 0,6 | Normais | |
| Tipo 1 | Deficiência quantitativa | ↓ ou N | < 30% | < 30% | > 0,6 | Distribuição normal; quantidade diminuída | Razão peptídio do FvW:FvW > 0,6 no tipo 1C; testagem para éxon |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 28 do DNA |
| Tipo 2A | Defeito qualitativo do FvW | ↓ ou N | ↓ | N ou ↓ | < 0,6 | Perda das formas de alto peso molecular | Testagem para éxon 28 do DNA |
| Tipo 2B | Ganho qualitativo de função; depleção de multímeros de alto peso molecular | ↓ ou N | ↓ | N ou ↓ | < 0,6 | Perda das formas de alto peso molecular | ↑ Baixas doses de RIPA; teste do éxon 28 do DNA |
| Tipo 2M | Defeito qualitativo | ↓ ou N | ↓ | N ou ↓ | < 0,6 | Normais | ↓ CB |
| Tipo 2N | Defeito qualitativo apenas na ligação do FVIII | ↓↓ | N | N | > 0,6 | Normais | ↓ Estudo de ligação FvW:FVIII |
| Tipo 3 | Praticamente ausência de FvW | ↓↓ | < 3% | < 3% | NA | Nenhum | |
| "FvW baixo" | Valores limítrofes | N | 30 a 50% | 30 a 50% | > 0,6 | Normais | |

Os achados laboratoriais típicos ou clássicos são descritos em cada diagnóstico. Com frequência, é necessário o parecer de um hematologista para pacientes sem achados clássicos. CB = atividade de ligação do colágeno para a função do FvW; FVIII = atividade do fator VIII; N = normal; RCo = atividade do cofator ristocetina para a função do FvW; RIPA = agregação plaquetária induzida pela ristocetina; FvW = antígeno do fator de von Willebrand; c = aumento; T = valor reduzido, em que o número de setas reflete o maior grau de redução. (De Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067-80.)

## DIAGNÓSTICO

### Avaliação clínica

Como qualquer distúrbio hemorrágico, o diagnóstico da DvW começa com a avaliação clínica da história de sangramento do paciente, pesquisa de história familiar positiva de sangramento e exame físico para documentar sinais de sangramento, bem como outras doenças nas quais a hemostasia pode estar comprometida. Por conseguinte, é conveniente utilizar instrumentos validados de avaliação de sangramento na doença de von Willebrand que identificam eventos hemorrágicos frequentemente encontrados na doença e que apresentam algum valor preditivo, em que os pacientes irão preencher critérios diagnósticos. Os detalhes importantes incluem a frequência, a gravidade e os fatores precipitantes de eventos hemorrágicos. A história medicamentosa deve incluir informações sobre fármacos passíveis de aumentar o risco de sangramento, como agentes antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A doença hepática ou renal crônica, a contagem anormal de plaquetas e as discrasias sanguíneas podem aumentar o risco de hemorragia. Uma história familiar extensa, sobretudo quando diversos parentes tiveram

sangramento excessivo, também é de grande utilidade para a identificação de um distúrbio hemorrágico hereditário relacionado.

No exame físico devem ser procurados sinais de sangramento (p. ex., petéquias, equimoses, hematomas; Tabela 410.2) ou evidências de anemia. O exame também deve investigar outras causas possíveis de aumento do sangramento devido a doença hepática (p. ex., hepatoesplenomegalia, icterícia), síndrome de Ehlers-Danlos (p. ex., frouxidão articular ou da pele), telangiectasias (Tabela 411.7) ou fibroides uterinos.

## Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais iniciais incluem a determinação dos níveis plasmáticos do antígeno do FvW (FvW:Ag) e da atividade coagulante do fator VIII, bem como atividade do cofator ristocetina (FvW:RCo). Seus valores absolutos, bem como as razões entre eles são importantes para estabelecer o tipo específico e a gravidade da doença de von Willebrand. O tempo de sangramento e as provas de função plaquetária têm baixa sensibilidade e não são recomendados para rastreamento de rotina.

A avaliação laboratorial de possível doença de von Willebrand pode ser complicada, visto que os resultados dos exames podem ser influenciados por estados de alto estresse (p. ex., pacientes no período pós-operatório, infecção ativa ou distúrbios inflamatórios; exercício físico vigoroso ou gravidez). Por exemplo, não é incomum haver autocorreção temporária dos níveis de FvW em mulher com DvW durante o terceiro trimestre de gestação, mascarando, assim, o diagnóstico se o exame for realizado nessa época. Em consequência, a situação ideal é que o paciente seja avaliado em condições basais, e não durante uma hospitalização por doença aguda. As amostras de sangue também precisam ser processadas imediatamente e mantidas congeladas se forem enviadas a um laboratório de referência. O ensaio do FvW:RCo, em particular, pode não ser confiável se não for realizado de maneira adequada.

Quando um ou mais dos três exames de rastreamento essenciais estão anormalmente baixos, ou se a razão entre FvW:RCo e FvW:Ag for abaixo de 0,6, pode-se indicar uma avaliação laboratorial adicional para estabelecer o diagnóstico. A seleção e a interpretação de exames complementares podem exigir o parecer de um especialista em hemostasia (Tabela 164.1). Um raro subtipo do tipo 1, o tipo 1C, também pode ser identificado com uma alta razão entre FvW:pró-peptídio e FvW:Ag. Esse subtipo singular do tipo 1 apresenta uma resposta inicial vigorosa do FvW à DDAVP (ver Desmopressina [DDAVP] em Tratamento); entretanto, os multímeros do FvW apresentam meia-vida muito curta, devido à sua depuração acelerada, de modo que a DDAVP constitui uma escolha inadequada para tratamento.

Em pacientes que apresentam um defeito qualitativo sugerido por uma razão entre FvW:RCo e FvW:Ag inferior a 0,6, a análise dos multímeros do FvW constitui a próxima etapa para caracterizar os defeitos qualitativos observados nos tipos 2A, 2B e 2M. A análise dos multímeros mostra a distribuição e a quantidade relativa de multímeros do FvW no plasma por meio de eletroforese em gel. Se não houver multímeros de alto peso molecular em um paciente com defeito qualitativo, indica-se o teste de agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA) para identificar os pacientes com tipo 2B que apresentam caracteristicamente um aumento da agregação plaquetária em resposta a baixas doses de ristocetina, devido a uma afinidade por ganho de função do FvW pelo seu receptor nas plaquetas. Esses pacientes também podem apresentar trombocitopenia, algumas vezes de maneira acentuada, ou podem ter contagens plaquetárias normais. Podem ser necessários estudos do DNA para diferenciar o tipo 2B da doença de von Willebrand do tipo plaquetária (anteriormente denominada pseudodoença de von Willebrand), em que o defeito de ganho de função encontra-se no receptor do FvW nas plaquetas, GPIb. O sequenciamento do éxon 28 do DNA é frequentemente útil para identificar muitos pacientes diferentes com tipos 2A, 2B ou até mesmo 1C. Alguns pacientes com tipos 2A ou 2M apresentam valores do FvW:RCo normais, porém demonstram uma ligação reduzida do colágeno pelo FvW (baixo valor de FvW:CB). Embora não seja rotineiramente recomendada como teste de rastreamento, se todos os valores forem normais, incluindo FvW:RCo, e se houver forte suspeita de doença de von Willebrand com base na anamnese, uma baixa atividade de FvW:CB pode sugerir um defeito tipo 2. Em pacientes que apresentam diminuição isolada da

atividade do FVIII, o teste de ligação de FvW:FVIII ajudará a diferenciar a doença de von Willebrand 2N da hemofilia A leve ou da deficiência verdadeira de FVIII.

Muitos dos outros testes para diagnóstico são de disponibilidade limitada e são principalmente realizados em laboratórios de referência.[4b] Os estudos de DNA moleculares para distinguir alguns subtipos do tipo 2, incluindo o teste do éxon 28, estão agora disponíveis em laboratórios de referência comerciais. Com frequência, pacientes com tipo 2 apresentem grandes deleções responsáveis pela ausência completa do FvW. Com mais frequência, os pacientes com o tipo 1 apresentam mutações de sentido incorreto (*missense*). O sequenciamento completo do gene FvW está disponível, porém é um exame caro. Muitas mutações são clinicamente silenciosas, complicando, assim, a interpretação. Com o aumento do conhecimento sobre determinados defeitos genéticos patológicos, a confirmação pelo DNA será cada vez mais útil e disponível para uso rotineiro.[5]

Em outros pacientes com valores laboratoriais baixos normais, a melhor conduta consiste em repetir os três testes iniciais para a doença de von Willebrand em um momento em que o paciente esteja se sentindo bem, com a devida atenção para a coleta e o processamento da amostra. O diagnóstico, sobretudo quando os níveis de FvW estão apenas discretamente diminuídos (30 a 50 UI/dℓ), exige uma cuidadosa correlação da história de sangramento pessoal e familiar do paciente com os resultados dos exames laboratoriais. Os pacientes de grupo sanguíneo O apresentam níveis mais baixos de FvW do que os pacientes que não são desse grupo sanguíneo. Com frequência, esses pacientes, em particular, necessitam de avaliações repetidas e de uma interpretação dos testes por um profissional especializado. Ainda existem controvérsias sobre o fato desses pacientes serem diagnosticados como portadores de doença de von Willebrand.

## TRATAMENTO

A meta na DvW é tratar ou prevenir os episódios de sangramento. Essa meta é alcançada por duas abordagens diferentes utilizadas isoladamente ou em conjunto. A primeira consiste em elevar os níveis de FvW endógenos, por meio de estimulação da liberação das reservas endógenas das células endoteliais com o uso de DDAVP ou pelo fornecimento exógeno do fator por meio de infusão de concentrados de FvW.[6] A segunda modalidade terapêutica geral consiste em tratamentos adjuvantes, que aumentam a formação de coágulos ou que diminuem a velocidade de sua dissolução por mecanismos diferentes do FvW ou do FVIII.

Com exceção das formas graves, alguns pacientes com o tipo 3, e pacientes com doença congênita complicada por hemorragia digestiva,[6b] raramente é necessária profilaxia rotineira com FvW. O tratamento episódico (Tabela 164.2) é recomendado em resposta ao sangramento ou para prevenir a hemorragia antes de procedimentos planejados ou parto.

### Desmopressina (DDAVP)

A DDAVP, que é um derivado sintético do hormônio diurético, a vasopressina, estimula a liberação do FvW endógeno pelos corpúsculos de Weibel-Palade nas células endoteliais pela sua ação sobre os receptores de vasopressina V2. A DDAVP é utilizada principalmente na doença de von Willebrand tipo 1 para estimular a liberação do FvW normal, porém alguns pacientes com tipos 2A e 2M também respondem de modo favorável. Em geral, seu uso é considerado contraindicado para a DvW do tipo 2B, visto que pode exacerbar ou até mesmo causar trombocitopenia. A DDAVP tem benefício limitado na maioria dos pacientes com doença de von Willebrand dos tipos 2A, 2M e 2N e não desempenha nenhum papel em pacientes com doença de von Willebrand tipo 3 que não produzem FvW. Em geral, a DDAVP é administrada por curtos períodos de tempo (48 a 72 horas) e a intervalos de 24 a 48 horas ou mais, devido à sua propensão a causar taquifilaxia e hiponatremia sintomática, podendo levar à ocorrência de crises convulsivas. A DDAVP precisa ser utilizada com cautela em pacientes

que apresentam distúrbios cardiovasculares ateroscleróticos ou que correm risco dessas doenças, visto que pode ser levemente trombogênica.

A DDAVP é administrada na dose de 0,3 μg/kg (com dose máxima de 25 a 30 μg) por via intravenosa, durante 30 minutos. A DDAVP para pacientes ambulatoriais pode ser administrada por via intranasal, 150 μg por narina (dose total de 300 μg para pessoas com > 50 kg de peso corporal). As formas menos concentradas de DDAVP que são utilizadas no diabetes insípido (Capítulo 212) não são efetivas nos distúrbios hemorrágicos do FvW.

Os níveis plasmáticos máximos de FvW e FVIII são alcançados cerca de 1 a 2 horas após a administração, quando alcançam habitualmente um valor duas a quatro vezes maior do que o nível basal; em seguida, declinam para valores basais no decorrer das próximas 24 horas, visto que a meia-vida média na doença de von Willebrand é de cerca de 15 horas. Entretanto, a meia-vida plasmática depende do subtipo e do fenótipo da DvW e também pode variar de maneira considerável entre os indivíduos. Por conseguinte, o tratamento deve ser iniciado com monitoramento do FvW:Ag, FvW:RCo e FVIII antes, durante 1 hora depois e, mais uma vez, cerca de 4 a 6 horas depois da administração de DDAVP. Devido ao potencial de taquifilaxia, a prova terapêutica deve ser efetuada pelo menos 1 semana antes de um procedimento eletivo planejado para determinar a meia-vida no paciente específico.

Os efeitos colaterais imediatos da DDAVP consistem em rubor, hipertensão arterial, náuseas e cefaleia. Alguns desses efeitos colaterais podem ser aliviados pela diminuição discreta da velocidade de infusão.[7]

## Terapia de reposição de fator da coagulação

Os concentrados de FvW derivado do plasma e recombinante por via intravenosa (Tabela 164.2) foram aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento da DvW.[7b] As formulações derivadas do plasma também contêm FVIII, porém diferem em suas proporções de FvW/FVIII. O FvW recombinante não contém FVIII, de modo que o seu uso em episódios de sangramento agudo na DvW grave também pode exigir a infusão aguda de FVIII até que o FvW infundido possa ligar-se ao FVIII endógeno para manter os níveis.[A1] O crioprecipitado não é recomendado na DvW, a não ser que haja necessidade urgente, devido à falta de disponibilidade de concentrados de FvW. Sempre que possível, e particularmente em indivíduos com formas mais graves de doença de von Willebrand, os procedimentos de maior porte e qualquer sangramento clínico grave devem ser tratados em locais onde houver disponibilidade de equipe médica e laboratório, incluindo um hematologista e um cirurgião especializado no tratamento de distúrbios hemorrágicos.

## Outros agentes hemostáticos adjuvantes

Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido ε-aminocaproico e o ácido tranexâmico, conseguem inibir a dissolução do trombo e, assim, ajudar na hemostasia, sobretudo quando associados com DDAVP ou concentrados de FvW para procedimentos realizados em locais onde a fibrinólise local é maior (p. ex., tonsilectomia, extrações dentárias e menorragia). Esses agentes podem ser usados topicamente, administrados por via oral ou intravenosa, porém a sua dose exige qualificação nessa subespecialidade.

Os agentes tópicos, como trombina bovina, trombina humana recombinante, aprotinina bovina e um selante de fibrina (composto de trombina e fibrinogênio humanos), podem aumentar a formação de trombo em locais específicos de aplicação. Esses agentes têm sido mais efetivos quando associados a outros fármacos que elevam os níveis de FvW ou para procedimentos na cavidade oral.

### Questões específicas relacionadas com o tratamento de mulheres com doença de von Willebrand

Os contraceptivos orais (Tabela 225.1) conseguem diminuir a menorragia em algumas mulheres com DvW, graças, em parte, aos seus efeitos nos tecidos uterinos, bem como a discreta elevação dos níveis sanguíneos de FvW e FVIII. Um dispositivo intrauterino (DIU) que libera levonorgestrel é efetivo em muitas mulheres com menorragia. Em gestantes, devem-se obter os níveis de FvW:Ag, FvW:RCo e FVIII no terceiro trimestre. As pacientes com DvW do tipo 1 apresentarão, em sua maioria, normalização desses níveis e serão elegíveis para anestesia epidural (FvW:RCo e FVIII > 50%), sem a necessidade de suplementação por ocasião do parto. Algumas mulheres com DvW do tipo 1 e a maioria daquelas com tipos 2 e 3 necessitarão de alguma assistência hemostática no periparto. Todas as mulheres com doença de von Willebrand correm risco de hemorragia pouco depois do parto ou nas primeiras 2 a 4 semanas após o parto, decorrente sobretudo da queda dos níveis de FvW após o parto.

**Tabela 164.2** **Diretrizes para reposição do fator de von Willebrand para sangramento/procedimentos.**

| PROCEDIMENTOS/EVENTOS HEMORRÁGICOS – DURAÇÃO | POSOLOGIA: RECOMENDAÇÕES |
|---|---|
| Cirurgia de grande porte: 14 dias<br>Cardiotorácica<br>Cesariana<br>Craniotomia/medula espinal<br>Abdominal<br>Prostatectomia | Dose inicial: 40 a 60 unidades de RCo/kg<br>Doses de manutenção: 20 a 40 unidades de RCo/kg a cada 8 a 24 h<br>Monitoramento: valores mínimos e máximos de FVIII e RCo diariamente<br>Metas: valores mínimos > 50%; valores máximos < 200% RCo, < 250% FVIII<br>Em pacientes responsivos; pode-se utilizar a desmopressina posteriormente durante o tratamento |
| Cirurgia de menor porte: 1 a 5 dias<br>Biopsia<br>Extrações dentárias complexas<br>Cirurgia gengival<br>Colocação de cateter de demora<br>Laparoscopia | Dose inicial: 30 a 60 unidades de RCo/kg<br>Doses de manutenção: 20 a 40 unidades de RCo/kg a cada 12 a 48 h<br>Monitoramento: RCo e FVIII<br>Metas: valores mínimos > 50%; valores máximos < 200% RCo, < 250% FVIII<br>Em pacientes responsivos; pode-se utilizar a desmopressina posteriormente durante o tratamento<br>O agente antifibrinolítico por 7 a 10 dias constitui um adjuvante útil para procedimentos dentários |
| Outros procedimentos: uma dose<br>Cateterismo cardíaco | Dose: 20 a 40 unidades de RCo/kg |

| | |
|---|---|
| Endoscopia, com ou sem biopsia<br>Biopsia de fígado<br>Lacerações<br>Extrações dentárias simples | Necessidade rara de doses subsequentes com múltiplas biopsias endoscópicas<br>Monitoramento: tipicamente não realizado/não necessário<br>A desmopressina pode ser suficiente em pacientes com resposta adequada<br>O agente antifibrinolítico por 7 a 10 dias constitui um adjuvante útil para procedimentos dentários |

FVIII = fator VIII; RCo = atividade do cofator de ristocetina para a função do fator de von Willebrand. (Adaptada de Neff AT, Sidonio RF Jr. Management of VWD. *Hematology Am Soc Educ Program*. 2014;1:536-541.)

## SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA

A síndrome de von Willebrand adquirida, que é menos comum do que a doença hereditária, é definida quando anormalidades na concentração, na estrutura ou na função do FvW não são herdadas, porém causadas pelas consequências de outros distúrbios (Tabela 164.3).[8] Deve-se considerar a possibilidade de síndrome de von Willebrand adquirida e dos distúrbios que a causam em indivíduos que apresentam resultados anormais dos testes de FvW e manifestações hemorrágicas, sem história pessoal ou familiar compatível com doença de von Willebrand hereditária. Os achados laboratoriais assemelham-se aos da DvW congênita (tipos 1, 2A ou 3). Embora os níveis de FvW:RCo estejam tipicamente diminuídos, algumas vezes observa-se uma anormalidade apenas na análise dos multímeros do FvW, como a que pode ocorrer na estenose aórtica grave, quando as forças de cisalhamento provocam alterações conformacionais do FvW, levando, assim, a aumento da proteólise pela ADAMTS13.

**Tabela 164.3** **Causas da doença de von Willebrand adquirida.**

| MECANISMO | ASSOCIAÇÃO GERAL | CONDIÇÕES ESPECÍFICAS |
|---|---|---|
| Autoanticorpos | Linfoproliferativa | Linfoma, LLC, MM, MGUS, tanto IgG quanto IgM |
| | Doença autoimune | Lúpus eritematoso sistêmico |
| Adsorção | Células tumorais | Linfoma, tumor de Wilms, outros tumores sólidos |
| | Plaquetas | PV, TE, MF, trombocitose reativa |
| | Outras | Hetamido |
| Proteólise/estresse de cisalhamento | Cardiovascular | DAVE, ECMO, EAo, CIV, CIA, angiodisplasia; aterosclerose |
| | Fármacos | Ciprofloxacino |
| Diminuição da síntese | Fármacos | Ácido valproico, griseofulvina |
| | Doença da tireoide | Hipotireoidismo |

EAo = estenose aórtica; CIA = comunicação interatrial; LLC = leucemia linfocítica crônica; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; TE = trombocitopenia essencial; IgG = imunoglobulina G; IgM = imunoglobulina M; DAVE = dispositivo de assistência ao ventrículo

esquerdo; MF = mielofibrose; MGUS = gamopatia monoclonal de significado indeterminado; MM = mieloma múltiplo; PV = policitemia vera; CIV = comunicação interventricular. (Adaptada de Mital A. Acquired von Willebrand syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2016:25:1337-1344.)

**TRATAMENTO**

O tratamento deve concentrar-se no distúrbio causador. Tendo em vista que tanto o FvW endógeno quanto o FvW infundido apresentam meia-vida mais curta na síndrome de von Willebrand adquirida, a terapia de reposição é uma tarefa mais desafiadora e exige monitoramento dos níveis plasmáticos de FvW:RCo, FvW:Ag e FVIII. Quando a síndrome de von Willebrand adquirida é causada por gamopatia monoclonal de significado indeterminado, a terapia com imunoglobulina intravenosa normaliza temporariamente os níveis plasmáticos de FvW e de FVIII, melhorando, assim, o sangramento anormal ao reduzir a depuração do FvW.

## SANGRAMENTO CAUSADO POR DISTÚRBIOS QUALITATIVOS DAS PLAQUETAS

### Distúrbios hereditários de sangramento plaquetário

A ativação normal das plaquetas nos locais de lesão vascular consiste em uma complexa série de eventos (Capítulo 162). Em cada etapa desse processo – adesão plaquetária, ativação, liberação do conteúdo dos grânulos, até agregação e participação na cascata dos fatores da coagulação plasmática – os defeitos plaquetários hereditários podem comprometer o desempenho e a eficiência dessas tarefas, levando potencialmente ao sangramento clínico.

## AVALIAÇÃO INICIAL E EXAMES COMPLEMENTARES

Os distúrbios hereditários graves da função plaquetária manifestam-se, na infância, na forma de sangramento mucocutâneo e hemorragia após procedimentos, porém com muito menos frequência na forma de hemartroses ou hemorragia dos tecidos moles. As mulheres afetadas normalmente apresentam menorragia e sangramento pós-parto. As formas mais leves podem causar apenas equimoses espontâneas ou sangramento leve a moderado após procedimentos. Esses raros distúrbios são habitualmente autossômicos recessivos, embora algumas exceções sejam de caráter autossômico dominante ou ligado ao X. A história familiar pode ser muito útil para estabelecer uma ligação genética.

Quando a anamnese do paciente sugere a possível presença de distúrbio hemorrágico, e a pesquisa de uma deficiência de fator da coagulação plasmática e de doença de von Willebrand é negativa, indica-se a realização de exames das plaquetas (Figura 164.1). As provas de função plaquetária e o tempo de sangramento não são recomendados, visto que nenhum deles é específico ou sensível o suficiente. Os exames diagnósticos iniciais, incluindo agregometria por transmissão de luz, citometria de fluxo e ensaios para o conteúdo e a liberação dos grânulos das plaquetas só podem ser realizados em alguns centros de grande porte (Tabela 164.4), de modo que muitos desses distúrbios permanecem não diagnosticados na prática clínica. À medida que a testagem genética se torna mais prática, e os genes e suas mutações patológicas são identificados em cada um desses distúrbios, o teste inicial poderá se basear rotineiramente em *chips* de DNA ou sequenciamento de nova geração.[9]

## DEFEITOS DOS RECEPTORES PLAQUETÁRIOS

A síndrome de Bernard-Soulier é um distúrbio autossômico recessivo, definido pela deficiência ou disfunção do complexo de glicoproteína de membrana das plaquetas Ib-IX-V (GPIb-IX-V). Esse receptor medeia o processo de adesão das plaquetas à superfície lesionada da camada íntima dos vasos por meio do FvW, o seu principal ligante. Nesse distúrbio, as plaquetas não respondem de modo adequado à ristocetina

em testes de agregação plaquetária, porém respondem normalmente ao difosfato de adenosina (ADP), ao ácido araquidônico, ao colágeno e à epinefrina. A contagem de plaquetas está baixa, e as plaquetas são muito grandes, uma condição denominada como macrotrombocitopenia. Como as plaquetas são grandes ou até mesmo gigantes, são excluídas da contagem de partículas automatizada, que é regulada para plaquetas de tamanho normal, de modo que a contagem manual de plaquetas pode revelar uma contagem de plaquetas efetiva que se aproxima muito mais do normal. A síndrome de Bernard-Soulier monoalélica é muito menos grave, apresenta contagens de plaquetas de tamanho grande discretamente reduzidas e, com frequência, exige citometria de fluxo ou testes de DNA para o seu diagnóstico, visto que as provas funcionais podem ser normais.

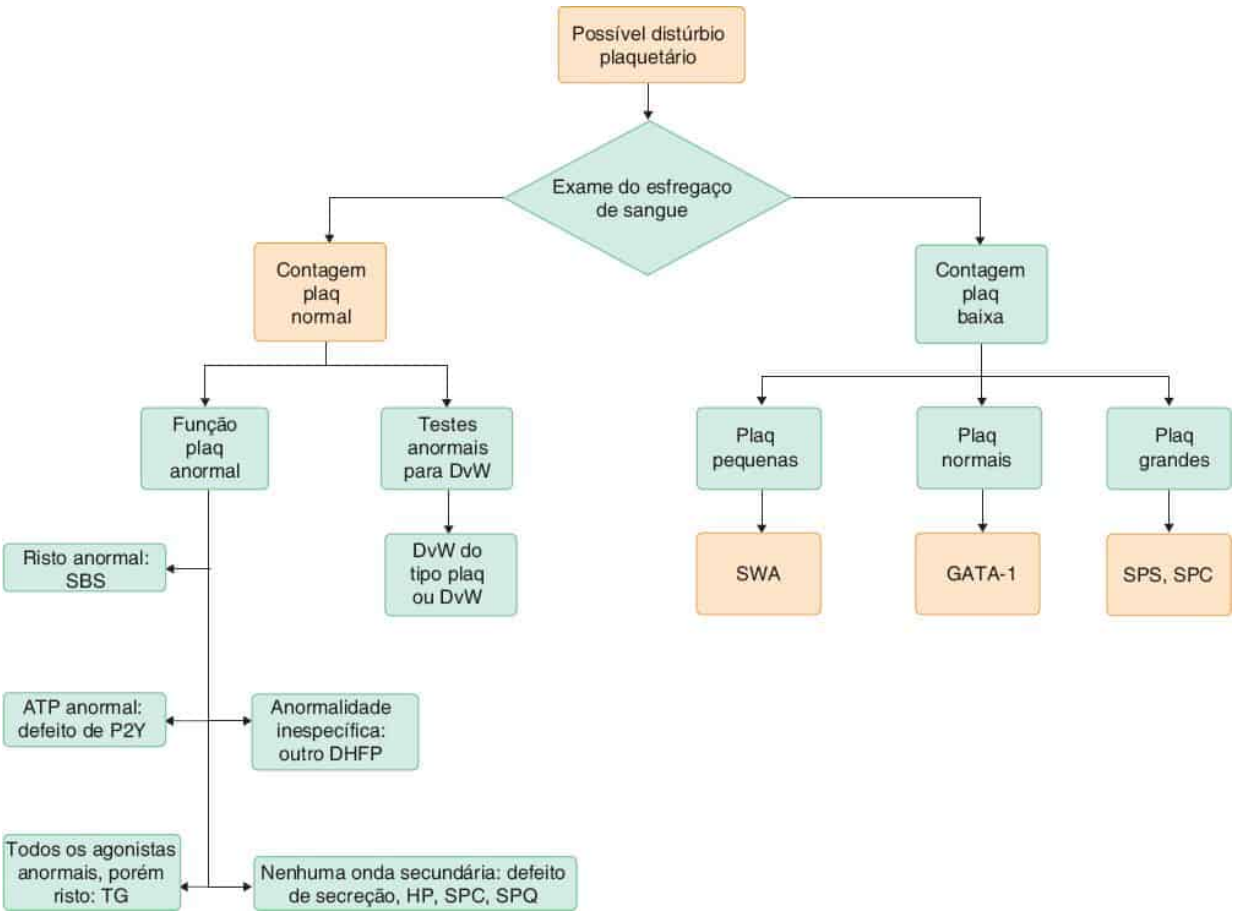


**FIGURA 164.1 Algoritmo para a avaliação de suspeita de defeito hereditário da função plaquetária.** ATP = difosfato de adenosina; SBS = síndrome de Bernard-Soulier; GATA-1 = defeito do fator de transcrição GATA-1; SPC = síndrome da plaqueta cinzenta; TG = trombastenia de Glanzmann; HP = Hermansky-Pudlak; DHFP = defeito hereditário da função plaquetária; plaq = plaqueta(s); SPQ = síndrome plaquetária de Quebec; risto = ristocetina; DvW = doença de von Willebrand; SWA = síndrome de Wiskott-Aldrich. (De Murray MF, et al., eds. Clinical Genomics: *Practical Applications in Adult Patient Care*. New York: McGraw-Hill; 2014.)

A trombastenia de Glanzmann, que também é um distúrbio autossômico recessivo da agregação plaquetária, afeta o complexo GPIIb-IIIa das plaquetas, que é o principal receptor para a ligação do fibrinogênio. Os pacientes apresentam contagens de plaquetas e estudos morfológicos normais. A agregometria por transmissão de luz das plaquetas fornece resultados opostos aos da síndrome de Bernard-

Soulier. A resposta à ristocetina é normal, enquanto as respostas ao ADP, colágeno, epinefrina e ácido araquidônico estão muito deprimidas ou ausentes.[10] A citometria de fluxo para os receptores GPIIb-IIIa demonstra a sua ausência,[11] de modo que os testes de DNA raramente se tornam necessários.

## DISTÚRBIOS DO COMPARTIMENTO DE ARMAZENAMENTO DAS PLAQUETAS

A deficiência do *pool* (reservatório) de grânulos densos das plaquetas, que é mais comum do que a síndrome de Bernard-Soulier ou a trombastenia de Glanzmann é habitualmente uma condição autossômica recessiva; entretanto, em certas ocasiões, é autossômica dominante. O sangramento caracteriza-se pelo seu grau leve, porém pode ser clinicamente importante. Alguns desses distúrbios são sindrômicos, com outras manifestações, como albinismo oculocutâneo na síndrome de Hermansky-Pudlak e síndrome de Chédiak-Higashi. O número e o tamanho das plaquetas estão normais. Alguns pacientes com subtipo da síndrome de Hermansky-Pudlak também desenvolvem fibrose pulmonar grave (Capítulo 86). A síndrome de Wiskott-Aldrich ligada ao X também pode apresentar deficiência do *pool* de grânulos, eczema e defeitos imunes, porém é mais bem conhecida pelos achados raros de microtrombocitopenia ou plaquetas pequenas. A prova de função plaquetária 100 ou a agregometria por transmissão de luz podem ser normais. O conteúdo e a secreção de ADP estão diminuídos na deficiência do *pool* de grânulos. A microscopia eletrônica de transmissão das plaquetas pode confirmar a ausência ou a redução significativa dos grânulos densos;[12] porém, poucos laboratórios de análises clínicas realizam esse teste.

Na síndrome da plaqueta cinzenta, as plaquetas apresentam carência seletiva de grânulos α. Esse distúrbio macrotrombocitopênico pode estar associado, de maneira característica, à esplenomegalia e fibrose da medula óssea. Os pacientes podem apresentar manifestações hemorrágicas leves. As plaquetas aparecem cinzentas no esfregaço de sangue periférico devido à ausência dos grânulos α. O sequenciamento de nova geração demonstra mutações no gene *NBEAL2*.

## OUTROS DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Mais de 50 genes estão associados a distúrbios hereditários conhecidos das plaquetas, e esse número está aumentando rapidamente, à medida que pacientes com relato de sangramento são analisados por meio de sequenciamento de exoma completo. Já foram identificados e caracterizados defeitos na regulação da transcrição, na biogênese e trânsito dos grânulos, regulação do citoesqueleto e sinalização dos receptores de glicoproteína. Os diagnósticos mais comuns e bem estabelecidos podem agora ser avaliados utilizando painéis de genes plaquetários disponíveis em muitos laboratórios comerciais.

## TRATAMENTO

Para tratamento da hemorragia ou fornecer profilaxia antes da cirurgia, os pacientes com distúrbios hemorrágicos hereditários das plaquetas mais graves devem receber transfusões de plaquetas. Além da aloimunização plaquetária padrão que é normalmente dirigida contra tipos de antígeno leucocitário humano (HLA) e que pode ser melhorada com tipagem HLA ou plaquetas de um único doador (Capítulo 167), os pacientes que apresentam mutação significativa ou ausência dos receptores de glicoproteína de membrana (p. ex., trombastenia de Glanzmann ou síndrome de Bernard-Soulier) podem produzir aloanticorpos dirigidos contra os receptores normais nas plaquetas do doador, comprometendo, assim, a eficácia da transfusão de plaquetas. A DDAVP pode melhorar a hemostasia em alguns pacientes que apresentam deficiência do *pool* de armazenamento de grânulos, síndrome de Bernard-Soulier e alguns outros distúrbios plaquetários hereditários. O fator da coagulação VII ativado recombinante mostra-se eficaz em pacientes com trombastenia de Glanzmann e alguns outros distúrbios de hipofunção plaquetária. Em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos

que envolvem tecidos com alta atividade fibrinolítica intrínseca (p. ex., nariz, boca e garganta e tecidos extraoculares), o ácido ε-aminocaproico ou o ácido tranexâmico podem ser úteis.[13]

| Tabela 164.4 | Provas de função plaquetária sequenciais. | |
|---|---|---|
| **SEQUÊNCIA DOS TESTES** | **PROVA DE FUNÇÃO PLAQUETÁRIA** | **DISTÚRBIO PLAQUETÁRIO** |
| Etapa 1 | LTA (rastreamento inicial)<br>CF (rastreamento inicial)<br>Liberação de grânulos | TG, SBS bialélico, SWA, DALIII |
| Etapa 2 | LTA (estímulos adicionais)<br>CF (teste adicional)<br>Conteúdo dos grânulos<br>Testes mistos (LTA/CF)<br>MET<br>Retração do coágulo<br>$TxB_2$ sérico | ARC, SCH, SHP, δ-SPD, α-δ-SPD, DvW-TP, SPC, DSP, SP White, SP Medich, SP York, Stormorken, Scott, defeitos dos receptores de proteínas adesivas (α2B1, GPVI, GPIV) |
| Etapa 3 | Exames de bioquímica molecular (Sanger, NGS) | SBS monoalélica, variante TG, SVC, GATA1, DPQ, DPF/LMA, SPT, filaminopatia, agonistas solúveis, defeitos dos receptores (defeitos de $P_2Y_{12}$ e de TP), defeitos da via de sinalização (deficiência de $cPLA_2$, COX1, Tx sintase) |

ARC = síndrome de artrogripose, disfunção renal e colestase; SBS = síndrome de Bernard-Soulier; SCH = síndrome de Chédiak-Higashi; COX1 = ciclo-oxigenase 1; $cPLA_2$ = fosfolipase $A_2$; CF = citometria de fluxo; DPF/LMA = distúrbio plaquetário familiar com propensão a leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica aguda; GATA1 = macrotrombocitopenia com diseritropoese/anemia/betatalassemia; GP = glicoproteína; SPC = síndrome da plaqueta cinzenta; TG = trombastenia de Glanzmann; SHP = síndrome de Hermansky-Pudlak; DALIII = deficiência de adesão dos leucócitos 3; LTA = agregometria por transmissão de luz; NGS = sequenciamento de nova geração; SP = síndrome plaquetária; DSP = defeitos de secreção primária; DvW-TP = doença de von Willebrand do tipo plaquetário; SPT = síndrome de Paris-Trousseau; DPQ = distúrbio plaquetário de Quebec; SPD = doença do *pool* (reservatório); MET = microscopia eletrônica de transmissão; TP = receptor de tromboxano; Tx = tromboxano; $TxB_2$ = tromboxano $B_2$; SVC = síndrome velocardiofacial; SWA = síndrome de Wiskott-Aldrich. (De Gresele P; Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13:314-22.)

## Distúrbios de sangramento plaquetário adquirido

### FÁRMACOS

Os fármacos constituem a causa mais comum de disfunção plaquetária, ultrapassando de longe os distúrbios hereditários da função plaquetária, que são relativamente raros. Os fármacos antiplaquetários específicos como ácido acetilsalicílico (AAS), tienopiridinas e inibidores do receptor plaquetário GPIIb-IIIa, podem estar associados a sangramento significativo, particularmente se houver coexistência de trombocitopenia. Muitos outros fármacos (Tabela 164.5) que não são destinados para uso como agentes antiplaquetários provocam inibição plaquetária como efeito colateral e podem levar à ocorrência inesperada de equimoses

fáceis ou sangramento. A dieta ou alguns suplementos dietéticos também influenciam a função plaquetária. Em geral, não se recomenda a realização de testes para esses defeitos adquiridos.

## DOENÇAS ASSOCIADAS À DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA ADQUIRIDA

Os distúrbios hematológicos, como síndrome mielodisplásica (Capítulo 172), paraproteinemias (Capítulo 178) e neoplasias mieloproliferativas (Capítulo 157), podem causar defeitos plaquetários, algumas vezes concomitantemente com trombocitopenia, levando, assim, à ocorrência de sangramento desproporcional. Nas neoplasias mieloproliferativas, as plaquetas frequentemente não apresentam respostas *in vitro* normais à estimulação com epinefrina, porém os defeitos plaquetários são habitualmente inespecíficos. A disfunção plaquetária urêmica (Capítulo 121) ocorre em grau variável em pacientes com doença renal terminal. Tanto a hipofunção plaquetária quanto a trombocitopenia são comuns em pacientes com insuficiência hepática (Capítulo 145). Os pacientes com púrpura trombocitopênica imune (Capítulo 163) podem apresentar anticorpos contra receptores plaquetários específicos, aumentando não apenas a eliminação das plaquetas e causando trombocitopenia, mas também bloqueando, assim, a função do receptor de glicoproteína. Esses anticorpos podem produzir defeitos, como a trombastenia de Glanzmann (GPIIb-IIIa) ou a síndrome de Bernard-Soulier (GPIb-IX).[14] Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea também podem apresentar disfunção plaquetária durante e após a intervenção.

**Tabela 164.5** **Alguns agentes comuns que causam disfunção plaquetária adquirida.**

| TIPO DE AGENTE | EXEMPLOS |
|---|---|
| Agentes antiplaquetários | Ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, abciximabe, eptifibatida, tirofibana |
| Anti-inflamatórios não esteroides | Ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, tolmetina, piroxicam |
| Inibidores seletivos da recaptação de serotonina | Fluoxetina, paroxetina, sertralina |
| Expansores do plasma | Dextranas, hidroxietilamido |
| Anti-histamínicos | Clorfeniramina, difenidramina |
| Alimentos e suplementos | Vitamina E, óleo de peixe, ácidos graxos ômega-3, álcool, alho, fungo comestível *Auricularia polytricha*, gengibre, cominho, cúrcuma, cebola, cravo |
| Inibidores da fosfodiesterase | Cilostazol, dipiridamol, cafeína, teofilina, aminofilina, sildenafila |

Dados de Casari C, Bergmeier W. Acquired platelet disorders. *Thromb Res*. 2016;141(Suppl 2):S73-S75.

## TRATAMENTO

Os agentes agressores podem ser identificados por meio de uma cuidadosa revisão das medicações, incluindo fitoterápicos, bem como da dieta. Esses fármacos nem sempre podem ser interrompidos de maneira segura se forem necessários para o tratamento de outras doenças graves (p. ex., doença vascular aterosclerótica grave). O tratamento das condições

associadas subjacentes algumas vezes pode melhorar a disfunção plaquetária adquirida. A função plaquetária pode melhorar na uremia com vários tratamentos, como diálise (Capítulo 122), elevação do hematócrito (transfusão [Capítulo 167] ou terapia com eritropoetina), terapia com estrogênio ou elevação dos níveis de FvW (p. ex., com o uso de DDAVP, crioprecipitado ou concentrados de FvW).

## DISTÚRBIOS VASCULARES HEMORRÁGICOS

### Distúrbios vasculares hemorrágicos hereditários

A telangiectasia hemorrágica hereditária, antes denominada síndrome de Osler-Weber-Rendu, caracteriza-se pelo desenvolvimento de telangiectasias na pele e nas mucosas (Figura 164.2), bem como por malformações arteriovenosas nos pulmões, no fígado e no sistema nervoso central. Trata-se de uma condição autossômica dominante, com prevalência de 1 em 5.000. Os pacientes apresentam, caracteristicamente, epistaxe grave e recorrente e, com frequência, têm sangramento gastrintestinal que resulta em anemia ferropriva crônica (Capítulo 150).

O diagnóstico (Tabela 164.6) é basicamente clínico, e cerca de 33% dos indivíduos que apresentam "possível" telangiectasia hemorrágica hereditária têm mutações identificadas em um dos genes causadores conhecidos. Não há mutações "comuns"; quase todas as famílias apresentam mutação singular. Foram descritas várias mutações em dois genes principais em cerca de 85% dos pacientes: o gene da endoglina (*ENG*) na telangiectasia hemorrágica hereditária tipo I e o gene do receptor de activina A tipo II semelhante a 1 (*ACVRL1*) na telangiectasia hemorrágica hereditária tipo II. Mutações de *SMAD4* também foram implicadas em 2 a 3% dos pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária e estão associadas à polipose juvenil concomitante e também são observadas mutações GDF2.[14b]. Esses genes codificam proteínas que modulam a sinalização do fator transformador de crescimento β nas células endoteliais vasculares, levando ao desenvolvimento de telangiectasias frágeis e malformações arteriovenosas. O tratamento de suporte consiste em terapia com ferro suplementar, por via intravenosa ou oral, para a anemia ferropriva, devido ao sangramento crônico. O bevacizumabe, 5 mg/kg a cada 14 dias, com total de seis injeções, diminui a epistaxe e melhora a qualidade de vida.[14c,14d] O ácido tranexâmico, 1 g por via oral, 3 vezes/dia, é efetivo para reduzir a epistaxe recorrente.[A2] A administração intranasal de ácido tranexâmico, estriol ou bevacizumabe não é mais efetiva do que o placebo na redução das epistaxes.[A3] Depois de 20 anos de acompanhamento, os pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária apresentam taxas de sobrevida semelhantes às da população geral.[15]

**FIGURA 164.2 Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH).** As telangiectasias ocorrem comumente nos dedos das mãos (**A**); no rosto, nos lábios e na língua (**B**); e em outras áreas, incluindo as mucosas nasal e gastrintestinal, e podem se desenvolver em outros órgãos internos. As lesões cutâneas ou mucosas tipicamente clareiam com a pressão, ao contrário do que ocorre nas petéquias. (**A**, Direitos autorais e utilizada com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research, todos os direitos reservados. **B**, Cortesia do Dr. Andrew Schafer.)

**Tabela 164.6 Critérios clínicos para o diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditária.**

| CRITÉRIO | LOCALIZAÇÃO/COMENTÁRIO | PORCENTAGEM AFETADA NA THH |
|---|---|---|
| 1. Epistaxe | Espontânea/recorrente | 90% |
| 2. Telangiectasias | Múltiplos locais<br>Lábios<br>Cavidade oral<br>Pontas dos dedos das mãos<br>Nariz | 80% |

| | | |
|---|---|---|
| 3. Lesões viscerais | Telangiectasia GI | 13 a 30% |
| | MAV pulmonar | 50% |
| | MAV hepática | 30 a 70% |
| | MAV cerebral | 10 a 20% |
| | MAV espinal | < 1% |
| 4. História familiar | Parente de primeiro grau afetado | |
| Diagnóstico de THH: | Definitivo: 3 a 4 critérios preenchidos | |
| | Possível: 2 critérios preenchidos | |
| | Improvável: 0 a 1 critério preenchido | |

MAV = malformação arteriovenosa; GI = gastrintestinal; THH = telangiectasia hemorrágica hereditária. (Adaptada de Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Clin Case*. 2015;3:330-337.)

A síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 244) é causada por mutações em genes que ajudam a formar o colágeno ou modificá-lo. As manifestações clínicas e o prognóstico variam entre pelo menos nove subtipos (três dos quais são extremamente raros). A herança é habitualmente autossômica dominante; entretanto, tipos raros são autossômicos recessivos. O tipo 4 (síndrome de Ehlers-Danlos vascular) está particularmente associado à ocorrência de sangramento. Equimoses espontâneas e outras complicações de sangramento são exacerbadas por aneurismas, dissecção ou ruptura vascular e fístulas arteriovenosas. O diagnóstico da síndrome de Ehlers-Danlos vascular baseia-se nos achados clínicos e é confirmado pela identificação de uma mutação patogênica heterozigota no gene *COL3A1*. A DDAVP e o ácido tranexâmico podem diminuir o sangramento; entretanto, pode ocorrer sangramento arterial que comporta risco de vida de maneira espontânea ou após intervenções arteriais de rotina ou traumatismo. Os indivíduos afetados necessitam de aconselhamento genético, bem como vigilância e aconselhamento preventivo minucioso sobre as circunstâncias a serem evitadas.[16]

## Distúrbios vasculares hemorrágicos adquiridos

As disproteinemias, como a macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178), a crioglobulinemia (Capítulo 178) e a amiloidose sistêmica (Capítulo 179), podem causar púrpura ou outro tipo de sangramento em razão da deposição de fragmentos de imunoglobulinas no sistema vascular (amiloidose) ou em virtude da inibição das hemostáticas entre plaquetas e vasos pelas imunoglobulinas. Uma forma benigna, denominada hipergamaglobulinemia da macroglobulinemia de Waldenström, que é diferenciada da macroglobulinemia de imunoglobulina M monoclonal, manifesta-se como púrpura nas pernas, anemia leve e leucopenia. Tipicamente, a púrpura de Henoch-Schönlein (Capítulo 410) caracteriza-se por púrpura palpável nos membros inferiores, acompanhada de artralgias, dor abdominal e lesão renal. O escorbuto (Capítulo 205), em que a falta de vitamina C afeta a síntese de colágeno, manifesta-se tipicamente com equimoses e petéquias, classicamente com minúsculas hemorragias perifoliculares em torno de pelos encaracolados. Ocorre também exsudação de sangue gengival. Na púrpura senil (Capítulo 410) ou púrpura simples, ocorre diminuição na estrutura de sustentação vascular da pele com a idade e a exposição ao sol; tipicamente, os pacientes apresentam equimoses espontâneas no dorso das mãos, nos antebraços e nas pernas. As púrpuras psicogênicas, que se caracterizam por dor focal recorrente seguida de equimoses, são controversas e difíceis de distinguir da púrpura e sangramento traumáticos autoinduzidos ou factícios.

A1. Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015;126:2038-2046.

A2. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kubler M, et al. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid—a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIb study. *Thromb Res*. 2014;134:565-571.

A3. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, et al. Effect of topical intranasal therapy on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:943-951.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067-2080.
2. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125:2019-2028.
3. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost*. 2018;16:6-18.
4. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125:2029-2037.

4b. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2020;191:329-339.

5. Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K. Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol*. 2017;179:363-376.
6. Lavin M, O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood*. 2019;133: 795-804.

6b. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136:1125-1133.

7. Keesler DA, Flood VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:34-41.

7b. Tran T, Arnall J, Moore DC, et al. Vonicog alfa for the management of von Willebrand disease: a comprehensive review and single-center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:431-440.

8. Mital A. Acquired von Willebrand syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:1337-1344.
9. Leinoe E, Zetterberg E, Kinalis S, et al. Application of whole-exome sequencing to direct the specific functional testing and diagnosis of rare inherited bleeding disorders in patients from the Oresund Region, Scandinavia. *Br J Haematol*. 2017;179:308-322.
10. Nurden AT. Should studies on Glanzmann thrombasthenia not be telling us more about cardiovascular disease and other major illnesses? *Blood Rev*. 2017;31:287-299.
11. van Asten I, Schutgens REG, Baaij M, et al. Validation of flow cytometric analysis of platelet function in patients with a suspected platelet function defect. *J Thromb Haemost*. 2018;16: 689-698.
12. Selle F, James C, Tuffigo M, et al. Clinical and laboratory findings in patients with delta-storage pool disease: a case series. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:48-58.

13. Orsini S, Noris P, Bury L, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2017;102:1192-1203.
14. Casari C, Bergmeier W. Acquired platelet disorders. *Thromb Res*. 2016;141(suppl 2):S73-S75.
14b. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, et al. Mutational and phenotypic characterization of here-ditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood*. 2020;136:1907-1918.
14c. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*. 2021;137:888-895.
14d. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173:989-1001.
15. Kjeldsen A, Aagaard KS, Torring PM, et al. 20-year follow-up study of Danish HHT patients-survival and causes of death. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:157.
16. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg*. 2016;64:1869-1880.

**A doença de von Willebrand de tipo plaquetário pode apresentar resultados de testes de von Willebrand de rastreamento e RIPA (agregação plaquetária induzida pela ristocetina) idênticos em comparação com qual dos seguintes tipos?**

- A. Doença de von Willebrand do tipo 1.
- B. Doença de von Willebrand do tipo 2A.
- C. Doença de von Willebrand do tipo 2B.
- D. Doença de von Willebrand do tipo 2N.
- E. Doença de von Willebrand do tipo 2M.

Concluir questão

**A desmopressina (DDAVP) tem mais probabilidade de ser efetiva como tratamento para qual das seguintes condições?**

- A. Síndrome de Bernard-Soulier.
- B. Doença de von Willebrand do tipo 1.
- C. Doença de von Willebrand do tipo 2B.
- D. Doença de von Willebrand do tipo 2N.

E. Telangiectasia hemorrágica hereditária.

Concluir questão

**Um paciente com pequena espícula monoclonal de IgG kappa e sem outra evidência de mieloma desenvolve equimoses substanciais. Os exames laboratoriais são compatíveis com doença de von Willebrand do tipo 1, porém o paciente não apresenta a história de sangramento na colecistectomia, CRM ou reparo de hérnia realizados há mais de 5 anos. Uma prova terapêutica com DDAVP intranasal mostrou ausência de resposta do FvW. Qual dos seguintes tratamentos tem mais probabilidade de ser efetivo para elevar os níveis de FvW desse paciente?**

A. DDAVP IV.

B. Quimioterapia para a IgG kappa monoclonal.

C. Concentrados de FvW.

D. Gamaglobulina IV (IGIV).

E. Ácido tranexâmico.

Concluir questão

**Em um ensaio clínico randomizado, qual dos seguintes tratamentos demonstrou reduzir a intensidade da epistaxe em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária em comparação com controle?**

A. Ácido tranexâmico intranasal.

B. Bevacizumabe.

C. Ácido tranexâmico oral.

D. Estrogênio intranasal.

E. Cauterização intranasal seletiva.

Concluir questão

**Pedem-lhe para examinar mulher jovem com anemia ferropriva com trombocitose, sangramento menstrual abundante e exsudação prolongada de sangue após extração do terceiro dente molar. Sua mãe também teve epistaxe e sangramento menstrual volumoso, exigindo histerectomia, quando recebeu uma transfusão de uma unidade de sangue na cirurgia, em virtude da perda de sangue maior do que o esperado. O TP e o TTPa de sua paciente estão normais. O que você recomenda em seguida?**

- A. Prova de função plaquetária (PFA-100).
- B. Antígeno de FvW, atividade do cofator de ristocetina, nível de atividade do fator VIII.
- C. Agregometria por transmissão de luz das plaquetas.
- D. Multímeros de von Willebrand.
- E. Citometria de fluxo das plaquetas.

Concluir questão

# 165 DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS: DEFICIÊNCIAS DOS FATORES DA COAGULAÇÃO

MARGARET V. RAGNI

## DEFICIÊNCIAS DA COAGULAÇÃO

As deficiências graves da coagulação ou coagulopatias são, tipicamente, caracterizadas por sangramento espontâneo ou provocado, como durante uma cirurgia ou traumatismo, e resultam em complicações potencialmente fatais ou que ameaçam a integridade dos membros. Por outro lado, as coagulopatias moderadas e leves podem permanecer clinicamente silenciosas até que sejam detectadas por acaso em exames laboratoriais de rotina (p. ex., tempo de protrombina [TP], tempo de tromboplastina parcial ativado [TTPa]), ou quando esses exames são solicitados para avaliar a causa de sangramento anormal ou aparecimento de equimoses. Grande parte da morbidade das coagulopatias pode ser minimizada ou evitada por meio de reposição profilática das proteínas dos fatores da coagulação deficientes. Ao contrário das manifestações clínicas duradouras das coagulopatias hereditárias ou congênitas, as deficiências adquiridas habitualmente aparecem de maneira aguda em indivíduos previamente assintomáticos; elas podem não ser suspeitadas e, com frequência, sofrem remissão espontânea ou após a erradicação de um estado patológico desencadeante ou após a retirada de um medicamento agressor. Os distúrbios adquiridos da coagulação podem estar associados a sangramento mais grave do que os distúrbios congênitos, em parte devido à demora no estabelecimento do diagnóstico. Em geral, as coagulopatias podem resultar da síntese inadequada de proteínas dos fatores da coagulação ou da inibição de proteínas ativadas dos fatores da coagulação por anticorpos adquiridos ou fármacos anticoagulantes. Por fim, os defeitos qualitativos, sejam congênitos ou adquiridos, também podem resultar em sangramento.

### Hemofilias hereditárias

#### DEFINIÇÃO

As hemofilias incluem a hemofilia A e a hemofilia B, que são causadas, respectivamente, por deficiências ou defeitos do fator da coagulação VIII (fator anti-hemofílico) e do fator IX (fator anti-hemofílico B ou fator de Christmas). A deficiência de qualquer uma dessas proteínas da via intrínseca da coagulação resulta em formação inadequada de trombina em locais de lesão vascular.

#### EPIDEMIOLOGIA

As hemofilias A e B são distúrbios recessivos ligados ao sexo, e estima-se que ocorram em 1 em 5.000 e 1 em 30.000 nascidos vivos do sexo masculino, respectivamente. A maior incidência da hemofilia A pode decorrer da maior quantidade de DNA "com risco" de sofrer mutação no gene do fator VIII (186.000 pares de bases), em comparação com o gene do fator IX (34.000 pares de bases). As hemofilias A e B são observadas em todos os grupos raciais e étnicos, e, nos EUA, mais de 20.000 indivíduos são afetados. Embora o exame de portador, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal estejam amplamente disponíveis nos EUA, por meio da rede dos Hemophilia Treatment Centers (HTC), financiados pelo governo federal, as taxas de fecundidade permanecem altas, e poucas portadoras confirmadas decidem interromper a gestação, mesmo quando um feto afetado é detectado *in utero*. Essas decisões provavelmente são influenciadas pela ampla disponibilidade de concentrados de fator da coagulação efetivos e seguros e pela perspectiva de uma futura cura das hemofilias por meio de transferência gênica. Uma proporção substancial (30%) dos casos de hemofilia surge como novas mutações espontâneas. De modo geral, as hemofilias são muito mais comuns do que os distúrbios da coagulação

autossômicos recessivos (ver adiante), que frequentemente afetam a progênie de relacionamentos consanguíneos e que exigem a herança de dois alelos defeituosos para que surjam as manifestações hemorrágicas.

## BIOPATOLOGIA

### Genética

À semelhança de outras doenças recessivas ligadas ao sexo, os genes para os fatores VIII e IX estão localizados no braço longo do cromossomo X. Os homens com alelo defeituoso em seu único cromossomo X transmitem esse gene a todas as suas filhas, que, portanto, são portadoras obrigatórias, porém a nenhum de seus filhos. Como as filhas portadoras herdam um cromossomo X afetado, metade de seus filhos desenvolverá o distúrbio da coagulação, enquanto metade de suas filhas será portadora obrigatória. As mulheres portadoras podem manifestar hemorragia, sobretudo pós-parto, se os alelos no cromossomo X estiverem inativados de maneira desigual (lionização); o alelo hemofílico defeituoso é expresso de preferência em relação ao alelo normal, os níveis plasmáticos de fator VIII estão abaixo de 50%, e ocorre consequentemente o fenótipo hemofílico. A hemofilia feminina pode surgir da união de um homem hemofílico com uma mulher portadora (homozigota para o gene defeituoso do fator VIII ou fator IX) ou em mulheres portadoras que apresentam o cariótipo 45,X0 (síndrome de Turner) e são hemizigotas para o gene defeituoso da hemofilia.

Nenhuma mutação isolada é responsável pelas hemofilias. Foram descritas muitas mutações pontuais de sentido incorreto (*missense*) e sem sentido (*nonsense*), deleções e inversões. Os defeitos moleculares graves predominam, e 40 a 50% de todos os casos de hemofilia A grave evoluem a partir de uma única inversão do íntron 22 (o maior dos íntrons do fator VIII). Essa inversão resulta da combinação e da translocação do DNA no íntron 22 do gene do fator VIII, com áreas de DNA "não funcional" extragênico, porém homólogo, localizadas a uma distância do íntron 22. Outros defeitos moleculares graves de ocorrência menos comum incluem grandes deleções no gene (5 a 10% dos casos) e mutações sem sentido (10 a 15% dos casos). As proteínas codificadas, que resultam dessas mutações, são defeituosas e não expressam atividade do fator VIII. A hemofilia A leve ou moderada está comumente associada a mutações pontuais e deleções. Por outro lado, as mutações do fator IX são mais diversas, e a hemofilia B grave é mais provavelmente causada por grandes deleções. Os genes dos fatores da coagulação mutados, responsáveis pelas hemofilias, também podem codificar a produção de proteínas não funcionais defeituosas, que circulam no plasma e são detectadas em níveis quantitativos normais por imunoensaios, mas não por ensaios de atividade funcional. Uma lista das mutações que causam as hemofilias pode ser obtida no Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Afirma-se que a hemofilia A e a hemofilia B são clinicamente indistinguíveis, e sua gravidade clínica corresponde inversamente aos níveis plasmáticos circulantes de atividade coagulante dos fatores VIII ou IX. Entretanto, vários estudos constataram maior frequência de sangramento, maior uso de fator e hospitalizações mais frequentes na hemofilia A, sugerindo gravidade clínica maior do que na hemofilia B. Os indivíduos com menos de 1% da atividade normal do fator VIII ou IX são classificados como tendo doença "grave" que se caracteriza por episódios hemorrágicos espontâneos nas articulações (hemartrose) e tecidos moles e por hemorragia profusa com traumatismo ou cirurgia. Embora o sangramento espontâneo seja incomum nas deficiências leves (> 5% da atividade normal), ocorre tipicamente sangramento excessivo em caso de traumatismo ou cirurgia. Uma evolução clínica moderada está associada a níveis de fatores VIII ou IX entre 1 e 5%. Cerca de 60% de todos os casos de hemofilia A são clinicamente graves, enquanto apenas 20 a 45% dos casos de hemofilia B são graves.

Tipicamente, a hemofilia grave é suspeitada e diagnosticada durante o primeiro ano de vida quando não há história familiar. Hemorragia intracraniana é a principal causa de morbidade e mortalidade nos recém-nascidos, com incidência cumulativa de 3,8%, de acordo com dados coletados pelo U.S. Centers for Disease Control and Prevention. A hemorragia intracraniana não parece estar relacionada com o tipo de parto, embora metade dessas hemorragias ocorra no período neonatal. As diretrizes atuais sugerem que o parto por cesariana deve ser considerado para todos os fetos do sexo masculino com hemofilia A grave. A extração a vácuo aumenta o risco de formação de céfalo-hematoma e, portanto, é desencorajada. A circuncisão nos primeiros dias após o

nascimento é acompanhada de sangramento excessivo em menos da metade dos recém-nascidos gravemente afetados. A primeira hemartrose espontânea em hemofílicos gravemente afetados ocorre, em geral entre 9 e 18 meses, quando começa a deambulação. Nos indivíduos moderadamente afetados, isso não ocorre, em geral, até 2 a 5 anos. Os joelhos são os locais mais proeminentes de sangramento espontâneo, seguidos dos cotovelos, tornozelos, ombros e quadris; os punhos são menos comumente afetados.

As hemartroses agudas (Figura 165.1) originam-se do plexo venoso subsinovial, subjacente à cápsula articular, e provocam sensação de formigamento e queimação, seguida por dor intensa e edema.[1] Ao exame físico, a articulação está edemaciada, quente e hipersensível à palpação, com eritema da pele sobrejacente. A mobilidade articular é comprometida pela dor e rigidez, e, em geral, a articulação é mantida em posição de flexão. A reposição imediata ou precoce do fator da coagulação deficiente para alcançar níveis hemostáticos normais reverte rapidamente a dor, enquanto o tratamento tardio resulta em excesso de dor, morbidade e dano articular. O tratamento ideal após a ocorrência de sangramento inclui repouso, gelo, concentrado de fator e elevação do membro.[2] Mais de 75% das crianças e cerca de 50% dos adultos recebem profilaxia (prevenção) com infusão do fator, várias vezes por semana, para manter os níveis do fator VIII ou IX acima de 1%, de modo a evitar a ocorrência de sangramento articular e desenvolvimento de artropatia hemofílica crônica. Entretanto, a profilaxia precisa ser iniciada antes dos 4 anos, quanto mais cedo melhor, e na ausência de obesidade para preservar a mobilidade articular.[3]

Sangramentos recorrentes ou não tratados resultam em hipertrofia sinovial crônica e, por fim, dano à cartilagem subjacente, com formação subsequente de cistos ósseos subcondrais, erosão óssea e contraturas em flexão. As forças mecânicas anormais de sustentação do peso podem provocar subluxação, desalinhamento, perda da mobilidade e deformidades permanentes dos membros inferiores (Figura 165.2). Essas alterações são acompanhadas de dor crônica, edema, artrite e incapacidade.[4] As radiografias simples e o exame clínico das hemartroses crônicas frequentemente subestimam a extensão do dano ósseo e articular; a ressonância magnética (RM) seriada é a técnica de imagem mais sensível para detectar e monitorar a doença precoce e progressiva, e a ultrassonografia (US) precoce, realizada no consultório/ambulatório, está sendo explorada para detectar a doença articular precoce até mesmo antes do aparecimento de sintomas.

Os hematomas intramusculares são responsáveis por cerca de 30% dos episódios hemorrágicos relacionados com a hemofilia e raramente ameaçam a vida dos pacientes. Em geral, são precipitados por traumatismo físico ou iatrogênico (p. ex., após injeções intramusculares) e podem comprometer a função sensitiva e motora ou a circulação arterial quando encarceram e comprimem estruturas vitais em compartimentos fasciais fechados. Esta última ocorrência, denominada *síndrome compartimental*, manifesta-se com rápido início de edema e dor intensa em um membro, que não são aliviados pela infusão do fator e por analgésicos convencionais; essa síndrome é considerada uma emergência médica, que pode exigir fasciotomia para preservar o tecido e proporcionar alívio da dor. Os hematomas retroperitoneais podem ser confundidos clinicamente com apendicite ou hemorragia do quadril, porém deve-se suspeitar de sua ocorrência em um paciente que não consegue ficar em posição ortostática devido à dor da extensão muscular na presença de hematoma. É necessário tratamento imediato e agressivo para prevenir a deformidade anatômica permanente, como contratura em flexão, dano aos nervos ou formação de pseudotumores (hematomas expansivos que provocam erosão e destruição das estruturas esqueléticas adjacentes). O sangramento das mucosas não é raro e, quando acomete a língua ou o espaço retrofaríngeo, pode ameaçar as vias respiratórias. Tipicamente, a hemorragia gastrintestinal origina-se de lesões anatômicas proximais ao ligamento de Treitz e pode ser exacerbada por varizes esofágicas secundárias à cirrose e hipertensão portal ou pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) no tratamento das hemartroses. Hemorragia espontânea no sistema geniturinário pode ocorrer em consequência de coágulos ureterais, cálculos renais e/ou infecção. O fator da coagulação, a hidratação e, em crianças, um ciclo de esteroides de curta duração podem acelerar a resolução. Entretanto, o sangramento no sistema geniturinário em pacientes com hemofilia pode ser agravado pelo uso de agentes antifibrinolíticos. Ocorrem sangramentos intracranianos em 10% dos pacientes, com risco de 2% por ano; podem ser espontâneos ou traumáticos e são fatais em 30% dos casos. Em seguida, podem ocorrer defeitos neuromusculares, distúrbios convulsivos e déficits intelectuais.

**FIGURA 165.1 Hemartrose aguda do joelho é uma complicação comum da hemofilia.** Pode ser confundida com infecção aguda, a não ser que o distúrbio de coagulação do paciente seja conhecido, visto que o joelho fica quente, vermelho, edemaciado e doloroso. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os indivíduos com hemofilia tratados em centros de tratamento específicos apresentam menor taxa de mortalidade e custos reduzidos de cuidados, em comparação com aqueles que recebem tratamento em outros locais. O modelo de cuidados crônicos praticado nos centros de tratamento da hemofilia ressalta a necessidade de prevenção para reduzir a doença articular e as complicações, a otimização das doses do fator, o aconselhamento sobre esportes seguros e importância de evitar o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e outros fármacos que inibam a função plaquetária, bem como o manejo de infecções transmitidas por transfusões crônicas, incluindo hepatite C e infecção pelo HIV.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar do diagnóstico de hemofilia com base nas histórias familiar e pessoal de sangramento e na detecção laboratorial de prolongamento do TTPa (com TP normal). O diagnóstico é confirmado por redução significativa da atividade do fator VIII ou do fator IX no plasma. Conforme assinalado no Capítulo 162, o TTPa não é um teste de triagem sensível o suficiente para estar prolongado em hemofílicos leves, nos quais o nível de fator VIII é, algumas vezes, acima de 30% do normal. Em geral, a hemofilia grave é reconhecida no primeiro ano de vida, com sangramento na circuncisão; por outro lado, a doença moderada ou leve é reconhecida posteriormente durante a vida, após a ocorrência de traumatismo ou cirurgia. A hemofilia pode ser distinguida da doença de von Willebrand (DvW; Capítulo 164) pelos níveis normais de cofator da ristocetina e antígeno do fator von Willebrand. Na DvW 2N, o nível de fator VIII está significativamente mais baixo do que os níveis de cofator da ristocetina e antígeno do fator de von Willebrand, devido à redução da ligação do fator VIII; essa variante da DvW pode exigir genotipagem para diferenciá-la da hemofilia A. Outras deficiências congênitas de fatores intrínsecos (p. ex., fatores XI e XII) podem ser determinadas por ensaios de fatores da coagulação específicos. A deficiência de vitamina K (ver mais adiante e Capítulo 166) pode ser detectada pelo prolongamento associado do TP; por deficiências dos fatores II, VII, IX e X; e pela resolução do defeito da coagulação com vitamina K. A presença de heparina pode ser confirmada pela correção do TTPa após passar a amostra por uma coluna de absorção de heparina. A ausência de correção do TTPa em uma mistura de 1:1 com plasma normal sugere a existência de um inibidor; os inibidores específicos estão associados a um nível diminuído de fator único (habitualmente o fator VIII; ver Inibidores aloanticorpos contra os fatores VIII e IX, na seção Tratamento), enquanto os inibidores bloqueadores causam alterações inespecíficas nos níveis do fator, associadas a um ensaio lipídio hexagonal positivo (ver Síndrome do anticorpo antifosfolipídio e anticoagulante lúpico).

**FIGURA 165.2 Artrite crônica grave na hemofilia.** A articulação mais comumente afetada é o joelho. Ambos os joelhos estão muito comprometidos nesse paciente. Observe que ele não consegue ficar em pé com os dois pés apoiados no chão. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## TRATAMENTO

O tratamento e a prevenção dos episódios de sangramento agudo nas hemofilias A e B baseiam-se na reposição do fator de coagulação (proteína) ausente ou deficiente, de modo a restaurar a hemostasia adequada (Tabela 165.1). Foi constatado que o uso de fator de modo profilático, isto é, várias vezes por semana para prevenção de sangramento, reduz ou evita o sangramento articular e diminui a artropatia articular. Os fatores da coagulação mais recentes com meia-vida estendida (ver adiante) simplificaram o tratamento ao reduzir a frequência de tratamento e a necessidade de acesso central. Todavia, vale mencionar que se trata de um desvio do uso de concentrados de fator da coagulação para manipulações dos fatores da coagulação e terapia gênica.[4b]

A meta da terapia de reposição (Tabela 165.1) consiste em alcançar níveis plasmáticos de atividade dos fatores VIII ou IX suficiente para prevenir a ocorrência de hemorragia espontânea. Como esses eventos são individualizados e variam de acordo com a idade, o nível de atividade e a farmacocinética individual, o nível ideal de tratamento varia entre pacientes afetados. Em geral, são recomendados níveis de 25 a 30% para o tratamento de sangramentos espontâneos ou traumáticos menores (p. ex., hemartroses, hematúria persistente). São recomendados níveis de atividade dos fatores da coagulação de pelo menos 50% para hemorragias graves (p. ex., cirurgia odontológica de grande porte, terapia de reposição de manutenção após cirurgia de grande porte ou traumatismo), enquanto se recomenda atividade de 80 a 100% para qualquer evento hemorrágico com risco à vida ou com ameaça à integridade dos membros (p. ex., cirurgia de grande porte, traumatismo). Após traumatismo importante, ou se houver suspeita de hemorragia visceral ou intracraniana, a terapia de reposição adequada para alcançar uma atividade de fator da coagulação de 100% deve ser administrada *antes* do início dos procedimentos diagnósticos. Para calcular a dosagem inicial do fator de reposição, a atividade plasmática do fator VIII geralmente aumenta em cerca de 2% (0,02 UI/mℓ) para cada unidade de fator VIII administrada por quilograma de peso corporal, enquanto a atividade do fator IX aumenta em cerca de 1% (0,01 UI/mℓ) para cada unidade de fator IX administrada por quilograma de peso corporal. Assim, um indivíduo de 70 kg com hemofilia A ou B grave (atividade dos fatores VIII ou IX < 1% do normal) que exige uma reposição

de 100% de atividade para cirurgia de grande porte deve receber inicialmente 3.500 UI de concentrado de fator VIII ou 7.000 UI de concentrado de fator IX. As meias-vidas circulantes dos fatores VIII e IX exigem uma posologia subsequente em metade da dose inicial, a cada 8 a 12 horas, para o fator VIII, e a cada 18 a 24 horas, para o fator IX, respectivamente. Entretanto, essa dosagem empírica (baseada em cálculos) deve ser individualizada, de acordo com os níveis máximos de recuperação e mínimos de atividade, tem sido otimizada pela implementação de modelo farmacocinético da população.[5] A frequência de repetição da dose também é determinada pela velocidade de alívio da dor, recuperação da função articular e resolução do sangramento ativo. Em geral, a reposição é mantida por 10 a 14 dias após cirurgia de grande porte para possibilitar a cicatrização adequada da ferida. No manejo de sangramento ou procedimentos cirúrgicos em pacientes com hemofilia, injeções em *bolus* repetidas, conforme descrito anteriormente, ou uma infusão contínua podem ser usadas para reposição do fator de coagulação. A infusão pode proporcionar níveis constantes do fator da coagulação deficiente e pode ter uma relação custo-benefício favorável; entretanto, surgiram preocupações sobre o risco aumentado de desenvolvimento de inibidores do fator de coagulação deficiente com o uso da infusão contínua.[6]

Os fatores VIII e IX recombinantes de longa duração (EHL, *extended half-life*) – incluindo forma peguilada, de fusão com albumina, alfanonacogue (fator IX) ou fusão com Fc (domínio Fc da imunoglobulina $G_1$, $IgG_1$) – estão atualmente disponíveis para profilaxia ou tratamento, visto que são seguros e efetivos na redução da frequência de hemorragia e prolongam em 1,5 a 2 vezes a meia-vida do fator VIII e em 2,5 a 5 vezes a do fator IX. Esses agentes também foram utilizados com sucesso na cirurgia. A frequência típica das doses do rFVIII EHL é de 2 vezes/semana, em uma dose de 50 a 65 UI/kg, e, para o rFIX EHL, uma vez a cada 1 a 2 semanas, em uma dose de 100 UI/kg. Proteínas de fusão com meia-vida de até três dias estão sendo desenvolvidas.[6b]

O crioprecipitado (o precipitado frio do plasma fresco congelado [PFC] após descongelamento 4°C) e o PFC contêm o fator VIII, porém apenas o PFC contém o fator IX. Entretanto, nem o crioprecipitado nem o PFC são utilizados no tratamento da hemofilia A ou da hemofilia B, visto que esses agentes podem transmitir patógenos por via hematogênica e exigir infusão de grandes volumes. Nos EUA, todos os concentrados de fatores da coagulação disponíveis (Tabela 165.1), derivados do plasma ou obtidos por engenharia genética, são igualmente eficazes e considerados extremamente seguros; nenhum concentrado foi implicado na transmissão de patógenos virais ou príons por via hematogênica. Os concentrados de fatores VIII e IX recombinantes, incluindo as proteínas de meia-vida padrão e proteínas de longa duração (meia-vida estendida), são fabricados sem a adição de proteínas humanas ou animais ao meio de cultura ou na formulação final, eliminando, assim, os riscos teóricos de transmissão de príons ou vírus murinos.

## Manipulação dos fatores da coagulação

Uma abordagem mais recente promissora é o emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico, que conecta os fatores IX e X ativados e substitui funcionalmente o fator VIII ativado ausente, seja devido a um inibidor do fator VIII ou à deficiência desse fator na hemofilia A.[6c] A profilaxia com emicizumabe (1,5 mg/kg por via subcutânea, 1 vez/semana ou a cada 2 semanas) efetivamente reduz o sangramento clínico na hemofilia A.[A1] Essa abordagem consegue promover correção hemostática no estado de equilíbrio dinâmico nesses pacientes, em vez da oscilação de níveis máximos e mínimos de outras terapias de reposição.[7,7b] Foi constatado que o período de tempo por semana em que o nível mínimo de fator VIII é inferior a 1% apresenta correlação direta com risco de sangramento.[8]

## Hemartroses

A dor moderada ou intensa que acompanha as hemartroses agudas responde ao alívio analgésico imediato, imobilização temporária, restrição da sustentação de peso e reposição do fator de coagulação. Analgésicos narcóticos, como a codeína ou os derivados sintéticos da codeína, devem ser evitados, em virtude de seu potencial de drogadição e recomenda-se uma consulta inicial com médicos especializados em dor. A analgesia crônica com paracetamol, embora seja útil em doses

baixas, pode estar associada a hepatotoxicidade quando são administradas doses mais altas, particularmente em pacientes com hepatite crônica. Para alguns pacientes que aderem à profilaxia, podem ser utilizados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), contanto que não ocorra sangramento. Em geral, AAS é contraindicado, porque provoca inibição irreversível da agregação plaquetária.

Embora a profilaxia seja a estratégia ideal para evitar a dor, a redução da mobilidade e a incapacidade associada à destruição articular final, quando a profilaxia não teve sucesso ou nunca foi iniciada, pode-se recomendar a cirurgia. A sinovectomia por meio de cirurgia aberta ou por artroscopia remove o tecido inflamado e pode diminuir a dor e reduzir o sangramento recorrente, porém habitualmente apenas de modo temporário. A sinovectomia não cirúrgica (sinoviortese), que envolve a administração intra-articular de um radioisótopo, pode ser considerada em pacientes de alto risco e naqueles que apresentam inibidores aloanticorpos contra os fatores VIII ou IX (ver mais adiante). Nem a sinovectomia nem a sinoviortese revertem o dano articular, porém ambos os procedimentos podem retardar a sua progressão. Os exercícios sem sustentação de peso, como a natação e os exercícios isométricos, são importantes para o desenvolvimento muscular periarticular e a manutenção da estabilidade da articulação para a deambulação. A dor intratável e a destruição grave das articulações em consequência de hemorragias repetidas exigem substituição com prótese. A dor crônica no tornozelo responde melhor a cirurgia a céu aberto ou fixação e fusão artroscópicas (artrodese).

## Infecções virais transmitidas por concentrados de fatores

Ao contrário de outros grupos de risco, os indivíduos com hemofilia foram, no passado, expostos durante a juventude a agentes transmissíveis pelo tratamento com fatores de coagulação. Esses agentes incluíam vírus da hepatite C (HCV), resultando em infecção de 90% dos indivíduos transfundidos do fim da década de 1970 até meados da década de 1980, e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 80% dos pacientes transfundidos com produtos de fator VIII e 50% dos transfundidos com produtos de fator IX de 1978 até meados da década de 1980. Essas infecções são agora tratadas com agentes antivirais por toda a vida, e, embora a infecção crônica por HCV (ver Capítulo 140) ainda seja a principal causa de morte na hemofilia, antecipa-se que a terapia específica do HCV reduzirá o número de pacientes que necessitam de transplante de fígado e, entre aqueles submetidos a transplante, a proporção que sofre recorrência do HCV, a principal causa de morte por transplante nessa população.

## Tratamentos auxiliares e outras abordagens

As estratégias de tratamentos auxiliares para as hemofilias incluem o uso de agentes antifibrinolíticos, como o ácido ε-aminocaproico (50 mg/kg, 3 a 4 vezes/dia) ou o ácido tranexâmico (3 ou 4 g/dia VO, em doses fracionadas), para minimizar o sangramento das mucosas, em particular da cavidade oral, e a aplicação de cola de fibrina nos locais de sangramento. A desmopressina (DDAVP) pode ser administrada por insuflação nasal 2 horas antes de um procedimento cirúrgico agendado (um *spray* por narina para fornecer uma dose total de 300 μg; ou, em pacientes com peso abaixo de 50 kg, administração de 150 μg em um único *spray*). Como alternativa, a DDAVP pode ser administrada por via intravenosa (dissolvida em 50 mℓ de soro fisiológico) durante 30 minutos em uma dose de 0,3 μg/kg. A DDAVP mostra-se útil em pacientes com hemofilia A leve, visto que uma elevação adequada na atividade do fator VIII pode evitar o uso de concentrados de fatores de coagulação. A administração repetida de DDAVP (por via intravenosa ou por *spray* intranasal) pode ser complicada por rubor facial, taquifilaxia, crises convulsivas hiponatrêmicas (principalmente em crianças) e, raramente, angina.

## Inibidores aloanticorpos contra os fatores VIII e IX

Os aloanticorpos – isto é, anticorpos contra o fator VIII infundido “estranho” ou, com menos frequência, contra o fator IX – são habitualmente detectados na infância após média de 9 a 12 exposições ao fator de coagulação. Os inibidores estão associados a uma elevada taxa de

hospitalização, custo elevado e morte precoce. Ocorrem de preferência em pacientes com histórico familiar de inibidores, naqueles que apresentam deleções de grandes multidomínios dos genes dos fatores VIII e IX, em negros e hispânicos; contudo, é difícil prever aqueles nos quais ocorrerá desenvolvimento de inibidores.[9] Entre os negros, os dados de sequência gênica sugerem que as transfusões de fator VIII não compatíveis podem ser responsáveis pelo alto risco de inibidores. A incidência de aloanticorpos contra o fator VIII em pacientes com hemofilia A é de 15 a 25%, enquanto a incidência de aloanticorpos contra o fator IX entre pacientes com hemofilia B é de 1,5 a 3% e também está associada a anafilaxia e síndrome nefrótica. No estudo RODIN, os fatores de risco não genéticos identificados incluíram exposição precoce de alta intensidade aos fatores (*i. e.*, > 3 a 5 dias), por exemplo, para tratamento de sangramento, traumatismo ou cirurgia, em vez de profilaxia para prevenção de sangramento. Em um ensaio clínico randomizado, o estudo SIPPET, foi demonstrado maior risco de inibidores com o fator recombinante do que com o fator derivado do plasma em pacientes previamente não tratados;[A2] entretanto, as taxas de inibidores podem ter sido subestimadas, devido à falta de acompanhamento completo, de modo que o tipo de fator ideal permanece controverso.

Deve-se suspeitar do desenvolvimento de um inibidor aloanticorpo quando a terapia de reposição é ineficaz no controle dos sintomas de sangramento. Esses anticorpos, tipicamente da subclasse IgG4, neutralizam por completo a atividade dos fatores da coagulação e previnem ou reduzem qualquer incremento nos níveis dos fatores VIII ou IX após infusões em *bolus* de concentrado. Os inibidores, caracterizados por serem dependentes do tempo e da temperatura, são quantificados em unidades Bethesda (UB); por definição, uma UB é a quantidade de inibidor que neutraliza 50% da atividade do fator de coagulação específico no plasma normal. Os pacientes com "alta resposta" com inibidores em altos títulos (≥ 5 UB) desencadeiam uma resposta humoral anamnéstica à proteína do fator VIII, habitualmente nos primeiros 5 a 7 dias após exposição subsequente, e não são mais responsivos à infusão de fator VIII. Por outro lado, os pacientes com "baixa resposta" com baixos títulos de inibidores (< 5 UB), não manifestam resposta anamnéstica, e esses inibidores em baixos títulos podem ser prontamente superados por grandes quantidades de concentrados de fatores VIII ou IX humanos, podendo ser tratados com sucesso com três a quatro vezes a dose habitual de fator.

O manejo de pacientes com altos títulos de inibidores[10] exigem uma garantia da hemostasia por meio de "terapia *bypassing*"[a] e erradicação da formação de inibidores. O desvio (*bypass*) é normalmente obtido (ver Tabela 165.1) com concentrado de complexo protrombínico ativado FEIBA VH (75 a 100 UI/kg inicialmente e, em seguida, 50 a 100 UI/kg, a cada 6 a 8 horas) ou fator VIIa recombinante (90 µg/kg a cada 2 a 3 horas) até o controle do sangramento. Diversos estudos demonstraram que a profilaxia secundária em pacientes adultos com inibidores por meio de rFVIIa, 90 µg/kg/dia, 270 µg/kg/dia ou FEIBA 85 UI/kg/semana, pode reduzir significativamente as taxas de sangramento, em comparação com o tratamento ministrado quando solicitado. Como nenhum desses agentes é muito efetivo isoladamente e limitado pela dose total (a dose de FEIBA não deve ultrapassar 20.000 unidades, devido ao risco de trombose) ou pela sua frequência (o fator VIIa precisa ser administrado a cada 2 a 3 horas), cada vez mais esses agentes *bypassing* são alternados a cada 3 horas para sangramento grave, cirurgia ou traumatismo, resultando em melhora da hemostasia e ausência de trombose. O emicizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico, que estabelece uma ponte entre os fatores IX e X ativados para restaurar a função do fator VIII ativado. Foi constatado que a profilaxia com emicizumabe, administrada semanalmente por via subcutânea, está associada a taxa significativamente mais baixa de episódios de sangramento e melhor qualidade de vida, em comparação com a ausência de profilaxia em adultos e crianças com hemofilia A que apresentam inibidores.[A3,A4] FEIBA deve ser evitado em pacientes que estão recebendo emicizumabe porque a combinação aumenta o risco de trombose e microangiopatia trombótica.

A erradicação dos inibidores é tentada com "indução de imunotolerância (IIT)", que é efetiva em 75% dos casos se for iniciada nos primeiros 12 meses após a detecção do inibidor. Os esquemas de IIT consistem em concentrados de fator diariamente para obter uma dessensibilização ao fator

infundido. Foi constatado que o uso de infusões de fator VIII em baixas doses (50 UI/kg 3 vezes/semana) é igualmente efetivo na erradicação dos inibidores do que infusões de altas doses de fator VIII (200 UI/kg/dia), estando o esquema de altas doses associado a menores complicações hemorrágicas.[A5] A IIT parece ser igualmente efetiva quando iniciada logo após a detecção do inibidor ou após a queda dos títulos do inibidor abaixo de 10 UB, a prática atual, que exige aproximadamente 9 meses.[11] Tipicamente, a manutenção da tolerância após IIT exige a retomada da profilaxia com fatores VIII ou IX, embora isso não seja necessário em alguns pacientes. Os indivíduos que apresentam inibidores desde a infância para os quais a imunotolerância não foi possível antes de alcançar a idade adulta, têm pouca probabilidade de responder à IIT. Outros agentes imunossupressores isolados ou em combinação (p. ex., rituximabe, micofenolato ou ciclosporina) podem ser usados como terapias alternativas, porém parecem ser apenas variavelmente efetivos. Os agentes de longa duração, como o rFVIIIFc (eloctato), estão sendo estudados pelo seu potencial de prevenir os inibidores e/ou encurtar a imunotolerância. Outros agentes novos que promovem a geração de trombina por vias alternativas, incluindo siRNA-antitrombina (fitusiran) e anti-TFPI, encontram-se em fase de ensaios clínicos para avaliar a sua segurança e eficácia como potenciais agentes *bypassing*.[12] Os dados preliminares sugerem que a frequência de sangramento e o uso de fatores com esses agentes podem ser reduzidos para um grau semelhante em pacientes com e sem inibidores.

## Terapia gênica para hemofilias A e B

As hemofilias hereditárias são doenças modelo para terapia gênica porque são causadas por mutações gênicas específicas e bem-definidas; um aumento pequeno e progressivo da síntese de fatores da coagulação pode resultar em melhora substancial do tratamento e da qualidade de vida. A expressão exagerada inadvertida por transferência gênica não seria deletéria. Um estudo de longo termo de AAV 8 (vetor viral adenoassociado) carreando um transgene de fator IX códon-otimizado promoveu 7% a 12% de expressão do fator IX em pacientes com hemofilia B, que persistiu por até 6,5 anos.[13] Em seis pacientes com formas graves de hemofilia A, uma única infusão subcutânea de AAV 5hFVIII[14] (4×1.013 genomas por quilograma) resultou em expressão mediana do fator VIII de 13 UI/decilitro, uma taxa anualizada mediana de eventos hemorrágicos de 0, e o uso mediano de fator VIII cai de mais de150 infusões para 0,5 infusões por ano.[14b] Uma resposta imune ao capsídio do AAV , associada com elevações dos níveis de ALT e AST em alguns indivíduos parece reagir a esteroides,[15,16] mas modificações para neutralizar o excesso de AAV estão sendo avaliadas para evitar esse efeito colateral. Outras abordagens incluem o *design* de vetores menos imunogênicos e o uso de sistemas de administração inovadores, tais como plaquetas. Abordagens terapêuticas originais para substituir a terapia de reposição de fatores da coagulação incluem silenciamento do RNAi da antitrombina III, um inibidor de trombina, para promover hemostasia via geração de trombina;[17] sistemas de administração oral usando proteínas bioencapsuladas e modificações moleculares para aperfeiçoar as propriedades desejáveis do fator da coagulação.

**Tabela 165.1** **Proteínas de coagulação aprovadas pela FDA e terapias de reposição disponíveis nos EUA.**

| DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNAS DE COAGULAÇÃO | PADRÃO DE HERANÇA | PREVALÊNCIA | NÍVEL HEMOSTÁTICO MÍNIMO | FONTES DE REPOSIÇÃO |
|---|---|---|---|---|
| Fator I (fibrinogênio) | | | 50 a 100 mg/dℓ | Crioprecipitado, PFC, concentrado de fibrinogênio |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Afibrinogenemia | Autossômica recessiva | Rara (< 300 famílias) | | |
| Disfibrinogenemia | Autossômica dominante ou recessiva | Rara (> 300 variantes) | | |
| Fator II (protrombina) | Autossômica dominante ou recessiva | Rara (25 famílias) | 30% do normal | PFC, concentrados de complexo de fator IX |
| Fator V (fator lábil) | Autossômica recessiva | 1 em 1 milhão de nascidos vivos | 25% do normal | PFC |
| Fator VII | Autossômica recessiva | 1 em 500.000 nascidos vivos | 25% do normal | Fator VIIa recombinante (15 a 20 µg/kg), PFC, concentrados de complexo de fator IX |
| Fator VIII (fator anti-hemofílico) | Recessiva ligada ao X | 1 em 5.000 nascidos vivos do sexo masculino | 80 a 100% para sangramento de cirurgia/potencialmente fatal, 50% para sangramentos graves, 25 a 30% para sangramentos menores | Concentrados de fator VIII (de preferência fator VIII recombinante e recombinante de longa duração) |
| Doença de von Willebrand (Capítulo 164) | | | > 50% de atividade do antígeno do FvW e cofator de ristocetina | DDAVP para a doença leve a moderada (com exceção do tipo 2B; resposta variável no tipo 2A); crioprecipitado e PFC (não é preferido, exceto em casos de emergência); concentrado de fator VIII/FvW derivado do plasma, com atenuação viral e pureza intermediária; concentrado de FvW |
| Variantes tipos 1 e 2 | Habitualmente autossômica dominante | Prevalência de 1% | | |
| Tipo 3 | Autossômica recessiva | 1 em 1 milhão de nascidos vivos | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | recombinante (as últimas duas proteínas são preferidas para cirurgia, para a doença que não responde à DDAVP e para o tipo 3) |
| Fator IX (fator de Christmas) | Recessiva ligada ao X | 1 em 30.000 nascidos vivos do sexo masculino | 25 a 50% do normal, dependendo do grau de sangramento, cirurgia | Concentrados de fator IX (de preferência fator IX recombinante e recombinante de longa duração); PFC não é preferido, exceto em emergências extremas |
| Fator X (fator de Stuart-Prower) | Autossômica recessiva | 1 em 500.000 nascidos vivos | 10 a 25% do normal | Concentrado de fator X derivado do plasma, PFC ou concentrados de complexo de fator IX |
| Fator XI (hemofilia C) | Autossômica dominante; o tipo grave é recessivo | 4% de judeus asquenazes; 1 em 1 milhão da população geral | 20 a 40% do normal | PFC ou concentrado de fator XI |
| Fator XII (fator Hageman), pré-calicreína, cininogênio de alto peso molecular | Autossômica recessiva | Não disponível | Nenhum tratamento necessário | – |
| Fator XIII (fator estabilizador da fibrina) | Autossômica recessiva | 1 em 3 milhões de nascidos vivos | 5% do normal | Concentrado de fator XIII recombinante, PFC, crioprecipitado ou concentrado de fator XIII |

| | |
|---|---|
| | com atenuação viral |

DDAVP = desmopressina; FDA = Food and Drug Administration; PFC = plasma fresco congelado; FvW = fator de von Willebrand.

## PREVENÇÃO

### Detecção do estado de portador e diagnóstico pré-natal

A detecção do estado de portador e o diagnóstico pré-natal tornaram-se tecnicamente viáveis, muito sensíveis e amplamente disponíveis. O diagnóstico pré-natal não invasivo por meio da PCR digital de microfluido do DNA plasmático materno baseia-se na proporção relativa de alelos mutados *versus* normais; consegue detectar um feto afetado e a hemofilia precocemente, com apenas 8 semanas de gestação. Como o diagnóstico pré-natal exige que a mãe tenha mutação conhecida, as mães estão sendo cada vez mais testadas em um programa norte-americano de genótipo da hemofilia, MLOP (*My Life Our Future*). Entretanto, na melhor das hipóteses, apenas dois terços das mães portadoras serão identificadas, visto que um terço dos novos casos de hemofilia consiste em mutações espontâneas. O diagnóstico pré-natal precoce é importante para reduzir o sangramento intracraniano em um recém-nascido com hemofilia grave antecipada por cesariana recomendada, para reduzir o sangramento causado pela circuncisão por meio de tratamento preventivo com fator e, para a mãe, para reduzir a hemorragia periparto e fornecer aconselhamento genético sobre planejamento familiar.

## PROGNÓSTICO

A expectativa de vida dos indivíduos com hemofilia grave assemelha-se àquela da população normal. A hepatite C, que constitui a principal causa de morte, é responsável por mais da metade das mortes, porém espera-se que essa incidência possa declinar com a supressão viral por meio de terapia de combinação com inibidor da HCV protease. Infecções pelo HCV e HIV a partir de terapia transfusional anterior ocorrem em adultos com hemofilia grave que atualmente têm 35 anos ou mais. São tratadas como doenças crônicas, com agentes antivirais supressores a longo prazo, incluindo terapia antirretroviral altamente ativa para o HIV (ver Capítulo 364) e terapia de combinação com inibidor da protease para o HCV; foram obtidas taxas de resposta semelhantes àquelas observadas em outros grupos de risco. Nos pacientes com inibidores aloanticorpos, as taxas de mortalidade são significativamente mais altas do que em pacientes sem inibidores, de modo que se recomenda o diagnóstico precoce e a IIT também precoce. Para prevenir hemorragia intracraniana precoce, que está associada a risco de 3 a 5%, são recomendados diagnóstico pré-natal e parto por cesariana quando há expectativa de que o feto tenha doença grave. A hemorragia também é uma importante causa de morte, com risco de hemorragia intracraniana ao longo da vida de aproximadamente 2 a 8%. O monitoramento prospectivo da função do SNC continua sendo uma prioridade à medida que a população envelhece. Por fim, os distúrbios habituais do envelhecimento estão sendo cada vez mais reconhecidos em indivíduos com hemofilia, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial, hiperlipidemia, obesidade e diabetes melito. O impacto dessas condições na história natural da hemofilia, com base em vários estudos sugerindo menor taxa de mortalidade por doença cardíaca isquêmica, precisa ser definido. São necessários mais dados para ajudar a orientar o manejo clínico desses pacientes.

## NO FUTURO

### Terapia gênica para hemofilia A e hemofilia B

As hemofilias hereditárias são modelos de doença para a terapia gênica, visto que são causadas por mutações gênicas específicas e bem definidas; um pequeno aumento na síntese do fator de coagulação pode promover melhora substancial do tratamento e da qualidade de vida, e a hiperexpressão inadvertida por meio de transferência gênica bem-sucedida não seria prejudicial. Ensaios clínicos de transferência gênica estão sendo realizados em seres humanos com hemofilias A e B, utilizando diversos vetores de vírus adenoassociados (AAV). Até o momento, um ensaio clínico a longo prazo de AAV8 transportando um transgene do fator IX de códon otimizado conseguiu a expressão do fator IX de 7 a 12% em pacientes com hemofilia B, persistindo por até 6,5 anos.[13] Estudos iniciais de AAV5 transportando um transgene de FVIII humano obtiveram níveis de 4 a 57%, com expressão por até 44 semanas. Uma resposta imune ao capsídio AAV, associada à elevação dos níveis de

ALT e AST em alguns indivíduos parece ser responsiva aos esteroides,[14,15] porém a realização de modificação para neutralizar o excesso de AAV está sendo avaliada para evitar esse problema. Outras abordagens incluem o desenho de vetores menos imunogênicos e o uso de sistemas de distribuição inovadores, como plaquetas. Embora se tenha relatado o sucesso da terapia gênica em pacientes com hemofilia B, ela é mais desafiadora na hemofilia A, devido ao grande tamanho da região codificante do fator VIII. Entretanto, o vetor AAV5 que codifica um fator VIII humano com deleção do domínio B demonstrou ser promissor.[16] Novas abordagens terapêuticas para a terapia de reposição com fatores da coagulação incluem silenciamento da antitrombina III, um inibidor da trombina, por RNAi, para promover hemostasia por meio da geração de trombina;[17] sistemas de distribuição orais, utilizando proteínas bioencapsuladas; e modificações moleculares para melhorar as propriedades desejáveis do fator da coagulação.

## Hemofilias adquiridas

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Ocorrem inibidores autoanticorpos espontaneamente em indivíduos com hemostasia previamente normal (não hemofílicos). Ao contrário dos inibidores aloanticorpos em homens hemofílicos, que são direcionados contra o fator de coagulação infundido estranho, os inibidores autoanticorpos são dirigidos contra um fator de coagulação "próprio", mais comumente o fator VIII. Tipicamente, esses autoanticorpos surgem em indivíduos sem história pregressa de sangramento; por conseguinte, o diagnóstico pode ser feito até ser constatado o prolongamento no TTPa e no TTPa misto (Capítulo 162). Embora metade dos pacientes com inibidores autoanticorpos não tenham causa subjacente óbvia, doenças autoimunes, distúrbios linfoproliferativos, reações medicamentosas idiossincrásicas, gravidez e idade avançada estão associados à outra metade.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Episódios de hemorragia maciça, até mesmo mais graves do que em pacientes hemofílicos com aloanticorpos, e mais comumente em tecidos moles, podem ocorrer em indivíduos com autoanticorpos, devido ao retardo no estabelecimento do diagnóstico e tratamento. A expressão laboratorial de autoanticorpos assemelha-se àquela dos aloanticorpos, exceto que a atividade do fator de coagulação não é totalmente neutralizada. Com frequência, são observadas atividades residuais dos fatores da coagulação entre 3 e 20% do normal em pacientes com autoanticorpos.

#### TRATAMENTO

Os mesmos princípios de terapia de reposição para aloanticorpos aplicam-se a esses inibidores autoanticorpos adquiridos, exceto nível de atividade do fator VII igual ou superior a 50% são necessários para prevenção de sangramento.[17b] Há duas metas terapêuticas: interromper o sangramento e assegurar a hemostasia e erradicar o inibidor. No que concerne a hemostasia, utilizam-se comumente o fator VIIa recombinante, o CCPa ou a atividade de *bypass* do fator VIII, em doses semelhantes àquelas utilizadas para obter a hemostasia com aloanticorpos. Os dados do registro EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry) indicam que o controle ideal do sangramento é obtido por meio do tratamento de *bypass* (rFVIIa ou CCPa), que foi efetivo em 93%, em comparação com 68% para o FVIII ou DDAVP. Foram relatados eventos trombóticos em apenas 3,6%. A erradicação do inibidor foi significativamente melhor nos pacientes tratados com esteroides e ciclofosfamida (80%) do que com esteroides isoladamente (58%), e a combinação é mais efetiva do que em pacientes com aloanticorpos. Isso inclui corticosteroides (prednisona, 1 mg/kg/dia VO), agentes citotóxicos (p. ex., ciclofosfamida, 150 mg/dia VO ou 500 a 750 mg/m$^2$ em *bolus* a cada 3 a 4 semanas) ou em combinação, com titulação da dose baseada nos níveis do inibidor e nas citopenias associadas. Os esquemas baseados no rituximabe (anticorpo anti-CD20) (375 mg/m$^2$ IV, semanalmente, durante 4 semanas) também são efetivos em 61% dos casos. Os esquemas baseados em altas doses de imunoglobulina intravenosa (IgIV) podem ser efetivos em 45%. Esses agentes são gradualmente reduzidos e interrompidos após o desaparecimento do autoanticorpo. O

tempo levado para a obtenção de remissão completa é de cerca de 5 semanas para esteroides com ou sem ciclofosfamida, enquanto os esquemas à base de rituximabe necessitam do dobro do tempo para produzir remissão.

## PROGNÓSTICO

Diversas séries grandes de pacientes com hemofilia adquirida indicam taxa de mortalidade substancial de 15 a 25%, que é consideravelmente maior do que a observada com inibidores aloanticorpos contra o fator VIII. Em metanálise de grande porte, foi constatado que a sobrevida global na hemofilia adquirida foi influenciada principalmente pela obtenção de remissão completa, idade de menos de 65 anos por ocasião do diagnóstico e doenças relacionadas (neoplasia maligna *versus* pós-parto *versus* outras). Até 17% das mortes foram associadas à sepse, e 71% desses casos surgiram como complicação de neutropenia induzida pela ciclofosfamida. As complicações hemorrágicas foram a principal causa de morte, mas poderiam ter sido reduzidas se o inibidor pudesse ser erradicado.

# Doença de von Willebrand

A DvW é o distúrbio hemorrágico congênito mais comum. A DvW é herdada de modo autossômico dominante com penetrância variável e afeta ambos os sexos, com prevalência de 1 a 3%, sem predominância étnica. Os pacientes homozigotos são raros e são portadores de um gene mutante recessivo. O fator de von Willebrand, a proteína que está diminuída ou defeituosa na DvW, é uma grande glicoproteína multimérica codificada pelo gene *VWF*, localizado no cromossomo 12. A tríade diagnóstica consiste em história pessoal de sangramento mucocutâneo, história familiar e diminuição do FvW funcional. O tratamento é efetuado com DDAVP ou com concentrados de FvW recombinante ou derivado do plasma. Uma discussão detalhada da DvW é encontrada no Capítulo 164.

# Deficiência de fator XI

## EPIDEMIOLOGIA

A deficiência do fator XI tem prevalência de 1 em 1 milhão na população geral e de 1 em 500 nascidos vivos em famílias de judeus asquenazes. O fator XI é o único componente da fase de contato (que inclui o fator XII, a pré-calicreína e o cininogênio de alto peso molecular) da via intrínseca da coagulação, que está associado a complicações hemorrágicas excessivas quando existe deficiência.

## BIOPATOLOGIA

A deficiência do fator XI é, predominantemente, um traço autossômico recessivo, embora algumas mutações tenham um padrão de transmissão dominante. O gene do fator XI (*FXI*) está localizado no cromossomo 4, e a proteína circula como homodímero, em que cada monômero do FXI é composto de quatro domínios *apple* codificados pelos éxons 3 a 10 e um domínio de protease codificado pelos éxons 11 a 15. A mutação de interrupção Glu117 no gene *FXI* é a causa mais comum de deficiência do fator XI, devido a secreção ou estabilidade deficientes da proteína truncada ou aos níveis diminuídos de RNA mensageiro. Até o presente momento, já foram identificadas mais de 170 mutações do FXI em pacientes com deficiência do fator FXI (ver www.factorxi.org), porém ainda falta uma correlação estreita entre o fenótipo hemorrágico e o genótipo. A maioria consiste em mutações de sentido incorreto (*missense*) ou sem sentido (*nonsense*) localizadas em todos os quatro domínios *apple* e a região de serinoprotease. Nos indivíduos judeus asquenazes, a deficiência do fator XI é comum, com uma frequência heterozigota de 8 a 10%; duas mutações gênicas predominantes ocorrem com frequência igual e são designadas como tipo II (códon de terminação no éxon 5) e tipo III (um único defeito de base no éxon 9). A doença clínica mais grave é observada em pacientes homozigotos para o tipo II, que habitualmente apresentam menos de 1% da atividade do fator XI. Os indivíduos homozigotos com tipo III também manifestam sintomas graves, porém habitualmente menos graves do que aqueles de pacientes com tipo II; apresentam níveis de fator XI ligeiramente mais elevados, de cerca de 10 a 20%. Os heterozigotos compostos,

do tipo II/III, integram a maior parte dos pacientes com deficiência de fator XI; apresentam doença clinicamente leve, com níveis de fator XI entre 30 e 50%. Em indivíduos não judeus asquenazes, as mutações são mais variáveis, porém foi descrita uma interrupção de Cys128 em várias famílias, e foi constatada a presença de Cys38Arg em diversas famílias do País Basco. Um terço dos indivíduos que desenvolvem inibidores é homozigoto para a interrupção Glu117, que resulta em ausência de *FXI*. A identificação genotípica dos pacientes afetados é determinada pela medição dos níveis de fator XI, e não pela definição do defeito gênico específico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tendência hemorrágica clínica na deficiência do fator XI é menos grave do que aquela observada na hemofilia A ou B grave e, ao contrário das hemofilias, não há correlação com a gravidade da deficiência. A maioria dos indivíduos com menos de 20% da atividade normal do fator XI apresenta sangramento excessivo após traumatismo ou cirurgia; entretanto, alguns não têm sangramento. Por outro lado, foi observada a ocorrência de sangramento em cerca de 35 a 50% dos pacientes levemente afetados, com níveis de fator XI entre 20 e 50% do normal. Episódios de hemorragia espontânea, hemartroses e sangramentos intramusculares e intracerebrais não são comuns; tipicamente, os sangramentos traumáticos e cirúrgicos envolvem as mucosas. Os pacientes submetidos a tonsilectomia, prostatectomia ou extração dentária correm maior risco de sangramento, a não ser que seja instituída terapia de reposição. As mulheres podem apresentar menorragia significativa, e foi recomendado que as mulheres com menorragia sejam submetidas a rastreamento para DvW e deficiência de fator XI. Os pacientes com deficiência leve de fator XI e DvW leve concomitante correm risco aumentado de sangramento.

## DIAGNÓSTICO

A deficiência de fator XI é diagnosticada no laboratório pelo prolongamento do TTPa, TP normal e diminuição da atividade do fator XI confirmada em um ensaio quantitativo específico da coagulação (faixa normal, 60 a 130%).

### TRATAMENTO

Nem todos os indivíduos com deficiência de fator XI apresentam sangramento, de modo que pode razoável monitorar os indivíduos afetados sem nenhum tratamento, particularmente se não houver história familiar de sangramento. Nos casos de sangramento cirúrgico ou outro sangramento importante, pode-se administrar PFC, 15 a 20 mℓ/kg, embora as possíveis complicações incluam sobrecarga hídrica e risco de infecção, que pode ser reduzido pelo uso de PFC inativado para patógenos, quando disponível. O uso de concentrado de fator XI, que está disponível na Europa, mas não nos EUA, pode ser complicado por trombose, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes, particularmente em indivíduos idosos com doença cardiovascular ou neoplasia maligna preexistente. Os níveis posológicos para reposição não devem ultrapassar 70% da atividade do fator XI. A repetição do PFC ou concentrado de fator XI deve levar em consideração a meia-vida biológica longa (60 a 80 horas) do fator XI *in vivo*.

A decisão de tratar os heterozigotos com fator XI em níveis superiores a 20% é empírica e deve se basear na história pessoal de sangramento após traumatismo ou cirurgia. Não há evidências claras de benefício com o uso de DDAVP. Como as complicações hemorrágicas originam-se mais comumente das superfícies mucosas, os agentes antifibrinolíticos, como o ácido ε-aminocaproico ou o ácido tranexâmico, são frequentemente úteis como terapia adjuvante. Em mulheres com menorragia ou hemorragia pós-parto, o teste para o DvW é recomendado, visto que ambas as doenças podem estar presentes.

Pode-se observar o desenvolvimento de inibidores aloanticorpos, que neutralizam os efeitos hemostáticos da reposição de fator XI exógeno, em pacientes com deficiência grave de fator XI que foram expostos a plasma ou a concentrado de fator XI. O fator VIIa recombinante consegue evitar a ocorrência de sangramento durante ou após uma cirurgia nesses pacientes.

## Deficiência dos fatores de ativação de contato

Embora o fator XI seja importante na ativação do fator IX na geração de trombina pela via intrínseca, é apenas um dos quatro componentes da fase de contato da coagulação (Capítulo 162). Deficiências de qualquer um dos outros três fatores (fator XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular) provocam anormalidades laboratoriais *in vitro*. Até mesmo em pacientes com deficiência grave de fator XII (< 1% de atividade), não ocorre sangramento clínico; de fato, 8 a 10% dos indivíduos com deficiência grave de fator XII sofrem eventos tromboembólicos venosos que, ocasionalmente, são fatais. Esse achado levou à especulação de que a deficiência de fator XII induza hipercoagulabilidade por meio da participação defeituosa das proteínas da fase de contato na ativação da fibrinólise.

### DIAGNÓSTICO

A deficiência de cada um desses fatores prolonga o TTPa, frequentemente de maneira acentuada, que pode se normalizar após incubação prolongada do plasma do paciente a 37°C com um ativador de carga elétrica negativa do ensaio de TTPa (*i. e.*, caulim ou celite). Dispõe-se também de ensaios específicos para quantificar cada um dos fatores de contato.

#### TRATAMENTO

As deficiências dos fatores de ativação de contato, por mais graves que sejam e por mais prolongado que o TTPa associado possa ser, não causam sangramento clínico, mesmo em resposta a cirurgia ou traumatismo. Por conseguinte, nenhuma terapia está indicada para a deficiência de fator XII, para a deficiência de pré-calicreína ou a para deficiência de cininogênio de alto peso molecular. São utilizados esquemas de anticoagulação rotineiros para o tratamento dos eventos trombogênicos.

## Deficiência de fator XIII (fator estabilizador da fibrina)

O fator XIII é uma transglutaminase, que é ativada pela trombina e cuja função consiste em efetuar a ligação cruzada da fibrina para protegê-la da lise pela plasmina, a enzima-chave do sistema fibrinolítico. O fator XIII também está envolvido na cicatrização normal de feridas e no reparo tecidual e parece ser crucial para a manutenção de uma gravidez viável. Os estados homozigotos de deficiência grave são raros e são herdados de maneira autossômica recessiva, com prevalência de 1 por 3 milhões de nascimentos. A consanguinidade é comum. A maioria dos pacientes apresenta deficiência da subunidade A (FXIII-A). Metade dos defeitos moleculares que são responsáveis pela deficiência da subunidade A consiste em mutações de sentido incorreto (*missense*).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os portadores heterozigotos são habitualmente assintomáticos, porém os homozigotos apresentam sangramento durante toda a vida, que tipicamente começa logo após o nascimento, com sangramento persistente ao redor do coto umbilical. Eventos hemorrágicos intracranianos, habitualmente precipitados por traumatismo mínimo, ocorrem com frequência suficiente em lactentes (25%) para justificar a instituição de um esquema de profilaxia primária de terapia de reposição. O sangramento tardio após cirurgia e traumatismo constitui a característica essencial da doença; entretanto, equimoses na ausência de traumatismo, cicatrização deficiente de feridas com formação defeituosa com cicatrização defeituosa e deiscência e hemartroses também são características. Há aumento da incidência de abortos espontâneos em mulheres gravemente afetadas.

### DIAGNÓSTICO

Em geral, suspeita-se do diagnóstico em bases clínicas, tendo em vista que a deficiência do fator XIII não é detectada pelos testes convencionais de rastreamento (*i. e.*, o TTPa, TP). A maioria dos laboratórios de análises

clínicas utiliza um teste de rastreamento rápido que avalia a capacidade de um coágulo de fibrina de permanecer intacto após incubação em 5 mol/ℓ de ureia ou ácido monocloroacético a 1%. Com níveis de fator XIII abaixo de 1% do normal, o coágulo dissolve-se em 2 a 3 h. Entretanto, os testes de solubilidade do coágulo não são padronizados e apresentam baixa sensibilidade.[18]

**TRATAMENTO**

A terapia de reposição para a profilaxia ou tratamento dos sangramentos agudos na deficiência de fator XIII pode ser efetuada pela administração de crioprecipitado, PFC ou, de preferência, concentrado de fator XIII derivado do plasma (Corifact®, CSL Behring), que é pasteurizado para garantir a segurança quanto aos vírus. Dispõe-se também de um concentrado de fator XIII recombinante (Tretten®, NovoNordisk) que é utilizado no tratamento da deficiência da subunidade A do fator XIII. A hemostasia normal é obtida com um nível de fator XIII de apenas 5% do normal. A dose é de 10 a 20 U/kg por via intravenosa, e, em virtude de sua meia-vida longa (10 dias), a reposição profilática pode ser fornecida a cada 3 a 4 semanas. Pode-se observar o desenvolvimento de inibidores aloanticorpos adquiridos em indivíduos gravemente afetados. Ocorrem também autoanticorpos, habitualmente em associação ao lúpus eritematoso sistêmico. Dados preliminares de um ensaio clínico em andamento sobre o fator XIII recombinante indicam que ele é seguro e efetivo na prevenção de sangramento em pacientes com deficiência de fator XIII.

### Disfibrinogenemia e afibrinogenemia

Já foram descritos aproximadamente 300 fibrinogênios anormais, porém poucos deles provocam sintomas hemostáticos. Os fibrinogênios anormais são proteínas raras herdadas de modo autossômico. As deficiências de quantitativas do fibrinogênio (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) podem resultar de mutações que afetam a síntese ou o processamento do fibrinogênio, enquanto os defeitos qualitativos (disfibrinogenemia) são causados por mutações que levam a polimerização anormal, ligação cruzada defeituosa ou montagem defeituosa do sistema fibrinolítico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Mais de 50% das disfibrinogenemias são assintomáticas, 25% estão associadas a tendência hemorrágica leve (comumente causada pela liberação defeituosa de fibrinopeptídio A) e 20% predispõem os indivíduos à trombose (habitualmente causada por comprometimento da fibrinólise) (Capítulo 73). Além disso, podem ocorrer hemorragia e trombose concomitantes. A prevalência da disfibrinogenemia em pacientes com história de episódios tromboembólicos aproxima-se de 0,8%. Foi relatada uma alta prevalência da disfibrinogenemia em pacientes com hipertensão tromboembólica crônica, implicando alterações na estrutura molecular da fibrina durante o desenvolvimento desse distúrbio. As mulheres apresentam alta incidência de complicações relacionadas com a gravidez, como aborto espontâneo e eventos tromboembólicos pós-parto. O tempo de trombina e o tempo de Reptilase® (tempos da coagulação baseados no plasma, com substituição da trombina por veneno de *Bothrops*) não são úteis para prever se um paciente com fibrinogênio anormal será protrombótico, pró-hemorrágico ou assintomático. Entretanto, a história clínica, os estudos de liberação de fibrinopeptídios e os estudos de polimerização da fibrina podem ser úteis. As disfibrinogenemias clinicamente insignificantes podem ser adquiridas em associação com carcinoma hepatocelular (Capítulo 162).

Ao contrário da síntese hepática de uma proteína qualitativamente anormal na disfibrinogenemia, na afibrinogenemia congênita, um distúrbio autossômico recessivo, há produção muito deficiente da proteína normal. Complicações hemorrágicas graves e potencialmente fatais podem ocorrer em qualquer local, começando ao nascimento com sangramento umbilical. Hemorragia intracraniana é uma causa frequente de morte. A cicatrização deficiente de feridas é característica. Todos os ensaios baseados na coagulação que dependem da detecção de um coágulo de fibrina estão muito prolongados. Em geral, a afibrinogenemia pode ser

detectada por ensaios funcionais ou imunológicos específicos. A disfunção plaquetária pode acompanhar a afibrinogenemia e exacerbar o sangramento.

## DIAGNÓSTICO

Em geral, são detectadas anormalidades de modo incidental quando ensaios rotineiros de rastreamento da coagulação revelam diminuição da concentração de fibrinogênio e prolongamento dos tempos de coagulação e da trombina. Na investigação adicional constata-se uma discordância entre os níveis de fibrinogênio funcional e imunológico (> 50 mg/dℓ mais antigênico do que funcional); os tempos de coagulação que utilizam veneno de víboras (Reptilase® ou Ancrod®) exibem prolongamento variável.

### TRATAMENTO

As deficiências de fibrinogênio podem ser corrigidas pela administração de PFC, crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio derivado do plasma e vírus-atenuado (pasteurizado) (Riastap®, CSL Behring). A meta-alvo de reposição é de 100 mg/dℓ, e, tendo em vista a meia-vida biológica circulante de pelo menos 96 horas, o tratamento a cada 3 a 4 dias é adequado. Esquemas de profilaxia primária podem ser úteis na afibrinogenemia, com reposição profilática ou SOS em caso de traumatismo ou cirurgia. Os indivíduos com manifestações trombofílicas devem receber anticoagulação a longo prazo, dependendo da avaliação de risco-benefício. Não se recomenda concentrado de fibrinogênio derivado do plasma e vírus-atenuado (pasteurizado) para pacientes com disfibrinogenemia. O plasma tratado com solvente/detergente (Octaplas®, Octapharma), plasma humano de múltiplos doadores que reduz as reações alérgicas e a lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*) ou PFC tratado com psoraleno (quando licenciado pela FDA) seria uma alternativa.

## Deficiência de fator V

O fator V é um componente do complexo da protrombinase, que incorpora os fatores Va e Xa na membrana fosfolipídica das plaquetas para ativação da protrombina (fator II) em trombina (Capítulo 162).

## DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DE FATOR V

A deficiência de fator V é um distúrbio autossômico recessivo raro (1 em 1 milhão de nascidos vivos). A proteína do fator V de Leiden, que é responsável por resistência à proteína C ativada e trombofilia, não afeta a atividade coagulante do fator V. A gravidade da deficiência de fator V plasmático não exibe uma correlação tão boa com o risco de sangramento clínico, em comparação com o conteúdo de fator V nos grânulos α das plaquetas. Essa observação ilustra o papel fundamental das plaquetas na promoção de hemostasia adequada nos locais de sangramento e explica por que as transfusões de plaquetas normais são preferidas ao PFC para o tratamento de episódios hemorrágicos secundários à deficiência congênita ou adquirida de fator V. A hemostasia pode ser mantida sem correção da atividade plasmática do fator V (> 25% do normal).

## DEFICIÊNCIAS COMBINADAS DOS FATORES V E VIII

Os fatores V e VIII são proteínas homólogas do ponto de vista estrutural, e as deficiências combinadas desses fatores ocorrem como distúrbio autossômico recessivo com prevalência de 1 em 100.000 nascimentos em judeus de origem sefardita. Acredita-se que o distúrbio seja causado por secreção deficiente, devido a mutações em proteínas de exportação no retículo endoplasmático das células endoteliais. A gravidade do sangramento é determinada pelos níveis desses fatores, que habitualmente variam de 5 a 30% do normal. A terapia de reposição deve ter por objetivo a normalização da atividade das proteínas de coagulação.

## DEFICIÊNCIA ADQUIRIDA DE FATOR V

A deficiência adquirida de fator V foi descrita em indivíduos expostos ao fator V bovino, que contamina os preparados de trombina usados topicamente para controlar o sangramento durante a cirurgia cardiovascular. Essa anormalidade provavelmente representa o desenvolvimento de anticorpos antifator V bovino, que exibem reação cruzada com a proteína do fator V humano. Essa complicação é acompanhada de sangramento profuso.

## Deficiências da coagulação dependentes de vitamina K

## DEFICIÊNCIAS DOS FATORES II, VII E X

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As deficiências congênitas dos fatores II (protrombina), VII e X são distúrbios raros herdados de modo autossômico. Tipicamente, os heterozigotos (com níveis de fatores de cerca de 20% do normal) são assintomáticos, exceto no período neonatal imediato, quando a deficiência fisiológica de vitamina K exacerba a deficiência subjacente dos fatores da coagulação. Os homozigotos com níveis de fatores da coagulação inferiores a 10% do normal manifestam sinais/sintomas variáveis. À semelhança de outras coagulopatias, deve-se suspeitar geralmente dessas deficiências após sangramento neonatal do coto umbilical. Posteriormente, a não ser que seja instituída uma terapia de reposição ou profilática, esses pacientes estão sujeitos a sangramento das mucosas, como epistaxe, menorragia e extrações dentárias; hemartroses e hematomas intramusculares; e sangramento após cirurgia ou traumatismo.

A deficiência adquirida de fator VII tem sido associada às síndromes de Dubin-Johnson e Gilbert (ver Capítulo 138). A deficiência adquirida de fator IX tem sido associada à doença de Gaucher, devido à ligação do fator IX ao glicocerebrosídio. A deficiência adquirida de fator X e a amiloidose são discutidas posteriormente.

### DIAGNÓSTICO

A deficiência de fator VII está associada a prolongamento do TP e TTPa normal. Esse padrão localiza a deficiência na via extrínseca. Por outro lado, as deficiências dos fatores II (protrombina) e X prolongam o TP e o TTPa, e os defeitos estão localizados na via comum da coagulação. Um teste de coagulação baseado no veneno da víbora de Russell consegue diferenciar essas duas deficiências; como ativador direto do fator X, o ensaio é prolongado na deficiência de fator X, mas não na deficiência do fator II. A mistura do plasma do paciente com plasma normal resulta em correção desses ensaios, e o diagnóstico pode ser confirmado por ensaios específicos da coagulação que utilizam plasma deficiente na proteína de coagulação a ser pesquisada.

### TRATAMENTO

A terapia de reposição está indicada para os sangramentos sintomáticos agudos e para profilaxia antes de cirurgia. Além do PFC, que tem o potencial de transmitir vírus transportados pelo sangue, dispõe-se do fator X derivado do plasma humano (Coagadex®, BioProducts) para tratar o sangramento na deficiência de fator X. Como alternativa, os concentrados do complexo do fator IX podem ser administrados para alcançar níveis hemostáticos de qualquer um desses fatores dependentes de vitamina K (25 a 30% do normal).

As complicações hemorrágicas causadas por autoanticorpos IgG adquiridos, direcionados contra qualquer proteína dos fatores da coagulação, podem ser revertidas rapidamente, embora de modo temporário, por imunoadsorção extracorpórea sobre uma coluna de anti-IgG humana policlonal ligada a Sepharose® ou estafilocócica A, por meio de terapia de reposição concomitante e instituição de imunossupressão. O fator VIIa recombinante é cada vez mais utilizado em cirurgias de pacientes com deficiências congênitas raras da coagulação, porém tipicamente em doses mais baixas do que as usadas em hemofílicos com inibidores – em geral, 10 a 15 μg/kg/dia ou menos, por alguns dias. Foi desenvolvido um fator VIIa recombinante de ação longa, que está em fase de estudos clínicos.

## DEFICIÊNCIA DE FATORES NA AMILOIDOSE

A deficiência adquirida grave de fator X, frequentemente acompanhada de deficiências de outros fatores dependentes de vitamina K, ocorre, em certas ocasiões, em indivíduos com amiloidose sistêmica (ver Capítulo 179). Como as fibrilas amiloides no sistema reticuloendotelial ligam-se a fontes endógenas e exógenas de fator X, a terapia de reposição com PFC ou com concentrados de complexo do fator IX, mesmo em altas doses, pode não ser suficiente. O concentrado de fator VIIa recombinante tem sido utilizado para reverter sangramento agudo. A esplenectomia pode melhorar as complicações hemorrágicas recorrentes.

## Outras anormalidades adquiridas da coagulação

## SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO E ANTICOAGULANTE LÚPICO

### EPIDEMIOLOGIA

A síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) está associada a trombose e aborto espontâneo recorrente, com autoanticorpos direcionados contra fosfolipídios. Os anticorpos antifosfolipídio (AAF) incluem o anticoagulante lúpico (AL), o anticorpo anticardiolipina (ACL) ou a anti-β2-glicoproteína-I (anti-β2-GPI). Trombocitopenia também é um achado comum nesse distúrbio protrombótico. Raramente, a falência de múltiplos órgãos pode surgir em consequência de trombose disseminada, uma síndrome denominada *SAF catastrófica*.

### BIOPATOLOGIA

Nossa compreensão da participação dos anticorpos individuais no diagnóstico de SAF continua aumentando com os estudos clínicos, que também podem contribuir para o desenvolvimento de ensaios diagnósticos melhores. Já foi sugerido que os efeitos protrombóticos dos AAF podem originar-se de sua capacidade de formar um complexo com β2-GPI *in vivo* (anulando, assim, a sua função moduladora de ligação de fosfolipídios) ou por meio de inibição da ativação da proteína C por AAF, interferência na atividade da antitrombina III e/ou ruptura da "proteção" da anexina V, impedindo, assim, a decomposição normal do coágulo (fibrinólise). Embora o complemento e a inflamação desempenhem um papel na perda fetal em um modelo murino de SAF, o mecanismo patogênico do aborto espontâneo associado à SAF ainda não foi elucidado. Embora anticorpos não β2-GPI detectados por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) da CL possam desempenhar um papel na SAF obstétrica precoce, e os anticorpos anti-β2-GPI com atividade de AL participem no aborto tardio, são necessários outros estudos para melhor classificar, compreender e abordar essa síndrome.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O anticoagulante lúpico (AL) prolonga os ensaios *in vitro*, porém geralmente não está associado a sangramento clínico. Raramente, ocorre sangramento clínico quando o AAF interage com o fator II (protrombina), provocando deficiência adquirida de protrombina (fator II) associada à depuração acelerada dos complexos de AL-protrombina da circulação. Tendências hemorrágicas também podem ocorrer quando o AL é direcionado para as membranas plaquetárias e provoca anormalidades quantitativas ou qualitativas das plaquetas. Outros achados clínicos na SAF incluem livedo reticular, valvopatias cardíacas e nefropatia. Do ponto de vista clínico, embora possa ocorrer trombose tanto arterial quanto venosa na SAF, as manifestações mais relevantes são trombose venosa e acidente vascular encefálico (AVE) em adultos jovens. A investigação diagnóstica em pacientes com trombose arterial deve incluir ecocardiografia transesofágica para excluir uma possível fonte cardíaca para os coágulos arteriais. No caso de gestantes, deve-se excluir a possibilidade de outras causas de aborto. Um estudo de caso-controle indicou que história de aborto espontâneo recorrente associada à síndrome do anticorpo antifosfolipídio é um fator de risco para tromboembolismo venoso subsequente a longo prazo. As mulheres não grávidas com manifestações trombóticas associadas à SAF correm risco de 50% de apresentar eventos recorrentes no decorrer de um período de 5 anos. Tipicamente, há episódios trombóticos recorrentes em um padrão consistente com os achados iniciais (p. ex., recorrência venosa após TVP inicial).

### DIAGNÓSTICO

Por consenso internacional, o diagnóstico de SAF baseia-se em critérios tanto clínicos quanto laboratoriais. Os critérios clínicos incluem (1) trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão e (2) morbidade gestacional.[20] Esta última inclui um ou mais abortos espontâneos antes de 10 semanas de gestação; um ou mais partos de natimortos antes da 34ª semana de gestação, em consequência de eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária; ou três ou mais abortos espontâneos antes de 10 semanas. Pode-se suspeitar de SAF no contexto de abortos espontâneos recorrentes ou eventos tromboembólicos relacionados com a gravidez; no caso de detecção de trombose arterial cerebral em adultos jovens; em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (20 a 40%; Capítulo 250) ou outras doenças autoimunes ou neoplasias malignas linfoproliferativas; em indivíduos em uso de fármacos psicotrópicos (p. ex., clorpromazina) ou quando ensaios de coagulação incidentais revelam prolongamento de TTPa.

Os critérios laboratoriais de SAF incluem um ou mais AAFs em altos títulos (AL, ACL anti-β2-GPI) em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 12 semanas no mínimo. Os AAFs podem ser detectados por três ensaios: o ensaio do AL, o ensaio ELISA ACL e o ensaio de ELISA β2-GPI. O ensaio de AL inclui um teste de rastreamento, com base no prolongamento do tempo de coagulação dependente de fosfolipídios; um teste de mistura, que diferencia a existência de inibidor (ausência de correção em mistura de 1:1) de um estado de deficiência (com correção em mistura de 1:1); e teste confirmatório baseado na neutralização plaquetária para demonstrar que o inibidor é dependente de fosfolipídios (correção do tempo de coagulação) ou um reagente de TTPa modificado com base na ligação de fosfolipídios de fase hexagonal ao AL ("TTPa insensível ao AL"). O ELISA ACL mede os anticorpos em soro diluído, que se ligam a placas recobertas de CL, incluindo os que se ligam à CL isoladamente ou que se ligam à β2-GPI bovina e à IgG e IgM, mas pode omitir o ACL ligado à β2-GPI humana. O ELISA β2-GPI detecta anticorpos que se ligam a placas irradiadas recobertas de β2, porém apresenta especificidade reduzida, devido à ligação a anticorpos não patogênicos. A positividade em múltiplos ensaios está fortemente associada à trombose e ao aborto. O risco de primeiro episódio de trombose entre indivíduos assintomáticos positivos para AL, ACL e anticorpos β2-GPI, os denominados pacientes "triplo positivos", é de 5,3% ao ano. Dos três ensaios, o ELISA β2-GPI está mais fortemente associado a trombose e aborto recorrente inicial; o ensaio de AL está associado a trombose venosa, AVE e aborto tardio. O maior peso é conferido a um teste AL positivo. Do ponto de vista prático, recomenda-se a realização de teste para todos os três anticorpos por ocasião do diagnóstico, de modo a orientar o acompanhamento, visto que os anticoagulantes orais podem interferir no teste do AL.

## TRATAMENTO

Em razão do elevado risco de tromboembolismo recorrente, os pacientes com SAF devem receber terapia antitrombótica.[20b] A abordagem baseia-se na obtenção de um equilíbrio entre o risco de trombose e as complicações hemorrágicas, sobretudo em pacientes com trombocitopenia. Tendo em vista os dados limitados de ensaios clínicos randomizados, as recomendações para a SAF assemelham-se àquelas para pacientes sem SAF – isto é, heparina não fracionada ou de heparina de baixo peso molecular (HBPM), com sobreposição de varfarina durante 4 a 5 dias para tromboembolismo venoso (TEV) agudo, seguido de varfarina a longo prazo tendo como alvo uma razão normalizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0. Essa recomendação baseia-se em um ensaio clínico randomizado, indicando não haver nenhuma diferença nas taxas de sangramento com anticoagulação de alta intensidade (RNI > 3,0) *versus* de baixa intensidade (RNI de 2,0 a 3,0). Em indivíduos com trombocitopenia, o monitoramento mais frequente da RNI pode ser justificado para evitar complicações hemorrágicas. A rivaroxabana, um anticoagulante oral direto, não é tão satisfatória quanto a varfarina para tromboprofilaxia a longo prazo,[A5b] de modo que a varfarina ainda é o tratamento de escolha para pacientes com SAF. A duração da anticoagulação nos pacientes com e sem SAF baseia-se em um equilíbrio entre recorrência de TEV e sangramento.

Para mulheres com SAF e perda gestacional, porém sem trombose pregressa, a meta é prevenir abortos recorrentes. Com base em estudos randomizados, as recomendações geralmente incluem doses baixas de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia) em combinação com heparina ou HBPM profilática no período antes do parto, embora AAS seja adequado como monoterapia.[A5c]

Entre aqueles com trombocitopenia associada à SAF e contagem de plaquetas inferior a 20 a 30 × $10^9/\ell$, na vigência de sangramento ou quando o risco de sangramento ultrapassa o sangramento com tratamento do TEV, o manejo assemelha-se ao da PTI (ver Capítulo 163). Isso inclui esteroides, imunoglobulina intravenosa e agentes imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida, azatioprina, rituximabe *off-label*). Os relatos de casos indicam que danazol, dapsona, AAS ou cloroquina são adjuvantes úteis. Para gestantes com trombocitopenia associada à SAF, aconselha-se o tratamento antes da anestesia epidural ou do parto por cesariana. Neste último caso, recomenda-se o parto prematuro com cobertura de imunoglobulina intravenosa.

O tratamento do sangramento associado à SAF depende do local e da gravidade do sangramento. Para o sangramento durante anticoagulação, é preciso suspender o anticoagulante e administrar um antídoto (p. ex., protamina ou vitamina K), se disponível. Para o sangramento consequente à trombocitopenia, devem-se administrar transfusões de plaquetas, juntamente com transfusões de hemácias, se necessário. Nos casos em que ocorrem tanto trombose quanto sangramento, o tratamento deve ser direcionado para o componente que comporte maior risco à vida. Em pacientes com alto risco de sangramento, os anticoagulantes devem ser suspensos ou administrados em dose mais baixa; os pacientes com alto risco trombótico, apesar da trombocitopenia, devem ser anticoagulados e receber agentes para reforço da contagem plaquetária.

Na complicação multissistêmica potencialmente fatal da síndrome do anticorpo antifosfolipídio catastrófica, que se caracteriza por evidências histopatológicas de trombose de pequenos vasos e disfunção de múltiplos órgãos (p. ex., pulmão, encéfalo, coração, rins, pele ou sistema digestório) no decorrer de um curto período de tempo, foram utilizadas anticoagulação máxima, plasmaférese e imunossupressão. Em um relato recente, foi constatado que o eculizumabe, um inibidor do complemento terminal, foi efetivo em um paciente com síndrome de anticorpo antifosfolipídio catastrófica recorrente.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-822.

A2. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054-2064.

A3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-818.

A4. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25:33-44.

A5. Hay CR, DiMichele DM, the International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119: 1335-1344.

A5b. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019;171:685-694.

A5c. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD012852.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinolli C. Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24(suppl 6):44-49.

2. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017;23:511-520.
3. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis: usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999-2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129:2368-2374.
4. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR. Hemophilic arthropathy. *Orthopedics*. 2017;40:e940-e946.
4b. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet*. 2021;397:630-640.
5. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117:1023-1030.
6. Holme PA, Tjønnfjord GE, Batorova A. Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment. *Haemophilia*. 2018;24:24-32.
6b. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, et al. BIVV001 fusion protein as factor VIII replacement therapy for hemophilia *A. N Engl J Med*. 2020;383:1018-1027.
6c. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134:2127-2138.
7. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*. 2019;25:11-20.
7b. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021;137:410-419.
8. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133:389-398.
9. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res*. 2018;168:20-27.
10. Delignat S, Tayes J, Russick J, et al. Inhibitor formation in congenital hemophilia A: an immunological perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:517-530.
11. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180:501-510.
12. Sherman A, Biswas M, Herzog RW. Tolerance induction in hemophilia: innovation and accomplishments. *Curr Opin Hematol*. 2018;25:365-372.
13. Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019;133:407-414.
14. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-Factor VIII gene transfer in severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2017;377:2519-2530.
14b. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia *A. N Engl J Med*. 2020;382:29-40.
15. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377:2215-2227.
16. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood*. 2018;131:1022-1031.
17. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A and B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:819-828.
17b. Holstein K, Liu X, Smith A, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2020;136:279-287.

18. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: challenges and tools. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:3-11.
19. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131:2151-2160.
20. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:809-813.
20b. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, et al. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:155-161.

**Um lactente de 7 meses com hemofilia A grave, que está sendo submetido a terapia de reposição diária de fator da coagulação após cirurgia de grande porte há 10 dias, desenvolveu vários hematomas grandes e dolorosos nos membros. Apesar da reposição do fator, não há melhora dos hematomas. Qual das seguintes abordagens é mais apropriada para esse lactente?**

A. Determinar o nível mínimo de FVIII (antes da próxima dose), TTPa (teste de mistura) e anti-VIII.

B. Determinar o nível máximo de FVIII (após a próxima dose), TTPa (teste de mistura) e anti-VIII.

C. Determinação do TTPa, TTPa (teste de mistura) e anti-VIII.

D. Determinação aleatória do fator VIII.

E. Dose com 100% de fator VIII e aplicação de gelo aos hematomas.

Concluir questão

**Uma jovem de 26 anos, com 20 semanas de gestação, é encaminhada para recomendações sobre o manejo no parto. Teve menorragia no passado e perda de sangue com extrações dentárias. Um tio materno tem hemartroses. Qual é a etapa seguinte mais adequada na avaliação dessa paciente?**

A. Rastreamento para doença de von Willebrand.

B. Rastreamento do estado de portador de hemofilia e doença de von Willebrand.

C. O rastreamento não é útil, visto que o FvW e o FVIII aumentam durante a gravidez.

D. Determinar níveis do FvW e do fator VIII com 8 meses de gestação.

E. Planejar a administração de DDAVP para parto e neuroanestesia.

Concluir questão

**Mulher de 47 anos, com 150 kg e deficiência de fator VII, planeja ser submetida a cirurgia de derivação gástrica. Foi encaminhada para manejo hemostático da cirurgia. Qual é o manejo mais apropriado para a cirurgia dessa mulher?**

- A. PFC, 15 a 20 U/kg antes e por até 1 a 2 dias no pós-operatório.
- B. CCP, 50 UI/kg, antes e a cada 6 horas por 2 dias no pós-operatório.
- C. CCP, 25 UI/kg, antes e a cada 6 horas por 2 dias no pós-operatório.
- D. Fator VIIa recombinante, 90 µg/kg, antes e a cada 3 a 4 horas por 2 dias no pós-operatório.
- E. Fator VIIa recombinante, 15 µg/kg, antes e no primeiro e segundo dias do pós-operatório.

Concluir questão

**Um estudante de 17 anos com deficiência congênita de fator XI é encaminhado para manejo de futura extração do terceiro molar. A história familiar é negativa para sangramento, e o paciente não apresenta história pregressa de sangramento, porém nunca foi operado. Qual é o manejo mais apropriado para a cirurgia desse paciente?**

- A. PFC, 15 a 20 U/kg no pré-operatório.
- B. Ácido aminocaproico, 50 mg/kg VO, a cada 6 horas, no pré-operatório.
- C. DDAVP, 0,3 µg/kg IV durante 30 minutos no pré-operatório, e nos dias 1 e 2 do pós-operatório.
- D. Acetato de desmopressina, 300 µg por *spray* nasal, 150 µg em cada narina no pré-operatório.
- E. Nenhum tratamento pré-operatório, porém administração de PFC, 14 a 20 U/kg, para sangramento pós-operatório.

Concluir questão

**Um homem de 50 anos com teste de anticoagulante lúpico (AL) e anticorpo β2-GPI positivo e ocorrência recente de trombose venosa profunda nos membros inferiores procura uma segunda opinião sobre a necessidade de anticoagulação a longo prazo. Fará um ciclo de 6 meses de varfarina (7,5 mg, alternando com 5 mg) para manter a razão**

**normalizada internacional (RNI) em 2 a 3 em 2 semanas. Qual é o manejo ótimo para esse paciente?**

- A. Varfarina para manter a RNI em 2,0 a 3,0 enquanto os benefícios superarem os riscos.
- B. Varfarina para manter a RNI em 2,0 a 3,0, mais AAS em baixa dose (81 mg), enquanto os benefícios superarem os riscos.
- C. Varfarina para manter a RNI > 3,0, enquanto os benefícios superarem os riscos.
- D. Varfarina para manter a RNI > 3,0, mais AAS em baixa dose (81 mg), enquanto os benefícios superarem os riscos.
- E. Interromper a varfarina depois de 6 meses, com cuidadoso monitoramento para recorrência de TEV.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Ver Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor do Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_inducao_imunotolerancia_pacientes_hemofilia%20.pdf. Acesso em 8 set. 2021.

[a]N.R.T.: Ver Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor, 2015, do Ministério da Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_inducao_imunotolerancia_pacientes_hemofilia%20.pdf. Acesso em: 8 set. 2021.

# 166

# DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS: COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA, INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

ANDREW I. SCHAFER

## COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

### DEFINIÇÃO

A coagulação intravascular disseminada (CID), também designada como coagulopatia de consumo ou desfibrinação, é causada por uma ampla variedade de distúrbios graves (Tabela 166.1). Na maioria dos pacientes, o processo subjacente domina o quadro clínico; entretanto, em alguns casos, (p. ex., neoplasia maligna oculta, envenenamento), a CID é a manifestação inicial ou predominante do distúrbio. A CID nunca ocorre de forma isolada, sem uma causa desencadeante.

### BIOPATOLOGIA

Do ponto de vista fisiopatológico, a CID é um processo principalmente trombótico. Entretanto, a manifestação clínica pode consistir em hemorragia disseminada em casos agudos. O mecanismo fisiopatológico básico (Figura 166.1), independentemente da causa, é a entrada, na circulação, de substâncias pró-coagulantes que desencadeiam a ativação sistêmica do sistema da coagulação e das plaquetas. Esse processo leva à deposição disseminada de trombos de fibrina e plaquetas no interior da

microvasculatura.[1] Na maioria dos casos, o estímulo pró-coagulante é o fator tecidual, uma lipoproteína que normalmente não é exposta ao sangue. Na CID, o fator tecidual tem acesso ao sangue em consequência de lesão tecidual, de sua produção por células malignas ou de sua expressão na superfície de monócitos e células endoteliais por mediadores inflamatórios. Os componentes da resposta inflamatória e do sistema da coagulação são ativados de maneira recíproca em algumas formas de CID, como a sepse. O fator tecidual desencadeia a geração da protease da coagulação, a trombina, que induz a formação de fibrina e ativação das plaquetas. Em alguns casos específicos de CID, o estímulo pró-coagulante é proporcionado por outros pró-coagulantes diferentes do fator tecidual (p. ex., uma cisteinoprotease ou mucina em determinadas neoplasias malignas) e por outras proteases além da trombina (p. ex., tripsina na pancreatite, enzimas exógenas no envenenamento).

| **Tabela 166.1** | **Principais causas da coagulação intravascular disseminada.** |
|---|---|
| **INFECÇÕES** | |
| Sepse por bactérias gram-negativas | |
| Outras bactérias, fungos, vírus, febre maculosa das Montanhas Rochosas, malária | |
| **REAÇÕES IMUNOLÓGICAS** | |
| Reações transfusionais (incompatibilidade ABO) | |
| Rejeição de transplante | |
| **COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS** | |
| Embolia por líquido amniótico | |
| Feto morto retido | |
| Descolamento prematuro da placenta | |
| Toxemia, pré-eclâmpsia | |

| |
|---|
| Aborto séptico |
| **NEOPLASIAS MALIGNAS** |
| Carcinoma de pâncreas<br>Adenocarcinoma<br>Leucemia promielocítica aguda<br>Outras neoplasias |
| **INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA** |
| **PANCREATITE AGUDA** |
| **ENVENENAMENTO** |
| **SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA** |
| **TRAUMATISMO, CHOQUE** |
| Lesão cerebral<br>Lesão por esmagamento<br>Queimaduras<br>Hipotermia ou hipertermia<br>Embolia gordurosa<br>Hipoxia, isquemia<br>Cirurgia |
| **DOENÇAS VASCULARES** |
| Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)<br>Aneurisma de aorta<br>Tumores vasculares |

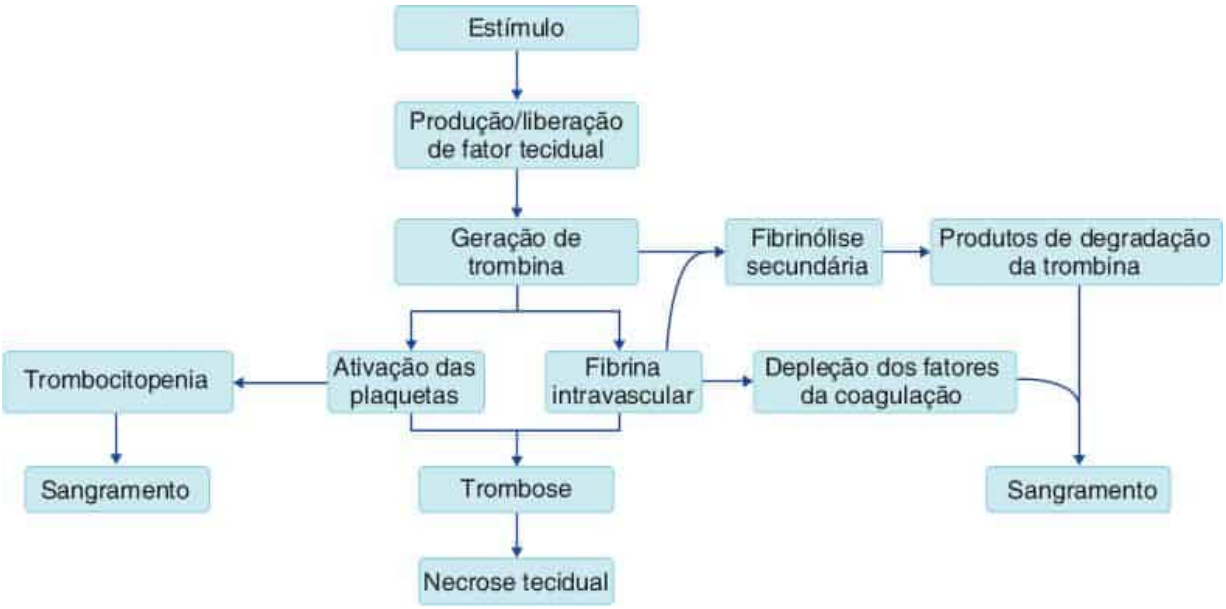


**FIGURA 166.1 Processo fisiopatológico de hemorragia, trombose e manifestações isquêmicas em pacientes com coagulação intravascular disseminada.**

Na CID aguda não compensada, os fatores da coagulação são consumidos em uma velocidade que ultrapassa a capacidade de sua síntese pelo fígado e as plaquetas são consumidas além da capacidade dos megacariócitos da medula óssea de liberá-las. Nessas circunstâncias, as manifestações laboratoriais resultantes consistem em prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e em trombocitopenia. O aumento da formação de fibrina na CID estimula um processo intensificado de fibrinólise secundária, em que ativadores do plasminogênio geram plasmina para digerir a fibrina (e o fibrinogênio) em produtos de degradação de fibrina (fibrinogênio) (PDF). Os PDF são potentes anticoagulantes circulantes, que contribuem ainda mais para as manifestações hemorrágicas da CID. A deposição intravascular de fibrina pode causar fragmentação dos eritrócitos e levar ao aparecimento de esquistócitos nos esfregaços de sangue; entretanto, é incomum a ocorrência de anemia hemolítica microangiopática na CID. A trombose microvascular oclusiva na CID pode comprometer o suprimento sanguíneo para alguns órgãos e levar à falência de múltiplos órgãos,

particularmente quando acompanhada por distúrbios sistêmicos hemodinâmicos, inflamatórios e metabólicos.

## Causas subjacentes

A CID sempre tem uma causa subjacente, que geralmente precisa ser identificada e eliminada para que a coagulopatia seja tratada com sucesso. O desenvolvimento de CID em muitos desses distúrbios está associado a um desfecho desfavorável. Infecção é a causa mais comum de CID. A síndrome está particularmente associada à sepse por microrganismos gram-negativos ou gram-positivos (Capítulo 100), embora possa ser desencadeada por outros microrganismos (p. ex., outras bactérias, fungos, vírus, riquétsias e protozoários). A infecção por SARS-CoV-2 com COVID-19 (Capítulo 342) pode estar associada a um quadro de CID.[1b,1c]

A placenta e o conteúdo uterino constituem fontes ricas de fator tecidual e de outros pró-coagulantes que normalmente são excluídos da circulação materna; um espectro de manifestações clínicas da CID pode acompanhar complicações obstétricas quando essa barreira é rompida, particularmente no terceiro trimestre. Essas síndromes variam de CID aguda, fulminante e, com frequência, fatal na embolia por líquido amniótico até CID crônica ou subaguda com feto morto retido. Outros distúrbios obstétricos associados à CID incluem descolamento prematuro da placenta, toxemia e aborto séptico.

As formas crônicas de CID são causadas por vários tipos de neoplasias malignas, sobretudo câncer de pâncreas (Capítulo 185) e adenocarcinomas secretores de mucina do sistema digestório (Capítulo 184), em que predominam manifestações trombóticas, mais do que hemorrágicas. O tratamento com ácido todo-*trans*-retinoico reduziu acentuadamente a incidência de CID grave em pacientes com leucemia promielocítica aguda (Capítulo 173). Não se sabe se a insuficiência hepática (ver adiante) pode causar CID, ou se a sua coexistência apenas exacerba a coagulação intravascular, devido ao comprometimento da depuração de fatores da coagulação ativados, plasmina e PDF. O veneno de cobra contém várias substâncias capazes de afetar a coagulação e a permeabilidade endotelial. As picadas de cascavel e outras víboras podem induzir CID profunda em

consequência da introdução dessas toxinas exógenas e da liberação do fator tecidual endógeno pela necrose tecidual.

A probabilidade e o grau de CID causada por traumatismo, cirurgia e choque (Capítulo 98) estão relacionados com a extensão do dano tecidual e com os órgãos afetados. O encéfalo é uma fonte particularmente rica de fator tecidual, de modo que a lesão cerebral traumática (Capítulo 371) pode precipitar CID aguda. Aneurismas de aorta de grandes dimensões (Capítulo 69), hemangiomas gigantes e outras malformações vasculares podem causar CID crônica, subclínica ou clínica, que é iniciada localmente no sistema vascular anormal, mas que pode "se espalhar" para a circulação sistêmica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da CID são determinadas pela natureza, intensidade e duração do estímulo subjacente. A coexistência de doença hepática exacerba a CID de qualquer etiologia. A CID de baixo grau é, com frequência, assintomática e diagnosticada apenas pelas anormalidades laboratoriais. As complicações trombóticas da CID ocorrem mais frequentemente nas doenças subjacentes crônicas, como, por exemplo, na síndrome de Trousseau no câncer (Capítulo 73). O fenótipo trombótico da CID, que ocorre como protótipo em associação a neoplasias malignas tumorais sólidas, pode se manifestar na forma de trombose venosa ou arterial de vasos de grande calibre, ou como disfunção orgânica isquêmica, devido à trombose microvascular, ou até mesmo como microangiopatia trombótica.[2] A CID pode manifestar-se como acrocianose e gangrena dos dedos em pacientes em estado crítico e hemodinamicamente comprometidos em uso de vasopressores. A necrose hemorrágica da pele (Figura 166.2) e púrpura fulminante também podem constituir manifestações da CID.[3] Sangramento é o achado clínico mais comum na CID aguda descompensada. O sangramento pode limitar-se a locais de intervenção ou anormalidades anatômicas, porém tende a ser generalizado nos casos mais graves, incluindo equimoses disseminadas e sangramento difuso de mucosas e orifícios. Nessas circunstâncias, cujas causas são exemplificadas por traumatismo grave, descolamento prematuro da placenta ou leucemia promielocítica aguda, o fator deflagrador precipitante também

consiste em ativação protrombótica do sistema da coagulação, porém uma resposta fibrinolítica descontrolada e fulminante cria um fenótipo hemorrágico ou denominado fibrinolítico.[4]

**FIGURA 166.2 Coagulação intravascular disseminada em consequência de septicemia estafilocócica.** Observe a hemorragia cutânea característica, que varia de pequenas lesões purpúricas até grandes equimoses. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da CID aguda grave geralmente não é difícil.[5] O consumo e a inibição da função dos fatores da coagulação causam prolongamento do TP, do TTPa e do tempo de trombina. O consumo de plaquetas provoca trombocitopenia. A fibrinólise secundária gera títulos elevados de PDF, que podem ser medidos por aglutinação do látex ou ensaios de dímero D. Alguns esquistócitos podem ser observados no esfregaço de sangue periférico, porém esse achado não é sensível nem específico da CID. É mais difícil diagnosticar as formas crônicas ou compensadas de CID, com padrões altamente variáveis de anormalidades nos testes de coagulação para "rastreamento da CID". O aumento dos

dímeros D e o prolongamento do TP geralmente constituem medidas mais sensíveis do que as anormalidades do TTPa e da contagem de plaquetas. A supercompensação na síntese dos fatores da coagulação consumidos e das plaquetas em algumas formas crônicas de CID provoca, na verdade, redução do TP e do TTPa ou trombocitose (ou ambos), embora níveis elevados de dímeros D indiquem fibrinólise secundária nesses casos.

O diagnóstico diferencial mais difícil de CID é observado em pacientes com doença hepática coexistente. A coagulopatia da insuficiência hepática (ver seção adiante sobre insuficiência hepática) é, com frequência, indistinguível daquela da CID, em parte porque a disfunção hepática avançada é acompanhada, de fato, por um estado de CID. Na insuficiência hepática, a combinação de síntese diminuída de fatores da coagulação, depuração comprometida dos fatores da coagulação ativados, fibrinólise secundária e trombocitopenia da hipertensão portal e hiperesplenismo pode fazer com que seja praticamente impossível diferenciar a coagulopatia da CID. A coagulopatia associada a hemorragia pós-parto raramente é causada apenas por CID; podem ser observados graus variáveis de coagulopatia dilucional, consumo localizado e aumento da fibrinólise.[6] As microangiopatias trombóticas, incluindo a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), a síndrome de "hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas" (HELLP) em pacientes obstétricas, e outras formas de consumo de plaquetas e trombocitopenia (ver Capítulo 163) não são acompanhadas de ativação dos fatores da coagulação ou de fibrinólise secundária; por conseguinte, o TP, o TTPa, o tempo de trombina e dímeros D geralmente estão normais nesses distúrbios. Os esquistócitos, frequentemente com hemólise franca, são muito mais proeminentes no esfregaço de sangue periférico na PTT e na SHU (Capítulo 163) do que na CID. A CID e a microangiopatia trombótica podem se sobrepor e até mesmo coexistir em pacientes com microangiopatia trombótica associada ao câncer. Tipicamente, esses pacientes apresentam comprometimento da medula óssea e metástases microvasculares sistêmicas, que ocorrem no contexto de câncer metastático conhecido ou de maneira inesperada, na apresentação.

## TRATAMENTO

O tratamento bem-sucedido da CID (Tabela 166.2) exige que a causa subjacente seja identificada e eliminada. Todas as outras abordagens, incluindo suporte hemodinâmico, reposição dos fatores da coagulação e das plaquetas e inibidores farmacológicos da coagulação e da fibrinólise, são apenas medidas temporizadoras. Devido à dificuldade de avaliar essa síndrome complexa com múltiplas causas por meio de ensaios clínicos randomizados controlados, as diretrizes atuais para o tratamento geralmente não se baseiam em evidências de alto grau.[7,8]

Em muitos pacientes com CID assintomática e autolimitada, que só apresentam manifestações laboratoriais da coagulopatia, não é necessário tratamento. Em pacientes com CID que apresentam sangramento ativo ou naqueles com alto risco de sangramento, o tratamento de escolha com hemocomponentes consiste em transfusões de plaquetas para melhorar a trombocitopenia e plasma fresco congelado para repor todos os fatores da coagulação consumidos e corrigir o TP e o TTPa prolongados. Em razão da ausência de diretrizes baseadas em evidências robustas para o tratamento da CID, um grupo de consenso internacional recomendou a profilaxia do TEV em pacientes com CID em estado crítico, substituição da profilaxia farmacológica por profilaxia mecânica em caso de sangramento e manutenção da contagem de plaquetas em mais de 20.000. Em alguns pacientes que apresentam hipofibrinogenemia particularmente profunda, a transfusão adicional de crioprecipitado, um concentrado de plasma enriquecido com fibrinogênio, é útil. A preocupação teórica de que esses hemocomponentes exacerbariam a CID não tem sido respaldada pela experiência clínica.

O uso de inibidores farmacológicos da coagulação e da fibrinólise na CID é motivo de controvérsia. A heparina tem benefício teórico porque bloqueia a atividade da trombina e reprime a coagulação intravascular e consequente fibrinólise secundária. Na prática, a heparina pode exacerbar a tendência ao

sangramento na CID aguda. Em geral, a heparina é reservada para formas especiais de CID, incluindo as que se manifestam por trombose ou acrocianose, bem como para formas que acompanham o câncer, malformações vasculares, feto morto retido e, possivelmente, leucemia promielocítica aguda, em que não há sangramento ativo. Metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados de terapia anticoagulante especificamente em pacientes com sepse e com CID induzida por sepse mostrou aumento do risco de sangramento, porém redução significativa da mortalidade. (Nesse estudo, a anticoagulação não teve nenhum efeito benéfico sobre a mortalidade na ausência de CID.)[A1] Nos casos de CID com predomínio de trombose ou isquemia acral, a heparina não fracionada deve ser utilizada em infusão contínua, em virtude de sua meia-vida curta e da reversibilidade em caso de aumento do sangramento. O monitoramento do TTPa na CID pode ser problemático, de modo que a infusão de heparina nessa situação deve ser seguida principalmente de uma resposta clínica e melhora nos resultados de outros testes da coagulação (p. ex., trombocitopenia). Os agentes antifibrinolíticos, incluindo o ácido ε-aminocaproico e o ácido tranexâmico, geralmente estão contraindicados na CID. Ao bloquear a resposta fibrinolítica secundária à CID, esses fármacos causam deposição irrestrita de fibrina e podem precipitar trombose. Entretanto, os agentes antifibrinolíticos podem ser efetivos na redução do sangramento potencialmente fatal na CID, sobretudo nos casos extremos, em que a reposição agressiva de hemocomponentes não consegue controlar a hemorragia; nessas situações, é necessária a infusão simultânea de baixas doses de heparina para reduzir o risco de trombose.

Proteína C ativada humana recombinante (rhAPC) não reduz a taxa de mortalidade em pacientes com choque séptico. A2 Antitrombina III[9] e trombomodulina solúvel humana recombinante[10,10b] mostraram alguma eficácia na promoção de melhora dos parâmetros laboratoriais de CID, mas não reduzem significativamente a taxa de mortalidade.

## INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

As complicações hemorrágicas em pacientes com doença hepática avançada (Capítulos 144 e 145) podem ser graves e até mesmo fatais e respondem diretamente por cerca de 20% das mortes associadas à insuficiência hepática. A magnitude da tendência hemorrágica depende da gravidade e do tipo de doença hepática envolvida. Cerca de um terço das mortes em pacientes submetidos a transplante de fígado é atribuível à hemorragia peroperatória.

| Tabela 166.2 | Tratamento da coagulação intravascular disseminada. |
|---|---|

Identificar e eliminar a causa subjacente

Nenhum tratamento em casos leves, assintomáticos e autolimitados

Suporte hemodinâmico, conforme indicado, nos casos graves

Terapia com hemocomponentes

*Indicações:* sangramento ativo ou alto risco de sangramento

- Plasma fresco congelado
- Plaquetas
- Em alguns casos, considerar o uso de crioprecipitado, antitrombina III

Terapia medicamentosa

*Indicações:* heparina para CID manifestada com trombose ou acrocianose e sem sangramento ativo; os agentes antifibrinolíticos geralmente estão contraindicados, exceto em caso de sangramento potencialmente fatal e fracasso da terapia com hemocomponentes.

CID = coagulação intravascular disseminada.

## BIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico do sangramento na insuficiência hepática é multifatorial.[11,12] A complexidade da coagulopatia sistêmica da doença hepática não é surpreendente, visto que o fígado é o principal órgão de síntese de quase todos os fatores da coagulação e fatores fibrinolíticos, bem como seus inibidores. (Os hepatócitos sintetizam todos os fatores da coagulação, exceto o fator de von Willebrand (FvW), que atua como "carreador" fisiológico e estabilizador do fator VIII. Por conseguinte, os níveis elevados de FvW que são observados na doença hepática podem permitir níveis circulantes quase normais de FVIII, apesar da síntese diminuída deste fator.) Assim, a hemostasia normal da insuficiência hepática é acompanhada de alterações antitrombóticas e protrombóticas oponentes. Infelizmente, os testes da coagulação laboratoriais disponíveis são incapazes de medir o efeito final das complexas forças hemostáticas incongruentes que atuam em determinado momento sobre o sangramento clínico, nem o risco trombótico em um paciente com doença hepática. Por exemplo, o tempo de protrombina (TP)/razão normalizada intenacional (RNI) continua sendo aceito como marcador prognóstico válido de insuficiência hepática, porém não pode ser mais considerado como indicador confiável de tendência hemorrágica nesses pacientes. Embora o grau de prolongamento do TP/RNI tenha sido comumente utilizado no passado para guiar o tratamento com plasma fresco congelado (PFC) ou concentrado de complexo protrombínico (CCP), sabe-se hoje que ele não é um preditor útil de sangramento após uma cirurgia ou procedimento invasivo.[13] Isso explica por que certos prolongamentos do TP/RNI e do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) como função de doença hepática não podem ser considerados como funcionalmente "autoanticoagulados": essa noção é uma falácia seriamente enganosa.

As forças hemostáticas oponentes que atuam devido à insuficiência hepática incluem: (1) diminuição dos níveis *totais* de fatores da coagulação circulantes (causada pelo consumo dos fatores), (2) hipo ou disfibrinogenemia, (3) aumento da fibrinólise e (4) níveis elevados de produtos de degradação da fibrina (fibrinogênio) (PDF) que atuam como anticoagulantes circulantes, promovendo todos eles a ocorrência de sangramento associado a (1) aumento dos níveis dos fatores da coagulação *ativados* (em consequência do comprometimento da depuração hepática),

(2) diminuição dos níveis das proteínas anticoagulantes fisiológicas, antitrombina III (AT III), proteína C e proteína S (em consequência do consumo dessas proteínas), (3) níveis elevados do fator de von Willebrand e fator VIII e (4) baixo nível de plasminogênio, promovendo, todos eles, a trombose. Dois fatores que podem deslocar o equilíbrio para um fenótipo hemorrágico do que para um fenótipo trombótico na maioria desses pacientes são: (1) a ocorrência de trombocitopenia e (2) locais anatomicamente vulneráveis de sangramento no sistema digestório de pacientes com insuficiência hepática, como varizes esofágicas e gástricas, gastrite (gastropatia congestiva) e hemorroidas.

Observa-se aumento da incidência de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar em pacientes com doença hepática crônica (que varia de 0,5 a 6% em diferentes estudos). Existe risco ainda maior de trombose da veia porta (que varia de 7 a 18% em diferentes séries).[14]

As anormalidades quantitativas e qualitativas das plaquetas também contribuem para a diátese hemorrágica da insuficiência hepática. A esplenomegalia congestiva secundária à hipertensão portal provoca aumento da agregação de plaquetas no baço (hiperesplenismo). A consequente trombocitopenia, cujo grau geralmente se correlaciona com o tamanho do baço, raramente provoca redução da contagem de plaquetas para menos de 30.000/μℓ. Em pacientes alcoólicos, a supressão da trombopoese na medula óssea pelos efeitos tóxicos agudos do álcool ou pela deficiência de folato pode contribuir para a trombocitopenia. Foram também descritas anormalidades qualitativas das plaquetas em pacientes com doença hepática.

O transplante de fígado (ver Capítulo 145) induz distúrbios especiais para o sistema da coagulação. Durante a fase de anepática da cirurgia, cuja duração e de cerca de 2 h, a cessação completa da síntese de fatores da coagulação provoca maior prolongamento do TP e do TTPa. A liberação do ativador do plasminogênio tecidual pelo fígado recém-transplantado induz aumento da fibrinólise e exacerbação transitória do risco de sangramento no período pós-operatório.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A complicação hemorrágica mais comum da doença hepática consiste em sangramento gastrintestinal, que é habitualmente causado por anormalidades anatômicas e exacerbado pela coagulopatia sistêmica da insuficiência hepática. Sangramento de outros locais de mucosa, equimoses extensas ou hemorragia mais grave no retroperitônio ou no sistema nervoso central geralmente indicam distúrbios significativos do sistema da coagulação.

A coagulopatia grave em pacientes com doença hepática faz com que a biopsia de fígado seja um procedimento potencialmente perigoso. O TP e a contagem de plaquetas podem constituir os melhores guias para o risco de sangramento; entretanto, eles não são preditores confiáveis de risco de sangramento com a biopsia hepática. Em geral, a biopsia hepática pode ser realizada com segurança se a contagem de plaquetas for superior a 50.000/μℓ. A American Association for the Study of Liver Diseases concluiu que a razão risco-benefício em relação ao sangramento na biopsia hepática precisa ser cuidadosamente considerada de um caso para outro.

## DIAGNÓSTICO

Embora o TP e o TTPa estejam frequentemente prolongados em pacientes com doença hepática avançada, o TP tende a ser um ensaio mais sensível no início da evolução; um prolongamento desproporcional do TTPa deve levantar a suspeita de anormalidade coexistente da coagulação, como anticoagulante lúpico ou inibidor de fator da coagulação. O TP prolongado também constitui um indicador útil de desfecho sombrio em pacientes com cirrose, hepatotoxicidade aguda por paracetamol e hepatite viral aguda; nesta última, constitui um melhor indicador de prognóstico do que a albumina sérica e as transaminases. Um prolongamento desproporcional do tempo de trombina deve sugerir a presença de disfibrinogenemia. O hiperesplenismo (Capítulo 159), possivelmente associado à deficiência nutricional de folato ou aos efeitos tóxicos agudos de álcool sobre a medula óssea, frequentemente provoca trombocitopenia leve a moderada em pacientes com doença hepática. A trombocitopenia na doença hepática também pode resultar de comprometimento da síntese de trombopoetina, o principal fator de crescimento megacariocitopoético (Capítulo 147).

Entretanto, devem-se considerar outras causas coexistentes de trombocitopenia se a contagem de plaquetas for significativamente abaixo de 30.000/μℓ.

A coagulopatia da insuficiência hepática é frequentemente indistinguível daquela observada na CID, em parte pelo fato de que algum grau de CID acompanha necessariamente a doença hepática avançada. Em geral, os pacientes com CID apresentam uma redução mais acentuada dos níveis séricos de fator VIII e aumentos do dímero D do que pacientes com insuficiência hepática.

Os testes globais da coagulação, como tromboelastografia (ROTEM), ensaio de geração de trombina e análise da forma de onda do coágulo (Capítulo 162), parecem ser idealmente apropriados para avaliar o risco hemorrágico ou trombótico e monitorar o estado hemostático geral de uma coagulopatia complexa, como aquela observada em pacientes com doença hepática. Embora o ROTEM seja cada vez mais usado no peroperatório no transplante de fígado, a utilidade clínica desses ensaios gerais de coagulação ainda não foi validada na doença hepática crônica. Em um estudo randomizado de pacientes com cirrose hepática em estágio avançado associada a coagulopatia ativa e sangramento, uma estratégia transfusional orientada por tromboelastografia resultou em uso substancialmente menor de componentes sanguíneos em comparação com os cuidados padronizados, sem falha no controle do sangramento, sem falha da prevenção de novo sangramento ou aumento da taxa de mortalidade.[A2b]

## TRATAMENTO

Com o maior reconhecimento de que os testes de coagulopatia clínicos simples como TP/RNI têm pouco valor na previsão de distúrbios hemorrágicos em pacientes com doença hepática, e tendo em vista a escassez contínua de evidências de que as transfusões de hemocomponentes possam evitar de maneira previsível as complicações hemorrágicas, com base em determinados valores de corte do TP/RNI ou da contagem de plaquetas, houve uma tendência significativa a usar estratégias transfusionais mais restritivas nesses pacientes. Essa mudança

de conduta foi impulsionada não apenas pela falta de benefício comprovado na prevenção do sangramento, mas também pelo reconhecimento cada vez maior de que a tentativa de corrigir valores laboratoriais anormais com transfusões terapêuticas pode, paradoxalmente, exacerbar a hemorragia em alguns casos, expandindo ainda mais o volume intravascular e aumentando as pressões na veia porta. Por exemplo, isso pode levar a aumento do risco de sangramento de varizes. No momento atual, políticas restritivas quanto às transfusões são amplamente usadas no transplante de fígado, com consequente redução significativa da perda de sangue intraoperatória e da necessidade de transfusão de hemácias. Ao reduzir as pressões venosas centrais e, consequentemente, a pressão portal, até mesmo a realização intraoperatória de flebotomia diminuiu a perda de sangue no transplante de fígado.[15]

Por esses motivos, a transfusão de rotina de PFC para profilaxia da hemorragia em pacientes com doença hepática que apresentam coagulopatia não é recomendada, visto que esses pacientes têm pouca probabilidade de obter qualquer benefício. A resposta aos PFC é imprevisível e, em geral, não consegue normalizar por completo o TP/RNI, até mesmo quando são transfundidas múltiplas unidades. Isso se deve, em parte, ao fato de que o PFC e particularmente o próprio plasma descongelado armazenado frequentemente não têm RNI inferior a 1,3. As diretrizes de algumas instituições recomendaram empiricamente a administração de uma dose intravenosa de vitamina K, que pode reduzir discretamente o TP/RNI na insuficiência hepática, bem como a transfusão de crioprecipitado, se o fibrinogênio plasmático for inferior a 100 mg/dℓ (como fonte concentrada de fibrinogênio) a pacientes com ou sem hemorragia ativa que estão sendo submetidos a procedimentos invasivos. Há pouca experiência com a eficácia do concentrado de complexo protrombínico de quatro fatores (CCP), que atualmente está aprovado pela FDA para reversão urgente de antagonistas da vitamina K. A transfusão de plasma (10 mℓ/kg) está habitualmente reservada

para pacientes com sangramento ativo que não respondem a esses tratamentos e a transfusões de plaquetas, quando indicado.

Além da incerteza sobre os limiares das contagens plaquetárias para a transfusão de plaquetas em pacientes com doença hepática, existem outros aspectos a considerar naqueles que apresentam hipertensão portal com esplenomegalia congestiva e hiperesplenismo. Normalmente, cerca de um terço do reservatório periférico total de plaquetas está sequestrado no baço em qualquer momento específico. Em um paciente com hiperesplenismo, o sequestro de plaquetas no baço pode aumentar até 90%, dependendo do tamanho do baço. Grande parte desse reservatório esplênico de plaquetas pode ser mobilizada na circulação com catecolaminas. Não se sabe se esse fenômeno também ocorre em resposta às catecolaminas endógenas, porém é plausível que o estresse de um estímulo hemostático possa induzir aumento transitório das contagens de plaquetas, de modo que o nível basal de trombocitopenia nesses pacientes represente uma subestimativa significativa do que realmente está ocorrendo *in vivo*. Em relação à expansão potencialmente pronunciada do reservatório esplênico de plaquetas no hiperesplenismo, a transfusão de determinada quantidade de plaquetas frequentemente não produz o “impacto” esperado na contagem de plaquetas, e podem ser necessárias mais unidades de plaquetas para obter a recuperação calculada no sangue periférico. O uso de agonista do receptor de trombopoetina para aumentar a contagem de plaquetas está contraindicado neste momento. Um ensaio clínico randomizado que utilizou eltrombopague, na dose de 75 mg/dia, *versus* placebo para aumentar a contagem de plaquetas de pacientes com trombocitopenia (plaquetas < 50.000/μ ℓ ) e doença hepática crônica de várias causas antes de um procedimento eletivo planejado, foi interrompido prematuramente, devido a um excesso de casos de trombose da veia porta no grupo de tratamento.[A3] Esquemas de tratamento anteriores para a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) exigiam peginterferona e ribavirina, que

suprimiam as contagens de plaquetas em pacientes com trombocitopenia e, portanto, comprometiam o tratamento antiviral. O eltrombopague aumentou as contagens de plaquetas o suficiente nesses pacientes (para > 100.000/μℓ) para possibilitar o início e a manutenção desses fármacos antivirais em doses totais, promovendo resposta virológica aprimorada e sustentada.[A4] Entretanto, a melhora atual do tratamento da infecção pelo HCV com agentes antivirais de ação direta pode eliminar a necessidade de aumentar a contagem de plaquetas.

Devido ao risco aumentado de trombose, bem como de sangramento, em pacientes com doença hepática crônica, a anticoagulação profilática, particularmente quando hospitalizados ou imobilizados, não deve ser suspensa. É seguro utilizar doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular. Se houver doença renal coexistente impedindo seu uso, ela pode ser substituída por doses profiláticas de heparina não fracionada ou varfarina, embora o monitoramento da varfarina possa ser complicado por RNI já prolongada. Em pacientes que apresentam sangramento ativo ou contagens muito baixas de plaquetas, a tromboprofilaxia farmacológica pode ser substituída por tromboprofilaxia mecânica.

## DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

A vitamina K é necessária para a gamacarboxilação dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores pró-coagulantes II (protrombina), VII, IX e X e dos fatores anticoagulantes, a proteína C e a proteína S por meio da enzima gamaglutamilcarboxilase (GGCX). Essa modificação pós-tradução normalmente torna essas proteínas funcionalmente ativas na coagulação. O TP é mais sensível do que o TTPa na detecção de estados de deficiência de vitamina K, visto que o fator VII, o único dependente de vitamina K da via extrínseca da coagulação, é o mais lábil dessas proteínas.

As duas fontes principais de vitamina K são a dieta e a síntese pela flora bacteriana do intestino. Se não houver má absorção, a deficiência nutricional isolada raramente provoca deficiência de vitamina K

clinicamente significativa. Entretanto, a condição pode surgir quando a erradicação da flora intestinal está associada a ingestão inadequada. Essa situação normalmente é observada em pacientes em estado crítico nas unidades de terapia intensiva que estão em dieta zero e recebendo antibióticos de amplo espectro por períodos prolongados. A deficiência de vitamina K também pode desenvolver-se em pacientes submetidos a nutrição parenteral total, a não ser que as infusões sejam suplementadas com vitamina K. Algumas mutações do gene que codifica GGCX também provocam diátese hemorrágica.[16]

A vitamina K é absorvida predominantemente no íleo e exige a presença de sais biliares. Ocorre deficiência de vitamina K clinicamente significativa na má absorção de vitaminas lipossolúveis em consequência de icterícia obstrutiva (Capítulo 146) ou na má absorção causada por doenças intrínsecas do intestino delgado, incluindo espru celíaco, síndrome do intestino curto e doença inflamatória intestinal (Capítulos 131 e 132).

A varfarina atua como anticoagulante por antagonismo competitivo com a vitamina K. Raros casos de deficiência hereditária de fatores da coagulação dependentes de vitamina K provocam tendência hemorrágica permanente.

A correção da deficiência de vitamina K, quando clinicamente significativa, pode ser obtida com suplementação oral, a não ser que exista má absorção; neste caso deve-se administrar vitamina K parenteral (10 mg por via subcutânea diariamente). O tratamento de emergência da hemorragia causada por deficiência de vitamina K consiste em transfusão de plasma fresco congelado ou concentrado de complexo protrombínico de quatro fatores (CCP).

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14:518-530.

A2. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055-2064.

A2b. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2020;71:235-246.

A3. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012;367:716-724.

A4. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014;146:442-452.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016;146:670-680.

1b. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033-2040.

1c. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113:45-57.

2. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2016;140(suppl 1):S66-S70.

3. Warkentin TE. Ischemic limb gangrene with pulses. *N Engl J Med*. 2015;373:642-655.

4. Squizzato A, Rancan E, Thachil J, et al. Diagnosis of overt and non-overt disseminated intravascular coagulation: a

survey among experts and a call for action from the ISTH. *Thromb Res*. 2017;152:74-76.

5. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:663-672.
6. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:205-210.
7. Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis. *Br J Haematol*. 2019;185:209-218.
8. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016;115:896-904.
9. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD005370.
10. Hayakawa M, Kushimoto S, Watanabe E, et al. Pharmacokinetics of recombinant human soluble thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation patients with acute renal dysfunction. *Thromb Haemost*. 2017;117:851-859.

10b. Levi M, Vincent JL, Tanaka K, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on baseline coagulation biomarker levels and mortality outcome in patients with sepsis-as-sociated coagulopathy. *Crit Care Med*. 2020;48:1140-1147.

11. Allison MG, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological issues in liver disease. *Crit Care Clin*. 2016;32:385-396.

12. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:274-281.
13. Barton CA. Treatment of coagulopathy related to hepatic insufficiency. *Crit Care Med*. 2016;44:1927-1933.
14. Leonardi F, De Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol*. 2017;23:13-21.
15. Yates SG, Gavva C, Agrawal D, et al. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion*. 2016;56:791-798.
16. Tie J-K, Carneiro JDA, Jin CD, et al. Characterization of vitamin K-dependent carboxylase mutations that cause bleeding and nonbleeding disorders. *Blood*. 2016;127:1847-1855.

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre a coagulação intravascular disseminada (CID)?**

A. Sempre há uma causa subjacente para a CID.

B. Os resultados dos exames laboratoriais de rastreamento que mostram contagens normais a elevadas de plaquetas ou tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) normais a reduzidos (e não prolongados) praticamente descartam a possibilidade de CID.

C. Sangramento é o mecanismo fisiopatológico primário da CID; algumas vezes, trombose é um evento secundário.

D. O achado de numerosos esquistócitos (eritrócitos fragmentados) no esfregaço de sangue é característico na CID.

E. O prolongamento do TP e do TTPa na CID é consequente à depleção de fatores da coagulação.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre a coagulopatia da insuficiência hepática?**

A. Quando se considera a anticoagulação em um paciente com insuficiência hepática, é preciso levar em conta que o TP (e, algumas vezes também, o TTPa) já prolongado, intrínseco da insuficiência hepática, já fez com que o paciente esteja pelo menos parcialmente autoanticoagulado.

B. O grau de redução da albumina sérica é melhor marcador de prognóstico do que o TP (ou razão normalizada internacional [RNI]) em um paciente com hepatite viral aguda que apresenta insuficiência hepática fulminante.

C. Os pacientes com a coagulopatia da insuficiência hepática (prolongamento do TP e, algumas vezes, do TTPa, com trombocitopenia) correm sério risco de hemorragia, porém nenhum risco tromboembólico.

D. Em geral, a biopsia de fígado pode ser realizada com segurança no paciente com insuficiência hepática, quando o TP e o TTPa não excedem 1,5 vez os valores de controle e a contagem de plaquetas está acima de 50.000.

E. Em caso de sangramento em um paciente com insuficiência hepática, os agentes hemostáticos de primeira linha consistem em concentrados de complexo protrombínico e fator VII ativado recombinante humano (rFVIIa).

Concluir questão

**Um homem de 62 anos com diagnóstico de cirrose, que apresenta hipertensão portal e esplenomegalia, bem como miocardiopatia alcoólica com insuficiência cardíaca inadequadamente controlada é internado na UTI com choque séptico secundário à sepse por microrganismo gram-negativo. O paciente continua intubado no sexto dia de hospitalização. O parecer de um hematologista é solicitado, visto que foi observado que a RNI (TP) aumentou progressivamente desde o momento de sua internação, de um valor basal de 1,2 para 1,9. Qual das seguintes alternativas provavelmente *não* está contribuindo para a elevação da RNI desse paciente?**

A. Cirrose.

B. Esplenomegalia com hiperesplenismo.

- C. Sepse.
- D. Insuficiência cardíaca.
- E. Deficiência de vitamina K.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas *não* é uma anormalidade da coagulação na doença hepática avançada?**

- A. Disfibrinogenemia.
- B. Coagulação intravascular disseminada.
- C. Inibidor adquirido do fator VIII.
- D. Aumento da atividade fibrinolítica.
- E. Diminuição da síntese de fatores da coagulação.

Concluir questão

# 167

# MEDICINA TRANSFUSIONAL

BETH H. SHAZ E CHRISTOPHER D. HILLYER

A exsanguinotransfusão pode salvar vidas e nunca foi tão segura quanto é atualmente. Entretanto, a exsanguinotransfusão está associada a vários desfechos adversos, incluindo complicações infecciosas e não infecciosas. Assim, é necessário considerar os benefícios e os riscos da transfusão em cada paciente para obter um resultado ideal. Com efeito, os EUA e outros países implementaram programas de gerenciamento de sangue do paciente, fundamentado na medicina baseada em evidências. O gerenciamento de sangue do paciente, conforme definido pela American Association of Blood Banks (AABB), é uma abordagem multidisciplinar baseada em evidências para otimizar os cuidados de pacientes que possam necessitar de transfusão. Por meio desse gerenciamento, os custos hospitalares podem ser reduzidos e a qualidade do atendimento pode ser melhorada, assim como o resultado obtido pelo paciente. Em consequência, a utilização de sangue caiu nos EUA e em todo o mundo. Nos EUA, foram transfundidos 10,6 milhões de unidades de hemácias em 2017, representando uma acentuada redução em comparação com 14,8 milhões de unidades em 2008.[1] As transfusões de plaquetas permaneceram inalteradas, em torno de 2 milhões de unidades, enquanto as transfusões de plasma diminuíram de 4,3 para 2,4 milhões de unidades/ano.

## HEMOCOMPONENTES

As coletas de sangue são, em sua maioria, de sangue total, que pode ser separado em componentes de plasma, plaquetas e eritrócitos (hemácias). Nos EUA, 85% dos concentrados de hemácias são produzidos a partir do sangue total e mais de 90% das plaquetas são coletados por aférese.

A maior parte do sangue é transfundida como hemocomponentes, adaptados de acordo com a necessidade de cada paciente. Os hemocomponentes, como hemácias, plasma, plaquetas ou granulócitos, são obtidos por doação de sangue total ou por aférese (Tabela 167.1). Cada componente pode ser armazenado em suas respectivas condições ideais. As hemácias são refrigeradas com soluções aditivas para melhorar o armazenamento a longo prazo, o plasma é congelado para preservar os fatores de coagulação, e as plaquetas são armazenadas em temperatura ambiente para preservar a função e a sobrevida pós-transfusional. De acordo com as necessidades, os componentes podem ser modificados (p. ex., irradiados) ou selecionados (p. ex., hemoglobina S negativa) para atender às exigências específicas do paciente.

### Sangue total

O sangue total contém hemácias, plaquetas e plasma. É armazenado refrigerado, a não ser que seja utilizado logo após a sua coleta. O prazo de validade depende das condições de armazenamento e solução preservante utilizada. Esse sangue fornece uma capacidade de transporte de oxigênio (hemácias) e suporte para coagulação (plasma e plaquetas). O sangue total foi, em grande parte, substituído por hemocomponentes individuais ("terapia de componentes sanguíneos"), visto que a maioria dos pacientes só necessita de um componente (hemácias, plaquetas ou plasma).

Recentemente, houve aumento no uso do sangue total, particularmente para pacientes com traumatismo. Os militares utilizam um programa de doadores itinerantes para sangue total fresco, que é armazenado a 22°C durante menos de 24 horas. Esse produto destina-se a ambientes austeros, com escassez de hemocomponentes, particularmente plaquetas. Para traumatismos civis, algumas instituições utilizam sangue total estocado frio (2 a 6°C), que pode ou não ser leucorreduzido (*i. e.*, após sofrer retirada dos leucócitos). Além disso, algumas vezes, o sangue total é utilizado na preparação de bomba em cirurgia cardíaca pediátrica, com o objetivo de diminuir a exposição do doador. Os benefícios do uso do sangue total em qualquer situação clínica não são sustentados por ensaios clínicos randomizados controlados.

## Concentrados de hemácias

Os concentrados de hemácias são habitualmente preparados a partir do sangue total pela remoção de 200 a 250 mℓ de plasma após centrifugação. Os concentrados de hemácias também podem ser obtidos por aférese, que pode coletar dois componentes de um único doador. Os concentrados de hemácias são armazenados entre 1 e 6°C, o que permite armazenamento por 42 dias. As características gerais dos concentrados de hemácias incluem 130 a 240 mℓ de hemácias e 50 a 80 g de hemoglobina 150 a 250 mg de ferro por unidade. O volume total, de 250 a 350 mℓ, e o hematócrito, de 55 a 80%, variam dependendo do volume de sangue coletado (450 *versus* 500 mℓ) e do conservante específico utilizado, que também determina o prazo de validade. As hemácias armazenadas em citrato-fosfato-dextrose (CPD) apresentam um hematócrito de 65 a 80% e validade de 21 dias; em CPDA-1, têm um hematócrito de 65 a 80% e validade de 35 dias; e, em solução aditiva, um hematócrito de 55 a 65% e validade de 42 dias. Nos EUA, os concentrados de hemácias são armazenados, em sua maioria, em soluções aditivas. Pequenas quantidades de plasma, plaquetas e leucócitos permanecem nos concentrados de hemácias, a não ser que tenham sido removidos por filtração para leucorredução (que também remove as plaquetas), o que é típico em cerca de 85% dos concentrados de hemácias utilizados nos EUA. O Canadá e muitos países da Europa têm um suprimento sanguíneo universalmente leucorreduzido.

**Tabela 167.1** **Características dos hemocomponentes.**

| PRODUTO | VOLUME | COMPOSIÇÃO | CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO | TEMPO DE ARMAZENAMENTO | C |
|---|---|---|---|---|---|
| Concentrados de hemácias | 300 a 350 mℓ | 200 mℓ de hemácias, 50 a 100 mℓ de plasma, 50 a 100 mℓ de anticoagulante e solução aditiva | 1 a 6°C | CPD: 21 dias<br>CPDA-1: 35 dias<br>SA: 42 dias | •<br>•<br>• |
| Plaquetas | 50 mℓ por concentrado de plaquetas derivado do sangue total; 200 a 400 mℓ/aférese | Plaquetas suspensas em plasma suficiente ou solução aditiva para plaquetas | 20 a 24°C com agitação suave constante | 5 ou 7 dias, com redução adicional de bactérias<br>Agrupadas em um sistema aberto: 4 h | •<br>•<br>•<br>•<br>• |
| Plasma | 200 a 250 mℓ | 1 mℓ de plasma | –18°C; 1 a 6°C após | Validade do plasma | • |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | contém uma unidade de atividade de fator da coagulação | descongelamento | congelado: 1 ano<br>PFC/FP24/PF24RT24 após descongelamento: 24 h<br>Plasma descongelado: 5 dias |
| Crioprecipitado | 10 a 15 mℓ/unidade | 80 a 120 unidades de fator VIII, > 150 mg de fibrinogênio, fator XIII, FvW | –18°C; temperatura ambiente após descongelamento | Validade do crioprecipitado congelado: 1 ano<br>Descongelado/agrupado em um sistema aberto: 4 h<br>Descongelado/agrupado em um sistema fechado: 6 h |

SA = solução aditiva; CPD = citrato-fosfato-dextrose (anticoagulante); CPDA = citrato-fosfato-dextrose-adenina (anticoagulante); PFC = plasma fresco congelado; FvW = fator de von Willebrand.

## MODIFICAÇÃO DO CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

As hemácias e outros hemocomponentes podem ser modificados para reduzir as complicações da transfusão, como transmissão de agentes infecciosos, e para melhorar a preservação de componentes raros. Os hemocomponentes modificados incluem componentes leucorreduzidos, irradiados, com redução de patógenos, congelados e lavados.

### Leucorredução

Para remover 99,9% dos leucócitos (produzindo $< 5 \times 10^6$ leucócitos por componente), os concentrados de hemácias e os concentrados de plaquetas transfundidos nos EUA são leucorreduzidos. Esse processo diminui a incidência de reações transfusionais não hemolíticas febris (RTNHF) e o risco de transmissão do citomegalovírus (CMV) por transfusão e outras infecções transmitidas por leucócitos. A leucorredução também reduz o risco de

aloimunização HLA, bem como a incidência de imunomodulação relacionada com transfusão (IMRT). Esta última envolve uma depressão transitória do sistema imune após a transfusão.

## Irradiação

A irradiação dos hemocomponentes celulares tem por objetivo a prevenção da doença de enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão (DEVH-AT). O dano ao tecido em consequência da DEVH-AT deve-se à enxertia dos linfócitos do doador no receptor. É quase uniformemente fatal. A DEVH-AT ocorre em indivíduos imunocomprometidos, que são incapazes de desencadear uma resposta imunológica contra os linfócitos do doador ou naqueles que não conseguem reconhecer os linfócitos do doador (p. ex., de parentes próximos) como estranhos. A irradiação das hemácias reduz o tempo de armazenamento.

## Criopreservação

O congelamento das hemácias estende sua capacidade de armazenamento para 10 ou mais anos. Por conseguinte, hemácias com fenótipos raros podem ser congeladas e armazenadas por períodos prolongados e ser mais prontamente disponíveis para pacientes com anticorpos contra antígenos de alta frequência ou com combinações raras de antígenos. Após o descongelamento, as hemácias precisam ser lavadas meticulosamente para remover o crioprotetor (glicerol) com o qual foram armazenadas. Como os hemocomponentes celulares lavados apresentam depleção das proteínas plasmáticas, eles constituem os produtos preferidos para pacientes com história de reações alérgicas, anafilactoides ou anafiláticas. As hemácias lavadas expiram 24 horas após a lavagem.

## Redução de patógenos

A redução de patógenos inativa os ácidos nucleicos em vírus e bactérias e, portanto, diminui o risco patógenos conhecidos e não conhecidos no suprimento de sangue transmitidos por transfusão. Também inativa leucócitos residuais, eliminando a necessidade de irradiação. Plasma e concentrados de plaquetas com contagem reduzida de patógenos são usados preferencialmente em alguns países europeus e o o uso de concentrados de plaquetas com redução de patógenos está aumentando nos EUA graças a implementação de estratégias de redução bacteriana. Os concentrados de hemácias derivados do sangue total com redução de patógenos estão aprovados na Europa e em uso na África. As hemácias submetidas à técnica de redução de patógenos estão passando por ensaios clínicos para aprovação em outros países.

## Concentrados de plaquetas

Os concentrados de plaquetas podem ser produzidos a partir do sangue total ou por meio de aférese e, em geral, têm volume de aproximadamente 300 mℓ. As plaquetas derivadas do sangue total são comumente designadas como *plaquetas randômicas* ou *concentrados de plaquetas.* Cada unidade derivada do sangue total contém aproximadamente $0{,}5 \times 10^{11}$ plaquetas. Normalmente, são reunidas 5 unidades para fornecer uma dose terapêutica de $3 \times 10^{11}$ plaquetas. As plaquetas coletadas por aférese (ou plaquetaférese) são designadas como *plaquetas de doador único* ou *plaquetas obtidas por aférese.* O conteúdo mínimo exigido para um concentrado de plaquetas obtido por aférese é de $3 \times 10^{11}$ plaquetas; entretanto, muitas coletas de plaquetas derivadas por aférese contêm duas ou três vezes a quantidade mínima necessária e, por conseguinte, são divididas para preparar múltiplos componentes de plaquetas a partir de uma única coleta. Fora dos EUA, as plaquetas são obtidas a partir do sangue total por meio do método do creme leucocitário. Em seguida, são reunidas e armazenadas em solução aditiva para plaquetas ou plasma de doador único. Os concentrados de plaquetas são armazenados por até 5 dias em temperatura ambiente, com agitação suave para assegurar a transferência de $O_2$ e $CO_2$. De maneira notável, com rastreamento bacteriano adicional ou redução de patógenos, dependendo do país, podem ser armazenadas por até 7 dias.

Além das modificações do componente mencionadas anteriormente para as hemácias, os concentrados de plaquetas são processados para minimizar o risco de eventos adversos. Os concentrados de plaquetas e plasma são submetidos a rastreamento para a presença de bactérias, tendo por objetivo a prevenção de reações transfusionais sépticas. Além disso, os concentrados de plaquetas são preparados para reduzir o risco de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (LPART), por meio de seleção de homens ou mulheres não grávidas como doadores

ou teste de doadoras anteriormente grávidas para anticorpos HLA. Por fim, as plaquetas armazenadas em soluções aditivas para plaquetas têm menos plasma e, portanto, apresentam menos tendência a resultar em reações alérgicas e reações hemolíticas, em virtude da incompatibilidade ABO entre doador e receptor.

## Componentes do plasma

Os componentes do plasma podem ser produzidos a partir do sangue total após centrifugação e remoção das hemácias ou por meio de aférese. De maneira notável, as seguintes informações são válidas para os EUA, porém outros países utilizam termos mais simples para os componentes do plasma.[2] O *plasma fresco congelado* (PFC) é congelado a –18°C ou em temperatura mais fria nas primeiras 8 horas após a coleta. O plasma congelado a –18°C ou em temperaturas inferiores nas primeiras 24 horas após a coleta é designado como *plasma congelado 24 horas após a flebotomia* (FP24). Dispõe-se também de *plasma congelado nas primeiras 24 horas após flebotomia mantido em temperatura ambiente até 24 horas após a flebotomia* (PF24RT24), preparado a partir de coletas de aférese. Uma vez congelado, o plasma apresenta validade de 1 ano. Antes da transfusão, o plasma precisa ser descongelado em temperatura entre 30 e 37°C, um processo que leva entre 20 e 30 minutos. O plasma descongelado deve ser transfundido imediatamente ou armazenado em temperatura de 1 a 6°C por até 24 horas. O plasma descongelado e armazenado por até 4 dias adicionais em temperatura de 1 a 6°C para prevenir seu desperdício deve ser rotulado como *plasma descongelado*. O PFC contém aproximadamente 1 UI/mℓ de cada fator da coagulação. Em comparação, o FP24 tem aproximadamente 20% menos fator VIII, o que representa uma redução clinicamente insignificante em pacientes não hemofílicos. O plasma descongelado e conservado por até 5 dias apresenta níveis ainda mais diminuídos dos fatores VII, V e particularmente VIII, porém, essas diferenças, em geral, não são clinicamente significativas. Na prática, o PFC, o FP24, o PF24RT24 e o plasma descongelado são considerados equivalentes e intercambiáveis.

Outros componentes do plasma que são menos comumente utilizados incluem *crioprecipitado de plasma reduzido* e *plasma líquido.* O crioprecipitado de plasma reduzido é o plasma remanescente após remoção do crioprecipitado. É também denominado *criossobrenadante* ou *plasma pobre em crio*, e apresenta deficiência modesta de fator VIII, fibrinogênio, fator de von Willebrand, fator XIII e fibronectina. À semelhança de outros componentes do plasma, pode ser mantido em temperatura de 1 a 6°C por 5 dias, uma vez rotulado novamente como *crioprecipitado de plasma descongelado reduzido.* A única indicação clínica para o plasma com redução de crioprecipitado é no tratamento da púrpura trombótica trombocitopênica (ver Capítulo 163). O plasma líquido, armazenado a 1 a 6°C, é separado do sangue total e transfundido em até 5 dias no máximo após expiração da data do sangue total. Há uma diminuição progressiva na atividade dos fatores de coagulação e aumento do risco de ativação durante o armazenamento depois de 7 dias. Esse produto contém linfócitos viáveis, de modo que ele exige irradiação quando clinicamente indicado. Poucos hospitais utilizam esse produto para protocolos de transfusão maciça, e foram realizados poucos estudos clínicos.

## Crioprecipitado

O crioprecipitado é obtido por descongelamento do PFC a 1 a 6°C. Durante esse processo de descongelamento, forma-se um precipitado (crioprecipitado), que é subsequentemente separado e recongelado. O crioprecipitado é seletivamente enriquecido em fibrinogênio, fibronectina, fator VIII, fator de von Willebrand e fator XIII. O crioprecipitado e seu sobrenadante (plasma pobre em crioprecipitado) são recongelados separadamente e armazenados por até 1 ano após a coleta.

Cada unidade de crioprecipitado contém pelo menos de 150 mg de fibrinogênio e 80 UI de fator VIII. Uma única unidade de 10 a 15 mℓ de crioprecipitado deve aumentar a concentração de fibrinogênio em aproximadamente 50 mg/dℓ por 10 kg de peso corporal. Em pacientes adultos, a solicitação típica consiste em uma dose de 10 unidades de crioprecipitado, que são colocadas em uma única bolsa para transfusão. O descongelamento de uma unidade de crioprecipitado em banho-maria, em temperatura entre 30 e 37°C e, em seguida, o agrupamento das unidades podem levar 30 minutos. Muitas instituições agora armazenam crioprecipitado pré-agrupado. Essas unidades pré-agrupadas são habitualmente compostas de cinco unidades únicas de crioprecipitado, agrupadas antes do congelamento, de modo que não haja necessidade de agrupamento após o descongelamento.

### Granulócitos

Os granulócitos têm prazo de validade de 24 horas e são armazenados em temperatura ambiente, sem agitação. A maior parte é coletada por aférese, utilizando hidroxietil amido para melhorar a coleta. Para aumentar o número de granulócitos coletados, o doador pode ser estimulado com esteroides, produzindo componentes com aproximadamente $1 \times 10^{10}$ granulócitos, e os doadores estimulados com esteroides e fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) (ver Capítulo 147) produzem componentes com cerca de $1 \times 10^{11}$ granulócitos. Os granulócitos obtidos por aférese têm volume de aproximadamente 200 mℓ, 10 a 50 mℓ de hemácias, $3 \times 10^{11}$ plaquetas (equivalente a um concentrado de plaquetas) e plasma. Todos os granulócitos devem ser irradiados, mas não podem ser leucorreduzidos e devem ser transfundidos o mais rápido possível.

## SEGURANÇA TRANSFUSIONAL

A exsanguinotransfusão tem melhorado continuamente no quesito de segurança desde a década de 1980, com a implementação de novos testes de triagem, critérios para doadores e modificações dos componentes. Os efeitos adversos à transfusão sanguínea podem ser classificados em agudos (em poucas horas) ou tardios (dias a anos) e em não infecciosos (Tabela 167.2) ou infecciosos (Tabela 167.3).[3] Os riscos infecciosos incluem infecções emergentes, como o vírus Zika,[4] e infecções tradicionais, como hepatite B ou C. Com o aprimoramento da triagem de doadores, houve mais foco na redução das reações transfusionais não infecciosas.[5,6] Muitos países têm sistemas de relatórios de biovigilância para monitorar os efeitos adversos da transfusão, como Serious Hazards of Transfusion (SHOT), no Reino Unido. Os EUA monitoram passivamente os eventos adversos da transfusão por meio da National Healthcare Safety Network, do Center for Disease Control and Prevention (CDC), ao qual os hospitais podem voluntariamente fornecer suas informações (o que é obrigatório em alguns estados). Além disso, todos os casos fatais relacionados com transfusão precisam ser notificados à Food and Drug Administration (FDA), que publica relatórios anuais.

**Tabela 167.2** **Eventos não infecciosos associados à transfusão.**

| EVENTO ASSOCIADO À TRANSFUSÃO | RISCO POR UNIDADE TRANSFUNDIDA NOS EUA |
|---|---|
| Reação transfusional hemolítica aguda | Cerca de 1:100.000 transfusões para anticorpos relacionados com ABO<br>Cerca de 1:200.000 para outros anticorpos |
| Reação transfusional febril não hemolítica | Cerca de 1:900 |
| Reação transfusional alérgica | Cerca de 1:1.200 (leve a moderada)<br>Cerca de 1:15.000 (grave) |
| Sobrecarga circulatória associada à transfusão | Cerca de 1:10.000 |
| Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão | Cerca de 1:60.000 |
| Reações transfusionais hipotensivas | Cerca de 1:14.000 |
| Dispneia associada à transfusão | Cerca de 1:17.000 |
| Reação transfusional hemolítica e sorológica tardia | Cerca de 1:20.000 (reação transfusional hemolítica tardia)<br>Cerca de 1:6.000 (reação transfusional sorológica tardia) |
| Doença de enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão | < 1:12.000.000 |

| | |
|---|---|
| Púrpura pós-transfusional | Cerca de 1:75.000 |

**Tabela 167.3** **Período de janela e risco residual de doenças infecciosas.**

| TESTE | PERÍODO DE JANELA (DIAS) | RISCO RESIDUAL DE TRANSFUSÃO |
|---|---|---|
| MP-NAT para HIV | 9 | Cerca de 1:1.800.000 |
| EIA para HIV | 21 | |
| MP-NAT para HCV | 7 | Cerca de 1:1.600.000 |
| EIA para HCV | 51 a 58 | |
| HBsAg | 30 a 38 | Cerca de 1:300.000 |
| NAT para HBV | 40 a 50 (MP) e 15 a 34 (ID) | Cerca de 1:1.500.000 |
| HTLV | 80 | Cerca de 1:3.300.000 |
| Sífilis | | 1 caso notificado nos EUA nos últimos 50 anos |
| Doença de Chagas | | 7 casos notificados nos EUA; nenhum desde o início da testagem |
| NAT para WNV | | Último caso em 2012 |
| Contaminação bacteriana | | 1:25.350 plaquetas derivadas do sangue total e 1:2.570 plaquetas obtidas por aférese |

EIA = imunoensaio enzimático; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV = vírus da leucemia/linfoma de células T humano; MP-NAT = teste de ácido nucleico *minipool;* WNV = vírus do Nilo Ocidental.

## Efeitos adversos não infecciosos da exsanguinotransfusão

### REAÇÃO TRANSFUSIONAL HEMOLÍTICA AGUDA

As reações transfusionais hemolíticas agudas (RTHA) ocorrem quando anticorpos pré-formados do receptor se ligam a antígenos eritrocitários transfundidos, resultando em formação do complexo antígeno-anticorpo.[6b] Essa formação de complexo ativa a cascata do complemento e provoca hemólise intravascular. Mais comumente, as RTHA são reações graves, devido à incompatibilidade ABO. Ocorre quando antígenos eritrocitários transfundidos são incompatíveis com o plasma do receptor (p. ex., hemácias do grupo A em um receptor do grupo O) ou, com menos frequência, quando o plasma transfundido contém anticorpos dirigidos contra antígenos eritrocitários do receptor (p. ex., plasma do grupo O para um receptor do grupo A). As RTHA também podem estar associadas à formação do complexo antígeno-anticorpo fora do sistema ABO. Por fim, a destruição das hemácias pode não estar relacionada com a transfusão, podendo ser o resultado de hemólise mecânica.

A incidência de RTHA é de aproximadamente 1:100.000 transfusões para anticorpos relacionados com ABO e de cerca de 1:200.000 para outros anticorpos. Aproximadamente 50% das transfusões de hemácias ABO-incompatíveis não apresentam nenhum efeito adverso, porém 5% são fatais. As transfusões de hemácias ABO-incompatíveis ocorrem mais comumente com transfusão incorreta, quando o paciente recebe uma unidade incorreta. A transfusão incorreta é habitualmente causada por erro humano, incluindo identificação imprópria do receptor durante a coleta de amostra pré-transfusão, digitação incorreta de ABO do hemocomponente ou do receptor pretendido ou identificação inadequada do receptor ou do hemocomponente no momento da transfusão.

Os sinais e sintomas de RTHA consistem em febre, calafrios/tremores, ansiedade, dor torácica e abdominal, dor no flanco e nas costas, náuseas, vômitos, dispneia, hemoglobinúria, sangramento difuso e oligúria/anúria. Se houver suspeita de RTHA, a transfusão deve ser interrompida imediatamente, e o problema deve ser comunicado ao serviço de transfusão para investigação. Deve-se fornecer cuidados de suporte ao paciente. O diagnóstico é baseado em evidências laboratoriais de hemólise (p. ex., diminuição da hemoglobina e da haptoglobina, hemoglobinúria e elevação da lactato desidrogenase) e evidências de transfusão de sangue incompatível (p. ex., resultado positivo do teste da antiglobulina direta e prova cruzada incompatível).

As RTHAs podem ser reduzidas com melhor rastreamento de amostras e componentes por meio de sistemas de identificação por radiofrequência (IDRF). Além disso, muitos hospitais contam com políticas para que os pacientes realizem duas tipagens separadas de sangue antes de liberar concentrados de hemácias de tipo específico.

## Reação transfusional febril não hemolítica

A reação transfusional febril não hemolítica (RTFNH), com incidência de aproximadamente 1:900 transfusões, é definida como aumento de temperatura de 1°C ou mais ou superior a 38°C e/ou calafrios/tremores, que ocorrem nas primeiras 4 horas após o término da transfusão.[6c] Por definição, o aumento da temperatura não pode ser atribuídos a outras etiologias. Nos concentrados plaquetários, as RTFNH são causadas por citocinas derivadas dos leucócitos, que se acumulam no componente durante o armazenamento. Nos concentrados de hemácias, essas reações são causadas pela interação dos leucócitos do doador com anticorpos de leucócitos do paciente. É importante assinalar que a incidência de RTFNH diminuiu significativamente com o uso disseminado da leucorredução.

Se houver suspeita de RTFNH, a transfusão deve ser interrompida e o caso deve ser notificado ao serviço de transfusão para investigação, de modo a excluir a possibilidade de evento adverso mais grave associado à transfusão. São fornecidos cuidados de suporte ao paciente.

## Reação transfusional alérgica

Ocorrem reações transfusionais alérgicas, com incidência de aproximadamente 1:1.200 transfusões, para reações leves a moderadas e cerca de 1:15.000 para reações mais graves, quando anticorpos pré-formados do receptor se ligam a alergênios transfundidos. Os concentrados de plaquetas e componentes do plasma estão mais frequentemente associados a reações alérgicas, visto que eles apresentam mais plasma. As reações leves consistem em urticária, com ou sem prurido generalizado ou rubor. Os sintomas mais graves incluem rouquidão, estridor, sibilos, dispneia, hipotensão, sintomas gastrintestinais e choque. As reações leves podem ser tratadas por meio de interrupção temporária da transfusão e administração de anti-histamínicos, enquanto as reações graves exigem a interrupção da transfusão e tratamento com epinefrina, antagonistas do receptor H1 e esteroides. A pré-medicação com anti-histamínicos diminui a incidência de reações alérgicas, porém apenas em pacientes com história de reações alérgicas. As plaquetas armazenadas em solução aditiva para plaquetas têm menos plasma e, portanto, exibem uma taxa diminuída de reações alérgicas de 0,29%, em comparação com 0,82% com plaquetas armazenadas em plasma. O plasma tratado com solvente/detergente de doadores agrupados também apresenta menores taxas de reações alérgicas.

As reações anafiláticas podem ser secundárias à anti-IgA, que pode ocorrer em pacientes com deficiência de IgA. Os pacientes que apresentam reações alérgicas graves devem ser testados para deficiência de IgA e presença de anti-IgA. Se for identificada a presença de anti-IgA, o paciente deve receber componentes plasmáticos de doadores com deficiência de IgA ou concentrados de hemácias e concentrados de plaquetas lavadas.

## Sobrecarga circulatória associada à transfusão

A sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO, *transfusion-associated circulatory overload*), com uma incidência de aproximadamente 1:10.000 transfusões, resulta de sobrecarga circulatória após a administração de transfusão. Em um estudo de reações transfusionais pulmonares, os fatores de risco para TACO ou possível lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*), em comparação com TRALI (ver mais adiante) incluem idade acima de 70 anos, peptídio natriurético tipo B (BNP) pós-transfusional acima de 1.000 pg/mℓ, equilíbrio hídrico positivo de mais de 3 ℓ e mais unidades transfundidas em 6 horas. Os sintomas de TACO consistem em dispneia, ortopneia, tosse, sensação de constrição torácica, cianose, hipertensão e

cefaleia. Em geral, os sintomas surgem no fim da transfusão, mas podem ocorrer até 6 horas após a transfusão. O diagnóstico baseia-se na presença de edema pulmonar cardiogênico. O manejo consiste em interromper a transfusão, administrar terapia diurética, suplementação de oxigênio e sentar o paciente ereto.

## Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão

A lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI), com incidência de aproximadamente 1:60.000 transfusões, consiste em edema pulmonar não cardiogênico associado à transfusão, que ocorre nas primeiras 6 horas após a interrupção da transfusão.[6d] Os fatores de risco para TRALI incluem níveis mais elevados de IL-8, cirurgia de fígado, abuso crônico de álcool, choque, pico de pressão das vias respiratórias mais alto durante a ventilação mecânica, tabagismo atual, equilíbrio hídrico positivo, plasma de mulheres doadoras, volume de anticorpos HLA da classe II e volume de anticorpos positivos contra antígeno neutrofílico humano (HNA). Os sintomas consistem em hipoxemia com evidências radiológicas de infiltrados bilaterais. A TRALI é causada por ativação de neutrófilos e do endotélio pulmonar, habitualmente em consequência de anticorpos antileucocitários do doador transfundidos, incluindo anticorpos de antígeno leucocitário humano (HLA) e anticorpos HNA. Esses anticorpos do doador reagem com os leucócitos do receptor no sistema vascular pulmonar, causando leucoaglutinação, ativação da cascata do complemento, liberação de citocinas e edema pulmonar. Mais raramente, a TRALI é causada pelo mecanismo inverso, em que anticorpos antileucocitários do receptor reagem contra leucócitos transfundidos do doador. Acredita-se também que mecanismos imunes atuem para mediar a TRALI, incluindo lipídios bioativos e ligante sCD40.

Em casos de suspeita de TRALI, a transfusão deve ser interrompida. O manejo médico é basicamente de suporte, em geral com oxigênio suplementar e intubação endotraqueal, se necessário. A diurese não está indicada, e o papel dos esteroides não está bem definido. A maioria dos pacientes melhora em 2 a 4 dias, porém a TRALI tem uma taxa de mortalidade de 5 a 10%.

A incidência de TRALI diminuiu de modo substancial[7] com a implementação de doadores de plasma e de plaquetas de homens apenas, de mulheres negativas para anticorpos HLA ou nulíparas. Além disso, o plasma tratado com solvente-detergente não tem sido associado a casos de TRALI.

## Reações transfusionais de hipotensão

As reações transfusionais de hipotensão, com incidência de aproximadamente 1:14.000, estão habitualmente associadas a transfusões de hemácias ou de plaquetas. Essas reações parecem estar relacionadas com a geração de bradicinina, resultando em vasodilatação e hipotensão. As reações hipotensivas foram mais comumente relatadas em associação ao uso de filtros para leucorredução de carga negativa à cabeceira do leito em pacientes tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Normalmente, ocorre resolução das reações de hipotensão com a interrupção da transfusão. Além disso, o uso de leucorredução pré-armazenamento, em vez de sua realização à cabeceira do paciente, também limita a incidência dessas reações.

## Dispneia associada à transfusão

A dispneia associada à transfusão, com incidência de aproximadamente 1:17.000 transfusões, resulta em desconforto respiratório agudo nas primeiras 24 horas após o término da transfusão. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, quando os diagnósticos de reação alérgica, sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO) e lesão pulmonar relacionada com transfusão (TRALI) não são aplicáveis.

## Reação transfusional hemolítica e sorológica tardia

As reações transfusionais hemolíticas tardias (RTHT), com incidência de aproximadamente 1:20.000 transfusões, ocorre quando a transfusão de hemácias precipita uma resposta de aloanticorpos, resultando em diminuição da sobrevida das hemácias. Se for observada uma resposta de aloanticorpos na ausência de destruição das hemácias, ela é denominada reação transfusional *sorológica* tardia (RTST), cuja incidência é de aproximadamente 1:6.000 transfusões. Se houver formação de aloanticorpos alguns dias após a transfusão, acredita-se que seja uma resposta anamnéstica de aloanticorpos em um indivíduo que previamente produziu anticorpos, em geral, devido a uma transfusão anterior ou gravidez. Se houver formação de aloanticorpos no decorrer de semanas após a transfusão, presume-se que seja uma resposta primária de anticorpos.

As RTHTs caracterizam-se por diminuição inesperada ou por um aumento menor do que o esperado da hemoglobina do receptor após transfusão. Outros sinais e sintomas normalmente muito menos graves do que aqueles associados a reações transfusionais hemolíticas agudas incluem febre, calafrios, icterícia, mal-estar, dor nas costas e, raramente, insuficiência renal. Para evitar futuras reações, o paciente deve receber hemácias antígeno-negativas em futuras transfusões. A principal estratégia de redução consiste em compatibilidade profilática dos antígenos eritrocitários.

Uma forma grave de RTHT é a reação transfusional hiper-hemolítica. Essa reação rara é relatada, com mais frequência, em pacientes com anemia falciforme e talassemia, e resulta em destruição das hemácias, tanto do doador quanto do receptor, levando ao desenvolvimento de anemia mais grave. Além disso, os pacientes habitualmente apresentam reticulocitopenia. Os aloanticorpos ou autoanticorpos eritrocitários podem ou não estar presentes. A fisiopatologia permanece obscura, porém os mecanismos propostos incluem hemólise do espectador inocente, supressão da eritropoese e destruição mediada por macrófagos. O tratamento inclui eritropoetina, imunoglobulina intravenosa, esteroides, rituximabe e eculizumabe. As futuras transfusões de hemácias devem ser administradas com cautela.

### Doença de enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão

A doença de enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão (DEVH-AT), com incidência de menos de 1:12.000.000 de transfusões, resulta da enxertia de linfócitos viáveis transfundidos do doador em um receptor imunossuprimido.[8] Subsequentemente, os linfócitos do doador desencadeiam uma resposta imune contra o receptor, resultando em pancitopenia, exantema eritematoso ou até mesmo eritrodermia generalizada, disfunção hepática e sintomas gastrintestinais. Diferentemente da DEVH associada ao transplante de células progenitoras hematopoéticas (Capítulo 168), a DEVH-AT apresenta uma taxa de casos fatais de quase 100% devido à pancitopenia profunda.

Os pacientes com risco aumentado de DEVH-AT incluem aqueles com imunodeficiências congênitas, doença de Hodgkin, leucemia aguda ou outras neoplasias malignas hematológicas, bem como pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoéticas. Os pacientes que também correm maior risco são os que recebem hemocomponentes HLA tipados ou hemocomponentes de parentes próximos, transfusões de granulócitos, transfusões intrauterinas ou exsanguinotransfusão neonatal. Os pacientes com risco aumentado de DEVH-AT devem receber hemocomponentes celulares irradiados ou com redução de patógenos, resultando na incapacidade de enxertia de leucócitos.

### Púrpura pós-transfusional

A púrpura pós-transfusional (PPT), com incidência de aproximadamente 1:75.000 transfusões, é uma trombocitopenia imune causada por aloanticorpos antiplaquetários, mais frequentemente anti-HPA-1A (Capítulo 163). Todos os tipos de hemocomponentes foram implicados na PPT, com resposta de anticorpos dirigida contra antígenos plaquetários desencadeada pela transfusão. O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica e na identificação de aloanticorpos específicos contra plaquetas.

A PPT caracteriza-se por trombocitopenia profunda e aguda (contagem de plaquetas < 10.000/mℓ), exantema purpúrico inexplicado, hematoma ou sangramento da mucosa 1 a 3 semanas após a transfusão. Trinta por cento dos pacientes apresentam hemorragia grave e 10% têm hemorragia fatal. O tratamento primário para a PPT consiste em imunoglobulina intravenosa.

## Complicações infecciosas da transfusão

Os critérios para a transmissão de patógenos por transfusão incluem: (1) fase infecciosa assintomática no doador; (2) viabilidade do agente durante o armazenamento; (3) população de receptores soronegativa; e (4) agente capaz de causar doença pós-transfusional. A segurança transfusional depende de várias medidas, incluindo a seleção apropriada de doadores, triagem cuidadosa de doadores por meio de questionário, o uso de boas práticas de fabricação e testes dos hemocomponentes para marcadores de doenças infecciosas. Embora todas essas medidas sejam importantes, esta última será enfatizada aqui.

Os testes de triagem para doadores de sangue foram introduzidos e aprimorados gradativamente no decorrer das últimas décadas. Atualmente, nos EUA, os doadores de sangue são submetidos à triagem para infecção pelo

vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, HIV-1 e HIV-2, vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) dos tipos I e II, vírus do Nilo Ocidental (WNV), sífilis, *Trypanosoma cruzi* e vírus Zika. Além disso, pode-se efetuar uma triagem dos doadores para CMV e *Babesia* em áreas de alta epidemia nos EUA. Os concentrados de plaquetas também são testados para contaminação bacteriana, a não ser que seja realizada uma redução de patógenos.

## Contaminação bacteriana

O risco de reações sépticas é de aproximadamente 1:300.000. Os concentrados de plaquetas estão principalmente associados à contaminação bacteriana, em virtude de seu armazenamento em temperatura ambiente. A implementação de várias etapas para as unidades de plaquetas, incluindo limpeza da pele, bolsa de desvio e triagem bacteriana, resultou em redução de aproximadamente dois terços nas reações sépticas. Dados recentes que utilizaram testes prospectivos constataram a contaminação de 1:2.570 unidades de plaquetas, resultando em 1:12.800 reações (sendo uma fatal, 1:51.400). A redução de patógenos diminui a carga de bactérias em mais de 4 logs para a maioria dos microrganismos, e apenas uma reação séptica foi relatada nos EUA em decorrência da transfusão de plaquetas com teor reduzido de patógenos.[8b] Outras estratégias de redução para as reações sépticas incluem cultura bacteriana tardia ou repetida e uso de teste de rastreamento de bactérias pontual.

Deve-se suspeitar de reações sépticas se o paciente transfundido tiver febre (≥ 38°C com elevação de ≥ 1°C) com calafrios, hipotensão, choque, taquicardia, dispneia ou náuseas/vômitos. A transfusão deve ser interrompida imediatamente, devendo-se instituir cuidados de suporte, e deve-se obter amostras de sangue para cultura (aeróbica e anaeróbica, duas vezes) antes de iniciar os antibióticos. Os pacientes com trombocitopenia e neutropenia correm maior risco de reações sépticas, principalmente por *Staphylococcus aureus*.

## Vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B, com um risco estimado de transmissão por transfusão de aproximadamente 1:1.500.00, é um vírus de DNA de fita dupla, transmitido por via parenteral, sexual e vertical (da mãe grávida para o lactente) (Capítulo 139). Nos EUA, os hemocomponentes são submetidos a rastreamento com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), anti-HBc e teste de amplificação de ácido nucleico (NAT) do HBV.

## Vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C, com risco de transmissão por transfusão estimado em aproximadamente 1:1.600.000, é um vírus de RNA de fita simples, que é transmitido principalmente pela via parenteral, por meio do uso de substâncias intravenosas, transfusões infectadas e uso de fatores de coagulação antes de exames de triagem efetivos e métodos de inativação viral. A transmissão sexual e vertical da hepatite C é incomum (Capítulo 139). Nos EUA, efetua-se o rastreamento dos hemocomponentes com testes de anti-HCV e NAT do HCV.

## Vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), com risco de transmissão por transfusão estimado em aproximadamente 1:1.800.000, é um vírus de RNA fita simples transmitido pelas vias parenteral, sexual e vertical. O HIV-1 é encontrado em todo o mundo, porém o subtipo B é mais comum na América do Norte e na Europa. O HIV-2 é encontrado principalmente na África Ocidental. Nos EUA, os hemocomponentes são submetidos a rastreamento para anti-HIV-1/2 e NAT do HIV-1.

## Vírus linfotrópico de células T humanas

O vírus linfotrópico de células T humanas, com risco de transmissão por transfusão estimado em aproximadamente 1:3.300.000, é um membro da família Retroviridae, como o HIV (Capítulo 354). É transmitido principalmente por via parenteral, embora se acredite que ocorra também transmissão da mãe para o filho por meio da amamentação. Os indivíduos infectados são comumente assintomáticos. A infecção por HTLV-I está associada a um risco aumentado de leucemia/linfoma de células T, mielopatia/paraparesia espástica tropical associada ao HTLV e doença imunológica. A infecção por HTLV-II está associada à imunossupressão não específica. Nos EUA, os hemocomponentes são submetidos a rastreamento para HTLV-I e HTLV-II por meio de HTLV-I/II.

## Vírus do Nilo Ocidental

O vírus do Nilo Ocidental (WNV) (Capítulo 358) é um vírus de RNA de fita simples, que é predominantemente encontrado em aves e transmitido aos seres humanos por meio de picadas de mosquitos infectados. Oitenta por cento dos casos de WNV são assintomáticos. Os sintomas comuns consistem em febre e exantema, e ocorrem encefalite e meningite em 0,7% dos indivíduos infectados. Nos EUA, os hemocomponentes são submetidos a rastreamento por meio de NAT do WNV. Para melhorar a logística e o custo dos testes, o NAT do WNV é realizado em amostras em conjunto; isso continua até que seja detectado aumento de atividade da doença regional, quando o teste é convertido em NAT do WNV em amostras individuais para melhorar a sensibilidade do teste. O rastreamento de doadores reduziu de modo substancial o número de casos transmitidos por transfusão, e o caso mais recente nos EUA foi notificado em 2012.

## Sífilis

A sífilis (Capítulo 303) é causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum* e normalmente é sexualmente transmitida. Nos EUA, os hemocomponentes são submetidos a rastreamento para sífilis por meio de testes não treponêmicos ou treponêmicos. Não foi notificado nenhum caso de sífilis transmitida por transfusão nessas últimas décadas, em virtude da baixa viabilidade do espiroqueta durante o armazenamento.

## *Trypanosoma cruzi*

A doença de Chagas (Capítulo 326) é causada pelo parasita protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi.* A doença de Chagas é endêmica na América Central e América do Sul e é transmitida por picadas de insetos reduvídeos infectados, bem como verticalmente. Além da infecção sintomática aguda, a infecção crônica normalmente persiste durante a vida, com parasitemia intermitente de baixo nível e assintomática. Esses doadores assintomáticos com infecção crônica são motivo de preocupação, de modo que, nos EUA, os hemocomponentes são submetidos a rastreamento para *T. cruzi* por meio de testes para anticorpos anti-*T. cruzi.* Nos EUA, os doadores são testados apenas na primeira doação. Antes da triagem, pelo menos 7 casos de doença de Chagas transmitida por transfusão foram notificados nos EUA. Nenhum caso subsequente foi relatado nesse país.

## Vírus Zika

O vírus Zika (Capítulo 358) é um flavivírus transmitido por mosquitos, que foi o foco de uma pandemia recente, notável pelas suas graves sequelas neurológicas em lactentes nascidos de mães infectadas. As taxas elevadas de infecção subclínica, conforme evidenciado pelo achado de RNA em doadores assintomáticos, geraram preocupação quanto ao risco do suprimento de sangue. Até o momento, foram relatados quatro casos suspeitos de vírus Zika transmitido por transfusão (todos no Brasil); nenhum dos casos foi associado a sequelas clínicas nos receptores de transfusão. Em 2016, a FDA divulgou orientações que obrigam à triagem nacional de doadores de sangue nos EUA, que agora é realizada com NAT.

## *Babesia*

A *Babesia* (Capítulo 332) é um parasita transmitido por carrapatos, responsável por cerca de 200 casos de transmissão por transfusão. *Babesia* tem focos endêmicos e hiperendêmicos nos EUA. Cerca de um quarto dos adultos com infecção transmitida por carrapatos e metade das crianças apresentam infecção assintomática ou doença de tipo viral leve. Os sintomas da babesiose incluem febre, calafrios, palidez, diaforese, fadiga, mialgia, anorexia, dor lombar e abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. As possíveis complicações na babesiose grave (mais frequentemente em recém-nascidos, indivíduos idosos, pacientes com asplenia e imunocomprometidos, frequentemente em associação à parasitemia de alto grau) podem incluir insuficiência respiratória aguda, coagulação intravascular disseminada, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e coma, com taxas de mortalidade relatadas de 5 a 20%. Atualmente, existem testes de rastreamento aprovados pela FDA e em IND para *Babesia.* Em julho de 2018, a FDA publicou um projeto de orientação sobre triagem de doadores de sangue para *Babesia* nos estados com alta epidemia, de modo a prevenir a babesiose transmitida por transfusão. A implementação do rastreamento diminuiu a incidência de *Babesia* transmitida por transfusão. O risco de *Babesia* transmitida por transfusão depende do local de residência e das viagens dos doadores.

### Outras infecções

Muitos outros patógenos são transmitidos por transfusão, como *Anaplasma phagocytophilum,* parvovírus B19, hepatite A, vírus da dengue, nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob e malária. Os doadores são avaliados por meio de um questionário de histórico de doador para a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob e malária nos EUA. O plasma para processamento é testado para parvovírus B19 e hepatite A.

## INDICAÇÕES PARA TRANSFUSÃO DE SANGUE (Tabela 167.4)

### Transfusões de hemácias

As transfusões de hemácias são utilizadas no tratamento da anemia, quando os pacientes necessitam de aumento na capacidade de transporte do oxigênio. Embora tenham sido realizadas pesquisas consideráveis para determinar as indicações ideais para a transfusão de hemácias, as necessidades desse tipo de transfusão devem ser baseadas no estado clínico individual e nas condições médicas coexistente de qualquer paciente. No adulto médio, uma unidade de hemácias deve aumentar a hemoglobina em cerca de 1 g/dℓ e o hematócrito em cerca de 3%.

**Tabela 167.4** Indicações para transfusão baseadas em evidências.

| HEMO-COMPONENTE | INDICAÇÕES COMUMENTE ACEITAS | AUMENTO TÍPICO |
|---|---|---|
| Hemácias | Hb < 7 g/dℓ no paciente hemodinamicamente estável<br>Hb < 8 g/dℓ com cirurgia ortopédica ou cirurgia cardíaca e em pacientes com doença cardiovascular preexistente<br>Hb < 9 g/dℓ com choque séptico | Hb: 1 g/dℓ ou<br>Hct: 3% após uma unidade de hemácias |
| Plaquetas | < 10.000/μℓ em pacientes adultos internados com trombocitopenia hipoproliferativa induzida por terapia<br>< 20.000/μℓ se o paciente for febril/séptico ou presença de cateter venoso central<br>< 50.000/μℓ em caso de cirurgia, punção lombar, procedimento invasivo ou sangramento ativo<br>< 100.000/μℓ para neurocirurgia | 30 a 60.000/μℓ após uma dose de plaquetas (uma unidade de aférese ou 4 a 6 concentrados de plaquetas derivados do sangue total [$3 \times 10^{11}$ plaquetas]) |
| Plasma | HIC relacionada com varfarina (CCP de 4 fatores)<br>Transfusão maciça (plasma:hemácias 1:2)<br>RNI > 2 antes do procedimento invasivo<br>Reposição de líquido para plasmaférese na púrpura trombocitopênica trombótica | 10 a 20 mℓ/kg produz um aumento nos níveis de fatores de cerca de 20% |
| Crioprecipitado | Fibrinogênio < 150 mg/dℓ com sangramento<br>Deficiência de fator XIII (FXIII purificado disponível)<br>Hipofibrinogenemia (fibrinogênio purificado disponível) | Aumento de cerca de 7 mg/dℓ do fibrinogênio por unidade |

Hb = hemoglobina; Hct = hematócrito; HIC = hemorragia intracraniana; CCP = concentrado de complexo de protrombínico; RNI = razão normalizada internacional.

Com base em dados substanciais de que alvos restritivos de transfusão são, em geral, tão bons ou melhores do que alvos mais liberais, [A1b] as diretrizes de práticas clínicas da AABB sobre transfusão de hemácias fornecem as seguintes recomendações baseadas em evidências:[9,10]

1. O limiar do nível de hemoglobina para transfusão de hemácias é de 7 g/dℓ para pacientes adultos hospitalizados, que estão hemodinamicamente estáveis (recomendação forte, evidência de qualidade moderada). Para pacientes submetidos à cirurgia ortopédica ou à cirurgia cardíaca e para aqueles com doença cardiovascular preexistente, o limiar do nível de hemoglobina para transfusão é de 8 g/dℓ (recomendação forte, evidência de qualidade moderada). Essas recomendações não se aplicam à síndrome coronariana aguda (alvo recomendado de 9 a 10 g/dL).[10b] trombocitopenia grave e anemia crônica dependente de transfusão.
2. As unidades de hemácias podem ser de validade padrão, em vez de apenas frescas (definidas como < 10 dias) (recomendação forte, evidência de qualidade moderada).

Foram realizados ensaios clínicos randomizados e controlados desde a publicação dessas diretrizes, em 2016. Um estudo realizado em pacientes adultos com câncer, que apresentaram choque séptico, demonstrou mortalidade mais baixa com uma estratégia transfusional liberal (limiar de hemoglobina < 9 g/dℓ) em comparação com restritiva (limiar de hemoglobina < 7 g/dℓ) (taxa de mortalidade de 59 *versus* 70%, respectivamente).[A1] Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, um limiar de 8 g/dL parece ser tão seguro quanto 10 mg/dL.[A1c] Na cirurgia cardíaca, uma estratégia transfusional conservadora foi tão boa quanto uma estratégia mais liberal.[A2] Em um ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado em adultos em estado crítico, a idade de armazenamento das hemácias transfundidas não afetou a mortalidade em 90 dias.[A3]

## Transfusões de plaquetas

As transfusões de plaquetas são administradas para prevenir ou tratar o sangramento em pacientes com trombocitopenia (Capítulo 163). A transfusão de plaquetas também pode ser considerada em pacientes com defeitos qualitativos da função plaquetária. O limiar para esse tipo de transfusão é determinado pela contagem plaquetária do paciente, combinada com a doença subjacente e a presença de sangramento clínico.

As diretrizes de prática clínica da AABB em relação à transfusão de plaquetas fornecem as seguintes recomendações baseadas em evidências:[11]

1. As plaquetas devem ser transfundidas de modo profilático para reduzir o risco de sangramento espontâneo em pacientes adultos internados com trombocitopenia hipoproliferativa induzida por terapia, com contagem de plaquetas de 10.000/μℓ ou menos (recomendação forte, evidência de qualidade moderada).
2. As transfusões de plaquetas profiláticas devem ser administradas a pacientes com colocação eletiva de cateter venoso central, com contagem plaquetária inferior a 20.000/μℓ (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade).
3. As transfusões de plaquetas profiláticas devem ser administradas a pacientes com punção lombar diagnóstica eletiva, com contagem plaquetária inferior a 50.000/μℓ (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade).
4. As transfusões de plaquetas profiláticas devem ser administradas a pacientes com cirurgia não neuroaxial eletiva de grande porte, com contagem plaquetária inferior a 50.000/μℓ (recomendação fraca, evidência de qualidade muito baixa).
5. NÃO se devem administrar transfusões de plaquetas profiláticas a pacientes que não apresentam trombocitopenia e que são submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar. As transfusões de plaquetas devem ser administradas a pacientes que foram submetidos a *bypass* cardiopulmonar e que apresentam sangramento peroperatório com trombocitopenia ou evidências de disfunção plaquetária (recomendação fraca, evidência de qualidade muita baixa).
6. A transfusão de plaquetas não é recomendada ou está contraindicada para pacientes que recebem terapia antiplaquetária e que apresentam hemorragia intracraniana (recomendação incerta, evidência de qualidade muito baixa).

Como essas diretrizes foram publicadas em 2015, um ensaio clínico randomizado demonstrou que a transfusão de plaquetas parece ser inferior aos cuidados padrões de pacientes que recebem terapia antiplaquetária antes de

hemorragia intracerebral.[A4] Por conseguinte, as transfusões de plaquetas não são recomendadas para essa indicação.

Nos adultos, uma dose típica de plaquetas consiste em uma única unidade de aférese ou 4 a 6 concentrados de plaquetas derivados do sangue total ($3 \times 10^{11}$ plaquetas). Um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou a segurança e eficácia do uso de transfusões de plaquetas em doses mais baixas. Transfusões de doses baixa, média e alta (*i. e.*, $1{,}1 \times 10^{11}/m^2$ ou $2{,}2 \times 10^{11}/m^2$ e $4{,}4 \times 10^{11}/m^2$, respectivamente) não produziram qualquer diferença nos resultados do sangramento; todavia, doses mais baixas levaram a mais transfusões de plaquetas por paciente.

A resposta à transfusão de plaquetas pode ser avaliada pela melhora do sangramento e medição do incremento pós-transfusional da contagem de plaquetas cerca de 15 a 60 minutos após a transfusão. Uma dose típica de plaquetas deve aumentar a contagem plaquetária do paciente em 30.000 a 60.000/μℓ. Muitas condições clínicas podem diminuir o incremento plaquetário pós-transfusional, incluindo febre, sepse, coagulação intravascular disseminada, esplenomegalia com hiperesplenismo e sangramento ativo, bem como halo ou autoanticorpos antiplaquetários. As transfusões ABO-compatíveis resultarão em incremento pós-transfusional do que as transfusões incompatíveis. Pacientes que receberam múltiplas transfusões de plaquetas desenvolvem, com frequência, anticorpos que embotam a resposta da contagem de plaquetas. Nessa situação transfusões de plaquetas com epítopos HLA compatíveis promovem uma resposta melhor do que as transfusões de plaquetas padronizadas (HLA-compatíveis) em termos de redução da resposta da contagem de plaquetas em aproximadamente 15%.[A4b]

Uma avaliação mais formal do incremento de plaquetas pode ser efetuada utilizando o incremento plaquetário corrigido (CCI). O CCI leva em consideração tanto o tamanho do paciente (área de superfície corporal) quanto o número de plaquetas transfundidas.

$$\text{CCI} = \frac{\text{Área de superfície corporal } (m^2) \times \text{Incremento da contagem plaquetária} \times 10^{11}}{\text{Número de plaquetas transfundidas}}$$

Um CCI de 1 hora superior a 7,5 é considerado aceitável. Um valor de CCI inferior a 7,5 sugere refratariedade às plaquetas. A avaliação da refratariedade às plaquetas inclui habitualmente rastreamento de HLA e anticorpos antiplaquetários. Se o paciente apresentar HLA ou anticorpos específicos contra plaquetas, podem-se transfundir plaquetas antígeno negativas ou de tipagem cruzada.

## Transfusões de plasma

Em geral, as transfusões de plasma são utilizadas para prevenir ou tratar o sangramento em pacientes com coagulopatias congênitas ou adquiridas. A transfusão de plasma não deve ser utilizada se houver disponibilidade de um concentrado de um fator de coagulação específico e apropriado (ver Capítulo 165), como fator de von Willebrand, fator VIII, fator IX, fibrinogênio, fator X, fator VIIa, fator XIII, concentrado de complexo protrombínico e concentrado de inibidor de C1. Trata-se de proteínas purificadas e viralmente inativadas ou recombinantes.

As diretrizes da AABB para a transfusão de plasma baseadas em evidências, mais recentemente publicadas em 2010, incluem as seguintes:

1. Recomenda-se a transfusão de plasma para pacientes com traumatismo que necessitem de transfusão maciça (evidência de qualidade moderada).
2. Nesses pacientes, não há nenhuma recomendação para a proporção entre plasma e hemácias (evidências de baixa qualidade).
3. Não há nenhuma recomendação para o uso de plasma em pacientes submetidos à cirurgia sem transfusão maciça (evidências de qualidade muito baixa).
4. O plasma é sugerido para pacientes com hemorragia intracraniana relacionada com o uso de varfarina (evidência de baixa qualidade).
5. Não há nenhuma recomendação para a transfusão de plasma para reversão da varfarina na ausência de hemorragia intracraniana (evidências de qualidade muito baixa).
6. Não há recomendação para a transfusão de plasma em pancreatite aguda, intoxicação por organofosforados, coagulopatia associada à superdosagem de paracetamol, hemorragia intracraniana após traumatismo

cranioencefálico fechado grave sem coagulopatia e pacientes não cirúrgicos não cardíacos na unidade de terapia intensiva (evidências científicas de qualidade muito baixa).

Ensaios clínicos randomizados controlados mais recentes necessitam de uma atualização dessas diretrizes. O ensaio clínico randomizado *PROPPR* determinou que uma relação 1:1:1, em comparação com 1:1:2, de plasma:plaquetas:hemácias não resultou em qualquer diferença na mortalidade em 24 h ou em 30 dias ou outras complicações; entretanto, a exsanguinotransfusão como causa de morte nas primeiras 24 h foi menor, maior número de pacientes obteve hemostasia, e foram transfundidos mais plasma e plaquetas no grupo 1:1:1.[A5] Uma revisão sistemática subsequente determinou que não há base suficiente para recomendar a relação de transfusão maior.[12]

Os concentrados de complexo protrombínico, especificamente de quatro fatores (fatores II, VII, IX e X), devem ser utilizados em vez de plasma para rápida reversão da varfarina em pacientes que apresentam sangramento ou que necessitam de cirurgia urgente (ver Capítulo 166). Os concentrados de complexo protrombínico resultam em reversão mais rápida, menos sobrecarga de volume e mortalidade significativamente menor.[13] Não se recomenda o uso de plasma para reversão de novos anticoagulantes orais (p. ex., inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa).

O plasma também está indicado como fluido de reposição para plasmaférese em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica (PPT) e outras doenças.[14] O plasma também pode ser utilizado como parte do fluido de reposição para pacientes com risco de depleção de fatores de coagulação, particularmente pacientes submetidos à plasmaférese diária com albumina como fluido de reposição.

A única indicação clínica para crioprecipitado de plasma reduzido e crioprecipitado de plasma descongelado reduzido é a púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 163). A única indicação para plasma líquido consiste no tratamento inicial de pacientes submetidos à transfusão maciça.

A dose típica de plasma é de 10 a 20 mℓ/kg. Como cada componente de plasma tem de 200 a 300 mℓ, uma dose média para adulto é de duas a quatro unidades de plasma. Espera-se um aumento dos fatores de coagulação em cerca de 20% imediatamente após a infusão de plasma.

### Transfusões de crioprecipitado

O crioprecipitado contém fibrinogênio, fator VIII, fator de von Willebrand, fator XIII e fibronectina. Não é mais utilizado para reposição de fator VIII em pacientes com hemofilia A e como reposição de fator de von Willebrand em pacientes com doença de von Willebrand, devido à disponibilidade de componentes purificados, pós-inativação viral e recombinantes para ambas as indicações. Os concentrados de fibrinogênio e de fator XIII purificados e pós-inativação viral também estão agora disponíveis para uso em pacientes com deficiência congênita de fibrinogênio (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) e deficiência de fator XIII, respectivamente.

O crioprecipitado é ainda utilizado para reposição de fibrinogênio quando os níveis caem abaixo de 100 mg/dℓ na hipofibrinogenemia adquirida com coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática, fase anepática do transplante de fígado (Capítulo 166) e transfusão maciça com coagulopatia dilucional. O crioprecipitado também pode ser utilizado no tratamento do sangramento intracraniano relacionado com a terapia trombolítica (ativador do plasminogênio tecidual).

### Transfusões de granulócitos

Os granulócitos são transfundidos em pacientes neutropênicos com infecções potencialmente fatais. Um ensaio clínico controlado randomizado em pacientes com neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500/μℓ) e infecção comprovada, provável ou suspeita que receberam terapia antimicrobiana padrão, com ou sem transfusões de granulócitos de doadores estimulados com G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos) e dexametasona não foi adequadamente qualificado devido à inscrição. Entretanto, mostrou que não houve nenhum efeito global da transfusão de granulócitos na sobrevida e na resposta microbiana. Uma análise posterior mostrou que os participantes que receberam doses mais altas de granulócitos ($\geq 0{,}6 \times 10^9$/kg) demonstraram tendência a ter melhores resultados.

## INDICAÇÕES PARA MODIFICAÇÃO DOS COMPONENTES

## Leucorredução

Os concentrados de hemácias e de plaquetas são, em sua maioria, leucorreduzidos antes do armazenamento. A leucorredução remove os leucócitos da unidade para diminuir as reações transfusionais não hemolíticas febris, a aloimunização HLA, a transmissão de CMV e a imunomodulação relacionada com a transfusão. Por conseguinte, a leucorredução está indicada para pacientes com risco dessas complicações, como pacientes potenciais para transplante, pacientes com histórico de reações transfusionais não hemolíticas febris, mulheres grávidas, pacientes imunocomprometidos e lactentes com peso muito baixo ao nascer.

## Soronegativos para citomegalovírus

Não parece haver nenhum benefício diferencial entre a leucorredução e hemocomponentes celulares CMV soronegativos para a redução do CMV transmitido por transfusão. Os pacientes com risco de doença por CMV devem receber componentes seguros (*i. e.*, leucorreduzidos, CMV soronegativos ou com redução de patógenos). Os pacientes com risco incluem candidatos a transplante, receptores de transplante, pacientes submetidos à quimioterapia, gestantes, pacientes imunocomprometidos e lactentes com peso muito baixo ao nascer.[15]

## Irradiação

A irradiação, que inativa os leucócitos de modo que não possam se replicar, é utilizada para prevenir a doença de enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão. As indicações para irradiação incluem imunodeficiência congênita, transplante de células-tronco, doença de Hodgkin, uso de análogos da purina ou anti-CD32 ou outros medicamentos que alteram a função dos linfócitos T, transfusão intrauterina, exsanguinotransfusão neonatal, leucemia, linfoma, quimioterapia intensa, cardiopatia congênita (síndrome de DiGeorge) e anemia aplásica. Os produtos de sangue de parentes, produtos HLA-compatíveis e produtos de granulócitos devem ser irradiados.

## Redução de patógenos

A redução de patógenos diminui a necessidade de irradiação, hemocomponentes CMV soronegativos, teste para vírus Zika e rastreamento de bactérias. Atualmente, essa tecnologia é utilizada, em grande parte, em plaquetas e plasma fora dos EUA. Para o plasma, dispõe-se de plasma misturado tratado com solvente/detergente ou plasma ou redução de patógenos (INTERCEPT™ Blood System nos EUA). Não foi relatado nenhum caso de TRALI com plasma combinado tratado com solvente/detergente. Além disso, apresenta menor risco de reações alérgicas.

Uma revisão sistemática recente determinou que, para plaquetas tratadas (PR) com Mirasol® ou INTERCEPT™ *versus* plaquetas padrão,[16] há:

1. Incerteza sobre a capacidade das plaquetas PR de aumentar o risco de qualquer sangramento.
2. Nenhuma evidência de diferença na incidência de complicações hemorrágicas clinicamente significativas.
3. Provavelmente nenhuma diferença no risco de desenvolver sangramento grave.
4. Provavelmente nenhuma diferença na incidência de mortalidade por todas as causas.
5. Provavelmente nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (sem transmissão de bactérias por transfusão).
6. Risco aumentado de desenvolver refratariedade plaquetária com plaquetas PR.
7. Aumento da necessidade de transfusões plaquetárias com plaquetas PR.
8. Menor intervalo de tempo entre as transfusões com plaquetas PR.
9. Menor incremento de contagem corrigida com plaquetas PR.

# TESTES PRÉ-TRANSFUSIONAIS

Os testes pré-transfusionais de rotina de hemocomponentes incluem o recebimento de uma amostra do paciente adequadamente rotulada pelo serviço de transfusão, teste da amostra do paciente para grupo ABO e tipo D e para a presença de anticorpos inesperados, e prova cruzada de concentrados de hemácias com a amostra do paciente.

Em situações de emergência e antes da disponibilidade de hemocomponentes compatíveis, hemácias do grupo O e plasma do grupo AB (algumas instituições utilizam plasma do grupo A) podem ser adequadamente transfundidos.

Para uma transfusão de sangue segura, é fundamental obter uma amostra de sangue pré-transfusional devidamente rotulada do receptor de transfusão. As reações transfusionais hemolíticas são causadas, em sua maioria, por identificação incorreta do paciente ou erros de rótulos em amostras de sangue pré-transfusão. A tecnologia de identificação por radiofrequência (RFID, *radio-frequency identification*) melhora a segurança, incluindo redução dos erros de transfusão, redução da perda de produto e administração de estoques mais eficiente.

Uma *tipagem e triagem* envolve a tipagem das hemácias do paciente para ABO e tipo Rh (também conhecido como D), bem como triagem do plasma do paciente para anticorpos antieritrocitários clinicamente significativos. Uma *tipagem e prova cruzada* também inclui seleção, prova cruzada e reserva de concentrados de hemácias apropriados para o receptor de transfusão. Muitas instituições têm um protocolo de solicitação de sangue máximo para cirurgia (MSBOS, *maximum surgical blood order schedule*), que indica quando uma tipagem e rastreamento são solicitados e quantos hemocomponentes devem ser reservados para cada tipo de procedimento cirúrgico.

Os anticorpos antieritrocitários de importância clínica são formados em resposta à gravidez ou à transfusão; podem causar hemólise ou redução da sobrevida das hemácias transfundidas que têm o antígeno recíproco (*i. e.*, reação transfusional hemolítica aguda ou tardia). Por esse motivo, o plasma do receptor pretendido é submetido a rastreamento para a presença desses anticorpos inesperados antes da transfusão de hemácias. Se um paciente tiver um anticorpo clinicamente importante, o serviço de transfusão selecionará e reservará os concentrados de hemácias apropriados que não tenham o antígeno recíproco. O processo de identificação de um anticorpo antieritrocitário do paciente e de realização de prova cruzada dos concentrados de hemácias apropriados pode levar horas ou até mesmo dias, dependendo do anticorpo ou anticorpos encontrados. Pode ser particularmente problemático quando o receptor pretendido apresenta autoanticorpos (Capítulo 151).

A política da instituição é que determina com que antecedência uma amostra pode ser coletada. Em pacientes com rastreamento de anticorpos negativo e sem histórico de transfusão ou gravidez nos 3 meses precedentes, as amostras podem ser coletadas até 1 mês antes da cirurgia. Entretanto, se o paciente recebeu transfusão ou se houve gravidez nos 3 meses precedentes, a amostra pré-transfusão só é válida por 3 dias. A maioria dos pacientes hospitalizados necessita de uma nova amostra a cada 3 dias.

## Compatibilidade ABO/D

Os indivíduos naturalmente têm anticorpos contra os grupos ABO que eles não apresentam (*i. e.*, os indivíduos do grupo O têm anticorpos anti-A e anti-B, os indivíduos do grupo A apresentam anticorpos anti-B, os indivíduos do grupo B têm anticorpos anti-A, e os do grupo AB não têm nenhum anticorpo). Os concentrados de hemácias precisam ser ABO-compatíveis e habitualmente D-compatíveis. O grupo O é o concentrado de hemácias universal, visto que as hemácias não têm nenhum antígeno do grupo A ou B, enquanto as hemácias do grupo AB só podem ser transfundidas em indivíduos do grupo AB, as hemácias do grupo A só podem ser transfundidas para indivíduos do grupo A ou AB, e as hemácias do grupo B só podem ser transfundidas para indivíduos do grupo B ou AB. As transfusões de hemácias incompatíveis podem resultar em reações transfusionais hemolíticas agudas.

Por outro lado, os indivíduos D-negativos não produzem anticorpos anti-D, a não ser que sejam expostos a hemácias D-positivas em uma gravidez ou transfusão anteriores. As mulheres D-negativas em idade fértil devem receber hemácias D-negativas, a não ser que não estejam disponíveis em situações de emergência, de modo a evitar a formação de anticorpos anti-D, que podem resultar em doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Se houver falta de hemácias D-negativas, os homens e as mulheres sem potencial de engravidar (habitualmente definido como ≥ 50 anos) podem receber hemocomponentes D-positivos. O risco de formação de anticorpos anti-D a partir de um concentrado de hemácias D-positivas é de cerca de 10 a 20%.

O plasma, que contém anticorpos, deve ser ABO-compatível, de modo que o plasma do grupo AB é o produto universal. O plasma do grupo A pode ser transfundido em indivíduos do grupo A ou do grupo O, o plasma do grupo B em indivíduos do grupo B ou do grupo O, e o plasma do grupo O em indivíduos do grupo O. O plasma do grupo A está sendo utilizado em situações de transfusão maciça, devido à disponibilidade limitada de plasma do grupo AB (4% da população são do grupo AB). Essa prática parece ser segura, particularmente tendo em vista que esses pacientes estão recebendo hemácias do grupo O e passam a receber hemocomponentes de tipo específico, uma vez identificado o tipo sanguíneo. Não se determina a compatibilidade D do plasma, visto que ele não tem nenhuma hemácia.

Normalmente, são transfundidas plaquetas ABO ou D-compatíveis. A compatibilidade ABO resulta em maior incremento plaquetário pós-transfusional. Para diminuir o risco de reações transfusionais hemolíticas em

consequência de plasma incompatível, são utilizados componentes de grupo O de baixo título (de anti-A). O risco de anti-D em pacientes D-positivos para D-negativos é inferior a 1%. Os granulócitos devem ser ABO-compatíveis, devido à contaminação com hemácias e risco subsequente de reação transfusional hemolítica aguda.

## CENÁRIOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

### Alternativas peroperatórias para transfusão alogênica

Os pacientes podem doar seu próprio sangue nas semanas que antecedem uma cirurgia eletiva. As vantagens dessa *doação autóloga pré-operatória* incluem diminuição do risco de transmissão de doenças infecciosas, diminuição do risco de aloimunização a antígenos do doador e disponibilidade imediata de hemocomponentes compatíveis se o paciente necessitar de concentrados de hemácias raros. As desvantagens incluem custo adicional, possíveis reações adversas associadas à doação de sangue autólogo e desenvolvimento de anemia pré-operatória iatrogênica associada à flebotomia. Esses componentes são de custo mais elevado do que os componentes alogênicos, visto que são especialmente manipulados para garantir que só serão transfundidos no receptor pretendido. Além disso, a contaminação bacteriana e a sobrecarga circulatória associada à transfusão continuam sendo uma preocupação com a transfusão autóloga, assim como a possibilidade de rotulagem incorreta do produto, resultando em reação transfusional hemolítica. Além disso, a taxa de desperdício de componentes autólogos é de cerca de 60%, sugerindo que a maioria das doações autólogas seja desnecessária.

Os indivíduos que doam hemocomponentes para uso por um paciente específico, normalmente um membro da família ou um amigo, são denominados *doadores direcionados*. Embora os doadores direcionados sejam normalmente motivados por compaixão pelo paciente, é importante observar que os hemocomponentes de doações direcionadas não são mais seguros do que os de doações voluntárias. Foi constatado que, em seu desejo de ajudar o paciente, o doador direcionado pode intencional ou não intencionalmente omitir informações que poderiam impedi-lo de doar. Essa omissão pode comprometer a segurança do produto resultante. Todavia, as doações direcionadas de parentes podem ser clinicamente desejáveis quando um paciente necessita de componentes HLA-compatíveis ou de hemácias com um fenótipo raro. Todas as doações direcionadas de parentes consanguíneos devem ser irradiadas para prevenir a DEVH-AT.

Para salvar e reinfundir o sangue perdido durante um procedimento cirúrgico, várias técnicas têm sido utilizadas para a recuperação de sangue intraoperatória. A abordagem mais simples para a recuperação intraoperatória de sangue consiste na reinfusão direta do sangue recuperado sem lavagem. Nesse método, o sangue recuperado é coletado, acrescenta-se um anticoagulante, e o sangue é então reinfundido nas primeiras 4 horas após o término da coleta. Dispõe-se também de dispositivos para lavar o sangue recuperado com solução salina antes da reinfusão. Esses dispositivos são capazes de coletar e processar rapidamente grandes volumes, tornando a recuperação intraoperatória de sangue viável em procedimentos cirúrgicos que envolvem uma rápida perda de sangue. O sangue recuperado por esses métodos precisa ser reinfundido no prazo de 4 horas ou, se for armazenado em temperatura de 1 a 6°C, nas primeiras 24 horas após o início da coleta.

A recuperação intraoperatória de sangue tem várias limitações, que podem alterar a segurança do componente coletado. Essas contraindicações potenciais incluem a recuperação intraoperatória de sangue de sítios cirúrgicos contaminados, sangue coletado de procedimentos cirúrgicos para câncer, com risco potencial de contaminação do sangue recuperado por células tumorais e sangue coletado em sítios cirúrgicos que contenham medicamentos. O resgate de células pode ser efetuado para atender às necessidades de pacientes que recusam a transfusão de sangue, como ocorre com praticantes da denominação religiosa Testemunhas de Jeová.[17]

No processo de hemodiluição normovolêmica aguda, a remoção intraoperatória de sangue total em bolsas de coleta padrão é substituída simultaneamente por cristaloide ou coloide de volume igual. A hemodiluição reduz a perda de hemácias, visto que um paciente com sangramento e redução iatrogênica do hematócrito perde menos hemácias. O sangue total removido é armazenado no centro cirúrgico e reinfundido em ordem inversa de coleta. Isso permite que os componentes com maior hematócrito sejam infundidos por último, presumivelmente quando o sangramento cirúrgico já está controlado. O sangue total também apresenta plaquetas funcionais e fatores de coagulação. A anemia iatrogênica pode comprometer o transporte de oxigênio, porém isso é habitualmente amenizado pela diminuição da viscosidade do sangue. Se forem mantidos em temperatura ambiente, os componentes coletados precisam ser utilizados nas primeiras 8 horas após a coleta; se forem armazenados em temperatura de 1 a 6°C, precisam ser utilizados nas primeiras 24 horas.

A maioria dos pacientes tolera a transfusão de drenagem de sangue autólogo de cavidades serosas. Os efeitos adversos podem incluir desconforto respiratório, hipotensão com anafilaxia e febre. O sangue coletado no pós-operatório precisa ser utilizado nas primeiras 6 horas após a sua coleta.

### Transfusão maciça

A transfusão maciça é definida como a transfusão de 10 ou mais unidades de hemácias em 24 horas. Outras definições de transfusão maciça incluem reposição de 50% da volemia em até 3 horas ou perda sanguínea em velocidade superior a 150 mℓ/min. A recomendação atual é de uma proporção de 1:1:1: de plasma:plaquetas:hemácias durante uma transfusão maciça. A maioria dos centros de traumatismo adotou proporções de transfusão de 1:1:1 ou 1:1:2. Conforme descrito anteriormente, outras mudanças incluem o uso de sangue total, ácido tranexâmico, transfusão pré-hospitalar e uso de tromboelastografia.

Além das quantidades de hemocomponentes a serem administrados, os protocolos de transfusão maciça também definem as vias de comunicação entre o laboratório, o serviço de transfusão e a equipe clínica, o momento de disponibilidade dos hemocomponentes, os algoritmos para exames laboratoriais e outras necessidades de cuidados do paciente. Os protocolos são desenvolvidos para assegurar uma terapia transfusional ideal de modo a prevenir e tratar a coagulopatia que pode ocorrer após lesão.

### Hemoglobinopatia

Os pacientes com hemoglobinopatias, como talassemia e doença falciforme, frequentemente necessitam de transfusão crônica. Os pacientes com doença falciforme correm alto risco de formação de aloanticorpos. O uso de compatibilidade antigênica profilática diminuiu as taxas de aloimunização de cerca de 50 para 10% com tipagem limitada (antígenos D, C, E, K) e para 5% com tipagem estendida (antígenos D, C, E, K, Jk,[5] $Fy^a$). Além disso, os indivíduos de ascendência africana têm genes Rh variantes, de modo que podem apresentar fenótipo positivo, porém com produção de aloanticorpos contra o antígeno. Por conseguinte, a genotipagem para antígenos eritrocitários nessa população é útil para determinar o componente antígeno-negativo apropriado. A administração de unidades baseadas no genótipo do paciente aumentou os níveis de hemoglobina pós-transfusão e os intervalos entre transfusões. Por fim, as unidades de hemácias para pacientes com doença falciforme são negativas para hemoglobina S e devem ser rotuladas dessa maneira.

Em pacientes com doença falciforme, as indicações para a transfusão aguda incluem síndrome torácica aguda, falência de múltiplos órgãos aguda, sequestro agudo, acidente vascular encefálico agudo, anemia sintomática aguda, crise aplásica, síndrome da embolia gordurosa e crise hepática/colestase intra-hepática graves. As indicações para a transfusão crônica incluem gravidez complicada e prevenção de acidente vascular encefálico e podem reduzir potencialmente os episódios frequentes de dor, priapismo e síndrome torácica aguda recorrente. Os pacientes com doença falciforme (ver Capítulo 154) correm risco aumentado de formação de anticorpos, reações transfusionais hiper-hemolíticas, conforme descrito anteriormente, formação de autoanticorpos e sobrecarga de ferro.

Os pacientes com talassemia (Capítulo 153) podem necessitar de transfusão crônica por toda a vida. Podem depender de transfusões a cada 2 a 5 semanas para manter níveis de hemoglobina pré-transfusão acima de 9 a 10,5 g/dℓ, de modo a promover o crescimento normal e a atividade física, e suprimir a atividade da medula óssea. A complicação predominante da transfusão é a sobrecarga de ferro.

## MANEJO DO SANGUE DO PACIENTE

O manejo do sangue do paciente, conforme definido pela American Association of Blood Banks (AABB), é uma abordagem multidisciplinar baseada em evidências para otimizar os cuidados de pacientes que podem necessitar de transfusão. Os objetivos de um programa de manejo do sangue do paciente incluem aumentar a conscientização

sobre as diretrizes de transfusão baseadas em evidências, reduzir a probabilidade de transfusão, minimizar a perda de sangue, melhorar a utilização do sangue, educar de modo contínuo os médicos e padronizar as métricas. A implementação de programas de manejo do sangue do paciente diminuiu a utilização de sangue, reduziu os custos e melhorou os cuidados do paciente. Um estudo retrospectivo demonstrou que a instituição de um programa de manejo do sangue do paciente, que incluiu a otimização da massa eritrocitária, redução ao máximo da perda de sangue e otimização da reserva fisiológica da anemia, reduziu a utilização de sangue e os custos e melhorou os resultados. A otimização da massa de hemácias inclui a avaliação pré-operatória de anemia, o momento da cirurgia e a otimização da eritropoese pós-operatória. A redução ao máximo da perda de sangue inclui manejo do risco de sangramento, técnica cirúrgica meticulosa, dispositivos de preservação do sangue, estratégias de conservação de sangue, manutenção da normotermia, uso de agentes hemostáticos, monitoramento pós-operatório para sangramento, recuperação de sangue, minimização da perda de sangue iatrogênica, manejo da anticoagulação e profilaxia para hemorragia GI. A otimização da reserva de anemia fisiológica inclui a estimativa da perda de sangue em comparação com a tolerância do paciente, a formulação de um plano de gerenciamento de sangue específico para o paciente, a otimização do débito cardíaco e oxigenação, a otimização da reserva de anemia, a maximização do fornecimento de oxigênio, a redução ao máximo do consumo de oxigênio, a prevenção/o tratamento de infecções e o uso de limiares restritivos para transfusão.

As recomendações da AABB para a campanha *Choosing Wisely*, do American Board of Internal Medicine (ABIM), sustentam o manejo do sangue do paciente:

1. Não transfunda mais unidades do que o necessário. Isso recomenda o uso de um limiar restritivo e a transfusão de uma única unidade de hemácias em pacientes hospitalizados sem sangramento.
2. Não transfunda hemácias para a deficiência de ferro na ausência de instabilidade hemodinâmica. Os pacientes com deficiência de ferro devem receber ferro por via oral ou intravenosa.
3. Não utilize rotineiramente hemocomponentes para reverter o efeito da varfarina. Os pacientes podem ser revertidos com vitamina K ou concentrados de complexo protrombínico se apresentarem sangramento grave ou se necessitarem de cirurgia de emergência.
4. Não realize hemogramas em série em pacientes clinicamente estáveis. A coleta repetida de sangue pode resultar em anemia iatrogênica.
5. Não transfunda sangue O-negativo, exceto em pacientes O-negativos e em emergências para mulheres em idade fértil com grupo sanguíneo desconhecido. O suprimento de hemácias O-negativas é cronicamente escasso, e seu uso deve ser restrito aos que necessitam delas.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

O campo da medicina transfusional está em constante evolução, à medida que são adquiridos conhecimentos sobre os hemocomponentes e hemoderivados, e as populações de pacientes. Os cuidados dos pacientes têm melhorado continuamente com a constante evolução dos conhecimentos. No futuro, tecnologias aprimoradas de inativação de patógenos poderão estar disponíveis, com menos impacto negativo sobre os hemocomponentes. Essas tecnologias também podem estar disponíveis para o tratamento de concentrados de hemácias. Novos componentes com melhor armazenamento estão em desenvolvimento, como plaquetas armazenadas a frio para sangramento, armazenamento anaeróbico de hemácias ou soluções aditivas melhores para plaquetas ou hemácias. Também no futuro, melhor tipagem dos componentes para pacientes (tipagem precisa e personalizada) poderá resultar em melhores desfechos para os pacientes. Outros novos produtos incluem plaquetas e plasma liofilizados. Além disso, a produção de hemácias e de plaquetas a partir de fontes de células-tronco já é possível em pequena escala e está avançando. Por último, alternativas à transfusão de sangue por meio de novos medicamentos, como substitutos do sangue que transportam oxigênio para a hemoglobina, também estão em fase de desenvolvimento.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2017;45:766-773.

A1b. Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF, et al. Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews. *BMC Med*. 2020;18:1-14.

A1c. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia: the REALITY randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:552-560.

A2. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2018;379:1224-1233.

A3. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1858-1867.

A4. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-2613.

A4b. Marsh JC, Stanworth SJ, Pankhurst LA, et al. An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover randomized trial. *Blood*. 2021;137:310-322.

A5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-482.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones JM, Sapiano MRP, Savinkina AA, et al. Slowing decline in blood collection and transfusion in the United States - 2017. *Transfusion*. 2020;60:S1-S9.
2. Garraud O. Are all the therapeutic plasma preparations the same: is it worth assessing them in clinical trials? *Transfus Apher Sci*. 2017;56:920-923.
3. Clebone A. Transfusion reactions and cognitive aids. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32: 242-246.
4. Saa P, Proctor M, Foster G, et al. Investigational testing for Zika virus among U.S. blood donors. *N Engl J Med*. 2018;378:1778-1788.
5. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016;388:2825-2836.
6. Reynolds C, Davison KL, Brailsford SR. Safe supplies: few infections in UK blood and tissue donors. *Transfus Med*. 2019;29:239-246.

6b. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic transfusion reactions. *N Engl J Med*. 2019;381:150-162.

6c. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood*. 2019;133:1831-1839.

6d. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019;133:1840-1853.

7. Otrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. *Vox Sang*. 2017;112:694-703.
8. Kopolovi I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;126:406-414.

8b. Jones SA, Jones JM, Leung V, et al. Sepsis attributed to bacterial contamination of platelets associated with a potential common source - multiple states, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:519-523.

9. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316:2025-2035.

10. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. *N Engl J Med*. 2017;377:1261-1272.
10b. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2020;46:673-696.
11. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162:205-213.
12. McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: results from a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2018;32:6-15.
13. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116:879-890.
14. Schwartz J, Padmanbhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016.
15. Mainou M, Alahdab F, Tobian AA, et al. Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2016;56: 1569-1580.
16. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD009072.
17. Scharman CD, Burger D, Shatzel JJ, et al. Treatment of individuals who cannot receive blood products for religious or other reasons. *Am J Hematol*. 2017;92:1370-1381.

# 168

# TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

MICHAEL R. BISHOP E ARMAND KEATING

## INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento por meio do qual são infundidas células progenitoras e células-tronco hematopoéticas (CTH) por via intravenosa com o objetivo de restaurar a hematopoese e a função imune após um esquema de "condicionamento" ou "preparatório", que consiste em quimioterapia em altas doses, com ou sem radioterapia.[1] As células-tronco utilizadas no TCTH são de origem hematopoética, diferentemente das células-tronco pluripotentes mais primitivas (células-tronco embrionárias), que são interessantes para uso na terapia regenerativa, em virtude de sua capacidade de diferenciação em praticamente qualquer célula somática. O termo TCTH substituiu o termo *transplante de medula óssea*, visto que as CTH podem ser obtidas de diversas fontes, incluindo a medula óssea, o sangue periférico e o sangue do cordão umbilical. Além do tratamento de cânceres hematológicos e outras neoplasias malignas, o TCTH também pode proporcionar uma reposição enzimática clinicamente significativa, bem como tratar hemoglobinopatias e estados de imunodeficiência. Há também evidências de benefício clínico em distúrbios autoimunes selecionados. As CTH podem dar origem a todos os elementos figurados do sangue, incluindo células do sistema imune, e podem ser geneticamente modificadas para aumentar a sua função. Além disso, as CTH podem ser manipuladas *ex vivo* e utilizadas no campo emergente da medicina regenerativa. Em conjunto, o TCTH é um importante componente e base do campo mais amplo da terapia celular, que

muitos acreditam formar o “terceiro pilar” da medicina, complementando os fármacos de pequenas moléculas e os agentes biológicos.[2]

O desenvolvimento clínico e a aplicação do TCTH surgiram das observações clínicas dos efeitos mielossupressores graves da radiação entre sobreviventes dos bombardeios nucleares de Hiroshima e Nagasaki. Foram envidados esforços intensivos de pesquisa ao longo da década subsequente para desenvolver métodos destinados a reverter e proteger contra os efeitos mielossupressores da radiação, incluindo a infusão de medula óssea de diferentes animais da mesma espécie. Esses esforços foram bloqueados, em grande parte, pela rejeição do enxerto. Entre animais que não rejeitavam seus enxertos de medula, era comum observar a ocorrência de uma síndrome de perda de peso, alopecia, diarreia e, por fim, morte, designada como doença “raquítica”. Essa síndrome é agora denominada clinicamente doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) e é discutida com mais detalhes mais adiante, neste capítulo. A determinação subsequente e a compreensão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e dos antígenos leucocitários humanos (HLA), os principais determinantes da rejeição do enxerto e da DEVH, possibilitaram a aplicação clínica do TCTH. Os primeiros relatos clínicos bem-sucedidos de transplante de medula óssea, realizados em pacientes com distúrbios de imunodeficiência combinada grave, anemia aplásica grave e leucemias agudas avançadas, ocorreram no final da década de 1960 e início dos anos 1970. Posteriormente, na década de 1980, foi demonstrado que a administração de quimioterapia em altas doses, de seguida de CTH obtidas da medula óssea ou do sangue periférico dos próprios pacientes, melhorava os resultados e a sobrevida de pacientes com uma variedade de tumores hematológicos e sólidos. O TCTH constitui o tratamento padrão para muitas neoplasias malignas hematológicas, estados de imunodeficiência, doenças metabólicas (p. ex., síndrome de Hurler) e estados hematopoéticos deficientes (p. ex., anemia aplásica grave, talassemia).[3]

Existem três tipos de TCTH: alogênico, autólogo e singênico. As CTH obtidas de uma pessoa diferente do paciente são denominadas alogênicas, enquanto as CTH obtidas do próprio paciente são referidas como autólogas. No TCTH singênico, o paciente recebe CTH de um gêmeo idêntico (monozigótico), um evento relativamente raro (< 1%). A determinação do

tipo de TCTH que um paciente receberá (*i. e.*, alogênico *versus* singênico *versus* autólogo) baseia-se na doença a ser tratada, no estado da doença (p. ex., tratamento inicial *versus* tratamento de doença recorrente), na urgência do tratamento da doença, na disponibilidade de um doador e no tempo necessário para obter CTH de um doador.

Conforme assinalado anteriormente, as CTH podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico e do sangue de cordão umbilical. As CTH podem ser obtidas diretamente da medula óssea por meio de aspirações seriadas das cristas ilíacas posteriores, enquanto o doador está sob anestesia geral. Como alternativa, as CTH podem ser obtidas do sangue periférico, após estimulação com fatores de crescimento hematopoéticos, como o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) e plerixafor (um antagonista de CXCR4), seguida de leucaférese. As CTH obtidas da medula óssea são utilizadas no TCTH tanto autólogo quanto alogênico, embora com menos frequência do que no passado. As CTH do sangue periférico são utilizadas em aproximadamente 90% dos TCTH autólogos e em cerca de 70% dos TCTH alogênicos. O maior uso de CTH do sangue periférico está relacionado com a sua relativa facilidade de aquisição e melhora moderada da taxa de recuperação hematopoética após infusão, em comparação com as CTH obtidas da medula óssea. As CTH podem ser infundidas frescas ou criopreservadas. A criopreservação envolve o processamento das células em meio de cultura contendo dimetilsulfóxido (DMSO), a sua colocação em bolsas de plástico especiais e, em seguida, armazenamento das células indefinidamente na fase de vapor do nitrogênio líquido até serem necessárias. As CTH do sangue do cordão umbilical são coletadas no momento do parto, criopreservadas e armazenadas. Para doação alogênica, as CTH também podem ser infundidas no dia da coleta. Para doação autóloga, as CTH são sempre criopreservadas.

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO

As características distintas do TCTH alogênico são as de que o enxerto de células-tronco está livre de contaminação por células malignas e contém linfócitos, principalmente linfócitos T e células natural *killer* (NK), que são

capazes de mediar uma reação imune contra antígenos estranhos. Esta última característica pode representar uma importante vantagem, se a resposta imune for dirigida contra as células malignas, designada como efeito do enxerto *versus* leucemia ou enxerto *versus* tumor, que tem o potencial de erradicar a doença e reduzir a possibilidade de sua recidiva. Entretanto, se a resposta imune for dirigida contra antígenos nos tecidos normais, isto é, a resposta do enxerto *versus* hospedeiro, pode resultar em destruição dos órgãos normais e é clinicamente descrita como DEVH. O risco tanto de rejeição do enxerto (reação do hospedeiro *versus* enxerto) quanto de DEVH aumenta com o grau de disparidade de HLA entre o doador e o receptor.

O efeito do enxerto *versus* leucemia foi reconhecido pela primeira vez em modelos animais e, subsequentemente, foi observado em pacientes submetidos a TCTH alogênico para leucemias agudas e crônicas. A importância clínica do papel que as células T imunocompetentes do doador desempenham na mediação do efeito do enxerto *versus* leucemia foi evidenciada por observações iniciais de aumento das taxas de recidiva em pacientes que receberam enxertos de medula óssea alogênica, da qual foram removidas as células T (depleção de células T), de uma correlação inversa entre recidiva e gravidade da DEVH e de taxas aumentadas de recidiva após o TCTH singênico ou autólogo em pacientes que receberam esquemas de condicionamento semelhantes. Esses dados sugeriram que as células T no enxerto alogênico estão diretamente envolvidas na erradicação da leucemia. Por fim, a evidência mais convincente da importância das células T na mediação do efeito do enxerto *versus* leucemia surgiu da observação clínica de que a infusão de células T alogênicas isoladamente, denominada *infusão de linfócitos do doador* (ILD), muito tempo após o esquema de condicionamento do transplante, erradicou com sucesso a leucemia que havia persistido ou que havia sofrido recidiva após TCTH alogênico. Entretanto, existe uma grande variabilidade na eficácia clínica do efeito do enxerto *versus* leucemia contra diferentes neoplasias malignas após TCTH alogênico.

Conforme mencionado anteriormente, as CTH usadas no TCTH alogênico são obtidas de um doador diferente do receptor ou de um gêmeo idêntico. Devido às barreiras imunológicas que podem resultar em rejeição

do enxerto e em DEVH, o TCTH alogênico exige que o doador e o receptor compartilhem o maior número possível de genes essenciais. Os mais importantes desses genes são os HLA, que são derivados do MHC localizado no cromossomo 6. Os *loci* HLA fundamentais incluem os HLA-A, HLA-B, HLA-C, DR e DQ. Um único conjunto de alelos do MHC, descrito como haplótipo, é herdado de cada genitor, resultando em pares de HLA. Uma "compatibilidade" clínica significa que os HLA do doador correspondem aos HLA no paciente.

A escolha do doador para a realização de TCTH alogênico leva em consideração diversos fatores, incluindo a doença específica do paciente, o estado da doença (remissão *versus* recidiva) e o tempo necessário para a obtenção de CTH de um doador. Um irmão totalmente HLA-compatível constitui a fonte doadora preferida, devido à observação de que os riscos de rejeição do enxerto e de DEVH são mais baixos com essas CTH alogênicas e devido à sua disponibilidade relativamente fácil. A probabilidade de existir compatibilidade HLA com um irmão é de 25% e aumenta com o número de irmãos dentro de uma família específica. Essa probabilidade pode ser estimada utilizando a seguinte fórmula: possibilidade de ter um irmão HLA compatível = $1 - (0{,}75)^n$, em que $n$ é o número de irmãos doadores potenciais. Existe aproximadamente uma chance de 1% de um evento de *crossing-over* (*i. e.*, troca de material genético entre cromossomos durante a meiose), principalmente entre os *loci* HLA-A e HLA-B. Os resultados clínicos do TCTH alogênico quando se utiliza um irmão com uma única incompatibilidade HLA são semelhantes aos obtidos com um irmão totalmente HLA-compatível.

Em pacientes que não têm um irmão doador HLA idêntico, outras fontes de CTH alogênicas incluem um voluntário doador não aparentado com HLA totalmente compatível, uma unidade de sangue do cordão umbilical com HLA total ou parcialmente compatível ou um familiar de primeiro grau com HLA parcialmente compatível. Os genes que codificam os HLA são numerosos, e a chance de que quaisquer dois indivíduos não aparentados tenham HLA idênticos para os principais *loci* é de menos de 1 em 10.000. Mais de 25 milhões de indivíduos no mundo inteiro estão atualmente inscritos como doadores voluntários potenciais de CTH; é possível encontrar um doador para cerca de 50% de todos os pacientes para

os quais se inicia uma busca. A probabilidade de identificar um doador voluntário adequado depende altamente da raça, devido aos graus variáveis de diversidade do HLA. Por exemplo, para indivíduos naturais do norte da Europa, a probabilidade de uma correspondência pode alcançar 90%. Em geral, são necessários cerca de 2 a 4 meses para localizar e avaliar totalmente um doador não aparentado, o que pode representar um tempo demasiado longo para alguns pacientes com neoplasias malignas rapidamente progressivas. Quando não se dispõe de um voluntário adequado, ou quando é necessário um doador com maior urgência, podem-se considerar fontes alternativas de CTH, incluindo de parentes HLA parcialmente compatíveis ("haploidênticos") ou do sangue do cordão umbilical. As CTH haploidênticas estão prontamente disponíveis, porém apresentam um risco aumentado de rejeição do enxerto e de DEVH. Esses riscos podem ser reduzidos por meio de métodos de depleção de células T *ex vivo* ou *in vivo*, porém levam a um atraso na reconstituição e competência imunes após o transplante, com consequente aumento dos riscos de infecção e recorrência da doença. Entretanto, a incorporação relativamente simples do uso de ciclofosfamida após o transplante com profilaxia para a DEVH aumentou acentuadamente o uso clínico de doadores haploidênticos. As CTH do sangue do cordão umbilical são coletadas no momento do parto, armazenadas em bancos de sangue do cordão umbilical e estão prontamente disponíveis em 2 a 4 semanas, quando necessário. Devido à biologia imatura singular dos linfócitos no sangue do cordão umbilical, esses transplantes estão associados a menor incidência de DEVH; em consequência, as exigências de compatibilidade HLA são menos estritas, e até duas ou três incompatibilidades de HLA podem ser aceitáveis. Entretanto, o pequeno volume (50 a 150 mℓ) de sangue do cordão que pode ser coletado resulta em um número limitado de CTH, o que frequentemente impede o seu uso em adultos, visto que um enxerto bem-sucedido se correlaciona com o número de CTH por peso corporal do paciente. A limitação da dose de células pode ser superada pelo uso de mais de uma unidade de sangue do cordão umbilical. As CTH do sangue do cordão umbilical estão associadas a um tempo demorado para o enxerto e para a reconstituição imune, levando a um aumento da taxa de infecção. A outra desvantagem significativa é que, após a administração da unidade de sangue do cordão umbilical, não há nenhuma possibilidade de

obter células adicionais em caso de falha do enxerto ou em caso de necessidade de ILD.

Após identificação de uma fonte de células-tronco alogênicas, os pacientes recebem um esquema de condicionamento ou (preparatório) com a intenção de "condicioná-los" ou "prepará-los" para a infusão de CTH (Figura 168.1). Esses esquemas de condicionamento são planejados para serem adequadamente imunossupressores, de modo a superar a reação do hospedeiro *versus* enxerto e possibilitar a pega do enxerto. São também planejados para possibilitar a erradicação do tumor em pacientes com neoplasia maligna subjacente. Os esquemas de condicionamento utilizam, em sua maioria, uma combinação de radioterapia e quimioterapia. As doses corporais de irradiação corporal total e linfoide total utilizadas variam entre 200 e 1.440 cGy. Os agentes quimioterápicos mais comumente utilizados nos esquemas de condicionamento são os agentes alquilantes (p. ex., ciclofosfamida, bussulfano). Os esquemas de condicionamento também podem conter anticorpos monoclonais dirigidos contra as células T (p. ex., globulina antitimócito, alentuzumabe). A escolha de um esquema de condicionamento específico depende da doença que está sendo tratada. As doses de quimioterapia e radiação utilizadas nesses esquemas são altamente variáveis. Quando as doses resultam em um grau de mielossupressão e imunossupressão que são quase universalmente fatais sem a infusão de CTH como produto de resgate, são designadas como mieloablativas. O TCTH alogênico com esquemas de condicionamento mieloablativos têm sido realizado com sucesso em pacientes com mais de 60 anos; entretanto, a sobrevida após esses transplantes diminui com o aumento da idade, limitando a aplicação do transplante alogênico a uma minoria de pacientes que poderia se beneficiar potencialmente desse procedimento. Todavia, a demonstração de que um efeito de enxerto *versus* leucemia imunomediado desempenha um papel central na eficácia terapêutica do TCTH alogênico levou à hipótese de que os esquemas de condicionamento mieloablativos não seriam essenciais para a erradicação de tumores. Essa ideia levou posteriormente os pesquisadores a desenvolver esquemas de condicionamento menos intensivos, que eram adequadamente imunossupressores para possibilitar o enxerto de CTH de doadores, mas que estavam associados a uma diminuição da toxicidade, em comparação com

os esquemas mieloablativos. Esses esquemas de condicionamento *não mieloablativos* e *de intensidade reduzida* aumentam a opção potencial do TCTH alogênico para pacientes de mais idade, bem como para pacientes com comorbidades preexistentes. Entretanto, as doses reduzidas de radiação e de quimioterapia resultam em diminuição da atividade antitumoral e estão associadas a taxas mais elevadas de recorrência da doença após o transplante.

## Doença enxerto *versus* hospedeiro

Após o a enxerto, os pacientes correm risco de desenvolver DEVH, que representa o desafio clínico mais importante do TCTH alogênico.[4] A DEVH é descrita como aguda,[5] que se manifesta, em geral, nos primeiros 100 dias após o transplante, ou como crônica,[6] geralmente com apresentação depois dos primeiros 100 dias. Todavia, características clínicas da DEVH, tanto aguda quanto crônica, podem ser observadas em qualquer momento após o TCTH alogênico. A opinião atual sustenta que são as manifestações clínicas, mais do que o tempo após o transplante, que determinam se a síndrome clínica de DEVH é considerada aguda ou crônica. A ampla categoria de DEVH aguda inclui a DEVH aguda *clássica*, que ocorre nos primeiros 100 dias após o transplante ou ILD e a DEVH aguda *persistente*, *recorrente* ou *tardia*, que ocorre depois de 100 dias após o transplante ou ILD. Os fatores de risco para a DEVH aguda incluem incompatibilidade HLA, doador do sexo feminino (sobretudo multíparas), idade mais avançada do paciente e do doador, soropositividade do doador ou do paciente para citomegalovírus (CMV) e uso de um doador não aparentado ou de um enxerto com linfócitos T *versus* depleção de linfócitos T. A desregulação do microbioma intestinal também pode contribuir para o risco de DEVH.[6b]

Com frequência, a DEVH pode ser diagnosticada com base nos achados clínicos e manifesta-se por sintomas em vários sistemas de órgãos, apesar de afetar principalmente a pele, o sistema digestório e o fígado. As manifestações cutâneas variam desde um exantema maculopapular até eritroderma ou descamação generalizada. A gravidade da DEVH gastrintestinal baseia-se no volume de diarreia por dia, enquanto a gravidade da DEVH hepática é avaliada com base no nível de bilirrubina.

Os órgãos podem ser acometidos de maneira isolada ou simultaneamente. A confirmação histológica pode ser valiosa na exclusão de outras possibilidades, como infecção. Na forma leve de DEVH da pele são observadas degeneração vacuolar e infiltração da camada basal por linfócitos. Na doença mais avançada, os achados histológicos de células disceratóticas necróticas com acantólise podem progredir para a epidermólise franca. No fígado, a DEVH precoce pode ser difícil de diferenciar da hepatite de outras causas. Um sistema de classificação clínica (Tabela 168.1) correlaciona-se com o resultado clínico. A gravidade é descrita como grau I (leve) a grau IV (grave).

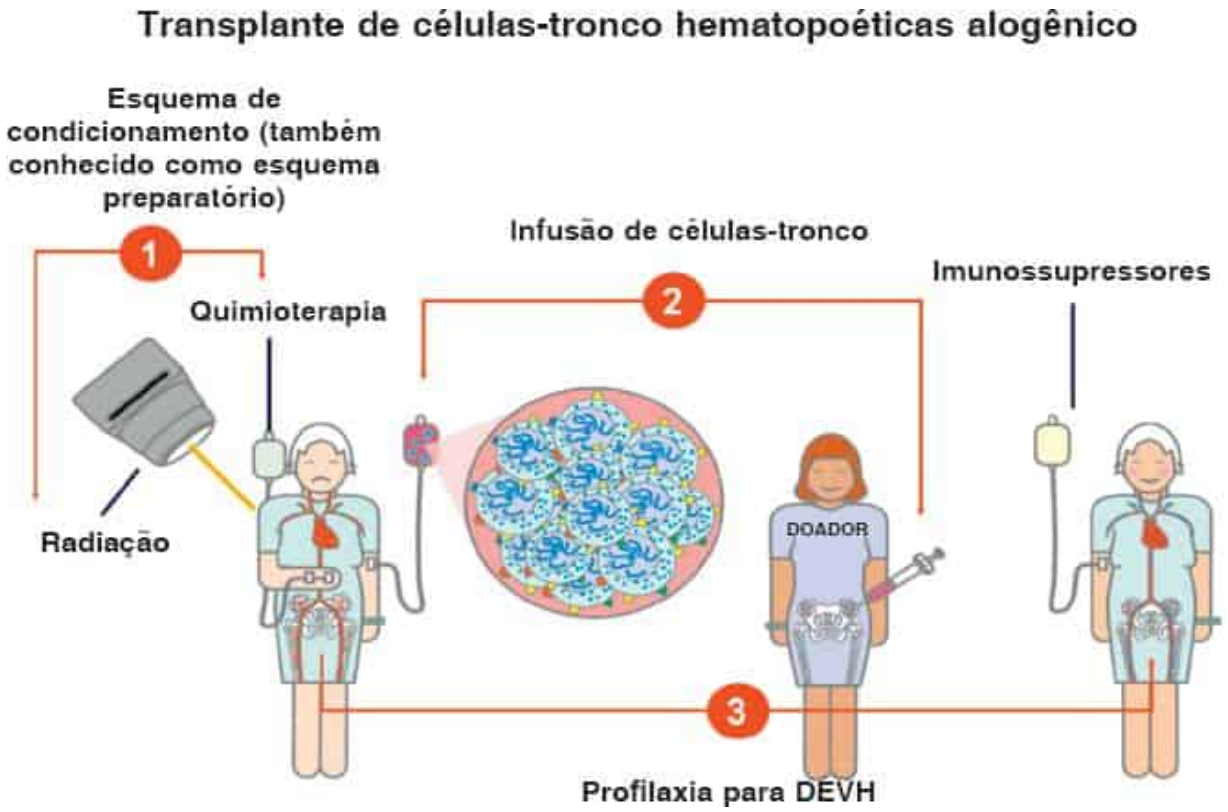


**FIGURA 168.1 Processo de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico.** (1) O paciente recebe um esquema de condicionamento de quimioterapia e/ou radioterapia, que é utilizado para eliminar a neoplasia maligna subjacente e para suprimir o sistema imune, de modo a evitar a rejeição das células-tronco hematopoéticas alogênicas. (2) Em seguida, as células-tronco hematopoéticas alogênicas são coletadas diretamente da medula óssea ou do sangue de um doador de células-tronco aparentado ou não aparentado e administradas por via intravenosa no doador. (3) Após a infusão das células-tronco hematopoéticas, o paciente recebe fármacos imunossupressores para ajudar a impedir o desenvolvimento da doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH).

## TRATAMENTO

A profilaxia é a melhor terapia para a DEVH. O uso profilático de um inibidor da calcineurina (p. ex., ciclosporina, tacrolimo) em combinação com o metotrexato é efetivo para reduzir a incidência e a gravidade da DEVH aguda, bem como para aumentar a sobrevida dos pacientes transplantados e constitui a forma mais comumente utilizada de profilaxia para DEVH. A ciclosporina (Capítulo 32) é um polipeptídio cíclico, que impede a ativação dos linfócitos T por meio de inibição da produção de interleucina-2 (IL-2) e expressão de seu receptor. Embora seja efetiva como profilaxia da DEVH, a ciclosporina tem efeitos tóxicos significativos, incluindo hipertensão, nefrotoxicidade, hipomagnesemia, risco de crises convulsivas, hipertricose, hiperplasia gengival, tremores e anorexia. O tacrolimo é uma lactona macrolídio, que se assemelha estreitamente à ciclosporina no mecanismo de ação, no espectro de efeitos tóxicos e nas interações farmacológicas. A combinação de tacrolimo e metotrexato demonstrou ser superior à ciclosporina e ao metotrexato na redução da DEVH aguda de grau II a IV, quando utilizada como profilaxia. Tacrolimo/sirolimo continuam sendo uma alternativa válida e segura.[A1] No caso do TCTH alogênico, a imunossupressão profilática não é por toda a vida; quando se estabelece a imunotolerância, os agentes imunossupressores podem ser retirados lentamente e interrompidos. A incidência de DEVH clinicamente significativa (graus II a IV) em receptores de enxertos de irmãos HLA-compatíveis (com presença de linfócitos T) com o uso de tacrolimo e metotrexato para a profilaxia da DEVH é de aproximadamente 30 a 40%. A incidência de DEVH de graus II a IV em receptores de enxertos de doadores não aparentados HLA-não compatíveis é de cerca de 50 a 80%. Outra estratégia para prevenção da DEVH consiste na depleção de linfócitos T do enxerto do doador; a desvantagem dessa abordagem é a sua associação a um aumento das taxas de recidiva da doença e infecção, e não parece haver aumento da sobrevida global. Outra opção nova seria a sitagliptina (inibidor da dipeptidil peptidase),

que reduziu o risco de DEVH aguda para menos de 10% em um estudo não controlado.[6c]

A DEVH moderada a grave (graus II a IV) necessita de tratamento; a base da terapia consiste em corticosteroides. A metilprednisolona, em uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia, produz respostas em 40 a 60% dos pacientes e doses mais altas de esteroides não proporcionam maior benefício. Uma alternativa é sirolimo (dose inicial de 6 mg, depois titulada para atingir o nível sérico desejado).[A1b] No caso de DEVH refratária a esteroides, ruxolitinibe (10 mg VO duas vezes ao dia) consegue promover uma resposta duradoura por 6 meses em 90% dos pacientes e quase o dobro da sobrevida mediana de 6,5 meses a 11,1 meses em comparação com terapias alternativas, [A1c] como globulina antitimócito ou vários anticorpos monoclonais (p. ex., daclizumabe, infliximabe), e está associada a um aumento da mortalidade. Em geral, a DEVH aguda da pele responde de modo mais satisfatório ao tratamento, enquanto a DEVH hepática é menos responsiva. A taxa de mortalidade da DEVH aguda refratária aos esteroides pode ser alta, alcançando até 50%.

Ocorre DEVH crônica em 20 a 50% dos sobreviventes a longo prazo. A DEVH crônica é observada mais comumente entre 100 dias e 2 anos após o transplante e apresenta características polimórficas semelhantes a diversas doenças autoimunes. A DEVH crônica é classificada quer como DEVH crônica clássica, que consiste apenas em manifestações que podem ser atribuídas à DEVH crônica, ou como síndrome de sobreposição de DEVH aguda e crônica, em que aparecem as características da DEVH tanto aguda quanto crônica. Essas distinções são clinicamente relevantes, visto que a DEVH aguda de *início tardio* e os subgrupos de síndrome de sobreposição têm sido associados a sobrevida precária em alguns estudos. É mais provável observar o desenvolvimento de DEVH crônica em pacientes de mais idade que também tiveram DEVH aguda ou que receberam enxertos derivados do sangue periférico, em vez de enxertos de medula óssea. Em 20% dos casos de DEVH crônica, não se obtém

nenhuma história prévia de DEVH aguda. Os fatores de prognóstico adversos incluem trombocitopenia, apresentação clínica progressiva, comprometimento extenso da pele e bilirrubina elevada. As manifestações comuns consistem em síndrome seca, exantema cutâneo semelhante ao líquen plano, alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia, fibrose esofágica e intestinal, doença pulmonar obstrutiva com ou sem pneumonite e nível elevado de fosfatase alcalina, com ou sem hiperbilirrubinemia. As imunodeficiências subjacentes, incluindo hipogamaglobulinemia, são comuns, colocando os pacientes em risco aumentado de eventos infecciosos.

Historicamente, a DEVH crônica tem sido considerada como limitada ou extensa. A doença limitada implica comprometimento cutâneo localizado, com comprometimento hepático mínimo ou ausente, enquanto a doença extensa sugere comprometimento generalizado da pele, com ou sem acometimento de outros órgãos. Essa classificação é relativamente pouco reproduzível e nem sempre fornece informações úteis para o prognóstico. Atualmente, recomenda-se um novo sistema de estadiamento clínico da DEVH crônica para pontuação de órgãos individuais (em uma escala de 0 a 3), que descreve a gravidade de cada órgão/local afetado em qualquer momento e que também mede o impacto funcional. O tratamento da DEVH crônica é orientado pela extensão da doença. O início do tratamento antes da ocorrência de comprometimento funcional é de suma importância. Os tratamentos para a DEVH crônica consistem em corticosteroides, ciclosporina, talidomida, tratamento com luz ultravioleta, anticorpos monoclonais ou outros agentes imunossupressores.[6d] Para a fase avançada da DEVH crônica refratária a esteroides, pomalidomida (0,5 mg a 2,0 mg/dia VO), que exerce efeitos antifibróticos, consegue reduzir a gravidade do acometimento cutâneo em aproximadamente 50%.[A1d] Outros tratamentos incluem azatioprina, psoraleno com luz ultravioleta A e fotoférese extracorpórea. Tendo em vista que a causa mais comum de morte em pacientes com DEVH crônica continua

sendo a infecção, todos os pacientes que apresentam DEVH devem receber antibióticos profiláticos, com ou sem imunoglobulina intravenosa, dependendo dos níveis séricos.

| **Tabela 168.1** | **Classificação dos pacientes com doença de enxerto *versus* hospedeiro aguda.** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ***ESTADIAMENTO CLÍNICO*** | | | |
| **ESTÁGIO** | **PELE** | **FÍGADO** | **INTESTINO** | |
| + | Erupção cutânea < 25% da ASC | Bilirrubina total, 2 a 3 mg/dℓ | Diarreia, 500 a 1.000 mℓ/dia | |
| ++ | Erupção cutânea de 25 a 50% da ASC | Bilirrubina total, 3 a 6 mg/dℓ | Diarreia, 1.000 a 1.500 mℓ/dia | |
| +++ | Eritroderma generalizado | Bilirrubina total, 6 a 15 mg/dℓ | Diarreia > 1.500 mℓ/dia | |
| +++ | Descamação e bolhas | Bilirrubina total > 15 mg/dℓ | Dor, com ou sem íleo | |
| | ***ESTÁGIO DE CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA*** | | | |
| **ESTÁGIO** | **PELE** | **FÍGADO** | **INTESTINO** | **ED** |
| 0 (nenhum) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I | + a ++ | 0 | 0 | 0 |
| II | + a +++ | + | + | + |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| III | ++ a +++ | ++ a +++ | ++ a +++ | ++ |
| IV | ++ a ++++ | ++ a ++++ | ++ a ++++ | +++ |

ASC = área de superfície corporal; ED = estado de desempenho.

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS SINGÊNICO

O TCTH singênico utiliza células-tronco de um gêmeo idêntico. Como as CTH são geneticamente idênticas às do receptor, a principal vantagem de um TCTH singênico é que ele não está associado a ocorrência de DEVH ou de rejeição do enxerto, resultando em um risco relativamente baixo de morbidade e mortalidade relacionadas com o tratamento. Outra vantagem do TCTH singênico, compartilhada com o TCTH alogênico, é a ausência de contaminação do enxerto por células malignas. A principal desvantagem do TCTH singênico é que ele não proporciona o efeito de enxerto *versus* leucemia associado ao TCTH alogênico. Entretanto, menos de 1% dos pacientes tem um gêmeo idêntico, e, consequentemente, esta não é uma opção na maioria dos pacientes.

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS AUTÓLOGO

A principal justificativa do TCTH autólogo, que utiliza CTH do próprio paciente, é que certas neoplasias malignas, como leucemias e linfomas, apresentam uma curva de dose-resposta acentuada à quimioterapia e, em grau relativo, à radioterapia. Entretanto, a principal limitação à administração de doses mais altas de quimioterapia ou de radioterapia consiste nos efeitos mielossupressores dessas terapias. As CTH autólogas (e, nesse sentido, as CTH alogênicas e singênicas) permitem a administração de quimioterapia em altas doses (com ou sem radiação) ao restaurar a hematopoese. As principais vantagens do TCTH autólogo, em comparação com o TCTH alogênico, são que (1) o paciente pode servir como seu próprio doador e (2) o transplante pode ser realizado em pacientes de idade mais avançada com taxas de morbidade e mortalidade

significativamente menores, devido à ausência de DEVH como principal complicação. Entretanto, o TCTH autólogo pode estar associado a maior morbidade do que a quimioterapia em doses convencionais. Embora os pacientes submetidos a TCTH autólogo tenham taxas mais altas de recidiva do que aqueles submetidos a transplante alogênico, a menor taxa de outras complicações parece traduzir-se em resultados semelhantes a longo prazo.

## INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE

Segundo estimativas, são realizados 70.000 TCTH anualmente em todo o mundo. Esses transplantes são realizados principalmente para o tratamento de neoplasias malignas hematológicas, estados de insuficiência da medula óssea, imunodeficiências e deficiências enzimáticas (Figura 168.2).

### Leucemia mieloide aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) (Capítulo 173) foi uma das primeiras neoplasias malignas para a qual todas as formas de TCTH demonstraram ser efetivas. O TCTH alogênico é capaz de proporcionar sobrevida a longo prazo em 10% dos pacientes com LMA refratária. Foram obtidas sobrevida a longo prazo e taxa de cura aparente de 20 a 40% em pacientes tratados em segunda remissão ou remissão completa subsequente, e foram relatadas taxas de cura de 40 a 70% em pacientes submetidos a transplante em primeira remissão completa. Ensaios clínicos controlados e randomizados, que compararam o TCTH autólogo e o alogênico com a quimioterapia convencional em pacientes com LMA em primeira remissão completa demonstraram um aumento da sobrevida sem leucemia com ambas as formas de TCTH. Entretanto, os dados variam quanto à melhora da sobrevida global. Várias metanálises demonstraram um aumento da sobrevida global com o TCTH alogênico para a LMA em primeira remissão completa, em comparação com tratamentos não alogênicos em pacientes com citogenética de risco intermediário e de alto risco, mas não para a LMA de risco favorável.[A2] Estudos mais recentes indicam a importância da presença de mutações moleculares. Por exemplo, a LMA de risco intermediário com cariótipo normal representa um grupo altamente heterogêneo em relação ao prognóstico baseado no estado de mutações

moleculares. Cerca de um terço dos pacientes com LMA de cariótipo normal apresenta a mutação em *tandem* interna *FLT3*, que está associada a um prognóstico sombrio, e esses pacientes podem se beneficiar do TCTH relacionado a HLA-compatível, independentemente da presença de outras mutações.

## Leucemia linfocítica aguda

Os resultados da quimioterapia convencional para a leucemia linfocítica aguda (LLA) em crianças são excelentes, exceto no caso da LLA associada ao cromossomo Filadélfia (Ph) (Capítulo 173). Todavia, em adultos, embora a remissão seja frequentemente obtida após terapia de indução intensiva, a probabilidade de recidiva é alta nesta doença, e recomenda-se alguma forma de terapia de consolidação, incluindo TCTH alogênico. Os fatores de prognóstico adversos incluem a presença do cromossomo Ph, a contagem elevada de leucócitos no sangue, a idade avançada e a presença de doença residual mínima. Os estudos realizados sugerem que o TCTH melhora a sobrevida global, em comparação com a quimioterapia convencional isolada, particularmente em pacientes com cromossomo Ph positivo. O prognóstico geral para pacientes tanto pediátricos quanto adultos com LLA que sofreu recidiva é relativamente sombrio, e a estratégia geral de tratamento consiste em obter uma segunda remissão completa e, em seguida, proceder a um TCTH alogênico.

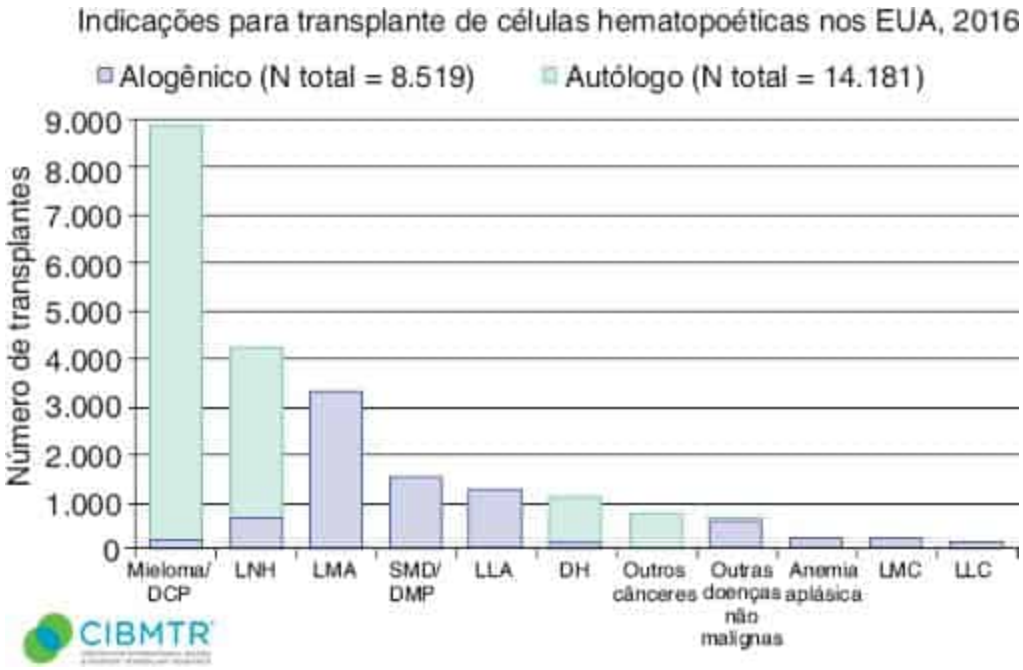


**FIGURA 168.2 Indicações para o transplante de células-tronco hematopoéticas nos EUA, de acordo com o Center for International Blood and Marrow Research.** LLA = leucemia linfoide aguda; LMA = leucemia mieloide aguda; LLC = leucemia linfocítica crônica; LMC = leucemia mieloide crônica; DH = doença de Hodgkin; SMD/DMP = síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas; LNH = linfoma não Hodgkin; DCP = discrasias de células plasmocitárias.

## Síndrome mielodisplásica

O único tratamento curativo para a síndrome mielodisplásica (SMD) (Capítulo 172) é o TCTH alogênico. Infelizmente, os pacientes, em sua maioria, não são considerados candidatos para essa terapia por muitas razões, incluindo idade avançada, comorbidades, disponibilidade de doadores, acesso a agentes bem tolerados, como azacitidina ou lenalidomida, e preferências do médico e do paciente. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes relativamente mais jovens, no início da evolução da doença e que não tinham recebido qualquer tratamento prévio. Há evidências cada vez mais numerosas de que o TCTH alogênico

com intensidade reduzida possa beneficiar até mesmo pacientes consideravelmente mais idosos com SMD, e isso é importante tendo em vista que a idade mediana por ocasião do diagnóstico é na sétima a oitava décadas de vida. Em um ensaio clínico randomizado prospectivo da European Society of Blood and Marrow Transplantation, foi constatado que um esquema de condicionamento de intensidade reduzida baseado no uso de bussulfano resultou em sobrevida sem recidiva e sobrevida global de pelo menos 2 anos, semelhante àquela observada após um esquema de condicionamento mieloablativo para transplante de células-tronco alogênico em pacientes com síndrome mielodisplásica ou LMA secundária.[A3] O uso de TCTH autólogo para a SMD continua em fase de investigação.

## Leucemia mieloide crônica

O TCTH alogênico já foi o tratamento de escolha para a leucemia mieloide crônica (LMC) (Capítulo 175). Entretanto, atualmente, os pacientes com LMC são, em sua maioria, tratados com sucesso com um inibidor da tirosinoquinase (TKI), como o imatinibe. Em consequência, na maioria dos casos, o TCTH alogênico não é realizado em pacientes com LMC na fase crônica, porém é reservado para aqueles que se encontram na fase acelerada (FA) ou na crise blástica (CB) da LMC, para aqueles que não toleram ou não respondem aos TKI e para aqueles com mutações de *BCR-ABL* resistentes aos TKI. Embora os resultados do TCTH alogênico na FA ou na CB da LMC sejam precários, os resultados do tratamento pós-transplante com TKI parecem ser promissores. Na era dos TKI, a coleta de células-tronco autólogas, mesmo em pacientes cuja hematopoese seja negativa para *BCR-ABL* por meio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa, é raramente efetuada.

## Neoplasias mieloproliferativas

As neoplasias mieloproliferativas, como a mielofibrose primária, a policitemia vera e a trombocitemia essencial, são habitualmente de natureza crônica, porém podem progredir para uma fase de “esgotamento”, com desenvolvimento de metaplasia mieloide, que se caracteriza por fibrose da medula óssea e, em geral, prognóstico sombrio, com transformação em

leucemia aguda e tempo de sobrevida mediano de menos de 3 anos (Capítulo 157). As opções de tratamento convencional nessa fase da doença são limitadas, e o tratamento padrão aceito para a metaplasia mieloide/mielofibrose é o TCTH alogênico, com relatos crescentes da eficácia do TCTH alogênico não mieloablativo para esses distúrbios nessa população de idade mais avançada.

## Linfoma não Hodgkin

Embora se tenha relatado que os TCTH alogênico, singênico e autólogo produzam uma sobrevida sem doença a longo prazo e cura aparente em pacientes com linfomas não Hodgkin (LNH) avançado (Capítulo 176), o tratamento padrão atual em pacientes com LNH primário refratário ou em recidiva sensível à quimioterapia, de etiologias específicas, incluindo a histologia mais comum de LNH, o linfoma difuso de grandes células B, continua sendo o TCTH autólogo. A demonstração de um potente efeito de enxerto *versus* leucemia contra vários tipos histológicos de LNH é muito heterogênea. Atualmente, não há consenso sobre para qual histologia o TCTH alogênico é apropriado.

O TCTH autólogo tem sido utilizado no tratamento de pacientes com LNH folicular indolente, resultando em taxas de sobrevida sem doença de até 60%.[A4] Entretanto, as recidivas tardias após o transplante e a longa sobrevida global observada com a terapia convencional tornam o acompanhamento a longo prazo necessário para documentar a eficácia dessa abordagem em pacientes com linfoma folicular. Diversos estudos documentaram os efeitos enxerto *versus* tumor contra o linfoma folicular e sugerem o possível valor de esquemas não mieloablativos de TCTH alogênico no tratamento dessa histologia.

No caso do linfoma de células do manto (LCM), são necessários mais ensaios clínicos prospectivos, embora o TCTH autólogo pareça aumentar a sobrevida sem progressão e, possivelmente, a sobrevida global em pacientes quando realizado como parte de um tratamento de primeira linha. Esse resultados foram melhorados com a incorporação do rituximabe de manutenção após transplante.[A5] Os pacientes com LCM de alto risco são

candidatos a ensaios clínicos que investiguem o papel do TCTH alogênico não mieloablativo.

## Linfoma de Hodgkin

Com base em um ensaio clínico randomizado prospectivo, de pequeno porte, conduzido no início da década de 1990, o TCTH autólogo tornou-se o tratamento padrão para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário primário ou em recidiva (ver Capítulo 177), cuja doença permanece sensível à quimioterapia. A abordagem habitual consiste em tratar inicialmente esses pacientes com quimioterapia de segunda linha, seguida de terapia em altas doses e TCTH autólogo. O TCTH alogênico tem tido um papel limitado, devido à eficácia do TCTH autólogo e aos efeitos tóxicos significativos relacionadas ao tratamento com TCTH alogênico mieloablativo. Há cada vez mais dados sobre a eficácia do TCTH alogênico de intensidade reduzida, particularmente em pacientes com recidiva após TCTH autólogo.

## Mieloma múltiplo

Embora o advento de novos agentes, como derivados imunomoduladores e inibidores do proteassomo, para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) (Capítulo 178) esteja levando a um reconhecimento do papel do TCTH autólogo no tratamento inicial da doença, a opinião atual indica que o tratamento-padrão continua sendo a terapia de indução com novos agentes, seguida de consolidação com TCTH autólogo.[8] Comparações prospectivas de transplantes autólogos simples *versus* em *tandem* forneceram resultados conflitantes, embora as taxas de sobrevida global pareçam ser semelhantes. Ensaios clínicos de braço único e randomizados sustentam o uso de um segundo transplante autólogo para pacientes que sofrem recidiva após o primeiro TCTH autólogo, contanto que a duração da resposta tenha sido de mais de 1 ano após o transplante inicial.

## Tumores sólidos

A quimioterapia de altas doses juntamente com transplante teve sucesso no tratamento de alguns tumores sólidos sensíveis à quimioterapia, incluindo tumores de células germinativas e cânceres infantis, como o neuroblastoma e o tumor de Wilms. Em pacientes com tumores de células germinativas para os quais os esquemas de quimioterapia à base de platina não resultem em cura, o uso de quimioterapia em altas doses e TCTH autólogo resultou em intervalo prolongado sem doença, incluindo pacientes com doença refratária. Após os resultados iniciais promissores do TCTH autólogo para o câncer de mama avançado e metastático (Capítulo 188), vários ensaios clínicos randomizados não conseguiram demonstrar um benefício na sobrevida global, e o procedimento não é mais realizado para essas indicações.

## Condições não malignas

O TCTH também é efetivo no tratamento de distúrbios não malignos, incluindo anemia aplásica, talassemias, doença falciforme, distúrbios por imunodeficiência e estados de deficiências enzimáticas. Estas últimas indicações são principalmente para crianças e adultos jovens. O TCTH alogênico pode levar a uma sobrevida a longo prazo sem doença em mais de 50% dos pacientes com anemia aplásica grave (Capítulo 156).[9] Quando comparado com a terapia imunossupressora padrão, o transplante alogênico tem maior probabilidade de produzir reversão completa e duradoura das anormalidades hematológicas. Os pacientes com anemia aplásica que estão menos intensamente transfundidos apresentam melhores resultados com o transplante alogênico. Em pacientes com anemia aplásica menos grave, pacientes com mais de 40 anos e aqueles sem doador irmão compatível, uma tentativa de terapia imunossupressora é habitualmente apropriada antes de se considerar o transplante alogênico (Capítulo 156).

As hemoglobinopatias podem ser curadas somente apenas com TCTH alogênico, e a experiência mais extensa é com a betatalassemia (Capítulo 153).[10] São obtidos melhores resultados com transplantes de doador irmão HLA idêntico e em pacientes pediátricos. Os adultos tendem a apresentar doença mais avançada, com maior sobrecarga de ferro e maior disfunção orgânica; por conseguinte, apresentam altas taxas de mortalidade relacionadas com o tratamento. Há estudos em andamento com esquemas

não mieloablativos. Existe uma experiência consideravelmente menor na doença falciforme (Capítulo 154), em parte devido à relutância em contemplar o TCTH alogênico em pacientes com evolução clínica imprevisivelmente variável.[11]

O TCTH autólogo vem sendo investigado há quase 20 anos para o tratamento de doenças autoimunes graves, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia e esclerose múltipla. A estratégia tem sido reconstituir o sistema imune sem clones de linfócitos T autorreativos. Os resultados de ensaios clínicos recentes demonstraram respostas clinicamente significativas em pacientes com esclerodermia grave (Capítulo 251) e esclerose múltipla avançada. Um ensaio clínico randomizado de TCTH autólogo mieloablativo *versus* 12 infusões mensais de ciclofosfamida em adultos com esclerodermia grave mostrou que os pacientes transplantados obtiveram benefícios a longo prazo, incluindo aumento da sobrevida sem eventos e global, com um custo de efeitos tóxicos esperados aumentados.[A6] Há certa relutância em considerar o TCTH alogênico, com sua morbidade e mortalidade associadas, visto que, em geral, os pacientes com doenças autoimunes têm baixa probabilidade de morte pela doença subjacente.

## COMPLICAÇÕES APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

As complicações iniciais associadas a todas as formas de TCTH incluem toxicidade orgânica direta devido ao esquema de condicionamento (p. ex., mucosite) e citopenias prolongadas (7 a 14 dias), resultando em infecções e sangramento. Conforme descrito anteriormente, o TCTH alogênico pode ser associado à DEVH aguda e crônica. As complicações a longo prazo, sobretudo neoplasias malignas secundárias, exigem que os pacientes continuem sendo monitorados pelo resto da vida.[12] Com a melhora das medidas de suporte, houve melhora contínua do TCTH com o passar do tempo. Foi desenvolvido um índice simples, baseado em comorbidades antes do transplante, que possibilita uma previsão confiável de mortalidade não relacionada com recidiva e sobrevida. Esse índice de comorbidade mostra-se útil para aconselhamento do paciente antes do TCTH.

Biomarcadores do sangue estão sendo desenvolvidos e validados como testes prognósticos para complicações após a realização de TCTH, incluindo ocorrência futura de DEVH, testes preditivos para responsividade ao tratamento e mortalidade não relacionada com recidiva.[13] É preciso ter sempre em mente os efeitos tóxicos tardios do TCTH quando se considera a opção de sua realização em pacientes.

## Rejeição do enxerto

Ocorre rejeição do enxerto ocorre quando células imunologicamente competentes do receptor destroem as células transplantadas de origem do doador.[14] Essa complicação é observada mais comumente em pacientes submetidos a transplantes de doadores alternativos ou HLA-incompatíveis, em transplantes com depleção de linfócitos T e em pacientes com anemia aplásica. A rejeição do enxerto raramente ou nunca é observada em pacientes submetidos a TCTH autólogo ou singênico.

## Infecções

As infecções constituem uma importante causa de morbidade e de mortalidade após todas as formas de TCTH, sobretudo após transplante alogênico, devido ao uso prolongado de imunossupressão na prevenção ou no tratamento da DEVH (Capítulo 265). As infecções bacterianas frequentemente estão relacionadas com cateteres venosos centrais. Entre as infecções fúngicas, as infecções por *Aspergillus* ocorrem tipicamente em pacientes que recebem doses elevadas de esteroides por períodos prolongados para o tratamento da DEVH. As infecções virais incluem reativação das infecções por citomegalovírus (CMV), herpes-vírus humano (HHV) 6 e infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV). A profilaxia com letermovir pode reduzir de maneira significativa a reativação do CMV,[A7] e a vacinação contra varicela-zóster pode reduzir significativamente a reativação do herpes-zóster[A8] em pacientes pós-TCTH. Esses pacientes também são suscetíveis aos vírus respiratórios sazonais. As revacinações para infecções comuns da infância são necessárias após o transplante.

## Toxicidade cardíaca

A maioria dos centros de transplante efetua o rastreamento de possíveis pacientes com anormalidades cardíacas subjacentes capazes de colocá-los em risco potencialmente aumentado durante o procedimento. Entretanto, apesar desse rastreamento, um pequeno número de pacientes apresenta cardiotoxicidade, tanto de maneira aguda durante o transplante quanto posteriormente, manifestando-se, então, como arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva ou isquemia cardíaca, devido aos grandes volumes de líquidos administrados durante o procedimento ou devido ao estresse fisiológico acrescentado. As complicações associadas a um derrame pericárdico podem ser observadas em alguns pacientes durante ou após o transplante e são mais comuns em pacientes com doença perto da área e naqueles submetidos a radioterapia nesse campo. Em um pequeno número de pacientes, foi documentada miocardiopatia idiossincrática, associada à administração de altas doses de ciclofosfamida. Além disso, podem-se observar miocardiopatias virais.

## Síndrome da pega do enxerto

A síndrome da pega do enxerto ocorre durante a recuperação dos neutrófilos após TCTH autólogo e alogênico.[15] Consiste em uma constelação de sinais e sintomas que podem incluir febre, exantema cutâneo eritrodermatoso e edema pulmonar não cardiogênico e, em suas formas mais extremas, insuficiência renal aguda e hemorragia alveolar difusa. Esses achados clínicos refletem as manifestações de aumento da permeabilidade capilar e liberação extensa de citocinas endógenas. Com frequência, a terapia com corticosteroides é acentuadamente efetiva para a síndrome da pega do enxerto, particularmente no tratamento das manifestações pulmonares.

## Toxicidades pulmonares

As toxicidades pulmonares são comuns durante e após o transplante.[16] Os pacientes aos quais são administrados certos agentes quimioterápicos, como 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosoureia (BCNU; carmustina) apresentam uma incidência aumentada de lesão do tecido pulmonar induzida pela quimioterapia após o transplante, que habitualmente pode ocorrer várias

semanas depois do transplante e que pode ser tratada com sucesso com o início imediato da terapia com corticosteroides. Além dessas complicações, os pacientes submetidos a TCTH alogênico correm risco aumentado de pneumonite causada por citomegalovírus e infecções fúngicas, devido à maior imunossupressão do paciente, e síndrome de desconforto respiratório do adulto ou pneumonia intersticial de etiologia desconhecida. A DEVH crônica também pode se manifestar como bronquiolite obliterante no pulmão.

## Toxicidade hepática

A complicação hepática mais comum associada ao transplante é a doença veno-oclusiva (DVO)/síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) do fígado. Os sintomas associados a essas complicações consistem em icterícia, hepatomegalia hipersensível, ascite e ganho de peso. Nos casos mais graves, pode haver desenvolvimento de insuficiência hepática progressiva e falência de múltiplos órgãos. Os fatores predisponentes parecem incluir lesão hepática prévia, uso de estrogênios e condicionamento intensivo de altas doses.

## Toxicidade renal

A insuficiência renal aguda que exige diálise durante o transplante ocorre raramente, embora pacientes com disfunção renal subjacente corram risco de apresentar essa complicação.[17] Uma síndrome hemolítico-urêmica idiopática ou induzida por ciclosporina pode constituir uma complicação grave após TCTH alogênico e está associada a um elevado risco de mortalidade ou pode resultar em doença renal terminal. Em sobreviventes a longo prazo, foi descrita a ocorrência de síndrome nefrótica e nefropatia membranosa; essas complicações parecem estar associadas mais comumente à DEVH crônica e ao condicionamento não mieloablativo.

## Neoplasias malignas secundárias

Uma complicação da quimioterapia ou da radioterapia (ou ambas) utilizadas no tratamento da neoplasia consiste no desenvolvimento de neoplasia

secundária. Houve vários relatos de desenvolvimento de LMA secundária ou SMD após transplante autólogo. Alguns estudos sugeriram que a irradiação corporal total pode aumentar o risco dessas complicações. Após transplante alogênico, as incidências globais de neoplasias malignas secundárias são de 2,2% em 10 anos e de 6,7% em 15 anos após o transplante. Ocorrem neoplasias malignas sólidas em até 15% dos pacientes 15 anos após transplante de células-tronco com condicionamento mieloablativo, sem platô nas taxas de incidência.[18] Nos primeiros 1 a 2 anos, as neoplasias malignas mais comuns consistem em distúrbios linfoproliferativos relacionadas com o vírus Epstein-Barr;[19] é mais provável que tumores sólidos ocorram mais de 3 anos após o transplante. Os fatores de risco incluem o uso de globulina antitimócito para o tratamento da DEVH, o uso de enxerto alogênico com depleção de linfócitos T, incompatibilidade HLA e, talvez, irradiação corporal total.

## Infertilidade e hipogonadismo

Muitos dos esquemas de preparação utilizados para a realização de transplante estão associados a elevada incidência de esterilidade permanente, sobretudo os esquemas que incluem irradiação corporal total. Entretanto, ocorreram gestações bem-sucedidas em algumas pacientes após outros esquemas, particularmente em pacientes mais jovens. Deve-se consultar um endocrinologista reprodutivo antes do transplante em pacientes para as quais a fertilidade futura seja importante. Em certas ocasiões, ocorre ginecomastia em homens.

## Disfunção endócrina

A síndrome de Cushing iatrogênica e o diabetes melito podem ocorrer e são comumente causados pela terapia com esteroides a longo prazo para a DEVH crônica. A miopatia induzida por esteroides, a necrose avascular do quadril e a osteoporose são particularmente incapacitantes. Tendo em vista que muitos pacientes tomam esteroides durante muitos meses, a redução pode estar associada a mal-estar, náuseas, hipotensão e dores musculoesqueléticas. Nestas situações, é apropriado proceder a uma redução mais lenta ao longo de vários meses ou à reintrodução de doses de

reposição fisiológica (p. ex., 7,5 a 10 mg/dia de prednisona). O hipotireoidismo normalmente está relacionado com o uso de irradiação corporal total ou irradiação local da cabeça e pescoço para linfoma ou outro câncer. Ocorre osteoporose em 50 a 60% dos pacientes após TCTH. As principais causas incluem hipogonadismo, hiperparatireoidismo secundário causado por baixos níveis séricos de cálcio e terapia com esteroides após transplante. Deve-se avaliar a densidade mineral óssea antes e depois do transplante; a osteopenia deve ser tratada, quando apropriado, com bifosfonatos, cálcio, vitamina D, estrogênio e testosterona.

## CONCLUSÃO

Houve muito progresso no aumento da eficácia e segurança do TCTH e na expansão da aplicação desse tratamento a um maior número de pacientes.[19b] As áreas atualmente em desenvolvimento que podem melhorar ainda mais o uso e a eficácia do transplante incluem avanços contínuos nos cuidados de suporte de pacientes transplantados e utilização mais ampla de doadores alternativos. A recorrência da doença ainda é a principal causa de fracasso do tratamento após TCTH tanto autólogo quanto alogênico em doenças malignas. São necessários melhores tratamentos para a DEVH, e existem estudos inovadores em andamento. O progresso futuro depende da capacidade de identificar tratamentos antitumorais mais seguros e com melhor direcionamento para alvos, que possam ser incorporados nos esquemas de transplante, sem aumentar a toxicidade nem atenuar as respostas do enxerto *versus* tumor. Entretanto, novos tratamentos celulares, incluindo a modificação genética de linfócitos para intensificar a atividade de destruição do câncer, como linfócitos T com receptores de antígenos quiméricos, são consideravelmente promissores.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Törlén J, Ringdén O, Garming-Legert K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101:1417-1425.

A1b. Pidala J, Hamadani M, Dawson P, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. *Blood*. 2020;135:97-107.

A1c. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graftversushost disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1800-1810.

A1d. Curtis LM, Ostojic A, Venzon DJ, et al. A randomized phase 2 trial of pomalidomide in subjects failing prior therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2021;137: 896-907.

A2. Li D, Wang L, Zhu H, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in intermediate-risk acute myeloid leukemia adult patients in first complete remission: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2015;10:1-16.

A3. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35:2157-2164.

A4. Berinstein NL, Bhella S, Pennell NM, et al. Prolonged clinical remissions in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma treated with autologous stem cell transplantation incorporating rituximab. *Ann Hematol*. 2015;94:813-823.

A5. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250-1260.

A6. Sullivan KM, Goldmuntz EAS, Keyes-Elstein L, et al; SCOT Study Investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35-47.

A7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-2444.

A8. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant

recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2116-2127.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: a platform for cellular therapies. *Sci Transl Med*. 2018;10:1-11.
2. Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, et al. Risks and benefits of chimeric antigen receptor t-Cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2019;33:98-110.
3. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:33-39.
4. Moreno DF, Cid J. Graft-versus-host disease. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:22-28.
5. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167-2179.
6. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med*. 2017;377:2565-2579.

6b. Rafei H, Jenq RR. Microbiome-intestine cross talk during acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;136:401-409.

6c. Farag SS, Abu Zaid M, Schwartz JE, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021;384:11-19.

6d. Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2019;133:1191-1200.

7. Lavi N, Rowe JM, Zuckerman T. Allogeneic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:475-480.
8. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al; American Society for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21: 1155-1166.
9. Kumar R, Bonfim C, George B. Hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:509-514.
10. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:317-328.
11. Meier ER, Johnson T, Pinkney K, et al. Access to hematopoietic stem cell transplant for patients with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:1-15.
12. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood*. 2017;130:1302-1314.
13. Paczesny S. Biomarkers for posttransplantation outcomes. *Blood*. 2018;131:2193-2204.
14. Ozdemir ZN, Civriz Bozdag S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:163-167.
15. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2061-2068.
16. Bergeron A. Late-onset pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest*

*Med*. 2017;38:249-262.
17. Ando M. An overview of kidney disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Intern Med*. 2018;57:1503-1508.
18. Danylesko I, Shimoni A. Second malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:1-17.
19. Dierickx D, Haberman TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:549-562.
19b. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relap-serelated mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003-2007 versus 2013-2017 cohorts. *Ann Intern Med*. 2020;172:229-239.

**A(s) característica(s) distinta(s) do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico inclui(em):**

A. O enxerto de células-tronco é livre de contaminação por
○ células malignas.

B. Está associado à redução das complicações em comparação
○ com o TCTH autólogo e o TCTH singênico.

C. Contém linfócitos capazes de mediar uma reação imune contra
○ antígenos estranhos.

○ D. Tanto A quanto C.

○ E. A, B e C.

Concluir questão

**As células que mais contribuem para os efeitos de enxerto *versus* tumor observados com o TCTH alogênico são:**

- A. Neutrófilos.
- B. Monócitos.
- C. Células dendríticas.
- D. Linfócitos T.
- E. Linfócitos B.

Concluir questão

**Todas as seguintes opções constituem desvantagens para o uso clínico de células-tronco hematopoéticas (CTH) do sangue do cordão umbilical, exceto:**

- A. Os resultados clínicos são, em geral, inferiores aos de doadores irmãos HLA-compatíveis e voluntários não aparentados.
- B. Em virtude da biologia imatura singular dos linfócitos no sangue do cordão umbilical, esses transplantes estão associados a maior incidência de DEVH.

C. Em razão do pequeno volume de sangue do cordão (50 a 150 mℓ), é possível coletar apenas um número limitado de CTH, o que frequentemente impede o seu uso em adultos, visto que o sucesso do enxerto se correlaciona com o número de CTH por peso corporal do paciente.

D. As CTH do sangue do cordão umbilical estão associadas a demora no tempo de enxertia e de reconstituição imune, levando a um aumento da taxa de infecção.

E. Após utilizar a unidade de sangue do cordão umbilical, não há possibilidade de obter células adicionais em caso de fracasso do enxerto ou se houver necessidade de infusão de linfócitos do doador.

Concluir questão

**Os fatores de risco para o desenvolvimento de DEVH aguda incluem:**

A. Incompatibilidade HLA.

B. Soronegatividade do doador ou paciente para citomegalovírus.

C. Idade mais avançada do paciente e do doador.

D. Doador do sexo feminino (sobretudo multíparas).

E. Uso de doador não aparentado.

Concluir questão

**Todas as seguintes opções são consideradas indicações estabelecidas para o TCTH, exceto:**

A. TCTH alogênico de doadores HLA-compatíveis para pacientes com leucemia mieloide aguda de risco intermediário e de alto risco em primeira remissão.

B. Quimioterapia em altas doses e TCTH autólogo em pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário primário e em recidiva, que permanece sensível à quimioterapia.

C. TCTH alogênico de irmão HLA-compatível em pacientes adultos com doença falciforme avançada.

D. Quimioterapia em altas doses e TCTH autólogo em pacientes com diagnóstico recente de mieloma múltiplo após terapia com indução.

E. TCTH alogênico em pacientes com leucemia mieloide aguda relacionada com o tratamento.

Concluir questão

Cecil

# SEÇÃO 16

## § ONCOLOGIA


**169** ABORDAGEM DO PACIENTE COM CÂNCER

**170** EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

**171** BIOLOGIA E GENÉTICA DO CÂNCER

**172** SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

**173** LEUCEMIAS AGUDAS

**174** LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

**175** LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

**176** LINFOMAS NÃO HODGKIN

**177** LINFOMA DE HODGKIN

**178** DISTÚRBIOS DE PLASMÓCITOS

**179** AMILOIDOSE

**180** TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**181** CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

**182** CÂNCER DE PULMÃO E OUTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

**183** NEOPLASIAS DE ESÔFAGO E ESTÔMAGO

**184** NEOPLASIAS DOS INTESTINOS DELGADO E GROSSO

**185** CÂNCER PANCREÁTICO

**186** CÂNCERES DE FÍGADO E DAS VIAS BILIARES

**187** TUMORES DE RIM, BEXIGA, URETERES E PELVE RENAL

**188** CÂNCER DE MAMA E DISTÚRBIOS MAMÁRIOS BENIGNOS

**189** CÂNCERES GINECOLÓGICOS

**190** CÂNCER TESTICULAR

**191** CÂNCER DE PRÓSTATA

**192** TUMORES MALIGNOS DE OSSOS, SARCOMAS E OUTRAS NEOPLASIAS DE TECIDOS MOLES

**193** MELANOMA E CÂNCERES DE PELE NÃO MELANOMA

# 169 ABORDAGEM DO PACIENTE COM CÂNCER

JAMES H. DOROSHOW

## INTRODUÇÃO AO PACIENTE COM CÂNCER

Comunicar ou receber um diagnóstico inicial de câncer, ou a informação de que o câncer recidivou, é uma das tarefas humanas mais difíceis, e nenhum treinamento especializado ou aviso anterior consegue aliviar adequadamente a intensidade das emoções associadas a estes encontros. Com frequência os pacientes vivenciam um turbilhão de sentimentos, que pode limitar uma discussão útil imediatamente após o recebimento de um diagnóstico de câncer. É difícil, até mesmo para o paciente mais bem esclarecido, processar as complexidades de sua situação individual, incluindo a variedade de exames diagnósticos adicionais que podem ser necessários e a possivelmente vasta gama de opções de tratamento e de desfechos futuros. Mais ainda, em algum momento antes do início do tratamento, o médico e o paciente devem discutir o diagnóstico, as suas implicações e as alternativas terapêuticas. Em virtude da ampla variedade de possíveis prognósticos (desde o câncer testicular disseminado curável até o tempo de vida limitado dos pacientes com câncer gástrico ou pancreático localmente avançado), com frequência é útil que familiares ou amigos próximos estejam presentes no consultório quando discussões detalhadas sobre as complexidades da doença ou da terapia são conduzidas, tanto para proporcionar apoio emocional, quanto para servir como testemunhas dos assuntos abordados. É útil perguntar diretamente aos pacientes: "O que você entende a respeito do seu diagnóstico e do tratamento?" Os familiares ou companheiros próximos do paciente também podem ser especialmente úteis para o desenvolvimento de um registro escrito ou digital das perguntas feitas e respondidas pelos profissionais de saúde; muitos pacientes verificam que esse registro é especialmente útil para futuras referências.

Se o médico não estiver familiarizado com as opções de tratamento mais recentes, é imperativo o imediato encaminhamento para um especialista, seja um oncologista cirúrgico, oncologista radiologista, ou oncologista clínico. O clínico geral não deve ser um niilista terapêutico, exceto se estiver intimamente envolvido na área e for bem versado nos possíveis riscos e benefícios das terapias e dos estudos clínicos atualmente disponíveis.

## DIAGNÓSTICO

As possibilidades diagnósticas são multifacetadas para a ampla variedade de malignidades humanas que podem ser descobertas quando a pessoa apresenta sintomas ou sinais inespecíficos, porém suspeitos (perda de peso importante, hematúria, icterícia) ou em indivíduos assintomáticos (p. ex., durante um exame físico de rotina).[1b] Entretanto, a importância da anamnese e do exame físico deve ser enfatizada, *exista ou não* um diagnóstico histopatológico de câncer. Uma das considerações mais importantes que baseiam tanto os procedimentos diagnósticos quanto a escolha do tratamento do câncer (cirurgia, radioterapia ou agentes sistêmicos) é a condição fisiológica básica do paciente, ou "capacidade funcional" (*performance status*) (Tabela 169.1). Por exemplo, história patológica pregressa de tabagismo de longa data não é relevante apenas para um possível diagnóstico de câncer pulmonar, mas para a capacidade de o paciente tolerar um tratamento possivelmente curativo mais agressivo. As evidências subjacentes de consumo excessivo de álcool podem influenciar a tolerância e o metabolismo de agentes quimioterápicos sistêmicos. História familiar de câncer fornece indicadores diagnósticos, além de sugerir abordagens de tratamento com alvos moleculares (terapia-alvo), por exemplo, em mulheres com câncer de mama ou de ovário possivelmente relacionado a *BRCA1*. Também é crítico avaliar o ambiente dos cuidados, incluindo todos os sistemas de apoio do paciente, que podem ser seriamente testados pela experiência de um diagnóstico de câncer e pelas intervenções que decorrem dele. Finalmente, o exame físico definirá a extensão de determinados locais de malignidades mensuráveis – aumento de volume de linfonodos, do baço ou do fígado, por exemplo –, bem como a força muscular do paciente, a existência de possíveis efusões (derrames) malignas e

possíveis neuropatias centrais ou periféricas que refletem doença metastática ou síndromes paraneoplásicas. A função mais importante do exame físico é proporcionar ao médico assistente a percepção inicial de bem-estar, ou de falta deste, antes do início da terapia.

| Tabela 169.1 | Escalas de capacidade funcional de Karnofsky e Zubrod. |
|---|---|
| ***ESCALA DE CAPACIDADE FUNCIONAL DE KARNOFSKY*** | |
| **VALOR** | **NÍVEL DE CAPACIDADE FUNCIONAL** |
| 100 | Normal, sem queixas, sem evidências de doença |
| 90 | Capaz de realizar atividade normal, sinais ou sintomas leves da doença |
| 80 | Atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas de doença |
| 70 | Cuida de si próprio, incapaz de realizar atividade normal ou de realizar trabalho ativo |
| 60 | Necessita de assistência ocasional, mas consegue dar conta da maior parte das necessidades |
| 50 | Precisa de assistência considerável e de assistência médica frequente |
| 40 | Incapacitado, necessita de cuidados e assistência especiais |
| 30 | Incapacidade substancial; hospitalização é indicada, embora a morte não seja iminente |
| 20 | A hospitalização é necessária; muito enfermo, tratamento de suporte ativo é necessário |
| 10 | Moribundo; processos fatais progredindo rapidamente |
| 0 | Morto |
| ***ESCALA DE CAPACIDADE FUNCIONAL DO EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ZUBROD)*** | |
| **CAPACIDADE FUNCIONAL** | **DEFINIÇÃO** |
| 0 | Assintomático |
| 1 | Sintomático; deambulando livremente |
| 2 | Sintomático; acamado < 50% do dia |
| 3 | Sintomático; acamado > 50% do dia |
| 4 | Acamado |

## Procedimentos diagnósticos

Uma lesão que foi observada em um exame físico, ou após exames radiográficos ocasionados por resultados laboratoriais anormais, com frequência será submetida a biopsia percutânea para a avaliação histopatológica. É crítico que as amostras obtidas por biopsia sejam representativas do tumor como um todo e de dimensões suficientes para que avaliações específicas (p. ex., colorações imuno-histológicas especiais, citometria de fluxo, citogenética, análises hormonais, testagem molecular) possam ser realizadas antes de ser iniciado o tratamento. Se

houver dúvidas a respeito de a lesão ser benigna ou maligna ou de sua classificação adequada, deve-se considerar biopsias adicionais, e solicitação de parecer de um patologista de referência pode ser indicada.

Mais recentemente, a testagem molecular trouxe novas possibilidades para o diagnóstico precoce de processos malignos assintomáticos. Por exemplo, um pequeno número de casos de câncer oculto pode ser subsequentemente diagnosticado em gestantes cujos resultados de exames pré-natais não invasivos demonstram discordância com o cariótipo fetal.[1]

O recente surgimento de uma ampla variedade de agentes com alvos moleculares e imunoterapêuticos ativos em tumores sólidos (ver uma lista abreviada na Tabela 169.2 e a lista completa na e-Tabela 169.1) enfocou na renovação da atenção para a obtenção de tecido suficiente dos pacientes para que sejam realizados os exames moleculares essenciais (sequenciamento do DNA, análises de expressão do RNA, FISH [hibridização *in situ* fluorescente] e caracterização imunológica) necessários para determinar a escolha do tratamento. Embora os tumores removidos por ressecção cirúrgica como rotina tenham dimensões suficientes para possibilitar todos os exames diagnósticos, o envolvimento ativo de um radiologista intervencionista ou endoscopista qualificado com frequência é necessário para produzir tanto o volume quanto o número de biopsias tumorais necessárias para a tomada de decisões sobre a terapia anticâncer moderna. Raramente existe a necessidade de instituir terapia tão rápida que impeça a realização de avaliações adequadas. Para alguns locais tumorais, tal como o cólon (ver Capítulo 184), existe uma histologia predominante, mas as características moleculares críticas do tumor (existência ou não de um oncogene *Ras* mutante) podem definir a terapia; em outros, como no pulmão (Capítulo 182), a distinção entre o câncer de pulmão de pequenas células e o câncer de pulmão de não pequenas células é crítica para o tratamento. No caso do câncer de mama (Capítulo 188), o médico assistente está interessado em diversos fatores, como histologia, grau tumoral, existência (e seu grau) ou não de proteínas receptoras de estrogênio e progesterona, superexpressão excessiva de HER2/neu, bem como outras características moleculares. Além disso, a rapidamente crescente sofisticação do diagnóstico molecular começou a melhorar o potencial de localização dos cânceres de origem primária desconhecida (ver a seção Câncer de origem primária desconhecida adiante neste capítulo).

**e-Tabela 169.1** Lista completa dos fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento sistêmico do câncer.*

| NOME DO FÁRMACO | CLASSE E/OU MECANISMO DO FÁRMACO | FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO | TOXICIDADE |
|---|---|---|---|
| Abemaciclib | Inibidor de quinase ciclina-dependente | Evitar uso concomitante com cetoconazol, reduzir inibidores de CYP3A, evitar uso concomitante de indutores fortes e moderados de CYP3A | Diarreia, citopenias, doença pulmonar intersticial, hepatotoxicidade, náuseas, vômitos, dor abdominal, infecções, fadiga, cefaleia, alopecia |
| Acalabrutinibe | Inibidor da quinase de Bruton | Evitar uso concomitante de inibidores da bomba de prótons e inibidores ou indutores fortes de CYP3A; evitar quando pacientes apresentam comprometimento hepático grave | Infecção oportunista, citopenias, taquiarritmias atriais, cefaleia, diarreia, dor musculoesquelética |
| Acetato de abiraterona | Inibe a biossíntese do androgênio | Não administrar com alimentos; inibe CYP2D6 | Edema ou desconforto articular; edema; |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | monitorar as enzimas hepáticas |
| Acetato de gosserrelina | LHRH que inibe a função do eixo hipofisário-gonadal; causa síndrome de abstinência hormonal esteroide dos tecidos dependentes, incluindo células do câncer de próstata e de mama | Após injeção SC no tecido adiposo, o depósito do fármaco é lentamente liberado ao longo de 28 dias, alcançado seu máximo em 12 a 15 dias; a meia-vida de eliminação é de 4 h, e o fármaco não é consideravelmente metabolizado; a excreção é quase totalmente renal | A toxicidade é leve; os efeitos adversos endócrinos são os mais proeminentes e incluem fogachos, diminuição da libido, disfunção erétil, ginecomastia, amenorreia e sangramento vaginal acentuado; outras toxicidades incluem exacerbações da dor inicialmente durante o tratamento nos locais de doença, sensibilidade nos locais de injeção, cefaleia, náuseas, depressão e elevação dos níveis de colesterol |
| Acetato de leuprolida – acetato de leuprorrelina | Agonista do hormônio de liberação de gonadotropina, que atua paradoxalmente desligando a liberação hipofisária de gonadotropinas com a exposição crônica; isto resulta em queda significativa dos estrogênios e androgênios gonadais e na inibição do crescimento de | Após injeção SC, cerca de 90% do fármaco são finalmente absorvidos; a forma de depósito do fármaco é absorvida lentamente ao longo de dias, enquanto a solução injetável é absorvida ao longo de algumas horas; a meia-vida de eliminação do fármaco, uma vez no soro, é de 3 h; o metabolismo e a excreção não estão bem definidos, mas não são clinicamente importantes | Habitualmente bem tolerado, mas os efeitos adversos podem afetar muitos sistemas, incluindo o endócrino (fogachos, disfunção erétil, ginecomastia, sensibilidade mamária, diminuição da libido, amenorreia, vaginite atrófica, elevação dos níveis séricos de colesterol); o sistema digestório (náuseas, constipação |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | neoplasias hormônio-dependentes | | | intestinal, anorexia, diarreia); o fígado (elevação de transaminases); tegumentar (erupção cutânea, alterações na composição dos pelos do corpo, prurido); e neuropsiquiátrico (insônia, depressão, labilidade emocional, letargia, perda de memória); cardiotoxicidade significativa é rara |
| Acetato de medroxipro-gesterona | Agente progestogênico esteroide | Boa biodisponibilidade oral; é metabolizado no fígado em metabólitos inativos e apresenta meia-vida de eliminação de até 60 h; o fármaco precursor e os metabólitos são excretados na urina e na bile | As toxicidades são principalmente constitucionais e não dose-limitantes; incluem alterações menstruais, amenorreia, ginecomastia, fogachos, edema, ganho de peso, fadiga, acne, hirsutismo, ansiedade, depressão, transtornos do sono e cefaleia; náuseas, reações cutâneas significativas ou alergia, icterícia e tromboflebite são incomuns | Aprovado pela FDA para o tratamento de carcinoma endometrial ou de células renais avançado; também ocasionalmente utilizado para câncer de mama ou de próstata |
| Acetato de megestrol | Agente progestogênico esteroide | Bem absorvido VO, metabolizado no fígado em compostos inativos; meia-vida de 15 a 20 h | As toxicidades são semelhantes às de outras progestinas, conforme observado | Aprovado pela FDA para tratamento de carcinomas mamário e endometrial; também |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | anteriormente; incluem alterações menstruais, fogachos, edema, ganho de peso, fadiga, acne, hirsutismo, ansiedade, depressão, transtornos do sono e cefaleia; também pode ocorrer polaciúria; náuseas, vômitos, diarreia, erupção cutânea ou alergia, icterícia e tromboflebite são incomuns | utilizado para carcinoma de células renais e para a estimulação do apetite na doença causada pelo HIV e em pacientes com câncer |
| Ácido zoledrônico | Inibidor de bisfosfonatos em metástases ósseas | O ácido zoledrônico não é absorvido satisfatoriamente pelo sistema digestório e, portanto, é administrado em infusão IV; não é metabolizado e é excretado pelos rins; apresenta meia-vida de eliminação terminal plasmática de aproximadamente 150 h | Em geral é bem tolerado; o efeito adverso à infusão mais comum é a febre, que normalmente é leve e tratável; náuseas e constipação intestinal também são comuns; dispneia, fadiga, dor difusa, erupção cutânea e cefaleia são incomuns; insuficiência renal é incomum e em geral reversível após a descontinuação do fármaco, embora seja mais provável quando são | Aprovado pela FDA para tratamento da hipercalcemia da malignidade e para a prevenção de fraturas patológicas no mieloma múltiplo e em tumores sólidos com metástases ósseas conhecidas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | usadas doses superiores à dose de 4 mg aprovada e recomendada pela FDA | |
| Afatinibe | Inibidor covalente seletivo de EGFR, HER2 e HER4; inibe o tipo selvagem e mutantes selecionados do EFGR | Interage com inibidores da P-gp, o que pode requerer a redução da dose; reduzir a dose em caso de disfunção renal moderada | Erupção acneiforme; hipopotassemia; diarreia, estomatite e náuseas; alteração das provas de função hepática; diminuição da depuração (*clearance*) da creatinina | Primeira linha para CPNPC com mutação de deleções do éxon 19 ou éxon 21 (L858R) do EGFR, conforme detectado por meio de exames complementares apropriados |
| Aldo-trastuzumabe entansina | Conjugado de anticorpo-fármaco com alvo molecular em HER2; composto por trastuzumabe ligado de modo covalente a um derivado maitansina (DM1) com propriedades inibitórias de microtúbulos; após a ligação a HER2, é internalizado com a liberação de DM1 e a interrupção da tubulina | Metabolizado no fígado por CYP3A4 | Hepatotoxicidade; disfunção ventricular esquerda; reação à infusão; pneumonite; supressão ao hemograma | Câncer de mama metastáti HER2-positivo tratado anteriorm com trastuzun e um taxa |
| Alectinibe | Inibidor da tirosinoquinase que inibe anormalidades no gene ALK e mutações de RET; pode | Metabolismo hepático pelo CYP3A4; excretado nas fezes | Bradicardia; elevações de CPK; pneumonite intersticial | CPNPC metastáti ALK-posi progressi com crizotinib |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | inibir determinadas mutações de ALK posteriores ao tratamento com crizotinibe | | | |
| Alentuzumabe | Anticorpo monoclonal contra CD52 nos linfócitos B e outras células imunes; induz ADDC após a ligação | Meia-vida longa; nenhum ajuste com base na idade | Reações à infusão; mielossupressão prolongada, anemia hemolítica e trombocitopenia imune; imunossupressão e infecção; arritmias cardíacas | LLC de célu B |
| Alpelisibe | Inibidor de PI3 quinase | Evitar uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4, inibidores de proteína de resistência de câncer de mama, substratos de CYP2C9 | Hipersensibilidade grave, hiperglicemia, pneumonite, elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas, diarreia | Em combin com fulvestran para mulheres após a menopau homens c câncer de mama positivo p receptor hormônic HER2-negativo PIK3CA-mutado avançado metastáti |
| Altretamina, hexametilmelamina, HMM | Agente alquilante | Bem absorvida VO, metabolizada no fígado; meia-vida de 4 a 13 h; o metabolismo pode ser retardado por cimetidina ou intensificado por fenobarbital | A mielossupressão é dose-limitante; leucopenia, trombocitopenia, náuseas e vômitos são comuns; neurotoxicidade, incluindo confusão, letargia, fraqueza e alterações sensoriais, é comum | Carcinoma ovariano refratário |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Amifostina, WR-2721, | Citoprotetor; removedor de radicais livres | Após infusão IV, é metabolizada em um metabólito tiol, que é responsável por sua atividade benéfica | A hipotensão transitória é dose-limitante; náuseas, vômitos e sonolência são comuns; podem ocorrer espirros, hipocalcemia e ruborização | Pré-tratame com cisplatina como citoprotet para med óssea, rin nervos; ú também outros alquilante também aprovada pela FDA como pro contra radiação reduzir a xerostom |
| Anastrozol | Inibidor da aromatase não esteroide; bloqueia seletivamente a produção de estrogênio | Bem absorvido pelo sistema digestório; níveis plasmáticos máximos em 2 h; a meia-vida é de 50 h; substancialmente metabolizado no fígado; apesar de a depuração hepática e renal ser importante, nenhum ajuste é necessário em caso de disfunção destes órgãos, em virtude do amplo índice terapêutico deste fármaco | Muito bem tolerado; astenia, cefaleia, e fogachos ocorrem em menos de 15% das mulheres; diarreia, dor abdominal, anorexia, náuseas e vômitos ocorrem em 10% ou menos; foi relatada tromboflebite | Como terap adjuvante câncer de mama e tratamen mulheres pós-menopau com carcinom mamário progredir enquanto estavam sendo tratadas tamoxifen |
| Apalutamida | Inibidor de receptor de androgênios | Se não foi realizada orquiectomia previamente, prescrever concomitantemente um análogo de hormônio liberador de gonadotropina | Eventos cardiovasculares isquêmicos , fratures, fadiga, artralgia, erupção cutânea, diminuição do apetite, quedas, perda ponderal, hipertensão arterial sistêmica, fogachos, diarreia | Câncer de próstata resistente castração não metastáti ou cânce próstata sensível castração metastáti |
| Asparaginase *Erwinia* | Substituta para a | Não caracterizados | Reações de | LLA |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *chrysantemi* | enzima de ocorrência natural | | hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia | |
| Atezolizumabe | Anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao ligante 1 de morte programada (PD-L1), realizando a regulação descendente da função antilinfócitos T | Nenhum ajuste da dose para formas leves de insuficiência renal ou hepática | Erupção cutânea; endocrinopatias; hepatite imune, pancreatite, pneumonite, colite, insuficiência suprarrenal, diabetes melito; edema periférico; fadiga; febre | Pacientes com CPNPC com progressão da doença após terapia com agentes platinantes; pacientes com câncer urotelial avançado inelegíveis para ou que progrediram após terapia com platina |
| Avapritinibe | Inibidor de PDGFRA quinase | Evitar uso concomitante de inibidores fortes e moderados de CYP3A e de inibidores fortes ou moderados de CYP3A | Hemorragia intracraniana, comprometimento cognitivo, edema, náuseas, fadiga/astenia, vômitos, diarreia, alterações da cor do cabelo, aumento do lacrimejamento, dor abdominal, constipação intestinal, erupções cutâneas, tontura | Tumores estromais gastrintestinais metastáticos ou não ressecáveis com uma mutação no éxon 18 de PDGFRA |
| Avelumabe | Anticorpo de bloqueio do ligante 1 de morte programada (PD-L1) | Pode causar lesão fetal | Pneumonite imunomediada, hepatite, colite, endocrinopatias, nefrite; fadiga; dor musculoesquelética; erupção cutânea; diarreia | Pacientes adultos e pediátricos (12 anos ou mais) com carcinoma de células de Merkel metastático |
| Axitinibe | Evitar uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A ou reduzir a dose | Diminuir a dose em 50% para inibidores de CYP3A, comprometimento renal e hepático | Diarreia, hipertensão arterial, fadiga, náuseas | Carcinoma de células renais avançado após falha de tratamento |
| Azacitidina | Antimetabólito; induz a hipometilação | Não biodisponível VO; metabolizado pelo fígado e | A mielossupressão é dose-limitante; leucopenia, | Síndromes mielodisplásicas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | do DNA, seja induzindo a apoptose ou restaurando a função normal; em doses mais altas, atua como um análogo à citidina | excretado na urina; meia-vida de eliminação de 4 h | trombocitopenia e elevação transitória das provas de função hepática são comuns; náuseas, vômitos e dor abdominal são comuns | |
| Bacilo de Calmette-Guérin, BCG | Imunoestimulante/vacina; induz resposta imune celular no local de instilação | O BCG é uma cultura bacteriana viva atenuada; não penetra no corpo na forma viável; não apresenta destino farmacocinético detectável; em casos raros, o tratamento resulta em infecção clínica, indicando a invasão do corpo até a circulação sistêmica a partir do local de administração | Os sinais/sintomas urinários predominam, incluindo disúria, hematúria, hesitação, urgência, polaciúria e infecção secundária; outras toxicidades incluem febre, calafrios, mal-estar, mialgias/artralgias, anorexia, náuseas, vômitos e anemia; infecção micobacteriana clínica é rara e, em geral, só é observada em pacientes imunocomprometidos | Instilaç intra o câ bexi inva remo tumo papi tamb utiliz algu prog vaci expe com adju vaci |
| Belantamabe mafodotina (blmf) | Conjugado de anticorpo direcionado para antígeno de maturação de linfócito B e inibidor de microtúbulo | Meia-vida de 12 a 14 dias | Alterações do epitélio corneano (perda visual importante), trombocitopenia, reações relacionadas a infusão, náuseas, pirexia | Mielom recid refra de 4 prév um a mon CD3 inibi prot um a imun |
| Belinostate | Inibidor da histona desacetilase; resulta no acúmulo de grupos acetil em histonas e proteínas não histonas, causando parada do ciclo celular e apoptose | Metabolismo hepático via UGT1A1 e CY2A6; excretado na urina | Mielossupressão; edema periférico e prolongamento do intervalo QT; erupção cutânea; náuseas e vômitos; fadiga | Recaíd linfo célu perif |
| Bendamustina | Agente alquilante | Reduzir a dose em | Náuseas, pirexia, | LLC e |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | caso de hematotoxicidade | vômitos, anormalidades hematológicas | Hod célu |
| Bevacizumabe | Anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga a todas as formas de VEGF, evitando a ligação aos seus receptores | Administrado por infusão IV; a meia-vida é de 20 dias; o destino do fármaco precursor e dos metabólitos é desconhecido | Astenia, dor, náuseas/vômitos, diarreia, anorexia, estomatite, dermatite, hipertensão arterial, proteinúria; raras reações relacionadas à infusão; hemoptise, hemorragia, retardo na cicatrização de ferimentos, perfurações GI; aumento do risco de eventos tromboembólicos graves ou fatais | Cânce meta CPN carc célu |
| Bexaroteno | Retinoide sintético, agente de diferenciação | Boa disponibilidade oral, que aumenta com refeição com alto teor de gorduras; metabolizado no fígado em metabólitos oxidativos pelo citocromo P450 3A4, glicuronidado, eliminado na bile | A hiperlipidemia é dose-limitante e deve ser monitorada durante a terapia e corrigida conforme apropriado; prurido, leucopenia, diarreia, fadiga, cefaleia e elevação das provas de função hepática também podem ser dose-limitantes; erupção cutânea, edema, febre, calafrios e náuseas são incomuns; sangramento excessivo e dorsalgia ou dor abdominal são raros | Linfom de c (mic fung refra míni tera |
| Bicalutamida | Antiandrogênio não esteroide | Bem absorvida VO; alta ligação às proteínas plasmáticas; convertida em metabólitos inativos no fígado por oxidação e glicuronidação; meia-vida de muitos dias | Os sinais/sintomas constitucionais predominam, incluindo fogachos, diminuição da libido, depressão, ganho de peso, edema, ginecomastia, dor no local da doença precoce (reação de exacerbação) e | Cânce prós está com com agor LHR |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | constipação intestinal; náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e tontura são incomuns; dispneia, anemia, febre e erupções cutâneas são raras | |
| Binimetinibe | Inibidor de proteinoquinase mitógeno-ativada 1 e 2 | Reduzir a dose em caso de comprometimento hepático moderado ou grave | Miocardiopatia, retinopatia, doença pulmonar intersticial, hepatotoxicidade, rabdomiólise | Melanoma irressecável ou metastático com mutação V600E ou V600K de BRAF |
| Bleomicina | Antibiótico antitumoral; causa degradações nos filamentos do DNA diretamente nas células normais e neoplásicas | Após infusão IV, apresenta meia-vida de eliminação de 3 a 5 h; a bleomicina é metabolizada de modo incompleto por aminopeptidases intracelulares; é excretada nos rins como fármaco inalterado e metabólitos | A toxicidade pulmonar, incluindo fibrose reversível e irreversível, é dose-limitante; outras toxicidades comuns incluem febre, calafrios, erupção cutânea, esfoliação e anorexia; náuseas, vômitos, mielossupressão, anafilaxia e mucosite são raros | Tumores de células germinativas, doença de Hodgkin e cânceres espinocelulares; uso *off-label* para melanoma, câncer ovariano e sarcoma de Kaposi; também utilizada como agente esclerosante para efusões (derrames) pleurais ou pericárdicas malignas |
| Blinatumomabe | Ativador de linfócitos T biespecífico (BiTE), que consegue se ligar a CD3 em linfócitos T e CD19 em linfócitos B, levando à liberação de citocinas que podem intensificar a lise de células CD19-positivas | Nenhum ajuste da dose em caso de disfunção renal ou hepática leve a moderada; interrupção da terapia por causa de hepatotoxicidade | Síndrome de liberação de citocinas; neurotoxicidade; edema e disfunção cardiovascular; erupção cutânea; mielossupressão e infecção; hepatotoxicidade e pancreatite; náuseas e vômitos | LLA de células B refratário ou com recaída |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Bortezomibe | Inibidor de proteassoma | Metabolizado no fígado por CYP2C19 e 3A4; reduzir a dose para disfunção hepática | Cardiovascular; neuropatia periférica; erupção cutânea; náuseas e diarreia | Mieloma múltiplo; linfoma de células do manto |
| Bosutinibe | Inibidor de quinase | Administrar com alimento; reduzir a dose para 200 mg em caso de comprometimento hepático; substrato para CYP3A | A toxicidade GI deve ser monitorada; mielossupressor | LMC cromossomo Filadélfia-positiva, resistente ou intolerante à terapia anterior |
| Brentuximabe vedotina | Conjunto de anticorpos direcionados para CD30 | Monitorar os pacientes em uso de indutores ou inibidores de CYP3A4 | Leucoencefalopatia multifocal progressiva; neuropatia periférica; neutropenia | Linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico de grandes células |
| Brigatinibe | Inibidor multiquinases | Interage com inibidores fortes de CYP3A; exige redução da dose; evitar o consumo de suco de toranja | Hipertensão arterial; erupção cutânea; fadiga; elevação das provas de função hepática | CPNPC ALK-positivo para pacientes que progrediram com crizotinibe |
| Busserrelina, HOE766 | Agonista do LHRH; inativa a secreção de LH e FSH, provocando castração química | Proteólise intravascular e extravascular | Reações de exacerbação, que podem ser prevenidas; sintomas de castração, como fogachos e diminuição da libido, são comuns; outros sinais/sintomas inespecíficos incluem cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação intestinal e fraqueza | Câncer de próstata |
| Bussulfano, BSF | Agente alquilante | Excelente biodisponibilidade oral, com níveis séricos máximos | A mielossupressão, parcialmente crônica e cumulativa, é | Oral: tratamento paliativo da leucemia mieloide |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ocorrendo em aproximadamente 1 h; meia-vida de eliminação de 2,5 h; parcialmente metabolizado no fígado; fármaco precursor e metabólitos excretados na urina; também disponível IV | dose-limitante; outros efeitos tóxicos comuns incluem náuseas, vômitos, anorexia, mucosite, hiperpigmentação e elevação das provas de função hepática (ou doença veno-oclusiva hepática nas doses de transplante); neurotoxicidade, incluindo borramento visual, tontura e confusão, e doença pulmonar intersticial são menos comuns | (mieloide, mielocítica, granulocítica) crônica; IV: em combinação com ciclofosfamida, como um agente condicionante antes do transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênicas para a LMC |
| Cabazitaxel | Inibidor de microtúbulos | Cautela se pacientes estiverem em uso de indutores ou inibidores fortes de CYP3A | Neutropenia e hipersensibilidade | Câncer de próstata refratário a hormônios metastático quando o docetaxel falha |
| Cabozantinibe | Inibe muitas tirosinoquinases de receptores; antiangiogênico | Meia-vida de 55 h; administrar com alimento | Perfurações, fístulas e hemorragia | Câncer de tireoide medular metastático; carcinoma de células renais avançado |
| Calaspargase | Enzima asparagina-específica | Evitar em caso de comprometimento hepático grave ou hipersensibilidade prévia à L-asparaginase | Hepatotoxicidade, pancreatite, anormalidade da coagulação | TODAS as pessoas ≤21 anos de idade |
| Capecitabina | Profármaco antimetabólito oral | Prontamente absorvida pelo sistema digestório, metabolizada in vivo em fluoruracila no fígado pela | A mielossupressão e a eritrodisestesia palmoplantar são dose-limitantes; diarreia, fadiga, estomatite e hiperbilirrubinemia | Câncer de mama metastático e câncer colorretal metastático; também utilizada no câncer |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | carboxilesterase e citidina desaminase e, em seguida, nos tecidos periféricos e no tecido tumoral pela timidina fosforilase | são incomuns; náuseas, vômitos e erupção cutânea são raros | espinocelular de cabeça e pescoço |
| Capmatinibe | Inibidor de MET quinase | Evitar uso concomitante de indutores fortes e moderados de CYP3A | Doença pulmonar intersticial, hepatotoxicidade, fotossensibilidade, edema periférico, náuseas, vômitos, dispneia | CPNPC metastática com mutação (*skipping*) de éxon 14 de MET |
| Carboplatina CBDCA | Alquilante atípico; produz ligações cruzadas intrafilamentos e interfilamentos no DNA por meio de pontes de associação com a molécula de platina, levando à degradação do filamento de DNA durante a replicação | Rapidamente degradada na corrente sanguínea após a infusão IV, com meia-vida terminal de 2,5 h; é amplamente depurada pelos rins na forma de fármaco inalterado | Hemorragia; trombocitopenia | Câncer ovariano e muito utilizada no câncer testicular, em cânceres espinocelulares de cabeça e pescoço e do colo do útero, e câncer de pulmão |
| Carfilzomibe | Inibidor de proteassoma | Interações medicamentosas são improváveis; nenhum ajuste em caso de comprometimento renal; nenhuma experiência com comprometimento hepático | Fadiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, dispneia, diarreia e pirexia; monitorar em relação a reações cardíacas, pulmonares, de lise tumoral, à infusão e trombocitopenia | Mieloma múltiplo |
| Carmustina, BCNU, bis-cloronitrosureia | Agente alquilante da classe nitrosureia; | Após infusão IV, é rapidamente absorvido pelos | A mielossupressão é lenta no início, e cumulativa e | Melanoma, câncer de estômago, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | mecanismo independente do ciclo celular | tecidos, incluindo o SNC; substancialmente metabolizado no fígado; a meia-vida sérica é de somente 15 a 20 min | dose-limitante; náuseas e vômitos são comuns, podendo ser graves; podem ser observadas hiperpigmentação e nefrotoxicidade; doença pulmonar intersticial, incluindo fibrose, é rara, mas pode ocorrer com qualquer dose; as doses de transplante podem causar hepatotoxicidade grave e toxicidade pulmonar mais frequente | câncer de cólon e câncer hepático; aprovada pela FDA para tumores cerebrais, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, linfoma; também utilizada para câncer de mama |
| Casmustina em disco (*wafer*) impregnado, polifeprosana 20 com implante de carmustina | Mecanismo de administração inédito para o agente alquilante nitrosureia clássico | Mais de 70% do copolímero são degradados em aproximadamente 3 semanas; exposição sistêmica mínima à carmustina | Nenhuma | Em pacientes com glioma maligno de grau alto recentemente diagnosticado, como adjuvante à cirurgia e à radioterapia; além disso, em pacientes com glioblastoma multiforme recidivante, como adjuvante à cirurgia |
| Cemiplimabe | Anticorpo bloqueador de PD-1 | Risco aumentado de infecção grave; pode causar dano fetal | Pneumonite imunomediada, colite, hepatite, endocrinopatias, reações dermatológicas | Carcinoma espinocelular cutâneo metastático ou doença localmente avançado em pacientes que não são candidatos à cirurgia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | curativa ou radioterapia |
| Ceritinibe | Inibidor da tirosinoquinase de ALK, bem como ROS1; também inibe IGF-IR e o receptor de insulina | Metabolizado por CYP3A no fígado; reduzir a dose se houver administração concomitante de inibidores fortes de CYP3A | Bradicardia; prolongamento do intervalo QTc; náuseas, vômitos; hiperglicemia; pneumonite intersticial | CPNPC ALK-positivo (confirmado por exame complementar apropriado); demonstrou atividade em modelos de xenoenxerto de CPNPC resistente ao crizotinibe |
| Cetoconazol | Agente antifúngico oral, que também atua como antagonista de androgênio em doses altas | O cetoconazol apresenta boa biodisponibilidade oral; seu nível plasmático alcança seu máximo em aproximadamente 2 h; apresenta meia-vida terminal de aproximadamente 8 h; é metabolizado no fígado em diversos metabólitos inativos; os metabólitos são excretados na bile | Este fármaco não é estritamente um antineoplásico e, em geral, é muito bem tolerado; náuseas, vômitos, cefaleia, tontura, febre, calafrios, disfunção erétil, ginecomastia, leucopenia, anemia hemolítica, urticária e anafilaxia são todos raros; a hepatotoxicidade também é rara; foi fatal em casos incomuns; a administração com terfenadina e astemizol resultou em prolongamento do intervalo QT, arritmias e mortes em casos raros; podem ocorrer outras interações medicamentosas | Aprovado pela FDA para infecções fúngicas, primariamente por leveduras; utilizado em doses de até 1.200 mg/dia para o câncer de próstata dependente ou independente de androgênio |
| Cetuximabe | Anticorpo monoclonal humanizado recombinante com alvo | Metabolismo pouco compreendido; meia-vida de 5,7 dias, com depuração | Reação à infusão, caracterizada por dispneia de início rápido, febre, calafrios, urticária, | Câncer colorretal metastático, câncer de cabeça e pescoço em |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | molecular em EGFR; inibe de modo competitivo a ligação ao fator do crescimento; inibe a autofosforilação e a sinalização celular | mínima pelos rins ou pelo fígado | ruborização, angioedema e hipotensão, é observada em 40 a 50% dos pacientes; a erupção acneiforme é comum; sintomas constitucionais; hipomagnesemia; a doença pulmonar intersticial é rara | combinação com radioterapia |
| Ciclofosfamida | Agente alquilante | Metabolizada em sua espécie alquilante ativa por oxidases de função mista em microssomos hepáticos, incluindo CYP2A6 e 3A4; diminuição da ativação na disfunção hepática grave | Mielossupressão; imunossupressão; cistite hemorrágica; miocardite; pneumonite; malignidades secundárias; infertilidade; hiponatremia; doença veno-oclusiva; náuseas e vômitos; mucosite | Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin; leucemias; câncer ovariano; câncer de mama; retinoblastoma; neuroblastoma |
| Cisplatina – cDDP, DDP, cis-diaminediclo-roplatina (II) | Alquilante atípico; produz ligações cruzadas intrafilamentos e interfilamentos no DNA por meio de pontes de associação com a molécula de platina, levando à degradação do filamento de DNA durante a replicação | Após a infusão IV, ocorre rápida distribuição aos tecidos, apresenta ligação às proteínas superior a 90% | A nefrotoxicidade é dose-limitante para uma dose individual, e a neurotoxicidade, especialmente neuropatia periférica dolorosa, é dose-limitante para as doses cumulativas; a mielossupressão é leve; náuseas e vômitos são comuns, mas tratáveis, e anorexia e diarreia são comuns; ototoxicidade cumulativa também é comum; perda | Utilizada para quase todas as classes de tumores sólidos e linfomas; aprovada pela FDA para câncer testicular, câncer de ovário e carcinoma de células de transição |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | renal crônica de magnésio e potássio é comum e, por vezes, irreversível; pode ser observada elevação das transaminases hepáticas, enquanto alopecia e anormalidades na condução cardíaca são raras; perfusão renal e débito urinário adequados são críticos para minimizar a nefrotoxicidade; portanto, são utilizadas pré-hidratação e hidratação pós-tratamento adequada, geralmente com solução de NaCl a 0,9% com ou sem manitol, potássio e magnésio | |
| Citarabina | Antimetabólito que inibe a DNA polimerase após a ativação em seu nucleotídio trifosfato, é incorporada ao DNA e RNA, e bloqueia a progressão do ciclo celular da fase G1 à S | Metabolizada no fígado e excretada pelo rim | Mielossupressão; imunossupressão; toxicidade para o SNC, cardíaca e pulmonar; infecção; febre; dor óssea e torácica e erupção cutânea horas após a administração (síndrome de Ara-C); náuseas, diarreia; mucosite; disfunção hepática | LMA em adultos e crianças |
| Cladribina | Antimetabólito da purina; | Ajuste posológico em caso de | Fadiga, cefaleia; erupção cutânea; | LMA; LLC; linfoma de células do |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ativada pela desoxicitidina quinase e incorporada ao DNA, resultando em degradações de filamentos do DNA | disfunção renal | náuseas; mielossupressão; infecção; febre | manto |
| Clofarabina | Antimetabólito da purina; inibe a ribonucleotídio redutase, afetando a síntese do DNA; também altera as membranas mitocondriais, intensificando a apoptose | Eliminada pelo rim; a depuração diminui na medida em que a depuração da creatinina é reduzida | Supressão do hemograma; erupção cutânea; síndrome de extravasamento capilar; taquicardia e hipotensão; náuseas ou vômitos; diarreia; cefaleia; alteração das provas de função hepática; infecção e febre | LLA em adultos na recaída; LMA adulta refratária em pacientes < 70 anos |
| Clorambucila | Agente alquilante; independente do ciclo celular | Excelente biodisponibilidade oral; nível plasmático máximo em 1 h; meia-vida de 1 a 2 h; substancialmente metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos | A mielossupressão é dose-limitante e universal, e pode ser cumulativa; náuseas, vômitos e diarreia são leves e incomuns; ocorrem esterilidade e alopecia na minoria dos pacientes; fibrose pulmonar e efeitos adversos neurológicos são razoavelmente raros | LLC e linfomas de grau baixo; também utilizada para macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo, leucemia de células pilosas (tricoleucemia) e raramente em alguns tumores sólidos |
| Cobimetinibe | Inibidor de MEK1 e MEK2 na cascata de MAPK | Destoxificado no fígado por CYP3A4 e UGT2B7; o uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A4 deve ser evitado; excretado nas fezes | Cardiotoxicidade; rabdomiólise; erupção cutânea; retinopatia; sangramento | Melanoma metastático ou não ressecável para pacientes com mutações BRAF V600E ou V600K em combinação com vemurafenibe |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Crizotinibe | Inibidor de ALK quinase; também inibe cMET | Evitar uso concomitante de inibidores fortes, indutores ou substratos de CYP3A4 | Hepatotoxicidade; pneumonite; prolongamento do intervalo QT | CPNPC ALK-positivo |
| Dabrafenibe | Inibidor de BRAF quinase; inibe de modo seletivo a quinase com mutação BRAF V600E | Metabolizado na forma ativa por isoformas do CYP no fígado; a absorção é retardada por refeições com alto teor de gorduras | Diminuição da FEVE; erupção cutânea, alopecia, ceratoacantoma e carcinoma espinocelular, eritrodisestesia palmoplantar; hiperglicemia; diarreia; linfopenia e anemia; provas de função hepática anormais | Melanoma metastático ou não ressecável com mutação BRAF V600E ou em combinação com trametinibe quando há mutações BRAF V600E ou V600K; CPNPC se a mutação BRAF V600E for detectada por meio de um exame aprovado pela FDA |
| Dacomitinibe | Inibidor de quinases de receptor de EGFR | Evitar uso de inibidores da bomba de prótons e substratos de CYP2D6 | Doença pulmonar intersticial, diarreia, erupções cutâneas, paroníquia, estomatite, redução do apetite, alopecia, tosse, prurido | Tratamento de primeira linha de CPNPC metastático com mutações de deleção de éxon 19 de EGFR ou de substituição de éxon 21 L858R |
| Daratumumabe | Anticorpo monoclonal humano contra CD38, uma glicoproteína de superfície celular expressada em células de mieloma | Nenhuma redução da dose em caso de insuficiência renal leve | Reações à infusão; mielossupressão; fadiga; náuseas e vômitos; herpes-zóster; dorsalgia; tosse | Mieloma múltiplo, em combinação com dexametasona e lenalidomida ou bortezomibe como terapia de segunda linha |
| Darolutamida | Inibidor de receptor de | Evitar uso combinado de P- | Dano fetal e aborto espontâneo em | Câncer de próstata não |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | androgênios | gp e indutores fortes ou moderados de CYP3A; reduzir a dose em caso de comprometimento hepático moderado ou renal grave | parceiras sexuais, fadiga, dor em extremidades, erupções cutâneas | metastático e resistente a castração |
| Dasatinibe | Inibidor de múltiplas quinases, incluindo Bcr-Abl e Src | Utilizar com cautela em pacientes com comprometimento hepático; inibidores do CYP3A4: podem aumentar os níveis farmacológicos de dasatinibe; evitar ou monitorar cuidadosamente e considerar redução da dose; indutores de CYP3A4 podem diminuir os níveis farmacológicos de dasatinibe; evitar, ou considerar o aumento da dose; antiácidos: podem diminuir os níveis farmacológicos de dasatinibe; evitar administração simultânea; se necessário, administrar o antiácido no mínimo 2 h antes ou 2 h após a dose; antagonistas de H2/inibidores da bomba de prótons: podem diminuir os níveis farmacológicos | Mielossupressão, episódios de sangramento, retenção de líquido, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética e erupção cutânea | Leucemia mieloide crô (LMC) (Ph+ fase crônica LMC Pb+ crônica, acelerada, c na fase de blastos mieloides ou linfoides cor resistência c intolerância terapia ante que inclui imatinibe, ou leucemia linfoblástica aguda cromossom Filadélfia-positiva (LL Ph+) com resistência c intolerância terapia ante |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | de dasatinibe; considerar antiácidos em vez de antagonistas de H2 ou inibidores da bomba de prótons | | |
| Daunorrubicina | Antibiótico antraciclina antitumoral; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Após injeção IV rápida, é amplamente distribuída e metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos; a meia-vida do fármaco precursor é de 18 h, e de 25 h para o metabólito ativo daunorrubicinol | Trata-se de um vesicante; são necessárias precauções; a mielossupressão é dose-limitante; alopecia, náuseas, vômitos e estomatite são comuns; diarreia, erupção cutânea, elevação das provas de função hepática e arritmias transitórias são incomuns; miocardiopatia dose-relacionada é incomum em doses cumulativas inferiores a 400 a 500 mg/m² | LMA e LLA |
| Daunorrubicina, lipossômica | Preparação lipossômica inédita da antraciclina, que modifica a farmacocinética e as toxicidades do fármaco | Os lipossomos são rapidamente depurados do plasma para o interior dos tecidos periféricos; níveis baixos de metabólitos são detectados no plasma, provavelmente em virtude da lenta distribuição do fármaco precursor a partir dos tecidos periféricos para o fígado para o metabolismo; os destinos metabólicos são | Efeitos adversos e perfil de toxicidade mais leves do que com a daunorrubicina convencional; a mielossupressão é leve, mas ainda dose-limitante; síndrome de dorsalgia aguda, sensação de constrição torácica e ruborização podem ocorrer incomumente durante a administração, o tratamento é sintomático; outros efeitos adversos cardíacos são | Sarcoma de Kaposi associado à AIDS; algum experiência outros tumo sólidos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | os mesmos dos fármacos convencionais | raros; erupções cutâneas são raras; náuseas, vômitos e alopecia são raros | |
| Decitabina | Antimetabólito; inibe a DNA metiltransferase, causando hipometilação do DNA; isto pode induzir apoptose ou restaurar a função normal dos genes que controlam a diferenciação e a proliferação celular | Desaminada pela citidina desaminase, encontrada no fígado, em granulócitos, no intestino e no sangue; a meia-vida de eliminação é de 30 min | Mielossupressão; náuseas, vômitos, dor abdominal; sinais/sintomas constitucionais; elevação das provas de função hepática, hiperglicemia, magnésio sérico baixo, potássio sérico baixo; toxicidade respiratória | Síndromes mielodisplás |
| Decitabina e cedazuridina | Combinação de decitabina (inibidor metabólico nucleosídico) e cedazuridina (inibidor de citidina desaminase) | Evitar uso de fármacos metabolizados pela citidina desaminase | Mielossuppressão, constipação intestinal, hemorragia, mialgia, mucosite, artralgia, náuseas, dispneia, diarreia, erupção cutânea, tontura, neutropenia febril, edema, cefaleia, tosse | Síndromes mielodisplás , inclusive previamente tratadas e n tratadas, de novo, e doe secundária |
| Degarrelix | Antagonista do receptor de GnRH | Nenhum ajuste posológico em caso de comprometimento renal ou hepático leve a moderado; interações medicamentosas são improváveis | Reações no local de injeção; fogachos, ganho ponderal, elevação dos níveis séricos de transaminases e GGT; risco de prolongamento do intervalo QT com o uso prolongado | Câncer de próstata |
| Denileucina diftitox | Produto de fusão de peptídio do DNA recombinante, que combina a interleucina-2 e uma toxina diftérica, possibilitando a | Após a administração por via intravenosa, a meia-vida plasmática da denileucina diftitox é de aproximadamente 80 min; estudos | Ampla variedade de efeitos tóxicos, semelhantes aos de outros modificadores da resposta biológica peptídicos, com | Linfoma cutâneo de células T recidivante (micose fungoide) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | especificidade relativa da toxina diftérica em direção às células que expressam o receptor de interleucina-2 | com radiomarcadores demonstram que o fármaco se acumula na vasculatura, no fígado e nos rins, mas seus destinos metabólicos específicos são desconhecidos; foi demonstrado que anticorpos contra o fármaco retardam a sua depuração | hipotensão e outras manifestações da síndrome de extravasamento vascular sendo dose-limitantes; febre, calafrios, edema, erupção cutânea, fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia são comuns; dispneia, tosse, artralgias, mialgias e faringite são incomuns; infecções associadas à administração do fármaco são comuns; arritmias e complicações neurológicas, hepáticas ou renais significativas são raras | |
| Denosumabe | Anticorpo monoclonal; inibidor do ligante de RANK | Nenhum estudo de interação medicamentosa; hipocalcemia mais acentuada quando depuração de creatinina < 30 mℓ/min | Utilizar cálcio e vitamina D para tratar ou prevenir hipocalcemia; fadiga/astenia, hipofosfatemia e náuseas; osteonecrose da mandíbula | Metástases óss de tumores sólidos; não n mieloma múltiplo; tumo ósseo de célu gigantes |
| Dexametasona, Dex, DXM | Corticosteroide que apresenta propriedades pleiotrópicas em diversos tecidos corporais; diretamente tóxico para linfócitos | Bem absorvida pelo sistema digestório; metabolizada no fígado; a meia-vida de eliminação é de 3 a 4 h; a eliminação dos | As toxicidades são compartilhadas com outros corticosteroides e incluem leucocitose, hiperglicemia, alterações do humor, euforia, | Utilizada para tratamento de mieloma múltiplo, LLC LLA, linfoma r Hodgkin, púrpura trombocitopên imune e anem |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | benignos e malignos; potente ação anti-inflamatória | metabólitos é primariamente renal, com algum componente biliar | insônia, aumento do apetite, ganho de peso, dispepsia, exacerbação de úlcera péptica, catarata, supressão suprarrenal, edema e osteoporose | hemolítica autoimune; também utiliza para aliviar os sintomas de metástases cerebrais ou raquimedulare e outros locais metastáticos onde há eden e inflamação; utilizada como medicação antiemética adjuvante |
| Dexrazoxano – ADR-529, ICRF-187 | Agente quelante de ferro que atua como removedor de radicais livres/crioprotetor; disseminado e rápido | O metabolismo é principalmente hepático; a meia-vida é de 3 a 4 h; o fármaco precursor e os metabólitos são excretados pelos rins; comprometimento hepático não estudado; comprometimento renal sugere redução da dose de 50% | Parece agravar discretamente a leucopenia induzida pela doxorrubicina; náuseas e vômitos leves são comuns; febre, estomatite, fadiga, anorexia e hipotensão são incomuns; convulsão, parada respiratória, trombose venosa profunda e hepatotoxicidade significativa são raras | Prevenir a miocardiopati induzida pela doxorrubicina |
| Dinutuximabe | Anticorpo monoclonal contra o dissialogangliosídeo GD2 que é expresso no neuroblastoma; a ligação induz lise celular por meio da ADCC e citotoxicidade mediada pelo complemento | Meia-vida terminal de 10 dias | Reações à infusão; síndrome de extravasamento capilar; síndrome hemolítico-urêmica; anormalidades eletrolíticas; neuropatia e toxicidade ocular | Neurobla risco a combin GM-CS ácido 1 retinoi pacien pediátr alcanç terapia multim de prin |
| Docetaxel, RP-56976 | Taxano | Após a infusão | A mielossupressão | Câncer c |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | semissintético, uma classe de compostos que inibem o aparelho do fuso mitótico por meio da estabilização dos polímeros da tubulina, resultando em morte das células mitóticas | por 1 h, é amplamente distribuído, com meia-vida de eliminação de 1 h e meia-vida terminal de 18 h; a extensão e os subprodutos do metabolismo não são bem compreendidos; a principal via de excreção é biliar | é universal e dose-limitante; a alopecia também é universal; edema e acúmulo de líquido, incluindo efusões pleurais e ascite, são comuns e podem ser dose-limitantes; o acúmulo de líquido é parcialmente prevenível com corticosteroide antes e depois de cada ciclo de docetaxel; neuropatia sensorial ou sensorimotora leve é comum; mucosite e diarreia são comuns e geralmente leves; reações de hipersensibilidade são incomuns e podem ser amplamente preveníveis por pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos; erupção cutânea e elevação das provas de função hepática são incomuns | metast CPNP primei segun |
| Dotatato de lutécio (177Lu) | Análogo de somatostatina radiomarcado | Suspender análogos de somatostatina de ação prolongada pelo menos 4 semanas e octreotida de ação curta pelo menos 24 horas antes de | Mielossupressão, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, crise hormonal neuroendócrina, hipopotassemia | Tumores neuroe gastre hepáti positiv recept somat |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | cada dose; administrar 30 mg de octreotida de ação prolongada via IM 4 a 24 horas após cada dose e octreotida de ação curta para manejo sintomático | | |
| Doxorrubicina, hidroxidaunorrubicina | Antibiótico antraciclina antitumoral; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição de topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Após uma dose IV, é amplamente distribuída nos tecidos e apresenta ligação às proteínas de 70%; é metabolizada no fígado nas formas ativa e inativa; apresenta meia-vida de eliminação de 18 h ou mais; a maior parte do fármaco e dos metabólitos é excretada por via biliar | A doxorrubicina é um vesicante potente e são necessárias precauções contra extravasamento; a mielossupressão é universal e geralmente dose-limitante em cada ciclo individual; a cardiotoxicidade é comum e pode ser dose-limitante, ainda que geralmente seja subclínica; é esperada cardiopatia crônica e cumulativa quando a dose total excede 450 mg/m³; esta toxicidade pode ser reduzida por acréscimo de dexrazoxano ou por infusões mais longas; os efeitos cardíacos agudos, incluindo arritmias, são menos frequentes e imprevisíveis; náuseas e vômitos são comuns, porém tratáveis; diarreia | Aprovada para d câncer utilizad muitos mais c utilizad carcino mamá sarcon adultos sólidos pediátr doença Hodgk linfoma Hodgk ovarian |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | e estomatite são comuns, mas geralmente leves; alopecia, erupção cutânea e hiperpigmentação são comuns | |
| Doxorrubicina, lipossômica | Preparação lipossômica inédita da doxorrubicina antraciclina | A doxorrubicina é metabolizada no fígado; níveis plasmáticos significativos do principal metabólito, doxorrubicinol, não observados com a preparação lipossômica, provavelmente em virtude da distribuição lenta da doxorrubicina livre para o fígado; a meia-vida dos lipossomos no plasma é de 55 h | A mielossupressão é leve, mas dose-limitante; eritrodisestesia palmoplantar é comum e ocasionalmente é grave e dose-limitante; estomatite e náuseas são comuns, mas geralmente leves; a alopecia é incomum; reações à infusão agudas, incluindo dor torácica, dorsalgia, dispneia e sibilos são incomuns | Câncer ovariano metastático recidivante e sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS; também comumente utilizada no câncer de mama metastático e no mieloma múltiplo |
| Durvalumabe | Anticorpo monoclonal humano que inibe a ligação de PD-L1 a PD-1 e CD80, intensificando os efeitos antitumorais dos linfócitos T | Pode ser necessário reduzir ou descontinuar a dose em caso de nefrite ou hepatite relacionadas ao tratamento | Hepatotoxicidade; nefrotoxicidade; erupção cutânea; endocrinopatias; colite e diarreia; reações à infusão; pneumonite | Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático após a progressão com terapia à base de platina |
| Duvelisibe | Inibidor duplo de P13K delta e gama quinases | Evitar uso de indutores fortes de CYP3A, reduzir a dose quando da coadministração de inibidores fortes de CYP3A4 | Hepatotoxicidade, diarreia, neutropenia, erupção cutânea, fadiga, pirexia, tosse, náuseas, infecção das vias respiratórias superiores, pneumonia, dor musculoesquelética, anemia | LLC, linfoma folicular de pequenas células após pelo menos duas terapias prévias |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Elotuzumabe | Anticorpo monoclonal humanizado contra o membro 7 da família de moléculas de ativação linfocítica de sinalização (SLAMF7) expresso nas células de mieloma e NK; medeia a ADCC por intermédio de CD16 | Não há dados que justifiquem redução da dose em caso de disfunção renal | Hepatotoxicidade; reações à infusão; cardiovascular; fadiga e neuropatia periférica; mielossupressão; infecções oportunistas; náuseas e diarreia | Mieloma múltiplo, em combinação com lenalidomida e dexametasona para os pacientes com doença progressiva após 1 a 3 esquemas de tratamento anteriores |
| Enasidenibe (IDHIFA) | Inibidor da enzima isocitrato desidrogenase (IDH2) com alvo molecular nas variantes mutantes da IDH2 R140Q, R172S e R172K, para reduzir os níveis de 2-hidroxiglutarato e restabelecer a diferenciação mieloide | Metabolismo hepático por meio de múltiplas isoformas do CYP e UGTs; excretado primariamente nas fezes; reduzir a dose para bilirrubina > 3 vezes o LSN | Síndrome de diferenciação; febre, angústia respiratória, efusões pleurais e pericárdicas, edema, disfunção de múltiplos órgãos – devem ser tratados com corticosteroides; desequilíbrio eletrolítico; hepatotoxicidade; náuseas, vômitos, diarreia; síndrome de lise tumoral | LMA com mutações de IDH2 definidas por um exame complementar apropriado |
| Encorafenibe | Inibidor de quinase direcionado para os genes BRAF V600E e CRAF | Evitar o uso de inibidores ou indutores fortes ou moderados de CYP3A4, substratos de CYP3A4, contraceptivos hormonais | Prolongamento do intervalo QT, uveíte, fadiga, náuseas, vômitos, dor abdominal, artralgia | Em combinação com binimetinibe, melanoma não ressecável ou metastático uma mutação BRAF V600E; em combinação com cetuximabe, câncer de cólon metastático |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | com mutação BRAF V600E |
| Enfortumabe vedotina | Conjugado de anticorpo direcionado para nectina-4 e inibidor de microtúbulo | Para infusão IV apenas; evitar uso em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave | Hiperglicemia, neuropatia periférico, alterações da visão, reações cutâneas | Câncer urotelial localmente avançado ou metastático apesar de tratamento com platina e inibidor de PD-1 e PD-L1 |
| Entrectinibe | Inibidor de TRK | Evitar uso de indutores moderados e fortes de CYP3A, reduzir a dose em caso de uso de inibidores moderados e fortes de CYP3A | Insuficiência cardíaca, efeitos colaterais no SNC, fraturas ósseas, hepatotoxicidade, hiperuricemia, prolongamento do intervalo QT, distúrbios visuais | CPNPC metastático ROS1-positivo |
| Enzalutamida | Inibidor da sinalização de receptores de androgênio | Administrar com ou sem alimento; substrato de 2C8; outras vias não exigem ajustes | Fadiga, dor musculoesquelética, tontura, fraqueza | Carcinoma de próstata resistente à castração metastático |
| Epirrubicina | Antraciclina; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Metabolizada primariamente pelo fígado; fármaco precursor e metabólitos glicuronidados e excretados na bile muito mais do que por meio da depuração renal; reduzir as doses em caso de disfunção hepática leve a moderada; disfunção hepática grave constitui contraindicação; meia-vida de 30 a 35 h | A mielossupressão é universal e dose-limitante; a alopecia é esperada; é um vesicante, e devem ser adotadas precauções para evitar extravasamento para os tecidos moles adjacentes às veias; náuseas e vômitos são comuns, mas geralmente tratáveis; estomatite é comum; fadiga é comum; disfunção cardíaca detectável em doses cumulativas relativamente mais altas que da | Terapia adjuvante após extirpação cirúrgica de câncer de mama localizado com envolvimento de linfonodos axilares |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | doxorrubicina; leucemia secundária é rara | |
| Erdafitinibe | Inibidor de FGFR quinase | Evitar o uso de inibidores moderados de CYP2C9 ou de inibidores fortes de CYP3A4, Indutores moderados ou fortes de CYP2C9 ou CYP3A4, substratos de CYP3A4, substratos de OCT2 | Retinopatia serosa central, descolamento de epitélio pigmentar retiniano, hiperfosfatemia, estomatite, fadiga, elevação dos níveis séricos de creatinina, diarreia, xerostomia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático com alterações genéticas de FGFR3 ou FGFR2 evoluindo apesar da quimioterapia |
| Eritropoetina, epoetina alfa | Fator de crescimento hematopoético; estimula os precursores eritrocitários | Detectável no plasma por 24 h após a administração; distribuída até o volume que se aproxima do volume sanguíneo total; degradada por proteólise no compartimento sanguíneo; meia-vida de 4 a 27 h; o início do efeito terapêutico demora no mínimo 7 dias; a excreção do peptídio intacto é insignificante | Hipertensão arterial é comum, mas geralmente é leve e não dose-limitante; a dor no local de injeção é comum, mas leve; síndrome gripal e diaforese são incomuns; náuseas e vômitos são raros; foram relatadas convulsões em pacientes dialisados que recebem eritropoetina; pode ocorrer anemia ferropriva após terapia prolongada, e a administração concomitante de ferro aumenta a efetividade da eritropoetina; os valores do hematócrito devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapia para prevenir policitemia e hiperviscosidade | A indicação oncológica é a anemia induzida pela quimioterapia que seja sintomática; também utilizada para a anemia da insuficiência renal crônica e da anemia associada ao HIV |
| Erlotinibe | Agente com alvo | Inibe o domínio da | Erupção cutânea | Terapia de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | molecular | tirosinoquinase do EGFR, levando à inibição da autofosforilação e da sinalização do EGFR | acneiforme; doença pulmonar intersticial | segunda ou terceira linha do CPNPC; câncer pancreático, em combinação com gencitabina |
| Estramustina | Conjugado de estrogênio e alquilante; parece atuar por meio de proteínas de ligação ao estrogênio para a morte de células malignas por um mecanismo não alquilante, talvez pela inibição de microtúbulos | Bem absorvida VO, sujeita ao metabolismo hepático, com meia-vida terminal de aproximadamente 20 h; a via de excreção não está bem definida | Náuseas/vômitos são comuns e dose-limitantes, mas diminuem ao longo do tempo; cefaleia, edema, diminuição da libido e disfunção erétil são comuns; podem ser observadas ginecomastia e sensibilidade mamária; erupção cutânea, alopecia, mielossupressão, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos são raros | Câncer de próstata; não é comumente utilizada para outros tipos de câncer |
| Estreptozocina | Agente alquilante; independente do ciclo celular | Metabolizado primariamente no fígado; meia-vida de eliminação < 1 h; o fármaco precursor e os metabólitos são excretados na urina | Efeitos adversos GI (náuseas, vômitos e cólica) ou nefrotoxicidade (lesão glomerular e tubular) são comuns e possivelmente dose-limitantes; a mielossupressão é dose-limitante com menos frequência; ocasionalmente ocorre elevação das provas de função hepática, mas raramente é clinicamente | Aprovada pela FDA para carcinoma metastático de células das ilhotas pancreáticas, e também pode ser útil para tumor carcinoide avançado, carcinoma pancreático e doença de Hodgkin |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | significativa; febre, delirium e depressão ocorrem raramente; a estreptozocina é um irritante se extravasado para os tecidos moles perivenosos | |
| Etoposídeo, VP-16, epipodofilo-toxina; também disponível como fosfato de etoposídeo | Alcaloide vegetal; inibidor da topoisomerase II; parcialmente dependente do ciclo celular | O fosfato de etoposídeo é rapidamente convertido em etoposídeo após a infusão IV; o etoposídeo é substancialmente ligado às proteínas, é metabolizado no fígado e apresenta meia-vida de aproximadamente 10 h; 50% do etoposídeo oral são absorvidos pelo sistema digestório, o que exige que as doses orais sejam o dobro das doses parenterais; excretado tanto inalterado na urina quanto como metabólitos na bile | A mielossupressão, primariamente leucopenia, é universal e dose-limitante; náuseas e vômitos são comuns com a administração oral, mas raros quando o medicamento é administrado IV; estomatite e diarreia são raras com doses normais, mas comuns com doses altas; a alopecia é leve ou inexistente; hepatotoxicidade e efeitos neurológicos (neuropatia periférica e alterações no SNC) são raros; pode ocorrer hipotensão com a administração rápida do etoposídeo, mas geralmente não ocorre quando o fosfato de etoposídeo é infundido ao longo de 5 min; foi relatada LMA secundária após o uso de etoposídeo | Tumores de células germinativas e CPPC; também utilizado para linfomas, LMA, tumores cerebrais, CPNPC e como terapia com dose alta na forma de transplante para câncer de mama, câncer ovariano e linfomas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Everolimo | Inibidor de m-TOR | Comprometimento hepático: para câncer de mama RH+ avançado, TNEP avançado, CCR avançado, ou angiomiolipoma renal; com pacientes com CET com comprometimento hepático, reduzir a dose inicial. Inibidores fortes de CYP 3A4: evitar o uso concomitante. Inibidores moderados de CYP 3A4 e/ou PgP: se a combinação for necessária, utilizar com cautela e reduzir a dose. Indutores fortes de CYP 3A4: evitar o uso concomitante. Se a combinação não puder ser evitada, aumentar a dose | Pneumonite não infecciosa: monitorar sinais/sintomas clínicos ou alterações radiológicas; já ocorreram casos fatais. Infecções: aumento do risco de infecções, algumas fatais. Monitorar sinais e sintomas e tratar imediatamente. Ulceração oral: úlceras bucais, estomatite e mucosite oral são comuns. Foram observados casos de insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), alguns com desfecho fatal. Alterações nos exames laboratoriais: podem ocorrer elevações dos níveis séricos de creatinina, glicose e lipídios. Também podem ocorrer diminuições em hemoglobina, neutrófilos e plaquetas. Monitorar função renal, glicemia, lipidograma e parâmetros hematológicos antes do tratamento e periodicamente depois disto. Evitar vacinas de | Mulheres após a menopausa com câncer de mama positivo para receptores hormonais, negativo para HER2 avançado (câncer de mama RH+ avançado) em combinação com exemestano após a falha do tratamento com letrozol ou anastrozol. Adultos com TNEP irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos. Adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado após falha do tratamento com sunitinibe ou sorafenibe. Adultos com angiomiolipoma renal e complexo da esclerose tuberosa (CET) que não necessitem de cirurgia imediata. Pacientes pediátricos e adultos com complexo da esclerose tuberosa (CET) que apresentem astrocitoma |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | microrganismos vivos e o contato próximo com pessoas que receberam essas vacinas. câncer de mama RH+ avançado, TNEP avançado, CCR avançado: as reações adversas mais comuns incluem estomatite, infecções, erupção cutânea, fadiga, diarreia, edema, dor abdominal, náuseas, febre, astenia, tosse, cefaleia e diminuição do apetite. Angiomiolipoma renal com CET: a reação adversa mais comum é estomatite. ASCG com CET: as reações adversas mais comuns (incidência ≥ 30%) são estomatite e infecção do sistema respiratório | subependimário de células gigantes (ASCG) que exija intervenção terapêutica, mas que não possa ser ressecado definitivamente |
| Exemestano | Agente hormonal, inibidor da aromatase esteroide | 40% do exemestano administrado VO são absorvidos a partir do sistema digestório, e esse percentual aumenta com o consumo de refeição com alto teor de gorduras; apresenta alta ligação às proteínas no plasma; é | Embora geralmente seja bem tolerado, é esperado que o exemestano cause ou exacerbe os fogachos ou a ruborização intermitente em algumas mulheres; fadiga e náuseas leves são comuns; | Câncer de mama metastático responsivo ao estrogênio em mulheres na pós-menopausa cuja doença tenha progredido durante terapia hormonal anterior |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 e por aldocetorredutases | vômitos, cefaleia e dispneia são incomuns; é teratogênico e não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil | |
| Fam-trastuzumabe deruxtecannxki | Conjugado de anticorpo direcionado para HER2 e inibidor de topoisomerase | Apenas por infusão IV, mas não em soluções de cloreto de sódio | Doença pulmonar intersticial, neutropenia, disfunção ventricular esquerda, náuseas, vômitos, fadiga, alopecia, constipação intestinal, anemia, diarreia, trombocitopenia | Câncer de mama HER2-positivo não ressecável ou metastático apesar de dois ou mais esquemas baseados em agentes anti-HER2 |
| Fedratinibe | Inibidor de JAK2 e FLT3 | Evitar uso concomitante de inibidores duplos de CYP3A4 CYP2C19, reduzir a dose quando do uso de inibidores fortes e moderados de CYP3A4 ou de comprometimento renal | Anemia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, elevação dos níveis séricos de amilase e lipase, diarreia, vômitos, náuseas | Mielofibrose primária de risco intermediário ou elevado ou secundária (pós-policitemia vera ou após trombocitopenia essencial) |
| Filgrastim, G-CSF | Fator de crescimento hematopoético, relativamente específico para a linhagem de granulócitos | Após uma injeção SC rápida, os níveis plasmático máximos de filgrastim ocorrem em 2 a 6 h, enquanto a meia-vida de eliminação em geral é de 7 h ou menos; o metabolismo ocorre por proteólise no compartimento | Dor óssea leve é comum; febre baixa, mialgias, artralgias e hipotensão transitória são incomuns, assim como a hiperuricemia e elevações da LDH e da fosfatase alcalina; foi relatada leucocitose que leva à hipoxia ou síndrome de extravasamento | Aprovado pela FD para minimizaç da granulocitopeni após quimioterapia mielossupresso também utilizac para acelerar a recuperação do granulócitos na condição da feb neutropênica após quimioterapia, para síndromes mielodisplásica para |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | sanguíneo; a molécula intacta encontra-se amplamente ausente na bile ou urina | capilar; anafilaxia ou reação alérgica são raras | agranulocitose congênita, para neutropenia cíclica e para mobilização das células-tronco d sangue perifériq de pacientes ou doadores de transplante |
| Floxuridina, fluorodesoxiuridina | Análogo de nucleotídio pirimidina, antimetabólito; dependente do ciclo celular | Após a infusão na artéria hepática, é fosforilada à forma monofosfato ativa e incorporada às células; o metabolismo hepático adicional até as formas inativas é rápido; meia-vida de eliminação é de 30 min; os metabólitos são depurados pelos rins | Quando administrada em bolus, a mielossupressão é dose-limitante, enquanto a diarreia e a estomatite são as toxicidades dose-limitantes das infusões protraídas mais comuns; outras toxicidades GI, todas raras, incluem náuseas, vômitos, anorexia, gastrite, cólica, enterite e úlceras duodenais; a hepatotoxicidade, geralmente um quadro colestático, é dose-limitante com as infusões em artérias intra-hepáticas; os efeitos adversos neurológicos sérios, incluindo ataxia e alterações visuais, são raros, assim como a febre | Aprovada pela FD para tratamento regional (intra-arterial) de adenocarcinom GI com metástases no fígado; algumas vezes é utilizad IV para os mesmos tumore |
| Fludarabina, FAMP | Nucleotídio fluorado análogo ao agente antiviral vidarabina, | É usada apenas por via parenteral; após administração | Neurotoxicidade, incluindo cegueira cortical, confusão, sonolência, coma | Aprovada pela FD para tratamento da LCC; também utilizada para linfomas de gra |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | apenas parcialmente dependente do ciclo celular | por via intravenosa, é metabolizada a 2-fluoroara-A e amplamente distribuída nos tecidos; apresenta meia-vida de eliminação de 9 a 10 h; o fármaco e o metabólito são excretados primariamente pelos rins | e lesões desmielinizantes são dose-limitantes, mas doses mais baixas que são utilizadas de modo convencional raramente provocam esses efeitos adversos; nessas doses, mielossupressão leve é a toxicidade mais comum, com a linfopenia cumulativa sendo a clinicamente mais importante; náuseas, vômitos e outros efeitos tóxicos GI são raros; alopecia e erupção cutânea também são raras | baixo e para a LMA |
| 5-fluoruracila, 5-FU | Antimetabólito análogo da pirimidina; inibidor da timidilato sintase; parcialmente dependente do ciclo celular | 80% da dose IV são metabolizados em di-hidro-5-FU inativada pela di-hidropirimidina desidrogenase no fígado; o restante é ativado em monofosfato de fluoro-desoxiuridina nas células-alvo; meia-vida de eliminação de 20 min; excreção renal | Toxicidades GI, primariamente mucosite no caso de injeções IV rápidas e diarreia no caso de infusões prolongadas, são dose-limitantes; raros pacientes com deficiência de di-hidropirimida desidrogenase apresentam toxicidade GI excessiva; em geral há menos mielossupressão com cronogramas de infusão contínua; náuseas e vômitos são | Aprovada pela FDA para carcinomas de cólon, reto, estômago, pâncreas e mama e utilizada para uma ampla gama de outras neoplasias malignas em esquemas combinados; utilizada para infusão arterial intra-hepática para metástases hepáticas de tumores GI; também utilizada por via tópica para |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | incomuns e leves; dermatite e outras toxicidades cutâneas, incluindo síndrome mão-pé, são comuns; ataxia cerebelar e isquemia miocárdica são raras | diversas neoplasias e distúrbios cutâneos |
| Fluoximesterona | Androgênio esteroide sintético; antagoniza os efeitos estrogênicos nas células-alvo dependentes de estrogênio | Está disponível para uso oral, é metabolizada no fígado e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 h; a via de excreção não é conhecida | Os efeitos androgênicos predominam; em mulheres, ocorrem hirsutismo, amenorreia, rouquidão, acne e aumento da libido; os homens podem apresentar ginecomastia; edema leve é comum; anormalidades hepáticas, incluindo transaminite, alteração lipídica, icterícia colestática e raramente carcinoma, não são incomuns; pode ocorrer policitemia | Câncer de mama sensível a hormônios e hipogonadismo em homens |
| Flutamida | Antiandrogênio não esteroide | Boa biodisponibilidade oral, com níveis plasmáticos máximos após uma dose oral em 1 a 2 h; metabolizada nas formas ativa e inativa no fígado; a meia-vida é de 8 a 10 h | Em geral bem tolerada; ginecomastia, galactorreia e disfunção erétil são comuns; náuseas, vômitos, diarreia e mielossupressão leve, mialgias e elevação das provas de | Carcinoma de próstata |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | função hepática são raros | |
| Fulvestrante, antagonista de receptores de estrogênio (RE) | Ligação ao RE, com consequente degradação e perda do RE da célula | Níveis plasmáticos máximos alcançados em 7 dias; meia-vida de 40 dias; metabolizado pelos sistemas microssomais hepáticos P4503A4 | Sinais/sintomas constitucionais, incluindo fogachos; edema periférico; náuseas, vômitos | Câncer de mama metastático RE+ após a menopausa |
| Gencitabina | Antimetabólito; a gencitabina é um análogo de nucleosídio que exibe citotoxicidade dependente do ciclo celular e específica da fase S, provavelmente em virtude da inibição da síntese do DNA | Após a infusão IV, é rapidamente distribuída e apresenta meia-vida inferior a 2 h; é metabolizada pelo corpo nas formas inativas; o fármaco precursor e o metabólito são excretados principalmente pelos rins | A mielossupressão, incluindo anemia, é leve, mas dose-limitante; náuseas e vômitos são leves, porém comuns; por vezes ocorrem diarreia e edema; elevação de transaminases é comum, assim como febre durante a administração do fármaco; hematúria e proteinúria são incomuns; dispneia aguda e erupção cutânea são incomuns; parestesias e depressão do SNC são raras | Adenocarcinoma pancreático avançado, CPNPC e câncer de mama metastático; também é muito utilizada no câncer de bexiga |
| Gentuzumabe ozogamicina | Anticorpo monoclonal conjugado a toxina inédito, direcionado para as células da linhagem mieloide | Após administração por via intravenosa, a caliqueamicina (ozogamicina liberada do anticorpo por hidrólise) total apresenta meia-vida de 45 h para a primeira dose, e de 60 h após a segunda | Este anticorpo peptídico ligado a uma toxina, administrado em um grupo de pacientes com prognóstico desfavorável, que com frequência são clinicamente frágeis, pode apresentar toxicidades agudas acentuadas; estas incluem efeitos adversos à infusão | LMA com recaída |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | dose; o metabolismo da toxina é hepático; as vias de eliminação da toxina e do anticorpo não são conhecidas | de anticorpos típicos relativamente comuns, incluindo febre, calafrios, hipotensão, dispneia e sibilos, e outros efeitos tóxicos incomuns, incluindo taquicardia, insuficiência renal, comprometimento hepático (incluindo doença veno-oclusiva hepática), tontura, cefaleia e erupção cutânea; a leucopenia é esperada e pode ser prolongada, causando risco alto de infecções bacterianas, fúngicas e, por vezes, virais; trombocitopenia e anemia também são comuns; náuseas, vômitos e diarreia são comuns; coagulopatia ou hemorragia sérias são raras | |
| Gilteritinibe | Inibidor de FLT3 | Evitar uso de indutores ou inibidores fortes de CYP3A | Síndrome de encefalopatia reversível posterior, prolongamento do intervalo QT, pancreatite, elevação dos níveis séricos de aminotransferases, mialgia/artralgia, febre, mucosite, edema, erupção cutânea, diarreia, dispneia, náuseas, tosse, distúrbios oculares, hipotensão, comprometimento renal | LMA recidivante ou refratária com mutação FLT3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Glasdegibe | Inibidor da via Hedgehog | Evitar o uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A4, de indutores moderados ou fortes de CYP3A4 e fármacos que prolongam o intervalo QTc | Prolongamento do intervalo QTc, mielossupressão, hemorragia, dor musculoesquelética, náuseas, edema, dispneia, disgeusia, mucosite, constipação intestinal, erupção cutânea | Combinar com baixas doses de citarabina para LMA recém-diagnosticada em adultos ≥75 anos de idade ou com comorbidades que contraindicam quimioterapia de indução intensiva |
| Hidroxiureia–hidroxicarbamida | Antimetabólito; inibidor da ribonucleotídio redutase, que converte os nucleotídios nas formas desoxirribose para a síntese do DNA; dependente do ciclo celular | É bem absorvido; seus níveis sanguíneos são máximos 2 h após a administração da dose; a meia-vida é de 2 a 5 h; metabolismo nas formas inativas no fígado; a eliminação é renal | A mielossupressão é comum e dose-limitante; outras toxicidades incluem erupção cutânea, cefaleia, febre e hiperuricemia; náuseas e vômitos são incomuns; hepatotoxicidade e neurotoxicidade séria são raras | Aprovada pela F para LMC; comumente utilizada para outros distúrbi mieloproliferat também ocasionalmen utilizada para melanoma metastático, carcinoma ovariano refra e carcinoma espinocelular colo do útero cabeça e pes |
| Ibritumomabe tiuxetana – Ítrio 90 | Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno de superfície de células B CD20 ligado ao radionuclídeo ítrio-90 de emissão beta | A ligação ideal de ibritumomabe/Y-90 e o efeito clínico exigem pré-tratamento com ibritumomabe não conjugado; a meia-vida física do Y-90 é de 64 h, mas a meia-vida biológica do agente no corpo, em termos de radioatividade detectada, é de 30 h; os destinos | Reações à infusão sérias, citopenias prolongadas e graves e reações cutâneas e mucocutâneas graves; as toxicidades do anticorpo podem incluir febre, calafrios, dispneia, sibilos, urticária e erupção cutânea; os efeitos adversos do radionuclídeo e do agente total incluem linfopenia e mielossupressão de outras linhagens celulares, que | Linfomas de célu B foliculares c recaída e/ou transformados |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | metabólico e excretório do radionuclídeo e do anticorpo não são conhecidos | podem ser prolongadas; o risco de infecções aumenta de acordo com estas; náuseas, vômitos e diarreia são incomuns, assim como artralgias, mialgias ou efeitos adversos neurológicos; não são mais realizados exames de imagem | |
| Ibrutinibe | Inibidor irreversível da tirosinoquinase de Bruton, que altera a sinalização dos receptores das células B | Metabolismo hepático por CYP3A e CYP2D6; reduzir a dose em caso de disfunção hepática | Mielossupressão; cardiovascular; fadiga; erupção cutânea; hiperuricemia; diarreia, náuseas; xeroftalmia; dor musculoesquelética | LLC e linfoma linfocítico de pequenas célu linfoma de cél do manto; linf da zona marg macroglobulin de Waldenströ DEVH crônica |
| Idarrubicina, 4-demetoxi-daunorrubicina | Antraciclina; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Após uma dose IV, é metabolizada no fígado nas formas ativa e inativa; a meia-vida de eliminação do composto precursor é de 13 a 26 h | A mielossupressão é comum e, em geral, dose-limitante para cada dose; a toxicidade dose-limitante cumulativa é a miocardiopatia, mas idarrubicina é menos cardiotóxica do que daunorrubicina ou doxorrubicina; náuseas e vômitos são comuns, mas geralmente leves; algumas vezes ocorrem diarreia e estomatite; idarrubicina é um vesicante ou irritante leve | Aprovada pela F para o tratame da LMA |
| Idelalisibe | Inibidor de fosfatidilinositol 3-quinase delta; resulta na apoptose | Metabolizado no fígado por aldeído oxidase e CYP3A | Hepatotoxicidade; reações alérgicas; mielossupressão; diarreia; reações | Terapia de segunda de LLC e combinaç com |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | dos linfócitos B malignos | | cutâneas; infecção; pneumonite | rituximab LNH de c B folicula linfoma linfocítico pequenas células |
| Ifosfamida | Agente alquilante clássico; não dependente do ciclo celular | Após uma dose IV, a ifosfamida é ativada por enzimas microssomais hepáticas; em seguida é convertida em metabólitos inativos no fígado; a forma ativa do fármaco é a mesma da ciclofosfamida; a meia-vida de eliminação do fármaco é de 7 a 15 h; os metabólitos e parte do fármaco inalterado são excretados na urina | Mielossupressão, cistite hemorrágica e toxicidade do SNC são todas razoavelmente comuns e podem ser dose-limitantes; a cistite hemorrágica pode em grande parte ser prevenida pela coadministração do agente uroprotetor mesna, e as náuseas e os vômitos são minimizados com esquemas antieméticos modernos; a toxicidade do SNA, incluindo letargia, torpor, coma, mioclonia e convulsões, geralmente é leve e completamente reversível; é pior quando há comprometimento da função renal; disfunção renal, habitualmente reversível, também é observada com a ifosfamida; hepatotoxicidade, diarreia e erupção cutânea são raras | Aprovada p FDA para tratamen tumores c células germinati recidivan utilizada muitos ou tipos tum incluindo sarcomas adultos, linfoma, doença d Hodgkin, câncer de mama e câncer ovariano |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Imatinibe | Inibidor da Bcr-Abl tirosinoquinase; também inibe o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), c-Kit e fator de células-tronco (SCF) | Rápida absorção oral; metabolizado no fígado por CYP3A4; aumento da AUC com a disfunção hepática grave; reduzir a dose em caso de disfunção renal | Edema, ascite, dor torácica; fadiga; erupção cutânea; elevação dos níveis de LDH; náuseas, diarreia; cãibras musculares; elevação da creatinina sérica e das provas de função hepática | LMC; LLA c cromosso Filadélfia positivo; tumores estroma síndrome mielodisp associad rearranjo genes do receptor PDGF |
| Inotuzumumabe ozogamicina | Conjugado anticorpo-fármaco direcionado ao CD22, que liga um anticorpo CD22 humano específico à N-acetil-gamacaliqueamicina, provocando degradações nos filamentos duplos do DNA e subsequente morte celular programada (apoptose) após a absorção do fármaco | Metabolizado por redução não enzimática; nenhuma redução da dose em caso de comprometimento renal ou hepático *leve* | Hepatotoxicidade, incluindo doença veno-oclusiva; mielossupressão; reações à infusão; prolongamento do intervalo QT | LLA de precurso células B recidivan refratário |
| Interferona-α (IFN-α) | Modificadora da resposta biológica, antiviral, imunoestimulante | Após administração parenteral, os níveis sanguíneos máximos de IFN-a ocorrem em 30 min a 8 h, dependendo da via; a meia-vida de eliminação é de 2 a 9 h; IFN-a é catabolizada em todo o corpo por proteólise, mas primariamente nos túbulos renais; a excreção do fármaco intacto é mínima e não é afetada significativamente | Os sinais/sintomas constitucionais são os efeitos adversos predominantes e são dose-limitantes tanto em curto quanto a longo prazo nos cronogramas de doses mais baixas; os efeitos adversos agudos incluem febre, calafrios, congestão nasal, diarreia e mal-estar; os efeitos adversos crônicos incluem fadiga, anorexia, perda de peso e depressão; neutropenia e | Condições malignas malignida incluindo melanom LMC, leu de célula pilosas (tricoleuc sarcoma Kaposi e linfoma cutâneo c células T também utilizada mieloma múltiplo e linfomas grau baix |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | pela função dos órgãos | trombocitopenia, ambas transitórias, são dose-limitantes nas doses mais altas; também pode ocorrer anemia, ainda que com a administração mais crônica; a cardiotoxicidade, incluindo ICC e arritmias, é rara e quase sempre reversível; toxicidade grave do SNC, incluindo *delirium* e psicose, ou neuropatias periféricas, também são raras e reversíveis; também podem ocorrer hipocalcemia e hiperglicemia |
| Interleucina-2 – aldesleucina, IL-2 | IL-2 é uma citocina glicoproteica, anteriormente denominada fator de crescimento de células T, que estimula subconjuntos de células T específicos para antígenos e inespecíficos e de outros linfócitos, e que também aciona uma cascata de citocinas inflamatórias; seus efeitos antineoplásicos são | Meia-vida de eliminação de 30 a 60 min; é catabolizada por proteólise em todo o corpo; quantidades insignificantes do fármaco intacto são observadas na urina ou na bile | IL-2 apresenta ampla gama de toxicidades moderadas a graves, que são dependentes da dose e do cronograma; as toxicidades tendem a ocorrer imediatamente após injeção IV rápida, mas se acumulam gradualmente durante infusão contínua; as toxicidades são maiores para determinada dose com infusão contínua, em comparação à injeção IV rápida; | Tratamento com dose alta em *bolus* do câncer de células renais metastático e melanoma metastático; também utilizada em doses mais baixas para o melanoma metastático e para o tratamento de manutenção da leucemia mieloide aguda |

| | | |
|---|---|---|
| | dependentes da integridade do sistema imune | a síndrome de extravasamento capilar, que é dose-limitante para a maior parte dos cronogramas de administração de IL-2, resulta em hipotensão, edema, congestão pulmonar, insuficiência renal, arritmias, diarreia, e possivelmente algumas das toxicidades do SNC e hepáticas observadas com a IL-2; mielossupressão transitória ou anemia mais prolongada ocorrem comumente, assim como hiperbilirrubinemia, elevação de transaminases e desequilíbrios eletrolíticos transitórios; outros sinais/sintomas constitucionais que ocorrem com a IL-2 incluem febre, calafrios, mal-estar, artralgia/mialgias, eritrodermia, congestão nasal/rinorreia e náuseas/vômitos; outras toxicidades sérias e mais comuns incluem letargia ou delirium, angina de peito, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória franca e infecções, em |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | particular bacteriemia gram-positiva | |
| Ipilimumabe | Anticorpo de bloqueio de ALTC-4 humano | Não foram conduzidos estudos formais da interação medicamentosa farmacocinética; nenhuma diferença clinicamente importante na depuração de ipilimumabe foi observada entre os pacientes com comprometimento renal e os pacientes com função renal normal; nenhuma diferença clinicamente importante na depuração de ipilimumabe foi observada em pacientes com comprometimento hepático leve e função hepática normal | Reações adversas imunomediadas; fadiga, diarreia, prurido, erupção cutânea e colite | Melanoma irressecável ou metastático |
| Irinotecano – CP T-11 | Camptotecina semissintética, que atua como inibidor da topoisomerase I; parcialmente dependente do ciclo celular | Parcialmente convertido a partir da forma lactona na forma inativa carboxilato; o metabólito ativo do irinotecano, SN-38, também existe na forma de lactona e inativa carboxilato em equilíbrio no plasma; o SN-38 é inativado por meio da glicuronidação no fígado; o SN-38 é responsável pela maior parte da | Mielossupressão, primariamente neutropenia, é comum e dose-limitante; a diarreia também é comum e pode ser dose-limitante; a diarreia pode ocorrer como parte de uma síndrome colinérgica, juntamente com cólicas, náuseas e vômitos, durante ou imediatamente após a administração do fármaco ou por | O irinotecano está aprovado pela FDA para câncer de cólon metastático refratário ou recidivante, e atualmente tem sido utilizado em outras malignidades, incluindo câncer de pulmão, câncer ovariano e linfoma |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | atividade antitumoral atribuída ao fármaco precursor; a meia-vida do irinotecano é de 8 h, enquanto a meia-vida do SN-38 é de 12 h | diversos dias após a administração do fármaco; agentes anticolinérgicos e antidiarreicos reduzem parcialmente a diarreia imediata e outros sinais/sintomas GI, mas são menos efetivos no tratamento da diarreia tardia; ruborização, erupção cutânea e alopecia são comuns; toxicidades hepática, renal, neurológica ou pulmonar significativas são raras | |
| Isatuximabe-irfc | Anticorpo citolítico direcionado para CD38 | Pré-medicar com dexametasona, paracetamol, antagonista H2 e difenidramina | Anemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, reações relacionadas a infusão, segundos processos malignos primários, pneumonia, diarreia | Em combinação com pomalidomida e dexametasona para mieloma múltiplo apesar de pelo menos duas terapias prévias, inclusive lenalidomida e um inibidor de proteassomo |
| Isotretinoína, ácido 13-*cis*-retinoico, 13-CRA | A isotretinoína é um derivado retinoide da vitamina A, que se liga a receptores nucleares específicos e leva a alterações na expressão dos genes; isto resulta em apoptose ou diferenciação de muitas | A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 25%, e apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas; é metabolizada no fígado e apresenta meia-vida de eliminação de 10 a 20 h; o composto precursor e o metabólito são | A isotretinoína é teratogênica e não deve ser administrada em mulheres em idade fértil sem contracepção adequada; os efeitos adversos mucocutâneos são comuns e dose-limitantes e incluem xerostomia, estomatite, conjuntivite, pele | Aprovada pela FDA para acne vulgar; demonstrou alguma efetividade na quimioprevenção de malignidades dos sistemas respiratório e digestório; estudos em andamento estão testando seu potencial quimiopreventivo |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | linhagens celulares malignas ou pré-malignas | excretados na urina e nas fezes | ressecada, prurido, queilite, erupção cutânea, alopecia em placas, fragilidade das unhas e da pele, fotossensibilidade e epistaxe; outros efeitos adversos menos comuns incluem elevações das transaminases e da bilirrubina ou hepatite franca, hiperlipidemia, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, cefaleia, fadiga, depressão e mialgias/artralgias; anemia e pseudotumor cerebral são raros | em outras malignidades |
| Ivosidenibe | Inibidor de isocitrato desidrogenase-1 | Reduzir a dose se forem usados inibidores fortes de CYP3A4, evitar uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 ou substratos de CYP3A4 | Prolongamento do intervalo QTc; síndrome de Guillain-Barre; redução dos valores de hemoglobina, cálcio, sódio, magnésio, potássio e fosfato; elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e creatinina | LMA recém-diagnóstica (se ≥75 anos de idade ou com comorbidades que contraindicam quimioterapia de indução intensiva), LMA recidivada ou refratária |
| Ixabepilona | Inibidora de microtúbulos | Em combinação com capecitabina, não deve ser administrada para pacientes com AST ou ALT > 2,5 × LSN ou bilirrubina > 1 × LSN; a redução da dose é recomendada | Neuropatia periférica; monitorar sintomas de neuropatia, primariamente sensorial; a neuropatia é cumulativa, em geral reversível, e deve ser tratada por ajuste posológico (redução da dose e/ou aumento dos | A combinação com capecitabina é indicada para o tratamento do câncer de mama metastático ou localmente avançado em pacientes após a falha |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | quando é prescrita como monoterapia para pacientes com comprometimento hepático; nenhum estudo formal sobre seu uso quando há comprometimento renal; inibidores de CYP3A4 podem aumentar as concentrações plasmáticas de ixabepilona; a dose de ixabepilona deve ser reduzida quando são usados inibidores fortes de CYP3A4; indutores de CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas de ixabepilona; outros agentes terapêuticos com baixo potencial de indução enzimática devem ser considerados | intervalos entre as doses); mielossupressão: primariamente neutropenia; monitorar hemograma (amostras de sangue periférico) e ajustar a dose conforme apropriado; reação de hipersensibilidade: deve-se pré-medicar todos os pacientes com um antagonista de H1 e um antagonista de H2 antes do tratamento; fadiga/astenia, mialgia/artralgia, alopecia, náuseas, vômitos, estomatite/mucosite, diarreia e dor musculoesquelética | de uma antraciclina e um taxano; como monoterapia, é indicada para câncer de mama metastático ou localmente avançado após falha de uma antraciclina, um taxano, e de capecitabina |
| Ixazomibe | Inibe o proteassoma 20S | A absorção diminui com refeições com alto teor de gorduras; metabolismo hepático; reduzir a dose quando CrCl < 30 mℓ/min e bilirrubina total > 1,5 LSN | Mielossupressão; erupção cutânea; neuropatia periférica | Mieloma múltiplo em combinação com lenalidomida e dexametasona como terapia de segunda linha |
| Lapatinibe | Inibidor da tirosinoquinase de EGFR e HER2 | Metabolismo substancial e disseminado por diversas enzimas | Hepatotoxicidade; diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE); diarreia; algum | Câncer de mama HER2+, com capecitabina; quando tratamento com |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | prolongamento do intervalo QT | antraciclina, taxano, trastuzumabe tiver falhado |
| l-asparaginase, colaspase | Enzima de ocorrência natural, derivada de *Escherichia coli* ou *Erwinia carotovora*, que degrada a asparagina, um aminoácido essencial necessário para as células em proliferação rápida | Após a injeção IV ou IM, o fármaco é metabolizado intravascularmente por proteólise; meia-vida de eliminação de 8 a 30 h | A hipersensibilidade é potencialmente fatal, exigindo precauções contra anafilaxia e uma dose de teste de 2 unidades; coagulopatia é comum e exige monitoramento; náuseas, vômitos, cólicas abdominais, anorexia, elevação das provas de função hepática e insuficiência renal transitória são comuns; também ocorrem letargia, sonolência, fadiga, depressão e confusão, assim como pancreatite e febre | LLA; também utilizada em LMC, LLC, e em linfomas não Hodgkin |
| Larotrectinibe | Inibidor de NTRK | Evitar uso de inibidores fortes de CYP3A4, de indutores fortes de CYP3A4 e substratos de CYP3A4 | Neurotoxicidade, hepatotoxicidade, náuseas, vômitos, tontura, tosse, constipação intestinal, diarreia | Tumores sólidos metastáticos ou irressecáveis com fusão de gene NTRK |
| Lenalidomida | Agente antiangiogênese, imunomodulador | Mecanismo de ação não totalmente caracterizado; agente imunomodulador que inibe a angiogênese em algumas células; inibe a secreção de IL-6, VEGF e TNF-a pela medula óssea | Mielossupressão; diarreia, erupção cutânea, fadiga; aumento do risco de TVP e EP | Anemia dependente de transfusão em virtude de mielodisplasia com deleção de 5q de risco baixo ou intermediário; mieloma múltiplo |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Lenvatinibe | Inibidor de tirosinoquinase com múltiplos alvos moleculares (VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT, RET) | Metabolizado no fígado por CYP3A e aldeído oxidase; reduzir a dose em caso de insuficiência hepática | Hipertensão arterial; altera a supressão da tireoide com elevação de TSH e hipotireoidismo; toxicidade GI e formação de fístula intestinal; hepatotoxicidade; toxicidade cutânea; hipocalcemia; nefrotoxicidade | Carcinoma de células renais em combinação com everolimo; câncer de tireoide diferenciado que é refratário ao iodo radioativo |
| Letrozol | Inibidor da aromatase não esteroide | Tem biodisponibilidade de quase 100%, é metabolizado no fígado, glicuronidado, e excretado pelos rins; a meia-vida é de 2 dias; com a administração diária, níveis plasmáticos em equilíbrio dinâmico são alcançados em 2 a 6 semanas | Em geral é bem tolerado; mialgias e náuseas são incomuns; fogachos e fadiga são incomuns; alteração do peso, urticária e dispepsia são raros | Câncer de mama metastático responsivo ao estrogênio após a menopausa |
| Leucovorina cálcica fator citrovorum, ácido folínico | Derivada do tetraidrofolato e cofator enzimático para a timidilato sintase e outras etapas da síntese de purina e pirimidina; desvia-se da etapa da di-hidrofolato redutase, que é inibida pelo metotrexato e, portanto, pode ser utilizada para o “resgate” das células normais da toxicidade do | Apresenta excelente biodisponibilidade pelas vias oral ou parenteral; é oxidada nas reações de cofator por todo o corpo, e também é parcialmente metabolizada; apresenta meia-vida de eliminação de 2 a 4 h; excretada na urina | Geralmente é muito bem tolerada; às vezes, causa desconforto gástrico ou náuseas, erupção cutânea, diarreia e cefaleia; já foram relatadas reações alérgicas | Utilizada com resgate da terapia com dose alta de metotrexato para diversa neoplasias malignas e como potencializa da terapia c fluoropirimi em malignidade GI, em parti no câncer colorretal |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | metotrexato após a administração de doses altas; além disso, a leucovorina potencializa a toxicidade das fluoropirimidinas, tais como fluoruracila, ao fortalecer a associação do fármaco | | | |
| Levoleucovorina | Forma isomérica única do derivado tetraidrofolato e cofator enzimático para a timidilato sintase e outras etapas da síntese da purina e pirimidina | A farmacocinética da levoleucovorina após uma dose IV de 15 mg foi estudada em homens voluntários saudáveis; após a administração por via intravenosa rápida, o tempo médio até o pico foi de 0,9 h; a meia-vida para o THF total e o (6S)-5-metil-5,6,7,8 tetraidrofolato foi de 5,1 e 6,8 h, respectivamente | Já foram relatadas reações alérgicas em pacientes; vômitos (38%), estomatite (38%) e náuseas (19%) foram relatados em pacientes após terapia com dose alta de metotrexato; as reações adversas mais comuns (> 50%) em pacientes com câncer colorretal avançado em combinação com 5-FU foram diarreia, náuseas e estomatite | Resgate após dose alta de metotrexato osteossarco e para redu toxicidade d metotrexato |
| Lomustina, CCNU | Agente alquilante nitrosureia; independente do ciclo celular | Bem absorvida após a dose oral; amplamente distribuída no corpo, incluindo no líquido cerebrospinal; metabolizada substancialmente no fígado em metabólitos ativos; meia-vida de 72 h | A mielossupressão é dose-limitante e tende a ser cumulativa; náuseas e vômitos são comuns, mas geralmente leves a moderados; a anorexia também é comum, mas de curta duração; pode ocorrer fibrose pulmonar com a administração a longo prazo; outras toxicidades, | Aprovada pela FDA para tumores cerebrais primários e doença de Hodgkin; também utilizada em melanoma, mieloma múltiplo, ou linfomas e câncer de n |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | incluindo efeitos no SNC, disfunção hepática ou renal, e leucemia secundária, são raras | |
| Lorlatinibe | Inibidor de quinase de linfoma anaplásico | Evitar uso de indutores moderados ou fortes de CYP3A, inibidores fortes de CYP3A ou substratos de CYP3A | Hiperlipidemia, bloqueio atrioventricular, doença pulmonar intersticial, hepatotoxicidade, neuropatia periférico, efeitos cognitivos, dispneia, fadiga, ganho ponderal, artralgia, efeitos ho humor, diarreia | CPNPC metastático ALK-positiv que evolui apesar do u de outros inibidores d ALK |
| Lurbinectedina | Agente alqulande | Evitar uso de inibidores fortes ou moderados de CYP3A e indutores fortes ou moderados de CYP3A | Mielossupressão, hepatotoxicidade, elevação dos níveis séricos de creatinina, hiperglicemia, náuseas, dor musculoesquelética, constipação intestinal, dispneia, redução do nível sérico de sódio | CPPC metast que evolui apesar de quimioterap baseada em platina |
| Maleato de sunitibe | Inibe PDGFR-A e PDGFR-B, VEGFR1-3, receptores do fator de células-tronco, FLT-3, CSF-1R e receptores do fator neurotrófico; esta inibição inibe o crescimento tumoral e as metástases | Metabolizado no fígado, com eliminação primariamente nas fezes; meia-vida de 40 a 60 h para o fármaco e de 80 a 110 h para o seu metabólito primário | Cardiotoxicidade – normalmente reversível; evento de sangramento, epistaxe mais comum; hipertensão arterial; mielossupressão; náuseas, vômitos; erupção cutânea; alterações das provas de função hepática | Carcinoma de células rena avançado; terapia de segunda lin para GIST; também aprovado p FDA para tumores neuroendóc pancreático |
| Mecloretamina, mostarda nitrogenada, HN2 | Agente alquilante clássico; independente do ciclo celular | A mecloretamina não está biodisponível VO; após uma dose | É um vesicante poderoso, de modo que são necessárias | Aprovada pela FDA para diversas malignidade |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | IV, é rapidamente desativada no sangue por reação com biomoléculas; meia-vida de eliminação de 15 min e não apresenta metabolismo significativo nos órgãos; virtualmente nenhuma excreção é detectada na urina ou nas fezes | precauções contra extravasamento, bem como infusão rápida; ocorrerá necrose tecidual se extravasar, embora o tiossulfato de sódio seja um antídoto relativamente efetivo; manchas venosas e cicatrização são comuns; náuseas e vômitos são comuns, possivelmente graves, e com frequência dose-limitantes; a mielossupressão é esperada e também é, com frequência, dose-limitante; alopecia e infertilidade são comuns; toxicidades menos comuns incluem anorexia, diarreia, icterícia, tinido e erupção cutânea (comum no tratamento tópico); leucemia secundária e perda auditiva permanente são raras | hematológic tumores sól mas em ger tem sido me utilizada na última déca ainda utiliza para a doer de Hodgkin por via tópic para o linfo cutâneo de células T |
| Melfalana, l-PAM, l-fenilalanina mostarda, l-sarcolisina | Agente alquilante clássico; independente do ciclo celular | Apresenta absorção GI imprevisível, é altamente ligado às proteínas e é rapidamente autometabolizado pela hidrólise no plasma; apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 2 h; 10 a 15% são excretados como fármaco | A mielossupressão é esperada e dose-limitante; a recuperação pode ser prolongada e os efeitos podem ser cumulativos; grandes doses podem causar náuseas e vômito significativos; diarreia e estomatite são incomuns; podem ocorrer reações venosas, incluindo | Utilizado primariame para mielon múltiplo, ma também aprovado p FDA para carcinoma ovariano; também po ser útil na quimioterap com dose alta/em condições c transplante |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | inalterado na urina | cicatrização, mas este agente não é conhecido como um vesicante; outras reações cutâneas são incomuns, assim como fibrose pulmonar, vasculite, infertilidade, alopecia e leucemia secundária | perfusão regional dos membros e caso de melanoma e sarcoma |
| Mepessuccinato de omacetaxina | O mecanismo de ação do mepessuccinato de omacetaxina não foi totalmente elucidado, mas inclui a inibição da síntese proteica e é independente da ligação direta Bcr-Abl | É absorvido após administração por via subcutânea, e as concentrações máximas são alcançadas após aproximadamente 30 min; primariamente hidrolisado em 4'-DMHHT por esterases plasmáticas, com pouco metabolismo oxidativo microssomal hepático e/ou mediado por esterases *in vitro* | Mielossupressão; trombocitopenia grave e fatal, neutropenia e anemia; monitorar os parâmetros hematológicos com frequência; sangramento: trombocitopenia grave e aumento do risco de hemorragia; hemorragia cerebral fatal e hemorragia GI grave e não fatal; hiperglicemia: intolerância à glicose e hiperglicemia, incluindo hiperglicemia não cetótica hiperosmolar; diarreia, náuseas, fadiga, astenia, reação em local de injeção, pirexia, infecção e linfopenia | LMC crônica em fase acelerada, resistência intolerânci dois ou ma inibidores tirosinoqui |
| Mercaptopurina 6-MP, 6-mercaptopurina | Antimetabólito análogo à purina; predominantemente específico para a fase S | Apresenta boa biodisponibilidade oral; é submetida a extensivo metabolismo de primeira passagem no fígado e | A mielossupressão é comum e dose-limitante; náuseas e vômitos ocorrem ocasionalmente, mas costumam ser leves; | É aprovada p FDA para tratamento leucemia linfoblástic aguda; ocasionalm é utilizada |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 7 h; o fármaco intacto e os metabólitos são excretados pelos rins | diarreia, anorexia e estomatite são menos comuns; cefaleia e erupção cutânea são incomuns; a hepatotoxicidade fulminante é muito rara, mas por vezes são observados graus leves de colestase e hepatite | outras malignidad hematológ |
| Mesilato de eribulina | Inibidor de microtúbulos | Reduzir a dose em pacientes com comprometimento hepático e comprometimento renal moderado | Neutropenia, neuropatia periférica, monitorar prolongamentos do intervalo QT, náuseas, fadiga | Pessoas con câncer de mama metastátic que recebe anteriorme no mínimo esquemas quimioterá para doen metastátic terapia ant deve ter incluído ur antraciclin um taxano condição adjuvante metastátic |
| Mesna, mercaptoeptano – sulfonato sódico | Tiol uroprotetor; liga-se à e inativa a acroleína, o metabólito altamente ativo da ciclofosfamida e da ifosfamida, ajudando a prevenir a cistite hemorrágica | Mesna apresenta biodisponibilidade oral de aproximadamente 50% e normalmente é administrada por via intravenosa; após uma dose IV, mesna é convertida no plasma em dimesna, é filtrada pelos rins e é reconvertida em mesna na urina; apresenta meia-vida de eliminação de 1 h | Mesna normalmente é muito bem tolerada; tem sido descrito que ocasionalmente causa náuseas, vômito, diarreia, erupção cutânea, fadiga, cefaleia, hipotensão ou artralgias | Aprovada para o uso como uroprotetor quando há administração de ifosfamida; também efetiva para dose alta de ciclofosfamida |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Metotrexato – MTX, ametopterina | Antimetabólito antifolato; interfere na síntese de nucleotídios por meio da inibição da di-hidrofolato redutase; dependente do ciclo celular | Boa biodisponibilidade oral em doses baixas; após a administração oral ou IV, é distribuído por todo o compartimento de líquido corporal; será acumulado nos compartimentos de líquido do “terceiro espaço” e exibe toxicidade prolongada; portanto, deve ser utilizado com cautela, se for utilizado, em pacientes com líquido pleural ou peritoneal significativo; minimamente metabolizado no fígado; a meia-vida é de 3 h; até mesmo baixas concentrações do fármaco, após a eliminação da maior parte do fármaco, podem contribuir para a toxicidade significativa; portanto, a administração com base na função renal é crítica; a maior parte da excreção é renal | A mielossupressão é esperada e, geralmente, é dose-limitante; estomatite e diarreia são comuns; náuseas e vômito são incomuns; nefrotoxicidade é incomum e geralmente reversível, mas pode ser grave; muitos tipos de reações cutâneas podem ocorrer, mas são incomuns; fibrose pulmonar e fibrose hepática são raras; a encefalopatia é rara com a terapia com dose moderada a baixa, embora seja mais comum com doses altas, administração intratecal ou radioterapia do SNC concomitante; pode ser grave e permanente | Aprovado para um amplo espectro de doenças malignas e não malignas; utilizado com mais frequência para leucemias agudas, linfomas, câncer de mama, câncer de bexiga, cânceres espinocelulares e sarcomas |
| Midostaurina | Inibidor de tirosinoquinase com alvo molecular em FLT3, FLT3 ITD, KIT, PDGFR, | Metabolizada por CYP3AR no fígado | Cardiovascular (edema e prolongamento do QTc); cefaleia e fadiga; anormalidades eletrolíticas e | LMA positiva para mutação de FLT3 em combinação com citarabina e daunorrubicina; |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | VEGFR2 e família PKC | | hiperglicemia; náuseas e vômitos; mielossupressão; provas de função hepática anormais; infecção | leucemia de mastócitos; mastocitose sistêmica |
| Mitomicina C | Antibiótico antitumoral; inibe a síntese de DNA e RNA | Após uma dose IV, é rapidamente metabolizada nas formas inativas no fígado, no baço e nos rins, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 1 h; o fármaco precursor e os metabólitos inativos são excretados na urina | A mitomicina C é um vesicante; são necessárias precauções contra extravasamento; a mielossupressão é esperada e dose-limitante, com um nadir leucocitário em 4 semanas e recuperação total em 6 a 7 semanas; náuseas, vômitos, anorexia e fadiga leves são comuns; toxicidades incomuns incluem diarreia, estomatite, erupção cutânea, febre e insuficiência renal; as toxicidades raras incluem doença veno-oclusiva hepática, síndrome hemolítico-urêmica e pneumonite intersticial | Aprovada pela FDA para adenocarcinomas de estômago e pâncreas; também comumente utilizada no câncer de mama e no câncer de pulmão |
| Mitotano, o, p'-DDD | Citotoxina adrenocortical | Biodisponibilidade oral moderada, com nível plasmático máximo em 4 h após a dose oral; o efeito terapêutico significativo não é observado até 4 semanas de uso contínuo; metabolizado no fígado e apresenta meia-vida de | A insuficiência suprarrenal é esperada e deve ser anulada com o uso concomitante de glicocorticoide oral (e algumas vezes também de mineralocorticoides); anorexia, náuseas, vômitos, sedação e letargia são comuns; hipercolesterolemia e elevação das provas de função hepática também | Carcinoma adrenocortical |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | eliminação variável (em virtude do armazenamento do fármaco no tecido adiposo) de até 160 h; é eliminado na urina e na bile | são comuns; a erupção cutânea é observada com frequência, mas normalmente é leve; mielossupressão, diarreia, febre, sibilos, alterações na pressão arterial e ruborização são incomuns; alterações permanentes no SNC, retinopatia, nefrotoxicidade e cistite hemorrágica são raras | |
| Mitoxantrona, DHAD, di-hidroxiantracenediona | Inibidor da topoisomerase II | Após uma dose IV, exibe um grande volume de distribuição, é metabolizada no fígado e apresenta meia-vida de eliminação de 24 a 37 h; a mitoxantrona é eliminada por meio da bile | A mitoxantrona não é um vesicante tecidual; a mielossupressão, principalmente limitada à leucopenia, é dose-limitante; náuseas e vômitos são comuns, porém leves; estomatite é comum; diarreia e anorexia são menos comuns; elevação das provas de função hepática são comuns, mas a hepatotoxicidade significativa é rara; a cardiotoxicidade é incomum e dose-dependente; a toxicidade pulmonar ou neurológica é rara | Aprovad para L carcin próst utiliza câncer linfom carcin hepat |
| Mogamulizumabe-kpkc | Anticorpo monoclonal direcionado para receptor de quimiocina do tipo 4 | Interromper temporariamente a terapia se surgirem erupções cutâneas moderadas ou graves, interromper permanentemente | Erupção cutânea, fadiga, diarreia, dor musculoesquelética; aumenta o risco de formas graves de doença enxerto versus hospedeiro (DEVH) e DEVH refratária a esteroide após | Micose f síndro Sezar recidiv refratá pelo m terapia prévia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | em caso de erupção cutânea potencialmente fatal | transplante alogênico de CTH | |
| Moxetumomabe pasudotox-tdfk | Citotoxina direcionada para CD22 | Manter hidratação adequada; não é recomendado para pacientes com comprometimento renal grave | Síndrome de extravasamento capilar, síndrome hemolítico-urêmica, elevação dos níveis séricos de creatinina e aminotransferases, hipocalcemia, hipofosfatemia | Tricoleuc recidiv refratá pelo m terapia sistêm prévia com u nuclec purina |
| Necitumumabe | Anticorpo monoclonal de EGFR humano | Nenhum ajuste da dose em caso de disfunção renal ou hepática | Erupção cutânea; hipomagnesemia e hipocalcemia; vômitos e diarreia; cefaleia | Tratamer primei CPNP escam metas combi gencit cisplat |
| Nelarabina | Antimetabólito | Um profármaco da 9-beta-D-arabino-furanosilguanina (ara-G); após a desmetilação pela adenosina desaminase em ara-G, é convertida em sua forma trifosfato ativa, ara-GTP; a incorporação de ara-GTP ao DNA inibe a síntese e a função do DNA | A toxicidade do SNC é dose-limitante, com sonolência, cefaleia, tontura, neuropatia periférica, convulsões e coma, que podem ser graves e permanentes; mielossupressão; toxicidades GI; toxicidade respiratória; fadiga, febre, astenia, visão embaçada e edema | Leucemi linfobl agudo T refra resiste terapia terceir |
| Neratinibe | Inibidor irreversível de quinases de EGFR e HER2 | Metabolismo hepático por CYP3A4; reduzir a dose em caso de disfunção hepática grave | Diarreia grave com desidratação; hepatoxicidade que exige cuidadoso monitoramento da função hepática | Terapia a para o mama positiv terapia associ trastuz |
| Nilotinibe | Inibidor de quinases, incluindo de Bcr-Abl | Ajuste posológico pode ser necessário por causa de | Prolonga o intervalo QT; erupção cutânea, prurido, cefaleia, náuseas, | Paciente recent diagno com le |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | toxicidades hematológicas e não hematológicas e interações medicamentosas; é recomendada uma dose inicial mais baixa em pacientes com comprometimento (no período basal); não consumir alimentos por no mínimo 2 h antes da administração da dose e por no mínimo 1 h depois da administração | fadiga, mialgia, nasofaringite, constipação intestinal, diarreia, dor abdominal, vômitos, artralgia, pirexia, infecção nas vias respiratórias superiores, dorsalgia, tosse e astenia; as reações adversas hematológicas ao fármaco incluem mielossupressão; trombocitopenia, neutropenia e anemia | mieloi cromo Filadé (LMC fase c além c tratam LMC F e FA e pacien ou into terapia que in imatini |
| Nilutamida | Antiandrogênio não esteroide de administração por via oral | Absorção GI rápida e completa; meia-vida de eliminação de aproximadamente 45 h; é metabolizada no fígado e eliminada na urina | Fogachos, perda de pelos corporais, fadiga, perda da libido e ganho de peso são comuns, mas geralmente leves; a perda da adaptação visual à escuridão é comum, mas transitória; náuseas, febre e dispepsia são incomuns; pneumonite intersticial é rara | Câncer c metas |
| Niraparibe | Inibidor enzimático poli(ADP-ribose) polimerases | Metabolizado por carboxil esterases e em seguida glicuronidado | Hipertensão arterial; erupção cutânea; fadiga; náuseas e constipação intestinal; mielossupressão; fraqueza e dorsalgia; disfunção hepática | Câncere e perit primár respos compl parcia quimic conter |
| Nitrato de gálio | Metal pesado que antagoniza o metabolismo do ferro preferencialmente nas células | Este fármaco não é metabolizado e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente | A nefrotoxicidade, incluindo defeitos glomerulares e tubulares, é dose-limitante, | Hipercalcemia relacionada à malignidade; também utilizad para carcinoma vesical avançad |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | tumorais; causa hipocalcemia por mecanismo semelhante | 5 h; depurado inalterado na urina | mas parcialmente reversível com hidratação adequada durante a terapia; a hipocalcemia é esperada e comum, podendo ser dose-limitante; náuseas, vômitos, diarreia e anorexia não são incomuns; mielossupressão leve, erupções cutâneas, perda auditiva ou tinido, distúrbios visuais e sintomas neurológicos transitórios são raros | |
| Nivolumabe | Anticorpo monoclonal anti-PD-1 humano; libera a inibição da via de PD-1 para melhorar a resposta imune | Meia-vida prolongada (> 20 dias) | Endocrinopatias; colite; encefalite; pneumonite; hipofisite; erupção cutânea; se graves, podem exigir corticosteroides sistêmicos; reações à infusão | Câncer colorretal com microssatélites instabilidade alt (MSI-H) ou deficiência no reparo de incompatibilidad (dMMR) que se metastático e q tenha progredid após fluoropirimidina oxaliplatina e irinotecano; câncer de célula escamosas de cabeça e pesco que seja recidivante ou c tenha progredid com quimiotera contendo platin linfoma de Hodgkin; melanoma metastático; |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | CPNPC metastático que tenha progredid com quimiotera à base de platin câncer renal avançado; câno urotelial avança |
| Obinutuzumabe | Anticorpo monoclonal anti-CD20; após a ligação a CD20 nos linfócitos B, inicia a ADCC | Nenhum ajuste da dose em caso de disfunção renal ou hepática | Hipofosfatemia; hipocalcemia; hiperpotassemia; supressão ao hemograma; alteração da função hepática e renal; infecção; tosse | LLC não tratada anteriormente e combinação co clorambucila; linfoma folicular em combinação com bendamustina e pacientes refratários a esquemas com rituximabe |
| Octreotida, octreotida de longa ação l-cisteinamida | Peptídio sintético análogo à somatostatina; inibe outras ações de peptídios GI, tais como serotonina, insulina, glucagon e gastrina | Não biodisponível pela via oral, mas rapidamente absorvida após administração por via subcutânea; metabolizada por hidrólise em todo o corpo; sem metabólitos ativos; meia-vida de eliminação de aproximadamente 1,5 h; o fármaco intacto é depurado pelos rins | Os efeitos adversos GI são dose-limitantes e incluem dor abdominal, vômitos, fezes pastosas, má absorção de gorduras ocasional, distensão abdominal e colelitíase; também podem ocorrer elevações das provas de função hepática, mas hepatite franca é rara; reações cutâneas, tais como dor no local de injeção ou ruborização, erupção cutânea ou adelgaçamento cutâneo são observadas algumas vezes; sinais/sintomas constitucionais, incluindo rinorreia, xerostomia, sudorese, desconforto na | Aprovada pela FDA para tumores carcinoides que causam síndrome carcinoide e para tumores secretores de peptídios vasoativos; também utilizada para a diarreia refratária, seja relacionada ao câncer ou relacionada ao tratamento, em pacientes com câncer |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | garganta e vertigem, podem causar incômodo; pode ocorrer hiperglicemia ou hipoglicemia; efeitos colaterais cardíacos, incluindo angina, ICC e hipotensão ou hipertensão arterial, são incomuns; ansiedade, depressão, fadiga e anorexia são incomuns, e convulsões são raras | |
| Ofatumumabe | Anticorpo monoclonal citolítico direcionado a CD20 | A depuração (clearance) da creatinina no período basal não apresentou um efeito clinicamente importante sobre a farmacocinética do ofatumumabe em pacientes com depuração da creatinina calculada entre 33 e 287 mℓ/min; a idade não influenciou significativamente a farmacocinética de ofatumumabe em pacientes entre 21 e 86 anos; não estão disponíveis dados farmacocinéticos em pacientes pediátricos | Reações à infusão, citopenias, leucoencefalopatia multifocal progressiva; neutropenia, pneumonia, pirexia, tosse, diarreia, anemia, fadiga, dispneia, erupção cutânea, náuseas, bronquite e infecções nas vias respiratórias superiores | LLC refratária a fludarabina e alentuzumabe |
| Olaparibe | Inibidor de enzima poli(ADP-ribose) polimerase; provoca | Metabolismo hepático por CYP3A4; aumento da Cmáx em pacientes com | Edema periférico; fadiga e cefaleia; erupção cutânea; náuseas e dor abdominal; anemia e linfopenia; | Câncer ovariano com BRCA mutante tratado anteriormente com 3 ou mais esquemas; |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | letalidade sintética em células tumorais com deficiência de BRCA1/2 | disfunção hepática leve; evitar uso concomitante de inibidores de CYP3A | mialgias; aumento da creatinina sérica | terapia de manutenção para o câncer ovariano em remissão completa ou parcial após terapia à base de platina |
| Olaratumabe | Anticorpo humanizado contra o fator de crescimento derivado de plaquetas alfa; interrompe a sinalização de PDGF envolvida no crescimento de sarcomas | Meia-vida longa (6 a 24 dias) | Fadiga, reações à infusão; neuropatia; alopecia; hiperglicemia e anormalidades eletrolíticas; náuseas, mucosite, diarreia, vômitos; mielossupressão; dor musculoesquelética | Sarcomas de tecidos moles em adultos em combinação com doxorrubicina para um subtipo de sarcomas que é adequadamente tratado com um antibiótico antraciclina |
| Oprelvecina – Interleucina-11, IL-11 | Molécula de citocina polipeptídica recombinante; múltiplas ações celulares, incluindo estimulação da proliferação de megacariócitos e da produção de plaquetas de megacariócitos | Após administração por via subcutânea, é absorvida na circulação, com concentração plasmática máxima em 3 h e meia-vida de eliminação de aproximadamente 7 h; este agente polipeptídico é metabolizado em todo o corpo por proteólise; a excreção do fármaco não é substancial, em virtude da degradação | Cefaleia, febre, mal-estar, dispneia, erupção cutânea, irritação conjuntival, retenção de líquido e edema são comuns durante a administração, mas geralmente não são graves; candidíase oral, tontura, diarreia, efusões pleurais e anemia transitória são incomuns; parestesias, hemorragia ocular, arritmias atriais e dermatite esfoliativa são raras | Trombocitopenia grave relacionada à quimioterapia |
| Osimertinibe | Inibidor irreversível da tirosinoquinase de EGFR; liga-se às formas | Metabolizado pelo CYP3A e excretado nas fezes; evitar uso concomitante de | Mielossupressão; cardiotoxicidade, declínio da FEVE e prolongamento do intervalo QTc; | CPNPC metastático positivo para mutação T790M |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | mutantes do EGFR (T970M, L858R, deleções do éxon 19); menos ativo contra o EGFR do tipo selvagem | indutores fortes de CYP3A4 | erupção cutânea; comprometimento da fertilidade; diarreia; ceratite; pneumonite | |
| Oxaliplatina | Agente à base de platina; ruptura do DNA por ligações cruzadas intrafilamentos e interfilamentos com duas pontes de associação à platina fortes na molécula, que induz apoptose além de algum nível de lesão no DNA nas células malignas | Após a administração por via intravenosa, ocorre rápida distribuição nos tecidos, bem como rápida conversão espontânea, por hidrólise, em fármaco ativo e metabólitos; a meia-vida terminal é longa (> 300 h), mas representa níveis plasmáticos mínimos do fármaco hidrolisado; eliminação renal dos metabólitos da platina | Neurotoxicidade, na forma de neuropatia transitória a cada dose e polineuropatia sensorial típica cumulativa e persistente, é muito comum e dose-limitante; mielossupressão é esperada, mas leve e somente algumas vezes é dose-limitante; fadiga e náuseas são comuns, mas leves; diarreia, estomatite, edema, tosse, reações de hipersensibilidade e lesão por extravasamento são raros | Aprovada pela FDA para câncer colorretal metastático em combinação com 5-FU/leucovorina (esquema FOLPOX) |
| Paclitaxel | Taxano de ocorrência natural; inibe a despolimerização da tubulina no fuso mitótico, induzindo, assim, apoptose nas células em divisão | Após a administração por via intravenosa, exibe grande volume de distribuição e é metabolizado no fígado; a meia-vida de eliminação é de 15 a 50 h; a excreção do paclitaxel e de seus metabólitos é predominantemente biliar | É um irritante ou vesicante leve quando extravasa para o tecido subcutâneo; mielossupressão, predominantemente neutropenia, é esperada e dose-limitante; infusões mais breves da mesma dose provocam menos neutropenia; mucosite também é muito comum, em | Aprovado p terapia c salvame câncer c e para o de mam ambas a condiçõe metastát adjuvant também em pess câncer d pulmão, de cabe pescoço |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | particular com infusões mais longas; neuropatia periférica é comum, geralmente leve, e aumenta com a dose cumulativa; neuromiopatia aguda também é comum e ocorre durante diversos dias após cada dose; esta síndrome pode exigir analgésicos opioides para o controle da dor; efeitos adversos cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, hipotensão, extrassístoles e bradiarritmias, são comuns, mas raramente exigem intervenção; as reações de hipersensibilidade ao paclitaxel, incluindo urticária, sibilos, dor torácica, dispneia e hipotensão, são comuns, mas são reduzidas em frequência e gravidade por pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos para histamina-1 e histamina-2 (o esquema recomendado é dexametasona, 20 mg VO 12 e 6 h antes do paclitaxel e difenidramina, 50 mg, e cimetidina) | câncer d bexiga |
| Paclitaxel, ligado às proteínas | Taxano; uma forma de paclitaxel ligada à | Nenhuma alteração em pacientes com | Neutropenia, trombocitopenia, anemia, reações de | Câncer de metastát fracasso |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | albumina, com tamanho médio de partículas de aproximadamente 130 nanômetros | disfunção hepática leve a moderada | hipersensibilidade, hipotensão, eventos cardiovasculares, dispneia, tosse, neuropatia sensorial, artralgias/mialgias, náuseas/vômitos, astenia | poliquim ou recaí 6 meses quimiote adjuvant também aprovad FDA par CPNPC |
| Palbociclibe | Inibidor reversível de moléculas pequenas das quinases 4 e 6 ciclina-dependentes, afetando a progressão do ciclo celular ao longo da fase G1/S | Metabolizado pelo fígado por CY3A e sulfotransferase; evitar uso simultâneo de inibidores fortes de CYP3A | Fadiga; alopecia e erupção cutânea; náuseas, estomatite, diarreia, infecção; supressão ao hemograma, infecção | Câncer de avançad positivo, negativo combina um inibi aromata terapia i após a menopa |
| Pamidronato, APD, amino-hidroxipropileno difosfonato | Bisfosfonato orgânico; inibidor da reabsorção óssea pelos osteoclastos | Após a administração por via intravenosa, concentra-se nos ossos, no baço e no fígado; seu metabolismo não está bem caracterizado; apresenta meia-vida terminal de aproximadamente 27 h; 50% do fármaco precursor são eliminados na urina | Em geral é razoavelmente bem tolerado; hipotensão, síncope, taquicardia e até mesmo fibrilação atrial têm sido relatadas incomumente durante a infusão; hipocalcemia, hipofosfatemia, hipopotassemia e hipomagnesemia ocorrem comumente, mas apenas em casos raros exigem intervenção; náuseas, vômitos e sonolência são raros | Aprovado FDA par hipercalc induzida malignid pode aliv dor e até reduzir o das meta ósseas r mieloma múltiplo, câncer d e no câr próstata |
| Panitumumabe | Anticorpo monoclonal IgG2 kappa totalmente humanizado e recombinante, que se liga especificamente | Níveis em equilíbrio dinâmico são alcançados aproximadamente na terceira infusão. A meia-vida de | Erupção cutânea, que pode ser grave; diarreia; reações à infusão; hipomagnesemia; fibrose pulmonar | Câncer colorre metastático expressa E tratado anteriormen |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ao EGFR, inibindo de modo competitivo a ligação do ligante ao receptor | eliminação é de aproximadamente 7,5 dias | | |
| Panobinostate | Inibidor de histona desacetilase, afeta o remodelamento da cromatina | Metabolismo hepático parcial por CYP3A; reduzir a dose em caso de disfunção hepática | Anormalidades no ECG; fadiga; anormalidades eletrolíticas; diarreia; alteração do hemograma; infecção; hiperbilirrubinemia | Mieloma múlti em combina com bortezomibe dexametaso em paciente que receber 2 esquemas terapêuticos anteriores |
| Pazopanibe | Inibe numerosas tirosinoquinases | Administrar sem alimentos; reduzir a dose em caso de comprometimento hepático leve a moderado; evitar o comprometimento hepático grave; interage com muitas enzimas metabolizantes | Diarreia, hipertensão arterial, náuseas, anorexia, vômitos, despigmentação de cabelo/pelos | Carcinoma de células rena também aprovado pe FDA para sarcoma de tecidos mol |
| PEG-Asparaginase – pegaspargase | Enzima de ocorrência natural, ligada de maneira covalente ao polietilenoglicol para reduzir a imunogenicidade, retardar o metabolismo e prolongar a meia-vida; a enzima degrada a asparagina, um aminoácido essencial exigido pelas células em proliferação rápida | Quando administrada por injeção IM, apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 5 dias; a depuração não é dependente da função renal ou hepática | Embora seja menos imunogênica do que a forma não peguilada, ainda podem ocorrer hipersensibilidade e anafilaxia; são observadas toxicidades semelhantes àquelas das formas não peguiladas, incluindo elevação de enzimas hepáticas, coagulopatia, hipercolesterolemia, pancreatite, hiperglicemia, febre, calafrios, anorexia, letargia, confusão, cefaleia, | LLA, e assim como a asparaginas também é utilizada par outras leucemias e linfomas nã Hodgkin |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | convulsões e azotemia | |
| Pegfilgrastim | Polipeptídio do fator de crescimento granulocítico com DNA recombinante (peguilado) de longa ação | A peguilação do filgrastim aumenta sua meia-vida ao diminuir a depuração renal; após administração por via subcutânea, a meia-vida varia entre 15 e 80 h, com a atividade biológica com duração muito maior | O perfil de toxicidade e efeitos adversos é essencialmente não diferente daquele do filgrastim; a dor óssea é comum e geralmente leve e tratável, mas pode ser dose-limitante; náuseas, fadiga, fraqueza e diarreia são raras; casos muito raros de síndrome de angústia respiratória adulta, crises falciformes, ruptura esplênica e reação alérgica grave foram observados com o fármaco precursor, filgrastim | Prevenção de granulocitop grave em virtude de quimioterap citotóxica pa malignidade não mieloid |
| Peginterferona α-2b | Citocina pleiotrópica; o mecanismo de ação nos pacientes com melanoma não é conhecido | Aumentar a frequência do monitoramento em relação a fadiga, elevação de ALT, elevação de AST, pirexia, cefaleia, anorexia, mialgia, náuseas, calafrios e reação no local de injeção | Depressão e outros transtornos neuropsiquiátricos; efeitos tóxicos em pacientes com comprometimento renal moderado e grave | Melanoma |
| Pembrolizumabe | Anticorpo monoclonal humano contra a atividade do ligante 1 de morte celular programada (PD-1), que inibe a regulação imune negativa para intensificar os efeitos antitumorais | Meia-vida longa (22 dias) | Edema periférico; erupção cutânea; fadiga; endocrinopatias; anormalidades eletrolíticas; hiperglicemia; náuseas, diarreia, colite; provas de função hepática anormais | Cânceres espinocelulares de cabeça e pescoço; linfoma de Hodgkin, melanoma, tumores sólidos com microssatélites de instabilidade alta (MSI-H) ou deficiência de reparo de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | incompatibilidades e cânceres colorretais sem opções terapêuticas alternativas; tratamento de primeira linha para CPNPC metastático em pacientes com expressão de PD-L1 alta (50%) que são EGFR-negativos ou ALK-negativos e terapia de primeira linha para CPNPC não escamoso metastático em combinação com pemetrexede e carboplatina; carcinoma urotelial que progrediu com terapia contendo platina |
| Pemetrexede | Antimetabólito; inibe as enzimas folato-dependentes timidilato sintetase, di-hidrofolato redutase e glicinamida ribonucleotídio formiltransferase, que estão envolvidas na síntese *de novo* de nucleotídios timidina e purina, levando à inibição da síntese e da função do DNA e do RNA; metabolizado de modo intracelular na sua forma poliglutamatada altamente ativa | Excretado na urina com 90% do fármaco inalterados | Mielossupressão; náuseas, vômitos, diarreia; erupção cutânea; dispneia e fadiga | Mesotelioma e CPNPC |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Pemigatinibe | Inibidor de FGFR2 quinase | Evitar uso de indutores fortes e moderados de CYP3A e de inibidores fortes e moderados de CYP3A | Descolamento do epitélio pigmentar retiniano, hiperfosfatemia, alopecia, diarreia, efeitos tóxicos nas unhas, disgeusia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, estomatite, xeroftalmia, xerostomia, artralgia, dor abdominal, dorsalgia, ressecamento cutâneo | Colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado irressecável e previamente tratado com fusão de FGFR2 ou outro rearranjo |
| Pentostatina | Antimetabólito, antagonista da purina; inibe a enzima adenosina desaminase, encontrada em alta concentração em linfócitos, levando ao acúmulo de desoxiadenosina e dATP, que são citotóxicos para os linfócitos; a elevação dos níveis de dATP inibe a ribonucleotídio redutase, que inibe a síntese e a função do DNA | É submetida a pouco metabolismo, e > 90% do fármaco são excretados na urina, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 5 h | Mielossupressão; aumento do risco de infecções oportunistas; reações de hipersensibilidade; toxicidade do SNC; complicações oftalmológicas e otológicas | Leuce célu LLC cutâ célu |
| Pertuzumabe | Anticorpo antagonista de receptores HER2/neu; exame de HER2: realizar | Dos 402 pacientes que receberam pertuzumabe em um estudo clínico randomizado, 60 pacientes (15%) | Disfunção ventricular esquerda; monitorar a FEVE e suspender a dose conforme apropriado; reações, reações de hipersensibilidade/anafilaxia: | Cânce met HEI prin |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | com o uso de exames aprovados pela FDA por laboratórios com proficiência comprovada | tinham 65 anos e 5 pacientes (1%) tinham 75 anos; nenhuma diferença geral na eficácia e na segurança do pertuzumabe foi observada entre estes pacientes e os pacientes mais jovens; com base em uma análise farmacocinética de população, não foi observada diferença significativa na farmacocinética de pertuzumabe entre pacientes < 65 anos (n = 306) e pacientes ≥ 65 anos (n = 175) | monitorar em relação a sinais e sintomas; se ocorrer uma reação associada à infusão significativa, reduzir a velocidade ou interromper a infusão e administrar as terapias clínicas apropriadas; em combinação com trastuzumabe e docetaxel: diarreia, alopecia, neutropenia, náuseas, fadiga, erupção cutânea e neuropatia periférica | |
| Plerixafor | Mobilizador de células-tronco hematopoeticas | Comprometimento renal: se a depuração de creatinina for < 50 mℓ/min, diminuir a dose em um terço até 0,16 mg/kg | Pode mobilizar as células leucêmicas e não deve ser utilizado em pacientes com leucemia; efeitos hematológicos: aumento dos leucócitos circulantes e diminuição das contagens de plaquetas têm sido observados; monitorar os hemogramas e as contagens de plaquetas durante o uso; potencial de mobilização de células tumorais: as células tumorais podem ser liberadas da medula durante a mobilização de CTH; o efeito da reinfusão de células tumorais não é conhecido; potencial de ruptura esplênica: avaliar os pacientes que relatam dor abdominal alta e/ou escapular ou no ombro | Comb G-C mob célu hem para peri a co tran auto sub em com não mie múl |
| Polatuzumabe vedotina-piiq | Conjugado de anticorpo direcionado para | Evitar uso de inibidores ou indutores fortes de CYP3A, pré- | Neuropatia periférica, mielossupressão, infecções graves e oportunistas, leucoencefalopatia | Em co com ben e rit |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | CD79b e fármaco | medicação com um anti-histamínico e antipirético | multifocal progressiva, síndrome de lise tumoral, hepatotoxicidade, reações à infusão | para célu gra reci refr pelo tera |
| Pomalidomida | Imunomodulador, análogo à talidomida, diminui a proliferação de células de mieloma, intensifica a imunidade mediada por linfócitos T e apresenta propriedades antiangiogênicas | Metabolizada por CYP3A4 e CYP1A2; exposição sistêmica aumentada pela disfunção hepática; evitar o uso com inibidores de CYP1A2 concomitantes; reduzir a dose em caso de disfunção renal ou hepática | Tromboembolismo; toxicidade hematológica; hepatotoxicidade; hipersensibilidade; neurotoxicidade; confusão; síndrome de lise tumoral; fadiga; náuseas; diarreia; infecção | Mieloma múltiplo em combinação com dexametasona como terapia de terceira linha |
| Ponatinibe | Inibidor de quinases | Inibidores fortes de CYP3A: reduzir a dose se a coadministração não puder ser evitada; comprometimento renal ou hepático não estudado | Trombose arterial e hepatotoxicidade; as reações adversas não hematológicas (≥ 20%) foram hipertensão arterial, erupção cutânea, dor abdominal, fadiga, cefaleia, pele ressecada, constipação intestinal, artralgia, náuseas e pirexia; as reações adversas hematológicas incluíram trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia e leucopenia | LMC e LLA cromossomo Filadélfia-positivo |
| Pralatrexato | Inibidor metabólico análogo ao folato | A coadministração com probenecida ou outros fármacos que | Trombocitopenia, neutropenia e anemia: monitorar os hemogramas e | Linfoma de células periféricas refrat com recaída |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | possam afetar sistemas transportadores relevantes (p. ex., AINEs) exige cuidadoso monitoramento de sinais de toxicidade sistêmica; não estudado em pacientes com comprometimento renal | omitir e/ou reduzir a dose para toxicidades hematológicas; mucosite: monitorar no mínimo semanalmente; se for observada mucosite ≥ grau 2, omitir e/ou reduzir a dose; reações dermatológicas: reações, inclusive reações fatais, já ocorreram e podem ser progressivas e aumentar em gravidade com o tratamento adicional; monitorar cuidadosamente e omitir e/ou reduzir a dose ou descontinuar o fármaco; síndrome de lise tumoral: prever, monitorar e tratar imediatamente; hepatotoxicidade: monitorar em relação à toxicidade; para anormalidades em exames de função hepática grau 3 ou superior, omitir até a recuperação e em seguida reduzir a dose ou descontinuar a terapia, conforme necessário; risco de aumento da toxicidade com o comprometimento renal: pacientes com comprometimento da função renal moderado a grave podem ser de maior risco para o aumento da |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | exposição e toxicidade; monitorar os pacientes em relação à função renal e à toxicidade sistêmica e ajustar a administração de acordo com isto; evitar o uso em pacientes com doença renal em estágio terminal, incluindo naqueles submetidos a diálise, exceto se o possível benefício justificar o possível risco | |
| Pralsetinibe | Inibidor de RET quinase | Evitar o uso de inibidores fortes de CYP3A, combinação de P-gp e inibidores fortes de CYP3A e indutores fortes de CYP3A | Doença pulmonar intersticial, hipertensão arterial sistêmica, hepatotoxicidade, eventos hemorrágicos, comprometimento da cicatrização de feridas, constipação intestinal, dor musculoesquelética, mielossupressão | CPNPC metastátic positivo para fus de RET |
| Prednisona | Corticosteroide | Boa biodisponibilidade oral; substancialmente metabolizada no fígado, primariamente na forma ativa do fármaco, prednisolona; meia-vida de 4 h; hepatopatia pode diminuir a conversão na forma ativa, exigindo o uso de prednisolona em vez de prednisona; as vias de excreção | A toxicidade ocorre principalmente na forma de sinais/sintomas constitucionais, incluindo transtornos do humor (depressão, ansiedade ou euforia), insônia, indigestão, aumento do apetite, ganho de peso, acne e características cushingoides; outros efeitos adversos podem ser mais sérios, mas são menos comuns; hiperglicemia e | Aprovada pela FDA para uma ampla gama de condiçõ malignas e não malignas; utiliza para malignidade linfoides, para os cuidados paliativ para o manejo d efeitos adversos/toxicid |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | não estão bem definidas | aumento da acidez gástrica, que predispõem a ulcerações, ocorrem de modo agudo, e osteopenia, catarata, atrofia cutânea e insuficiência suprarrenal ocorrem com o uso prolongado | |
| Procarbazina, N-metil-hidrazina | Agente alquilante; independente do ciclo celular | Bem absorvida pela via oral, alcançando níveis plasmáticos máximos em 1 h, com boa distribuição no líquido cerebrospinal; metabolismo hepático e meia-vida de eliminação de aproximadamente 1 h; substancialmente excretada na urina | Mielossupressão é esperada e dose-limitante, mas anemia é incomum; náuseas e vômitos são comuns e também podem ser dose-limitantes; erupção cutânea, urticária e fotossensibilidade ocorrem algumas vezes; outros efeitos adversos são incomuns e incluem anorexia, diarreia, estomatite, hipotensão, taquicardia, síncope, manifestações gripais, pneumonite intersticial, excitação do SNC, incluindo convulsões, e malignidades secundárias | Aprovada pela FDA para a doença de Hodgkin; também pode ser útil no linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, tumores cerebrais, melanoma e câncer de pulmão |
| Rádio-123 | Emissor de partículas alfa | Exige ambiente apropriado para administração, com a necessária segurança contra a radiação | Mielossupressão; náuseas, diarreia | Câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas e sem metástases viscerais |
| Ramucirumabe | Anticorpo monoclonal com alvo | Meia-vida de 14 dias | Reação à infusão; hipertensão arterial; | Câncer colorretal metastático associado a |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | molecular no receptor 2 do fator de crescimento vascular, inibindo a proliferação das células endoteliais e a angiogênese | | proteinúria; trombose arterial; perfuração GI; sangramento | esquema Folfiri (leucovorina + 5-FU + irinotecano) após a progressão com esquema Folfox (leucovorina + 5-FU + oxaliplatina) e bevacizumabe; câncer gástrico, como agente único ou em combinação com paclitaxel após a progressão com um esquema contendo fluoropirimidina ou platina; CPNPC em combinação com paclitaxel para a doença avançada após tratamento à base de platina |
| Rasburicase | Urato oxidase recombinante | Não foram conduzidos estudos sobre a interação medicamentosa em seres humanos; do número total de adultos tratados com rasburicase (n = 434) em estudos clínicos, 30% tinham 65 anos ou mais e 8% tinham 75 anos ou mais; não foram observadas diferenças gerais em | Anafilaxia, hemólise, meta-hemoglobinemia | Manejo dos níveis plasmáticos de ácido úrico em pacientes pediátricos e adultos com leucemia, linfoma e malignidades com tumores sólidos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | farmacocinética, segurança e eficácia entre idosos e pacientes mais jovens | | |
| Regorafenibe | Inibe muitas quinases de membrana e intracelulares, incluindo RET, VEGFR, KIT, PDGFR, FGF, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, CSF1R | Administrar com alimento; diminuição da exposição com indutores fortes de CYP3A | Hepatotoxicidade, fadiga, diminuição do apetite, reação cutânea mão-pé | Câncer colorretal metastático tratado anteriormente; GIST; carcinoma hepatocelular |
| Ribociclibe | Inibidor de moléculas pequenas das quinases 4 e 6 ciclino-dependentes; provoca parada do ciclo celular em G1; combinado com inibidores da aromatase, provoca intensificação do controle do crescimento das células tumorais | Metabolizado no fígado por CYP3A4 | Mielossupressão; hepatotoxicidade se a função hepática for anormal; prolongamento do intervalo QT; edema periférico; fadiga; alopecia; erupção cutânea; hipopotassemia; náuseas e diarreia; elevação dos níveis séricos de creatinina | Câncer de mama avançado para pacientes com doença RH-positiva, HER2-negativa, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial |
| Ripretinibe | Inibidor de tirosinoquinase do tipo II | Evitar uso de indutores fortes de CYP3A, monitorar cuidadosamente se forem usados inibidores fortes de CYP3A | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, novos processos malignos cutâneos primários, hipertensão arterial sistêmica, disfunção cardíaca, comprometimento da cicatrização de feridas, alopecia, náuseas, dor | Tumor estromal gastrintestinal avançado apesar do uso prévio de 3 ou mais inibidores de quinase, inclusive imatinibe |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | abdominal, constipação intestinal, mialgia, diarreia | |
| Rituximabe | Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno de superfície de células B CD20 | Quando administrado por via intravenosa, é absorvido pelos linfócitos B e em seguida degradado em todo o corpo por proteólise, com meia-vida sérica de ampla variação, de 11 a 105 h (média de 60 h), com a primeira dose; não há excreção considerável deste polipeptídio | Febre, calafrios e mal-estar são comuns durante a administração, até mesmo com a pré-medicação com paracetamol e difenidramina; outros sinais/sintomas relacionados à infusão incluem náuseas, vômitos, ruborização, urticária, angioedema, hipotensão, dispneia, broncospasmo, fadiga, cefaleia, rinite e dor nos locais de doença; esses sinais/sintomas em geral são autolimitados, melhoram com a redução da velocidade da infusão e desaparecem após a infusão; mielossupressão de curta duração, dor abdominal e mialgia são incomuns; arritmias e angina de peito são raras | Linfomas de células B, CD20-positivos, de grau baixo ou foliculares, com recaída ou refratários |
| Romidepsina | Inibidor (HDAC) | Monitorar cuidadosamente o TP e a RNI em caso de administração simultânea de derivados cumarínicos; | As reações adversas mais comuns foram neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, infecções, náuseas, fadiga, | Tratamento do LCCT ou periférico em pacientes que receberam no mínimo uma terapia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações de pralatrexato e devem ser evitados; indutores potentes de CY3A4 podem diminuir as concentrações de pralatrexato e devem ser evitados | vômitos, anorexia, anemia e alterações da onda T no ECG | sistêmica anterior |
| Rucaparibe | Inibe as isoformas da enzima poli(ADP-ribose) polimerase essenciais para o reparo do DNA; aumento da morte celular em tumores com deficiência na via de reparo de BRCA1/2 | Metabolizado por CYP2D6 no fígado | Fadiga e tontura; erupção cutânea; elevação dos níveis séricos de colesterol; náuseas, constipação intestinal; diarreia; supressão ao hemograma; aumento dos exames de função hepática; aumento da creatinina sérica; fraqueza; dispneia; febre | Aprovado pela FDA como terapia de terceira linha câncer ovaria avançado quando há mutações de BRCA (linhag germinativa c somática) detectadas p exame diagnóstico |
| Ruxolitinibe | Inibidor da sinalização da quinase de JAK | Com ou sem alimentos; reduzir a dose em 50% se forem usados inibidores fortes de CYP3A, se houver comprometimento renal ou hepático moderado | Trombocitopenia, anemia, hematomas, tontura, cefaleia | Mielofibrose de risco intermediário alto |
| Sacituzumabe govitecana-hziy | Conjugado de anticorpo direcionado para Trop-2 e inibidor de topoisomerase | Indivíduos homozigotos para o alelo uridina difosphato-glicuronosil transferase 1A1 (UGT1A1)∗28 correm risco aumentado de neutropenia | Neutropenia, diarreia grave, reações de hipersensibilidade, náuseas, vômitos, anemia, alopecia, constipação intestinal, erupção cutânea, dor abdominal | Câncer de mam metastático triplo-negativ apesar de pe menos 2 terapias anteriores |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sargramostim, GM-CSF | Citocina; efeitos estimulatórios pleiotrópicos sobre as células progenitoras da medula óssea | Biodisponibilidade semelhante quando administrado IV ou SC; degradado por todo o corpo, predominantemente no fígado e nos rins, com meia-vida de eliminação de 2 h; não ocorre excreção considerável deste peptídio | Sinais/sintomas constitucionais, que tendem a diminuir ao longo do tempo, predominam nas doses padrão; doses mais altas podem causar síndrome de extravasamento capilar; os efeitos adversos incluem ruborização, hipotensão (ou hipertensão arterial), dispneia, febre, náuseas, vômito, fadiga, mialgias, dor óssea, cefaleia e erupção cutânea; também pode ocorrer trombocitopenia; retenção de líquidos e edema ocorrem raramente nas doses padrão; tem sido documentada progressão da síndrome mielodisplásica em pacientes com GM-CSF | Aprovado pela FDA para tratamento da mielossupres após TAMO; pode ser útil para minimiza mielossupres após quimioterapia com dose padrão ou pa abreviar a evolução da febre neutropênica |
| Selinexor | Inibidor de exportação nuclear | 95% de ligação às proteínas séricas; metabolizado pelo fígado | Trombocitopenia, neutropenia, toxicidade gastrintestinal, hiponatremia, infecção grave, neurotoxicidade | Associar com dexametasor para linfoma múltiplo recidivado ou refratário ape de pelo menc terapias prév ou linfoma difuso de célu B grandes refratário, inclusive doe oriunda de linfoma folicu depois de pel |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | menos 2 linha de terapia sistêmica |
| Selpercatinibe | Inibidor com especificidade aumentada para RET tirosinoquinase | Evitar uso de inibidores da bomba de prótons, inibidores fortes e moderados de CYP3A, indutores fortes e moderados de CYP3A e substratos de CYP2C8 e CYP3A | Hepatotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica, prolongamento do intervalo QT, eventos hemorrágicos, hipersensibilidade, comprometimento da cicatrização de feridas, hiperglicemia, neutropenia, elevação dos níveis séricos de colesterol total | CPNPC metastático e positivo para fusão de RET |
| Sipuleucel-T | Vacina autóloga | Não foram realizados estudos | Calafrios, fadiga, febre, dorsalgia, náuseas, dor articular e cefaleia | Câncer de prós resistente à castração metastático (refratário a hormônios) |
| Sonidegibe | Inibidor da via *Hedgehog* que se liga e inibe a *Smoothened*, uma proteína transmembrana essencial para a sinalização de *Hedgehog* | Metabolizado no fígado por CYP3A | Fadiga; alopecia; hiperglicemia; provas de função hepática anormais; anemia; aumento de CPK, dor muscular; aumento da creatinina sérica | Carcinoma de células basai localmente avançado recidivante ap cirurgia ou radioterapia |
| Sorafenibe | Inibidor oral de múltiplas quinases intracelulares (CRAD, BRAF) e de superfície celular (KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-2 e PDGRF); pode inibir a angiogênese | Metabolizado no fígado; o fármaco e os metabólitos são excretados primariamente nas fezes | Toxicidade cutânea com síndrome mão-pé; náuseas, vômitos, anorexia, diarreia; astenia, dor, artralgias; hipertensão arterial; eventos de sangramento, especialmente em pacientes anticoagulados; isquemia cardíaca; mielossupressão | Carcinoma d células ren avançado |
| Tagraxofuspe-erzs | Citotoxina | Pré-medicação com | Hipersensibilidade, | Neoplasia de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | direcionada para CD123 | antagonista H1, paracetamol, corticosteroide e antagonista H2 antes de cada infusão | hepatotoxicidade, síndrome de extravasamento capilar, náuseas, fadiga, edema periférico, pirexia, ganho ponderal | células dendríticas plasmocito blásticas |
| Talazoparib | Inibidor de PARP | Reduzir a dose em caso de insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 59 mL/min) | Síndrome mielodisplásica, LMA, mielossupressão, náuseas, cefaleia, vômitos, alopecia, diarreia | Câncer de m metastátic localmente avançado negativo e BRCA-mu |
| Talidomida[a] | Agente antiangiogênico e imunomodulador | Ainda que apresente biodisponibilidade aceitável, a talidomida é absorvida lenta e incompletamente a partir do sistema digestório; o metabolismo parece ocorrer por hidrólise espontânea, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 6 h; a quantificação exata das vias de eliminação não é conhecida | A teratogenicidade histórica levou à exigência de avaliação e monitoramento restritos dos indivíduos medicados com talidomida, denominado Programa S.T.E.P.S.; os procedimentos restritos para prevenir a concepção incluem método anticoncepcional de barreira para os homens, tendo em vista que talidomida é encontrada no sêmen dos homens que a ingerem; fadiga e neuropatia periférica são as principais toxicidades e são dose-limitantes; a mielossupressão é incomum e geralmente leve; erupção cutânea e cefaleia são incomuns | Aprovada pe FDA para hansenías cutânea e mieloma múltiplo; utilizada n oncologia carcinoma células ren melanoma metastátic gliomas malignos |
| Talimogeno laerparepeveque | Herpes-vírus simples do tipo | Nenhum ajuste posológico em | Fadiga; calafrios; náuseas; dor no | Melanoma n ressecáve |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 atenuado, oncolítico; o GM-CSF derivado do vírus ativa a resposta imune antitumoral | caso de disfunção renal ou hepática | local de injeção; mialgias; manifestações gripais; febre | |
| Tamoxifeno | Antiestrogênio não esteroide; efeitos citostáticos sobre as células malignas dependentes e não dependentes de estrogênio | Boa biodisponibilidade oral, metabolismo hepático, meia-vida de eliminação de cerca de 7 dias; nem o tamoxifeno, nem o seu metabólito principal são encontrados na bile ou na urina | O tamoxifeno normalmente é muito bem tolerado; os sintomas constitucionais são os mais prevalentes e normalmente dose-limitantes; fogachos, sudorese, alterações do humor, ganho ou perda de peso e desconforto estomacal são os mais comuns; náuseas, vômitos, diarreia e constipação intestinal são menos comuns; alterações menstruais, incluindo sangramento vaginal significativo, são incomuns; tromboembolismo venoso, mielossupressão e retinopatia são raros | Aprovado pe FDA para tratamento câncer de mama, em em pacien pós-meno ou naquel tumores R mesma do aprovada FDA para quimiopre do câncer mama em indivíduos alto risco; mais altas utilizadas melanoma câncer pancreátic |
| Tazemetostate | Inibidor da metiltransferase | Evitar uso de inibidores fortes e moderados de CYP3A e indutores moderados de CYP3A | Fadiga, náuseas, vômitos, constipação intestinal, infecção das vias respiratórias superiores, dor musculoesquelética, dor abdominal | Sarcoma epi metastátic localmente avançado irressecáv linfoma fol recidivante refratário uma muta EZH2 ou s opções terapêutic alternativa |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Temozolomida | Agente alquilante atípico (metilador do DNA semisseletivo), que compartilha o mesmo metabólito ativo da dacarbazina, MTIC, mas, contrariamente à dacarbazina, é espontaneamente convertido em MTIC e também penetra na barreira hematencefálica de modo efetivo | A temozolomida apresenta boa biodisponibilidade, intensificada pelo jejum; após a absorção até o interior da corrente sanguínea, é espontaneamente convertida na metade ativa MTIC; as concentrações plasmáticas máximas ocorrem em aproximadamente 1 h; a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,8 h; o fármaco precursor, MTIC e outros metabólitos são eliminados na urina | A mielossupressão é esperada e dose-limitante; pode ser cumulativa; náuseas são comuns, mas em geral leves e controladas; cefaleia e fadiga são comuns; erupção cutânea ou outras reações cutâneas são incomuns; infecções são comuns nesta população e algumas provavelmente são causadas pela imunossupressão sabidamente induzida pela temozolomida | Aprovac FDA p tratam astroc de gra recidi comu utiliza outros gliom tambe o mel metas |
| Teniposídeo, VM-26, PTG | Inibidor da topoisomerase II; ação semelhante à do etoposídeo | Está disponível somente IV; ligação substancial às proteínas plasmáticas e sofre metabolismo quase completo no fígado; apresenta meia-vida de eliminação de 5 h; os metabólitos são excretados na bile e na urina | A mielossupressão, predominantemente leucopenia, é universal e dose-limitante; geralmente bem tolerado; náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e anorexia são incomuns; a alopecia em geral é leve; pode ocorrer elevação das provas de função hepática, mas geralmente não é clinicamente significativa; reações alérgicas, hipotensão, fadiga, convulsões, sonolência, febre, insuficiência renal e leucemia são todas raras | Aprovac FDA p LLA in não comu utiliza outras malig mas apres ativid contra CPPC |
| Tensirolimo | Inibidor de mTOR | O pré-tratamento com anti-histamínico é recomendado; a redução da dose é necessária em pacientes com | Hipersensibilidade/reações à infusão (incluindo algumas reações com risco à vida e fatais raras) podem ocorrer precocemente na primeira infusão; os pacientes devem ser | Carcino célula avanç |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | comprometimento hepático leve; indutores fortes de CYP3A4/5 e inibidores de CYP3A4 podem afetar as concentrações do metabólito primário, sirolimo; se não puderem ser utilizadas alternativas, são recomendadas modificações da dose | monitorados durante toda a infusão; monitorar ocorrência de sinais/sintomas ou alterações radiográficas de DPI; se houver suspeita de DPI, descontinuar o fármaco e considerar o uso de corticosteroides e/ou antibióticos; pode ocorrer perfuração intestinal; investigar de imediato se ocorrer febre, dor abdominal, eliminação de fezes com sangue e/ou abdome agudo; é mais provável que adultos mais velhos apresentem determinadas reações adversas, incluindo diarreia, edema e pneumonia | |
| Tioguanina, 6-TG, aminopurina-6-tiol-hemi-hidratado | Antimetabólito análogo à purina; dependente do ciclo celular | Absorção modesta VO, porém lenta; é quase completamente metabolizada no fígado e apresenta meia-vida de eliminação de até 11 h; os metabólitos são excretados na urina | A tioguanina é, geralmente, bem tolerada; leucopenia e trombocitopenia são comuns e dose-limitantes; náuseas e vômitos, estomatite, diarreia, erupção cutânea, elevação das provas de função hepática, hiperuricemia e insuficiência renal são incomuns | Aprovac FDA p LMA todas fases tratam pode em ou leuce |
| Tiotepa, trietilenotiofosforamida, TSPA | Agente alquilante clássico; independente do ciclo celular | Ocorre metabolismo extensivo no fígado, e o fármaco apresenta meia-vida de eliminação de 2 a 3 h; os metabólitos são excretados na urina | A mielossupressão, predominantemente leucopenia, é esperada e dose-limitante e pode ser cumulativa; náuseas, vômitos, anorexia, estomatite e diarreia são incomuns; infertilidade, febre e angioedema ou urticária são incomuns; segundas malignidades, como | Aprovad FDA p tratam do carcin mamá ovaria bem c doenç Hodgk linfom Hodgk terapia intrave do câr de bex superf |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | leucemia aguda, são raras; com a terapia com dose alta e o resgate da medula óssea, a estomatite e o comprometimento cognitivo podem ser graves; a administração intravesical leva a sintomas urinários predominantes, incluindo dor, hematúria, cistite hemorrágica e obstrução ureteral rara | também pode s utilizad via intraca e intra carcin ovaria mamá |
| Tisagenlecleucel | Imunoterapia celular anti-CD19 CAR-T | Sem contraindicações | Síndrome de liberação de citocinas; toxicidade neurológica | LLA do t precur células refratá terapia primár |
| Topotecana | Molécula de camptotecina semissintética; inibidor da topoisomerase I, que é necessária para transcrição e replicação das células | Após a administração por via intravenosa, não é substancialmente metabolizado e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 3 h; uma parte significativa do fármaco é excretada inalterada na urina | A mielossupressão, especialmente leucopenia, é esperada e dose-limitante; a trombocitopenia e a anemia são comuns, mas leves; náuseas, vômito e diarreia são comuns, mas normalmente não graves; cefaleia, febre, fadiga, anorexia, mal-estar, e elevação das provas de função hepática também são comuns; hipertensão arterial, taquicardia, urticária, insuficiência renal, hematúria, neuropatia e mucosite são incomuns | Aprovad o trata do carcin ovaria refratá com re e para cânce pulmã peque células també utilizad leucem mieloi |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Toremifeno | Antiestrogênio não esteroide; efeitos citostáticos sobre células malignas dependentes e não dependentes de estrogênio | Boa biodisponibilidade oral e significativamente ligado às proteínas plasmáticas; metabolizado no fígado em metabólitos ativos; meia-vida de 5 dias; o fármaco precursor e os metabólitos são excretados na bile | O toremifeno normalmente é muito bem tolerado; fogachos, náuseas, sudorese, tontura e fadiga são os efeitos adversos mais comuns; vômito, diarreia, anorexia, corrimento vaginal, sangramento vaginal e cefaleia são menos comuns; trombose venosa e embolia pulmonar são raras | Câncer de mama mestastático na menopausa ou |
| Trabectedina | Agente alquilante que se liga ao sulco menor de adutos de DNA | Evitar inibidores ou indutores fortes de CYP3A | Sepse neutropênica; rabdomiólise; hepatotoxicidade; cardiotoxicidade; lesão fetal | Lipossarcoma nã ressecável ou metastático ou liomiossarcoma terapia com antraciclina pré |
| Trametinibe | Inibidor seletivo da quinase extracelular ativada por mitógeno (MEK) 1 e 2; diminui a proliferação celular; a combinação com inibidores de BRAF aumenta a inibição da via de MAPK | Desacetilado e glicuronidado no fígado; nenhum ajuste da dose para a disfunção renal ou hepática leve | Cardiovascular (hipertensão arterial, diminuição da FEVE); erupção cutânea acneiforme e eritrodisestesia palmoplantar; diarreia; anemia; edema periférico | Melanoma avanç pacientes com mutações de B V600E ou V60 isoladamente c combinação co dabrafenibe; C metastático co mutação de BR V600E, em combinação co dabrafenibe |
| Trastuzumabe | Anticorpo monoclonal de camundongos humanizado e geneticamente modificado, direcionado contra receptores do fator de crescimento HER2/neu, que é | Estudos da ligação demonstram forte ligação às células que expressam excessivamente as moléculas de HER2/neu; sabe-se muito pouco a mais a respeito da distribuição e dos destinos metabólicos desta molécula; a | As toxicidades comuns incluem febre aguda, calafrios, náuseas, vômitos e cefaleia; o trastuzumabe parece agravar a leucopenia, a anemia e a diarreia quando administrado com a quimioterapia, em comparação à quimioterapia isoladamente; além | Aprovado pela FD o câncer de ma metastático ou localmente ava com expressão excessiva de HER2/neu; demonstrou be clínico como ag único e em com com quimiotera base de paclita |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | excessivamente expressado em muitos carcinomas mamários invasivos; o mecanismo de ação para a atividade clínica no câncer de mama é desconhecido, mas pode ser a lise celular mediada pelo complemento, a citotoxicidade celular dependente de anticorpos ou a indução de apoptose | meia-vida deve ser muito curta, com distribuição mínima fora do compartimento vascular e depuração mínima pelos rins ou pelo fígado (semelhante a outros agentes monoclonais) | disso, o trastuzumabe pode provocar cardiotoxicidade aguda incomum, que pode ser adicional à cardiotoxicidade induzida pela antraciclina mais comum; portanto, o uso de trastuzumabe com doxorrubicina não é indicado pela FDA | também aprova para o câncer g |
| Tretinoína, ATRA, ácido todo-*trans*-retinoico | Retinoide de ocorrência natural; induz diferenciação e apoptose de promielócitos malignos na leucemia promielocítica aguda | Apresenta boa biodisponibilidade oral e meia-vida de eliminação muito breve, de aproximadamente 40 min; induz o seu próprio metabolismo no fígado, levando à diminuição dos níveis e do efeito clínico com a administração contínua; não há excreção considerável do composto precursor | A tretinoína é teratogênica, de modo que as mulheres em idade fértil que usam este fármaco devem adotar medidas contraceptivas ideais; leucostase e hemorragia em virtude da leucocitose são dose-limitantes, mas incomumente de risco à vida se o fármaco for interrompido; a “síndrome do ácido retinoico”, ainda que não comum, pode ser dose-limitante e consiste em febre, dor torácica, dispneia, hipoxia, infiltrados pulmonares e efusões (derrames) pleurais/pericárdicas; pode ser letal, mas melhora com a cessação do | Terapia de indução aprovada pela para leucemia promielocítica a também benéfi fase de manute deste distúrbio pode apresenta atividade clínic outras malignid hematológicas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | fármaco e é tratável com corticosteroides; pele ressecada, esfoliação, xerostomia e queilite são comuns; elevações das provas de função hepática e hiperlipidemias também são comuns; com frequência ocorre cefaleia, mas pseudotumor cerebral ou outras ocorrências neurológicas são incomuns | |
| Triacetato de uridina | Análogo à pirimidina | Pode ser administrado com ou sem alimento | Náuseas, vômitos, diarreia | Tratamento de emergência da superdosagem fluoruracila ou capecitabina, c sinais/sintomas iniciais graves/potenci fatais |
| Trifluridina + tipiracila | Inibidor metabólico de nucleosídios, junto com inibidor da timidina fosforilase | Administrar nos 60 min seguintes à alimentação | Mielossupressão grave; lesão fetal; anemia; astenia/fadiga; náuseas, diarreia; pirexia | Câncer colorretal metastático ap terapia anterior fluoropirimidina oxaliplatina, irinotecano, an VEGF biológic RAS do tipo selvagem, anti- |
| Trióxido de arsênico | Novo agente arsenical de diferenciação | A meia-vida deste composto não é conhecida; é metilado no fígado e eliminado na urina | A “síndrome de diferenciação” é dose-limitante e inclui leucocitose, febre, dispneia, dor torácica, taquicardia, hipoxia e, algumas vezes, morte; os corticosteroides parecem ter efeitos benéficos nessa síndrome; prolongamento do | Recaída de leucemia promieloc aguda |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | intervalo QT é comum; os efeitos adversos comuns incluem erupção cutânea, prurido, cefaleia, artralgias, ansiedade, sangramento, náuseas e vômitos; efeitos tóxicos hepáticos e renais são incomuns | |
| Tucatinibe | Inibidor de tirosinoquinase de HER2 | Evitar o uso de indutores fortes de CYP3A, indutores moderados de CYP2C8, inibidores fortes de CYP2C8, substratos de CYP3A e substratos de P-gp | Diarreia, hepatotoxicidade | Em combina com trastuzum e capecita para forma avançada câncer de mama HE positivo nã ressecáve metastátic apesar de outros esquemas anti-HER2 |
| Vandetanibe | Inibidor de quinases | O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 conhecidos pode reduzir os níveis do vandetanibe e deve ser evitado. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi demonstrada entre vandetanibe e o inibidor potente de CYP3A4 itraconazol. A administração de vandetanibe com agentes que possam prolongar o intervalo QT deve ser evitada. No total, 18% dos | Prolongamento do intervalo QT: foi relatada morte súbita. Monitorar o ECG e os níveis séricos de potássio, cálcio, magnésio e TSH no período basal, em 2 a 4 semanas e em 8 a 12 semanas após o início do tratamento, e posteriormente a cada 3 meses e após os ajustes da dose. Reduzir a dose conforme apropriado. Foi observada síndrome de Stevens-Johnson, | Câncer de tireoide nã ressecáve localment avançado metastátic |

| | | |
|---|---|---|
| | pacientes com câncer de tireoide medular tratados com vandetanibe tinham 65 anos ou mais, e 3% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na segurança e na eficácia entre os pacientes idosos e os mais jovens. Nenhum ajuste na dose inicial é necessário para os pacientes com mais de 65 anos. Existem dados limitados para os pacientes com mais de 75 anos. Os dados limitados em relação ao comprometimento renal ou hepático apontam para reduções da dose | que resultou em morte. Reações cutâneas graves podem motivar a descontinuação permanente do fármaco. Foi relatada doença pulmonar intersticial que resultou em morte. Interromper a administração e investigar a dispneia, tosse e febre inexplicadas. Devem ser adotadas as medidas adequadas para a DPI. Foram observados eventos cerebrovasculares isquêmicos, hemorragia, insuficiência cardíaca, diarreia, hipotireoidismo, hipertensão arterial e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Outros eventos adversos comuns: diarreia, erupção cutânea, acne, náuseas, hipertensão arterial, cefaleia, fadiga, infecções em vias respiratórias superiores, diminuição do apetite e dor abdominal. As anormalidades laboratoriais mais comuns foram diminuição de cálcio, aumento de ALT e |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | diminuição da glicose | |
| Vemurafenibe | Inibe a V600E da serinotreonina e outras quinases | Administrar com ou sem alimento; inibe CYP1A2, 2D6; intensifica CYP3A | Provoca carcinoma espinocelular cutâneo, hipersensibilidade e reações dermatológicas, prolongamento do intervalo QT, anormalidades laboratoriais hepáticas | Melanoma BRAF+ metastátic |
| Venetoclax | Inibidor de Bcl-2 | Administrar com refeição e água; profilaxia para a síndrome de lise tumoral com agentes anti-hiperuricêmicos e hidratação adequada; não utilizar inibidores fortes de CYP3A no início e durante a fase de aumento | Síndrome de lise tumoral; neutropenia; lesão fetal; diarreia, náuseas; infecção das vias respiratórias superiores | LCC com deleção d 17p, de acordo co exame aprovado FDA, após mínimo ur tratamento prévio |
| Vimblastina, VLB, vincaleucoblastina | Alcaloide da vinca; inibidor da polimerização da tubulina e, assim, da mitose; específico da fase G2 | Após uma dose IV, sofre desacetilação no fígado em um metabólito ativo, seguida por metabolismo adicional; a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 20 h; a excreção é predominantemente por meio da bile | A vimblastina é um vesicante de tecidos moles, exige precauções contra o extravasamento durante a administração; a mielossupressão, especialmente a leucopenia, é esperada e dose-limitante; a anemia e a trombocitopenia são menos comuns; a neuropatia periférica e autônoma é menos comum do que aquela observada com a vincristina; náuseas e vômitos | Aprovada pe FDA para múltiplas neoplasia hematoló e sólidas; utilizada c mais frequênci para doen de Hodgki linfoma nã Hodgkin, tumores d células germinati e câncer d mama |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | são incomuns, mas constipação intestinal é observada com mais frequência; reações agudas durante a administração, incluindo dispneia, sibilos, dor torácica, dor tumoral e febre, são incomuns; síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético ocorre raramente, assim como angina *de peito* | |
| Vincristina, leurocristina, VCR | Alcaloide da vinca; inibidor da polimerização da tubulina e, assim, da mitose; específico da fase G2 | Metabolizada pelo fígado; a meia-vida de eliminação é variável, mas normalmente superior a 10 h; o fármaco precursor e os metabólitos são excretados primariamente na bile | A vincristina é um vesicante e deve ser administrada com precauções contra o extravasamento; a neurotoxicidade é dose-limitante na forma de neuropatia periférica, que está relacionada à dose cumulativa total; a neuropatia autonômica é menos comum, e a toxicidade do SNC é rara; a mielossupressão é leve; náuseas e vômito são raros, mas a constipação intestinal é razoavelmente comum; sintomas cardiopulmonares agudos ou de dor, que ocorrem durante a administração, são incomuns; por | Aprovada pela FD para a doença d Hodgkin e outro linfomas, leucem agudas, rabdomiossarco neuroblastoma e tumor de Wilms; utilizada tambér para outras neoplasias |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | vezes há elevação transitória das provas de função hepática | |
| Vinorelbina, 5'-noranidro-vimblastina, NVB | Alcaloide da vinca semissintético; inibidor da polimerização da tubulina e, assim, da mitose; específico da fase G2 | Metabolizada pelo fígado e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 24 h; a excreção ocorre predominantemente na bile | É um vesicante leve, que exige precauções contra extravasamento; mielossupressão, principalmente leucopenia, é esperada e dose-limitante; náuseas e vômitos significativos são incomuns; a neurotoxicidade na forma de neuropatia é menos comum e mais leve do que aquela observada com a vincristina; foi relatada dor tumoral durante a administração; reações agudas, tais como dispneia, dor torácica e sibilos ocorreram durante a administração e podem ser prevenidas por meio da pré-medicação com corticosteroides | Aprovada para o tratamento do câncer de mama metastático com recaída e para o CPNPC como agente único ou combinado com agente à base d platina |
| Vismodegibe | Inibidor da via *Hedgehog* | A segurança e a eficácia não foram estabelecidas quando há comprometimento hepático ou renal; a absorção é saturável, conforme evidenciado pela ausência de aumento proporcional à dose | As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 10%) são espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga, náuseas, diarreia, diminuição do | Carcinoma basocelular metastático, ou carcinoma basocelular localmente avançado, que t recidivado após cirurgia ou em pacientes que n sejam candidato cirurgia e que nã |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | na exposição após uma dose única de 270 mg ou 540 mg de vismodegibe; pode ser administrado sem relação com as refeições, porque a exposição sistêmica ao vismodegibe em estado de equilíbrio dinâmico não é afetada pelo alimento | apetite, constipação intestinal, artralgias, vômito e ageusia. Aconselhar os pacientes a não doarem sangue ou hemoderivados enquanto receberem vismodegibe e por no mínimo 7 meses após a última dose | sejam candidato radioterapia |
| Vorinostate | Inibidor da histona desacetilase (HDACs 1, 2, 3 e 6); resulta em alteração da estrutura da cromatina e da ligação ao fator de transcrição | Glicuronidação hepática; reduzir a dose em caso de disfunção hepática | Mielossupressão; fadiga e tontura; náuseas e diarreia; hiperglicemia; prolongamento do intervalo QTc; eventos tromboembólicos | Linfoma de células cutâneas |
| Zanubrutinibe | Inibidor de tirosinoquinase de Bruton | Modificar a dose em caso de uso de inibidores de CYP3A, evitar o uso de indutores moderados ou fortes de CYP3A; reduzir em caso de comprometimento hepático | Hemorragia, citopenias, segundo processo maligno, taquiarritmias supraventriculares | Linfoma de células manto após pelo menos uma tera prévia |
| Ziv-aflibercepte | Proteína de fusão que se liga ao VEGF e ligantes correlatos | Nenhum estudo em relação às interações renais, hepáticas ou medicamentosas | Hemorragia, perfuração GI, cicatrização deficiente de ferimentos, fístula, hipertensão arterial, trombose arterial, proteinúria | Câncer colorretal metastático resistente ou qu progrediu duran administração d oxaliplatina |

[a]N.R.T.: No Brasil, ver protocolo de 2014 do Ministério da Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/talidomida_orientacao_para_uso_controlado.pdf. Acesso em 9 set. 2021. AUC = área sob a curva; <Diagramação: substituir trecho>

ALK = quinase de linfoma anaplásico; TMOA = transplante de medula óssea autólogo; AC = fase acelerada; CCDA = citotoxicidade celular dependente de anticorpo; LLA = linfoma linfoblástico agudo; ALT = alanina aminotransferase; LMA = leucemia mielógena aguda; AST =

aspartato aminotransferase; CM = câncer de mama; BRCA = gene do câncer de mama; LMC = leucemia mielógena crônica; LLC = leucemia linfocítica crônica; SNC = sistema nervoso central; FC = fase crônica; LCTC = linfoma de células T cutâneo; CTLA-4 = antígeno 4 de linfócito T citotóxico; SG5% = soro glicosado a 5%; dATP = trifosfato de desoxiadenosina; DMHHT = demetil-homo-harringtonina; TVP = trombose venosa profunda; ECG = eletrocardiograma; EGFR = receptor de receptor de crescimento epidérmico; RE = receptor de estrogênio; FDA = Food and Drug Administration; FGFR = receptor de fator de crescimento de fibroblasto; 5-FU = 5-fluoruracila; FLT3 = tirosinoquinase FMS-like 3; FSH = hormônio foliculoestimulante; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; GGT = gamaglutamiltransferase; GI = gastrintestinal; GIST = tumor estromal gastrintestinal; GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; GnRH = hormônio liberador de gonadotropina; HDAC = histona desacetilase; HER2 = fator de crescimento epidérmico humano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HMM = hexametil melanina; TRH = terapia de reposição hormonal; CTH = célula-tronco hormonal; IFN = interferona; IL = interleucina; DPI = doença pulmonar intersticial; IM = intramuscular; RNI = razão normalizada internacional; IV = intravenoso(a); JAK = quinase Janus-associada; LH = hormônio luteinizante; LHRH = hormônio liberador de hormônio luteinizante; SMD = síndrome mielodisplásica; TME = transição mesênquima-epitélio; MOPP = mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona; MTIC = 5-(3,etiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida; mTOR = alvo em mamíferos de rapamicina; NK = células natural killer; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; CPNPC = carcinoma de pulmão do tipo não pequenas células; PD-1 + receptor de morte programada 1; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; PDGFRA = receptor alfa de fator de crescimento derivado de plaquetas; EP = embolia pulmonar; PgP = glicoproteína P;PI3 = fosfatidilinositol 3; TNEP = tumor neuroendócrino progressivo; PARP = poli (ADP-ribose) polimerase; PD-L1 = ligante de receptor de morte programada 1; VO = via oral; TP = tempo de protrombina; CCR = carcinoma de células renais; RANK = receptor ativador de fator nuclear kappa b; RDT = rearranjo durante transfecção; SC = subcutâneo(a); CPPC = câncer de pulmão do tipo pequenas células; ASCG = astrocitoma subependimário de células gigantes; ET = esclerose tuberosa; TNF = fator de necrose tumoral; TSH = hormônio tireoestimulante; LSN = limite superior da normalidade; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

*O texto continua na página 1296*

**Tabela 169.2** **Fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e comumente utilizados para o tratamento sistêmico do câncer.***

| NOME DO FÁRMACO | CLASSE E/OU MECANISMO DO FÁRMACO | FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO | TOXICIDADE | IN |
|---|---|---|---|---|
| Acalabrutinibe | Inibidor da quinase de Bruton | Evitar uso concomitante de inibidores da bomba de prótons e inibidores ou indutores potentes de CYP3A ou em pessoas com grave comprometimento hepático | Infecções oportunistas, citopenias, taquiarritmias atriais, cefaleia, diarreia, dor musculoesquelética | LL |
| Acetato de abiraterona | Inibe a biossíntese do androgênio | Não administrar com alimentos; inibe CYP2D6 | Edema ou desconforto articular; edema; monitorar as enzimas hepáticas | Câ |
| Acetato de gosserrelina | LHRH que inibe a função do eixo hipofisário-gonadal; causa síndrome de abstinência hormonal esteroide dos tecidos | Após injeção SC no tecido adiposo, o depósito do fármaco é lentamente liberado ao longo de 28 dias, alcançado seu máximo em 12 a 15 dias; a meia-vida de eliminação é de 4 h, e o fármaco não é consideravelmente metabolizado; a excreção ocorre quase que integralmente por via renal | A toxicidade é leve; os efeitos adversos endócrinos são os mais proeminentes e incluem fogachos, diminuição da libido, disfunção erétil, | Ap |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | dependentes, incluindo células do câncer de próstata e de mama | | ginecomastia, amenorreia e sangramento vaginal abundante; outras toxicidades incluem exacerbações da dor inicialmente durante o tratamento nos locais de doença, sensibilidade nos locais de injeção, cefaleia, náuseas, depressão, e elevação dos níveis de colesterol | c r |
| Acetato de leuprolida–acetato de leuprorrelina | Agonista do hormônio de liberação de gonadotropina, que atua paradoxalmente “desligando” a liberação hipofisária de gonadotropinas com a exposição crônica; isto resulta em diminuição acentuada nos estrogênios e androgênios gonadais e na inibição do crescimento de neoplasias hormônio-dependentes | Após uma injeção SC, aproximadamente 90% do fármaco são finalmente absorvidos; a forma de depósito do fármaco é absorvida lentamente ao longo de dias, enquanto a solução injetável é absorvida ao longo de diversas horas; a meia-vida de eliminação do fármaco, uma vez no soro, é de 3 h; o metabolismo e a excreção não estão bem definidos, mas não são clinicamente importantes | Geralmente bem tolerado, mas os efeitos adversos podem afetar muitos sistemas, incluindo o endócrino (fogachos, disfunção erétil, ginecomastia, sensibilidade mamária, diminuição da libido, amenorreia, vaginite atrófica, aumento do colesterol); digestório (náuseas, constipação intestinal, anorexia, diarreia); fígado (elevação de transaminases); tegumento (erupção cutânea, alterações na composição dos pelos do corpo, prurido); e neuropsiquiátrico (insônia, depressão, labilidade emocional, letargia, perda de memória); | Ap P t c p a h c e u c r e |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | cardiotoxicidade significativa é rara | |
| Ácido zoledrônico | Inibidor de bisfosfonatos de metástases ósseas | Não é bem absorvido pelo sistema digestório e, portanto, é administrado como infusão IV; não é metabolizado e é excretado pelos rins; apresenta meia-vida de eliminação terminal plasmática de aproximadamente 150 h | Em geral é bem tolerado; o efeito adverso à infusão mais comum é febre, que geralmente é leve e tratável; náuseas e constipação intestinal também são comuns; dispneia, fadiga, dor difusa, erupção cutânea e cefaleia são incomuns; insuficiência renal é incomum e em geral reversível após a descontinuação do fármaco, embora seja mais provável com doses mais altas do que com a dose de 4 mg aprovada e recomendada pela FDA | Ap |
| Afatinibe | Inibidor covalente seletivo de EGFR, HER2 e HER4; inibe o tipo selvagem e mutantes selecionados do EFGR | Interage com inibidores da P-gp, o que pode requerer a redução da dose; reduzir a dose em caso de disfunção renal moderada | Erupção acneiforme; hipopotassemia; diarreia, estomatite e náuseas; alteração das provas de função hepática; diminuição da depuração (*clearance*) da creatinina | Pr |
| Aldo-trastuzumabe entansina | Conjugado de anticorpo-fármaco com alvo molecular em HER2; composto por trastuzumabe ligado de modo | Metabolizado no fígado por CYP3A4 | Hepatotoxicidade; disfunção ventricular esquerda; reação à infusão; pneumonite; supressão ao hemograma | Cá |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | covalente a um derivado de maitansina (DM1) com propriedades inibitórias de microtúbulos; após a ligação a HER2, é internalizado com a liberação de DM1 e a interrupção da tubulina | | | t e |
| Alectinibe | Inibidor da tirosinoquinase que inibe anormalidades no gene ALK e mutações de RET; pode inibir determinadas mutações de ALK posteriores ao tratamento com crizotinibe | Metabolismo hepático pelo CYP3A4; excretado nas fezes | Bradicardia; elevações de CPK; pneumonite intersticial | CPNPC metastátic ALK-posit progressiv com crizo |
| Anastrozol | Inibidor da aromatase não esteroide; bloqueio seletivo da produção de estrogênio | Bem absorvido pelo sistema digestório; níveis plasmáticos máximos em 2 h; meia-vida de 50 h; substancialmente metabolizado no fígado; apesar de a depuração hepática e renal ser importante, nenhum ajuste é necessário em caso de disfunção destes órgãos, em razão do amplo índice terapêutico deste fármaco | Muito bem tolerado; astenia, cefaleia e fogachos ocorrem em menos de 15% das mulheres; diarreia, dor abdominal, anorexia, náuseas e vômitos ocorrem em 10% ou menos; foi relatada tromboflebite | Como terap adjuvante câncer de mama e p tratament mulheres pós-menc com carci mamário progredira enquanto estavam s tratadas c tamoxifen |
| Apalutamida | Inibidor de receptor de andrógenos | Caso não tenha sido feita orquiectomia previamente, prescrever um análogo de hormônio liberador de | Eventos cardiovasculares isquêmicos, fraturas, fadiga, artralgia, erupção cutânea, redução do apetite, quedas, perda ponderal, | Câncer de próstata metastátic sensível à castração câncer de próstata r metastátic |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | gonadotrofina ao mesmo tempo | hipertensão arterial sistêmica, fogacho, diarreia | resistente castração |
| Atezolizumabe | Anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao ligante 1 de morte programada (PD-L1), infrarregulando a função contra linfócitos T | Nenhum ajuste da dose em caso de insuficiência renal ou hepática leve | Erupção cutânea; endocrinopatias; hepatite imune, pancreatite, pneumonite, colite, insuficiência suprarrenal, diabetes melito; edema periférico; fadiga; febre | Pacientes c CPNPC c progressã doença ap terapia co agentes à de platina pacientes câncer ur avançado inelegívei ou que progredira após tera com agen base de p |
| Avelumabe | Anticorpo bloqueador do ligante 1 de morte programada (PD-L1) | Pode causar lesão fetal | Pneumonite imunomediada, hepatite, colite, endocrinopatias, nefrite; fadiga; dor musculoesquelética; erupção cutânea; diarreia | Pacientes a e pediátri (12 ano s mais) con carcinoma células de Merkel metastáti |
| Axitinibe | Evitar inibidores fortes de CYP3A ou reduzir a dose | Diminuir a dose em 50% em caso de uso simultâneo de inibidores de CYP3A, comprometimento renal e hepático | Diarreia, hipertensão, fadiga, náuseas | Carcinoma células re avançado falha de tratament |
| Azacitidina | Antimetabólito; induz a hipometilação do DNA, seja induzindo apoptose ou restaurando a função normal; em doses mais altas, atua como análogo da citidina | Não biodisponível VO; metabolizado pelo fígado e excretado na urina; meia-vida de eliminação de 4 h | A mielossupressão é dose-limitante; leucopenia, trombocitopenia, e elevação transitória das provas de função hepática são comuns; náuseas, vômitos e dor abdominal são comuns | Síndromes mielodisp |
| Bacilo de Calmette-Guérin, BCG | Imunoestimulante/vacina; induz resposta imune celular no local de instilação | BCG é uma cultura bacteriana viva atenuada; não penetra no corpo na forma viável; | Os sinais/sintomas urinários predominam, incluindo disúria, hematúria, hesitação, | Instilação intravesic o câncer bexiga nã invasivo a |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | não apresenta destino farmacocinético detectável; em casos raros, o tratamento pode resultar em infecção clínica, indicando a invasão do corpo até a circulação sistêmica a partir do local de administração | urgência, polaciuria e infecção secundária; outras toxicidades incluem febre, calafrios, mal-estar, mialgias/artralgias, anorexia, náuseas, vômitos e anemia; a infecção micobacteriana clínica é rara e em geral somente é observada em pacientes imunocomprometidos | remoção tumores papilares; também utilizado e alguns programa vacinas experimen como adju da vacina |
| Belinostate | Inibidor da histona desacetilase; resulta no acúmulo de grupos acetil em histonas e proteínas não histonas, causando parada do ciclo celular e apoptose | Metabolismo hepático via UGT1A1 e CY2A6; excretado na urina | Mielossupressão; edema periférico e prolongamento do intervalo QT; erupção cutânea; náuseas e vômitos; fadiga | Recaída de linfoma de células T periféricas |
| Bendamustina | Agente alquilante | Reduzir a dose em caso de toxicidade hematológica | Náuseas, pirexia, vômitos, anormalidades hematológicas | LLC e linfoma não Hodgkin de células B |
| Bevacizumabe | Anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga a todas as formas de VEGF, evitando a ligação aos seus receptores | Administrado por infusão IV; meia-vida de 20 dias; o destino do fármaco precursor e dos metabólitos é desconhecido | Astenia, dor, náuseas/vômitos, diarreia, anorexia, estomatite, dermatite, hipertensão arterial, proteinúria; raras reações relacionadas à infusão; hemoptise, hemorragia, retardo na cicatrização de ferimentos, perfurações GI; aumento do risco de eventos tromboembólicos graves ou fatais | Câncer colorretal metastático e CPNPC; carcinoma de células renais |
| Bicalutamida | Antiandrogênio | Bem absorvida VO; | Os sinais/sintomas | Câncer de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | não esteroide | alta ligação às proteínas plasmáticas; convertida em metabólitos inativos no fígado por oxidação e glicuronidação; meia-vida de muitos dias | constitucionais predominam, incluindo fogachos, diminuição da libido, depressão, ganho de peso, edema, ginecomastia, dor no local da doença precoce (reação de exacerbação) e constipação intestinal; náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e tontura são incomuns; dispneia, anemia, febre e erupções cutâneas são raras | próstata em estágio D2, em combinação com um agente agonista de LHRH |
| Binimetinibe | Inibidor da proteinoquinase ativada por mitógeno 1 e 2 | Reduzir a dose em caso de comprometimento hepático moderado ou grave | Miocardiopatia, retinopatia, doença pulmonar intersticial, hepatotoxicidade, rabdomiólise | Melanoma metastática ou não ressecável com mutação BRAF V600 ou V600K |
| Blinatumomabe | Estimulador de linfócitos T biespecífico, que pode se ligar a CD3 em linfócitos T e CD19 em linfócitos B, resultando em liberação de citocinas que podem intensificar a lise de linfócitos CD19-positivos | Nenhum ajuste da dose em caso de disfunção renal ou hepática leve a moderada; interrupção da terapia em razão de hepatotoxicidade | Síndrome de liberação de citocinas; neurotoxicidade; edema e disfunção cardiovascular; erupção cutânea; mielossupressão e infecção; hepatotoxicidade e pancreatite; náuseas e vômitos | LLA de células B refratário ou com recaída |
| Bortezomibe | Inibidor de proteassoma | Metabolizado no fígado por CYP2C19 e 3A4; reduzir a dose para disfunção hepática | Cardiovascular; neuropatia periférica cardiovascular; erupção cutânea; náuseas e diarreia | Mieloma múltiplo; linfoma de células do manto |
| Bosutinibe | Inibidor de quinase | Administrar com alimento; reduzir a dose para 200 mg em caso de | A toxicidade GI deve ser monitorada; mielossupressor | LMC cromossomo Filadélfia-positiva, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | comprometimento hepático; substrato para CYP3A | | resistente ou intolerante à terapia anterior |
| Brentuximabe vedotina | Conjunto de anticorpos direcionados para CD30 | Monitorar os pacientes em uso de indutores ou inibidores de CYP3A4 | Leucoencefalopatia multifocal progressiva; neuropatia periférica; neutropenia | Linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico de grandes células |
| Brigatinibe | Inibidor de múltiplas quinases | Interage com inibidores fortes de CYP3A; exige redução da dose; evitar suco de toranja | Hipertensão arterial; erupção cutânea; fadiga; elevação das provas de função hepática | CPNPC ALK-positivo para pacientes que progrediram com crizotinibe |
| Cabazitaxel | Inibidor de microtúbulos | Cautela em pacientes que estejam sendo medicados com indutores ou inibidores fortes de CYP3A | Neutropenia e hipersensibilidade | Câncer de próstata refratário a hormônios metastático quando o docetaxel falha |
| Cabozantinibe | Inibe muitas tirosinoquinases de receptores; antiangiogênico | Meia-vida de 55 h; administrar com alimento | Perfurações, fístulas e hemorragia | Câncer de tireoide medular metastático; carcinoma de células renais avançado |
| Capecitabina | Profármaco antimetabólito oral | Prontamente absorvida pelo sistema digestório, metabolizada *in vivo* em fluoruracila no fígado pela carboxilesterase e citidina desaminase, e em seguida nos tecidos periféricos e no tecido tumoral pela timidina fosforilase | A mielossupressão e a eritrodisestesia palmoplantar são limitantes da dose; diarreia, fadiga, estomatite e hiperbilirrubinemia são incomuns; náuseas, vômitos e erupção cutânea são raros | Câncer de mama metastático e câncer colorretal metastático; também utilizada no câncer espinocelular de cabeça e pescoço |
| Carboplatina, CBDCA | Alquilante atípico; produz ligações cruzadas intrafilamentos | Rapidamente degradada a partir da corrente sanguínea após a infusão IV, meia- | Hemorragia; trombocitopenia | Câncer ovariano e muito utilizada no câncer testicular, em |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | e interfilamentos no DNA por meio de pontes de associação com a molécula de platina, resultando em degradação do filamento de DNA durante a replicação | vida terminal de 2,5 h; é amplamente depurada pelos rins na forma de fármaco inalterado | | cânceres espinocelulare de cabeça e pescoço e do colo do útero, câncer de pulmão |
| Carfilzomibe | Inibidor de proteassoma | Interações medicamentosas são improváveis; nenhum ajuste em caso de comprometimento renal; nenhuma experiência com comprometimento hepático | Fadiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, dispneia, diarreia e pirexia; monitorar em relação a reações cardíacas, pulmonares, de lise tumoral, à infusão e trombocitopenia | Mieloma múltipl |
| Ceritinibe | Inibidor da tirosinoquinase de ALK, bem como ROS1; também inibe IGF-IR e o receptor de insulina | Metabolizado por CYP3A no fígado; reduzir a dose se houver administração concomitante de inibidores fortes de CYP3A | Bradicardia; prolongamento do intervalo QTc; náuseas, vômitos; hiperglicemia; pneumonite intersticial | CPNPC que é ALK-positivo em um exame diagnóstico apropriado; demonstrou atividade em modelos de xenoenxerto d CPNPC resistente a crizotinibe |
| Cetuximabe | Anticorpo monoclonal humanizado recombinante com alvo molecular em EGFR; inibe de modo competitivo a ligação ao fator do crescimento; inibe a autofosforilação e a sinalização celular | Metabolismo pouco compreendido; meia-vida de 5,7 dias, com depuração mínima pelos rins ou pelo fígado | Reação à infusão, caracterizada por dispneia de início rápido, febre, calafrios, urticária, ruborização, angioedema e hipotensão, é observada em 40 a 50% dos pacientes; a erupção acneiforme é comum; sintomas constitucionais; | Câncer colorreta metastático, câncer de cabeça e pescoço em combinação com radioterapia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | hipomagnesemia; a doença pulmonar intersticial é rara | |
| Ciclofosfamida | Agente alquilante | Metabolizada em sua espécie alquilante ativa por oxidases de função mista em microssomos hepáticos, incluindo CYP2A6 e 3A4; diminuição da ativação na espécie terapêutica em virtude de disfunção hepática grave | Mielossupressão; imunossupressão; cistite hemorrágica; miocardite; pneumonite; malignidades secundárias; infertilidade; hiponatremia; doença veno-oclusiva; náuseas e vômitos; mucosite | Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin; leucemias; câncer ovariano; câncer de mama; retinoblastoma neuroblastoma |
| Cisplatina– cDDP, DDP, cisplatina, cis-diaminedicloroplatina (II) | Alquilante atípico; produz ligações cruzadas intrafilamentos e interfilamentos no DNA por meio de pontes de associação com a molécula de platina, resultando em degradação do filamento de DNA durante a replicação | Após infusão IV, ocorre rápida distribuição aos tecidos, e o fármaco apresenta ligação às proteínas plasmáticas superior a 90% | A nefrotoxicidade é dose-limitante para uma dose individual, e a neurotoxicidade, especialmente a neuropatia periférica dolorosa, é dose-limitante para as doses cumulativas; a mielossupressão é leve; náuseas e vômitos são comuns, mas tratáveis, e anorexia e diarreia são comuns; a ototoxicidade cumulativa também é comum; a perda renal crônica de magnésio e potássio é comum e, por vezes, irreversível; pode ser observada elevação das transaminases | Utilizada para quase todas as classes de tumores sólidos e linfomas; aprovada pela FDA para câncer testicular e ovariano e para o carcinoma de células de transição |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | hepáticas, enquanto alopecia e anormalidades na condução cardíaca são raras; perfusão renal e débito urinário adequados são críticos para minimizar a toxicidade renal; portanto, são utilizadas pré-hidratação e hidratação pós-tratamento adequada, geralmente com solução de NaCl a 0,9% com ou sem manitol, potássio e magnésio | |
| Citarabina | Antimetabólito que inibe a DNA polimerase após a ativação em seu nucleotídio trifosfato, é incorporada ao DNA e RNA, e bloqueia a progressão do ciclo celular da fase G1 à S | Metabolizada no fígado e excretada pelo rim | Mielossupressão; imunossupressão; toxicidade para o SNC, cardíaca e pulmonar; infecção; febre; dor óssea e torácica e erupção cutânea horas após a administração (síndrome de Ara-C); náuseas, diarreia; mucosite; disfunção hepática | LMA em adultos e crianças |
| Cladribina | Antimetabólito análogo de nucleosídio purínico; ativada pela desoxicitidina quinase e incorporada ao DNA, resultando em | Ajuste da dose para a disfunção renal | Fadiga, cefaleia; erupção cutânea; náuseas; mielossupressão; infecção; febre | LMA; LLC; linfoma de células do manto |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | degradações de filamentos do DNA | | | |
| Clofarabina | Antimetabólito da purina; inibe a ribonucleotídio redutase, afetando a síntese do DNA; também altera as membranas mitocondriais, intensificando a apoptose | Eliminação renal; a depuração diminui na medida em que a depuração da creatinina é reduzida | Alterações do hemograma; erupção cutânea; síndrome de extravasamento capilar; taquicardia e hipotensão; náuseas ou vômitos; diarreia; cefaleia; alteração das provas de função hepática; infecção e febre | LLA em adultos na recaída; LMA adulta refratária em pacientes com < 70 anos |
| Clorambucila | Agente alquilante; independente do ciclo celular | Excelente biodisponibilidade oral; nível plasmático máximo em 1 h; meia-vida de 1 a 2 h; substancialmente metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos | A mielossupressão é dose-limitante e universal, e pode ser cumulativa; náuseas, vômitos e diarreia são leves e incomuns; ocorrem esterilidade e alopecia na minoria dos pacientes; fibrose pulmonar e efeitos adversos neurológicos são razoavelmente raros | LLC e linfomas de grau baixo; também utilizada para a macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo, leucemia de células pilosas e, raramente, em alguns tumores sólidos |
| Cobimetinibe | Inibidor de MEK1 e MEK2 na cascata de MAPK | Destoxificado no fígado por CYP3A4 e UGT2B7; o uso de inibidores fortes de CYP3A4 deve ser evitado; excretado nas fezes | Cardiotoxicidade; rabdomiólise; erupção cutânea; retinopatia; sangramento | Melanoma metastático ou não ressecável para pacientes com mutações BRAF V600E ou V600K em combinação com vemurafenibe |
| Crizotinibe | Inibidor de ALK quinase; também inibe cMET | Evitar inibidores fortes, indutores ou substratos de CYP3A4 | Hepatotoxicidade; pneumonite; prolongamento do intervalo QT | CPNPC ALK-positivo |
| Dabrafenibe | Inibidor de BRAF quinase; inibe de modo seletivo a quinase com mutação BRAF V600E | Metabolizado na forma ativa por isoformas do CYP no fígado; a absorção é retardada por | Diminuição da FEVE; erupção cutânea, alopecia, ceratoacantoma e carcinoma espinocelular, eritrodisestesia | Melanoma metastático ou não ressecável com mutação BRAF V600E ou em combinação com trametinibe |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | refeições com alto teor de gorduras | palmoplantar; hiperglicemia; diarreia; linfopenia e anemia; provas de função hepática anormais | quando há mutações BRAF V600E ou V600 K; CPNPC se a mutação BRAF V600E for detectada por meio de um exame aprovado |
| Dasatinibe | Inibidor de múltiplas quinases, incluindo Bcr-Abl e Src | Utilizar com cautela em pacientes com comprometimento hepático; inibidores do CYP3A4: podem aumentar os níveis farmacológicos de dasatinibe; evitar ou monitorar cuidadosamente e considerar a redução da dose; indutores de CYP3A4: podem diminuir os níveis farmacológicos de dasatinibe; evitar, ou considerar o aumento da dose; antiácidos: podem diminuir os níveis farmacológicos de dasatinibe; evitar a administração simultânea; se necessário, administrar o antiácido no mínimo 2 h antes ou 2 h após a dose; antagonistas de H2/inibidores da bomba de prótons: podem diminuir os níveis farmacológicos de dasatinibe; considerar antiácidos em vez de antagonistas H2 ou inibidores da bomba de prótons | Mielossupressão, eventos hemorrágicos, retenção de líquido, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética e erupção cutânea | Leucemia mieloide crônica (LMC) (Ph+) na fase crônica, ou LMC Ph+ crônica, acelerada, ou na fase de blastos mieloides ou linfoides com resistência ou intolerância à terapia anterior que inclui imatinibe, ou leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia-positiva (LLA Ph+) com resistência ou intolerância à terapia anterior |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Daunorrubicina | Antibiótico antraciclina antitumoral; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Após injeção IV rápida (*bolus*), amplamente distribuída e metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos; a meia-vida do fármaco precursor é de 18 h, e de 25 h para o metabólito ativo daunorrubicinol | A daunorrubicina é um agente vesicante; são necessárias precauções; a mielossupressão é dose-limitante; alopecia, náuseas, vômitos e estomatite são comuns; diarreia, erupção cutânea, elevação das provas de função hepática e arritmias transitórias são incomuns; a miocardiopatia dose-relacionada é incomum nas doses cumulativas inferiores a 400 a 500 mg/m$^2$ | LMA e LLA |
| Decitabina | Antimetabólito; inibe a DNA metiltransferase, causando hipometilação do DNA; isto pode induzir a apoptose ou restaurar a função normal dos genes que controlam a diferenciação e a proliferação celular | Desaminada pela citidina desaminase, encontrada no fígado, em granulócitos, no intestino e no sangue; meia-vida de eliminação de 30 min | Mielossupressão; náuseas, vômitos, dor abdominal; sinais/sintomas constitucionais; disfunção hepática, hiperglicemia, magnésio sérico baixo, potássio sérico baixo; toxicidade respiratória | Síndromes mielodisplás |
| Denosumabe | Anticorpo monoclonal; inibidor do ligante de RANK | Nenhum estudo de interação medicamentosa; agravamento de hipocalcemia quando depuração (clearance) de creatinina < 30 mℓ/min | Utilizar cálcio e vitamina D para tratar ou prevenir a hipocalcemia; fadiga/astenia, hipofosfatemia e náuseas; osteonecrose da mandíbula | Metástases ósseas de tumores sóli não no mielo múltiplo; tum ósseo de células gigar |
| Dexrazoxano – ADR- | Agente quelante | O metabolismo é | O dexrazoxano | Prevenir a |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 529, ICRF-187 | de ferro que atua como removedor de radicais livres/crioprotetor; disseminado e rápido | principalmente hepático; meia-vida de 3 a 4 h; o fármaco precursor e os metabólitos são excretados pelos rins; comprometimento hepático não estudado; comprometimento renal sugere redução da dose de 50% | aparenta agravar discretamente a leucopenia induzida pela doxorrubicina; náuseas e vômitos leves são comuns; febre, estomatite, fadiga, anorexia e hipotensão são incomuns; convulsão, parada respiratória, trombose venosa profunda e toxicidade hepática significativa são raras | miocardiopa induzida pel doxorrubicin |
| Docetaxel, RP-56976 | Taxano semissintético, uma classe de compostos que inibem o fuso mitótico por meio da estabilização dos polímeros da tubulina, resultando em morte das células mitóticas | Após a infusão por 1 h, é amplamente distribuído, com meia-vida de eliminação de 1 h e meia-vida terminal de 18 h; a extensão e os subprodutos do metabolismo não são bem compreendidos; a principal via de excreção é biliar | A mielossupressão é universal e dose-limitante; a alopecia também é universal; edema e acúmulo de líquido, incluindo efusões (derrames) pleurais e ascite, são comuns e podem ser dose-limitantes; o acúmulo de líquido é parcialmente prevenível com tratamento com corticosteroide antes e depois de cada ciclo de docetaxel; neuropatia sensorial ou sensorimotora leve é comum; mucosite e diarreia são comuns e geralmente leves; reações de hipersensibilidade | Câncer de ma metastático CPNPC de primeira e segunda linh |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | são incomuns e podem ser preveníveis por pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos; erupção cutânea e elevação dos exames de função hepática são incomuns | |
| Doxorrubicina, hidroxidaunorrubicina | Antibiótico antraciclina antitumoral; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição de topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Após uma dose IV, é amplamente distribuída nos tecidos e apresenta ligação às proteínas plasmáticas de 70%; é metabolizada no fígado nas formas ativa e inativa; apresenta meia-vida de eliminação de 18 h ou mais; a maior parte do fármaco e dos metabólitos é excretada por via biliar | A doxorrubicina é um vesicante potente e são necessárias precauções contra extravasamento; a mielossupressão é universal e geralmente dose-limitante com cada ciclo individual; cardiotoxicidade é comum e pode ser dose-limitante, ainda que geralmente seja subclínica; é esperada cardiopatia crônica e cumulativa quando a dose total excede 450 mg/m$^3$; esta toxicidade pode ser reduzida por acréscimo de dexrazoxano ou por infusões mais longas; os efeitos cardíacos agudos, incluindo arritmias, são observados com menos frequência e são imprevisíveis; náuseas e | Aprovada pela FDA para diversos cânceres e utilizada para muitos mais; mais comumente utilizada para carcinoma mamário, sarcomas de adultos, tumores sólid pediátricos, doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin e câncer ovari |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | vômitos são comuns, porém tratáveis; diarreia e estomatite são comuns, mas geralmente leves; alopecia, erupção cutânea e hiperpigmentação são comuns | |
| Doxorrubicina, lipossômica | Preparação lipossômica inédita da antraciclina doxorrubicina | A doxorrubicina é metabolizada no fígado; níveis plasmáticos significativos do principal metabólito, doxorrubicinol, não observados com a preparação lipossômica, provavelmente em virtude da distribuição lenta da doxorrubicina livre para o fígado; a meia-vida dos lipossomos no plasma é de 55 h | A mielossupressão é leve, mas dose-limitante; eritrodisestesia palmoplantar é comum e ocasionalmente é grave e dose-limitante; estomatite e náuseas são comuns, mas geralmente leves; alopecia é incomum; reações à infusão agudas, incluindo dor torácica, dor nas costas, dispneia e sibilos podem ocorrer incomumente | Câncer ovaria metastático recidivante e sarcoma de Kaposi relacionado AIDS; també comumente utilizada no câncer de mama metastático no mieloma múltiplo |
| Durvalumabe | Anticorpo monoclonal humano que inibe a ligação de PD-L1 a PD-1 e CD80, intensificando os efeitos antitumorais dos linfócitos T | Pode ser necessário reduzir ou descontinuar em caso de nefrite ou hepatite relacionadas ao tratamento | Hepatotoxicidade; toxicidade renal; erupção cutânea; endocrinopatias; colite e diarreia; reações à infusão; pneumonite | Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático após progressão com terapia à base de platina |
| Enasidenibe (IDHIFA) | Inibidor da enzima isocitrato desidrogenase (IDH2) com alvo molecular nas variantes mutantes da IDH2 R140Q, | Metabolismo hepático por meio de múltiplas isoformas do CYP e UGTs; excretado primariamente nas fezes; reduzir a dose para | Síndrome de diferenciação; febre, angústia respiratória, efusões pleurais e pericárdicas, edema, disfunção de múltiplos órgãos – devem ser tratados com corticosteroides; | LMA com mutações de IDH2 definidas por exame diagnóstico apropriado |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | R172S e R172K, para reduzir os níveis de 2-hidroxiglutarato e restabelecer a diferenciação mieloide | bilirrubina > 3 vezes o LSN | desequilíbrio eletrolítico; hepatotoxicidade; náuseas, vômitos, diarreia; síndrome de lise tumoral | |
| Entrectinibe | Inibidor de quinase de receptor de tropomiosina | Evitar uso concomitante de indutores de CYP3A moderados e fortes | Reduzir a dose em caso de uso concomitante de indutores de CYP3A moderados e fortes | CPNPC metastático ROS-1 |
| Enzalutamida | Inibidor da sinalização de receptores de androgênio | Administrar com ou sem alimento; substrato de 2C8; outras vias não exigem ajustes | Fadiga, dor musculoesquelética, tontura, fraqueza | Carcinoma de próstata resistente à castração metastático |
| Epirrubicina | Antraciclina; efeitos pleiotrópicos, incluindo formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II; alteração da função mitocondrial | Metabolizada primariamente pelo fígado; fármaco precursor e metabólitos glicuronidados e excretados na bile muito mais do que por depuração renal; reduzir as doses para a disfunção hepática leve a moderada; a disfunção hepática grave é contraindicada; a meia-vida é de 30 a 35 h | A mielossupressão é universal e dose-limitante; a alopecia é esperada; este fármaco é um vesicante, e devem ser adotadas precauções para evitar o extravasamento nos tecidos moles adjacentes às veias; náuseas e vômitos são comuns, mas geralmente tratáveis; estomatite é comum; fadiga é comum; disfunção cardíaca detectável em doses cumulativas relativamente mais altas que da doxorrubicina; leucemia secundária é rara | Terapia adjuvante após retirada cirúrgica ótima de câncer de mama localizado com envolvimento de linfonodos axilares |
| Erdafitinibe | Inibidor de FGFR quinase | Evitar uso concomitante de indutores de CYP2C9 moderados ou inibidores fortes de CYP3A4, indutores moderados ou | Retinopatia serosa central, descolamento do epitélio pigmentar da retina, hiperfosfatemia, estomatite, fadiga, elevação dos níveis | Carcinoma urotelial localmente avançada ou metastático com alterações genéticas FGFR3 ou |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | fortes de CYP2C9 ou indutores de CYP3A4 , substratos de CYP3A4, substratos de OCT2 | séricos de creatinina, diarreia, xerostomia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | FGFR2 que está evoluindo apesar da quimioterapia |
| Eritropoetina, EPO, epoetina alfa | Fator de crescimento hematopoético; estimula os precursores eritrocitários | Detectável no plasma por 24 h após a administração; distribuída até o volume que se aproxima do volume sanguíneo total; degradada por proteólise no compartimento sanguíneo; a meia-vida é de 4 a 27 h; o início do efeito terapêutico demora no mínimo 7 dias; a excreção do peptídio intacto é insignificante | Hipertensão arterial é comum, mas geralmente é leve e não dose-limitante; a dor no local de injeção é comum, mas leve; síndrome gripal e diaforese são incomuns; náuseas e vômitos são raros; foram relatadas convulsões em pacientes submetidos a diálise que recebem o fármaco; pode ocorrer anemia ferropriva após uso prolongado, e a administração concomitante de ferro aumenta a efetividade da eritropoetina; os valores do hematócrito devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapia para prevenir policitemia e hiperviscosidade | A indicação oncológica é anemia induzida pela quimioterapia que seja sintomática; também utilizada para anemia da insuficiência renal crônica e para anemia associada a infecção pelo HIV |
| Erlotinibe | Agente com alvo molecular | Inibe o domínio da tirosinoquinase do EGFR, levando à inibição da autofosforilação e da sinalização do EGFR | Erupção cutânea acneiforme; doença pulmonar intersticial | Terapia de segunda ou terceira linha do CPNPC; câncer pancreático, em combinação com gencitabina |
| Etoposídeo, VP-16, epipodofilo- | Alcaloide vegetal; inibidor da topoisomerase | O fosfato de etoposídeo é rapidamente | A mielossupressão, primariamente leucopenia, é | Tumores de células germinativas e |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| toxina; também disponível como fosfato de etoposídeo | II; parcialmente dependente do ciclo celular | convertido em etoposídeo após a infusão IV; etoposídeo é apresenta substancial ligação às proteínas plasmáticas, é metabolizado no fígado e apresenta meia-vida de aproximadamente 10 h; 50% do etoposídeo oral são absorvidos pelo sistema digestório, o que exige que as doses orais sejam o dobro das doses parenterais; excretado tanto inalterado na urina quanto como metabólitos na bile | universal e dose-limitante; náuseas e vômitos são comuns com a administração por via oral, mas raros quando é administrado IV; estomatite e diarreia são raras com doses habituais, mas comuns com doses altas; a alopecia é leve ou inexistente; hepatotoxicidade e efeitos neurológicos (neuropatia periférica e alterações no SNC) são raros; pode ocorrer hipotensão com a administração rápida, mas geralmente não ocorre quando o fosfato de etoposídeo é infundido ao longo de 5 min; foi relatada LMA secundária após o uso de etoposídeo | CPPC; também utilizado para linfomas, LMA, tumores cerebrais, CPNPC e como terapia com dose alta na condição de transplante para câncer de mama, câncer ovariano e linfomas |
| Everolimo | Inibidor de m-TOR | Comprometimento hepático: para câncer de mama RH+ avançado, TNEP avançado, CCR avançado, ou angiomiolipoma renal; no caso de pacientes com CET com comprometimento hepático, reduzir a dose inicial. Inibidores fortes de CYP 3A4: evitar o uso concomitante. Inibidores moderados de CYP 3A4 e/ou PgP: se a | Pneumonite não infecciosa: monitorar manifestações clínicas ou alterações radiológicas; já ocorreram casos fatais. Infecções: aumento do risco de infecções, algumas fatais. Monitorar sinais e sintomas, e tratar imediatamente. Ulceração oral: úlceras bucais, estomatite e mucosite oral são | Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama (CM) positivo para receptores hormonais, negativo para HER2 avançado (CM RH+ avançado) em combinação com exemestano após a falha do tratamento com letrozol ou anastrozol. Adultos com tumores neuroendócrinos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | combinação for necessária, utilizar com cautela e reduzir a dose. Indutores fortes de CYP 3A4: evitar o uso concomitante. Se a combinação não puder ser evitada, aumentar a dose. | comuns. Já foram observados casos de insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), alguns com desfecho fatal. Alterações nos exames laboratoriais: podem ocorrer elevações dos níveis séricos de creatinina, glicose e lipídios. Também podem ocorrer queda da hemoglobina e da contagem de neutrófilos e plaquetas. Monitorar a função renal, glicemia, lipídios e parâmetros hematológicos antes do tratamento e periodicamente depois disto. Evitar vacinas com microrganismos vivos e o contato próximo com pessoas que tenham recebido essas vacinas. Câncer de mama RH+ avançado, TNEP avançado, CCR avançado: as reações adversas mais comuns incluem estomatite, infecções, erupção cutânea, fadiga, diarreia, edema, dor abdominal, náuseas, febre, astenia, tosse, cefaleia e diminuição do apetite. Angiomiolipoma renal com CET: a | de origem creática (TNEP) que não sejam ressecáveis, localmente avançados, ou metastáticos. Adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado após a falha do tratamento com sunitinibe ou sorafenibe. Adultos com angiomiolipoma renal e complexo da esclerose tuberosa (CET) que não necessitem de cirurgia imediata. Pacientes pediátricos e adultos com CET que apresentem astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) que necessite de intervenção terapêutica, mas que não possa ser ressecado de modo curativo. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | reação adversa mais comum é a estomatite. ASCG com CET: as reações adversas mais comuns (incidência ≥ 30%) são estomatite e infecção do sistema respiratório. | |
| Exemestano | Agente hormonal, inibidor da aromatase esteroide | 40% do exemestano são absorvidos a partir do sistema digestório, e aumentam com o consumo de uma refeição com alto teor de gorduras; apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas; o exemestano é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 e por aldocetorredutases | Embora geralmente seja bem tolerado, é esperado que o exemestano cause ou exacerbe os fogachos ou a ruborização intermitente em algumas mulheres; fadiga e náuseas leve são comuns; vômitos, cefaleia e dispneia são incomuns; é teratogênico e não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil | Câncer de mama metastático responsivo ao estrogênio em mulheres na pós-menopausa cuja doença tenha progredido enquanto submetida à terapia hormonal anterior |
| Fam-trastuzumabe deruxtecana-nxki | Conjugado de anticorpo direcionado para HER2 e inibidor da topoisomerase | Infusão IV apenas, mas não com cloreto de sódio | Doença pulmonar intersticial, neutropenia, disfunção ventricular esquerda, náuseas, vômitos, fadiga, alopecia, constipação intestinal, anemia, diarreia, trombocitopenia | Câncer de mama HER2-positivo não ressecável ou metastático apesar de dois ou mais esquemas de agentes anti-HER2 |
| Filgrastim, G-CSF | Fator de crescimento hematopoético, relativamente específico para a linhagem de granulócitos | Após uma injeção SC rápida, níveis plasmáticos máximos de filgrastim ocorrem em 2 a 6 h, enquanto a meia-vida de eliminação em geral é de 7 h ou menos; o metabolismo | A dor óssea leve é comum; febre de grau baixo, mialgias, artralgias e hipotensão transitória são incomuns, assim como a hiperuricemia e elevações de LDH e fosfatase | Aprovado pela FDA para minimizar granulocitopenia após quimioterapia mielossupressora; também utilizado para acelerar a recuperação dos granulócitos na condição da febre |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ocorre por proteólise no compartimento sanguíneo; a molécula intacta encontra-se amplamente ausente na bile ou urina | alcalina; foi relatada leucocitose que leva à hipoxia ou síndrome de extravasamento capilar; anafilaxia ou reação alérgica são raras | neutropênica pós-quimioterapia, para síndromes mielodisplásicas, para agranulocitose congênita, para neutropenia cíclica e para mobilização das células-tronco do sangue periférico de pacientes ou doadores de transplante |
| Fludarabina, FAMP | Antimetabólito análogo de nucleosídio purínico; apenas parcialmente dependente do ciclo celular | A fludarabina está disponível apenas pela via parenteral; após a administração por via intravenosa, é metabolizada a 2-fluoroara-A e amplamente distribuída nos tecidos; apresenta meia-vida de eliminação de 9 a 10 h; o fármaco e o metabólito são excretados primariamente pelos rins | Neurotoxicidade, incluindo cegueira cortical, confusão, sonolência, coma e lesões desmielinizantes são dose-limitantes, mas as doses mais baixas que são utilizadas de modo convencional raramente provocam estes efeitos adversos; nestas doses, mielossupressão leve é a toxicidade mais comum, com a linfopenia cumulativa sendo a clinicamente mais importante; náuseas, vômitos e outras toxicidades GI são raras; alopecia e erupção cutânea também são raras | Aprovada pela FDA para tratamento de LCC; também utilizada para linfomas de grau baixo e LMA |
| 5-fluoruracila, 5-FU | Antimetabólito análogo da pirimidina; inibidor da timidilato sintase; parcialmente | 80% do fármaco IV são metabolizados em di-hidro-5-FU inativo pela di-hidropirimidina desidrogenase no fígado; o restante é ativado em | Toxicidades GI, primariamente mucosite no caso de injeções IV rápidas (bolus) e diarreia para as infusões prolongadas, são | Aprovada pela FDA para carcinomas de cólon, reto, estômago, pâncreas e de mama e prescrita para uma ampla gama de outras |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | dependente do ciclo celular | monofosfato de fluoro-desoxiuridina nas células-alvo; a meia-vida de eliminação é de 20 min; a excreção ocorre pelos rins | dose-limitantes; raros pacientes com deficiência de di-hidropirimida desidrogenase apresentam toxicidade GI excessiva; em geral há menos mielossupressão com cronogramas de infusão contínua; náuseas e vômitos são incomuns e leves; dermatite e outras toxicidades cutâneas, incluindo síndrome mão-pé, são comuns; ataxia cerebelar e isquemia miocárdica são raras | neoplasias em esquemas combinados; utilizada para infusão arterial intra-hepática no caso de metástases hepáticas de tumores GI; também utilizada por via tópica para diversas neoplasias e distúrbios cutâneos |
| Flutamida | Antiandrogênio não esteroide | Boa biodisponibilidade oral, com níveis plasmáticos máximos após uma dose oral em 1 a 2 h; metabolizada nas formas ativa e inativa no fígado; a meia-vida é de 8 a 10 h | Em geral bem tolerada; ginecomastia, galactorreia e disfunção erétil são comuns; náuseas, vômitos, diarreia e mielossupressão leve, mialgias e elevação das provas de função hepática são raros | Carcinoma de próstata |
| Fulvestranto, antagonista de receptores de estrogênio | Ligação ao RE, levando à degradação e à perda do RE da célula | Níveis plasmáticos máximos alcançados em 7 dias; a meia-vida é de 40 dias; metabolizado pelos sistemas microssomais hepáticos P4503A4 | Sinais/sintomas constitucionais, incluindo fogachos; edema periférico; náuseas, vômitos | Câncer de mama metastático RE+ em mulheres na pós-menopausa |
| Gencitabina | Antimetabólito; é um análogo ao nucleosídio que | Após infusão IV, é rapidamente distribuída e | A mielossupressão, incluindo anemia, é leve, mas dose- | Adenocarcinoma pancreático avançado, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | exibe citotoxicidade dependente do ciclo celular e específica da fase S, provavelmente em virtude da inibição da síntese do DNA | apresenta meia-vida inferior a 2 h; é metabolizada pelo corpo nas formas inativas; fármaco precursor e metabólito são excretados principalmente pelos rins | limitante; náuseas e vômitos são leves, porém comuns; por vezes ocorrem diarreia e edema; elevação de transaminases é comum, assim como febre durante a administração do fármaco; hematúria e proteinúria são incomuns; dispneia aguda e erupção cutânea são incomuns; parestesias e depressão do SNC são raras | CPNPC e câncer de mama metastático; também extensivamente utilizada no câncer de bexiga |
| Hidroxiureia–hidroxicarbamida | Antimetabólito; inibidor da ribonucleotídio redutase, que converte os nucleotídios nas formas desoxirribose para a síntese do DNA; dependente do ciclo celular | É bem absorvida; níveis sanguíneos máximos são alcançados 2 h após a administração da dose; a meia-vida é de 2 a 5 h; metabolismo nas formas inativas no fígado; é eliminada por via renal | A mielossupressão é comum e dose-limitante; outras toxicidades incluem erupção cutânea, cefaleia, febre e hiperuricemia; náuseas e vômitos são incomuns; hepatotoxicidade e neurotoxicidade séria são raras | Aprovada pela FDA para LMC; comumente utilizada para outros distúrbios mieloproliferativo também ocasionalmente utilizada para melanoma metastático, carcinoma ovariano refratári e carcinoma espinocelular do colo do útero e d cabeça e pescoç |
| Ibrutinibe | Inibidor irreversível da tirosinoquinase de Bruton, que altera a sinalização dos receptores de células B | Metabolismo hepático por CYP3A e CYP2D6; reduzir a dose em caso de disfunção hepática | Mielossupressão; cardiovascular; fadiga; erupção cutânea; hiperuricemia; diarreia, náuseas; xeroftalmia; dor musculoesquelética | LLC e linfoma linfocítico de pequenas células linfoma de célula do manto; linfoma da zona marginal macroglobulinem de Waldenström; DEVH crônica |
| Idelalisibe | Inibidor de fosfatidilinositol 3-quinase delta; resulta | Metabolizado no fígado por aldeído oxidase e CYP3A | Hepatotoxicidade; reações alérgicas; mielossupressão; diarreia; reações | Terapia de segund linha de LLC em combinação com rituximabe; LNH |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | na apoptose dos linfócitos B malignos | | cutâneas; infecção; pneumonite | de células B foliculares; linfom linfocítico de pequenas células |
| Ifosfamida | Agente alquilante clássico; não dependente do ciclo celular | Após uma dose IV, é ativada por enzimas microssomais hepáticas; em seguida é convertida em metabólitos inativos no fígado; a forma ativa do fármaco é a mesma da ciclofosfamida; a meia-vida de eliminação é de 7 a 15 h; os metabólitos e uma parte do fármaco inalterado são excretados na urina | Mielossupressão, cistite hemorrágica e toxicidade do SNC são todas razoavelmente comuns e podem ser dose-limitantes; a cistite hemorrágica pode em grande parte ser prevenida pela coadministração do agente uroprotetor mesna, e as náuseas e o vômito são minimizados com esquemas antieméticos modernos; a toxicidade do SNA, incluindo letargia, torpor, coma, mioclonia e convulsões, geralmente é leve e completamente reversível; é pior quando há comprometimento da função renal; disfunção renal, geralmente reversível, também é observada com a ifosfamida; hepatotoxicidade, diarreia e erupção cutânea são raras | Aprovada pela FDA para tratamento de tumores de células germinativas recidivantes; utilizada para muitos outros tipo tumorais, incluind sarcomas em adultos, linfoma, doença de Hodgkin, câncer de mama e cânce ovariano |
| Imatinibe | Inibidor da Bcr-Abl tirosinoquinase; também inibe o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), c-Kit, e o fator de | Rápida absorção oral; metabolizado no fígado por CYP3A4; aumento da AUC na disfunção hepática grave; reduzir a dose em | Edema, ascite, dor torácica; fadiga; erupção cutânea; elevação dos níveis de LDH; náuseas, diarreia; cãibras musculares; elevação dos níveis séricos de creatinina e das | LMC; LLA cromossomo Filadélfia-positivo GIST; síndrome mielodisplásica associada a rearranjos dos genes do recepto de PDGF |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | células-tronco (SCF) | caso de disfunção renal | provas de função hepática | |
| Ipilimumabe | Anticorpo bloqueador de ALTC-4 humano | Não foram conduzidos estudos formais da interação medicamentosa farmacocinética; nenhuma diferença clinicamente importante na eliminação de ipilimumabe foi observada entre pacientes com comprometimento renal e pacientes com função renal normal; nenhuma diferença clinicamente importante na depuração de ipilimumabe foi observada entre pacientes com comprometimento hepático leve e pacientes com função hepática normal | Reações adversas imunomediadas; fadiga, diarreia, prurido, erupção cutânea e colite | Melanoma não ressecável ou metastático |
| Irinotecano – CP T-11 | Camptotecina semissintética, que atua como inibidor da topoisomerase I; parcialmente dependente do ciclo celular | Parcialmente convertido a partir da forma lactona ativa na forma inativa carboxilato; o metabólito ativo do irinotecano, SN-38, também existe na forma de lactona e inativa carboxilato em equilíbrio no plasma; SN-38 é inativado por meio da glicuronidação no fígado; o SN-38 é responsável pela maior parte da atividade antitumoral | A mielossupressão, primariamente neutropenia, é comum e dose-limitante; a diarreia também é comum e pode ser dose-limitante; diarreia pode ocorrer como parte de uma síndrome colinérgica, juntamente com cólicas, náuseas e vômitos, durante ou imediatamente após a administração do fármaco ou por diversos dias após a administração do | O irinotecano está aprovado pela FDA para o câncer de cólon metastático refratário ou recidivante, e atualmente tem sido utilizado em outras malignidades, incluindo câncer de pulmão, câncer ovariano e linfoma |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | atribuída ao fármaco precursor; a meia-vida do irinotecano é de 8 h, enquanto a meia-vida do SN-38 é de 12 h | fármaco; agentes anticolinérgicos e antidiarreicos irão reduzir parcialmente a diarreia imediata e outros sintomas GI, mas são menos efetivos no tratamento da diarreia tardia; ruborização, erupção cutânea e alopecia são comuns; toxicidades hepática, renal, neurológica ou pulmonar significativas são raras | |
| Ixabepilona | Inibidor de microtúbulos | Em combinação com capecitabina, não deve ser administrada para pacientes com AST ou ALT > 2,5 × LSN ou bilirrubina > 1 × LSN; a redução da dose é recomendada quando da administração de ixabepilona como agente único para pacientes com comprometimento hepático; nenhum estudo formal no comprometimento renal; inibidores de CYP3A4 podem aumentar as concentrações plasmáticas de ixabepilona; a dose de ixapebilona deve ser reduzida com inibidores fortes de CYP3A4; indutores de CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas de | Neuropatia periférica; monitorar sintomas de neuropatia, primariamente sensorial; a neuropatia é cumulativa, em geral reversível, e deve ser tratada por meio do ajuste e de adiamentos da dose; mielossupressão: primariamente neutropenia; monitorar com hemogramas de sangue periférico e ajustar a dose conforme apropriado; reação de hipersensibilidade: deve-se pré-medicar todos os pacientes com um antagonista de H1 e um antagonista de H2 antes do tratamento; fadiga/astenia, mialgia/artralgia, alopecia, náuseas, vômitos, estomatite/mucosite, diarreia e dor musculoesquelética | A combinação com capecitabina é indicada para o tratamento do câncer de mama metastático ou localmente avançado em pacientes após a falha de uma antraciclina e um taxano; como monoterapia, é indicada para câncer de mama metastático ou localmente avançado em pacientes após a falha de uma antraciclina, um taxano e de capecitabina |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ixabepilona; outros agentes terapêuticos com baixo potencial de indução enzimática devem ser considerados | | |
| Ixazomibe | Inibe o proteassoma 20S | A absorção diminui com refeições com alto teor de gorduras; metabolismo hepático; reduzir a dose se CrCl < 30 mℓ/min e bilirrubina total > 1,5 LSN | Mielossupressão; erupção cutânea; neuropatia periférica | Mieloma múltiplo em combinação com lenalidomida e dexametasona como terapia de segunda linha |
| Lapatinibe | Inibidor da tirosinoquinase de EGFR e HER2 | Metabolismo substancial e extensivo disseminado por diversas enzimas | Hepatotoxicidade; diminuição da FEVE; diarreia; algum prolongamento do intervalo QT | Câncer de mama HER2+, com capecitabina; o tratamento com antraciclina, taxano, trastuzumabe falhou |
| Larotrectinibe | Inibidor neurotrófico de receptor tirosinoquinase | Evitar uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A4, indutores fortes de CYP3A4 e substratos CYP3A4 sensíveis | Neurotoxicidade, hepatotoxicidade, náuseas, vômitos, tontura, tosse, constipação intestinal, diarreia | Tumores sólidos metastáticos ou não ressecáveis com gene de fusão neurotrófico de receptor tirosinoquinase |
| l-asparaginase, colaspase | Enzima de ocorrência natural, derivada de *Escherichia coli* ou *Erwinia carotovora*, que degrada a asparagina, um aminoácido essencial necessário para as células em proliferação rápida | Após injeção IV ou IM, é metabolizada na corrente sanguínea por proteólise; meia-vida de eliminação de 8 a 30 h | A hipersensibilidade é potencialmente fatal, exigindo precauções contra anafilaxia e uma dose de teste de 2 unidades; a coagulopatia é comum e exige monitoramento; náuseas, vômitos, cólicas abdominais, anorexia, elevação das provas de função hepática, e insuficiência renal transitória são comuns; ocorrem letargia, sonolência, | LLA; também utilizada na LMC, LLC e em linfomas não Hodgkin |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | fadiga, depressão e confusão, assim como pancreatite e febre | |
| Lenalidomida | Agente antiangiogênese, imunomodulador | Mecanismo de ação não totalmente caracterizado; agente imunomodulador que inibe a angiogênese em algumas células; inibe a secreção de IL-6, VEGF e TNF-α pela medula óssea | Mielossupressão; diarreia, erupção cutânea, fadiga; aumento do risco de TVP e embolia pulmonar | Anemia dependente de transfusão em virtude de mielodisplasia com deleção de 5q de risco baixo ou intermediário; mieloma múltiplo |
| Lenvatinibe | Inibidor de tirosinoquinase com múltiplos alvos moleculares (VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT, RET) | Metabolizado no fígado por CYP3A e aldeído oxidase; reduzir a dose em caso de insuficiência hepática | Hipertensão arterial; altera a supressão da tireoide com elevação de TSH e hipotireoidismo; toxicidade gastrintestinal e formação de fístula intestinal; hepatotoxicidade; toxicidade cutânea; hipocalcemia; nefrotoxicidade | Carcinoma de células renais em combinação com everolimo; câncer de tireoide diferenciado que é refratário ao iodo radioativo |
| Letrozol | Inibidor da aromatase não esteroide | O letrozol apresenta biodisponibilidade de quase 100%, é metabolizado no fígado, glicuronidado, e excretado pelos rins; a meia-vida é de 2 dias; com a administração diária, os níveis plasmáticos em equilíbrio dinâmico são alcançados em 2 a 6 semanas | Em geral, é bem tolerado; dores musculares e náuseas são incomuns; fogachos e fadiga são incomuns; alteração do peso, urticária e dispepsia são raros | Câncer de mama metastático responsivo ao estrogênio após a menopausa |
| Leucovorina cálcica, fator citrovorum, ácido | Derivado do tetraidrofolato e cofator enzimático para | Apresenta excelente biodisponibilidade pelas vias oral ou | A leucovorina em geral é muito bem tolerada; ocasionalmente | Utilizada para o resgate da terapia com dose alta de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| folínico, AF, LV | a timidilato sintase e outras etapas da síntese de purina e pirimidina; desvia-se da etapa da di-hidrofolato redutase, que é inibida pelo metotrexato e, portanto, pode ser utilizada para o “resgate” das células normais da toxicidade do metotrexato após a administração de doses altas; além disso, a leucovorina potencializa a toxicidade das fluoropirimidinas, tal como a fluoruracila, ao fortalecer a associação do fármaco | parenteral; é oxidada nas reações de cofator por todo o corpo, e também é parcialmente metabolizada; apresenta meia-vida de eliminação de 2 a 4 h; excretada na urina | causa desconforto estomacal ou náuseas, erupção cutânea, diarreia e cefaleia; foram relatadas reações alérgicas | metotrexato para diversas neoplasias e como potencializadora da terapia com fluoropirimidinas em malignidades GI, em particular no câncer colorretal |
| Lurbinectedina | Agente alquilante | Evitar uso concomitante de inibidores moderados ou fortes de CYP3A e indutores moderados ou fortes de CYP3A | Mielossupressão, hepatotoxicidade, elevação dos níveis séricos de creatinina, hiperglicemia, náuseas, dor musculoesquelética, constipação intestinal, dispneia, redução dos níveis séricos de sódio | CPPC metastático que evolui apesar da quimioterapia a base de platina |
| Maleato de sunitibe | Inibe PDGFR-A e PDGFR-B, VEGFR1-3, receptores do fator de células-tronco, FLT-3, CSF-1R e receptores do fator | Metabolizado no fígado, com eliminação primariamente nas fezes; a meia-vida é de 40 a 60 h para o fármaco e de 80 a 110 h para o seu | Cardiotoxicidade – geralmente reversível; evento hemorrágico, epistaxe mais comum; hipertensão arterial; mielossupressão; náuseas, vômitos; | Carcinoma de células renais avançado; terapia de segunda linha para GIST; também aprovado pela FDA para |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | neurotrófico; esta inibição coíbe o crescimento tumoral e as metástases | metabólito primário | erupção cutânea; alterações das provas de função hepática | tumores neuroendócrinos pancreáticos |
| Mesilato de eribulina | Inibidor de microtúbulos | Reduzir a dose em pacientes com comprometimento hepático e comprometimento renal moderado | Neutropenia, neuropatia periférica, monitorar prolongamentos do intervalo QT, náuseas, fadiga | Pessoas com câncer de mama metastático que receberam anteriormente no mínimo dois esquemas quimioterápicos para doença metastática; a medicação anterior deve ter incluído uma antraciclina e um taxano, seja como terapia adjuvante ou para doença metastática |
| Metotrexato–MTX, ametopterina | Antimetabólito antifolato; interfere na síntese de nucleotídios por meio da inibição da di-hidrofolato redutase; dependente do ciclo celular | Boa biodisponibilidade oral em doses baixas; após administração oral ou IV, é distribuído por todo o compartimento de líquidos corporais; será acumulado nos compartimentos de líquido do “terceiro espaço” e exibe toxicidade prolongada; portanto, deve ser utilizado com cautela, se for utilizado, em pacientes com líquido pleural ou peritoneal significativo; minimamente metabolizado no | A mielossupressão é esperada e geralmente dose-limitante; estomatite e diarreia são comuns; náuseas e vômitos são incomuns; a toxicidade renal é incomum e geralmente reversível, mas pode ser grave; muitos tipos de reações cutâneas podem ocorrer, mas são incomuns; fibrose pulmonar e fibrose hepática são raras; a encefalopatia é rara com a terapia com dose moderada a baixa, mas é mais comum com doses altas, administração intratecal, ou | Aprovado pela FDA para um amplo espectro de doenças malignas e não malignas; utilizado com mais frequência para leucemias agudas, linfomas, câncer de mama, câncer de bexiga, cânceres espinocelulares e sarcomas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | fígado; a meia-vida é de 3 h; até mesmo baixas concentrações do fármaco após a eliminação da maior parte do fármaco podem contribuir para a toxicidade significativa; portanto, a administração com base na função renal é crítica; a maior parte da excreção deste fármaco é renal | radioterapia do SNC concomitante; pode ser grave e permanente | |
| Midostaurina | Inibidor da tirosinoquinase com alvo molecular em FLT3, FLT3 ITD, KIT, PDGFR, VEGFR2 e família PKC | Metabolizada por CYP3AR no fígado | Cardiovascular (edema e prolongamento do intervalo QTc); cefaleia e fadiga; anormalidades eletrolíticas e hiperglicemia; náuseas e vômitos; mielossupressão; provas de função hepática anormais; infecção | LMA positiva para mutação de FLT3 em combinação com citarabina e daunorrubicina; leucemia de mastócitos; mastocitose sistêmica |
| Necitumumabe | Anticorpo monoclonal de EGFR humano | Nenhum ajuste da dose em caso de disfunção renal ou hepática | Erupção cutânea; hipomagnesemia e hipocalcemia; vômitos e diarreia; cefaleia | Tratamento de primeira linha no CPNPC escamoso metastático em combinação com gencitabina e cisplatina |
| Neratinibe | Inibidor irreversível de quinases de EGFR e HER2 | Metabolismo hepático por meio de CYP3A4; reduzir a dose em caso de disfunção hepática grave | Diarreia grave com desidratação; hepatotoxicidade que exige cuidadoso monitoramento da função hepática | Terapia adjuvante para o câncer de mama HER2-positivo após terapia adjuvante associada a trastuzumabe |
| Nilotinibe | Inibidor de quinases, | O ajuste da dose pode ser necessário para | Prolonga o intervalo QT; erupção cutânea, prurido, | Pacientes adultos recentemente diagnosticados |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | incluindo de Bcr-Abl | toxicidades hematológicas e não hematológicas e interações medicamentosas; é recomendada uma dose inicial mais baixa em pacientes com comprometimento (no período basal); não consumir alimentos por no mínimo 2 h antes da administração da dose e por no mínimo 1 h depois da administração | cefaleia, náuseas, fadiga, mialgia, nasofaringite, constipação intestinal, diarreia, dor abdominal, vômitos, artralgia, pirexia, infecção nas vias respiratórias superiores, dorsalgia, tosse e astenia; as reações adversas hematológicas ao fármaco incluem mielossupressão; trombocitopenia, neutropenia e anemia | com leucemia mieloide crônica cromossomo Filadélfia-positiva (LMC Ph+) na fase crônica; além disso, no tratamento da LMC Ph+ na FC e FA em pacientes adultos ou intolerantes à terapia anterior que incluiu imatinibe |
| Nilutamida | Antiandrogênio não esteroide de administração por via oral | Absorção GI rápida e completa; meia-vida de eliminação é de aproximadamente 45 h; o fármaco é metabolizado no fígado e eliminado na urina | Fogachos, perda de pelos corporais, fadiga, perda da libido e ganho de peso são comuns, mas geralmente leves; a perda da adaptação visual à escuridão é comum, mas transitória, e náuseas, febre e dispepsia são incomuns; pneumonite intersticial é rara | Câncer de próstata metastático |
| Niraparibe | Inibidor enzimático poli (ADP-ribose) polimerase | Metabolizado por carboxil esterases e, em seguida, glicuronidado | Hipertensão arterial; erupção cutânea; fadiga; náuseas e constipação intestinal; mielossupressão; fraqueza e dorsalgia; disfunção hepática | Cânceres ovariano e peritoneal primário com resposta completa ou parcial após quimioterapia contendo platina |
| Nivolumabe | Anticorpo monoclonal anti-PD-1 humano; libera a inibição da via de PD-1 | Meia-vida prolongada (> 20 dias) | Endocrinopatias; colite; encefalite; pneumonite; hipofisite; erupção cutânea; se graves, exigem | Câncer colorretal com microssatélites de instabilidade alta (MSI-H) ou deficiência no |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | para a melhora da resposta imune | | corticosteroides sistêmicos; reações à infusão | reparo de incompatibilidades (dMMR) que seja metastático e que tenha progredido após fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano; câncer espinocelular de cabeça e pescoço que seja recidivante ou que tenha progredido com quimioterapia contendo platina; linfoma de Hodgkin; melanoma metastático; CPNPC metastático que tenha progredido com quimioterapia à base de platina; câncer renal avançado; câncer urotelial avançado |
| Obinutuzumabe | Anticorpo monoclonal anti-CD20; após a ligação a CD20 nos linfócitos B, inicia a ADCC | Nenhum ajuste da dose em caso de disfunção renal ou hepática | Hipofosfatemia; hipocalcemia; hiperpotassemia; supressão ao hemograma; alteração da função hepática e renal; infecção; tosse | LLC não tratada anteriormente em combinação com clorambucila; linfoma folicular em combinação com bendamustina em pacientes refratários a esquemas com rituximabe |
| Octreotida, octreotida de longa ação, l-cisteinamida | Peptídio sintético análogo à somatostatina; inibe outras ações de peptídios GI, tais como serotonina, insulina, | Não biodisponível pela via oral, mas rapidamente absorvida após a administração por via subcutânea; metabolizada por hidrólise em todo o corpo; sem metabólitos ativos; | Os efeitos adversos GI são dose-limitantes e incluem dor abdominal, vômitos, fezes pastosas, má absorção de gorduras ocasional, distensão abdominal e | Aprovada para tumores carcinoides que causam síndrome carcinoide e para tumores secretores de peptídios vasoativos; |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | glucagon e gastrina | a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 h; o fármaco intacto é depurado pelos rins | colelitíase; também podem ocorrer elevações das provas de função hepática, mas hepatite franca é rara; reações cutâneas, tais como dor no local de injeção ou ruborização, erupção cutânea ou adelgaçamento cutâneo, são observadas algumas vezes; sinais/sintomas constitucionais, incluindo rinorreia, xerostomia, sudorese, desconforto na garganta e vertigem, podem causar incômodo; pode ocorrer hiperglicemia ou hipoglicemia; efeitos colaterais cardíacos, incluindo angina, ICC e hipotensão ou hipertensão arterial, são incomuns; ansiedade, depressão, fadiga e anorexia são incomuns, e as convulsões são raras | também utilizada para diarreia refratária, seja relacionada ao câncer ou relacionada ao tratamento, em pacientes com câncer |
| Ofatumumabe | Anticorpo monoclonal citolítico direcionado a CD20 | A depuração da creatinina no período basal não apresentou um efeito clinicamente importante sobre a farmacocinética do ofatumumabe em pacientes com valores calculados de depuração (clearance) da creatinina que | Reações à infusão, citopenias, leucoencefalopatia multifocal progressiva; neutropenia, pneumonia, pirexia, tosse, diarreia, anemia, fadiga, dispneia, erupção cutânea, náuseas, bronquite e infecções no | LLC refratária a fludarabina e alentuzumabe |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | variaram de 33 a 287 ml/min; a idade não influenciou significativamente a farmacocinética de ofatumumabe em pacientes que variaram de 21 a 86 anos; não estão disponíveis dados farmacocinéticos em pacientes pediátricos | sistema respiratório superior | |
| Olaparibe | Inibidor de enzima poli (ADP-ribose) polimerase; produz letalidade sintética em células tumorais com deficiência de BRCA1/2 | Metabolismo hepático por CYP3A4; aumento da Cmáx em pacientes com disfunção hepática leve; evitar o uso concomitante de inibidores de CYP3A | Edema periférico; fadiga e cefaleia; erupção cutânea; náuseas e dor abdominal; anemia e linfopenia; mialgias; aumento da creatinina sérica | Câncer ovariano com BRCA mutante tratado anteriormente com 3 ou mais linhas de terapia; terapia de manutenção para câncer ovariano em remissão completa ou parcial após terapia à base de platina |
| Olaratumabe | Anticorpo humanizado contra o fator de crescimento derivado de plaquetas alfa; interrompe a sinalização de PDGF envolvida no crescimento de sarcomas | Meia-vida longa (6 a 24 dias) | Fadiga, reações à infusão; neuropatia; alopecia; hiperglicemia e anormalidades eletrolíticas; náuseas, mucosite, diarreia, vômitos; mielossupressão; dor musculoesquelética | Sarcomas de tecidos moles em adultos em combinação com doxorrubicina para um subtipo de sarcomas que é adequadamente tratado com um antibiótico antraciclina |
| Osimertinibe | Inibidor irreversível da tirosinoquinase de EGFR; liga-se às formas mutantes de EGFR (T970M, L858R, | Metabolizado pelo CYP3A e excretado nas fezes; evitar uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 | Mielossupressão; cardiotoxicidade, declínio da FEVE e prolongamento do intervalo QTc; erupção cutânea; comprometimento da fertilidade; | CPNPC metastático que é positivo para mutação T970M |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | deleções do éxon 19); menos ativo contra EGFR do tipo selvagem | | diarreia; ceratite; pneumonite | |
| Oxaliplatina | Agente à base de platina; DNA interrompido por meio de ligações cruzadas intrafilamentos e interfilamentos com duas pontes de associação à platina fortes na molécula, que induz à apoptose além de determinado nível de lesão no DNA nas células malignas | Após a administração por via intravenosa, ocorre rápida distribuição nos tecidos, bem como rápida conversão espontânea, por hidrólise, em fármaco ativo e metabólitos; a meia-vida terminal é longa (> 300 h), mas representa níveis plasmáticos mínimos do fármaco hidrolisado; a eliminação dos metabólitos da platina ocorre pelos rins | A neurotoxicidade, na forma de uma neuropatia transitória a cada dose, e de uma polineuropatia sensorial típica cumulativa e persistente, é muito comum e dose-limitante; a mielossupressão é esperada, mas leve e somente algumas vezes dose-limitante; fadiga e náuseas são comuns, mas leves; diarreia, estomatite, edema, tosse, reações de hipersensibilidade e lesão por extravasamento são raros | Aprovada pela FDA para câncer colorretal metastático em combinação com 5-FU/leucovorina |
| Paclitaxel | Taxano de ocorrência natural; inibe a despolimerização da tubulina no aparelho do fuso, deste modo induzindo apoptose das células em divisão | Após administração por via intravenosa, exibe um grande volume de distribuição e é submetido ao metabolismo no fígado; meia-vida de eliminação de 15 a 50 h; a excreção do fármaco e dos metabólitos é predominantemente pela bile | É irritante ou vesicante leve quando extravasado no tecido subcutâneo; mielossupressão, predominantemente neutropenia, é esperada e dose-limitante; infusões mais breves da mesma dose produzem menos neutropenia; a mucosite também é muito comum, em particular com infusões mais longas; a neuropatia periférica é comum, | Aprovado pela FDA para terapia de resgate no câncer de ovário e de mama, tanto na doença metastática como terapia adjuvante; também utilizado em pessoas com câncer de pulmão, câncer de cabeça e pescoço e câncer de bexiga |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | geralmente leve, e aumenta com a dose cumulativa; neuromiopatia aguda também é comum e ocorre durante diversos dias após cada dose; esta síndrome pode exigir analgésicos opioides para o controle da dor; os efeitos adversos cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, hipotensão, extrassístoles e bradiarritmias, são comuns, mas raramente exigem intervenção; as reações de hipersensibilidade ao paclitaxel, incluindo urticária, sibilos, dor torácica, dispneia e hipotensão, são comuns, mas são reduzidas em frequência e gravidade por pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos H1 e H2 (o esquema recomendado é dexametasona, 20 mg VO 12 e 6 h antes do paclitaxel e difenidramina, 50 mg, e cimetidina) | |
| Paclitaxel, ligado à albumina humana | Taxano; uma forma de paclitaxel ligada à albumina, com um tamanho médio de partículas de | Nenhuma alteração em pacientes com disfunção hepática leve a moderada | Neutropenia, trombocitopenia, anemia, reações de hipersensibilidade, hipotensão, eventos cardiovasculares, dispneia, tosse, | Câncer de mama metastático após falha de quimioterapia combinada ou recaída com 6 meses de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | aproximadamente 130 nanômetros | | neuropatia sensorial, artralgias/mialgias, náuseas/vômitos, astenia | quimioterapia adjuvante; também aprovado pela FDA para CPNPC |
| Palbociclibe | Inibidor reversível de moléculas pequenas das quinases 4 e 6 ciclino-dependentes, afetando a progressão do ciclo celular ao longo da fase G1/S | Metabolizado pelo fígado por CY3A e sulfotransferase; evitar o uso simultâneo de inibidores fortes de CYP3A | Fadiga; alopecia e erupção cutânea; náuseas, estomatite, diarreia, infecção; supressão ao hemograma, infecção | Câncer de mama avançado que seja RE-positivo, HER2-negativo, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia inicial após a menopausa |
| Pamidronato, APD, amino-hidroxipropileno difosfonato | Bisfosfonato orgânico; inibidor da reabsorção óssea pelos osteoclastos | Após administração por via intravenosa, concentra-se nos ossos, no baço e no fígado; seu metabolismo não está bem caracterizado; apresenta meia-vida terminal de aproximadamente 27 h; 50% do fármaco precursor são eliminados na urina | Em geral, é razoavelmente bem tolerado; hipotensão, síncope, taquicardia, e até mesmo fibrilação atrial são relatadas incomumente durante a infusão; hipocalcemia, hipofosfatemia, hipopotassemia e hipomagnesemia ocorrem comumente, mas somente em casos raros exigem intervenção; náuseas, vômitos e sonolência são raros | Aprovado para a hipercalcemia induzida pela malignidade; pode levar ao alívio da dor e até mesmo à diminuição do volume dos tumores das metástases ósseas no mieloma múltiplo, no câncer de mama e no câncer de próstata |
| Panitumumabe | Anticorpo monoclonal IgG2 kappa totalmente humanizado e recombinante, que se liga especificamente ao EGFR, inibindo de modo | Níveis em equilíbrio dinâmico são alcançados aproximadamente na terceira infusão. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 7,5 dias | Erupção cutânea, que pode ser grave; diarreia; reações à infusão; hipomagnesemia; fibrose pulmonar | Câncer colorretal metastático que expressa EGFR tratado anteriormente |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | competitivo a ligação do ligante ao receptor | | | |
| Panobinostate | Inibidor de histona desacetilase, afeta o remodelamento da cromatina | Metabolismo hepático em parte por meio de CYP3A; reduzir a dose em caso de disfunção hepática | Anormalidades no ECG; fadiga; anormalidades eletrolíticas; diarreia; alteração do hemograma; infecção; hiperbilirrubinemia | Mieloma múltiplo em combinação com bortezomibe e dexametasona em pacientes que receberam 2 regimes anteriores |
| Pazopanibe | Inibe muitas tirosinoquinases | Administrar sem alimentos; reduzir a dose em caso de comprometimento hepático leve a moderado; evitar o comprometimento hepático grave; interage com muitas enzimas metabolizantes | Diarreia, hipertensão arterial, náuseas, anorexia, vômitos, despigmentação de cabelo/pelos | Carcinoma de células renais; também aprovado pela FDA para sarcoma de tecidos moles |
| Pembrolizumabe | Anticorpo monoclonal humano contra a atividade do ligante 1 de morte celular programada (PD-1), que inibe a regulação imune negativa para intensificar os efeitos antitumorais | Meia-vida longa (22 dias) | Edema periférico; erupção cutânea; fadiga; endocrinopatias; anormalidades eletrolíticas; hiperglicemia; náuseas, diarreia, colite; provas de função hepática anormais | Cânceres espinocelu de cabeça pescoço; li de Hodgkir melanoma tumores só com microssaté instabilidad (MSI-H) ou deficiência reparo de incompatib e cânceres colorretais não aprese opções alternativa tratamento CPNPC de primeira lir metastátic pacientes expressão L1 alta (50 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | sejam EGF negativos negativos terapia de primeira lin para CPNF escamoso metastátic combinaçã pemetrexe carboplatin carcinoma urotelial qu progredido terapia con platina |
| Pemetrexede | Antimetabólito; inibe as enzimas folato-dependentes timidilato sintetase, di-hidrofolato redutase e glicinamida ribonucleotídio formiltransferase, que estão envolvidas na síntese *de novo* de nucleotídios timidina e purina, levando à inibição da síntese e da função do DNA e do RNA; metabolizado de modo intracelular na sua forma poliglutamatada altamente ativa | Excretado na urina com 90% do fármaco inalterados | Mielossupressão; náuseas, vômitos, diarreia; erupção cutânea; dispneia e fadiga | Mesotelioma CPNPC |
| Pertuzumabe | Anticorpo antagonista de receptores HER2/neu; exame de HER2: realizar exames aprovados pela FDA por laboratórios com | Dos 402 pacientes que receberam pertuzumabe em um estudo clínico randomizado, 60 pacientes (15%) tinham 65 anos e 5 | Disfunção ventricular esquerda; monitorar a FEVE e suspender a dose conforme apropriado; reações, reações de hipersensibilidade/anafilaxia: monitorar em relação a sinais e sintomas; se ocorrer uma reação associada à infusão significativa, reduzir | Câncer de m metastátic HER2+: pr linha |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | proficiência comprovada | pacientes (1%) tinham 75 anos; nenhuma diferença geral na eficácia e na segurança de pertuzumabe foi observada entre estes pacientes e os pacientes mais jovens; com base em uma análise farmacocinética de população, não foi observada diferença significativa na farmacocinética de pertuzumabe entre pacientes < 65 anos (n = 306) e pacientes ≥ 65 anos (n = 175) | a velocidade ou interromper a infusão e administrar as terapias clínicas apropriadas; em combinação com trastuzumabe e docetaxel: diarreia, alopecia, neutropenia, náuseas, fadiga, erupção cutânea e neuropatia periférica | |
| Pomalidomida | Imunomodulador, análogo à talidomida, diminui a proliferação das células do mieloma, intensifica a imunidade mediada por linfócitos T, e apresenta propriedades antiangiogênicas | Metabolizada por CYP3A4 e CYP1A2; a exposição sistêmica aumenta em caso de disfunção hepática; evitar o uso concomitante com inibidores de CYP1A2; reduzir a dose em caso de disfunção renal ou hepática | Tromboembolismo; toxicidade hematológica; hepatotoxicidade; hipersensibilidade; neurotoxicidade; confusão; síndrome de lise tumoral; fadiga; náuseas; diarreia; infecção | Mieloma mú em combin com dexametas como terap terceira lin |
| Ponatinibe | Inibidor de quinases | Uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A: reduzir a dose se a coadministração não puder ser evitada; | A trombose arterial e a hepatotoxicidade são efeitos reconhecidos; as reações adversas não hematológicas (≥ 20%) foram | LMC e LLA aguda cromossomo Filadélfia-positiva |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | comprometimento renal ou hepático não foi estudado | hipertensão arterial, erupção cutânea, dor abdominal, fadiga, cefaleia, pele ressecada, constipação intestinal, artralgia, náuseas e pirexia; as reações adversas hematológicas incluíram trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia e leucopenia | |
| Ramucirumabe | Anticorpo monoclonal com alvo molecular no receptor 2 do fator de crescimento vascular, inibindo a proliferação das células endoteliais e a angiogênese | Meia-vida de 14 dias | Reação à infusão; hipertensão arterial; proteinúria; trombose arterial; perfuração GI; sangramento | Câncer colorretal metastático em combinação com FOLFIRI (5-fluoruracila + leucovorina + irinotecano) após a progressão com FOLFOX (5-fluoruracila + leucovorina + oxaliplatina) e bevacizumabe; câncer gástrico, como agente único ou em combinação com paclitaxel após a progressão com um regime contendo fluoropirimidina ou platina; CPNPC em combinação com paclitaxel para doença avançada após tratamento à base de platina |
| Regorafenibe | Inibe muitas quinases de membrana e | Administrar com alimento; diminuição da | Hepatotoxicidade, fadiga, diminuição | Câncer colorretal metastático tratado |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | intracelulares, incluindo RET, VEGFR, KIT, PDGFR, FGF, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, CSF1R | exposição com indutores fortes de CYP3A | do apetite, reação cutânea mão-pé | anteriormente; GIST; carcinoma hepatocelular |
| Ribociclibe | Inibidor de moléculas pequenas das quinases 4 e 6 ciclino-dependentes; produz a parada do ciclo celular em G1; combinado com inibidores da aromatase, leva à intensificação do controle do crescimento das células tumorais | Metabolizado no fígado por CYP3A4 | Mielossupressão; hepatotoxicidade com a função hepática anormal; prolongamento do intervalo QT; edema periférico; fadiga; alopecia; erupção cutânea; hipopotassemia; náuseas e diarreia; elevação dos níveis séricos de creatinina | Câncer de mama avançado RH-positivo, HER2-negativo, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial |
| Rituximabe | Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno de superfície de células B CD20 | Quando administrado por via intravenosa, é captado por linfócitos B e em seguida degradado em todo o corpo por proteólise, com meia-vida sérica de ampla variação, de 11 a 105 h (média de 60 h), com a primeira dose; não há excreção considerável deste polipeptídio | Febre, calafrios e mal-estar são comuns durante a administração, até mesmo com a pré-medicação com paracetamol e difenidramina; outros sintomas relacionados à infusão incluem náuseas, vômitos, ruborização, urticária, angioedema, hipotensão, dispneia, broncospasmo, fadiga, cefaleia, rinite e dor nos locais de doença; estes sinais/sintomas em geral são autolimitados, melhoram com a | Linfomas de células B, CD20-positivos, de grau baixo ou foliculares, com recaída ou refratários |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | redução da velocidade da infusão e desaparecem após a infusão; mielossupressão de curta duração, dor abdominal e mialgia são incomuns; arritmias e angina de peito são raras | |
| Romidepsina | Inibidor (HDAC) | Monitorar cuidadosamente TP e RNI em pacientes que fazem uso concomitante de derivados cumarínicos; inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações de pralatrexato e devem ser evitados; indutores potentes de CY3A4 podem diminuir as concentrações de pralatrexato e devem ser evitados | As reações adversas mais comuns foram neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, infecções, náuseas, fadiga, vômitos, anorexia, anemia, e alterações da onda T ao ECG | Tratamento de LCCT ou periférico em pacientes que receberam no mínimo uma terapia sistêmica anterior |
| Rucaparibe | Inibe as isoformas da enzima poli (ADP-ribose) polimerase essenciais para o reparo do DNA; aumento da morte celular em tumores com deficiência na via de reparo de BRCA1/2 | Metabolizado por CYP2D6 no fígado | Fadiga e tontura; erupção cutânea; aumento do colesterol; náuseas, constipação intestinal; diarreia; supressão ao hemograma; elevação das provas de função hepática; elevação dos níveis séricos de creatinina; fraqueza; dispneia; febre | Câncer ovariano avançado com mutações de BRCA (linhagem germinativa ou somática) detectadas por exame diagnóstico aprovado pela FDA como terapia de terceira linha |
| Ruxolitinibe | Inibidor da sinalização da quinase de JAK | Com ou sem alimentos; reduzir a dose em 50% com inibidores fortes de CYP3A, comprometimento | Trombocitopenia, anemia, hematomas, tontura, cefaleia | Mielofibrose de risco intermediário ou alto |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | renal ou hepático moderado | | |
| Sacituzumabe govitecana | Conjugado de anticorpo direcionado para Trop-2 e inibidor de topoisomerase | Indivíduos que são homozigotos para o alelo uridina difosfato-glicuronosil transferase 1A1 (UGT1A1)*28 correm risco aumentado de neutropenia | Neutropenia, diarreia grave, reações de hipersensitividade, náuseas, vômitos, anemia, alopecia, constipação intestinal, erupção cutânea, dor abdominal | Câncer de mama metastático triplo-negativo apesar de pelo menos 2 terapias prévias |
| Selinexor | Inibidor de exportação nuclear | 95% de ligação ás proteínas séricas; metabolizado pelo fígado | Trombocitopenia, neutropenia, efeitos tóxicos gastrointestinais, hiponatremia, infecção grave, neurotoxicidade | Combinado com dexametasona para recidiva de mieloma múltiplo ou para mieloma múltiplo refratário apesar de pelo menos 4 terapias prévias; ou linfoma de células B grandes difuso refratário, inclusive doença oriunda de linfoma folicular, após pelo menos 2 linhas de terapia sistêmica |
| Sipuleucel-T | Vacina autóloga | Não foram realizados estudos | Calafrios, fadiga, febre, dorsalgia, náuseas, dor articular e cefaleia | Câncer de próstata resistente à castração metastático (refratário a hormônios) |
| Sonidegibe | Inibidor da via Hedgehog que se liga e inibe a *Smoothened*, uma proteína transmembrana essencial para a sinalização de Hedgehog | Metabolizado no fígado por CYP3A | Fadiga; alopecia; hiperglicemia; provas de função hepática anormais; anemia; elevação dos níveis de CPK, dor muscular; elevação dos níveis séricos de creatinina | Carcinoma basocelular localmente avançado recidivante após cirurgia ou radioterapia |
| Sorafenibe | Inibidor oral que interage com | Metabolizado no fígado; o fármaco | Toxicidade cutânea com síndrome mão- | Carcinoma de células renais |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | múltiplas quinases intracelulares (CRAD, BRAF) e de superfície celular (KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-2 e PDGRF); pode inibir a angiogênese | e os metabólitos são excretados primariamente nas fezes | pé; náuseas, vômitos, anorexia, diarreia; astenia, dor, artralgias; hipertensão arterial; eventos de sangramento, especialmente em pacientes anticoagulados; isquemia cardíaca; mielossupressão | avançado |
| Talimogeno laerparepeveque | Herpes-vírus simples 1 (HSV-1) atenuado oncolítico; o GM-CSF derivado do vírus ativa a resposta imune antitumoral | Nenhum ajuste da dose para a disfunção renal ou hepática | Fadiga; calafrios; náuseas; dor no local de injeção; mialgias; manifestações gripais; febre | Melanoma não ressecável |
| Talazoparibe | Inibidor de PARP | Reduzir a dose em caso de insuficiência renal moderada (clearance de creatinina 30 a 59 mL/min) | Síndrome mielodisplásica, LMA, mielossupressão, náuseas, cefaleia, vômitos, alopecia, diarreia | Câncer de mama metastático ou localmente avançado HER2 negative e mutação BRCA de linhagem germinativa |
| Tamoxifeno | Antiestrogênio não esteroide; efeitos citostáticos sobre células malignas dependentes e não dependentes de estrogênio | Apresenta boa biodisponibilidade oral, é metabolizado no fígado, e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 7 dias; nem o tamoxifeno nem o seu metabólito principal são encontrados na bile ou na urina | Geralmente é muito bem tolerado; os sinais/sintomas constitucionais são os mais prevalentes e geralmente dose-limitantes; fogachos, sudorese, alterações do humor, ganho ou perda de peso e desconforto epigástrico são os mais comuns; náuseas, vômitos, diarreia e constipação intestinal são menos comuns; alterações menstruais, | Aprovado para o tratamento do câncer de mama, em geral em pacientes na pós-menopausa ou naquelas com tumores RE+; a mesma dose foi aprovada pela FDA para quimioprevenção do câncer de mama em indivíduos de alto risco; doses mais altas são utilizadas para o melanoma e o câncer pancreático |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | incluindo sangramento vaginal significativo, são incomuns; tromboembolismo venoso, mielossupressão e retinopatia são raros | |
| Tazemetostat | Inibidor de metiltransferase | Evitar uso concomitante de inibidores moderados e fortes de CYP3A e indutores moderados e fortes de CYP3A | Fadiga, náuseas, vômitos, constipação intestinal, infecção das vias respiratórias superiores, dor musculoesquelética, dor abdominal | Sarcoma epitelioide metastático ou localmente avançado não ressecável, recidiva de linfoma folicular ou linfoma folicular refratário com uma mutação EZH2 ou sem opções terapêuticas alternativas |
| Temozolomida | Alquilante atípico (metilador do DNA semisseletivo), que compartilha o mesmo metabólito ativo da dacarbazina, MTIC, mas, diferentemente da dacarbazina, é espontaneamente convertido em MTIC e também penetra na barreira hematencefálica de modo efetivo | Apresenta boa biodisponibilidade, intensificada pelo jejum; após a absorção até a corrente sanguínea, é espontaneamente convertida na metade ativa MTIC; as concentrações plasmáticas máximas ocorrem em aproximadamente 1 h; a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,8 h; o fármaco precursor, MTIC e outros metabólitos são eliminados na urina | A mielossupressão é esperada e dose-limitante; pode ser cumulativa; as náuseas são comuns, mas em geral leves e tratáveis; cefaleia e fadiga são comuns; erupção cutânea ou outras reações cutâneas são incomuns; as infecções são comuns nesta população, e algumas provavelmente são causadas pela imunossupressão que sabidamente ocorre com a temozolomida | Aprovada p tratament astrocitor de grau a recidivant comumen utilizada p outros gli e também o melano metastáti |
| Tensirolimo | Inibidor de mTOR | O pré-tratamento | Hipersensibilidade/reações | Carcinoma |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | com anti-histamínico é recomendado; a redução da dose é necessária em pacientes com comprometimento hepático leve; indutores fortes de CYP3A4/5 e inibidores de CYP3A4 podem afetar as concentrações do metabólito primário, sirolimo; se não puderem ser utilizadas alternativas, são recomendadas modificações da dose | à infusão (incluindo algumas com risco à vida e fatais raras) podem ocorrer precocemente na primeira infusão; os pacientes devem ser monitorados durante toda a infusão; monitorar sinais/sintomas ou alterações radiográficas de DPI; se houver suspeita de DPI, descontinuar o fármaco e considerar o uso de corticosteroides e/ou antibióticos; pode ocorrer perfuração intestinal; investigar imediatamente se ocorrerem febre, dor abdominal, eliminação de fezes com sangue e/ou abdome agudo; é mais provável que pacientes idosos apresentem determinadas reações adversas, incluindo diarreia, edema e pneumonia | células re avançado |
| Tisagenlecleucel | Imunoterapia celular anti-CD19 CAR-T | Sem contraindicações | Síndrome de liberação de citocinas; neurotoxicidade | LLA do tipo precursor células B refratário terapia pr |
| Topotecana, hicamptamina | Molécula de camptotecina semissintética; inibidora da topoisomerase I, que é necessária para a transcrição e a replicação pelas células | Após administração por via intravenosa, não é substancialmente metabolizado, e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 3 h; uma parte significativa do fármaco é excretada inalterada na urina | A mielossupressão, especialmente leucopenia, é esperada e dose-limitante; a trombocitopenia e a anemia são comuns, mas leves; náuseas, vômitos e diarreia são comuns, mas geralmente não graves; cefaleia, febre, fadiga, anorexia, mal-estar e elevação das provas de função hepática também são comuns; hipertensão arterial, taquicardia, urticária, insuficiência renal, hematúria, neuropatia e mucosite são incomuns | Aprovada p FDA para tratament carcinom ovariano refratário recaída, câncer de pulmão d pequenas células; também utilizado leucemia mieloides |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trabectedina | Agente alquilante que se liga à fenda menor dos adutos produtores do DNA | Evitar inibidores ou indutores fortes de CYP3A | Sepse neutropênica; rabdomiólise; hepatotoxicidade; cardiotoxicidade; lesão fetal | Lipossarco não resse ou metas ou liomiossa após tera com antracicli anterior |
| Trametinibe | Inibidor seletivo da quinase extracelular ativada por mitógeno (MEK) 1 e 2; diminui a proliferação celular; a combinação com inibidores de BRAF aumenta a inibição da via de MAPK | Desacetilado e glicuronidado no fígado; nenhum ajuste da dose para a disfunção renal ou hepática leve | Cardiovascular (hipertensão arterial, diminuição da FEVE); erupção cutânea acneiforme e eritrodisestesia palmoplantar; diarreia; anemia; edema periférico | Melanoma avançado em pacientes com mutações de BRAF V600E ou V600K, isoladamente ou em combinação com dabrafenibe; CPNPC metastático com mutação de BRAF V600E, em combinação com dabrafenibe |
| Trastuzumabe | Anticorpo monoclonal de camundongos humanizado e geneticamente modificado, direcionado contra receptores do fator de crescimento HER2/neu, que é superexpressado em muitos carcinomas de mama invasivos; o mecanismo de ação para a atividade clínica no câncer de mama é desconhecido, mas pode ser a lise celular mediada pelo complemento, a | Estudos da ligação demonstram forte ligação às células que expressam excessivamente as moléculas de HER2/neu; sabe-se muito pouco a mais a respeito da distribuição e dos destinos metabólicos desta molécula; a meia-vida deve ser muito curta, com distribuição mínima fora do compartimento vascular e depuração mínima pelos rins ou pelo fígado (semelhante a outros agentes monoclonais) | As toxicidades comuns incluem febre aguda, calafrios, náuseas, vômitos e cefaleia; parece agravar leucopenia, anemia e diarreia quando administrado com a quimioterapia, em comparação à quimioterapia isoladamente; além disso, o trastuzumabe pode apresentar cardiotoxicidade aguda incomum, que pode ser adicional à cardiotoxicidade induzida pela antraciclina mais comum; portanto, o uso de trastuzumabe com | Aprovado para o câncer de mama metastático ou localmente avançado com expressão excessiva de HER2/neu; demonstrou benefício clínico como agente único e em conjunto com quimioterapia à base de paclitaxel; também aprovado pela FDA para câncer gástrico |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ou a indução da apoptose | | doxorrubicina não é indicado pela FDA | |
| Trifluridina e tipiracil | Inibidor metabólico de nucleosídios, junto com inibidor da timidina fosforilase | Administrar nos primeiros 60 min após a alimentação | Mielossupressão grave; lesão fetal; anemia; astenia/fadiga; náuseas, diarreia; pirexia | Câncer colorretal metastático após terapia anterior com fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, anti-VEGF biológico, e se RAS do tipo selvagem, anti-EGFR |
| Trióxido de arsênico | Agente de diferenciação arsenical inédito | A meia-vida deste composto não é conhecida; é metilado no fígado e eliminado na urina | A “síndrome de diferenciação” é dose-limitante e inclui leucocitose, febre, dispneia, dor torácica, taquicardia, hipoxia e algumas vezes morte; os corticosteroides parecem ser benéficos nessa síndrome; prolongamento do intervalo QT é comum; os efeitos adversos comuns incluem erupção cutânea, prurido, cefaleia, artralgias, ansiedade, sangramento, náuseas e vômitos; toxicidade hepática e renal são incomuns | Recaída de leucemia promielocítica aguda |
| Tucatinibe | Inibidor de HER2 tirosinoquinase | Evitar indutores fortes de CYP3A, indutores moderados de CYP2C8, inibidores fortes de CYP2C8, substratos de CYP3A e P-gp | Diarreia, hepatotoxicidade | Em combinação com trastuzumabe e capecitabina para câncer de mama HER2-positivo metastático ou |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | não ressecável avançado apesar de outros esquemas anti-HER2 |
| Vandetanibe | Inibidor de quinases | O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 conhecidos pode reduzir os níveis do vandetanibe e deve ser evitado. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi demonstrada com vandetanibe e o inibidor potente de CYP3A4 itraconazol. A administração de vandetanibe com agentes que possam prolongar o intervalo QT deve ser evitada. No total, 18% dos pacientes com câncer de tireoide medular tratados tinham 65 anos ou mais, e 3% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na segurança e na eficácia entre os pacientes idosos e os mais jovens. Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para os pacientes com mais de 65 anos. Existem dados limitados para os pacientes com mais de 75 anos. Os dados limitados em relação ao comprometimento renal ou hepático | Prolongamento do intervalo QT: foi relatada morte súbita. Monitorar o ECG e os níveis séricos de potássio, cálcio, magnésio e TSH no período basal, em 2 a 4 semanas e em 8 a 12 semanas após o início do tratamento, e posteriormente a cada 3 meses e após os ajustes da dose. Reduzir a dose conforme apropriado. Foi observada síndrome de Stevens-Johnson, que resultou em morte. Reações cutâneas graves podem motivar a descontinuação permanente do fármaco. Foi relatada doença pulmonar intersticial que resultou em morte. Interromper a administração e investigar dispneia, tosse e febre inexplicadas. Devem ser adotadas as medidas adequadas para a DPI. Foram observados eventos cerebrovasculares isquêmicos, hemorragia, insuficiência cardíaca, diarreia, hipotireoidismo, hipertensão arterial, | Câncer de tireoide não ressecável localmente avançado ou metastático |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | apontam para reduções da dose | e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Outros eventos adversos comuns: diarreia, erupção cutânea, acne, náuseas, hipertensão arterial, cefaleia, fadiga, infecções nas vias respiratórias superiores, diminuição do apetite e dor abdominal. As anormalidades laboratoriais mais comuns foram diminuição de cálcio, aumento de ALT e diminuição da glicose | |
| Vemurafenibe | Inibe V600E da serino-treonina e outras quinases | Administrar com ou sem alimento; inibe CYP1A2, 2D6; intensifica CYP3A | Provoca carcinoma espinocelular cutâneo, reações de hipersensibilidade e dermatológicas, prolongamento do intervalo QT, anormalidades laboratoriais hepáticas | Melanoma BRAF+ metastático |
| Venetoclax | Inibidor de Bcl-2 | Administrar com refeição e água; profilaxia para a síndrome de lise tumoral com agentes anti-hiperuricêmicos e hidratação adequada; não utilizar inibidores fortes de CYP3A no início e durante a fase de produção | Síndrome de lise tumoral; neutropenia; lesão fetal; diarreia, náuseas; infecção das vias respiratórias superiores | LCC com deleção de 17p, de acordo com exame aprovado pela FDA, após pelo menos uma terapia anterior |
| Vinorelbina, 5′-noranidro-vimblastina, NVB | Alcaloide da vinca semissintético; inibidor da polimerização da tubulina e, | Metabolizada pelo fígado e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 24 h; a excreção | É um vesicante leve, que exige precauções contra extravasamento; a mielossupressão, principalmente | Aprovada para o tratamento do câncer de mama metastático com recaída e |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | assim, da mitose; específico da fase G2 | predominantemente biliar | leucopenia, é esperada e dose-limitante; náuseas e vômitos significativos são incomuns; neurotoxicidade na forma de neuropatia é menos comum e mais leve do que aquela observada com a vincristina; foi relatada dor tumoral durante a administração; reações agudas, tais como dispneia, dor torácica e sibilos ocorreram durante a administração e podem ser prevenidas por pré-medicação com corticosteroides | para o CPNPC como um agente único ou combinado com um agente à base de platina |
| Vismodegibe | Inibidor da via Hedgehog | A segurança e a efetividade não foram estabelecidas em caso de comprometimento hepático ou renal; a absorção é saturável, conforme evidenciado pela ausência de aumento proporcional à dose na exposição após uma dose única de 270 mg ou 540 mg de vismodegibe; pode ser administrado sem relação com as refeições, em virtude de a exposição sistêmica ao vismodegibe em equilíbrio dinâmico não ser afetada pelo alimento | As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 10%) são espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga, náuseas, diarreia, diminuição do apetite, constipação intestinal, artralgias, vômitos e ageusia. Aconselhar os pacientes a não doarem sangue ou hemoderivados enquanto receberem vismodegibe e por, no mínimo, 7 meses após a última dose | Carcinoma basocelular metastático, ou carcinoma basocelular localmente avançado, que recidivou após cirurgia ou em pacientes que não sejam candidatos à cirurgia, e que não sejam candidatos à radioterapia |
| Vorinostate | Inibidor da histona | Glicuronidação hepática; reduzir a | Mielossupressão; fadiga e tontura; | Linfoma de células T |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | deacetilase (HDACs 1, 2, 3 e 6); resulta em alteração da estrutura da cromatina e da ligação ao fator de transcrição | dose em caso de disfunção hepática | náuseas e diarreia; hiperglicemia; prolongamento do intervalo QTc; eventos tromboembólicos | cutâneas |

*A lista completa de todos os agentes aprovados pela FDA encontra-se *online* na e-Tabela 169.1.

AUC = área sob a curva; TAMO = transplante autólogo de medula óssea; AC = fase acelerada; LLA = linfoma linfoblástico agudo; ALT = alanina aminotransferase; LMA = leucemia mieloide aguda; AST = aspartato aminotransferase; CM = câncer de mama; LMC = leucemia mieloide crônica; LLC = leucemia linfocítica crônica; SNC = sistema nervoso central; LCCT = linfoma cutâneo de células T; ALTC-4 = antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos; SG5 = soro glicosado a 5%; dATP = trifosfato de desoxiadenosina; DMHHT = dimetil-homo-harringtonina; TVP = trombose venosa profunda; ECG = eletrocardiograma; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; RE = receptor de estrogênio; FDA = Food and Drug Administration; 5-FU = 5-fluoruracila; FSH = hormônio foliculoestimulante; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; G-CSF = fator de estimulação de colônia de granulócitos; GGT = gamaglutamiltransferase; GI = gastrintestinal; GIST = tumor estromal gastrintestinal; GM-CSF = fator de estimulação de colônia de granulócitos-macrófagos; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofinas; HDAC = histona desacetilase; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HMM = hexametil melamina; TRH = terapia de reposição hormonal; CTH = célula-tronco hematopoética; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IFN = interferona; IL = interleucina; DPI = doença pulmonar intersticial; IM = intramuscular; RNI = razão normalizada internacional; IV = intravenosa(o); LH = hormônio luteinizante; LHRH = hormônio de liberação do hormônio luteinizante; SMD = síndrome mielodisplásica; MOPP = mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona; MTIC = 5-(3-etiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida; mTOR = alvo da rapamicina em mamíferos; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; CPNPC = câncer de pulmão de não pequenas células; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; EP = embolia pulmonar; PgP = glicoproteína P; TNEP = tumor neuroendócrino progressivo; PARP = poli (ADP-ribose) polimerase; PD-L1 = ligante 1 de morte programada; VO = via oral; TP = tempo de protrombina; CCR = carcinoma de células renais; RANK = receptor ativador de fator nuclear κB; SC = subcutânea(o); CPPC = câncer de pulmão de pequenas células; ASCG = astrocitoma subependimário de células gigantes; CET = [complexo da] esclerose tuberosa; TNF = fator de necrose tumoral; LSN = limite superior da normalidade; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular. Conforme indicado ao longo deste capítulo, houve uma aceleração no ritmo das aprovações de novos fármacos e novas indicações. As informações atualizadas devem ser verificadas no *website* da FDA (www.fda.gov/drugs) ou de outras fontes com autoridade. (Adaptada e atualizada de Collins, J.M. Cancer pharmacology. In: Niederhuber, JE, Armitage, JO, Doroshow, JH, Kaslan, MB, and Tepper JE, editors. *Abeloff's clinical oncology.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingston; 2014.)

## Estadiamento e avaliação multidisciplinar

Após o estabelecimento de um diagnóstico tecidual, em seguida ocorre o estadiamento, para determinar a extensão da doença. O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer é considerado o padrão nos EUA e é baseado no sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase), que tem uma base anatômica e patológica. A abordagem para o estadiamento, a partir de uma perspectiva clínica, depende do tipo de câncer, mas comumente inclui exames de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), cintilografia e, cada vez mais, tomografia com emissão de pósitrons (PET) e PET-TC.[1c]. Estes exames são suplementados por perfis hematológicos e bioquímicos de rotina, marcadores tumorais e caracterização molecular (quando apropriado) e, em alguns casos, aspiração e biopsia de medula óssea.

O objetivo do estadiamento tumoral é definir a extensão da doença de um paciente. O estágio tumoral fornece informações prognósticas críticas, que informarão a abordagem terapêutica mais apropriada. O estadiamento exato envolve a definição da magnitude do tumor, determinada por procedimentos de imagem, bem como a confirmação dos limites patológicos da disseminação da doença dos tecidos removidos na cirurgia. Essencialmente, para a maior parte dos pacientes com tumores sólidos, o estágio tumoral estabelecerá se o tratamento será enfocado em um padrão de malignidade local (geralmente confinado em um órgão), regional, ou disseminado e poderá determinar se o desfecho esperado da terapia é curativo ou paliativo. Por outro lado, as malignidades hematopoéticas com frequência já estão disseminadas por ocasião do diagnóstico e demandam seus próprios classificadores prognósticos.

O foco do estadiamento é identificar possíveis locais de metástases e estabelecer as lesões indicadoras com as quais a terapia será monitorada. Para a maior parte dos tumores sólidos, a TC atende aos dois objetivos; entretanto, em alguns casos, outras modalidades de imagem são mais apropriadas para o monitoramento terapêutico (p. ex., RM quando for provável haver metástases no sistema nervoso central [SNC] [p. ex., câncer de pulmão de pequenas células], ou PET/TC combinadas para estabelecer que determinada lesão provavelmente for metabolicamente ativa e maligna, ou em doenças nas quais as respostas metabólicas iniciais ao tratamento possam

ser confirmadas [tal como para os tumores estromais gastrintestinais]). Em pacientes com doença avançada estabelecida, as lesões indicadoras para o monitoramento terapêutico devem ser cuidadosamente escolhidas antes do início do tratamento, devem ser bem documentadas no registro médico, e devem ser avaliadas com a frequência mínima dos procedimentos de imagem necessários para um acompanhamento exato, consistente com a prática clínica baseada em evidências ou com o protocolo clínico no qual o paciente é inserido.

O oncologista clínico consultado com frequência pode ser assistido por um conselho local sobre tumores composto por outros oncologistas clínicos, cirúrgicos e radioterapeutas, patologistas, radiologistas e membros da equipe de cuidados do câncer (enfermeiros de oncologia, assistentes sociais e especialistas em cuidados paliativos). Em tal ambiente multidisciplinar, o prognóstico geral do paciente poderá ser revisado e poderão ser consideradas alternativas para os cuidados, incluindo terapia padrão, possíveis estudos clínicos, uma segunda opinião, ou ausência de tratamento. O desfecho dessa avaliação é, em geral, visto pelos pacientes e pelas famílias como um componente importante no desenvolvimento coordenado de um plano geral para os procedimentos diagnósticos adicionais ou para a terapia. Finalmente, muitos oncologistas participam ativamente em estudos clínicos, que disponibilizam fármacos em investigação ou outros procedimentos em investigação para os pacientes, ou eles podem sugerir o encaminhamento para um centro de cuidados terciários do câncer, no qual estudos clínicos específicos da doença ou definidos em termos moleculares estão disponíveis.

## TRATAMENTO

### Plano terapêutico

#### Intenção do tratamento

Com base na avaliação multidisciplinar de um paciente com estágio determinado com acurácia, deve ser possível definir se a intenção do tratamento é curativa ou paliativa. Seja isto realizado ou não durante uma conferência sobre o caso com um conselho formal ou multidisciplinar sobre tumores, deve-se ter clareza a respeito da escolha específica das opções terapêuticas (e de seus possíveis riscos e benefícios, dos objetivos gerais e das alternativas) quando consideradas no contexto dos desejos do paciente e da família. Isto é particularmente verdadeiro quando os efeitos colaterais do tratamento são substanciais (tal como para o manejo multidisciplinar do câncer de pulmão de não pequenas células ou do câncer esofágico). Para os cânceres passíveis de cirurgia, a ressecção com frequência é uma alternativa inicial, se o paciente for um candidato adequado para a anestesia e de outro modo estiver em uma condição aceitável em termos de comorbidades (Capítulos 403 e 404). A determinação da pontuação do desempenho do paciente (Tabela 169.1) é um meio simples para avaliar a capacidade funcional. Se a expectativa de vida for limitada ou se o paciente não for um bom candidato para a cirurgia, abordagens mais limitadas para a radioterapia ou terapia sistêmica paliativa podem ser adequadas. Atualmente existem dados substanciais sugerindo que a extensão da cirurgia necessária para um desfecho ideal a longo prazo pode ser reduzida, para determinados tumores sólidos, por meio do uso da quimioterapia pré-cirúrgica, assim denominada “neoadjuvante”, com frequência como parte de uma abordagem “poupadora de órgãos”. Tratamentos multimodalidades concomitantes ou sequenciais também apresentam o potencial de produzir remissões livres de doença a longo prazo. Quando os melhores desfechos terapêuticos exigem as habilidades combinadas de oncologistas cirúrgicos, radioterapeutas e clínicos, a necessidade de coordenação dos cuidados entre diversos especialistas se torna primordial e é crítico o uso de regimes de tratamento predefinidos.

#### Paradigma terapêutico e índice terapêutico

O paradigma terapêutico na oncologia, ainda que ainda seja direcionado à melhora do modelo de cuidados multidisciplinares, começou a se transformar, a partir daquele enfocado na administração dos tratamentos na “dose máxima tolerada” para os tecidos normais, em uma terapia que é personalizada com base tanto nas características moleculares do tumor do paciente, quanto nas características de qualquer linhagem germinativa individual que possa modificar a tolerância ao tratamento (Capítulo 171). Com base na rápida expansão da nossa compreensão das mutações somáticas nas malignidades humanas e na capacidade de produzir moléculas terapêuticas que

possam ter por alvo defeitos específicos no reparo do DNA tumoral, na sinalização de fatores do crescimento, no balanço energético ou na imunocompetência, por exemplo, a abordagem atualmente em desenvolvimento para a terapêutica anticâncer envolve o emprego de marcadores moleculares preditivos (*biomarcadores*) para orientar todas as modalidades de cuidados do câncer para o benefício de pacientes com câncer únicos. Portanto, atualmente o foco dos oncologistas está na elaboração de tratamentos que possam ser administrados com alto índice terapêutico, definido como a comparação da quantidade de tratamento que é efetiva com a quantidade que causa toxicidade. Nesta era da medicina anticâncer de precisão, o objetivo da terapia anticâncer é minimizar a toxicidade tecidual normal ao mesmo tempo que se preserva a qualidade de vida por meio do avanço das terapias ou dos procedimentos que têm por alvo somente dependências moleculares específicas nos tumores.

## Terapia cirúrgica

A cirurgia é utilizada para realizar a biopsia de uma lesão suspeita, remover o tumor primário, realizar desvios em obstruções, proporcionar a paliação, e prevenir cânceres em pacientes de risco muito alto em virtude de predisposições ou estados inflamatórios crônicos. O estadiamento cirúrgico também estabelece a extensão da doença. Por exemplo, as pacientes com câncer ovariano (Capítulo 189) se beneficiam da técnica de *debulking* cirúrgico para remover toda a doença visível, deixando um tumor residual mínimo, um processo que pode intensificar a eficácia do tratamento sistêmico. A inserção de um dispositivo de acesso venoso no momento da cirurgia, se considerada proativamente, pode eliminar a necessidade de uma segunda anestesia cirúrgica.

A mastectomia bilateral para a redução do risco e a salpingo-ooforectomia para a redução do risco são opções para a prevenção primária dos cânceres de mama e ovariano em indivíduos que sejam geneticamente predispostos a estas malignidades. Embora estas operações proporcionem eficácia considerável em termos de prevenção contra o câncer, podem estar associadas a efeitos adversos físicos e psicossexuais profundos. As decisões sobre o prosseguimento com a referida cirurgia para a redução do risco são complexas e emocionalmente onerosas. As pacientes necessitam de informações claramente compreensíveis e aconselhamento, bem como de tempo e apoio adequados para pensar a respeito de suas opções.[2]

A cirurgia permanece o método mais comum para a cura dos cânceres localizados, tais como o câncer de mama (Capítulo 188), o câncer colorretal (Capítulo 184) e o câncer de pulmão (Capítulo 182), mas é limitada pela localização do tumor, pela sua extensão e pelas metástases a distância. Até mesmo se um tumor não puder ser removido, a biopsia cirúrgica proporciona a confirmação do diagnóstico e tecidos adicionais para a análise molecular. Ocasionalmente, uma lesão obstrutiva pode ser desviada para proporcionar a paliação.

Em casos específicos, quando o tumor primário tiver sido controlado, a remoção de metástase única (metastasectomia) pode resultar em sobrevida a longo prazo; um exemplo é a ressecção de metástase hepática solitária observada no momento da colectomia para o câncer colorretal. Diversas técnicas cirúrgicas, tais como a ablação com radiofrequência ou crioablação, também podem ser utilizadas para o tratamento das metástases hepáticas em pacientes cuidadosamente selecionados. A quimioterapia adjuvante com frequência é administrada após a cirurgia, nesta situação, para o tratamento das metástases microscópicas.

A aplicação cuidadosa da cirurgia reconstrutora após um procedimento desfigurante é crítica para o bem-estar físico e emocional a longo prazo. Exemplos incluem a reconstrução mamária pós-mastectomia (Capítulo 188) e os procedimentos de cirurgia plástica para corrigir deformidades após a cirurgia de cabeça e pescoço (Capítulo 181).

## Radioterapia

A radiação ionizante (Capítulo 17) pode ser administrada com o uso de feixes de raios de alta energia, conhecida como *teleterapia*, por meio de um acelerador linear; por meio de braquiterapia, com a aplicação de implantes, sementes, fios ou placas radioativos selados; e pela via intravenosa com o uso de radioisótopos, seja diretamente ou ligados a anticorpos ou outras moléculas-alvo. A

radiação interage com as moléculas de água para induzir as espécies de radicais livres, incluindo radicais hidroxila, que lesionam o DNA, as proteínas e as membranas lipídicas, levando à morte celular. Assim como a quimioterapia, a radioterapia é mais efetiva contra as células em divisão rápida, que são bem oxigenadas. A lesão do DNA induzida pela radiação também pode aumentar a sensibilidade à quimioterapia ou à imunoterapia.

A utilidade da radioterapia é limitada pela extensão da doença não aparente fora de um campo de tratamento local, pela localização de tumores próximos a estruturas normais que devem ser preservadas e pela presença de metástases a distância. A tolerância dos tecidos normais, que varia entre os diferentes órgãos e tecidos, com frequência previne o uso de doses de radiação que poderiam erradicar os cânceres de modo uniforme. A radioterapia também é limitada pela hipoxia tumoral: tumores grandes e volumosos com frequência são relativamente resistentes à radiação, enquanto os tumores bem oxigenados podem ser tratados mais efetivamente com doses mais baixas. Além das toxicidades agudas relacionadas à radiação (ver Capítulo 17), os efeitos tardios da radioterapia incluem segundas malignidades, tais como os cânceres de mama que podem ocorrer décadas após a administração em campos de radiação torácica durante o tratamento curativo para a doença de Hodgkin.

A radioterapia pode ser utilizada como um tratamento primário, como parte da terapia multimodalidades, na condição adjuvante, e para a paliação. Como modalidade única, a radioterapia pode ser curativa para malignidades em estágio inicial, como câncer laríngeo (Capítulo 181), câncer cervical (Capítulo 189) e câncer de próstata (Capítulo 191). A cirurgia de conservação das mamas (Capítulo 188) requer o uso da radiação para o tratamento do câncer remanescente. Técnicas de irradiação parcial, que utilizam o planejamento tridimensional com radiação com feixe externo, foram desenvolvidas recentemente e são utilizadas em pacientes selecionadas com cânceres de mama adequadamente localizados e dimensionados. Para o câncer de próstata localizado (Capítulo 191), sementes de ouro ou paládio radioativas implantadas oferecem uma alternativa para a cirurgia ou a radioterapia com feixe externo em determinados pacientes.

Técnicas mais recentes, tais como a radioterapia com intensidade modulada (IMRT), permitem a individualização mais exata da dose para o alvo, desta maneira reduzindo a lesão dos tecidos adjacentes normais. A radioterapia estereotática ou técnicas de *gamma knife* possibilitam o tratamento de tumores cerebrais primários ou metastáticos (Capítulo 180) que medem até 3 cm com acurácia intensificada, minimizando a lesão do tecido cerebral normal. Uma abordagem análoga pode auxiliar os pacientes cujo tumor primário tenha sido controlado e que apresentam uma quantidade limitada de lesões metastáticas.[2b] O tratamento à base de partículas com prótons teve seu uso expandido, em particular para o câncer de próstata em estágio limitado, com base no potencial de administrar localmente doses de radiação mais altas. Entretanto, não existem estudos randomizados que demonstrem a sua superioridade sobre outras abordagens que utilizam técnicas de computação para melhorar a especificidade da administração da radiação (tal como IMRT); ele também é utilizado para alguns melanomas uveais, tumores da base do crânio e algumas malignidades pediátricas.

A radiação paliativa com dose baixa a moderada é utilizada para a melhora do câncer sintomático quando a cura deixa de ser o objetivo. Por exemplo, a radioterapia pode melhorar os sintomas de metástases cerebrais (Capítulo 180), aliviar a dor das lesões ósseas, liberar algumas lesões obstrutivas, e por vezes melhorar a hemoptise causada pelo câncer de pulmão (Capítulo 182) ou o sangramento de malignidade ginecológica (Capítulo 189). Os radioisótopos de samário, estrôncio ou rádio, que têm tropismo ósseo, podem aliviar a dor das metástases ósseas no câncer de próstata (Capítulo 191) ou no câncer de mama (Capítulo 188).

## Terapia sistêmica

### Farmacologia do câncer

#### *Princípios*

O objetivo fundamental da farmacologia anticâncer é o desenvolvimento de tratamentos que possam ser compatíveis com a sensibilidade intrínseca dos tumores específicos e que possam ser

administrados em concentrações que afetem o alvo molecular de interesse com um índice terapêutico aceitável. Três propriedades de todos os agentes terapêuticos anticâncer são a base da sua utilidade clínica: (1) farmacogenética do fármaco (como a linhagem germinativa ou a expressão somática dos genes alteram a toxicidade do tecido normal ou a eficácia antitumoral); (2) ação do fármaco (farmacodinâmica, ou o que o fármaco causa no tumor/corpo); e (3) administração do fármaco (farmacocinética, ou o que o corpo causa no fármaco).

***Farmacogenética***

A farmacogenética, o estudo das diferenças interindividuais hereditárias na disposição e nos efeitos do fármaco, é importante na terapia anticâncer, uma vez que os polimorfismos genéticos nas enzimas de metabolização dos fármacos podem ser responsáveis por variações na eficácia e na toxicidade observadas com muitos agentes quimioterápicos. Os fármacos potencialmente afetados pelos polimorfismos identificados até o momento incluem tiopurinas, 5-fluoruracila, irinotecano, taxanos e os agentes à base de platina (platinantes). Em pacientes que sejam heterozigotos ou homozigotos em relação às deficiências nas enzimas metabolizantes, a toxicidade pode ser intensificada de modo dramático. Exames em relação às variações farmacogenéticas que predizem a alteração da tolerância dos tecidos normais estão atualmente disponíveis para as tiopurinas e o irinotecano.

***Alvos moleculares e farmacodinâmica***

O exame diagnóstico molecular para prever a atividade antitumoral da terapia hormonal e anti-HER2 tem sido parte da prática oncológica de rotina durante as últimas duas décadas, mas no passado recente testemunhou um aumento marcante no uso de exames diagnósticos moleculares no desenvolvimento de fármacos anticâncer e consequente aumento na quantidade de agentes anticâncer com alvo molecular e imunoterapêuticos, que são prescritos somente após a demonstração de anormalidades moleculares específicas (preditivas da resposta) nos tecidos de tumores primários ou metastáticos.[3] Exemplos dos referidos pares diagnóstico/fármaco incluem a mutação BCR-ABL prototípica na leucemia mieloide crônica e imatinibe; mutações do EGFR em adenocarcinomas de pulmão e erlotinibe; translocações da ALK tirosinoquinase em adenocarcinomas de pulmão e crizotinibe; e mutações $BRAF^{V600E}$ no melanoma e vemurafenibe e mutações de KRAS em vários tumores sólidos.[3b] Os alvos moleculares também podem envolver a expressão de genes de reparo incompatíveis e inibidores de pontos de controle imunológico. Avanços recentes no processo de descoberta de fármacos anticâncer, ainda mais, tiveram por foco demonstrar o envolvimento de alvos moleculares presumidos de ação dos fármacos inicialmente no processo de desenvolvimento (p. ex., evidências de inibição enzimática, desfosforilação proteica ou lesão do DNA), como a primeira etapa em direção à implementação de um exame molecular preditivo em relação ao fármaco na prática clínica.

***Farmacocinética e administração do fármaco***

A seleção da dose na oncologia é uma questão crítica, primariamente em virtude de os agentes anticâncer estarem situados dentre as menores razões terapêuticas em toda a medicina. Quando os tumores são responsivos ao tratamento, doses mais altas podem ou não ser mais efetivas, mas provavelmente são mais tóxicas para os tecidos normais. A depuração de um fármaco da circulação sistêmica e, potencialmente, de compartimentos fisiológicos específicos (SNC, efusões pleurais ou peritoneais), conforme evidenciado por sua exposição sistêmica, é o fator determinante mais importante da dose escolhida para um paciente em particular. É uma composição de todas a vias e mecanismos por meio dos quais o fármaco pode ser eliminado do corpo e, portanto, determina a dose e os ajustes da dose em face de alterações no metabolismo do fármaco, do transporte ou da alteração na função dos órgãos. Embora seja importante desenvolver uma clara compreensão a respeito das meias-vidas dos fármacos para estabelecer os cronogramas de administração iniciais, a exposição sistêmica será o fator determinante real da dose do fármaco que poderá ser administrada com segurança. Outro aspecto da administração do fármaco é o uso da administração com base na área de superfície corporal *versus* a administração plana (com o uso de quantidades fixas de um fármaco) na prática oncológica. Ainda que a administração com base na área de superfície corporal apresente um longo histórico na oncologia (contrariamente a outras áreas da clínica médica), muito

poucos dados apoiam esta abordagem; para a maior parte dos agentes no uso comum, a variabilidade farmacocinética determinada empiricamente entre os pacientes é muito superior àquela que poderia razoavelmente ser melhorada com a administração com base no peso ou na área de superfície.

***Vias de administração dos fármacos***

Antes da aprovação de imatinibe (administrado por via oral) para o tratamento da leucemia mieloide crônica em 2001, a maior parte dos agentes anticâncer foi desenvolvida para o uso parenteral. Entretanto, ainda que a administração intravenosa permaneça importante, muitos novos agentes anticâncer são desenvolvidos para o uso oral. Esta alteração na via de administração de novos fármacos traz para o primeiro plano muitas questões sobre a administração dos fármacos que anteriormente não haviam sido rotineiramente consideradas na clínica oncológica, como adesão ao tratamento (o paciente administra seu medicamento), variabilidade na absorção em virtude do efeito dos alimentos, êmese antes da absorção do fármaco, metabolismo de primeira passagem no fígado ou nos intestinos e dificuldades de deglutição. Por exemplo, caso o fármaco anti-HER1/2 administrado por via oral lapatinibe seja administrado com alimento ou em jejum, isto poderá alterar a sua absorção em até 10 vezes.

Além da administração intravenosa ou oral, os fármacos anticâncer podem ser utilizados para a administração intratecal (para superar a barreira hematencefálica) para o tratamento ou a prevenção da disseminação meníngea da leucemia; como terapia intravesical para o câncer de bexiga em estágio inicial; administração intra-arterial de fluoropirimidinas ou outros agentes para o tratamento de metástases hepáticas do câncer de cólon ou carcinoma hepatocelular; e administração intraperitoneal de fármacos tais como agentes à base de platina para a terapia anticâncer ovariano, o que proporciona uma vantagem para a sobrevida em relação a estes agentes, em comparação ao tratamento intravenoso. Em quase todos os casos, a administração de agentes anticâncer por outras vias além da oral ou intravenosa requer o envolvimento íntimo de um especialista em oncologia.

***Estudos clínicos***

Os estudos clínicos na oncologia são definidos por etapas nas quais novas abordagens diagnósticas, novos agentes terapêuticos ou novos procedimentos são testados para determinar se irão se tornar parte dos cuidados padrão dos pacientes com câncer. Durante os estudos clínicos de intervenção (em vez dos estudos clínicos de observação), tratamentos ou procedimentos específicos são atribuídos aos participantes e os efeitos das intervenções são mensurados. Em relação aos estudos clínicos de novos fármacos oncológicos, a FDA reconhece diversos estados no processo de desenvolvimento dos fármacos. Estudos exploratórios de novos fármacos examinados pela primeira vez em seres humanos (estudos clínicos de fase 0) são conduzidos em um número limitado de pacientes, para definir o mecanismo de ação ou a biodistribuição de um fármaco e para orientar a administração subsequente em estudos maiores. Os estudos clínicos de fase 1 definem, com o uso de diversas estratégias de aumento da dose, a dose máxima que pode ser administrada com segurança em seres humanos e o cronograma mais apropriado para a administração do fármaco, bem como o perfil farmacocinético (e, mais recentemente, farmacodinâmico) do fármaco. Os estudos clínicos de fase 2 com frequência admitem de 50 a 150 indivíduos e enfocam no exame do fármaco para determinar sua efetividade e o perfil de efeitos colaterais em malignidade específica (ou em relação a uma anormalidade molecular relacionada a um câncer específico). Se um fármaco demonstrar atividade anticâncer em um estudo de fase 2, são realizados estudos clínicos de fase 3 para comparar a utilidade de um tratamento em investigação com um grupo controle que recebe o tratamento padrão; os pacientes na maioria dos estudos de fase 3 são distribuídos de modo aleatório ao tratamento novo ou ao padrão, para evitar uma avaliação tendenciosa dos resultados do estudo. Finalmente, após a aprovação de um novo fármaco pela FDA, habitualmente com base nos resultados dos estudos de fase 3, podem ser realizados estudos de fase 4 para coletar informações de segurança em populações maiores de pacientes, para definir a prevalência de efeitos colaterais que possam ser raros, porém sérios.

Os estudos clínicos de fase 2 com desenho tradicional examinam um tratamento por vez em grupos heterogêneos de pacientes e, portanto, não são um uso eficiente dos recursos clínicos. Os

estudos clínicos multigrupos adaptativos apresentam o potencial de responder diversas questões simultaneamente e de modo mais eficiente ao corresponder as terapias com alvo molecular aos pacientes com câncer que apresentam maior probabilidade de serem beneficiados pelas mesmas. Os estudos clínicos I-SPY2 para o câncer de mama, por exemplo, utilizam uma plataforma para comparar até 12 terapias experimentais com um único grupo de controle comum em subgrupos de pacientes com câncer de mama, com 10 biomarcadores distintos.[4] Novos fármacos entram na plataforma na medida em que surgem a partir dos exames de fase 1 e saem da plataforma com uma estimativa das chances de sucesso futuro em um estudo clínico de fase 3 de tamanho pré-especificado. Embora existam algumas questões não resolvidas significativas com a estratégia adaptativa, é provável que ela se torne uma importante adição ao inventário de desenhos dos estudos clínicos.[5]

***Interações medicamentosas***

Muitas interações medicamentosas afetam o perfil de toxicidade dos agentes anticâncer, na maior parte em virtude de a administração concomitante de um segundo fármaco alterar a depuração da terapia anticâncer, potencialmente intensificando os efeitos colaterais se a depuração for diminuída, ou diminuindo a eficácia em virtude da redução da exposição ao fármaco. Com mais frequência, estas interações ocorrem em virtude de um fármaco afetar o metabolismo do outro ao inibir ou intensificar a atividade das isoformas do citocromo P450 (tal como o CYP3A4) no fígado. Isto é particularmente verdadeiro para os agentes de administração por via oral, tais como imatinibe, crizotinibe, enzalutamida, pazopanibe e lapatinibe. As variações relacionadas ao fármaco concomitantes, bem como as farmacogenéticas, nas proteínas que afetam o transporte dos agentes anticâncer pelas membranas de células tumorais e normais, tais como as bombas de efluxo, também afetam a sensibilidade ou a resistência de muitas classes de fármacos anticâncer. Por exemplo, determinados fármacos que são indutores bem conhecidos do metabolismo hepático (fenitoína e rifampicina) também induzem a expressão das proteínas de transporte de fármacos.

***Terapia combinada***

Virtualmente todos os esquemas quimioterápicos curativos desenvolvidos para malignidades hematológicas ou tumores sólidos utilizam combinações de agentes ativos. A quimioterapia combinada é, em geral, superior ao uso de agentes isolados na terapia adjuvante, e também na neoadjuvante. A melhora dos resultados alcançados pela quimioterapia combinada pode ser explicada de diversas maneiras. Mecanismos de resistência a determinado agente isolado são quase sempre encontrados no genoma tumoral ao diagnóstico, até mesmo em tumores clinicamente responsivos.[6] Os tumores que inicialmente são “sensíveis” à terapia sistêmica rapidamente adquirem resistência aos agentes isolados, seja como resultado da seleção de um clone preexistente de células tumorais resistentes, ou em virtude de diversas alterações moleculares adquiridas (p. ex., aumento do efluxo do fármaco, intensificação do reparo do DNA, insensibilidade à apoptose), levando à resistência clínica ao fármaco. A terapia combinada aborda esses fenômenos ao proporcionar uma gama mais ampla de mecanismos de ação dos fármacos contra células tumorais inicialmente resistentes, evitando ou retardando a seleção de clones resistentes.

O desenvolvimento de esquemas terapêuticos combinados segue um conjunto de princípios (Tabela 169.3). Para os agentes citotóxicos padrão, cada fármaco na combinação tem de ser ativo contra o tumor, e todos os fármacos precisam ser administrados em uma dose ideal e em um cronograma adequado. Os fármacos devem apresentar diferentes mecanismos de atividade antitumoral, bem como diferentes perfis de toxicidade, e os fármacos devem ser administrados em intervalos consistentes pelo mais breve tempo de tratamento possível. O uso combinado de agentes com alvo molecular exige que cada agente se ligue ao seu alvo específico e que a inibição dupla dos alvos promova intensificação complementar da inibição do crescimento tumoral. As toxicidades dos agentes com alvos moleculares devem ser moderadas, para possibilitar a administração prolongada e a inibição máxima do alvo.

***Condições terapêuticas***

A terapia sistêmica é utilizada em diversas condições com ou sem e antes, durante ou após a cirurgia e a radioterapia (Tabela 169.4). Evidências experimentais consideráveis sugerem que os cânceres são mais sensíveis à quimioterapia durante os estágios iniciais do crescimento, em razão de frações de crescimento mais altas e tempos de ciclo celular mais breves. Portanto, determinada dose de um fármaco citotóxico pode exercer efeito terapêutico maior contra um tumor de crescimento rápido do que contra um tumor quiescente mais volumoso.

A *terapia neoadjuvante*, também denominada terapia sistêmica primária ou de indução, é utilizada antes da cirurgia ou da radioterapia para diminuir as dimensões dos cânceres localmente avançados, possibilitando, assim, a ressecção cirúrgica mais completa ou a erradicação de metástases indetectáveis. Ela também proporciona uma oportunidade para avaliar a efetividade do tratamento por meio da análise histológica e molecular do tecido ressecado. Esta abordagem é utilizada com mais frequência para o câncer de mama localmente avançado (Capítulo 188).

A *terapia poupadora de órgãos* é outro uso da quimioterapia e/ou da radioterapia para salvar os órgãos que teriam sido removidos cirurgicamente se a cura fosse o resultado pretendido. Esta técnica é, com frequência, efetiva em pacientes com cânceres de laringe (Capítulo 181), esôfago (Capítulo 183) e ânus (Capítulo 184).

A *quimioterapia adjuvante* é utilizada em pacientes cujo tumor primário e todas as evidências de câncer (p. ex., linfonodos regionais) tenham sido removidos cirurgicamente ou tratados definitivamente com radiação, mas nos quais o risco de recidiva seja alto, em virtude do envolvimento de linfonodos ou de determinadas características morfológicas ou biológicas do câncer. Exemplos comuns incluem os cânceres de mama (Capítulo 188) e de cólon (Capítulo 184). Os *endpoints* típicos da quimioterapia, tais como redução mensurável do tumor em exames de imagem seriados, não estão disponíveis nesta situação; em vez disto, a sobrevida livre de recaídas e a sobrevida geral são as principais medidas do efeito do tratamento. Para um paciente individual que recebe a terapia adjuvante, não há como determinar se esta é benéfica; portanto, as decisões em geral são baseadas em evidências de estudos clínicos.

### *Avaliação da resposta*

A avaliação da resposta à terapia (geralmente realizada com o uso dos RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*]) depende em grande parte das dimensões do tumor, determinadas por medição direta ou por exames de imagem diagnósticos, com uso de categorias predefinidas. As categorias de resposta são “resposta completa”, com ausência total do tumor e correção das alterações associadas ao tumor medidas com intervalos de no mínimo 4 semanas; “resposta parcial”, definida como redução de 30% ou mais na soma dos diâmetros mais longos de até 5 lesões-alvo por órgão, confirmada pela medição repetida 4 semanas depois; “doença progressiva”, caracterizada por aumento de 20% ou mais na menor soma dos diâmetros mais longos das lesões-alvo ou o desenvolvimento de novos tumores; e “doença estável”, definida como o atendimento de critérios que não correspondem à resposta parcial ou à doença progressiva. As leucemias são avaliadas por meio de biopsias de medula óssea e exames moleculares diagnósticos para a doença residual, e o mieloma múltiplo é tipicamente avaliado por meio da medição de proteínas monoclonais, hemogramas de sangue periférico, e porcentagem de plasmócitos malignos em amostras de medula óssea, bem como exames de imagem de lesões ósseas. A avaliação exata da resposta após a terapia sistêmica é essencial, em virtude da relação próxima entre o grau de resposta e a duração do controle da doença.

## Classes de agentes terapêuticos

### *Agentes citotóxicos, alvos moleculares pequenos e anticorpos*

As propriedades farmacológicas dos agentes quimioterápicos citotóxicos e com alvos moleculares mais comumente utilizados e dos anticorpos aprovados pela FDA estão descritas na Tabela 169.2 e encontram-se detalhadas *online* na e-Tabela 169.1, bem como as suas indicações terapêuticas mais comuns. Em todos os casos, as informações atuais do fabricante devem ser verificadas antes do início da terapia.

A administração da quimioterapia é mais bem realizada por indivíduos especificamente treinados, em virtude dos riscos agudos duplos das reações de hipersensibilidade e do extravasamento. Não são sugeridas doses nem cronogramas na Tabela 169.2, uma vez que estes agentes com frequência são utilizados em combinação, e as doses de cada fármaco precisam ser reduzidas quando os compostos são combinados. O tratamento de populações especiais, incluindo pacientes com obesidade significativa, gestantes, idosos e indivíduos com função anormal dos órgãos-alvo, é abordado posteriormente neste capítulo.

Exceto se especificado de outro modo, a maior parte dos agentes quimioterápicos citotóxicos provoca algum grau de náuseas e vômitos, mielossupressão, alopecia, mucosite e/ou diarreia após o tratamento; muitos agentes também são teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos. Os fármacos utilizados de modo rotineiro para prevenir as toxicidades específicas dos agentes também estão incluídos na Tabela 169.2.

Ao longo da última década, muitas dezenas de agentes anticâncer de moléculas pequenas, com mecanismos de ação com alvos moleculares mais precisos, se tornaram uma parte padrão da prática oncológica (Tabela 169.2).[7,8] Embora as dependências moleculares no interior das células tumorais contra as quais estes fármacos são direcionados sejam de amplo escopo, incluindo a tirosinoquinase dos fatores de crescimento ou seus receptores, elas são funcionalmente muito mais específicas do que as gerações anteriores de terapias anticâncer sistêmicas. Isto possibilita uma apreciação melhor das situações clínicas nas quais determinados fármacos podem ser benéficos, bem como a possibilidade de desenvolvimento de agentes para uso em tumores específicos com base em suas suscetibilidades genéticas. Deve-se também notar que os perfis de toxicidade dos agentes com alvos moleculares refletem com mais frequência as alterações produzidas nas vias bioquímicas que controlam a função normal dos órgãos, em vez de um padrão geral de toxicidade consistente com a lesão nos tecidos de crescimento rápido, tais como a medula óssea e o sistema digestório. As pesquisas atuais têm por objetivo esclarecer perfis de mutação específicos na clínica, que possam ser utilizados para selecionar prospectivamente os pacientes para a terapia (Capítulo 171).

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados contra proteínas ou outros fatores determinantes moleculares encontrados nas células cancerosas representa uma abordagem adicional aos alvos moleculares da terapia sistêmica. Exemplos incluem o cetuximabe (com alvo molecular no receptor do fator de crescimento epidérmico), rituximabe (com alvo molecular no antígeno de superfície CD20 de linfócitos B), e trastuzumabe[A1] (que bloqueia HER2). Estes anticorpos monoclonais podem ser utilizados isoladamente ou na forma de anticorpos biespecíficos ou multiespecíficos recombinantes, que proporcionam alvos moleculares em receptores multifuncionais, ou marcados com uma molécula radioativa, ou conjugados a outra citotoxina para intensificar a morte celular. As abordagens radioimunoconjugadas têm sido as mais efetivas no tratamento do linfoma não Hodgkin (Capítulo 176) e da leucemia linfocítica crônica (Capítulo 174). A efetividade dos anticorpos monoclonais em tipos de tumores específicos não é idêntica à das pequenas moléculas desenvolvidas contra o mesmo alvo, em parte em razão da indução dos mecanismos imunologicamente mediados da morte de células tumorais que são únicos dos anticorpos.

Um importante desafio com a terapia com alvo molecular contra malignidades é o desenvolvimento frequente de fármaco-resistência. Os cânceres são caracterizados pela significativa heterogeneidade genética intratumoral, e resistência às terapias com alvos moleculares pode surgir a partir do crescimento selecionado de subclones preexistentes no tumor que carreiam mutações de fármaco-resistência e que, portanto, apresentam uma vantagem para a sobrevida.[9]

### *Terapias hormonais*

A terapia endócrina ou hormonal anticâncer, a forma mais inicial de terapia sistêmica, é quase que totalmente limitada ao câncer de mama (Capítulo 188) e ao câncer de próstata (Capítulo 191). Acredita-se que muitos cânceres de mama em mulheres em idade fértil estejam sob a influência dos estrogênios, e a privação hormonal (ablação) pode produzir respostas a longo prazo em pacientes adequadamente selecionadas (com positividade para receptores de estrogênio e/ou progesterona que apresentam predominantemente doença em tecidos moles ou óssea). O antiestrogênio

tamoxifeno é efetivo contra o câncer de mama, e pode diminuir a incidência de cânceres de mama contralaterais em mulheres com câncer de mama tanto em idade fértil quanto após a menopausa. Também apresenta atividade semelhante à do estrogênio, que é responsável pelo aumento da taxa de cânceres endometriais. As mulheres após a menopausa que são candidatas à terapia hormonal também podem responder ao tamoxifeno; entretanto, observou-se que inibidores da aromatase (p. ex., anastrozol, letrozol, exemestano), que diminuem a conversão de metabólitos no tecido adiposo e muscular em estrogênio, são mais efetivos do que o tamoxifeno como terapia de primeira linha em ambas as condições adjuvante e metastática.

O câncer de próstata (Capítulo 191) é, habitualmente, dependente do androgênio, e a privação do androgênio pode induzir respostas significativas. A recente introdução de inibidores mais potentes da biossíntese do androgênio (abiraterona) e da transdução de sinais mediada por receptores de androgênio (enzalutamida)[A2] intensificou ainda mais a variedade e a efetividade das terapias de privação de androgênio para esta doença.

Os corticosteroides (Capítulo 32), tipicamente prednisona e dexametasona, são amplamente utilizados no tratamento dos cânceres hematológicos e oncológicos. Na doença de Hodgkin (Capítulo 177), nos linfomas não Hodgkin (Capítulo 176) e no mieloma múltiplo (Capítulo 178), os corticosteroides apresentam atividade antitumoral. Em pacientes com tumores sólidos, são utilizados como antieméticos e para alívio sintomático do edema cerebral em casos de metástases no SNC (Capítulo 180), ou como adjuntos à radioterapia para as metástases na medula espinal.

### *Terapias epigenéticas*

Assim como as mutações do DNA contribuem para a progressão tumoral, as alterações epigenéticas na transcrição do DNA participam no crescimento dos tumores e na sua resistência à quimioterapia (Capítulo 171). Os dois mecanismos epigenéticos mais bem caracterizados são a metilação do DNA e a modificação das histonas. A metilação do DNA é controlada pelas DNA metiltransferases (DNMT), enquanto a modificação das histonas (acetilação) é controlada por histona acetiltransferases (HAT). Os inibidores de DNMT, a azacitidina e a decitabina, produzem respostas duradouras e benefícios para a sobrevida em pacientes com síndrome mielodisplásica (Capítulo 172). Os inibidores de histona desacetilases (HDAC), o vorinostate e a romidepsina, demonstraram benefício clínico no tratamento do linfoma cutâneo de células T (Capítulo 176). Além disso, a terapia epigenética consegue reduzir a resistência à quimioterapia em diversos tipos de tumores.

Observou-se também que os inibidores de DNMT apresentam um mecanismo de ação com base imune. Eles também intensificam a eficácia dos inibidores de *checkpoints* imunes ou reguladores da ativação imune (ver próxima seção sobre imunoterapia). Portanto, os estudos clínicos atuais estão testando a combinação da terapia epigenética e da imunoterapia no tratamento do câncer.[10,10b]

### *Imunoterapia*

Diversas novas abordagens para a melhora da imunoterapia anticâncer por meio do bloqueio dos efeitos negativos sobre o sistema imune produzidos pelos tumores exerceram efeitos benéficos clínicos dramáticos em pacientes com diversos cânceres avançados, incluindo melanoma, tumores de rim, bexiga, cabeça e pescoço e de pulmão, bem como linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. A terapia de *checkpoints* imunes tem por alvo molecular as vias regulatórias nos linfócitos T, para intensificar as suas respostas imunes antitumorais. O objetivo deste tipo de terapia não é ativar o sistema imune para atacar alvos particulares nas células tumorais, mas remover as vias inibitórias que bloqueiam as respostas antitumorais efetivas dos linfócitos T. A sobrevida de homens e mulheres, inicialmente com melanoma metastático (Capítulo 193) e depois com outros tipos de tumor, foi significativamente aumentada após o tratamento com anticorpos (p. ex., ipilimumabe, anti-CTLA-4) que neutraliza, proteínas que protegem as células tumorais da destruição pelo sistema imune.[A3] Anticorpos adicionais, que têm por alvo molecular outros *checkpoints* imunes (anti-PD-1 e anti-PD-L1), proporcionam benefícios clínicos substanciais para os pacientes com melanoma, câncer renal, câncer de pulmão de não pequenas células, e uma diversidade de outros tumores sólidos e linfomas. vários efeitos tóxicos imunoestimuladores (cardíacos, pulmonares, endócrinos, gastrintestinais, dermatológicos, neurológicos) podem ocorrer dias ou meses após o início da terapia com um inibidor de pontos controle imune[11,11b] e podem variar de leves a potencialmente fatais.

Outra abordagem para a imunoterapia anticâncer consiste em transferência de células adotivas, que envolve a modificação das células imunes do próprio paciente para reconhecer e atacar os seus próprios tumores. Neste tipo, com a assim denominada terapia de células CAR-T, os linfócitos T coletados de um paciente são geneticamente modificados para produzir receptores especiais sobre a sua superfície, denominados "receptores de antígeno quiméricos" (ou "CAR"). Os achados de desfechos impressionantes com o uso de células CAR-T com alvo molecular em CD19 em pacientes com malignidades de células B intensificaram o entusiasmo por esta abordagem,[12] e levaram à primeira aprovação das células CAR-T pela FDA para a leucemia aguda da infância e determinados linfomas não Hodgkin refratários, apesar de um alto risco de complicações neurológicas agudas.

***Fármacos para prevenção ou tratamento de toxicidades***

Além dos fatores de crescimento hematopoéticos utilizados para reduzir os efeitos adversos das terapias anticâncer sistêmicas sobre a medula óssea (discutidos posteriormente sob Manejo das complicações), existem fármacos que foram desenvolvidos para minimizar importantes efeitos colaterais da quimioterapia citotóxica (Tabela 169.2). Estes incluem o dexrazoxano, um agente quelante de ferro que pode prevenir a cardiotoxicidade das antraciclinas (doxorrubicina e daunorrubicina); a leucovorina, que pode diminuir os efeitos colaterais hematológicos dos antagonistas do ácido fólico; e o mesna, um composto que contém tiol, que bloqueia o dano da mucosa vesical causado pelos metabólitos da ciclofosfamida. O triacetato de uridina é aprovado pela FDA para tratamento de pacientes que recebem uma superdosagem de fluoruracila ou capecitabina, ou que desenvolvem toxicidades graves ou potencialmente fatais nos 4 dias seguintes ao seu recebimento.

## Transplante de medula óssea ou de células-tronco hematopoéticas

Em virtude de a importante toxicidade dose-limitante da maior parte dos agentes quimioterápicos ser a mielossupressão, foram desenvolvidas abordagens para a coleta das células-tronco pluripotentes encontradas na medula óssea, no sangue periférico ou, em menor frequência, no sangue do cordão antes da quimioterapia que lesiona a medula, de modo que as células-tronco possam ser posteriormente reinfundidas (Capítulo 168). Esta técnica é mais efetiva para as leucemias agudas (Capítulo 173), os linfomas com recaída (Capítulo 176) e os tumores de células germinativas (Capítulo 190). A eficácia da abordagem é limitada, mais pela incapacidade de erradicar as células cancerosas do que pela incapacidade de alcançar a enxertia. Os transplantes podem ser singênicos (de um gêmeo idêntico), autólogos (do próprio indivíduo), alogênicos (de um doador compatível, como um irmão ou um familiar), ou de um doador compatível não relacionado. Os transplantes hematopoéticos não ablativos, que não eliminam completamente a mielopoese, reduzem a toxicidade e possibilitam o tratamento de pacientes mais idosos e clinicamente enfermos. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é discutido em detalhes no Capítulo 168.

## Tratamentos de populações especiais

### Obesidade

Estudos dos padrões práticos indicam que até 40% dos pacientes obesos recebem doses limitadas de quimioterapia, que não são baseadas no peso corporal real. As preocupações a respeito da toxicidade ou da superdosagem com base no uso do peso corporal real nos pacientes obesos com câncer são infundadas. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicou diretrizes de prática com base em evidências que recomendam que as doses quimioterápicas citotóxicas integrais sejam utilizadas para o tratamento dos pacientes com câncer obesos, especialmente quando o objetivo do tratamento é a cura.[13]

### Gestação

A ocorrência de câncer durante a gestação não é incomum, com os cânceres de mama, colo do útero, ovário e de tireoide, o melanoma e as malignidades hematológicas[14,15] sendo os mais comuns. Este é um período com muita carga emocional, e a tomada de decisões clínicas é complicada por questões éticas, morais, culturais e religiosas. Se a cirurgia puder ser realizada com segurança, esta pode ser a melhor opção, até mesmo se for apenas contemporizadora. A radioterapia (RT) apresenta

o risco muito real de exposição do feto à radiação, e o estadiamento quase sempre é inferior ao ideal e confinado aos exames por ultrassom. Quando a doença exige quimioterapia, as alterações na mãe e no feto têm de ser levadas em consideração; por exemplo, existem alterações importantes na depuração dos fármacos durante a gestação, além da absorção gastrintestinal e da transferência placentária, sem mencionar a farmacocinética fetal e a excreção placentária. Muitos fármacos quimioterápicos comumente utilizados são classificados pela FDA como de categoria D (risco fetal humano positivo, mas os benefícios na gestante podem ser aceitáveis, apesar do risco) ou de categoria X (estudos em seres humanos e animais demonstraram malformações fetais ou não existem evidências de risco fetal com base nas evidências em seres humanos). Se a condição da mãe permitir, é recomendável adiar a quimioterapia (incluindo as antraciclinas e os taxanos) durante o primeiro trimestre e tratar situações potencialmente fatais durante o terceiro trimestre, após orientação significativa dos genitores. A preservação da fertilidade é especialmente desafiadora para as mulheres com malignidades hematológicas, câncer de mama, sarcoma, alguns cânceres pélvicos, nos quais as combinações de quimioterapia com agente alquilante, RT pélvica e/ou cirurgia são as que apresentam maior probabilidade de causar insuficiência ovariana precoce. As opções para a preservação da fertilidade em mulheres incluem criopreservação embrionária, de oócitos maduros ou do tecido ovariano.[16b] Para os homens a melhor opção consiste em coleta e congelamento de espermatozoides.[16c]

**Geriatria**

Uma proporção cada vez maior de cânceres ocorre na população mais idosa. As alterações fisiológicas que se desenvolvem com o envelhecimento incluem a diminuição da excreção de fármacos e metabólitos dos rins, a diminuição do volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis e o aumento da suscetibilidade a mielossupressão, cardiopatia e neuropatia, em parte relacionados às comorbidades. Como regra geral, a adequação à terapia pode ser determinada por uma avaliação geriátrica abrangente (AGA), que engloba a capacidade funcional, as comorbidades, a nutrição, os medicamentos e os recursos do paciente. A avaliação geriátrica é discutida em detalhes no Capítulo 21. A idade, em si, não é uma barreira para a cirurgia; em vez disto, a capacidade funcional e a AGA do paciente devem determinar a probabilidade de uma boa recuperação. Aparentemente, a tolerância à RT se mantém, em grande parte, intacta com o envelhecimento. As decisões sobre a quimioterapia também se fundamentam na capacidade funcional e na AGA. Também são realizados ajustes da dose quando a taxa de filtração glomerular (TFG) dos pacientes com 65 anos ou mais, quando apropriado. O uso de doses quimioterápicas mais baixas, somente com base na idade, não é recomendável e pode resultar em ausência de efetividade do tratamento.

**Disfunção de órgãos**

As alterações na depuração dos fármacos são críticas na administração segura dos agentes anticâncer. Ao longo da última década, estudos farmacocinéticos começaram a detalhar o cenário sobre como níveis específicos de disfunção renal ou hepática cuidadosamente definidos alteram a depuração e a tolerância a muitos dos fármacos mais comumente utilizados para o tratamento sistêmico do câncer. Para cada novo agente, são necessárias investigações prospectivas para definir os parâmetros de utilização para cada nível de disfunção de órgãos clinicamente definido. Deve-se salientar que as alterações nos parâmetros farmacocinéticos por si próprias podem ocorrer com ou sem alterações importantes na toxicidade. Quando houver evidências, as recomendações aplicáveis para o uso de fármacos quimioterápicos na condição de disfunção renal ou hepática estarão indicadas na Tabela 169.2.

## Manejo das complicações

### Cuidados de suporte

#### *Suporte nutricional*

A nutrição sempre é uma preocupação para os pacientes recentemente diagnosticados com câncer, até mesmo se eles não apresentaram perda de peso. De fato, a perda de peso significativa é um fator prognóstico adverso para diversos cânceres, em especial para o câncer de pulmão. Com

frequência os pacientes se preocupam se a sua dieta contribuiu para o desenvolvimento do câncer e se a dieta pode influenciar os resultados da terapia. Na maior parte das condições, não é o caso de nenhuma destas situações. Pacientes desnutridos devem ser avaliados por um nutricionista para determinar se estão ingerindo calorias suficientes e se suplementos alimentares podem ser necessários. A avaliação nutricional é discutida em detalhes no Capítulo 202. Alguns pacientes, como aqueles com cânceres de cabeça e pescoço (Capítulo 181) ou cânceres esofágicos (Capítulo 183), podem necessitar de nutrição parenteral por meio de um tubo de gastrostomia percutâneo. A nutrição parenteral total (Capítulo 204) raramente é indicada. Doses de vitaminas superiores às recomendadas também não são úteis e podem ser tóxicas. É importante determinar se medicamentos sem prescrição médica e/ou alternativos (Capítulo 34) estão sendo contemplados ou utilizados pelo paciente, em virtude do potencial de interações medicamentosas.

### *Apoio psicossocial*

Os pacientes com diagnóstico de câncer recente apresentam aumento do risco de morte em virtude de causas cardiovasculares, especialmente durante a primeira semana após o diagnóstico. A necessidade de apoio psicossocial contínuo em face do tratamento anticâncer em andamento, e a ansiedade, a depressão e o medo correlatos vivenciados por muitos pacientes são substanciais, e podem estar além da capacidade de atendimento dos familiares imediatos. Nesta condição, os pacientes com frequência se beneficiam da participação em grupos de apoio ou do aconselhamento individualizado direto, bem como dos esforços para melhorar a comunicação entre todos os níveis dos sistemas de cuidado e apoio.

### *Fatores de crescimento hematopoético*

Os fatores de crescimento, tais como o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), aceleram a recuperação da depressão do leucograma, possibilitando que a quimioterapia seja administrada conforme o cronograma, em muitos casos sem reduzir a dose (Capítulo 147).[A4] Entretanto, a referida terapia não diminui as hospitalizações ou melhora a sobrevida. É possível determinar quais indivíduos correm maior risco para neutropenia febril (Capítulo 158) e tratá-los antecipadamente, com base nas diretrizes publicadas.[17] A correção da anemia com agentes de estimulação da eritropoese (AEE) (epoetina alfa e darbepoetina alfa), quando possível, pode estar associada às complicações dos eventos adversos cardiovasculares e até mesmo à possível progressão tumoral (Capítulo 149).[18,18b]

### *Prevenção de fraturas ósseas patológicas*

Os bisfosfonatos pamidronato e zoledronato são muito efetivos, não apenas para o tratamento da hipercalcemia induzida pelos tumores, como também para reduzir as fraturas patológicas em ossos com lesões metastáticas, em particular em virtude do câncer de mama (Capítulo 188), do câncer de próstata (Capítulo 191) e do mieloma (Capítulo 178). Também são utilizados para o tratamento da osteoporose causada pela menopausa prematura induzida pela quimioterapia em mulheres jovens com câncer de mama (Capítulo 230). O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao ligante do RANK, uma proteína encontrada nos osteoclastos que está envolvida na degradação óssea. Alguns estudos clínicos observaram que o denosumabe é superior ao ácido zoledrônico para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer com metástases ósseas.[A5] O denosumabe adjuvante, administrado por via subcutânea a cada 6 meses, em comparação ao placebo, reduz o risco de fraturas clínicas em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama que recebem inibidores da aromatase, sem qualquer toxicidade adicional.[A6]

## Manejo dos sintomas

O manejo efetivo dos sintomas é crítico para administração, com sucesso, do tratamento curativo ou paliativo e para a manutenção da qualidade de vida do paciente.

### *Náuseas e vômitos*

Os pacientes continuam a temer a quimioterapia em virtude do risco de náuseas e vômitos. Novos antieméticos, utilizados em combinação,[19] tornaram estes efeitos colaterais muito menos debilitantes. Os fármacos quimioterápicos podem ser classificados de acordo com a sua probabilidade de causar

náuseas e vômitos, com o tratamento profilático sendo administrado de acordo com isto. A disponibilidade dos antagonistas de receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina do tipo 3 (5-$HT_3$) (dolasetrona, granisetrona, ondansetrona) melhorou dramaticamente a nossa capacidade de controlar a náuseas e o vômito completamente. Os regimes mais emetogênicos requerem a terapia de combinação com um corticosteroide (geralmente a dexametasona), um antagonista de 5-$HT_3$ e um benzodiazepínico (p. ex., lorazepam), ou o antagonista de receptores de neurocinina-1, aprepitante.[A7] O aprepitanto é particularmente útil para o tratamento/a prevenção de náuseas e vômitos tardios. Um estudo clínico duplo-cego e randomizado de quatro esquemas combinados para o controle de náuseas tardias concluiu que o acréscimo de dexametasona nos dias 2 e 3 foi particularmente efetivo.[A8]

***Controle da dor***

O controle da dor[20] (Capítulo 27) pode ser obtido com vários tipos de analgésicos, tanto não narcóticos quanto narcóticos.[21,22] Os oncologistas utilizam diversas escalas para a avaliação da dor e iniciam o tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tais como ácido acetilsalicílico (AAS) ou paracetamol, passam para ibuprofeno e fármacos correlatos e, em seguida, para as combinações de AINEs e narcóticos, até os narcóticos mais fortes. Os narcóticos mais novos estão disponíveis em formas de curta duração e de longa duração; alguns adesivos dérmicos têm duração de 72 horas, o que é ideal para os pacientes que apresentam dor grave e que não conseguem receber medicamentos orais. A fentanila transmucosa oral é mais efetiva do que a morfina de liberação padrão nesta condição. A mucosite oral dolorosa, uma complicação comum da terapia intensiva para as malignidades hematológicas, pode ser tratada com medidas locais ou com fator de crescimento de queratinócitos humano recombinante. Os fármacos orais contra *Candida*, que são absorvidos ou parcialmente absorvidos a partir do sistema digestório, podem ajudar a prevenir a dor da candidíase oral. Os padrões da American Pain Society para o manejo da dor no câncer recomendam tanto as intervenções farmacológicas quanto as psicossociais como abordagens complementares. Metanálise de estudos controlados e randomizados de diversas intervenções psicossociais entre pacientes com câncer adultos (p. ex., treinamento para o relaxamento, terapia comportamental cognitiva e outras abordagens com base em instruções e habilidades) demonstrou efeitos intermediários sobre a gravidade da dor e a interferência com as atividades diárias.

***Efusões malignas***

Acúmulos de líquido e células malignas nos espaços pleural, peritoneal ou pericárdico são complicações comuns das malignidades epiteliais e hematopoéticas, que com frequência provocam uma gama significativa de sinais/sintomas, seja no momento do diagnóstico ou no acompanhamento da progressão tumoral. As efusões pleurais malignas (Capítulo 92) estão mais comumente associadas aos cânceres de pulmão e de mama ou aos linfomas, podem ser resultado da obstrução linfática ou da invasão direta das membranas pleurais, e podem provocar graus significativos de dispneia, tosse ou dor, que exigem terapia. A toracocentese diagnóstica de volume suficiente (> 60 mℓ), com a análise citológica da efusão pleural, apresenta rendimento diagnóstico razoavelmente alto (60 a 90%). Em pacientes com linfoma, câncer de mama ou câncer de pulmão de pequenas células não tratados anteriormente, a resposta objetiva ao início da quimioterapia sistêmica pode proporcionar alívio sintomático a longo prazo. Contudo, em pacientes com câncer de pulmão ou de mama recidivante, por exemplo, efusões pleurais com confirmação da existência de células malignas são desafios terapêuticos difíceis e persistentes. Para os pacientes sintomáticos, a toracocentese terapêutica, geralmente guiada por US, é necessária e pode ser preciso repeti-la para reduzir a dispneia. Quando são necessárias toracocenteses frequentes ao longo de breves intervalos, com frequência é realizado um procedimento de pleurodese, que abrange a drenagem do espaço pleural com uma toracostomia torácica e a instilação de um composto esclerosante (talco, doxiciclina), que iniciará uma resposta inflamatória de magnitude suficiente para obliterar o espaço pleural. A pleurodese apresenta sucesso no mínimo temporário para a prevenção da recidiva de líquidos na maioria dos pacientes; e quando isto não ocorre, a inserção de um cateter pleural de longa permanência pode proporcionar o alívio sintomático prolongado da dispneia.

A ascite maligna (efusão peritoneal) ocorre com mais frequência em pacientes com malignidades intra-abdominais (cânceres gástrico, ovariano, pancreático e peritoneal primário), mas pode ser observada também em pacientes com cânceres de mama e de pulmão avançados ou linfoma. A ascite maligna é causada, em parte, pelo aumento da permeabilidade da vasculatura do tumor, que é resultado da superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular, pela produção excessiva de citocinas inflamatórias no espaço peritoneal, ou pelo bloqueio linfático secundário à carcinomatose. A paracentese guiada por US proporciona o alívio da distensão abdominal, da dispneia e da dor da distensão abdominal, mas com frequência precisará ser repetida, o que implica risco de desidratação, perda de proteínas, desequilíbrio eletrolítico, sangramento, infecção e disfunção renal. A necessidade de paracentese com frequências inferiores a 1 semana deve incitar a consideração sobre a inserção de um cateter permanente para possibilitar a autodrenagem, ainda que estes dispositivos impliquem risco significativo de infecção.

As efusões pericárdicas malignas (Capítulo 68) estão mais comumente relacionadas à extensão direta ou à disseminação metastática de câncer de pulmão ou de mama, de melanomas e de malignidades hematológicas. Como nos casos de outras efusões malignas, a pericardiocentese guiada por exames de imagem, com o exame citológico do líquido que foi retirado, com frequência proporcionará a confirmação diagnóstica da malignidade; além disso, até mesmo a remoção de um volume relativamente pequeno de líquido (< 50 mℓ) alivia, no mínimo parcialmente, o comprometimento hemodinâmico provocado pela efusão. A abordagem de um paciente com efusões pericárdicas malignas é determinada pelo estado hemodinâmico (que direciona a escolha entre pericardiocentese de emergência ou pericardiostomia eletiva) e pela sensibilidade prevista do tumor incitante à terapia sistêmica (linfoma não tratado *versus* câncer de pulmão resistente à quimioterapia, por exemplo).

**Tabela 169.3** **Princípios da terapia combinada.**

| AGENTES CITOTÓXICOS | FÁRMACOS COM ALVOS MOLECULARES |
|---|---|
| Cada um dos fármacos é ativo contra o tumor | O agente apresenta efeito terapêutico sobre a via molecular *in vivo* |
| Os fármacos apresentam diferentes mecanismos de ação | Os agentes apresentam efeitos complementares sobre o mesmo alvo ou outros alvos na mesma via ou em vias cruzadas para o controle do crescimento tumoral |
| Os fármacos apresentam diferentes toxicidades clínicas para possibilitar que doses plenas de cada um deles sejam administradas | As toxicidades não se sobrepõem com os citotóxicos e são moderadas a baixas, possibilitando a administração prolongada. Considerar as consequências fisiológicas do envolvimento dos alvos em relação ao perfil de toxicidade |
| A terapia intensiva intermitente é preferida ao tratamento contínuo para citorredução e redução da imunossupressão | O cronograma é escolhido para maximizar a inibição do alvo |

**Tabela 169.4** **Exemplos comuns de condições terapêuticas.**

| TERAPIA ADJUVANTE | TERAPIA NEOADVUJANTE | TERAPIA POUPADORA DE ÓRGÃOS | QUIMIOTERAPIA COMBINADA |
|---|---|---|---|
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Câncer de mama em estágios I e II | Câncer de mama em estágio III | Câncer anal | Tumores sólidos metastáticos* |
| Câncer colorretal em estágio III | | Câncer laríngeo | Malignidades hematológicas |
| Câncer de pulmão em estágio II | | Câncer esofágico | |

*Geralmente paliativa.

## MANIFESTAÇÕES ENDÓCRINAS DO CÂNCER

As síndromes clínicas associadas à produção ectópica de hormônios impõem dilemas diagnósticos especiais, provocam um grau significativo de morbidade ou até mesmo a morte de pacientes com câncer, e são de difícil tratamento (Tabela 169.5). O manejo destas síndromes envolve o tratamento simultâneo tanto do câncer quanto da síndrome causada pela produção hormonal excessiva. Muitas das manifestações endócrinas do câncer[23] são causadas pela produção de hormônios polipeptídicos pequenos pelos tumores, alguns deles derivados de tipos específicos de células endócrinas. Estas células estão amplamente dispersas em diversos órgãos, com frequência têm origem na crista neural, e podem produzir aminas biogênicas. Os hormônios produzidos a partir destes tumores incluem o hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina, ACTH), a calcitonina, o peptídio intestinal vasoativo (VIP), o hormônio de liberação do hormônio do crescimento, o hormônio de liberação de corticotrofina (CRH), a somatostatina e outros peptídios. Um segundo grupo de tumores, geralmente derivados do epitélio escamoso, produz proteínas relacionadas ao paratormônio (PTHrP) e vasopressina.

| Tabela 169.5 | Algumas síndromes clínicas de produção ectópica hormonal. |
|---|---|
| Hipercalcemia humoral | |
| Proteína relacionada ao paratormônio | |
| | Carcinoma espinocelular |
| | Câncer de mama |
| | Tumores neuroendócrinos |
| | Câncer de células renais |
| | Melanoma |
| | Câncer de próstata |
| Aumento do calcitriol | |
| | Linfoma |
| | Condições benignas: sarcoide, beriliose, tuberculose, infecções fúngicas |
| Corticotrofina | |
| Pró-opiomelanocortina | |
| | Câncer de pulmão de pequenas células |
| | Carcinoide pulmonar |
| | Câncer de tireoide medular |
| | Tumor de células da ilhota |
| | Feocromocitoma |
| | Ganglioneuroma |
| Hormônio de liberação de corticotrofina | |
| | Câncer de tireoide medular |

| | |
|---|---|
| | Paraganglioma |
| | Câncer de próstata |
| | Tumores de células da ilhota |
| Gonadotrofina coriônica humana | |
| | Coriocarcinoma |
| | Carcinoma testicular de células embrionárias |
| | Seminoma |
| Hipoglicemia | |
| | Insulinoma |
| | Sarcomas ou tumores retroperitoneais grandes |
| Secreção inadequada de hormônio antidiurético | |
| | Câncer de pulmão de pequenas células |
| | Câncer espinocelular de cabeça e pescoço |
| Eritropoetina | |
| | Câncer de células renais |
| | Carcinoma hepatocelular |
| | Feocromocitoma |
| | Condições benignas: hemangioblastoma cerebelar, fibroide uterino |

## Hipercalcemia da malignidade

A hipercalcemia humoral é uma das síndromes endócrinas mais comumente relacionadas a uma malignidade subjacente. Existem diversos diferentes mecanismos relacionados a este processo fisiopatológico, incluindo produção ectópica de PTHrP com ativação dos receptores de PTH para aumentar a diferenciação de osteoclastos e a reabsorção óssea, com consequente hipercalcemia. A produção ectópica de PTHrP (em vez de PTH) por diversos diferentes tipos de câncer, de modo mais característico no câncer espinocelular, no câncer de mama, no câncer de células renais e no câncer de próstata, bem como por tumores neuroendócrinos e melanoma (ver Tabela 169.5), é uma das causas mais comuns de hipercalcemia da malignidade.[24] O aumento da produção de calcitriol, que aumenta a absorção do cálcio com a supressão dos níveis séricos de PTH, é outra causa de hipercalcemia maligna, que é mais comumente observada em pacientes com linfoma. As metástases ósseas, sobretudo em pacientes com câncer de mama e mieloma, podem provocar hipercalcemia em virtude do aumento da produção local de PTHrP ou de outras citocinas que aumentam a reabsorção óssea.

O tratamento da hipercalcemia maligna é semelhante ao da hipercalcemia causada pelo hiperparatireoidismo (Capítulo 232), no sentido em que a reversão da desidratação e o início da diurese com solução de NaCl a 0,9% devem ser iniciados precocemente; os pacientes com cálcio sérico superior a 13 mg/dℓ devem ser tratados inicialmente com um bisfosfonato, com o uso estendido do bisfosfonato, conforme descrito anteriormente, para prevenção de fraturas ósseas e da recidiva da hipercalcemia (Capítulo 232).

## Outras síndromes hormonais ectópicas

A secreção inadequada de ACTH é rara, mas se assemelha à doença de Cushing hipofisária (Capítulo 214); os tumores que produzem CRH incluem o câncer de tireoide medular, o câncer de próstata e as neoplasias de células da ilhota. A síndrome de ACTH ectópica pode se manifestar como síndrome de Cushing clássica, com formação de equimoses (fragilidade capilar), obesidade centrípeta, atrofia muscular, hipertensão arterial, diabetes melito e alcalose metabólica, ainda que muitos pacientes com cânceres com produção de ACTH ectópica progridam muito rapidamente até desenvolver manifestações cushingoides clinicamente proeminentes. Hipopotassemia significativa

pode predominar sem as características clássicas da síndrome de Cushing em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células.

Hipoglicemia associada a tumor, ainda que incomum, pode ser o resultado de produção excessiva de insulina pelos tumores de células das ilhotas pancreáticas; de gliconeogênese hepática insuficiente relacionada à perda da massa hepática funcional causada pela doença metastática; ou de superexpressão do fator II de crescimento insulino-símile, que pode ativar os receptores de insulina em pacientes com grandes sarcomas retroperitoneais ou carcinomas hepatocelulares. Em cada um destes casos, podem ser prescritas pequenas refeições frequentes; contudo, o manejo sintomático de sucesso da hipoglicemia é difícil sem controle da massa tumoral primária ou das metástases.

A síndrome clínica de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIHAD) é causada por produção ectópica de vasopressina, primariamente em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células ou cânceres espinocelulares de cabeça e pescoço, e ocasionalmente naqueles com tumores cerebrais primários. É caracterizada por hiponatremia, hipoosmolalidade, excreção urinária excessiva de sódio, osmolalidade urinária inadequadamente alta para a osmolalidade sérica baixa, e funções renal, suprarrenal e tireóidea normais (Capítulo 108). A hiponatremia nesta condição é euvolêmica. A restrição de líquido (água livre) pode proporcionar manejo adequado a curto prazo da hiponatremia sintomática; entretanto, o tratamento com demeclociclina, que bloqueia os efeitos da vasopressina sobre os rins, é mais efetivo a longo prazo.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

O termo *paraneoplasia*, que significa "junto ao câncer", tem sido comumente utilizado para indicar os efeitos remotos do câncer que não podem ser atribuídos à invasão direta ou às metástases a distância. Estas síndromes podem ser o primeiro sinal de malignidade e afetam até 15% dos pacientes com câncer (Tabela 169.6). Entretanto, se os pacientes com caquexia forem excluídos, a incidência provavelmente diminui muito. As síndromes paraneoplásicas podem ser o sinal ou sintoma inicial de malignidade subjacente. Até dois terços das síndromes paraneoplásicas surgem antes que uma malignidade associada seja diagnosticada. Em alguns casos, a síndrome paraneoplásica está associada a tumores relativamente pequenos; o reconhecimento destas associações pode levar ao diagnóstico mais precoce e, possivelmente, à terapia mais efetiva. Além disso, uma das características que definem uma síndrome paraneoplásica é que a evolução da síndrome em geral é paralela à evolução do tumor. Portanto, o tratamento efetivo da malignidade subjacente é, com frequência, acompanhado pela melhora ou pela resolução da síndrome. Por outro lado, a recidiva do câncer pode ser anunciada pelo retorno das manifestações sistêmicas. As diversas síndromes paraneoplásicas neurológicas[25] são revisadas a seguir.

### Síndromes paraneoplásicas neurológicas

Diversas síndromes paraneoplásicas neurológicas podem complicar muitos cânceres diferentes, com o câncer de pulmão de pequenas células (Capítulo 182) sendo uma causa especialmente comum (Tabela 169.7).[25b] A síndrome miastênica de Lambert-Eaton (Capítulo 394) mimetiza clinicamente a miastenia *gravis*, exceto pelo fato de que a força muscular melhora, em vez de deteriorar, com a contração voluntária prolongada. A encefalite paraneoplásica e as neuropatias sensoriais subagudas (Capítulo 392) e ganglionopatias sensitivas[25c] também estão comumente associadas ao câncer de pulmão de pequenas células. Os sintomas com frequência incluem dormência e parestesias assimétricas, bem como sinais da coluna posterior de perda da propriocepção e da percepção vibratória. A degeneração cerebelar paraneoplásica pode ser de início agudo e pode mimetizar um tumor cerebelar (Capítulo 180). A discrasia plasmocitária e algumas neoplasias linfoproliferativas estão associadas a neuropatias periféricas desmielinizantes e manifestações neuronais motoras que podem mimetizar a esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 391). Polimiosite e dermatomiosite (Capítulo 253) podem estar associadas a diversos tumores.

| Tabela 169.6 | Avaliação e diagnóstico das síndromes paraneoplásicas. |
|---|---|
| Caracterizar a anormalidade; solicitar exames laboratoriais e biopsia, se necessários | |
| Investigar cuidadosamente quaisquer sintomas e sinais adicionais | |
| Eliminar as causas comuns | |

Se não houver etiologia óbvia, considerar síndrome paraneoplásica

Se os achados forem consistentes com uma síndrome conhecida, realizar rastreamento do processo maligno subjacente

Se os sinais e sintomas forem consistentes com uma síndrome paraneoplásica conhecida, investigar câncer primário conhecido ou a recidiva ou progressão de um tumor primário conhecido

O rastreamento deve incluir exame físico cuidadoso, incluindo exame das mamas, exame ginecológico e toque retal; exames hematológicos, bioquímicos e urinários básicos; radiografias de tórax e mamografia

Tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve ou tomografia com emissão de pósitrons (PET) são indicadas se houver sintomas, sinais ou anormalidades laboratoriais sugestivos de câncer

A testagem de anticorpos para síndromes neurológicas paraneoplásicas e/ou biopsia de pele devem ser realizados conforme indicado

Considerar o tratamento do câncer e/ou tratamento paliativo apropriado, incluindo imunossupressores para as manifestações paraneoplásicas, quando possível

As síndromes paraneoplásicas neurológicas são mais comuns nos estágios avançados dos tumores e raramente são a manifestação inicial, com exceção talvez dos cânceres de pulmão de pequenas células, das discrasias plasmocitárias, e outras doenças linfoproliferativas. As síndromes paraneoplásicas neurológicas podem demonstrar alguma resposta ao tratamento efetivo do tumor, mas também podem progredir, apesar desse tratamento.

## Síndromes paraneoplásicas dermatológicas

A associação entre síndromes cutâneas e malignidades subjacentes pode ser difícil de confirmar. Em geral, a condição da pele e o câncer apresentam evolução paralela, e os dois diagnósticos devem ser feitos aproximadamente ao mesmo tempo. Algumas lesões cutâneas são quase sempre associadas a uma malignidade. Entretanto, outras são inespecíficas e são mais comumente observadas com condições não malignas, dificultando ou impossibilitando a ligação da doença cutânea ao processo maligno subjacente. Além disso, as biopsias da lesão de pele geralmente são inespecíficas, demonstrando alterações idênticas às encontradas quando não há uma condição maligna. A formação de autoanticorpos relacionados ao tumor raramente tem sido associada às síndromes paraneoplásicas dermatológicas, ainda que possa ser observada infiltração de células inflamatórias.

O reconhecimento das manifestações cutâneas de um processo maligno pode ser crítico para o diagnóstico precoce e o tratamento de sucesso do câncer, mas algumas síndromes são observadas somente quando a doença está avançada e é incurável. As manifestações cutâneas incluem o envolvimento direto da pele pelo tumor, bem como os efeitos remotos do câncer. Efeitos adversos dermatológicos específicos e inespecíficos também são observados com agentes quimioterápicos citotóxicos, incluindo agentes alquilantes, antimetabólitos, antraciclinas, inibidores de tirosinoquinase e imunoterapias.

Uma das síndromes paraneoplásicas mais bem conhecidas é a acantose nigricante ou *nigricans* (Capítulo 412 e Figura 412.14), cuja patogênese não está clara. O tumor pode produzir fatores que ativam fatores de crescimento insulino-símiles ou os receptores de insulina na pele. Muitos tumores sabidamente produzem o fator transformador de crescimento α (TGF-α), que pode ativar os receptores do fator de crescimento epidérmico na pele, causando hiperpigmentação e espessamento. As lesões cutâneas surgem na forma de hiperpigmentação aveludada e verrucosa em pescoço, axila, virilha e mucosas, incluindo lábios, área periocular e ânus. Embora a acantose nigricante ocorra claramente como uma entidade benigna associada à obesidade e à endocrinopatia, seu surgimento em adultos mais idosos, especialmente quando inclui lesões em mucosas, tem sido altamente associado a malignidades do sistema digestório, bem como a outros adenocarcinomas. As lesões com frequência regridem com o tratamento bem-sucedido do tumor subjacente.

**Tabela 169.7** **Síndromes paraneoplásicas neurológicas.**

| SÍNDROME NEUROLÓGICA | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | DIAGNÓSTICO | ANTICORPO E MALIGNIDADE ASSOCIADA |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Síndrome miastênica de Lambert-Eaton | Fraqueza proximal em membros inferiores, com melhora na força após diversos segundos de contração voluntária prolongada | Eletromiograma que demonstra *aumento* do potencial de ação muscular com a estimulação nervosa repetida > 10 Hz (oposto da miastenia *gravis*) | Anti-VGCC ou anti-SOX1 no câncer de pulmão de pequenas células (> 80%) |
| Encefalomielite paraneoplásica/neuropatia sensorial subaguda | Dormência assimétrica subaguda, queimação ou parestesias dolorosas, e ataxia sensorial com perda da propriocepção e da percepção vibratória | Diagnóstico clínico apoiado por anticorpos circulantes e elevação dos níveis de proteínas no líquido cerebrospinal com linfocitose | Geralmente anti-Hu no câncer de pulmão de pequenas células; outros incluem anti-SOX1 e antianfifisina (câncer de pulmão de pequenas células, neuroblastoma), anti-Ma (câncer de pulmão de pequenas células, câncer de mama), e anti-Trk (diversos carcinomas e linfomas) |
| Degeneração cerebelar paraneoplásica | Com frequência início abrupto de disartria, ataxia e disfunção oculomotora | Diagnóstico clínico apoiado pelo achado de anticorpos circulantes, que também podem ser encontrados em pacientes que apresentam diversos distúrbios cerebelares, mas sem evidências de câncer; pleocitose do líquido cerebrospinal e elevação dos níveis de proteínas | Anti-Yo, anti-SOX1, ou anti-Ri (malignidades de mamas, ovarianas e outras ginecológicas); anti-Hu (câncer de mama); anti-Tr e anti-GluR (câncer de pulmão de pequenas células); e anti-Ma (linfoma de Hodgkin, vários carcinomas) |
| Encefalopatia límbica | Síndrome amnésica subaguda, transtorno afetivo, convulsões | Melhora comum com o tratamento do tumor subjacente | Anti-Hu, antianfifisina, anti-SOX1, anti-VGKC, e anti-AMPA (câncer de pulmão de pequenas células); anti-Ta (cânceres testicular e de mama) |
| Síndrome da pessoa rígida | Rigidez muscular progressiva, com | Eletromiograma revela disparo | Antianfifisina (cânceres de mama |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | rigidez e espasmos musculares intermitentes e dolorosos | contínuo de potenciais na unidade motora; pode responder a relaxantes musculares e melhora com a terapia anticâncer | e de pulmão de pequenas células) e anti-GAD (câncer de mama) |
| Neuromiotonia | Rigidez e cãibras musculares difusas | Responde ao tratamento do tumor e à imunossupressão | Anti-VGCC (timoma) |
| Neuropatias desmielinizantes (incluindo polineuropatia desmielinizante crônica, mononeurite múltipla) | Sensorial mais comum que motora | A paraproteína da IgM pode apresentar reação cruzada com a glicoproteína associada à mielina, crioglobulinas | Neoplasias de plasmócitos e linfoproliferativas, mieloma osteosclerótico, POEMS, câncer de pulmão de pequenas células, outros carcinomas |
| Mielopatia necrosante | Sintomas associados a níveis específicos de disfunção raquimedular; deterioração rápida e morte | | Diversos carcinomas e linfomas |
| Doença neuronal motora | Semelhante à esclerose lateral amiotrófica com fraqueza progressiva | Paraproteinemia | Neoplasias plasmocitárias e linfoproliferativas |
| Polimiosite/dermatomiosite | Fraqueza muscular proximal, lesões cutâneas (ver Capítulo 253) | Pode melhorar com o tratamento do câncer | Diversos carcinomas |

AMPA = α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropiônico; GAD = ácido glutâmico descarboxilase; GluR = receptor de glutamato; IgM = imunoglobulina M; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal e alterações cutâneas associadas ao mieloma osteosclerótico; VGCC = canal de cálcio dependente de voltagem; VGKV = canal de potássio dependente de voltagem.

## Síndromes paraneoplásicas reumatológicas

Nos pacientes com distúrbios reumáticos com apresentação clínica atípica – sobretudo os mais velhos, aqueles com manifestações sistêmicas coexistentes e pacientes que respondem de modo inesperadamente desfavorável aos tratamentos antirreumáticos usuais – deve-se considerar a possibilidade de malignidade subjacente oculta.[26,27,27b] Os agentes quimioterápicos também podem causar efeitos adversos reumáticos.

Uma das síndromes paraneoplásicas reumatológicas mais comuns e específicas é a osteoartropatia hipertrófica,[28] que surge na forma de oligoartrite ou poliartrite das articulações distais, com baqueteamento digital, periostite dolorosa à palpação da parte distal dos ossos longos e efusões sinoviais não inflamatórias (ver Capítulo 259). Osteoartropatia hipertrófica acomete até 10% dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão. Também é observada em diversas outras malignidades pulmonares, incluindo metástases pulmonares de outros locais

primários. A etiologia é desconhecida. Exames laboratoriais com frequência revelam elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS); radiografias ósseas revelam ossificação linear da parte distal dos ossos longos, separada por uma zona radiotransparente do córtex subjacente (Figura 169.1). O tratamento é sintomático, com agentes anti-inflamatórios; o tratamento bem-sucedido do tumor subjacente também pode melhorar os sinais e sintomas desta síndrome.

## Síndromes paraneoplásicas renais e hepáticas

A síndrome paraneoplásica renal mais comum é a glomerulonefrite membranosa, que pode incluir proteinúria na variação nefrótica, edema, hipertensão arterial, hipoalbuminemia e hematúria microscópica (Capítulo 113). Os cânceres mais comumente associados incluem o adenocarcinoma de pulmão (Capítulo 182), os cânceres de mama (Capítulo 188) e os adenocarcinomas gástricos (Capítulo 183). Os distúrbios linfoproliferativos, especialmente a doença de Hodgkin (Capítulo 177), podem causar nefropatia com alterações mínimas. A microangiopatia renal pode ser observada com a crioglobulinemia associada ao carcinoma hepatocelular relacionado à hepatite C (Capítulo 186). Hepatopatia paraneoplásica com elevação das enzimas hepáticas e função sintética anormal pode ser observada nos pacientes com câncer de células renais (Capítulo 187) sem evidências de envolvimento hepático direto pelo tumor.

## Síndromes paraneoplásicas hematológicas

A síndrome paraneoplásica hematológica mais comum é a trombose, que é discutida em detalhes no Capítulo 73. Alguns pacientes apresentam síndromes paraneoplásicas hemorrágicas, especialmente coagulação intravascular disseminada (Capítulo 166), que pode ser observada em quase todos os pacientes com leucemia pró-mielocítica aguda (Capítulo 173). A doença de von Willebrand adquirida pode ser observada em casos raros de distúrbios linfoproliferativos e mieloproliferativos, e pode ocorrer aumento da fibrinólise em pacientes com câncer de próstata avançado (Capítulo 191).

**FIGURA 169.1 Osteoartropatia pulmonar hipertrófica, caracterizada por elevação periosteal da tíbia (*seta*).** (Cortesia da Dra. Lynne S. Steinbach.)

A anemia da doença crônica (Capítulo 149) é um achado comum em cânceres de todos os tipos. A aplasia eritrocitária pura (Capítulo 156) é uma condição rara, associada a timomas benignos ou malignos (Capítulo 92).

A anemia hemolítica paraneoplásica (Capítulo 152) pode ser observada com anticorpos de reação quente ou fria, especialmente em pacientes com leucemia linfocítica crônica (Capítulo 174). A anemia hemolítica microangiopática (Capítulo 152) com trombocitopenia é uma complicação razoavelmente comum de diversos adenocarcinomas. A eritrocitose é observada em tumores que produzem eritropoetina, incluindo cânceres de células renais (Capítulo 187), carcinomas hepatocelulares (Capítulo 186) e hemangioblastomas cerebelares (Capítulo 180).

Os pacientes com câncer avançado podem desenvolver leucocitose causada por citocinas na ausência de infecção. Pode ser observada eosinofilia (Capítulo 161) com doenças linfoproliferativas, incluindo doença de Hodgkin. A trombocitose paraneoplásica é causada por tumores que produzem interleucina-6 ou trombopoetina.

## Febre e caquexia

Febre (Capítulo 265), sudorese noturna e caquexia são manifestações inespecíficas que, na ausência de infecção ou de um distúrbio conhecido, sugerem o diagnóstico de malignidade subjacente. As citocinas claramente têm participação na patogenia da febre e da caquexia. TNF-α, interleucinas (sobretudo IL-1 e IL-6), e interferona-γ são produzidos diretamente pelo tumor ou por células inflamatórias do hospedeiro associadas a tumores, tais como os macrófagos, o que resulta em um estado catabólico. As citocinas provocam febre diretamente por ação no nível do centro termorregulador hipotalâmico. Além do ônus do tumor e da produção de citocinas, a caquexia pode ser causada ou agravada pelos efeitos colaterais do tratamento anticâncer, pelo bloqueio intestinal ou pela má absorção causada pela infiltração tumoral, e pela depressão.

A febre é, em geral, cíclica e pode estar associada a sudorese noturna intensa. As manifestações clínicas desaparecem com o sucesso do tratamento do tumor subjacente, e o retorno da febre é, habitualmente, um

prenúncio de recidiva. Quando o tratamento do tumor não for possível ou não for efetivo, AINEs ou esteroides administrados de modo contínuo melhoram significativamente a qualidade de vida. Ainda que a febre relacionada ao câncer esteja mais comumente associada à doença linfoproliferativa maligna (Capítulos 176 e 177), carcinoma de células renais (Capítulo 187) e leucemias (Capítulos 173 e 174), também pode ocorrer em outros cânceres, sobretudo quando há metástases hepáticas substanciais.

A síndrome de caquexia relacionada ao câncer é, provavelmente, a síndrome paraneoplásica única mais comum, ocorrendo em até 80% dos pacientes com câncer. Esta síndrome é caracterizada por anorexia, desgaste muscular, perda da gordura subcutânea e fadiga. Aparentemente é causada por uma combinação de perda proteica, má absorção, desregulação imune e aumento da renovação da glicose associada a aumento do gasto energético induzido pelo tumor. O tratamento bem-sucedido do tumor subjacente reverte o processo; o tratamento sintomático dos pacientes com doença avançada obtém, na melhor das hipóteses, um sucesso modesto. O acetato de megestrol, administrado em altas concentrações na forma líquida (400 a 800 mg/dia) consegue melhorar o apetite e resultar em ganho de peso, mas à custa da retenção de líquido. A anamorelina, um agonista dos receptores de grelina oral com atividade de intensificação do apetite e anabólica, comprovadamente tem um perfil de resposta clínica favorável ao longo de 3 meses em pacientes com síndrome de anorexia-caquexia.[A9] Na dose de 100 mg por via oral 1 vez/dia, a anamorelina, em comparação ao placebo, aumentou significativamente a massa corporal magra, mas não a força de preensão em pacientes com câncer de pulmão avançado.[A10]

### Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral pode ser uma complicação importante da resposta rápida de neoplasias malignas hematológicas e, ocasionalmente, tumores sólidos à quimioterapia bem-sucedida.[28b] A súbita liberação do conteúdo celular (especialmente potássio, fosfato e ácidos nucleicos) pode resultar em deposição de ácido úrico e fosfato de cálcio nos túbulos renais. As manifestações clínicas podem incluir insuficiência renal, crises epilépticas e arritmias cardíacas. Os achados laboratoriais incluem níveis séricos elevados de ácido úrico, potássio e fósforo e nível sérico diminuído de cálcio. Os riscos podem ser reduzidos por hidratação vigorosa e pela administração profilática de alopurinol (300 mg/dia) iniciada pelo menos 24 horas antes da quimioterapia e continuada até a normalização dos níveis séricos de ácido úrico ou pelo uso terapêutico de rasburicase (0,15 mg/kg IV, geralmente dose única, embora possa ser administrada diariamente por até 5 dias caso seja necessário).[28c]

## CÂNCER DE ORIGEM PRIMÁRIA DESCONHECIDA

### DEFINIÇÃO

Alguns cânceres apresentam metástases viscerais ou em linfonodos confirmadas por biopsia na ausência de uma lesão primária óbvia. A avaliação clínica subsequente, com anamnese meticulosa, exame físico, hemograma completo, exames bioquímicos de rastreamento, tomografia computadorizada (TC) torácica e abdominal, e outros exames de imagem direcionados por sintomas ou sinais específicos, com frequência conseguem identificar o local do tumor primário e esclarecer a extensão da doença metastática. Quando um tumor primário não puder ser localizado, apesar dessa avaliação clínica, o paciente é classificado como portador de *câncer de origem primária desconhecida*.[29] A avaliação clínica, histopatológica e genética adicional algumas vezes consegue identificar o local primário, mas em até 90% dos pacientes um local primário nunca é identificado durante todo o período da sua evolução clínica subsequente.

### EPIDEMIOLOGIA

Nos pacientes cujo local do câncer primário permanece indetectável, o local primário presumivelmente permaneceu com um pequeno volume ou, menos provavelmente, regrediu espontaneamente. Antes do uso rotineiro da TC ou da ressonância magnética (RM) para fins de diagnóstico, grandes séries de necropsias identificaram um local primário (geralmente com diâmetro < 2 cm) em cerca de 85% dos pacientes que apresentavam clinicamente um câncer de origem primária desconhecida, com os locais mais comuns sendo o pâncreas, os pulmões e outros locais gastrintestinais (GI). Na era atual da TC e RM, contudo, as necropsias identificam um local primário em apenas 50 a 70% dos pacientes.

Cerca de 4% de todos os pacientes com câncer apresentam doença metastática sem um local primário conhecido, de modo que a incidência nos EUA é de aproximadamente 80.000 casos a cada ano. O câncer de local primário desconhecido aumenta com o envelhecimento, mas ocorre com frequência aproximadamente igual em homens e mulheres.

## DIAGNÓSTICO

As avaliações clínicas, radiográficas e histopatológicas iniciais não devem enfocar apenas na identificação de um local primário, mas também na tentativa de identificar os tumores em relação aos quais os tratamentos específicos podem ser mais benéficos.

### Biopsia e avaliação histopatológica

O diagnóstico do câncer metastático deve ser primeiramente confirmado por meio de biopsia da lesão mais acessível. Com frequência a aspiração com agulha fina é adequada para confirmar o diagnóstico de câncer, mas não proporcionará material adequado para uma avaliação histopatológica ideal. Uma biopsia cirúrgica ou com agulha cilíndrica maior deve ser realizada, se tecnicamente exequível.

Em aproximadamente 60% dos pacientes com câncer de local primário desconhecido, a microscopia inicial identificará um adenocarcinoma. Outros achados comuns na microscopia óptica incluem carcinoma pouco diferenciado (25%), carcinoma espinocelular (10%) e neoplasia pouco diferenciada (incapacidade de diferenciação entre carcinoma, linfoma, sarcoma e melanoma; 5%).

Para os tumores pouco diferenciados, é necessária uma avaliação histopatológica adicional. Uma coloração imuno-histoquímica consegue, habitualmente, determinar a linhagem (p. ex., carcinoma *versus* linfoma *versus* sarcoma) de uma "neoplasia pouco diferenciada" e, algumas vezes, consegue identificar os tumores de células germinativas ou um carcinoma neuroendócrino. Mais de 50% desses pacientes apresentarão um linfoma, para o qual o tratamento pode ser altamente efetivo.

Nos pacientes com adenocarcinoma, o patologista raramente consegue determinar um local primário por meio de microscopia óptica. As colorações imuno-histoquímicas conseguem reduzir o espectro diagnóstico, sobretudo quando interpretadas em conjunto com as manifestações clínicas. Em diversas situações, as colorações imuno-histoquímicas são razoavelmente específicas, incluindo o antígeno prostático específico (PSA) para o câncer de próstata (Capítulo 191), os receptores de estrogênio e progesterona para o câncer de mama (Capítulo 188), e o antígeno leucocitário comum para o linfoma não Hodgkin (Capítulo 176). Outros diagnósticos sugeridos pela coloração imunoperoxidase incluem os melanomas (Capítulo 193), sarcomas (Capítulo 192) e tumores neuroendócrinos.

Algumas vezes, a microscopia eletrônica ou a análise de anormalidades cromossômicas tumorais específicas (i12p em tumores de células germinativas, Capítulo 190; t11:22 no tumor de Ewing; rearranjos genéticos de imunoglobulinas no linfoma não Hodgkin; Capítulo 176) são úteis na avaliação dos tumores pouco diferenciados, se os resultados de outros exames histopatológicos forem inconclusivos.

A caracterização tumoral molecular está provocando mudanças no manejo dos pacientes com câncer de origem primária desconhecida.[30] Os perfis de expressão genética divergem nos diferentes tecidos corporais normais, e os cânceres geralmente têm perfis de expressão que são semelhantes, ou até mesmo idênticos ao seu tecido de origem. Como resultado, a caracterização molecular moderna consegue prever corretamente a origem de 85 a 90% dos cânceres metastáticos ao encontrar os referidos padrões de expressão genética específicos dos tecidos. Ainda que a acurácia da caracterização genética seja incerta nos pacientes com câncer de origem primária desconhecida, em parte em virtude do fato de a maior parte dos cânceres primários nunca se tornar manifesta, os dados atuais sugerem uma taxa de acurácia similarmente alta. Assim sendo, a caracterização tumoral molecular atualmente é um rotineiro complemento da avaliação patológica e é indicada sempre que um tecido de origem não for definitivo ao exame histológico.

### Busca pelo local primário

Após a conclusão da breve avaliação enfocada necessária para a obtenção do diagnóstico inicial de câncer de origem primária desconhecida (ver a seção Definição), quaisquer exames diagnósticos adicionais devem ser cuidadosamente direcionados (Tabela 169.8). O valor da tomografia com emissão de pósitrons (PET) na

identificação de um local primário não está claro, uma vez que não demonstrou proporcionar mais informações do que a TC.[31] Outras avaliações radiológicas e endoscópicas de rotina de áreas assintomáticas raramente são úteis para a identificação de um local primário e, como resultado, não são recomendadas. Os níveis de marcadores tumorais séricos, incluindo antígeno carcinoembrionário, CA-125, CA-19-9 e CA-15-3, com frequência estão elevados em pacientes com carcinoma de local primário desconhecido, mas as referidas elevações são inespecíficas e não são úteis para inferir um local primário. Contudo, podem ser úteis para monitorar a resposta do paciente ao tratamento.

Achados clínicos específicos justificam avaliação diagnóstica adicional. Em todos os homens com adenocarcinoma metastático, deve-se mensurar o nível sérico do PSA. A mamografia e a RM das mamas são componentes rotineiros da avaliação de mulheres com adenocarcinoma metastático, sobretudo se as manifestações clínicas forem consistentes com câncer de mama metastático (p. ex., envolvimento de linfonodos axilares, efusão pleural, metástases ósseas líticas ou blásticas). Em pacientes com menos de 50 anos e que apresentam carcinoma pouco diferenciado, os níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana e alfafetoproteína (AFP) são indicados para rastreamento de tumores de células germinativas. Se o carcinoma espinocelular metastático envolver os linfonodos cervicais, são indicadas a avaliação endoscópica completa de cabeça e pescoço, desde a nasofaringe até a laringe, e a biopsia de quaisquer áreas suspeitas (Capítulo 181). Quando os pacientes apresentam adenopatia cervical baixa, mas sem local primário identificável ao exame endoscópico de cabeça ou pescoço, deve-se também considerar a broncoscopia com fibra óptica. Em pacientes com carcinoma espinocelular metastático que envolve os linfonodos inguinais, todas as estruturas perineais devem ser cuidadosamente inspecionadas, incluindo por meio de anuscopia, avaliação urológica e exame pélvico em mulheres.

**Tabela 169.8** **Câncer de origem primária desconhecida: avaliação recomendada após o diagnóstico inicial por microscopia óptica.**

| DIAGNÓSTICO | AVALIAÇÃO CLÍNICA* | EXAMES HISTOPATOLÓGICOS ESPECIAIS |
|---|---|---|
| Adenocarcinoma (ou adenocarcinoma pouco diferenciado) | PET<br>TC de tórax e abdome<br>Homens: PSA sérico<br>Mulheres: mamografia, RM mamária<br>Colonoscopia (pacientes com “perfil” de câncer de cólon)<br>Exames radiológicos ou endoscópicos direcionados adicionais, para avaliar sintomas, sinais e valores laboratoriais anormais | Homens: coloração para PSA<br>Mulheres: colorações de receptores de estrogênio e progesterona (se as manifestações clínicas sugerirem câncer de mama metastático)<br>Caracterização tumoral molecular |
| Carcinoma pouco diferenciado | PET<br>TC de tórax e abdome<br>hCG e AFP séricas<br>Exames radiológicos ou endoscópicos direcionados adicionais para avaliar sintomas, sinais e valores laboratoriais anormais | Coloração de imunoperoxidase<br>Caracterização tumoral molecular<br>Microscopia eletrônica (se outros exames forem indeterminados ou conflitantes) |
| CCE, linfonodos cervicais | PET<br>Laringoscopia direta com visualização; biopsia de nasofaringe, faringe, hipofaringe e laringe | – |

| | | |
|---|---|---|
| | Broncoscopia com fibra óptica (se os resultados da laringoscopia forem negativos) | |
| CCE, linfonodos inguinais | PET<br>Exame completo da área perineal (incluindo exame pélvico)<br>Anuscopia<br>Citoscopia | – |

*Adicionais ao histórico, exame físico, hemograma completo, perfil bioquímico e radiografia torácica. AFP = alfafetoproteína; TC = tomografia computadorizada; hCG = gonadotrofina coriônica humana; RM = ressonância magnética; PET = tomografia com emissão de pósitrons; PSA = antígeno prostático específico; CCE = carcinoma de células escamosas (espinocelular).

Adaptada de Hainsworth J, Greco FA. Approach to the Patient with Cancer. In Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

## TRATAMENTO

### Terapia específica para o local direcionada pela caracterização tumoral molecular

A caracterização tumoral molecular, incluindo a caracterização epigenética, consegue identificar um possível local primário em mais de 90% dos pacientes com câncer de origem desconhecida.[31b] A terapia específica para o local apresenta muitas vantagens sobre a terapia empírica,[31c] incluindo a capacidade de utilizar agentes específicos com alvo molecular no tumor com menos efeitos colaterais, tendo em vista que tratamentos desnecessários não serão utilizados em pacientes cujos tumores não seriam responsivos. Em um estudo de 194 pacientes com câncer de local primário desconhecido, o tratamento específico para o local direcionado por análises resultou em uma sobrevida mediana de 12,5 meses. Em pacientes com previsão de tumor mais responsivo e, portanto, obtenção de mais benefícios de um tratamento específico para o local com alvo molecular, a sobrevida mediana é de no mínimo o dobro em comparação aos pacientes com tipos tumorais menos responsivos. Alguns pacientes permaneceram livres de progressão por mais de 5 anos.

Em geral, a resposta ao tratamento e a sobrevida subsequente são consistentes com os tipos de câncer previstos; por exemplo, pacientes que se supõe serem portadores de tumores de mama ou ovarianos apresentam uma sobrevida mediana superior a 24 meses com o tratamento específico para o local. Com o advento da imunoterapia e dos inibidores do ponto de controle (Capítulo 33), a terapia direcionada e específica para o local atualmente é o tratamento padrão, e a quimioterapia empírica deve ser reservada para a minoria dos pacientes cujos tumores não possam ser classificados por meio da caracterização molecular.

### Manejo de subconjuntos tratáveis específicos

Com o advento da caracterização molecular e de muitos tratamentos novos, o niilismo terapêutico tradicional para os pacientes com câncer de origem primária desconhecida tem sido substituído pelo otimismo crescente, tendo em vista que subconjuntos de pacientes podem se beneficiar do tratamento específico (Tabela 169.9).

#### Adenocarcinoma

##### *Mulheres com metástases em linfonodos axilares*

Deve haver suspeita de câncer de mama metastático em qualquer mulher que apresente envolvimento de linfonodos axilares com adenocarcinoma, particularmente se um local metastático alternativo não estiver evidente. Nessas pacientes, a avaliação patológica da biopsia inicial dos linfonodos deve incluir uma coloração para receptores de estrogênio e progesterona e para a expressão de *HER-2*; níveis elevados sugerem fortemente o diagnóstico de câncer de mama.

Quando nenhuma outra metástase for identificada, essas mulheres devem ser tratadas como se apresentassem câncer de mama em estágio II, que é potencialmente curável com a terapia

adequada (Capítulo 188). A mastectomia radical modificada identifica um local primário na mama em 44 a 82% das mulheres, até mesmo quando o exame das mamas e os achados da mamografia são normais. A dissecção dos linfonodos axilares, seguida pela radioterapia da mama, aparenta proporcionar resultados semelhantes àqueles da mastectomia, ainda que estas duas opções para a terapia primária não tenham sido comparadas diretamente. A terapia sistêmica adjuvante deve seguir as diretrizes padrão para o tratamento de mulheres com câncer de mama em estágio II.

***Mulheres com carcinomatose peritoneal***

O adenocarcinoma que envolve o peritônio em mulheres tem, habitualmente, origem no ovário (Capítulo 189), ainda que os carcinomas com origem no sistema digestório ou nas mamas ocasionalmente provoquem esta síndrome. Entretanto, a carcinomatose peritoneal difusa ocorre ocasionalmente em mulheres com ovários histologicamente normais ou que realizaram ooforectomia bilateral anteriormente. O peritônio é, com frequência, o único local de envolvimento tumoral, e os níveis séricos de CA-125 geralmente estão elevados. Quando as características histológicas sugerem câncer ovariano, esta síndrome tem sido denominada *carcinoma seroso papilar peritoneal* ou *carcinoma seroso extraovariano primário*.

Até mesmo quando as alterações histológicas não são típicas, mulheres com adenocarcinoma de local primário desconhecido com envolvimento do peritônio com frequência apresentam cânceres que são biologicamente semelhantes ao câncer ovariano (Capítulo 189). Nessas pacientes, o tratamento deve seguir as diretrizes para o câncer ovariano em estágio III. Uma laparotomia total, com citorredução cirúrgica máxima, deve ser realizada quando praticável, e deve ser seguida pela quimioterapia combinada com um regime que contenha um taxano/platina. A mensuração seriada dos níveis séricos de CA-125 pode avaliar a eficácia do tratamento com acurácia. Algumas pacientes apresentam respostas completas e sobrevida a longo prazo, em particular quando a citorredução cirúrgica inicial resulta em doença residual mínima. Uma síndrome semelhante de carcinomatose peritoneal, que é responsiva à quimioterapia para o câncer ovariano, tem sido relatada raramente em homens.

***Homens com metástases esqueléticas ou elevação dos níveis séricos de antígeno prostático específico***

Deve haver suspeita de câncer de próstata metastático (Capítulo 191) em homens que apresentam um adenocarcinoma que envolva predominantemente os ossos, em particular se as metástases forem blásticas. A elevação do nível sérico de PSA ou a imunocoloração tumoral do PSA confirma o diagnóstico de câncer de próstata. Entretanto, ocasionalmente os homens que apresentam adenocarcinoma de local primário desconhecido e padrões metastáticos que são incomuns para o câncer de próstata (p. ex., metástases pulmonares, metástases em linfonodos mediastinais) apresentam níveis séricos de PSA elevados. Esses pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o câncer de próstata avançado. A ablação com androgênio provoca respostas excelentes e paliação substancial na maior parte dos pacientes.

***Lesão metastática única***

Ocasionalmente, é identificado um adenocarcinoma ou carcinoma pouco diferenciado que contém uma lesão metastática única, e uma avaliação completa não revela outras evidências de doença. As lesões únicas podem ser um único linfonodo, um local subcutâneo, ou lesões viscerais em fígado, pulmão, osso, cérebro ou glândula suprarrenal. Uma possibilidade é que o tumor primário incomum esteja mimetizando uma lesão metastática (p. ex., um nódulo subcutâneo de um carcinoma apócrino ou sebáceo primário, em vez de uma metástase). Esta possibilidade geralmente pode ser excluída com base na clínica ou no exame histopatológico, e a PET é útil para excluir outras lesões metastáticas.

Para os pacientes que apresentam somente uma única lesão identificável, recomenda-se a terapia local definitiva. Com base no local do tumor, a referida terapia pode incluir ressecção cirúrgica e/ou radioterapia. Ainda que a maior parte desses pacientes acabe apresentando outras evidências de doença metastática, o tratamento local pode proporcionar uma paliação substancial, e alguns pacientes apresentam um período significativo sem doença. O valor do acréscimo da quimioterapia

sistêmica à terapia local definitiva é incerto; contudo, pacientes mais jovens com carcinoma ou adenocarcinoma pouco diferenciado são, com frequência, tratados com um ciclo curto à base de taxano/platina.

***Perfil do câncer de cólon***

A identificação exata dos pacientes que provavelmente responderão ao tratamento para o câncer de cólon avançado é cada vez mais importante, tendo em vista que as taxas de sucesso do tratamento têm melhorado de modo substancial. Em um paciente que apresenta câncer de origem primária desconhecida, um "perfil de câncer de cólon" inclui (1) metástases observadas predominantemente no fígado, no peritônio ou em ambos; (2) um adenocarcinoma que apresenta características histológicas típicas de origem gastrintestinal; e (3) coloração imuno-histoquímica típica (positiva para CK20, negativa para CK7 e positiva para CDX-2).[32] Os pacientes que apresentam esse perfil devem ser tratados de acordo com as diretrizes para câncer colorretal metastático (ver Capítulo 184).

**Carcinoma espinocelular**

***Adenopatia cervical***

O carcinoma espinocelular de local primário desconhecido é relativamente incomum. A maioria dos pacientes é de meia-idade ou idosa, etilistas e/ou tabagistas de longa data.

Quando os linfonodos cervicais, especialmente na área cervical superior ou média, estão envolvidos, deve haver suspeita de um local primário na região de cabeça e pescoço[33] (Capítulo 181). Entretanto, uma avaliação endoscópica completa não identificará um tumor primário em aproximadamente 15% dos referidos pacientes. Quando a avaliação endoscópica for negativa, a PET pode identificar uma lesão primária em cabeça e pescoço em aproximadamente 25% dos referidos pacientes, de modo que ela deve fazer parte da avaliação inicial.

Para os pacientes com um carcinoma espinocelular de local primário desconhecido, são recomendadas quimioterapia e radioterapia[34] concomitantes, assim como são recomendadas para o carcinoma espinocelular localmente avançado com origem em cabeça e pescoço.[34b] A terapia de modalidade combinada resulta em taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos de 50 a 60%. Um linfonodo com volume superior a 2 cm ou a presença de envolvimento de múltiplos linfonodos são características prognósticas desfavoráveis (Capítulo 181).

***Adenopatia inguinal***

O câncer espinocelular metastático pode ser encontrado ocasionalmente em um linfonodo inguinal. Na maior parte destes casos, o local primário pode ser identificado na área perineal ou anorretal. Para o eventual paciente no qual nenhum local primário seja identificado, a terapia local com dissecção de linfonodos, com ou sem radioterapia, pode resultar em sobrevida prolongada. Recentemente, o tratamento de modalidade combinada, com quimioterapia e radioterapia concomitantes, melhorou a sobrevida e até mesmo as taxas de cura em pacientes com diversos tipos de carcinomas espinocelulares com origem nesta região (p. ex., colo do útero, ânus, bexiga). Ainda que os dados sejam incompletos, uma abordagem razoável é o acréscimo de poliquimioterapia com platina e 5-fluoruracila, conforme descrito para o carcinoma do colo do útero localmente avançado (Capítulo 189).

**Carcinoma pouco diferenciado**

***Síndrome do câncer de células germinativas extragonadal***

Os homens jovens que apresentam características clínicas sugestivas de tumores de células germinativas extragonadais, tais como os tumores que estão localizados no mediastino ou retroperitônio, ou tumores que estejam associados a níveis séricos elevados de gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou alfafetoproteína (AFP), devem ser tratados de acordo com as diretrizes para os tumores de células germinativas extragonadais (Capítulo 190). Pode-se comprovar que alguns destes pacientes apresentam tumores de células germinativas por meio da identificação de uma anormalidade no cromossomo i12p, até mesmo quando o diagnóstico não é possível com outras técnicas padrão de patologia. Aproximadamente 30 a 40% dos referidos pacientes alcançam

respostas completas e sobrevida a longo prazo após a quimioterapia com cisplatina, etoposídeo e bleomicina, conforme utilizado para os tumores de células germinativas avançados.

***Linfoma anaplásico***

Uma avaliação patológica inicial apropriada deve identificar a maior parte dos linfomas histologicamente atípicos. Ocasionalmente, a coloração imuno-histoquímica para o antígeno leucocitário comum é negativa ou não pode ser realizada adequadamente nos pacientes com linfoma anaplásico. A doença em alguns destes pacientes pode ser reconhecida com o uso de outras colorações imuno-histoquímicas (p. ex., Ki-1, CD-30), da análise genética molecular (detecção de rearranjos dos genes de imunoglobulinas), ou da caracterização molecular tumoral. Todos os pacientes com linfoma identificado por meio de exames histopatológicos especiais devem ser tratados com o uso de diretrizes padrão para o linfoma não Hodgkin agressivo (Capítulo 176).

***Carcinoma neuroendócrino***

Em aproximadamente 10% dos carcinomas pouco diferenciados, as características neuroendócrinas são identificadas por meio de coloração imuno-histoquímica ou microscopia eletrônica. O tratamento destes pacientes encontra-se em Carcinoma neuroendócrino.

***Outros carcinomas pouco diferenciados***

A maior parte dos pacientes com carcinoma pouco diferenciado não apresenta características clínicas ou histopatológicas que possam ser utilizadas para identificar um tratamento específico. Tais pacientes têm prognóstico desfavorável, semelhante ao dos pacientes que apresentam adenocarcinoma de local primário desconhecido, e o seu tratamento deve seguir diretrizes semelhantes.

**Carcinoma neuroendócrino**

***Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado ou carcinoma anaplásico de pequenas células***

Atualmente os tumores neuroendócrinos de grau alto conseguem ser identificados de modo confiável por colorações imuno-histoquímicas prontamente disponíveis. Ainda que a origem desses tumores não seja conhecida, com frequência são muito sensíveis à quimioterapia combinada. Por exemplo, a quimioterapia com agente à base de platina e etoposídeo, conforme prescrito para o câncer de pulmão de pequenas células (Capítulo 182), pode proporcionar uma taxa de resposta geral de aproximadamente 60%, incluindo respostas completas em 15 a 20% dos pacientes. Em pacientes que apresentam doença locorregional, a radioterapia pós-quimioterapia também é razoável.

***Tumores neuroendócrinos (do tipo carcinoide) de grau baixo***

Alguns tumores neuroendócrinos de grau baixo ocorrem em um local metastático, habitualmente no fígado e em geral com características histológicas que sugerem um tumor carcinoide (Capítulo 219) ou um tumor de células das ilhotas de origem gastrintestinal (Capítulo 217). As síndromes clínicas podem ser dominadas pela secreção e pela ação de peptídios vasoativos (p. ex., serotonina, peptídio intestinal vasoativo, gastrina). Assim como outros tumores carcinoides, estes tumores são, com frequência, de evolução relativamente mais arrastada, de modo que os pacientes com frequência conseguem sobreviver por muitos anos, apesar de múltiplas metástases hepáticas. Ao contrário dos tumores neuroendócrinos pouco diferenciados, estes tumores tendem a ser relativamente resistentes à quimioterapia, de modo que esquemas combinados intensivos devem, em geral, ser evitados. O tratamento, que deve seguir as diretrizes para os tumores carcinoides metastáticos (Capítulo 219), pode incluir alguns análogos da somatostatina, procedimentos ablativos locais (p. ex., ressecção cirúrgica, ablação com radiofrequência, quimioembolização), agentes com alvos moleculares (p. ex., sunitinibe, everolimo), ou quimioterapia à base de fluoruracila.

## Quimioterapia empírica

Uma proporção substancial dos pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma pouco diferenciado de local primário desconhecido não se encaixa em um subconjunto clínico definido para o qual existe um tratamento com alvo molecular. Em tais pacientes, a quimioterapia empírica (geralmente

combinações de taxano e platina ou gencitabina e platina) historicamente tem efeitos benéficos modestos, com taxas de resposta de 30 a 45% e sobrevida mediana de 9 a 11 meses. Entretanto, estes esquemas quimioterápicos empíricos foram avaliados quando havia superposição substancial na terapia sistêmica de diferentes tipos de tumores, e estes esquemas amplos deixaram de ser recomendados para a porcentagem cada vez maior de pacientes para os quais podem ser identificados tratamentos específicos. Como resultado, o padrão de tratamento foi modificado de quimioterapia empírica para o melhor tratamento específico, orientado pelo provável local de origem do tumor, com base na caracterização molecular do tumor.

**Tabela 169.9** **Câncer de origem primária desconhecida: subconjuntos de pacientes específicos e tratamento recomendado.**

| *CARACTERÍSTICAS DE IDENTIFICAÇÃO DE SUBCONJUNTOS* | | |
|---|---|---|
| **HISTOLÓGICAS** | **CLÍNICAS** | **RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO** |
| Adenocarcinoma | Mulheres, adenopatia axilar isolada | Tratar como câncer de mama em estágio II |
| Adenocarcinoma, carcinoma pouco diferenciado | Mulheres, carcinomatose peritoneal (ocasionalmente em homens?) | Tratar como câncer ovariano em estágio III |
| Adenocarcinoma | Homens, elevação de PSA ou metástases ósseas blásticas | Tratar como câncer de próstata avançado |
| Adenocarcinoma, carcinoma pouco diferenciado | Lesão metastática única | Terapia local definitiva (ressecção ou radioterapia [ou ambas]), com ou sem quimioterapia |
| Adenocarcinoma | Perfil de câncer de cólon | Tratar como câncer colorretal metastático |
| Carcinoma espinocelular | Adenopatia cervical | Tratar como câncer de cabeça ou pescoço localmente avançado |
| Carcinoma espinocelular | Adenopatia inguinal | Terapia local definitiva (dissecção dos linfonodos, com ou sem radioterapia), com ou sem quimioterapia |
| Carcinoma pouco diferenciado | Homens jovens com tumor da linha média ou elevação de hCG ou AFP | Tratar como tumor de células germinativas extragonadal |
| Carcinoma neuroendócrino, pouco diferenciado | Apresentações clínicas diversas | Tratar como câncer de pulmão de pequenas células em estágio avançado |
| Carcinoma neuroendócrino, bem diferenciado | Geralmente metástases hepáticas | Tratar como tumor carcinoide metastático |

AFP = alfafetoproteína; hCG = gonadotrofina coriônica humana; PSA = antígeno prostático específico. (De Hainsworth J, Greco FA. Approach to the Patient with Cancer. In Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.)

## SOBREVIDA E ACOMPANHAMENTO

Aproximadamente 4% da população dos EUA (cerca de 14 milhões de pessoas) têm história pregressa de câncer; aproximadamente 60% dos sobreviventes de câncer têm 65 anos ou mais. Portanto, há muitas pessoas com sobrevida aumentada após o câncer, ou seja, desde o término do tratamento ativo até o ponto de recidiva ou morte em virtude de outra condição. Há um reconhecimento cada vez maior da necessidade de cuidados específicos destes pacientes, incluindo: um programa bem-definido de vigilância para determinar a recidiva ou segundos cânceres e os efeitos tardios do tratamento anticâncer; intervenção para tratar as consequências do câncer e do seu tratamento (tais como linfedema, fadiga e angústia psicossocial); prevenção de novos cânceres por meio de mudanças na dieta, no comportamento e na atividade física; e a instituição de um programa coordenado de cuidados para os sobreviventes de câncer que possam necessitar de diversos serviços especializados.[35] O acompanhamento a longo prazo pode ser otimizado com o fornecimento, aos pacientes, de um plano de cuidados na sobrevida que proporcione um resumo abrangente de todos os procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados, das toxicidades apresentadas, e dos desfechos terapêuticos, bem como de um programa específico de cuidados para um acompanhamento individualizado. Embora ainda não existam esquemas de acompanhamento definitivos para a maioria dos cânceres, modelos baseados em evidências para as malignidades comuns foram elaborados pela American Society of Clinical Oncology e pela National Comprehensive Cancer Network. Por último, é preciso lembrar que as questões da sobrevida também afetam os cuidadores, que com frequência apresentam um alto grau de angústia psicológica, juntamente com o paciente, durante e após o período do tratamento ativo.

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744-3752.

A2. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2465-2474.

A3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.

A4. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003039.

A5. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:785-786.

A6. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:433-443.

A7. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189-4198.

A8. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:3389-3395.

A9. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:108-116.

A10. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2016;17:519-531.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA*. 2015;314:162-169.

1b. Koo MM, Swann R, McPhail S, et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol.* 2020;21:73-79.

1c. Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I, et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science.* 2020;369:eabb9601.

2. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:454-468.

2b. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393:2051-2058.

3. Zheng PP, Li J, Kros JM. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev*. 2018;38:325-376.

3b. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

4. Carey LA, Winer EP. I-SPY 2—Toward more rapid progress in breast cancer treatment. *N Engl J Med*. 2016;375:83-84.

5. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med*. 2016;375:65-74.

6. Lim SY, Menzies AM, Rizos H. Mechanisms and strategies to overcome resistance to molecularly targeted therapy for melanoma. *Cancer*. 2017;123:2118-2129.

7. Raghavendra NM, Pingili D, Kadasi S, et al. Dual or multi-targeting inhibitors: the next generation anticancer agents. *Eur J Med Chem*. 2018;143:1277-1300.

8. Wang L, Zhao J, Yao Y, et al. Covalent binding design strategy: a prospective method for discovery of potent targeted anticancer agents. *Eur J Med Chem*. 2017;142:493-505.

9. Schmitt MW, Loeb LA, Salk JJ. The influence of subclonal resistance mutations on targeted cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:335-347.

10. Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, et al. Combining epigenetic and immunotherapy to combat cancer. *Cancer Res*. 2016;76:1683-1689.

10b. Bates SE. Epigenetic therapies for cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:650-663.

11. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375:1457-1467.

11b. Chhabra N, Kennedy J. A review of cancer immunotherapy toxicity: immune checkpoint inhibitors. J Med Toxicol. 2021. [Epub ahead of print.]

12. McHayleh W, Bedi P, Sehgal R, et al. Chimeric antigen receptor t-cells: the future is now. *J Clin Med*. 2019;8:1-10.

13. Renehan AG, Harvie M, Cutress RI, et al. How to manage the obese patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:4282-4294.

14. Lishner M, Avivi I, Apperley JF, et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2016;34:501-508.

15. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, et al. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol*. 2017;29:328-334.

16. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1994-2001.

16b. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22:e45-e56.

16c. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22:e57-e67.

17. Lyman GH, Poniewierski MS. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: lessons learned from the ANC Study Group. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1543-1550.

18. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009624.

18b. Bohlius J, Bohlke K, Lazo-Langner A. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2019;15:399-402.

19. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374:1356-1367.

20. Vellucci R, Mediati RD, Gasperoni S, et al. Assessment and treatment of breakthrough cancer pain: from theory to clinical practice. *J Pain Res*. 2017;10:2147-2155.

21. Meghani SH, Vapiwala N. Bridging the critical divide in pain management guidelines from the CDC, NCCN, and ASCO for cancer survivors. *JAMA Oncol*. 2018;4:1323-1324.

22. Swarm RA, Dans M. NCCN frameworks for resource stratification of NCCN guidelines: adult cancer pain and palliative care. *J Natl Compr Can Netw*. 2018;16:628-631.

23. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R173-R190.

24. Malangone S, Campen CJ. Hypercalcemia of malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6:586-692.

25. Zoccarato M, Gastaldi M, Zuliani L, et al. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes. *Neurol Sci*. 2017;38(suppl 2):237-242.

25b. Galli J, Greenlee J. Paraneoplastic diseases of the central nervous system. *F1000Res.* 2020;9. [Epub ahead of print.]

25c. Amato AA, Ropper AH. Sensory ganglionopathy. *N Engl J Med.* 2020;383:1657-1662.

26. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36:211-228.

27. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes—a clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2018;186:67-70.

27b. Khan F, Kleppel H, Meara A. Paraneoplastic musculoskeletal syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46:577-586.

28. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37:157-195.

28b. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol.* 2020;188:494-500.

28c. Abousaud MI, Rush MC, Rockey M. Assessment of rasburicase utilization for tumor lysis syndrome management in pediatric and adult patients in the inpatient and outpatient settings. J Oncol Pharm Pract. 2020. [Epub ahead of print.]

29. Bochtler T, Loffler H, Kramer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35:199-206.

30. Moran S, Martinez-Cardus A, Boussios S, et al. Precision medicine based on epigenomics: the paradigm of carcinoma of unknown primary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:682-694.

31. Burglin SA, Hess S, Hoilund-Carlsen PF, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-8.
31b. Rassy E, Pavlidis N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:541-554.
31c. Rassy E, Bakouny Z, Choueiri TK, et al. The role of site-specific therapy for cancers of unknown of primary: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2020;127:118-122.
32. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, et al. How to diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017;26:69-79.
33. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, et al. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:1-9.
34. Muller von der Grun J, Tahtali A, Ghanaati S, et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site—current status and challenges. *Radiat Oncol*. 2017;12:1-12.
34b. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38: 2570-2596.
35. LaGrandeur W, Armin J, Howe CL, et al. Survivorship care plan outcomes for primary care physicians, cancer survivors, and systems: a scoping review. *J Cancer Surviv*. 2018;12:334-347.

**Um homem de 65 anos relata fadiga e perda de apetite. No exame físico são encontradas icterícia e massa abdominal. A TC do abdome revela massa na cabeça do pâncreas, com envolvimento de linfonodos adjacentes. A próxima etapa mais apropriada no cuidado deste paciente é:**

- A. Determinação de biomarcadores séricos, incluindo CEA e alfafetoproteína.
- B. Biopsia da massa abdominal guiada por exame de imagem.
- C. Início de poliquimioterapia (PQT) para o câncer pancreático avançado.
- D. Encaminhamento para ressecção cirúrgica e subsequente estadiamento histopatológico.

Concluir questão

**Constatou-se que uma paciente de 82 anos apresenta um carcinoma ductal invasivo em estágio III na mama esquerda. Ela apresenta doença intestinal inflamatória bem controlada e diabetes melito com início na fase adulta, vive sozinha e não tem familiares imediatos. O fator mais importante na escolha de um programa para investigação diagnóstica adicional e tratamento desta paciente é:**

- A. Idade.
- B. Comorbidades.
- C. Pontuação de desempenho do ECOG.

D. Ausência de apoio familiar.

Concluir questão

**Ao escolher um esquema terapêutico para administração sistêmica, dentre as seguintes, qual é a consideração mais importante para um paciente adulto com câncer?**

A. Farmacocinética do fármaco.

B. A razão entre dose dos fármacos e toxicidade esperada.

C. Via de administração do fármaco.

D. A gama de possíveis toxicidades que poderiam acompanhar a administração do fármaco.

Concluir questão

**A alteração da função hepática exigiria redução posológica substancial de qual dos agentes anticâncer a seguir?**

A. 5-fluoruracila.

B. Imatinibe.

C. Oxaliplatina.

D. Carboplatina.

Concluir questão

**Um homem de 52 anos com hepatite C crônica desenvolve um carcinoma hepatocelular multifocal, acompanhado por ascite maligna e trombocitopenia. A abordagem mais apropriada para o controle da efusão maligna do paciente é:**

A. Restrição de líquido e diurese.

B. Paracentese de grande volume regular em esquema ambulatorial.

C. Criocirurgia para as principais lesões hepáticas.

D. Inserção de um cateter permanente para autodrenagem.

Concluir questão

170

# EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

DAVID J. HUNTER

## EPIDEMIOLOGIA

### Visão geral

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo. Uma estimativa de 17,5 milhões de novos casos incidentes e de 8,7 milhões de mortes ocorreram em todo o mundo em 2015, um aumento de 33% em comparação a 2005, decorrente sobretudo do crescimento populacional e do envelhecimento da população. Os 10 cânceres mais comumente diagnosticados em todo o planeta são os de mama (14%); traqueia, brônquio e pulmão (12%); colorretal (9%); próstata (9%); estômago (8%); fígado (5%); linfoma não Hodgkin (4%); leucemia (3%); bexiga (3%); e colo do útero (3%)[1] (Figura 170.1). Oito desses processos malignos estavam entre as 10 causas mais comuns de morte por câncer: câncer de traqueia, brônquio e pulmão (20%); colorretal (10%); estômago (9%), fígado (9%); mama (6%); esôfago (5%); pâncreas (5%); próstata (4%); leucemia (4%); e colo do útero (3%). Essas estimativas globais mascaram diferenças muito grandes nas taxas de incidência regionais de cânceres específicos, com as taxas de incidência padronizadas para a idade variando em mais de cinco vezes entre as regiões de baixa e alta incidências e, para alguns cânceres, em mais de 20 vezes entre os países individuais com incidências mais baixas e mais altas. A ordem de classificação do local anatômico do câncer varia substancialmente de acordo com o nível nacional de desenvolvimento sociodemográfico (Figura 170.2). Por exemplo, o câncer de colo do útero é o segundo câncer mais comum em países com índice sociodemográfico baixo, mas o 22º nos países com índice sociodemográfico alto.

Nos EUA, aproximadamente 1,8 milhão de novos casos de câncer ocorre a cada ano e o câncer já superou as doenças cardíacas como a causa mais comum de morte em países mais ricos. Os cânceres mais comuns nos homens são os cânceres mais comuns previstos para 2018 para os homens foram o câncer de próstata (19%), pulmão (14%), colorretal (9%), bexiga (7%), melanoma (6%), renal (5%), linfoma não Hodgkin (5%), orofaríngeo (4%), leucemia (4%) e fígado (4%), com oito destes figurando entre as 10 causas mais comuns de morte por câncer: de pulmão (26%), próstata (9%), colorretal (8%), pâncreas (7%), fígado (6%), leucemia (4%), esôfago (4%), bexiga (4%), linfoma não Hodgkin (4%) e renal (3%), com o acréscimo de pâncreas (7%) e esôfago (4%). Para as mulheres, os mais comuns foram o câncer de mama (30%), pulmão (13%), colorretal (7%), uterino (7%), tireoide (5%), melanoma (4%), linfoma não Hodgkin (4%), pâncreas (3%), leucemia (3%) e renal (3%), com sete destes figurando entre as 10 causas principais de morte: pulmão (25%), mama (14%), colorretal (8%), pâncreas (7%), uterino (4%), leucemia (4%) e linfoma não Hodgkin (3%), com o acréscimo de ovário (5%), fígado (3%) e cérebro e outros do sistema nervoso (3%) (Figura 170.3).[2,2b]

Até 2040, as estimativas sugerem que o câncer de mama será o câncer mais comum nos EUA, seguido por melanoma, câncer de pulmão e câncer colorretal . Em termos de morte por câncer, projeta-se que o câncer de pulmão permanecerá em primeiro lugar, seguido pelos cânceres de pâncreas, fígado e vias biliares, cólon e mama.[2c]

Os indivíduos que já tiveram um câncer primário correm risco significativamente maior de desenvolver um segundo câncer primário. Muito desse aumento de risco se deve a fatores externos (p. ex., tabagismo, obesidade; ver adiante) que contribuem para o risco de mais de um tipo de câncer; parte desse risco aumentado se deve a sensibilidade intrínseca diferencial (ver Capítulo 171).[2d]

## Fatores demográficos

### *Idade*

As taxas da maior parte dos cânceres aumentam com a idade, com frequência de maneira logarítmica linear (exponencial), e qualquer

população que vivencie aumento da expectativa de vida inevitavelmente observará aumento do número de casos de câncer. Alguns cânceres apresentam curvas de idade-incidência diferentes, em especial os cânceres que ocorrem principalmente nos primeiros anos de vida, como retinoblastoma e neuroblastoma, ou no adulto jovem, como o câncer testicular. O linfoma de Hodgkin apresenta uma curva de incidência bimodal, com picos em adultos mais jovens e idosos. As taxas de câncer de mama aumentam com a idade antes da menopausa, mas alcançam um platô ou aumentam mais lentamente após a menopausa.

### *Sexo*

Os cânceres em locais anatômicos que ocorrem somente em um sexo (p. ex., próstata ou útero e colo do útero) obviamente afetam apenas um sexo. O câncer de mama masculino ocorre em menos de 1% da taxa do câncer de mama feminino na maioria dos países. No caso de cânceres que ocorrem em homens e mulheres, as taxas específicas da idade são, com frequência, 2 a 3 vezes mais altas em homens do que em mulheres; para os cânceres relacionados ao tabagismo, isto com frequência ocorre em virtude da prevalência mais alta e da duração maior do tabagismo nos homens.

## Causas de câncer

### *Ambiente e estilo de vida*

As pessoas que migram de países com baixa incidência para outros de alta incidência tendem a adquirir o perfil de incidência de câncer do seu novo país em uma a três gerações; por exemplo, o risco de câncer de mama em mulheres americanas asiáticas com avós nascidos nos EUA é, na verdade, mais alto do que o das mulheres norte-americanas brancas. Estes dados sugerem que as grandes diferenças internacionais nas taxas de incidência de câncer são causadas por diferenças ambientais e no estilo de vida entre os países, e não em virtude de diferenças específicas da etnia na suscetibilidade genética. As alterações substanciais na incidência de câncer dentro dos países ao longo do tempo, tais como a elevação e a queda na incidência do câncer de pulmão nos EUA nos últimos 50 anos, durante os quais a incidência do câncer de estômago apresentou queda progressiva,

também sugerem alterações nos fatores determinantes ambientais destas doenças. Portanto, uma alta proporção de casos de câncer ocorre em virtude do ambiente e do estilo de vida, e epidemiologistas do câncer tentaram estabelecer estes fatores causais ao longo dos últimos 70 anos.

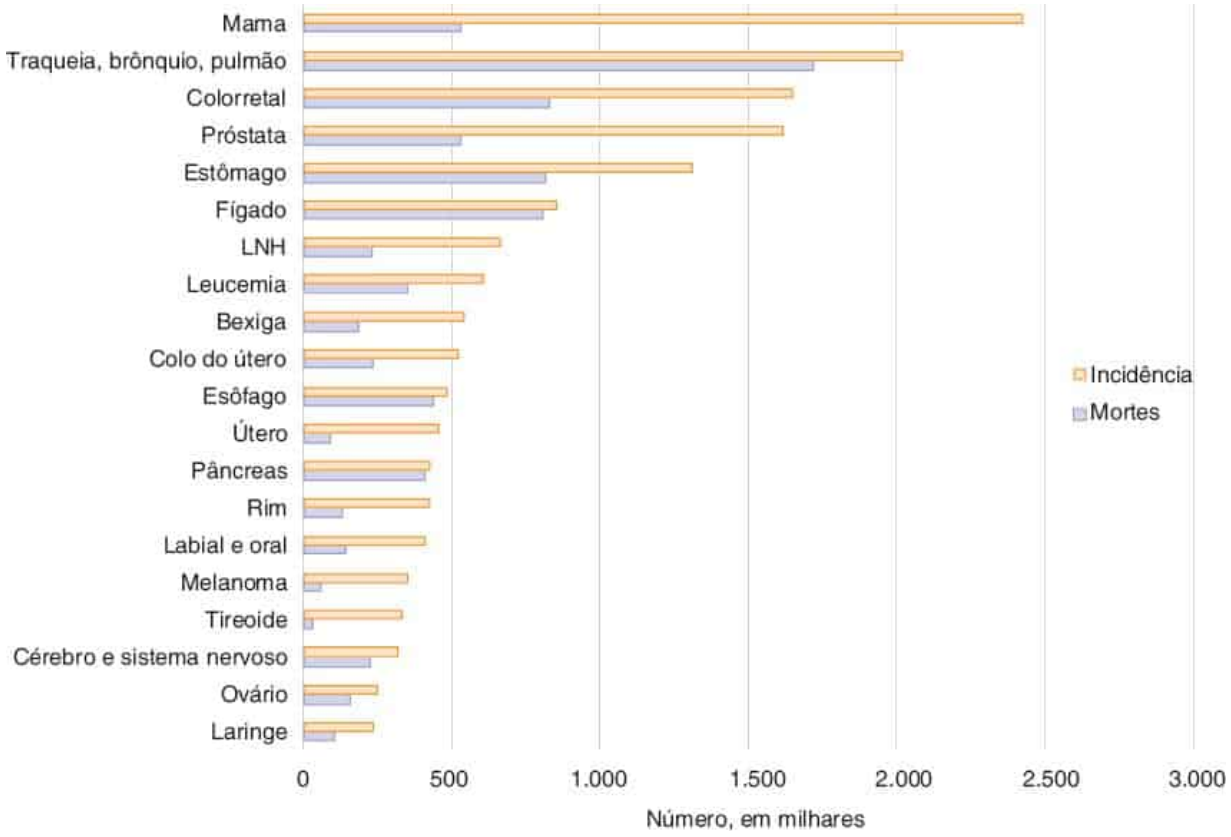


**FIGURA 170.1 Incidência de cânceres e de mortes por câncer, principais 20 locais de acordo com a incidência, mundialmente, 2015.** Ambos os sexos, todas as idades. LNH = linfoma não Hodgkin. (Fonte: IHME, 2017.)

| | Câncer de mama | Câncer de traqueia, brônquio e pulmão | Câncer de cólon e reto | Câncer de próstata | Câncer de estômago | Câncer de fígado | Linfoma não Hodgkin | Leucemia | Câncer de bexiga | Câncer de colo do útero |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Global | 1 | 1 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| ISD alto | 2 | 4 | 3 | 1 | 5 | 10 | 6 | 13 | 8 | 22 |
| ISD intermediário a alto | 2 | 1 | 4 | 5 | 3 | 6 | 9 | 7 | 10 | 11 |
| ISD intermediário | 1 | 2 | 5 | 9 | 3 | 4 | 10 | 8 | 12 | 7 |
| ISD baixo a intermediário | 1 | 2 | 7 | 10 | 3 | 9 | 8 | 6 | 12 | 4 |
| ISD baixo | 1 | 10 | 8 | 7 | 3 | 4 | 5 | 6 | 13 | 2 |

**FIGURA 170.2 Cânceres classificados por número de casos incidentes em ambos os sexos, global e por índice sociodemográfico (ISD), 2015.** (Adaptada de Global Burden of Disease Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.)

## *Tabagismo*

O tabagismo é a principal causa modificável de câncer em muitos países, que se estima causar aproximadamente um terço das mortes por câncer nos EUA[3,4] e 21% das mortes por câncer mundialmente. Ainda que a prevalência do tabagismo tenha diminuído nos EUA nas últimas décadas, ela aumentou em muitos outros países, incluindo no maior país do mundo, a China,[5] e as mortes em virtude do tabaco provavelmente são muito mais comuns no século XXI do que eram no século XX. Muito embora o câncer de pulmão domine o espectro de cânceres relacionados ao tabagismo, os

cânceres em muitos outros locais anatômicos têm sido relacionados de maneira convincente ao tabagismo, incluindo cânceres de orofaringe, laringe, esôfago, leucemia mieloide aguda, de estômago, fígado, pâncreas, rim e ureter, colo do útero, bexiga e colorretal.[6] O tabagismo passivo tem sido associado ao câncer de pulmão.[7] O abandono do tabagismo resulta em rápida redução nas taxas de câncer de pulmão; o abandono do tabagismo antes dos 30 anos reduz o risco vitalício em mais de 90%, em comparação ao indivíduos que continuam a ser fumantes.[8] Entretanto, a latência entre o início do tabagismo e a ocorrência de câncer é de muitas décadas, de modo que o surgimento de muitos cânceres relacionados ao tabagismo ocorrerá décadas após os aumentos da prevalência do tabagismo.

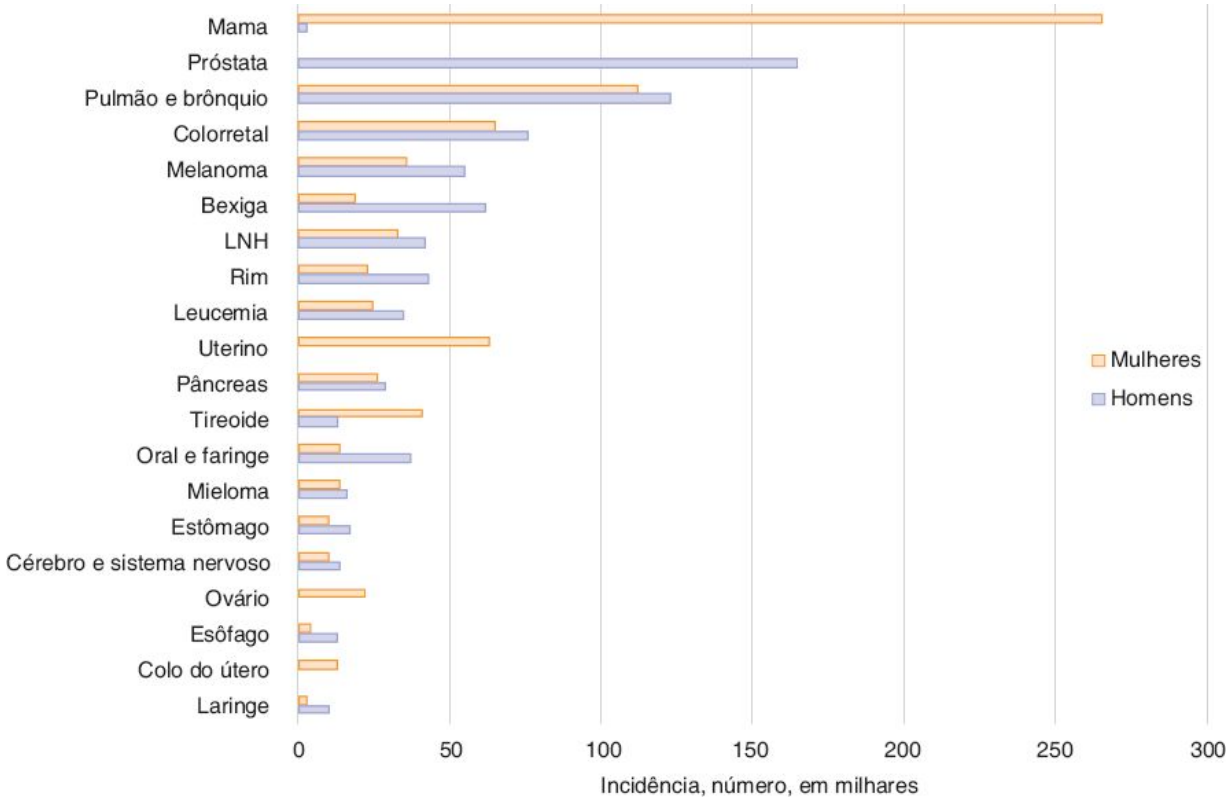


**FIGURA 170.3 Número estimado de novos casos de câncer, EUA, 2018.** Ambos os sexos, todas as idades. LNH = linfoma não Hodgkin. (Fonte: American Cancer Society Cancer Facts and Figures, 2018.)

## *Infecções*

Uma fração substancial dos cânceres, estimada como sendo de 15% globalmente, é causada por agentes infecciosos, sobretudo em países menos desenvolvidos. (Estima-se em mais de 50% em alguns países da África Subsaariana.)[9] Estima-se que somente 3,6% dos cânceres ocorram em virtude de infecções no Reino Unido.[10] Os principais agentes infecciosos são *Helicobacter pylori* (câncer de estômago), papilomavírus humano (câncer do colo do útero), vírus das hepatites B e C (cânceres de fígado) e vírus Epstein-Barr (câncer nasofaríngeo).[10b]

## *Dieta*

Possivelmente nenhuma área da epidemiologia do câncer é tão complexa e controversa quanto a relação entre a dieta e o câncer. Autoridades no assunto estimaram que boa parte da incidência de câncer esteja associada a fatores alimentares, mas sua especificação tem sido difícil, principalmente em virtude das dificuldades para a obtenção de estimativas válidas da ingestão de alimentos e nutrientes específicos e dos padrões alimentares. Os alimentos ou nutrientes associados a um tipo de câncer podem não estar associados a outros tipos de câncer, e é difícil distinguir entre as diferenças etiológicas verdadeiras entre os cânceres em diferentes locais e os resultados falso-negativos para um tipo de câncer específico. O World Cancer Research Fund emitiu dois sumários em larga escala sobre as evidências, e as principais recomendações a respeito da dieta são:

- Limitar o consumo de alimentos energéticos mais densos; evitar bebidas que contenham açúcar
- Ingerir principalmente alimentos de origem vegetal
- Limitar a ingestão de carnes vermelhas e evitar carnes processadas
- Limitar o consumo de sal e evitar cerais (grãos) e vegetais (legumes) mofados.

Parte da dificuldade em fazer generalizações a respeito da porcentagem dos cânceres atribuível à dieta está na relação entre a dieta e o tamanho corporal, e se esta influência deve ser “contabilizada” como fator *alimentar* ou *antropométrico*. Sociedades bem nutridas e mais prósperas tendem a ter populações mais altas e mais pesadas, sendo ambos fatores relacionados ao risco de câncer em diversos locais.

## *Peso corporal e altura*

O papel da obesidade como fator de risco para uma ampla variedade de locais de câncer se tornou mais evidente nos últimos 20 anos.[11,12] Até mesmo esta relação pode ser complexa. Por exemplo, a obesidade está inversamente relacionada ao câncer de mama antes da menopausa, mas positivamente relacionada ao câncer de mama após a menopausa. A altura maior está associada a aumentos modestos no risco de câncer em muitos locais. As tendências seculares de aumento da altura e do peso nas sociedades mais prósperas explicam parte dos aumentos nas taxas de câncer ao longo do tempo.

## *Álcool etílico*

O etilismo está associado a câncer em diversos locais, especialmente de boca, faringe e laringe, esôfago, fígado, mama e reto.[13] Em termos globais, foi estimado que aproximadamente 5% dos cânceres ocorram em virtude do etilismo, e no Reino Unido a estimativa é de 3,3%.[14] Para o câncer de mama, o risco parece aumentar de modo linear com o aumento do consumo de álcool, ao mesmo tempo que, para os cânceres do sistema digestório alto, como o câncer de esôfago, o risco é mais evidente no caso de alcoolismo "pesado". A maioria das autoridades no assunto recomenda não mais que um drinque alcoólico por dia para as mulheres, e dois para os homens.

## *Radiação ionizante*

A radiação ionizante é uma causa bem-definida de leucemia e câncer de tireoide; entretanto, a minimização da exposição significa que ela é uma causa relativamente infrequente de câncer,[15] que se estima ser responsável por aproximadamente 2% dos cânceres no Reino Unido.

## *Radiação ultravioleta*

A radiação ultravioleta (UV) é a principal causa de cânceres de pele não melanoma e melanoma, e estima-se que seja responsável por 3 a 4% dos cânceres no Reino Unido. Evitar queimaduras solares na infância e na adolescência é muito importante para a redução do risco de melanoma.

## *Exposições ocupacionais*

Desde o trabalho pioneiro de Sir Percival Potts a respeito do câncer escrotal em limpadores de chaminés, foi reconhecido que cânceres em determinados locais são mais frequentes em profissões específicas. Uma ampla variedade de substâncias químicas industriais, mais comuns em determinadas profissões, estão associadas ao risco de cânceres específicos. Nas economias avançadas, os esforços para minimizar a exposição geralmente asseguram que os riscos sejam mínimos, muito embora tenha sido estimado que quase 4% dos cânceres no Reino Unido ainda ocorram em virtude das exposições ocupacionais. Nas economias menos desenvolvidas, os riscos são mais altos, em virtude da migração das indústrias "sujas" para ambientes menos regulados, e de um nível inferior de reconhecimento dos riscos e das necessidades de proteção dos trabalhadores contra as exposições carcinogênicas, e da aplicação menos rigorosa das normas de proteção trabalhista.

## *Hormônios exógenos*

Os anticoncepcionais orais aumentam o risco relativo de câncer de mama em aproximadamente 20% durante seu uso; entretanto, tendo em vista que a maioria das usuárias de anticoncepcionais orais tem 15 a 40 anos, quando as taxas de incidência do câncer de mama são baixas, o número absoluto de casos adicionais é pequeno.[16] Dez ou mais anos de uso de anticoncepcionais orais reduzem o risco de câncer ovariano em mais de 50%, bem como reduzem o risco de câncer endometrial.

O uso de hormônios após a menopausa, sobretudo combinações de estrogênio e progestinas, aumenta o risco de câncer de mama, muito embora o risco decline rapidamente após sua interrupção,[17] e diminui o risco de câncer de cólon. Após a publicação dos achados da Women's Health Initiative a respeito de uma associação positiva, o uso de hormônios após a menopausa declinou dramaticamente nos EUA, e a taxa de incidência do câncer de mama (principalmente o tipo RE [receptores de estrogênio]-positivo) caiu nos anos seguintes, um dos poucos exemplos de rápida alteração da prevalência de um fator de risco correlacionado à alteração a curto prazo da incidência de câncer.

### *Fatores reprodutivos*

Diversos fatores reprodutivos têm sido associados ao risco de câncer nas mulheres; entre eles estão menarca precoce, idade avançada no primeiro parto, nuliparidade ou baixa paridade e idade avançada na menopausa, curta duração da lactação (todos aumentam o risco de câncer de mama) e nuliparidade ou baixa paridade (aumento do risco de câncer ovariano e endometrial). Muito raramente, ocorre transmissão vertical do câncer de colo do útero para um filho e este se manifesta como processo maligno em vários locais do corpo de uma criança pequena.[17b]

## PREVENÇÃO

As definições de quais fatores de risco são modificáveis variam, mas estimativas de consenso concordam que a maioria dos cânceres teoricamente possa ser prevenida por diversas combinações de redução dos fatores de risco e imunização contra agentes infecciosos que causam cânceres.

### Prevenção primária

A prevenção primária se refere à estratégia de redução da prevalência dos fatores de risco e, assim, de redução da incidência de câncer. A redução da prevalência do tabagismo e do uso de outros produtos de tabaco é o fator isolado com o maior potencial de redução do risco de câncer. Infelizmente, embora o consumo de cigarros *per capita* tenha diminuído aproximadamente pela metade em diversos países com renda alta desde a década de 1970, o consumo global ainda está aumentando, ocasionado por populações mais jovens nos países menos desenvolvidos, bem como pelo *marketing* da indústria do tabaco em países onde o consumo de cigarros anteriormente era baixo. Uma dieta que minimize o ganho de peso ao longo da vida é um fator de prevenção potencialmente importante. Embora a natureza precisa da dieta não esteja clara, painéis de consenso enfatizam o valor da dieta rica em frutas e vegetais e com pequenas quantidades de carnes e seus derivados processados. O consumo mínimo a moderado de bebidas alcoólicas reduz o risco de câncer. Evitar queimaduras solares e longos períodos de exposição à luz ultravioleta reduzirá o risco de cânceres

de pele. A vacinação contra a hepatite B e o HPV (Capítulo 139) para prevenir o câncer hepático e do colo do útero, respectivamente, é uma estratégia subutilizada globalmente. Intervenções clínicas contra H. pylori reduzem o risco de câncer gástrico. O ácido acetilsalicílico (AAS) consegue reduzir o risco de um primeiro câncer colorretal em pacientes de alto risco com síndrome de Lynch (Capítulo 184).[A1b] Os novos antirretrovirais com ação direcionada, que conseguem curar uma grande proporção de portadores de hepatite C (ver Capítulo 140), devem reduzir substancialmente a incidência de câncer de fígado, mas apenas uma fração das pessoas infectadas em todo o planeta tem acesso a estes fármacos.[18] São necessárias normas de saúde ocupacional e o seu cumprimento para reduzir o risco de exposição à radiação ionizante e aos carcinógenos no ambiente de trabalho. A redução no uso de hormônios após a menopausa comprovadamente reduziu as taxas de câncer de mama RE-positivo. Os inibidores da aromatase conseguem reduzir o risco de câncer de mama em aproximadamente 50% em mulheres de alto risco (Capítulo 188).[A1c] Os fatores reprodutivos, como a idade por ocasião da menarca, a paridade e a idade ao primeiro parto, embora teoricamente modificáveis, são difíceis de alterar (p. ex., atividade física extrema adia a menarca) ou são socialmente determinados de maneira que tende a suplantar as preocupações a respeito do futuro risco de câncer. Os inibidores da 5alfa-redutase reduzem o risco de desenvolvimento de câncer de próstata, mas não são amplamente utilizados em parte por causa de seus efeitos colaterais, inclusive disfunção sexual (Capítulo 191).[A1d]

A vacinação contra o papilomavírus humano consegue reduzir o risco de câncer do colo do útero[A1] e de câncer anal em homens infectados pelo HIV.[A2] Dez ou mais anos de uso de anticoncepcionais orais reduzem o risco de câncer ovariano em mais de 50%, bem como reduzem o risco de câncer endometrial.[A3] Nem a vitamina D, nem os ácidos graxos ω-3 são efetivos para a prevenção do câncer.[A4,A5]

## Prevenção secundária

A prevenção secundária visa prevenir a morte por câncer em pessoas com diagnóstico de câncer ou de lesão pré-maligna, geralmente por meio de tratamento em estágio inicial. O maior sucesso do rastreamento do câncer é

o rastreamento organizado do câncer de colo do útero (Capítulo 189), responsável por uma redução dramática das mortes por câncer de colo do útero em países como os EUA, com a maior parte dos casos ocorrendo em mulheres com histórico de rastreamento subótimo. Um declínio na incidência de câncer colorretal nos EUA decorre, ao menos parcialmente, do rastreamento de cânceres iniciais e adenomas colorretais pré-malignos, com pesquisa de sangue oculto nas fezes, retossigmoidoscopia e colonoscopia apresentando diferentes equilíbrios em termos de aceitação do paciente e realização dos exames (Capítulo 184).[A5] Tanto o ácido acetilsalicílico (AAS) quanto outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) conseguem reduzir o risco de futuras neoplasias de cólon em pacientes que já apresentaram uma primeira neoplasia.[A6] A determinação dos níveis de PSA para rastreamento de câncer de próstata (Capítulo 191)[A7] e a mamografia[A8] para rastreamento de câncer de mama (Capítulo 188) têm efeitos benéficos variáveis. Em ambos os casos, é plausível supor que ocorra redução da taxa de mortes por cada um dos tipos de câncer em homens e mulheres que realizaram o rastreamento. Entretanto, um reconhecimento melhor dos danos do rastreamento e do " sobrediagnóstico" (*i. e.*, a detecção e o tratamento de lesões que poderiam nunca provocar sinais/sintomas) implicou alteração das recomendações nos últimos anos. No caso do câncer de mama, melhores tratamento da doença e conscientização por parte das mulheres sobre a necessidade de realizar uma avaliação inicial de quaisquer nódulos ou alterações nas mamas podem significar que a efetividade da mamografia na redução das taxas de morte sofreu alterações ao longo do tempo. Em um argumento contra a tendência de redução do entusiasmo pelo rastreamento de alguns cânceres, a U.S. Preventive Services Task Force descreve "fortes" evidências" no sentido de que o rastreamento por tomografia computadorizada com dose baixa de radiação ionizante reduza o risco de câncer de pulmão, com as evidências baseadas em dois estudos de grande porte e boa qualidade,[A10,A10b] embora nem todos os estudos tenham mostrado benefício consistente (Capítulo 182).[A11]

Ainda que muitos cânceres possam ser curados se forem detectados cedo o suficiente, o volume substancial de cânceres nos países menos desenvolvidos com infraestrutura limitada e o custo do rastreamento

frequente significam que as atividades de rastreamento organizadas demorarão tempo para serem desenvolvidas. A exceção é a testagem de HPV que, combinada com acompanhamento ginecológico, proporciona um meio de rastrear um número significativo de mulheres de modo relativamente rápido,[A12] ainda que isto de modo algum seja um esforço trivial. A maior conscientização sobre os sintomas e sinais de câncer, combinada ao acompanhamento apropriado e imediato, permanecerão um pilar das tentativas de reduzir os cânceres nas regiões menos desenvolvidas, e é necessário o desenvolvimento de serviços de diagnóstico e tratamento adequados antes da instituição dos serviços de rastreamento.

### TRATAMENTO

Após o diagnóstico do câncer, o tratamento adequado não está disponível para muitas pessoas nos países menos desenvolvidos, o que resulta em taxas de casos fatais substancialmente mais altas. Muitos dos fármacos quimioterápicos mais eficazes não são cobertos por patentes e são relativamente baratos; outras modalidades, como a radiação, podem ser oferecidas a um custo baixo por paciente após a construção da instalação e o treinamento das equipes no seu uso. Estima-se que 80% dos pacientes em todo o planeta não tenham acesso a opioides no fim da vida,[19] uma situação que poderia ser solucionada com um baixo custo se fossem abordados os tratados internacionais que limitam a exportação de opioides, bem como as preocupações a respeito do seu abuso.

## NO FUTURO

Como ocorre em outras doenças não contagiosas, uma ampla gama de ações precisa ser adotada para prevenir, detectar e tratar os cânceres, porque as taxas de incidência do câncer em muitos locais aumentam e as taxas absolutas aumentam mais rapidamente em virtude do envelhecimento das populações em todo o mundo. Felizmente, diversas doenças não contagiosas compartilham fatores de risco semelhantes, sobretudo

tabagismo e sedentarismo/obesidade, de modo que os esforços para limitar a disseminação destes fatores de risco compensam as doenças cardiovasculares, o diabetes melito, as doenças respiratórias e os cânceres. O acesso até mesmo aos tratamentos de baixo custo exige investimentos importantes nos sistemas de saúde e nas equipes, mas sem estes investimentos, os custos humanos e econômicos do câncer serão ainda grandes.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018(5):CD009069.

A1b. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1855-1863.

A1c. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:117-122.

A1d. Goodman PJ, Tangen CM, Darke AK, et al. Long-term effects of finasteride on prostate cancer mortality. *N Engl J Med*. 2019;380:393-394.

A2. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16:1-14.

A3. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013;(212):1-514.

A4. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.

A5. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*.

2019;380:23-32.

A6. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576-2594.

A7. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:1-12.

A8. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-1931.

A9. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, et al. U.S. Preventive Services Task Force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews. Screening for breast cancer: a systematic review to update the 2009 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.

A10. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.

A10b. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503-513.

A11. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:542-551.

A12. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global Burden of Disease Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017;3:524-548.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
2b. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
2c. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e214708.
2d. Sung H, Hyun N, Leach CR, et al. Association of first primary cancer with risk of subsequent primary cancer among survivors of adult-onset cancers in the United States. *JAMA.* 2020;324:2521-2535.
3. Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States from 2015 to 2065: a comparative modeling approach. *Ann Intern Med*. 2018;169:684-693.
4. Jacobs EJ, Newton CC, Carter BD, et al. What proportion of cancer deaths in the contemporary United States is attributable to cigarette smoking? *Ann Epidemiol*. 2015;25:179-182.
5. Flenaugh EL. Tobacco smoking in China: a pulmonary health crisis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:188-191.
6. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:31-54.

7. Torres-Duran M, Ruano-Ravina A, Kelsey KT, et al. Environmental tobacco smoke exposure and EGFR and ALK alterations in never smokers' lung cancer. Results from the LCRINS study. *Cancer Lett*. 2017;411:130-135.
8. Kathuria H, Detterbeck FC, Fathi JT, et al. Stakeholder research priorities for smoking cessation interventions within lung cancer screening programs. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1202-1212.
9. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e609-e616.
10. Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 2018;118:1130-1141.
10b. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e180-e190.
11. Islami F, Goding Sauer A, Gapstur SM, et al. Proportion of cancer cases attributable to excess body weight by US State, 2011-2015. *JAMA Oncol.* 2019;5:384-392.
12. Colditz GA, Peterson LL. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *Clin Chem*. 2018;64:154-162.
13. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:83-93.
14. Betts G, Ratschen E, Opazo Breton M, Grainge MJ. Alcohol consumption and risk of commom cancers: evidence from a cohort of adults from the UK. *J Public Health (Oxf)*. 2017;11:1-9.

15. Dasu A, Toma-Dasu I. Models for the risk of secondary cancers from radiation therapy. *Phys Med.* 2017;42:232-238.
16. Hunter DJ. Oral contraceptives and the small increased risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:2276-2277.
17. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1:296-305.
17b. Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med.* 2021;384:42-50.
18. Baumert TF, Jühling F, Ono A, et al. Hepatitis C-related hepatocellular cancer in the era of new generation antiretrovirals. *BMC Med*. 2017;15:1-10.
19. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018;391:1391-1454.

# 171

# BIOLOGIA E GENÉTICA DO CÂNCER

BEN HO PARK

## INTRODUÇÃO

Já se acreditou que o câncer fosse uma doença única, cercada por mistérios em relação a sua etiologia, seu prognóstico e seu tratamento. Atualmente sabemos que o câncer é um conjunto de muitas doenças diferentes e que, com frequência, elas não são categorizadas de modo uniforme até mesmo quanto ao seu tecido de origem. Por exemplo, os cânceres de mama com receptores hormonais apresentam biologia, prognóstico e tratamento distintos dos cânceres de mama sem esses receptores. Contudo, uma característica que os une, compartilhada por todos os cânceres humanos, é que apresentam uma base genética. Mas isto não significa que todos os cânceres tenham predisposição hereditária. De fato, as referidas síndromes de cânceres familiares são relativamente incomuns, em comparação aos cânceres esporádicos. Tanto os cânceres hereditários quanto os esporádicos exigem o acúmulo de erros ou de alterações do DNA, com progressão gradual de eventos, que acabam resultando em câncer. Estas alterações do DNA são tipicamente classificadas como mutações, alterações no número de cópias e rearranjos genéticos. O câncer também resulta de alterações epigenéticas no DNA, que não envolvem alterações na sequência do DNA, mas que produzem modificações que resultam no silenciamento ou na ativação de genes de maneira aberrante. Neste capítulo, a base genética do câncer será descrita em mais detalhes, bem como os recentes exemplos de como este conhecimento levou a novos exames diagnósticos e a novas terapias com alvos moleculares.

## CÂNCER É UMA DOENÇA COM ALTERAÇÕES CUMULATIVAS NO DNA

Com frequência pensamos no câncer como sendo uma proliferação anormal de células, com invasão externa à arquitetura normal dos tecidos. Ainda que este seja o caso em muitos cânceres, um aspecto pouco reconhecido da biologia do câncer é o fato de que as células do câncer podem não necessariamente apresentar uma proliferação anormal, mas também podem resultar da morte celular inadequada ou da interrupção do ciclo celular. Portanto, atualmente sabemos que duas forças opostas direcionam a proliferação e a morte ou a quiescência das células, e que deve ser mantido um equilíbrio adequado para a função e o crescimento normais. Quando aquele equilíbrio sofre perturbações em virtude do aumento anormal da proliferação ou da diminuição da morte celular ou da sua interrupção, têm início as primeiras etapas da carcinogênese. Assim sendo, os genes que intermedeiam a proliferação celular e a morte celular com frequência são os "condutores" iniciais do câncer e, de acordo com isto, muitos destes genes estão mutados ou alterados em muitos tipos diferentes de câncer.

A partir deste entendimento, foram criadas duas categorias amplas de genes do câncer, que são denominados *oncogenes* e *genes supressores tumorais*. Os oncogenes são os aceleradores do crescimento do câncer, que direcionam a proliferação celular anormal por meio de diversos mecanismos. Os oncogenes comuns, que com frequência estão mutados ou alterados nos cânceres humanos, incluem *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* e *ERBB2* (HER2). As funções dos oncogenes são diversas, mas a maioria das mutações e alterações que ocorrem nos oncogenes em termos constitutivos ativam as vias críticas de promoção do crescimento, as quais em seguida direcionam a proliferação celular. Por outro lado, os genes supressores tumorais atuam como os "freios" do crescimento celular. A sua função normal é controlar o ciclo celular ao monitorar e interromper a proliferação, quando apropriado. Qualquer ruptura da função de um gene supressor tumoral resultaria, de modo previsível, em ganho real do número de células, possivelmente até mesmo sem contribuições adicionais de aumento da proliferação celular. Exemplos de genes supressores tumorais comumente mutados nos cânceres humanos incluem *TP53*, *CDKN2A*, *CDKN2B* e outros. A maioria dos cânceres apresentará alterações genéticas que envolvem tanto os genes supressores tumorais quanto os oncogenes, mas os tipos de alterações genéticas e as consequências para as terapias podem variar de modo dramático entre as diferentes malignidades.

## Alterações do DNA nos oncogenes e genes supressores tumorais

Tendo em vista os papéis distintos, ainda que complementares, dos oncogenes e dos genes supressores tumorais, talvez não seja uma surpresa que determinados tipos de alterações genéticas estejam com mais frequência associadas a uma ou outra classe de genes. As mutações de ativação nos oncogenes, por exemplo, tendem a ser heterozigóticas (ou seja, apenas um alelo está mutado), tendo em vista que mutação de ganho de função exerceria um efeito até mesmo na presença da produção ainda normal das proteínas por parte do outro alelo do tipo selvagem (Figura 171.1A). Estas mutações ocorrem tipicamente nas regiões de um oncogene que sabidamente regulam a atividade da proteína correspondente, como, por exemplo, as mutações do domínio das quinases que tornam a proteína constitutivamente ativada. De modo semelhante, a amplificação de um gene que provoca aumento do número de cópias de um oncogene pode apresentar efeito semelhante, assim como as translocações e os rearranjos como *BCR-ABL*, que causam a justaposição de dois genes, de tal modo que a função normal do oncogene encontra-se sempre no estado "ligado". Por outro lado, os genes supressores tumorais em geral exigem uma alteração genética de perda da função, a qual geralmente demanda uma alteração em ambos os alelos da célula (Figura 171.1B). De acordo com isto, as mutações de perda da função observadas em muitos genes supressores tumorais em geral levam a truncamento prematuro da proteína, tais como mutações *nonsense* (sem sentido) e mutações de *frameshift* (troca de fase de leitura) de inserção/deleção. Além disso, alterações genômicas maiores, como deleções ou perda de um gene/cromossomo inteiro, são outro mecanismo de inativação supressora tumoral. Ainda que estas sejam generalizações nos tipos de alterações genéticas observadas nos oncogenes e nos genes supressores tumorais, deve-se observar que existem exceções. Por exemplo, o *TP53* é um gene supressor tumoral, ainda que o tipo de mutação mais frequente observado nos cânceres humanos sejam mutações *missense* (de sentido errado), em vez de *frameshifts* ou deleções.[1] Isto porque estas mutações *missense* comuns conferem um efeito negativo dominante, e evitam que a proteína p53 forme tetrâmeros, resultando em perda da função, ainda que mutações de ganho de função no *TP53* também tenham sido descritas. Contrariamente, determinadas deleções no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (*ERBB1*) eliminam os domínios autorreguladores, resultando na ativação constitutiva deste oncogene. Finalmente, a natureza e o tipo das mutações nos oncogenes e nos genes supressores tumorais são fundamentos nos domínios da proteína que prontamente as levam a ativar ou inativar os genes, respectivamente, por conta própria.

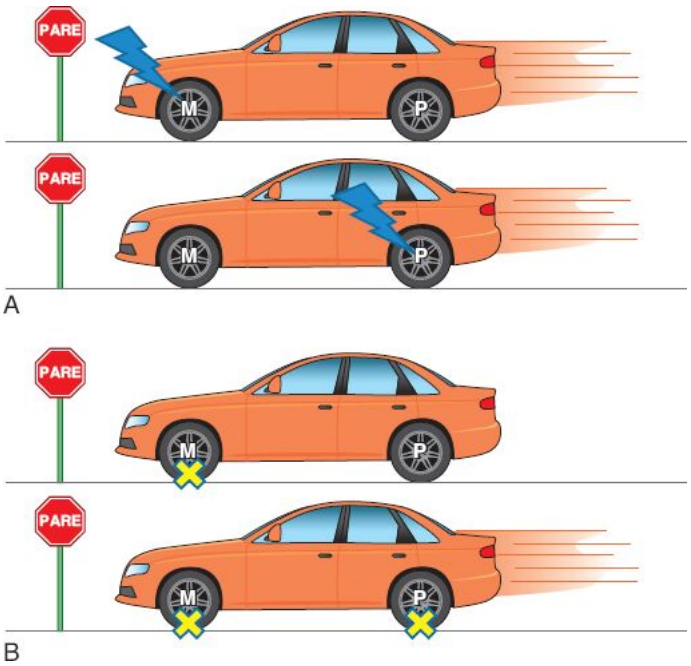


**FIGURA 171.1 Oncogenes e genes supressores tumorais: os aceleradores e os freios do câncer. A.** Os oncogenes atuam como os aceleradores das células cancerosas, levando-as para a frente até mesmo quando a célula deveria parar (sinal de PARE). As alterações oncogênicas, como as mutações, podem ocorrer no alelo materno (eixo frontal M) ou no alelo paterno (eixo traseiro P) e, portanto, farão com que a célula continue a proliferar. **B.** Contrariamente, os genes supressores tumorais são os freios do ciclo celular. Se uma mutação ou alteração desabilitar somente os freios frontais ou somente os freios traseiros (alelo materno; eixo frontal M na figura), a célula ainda assim poderá obedecer aos sinais de PARE. Entretanto, se ambos os freios frontal (eixo M) e traseiro (eixo P) forem desabilitados, a célula continuará a seguir adiante e passará pela sinalização de PARE normalmente. Os raios azuis representam mutações de ganho de função nos oncogenes; as marcas X amarelas representam mutações de perda de função nos genes supressores tumorais.

## Alterações no DNA das células das linhagens germinativas *versus* somáticas no câncer

O corpo humano é composto por trilhões de células, e dentro de cada célula em geral existem duas cópias (diploide) do genoma. Os eritrócitos maduros e as plaquetas são alguns dos poucos tipos de células desprovidos de DNA, e os gametas (óvulos e espermatozoides) têm somente uma cópia do genoma (haploide), o que possibilita que o zigoto herde um genoma haploide de cada genitor. O DNA obtido das células normais com frequência é denominado linhagem germinativa, tendo em vista ser derivado dos óvulos e dos espermatozoides dos progenitores, que também são denominados células germinativas. Assim sendo, por definição, o DNA das células da linhagem germinativa (algumas vezes também denominado DNA constitucional), é hereditário, no sentido de que os seres humanos recebem todo o seu DNA de ambos os genitores. Portanto, temos que quaisquer mutações que existam de modo heterozigótico no DNA das células da linhagem germinativa podem ser transmitidas para a progênie, com uma chance de 50/50 de herança do alelo mutante.

A maioria das alterações do DNA das células da linhagem germinativa que ocasiona as síndromes de cânceres familiares são mutações encontradas nos genes supressores tumorais (Tabela 171.1). De fato, a definição genética mais restrita de um supressor tumoral é uma alteração em um gene que predispõe à formação de tumores. De fato, a genealogia de famílias com predisposições hereditárias ao câncer ajudou a esclarecer a natureza dos genes supressores tumorais, incluindo a hipótese de "dois eventos" (*two-hit*) formulada por Knudson, bem como a identificação dos principais genes supressores tumorais, como *RB1*, *BRCA1*, *BRCA2* e *APC*. Tendo em vista que,

para que ocorra o início do câncer, é necessária a inativação bialélica de um supressor tumoral, pode-se presumir que as síndromes de cânceres familiares devem seguir um padrão de herança recessiva autossômica, semelhante ao das doenças hereditárias como a fibrose cística ou a atrofia muscular espinal. Entretanto, acredita-se que a maioria dos genes supressores tumorais seja letal para os embriões caso duas cópias mutantes estejam presentes no zigoto, uma vez que esta situação raramente é observada nas famílias com mutações conhecidas de determinado gene supressor tumoral nas linhagens paterna e materna. Em vez disto, o "segundo evento", ou a inativação do segundo alelo, ocorre somente na(s) célula(s) destinada(s) a se tornar(em) um tumor (Figura 171.2). Este segundo evento de perda de função pode ocorrer de diversas maneiras, inclusive perda do gene, uma nova mutação ou silenciamento epigenético. Independentemente do mecanismo, como este segundo evento ocorre somente em uma única célula e, portanto, não ocorrerá nos gametas, estas alterações são denominadas alterações somáticas. Como o corpo humano tem trilhões de células, em um indivíduo que herdou um alelo mutante em um gene supressor tumoral, a chance vitalícia de que essa única célula sofra um "segundo evento" é razoavelmente alta e, portanto, o *padrão de herança* para as síndromes de cânceres familiares em geral é dominante autossômico. Contudo, conforme declarado anteriormente, o câncer é resultado do acúmulo de muitas alterações do DNA. Portanto, até mesmo a perda completa da função de um gene supressor tumoral em geral não é suficiente para a formação de massa ou de tumor, porque são necessários eventos genéticos adicionais (Figura 171.3). Isto explica o motivo pelo qual, apesar do padrão de herança autossômico, muitas síndromes de cânceres familiares apresentam penetrância incompleta (ou seja, nem todos os portadores desenvolverão câncer).

| **Tabela 171.1** | **Características do câncer.** |
|---|---|
| • Autossuficiência nos sinais de crescimento<br>• Insensibilidade aos sinais anticrescimento<br>• Evasão da apoptose<br>• Potencial de replicação ilimitada<br>• Angiogênese prolongada<br>• Invasão e metástase tecidual | |
| • Reprogramação do metabolismo energético<br>• Evasão da resposta imune<br>• Instabilidade e mutação do genoma<br>• Inflamação que promove o tumor | |

Hanahan e Weinberg propuseram, em 2000, que existem seis alterações essenciais na fisiologia celular ("características do câncer") que, em conjunto, determinam o crescimento maligno, listadas nos seis primeiros pontos (Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70). Uma década depois, atualizaram a lista somando quatro características adicionais, listadas nos quatro últimos pontos (Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674). Houve tentativas subsequentes de simplificar a lista reunindo estes traços centrais da maior parte dos cânceres. (De Fouad YA, Aanel C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res.* 2017;7:1016-1036.)

As alterações no DNA das células da linhagem germinativa que predispõem à formação do tumor e do câncer também explicam o início relativamente precoce do diagnóstico para os cânceres familiares em relação às suas contrapartes esporádicas. No primeiro caso, o início do câncer é acelerado, pois cada célula diploide no corpo apresenta uma perda funcional de metade de um gene supressor tumoral, *versus* a situação esporádica na qual este "primeiro evento" deve ocorrer de modo somático em qualquer determinada célula. De fato, foi esta observação, junto com o padrão de herança familiar e os múltiplos tumores independentes, que surgiram nos indivíduos afetados, que levou Knudson a formular esta hipótese sobre a existência de genes supressores tumorais.

Com o advento dos grandes esforços para o sequenciamento do DNA do câncer, a complexidade dos cânceres em seres humanos se tornou aparente. Ainda que estes estudos em geral apoiem a noção de que a maior parte dos cânceres tem origem em um acúmulo gradual de mutações genéticas somáticas e alterações que resultam em modificações proliferativas precoces, tumores pré-cancerosos e em seguida doença invasiva, existem exceções importantes. Por exemplo, atualmente está bem estabelecido que patógenos, como os vírus, iniciam ou predispõem um indivíduo à formação do câncer. Papilomavírus humanos (HPV), por exemplo, expressarão proteínas no

interior das células infectadas, que podem inativar genes supressores tumorais importantes, como p53 e RB. Isto é uma vantagem para o vírus, porque a proliferação celular é necessária para a replicação viral, mas também estabelece uma situação semelhante à da aquisição de mutações nos genes supressores tumorais. À semelhança dos cânceres não virais, contudo, este é um evento inicial, mas não é suficiente para a formação do tumor, que ainda necessita de eventos genéticos adicionais para se tornar um câncer verdadeiramente invasivo.

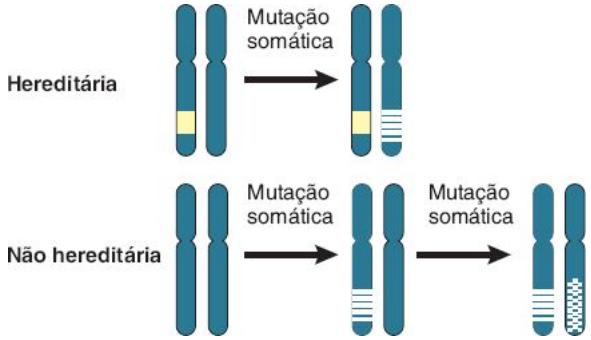


**FIGURA 171.2 Modelo de Knudson de dois eventos para o desenvolvimento do câncer.** É necessária a inativação bialélica para o início do tumor. Nas síndromes de cânceres familiares, o primeiro "evento" é herdado na linhagem germinativa, exigindo somente um único segundo "evento" somático para o início da carcinogênese. Em tumores esporádicos, o primeiro evento ocorre em uma única célula, e ainda exige que o segundo "evento" somático ocorra na mesma célula para que, em seguida, ocorra o início do tumor. (Ilustrada originalmente em Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *The Lancet Oncology.* 2008:Jan;9[1]:73-9.)

Estudos sobre o sequenciamento também demonstraram que o número de mutações ou alterações genéticas necessárias para a carcinogênese é muito variável, e se torna mais complicada quando se consideram as exigências para as metástases a distância. Entretanto, análises estatísticas a respeito de cânceres de pulmão e cólon sugerem que três alterações podem ser suficientes.[2] Este mesmo grupo também sugeriu, por meio de dados genômicos e epidemiológicos, que o aumento da proliferação celular pode estar associado a aumento do risco de câncer, mas que o desenvolvimento das mutações e, portanto, do câncer, apresenta um forte elemento de aleatoriedade ou "azar".[3] Estudos adicionais provavelmente elucidarão esta questão, visto que o número de cânceres sequenciados aumenta exponencialmente.

## Instabilidade genética, evolução clonal e heterogeneidade tumoral

Um processo subjacente necessário para o desenvolvimento da maioria dos cânceres é uma instabilidade genética inerente. Quando as células normais se dividem, mecanismos de vigilância e de reparo no interior das células asseguram que quaisquer erros do DNA sejam corrigidos antes da citocinese (divisão celular). Isto assegura a fidelidade próxima da perfeição e evita o surgimento de doenças relacionadas às alterações do DNA das células somáticas, tais como o câncer. Nas células cancerosas, os referidos mecanismos de segurança contra falhas estão desabilitados, permitindo que as células acumulem mutações no DNA, alterações no número de cópias e rearranjos genômicos. Porém, ainda mais intimidador é que a ausência de mecanismos de reparo do DNA leva a um processo dinâmico e contínuo de evolução darwiniana. Na medida em que as células cancerosas continuam a se dividir, cada célula resultante é discretamente diferente da seguinte no tocante aos seus genomas. As mutações ou alterações deletérias resultarão em morte celular, enquanto as alterações vantajosas possibilitarão expansão do crescimento clonal, ainda que mutações e alterações adicionais continuem a ocorrer, até mesmo nessa população clonal. Embora existam alguns cânceres raros, que são exceções a este modelo, os modernos estudos de sequenciamento de metástases apoiam esta noção, com muitas células cancerosas no mesmo paciente abrigando as chamadas mutações "privadas". Muito embora algumas destas mutações não apresentem consequências funcionais e, portanto, sejam denominadas mutações "passageiras", estas mutações, junto com outras alterações genômicas, ressaltam a instabilidade genética contínua dos cânceres humanos.

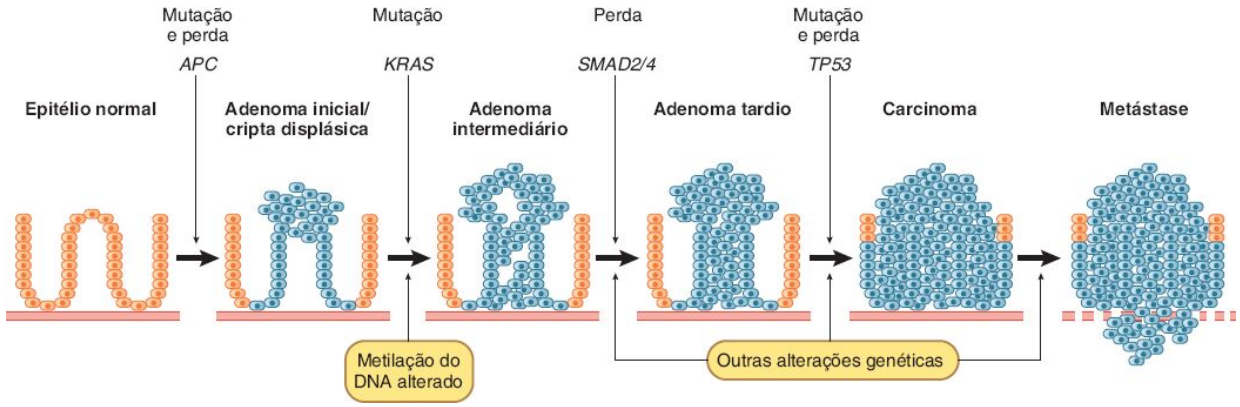


**FIGURA 171.3 Progressão escalonada do epitélio colônico normal para o câncer invasivo.** A progressão gradual de epitélio normal para adenoma e deste para carcinoma colorretal caracteriza-se pelo acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas em oncogenes e genes supressores tumorais, também conhecidas como *Vogelgrama*, em homenagem ao Dr. Bert Vogelstein. (De Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature Reviews Cancer.* 2005;Mar;5[3]:199-209.)

Esta evolução clonal contínua, portanto, estabelece a condição para o desenvolvimento do câncer. As características do câncer têm sido bem definidas, e estão resumidas na Tabela 171.1. Características tais como instabilidade genômica, angiogênese, evasão do sistema imune, escape da morte celular e de supressores tumorais, bem como capacidade proliferativa prolongada, ocorrem, todas, em virtude das alterações genéticas que direta ou indiretamente resultam da instabilidade genética. Alguns dos mecanismos da instabilidade genética já foram elucidados, e podem ser classificados em duas categorias amplas. A instabilidade cromossômica (CIN) é um tipo mais comum de instabilidade genética nos cânceres humanos e é caracterizada por alterações no número de cópias e rearranjos. Portanto, os cânceres com CIN têm maior probabilidade de apresentar amplificações, deleções e aneuploidia. Por outro lado, a instabilidade no nível dos nucleotídios também é um fenômeno bem descrito, ainda que este tipo de instabilidade seja muito menos comum. Esforços para o sequenciamento revelaram que os referidos cânceres apresentam milhares de mutações em seus genomas, e com frequência são diploides ou quase diploides, contrariamente aos tumores com CIN. Este aumento nas mutações com frequência tem sido denominado "carga de mutação tumoral" alta. Já foi demonstrado que diversos genes intermedeiam a CIN, e também foi demonstrado que diversos genes regulam um aumento na carga de mutação tumoral. O exemplo mais importante dos últimos citados é o dos genes de reparo de incompatibilidades e sua regulação de uma forma específica de carga de mutações, denominada instabilidade de microssatélites (MSI). Os tumores com MSI em geral apresentam carga de mutação tumoral alta e genoma relativamente diploide. Os defeitos genéticos que levam à MSI são a inativação dos genes de reparo de incompatibilidades do DNA. Nas células normais, a presença destas proteínas de reparo de incompatibilidades assegurará que quaisquer erros dos DNA que ocorram com a replicação celular serão corrigidos. O sistema de reparo de incompatibilidades é especialmente importante para o reconhecimento e a correção dos erros do DNA que ocorrem em sequências "repetidas" de pares de bases, incluindo sequências de mono-, di-, tri- e tetranucleotídios, tais como AAAAA, ATATAT, ATCATCATC e ACGTACGTACGT, respectivamente. Estas áreas de repetições do DNA estão dispersas por todo o genoma humano e são denominadas sequências de microssatélite. Os tumores com MSI apresentam dificuldades no reparo destas regiões de microssatélites durante a replicação do DNA, em virtude da ausência de proteínas de reparo de incompatibilidades. Portanto, foi demonstrado que as mutações, as alterações e o silenciamento epigenético dos genes de reparo de incompatibilidades ocorrem nos tumores com MSI. Mais importante, os cânceres de cólon localizados à direita com frequência apresentam silenciamento epigenético das proteínas de reparo de incompatibilidades, com os dois genes afetados com mais frequência sendo o *MLH1* e *MSH2*. Ainda que não sejam supressores do crescimento, o *MLHI* e o *MSH2* correspondem à definição de um supressor tumoral, tendo em vista que mutações nas linhagens germinativas em qualquer um destes genes levam a cânceres colorretais não poliposos hereditários e a outras malignidades, tais como câncer ovariano e endometrial, também conhecidos como síndrome de Lynch.[4] As síndromes de risco para cânceres hereditários estão resumidas na Tabela 171.2.

| Tabela 171.2 | Síndromes de cânceres familiares. | |
|---|---|---|
| **SÍNDROME** | **GENE** | **TUMORES ASSOCIADOS** |
| **MUTAÇÕES DE SUPRESSORES TUMORAIS** | | |
| Cowden | *PTEN* | Mama, tireoide, endometrial, colorretal, rim, melanoma |
| Polipose adenomatosa familiar | *APC* | Colorretal, estômago, intestinal, hepatoblastoma, tireoide, pancreático, suprarrenal, ducto biliar, meduloblastoma |
| Carcinoma gástrico familiar | *CDH1* (E-Caderina) | Estômago, mama |
| Melanoma maligno familiar | *CDKN2* ($p16^{INK4A}$ e $p14^{ARF}$), *CDK4* | Melanoma, pancreático |
| Tumor de Wilms familiar | *WT1* | Wilms (rim) |
| Retinoblastoma familiar | *RB1* (pRB) | Retinoblastoma |
| Paraganglioma familiar | *SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* ou *SDHAF2* (succinato desidrogenase) | Paraganglioma, feocromocitoma |
| Li-Fraumeni | *TP53* (p53) | Osteossarcoma, sarcoma de tecidos moles, leucemia, mama, cérebro, suprarrenal, melanoma, Wilms, estômago, colorretal, pancreático, esofágico, pulmão, células germinativas gonadais |
| Neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 | *MEN1* | Paratireoides, hipofisário, células das ilhotas pancreáticas, suprarrenal, carcinoide |
| Neurofibromatose do tipo 1 | *NF1* | Neurofibroma, glioma, leucemia, mama, rabdomiossarcoma, estromal gastrintestinal |
| Neurofibromatose do tipo 2 | *NF2* | Neuromas, schwannomas, meningiomas, astrocitomas, gliomas |
| Síndrome de Peutz-Jeghers | *LKB1* | Cólon, intestino, estômago, pâncreas, colo do útero, ovário, testículo, mama, tireoide |
| Von Hippel-Lindau | *VHL* | Rim, suprarrenal, feocromocitoma |
| **MUTAÇÕES NO GENE DE REPARO DO DNA** | | |
| Ataxia telangiectasia | *ATM* | Leucemia, linfoma |
| Bloom | *BLM* | Leucemia, múltiplos tumores sólidos |
| Anemia de Fanconi | *FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF* ou *FANCG* | Leucemia, múltiplos tumores sólidos |
| Câncer de mama e | *BRCA1* ou *BRCA2* | Mama, ovário, pancreático, tubas uterinas |

| | | |
|---|---|---|
| ovariano hereditário | | |
| Lynch (câncer de cólon não polipose hereditário) | *MLH1, MSH2, MSH6* ou *PMS2* | Colorretal, endometrial, estômago, mama, ovariano, intestinal, pancreático, próstata, sistema urinário, fígado, rim |
| Polipose associada a MYH | *MUTYH* | Colorretal, intestinal |
| Xeroderma pigmentoso | *XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5* ou *DDB2* | Pele (basocelular, espinocelular), melanoma, língua, olho |
| **MUTAÇÕES EM ONCOGENES** | | |
| Costello | *HRAS* | Papiloma, rabdomiossarcoma, neuroblastoma |
| Noonan | *PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1* ou *BRAF* (reguladores da via Ras-Erk) | Leucemia, rabdomiossarcoma, neuroblastoma |
| Melanoma maligno familiar | *CDK4* | Melanoma |
| Neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 | *RET* | Tireoide, paratireoide, feocromocitoma |

Tendo em vista que a instabilidade genética impulsiona a heterogeneidade tumoral, com frequência é esta propriedade dos cânceres que os torna tão refratários aos tratamentos e às curas. Ainda que um agente terapêutico possa ser efetivo na maioria das células cancerosas em uma população, mutações preexistentes e outras alterações serão selecionadas em seguida para uma nova população dominante. Portanto, a mesma evolução darwiniana que leva ao câncer e às metástases também ocorre quando os pacientes estão submetidos a diversas quimioterapias e terapias com alvos moleculares.

## GENÉTICA DO CÂNCER E TERAPIAS COM ALVOS MOLECULARES

Meta fundamental da tradução das informações genéticas sobre os cânceres é utilizar este conhecimento para a avaliação do risco, o diagnóstico, o rastreamento e a terapia. Em particular, as terapias com alvos moleculares surgiram a partir da noção de que melhor compreensão a respeito de como os oncogenes e os genes supressores tumorais impulsionam o crescimento do câncer levaria a estratégias para a interrupção destes mecanismos com um ganho terapêutico. Atualmente existem resultados marcantes que atestam o sucesso desta tática. Um dos exemplos mais iniciais é o do oncogene *ERBB2* (HER2) e do câncer de mama. Ocorre amplificação do HER2 em 15 a 20% dos cânceres de mama e ela está associada a comportamento agressivo e prognóstico mais desfavorável. O anticorpo monoclonal humanizado trastuzumabe foi um dos primeiros exemplos de desenvolvimento de um fármaco contra um alvo molecular terapêutico, tendo em vista que apenas as pacientes com amplificação/expressão excessiva do HER2 em seus tumores aparentavam obter benefício com esta terapia. O sucesso do trastuzumabe e, atualmente, de outras terapias com alvo molecular no HER2, tais como pertuzumabe, lapatinibe e TDM-1, modificou a história natural dos cânceres de mama HER2-positivos, de modo que atualmente são um grupo muito favorável, com um bom prognóstico (ver Capítulo 188). Isto também serve com um forte lembrete de que entender a biologia subjacente ao câncer pode levar a terapias com impacto dramático sobre a doença.

Muitas outras terapias com alvos moleculares efetivas têm sido desenvolvidas. A Tabela 171.3 fornece uma lista representativa dos referidos alvos e de suas respectivas terapias que têm demonstrado um sucesso significativo ao longo da última década. Exemplos incluem o imatinibe, que inibe a proteína de fusão BCR-ABL na leucemia mieloide crônica (LMC) (ver Capítulo 175), convertendo uma doença que antes era fatal em uma doença crônica e tratável, com a qual atualmente a maioria dos pacientes consegue viver as suas vidas naturais.[5] Em determinadas formas do câncer de pulmão (ver Capítulo 182), alterações genômicas que ocorrem com

frequência de 1 a 10% agora têm fármacos com alvos moleculares altamente ativos e relativamente específicos, que podem ter um efeito profundo sobre as vidas dos pacientes com câncer.[6] O estudo adicional dos mecanismos de resistência também levou à maior compreensão dos preditores de resistência e ao desenvolvimento de terapias com alvos moleculares que podem superar esta resistência. Por exemplo, gefitinibe e erlotinibe são dois inibidores de moléculas pequenas contra determinadas mutações de ativação encontradas nos oncogene do EGFR em cânceres de pulmão de não pequenas células, e foram os primeiros fármacos aprovados pela FDA para os cânceres de pulmão com estas mutações. Notavelmente, o sequenciamento dos tumores de pacientes que desenvolveram resistência a estes fármacos revelou que muitos cânceres desenvolveram uma mutação recidivante específica (T790M), responsável pelo fenótipo de resistência. Pesquisas laboratoriais adicionais e o desenvolvimento clínico levaram à aprovação da próxima geração de inibidores de tirosinoquinase de receptores capazes de superar os cânceres que continham estas mutações. Claramente, o entendimento sobre as bases genéticas que direcionam o crescimento tumoral e a resistência aos fármacos apresentou um impacto profundo sobre como estes cânceres de pulmão são tratados clinicamente e melhorou e prolongou a vida dos pacientes. Histórias semelhantes estão surgindo atualmente para outras doenças. Como um exemplo, evidências crescentes sugerem que o surgimento de mutações de resistência no ligante do gene do receptor de estrogênio alfa (*ESR1*) de ligação ao domínio ocorrem com uma frequência relativamente alta nas pacientes com câncer de mama positivo para receptores hormonais metastáticos (ver Capítulo 188) tratadas com inibidores de aromatase.[7] Estratégias para superar estas mutações do *ESR1* com terapias endócrinas de combinação mais novas estão sendo testadas atualmente em estudos clínicos.

**Tabela 171.3** **Exemplos de terapias anticâncer com alvo molecular.**

| AGENTE TERAPÊUTICO | TIPO | ALVO | DOENÇA | INDICAÇÃO | EXAME COMPLE |
|---|---|---|---|---|---|
| Imatinibe<br>Dasatinibe<br>Nilotinibe | Moléculas pequenas | BCR-ABL | LMC, LLA | Cromossomo Filadélfia-positivo | Análise citogen FISH, F |
| Ponatinibe<br>Bosutinibe | Moléculas pequenas | | LMC e LMA resistentes à terapia anterior com inibidor de tirosinoquinase | Cromossomo Filadélfia-positivo | Análise citogen FISH, F |
| Imatinibe | Moléculas pequenas | c-Kit | Tumores estromais gastrintestinais | CD117 (c-Kit) positivo | Imuno-histoqu Kit Pha |
| Cetuximabe<br>Panitumumabe | Anticorpos monoclonais | EGFR | Câncer colorretal, cabeça e pescoço | *KRAS* do tipo selvagem no câncer de cólon | PCR (*the* KRAS |
| Gefitinibe<br>Erlotinibe<br>Afatinibe<br>Osimertinibe | Moléculas pequenas | EGFR | CPNPC | EGFR mutante | PCR (*the* EGFR Kit, Exa mutaçã EGFR) |
| Trametinibe/Dabrafenibe<br>Cobimetinibe/Vemurafenibe | Moléculas pequenas | MEK/BRAF | Melanoma | BRAF com mutante V600 | PCR (TH Exame mutaçã 4800 B V600) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Trastuzumabe<br>Pertuzumabe<br>TDM1 (conjugado de anticorpo e fármaco de trastuzumabe) | Anticorpos monoclonais | HER2 | Mama, estômago, gastresofágico | HER2-positivo | Imuno-histoqu (PATHV InSite, Oracle, Hercep FISH (I PathVy SPOT-I HER2 ( PharmD |
| Lapatinibe<br>Neratinibe | Moléculas pequenas | HER2, EGFR | Mama | HER2-positivo | Exame d (ver anterior |
| Bevacizumabe | Anticorpo monoclonal | VEGF | CPNPC, colorretal metastático, rim metastático, glioblastoma | | |
| Ipilimumabe | Anticorpo monoclonal | CTLA-4 | Melanoma | | |
| Pembrolizumabe<br>Nivolumabe | Anticorpos monoclonais | PD-1 | Melanoma, CPNPC, cânceres MSI-positivos | | |

Os exames complementares entre parênteses são estipulados pela FDA nos EUA para determinados usos do fármaco correspondente. LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC = leucemia mieloide crônica; FISH = hibridização *in situ* fluorescente; CPNPC = câncer de pulmão de não pequenas células; PCR = reação em cadeia da polimerase; MSI = instabilidade de microssatélite.

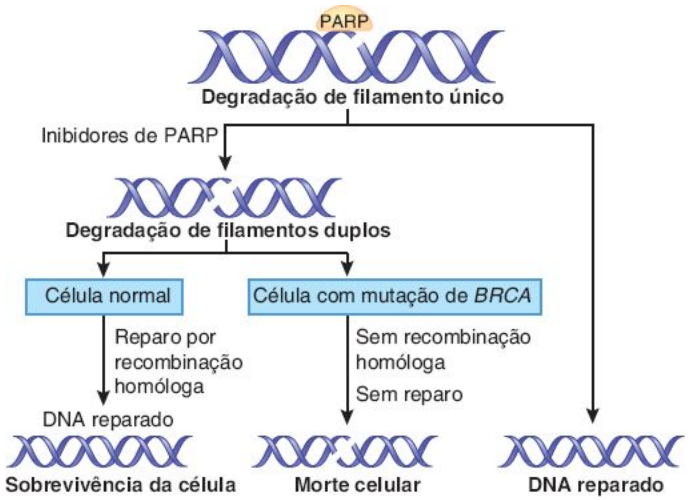


**FIGURA 171.4 Inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) e letalidade sintética em células nulas de BRCA.** PARP1 se liga a degradações de filamento único do DNA, que ocorrem com frequência durante o ciclo celular, e recruta outras enzimas para o reparo do DNA lesionado. A falha em reparar o DNA inevitavelmente levará à lesão adicional do DNA e à morte celular. As proteínas da via de BRCA também podem reparar este DNA lesionado por meio de recombinação homóloga. Como os cânceres mediados por BRCA não têm uma proteína BRCA, ocorre a perda desta capacidade de reparo do DNA por meio de recombinação homóloga. Esta é a base para a terapia letal sintética e com alvo molecular com inibidores de PARP em pacientes com cânceres relacionados a BRCA. A lesão do DNA que ocorre após a inibição da atividade de PARP não pode ser reparada em cânceres nulos de BRCA, resultando na morte celular. Como as proteínas de BRCA permanecem intactas nas células não cancerosas em virtude da retenção de uma cópia funcional de um gene de BRCA, a inibição de PARP mata seletivamente as células cancerosas. (De Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr, et al. An update on PARP inhibitors – moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:27-41.)

Outras mutações de resistência foram descobertas graças aos esforços adicionais de sequenciamento e hoje sabe-se mais sobre as mutações dos genes e seu impacto sobre as vias de sinalização. Por exemplo, tendo em vista a sequência de eventos necessária para a ativação da via da MAP quinase (e-Figura 171.1), seria esperado que terapias com anticorpos contra o EGFR não fossem efetivas em tumores que apresentam mutação de ativação em *KRAS*, porque a "lesão" de ativação neste caso específico é distal ao EGFR. Portanto, a inibição de EGFR com o uso de um anticorpo monoclonal terapêutico não produziria efeito. De fato, diversos grupos demonstraram que isto é verdade, e tal constatação levou à exigência de que os tumores dos pacientes fossem sequenciados em relação a *KRAS* antes de terapias com anticorpos anti-EGFR, para assegurar que o câncer apresenta apenas o *KRAS* do tipo selvagem.[8] Mais recentemente, a disponibilidade de inibidores de KRAS[8b] possibilita futuras combinações terapêuticas.

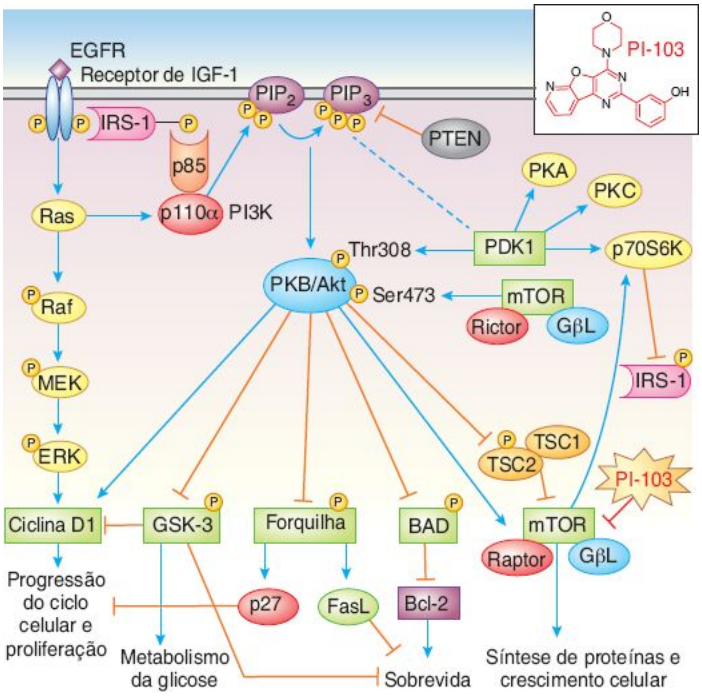


**E-FIGURA 171.1 Vias de sinalização da MAP quinase e PI3 quinase/AKT.** Estão demonstradas as vias com início na tirosinoquinase de receptores EGFR. (Adaptada de Workman P, Clarke PA, Guillard S, et al. Drugging the PI3 kinome. *Nat Biotechnol.* 2006;24:794-6.)

Oportunidades adicionais para os alvos moleculares terapêuticos surgiram com a melhor compreensão sobre a genética do câncer. "Letalidade sintética" é uma ideia originalmente concebida por geneticistas que estudam *Drosophila*, que em seguida foi aplicada em relação às células nulas de *BRCA1* e *BRCA2*.[9] A ideia central é que a ausência das proteínas de BRCA levaria a uma vulnerabilidade terapêutica que poderia ser explorada, tendo em vista que as células não cancerosas no indivíduo afetado ainda apresentariam 50% de uma proteína de BRCA, em virtude do alelo do tipo selvagem intacto (Figura 171.4). Portanto, estudos laboratoriais originais demonstraram que inibidores de PARP poderiam efetivamente matar as células nulas de *BRCA*, mas poupariam suas contrapartes do tipo selvagem. Estes achados foram rapidamente traduzidos em estudos clínicos de fase inicial, que recentemente levaram à aprovação de inibidores de PARP para cânceres ovarianos (Capítulo 189), com tipos tumorais adicionais a serem abordados em breve.

Ainda que as terapias com alvos moleculares em geral sejam inicialmente aprovadas pela FDA em um único tipo de tecido de câncer, exemplos históricos demonstraram que geralmente é o alvo o importante acionador do tumor e, portanto, pode tornar o mesmo suscetível a uma terapia com alvo molecular aprovada para um tipo tumoral diferente. Por exemplo, atualmente está bem estabelecido que cânceres gástricos com amplificação/expressão excessiva de HER2 (Capítulo 183) podem responder ao trastuzumabe, o que levou à aprovação deste anticorpo em cânceres gástricos metastáticos HER2-positivos. De modo semelhante, as mutações oncogênicas BRAF V600 em geral respondem às terapias com alvos moleculares de inibidores de V600, ainda que os cânceres colorretais aparentem ser uma exceção significativa.[10] É interessante observar que a supressão com inibidores do mutante BRAF V600 pode levar à desregulação das redes de *feedback* em células normais e cancerosas. Terapias de combinação com inibidores de MEK, uma molécula distal a BRAF na via da MAP quinase (e-Figura 171.1) resultam em terapia mais eficaz, com redução dos efeitos colaterais. Um exemplo mais recente de terapias com alvos moleculares é o larotrectinibe, um inibidor de proteínas de TRK que foi modificado para se tornar constitutivamente ativo por meio da translocação dos genes *TRK* com outros genes, também conhecidos como parceiros de fusão. Este inibidor potente apresenta atividade antineoplásica marcante contra diversos tipos de tumores, desde que estes apresentem uma translocação de *TRK1*, *TRK2* ou *TRK3*, levando à ativação constitutiva,[11] e ocasionou a aprovação inédita de larotrectinibe para uma alteração molecular em particular, em vez de para um câncer específico ou um grupo de cânceres. Atualmente, a terapia antineoplásica se baseia, com frequência, no tipo de instabilidade genética em vez de se basear no tipo de célula tumoral. Infelizmente, os esforços para atacar TP53, que é o gene relacionado ao câncer mais comumente mutado, foram desapontadores até o momento.[11b]

Com o surgimento das terapias de inibidor de ponto de controle imune (ICI) para o melanoma e cânceres de pulmão de células escamosas, surgiu uma questão importante em relação ao motivo pelo qual estes tipos de cânceres apresentaram taxas de resposta superiores às de outros. A análise retrospectiva sugeriu que altas cargas de mutação nos melanomas e cânceres de pulmão de células escamosas apresentaram uma probabilidade de resposta muito mais alta, e houve opiniões no sentido de que a exposição à luz ultravioleta e ao tabaco levou a altas cargas de mutação nos melanomas e nos cânceres de pulmão de células escamosas, respectivamente. Conforme mencionado anteriormente, os cânceres com MSI são caracterizados por milhares de mutações em seus genomas. Ao testar a hipótese de que uma alta carga de mutações ocasionada pelos cânceres com MSI também levaria a uma taxa de resposta mais alta, observou-se que os cânceres com MSI apresentam taxa de resposta significativamente mais alta às terapias de ICI e, em alguns casos, a respostas dramáticas de pacientes que eram refratários a todas as demais terapias.[12] Resumidamente, o estudo da genética do câncer não só informou a nossa compreensão sobre a biologia tumoral, como também trilhou o caminho para abordagens novas e inéditas com alvo molecular nestas alterações genéticas.[12b]

## GENÉTICA DO CÂNCER PARA O DIAGNÓSTICO

### Caracterização da expressão genética para o prognóstico e a predição

A capacidade de utilizar o RNA para exames prognósticos e preditivos com o objetivo de ajudar na tomada de decisões clínicas atualmente é uma realidade. A maioria destes exames não mede as alterações do DNA; em vez disso, avalia os níveis relativos do RNA em um tumor. Estes níveis do RNA em seguida são utilizados para diversos algoritmos que têm sido validados tanto para as informações prognósticas (ou seja, a probabilidade de recidiva e/ou sobrevida ao longo de um período de tempo definido), quanto em relação ao poder preditivo (ou seja, a probabilidade de um paciente se beneficiar de determinada terapia). Um exemplo inicial disto é o exame Oncotype DX® para o câncer de mama em estágio inicial. Este exame mede a expressão de 21 genes por meio do RNA, 5 dos quais são genes de referência, para calcular uma pontuação de recidiva (PR) que tenha sido validada para o prognóstico, bem como a probabilidade de a quimioterapia beneficiar grupos de pacientes selecionados. Foram concluídos estudos de validação prospectiva definitiva, somente com os dados limitados atualmente disponíveis, mas o Oncotype DX® tem sido amplamente adotado para ajudar pacientes e médicos a avaliarem a decisão sobre administrar ou não a quimioterapia. Exames semelhantes também foram validados em estudos clínicos prospectivos[13] (p. ex., Mammaprint®), e exames de expressão do RNA adicionais para ajudar a informar as decisões clínicas estão prontamente disponíveis no momento para outros tipos de câncer.

### Exames diagnósticos para as terapias com alvos moleculares

A capacidade de desvendar o genoma do câncer abriu as portas para as terapias com alvos moleculares. Mas com as terapias com alvo molecular, surgiu a necessidade de “exames diagnósticos complementares”, ou seja, exames genéticos para selecionar os pacientes que apresentariam a maior probabilidade de responder a determinado agente. Por exemplo, os estudos iniciais de trastuzumabe provavelmente teriam falhado se os pacientes não houvessem sido pré-selecionados em relação à amplificação de HER2, tendo em vista que a maioria das pacientes com câncer de mama é HER2-negativa. Ainda que o sequenciamento de Sanger tenha sido o padrão-ouro durante muitos anos para os exames laboratoriais de pesquisas e clínicos, o sequenciamento de nova geração (NGS) substituiu, em grande parte, as tecnologias de sequenciamento da primeira geração para a pesquisa sobre o câncer e o diagnóstico complementar (Capítulo 37).

Em resumo, o NGS envolve a geração de “bibliotecas” do DNA que são sequenciadas simultaneamente (ou seja, de modo maciço e em paralelo), gerando *terabytes* de dados ou mais. O sequenciamento redundante é necessário para assegurar que cada nucleotídio seja sequenciado um número suficiente de vezes para diferenciar as mutações verdadeiras dos artefatos do processo do NGS. Cada molécula de DNA que é sequenciada em seguida é alinhada em face de um genoma de referência, para determinar a existência ou não de mutações.

Tendo em vista que os genomas de referência têm diversas fontes, nem sempre é possível distinguir uma mutação de uma variante normal que poderia existir na população. Deste modo, “o sequenciamento e a filtragem das linhagens germinativas” está se tornando cada vez mais comum para o sequenciamento dos tumores. Isto implica a obtenção de uma amostra de DNA normal do paciente cujo tumor está sendo sequenciado, e a submissão do DNA da linhagem germinativa normal ao NGS. Após o sequenciamento e o alinhamento, o DNA da linhagem

germinativa é subtraído eletronicamente do DNA do tumor, para revelar somente as mutações somáticas. Embora esse processo consiga reduzir o número de mutações falso-positivas, também pode filtrar importantes mutações de linhagens germinativas, que têm relevância terapêutica para determinado câncer (p. ex., *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* e *MSH2*), porque, em geral, isso é realizado eletronicamente, antes de qualquer análise dos dados por parte do usuário. Métodos bioinformáticos mais novos contornam estas questões, seja não filtrando as mutações em linhagens germinativas em genes como os mencionados ou identificando a probabilidade de mutações somáticas *versus* de linhagens germinativas com o uso de algoritmos estatísticos.

Estão em andamento estudos clínicos adicionais para explorar o DNA do câncer como ferramenta de rastreamento diagnóstica geral; foi concluído um estudo que avaliou o uso de amostras fecais, o qual demonstrou sensibilidade e especificidade relativamente altas para detectar cânceres colorretais em estágio inicial. Este exame de fezes com múltiplos alvos moleculares emprega uma combinação de exames de mutação, marcadores epigenéticos, e um imunoensaio de hemoglobina, e agora foi aprovado pela FDA para rastreamento do câncer colorretal.

O NGS também trouxe à realidade o conceito de uma “”biopsia líquida” para o diagnóstico do câncer. Ainda que as biopsias líquidas originalmente implicassem análise em relação às células tumorais circulantes, este apelido tem sido utilizado mais recentemente para o exame de DNA de células livres circulantes (cfDNA). Foi demonstrado que todas as células, tanto cancerosas quanto normais, eliminam DNA na circulação.[14] Este cfDNA pode ser isolado e analisado por meio de NGS com diversas finalidades, incluindo a identificação do DNA tumoral circulante com o uso de vários substratos, como plasma, soro, urina, saliva e outros.[15,16] O NGS, junto com seu predecessor, a PCR digital,[17] e outras tecnologias, atualmente são comuns na detecção de mutações tumorais na circulação, e recentemente levaram a um exame de sangue aprovado pela FDA em relação a mutações do câncer de pulmão como uma ferramenta diagnóstica complementar para as terapias com alvo molecular no EGFR mutante. Além do diagnóstico complementar, o cfDNA também está sendo estudado como marcador para a carga tumoral residual, as respostas à terapia e o prognóstico. Além disso, a hematopoese clonal assintomática, por meio da qual células-tronco pré-cancerosas acumulam mutações genéticas que aumentam o risco de transformação maligna,[18] é outro possível marcador do prognóstico. Intervenções com base nessas novas tecnologias apresentam o potencial de revolucionar a maneira como tratamos os pacientes com cânceres em estágio inicial e tardio, possibilitando o conhecimento preciso a respeito de as terapias estarem verdadeiramente erradicando a doença residual e efetuando as curas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A capacidade de identificar, rapidamente e com acurácia, mutações e outras alterações genéticas revolucionou a nossa compreensão sobre o câncer e como prevenir, diagnosticar e tratar melhor este conjunto de doenças. Podemos vislumbrar um futuro no qual o sequenciamento do genoma de uma pessoa pelo sangue ou por outros métodos não invasivos se tornará rotineiro e possibilitará que os médicos diagnostiquem o câncer rapidamente e, muito importante, também informará as terapias mais efetivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death Differ*. 2019;26:199-212.
2. Tomasetti C, Marchionni L, Nowak MA, et al. Only three driver gene mutations are required for the development of lung and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112: 118-123.
3. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017;355:1330-1334.
4. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:217-231.
5. Radich JP, Mauro MJ. Tyrosine kinase inhibitor treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:577-587.

6. Mayekar MK, Bivona TG. Current landscape of targeted therapy in lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102:757-764.
7. Chu D, Paoletti C, Gersch C, et al. ESR1 mutations in circulating plasma tumor DNA from metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22:993-999.
8. Cannon TL, Kokon MA, Shafqat S, et al. RAS mutations beyond KRAS exon 2: a review and discussion of clinical trial data. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16:1-11.
8b. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.
9. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355:1152-1158.
10. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-736.
11. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov*. 2017;7:963-972.
11b. Hsiue EH, Wright KM, Douglass J, et al. Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation. *Science.* 2021;371:1009.
12. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-413.
12b. DeBerardinis RJ. Tumor microenvironment, metabolism, and immunotherapy. *N Engl J Med.* 2020;382:869-871.
13. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:717-729.
14. Lianidou E, Pantel K. Liquid biopsies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58:219-232.
15. Donaldson J, Park BH. Circulating tumor DNA: measurement and clinical utility. *Annu Rev Med*. 2018;69:223-234.
16. Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. *N Engl J Med*. 2018;379:1754-1765.
17. Chu D, Park BH. Liquid biopsy: unlocking the potentials of cell-free DNA. *Virchows Arch*. 2017;471:147-154.
18. Silver AJ, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res*. 2019;141: 85-128.

**Mulher de 33 anos foi recentemente diagnosticada com câncer de mama. Ela apresenta história familiar importante de câncer de mama e de câncer de ovário, e sua testagem de DNA de linhagem germinativa para BRCA1 e 2 não revela mutações. O câncer de mama dessa paciente:**

- A. Não está relacionado a alterações no DNA da linhagem germinativa.
- B. Pode estar relacionado, mas deve ser realizada pesquisa de mutações BRCA1 e 2.
- C. Provavelmente está relacionado à mutação BRCA3.
- D. Pode também estar relacionado à mutação de linhagem germinativa em outro gene e devem ser realizados exames adicionais.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**Um paciente com câncer de próstata metastático, que desenvolveu doença rapidamente progressiva e resistente à castração, busca possíveis opções de tratamento e a participação em estudos clínicos. O sequenciamento de nova geração (NGS) do seu tumor revela mutação *frameshift* no gene de reparo de incompatibilidades *MLH1*, que sabidamente é patogênica. O paciente deve ser informado que:**

A. Esta mutação é de linhagem germinativa e, portanto, os familiares devem ser testados e rastreados em relação a cânceres, se forem positivos.

B. Esta mutação é somática, de modo que não existem motivos para preocupação.

C. Não se sabe se esta mutação é somática ou da linhagem germinativa, tendo em vista que nenhum DNA da linhagem germinativa foi sequenciado; recomenda-se solicitar parecer de geneticista a respeito do exame da linhagem germinativa.

D. Este resultado é um artefato causado pelo modo como o NGS é realizado e não é preocupante, porque os cânceres de próstata não fazem parte da síndrome de Lynch.

E. Há somente uma mutação, de modo que isto não tem consequências, uma vez que o outro alelo está intacto.

Concluir questão

**Constata-se que o mesmo paciente da questão 2 apresenta mutação *MHL1* da linhagem germinativa, e o exame do tumor dele também revelou alta carga de mutações. Você recomenda:**

A. Quimioterapia com docetaxel.

B. Terapia hormonal adicional.

C. Estudo clínico de inibidores de PARP.

D. Exame genômico adicional.

E. Terapia com inibidor de ponto de controle imune.

Concluir questão

**Você está apresentando uma palestra para estudantes de medicina sobre os genes supressores tumorais e um estudante lhe pergunta qual é a definição de supressor tumoral. Outro estudante declara que é qualquer gene envolvido na desaceleração ou na interrupção do ciclo celular. Sua resposta é:**

A. Sim, esta é a definição correta.

B. A definição genética é um gene que, quando mutado na linhagem germinativa, predispõe à formação de tumores.

C. Isto é incorreto, pois existem genes que induzem a morte celular e que deveriam ser incluídos na definição.

D. Esta é a definição correta, mas ela também inclui genes que suprimem a formação de metástases.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**Uma paciente, cujo pai apresenta mutação da linhagem germinativa patogênica no gene supressor tumoral, indaga a respeito do seu risco de desenvolver câncer. Você responde que:**

A. É extremamente improvável, tendo em vista que o supressor tumoral necessita de um segundo evento (*hit*). A menos que sua mãe apresente mutação no mesmo gene, o que é improvável, ela não corre risco de câncer elevado.

B. Se sua mãe também apresentar mutação, a chance de desenvolver um câncer é de 1 em 4, porque esta seria uma doença recessiva autossômica.

C. É altamente provável, tendo em vista que a maior parte das síndromes de cânceres familiares exibe padrão de herança dominante autossômica.

D. Não existe motivo para preocupação, porque estas doenças estão ligadas ao cromossomo X.

E. A herança de dois genes supressores tumorais mutantes é, em geral, letal para o embrião, de modo que, se ela está viva, não há nada com o que se preocupar, pois ela é somente portadora.

Concluir questão

172

# SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

DAVID P. STEENSMA E RICHARD M. STONE

## DEFINIÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) incluem um grupo heterogêneo de síndromes de insuficiência da medula óssea coletivamente caracterizadas pela hematopoese inefetiva, que resulta em citopenias no sangue periférico, mais comumente anemia. As SMD apresentam tendência de desenvolvimento ao longo do tempo, e existe o risco de progressão até a leucemia mieloide aguda (LMA), a qual atualmente é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como achado de no mínimo 20% de mieloblastos imaturos no sangue ou na medula óssea.[1] Ainda que a característica clínica dominante da SMD seja a insuficiência da medula óssea, as SMD são distúrbios clonais e, portanto, são classificadas como neoplasias hematopoéticas pela OMS e por outras organizações. Mais de 40 mutações genéticas somáticas são recorrentes nas SMD; a maioria destas mutações também é comumente detectada na LMA e em outras neoplasias mieloides, ainda que em frequências diferentes.[2]

Os critérios diagnósticos mínimos para as SMD, conforme atualmente estas síndromes são definidas pela OMS, incluem a presença de uma ou mais citopenias, além de no mínimo uma das características a seguir: (1) 5 a 19% de mieloblastos na medula; (2) um cariótipo medular anormal, com uma anomalia cromossômica adquirida que seja consistente com o diagnóstico de SMD; ou (3) mais de 10% de células em qualquer determinada linhagem hematopoética com aspecto displásico (ou seja, morfologicamente anormal, descrito adicionalmente a seguir) em um paciente no qual tenham sido descartadas outras causas de morfologia celular displásica, tais como deficiência nutricional ou efeito de fármacos.

Alguns pacientes apresentam citopenias persistentes, ainda que não atendam a esses critérios diagnósticos de SMD, mas nenhum outro diagnóstico é feito, até mesmo após uma investigação detalhada. Esse padrão tem sido denominado *citopenias idiopáticas de significado indeterminado* (ICUS), se não houver mutação somática, e *citopenias clonais de significado indeterminado* (CCUS) se houver mutação somática associada às SMD (p. ex., *DNMT3A, TET2*) e os referidos pacientes devem ser acompanhados porque correm risco de desenvolvimento de SMD manifestas, sobretudo aqueles com CCUS.[3] Mais de 10% da população saudável com 70 anos ou mais apresentam mutação somática em *DNMT3A, TET2* ou outro gene associado às SMD; portanto, a identificação de mutação clonal na ausência de quaisquer características de SMD (denominada *hematopoese clonal de potencial indeterminado* [CHIP]) não é considerada diagnóstica de SMD. Pacientes com CHIP correm risco aumentado para o desenvolvimento de SMD ou outra malignidade hematológica, e também correm risco aumentado de morte cardiovascular.[4]

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência de SMD têm sido difíceis de estimar com acurácia, em parte em virtude das diversas definições e da terminologia historicamente imprecisa, mas também em virtude de os casos de SMD serem capturados de maneira incompleta pelos registros sobre cânceres. Os dados sobre Pesquisa, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER, do inglês *Survey, Epidemiology and End Results*) do National Cancer Institute norte-americano indicam que 10.000 a 12.000 novos casos são diagnosticados a cada ano. Contudo, a análise de cobertura do Medicare sugere que a incidência real de SMD é muito mais alta, com no mínimo 40.000 novos casos nos EUA ao ano – mais do que o dobro da incidência de LMA. Além disso, muitos pacientes geriátricos que apresentam citopenias leves e que podem apresentar SMD são avaliados de modo incompleto (p. ex., não são submetidos à aspiração da medula óssea) e nunca recebem um diagnóstico específico.

O fator de risco primário para o desenvolvimento de SMD é o envelhecimento, com a doença resultante sendo uma consequência da aquisição de mutações somáticas cumulativas nas células-tronco da medula óssea.[5] A taxa de diagnóstico das SMD aumenta discretamente nos trabalhadores de determinadas indústrias, tais como a indústria do petróleo e o setor agrícola, provavelmente em virtude da exposição a agentes que favorecem a expansão de clones mutantes. Existe discreta predominância geral em homens. Na Ásia e na Europa Oriental, as SMD são diagnosticadas tipicamente em pessoas mais jovens do que na Europa Ocidental; nos EUA, a idade mediana de diagnóstico das SMD é de aproximadamente 71 anos, enquanto na China está mais próxima dos 50 anos.

Os indivíduos que foram expostos à radiação ionizante ou a determinados tipos de quimioterapia citotóxica (ou seja, agentes alquilantes, como clorambucila ou melfalana, ou inibidores da topoisomerase II, como etoposídeo ou doxorrubicina) correm risco aumentado de desenvolvimento de SMD. A incidência máxima de diagnóstico da SMD após exposição a um agente alquilante ou à radiação é 5 a 10 anos, enquanto é de 1 a 3 anos após exposição a um inibidor da topoisomerase. Este aumento do risco nunca é eliminado por completo; até mesmo 50 anos após os eventos das bombas atômicas nas cidades de Hiroshima e Nagasaki no Japão, os indivíduos expostos à radiação continuaram a ser diagnosticados com SMD a uma taxa mais alta do que na população não exposta. Diz-se que os pacientes com história pregressa de quimioterapia ou exposição à radiação apresentam SMD relacionada à terapia (t-SMD).

Embora a SMD familiar seja rara, mutações em linhagens germinativas em diversos genes, incluindo *RUNX1* e *GATA2*, predispõem à SMD. Mutações *RUNX1* estão associadas a um pródromo de trombocitopenia, que pode ser confundido com a púrpura trombocitopênica imune (PTI), enquanto as mutações *GATA2* algumas vezes estão associadas a história pregressa de infecções micobacterianas, verrugas cutâneas ou monocitopenia.

## BIOPATOLOGIA

As SMD são distúrbios clonais, o que significa que uma ou diversas células-tronco ou precursoras na medula, que contêm mutações genéticas somáticas, proliferam à custa das células-tronco saudáveis, e esta progênie que contém mutações inevitavelmente passa a dominar a medula óssea. Os clones podem adquirir mutações adicionais que dão origem a subclones, os quais podem contribuir para a progressão da doença se apresentarem maior potencial de proliferação do que o clone mutante original. O processo de aquisição de mutações somáticas pode ser acelerado pela exposição à radiação ou por substâncias químicas que lesionam o DNA, porém o mais importante é que as referidas exposições também podem selecionar pequenos clones *TP53* ou *PPM1D* mutantes preexistentes. O microambiente da medula óssea (ou seja, células estromais não hematopoéticas) parece desempenhar papel importante no suporte dos clones neoplásicos.

De modo geral, a celularidade medular é normal ou aumentada na SMD, mas a apoptose (ou seja, morte celular programada) excessiva das células hematopoéticas na medula óssea é responsável pelas citopenias no sangue periférico. Ainda que a apoptose excessiva na medula óssea caracterize as fases mais iniciais da SMD, como a doença progride para LMA, a apoptose intramedular pode diminuir. Além disso, a diferenciação hematopoética, que está alterada, mas que ainda pode prosseguir nos estágios mais iniciais da doença, pode se tornar completamente comprometida mais adiante na evolução da doença, de modo que a maior parte das células hematopoéticas em desenvolvimento sofre interrupção no estágio de mieloblastos.

Grandes ganhos e perdas de material cromossômico no interior das células doentes, detectáveis por cariotipagem de metáfase de rotina, são encontrados em metade dos pacientes com SMD *de novo* e em mais de 80% dos pacientes com t-SMD. Técnicas genéticas, como a hibridização genômica comparativa com base em microarranjos, podem revelar deleções cromossômicas crípticas em alguns pacientes com SMD que apresentam resultados de cariotipagem normais.

Atualmente sabe-se que mais de 40 genes estão mutados de modo recorrente na SMD.[6] Não há predominância de mutação única; as SMD estão associadas a heterogeneidade genética considerável. Os genes mais comumente mutados e a função provável das proteínas que elas codificam estão listados na Tabela 172.1. Mais de 90% dos pacientes com SMD apresenta no mínimo uma mutação somática clonal detectável, que influencia a apresentação clínica e o prognóstico. As mutações que afetam o padrão epigenético por meio da metilação do DNA e a conformação da cromatina (p. ex., interações histona-DNA) são comuns.[7] Além disso, as mutações que afetam a junção pré-mRNA são frequentes, especialmente nos pacientes com sideroblastos em anel (ou seja, precursores eritroides com mitocôndrias que contêm ferro perinuclear anormais visíveis com a reação de azul da prússia de Perl) (Figura 172.1C); os genes específicos que contêm uma junção errônea e que dão origem ao fenótipo de SMD também ainda não estão claros.

Um subconjunto de pacientes com achados histopatológicos que se assemelham à SMD apresentará supressão autoimune da hematopoese, que pode ser direcionada por uma população expandida de linfócitos T autorreativos.[8] É mais provável que os pacientes apresentem um componente imune na sua insuficiência medular se tiverem menos de 55 anos e apresentarem medula óssea hipocelular, semelhante àquela observada na anemia

aplásica, um padrão cromossômico normal ou trissomia do cromossomo 8 (em vez de um cariótipo mais complexo), uma população celular de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) detectável por citometria de fluxo (Capítulo 151), e tipo tecidual com HLA DR15. Os referidos pacientes podem responder às terapias imunossupressoras contra linfócitos T.

A maioria dos pacientes com SMD é atendida por médicos porque apresentam anemia (esta ocorre em 95% dos casos e, com frequência, é macrocítica), enquanto metade dos pacientes também apresenta neutropenia, trombocitopenia, ou ambas no momento do diagnóstico. O sangue periférico e a medula óssea exibem anormalidades na morfologia celular "displásicas" características. No sangue periférico, estas anormalidades incluem neutrófilos hipogranulares, neutrófilos hipolobulados, como a célula bilobulada da pseudoanomalia de Pelger-Hüet, aumento do tamanho das plaquetas e hipogranularidade plaquetária, eritrócitos com pouca hemoglobina e células mieloides precoces circulantes, incluindo um pequeno número de mieloblastos (Capítulo 148). As anormalidades da maturação na medula óssea incluem alterações eritroides megaloblastoides, células eritroides multinucleadas, sideroblastos em anel, cariorrexe nuclear, mielopoese com desvio para a esquerda, leucócitos hipogranulares, micromegacariócitos, grandes megacariócitos hipernucleados ou megacariócitos hipolobulados (Figura 172.1). É comum haver discreto aumento da fibrose da reticulina na SMD, mas a fibrose de reticulina e a fibrose colágeno graves são raras. Hematopoese extramedular é incomum na SMD, e o achado de esplenomegalia ou hepatomegalia deve ocasionar a consideração de outros diagnósticos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A evolução clínica na SMD é dominada pelas complicações das citopenias, incluindo sangramento em mucosas, infecções recidivantes, e dispneia aos esforços e fadiga. A fadiga está desfavoravelmente correlacionada ao grau de anemia e pode ocorrer, em parte, em virtude da liberação de citocinas pelas células clonais anormais. As manifestações paraneoplásicas, incluindo dermatose neutrofílica (síndrome de Sweet, Capítulos 410 e 411), artrite inflamatória e outras síndromes reumatológicas, ocorrem em 10 a 15% dos pacientes. Transfusões de eritrócitos repetidas podem levar à hemossiderose transfusional e à disfunção de órgãos, incluindo hepatopatia e cardiopatia. A frequência com a qual ocorrem complicações pela sobrecarga de ferro, bem como a importância da terapia de quelação na SMD, são tópicos controversos.[9]

A história natural da SMD é bastante variável. Aproximadamente metade dos pacientes morrerá em virtude de complicações das citopenias, em particular por infecção causada pela neutropenia e por defeitos nos neutrófilos funcionais (ou seja, comprometimento da atividade bactericida em virtude da hipogranularidade).[10] Entre as infecções letais na SMD, a pneumonia e a bacteriemia são as mais comuns. A hemorragia é a segunda causa mais comum de morte relacionada à doença. A anemia pode exacerbar a doença cardiovascular ou a doença vascular cerebral. Aproximadamente 25% dos pacientes progredirão até a LMA, que normalmente é uma complicação fatal. Finalmente, tendo em vista que a SMD com frequência é diagnosticada em pacientes idosos ou em pessoas com história pregressa

de câncer, a fragilidade e as comorbidades geriátricas contribuem para a morte em no mínimo um terço dos pacientes.[11]

| Tabela 172.1 | Mutações genéticas associadas à SMD e classe funcional da proteína associada. | |
|---|---|---|
| **GENES MUTADOS DE MODO RECORRENTE** | **FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO NA SMD** | **OBSERVAÇÕES ADICIONAIS** |
| **COMPONENTES DE ESPLICEOSSOMA (ALTERAÇÃO PRÉ-*SPLICING* DE MRNA)** | | |
| *SF3B1* | 20 a 25% | Fortemente associado a sideroblastos em anel (60 a 80% dos casos de SMD-RS), com frequência ocorre concomitantemente com mutações *DNMT3A*; associado a um panorama mais favorável |
| *U2AF1* | 5 a 10% | Com frequência ocorre concomitantemente a del(20q) |
| *SRSF2* | 5 a 10% | Mais frequente na LMMC (25 a 30%) do que na SMD sem características proliferativas, com frequência ocorre concomitantemente com mutações *RUNX1* ou *ASXL1* |
| *ZRSR2* | 3 a 5% | |
| *U2AF2, SFRA1, PRPF40B, SF1* | < 2% cada | |
| **PADRÃO EPIGENÉTICO E MODIFICADORES DA CONFORMAÇÃO DA CROMATINA** | | |
| *TET2* | 20 a 25% | Mais frequente na LMMC (cerca de 40%) |
| *DNMT3A* | 10 a 15% | Mutações com frequência de alelo variante baixa também são comumente encontradas na população idosa saudável |
| *SETBP1* | 5 a 10% | Mais comum na LMMC; associado a prognóstico adverso naquela condição |

| | | |
|---|---|---|
| *ASXL1* | 10 a 20% | Mais frequente na LMMC (cerca de 40%) |
| **EZH2* | 6% | Mais frequente na LMMC (cerca de 12%) |
| *KDM6A* | < 2% | Raro na SMD, mais frequente na LMMC |
| *IDH1, IDH2* | < 2% | Mais frequente na LMA do que na SMD; passível de terapia com alvo molecular com agentes inéditos |
| *PHF6* | < 1% | |
| *ATRX* | Rara | Associado à alfatalassemia adquirida (inclusões de hemoglobina H nos eritrócitos) |
| **FATORES DE TRANSCRIÇÃO/REPARO DO DNA** | | |
| **RUNX1* | 10 a 15% | As mutações na linhagem germinativa causam distúrbio plaquetário familiar com propensão à LMA (DPF-LMA) |
| *ETV6* | < 5% | Translocações comuns na LMA; anteriormente conhecido como *TEL* |
| *MYBL2* | < 1% | |
| *GATA2* | Raro | As mutações na linhagem germinativa causam SMD familiar com monocitopenia |
| *CEBPA* | Raro | Mutado com mais frequência na LMA; as mutações na linhagem germinativa causam LMA familiar sem displasia precedente |
| *WT1* | Raro | Mutado com mais frequência na LMA |
| **TP53* | 5 a 10% | Associado a um prognóstico muito desfavorável; associado à t-SMD e a um cariótipo complexo |
| **SINALIZAÇÃO DA TIROSINOQUINASE** | | Como grupo, estes genes estão mutados com mais frequência nas malignidades mieloides com um componente proliferativo |
| *NRAS, KRAS, BRAF* | 5 a 10% coletivamente | As mutações *NRAS* são mais comuns na LMMC e LMA; primeiras mutações descritas na SMD (1987) |
| *JAK2* | < 5% | Mais frequente na SMD/NMP com |

| | | |
|---|---|---|
| | | sideroblastos em anel e trombocitose (SMD/NMP-RS-T) (50%) |
| *CBL, CBLB* | < 5% | Mutado com mais frequência na LMMC do que na SMD |
| *FLT3, MPL, KIT* | < 1% | *MPL* mutado em (5%) das SMD/NMP-RS-T; as mutações *FLT* e *KIT* são raras na SMD e muito mais comuns na LMA |
| *NF1* | < 1% | Mutações na linhagem germinativa causam neurofibromatose tipo 1 |
| *PTPN11* | < 1% | Raro na SMD, mais frequente na LMMJ (30%) |
| **OUTROS** | | |
| *NPM1* | < 2% | Mutado com muito mais frequência na LMA |
| *GNAS* | < 1% | |
| *BCOR, BCORL1* | < 1% | Mais comum na anemia aplásica |
| *PIGA* | < 1% | Associado a um clone *PNH*; mais comum na hemoglobinúria noturna paroxística |
| *UMODL1* | < 1% | |
| *ZSWIM4* | < 1% | |
| *PPM1D* | 1 a 3% | Associado à t-SMD |
| Coesinas (*RAD21, STAG1, STAG2, SMC3, SMC1A*) | 5 a 10% | Apesar do papel na segregação da cromátide, não associado a anormalidades cromossômicas numéricas |

*Mutações que aparentam estar independentemente associadas a desfechos desfavoráveis nas síndromes mielodisplásicas (SMD). LMA = leucemia mieloide aguda; LMMC = leucemia mielomonocítica crônica; LMMJ = leucemia mielomonocítica juvenil; SMD-RS = SMD com sideroblastos em anel; SMD/NMP-RS-T = SMD/síndrome de sobreposição de neoplasia mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose; t-SMD = síndrome mielodisplásica relacionada a terapia. (Dados com base em Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:504-515; Bejar R, Papemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic mutations in SMD patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: analysis of combined datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. *Blood* 2015;126:907; e outros.)

## DIAGNÓSTICO

Habitualmente há suspeita de SMD quando se descobre que um paciente idoso apresenta citopenias, em especial anemia macrocítica que não ocorre em virtude de deficiência de vitamina $B_{12}$ ou folato, efeito de medicação (p. ex., metotrexato ou azatioprina), ou consumo abusivo de álcool. A anormalidade ao hemograma pode ser um achado incidental, mas a maioria dos pacientes com SMD é sintomática, com fadiga, dispneia e outros sintomas associados à citopenia.[12]

É necessário um aspirado de medula óssea para o diagnóstico, e a biopsia que retira fragmentos (*core biopsy*) da medula óssea com trefina também é útil e pode fornecer informações a respeito da arquitetura da medula e da celularidade geral da medula.[13] A citogenética de metáfase é essencial, enquanto a hibridização *in situ* fluorescente (FISH) somente é necessária se a cariotipagem falhar em virtude de aspiração mal sucedida da medula óssea. As anormalidades à FISH raramente são detectadas em pacientes no quais no mínimo 20 metáfases podem ser contadas durante a cariotipagem. A imunofenotipagem com citometria de fluxo pode fornecer informações diagnósticas e prognósticas úteis, mas não se deve confiar na contagem da proporção de blastos.

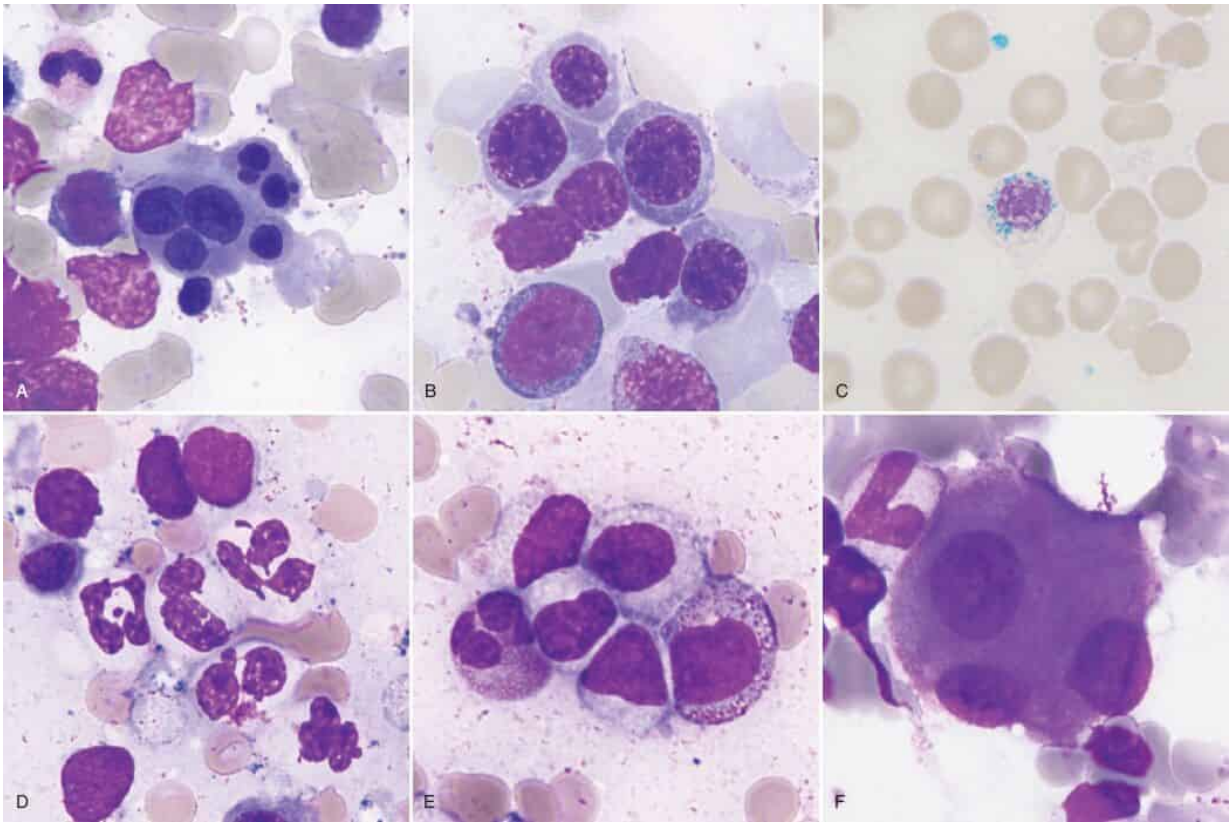


**FIGURA 172.1 Anormalidades morfológicas celulares "displásicas" comumente observadas no sangue periférico ou na medula óssea de pacientes com SMD. A.** Precursor eritroide multinucleado. **B.** Maturação megaloblastoide de precursores eritroides com cromatina nuclear "aberta". **C.** Sideroblasto em anel (precursor eritroide patológico com grânulos de ferro circundando no mínimo um terço do núcleo). **D.** Neutrófilos hipogranulares. **E.** Pseudoanomalia de Helger-Hüet (neutrófilo hipolobulado). **F.** Lobulação nuclear anormal em um megacariócito – uma célula "enovelada" com três núcleos/lóbulos nucleares separados. **A**, **B**, **D** e **F** são aspirados de medula corados pelo método de Wright-Giemsa; **C** é a reação de azul da prússia de Perls de aspirado da medula óssea; **E** é sangue periférico corado pelo método de Wright-Giemsa. (Cortesia da Dra. Elizabeth A. Morgan, PhD, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA, EUA.)

A hematopoese displásica apresenta um diagnóstico diferencial, e é importante considerar outras possíveis causas de citopenias e anormalidades morfológicas.[14] Este diagnóstico diferencial inclui distúrbios não clonais, tais como deficiência de vitamina $B_{12}$ ou folato, deficiência de cobre (especialmente se estiverem presentes sideroblastos em anel), deficiência de ferro, infecção pelo HIV, exposição a medicamentos (especialmente agentes quimioterápicos citotóxicos), ou um distúrbio imune, como leucemia de grandes linfócitos granulares de células T (T-LGL). Em pacientes com anemia sideroblástica isolada, é

importante descartar anemias sideroblásticas congênitas, incluindo aquelas em virtude de mutações em linhagens germinativas em *ALAS2*, que podem estar presentes mais tardiamente na vida.

A SMD deve ser separada da anemia aplásica (Capítulo 156), que pode ser oligoclonal e estar associada a algumas das mesmas mutações somáticas da SMD, mas que não está tipicamente associada a células de Pelger-Hüet ou outras anormalidades morfológicas. O cariótipo na anemia aplásica geralmente é normal (mas nem sempre). A SMD também pode ser confundida com uma neoplasia mieloproliferativa (NMP), como a mielofibrose primária (Capítulo 157). Casos em que as características da SMD, como as citopenias, se sobrepõem às características de NMP, como a leucocitose e a esplenomegalia, incluem a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), que exige > mais de 1.000 monócitos/μℓ no sangue para o diagnóstico. A OMS categoriza as síndromes de sobreposição de SMD/NMP em separado da SMD, e estes casos apresentam um espectro de mutações distintas.[15]

Diversos subtipos de SMD diferentes, de risco variável para a progressão até a leucemia, são reconhecidos pela OMS. Estes foram reclassificados em 2016 e estão listados na Tabela 172.2. Se um paciente apresenta citopenias, mas não apresenta anormalidades morfológicas associadas à SMD características, ainda que apresente uma anormalidade citogenética medular associada à SMD típica, como perda do cromossomo 7 ou deleção do braço longo do cromossomo 5, poderá ser considerado que o paciente apresenta "SMD não classificável" (SMD-U), e que apresenta risco de progressão até a LMA.[15b]

## TRATAMENTO

Tendo em vista a heterogeneidade e o amplo espectro do estado funcional e das comorbidades existentes na população com SMD, o tratamento precisa ser individualizado.[16] Atualmente, a ausência de um alvo molecular bem caracterizado específico na maioria dos pacientes com SMD impede uma abordagem com base biológica verdadeira para a terapia. Os algoritmos para o tratamento (ver Figura 172.3, mais adiante) são baseados primariamente no prognóstico do paciente.[16b]

### Abordagem geral do paciente

Ao escolher uma possível terapia para um paciente com SMD, os médicos devem considerar a idade, as comorbidades e o estado funcional do paciente, a biologia da doença e a cinética da doença. Alguns pacientes com SMD apresentam citopenias leves e sintomas mínimos ou nenhum sintoma, e é razoável a conduta expectante sem instituição de terapia. Para os pacientes de risco mais alto (p. ex., risco intermediário 2 ou alto do IPSS, ou risco alto ou muito alto do IPSS-R), geralmente é indicada a terapia imediata, tendo em vista que os referidos pacientes geralmente apresentam citopenia grave e têm expectativa de vida inferior a 2 anos. Para os pacientes de risco mais baixo (risco baixo ou intermediário 1 do IPSS, risco muito baixo ou baixo do IPSS-R), é adequada uma abordagem mais cautelosa. A única modalidade curativa para a

SMD é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (Capítulo 168), de modo que esta opção deve ser considerada na elaboração de um plano terapêutico se o paciente for suficientemente jovem e não apresentar outras condições clínicas importantes.[17]

## Tratamento de suporte

### Fatores de crescimento hematopoético e outras abordagens para as citopenias

Tendo em vista que a maioria dos pacientes com SMD são anêmicos, com frequência são utilizados os agentes estimuladores da eritropoese (AEE) epoetina e darbepoetina, ainda que estes não estejam especificamente aprovados pela FDA para o tratamento da SMD. Os benefícios dos AEE em geral são modestos e de duração limitada. Um estudo clínico de fase III randomizado e controlado por placebo, de 24 semanas de darbepoetina alfa administrada a cada 3 semanas em pacientes com anemia e risco de SMD mais baixo, demonstrou que ela reduziu significativamente a necessidade de transfusões e aumentou as taxas de resposta eritroide.[A1] É mais provável que os pacientes com níveis séricos de eritropoetina basal mais baixos (< 500 U/ℓ, e especialmente < 100 U/ℓ) respondam aos AEE do que os pacientes com níveis séricos de eritropoetina basal mais altos. Para os pacientes com sideroblastos em anel, o acréscimo de dose baixa do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) ao AEE potencializa a resposta eritropoética. Alguns pacientes se beneficiam do tratamento com androgênios, mas o risco de aumento do volume da próstata (em homens) e outras complicações, como hepatotoxicidade, precisa ser considerado.

Os fatores de crescimento mieloide, como o G-CSF, conseguem melhorar a neutropenia observada com frequência nos pacientes com SMD; entretanto, essa abordagem, embora não seja leucemogênica como já se temeu, provavelmente não reduz o risco de infecções nem proporciona outros benefícios clínicos, em virtude da frequência de disfunção dos neutrófilos, além da neutropenia. O valor dos antimicrobianos profiláticos não está claro, embora possam ser considerados para os pacientes que apresentam infecções recidivantes ou que corram risco particularmente alto.

Os agentes estimuladores da trombopoese romiplostim e eltrombopague não são aprovados pela FDA para a SMD e podem induzir a progressão para LMA em alguns pacientes, mas podem ser úteis naqueles com trombocitopenia grave ou sangramentos clinicamente significativos.[18] As transfusões de plaquetas devem ser utilizadas com cautela nos pacientes com SMD em razão do risco de aloimunização, com a transfusão profilática sendo apropriada somente para pessoas com contagens de plaquetas inferiores a 10.000/μℓ. Os pacientes com sangramentos em mucosas e trombocitopenia refratária se beneficiam do tratamento com agentes antifibrinolíticos, como o ácido aminocaproico.

### Terapia de quelação do ferro

As múltiplas transfusões de eritrócitos necessárias para alguns pacientes com SMD provocam sobrecarga de ferro e lesão tecidual, mas a frequência dessa complicação ocorre não está clara. Pacientes com níveis séricos de ferritina mais altos apresentam progressão menos favorável do que os pacientes com valores mais baixos, tanto em cenários de transplante quanto na ausência de transplante. Entretanto, ainda não está claro o quanto a ferritina sérica reflete inflamação ou doença mais avançada, ou se a deposição de ferro na medula óssea, no fígado, no coração e no pâncreas resulta diretamente neste desfecho adverso. Esta incerteza, aliada à morte em virtude de sobrecarga de ferro relatada com relativa pouca frequência na SMD e à toxicidade e ao alto custo dos agentes quelantes disponíveis, tornam controverso o valor da terapia de quelação do ferro com agentes tais como deferasirox, deferiprona ou deferoxamina nesta doença. Ainda que seja razoável recomendar uma prova terapêutica de quelação do ferro em pacientes com doença de risco mais baixo e cargas de transfusão altas (p. ex., mais de 20 a 40 unidades de hemácias transfundidas), ainda não existem dados prospectivos para sugerir um benefício claro nesta condição. Dados retrospectivos sugerem que os pacientes quelados vivem mais tempo do que os pacientes não quelados, mas estes estudos são confundidos por fatores de seleção dos pacientes, e o valor do deferasirox permanece sem comprovação.

## Terapia modificadora da doença

### Terapia imunossupressora

Conforme descrito anteriormente, alguns pacientes com SMD apresentam uma fisiopatologia que parece ser semelhante à da anemia aplásica, incluindo o ataque autoimune direcionado por linfócitos T contra as células hematopoéticas. Esses pacientes respondem às terapias contra linfócitos T, incluindo globulina antitimócitos e inibidores da calcineurina. Entretanto, ainda que os pacientes mais jovens com cariótipo normal, trissomia do cromossomo 8, clones de hemoglobinúria paroxística noturna, ou ter ou não HLA DR15 aparentem ter maior probabilidade de obter um benefício, atualmente não há boas estratégicas preditivas para a seleção dos pacientes para a terapia imunossupressora.

### Agentes “imunomoduladores”

Um estudo clínico de fase I inicial e um grande estudo clínico de fase II demonstraram claramente que os pacientes com perda do cromossomo 5q, seja isoladamente ou em conjunto com outras anormalidades cromossômicas, apresentam altas taxas de resposta à lenalidomida, incluindo uma taxa de independência de transfusões de quase 70% e uma taxa de normalização citogenética superior a 30% com duração mediana superior a 2 anos.[19] Portanto, nos EUA, a lenalidomida se tornou o tratamento de escolha para os pacientes com SMD e 5q de risco mais baixo. Ainda que a lenalidomida tenha sido utilizada

na SMD de risco mais alto e LMA com anormalidades cromossômicas 5q, ela é menos efetiva nessas condições.

Um grande estudo clínico randomizado de duas doses de lenalidomida *versus* placebo demonstrou que a progressão até a LMA não aumentou nos pacientes com SMD e 5q de risco mais baixo com a terapia ativa, e que as respostas a uma dose de 10 mg foram mais frequentes do que a uma dose de 5 mg.[A2] Nos pacientes com SMD de risco mais baixo sem anormalidade do cromossomo 5, a taxa de resposta à lenalidomida é de aproximadamente 25%; as referidas respostas apresentam duração mediana de 8 a 9 meses.[A3] Os efeitos adversos importantes da lenalidomida incluem citopenias, trombose, diarreia e erupção cutânea.

**Agentes hipometiladores do DNA**

Doses baixas do análogo ao nucleosídio citarabina (Ara-C), que originalmente se acreditava induzir a diferenciação de elementos medulares imaturos, foram utilizadas no início da década de 1980 em pacientes com SMD, mas esta abordagem foi substituída em grande parte pela azacitidina e decitabina, dois análogos ao azanucleosídio que inibe a enzima DNA metiltransferase, deste modo alterando o estado "epigenético" de metilação da citosina do DNA e modificando a expressão genética. Não foi comprovado se este mecanismo de ação epigenético realmente é responsável pela resposta clínica à azacitidina ou decitabina, mas agentes hipometilantes se tornaram o pilar da terapia para a maioria dos pacientes com SMD de risco mais alto, bem como para os pacientes com SMD de risco mais baixo que são refratários a outras terapias.[20]

Um estudo clínico randomizado conduzido por um grupo de colaboradores norte-americanos demonstrou que o uso de azacitidina na dose de 75 mg/m$^2$ por via subcutânea diariamente por 7 dias a cada mês, administrada até a progressão da doença ou toxicidade, em comparação à observação, resultou em adiamento da evolução para LMA e melhorou a qualidade de vida. Subsequentemente, um estudo clínico multicêntrico internacional randomizou pacientes para receber terapias com azacitidina por 7 dias ou com o tratamento convencional (ou seja, a escolha do médico a respeito de quimioterapia de indução para LMA, Ara-C em dose baixa, ou tratamento de suporte isoladamente), e este estudo demonstrou um prolongamento da sobrevida mediana de 9 meses (de 15 para 24 meses) nos pacientes que receberam azacitidina, em comparação ao grupo controle.[A4] Estes resultados tornaram a azacitidina o tratamento padrão para os pacientes com SMD de risco mais alto. As citopenias e os sintomas gastrintestinais são os efeitos adversos mais comuns desta classe de fármacos.

A decitabina também é um agente ativo em pacientes com SMD. Um estudo clínico randomizado da decitabina em comparação à observação falhou em demonstrar um benefício para a sobrevida, provavelmente em virtude de uma dose inferior à ideal e ao cronograma da decitabina, mas demonstrou um

adiamento na progressão da doença.[A5] Uma formulação oral de decitabina em combinação com cedazuridina,um inibidor da citidina desaminase que atua no metabolismo de primeira passagem da decitabina, apresenta padrões de biodisponibilidade, farmacodinâmica e resposta clínica semelhantes aos da decitabina injetável e é aprovada pela FDA.[20b]

A taxa de resposta completa e parcial associada a estes fármacos é baixa. No mínimo metade dos pacientes que recebem um agente hipometilante não apresenta melhora em no mínimo uma citopenia, mas os riscos de neutropenia e de trombocitopenia aumentam.[A6] O principal problema é que estes agentes não são curativos, e após a sua falha, a sobrevida mediana é inferior a 6 meses. Existem inúmeras terapias em desenvolvimento, mas não existe um tratamento padrão para os pacientes cuja doença se agrava após o tratamento com agentes hipometilantes.

**Transplante de células-tronco**

Tendo em vista que o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (Capítulo 168) é potencialmente curativo, esta modalidade deve ser considerada para todos os pacientes com SMD de risco mais alto que tenham aproximadamente 75 anos ou menos, e que não tenham comorbidades importantes. O transplante de células-tronco com condicionamento de intensidade reduzida (RIC) é viável em adultos com até aquela idade, enquanto o transplante de células-tronco mielossupressor em geral é reservado àqueles com menos de 55 anos. Um estudo clínico randomizado, que comparou o condicionamento mieloablativo (MAC) ao RIC em pacientes com LMA e SMD com menos de 65 anos, baixo índice de comorbidades e menos de 5% de blastos na medula antes do transplante, demonstrou sobrevida geral mais alta (porém não em termos estatísticos) com o MAC 18 meses após a atribuição aleatória, bem como um aumento na sobrevida livre de recaídas estatisticamente significativo, mas mortalidade relacionada ao tratamento com MAC mais alta.[A7] Estudos que consideraram ambos os tipos de transplante de células-tronco sugerem que os pacientes com doença de risco mais alto devem ser encaminhados imediatamente para o transplante de células-tronco, se viável. O regime de condicionamento ideal não está claro.

As recaídas são comuns após o transplante de células-tronco. Não está claro se existe efeito benéfico da assim denominada terapia intermediária com azacitidina ou decitabina antes de um transplante planejado, como um esforço para reduzir a carga clonal. Tendo em vista que a maioria dos pacientes com SMD é idosa e não é comum que tenham um irmão mais jovem que seja um doador de células-tronco adequado, a azacitidina ou decitabina pode ser útil para estabilizar um paciente antes do transplante, enquanto é realizada a busca por um doador não relacionado. Ainda que o desfecho a longo prazo dos pacientes que são submetidos ao transplante de células-tronco varie muito de acordo com a doença e as características do hospedeiro, pode-se esperar que

aproximadamente 40% dos pacientes com SMD sejam sobreviventes livres da doença a longo prazo após um transplante de células-tronco, com um risco de 15 a 20% de morte relacionada ao tratamento.

### Resumo das recomendações de tratamento

Para os pacientes de risco mais alto, se viável, o transplante de urgência deve ser a meta, seja diretamente ou após a exposição a um agente hipometilante para diminuição dos blastos medulares. Se o transplante não for a meta, em geral é indicada a administração prolongada de agentes hipometilantes. Para os pacientes de risco mais baixo que apresentam uma anormalidade no cromossomo 5, o agente imunomodulador lenalidomida é o tratamento de escolha. Para outros pacientes com risco mais baixo, tratamento de suporte isoladamente, fatores de crescimento hematopoético, terapia imunossupressora, terapia imunomoduladora ou agentes hipometilantes podem ser considerados, dependendo da situação clínica.

**Tabela 172.2** **Subtipos de síndrome mielodisplásica da Organização Mundial da Saúde.**

| SUBTIPO DE SMD | DISPLASIA | CONTAGEM DE BLASTOS | OUTROS ACHADOS |
|---|---|---|---|
| SMD com displasia de linhagem única (SMD-SLD) | • Presente em somente 1 linhagem (> 10% das células naquela linhagem) | • Sangue periférico: < 1%<br>• Medula óssea: < 5% | • Casos com citopenias em duas linhagens podem estar incluídos nesta categoria, mas a displasia medular deve estar limitada a uma linhagem<br>• Os sideroblastos em anel representam < 15% dos precursores eritroides |
| SMD com sideroblastos em anel (SMD-RS) | • Presente na linhagem eritroide (> 10% dos precursores eritroides); subtipos com displasia em linhagem única | • Sangue periférico: nenhum<br>• Medula óssea: < 5% | • Anemia (normocítica/macrocítica)<br>• Os sideroblastos em anel compreendem ≥ 15% dos precursores eritroides ou, se existir a mutação SF3B1, ≥ 5% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (SMD-RS-SLD) e com displasia multilinhagens (SMD-RS-MLD) | | dos precursores eritroides |
| SMD com displasia multilinhagem (SMD-MLD) | • Presente em 2 ou mais linhagens (> 10% das células em cada linhagem afetada) | • Sangue periférico: < 1%<br>• Medula óssea: < 5% | • Uma ou mais citopenias<br>• Nenhum bastão de Auer<br>• Se ≥ 15% de precursores eritroides, ou se a mutação SF3B1 for encontrada em ≥ 5% dos precursores eritroides, representa SMD-RS-MLD |
| SMD com excesso de blastos 1 (SMD-EB-1) | • Presente em 1 ou mais linhagens (> 10% das células em cada linhagem afetada) | • Sangue periférico: < 5%<br>• Medula óssea: 5 a 9% | • Uma ou mais citopenias<br>• Nenhum bastão de Auer<br>• 2 a 4% de blastos no sangue periférico S SMD-EB-1 |
| SMD com excesso de blastos 2 (SMD-EB-2) | • Presente em 1 ou mais linhagens (> 10% das células em cada linhagem afetada) | • Sangue periférico: 5 a 19%<br>• Medula óssea: 10 a 19% | • Uma ou mais citopenias<br>• Bastões de Auer para qualquer contagem de blastos < 20% S SMD-EB-2 |
| SMD com deleção isolada do cromossomo 5q (síndrome de 5q) | • Aumento da quantidade de megacariócitos, muitos pequenos e com núcleos hipolobulados/não lobulados<br>• Displasia mínima ou ausente na linhagem granulocítica | • Sangue periférico: nenhum blasto, ou blastos raros (< 1%)<br>• Medula óssea: < 5% | • Anemia (com frequência macrocítica) com ou sem outras citopenias/trombocitose<br>• Nenhum bastão de Auer<br>• Deleção intersticial ou terminal do braço longo do cromossomo 5, sem nenhuma ou apenas uma outra anormalidade citogenética |
| SMD, não classificável | • Inequívoca, porém encontrada | • Sangue periférico: | • Pode progredir para uma SMD específica |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (SMD-U) | em < 10% das células de uma ou mais linhagens | ≤ 1%<br>• Medula óssea: < 5% | • Também pode incluir casos de outro modo classificados como: SMD-SLD ou SMD-MLD, mas com 1% de blastos no sangue periférico; SMD-SLD, mas com pancitopenia<br>• Casos com uma anormalidade cromossômica associada à SMD (outra que não a perda do cromossomo Y ou trissomia do cromossomo 8 ou deleção do cromossomo 20), mas sem displasia, podem ser incluídos nesta categoria |

Dados com base na classificação da OMS de 2016 de neoplasias hematopoéticas e linfoides (Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405), que foi uma revisão menor da classificação de 2008. As neoplasias mieloides familiares são classificadas em separado, assim como as neoplasias mieloides relacionadas à terapia (t-SMD/LMA) e a SMD com características de neoplasia mieloproliferativa.

## PREVENÇÃO

Atualmente não existe um modo claro de prevenção da SMD, exceto evitar os fatores de risco conhecidos, como a exposição à radiação ou agentes alquilantes. Entretanto, o surgimento da hematopoese clonal após tratamento anticâncer ou *de novo* pode atualmente ser reconhecido em um estágio inicial e pode ser passível de intervenção.[23]

## PROGNÓSTICO

Tendo em vista que a história natural da SMD varia amplamente de um paciente para outro, várias ferramentas diagnósticas foram elaboradas para ajudar os médicos a diferenciar os pacientes com risco alto de progressão para LMA e morte em virtude de citopenias no decorrer de alguns meses daqueles pacientes cuja doença provavelmente é mais indolente e permanece estável por muitos anos. O Sistema de Pontuação Prognóstica Internacional (IPSS, International Prognostic Scoring System) de 1997 é um clássico entre estas ferramentas, o qual avaliou o risco dos pacientes por meio da pontuação do número de citopenias, do padrão dos cromossomos, e da proporção de blastos na medula óssea. Em 2012, foi publicada uma versão revisada do IPSS (IPSS-R), que incluiu uma variação mais

ampla de anormalidades citogenéticas do que o IPSS original, e que também dá peso maior à citogenética anormal do que o IPSS original. O IPSS-R (Figura 172.2) define cinco subgrupos diferentes de SMD, com risco variável de evolução para LMA e morte.

As comorbidades também influenciam o prognóstico do paciente, independentemente da SMD. Diversas anormalidades moleculares, incluindo mutações em *EZH2, TP53* ou *RUNX1*, estão associadas a um prognóstico mais desfavorável do que seria previsto pelo IPSS ou pelo IPSS-R, e estão em andamento esforços para incorporar dados moleculares nos modelos prognósticos.[22] Além disso, a presença de mutação *TP53* ou na via do RAS prevê um desfecho desfavorável após o transplante de células-tronco hematopoéticas.[23]

| Grupo de risco | Cariótipos incluídos | Sobrevida mediana, anos | 25% dos pacientes até a LMA, anos | Proporção de pacientes neste grupo |
|---|---|---|---|---|
| Muito bom | del(11q), –Y | 5,4 | N/R | 4% |
| Bom | Normal, del(20q), del(5q) isoladamente ou com 1 outra anomalia, del(12 p) | 4,8 | 9,4 | 72% |
| Intermediário | +8, del(7q), i(17q), +19, qualquer outra anormalidade única ou dupla não listada | 2,7 | 2,5 | 13% |
| Desfavorável | 3q anormal, –7, anormalidade dupla que inclui –7/del(7q), complexo com 3 anormalidades | 1,5 | 1,7 | 4% |
| Muito desfavorável | Complexo com > 3 anormalidades | 0,7 | 0,7 | 7% |

A

| Parâmetro | Categorias e pontuações associadas | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo de risco citogenético | Muito bom | Bom | Intermediário | Desfavorável | Muito desfavorável |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Proporção de blastos na medula | ≤2% | >2 a <5% | 5 a 10% | >10% | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Hemoglobina | ≥10 g/dℓ | 8 a <10 g/dℓ | <8 g/dℓ | | |
| | 0 | 1 | 1,5 | | |
| Contagem absoluta de neutrófilos | ≥0,8 × $10^9$/ℓ | <0,8 × $10^9$/ℓ | | | |
| | 0 | 0,5 | | | |
| Contagem de plaquetas | ≥100 × $10^9$/ℓ | 50 a 100 × $10^9$/ℓ | <50 × $10^9$ℓ | | |
| | 0 | 0,5 | 1 | | |

Possível variação de pontuações somadas: 0 a 10

B

| Grupo de risco | Pontos | % de pacientes (n = 7.012; dados sobre LMA em 6.485) | Sobrevida mediana, anos | Sobrevida mediana para pacientes < 60 anos | Tempo até 25% dos pacientes desenvolverem LMA, anos |
|---|---|---|---|---|---|
| Muito baixo | 0 a 1,5 | 19% | 8,8 | Não alcançada | Não alcançada |
| Baixo | 2,0 a 3,0 | 38% | 5,3 | 8,8 | 10,8 |
| Intermediário | 3,5 a 4,5 | 20% | 3,0 | 5,2 | 3,2 |
| Alto | 5,0 a 6,0 | 13% | 1,5 | 2,1 | 1,4 |
| Muito alto | > 6,0 | 10% | 0,8 | 0,9 | 0,7 |

C

**FIGURA 172.2 Sistema de Pontuação Prognóstica Internacional Revisado (IPSS-R) de 2012 para as síndromes mielodisplásicas. A.** Anormalidades citogenéticas. **B.** Tabela para o cálculo do grupo de risco do IPSS-R. **C.** Desfechos, por grupo de risco. LMA = leucemia mieloide aguda. (Dados de Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465.)

- Considerar a participação de todos os pacientes em estudos clínicos
- Medidas de suporte (p. ex., transfusões e antimicrobianos conforme a necessidade); aventar a possibilidade de quelação
- Estratificação de risco segundo o Revised International Prognostic Scoring System (ver Tabela 172.2) suplementada por testagem molecular

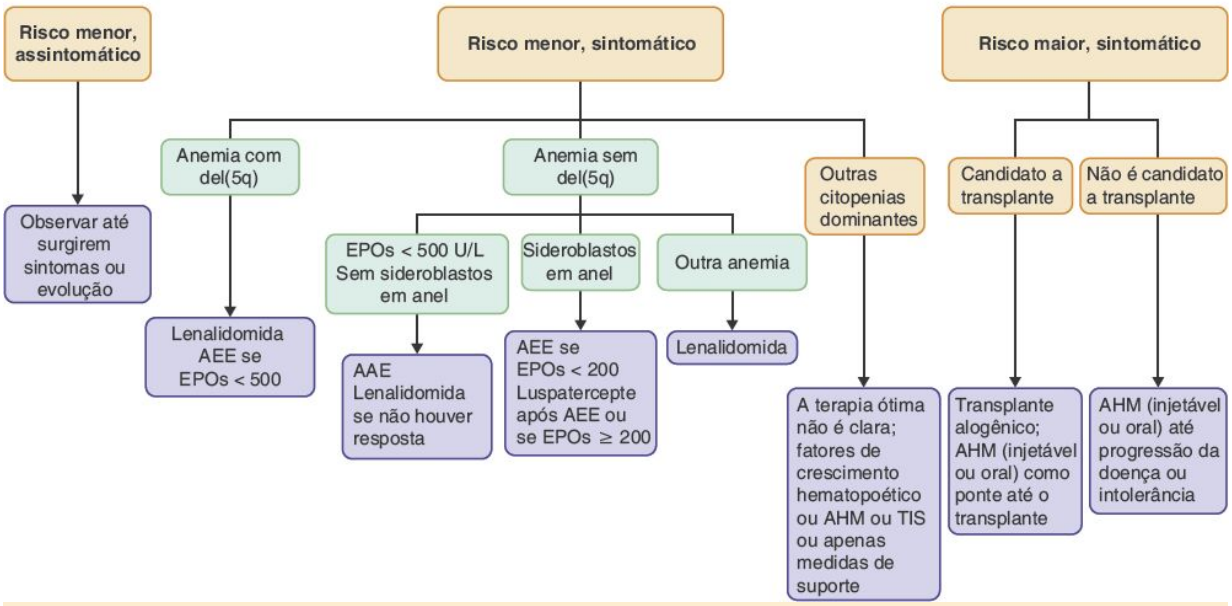


**FIGURA 172.3 Algoritmo de tratamento das síndromes mielodisplásicas. EPO = eritropoetina; AEE = agente estimulador da eritropoese; AHM = agente hipometilante; TIS = terapia imunossupressora. Adaptado de Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8:1-7.**

## Recomendações de grau A


A1. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31:1944-1950.

A1b. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382:140-151.

A2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118:3765-3776.

A3. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2016;34:2988-2996.

A4. Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Syst Rev*. 2018;7:1-9.

A5. Lubbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European organisation for research and treatment of cancer leukemia group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987-1996.

A6. Gao C, Wang J, Li Y, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukopenia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:1-13.

A7. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154-1161.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
2. Dussiau C, Fontenay M. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol*. 2018;58:17-26.
3. Tang G, Medeiros LJ, Wang SA. Clonal cytogenetic abnormalities of undetermined significance. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:385-391.
4. Ebert BL, Libby P. Clonal hematopoiesis confers predisposition to both cardiovascular disease and cancer: a newly recognized link between two major killers. *Ann Intern Med*. 2018;169:116-117.
5. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature*. 2016;538:260-264.
6. Ogawa S. Genetics of MDS. *Blood*. 2019;133:1049-1059.
7. Heuser M, Yun H, Thol F. Epigenetics of myelodysplastic syndromes. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:170-179.
8. Wolach O, Stone R. Autoimmunity and inflammation in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol*. 2016;136:108-117.
9. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Haematol*. 2018;107:55-63.
10. Steensma DP. Graphical representation of clinical outcomes for patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:17-20.

11. Buckstein R, Wells RA, Zhu N, et al. Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study. *Br J Haematol*. 2016;174:88-101.
12. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica*. 2016;101:781-788.
13. Weinberg OK, Hasserjian RP. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2019;56:15-21.
14. Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019;133:1086-1095.
15. Padron E, Steensma DP. Cutting the cord from myelodysplastic syndromes: chronic myelomonocytic leukemia-specific biology and management strategies. *Curr Opin Hematol*. 2015;22:163-170.
15b. Menssen AJ, Walter MJ. Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. *Blood.* 2020;136:50-60.
16. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133:1096-1107.
16b. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32:142-156.
17. Dao KT. Myelodysplastic syndromes: updates and nuances. *Med Clin North Am*. 2017;101:333-350.
18. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2015;169:309-323.
19. List A, Ebert BL, Fenaux P. A decade of progress in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Leukemia*. 2018;32:1493-1499.
20. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol*. 2018;18:1-9.
20b. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood.* 2020;136:674-683.
21. Gillis NK, Ball M, Zhang Q, et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *Lancet Oncol*. 2017;18:112-121.
22. Cargo C, Bowen D. Individual risk assessment in MDS in the era of genomic medicine. *Semin Hematol*. 2017;54:133-140.

23. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376:536-547.

173

# LEUCEMIAS AGUDAS

FREDERICK R. APPELBAUM E ROLAND B. WALTER

## DEFINIÇÃO

A hematopoese normal (Capítulo 147) exige proliferação e diferenciação restritamente reguladas das células-tronco hematopoéticas pluripotentes que se tornam as células maduras do sangue periférico. A leucemia aguda é o resultado de um evento maligno ou de eventos que ocorrem em um precursor hematopoético inicial. Em vez de proliferar e se diferenciar normalmente, a célula afetada dá origem a uma linhagem que não se diferencia e continua a proliferar de maneira descontrolada. Como resultado, as células mieloides imaturas na leucemia mieloide aguda (LMA) ou as células linfoides na leucemia linfoblástica aguda (LLA) – com frequência denominadas blastos – se acumulam rapidamente e, de modo progressivo, substituem a medula óssea, diminuindo a produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas normais. Esta perda da função normal da medula óssea, por sua vez, dá origem às complicações clínicas comuns da leucemia aguda: anemia, infecção e sangramentos. Com o passar do tempo, os blastos leucêmicos são liberados para a corrente sanguínea e inevitavelmente ocupam os linfonodos, o baço e outros órgãos. Se não tratada, a leucemia aguda é muitas vezes rapidamente fatal; a maior parte dos pacientes morre dentro de diversas semanas a meses após o diagnóstico. Com a terapia apropriada, contudo, a história natural da leucemia aguda pode ser acentuadamente alterada, e muitos pacientes podem ser curados.

## EPIDEMIOLOGIA

### Incidência

Estima-se que 19.940 novos casos de LMA e 6.150 novos casos de LLA tenham ocorrido nos EUA em 2020, levando a 11.180 mortes em virtude de LMA e 1.520 mortes em virtude de LLA.[1] A incidência de leucemia aguda permaneceu relativamente estável ao longo das últimas três décadas. Existe uma variação substancial na incidência entre as regiões do mundo e dentro das mesmas.[2] Ainda que a leucemia aguda seja responsável por apenas aproximadamente 2% das mortes por câncer, o impacto da leucemia se destaca em virtude da idade jovem de alguns pacientes. Por exemplo, com incidência máxima entre os 2 e 10 anos, a LLA é o câncer mais comum em crianças com menos de 15 anos e é responsável por um terço de todas as mortes por câncer na infância. A incidência de LMA aumenta gradualmente com a idade, sem um pico precoce. A idade mediana ao diagnóstico de LMA é de aproximadamente 67 anos.

## Fatores determinantes

Na maioria dos casos, a leucemia aguda se desenvolve sem um motivo conhecido, mas algumas vezes é possível identificar uma causa.

### *Predisposição genética*

A taxa de concordância é de virtualmente 100% em gêmeos idênticos se um gêmeo desenvolve leucemia durante o primeiro ano de vida. Mutações em linhagens germinativas únicas em *RUNX1, CEBPA, GATA2* e *SRP72* causam síndromes raras, evoluindo para leucemia aguda sem outras manifestações. A incidência de leucemia aguda aumenta acentuadamente nas síndromes que envolvem defeitos no reparo do DNA, tais como a anemia de Fanconi e a síndrome de Bloom, e nas síndromes de insuficiência medular associadas a anormalidades ribossômicas (ver Capítulo 156), incluindo a anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond e disqueratose congênita. Mutações na linhagem germinativa em TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) e anormalidades no número dos cromossomos, como nas síndromes de Down e Klinefelter, também estão associadas a aumento da incidência de leucemia aguda.

### *Radiação*

A radiação ionizante (Capítulo 17) é leucemogênica. A incidência de LLA, LMA e leucemia mieloide crônica (LMC) aumenta nos pacientes que recebem radioterapia e entre os sobreviventes das explosões das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki. A magnitude do risco depende da dose de radiação, de sua distribuição no tempo, e da idade do indivíduo. Riscos maiores resultam de doses mais altas de radiação administradas ao longo de períodos mais breves para pacientes mais jovens. Nas áreas de alta radiação histórica natural (com frequência de radônio), as aberrações cromossômicas são relatadas com mais frequência, mas não tem sido observado um aumento consistente na leucemia aguda. Surgiram preocupações a respeito dos possíveis efeitos leucomogênicos de campos eletromagnéticos não ionizantes de frequência extremamente baixa emitidos por instalações elétricas. Se um tal efeito chegar a existir, a sua magnitude é pequena.

## *Vírus oncogênicos*

A busca por uma causa viral da leucemia tem sido intensa, mas foram encontradas somente duas associações claras. O vírus linfotrópico T humano do tipo 1 (HTLV-1), um RNA vírus com filamento único e envelopado, é um agente causal da leucemia de linfócitos T em adultos (Capítulo 354), cuja transmissão é horizontal por meio de contato sexual ou por hemoderivados. Esta forma distinta de leucemia é observada em agrupamentos geográficos no sudoeste do Japão, na bacia do Caribe e na África. Como foi observado que a soropositividade para o HTLV-1 aparece com frequência crescente em pacientes maciçamente transfundidos e usuários de drogas ilícitas intravenosas, atualmente o rastreamento dos hemoderivados à procura de anticorpos contra o HTLV-1 é uma prática rotineira nos bancos de sangue nos EUA. O vírus Epstein-Barr (Capítulo 353), o herpes-vírus (DNA vírus) que causa a mononucleose infecciosa, está associado à forma endêmica africana de linfoma/leucemia de Burkitt (Capítulo 176).

## *Substâncias químicas e fármacos*

A exposição ocupacional intensa ao benzeno e a compostos que contêm benzeno, como o querosene e o tetracloreto de carbono, pode levar à lesão

da medula óssea, que se manifesta como anemia aplásica, mielodisplasia ou LMA. Tem sido relatada uma relação entre a leucemia e o consumo de tabaco.

Em razão do uso crescente da quimioterapia e da radioterapia para outros processos malignos, até 10% das LMA e uma porcentagem menor de LLA são, provavelmente, consequências de uma terapia anterior. A exposição prévia a agentes alquilantes, como melfalana e nitrosureias, está associada ao risco de LMA secundária, que com frequência se manifesta inicialmente como uma síndrome mielodisplásica (Capítulo 172), com frequência com anormalidades nos cromossomos 5, 7 e 8, mas sem características morfológicas distintas. Estas LMA secundárias se desenvolvem tipicamente 4 a 6 anos após a exposição a agentes alquilantes, e a sua incidência pode aumentar com a maior intensidade e duração da exposição aos fármacos. A LMA secundária associada à exposição a inibidores da topoisomerase II, incluindo as epipodofilotoxinas (teniposídeo ou etoposídeo) e a doxorrubicina, tende a apresentar um período de latência mais curto (1 a 2 anos), sem fase mielodisplásica, com morfologia monocítica e envolvendo anormalidades do braço longo do cromossomo 11 (banda q23) ou do cromossomo 21 (banda q22). Tendo em vista que os pacientes com frequência recebem quimioterapia de combinação, muitas vezes é difícil identificar um agente causal único. Em geral, a leucemia secundária responde menos favoravelmente ao tratamento do que a doença *de novo*. Ainda que a quimioterapia possa levar as células da leucemia e de outros cânceres à senescência, na qual ocorre a interrupção da divisão celular, o escape da senescência induzida pela quimioterapia está associado a células cancerosas com crescimento muito mais rápido.[3]

## BIOPATOLOGIA

### Clonalidade e célula de origem

As leucemias agudas são distúrbios clonais, e todas as células leucêmicas em determinado paciente são descendentes de uma célula precursora comum. A natureza clonal da leucemia aguda sugere que existam células-tronco leucêmicas com capacidade de autorrenovação e proliferação. As células-tronco leucêmicas na LMA são raras na massa leucêmica, com

frequência de 0,2 a 10 por $10^6$, e em geral, porém não invariavelmente, encontram-se na fração $CD34^{++}$ $CD38^{-}$ primitiva. Sabe-se ainda menos a respeito das células-tronco na LLA.

## Classificação

As revisões de 2016 da classificação das leucemias agudas da Organização Mundial da Saúde (OMS) são baseadas nas características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares (Tabela 173.1).[4]

## Morfologia

As células leucêmicas na LMA têm, tipicamente, diâmetro de 12 a 20 nm, com cromatina nuclear bem diferenciada, múltiplos nucléolos e citoplasma que geralmente contém grânulos azurófilos (Figura 173.1). Os bastões de Auer, que são inclusões citoplasmáticas delgadas e fusiformes, que se coram em vermelho com o método de Wright-Giemsa, são virtualmente patognomônicos da LMA (Figura 173.2). O sistema morfológico Franco-Americano-Britânico (FAB) divide a LMA em oito subtipos: M0, M1, M2 e M3 refletem graus crescentes de diferenciação das células leucêmicas mieloides; as leucemias M4 e M5 apresentam características da linhagem monocítica; M6 apresenta características da linhagem de células eritroides; e M7 é a leucemia megacariocítica aguda. O sistema da OMS também reconhece a leucemia basofílica aguda e a leucemia aguda com mielofibrose predominante.

As células leucêmicas na LLA tendem a ser menores do que os blastos da LMA e relativamente desprovidos de grânulos (Figura 173.1). A LLA pode ser dividida de acordo com os critérios FAB nos subgrupos L1, L2 e L3. Os blastos da L1 têm tamanho uniforme, com cromatina nuclear homogênea, nucléolos indistintos e citoplasma escasso com poucos grânulos, se existentes. Os blastos do subgrupo L2 são maiores e com tamanho mais variável, e podem apresentar nucléolos. Os blastos do subgrupo L3 são distintos, com nucléolos proeminentes e citoplasma profundamente basofílico com vacúolos.

## Imunofenotipagem

A imunofenotipagem por meio de citometria de fluxo com múltiplos parâmetros é utilizada para determinar o envolvimento das linhagens de leucemias agudas recém-diagnosticadas e para detectar imunofenótipos aberrantes, possibilitando a quantificação da doença residual mensurável após a terapia. A maioria dos casos de LMA expressa antígenos observados em células mieloides imaturas normais. As formas mais imaturas de LMA expressam CD34, CD117 e o antígeno leucocitário humano (HLA)-DR, enquanto as formas mais diferenciadas expressam CD13 e CD33. CD14, CD15 e CD11b são expressos em LMA com características monocíticas, as leucemias eritroides expressam CD36 e CD71 e as LMA megacariocíticas expressam CD41a e CD61. Em 10 a 20% dos pacientes, os blastos da LMA de outro modo típicos expressam antígenos geralmente restritos às linhagens das células B ou T. A expressão de um único antígeno linfoide pelas células da LMA não modifica a história natural nem a resposta terapêutica destas leucemias.

| **Tabela 173.1** | **Classificação das leucemias agudas da Organização Mundial da Saúde (2016).** |
|---|---|
| **Leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasias correlatas** | |
| LMA com anormalidades genéticas recidivantes | |
| LMA com t(8;21) (q22; q22.1); *RUNX1-RNX1T1* | |
| LMA com inv(16) (p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* | |
| LPA com *PML-RARA* | |
| LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A* | |
| LMA com t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214* | |
| LMA com inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM* | |
| LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1* | |

*Entidade provisional: LMA com BCR-ABL1*

LMA com NPM1 mutado

LMA com mutações bialélicas de *CEBPA*

*Entidade provisional: LMA com RUNX1 mutado*

LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas à terapia

LMA, sem outra especificação (SOE)

LMA com diferenciação mínima

LMA sem maturação

LMA com maturação

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monoblástica/monocítica aguda

Leucemia eritroide pura

Leucemia megacarioblástica aguda

Leucemia basofílica aguda

Pan-mielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide

Proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down

Mielopoese anormal transitória (MAT)

Leucemia mieloide associada à síndrome de Down

**Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas**

**Leucemias agudas de linhagem ambígua**

Leucemia indiferenciada aguda

Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) com t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

LAFM com t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranjado

LAFM, B/mieloide, SOE

LAFM, T/mieloide, SOE

**Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B**

Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B, SOE

Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com anormalidades genéticas recidivantes

- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranjado
- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com hiperdiploidia
- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com hipodiploidia
- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
- Leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- *Entidade provisional: leucemia/linfoma linfoblásticos de células B, semelhante a BCR-ABL1*
- *Entidade provisional: leucemia/linfoma linfoblásticos de células B com iAMP21*

**Leucemia/linfoma linfoblásticos de células T**

*Entidade provisional: leucemia linfoblástica de precursores de células T precoces*

*Entidade provisional: leucemia/linfoma linfoblásticos de células* natural killer *(NK)*

Dados de Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-2405.

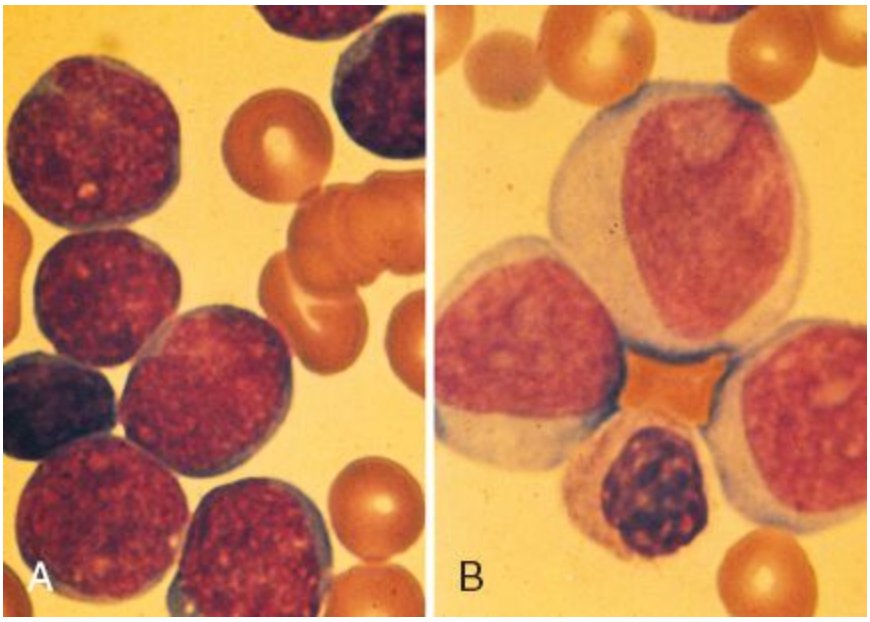


**FIGURA 173.1** **Leucemia aguda. A.** Leucemia linfoblástica aguda (LLA). **B.** Leucemia mieloide aguda (LMA). Os linfoblastos na LLA são menores, com uma razão maior entre os materiais nuclear e citoplasmático, e nucléolos menos distintos do que nos mieloblastos na LMA. Os nucléolos nos mieloblastos são claros e em "saca-bocado".

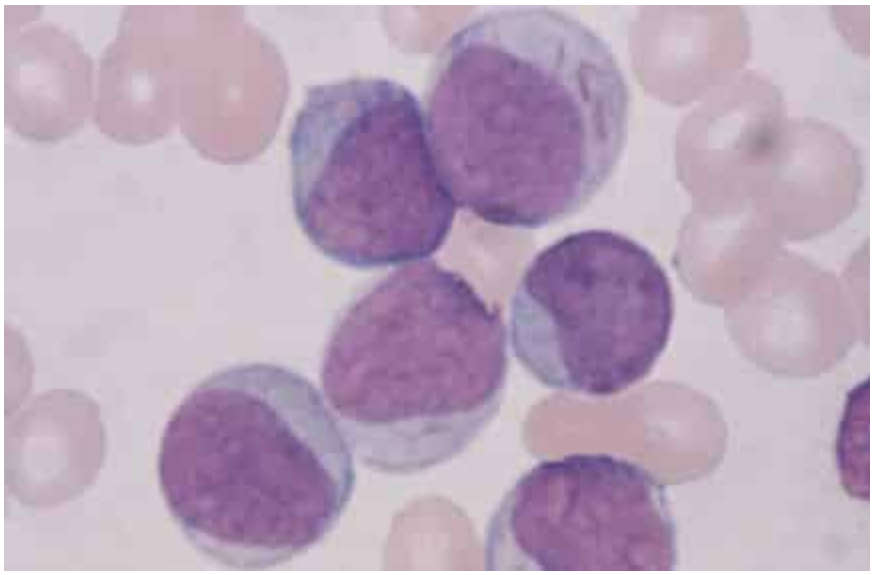

**FIGURA 173.2** **Leucemia mieloide aguda.** Os mieloblastos no esfregaço têm bastões de Auer como inclusões citoplasmáticas.

Aproximadamente 75% dos casos de LLA expressam antígenos da linhagem de linfócitos (células) B e podem ser subdivididos em quatro categorias. O grupo mais imaturo, a LLA pró-células B, expressa CD19 e/ou CD22, mas não CD10, e representa cerca de 10% dos casos de LLA. Em torno de 50 a 60% dos casos de LLA expressam os antígenos de células B precoces CD19 e/ou CD22, além do antígeno comum da LLA (CALLA, ou CD10), uma glicoproteína que também é ocasionalmente observada nos linfócitos precoces normais. Acredita-se que a LLA CALLA-positiva represente um estado precoce de pré-diferenciação de células B. Aproximadamente 10% dos casos de LLA apresentam imunoglobulina intracitoplasmática e são denominados LLA pré-células B. A LLA de células B maduras é identificada pelo achado de imunoglobulina de superfície e é responsável por menos de 5% dos casos de LLA. Em geral, os melhores desfechos terapêuticos entre os tipos de LLA de células B ocorrem com a LLA pré-células B (CALLA-positivas) precoces. Os 25% dos casos de LLA que expressam antígenos da linhagem de linfócitos (células) T podem ser separados em três grupos: (1) LLA de precursores de células T precoces que expressam CD7, mas não CD1a ou CD3; (2) LLA de células T tímicas que expressam CD1a, mas não CD3 de superfície, e (3) LLA de células T maduras que expressam CD3 de superfície. O prognóstico para a LLA de células T tímicas é superior àquele das outras formas de LLA de células T. Em aproximadamente 25% dos pacientes com LLA, as células leucêmicas também expressam um antígeno mieloide, mas com as terapias atuais, isto não afeta o desfecho.

As leucemias agudas de linhagem ambígua são casos raros, sem evidências de diferenciação da linhagem (ou seja, leucemia indiferenciada aguda [LIA]), ou aquelas com blastos que expressam marcadores definitivos de mais de uma linhagem (ou seja, leucemia aguda de fenótipo misto [LAFM]). A LAFM pode conter distintas populações de blastos de diferentes linhagens (bilinear), ou uma única população que expressa características de ambas as linhagens (bifenotípica). Em geral, o prognóstico dos pacientes com LIA ou LAFM é desfavorável quando tratados com a quimioterapia padrão.

## Citogenética e biologia molecular

Na maioria dos casos de leucemia aguda, é encontrada uma anormalidade no número ou na estrutura dos cromossomos. Estas anormalidades são (oligo)clonais, envolvendo algumas das ou todas as células malignas em determinado paciente; elas são adquiridas e não são observadas nas células normais do paciente; e são denominadas "não aleatórias", tendo em vista que as anormalidades específicas são encontradas em múltiplos casos, estando associadas a subtipos morfológicos ou clínicos distintos da doença. Estas anormalidades podem ser simplesmente o ganho ou a perda de cromossomos inteiros, mas com mais frequência incluem translocações, deleções ou inversões cromossômicas. Quando os pacientes com leucemia aguda e uma anormalidade cromossômica recebem tratamento e entram em remissão completa (RC), a anormalidade cromossômica desaparece; quando ocorre a recaída, com frequência a anormalidade reaparece. Em muitos casos, estas anormalidades forneceram indícios sobre a biopatologia da leucemia aguda.

As anormalidades citogenéticas mais comuns na LMA podem ser categorizadas de acordo com a sua biologia de base e a significância prognóstica.[5] A translocação t(8;21) e a inversão inv(16) resultam em anormalidades de um fator de transcrição compostas pelo fator de ligação central α (CBF-α) e CBF-β. A t(8;21) resulta na fusão do CBF-α no cromossomo 21 com o gene *MTG8* no cromossomo 8, enquanto a inv(16) resulta na fusão de CBF-β no braço q do cromossomo 16 com o gene *MYH11* no braço p. Ambas as LMA com "fatores de ligação central" (CBF-LMA) são caracterizadas por alta taxa de remissão completa e sobrevida a longo prazo relativamente favorável para o grupo como um todo. Entretanto, a caracterização mutacional abrangente das CBF-LMA revela um prognóstico clínico, bem como heterogeneidade biológica nesta categoria patogeneticamente única de pacientes.[6] Uma translocação adicional com prognóstico favorável, t(15;17), envolve dois genes, *PML* e *RAR*-α (um gene que codifica o receptor do ácido retinoico α), e está invariavelmente associada à leucemia promielocítica aguda (LPA), o subtipo M3 de LMA. Outras alterações genéticas podem cooperar com *PML-RAR*α na patogênese da LPA.[7] Translocações que envolvem o gene *KMT2A* (anteriormente *MLL*), localizado na banda cromossômica 11q23, são observadas em 5 a 7% das LMA. O *KMT2A* talvez seja o parceiro

oncogene mais promíscuo na oncologia, com mais de 30 parceiros de fusão identificados. O prognóstico da LMA associada a *KMT2A* depende do parceiro de fusão, com t(9;11) predizendo um prognóstico intermediário, mas a maioria dos demais considerados desfavoráveis. A trissomia do cromossomo 8 está entre as anormalidades citogenéticas não aleatórias mais comuns observadas na LMA; é responsável por 9% dos casos e implica um prognóstico intermediário. As trissomias do cromossomo 21, do cromossomo 11 e de outros cromossomos também são observadas em alguns casos. Cada uma das deleções de parte do ou de todo o cromossomo 5 ou 7 são responsáveis por 6 a 8% dos casos de LMA. Estas anormalidades são observadas com maior frequência em pacientes idosos e em pacientes com LMA secundária à mielodisplasia ou à exposição anterior a agentes alquilantes e estão associadas a um prognóstico desfavorável. A ocorrência de múltiplas anormalidades citogenéticas (três ou mais) em casos individuais de LMA define a "citogenética complexa" e também está associada a um prognóstico desfavorável. Os casos com um cariótipo monossômico (ou seja, a existência de duas ou mais monossomias distintas ou de uma monossomia e outra anormalidade estrutural) são particularmente desfavoráveis.

A identificação de anormalidades cromossômicas recidivantes na leucemia aguda, incluindo translocações, inversões e duplicações genéticas, levou à identificação e à clonagem dos genes envolvidos. Mais recentemente, análises direcionadas e GWAS (estudo de associação genômica ampla) proporcionaram melhor compreensão do cenário genômico da LMA.[7b] As células da LMA parecem carrear, em média, um total de aproximadamente 13 mutações por célula, muito menos do que é observado nos cânceres epiteliais. Destas, em média 5 mutações estão nos genes mutados de maneira recidivante na LMA (as assim denominadas mutações condutoras), com as remanescentes sendo consideradas mutações passageiras. Entre as mutações condutoras mutadas de maneira recidivante, diversas são de importância terapêutica e prognóstica significativa e, portanto, são parte da avaliação padrão da LMA. O *CEBPA*, um gene que codifica um fator de transcrição do zíper da leucemia envolvido na diferenciação mieloide, está mutado em 4 a 15% dos casos de LMA e está associado a um prognóstico mais favorável. O *NPM1* codifica uma

fosfoproteína nucleolar com múltiplas funções. Mutações no *NPM1* são encontradas em aproximadamente 30% dos casos de LMA e também estão associadas a prognóstico mais favorável. O *FLT3* é um receptor da tirosinoquinase e está mutado em 30 a 35% dos pacientes com LMA, em um quarto do tempo como mutação pontual e em três quartos do tempo como uma duplicação *tandem* interna. Mutações no *FLT3* estão associadas a um desfecho clínico mais desfavorável, no mínimo quando se observa estarem presentes a uma razão alélica alta. Outras mutações condutoras mutadas de modo recidivante na LMA incluem *DNMT3A, IDH 1* e *2, NRAS* e *KRAS, RUNX1, TET2* e *TP53*. Muito embora a análise em relação ao estado mutacional destes genes esteja apenas lentamente se tornando o padrão, cada vez mais estudos estão sugerindo a sua possível utilidade para o prognóstico e para a seleção do tratamento[8] (e-Tabela 173.1).

| **e-Tabela 173.1** | Esquemas terapêuticos comuns para formas comuns de leucemia aguda. |
|---|---|

**I. MANEJO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECENTEMENTE DIAGNOSTICADA**

A. Indução – 60 a 90 mg/m²/dia de daunorrubicina por 3 dias (ou 10 a 12 mg/m²/dia de idarrubicina por 3 dias) e 100 a 200 mg/m²/dia de citarabina por 7 dias
B. Pós-remissão
   1. Risco favorável – 3 g/m² de citarabina ao longo de 3 h a cada 12 h nos dias 1, 2 e 3 a cada mês, por 4 meses
   2. Risco intermediário – assim como para o risco favorável; ou, se existir um doador relacionado ou não relacionado HLA-compatível, transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico
   3. Risco desfavorável – prosseguir para o transplante alogênico, se possível; caso negativo, tratar como para o risco intermediário

**II. MANEJO DA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA RECENTEMENTE DIAGNOSTICADA**

A. Indução — ATRA 45 mg/m$^2$ em doses fracionadas diariamente + trióxido de arsênico 0,15 mg/kg/dia até remissão morfológica
B. Consolidação #1 — trióxido de arsênico 0,15 mg/kg/dia 5 dias/semana durante 4 semanas a cada 8 semanas por um total de 4 ciclos, e ATRA 45 mg/m$^2$/dia durante 2 semanas a cada 4 semanas por um total de 7 ciclos
C. Ou, se houver contraindicações ao uso de arsênico:
A. Indução: ATRA 45 mg/m$^2$ em doses fracionadas diariamente + idarrubicina 12 mg/m$^2$ nos dias 2, 4, 6, 8.
B. Consolidação: ATRA 45 mg/m$^2$ durante 15 dias + idarrubicina 5 mg/m$^2$ durante 4 dias (1 ciclo), depois ATRA por 15 dias + mitoxantrona 10 mg/ m$^2$ durante 3 dias (1 ciclo), depois ATRA durante 15 dias + idarrubicina 12 mg/m$^2$ (1 dia, 1 ciclo)

**III. MANEJO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Ph-NEGATIVA EM ADULTOS RECENTEMENTE DIAGNOSTICADA**

A. Indução (e ciclos 3, 5, 7) – 300 mg/m² de ciclofosfamida ao longo de 3 h a cada 12 h por 6 doses nos dias 1, 2, 3; 50 mg/m² de doxorrubicina no dia 4; 2 mg/dia de vincristina nos dias 4 e 11; e 40 mg/dia de dexametasona nos dias 1 a 4 e dias 11 a 14
B. Consolidação (ciclos 2, 4, 6, 8) – 200 mg/m² de MTX ao longo de 2 h, seguidos por 800 mg/m² ao longo de 22 h no dia 1; dose alta de 3 g/m² de citarabina ao longo de 2 h a cada 12 h por 4 doses nos dias 2 e 3
C. Quatro tratamentos intratecais de 12 mg de MTX, alternados com 100 mg de citarabina, são administrados durante os quatro primeiros ciclos de terapia sistêmica

ATRA = ácido todo-*trans*-retinoico; HLA = antígeno leucocitário humano; 6-MP = 6-mercaptopurina; MTX = metotrexato; Ph = cromossomo Filadélfia [t(9;22)].

O sequenciamento de todo o genoma das células malignas de indivíduos que apresentam transformação de síndromes mielodisplásicas em LMA

secundária demonstra que a evolução genética da LMA secundária é o resultado de múltiplos ciclos de aquisição de mutações e seleção clonal. O clone de embasamento da síndrome mielodisplásica preexistente persiste com a transformação em LMA. Com a aquisição de cada novo conjunto de mutações, todas as mutações preexistentes são levadas adiante, resultando em subclones-filhos que contêm quantidades crescentes de mutações durante a evolução. Determinadas mutações são encontradas exclusivamente na LMA secundária, e podem ser utilizadas para identificar, em termos moleculares, os referidos casos.

A anormalidade citogenética mais comum observada em adultos com LLA é o cromossomo Filadélfia (Ph), ou t(9;22). Esta translocação resulta na fusão do gene *BCR* no cromossomo 22 com o gene da tirosinoquinase *ABL1* no cromossomo 9. Isto resulta na ativação constitutiva de *ABL1*, mas o mecanismo preciso por meio do qual esta atividade leva à leucemia não está claro. A fusão *BCR-ABL1* está associada tanto à LLA quanto à LMC (ver Capítulo 175), com uma diferença no ponto de quebra de *BCR* diferenciando ambas. Uma proteína de fusão discretamente menor, de 190 kDa é, geralmente, encontrada na LLA, enquanto uma proteína maior, de 210 kDa, é característica da LMC. A frequência de t(9;22) na LLA aumenta com a idade; ela é encontrada em aproximadamente 5% dos casos infantis e em 25% dos adultos. Antes do desenvolvimento de inibidores da tirosinoquinase específicos, a LLA com t(9;22) tinha prognóstico desfavorável; esquemas mais novos, que combinam inibidores de tirosinoquinase com quimioterapia, estão proporcionando desfechos melhores. Outras translocações observadas na LLA de células B em adultos incluem t(4;11), que é observada em 7% dos casos, envolve os genes *KMTZA* e *AF4*, e tem prognóstico desfavorável; e t(8;14), observada em 2 a 4% dos casos, envolve *cMYC* e o gene da cadeia pesada da imunoglobulina (Ig) e é a translocação associada à leucemia de Burkitt. As LLA de células T com frequência estão associadas a translocações que envolvem os cromossomos 7 ou 14 nos sítios de genes intensificadores de receptores de células T nestes cromossomos. As outras anormalidades citogenéticas mais comuns observadas na LLA em adultos incluem del(9p), observada em 5 a 9% dos casos, del(6q), observada em 5 a 7%, e del(13q), observada em 3 a 5%.

Assim como na LMA, a avaliação dos casos de LLA direcionada e da amplitude do genoma revelou mutações recidivantes, além daquelas já identificadas por meio da citogenética. Entre as mais comuns estão mutações em *PAX5* e *IKZF1*, observadas em 30 e 25% dos casos de LLA de células B, respectivamente, e mutações em *NOTCH1*, observadas em 35% dos casos de LLA de células T. Uma forma de LLA de risco desfavorável, recentemente descrita, é denominada LLA semelhante ao Ph, e é responsável por 20 a 25% das LLA em adultos.[9] As células de leucemia não apresentam a translocação *BCR-ABL1* clássica, mas apresentam mutações de ativação da quinase em outros genes na mesma via de sinalização, incluindo *CRLF2*, com frequência em combinação com mutações em *JAK2.*

Estudos iniciais sugeriram diferenças substanciais entre os cenários genômicos da LMA em adultos e na pediatria.[10]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas da leucemia aguda normalmente são de início rápido, desenvolvendo-se ao longo de poucas semanas a poucos meses, no máximo; eles resultam da diminuição da função normal da medula e da invasão dos órgãos normais pelos blastos leucêmicos. A anemia encontra-se presente ao diagnóstico na maioria dos pacientes e causa fadiga, palidez, cefaleia e, nos pacientes predispostos, angina ou insuficiência cardíaca. Normalmente a trombocitopenia está presente, e cerca de um terço dos pacientes apesentam sangramento clinicamente evidente ao diagnóstico, em geral na forma de petéquias, equimoses, sangramento gengival, epistaxe ou hemorragia. A maior parte dos pacientes com leucemia aguda está significativamente granulocitopênica ao diagnóstico. Como resultado, cerca de um terço dos pacientes com LMA e significativamente menos pacientes com LLA apresentam infecções significativas ou de risco à vida quando observadas inicialmente, a maior parte das quais tem origem bacteriana.

Além de suprimir a função normal da medula, as células leucêmicas podem infiltrar os órgãos normais. Em geral, a LLA tende a infiltrar os órgãos normais com mais frequência que a LMA. É comum haver aumento de volume dos linfonodos, do fígado e do baço ao diagnóstico. A dor óssea, que se acredita resultar de infiltrados leucêmicos do periósteo ou da

expansão da cavidade medular, é uma queixa comum, em particular nas crianças com LLA. As células leucêmicas algumas vezes infiltram a pele e resultam em uma erupção cutânea elevada e não pruriginosa, uma condição denominada *leucemia cútis*. Por exemplo, aproximadamente 80% dos pacientes com neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas, que são causadas por células dendríticas plasmocitoides que apresentam expressão excessiva da subunidade alfa do receptor de interleucina-3, e que anteriormente eram conhecidas como leucemia/linfoma de células NK, apresentam envolvimento cutâneo, normalmente com nódulos marrons a roxos, com frequência acompanhados por púrpura. As células leucêmicas podem se infiltrar nas leptomeninges e causar meningite leucêmica, que se manifesta tipicamente por cefaleia e náuseas. Na medida em que a doença progride, pode haver o desenvolvimento de paralisia do sistema nervoso central (SNC) e convulsões. Muito embora menos de 5% dos pacientes com LLA apresentem envolvimento do SNC ao diagnóstico, o SNC é um local frequente de recaída; portanto, a profilaxia para o SNC é um componente essencial da terapia da LLA. Tendo em vista que a incidência da doença do SNC é baixa na LLA, não há um benefício comprovado para a vigilância ou a profilaxia para o SNC. É observado o envolvimento testicular na LLA, e os testículos são um local frequente de recaída. Na LMA, coleções de blastos leucêmicos, com frequência denominados *cloromas* ou *mieloblastomas* ou *sarcomas mieloides*, podem ocorrer em virtualmente qualquer tecido mole e têm o aspecto de massas elásticas e de crescimento rápido.

Determinadas manifestações clínicas são únicas de subtipos específicos de leucemia. Os pacientes com LPA comumente apresentam anormalidades da coagulação subclínicas ou clinicamente evidentes, incluindo coagulação intravascular disseminada (CID; ver Capítulo 166), causada por tromboplastinas teciduais liberadas pelas células leucêmicas. As leucemias monocíticas ou mielomonocíticas agudas são as formas de LMA com maior probabilidade de apresentar envolvimento extramedular. A leucemia M6 com frequência apresenta uma longa fase prodrômica. Os pacientes com LLA de células T com frequência apresentam massas mediastinais.

## DIAGNÓSTICO

As anormalidades nos hemogramas de sangue periférico normalmente são a evidência laboratorial inicial da leucemia aguda, com a anemia e a trombocitopenia sendo quase universais; até um quarto apresenta trombocitopenia grave (plaquetas < 20.000/μℓ). Ainda que a maior parte dos pacientes esteja granulocitopênica ao diagnóstico, o leucograma de sangue periférico total é mais variável; aproximadamente 25% dos pacientes apresentam leucogramas muito altos (> 50.000/μℓ), aproximadamente 50% apresentam leucogramas entre 5.000 e 50.000/μℓ, e aproximadamente 25% apresentam leucogramas baixos (< 5.000/μℓ). Na maior parte dos casos, estão presentes blastos no sangue periférico, ainda que, em alguns pacientes, a porcentagem de blastos seja bastante baixa ou haja ausência de blastos.

O diagnóstico de leucemia aguda é estabelecido tipicamente por um aspirado de medula óssea (ou biopsia, se o aspirado não puder ser obtido), normalmente da crista ilíaca posterior. As amostras de aspirados e biopsia da medula normalmente são hipercelulares e contêm 20 a 100% de blastos, que em grande parte substituem a medula normal (Figuras 173.1 e 173.2). Ocasionalmente, além do infiltrado de blastos, estão presentes outras anormalidades, como fibrose da medula (especialmente com a LMA M7) ou necrose da medula óssea. As amostras de medula também devem ser avaliadas por meio de imunofenotipificação e citogenética. Se houver suspeita de LMA, as amostras devem ser avaliadas em relação à presença de mutações em *FLT3*, *NPM1* e *CEBPA*. Geralmente recomenda-se uma punção lombar diagnóstica em casos de suspeita de LLA, mas não em casos assintomáticos de LMA.

Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial algumas vezes estão elevados. Na LPA, com frequência observa-se redução do fibrinogênio e evidências de CID (Capítulo 166). Outras anormalidades laboratoriais que com frequência estão presentes são hiperuricemia, especialmente na LLA, e aumento da lactato desidrogenase sérica. Em casos de *turnover* celular alto e morte celular (p. ex., LLA L3), podem ser observadas evidências de *síndrome de lise tumoral* ao diagnóstico, incluindo hipocalcemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiência renal. Esta síndrome, que é observada mais comumente logo após o início da terapia, pode ser rapidamente fatal, se não tratada.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da leucemia aguda normalmente é simples, mas algumas vezes pode ser difícil. Tanto a leucemia quanto a anemia aplásica (Capítulo 156) podem se manifestar com pancitopenia periférica, mas o achado de uma medula hipoplásica, sem blastos, normalmente diferencia a anemia aplásica. Ocasionalmente um paciente apresenta medula hipocelular e uma anormalidade citogenética clonal, que estabelece o diagnóstico de mielodisplasia (Capítulo 172) ou leucemia hipocelular. Diversos outros processos além da leucemia podem levar ao surgimento de células imaturas no sangue periférico. Ainda que outras neoplasias de células redondas pequenas possam infiltrar a medula e mimetizar a leucemia, os marcadores imunológicos são eficazes na diferenciação de ambas. As reações leucemoides a infecções como a tuberculose podem resultar no derramamento de grandes quantidades de células mieloides jovens, mas a proporção de blastos na medula ou no sangue periférico quase nunca alcança os 20% em uma *reação leucemoide* (Capítulo 158). A mononucleose infecciosa (Capítulo 353) e outras doenças virais algumas vezes podem se assemelhar à LLA, em particular se grandes quantidades de linfócitos atípicos estiverem presentes no sangue periférico e a doença for acompanhada por trombocitopenia imune ou anemia hemolítica.

## TRATAMENTO

Com o desenvolvimento de programas efetivos de quimioterapia de combinação e os avanços no transplante de células hematopoéticas, muitos pacientes com leucemia aguda podem ser curados. Estas medidas terapêuticas são complexas e mais bem realizadas em centros com serviços de suporte adequados e experiência no tratamento da leucemia. Como a leucemia com frequência é de rápida progressão, a terapia específica é tipicamente iniciada de modo tempestivo, habitualmente em cerca de 72 horas. Todavia, o intervalo de tempo desde o diagnóstico até o tratamento na LMA não está relacionado a sobrevida e seria preferível esperar mais alguns dias pelos resultados dos exames genéticos ou outros exames laboratoriais quando as contagens de

leucócitos dos pacientes não estão caindo rapidamente de modo que possa ser determinada a melhor opção terapêutica disponível. A meta da quimioterapia inicial é induzir remissão completa (RC) com a restauração da função normal da medula óssea. Em geral, a quimioterapia de indução é intensiva e é acompanhada por toxicidade significativa. Portanto, os pacientes devem ser estabilizados, na medida do possível, antes que a terapia específica para a leucemia seja iniciada.

## Preparação do paciente para a terapia

O sangramento grave geralmente resulta da trombocitopenia, que pode ser revertida com transfusões de plaquetas (ver Capítulo 167). Após a interrupção do sangramento trombocitopênico, são recomendadas transfusões de plaquetas profiláticas contínuas para manter a contagem de plaquetas superior a 10.000/μℓ. Ocasionalmente os pacientes também apresentam evidências de CID, em geral associada ao diagnóstico de LPA. Se houver suspeita de LPA como a causa, o ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA) deve ser iniciado, sem esperar pela confirmação molecular do diagnóstico; o fármaco pode ser descontinuado se o diagnóstico não for LPA. Se o sangramento ativo ocorrer em virtude de CID (Capítulo 166), doses baixas de heparina (50 U/kg), administradas por via intravenosa a cada 6 horas, podem ser benéficas. Plaquetas e plasma fresco congelado (ou crioprecipitado) devem ser transfundidos para manter a contagem de plaquetas superior a 50.000/μℓ, e o nível de fibrinogênio superior a 100 mg/dℓ, até que a CID seja reduzida. Se a heparina deve ser administrada profilaticamente para os pacientes com evidências laboratoriais de CID, mas sem sangramentos ativos, é uma questão discutida com frequência, mas não solucionada.

Devem ser obtidas hemoculturas em pacientes com febre e granulocitopenia; enquanto se aguarda pelos resultados da cultura, deve-se presumir que exista uma infecção e antibióticos de amplo espectro devem ser iniciados empiricamente (ver Capítulos 158 e 265). É melhor controlar uma infecção antes do

começo da quimioterapia inicial, se o paciente apresentar contagem de granulócitos adequada. Entretanto, com frequência os pacientes apresentam infecções, mas essencialmente nenhum granulócito; nesta situação, o adiamento da quimioterapia provavelmente não é benéfico.

Pacientes com contagens de blastos muito altas podem desenvolver sintomas atribuíveis ao efeito das massas destas células imaturas no fluxo sanguíneo (leucostase). O papel da leucoférese e/ou hidroxiureia no manejo destes pacientes não está claro. Não existem estudos clínicos randomizados, mas uma revisão sistemática que envolveu 20 estudos e mais de 1.000 pacientes com LMA e leucogramas iniciais superiores a 100.000/μℓ observaram uma taxa de morte precoce de 20%, mas a leucoférese e a hidroxiureia não influenciaram o desfecho. Portanto, as atuais diretrizes sugerem que se prossiga com o tratamento citorredutor com uso da terapia de indução planejada assim que possível.

Antes do tratamento, o manejo em todos os pacientes deve ter por objetivo prevenir a síndrome de lise tumoral. Os pacientes devem ser hidratados e receber 100 a 600 mg de alopurinol por via oral ou intravenosa diariamente antes do início da quimioterapia. O alopurinol evita a conversão da xantina e da hipoxantina em ácido úrico, mas não afeta o ácido úrico formado anteriormente. Os pacientes que apresentam leucogramas muito altos podem apresentar uremia e anúria secundárias aos níveis séricos excessivamente aumentados de ácido úrico e cristalização intratubular, até mesmo antes de iniciar a terapia. Esses pacientes devem ser tratados com 0,20 mg/kg/dia de rasburicase por até 5 dias por via intravenosa, administrada ao longo de 30 minutos. A rasburicase promove o catabolismo do ácido úrico formado anteriormente em alantoína. A alcalinização urinária, que no passado era padrão, deixou de ser recomendada, uma vez que, muito embora aumente a solubilidade do ácido úrico, também aumenta a possibilidade de precipitação da xantina e do fosfato de cálcio nos rins.

O diagnóstico de leucemia normalmente implica um profundo choque psicológico para o paciente e a família. Portanto, além de estabilizar o paciente em termos hematológicos e metabólicos, também é válido realizar no mínimo uma conferência formal em que o paciente e a família sejam aconselhados a respeito do significado do diagnóstico de leucemia e das consequências da terapia antes que o tratamento seja iniciado.

## Tratamento da leucemia linfoblástica aguda

Após a condição do paciente ter sido estabilizada, a terapia antileucêmica deve ser iniciada assim que possível. O tratamento da LLA recentemente diagnosticada pode ser dividido em três fases: indução da remissão, terapia pós-remissão e profilaxia para o SNC.[10b]

### Indução da remissão

O objetivo inicial do tratamento é induzir a RC, definida como a redução dos blastos leucêmicos até níveis indetectáveis e a restauração da função normal da medula. Diversas combinações quimioterápicas diferentes podem ser utilizadas para induzir a remissão; todas incluem a vincristina e a prednisona, e a maior parte adiciona a L-asparaginase e a daunorrubicina, administradas ao longo de um período de 3 a 4 semanas. Com os referidos regimes, a RC é alcançada em 90% das crianças e em 80 a 90% dos adultos (e-Tabela 173.1). Para adultos de 18 a 59 anos com LLA CD20-positiva, cromossomo Ph-negativa, a adição de rituximabe (com início a 375 mg/m$^2$ nos dias 1 e 7 e continuada até um total de 16 a 18 infusões) melhora o desfecho.[A1] Tendo em vista que a vincristina, a prednisona e a L-asparaginase são relativamente não tóxicas para os precursores medulares normais, a doença com frequência entra em RC após um período relativamente breve de mielossupressão. A falha em alcançar a RC normalmente ocorre em virtude da resistência das células leucêmicas aos fármacos ou da infecção progressiva. Estas duas complicações ocorrem a uma frequência relativamente igual.

**Quimioterapia pós-remissão**

Se não houver a administração de terapia adicional após a indução da RC, ocorre recaída em quase todos os casos, normalmente dentro de diversos meses. A quimioterapia após a RC pode ser administrada em diversas combinações, dosagens e cronogramas. O termo *quimioterapia de consolidação* se refere a ciclos breves de quimioterapia adicional, administrados em doses semelhantes àquelas utilizadas para a indução inicial (os quais requerem novas hospitalizações). Normalmente, para a quimioterapia de consolidação são selecionados fármacos diferentes daqueles utilizados para induzir a remissão inicial. No caso da LLA, estes fármacos incluem dose alta de metotrexato, ciclofosfamida e citarabina, entre outros. A maior parte dos regimes inclui seis a oito ciclos de terapia de consolidação intensiva. A manutenção envolve a administração de uma dose baixa de quimioterapia, diária ou semanalmente, em regime ambulatorial, por longos períodos. O regime de manutenção mais comumente utilizado na LLA combina a 6-mercaptopurina diariamente e o metotrexato semanal ou quinzenalmente. A duração ideal da quimioterapia de manutenção não é conhecida, mas normalmente ela é administrada por 2 a 3 anos. A manutenção é mais benéfica para os pacientes com LLA pró-células B e pré-células B, e menos para a LLA de células T, sem nenhum benefício aparente para os pacientes com LLA de células B maduras. O uso de regimes mais intensivos, semelhantes àqueles utilizados no tratamento da LLA pediátrica, é tolerável em pacientes até os 40 anos e pode melhorar os desfechos.[11]

**Profilaxia para o sistema nervoso central**

A maior parte dos agentes quimioterápicos que são administrados por via intravenosa ou oral não tem boa penetração no SNC, e se nenhuma forma de profilaxia para o SNC for administrada, no mínimo 35% dos adultos com LLA desenvolverão leucemia no SNC. Com a profilaxia, a recaída no SNC como um evento isolado ocorre em menos de 10% dos pacientes. A quimioterapia sistêmica com dose alta de metotrexato (p. ex., 200 mg/m$^2$ por via

intravenosa ao longo de 2 horas, seguidos por 800 mg/m$^2$ ao longo de 22 horas) e citarabina (p. ex., 3 g/m$^2$ ao longo de 2 horas a cada 12 horas por quatro doses) pode alcançar níveis terapêuticos dos fármacos no interior do SNC. As alternativas são metotrexato intratecal, metotrexato intratecal combinado com 2.400 cGy de radiação em crânio, ou 2.400 cGy no eixo cranioespinal.

## Tratamento da LLA semelhante à leucemia de Burkitt

A LLA semelhante à leucemia de Burkitt (também denominada FAB L3 ou LLA de células B maduras) é caracterizada pela presença de imunoglobulina de superfície monoclonal, citogenética que demonstra t(8;14) e expressão constitutiva do oncogone *MYC*. A LLA semelhante à leucemia de Burkitt, que é responsável por 3 a 5% dos casos de LLA em adultos, responde bem a regimes que incorporam ciclos breves e intensivos de dose alta de metotrexato (1,5 g/m$^2$ ao longo de 24 horas com leucovorina), citarabina (3 g/m$^2$ ao longo de 2 horas a cada 12 horas por quatro doses), e ciclofosfamida (200 mg/m$^2$/dia durante 5 dias); este regime produz taxas altas de resposta completa e cura em aproximadamente 50% dos pacientes. A adição de rituximabe pode melhorar ainda mais os desfechos.

## Tratamento da LLA cromossomo Filadélfia-positiva

Aproximadamente 5% dos casos de pediátricos e 25% dos casos em adultos de LLA apresentam citogenética que demonstra t(9;22), o cromossomo Ph. Historicamente, os referidos pacientes apresentavam taxas de RC discretamente inferiores àquelas observadas na LLA Ph-negativa e durações da remissão acentuadamente reduzidas, em média inferiores a 1 ano; poucos de tais pacientes, se existentes, eram curados com a quimioterapia convencional. Mais recentemente, a adição dos inibidores de tirosinoquinase imatinibe e dasatinibe aos regimes quimioterápicos convencionais apresentou um aumento nas taxas de resposta completa, que se igualaram àquelas observadas na

LLA Ph-negativa, e levou à melhora da sobrevida livre de doença e em geral. O uso de inibidores tirosinoquinase antes e depois do transplante alogênico pode melhorar ainda mais os desfechos. A terapia com dasatinibe e prednisona isoladamente, sem quimioterapia, parece ser suficiente para possibilitar que a maioria dos pacientes idosos com LLA Ph-positiva alcancem uma remissão hematológica inicial[12] e o acréscimo de dois ciclos de blinatumomabe (um anticorpo biespecífico contra CD19 nas células da LLA e CD3 nos linfócitos T) pode promover até 98% da taxa de remissão completa.[12b]

**Prognóstico da LLA após a quimioterapia inicial**

Diversos fatores são preditivos do desfecho na LLA, os mais importantes dos quais sendo a idade mais jovem, um leucograma mais baixo ao diagnóstico, e a citogenética favorável (Figura 173.3). Com os regimes de tratamento atualmente disponíveis, 80 a 85% das crianças e 35 a 40% dos adultos que inicialmente alcançam a RC mantêm aquela condição por mais de 5 anos, e estes pacientes provavelmente alcançam a cura da sua doença. Com o uso de regimes mais intensivos inspirados na pediatria, estudos mais recentes relatam taxas de sobrevida em 5 anos de 65 a 75% em adolescentes e adultos jovens até os 40 anos.

**Tratamento da recaída da LLA**

Muitas recaídas ocorre nos 2 anos seguintes ao diagnóstico, e a maioria ocorre na medula óssea. Algumas vezes a recaída é observada inicialmente em um local extramedular, como no SNC ou nos testículos. A recaída extramedular é, habitualmente, acompanhada, logo em seguida, pela recaída sistêmica (medular) e deve ser considerada parte de uma recidiva sistêmica. Com o uso de esquemas quimioterápicos semelhantes aos utilizados para a indução inicial, 50 a 70% dos pacientes alcançam no mínimo uma segunda remissão por um breve período. Se o SNC ou os testículos forem o local inicial da recaída, também é necessária terapia específica para estes locais, além do retratamento sistêmico. Tendo em vista que o prognóstico da

recaída da leucemia tratada com quimioterapia é muito desfavorável, geralmente é recomendado transplante de células-tronco hematopoéticas (ver Capítulo 168). A nelarabina, quando utilizada como agente único, pode induzir RC em 30% dos pacientes com LLA de células T recidivante. O engajador de linfócitos T biespecíficos (BITE, *bispecific T-cell engager*) blinatumomabe, que é composto por segmentos variantes da cadeia única de anticorpos anti-CD19 e anti-CD3, foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da B-LLA recidivante, após a demonstração, em um estudo clínico randomizado, que o seu uso melhorou, nesta condição, a sobrevida livre de doença e a sobrevida em geral[A2] bem como uma forte tendência a benefício em um pequeno estudo com acompanhamento curto.[A2b] A FDA também aprovou para o tratamento de adultos com recidiva ou LLA-B refratária é inotuzumabe ozogamicina após um estudo randomizado de fase 3 mostrar adultos com recidiva ou LLA-B refratária atingindo uma taxa de remissão completa significativamente maior (80% *versus* 30%), remissão mais prolongada e sobrevida sem progressão mais longa com esse conjugado de fármaco e anticorpo CD22 do que com a quimioterapia intensiva padrão.[A3] Doença hepática veno-oclusiva foi um evento adverso importante associado a inotuzumabe. Respostas completas muito altas foram relatadas em estudos usando terapia CAR-T direcionada para CD19.[13,14,14b] Atualmente, um produto CAR-T CD19, tisagenlecleucel, é aprovado pela FDA para pacientes ≤25 anos de idade com LLA-B refratária ou está em sua segunda recidiva ou com recidiva tardia.

**Transplante de células-tronco hematopoéticas**

O uso de quimiorradioterapia em dose alta, seguido pelo transplante de células-tronco hematopoéticas (Capítulo 168) de um irmão com HLA idêntico, pode curar 20 a 40% dos pacientes com LLA que não alcançam remissão inicial, ou que apresentam recaída após uma RC inicial; ele pode curar 50 a 60% dos pacientes que são submetidos ao transplante durante uma primeira remissão. Muito embora ainda exista um debate

considerável, diversos estudos relataram a melhora da sobrevida para os adultos com LLA de risco alto ou risco padrão que recebem um transplante de células-tronco hematopoéticas durante a primeira remissão, em vez de quimioterapia padrão.[15] As principais limitações do transplante são doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), infecções e recidiva da doença. Se não houver um irmão com HLA idêntico, pode ser realizado o transplante de um doador não relacionado compatível ou parcialmente compatível, ou o transplante de sangue de cordão de um doador não relacionado parcialmente compatível, com resultados que se aproximam daqueles observados com doadores relacionados compatíveis.

## Tratamento da leucemia mieloide aguda

### Indução da remissão

Exceto se os pacientes apresentarem contraindicações à terapia agressiva, o tratamento inicial geralmente inclui uma combinação de uma antraciclina e citarabina (a última a uma dose de 100 a 200 mg/m$^2$/dia durante 7 dias) e leva à RC em 60 a 80% dos pacientes. Estudos clínicos randomizados prospectivos demonstraram que, para os pacientes com 65 anos ou menos, idarrubicina (10 a 12 mg/m$^2$/dia durante 3 dias) ou uma dose mais alta de daunorrubicina (60 a 90 mg/m$^2$/dia durante 3 dias) são superiores à dose convencional de daunorrubucina de 45 mg/m$^2$/dia durante 3 dias. Sempre ocorre mielossupressão profunda quando estes agentes são utilizados nas doses com a capacidade de alcançar a RC. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentarão mais de 5% de blastos remanescentes em sua medula 1 semana pós concluir o primeiro ciclo de indução. A maior parte dos especialistas recomenda iniciar um segundo ciclo em tais circunstâncias. A persistência dos blastos após o primeiro ciclo de indução aparenta estar associada a um aumento do risco de recidiva subsequente da doença. Em aproximadamente 30% dos casos, os blastos da LMA apresentarão mutações em *FLT3*. Nos referidos pacientes, a

adição do inibidor de *FLT3* aprovado pela FDA, midostaurina, como parte da indução, consolidação e manutenção, leva à melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida em geral.[A4] Diversos estudos clínicos randomizados sugerem que a adição do conjugado anticorpo CD33-fármaco gentuzumabe ozogamicina à indução e à consolidação pode reduzir a recaída e melhorar a sobrevida, sobretudo em pacientes com doença CD33-positiva e risco favorável e, em menor grau, pacientes com doença de risco intermediário.[A5] A falha em alcançar a RC normalmente ocorre em virtude da resistência ao fármaco ou das complicações fatais da mielossupressão. Em pacientes com LMA secundária, CPX-351, uma formulação lipossômica de citarabina coencapsulada com daunorrubicina, leva a uma sobrevida melhor do que a quimioterapia convencional.

**Terapia pós-remissão**

A quimioterapia de consolidação intensiva, com ciclos repetidos de daunorrubicina e citarabina em doses semelhantes àquelas utilizadas para a indução, dose alta de citarabina (1 a 3 g/m$^2$/dia durante 3 a 6 dias), ou outros agentes, prolonga a duração média da remissão e melhora as chances de uma sobrevida livre da doença a longo prazo. Os melhores resultados relatados até o momento em geral têm sido alcançados com ciclos repetidos de dose alta de citarabina. A terapia de manutenção com CC-486, uma formulação oral da azacitidina, melhora significativamente a sobrevida total mediana (de 15 para 25 meses) e a sobrevida sem recidiva (de 5 para 10 meses) em adultos mais velhos que estão em remissão após terapia de indução/pós-remissão intensiva e não podem ser submetidos a transplante alogênico de células hematopoéticas.[A6] Na LMA, a recidiva leucêmica ocorre com menos frequência no SNC (aproximadamente 10% do casos) do que nos pacientes com LLA, e mais comumente em pacientes com a variante M4 ou M5. Não existem evidências de que a profilaxia para o SNC melhore a sobrevida na LMA.

**Prognóstico da LMA após a quimioterapia inicial**

Pacientes em RC de acordo com critérios morfológicos (ou seja, ≤ 5% de blastos na medula óssea) ainda podem apresentar alguma doença leucêmica residual não identificada por meio de microscopia óptica. Tanto métodos à base de citometria de fluxo multiparâmetros, que dependem da identificação de imunofenótipos anormais, quanto métodos com base molecular, que detectam proteínas de fusão quiméricas ou mutações somáticas, têm sido desenvolvidos para detectar a doença residual mínima (DRM). Tem ocorrido a publicação de diversos estudos que demonstram que a detecção de DRM nos pacientes que alcançaram RC identifica um grupo de pacientes com alto risco de recaída subsequente da doença e sobrevida geral mais desfavorável.[16]

Entre os pacientes que alcançam a RC, 20 a 40% permanecem vivos e em RC contínua por mais de 5 anos, sugerindo uma provável cura. Assim como na LLA, os pacientes mais jovens e aqueles com um leucograma baixo ao diagnóstico apresentam um desfecho mais favorável (Figura 173.3). A European LeukemiaNet reconhece três categorias de risco da LMA com base na citogenética e em exames moleculares. O grupo favorável inclui aqueles com t(8;21) ou inv(16) e aqueles com citogenética normal, mas *CEBPA* mutado bialélico, bem como aqueles com *NPM1* mutado e *FLT3* do tipo selvagem. Pacientes com risco intermediário são aqueles com citogenética normal, mas sem mutações em *NPM1*, *CEBPA* e *FLT3* ou com mutações em *LFT3* e *NPM1*. Também estão incluídos aqueles com t(9;11) ou aqueles com anormalidades citogenéticas não classificadas como favoráveis ou desfavoráveis. Finalmente, o grupo desfavorável inclui aqueles com uma razão alélica alta de inv(3), t(6;9), –5 ou del5, –7 ou del7, e aqueles com citogenética complexa (três ou mais anormalidades cromossômicas independentes). Além disso, casos com *FLT3 ITD* com *NPM1* do tipo selvagem, bem como aqueles com mutações em *RUNX1*, *ASXL1* ou *TP53*, são considerados desfavoráveis (e-Tabela 173.2). Os pacientes que apresentam uma fase pré-leucêmica

antes que a sua condição evolua para a leucemia aguda e aqueles cuja leucemia é secundária à exposição anterior a quimioterapia apresentam um prognóstico mais desfavorável. Conforme mencionado anteriormente, a presença de MRD após a indução e consolidação aumenta muito o risco subsequente de recaída.

| **e-Tabela 173.2** | Estratificação do risco citogenético/molecular da LMA da European LeukemiaNet de 2017. |
|---|---|
| | **SUBCONJUNTO** |
| Favorável | t(8;21)(q22.1); RUNX1-RUNX1T1<br>inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11<br>NPM1 mutado sem FLT3-ITD ou com FLT3-ITD baixo*<br>CEBPA mutado bialélico |
| Intermediário | NPM1 mutado e FLT3-ITD alto*<br>NPM1 do tipo selvagem sem FLT3-ITD ou com FLT3-ITD baixo‡ (sem lesões genéticas de risco adverso)<br>t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A†<br>Anormalidades citogenéticas não classificadas como favoráveis ou adversas |
| Adverso | t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214<br>t(v;11)(v;q23.3); KTM2A rearranjado<br>T(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1<br>inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM |

| | |
|---|---|
| | (EVI1) |
| | –5 ou del(5q); –7, –17/abnl(17p) |
| | Cariótipo complexo,‡ cariótipo monossômico |
| | NPM1 do tipo selvagem e FLT3-ITD alto* |
| Adverso | RUNX1§ mutado |
| | ASXL1§ mutado |
| | TP53 mutado |

*Razão alélica baixa, baixa (< 0,5); razão alélica alta, alta (≥ 0,5). †Tem precedência sobre mutações genéticas de risco adverso raras e concomitantes. ‡Três ou mais anormalidades cromossômicas não relacionadas, na ausência de uma das translocações ou inversões recidivantes designadas pela OMS, ou seja, t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(16;16), t(9;11), t(v;11) (v;q23.3), t(6;9), inv(3) ou t(3;3). §Esses marcadores não devem ser utilizados como marcadores de prognóstico adverso se ocorrerem concomitante com subtipos de LMA de risco favorável.

**Tratamento da LMA recidivante**

Os pacientes cuja LMA recidiva após a quimioterapia inicial podem alcançar uma segunda remissão em aproximadamente 50% dos casos após um novo tratamento com daunorrubicina-citarabina ou dose alta de citarabina. A probabilidade de alcançar uma segunda remissão é prevista pela duração da primeira remissão: 70% nos pacientes cuja primeira remissão persistiu por mais de 2 anos, em comparação a menos de 15% naqueles cuja primeira remissão durou menos de 6 anos. Entretanto, as segundas remissões tendem a ser menos duradouras, e poucos pacientes nos quais a recaída ocorre após a quimioterapia de primeira linha são curados pela quimioterapia de salvamento. Portanto, em geral é indicado o transplante de células-tronco hematopoéticas. Enasidenibe e ivosidenibe, inibidores orais com alvo molecular de IDH2 e IDH1, respectivamente, foram aprovados pela FDA para o tratamento de pacientes com LMA

com IDH2 mutado recidivante. Para o tratamento dos pacientes com LMA com FLT3 mutado recidivante, o inibidor de tirosinoquinase gilteritinibe (120 mg/dia) melhorou a sobrevida mediana em cerca de 3,5 meses, quando comparado à quimioterapia de resgate padrão.[A7] Outra opção potencial para a doença refratária é o flotetuzumabe, que é um anticorpo biespecífico para CD3ε e CD123.[16b]

**Transplante de células-tronco hematopoéticas**

Para os pacientes com LMA nos quais uma remissão inicial não possa ser alcançada ou para aqueles que recidivam após a quimioterapia, o transplante de células-tronco hematopoéticas (ver Capítulo 168) de um irmão com HLA-idêntico oferece a melhor chance de cura. Quinze por cento dos pacientes com doença refratária podem ser salvos com este tratamento. Se o procedimento for aplicado mais inicialmente, o desfecho é melhor: cerca de 30% dos pacientes que são submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas na primeira recaída ou na segunda remissão são curados, e 50 a 60% dos pacientes são curados se o transplante de células-tronco hematopoéticas for realizado durante a primeira remissão. O transplante alogênico é mais efetivo quando realizado em pacientes com LMA que estão em RC tanto em termos morfológicos quanto de acordo com o exame da DRM. Os pacientes com DRM no momento do transplante apresentam aumento do risco de recaída pós-transplante.[17]

Um grande número de estudos comparou prospectivamente o desfecho do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico com o da quimioterapia em pacientes com LMA na primeira remissão. As tendências em todos esses estudos têm sido em direção à taxa de mortalidade relacionada ao tratamento mais elevada, mas com tempos de sobrevida livre de doença e de sobrevida em geral mais longos com o transplante alogênico. Metanálises concluem que a sobrevida é melhor com o transplante alogênico de um irmão compatível na primeira remissão, quando comparado à quimioterapia contínua. Esta

melhora está mais clara nos pacientes com doença desfavorável ou de risco intermediário e está menos aparente naqueles na categoria de risco desfavorável.[18] As principais limitações do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico são a ausência de um doador irmão compatível, a DEVH, as infecções relacionadas à imunossupressão e a recidiva da doença. Tendo em vista que as toxicidades relacionadas ao transplante aumentam com a idade do paciente, alguns centros limitam o transplante de células-tronco hematopoéticas àqueles com 65 anos ou menos. Entretanto, estudos recentes sobre o transplante alogênico de intensidade reduzida demonstraram resultados encorajadores com a LMA em remissão até os 75 anos. O transplante alogênico com o uso de doadores não relacionados compatíveis resulta em sobrevida essencialmente equivalente à observada com o uso de irmãos compatíveis, ainda que exista incidência mais alta de complicações. De modo semelhante, o transplante do sangue do cordão umbilical resulta em taxas de cura semelhantes às observadas com transplantes não relacionados compatíveis e pode resultar em redução das taxas de recaída naqueles com DRM no momento do transplante.[19] O transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo oferece uma alternativa para os pacientes sem irmãos compatíveis para serem doadores. Em estudos clínicos randomizados, o uso do transplante autólogo após a quimioterapia de consolidação prolongou significativamente a duração da sobrevida livre de doença para os pacientes com LMA na primeira remissão, mas não alterou a sobrevida em geral, em comparação à quimioterapia isoladamente.

**Tratamento da LMA em pacientes que não são candidatos à terapia intensiva**

Estudos recentes demonstraram que os benefícios da quimioterapia intensiva são reduzidos em pacientes idosos e clinicamente menos saudáveis. As alternativas à quimioterapia intensiva incluem cuidados de suporte isoladamente, dose baixa

de citarabina, ou uso de um inibidor da DNA metiltransferase (p. ex., azacitidina ou decitabina).

Em um estudo clínico randomizado em pacientes com 65 anos ou mais e com LMA recém-diagnosticada, a azacitidina aumentou a sobrevida mediana geral, de 6,5 meses para 10,4 meses, em comparação aos esquemas de cuidados convencionais (melhor cuidado de suporte ou quimioterapia de indução padrão ou dose baixa de citarabina), e a sua segurança foi consistente com o seu conhecido perfil de segurança em outros estudos clínicos.[A8] O inibidor de BCL2 oral venetoclax combinado com azacitidina consegue dobrar a taxa de remissão completa (de 18% para 37%) e aumentar a sobrevida mediana de 14,7 para 20,5 meses em comparação com azacitidina isoladamente.[A8b] Venetoclax também pode ser combinado com baixas doses de citarabina. Para a mesma população de pacientes-alvo, o inibidor da via de sinalização *hedgehog* glasdegibe foi aprovado pela FDA para uso junto com dose baixa de citarabina. Estudos não controlados sugerem que um ciclo de 10 dias de decitabina possa ser superior a ciclos mais breves, especialmente em pacientes com LMA de risco adverso, incluindo aqueles com mutações de *TP53*.[20]

Em pacientes idosos com LMA que sejam inelegíveis para quimioterapia intensiva, a monoterapia com gentuzumabe ozogamicina, em comparação aos melhores cuidados de suporte (incluindo hidroxiureia), melhorou modestamente a sobrevida em geral, sem eventos adversos sérios excessivos.[A9]

**Tratamento da leucemia promielocítica aguda**

Durante muitos anos a combinação de ATRA (45 mg/m$^2$/dia até ser alcançada remissão completa) e uma antraciclina foi o padrão de cuidado para a leucemia promielocítica aguda. A RC pode ser induzida em no mínimo 90% dos pacientes com essa terapia combinada.[20b] Ao combinar ATRA com antraciclinas para a indução e a consolidação e em seguida utilizar ATRA como terapia de manutenção, aproximadamente 70% dos pacientes podem ser curados. A combinação de ATRA mais trióxido de

arsênio sem quimioterapia é superior à combinação de ATRA-quimioterapia padrão para os pacientes com LPA de risco baixo a intermediário (ou seja, aqueles que apresentam leucogramas < 10.000/mℓ) e, atualmente, é o tratamento de primeira linha preferido.[A10]

Pacientes tratados com ATRA têm, em geral, seus distúrbios da coagulação corrigidos em alguns dias. Um efeito tóxico singular de ATRA no tratamento o da leucemia pró-mielocítica aguda é hiperleucocitose acompanhada por angústia respiratória e infiltrados pulmonares. Essa síndrome responde a interrupção temporária de ATRA e ao acréscimo de corticosteroides. Nos pacientes sem exposição prévia ou nos pacientes com recidiva tardia, trióxido de arsênico (0,15 mg/kg/dia até ser alcançada remissão completa) ± ATRA com ou sem uma antraciclina ou gentuzumabe ozogamicina é efetivo nos pacientes com leucemia pró-mielocítica aguda recorrente.

**Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas**

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas é um processo maligno raro e agressivo com menos de 1.000 casos anualmente nos EUA. Nos adultos, ocorre primariamente após os 60 anos de idade em uma razão de 4 homens:1 mulher. A causa é a proliferação maligna de células dendríticas plasmocitoides que superexpressam a subunidade alfa do receptor de interleucina 3. Em alguns pacientes a doença evolui a partir da síndrome mielodisplásica (Capítulo 172).

O comprometimento da medula óssea manifesta-se tipicamente como citopenias. Cerca de 80% dos pacientes apresentam lesões cutâneas, habitualmente nódulos de coloração marrom a roxa, muitas vezes com púrpura associada. Linfadenopatia, esplenomegalia e até comprometimento do SNC podem ocorrer. Fadiga, febre e sudorese noturna são manifestações comuns. A biopsia de pele ou de osso mostra células dendríticas plasmocitoides imaturas.

O tratamento de escolha aparenta ser tagraxofuspe (7 a 10 mg/kg nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 21 dias).[20c] Esta terapia pode resultar em remissão em aproximadamente 70% dos casos, possibilitando que muitos prossigam para o transplante de células-tronco. Cerca de 50% dos pacientes tratados recentemente sobrevivem por dois ou mais anos.

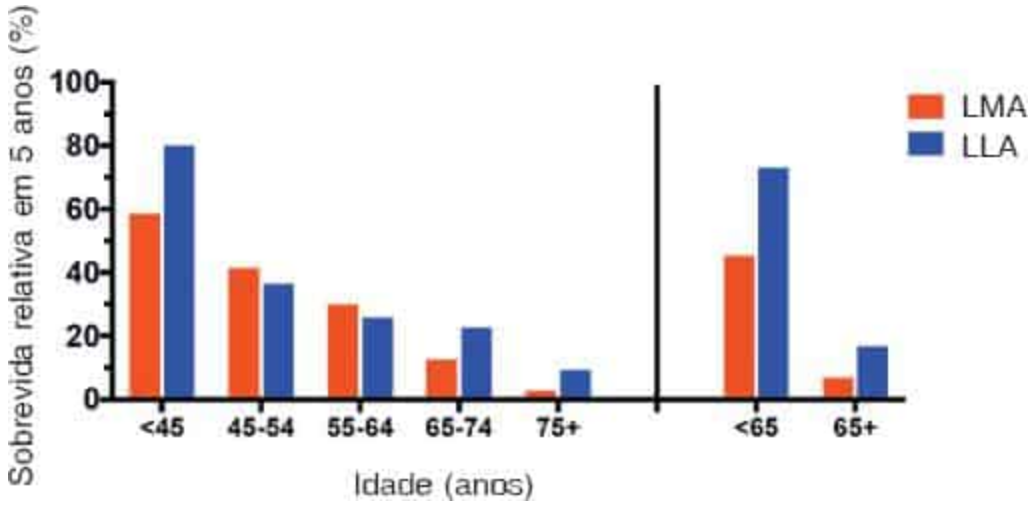


**FIGURA 173.3 Estão demonstradas as taxas de sobrevida em 5 anos (em relação aos controles com correspondência de idade) para os pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada à esquerda e leucemia linfoblástica aguda (LLA) recentemente diagnosticada à direita, de acordo com os dados do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) dos EUA.**

## MANEJO DAS COMPLICAÇÕES

O tratamento da leucemia aguda, especialmente da LMA, é acompanhado por muitas complicações, as duas mais sérias e frequentes sendo as infecções e os sangramentos. Durante o período granulocitopênico que se segue à quimioterapia de indução e consolidação, o risco de infecção bacteriana é alto. A profilaxia com antibióticos diminuiu significativamente as mortes relacionadas à infeção em pacientes neutropênicos afebris, com

os melhores resultados sendo observados com as quinolonas. Apesar da profilaxia, muitos pacientes se tornam febris enquanto estão neutropênicos, e os pacientes ainda podem desenvolver infecções importantes. As espécies bacterianas mais comuns variam um pouco entre os centros médicos, mas as espécies de *Staphylococcus* (primariamente *S. epidermidis*) e *Enterococcus* são os microrganismos gram-positivos mais frequentes, enquanto *Pseudomonas aeruginosa* e os microrganismos entéricos, como *Escherichia coli* e espécies de *Klebsiella*, são os microrganismos gram-negativos mais comumente isolados.

Até mesmo se não for encontrada uma causa para a febre, deve-se presumir que exista uma infecção bacteriana e, em geral, todos os pacientes com febre e neutropenia devem receber antibióticos de amplo espectro (ver Capítulos 158 e 265). É recomendada terapia empírica com um agente intravenoso ativo contra *Pseudomonas*, como carbapenêmico (p. ex., imipeném-cilastatina), cefalosporina (p. ex., cefepima) ou penicilina (p. ex., piperacilina-tazobactam). A vancomicina não deve ser parte da cobertura padrão na maioria dos pacientes, mas pode ser utilizada naqueles com suspeita de infecção em cateter ou mucosite grave e nos pacientes com instabilidade hemodinâmica ou alteração do estado mental. A combinação com outros agentes ativos contra microrganismos gram-negativos (p. ex., aminoglicosídeos) pode ser necessária. Uma vez iniciados, os antibióticos devem ser continuados até que os pacientes recuperem as suas contagens de granulócitos, mesmo que se tornem afebris antes disto. Se a bacteriemia documentada persistir, apesar dos antibióticos apropriados, o médico deve considerar a remoção dos cateteres de longa permanência.

Infecções fúngicas invasivas também são comuns após a quimioterapia para leucemia aguda e estão associadas a taxas de morbidade e mortalidade significativas. A profilaxia antifúngica está associada a redução significativa das mortes em virtude de infecção fúngica nos pacientes com LMA que recebem quimioterapia de indução. Muitos consideram que posaconazol é mais efetivo do que fluconazol ou itraconazol. Além da granulocitopenia, os pacientes que são submetidos à quimioterapia de indução para leucemia apresentam imunidade celular e humoral deficiente, no mínimo temporariamente e, portanto, estão sujeitos a infecções comuns em outros estados de imunodeficiência, incluindo infecção por

*Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii*) e diversas infecções virais. A infecção por *P. jirovecii* pode ser prevenida com o uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprima (TMP-SMX). Em pacientes citomegalovírus (CMV)-negativos, hemoderivados CMV-soronegativos ou com redução de leucócitos devem ser utilizados para prevenir a infecção primária (Capítulo 352). Com frequência herpes-vírus simples (Capítulo 350) complica a mucosite existente, podendo ser prevenido com aciclovir profilático. O aciclovir também é útil para a prevenção e o tratamento de herpes-zóster (Capítulo 351).

Fatores de crescimento mieloide (fator de estimulação de colônias de granulócitos ou granulócitos-macrófagos; Capítulo 147), se administrados logo após a conclusão da quimioterapia, abreviam o período de mielossupressão grave, em média, em 4 dias. Na maioria dos estudos, esta recuperação acelerada resultou em menos dias com febre e menor uso de antibióticos, mas não melhorou a taxa de resposta completa ou alterou a sobrevida.

A contagem de plaquetas que sinaliza a necessidade de transfusão de plaquetas tem sido objeto de debates. Tradicionalmente, transfusões de plaquetas de doadores aleatórios eram utilizadas para manter as contagens de plaquetas superiores a 20.000/μℓ; contudo, constatou-se mais recentemente que a redução deste limiar para 10.000/μℓ é segura em pacientes sem sangramentos ativos. Por outro lado, a estratégia de não fazer profilaxia resulta em mais dias com sangramentos e intervalo de tempo menor até o primeiro episódio de sangramento e, portanto, não é recomendada.[A11] Em 30 a 50% dos casos, os pacientes inevitavelmente se tornam aloimunizados e necessitam de plaquetas HLA-compatíveis (Capítulo 167). A DEVH induzida pela transfusão (Capítulo 167), que se manifesta como erupção cutânea, febre baixa, elevação dos valores das provas de função hepática e hemogramas com contagens decrescentes, pode ser prevenida por meio da irradiação de todos os hemoderivados antes da transfusão.

A1. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:1044-1053.

A2. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836-847.

A2b. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:833-842.

A3. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-753.

A4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a *FLT3* mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:454-464.

A5. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:986-996.

A6. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 2020;383:2526-2537.

A7. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381:1728-1740.

A8. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126:291-299.

A8b. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-629.

A9. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:972-979.

A10. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111-121.

A11. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
2. Miranda-Filho A, Pineros M, Ferlay J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5:e14-e24.
3. Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, et al. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature*. 2018;553:96-100.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
6. Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127:2451-2459.

7. Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2016;30:1672-1681.

7b. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. Genome sequencing as an alternative to cytogenetic analysis in myeloid cancers. *N Engl J Med.* 2021;384:924-935.

8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-2221.

9. Tran TH, Loh ML. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:561-566.

10. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med*. 2018;24:103-112.

10b. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2020;395:1146-1162.

11. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29:526-534.

12. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019;133:130-136.

12b. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med.* 2020;383:1613-1623.

13. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:449-459.

14. Qasim W. Allogeneic CAR T cell therapies for leukemia. *Am J Hematol*. 2019;94:S50-S54.
14b. Benjamin R, Graham C, Yallop D, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies. *Lancet.* 2020;396:1885-1894.
15. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2018;392:593-606.
16. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1189-1199.
16b. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2021;137:751-762.
17. Mims AS, Blum W. Progress in the problem of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2019;26:88-95.
18. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127:62-70.
19. Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med*. 2016;375:944-953.
20. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375:2023-2036.
20b. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133: 1630-1643.

20c. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380:1628-1637.

**Um homem de 45 anos apresenta palidez e sangramentos nasais recidivantes, e observa-se que está pancitopênico, com hematócrito de 22%, leucograma de 45.000/µℓ com blastos periféricos e contagem de plaquetas de 13.000/µℓ. No exame da medula óssea são encontrados 55% de mieloblastos, consistente com leucemia mieloide aguda. O exame molecular revela *FLT3-ITD* com uma razão alélica de 0,3. Presumindo que possa ser encontrado um doador relacionado ou não relacionado compatível, qual das declarações a seguir está correta?**

A. Em virtude da razão alélica baixa, não existem evidências de que a midostaurina seja benéfica, e o paciente não corre aumento do risco de recaída. Portanto, deve ser prescrita quimioterapia de indução e consolidação convencional.

B. Em virtude da razão alélica baixa, não existem evidências de que a midostaurina seja benéfica e, assim, deve ser prescrita quimioterapia convencional, seguida por transplante alogênico na primeira remissão.

C. Apesar da razão alélica baixa, a midostaurina deve ser adicionada como indução, consolidação e manutenção, e com a adição da midostaurina, o transplante deixa de ser indicado.

D. Apesar da razão alélica baixa, a midostaurina deve ser adicionada como indução e consolidação; o transplante ainda é indicado, mas não existem evidências de que a manutenção com midostaurina após o transplante seja benéfica.

E. Apesar da razão alélica baixa, a midostaurina deve ser adicionada durante a indução, a consolidação e como manutenção pós-transplante.

Concluir questão

**Mulher de 42 anos apresenta artralgia grave difusa, assim como hematócrito de 33%, leucograma de 11.000/µℓ com blastos periféricos e contagem de plaquetas de 45.000/µℓ. O exame da medula óssea é consistente com leucemia linfoblástica aguda, e os blastos são positivos, pela citometria de fluxo, para CD10, CD19, CD20, CD22 e CD45. A citogenética é normal. Qual é a terapia inicial mais apropriada?**

A. Prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, mais o inibidor de tirosinoquinase imatinibe.

B. Prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, mais o anticorpo engajador de linfócitos T biespecífico anti-CD19 blinatumomabe.

C. Prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, mais o anticorpo anti-CD20 rituximabe.

D. Prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, mais o conjugado anticorpo anti-CD22-fármaco inotuzumabe ozogamicina.

E. Prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, mais linfócitos T com receptor de antígeno quimérico anti-CD19.

Concluir questão

**Um homem de 63 anos com mielodisplasia conhecida apresenta necessidade crescente de transfusões de concentrados de hemácias. Suas contagens de sangue periférico demonstram, nesse momento, hematócrito de 25%, leucograma de 2.300/µℓ e contagem de plaquetas de 43.000/µℓ. Observam-se blastos circulantes ocasionais. No exame de medula óssea são encontrados 23% de blastos, que aumentaram a partir de um nível de 5%, 6 meses antes. A citogenética demonstra trissomia do cromossomo 8. De outro modo, o paciente está saudável e sabidamente tem um irmão HLA-compatível. Qual é a terapia mais apropriada para este homem?**

A. Transplante de células hematopoéticas alogênico imediato de seu irmão.

B. Quimioterapia de indução e consolidação padrão.

C. Quimioterapia de indução e consolidação com CPX-351, seguida por transplante alogênico na primeira remissão.

D. Azacitidina até a progressão da doença, depois transplante alogênico.

E. Quatro ciclos de azacitidina, seguidos por transplante alogênico.

Concluir questão

**Um homem de 22 anos apresenta equimoses e palidez. Um exame do sangue periférico demonstra hematócrito de 29%, leucograma de 4.000/µℓ com 10% [*sic*], e contagem de plaquetas de 35.000/µℓ. No exame de medula óssea há 45% de mieloblastos com citogenética normal. O exame molecular demonstra mutação em *RUNX1*. É prescrita quimioterapia de combinação e remissão completa é alcançada. Ele tem três irmãos, todos os quais relatam serem saudáveis. Qual é a próxima etapa no cuidado deste paciente?**

A. Prescrever quimioterapia de consolidação convencional.

B. Realizar biopsia de pele e encaminhar para pesquisa de mutações para determinar se ele apresenta mutação em linhagem germinativa.

C. Iniciar a tipagem de HLA dos três irmãos.

D. Iniciar a busca por um doador não relacionado.

E. Armazenar suas células-tronco e prosseguir com um transplante autólogo.

Concluir questão

**Um homem de 66 anos apresenta fadiga e observa-se que apresenta pancitopenia, com hematócrito de 31%, leucograma de 2.300/μℓ com blastos periféricos e contagem de plaquetas de 9.000/μℓ. O exame da medula óssea revela 60% de mieloblastos, consistente com leucemia mieloide aguda (LMA). Anteriormente o paciente gozava de excelente saúde. A escolha feita é por prova terapêutica de indução com daunorrubicina e citarabina. Qual das declarações a seguir está correta a respeito da profilaxia contra sangramentos durante a indução?**

A. Não é necessária profilaxia com plaquetas. É suficiente esperar até que existam evidências clínicas de sangramento (petéquias ou equimoses) para a transfusão de plaquetas.

B. Transfusões de plaquetas profiláticas de doadores aleatórios devem ser administradas quando as contagens de plaquetas forem inferiores a 10.000/μℓ.

C. Transfusões de plaquetas profiláticas de doadores aleatórios devem ser administradas quando as contagens de plaquetas forem inferiores a 20.000/mℓ.

D. Transfusões de plaquetas profiláticas de doadores HLA-compatíveis devem ser administradas quando as contagens de plaquetas forem inferiores a 10.000/μℓ.

E. Transfusões de plaquetas profiláticas de doadores HLA-compatíveis devem ser administradas quando as contagens de plaquetas forem inferiores a 20.000/μℓ.

Concluir questão

# 174 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

JOHN C. BYRD

## DEFINIÇÃO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é um processo neoplásico muito bem caracterizado, com origem no compartimento de linfócitos (células) B do sistema imune adaptativo. As células da LLC são comumente identificadas no sangue, na medula óssea, nos linfonodos, no baço, no fígado e, algumas vezes, em outros tecidos corporais dos pacientes. A natureza disseminada dessas células tumorais no momento do diagnóstico é uma característica da leucemia. As células da LLC apresentam, tipicamente, antígenos de superfície idênticos, um rearranjo comum do gene da imunoglobulina, e marcos epigenéticos que sugerem a sua derivação comum de uma única célula transformada. A melhora na compreensão sobre a biologia da LLC levou a avanços terapêuticos significativos no tratamento das complicações e dos sinais/sintomas desta doença, seja com a quimioimunoterapia possivelmente curativa, ou com a imunoterapia com alvo molecular que, em muitos pacientes, é vitalícia e contínua sem comprometimento da sobrevida geral.

## EPIDEMIOLOGIA

A LLC é o tipo de leucemia mais prevalente no hemisfério ocidental, estando em segundo lugar em frequência, em seguida somente da leucemia mieloide aguda (LMA). A LLC é uma doença de adultos mais velhos, sendo diagnosticada em uma idade mediana de 72 anos, com aproximadamente um terço dos pacientes tendo menos de 60 anos e 10% tendo menos de 50 anos. A LLC em geral não ocorre em adolescentes ou em adultos jovens. Como a maioria das leucemias em adultos, a LLC ocorre mais comumente em homens e é mais comum em brancos do que em nativos americanos ou negros. A LLC é rara em asiáticos e nativos das ilhas do Pacífico, até mesmo nos imigrantes daquelas áreas que se mudaram para o hemisfério ocidental. Muito embora a idade ao diagnóstico influencie a taxa de mortalidade relacionada à LLC, com as vidas dos pacientes mais velhos sendo proporcionalmente mais abreviada do que nos pacientes mais jovens, não existe uma relação evidente entre raça ou etnia e o desfecho.

A LLC é um câncer no qual uma porcentagem superior à normal (5 a 10%) dos pacientes apresenta um parente em primeiro grau com esta doença. A frequência variada de LLC em diferentes etnias e raças sugere, ainda, uma predisposição genética à LLC. Em alguns pacientes, existem heredogramas impressionantes com múltiplas gerações de ocorrência de LLC. Ao contrário de muitos outros tipos de câncer, não existem genes de predisposição (frequência > 1%) comuns conhecidos que possam ser examinados em relação a códigos de DNA variantes que predisponham ao risco de LLC. Isto provavelmente reflete o papel dos genes de baixa penetrância ou de múltiplos genes colaboradores que contribuem para a predisposição, possivelmente em consonância com a vigilância imune e a exposição ambiental. Em apoio a esta hipótese, podemos citar a ausência de antecipação definida (diagnóstico de LLC mais precoce de acordo com a geração) nas famílias com uma forte predisposição. Na maioria dos pacientes com LLC, não existe uma causa identificável conhecida ou um fator de risco identificado que predisponha à LLC. Estudos epidemiológicos sugeriram uma relação variável com a exposição a pesticidas ou ao benzeno, e entre fazendeiros e indivíduos que residem em cidades, muito embora não existam dados definitivos. Entretanto, a LLC é reconhecida como uma doença ocupacional nos veteranos da Guerra do Vietnã que foram expostos ao Agente Laranja diretamente em ação ou em funções de apoio nas quais esta substância química era utilizada com frequência (http://www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange/). A LLC representa o único tipo de leucemia na qual não existe uma relação definitiva com exposição ocupacional ou ambiental à radiação.

## BIOPATOLOGIA

Ao longo de muitas décadas de pesquisas, a origem e a progressão da LLC têm se tornado mais claras.[1b] Dados emergentes sugerem que pacientes com LLC apresentam células-tronco hematopoéticas precursoras primárias linfoides. À medida que estas células se diferenciam em linfócitos B hematopoéticos maduros, a aquisição de mutações, rearranjos genéticos alternativos e alterações epigenéticas do desenvolvimento resulta no surgimento de um pequeno número de linfócitos B com múltiplos rearranjos clonais. Estas células apresentam um imunofenótipo distinto, com a expressão na superfície de CD19, CD20 (fraco), CD22, CD23 e CD200 e a coexpressão do marcador de células T CD5, com uma imunoglobulina de superfície fraca associada, com restrição de kappa ou lambda. No momento da transformação para esse clone, ocorre o desenvolvimento de um rearranjo genético de imunoglobulina distinto, que está associado à doença. Além disso, sempre que ocorre uma transformação na via do desenvolvimento de linfócitos B normais, uma assinatura[1] epigenética irá acompanhá-la e persistir durante todo o ciclo da doença.

### Linfocitose B monoclonal

Com o tempo e, possivelmente, com mutações ou eventos genéticos adicionais, um ou alguns destes clones selecionados desenvolvem características robustas de crescimento e/ou evasão imune e, ao fim, se expandem no paciente em um nível subclínico da doença. Este precursor subclínico da LLC é denominado *linfocitose B monoclonal* (LBM; ver também a seguir em Diagnóstico diferencial) e apresenta muitas semelhanças com a gamopatia monoclonal de significado desconhecido (GMSD) na sua relação com o mieloma múltiplo (Capítulo 178). A frequência da LBM aumenta de 3% aos 50 anos para mais de 10 a 15% em pacientes com mais de 80 anos. Dos pacientes com LBM, 1 a 2% progredirão a cada ano até atender os critérios de LLC (ou seja, $5 \times 10^9/\ell$ de linfócitos B malignos do fenótipo de LLC no sangue), e o risco de progressão é mais bem previsto por meio da contagem absoluta de linfócitos. Até mesmo no estado precursor inicial da LBM, a supressão imune celular e inata é significante, com um risco maior de infecções e malignidades que aumenta a morbidade neste grupo de pacientes. Esta supressão imune celular e inata profunda inicial reflete a importância da vigilância imune na LLC. Com a progressão até a LLC manifesta e a LLC progressiva posterior que necessita de terapia, a supressão imune se torna ainda mais profunda, enfatizando a interdependência entre a vigilância tumoral e imune no desenvolvimento desta doença.

### Genética, mutações e epigenética

A genética da LLC é mais bem caracterizada quando a doença se manifesta plenamente, em vez de no estado precursor (LBM), no qual o desenvolvimento e a significância de muitas destas aberrações não são tão bem definidos. Quando a LLC se manifesta plenamente, observa-se uma célula de origem clonal com um rearranjo da cadeia pesada e da cadeia leve da imunoglobulina não mutada correspondente a um linfócito B de centro pré-germinativo derivado inicial, ou um rearranjo da cadeia pesada e da cadeia leve da imunoglobulina mutada relacionado a um linfócito B de centro pós-germinativo. Isto é tipicamente avaliado em termos clínicos por pesquisa de mutação da IGHV (sequência variável da cadeia pesada de imunoglobulina) para determinar se ela é não mutada (< 2% de variação da linhagem germinativa) ou mutada (≥ 2% de variação da linhagem germinativa). Pacientes com LLC e IGHV não mutada apresentam elevação da ativação da via de sinalização das células B em todos os compartimentos da doença, aumento da proliferação, evolução clonal ao longo do tempo e achados genéticos, mutacionais e epigenéticos selecionados. De modo semelhante, pacientes com IGHV mutada apresentam evidências de ativação da via dos receptores de linfócitos B em compartimentos selecionados, achados genéticos, mutacionais e epigenéticos selecionados, que correspondem a menos proliferação e evolução clonal ao longo do tempo. No momento, a classificação da LLC diferencia entre a doença com IGHV não mutada e IGHV mutada; a integração de diferentes componentes biológicos (particularmente epigenéticos) pode refinar esta diferenciação ainda mais no futuro.

Nossa compreensão genética da LLC foi derivada inicialmente da citogenética de metáfase clássica, que depende do crescimento para a visualização de anormalidades nos cromossomos. Como a LLC é um tumor de linfócitos B de divisão lenta, a análise da citogenética de metáfase obtém sucesso em apenas 20 a 30% dos pacientes e com frequência não identifica pequenas deleções comumente observadas na doença. Portanto, a

hibridização *in situ* fluorescente das células da interfase foi adaptada como uma técnica melhor para identificar deleções comuns e/ou anormalidades de trissomias observadas na LLC, incluindo del(13)(q14) del(11)(q22.3), del(6)(q22), del(17)(p13.1), e trissomias dos cromossomos 12, 8 e 3. Também pode ocorrer a amplificação do cromossomo 2p ou *myc*. Contrariamente à LMA e à LLA, as translocações balanceadas na LLC são raras e envolvem tipicamente a região da cadeia pesada com *BCL2, BCL3* ou parceiros de fusão menos comuns. Mais recentemente têm sido empregados esforços para melhorar a análise do cariótipo da metáfase por meio do uso de citocinas para promover a proliferação das células da LLC *in vitro* (cariótipo de metáfase estimulada), para aumentar a sensibilidade para identificar a maior parte das aberrações comuns da LLC, as translocações balanceadas e desbalanceadas, e a complexidade genética (3 ou mais aberrações cromossômicas distintas), que anunciam um desfecho adverso. A doença com *IGHV* não mutado tipicamente abrange a maior parte dos pacientes com del(11)(q22.3), del (17)(p13.1), e cariótipo complexo, enquanto outras aberrações genômicas são menos associadas à mutação de *IGHV*.

Outros processos biológicos são separados das aberrações genéticas que direcionam a LLC, como as mutações e a modulação epigenética dos genes codificadores e não codificadores. As técnicas de sequenciamento de nova geração desenvolvidas ao longo da última década demonstraram que a LLC apresenta uma taxa de mutações baixa (aproximadamente 20 por exoma examinado), com múltiplas mutações recidivantes, incluindo, entre outras, *NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*, *TP53*, *CH2*, *POT1*, *BRAF*, *BIRC3*, *EGR2*, *XPO1*, *MYD88*, *RPS15*, *IKZF3*, *FBXW7*, *DDX3X*, *NFKBIE*, *MED12* e muitas outras. Somente algumas destas mutações (*NOTCH1*, *SF3B1* e *ATM*) ocorrem entre 15 e 20% dos pacientes, o que torna a LLC diferente de outras malignidades de células B, tais como a leucemia de células pilosas (*BRAF*) e a macroglobulinemia de Waldenström (*MYD88*), nas quais mutação comum virtualmente define a doença. É mais provável que a LLC reflita uma colaboração dessas mutações genéticas específicas com outras características da LLC.[2] Isto é mais bem exemplificado por meio da ocorrência de determinadas mutações (*NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*, *TP53*, *XP01*, *BIRC3* e *EGR2*) em subtipos de LLC, com LLC com *IGHV* não mutada, enquanto outras, como *MYD88* e *KLHL6*, são mais frequentes na LLC com *IGHV* mutado.

Os achados relacionados às características epigenéticas da LLC avançaram ainda mais a nossa compreensão sobre o desenvolvimento e a progressão da LLC. Duas áreas em particular são relevantes. Em primeiro lugar estão os padrões da metilação genética, que é paralela à maturação do desenvolvimento dos linfócitos B normais e que sofre poucas mudanças ao longo da evolução da doença. A referida análise identifica três grupos distintos (LLC programada baixa, intermediária ou alta), que correspondem à LLC com *IGHV* não mutado, um subconjunto de LLC com *IGHV* não mutado e mutado, e LLC com *IGHV* mutado. Em separado destes, a investigação de diversas deleções na LLC, tais como a mais comum, del(13)(q14), demonstra que elas correspondem a pequenas regiões com deleção, nas quais existem microRNAs, como mir-15 e miR-16. Quando silenciados, estes miRs contribuem para a patogênese da LLC ao falhar em suprimir o *BCL2* e outros genes, finalmente levando ao desenvolvimento da LLC. De fato, camundongos com silenciamento destes miRs silenciaram uma doença semelhante à LLC humana. Outros miRs subexpressados (miR-34a, mir-29b) e superexpressados (mIR-21, miR-155) também têm sido relacionados à patogênese e à progressão da LLC.

## *Imunossupressão*

A disfunção imune desempenha um importante papel de contribuição na progressão inicial e tardia da LLC e é uma causa importante de morbidade e mortalidade nesta doença.[3] Até mesmo na fase da LBM precursora, estão presentes evidências de disfunção imune inata, humoral e celular, e estes pacientes apresentam frequência mais alta de infecções sérias e malignidades secundárias do que a população com idade e sexo correspondentes. Na ocasião do diagnóstico de LLC, os linfócitos T demonstram defeitos profundos em função, capacidade proliferativa e secreção de citocinas. Os linfócitos T da LLC demonstram evidências de estimulação crônica e também exibem características de exaustão das células T, que se tornam mais aparentes na medida em que a doença progride. Ao longo do tempo, os linfócitos T regulatórios aumentam e exercem imunossupressão celular adicional. A disfunção imune humoral também é bastante frequente na LLC, com mais de 50% dos pacientes apresentando no mínimo um componente das imunoglobulinas diminuído e com

virtualmente todos os subconjuntos se tornando baixos quando os pacientes progrediram para a doença sintomática. Os efeitos imunes celulares e humorais combinados na LLC levam à diminuição da resposta às vacinas, que está presente até mesmo ao diagnóstico e que se torna progressivamente mais agravada com a progressão da doença. Foi demonstrado que as células imunes inatas, incluindo neutrófilos, monócitos, células NK e células dendríticas, também apresentam defeitos funcionais na LLC. Na medida em que a LLC progride, os números absolutos de células NK e monócitos com frequência diminuem em quantidade. Coletivamente, estes defeitos imunes profundos contribuem muito significativamente para as diversas complicações que surgem nos pacientes com LLC na medida em que a doença progride.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Aproximadamente 75% dos pacientes são assintomáticos por ocasião do diagnóstico; o diagnóstico é obtido como uma consequência da linfocitose assintomática observada no momento de um exame físico de rotina ou de uma avaliação em relação a uma enfermidade clínica não relacionada. Em outros casos, os pacientes apresentam um histórico prolongado de aumento de volume de linfonodos assintomático, detectado pelo paciente ou por um profissional de saúde durante um exame físico realizado por outro motivo, ou como parte de uma avaliação de saúde de rotina. Um pequeno grupo de pacientes apresenta aumento de volume de linfonodos ou de baço sintomático (saciedade precoce), sintomas de substituição da medula óssea (fadiga, dispneia, ou petéquias secundárias a anemia e trombocitopenia), anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica imunomediada, ou sinais/sintomas de linfócitos B (febre, sudorese noturna e perda de peso). Nos pacientes que apresentam doença sintomática, é muito mais comum o relato de infecções frequentes, que em geral correspondem à imunossupressão progressiva associada à LLC mais avançada. Uma pequena proporção de pacientes com LLC apresentará doença identificada durante procedimentos de rotina (p. ex., biopsia de próstata, colonoscopia, biopsia cutânea), que demonstram infiltrados teciduais pelas células da LLC.

## DIAGNÓSTICO

Há muitos anos o diagnóstico de LLC tem sido obtido com base em critérios morfológicos de linfócitos maduros em esfregaço sanguíneo, com uma abundância de células manchadas. As células manchadas são um resquício artificial da preparação do esfregaço sanguíneo. A Figura 174.1 demonstra o aspecto linfocítico maduro das células da LLC na medula óssea (*painel à esquerda*), em linfonodo (*acima à direita*) e no sangue periférico (*abaixo à direita*). Ainda que as células da LLC apresentem um aspecto maduro distinto, outras malignidades de células B podem mimetizar este diagnóstico, incluindo linfoma de células do manto, linfoma folicular, linfoma da zona marginal, tricoleucemia e linfoma de células T maduras (Capítulo 176). A Tabela 174.1 resume os exames típicos que são mais úteis no exame inicial da LLC. A imunofenotipificação por meio de citometria de fluxo é a mais útil para diferenciar a LLC de outros diagnósticos. As células da LLC apresentam um imunofenótipo relativamente consistente, com expressão de imunoglobulina de superfície (sIg) fraca, CD19, CD20 fraca e CD23, bem como do marcador pancélulas T CD5. A LBM, a precursora da LLC (ver Biopatologia), apresenta um fenótipo idêntico e é diferenciada da LLC por meio de um número absoluto de linfócitos B monoclonais no sangue inferior a $5 \times 10^9/\ell$ e da ausência de citopenias, adenopatias e esplenomegalia. Uma variante da LLC separada é o *linfoma linfocítico de pequenas células* (LLPC; ver Diagnóstico diferencial), no qual existe adenopatia com um imunofenótipo igual ao da LLC, mas o número absoluto de linfócitos B monoclonais no sangue é inferior a $5 \times 10^9/\ell$. Como a LLC e o LLPC compartilham imunofenótipo e características genéticas idênticos, atualmente eles são considerados apresentações diferentes da mesma doença. Um imunofenótipo com CD10, FMC7 ou CD79b (todos tipicamente ausentes nas células da LLC) ou expressão evidente de CD11c, CD20 ou CD25 (todos tipicamente fracos nas células da LLC) sugere malignidade linfoproliferativa de linfócitos B de grau baixo alternativa, ou uma variante que, com frequência, é típica da trissomia do cromossomo 12 (Tabela 174.2). A expressão de CD5 sem CD23 sugere o linfoma de células do manto (Capítulo 176), e devem ser realizadas a hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para t(11;14) ou a coloração imuno-histoquímica para a superexpressão de *CCND1*, tendo em vista que tanto o tratamento quanto a história natural desta doença são diferentes. A imunofenotipagem de repetição em geral é

realizada somente para confirmar a expressão do antígeno tumoral se for realizada terapia à base de anticorpos. Tipicamente, a biopsia e o aspirado de medula óssea não são necessários para a obtenção do diagnóstico de LLC. De modo semelhante, uma biopsia de linfonodo confirmatória não é necessária no momento do diagnóstico de LLC, exceto se houver suspeita de um diagnóstico alternativo. Além disso, o uso da TC ou da PET não tem valia no momento do diagnóstico de LLC para identificar nódulos internos na ausência de sintomas.

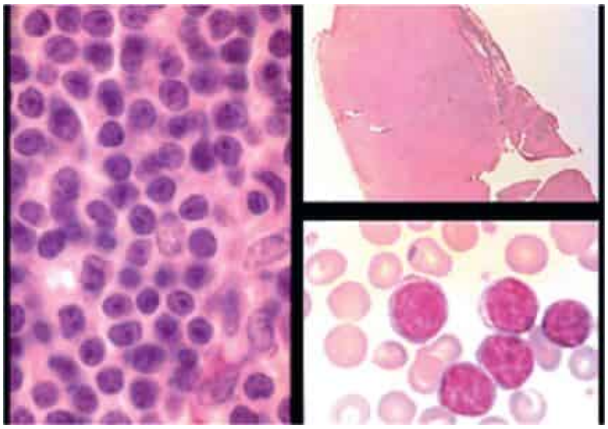

**FIGURA 174.1 Medula óssea, linfonodo e morfologia sanguínea na leucemia linfocítica crônica.** (Cortesia de Gerard Lozanski.)

| Tabela 174.1 | Exames úteis na avaliação de pacientes com leucemia linfocítica crônica. |
|---|---|
| Imunofenótipo sanguíneo (citometria de fluxo) | |
| Pesquisa de mutação de *IGHV* | |
| Citogenética de interfase | |
| Níveis de imunoglobulinas séricas | |
| Pesquisa de mutação de *TP53* | |
| Nível de b2-microglobulina | |

## Diagnóstico diferencial

Uma ampla variedade de doenças pode causar linfocitose, além da LLC e de suas variantes. Estas incluem infecções, em particular infecções virais como a mononucleose pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e o citomegalovírus (especialmente em crianças e adultos jovens), bem como algumas infecções bacterianas e parasitárias, distúrbios inflamatórios crônicos e síndromes autoimunes. Estas formas reativas de linfocitose tendem a exibir linfócitos pleomórficos em esfregaço de sangue periférico, contrariamente aos linfócitos mais monótonos e homogêneos observados com a LLC; quando a dúvida persiste, estudos imunofenotípicos (p. ex., por citometria de fluxo) podem distinguir prontamente a natureza não clonal da linfocitose reativa e a clonalidade da LLC e suas variantes. Os distúrbios a seguir podem compartilhar algumas características da LLC e devem ser diferenciados.

### *Linfocitose B monoclonal*

Atualmente reconhece-se, a partir da análise de amostras de sangue armazenadas, que praticamente todos os pacientes com LLC estabelecida apresentavam linfocitose B monoclonal muitos anos antes do diagnóstico clínico de LLC. Esta entidade foi discutida em mais detalhes na seção anterior, em Biopatologia.

### *Leucemia de grandes linfócitos granulares*

É, mais comumente, um distúrbio clonal indolente de linfócitos T (com mais frequência) ou de células *natural killer* (NK). Os grandes linfócitos granulares (GLG), que normalmente circulam em pequeno número, são prontamente identificados em esfregaços de sangue periférico como linfócitos maiores que o normal, com núcleos redondos que se coram em relação à cromatina madura e com citoplasma abundante contendo grânulos azurófilos. Entretanto, a morfologia isoladamente não é diagnóstica, uma vez que os GLG não podem ser diferenciados dos linfócitos citotóxicos reativos normais. As leucemias de GLG de células T e células NK indolentes, que podem nunca necessitar de tratamento definitivo, com frequência estão associadas a citopenias e distúrbios autoimunes, especialmente à artrite reumatoide. Devem ser diferenciadas da leucemia de células NK agressiva, que é rara.

**Tabela 174.2** **Imunofenótipo típico da leucemia linfocítica crônica, em comparação a outras malignidades de linfócitos B.**

| DOENÇA | CD5 | CD10 | CD19 | CD20 | CD23 | CICLINA D1 | IMUNOGLOBULINA DE SUPERFÍCIE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leucemia linfocítica crônica | + | – | + | + (fraco) | + | – | + (fraca) |
| Linfoma de células do manto | + | – | + | + (moderado/intenso) | – | + | + (moderada/intensa) |
| Linfoma da zona marginal | –/+ | – | + | + (moderado/intenso) | –/+ | – | + (moderada/intensa) |
| Linfoma folicular | – | + | + | + | + | – | |

### *Linfoma linfocítico de pequenas células*

O LLPC (Capítulo 176) compartilha características histopatológicas e imunofenotípicas com a LLC, sendo diferenciado apenas pela ausência de linfocitose no sangue periférico. Ambos são malignidades de linfócitos B indolentes, que com frequência são consideradas apresentações clínicas diferentes da mesma doença.

### *Leucemias pró-linfocíticas*

As leucemias pró-linfocíticas B e T apresentam características clinicopatológicas distintas. Ambas são distúrbios incomuns, com respostas geralmente desfavoráveis às quimioterapias que são efetivas na LLC, com sobrevidas medianas de aproximadamente 3 a 4 anos. Ambas são apresentadas em indivíduos com cerca de 60 anos, com esplenomegalia maciça, mas linfadenopatia mínima, se existente. Na leucemia pró-linfocítica T, também ocorrem infiltração cutânea, envolvimento do sistema nervoso central (SNC), edema periférico e/ou efusões (derrames) pleuroperitoneais na minoria dos pacientes. As leucemias pró-linfocíticas são caracterizadas por leucogramas acentuadamente elevados, tipicamente superiores a $100 \times 10^9/\ell$, com mais de 90% de pró-linfócitos. Os pró-linfócitos clonais apresentam morfologia característica no esfregaço de sangue periférico: duas vezes o tamanho dos linfócitos normais, núcleos redondos com cromatina moderadamente condensada, e um único nucléolo redondo proeminente no centro do núcleo. No caso da leucemia pró-linfocítica T, o citoplasma profundamente basofílico pode apresentar protrusões, denominadas *bolhas*. Embora a leucemia pró-linfocítica B não apresente uma assinatura citogenética, a leucemia pró-linfocítica T apresenta

anormalidades cromossômicas recidivantes complexas. O diagnóstico da leucemia pró-linfocítica é obtido por meio da integração dos achados morfológicos com exames diagnósticos especializados, que incluem a imunofenotipificação.

### *Tricoleucemia*

A forma mais comum de tricoleucemia (leucemia de células pilosas) é uma neoplasia crônica de linfócitos B maduros, que é altamente responsiva à quimioterapia com análogos de purina (cladribina, pentostatina). Ela é quatro a cinco vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres, e tipicamente apresenta pancitopenia, esplenomegalia acentuada, mas sem linfadenopatia, em indivíduos com cerca de 50 a 60 anos. Ocorre infiltração do baço, da medula óssea e do fígado por linfócitos B maduros, que podem circular em baixas quantidades no sangue, onde exibem projeções citoplasmáticas finas (das quais decorre a denominação *célula pilosa*) e núcleos em formato de rim, com uma estrutura de cromatina frouxa, com um ou dois nucléolos indistintos. Praticamente todos os casos desta forma mais comum de leucemia de células pilosas apresenta mutação condutora *BRAF V600E* de ganho de função que confirma o diagnóstico. Os pacientes com tricoleucemia apresentam monocitopenia e, talvez em parte por esse motivo, apesentam predileção pela tuberculose, tanto típica quanto atípica, e por infecções fúngicas. Raramente, desenvolvem uma forma de vasculite que se assemelha à poliarterite nodosa. Um raro distúrbio variante da tricoleucemia apresenta evolução clínica agressiva e prognóstico desfavorável; como estes pacientes não apresentam a mutação *BRAF V600E*, esta variante do distúrbio provavelmente é uma doença distinta.

### *Leucemias de células T*

A manifestação clínica predominante da *síndrome de Sézary*, um distúrbio maligno de linfócitos T $CD4^+$ relacionado à *micose fungoide*, é uma eritrodermia esfoliativa crônica, com baixa contagem de linfócitos T monoclonais circulantes. Não é difícil realizar a sua diferenciação clínica e laboratorial da LLC. *Leucemia-linfoma de células T em adultos* também é uma doença distinta, que está associada ao vírus linfotrópico T humano do tipo 1 (HTLV-1), a qual, com frequência, apresenta lesões ósseas líticas e hipercalcemia (Capítulo 354). Esta doença é encontrada especialmente no Japão e no Caribe.

## Estadiamento e fatores prognósticos

Dois sistemas de estadiamento da LLC (Rai e Binet) têm sido utilizados há quase 40 anos; elas dependem predominantemente da presença de achados ao exame físico (aumento de volume de linfonodo, baço e fígado) e ao hemograma (linfocitose, anemia e trombocitopenia). Ainda que ambos os sistemas de estadiamento de Rai e Binet sejam preditivos do desfecho da LLC, o primeiro é mais amplamente utilizado nos EUA. Este sistema de estadiamento está demonstrado na Tabela 174.3 e apresenta um desfecho progressivamente mais desfavorável com o aumento do estágio da doença ao diagnóstico. A maioria dos pacientes com LLC apresenta doença em estágio inicial, no qual infelizmente o sistema de estadiamento de Rai não diferencia bem o desfecho. O avanço da nossa compreensão sobre a biologia e a genética da LLC resultou em um modo mais abrangente de estadiar os pacientes com LLC com doença em estágio inicial para predizer o desfecho.[4] O Índice Prognóstico Internacional da LLC[5] divide os pacientes em cinco grupos distintos com base nas características clínicas, em *IGHV*, e na existência ou não de mutação *TP53* e/ou del(17)(p13.1) e é altamente preditivo do desfecho a longo prazo, até mesmo na doença em estágios 0 a 1 de Rai iniciais. Este sistema de estadiamento também é valioso para predizer o desfecho em pacientes que recebem quimioimunoterapia, mas ainda deve ser testado em relação a outros tratamentos com alvos moleculares utilizados na LLC.

Tendo em vista a pronta disponibilidade das células tumorais da LLC no sangue, estudos prognósticos examinaram o impacto das características específicas da doença sobre (1) o tempo desde o diagnóstico até o tratamento (sobrevida livre de tratamento [SLT]); (2) o tempo desde o diagnóstico até a morte; e (3) a resposta ao tratamento específico e duração. Tendo em vista que com frequência a LLC é assintomática ao diagnóstico e o padrão de tratamento é a observação até o desenvolvimento dos sintomas ou achados laboratoriais relacionados à doença (anemia ou trombocitopenia), a SLT a partir do diagnóstico é o parâmetro mais comum

examinado em relação ao desfecho clínico. Parâmetros bem estudados, que demonstram significância prognóstica independente em relação à SLT, são recomendados como parte da avaliação inicial e estão resumidos em seguida.

A *citogenética* com frequência é examinada com o uso da FISH para aberrações específicas, como del(17)(p13.1) e del(11)(q22.3), que anuncia uma SLT breve (aproximadamente 1 a 2 anos), ainda que possam ser observados intervalos livres de tratamento prolongados em alguns pacientes.[6] Contrariamente, outras anormalidades comuns na interfase, tais como del(13)(q14), del(6)(q23) e trissomia do cromossomo 12, conferem um prognóstico intermediário ou favorável, dependendo do *status* mutacional de *IGHV* do paciente. A análise do cariótipo estimulado (disponível somente em locais limitados) identifica achados de um prognóstico desfavorável, como as aberrações del(17)(p13.1) e del(11)(q22.3) e também translocações e cariótipo complexo, que, da mesma forma, anunciam uma SLT breve.

A $\beta_2$*-microglobulina* ($\beta_2$M) é um componente proteico extracelular do complexo da classe I do antígeno leucocitário humano. Tem sido demonstrado que a $\beta_2$M apresenta relevância prognóstica significativa no linfoma e no mieloma múltiplo e está correlacionada à carga da doença na LLC. Diversos estudos demonstraram o seu valor para predizer a SLT. Como a $\beta_2$M é depurada pelo rim, o comprometimento na função renal afeta este teste significativamente, e ele deve ser descontado nesta condição.

A *análise mutacional do gene IGHV* sugere que pode haver dois subconjuntos de LLC: as leucemias cujas células de origem atravessaram o centro germinativo, resultando no fenótipo de *IGHV* mutado, e as leucemias que são derivadas de linfócitos B *naïve* (não tratadas anteriormente) com a sequência de *IGHV* não mutado (linhagem germinativa). Aproximadamente 60% dos pacientes com LLC apresentam células com genes *IGHV* mutados (identidade de sequência < 98% com a linhagem germinativa), enquanto os pacientes remanescentes apresentam células que exibem *IGHV* não mutado (identidade de sequência ≥ 98% com a linhagem germinativa), típico dos linfócitos B pré-germinativos. A ausência de mutações no gene *IGHV* está associada a uma sobrevida livre de eventos (SLE) breve em muitos estudos. Pacientes com doença com *IGHV* não mutado apresentam SLT mediana de 2 a 3 anos, e todos os pacientes inevitavelmente necessitam de terapia em 12 anos de acompanhamento, enquanto aqueles com doença com *IGHV* mutado apresentam necessidade de aproximadamente 40% de tratamento em média de 6 a 8 anos. Como os pacientes com *IGHV* não mutado também são predispostos a outras complicações relacionadas à LLC, incluindo distúrbios autoimunes, infecções e transformação de Richter (ver a seguir), este exame fornece um valor preditivo significativo e é parte do IPI da LLC.

**Tabela 174.3 Sistema de estadiamento de Rai da leucemia linfocítica crônica.**

| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | ESTÁGIO |
|---|---|
| Somente linfocitose | 0 |
| Aumento de volume de linfonodo | 1 |
| Aumento de volume de baço ou fígado (ao exame físico) | 2 |
| Anemia (hemoglobina < 11 g/dℓ) | 3 |
| Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/μℓ) | 4 |

*Substitutos para a pesquisa de mutação de IGHV* têm sido estudados ao longo das últimas duas décadas, em parte em virtude da dificuldade e da confiabilidade deste exame em termos clínicos. Ainda que a expressão de CD38 nas células da LLC tenha sido inicialmente associada às doenças com *IGHV* sem mutação, estudos subsequentes demonstraram que não é este o caso. A expressão da proteína ZAP-70 das células da LLC ou a ausência de metilação deste gene em 20% ou mais das células demonstraram ser boas substitutas para a pesquisa de mutação da *IGHV* em diversos estudos de pesquisa, mas a sua operacionalização em um laboratório clínico com reprodutibilidade confiável tem sido desafiadora. Portanto a análise de ZAP-10 não é um exame recomendado para a estratificação do risco.

*Mutações genômicas selecionadas* têm sido identificadas e, ainda que estejam claramente relacionadas à biologia e à progressão da LLC, somente uma mutação do gene *TP53* tem demonstrado afetar consistentemente o desfecho, de modo independente de outras características relativas à SLT.[7] Quando o *TP53* está mutado, é comum que o outro alelo deste gene seja deletado. Outras mutações condutoras comuns recentemente identificadas, como *SF3B1* e *NOTCH*, estão associadas a sobrevida sem tratamento mais breve, mas comumente estão no grupo de LLC com *IGHV* não mutado, o que dificulta a determinação do seu impacto diagnóstico independente. A mutação *NOTCH1* é uma dentre diversas associadas a uma frequência mais alta de transformação de Richter.

## Acompanhamento, prevenção, identificação e manejo das complicações

Ainda que exista algum debate entre os médicos a respeito da necessidade de encaminhar os pacientes com LLC precocemente para o hematologista, o conhecimento da doença, o acompanhamento apropriado, a ausência de evidências para o tratamento inicial na ausência de sintomas e as complicações associadas a esta doença fazem com que esse especialista seja o mais indicado para esses pacientes. A LLC representa um dos poucos cânceres para os quais é recomendada a observação sem terapia (conduta expectante) quando não há sinais/sintomas ou citopenias relacionadas à doença. Esta recomendação é baseada em mais de 40 anos de pesquisas, que demonstram que a administração precoce da terapia menos efetiva com um alquilante, da terapia com análogo de purina e da quimioimunoterapia na LLC genômica de alto risco não melhora a sobrevida global, em comparação com a terapia quando há sinais/sintomas da doença ou citopenias. De fato, a quimioterapia ou a quimioimunoterapia expõe os pacientes a complicações, incluindo citopenias, a um risco de infecções e a malignidades secundárias. É necessária uma discussão detalhada com os pacientes para diminuir a ansiedade associada à conduta expectante. A discussão sobre as complicações associadas à LLC aqui descritas também é importante para possibilitar que os pacientes as reconheçam e sejam proativos no manejo da sua doença.

### *Complicações infecciosas*

A imunossupressão é um achado importante na LLC ao diagnóstico, e ela progride na medida em que a doença avança. Os pacientes com LLC correm risco de infecções bacterianas e virais (sobretudo herpes-vírus) inicialmente e, com a progressão da doença e igualmente com o tratamento, também podem ocorrer infecções oportunistas. A imediata avaliação em relação à febre deve ser encorajada, e deve ser implementada uma intervenção precoce para a suspeita de infecção (incluindo *influenza*). Em virtude da imunossupressão observada na LLC, a resposta a vacinas com polissacarídeos (antigripal e pneumocócica 23-valente) é desfavorável, enquanto a resposta a vacinas com conjugados de proteínas (como pneumocócica 13-valente) é comprometida, em comparação à população normal, ainda que seja detectável. Os pacientes com LLC devem evitar vacinas como microrganismos vivos atenuados em razão do potencial de disseminação. Os pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções recidivantes podem se beneficiar da reposição de imunoglobulinas, mas esta é dispendiosa e deve ser decidida caso a caso.

### *Complicações autoimunes*

A identificação de linfócitos B policlonais autorreativos com anticorpos direcionados contra si mesmos acompanha a imunossupressão na LLC. Na LLC, esses autoanticorpos policlonais imunoglobulina G (IgG) afetam com mais frequência o sistema hematopoético, que se manifesta como anemia hemolítica autoimune (AHAI) (Capítulo 161), trombocitopenia imunomediada (TPI) (Capítulo 163) e, com muito menos frequência, neutropenia autoimune. A última é discutida em relação à *síndrome de grandes linfócitos granulares* no Capítulo 158. Não foi demonstrada uma clara ligação com outras doenças autoimunes (artrite reumatoide, lúpus e tireoideopatia). O início das citopenias autoimunes pode ocorrer em uma linhagem, ou às vezes em duas, a qualquer momento durante a evolução da doença. Entretanto, elas ocorrem mais tipicamente na medida em que a doença está se tornando mais ativa. Para um subconjunto de pacientes com AHAI ou para aqueles com TPI com trombocitopenia apenas modesta, estas podem estar compensadas, levando à preservação da hemoglobina, mas com evidências de hemólise ativa (elevação de lactato desidrogenase,

haptoglobina baixa, contagem de reticulócitos alta). Em outros pacientes, elas ocorrem abruptamente com o rápido início de fadiga, icterícia, dispneia (AHAI) ou sangramento, petéquias e equimose (TPI). O tratamento das complicações autoimunes da LLC em geral ocorre com terapias imunossupressoras que depletam células B (esteroides, rituximabe). Em muitos pacientes, a AHAI e a TPI são recidivantes enquanto a doença evolui.

### *Cânceres secundários*

Em virtude da imunossupressão associada à LLC, cânceres secundários de diversos tipos (pele, melanoma, pulmão, cólon, próstata, mama e rim) são observados com mais frequência, assim como os cânceres associados à imunossupressão, como o tumor de células de Merkel e o distúrbio linfoproliferativo de Epstein-Barr (Capítulo 353). Os pacientes com LLC devem ser orientados a minimizar a exposição à luz ultravioleta, realizar exames dermatológicos anuais e realizar o rastreamento preventivo recomendado para tipos de tumores epiteliais comuns. A emergência de ferramentas de biopsia líquida para rastreamento de cânceres comuns será uma grande promessa para a prevenção na LLC, em virtude do risco mais alto de cânceres secundários nesta população.

### *Transformação de Richter*

Aproximadamente 5% dos pacientes com LLC desenvolvem um linfoma de grandes células clonalmente correlato (Capítulo 176) ou doença de Hodgkin (Capítulo 177) enquanto a doença progride. Os sinais/sintomas incluem um linfonodo assimétrico com rápido aumento de volume, sinais/sintomas profundos de linfócitos B (incomuns na LLC) e elevação da lactato desidrogenase (LDH) ou valores de absorção padrão altos à tomografia com emissão de pósitrons (PET). A síndrome de Richter relacionada em termos clonais apresenta um desfecho extremamente desfavorável, até mesmo quando tratada com terapia para o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e transplante de células-tronco alogênico. Por outro lado, a transformação de Hodgkin pode apresentar uma história natural semelhante à nova doença e pode ser prescrita a mesma quimioterapia de combinação utilizada para a doença de Hodgkin. De modo semelhante, um número muito pequeno de pacientes com LLC em estágio inicial não tratada anteriormente, que apresentam linfoma de grandes células que não é relacionado com a LLC em termos clonais, apresentam desfecho semelhante ao do LDGCB e possivelmente podem ser curados com quimioterapia combinada.

## TRATAMENTO

O início da terapia para a LLC em geral é realizado quando os pacientes apresentam sintomas. O National Cancer Institute, a National Cancer Network e o International Workshop for CLL (IWCLL) estabeleceram diretrizes para o momento do início da terapia para a LLC.[8,9] As indicações incluem citopenias; linfadenopatia e/ou hepatoesplenomegalia volumosa, com aumento de volume progressivo, ou sintomática; sinais/sintomas relacionados à doença; e AHAI ou trombocitopenia inadequadamente controlada com a terapia padrão. Além dos critérios oficiais do IWCLL para a terapia, o aumento da frequência de infecções e a anemia lentamente progressiva são outras indicações que podem auxiliar o médico assistente na tomada de decisão sobre quando iniciar a terapia na LLC. O aumento de infecções isoladamente nunca é uma indicação para iniciar a terapia com alvo molecular da LLC.

No momento do início do tratamento, é importante considerar diversas características clínicas, laboratoriais e genômicas. Como a LLC ocorre mais comumente em pacientes com mais de 70 anos e, com frequência, é tratada até mesmo em uma idade mais avançada, é importante considerar o estado funcional e as comorbidades que aumentam as toxicidades observadas com as terapias utilizadas em particular. Diversos exames prognósticos utilizados para prever o desfecho no momento do diagnóstico são valiosos no momento do início do tratamento, incluindo ter ou não mutação de IGHV, del(17p)(p13.1) e a mutação de *TP53*. A mutação de *IGHV* não sofre alterações ao longo do tempo, e não é necessário repetir esta análise. Entretanto, pode ocorrer evolução clonal; portanto, outros exames necessários ou

opcionais devem ser considerados. Outros exames que podem ter relevância para as decisões terapêuticas incluem a mutação *NOTCH1* (com base na diminuição da resposta à terapia com anticorpos anti-CD20), o cariótipo estimulado (com base no impacto sobre a sinalização de BCR) e sondas FISH altamente selecionadas, que identificam variantes incomuns (p. ex., translocação t[14;19]), que são preditivas da progressão com ibrutinibe posterior. Tendo em vista que virtualmente todas as terapias para LLC incluirão um anticorpo monoclonal direcionado para CD20 ou um antagonista da sinalização de BCR, que carreiam o risco de ativação da hepatite B, é importante rastrear hepatite B crônica ou anterior. Neste sentido, é importante reconhecer que a terapia de reposição de imunoglobulinas pode causar títulos falso-positivos de hepatite, e os exames de confirmação com reação em cadeia da polimerase devem ser realizados nestas situações. Ao contrário de outros tipos de linfoma, a infecção pelo HIV é extremamente rara na LLC, e não é habitual realizar o rastreamento dessa infecção se não houver outros fatores de risco.

Em geral, os pacientes com del(17p) ou mutação de *TP53* não respondem bem à quimioterapia tradicional ou à quimioimunoterapia, e devem receber ibrutinibe como terapia de linha de frente.[10] Além disso, diversos estudos demonstraram que os pacientes com LLC com mais de 65 a 70 anos ou que apresentam múltiplas comorbidades não são beneficiados pelos esquemas que contêm fludarabina e isso precisa ser levado em conta nos algoritmos de tratamento. Finalmente, o surgimento de dados convincentes sugere que os pacientes com mutação de IGHV que receberam quimioimunoterapia intensiva (ver adiante) possivelmente são curados com esta intervenção. A Figura 174.2 mostra uma visão geral da abordagem da terapia inicial da LLC. As classes de terapia comuns demonstradas na Tabela 174.4, que são utilizadas na LLC[11] inicial, incluem (1) terapia com inibidor da tirosinoquinase de Bruton (BTK), (2) quimioimunoterapia, (3) quimioterapia e (4) terapia com anticorpos. Para a recaída da doença, são utilizados agentes que têm por alvo molecular (1) a BTK (ibrutinibe ou acalarutinibe), (2) a PI3-quinase δ (idelalisibe), (3) o BCL2 (venetoclax), (4) a modulação imune (lenalidomida) e (5) o transplante de células-tronco alogênico. A terapia com inibidor de BTK representa um avanço importante nesta doença e, assim como com a leucemia mieloide crônica (LMC) e imatinibe no início da década de 2000 (Capítulo 175), a área está evoluindo rapidamente para o uso desta classe de fármacos na maioria dos pacientes com LLC como terapia inicial, tendo em vista que virtualmente não foram observadas recaídas com o uso prolongado por mais de 5 anos.

## Inibidores de BTK

Um alvo molecular terapêutico comum na LLC é a dependência da sinalização de BCR e também de sinais do microambiente para a proliferação e a proteção das células da LLC em locais na medula e em linfonodos. Estes achados motivaram a introdução de diversos inibidores de quinases inéditos, disponíveis para uso por via oral, com alvo molecular na sinalização de BCR. O ibrutinibe é um inibidor irreversível da BTK, com farmacologia que possibilita a administração 1 vez/dia e inibição do alvo contínua e efetiva. Por meio de estudos clínicos de fases I, II e III, este agente transformou a terapia para a LLC para os pacientes de todas as idades.[A1,A2] Virtualmente todos os pacientes apresentam linfocitose sanguínea inicial que, em virtude do bloqueio da LLC localizada nos linfonodos, na medula óssea e no baço, em geral alcança um pico entre os meses 1 a 3 durante a terapia e que em seguida declina concomitantemente com rápida redução no aumento de volume de linfonodos, na esplenomegalia e na hepatomegalia e resolução final da linfocitose na maior parte dos pacientes. Ainda que a elevação inicial na contagem de linfócitos no sangue possa ser dramática em alguns pacientes, ela raramente leva às consequências clínicas da leucostase. Além disso, contrariamente à quimioterapia ou à quimioimunoterapia, a falha em não resolver a linfocitose sanguínea não está associada a um desfecho desfavorável com ibrutinibe. A experiência de 5 anos do primeiro estudo clínico de fase II com ibrutinibe demonstrou uma taxa de resposta em geral de 86% em pacientes fortemente tratados, com a maioria dos pacientes com recaída

apresentando del(17)(p13.1) ou tendo recebido três ou mais terapias. Para os pacientes não tratados anteriormente, a taxa de resposta em geral foi de 84%, e mais de 90% dos pacientes não tratados anteriormente permaneciam em remissão contínua com ibrutinibe aos 5 anos. Em um estudo clínico randomizado, ibrutinibe mais rituximabe foram superiores à quimioimunoterapia em pacientes com LLC não tratados anteriormente, com a sobrevida em geral de 3 anos aumentando de 92% para 99% e a sobrevida livre de progressão aumentando de 73% para 89%,[A2b] melhor do que com qualquer outro tratamento para a LLC. Ibrutinibe também é melhor que ofatumumabe para os pacientes com recaída de LLC de alto risco.[A2c] Embora tenha ocorrido recaída com ibrutinibe na doença recidivante e esta corresponda a mutações no sítio de ligação ao fármaco (mutação C481S BTK),[12] até o momento apenas raramente foi observada recaída quando ibrutinibe é utilizado como terapia inicial. As toxicidades observadas com ibrutinibe incluem náuseas, diarreia, erupção cutânea, hematoma/equimose, mialgias, artralgias, frequência de 6 a 10% de fibrilação atrial e, raramente, outros tipos de arritmias. Acredita-se que muitos destes eventos adversos ocorram em virtude de alvos irreversíveis alternativos de ibrutinibe. A administração de ibrutinibe parece aumentar o risco de sangramentos durante a administração de varfarina; estes agentes não devem ser administrados concomitantemente, e outras terapias anticoagulantes orais devem ser utilizadas com cautela. A administração de agentes inibidores plaquetários na condição de doença cardiovascular pode ser realizada com segurança. O ibrutinibe deve ser descontinuado 3 a 7 dias antes e depois de cirurgias de pequeno e grande porte, respectivamente. Um efeito a longo prazo favorável do ibrutinibe é a melhora na função imune celular, humoral e inata, que corresponde à diminuição do risco de outras infecções, além de infecções fúngicas. Os efeitos colaterais a longo prazo incluem hipertensão arterial (com frequência de difícil controle), unhas quebradiças e artralgias/mialgias tardias, que raramente exigem a cessação da terapia.

O significativo benefício clínico de ibrutinibe na terapia para LLC motivou a investigação de inibidores da BTK irreversíveis alternativos e mais seletivos. Acalabrutinibe tem comprovadamente eficácia semelhante ou superior a do ibrutinibe em pacientes de alto risco, além de provocar menos frequentemente eventos cardíacos (fibrilação atrial), artralgias/mialgias, diarreia, erupção cutânea, hipertensão arterial sistêmica. Em estudos randomizados de fase III, acalabrutinibe associado ou não a obinutuzumabe é superior a clorambucila + obinutuzumabe como terapia inicial[A2d] e também nas recidivas.[12b] Estudos comparando acalabrutinibe a ibrutinibe já foram registrados e aguardam verificação. Além disso, acalabrutinibe foi estudado na LLC intolerante a ibrutinibe, e mais de 60% dos pacientes foram transferidos efetivamente de um agente para o outro, sem apresentarem os eventos adversos observados com ibrutinibe.[A3]

## Quimioterapia

A clorambucila, um agente alquilante oral, tem sido amplamente utilizada na LLC há mais de 60 anos e efetivamente reduz a linfocitose e as dimensões dos linfonodos e do baço. Em alguns casos promove depuração parcial da doença na medula óssea. Os seus principais efeitos colaterais são mielossupressão, náuseas, vômitos e infecção. A clorambucila é uma terapia paliativa, que tem sido administrada raramente como um agente único, exceto para pacientes frágeis, que apresentam desempenho inadequado em virtude de comorbidades não relacionadas à LLC. A ciclofosfamida é um agente alquilante alternativo oral e intravenoso, que algumas vezes é substituída pela clorambucila. Com cada uma destas terapias, a terapia intermitente *versus* contínua é associada a menos efeitos colaterais em curto e longo prazos. A fludarabina é um análogo à purina, cujo mecanismo de ação na LLC parece ser a incorporação ao RNA, onde compromete o *splicing*. Diversos estudos de fase III randomizados demonstraram que a fludarabina é superior à terapia alquilante em termos de resposta e sobrevida livre de progressão, mas não da sobrevida global. A fludarabina também é mais tóxica do que a terapia alquilante, com mielossupressão, imunossupressão celular, infecções (bacterianas e oportunistas), toxicidade pulmonar e, em doses mais altas ou em combinação com outras

terapias, neurotoxicidade que pode ser fatal. A fludarabina em geral não é utilizada como monoterapia para a LLC. A bendamustina apresenta arcabouço análogo à purina de alquilante, mas parece atuar predominantemente por meio de um mecanismo que lesiona o DNA. Um estudo de fase III randomizado demonstrou que a bendamustina é superior à terapia com clorambucila em termos de resposta e sobrevida livre de progressão, mas não de sobrevida global. A bendamustina está associada a mais mielossupressão, náuseas, imunossupressão celular, infecções (bacterianas e oportunistas), toxicidade pulmonar e erupção cutânea do que a clorambucila. Na maior parte das condições, a bendamustina é utilizada em associação a outros fármacos, e não como monoterapia.

## Imunoterapia

O alvo molecular em CD20 com três anticorpos monoclonais distintos (rituximabe, ofatumumabe e obinutuzumabe)[A4,A5] ou CD52 com alentuzumabe demonstrou benefício como parte de diversos estudos clínicos de fase III randomizados. Desses dois alvos, o CD20 é mais específico para células B, e os agentes com alvo molecular em CD20 estão associados a efeitos indesejados mínimos direcionados a outras partes do sistema imune (linfócitos T, células NK), o que os torna mais seguros e mais amplamente utilizados. Por motivos comerciais, o alentuzumabe foi retirado do uso na LLC, mas ainda está disponível para uso compassivo em doenças para as quais demonstrou eficácia. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico, que inicialmente apresentava atividade muito modesta na LLC, em comparação ao linfoma, mas quando a administração foi ajustada para doses mais altas ou para a administração mais frequente, a eficácia melhorou, ainda que a duração da resposta seja relativamente breve. Raramente é utilizado como monoterapia, com exceção do tratamento da AHAI ou da PTI associadas à LLC. Ofatumumabe e obinutuzumabe são anticorpos humanizados de segunda geração também aprovados pela FDA para uso na LLC. O ofatumumabe intermedeia a morte mediada pelo complemento de maneira superior a qualquer anticorpo contra o CD20, enquanto o obinutuzumabe recruta células efetoras imunes efetivamente para mediar citotoxicidade celular dependente de anticorpos melhor, direcionada para as células tumorais. Ofatumumabe é o único anticorpo contra CD20 aprovado pela FDA como monoterapia para a recaída da doença, embora raramente seja utilizado nesta condição. Os três anticorpos contra o CD20 são aprovados pela FDA em combinação com quimioterapia.

## Quimioimunoterapia

Uma descoberta clínica sentinela para os pacientes com LLC foi a identificação de que a terapia combinada com rituximabe (e posteriormente outros anticorpos contra CD20) e agentes quimioterápicos utilizados na LLC produziu uma sinergia, com mais altas taxas de resposta completa (30 a 70%) e de resposta em geral (90 a 95%) inicialmente, em comparação aos controles históricos com tratamento de combinação de quimioterapia isoladamente. Um estudo de fase III randomizado subsequente, que combinou rituximabe com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) *versus* fludarabina e ciclofosfamida isoladamente, demonstrou melhoras significativas da resposta, da resposta completa, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida em geral com a quimioimunoterapia *versus* quimioterapia de combinação isoladamente. A toxicidade de FCR *versus* quimioterapia isoladamente não foi diferente, exceto pela neutropenia tardia mais frequente e pelas reações à infusão. O acompanhamento estendido deste estudo de fase III e de estudos de fase II mais iniciais demonstrou o maior benefício em pacientes com *IGHV* mutado, nos quais a taxa de sobrevida livre de progressão aos 13 anos foi superior a 50%, sugerindo o potencial de cura neste subconjunto de pacientes. Em contrapartida, todos os pacientes com *IGHV* não mutado virtualmente apresentaram recaída neste momento. Um estudo de fase III subsequente, que comparou FCR à bendamustina e rituximabe (BR), não demonstrou diferença na taxa de mortalidade precoce e demonstrou a sobrevida livre de progressão inferior do último esquema. Mais importante, o platô na sobrevida livre de progressão observado com FCR não foi

observado com BR. Para os pacientes mais jovens com doença com *IGHV* mutado, isto estabelece FCR como um tratamento padrão, desde que os indivíduos desejem aceitar os efeitos colaterais a longo prazo de FCR, incluindo a imunossupressão, as malignidades secundárias e a neoplasia mieloide relacionada ao tratamento. A última ocorre em 3 a 10% dos pacientes e, virtualmente, é sempre inevitavelmente fatal, independentemente da intervenção (incluindo transplante de células-tronco). Em paralelo ao esquema com FCR, foram realizados estudos clínicos de fase III de ofatumumabe ou obinutuzumabe combinados com clorambucila *versus* clorambucila isoladamente em pacientes com LLC idosos ou naqueles com comorbidades significativas. O estudo de ofatumumabe mais clorambucila demonstrou melhora das taxas de resposta, resposta completa e sobrevida livre de progressão, enquanto o estudo de obinutuzumabe mais clorambucila demonstrou melhoras de todos os *endpoints*, incluindo a sobrevida geral. O estudo de obinutuzumabe mais clorambucila também incluiu um grupo de rituximabe mais clorambucila e demonstrou sobrevida livre de progressão superior em face desta quimioimunoterapia de controle alternativa. Com base nesses estudos clínicos randomizados e nos custos relativamente semelhantes dos três anticorpos contra CD20, obinutuzumabe mais clorambucila é a quimioimunoterapia combinada mais comumente utilizada em pacientes idosos e frágeis.

## Inibidores da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)

Outro ponto proximal relevante na sinalização de BCR é a quinase lipídica PI3-quinase do tipo Ia. Inibidores específicos da isoforma da PI3-quinase apresentam a vantagem de serem mais específicos para os subtipos de células no corpo e, assim, intensificam o índice terapêutico, em comparação aos pan-inibidores. O idelalisibe foi o primeiro inibidor de PI3-quinase específico para a isoforma δ introduzido em estudos clínicos para malignidades hematológicas; foram observadas redução acentuada e precoce dos linfonodos e do baço, com linfocitose sanguínea concomitante, que na maioria dos pacientes não desaparece, levando a uma resposta geral da doença de 20 a 30%, mas com sobrevida livre de progressão prolongada em 80 a 90% dos indivíduos. Entre todos os pacientes com LLC que foram fortemente tratados, a sobrevida livre de progressão mediana foi de aproximadamente 18 meses. As toxicidades iniciais observadas com idelalisibe incluíram infecções e elevações das provas de função hepática (AST, ALT) relacionadas ao fármaco em uma pequena minoria dos pacientes, enquanto frequência progressivamente crescente de diarreia com achados histopatológicos semelhantes aos da colite ulcerativa, erupção cutânea e pneumonite se tornaram evidentes por mais de 9 a 12 meses nos pacientes que permaneceram com a medicação de maneira contínua. De modo geral, as anormalidades na função hepática iniciais são tratáveis com a cessação temporária do fármaco e seu reinício em doses mais baixas. Por outro lado, a ocorrência tardia de colite, erupção cutânea e pneumonite é, com frequência, potencialmente fatal e pode exigir a administração prolongada de esteroides para tratar efetivamente os pacientes, até mesmo quando idelalisibe é interrompido permanentemente. Um estudo de fase III randomizado de idelalisibe mais rituximabe *versus* rituximabe isoladamente em pacientes com recaída de LLC de alto risco demonstrou uma taxa mais alta de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida em geral, levando à aprovação, pela FDA, desta combinação para a LLC com recaída e refratária.[A6] Entretanto, a aplicação de idelalisibe em pacientes com LLC e linfoma não Hodgkin de grau baixo em estágio inicial foi associada a aumento dos efeitos adversos hepáticos, pulmonares e cutâneos, bem como de infecções, motivando a cessação desses estudos clínicos. Em modelos em camundongos de PI3-quinase específica para a isoforma δ, também é observada uma colite autoimune semelhante, que se acredita ser consequente à diminuição da atividade de linfócitos T regulatórios. A aplicação de idelalisibe, portanto, é limitada a alguns pacientes com recaída de LLC, para os quais ibrutinibe é contraindicado, tais como aqueles com diátese hemorrágica séria ou intolerância a ibrutinibe.

## Inibidores de BCL2

A proteína BCL2 é superexpressada na LLC e é crítico proteger as células cancerosas e normais contra a apoptose, por meio da ligação e da inibição das proteínas do domínio BH3 pró-apoptótico. O venetoclax é o primeiro inibidor específico para BCL2 biodisponível pela via oral, que impede a interação de BCL2 com proteínas do domínio BH3. Estudos clínicos iniciais com venetoclax na LLC com recaída e refratária demonstraram alta taxa de resposta (80 a 90%), que com frequência persistiu por mais de 2 anos.[A7] Em um subconjunto desses pacientes tratados inicialmente, foram observadas respostas completas negativas para a doença residual mínima.[13] O principal efeito colateral de risco à vida de venetoclax é a síndrome de lise tumoral (SLT) hiperaguda (Capítulo 169), que pode ser fatal até mesmo quando adequadamente reconhecida e tratada. Esta observação motivou duas abordagens que atualmente são utilizadas para iniciar o venetoclax na prática: um aumento lento da dose ao longo de 3 a 4 semanas, com a cuidadosa observação em relação à SLT ou como parte de uma abordagem sequencial, na qual a citorredução precoce é alcançada com outras terapias para a LLC ativa, seguida pela adição de venetoclax posteriormente. Essas abordagens melhoraram a segurança do venetoclax. Outros efeitos colaterais observados com venetoclax incluem neutropenia, náuseas, vômito e diarreia, que em geral pode ser tratada clinicamente. Estudos clínicos que compararam venetoclax junto com rituximabe *versus* bendamustina mais rituximabe (BR) em pacientes com recaída de LLC demonstraram melhora da resposta, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida em geral, que provavelmente resultará em aplicação mais ampla de BR na recaída da LLC.[A8] Esforços de pesquisas atuais estão combinando inibidores de BTK, terapia com anticorpos contra CD20 e venetoclax em conjunto, e têm sido observadas altas da resposta global (100%) e resposta completa (50%). Por exemplo, a combinação de venetoclax com ibrutinibe também é efetiva como terapia de primeira linha para pacientes idosos e de alto risco.[13b] O venetoclax também é melhor que a clorambucila quando cada um deles é adicionado ao obinutuzumabe em pacientes com LLC não tratada previamente[A8b] ou LLC e outras condições coexistentes.[A8c] Além disso, outros estudos demonstraram respostas inferiores (60 a 70%), que são menos duradouras (sobrevida livre de progressão mediana, 20 meses) na doença com LLC resistente a ibrutinibe. Contudo, a disponibilidade para o salvamento da maior parte dos pacientes com venetoclax proporciona uma terapia de ponte para aqueles elegíveis para o transplante de células-tronco alogênico ou terapias celulares alternativas (ver adiante).

## Terapia celular

A introdução de múltiplas novas terapias efetivas para a LLC de alto risco, juntamente com a introdução da terapia com linfócitos (células) T com receptores de antígenos quiméricos (CAR)[14] alterou o papel dos transplantes autólogo e alogênico de células-tronco na LLC. Em geral, o transplante autólogo deixou de ser utilizado na LLC, em virtude da ausência de potencial curativo e do risco de neoplasia mieloide relacionada ao tratamento a longo prazo, que pode ser superior a 10 a 15% com o acompanhamento prolongado. A otimização do transplante alogênico de células-tronco de intensidade reduzida (Capítulo 168) ao longo da última década reduziu a taxa de mortalidade desta terapia em 1 ano para 10 a 20%, dependendo da compatibilidade do doador e também do tratamento anterior do receptor e das morbidades. Entretanto, a doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) crônica permanece bastante problemática com esta abordagem, e aproximadamente 40% dos sobreviventes em 1 ano apresentam morbidade clínica significativa e mortalidade posterior por este motivo. O sucesso de ibrutinibe em muitos pacientes com LLC com recaída e em virtualmente todos os pacientes de alto risco[A9] e a capacidade de salvar os pacientes com venetoclax ou outras terapias motivaram o adiamento do transplante alogênico, à semelhança do que foi observado na década que se seguiu à implementação integral de imatinibe na LMC.[15] Embora a terapia com células T CAR autólogas geneticamente modificadas na LLC inicialmente tenha demonstrado uma atividade modesta, a aplicação de diferentes construtos de células T CAR, e também a coadministração com terapias

como o ibrutinibe, que melhoram a geração destas células e a sua função *in vivo*, aumentou muito o entusiasmo a respeito desta abordagem de tratamento em estudos clínicos. Ao contrário do transplante alogênico de células-tronco, as células T CAR não apresentam o risco de DEVH, mas podem levar a síndrome de liberação de citocinas potencialmente fatal, complicações neurológicas e imunodeficiência tardia, em virtude da depleção completa dos linfócitos B. Além disso, ainda não está claro se esta abordagem representará uma opção curativa para a LLC, enquanto o transplante de células-tronco apresenta este potencial.

### Tricoleucemia (leucemia de células pilosas)

Para os pacientes com mutações condutoras BRAF V600E de ganho de função, o inibidor de BRAF, vemurafenibe, em uma dose baixa de 240 mg 2 vezes/dia (muito inferior à dose administrada para pacientes com melanoma) é bastante efetiva, com taxas de resposta de 99%. Para outros pacientes, a combinação de cladribina seguida por rituximabe consegue proporcionar uma resposta completa em 97% dos pacientes.[16]

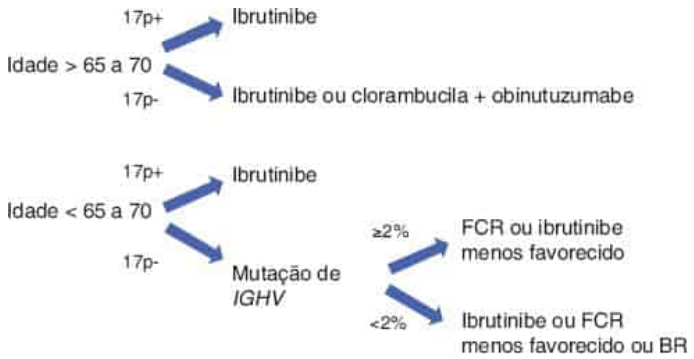


**FIGURA 174.2 Guia para o tratamento inicial da leucemia linfocítica crônica.** BR = bendamustina e rituximabe; FCR = fludarabina, rituximabe e ciclofosfamida.

| Tabela 174.4 | Terapias utilizadas na leucemia linfocítica crônica. |
|---|---|
| **TERAPIA** | **MECANISMO DE AÇÃO** |
| **QUIMIOTERAPIA** | |
| Clorambucila | Alquilante/lesão do DNA |
| Ciclofosfamida | Alquilante/lesão do DNA |
| Bendamustina | Lesão do DNA |
| Fludarabina | Inibição de *splicing* |
| **TERAPIAS BIOLÓGICAS** | |
| Corticosteroides | Efeito no microambiente e ativação de receptores esteroidais |
| Rituximabe | Anticorpo direcionado para CD20 com CDA, CDC e morte direta |
| Ofatumumabe | Anticorpo direcionado para CD20 com CDA, CDC e morte direta |
| Obinutuzumabe | Anticorpo direcionado para CD20 com intensificação da CDA e morte direta |

| | |
|---|---|
| Alentuzumabe | Anticorpo direcionado para CD52 com CDA, CDC e morte direta |
| Lenalidomida | Ativação imune e efeito no microambiente |
| **TERAPIAS COM ALVO MOLECULAR** | |
| Ibrutinibe | Inibição irreversível da tirosinoquinase de Bruton |
| Acalabrutinibe | Inibição irreversível da tirosinoquinase de Bruton |
| Idelalisibe | Inibição reversível do fosfoinositídeo 3-quinase 8 |
| Duvelisibe | Inibição da fosfotidil-3-quinase delta |
| Venetoclax | Inibição da função de BCL2 |

CDA = citotoxicidade dependente de anticorpos, mediada por células; CDC = citotoxicidade dependente do complemento.

## Considerações finais

É muito provável que os médicos atendam pacientes com LLC. As suas muitas complicações mimetizam outros diagnósticos comumente observados na população idosa. A melhora da nossa compreensão sobre a origem e a patogênese da LLC levou diretamente a estratégias de tratamento melhores, que são empregadas atualmente.

A1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl Med*. 2013;369:32-42.

A2. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-2528.

A2b. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-443.

A2c. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133:2031-2042.

A2d. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATETN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-1291.

A3. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl Med*. 2016;374:323-332.

A4. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303-309.

A5. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl Med*. 2014;370:1101-1110.

A6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl Med*. 2014;370:997-1007.

A7. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl Med*. 2016;374:311-322.

A8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107-1120.

A8b. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results

from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1188-1200.

A8c. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with cll and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225-2236.

A9. Brown JR, Hillmen P, O'Bren S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32:83-91.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mansouri L, Wierzbinska JA, Plass C, et al. Epigenetic deregulation in chronic lymphocytic leukemia: clinical and biological impact. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:1-11.

1b. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11. [Epub ahead of print.]

2. Condoluci A, Rossi D. Genetic mutations in chronic lymphocytic leukemia: impact on clinical treatment. *Expert Rev Hematol*. 2019;12:89-98.

3. Mpakou VE, Ioannidou HD, Konsta E, et al. Quantitative and qualitative analysis of regulatory T cells in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2017;60:74-81.

4. Taylor J, Ziao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood*. 2017;130:410-423.

5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131: 2745-2760.

6. Mato A, Nabhan C, Kay NE, et al. Prognostic testing patterns and outcomes of chronic lymphocytic leukemia patients stratified by fluorescence in situ hybridization/cytogenetics: a real-world clinical experience in the connect CLL registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:114-124.

7. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92:946-965.

8. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391:1524-1537.

9. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, et al. NCCN guidelines insights: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15: 293-311.

10. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131:379-386.

11. Pettijohn EM, Ma S. Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:20-28.

11b. Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:460-473.

11c. Bartoli L, Ferracane E, Trippoli S, et al. First-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: analysis of 7 trials based on the restricted mean survival time. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;59:322-327.

12. Woyach JA, et al. BTKC481S-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35:1437-1443.

12b. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood.* 2020;135:1204-1213.

13. Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate endpoint in CLL. *Blood*. 2018;131:955-962.
13b. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380:2095-2103.
14. Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med*. 2018;24:563-571.
15. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood*. 2018;132:31-39.
16. Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the therapy in hairy cell leukemia: systematic review and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:392-399.

**e-Tabela 174.1** Taxas de sucesso relatadas do tratamento de leucemia linfocítica crônica

| TRATAMENTO | SOBREVIDA SEM PROGRESSÃO DA DOENÇA | SOBREVIDA GLOBAL |
|---|---|---|
| PACIENTES PREVIAMENTE NÃO TRATADOS | | |
| Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe | 50% em 57 meses | 50% em 12,7 anos |
| Bendamustina e rituximabe | 50% em 42 meses | 92% em 3 anos |
| ChlorambucIla e obinutuzumabe | 50% em 29 meses | não disponível |
| Acalabrutinibe | 82% em 30 meses | 94% em 30 meses |
| Acalabrutinibe e obinutuzumabe | 90% em 30 meses | 95% em 30 meses |
| Venetoclax e obinutuzumabe | 88% em 24 meses | 92% em 24 meses |
| Ibrutinib | 70% em 5 anos | 83% em 5 anos |
| DOENÇA RECIDIVADA OU REFRATÁRIA | | |
| Ibrutinibe | 50% em 52 meses | 55% em 7 anos |
| Acalabrutinibe | 62% em 45 meses > | 90% em 16 meses |
| Venetoclax | 50% em 25 meses | 84% em 24 meses |
| Venetoclax e rituximabe | 85% em 24 meses | 92% em 24 meses |

Adaptado de Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2020;383:460-473.

**Qual das seguintes *não* é considerada uma complicação da leucemia linfocítica crônica (LLC):**

- A. Infecção por herpes-vírus.
- B. Envolvimento do sistema nervoso central (SNC).
- C. Anemia hemolítica autoimune.
- D. Câncer espinocelular da pele
- E. Carcinoma colorretal.

Concluir questão

**Qual dos seguintes é considerado um indicador de prognóstico desfavorável na LLC?**

- A. Idade avançada.
- B. Doença disseminada ao diagnóstico.
- C. Achado anterior de aumento da contagem de células B monoclonais.
- D. Doença com IGHV (sequência variável da cadeia pesada de imunoglobulina) mutada.
- E. Hepatoesplenomegalia e linfadenopatia.

Concluir questão

**Qual das seguintes, por si só, não deve ser considerada uma indicação para iniciar a terapia direcionada para a LLC:**

- A. Aumento da frequência de infecções.
- B. Sudorese noturna e perda de peso.
- C. Anemia e trombocitopenia.
- D. Esplenomegalia.
- E. Linfadenopatia progressiva.

Concluir questão

175

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

JERALD RADICH

## DEFINIÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença das células-tronco hematopoéticas, causada pela translocação recíproca de sequências de genes do gene da *breakpoint cluster region* (*BCR*) no cromossomo 22 com as sequências de tirosinoquinase do gene Abelson (*ABL*) no cromossomo 9. No nível citogenético, isto resulta em um cromossomo 9 alongado e um cromossomo 22 encurtado, o último conhecido como cromossomo Filadélfia (Ph). A proteína de fusão quimérica única, *BCR-ABL*, é uma tirosinoquinase constitutivamente ativa, que direciona a patogênese da doença. Portanto, a *BCR-ABL* representa o alvo para a terapia com inibidor de tirosinoquinase (TKI), bem como a medida direta da carga da doença. Como será comentado adiante, pode haver casos de LMC "Ph-", nos quais o cromossomo Ph não é detectado, mas outros métodos (hibridização *in situ* fluorescente [FISH], reação em cadeia da polimerase [PCR]) conseguem detectar a *BCR-ABL* quimérica. Não existe LMC *BCR-ABL*-negativa, e doenças como a LMC "atípica" e a leucemia neutrofílica crônica apresentam características genéticas distintas, que as identificam como entidades de doença únicas (brevemente discutidas a seguir).

A LMC é categorizada em fases diferentes (fases crônica, acelerada e blástica) com base em contagens de blastos da medula óssea e do sangue periférico, anormalidades citogenéticas adicionais além do cromossomo Ph e características clínicas como febre. Existem diversos esquemas de classificação, incluindo aqueles propostos pela European Leukemia Network (ELN) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A principal diferença entre as classificações da ELN e da OMS é a definição da fase acelerada e da fase blástica: a ELN define a fase acelerada como as contagens de blastos periféricos e da medula óssea de no mínimo 15% até menos de 30%, e a fase blástica como as contagens de blastos iguais ou superiores a 30%, enquanto, na classificação da OMS, estes valores são de no mínimo 10 a 20% e iguais ou superiores a 20%, respectivamente. Digno de nota, os critérios da OMS raramente são utilizados na prática clínica ou em estudos clínicos. Mais de 75% dos casos de LMC nas regiões em desenvolvimento do mundo são diagnosticados na fase crônica, enquanto a proporção de casos de doença na fase avançada (acelerada e blástica) é mais alta no mundo em desenvolvimento. A LMC na fase crônica não tratada inevitavelmente progredirá até a fase avançada em um período médio de aproximadamente 3 a 5 anos, e quando a doença alcança a crise blástica, a história natural é de sobrevida inferior a 1 ano.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência de LMC é razoavelmente uniforme em todo o mundo, afetando aproximadamente 1 a 1,5 por 100.000 da população adulta a cada ano.[1] No mundo industrializado ocidental, a LMC representa aproximadamente 15% de todas as leucemias em adultos e menos de 5% de todas as leucemias infantis, com idade mediana ao início de aproximadamente 65 anos. A idade mediana parece ser mais precoce no mundo em desenvolvimento. Como resultado do sucesso espetacular da terapia com TKI (ver a seguir), a prevalência da LMC está aumentando de modo estável, pois a duração média da doença foi significativamente prolongada.

Não existem "famílias de LMC" descritas. O principal fator de risco para a LMC é a exposição à radiação, em particular nos sobreviventes japoneses das explosões das bombas atômicas na Segunda Guerra Mundial. Ainda que sequências do *ABL* sejam encontradas no retrovírus da leucemia em murinos de Abelson, nenhum agente infeccioso foi descrito para a LMC em humanos.

## BIOPATOLOGIA

O cromossomo Ph é uma anormalidade citogenética adquirida que é encontrada em todas as células leucêmicas da linhagem mieloide e em alguns linfócitos B e T em pacientes com LMC. Ele é formado como um resultado da translocação recíproca do material genético dos cromossomos 9 e 22, expressa como t(9;22)(q34;q11) (Figura 175.1). O cromossomo Ph é encontrado em mais de 90% dos pacientes com LMC, enquanto aproximadamente 5% dos casos apresentam translocações que envolvem os cromossomos 9, 22 e também outros. Os 5% dos pacientes remanescentes com características clínicas e hematológicas consistentes com LMC apresentam cromossomo Ph indetectável, mas a *BCR-ABL* pode ser detectada por meio da FISH (que detecta a fusão do DNA) ou por meio de reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa (RT-PCR), que detecta o mRNA quimérico.

Existem três possíveis pontos de quebra no gene *BCR*, incluindo quebras na região do *major breaking point* (M-BCR) no íntron entre os éxons e13 e e14 ou no íntron entre os éxons e14 e e15.[2] Estes pontos de quebra são responsáveis por mais de 95% dos casos de LMC. O ponto de quebra no gene *ABL* é variado e pode ocorrer amplamente *upstream* do éxon a2. Portanto, os dois possíveis pontos de quebra comuns do *BCR*, que se fundem com o ponto de quebra do *ABL*, podem produzir dois genes *BCR-ABL* quiméricos discretamente diferentes, que produzem um e13a2 mais longo ou uma transcrição e14a2 discretamente menor. Ambas as transcrições são traduzidas em uma tirosinoquinase de BCR-ABL de 210 kDa ($p210^{BCR-ABL}$), que apresenta atividade de tirosinoquinase muito intensificada, em comparação à proteína ABL normal. Na LMC, raramente o ponto de quebra do *BCR* ocorre 5′ do ponto de quebra comum entre os éxons e1 e e2, em uma área designada *minor breaking point* (μ-bcr). Esta produz o mRNA e1a2, originando um gene de fusão de *BCR-ABL* menor ($p190^{BCR-ABL}$). Curiosamente, muito embora esta alteração genética seja incomum na LMC, ela é responsável por quase 50% dos casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromossomo Ph-positiva.

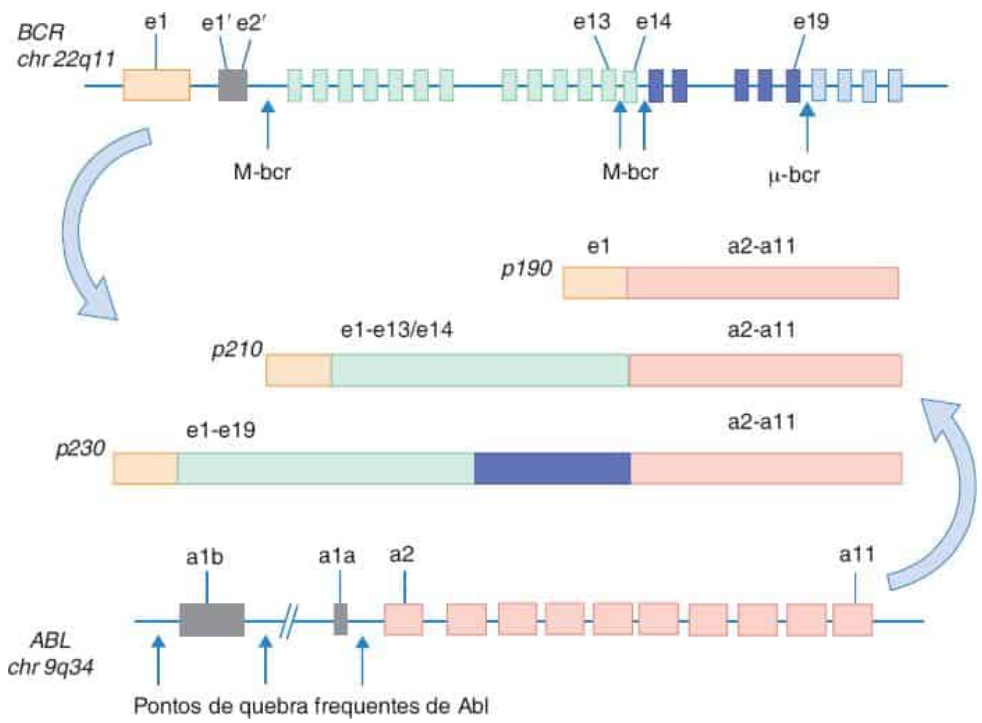


**FIGURA 175.1 Pontos de quebra (interrupção) dos genes *BCR* e *ABL*.** O gene *BCR* (do cromossomo 22) contém três regiões de ponto de quebra (interrupção) primárias (indicadas como *major breaking point* [*M-bcr*]; *minor breakpoint cluster* [*m-bcr*]; e *micro breakpoint cluster* [μ-*bcr*]). O rearranjo genético no local do *M-bcr* resulta em uma de duas proteínas de fusão p210, compostas por éxons 1 a 13 ou éxons 1 a 14 do *BCR* (laranja e verde) fundidos aos éxons 2 a 11 do *ABL* (rosa). O rearranjo genético no local do *m-bcr* resulta na proteína de fusão p190 composta pelo éxon 1 (e1) do *BCR* (laranja) fundido aos éxons 2 a 11 (a2 a a11) do *ABL* (rosa). O rearranjo genético no local do μ-*bcr* resulta na proteína de fusão p230, composta pelos éxons 1 a 19 do *BCR* (laranja, verde e roxo) fundidos aos éxons 2 a 11 do *ABL* (rosa). O e1' e o e2' do *BCR* estão incluídos no gene da fusão, mas eventos de junção resultam na perda do RNA da transcrição de *BCR-ABL*. As transcrições da fusão podem incluir, adicionalmente, os éxons 1a ou 1a/1b do *ABL* com os éxons 2 a 11, dependendo da região do ponto de quebra do *ABL*. Fora de escala.

Muito raramente, um ponto de quebra no chamado *micro breaking point* (m-bcr) resulta em mRNA quimérico e19a2 e proteína BCR-ABL maior, de 230 kDa ($p230^{BCR-ABL}$). Esta lesão molecular aparenta estar associada à rara leucemia neutrofílica crônica cromossomo Ph-positiva.

A proteína ABL normal é uma tirosinoquinase não receptora, com papéis importantes na transdução de sinais e na regulação do crescimento celular. A proteína ABL normal migra entre o citoplasma e o núcleo. A proteína BCR-ABL quimérica, entretanto, está associada à membrana citoplasmática e é constitutivamente ativa com um aumento da atividade de quinase, causando a ativação de diversas vias de transdução de sinais, incluindo MYC, RAS, STAT, JUN e fosfatidilinositol-3 quinase. Ao contrário de muitos modelos de carcinogênese com múltiplos eventos (*multihit*), a lesão *BCR-ABL* única, assim, parece influenciar o ciclo celular, a diferenciação e a apoptose, causando instabilidade genética do DNA e atenuação da resposta de lesão do DNA. Em modelos murinos, a *BCR-ABL* pode causar doenças mieloproliferativas semelhantes à LMC em humanos, ainda que a fase crônica tenha sido de difícil estimulação, até que os recentes modelos murinos geneticamente modificados sofisticados acoplaram a *BCR-ABL* induzível à mistura genética do transpóson da "Bela Adormecida". Estudos *in vitro* sugerem que a expressão de *BCR-ABL* possibilita que as

células se tornem independentes de citocinas, protegendo as células das respostas apoptóticas à lesão do DNA e aumentando a adesão das células hematopoéticas às proteínas da matriz extracelular.

A progressão para a fase avançada inevitavelmente ocorrerá em todos os casos que não são tratados com TKI ou transplante alogênico, e a doença na fase avançada não é curável sem um transplante (até mesmo na era dos TKI). A progressão está associada a bloqueio adicional na diferenciação, com a morte decorrente da ocasional ausência de plaquetas normais (sangramento) ou leucócitos (infecção). As contagens de blastos aumentam, e novas anormalidades citogenéticas se acumulam. As alterações citogenéticas mais comuns na progressão são um cromossomo Ph adicional, trissomia do cromossomo 8, isocromo i(17q) e trissomia do cromossomo 19. A caracterização da expressão de genes sugere que o volume das alterações genéticas que acionam a progressão ocorre em virtude da transição da fase crônica para a acelerada, com alterações genéticas relativamente menores ocorrendo a partir da fase acelerada para a fase blástica. De acordo com a natureza da origem das células-tronco da LMC, em aproximadamente 25% dos casos na fase blástica, a expansão predominante de blastos é na linhagem linfoide, não mieloide.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes (> 90%) se apresenta na fase crônica, com frequência diagnosticada incidentalmente durante exames e hemogramas de rotina. Os sinais/sintomas, quando existem, incluem habitualmente fadiga e desconforto abdominal em virtude da esplenomegalia. As manifestações sistêmicas mais extremas de perda de peso, dor óssea, febre e sudorese noturna, estão mais comumente associadas ao avanço da doença. Isto é relevante para a prática clínica, porque ainda que os TKI utilizados para o tratamento da LMC (discutidos adiante) em geral sejam bem tolerados, a adesão no início do tratamento pode ser desafiadora, uma vez que as medicações podem fazer com que os pacientes se sintam piores do que se sentiam antes de serem diagnosticados.

## DIAGNÓSTICO

Os pacientes em geral apresentam leucocitose, com frequência acompanhada por trombocitose e anemia (Figura 175.2). Basofilia e eosinofilia são comuns. Se não houver outra explicação óbvia para a leucocitose, o diagnóstico de LMC pode ser aventado.[3]

Na LMC, o alvo do diagnóstico e do monitoramento é o gene *BCR-ABL* quimérico, seja no nível do cromossomo (citogenética de metáfase), no nível do DNA (FISH), ou por meio de um transcrito do mRNA quimérico (RT-PCR).

### Investigação diagnóstica

A investigação diagnóstica, quando existe suspeita de LMC, é razoavelmente direta, e a meta é estabelecer o diagnóstico e a fase da doença. Um aspirado de medula óssea deve ser avaliado, no mínimo, em relação à morfologia (para determinar a contagem de blastos) e à citogenética (para pesquisa do cromossomo Ph e de outras anormalidades citogenéticas que classificariam o paciente na fase avançada). A FISH pode ser utilizada se o exame citogenético falhar e pode ser realizada no sangue periférico, se necessário. A análise da medula óssea ou do sangue periférico por RT-PCR pode ser útil para definir um “valor basal” para o posterior monitoramento da doença durante a terapia, mas não é exigido. A RT-PCR do sangue periférico para pesquisa de *BCR-ABL* consegue estabelecer o diagnóstico, mas o estadiamento não pode ser realizado sem o exame diagnóstico inicial da medula óssea.

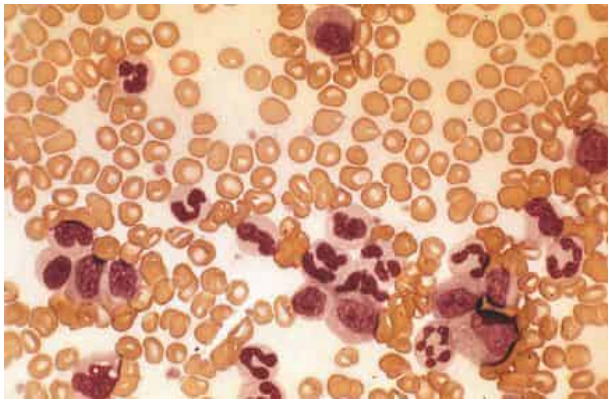

**FIGURA 175.2 Leucemia mieloide crônica, fase crônica.** O esfregaço de sangue periférico mostra leucocitose com representantes de todo o espectro de diferenciação dos leucócitos, desde mieloblastos até neutrófilos maduros. (Cortesia do Dr. Andrew Schafer.)

## Monitoramento da doença

Muitos estudos demonstraram que o monitoramento quantitativo da transcrição mutante de *BCR-ABL* no sangue periférico por meio de RT-PCR é medida sensível e confiável da carga da doença e está correlacionada aos desfechos em curto e a longo prazos, conforme discutido adiante. Em virtude da excelente sensibilidade da análise da *BCR-ABL* (com um limite de detecção estimado de 1 célula de LMC em $10^5$ células normais), o exame do sangue periférico é o fundamento do *monitoramento* da eficácia do tratamento nas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN; www.NCCN.org) e da ELN (www.leukemia-net.org). De fato, a testagem PCR quantitativa da transcrição de *BCR-ABL* é recomendada como único exame de monitoramento necessário durante a terapia. Os acompanhamentos com aspirados da medula óssea e citogenética são reservados para os pacientes que não atingem os marcos do tratamento ou apresentam recaída durante a terapia (ver adiante).

## Critérios de resposta

Diversas medidas da resposta ao tratamento na LMC estão integradas nas diretrizes da NCCN e da ELN.

1. *Resposta hematológica completa (RHC).* Consiste na normalização dos hemogramas de sangue periférico, e ocorre em mais de 90% dos pacientes 3 meses após o início da terapia com TKI.
2. *Resposta citogenética.* Esta é baseada no número de cromossomos Ph encontrados em um preparo da metáfase de no mínimo 20 células. Uma resposta citogenética importante ocorre quando 0 a 35% das metáfases são positivas para cromossomos Ph. Uma resposta citogenética completa (RCiC) ocorre quando nenhum cromossomo Ph é observado. A RCiC está fortemente correlacionada a uma alta sobrevida em geral. Tanto a ELN quanto a NCCN possibilitam o monitoramento apenas com *BCR-ABL* do sangue periférico, e um valor de 1% de carga alélica de *BCR-ABL* está correlacionado à RCiC.
3. *Resposta molecular.* Esta mede a *BCR-ABL* no sangue periférico como uma razão com um gene de controle (do tipo selvagem) (*BCR, ABL*, ou *GUSB*, dependendo do laboratório de referência), configurada para uma escala internacional (EI).[4] Uma redução de 3 log (EI de 0,1%) é denominada resposta molecular maior (RMM) e está correlacionada a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida em geral (SG) superiores, em comparação aos pacientes com uma resposta inferior. Respostas mais profundas são baseadas na redução logarítmica na carga de BCR-ABL (p. ex., MR4 representa uma redução de 4 log a partir do valor basal). O uso dos termos BCR-ABL "indetectável" e "negativa" é desencorajado, tendo em vista que a ausência de BCR-ABL pode ser decorrente de baixa carga real da doença ou de desempenho laboratorial inadequado.

# TRATAMENTO

Antes da aprovação pela FDA do imatinibe em 2001, a única abordagem curativa para a LMC era o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (Capítulo 168). A introdução dos TKI provocou uma reviravolta na estratégia terapêutica na LMC (Figura 175.3). O transplante atualmente está relegado ao raro paciente na fase crônica que é resistente ou intolerante a todos os TKI disponíveis.[4c] Os TKI têm tanto sucesso que a expectativa de vida média de um paciente com LMC em frase crônica recentemente diagnosticado se aproxima muito daquela da população geral com idade correspondente.

## Opções de terapia de linha de frente para a LMC em fase crônica

Existem três TKI aprovados pela FDA para a LMC em fase crônica recentemente diagnosticada, o TKI "de primeira geração" imatinibe e dois agentes "de segunda geração", dasatinibe e nilotinibe (Tabela 175.1). Todos atuam por meio da ligação competitiva à bolsa de ligação à adenosina trifosfato (ATP) de *BCR-ABL*, deste modo bloqueando a passagem do fosfato para outras proteínas efetoras de sinalização *downstream*. Além disso, cada TKI apresenta um padrão único de inibição da quinase indesejável, que provavelmente explica as diferentes toxicidades dos agentes.[5] O imatinibe obteve aprovação por meio do estrondoso sucesso do estudo clínico International Randomized Study of Interferon (IRIS), que comparou a citarabina com STI571 (imatinibe), o qual foi encerrado antecipadamente em virtude da dramática eficácia a curto prazo de imatinibe em comparação ao grupo de controle. Em 12 meses, 67% dos pacientes com imatinibe alcançaram RCiC, em comparação a 7% no grupo de controle. Após mais de uma década de acompanhamento, a taxa cumulativa de RCiC ao término do estudo clínico era de 83%, e a ausência estimada da evolução até a doença progressiva e a SG foram de 92 e 83%, respectivamente.[A1] Além disso, quase 50% dos pacientes com RCiC obtiveram RMM, a qual, conforme observado anteriormente, comprovou ser um limiar da carga da doença, no qual a resistência e a recaída são muito incomuns.

Entretanto, os estudos de acompanhamento a longo prazo demonstraram que mais de 40% dos pacientes no IRIS foram retirados da terapia com imatinibe. Estas falhas de imatinibe puderam ser razoavelmente divididas em terços: resistência primária ao TKI, intolerância e resistência/progressão após uma resposta inicial. Portanto, houve um incentivo substancial para o desenvolvimento de outros TKI que pudessem ser mais bem tolerados e mais eficazes. Estes TKI rapidamente foram agregados às estratégias de resgate para os pacientes intolerantes ou resistentes a imatinibe (ver adiante) e, depois, foram transferidos para testes em estudos de fase 3. Nilotinibe foi "criado racionalmente" para apresentar ligação maior ao ATP com base na estrutura cristalográfica de imatinibe. O outro TKI, dasatinibe, foi desenvolvido como um inibidor de SRC, mas foi constatado que promove potente inibição de BCR-ABL. Estudos clínicos de fase 3 que compararam nilotinibe a imatinibe e que compararam dasatinibe a imatinibe apresentaram uma consistência notável nos achados (Tabela 175.2).[A2-A5,A6,A6b] Primeiro, os TKI de segunda geração produzem respostas a curto prazo superiores, conforme medidas pela taxa de RCiC e RMM em 12 meses de terapia. Além disso, os TKI de segunda geração produzem uma proporção mais alta de respostas moleculares "profundas" (que influenciam o potencial de descontinuação do TKI, conforme discutido posteriormente). A transformação até a doença em fase avançada foi menos frequente com nilotinibe ou dasatinibe. Entretanto, surpreendentemente, a sobrevida a longo prazo não foi significativamente diferente entre imatinibe e os TKI de segunda geração. Não está claro se isto é somente um artefato estatístico do tamanho do estudo clínico (todos tiveram poder para detectar diferenças nas respostas em 12 meses, não a sobrevida a longo prazo), ou se os tratamentos de fato são curiosa e semelhantemente efetivos, apesar das diferenças a curto prazo que, *a priori*, parecem ter consequências a longo prazo.

Diversos estudos clínicos também compararam a dose padrão (400 mg/dia) à dose alta (600 a 800 mg/dia) de imatinibe.[A7] Esses estudos demonstram consistentemente que a dose alta de

imatinibe pode produzir desfechos em curto e longo prazos semelhantes aos desfechos em curto e longo prazos dos TKI de segunda geração. Entretanto, a capacidade de tolerar as doses mais altas de imatinibe torna essa opção difícil, de modo que tanto ELN quanto NCCN desencorajam o uso de dose alta de imatinibe como terapia inicial em casos em fase crônica recentemente diagnosticados.

## Toxicidades dos TKI

O efeito colateral comum dos TKI é a mielossupressão, que é menos problemática com imatinibe do que com os TKI de segunda geração (com citopenias de grau 3 ou 4 ocorrendo em aproximadamente 10% *versus* mais de 20% para imatinibe e os TKI de segunda geração, respectivamente). Além disso, cada TKI apresenta um perfil de efeitos colaterais único (Tabela 175.1).[6] Os TKI tendem a apresentar "tolerância cruzada", no sentido em que, se um paciente precisar alterar o TKI em virtude de um efeito colateral específico, é improvável que a mesma complicação seja encontrada com outro TKI. A fadiga crônica (correlacionada principalmente com dor musculoesquelética e cãibras musculares) é especialmente problemática para os usuários de imatinibe e é o efeito colateral que mais afeta a qualidade de vida, ainda que a retenção de líquido também seja um problema. A efusão pleural é um evento adverso para o dasatinibe e pode ser observada em aproximadamente 20% dos pacientes (ao contrário de a 1% com imatinibe). Além disso, hipertensão arterial pulmonar reversível é um efeito colateral raro (aproximadamente 5%), porém sério, com dasatinibe. Na bula do nilotinibe existe uma advertência sobre prolongamento do intervalo QT e aumento do risco de doença oclusiva arterial periférica. Ponatinibe apresenta uma forte associação com hipertensão e existe uma advertência na bula sobre hepatotoxicidade e da oclusão vascular. De fato, trombose e oclusões arteriais e venosas ocorreram em aproximadamente 30% dos pacientes com LMC que receberam o fármaco e que apresentavam doença altamente resistente, e estes eventos ocorreram em casos com e sem fatores de risco cardiovascular. Oclusão vascular periférica e oclusão coronariana são observadas em menor grau com ponatinibe e bosutinibe e são menos prováveis nos pacientes tratados com imatinibe.

O manejo diário dos efeitos colaterais dos TKI está bem detalhado nas diretrizes da NCCN.[7]

## Descontinuação da terapia com TKI

Em estudos *in vitro*, a "célula-tronco da LMC" parece ser imune à terapia com TKI e, portanto, presumiu-se que os pacientes precisariam permanecer com os TKI durante toda a vida, uma vez que a descontinuação simplesmente possibilitaria que o reservatório de células-tronco proliferasse, certamente assegurando uma recaída. Entretanto, em um estudo central, a terapia com TKI foi descontinuada em 100 pacientes que não haviam apresentado *BCR-ABL* detectável durante muitos anos.[A8] Mais de 50% recidivaram de modo razoavelmente rápido (em geral, 3 a 6 meses), mas, digno de nota, 40% permaneceram em remissão molecular por mais de 2 anos. Estudos subsequentes sobre a descontinuação dos TKI demonstraram que, apesar das diferenças no desenho dos estudos, quase 50% dos pacientes permaneceram em remissão livre do tratamento (RLT).[8,9] Aparentemente existe um efeito do tempo da terapia com TKI total antes da descontinuação, mas as nuances do corte não estão claras. O tempo mínimo parece ser de pelo menos 2 anos de uma resposta profunda, e tendo em vista que é necessário aproximadamente 1 ano para a obtenção de uma resposta profunda, a maior parte dos pacientes terá recebido no mínimo 3 anos de terapia. A maioria dos pacientes com recaída responde bem e rapidamente à reintrodução da terapia, ainda que nem todos alcancem respostas similarmente profundas. A progressão para a doença em fase avançada após a descontinuação é extremamente rara. Entretanto, as consequências da descontinuação a longo prazo são desconhecidas, e os pacientes e os médicos que desejam tentar a descontinuação são aconselhados a realizar a inscrição em um estudo clínico.

## Qual TKI para a terapia de linha de frente?

Tanto a NCCN quanto a ELN são céticas a respeito de qual TKI deve ser utilizado como terapia de linha de frente. Algumas considerações práticas incluem:

1. *Quais são as metas do tratamento?* Para um paciente mais idoso, o controle da doença e o prolongamento da sobrevida sem toxicidade indevida são metas primárias, e podem ser alcançadas com imatinibe. Por outro lado, um paciente mais jovem pode estar interessado na sua fertilidade e/ou na descontinuação do TKI. Nesse caso, o início com um TKI de segunda geração pode ser a melhor opção, uma vez que a probabilidade de uma resposta profunda é maior.
2. *Quão avançada está a doença?* Avaliações clínicas como a pontuação de Sokal são medidas aproximadas da doença.[10] Os pacientes que se apresentam na fase crônica de acordo com os critérios morfológicos e citogenéticos são um grupo de alto risco, tendo em vista a leucocitose e as dimensões do baço. Quando há suspeita de doença em progressão, o uso dos TKI de segunda geração mais potentes tem o seu mérito.
3. *Qual é o estado do paciente?* Muitos pacientes apresentam comorbidades que influenciam a escolha do fármaco. Dentre os três agentes disponíveis, imatinibe apresenta o mais longo registro e aparenta ser relativamente livre de efeitos colaterais a longo prazo. O nilotinibe está associado a efeitos colaterais problemáticos em pacientes com síndrome metabólica e apresenta uma incidência mais alta de eventos oclusivos vasculares, em comparação a imatinibe. O dasatinibe apresenta o mais alto risco de provocar efusões pleurais e está associado à hipertensão arterial pulmonar em um pequeno subconjunto de pacientes.

## Resistência é uma condição importante

A resistência primária ao imatinibe é restritamente definida como a falha em normalizar os hemogramas de sangue periférico (o que ocorre tipicamente 1 a 3 meses após o início da terapia). Em estudos clínicos, isto ocorre em menos de 10% dos casos. Pode ser confundido com adesão inadequada ao tratamento pelos motivos observados anteriormente, uma vez que estudos demonstraram que a adesão inadequada afeta a probabilidade de os pacientes sequer chegarem a alcançar a RMM ou uma resposta mais profunda, ou de perderem a resposta citogenética; eles apresentam uma chance de 30% de perder a RCiC, em comparação a somente cerca de 2% nos pacientes que realmente seguem o tratamento prescrito rigorosamente. Além da definição restrita de resistência primária, uma falha em alcançar os marcos da resposta molecular em 3 e 6 meses é um prenúncio desfavorável (ver a seguir), e o fato de os pacientes com uma resposta inicial desfavorável apresentarem probabilidade mais alta de progressão precoce para a doença em fase avançada sugere uma relação biológica entre a resistência primária e a progressão.

A resistência adquirida ou “secundária” descreve o fenômeno de uma resposta inicial à terapia, com a resistência subsequente e elevação dos níveis de transcritos de *BCR-ABL*. Em cerca de 50% dos casos, isto é causado por uma única mutação de pares de bases no domínio da quinase de *ABL,* resultando em alteração na conformação da proteína, com alteração da ligação do TKI e resultando em inibição de *BCR-ABL*. Até o momento, foram descobertas mais de 100 de tais mutações. Não está claro se estas mutações estão presentes em um nível muito baixo até mesmo ao diagnóstico e surgem sob a pressão seletiva dos TKI, ou se surgem durante a terapia. Métodos *in vitro* têm sido utilizados para descrever os efeitos inibitórios relativos de diferentes TKI com diferentes mutações, e isto pode ser útil para selecionar qual TKI deve ser utilizado como terapia de segunda linha em casos de resistência. A detecção da mutação T315I é especialmente importante, tendo em vista que somente um TKI (ponatinibe) é efetivo com esta mutação em particular. A mutação T315I se torna mais prevalente com o aumento dos padrões de resistência e a substituição do TKI, de modo que, embora seja incomum nos primeiros sinais de resistência, ela é razoavelmente comum na condição de falha de múltiplos TKI.

## Marcos do tratamento para a terapia de linha de frente na LMC em fase crônica

A NCCN e a ELN recomendam um conjunto de marcos do tratamento associados aos desfechos da sobrevida. Eles são acentuadamente semelhantes e estão demonstrados na Tabela 175.3. Os principais marcos prognósticos são (1) a conquista de uma RCiC (ou quase equivalente a ela, um *BCR-ABL* de EI ≤ 1%) deve ocorrer aproximadamente aos 12 meses de terapia; (2) depois disto, a conquista de uma RMM (BCR-ABL de EI ≤ 0,1%) é desejável, uma vez que este nível de carga da doença está associado a uma taxa muito baixa de resistência e progressão; e (3) respostas mais profundas (MR4,0 e inferior) e que são prolongadas podem possibilitar a descontinuação do TKI. A falha em alcançar esses marcos, ou a perda dos mesmos, deve motivar uma consideração sobre a transferência para outro TKI e exames de mutação para a informação a respeito de qual TKI utilizar como terapia de segunda linha.

A resposta ao tratamento de RCiC em 12 meses de terapia TKI é um indicador prognóstico da SLP com imatinibe ou TKI de segunda geração. Por exemplo, para os pacientes em fase crônica que recebem imatinibe ou TKI de segunda geração, as taxas de SLP e SG em 3 anos para os pacientes com e sem RCiC em 12 meses foram de 98%/99% e 67%/94%, respectivamente. A conquista da RMM está associada a RCiC contínua, menos progressão da doença até as fases avançadas e SG melhor, em comparação aos pacientes sem RMM. Por exemplo, no estudo IRIS, a taxa de SG de 10 anos foi de 91% para os pacientes com RMM em 12 meses *versus* 85% naqueles sem RMM. Benefícios semelhantes da conquista da RMM são observados em pacientes que recebem TKI de segunda geração.

A atenção foi recentemente alterada para uma avaliação ainda mais inicial da carga da doença, conforme medida por meio da carga alélica de *BCR-ABL* no sangue periférico em 3 e 6 meses de terapia (resposta molecular precoce, ou RMP). O corte de *BCR-ABL* de EI de 10% ou menos (prognóstico favorável) *versus* EI superior a 10% (prognóstico desfavorável) tem sido avaliado após a terapia de linha de frente com imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, e a RMP está consistentemente associada aos desfechos em curto e longo prazo em todos os TKI. Um estudo retrospectivo de pacientes com LMC em fase crônica tratados com terapia de primeira linha com imatinibe observou que os pacientes com níveis de BCR-ABL em 3 meses de EI de 10% ou menos apresentaram uma SG e SLP de 93% (ambas), enquanto os pacientes com EI superior a 10% apresentaram taxas inferiores, de 57% (ambas). Esta tendência tem sido demonstrada em diversos outros estudos clínicos retrospectivos e randomizados (Tabela 175.4). Além disso, as respostas citogenéticas e moleculares também diferem com base na RMP. Por exemplo, pacientes tratados com dasatinibe com RMP favorável apresentaram taxas de RCiC, RMM e MR4,5 em 5 anos de 94%, 87% e 54%, enquanto os pacientes com RMP desfavorável apresentaram taxas de 41%, 38% e 5%, respectivamente.

> Existem algumas controvérsias a respeito da necessidade de avaliação da RMP em 3 meses, em vez de aguardar até 6 meses. A vantagem de esperar até os 6 meses é que as respostas aos 3 meses podem ser influenciadas pelos ajustes posológicos ou por descontinuações que podem ocorrer após o início da terapia com TKI. Entretanto, a maior parte dos eventos de progressão ocorre inicialmente durante a terapia, de modo que aguardar até 6 meses pode subestimar um alerta precoce da progressão, evidenciado por RMP desfavorável.

## Terapia de segunda linha — TKI e outras abordagens

Para a terapia de segunda linha, aos TKI de segunda geração dasatinibe e nilotinibe são adicionados bosutinibe e ponatinibe (o último no caso da mutação T315I).[A9] Estes TKI

apresentam eficácia relativamente similar na terapia de segunda linha.[11-13] Estudos com grupo único sugerem que estes agentes produzirão uma RCiC em 30 a 50% dos casos de recaída (muito mais alta nos casos em que uma alteração do TKI tiver sido precipitada pela ausência de tolerância ao agente de primeira linha). Todos os TKI de segunda geração aparentam ser igualmente eficazes para a maioria dos pacientes resistentes/intolerantes ao imatinibe, mas é importante observar que, em um acompanhamento dos estudos de 5 anos, apenas um terço dos pacientes permaneciam em tratamento. A SLP para os TKI de segunda linha é superior a 70% (Tabela 175.1). Se ou quando ocorrer uma recaída subsequente, um agente de terceira linha poderá ser utilizado, mas nesta condição é incomum haver resposta. A possível exceção é o ponatinibe, o qual, na condição de multirresistência ou mutações T315I, alcançou uma RCiC superior a 70%, com taxas de SLP em 2 anos de aproximadamente 70%. Contudo, o uso mais frequente de ponatinibe para a resistência tem sido limitado por seus efeitos colaterais vasculares significativos. Nos pacientes com LMC que receberam pré-tratamento maciço e apresentam resistência ou efeitos colaterais inaceitáveis aos inibidores de tirosinoquinase, o asciminibe (10 a 200 mg 1 a vezes/dia), um inibidor alostérico que se liga ao miristoil da proteína BCR-ABL1 (com consequente travamento dessa proteína em uma conformação inativa por um mecanismo diferente de todos os outros inibidores de ABL quinase), consegue provocar resposta completa em aproximadamente 50% dos pacientes.[13b]

Uma questão importante para os pacientes com doença significativa que estão inseridos em um regime de TKI de salvamento é quando julgar a eficácia, tendo em vista que o transplante de células-tronco alogênico seria a próxima estratégia. Dois estudos diferentes apoiam uma avaliação da resposta após 3 meses de terapia. Se uma resposta citogenética maior (RCiM) não for alcançada, a SLP é dramaticamente diferente, em comparação aos pacientes que alcançam RCiM. Se um paciente for um candidato ao transplante, deve ser iniciada uma busca formal no mesmo momento da iniciação do TKI de segunda linha, tendo em vista que normalmente são necessários 3 meses para identificar um doador não relacionado. Portanto, em 3 meses pode ser realizada uma avaliação relativa à adequação da resposta ao TKI e à disponibilidade de um doador. Se o paciente apresentar uma boa resposta, o TKI é continuado; se a resposta for desfavorável, o paciente pode ser transferido para o transplante.

## Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas

Antes do advento dos TKI, o transplante alogênico era o tratamento de escolha para a LMC recém-diagnosticada. A maioria dos centros relatava taxas de sobrevida de 75 a 85%, 25 a 40% e 10 a 20% para a doença crônica, acelerada e na fase blástica, respectivamente.[14] Os resultados são semelhantes para aqueles com doadores compatíveis relacionados e não relacionados. Atualmente, o transplante é reservado para a terapia de resgate para aqueles poucos pacientes que não conseguem tolerar os TKI, pacientes com doença altamente resistente e aqueles com doença em fase avançada.

Nunca haverá um estudo randomizado de terapia com TKI e transplante, de modo que todas as comparações são retrospectivas e dependentes de controles históricos em relação aos grupos de transplante. Diversos estudos demonstraram que, contrariamente ao tratamento com bussulfano, hidroxiureia e interferona, a terapia com TKI anterior não apresenta um efeito adverso sobre a mortalidade relacionada ao transplante, e que os pacientes submetidos a um transplante em virtude de intolerância ao TKI apresentam taxas de sobrevida semelhantes aos controles históricos não tratados. Em alguns estudos, os pacientes tratados em virtude de resistência apresentam desfechos semelhantes aos controles históricos (80% para a fase crônica), enquanto outros estudos sugeriram um desfecho razoavelmente inferior (cerca de 65%). Além disso, estudos demonstraram que pacientes com mutações T315I apresentam desfechos semelhantes aos controles históricos.

**Quem deve ser submetido ao transplante alogênico na era dos TKI?**
Indicações razoáveis podem incluir as seguintes:

1. *Intolerância aos TKI*. Os agentes TKI tende a apresentar tolerância cruzada, o que significa que, se uma toxicidade específica ocorre com o TKI "A", é improvável que ocorra com um agente "B". Entretanto, pacientes raros não conseguem tolerar quaisquer TKI. Para estes pacientes, é encorajado o transplante de medula óssea (TMO).
2. *Falha primária do TKI* (p. ex., falha em alcançar as diretrizes da NCCN ou da ELN, tais como ausência de resposta citogenética em 3 a 6 meses, inferior à RCiM em 12 meses ou RCiC em 18 meses). Esses pacientes devem receber um estudo de um TKI diferente, mas é prudente assegurar que esses pacientes sejam avaliados em relação ao transplante e que sejam submetidos à tipagem do HLA. A falha do segundo agente nesta condição seria uma indicação razoável para o TMO.
3. *Resistência secundária.* Conforme observado anteriormente, quando os pacientes se tornam resistentes a um agente de linha de frente, a probabilidade de alcançar uma RCiC com um agente de segunda linha é de 50% ou menos. Além disso, a probabilidade de os referidos pacientes apresentarem falha da terapia de segunda linha e desenvolverem progressão ou uma mutação T315I aumenta muito, em comparação aos pacientes não tratados anteriormente com TKI.
4. *Pacientes com mutação T3151*. O ponatinibe é altamente efetivo nos pacientes com a mutação T315I na fase crônica e a maioria dos pacientes deveria iniciar com este agente em um primeiro momento. Entretanto, existe um risco considerável de doença oclusiva venosa e arterial, de modo que os pacientes de alto risco para eventos vasculares ou que sejam jovens e possam precisar permanecer com ponatinibe durante muitos anos devem considerar a opção do transplante. O inibidor da síntese proteica omacetaxina também está aprovado pela FDA para essa condição, ainda que as respostas sejam poucas e de curta duração.
5. *Doença acelerada ou na fase de blastos.* Os raros pacientes que apresentam a fase acelerada respondem bem à terapia com TKI e não precisam de transplante (ainda que seja indicado começar a procurar um doador precocemente nesses casos). Os pacientes que apresentam crise blástica devem receber terapia intensiva (com frequência quimioterapia combinada com um TKI) e ser transferidos para o transplante quando um doador é identificado. Os pacientes que progridem para a doença em fase avançada durante a administração de um TKI apresentam sobrevida mediana inferior a 1 ano e necessitam de transplante em um período mais breve.
6. *Anormalidades clonais com mielodisplasia.* As alterações clonais nas células cromossomo Ph-negativas ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes em RCiC. Na maioria dos casos, não parecem afetar a história natural. Entretanto, raros pacientes apresentam uma anormalidade –5 ou –7 associada às características da SMD e o TMO deve ser aventado.

## Tratamento dos pacientes com LMC em fase avançada

Raramente a LMC se manifesta já na fase avançada (FA). De fato, é difícil diferenciar um paciente que se encontra em uma crise blástica linfoide ou mieloide daquele com LLA *de novo* ou leucemia mieloide aguda (LMA) (Capítulo 173).

Em raras ocasiões os pacientes abrem o quadro já na fase avançada, definida como aumento modesto nas contagens de blastos ou do cromossomo Ph associado a outras anormalidades citogenéticas clonais. Neste caso, o tratamento inicial com um TKI como agente

único é, com frequência, bastante efetivo, com resultados semelhantes aos da doença na fase crônica. Este não é caso dos pacientes com LMC na fase crônica, que progridem para a doença em fase avançada durante a administração de TKI, uma vez que a sobrevida mediana desses indivíduos é inferior a 1 ano. Tanto o dasatinibe quanto o bosutinibe (mas não nilotinibe) são aprovados pela FDA para o tratamento da LMC na fase blástica. Em geral, é prescrita para a fase blástica da LMC a mesma quimioterapia usada para LLA ou semelhante à da LMA (Capítulo 173), com a adição de um TKI. Outro fármaco possivelmente útil aprovado pela FDA para a doença em fase crônica e acelerada é a omacetaxina (também conhecida como homo-harringtonina), um inibidor da síntese proteica. O principal efeito colateral é a mielossupressão, e seu valor é, em geral, o de constituir medida contemporizadora até o transplante alogênico, que é a única terapia possivelmente curativa em pacientes com doença em fase avançada na vigência de tratamento com TKI. As taxas de sobrevida após o transplante são, aproximadamente, superiores a 80% para a fase crônica, de 40 a 50% para a fase acelerada e de 10 a 20% para a fase blástica.

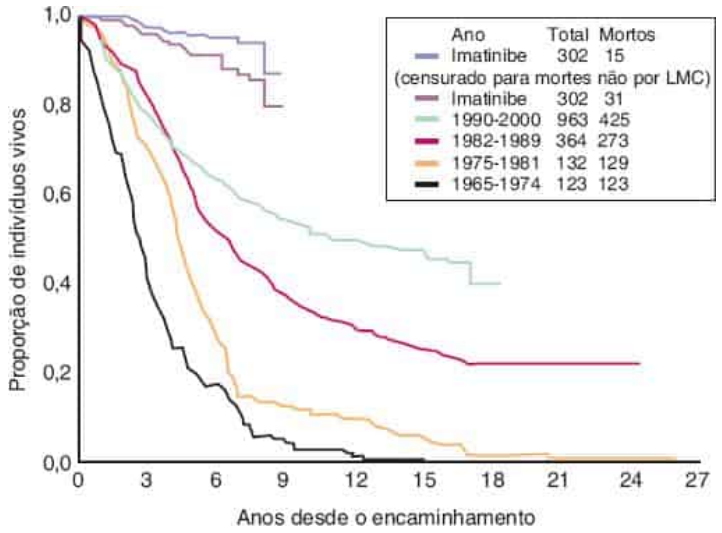


**FIGURA 175.3 Sobrevida dos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Ph-positiva na LMC em fase crônica.** Em estudos monoinstitucionais, estudos clínicos patrocinados por indústrias e relatos nacionais nos quais a terapia com TKI apresenta penetração total, as taxas de sobrevida em 8 a 10 anos estimadas são altas. As taxas de sobrevida são mais baixas onde a penetração do tratamento com TKI não é ideal. (De Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973-2008. *J Clin Oncol.* 2011;29:2514-2520; De Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975-2009. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1411-1417.)

**Tabela 175.1 Terapia da LMC com desfechos e efeitos colaterais mais frequentes.**

| CONDIÇÃO | FÁRMACOS | RCiC (%)* | SOBREVIDA (%)* | EFEITOS COLATERAIS IMPORTANTES |
|---|---|---|---|---|
| Linha de frente | Imatinibe | 65 (*5 anos*) | 85 (*10 anos*) | Náuseas, retenção de líquido, câibras |
| | Dasatinibe | 86 (*2*) | 93 (*4*) | Efusões pleurais, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | hipertensão pulmonar, trombocitopenia |
| | Nilotinibe | 85 (*4*) | 95 (*4*) | Erupção cutânea, hiperglicemia, oclusões vasculares |
| Segunda/terceira linha | Dasatinibe | 50 (*5*) | 71 (*6*) | |
| | Nilotinibe | 44 (*4*) | 85 (*3*) | |
| | Bosutinibe | 40 (*2*) | 92 (*2*) | Diarreia |
| | Ponatinibe | 45 (*2*) | 90 (*2*) | Hipertensão arterial, pancreatite, oclusão vascular |
| | Omacetaxina | 10 (*2*) | 85 (*2*) | Citopenias |

*Para a remissão citogenética completa (RCiC) e a sobrevida, o ano utilizado para determinar o desfecho está demonstrado em *itálico* entre parênteses.

**Tabela 175.2** **Respostas aos 12 meses nos estudos clínicos ENESTnd, DASISION e US INTERGRUPS.**

| RESPOSTA | NIL 300 2 vezes/dia | NIL 400 2 vezes/dia | IM 400 | DAS 100 | IM 400 | DAS 100 | IM 400 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RCiC | 80% | 78% | 65% | 83% | 72% | 84% | 69% |
| RMM | 44% | 43% | 22% | 46% | 28% | 59% | 43% |
| FA/CB | 0,7% | 0,4% | 4,2% | 1,9% | 3,5% | 1% | 3% |

FA/CB = pacientes que progrediram para a fase acelerada e a crise blástica; RCiC = remissão citogenética completa; DAS = dasatinibe; IM = imatinibe; RMM = resposta molecular maior; NIL = nilotinibe.

**Tabela 175.3** **Marcos de falha dos fármacos que sugerem a necessidade de alteração no inibidor de tirosinoquinase.**

| MOMENTO APÓS O INÍCIO DA TERAPIA COM TKI | MARCOS DA RESPOSTA |
|---|---|
| 3 meses | Sem RHC* |
| | Ph+ > 95% |
| | *BCR-ABL* de EI > 10%† |
| 6 meses | *BCR-ABL* de EI > 10% |
| | Ph+ > 35% |
| 12 meses | *BCR-ABL* > 1% |
| | Ph+ > 0% |

| | |
|---|---|
| Qualquer momento após 12 meses | Perda da RHC |
| | Perda da RCiC |
| | Perda da RMM (*BCR-ABL* de EI > 0,1%) |
| | Mutações no domínio da quinase de *ABL* |
| | Nova anormalidade citogenética clonal |

*Recomendações para os marcos da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Leukemia Network (ELN). †A NCCN considera a alteração para esses pacientes se o paciente não realizou interrupções do tratamento em virtude de toxicidade ou adesão. A ELN avalia a resposta molecular precoce aos 6 meses. RCiC = resposta citogenética completa; RHC = resposta hematológica completa; RMM = resposta molecular maior; Ph = cromossomo Filadélfia; TKI = inibidor de tirosinoquinase.

## PROGNÓSTICO

Existem diversas características clínicas e histopatológicas por ocasião do diagnóstico ou logo após o mesmo que estão associadas à resposta a longo prazo.

### Fase da doença

Conforme discutido anteriormente, a característica prognóstica mais forte é a fase da doença.

### Pontuações de risco

Existem diversas pontuações de risco para predizer os desfechos a longo prazo.[15,16] Cada uma delas combina fatores clínicos (p. ex., idade, tamanho do baço) com valores laboratoriais, e todas atuam com um alto grau de correlação com o sistema intrapontuações (Tabela 175.5). As pontuações dividem tipicamente os pacientes em categorias de risco baixo, intermediário e alto, com a sobrevida e a progressão correlacionadas ao grupo de risco. O Índice de Sokal, elaborado em 1984 para os pacientes na fase crônica, é o mais comumente utilizado e coloca os pacientes em categorias de risco com base na idade, na contagem de blastos, no tamanho do baço e na contagem de plaquetas. A pontuação de Hasford foi desenvolvida a partir dos pacientes em uso de interferona e adiciona hemogramas de sangue periférico às medidas de Sokal. O European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS), elaborado mais recentemente, exige apenas uma avaliação do tamanho do baço e a porcentagem de basófilos no sangue. Todas estas pontuações têm calculadoras *online* para a fácil determinação da pontuação. Ao diagnóstico, elas comprovam ser um guia razoável para predizer o desfecho. Estas pontuações atuam de modo semelhante nos casos tratados com TKI de primeira e segunda gerações igualmente.

**Tabela 175.4** **Respostas moleculares precoces (*BCR-ABL* após 3 meses de TKI) e desfechos.**

| DESFECHOS | IMATINIBE ≤ 10%/> 10% | IMATINIBE ≤ 10%/> 10% | DASATINIBE ≤ 10%/> 10% | IMATINIBE ≤ 10%/> 10% | DASATINIBE ≤ 10%/> 10% | IMATINIBE ≤ 10%/> 10% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SG (%) | 93/57 | 95/87 | 94/88 | 95/81 | 97/82 | 99/79 |
| SLP (%) | 93/57 | 92/87 | 89/72 | 93/72 | 95/78 | 99/79 |

SG = sobrevida em geral; SLP = sobrevida livre de progressão.

**Tabela 175.5** **Sistemas de pontuação clínica utilizados em pacientes com LMC para a estratificação do risco.**

| | SOKAL | HASFORD | EUTOS |
|---|---|---|---|
| Idade | x | x | |
| Tamanho do baço | x | x | x |
| Blastos (no sangue periférico) | x | x | |
| Basofilia | | x | x |
| Eosinofilia | | x | |
| Trombocitose | x | x | |

EUTOS = European Treatment and Outcome Study for CML;[17] Hasford = pontuação de Hasford para a LMC;[16] Sokal = Índice de Sokal para a LMC (https://www.mdcalc.com/sokal-index-chronic-myelogenous-leukemia-cml).[15]

## Métodos laboratoriais de estratificação do risco em pacientes recém-diagnosticados

Além das características da doença padrão e dos pacientes, estudos moleculares e outros biomarcadores estão sendo investigados ativamente como uma abordagem mais refinada para a estratificação do risco na era dos TKI.

### Anormalidades citogenéticas adicionais

A citogenética da medula óssea deve ser realizada no exame inicial, para proporcionar uma revisão morfológica e também para detectar outras anormalidades cromossômicas adicionais (ACA) além do cromossomo Ph.[17] A significância prognóstica das ACA (também conhecida como evolução clonal) está relacionada com a anormalidade cromossômica específica e outras características da fase acelerada. O achado de ACA importantes (trissomia do cromossomo 8, isocromossomo 17q, segundo cromossomo Ph e trissomia do cromossomo 19) por ocasião do diagnóstico está, em geral, associado a um impacto prognóstico negativo sobre a sobrevida e a progressão da doença até a fase acelerada ou de blastos. No estudo alemão CML IV, pacientes com ACA em uma via importante no momento do diagnóstico apresentaram tempos mais longos até as respostas citogenéticas e moleculares e SLP e SG mais breve do que os pacientes com t(9;22), t(v;22), perda do cromossomo Y ou outras ACA menores. As taxas de sobrevida de 5 anos foram de 91, 87, 89, 92 e 52%, respectivamente, para os pacientes com t(9;22), t(v;22), perda do cromossomo Y, ACA em uma via menor e ACA em uma via maior. Outros estudos relataram que algumas das ACA em uma via menos importante, como os rearranjos 11q23 e 3q26, também estão associadas a prognóstico desfavorável. Em um estudo mais recente, que avaliou o impacto prognóstico de anormalidades cromossômicas individuais, o achado de trissomia do cromossomo 8, a perda do cromossomo Y ou um segundo cromossomo Ph não apresentaram impacto adverso sobre a reposta ao tratamento e a sobrevida, enquanto a presença de isocromossomo 17q, del7q ou rearranjos de 3q26.2 foi associada a taxas de resposta mais baixas e sobrevida inferior. A existência concomitante de duas ou mais ACA está associada a prognóstico desfavorável.

## Resposta molecular

O monitoramento das transcrições de *BCR-ABL* no sangue periférico é muito importante pelos motivos a seguir: (1) a profundidade das respostas moleculares está associada aos desfechos (a conquista de RMM é um “porto seguro”, porque a resistência ou a progressão da doença é extremamente rara após este nível baixo de carga da doença ser alcançado); (2) a cinética da resposta aparenta predizer o desfecho, uma vez que a taxa de conquista da resposta em 3 meses é importante e os pacientes com *BCR-ABL* de EI superior a 10% aos 3 meses é desfavorável, em comparação aos pacientes cuja doença retrocede mais rapidamente; (3) respostas

mais profundas, além da RMM, estão se tornando cada vez mais importantes, na medida em que experiência, estudos clínicos e estratégias de tratamento são direcionados à descontinuação do tratamento para aqueles pacientes com uma resposta molecular profunda prolongada. Diversos estudos demonstraram que uma proporção de pacientes selecionados com *BCR-ABL* persistentemente indetectável, conforme definido por meio de uma profundidade de leitura de no mínimo 4 ou 4,5 log, podem interromper a terapia com TKI sem recaída molecular da sua doença.

## LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA E DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS ATÍPICAS

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As leucemias crônicas não *BCR-ABL* têm componentes de displasia mieloide e de proliferação. A OMS classifica a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), a LMMC juvenil, a leucemia neutrofílica crônica (LNC) e a LMC atípica (LMCa) entre os distúrbios mielodisplásicos/mieloproliferativos (Capítulos 157 e 172). A LNC e a LMCa recebem uma denominação inadequada porque não envolvem o rearranjo de *BCR-ABL*. Na LMMC, existe expansão da população monocítica no sangue periférico e na medula óssea, enquanto na LNC, a população de neutrófilos está aumentada.

Essas doenças são bastante raras e, de fato, é difícil estimar com precisão a sua incidência. Estima-se que a LMMC apresente uma incidência inferior a 0,5/100.000, e a LMCa e a LNC são ainda mais raras. A idade mediana ao diagnóstico para estas doenças é de aproximadamente 65 a 75 anos.

### BIOPATOLOGIA

Não existe uma característica genética que diferencie a LMMC. Mutações nos genes associados à fusão do mRNA (p. ex., *SF3B1*), sinalização de citocinas (p. ex., *NRAS*) e modificação epigenética (p. ex., *TET2*) são encontradas na maior parte dos casos de LMMC. Por outro lado, mutações em *CSF3R* são encontradas em mais de 60% dos pacientes com LMCa e LNC, e esta mutação é incomum em outras leucemias e na SMD. Além disso, 25% dos casos de LMCa apresentarão mutação pontual no gene *SETBP1*.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Assim como a LMC, os sinais e sintomas são, com frequência, inespecíficos. O primeiro indício diagnóstico consiste em leucogramas de sangue periférico geralmente anormais, que na LMMC demonstrariam monocitose, e podem incluir neutropenia, anemia e trombocitopenia. É bastante comum haver esplenomegalia nestas doenças. O exame será negativo para o cromossomo Ph ou evidências moleculares de *BCR-ABL*. A medula óssea exibe, tipicamente, hiperplasia mieloide e displasia da linhagem mieloide (e algumas vezes de outras linhagens).[18]

A definição de LMMC da OMS demanda monocitose persistente (no mínimo 3 meses) no sangue periférico, de mais de 1.000/μℓ e mais de 10% de toda a contagem diferencial do leucograma. Além disso, os mieloblastos do sangue periférico e da medula óssea, mais os monoblastos, mais os promielócitos, devem ser inferiores a 20% do diferencial do total de leucócitos; se forem superiores, ela é classificada como LMA. A LNC e a LMCa não têm definições tão estritas.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A sobrevida mediana para estas doenças é inferior a 3 anos, com a morte resultante da transição para a leucemia aguda ou de complicações das citopenias.[19] Não existe terapia curativa além do transplante alogênico de células-tronco.[19b] Os pacientes com LMMC podem se beneficiar de estudos clínicos de agentes hipometilantes ou optar pelo controle da doença (se apresentarem uma doença altamente proliferativa) com hidroxiureia. Se ocorrer transição para a

LMA, com frequência tenta-se a terapia de indução, especialmente como uma ponte para um rápido transplante. Na LMCa e LNC, mutações em *CSF3R* parecem causar sinalização aberrante via SRC ou JAK2, dependendo de onde ocorre a mutação. Portanto, estudos clínicos estão explorando a terapia com alvo molecular que inibe SRC e JAK nesses raros pacientes.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917-927.

A2. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: a 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123:494-500.

A3. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26:2197-2203.

A4. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044-1054.

A5. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340.

A6. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chromic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:3898-3905.

A6b. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35:440-453.

A7. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;164:223-232.

A8. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;1029-1035.

A9. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91:1206-1214.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Nguyen LT, Guo M, Naugler C, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes*. 2018;11:1-5.
2. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia.* 2019;33:1173-1183.
3. Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol.* 2019;32:732-740.
4. Arora R, Press RD. Measurement of *BCR-ABL 1* transcripts on the International Scale in the United States: current status and best practices. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:8-16.

4b. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34:966-984.

4c. Osman AEG, Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: modern therapies, current challenges and future directions. Blood Rev. 2021. [Epub ahead of print.]

5. Kennedy JA, Hobbs G. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic-phase CML: strategies for frontline decision-making. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:202-211.

6. Medeiros BC, Possick J, Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev*. 2018;32:289-299.

7. Pallera A, Altman JK, Berman E, et al. NCCN guidelines insights: chronic myeloid leukemia, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:1505-1512.

8. Ritchie EK, Latremouille-Viau D, Guerin A, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy treatment and discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase in the United States: a clinical practice perspective. *Leuk Lymphoma*. 2019:1-9.

9. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:747-757.

10. Laneuville P. When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:1-13.

11. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91:869-874.

12. García-Gutiérrez V, Milojkovic D, Hernandez-Boluda JC, et al. Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. 2019;98:321-330.

13. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132: 393-404.

13b. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med.* 2019;381:2315-2326.

14. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia presenting with advanced disease or failing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1437-1444.

15. Revilla-López J, Casanova-Márquez L, Samanez-Figari C, et al. Prognostic factors of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib: a Peruvian experience. *Blood*. 2016;128:5444.

16. Dybko J, Jaźwiec B, Haus O, et al. The Hasford score may predict molecular response in chronic myeloid leukemia patients: a single institution experience. *Dis Markers*. 2016;2016:1-5.

17. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127: 2742-2750.

18. Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol.* 2019;32:732-740.
19. Loghavi S, Khoury JD. Recent updates on chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:446-454.
19b. Thomopoulos TP, Bouhla A, Papageorgiou SG, et al. Chronic myelomonocytic leukemia - a review. *Expert Rev Hematol.* 2021;14:59-77.

**O Sr. W. tem 34 anos e há 2 meses apresenta saciedade precoce e fadiga. O exame do sangue periférico revela leucocitose pronunciada (leucograma = 150.000), com 1% de blastos no sangue periférico. Os achados na medula óssea são consistentes com leucemia mieloide crônica (LMC) na fase crônica, e a citogenética revela o cromossomo Filadélfia (Ph) e nenhuma outra anormalidade. A sua pontuação do risco de Sokal é de risco alto, e ele não apresenta outras comorbidades. A terapia deve ter início com:**

- A. Imatinibe.
- B. Dasatinibe ou nilotinibe.
- C. Ponatinibe.
- D. Transplante alogênico.

Concluir questão

**A Sra. O tem 56 anos e veio ao ambulatório para o acompanhamento anual de rotina de hipertensão e insônia. O hemograma de rotina mostra leucocitose (30.000/mm$^3$), com hematócrito e plaquetas normais e 30% de linfoblastos. A medula óssea dela está hiperplásica, com 20% de blastos, que são marcados como linfoides por meio de citometria de fluxo. A citogenética demonstra dois clones, um com o cromossomo Ph em 16/20 metáfases e um segundo clone com o cromossomo Ph e del17p em 4/20 metáfases. O exame físico e o hemograma estavam normais no último ano. Ao exame físico, não há adenopatia. Ela é obesa e é difícil avaliar o baço. Você:**

- A. Encaminha para um transplante alogênico imediato.
- B. Inicia imatinibe.
- C. Inicia regime de um TKI de segunda geração.
- D. Inicia a terapia com o TKI e a quimioterapia baseada na leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Concluir questão

**O Sr. L. tem 52 anos. Ele foi originalmente diagnosticado com LMC em fase crônica de risco alto e iniciou com imatinibe. A *BCR-ABL* no sangue periférico foi de 15% ao diagnóstico, 9% em 3 meses, 5% em 6 meses e *BCR-ABL* 0,9% em 12 meses. Ele continua com imatinibe, mas não realizou seu acompanhamento de 15 meses e agora apresenta *BCR-ABL* de 7%. Um teste de repetição em outro mês demonstra *BCR-ABL* de 10%. Você:**

- A. Mantém o imatinibe.
- B. Inicia um regime de TKI de segunda geração.
- C. Solicita uma análise de mutações, e escolhe o TKI com base no resultado.
- D. Inicia interferona ou omacetaxina.

Concluir questão

**A Sra. A. tem 47 anos e apresenta LMC em fase crônica há 6 meses. Ela apresentava risco de Sokal intermediário, com *BCR-ABL* basal de 56%, e iniciou nilotinibe. Sua *BCR-ABL* de 3 meses foi 30%, e ela negou efeitos colaterais. Naquele momento ela havia declarado que não havia observado efeitos colaterais do fármaco. No acompanhamento de 6 meses, ela relata um pouco de fadiga e erupção cutânea mosqueada, e seus resultados laboratoriais sugerem hiperglicemia leve. A *BCR-ABL* aos 6 meses caiu para 0,8%. Você:**

- A. Sugere que ela continue usando nilotinibe.
- B. Mantém o ciclo.
- C. Troca o TKI.
- D. Repete o nível de *BCR-ABL* (para confirmar que a quantificação da carga alélica mais recente esteja tão favorável quanto relatada anteriormente).

Concluir questão

**O Sr. S. tem 32 anos e apresentou LMC de risco baixo na fase crônica. Ele iniciou dasatinibe com a esperança de uma resposta dramática, para possibilitar a descontinuação do TKI, de modo que ele possa ser pai. Ele alcançou uma resposta molecular maior (RMM) em 3 meses, e aos 12 meses e 15 meses, sua *BCR-ABL* era indetectável. Ele agora deseja interromper a terapia. Você:**

A. Concorda com a descontinuação.

B. Aconselha a não descontinuar, tendo em vista que é necessário mais tempo de tratamento para a interrupção com segurança.

C. Aconselha a não descontinuar, exceto se ele for admitido em um estudo clínico que esteja estudando a descontinuação.

D. Planeja adicionar interferona, aguardar 3 meses, e se ainda for negativo para *BCR-ABL*, descontinuar.

**Concluir questão**

# 176

# LINFOMAS NÃO HODGKIN

PHILIP J. BIERMAN E JAMES O. ARMITAGE

## DEFINIÇÃO

Os linfomas são tumores sólidos do sistema imune. O crescente conhecimento sobre a biologia do sistema imune levou a um aumento correspondente na compreensão destas malignidades. Além dos sistemas de classificação e da avaliação clínica melhores, este novo conhecimento levou ao desenvolvimento de novas terapias. O tratamento benéfico está disponível para essencialmente todos os pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH). A sobrevida geral dos pacientes com linfoma aumentou de modo estável ao longo dos últimos 30 anos, e muitos pacientes podem ser curados.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, em 2018 a estimativa era que 74.600 novos casos de LNH fossem diagnosticados e estimava-se que aproximadamente 19.910 pessoas morreriam em virtude desta doença em 2018. Os LNH representam aproximadamente 4% dos novos cânceres nos EUA e resultam em aproximadamente 3% das mortes por câncer. O risco de um norte-americano desenvolver ao longo da vida um linfoma não Hodgkin é estimado em 2,4% (1 em 42) para os homens e 1,90% (1 em 52) para as mulheres. Entre 2011 e 2015, nos EUA, o número de novos casos de LNH foi de 19,4 por 100.000 homens e mulheres por ano.[1] A taxa de incidência aumenta dramaticamente com a idade e é mais alta em brancos do que em outros grupos étnicos.

As diferenças geográficas na incidência de LNH variam em até cinco vezes. As taxas mais altas são observadas nos EUA, na Europa e na Austrália, enquanto as taxas mais baixas são observadas na Ásia. Ainda mais marcantes são as diferenças geográficas na incidência de determinados tipos de LNH, como linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma nasal de células *natural killer* (NK)/células T extralinfonodal e leucemia/linfoma de células T em adultos (ver adiante).

Entre 1950 e o início do século XXI, a taxa de incidência de LNH nos EUA aumentou em aproximadamente 3 a 4% ao ano. Ocorreram aumentos em homens e mulheres em todas as partes do mundo. O aumento na incidência durante estes períodos está ilustrado na Figura 176.1 e foi parcialmente relacionado ao envelhecimento da população e à epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ver Capítulo 366). Desde então, a taxa de incidência do LNH alcançou um platô, e a taxa de incidência de mortes em virtude da doença tem declinado. As exposições ocupacionais e ambientais (p. ex., substâncias químicas agrícolas) também podem explicar uma parte do aumento. Finalmente, outra parte do aumento pode ser explicada pelas melhoras na capacidade dos patologistas de diagnosticar o linfoma e por melhoras nas técnicas de imagem.

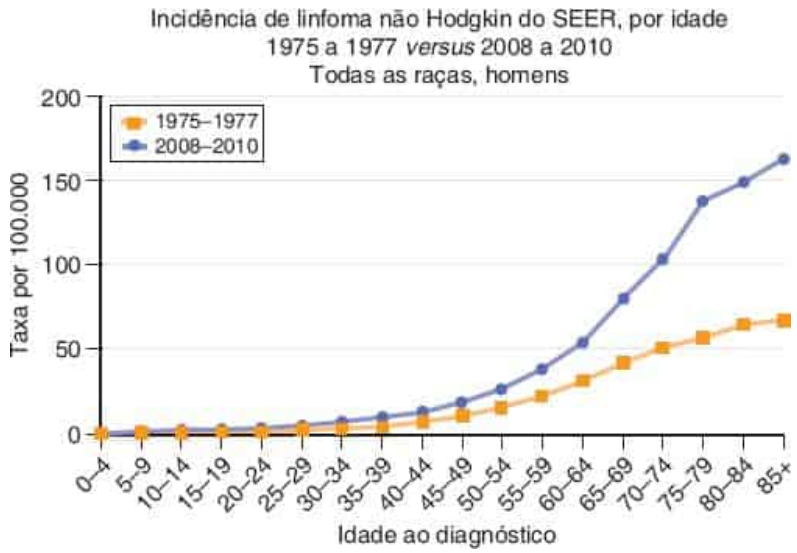


**FIGURA 176.1 Incidência de linfoma não Hodgkin, por idade em homens, 1975 a 1977 *versus* 2008 a 2010.** (De Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] do National Cancer Institute, http://ser.cancer.gov/csr/1975_2010/.)

## BIOPATOLOGIA

A causa da maioria dos casos de LNH não é conhecida, ainda que agentes genéticos, ambientais e infecciosos tenham sido implicados (Tabela 176.1).

### Fatores genéticos

Já foram descritos agrupamentos familiares de LNH, e existe um risco discretamente mais alto de LNH em irmãos e parentes em primeiro grau de pacientes com linfoma ou outras malignidades hematológicas. Há um reconhecimento cada vez maior de que a genética do hospedeiro esteja envolvida no desenvolvimento dos linfomas. A incidência de LNH tem sido associada a polimorfismos em diversos genes relacionados à imunidade, incluindo quimiocinas, fator de necrose tumoral, interleucina-10 (IL-10) e linfotoxina-α. Polimorfismos em outros genes relacionados ao ciclo celular e à apoptose também têm sido associados a aumento do risco de desenvolvimento de linfoma.

#### *Anormalidades do sistema imune*

Diversos distúrbios hereditários aumentam o risco de desenvolvimento de LNH em até 250 vezes (ver Tabela 176.1). Em algumas destas condições, o linfoma pode estar relacionado ao vírus Epstein-Barr (EBV; ver Capítulo 353). Por exemplo, os pacientes com distúrbio linfoproliferativo ligado ao cromossomo X apresentam mutações no gene *SH2D1A*, que codifica as proteínas que regulam a resposta imune do hospedeiro contra as células infectadas pelo EBV. Os pacientes podem desenvolver mononucleose infecciosa fatal ou LNH após a exposição primária ao EBV. Estados de imunodeficiência adquirida também estão associados ao aumento do risco de LNH. Por exemplo, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante ocorrem em até 20% dos receptores de transplantes de órgãos sólidos, relacionados à proliferação de linfócitos B que foram

transformados durante a terapia imunossupressora.[2] O risco de LNH também aumenta em mais de 100 vezes nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[3] Quase todos os linfomas do sistema nervoso central (SNC) e aproximadamente 50% dos outros linfomas em pacientes com AIDS estão relacionados ao EBV. Alguns estudos demonstraram um aumento de duas vezes na incidência de LNH nos pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 248),[4] e o risco de linfomas da zona marginal aumenta aproximadamente 30 a 40 vezes nos pacientes com síndrome de Sjögren (Capítulo 252).[5] São observados aumentos na incidência de linfoma de tireoide em pacientes com tireoidite de Hashimoto (Capítulo 213). Os linfomas de células T enteropáticos estão associados à doença celíaca (Capítulo 131). Pacientes com síndrome linfoproliferativa autoimune, associada a mutações no gene *FAS*, também parecem correr risco mais alto de desenvolver linfoma.

| **Tabela 176.1** | **Fatores associados ao desenvolvimento do linfoma não Hodgkin.** |
|---|---|
| Distúrbios imunes hereditários | |
| Doença por imunodeficiência combinada grave | |
| Doença por imunodeficiência variável comum | |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | |
| Ataxia-telangiectasia | |
| Distúrbio linfoproliferativo ligado ao cromossomo X | |
| Síndrome linfoproliferativa autoimune | |
| Distúrbios imunes adquiridos | |
| Transplante de órgão sólido | |
| Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) | |
| Artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico | |
| Síndrome de Sjögren | |
| Tireoidite de Hashimoto | |
| Doença celíaca | |
| Fármaco-relacionados | |
| Metotrexato para distúrbios autoimunes | |
| Inibidor de JAK1/2 para mielofibrose | |
| Agentes infecciosos | |
| Vírus Epstein-Barr | |
| Vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 | |
| Herpes-vírus humano do tipo 8 | |
| Vírus da hepatite C (HCV) | |
| *Helicobacter pylori* | |

- *Borrelia burgdorferi*
- *Chlamydia psittaci*
- *Campylobacter jejuni*
- *Coxiella burnetti*

Exposição ocupacional e ambiental

- Herbicidas
- Solventes orgânicos
- Tinturas capilares
- Luz ultravioleta
- Dieta
- Tabagismo

## Agentes infecciosos

O EBV está associado à maioria dos distúrbios linfoproliferativos pós-transplante e muitos linfomas associados à AIDS. Este genoma viral é detectável em mais de 95% dos casos de linfoma de Burkitt endêmico e em aproximadamente 15 a 35% dos casos de linfoma de Burkitt esporádico e linfomas associados à AIDS. Este vírus também está associado ao linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo de idosos, linfoma plasmablástico, e linfoma de células NK/T extranodal.[6]

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV; Capítulo 354) é detectável em virtualmente todos os casos de leucemia/linfoma de células T em adultos. O risco de linfoma é de aproximadamente 3% nos pacientes infectados pelo HTLV-1. Nas áreas endêmicas, até 50% de todos os LNH podem estar relacionados ao HTLV-1.

O herpes-vírus humano 8 (HHV-8, herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi; Capítulo 366), que está associado à expansão da população de linfócitos B, também está associado ao linfoma com efusão (derrame) primária (ver adiante) em pacientes imunocomprometidos com doença de Castleman multicêntrica. Pacientes com linfoma com efusão primária com frequência estão coinfectados pelo EBV.

Evidências epidemiológicas conectaram o vírus da hepatite C (HCV) (Capítulo 140) ao linfoma linfoplasmocítico associado a crioglobulinemia do tipo II, linfoma da zona marginal nodal e linfoma da zona marginal esplênico. A estimulação antigênica crônica em virtude deste vírus pode levar ao surgimento de clones de linfócitos B malignos.

*Helicobacter pylori* está associado ao linfoma gástrico (Capítulo 183) de zona marginal extralinfonodal/tecido linfoide associado a mucosa (MALT). Os pacientes colonizados desenvolvem gastrite em virtude da estimulação antigênica crônica mediada por linfócitos T, que respondem aos antígenos específicos do *H. pylori*, e do surgimento de clones de linfócitos B malignos. *Borrelia burgdorferi* (ver Capítulo 305) tem sido associada ao linfoma de células B da zona marginal de pele. Evidências também relacionam *Chlamydia psittaci* (Capítulo 302) aos linfomas dos anexos oculares, *Campylobacter jejuni* à doença imunoproliferativa do intestino delgado (Capítulo 287) e *Coxiella burnetti* ao linfoma difuso de grandes células B e folicular.[7]

## Exposição ambiental e ocupacional

Substâncias químicas agrícolas têm sido associadas a risco aumentado de desenvolvimento de LNH, e as associações mais fortes envolvem os herbicidas fenoxi, como o 2,4-ácido diclorofenoxiacético (2,4-D), que também foi um componente do agente laranja (Capítulo 16). Um aumento do risco também tem sido associado a radiação ionizante (Capítulo 17), solventes orgânicos, tinturas capilares e nitratos na água de bebida, ainda que resultados contraditórios tenham sido relatados. Alguns estudos também relacionaram os LNH a dietas com alto teor de gorduras e à radiação ultravioleta (Capítulo 170). O risco de LNH aumenta aproximadamente 20 vezes após o tratamento para o linfoma de Hodgkin (Capítulo 177). Fumantes compulsivos (Capítulo 29) correm risco aumentado de desenvolvimento de linfoma folicular. Níveis baixos de vitamina D têm sido associados ao aumento do risco de linfoma recidivante, bem como de um desfecho desfavorável. Os agentes direcionados contra o fator de necrose tumoral (anti-TNF) podem estar associados a aumento do risco de desenvolvimento de linfoma – sobretudo linfoma de células T hepatoesplênico. Foi relatada também uma associação de implantes mamários com o desenvolvimento de linfoma anaplásico de grandes células.

## Histopatologia

Os LNH são derivados de células do sistema imune em estágios variados da diferenciação. Em alguns casos, a célula de origem está diretamente relacionada à morfologia, ao imunofenótipo e ao comportamento clínico do linfoma (Figura 176.2 e Tabela 176.2).

A transformação das células do sistema imune normal no linfoma maligno reflete a aquisição de anormalidades genéticas específicas. Em muitos casos, estudos citogenéticos podem identificar as translocações cromossômicas que são a base do desenvolvimento ou da progressão do linfoma. Na maioria dos casos de LNH, a ativação de proto-oncogenes é a principal anormalidade, mas ocasionalmente translocações cromossômicas resultam em genes de fusão, que codificam proteínas quiméricas. Além disso, alguns casos estão associados à deleção dos genes supressores tumorais. Anormalidades genéticas específicas estão associadas a alguns subtipos específicos de LNH (Tabela 176.3). Está se tornando claro que o microambiente tumoral das células do sistema imune do hospedeiro é importante na sobrevida das células tumorais e na resposta à terapia.

## Classificação

O reconhecimento das células de Reed-Sternberg há aproximadamente 100 anos possibilitou definir o linfoma de Hodgkin (ver Capítulo 177) como uma entidade distinta, enquanto os outros linfomas foram incluídos sob o título “linfomas não Hodgkin”. Na década de 1990, foi desenvolvido um sistema de classificação que incorporou informações morfológicas, imunológicas, genéticas e clínicas (a classificação Europeia-Americana de Linfoma Revisada, ou REAL) para identificar subgrupos clinicopatológicos distintos que representam doenças que podem ser reconhecidas pelos clínicos (classificação dos linfomas da Organização Mundial da Saúde [OMS] em 2008). A classificação da OMS de 2016 atualizada integrou dados genéticos adicionais na classificação clinicopatológica demonstrada na Tabela 176.4.

A classificação da OMS divide os linfomas com base na origem em células B ou células T/células NK e no fato de serem derivados de células precursoras primitivas ou de células “periféricas” mais maduras. Entidades clínicas e patológicas específicas são reconhecidas dentro

de cada um desses agrupamentos. Nos EUA e na Europa, 85 a 90% dos LNH têm origem nos linfócitos B.

O tipo mais frequente é o linfoma difuso de grandes células B, que representa 31% de todos os LNH em todo o mundo. O próximo tipo mais frequente é o linfoma folicular, que representa 22% dos casos. O linfoma folicular é relativamente mais frequente na América do Norte e na Europa Ocidental e menos frequente na Ásia. Os tipos menos comuns, cada um representando entre 5 e 10% de todos os LNH, são os linfomas de zona marginal/MALT extralinfonodais, linfomas de células T periféricas, linfomas linfocíticos de pequenas células e linfoma de células do manto. Cada um dos outros tipos representa menos de 2% dos LNH observados nos EUA.

Os LNH reconhecidos na classificação da OMS apresentam características distintivas clinicamente (Tabela 176.5), de modo que um hemopatologista experiente consegue classificar com acurácia 85% ou mais dos pacientes de acordo com os critérios da OMS quando está disponível um material adequado. Alguns diagnósticos, como o linfoma folicular, podem ser obtidos com um alto grau de acurácia sem exames imunológicos ou genéticos. O diagnóstico dos linfomas de células T não pode ser obtido com acurácia sem a imunofenotipagem. Exames citogenéticos e exames genéticos moleculares (hibridização *in situ* fluorescente, ou FISH) podem auxiliar na resolução de diagnósticos diferenciais difíceis. Por exemplo, o achado de uma translocação t(8;14) apoia o diagnóstico de linfoma de Burkitt, enquanto uma t(11;14) com expressão excessiva de ciclina D1 pode confirmar o diagnóstico de linfoma de células do manto (Tabelas 176.2 e 176.3).

A caracterização da expressão gênica possibilitou a identificação de subconjuntos distintos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Os pacientes com linfoma histologicamente idênticos podem ser divididos naqueles com padrões de expressão gênica que se assemelham às células B do centro germinativo (BCG) normais, aqueles cujos tumores se assemelham às células B do centro pós-germinativo ativado (CBA), ou aqueles com padrões que se assemelham àqueles observados no linfoma de Hodgkin. O último padrão é mais frequentemente observado em mulheres jovens que apresentam grandes massas mediastinais. O uso de imuno-histoquímica para subdividir o linfoma difuso de grandes células B nos subtipos BCG e CBA é amplamente empregado, mas não está perfeitamente correlacionado aos resultados de microarranjos do DNA. Com o uso de uma combinação de sequenciamento de exoma e transcriptoma, análise do número de cópias do DNA com base na variedade e ressequenciamento com amplicon com alvo molecular de genes selecionados, foi possível dividir ainda mais o subtipo de LDGCB com base em anormalidades genômicas compartilhadas, descobrindo vulnerabilidades terapêuticas com base na genética tumoral.[8]

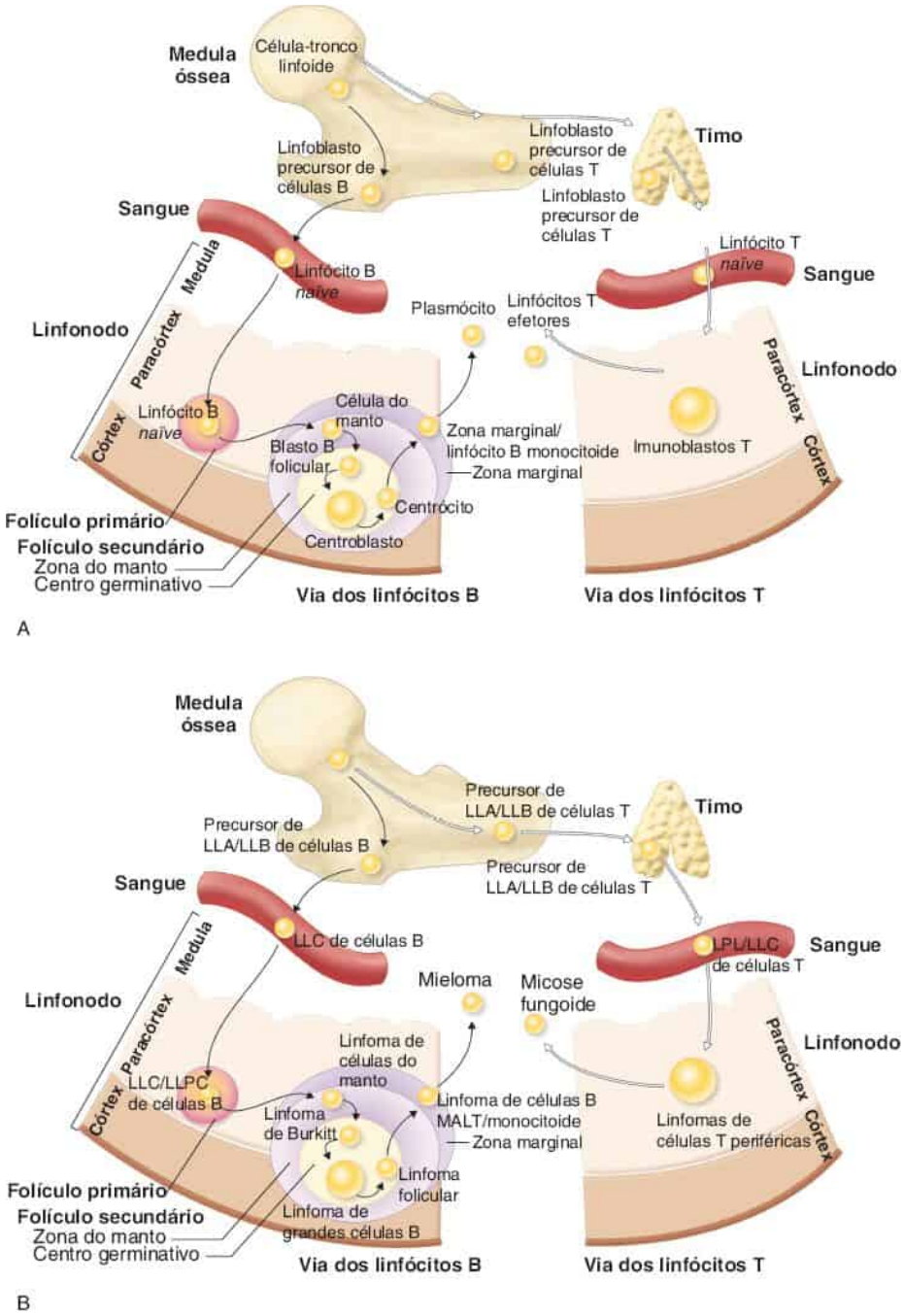


**FIGURA 176.2 Contrapartes normais postuladas de processos malignos de linfócitos B e T reconhecidos atualmente. A.** Esquema da diferenciação dos linfócitos B e T normais. As células-tronco linfoides derivadas da medula óssea se diferenciam em precursores de células B condicionados ou em precursores de células T que são submetidos à maturação adicional no timo. Estes precursores de células B e T sofrem maturação e se transformam em linfócitos B ou T *naïve*, que circulam até os linfonodos. Após a exposição aos antígenos, os blastos B normais proliferam e sofrem diferenciação adicional no centro germinativo do folículo secundário. O centro germinativo é

circundado por uma zona do manto e uma zona marginal. Linfócitos B específicos para o antígeno com origem no centro germinativo deixam o folículo e reaparecem na zona marginal. Posteriormente, os plasmócitos produtores de imunoglobulinas se acumulam na medula do linfonodo e, subsequentemente, saem para a periferia. A proliferação de linfócitos T dependente de antígenos ocorre no paracórtex do linfonodo. Após a exposição aos antígenos, os linfócitos T maduros se tornam imunoblastos e, subsequentemente, linfócitos T efetores antígeno-específicos que saem para a periferia. Aqui são mostradas as contrapartes normais postuladas de muitas neoplasias de linfócitos T e B reconhecidas atualmente. **B.** Processos malignos de células T e células B derivadas das contrapartes normais postuladas demonstradas em **A**. LLA = leucemia linfoblástica aguda; LLC = leucemia linfocítica crônica; LBL = linfoma linfoblástico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; LPL = leucemia pró-linfocítica; LLPC = linfoma linfocítico de pequenas células.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação mais comum do LNH é a linfadenopatia (Figura 176.3; Capítulo 159). Em muitos casos, os pacientes observam adenopatia cervical, axilar ou inguinal e buscam aconselhamento médico. Em geral, os linfonodos que contêm o linfoma são firmes, indolores à palpação e não estão associados a infecção regional. Em outros pacientes, a linfadenopatia que ocorre em locais como o mediastino ou retroperitônio causa manifestações diferentes, que direcionam o paciente para o médico. Dor torácica, tosse, síndrome da veia cava superior, dor abdominal, dorsalgia, compressão raquimedular e sintomas de insuficiência renal associados à compressão uretral são característicos.

Os LNH com frequência estão associados a sintomas sistêmicos, que podem levar ao diagnóstico. As manifestações mais óbvias são febre, sudorese noturna e perda de peso inexplicada. Quaisquer dessas manifestações sem causa óbvia devem levar o médico a considerar o diagnóstico de linfoma. Outros sintomas menos característicos incluem fadiga, que com frequência já existe por ocasião do diagnóstico se o paciente for cuidadosamente questionado, e prurido.

**Tabela 176.2** **Imunofenótipos típicos de linfomas não Hodgkin comuns.**

| LINFOMA | CD20 | CD3 | CD10 | CD5 | CD23 | OUTROS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Linfocítico de pequenas células | + | – | – | + | + | |
| Linfoplasmocítico | + | – | – | – | – | Ig citoplasmática+ |
| MALT da zona marginal | + | – | – | – | – | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| extralinfonodal | | | | | | |
| Zona marginal linfonodal | + | – | – | – | – | |
| Folicular | + | – | + | – | | |
| Células do manto | + | – | + | + | | Ciclina D1+ |
| Difuso de grandes células B | + | – | | | | |
| Mediastinal de grandes células B | + | – | | | | |
| Burkitt | + | – | + | – | | TdT– |
| Precursor linfoblástico de células T | – | +/– | | | | TdT+, CD1a+/–, CD7+ |
| Anaplásico de grandes células T | – | +/– | | | | CD30+, CD15–, EMA+, ALK+/– |
| Células T periféricas | – | +/– | | | | Outros pancélulas T variáveis |

ALK = quinase de linfoma anaplásico; EMA = antígeno de membrana epitelial; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; TdT = terminal desoxinucleotidil transferase.

**Tabela 176.3** **Translocações cromossômicas características do linfoma não Hodgkin.**

| SUBTIPO DE LINFOMA | TRANSLOCAÇÃO | GENES ENVOLVIDOS | FREQUÊNCIA (%) |
|---|---|---|---|
| Difuso de grandes células B | t(3q27) | *BCL6* | 35 |
| | t(14:18)(q32;q21) | *IgH, BCL2* | 15 a 20 |
| | t(18;14)(q24;q32) | *MYC (c-Myc), IgH* | < 5 |
| Burkitt | t(8;14)(q24;q32) | *MYC, IgH* | 100% apresentam um destes, mais |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | comumente t(8;14) |
| | t(8;22)(q24;q11) | *MYC, IgL* | |
| | t(2;8)(p12;q24) | *IgK, MYC* | |
| Folicular | t(14;148)(q32;q21) | *IgH, BCL2* | Cerca de 90 |
| Células do manto | t(11;14)(q13;q32) | *BCL1, IgH* | > 90 |
| LAGC | t(2;5)(q23;q35) | *ALK, NPM* | > 80 de LAGC ALK+ |
| MALT | t(11;18)(q21;q21) | *API2, MALT1* | 35 |
| | t(14;18)(q21;q32) | *IgH, MALT1* | 20 |
| | t(1;14)(p22;q32) | *BCL10, IgH* | 10 |

LAGC = linfoma anaplásico de grandes células; ALK = quinase de linfoma anaplásico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa.

Os LNH podem envolver essencialmente qualquer órgão no corpo, e a disfunção desse órgão pode causar sinais/sintomas que levam ao diagnóstico. Exemplos incluem os sintomas neurológicos com o linfoma cerebral primário (Capítulo 180), dispneia com linfomas de MALT no pulmão, dor epigástrica e vômito com linfomas de MALT gástrico ou linfomas difusos de grandes células B (Capítulo 183), obstrução intestinal com linfomas do intestino delgado (Capítulo 184), massas testiculares com o linfoma difuso de grandes células B (Capítulo 190) e lesões cutâneas com os linfomas cutâneos (Capítulo 411). Muitos linfomas envolvem a medula óssea e, ocasionalmente, causam mieloftise extensiva (Capítulo 156) e insuficiência da medula óssea. Estes pacientes podem apresentar infecções, sangramento e anemia.

Os LNH também podem se manifestar com diversas anormalidades imunológicas. Por exemplo, anemia hemolítica autoimune (Capítulo 151) e trombocitopenia imune (Capítulo 163) podem ser as manifestações do LNH apresentadas, especialmente de linfoma linfocítico de pequenas células/leucemia linfocítica crônica, bem como de outros subtipos, incluindo linfoma difuso de grandes células B. As neuropatias periféricas (Capítulo 392), com frequência associadas à produção excessiva de uma proteína monoclonal, podem ser observadas em diversos subtipos, mas são mais características do linfoma linfoplasmocítico; algumas vezes, elas são observadas também com a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações cutâneas; Capítulo 178). As complicações neurológicas paraneoplásicas do linfoma não Hodgkin incluem polineuropatia desmielinizante, síndrome de Guillain-Barré, disfunção autonômica e neuropatia periférica. As síndromes paraneoplásicas (Capítulo 169) associadas ao LNH podem afetar pele (p. ex., pênfigo), rins (p. ex., glomerulonefrite) e diversos sistemas de órgãos (p. ex., vasculite, dermatomiosite, icterícia colestática).

O diagnóstico diferencial nos pacientes com LNH é amplo. Qualquer causa de linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser potencialmente confundida com o LNH (Capítulo 159). Entretanto, esta confusão é resolvida por meio de uma biopsia adequada. É extremamente importante reconhecer que o diagnóstico de LNH deve ser considerado nos pacientes com apresentações

clínicas compatíveis e, em seguida, confirmado por meio de uma leitura de biopsia adequada por parte de um hematopatologista especializado. O diagnóstico nunca deve ser inferido, e os pacientes não devem ser tratados antes que o diagnóstico seja confirmado por meio de biopsia. Isto também é verdadeiro para os pacientes que alcançam uma remissão completa com a terapia inicial; eles não devem ser tratados em relação a uma recaída presumida com base em sintomas ou imagens anormais sem uma biopsia.

## DIAGNÓSTICO

Cada novo paciente com LNH deve ser avaliado por completo de maneira sistemática (Tabela 176.6). Tendo em vista que distinções histopatológicas sutis podem alterar a terapia, a questão mais importante no manejo do linfoma não Hodgkin é estabelecer um diagnóstico acurado. Biopsias com agulha grossa podem ser utilizadas ocasionalmente para um diagnóstico primário se a amostra for manuseada de maneira adequada. Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) não deve ser utilizada para diagnosticar um linfoma, porque não possibilita diagnóstico acurado do subtipo específico de LNH. Na maioria dos casos, é necessária biopsia excisional (e ela sempre é preferida) para o diagnóstico inicial. Outra biopsia deve ser realizada se não for obtido material suficiente. A revisão por parte de um hemopatologista especializado é essencial.

| Tabela 176.4 | Revisão da classificação do linfoma não Hodgkin da OMS de 2016. |
|---|---|
| **NEOPLASIAS DE LINFÓCITOS B MADUROS** | |
| Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células | |
| Linfoma da zona marginal esplênico | |
| Leucemia/linfoma de células pilosas | |
| *Linfoma/leucemia de células B esplênico, não classificável* | |
| *Linfoma difuso de células B da polpa vermelha esplênico* | |
| *Variante da leucemia de células pilosas* | |
| Linfoma linfoplasmocítico | |
| Macroglobulinemia de Waldenström | |
| Linfoma da zona marginal extralinfonodal do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) | |
| Linfoma da zona marginal linfonodal | |
| Linfoma folicular | |
| Neoplasia folicular *in situ** | |
| Linfoma folicular do tipo duodenal* | |
| *Linfoma de grandes células B com rearranjo de IRF4** | |
| Linfoma de centro folicular cutâneo primário | |
| Linfoma de células do manto | |

Neoplasia de células do manto *in situ**

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), SOE

Tipo células B de centro germinativo*

Tipo células B ativadas*

Linfoma de células T/grandes células B rico em histiócitos

LDGCB primário do sistema nervoso central (SNC)

LDGCB cutâneo primário, tipo perna

LDGCB EBV+, SOE*

*Úlcera mucocutânea EBV+**

LDGCB associado a inflamação crônica

Granulomatose linfomatoide

Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico) primário

Linfoma de grandes células B intravascular

Linfoma de grandes células B ALK+

Linfoma plasmablástico

Linfoma com efusão primária

*LDGCB HHV8+, SOE**

Linfoma de Burkitt

Linfoma de células B de grau alto com MYC e BCL2 e/ou rearranjos de *BCL6*

Linfoma de células B de grau alto, SOE*

Linfoma de células B, não classificável, com características intermediárias entre o LDGCB e LH

**NEOPLASIA DE LINFÓCITOS T E CÉLULAS NK MADURAS**

*Distúrbio linfoproliferativo crônico de células NK*

Distúrbio linfoproliferativo semelhante a hidroa vaciniforme**a*

Leucemia/linfoma de células T em adultos

Linfoma de células NK/T extralinfonodal, tipo nasal

Linfoma de células T associado a enteropatia

Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico*

*Distúrbio linfoproliferativo de células T indolente do sistema digestório**

Linfoma de células T hepatoesplênico

Linfoma de células T semelhante a paniculite subcutâneo

Micose fungoide

Síndrome de Sézary

| |
|---|
| Distúrbios linfoproliferativos de linfócitos T CD30+ cutâneos primários |
| Papulose linfomatoide |
| Linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário |
| Linfoma de células T gd primário |
| *Linfoma de células T citotóxico epidermotrópico agressivo CD8+ cutâneo primário* |
| *Linfoma de células T CD8+ acral cutâneo primário** |
| *Distúrbio linfoproliferativo de pequenas/médias células T CD4+ cutâneo primário** |
| Linfoma de células T periféricas, SOE |
| Linfoma de células T angioimunoblástico |
| *Linfoma de células T foliculares** |
| *Linfoma de células T periféricas linfonodal com fenótipo TFH** |
| Linfoma anaplásico de grandes células, ALK+ |
| Linfoma anaplásico de grandes células, ALK– |
| *Linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário** |
| **DISTÚRBIOS LINFOPROLIFERATIVOS PÓS-TRANSPLANTE (DLPT)** |
| DLPT com hiperplasia plasmocitária |
| DLPT com mononucleose infecciosa |
| DLPT com hiperplasia folicular florida* |
| DLPT polimórfico |
| DLPT monomórfico (tipos células B e T/NK) |

[a]N.R.T.: Hidroa vaciniforme é uma fotodermatose muito rara vista geralmente na infância. As entidades provisionais estão listadas em itálico. *Indica as alterações da classificação de 2008 (demonstradas no Volume 25); SOE = sem outra especificação. Esta tabela não inclui as leucemias linfoides, a discrasia plasmocitária e o linfoma de Hodgkin (Capítulo 177). (Adaptada de Swerdlow SH, Campo E, Pileri AS, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.)

**FIGURA 176.3 Linfoma não Hodgkin.** Apesar da vermelhidão da pele sobre o linfonodo com aumento de volume neste paciente, a lesão era completamente indolor. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## Sistemas de estadiamento e prognóstico

Após o diagnóstico, é necessária uma avaliação meticulosa do estadiamento para estimar o prognóstico e determinar a terapia. O estadiamento requer histórico e exame físico cuidadosos; hemograma completo; exames de função renal e hepática; nível sérico de lactato desidrogenase (LDH); tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve ou tomografia com emissão de pósitrons (PET), que com frequência pode substituir a TC quando realizada com um equipamento de PET/TC combinado; e biopsia de medula óssea (pode não ser necessária em pacientes com linfoma difuso de grandes células B, se a PET/TC demonstrou envolvimento da medula óssea). A PET pode identificar os locais de envolvimento inicial e, após o tratamento, pode diferenciar o linfoma persistente da fibrose residual nas massas observadas à TC. O sistema de estadiamento mais comum é a classificação de Ann Arbor, que separa os pacientes em quatro estágios, com base nos locais anatômicos de doença (Tabela 176.7). Além disso, cada estágio é subdividido nas categorias A (sem sintomas gerais definidos) e B (perda de peso inexplicada > 10% do peso corporal nos 6 meses anteriores, temperatura inexplicada > 38°C, ou sudorese noturna). Os locais de doença conhecidos podem ser reexaminados posteriormente para avaliar a resposta à terapia.

Ainda que uma ampla variedade de fatores do paciente (p. ex., idade, sintomas, nível de LDH) e fatores tumorais (p. ex., volume, padrão de expressão de genes, taxa de proliferação) possam afetar os desfechos do tratamento, dois sistemas prognósticos podem auxiliar na escolha da terapia e determinar um prognóstico acurado. O Índice Prognóstico Internacional (IPI; Tabela 176.8) é o método mais amplamente utilizado para prever o desfecho do tratamento e a sobrevida. O IPI é baseado em cinco fatores adversos (idade > 60 anos, estado de desempenho (*performance status*) ≤ 2, elevação do nível sérico de LDH, dois ou mais locais extralinfonodais de doença, estágio III ou IV de Ann Arbor), que são somados para a obtenção da pontuação. Este índice foi desenvolvido para os pacientes com linfoma difuso agressivo (predominantemente o linfoma difuso de grandes células B), mas pode ser utilizado para predizer o desfecho do tratamento com qualquer subtipo. Para os pacientes jovens, pode ser utilizado um índice abreviado, que utiliza

apenas a redução do estado de desempenho, a elevação do nível sérico de LDH e o estágio alto. Tendo em vista que os pacientes com linfoma folicular raramente apresentam redução do estado de desempenho ou um grande número de locais extralinfonodais, foi desenvolvido um índice alternativo, denominado *Índice Prognóstico Internacional do Linfoma Folicular* (FLIPI). Ele substitui mais de quatro áreas de envolvimento linfonodal e a hemoglobina inferior a 12 g/dℓ como critérios de estadiamento, e atua melhor para predizer o desfecho do tratamento no linfoma folicular.

No término da terapia, os pacientes são submetidos ao reestadiamento, que envolve a repetição dos exames anteriormente anormais para comprovar que o paciente tenha alcançado a remissão completa. Para a maior parte dos subtipos de linfoma, a melhor definição de remissão completa é uma PET/TC que apresente uma pontuação de Deauville 1, 2 ou 3. A pontuação de Deauville utiliza a intensidade da absorção no mediastino e no fígado como um controle interno e é o sistema mais amplamente utilizado para documentar a remissão (Tabela 176.9).

**Tabela 176.5** **Apresentação das características clínicas dos subtipos comuns de linfoma não Hodgkin.**

| TIPO DE LINFOMA | IDADE MEDIANA (anos) | HOMENS (%) | *ESTÁGIO (%)* | | SINTOMAS DE CÉLULAS B | ENVOLVIMENTO DA MEDULA ÓSSEA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | I | IV | | |
| **LINFOMAS DE CÉLULAS B** | | | | | | |
| Linfocítico de pequenas células | 65 | 53 | 4 | 83 | 33 | 72 |
| Linfoplasmocítico | 63 | 53 | 7 | 73 | 13 | 73 |
| MALT da zona marginal extralinfonodal | 60 | 48 | 39 | 31 | 19 | 14 |
| Zona marginal linfonodal | 58 | 42 | 13 | 40 | 37 | 32 |
| Folicular | 59 | 42 | 18 | 51 | 28 | 42 |
| Células do manto | 63 | 74 | 13 | 71 | 28 | 64 |
| Difuso de grandes células B | 64 | 55 | 25 | 33 | 33 | 16 |
| Grandes células | 37 | 34 | 10 | 31 | 38 | 3 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B mediastinal | | | | | | |
| Burkitt | 31 | 89 | 37 | 38 | 22 | 33 |
| **PRECURSORES DE LINFOMAS DE CÉLULAS B/T** | | | | | | |
| Precursor de linfoblástico de células T | 28 | 64 | 0 | 75 | 21 | 50 |
| **LINFOMAS DE CÉLULAS T** | | | | | | |
| Anaplásico de grandes células T | 34 | 69 | 19 | 39 | 53 | 13 |
| Células T periféricas, SOE | 61 | 55 | 8 | 65 | 50 | 36 |

Sintomas de células B = febre, sudorese noturna e perda de peso; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; SOE = sem outra especificação. (Adaptada de Armitage JO, Weisneburger, para o Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. New approach to classifying non-Hodgkin lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-2795.)

| **Tabela 176.6** | **Avaliação típica de um paciente com diagnóstico recente de LNH.** |
|---|---|

1. Biopsia para estabelecer o diagnóstico
2. Anamnese e exame físico cuidadosos
3. Avaliação laboratorial
   A. Hemograma completo
   B. Rastreamento bioquímico, incluindo lactato desidrogenase (LDH)
4. Exames de imagem
   A. Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve
   B. Tomografia com emissão de pósitrons (com frequência pode substituir a TC)
5. Biopsias adicionais
   A. Medula óssea
   B. Qualquer outro local suspeito, se os resultados puderem alterar a terapia

| **Tabela 176.7** | **Estadiamento do linfoma não Hodgkin.** |
|---|---|
| **ESTÁGIO** | **DESCRIÇÃO** |
| I | Envolvimento de uma única região de linfonodos (I) ou um |

| | |
|---|---|
| | único órgão ou local extralinfático (IE) |
| II | Envolvimento de duas ou mais regiões de linfonodos no mesmo local do diafragma (II) ou envolvimento localizado de um órgão ou local extralinfático e uma ou mais regiões de linfonodos do mesmo lado do diafragma (IIE) |
| III | Envolvimento de regiões de linfonodos dos dois lados do diafragma (III), que também pode ser acompanhado por envolvimento localizado de um órgão ou local extralinfático (IIIE) ou por envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES) |
| IV | Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem aumento de volume de linfonodos associado |
| Subtipos | |
| A | Sem sintomas B |
| B | Sintoma B: perda de peso inexplicada ≥ 10% do peso corporal nos 6 meses anteriores, febre inexplicada com temperatura > 38°C, ou sudorese noturna |

Adaptada de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

## TRATAMENTO

Os linfomas podem apresentar um comportamento indolente ou agressivo. O comportamento de muitas destas neoplasias é distintivo, mas dentro de cada categoria, o comportamento com frequência é influenciado pelo local da doença, volume do tumor e estado de desempenho do paciente. Alguns linfomas podem ser tratados, ao menos inicialmente, com observação, enquanto outras situações são emergências clínicas, como a compressão medular. É importante considerar três questões antes de iniciar a terapia: (1) O tratamento apresenta potencial curativo? (2) O tratamento pode prolongar a sobrevida? (3) O tratamento irá aliviar os sintomas?

**Tabela 176.8** **Índice Prognóstico Internacional.**

| CATEGORIA | PONTUAÇÃO (No DE FATORES DE RISCO) |
|---|---|
| **TODOS OS PACIENTES*** | |
| Baixa | 0 ou 1 |
| Intermediária baixa | 2 |

| | |
|---|---|
| Intermediária alta | 3 |
| Alta | 4 ou 5 |
| **ÍNDICE AJUSTADO PARA A IDADE, PACIENTES ≤ 60 ANOS†** | |
| Baixa | 0 |
| Intermediária baixa | 1 |
| Intermediária alta | 2 |
| Alta | 3 |

*Fatores adversos para todos os pacientes: idade > 60 anos; c LDH, estado de desempenho 2 a 4, > 1 local extralinfonodal, estágio III ou IV de Ann Arbor. †Fatores adversos para pacientes ≤ 60 anos; c LDH, estado de desempenho 3 a 4, estágio III ou IV de Ann Arbor. LDH = lactato desidrogenase. (Adaptada de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.)

| **Tabela 176.9** | **Pontuação de Deauville para a avaliação de PET/TC para mensurar as respostas do paciente à terapia.** |
|---|---|
| **CRITÉRIOS** | |
| **1** Nenhuma captação relacionada ao linfoma | |
| **2** A mais alta captação em qualquer local de linfoma é igual ou inferior à captação pelo mediastino | |
| **3** A mais alta captação por qualquer local de linfoma é superior à captação pelo mediastino, mas igual ou inferior à absorção pelo fígado | |
| **4** A captação por qualquer local de linfoma é superior à absorção pelo fígado | |
| **5** A ocorrência de novos locais de captação e/ou aumentos substanciais no valor de captação padronizado nos locais anteriores de linfoma | |

## TIPOS ESPECÍFICOS DE LINFOMAS NÃO HODGKIN

### Precursores de linfomas de células T e células B

Estes tumores são infiltrados, em linfonodos e outros tecidos sólidos, por células que são morfológica e imunofenotipicamente idênticas às células imaturas observadas na leucemia linfoblástica aguda de células B ou células T (ver Capítulo 173). Os pacientes que apresentam doença predominantemente linfonodal, com envolvimento mínimo ou nenhum envolvimento da medula óssea, com frequência são classificados como portadores de *linfoma linfoblástico*, enquanto aqueles com mais de 25% de células neoplásicas na medula óssea são classificados como portadores de *leucemia linfoblástica*. Estas distinções são arbitrárias e refletem o estágio da doença, e não diagnósticos diferentes. Estas neoplasias são mais comuns em crianças do que em adultos.

Os linfomas de precursores de células B com frequência se manifestam como tumores sólidos, com envolvimento da pele e dos ossos, enquanto as neoplasias de células T se manifestam tipicamente como massa mediastinal em um homem jovem. É comum haver envolvimento do SNC nos linfomas de células T. Aproximadamente 90% dos pacientes com linfoma linfoblástico apresentam um fenótipo de linfócitos T, enquanto aproximadamente 85% dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda apresentam um fenótipo de células B. As características prognósticas adversas incluem envolvimento do SNC, doença em estágio IV e elevação do nível de LDH.

**TRATAMENTO**

Os pacientes com linfoma linfoblástico de células T ou linfoma linfoblástico de precursores de células B são tipicamente tratados com esquemas modelados a partir daqueles utilizados para a leucemia linfoblástica aguda (ver Capítulo 173). Estes regimes com frequência contêm citarabina e dose alta de metotrexato, e geralmente incluem a terapia de manutenção. A profilaxia para o SNC com quimioterapia intratecal, dose alta de metotrexato ou irradiação craniana com frequência é um componente destes regimes.

## Linfomas de células B maduras

### LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

O *linfoma linfocítico de pequenas células* é definido como um infiltrado em linfonodos ou outro tecido que é morfológica e imunofenotipicamente idêntico à leucemia linfocítica crônica (ver Capítulo 174). Os pacientes com frequência são assintomáticos, e o diagnóstico geralmente é obtido quando são realizados hemogramas por outros motivos. Os pacientes com frequência apresentam linfadenopatia ou esplenomegalia. É comum haver fadiga. Pode ocorrer hipogamaglobulinemia, que pode levar a um aumento da suscetibilidade a infecções.

Um prognóstico desfavorável está associado a estágio avançado e sintomas sistêmicos, expressão de níveis altos de CD38 e ZAP-70 nas células tumorais, ausência de rearranjo dos genes da cadeia pesada de imunoglobulina e anormalidades genéticas como del(17p) e del(11q). Até 10% dos pacientes exibem transformação em linfoma difuso de grandes células B (síndrome de Richter), que está associado a um prognóstico desfavorável.

O tempo mediano de sobrevida é superior a 10 anos para os pacientes sem características adversas, e com frequência estes pacientes podem ser tratados inicialmente com observação. A terapia é necessária para os pacientes que desenvolvem fadiga extrema ou que apresentam sintomas sistêmicos, para aqueles com linfadenopatia ou esplenomegalia rapidamente progressiva ou sintomática e para aqueles que desenvolvem citopenias.

**TRATAMENTO**

O manejo deve ser individualizado, tendo em vista que a terapia provavelmente não é curativa e os pacientes com frequência são idosos. Os detalhes sobre as opções de tratamento são fornecidos no capítulo sobre leucemia linfocítica crônica (Capítulo

174). O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas pode ser curativo, mas poucos pacientes são candidatos a esta abordagem. Os pacientes podem desenvolver trombocitopenia autoimune (Capítulo 163), neutropenia autoimune (Capítulo 158) e aplasia eritrocitária (Capítulo 156). Estes distúrbios podem responder ao tratamento com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, rituximabe, ciclosporina ou esplenectomia, conforme utilizado em pacientes sem linfoma subjacente.

## LINFOMA DO TECIDO LINFOIDE ASSOCIADO À MUCOSA (MALT) DA ZONA MARGINAL EXTRALINFONODAL (LINFOMA MALT)

A classificação dos linfomas da Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece três grupos de linfomas da zona marginal (LZM): (1) LZM esplênico, (2) LZM nodal e (3) LZM extralinfonodal do tipo MALT (linfoma MALT). Os linfócitos B da zona marginal em geral são continuadamente expostos a antígenos exógenos e apresentam um limiar fisiologicamente reduzido para acionar a proliferação, que predispõe à transformação maligna.[9] Os dois primeiros tipos de linfomas da zona marginal são discutidos a seguir (seção Tipos raros de linfomas de células B). Apresentam diferentes critérios diagnósticos, comportamentos e implicações terapêuticas.

Os linfomas MALT são tumores indolentes, que têm a sua origem associada às células epiteliais e são observados mais comumente no sistema digestório, nas glândulas salivares, na tireoide, na órbita, na conjuntiva, na pele e nos pulmões. A maioria dos casos está no estágio I ou II ao diagnóstico, ainda que em algumas séries, até 30% estejam disseminados na medula óssea ou em outros locais. Estes linfomas tendem a permanecer localizados por períodos prolongados. O tratamento local com cirurgia ou radioterapia cura uma alta proporção de neoplasias localizadas. A doença disseminada é tratada de modo semelhante ao linfoma folicular (ver adiante).

Os linfomas MALT gástricos com frequência estão associados às infecções pelo *H. pylori*. Aproximadamente 75% dos pacientes alcançam a remissão após a erradicação do *H. pylori*, e mais de 90% permanecem em remissão por períodos de tempo prolongados.[10] Os não responsivos apresentam probabilidade maior de invasão da submucosa, de acordo com a ultrassonografia endoscópica. Aproximadamente 25% apresentam progressão, dos quais cerca de 25% desenvolvem um linfoma difuso de grandes células B. A resposta à antibioticoterapia é menos provável se a invasão for mais profunda, se forem encontradas metástases em linfonodos, ou se estiver presente a translocação cromossômica t(11;18).

### TRATAMENTO

Os pacientes podem apresentar tumores em mais de um local extralinfonodal, e estes locais algumas vezes podem ser tratados com sucesso com a terapia local. Os pacientes sem sintomas podem ser cuidadosamente monitorados sem terapia até a progressão dos sintomas. Os pacientes com sintomas podem ser tratados com rituximabe, quimioterapia com agente único, ou combinações.[A1] [11] O linfoma MALT gástrico que não responde a antibióticos pode ser tratado com radiação, rituximabe como agente único (à semelhança do seu uso no linfoma folicular), ou diversos esquemas quimioterápicos de combinação tradicionais (Tabela 176.10).

## LINFOMA FOLICULAR

O linfoma folicular é derivado das células B do centro germinativo. A translocação t(14;18)(q32;q21) característica dos linfomas foliculares ocorre inicialmente no desenvolvimento das células B, sendo causada por um erro na recombinação de VDJ (segmentos "variável", "diversidade" e "junção" do gene).[12] O linfoma folicular é o mais frequente dos linfomas indolentes ou de "grau baixo" nos EUA. O linfoma folicular é dividido em três graus, com base na proporção de células grandes e transformadas (centroblastos).

Os pacientes com linfoma folicular com frequência são assintomáticos. A queixa mais comum apresentada é uma linfadenopatia indolor. Alguns pacientes apresentam tosse ou dispneia relacionadas ao envolvimento pulmonar ou mediastinal ou efusões pleurais. Outros pacientes apresentam sintomas de dor abdominal ou repleção relacionados a doença subdiafragmática ou esplênica. Uma minoria de pacientes apresenta sintomas sistêmicos de febre, sudorese noturna ou perda de peso.

O comportamento clínico e o tratamento do linfoma folicular graus 1 e 2 são os mesmos e são discutidos nesta seção. Alguns linfomas foliculares grau 3 apresentam evolução clínica mais agressiva e, de modo semelhante, são tratados de modo semelhante ao linfoma difuso de células B (ver adiante). Esta distinção entre os graus 3a (comportamento indolente) e 3b (comportamento agressivo) é baseada na presença ou na ausência de folhas de centroblastos, ainda que esta separação possa não ser reproduzível entre os patologistas.

**Tabela 176.10** **Esquemas quimioterápicos de combinação para o linfoma não Hodgkin.**

| ESQUEMA | DOSE | DIAS DE ADMINISTRAÇÃO | FREQUÊNCIA |
|---|---|---|---|
| **R-CHOP** | | | **A CADA 21 DIAS** |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m$^2$ IV | 1 | |
| Doxorrubicina | 50 mg/m$^2$ IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m$^2$ IV* | 1 | |
| Prednisona, dose fixa | 100 mg/dia VO | 1 a 5 | |
| Ribuximabe | 375 mg/m$^2$ IV | 1 | |
| **R-EPOCH†** | | | **A CADA 21 DIAS** |
| Etoposídeo | 50 mg/m$^2$/dia IV† | 1 a 4 | |
| Doxorrubicina | 10 mg/m$^2$/dia IV† | 1 a 4 | |
| Vincristina | 0,4 mg/m$^2$/dia IV† | 1 a 4 | |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m$^2$ IV | 5 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Prednisona | 60 mg/m$^2$, 2 vezes/dia VO | 1 a 5 | |
| Rituximabe | 357 mg/m$^2$ IV | 1 | |
| **R-CVP** | | | **A CADA 21 DIAS** |
| Ciclofosfamida | 1.000 mg/m$^2$ IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m$^2$ IV* | 1 | |
| Prednisona, dose fixa | 100 mg/dia VO | 1 a 5 | |
| Rituximabe | 375 mg/m$^2$ IV | 1 | |
| **FCR** | | | **A CADA 28 DIAS** |
| Fludarabina | 25 mg/m$^2$/dia IV | 1 a 3 | |
| Ciclofosfamida | 250 mg/m$^2$/dia IV | 1 a 3 | |
| Rituximabe | 375 mg/m$^2$ | 1 | |
| **B-R** | | | **A CADA 28 DIAS** |
| Bendamustina | 90 mg/m$^2$ IV | 1 a 2 | |
| Rituximabe | 357 mg/m$^2$ IV | 1 | |

*A dose de vincristina com frequência é limitada a 2 mg no total. †As doses são ajustadas com base na mielossupressão com o ciclo anterior. ‡Infusão contínua.

## TRATAMENTO

### Observar e aguardar

Os pacientes assintomáticos, especialmente os pacientes idosos e aqueles com outras doenças clínicas, com frequência são tratados com uma abordagem de "observar e aguardar". Estudos clínicos prospectivos demonstraram que esta abordagem não influencia a sobrevida em geral, e algumas vezes os pacientes podem ser observados por longos períodos antes que o tratamento seja necessário.[A2] Tendo em vista os múltiplos novos agentes ativos que foram recentemente introduzidos na prática, que podem melhorar a sobrevida dos pacientes com linfoma folicular, tem-se indagado se "observar e aguardar", ou não, ainda é uma alternativa aceitável. Tem havido discordâncias entre diversas organizações nas suas diretrizes mais recentes, mas em geral esta abordagem pode ser apoiada em pacientes selecionados com linfoma folicular de grau baixo que são assintomáticos, não apresentam envolvimento da doença em locais que possam ser perigosos, e desejam evitar a terapia pelo mais longo período possível.[13]

## Doença localizada

Aproximadamente 5 a 15% dos pacientes apresentam doença localizada (doença em estágio I ou estágio II mínimo) ao diagnóstico. Esses linfomas com frequência são tratados com radiação da área envolvida (de preferência 24 Gy em 12 frações iguais),[A2b] e a maior parte das séries relata taxas de sobrevida livre da doença em 10 anos de aproximadamente 50% e taxas de sobrevida em geral de 60 a 70%.[14] Algumas séries retrospectivas relataram melhora dos desfechos quando quimioterapia mais rituximabe são combinados à radiação.

## Doença avançada

A maior parte dos pacientes com linfoma folicular apresenta doença extensiva ao diagnóstico. O tempo de sobrevida mediano destes pacientes melhorou após a adição de rituximabe e atualmente é de 10 a 20 anos. Tem sido descrita a regressão espontânea. Até 30 a 50% dos pacientes apresentam transformação em uma histologia mais agressiva – normalmente linfoma difuso de grandes células B. A transformação com frequência está associada a novos sintomas sistêmicos e linfadenopatia com progressão rápida, evolução clínica agressiva e prognóstico desfavorável.

A maior parte dos pacientes com linfoma folicular inevitavelmente necessitará de tratamento em virtude de sintomas sistêmicos, linfadenopatia sintomática ou progressiva, esplenomegalia, efusões ou citopenias. Em pacientes idosos, naqueles que são candidatos desfavoráveis para os esquemas quimioterápicos intensivos e naqueles que desejam evitar os efeitos colaterais da quimioterapia, o agente único rituximabe (375 mg/m$^2$ IV, administrado semanalmente por 4 semanas consecutivas) produz uma taxa de resposta objetiva muito superior a 50%. A duração da resposta mediana é de aproximadamente 1 a 2 anos para os pacientes que não recebem terapia adicional, mas a resposta pode ser prolongada com a administração contínua de rituximabe uma vez a cada 2 ou 3 meses ou com a repetição das quatro doses iniciais a cada 6 meses. Quando o rituximabe é combinado com esquemas de quimioterapia padrão (Tabela 176.10) ou com a lenalidomida, a taxa de resposta, a duração da resposta e a sobrevida aumentam, em comparação ao esquema quimioterápico isoladamente.[A3,A4] O rituximabe de manutenção é amplamente utilizado e prolonga a duração da remissão.[A4,A5] Uma alternativa é o abinutuzumabe, que pode proporcionar uma sobrevida livre de progressão mais longa, mas à custa de mais efeitos colaterais, sem melhorar a sobrevida em geral.[A6]

## Terapia de resgate

A maior parte dos pacientes responde à quimioterapia inicial. Entretanto, o linfoma folicular recidiva na maioria dos pacientes com doença em estágio avançado. Os pacientes que apresentam recaída normalmente respondem à terapia adicional, algumas vezes com os mesmos agentes, ainda que a duração da resposta se torne progressivamente mais breve com os ciclos repetidos da terapia.[15] Para os pacientes com doença que seja refratária ao rituximabe, a combinação de obinutuzumabe mais bendamustina é preferível à bendamustina isoladamente.[A7] Alguns pacientes respondem aos anticorpos radiomarcados tositumomabe ou ibritumomabe. A

radioterapia também pode ser útil para os pacientes com áreas localizadas de doença sintomática.

Têm sido observadas remissões prolongadas após o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas pode curar alguns pacientes com recaída de linfoma folicular, mas apresenta mais toxicidade do que os transplantes autólogos. É improvável que a imunoterapia com inibidores de bloqueio do ponto de controle (*checkpoint*) encontre um lugar no tratamento para a evolução inicial dos linfomas folicularese variantes mais agressivas também apresentam respostas inconsistentes.[16,16b] O uso de linfócitos T com receptores de antígenos quiméricos (CAR) (Capítulo 169) é promissor como terapia de resgate em pacientes com linfomas de células B com recaída ou refratários.[17,17b]

## LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

O linfoma de células do manto é uma neoplasia de linfócitos B composta por pequenas células linfoides, que pode se assemelhar ao linfoma linfocítico de pequenas células ou ao linfoma folicular. É mais comum em pacientes idosos e normalmente encontra-se em estágio avançado no momento do diagnóstico. Os homens são afetados com mais frequência, e é comum haver doença extralinfonodal, especialmente o envolvimento da medula óssea, do anel de Waldeyer e dos intestinos. O linfoma de células do manto é a causa mais comum de polipose linfomatosa múltipla, e muitos oncologistas recomendam que o sistema digestório seja avaliado com endoscopia durante a avaliação inicial.

Alguns pacientes apresentam envolvimento do sangue periférico, bem como da medula óssea, um quadro clínico que se assemelha à leucemia linfocítica crônica (Capítulo 174). Os linfócitos em ambos os distúrbios são $CD5^+$, mas a translocação t(11;14)[17c] e a expressão excessiva da ciclina D1 observadas no linfoma de células do manto normalmente possibilitam um diagnóstico acurado.

### TRATAMENTO

A sobrevida mediana do linfoma de células do manto melhorou significativamente com as novas terapias.[18] Pacientes ocasionais apresentam evolução indolente sem a terapia inicial – sobretudo aqueles com apresentação leucêmica.[A8] A combinação de bendamustina mais rituximabe e esquemas que incorporam dose alta de citarabina são eficazes, assim como a combinação de lenalidomida mais rituximabe.[19] A substituição de bortezomibe (1,3 mg/$m^2$ nos dias 1, 4, 8 e 11) pela vincristina (VR-CAP, em vez de R-CHOP) pode melhorar a sobrevida livre de progressão mediana observada com R-CHOP isoladamente em cerca de 40% (de 14 para cerca de 25 meses) nos pacientes recentemente diagnosticados.[A9] A manutenção com rituximabe aparenta prolongar a duração da remissão. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas é amplamente utilizado para os pacientes em sua primeira remissão. O inibidor da tirosinoquinase de Bruton ibrutinibe é muito ativo e pode se tornar parte da terapia padrão[A10] se essa terapia não for bem-sucedida, CAR-T anti-CD19 promove resposta completa em aproximadamente 60% dos pacientes.[19b] O

transplante alogênico pode ser curativo, mas está associado a morbidade e mortalidade consideráveis.

Os idosos compõem a maioria dos pacientes com linfoma de células do manto. Para aqueles que não são muito frágeis, pode ser alcançada sobrevida em geral em 4 anos superior a 80% com rituximabe e quimioterapia intensiva moderada, como R-CHOP, seguidos pela manutenção com rituximabe ou R-bendamustina.[20]

## Linfoma difuso de grandes células B

Estes tumores são o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin, mas as suas características morfológicas e genéticas são heterogêneas. Os sinais e sintomas são semelhantes àqueles de outros subtipos, ainda que seja mais provável que os pacientes apresentem sintomas de células B ou sintomas do tumor local do que os pacientes com linfoma folicular.

A classificação dos linfomas não Hodgkin da OMS de 2016 identificou diversas variantes e subtipos de linfoma difuso de grandes células B (Tabela 176.4).[21] Muitos destes são subtipos histológicos ou genéticos ou variantes, para os quais o tratamento é o mesmo da abordagem padrão para o linfoma difuso de grandes células B. Outros subtipos apresentam síndromes clínicas incomuns ou problemas terapêuticos específicos.

### TRATAMENTO

#### Doença localizada

Até 30% dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B apresentam doenças em estágio I ou estágio II mínimo. Estes pacientes ocasionalmente são curados com radioterapia isoladamente, mas o tratamento inicial com quimioterapia é mais efetivo. Nos EUA, a maior parte dos pacientes é tratada com R-CHOP.[21b] Alguns pacientes podem ser tratados com menos ciclos de quimioterapia se a radioterapia for incluída. Para os pacientes com doença volumosa, normalmente é utilizado um ciclo completo de quimioterapia. Alguns médicos defendem o uso de exames PET para abreviar a duração da terapia ou eliminar a necessidade de radioterapia em responsivos completos.

#### Doença avançada

O R-CHOP é o esquema mais amplamente utilizado para adultos de todas as idades com linfoma difuso de grandes células B em estágio avançado.[A11] Entre os pacientes com mais de 60 anos, 75% alcançam resposta completa, com uma taxa de sobrevida livre de progressão em 10 anos de 36,5% e uma taxa de sobrevida em geral em 10 anos de 43,5%. Em pacientes mais jovens, o desfecho é melhor. Nestes, o esquema intensivo R-ACVBP produziu resultados superiores em um estudo.[A12] Não foi observada vantagem de R-EPOCH sobre R-CHOP. O transplante autólogo na primeira remissão pode beneficiar os pacientes de risco muito alto.[A13]

#### Terapia de resgate

Diversos esquemas quimioterápicos foram desenvolvidos para os pacientes que apresentam recaída após alcançar a remissão com a quimioterapia inicial.[22] Estes esquemas comumente contêm agentes como cisplatina, citarabina, etoposídeo, carboplatina e ifosfamida. Podem ser observadas taxas de resposta superiores a 50% com estas combinações, ainda que não mais do que 10% dos pacientes alcancem a sobrevida livre da doença a longo prazo. A terapia com dose alta, seguida pelo transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, foi aceita para os pacientes com recaída do linfoma difuso de grandes células B. Aproximadamente 20 a 50% destes pacientes alcançam a sobrevida livre de doença a longo prazo, dependendo da sua resposta à quimioterapia de resgate convencional. Diversos novos fármacos, como lenalidomida e ibrutinibe, parecem beneficiar sobretudo os pacientes com o subtipo de células B ativadas (CBA). Terapia CAR-T autóloga e CD-19-direcionada é uma opção emergente para formas refratárias e para recidiva da doença, sobretudo se existirem características de alto risco.[22b]

## Subtipos de linfoma difuso de grandes células B

O *linfoma de grandes células B mediastinal primário* tem origem no timo e é mais comum em mulheres jovens. Este subtipo compartilha características genéticas com o linfoma de Hodgkin clássico. Esta entidade é diferenciada pela presença de massa mediastinal, que normalmente causa os sintomas de tosse, dor torácica ou síndrome da veia cava superior. Massa muito grande (> 10 cm) ou existência de efusão pleural maligna está associada a um prognóstico mais desfavorável. O linfoma de grandes células B mediastinal é tratado com os mesmos esquemas quimioterápicos utilizados para o linfoma difuso de grandes células B, em alguns casos seguidos pela radioterapia consolidativa.[23] É mais provável que o R-EPOCH promova remissão duradoura sem necessidade de radioterapia do que R-CHOP. Com frequência ocorrem recaídas em locais extralinfonodais, como SNC, pulmão, sistema digestório, fígado, ovários e rins.

O *linfoma de grandes células B intravascular* é um linfoma agressivo, causado por células que infiltram o lúmen de pequenos vasos sanguíneos. É comum haver envolvimento extralinfonodal disseminado. Déficits neurológicos focais e alterações do estado mental são frequentes. Em geral os casos são diagnosticados à necropsia, ainda que tenham sido descritas respostas duradouras à quimioterapia de combinação.

O *linfoma com efusão primária* está associado ao HHV-8 e é observado em pacientes infectados pelo HIV e outros pacientes imunossuprimidos.[24,24b] Ocorrem efusões (derrames) nas cavidades corporais serosas. Não é observada linfadenopatia periférica. O prognóstico é desfavorável, apesar da quimioterapia.

A incidência do *linfoma do SNC primário* está aumentando. Ainda que o prognóstico seja mais desfavorável do que em relação a alguns outros subtipos de linfoma difuso de grandes células B, alguns pacientes podem ser curados com esquemas quimioterápicos que incorporam dose alta de metotrexato com ou sem transplante de medula óssea autólogo.[25] Para o *linfoma do SNC primário*, a radioterapia em todo o cérebro não demonstra resultados tão bons quanto a quimioterapia[A13b] e não é adicional ao benefício alcançado pela quimioterapia isoladamente.

O *linfoma plasmablástico* é observado mais frequentemente em pacientes com infecção pelo HIV e geralmente apresenta envolvimento de cabeça e pescoço. Este tumor não expressa CD20 e, portanto, não obtém benefício do tratamento com rituximabe.

O *linfoma difuso de grandes células B cutâneo primário* da perna (tipo perna) é uma das duas apresentações do linfoma de células B da pele.[26] Este tumor ocorre principalmente em pacientes idosos e a evolução é agressiva. Esta neoplasia deve ser diferenciada do linfoma do centro folicular cutâneo primário, que também pode ser diagnosticado como um linfoma difuso de grandes células B cutâneo, mas que segue uma evolução indolente e necessita somente de terapia local.

Os *linfomas de duplo acerto e da zona cinzenta* são entidades descritas mais recentemente. Os linfomas de duplo acerto apresentam rearranjos de *MYC* em combinação com *BCL2* e/ou *BCL6*. Atualmente estão incorporados a uma nova entidade denominada linfoma de células B de grau alto com rearranjos de *MYC* e *BCL2* e/ou *BLC6*. Eles apresentam um desfecho desfavorável quando são usados esquemas quimioterápicos padrão. Os linfomas da zona cinzenta incluem aqueles com características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células B e o linfoma de Burkitt e aqueles com características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células B mediastinal e o linfoma de Hodgkin clássico.

## LINFOMA DE BURKITT

O linfoma de Burkitt é um linfoma de células B altamente agressivo, que é mais comum em crianças e indivíduos imunossuprimidos do que em adultos saudáveis (ver a seguir). É comum haver envolvimento extralinfonodal disseminado. A forma endêmica do linfoma de Burkitt é observada com mais frequência em crianças que residem na África equatorial. O envolvimento da mandíbula é comum neste tipo. A forma esporádica do linfoma de Burkitt é observada mais comumente em crianças nos EUA. Os homens são afetados com mais frequência. Tanto as crianças quanto os adultos geralmente apresentam doença abdominal volumosa, algumas vezes com o envolvimento de rins, ovários e mamas. O envolvimento da medula óssea é observado em quase um terço dos casos.

### TRATAMENTO

Os tumores podem progredir de maneira extremamente rápida, de modo que a terapia deve ser iniciada assim que possível. Pode ocorrer síndrome de lise tumoral em virtude da frequente presença de doença volumosa, da alta taxa de proliferação tumoral e da sensibilidade extrema do tumor à quimioterapia. Os pacientes geralmente são tratados com esquemas de alta intensidade especializados, incluindo rituximabe, de duração relativamente breve.[A14] O tratamento com o esquema R-CHOP utilizado para o linfoma difuso de grandes células B apresenta um desfecho desfavorável, mas foram descritos resultados excelentes com R-EPOCH.[26b] É necessária a profilaxia para o SNC com quimioterapia intratecal ou dose alta de metotrexato. As taxas de cura, que excedem em muito os 50%, são típicas com a terapia apropriada.[26c]

## TIPOS RAROS DE LINFOMAS DE CÉLULAS B

Diversos tipos raros de linfoma apresentam características clínicas distintas.

O *linfoma linfoplasmocítico* é um linfoma indolente, que frequentemente envolve a medula óssea, o sangue periférico e o baço. Os pacientes com frequência apresentam uma paraproteína imunoglobulina M (IgM) (e, portanto, a doença pode ser denominada macroglobulinemia de Waldenström), que pode levar aos sintomas de hiperviscosidade, fenômenos autoimunes ou neuropatias. A plasmaférese pode reduzir os sintomas de hiperviscosidade. Podem ser utilizadas a quimioterapia com agentes alquilantes, quimioterapia de combinação ou fludarabina, todas em combinação com rituximabe.[A15] O ibrutinibe demonstrou atividade significativa na macroglobulinemia de Waldenström, e a combinação de ibrutinibe mais rituximabe resultou em taxas de sobrevida livre de progressão significativamente mais altas do que o rituximabe isoladamente.[A16]

O *linfoma da zona marginal esplênico* é um linfoma indolente que normalmente se manifesta com esplenomegalia e linfocitose. Com frequência é observada uma gamopatia monoclonal. É incomum haver linfadenopatia periférica. A anemia e a trombocitopenia podem responder à esplenectomia. A quimioterapia com agentes únicos ou combinações à base de antraciclina podem ser úteis, e quando o linfoma está associado à hepatite C, a terapia antiviral pode ser efetiva. Foram descritas respostas à interferona. Este linfoma aparenta ser particularmente responsivo ao rituximabe.

O *linfoma de células B da zona marginal extralinfonodal* é um distúrbio indolente, que normalmente está associado à linfadenopatia generalizada. A evolução clínica e o prognóstico são semelhantes àqueles do linfoma folicular, e normalmente ele é tratado de modo semelhante.

A *doença imunoproliferativa do intestino delgado*, um distúrbio observado com mais frequência no Oriente Médio, tem início como um processo policlonal e pode progredir até um linfoma de grandes células B. O processo com frequência está associado à infecção pelo *C. jejuni*. Inicialmente na doença, os pacientes podem responder a antibióticos, e o linfoma franco pode responder a esquemas quimioterápicos de combinação.

## Linfomas de células T maduras (linfomas de células T periféricas)

Os linfomas de células T periféricas (ou maduras) são neoplasias de linfócitos T pós-tímicas. Estes incluem distúrbios relativamente indolentes, como micose fungoide e distúrbios linfoproliferativos cutâneos $CD30^+$, mas a maioria dos pacientes diagnosticados com linfoma de células T periféricas tem uma forma agressiva. Os linfomas de células T periféricas representam apenas 10% dos LNH que ocorrem nos EUA. Infelizmente, o tratamento para estes linfomas não progrediu tão rapidamente quanto os tratamentos para os linfomas de células B.

## MICOSE FUNGOIDE

A micose fungoide (com frequência denominada *linfoma de células T cutâneo*) é malignidade indolente, mais comum em adultos de meia-idade e idosos.[27] A evolução clínica normalmente é uma progressão lenta de manchas ou placas isoladas até placas espessadas e mais disseminadas e, em seguida, até múltiplos tumores cutâneos, que podem ulcerar (Capítulo 411). Um subconjunto de pacientes apresenta eritrodermia generalizada e células tumorais circulantes, denominadas *síndrome de Sézary*. Pode ocorrer envolvimento de linfonodos e visceral tardiamente na evolução da doença.

**TRATAMENTO**

A radioterapia cutânea pode ser curativa para os pacientes com a doença com machas ou placas limitadas. Os pacientes com doença em estágio inicial (< 10% da área de superfície corporal) com frequência são tratados com terapia direcionada para a pele, que pode incluir radiação ultravioleta, esteroides tópicos ou mostarda nitrogenada tópica.

Os pacientes com doença mais avançada com frequência se beneficiam da terapia com feixes de elétrons em toda a pele ou fotoforese extracorpórea. Os tratamentos clínicos incluem brentuximabe vedotina, com[A17] ou sem[A18] quimioterapia padrão, bexaroteno,[A19] interferona-α, retinoides, anticorpos monoclonais, inibidores da histona deacetilase (vorinostate, depsipeptídio) e toxina de fusão denileucinadiftitox. Entretanto, estes tratamentos normalmente são apenas paliativos.[27b] Os resultados com o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas normalmente são desfavoráveis, ainda que o transplante alogênico de células-tronco tenha produzido resultados promissores em alguns casos.

## LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULAS T EM ADULTOS

O linfoma/leucemia de células T em adultos, que está associado à infecção pelo HTLV-1 (Capítulo 354), é mais comumente observado no sul do Japão e no Caribe. A maior parte dos pacientes infectados é assintomática, e o risco vitalício de desenvolver linfoma/leucemia de células T em adultos é de aproximadamente 3%.

Os pacientes podem apresentar leucemia aguda, linfoma agressivo ou uma doença linfoproliferativa indolente. Os pacientes com doença agressiva apresentam linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, infiltração cutânea e hipercalcemia. Muitos pacientes apresentam células tumorais circulantes características, com um núcleo em “flor” ou “trevo”.

**TRATAMENTO**

Os pacientes com doença indolente algumas vezes podem ser monitorados sem terapia. A doença agressiva normalmente é tratada com quimioterapia de combinação, mas não existe um consenso sobre o melhor esquema. Historicamente, a taxa de sobrevida em 5 anos tem sido inferior a 10%, ainda que estudos clínicos recentes tenham relatado resultados melhores.

## DISTÚRBIOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÂNEOS CD30$^+$

Estes distúrbios representam um espectro de doenças que pode apresentar um aspecto histológico idêntico e sobreposição das manifestações clínicas. Com frequência as decisões sobre o tratamento são baseadas no comportamento clínico das lesões. Estes linfomas expressam CD30, mas não expressam a proteinoquinase de linfoma anaplásico (ALK) (ver adiante).

A *papulose linfomatoide* é um distúrbio clonal “histologicamente maligno”, composto por pápulas eritematosas ou com manchas na pele, que frequentemente evoluem com ulceração

espontânea e necrose ao longo de um período de semanas. O prognóstico é excelente, ainda que os pacientes ocasionalmente desenvolvam linfoma.

O *linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário* ocorre mais comumente em homens idosos e também frequentemente passa pela regressão espontânea. A taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 90%. O manejo geralmente consiste em medidas locais (cirurgia ou radiação), ainda que possa ser necessário quimioterapia.

## LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS SISTÊMICO PRIMÁRIO

O linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) é um LNH de linfócitos T $CD30^+$ agressivo, que é mais frequentemente observado em homens jovens.[28] Podem ocorrer linfomas de células B com morfologia semelhante, mas eles apresentam características clínicas idênticas às de outros linfomas difusos de grandes células B e não são considerados parte desta doença. Uma neoplasia morfologicamente semelhante, mas biologicamente não relacionada e clinicamente distinta, o LAGC cutâneo primário, ocorre predominantemente em adultos mais velhos e representa parte do espectro de distúrbios linfoproliferativos $CD30^+$ cutâneos (ver anteriormente). O LAGC sistêmico primário com frequência apresenta uma translocação cromossômica t(2;5), que leva à expressão excessiva da ALK, uma proteína normalmente não detectável nas células linfoides.

Os pacientes geralmente apresentam linfadenopatia, e pode ser observado envolvimento da pele, dos ossos e do sistema digestório.

Uma entidade de linfoma anaplásico de grandes células de mama recentemente descrita está associada aos implantes mamários. Quando localizado, estas pacientes podem ser curadas com cirurgia, incluindo a remoção do implante.

### TRATAMENTO

Os pacientes geralmente são medicados com esquemas quimioterápicos como CHOP, com ou sem o acréscimo de etoposídeo. Os pacientes cujos tumores expressam ALK apresentam um desfecho excelente, e têm sido observadas taxas de sobrevida em 5 anos de 70 a 90%. O LAGC ALK-negativo é mais comum em pacientes idosos e está associado a uma taxa de resposta inferior e a um tempo de sobrevida mais breve. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas pode ser curativo para os pacientes com recaída. O conjugado anticorpo-fármaco anti-CD30 brentuximabe vedotina é altamente ativo para os pacientes com recaída da doença e pode ser incorporado à terapia primária. Os pacientes cujos linfomas expressam ALK normalmente respondem ao inibidor da ALK crizotinibe.[29]

## LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS, NÃO ESPECIFICADOS

O maior grupo de pacientes com linfomas de células T periféricas é definido na classificação da OMS como aquele que apresenta “linfoma de células T periféricas, não especificado”. Os sinais e sintomas destes pacientes são semelhantes aos dos pacientes com linfomas de células B agressivos, ainda que os sinais/sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna e perda de peso) e o envolvimento extralinfonodal sejam frequentes. O diagnóstico do linfoma de células T periféricas exige imunofenotipagem para demonstrar a origem dos linfócitos T.

**TRATAMENTO**

Os pacientes em geral são tratados com os mesmos esquemas utilizados para os linfomas difusos de grandes células B (p. ex., CHOP com ou sem etoposídeo), com frequência em combinação com o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas inicial, ainda que o desfecho seja substancialmente mais desfavorável. O belinostate, que é um inibidor da histona desacetilase, e a romidespina aparentam ser efetivos como agentes únicos no linfoma de células T periféricas com recaída ou refratário.[30] Os pacientes com recaída após a remissão completa algumas vezes podem ser curados com o transplante de células-tronco hematopoéticas.

## SUBTIPOS INCOMUNS DE LINFOMAS DE CÉLULAS T

O *linfoma de células T angioimunoblástico* está associado a linfadenopatia generalizada, febre, perda de peso, erupção cutânea e hipergamaglobulinemia policlonal. Os resultados da terapia são semelhantes àqueles do linfoma de células T periféricas, não especificado.

O *linfoma de células NK/T extralinfonodal* ocorre, em geral, em locais extralinfonodais, sobretudo nariz, palato e nasofaringe. O envolvimento do nariz e da face leva à síndrome que anteriormente era denominada granuloma da linha média letal. Este distúrbio é incomum nos EUA, mas é frequente no Sudeste Asiático e na América Latina. Os pacientes com doença localizada com frequência podem ser curados com a combinação agressiva de radioterapia e quimioterapia.[31] Os pacientes com doença disseminada apresentam um prognóstico desfavorável. Estes pacientes com frequência respondem à l-asparaginase.

O *linfoma de células T hepatoesplênico* é caracterizado pela infiltração sinusoidal de baço, fígado e medula óssea, que leva a hepatoesplenomegalia, sintomas sistêmicos e citopenias. A linfadenopatia é incomum. Os pacientes são tipicamente homens jovens, e esta doença pode ocorrer em receptores de aloenxertos e na condição de disfunção imune. O prognóstico é desfavorável.

O *linfoma de células T do tipo enteropatia* normalmente é observado em pacientes com enteropatia sensível ao glúten (Capítulo 131). Os pacientes apresentam tipicamente dor abdominal e diarreia e, algumas vezes, perfuração intestinal. O tratamento da doença celíaca com uma dieta livre de glúten pode reduzir o risco de linfoma. O prognóstico em pacientes desnutridos é desfavorável, mas pacientes mais adaptados algumas vezes podem ser curados com quimioterapia intensiva e transplante de medula óssea autólogo.

O *linfoma de células T do tipo paniculite subcutâneo* se manifesta com múltiplos nódulos subcutâneos e com frequência é diagnosticado erroneamente como paniculite. Os pacientes com doença disseminada podem apresentar síndrome composta por febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e fagocitose de células sanguíneas (síndrome hemofagocítica). Algumas vezes os pacientes respondem a esquemas de quimioterapia de combinação utilizados para o linfoma difuso de grandes células B, interferona e radioterapia, mas a sobrevida livre de doença a longo prazo é incomum.

## SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECIAIS

O diagnóstico e o manejo dos pacientes com os diversos tipos de LNH podem ser profundamente influenciados pelo local de origem do linfoma e por determinadas características clínicas dos pacientes. Exemplos das últimas incluem gestantes com linfoma, idosos com linfoma e linfoma em pacientes que são gravemente imunossuprimidos.

## Locais primários específicos do linfoma difuso de grandes células B

Aproximadamente 30% dos linfomas difusos de grandes células B têm origem em locais extralinfonodais. A apresentação em determinados locais extralinfonodais está associada a comportamentos clínicos únicos, que podem exigir análises diagnósticas ou terapia adicional àquela utilizada para os pacientes com apresentações linfonodais.

Os pacientes com linfoma do SNC primário (Capítulo 180) comumente apresentam envolvimento ocular, e todos os pacientes com este diagnóstico devem realizar um exame com lâmpada de fenda. De modo geral, não é realizada ressecção cirúrgica do linfoma do SNC primário, e o papel primário da cirurgia é para o diagnóstico. Os linfomas primários do SNC são muito sensíveis aos corticosteroides, mas os melhores resultados têm sido observados com os esquemas quimioterápicos que utilizam dose alta de metotrexato isoladamente ou em combinação com outros agentes como citarabina e temozolomida. Comparativamente, os esquemas quimioterápicos convencionais, como CHOP, são de pouco benefício.[31b] A irradiação de todo o cérebro também é uma terapia efetiva, ainda que a incidência de leucoencefalopatia seja extremamente alta, especialmente em pacientes idosos. A radioterapia com frequência é reservada para a recaída, não sendo utilizada como adjuvante à quimioterapia primária.

O tratamento do linfoma testicular primário, o câncer testicular mais comum em homens com mais de 60 anos (Capítulo 190), consiste habitualmente em orquiectomia seguida por quimioterapia de combinação. É comum haver recaída no testículo contralateral, e geralmente é prescrita irradiação do escroto. É comum haver envolvimento do SNC, e geralmente recomenda-se quimioterapia intratecal profilática. Com frequência ocorrem recaídas tardias.

O linfoma difuso de grandes células B do estômago e do sistema digestório é tratado de maneira diferente do linfoma MALT gástrico, ainda que exista um histórico de linfoma MALT anterior. Os pacientes podem ser curados com cirurgia e radioterapia adjuvante ou quimioterapia, muito embora a cirurgia raramente seja realizada para os linfomas gástricos, tendo em vista a morbidade associada à ressecção gástrica. Os pacientes devem ser medicados com esquemas quimioterápicos utilizados para outros linfomas difusos de grandes células B. Algumas vezes a radioterapia é utilizada após a quimioterapia, ainda que o papel do tratamento de modalidade combinada não esteja definido.

## Linfoma na AIDS e distúrbios linfoproliferativos pós-transplante

O linfoma não Hodgkin é uma doença que define a AIDS em indivíduos infectados pelo HIV (Capítulo 366), e o risco de desenvolver um linfoma não Hodgkin aumenta em mais de 150 vezes após o diagnóstico de outra doença que defina a AIDS.[32] A maior parte dos casos é de linfomas difusos de grandes células B ou linfomas de Burkitt. Os linfomas associados à AIDS têm um comportamento agressivo e com frequência envolvem o SNC e outros locais incomuns, como sistema digestório, ânus, reto, pele e tecidos moles. Os fatores associados à sobrevida desfavorável incluem contagens de linfócitos CD4 baixas, estado de desempenho desfavorável, idade mais avançada e estágio avançado. A incidência de LNH associado à AIDS declinou e o

prognóstico melhorou consideravelmente. Os pacientes em geral são tratados da mesma maneira que os pacientes não imunocomprometidos e os prognósticos são semelhantes. Em geral recomenda-se a profilaxia intratecal, em virtude de um risco mais alto de envolvimento do SNC.

O risco de desenvolver um LNH também aumenta bastante nos pacientes que receberam um transplante de órgão sólido.[33] O aspecto histológico desses linfomas é variável, mas com frequência eles se assemelham aos linfomas agressivos em pacientes não imunocomprometidos. Distúrbios semelhantes podem ser observados em pacientes que são tratados com metotrexato e outros fármacos para distúrbios autoimunes e nos receptores de transplantes alogênicos de células-tronco hematopoéticas, especialmente se os transplantes ocorrerem com depleção de linfócitos T. Estes distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, que podem se desenvolver semanas após a cirurgia, são mais comuns em pacientes que recebem imunossupressão agressiva após o transplante. É comum haver envolvimento de locais extralinfonodais e, com frequência, o linfoma envolve o órgão transplantado. Os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante podem responder à redução ou à retirada da imunossupressão. Alguns investigadores defenderam o uso de aciclovir ou ganciclovir, tendo em vista que estes linfomas geralmente estão relacionados ao EBV, mas esta prática é controversa. Taxas de resposta altas também são observadas com o rituximabe. Outros pacientes necessitam de esquemas de quimioterapia de combinação.

## Linfoma não Hodgkin em pacientes idosos

Mais de 50% dos pacientes que desenvolvem LNH têm mais de 60 anos, e o prognóstico em geral é mais desfavorável para os pacientes idosos. Estes desfechos mais desfavoráveis estão relacionados ao aumento da toxicidade da terapia medicamentosa, às taxas de remissão mais baixas, ao aumento das taxas de recaída e às taxas de morte mais altas em virtude de doença cardiovascular e outras causas além do próprio linfoma. É mais provável que os pacientes idosos tenham outras características prognósticas adversas (Tabela 176.8), que também contribuem para os desfechos mais desfavoráveis. A prática de reduções da dose arbitrárias, com base unicamente na idade, deve ser desencorajada se os pacientes apresentarem bom estado de desempenho e nenhuma comorbidade.

## Linfoma não Hodgkin e gestação

O linfoma não Hodgkin na gestação envolve importantes questões clínicas e éticas, e é necessária uma abordagem multidisciplinar (Capítulo 226). Ainda que as radiografias torácicas em geral sejam consideradas seguras, normalmente o exame com ultrassom é utilizado no lugar da TC para o estadiamento no abdome e na pelve.

Ocasionalmente o tratamento pode ser adiado até depois do parto; entretanto, a maior parte das mulheres apresenta um tumor que possivelmente é curável, e os adiamentos do tratamento podem diminuir a chance de cura. Outras pacientes apresentam condições como síndrome da veia cava superior, que requer um tratamento imediato. Após o primeiro trimestre, a terapia padrão com dose integral, como R-CHOP, pode ser utilizada. Diversos estudos indicam altas probabilidades de cura sem aumentar significativamente os déficits adversos físicos ou intelectuais a longo prazo para a criança. Muito embora seja razoável oferecer o aborto terapêutico para as mulheres no primeiro trimestre, a quimioterapia também pode obter sucesso nesta situação. Os esquemas que utilizam metotrexato ou radiação abdominal devem ser evitados.

## DOENÇAS ALGUMAS VEZES CONFUNDIDAS COM O LINFOMA

Diversas condições estão associadas à linfadenopatia, as quais podem ser confundidas com o linfoma. As proliferações linfoides atípicas mais comuns que podem ser confundidas com o linfoma são as reações marcantes à estimulação imune. A hiperplasia folicular, com proliferação difusa de linfócitos B e T, pode ser observada em diversas doenças autoimunes (p. ex., síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e processos infecciosos (p. ex., doenças por EBV, citomegalovírus, *Bartonella henselae*) (Capítulo 159). Se o diagnóstico definitivo do linfoma não puder ser obtido mesmo após exames imunológicos e moleculares, o paciente deve ser cuidadosamente observado. A evolução clínica ou biopsias subsequentes normalmente podem resolver a confusão.

A *doença de Castleman*, ou hiperplasia de linfonodo angiofolicular, normalmente tem o aspecto de um padrão vascular hialino de proliferação linfoide, mas um subconjunto de pacientes apresenta folículos linfoides hiperplásicos e folhetos de plasmócitos.[34,34b] Os pacientes com doença de Castleman com frequência apresentam massa linfoide localizada, mas alguns pacientes apresentam doença sistêmica com febre, sudorese noturna, perda de peso e fadiga. Com frequência, os sintomas sistêmicos da doença de Castleman estão relacionados à produção excessiva de IL-6. A doença de Castleman em pacientes infectados pelo HIV com frequência está associada ao HHV-8. Os pacientes com formas disseminadas e ricas em plasmócitos da doença de Castleman ocasionalmente podem progredir para o linfoma. Os pacientes com doença de Castleman localizada podem ser tratados com remoção cirúrgica, radioterapia ou, ocasionalmente, observação, se forem assintomáticos. Os pacientes com doença sistêmica podem responder ao tratamento com dose alta de corticosteroides e/ou rituximabe. Os pacientes com expressão excessiva de IL-6 com frequência se beneficiam do tratamento com um anticorpo anti-IL-6. Por exemplo, o siltuximabe (um anticorpo monoclonal quimérico contra a interleucina, 6 a 11 mg/kg por infusão intravenosa a cada 3 semanas) pode proporcionar respostas duradouras em aproximadamente um terço dos pacientes HIV-negativos.[A20] Se outros tratamentos falharem, algumas vezes os pacientes podem se beneficiar dos esquemas quimioterápicos combinados e/ou do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas.[34c] O sirolimo também é um agente possivelmente promissor.[34d]

A histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, também conhecida como *doença de Rosai-Dorfman*, manifesta-se como linfadenopatia volumosa em crianças e adultos jovens. Locais extralinfonodais, como pele, vias respiratórias superiores, sistema digestório e SNC podem estar envolvidos. A doença é, habitualmente, autolimitada, mas tem sido associada à anemia hemolítica autoimune.

A *doença de Kikuchi* (linfadenite necrosante histiocítica) é uma doença de origem desconhecida, que afeta mais comumente mulheres jovens. Os sinais/sintomas consistem, mais comumente, em linfadenopatia cervical indolor, que com frequência é acompanhada por febre, sintomas gripais e erupção cutânea. O tratamento é sintomático e as manifestações geralmente desaparecem em semanas ou meses.

A *doença relacionada à IgG4* é uma doença inflamatória fibrosante imunomediada sistêmica, na qual diversos órgãos estão infiltrados por plasmócitos IgG4-positivos. Os pacientes com frequência apresentam linfadenopatia assintomática associada que geralmente responde aos corticosteroides.

A1. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31:565-572.

A2. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:424-435.

A2b. Hoskin P, Popova B, Schofield O, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:332-340.

A3. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013;98:1107-1114.

A4. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379:934-947.

A5. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42-51.

A6. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1331-1344.

A7. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2259-2266.

A8. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-1210.

A9. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1449-1458.

A10. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770-778.

A11. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudesdes Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116:2040-2045.

A12. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-

celllymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858-1867.

A13. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1681-1690.

A13b. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol*. 2019;37:823-833.

A14. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2402-2411.

A15. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucilversus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacyticlymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;31:301-307.

A16. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.

A17. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:229-240.

A18. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:555-566.

A19. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012;167:678-687.

A20. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:966-974.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html. Accessed February 28, 2019.
2. Aguilera N, Gru AA. Reexamining post-transplant lymphoproliferative disorders: newly recognized and enigmatic types. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35:236-246.
3. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018;101:119-126.
4. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol*. 2018;36:733-739.
5. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, et al. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-7.

6. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol*. 2015;235:312-322.
7. van Roeden SE, van Houwelingen F, Donkers CMJ, et al. Exposure to Coxiella burnetii and risk of non-Hodgkin lymphoma: a retrospective population-based analysis in the Netherlands. *Lancet Haematol*. 2018;5:e211-e219.
8. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1396-1407.
9. Zucc E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127:2082-2092.
10. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc).* 2019;152: 65-71.
11. Defrancesco I, Arcaini L. Overview on the management of non-gastric MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:57-64.
12. Becnel MR, Nastoupil LJ. Follicular lymphoma: past, present, and future. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:1-16.
13. Armitage JO, Longo DL. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? *Blood*. 2016;127:2804-2808.
14. Kuruvilla J, Assouline S, Hodgson D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:59-74.
15. Casulo C, Barr PM. How I treat early relapsing follicular lymphoma. *Blood*. 2019;133: 1540-1547.
16. Stenner F, Renner C. Cancer immunotherapy and the immune response in follicular lymphoma. *Front Oncol*. 2018;8:1-7.
16b. Armand P, Janssens A, Gritti G, et al. Efficacy and safety results from CheckMate 140, a phase 2 study of nivolumab for relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2021;137:637-645.
17. Levin A, Shah NN. Chimeric antigen receptor modified T cell therapy in B cell non-Hodgkin lymphomas. *Am J Hematol*. 2019;94:S18-S23.
17b. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med.* 2020;382:545-553.
17c. Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood.* 2020;136:1419-1432.
18. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132:1647-1656.
19. McCulloch R, Rule S. What is the optimal initial management of the younger mantle cell lymphoma patient? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:90-98.

19b. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1331-1342.
20. Kluin-Nelemans JC, Doorduijn JK. What is the optimal initial management of the older MCL patient? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:99-104.
21. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1396-1407.
21b. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384:842-858.
22. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182:633-643.
22b. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396:839-852.
23. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132: 782-790.
24. Shimada K, Hayakawa F, Kiyoi H. Biology and management of primary effusion lymphoma. *Blood*. 2018;132:1879-1888.
24b. Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. *Blood*. 2019;133:1753-1761.
25. Cai Q, Fang Y, Young KH. Primary central nervous system lymphoma: molecular pathogenesis and advances in treatment. *Transl Oncol*. 2019;12:523-538.
26. Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:149-161.
26b. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood.* 2021;137: 743-750.
26c. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood.* 2021;137:374-386.
27. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:103-120.
27b. Mourad A, Gniadecki R. Overall survival in mycosis fungoides: a systematic review and metaanalysis. *J Invest Dermatol.* 2020;140:495-497.
28. Shustov A, Soma L. Anaplastic large cell lymphoma: contemporary concepts and optimal management. *Cancer Treat Res*. 2019;176:127-144.
29. Vu K, Ai W. Update on the treatment of anaplastic large cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:135-141.
30. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol*. 2015;33:2492-2499.

31. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: a comprehensive analysis from a multicenter study. *Blood*. 2015;126: 1424-1432.
31b. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: an LOC network study. *Neurology.* 2020;94:e1027-e1039.
32. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-associated malignancies. *Cancer Treat Res*. 2019;177:1-21.
33. Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:549-562.
34. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol*. 2016;3:e163-e175.
34b. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood.* 2020;135:1353-1364.
34c. Zhang L, Zhao A-L, Duan M-H, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide- prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2019;133:1720-1728.
34d. Fajgenbaum DC, Langan M-A, Japp AS, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/ AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest.* 2019;130:4451-4463.

**Um homem de 66 anos desenvolve tosse e dor torácica. Uma radiografia de tórax revela massa mediastinal. A biopsia da massa demonstra linfoma difuso de grandes células B. Análises adicionais revelam aumento de volume de linfonodos nas regiões para-aórtica e mesentérica. A biopsia de medula óssea é negativa. O estado funcional é normal, e seu nível sérico de lactato desidrogenase é normal. Como este homem deve ser tratado?**

- A. Conduta expectante (observar e aguardar).
- B. CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona).
- C. CHOP + rituximabe.
- D. Radioterapia de tórax e abdome.
- E. CHOP + rituximabe, seguidos por transplante de células-tronco autólogo.

Concluir questão

**Mulher de 27 anos apresenta perda de peso inexplicada de 9 kg, sudorese noturna profusa e linfadenopatia cervical bilateral volumosa. Uma radiografia de tórax revela linfadenopatia cervical bilateral. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de um linfonodo cervical revela células consistentes com um linfoma não Hodgkin de células B. O que você deve fazer em seguida?**

- A. Realizar PAAF em outro linfonodo cervical.
- B. Prescrever antibióticos por 10 dias e reavaliar.
- C. Iniciar ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina).
- D. Realizar biopsia excisional de um linfonodo cervical.
- E. Iniciar CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona) + rituximabe.

Concluir questão

**Pacientes com linfoma de células do manto mais provavelmente apresentam qual das seguintes anormalidades citogenéticas em sua biopsia de linfonodos?**

- A. t(11;14).
- B. t(11;18).
- C. t(14;18).
- D. t(8;14).
- E. t(2;5).

Concluir questão

**Mulher de 40 anos apresenta história pregressa de linfoma de grandes células B mediastinal. Ela foi tratada há muitos anos com R-CHOP, seguida por radioterapia que envolveu o tórax e o pescoço. Ela chega até você com**

**queixas de fadiga, dificuldade de concentração no trabalho e sensação de frio. Não foi encontrada linfadenopatia no exame físico. As radiografias de tórax não apresentam alterações no último ano. Os exames laboratoriais estão normais, com exceção de altos níveis séricos elevados de colesterol. O que você deve fazer?**

- A. Solicitar uma tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve.
- B. Verificar os níveis séricos de vitamina $B_{12}$ e ácido fólico.
- C. Realizar aspiração e biopsia de medula óssea.
- D. Verificar o nível de hormônio tireoestimulante (TSH).
- E. Solicitar um exame de tomografia com emissão de pósitrons (PET).

Concluir questão

**Qual é o paciente com a menor probabilidade de apresentar um linfoma associado ao vírus Epstein-Barr (EBV)?**

- A. Homem de 42 anos com história pregressa de transplante de fígado.
- B. Mulher de 31 anos com infecção pelo HIV crônica.
- C. Mulher de 45 anos com linfoma de células NK/T extralinfonodal.
- D. Mulher de 68 anos com linfoma folicular.
- E. Criança da África Subsaariana com linfoma de Burkitt.

Concluir questão

177

# LINFOMA DE HODGKIN

JOSEPH M. CONNORS

## DEFINIÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH), um dos linfomas de células B, é composto por dois tipos principais: o LH clássico, com uma célula neoplásica característica, a célula de Hodgkin-Reed-Sternberg; e o muito menos comum (cerca de 5% dos casos) LH de predomínio nodular linfocitário, com um tipo de predominância de linfócitos característico. Ambos os tipos apresentam uma história natural distinta e, mais importante, excelente resposta ao tratamento, com a maioria dos pacientes alcançando a cura. A quimioterapia com múltiplos agentes é altamente efetiva. Pacientes cuidadosamente selecionados podem necessitar de radioterapia (RT) adjuvante ou, se o linfoma recidivar após o tratamento primário, dose alta de quimiorradioterapia e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (DAQ/TCTH). O principal desafio para os médicos que tratam esta neoplasia é curar a doença e ao mesmo tempo minimizar a toxicidade a longo prazo.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência do LH varia substancialmente em todo o mundo. As taxas mais altas ocorrem nos EUA, no Canadá, na Suíça e no norte da Europa. Taxas intermediárias são observadas no sul e no leste da Europa e taxas baixas são observadas no Leste Asiático. Ainda não foi encontrada uma explicação clara para essa variação. Os motivos postulados incluem diferenças na idade ao início ou genótipo de qualquer infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) associada; aglomerações durante a infância como um resultado do condições socioeconômicas baixas, que predispõem à

transmissão de um vetor infeccioso ainda não descoberto; e diferenças genéticas intrínsecas na suscetibilidade.

Aproximadamente 30.000 novos casos são observados anualmente na América do Norte e na Europa. A incidência do LH ajustada para a idade declinou modestamente ao longo de 20 anos antes da década de 1990, mas desde então foi nivelada em aproximadamente 2,7 por 100.000. A taxa de mortalidade anual ajustada para a idade é de 0,5 por 100.000. O linfoma de Hodgkin ocorre com frequência discretamente maior em homens e é observado mais frequentemente em brancos do que em afro-americanos, e de maneira muito menos frequente nas populações asiáticas. Grande parte da diferença na incidência em brancos e negros na América do Norte pode ser atribuída à mais alta incidência observada nas classes socioeconômicas mais altas. O risco vitalício cumulativo para o desenvolvimento do LH é de aproximadamente 1 em 250 a 1 em 300 na América do Norte.

A incidência do LH é bimodal na distribuição conforme a faixa etária, aumentando a partir de uma taxa muito baixa na infância até um pico precoce nos adultos jovens (25 a 30 anos) e um pico posterior nos adultos > 50 anos. No mundo ocidental, apenas aproximadamente 5% dos casos ocorrem em pessoas com menos de 15 anos e 5% em indivíduos com mais de 70 anos. Em contrapartida, a distribuição etária no subcontinente indiano sofreu uma forte alteração para a infância.

## BIOPATOLOGIA

A causa do LH permanece incerta. Ele não está associado à exposição a radiação, substâncias químicas, agentes biocidas, trabalho em profissões relacionadas à saúde ou tonsilectomia anterior. A principal suspeita permanece sendo o EBV, com base em evidências muito sugestivas, mas sem comprovação definitiva.[1]

### Vírus Epstein-Barr

O EBV é um herpes-vírus com tropismo pelos grandes linfócitos B (ver Capítulo 353). Aproximadamente 90% da população geral contraem a infecção pelo EBV até os 25 a 30 anos. No mundo em desenvolvimento, esta infecção geralmente ocorre na infância, mas nos países desenvolvidos,

a infecção com frequência é adiada até a adolescência, quando está associada à síndrome da mononucleose infecciosa em até 30% dos novos casos. A história pregressa de mononucleose infecciosa triplica a probabilidade de um linfoma de Hodgkin subsequente. Os anticorpos contra o antígeno do capsídio viral alcançam níveis mais altos em pacientes com LH do que nos controles, e estes níveis mais altos surgem muitos anos antes da neoplasia. Exames de hibridização *in situ* demonstraram que, em aproximadamente 50% dos casos de LH, as células de Hodgkin-Reed-Sternberg contêm um pequeno RNA codificado pelo EBV (EBER) e, nestes casos, virtualmente todas as células de Hodgkin-Reed-Sternberg são positivas para o vírus. O genoma do EBV está amplificado em 50 vezes ou mais nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg e é monoclonal nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg de um paciente individual. Em algumas populações, virtualmente todos os casos de linfoma de Hodgkin ocorrem em indivíduos EBV-positivos, mas até 50% dos pacientes em países desenvolvidos não apresentam o EBV em suas células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Portanto, ainda que o EBV possa desempenhar um papel importante no desenvolvimento do linfoma de Hodgkin, esse papel não é direto nem universal.

## Fatores genéticos

Estudos proporcionam evidências circunstanciais a respeito de uma contribuição genética para a etiologia do linfoma de Hodgkin, demonstrando que o LH apresenta quase 100 vezes mais probabilidade de desenvolvimento no gêmeo monozigótico de um indivíduo afetado do que em um gêmeo dizigótico. Parentes em primeiro grau de indivíduos com a doença apresentam um aumento do risco de desenvolvimento do linfoma de até cinco vezes. Talvez os indivíduos geneticamente predispostos reajam de maneira diferente ao EBV, aumentando, assim, a chance de desenvolvimento de uma neoplasia linfoide.

A análise do genótipo com base na reação em cadeia da polimerase demonstrou a derivação clonal das células de Hodgkin-Reed-Sternberg, incluindo mutações *p53* idênticas das células de Hodgkin-Reed-Sternberg extraídas de uma única amostra de biopsia, desta maneira estabelecendo, de modo inequívoco, a clonalidade.[2] O achado de rearranjos do gene de

imunoglobulina clonal de múltiplas células na mesma amostra de biopsia também confirma a origem nas células B. Já foram relatados alguns casos raros com um genótipo de células T, mas estes são excepcionais. Finalmente, a identificação de células com rearranjos do gene de imunoglobulina idênticos, tanto ao diagnóstico quanto na recaída, verifica que a clonalidade das células B da doença é preservada ao longo do tempo.

Apesar da sua origem nas células B, as células neoplásicas do linfoma de Hodgkin não conseguem produzir anticorpos intactos, talvez em virtude da ausência de capacidade de produzir os fatores de transcrição necessários para ativar o promotor de imunoglobulina. Os linfócitos B que não conseguem produzir anticorpos devem ser submetidos à apoptose, mas as células de Hodgkin-Reed-Sternberg evitam a autodestruição. A observação de que o fator de transcrição nuclear antiapoptótico NFκB é constitutivamente ativado nestas células pode proporcionar uma explicação.

Aneuploidia e hiperploidia consistentes com a natureza multinucleada das células de Hodgkin-Reed-Sternberg são achados frequentes, mas não foram detectadas translocações cromossômicas consistentes. No linfoma de Hodgkin, foram localizados diversos *loci* de suscetibilidade para a ativação da cromatina, com representação excessiva da ligação do fator de transcrição para as determinantes do desenvolvimento das células B e da resposta imune.[3]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De modo geral, o linfoma de Hodgkin se manifesta como linfadenopatia (ver Capítulo 159), tipicamente nas áreas cervical, axilar ou mediastinal, e apenas aproximadamente 10% dos pacientes apresentam doença linfonodal abaixo do diafragma. Ainda que os linfonodos localizados perifericamente raramente alcancem um grande volume, massas mediastinais muito grandes ou, com menos frequência, massas retroperitoneais, podem se desenvolver com manifestações modestas. O envolvimento de linfonodos no linfoma de Hodgkin geralmente é indolor, mas um paciente ocasional se queixa de

desconforto nos locais dos linfonodos imediatamente após a ingestão de bebidas alcoólicas.

Aproximadamente 25% dos pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam manifestações sistêmicas ou constitucionais. As manifestações clássicas de linfócitos B, perda de peso significativa (> 10% do valor basal), sudorese noturna e febre persistente, geralmente sinalizam doença disseminada ou localmente extensiva, e implicam necessidade de tratamento sistêmico. O prurido generalizado, ocasionalmente intenso, pode anteceder o diagnóstico de linfoma de Hodgkin em até muitos anos. Alguns pacientes apresentam sinais/sintomas sugestivos de uma lesão expansiva, tal como tosse ou estridor como resultado da compressão traqueobrônquica da doença mediastinal ou dor óssea secundária ao envolvimento metastático. Como o LH pode envolver a medula óssea de modo significativo, um paciente ocasional apresenta anemia sintomática ou pancitopenia detectada incidentalmente. Foram relatadas síndromes neurológicas ou endócrinas paraneoplásicas com o linfoma de Hodgkin, mas estas são raras.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LH clássico é baseado no reconhecimento das células de Hodgkin-Reed-Sternberg (Figura 177.1) ou das células de Hodgkin (ou de ambas) em um contexto celular apropriado em secções de tecido de um linfonodo ou órgão extralinfático, tal como medula óssea, pulmão ou osso. A biopsia por aspiração com agulha fina não é adequada para o diagnóstico do linfoma de Hodgkin. São necessárias a biopsia aberta e a coloração histoquímica padrão para estabelecer o diagnóstico de maneira inequívoca e para determinar o subtipo histológico.[4] Análises imuno-histoquímicas podem comprovar utilidade em casos difíceis ou para diferenciar subtipos especiais, como os tipos clássico rico em linfócitos e de predomínio nodular linfocitário. No linfoma de Hodgkin clássico, as grandes células de Hodgkin-Reed-Sternberg dispersas são multinucleadas ou apresentam grandes núcleos poliploides. As variações incluem células mononucleares, que são semelhantes às células polilobuladas ou multinucleares habituais, mas apresentam apenas um grande núcleo com um nucléolo proeminente, bem como células com lacunas, que são as variantes das células de

Hodgkin-Reed-Sternberg, com citoplasma abundante e retraído correspondendo a um artefato da fixação em formalina. As infrequentes células de Hodgkin-Reed-Sternberg em geral estão presentes em um contexto com mistura de linfócitos policlonais, eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, fibroblastos e histiócitos. Tem-se demonstrado que uma grande quantidade de macrófagos associados é um forte preditor da resistência ao tratamento. Ocasionalmente, pode ocorrer a formação de granulomas com um componente histiocítico proeminente.

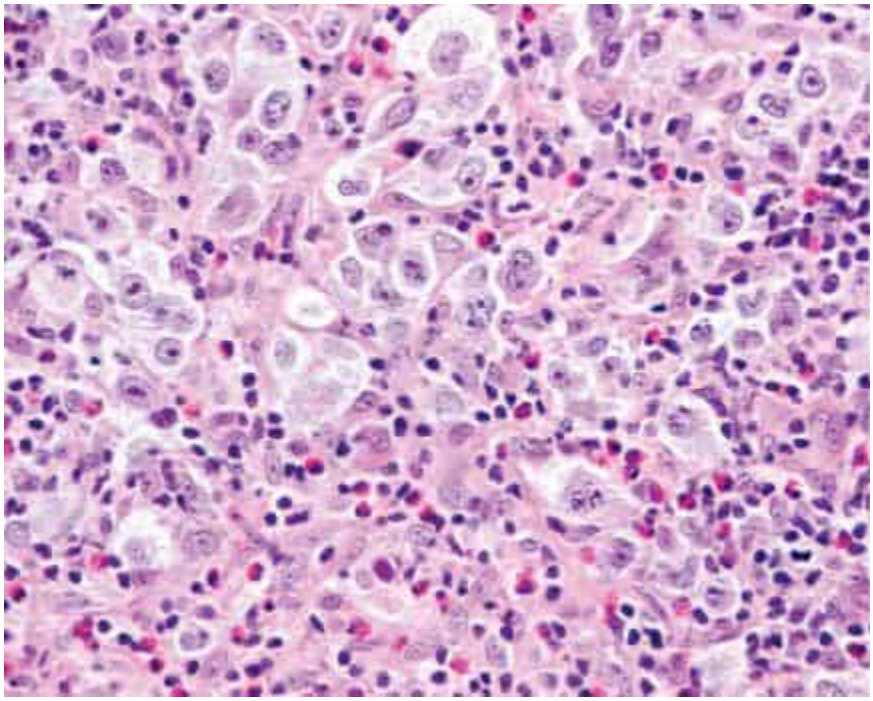

**FIGURA 177.1 Linfoma de Hodgkin esclerosante nodular.** Esta figura demonstra um caso típico de linfoma de Hodgkin esclerosante nodular, com muitas células lacunares, células de Hodgkin-Reed-Sternberg diagnósticas ocasionais e o contexto característico de linfócitos e eosinófilos. (Fotomicrografia cortesia do Dr. Randy D. Gascoyne, British Columbia Cancer Agency.)

O linfoma de Hodgkin pode ser classificado tipicamente em subtipos bem descritos (Tabela 177.1), incluindo uma categoria relativamente nova de linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos, que deve ser diferenciada do linfoma de Hodgkin de predomínio nodular linfocitário. O

subtipo mais comum é o esclerosante nodular, que apresenta bandas de esclerose grosseiras características, que circundam os nódulos compostos por células de Hodgkin-Reed-Sternberg típicas no contexto habitual de mistura de células reativas e inflamatórias.

O imunofenótipo das células neoplásicas no linfoma de Hodgkin pode ajudar a identificar o subtipo específico. Tipicamente, as células de Hodgkin-Reed-Sternberg apresentam coloração positiva para CD30 (80 a 100% dos casos), CD15 (75 a 85% dos casos), e proteína de ativação específica de células B (BSAP), que é o produto do gene *PAX5* (> 90% dos casos). Entretanto, com frequência apenas uma minoria das células malignas apresenta coloração positiva para os marcadores CD15 e BSAP. O CD20, um marcador da linhagem de células B geralmente confiável, é positivo em aproximadamente 40% dos casos de linfoma de Hodgkin clássico, mas normalmente apenas em uma minoria das células, e a coloração pode ser fraca. Contrariamente, o linfoma de Hodgkin de predomínio nodular linfocitário quase sempre é corado de maneira fortemente positiva para CD20 e para os marcadores de células B especializados CD79a e CD45, mas é negativo para CD30 e CD15. O linfoma anaplásico de grandes células (ver Capítulo 176) é positivo para CD30, mas seguramente negativo para CD15, CD20 e CD79a.

## Diagnóstico diferencial

Dependendo do local de ocorrência e dos sintomas associados, o diagnóstico diferencial do linfoma de Hodgkin inclui linfoma não Hodgkin (Capítulo 176), tumores de células germinativas (Capítulo 190), timoma (Capítulo 394), sarcoidose (Capítulo 89) e tuberculose (Capítulo 308). Entretanto, o diagnóstico específico é prontamente determinado por meio da obtenção de uma amostra de biopsia adequada para revisão por parte de um hematopatologista especializado. O linfoma de células B rico em células T (Capítulo 176) é diferenciado do linfoma de Hodgkin clássico por ser negativo para CD30 e CD15, mas positivo para CD20 e CD45. O prosseguimento para uma referida biopsia inicialmente na avaliação dos pacientes com linfadenopatia (Capítulo 159), especialmente do mediastino, com frequência economiza tempo e poupa o paciente do adiamento no diagnóstico.

Com procedimentos de biopsia apropriados para investigar o aumento de volume de linfonodos torácicos centrais ou intra-abdominais adequados, o diagnóstico do linfoma de Hodgkin raramente apresenta dificuldades. O imunofenótipo ajuda a diferenciar o linfoma de Hodgkin de outras doenças. A combinação de avaliação imuno-histopatológica apropriada por parte de um hematopatologista especializado e avaliação clínica virtualmente eliminou as dificuldades com o diagnóstico diferencial. Os problemas surgem principalmente quando o material inadequado ou inadequadamente processado é tudo o que está disponível para o diagnóstico.

## Estadiamento

### *Exame físico*

Tendo em vista a sua tendência de disseminação de maneira ordenada, em geral a partir dos linfonodos inicialmente envolvidos, o estágio do LH pode ser estabelecido por meio do uso de exames de imagem e laboratoriais prontamente disponíveis (Figura 177.2 e Tabela 177.2). A avaliação deve ter início com uma anamnese cuidadosa à procura de sintomas de localização, tais como dor óssea, ou sinais constitucionais de febre, perda de peso ou sudorese noturna, ou de comorbidades que possam afetar a administração segura do tratamento planejado. O exame físico pode identificar linfadenopatia ou organomegalia.

**Tabela 177.1** **Classificação dos subtipos de linfoma de Hodgkin da Organização Mundial da Saúde.**

| NOME DO SUBTIPO | FREQUÊNCIA (%)* |
|---|---|
| Linfoma de Hodgkin clássico | |
| Esclerosante nodular | 66 |
| Rico em linfócitos | 3 |
| Celularidade mista | 10 |

| | |
|---|---|
| Com depleção de linfócitos | 1 |
| Linfoma de Hodgkin de predomínio nodular linfocitário | 7 |
| Linfoma de Hodgkin, não classificável de outro modo | 13 |

*Frequência com base em todos os novos casos (N = 1.964) observados na Colúmbia Britânica a partir de janeiro de 1998, quando a categoria de linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos se tornou bem estabelecida, até junho de 2017.

## *Exames laboratoriais*

Os exames laboratoriais devem incluir hemogramas e velocidade de hemossedimentação (VHS), provas de função hepática e renal, nível sérico de albumina, eletroforese de proteínas séricas e sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus das hepatites B e C. A aspiração e biopsia da medula óssea se tornaram desnecessárias com a tomografia com emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (PET).

## *Exames de imagem*

As técnicas de imagem para avaliar o linfoma de Hodgkin continuam a evoluir (Figura 177.3). Todos os pacientes devem ser submetidos à tomografia computadorizada (TC) contrastada de pescoço, tórax, abdome e pelve, com cortes em intervalos de 1 cm ou menos. A ressonância magnética (RM) ocasionalmente é útil quando a extensão do envolvimento ósseo ou de tecidos moles precisa ser determinada com precisão ou para um paciente com contraindicação absoluta ao uso de agentes de contraste intravenosos.

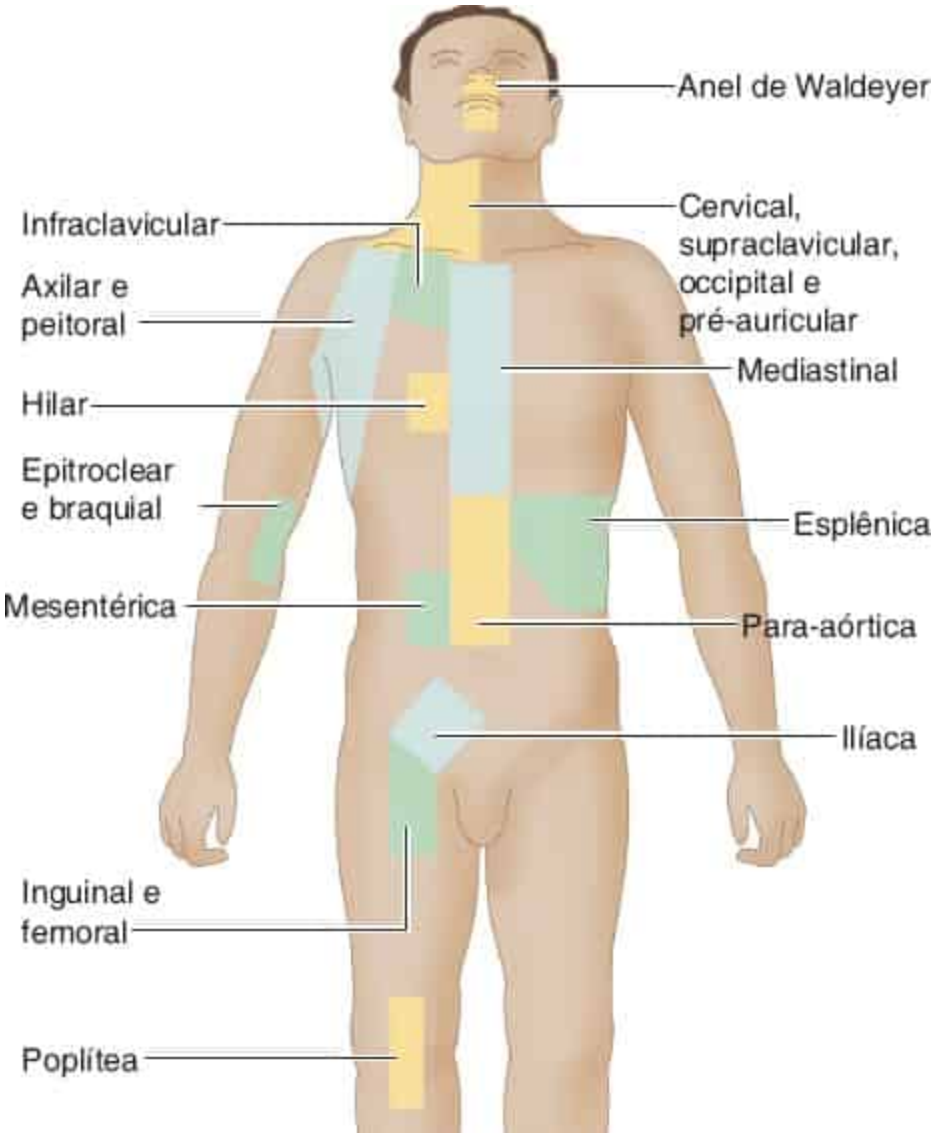


**FIGURA 177.2 Definição anatômica de regiões linfonodais para o estadiamento da doença de Hodgkin.** (De Kaplan HS, Rosenberg AS, The treatment of Hodgkin disease, *Med Clin North Am.* 1966;50:1591-1610.)

| Tabela 177.2 | Exames necessários para o estadiamento do linfoma de Hodgkin. |
|---|---|
| Anamnese à procura de sintomas B (febre, perda de peso, sudorese noturna) ou outras condições sintomáticas sugestivas de doença mais avançada | |

Exame físico à procura de linfadenopatia ou organomegalia

Hemograma completo

Creatinina sérica, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase, bilirrubina e eletroforese de proteínas (incluindo nível sérico de albumina)

Radiografia de tórax, incidências posteroanterior (PA) e lateral

Tomografia computadorizada (TC) de pescoço, tórax, abdome e pelve

Tomografia com emissão de pósitrons com fluorodesixiglicose com tomografia computadorizada (PET/TC)

### *Tomografia com emissão de pósitrons*

A PET com fluorodesoxiglicose é mais sensível e específica do que a TC ou a cintilografia com gálio para o estadiamento e também para a avaliação de massas residuais após o tratamento, e atualmente é considerada obrigatória para o estadiamento do linfoma de Hodgkin.[5,6b] Ela também é útil para a avaliação de massas residuais durante ou após o tratamento planejado, possibilitando uma seleção melhor dos pacientes que devem receber terapia alterada ou adicional, especialmente RT.

## Sistema de estadiamento

O sistema de estadiamento de Ann Arbor com a modificação de Costwold (Tabela 177.3) classifica os pacientes em quatro estágios. Neste sistema, o baço e o tecido linfoide do anel de Waldeyer contam, cada um, como locais linfonodais. O estágio IV é reservado à doença extralinfonodal, o qual, para todas as finalidades práticas, é a doença em medula óssea, pulmão, osso ou fígado. O linfoma de Hodgkin em qualquer outro local extralinfonodal deve despertar o questionamento do diagnóstico ou uma busca por infecção pelo HIV.

A doença volumosa é definida como a existência de qualquer massa tumoral com o maior diâmetro superior a 10 cm. A designação de lesão E identifica os pacientes cuja extensão extralinfonodal limitada do linfoma de

Hodgkin poderia ser incluída em um campo de irradiação envolvido razoável. Como parte do estadiamento, os pacientes são subdivididos naqueles com ou sem febre, sudorese noturna ou perda de peso (sintomas B).

## TRATAMENTO

Nos últimos 80 anos, o linfoma de Hodgkin se transformou de uma doença quase uniformemente fatal em uma doença que geralmente é curada.[6c] O acompanhamento a longo prazo de uma grande coorte de pacientes com linfoma de Hodgkin tratados em todos os estágios sugeriu que aqueles livres de eventos em 2 anos apresentam um desfecho excelente, independentemente dos fatores prognósticos basais, ainda que apresentem um persistente aumento do risco de morte em virtude de todas as causas, em comparação à população geral.[A1] Os princípios de base do tratamento com modalidades combinadas e quimioterapia com múltiplos agentes, inicialmente desenvolvido para o linfoma de Hodgkin, se tornaram os fundamentos do atual tratamento de sucesso de muitas malignidades e exigem o envolvimento de uma equipe multiprofissional, incluindo patologistas, especialistas em exames de imagem diagnósticas, oncologistas clínicos e radiologistas, enfermeiros e equipe de apoio. A necessidade de equilibrar a maior eficácia do tratamento inicial, que com frequência exige aumento na intensidade e, assim, da toxicidade, em face de complicações tardias problemáticas e ocasionalmente fatais, encorajou uma perspectiva a longo prazo e o cuidadoso monitoramento em relação aos efeitos colaterais tardios associados ao tratamento.

Do ponto de vista terapêutico prático, os pacientes com doença em estágio III ou IV ou doença volumosa são definidos como portadores de doença avançada, enquanto os pacientes sem estas características apesentam doença em estágio limitado. Na Europa, os pacientes com doença limitada são adicionalmente subdivididos naqueles com desfechos favoráveis e desfavoráveis.

As taxas de cura excedem 90 a 95% para os pacientes com doença em estágio IA ou IIA não volumosa (limitada). Entretanto, para os pacientes com doença em estágio avançado, os preditores independentes da progressão incluem sexo, idade, estágio, nível de hemoglobina, leucograma, contagem de linfócitos e nível sérico de albumina. Os atuais resultados do tratamento indicam uma difusão de 60 para 80% dos grupos com prognóstico mais desfavorável para o grupo com prognóstico mais favorável.[7] O plano de tratamento direto para 90% dos pacientes nos quais o LH é diagnosticado entre os 16 e 70 anos pode ser baseado no estágio clínico, na existência de sintomas B e no volume da maior massa tumoral (Tabela 177.4).

## Tratamento do linfoma de Hodgkin em estágio limitado

Mais de 95% de um terço dos pacientes com linfoma de Hodgkin que inicialmente esteja em estágio limitado podem ser curados, independentemente do local de ocorrência, da existência de doença acima ou abaixo do diafragma, ou do subtipo histológico. O desafio é alcançar este objetivo com a menor toxicidade e o menor custo.[8]

Dois ciclos de quimioterapia com ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), seguidos por irradiação da área envolvida, curam aproximadamente 95% dos pacientes com doença em estágio limitado, eliminam quase completamente o risco de infertilidade, menopausa precoce e leucemia e minimizam a toxicidade cardiopulmonar.[9] Entretanto, a quimioterapia isoladamente é uma alternativa viável para os pacientes com boa resposta inicial ao tratamento documentada por PET e, além disso, reduz os riscos da exposição à radiação, ainda que o risco de doença progressiva seja modestamente mais alto nos pacientes que recebem quimioterapia isoladamente.[A2] Por exemplo, em um estudo clínico randomizado que comparou três ciclos de quimioterapia com ABVD isoladamente *versus* RT adjuvante, a estratégia da quimioterapia isoladamente para os pacientes cuja PET pós-quimioterapia se tornou negativa

comprovou ser apenas minimamente inferior à RT em termos de sobrevida livre de eventos e equivalente na sobrevida geral. Estes dados sugerem que pacientes com linfoma de Hodgkin em estágio limitado podem ser tratados com sucesso com três ciclos de ABVD isoladamente, se isto resultar em PET negativa; para a minoria cujo linfoma não regride completamente após três ciclos, sendo mais bem avaliado por PET, a adição de radiação pode ser ideal. Na Europa, abordagens mais intensificadas têm sido testadas para o linfoma de Hodgkin em estágio inicial, mas desfavorável, com fatores prognósticos adversos como massa mediastinal volumosa, extensão extralinfonodal, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), ou envolvimento de três ou mais áreas de linfonodos. Nesses pacientes, dois ciclos de BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona), seguidos por dois ciclos de ABVD antes da RT na área envolvida, melhoram significativamente o controle tumoral, em comparação a quatro ciclos de ABVD antes da radioterapia da área envolvida, mas os resultados a longo prazo não diferem.[A2b] Assim sendo, algumas autoridades recomendam o tratamento com modalidades combinadas planejadas, com ambas a quimioterapia e a radiação, enquanto outras preferem tratar o linfoma de Hodgkin em estágio limitado desfavorável de modo semelhante à doença em estágio avançado.

## Tratamento do linfoma de Hodgkin em estágio avançado

No linfoma de Hodgkin em estágio avançado (estágios IIIA, IIIB, IVA e IVB), o ABVD é o esquema mais amplamente utilizado.[10] Se a PET se negativar após dois ciclos de ABVD, a bleomicina pode ser omitida com segurança dos quatro ciclos remanescentes.[A3] O acréscimo da radioterapia (RT) melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em 10 anos em pacientes com LH em estágio avançado, mas não melhora a sobrevida geral. Uma PET negativa ao término da quimioterapia diferencia entre a

fibrose residual e o linfoma persistente e identifica 75% dos pacientes com massa residual que não necessitam de RT.[A3b-A3d]

Outros esquemas para os pacientes com linfoma de Hodgkin avançado são o de Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, etoposídeo, vincristina, bleomicina e prednisona) e o BEOCOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) com escalonamento (Tabela 177.4)[11] Conforme descrito originalmente, ambos incluíram a irradiação pós-quimioterapia nas áreas de volume tumoral inicial ou residual (≥ 5 cm), mas a radiação não aparenta ser rotineiramente necessária após o BEOCOPP. Embora os resultados iniciais parecessem ser bastante promissores, o esquema de Stanford V não é mais efetivo do que o ABVD padrão. A avaliação do papel do BEOCOPP com escalonamento para o LH em estágio avançado exige a consideração dos possíveis tratamentos secundários para aquelas pessoas não curadas pela terapia primária. Aproximadamente 50% dos referidos pacientes podem ser efetivamente tratados com DAQ/TCTH (Capítulo 168). Portanto, ainda que o esquema BEOCOPP com escalonamento ofereça um controle melhor da doença inicial, estudos clínicos randomizados falharam em demonstrar a sua superioridade sobre o ABVD para a sobrevida em geral.[A4,A5]

Brentuximabe vedotina, um conjugado de anticorpo-fármaco anti-CD30, adicionado a doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina (A+AVD), apresentou eficácia superior, em comparação a ABVD, no linfoma de Hodgkin em estágio III ou IV não tratado anteriormente em termos de risco combinado de progressão, morte ou resposta não completa e uso de terapia anticâncer subsequente em 3 anos.[A6] Se substituirá o protocolo ABVD como terapia padrão, entretanto, dependerá provavelmente de acompanhamento mais prolongado de um número maior de pacientes.[A6b]

## Manejo do linfoma de Hodgkin refratário ou com recaída

Para a maioria dos pacientes cujo linfoma de Hodgkin persiste ou recidiva apesar da quimioterapia primária, DAQ/TCTH se tornou o padrão estabelecido.[12] Aproximadamente um terço dos pacientes cuja doença progride durante ou dentro de 3 meses da quimioterapia com múltiplos agentes inicial (linfoma de Hodgkin refratário) e cerca de dois terços daqueles com recaída mais de 3 meses após a quimioterapia com múltiplos agentes (linfoma de Hodgkin com recaída) podem ser curados com DAQ/TCTH. Dois subgrupos especiais podem ser exceções. Os pacientes com recaída somente nos linfonodos originalmente envolvidos, porém não irradiados, e sem sintomas B ou doença extralinfonodal podem obter uma taxa de cura de até 40 a 50% com a irradiação de área ampla, e os pacientes com recaída sem sintomas B mais de 1 ano após a conclusão da quimioterapia primária também podem alcançar uma taxa de cura de 30 a 40% com a quimioterapia adicional com ou sem radioterapia. Entretanto, até mesmo estes dois subgrupos podem alcançar uma taxa de sobrevida livre de doença em 10 anos de até 80% após DAQ/TCTH. Portanto, os dados sugerem que o tratamento padrão para os pacientes com linfoma de Hodgkin progressivo após a quimioterapia primária para a doença em estágio avançado devem ser submetidos a DAQ/TCTH, independentemente das características da recaída.[13] Foi demonstrado que, após DAQ/TCTH, a adição de brentuximabe vedotina consolidativo, um conjugado de anticorpo-fármaco que combina um anticorpo contra CD30 com um agente disruptivo de microtúbulos, monometil aurostatina E, melhora o desfecho de DAQ/TCTH ao eliminar aproximadamente um terço das recaídas que teriam ocorrido de outro modo.[A7,A8] Para os pacientes com recaída, apesar de DAQ/TCTH com brentuximabe vedotina, o bloqueio da via da morte programada 1 (MP-1) com inibidores de ponto de controle (*checkpoint*) como nivolumabe[A9] e pembrolizumabe, é uma nova

opção, com ambos os agentes sendo capazes de induzir uma resposta objetiva em mais de 70% dos pacientes.[13b]

## Manejo das complicações

### Acompanhamento e complicações tardias do tratamento

A maioria dos pacientes adultos com LH é curada e apresenta toxicidade a longo prazo mínima em virtude do seu tratamento. Entretanto, o risco de determinados efeitos tardios recomenda acompanhamento cuidadoso, porém não intrusivo, e intervenção seletiva (Tabela 177.5). Na conclusão do tratamento, uma reavaliação completa dos locais iniciais do linfoma deve ser concluída para proporcionar medidas basais pós-tratamento. Os pacientes devem ser consultados por um especialista com conhecimento no manejo do linfoma, de preferência aproximadamente a cada 3 meses por 2 anos, e em seguida a cada 6 meses por 3 anos, e então anualmente. Eles devem ser fortemente encorajados a abandonar o tabagismo, a realizar a exames de mama e de pele cuidadosos regularmente, e a realizar imunização antigripal anual, imunização pneumocócica ao diagnóstico e 5 anos após o tratamento, e imunização contra difteria e tétano a cada 10 anos (Capítulo 15). Os pacientes que são irradiados na área de cabeça ou no pescoço devem seguir um programa vigoroso de profilaxia odontológica em antecipação ao efeito deletério da redução da produção de saliva, e o nível de hormônio tireoestimulante (TSH) deve ser verificado anualmente, como reconhecimento do risco de 50% de eventual hipotireoidismo.

Outras possíveis sequelas a longo prazo do tratamento do linfoma de Hodgkin incluem segundas malignidades. Os tumores sólidos relacionados à radioterapia, mais comumente os cânceres de pele não melanoma, malignidades de pulmão, mama e colorretais, apresentam um período de latência mediano superior a 14 anos após o tratamento. A mielodisplasia relacionada à quimioterapia e a leucemia mieloide aguda são as mais provavelmente causadas pelos agentes alquilantes que estão

incluídos em esquemas como MOPP e BEACOPP, em comparação ao ABVD, e apresentam períodos de latência mais breves (mediana de 3 anos) após o tratamento. O tratamento do HL sofreu mudanças ao longo dos últimos 50 anos, com uma tendência para o uso de volumes-alvo de radiação menores, doses de radiação mais baixas e esquemas quimioterápicos mais efetivos e, em geral, menos tóxicos. Não obstante, um grande estudo de coorte com acompanhamento a longo prazo demonstrou que o risco de cânceres sólidos não sofreu alterações apreciáveis entre os pacientes que foram tratados durante a década de 1990, em comparação àqueles que foram tratados durante as décadas anteriores.[14] Entretanto, as sobreviventes do linfoma de Hodgkin do sexo feminino tratadas ainda mais recentemente aparentam apresentar uma redução do risco de câncer de mama,[15] e outros estudos demonstraram que o risco de malignidades hematológicas diminuiu claramente entre os sobreviventes em 5 anos que foram tratados no período de estudo mais recente, provavelmente refletindo o declínio do uso de quimioterapias à base de agentes alquilantes.

As complicações cardiovasculares a longo prazo (geralmente > 10 anos após o tratamento) incluem coronariopatia (relacionada à irradiação mediastinal) e miocardiopatia (causada pela cardiotoxicidade da quimioterapia com antraciclina). O intervalo mediano entre o tratamento para o linfoma de Hodgkin e o desenvolvimento da coronariopatia é de aproximadamente 19 anos.[16] Existe uma relação linear, sem limiares, entre a dose da radioterapia cardíaca média e o desenvolvimento de coronariopatia nos sobreviventes de linfoma de Hodgkin. A redução da área/volume da radioterapia, que minimiza a exposição do coração à radiação, conforme incluído no atual padrão de radioterapia do linfonodo envolvido/local envolvido (TRLE/TRLE), com um alvo muito mais acurado e poupando o tecido normal, deve reduzir o risco cardiovascular no futuro.[17] A quimioterapia, em particular os agentes alquilantes nos esquemas com MOPP e BEACOPP, mas não com ABVD, pode causar

infertilidade permanente. Os sobreviventes a longo prazo do linfoma de Hodgkin na infância (idade mediana ao diagnóstico de 15 anos) apresentam aumento do risco de comprometimento neurocognitivo.

## Problemas especiais no manejo do linfoma de Hodgkin

### *Linfoma de Hodgkin durante a gestação*

Entre 0,5 e 1,0% dos casos de linfoma de Hodgkin ocorrem em um momento que coincide com a gestação (ver Capítulo 226). Quando o linfoma é descoberto durante a gestação, quase sempre é possível mantê-lo sob controle e possibilitar que a gestação prossiga até o termo.

Os exames de estadiamento padrão (Tabela 177.2) devem ser concluídos, com a exceção de que os exames de imagem que necessitam de radiação devem ser minimizados. Por exemplo, a ultrassonografia abdominal pode identificar a doença retroperitoneal volumosa, e uma única radiografia posteroanterior de tórax, com a proteção adequada, pode identificar a doença mediastinal volumosa.

Com frequência as pacientes podem prosseguir com a gestação até o termo sem qualquer tratamento do linfoma. Se houver o desenvolvimento de doença sintomática ou progressiva, a quimioterapia sistêmica pode ser administrada no segundo e no terceiro trimestres, com um risco muito baixo de lesão do feto. Uma alternativa atraente para a quimioterapia multiagentes é o agente único intermitente vimblastina, administrada na mais baixa dose que possa controlar os sintomas até o parto, seguido por um tratamento total de seis a oito ciclos de quimioterapia com múltiplos agentes após o parto.

### *Linfoma de Hodgkin e síndrome da imunodeficiência adquirida*

Nos pacientes com infecção pelo HIV, a incidência de linfoma de Hodgkin aumenta em até 5 a 10 vezes, e o linfoma se manifesta de maneira diferente e segue uma história natural mais agressiva

(ver Capítulo 366). O linfoma de Hodgkin em indivíduos HIV-positivos quase sempre está associado ao EBV nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg. A histologia é muito mais provavelmente de celularidade mista ou com depleção de linfócitos. A doença comumente envolve locais extralinfonodais, especialmente a medula óssea. Mais de 80% dos pacientes apresentam doença em estágio avançado, e a maior parte dos pacientes apresenta sintomas B.

Os pacientes são propensos a infecções oportunistas, e a interação dos agentes quimioterápicos com outros medicamentos pode comprometer a capacidade do paciente de tolerar o tratamento. É necessária uma atenção meticulosa com as interações medicamentosas, para evitar os efeitos tóxicos do fármaco e os efeitos farmacocinéticos adversos que possam comprometer o potencial de cura.[18] A melhor abordagem é uma combinação de agentes antirretrovirais altamente ativos (ver Capítulo 364), cuidados de suporte vigorosos com agentes anti-herpéticos e antifúngicos e fatores estimuladores de crescimento de neutrófilos, e quimioterapia padrão com múltiplos agentes. Com os cuidados de suporte apropriados, podem ser administrados esquemas como o ABVD. Entretanto, deve-se esperar toxicidade mais grave do que a normal, e ainda que as taxas de cura do linfoma sejam comparáveis às observadas em indivíduos HIV-negativos, a sobrevida geral mediana é muito mais breve do que a observada nos pacientes não infectados pelo HIV, tipicamente de 3 a 4 anos.

### *Linfoma de Hodgkin na população idosa*

Os pacientes idosos com LH apresentam um desfecho mais desfavorável. Por exemplo, a taxa de sobrevida em geral em 5 anos diminui de 80% nos pacientes com menos de 65 anos para menos de 50% nos pacientes com mais de 65 anos. As explicações incluem o estágio mais avançado ao diagnóstico, comorbidades, atrasos no diagnóstico, estadiamento incompleto, adesão inadequada aos protocolos de tratamento e incapacidade de manter a intensidade da dose plena.

Deve-se notar que os pacientes idosos alcançam desfechos equivalentes àqueles dos pacientes mais jovens quando recebem doses semelhantes de quimioterapia. A melhor abordagem para os pacientes idosos é tentar tratá-los de maneira semelhante à dos pacientes mais jovens, com cuidados de suporte vigorosos e a adição de fatores de crescimento de neutrófilos, se necessário, para possibilitar a administração segura das doses integrais. Para os pacientes com doença pulmonar ou cardiopatia preexistente, pode ser necessário reduzir ou eliminar a bleomicina ou doxorrubicina, respectivamente.

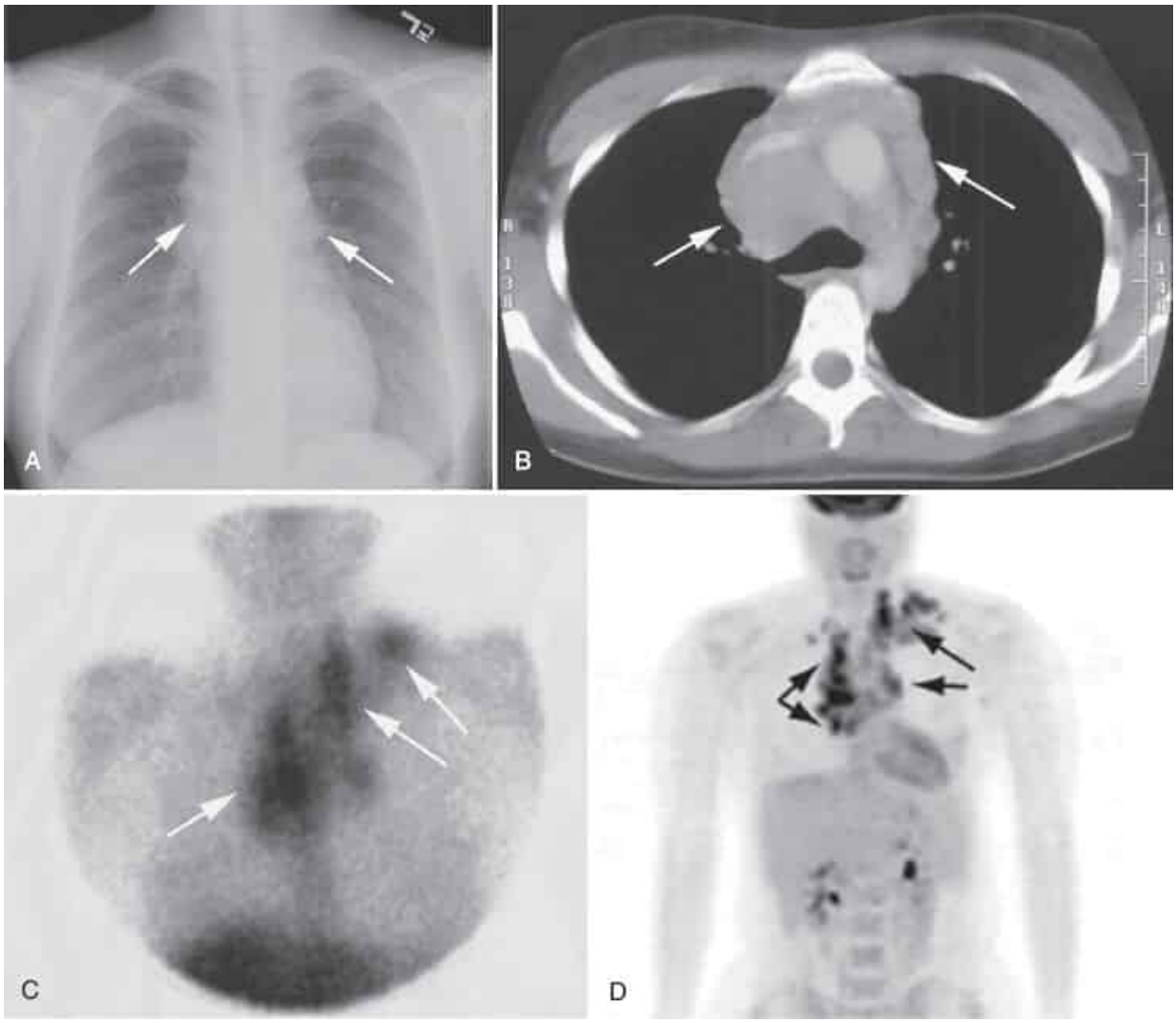


**FIGURA 177.3 Exames de imagem do linfoma de Hodgkin.** Doença de Hodgkin volumosa, conforme observado em radiografia de tórax (**A**), tomografia computadorizada (TC) de tórax (**B**), cintilografia com gálio (**C**) e tomografia com emissão de pósitrons (PET) (**D**). As *setas* indicam os locais da doença. Observe que a PET e a TC proporcionam informações mais detalhadas do que a radiografia de tórax e a cintilografia com gálio.

| Tabela 177.3 | Sistema de estadiamento de Ann Arbor modificado para o linfoma de Hodgkin. |
|---|---|
| **ESTÁGIO** | **ENVOLVIMENTO** |

| | |
|---|---|
| I | Região linfonodal única (I) ou um local extralinfático ($I_E$) |
| II | Duas ou mais regiões linfonodais, mesmo lado do diafragma (II), ou extensão extralinfática local mais uma ou mais regiões linfonodais, do mesmo lado do diafragma ($II_E$) |
| III | Regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III); podem ser acompanhadas por extensão extralinfática local ($III_E$) |
| IV | Envolvimento difuso de um ou mais órgãos ou locais extralinfáticos |
| A | Sem sintomas “B” |
| B | Existência de no mínimo um dos seguintes:<br>Perda de peso inexplicada > 10% do valor basal durante 6 meses antes do estadiamento<br>Febre > 38°C inexplicada recidivante<br>Sudorese noturna recidivante |

| **Tabela 177.4** | **Plano de tratamento para o linfoma de Hodgkin, com base no estágio.** |
|---|---|
| **ESTÁGIO** | **TRATAMENTO** |
| IA ou IIA, sem doença volumosa* | ABVD[1] 3 a 4×, se RC após 3 ciclos, ou ABVD 2 × + RTRE |
| IB, IIB, ou qualquer estágio III ou IV ou | ABVD[†] até 6 ciclos, ou A+AVD ou BEACOPP com escalonamento[†] |

| | |
|---|---|
| | doença volumosa, qualquer estágio |

*Volumosa se refere à doença com o maior diâmetro de qualquer massa única maior ou igual a 10 cm. † Ver texto em relação aos fármacos em cada esquema. A administração ideal deve ser individualizada. A+AVD = brentuximabe vedotina, doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina; ABVD = doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; BEACOPP = bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona; RC = resposta completa; RTRE = radioterapia na região envolvida.

**Tabela 177.5 Monitoramento após o tratamento primário de sucesso do linfoma de Hodgkin.**

| RISCO/PROBLEMA | INCIDÊNCIA/RESPOSTA |
|---|---|
| Recaída | Dez a 30% dos pacientes apresentam recaída. Deve-se ter cuidadosa atenção direcionada aos locais de linfonodos, em especial se anteriormente envolvidos com a doença e não irradiados. Novos sintomas focais persistentes, como dor óssea, devem ser investigados com exames laboratoriais e de imagem apropriados |
| Cárie dentária | A irradiação de pescoço ou orofaringe provoca diminuição da salivação. Os pacientes devem realizar cuidados odontológicos regulares e devem informar seu dentista a respeito da RT anterior |
| Hipotireoidismo | Após a irradiação da tireoide em doses suficientes para curar o linfoma de Hodgkin, no mínimo 50% dos pacientes inevitavelmente apresentam hipotireoidismo. Todos os pacientes que foram irradiados no pescoço devem realizar a determinação anual do nível de |

| | |
|---|---|
| | TSH. Os pacientes cujo nível de TSH se tornar elevado devem ser tratados com reposição vitalícia de tiroxina em doses suficientes para suprimir os níveis de TSH até o nível normal baixo (ver Capítulo 213) |
| Complicações cardíacas | Coronariopatia, com um intervalo mediano entre o tratamento do linfoma de Hodgkin e a coronariopatia de 19 anos |
| Infertilidade | Não se tem conhecimento de que o esquema ABVD cause toxicidade gonadal permanente, ainda que a oligospermia temporária ou as menstruações irregulares possam persistir por 1 a 2 anos após o tratamento. A irradiação direta ou difusa do tecido gonadal pode causar infertilidade, amenorreia ou menopausa precoce, mas este efeito adverso raramente ocorre com as atuais áreas utilizadas para o tratamento do linfoma de Hodgkin. Em geral, as mulheres que continuam a menstruar são férteis, mas os homens precisam fazer espermograma para obter uma resposta específica |
| Neoplasias secundárias | Ainda que incomuns, determinadas neoplasias secundárias ocorrem com uma frequência maior nos pacientes que foram tratados para o linfoma de Hodgkin: leucemia mieloide aguda; cânceres de tireoide, mama, pulmão, gástrico, pancreático, colorretal e colo do útero; linfoma não Hodgkin; e melanoma. A “vigilância” em relação a estas neoplasias é adequada durante o restante da vida do |

| | |
|---|---|
| | paciente, pois elas podem apresentar um período de indução prolongado |

ABVD = doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; RT = radioterapia; TSH = hormônio tireoestimulante.

## NO FUTURO

A capacidade de caracterizar os padrões da expressão multigênica e de identificar os polimorfismos genéticos associados a malignidades específicas proporciona uma percepção melhor a respeito da gênese molecular dos linfomas de Hodgkin e outros linfomas. Os métodos moleculares para o monitoramento da doença residual mínima, além da atual prática de acompanhar somente as avaliações de imagem e clínicas, podem transformar os paradigmas do tratamento.[19] Os agentes terapêuticos com alvo mais específico nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg, como aqueles que acoplam um anticorpo ao antígeno CD30 com uma toxina celular, e inibidores do ponto de controle que liberam a imunidade inata para reconhecer e atacar as células malignas comprovaram ser acentuadamente efetivos e mantêm uma promessa substancial para a melhora do desfecho do tratamento.

A1. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2016;34:2493-2500.

A2. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-1607.

A2b. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the

German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol*. 2021;8:e278-e288.

A3. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2419-2429.

A3b. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Consolidation radiotherapy could be safely omitted in advanced Hodgkin lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD: final analysis of the randomized GITIL/FIL HD0607 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3905-3913.

A3c. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, openlabel, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1791-1799.

A3d. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:223-234.

A4. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, internaTional Prognostic Score ≥ 3, high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2028-2036.

A5. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016;34:1175-1181.

A6. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, ECHELON-1 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331-344.

A6b. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin

lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. 2020;135:735-742.

A7. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853-1862.

A8. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132:2639-2642.

A9. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311-319.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372:1-15.
2. Spina V, Bruscaggin A, Cuccaro A, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:2413-2425.
3. Sud A, Thomsen H, Law PJ, et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma identifies key regulators of disease susceptibility. *Nat Commun*. 2017;8:1-11.
4. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019;184:45-59.
5. Panebianco M, Bagni O, Cenfra N, et al. Comparison of (18)F FDG PET-CT AND CECT in pretreatment staging of adults with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res*. 2019;76:48-52.

6. El-Galay TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging: past, present, and future. *Semin Nucl Med*. 2018;48:4-16.

6b. Trotman J, Barrington SF. The role of PET in first-line treatment of Hodgkin lymphoma. *Lancet Haematol.* 2021;8:e67-e79.

6c. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. Lancet. 2021. [Epub ahead of print.]

7. Remer M, Johnson PW. Risk- and response-adapted strategies for the management of Hodgkin lymphoma. *Chin Clin Oncol*. 2015;4:1-13.

8. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1666-1678.

9. Depaus J, Delcourt A, Andre M. Therapeutic recommendations for early stage Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*. 2019;184:9-16.

10. Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1679-1688.

11. Longley J, Johnson PWM. Current treatment paradigms for advanced stage Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184:60-71.

12. Broccoli A, Zinzani PL. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184:93-104.

13. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood*. 2016;127:287-295.

13b. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134:1144-1153.

14. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment of Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373:2499-2511.
15. Conway JL, Connors JM, Tyldesley S, et al. Secondary breast cancer risk by radiation volume in women with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:35-41.
16. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34: 235-243.
17. Maraldo MV, Ng AK. Minimizing cardiac risks with contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:208-210.
18. Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015;125:1226-1235.
19. Chase ML, Armand P. Minimal residual disease in non-Hodgkin lymphoma—current applications and future directions. *Br J Haematol*. 2018;180:177-188.
19b. Epperla N, Herrera AF. How we incorporate novel agents into the treatment of classic Hodgkin lymphoma. Blood. 2021. [Epub ahead of print.]
19c. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:3794-3804.

**Um homem de 23 anos observou massas firmes bilaterais na parte inferior do pescoço, que ocasionalmente alcançaram cerca de 3 cm no maior diâmetro nos últimos 3 meses, e que não apresentaram resolução após mais 2**

**semanas de observação, durante as quais ele fez uso de um ciclo de 7 dias de antibióticos orais. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) revela predominantemente pequenos linfócitos e granulócitos, alguns eosinófilos e grandes células multinucleadas monoclonais ocasionais, que são CD30-positivas e variavelmente positivas para CD20, e que são consideradas consistentes com células de Hodgkin-Reed-Sternberg e um provável diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Qual é a próxima etapa mais apropriada na avaliação deste paciente?**

- A. Tomografia computadorizada (TC) de pescoço, tórax, abdome e pelve.
- B. Tomografia com emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) de todo o corpo.
- C. Biopsia de medula óssea.
- D. Biopsia excisional de um linfonodo anormal do pescoço inteiro.
- E. Um ciclo de 14 dias de ciprofloxacino.

Concluir questão

**Uma professora de 26 anos busca em você uma segunda opinião. Foi observado que ela apresenta linfoma de Hodgkin esclerosante nodular de pescoço e mediastinal**

**com base em uma biopsia excisional de um linfonodo da fossa supraclavicular esquerda, PET/TC que revelou linfonodos com aumento de volume bilateralmente na parte inferior do pescoço, no mediastino e nos linfonodos hilares esquerdos contíguos com valores de absorção padronizada (VAP) que variaram de 4,2 a 18,9, mas sem outros sinais no restante do corpo. A maior massa linfonodal tem 4,5 cm de diâmetro. Os hemogramas de sangue periférico, a creatinina sérica e as provas de função hepática de rastreamento, incluindo fosfatase alcalina, estão todos normais, com exceção de uma contagem de neutrófilos levemente elevada. Ela recebeu a recomendação de realizar seis ciclos de quimioterapia com ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), seguidos pela radiação da área envolvida se a doença residual permanecer anormal na PET/TC. Qual é a sua recomendação?**

A. Omitir a quimioterapia e prosseguir com a irradiação de pescoço, axilas e mediastino com o uso da técnica de manto.

B. Abreviar a quimioterapia com ABVD para dois ciclos e posteriormente realizar radioterapia com a técnica de manto.

C. Abreviar a quimioterapia com ABVD para dois ciclos e posteriormente realizar irradiação da área envolvida.

D. Realizar PET/TC após dois ciclos de quimioterapia com ABVD e interromper o tratamento se este for negativo.

E. Concordar com a recomendação do especialista anterior.

Concluir questão

**Um universitário de 18 anos é encaminhado para investigação de linfadenopatia inguinal palpável de aparecimento recente. Ele tem apresentado sudorese noturna profusa em no mínimo 4 noites por semana no último mês e perdeu 7 kg de peso, a partir de um peso basal de 84 kg. No exame físico você detecta linfonodos anormais palpáveis no lado esquerdo do pescoço, na axila esquerda e na área inguinal/femoral bilateral. Uma biopsia excisional de um linfonodo da fossa supraclavicular esquerda revela linfoma de Hodgkin esclerosante nodular, e a PET/TC demonstra linfonodos com aumento de volume definitivo bilateralmente na parte inferior do pescoço, em mediastino, retroperitônio e áreas ilíaca comum e inguinal/femoral, e existem múltiplos nódulos no baço com VAP que variam de 3,2 a 28,9. A maior massa linfonodal encontra-se no mediastino e tem 15,5 cm de diâmetro. Os hemogramas do sangue periférico demonstram hemoglobina 9,2 g/ℓ, leucograma 13,5 × $10^9$/ℓ, contagem diferencial normal, exceto por aumento de neutrófilos, e creatinina sérica normal. Os níveis de fosfatase alcalina e LDH são o dobro do limite superior normal. Uma biopsia de medula óssea revela linfoma de Hodgkin. Qual é a sua recomendação?**

A. Iniciar quimioterapia com ABVD, com o plano de continuação por até seis ciclos se o linfoma demonstrar resposta contínua até aquele momento.

B. Administrar escalada da quimioterapia com BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) por oito ciclos, seguida por irradiação da área envolvida.

C. Administrar quatro ciclos de ABVD, seguidos por dose alta de quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco de sangue periférico.

D. Administrar dois ciclos de ABVD, seguidos por seis ciclos de escalada da quimioterapia com BEACOPP se a PET/TC permanecer anormal após a ABVD.

E. Administrar radiação da área envolvida, seguida por seis ciclos de ABVD.

Concluir questão

**Há 2 anos, você tratou uma mulher de 47 anos com seis ciclos de ABVD para linfoma de Hodgkin de celularidade mista em estágio IIIA, e a paciente está sem tratamento e está bem há 18 meses. Agora ela retorna como novos linfonodos bilaterais em pescoço palpáveis, e uma biopsia confirma o linfoma de Hodgkin recidivante. A reavaliação**

**completa confirma a doença recidivante no pescoço e no retroperitônio. Qual é a sua recomendação?**

A. Iniciar quimioterapia com MOPP/ABVD (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona, alternando com ABVD), com o plano de continuação até seis ciclos se o linfoma demonstrar resposta contínua até aquele momento.

B. Administrar escalada de quimioterapia com BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) por seis ciclos.

C. Administrar a técnica de manto, seguida por irradiação de área estendida em "Y" invertido.

D. Administrar dois ciclos de ABVD, seguidos por dose alta de quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco de sangue periférico.

E. Administrar dois ciclos de quimioterapia à base de cisplatina ou carboplatina, seguidos por dose alta de quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco de sangue periférico.

Concluir questão

**Qual das declarações a seguir a respeito do linfoma de Hodgkin que ocorre em um indivíduo que sabidamente apresenta infecção pelo HIV é *verdadeira*?**

A. A infecção pelo HIV coincidente pode ser ignorada em um paciente com linfoma de Hodgkin.

B. O linfoma de Hodgkin associado ao HIV é incurável e, portanto, a melhor abordagem é paliativa.

C. O estágio IV é incomum em pacientes com linfoma de Hodgkin associado a infecção pelo HIV.

D. Pacientes com linfoma de Hodgkin associado ao HIV devem ser tratados com ABVD padrão.

E. Pacientes com linfoma de Hodgkin relacionado ao HIV correm alto risco de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pelo linfoma.

Concluir questão

# 178

# DISTÚRBIOS DE PLASMÓCITOS

S. VINCENT RAJKUMAR

Os distúrbios dos plasmócitos são doenças neoplásicas ou possivelmente neoplásicas associadas à proliferação clonal de plasmócitos secretores de imunoglobulinas (Tabela 178.1). Eles são caracterizados pela secreção de proteínas homogêneas em termos eletroforéticos e imunológicos (monoclonais), que representam moléculas de imunoglobulinas intactas ou incompletas. As proteínas monoclonais são comumente denominadas proteínas M, proteínas de mieloma ou paraproteínas.

As síndromes associadas aos distúrbios de plasmócitos e proteínas monoclonais incluem distúrbios pré-malignos (gamopatia monoclonal de significância indeterminada, mieloma múltiplo indolente), neoplasias malignas (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström), bem como distúrbios primariamente relacionados às propriedades únicas da proteína monoclonal secretada (crioglobulinemia, amiloidose de cadeia leve [AL] de imunoglobulina, doença de depósito de cadeia leve) (Tabela 178.1).[1]

## Imunoglobulinas séricas

As imunoglobulinas intactas são compostas por duas cadeias polipeptídicas pesadas (H) das mesmas classe e subclasse e duas cadeias polipeptídicas leves (L) do mesmo tipo (Capítulo 40). As cadeias polipeptídicas pesadas são designadas por letras gregas: γ na imunoglobulina G (IgG), α na imunoglobulina A (IgA), μ na imunoglobulina M (IgM), δ na imunoglobulina D (IgD), e ε na imunoglobulina E (IgE). Os tipos de cadeia leve são kappa (κ) e lambda (λ). Ambas as cadeias pesadas e as cadeias leves apresentam regiões "constantes" e "variáveis" em relação à sequência de aminoácidos. A especificidade da classe de cada imunoglobulina é definida por várias determinantes antigênicas nas regiões constantes das cadeias pesadas (γ, α, μ,

δ e ε) e das duas classes principais de cadeias leves (κ e λ). A sequência de aminoácidos nas regiões variáveis da molécula de imunoglobulina corresponde ao local ativo de combinação ao antígeno do anticorpo.

| Tabela 178.1 | Distúrbios proliferativos de plasmócitos. |
|---|---|

I. Gamopatias monoclonais pré-malignas

A. Gamopatia monoclonal de significância indeterminada

1. Gamopatia monoclonal de significância indeterminada de IgM
2. Gamopatia monoclonal de significância indeterminada não IgM
3. Gamopatia monoclonal de significância indeterminada de cadeia leve

B. Gamopatias biclonais e triclonais de significância indeterminada

C. Mieloma múltiplo indolente

II. Gamopatias monoclonais malignas

A. Mieloma múltiplo (IgG, IgA, IgD, IgE e cadeia leve apenas)

B. Leucemia plasmocitária

C. Síndrome POEMS

D. Plasmocitoma solitário

E. Plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo

F. Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)

III. Doenças de cadeia pesada (DCP)

A. γ-DCP

B. α-DCP

C. μ-DCP

IV. Crioglobulinemia (tipos I, II e III)

V. Amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina

Ig = imunoglobulina; POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, distúrbios plasmocitários monoclonais e alterações cutâneas.

Na maioria dos distúrbios de plasmócitos clonais, moléculas de imunoglobulina *intactas* são secretadas na forma de proteínas monoclonais (M). Além disso, também pode haver secreção anormal de cadeias leves *livres* (CLL) monoclonais excessivas, que são liberadas sem estarem ligadas às cadeias pesadas das imunoglobulinas. Em alguns pacientes, a expressão da cadeia pesada é perdida por completo, e somente as CLL monoclonais (comumente denominadas proteínas de Bence Jones) são secretadas. Com ainda menos frequência, apenas as cadeias pesadas são secretadas, resultando em doenças de cadeia pesada (DCPs). Raros pacientes com mieloma múltiplo não secretam imunoglobulinas identificáveis ("mieloma não secretor").

## Identificação de proteínas monoclonais

A eletroforese de proteínas do soro e da urina detecta a proteína M como um pico estreito (como um pináculo de uma igreja) ao traçado do densitômetro, ou como uma banda densa e discreta no gel de agarose (Figura 178.1). A eletroforese também possibilita a quantificação das proteínas M. As cadeias leves monoclonais (proteínas de Bence Jones) raramente são observadas na eletroforese de proteínas, mas são facilmente detectadas na eletroforese de urina. A eletroforese de urina requer a coleta da urina de 24 horas.

A imunofixação do soro e da urina é realizada quando um pico ou uma banda são observados pela primeira vez à eletroforese de proteínas, para identificar o tipo de cadeia pesada e leve da proteína M. A imunofixação também é um exame mais sensível do que a eletroforese de proteínas, e sempre deve ser realizada junto com a eletroforese quando há uma primeira suspeita de mieloma múltiplo ou distúrbios correlatos, com a finalidade de detectar pequenas proteínas M não mensuráveis que possam ser perdidas na eletroforese. Isto é particularmente importante no mieloma oligossecretor, na amiloidose primária e no plasmocitoma solitário e após o tratamento de sucesso do mieloma múltiplo ou da macroglobulinemia. Nestes casos, uma pequena proteína M pode estar escondida no interior das áreas β ou γ normais do gel da eletroforese e pode ser desconsiderada.

As proteínas monoclonais devem ser diferenciadas de um excesso de imunoglobulinas policlonais (um ou mais tipos de cadeias pesadas e ambas as

cadeias leves κ e λ, normalmente limitadas à região γ), que produzem um pico com base larga ou uma banda larga (Figura 178.2). Este achado está associado a estados infecciosos ou inflamatórios crônicos.

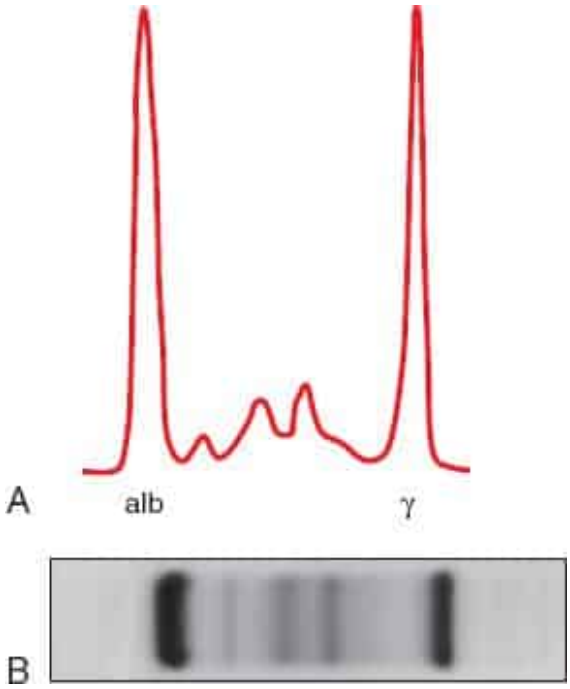


**FIGURA 178.1 Eletroforese de proteína sérica demonstrando uma proteína monoclonal (M). A.** Padrão monoclonal da proteína sérica, conforme traçado por um densitômetro após a eletroforese em gel de agarose: pico alto e com base estreita de mobilidade γ. **B.** Padrão monoclonal da eletroforese do soro em gel de agarose (ânodo à esquerda); banda densa e localizada, representando a proteína monoclonal de mobilidade γ. (De Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al., eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology,* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, com permissão da American Society for Microbiology.)

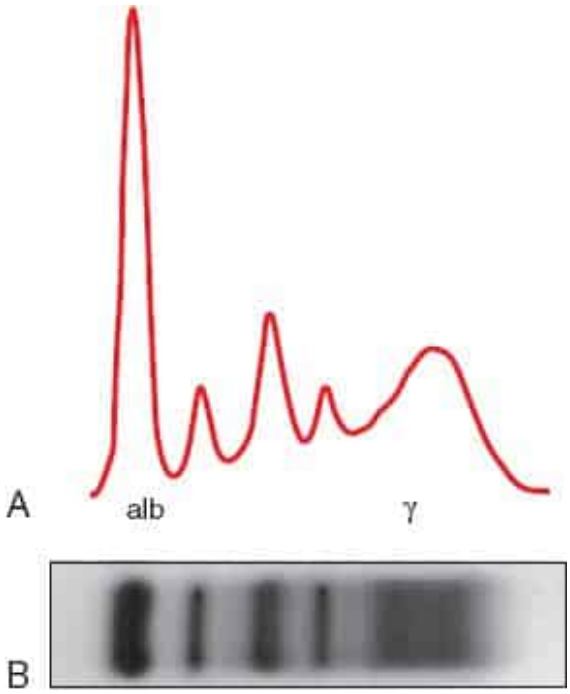


**FIGURA 178.2 Eletroforese de proteínas demonstrando aumento das imunoglobulinas policlonais. A.** Padrão policlonal de um traçado de densitômetro de gel de agarose: pico com base larga de mobilidade γ. **B.** Padrão policlonal de eletroforese de gel de agarose (ânodo à esquerda). A banda à direita é larga e se estende por toda a área γ. (De Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al., eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology,* 5th ed. Washington, DC: ASM Press: 1997:156, com permissão da the American Society for Microbiology.)

## Detecção de cadeias leves livres séricas

A análise de cadeias leves livres séricas mede o nível das cadeias leves de imunoglobulinas κ e λ (ou seja, cadeias leves que não estão ligadas à imunoglobulina intacta). Uma razão de cadeia leve livre κ/λ anormal (variação normal, 0,26 a 1,65) indica um excesso significativo de um tipo de cadeia leve *versus* o outro e é interpretada como a representação de uma elevação monoclonal do tipo de cadeia leve correspondente. A análise da cadeia leve livre sérica é mais sensível que a eletroforese ou a imunofixação na detecção

de cadeias leves monoclonais livres e é útil na avaliação diagnóstica de distúrbios de plasmócitos e na estratificação do risco.

## GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICÂNCIA INDETERMINADA

### DEFINIÇÃO

A gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI; anteriormente denominada *gamopatia monoclonal benigna*) é um distúrbio de plasmócitos clonais pré-maligno, caracterizado pela presença de uma proteína M sérica em pessoas com ausência de evidências de mieloma múltiplo, macroglobulinemia, amiloidose, ou outras doenças correlatas.[1b] A GMSI é definida por uma concentração de proteína M sérica inferior a 3 g/dℓ, menos de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea e ausência de eventos definidores de mieloma (EDM). A principal significância clínica da GMSI é o seu risco vitalício de transformação em mieloma ou em uma malignidade correlata, a uma taxa fixa, porém incessante, de 1% ao ano. Existem três tipos principais de GMSI: GMSI de IgM, GMSI não de IgM e GMSI de cadeia leve, respectivamente (Tabela 178.2).

### EPIDEMIOLOGIA

Mais de 50% dos pacientes nos quais a proteína M sérica é detectada apesentam GMSI (Figura 178.3). A prevalência de GMSI na população em geral aumenta com a idade, de aproximadamente 1% em pessoas com 50 a 60 anos para mais de 5% naquelas com mais de 70 anos. A prevalência justada para a idade é mais alta nos homens do que nas mulheres e é o dobro em negros, em comparação aos brancos. A e-Tabela 178.1 fornece dados a respeito da prevalência de GMSI de acordo com a idade e a raça nos EUA.[2] Há um aumento da prevalência de GMSI, bem como de MM, nos parentes consanguíneos de indivíduos com gamopatias monoclonais.

**e-Tabela 178.1** Prevalência de gamopatia monoclonal de significância indeterminada, por raça/etnia e idade.

| FAIXA | NEGROS | BRANCOS | AMERICANOS | POPULAÇÃO |
|---|---|---|---|---|

| ETÁRIA (ANOS) | % (IC DE 95%) | % (IC DE 95%) | HISPÂNICOS % (IC DE 95%) | TOTAL % (IC DE 95%) |
|---|---|---|---|---|
| 10 a 19 | 0,00 (NA) | 0,0 (NA) | 0,1 (0,0 a 0,8) | 0,0 (0,0 a 0,1) |
| 20 a 29 | 0,3 (0,1 a 0,8) | 0,0 (NA) | 0,00 (NA) | 0,0 (0,0 a 0,1) |
| 30 a 39 | 0,9 (0,4 a 1,5) | 0,3 (0,1 a 1,0) | 0,2 (0,1 a 0,8) | 0,5 (0,3 a 0,9) |
| 40 a 49 | 3,3 (2,0 a 5,2) | 0,5 (0,2 a 1,4) | 2,2 (1,2 a 4,0) | 0,9 (0,5 a 1,5) |
| 50 a 59 | 2,2 (1,3 a 3,6) | 1,0 (0,6 a 1,7) | 0,9 (0,3 a 2,2) | 1,2 (0,8 a 1,7) |
| 60 a 69 | 3,5 (2,3 a 5,3) | 2,4 (1,7 a 3,4) | 2,4 (1,7 a 3,4) | 2,5 (1,9 a 3,2) |
| 70 a 79 | 5,7 (3,7 a 8,7) | 3,4 (2,6 a 4,6) | 2,5 (1,4 a 4,6) | 3,4 (2,6 a 4,5) |
| 80+ | 8,6 (4,9 a 14,5) | 4,4 (3,3 a 5,9) | 4,0 (1,3 a 11,2) | 4,6 (3,5 a 5,9) |

Modificada de Landgren O, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in 12,309 individuals 10 to 49 years old: a population-based study from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Blood Cancer Journal* 2017;7:e618.

## BIOPATOLOGIA

A GMSI representa uma expansão limitada e não maligna de plasmócitos monoclonais. Sua etiologia não é conhecida, mas a idade, o sexo masculino, a história familiar, a imunossupressão e a exposição a determinados pesticidas são fatores de risco conhecidos. Foi formulada a hipótese de que a infecção, a inflamação ou outros estímulos antigênicos que atuam em consonância com o desenvolvimento de anormalidades citogenéticas nos plasmócitos sejam os

eventos patogenéticos iniciais na maior parte dos pacientes. Aproximadamente 40% dos casos de GMSI estão associados a translocações de plasmócitos que envolvem o *locus* da cadeia pesada de imunoglobulina (IgH) no cromossomo 14q32 (GMSI com IgH translocada), 40% a trissomias que envolvem os cromossomos ímpares (GMSI hiperdiploide), 15% a ambas trissomias e translocações de IgH, e o remanescente a outras anormalidades citogenéticas. As translocações de IgH primárias observadas na GMSI comumente envolvem um de cinco *loci* cromossômicos parceiros recidivantes: 11q13 (*CCND1* [gene da ciclina D1]), 4p16.3 (*FGFR-3* e *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gene da ciclina D3]), 16q23 (*c-maf*) e 20q11 (*mafB*).

**Tabela 178.2** **Critérios para o diagnóstico dos distúrbios de plasmócitos.**

| DISTÚRBIO | DEFINIÇÃO DA DOENÇA |
|---|---|
| Gamopatia monoclonal de significância indeterminada de IgM (GMSI de IgM) | Todos os 3 critérios devem ser atendidos:<br>1. Proteína monoclonal IgM sérica < 3 g/dℓ<br>2. Infiltração linfoplasmocítica da medula óssea < 10%<br>3. Sem evidências de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia, que podem ser atribuídas ao distúrbio linfoproliferativo subjacente |
| Gamopatia monoclonal de significância indeterminada não IgM (GMSI não IgM) | Todos os 3 critérios devem ser atendidos:<br>1. Proteína monoclonal sérica (tipo não IgM) < 3 g/dℓ<br>2. Plasmócitos clonais em medula óssea < 10%*<br>3. Ausência de lesão do órgão-alvo, como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (CRAB), que podem ser |

| | |
|---|---|
| | atribuídas ao distúrbio proliferativo de plasmócitos |
| GMSI de cadeia leve | Todos os critérios devem ser atendidos:<br>1. Razão de CLL anormal (< 0,26 ou > 1,65)<br>2. Aumento do nível da cadeia leve envolvida apropriada (aumento de CLL κ em pacientes com razão > 1,65 e aumento da CLL λ em pacientes com razão < 0,26)<br>3. Sem expressão de cadeia pesada de imunoglobulina à imunofixação<br>4. Ausência de lesão do órgão-alvo, que pode ser atribuída ao distúrbio proliferativo de plasmócitos<br>5. Plasmócitos clonais em medula óssea < 10%<br>6. Proteína monoclonal urinária < 500 mg/24 h |
| Mieloma múltiplo indolente | Ambos os critérios devem ser atendidos:<br>1. Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) ≥ 3 g/dℓ, ou proteína monoclonal urinária ≥ 500 mg por 24 h e/ou 10 a 60% de plasmócitos clonais em medula óssea<br>2. Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose |
| Mieloma múltiplo | Ambos os critérios devem ser atendidos:<br>1. Plasmócitos clonais em medula óssea > 10% ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biopsia<br>2. Qualquer um ou mais dos eventos definidores de mieloma a seguir:<br>• Evidência de lesão de órgão-alvo, que possa ser atribuída ao distúrbio |

| | |
|---|---|
| | plasmocitário proliferativo subjacente, especificamente:<br>• Hipercalcemia: cálcio sérico > 0,25 mmol/ℓ (> 1 mg/dℓ) acima do limite superior normal ou > 2,75 mmol/ℓ (> 11 mg/dℓ)<br>• Insuficiência renal: depuração de creatinina < 40 mℓ por minuto ou creatinina sérica > 177 µmol/ℓ (> 2 mg/dℓ)<br>• Anemia: valor de hemoglobina > 2 g/dℓ abaixo do limite inferior normal, ou um valor de hemoglobina < 10 g/dℓ<br>• Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas à radiografia, tomografia computadorizada (TC) ou tomografia com emissão de pósitrons-TC (PET-TC)<br>• Porcentagem de plasmócitos clonais em medula óssea ≥ 60%<br>• Envolvidos: razão de cadeia leve livre (CLL) sérica não envolvida ≥ 100 (o nível de cadeia leve livre envolvida deve ser ≥ 100 mg/ℓ)<br>• > 1 lesão focal em exames de ressonância magnética (RM) (tamanho de no mínimo 5 mm) |
| Plasmocitoma solitário | Todos os 4 critérios devem ser atendidos:<br>1. Lesão solitária de osso ou tecido mole comprovada por biopsia, com evidências de plasmócitos clonais<br>2. Medula óssea normal, sem evidências de plasmócitos clonais<br>3. Exame esquelético normal e RM (TC) de coluna e pelve (exceto pela lesão solitária |

| | |
|---|---|
| | primária)<br>4. Ausência de lesão do órgão-alvo, tal como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas (CRAB), que possam ser atribuídas a um distúrbio proliferativo de linfoplasmócitos |
| Plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo** | Todos os 4 critérios devem ser atendidos:<br>1. Lesão solitária de osso ou tecido mole comprovada por biopsia, com evidências de plasmócitos clonais<br>2. Plasmócitos clonais em medula óssea < 10%<br>3. Análise esquelética normal e RM (ou TC) de coluna e pelve (exceto para a lesão solitária primária)<br>4. Ausência de lesão do órgão-alvo, tal como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas (CRAB), que possam ser atribuídas a um distúrbio proliferativo de linfoplasmócitos |

*Um exame de medula óssea pode ser adiado em pacientes com GMSI de risco baixo (tipo IgG, proteína M < 1,5 g/dℓ, razão de cadeia leve livre normal), nos quais não existam características clínicas relativas ao mieloma. **O plasmocitoma solitário com 10% ou mais de plasmócitos clonais é considerado mieloma múltiplo. (Reproduzida de Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.)

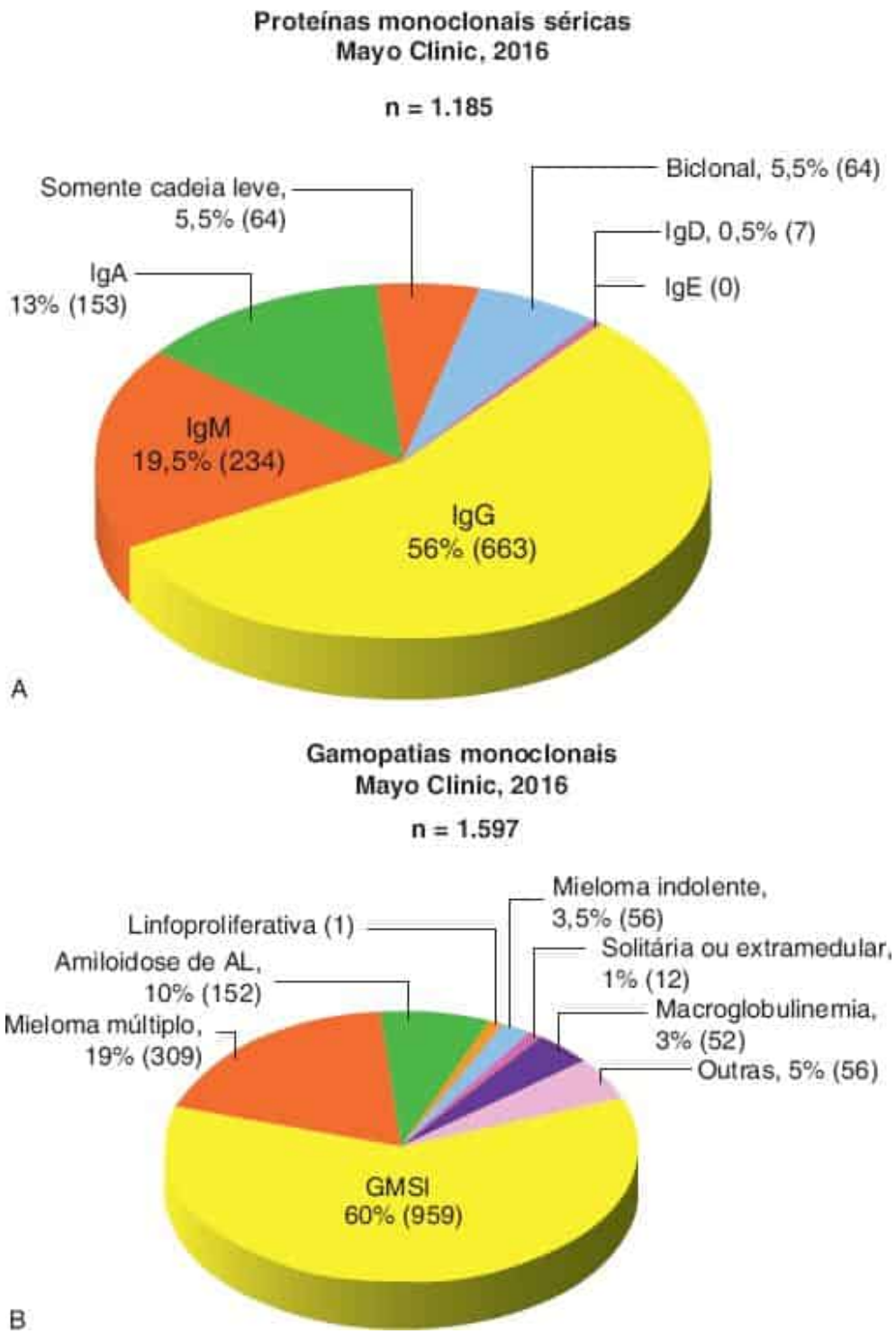


**FIGURA 178.3** **Gamopatia monoclonal. A.** Distribuição das proteínas monoclonais séricas em 1.185 pacientes consultados na Mayo Clinic durante 2016. **B.** Diagnósticos em 1.597 casos de gamopatia monoclonal consultados na Mayo Clinic durante 2016. Ig =

imunoglobulina; GMSI = gamopatia monoclonal de significância indeter-minada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A GMSI é assintomática e, em geral, é diagnosticada incidentalmente em exames laboratoriais. Os pacientes com GMSI progridem para o mieloma múltiplo ou uma malignidade correlata a uma taxa de aproximadamente 1% ao ano. Os pacientes com GMSI de IgM são de risco para a progressão para a macroglobulinemia de Waldenström, enquanto os pacientes com GMSI não IgM e GMSI de cadeia leve são de risco para a progressão para o mieloma múltiplo. Todas as formas de GMSI carreiam um risco de progressão para amiloidose de AL.

## DIAGNÓSTICO

A GMSI é diferenciada do MM e do MM indolente pelo tamanho da proteína M, pela porcentagem de plasmócitos em medula óssea e pela presença ou ausência de anemia, insuficiência renal, hipercalcemia, ou lesões ósseas típicas (Tabela 178.2). Tendo em vista que a anemia e a insuficiência renal são relativamente comuns na população idosa com GMSI, as causas destas condições devem ser cuidadosamente investigadas com exames laboratoriais adequados. Apenas os pacientes com fortes evidências de lesão de órgão-alvo que se acredite serem diretamente relacionadas a um distúrbio de plasmócitos podem ser considerados como portadores de mieloma ou de malignidade correlata.

Muito embora uma redução nos níveis de outras classes de imunoglobulinas além da proteína M (ou seja, as imunoglobulinas policlonais normais ou de retrospecto) seja observada com mais frequência no mieloma múltiplo ou na macroglobulinemia de Waldenström, as referidas reduções também ocorrem em quase 40% dos pacientes com GMSI.

### Associação da GMSI com outras doenças

A GMSI está associada a diversas doenças. Entretanto, tendo em vista que 3% da população em geral com mais de 50 anos apresenta uma GMSI, com frequência é difícil determinar se estas associações relatadas são causais ou

coincidentes. Algumas associações têm sido verificadas com base em estudos epidemiológicos; estas incluem neuropatia periférica (Capítulo 392), glomerulonefrite proliferativa, trombose venosa profunda (Capítulo 74), osteoporose (Capítulo 230) e distúrbios linfoproliferativos (Capítulo 176). Também ocorre uma forma secundária de GMSI com a imunossupressão após um transplante de órgão (Capítulo 43) e o transplante de células-tronco autólogo ou alogênico (Capítulo 168). As proteínas M também ocorrem no soro de alguns pacientes com LLC (Capítulo 174), mas não apresentam um efeito reconhecível na evolução clínica.

Aproximadamente 5% dos pacientes com neuropatia periférica sensorimotora de causa desconhecida (Capítulo 392) apresentam uma gamopatia monoclonal associada (neuropatia periférica associada a gamopatia monoclonal).[3] Os pacientes com neuropatia periférica associada à GMSI de IgM demonstram uma apresentação simétrica desmielinizante adquirida distal (SDAD) de progressão lenta, com sintomas predominantemente sensoriais, com início nas terminações distais das extremidades e que se estendem na direção proximal. Contrariamente, a neuropatia com GMSI não de IgM pode apresentar uma polineuropatia desmielinizante inflamatória similar a crônica (PDIC), com envolvimento tanto proximal quanto distal e com mais sintomas motores. Normalmente é presumida uma relação causal entre a GMSI e a neuropatia periférica em pacientes mais jovens e naqueles sem outras condições que sabidamente causam neuropatia, nos quais a neuropatia é grave e progressiva. Outra síndrome rara é CANOMAD (neuropatia atáxica crônica, oftalmoplegia, paraproteína imunoglobulina M [IgM], crioaglutininas e anticorpos disialosol), na qual os pacientes apresentam ataxia sensitiva, bem como fraqueza motora ocular e/ou bulbar causada por IgM monoclonal contra gangliosídios contendo epítopos disialosil.[3b] As abordagens terapêuticas incluem imunoglobulina intravenosa ou rituximabe para as proteínas monoclonais de IgM, e plasmaférese ou prednisona para as proteínas monoclonais não de IgM.

Também se acredita que a gamopatia monoclonal seja a causa de aproximadamente 50% das glomerulonefrites proliferativas idiopáticas (Capítulo 113), incluindo a glomerulonefrite membranoproliferativa e a glomerulopatia C3. Determinados distúrbios cutâneos sabidamente também estão associados à GMSI. O líquen mixedematoso (mucinose papular, escleromixedema) (Capítulo 411) está associado a uma proteína g de IgG. O

pioderma gangrenoso e o xantogranuloma necrobiótico são outros distúrbios cutâneos correlatos.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A GMSI não necessita de tratamento.[4] Uma biopsia de medula óssea basal pode ser omitida para os pacientes que clinicamente aparentam apresentar GMSI não complicada de risco baixo. De modo semelhante, os exames de imagem óssea podem ser omitidos em pacientes assintomáticos com GMSI de risco baixo e em pacientes com IgM. Os pacientes de risco baixo (Tabela 178.3) devem ser avaliados em 6 meses e, se estáveis, não necessitam de acompanhamento adicional até que ocorram sintomas sugestivos de mieloma ou distúrbios correlatos. Em todos os outros pacientes com GMSI, eletroforese, cadeias leves livres séricas, hemograma completo e níveis de creatinina e cálcio devem ser repetidos em 6 meses e, se estáveis, anualmente depois disto.

## PROGNÓSTICO

É difícil diferenciar um paciente com GMSI que permanecerá estável pelo resto da vida de outro no qual ocasionalmente ocorrerá o desenvolvimento de mieloma múltiplo, macroglobulinemia ou um distúrbio correlato quando a proteína M é reconhecida pela primeira vez. O tamanho e o tipo da proteína M ao diagnóstico de GMSI e uma razão de cadeia leve livre sérica anormal são fatores prognósticos para a progressão (Tabela 178.3).[5]

**Tabela 178.3** **Risco de progressão da gamopatia monoclonal de significância indeterminada para mieloma ou distúrbios correlatos.**

| GRUPO DE RISCO | RISCO RELATIVO | RISCO ABSOLUTO CUMULATIVO DE PROGRESSÃO | RISCO ABSOLUTO CUMULATIVO DE PROGRESSÃO EM 20 ANOS, RESPONSÁVEL |
|---|---|---|---|

| | | EM 20 ANOS (%)* | PELA MORTE COMO UM RISCO COMPETITIVO (%)† |
|---|---|---|---|
| Risco baixo: proteína M sérica < 1,5 g/dℓ, subtipo IgG, razão de cadeia leve livre normal (0,26 a 1,65) | 1 | 5 | 2 |
| Risco intermediário baixo: qualquer 1 fator anormal | 5,4 | 21 | 10 |
| Risco intermediário alto: quaisquer 2 fatores anormais | 10,1 | 37 | 18 |
| Risco alto: todos os 3 fatores anormais | 20,8 | 58 | 27 |

*As estimativas nesta coluna representam o risco de progressão, presumindo que os pacientes não morram em virtude de outras causas durante este período. †As estimativas nesta coluna representam o risco de progressão calculado com o uso de um modelo que considera o fato de que os pacientes podem morrer por causas não relacionadas durante este período. Ig = imunoglobulina. (Adaptada de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood* 2005;106:812-817.)

## GAMOPATIAS BICLONAIS

As gamopatias biclonais ocorrem em no mínimo 5% dos pacientes com distúrbios plasmocitários clonais. Uma gamopatia biclonal de significância indeterminada (análoga à GMSI) é responsável por aproximadamente dois terços dos referidos pacientes. O restante apresenta mieloma múltiplo, macroglobulinemia, ou outras doenças linfoproliferativas. Gamopatias triclonais ocorrem raramente.

## MIELOMA MÚLTIPLO

### DEFINIÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é malignidade dos plasmócitos caracterizada por infiltração da medula óssea e destruição esquelética extensiva, que resultam em anemia, dor óssea e fraturas. O mieloma múltiplo (comumente denominado *mieloma*) é definido pelo achado de 10% ou mais de plasmócitos clonais ao exame da medula óssea, de proteína M no soro ou na urina (exceto no caso de mieloma não secretor), e evidências de um ou mais eventos definidores de mieloma (EDM) (Tabela 178.2). Os pacientes com mieloma múltiplo devem ser diferenciados daqueles com GMSI e mieloma múltiplo indolente.

### EPIDEMIOLOGIA

O mieloma múltiplo[5b] representa 1% de todas as doenças malignas e pouco mais de 10% das malignidades hematológicas nos EUA. A incidência anual de mieloma múltiplo é de aproximadamente 4 por 100.000. A incidência de mieloma múltiplo em negros é quase o dobro daquela em brancos. O mieloma múltiplo é discretamente mais comum nos homens do que nas mulheres. A idade mediana dos pacientes no momento do diagnóstico é de aproximadamente 65 anos; somente 2% dos pacientes têm menos de 40 anos.

### BIOPATOLOGIA

A causa do mieloma múltiplo não está clara. A exposição à radiação, ao benzeno e a outros solventes orgânicos, herbicidas e inseticidas pode desempenhar um papel. O mieloma múltiplo tem sido relatado em

agrupamentos familiares de dois ou mais parentes em primeiro grau e em gêmeos idênticos.

Quase todos os casos de MM evoluem a partir de uma fase de GMSI pré-maligna, muito embora a GMSI seja clinicamente reconhecida antes do diagnóstico de MM em apenas uma pequena minoria dos pacientes. A progressão da GMSI para MM sugere um modelo genético de malignidades simples, aleatório e de dois acertos, no qual o risco de progressão é fixo (aproximadamente 1% ao ano), independentemente da duração da GMSI. Infelizmente, os mecanismos precisos de progressão são desconhecidos, ainda que diversas anormalidades possivelmente patogenéticas tenham sido descritas nos plasmócitos clonais. Os dois eventos principais associados à progressão da GMSI para MM parecem ser as mutações *RAS* e as anormalidades *MYC*. Ocorrem deleções que envolvem *17p* e *1p* e amplificação de *1q* com a progressão da doença no mieloma múltiplo e estas estão associadas a um prognóstico desfavorável. As alterações no microambiente da medula óssea provavelmente desempenham um papel importante na patogênese, incluindo na indução da angiogênese e de alças parácrinas anormais que envolvem citocinas como a interleucina-6 (IL-6), que atua como um importante fator de crescimento para os plasmócitos.

As lesões ósseas líticas, osteopenia, hipercalcemia e fraturas patológicas em pacientes com mieloma são resultado da atividade osteoclástica anormal induzida pelos plasmócitos neoplásicos, bem como da inibição da diferenciação dos osteoblastos.[6] Os osteoclastos são ativados pela estimulação do receptor transmembrana RANK (ativador do receptor do fator nuclear κB), que pertence à superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TNF). O ligante para este receptor (RANKL) também apresenta um receptor de engodo, a osteoprotegerina (OPG). No mieloma, existe um aumento na expressão do RANKL por parte dos osteoblastos (e possivelmente dos plasmócitos), acompanhado por redução no nível de OPG. O aumento resultante na razão RANKL/OPG causa a ativação dos osteoclastos e o aumento da reabsorção e do *turnover* ósseo (ver Capítulo 230). Outros fatores que podem desempenhar um papel na ativação dos osteoclastos incluem aumento dos níveis de proteína-1-alfa inflamatória de macrófagos (MIP-1-alfa), fator derivado do estroma alfa (SDF-alfa), interleucina (IL)-3, IL-1 beta, e IL-6. Além dessas alterações que promovem a ativação dos osteoclastos, ocorre a supressão simultânea dos osteoblastos, mediada pelo aumento dos

níveis de IL-3, IL-7 e dickkopf 1 (DKK1). Esta combinação leva à doença óssea osteolítica pura, que é a característica do mieloma múltiplo.

### Anormalidades citogenéticas

Conforme discutido anteriormente (ver Biopatologia da GMSI), são observadas translocações primárias que envolvem os *loci* IgH (cromossomo 14q32) em até 40% dos pacientes com mieloma múltiplo (mieloma com translocação de IgH ou não hiperdiploide). Aproximadamente 40% dos pacientes não apresentam translocações de IgH, mas apresentam evidências de trissomias (mieloma hiperdiploide), 15% apresentam tanto translocações de IgH quanto trissomias, e 5% apresentam outras anormalidades.[7] Ainda que as translocações de IgH e as trissomias tenham origem no estágio de GMSI, a resposta à terapia e o prognóstico do MM são afetados pela anormalidade subjacente específica (Tabela 178.4). Além destas anormalidades citogenéticas primárias, outras anormalidades (denominadas anormalidades citogenéticas secundárias) ocorrem como eventos tardios durante a evolução do mieloma sintomático; estas incluem deleção *17p*, deleção *1p* e amplificação *1q*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Histórico

A dor óssea, em particular nas costas ou no tórax e, com menos frequência, em membros, está presente no momento do diagnóstico em mais de dois terços dos pacientes. A altura do paciente pode estar reduzida em muitos centímetros em virtude do colapso vertebral. É comum haver fraqueza e fadiga, que com frequência estão associadas à anemia. A incidência de infecções aumenta nos pacientes com mieloma múltiplo. A propensão a infecções resulta do comprometimento da resposta dos anticorpos, da deficiência das imunoglobulinas normais e da neutropenia. Os pacientes com mieloma também apresentam aumento do risco de trombose venosa profunda, ainda que alguns tratamentos para o mieloma (p. ex., lenalidomida) possam causar trombose por si próprios. Outros sintomas podem resultar de insuficiência renal, hipercalcemia, síndrome nefrótica, radiculopatia, ou amiloidose de AL (Capítulo 179).

## Exame físico

A palidez é o achado físico mais frequente. O fígado é palpável em aproximadamente 5% dos pacientes e o baço em apenas 1%. Pode ser observada sensibilidade nos locais de envolvimento ósseo. A radiculopatia pode ser causada por fraturas de compressão vertebral. Ocasionalmente, os plasmocitomas extramedulares são palpáveis.

# DIAGNÓSTICO

## Achados laboratoriais

A anemia normocítica normocrômica (Capítulo 149) está presente inicialmente em cerca de 75% dos pacientes, mas inevitavelmente ocorre em quase todos os pacientes com mieloma múltiplo. A eletroforese de proteínas séricas demonstra uma proteína M em 80% dos pacientes. Com a imunofixação do soro, uma proteína M pode ser detectada em 93% dos pacientes. Quando estes estudos séricos são combinados à eletroforese de urina mais imunofixação, uma proteína M pode ser detectada em 97% dos pacientes com mieloma. A análise da cadeia leve livre sérica é mais conveniente e pode ser utilizada no lugar dos exames de urina na avaliação diagnóstica. O tipo de proteína M é IgG em 52%, IgA em 21%, cadeia leve somente em 16%, IgD em 2% e gamopatia biclonal em 2%; o tipo de cadeia leve é κ em 65% dos casos e λ em 35%. Em 3% dos pacientes, nenhuma proteína M secretada pode ser identificada; estes pacientes são considerados portadores de mieloma não secretor.

Na medula óssea, os plasmócitos clonais são responsáveis por mais de 10% de todas as células nucleadas em 96% dos pacientes (Figura 178.4). Em 4% dos pacientes, o exame da medula óssea demonstra menos de 10% de plasmócitos, ainda que o paciente de outro modo atenda os critérios em relação ao mieloma; tendo em vista que o envolvimento da medula óssea no mieloma pode ser focal, em vez de difuso, pode ser necessária a repetição dos exames da medula óssea ou a biopsia de uma lesão óssea ou extramedular discreta. Na maior parte dos casos, os plasmócitos no mieloma são citoplasmáticos $Ig^+$, $CD38^+$, $CD45^-$, $CD138^+$ e $CD56^+$. Somente 20% expressam CD20. A característica clonal dos plasmócitos é estabelecida com o uso da razão k/l por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo. A razão k/l está anormal no mieloma (seja > 4:1, indicando uma população κ clonal, ou <

1:2, indicando uma população λ clonal). Isto é útil para a diferenciação da proliferação de plasmócitos monoclonais no mieloma múltiplo em virtude da plasmocitose reativa.

| **Tabela 178.4** | **Estadiamento e fatores prognósticos no mieloma múltiplo.** |
|---|---|
| **ESTÁGIO/FATOR DE RISCO** | **TAXA DE SOBREVIDA EM 5 ANOS** |
| **SISTEMA DE ESTADIAMENTO INTERNACIONAL REVISADO** | |
| Estágio I (albumina sérica > 3,5, beta2-microglobulina sérica < 3,5, sem citogenética de risco alto e nível sérico de lactato desidrogenase normal) | 82 |
| Estágio II (nem estágio I, nem estágio III) | 60 |
| Estágio III (beta2-microglobulina sérica > 5,5 e um dentre citogenética de risco alto [t(4;14), t(14;16) ou del(17p)] ou elevação do nível sérico de lactato desidrogenase) | 40 |
| **ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO*** | |
| Mieloma de risco alto (qualquer um dos seguintes): | |
| Translocações t(14;16), t(14;20), t(4;14) | |
| Deleção 17p | |
| Amplificação 1q | |
| Mieloma de risco padrão | |
| Translocações t(11;14), t(6;14) | |

| |
|---|
| Trissomias |
| **OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS ADVERSOS** |
| *Status* de desempenho desfavorável |
| Aumento dos plasmócitos circulantes |
| Morfologia plasmablástica |

## Achados radiológicos

Exames radiográficos convencionais revelam anormalidades compostas por lesões líticas destacadas (Figura 178.5), osteoporose ou fraturas em quase 80% dos pacientes. As vértebras, o crânio, a caixa torácica, a pelve, e as extremidades proximais do úmero e do fêmur são os locais de envolvimento mais frequentes. As radiografias convencionais não são sensíveis, e atualmente a tomografia computadorizada ou tomografia com emissão de pósitrons (PET) de todo o corpo são as modalidades de imagem preferidas para a avaliação da doença óssea no mieloma múltiplo (Figura 178.6).[8] A ressonância magnética é útil nos pacientes nos quais existem dúvidas a respeito da magnitude da carga da doença e naqueles que apresentam envolvimento da coluna.

## Envolvimento de órgãos

### *Renal*

Ao diagnóstico, a creatinina é superior a 2 mg/dℓ em 20%. As duas principais causas de insuficiência renal são a nefropatia formada por cilindros de cadeia leve (*rim do mieloma*) e a hipercalcemia. A nefropatia com cilindros de cadeia leve é caracterizada pela presença de cilindros grandes, cerosos e laminados nos túbulos distais e coletores. Os cilindros são compostos principalmente pela precipitação de cadeias leves monoclonais. A extensão da formação dos cilindros está diretamente correlacionada à quantidade de cadeias leves livres urinárias e à gravidade da insuficiência renal. A hipercalcemia, que está presente em 15 a 20% dos pacientes incialmente, é uma causa importante e tratável de insuficiência renal. Ela resulta da destruição dos ossos. Outros fatores de contribuição incluem desidratação e hiperuricemia.

Além da nefropatia com cilindros de cadeia leve e da hipercalcemia, existem outros mecanismos por meio dos quais pode ocorrer disfunção renal no mieloma e nos distúrbios de plasmócitos correlatos. Por exemplo, a amiloidoise de cadeia leve (Capítulo 179) ocorre em quase 10% dos pacientes com mieloma e pode produzir síndrome nefrótica, insuficiência renal, ou ambas. A síndrome de Fanconi adquirida (Capítulo 114), caracterizada pela disfunção de túbulos proximais, resulta em glicosúria, fosfatúria e aminoacidúria. A deposição de cadeias leves monoclonais no glomérulo renal (doença de deposição de cadeia leve) também pode produzir insuficiência renal e síndrome nefrótica. A glomerulonefrite proliferativa associada à gamopatia monoclonal se apresenta com hematúria e insuficiência renal.

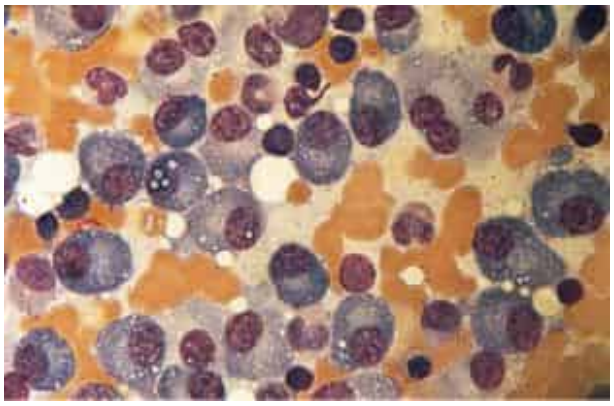

**FIGURA 178.4** **Mieloma múltiplo.** Um aspirado de medula óssea demonstra predominância de plasmócitos.

**FIGURA 178.5** **Radiografia craniana demonstrando múltiplas lesões líticas.**

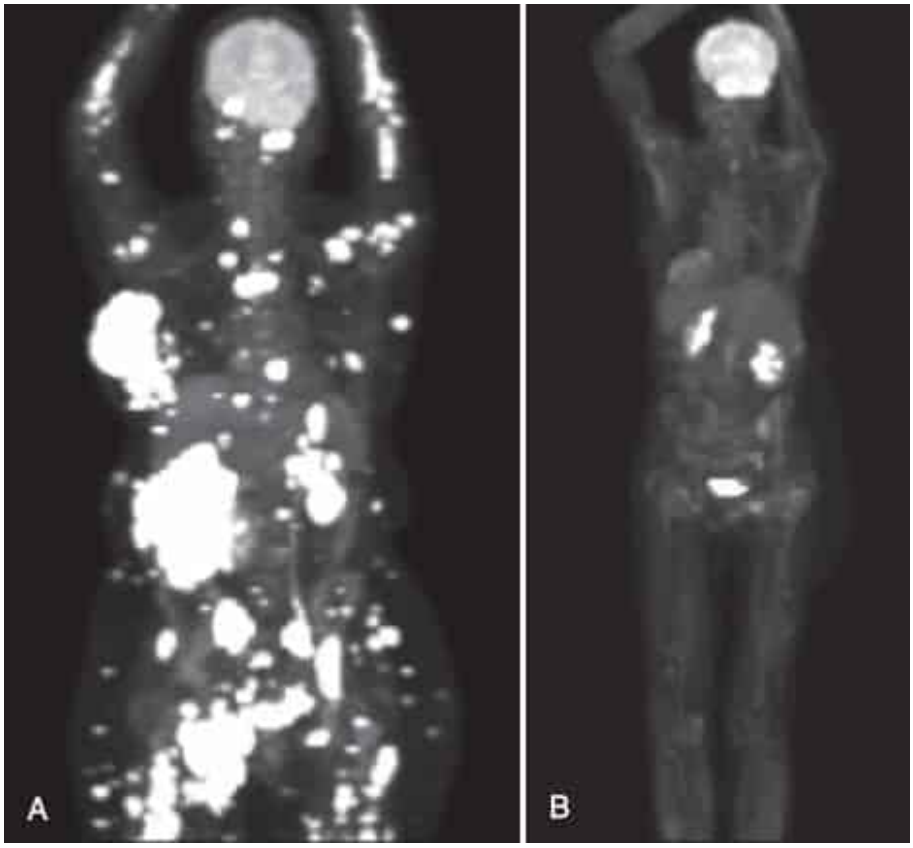


**FIGURA 178.6 Tomografia com emissão de pósitrons no mieloma múltiplo. A.** doença óssea e extramedular extensiva. **B.** Melhora significativa após a quimioterapia sistêmica para o mieloma.

### *Neurológico*

A radiculopatia (Capítulo 372), a complicação neurológica única mais frequente, normalmente ocorre na área torácica ou lombossacra e resulta da compressão do nervo pela lesão vertebral ou pelo próprio osso colapsado. A compressão medular ocorre em até 10% dos pacientes. A neuropatia periférica (Capítulo 392) é incomum no mieloma múltiplo e, quando está presente, em geral é causada pela amiloidose. Raramente as células de mieloma infiltram as meninges difusamente. Os plasmocitomas intracranianos quase sempre representam extensões das lesões mielomatosas do crânio. O envolvimento do sistema nervoso central é raro e está associado a um prognóstico desfavorável.

## Outro envolvimento sistêmico

A infiltração hepática, as efusões pleurais ou a ascite sugerem a progressão para a leucemia de plasmócitos. De modo semelhante, o desenvolvimento de múltiplos plasmocitomas extramedulares também é um sinal da biologia mais agressiva da doença.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Os pacientes com GMSI ou MM indolente[9] geralmente não devem ser tratados até que existam evidências de desenvolvimento de MM, embora alguns dados sugiram que o tratamento de mieloma múltiplo indolente com lenalidomida (25 mg nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias) consegue retardar a evolução para mieloma múltiplo sintomático e o desenvolvimento de lesão de órgãos terminais.[A1b] A abordagem para o tratamento do MM (Figura 178.7) é cada vez mais direcionada a alvos moleculares e personalizada.[10,10b] A avaliação da resposta à terapia e da doença residual mínima (DRM) ocorre com o uso dos critérios padrão do International Myeloma Working Group.[11] Muito embora a conquista de um estado de DRM negativo esteja associada a uma sobrevida melhor, não existem dados que apoiem a alteração da terapia com base nos resultados da DRM no mieloma.

### Terapia inicial dos pacientes que são candidatos ao transplante de células-tronco autólogo

Nos aproximadamente 50% dos pacientes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado que são considerados candidatos para o transplante de células-tronco autólogo com base no *status* de desempenho favorável, sem comorbidades ou com comorbidades limitadas, e na idade fisiológica mais jovem (< 65 a 70 anos), o transplante de células-tronco de sangue periférico autólogo (Capítulo 168) com dose alta de quimioterapia melhora a sobrevida em geral, em comparação à quimioterapia convencional.[A1] Atualmente, não é possível erradicar completamente as células de mieloma com os regimes condicionantes, e as células-tronco autólogas reinfundidas normalmente estão contaminadas pelas células de mieloma ou seus precursores. Como resultado, o

transplante autólogo não é curativo, mas prolonga a sobrevida livre de eventos e em geral.

A terapia inicial consiste tipicamente em bortezomibe, lenalidomida mais dexametasona (VRD) por aproximadamente 3 a 4 meses, seguida pela coleta de células-tronco,[A2] mas a adição de daratumumabe aparenta proporcionar resultados ainda melhores.[A2b,A2c] Regimes de indução alternativos incluem lenalidomida mais dose baixa de dexametasona (Rd), bortezomibe, talidomida mais dexametasona (VTD), e bortezomibe, ciclofosfamida mais dexametasona (VCD) (Tabela 178.5). Em um estudo clínico randomizado, lenalidomida mais dose baixa de dexametasona (40 mg 1 vez/semana) foram associadas a uma sobrevida em geral superior, em comparação à lenalidomida e à dose alta de dexametasona (40 mg nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20). Como resultado, a dose alta de pulso de dexametasona deixou de ser recomendada no contexto da terapia inicial.[A3] As toxicidades da lenalidomida incluem trombose venosa profunda, e todos os pacientes devem ser tratados com ácido acetilsalicílico ou um anticoagulante profilático.

Após a terapia de indução, as células-tronco do sangue periférico adequadas para um a dois transplantes de células-tronco são coletadas com o uso de fator de estimulação de colônias de granulócitos, com ou sem plerixafor ou ciclofosfamida para auxiliar na mobilização. O transplante de células-tronco autólogo (ver Capítulo 168) é realizado com 200 mg/m$^2$ de melfalana como regime condicionante, seguido por infusão das células-tronco do sangue periférico. Os pacientes que não alcançam uma resposta completa ou resposta parcial muito favorável com o primeiro transplante autólogo podem ser considerados para um segundo transplante autólogo.

Uma abordagem alternativa em pacientes com doença recentemente diagnosticada é a criopreservação das células-tronco para uso futuro após a terapia inicial. Os pacientes em seguida continuam com a terapia inicial, até a progressão ou a conquista de uma fase de platô, reservando o transplante de células-tronco para a primeira recaída. Um estudo clínico randomizado recente, que

comparou o transplante precoce *versus* tardio, não demonstrou diferença significativa na sobrevida em geral entre as duas estratégias.[A4] A escolha é baseada nas preferências do paciente e em outras condições clínicas, mas o transplante precoce com frequência é o preferido, uma vez que a sua mortalidade é baixa (< 1%), e evita a inconveniência, o custo e os possíveis efeitos colaterais da quimioterapia prolongada.

Após o transplante de células-tronco, os dados dos estudos clínicos randomizados demonstram que o desfecho a longo prazo melhora com a administração da manutenção com lenalidomida (10 mg/dia).[A5-A7] No mieloma múltiplo de risco alto (Tabela 178.4), a manutenção com bortezomibe administrada a cada 2 semanas é a preferida[A8] (Tabela 178.4 para as definições do mieloma padrão e de risco alto).[12]

## Papel do transplante de medula óssea alogênico

A maior parte dos pacientes com mieloma múltiplo não pode ser submetida ao transplante de medula óssea alogênico em virtude de idade avançada, ausência de um doador irmão com compatibilidade de HLA ou função renal, pulmonar ou cardíaca inadequada (Capítulo 168). Não existem dados claros que demonstrem o benefício do transplante alogênico mieloablativo convencional ou do (“míni”) transplante alogênico não mieloablativo, em comparação ao transplante de células-tronco autólogo, e os resultados de estudos clínicos randomizados são conflitantes.[A9] O transplante alogênico para o mieloma é mais bem realizado no contexto dos estudos clínicos, ou como terapia de salvamento de segunda linha em pacientes de risco alto selecionados que desejam aceitar a alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento associada ao procedimento.[13]

## Terapia inicial dos pacientes que não são candidatos ao transplante

Aproximadamente 50% dos pacientes recentemente diagnosticados não são considerados candidatos para o transplante de células-tronco, seja em virtude da idade avançada, do *status* de

desempenho desfavorável ou de comorbidades associadas. A terapia inicial é composta por VRD por aproximadamente 9 a 12 meses, seguidos por lenalidomida e dexametasona (Rd). A adição de daratumumabe (um anticorpo monoclonal direcionado contra CD38) a esse esquema ou a combinação de bortezomibe (um inibidor de protease)/melfalano/prednisona reduz o risco de doença progressiva ou morte.[A10,A10b] Nos pacientes frágeis, Rd isoladamente, administrada até a progressão, demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida em geral, em comparação à terapia à base de melfalana mais antiga.[A11] A VCD pode ser utilizada como uma alternativa a VRD. Outras alternativas incluem (a) melfalana, prednisona mais bortezomibe (VMP) ou (b) dexametasona, lenalidomida e daratumumabe.[A11b]

## Tratamento da recaída do mieloma refratário

Quase todos os pacientes com mieloma múltiplo inevitavelmente apresentam recaída e demanda tratamento adicional.[13b] A duração da remissão na recaída do mieloma múltiplo diminui a cada regime. Todos os agentes ativos discutidos a seguir podem ser utilizados isoladamente e em combinação para o tratamento da recaída do mieloma múltiplo.[14,15]

Historicamente, o fundamento da terapia do mieloma múltiplo era composto por agentes alquilantes (melfalana, ciclofosfamida) e corticosteroides (prednisona, dexametasona). Um avanço importante no tratamento do mieloma ocorreu quando fortuitamente observou-se que a talidomida é efetiva na recaída do mieloma. Talidomida, lenalidomida e pomalidomida são fármacos imunomoduladores relacionados de modo próximo, que formam a espinha dorsal de diversos regimes de tratamento do mieloma. A lenalidomida é mais bem tolerada do que a talidomida e comprovou eficácia na recaída do mieloma. A dose inicial da lenalidomida é de 25 mg por via oral nos dias 1 a 21, a cada 28 dias. A pomalidomida é um análogo da lenalidomida mais potente e mais novo.[A12] Todos os três fármacos estão associados ao risco de trombose venosa profunda e, portanto, é necessária a profilaxia antitrombótica de rotina.

O bortezomibe é útil na recidiva de mieloma múltiplo.[A13] A dose habitual é de 1,3 mg/m$^2$, administrada por via subcutânea nos dias 1, 8, 15 e 22 a cada 28 dias. A administração subcutânea 1 vez/semana está associada a neuropatia significativamente inferior do que o cronograma intravenoso 2 vezes/semana. Os eventos adversos mais comuns são os efeitos colaterais gastrintestinais, fadiga e neuropatia é ainda mais efetivo quando combinado com selinexor (que se liga a exportina 1 e bloqueia o transporte do núcleo para o citoplasma de algumas proteínas necessárias para o crescimento de células cancerosas) e dexametasona.[A13b] Os inibidores de proteassomas mais novos que desde então se observou serem efetivos no mieloma incluem carfilzomibe e ixazomibe.[A14,A15]

Tanto o daratumumabe e isatuximabe (ambos direcionados contra CD38) como elotuzumabe (direcionado para SLAMF7) são anticorpos monoclonais efetivos no tratamento de recidiva de mieloma múltiplo,[A16-A19,A19b] e a combinação de daratumumabe, carfilzomibe e dexametasona consegue prolongar a sobrevida mais do que a associação de carfilzomibe e dexametasona.[A19c] Outra adição para a lista de opções de tratamentos disponíveis é o panobinostate (inibidor de histona deacetilase).[A20] Além disso, em pacientes selecionados, agentes quimioterápicos tradicionais, como a doxorrubicina, também oferecem benefício. Agentes em investigação promissores incluem venotoclax (um inibidor de *bcl-2*), e o receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T) com alvo molecular em antígenos específicos expressados nas células de mieloma.[16,16b]

A abordagem da terapia na recaída é complexa, e diversos fatores devem ser considerados, incluindo a resposta à terapia anterior, a duração da remissão anterior, a agressividade da recaída e a elegibilidade para o transplante de células-tronco. Em geral, se a recaída ocorrer mais de 6 meses após a interrupção da terapia, a reinstituição do regime quimioterápico inicial é razoável. Se os pacientes foram eleitos para a realização de um transplante tardio, então o transplante autólogo deve ser considerado. De modo semelhante, os pacientes elegíveis que apresentaram uma resposta

razoável a um transplante autólogo anterior (> 18 meses sem terapia de manutenção, ou > 36 meses com terapia de manutenção) podem ser considerados para um segundo transplante. Na maior parte dos pacientes, um dos regimes triplos listados na Tabela 178.5 é utilizado para o tratamento da recaída. A cada recaída, é realizada uma tentativa de um regime diferente, que contém fármacos diferentes dos utilizados anteriormente, de maneira sequencial. Os pacientes com recaída de mieloma refratário também devem ser considerados para estudos clínicos.

## Papel da radioterapia

A radioterapia (RT) paliativa, a uma dose de 20 a 30 Gy, deve ser limitada aos pacientes que apresentam mieloma múltiplo com dor incapacitante e um processo focal bem definido, que não tenha respondido à quimioterapia, e aos pacientes com compressão raquimedular pelo plasmocitoma. Analgésicos combinados com quimioterapia conseguem, em geral, controlar a dor (Capítulo 27).

## Manejo de complicações

### Hipercalcemia

Deve haver suspeita de hipercalcemia, presente em 15 a 20% dos pacientes ao diagnóstico, em indivíduos com anorexia, náuseas, vômito, poliúria, polidipsia, constipação intestinal, fraqueza, confusão ou estupor. Se a hipercalcemia não for tratada, pode haver desenvolvimento de insuficiência renal. Recomendam-se hidratação, esteroides e bisfosfonatos (ácido zoledrônico ou pamidronato), que corrigirão a hipercalcemia em quase todos os pacientes (Capítulo 232).

### Insuficiência renal

A causa mais comum da insuficiência renal aguda é a nefropatia com cilindros de cadeia leve em pacientes que apresentam excreção excessiva de proteína monoclonal na urina (rim do mieloma). O tratamento agressivo da insuficiência renal aguda em virtude de nefropatia com cilindro de cadeia leve é crítico para a sobrevida em geral a longo prazo.[16c] Se o paciente não estiver oligúrico, são necessários líquidos intravenosos e furosemida para

manter uma taxa de fluxo urinário alta (100 mℓ/hora). Se, com base em achados clínicos, for considerado que a causa subjacente seja a nefropatia com cilindros de cadeia leve (p. ex., cadeias leves livres no soro > 150 mg/dℓ) ou biopsia renal, recomenda-se a plasmaférese diariamente por 5 dias, para reduzir os níveis de cadeias leves circulantes. É necessária hemodiálise para a azotemia sintomática. O fundamento da terapia é o tratamento agressivo do mieloma com um esquema como VCD ou bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD). O alopurinol é necessário se houver hiperuricemia.

**Infecção**

É necessária a terapia adequada imediata para as infecções bacterianas. Antibióticos profiláticos, como sulfametoxazol-trimetoprima, devem ser considerados nos pacientes que recebem dose alta de corticosteroides. O aciclovir deve ser administrado como profilaxia contra o herpes-zóster em pacientes que recebem bortezomibe. A imunoglobulina administrada por via intravenosa é reservada para os pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções graves recidivantes. A imunização contra pneumococos e influenza (Capítulo 15) deve ser administrada para todos os pacientes.

**Lesões esqueléticas**

Os pacientes devem ser encorajados a ser tão ativos quanto possível, mas a evitar traumatismos. O ácido zoledrônico (4 mg por via intravenosa ao longo de no mínimo 15 minutos a cada 4 semanas) ou pamidronato (90 mg infundidos por via intravenosa ao longo de um período de 4 horas a cada 4 semanas) é recomendado para todos os pacientes com comprometimento ósseo do mieloma. Estes agentes reduzem a incidência de dor óssea, fraturas patológicas e compressão raquimedular, e podem melhorar a sobrevida geral.[A21] Após 1 a 2 anos, a administração pode ser reduzida para uma vez a cada 3 meses nos pacientes que estiverem estáveis, para minimizar o risco de osteonecrose mandibular, que é uma complicação da terapia prolongada com bisfosfonatos. O denosumabe é um agente alternativo, que pode ser utilizado em pacientes que não conseguem tolerar o ácido

zoledrônico ou o pamidronato.[16d] A cifoplastia é útil em alguns pacientes com fraturas vertebrais.

Deve haver suspeita de compressão raquimedular em virtude de um plasmocitoma extramedular (ver Capítulo 372) nos pacientes que apresentam dorsalgia intensa, fraqueza ou parestesia de membros inferiores, ou disfunção vesical ou intestinal. O tratamento inicial consiste em dexametasona e/ou irradiação. Se o déficit neurológico aumentar, é necessária a descompressão cirúrgica.

**Complicações diversas**

A hiperviscosidade sintomática (ver a seguir) é menos comum do que na macroglobulinemia de Waldenström. A anemia que persiste apesar do tratamento adequado do mieloma subjacente com frequência responde à eritropoetina (Capítulo 149).

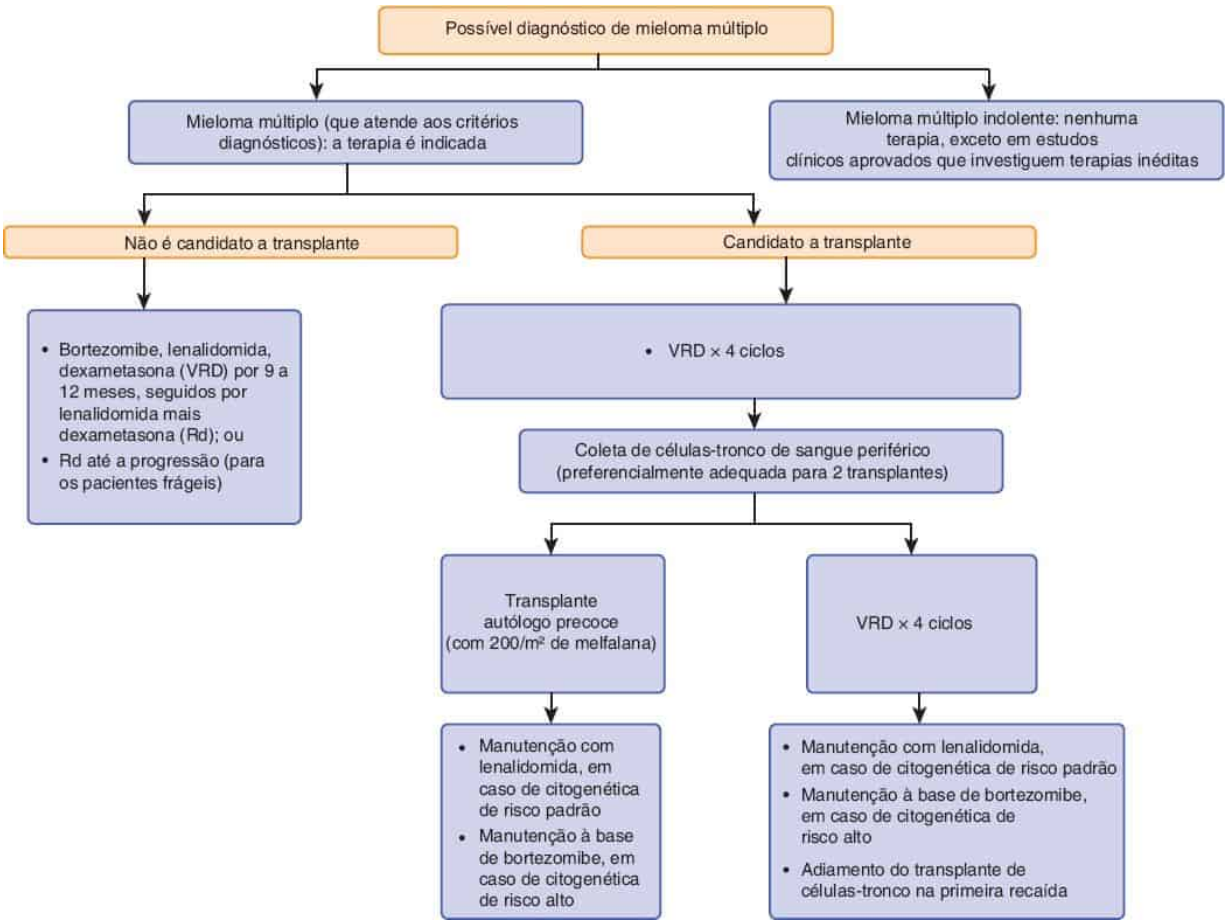


**FIGURA 178.7 Abordagem para o mieloma múltiplo recentemente diagnosticado.** Rd = lenalidomida e dexametasona; VRD = bortezomibe, lenalidomida e dexametasona.

| Tabela 178.5 | Regimes selecionados para o tratamento do mieloma múltiplo. |
|---|---|
| **REGIME** | **CRONOGRAMA DE ADMINISTRAÇÃO HABITUAL*** |
| Lenalidomida e dexametasona (Rd) | 25 mg de lenalidomida VO nos dias 1 a 21 a cada 28 dias<br>40 mg de dexametasona VO nos dias 1, 8, 15 e 22 a cada 28 dias<br>Repetição a cada 4 semanas |

| | |
|---|---|
| Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VRD ou CyBorD) | 300 mg/m$^2$ de ciclofosfamida VO nos dias 1, 8, 15 e 22<br>1,3 mg/m$^2$ de bortezomibe IV nos dias 1, 8, 15 e 22<br>40 mg de dexametasona VO nos dias 1, 8, 15 e 22<br>Repetição a cada 4 semanas |
| Bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRD) | 1,3 mg/m$^2$ de bortezomibe IV nos dias 1, 8 e 15<br>25 mg de lenalidomida VO nos dias 1 a 14<br>20 mg de dexametasona no dia do bortezomibe e no dia seguinte (ou 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22)<br>Repetição a cada 3 semanas |
| Carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (KRD) | 20 mg/m$^2$ de carfilzomibe (ciclo 1) e 27 mg/m$^2$ (ciclos subsequentes) IV nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16<br>25 mg de lenalidomida VO nos dias 1 a 21<br>20 mg de dexametasona no dia do bortezomibe e no dia seguinte (ou 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22)<br>Repetição a cada 4 semanas |
| Daratumumabe, lenalidomida e dexametasona (DRd) | 16 mg/kg de daratumumabe IV semanalmente × 8 semanas, em seguida a cada 2 semanas por 4 meses, e em seguida uma vez ao mês<br>25 mg de lenalidomida VO nos dias 1 a 21<br>40 mg de dexametasona nos dias 1, 8, 15 e 22<br>Lenalidomida e dexametasona repetidas no cronograma habitual a cada 4 semanas |
| Elotuzumabe, lenalidomida e | 10 mg/kg de elotuzumabe IV semanalmente × 8 semanas, e em seguida a cada 2 semanas |

| | |
|---|---|
| dexametasona (ERd) | 25 mg de lenalidomida VO nos dias 1 a 21<br>40 mg de dexametasona nos dias 1, 8, 15 e 22<br>Lenalidomida e dexametasona repetidas no cronograma habitual a cada 4 semanas |
| Ixazomibe, lenalidomida e dexametasona (IRd) | 4 mg de ixazomibe VO nos dias 1, 8 e 15<br>25 mg de lenalidomida VO nos dias 1 a 21<br>40 mg de dexametasona nos dias 1, 8, 15 e 22<br>Repetição a cada 4 semanas |
| Daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) | 16 mg/kg de daratumumabe IV semanalmente × 8 semanas, em seguida a cada 2 semanas por 4 meses, e em seguida uma vez ao mês<br>1,3 mg/m$^2$ de bortezomibe SC nos dias 1, 8, 15 e 22<br>20 mg de dexametasona no dia do bortezomibe e no dia seguinte ou 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22<br>Bortezomibe e dexametasona repetidos no cronograma habitual a cada 4 semanas |
| Panobinostate e bortezomibe | 20 mg de panobinostate VO 3 vezes/semana × 2 semanas<br>1,3 mg de bortezomibe IV nos dias 1, 8 e 15<br>Repetição a cada 3 semanas |

*Todas as doses devem ser ajustadas em relação a *status* de desempenho, função renal, hemogramas e outras toxicidades; as doses de dexametasona e/ou bortezomibe recomendadas foram reduzidas com base em dados subsequentes, que demonstram toxicidade inferior e eficácia semelhante com as doses reduzidas. (Adaptada de Rajkumar SV, Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2016;91;720-734.)

## PROGNÓSTICO

Atualmente o mieloma múltiplo é considerado incurável, mas a sobrevida melhorou significativamente nos últimos anos. A sobrevida mediana é de

aproximadamente 5 anos, mas varia amplamente de acordo com o estágio clínico e os fatores de estratificação do risco (Tabela 178.4). Em alguns pacientes, a fase terminal aguda ou agressiva é caracterizada por rápido crescimento tumoral, pancitopenia, massas subcutâneas em tecidos moles, diminuição dos níveis de proteína M e febre; a sobrevida neste subconjunto em geral é de somente alguns meses.

## NO FUTURO

Os esforços futuros devem ser direcionados para a identificação de novos agentes ativos e o desenvolvimento de combinações efetivas de fármacos ativos. Estão em andamento estudos para melhorar o esquema de condicionamento utilizado no transplante autólogo de células-tronco e para integrar melhor as terapias inéditas com o transplante de células-tronco.

## FORMAS VARIANTES DE MIELOMA MÚLTIPLO

### Mieloma múltiplo indolente

O mieloma múltiplo indolente (assintomático) é definido por nível de proteína M superior a 3 g/dℓ no soro ou 10 a 60% de plasmócitos clonais na medula óssea na ausência de anemia, insuficiência renal, hipercalcemia ou lesões esqueléticas.[17] Biologicamente, os pacientes com mieloma múltiplo indolente são semelhantes àqueles com GMSI, mas correm risco muito mais alto de progressão para mieloma múltiplo ou malignidade correlata: 10% ao ano para os primeiros 5 anos, 5% ao ano para os próximos 5 anos, e 1 a 2% por ano posteriormente. Como resultado, os pacientes devem ser observados mais cuidadosamente (a cada 3 a 4 meses), mas não devem ser tratados até que ocorra a progressão para o mieloma múltiplo sintomático. Um pequeno estudo clínico randomizado observou a melhora da sobrevida com o uso de Rd como terapia preventiva nos pacientes com mieloma múltiplo indolente de risco alto,[A22] mas são necessários dados adicionais antes que esta abordagem possa ser recomendada como prática de rotina.

### Leucemia plasmocitária

Os pacientes com leucemia plasmocitária apresentam mais de 20% de plasmócitos no sangue periférico e uma contagem absoluta de plasmócitos de

2.000/μℓ ou mais.[18] A leucemia plasmocitária é classificada como primária quando é diagnosticada na fase leucêmica (60%) ou como secundária quando ocorre a transformação leucêmica de um mieloma múltiplo reconhecido anteriormente (40%). Os pacientes com leucemia plasmocitária primária são mais jovens e apresentam incidência maior de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, contagem de plaquetas mais alta, menos lesões ósseas, um componente de proteína M sérica menor e sobrevida mais longa (mediana, 6,8 *versus* 1,3 meses) do que os pacientes com leucemia plasmocitária secundária. O tratamento da leucemia plasmocitária é insatisfatório. Um esquema de tratamento inicial agressivo, como bortezomibe, dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposídeo (VDT-PACE) por dois ciclos, seguido por transplante autólogo de células-tronco e terapia de manutenção subsequente com um esquema à base de bortezomibe, é uma estratégia razoável, se a condição clínica do paciente permitir a referida abordagem. A leucemia plasmocitária secundária raramente responde à quimioterapia, uma vez que os pacientes já receberam quimioterapia e são resistentes.

## Mieloma não secretor

Os pacientes com mieloma não secretor não apresentam proteína M no soro ou na urina e são responsáveis por apenas 3% dos casos de mieloma. Para a confirmação do diagnóstico, a natureza clonal dos plasmócitos da medula óssea deve ser estabelecida por meio de métodos de imunoperoxidase, imunofluorescência, ou citometria de fluxo. O tratamento e a sobrevida são semelhantes aos dos pacientes com mieloma típico. A análise de cadeia leve livre sérica é anormal em mais de 60% dos pacientes e pode ser utilizada para monitorar a resposta à terapia.

## Mieloma osteosclerótico (síndrome de POEMS)

Esta síndrome é caracterizada por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (POEMS)[19] As principais características clínicas são polineuropatia inflamatório-desmielinizante crônica com incapacidade predominantemente motora e lesões esqueléticas escleróticas. A medula óssea normalmente contém menos de 5% de plasmócitos, e raramente ocorrem hipercalcemia e insuficiência renal. Quase

todos os pacientes apresentam proteína M do tipo l. O diagnóstico é confirmado por meio da identificação de plasmócitos monoclonais obtidos na biopsia de uma lesão osteosclerótica.

Se a lesões ocorrerem em uma área limitada, a RT melhora substancialmente a neuropatia em mais de 50% dos pacientes. Se o paciente apresentar lesões osteoscleróticas disseminadas, o tratamento se dá com o transplante autólogo de células-tronco ou outra terapia sistêmica semelhante à utilizada para o mieloma múltiplo.

## Plasmocitoma solitário (mieloma solitário) ósseo

O diagnóstico do plasmocitoma solitário ósseo é baseado em evidências histológicas de um tumor solitário composto por plasmócitos monoclonais idênticos àqueles no mieloma múltiplo. Além disso, a PET-TC (ou TC do corpo inteiro) ou RM de coluna e pelve não devem demonstrar outras lesões de mieloma, e o aspirado de medula óssea não deve conter evidências de plasmócitos clonais. Proteína M pode ser encontrada no soro ou na urina por ocasião do diagnóstico, mas a persistência da proteína M após a RT está associada a aumento do risco de progressão para o mieloma múltiplo. O tratamento é composto por radiação na variação de 40 a 50 Gy. Os pacientes com plasmocitoma solitário e que apresentam envolvimento medular clonal limitado (< 10%) são considerados portadores de plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo (Tabela 178.2). O risco de recidiva ou progressão para o mieloma múltiplo em 3 anos é de aproximadamente 10% nos pacientes com plasmocitoma solitário, *versus* 60% nos pacientes com plasmocitoma solitário e envolvimento medular mínimo.

## Plasmocitoma extramedular

Os plasmocitomas extramedulares fora da medula óssea são mais comumente observados nas vias respiratórias superiores (80% dos casos), especialmente na cavidade nasal e nos seios paranasais, na nasofaringe e na laringe. Os plasmocitomas extramedulares também podem ocorrer em sistema digestório, sistema nervoso central, bexiga, tireoide, mama, testículos, glândulas parótidas ou linfonodos. Os plasmocitomas extramedulares podem ser solitários,[20] ou podem ocorrer em um paciente com mieloma múltiplo. O diagnóstico do plasmocitoma extramedular solitário é baseado na detecção de

um tumor plasmocitário em um local extramedular, ausência de plasmócitos clonais ao exame de medula óssea e ausência de outras lesões ósseas ou extramedulares em exames radiográficos. O tratamento do plasmocitoma extramedular solitário consiste na sua ressecção cirúrgica completa ou RT tumoricida. O plasmocitoma pode recidivar localmente, metastatizar em linfonodos regionais ou, raramente, evoluir para mieloma múltiplo. O prognóstico em geral é mais favorável nos pacientes com plasmocitoma extramedular solitário, em comparação ao plasmocitoma solitário ósseo.

## MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MACROGLOBULINEMIA PRIMÁRIA)

### DEFINIÇÃO

A macroglobulinemia de Waldenström resulta da proliferação descontrolada de linfócitos e plasmócitos, na qual ocorre a produção de proteína M de IgM. A causa é desconhecida, mas foram relatados agrupamentos familiares. A idade mediana dos pacientes no momento do diagnóstico é de aproximadamente 65 anos, e aproximadamente 60% são do sexo masculino. Os critérios diagnósticos são a gamopatia monoclonal de IgM (independentemente do tamanho da proteína M), 10% ou mais de infiltração em medula óssea (normalmente intratrabecular) por linfócitos clonais, que exibem diferenciação plasmocitoide ou em plasmócitos, e um imunofenótipo típico (p. ex., $IgM^{+}$ de superfície, $CD5^{+/-}$, $CD10^{-}$, $CD19^{+}$, $CD20^{+}$, $CD23^{-}$), que satisfatoriamente excluiriam outros distúrbios linfoproliferativos, incluindo LLC (Capítulo 174) e linfoma de células do manto (Capítulo 176). Foi demonstrado que a mutação recidivante do gene *MYD88* (*MYD88 L265P*) está presente na maior parte dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström e acredita-se que ela seja relativamente específica para esta doença.[20b]

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Fraqueza, fadiga e sangramentos (especialmente na área oronasal) são manifestações iniciais comuns. Podem ocorrer borramento visual ou comprometimento da visão, dispneia, perda de peso, sintomas neurológicos, infecções recidivantes e insuficiência cardíaca. Ao contrário do mieloma

múltiplo, lesões ósseas líticas, insuficiência renal e amiloidose são raras. Os achados físicos incluem palidez, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Podem ocorrer hemorragias retinianas, exsudatos e congestão venosa com segmentação vascular (formação em "salsicha"). É comum haver neuropatia periférica sensorimotora. O envolvimento pulmonar é manifestado por infiltrados pulmonares difusos e massas isoladas.

### Avaliação laboratorial

Quase todos os pacientes apresentam anemia normocítica normocrômica moderada a grave. O padrão eletroforético sérico é caracterizado por pico alto e estreito, ou banda densa, que correspondem ao tipo IgM à imunofixação. Os níveis quantitativos de IgM são altos. A cadeia leve monoclonal é detectada na urina de 80% dos pacientes, mas a quantidade de proteína urinária em geral é modesta.

O aspirado de medula óssea com frequência é hipocelular, mas a biopsia é hipercelular e bastante infiltrada por células linfoides e plasmócitos, ou células linfoplasmocíticas. A contagem de mastócitos com frequência está aumentada. A formação de *rouleaux* é proeminente (ver Capítulo 148) e a taxa de sedimentação está acentuadamente aumentada. Aproximadamente 10% dos casos apresentam crioglobulinemia do tipo I associada (ver adiante).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico requer a combinação de sintomas típicos e achados físicos, a presença de proteína M de IgM e 10% ou mais de infiltração linfoplasmocítica da medula óssea.[21] As células linfoplasmocíticas expressam CD19, CD20 e CD22, enquanto a expressão de CD5 e CD10 ocorre em minoria. Os pacientes assintomáticos com 10% ou mais de infiltração linfoplasmocítica da medula óssea são considerados portadores de macroglobulinemia de Waldenström indolente. Mieloma múltiplo, LLC e GMSI do tipo IgM devem ser excluídos.

Os pacientes que atendem os critérios diagnósticos para a macroglobulinemia de Waldenström, mas que apresentam menos de 3 g/dℓ de proteína IgM ao diagnóstico, algumas vezes foram classificados como portadores de "linfoma linfoplasmocítico com proteína M de IgM" (ver Capítulo 176). Entretanto, com exceção da hiperviscosidade, o quadro clínico, a terapia e o prognóstico para estes pacientes não diferem daqueles dos

pacientes com um nível de IgM de 3 g/dℓ ou mais; portanto, estes pacientes também são considerados portadores de macroglobulinemia de Waldenström de acordo com a definição atual.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Os pacientes não devem ser tratados, exceto se apresentarem anemia; manifestações sistêmicas como fraqueza, fadiga, sudorese noturna ou perda de peso; hiperviscosidade; ou hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia significativa. Os esquemas mais utilizados como terapia de linha de frente são ibrutinibe mais rituximabe,[A23] bendamustina mais rituximabe (BR), dexametasona, rituximabe, ciclofosfamida (DRC), e ibrutinibe.[22] Zanubrutinibe é preferível ao ibrutinibe porque provoca menos efeitos tóxicos.[A12b] Ainda que os dados sobre o transplante de células-tronco sejam mínimos, para os pacientes elegíveis seria razoável coletar e criopreservar células-tronco para um futuro transplante. O rituximabe (Capítulo 33) como agente único produz uma resposta de aproximadamente 50% nos pacientes não tratados e, portanto, é uma opção para os pacientes com doença indolente com carga baixa.

Para a recaída, os agentes utilizados como terapia inicial podem ser administrados isoladamente ou em combinação. O transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado para os pacientes elegíveis com recaída da doença. Outras opções incluem cladribina ou fludarabina com ou sem rituximabe, esquemas à base de lenalidomida ou à base de bortezomibe, e outros esquemas utilizados no tratamento do linfoma não Hodgkin (Capítulo 176).

Podem ocorrer níveis baixos de hemoglobina e hematócrito espúrios, em virtude do aumento do volume plasmático decorrente da grande quantidade de proteína M intravascular. A hiperviscosidade sintomática deve ser tratada com plasmaférese. A sobrevida mediana dos pacientes com macroglobulinemia é superior a 5 a 7 anos.

## SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE

A síndrome de hiperviscosidade ocorre nos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström que apresentam níveis altos de proteína M de IgM sérica (> 5 g/dℓ) e, ocasionalmente, naqueles com mieloma, especialmente do tipo IgA. Para qualquer determinado nível de paraproteína, é mais provável que a IgM ou IgA cause hiperviscosidade do que a IgG, porque as primeiras circulam na forma de pentâmeros ou dímeros, respectivamente, ao contrário da IgG monomérica. Sangramento nasal crônico e extravasamento gengival são as manifestações mais frequentes de hiperviscosidade, mas também pode ocorrer sangramento pós-cirúrgico ou gastrintestinal. É comum haver hemorragias retinianas, e podem ser observadas congestão venosa com segmentação semelhante a "salsichas" e papiledema (Figura 178.8). O paciente ocasionalmente se queixa de borramento visual ou perda da visão. Podem ocorrer tontura, cefaleia, vertigem, nistagmo, diminuição auditiva, ataxia, parestesias, diplopia, sonolência e coma. A hiperviscosidade pode precipitar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. A maior parte dos pacientes apresenta sintomas quando a viscosidade relativa é superior a 4 cP, mas a relação entre a viscosidade do soro e as manifestações clínicas não é precisa. Não foram realizados estudos clínicos randomizados sobre o manejo da síndrome de hiperviscosidade. Os pacientes com hiperviscosidade sintomática devem ser tratados com plasmaférese e com quimioterapia para o tratamento da malignidade subjacente. A troca plasmática de 3 a 4 ℓ com albumina deve ser realizada diariamente até que o paciente esteja assintomático. A plasmaférese é rapidamente efetiva (duas a três trocas) no caso das proteínas M de IgM, que são primariamente intravasculares; com as proteínas M de IgG, podem ser necessárias múltiplas tentativas, uma vez que pode haver uma concentração significativa de IgG no espaço extravascular.

**FIGURA 178.8 Síndrome de hiperviscosidade.** Imagem retiniana do olho direito em um paciente com macroglobulinemia de Waldenström e síndrome de hiperviscosidade, demonstrando formação em "salsichas" (dilatações venulares focais), hemorragias intrarretinianas, microaneurismas, exsudatos algodonosos peripapilares e edema do disco óptico (papiledema).

## DOENÇAS DE CADEIA PESADA

As DCP são caracterizadas por proteína M composta por uma parte da cadeia pesada de imunoglobulina no soro e/ou na urina. Estas cadeias pesadas não têm cadeias leves e representam um processo proliferativo de células linfoplasmáticas. Existem três tipos principais: γ-DCP, α-DCP e μ-DCP.

### γ-DCP

Os pacientes com γ-DCP com frequência apresentam inicialmente doença semelhante ao linfoma, mas os achados clínicos são diversos e variam desde um processo linfoproliferativo agressivo até um estado assintomático. Ocorrem hepatoesplenomegalia e linfadenopatia em aproximadamente 60%

dos pacientes. Anemia ocorre inicialmente em cerca de 80% dos pacientes, e ao final, em quase todos eles. O padrão eletroforético com frequência demonstra uma banda com base larga, mais sugestiva de um aumento policlonal do que de uma proteína M. O diagnóstico depende da identificação de uma cadeia pesada g monoclonal isolada à imunofixação sérica, sem evidências de expressão de cadeia leve κ ou λ monoclonal.

O tratamento é indicado apenas para os pacientes sintomáticos e consiste em quimioterapia com esquemas utilizados para o linfoma não Hodgkin (Capítulo 176), tais como ciclofosfamida, vincristina e prednisona. O prognóstico de γ-DCP é variável, desde piora rapidamente progressiva em algumas semanas até a ausência de sintomas associada ao achado de cadeia pesada monoclonal estável no soro ou na urina.

## α-DCP

α-DCP é a forma mais comum de DCP e ocorre em pacientes da região do Mediterrâneo ou do Oriente Médio, em geral na segunda ou na terceira década de vida. Aproximadamente 60% são homens. Mais comumente, há envolvimento do sistema digestório, sendo observada má absorção com diarreia, esteatorreia e perda de peso (Capítulo 131). A infiltração plasmocitária da mucosa jejunal é a característica histopatológica mais frequente. A doença imunoproliferativa do intestino delgado é restrita aos pacientes com lesões em intestino delgado que apresentam as características patológicas de α-DCP, mas que não sintetizam as cadeias pesadas α.

O padrão eletroforético proteico sérico é normal em metade dos casos; no restante deles, pode haver uma banda larga não impressionante na região $\alpha_2$ ou β. O diagnóstico depende da identificação de uma cadeia pesada a monoclonal isolada à imunofixação sérica, sem evidências de expressão de cadeia leve κ ou λ monoclonal. Há pouca quantidade de cadeias pesadas a na urina.

A α-DCP é tipicamente progressiva e fatal se não for tratada. O tratamento habitual consiste em antibióticos, como tetraciclinas, e na erradicação de qualquer infecção parasitária concomitante. Os pacientes que não respondem adequadamente aos antibióticos recebem quimioterapia semelhante à prescrita para o linfoma não Hodgkin, por exemplo, o esquema com ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina e prednisona (CHOP) (Capítulo 176).

## μ-HDC

Esta doença é caracterizada pela demonstração de um fragmento de cadeia μ monoclonal isolado à imunofixação sérica, sem evidências de expressão de cadeia leve κ ou λ monoclonal. O padrão eletroforético proteico sérico em geral é normal, com exceção da hipogamaglobulinemia. Foi observada proteinúria de Bence Jones em dois terços dos casos. Há aumento de linfócitos, plasmócitos e células linfoplasmocitoides na medula óssea. É comum o achado de vacuolização dos plasmócitos e isto deve sugerir a possibilidade de DCP. A evolução da μ-DCP é variável, e a sobrevida varia de alguns meses até muitos anos. O tratamento se dá com corticosteroides e agentes alquilantes.

# CRIOGLOBULINEMIA

Crioglobulinas são proteínas plasmáticas que precipitam quando resfriadas e que se dissolvem quando aquecidas. São designadas idiopáticas ou essenciais quando não estão associadas a doenças reconhecíveis. As crioglobulinas são classificadas em três tipos: tipo I (monoclonal), tipo II (misto monoclonal mais policlonal) e tipo III (policlonal).[23]

## Crioglobulinemia do tipo I

A crioglobulinemia do tipo I (monoclonal) é mais comumente da classe IgM ou IgG, mas foram relatadas crioglobulinas IgA e de Bence Jones. A maioria dos pacientes, até mesmo aqueles com concentrações elevadas de crioglobulina do tipo I, é completamente assintomática. Outros pacientes com crioglobulinas monoclonais na faixa de 1 a 2 g/dℓ podem apresentar evidências de vasculite, com dor, púrpura, fenômeno de Raynaud, cianose e, até mesmo, ulceração e descamação da pele e do tecido subcutâneo (Figura 178.9) com a exposição ao frio, tendo em vista que as suas crioglobulinas precipitam em temperaturas relativamente altas. As crioglobulinas do tipo I estão associadas à macroglobulinemia, ao mieloma múltiplo ou à GMSI. A terapia para os pacientes com crioglobulinemia do tipo I sintomática e com manifestações clínicas significativas é semelhante à prescrita para a macroglobulinemia de Waldenström do tipo IgM e a prescrita para o mieloma múltiplo do tipo não IgM.

## Crioglobulinemia do tipo II

A crioglobulinemia do tipo II (mista) consiste tipicamente em um complexo imune de proteína M de IgM e de IgG policlonal, ainda que também possam ser observadas IgG monoclonal ou IgA monoclonal com IgM policlonal. A eletroforese de proteínas séricas em geral apresenta um padrão normal ou um padrão difuso e hipergamaglobulinêmico policlonal. A concentração de crioglobulina mista é, em geral, inferior a 0,2 g/dℓ. Apesar do componente monoclonal, a maioria dos pacientes não apresenta um distúrbio plasmocitário clonal; em vez disto, eles apresentam evidências sorológicas de infecção pelo vírus da hepatite C (Capítulo 140). Atualmente, acredita-se que o HCV seja a causa da maioria dos casos de crioglobulinemia do tipo II.

**FIGURA 178.9** **Infarto cutâneo na crioglobulinemia.** A pele apresenta um padrão reticulado, como resultado do extravasamento de eritrócitos dos capilares cutâneos lesionados. Ocorreram necrose e ulceração em locais periféricos em virtude do bloqueio dos vasos. Esta paciente ao final necessitou de cirurgia plástica. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

A maior parte das manifestações clínicas está relacionada ao desenvolvimento de vasculite e inclui púrpura palpável, livedo reticular, poliartralgias e neuropatia. O envolvimento das articulações é simétrico, mas

raramente ocorrem deformidades articulares. Os pacientes podem apresentar fenômeno de Raynaud, necrose da pele e envolvimento neurológico. Em quase 80% das amostras de biopsia renal, pode ser identificada a lesão glomerular. Pode resultar síndrome nefrótica, mas a insuficiência renal grave é incomum.

O tratamento deve ter por alvo a infecção subjacente pelo vírus da hepatite C (HCV; ver Capítulo 140). Com frequência é necessária a administração de corticosteroides para controlar a vasculite. Agentes para o tratamento do componente monoclonal, tais como ciclofosfamida ou rituximabe, são utilizados quando não há resposta. A plasmaférese (com um circuito aquecido) é útil no manejo agudo dos sinais/sintomas porque remove os complexos imunes circulantes.

## Crioglobulinemia do tipo III

A crioglobulinemia do tipo III (policlonal) não apresenta um componente monoclonal e não está associada a um distúrbio proliferativo de plasmócitos clonais. As crioglobulinas do tipo III são observadas em muitos pacientes com infecções crônicas ou doenças inflamatórias e, geralmente, não têm importância clínica, exceto se associadas à infecção pelo HCV.

A1. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:895-905.

A1b. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38:1126-1137.

A2. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomised phase III SWOG trial S0777. *Lancet*. 2017;389:519-527.

A2b. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.

A2c. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936-945.

A3. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29-37.

A4. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376:1311-1320.

A5. Mina R, Petrucci MT, Corradini P, et al. Treatment intensification with autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance improves survival outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in complete response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:533-540.

A6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791.

A7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781.

A8. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946-2955.

A9. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple

myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:1195-1203.

A10. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378:518-528.

A10b. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:132-141.

A11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906-917.

A11b. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104-2115.

A12. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1055-1066.

A13. Scott K, Hayden PJ, Will A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD010816.

A13b. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396: 1563-1573.

A14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.

A15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-1634.

A16. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-1331.

A17. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766.

A18. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:621-631.

A19. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379:1811-1822.

A19b. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:2096-2107.

A19c. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396:186-197.

A20. San-Miguel MDJF, Hungria VTM, Yoon MDS. Randomized phase 3 trial of the deacetylase inhibitor panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:1195-1206.

A21. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:812-818.

A22. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369:438-447.

A23. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.

A23b. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136:2038-2050.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kumar SK, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3: 1-20.

1b. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2019;133:2484-2494.

2. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in 12,309 individuals 10 to 49 years old: a population-based study from the National Health and Nutritional Examination survey. *Blood Cancer J*. 2017;7:1-5.

3. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92:838-850.

3b. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood.* 2020;136:2428-2436.

4. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131:163-173.

5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2018;378:241-249.

5b. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet.* 2021;397:410-427.

6. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulo M, et al. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J*. 2018;8:1-5.

7. Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, et al. Genomics of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35:963-967.

8. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol*. 2017;178:380-393.
9. Mateos MV, Gonzalez-Calle V. Smoldering multiple myeloma: who and when to treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:716-722.
10. Kumar SK. Targeted management strategies in multiple myeloma. *Cancer J*. 2019;25:59-64.
10b. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37:1228-1263.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e328-e346.
12. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33: 2863-2869.
13. Bashir Q, Qazilbash MH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloma: when and in whom does it work. *Cirr Hematol Malig Rep*. 2017;12:126-135.
13b. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22:e105-e118.
14. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. *Bt J Haematol*. 2017;179:198-218.
15. Cook G, Zweegman S, Mateos MV, et al. A question of class: treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;121:74-89.

16. Rosenblatt J, Avigan D. Cellular immunotherapy for multiple myeloma. *Cancer J*. 2019;25:38-44.
16b. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384:705-716.
16c. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021;99:570-580.
16d. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. *Blood.* 2019;133:1534-1539.
17. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3069-3075.
18. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21:1-10.
19. Warsame R, Yanamandra U, Kapoor P. POEMS syndrome: an enigma. *Cirr Hematol Malig Rep*. 2017;12:85-95.
20. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:1-10.
20b. Treon SP, Xu L, Guerrera ML, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2020;38:1198-1208.
21. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94:266-276.
22. Benevolo G, Nicolosi M, Santambrogio E, et al. Current options to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:637-647.

23. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129:289-298.

**Observa-se que um homem de 63 anos apresenta proteína monoclonal sérica de 1,6 g/dℓ durante a investigação de um quadro de dor articular. A proteína monoclonal é IgG kappa à imunofixação. Ele não apresenta anemia, hipercalcemia, insuficiência renal nem lesões ósseas. A biopsia de medula óssea demonstra 8% de plasmócitos. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Mieloma múltiplo.
- B. Mieloma múltiplo indolente.
- C. Gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI).
- D. Proteinúria de Bence Jones idiopática.
- E. Macroglobulinemia de Waldenström.

Concluir questão

**Quais dos seguintes são fatores de risco para a progressão na GMSI?**

- A. Tamanho da proteína M.
- B. Tipo da proteína M.
- C. Razão da cadeia leve livre anormal.

D. A e C.

E. A, B e C.

Concluir questão

**O transplante autólogo de células-tronco é comumente utilizado no tratamento do mieloma múltiplo nos pacientes elegíveis. Qual das declarações a seguir é verdadeira a respeito deste procedimento para o tratamento do mieloma?**

A. Ele não é recomendado para pacientes com citogenética de alto risco, tal como deleção 17p.

B. Ele não é curativo, mas prolonga a sobrevida geral e a sobrevida livre de eventos.

C. Os pacientes recebem tipicamente 4 a 6 ciclos de terapia à base de melfalana antes do transplante.

D. O transplante autólogo de células-tronco precoce melhora a sobrevida geral, em comparação ao transplante realizado na primeira recaída.

E. Ao contrário dos esquemas quimioterápicos sem transplante, os pacientes não necessitam de terapia de manutenção após o transplante autólogo de células-tronco.

Concluir questão

**Qual dos agentes a seguir está associado a alto risco de neuropatia periférica?**

- A. Bortezomibe.
- B. Lenalidomida.
- C. Pomalidomida.
- D. Carfilzomibe.
- E. Melfalana.

Concluir questão

**Qual dos seguintes *não* é verdadeiro sobre a macroglobulinemia de Waldenström?**

- A. O tipo de proteína monoclonal na macroglobulinemia de Waldenström tende a formar um pentâmero.
- B. A maioria dos pacientes apresenta mutação do gene MYD88 (MYD88 L265P).
- C. A hiperviscosidade é uma característica importante da doença.
- D. Lesões ósseas osteoscleróticas são observadas em 25% dos pacientes.
- E. Rituximabe, ciclofosfamida, dexametasona (RCD) é um esquema terapêutico comumente utilizado.

Concluir questão

# 179

# AMILOIDOSE

MORIE A. GERTZ

As amiloidoses são doenças da configuração anormal das proteínas, causadas por uma proteína precursora que passa por alteração na sua conformação que, por sua vez, deflagra a formação de fibrilas amiloides, que lesionam diferentes órgãos. A amiloidose pode ser localizada ou sistêmica. Na amiloidose sistêmica (Tabela 179.1), ocorre deposição de amiloide em locais distantes de onde a proteína precursora é formada.[1,1b] Na amiloidose localizada, os depósitos se formam exclusivamente onde a proteína precursora é sintetizada. Apesar das diferenças na estrutura e na função, as fibrilas amiloides formadas por todas essas diversas proteínas precursoras compartilham uma estrutura β cruzada e formam filamentos de 2 a 5 nm de diâmetro, que se espiralam em conjunto ou formam fibrilas lateralmente aderentes, com intensidades distintas em 4,7 e 10 angstroms.

## AMILOIDOSE SISTÊMICA

### EPIDEMIOLOGIA

A incidência de amiloidose é de aproximadamente 12 por milhão de pessoas por ano. Em uma grande série, aproximadamente 75% dos casos eram de amiloidose de cadeia leve, aproximadamente 15% consistiam em amiloidose secundária, e aproximadamente 1% consistia em amiloidose senil; o restante era de amiloidose familiar, dos quais a maior parte envolveu a transtirretina (TTR) mutada e os outros incluíram mutações raras nos genes listados na Tabela 179.1. A amiloidose por TTR do tipo selvagem (*senile* ou *wild-type transthyretin* [wtTTR]) com frequência é pouco reconhecida clinicamente e é provável que seja muito mais comum do que originalmente se acreditava.

## AMILOIDOSE DE CADEIA LEVE SISTÊMICA

### BIOPATOLOGIA

Em casos raros, a amiloidose de cadeia leve é familiar, em virtude de mutação no gene da cadeia leve, em vez de ser causada por discrasia de plasmócitos monoclonais.[2] A amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina é caracterizada por uma população clonal de plasmócitos de medula óssea que produz cadeia leve monoclonal do tipo κ ou λ, seja como molécula intacta ou fragmento. A proteína de cadeia leve, em vez de adotar a configuração α-helicoidal da maior parte das proteínas, adota uma configuração anormal e forma uma estrutura β pregueada.[3] Esta proteína insolúvel é depositada nos tecidos e interfere na função dos órgãos. A configuração em estrutura β pregueada é responsável pelas propriedades tintoriais; quando a proteína é corada com vermelho do Congo e visualizada sob a luz polarizada, a birrefringência cor de maçã-verde é demonstrada, sendo necessária para o diagnóstico.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A amiloidose é particularmente difícil de diagnosticar e é um desafio para os internistas. Os sintomas apresentados podem ser diversos e são mimetizados por distúrbios muito mais comuns (Tabela 179.2). Os sinais incluem aumento de volume da língua com endentações dentárias (Figura 179.1) e púrpura periorbital (Figura 179.2), resultante da fragilidade vascular. Os sinais são específicos, mas sem sensibilidade porque são encontrados em não mais do que 20% dos pacientes. Nenhum exame de imagem ou exame laboratorial isolado é diagnóstico da doença. Portanto, o médico precisa estar ciente da possibilidade de amiloidose, ou ela pode ser subestimada. O rim comumente está envolvido na amiloidose (58% dos casos). Deve haver suspeita diagnóstica em qualquer paciente que apresente proteinúria não diabética na faixa nefrótica (Capítulo 113).[4] Um terço dos pacientes com amiloidose apresenta síndrome nefrótica, que se manifesta em associação a elevações acentuadas do nível sanguíneo de colesterol (mediana, 270 mg/dℓ), e deve-se pesquisar proteinúria em pacientes com elevação súbita do nível sérico de colesterol. Dez por cento das amostras de

biopsia renal de pacientes com síndrome nefrótica não diabética subsequentemente demonstram envolvimento pela amiloidose. A incidência de sangramento após a biopsia renal percutânea não aumenta nos pacientes com amiloidose de cadeia leve.

O coração está envolvido em aproximadamente 70% dos pacientes com amiloidose, e a apresentação é sutil, tendo em vista que a fadiga com frequência é a única manifestação.[5] Como a cardiopatia amiloide (Capítulo 54) é um distúrbio de insuficiência diastólica, não existem achados típicos da miocardiopatia (aumento da silhueta cardíaca, redução da fração de ejeção e redistribuição vascular pulmonar). O efeito da amiloidose sobre o coração é o enchimento inadequado durante a diástole. Os pacientes apresentam volume diastólico final baixo e, por consequência, volume sistólico inadequado, apesar de uma fração de ejeção completamente normal.[6] O ECG mostra, com frequência, um padrão de pseudoinfarto, que pode ser interpretado como infarto isquêmico silencioso; este achado leva à angiocoronariografia, que é invariavelmente negativa (exceto se houver coronariopatia concomitante). A ecocardiografia, que revela espessamento das paredes cardíacas em virtude de infiltração por amiloide, com frequência é interpretada como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), e a causa da insuficiência cardíaca pode ser atribuída à hipertensão arterial silenciosa ou à miocardiopatia hipertrófica. A miocardiopatia restritiva tem sido confundida com a doença pericárdica, e os pacientes foram submetidos a pericardiectomia desnecessária. Os pacientes com amiloidose raramente apresentam sinais/sintomas de cardiopatia isquêmica. O realce com gadolínio na ressonância magnética é tardio em aproximadamente 70% dos pacientes com amiloidose cardíaca. O realce do miocárdio está associado ao aumento da massa ventricular e ao comprometimento da função sistólica ventricular esquerda.

| Tabela 179.1 | Amiloidoses sistêmicas. | |
|---|---|---|
| **DOENÇA** | **CAUSA** | **ÓRGÃOS AFETADOS** |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Amiloidose de cadeia leve (AL) | Mutação adquirida e produção excessiva de cadeia leve de imunoglobulina | Coração, rim, fígado, nervos |
| Amiloidose de cadeia pesada | Produção excessiva de cadeia pesada de imunoglobulina | Rim, fígado, coração |
| Amiloidose sistêmica senil (amiloidose por wtTTR) | Acúmulo de transtirretina do tipo selvagem (wtTTR) | Coração, vasos, tecidos moles, nervos |
| Polineuropatia amiloidótica familiar (amiloidose mTTR) | Mutação hereditária da transtirretina | Coração, rim, sistema nervoso periférico |
| Amiloidose secundária | Produção excessiva de proteína amiloide A sérica em virtude de inflamação crônica | Rim, fígado, baço |
| Amiloidose relacionada à diálise | Oligomerização da b2-microglobulina deflagrada por cobre | Articulações, coração, sistema digestório, pulmão |
| Amiloidose de lisozima | Mutação hereditária da lisozima | Rim, fígado, baço |
| Amiloidose de Apo AI | Mutação hereditária da apolipoproteína AI | Rim, coração, fígado |
| Amiloidose de Apo AII | Mutação hereditária da apolipoproteína AII | Rim |

| | | |
|---|---|---|
| Amiloidose de Apo AIV | Mutação hereditária da apolipoproteína AIV | Rim |
| Amiloidose de fibrinogênio | Mutação hereditária da cadeia a do fibrinogênio | Rim |
| Amiloidose hereditária finlandesa | Mutação hereditária da gelsolina | Córnea, nervos faciais e periféricos, pele |
| Amiloidose de cistatina | Mutação hereditária da cistatina C | Vasos sanguíneos cerebrais |
| Amiloidose de BriPP | Mutação hereditária de BriPP | Microvasculatura do cérebro |

Apo = apolipoproteína; BriPP = proteína precursora Bri; wtTTR = transtirretina do tipo selvagem. (Adaptada de Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:745-774.)

| **Tabela 179.2** | **Sintomas, sinais e síndromes da amiloidose sistêmica.** |
|---|---|
| **SINTOMAS E SINAIS** | |
| Sintomas comuns: fadiga, edema, dispneia, anorexia, parestesias | |
| Sintomas raros: claudicação, dor e rigidez articulares, síndrome *sicca* | |
| Sinais comuns: púrpura periorbital, glossomegalia, hepatomegalia | |
| Sinais raros: infiltração cérea das pálpebras, sinal das ombreiras | |
| **SÍNDROMES** | |
| Síndrome nefrótica não diabética | |
| Miocardiopatia não isquêmica com um ecocardiograma mostrando “hipertrofia” | |

Hepatomegalia ou aumento de fosfatase alcalina sem anormalidade no exame de imagem

Neuropatia periférica com gamopatia monoclonal de significância indeterminada ou polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica com características autônomas

Gamopatia monoclonal de significância indeterminada atípica ou mieloma com cadeias leves monoclonais e plasmocitose medular modesta

**FIGURA 179.1 Macroglossia (ou glossomegalia) em um paciente com amiloidose.** (De Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38:53-96.)

**FIGURA 179.2 Púrpura periorbital na amiloidose.** (De Kitchens CS. Purpura and other hematovascular disorders. In: Kitchens CS, Konkle BA, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

O fígado está envolvido em 10 a 20% dos pacientes. A apresentação típica é hepatomegalia e elevação do nível sérico da fosfatase alcalina. A elevação dos níveis de transaminases e a hiperbilirrubinemia são sinais tardios. Os exames de imagem não são úteis e a captação hepática é homogênea. Muitos pacientes são submetidos à investigação de doença maligna metastática. A biopsia hepática não está associada a aumento da taxa de sangramentos. Raramente, os pacientes apresentam ruptura esplênica espontânea. A deficiência adquirida do fator X da coagulação (Capítulo 165) é específica da amiloidose de cadeia leve e pode estar associada à hemorragia grave. Os níveis do fator X da coagulação melhoram com a terapia efetiva.

A neuropatia periférica (Capítulo 392) associada à amiloidose (aproximadamente 15%) tem início nos membros inferiores, é simétrica e, em geral, é sensorial ou sensorimotora mista. Quando uma proteína monoclonal é reconhecida, os diagnósticos frequentes são polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatia associada à gamopatia

monoclonal de significância indeterminada.[7] Ocorre neuropatia autônoma associada em aproximadamente 4% dos pacientes, que pode ser caracterizada por hipotensão ortostática, a qual pode ser erroneamente atribuída à insuficiência cardíaca. A dismotilidade autônoma intestinal é um achado associado comum (Capítulo 127). Ela pode ser na porção intestinal superior, levando a pseudo-obstrução e êmese recidivante, ou na porção intestinal inferior, caracterizada por alternância entre a obstipação e a incontinência fecal. A diarreia causada pela insuficiência autônoma tem sido erroneamente diagnosticada como colite colagenosa quando são observados depósitos eosinofílicos na mucosa intestinal à coloração com hematoxilina-eosina (H-E) na ausência de coloração com vermelho do Congo. Ocorre síndrome do túnel do carpo (Capítulo 392) em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes; ela não é diferenciada clinicamente da síndrome associada à lesão por esforço repetitivo (LER), mas com frequência não melhora após a liberação cirúrgica. Raramente, os sinais/sintomas apresentados são doença pulmonar intersticial, pseudoclaudicação, depósitos periarticulares e perda de peso inexplicada.

A amiloidose sistêmica pode ser confundida com o mieloma múltiplo (MM) em estágio inicial (Capítulo 178). Observa-se que os pacientes que apresentam os sintomas vagos de fadiga e edema apresentam uma proteína monoclonal na urina, e uma amostra de biopsia de medula óssea demonstra plasmocitose clonal com mediana de 10% de plasmócitos na medula óssea. Com frequência considera-se que estes pacientes apresentam MM atípico quando a síndrome amiloide subjacente não é reconhecida. Nestes pacientes, é feito um diagnóstico errôneo de rim do mieloma ou neuropatia desmielinizante quando não tiver sido realizada uma avaliação diagnóstica adequada para excluir a amiloidose.

## DIAGNÓSTICO

### Exames iniciais

Em um paciente com proteinúria não diabética, miocardiopatia sem fatores de risco isquêmicos, hepatomegalia inexplicada, neuropatia periférica ou autônoma ou síndrome do túnel do carpo, a amiloidose não é a causa mais provável. O distúrbio ocorre em somente 8 por milhão de pessoas por ano, e

a biopsia de rotina não é apropriada sempre que forem observados sintomas consistentes. O achado físico clássico de púrpura periorbital ocorre em somente 10% dos pacientes, com frequência está limitado às erupções com petéquias sobre as pálpebras, e é facilmente subestimado. Ocorre aumento de volume da língua em 10 a 15% dos pacientes; portanto, ainda que seja específico, ele não é sensível para o diagnóstico. A amiloidose nos pacientes com aumento de volume da língua pode não ser reconhecida, ou estes pacientes podem ser avaliados em relação à acromegalia, ou serem desnecessariamente submetidos a biopsias de língua em virtude de suspeita de câncer de células escamosas.

A amiloidose de cadeia leve sistêmica deve ser diferenciada da muito menos comum amiloidose sistêmica associada às cardiopatias e neuropatias amiloides hereditárias (amiloidose familiar) ou à infecção crônica e às artropatias inflamatórias (amiloidose secundária). Por definição, a amiloidose de cadeia leve é uma discrasia de plasmócitos (Capítulo 178); portanto, virtualmente todos os pacientes apresentam anormalidade de imunoglobulinas detectável por meio de imunofixação do soro ou da urina, ou apresentam resultados anormais em uma análise de cadeia leve livre de imunoglobulina sérica. Quando um paciente apresenta uma síndrome clínica compatível, esses exames complementares devem ser concluídos antes que exames invasivos sejam realizados (Figura 179.3).[8] A eletroforese simples, sem imunofixação, é inadequada, tendo em vista que as proteínas monoclonais são quantitativamente muito pequenas na maioria dos pacientes e não causarão um pico detectável na eletroforese de proteínas séricas. Quando estes três exames são combinados, a sensibilidade é de 100%.

Graças à testagem moderna, entretanto, um componente monoclonal ser encontrado em até 20% dos pacientes com amiloidose não de cadeia leve. A tipagem amiloide inequívoca é crítica. Nesses casos, a espectrometria de massa ou a microscopia imunoeletrônica, ambas com especificidade que se aproxima de 100% para a amiloidose de cadeia leve, é necessária para um diagnóstico definitivo. Se uma proteína monoclonal for detectada, devem ser realizadas investigações adicionais em relação ao amiloide, conforme descrito a seguir. Se não for encontrada uma proteína monoclonal, existem três possibilidades: (1) o paciente não apresenta amiloidose; (2) se o

paciente sabidamente apresenta amiloidose, ela pode ser localizada, e não sistêmica; ou (3) se o paciente sabidamente apresentar amiloidose sistêmica, ela pode ser do tipo sistêmica senil ou familiar, e não do tipo de cadeia leve (ver seção a seguir sobre outras formas de amiloidose).

## Testagem definitiva

Em razão do grave prognóstico associado à amiloidose de cadeia leve, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de biopsia (com coloração pelo vermelho do Congo) em todos os casos.[9] Ainda que seja razoável realizar uma biopsia de rim quando a proteinúria é o sinal inicial, biopsia de coração quando a miocardiopatia é reconhecida, biopsia de fígado quando há hepatomegalia e aumento de fosfatase alcalina, ou biopsia de nervo quando há perda funcional sensorimotora, estes procedimentos invasivos e ocasionalmente arriscados não são necessários. A aspiração do tecido adiposo subcutâneo é um procedimento ambulatorial com um tempo de resposta de 24 horas e reconhece os depósitos amiloides em 70% dos pacientes. A medula óssea é um segundo local conveniente para uma biopsia, e este exame com frequência é necessário para excluir a possibilidade de mieloma múltiplo associado. A biopsia de medula óssea é positiva em 50% dos pacientes. Quando a aspiração do tecido adiposo subcutâneo e a biopsia de medula óssea são realizadas, a substância amiloide é detectada em aproximadamente 80% dos pacientes. Os pacientes remanescentes devem realizar uma biopsia do órgão apropriado.

Após a detecção dos depósitos amiloides nos tecidos, é necessária a avaliação diagnóstica adicional. O achado de uma proteína monoclonal no soro ou na urina e o achado de depósitos congofílicos no tecido não confirmam que a amiloidose tenha origem nas cadeias leves. Outros exames complementares são essenciais para classificar o tipo de amiloide antes que a terapia seja iniciada. Exames imuno-histoquímicos do tecido podem ser úteis, mas a configuração anormal da cadeia leve amiloide com frequência evita que os epítopos sejam reconhecidos por antissoros comerciais; portanto, é comum haver resultados falso-negativos. A análise espectrométrica de massa do depósito de amiloide pode ser realizada em tecido parafinado e valida o tipo de amiloide por meio do sequenciamento

direto de aminoácidos, não deixando dúvidas a respeito da origem da proteína amiloide como uma cadeia leve de imunoglobulina.

## TRATAMENTO

Anteriormente acreditava-se que a amiloidose de cadeia leve fosse intratável e invariavelmente fatal. Com a terapia atual, taxas de resposta de cerca de 70% ocorrem regularmente, e a duração mediana da sobrevida é relatada como sendo superior a 5 anos.[10] Os ideais seriam agentes para reverter a configuração anormal da proteína e torná-la solúvel, mas atualmente eles encontram-se em investigação. A fonte da cadeia leve de imunoglobulina é a população de plasmócitos clonais na medula óssea. Todas as terapias conhecidas são direcionadas à destruição do clone de plasmócitos.

As duas opções de manejo são a quimioterapia com dose tradicional e a quimioterapia com dose alta associada a transplante autólogo de células-tronco. A maior parte dos pacientes não é candidata para a terapia com dose alta em virtude de idade, disfunção cardíaca avançada ou insuficiência renal. A dose alta de melfalana é uma abordagem viável nos pacientes com amiloidose de cadeia leve e está associada a uma alta taxa de respostas hematológicas e dos órgãos, que leva ao prolongamento da sobrevida. As terapias atuais incluem combinações de melfalana, ciclofosfamida, dexametasona, bortezomibe e lenalidomida. O tratamento com uma combinação de bortezomibe (1,5 mg/m$^2$ semanalmente), ciclofosfamida (300 mg/m$^2$ VO semanalmente) e dexametasona (40 mg semanalmente) produziu respostas hematológicas rápidas e completas na maioria dos pacientes com amiloidose de cadeia leve, com poucos efeitos colaterais.[11] e com um pouco mais de 50% dos pacientes não precisando de tratamento adicional durante pelo menos 7 anos.[11b] A terapia efetiva tem sido associada à resolução de síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca e hepatomegalia.

Para terapia de resgate uma opção consiste em pomalidomida associada a dexametasona.[12] Outra opção é daratumumabe, um anticorpo monoclonal humano direcionado contra CD38, que promove resposta hematológica rápida e taxa de sobrevida em dois anos de aproximadamente 75%.[12b,12c] Daratumumabe também está sendo estudado como tratamento primário baseado no seu sucesso no tratamento do mieloma múltiplo (Capítulo 178).[12d]

Para os pacientes com insuficiência renal crônica, o transplante de rim (Capítulo 122) é uma opção.[13] Outros anticorpos contra as fibrilas amiloides estão sendo testados.

## Avaliação do efeito da terapia

A análise de cadeia leve livre de imunoglobulina sérica tem sido citada como um exame de rastreamento útil para os pacientes com síndrome clínica compatível. Esta análise também é utilizada para medir o efeito terapêutico da intervenção, tendo em vista que o nível de cadeia leve é quantificável e reproduzível.[14] Com base nos atuais critérios de resposta hematológica, a terapia de sucesso é caracterizada por redução de 50% no nível de cadeia leve livre anormal. Análises demonstraram que os pacientes que alcançam a normalização completa da cadeia leve livre apresentam um desfecho mais favorável, mas não está claro se os pacientes que não alcançam este nível de resposta devem ser submetidos a um tratamento mais intensivo como um esforço para remover este precursor sérico amiloide patogênico. Os pacientes com amiloidose de cadeia leve (AL) que apresentam diferença inferior a 50 mg/ℓ entre as cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas (baixa carga de cadeia leve livre) apresentam um desfecho mais favorável.[15,16]

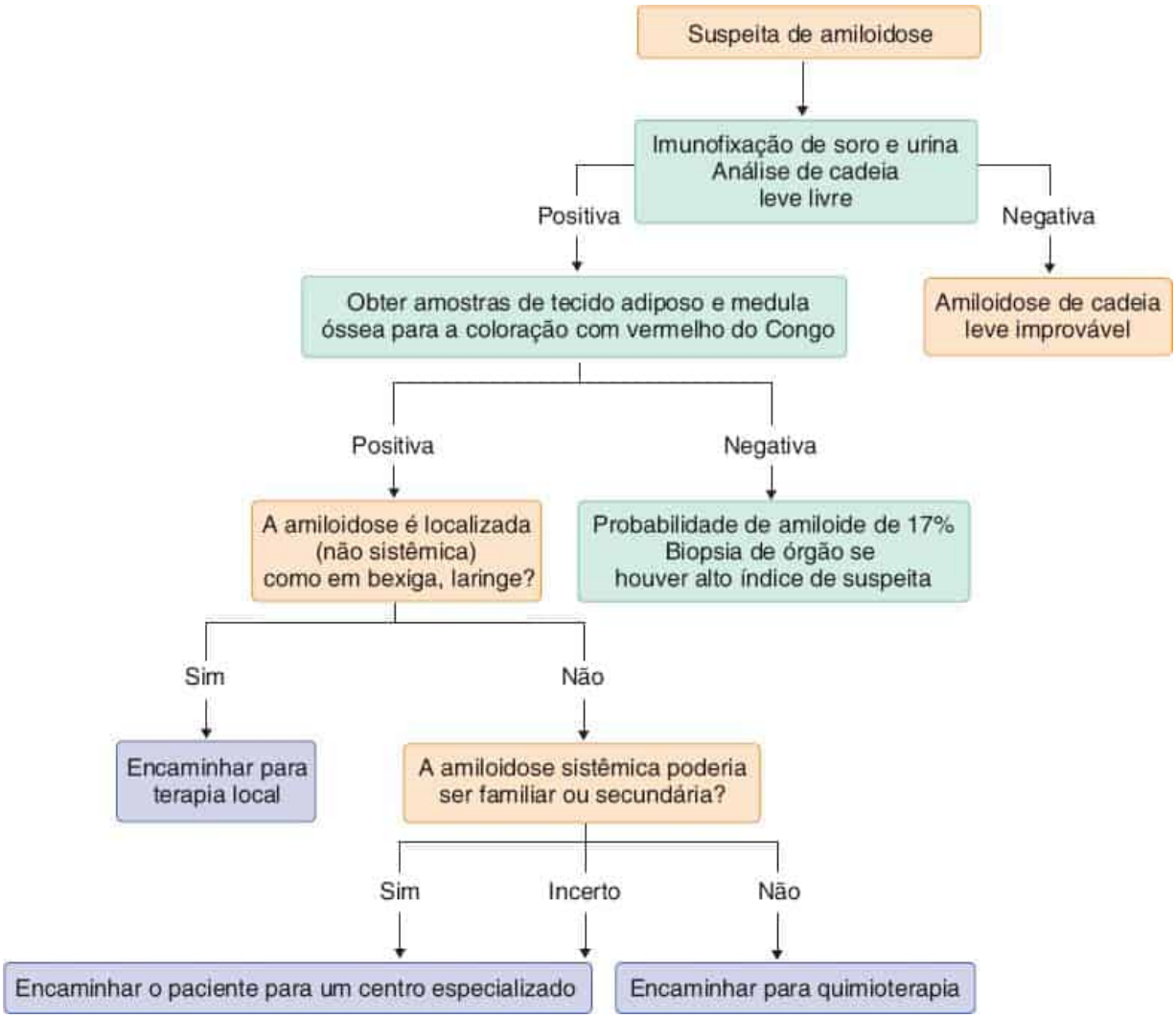


**FIGURA 179.3 Algoritmo para a investigação custo-efetiva de amiloidose de cadeia leve sistêmica.**

## PROGNÓSTICO

O desfecho dos pacientes com amiloidose de cadeia leve depende da extensão do envolvimento cardíaco (Capítulo 54). Com o advento da hemodiálise de rotina para esta população, a morte em virtude de insuficiência renal é incomum. Quanto maior o envolvimento do coração, mais breve é a sobrevida do paciente.[17] A ecocardiografia fornece informações úteis a respeito da fração de ejeção, da espessura do septo interventricular e da parede livre ventricular esquerda e da porcentagem de tensão (a velocidade na qual ocorre o encurtamento da parede). A

ecocardiografia com Doppler possibilita medidas quantitativas da função diastólica e reflete a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo para o interior da câmara ventricular na medida em que ventrículo esquerdo não complacente se enche. Essa "rigidez", medida por meio do tempo de desaceleração, fornece informações úteis e boa correlação com a sobrevida.

Os biomarcadores cardíacos são medidas extremamente sensíveis da função miocárdica, são reproduzíveis e podem ser utilizados não somente para o prognóstico, como também para acompanhar a resposta cardíaca após a terapia efetiva. O valor sérico de troponina é um preditor poderoso da sobrevida em pacientes com amiloidose, e o valor do pró-peptídio natriurético cerebral N-terminal também prediz a sobrevida. Foi desenvolvido um sistema de estadiamento com esses dois biomarcadores cardíacos, e a diferença entre os níveis de cadeia leve livre envolvida e não envolvida, para predizer com acurácia a sobrevida.

## OUTRAS AMILOIDOSES SISTÊMICAS

### Amiloidose sistêmica senil

A amiloidose sistêmica senil resulta da deposição de uma proteína sérica normal, a transtirretina, no miocárdio. A apresentação clínica da amiloidose sistêmica senil não é distinguível daquela da amiloidose de cadeia leve cardíaca, e o diagnóstico em geral requer uma biopsia endomiocárdica. A maioria dos pacientes tem mais de 70 anos, com sobrevida mediana de 3,6 anos. Quando uma proteína monoclonal é encontrada, isso é incidental, e a confirmação do tipo em geral exige a análise dos tecidos carregados de amiloide. A terapia é de suporte, e a doença em geral progride lentamente. A elevação dos níveis de peptídio natriurético cerebral e ácido úrico, a diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda e o aumento da espessura da parede ventricular esquerda estão associados a sobrevida em 5 anos de aproximadamente 35%.

### Amiloidose familiar

A amiloidose familiar é incomum nos EUA e representa somente 3% dos casos de amiloidose sistêmica. Os pacientes comumente apresentam o

espectro clínico pleno associado à amiloidose, incluindo miocardiopatia, neuropatia periférica e proteinúria.[18] Os pacientes não apresentam proteína monoclonal, tendo em vista que o precursor depositado é uma forma mutante de transtirretina, fibrinogênio, lisozima ou apolipoproteína A.

Entre as 100 ou mais mutações pontuais da transtirretina,[19] uma forma importante de amiloidose familiar nos EUA está associada a um alelo no qual a isoleucina é substituída pela valina na posição 122 (transtirretina Val-122-Ile). Aproximadamente 4% dos afro-americanos carreiam uma substituição da valina pela isoleucina heterozigota na proteína transtirretina, o que aumenta o risco de insuficiência cardíaca incidental em 50%, mas não o risco de morte.[20] Não obstante, o seu reconhecimento apresenta implicações importantes para o aconselhamento genético. A transtirretina mutada Val30Met causa uma polineuropatia amiloide familiar de transtirretina de início tardio.[21] As causas menos comuns de amiloidose sistêmica hereditária incluem mutações desestabilizadoras ou deleções da lisozima, apolipoproteína AI,[22] apolipoproteína AII, apolipoproteína AIV, cadeia a do fibrinogênio, gelsolina e cistatina C. O diagnóstico, tipicamente por meio de biopsia nos estágios iniciais, é essencial para possibilitar o tratamento oportuno para prevenir ou adiar a progressão da doença. A captação miocárdica do radiomarcador na cintilografia óssea apresenta sensibilidade superior a 99% e especificidade superior a 86% para a amiloidose de transtirretina cardíaca mutante e do tipo selvagem, com resultados falso-positivos quase que exclusivamente em virtude da captação em pacientes com amiloidose de cadeia leve cardíaca.[12b] Recomendações recentes também encorajam o aconselhamento genético e a testagem genética pré-sintomática de rotina.[23]

Atualmente a miocardiopatia amiloide por transtiretina é uma condição tratável.[23b,23c] O tafamidis (20 a 80 mg/dia), que também se liga de maneira não cooperativa aos dois locais tiroxina na forma tetramérica da transtirretina e, assim, evita a sua dissociação em monômeros, pode retardar a velocidade da progressão da miocardiopatia amiloide de transtirretina e reduzir a taxa de mortalidade por todas as causas.[A1] Aos 30 meses a dose de 80 mg parece ser mais eficaz, em termos de função cardíaca assim como de taxa de mortalidade.[A1b] A patisirana (em geral 30 mg por via intravenosa a cada 3 semanas), que é um fármaco com pequeno RNA de interferência que

bloqueia a produção da transtirretina, também pode diminuir a espessura da parede ventricular, reduzir os desfechos cardíacos adversos[A2] e retardar a velocidade da progressão da polineuropatia.[A3] De maneira semelhante, a inotersena (284 mg por via subcutânea semanalmente) também consegue alentecer a evolução da polineuropatia e melhorar a qualidade de vida.[A4] O diflunisal (um anti-inflamatório não esteroide genérico aprovado pela FDA, que forma complexos nos locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica da transtirretina, estabiliza a mesma e, portanto, inibe a liberação do monômero da transtirretina necessário para a amiloidogênese) na dose de 250 mg, 2 vezes/dia, pode reduzir a velocidade de progressão da polineuropatia associada à amiloidose de TTR familiar.[A8] Pacientes selecionados com amiloidose familiar e polineuropatia se beneficiaram do transplante de fígado, porque esta doença é caracterizada pelo acúmulo sistêmico de transtirretina polimerizada nos nervos periféricos e nos órgãos sistêmicos, e o transplante de fígado interrompe a principal produção de transtirretina amiloidogênica.

A sobrevida histórica mediana da amiloidose relacionada à transtirretina (TTR) foi de 5 a 15 anos, dependendo dos órgãos envolvidos. O efeito de medicações mais novas sobre a expectativa de vida é encorajador, ainda que incerto. A probabilidade estimada de sobrevida em 10 anos nos pacientes com polineuropatia amiloide familiar pode chegar a 90 a 100% após transplante de fígado bem-sucedido.

## Amiloidose sistêmica secundária

A amiloidose secundária sistêmica é a forma mais rara de amiloidose nos países ocidentais.[24] Anteriormente, ela era uma consequência da inflamação prolongada não controlada, geralmente infecciosa, e as causas incluíam tuberculose e osteomielite. Fibrose cística, bronquiectasia, úlceras de decúbito, abscessos cutâneos relacionados à injeção subcutânea de drogas ilícitas são as causas infecciosas dos tempos modernos. Atualmente ocorre primariamente em pacientes com síndromes inflamatórias de difícil controle, incluindo doença de Crohn, artrite juveniljuvenil, e espondilite anquilosante e imunodeficiências primárias.[24b] A lesão dos órgãos resulta do depósito extracelular de fragmentos proteolíticos do reagente de fase aguda amiloide A sérico, tal como as fibrilas amiloides. Tem havido um declínio

acentuado do número de pacientes que apresentam amiloidose secundária nos últimos 30 anos em virtude de doenças reumáticas, no mínimo parcialmente em virtude do uso de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (ARMDs).[24c]

A maioria desses pacientes apresenta proteinúria, síndrome nefrótica ou disfunção renal. Também ocorre diarreia relacionada ao envolvimento intestinal (22%) e tireomegalia (9%).

A supressão do processo inflamatório resulta na regressão dos depósitos amiloides nos tecidos. Portanto, o monitoramento dos pacientes com doença inflamatória ativa crônica por meio de exames seriados de amiloide A sérico, proteína C reativa, microalbuminemia, proteinúria e outros indicadores de desenvolvimento amiloide, bem como da possível determinação do genótipo *SAA1*, pode orientar o manejo. Os agentes antifator de necrose tumoral a reduziram acentuadamente a incidência de amiloidose secundária em virtude de artrite inflamatória. Existem formas familiares de amiloidose secundária associada a síndromes de febre periódica familiares, a mais comum sendo a febre familiar do Mediterrâneo (ver Capítulo 245) em virtude de mutações no receptor do fator de necrose tumoral. Os inibidores da interleucina-1 (anacinra) têm sido utilizados com sucesso nessas síndromes de febre periódica hereditária.

## AMILOIDOSE LOCALIZADA

A amiloidose localizada pode ser confundida com a amiloidose sistêmica, mas apresenta um prognóstico muito mais favorável. Os pacientes com amiloidose em geral não necessitam de terapia sistêmica; o manejo pode ser de suporte ou localizado no depósito. A localização dos depósitos de amiloides pode ser uma indicação da natureza localizada. Os locais típicos de depósito de amiloide localizado incluem ureter, bexiga, uretra e próstata. A terapia inclui a ressecção cistoscópica ou a instilação intravesical de dimetil sulfóxido. A maioria das formas de amiloidose é localizada, ainda que tenha ocorrido amiloidose cutânea nodular na amiloidose de cadeia leve sistêmica. A amiloidose traqueobrônquica e laríngea e a amiloidose pulmonar nodular são localizadas, não estão associadas a discrasia plasmocitária e, em geral, necessitam somente de terapia local. A

amiloidose pulmonar nodular com frequência é diagnosticada após a toracotomia. A maior parte dos casos de amiloidose laríngea é observada quando o paciente consulta um otorrinolaringologista com rouquidão e depósitos amiloides são observados na biopsia endoscópica. Os pacientes com amiloidose localizada não apresentam proteína monoclonal demonstrável no soro ou na urina e exibem razão de cadeia leve livre normal. A amiloidose localizada observada no doença de Alzheimer (ver Capítulo 374) não está quimicamente relacionada com a amiloidose de cadeia leve, e os pacientes com amiloidose de cadeia leve não correm aumento do risco de demência.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.

A1b. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:277-285.

A2. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019;139:431-443.

A3. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.

A4. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.

A5. Berk J, Suhr O, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-2667.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387: 2641-2654.

1b. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289:268-292.

1c. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA.* 2020;324:79-89.

2. Benson MD, Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B. Hereditary systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2015;125:3281-3286.

3. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-19.

4. Malyszko J, Kozlowska K, Malyszko JS. Amyloidosis: a cancer-derived paraproteinemia and kidney involvement. *Adv Med Sci*. 2017;62:31-38.

5. Flodrova P, Flodr P, Pika T, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology*. 2018;50:261-268.

6. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:12-26.

7. Jaccard A. POEMS syndrome: therapeutic options. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:141-151.

8. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015;125:2239-2244.

9. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain

amyloidosis. *Acta Haematol*. 2019;141:93-106.

10. Milani P, Palladini G, Merlini G. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:117-127.
11. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126:612-615.

11b. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134:2271-2280.

12. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2017;129:2120-2123.

12b. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood.* 2020;135:1531-1540.

12c. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood.* 2020;135:1517-1530.

12d. Palladini G, Milani P, Malavasi F, et al. Daratumumab in the treatment of light-chain (AL) amyloidosis. *Cells.* 2021;10. [Epub ahead of print.]

13. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int*. 2019;95:405-411.
14. Mollee P, Merlini G. Free light chain testing for the diagnosis, monitoring and prognostication of AL amyloidosis. *Clin*

*Chem Lab Med*. 2016;54:921-927.

15. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood*. 2017;130:625-631.
16. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood*. 2018;131:525-532.
17. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132:1570-1579.
18. Galant NJ, Westermark P, Higaki JN, Chakrabertty A. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci*. 2017;131:395-409.
19. Iorio A, De Angelis F, Di Girolamo M, et al. Population diversity of the genetically determined TTR expression in human tissues and its implication in TRR amyloidosis. *BMC Genomics*. 2017;18:1-9.
20. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med*. 2015;372:21-29.
21. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:92-105.
22. Lu C, Zuo K, Lu Y, et al. Apolipoprotein A-1-related amyloidosis 2 case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-7.

22b. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-2891.

23. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of

individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S27-S35.

23b. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e7-e22.

23c. Griffin JM, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis: a treatable form of heart failure with a preserved ejection fraction. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31:59-66.

24. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:585-603.

24b. Delplanque M, Galicier L, Oziol E, et al. AA amyloidosis secondary to primary immune deficiency: about 40 cases including 2 new French cases and a systematic literature review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:745-752.e1.

24c. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med.* 2020;382:1567-1568.

**Um homem de 61 anos procura o urologista por causa de hematúria. Durante a cistoscopia, é observada massa. Uma amostra de biopsia demonstra depósitos densos de amiloide. O paciente é encaminhado a você para avaliação subsequente. Qual provavelmente é a próxima etapa?**

A. Biopsia cardíaca para avaliar a adequação para a quimioterapia com dose alta e transplante de células-tronco.

B. Início de quimioterapia à base de bortezomibe.

C. Biopsia de medula óssea para determinar se isto representa a coexistência de mieloma múltiplo.

D. Encaminhamento de volta para o urologista para tratamento.

Concluir questão

**Um homem negro de 76 anos é encaminhado a você por um cardiologista, após uma amostra de biopsia endomiocárdica ter demonstrado depósitos de substância amiloide. O paciente já procurou assistência médica por causa de dispneia aos esforços, que evoluiu durante 24 meses. O ecocardiograma foi clinicamente sugestivo de miocardiopatia infiltrativa. O paciente apresenta insuficiência cardíaca congestiva. Os exames séricos e de imunofixação de urina foram negativos, e uma análise de cadeia leve livre demonstrou razão normal. Qual deve ser a próxima etapa na avaliação?**

A. Classificar a substância amiloide por meio de espectrometria de massa.

B. A quimioterapia é urgente quando existe insuficiência cardíaca congestiva progressiva.

C. Se uma análise de medula óssea for negativa para depósitos de fibrilas amiloides, o paciente é elegível para o transplante cardíaco.

D. Deve ser realizada TC de tórax, abdome e pelve para rastreamento de depósitos ocultos de fibrilas amiloides.

Concluir questão

**O seu paciente com amiloidose renal lê que angiopatia cerebral por substância amiloide é observada na maioria dos pacientes com doença de Alzheimer. O paciente se preocupa que logo em seguida irá apresentar demência. Qual é a sua próxima etapa?**

A. Encaminhamento a um neurologista para exames neurocognitivos.

B. Ressonância magnética para pesquisa de angiopatia amiloide cerebral.

C. Terapia com ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenir infartos subcorticais.

D. Dizer ao paciente que não se preocupe.

Concluir questão

**Um homem de 58 anos é encaminhado para você com amiloidose comprovada por biopsia endomiocárdica. A proteína monoclonal λ no soro é 60 mg/dℓ. A razão de cadeia leve livre κ/λ é 0,01. Você realiza uma biopsia de**

**medula óssea, que revela 7% de plasmócitos. O nível sérico de troponina é 0,08 ng/mℓ. O valor do pró-peptídio natriurético cerebral N-terminal é 7.800 pg/mℓ. Qual é a sua recomendação?**

- A. Encaminhamento para um centro de transplante para terapia com doses altas.
- B. Encaminhamento para transplante cardíaco.
- C. Encaminhamento para quimioterapia convencional.
- D. Iniciar digoxina para prevenir a fibrilação atrial.
- E. Encaminhamento para consulta em cuidados paliativos.

Concluir questão

**Qual(is) é(são) o(s) exame(s) mais importante(s) para a avaliação do prognóstico em um paciente com amiloidose de cadeia leve?**

- A. Troponina.
- B. Cadeias leves livres.
- C. Pró-peptídio natriurético cerebral N-terminal.
- D. $\beta_2$-microglobulina.

- E. Hibridização *in situ* fluorescente (exame genético).
- F. A a C.
- G. B e D.
- H. A e C.
- I. A a D.
- J. A a E.

Concluir questão

# 180

# TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

LISA M. DEANGELIS

## TUMORES INTRACRANIANOS

### Abordagem geral dos tumores cerebrais

#### EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 75.000 novos tumores cerebrais e cânceres do sistema nervoso primários são diagnosticados anualmente nos EUA, o que torna os tumores do sistema nervoso central (SNC) tão comuns quanto o melanoma. Por outro lado, as metástases intracranianas são cinco vezes mais comuns do que os tumores cerebrais primários. Mais de 120 tipos de tumores cerebrais primários surgem a partir das diferentes células que compõem o SNC (Tabela 180.1). A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016 incorporou características moleculares em algumas categorias de glioma, ependimoma e tumores embrionários pela primeira vez.[1] Além das subdivisões histológicas e moleculares, com frequência é útil classificar um tumor também de acordo com o seu local intracraniano, como tumores da região pineal ou tumores hipofisários e suprasselares. Não existem evidências de que os telefones celulares aumentem o risco de tumores cerebrais primários.[2]

#### BIOPATOLOGIA

Ao contrário dos tumores com origem em outros locais do corpo, existe pouca distinção entre os tumores benignos e malignos quando eles ocorrem no cérebro. O crescimento dos tumores cerebrais está restrito ao SNC; eles

raramente, ou nunca, metastatizam em outros órgãos. No SNC, um tumor maligno é caracterizado por elementos histopatológicos agressivos, incluindo invasão tecidual local, neovascularidade, necrose regional e atipia citológica. Estas características conferem uma vantagem no crescimento para as células malignas e levam à rápida expansão e a um novo crescimento precoce após o tratamento. Os tumores com ausência destas características histológicas agressivas ainda podem continuar a crescer no interior do SNC, causando incapacidade neurológica progressiva, e alguns podem adquirir um fenótipo mais maligno ao longo do tempo. Os tumores de grau baixo que se transformam em neoplasias de grau alto são primariamente os tumores intra-axiais que não podem ser curados por meio de ressecção, em virtude de sua infiltração difusa do cérebro. Quase todos os tumores do SNC verdadeiramente benignos são tumores extra-axiais, tais como os meningiomas e os neuromas do acústico que podem ser curados com ressecção cirúrgica completa, se praticável.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um paciente com um tumor cerebral pode apresentar um ou ambos de dois tipos de sintomas e sinais. Os *sinais/sintomas generalizados* refletem tipicamente aumento da pressão intracraniana (PIC) que com frequência acompanha os tumores cerebrais, incluindo cefaleia, letargia, alteração da personalidade, náuseas e vômitos. Os *sinais/sintomas de lateralização* refletem a localização específica do tumor, incluindo hemiparesia, déficits hemissensoriais, afasia, comprometimento do campo visual e convulsões (Tabela 180.2).

A maioria dos pacientes apresenta sintomas que progridem durante 1 semana até alguns meses. O súbito agravamento dos sinais/sintomas pode precipitar a consulta inicial do paciente ao médico; entretanto, uma anamnese cuidadosa geralmente revela sintomas que são anteriores à deterioração aguda e que se agravaram lentamente ao longo do tempo. Duas exceções são convulsão de aparecimento recente em um indivíduo previamente assintomático (Capítulo 375) e hemorragia súbita em um tumor.

Os sinais/sintomas dos tumores cerebrais podem ser produzidos pelo tumor que invade o parênquima cerebral, pelo tumor e pelo edema que comprimem o tecido cerebral, pela obstrução do líquido cerebrospinal (LCS) causada diretamente pelo tumor ou por uma alteração do tecido cerebral e pela herniação. A invasão e a compressão provocam tipicamente sinais/sintomas focais, muitos dos quais podem ser aliviados se a compressão for reduzida. A obstrução do fluxo do LCS e a herniação com frequência são uma consequência da elevação da PIC e provocam tipicamente sintomas generalizados de cefaleia, náuseas e vômitos, mas também podem causar sinais de localização falsa, como paralisia do nervo abducente como resultado do aumento difuso da PIC.

| **Tabela 180.1** | **Classificação dos tumores cerebrais da Organização Mundial da Saúde.*** |
|---|---|
| **TUMORES DO TECIDO NEUROEPITELIAL** | |
| Tumor astrocítico e oligodendroglial difuso | |
| Astrocitoma difuso, *IDH* mutante | |
| Astrocitoma difuso, *IDH* do tipo selvagem | |
| Astrocitoma difuso, SOE | |
| Astrocitoma anaplásico, *IDH* mutante | |
| Astrocitoma anaplásico, *IDH* do tipo selvagem | |
| Astrocitoma anaplásico, SOE | |
| Glioblastoma, *IDH* do tipo selvagem | |
| Glioblastoma, *IDH* mutante | |
| Glioblastoma, SOE | |
| Glioma difuso da linha média, H3 K27M mutante | |
| Oligodendroglioma, *IDH* mutante e com 1p/19q codeletados | |
| Oligodendroglioma, SOE | |

- Oligodendroglioma anaplásico, *IDH* mutante e com 1p/19q codeletados
- Oligodendroglioma anaplásico, SOE

Outros tumores astrocíticos

- Astrocitoma pilocítico
- Xantoastrocitoma pleomórfico
- Astrocitoma subependimário de células gigantes

Tumores ependimários

- Ependimoma
- Ependimoma, positivo para fusão de *RELA*
- Ependimoma anaplásico
- Ependimoma mixopapilar (tumor espinal)
- Subependimoma

Tumores do plexo corioide

- Papiloma do plexo corioide
- Papiloma do plexo corioide atípico
- Carcinoma do plexo corioide

Tumores neuronais e neuronogliais mistos

- Gangliocitoma
- Tumor neuroepitelial disembrioplásico
- Ganglioglioma
- Ganglioglioma anaplásico
- Neurocitoma central

Tumores embrionários

- Meduloblastoma, definido geneticamente
- Meduloblastoma, definido histologicamente
- Meduloblastoma, SOE

| TUMORES DOS NERVOS CRANIANOS E ESPINAIS |
| --- |
| Schwannoma<br>Neurofibroma |
| **TUMORES DAS MENINGES** |
| Meningioma<br>Hemangiopericitoma<br>Hemangioblastoma |
| **LINFOMAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL PRIMÁRIOS** |
| **TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS** |
| Germinoma<br>Carcinoma embrionário<br>Tumor do saco vitelino (tumor do seio endodérmico)<br>Coriocarcinoma<br>Teratoma<br>Tumores de células germinativas mistos |
| **CISTOS E LESÕES SEMELHANTES A TUMORES** |
| Cisto da bolsa de Rathke<br>Cisto epidermoide<br>Cisto dermoide<br>Cisto coloide do terceiro ventrículo |
| **TUMORES DA REGIÃO SELAR** |
| Adenoma hipofisário<br>Carcinoma hipofisário<br>Craniofaringioma |

*Resumida e modificada da classificação da Organização Mundial da Saúde de 2016. SOE = sem outra especificação. A classificação integral encontra-se em: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-820.

| Tabela 180.2 | Manifestações clínicas focais dos tumores cerebrais. |
|---|---|
| Lobo frontal | |
| Convulsões generalizadas | |
| Convulsões motoras focais (contralateral) | |
| Afasia expressiva (lado dominante) | |
| Alterações comportamentais | |
| Demência | |
| Distúrbios da marcha, incontinência | |
| Hemiparesia (contralateral) | |
| Núcleos da base | |
| Hemiparesia (contralateral) | |
| Distúrbios do movimento (raros) | |
| Lobo parietal | |
| Afasia receptiva (lado dominante) | |
| Desorientação espacial (lado não dominante) | |
| Disfunção sensorial cortical (contralateral) | |
| Hemianopia (contralateral) | |
| Agnosias | |
| Lobo occipital | |
| Hemianopia (contralateral) | |
| Distúrbios visuais (não formados) | |
| Lobo temporal | |

- Convulsões parciais complexas (psicomotoras)
- Convulsões generalizadas
- Alterações comportamentais
- Auras olfatórias e visuais complexas
- Distúrbio da linguagem (lado dominante)
- Defeito do campo visual

Corpo caloso

- Demência (anterior)
- Perda da memória (posterior)
- Alterações comportamentais
- Assintomático (intermediário)

Tálamo

- Perda sensorial (contralateral)
- Alterações comportamentais
- Distúrbio da linguagem (lado dominante)

Mesencéfalo/glândula pineal

- Paresia do movimento ocular vertical
- Anormalidades pupilares
- Puberdade precoce (meninos)

Sela turca/nervo óptico/hipófise

- Endocrinopatia
- Hemianopia bitemporal
- Defeitos visuais monoculares
- Oftalmoplegia (seio cavernoso)

Ponte/bulbo (medula oblonga)

- Disfunção de nervo craniano
- Ataxia, nistagmo

Fraqueza, perda sensorial
Espasticidade
Ângulo pontocerebelar
Surdez (ipsilateral)
Perda da sensibilidade facial (ipsilateral)
Fraqueza facial (ipsilateral)
Ataxia
Cerebelo
Ataxia (ipsilateral ou marcha)
Nistagmo

A cefaleia (Capítulo 370) é um sintoma inicial em aproximadamente 35% dos tumores cerebrais. É mais comum em pacientes mais jovens do que nos mais velhos e é mais comum nos pacientes que apresentam tumores com crescimento rápido do que naqueles cujos tumores evoluíram lentamente (Figura 180.1). As anormalidades mentais e cognitivas podem ser reflexo do tumor local (p. ex., afasia, alexia, agnosia) ou do comprometimento geral (p. ex., letargia, confusão, dificuldade para encontrar as palavras, apatia). Convulsões ocorrem em aproximadamente um terço dos pacientes com tumores cerebrais, e são especialmente comuns como a apresentação e o único sintoma de um tumor de grau baixo. As convulsões, que são focais por terem origem no local do tumor, podem permanecer restritas (p. ex., convulsões motoras focais), ou podem se generalizar secundariamente, provocando perda de consciência, algumas vezes tão rapidamente que o caráter focal não é percebido pelo paciente ou até mesmo por uma testemunha do episódio.

## DIAGNÓSTICO

### Exames de imagem

A ressonância magnética (RM) é muito superior à tomografia computadorizada (TC) e deve ser utilizada sempre que houver suspeita de

tumor craniano. A RM deve ser realizada sem e com administração intravenosa de gadolínio. Uma RM bem realizada identifica qualquer tumor intracraniano, e uma RM normal exclui efetivamente uma neoplasia. A RM com contraste tardio para o cálculo de mapas de avaliação da resposta ao tratamento (MART) de alta resolução diferencia mais claramente o tumor dos tecidos sem realce tumoral que a RM convencional.[3] A RM de alguns tumores extra-axiais (p. ex., neuromas do acústico, meningiomas) é tão característica que não é necessária a confirmação histológica. Uma lesão infiltrativa sem realce pelo contraste, que é visível primariamente em imagens ponderadas em T2 de recuperação ou com inversão atenuada por líquidos, é mais consistente com um glioma de grau baixo (Figura 180.2), enquanto uma lesão realçada por contraste, com uma área de necrose central e edema adjacente, mais provavelmente é glioblastoma ou metástase cerebral.

**FIGURA 180.1** **Meningioma.** Tomografia computadorizada contrastada de um meningioma em um paciente que apresentava déficits cognitivos leves, ilustrativa das dimensões que um tumor de crescimento lento pode alcançar. O tumor foi completamente ressecado.

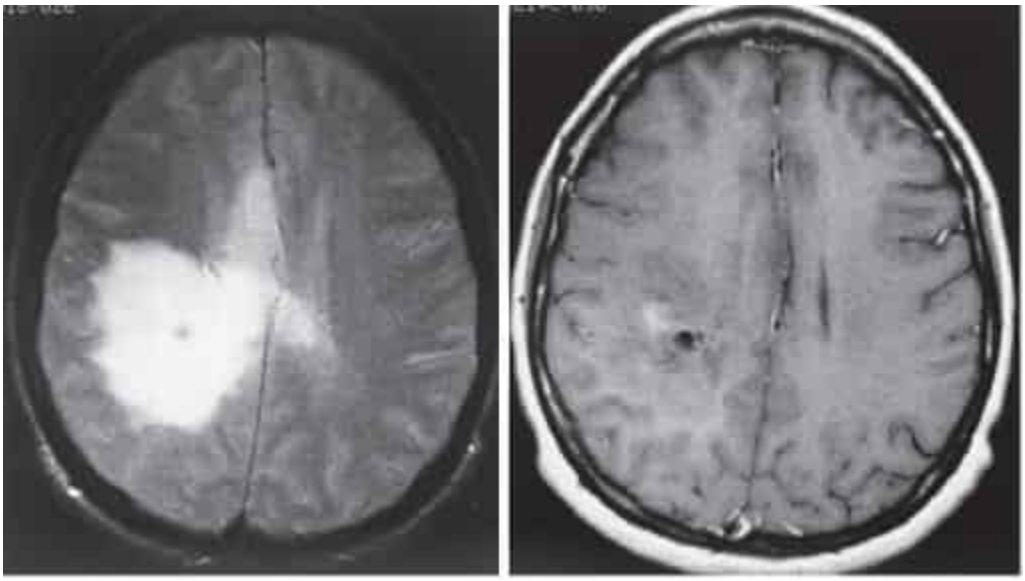

**FIGURA 180.2** **Glioma.** Ressonância magnética de um glioma de grau baixo. *Esquerda*, imagem ponderada em T2. *Direita*, imagem ponderada em T1, contraste de gadolínio com realce mínimo. As imagens são típicas deste tumor, que está sendo detectado cada vez mais frequentemente por RM de pacientes com convulsões. Muitos são invisíveis na TC.

A RM de perfusão após a infusão rápida do gadolínio consegue medir o volume sanguíneo cerebral relativo e a neovascularidade associados ao tumor; a alta perfusão está associada a um grau mais alto de malignidade. Esta técnica ajuda a estimar o grau do tumor no pré-operatório e orienta o planejamento do tratamento.

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) avalia, de maneira não invasiva, a composição tecidual. Os tumores cerebrais primários de grau alto estão associados a diminuição do *N*-acetilaspartato e aumento da colina. Os tumores mais malignos estão associados a uma razão de colina/*N*-acetilaspartato maior e, com frequência, contêm áreas com elevação de lactato e lipídios.

A ressecção cirúrgica é um objetivo importante no tratamento de quase todos os tipos de tumor cerebral, mas a ressecção pode ser equilibrada em face da possível lesão do encéfalo normal adjacente. O desenvolvimento da RM funcional (fRM), que mede o fluxo sanguíneo cerebral quando as áreas

do córtex são ativadas, melhorou muito a capacidade de localizar as funções neurológicas críticas e a sua relação com o tumor no pré-operatório. Quando a fRM é agregada à RM anatômica, as funções essenciais podem ser identificadas na relação com o tumor do paciente, e uma ressecção mais segura e mais completa pode ser planejada.

Na tomografia por emissão de pósitrons (PET), os tumores de grau alto normalmente são hipermetabólicos, enquanto os tumores de grau baixo são hipometabólicos. Novas tecnologias, que utilizam a PET com $^{11}$C-metionina, conseguem diferenciar os gliomas de grau baixo e alto com muito mais eficiência do que a PET com desoxiglicose.

A TC, sem e com a administração intravenosa de contraste, deve ser utilizada somente para os pacientes que não possam ser submetidos à RM. Uma TC, até mesmo com a administração de contraste, pode não identificar os tumores de grau baixo e os tumores na fossa posterior.

A angiografia deixou de ter um papel diagnóstico, mas a embolização angiográfica ocasionalmente é útil no pré-operatório para reduzir a vascularidade de alguns meningiomas, deste modo tornando a ressecção completa mais segura.

## Outros exames

A eletroencefalografia (EEG) pode ser útil no paciente com tumor cerebral que apresenta confusão ou torpor prolongados ou inexplicados e nos quais o estado de mal epiléptico não convulsivo é uma consideração. O monitoramento intraoperatório é utilizado com frequência para ajudar a orientar a ressecção do córtex epileptogênico adjacente ou no tecido do tumor cerebral ou para realizar o mapeamento intraoperatório de funções críticas para facilitar uma ressecção segura e completa.

A análise do líquido cerebrospinal (LCS) tem um papel menor no diagnóstico da maior parte das neoplasias intracranianas. No linfoma do SNC primário (Capítulo 176), o diagnóstico pode ser estabelecido ao exame citológico do LCS em aproximadamente 15% dos pacientes. A sensibilidade da citologia do LCS no diagnóstico do linfoma do SNC aumenta quando é combinada à citometria de fluxo e é adicionalmente aprimorada pelas análises imunofenotípicas e genéticas moleculares do

LCS. Raramente, é necessária punção lombar para excluir condições inflamatórias ou outros processos que possam ser confundidos com um tumor cerebral primário. A punção lombar deve ser evitada nos pacientes com tumores cerebelares porque a liberação da pressão por meio da agulha espinal pode resultar na herniação das tonsilas cerebelares pelo forame magno.

## Diagnóstico diferencial

Os pacientes que apresentam sinais/sintomas de elevação da PIC ou início recente de manifestações neurológicas centrais, tais como hemiparesia ou convulsão, devem ser rapidamente avaliados. Os exames de imagem neurológicos imediatos relevam massa, e as características radiográficas restringem o diagnóstico diferencial (Tabela 180.3). Os tumores extra-axiais, como o meningioma ou neuroma do acústico, podem ser confundidos com metástase dural. Os tumores intra-axiais de grau baixo, que não são realçados na RM, têm sido confundidos com infecções tais como encefalite herpética quando envolvem o lobo temporal. Os tumores intra-axiais realçados por contraste podem ser confundidos com acidente vascular encefálico, abscesso cerebral ou placa focal de desmielinização. O infarto subagudo pode demonstrar realce intenso pelo contraste, geralmente em um padrão giral, ao contrário dos tumores cerebrais, nos quais o realce ocorre primariamente na substância branca; entretanto, os dois ocasionalmente não são diferenciáveis no exame de imagem. Os abscessos cerebrais apresentam tipicamente uma parede de realce mais delgada do que um tumor maligno e apresentam difusão restrita. Apesar da cuidadosa avaliação, ocasionalmente observa-se, na cirurgia, que os pacientes que se acreditava apresentarem um glioma maligno tinham, na verdade, um abscesso cerebral. Uma grande placa de desmielinização única também pode ser confundida no exame de imagem com um tumor cerebral, e algumas vezes o diagnóstico só é estabelecido por meio de biopsia.

| Tabela 180.3 | Diagnóstico diferencial dos tumores intracranianos. |
|---|---|
| Infecção | |

- Abscesso cerebral
    - Bacteriano
    - Fúngico
    - Parasitário (p. ex., cisticercose)
- Encefalite herpética

Doença vascular

- Acidente vascular encefálico
- Hemorragia intracraniana

Condições inflamatórias

- Granuloma (sarcoide)
- Esclerose múltipla: grande lesão tumefativa única

Malformações vasculares

- Angiomas cavernosos
- Angiomas venosos

Anormalidades congênitas

- Displasia cortical
- Heterotopia

Quando a RM sugere um tumor cerebral primário, não há necessidade de investigação sistêmica extensiva à procura de uma possível fonte de metástase. As metástases cerebrais são mais comuns do que os tumores cerebrais primários, mas a maior parte ocorre em pacientes com um câncer conhecido, tipicamente com a doença sistêmica ativa. Se um câncer sistêmico óbvio não for revelado por meio de exame físico completo, radiografia torácica, exames de sangue de rotina e urinálise, o paciente deve prosseguir para a craniotomia. Até mesmo se for observada metástase cerebral na cirurgia, a ressecção de uma única metástase cerebral é o tratamento apropriado, e o exame histopatológico da lesão orienta a busca subsequente pelo tumor primário.

## TRATAMENTO

O tratamento para todos os tumores cerebrais pode ser dividido em duas categorias principais: sintomático e definitivo (Tabela 180.4). O tratamento sintomático aborda os problemas associados, tais como edema cerebral, convulsões e doença tromboembólica, que podem contribuir substancialmente para as manifestações clínicas. O tratamento definitivo é direcionado para o tumor.

### Tratamento sintomático

O manejo sintomático inclui o uso de corticosteroides, anticonvulsivantes e profilaxia de trombose venosa profunda (Capítulo 74). Os corticosteroides diminuem o edema vasogênico que circunda os tumores cerebrais primários e metastáticos. Os vasos sanguíneos associados à formação tumoral apresentam extravasamentos e não compartilham as características morfológicas e fisiológicas normais que formam a barreira hematencefálica; os corticosteroides efetivamente reconstituem a barreira hematencefálica ao diminuir a permeabilidade anormal destes neovasos. A melhora clínica pode ter início dentro de minutos, e com frequência os pacientes melhoram dramaticamente em 24 a 48 horas.

A dexametasona é o glicocorticoide mais comumente utilizado, em virtude de ter a menor atividade mineralocorticoide. A dose inicial usual é de 8 a 12 mg/dia, mas esta pode ser ajustada até encontrar a menor dose possível que alivie os sintomas neurológicos. Após a instituição do tratamento definitivo, é possível suspender de modo gradual o corticosteroide de muitos pacientes. A terapia crônica com dose alta de corticosteroide está associada a efeitos colaterais substanciais (Capítulo 32) e deve ser evitada, se possível. Os pacientes medicados com glicocorticoides por 6 semanas ou mais devem receber profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *Pneumocystis carinii*; Capítulo 321).

Os anticonvulsivantes são administrados para todos os pacientes que apresentaram uma convulsão, mas anticonvulsivantes profiláticos não devem ser prescritos para os pacientes que nunca tiveram uma convulsão, exceto no período peroperatório imediato.[A1] A redução gradual deve ter início 2 a 3 semanas após a craniotomia.

O tromboembolismo venoso, que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com tumores cerebrais, pode ocorrer precocemente na doença ou em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes submetidos à neurocirurgia devem utilizar botas de compressão pneumática no período pós-operatório para reduzir a incidência do tromboembolismo venoso. Anticoagulantes profiláticos também têm sido utilizados com sucesso no período pós-operatório imediato sem aumentar a hemorragia pós-operatória. A anticoagulação adequadamente regulada (Capítulo 76) é a terapia ideal para a trombose venosa profunda e não está associada a aumento do risco de hemorragia intracerebral nos pacientes com tumores intracranianos. Um estudo de coortes retrospectivas com correspondência relatou que a enoxaparina nas doses terapêuticas (1 mg/kg, 2 vezes/dia ou 1,5 mg/kg/dia) não aumenta o risco de hemorragia intracraniana nos pacientes com metástases cerebrais.[4] Podem ser utilizados filtros na veia cava inferior para os pacientes que apresentem trombos venosos profundos ou êmbolos pulmonares e que não possam ser plenamente anticoagulados.

## Tratamento definitivo

### Cirurgia

A excisão completa é a meta no caso de um tumor cerebral primário. Com frequência a excisão cirúrgica pode ser realizada no caso de tumores extra-axiais primários, como os meningiomas e neuromas do acústico, exceto se a localização intracraniana tornar a ressecção impossível. Os tumores da base do crânio são particularmente difíceis de remover, e com frequência a ressecção parcial para a descompressão é realizada para preservar a função

neurológica. Os limites seguros para a ressecção das lesões corticais ao mesmo tempo que se preserva a função com frequência podem ser elucidados pela fRM pré-operatória e pelo mapeamento cortical intraoperatório. Contudo, as lesões que envolvem estruturas críticas, tais como o tronco encefálico ou o tálamo, não podem ser excisadas com segurança.

As lesões que não podem ser ressecadas ainda são passíveis de biopsia para fins diagnósticos. A biopsia estereotáxica pode alcançar as lesões em quase qualquer área do encéfalo com morbidade mínima. Os riscos da biopsia estereotáxica incluem amostra tecidual inadequada para a obtenção do diagnóstico; amostra tecidual que não reflita com acurácia o grau mais maligno do tumor; e uma complicação relacionada ao procedimento, como a hemorragia. Ocorre hemorragia que causa comprometimento neurológico em apenas 2% das biopsias estereotáxicas, tipicamente em pacientes com glioblastoma.

A excisão completa pode curar um tumor cerebral primário extra-axial e está associada ao prolongamento da sobrevida e a um desfecho neurológico melhor, até mesmo nos pacientes com tumores intra-axiais primários. A excisão total macroscópica, conforme avaliado com auxílio de exames de imagem neurológicos pós-operatórios, está associada ao prolongamento da sobrevida nos pacientes com gliomas malignos e grau mais baixo. Entretanto, a maior parte dos gliomas de grau baixo não é passível de excisão total macroscópica, e normalmente somente uma excisão parcial é viável. O tumor macroscópico com frequência pode ser removido completamente em pacientes com gliomas de grau alto, mas sempre há a doença microscópica, que infiltra o encéfalo adjacente.

Alguns tumores, como os gliomas do tronco encefálico, encontram-se em locais tão críticos que não são realizadas tentativas de biopsia. O seu aspecto radiográfico característico possibilita o diagnóstico e o início do tratamento clínico.

**Radioterapia**

Um ciclo de radioterapia com feixe externo é administrado em pequenas frações diárias até uma dose cumulativa total entre 45 e 60 Gy. A divisão do tratamento em pequenas frações diárias possibilita o reparo subletal nos tecidos normais e reduz acentuadamente a toxicidade neurológica associada à irradiação cerebral. A radiação com feixe externo, que é o tratamento não cirúrgico mais efetivo dos tumores cerebrais, duplica o tempo de sobrevida mediano dos pacientes com tumores cerebrais primários malignos ou lesões metastáticas. Ela também pode ser útil para os meningiomas e neuromas do acústico recidivantes. Entretanto, apenas raramente ela cura quaisquer destas lesões, e a maior parte dos pacientes desenvolve doença recidivante, apesar da radioterapia máxima.

A radiocirurgia estereotáxica administra altas frações de radioterapia focalizada, que poupa o tecido adjacente normal. A técnica é limitada aos tumores que têm 3 cm ou menos de diâmetro e é menos útil para os gliomas malignos, em virtude da sua natureza infiltrativa.

As complicações neurológicas da radioterapia, que normalmente são observadas nos pacientes meses a anos após a conclusão do tratamento, incluem radionecrose, demência e leucoencefalopatia. A incidência é relatada como sendo inferior a 5%, e a maior parte dos pacientes morre em virtude de seu tumor cerebral antes que as consequências tardias do tratamento possam ser observadas. Entretanto, nos sobreviventes a longo prazo (p. ex., pacientes com glioma de grau mais baixo ou crianças com meduloblastoma), as consequências tardias da radioterapia são importantes. A demência que acompanha a leucoencefalopatia induzida pela radiação pode progredir e resultar em comprometimento neurológico grave. A radionecrose pode mimetizar um tumor recidivante com uma grande lesão realçada por contraste à RM. Os corticosteroides podem reduzir o edema e algumas vezes são suficientes para tratar pequenas áreas de radionecrose. Entretanto, se a lesão for suficientemente grande, pode ser necessária a ressecção para descomprimir a

massa e reduzir as necessidades de esteroides. A termoterapia intersticial com *laser* também é uma possível abordagem terapêutica para a radionecrose intratável.

**Quimioterapia**

A quimioterapia para os tumores cerebrais normalmente tem sido desapontadora, em virtude da resistência intrínseca destes tumores à maior parte dos agentes convencionais. A carboplatina e a cisplatina são agentes ativos contra o meduloblastoma, até mesmo quando o tumor está disseminado no líquido cerebrospinal. A temozolomida (150 a 200 mg/m$^2$ por 5 dias a cada 4 semanas) é ativa em todos os gliomas, e a dose alta de metotrexato (3 a 8 g/m$^2$ por 3 a 12 meses) é efetiva para o linfoma primário do SNC. Para os pacientes com glioblastoma, polímeros impregnados com carmustina (BCNU) e inseridos em uma cavidade com ressecção podem oferecer um benefício modesto, em comparação a nenhuma quimioterapia, mas estão associados a lesão tecidual e edema locais.

| Tabela 180.4 | Tratamento dos tumores cerebrais. |
|---|---|
| **SINTOMÁTICO** | |
| Glicocorticoides | |
| Antiepilépticos | |
| Profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso | |
| **DEFINITIVO** | |
| Cirurgia | |
| O objetivo é a excisão total macroscópica | |
| Radioterapia | |
| Feixe externo padrão | |

- Fracionada
- Normalmente focal
- Radiocirurgia estereotáxica
- Quimioterapia
- Limitada pela resistência farmacológica intrínseca e pela barreira hematencefálica

## Tipos específicos de tumores cerebrais

## TUMORES EXTRA-AXIAIS PRIMÁRIOS

Os tumores extra-axiais primários mais comuns são os meningiomas, adenomas hipofisários e neuromas do acústico. Estes tumores têm origem na cavidade intracraniana, mas não são tumores do tecido cerebral. Quase todos são benignos; tendo em vista que o encéfalo raramente é invadido, a excisão completa com frequência possibilita a cura, com a recuperação integral da função neurológica. Estes tumores provocam sintomas e sinais neurológicos ao comprimir o encéfalo adjacente; entretanto, não é frequente haver edema do encéfalo adjacente, de modo que os glicocorticoides têm papel limitado.

## Meningiomas

### EPIDEMIOLOGIA

Os meningiomas são, em geral, benignos. Entre 10 e 15% dos meningiomas são variantes atípicas ou malignas, com evolução mais agressiva. Os meningiomas são mais comuns em mulheres, podendo ser múltiplos em aproximadamente 10% dos pacientes com meningioma esporádico, e ocasionalmente são parte de uma síndrome familiar. Eles ocorrem a uma frequência maior nos pacientes com neurofibromatose do tipo 2. A inativação de NF2 é observada em aproximadamente 50% dos tumores esporádicos, e também foram identificadas mutações em *AKT1, SMO* e *TRAF7*.

## DIAGNÓSTICO

Os meningiomas crescem lentamente e provocam sintomas que são de início insidioso e, tipicamente, progridem lentamente.[5] Os tumores podem alcançar um tamanho considerável, mas crescem tão lentamente que o encéfalo se acomoda à compressão progressiva. Os meningiomas ocorrem tipicamente em localizações específicas: sobre a convexidade, ao longo da foice e da área parassagital, no sulco olfatório, na base do crânio, próximo do osso esfenoide, no seio cavernoso (Figura 180.3), no ângulo pontocerebelar e no forame magno. Os tumores corticais e parassagitais se manifestam tipicamente com convulsões ou hemiparesia progressiva. Os tumores da fossa craniana anterior podem causar alterações cognitivas e da personalidade, com progressão lenta. Os meningiomas na base do crânio se manifestam como neuropatias cranianas e dificuldades de marcha quando ocorre a compressão do tronco encefálico. Com frequência, os tumores são completamente assintomáticos e são identificados em um exame de imagem neurológico realizado com outra finalidade, tal como traumatismo craniano.

À RM, os meningiomas apresentam um aspecto característico, composto por uma lesão com base dural de realce difuso, que está associada a uma cauda dural com realce delicado, que se estende a partir do tumor. As características radiográficas com frequência são tão características que a cirurgia é realizada somente para fins terapêuticos. O diagnóstico diferencial radiográfico inclui o hemangiopericitoma e a metástase dural, que são menos comuns. A maior parte dos meningiomas não é acompanhada por edema significativo, mas observa-se edema acentuado nas lesões malignas de grau alto ou na variante secretora.

Se forem descobertos pequenos meningiomas em um paciente assintomático, ou se os sinais/sintomas forem mínimos, as lesões podem ser monitoradas com exames de imagem seriados, uma vez que o crescimento pode ser muito lento.

## TRATAMENTO

Se o tratamento for indicado, com frequência a ressecção completa é curativa, mas até mesmo os tumores benignos

completamente ressecados podem recidivar (em até 20% em algumas séries), de modo que o acompanhamento radiológico é essencial.[A2] Os tumores na base do crânio com frequência não podem ser ressecados completamente e tendem a recidivar, apesar de sucessivas tentativas na ressecção cirúrgica.[6] A radiocirurgia estereotáxica é uma alternativa para a cirurgia se a lesão for pequena ou se houver um tumor progressivo ou residual. A radioterapia com feixe externo alentece a evolução das lesões recidivantes e é essencial para os meningiomas malignos. Ainda não foi identificada uma quimioterapia efetiva.[7]

## Schwannomas vestibulares (Neuromas do acústico)

Os neuromas do acústico (ver Capítulo 400), mais adequadamente denominados schwannomas vestibulares, são tumores benignos com origem no oitavo nervo craniano. Os schwannomas vestibulares são duas vezes mais comuns nas mulheres do que nos homens; o pico ocorre entre os 40 e 60 anos. Os schwannomas vestibulares esporádicos são unilaterais; os schwannomas vestibulares bilaterais são patognomônicos da neurofibromatose do tipo 2 (Capítulo 389).

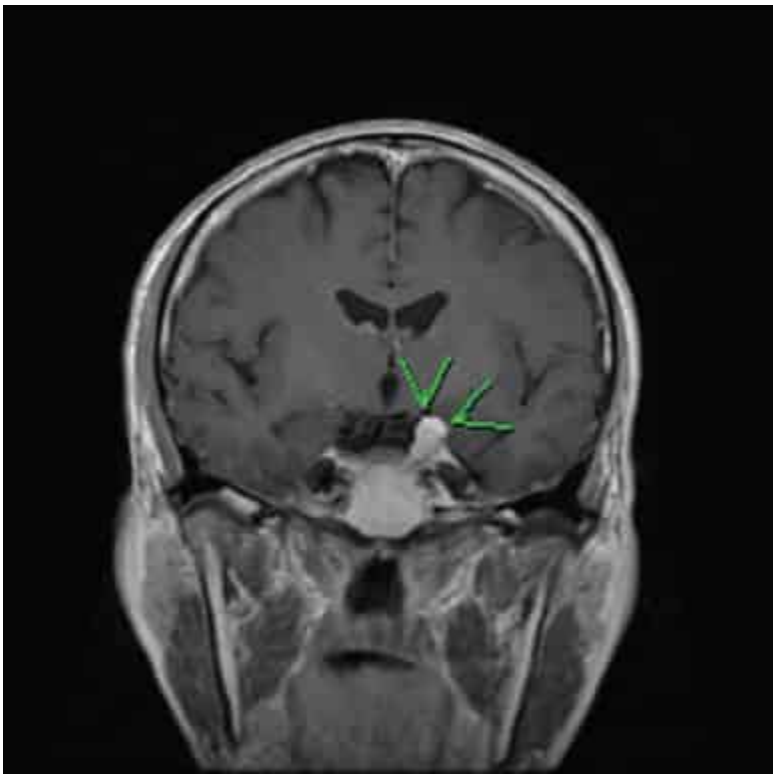

**FIGURA 180.3 Meningioma da base do crânio.** Ressonância magnética coronal pós-gadolínio mostrando um pequeno meningioma à esquerda com origem a partir do processo clinoide.

Os schwannomas vestibulares têm, habitualmente, origem na porção vestibular do nervo e tipicamente se manifestam como perda auditiva unilateral, algumas vezes precedida ou acompanhada por tinido e sensação de tontura ou instabilidade, mas não de vertigem verdadeira.[8] O aumento de volume lento e progressivo do tumor provoca dormência facial ipsilateral ou fraqueza por compressão do quinto ou do sétimo nervo craniano, respectivamente. Os tumores têm origem no meato acústico interno, mas crescem para fora do meato acústico e em direção ao interior do ângulo pontocerebelar, onde podem comprimir o tronco encefálico e causar ataxia e sinais cerebelares ipsilaterais.[8b] A RM de crânio com gadolínio define até mesmo pequenos neuromas do acústico com facilidade (Figura 180.4).

O tratamento com frequência é cirúrgico; a radiocirurgia estereotáxica é uma alternativa para as lesões com menos de 3 cm. É preferível tratar os

tumores quando eles são pequenos, para preservar a função do nervo facial e a audição.

## Adenomas hipofisários

Os adenomas hipofisários (Capítulo 211) podem ser classificados de acordo com seu tamanho como microadenomas (< 1 cm de diâmetro) ou macroadenomas; com a presença ou ausência de função endócrina; e com as síndromes endocrinológicas ou neurológicas causadas pela compressão tumoral. Os microadenomas tipicamente se manifestam com sintomas endócrinos, conforme descrito no Capítulo 211. Na medida em que os tumores hipofisários aumentam de volume e se tornam macroadenomas, eles comprimem as estruturas neurais adjacentes, incluindo o quiasma óptico e os nervos ópticos, tipicamente causando hemianopia bitemporal e ocasionalmente causando perda visual unilateral. Os macroadenomas com frequência não são secretores, mas destroem o tecido hipofisário, causando pan-hipopituitarismo. Raramente, os tumores hipofisários se manifestam com o início abrupto de cefaleia, oftalmoplegia, cegueira unilateral e até mesmo um nível deprimido de alerta ou coma – uma síndrome de *apoplexia hipofisária* causada por hemorragia ou infarto.

A RM craniana, em particular com imagens coronais e administração de gadolínio, pode delinear completamente o tumor hipofisário e as estruturas neurais adjacentes. Todos os microadenomas e alguns macroadenomas podem ser tratados com cirurgia hipofisária transesfenoidal, que está associada à morbidade mínima. Ocasionalmente, o tumor residual ou recidivante necessita de radioterapia. Alguns tumores secretores hormonais, em particular os prolactinomas ou tumores secretores de hormônio do crescimento, podem ser tratados clinicamente com cabergolina ou análogos da somatostatina como a octreotida, respectivamente (Capítulo 211). Estes medicamentos não somente corrigem o excesso de hormônios, como também diminuem o volume do tumor, e devem ser administrados pelo resto da vida.

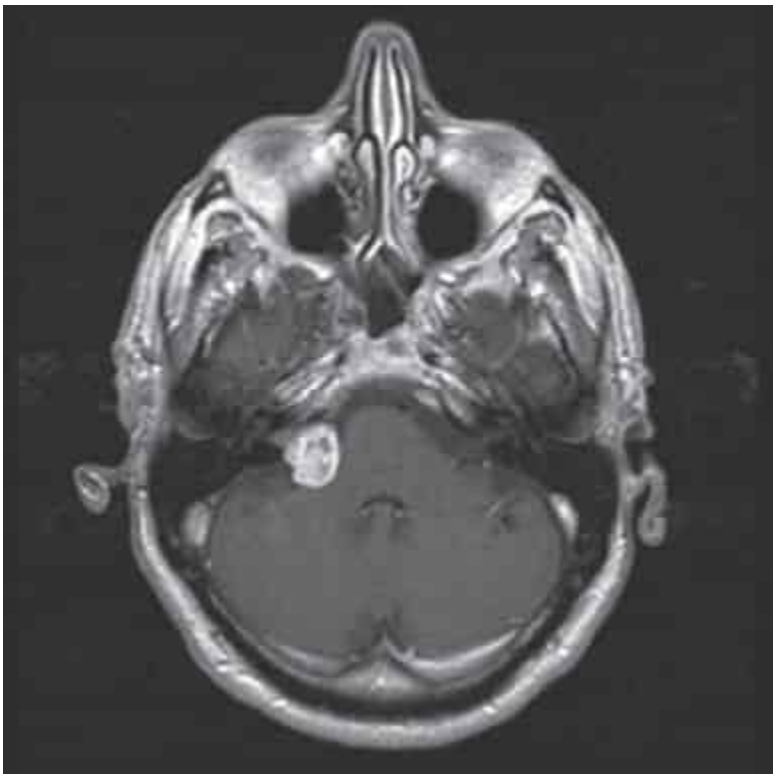

**FIGURA 180.4 Neuroma do acústico.** Ressonância magnética pós-gadolínio demonstrando um grande neuroma do acústico à direita. A origem pode ser visualizada no meato acústico, mas o tumor cresceu em direção ao ângulo pontocerebelar, onde está comprimindo o tronco encefálico.

Outros tumores na região hipofisária e suprasselar incluem os craniofaringiomas, cistos epidermoides suprasselares, cistos da bolsa de Rathke, germinomas (discutidos a seguir) e a hipofisite linfocítica, que é uma condição inflamatória benigna que normalmente se manifesta com diabetes insípido (Capítulo 212). A RM com frequência diferencia estas condições, que normalmente são suprasselares e apresentam erosão no interior da fossa hipofisária somente secundariamente. Algumas destas lesões também apresentam elementos radiográficos característicos. Estas lesões são benignas. Exceto pela hipofisite, que é resolvida completamente com o tratamento com corticosteroides (p. ex., 120 mg de metilprednisolona diariamente por 2 semanas, em seguida com redução gradual por 1 semana adicional), a excisão cirúrgica completa é a terapia curativa.

## Outros tumores extra-axiais

Todos os tumores da região pineal têm uma apresentação clínica característica, que inclui síndrome de Parinaud, composta por paresia do olhar para cima, reação pupilar inadequada à luz com reação intensa à acomodação, comprometimento da convergência e nistagmo com retração da convergência. Algumas destas lesões também podem causar hidrocefalia e sintomas de aumento da PIC. Os tumores da região pineal incluem os tumores do parênquima pineal, tais como os pineocitomas e os pineoblastomas mais agressivos, e tumores de células germinativas, incluindo germinomas e tumores de células germinativas não germinativos. Os germinomas podem ser curados completamente com a radioterapia focal, enquanto os tumores de células germinativas não germinativos são mais agressivos, frequentemente com recaídas, apesar da quimioterapia mais irradiação craniana.

Os cordomas são tumores raros do tecido da notocorda residual. Eles normalmente ocorrem na base do crânio, são localmente invasivos e caracterizam-se por múltiplas recidivas, apesar da cirurgia e da radioterapia; a radioterapia com prótons pode ser recomendada para lesões na base do crânio que sejam adjacentes às estruturas críticas. Os cordomas são caracterizados pela expressão excessiva do fator de transcrição de braquiúra. Eles também apresentam a ativação de diversos receptores de tirosinoquinases, com a ativação excessiva das vias *downstream*, especialmente da via de PI3K/AKT mTOR. Os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e do fator de crescimento β derivado de plaquetas demonstraram, cada um, produzir respostas e benefício clínico nos pacientes com doença recidivante. Inibidores de PI3K/AKT/mTOR estão sendo investigados.

Os lipomas são tumores benignos, que podem ocorrer nas estruturas da linha média, em particular próximo do corpo caloso. Podem ser curados por meio da remoção completa.

Os cistos aracnoides não são tumores, mas podem se manifestar com cefaleia, convulsões ou sintomas neurológicos focais caso se tornem suficientemente grandes para comprimir o tecido cerebral adjacente. Muitos são completamente assintomáticos e são encontrados incidentalmente em

exames de neuroimagem. Apenas os cistos sintomáticos necessitam de remoção.

## TUMORES INTRA-AXIAIS PRIMÁRIOS

A maior parte dos tumores cerebrais intra-axiais primários são gliomas, incluindo astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas.[9] Os menos comuns são os meduloblastomas, outros tumores neuroectodérmicos e os linfomas do SNC primários. Todos estes tumores apresentam uma tendência de invasão do tecido cerebral, e nenhum pode ser excisado cirurgicamente por completo.

## Glioma

### DEFINIÇÃO

A classificação da OMS de 2016 (Tabela 180.1) afetou dramaticamente a definição dos gliomas. Enquanto a distinção original de um astrocitoma e de um oligodendroglioma, junto com os graus patológicos II a IV permanecem intactos, todos os gliomas, especialmente as lesões de grau mais baixo (II e III), atualmente são definidos de acordo com o seu perfil molecular, tendo em vista que algumas características moleculares são determinantes melhores do prognóstico do que a histologia clássica isoladamente. A presença de mutação nos genes da isocitrato desidrogenase 1 ou 2 (*IDH1* e *IDH2*) normalmente está associada a um glioma de grau mais baixo e não a um glioblastoma, e é necessária a presença da codeleção 1p/19q para a designação de um oligodendroglioma. A mutação de *IDH* induz a um estado de hipermetilação e é a mutação condutora para estes gliomas. A OMS fornece a orientação diagnóstica para quando os referidos testes não estão disponíveis ou são inconclusivos, ao possibilitar que o patologista designe o padrão e o grau histológicos clássicos e indique a ausência da certeza molecular ao inserir a designação de sem outra especificação (SOE). Todos os gliomas graus II a IV são difusos e infiltram amplamente no encéfalo, e as lesões de grau mais baixo podem progredir até tumores de grau mais alto ao longo do tempo. As lesões grau I, tais como o astrocitoma pilocítico, são tumores focais de grau extremamente

baixo, que apresentam uma designação separada; elas são mais comuns em crianças, podem estar associadas à neurofibromatose tipo 1 e com frequência são curadas por meio da excisão cirúrgica completa.

## EPIDEMIOLOGIA

Os gliomas ocorrem em qualquer idade, mas o pico se dá aos 20 a 30 anos para as lesões grau II, 40 anos para os tumores grau III e 55 a 60 anos para o glioblastoma. A idade é o fator prognóstico clínico único mais importante; pacientes mais jovens vivem substancialmente mais tempo do que os pacientes mais velhos. O *status* de desempenho, a duração dos sintomas e se uma ressecção completa foi realizada também são fortes preditores da melhora do desfecho e da sobrevida prolongada. Para todos os graus de glioma, os homens são afetados com mais frequência do que as mulheres, e os brancos com frequência são significativamente mais afetados do que os negros. Os gliomas são tipicamente lesões únicas, mas a doença multifocal é observada em aproximadamente 5% dos pacientes com tumores de grau alto.

## BIOPATOLOGIA

No mínimo 95% dos gliomas são esporádicos, e somente 5% ocorrem em pacientes com um histórico familiar de tumor cerebral. Além disso, os pacientes com um histórico familiar de glioma normalmente não se enquadram em uma síndrome hereditária bem reconhecida. Entretanto, a neurofibromatose 1 (doença de von Recklinghausen; Capítulo 389) está associada a aumento na incidência de gliomas, em particular na via óptica, no hipotálamo e no tronco encefálico. Os gliomas também ocorrem com um aumento da frequência nas síndromes de Turcot e Lynch, nas quais são observadas neoplasias colorretais associadas a diversos tumores do SNC. Mutações somáticas de *IDH1* e *IDH2* têm sido identificadas na maior parte dos gliomas de grau mais baixo e em aproximadamente 5% dos glioblastomas. Os tumores de qualquer histologia ou grau com mutação de *IDH* apresentam um prognóstico significativamente melhor do que o tumor idêntico com *IDH* do tipo selvagem. Independentemente da histologia ou do

grau, os gliomas sem mutações de *IDH* são semelhantes, em termos moleculares e de prognóstico, ao glioblastoma.[10]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com gliomas frequentemente apresentam convulsões, cefaleia e sinais de lateralização, como hemiparesia, afasia ou déficit de campo visual. À RM, os gliomas de grau baixo tipicamente têm o aspecto de lesões difusas e sem realce, com propensão para ocorrer no lobo frontal e no córtex insular. Os gliomas de grau alto, que tipicamente são realçados pelo contraste, ocorrem na substância branca cortical e são acompanhados por edema adjacente significativo. Os glioblastomas com frequência apresentam regiões de necrose central (Figura 180.5), e pode ocorrer hemorragia em 5 a 8% dos pacientes.

## TRATAMENTO

Para todos os gliomas, o tratamento com frequência envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia.[10b] A meta cirúrgica de remoção completa de toda a doença visível é, com frequência, impossível. Um estudo clínico prospectivo e randomizado proporcionou evidências em relação ao uso da orientação intraoperatória por RM para otimizar a ressecção dos gliomas.[A3] A adequação da ressecção é mais bem avaliada por RM pós-operatória, sem e com gadolínio, realizada nas 72 a 96 horas seguintes à cirurgia. As ressecções de gliomas com estimulação intraoperatória e mapeamento cortical estão associadas a menos déficits neurológicos graves e resseção mais extensiva. A remoção cirúrgica geralmente melhora a função neurológica e reduz a dependência de corticosteroides.

### Glioblastoma e glioma astrocítico com *IDH* do tipo selvagem

Todos os glioblastomas devem ser tratados com radioterapia pós-operatória até uma dose de aproximadamente 60 Gy. No estudo nórdico randomizado de fase III os desfechos da radioterapia hipofracionada

foram superiores aos da radioterapia padrão em pacientes mais velhos com glioblastoma, sobretudo aqueles com mais de 70 anos de idade.

Em um estudo clínico randomizado de pacientes com glioblastoma, o agente alquilante temozolomida (75 mg/m² diariamente), administrado concomitantemente com radioterapia e seguido por temozolomida adjuvante (150 a 200 mg/m² por 5 dias consecutivos a cada 4 semanas por seis ciclos), melhorou significativamente a sobrevida (mediana, 14,6 meses), em comparação à radioterapia isoladamente (mediana, 12,1 meses; $P < 0,001$), e a taxa de sobrevida de 2 anos mais que duplicou, para 26,5%. Os pacientes cujos tumores continham um promotor metilado do gene de reparo do DNA $O^6$-metilguanina-DNA metiltransferase (*MGMT*) obtiveram o maior benefício da adição de temozolomida. Nos pacientes com glioblastoma que haviam recebido radioquimioterapia padrão, a adição de campos de tratamento do tumor à temozolomida de manutenção (*versus* temolozomida de manutenção isoladamente) foi associada à melhora na sobrevida livre de progressão e na sobrevida em geral.[A4] A temozolomida também beneficia os pacientes com gliomas anaplásicos sem deleção de 1p/10q recentemente diagnosticados.[A5] Com base nesses dados, o tratamento combinado é o padrão de tratamento atual para os pacientes com glioblastoma. A quimioterapia em geral é bem tolerada e está associada a toxicidade mínima. Os pacientes idosos com frequência têm uma apresentação desfavorável, mas um estudo clínico randomizado demonstrou que um ciclo curto de radioterapia mais temozolomida prolongou a sobrevida (9,3 *versus* 7,6 meses) em relação à radioterapia isoladamente, em particular naqueles cujo tumor demonstrou metilação do promotor *MGMT*.[A6] A temozolomida pode ser combinada com um dispositivo que administra campos elétricos alternados de baixa intensidade alternantes (campos de tratamento do tumor), que lesionam as células em divisão rápida, conforme observado anteriormente. A adição de campos de tratamento do tumor à quimioterapia de manutenção com temozolomida prolonga

significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida em geral.[A7] A adição de bevacizumabe (uma molécula do fator de crescimento endotelial antivascular, inicialmente a 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) pode melhorar ainda mais a sobrevida livre de progressão, mas não prolonga a sobrevida em geral.[A8,A9]

As recorrências podem ser tratadas com nova ressecação, quimioterapia adicional[A9b,11] ou, às vezes, radiocirurgia estereotática ou uma combinação de todas essas opções. O tratamento dos pacientes com glioblastoma com progressão da doença após a quimiorradiação com os estabelecidos nitrosureia e lomustina mais bevacizimabe não confere uma vantagem para a sobrevida em relação ao tratamento com lomustina isoladamente.[A10] Apesar do tratamento agressivo, a doença recidiva em quase todos os pacientes, e o tempo de sobrevida mediano é de 15 meses para o glioblastoma.

Pacientes com gliomas astrocíticos graus II e III e *IDH* do tipo selvagem apresentam um prognóstico comparável àqueles com glioblastoma. Não existem dados para orientar as decisões do tratamento com base nestas informações moleculares. Entretanto, os pacientes com gliomas de grau baixo e risco alto clínico (idade > 40 anos e ressecção incompleta) apresentam prolongamento da sobrevida (13,3 *versus* 7,8 anos) com radioterapia mais quimioterapia, em comparação à radioterapia isoladamente.[A11] Este estudo foi realizado sem conhecimento sobre o *status* de *IDH* dos pacientes admitidos. Entretanto, radioterapia mais quimioterapia está aumentando a abordagem padrão para os gliomas de grau baixo e risco desfavorável clínico e molecular.

**FIGURA 180.5 Glioblastoma em lobo temporal.** Esta imagem de ressonância magnética realçada por gadolínio e ponderada em T1 mostra configuração em anel típica do contraste, com necrose central e efeito expansivo acentuado.

## Glioblastoma e glioma astrocítico com *IDH* do tipo selvagem

Todos os glioblastomas devem ser tratados com radioterapia pós-operatória até uma dose de aproximadamente 60 Gy. Em um estudo clínico randomizado de pacientes com glioblastoma, o agente alquilante temozolomida (75 mg/m$^2$ diariamente), administrado concomitantemente com radioterapia e seguido por temozolomida adjuvante (150 a 200 mg/m$^2$ por 5 dias consecutivos a cada 4 semanas por seis ciclos), melhorou significativamente a sobrevida (mediana, 14,6 meses), em comparação à radioterapia isoladamente (mediana, 12,1 meses; $P < 0,001$), e a taxa de sobrevida de 2 anos mais que duplicou, para 26,5%. Os pacientes cujos

tumores continham um promotor metilado do gene de reparo do DNA $O^6$-metilguanina-DNA metiltransferase (*MGMT*) obtiveram o maior benefício da adição de temozolomida. Nos pacientes com glioblastoma que haviam recebido radioquimioterapia padrão, a adição de campos de tratamento do tumor à temozolomida de manutenção (*versus* temolozomida de manutenção isoladamente) foi associada à melhora na sobrevida livre de progressão e na sobrevida em geral.[A4] A temozolomida também beneficia os pacientes com gliomas anaplásicos sem deleção de 1p/10q recentemente diagnosticados.[A5] Com base nesses dados, o tratamento combinado é o padrão de tratamento atual para os pacientes com glioblastoma. A quimioterapia em geral é bem tolerada e está associada a toxicidade mínima. Os pacientes idosos com frequência têm uma apresentação desfavorável, mas um estudo clínico randomizado demonstrou que um ciclo curto de radioterapia mais temozolomida prolongou a sobrevida (9,3 *versus* 7,6 meses) em relação à radioterapia isoladamente, em particular naqueles cujo tumor demonstrou metilação do promotor *MGMT*.[A6] No estudo de fase III randomizado Nórdico, a radioterapia hipofracionada foi superior nos resultados em relação à radioterapia padrão em pacientes idosos com glioblastoma, especialmente naqueles com mais de 70 anos. A temozolomida pode ser combinada com um dispositivo que administra campos elétricos alternados de baixa intensidade alternantes (campos de tratamento do tumor), que lesionam as células em divisão rápida, conforme observado anteriormente. A adição de campos de tratamento do tumor à quimioterapia de manutenção com temozolomida prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida em geral.[A7] A adição de bevacizumabe (uma molécula do fator de crescimento endotelial antivascular, inicialmente a 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) pode melhorar ainda mais a sobrevida livre de progressão, mas não prolonga a sobrevida em geral.[A8,A9] De modo semelhante, o tratamento dos pacientes com glioblastoma com progressão da doença após a quimiorradiação com os estabelecidos nitrosureia e lomustina mais bevacizimabe não conferiu uma vantagem para a sobrevida em relação ao tratamento com lomustina isoladamente.[A10] As recidivas podem ser tratadas com uma nova ressecção, quimioterapia adicional[11] ou, ocasionalmente, radiocirurgia estereotáxica, ou uma combinação destas. Apesar do

tratamento agressivo, a doença recidiva em quase todos os pacientes, e o tempo de sobrevida mediano é de 15 meses para o glioblastoma.

Pacientes com gliomas astrocíticos graus II e III e *IDH* do tipo selvagem apresentam um prognóstico comparável àqueles com glioblastoma. Não existem dados para orientar as decisões do tratamento com base nestas informações moleculares. Entretanto, os pacientes com gliomas de grau baixo e risco alto clínico (idade > 40 anos e ressecção incompleta) apresentam prolongamento da sobrevida (13,3 *versus* 7,8 anos) com radioterapia mais quimioterapia, em comparação à radioterapia isoladamente.[A11] Este estudo foi realizado sem conhecimento sobre o *status* de *IDH* dos pacientes admitidos. Entretanto, radioterapia mais quimioterapia está aumentando a abordagem padrão para os gliomas de grau baixo e risco desfavorável clínico e molecular.

## Glioma óptico e do tronco encefálico

Os gliomas ópticos, que podem envolver o nervo óptico ou o quiasma óptico, normalmente estão associados à neurofibromatose tipo 1. Estes gliomas são tipicamente tumores pilocíticos, que podem apresentar uma evolução indolente, incluindo a rara regressão espontânea. Com frequência eles não são passíveis de ressecção cirúrgica e podem apresentar uma evolução clínica intermitente, com períodos de perda visual pontuados por períodos prolongados de estabilidade visual. Quando necessário, a radioterapia ou até mesmo a quimioterapia podem ser úteis, mas com frequência nenhum tratamento é necessário. Os gliomas do tronco encefálico normalmente envolvem a ponte e, com menos frequência, o bulbo ou o mesencéfalo. Os gliomas do tronco encefálico são mais comumente observados em crianças na primeira década de vida, mas podem ser observados até mesmo em idosos; podem apresentar uma histologia de grau baixo ou grau alto, mas o desfecho é determinado primariamente pela localização do tumor. Em geral, a maior parte dos gliomas do tronco encefálico apresenta um desfecho desolador, com sobrevida de 1 ano ou menos, mas ocasionalmente ocorrem variantes relativamente benignas, especialmente em adultos com tumores no bulbo ou no mesencéfalo.

## Astrocitoma de grau mais baixo, *IDH* mutante e todos os oligodendrogliomas

Os astrocitomas de grau mais baixo, *IDH* mutante e os oligodendrogliomas apresentam uma evolução variável, com os oligodendrogliomas sendo mais indolentes. Estes adultos jovens com frequência apresentam convulsões isoladas, que podem ser facilmente controladas com antiepilépticos. Tanto o tempo quanto o tipo de tratamento têm sido incertos. Estudos mais antigos demonstraram que o tratamento com radioterapia ou quimioterapia imediatamente após a cirurgia pode prolongar a sobrevida livre de progressão, porém não a sobrevida em geral, sugerindo que alguns pacientes podem ser acompanhados até que o tratamento seja necessário. A maior parte concorda que a ressecção deve ser realizada no momento do diagnóstico, e se uma ressecção completa for alcançada e o paciente tiver menos de 40 anos, estes pacientes apresentam um prognóstico excelente e podem ser acompanhados com exames de imagem seriados isoladamente. O motivo para adiar o tratamento é a longa sobrevida destes pacientes jovens e a preocupação com a neurotoxicidade a longo prazo decorrente da irradiação craniana. Diversos estudos de gliomas de risco alto e grau baixo e oligodendrogliomas anaplásicos indicam, todos, que, quando o tratamento é administrado, a combinação de radioterapia mais quimioterapia é superior à radioterapia isoladamente.[A12] Em todos esses estudos, a quimioterapia utilizada foi o esquema triplo de procarbazina, lomustina e vincristina (PCV). Existem controvérsias a respeito da possibilidade de o esquema PCV ser substituído pela temozolomida, que geralmente é mais bem tolerada. A maior parte desses estudos foi conduzida antes que a caracterização molecular prospectiva fosse realizada; entretanto, a análise molecular retrospectiva do tecido dos pacientes admitidos confirma a importância da codeleção de 1p/19q e da mutação de *IDH* para predizer um desfecho mais favorável e a resposta à terapia.

O tratamento também é instituído imediatamente após a cirurgia inicial nos pacientes que apresentam sintomas neurológicos progressivos ou convulsões intratáveis. Ele também é administrado na recidiva, algumas vezes após uma nova ressecção. Os tumores de grau II podem se transformar em uma neoplasia maligna de grau mais alto, uma alteração que tipicamente está associada ao aparecimento de realce por contraste à RM. A

ressecção ou biopsia pode ser necessária nesses pacientes para estabelecer uma alteração no grau, que, com frequência, determina a dose de radiação empregada (60 Gy para as lesões de grau alto e aproximadamente 54 Gy para os tumores de grau baixo). Uma nova ressecção é seguida por RT mais quimioterapia se estas não tiverem sido prescritas anteriormente; os regimes de salvamento incluem lomustina isoladamente, bevacizumabe, temozolomida (150 a 200 mg/m$^2$ por 5 dias a cada 4 semanas a partir de 6 até 24 ciclos) e carboplatina. Os pacientes com oligodendroglioma anaplásico que apresentam codeleção de 1p/19q têm sobrevida mediana de 14,7 anos com RT mais PCV, em comparação a 7,3 anos com radioterapia isoladamente. Os gliomas grau II que têm *IDH* mutante apresentaram sobrevida mediana de 13,1 anos após a radioterapia mais PCV, em comparação a 5,1 anos após a radioterapia isoladamente.

## Meduloblastoma

Os meduloblastomas normalmente ocorrem no vérmis cerebelar e afetam principalmente crianças e adultos jovens. Os meninos excedem as meninas em aproximadamente 2:1, e o início do pico ocorre aos 7 anos; o meduloblastoma é raro na idade adulta e normalmente afeta o hemisfério cerebelar.

Os perfis de transcrição identificaram quatro subclasses distintas, que incluem (i) o subtipo Wnt direcionado por mutação estabilizante em *CTNNB1* (betacatenina), que apresenta um prognóstico excelente; (2) o subtipo SHH, com mutações em *PTCH1, SMO, GLI2* ou *SUFU*, que apresenta um prognóstico intermediário; (3) o grupo 3, que apresenta aumento da expressão de *MYC* e tem o pior prognóstico; e (4) o grupo 4, que é caracterizado pelo isocromossomo 17q e predominância acentuada do sexo masculino. Os meduloblastomas demonstram apresentação clínica característica, com ataxia (em virtude de envolvimento cerebelar e do tronco encefálico) e cefaleia, náuseas e vômito (em razão do aumento da PIC decorrente da hidrocefalia obstrutiva). A cirurgia agressiva, com excisão completa, está fortemente associada à melhora do desfecho. A cirurgia sempre é seguida por radioterapia do neuroeixo. A quimioterapia com vincristina, etoposídeo, carboplatina e ciclofosfamida melhora significativamente a sobrevida livre de eventos em 5 anos, de 60 a 74%,

mas não prolongou significativamente a sobrevida em geral, que é de aproximadamente 70 a 80% em 5 anos, quando todos os pacientes são considerados em conjunto. Os tumores direcionados por SHH podem responder a vismodegibe, um inibidor suavizado.[12] Entretanto, os pacientes de risco alto clínico apresentam resultados mais desfavoráveis, e os pacientes de risco padrão apresentam resultados melhores. Não se sabe se as subclasses moleculares devem substituir a estratificação clínica ou ditar a seleção do tratamento. Esta terapia vigorosa com frequência resulta em complicações tardias nos sobreviventes, incluindo déficits intelectuais, comprometimento do crescimento e disfunção endocrinológica. As recaídas tardias, bem como as neoplasias secundárias, comprometem o desfecho a longo prazo.

## Ganglioglioma

Os gangliogliomas, como o nome indica, apresentam tanto um componente glial quanto um componente neural neoplásico (células ganglionares). Alguns gangliogliomas de grau baixo são indolentes e não necessitam de tratamento adicional após a excisão cirúrgica. Os pacientes com tumores anaplásicos podem apresentar resultados melhores do que os pacientes com gliomas malignos, mas a recidiva é a regra, apesar da cirurgia e da radioterapia.

## Linfoma primário do sistema nervoso central

Os linfomas primários do SNC estão associados a estados de imunodeficiência, em particular à síndrome da imunodeficiência adquirida e ao transplante de órgãos, e são observados com frequência cada vez maior entre a população aparentemente imunocompetente, na qual a idade mediana ao diagnóstico é de aproximadamente 60 anos. Estes tumores normalmente são linfomas não Hodgkin difusos de grandes células B, idênticos ao linfoma difuso de grandes células B sistêmico (ver Capítulo 176).[13] O tumor pode envolver o LCS, os olhos e o encéfalo, onde é multifocal em aproximadamente 40% dos pacientes na apresentação (Figura 180.6). Ao contrário de todos os outros tumores cerebrais, a ressecção cirúrgica pode não estar associada à melhora da sobrevida e pode causar

morbidade neurológica significativa; portanto, a biopsia é, habitualmente, a abordagem cirúrgica preferida. Quimioterapia é a opção primária. O metotrexato em dose alta (3 a 8 g/m$^2$ em semanas alternadas por 3 a 12 meses) é o agente quimioterápico mais importante, sem efeito benéfico evidente do acréscimo de rituximabe.[A12b] Na maior parte dos pacientes, a radioterapia é evitada porque a irradiação de todo o encéfalo, que é necessária, causa comprometimento cognitivo significativo quando é combinada à quimioterapia e não prolonga a sobrevida.[A13] Os corticosteroides (p. ex., 8 a 16 mg/dia de dexametasona), que com frequência são utilizados como parte do regime quimioterápico, não somente ajudam no manejo do edema cerebral associado, como também podem causar regressão tumoral. Com o uso da quimioterapia multiagentes, com ou sem irradiação craniana, a sobrevida mediana é de 3 a 5 anos. Os pacientes mais jovens que recebem dose alta de quimioterapia e transplante de células-tronco autólogo apresentam uma chance de cura de 80%.[14]

## Outros tumores intra-axiais

Os raros tumores cerebrais intra-axiais incluem o *ependimoma*, que é idealmente tratado com excisão cirúrgica seguida por RT. Os *papilomas* e *carcinomas do plexo corioide* podem se manifestar com hidrocefalia ou sinais de lateralização. A ressecção pode ser suficiente para o papiloma benigno, mas os carcinomas recidivam rapidamente, até mesmo quando RT pós-operatória também é utilizada. Os *cistos coloides* do terceiro ventrículo são tumores benignos que podem causar hidrocefalia obstrutiva; eles podem ser tratados com abertura do terceiro ventrículo (ventriculostomia) ou com ressecção por endoscópio intraventricular. Os *hemangioblastomas* ocorrem primariamente no cerebelo, mas também podem ocorrer na medula espinal e nos hemisférios. Aproximadamente 15% dos pacientes com um hemangioblastoma apresentam o distúrbio dominante autossômico denominado doença de von Hippel-Lindau (Capítulo 389), que é caracterizado por hemangioblastomas no SNC e na retina, carcinoma de células renais, feocromocitoma, tumores do saco endolinfático e cistos em diversos órgãos viscerais. Os hemangioblastomas são tratados por meio de excisão cirúrgica e a radioterapia é prescrita apenas se houver recidiva. A remoção completa geralmente resulta na cura.

# TUMOR METASTÁTICO

## Metástase cerebral

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Todo câncer sistêmico apresenta a capacidade de metastatizar no encéfalo. O melanoma (Capítulo 193) apresenta a maior propensão à disseminação no SNC, mas as causas mais comuns de metástases no SNC são os cânceres de mama (Capítulo 188) e de pulmão (Capítulo 182), seguidos pelos cânceres de cólon (Capítulo 184) e rim (Capítulo 187). As metástases em SNC estão sendo observadas com frequência maior, tendo em vista que os pacientes com cânceres sistêmicos apresentam prolongamento da sobrevida com os tratamentos melhores. Na maior parte dos pacientes com metástases cerebrais, a doença do SNC se desenvolve tardiamente na evolução da sua doença, mas a metástase cerebral pode ser a apresentação inicial de um câncer sistêmico. Na maior parte destes pacientes, o câncer de pulmão é o local primário; entretanto, em alguns um local primário nunca é identificado (Capítulo 169).

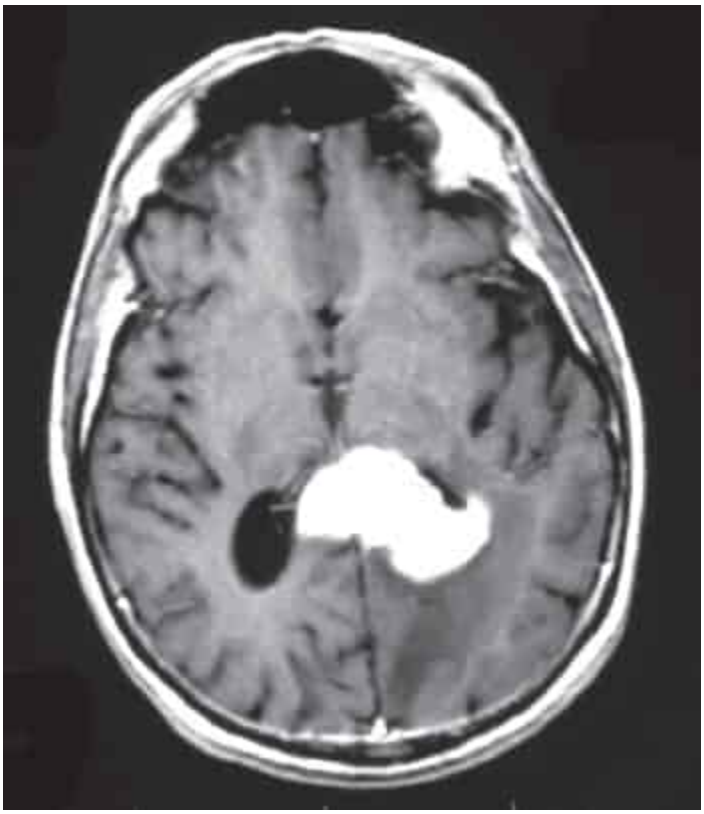

**FIGURA 180.6 Linfoma primário do sistema nervoso central (SNC).** Imagem de RM pós-gadolínio mostra uma lesão no esplênio com realce difuso. A localização periventricular e a ausência de necrose central são características do linfoma primário do SNC.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com metástases cerebrais apresentam sintomas e sinais neurológicos progressivos, que tipicamente incluem cefaleia, convulsões e sinais lateralizantes. As metástases são mais bem diagnosticadas por meio de RM craniana com gadolínio (Figura 180.7). Todas as lesões podem ser observadas claramente por meio da RM, que é melhor do que a TC para a visualização da fossa posterior. As metástases, que normalmente são lesões bem circunscritas na junção da substância cinzenta e da substância branca, com frequência estão associadas ao edema extensivo. A hemorragia em metástase ocorre com mais frequência com metástases de melanoma, câncer renal ou câncer de tireoide; entretanto, tendo em vista que as metástases cerebrais do câncer de pulmão são tão comuns, elas são o tipo mais

comumente associado à hemorragia. Algumas vezes, a hemorragia em metástase cerebral é mais bem visualizada por meio de uma TC de cabeça sem contraste.

## TRATAMENTO

Os esteroides, especialmente 8 a 12 mg de dexametasona diariamente, são úteis para as metástases cerebrais sintomáticas. Os anticonvulsivantes não são recomendados profilaticamente em pacientes sem convulsões.[14b]

Tendo em vista que as metástases cerebrais não se infiltram amplamente no tecido cerebral e tendem a apresentar uma pseudocápsula ao seu redor, elas podem ser excisadas cirurgicamente por completo. Em estudos controlados e randomizados, a remoção completa de uma única metástase cerebral prolongou substancialmente a vida e manteve a função neurológica por um período mais longo. A radioterapia de todo o encéfalo pós-operatória melhora significativamente o controle da doença no SNC após a ressecção de uma única metástase cerebral, mas não prolonga a sobrevida, uma vez que os pacientes morrem em virtude do tumor sistêmico progressivo. O uso da radioterapia de todo o encéfalo pós-operatória com frequência é decidido individualmente, mas a radioterapia cerebral parcial ou a radiocirurgia estereotáxica no leito no pós-operatório vêm sendo a cada dia mais utilizadas para evitar a irradiação de todo o encéfalo. Se múltiplas lesões puderem ser ressecadas completamente, estes pacientes apresentam resultados tão favoráveis quanto aqueles com uma lesão única que foi removida.

Muitos pacientes com múltiplas metástases cerebrais são mais bem tratados com um ciclo de radioterapia de todo o encéfalo, mais comumente 3 Gy em 10 frações, para um total de 30 Gy.

A radiocirurgia estereotáxica, com *gamma knife* que administra radiação gama a partir de múltiplas fontes de cobalto ou um acelerador linear, que administra raios X em uma área altamente focalizada envolvendo o tumor, tem sido efetiva para o tratamento

de uma ou de poucas metástases cerebrais.[A14] Em um estudo clínico randomizado de pacientes com uma a três metástases cerebrais, a radiocirurgia estereotáxica resultou em menos deterioração cognitiva em 3 meses, sem diferenças na sobrevida em geral, em comparação à radioterapia de todo o encéfalo.[A15]Existem cada vez mais evidências para o uso da cirurgia estereotáxica para até 10 metástases cerebrais.[14c] A maior parte dos pacientes tolera a radiocirurgia sem dificuldades, mas o procedimento ocasionalmente é complicado por convulsões ou edema agudo, que causam mais disfunção neurológica.[15] Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes desenvolvem radionecrose, que pode não ser distinguível, clinicamente e à RM, do tumor recorrente. Uma vantagem da radiocirurgia estereotáxica é que a maior parte do encéfalo normal não é exposta à radiação.

A quimioterapia é utilizada para tratar as metástases cerebrais de somente alguns cânceres primários quimiossensíveis, como coriocarcinoma, câncer de pulmão de pequenas células e, em menor extensão, câncer de mama. Tendo em vista que poucos pacientes apresentam uma resposta significativa à quimioterapia, ela normalmente é utilizada como último recurso, ainda que esteja sendo cada vez mais empregada em pacientes assintomáticos nos quais as metástases cerebrais são identificadas ao diagnóstico em uma RM de rastreamento e que necessitam de quimioterapia para a sua doença sistêmica. Com frequência a quimioterapia planejada é administrada, e as metástases cerebrais frequentemente irão responder de modo comparável a outros locais de doença sistêmica. A escolha dos agentes é baseada no tipo de câncer primário e nas exposições anteriores do paciente a fármacos. As terapias com alvos moleculares também têm sido efetivas contra as metástases cerebrais, tais como melanoma com *BRAF* mutante, no qual as respostas são observadas após vemurafenibe, ou câncer de pulmão com *EGFR* mutante, que responde a inibidores. Além disso, tem sido relatado que a imunoterapia com inibidores do ponto de controle é efetiva

no tratamento de metástases cerebrais, em particular em virtude de melanoma.[16] Por último, o bevacizumabe pode ser efetivo em metástases cerebrais progressivas ou radionecrose após a radiocirurgia estereotáxica.

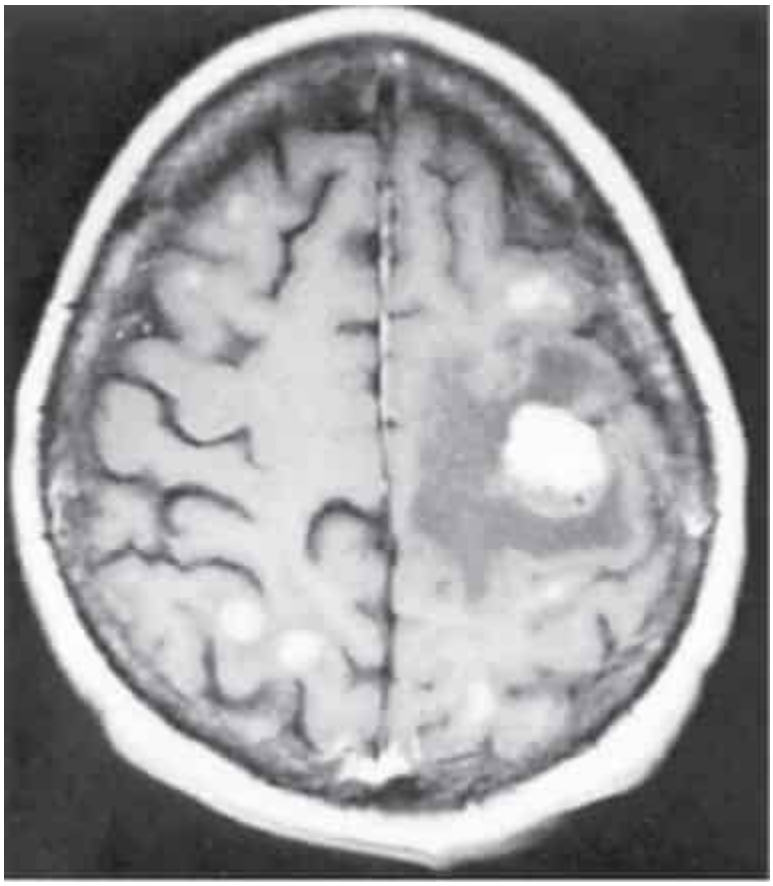

**FIGURA 180.7 Metástases cerebrais.** Múltiplas metástases de carcinoma mamário são observadas nesta imagem ponderada em T1 de RM contrastada com gadolínio. Os múltiplos tumores menores não eram visíveis na TC, mesmo após a administração de um agente de contraste.

## Metástase leptomeníngea

O encéfalo é o local de metástases intracranianas mais comum, mas o câncer sistêmico pode se disseminar também até a dura-máter e as leptomeninges. As metástases durais têm sua origem mais comumente nos

cânceres de mama (Capítulo 188) ou de próstata (Capítulo 191), com frequência a partir de metástase na calota sobrejacente. A metástase nas leptomeninges com frequência se manifesta na forma de sintomas e sinais neurológicos multifocais. Estas metástases envolvem os nervos cranianos, causando diplopia ou paralisia bulbar (Figura 180.8); as raízes cervicais e lombares, causando dor ou fraqueza nos membros; e o espaço intracraniano, causando cefaleia, náuseas, vômito e elevação da PIC. O diagnóstico é estabelecido pelo achado de células tumorais no LCS, por meio de exame citológico ou de técnicas inéditas para identificar células cancerosas isoladas, ou por exames de neuroimagem que localizam de modo definitivo o tumor no espaço subaracnóideo (Figura 180.9). O tratamento com frequência envolve irradiação dos locais sintomáticos; quimioterapia intratecal, habitualmente por meio de uma cânula intraventricular (reservatório de Ommaya); ou quimioterapia sistêmica com agentes ou doses que penetram no LCS.

## TUMORES ESPINAIS

Os tumores que envolvem a medula espinal podem ser classificados de acordo com a área anatômica envolvida: tumores extradurais, extramedulares intradurais e intramedulares (Tabela 180.5). Os tumores extradurais tipicamente têm origem nos elementos ósseos da coluna vertebral e causam sintomas e sinais neurológicos em virtude da compressão da medula espinal. Os tumores intradurais, porém extramedulares, têm origem nas paquimeninges ou nas raízes dos nervos (meningiomas ou schwannomas) e podem causar sintomas radiculares ou compressão da medula espinal. Os tumores da medula espinal intramedulares são raros; eles têm origem no parênquima da medula espinal e apresentam uma biologia semelhante àquela dos tumores cerebrais.

### Tumores extradurais

#### EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos tumores extradurais tem origem em metástase dos elementos ósseos da coluna vertebral, tipicamente no corpo vertebral, e

ocasionalmente na lâmina vertebral ou no processo espinhoso. Os tumores primários da coluna vertebral são menos comuns, incluindo cordoma, sarcoma osteogênico, plasmocitoma e condrossarcoma. O crescimento expansível do tumor ósseo afeta o canal medular e, se não for tratado, comprime a medula espinal ou as raízes nervosas na medida em que elas saem pelos forames intervertebrais. Ainda que a maior parte destas lesões tenha origem nas metástases ósseas, os tumores extradurais também podem ter origem nas metástases paravertebrais, que podem crescer por meio dos forames intervertebrais e até o interior do espaço epidural sem afetar as estruturas ósseas adjacentes; muito raramente, também é observada metástase direta no espaço epidural. Os cânceres primários mais comuns que causam metástases extradurais são o câncer de próstata (Capítulo 191), o câncer de mama (Capítulo 188) e o câncer de pulmão (Capítulo 182), bem como os linfomas (Capítulo 176). As neoplasias malignas hematológicas também podem estar associadas à doença paravertebral que cresce pelos forames intervertebrais.

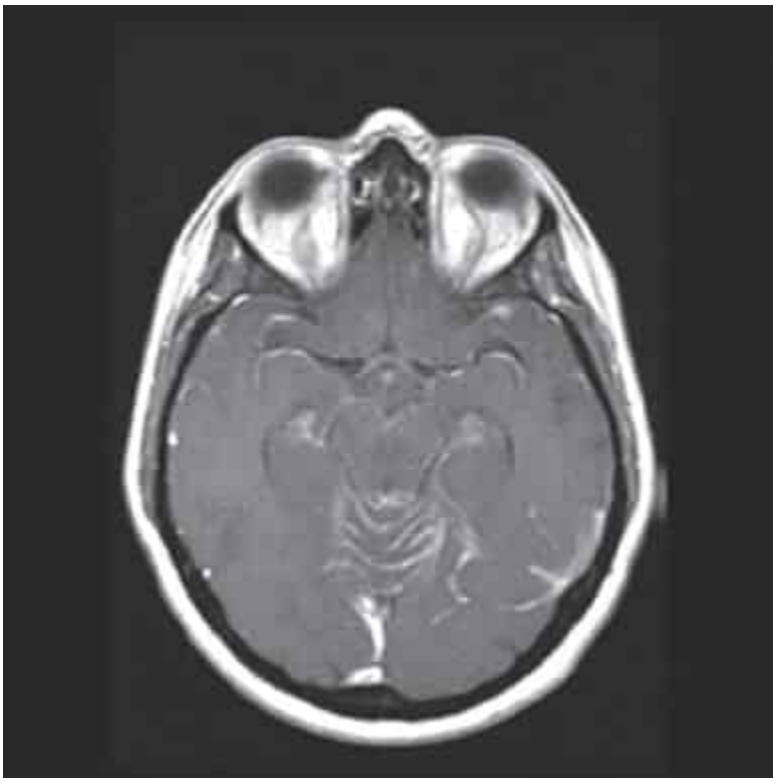

**FIGURA 180.8** **Metástases leptomeníngeas.** Imagem de RM craniana pós-gadolínio, mostrando realce de todos os sulcos do verme do cerebelo, representando células tumorais no espaço subaracnóideo desta paciente com câncer de mama.

**FIGURA 180.9** **Metástases leptomeníngeas.** Imagem de RM contrastada com gadolínio da coluna lombossacral em um paciente com metástases leptomeníngeas de melanoma. São observados múltiplos nódulos realçados na cauda equina, e o cone medular e a parte inferior da medula espinal estão circundados pelo tumor.

| Tabela 180.5 | Tumores espinais. |
|---|---|
| Extradurais | |
| Metástase | |
| Tumores primários ósseos com origem na medula espinal | |
| Cordoma | |
| Sarcoma osteogênico | |

- Condrossarcoma
- Plasmocitoma

Extramedulares intradurais

- Meningiomas
- Neurofibromas
- Schwannomas
- Lipomas
- Cistos aracnoides
- Cistos epidermoides
- Metástase

Intramedulares

- Ependimoma
- Glioma
- Hemangioblastoma
- Lipoma
- Metástase

Seja a massa um tumor ósseo primário ou metástase de uma fonte distante, 98% dos pacientes apresentam dor, que normalmente é localizada no sítio do tumor. Tendo em vista que existem mais vértebras torácicas do que vértebras cervicais ou lombares, o tumor e a dor provavelmente ocorrem na parte intermediária ou superior das costas, um local menos comum para uma dor benigna (Capítulo 372). O comprometimento motor e os sintomas sensoriais estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes, enquanto os distúrbios esfinctéricos são observados em apenas aproximadamente 25% dos pacientes. A dor nas costas com frequência precede o desenvolvimento de qualquer outro sintoma ou sinal neurológico, geralmente em semanas, e ocasionalmente em meses.

## DIAGNÓSTICO

A dor nas costas grave em um paciente com câncer deve ser avaliada por meio de RM, que não requer a administração intravenosa de material de contraste. Radiografias simples da coluna vertebral, exames ósseos ou até mesmo exames de TC podem demonstrar a doença óssea, mas um tumor epidural pode ser observado apenas na RM (Figura 180.10). Além disso, a RM é a única técnica que consegue revelar metástases paravertebrais ou epidurais diretas. Os pacientes que não podem realizar uma RM devem realizar TC com reconstrução sagital.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dos tumores extradurais inclui abscesso epidural (Capítulo 385), hematomas epidurais agudos ou subagudos (Capítulo 372), herniação de discos intervertebrais (Capítulo 372), espondilose (Capítulo 372), lipomatose epidural e, raramente, hematopoese extramedular. Ocasionalmente, é necessária biopsia com agulha percutânea ou laminectomia descompressiva para obtenção de um diagnóstico definitivo.

**FIGURA 180.10 Compressão da medula espinal epidural em múltiplos níveis.** Esta paciente com câncer de mama metastático apresenta múltiplas áreas de tumor epidural anterior, observadas por toda a coluna torácica nesta imagem de ressonância magnética sagital pós-gadolínio.

## TRATAMENTO

As metástases epidurais exigem tratamento imediato porque os pacientes podem desenvolver deterioração neurológica aguda e imprevisível, resultando em paraplegia.[17] Os pacientes devem iniciar uma dose alta de corticosteroides (geralmente > 20 mg de dexametasona IV), que alivia rapidamente a dor e contribui para a recuperação neurológica. A cirurgia seguida por radioterapia (RT) pós-operatória é superior à RT isoladamente para preservar a capacidade de andar, e prolonga a sobrevida em uma ampla população de pacientes com compressão raquimedular metastática,[18] mas a sua vantagem pode ser perdida nos

pacientes com 65 anos ou mais. Os avanços na radiocirurgia estereotáxica tornaram-na uma opção efetiva para o tratamento das metástases epidurais, seja inicialmente ou na recaída.[A16] É muito mais fácil preservar a função neurológica do que reverter o comprometimento, de modo que áreas de tumor extradural clinicamente silenciosas que sejam detectadas à RM devem ser tratadas antes do desenvolvimento de comprometimento neurológico. Pacientes com metástases epidurais podem ter desfecho neurológico favorável se forem tratados antes do início do comprometimento neurológico grave, mas a sobrevida geral é, habitualmente, breve em razão da doença metastática disseminada. Os pacientes cujo tumor primário tem origem na coluna vertebral, como um sarcoma osteogênico (Capítulo 192), devem ser submetidos à cirurgia definitiva; a necessidade de radioterapia pós-operatória é baseada na histologia do tumor.

## Tumores extramedulares intradurais

### Meningiomas

A maior parte dos tumores extramedulares é benigna. Os meningiomas são tumores benignos, de crescimento lento, que ocorrem primariamente em mulheres de meia-idade e que estão localizados predominantemente na região torácica. Dorsalgia é um sintoma comum, mas aproximadamente 25% dos pacientes não sente dor e apresenta disfunção neurológica lentamente progressiva, tipicamente um distúrbio da marcha que evolui, com frequência, durante anos. A RM da medula espinal com gadolínio define claramente a lesão. A ressecção cirúrgica é curativa, e a ressecção completa em geral pode ser facilmente alcançada.

### Tumores da bainha nervosa

Os tumores da bainha nervosa incluem os schwannomas e os neurofibromas. Ambos tipicamente têm origem na raiz dorsal, e o primeiro sintoma com frequência é dor radicular, que precede os sintomas de compressão da medula espinal em meses, ou até mesmo anos. Alguns

pacientes com neurofibroma da medula espinal ou schwannomas apresentam neurofibromatose do tipo 1 (Capítulo 389), mas a maior parte não apresenta. O diagnóstico é claramente estabelecido por meio da RM contrastada (gadolínio) da coluna vertebral. O tratamento é cirúrgico, e a remoção completa resulta na cura.

## Metástases

As metástases nas leptomeninges espinais podem se manifestar como uma lesão extramedular intradural. Um único nódulo tumoral grande pode causar sintomas e sinais focais referíveis a esse nível da medula espinal, mas na maior parte dos pacientes, estão envolvidos múltiplos níveis do neuroeixo, causando sintomas e sinais neurológicos multifocais. Dor radicular cervical e lombossacral, bem como perda sensorial e motora, ocorre em mais da metade dos pacientes. O diagnóstico é estabelecido por RM contrastada (gadolínio), que revela nódulos multifocais ou, algumas vezes, uma camada de células que reveste a medula espinal ou as raízes nervosas (Figura 180.9). Se o exame de imagem for negativo, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo achado de células tumorais no líquido cerebrospinal. O manejo é complexo e, com frequência, exige radioterapia nos locais sintomáticos da doença, quimioterapia intratecal, mais bem administrada por meio de uma cânula intraventricular (dispositivo de Ommaya), e ocasionalmente quimioterapia sistêmica. A radioterapia pode melhorar os sintomas neurológicos, sobretudo a dor, mas a doença com frequência apresenta uma evolução progressiva incessante, resultando em morte em 3 a 6 meses, apesar da terapia agressiva. Em razão da natureza difusa da doença, a cirurgia não é uma opção.

## Tumores intramedulares

Os tumores da medula espinal intramedulares são semelhantes às neoplasias com origem no parênquima cerebral. Os tumores da medula espinal mais comuns são os ependimomas e os astrocitomas; também são observados hemangioblastomas (em particular associados à doença de von Hippel-Lindau; Capítulo 389), lipomas e, raramente, metástases intramedulares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Todos os tumores intramedulares têm apresentação clínica semelhante, e a dor é um sintoma inicial comum. Os sinais da disfunção da medula espinal ocorrem subsequentemente e refletem a localização da lesão. Além disso, alguns tumores intramedulares são acompanhados por uma siringe (Capítulo 389), que pode contribuir para os sintomas. Os sinais clássicos de lesões da medula espinal intramedulares, como perda sensorial dissociada, separação sacral e distúrbios esfincterianos precoces, não são suficientemente confiáveis para diferenciar as lesões intramedulares daquelas extramedulares com base nos achados clínicos. O diagnóstico é estabelecido por imagens ponderadas em T2 de RM contrastada (gadolínio) (Figura 180.11).

**FIGURA 180.11** **Astrocitoma da medula espinal.** Imagem em T2 de ressonância magnética sagital, demonstrando um astrocitoma de grau baixo intramedular cervical inferior; não é observado realce.

## TRATAMENTO

A cirurgia é a primeira intervenção terapêutica, tanto para obter um diagnóstico definitivo, quanto para a ressecção da lesão.[19] A ressecção completa dos tumores da medula espinal é possível, sobretudo no caso dos ependimomas e hemangioblastomas. Entretanto, tumores da medula espinal são raros, e somente neurocirurgiões especializados na remoção deste tipo de lesão devem realizar o procedimento. Os gliomas de grau alto e os ependimomas residuais devem ser submetidos a radioterapia pós-operatória. Os astrocitomas de grau baixo da medula espinal podem ser irradiados quando o paciente desenvolve comprometimento neurológico sintomático, mas o tratamento pré-sintomático não previne o desenvolvimento do comprometimento, nem necessariamente retarda o mesmo. As metástases intramedulares não exigem cirurgia, tendo em vista que o diagnóstico é habitualmente simples; a radioterapia proporciona um benefício limitado porque estes pacientes tipicamente apresentam outras metástases no SNC.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:97-102.

A2. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015;122:4-23.

A3. Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:997-1003.

A4. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide

alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:2306-2316.

A5. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017;390:1645-1653.

A6. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1027-1037.

A7. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2535-2543.

A8. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:709-722.

A9b. McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, et al. Treatment options for recurrent glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013579.

A9. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:699-708.

A10. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1954-1963.

A11. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med*. 2016;374:1344-1355.

A12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013;31:337-343.

A12b. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2019;20:216-228.

A13. Korfel A, Thiel E, Martus P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2015;84:1242-1248.

A14. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1040-1048.

A15. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1049-1060.

A16. Moussazadeh N, Lis E, Katsoulakis E, et al. Five-year outcomes of high-dose single-fraction spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:361-367.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-820.
2. Röösli M, Lagorio S, Schoemaker MJ, et al. Brain and salivary gland tumors and mobile phone use: evaluating the evidence from various epidemiological study designs. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:221-236.
3. Zach L, Guez D, Last D, et al. Delayed contrast extravasation MRI: a new paradigm in neuro-oncology. *Neuro Oncol*. 2015;17:457-465.
4. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood*. 2015;126: 494-499.

5. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018;14:2161-2177.
6. Jordan JT, Plotkin SR. Benign intracranial tumors. *Neurol Clin*. 2018;36:501-516.
7. Euskirchen P, Peyre M. Management of meningioma. *Presse Med*. 2018;47:e245-e252.
8. Lees KA, Tombers NM, Link MJ, et al. Natural history of sporadic vestibular schwannoma: a volumetric study of tumor growth. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159:535-542.
8b. Carlson ML, Link MJ. Vestibular schwannomas. *N Engl J Med.* 2021;384:1335-1348.
9. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2018;392: 432-446.
10. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372:2481-2498.
10b. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:170-186.
11. Donovan LE, Lassman AB. Chemotherapy treatment and trials in low-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30:103-109.
12. Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog-subgroup medulloblastoma: results from phase II pediatric brain tumor consortium studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol*. 2015;33:2646-2654.
13. Cai Q, Fang Y, Young KH. Primary central nervous system lymphoma: molecular pathogenesis and advances in treatment. *Transl Oncol*. 2019;12:523-538.

14. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MVP followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125:1403-1410.

14b. Chang SM, Messersmith H, Vogelbaum MA. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: ASCO/SNO joint endorsement summary of College of Neurologic Surgeons guidelines. *J Oncol Pract*. 2019;15:395-397.

14c. Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D, et al. A Dutch phase III randomized multicenter trial: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiotherapy for 4-10 brain metastases. *Neurooncol Adv.* 2021;3:vdab021.

15. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5:1-26.

16. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018;379:722-730.

17. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol*. 2019;37:61-71.

18. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. 2017;18:e720-e730.

19. Juthani RG, Bilsky MH, Vogelbaum MA. Current management and treatment modalities for intramedullary spinal cord tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16:1-7.

**Mulher de 78 anos é trazida até o hospital por seus familiares, que estão se queixando que ela perdeu o interesse nas suas atividades habituais e aparenta estar deprimida durante os últimos 4 a 6 meses. Ela iniciou a administração de antidepressivos, de acordo com seu internista, há 3 meses, sem qualquer resposta. Eles também observaram que a sua deambulação deteriorou no último mês, e na última semana ela desenvolveu incontinência. Ao exame, você observa que ela está indiferente e apresenta um efeito de monotonia e sinais de liberação frontal bilateral. Ela apresenta dificuldade quando caminha, e seu equilíbrio é inadequado. Você solicita uma ressonância magnética (RM), que revela um grande tumor bifrontal com realce difuso, que está comprimindo os lobos frontais, sem muito edema adjacente; a cauda dural está evidente. O tipo de tumor provavelmente é:**

- A. Glioblastoma.
- B. Meningioma.
- C. Metástase.
- D. Linfoma do sistema nervoso central (SNC) primário.
- E. Oligodendroglioma anaplásico.

Concluir questão

**Um homem de 56 anos com câncer de pulmão procura o pronto-socorro com queixa de dor na parte superior das costas progressiva, que ocasionalmente se irradia ao redor do tórax. A dor piora com a tosse ou a manobra de Valsava. Ele não apresenta manifestações sensoriais ou motoras. O exame físico não detecta déficits neurológicos. A próxima etapa na a avaliação da dor desse paciente é:**

- A. Radiografia de coluna.
- B. Radiografia torácica.
- C. CIntilografia óssea.
- D. Tratamento com medicamentos para a dor e observação.
- E. RM da coluna vertebral.

Concluir questão

**Um homem de 72 anos apresenta história pregressa de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial com anticoagulação e câncer de células renais metastático. Ele estava em casa quando apresentou tremor na mão esquerda de início súbito, que progrediu**

**até envolver todo o seu braço e o lado esquerdo da sua face. O tremor cessou após 45 segundos, e ele apresentou fraqueza leve no braço e na mão esquerdos, que desapareceu por completo em 12 horas. Ele procurou o pronto-socorro local e uma RM revelou massa realçada, de 1 × 0,8 cm, no lobo frontal direito com edema circundante, consistente com metástase. Qual é a melhor abordagem terapêutica para esse homem com função renal inadequada e cardiopatia grave?**

- A. Somente tratamento de suporte.
- B. Ressecção cirúrgica.
- C. Radioterapia de todo o cérebro.
- D. Radiocirurgia estereotáxica.
- E. Alteração na quimioterapia.

Concluir questão

**Mulher destra de 67 anos se queixa de diversos episódios, durante os últimos 2 meses, de início abrupto de incapacidade para falar. Ela sabe o que quer dizer, mas não consegue articular as palavras. Estes episódios duram aproximadamente 1 min e, em seguida, desaparecem e ela parece estar normal. Além disso, nas últimas 2 a 3 semanas, ela observou dificuldade progressiva para**

**encontrar as palavras e ocasional substituição das palavras, bem como cefaleia muito leve nos últimos dias. A RM revela massa realçada por contraste no lobo temporal esquerdo. É feita ressecção cirúrgica, e o exame histopatológico revela um glioblastoma. As próximas etapas no seu tratamento são:**

- A. Radioterapia com temozolomida concomitante e adjuvante.
- B. Radioterapia isoladamente.
- C. Temozolomida isoladamente.
- D. Nenhum tratamento adicional após a ressecção.
- E. Radioterapia, temozolomida e bevacizumabe.

Concluir questão

# 181 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

JULIE E. BAUMAN

## DEFINIÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço tem origem nos revestimentos mucosos do sistema aerodigestório superior, nas cavidades sinonasais da face, nas glândulas salivares maiores ou menores, ou nas estruturas da base do crânio, incluindo os nervos cranianos. A histologia dominante, o carcinoma de células escamosas (espinocelular), compreende mais de 95% dos cânceres da cavidade oral, faringe, laringe e dos seios paranasais (Figura 181.1). Em virtude da área de superfície cutânea exposta ao sol do couro cabeludo e da face, os cânceres de pele não melanoma, em particular o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma de células escamosas (CCE), também são frequentes em cabeça e pescoço. Outras neoplasias menos comuns que ocorrem nas estruturas anatômicas de cabeça e pescoço incluem o melanoma cutâneo ou mucoso, bem como o sarcoma, que são tratados de acordo com os princípios para estas malignidades mesodérmicas (Capítulos 192 e 193, respectivamente).

### Cavidade oral

As margens da cavidade oral se estendem superiormente a partir da pele-borda vermelha do lábio superior até a junção dos palatos mole e duro; inferiormente, a partir da pele-borda vermelha do lábio inferior até as papilas circunvaladas; e lateralmente até os pilares amigdalianos (tonsilares) anteriores. As estruturas da cavidade oral incluem o lábio mucoso, a mucosa bucal, as cristas alveolares superiores e inferiores, o trígono retromolar, o assoalho da boca, o palato duro e a língua oral ou móvel. O estadiamento moderno para os tumores da cavidade oral incorpora a profundidade da invasão, as dimensões do tumor e a invasão das estruturas adjacentes.

### Nasofaringe

As margens da nasofaringe têm início anteriormente no cóano posterior, e se estendem ao longo das paredes superior, posterior e lateral até um plano teórico entre a borda livre do palato mole e a parede faríngea posterior. As estruturas da nasofaringe incluem a fossa de Rosenmüller, a superfície superior do palato mole, e os revestimentos mucosos da tuba auditiva (trompa de Eustáquio) e os óstios dos cóanos. O fator de risco dominante para o carcinoma nasofaríngeo é a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), endêmico das populações do Sudeste Asiático, do norte da África e indígenas circumpolares. Em virtude da biologia distinta, dos padrões de disseminação e da história natural, o carcinoma nasofaríngeo apresenta o seu próprio sistema de estadiamento TNM.

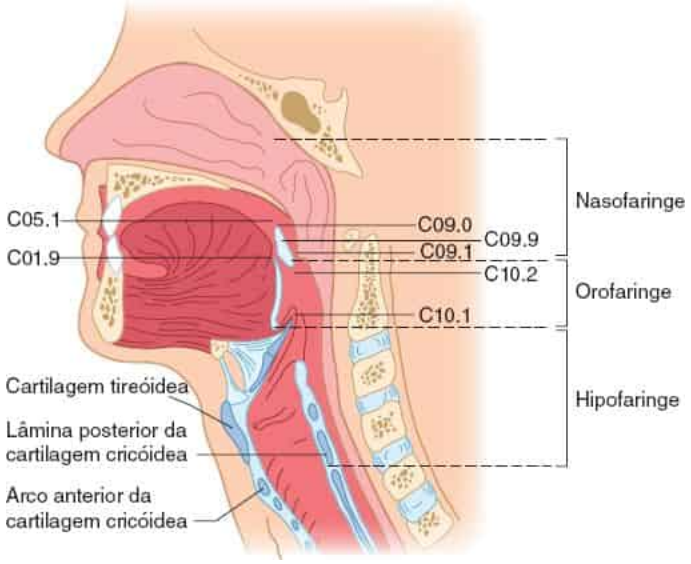


**FIGURA 181.1 Mais de 95% dos cânceres de cabeça e pescoço têm origem nas superfícies mucosas do sistema aerodigestório superior.** Os locais anatômicos específicos estão associados a etiologias singulares, incluindo fatores de risco ambientais e virais, sistemas de estadiamento modernos e paradigmas do tratamento. Portanto, o médico precisa conhecer os cinco locais anatômicos principais. C05.1 = Neoplasia maligna do palato mole; C01.9 = Neoplasia maligna da base da língua; C09.0 = neoplasia maligna da amígdala; C09.1 = Neoplasia maligna do pilar amigdaliano (anterior) (posterior); C09.9 = Neoplasia maligna da amígdala, não especificada; C10.2 = Neoplasia maligna da parede lateral da orofaringe; C10.1 = Neoplasia maligna da face anterior da epiglote (CID-10).

## Orofaringe

As margens da orofaringe se estendem a partir do plano da superfície superior do palato mole até a superfície superior da valécula, ou do osso hioide. As estruturas da orofaringe incluem a base da língua (a amígdala ou tonsila lingual), as amígdalas (tonsilas) palatinas, o sulco glossotonsilar, a superfície inferior do palato mole e a úvula, os pilares amigdalianos (tonsilares) anteriores e posteriores e a continuidade das paredes faríngeas lateral e posterior. O carcinoma orofaríngeo está associado à carcinogênese ambiental e viral. O CCE orofaríngeo relacionado ao papilomavírus humano (HPV) em grande parte tem a sua origem no rico tecido linforreticular das amígdalas (tonsilas) linguais e palatinas. Em virtude da biologia distinta e do prognóstico superior, em 2017 o CCE orofaríngeo relacionado ao HPV foi diferenciado do CCE orofaríngeo HPV-negativo por meio de um sistema de estadiamento TNM em separado. O CCE orofaríngeo HPV-negativo continua a ser agrupado com os cânceres de hipofaringe, em virtude da etiologia comum da carcinogênese ambiental, da anatomia contígua e do prognóstico semelhantemente desfavorável.

## Hipofaringe

As margens da hipofaringe se estendem a partir do plano da borda superior da valécula até o plano da borda inferior da cartilagem cricóidea. As estruturas da hipofaringe incluem os seios piriformes, as paredes hipofaríngeas lateral e posterior e a região pós-cricoide. Para fins de estadiamento, os cânceres de hipofaringe são agrupados com o CCE orofaríngeo HPV-negativo, em que o estadiamento tumoral incorpora tanto as dimensões quanto a invasão das estruturas adjacentes.

## Laringe

As margens da laringe incluem anteriormente a superfície anterior da epiglote, a tireoide e o arco anterior da cartilagem cricóidea; posterolateralmente, as pregas ariepiglóticas e as aritenoides; superolateralmente, a ponta e as bordas laterais da epiglote; inferiormente, o plano da borda inferior da cartilagem cricóidea. As estruturas da

laringe incluem a epiglote e as pregas (cordas) vocais falsas (laringe supraglótica), as cordas vocais verdadeiras (glote), e a subglote. O estadiamento do câncer de laringe inclui unicamente a mobilidade das cordas vocais, em que a fixação das pregas (cordas) vocais constitui um tumor T3, independentemente do tamanho.

## Glândulas salivares

As glândulas salivares de cabeça e pescoço são compreendidas pelas glândulas salivares maiores, que incluem as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, bem como as glândulas salivares menores, que se encontram dispersas por todo o revestimento dos seios paranasais, da cavidade oral, da faringe e da laringe. Aproximadamente 6 a 8% dos cânceres de cabeça e pescoço têm origem nas glândulas salivares. Muito embora a função biológica unificada das glândulas salivares seja a produção e a secreção de saliva, os tumores das glândulas salivares são diversos em termos de histologia, genética e prognóstico. A e-Tabela 181.1 apresenta as principais classes de tumores de glândulas salivares epiteliais malignos e benignos, de acordo com a classificação histológica da Organização Mundial da Saúde (OMS). As três histologias mais comuns são carcinoma mucoepidermoide, carcinoma cístico adenoide e carcinoma ductal salivar, com apresentação de novo ou origem a partir de um adenoma pleomórfico preexistente.[1]

**e-Tabela 181.1** Sistema de estadiamento para o CCE de cabeça e pescoço.

| TUMOR | LARINGE | LÁBIO E CAVIDADE ORAL | HIPOFARINGE | OROFARINGE (p16–) | OROFARINGE (p16+) |
|---|---|---|---|---|---|
| T0 | NA | NA | NA | NA | Nenhum tumor primário identificado |
| TX | O tumor primário não pode ser avaliado | O tumor primário não pode ser avaliado | O tumor primário não pode ser avaliado | O tumor primário não pode ser avaliado | O tumor primário não pode ser avaliado |
| Tis | Carcinoma *in situ* | Carcinoma *in situ* | Carcinoma *in situ* | Carcinoma *in situ* | Carcinoma *in situ* |
| T1 | *Supraglote:* Tumor limitado a um sublocal da supraglote com mobilidade normal das cordas vocais<br>*Subglote*: Tumor limitado à subglote<br>*Glote:* Tumor limitado à(s) corda(s) vocal(is) (pode envolver a comissura anterior ou posterior) com mobilidade normal | Tumor ≤ 2 cm, ≤ 5 mm de profundidade da invasão (PDI)<br>Observação: PDI é a profundidade da invasão e não a espessura do tumor | Tumor limitado a um sublocal da hipofaringe e/ou ≤ 2 cm | Tumor ≤ 2 cm | Tumor ≤ 2 cm |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| T1a | *Glote:* Tumor limitado a uma prega vocal (corda vocal) | | | | |
| T1b | *Glote:* O tumor envolve ambas as cordas vocais | | | | |
| T2 | *Supraglote*: O tumor invade a mucosa de mais de um sublocal adjacente da supraglote ou glote ou região fora da supraglote (p. ex., mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme), sem fixação da laringe<br>*Subglote:* O tumor se estende até a(s) corda(s) vocal(is) com mobilidade normal ou comprometida<br>*Glote*: O tumor se estende até a supraglote e/ou subglote, e/ou com comprometimento da mobilidade das cordas vocais | Tumor ≤ 2 cm, PDI > 5 mm e ≤ 10 mm *ou* tumor > 2 cm mas ≤ 4 cm, e PDI ≤ 10 mm | O tumor invade mais de um sublocal da hipofaringe ou um local adjacente, ou > 2 cm mas ≤ 4 cm, sem fixação da hemilaringe | Tumor > 2 cm mas ≤ 4 cm | Tumor > 2 cm mas ≤ 4 cm |
| T3 | *Supraglote:* Tumor limitado à laringe, com fixação das cordas vocais e/ou invade qualquer das seguintes estruturas: área pós-cricoide, espaço pré-epiglótico, espaço | Tumor > 4 cm *ou* qualquer tumor com PDI > 10 mm | Tumor > 4 cm na maior dimensão ou com fixação da hemilaringe ou extensão no esôfago | Tumor > 4 cm ou extensão até a superfície lingual da epiglote | Tumor > 4 cm extensão at superfície lingual da epiglote |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | paraglótico e/ou córtex interior da tireoide<br>*Subglote*: Tumor limitado à laringe, com fixação das cordas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou córtex interno da tireoide<br>*Glote:* Tumor limitado à laringe com fixação das cordas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou do córtex interno da tireoide | | | | |
| T4 | Moderadamente avançado ou muito avançado | Doença local moderadamente avançada ou muito avançada | Doença local moderadamente avançada ou muito avançada | Doença local moderadamente avançada ou muito avançada | Doença local moderadam avançada<br>O tumor invad laringe, o músculo extrínseco d língua, o músculo pterigoide medial, o pa duro, ou a mandíbula e além<br>Observação: A extensão mucosa até superfície lingual da epiglote a p dos tumores primários da base da líng e da valécu não constitu invasão da laringe |

| | | | |
|---|---|---|---|
| T4a | *Supraglote*: Doença local moderadamente avançada. O tumor invade o córtex externo da tireoide e/ou invade os tecidos além da laringe (p. ex., traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hióideos, tireoide ou esôfago).<br>*Subglote*: Doença local moderadamente avançada. O tumor invade a cartilagem cricóidea ou a cartilagem tireóidea e/ou invade os tecidos além da laringe (p. ex., traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo os músculos extrínsecos profundos da língua, músculos infra-hióideos, tireoide ou esôfago).<br>*Glote*: Doença local moderadamente avançada. O tumor invade o córtex exterior da tireoide e/ou | *Lábio:* O tumor invade por meio do osso cortical ou envolve o nervo alveolar inferior, o assoalho da boca ou a pele da face (ou seja, queixo ou nariz)<br>*Cavidade oral*: O tumor invade somente as estruturas adjacentes (p. ex., por meio do osso cortical da mandíbula ou maxila, ou envolve o seio maxilar ou a pele da face)<br>Observação: A erosão superficial do osso/alvéolo dentário (isoladamente) por um tumor primário gengival, que não é suficiente para a classificação de um tumor como T4 | O tumor invade a cartilagem tireóidea/cartilagem cricóidea, o osso hioide, a tireoide, ou tecidos moles do compartimento central<br>Observação: Os tecidos moles do compartimento central incluem os músculos infra-hióideos pré-laríngeos e o tecido adiposo subcutâneo |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | invade os tecidos além da laringe (p. ex., traqueia, cartilagem cricóidea, tecidos moles do pescoço, incluindo os músculos extrínsecos profundos da língua, músculos infra-hióideos, tireoide ou esôfago). | | | |
| T4b | O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais | O tumor invade o espaço mastigador, as placas pterigoides ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna | O tumor invade a fáscia pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou envolve as estruturas mediastinais | O tumor invade o músculo pterigoide lateral, as lâminas pterigóideas, a nasofaringe lateral ou a base do crânio ou envolve a artéria carótida |

| OROFARINGE (p16+) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| M0* | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 |
| N0 | I | I | I | II | III |
| N1 | I | I | I | II | III |
| N2 | II | II | II | II | III |
| N3 | III | III | III | III | III |

*Quando M1, o grupo do estágio é IV para qualquer N e T.

| LARINGE, LÁBIO E CAVIDADE ORAL, HIPOFARINGE, OROFARINGE (p16–) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| M0* | T1 | T2 | T3 | T4a | T4b |
| N0 | I | II | III | IVA | IVB |
| N1 | III | III | III | IVA | IVB |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| N2 | IVA | IVA | IVA | IVA | IVB |
| N3 | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |

*Quando M1, o grupo de estágio é IVC para qualquer N e T.

Fonte: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer and Springer: 2017.

## EPIDEMIOLOGIA

### Fatores de risco

Muitos CCE orais são precedidos por lesões denominadas *distúrbios potencialmente malignos* (DPMs), conforme definição da OMS. Os DPMs geneticamente adquiridos incluem a *leucoplaquia* (placas brancas mucosas ou placas que não podem ser removidas) e a *eritroplaquia*. Os distúrbios induzidos pelo tabaco incluem a *fibrose submucosa oral* e a *queratose palatina* associada ao tabagismo reverso (posicionamento da ponta queimada da folha do tabaco enrolado na boca). Os DPMs imunomediados incluem o *líquen plano oral* e o *lúpus discoide*. Os DPMs geneticamente hereditários são a *disqueratose congênita* e a *epidermólise bolhosa*.[2]

### *Carcinógenos ambientais*

O câncer de cabeça e pescoço é o sexto mais comum em todo o planeta. Entre os quase 700.000 casos-índice de CCE de cabeça e pescoço estimados em 2017, a maioria substancial foi causada por carcinogênese ambiental. Os fatores de risco ambientais podem ser proximais, em que o comportamento individual modificável causa exposição carcinogênica direta a tabaco, álcool etílico ou noz-de-areca.[3] Dependendo da região do mundo, aproximadamente metade do risco atribuível ao câncer de cabeça e pescoço é explicada por fatores de risco ambientais proximais. Os fatores de risco ambientais distais também impõem um ônus substancial nos países em desenvolvimento, nos quais exposições inevitáveis a tabagismo secundário, poluição industrial, pestilência ou guerras estão associadas a nível socioeconômico baixo. Os padrões de incidência do câncer de cabeça e pescoço causado pela carcinogênese ambiental variam em relação aos padrões de exposição. Nas populações dos EUA e da China, por exemplo, a incidência do CCE de cabeça e pescoço ambiental está declinando em paralelo à diminuição do tabagismo em geral. O risco de CCE de cabeça e pescoço ambiental aumenta com a idade,[3b] com uma idade mediana ao diagnóstico de 66 anos.[4]

### *Papilomavírus humano*

Evidências clínicas, moleculares e epidemiológicas convergentes confirmam atualmente que a infecção oral persistente pelo papilomavírus humano (HPV) de risco alto é uma causa necessária do aumento epidêmico da incidência de CCE orofaríngeo.[5] O HPV, um membro da família Papillomaviridae, é um vírus com DNA circular com filamento duplo epiteliotrópico, com mais de 170 genótipos distintos (ver Capítulo 349). Os membros do gênero alfa infectam a mucosa e genótipos anogenitais de alto risco, incluindo HPV 16 e 18, são a causa estabelecida do câncer cervical. O genótipo 16 do HPV também apresenta predileção pela mucosa linfoide rica da orofaringe, e compreende mais de 95% do DNA isolado de amostras de carcinoma de células escamosas orofaríngeo. Nos EUA, a proporção de casos de carcinoma de células escamosas orofaríngeo infectados pelo HPV tem aumentado substancialmente. Taxas de infecção pelo HPV no carcinoma de células escamosas orofaríngeo semelhantes também têm sido observadas na Europa Ocidental, na Austrália, na China e no Japão, ainda que existam grandes variações regionais, raciais e étnicas, conforme demonstrado pelas taxas inferiores na Europa Central, na América Latina e em negros nos EUA. A incidência de carcinoma de células escamosas orofaríngeo associado ao HPV nos EUA superou aquela do câncer cervical em 2016. As pessoas diagnosticadas com carcinoma de células escamosas orofaríngeo associado ao HPV apresentam idade mediana mais baixa ao diagnóstico, de 58 anos, do que aquelas com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço ambiental.

### *Sexo*

Os homens demonstram um risco significativamente mais alto do que as mulheres para ambos os carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço não relacionado ao HPV e relacionado ao HPV. A proporção de homens e mulheres para o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço não relacionado ao HPV é paralela à

prevalência específica do sexo para o consumo de tabaco, álcool ou noz-de-areca na captação geográfica. Por exemplo, a taxa de incidência ajustada para a idade de câncer de cavidade oral entre homens varia de 1 a 16 por população de 100.000, em comparação a 0 a 10 por 100.000 entre as mulheres. É importante observar que, apesar de uma prevalência semelhante de infecção pelo HPV anogenital entre homens e mulheres adultos, os homens apresentam taxas significativamente mais altas de infecção pelo HPV oral. Em um estudo com base em população transversal nos EUA, 1,6% dos homens *versus* 0,3% das mulheres eram portadores do HPV 16 oral. A disparidade na infecção oral pelo HPV é refletida na taxa de incidência de carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV, em que a proporção de homens:mulheres varia de 2,7 a 5,7.[6] As explicações biológicas plausíveis para esta disparidade são duas: (1) as infecções orais pelo HPV são depuradas mais lentamente pelos homens; (2) a relação entre a dose e a resposta linear entre a quantidade vitalícia de parceiros sexuais e a prevalência de infecção oral pelo HPV existe unicamente entre os homens, sugerindo que os homens desenvolvem anticorpos anti-HPV protetores quando expostos ao HPV anogenital com menos frequência do que as mulheres.[7]

### *Exposições ocupacionais*

A International Agency for Research on Cancer classificou múltiplas exposições ocupacionais, incluindo solventes, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e metais pesados, como carcinógenos humanos do grupo 1 comprovados. Ainda que as evidências sejam incompletas, a relação de diversos carcinógenos químicos do grupo 1 com o risco de câncer de cabeça e pescoço tem sido investigada em estudos de controle de casos com base em população. Os dados mais fortes apontam para as seguintes possíveis relações: formaldeído e câncer de nasofaringe; PAHs e câncer de laringe; solventes clorados e todos os locais anatômicos de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; poeira de madeira e câncer sinonasal.

### *Fatores alimentares*

A redução do risco de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço tem sido associada a dietas ricas em frutas e vegetais, em particular do gênero *Brassica* de vegetais crucíferos. Os crucíferos são ricos em isotiocianatos, substâncias fitoquímicas que possivelmente induzem enzimas citoprotetoras, que podem mitigar o impacto dos carcinógenos ambientais, incluindo benzeno, PAHs e aldeídos mutagênicos encontrados na fumaça do tabaco e na poluição do ar. As pessoas com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço ambiental incidente apresentam níveis séricos mais baixos de diversos micronutrientes, incluindo vitamina A e betacaroteno, que podem ser substitutos para a baixa ingestão de frutas e vegetais.

### *Radiação ionizante*

A radiação ionizante foi reconhecida pela primeira vez como fator de risco para tumores de glândulas salivares benignos e malignos durante o estudo de coorte a longo prazo de sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, no Japão. O aumento das chances de tumores de glândulas salivares também é observado em pessoas submetidas à radioterapia (RT) durante a infância, com evidências de uma relação dose-resposta. Ao contrário do CCE de cabeça e pescoço, os tumores das glândulas salivares não estão associados à exposição ao tabaco, com a única exceção do tumor de Warthin benigno.

### *Vírus da imunodeficiência humana*

A incidência padronizada para a idade do CCE de cabeça e pescoço relacionado ao HPV e HPV-negativo é três vezes mais alta nos indivíduos infectados pelo HPV do que na população norte-americana em geral. Embora o excesso nos cânceres relacionados ao tabagismo esteja diminuindo nesta população, provavelmente em virtude do declínio no tabagismo, o excesso de CCE de cabeça e pescoço relacionado ao HPV está aumentando.[8] Contrariamente ao câncer cervical, o CCE orofaríngeo relacionado ao HPV não é considerado um câncer definidor de AIDS. Não obstante, a prevalência de infecção oral pelo HPV em jovens infectados pelo HIV está inversamente relacionada à contagem de linfócitos T CD4+, sugerindo que a imunossupressão induzida pelo HIV e a falha associada em controlar o HPV oncogênico sejam fatores de contribuição importantes para a elevação das taxas de incidência. Felizmente, a infecção pelo HIV não aumenta o risco de morte em virtude de CCE orofaríngeo relacionado ao HPV, e os referidos pacientes apresentam um prognóstico favorável após o tratamento com intenção curativa.[9]

## BIOPATOLOGIA

### Carcinogênese ambiental

A transformação das células epiteliais orais pelos carcinógenos ambientais é baseada no princípio da carcinogênese em múltiplas etapas, em que o acúmulo de lesão estrutural e funcional do DNA direciona a evolução clonal gradual. A perda da heterozigose, também conhecida como desequilíbrio alélico, tem sido quantificada ao longo do espectro histopatológico de hiperplasia, displasia, e carcinoma *in situ* para modelar a transformação maligna. Essencialmente, o CCE de cabeça e pescoço ambientalmente induzido é caracterizado pela perda da função dos genes supressores tumoraise genes que influenciam a sinalização NOTCH.[9b] Um evento molecular precoce central é a perda da heterozigose em 9p21, em que o gene *CDKN2A* codifica o p16, um supressor tumoral que regula o ciclo celular na travessia da fase G1 para a fase S. A mutação de *TP53* é um evento molecular posterior. O supressor tumoral p53 é considerado o guardião do genoma, porque aciona a parada do ciclo celular e a apoptose ao detectar a lesão do DNA. As mutações de *CDKN2A* e *TP53* são as alterações genéticas mais comuns no CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo, observadas em 57% e 84%, respectivamente. Além disso, a expressão de p16 é perdida em virtude do silenciamento epigenético em 30%, levando à classificação histológica do CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo como "p16-negativo". *PIK3CA*, que codifica a subunidade alfa do fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K), é o oncogene mais comumente mutado no CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo, ocorrendo em 34%.[10] A ativação não genômica dos oncogenes do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e da ciclo-oxigenase-2 (COX2), ambos induzidos pelo tabagismo, também aumenta durante a transformação epitelial oral. A ativação aberrante de PI3K, EGFR e COX2 contribui para a proliferação celular descontrolada, ao mesmo tempo que subverte uma resposta apoptótica apropriada à lesão do DNA.

### Carcinogênese viral

A infecção pelo vírus Epstein-Barr latente (Capítulo 353) há muito tempo tem sido reconhecida como um fator causal para o carcinoma nasofaríngeo. A infecção oral pelo HPV 16 (Capítulo 349) é responsável por aproximadamente 75% dos cânceres orofaríngeos nos EUA e é a causa da epidemia de carcinoma de células escamosas orofaríngeo em andamento, que ocorre predominantemente nos homens em todos os continentes habitados.

A infecção oral por HPV 16 é, agora, comprovadamente uma causa necessária da epidemia contínua de CCE de orofaringe que ocorre predominantemente em homens em todos os continentes habitantes. A infecção oral pelo HPV é transmitida sexualmente, e é consistentemente associada ao comportamento sexual oral, incluindo as exposições oro-oral, orogenital e oroanal. A prevalência da infecção oral por HPV oncogênico apresenta dois picos distintos nos homens: entre os 25 e os 30 anos e entre os 55 e os 60 anos, enquanto a idade mediana ao diagnóstico do CCE orofaríngeo relacionado ao HPV é de 63 anos. Portanto, o período de latência estimado entre a infecção oral pelo HPV inicial e o desenvolvimento do CCE orofaríngeo é de aproximadamente 10 a 30 anos.

Os genótipos alfa-HPV infectam os queratinócitos basais do epitélio mucoso estratificado. O ciclo de vida viral depende estritamente do programa de diferenciação celular do queratinócito, e a expressão do oncogene viral é coordenada com a divisão e a estratificação celular. Em particular, os genes iniciais, E6 e E7, são transcritos nas camadas celulares basal e parabasal. As oncoproteínas E6 e E7 degradam dois supressores tumorais críticos, p53 e retinoblastoma, respectivamente. O retinoblastoma é uma proteína nuclear que atua como o principal ponto de controle (*checkpoint*) de G1 na regulação do ciclo celular. A perda funcional do retinoblastoma e de p53 possibilita a proliferação celular descontrolada. Na medida em que os queratinócitos estratificam para o epitélio espinhoso, ocorre a expressão dos genes virais tardios, incluindo as proteínas de capsídio L1 e L2. Finalmente, os vírions progenitores são encapsulados e liberados dos queratinócitos anucleares cornificados. Em malignidade transformada pelo HPV, a expressão do gene viral tardia é perdida e o vírus falha em completar o seu ciclo de vida. Entretanto, as oncoproteínas E6 e E7 são preservadas e necessárias para a manutenção do fenótipo transformado.

O espectro mutacional do CCE orofaríngeo relacionado ao HPV é distinto daquele da doença HPV-negativa.[11] Muito embora a disfunção de p53 aparente ser uma exigência universal para a transformação epitelial escamosa, no carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV isto é funcionalmente realizado por meio da degradação da proteína p53 pela oncoproteína E6. Portanto, nas células infectadas pelo HPV, existe pouca vantagem seletiva para as mutações *TP53*, que raramente são identificadas nesta condição. De modo semelhante,

não são observadas alterações genômicas em *CDKN2A.* De fato, como uma consequência da inibição por *feedback* negativo, ocorre suprarregulação de p16 na medida em que E7 degrada o retinoblastoma, resultando na classificação histopatológica do CCE orofaríngeo HPV-positivo como "p16-positivo". A coloração imuno-histoquímica (IHC) nuclear e citoplasmática difusa para p16 é um substituto aceito para o HPV no CCE orofaríngeo. A alteração genômica mais comum no CCE orofaríngeo relacionado ao HPV é a mutação ou amplificação do oncogene *PIK3CA*, encontrado em 56%. A seleção das alterações de ganho de função em *PIK3CA* resulta na sinalização da via de PI3K hiperativa, e o fenótipo pró-proliferativo e antiapoptótico associado pode reforçar inicialmente o ciclo de vida viral.

### *Imunologia*

Seja causado por carcinógenos ambientais ou oncogenes do HPV, o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço demonstra um perfil imune acentuadamente supressor.[12] Ainda que existam antígenos tumorais imunogênicos no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, conforme confirmado pelos linfócitos T circulantes específicos para as oncoproteínas p53 e E6/E7, o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço escapa ao reconhecimento por meio da perda seletiva do antígeno leucocitário humano I, bem como do maquinário de processamento de antígenos. O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço também induz um perfil de citocinas tumoral permissivo, no qual as citocinas imunossupressoras, como TGF-β, interleucina-6 e fator de crescimento endotelial vascular predominam sobre as citocinas imunoestimulantes, como IFN-γ ou interleucina-12. O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço também demonstra defeitos críticos nas células efetoras imunes. Os linfócitos infiltrantes tumorais demonstram baixa expressão dos receptores de linfócitos T coestimulantes, como OX40 e CD137, e alta expressão de receptores coinibitórios, incluindo os pontos de controle imunes do antígeno associado aos linfócitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) e da morte programada 1 (PD-1).

## Cenário genético dos cânceres de glândulas salivares

O sequenciamento de nova geração dos tumores de glândulas salivares produziu observações genéticas importantes, úteis para a classificação diagnóstica, e está orientando o desenvolvimento de terapias com alvos moleculares. O carcinoma mucoepidermoide, o tumor de glândulas salivares maligno mais comum, é caracterizado pela fusão do gene *MECT1-MAML2* em aproximadamente 90% dos casos, que atualmente é considerada uma característica genômica e utilizada para estabelecer o diagnóstico patológico. A maioria dos carcinomas císticos adenoides ancoram um rearranjo genético com o fator de transcrição *NFIB*, incluindo *MYB-NFIB*, que é direcionado pela expressão excessiva do receptor do fator de crescimento insulínico 1 (IGFR1), contra o qual existem diversas substâncias terapêuticas com alvo molecular em desenvolvimento. O carcinoma secretor de glândulas mamárias está associado à fusão do gene *ETV6-NTRK3*; relatos de caso de respostas excepcionais ao alvo molecular NTRK têm sido feitos na condição recidivante/metastática. O carcinoma ductal salivar expressa quase que uniformemente o receptor de androgênio, e têm sido relatados casos de respostas clinicamente significativas ao bloqueio do receptor de androgênio. De outro modo, o carcinoma ductal salivar aparenta apresentar diferentes digitais genéticas, dependendo de sua origem *de novo* ou a partir de um adenoma pleomórfico preexistente. O carcinoma ductal salivar *de novo* com frequência ancora mutações somáticas em *HRAS*, *PIK3CA*, ou ambos, enquanto o carcinoma ductal salivar de um adenoma pleomórfico preexistente é comumente enriquecido para a amplificação de HER2neu e pode responder ao trastuzumabe ou outros inibidores de HER2 clinicamente disponíveis. A existência de múltiplas fusões de genes únicos nos cânceres de glândulas salivares também traz a promessa de imunoterapia contra os neoantígenos peptídicos traduzidos a partir destes locais de fusão.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

## Avaliação de massa em pescoço

Em adultos, particularmente naqueles com mais de 40 anos, a apresentação de massa em pescoço nova requer uma abordagem diagnóstica disciplinada, com alta suspeita de malignidade. A massa, que pode ser massa cística, um linfonodo com aumento de volume ou uma coleção de linfonodos, deve ser considerada um câncer, exceto se comprovado de outro modo, especialmente no contexto da epidemia de carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV em andamento, que mais comumente se apresenta como uma nova massa indolor

em pescoço em homens adultos. As massas supraclaviculares normalmente estão relacionadas aos tumores primários abaixo do nível das clavículas; as massas na parte média do pescoço e cervicais quase sempre derivam de tumores de cabeça e pescoço.

O diagnóstico diferencial é enquadrado por um histórico clínico e social detalhado, incluindo a avaliação em relação ao que segue: tempo de evolução; infecção respiratória superior ou odontológica antecedente ou concomitante; disfagia ou odinofagia; otalgia; rouquidão; hemoptise; sintomas de células B (febre, sudorese noturna profusa ou perda de peso); tabagismo e consumo habitual de álcool; malignidade relacionada a tabagismo anterior; e histórico sexual, que inclui o *status* de HIV. O exame físico deve abranger a cabeça e o pescoço, incluindo a inspeção da cavidade oral e da orofaringe, bem como um exame completo dos linfonodos. Nódulos indolores mais comumente são encontrados na orofaringe (base da língua e tonsilas) e no seio piriforme, mas também podem ocorrer cânceres de glândulas salivares, linfomas, melanomas e cânceres de pele. Sintomas sistêmicos ou doenças nodais bilaterais sugerem um linfoma, enquanto a dor, o calor e o eritema sugerem uma causa infecciosa. Os nódulos intraparotídeos mais comumente são metástases de malignidades de pele. Se o histórico e o exame físico sugerirem linfadenopatia reativa (ver Capítulo 159), é apropriado um ciclo breve de observação ou tratamento com antibiótico ou medicamentos anti-inflamatórios; entretanto, a reavaliação em relação à resolução é crítica. Em todos os casos, massa em pescoço que persista por mais de 3 semanas em um adulto deve motivar o encaminhamento para um otorrinolaringologista para avaliação de malignidade.

## Câncer da cavidade oral

Os fatores de risco proximais para o câncer da cavidade oral incluem tabaco mascado, fumaça de tabaco, noz-de-areca (bétel), álcool e higiene dentária inadequada. Os cânceres da cavidade oral tipicamente se apresentam em um estágio inicial, com a principal queixa de uma ferida, úlcera ou lesão em massa bucal persistente.[13] Em virtude da rica inervação, os cânceres da língua móvel com frequência são dolorosos e interferem funcionalmente com a fase oral da alimentação. A disartria, mas não a rouquidão, também pode estar associada a lesões maiores da cavidade oral.

## Carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV

Os fatores de risco para o carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV incluem quantidade vitalícia de parceiros sexuais e sexo masculino. Ainda que não seja patognomônico, o carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV tipicamente apresenta um pequeno tumor primário T1-2 assintomático e massa em pescoço persistente. Em séries modernas de CCE de metástase desconhecida na porção cervical do pescoço, a maioria é p16-positiva e, se identificado, o tumor primário está localizado na tonsila ou na base da língua. Se um tumor na orofaringe for mais avançado, os pacientes podem apresentar sensação de *globus*, dor na garganta, otalgia, disfagia, odinofagia ou hemoptise.

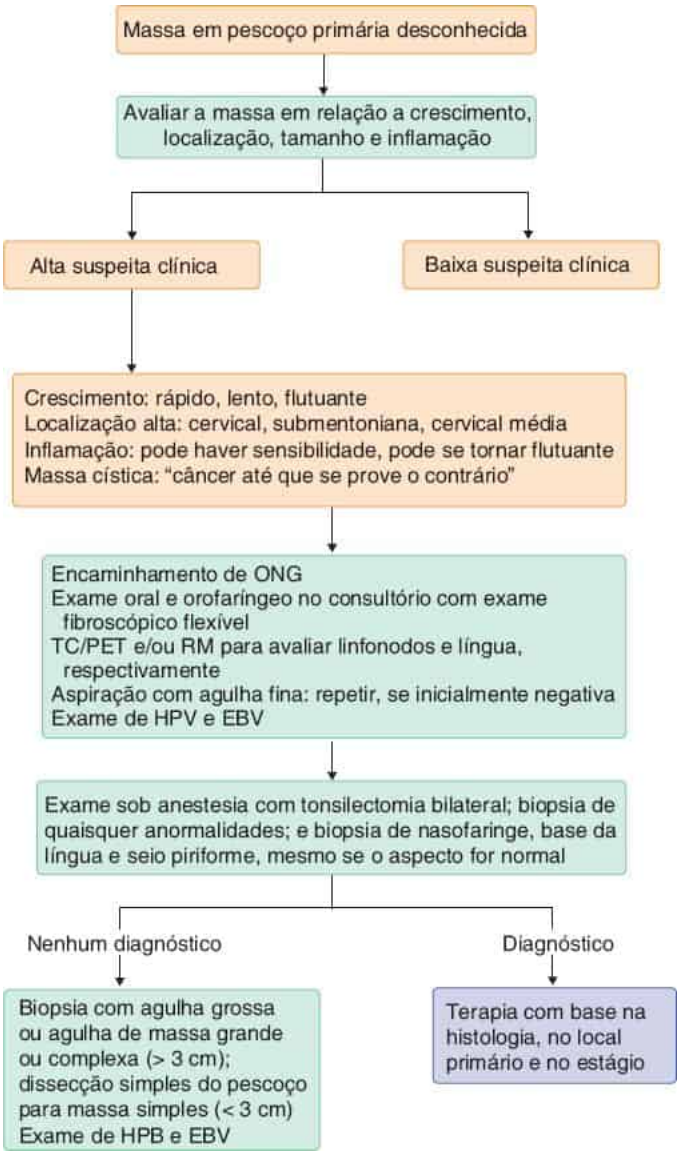


**FIGURA 181.1B** **Avaliação de massa em pescoço primária desconhecida.** TC = tomografia computadorizada; EBV = vírus Epstein-Barr; ONG = ouvido, nariz e garganta; HPV = papilomavírus humano; RM = ressonância magnética; PET = tomografia com emissão de pósitrons. (De Posner MR. Head and neck cancer. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*, 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.)

## Carcinoma de células escamosas orofaríngeo não relacionado ao HPV e câncer de hipofaringe

Os fatores de risco comportamentais para o carcinoma de células escamosas orofaríngeo não relacionado ao HPV e o câncer de hipofaringe incluem o tabagismo e o consumo de álcool. Em virtude da anatomia oculta, os cânceres de orofaringe HPV-negativos e de hipofaringe com frequência se apresentam localmente avançados, com os tumores T3-4 causando dor na garganta, disfagia ou perda de peso.

## Câncer de laringe

Os fatores de risco proximais para o câncer de laringe incluem tabagismo e consumo de álcool, que são particularmente sinérgicos neste local anatômico. Os cânceres de laringe com frequência apresentam doença T1-2 em estágio inicial, em virtude do sintoma de rouquidão. Os tumores mais avançados podem apresentar obstrução de vias respiratórias que requer traqueostomia de emergência.

### Carcinoma nasofaríngeo

Mais de 70% dos casos de carcinoma de nasofaringe ocorrem no Sudeste Asiático, ainda que a sua incidência esteja declinando mundialmente. A massa cervical é o modo de apresentação mais comum, mas os sintomas comumente incluem epistaxe, obstrução nasal unilateral, perda auditiva condutiva e envolvimento de nervos cranianos.

### Tumores de glândulas salivares

Os tumores de glândulas salivares têm uma apresentação variável, dependendo do local de origem, com as queixas principais incluindo massa parotídea ou submandibular não complicada, lesão oral ou orofaríngea nova ou crescente, disfagia, tosse, rouquidão e até mesmo obstrução das vias respiratórias. O internista com frequência é quem proporciona o diagnóstico de primeira linha em relação aos referidos sintomas, que devem motivar um exame e/ou encaminhamento para subespecialidade. O rigor diagnóstico particular deve ser exercido durante a avaliação da paralisia periférica do nervo craniano VII, também conhecida como paralisia de Bell. A apresentação típica de paralisia facial flácida aguda, sem uma lesão em massa parotídea óbvia, pode ser inicialmente tratada com esteroides e terapia anti-HSV, conforme indicado, mas o acompanhamento em relação à resolução é crítico. O nervo craniano VII passa pela glândula parótida profunda, e os tumores podem ser ocultos à inspeção de rotina e à palpação. Uma apresentação atípica de paralisia do NC VII, tal como um pródromo de tremor ou espasmo facial unilateral, progressão lenta ao longo de 1 mês ou mais, ou não resolução após 4 meses, deve ocasionar um exame de ressonância magnética e encaminhamento ao otorrinolaringologista.

### Outros tumores de cabeça e pescoço

Os linfomas com frequência se manifestam como nódulos em pescoço ou nos tecidos linfoides do anel de Waldeyer (Capítulos 176 e 177). A tonsila é um local de preferência para os linfomas de células do manto e indiferenciados. Também pode ocorrer um plasmocitoma extramedular solitário (Capítulo 178) na nasofaringe ou nos seios paranasais. Os sarcomas (Capítulo 192) em cabeça e pescoço incluem os sarcomas osteogênicos e os tumores da bainha dos nervos. Os paragangliomas podem ser extensivos, multicêntricos e vasculares. Os rabdomiossarcomas apresentam predileção pela órbita e pelos seios. Os melanomas e os cânceres de células escamosas podem ser acompanhados por adenopatia em pescoço ou lesões parotídeas.

## DIAGNÓSTICO

Um sumário abrangente e baseado em evidências das diretrizes da prática clínica de câncer de cabeça e pescoço de acordo com o exame anatomopatológico, localização anatômica e estadiamento é publicado[14] e atualizado frequentemente pelo National Comprehensive Cancer Center Network: https://www.nccn.org/professionals/physician.

### Patologia

O diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é estabelecido pela biopsia do local primário ou por aspiração com agulha final (AAF) de massa em pescoço. Na avaliação de massa persistente em pescoço, o exame inicial deve ser uma AAF. Em geral, dá-se preferência a biopsia de linfonodo sentinela,[A1b] com biopsia excisional reservada para os casos em que a AFF inicial ou de repetição não é diagnóstica e a pan-endoscopia não tenha identificado um tumor primário, ou quando a suspeita basal de linfoma for muito alta em virtude de extensiva adenopatia fora do pescoço.

Finalmente, a citologia ou histologia deve confirmar o diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço ambiental está associado a células bem diferenciadas até pouco diferenciadas, em que os tumores bem diferenciados demonstram características únicas de

queratinização, incluindo a presença de “pérolas de queratina” (Figura 181.2A e B). O carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV está comumente associado à histologia pouco diferenciada ou basaloide e à ausência de pérolas de queratina (Figura 181.2C e D). Para os tumores primários orofaríngeos ou desconhecidos, o *status* de HPV deve ser determinado, pois este influencia tanto o estágio quanto o prognóstico. O padrão mais amplamente utilizado e aceito é a imuno-histoquímica (IHC) para a proteína p16 do ciclo celular, em que a coloração difusa nuclear e citoplasmática em mais de 70% das células tumorais significa um tumor HPV-positivo (Figura 181.2E). Deve-se observar que a IHC de p16 não é medida direta do vírus HPV 16 ou de suas oncoproteínas; em vez disto, a expressão excessiva de p16 confirma a existência da oncoproteína E7 funcionalmente relevante. Como tal, a IHC de p16 não é considerada substituta da infecção pelo HPV fora da orofaringe. Métodos alternativos em uso para determinar se um CCE orofaríngeo é ou não relacionado com o HPV incluem hibridização *in situ* para o DNA do HPV 16 e reação em cadeia da polimerase (PCR) para os genótipos do HPV de alto risco.

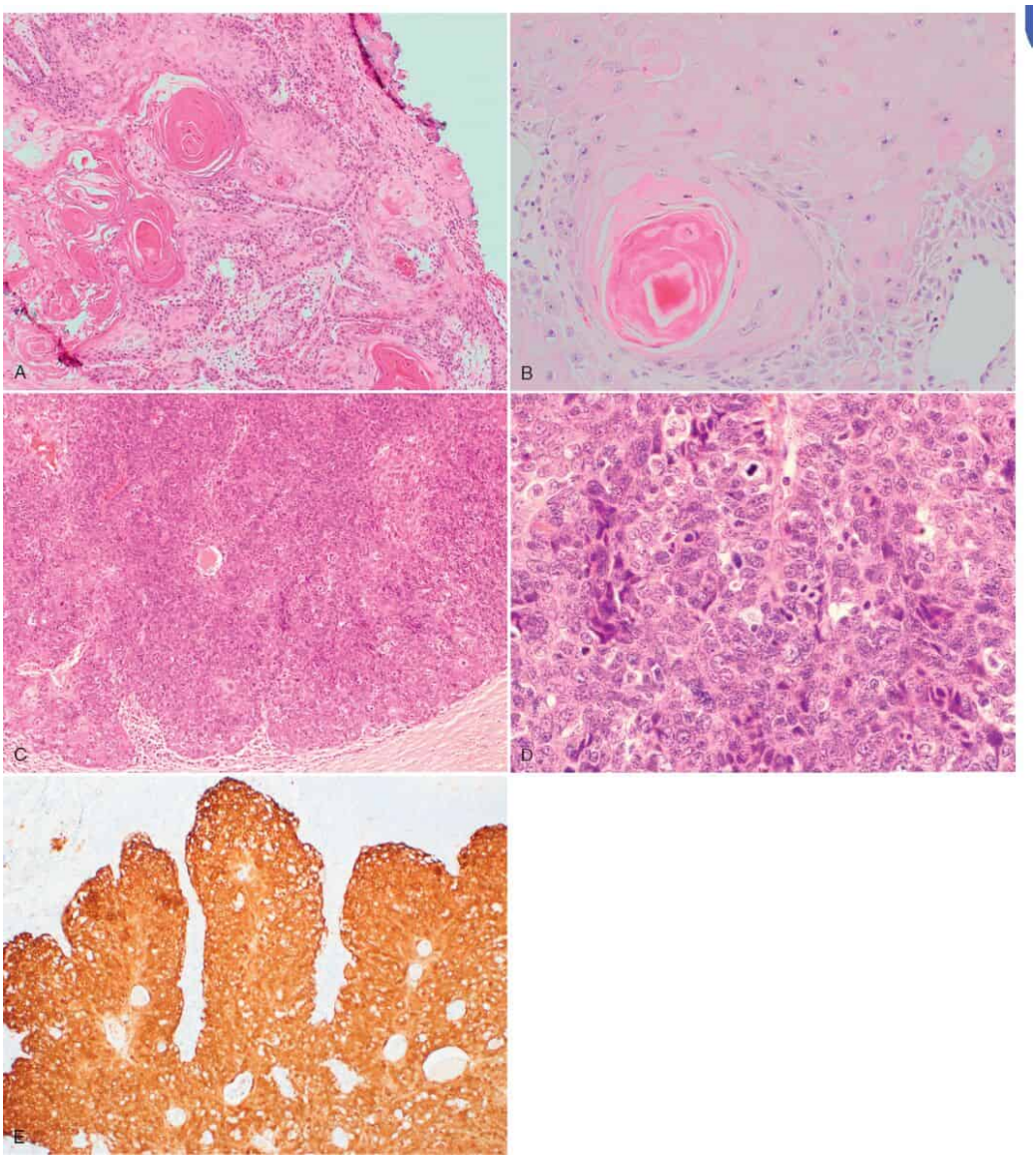


**FIGURA 181.2 Histologia e imuno-histoquímica do CCE de cabeça e pescoço. A.** Os contornos denteados das línguas com carcinoma de células escamosas bem diferenciado estão associados à reação desmoplásica estromal (baixa potência). **B.** As pérolas de queratina, células escamosas anormais que formam camadas concêntricas, estão associadas ao CCE bem diferenciado (alta potência). **C.** O CCE basaloide com frequência está associado à infecção pelo HPV, aqui demonstrando um padrão altamente infiltrativo de nichos compostos por células pouco diferenciadas com bordas que realizam pressão (baixa potência). **D.** As células do CCE basaloide têm razões núcleo:citoplasma altas e numerosas figuras mitóticas (alta potência). **E.** O CCE orofaríngeo associado ao HPV tem histologia pouco diferenciada e coloração nuclear e citoplasmática difusa para a proteína p16 (alta potência).

## Estadiamento

O sistema de estadiamento em relação ao CCE de cabeça e pescoço é apresentado na e-Tabela 181.1. Após o estabelecimento do diagnóstico patológico de CCE de cabeça e pescoço, a avaliação do estadiamento inclui os procedimentos a seguir:

- Exame completo de cabeça e pescoço com exame com espelho ou fibra óptica de orofaringe, hipofaringe, laringe e nasofaringe, conforme indicado
- Laringoscopia direta com pan-endoscopia. Os pacientes com CCE de cabeça e pescoço relacionado ao tabaco apresentam alto risco de uma segunda malignidade aerodigestória superior primária, incluindo um tumor primário de cabeça e pescoço, esofágico ou pulmonar. Portanto, o estadiamento inclui um exame sob anestesia com laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia. A pan-endoscopia pode ser omitida na ausência de fatores de risco clínico específicos
- Exame de imagem de cabeça e pescoço. O estadiamento locorregional é alcançado por meio de tomografia computadorizada (TC) ou RM do tumor primário e do pescoço
- Exame de imagem torácico. Menos de 10% dos pacientes com CCE de cabeça e pescoço apresentam doença metastática a distância ao diagnóstico; entretanto, quando presentes, as metástases a distância ocorrem tipicamente nos pulmões. Portanto, uma TC torácica diagnóstica é um componente recomendado do estadiamento; a PET/TC combinada também pode ser considerada, sobretudo para pessoas com tumores localmente avançados ou doença nodal. Nos pacientes com CCE de cabeça e pescoço relacionado ao tabagismo, uma TC torácica também é apropriada para rastreamento de câncer de pulmão concomitante.

O sistema de estadiamento atual em relação ao CCE de cabeça e pescoço é definido pela American Joint Commission on Cancer, versão 8, liberado em 2017 (e-Tabela 181.1). A alteração mais significativa na versão 8 foi a adição de um sistema de estadiamento em separado para o CCE orofaríngeo p16-positivo (relacionado ao HPV), conforme desenvolvido e validado pela International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging.[15]

## TRATAMENTO

### Equipe multiprofissional

No CCE de cabeça e pescoço, tanto o câncer quanto o seu tratamento colocam os pacientes em risco para comprometimento agudo e a longo prazo de funções humanas críticas, incluindo fala, alimentação e respiração. O tratamento por uma equipe multiprofissional, composta por um oncologista cirúrgico, clínico e radiologista com especialização específica no câncer de cabeça e pescoço otimiza os desfechos oncológicos e funcionais. Também é ideal solicitar um parecer precoce de dentistas, nutricionistas e, tendo em vista os fatores de risco sociais e comportamentais associados ao CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo, a integração de enfermeiros, assistentes sociais e especialistas em medicina comportamental na equipe de manejo clínico pode ser particularmente benéfica para abordar o isolamento social, a adesão ao tratamento e a adição.

Tendo em vista que mais de 90% dos diagnósticos de CCE de cabeça e pescoço índice estão no estágio I-IVb, o tratamento inicial na vasta maioria é de intenção curativa. A equipe multiprofissional idealmente deve empregar e sequenciar três modalidades importantes: cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. A modalidade curativa primária para o CCE de cabeça e pescoço é a cirurgia ou a RT, enquanto a terapia sistêmica é adjuvante à RT. A seleção de um plano de tratamento específico com múltiplas modalidades é individualizada para o local anatômico, o estágio, a preservação dos órgãos e os objetivos do tratamento.

### Modalidades de tratamento

A última década observou avanços clínicos significativos na cirurgia, na RT e na terapia sistêmica.[16,16b] Na cirurgia de cabeça e pescoço, os procedimentos endoscópicos minimamente invasivos, que incorporam a microcirurgia a *laser* de $CO_2$ transoral ou a cirurgia robótica, limitam acentuadamente a morbidade da exposição cirúrgica da orofaringe. Evitar a violação da estrutura dos tecidos moles de cabeça e pescoço, incluindo de músculos, ligamentos e ossos, diminui a hospitalização e melhora a função e a cosmética, em comparação aos procedimentos a céu aberto históricos.[17] A RT hiperfracionada é preferida em relação à radioterapia convencional.[A1] De modo semelhante, a disseminação das técnicas de RT de intensidade modulada e guiada por imagem (IMRT [radioterapia de intensidade modulada] e IGRT [radioterapia guiada por imagem]) melhora a

precisão e a acurácia da irradiação do tumor e dos linfonodos regionais, ao mesmo tempo que poupa as estruturas complexas e vulneráveis da cabeça e do pescoço. Foi demonstrado que a IMRT reduz a importante morbidade da xerostomia a longo prazo. A percepção progressiva da biopatologia do câncer de cabeça e pescoço, em particular das vias moleculares aberrantes e do microambiente imune desregulado, levou a avanços na terapia sistêmica. O cetuximabe, um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano contra o EGFR, foi a primeira terapia com alvo molecular a obter a aprovação da FDA para CCE de cabeça e pescoço. O cetuximabe aumenta a taxa de resposta e a sobrevida quando adicionado à quimioterapia paliativa de primeira linha, e melhora o controle locorregional e a sobrevida quando adicionado à RT definitiva.[A2,A3] Em 2016, dois anticorpos monoclonais anti-PD1 foram aprovados pela FDA para pacientes com CCE de cabeça e pescoço recidivante/metastático refratário à platina. Nivolumabe e pembrolizumabe são membros da nova classe de inibidores do ponto de controle imune.

**Terapias sistêmicas**

As terapias sistêmicas empregadas no câncer de cabeça e pescoço incluem a quimioterapia citotóxica, a terapia com alvo molecular e a imunoterapia. As principais quimioterapias citotóxicas utilizadas no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço incluem a cisplatina, a 5-fluoruracila e o docetaxel. A cisplatina é molécula inorgânica, que é submetida à hidrólise intracelular para produzir um complexo de platina com alta carga reativa, que reage com o DNA para formar adutos, ligações cruzadas intrafilamentos e ligação cruzada interfilamentos unicamente letal.[18] A 5-fluoruracila, um análogo estrutural da uracila nucleobase, é um antimetabólito que inibe a timidina sintetase, desse modo impedindo a síntese normal do RNA. O docetaxel é uma quimioterapia semissintética orgânica, que se liga com potência aos microtúbulos e interrompe a mitose. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérica murino-humano contra o EGFR. Ele apresenta um mecanismo de ação duplo, inibindo a sinalização do EGFR oncogênico e acionando citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos. Nivolumabe e pembrolizumabe são anticorpos monoclonais IgG4 contra o PD-1, um ponto de controle imune que naturalmente diminui a modulação da resposta de linfócitos T após a estimulação do receptor de células T, com a finalidade de minimizar a destruição autoimune dos tecidos normais durante a infecção. Tendo em vista que a via da PD-1 é explorada pelo CCE de cabeça e pescoço para evitar a detecção imune, a inibição da PD-1 pode restaurar a imunidade anticâncer.[19]

## Câncer da cavidade oral

Os cânceres da cavidade oral são resistentes à radiação e preferencialmente tratados com cirurgia primária,[20] que em geral deve incluir a dissecção de linfonodos no momento da cirurgia primária. O avanço das técnicas de reconstrução modernas, incluindo a transferência de tecidos livres com reconstrução microvascular, intensificou os desfechos funcionais e cosméticos. A recomendação para a radioterapia adjuvante é baseada na presença de características patológicas adversas, incluindo disseminação nodal extracapsular, margem cirúrgica positiva, tumor primário pT3-4, doença nodal N2-3 e invasão perineural ou linfovascular. A adição da quimioterapia com cisplatina concomitante à radioterapia adjuvante melhora o controle locorregional e a sobrevida em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço de alto risco patológico, definido com a presença de disseminação nodal extracapsular ou margem cirúrgica positiva. Os pacientes com câncer de cavidade oral foram o subgrupo predominante nos estudos clínicos que levaram a esta indicação da cisplatina.

## Carcinoma de células escamosas orofaríngeo não relacionado ao HPV e câncer de hipofaringe

A maioria dos carcinomas de células escamosas orofaríngeos HPV-negativos e cânceres de hipofaringe se apresentam com doença localmente avançada e são tratados com uma abordagem de preservação dos órgãos, ou seja, com radioterapia primária. Na doença em estágio III ou superior, a terapia sistêmica concomitante com cisplatina ou cetuximabe, um anticorpo monoclonal anti-EGFR, aumenta o controle locorregional e a sobrevida.[A4] embora a cisplatina seja preferível ao

cetuximabe.[A4b] A adição da carboplatina e da fluoruracila concomitantes ao cetuximabe mais radioterapia melhora a sobrevida livre de progressão e o controle locorregional, sem um ganho significativo na sobrevida em geral.[A5] Entretanto, o inibidor do ponto de controle de PD-L1 pembrolizumabe aparenta proporcionar resposta e sobrevida melhores, com um perfil de segurança favorável, em comparação a esta terapia de combinação.[A6] A decisão de oferecer uma terapia sistêmica concomitante também depende da aptidão fisiológica, tendo em vista que tanto as toxicidades agudas quanto tardias são aumentadas. Ainda que a cisplatina concomitante melhore o controle locorregional em pessoas com mais de 70 anos, não é realizado um benefício para a sobrevida – potencialmente em virtude das comorbidades competidoras ou das toxicidades tardias, como a pneumonia aspirativa. Além disso, a análise de subgrupo retrospectiva indica que cetuximabe apresenta benefício incerto no paciente geriátrico com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Ainda que o uso da terapia sistêmica concomitante seja controverso nesta faixa etária, o perfil de toxicidade mais favorável do cetuximabe resultou em alteração nos padrões da prática, e atualmente os idosos apresentam maior probabilidade de receber terapia concomitante com cetuximabe e radioterapia do que radioterapia isoladamente para o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado.[21]

## Carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV

Os pacientes com carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV apresentam um prognóstico acentuadamente melhor do que suas contrapartes HPV-negativas, sejam tratados com cirurgia primária ou radioterapia. Os padrões de tratamento incluem (quimio)radioterapia definitiva ou cirurgia transoral minimamente invasiva, seguida por (quimio)radioterapia adjuvante. Embora os atuais padrões de tratamento sejam idênticos para o carcinoma de células escamosas orofaríngeo não relacionado ao HPV e relacionado ao HPV, estes paradigmas de tratamento multimodalidades foram desenvolvidos na era do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço HPV-negativo e podem representar um tratamento excessivo, criando toxicidades a longo prazo desnecessárias em um grupo de risco favorável. O reconhecimento da possibilidade de tratamento excessivo resultou nos dois primeiros estudos clínicos de desintensificação de fase III randomizados para o carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado ao HPV, que compararam a terapia com alvo molecular *versus* a quimioterapia citotóxica concomitante com radioterapia. Contrariamente à hipótese, em ambos os estudos cetuximabe e radioterapia foi inferior a cisplatina e radioterapia, que permanece o padrão de tratamento.[A7,A8] As estratégias de desintensificação alternativas permanecem sob investigação, incluindo a quimioterapia de indução seguida por radioterapia com dose mais baixa,[22] cirurgia minimamente invasiva seguida por radioterapia com dose mais baixa *versus* radioterapia adjuvante padrão, e radioterapia acelerada isoladamente *versus* radioterapia com dose mais baixa com cisplatina concomitante.

## Câncer de laringe

Um importante princípio geral para o tratamento do câncer de laringe é a preservação do órgão, ou seja, a preservação da laringe funcional.[23] A manutenção da laringe sem adequação das suas três funções principais, permeabilidade das vias respiratórias, deglutição faríngea e voz, não é um objetivo apropriado. Para os pacientes com câncer de laringe T1-2 em estágio inicial, o tratamento com modalidade única, seja radioterapia ou cirurgia com preservação da laringe, resulta em 90% de sobrevida livre de laringectomia a longo prazo. Para os pacientes com câncer de laringe localmente avançado, a combinação de radioterapia e quimioterapia é a abordagem preferida para a preservação do órgão. Os dois padrões com base em evidências incluem a quimioterapia de indução à base de cisplatina seguida por radioterapia definitiva, ou a radioterapia com cisplatina concomitante. Um ensinamento clássico é que não deve ser ofertada aos pacientes com tumores de laringe T4 a preservação laríngea e, em vez disto, prosseguir com a laringectomia total. Atualmente, as recomendações multidisciplinares para a laringectomia total são menos baseadas no estadiamento tumoral por si próprio, tendo em vista que muitos estudos clínicos e séries de casos demonstram a viabilidade da preservação da laringe em algumas condições T4. Em vez disto, é conferida mais ênfase na função laríngea basal e esperada, bem como na adequação para os

regimes de radioterapia protraídos. Determinados subgrupos provavelmente são mais apropriados para a laringectomia total de linha de frente, incluindo aqueles com tumores destrutivos que afetam ambas as cordas vocais, pacientes que demonstram fragilidade ou *status* de desempenho desfavorável, e aqueles de risco de adesão inadequada a um programa de radioterapia de 7 semanas que requer o comparecimento diário.

## Carcinoma nasofaríngeo

A radioterapia, que é o tratamento de escolha para a doença localizada, é combinada à terapia concomitante (p. ex., 80 a 100 mg/m$^2$ de cisplatina a cada 3 semanas) para a doença locorregionalmente avançada.[A8b] Nos pacientes com carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avançado, a quimioterapia de indução (1 g/m$^2$ de gencitabina nos dias 1 e 8, mais 80 mg/m$^2$ de cisplatina no dia 1 a cada 3 semanas por três ciclos) adicionada à quimiorradioterapia (100 mg/m$^2$ de cisplatina concomitante a cada 3 semanas por três ciclos mais radioterapia de intensidade modulada) melhora significativamente a sobrevida livre de recidiva e a sobrevida em geral, em comparação à quimiorradioterapia isoladamente.[A8c] A cirurgia endoscópica é o tratamento de escolha para doença localmente recorrente e ressecável após radioterapia.[A8d] Para a doença metastática, gencitabina mais cisplatina podem proporcionar sobrevida livre de progressão mediana de 7 meses e sobrevida mediana de 28 meses.[A8e] Muitos tumores expressam altamente a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), e os estudos clínicos iniciais de inibidores de PD-1 têm sido promissores.

## Malignidades de glândulas salivares

O tratamento com intenção curativa primário para as malignidades de glândulas salivares consiste em cirurgia e reconstrução.[24] A RT adjuvante com frequência é oferecida no caso da doença em estágios III-IVb. O papel da quimioterapia concomitante é controverso, com séries institucionais sugerindo um papel da cisplatina concomitante na condição de margem cirúrgica positiva, envolvimento nodal extracapsular ou grau alto.

Em relação ao CCE de cabeça e pescoço, o prognóstico das malignidades de glândulas salivares está indiretamente associado ao estágio à apresentação. O prognóstico é favorável na condição da doença em estágio I-II, intermediário na condição da doença em estágio III-IVb e desfavorável na condição do estágio IVc da doença. Em virtude desta história natural única e prolongada, o carcinoma cístico adenoide tem menção especial. Ainda que o tumor primário com frequência seja bem controlado após cirurgia e/ou radioterapia, o carcinoma cístico adenoide é neutrófico e pode recidivar anos depois, com envolvimento dos nervos cranianos e da base do crânio. As metástases pulmonares tardias também são uma característica comum e, portanto, estes pacientes com frequência são acompanhados durante uma década ou mais pelos oncologistas envolvidos em seu tratamento.

## CCE de cabeça e pescoço recidivante/metastático

Para os pacientes com CCE de cabeça e pescoço localmente avançado, a causa principal de morte é a falha do controle locorregional. Em minoria dos pacientes com recidiva locorregional isolada, a cirurgia de resgate ou reirradiação pode levar ao controle da doença a longo prazo duradouro à custa de morbidade substancial. A maioria dos pacientes com recidiva locorregional ou doença metastática a distância é candidata à terapia sistêmica paliativa, dependendo do *status* de desempenho, das comorbidades e dos objetivos do tratamento. Para os pacientes com *status* de desempenho favorável, a quimioterapia dupla de primeira linha com platina e cetuximabe aumenta a sobrevida, em relação à quimioterapia isoladamente, contudo, o tratamento com pembrolizumabe (isoladamente ou com platina e 5-fluoruracila) consegue promover desfechos melhores.[A8f] Para o paciente refratário à platina, o bloqueio do ponto de controle de PD-1 com nivolumabe duplica a sobrevida em relação à quimioterapia com agente único ou ao cetuximabe.[A9] A observação do controle da doença a longo prazo em 10 a 20% dos CCE de cabeça e pescoço recidivante/metastático resultou em muitos estudos clínicos ativos que investigam o papel do anticorpo monoclonal anti-PD-1 mais inicialmente no tratamento do CCE de cabeça e pescoço, incluindo a sua integração na terapia paliativa de primeira linha ou na terapia definitiva para os grupos de risco alto.

## PREVENÇÃO

### CCE de cabeça e pescoço ambiental

Em 1953, Danely Slaughter et al. introduziram o conceito de cancerização do campo epitelial, na qual existem anormalidades histológicas multicêntricas na mucosa macroscopicamente normal adjacente ao CCE de cabeça e pescoço ressecado. A cancerização do campo epitelial é causada pela exposição crônica a carcinógenos ambientais, incluindo os comportamentos modificáveis de tabagismo, etilismo e uso de noz-de-areca. Os pacientes com um CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo índice desenvolvem um segundo tumor primário no sistema aerodigestório superior em uma taxa alarmante de 3 a 6% ao ano. A estratégia mais importante para a diminuição do risco primário ou secundário de CCE de cabeça e pescoço é a retirada do carcinógeno agressor. Embora o abandono do tabagismo reduza os segundos tumores primários, a moderação do risco não é observada durante 5 anos, e o risco não retorna ao valor basal.[25] O reconhecimento da cancerização do campo epitelial compeliu a investigação de agentes de quimioprevenção no CCE de cabeça e pescoço, uma área que durante 40 anos não identificou uma estratégia tolerável e efetiva. Embora doses altas de isotretinoína, um análogo sintético da vitamina A, comprovadamente tenham revertido as lesões pré-malignas orais e prevenido segundos tumores primários em dois estudos clínicos pioneiros, a isotretinoína era muito tóxica para a administração crônica e o risco de CCE de cabeça e pescoço retornou ao valor basal após a descontinuação do tratamento. Estudos clínicos de quimioprevenção de segunda geração investigaram os alvos moleculares de EGFR ou COX2, nenhum dos quais demonstrou eficácia contra o CCE de cabeça e pescoço. O desenvolvimento de um agente quimiopreventivo efetivo e tolerável contra o CCE de cabeça e pescoço ambiental permanece uma profunda necessidade não atendida. As investigações atuais enfocam na "quimioprevenção verde", definida como as intervenções desenvolvidas a partir de plantas inteiras ou de seus extratos simples e da imunoprevenção, terapias com a meta de reprogramar o microambiente imune permissivo que tolera a transformação epitelial oral.

### Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço relacionado ao HPV

Três vacinas contra o HPV, bivalente (HPV 16/18), tetravalente (HPV 6, 11, 16, 18) e nonavalente (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), foram desenvolvidas e licenciadas para a prevenção de doenças anogenitais causadas pela infecção pelo HPV (Capítulo 349). O mecanismo de ação primário das vacinações contra o HPV é a indução dos anticorpos de capsídio L1, que bloqueiam a etapa da infecção primária. Assim, as vacinas contra o HPV são efetivas para a prevenção primária, e foi demonstrado que previnem as verrugas genitais, bem como o câncer de colo do útero, de vulva, de vagina e de ânus. Em razão da ausência de uma lesão precursora e da longa latência entre a infecção oral e o câncer, estudos clínicos randomizados desenhados para demonstrar redução do CCE orofaríngeo relacionado ao HPV são proibitivos. Diversas linhas de evidências apontam para a probabilidade de que a vacinação contra o HPV seria protetora. Em um estudo clínico que avaliou a eficácia da vacina bivalente contra o HPV contra a neoplasia de colo do útero, a prevalência pontual da infecção oral pelo HPV foi avaliada ao fim do estudo. Foi demonstrada uma taxa de prevalência de 1% *versus* 5,4% nos grupos vacinado *versus* controle, respectivamente, para uma eficácia estimada da vacina contra as infecções orais pelo HPV de 93%.[A10] Em um estudo transversal de homens e mulheres de 18 a 33 anos no âmbito da National Health and Nutrition Examination Survey, de 2011 a 2014, o recebimento de autorrelatos de uma ou mais doses de uma vacina contra o HPV foi associado à prevalência pontual significativamente reduzida de infecção oral pelo HPV, de 1,6 a 0,1% nos não vacinados, correspondendo a uma eficácia estimada da vacina de 88%.[26] A vacinação contra o HPV é recomendada pelo Center for Disease Control norte-americano para homens e mulheres com idades de 11 a 26 anos. Finalmente, a vacinação disseminada provavelmente resultará em redução dramática do CCE orofaríngeo relacionado ao HPV. Entretanto, a atual taxa de incidência exponencial em homens, aliada à baixa taxa de aceitação da vacina nos EUA, sugere que este benefício não será percebido até a próxima geração.

## PROGNÓSTICO

### Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço ambiental

O prognóstico do CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo depende do estágio e do *status* de desempenho. Ainda que os pacientes com doença em estágio I-II apresentem sobrevida em geral em 5 anos de 60 a 90%, a taxa

correspondente para aqueles que apresentam doença em estágio III-IVb localmente avançada é de apenas 30 a 50%. No momento da recaída locorregional ou metastática a distância, a sobrevida mediana com a terapia sistêmica paliativa moderna é de 1 ano.

## Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço relacionado ao HPV

Os pacientes com CCE orofaríngeo relacionado ao HPV apresentam um prognóstico mais favorável do que aqueles com câncer HPV-negativo. Tendo em vista que a versão 7 do sistema de estadiamento do câncer de cabeça e pescoço da American Joint Commission on Cancer não estratificou adequadamente o prognóstico para o CCE orofaríngeo relacionado ao HPV, a versão 8 propôs um sistema independente novo (e-Tabela 181.1). Os pacientes com doença em estágio I-II apresentam sobrevida em geral em 5 anos de 72 a 89%. Nas análises retrospectivas de coortes de estudos clínicos, não fumantes com doença em estágios I-II se beneficiam de taxas de sobrevida em geral em 5 anos que se aproximam de 95%. Os pacientes com CCE orofaríngeo relacionado ao HPV em estágio III apresentam um prognóstico intermediário, com sobrevida em geral em 5 anos de 46 a 72%, e não são considerados candidatos apropriados para estudos clínicos de desintensificação. Quando os pacientes com CCE orofaríngeo relacionado ao HPV desenvolvem doença recidivante/metastática, a sobrevida mediana é de aproximadamente 2 anos, o dobro daquela do CCE de cabeça e pescoço HPV-negativo. Esta disparidade na sobrevida na condição recidivante/metastática pode ser explicada por características prognósticas melhores, incluindo idade mais jovem e pontuações de comorbidade mais baixas, e a intensificação da sensibilidade dos cânceres transformados pelo HPV à quimioterapia. Já foram desenvolvidos e validados nomogramas para prever a sobrevida em geral e a sobrevida livre de progressão em pacientes com carcinoma de células escamosas orofaríngeo.[27]

## Câncer nasofaríngeo

A radioterapia de intensidade modulada pode alcançar o controle locorregional em > 90% dos carcinomas nasofaríngeos não metastáticos.[27b] Para a doença avançada locorregional, a sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 85% com a indução mais quimioterapia mais concomitante.[A10b] As taxas de sobrevida medianas atuais são de aproximadamente 29 meses para a doença metastática.

## Cânceres de glândulas salivares

O tratamento paliativo com base em evidências para os cânceres de glândulas salivares é escasso, em virtude da raridade da doença e de sua heretogeneidade. Um estudo de fase II randomizado em todos os cânceres de glândulas salivares demonstrou melhora da SLP para a combinação de cisplatina e vinorelbina, em comparação à vinorelbina isoladamente, e este é um padrão de primeira linha aceito nos pacientes adequados. Entretanto, as investigações clínicas em andamento são mais bem alinhadas com as descobertas genômicas. Estudos clínicos estão testando terapias com alvos moleculares, terapias antiangiogênicas e inibidores do ponto de controle imune anti-PD1 em populações-alvo com biomarcador enriquecido.

## Cuidados de suporte e paliativos

Em razão de sua localização anatômica, o CCE de cabeça e pescoço e seu tratamento impactam as funções fundamentais para a nossa humanidade: voz, expressão facial, alimentação e respiração.[28] A equipe de cuidados precisa abordar a angústia física e psicológica, com frequência decorrentes de dor, náuseas, desnutrição, fadiga, comprometimento da comunicação e isolamento social. O ônus dos sinais/sintomas é particularmente profundo ao fim da vida nos pacientes com doença locorregional descontrolada. Os desafios paliativos únicos nesta condição incluem o manejo de massas ulcerativas de odor desagradável; decisões a respeito do valor paliativo dos tubos de nutrição enteral ou traqueostomia; e preparo do paciente e dos cuidadores em relação aos eventos terminais agudos que resultam da perda das vias respiratórias ou da exsanguinação carotídea. Em razão do ônus único dos sintomas ao longo da história natural do CCE de cabeça e pescoço, é ideal haver o envolvimento precoce e contínuo de especialistas em cuidados paliativos.

A1. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18:1221-1237.

A1b. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:4010-4018.

A2. Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, et al. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144: 676-684.

A3. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:521-529.

A4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21-28.

A4b. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al. ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39:38-47.

A5. Tao Y, Auperin A, Sire C, et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2018;31:3084-3090.

A6. Cohen EEW, Souliéres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393:156-167.

A7. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:40-50.

A8. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:51-60.

A8b. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2017;75:150-158.

A8c. Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1124-1135.

A8d. Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:381-390.

A8e. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1883-1892.

A8f. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:1915-1928.

A9. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1856-1867.

A10. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:1-8.

A10b. Li WF, Chen NY, Zhang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2019;145:295-305.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schvartsman G, Pinto NA, Bell D, et al. Salivary gland tumors: molecular characterization and therapeutic advances for metastatic disease. *Head Neck*. 2019;41:239-247.
2. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, et al. Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. *Anticancer Res*. 2018;29:1145-1157.
3. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24:379-396.
3b. Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, et al. Evolution of the oropharynx cancer epidemic in the United States: moderation of increasing incidence in younger individuals and shift in the burden to older individuals. *J Clin Oncol*. 2019;37:1538-1546.
4. Huang SH, Xu W, Waldron J, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol*. 2015;33:836-845.
5. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141:664-670.
6. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human Papillomavirus-Associated Cancers—United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:661-666.
7. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. NHANES 2009-2012 findings: association of sexual behaviors with higher prevalence of oral oncogenic human papillomavirus infections in U.S. men. *Cancer Res*. 2015;75:2468-2477.
8. Wang CC, Palefsky JM. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in the HIV-infected population. *Oral Dis*. 2016;22:98-106.
9. Walline HM, Carey TE, Goudsmit CM, et al. High-risk HPV, biomarkers, and outcome in matched cohorts of head and neck cancer patients positive and negative for HIV. *Mol Cancer Res*. 2017;15:179-188.
9b. Loganathan SK, Schleicher K, Malik A, et al. Rare driver mutations in head and neck squamous cell carcinomas converge on NOTCH signaling. *Science.* 2020;367:1264-1269.
10. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517:576-582.
11. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:269-282.
12. Outh-Gauer S, Alt M, Le Tourneau C, et al. Immunotherapy in head and neck cancers: a new challenge for immunologists, pathologists, and clinicians. *Cancer Treat Rev*. 2018;65:54-64.
13. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:13-29.
14. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2.2017 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:761-770.
15. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17: 440-451.
16. Sindhu SK, Bauman JE. Current concepts in chemotherapy for head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:145-154.
16b. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:60-72.
17. Shen ZS, Li JS, Chen WL, Fan S. The latest advancements in selective neck dissection for early stage oral squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18:1-17.

18. Riddell IA. Cisplatin and oxaliplatin: our current understanding of their actions. *Met Ions Life Sci*. 2018;5:1-42.
19. Bauman JE, Cohen E, Ferris RL, et al. Immunotherapy of head and neck cancer: emerging trials from a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee planning meeting. *Cancer*. 2017;123:1259-1271.
20. Afzali P, Ward BB. Management of the neck in oral squamous cell carcinoma: background, classification, and current philosophy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:69-84.
21. Ward MC, Reddy CA, Adelstein DJ, et al. Use of systemic therapy with definitive radiotherapy for elderly patients with head and neck cancer: a National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2016;122:3472-3483.
22. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2017;35:490-497.
23. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:1-11.
23b. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394:64-80.
24. Ferrell JK, Mace JC, Clayburgh D. Contemporary treatment patterns and outcomes of salivary gland carcinoma: a National Cancer Database review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276: 1135-1146.
25. Sheth SH, Johnson DE, Kensler TW, et al. Chemoprevention targets for tobacco-related head and neck cancer: past lessons and future directions. *Oral Oncol*. 2015;51:557-564.
26. Chaturvedi AK, Graubard B, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the U.S. *J Clin Oncol*. 2018;36:262-267.
27. Grønhøj C, Jensen DH, Dehlendorff C, et al. Development and external validation of nomograms in oropharyngeal cancer patients with known HPV-DNA status: a European Multicentre Study (OroGrams). *Br J Cancer*. 2018;118:1672-1681.
27b. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2019;394:64-80.
28. Schenker Y, Arnold RM, Bauman JE, et al. An enhanced role for palliative care in the multidisciplinary approach to high-risk head and neck cancer. *Cancer*. 2016;122:340-343.

**Um homem de 63 anos comparece em seu consultório com uma úlcera em língua oral dolorosa e sem cicatrização. A história patológica pregressa inclui hipertensão arterial e disfunção erétil. Ele é ex-fumante, tendo cessado a terapia de reposição de nicotina há 5 anos, após acumular 40 maços-anos de exposição. Ele nunca fez uso de tabaco para mascar ou maconha. Ele consome aproximadamente 12 cervejas por semana, geralmente aos finais de semana. Ele refere 5 parceiras sexuais durante o da adolescência e ao início dos 20 anos, e tem permanecido em um casamento monogâmico desde então. Ao exame físico, você observa uma lesão oral no lado direito da língua de 2 cm (com imagem). Uma biopsia revela um carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. O fator de risco mais provável do paciente é:**

○ A. Uso não relatado de tabaco para mascar.

B. Uso não relatado de maconha.

C. Número vitalício de parceiras sexuais.

D. História pregressa de tabagismo.

E. Dieta pobre em selênio.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos saudável comparece ao seu consultório com 2 meses de sensação de *globus* e massa do lado esquerdo do pescoço, que ele observou enquanto se barbeava. Ele relata que fumou pouco durante a faculdade, com exposição cumulativa de 3 maços-anos. Ele não utilizava tabaco para mascar nem maconha. Ele bebe 2 taças de vinho, 3 a 4 vezes/semana. Ele relata 10 a 15 parceiras sexuais desde o final do ensino médio, e manteve um casamento monogâmico durante os últimos 20 anos. Ao exame físico, você observa massa de 3 cm, indolor à palpação e móvel do lado esquerdo do pescoço e aumento de volume da tonsila do lado esquerdo. Ele não apresenta outros sintomas de linfadenopatia ou sintomas B. Você trata-o empiricamente para tonsilite, com um ciclo de amoxicilina e ácido clavulânico. Ele retorna em 3 semanas, sem alterações ao exame. Qual é a sua próxima etapa?**

A. Encaminhamento para uma biopsia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) da massa do lado esquerdo do pescoço.

B. Encaminhamento para TC do pescoço, com contraste IV.

C. Tranquilizar o paciente de que não se trata de um câncer de cabeça e pescoço, tendo em vista o relato de tabagismo mínimo, e solicita que ele retorne em 3 meses.

D. Realiza um novo tratamento com um ciclo de ciprofloxacino e prednisona.

E. A ou B.

Concluir questão

**Uma TC de pescoço revela um conglomerado de linfonodos cervicais do lado esquerdo com aumento de volume, císticos, níveis II/III e massa tonsilar do lado esquerdo com realce de 2 cm. Uma biopsia por PAAF da massa do lado esquerdo do pescoço revela um carcinoma de células escamosas pouco diferenciado, e as células tumorais são difusamente coradas positivamente para p16 por imuno-histoquímica. O fator de risco mais provável do paciente é:**

A. Tabagismo sub-relatado.

B. Uso não relatado de tabaco para mascar.

C. Número de parceiros sexuais ao longo da vida.

D. Vírus Epstein-Barr.

E. Etilismo.

Concluir questão

**Seu paciente do sexo masculino de 55 anos foi diagnosticado com carcinoma de células escamosas em estágio II (T2N2) da tonsila esquerda e foi tratado com quimiorradiação definitiva, com resposta completa. Ele indaga a você se agora deveria tomar a vacina nonavalente contra o HPV para completar o seu tratamento anticâncer. Você responde:**

A. Sim, ele deve tomar a série de vacinas nonavalentes contra o HPV assim que possível para induzir os linfócitos T de memória anti-HPV e prevenir a recidiva do câncer.

B. Não, a vacina nonavalente contra o HPV é indicada pela FDA somente para as mulheres, não para os homens, para a proteção contra o câncer cervical.

C. Não, a vacina nonavalente contra o HPV não abrange o tipo de HPV que causa o câncer de garganta.

D. Não, a vacina nonavalante contra o HPV somente previne a infecção pelo HPV, mas não pode tratar o câncer estabelecido.

E. Sim, ele deve tomar a série de vacinas nonavalentes contra o HPV assim que possível para induzir a imunidade inata contra o HPV e prevenir a recidiva do câncer.

Concluir questão

**Mulher de 72 anos, com história pregressa de diabetes melito do tipo II e hipertensão arterial, comparece ao seu consultório com paralisia facial completa à esquerda. Ela descreve que isto ocorreu ao longo do último mês, e ela tem apresentado cada vez mais dificuldade para mastigar e está salivando excessivamente. Ela nega disfagia orofaríngea, dormência facial, dispneia, tosse ou hemoptise. Ela nunca fumou. Ao exame físico, você observa paralisia do NC VII periférica completa, sem outros achados neurológicos focais. Não há evidências de erupção cutânea ou erupção vesicular. Não existem evidências de massa em cavidade oral, orofaríngea ou em pescoço. A pressão arterial está bem controlada, a 120/70 mmHg, e a cognição e a afetividade estão normais. Você prescreve um**

**ciclo de valaciclovir e prednisona, bem como um lubrificante ocular tópico, e pede a ela que retorne em 4 semanas. Ela retorna em 4 semanas sem alterações ao exame. Qual é a próxima etapa mais apropriada?**

- A. Solicitar um ecocardiograma dúplex das artérias carótidas e RM cerebral com contraste.
- B. Solicitar RM de pescoço com contraste.
- C. Encaminhar para um oftalmologista para a inserção de um peso de ouro.
- D. Novo tratamento com um ciclo prolongado de valaciclovir e prednisona.
- E. Encaminhar para um eletromielograma do nervo craniano VII.

Concluir questão

# 182 CÂNCER DE PULMÃO E OUTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

FADLO R. KHURI

## CÂNCER DE PULMÃO BRONCOGÊNICO

### DEFINIÇÃO

O câncer de pulmão, ou carcinoma broncogênico, é uma neoplasia maligna proliferativa com origem no epitélio respiratório primário. O câncer de pulmão em geral é dividido em dois grupos histológicos principais: *câncer de pulmão de não pequenas células* (CPNPC), que representa aproximadamente 85% de todos os cânceres de pulmão, e *câncer de pulmão de pequenas células* (CPPC). Existem diversas outras neoplasias pulmonares menos comuns, incluindo tumores carcinoides, sarcomas de tecidos moles do pulmão primários, blastomas pulmonares e linfoma.

### EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pulmão é, sem dúvida, a principal causa de morte relacionada ao câncer globalmente, com uma estimativa de 1,3 milhão de novos casos diagnosticados mundialmente a cada ano, representando quase 12% de todos os cânceres e uma estimativa de 1,1 milhão de mortes a cada ano. Nos homens, o câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais comum (taxa de incidência de 35,5 por 100.000), enquanto nas mulheres, a incidência do câncer de pulmão (12,1 por 100.000) se aproxima somente daquela dos cânceres de mama, colo do útero e cólon. A incidência e a taxa de mortalidade relacionadas ao câncer de pulmão em homens declinaram durante as últimas duas décadas nos países do Ocidente, mas continuam a aumentar no mundo em desenvolvimento; nas mulheres, as mortes por câncer de pulmão estão aumentando na maior parte das regiões do mundo. Os aumentos mais dramáticos na incidência e na morte por câncer de pulmão globalmente ocorrem na China, que apresentou um aumento de 465% nas mortes relacionadas ao câncer de pulmão durante os últimos 30 anos.

#### Fatores de risco

O tabagismo é o fator de risco mais comum para o câncer de pulmão, com cerca de 85% dos pacientes com câncer de pulmão apresentando histórico de tabagismo e aproximadamente 50% sendo ex-fumantes (definidos como livres do tabagismo há no mínimo 12 meses antes do diagnóstico). O risco de desenvolvimento de câncer de pulmão está correlacionado à quantidade de cigarros fumados ao dia e à duração cumulativa do tempo de tabagismo.[1] Os pacientes com história de tabagismo de no mínimo 20 a 30 maços-ano (definido como 1 maço de cigarros ao dia por 20 a 30 anos) apresentam aumento substancial no risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. O sequenciamento de todo o genoma revelou que o ônus mutacional nas amostras de adenocarcinomas de pulmão de pessoas que nunca fumaram é uma ordem do registro de magnitude inferior àquela dos pulmões dos sempre-fumantes (pessoas que sempre fumaram). As características transversões de nucleotídios citosina-adenina (C S A) estão associadas à exposição ao tabaco e são observadas predominantemente nos adenocarcinomas de pulmão dos fumantes, e não naqueles que nunca fumaram.[2] Desde a liberação do primeiro U.S. Surgeon General's Report of the Hazards of Smoking em 1964, a prevalência do tabagismo declinou consideravelmente nos EUA, mas continua a aumentar de modo alarmante nos países em desenvolvimento e do terceiro mundo. Como resultado, o número de casos de câncer de pulmão diagnosticados a cada ano provavelmente aumentará durante as próximas décadas, e estima-se que a maioria dos casos de câncer de pulmão ocorrerá fora dos EUA e da Europa aproximadamente no ano de 2030. O abandono do tabagismo está associado à redução gradual no risco de desenvolvimento de câncer de pulmão, muito embora não alcance o risco das pessoas que nunca fumaram. A exposição secundária à fumaça é outro fator de risco que contribui para quase 1% de todos os casos de câncer de pulmão.

Tendo em vista que aproximadamente 11% dos fumantes compulsivos desenvolvem câncer de pulmão, a suscetibilidade genética ao câncer de pulmão também parece ter uma participação. Os pacientes com história familiar de câncer de pulmão precoce (antes dos 60 anos) correm um risco duas vezes maior de desenvolvimento da doença. As mulheres aparentam ser de mais alto risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão no mesmo nível de exposição ao tabagismo que aquele dos homens, mas os motivos por trás disto permanecem incertos. Nos últimos anos, um número crescente de pessoas que nunca fumaram foi diagnosticado com câncer de pulmão. A etiologia desse achado não está clara neste momento. Esses indivíduos apresentam maior probabilidade de ter determinadas alterações genéticas no tumor, tais como mutações no gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e um rearranjo no gene que codifica a quinase de linfoma anaplásico (ALK). A exposição ocupacional ao amianto leva a um risco estimado quatro vezes mais alto de câncer de pulmão, com o tabagismo tendo um efeito aditivo sobre o risco. Existe uma latência de diversas décadas entre a exposição ao amianto e o desenvolvimento do câncer de pulmão, e o risco está relacionado à duração da exposição, bem como à quantidade e ao tipo de fibras de amianto. A Environmental Protection Agency e a Organização Mundial da Saúde consideram que todas as formas de amianto são carcinogênicas; diante disto, o uso de amianto está banido em aproximadamente 50 países.

A exposição ao radônio também tem sido implicada no desenvolvimento de 5 a 8% dos casos de câncer de pulmão. A exposição domiciliar ao radônio, que resulta do decaimento radioativo do urânio, é alta em determinadas regiões geográficas. A Environmental Protection Agency recomenda que o nível de radônio domiciliar seja inferior a 4 picocuries/litro de ar, e métodos simples de remediação estão disponíveis para reduzir as exposições ao radônio acima deste limiar. A exposição à radiação ionizante na forma de radiação terapêutica ou de exames radiográficos diagnósticos frequentes também está associada a um risco mais alto de desenvolvimento de câncer de pulmão, assim como são, em menor grau, as exposições a metais como arsênico, níquel e cromo, bem como à sílica e à poluição do ar em geral, incluindo combustíveis de biomassa como carvão e a fumaça de madeira. Um estudo estimou que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) está associado a um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pulmão, com uma razão de risco (*hazard ratio*) de 3,6.

## BIOPATOLOGIA

### Histopatologia

O câncer de pulmão é amplamente subdividido em CPNPC e CPPC com base no comportamento biológico distinto e na resposta à quimioterapia destes dois subconjuntos. O CPNPC abrange os subtipos *adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas (carcinoma espinocelular)* e *carcinoma de grandes células*. Nas últimas décadas, foram reconhecidas diferenças distintas entre os diversos subtipos histológicos que compreendem o CPNPC, com a inserção de um aumento na ênfase sobre a identificação do subtipo histológico a partir de amostras diagnósticas.

Atualmente o adenocarcinoma é o subtipo histológico mais comum de câncer de pulmão; as pessoas que nunca fumaram e que desenvolvem câncer de pulmão apresentam com mais frequência um adenocarcinoma. Este aumentou gradualmente em incidência, superando o câncer de células escamosas durante as últimas duas décadas, e atualmente representa quase 50% de todos os casos recentemente diagnosticados de câncer de pulmão nos EUA. O adenocarcinoma apresenta predileção maior pelas metástases a distância, em comparação à histologia de células escamosas. Em 2011, foi desenvolvido um novo sistema de classificação para o adenocarcinoma de pulmão, dividindo os adenocarcinomas nos tipos pré-invasivo, minimamente invasivo e invasivo. A *hiperplasia adenomatosa atípica* se refere a uma lesão proliferativa localizada composta por pneumócitos do tipo II atípicos ou células de Clara, que têm menos de 5 mm. O *adenocarcinoma in situ* se refere às lesões menores que 3 cm com ausência de quaisquer características invasivas. Esta entidade foi anteriormente denominada carcinoma bronquioalveolar ou adenocarcinoma não invasivo. Lesões de 3 cm ou menos, com um padrão predominantemente lepídico e com invasão inferior a 5 mm na maior dimensão, são denominadas *adenocarcinoma minimamente invasivo*. O adenocarcinoma *in situ* e o adenocarcinoma minimamente invasivo apresentam uma taxa de sobrevida em 5 anos superior a 95% quando são tratados com ressecção cirúrgica, o que torna o estabelecimento de um diagnóstico histopatológico preciso de grande significância. O adenocarcinoma invasivo representa quase 90% de todos os casos de adenocarcinoma. Com base nos elementos característicos predominantes, ele é categorizado como predominantemente lepídico, acinar, papilar, micropapilar ou sólido com produção de mucina.

A incidência do câncer de pulmão de células escamosas (CCE) está declinando nos EUA, mais provavelmente em virtude da alteração dos hábitos de tabagismo da população. Os tumores escamosos de pulmão em geral estão

localizados centralmente e quase sempre são observados em pacientes com um histórico de tabagismo significativo. A displasia escamosa e o CCE *in situ* são lesões pré-invasivas, que podem se tornar cânceres invasivos.

Além das características morfológicas, estudos imuno-histoquímicos são importantes para estabelecer o subtipo histológico de CPNPC. As amostras de adenocarcinoma normalmente apresentam coloração positiva para citoqueratina 7, fator de transcrição tireóideo-1 (TTF-1) e napsina-A, e são negativas para citoqueratina 20. A maioria dos tumores de células escamosas apresenta coloração positiva para p40 e p63, membros da família p53 de proteínas, enquanto os adenocarcinomas ocasionalmente apresentam coloração positiva para p63. Com base nestes achados, um painel de marcadores, incluindo TTF-1, p63 e p40, com frequência é avaliado nas amostras diagnósticas de pacientes com câncer de pulmão para identificar com acurácia o subtipo histológico (Tabela 182.1). O carcinoma de grandes células representa 3 a 4% dos CPNPC e é caracterizado por uma alta taxa mitótica e características morfológicas de CPNPC. Os tumores de grandes células apresentam coloração positiva para marcadores neuroendócrinos, como cromogranina A e sinaptofisina. Tendo em vista que este subtipo histológico com frequência é difícil de diagnosticar com acurácia em virtude da abundância de tecido necrótico e de um baixo grau de diferenciação, o diagnóstico demanda uma amostra tecidual adequada. O carcinoma de grandes células com frequência está associado a evolução clínica agressiva e taxas de sobrevida desfavoráveis, até mesmo quando é encontrado na condição de doença em estágio inicial. O carcinoma de grandes células está fortemente associado a história pregressa de tabagismo.

O CPPC é diagnosticado em aproximadamente 13% dos casos de câncer de pulmão nos EUA, e a sua incidência declinou gradualmente durante as últimas três décadas. O CPPC está fortemente associado ao tabagismo e é raro em pessoas que nunca fumaram. O diagnóstico histopatológico pode ser desafiador, em virtude da abundância de tecido necrótico, mas é estabelecido por elementos caraterísticos, como um alto grau de mitose e necrose. O exame diagnóstico do CPPC inclui a imunocoloração para TTF-1, cromogranina, sinaptofisina e CD56. Aproximadamente 15% das amostras de CPPC apresentam morfologia mista, com componentes de CPNPC.

## Patologia molecular

Nos últimos anos, diversas anormalidades moleculares foram identificadas no câncer de pulmão. Muitos destes representam alvos inéditos para a terapia, fortalecendo a justificativa para a obtenção de um tecido tumoral adequado para conduzir estudos moleculares como um componente essencial da investigação diagnóstica de câncer de pulmão. Com as técnicas genômicas modernas, maior compreensão das características moleculares responsáveis pela heterogeneidade clínica do câncer de pulmão há muito tempo reconhecida está levando a abordagens de tratamento individualizadas.[3]

### *Oncogenes*

No adenocarcinoma de pulmão, quase dois terços dos pacientes têm mutação oncogênica que possivelmente pode representar um alvo molecular com agentes específicos (Figura 182.1A). As mais comuns são as mutações que envolvem *KRAS*, *EFGR*, *BRAF*, *HER2*, *MET* e *PIK3CA*, e rearranjos de genes que envolvem *ALK*, *RET* e *ROS1*. As mutações de *KRAS* são encontradas em aproximadamente 25% dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão e, habitualmente, estão associadas ao tabagismo (cigarros). Os locais mais comuns de mutação em *KRAS* incluem os códons 12, 13 e 61, resultando em substituições de aminoácidos, que causam o comprometimento da atividade da GTPase e a ativação constitutiva da sinalização de RAS. O valor prognóstico da mutação de *KRAS* nos pacientes com câncer de pulmão é controverso.

São observadas mutações em *EGFR* em quase 15% dos pacientes brancos com adenocarcinoma de pulmão e quase 40% dos pacientes asiáticos com adenocarcinoma de pulmão. As mutações de deleção no éxon 19 e uma mutação pontual no éxon 21 estão localizadas no domínio de ligação à tirosinoquinase do receptor e resultam na ativação constitutiva da via de sinalização, levando a proliferação, evasão da apoptose e intensificação da angiogênese. Pacientes com mutações de ativação de *EGFR* podem obter um benefício clínico robusto e duradouro do tratamento com inibidores da tirosinoquinase (TKIs) de EGFR. Entretanto, a maior parte do benefício é de duração limitada, e em 12 a 24 meses, quase 60% desses pacientes desenvolverão mutação secundária no éxon 20 (T790M), que confere resistência à terapia com TKI de EGFR. Esta mutação também pode ser observada *de novo* em determinados pacientes com adenocarcinoma de pulmão junto com uma mutação no éxon 19 ou 21 antes da exposição à terapia com TKI de EGFR. Outro mecanismo comum de resistência adquirida à terapia com TKI de

EGFR é a amplificação do receptor do fator de crescimento c-Met. Em aproximadamente 5% dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão, é observado um rearranjo genético que envolve a *ALK*. As características clínicas associadas ao rearranjo genético da *ALK* incluem pessoas que nunca fumaram, histologia do adenocarcinoma, características de anel de sinete à avaliação histopatológica e idade mais jovem. O gene de fusão resulta da inversão ou translocação de partes da *proteína tipo 4 associada ao microtúbulo de equinoderme* (*EML4*) com o gene da *ALK* e leva à ativação dos sinais *downstream*, que podem ser inibidos por inibidores de ALK quinase específicos. Crizotinibe, um inibidor de ALK, induz à resposta tumoral objetiva em quase dois terços dos pacientes. O rearranjo do gene da *ALK* é detectado por meio de hibridização *in situ* fluorescente, com frequência adicionalmente à imuno-histoquímica. Outras anormalidades de fusão que envolvem os genes *RET* e *ROS1* são observadas, cada, em 1% das amostras de adenocarcinoma de pulmão. Deve-se observar que as mutações de *EGFR* e *KRAS* e os rearranjos do gene *ALK* em geral são mutuamente exclusivas. O carcinoma de células escamosas apresenta um espectro de anormalidades moleculares totalmente diferente (Figura 182.1B). Estudos recentes do projeto do Atlas do Genoma do Câncer (TCGA) indicam mutações comuns em *p53*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *DDR2* e *RB1*. A amplificação do gene do *receptor do fator de crescimento de fibroblastos* (FGFR) também é observada em 10 a 20% dos cânceres de pulmão de células escamosas. Muitas destas anormalidades proporcionam possíveis oportunidades para as terapias com alvos moleculares. A disponibilidade do sequenciamento genômico altamente sofisticado até agora já possibilitou a elucidação de anormalidades genéticas não identificadas, revelando novos alvos moleculares terapêuticos para o câncer de pulmão. Cada vez mais, o desempenho do exame *multiplex* para diversos marcadores moleculares simultaneamente, como o uso de quantidades limitadas de tecido tumoral, está alterando o paradigma terapêutico para o CPNPC.[4] As diretrizes da International Association for the Study of Lung Cancer recomendam a pesquisa rotineira da mutação de EGFR e da translocação de ALK para todos os pacientes com diagnóstico recente de adenocarcinoma de pulmão em estágio avançado. Para os pacientes com tumores com histologia de células escamosas, o exame molecular de rotina ainda não é recomendado, ainda que estudos clínicos randomizados que utilizam esta abordagem estejam em andamento. Como não há terapias com alvo molecular aprovadas pela FDA para os CCE, no momento o uso de quimioterapias padrão é recomendado.

**Tabela 182.1** **Marcadores histológicos no câncer de pulmão de não pequenas células.**

| | ***PORCENTAGEM DE CASOS IHC-POSITIVOS ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA*** | | | ***VALORES PREDITIVOS POS NEGATIVO DO PAINEL ANTICORPOS*** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **ADENOCARCINOMA (n = 215)** | **CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (n = 123)** | **CARCINOMA DE GRANDES CÉLULAS (n = 22)** | **ADENOCARCINOMA** | **CARC DE CÉ ESCA** |
| p63 | 7,0 | 99,2 | 52 | | 88,9; 9 |
| Citoqueratina 5/6 | 9,8 | 99,2 | 68 | | 84,9; 9 |
| TTF-1 | 83,5 | 3,4 | 23 | 97,7; 76,9 | |
| Citoqueratina 7 | 97,2 | 23,5 | 77 | 88,4; 93,6 | |
| Mucina | 43,4 | 13,4 | 0 | | |

Modificada de Sterlacci W, Savic S, Schmid T, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:946-956. IHC = imuno-histoquímica; TTF-1 = fator de transcrição tireóideo-1.

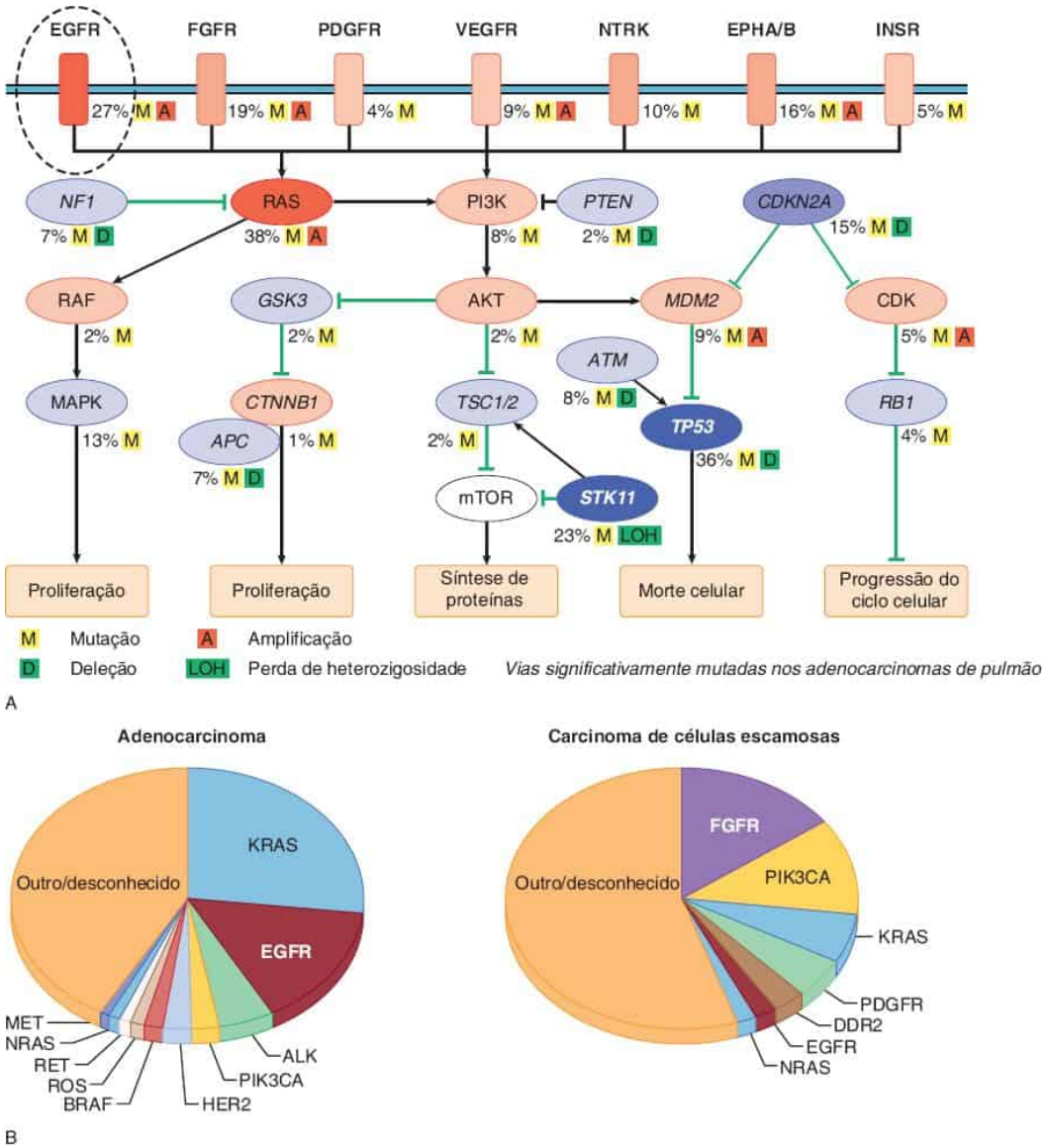


**FIGURA 182.1** **Redes de sinalização alteradas no câncer de pulmão. A.** Vias significativamente mutadas no adenocarcinoma de pulmão. ALK = quinase de linfoma anaplásico; EGFR = receptor de fator de crescimento epidérmico; EPHA/B = efrina A/B; FGFR = receptor de fator de crescimento de fibroblastos; INSR = receptor de insulina; KRAS = vírus do sarcoma de Kristen em ratos; NTRK = tirosinoquinase neutrófica; PIK3CA = subunidade alfa da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfonato 3-quinase catalítica; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular. (Adaptada de Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008;455:1069-1075.) **B.** Perfis genéticos de acordo com o subtipo histológico. (De the Lung Cancer Mutation Consortium e modificada de Sequist LV, Heist S, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol.* 2011;22:2616-2624; Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30:863-870; Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency on squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med.* 2010;2:62ra93; Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutical target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2011;1:78-89.)

### *Genes supressores tumorais*

A função dos múltiplos genes supressores tumorais com frequência é perdida no câncer de pulmão, incluindo de *p53*, *Rb*, *LKB1* e diversos genes observados no braço curto do cromossomo 3 (*3p*). A mutação ou a perda de *p53* está correlacionada ao tabagismo e foi detectada em algumas lesões pré-neoplásicas de pulmão. Mutações de *p53* são comuns tanto no CPNPC (≈ 50%) quanto no CPPC (≈ 80%). Mutações em *LKB1* também são comuns no CPNPC. O gene *STK11*/*LKB1*, que codifica uma *serino/treoninoquinase*, regula a polaridade celular e atua como um supressor tumoral. Uma das anormalidades genéticas mais precoces no câncer de pulmão ocorre durante a deleção do material genético no cromossomo 3p (p14 para p23). A deleção ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com CPNPC e 90% dos pacientes com CPPC. O gene *FHIT* (tríade da histidina frágil) (3p14.2), que é anormal em muitos cânceres de pulmão, pode atuar como um gene supressor tumoral ao limitar o crescimento tumoral e intensificar a apoptose. A proteína Rb não é expressada em 90% dos CPPC em virtude de mutação ou deleção. No CPNPC, a Rb é expressada normalmente, mas quando a Rb é fosforilada, pode ocorrer divisão celular descontrolada.

### *Epigenética*

A epigenética se refere a uma alteração na expressão do gene que é hereditária, mas não envolve uma alteração na sequência do DNA. As modificações epigenéticas que envolvem alterações na metilação do DNA são comuns no câncer de pulmão e incluem a hipometilação, a desregulação da DNA metiltransferase I e a hipermetilação. Os genes que são metilados no CPNPC incluem *p16*, *RARB*, *RASSFIA*, *MGMT* (metilguanina-metiltransferase) e proteinoquinase associada à morte (DAP-quinase). A hipermetilação no câncer de pulmão com frequência pode silenciar os genes supressores tumorais, deste modo promovendo o crescimento celular desregulado. O silenciamento dos genes supressores tumorais em linfonodos histologicamente normais em pacientes com CPNPC ressecável está associado a uma probabilidade mais alta de recaída da doença.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os cânceres de pulmão apresentam crescimento a partir de uma única célula anormal ou um pequeno grupo de células anormais, até o desenvolvimento em massas macroscópicas maiores, que podem ter diversos centímetros de diâmetro. A maior parte dos cânceres de pulmão tem origem no epitélio brônquico, que são denominados carcinomas. Os cânceres de pulmão primários não carcinoma são menos comuns e incluem o carcinoide, os blastomas pulmonares (mais comuns em pacientes mais jovens) e os sarcomas. Os cânceres de pulmão precoces com frequência se manifestam como nódulos pulmonares, definidos com uma "opacidade arredondada, bem ou mal definida, medindo até 3 cm de diâmetro" (ver Figura 182.2 para a avaliação de um paciente com um nódulo pulmonar solitário). Os tecidos pulmonares anormais variam em grau histológico, desde células levemente atípicas até cânceres agressivos. Lesões como a hiperplasia adenomatosa atípica são consideradas lesões pré-invasivas, com um contínuo desde a atipia celular até o adenocarcinoma.

Atualmente, apenas 15% dos pacientes com câncer de pulmão são assintomáticos quando são diagnosticados inicialmente. O diagnóstico nestes pacientes com frequência é realizado incidentalmente em uma radiografia torácica obtida por outros motivos (p. ex., um exame pré-operatório). O exame de suspeita de câncer de pulmão depende da probabilidade de que a lesão em questão seja maligna ou do estágio da doença à apresentação (Figura 182.2). Os nódulos pulmonares com frequência ocorrem em virtude de infecção atual ou anterior, ainda que possam ser a manifestação do câncer inicial. Os resultados do National Lung Screening Trial demonstram que, de todos os nódulos detectados, mais de 95% foram falso-positivos e eram não cancerosos. De fato, ainda que a incidência de nódulos pulmonares detectados por meio de radiografias e TC de tórax esteja aumentando, a incidência de câncer de pulmão não está.[5] Entretanto, a maior parte dos pacientes apresenta sintomas e sinais que são (1) causados pela própria lesão pulmonar – estes incluem crescimento tumoral local, invasão e obstrução; (2) disseminação tumoral regional intratorácica em linfonodos e estruturas adjacentes; (3) disseminação da doença extratorácica a distância; ou (4) síndromes paraneoplásicas.[6] Os sintomas de câncer de pulmão comumente apresentados incluem tosse, dispneia, dor, hemoptise e perda de peso; aproximadamente 30% dos pacientes apresentam anorexia, um terço dos pacientes refere fadiga e 10 a 20% dos pacientes apresentam anemia e febre. Mais de 80% dos pacientes apresenta, inicialmente, três ou mais sintomas ou sinais como resultado do câncer de pulmão. Tendo em vista que a maioria dos pacientes com câncer de pulmão apresenta outras doenças

cardiopulmonares relacionadas ao tabaco, tais como enfisema/doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia isquêmica e outras, estes sintomas que se sobrepõem com frequência resultam em adiamento no diagnóstico da doença maligna de base. Os sintomas também podem resultar da invasão local ou da metástase do tumor, como cefaleia, dor óssea, obstrução de vias respiratórias, tosse e hemoptise. As síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer de pulmão incluem a síndrome do hormônio antidiurético inadequado (Capítulo 108), hipercalcemia (Capítulo 232), osteoartropatia hipertrófica pulmonar (Capítulo 259 e Figura 259.1), síndrome miastênica de Eaton-Lambert (Capítulo 394) e síndrome de Cushing (Capítulos 169 e 214). A hipercalcemia é comum na histologia de células escamosas, enquanto a síndrome do hormônio antidiurético inadequado, a síndrome miastênica de Eaton-Lambert e a síndrome de Cushing são mais comumente associadas ao CPPC.

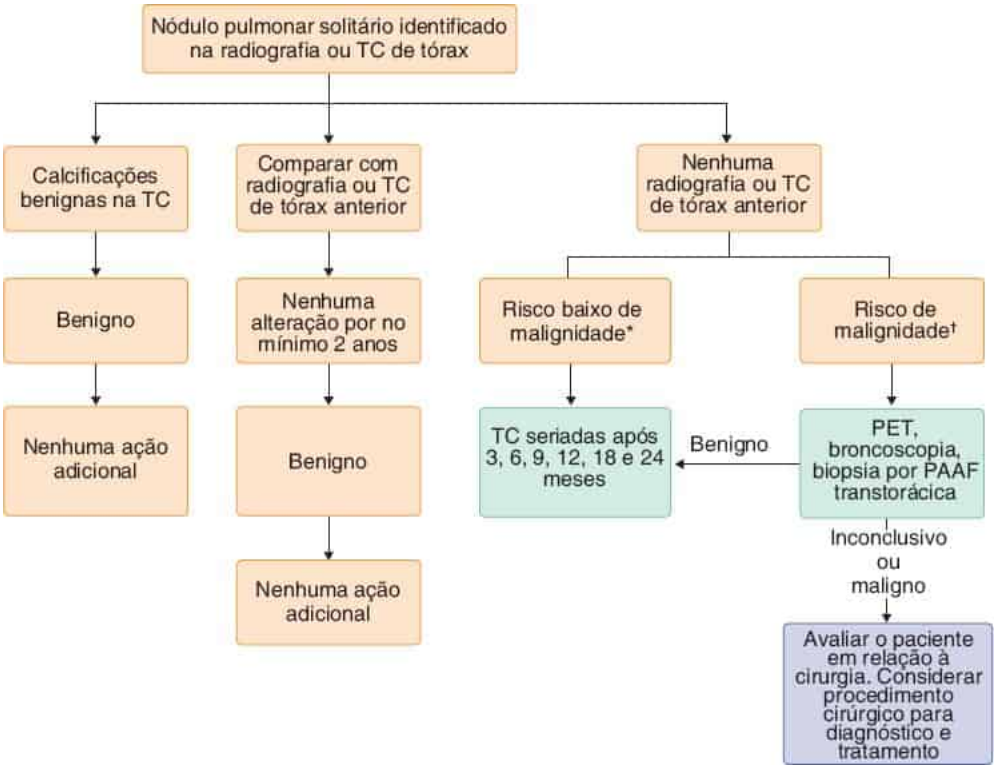


**FIGURA 182.2 Avaliação de um paciente com um nódulo pulmonar solitário.** *Paciente com histórico de tabagismo mínimo ou ausente e outros fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer de pulmão e um nódulo de 8 mm ou menor. †Paciente com histórico de tabagismo e outros fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão e um nódulo de 8 mm ou mais. TC = tomografia computadorizada; PAAF = punção aspirativa com agulha fina; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

## DIAGNÓSTICO

Com o advento do rastreamento por TC, espera-se que um subconjunto maior de pacientes com câncer de pulmão seja diagnosticado antes do início dos sintomas. Em pacientes com achados clínicos ou radiográficos sugestivos de câncer de pulmão, TCs de tórax e abdome são indicadas para determinar a localização do tumor primário, o envolvimento de linfonodos mediastinais (Figura 182.3) e a disseminação para outros locais anatômicos. Um perfil de expressão de genes pode melhorar a acurácia diagnóstica da biopsia com broncoscopia para a detecção do câncer de pulmão.[7]

### Procedimentos diagnósticos

A caracterização diagnóstica acurada dos cânceres de pulmão é essencial, tendo em vista que a presença ou ausência de metástases em linfonodos mediastinais é crucial para determinar o prognóstico, avaliar a ressecabilidade e selecionar a estratégia de tratamento adequada para o câncer de pulmão primário. O aumento de volume de linfonodos identificado por TC ou tomografia com emissão de pósitrons (PET) requer a confirmação histológica. É questionável se todos os pacientes necessitam de estadiamento mediastinal invasivo antes da ressecção cirúrgica ou outra modalidade de tratamento local, tal como radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) ou radioterapia ablativa estereotáxica (SABR). Apenas 5 a 15% dos pacientes com tumores T1 periféricos com TC ou PET mediastinal negativas apresentam metástases em linfonodos mediastinais.

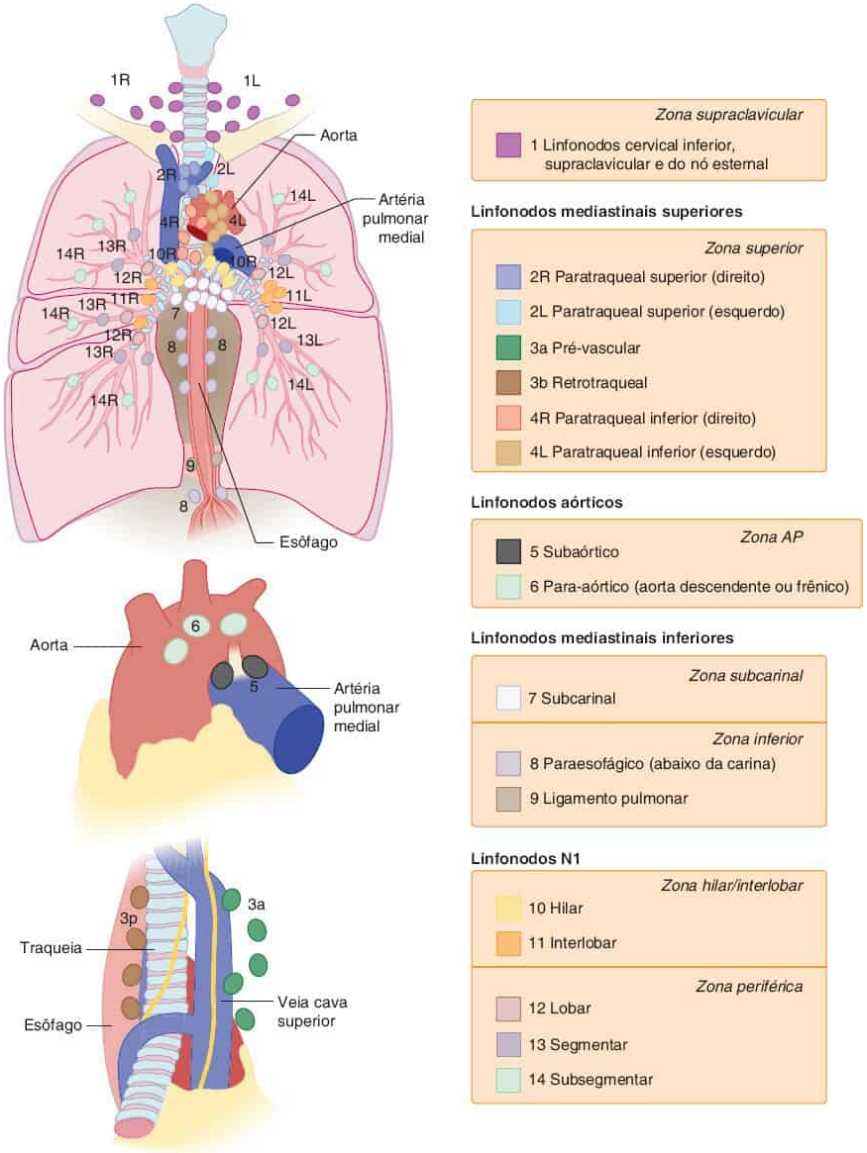


**FIGURA 182.3 Mapa de linfonodos da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).** Está incluso o proposto agrupamento das estações de linfonodos em "zonas" para fins de análises do prognóstico. (De Rusch VW, Asamura H, Watanabe H. The IASCL lung cancer staging Project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4: 568-577.)

***Procedimentos diagnósticos invasivos***

Avanços importantes no diagnóstico cirúrgico foram estabelecidos e refinados nos últimos anos. A aspiração com agulha transbrônquica (AATB) possibilita o estadiamento do mediastino durante a broncoscopia diagnóstica. A sensibilidade do AATB depende do tamanho do linfonodo, da localização e do tamanho da agulha, sendo mais adequada para linfonodos grandes e clinicamente positivos. A análise citopatológica no local aumenta a probabilidade de obtenção de um diagnóstico maligno. A tecnologia de ultrassom com feixe linear, combinada com a AATB, possibilita a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) com ultrassom endobrônquico (USEB) das estações de linfonodos mediastinais e hilares. A PAAF-USEB apresenta desempenho superior à AATB, com uma sensibilidade geral que se aproxima de 90%. Entre as doenças que também estão associadas a linfonodos mediastinais com aumento de volume e metabolicamente ativos estão sarcoidose, tuberculose e múltiplas causas infecciosas, em geral de natureza fúngica, atípica ou viral (histoplasmose, tuberculose e coccidioidomicose entre os diagnósticos diferenciais), o que torna mandatória a obtenção de amostras de tecido linfonodal.

A ultrassonografia endoscópica esofágica (UEE), ou PAAF-UEE, possibilita a amostragem das estações dos linfonodos do ligamento pulmonar inferior, periesofágicos e subcarinais (9, 8 e 7). As estações 2 e 4 são de difícil amostragem. A combinação de AAF-USEB e AAF-UEE podem exceder um resultado de 90% para a obtenção de um diagnóstico tecidual de câncer de pulmão, quando este está presente.

A mediastinoscopia envolve a avaliação cirúrgica dos linfonodos mediastinais para a determinação do envolvimento tumoral. A mediastinoscopia cervical é o padrão e possibilita a amostragem ou remoção das estações de linfonodos 2, 4, 7, e com frequência 10. A taxa de complicações é de 2%, com poucas complicações de risco à vida. Com a videomediastinoscopia, a sensibilidade e a especificidade excedem os 97%.

Uma mediastinotomia anterior (procedimento de Chamberlain) proporciona acesso às estações 5 e 6 (janela aórtica e aortopulmonar), em geral não acessível com a mediastinoscopia cervical. Esta é realizada por meio de uma incisão no segundo ou terceiro espaço intercostal esquerdo ou por meio de excisão da segunda cartilagem costal.

É necessária uma biopsia para estabelecer o diagnóstico e, nos últimos anos, para conduzir exames moleculares que podem orientar ainda mais a terapia. O local mais acessível com o método menos invasivo é a abordagem preferida para a obtenção do tecido diagnóstico. Embora a PAAF seja, com frequência, adequada para estabelecer o diagnóstico e possa ser realizada por via transtorácica ou por broncoscopia, o resultado com frequência é inadequado para conduzir exames moleculares. Portanto, uma biopsia com agulha cilíndrica é recomendada para obter tecido suficiente para os pacientes com suspeita de câncer de pulmão. O exame atualmente é a rotina para no mínimo as mutações de *EGFR* e os rearranjos de *ALK*, uma vez que estão disponíveis agentes aprovados para ambos estes direcionadores oncogênicos, e perfilagem amplo com abordagens de sequenciamento de nova geração está rapidamente adotada para outros alvos moleculares "que podem ser atingidos por fármacos" (p. ex., ROS1, RET, BRAF, etc.). Para os pacientes que apresentam efusões pleurais ou pericárdicas, a aspiração transtorácica do líquido é suficiente para o diagnóstico e o estadiamento. Blocos celulares preparados a partir do líquido podem ser utilizados para conduzir estudos moleculares, muito embora a taxa de sucesso dependa da quantidade de células cancerosas viáveis na amostra. O resultado diagnóstico do líquido pleural nos pacientes com efusão maligna é de aproximadamente 50 a 70%. Nos casos em que a aspiração repetida do líquido pleural não é diagnóstica, pode ser necessário um procedimento de toracoscopia videoassistida para estabelecer o diagnóstico. Para os pacientes com tumores de pulmão localizados que sejam sugestivos de câncer, é razoável proceder com a ressecção cirúrgica sem uma biopsia diagnóstica se todas as outras possíveis causas forem excluídas.

Com o uso recente das terapias com alvos moleculares, a compreensão sobre os mecanismos de resistência é um determinante importante das terapias subsequentes. Portanto, é recomendado obter amostras de biopsia tumoral adicionais em diversos momentos durante a evolução do tratamento.

## *Exames de imagem*

Em conjunto com procedimentos de imagem torácica padrão, locais adicionais de doença podem exigir avaliação com base nas queixas apresentadas. Os locais mais comuns de metástase de câncer de pulmão incluem pulmão contralateral, fígado, suprarrenais, ossos e cérebro. É recomendado o exame de imagem do cérebro para uma avaliação em relação à metástase em pacientes com sintomas e sinais sugestivos ou aqueles com adenocarcinoma de pulmão com mais de 3 cm e evidências de envolvimento nodal mediastinal. RM ou TC contrastada são modalidades aceitáveis para investigação de metástase cerebral, embora a RM seja preferida em virtude de sua

sensibilidade superior. Cintilografia óssea é indicada para pacientes com dor óssea ou elevação inexplicada do nível sérico de fosfatase alcalina.

A PET com [$^{18}$F]fluorodesoxiglicose (FDG) é incluída como parte do estadiamento em pacientes com câncer de pulmão localizado; entretanto, a solicitação de FDG-PET para avaliar a resposta à terapia anticâncer e na vigilância após a terapia curativa atualmente é motivo de controvérsia, e não é recomendada. A RM de tórax pode ser útil na determinação da invasão das estruturas adjacentes, tal como o plexo braquial, em pacientes com tumores que envolvem o sulco superior do pulmão, mas o seu uso no estadiamento em geral é restrito às condições pré-operatórias.

### *Nódulo pulmonar solitário*

O manejo dos nódulos pulmonares difere conforme eles sejam sólidos (atenuação de tecidos moles) ou subsólidos (inferior à atenuação dos tecidos moles, sem obscurecer a arquitetura pulmonar subjacente à TC).[8] Para os nódulos maiores, as características à TC sugestivas de malignidade incluem margens irregulares, formação de espículas, invasão de estruturas adjacentes, linfadenopatia e metástases a distância. O nódulo pulmonar único assintomático, com diâmetro inferior a 3 cm, o "nódulo solitário", com arquitetura pulmonar adjacente normal, é encontrado incidentalmente em até 0,2% das radiografias torácicas; 10 a 70% são malignos. O potencial de malignidade destas lesões aumenta com a idade do paciente, o tamanho do nódulo (< 4 mm *versus* > 8 mm), a taxa de crescimento, o histórico definitivo de tabagismo e as alterações do tamanho em comparação a exames de imagem anteriores. PET podem ser úteis para definir os linfonodos mediastinais anormais nestes pacientes. Um nódulo pulmonar que não mudou de tamanho por mais de 2 anos provavelmente é benigno. Para lesões maiores que 8 mm, TC de alta resolução é apropriada. No futuro algoritmos de aprendizado profundo podem ser úteis na diferenciação de nódulos benignos e malignos,[8b] mas atualmente nódulos suspeitos devem ser submetidos a biopsia definitivo (ver Figura 182.2).

O Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NELSON) recentemente relatou que novos nódulos sólidos foram detectados a cada rodada de rastreamento em 5 a 7% dos indivíduos que foram submetidos ao rastreamento para o câncer de pulmão com TC com dose baixa. Foi observado que estes novos nódulos apresentam uma alta probabilidade de malignidade, até mesmo em um tamanho pequeno, sugerindo que diretrizes futuras devam considerar o acompanhamento mais agressivo de nódulos novos, que surgem em TC de rastreamento seriadas, do que para aqueles detectados no exame de imagem basal.[9]

## Estadiamento

O estágio é o determinante mais importante do prognóstico em pacientes com câncer de pulmão. Atualmente está em uso a oitava edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual* (Tabela 182.2). Este sistema de estadiamento utiliza novos descritores T e M para determinar o estágio do câncer de pulmão com base no perfil de TNM (tumor, linfonodo e metástase) do paciente. Os descritores T individuais são definidos com base no tamanho do tumor de inferior a 2, 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6 e então 7 cm. No sistema anterior, os tumores eram categorizados com base no tamanho inferior ou superior a 3 cm. Atualmente, nódulos satélites no mesmo lobo do tumor primário são categorizados como T3 e os nódulos em outro lobo do pulmão ipsilateral como T4. Efusão (derrame) pleural ou pericárdica maligna constitui a doença M1. A existência de metástases em tórax constitui M1a e a doença extratorácica é classificada como M1b, tendo em vista que os pacientes com doença M1a apresentam um prognóstico discretamente mais favorável do que aqueles com M1b. Os descritores nodais não foram alterados desde o sistema anterior.

O sistema de estadiamento TNM atualmente também é recomendado para o CPPC, em virtude da sua capacidade de determinar o prognóstico de maneira mais acurada. O CPPC anteriormente era classificado como em estágio limitado ou extensivo, com base na capacidade de administrar radioterapia no tumor com um único acesso (*port*). As diretrizes de tratamento para o CPPC localizado não foram afetadas.

| Tabela 182.2 | Tratamento de acordo com o estágio do American Joint Committee on Cancer (AJCC). | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | T | M | N | CLINICAMENTE APTO | CLINICAMENTE INAPTO |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estágio IA e IB | 1a, 1b, 1c, 2a | 0 | 0 | Cirurgia | SBRT |
| Estágio IIA/B | T1 a 3 | 0/1 | 0 | Cirurgia mais quimiorradioterapia concomitante adjuvante | Irradiação torácica |
| Estágio IIIA | X a 3 | 1/2 | 0 | Terapia multimodalidades | |
| | 4 | X | 0 | | |
| Estágio IIIB | X a 4 | 2/3 | 0 | Quimiorradioterapia concomitante e imunoterapia | |
| Estágio IIIC | 1 a 4 | 3 | | Quimiorradioterapia concomitante e imunoterapia | Quimioterapia sequencial |
| Estágio IVA | X | X | 1a/b | Terapia sistêmica | |
| Estágio IVB | X | X | 1c | Terapia sistêmica; radioterapia para fins paliativos | |

M = metástase; N = linfonodo; SBRT = radioterapia corporal estereotáxica; T = tumor.
(De AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer-Verlag; 2018.)

## TRATAMENTO

### Câncer de pulmão de não pequenas células

#### Cirurgia

O manejo cirúrgico desempenha um papel importante no tratamento dos pacientes com CPNPC em estágio I, estágio II e estágio III selecionados. Entretanto, quase 40% dos pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial não são candidatos para a cirurgia, em virtude de condições de comorbidade limitantes. Os parâmetros comumente utilizados em relação à inoperabilidade incluem funções pulmonares, com volume expiratório forçado basal no primeiro segundo de expiração ($FEV_1$) inferior a 40%, $FEV_1$ pós-operatório previsto inferior a 30% e capacidade de difusão gravemente limitada. Os referidos pacientes são denominados clinicamente inoperáveis, apesar da presença de doença localizada, e podem ser candidatos à radioterapia corporal estereotáxica (SBRT), conforme discutido posteriormente.

A primeira etapa no manejo do câncer de pulmão localizado é realizar o estadiamento dos linfonodos mediastinais. Para os tumores periféricos que não estão associados à adenopatia mediastinal e que não apresentam captação de FDG em linfonodos, muitos cirurgiões defendem prosseguir com a ressecção cirúrgica e a amostragem de linfonodos mediastinais no período intraoperatório. Entretanto, para os pacientes com linfonodos que são positivos na PET, a amostragem é fortemente recomendada antes da cirurgia. A taxa de falso-positivo da PET do mediastino em pacientes com câncer de pulmão localizado é de aproximadamente 20%. A probabilidade de envolvimento nodal nos pacientes com PET negativa é de aproximadamente 5 a 15%.

A lobectomia é o procedimento cirúrgico padrão para os pacientes com câncer de pulmão localizado que são clinicamente aptos. Se a ressecção anatômica não puder ser realizada com a lobectomia, pode ser necessária uma bilobectomia ou pneumonectomia. A ressecção em manga se refere à remoção do tumor junto com o brônquio e a anastomose das extremidades remanescentes da árvore brônquica. A ressecção cirúrgica pode ser alcançada com a realização de uma toracotomia aberta ou por meio de cirurgia com toracoscopia videoassistida (VATS).[10] A VATS está sendo cada vez mais utilizada em virtude da mortalidade inferior, da recuperação mais rápida da cirurgia e da melhor capacidade para administrar a terapia sistêmica pós-operatória.[A1] A capacidade de realizar uma ressecção R0 é crítica, e a cirurgia não deve ser tentada se isto não for considerado viável durante os exames pré-operatórios. Para os pacientes com margens cirúrgicas positivas, deve ser tentada uma nova ressecção sempre que esta for viável. Caso contrário, deve ser administrada radioterapia pós-operatória. Tem aumentado o uso da ressecção robótica do câncer de pulmão, incluindo da lobectomia e da pneumonectomia robóticas, mas ela não é tão amplamente empregada quanto as abordagens VATS.

As ressecções sublobares não são recomendadas, em virtude do mais alto risco de recidiva local. Uma exceção a esta regra ocorre para os pacientes com tumores periféricos inferiores a 2 cm, em relação aos quais estudos demonstraram desfechos excelentes. Um estudo em andamento está comparando a ressecção sublobar à lobectomia padrão e provavelmente proporcionará respostas definitivas para esta importante questão.

Uma comparação randomizada da dissecção dos linfonodos mediastinais à amostragem nodal demonstrou desfechos comparáveis para os pacientes com CPNPC. Outro estudo comparou a ressecção sublobar seguida da inserção de braquiterapia com $I^{125}$ para o leito tumoral com cirurgia isoladamente em pacientes que não são candidatos para a lobectomia padrão. Não houve diferença na sobrevida em geral entre os dois grupos e, portanto, a abordagem com braquiterapia não é recomendada. Os tumores que envolvem o sulco superior são tratados com quimiorradioterapia pré-operatória para intensificar a ressecabilidade tumoral e para obter o controle tumoral local e a distância. A decisão de realizar a cirurgia para estes tumores anatomicamente desafiadores depende da extensão da invasão local, do envolvimento do plexo braquial e do envolvimento de linfonodos mediastinais.

O valor da cirurgia no manejo do CPNPC em estágio III com envolvimento de linfonodos mediastinais ainda é motivo de controvérsia. A cirurgia isoladamente está associada a um desfecho desfavorável. Em um estudo randomizado, pacientes com doença N2-positiva que foram submetidos à quimiorradioterapia seguida por cirurgia não apresentaram melhora da sobrevida, em comparação à quimiorradioterapia isoladamente, e apresentaram uma taxa inaceitavelmente alta (quase 30%) de mortalidade pós-operatória. Portanto, a terapia com três modalidades não é recomendada para os pacientes que necessitam de pneumonectomia. Para os pacientes com doença N2 multiestações ou doença nodal volumosa, a ressecção cirúrgica não é recomendada. A depuração dos linfonodos mediastinais após a terapia de indução pode ser o preditor mais importante do benefício da ressecção cirúrgica, que demanda o reestadiamento do mediastino após a terapia de indução, se a cirurgia for contemplada.

O papel da cirurgia nos pacientes com doença oligometastática pode ser considerado sob determinadas situações. A ressecção cirúrgica de metástase cerebral primária e de metástase solitária resultou em taxas de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 20%. Também existem dados limitados com a doença oligometastática nas suprarrenais, mas abordagens semelhantes com metástases solitárias em outros locais distantes não é recomendada. Esta abordagem não pode ser recomendada para os pacientes com envolvimento de linfonodos mediastinais.

**Radioterapia**

A radioterapia é uma parte importante da terapia multimodalidades para o CPNPC. Ela desempenha um papel maior na terapia curativa para a doença em estágio III e a paliação da doença em estágio IV e tem sido testada com sucesso para os pacientes com doença em estágio I clinicamente não ressecável. Melhoras significativas na administração da RT nas últimas duas décadas possibilitam o uso de um campo de irradiação menor, reduzindo a exposição do tecido normal à radiação e

facilitando o tratamento mais efetivo do tumor. As técnicas de *gating* respiratório (sincronização da radiação com o movimento respiratório) possibilitam a irradiação do tumor independentemente da fase respiratória. A SBRT envolve a administração da dose alta de radiação em um volume tumoral limitado após a localização estereotáxica. A SBRT ou radioterapia ablativa estereotáxica (SABR) para o CPNPC em estágio I inoperável demonstrou resultados promissores e pode se tornar uma opção (*versus* a lobectomia) até mesmo na doença em estágio I operável.[11]

***CPNPC em estágio I e estágio II***

A SBRT surgiu com uma opção de tratamento efetiva para os pacientes com tumores T1 e T2 que são linfonodo-negativos, mas que são clinicamente inoperáveis em virtude de comorbidades. Em um estudo, a administração de SBRT ao longo de três a cinco frações resultou em uma taxa de controle local de quase 90%, motivando estudos da SBRT em pacientes clinicamente aptos e em combinação com a terapia sistêmica para o CPNPC em estágio inicial. A SBRT demonstrou uma eficácia considerável para os tumores periféricos; encontram-se em andamento estudos para examinar o seu uso em tumores centralmente localizados.

A radioterapia é indicada para os pacientes com margens cirúrgicas positivas após a cirurgia para o CPNPC em estágio inicial, mas não para os pacientes com margens cirúrgicas negativas. Metanálise relatou um efeito detrimental para os pacientes tratados com radioterapia pós-operatória, especialmente para aqueles com doença N0 e N1. Para pacientes com comprometimento de linfonodos mediastinais (ou doença N2), alguns dados sugeriram benefício em termos de sobrevida com radioterapia pós-operatória, mas um estudo mais recente não o fez.

***CPNPC em estágio III***

Ainda que a cirurgia seja adequada para os pacientes com doença T3N1, a administração de radioterapia resulta na melhora dos desfechos para os pacientes com envolvimento de linfonodos mediastinais. Um subconjunto de pacientes N2-positivos pode se beneficiar da terapia multimodalidades que envolve a quimiorradiação neoadjuvante seguida pela ressecção cirúrgica, incluindo os pacientes em estágio IIIA com envolvimento de linfonodos em estação única ou microscópico e doença passível de ressecção com lobectomia ou bilobectomia. A radiação pré-operatória consiste em 45 Gy 1 vez/dia, e uma dose de 60 Gy foi testada com resultados de segurança aceitáveis.

Para os pacientes com doença em estágio III que não seja apropriada para a ressecção cirúrgica, a radioterapia torácica a uma dose de até 60 a 66 Gy em frações 1 vez/dia, com quimioterapia concomitante (em vez de sequencial), é o tratamento recomendado. Esta categoria inclui os pacientes com doença mediastinal volumosa, envolvimento de linfonodos contralaterais ou supraclaviculares (N3) e invasão direta de estruturas importantes, como vértebras, traqueia, vasos sanguíneos maiores ou esôfago, pelo tumor primário (T4). Tem sido relatada uma taxa de sobrevida em 5 anos de 20 a 25% com a quimiorradioterapia combinada nesta condição. Os principais eventos adversos incluem esofagite e pneumonite, a última dependente da extensão do tecido pulmonar normal e da dose de radiação recebida pelo tecido pulmonar normal. A pneumonite relacionada à radiação pode ocorrer imediatamente após a radioterapia ou após 6 a 9 meses.

Diversos esforços para melhorar a quimiorradioterapia padrão foram empreendidos nas últimas duas décadas. A radioterapia hiperfracionada, com a administração de 2 ou 3 frações/dia, demonstrou resultados favoráveis sobre o fracionamento 1 vez/dia, em particular no carcinoma de células escamosas. Entretanto, restrições logísticas limitaram a adoção dessa abordagem. Estudos de grupos únicos demonstraram que o uso de doses mais altas, de até 74 Gy, em frações 1 vez/dia, é uma abordagem promissora. Contudo, estudos randomizados falharam em demonstrar o benefício do aumento da dose até 70 Gy ou mais nesta população de pacientes. Portanto, 60 a 66 Gy permanecem a dose de radiação padrão para o CPNPC em estágio III. Nos pacientes em estágio III, a irradiação craniana profilática reduz significativamente o risco de desenvolvimento de metástases cerebrais sintomáticas.[A2]

***CPNPC em estágio IV***

Em pacientes com CPNPC em estágio avançado, a RT pode ser efetiva para a paliação da compressão da medula espinal, metástases cerebrais, obstrução de vias respiratórias, hemoptise e dor.

A compressão raquimedular é uma situação de emergência, e a avaliação neurocirúrgica deve ser iniciada para analisar se a cirurgia é recomendada, o que pode ser o caso quando existe grande ônus do tumor e rápida deterioração da função motora e sensorial. A descompressão cirúrgica é utilizada quando o comprometimento neurológico é precoce e o paciente apresenta doença sistêmica bem controlada, e é seguida pela radioterapia. Em geral o manejo da compressão raquimedular consiste em RT com feixe externo até 30 Gy e corticosteroides. Para as metástases cerebrais, a ressecção da doença oligometastática tem sido associada a desfechos melhores. A radioterapia de todo o cérebro até 30 a 37,5 Gy, em 10 a 15 frações, pode ser administrada quando existem múltiplas metástases. A radiocirurgia estereotáxica pode ser utilizada em vez de irradiação de todo o cérebro para os pacientes com metástase cerebral de volume baixo, limitada a uma a três lesões e lesões que progridem após a radioterapia de todo o cérebro. O controle da dor nos locais de metástase óssea ou envolvimento da parede torácica pode ser alcançado por meio de um ciclo breve de RT. A RT paliativa também é administrada a 30 a 45 Gy durante 2 a 3 semanas antes do início da terapia sistêmica nos pacientes com doença sistêmica que apresentam hemoptise ou pneumonia pós-obstrutiva.

**Terapia sistêmica**

A terapia sistêmica se refere ao uso de agentes citotóxicos, terapia com alvo molecular ou imunoterapia. Ainda que tenha sido desenvolvida inicialmente para pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado, a alta propensão das células do câncer de pulmão à metástase estendeu o uso da terapia sistêmica para os pacientes com estágios mais iniciais da doença. Diversos agentes citotóxicos efetivos e bem tolerados foram desenvolvidos durante as últimas três décadas, os quais são utilizados para os cuidados de rotina dos pacientes com câncer de pulmão.[17] Além disso, muitos agentes com alvo molecular substituíram a quimioterapia padrão como agentes de primeira linha para os pacientes com mutações específicas, e outros estão em investigação clínica; Na Tabela 182.3 estão arrolados alguns agentes atualmente aprovados pela FDA que têm como alvo o EGFR, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o MET.[13,13b] Atribui-se ao uso dessas terapias moleculares um declínio substancial de 50% da taxa de mortalidade anual em pacientes com diagnóstico de CPNPC, que atualmente tem 35% de chance de morrer de outra causa que não o câncer de pulmão.[13c]

***Terapia sistêmica no CPNPC em estágio inicial***

Até mesmo na condição de cirurgia ideal, os pacientes com CPNPC em estágio inicial permanecem de alto risco para a recaída da doença ou metástases, em virtude da presença de micrometástases, que cada vez mais podem ser quantificadas pela avaliação das células tumorais circulantes ou do DNA tumoral circulante. Um benefício consistente, de 5 a 15%, na taxa de sobrevida em 5 anos, observado entre diversos estudos clínicos, resultou na adoção de quatro ciclos de regimes adjuvantes de combinação de dois fármacos à base de cisplatina como o padrão de tratamento para o CPNPC em estágio II e estágio IIIA. Na doença em estágio IA, contudo, os possíveis benefícios da quimioterapia são amplamente superados pelos riscos, e existe um efeito detrimental em geral. Para os pacientes com doença em estágio IB, análises *post hoc* revelaram que a melhora na sobrevida com a terapia adjuvante foi restrita aos pacientes com tumores com mais de 4 cm, mas esta observação ainda deve ser validada nos estudos clínicos prospectivos.

Ainda que a cisplatina e a vinorelbina tenham sido a combinação mais comumente utilizada em estudos clínicos da terapia adjuvante, tem aumentado o uso de agentes mais novos e mais bem tolerados, efetivos no tratamento do CPNPC avançado, como taxanos, gencitabina e pemetrexede. Graças ao sucesso das terapias com alvos moleculares no estágio avançado do CPNPC, esforços recentes focaram no estudo desses agentes no estágio precoce da doença. Osimertinibe consegue prolongar a sobrevida sem doença de pacientes cujos tumores EGFR-mutados[A2b] foram extirpados cirurgicamente e submetidos a quimioterapia adjuvante. Esforços estão sendo envidados para avaliar os inibidores de ALK e inibidores de ponto de controle imunológico como adjuvantes.

***CPNPC localmente avançado***

Para os pacientes com doença em estágio III que não seja passível de ressecção cirúrgica, a administração concomitante de quimioterapia com radioterapia demonstrou consistentemente uma eficácia superior àquela da terapia sequencial. Ambos os regimes à base de cisplatina e carboplatina estão associados a resultados de sobrevida significativa, mas não foram comparados nesta condição. A combinação de cisplatina e etoposídeo possibilita a administração da dose sistêmica integral da quimioterapia com radioterapia. O regime de carboplatina e paclitaxel envolve a administração de doses "radiossensibilizantes" inferiores dos dois agentes, com a radioterapia seguida pela terapia de consolidação com dois ciclos nas doses regulares. Esta abordagem apresenta um perfil de tolerância favorável, em comparação aos regimes à base de cisplatina. A combinação de cisplatina e pemetrexede também é eficaz em combinação com radioterapia. O uso da quimioterapia de indução ou consolidação em outras condições não resultou na melhora da sobrevida. Com a quimiorradioterapia combinada moderna, taxas de cura de aproximadamente 20 a 25% são alcançadas no CPNPC localmente avançado, com a esofagite e a pneumonite sendo as principais toxicidades. Mais recentemente foi constatado que 12 meses de terapia de consolidação com durvalumabe, um inibidor de PD-L1, melhora a sobrevida em 48% em 4 anos[A2c] em pacientes com doença não progressiva após quimiorradioterapia e essa abordagem se tornou o novo padrão de cuidado.

O papel dos inibidores de EGFR e ALK em pacientes com o *status* molecular relevante está em investigação para a doença localmente avançada.

***CPNPC em estágio avançado***

Em pacientes com CPNPC em estágio avançado, estudos clínicos randomizados demonstraram que a terapia sistêmica à base de platina melhora a sobrevida em geral e a qualidade de vida, em comparação aos cuidados de suporte isoladamente. O tratamento com cisplatina está associado a náuseas, êmese, nefrotoxicidade e neurotoxicidade, ainda que a disponibilidade de agentes antieméticos altamente efetivos tenha melhorado muito a sua tolerabilidade. A carboplatina é uma alternativa à cisplatina mais bem tolerada, e está associada à facilidade de administração ambulatorial. A toxicidade dose-limitante da carboplatina é a trombocitopenia. Os regimes de combinação de dois fármacos comprovaram ser superiores à monoterapia com cisplatina isoladamente ou um composto não platina, levando à adoção da quimioterapia de combinação como o tratamento recomendado para o CPNPC avançado.

Metanálise de estudos clínicos randomizados comparou a eficácia da cisplatina à carboplatina no CPNPC em estágio avançado e demonstrou sobrevida comparável, mas incidência numericamente mais alta de mortes relacionadas ao tratamento com os regimes à base de cisplatina. Ainda que os regimes à base de cisplatina apresentem uma estreita vantagem na eficácia, os regimes à base de carboplatina obtiveram mais ampla adoção em virtude do seu índice terapêutico favorável.

Diversos agentes parceiros da platina demonstraram eficácia semelhante no CPNPC avançado em estudos clínicos randomizados, incluindo etoposídeo, vimblastina, vindesina, vinorelbina, taxanos, gencitabina, irinotecano e pemetrexede. Com base em diversos estudos randomizados, a escolha do agente quimioterápico para o tratamento de linha de frente é realizada considerando-se a toxicidade, a preferência do paciente, o cronograma e o custo. Estudos clínicos recentes, que envolveram cuidados de suporte superiores, demonstraram sobrevida mediana para as combinações de cisplatina com docetaxel, gencitabina ou pemetrexede na variação de 10 a 11 meses. As combinações de três agentes citotóxicos não são recomendadas, em virtude de um mais alto ônus da toxicidade e da ausência de benefício adicional significativo.

***Terapias sistêmicas com alvos moleculares***

Em estudos clínicos randomizados de pacientes com mutação de *EGFR* ativadora, o tratamento com gefitinibe ou erlotinibe foi associado a melhoras na sobrevida livre de progressão e na qualidade de vida, em relação à quimioterapia à base de platina e o acréscimo de gefitinibe à terapia a base de platina prolonga a sobrevida em comparação com o uso apenas de gefitinibe.[A2d,A2e] Isto não se traduziu em um benefício para a sobrevida, tendo em vista que a maioria dos pacientes tratados com

quimioterapia foi subsequentemente transferida para receber um inibidor de EGFR na progressão da doença. A importância dos exames moleculares antes da terapia com inibidor de EGFR no tratamento de primeira linha é destacada pelos desfechos inferiores nos pacientes com o tipo selvagem tratados com a terapia com alvo molecular. Afatinibe, uma TKI de EGFR irreversível, recentemente demonstrou sua superioridade sobre a quimioterapia e o erlotinibe[A3] em pacientes com mutação de *EGFR* ativadora, levando à sua aprovação nesta condição por parte da FDA. Dacomitinibe e osimertinibe, que são agentes de segunda e terceira gerações, respectivamente, parecem ser mais eficazes do que os agentes mais antigos.[A4,A5] Osimertinibe, que inibe a mutação de resistência T790M EGFR que se desenvolve em resposta a inibidores de primeira e segunda gerações, foi aprovado inicialmente pela FDA no contexto de resistência adquirida. Mais recentemente, melhorou a sobrevida global em comparação com erlotinibe ou gefitinibe em um estudo de fase III.[A5b] Osimertinibe também está associado a efeitos favoráveis contra metástases cerebrais, um evento clínico comum nos pacientes com CPNPC EGFR-mutado.

Os estudos iniciais do anticorpo de VEGF bevacizumabe para a terapia de primeira linha para o CPNPC avançado foram promissores, ainda que a histologia escamosa estivesse associada a uma incidência mais alta de hemoptise com risco à vida. Estudos adicionais, limitados aos pacientes com histologia não escamosa, demonstraram melhora significativa na sobrevida em geral e na sobrevida livre de progressão com a adição de bevacizumabe à quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, levando à aprovação do bevacizumabe nesta condição por parte da FDA. Os eventos adversos importantes incluíram sangramento, hipertensão, proteinúria e neutropenia.

O TKI de MET, ALK e ROS1 crizotinibe demonstrou uma taxa de resposta de aproximadamente 60% e uma taxa de benefício clínico de 90% em pacientes com CPNPC em estágio avançado ALK-positivo, com sobrevida livre de progressão mediana de 10 meses. Tendo em vista que ele melhora significativamente a sobrevida mediana em comparação à terapia padrão à base de platina, de 7 meses para 11 meses no CPNPC *ALK*-positivo avançado,[A6] crizotinibe foi usado como terapia de primeira linha nesses pacientes. os inibidores de ALK de segunda geração ceritinibe,[A7] alectinibe[A8] e brigatinibe[49] também demonstraram resultados superiores como terapia de primeira linha. Alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe.[A9b] promoveram melhora significativa da sobrevida sem evolução em comparação com crizotinibe em estudos clínicos randomizados de fase 3 e emergiram como novas opções terapêuticas de primeira linha.[A10] Lorlatinibe também é usado em pacientes que desenvolvem resistência adquirida aos inibidores de ALK anteriores.

Mutações BRAF-V600E são observadas em 1 a 2% dos CPNPC. A combinação de dabrafenibe e trametinibe demonstrou uma taxa de resposta superior a 60% e recebeu a aprovação da FDA.[14]

### *Papel da histologia na escolha da quimioterapia*

Até recentemente, os regimes quimioterápicos eram considerados adequados para todos os subtipos histológicos de CPNPC. Esta noção foi afastada em um estudo de fase III randomizado, que demonstrou sobrevida superior para os pacientes com CPNPC não escamoso em estágio avançado tratado com cisplatina e pemetrexede e sobrevida superior para os pacientes com histologia escamosa que receberam cisplatina e gencitabina. O paclitaxel ligado à nanopartícula da albumina (nab-paclitaxel) está associado a uma taxa de resposta favorável em pacientes com CPNPC avançado, que é restrito aos pacientes com histologia escamosa. Além disso, o anticorpo monoclonal necitumumabe adicionado à gencitabina e à cisplatina é melhor do que a gencitabina e a cisplatina isoladamente para os pacientes com CPNPC escamoso avançado.[A11] A base biológica para a atividade terapêutica histologicamente específica destes fármacos não é conhecida no momento; entretanto, a eficácia variável de pemetrexede e nab-paclitaxel com base na histologia deve ser considerada quando a quimioterapia for selecionada para o tratamento de primeira linha do CPNPC avançado.

### *Imunoterapia*

A inibição da via ligante de morte programada (PD-1) com anticorpos monoclonais reverte a exaustão dos linfócitos T e resulta na ativação das respostas imunes antitumorais do hospedeiro. Nivolumabe e pembrolizumabe são anticorpos monoclonais contra o receptor PD-1, enquanto atezolizumabe e durvalumabe são anticorpos monoclonais contra seu ligante (PD-L1).

Pembrolizumabe consegue proporcionar sobrevida global superior quando adicionado ou usado no lugar da quimioterapia baseada em platina como opção de primeira linha para pacientes com um nível de expressão de PD-L1 de 1%.[A12-A14,A14b] Para os pacientes com nível de expressão de PD-L1 >50%, a monoterapia com pembrolizumabe está associada com uma taxa de sobrevida em 5 anos é de 32%. Cemiplimabe também é efetivo como monoterapia nessa situação,[A14c] enquanto atezolizumabe é efetivo como opção de primeira linha, seja como monoterapia[A14d] ou acrescido a quimioterapia padrão.[A15,A16] A associação de nivolumabe e ipilimumabe também é efetiva como opção de primeira linha, com melhora da sobrevida global em comparação com a quimioterapia.-[A17,A17b,A17c] Com base nesses resultados, esses agentes são atualmente a terapia de primeira linha para formas avançadas de CPNPC, representando portanto uma mudança importante do paradigma terapêutico para formas avançadas de CPNPC. Especificamente, para pacientes com PD-1 >50%, que representam aproximadamente 25 a 30% dos CPNPC, a monoterapia com inibidores do ponto de controle imunológico é o padrão atual de cuidado; para pacientes com PD-L1 <50% ou doença negativa, a combinação de quimioterapia e imunoterapia ou a combinação de ipilimumabe e nivolumabe são consideradas opções aceitáveis como terapia de primeira linha. Nesses pacientes, a imunoterapia é utilizada por um período máximo de 2 anos em pacientes que demonstram efeitos clínicos benéficos. A principal toxicidade associada a esses agentes consiste em eventos autoimunes, com os efeitos pulmonares sendo os mais graves; felizmente, a maioria desses eventos são passíveis de tratamento com agentes imunossupressores e medidas de suporte apropriados.

***Terapia de manutenção***

No tratamento de primeira linha do CPNPC em estágio avançado, a continuação do tratamento de combinação com fármacos multicitotóxicos além de quatro a seis ciclos está associada a toxicidades cumulativas, mas não a um benefício tangível. Recentemente, a terapia de manutenção com agente único comprovou ser útil em pacientes que apresentam benefício clínico demonstrado de quatro ciclos de quimioterapia de combinação à base de platina. As estratégias terapêuticas atuais empregam uma abordagem de “manutenção de troca”, que utiliza um agente citotóxico ou com alvo molecular alternativo que não tenha sido administrado previamente, ou a “manutenção de continuação”, que envolve a continuidade do agente não platina além dos quatro ciclos.

O pemetrexede é o único agente citotóxico que proporciona uma vantagem para a sobrevida como terapia de manutenção no CPNPC avançado. Ele demonstrou benefício semelhante em ambas as estratégias de manutenção contínua e de troca em estudos clínicos randomizados para pacientes com histologia não escamosa avançada e, portanto, foi aprovado para a terapia de manutenção nos EUA e na Europa. O uso da manutenção com bevacizumabe foi adotado para os pacientes que o recebem como parte do seu regime de tratamento inicial, tendo em vista que todos os estudos clínicos randomizados centrais realizados com bevacizumabe o utilizaram como terapia de manutenção após seis ciclos de tratamento de combinação.

***Terapia de salvamento***

Virtualmente todos os pacientes com CPNPC avançado inevitavelmente apresentarão progressão da doença, independentemente da extensão do benefício da quimioterapia de primeira linha. A terapia de salvamento para estes pacientes proporciona melhora modesta, porém real, na sobrevida. Docetaxel, a uma dose de 75 mg/m$^2$ a cada 3 semanas, foi o primeiro agente nesta condição que comprovadamente melhora a sobrevida, em comparação aos melhores cuidados de suporte ou aos agentes citotóxicos de primeira geração. Pemetrexede apresenta eficácia como terapia de salvamento semelhante àquela do docetaxel e um perfil de toxicidade mais favorável, mas o seu uso é restrito aos pacientes com histologia não escamosa. Em geral, as opções de terapia de salvamento atualmente disponíveis estão associadas a taxas de resposta inferiores a 10%, com sobrevida livre de progressão mediana de 3 meses e sobrevida em geral de 8 meses.

Múltiplos inibidores do ponto de controle imunológico se mostraram superiores ao docetaxel como terapia de salvamento, com uma taxa de resposta de aproximadamente 20%, uma sobrevida global de 12 a 13 meses e perfil de toxicidade favorável.[A18-A21] Como resultado existem atualmente agentes preferidos para pacientes que não receberam antes inibidores do ponto de controle imunológico

como parte da terapia de primeira linha. Combinações de agentes citotóxicos ou moleculares não resultaram em melhora da sobrevida, portanto, não são recomendados para terapia de salvamento.

***Outros agentes com alvo molecular***

Avanços na tecnologia genômica possibilitaram identificar prospectivamente mutações inéditas que desempenham um papel crítico no crescimento dos cânceres de pulmão. No adenocarcinoma, um gene de fusão que envolve *ROS1*, observado em 1% dos pacientes, também confere sensibilidade ao tratamento com crizotinibe. Outra fusão que envolve o gene *RET* foi identificada em 0,5 a 1% dos pacientes; nesses pacientes, selpercatinibe (um inibidor da RET quinase) consegue promover uma taxa de resposta objetiva de aproximadamente 60%.[15b] Os adenocarcinomas pulmonares apresentam elevada frequência de mutações do gene KRAS; o gene KRAS tem se mostrado difícil de inibir, contudo, sotorasibe já mostrou resultados promissores em pacientes com uma mutação G12C.[15c] A inibição de FGFR1 comprovadamente exacerba os efeitos do trametinibe (inibidor do gene KRAS), proporcionando suporte para estudos de combinações.[16] Para o CPNPC om mutações de MET do tipo *exon 14 skipping* e amplificações de MET, capmatinibe (um inibidor seletivo do receptor MET) consegue proporcionar duração mediana de resposta durante aproximadamente 12 meses em pacientes previamente não tratados e duração mediana de resposta durante aproximadamente 11 meses em pacientes previamente tratados.[16b] Dados recentes do sequenciamento do DNA do projeto Cancer Genome Atlas em uma coorte de pacientes com CCE de pulmão, juntamente com os esforços do Lung Cancer Mutation Consortium, demonstraram diversas mutações inéditas e possivelmente com alvos moleculares nesta doença. O exame de rotina de amostras tumorais em relação aos alvos moleculares está sendo cada vez mais considerado como uma estratégia para personalizar as opções de tratamento para o câncer de pulmão.

***Manejo de populações de pacientes especiais***

Os pacientes idosos representam um subconjunto crescente de pacientes com câncer de pulmão. Nos EUA, a idade mediana ao diagnóstico do câncer de pulmão é de 70 anos. O envelhecimento está associado a declínios na função fisiológica e de órgãos vitais, que afetam a tolerância do paciente à terapia sistêmica, o que torna a atual função física e a qualidade de vida prospectiva fatores de consideração importantes na escolha do tratamento sistêmico. A quimioterapia com agente único já se mostrou benéfica em termos de sobrevida, em comparação aos cuidados de suporte, em pacientes idosos; e para aqueles com estado de desempenho favorável, as combinações à base de platina são superiores à terapia com agente único. O uso apropriado de agentes com alvo molecular pode ter efeitos benéficos clínicos em idosos. A adição de bevacizumabe à quimioterapia para os cânceres não escamosos em pacientes idosos, entretanto, está associada a um índice terapêutico estreito e é recomendada somente com grande cautela.

Uma porcentagem substancial dos pacientes com CPNPC apresenta redução do estado de desempenho (*performance status*), o que limita sua capacidade de tolerar a quimioterapia de combinação. A sobrevida mediana dos pacientes com CPNPC avançado com estado de desempenho de 2 ou pior (escala do Eastern Cooperative Oncology Group) é sombria, sendo inferior a 4 meses; entretanto, estudos conduzidos exclusivamente em pacientes com desempenho desfavorável indicam que a quimioterapia pode ser benéfica para pacientes altamente selecionados. É importante considerar a causa do estado de desempenho desfavorável ao elaborar os planos de tratamento para esta população de pacientes. Para aqueles com comorbidades limitantes, uma abordagem menos agressiva, com quimioterapia com agente único, é mais apropriada. Para aqueles com mutação que possa ser um alvo molecular, a terapia com alvo molecular apropriada pode ser administrada independentemente do estado de desempenho, em virtude do maior potencial de benefício.

## Câncer de pulmão de pequenas células

O CPPC é caracterizado pela intensificação da sensibilidade inicial à quimioterapia sistêmica, ainda que a recidiva da doença seja comum, independentemente da magnitude da resposta inicial. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam CPPC em estágio extensivo, definido como doença metastática extratorácica ou doença torácica de grande volume, que não pode ser controlada

com radioterapia. A sobrevida mediana do CPPC em estágio extensivo não tratado é inferior a 2 meses, e a meta geral do tratamento é a paliação. A quimioterapia à base de platina resulta em taxas de resposta de 50 a 70% e sobrevida mediana de 9 a 11 meses. O esquema de quatro a seis ciclos de cisplatina e etoposídeo é considerado a abordagem padrão para o tratamento do CPPC, que se estende até seis ciclos nos pacientes responsivos, sem valor comprovado da terapia de manutenção. A carboplatina é considerada uma alternativa aceitável no tratamento da doença em estágio extensivo. Recentemente, o acréscimo de inibidores do ponto de controle imunológico à quimioterapia sistêmica resultou em melhora discreta da sobrevida global; durvalumabe[A21b] e atezolizumabe, que inibem PD-L1, foram aprovados pela FDA em combinação com a quimioterapia baseada em platina para o estágio extensivo do CPPC. Após 4 a 6 ciclos de terapia combinada, o inibidor de PD-L1 é mantido como terapia de manutenção até a progressão da doença. Apesar da magnitude da resposta inicial, ocorre recidiva da doença em uma mediana de 4 a 6 meses. A doença que progride durante a ou dentro de 90 dias da administração da quimioterapia à base de cisplatina é denominada recaída refratária. A recidiva fora deste intervalo de tempo representa um subgrupo "sensível", que pode se beneficiar do tratamento de resgate. Outras abordagens, como a dose alta de quimioterapia, regimes quimioterápicos alternados, terapia com dose densa e regimes de combinação de três fármacos, não têm obtido sucesso na melhora da sobrevida. Na população japonesa, mas não em pacientes ocidentais, o regime de cisplatina e irinotecano demonstrou resultados superiores sobre a cisplatina e o etoposídeo. Estudos clínicos forneceram dados conflitantes sobre a utilidade de radioterapia torácica no estágio extensivo do CPPC, mas a radioterapia de consolidação é benéfica para alguns pacientes.

A terapia de resgate produziu somente resultados modestos no CPPC recidivante. A topotecana demonstrou benefício clínico na recaída do CPPC, com uma taxa de resposta de 20% e um perfil favorável de melhora dos sintomas, mas sem melhora na sobrevida em geral em estudos randomizados. Observou-se que a combinação de cisplatina, etoposídeo e irinotecano está associada à sobrevida em geral significativamente mais longa do que o topotecana isoladamente, mas com uma incidência mais alta de neutropenia febril.[A22] Diversos agentes inéditos, incluindo agentes com alvo molecular contra alvos conhecidos e imunoterapia com inibidores do ponto de controle imune,[17] estão sendo estudados atualmente em esforços para melhorar os desfechos para os pacientes com CPPC. Pembrolizumabe, um inibidor da via PD-1, demonstrou ter atividade anticancerosa nos casos de CPPC recidivante/recorrente e é apropriado para pacientes que não foram previamente tratados com um inibidor de ponto de controle imunológico.

Para os pacientes com CPPC em estágio limitado, a RT é combinada com a quimioterapia e pode alcançar a cura em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes. O início precoce da RT parece ser superior à abordagem tardia e tem sido adotado como padrão para os pacientes adequados. Um estudo randomizado demonstrou a sobrevida superior de frações de RT 2 vezes/dia, em comparação à mesma dose administrada 1 vez/dia, junto com a quimioterapia concomitante, e esta está sendo adicionalmente avaliada em um estudo clínico em andamento.

A irradiação craniana profilática está associada a melhora modesta na sobrevida em 5 anos para os pacientes com CPPC em estágio limitado que alcançam a remissão completa após a terapia de modalidade combinada. Isto ocorre em virtude do alto risco de recidiva cerebral observado em pacientes com CPPC. No CPPC em estágio extensivo, o valor da irradiação craniana profilática é motivo de controvérsia, tendo em vista os resultados conflitantes de dois estudos clínicos de fase 3.

O papel da cirurgia é limitado aos menos de 5% dos pacientes com CPPC que apresentam lesões pulmonares periféricas sem envolvimento nodal mediastinal. Em 10 a 15% dos pacientes com CPPC, é observada uma histologia mista com características de CPNPC. Estes pacientes podem demonstrar progressão local após a terapia de modalidade combinada resultante dos componentes de CPNPC. Portanto, estes indivíduos poderiam ser considerados para a ressecção cirúrgica em situações selecionadas.

Infelizmente, os avanços no tratamento do CPPC não acompanharam os aprimoramentos do manejo do CPNPC durante as últimas duas décadas; consequentemente, os desfechos da sobrevida para o CPPC não foram alterados consideravelmente. São necessários conjuntos para desenvolver

modelos pré-clínicos apropriados para testar novos agentes, a subcategorização genômica do CPPC e a descoberta de novos agentes anticâncer sistêmicos para melhorar os desfechos para esta doença agressiva.

**Tabela 182.3** **Agentes com alvo molecular na terapia do câncer de pulmão.**

| ALVO MOLECULAR | AGENTES APROVADOS PELA FDA |
|---|---|
| EGFR | Erlotinibe<br>Gefitinibe<br>Afatinibe<br>Osimertinibe<br>Necitumumabe<br>Dacomitinibe |
| Translocação de ALK | Crizotinibe<br>Ceritinibe<br>Alectinibe<br>Brigatinibe<br>Lorlatinibe |
| Rearranjo de ROS1 | Crizotinibe<br>Entrectinibe |
| VEGF | Bevacizumabe<br>Ramucirumabe |
| B-Raf V600E | Dabrafenibe/trametinibe |
| Fusão do gene NTRK | Larotrectinibe<br>Entrectinibe |
| Mutação do tipo *skipping* do éxon 14 de MET | Capmatinibe |
| Fusão do gene RET | Selpercatinibe<br>Pralsetinibe |

## SOBREVIDA E VIGILÂNCIA

Na medida em que os desfechos para o câncer de pulmão melhoraram nos últimos anos, com um aumento concomitante na quantidade de sobreviventes após a cirurgia ou quimiorradioterapia, a definição da vigilância ideal, o acompanhamento em relação a uma segunda doença primária e o manejo das consequências da quimiorradioterapia a longo prazo se tornaram uma parte importante dos cuidados do câncer de pulmão. A importância do abandono do tabagismo não pode ser excessivamente enfatizada, tendo em vista o alto risco da intensificação das complicações da quimioterapia e a mais alta incidência de segundos tumores primários nos sobreviventes do câncer de pulmão. Devem ser proporcionadas aos pacientes oportunidades apropriadas para receber aconselhamento e terapia comportamental e outras modalidades de tratamento para auxiliar seus esforços para abandonar o tabagismo (Capítulo 29).

Atualmente, não há uma abordagem padrão para o acompanhamento radiográfico e clínico ideal em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia. A TC é comumente utilizada para o acompanhamento

desses pacientes. Entretanto, os méritos da TC em comparação com a radioterapia torácica, a frequência da avaliação e o valor da FDG-PET não estão claros e serão respondidos somente por estudos clínicos prospectivos. Para os pacientes com doença em estágio avançado, a TC visa avaliar a resposta à terapia a cada dois ou três ciclos de tratamento. Em vista do comprovado valor da terapia de resgate, os pacientes que estão em acompanhamento após a quimioterapia de combinação devem ser cuidadosamente observados em relação ao desenvolvimento de novos sintomas ou deterioração clínica, além dos estudos radiográficos periódicos.

A terapia respiratória deve ser ofertada e fortemente recomendada para os pacientes com dispneia após a cirurgia ou quimiorradioterapia. Tendo em vista que uma alta proporção destes pacientes também apresenta doenças pulmonares relacionadas ao tabagismo, o encaminhamento para um pneumologista deve ser aventado para pacientes sintomáticos. Em geral, uma abordagem em equipe, que inclua uma equipe de cuidados de suporte, psiquiatras oncológicos, nutricionistas, oncologistas e especialistas adicionais apropriados, deve ser utilizada para assegurar o retorno dos sobreviventes do câncer de pulmão à normalidade na maior medida possível.

## CUIDADOS DE SUPORTE

Os pacientes com câncer de pulmão apresentam uma taxa de cura de somente 16%, até mesmo nos mais avançados sistemas de saúde ocidentais, tendo em vista que a maioria dos pacientes apresenta doença localmente avançada ou metastática. A discussão precoce e a instituição de cuidados paliativos e de suporte são, portanto, críticas para o paciente, para assegurar a máxima qualidade de vida. Estudos indicam que a integração precoce dos cuidados de suporte ajuda a manter e a melhorar a qualidade de vida, com um estudo clínico randomizado observando que a adição precoce dos cuidados paliativos à quimioterapia para os pacientes com doença avançada pode ter um impacto significativo sobre a sobrevida em geral, um achado surpreendente, porém reafirmador. Um estudo multirregional, prospectivo, de observação, identificou que, entre os familiares de pacientes idosos que morreram por câncer de pulmão em estágio avançado, as percepções sobre os melhores cuidados ao fim da vida foram associadas à admissão mais precoce em unidades de cuidados paliativos, evitando admissões em UTI, e morte fora do hospital, apoiando o avanço do planejamento dos cuidados consistente com as preferências dos pacientes.[18]

## DETECÇÃO PRECOCE E PREVENÇÃO

Décadas de pesquisas a respeito do rastreamento dos indivíduos de alto risco em relação à detecção mais precoce do câncer de pulmão recentemente obtiveram algum sucesso.[19] O National Lung Screening Trial randomizou mais de 50.000 indivíduos entre 55 e 74 anos com histórico de tabagismo de no mínimo 30 anos-maço para o rastreamento com TC de dose baixa ou radiografias torácicas no período basal e em 1 e 2 anos após a admissão. A taxa de adesão aos exames foi superior a 90% nos dois grupos. Foram observados resultados positivos em quase 25 e 7% dos indivíduos submetidos a rastreamento com TC e radiografia de tórax, respectivamente. Entre os pacientes com TC positiva, 96,4% foram considerados falso-positivos após a avaliação adicional. Os eventos adversos foram incomuns. O rastreamento com TC com dose baixa em indivíduos de alto risco foi associado a 20% de redução da taxa de mortalidade por câncer de pulmão e 6,7% da taxa de mortalidade por todas as causas. Quase 80% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão por TC com dose baixa apresentaram doença em estágio I, II ou IIIA, passível de terapia curativa.[A23] A análise subsequente demonstrou que o rastreamento por TC com dose baixa preveniu o maior número de mortes por câncer de pulmão dos pacientes que eram de mais alto risco e preveniu pouquíssimas mortes dos indivíduos com risco mais baixo.[A24] Em um uso subsequente nos Países Baixos, esse rastreamento reduziu o número de mortes por câncer de pulmão em homens e mulheres de alto risco em 24%.[A24b] Apesar de estudos negativos de menor porte, a TC com dose baixa de radiação de indivíduos de alto risco consegue reduzir significativamente a taxa de mortalidade por câncer de pulmão (em aproximadamente 16%), mas a redução de 4% da taxa de mortalidade global não foi estatisticamente significativa.[A25b,A25c] Estes resultados levaram à adoção da TC com dose baixa para a detecção do câncer de pulmão por parte das principais organizações de saúde, incluindo a U.S. Preventive Services Task Force.[20,20b] Para os nódulos pulmonares detectados no rastreamento com TC com dose baixa, foi demonstrado que as ferramentas preditivas com base nas características do paciente e do nódulo podem ser utilizadas para estimar, com acurácia, a probabilidade de que eles sejam malignos.[21]

Comparativamente, um estudo clínico randomizado dinamarquês de cinco TC com dose baixa anuais, em comparação a nenhum rastreamento, entre 4.000 participantes com 50 a 70 anos e com um tabagismo de no

mínimo 20 anos-maço, não observou diferenças na taxa de mortalidade por câncer de pulmão ou por todas as causas 5 anos após a conclusão do rastreamento. É interessante observar que foram observadas duas vezes mais cânceres, incluindo 5 vezes mais cânceres em estágio inicial e estágio IIIA, no grupo de rastreamento.[A25] O resultado negativo pode ter sido uma função do tamanho do estudo (um décimo do tamanho do National Lung Screening Trial).

Portanto, as atuais diretrizes de prática clínica não necessariamente encorajam uma abordagem centrada no paciente.[22] Mais recentemente, observou-se que a seleção dos indivíduos para o rastreamento com TC que sejam de mais alto risco para o câncer de pulmão, conforme determinado por cálculos do risco individual (*i. e.*, seleção com base no risco), em vez de realizar uma avaliação do risco com base no histórico de tabagismo, é mais efetiva e mais eficiente.[23] Tendo em vista que o rastreamento excessivamente frequente apresenta prejuízos correlatos, poderia ser recomendado o aumento do intervalo entre os exames de rastreamento nas pessoas com prevalência de rastreamento negativo com TC em dose baixa.

A prevenção primária do câncer de pulmão enfoca nas maneiras para prevenir o tabagismo nos indivíduos e na promoção da cessação do tabagismo, que permanecem o meio mais efetivo para prevenir o câncer de pulmão. Os esforços para a cessação do tabagismo com frequência são esporádicos, mas a maior parte dos estudos indica que os pacientes que obtêm sucesso na cessação do tabagismo se beneficiam do suporte farmacológico, psicológico e médico.

Estudos sobre a suplementação com betacaroteno e vitamina E, estimulados pelas evidências epidemiológicas de níveis séricos mais baixos destes antioxidantes em pacientes com câncer de pulmão, não somente não obtiveram sucesso como de fato produziram um risco mais alto de câncer de pulmão nos fumantes. Altas concentrações de selênio no sangue estão associadas a um risco mais baixo de câncer de pulmão, mas um estudo clínico de fase III em pacientes com câncer de pulmão em estágio I ressecado falhou em demonstrar qualquer benefício da suplementação de selênio. Estes e outros estudos clínicos indicaram que os pacientes com câncer de pulmão que continuam a fumar apresentam a mais alta incidência de recidiva e desenvolvimento de um segundo tumor primário.

## OUTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

### Mesotelioma maligno

Os mesoteliomas pleurais malignos[24] em geral estão relacionados à exposição ao amianto, com pico do risco para o desenvolvimento da doença 30 a 35 anos após a exposição inicial. Possíveis fatores de risco adicionais incluem a radiação e o vírus SV40. O mesotelioma em geral é diagnosticado na quinta à sétima década de vida (idade mediana, 60 anos), com preponderância do sexo masculino para o feminino de 5:1. Os sintomas comuns incluem dispneia (60%) e dor ou desconforto na parede torácica (60%). As radiografias torácicas em geral revelam efusão (derrame) pleural unilateral. A progressão tumoral e os sintomas em geral são o resultado da progressão local, com metástases a distância sintomáticas sendo uma ocorrência tardia. A avaliação citológica do líquido pleural para estabelecer o diagnóstico é difícil e com frequência inexata. O diagnóstico em geral é obtido por meio de um procedimento de biopsia guiada por TC ou toracoscopia, incluindo VATS, se necessário. Diversos sistemas de estadiamento foram propostos, mas nenhum alcançou aceitação completa.

O tratamento, dependendo da extensão da doença, inclui cirurgia (toracoscopia com esclerose, pleurectomia, pneumectomia extrapleural), radioterapia e, com frequência, quimioterapia.[25] Com raras exceções, estas três modalidades individualmente não melhoraram significativamente as taxas de sobrevida, e a quimioterapia ou RT não proporcionam a paliação ou o alívio dos sintomas a longo prazo. Mais recentemente, a adição de bevacizumabe a pemetrexede mais cisplatina melhorou significativamente a sobrevida em geral, de 16,1 para 18,8 meses no mesotelioma pleural maligno, à custa dos esperados efeitos tóxicos tratáveis; portanto, deve ser considerada um tratamento adequado para a doença.[A26] A combinação de nivolumabe e ipilimumabe consegue aumentar a sobrevida de pacientes com mesotelioma não ressecável, de aproximadamente 14 meses para cerca de 18 meses.[A26b] A quimioterapia de combinação com pemetrexede e cisplatina está associada ao alívio sintomático nos pacientes com mesotelioma maligno avançado e não ressecável, e a uma taxa de resposta significativa na doença avançada. Ela é ocasionalmente utilizada como quimioterapia pré-operatória ou de indução antes da pneumectomia extrapleural, seguida por radioterapia. Estão sendo avaliados agentes multimodalidades e com alvo molecular. Nem a sobrevida livre de progressão nem a sobrevida em geral foi melhorada com defactinibe após a

quimioterapia de primeira linha em pacientes com mesotelioma pleural maligno.[A27] O mesotelioma infelizmente ainda é uma doença quase universalmente fatal, com sobrevida mediana inferior a 18 meses a partir do momento do diagnóstico.

## Tumores neuroendócrinos e outros tumores pulmonares

Os tumores pulmonares neuroendócrinos são classificados em quatro tipos: tumores carcinoides, carcinoides atípicos, CPPC e carcinomas neuroendócrinos de grandes células. Os *tumores carcinoides* (Capítulo 219) são tumores neuroendócrinos de grau baixo, com uma taxa de sobrevida em 10 anos superior a 90%. Os tumores carcinoides atípicos são tumores de grau intermediário, significativamente mais agressivos que o carcinoide, com sobrevida em 10 anos inferior a 20%. O *carcinoma neuroendócrino de grandes células* é um tumor neuroendócrino agressivo, que não atende os critérios de carcinoide, carcinoide atípico ou CPPC. A atividade considerável do everolimo e outros inibidores do alvo em mamíferos da rapamicina (mTOR) foi demonstrada nos tumores carcinoides de grau baixo.

Os tumores carcinoides de pulmão representam 1 a 2% de todas as neoplasias de pulmão. Estes tumores neuroendócrinos se originam na célula de Kulchitsky encontrada no epitélio brônquico. Os carcinoides típico e atípico diferem no número de mitoses (< 2 por 10 campos de alta potência *versus* 2 a 10 por 10 campos de alta potência, respectivamente), no pleomorfismo nuclear (ausente *versus* presente) e nas metástases em linfonodos regionais (5 a 15% *versus* 20 a 28%). As metástases a distância na avaliação inicial são raras (< 20%). Os pacientes com tumores carcinoides típicos vivem, habitualmente, muitos anos, enquanto os pacientes com tumores carcinoides atípicos apresentam uma taxa de mortalidade em 5 anos de 61 a 88%. Os tumores carcinoides não estão associados ao tabagismo, são duas vezes mais comuns nas mulheres do que nos homens, ocorrem geralmente em pacientes com menos de 40 anos, e têm origem na área peri-hilar do pulmão. O tratamento dos tumores carcinoides brônquicos é baseado no estadiamento da doença. O estadiamento mediastinal é, habitualmente, seguido por ressecção cirúrgica. Quando há envolvimento dos linfonodos mediastinais, a RT é recomendada para os tumores carcinoides típicos se a cirurgia não puder ser realizada. Para o carcinoide atípico ou a doença metastática, a quimioterapia (etoposídeo mais cisplatina a cada 3 semanas por quatro ciclos) mais radioterapia é comumente utilizada, mas não existem evidências do benefício de uma terapia sobre a outra.

Os *carcinomas de glândulas salivares* incluem o carcinoma mucoepidermoide e o carcinoma cístico adenoide, que representam aproximadamente 0,2% dos cânceres de pulmão. Estas neoplasias de crescimento lento têm origem nas glândulas brônquicas e, em geral, são tratadas com cirurgia.

Os *sarcomas de pulmão primários* são muito raros e incluem histiocitoma fibroso maligno, fibrossarcoma, liomiossarcoma, rabdomiossarcoma, hemangioendotelioma epiteloide, angiossarcoma e lipossarcoma (Capítulo 192). O tratamento primário é a cirurgia mas, dependendo das dimensões e do grau do tumor e do fato de as margens estarem limpas, também podem ser administradas radioterapia ou quimioterapia. Um subconjunto de carcinomas sarcomatoides do pulmão provavelmente ancora mutações *skipping* no éxon de MET 14, que podem ser passíveis de terapia com alvo molecular. Os linfomas primários do pulmão também são muito raros, responsáveis por aproximadamente 0,3% de todos os cânceres de pulmão primários. O tipo mais comum é um linfoma linfocítico de pequenas células de grau baixo, para o qual a cirurgia e a quimioterapia são as opções habituais (Capítulo 176).

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:836-844.

A2. De Ruysscher D, Dingemans AC, Praag J, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in radically treated stage III non-small-cell lung cancer: a randomized phase III NVALT-11/DLCRG-02 study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2366-2377.

A2b. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1711-1723.

A2c. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350.

A2d. Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:124-136.

A2e. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:115-123.

A3. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:897-907.

A4. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36:2244-2250.

A5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.

A5b. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.

A6. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2251-2258.

A7. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-1197.

A8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:829-838.

A9. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2027-2039.

A9b. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALKpositive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2018-2029.

A10. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.

A11. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:763-774.

A12. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-2051.

A13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.

A14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019;37:537-546.

A14b. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819-1830.

A14c. Sezer A, Kilickap S, Gumuş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397:592-604.

A14d. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-1339.

A15. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.

A16. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229.

A17. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378:2093-2104.

A17b. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-2031.

A17c. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211.

A18. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J Clin Oncol*. 2018;36:1675-1684.

A19. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.

A20. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265.

A21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350.

A21b. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:51-65.

A22. Goto K, Ohe Y, Shibata T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1147-1157.

A23. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.

A24. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245-254.

A24b. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503-513.

A25. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:542-551.

A25b. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: a metaanalysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35:3015-3025.

A25c. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:971-987.

A26. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1405-1414.

A26b. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:375-386.

A27. Fennell DA, Baas P, Taylor P, et al. Maintenance defactinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with merlin-stratified pleural mesothelioma: COMMAND—a double-blind, randomized, phase II study. *J Clin Oncol*. 2019;790-798.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States from 2015 to 2065: a comparative modeling approach. *Ann Intern Med*. 2018;169:684-693.

2. Swanton C, Govindan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:1864-1873.
3. Brainard J, Farver C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. *Mod Pathol*. 2019;32:16-26.
4. Suh JH, Johnson A, Albacker L, et al. Comprehensive genomic profiling facilitates implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for lung cancer biomarker testing and identifies patients who may benefit from enrollment in mechanism-driven clinical trials. *Oncologist*. 2016;21:684-691.
5. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1208-1214.
6. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: a prospective study. *Neurology*. 2015;85:235-239.
7. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. A bronchial genomic classifier for the diagnostic evaluation of lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:243-251.
8. Anderson IJ, Davis AM. Incidental pulmonary nodules detected on CT images. *JAMA*. 2018;320:2260-2261.
8b. Massion PP, Antic S, Ather S, et al. Assessing the accuracy of a deep learning method to risk stratify indeterminate pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:241-249.
9. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:907-916.
10. Berfield KS, Farjah F, Mulligan MS. Video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2019;107:603-609.
11. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:494-503.
12. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:504-535.
13. Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:849-861.
13b. Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA*. 2019;322:764-774.
13c. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383:640-649.
14. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:984-993.
15. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-128.
15b. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:813-824.
15c. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.
16. Manchado E, Weissmueller S, Morris JP 4th, et al. A combinatorial strategy for treating KRAS-mutant lung cancer. *Nature*. 2016;534:647-651.

16b. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:944-957.
17. Calles A, Aguado G, Sandoval C, et al. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:961-976.
18. Wright AA, Keating NL, Ayanian JZ, et al. Family perspectives on aggressive cancer care near the end of life. *JAMA*. 2016;315:284-292.
19. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017;18:e754-e766.
20. Donnelly EF, Kazerooni EA, Lee E, et al. ACR Appropriateness Criteria® lung cancer screening. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:S341-S346.
20b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2021;325:962-970.
21. Wang X, Mao K, Wang L, et al. An appraisal of lung nodules automatic classification algorithms for CT images. *Sensors (Basel)*. 2019;19:1-35.
22. Gould MK. Who should be screened for lung cancer? And who gets to decide? *JAMA*. 2016;315:2279-2281.
23. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, et al. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA*. 2016;315:2300-2311.
24. Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med*. 2017;5:236.
25. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1343-1373.

**Para qual dos seguintes indivíduos não deve ser considerado o rastreamento com tomografia computadorizada (TC) à procura de câncer de pulmão, em virtude de ausência de aumento do risco?**

- A. Indivíduos com mais de 55 anos e que apresentam tabagismo de no mínimo 35 maços-anos.
- B. Mulher com histórico de tabagismo compulsivo (mais de 50 maços-ano) e evidências de enfisema/doença pulmonar obstrutiva crônica.
- C. Um ex-fumante de 70 anos, com um histórico de 60 maços-ano, mas que deixou de fumar há 5 anos.
- D. Um paciente com história pregressa de câncer laríngeo submetido a quimioterapia e radioterapia, com histórico de 40 maços-ano, que diminuiu para um ou dois cigarros ao dia.
- E. Um homem de 35 anos cujo pai morreu de câncer de pulmão após tabagismo de longa data.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções não é mais consistente com um diagnóstico tecidual de adenocarcinoma de pulmão?**

A. TTF-1-positivo, CK7-positivo, mutação direcionadora de EGFR e CK20-negativo e p63-negativo.

B. TTF-1-negativo, p63-positivo, p40-positivo, amplificação de FGFR e EGFR do tipo selvagem.

C. Sinaptofisina e cromogranina positivas, mutação de p53, e mutação de Rb.

D. Tumor positivo para vimentina e melanina, negativo para TTF-1 e para todas as citoqueratinas.

E. CD20-positivo, negativo para TTF-1 e para todas as citoqueratinas.

Concluir questão

**Mulher de 63 anos, com histórico de tabagismo compulsivo, apresenta um diagnóstico de câncer de células escamosas de pulmão, radiograficamente estadiado como T3N2M0. Ela foi encaminhada para um cirurgião torácico, que está planejando realizar uma mediastinoscopia. Se a mediastinoscopia confirmar a existência de células tumorais nos linfonodos mediastinais, a melhor recomendação para a clínica multidisciplinar é:**

A. Ressecção cirúrgica do tumor por pneumectomia e limpeza do mediastino, seguida por radioterapia em quaisquer margens positivas.

B. Quimioterapia de indução ou pré-operatória, seguida por radioterapia, seguida por cirurgia.

C. Quimioterapia e radioterapia concomitantes seguidas por inibição do ponto de controle imunológico.

D. Quimioterapia de indução, seguida por radioterapia.

E. Quimioterapia paliativa, seguida por encaminhamento para clínica de cuidados paliativos.

Concluir questão

**Um homem de 70 anos com adenocarcinoma de pulmão, diagnosticado como em estágio IVB (T2N2M1) com metástases em linfonodos, nas duas glândulas suprarrenais e no fígado, apresenta um excelente estado de desempenho, ou seja, estado 1 do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ele nunca recebeu quimioterapia anteriormente para o seu câncer de pulmão. Na análise genômica do seu tumor, não há evidências de mutação direcionadora. O nível de expressão de PD-L1 dele é 5%. Qual das seguintes opções *não* é uma abordagem aceitável para o seu manejo?**

A. Quimioterapia de combinação com carboplatina, paclitaxel e pembrolizumabe.

B. Terapia de combinação com carboplatina e pemetrexede.

C. Poliquimoterapia e pembrolizumabe com cuidados de suporte iniciados no momento da primeira visita.

D. O agente único paclitaxel mais erlotinibe, o inibidor da tirosinoquinase de EGFR.

E. Uma segunda opinião, seguida pela participação em um estudo clínico de linha de frente que combine quimioterapia e imunoterapia.

Concluir questão

**Mulher de 50 anos, que nunca fumou, apresenta cefaleia seguida por uma convulsão. Seu exame no setor de emergência revela uma lesão cerebral solitária, que é ressecada e revela adenocarcinoma de pulmão com mutação direcionadora de EGFR no éxon 19. Após a consideração da radioterapia para o cérebro, a abordagem de tratamento ideal seria:**

A. Quimioterapia de combinação com carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe.

B. Terapia de combinação com carboplatina e pemetrexede.

C. Quimioterapia de combinação com cuidados de suporte iniciados no momento da primeira visita.

D. Início de osimertinibe, o inibidor da tirosinoquinase de EGFR.

E. Uma segunda opinião, seguida pela participação em um estudo clínico de linha de frente com combinação da quimioterapia e inibidor de EGFR.

Concluir questão

183

# NEOPLASIAS DE ESÔFAGO E ESTÔMAGO

ANIL K. RUSTGI

## NEOPLASIAS DE ESÔFAGO

### DEFINIÇÃO

O esôfago é um órgão tubular oco, com funções fisiológicas primárias relacionadas à contração, que possibilita a propulsão do conteúdo alimentar sólido e líquido para o estômago. A mucosa é o epitélio escamoso estratificado que recobre a submucosa e o músculo – na parte proximal do esôfago o músculo é esquelético e nas partes média e distal do esôfago o músculo é liso. Os cânceres de esôfago podem ser amplamente classificados em epiteliais e não epiteliais. Existem determinados tumores epiteliais benignos, denominados papilomas de células escamosas. Os tumores epiteliais malignos são classificados em dois subtipos principais: carcinoma de células escamosas (CCE) esofágico e adenocarcinoma esofágico. Outros cânceres derivados do epitélio esofágico menos comuns incluem CCE verrucoso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma cístico adenoide e carcinoma mucoepidermoide. Os tumores não epiteliais benignos incluem liomioma, tumores de células granulares, pólipo fibrovascular, hemangioma, linfangioma, lipoma e fibroma. Os tumores não epiteliais malignos incluem o liomiossarcoma e outros sarcomas, o carcinoma metastático (com origem em mama, pulmão) e o linfoma.

## Carcinoma de células escamosas esofágico

### EPIDEMIOLOGIA

O CCE esofágico é o tipo mais comum de câncer esofágico mundialmente e uma causa importante de morte relacionada ao câncer em homens. O CCE esofágico tem taxas de até 100 por população de 100.000 na região que, com frequência, é denominada *Cinturão Asiático Central*, incluindo regiões ao redor do Mar Cáspio, do Irã, da Índia e da China; outras áreas de alta incidência incluem alguns países do Mediterrâneo e a África do Sul. Nos EUA, o CCE esofágico é mais comum em homens afro-americanos do que em homens brancos, com riscos de 15,1 por 100.000, em comparação a 2,9 por 100.000, respectivamente. Em geral, ainda que a incidência do CCE esofágico nos EUA seja baixa em homens ou mulheres com menos de 50 anos, ela aumenta com o avanço da idade.

## Fatores de risco

Os cânceres em geral são considerados no contexto das formas hereditárias *versus* esporádicas ou aparentemente aleatórias, que estão relacionadas à idade, a exposições ambientais e às alterações genéticas (Tabela 183.1). A base hereditária do CCE esofágico é excessivamente rara, consistindo em uma condição descamativa denominada tilose palmar e plantar. A descamação afeta mais dramaticamente as mãos e os pés, mas também se estende até o esôfago. Outra condição incomum, a síndrome de Plummer-Vinson ou síndrome de Paterson-Brown Kelly, inclui glossite, redes esofágicas cervicais e anemia ferropriva. Nas duas condições, é provável que a inflamação crônica acione a cascata de eventos que culminam na displasia escamosa esofágica e no carcinoma de células escamosas esofágico.

A maioria dos casos de CCE esofágicos é atribuível ao aumento do tabagismo ou etilismo, mas especialmente à sua combinação,[1] porque aparentemente existem efeitos deletérios sinérgicos de diversos carcinógenos químicos em ambos, incluindo compostos *N*-nitrosos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas. O risco relativo do CCE esofágico é de 6,2 em pessoas que fumam mais de 25 cigarros diariamente. O abandono do tabagismo reduz o risco após 10 anos de abstinência. Os fumantes que consomem cerveja e uísque correm risco de 10 a 25 vezes maior de desenvolver CCE esofágico. De fato, é o tipo de álcool etílico e o modo de destilação que são os fatores mais críticos. Em

áreas endêmicas do mundo, deficiências de vitaminas A, $B_{12}$, C e ácido fólico e determinados minerais (zinco, selênio, molibdênio) são fatores de risco importantes. Todas estas vitaminas e minerais exercem efeitos antioxidantes diretos ou indiretos, e as suas deficiências comprometem a homeostasia e a regeneração epitelial e tecidual.

Outros fatores de risco para o CCE esofágico[2] incluem a acalasia (ver Capítulo 129), um distúrbio que inclui agangliose do plexo de Auerbach, resultando em disfagia, dor torácica e perda de peso, entre outros sinais/sintomas. O surgimento do CCE esofágico pode ser observado 10 a 20 anos após a identificação da acalasia nos pacientes. Tendo em vista que o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) (Capítulo 181) compartilha muitos dos fatores de risco ambientais e do estilo de vida com o CCE esofágico, em particular o etilismo e o tabagismo, o CCECP e o CCE esofágico podem ocorrer de maneira síncrona ou metacrônica. Em diferentes partes do mundo, o CCE esofágico também está associado ao estreitamento esofágico crônico em virtude da ingestão de lixívia, ao consumo de chá-mate quente, ao espru celíaco, à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (especialmente aos genótipos HPV-16, HPV-18 e HPV-33) e à lesão por radiação.

## BIOPATOLOGIA

O CCE esofágico envolve a transição do epitélio escamoso normal em displasia escamosa, até o câncer. O início, a progressão e a metástase do CCE esofágico estão associadas a diversas alterações genéticas. Entre estas alterações genéticas estão a expressão excessiva do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) e os oncogenes da ciclina D1 e a inativação dos genes supressores tumorais *TP53, p161NK4A, E-caderina* e p120-catenina (*p120ctn*). Com base em diversos estudos, a frequência destas alterações varia muito, mas as alterações oncogênicas em geral surgem precocemente na displasia e no CCE esofágico precoce, enquanto a inativação dos genes supressores tumorais surge como eventos tardios no CCE esofágico primário e metastático. Do ponto de vista genômico, o fator de transcrição SOX-2, importante na capacidade pluripotente das células somáticas, demonstrou ser um gene importante envolvido na patogênese e

na transformação do CCE esofágico em virtude da amplificação de SOX-2. A capacidade de modelar o CCE esofágico *in vitro* e *in vivo* passou por grandes progressos nos últimos anos, por meio do advento e da caracterização de modelos de cultura organotípica tridimensionais, modelos de transplante de xenoenxertos em camundongos e modelos em camundongos geneticamente modificados. Por exemplo, o *knockout* condicional do gene supressor tumoral *p120ctn* no esôfago de camundongos resulta no CCE esofágico invasivo. Esforços recentes no sequenciamento profundo do DNA confirmaram as alterações genéticas observadas anteriormente e revelaram a baixa frequência de outras alterações.

| **Tabela 183.1** | **Fatores de risco para o câncer esofágico.** |
|---|---|
| Câncer de células escamosas esofágico | |
| Tilose palmar e plantar | |
| Acalasia | |
| Síndrome de Plummer-Vinson | |
| Tabagismo | |
| Etilismo | |
| Ingestão crônica de lixívia | |
| Deficiências alimentares (minerais, vitaminas) | |
| Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) | |
| Lesão por radiação | |
| Espru celíaco | |
| Adenocarcinoma esofágico | |
| Refluxo gastresofágico de ácido gástrico | |
| Refluxo biliar | |
| Obesidade | |
| Esôfago de Barrett | |

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

## Sintomas e sinais

Ainda que a displasia escamosa esofágica tipicamente não esteja associada a sintomas, o CCE esofágico, que apresenta predileção pela parte proximal à média do esôfago, pode estar associado a disfagia, odinofagia, dor torácica atípica ou típica, sangramento gastrintestinal, náuseas, vômito, perda de peso e desnutrição. O CCE esofágico pode metastatizar em linfonodos locais, pulmão, fígado e ossos. Os sintomas atribuíveis ao CCE esofágico podem incluir dor relacionada aos ossos, dispneia e evidências de icterícia e insuficiência hepática, dependendo da extensão da doença metastática.

## Exame físico

O paciente deve ser avaliado em relação a alterações em pelos/cabelo, integridade da pele e leitos ungueais, como reflexo da desnutrição. A perda de peso pode resultar em caquexia geral e atrofia muscular. Pode haver linfadenopatia nas regiões cervical anterior e supraclavicular. Hepatomegalia e complicações de hepatopatia podem anunciar a doença metastática em fígado.

## Exames laboratoriais

Pode haver anemia ferropriva progressiva em virtude de hemorragia digestiva alta crônica e de evolução arrastada. Anormalidades adicionais podem ser refletidas em distúrbios metabólicos, tais como alcalose metabólica secundária a vômitos e hipernatremia em virtude de desidratação. As anormalidades enzimáticas hepáticas, tanto hepatocelulares quanto colestáticas, podem refletir metástases em fígado. Não existem marcadores específicos para o CCE esofágico, mas uma elevação no nível do antígeno carcinoembrionário (CEA) pode ser utilizada para auxiliar no monitoramento da recidiva da doença após a terapia.

# DIAGNÓSTICO

A seriografia esôfago-estômago-duodeno (SEED) é útil para o diagnóstico do CCE esofágico; esse exame contrastado com bário demonstra um defeito de preenchimento em virtude da lesão da mucosa ou comprometimento do trânsito do contraste em virtude do crescimento luminal (Capítulo 124). Entretanto, o diagnóstico definitivo envolve a visualização direta com endoscopia digestiva alta (EDA) (Capítulo 125); após a visualização da massa, são necessárias biopsias para a confirmação por meio de histopatologia e imuno-histoquímica para citoqueratinas associadas à proliferação e à diferenciação. O CCE esofágico pode envolver os linfonodos locais, que são mais bem detectados por meio de ultrassom endoscópico (USE); em seguida, conforme o necessário, amostras podem ser analisadas por meio de citopatologia após punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Em centros com alto volume nos EUA, o citopatologista estará na sala de procedimentos com o gastroenterologista para fornecer uma avaliação inicial das amostras obtidas PAAF. A avaliação da doença metastática envolve tomografia computadorizada (TC) torácica e abdominal. A cintilografia óssea pode ser útil nos pacientes que são sintomáticos com dor relacionada aos ossos. A tomografia com emissão de pósitrons (PET) está sendo cada vez mais utilizada em algumas situações. Na totalidade, estas modalidades diagnósticas também possibilitam o estadiamento do CCE esofágico (Tabela 183.2), que é importante para orientar as opções terapêuticas.[3]

| **Tabela 183.2** | **Sistema de estadiamento TNM para o câncer de esôfago (American Joint Committee on Cancer Criteria).** |
|---|---|
| **TUMOR PRIMÁRIO (T)*** | |
| TX | O tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Nenhuma evidência de tumor primário |
| Tis | Displasia de alto grau† |
| T1 | O tumor invade a lâmina própria, a muscular da mucosa ou a submucosa |

| | |
|---|---|
| T1a | O tumor invade a lâmina própria ou a muscular da mucosa |
| T1b | O tumor invade a submucosa |
| T2 | O tumor invade a muscular própria |
| T3 | O tumor invade a adventícia |
| T4 | O tumor invade as estruturas adjacentes |
| T4a | O tumor ressecável invade a pleura, o pericárdio ou o diafragma |
| T4b | O tumor ressecável invade outras estruturas adjacentes, tais como aorta, corpos vertebrais, traqueia etc. |

*(1) No mínimo a dimensão máxima do tumor deve ser registrada e (2) tumores múltiplos requerem o sufixo T(m).

† A displasia de grau alto inclui todo o epitélio neoplásico não invasivo que anteriormente era denominado carcinoma *in situ*.

| **LINFONODOS (N)*** | |
|---|---|
| NX | Os linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Nenhuma metástase em linfonodos regionais |
| N1 | Metástases em 1 a 2 linfonodos regionais |
| N2 | Metástases em 3 a 6 linfonodos regionais |
| N3 | Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais |

*A quantidade deve ser registrada em relação à quantidade total de linfonodos regionais amostrados e à quantidade total de linfonodos com metástases relatada.

| **METÁSTASE A DISTÂNCIA (M)** |
|---|
| |

| | |
|---|---|
| MX | A metástase não pode ser avaliada |
| M0 | Nenhuma metástase a distância |
| M1 | Metástase a distância |

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

## TRATAMENTO

A maior parte dos estudos clínicos de fase III randomizados de cânceres gástricos e esofágicos locais e localmente avançados, nos quais as evidências de nível um para as diretrizes são baseadas, incluiu histologias heterogêneas e diferentes localizações anatômicas dos tumores. Entretanto, as suas diferentes etiologias, biologia molecular e padrões de recidiva sugerem a necessidade de dividir estes cânceres, e não de coalescer.[4]

### Terapia cirúrgica

A cirurgia é o pilar da terapia com intenção curativa.[5] Avanços técnicos levaram a melhoras na mortalidade operatória e na morbidade pós-operatória. As diferentes técnicas cirúrgicas incluem ressecções transtorácicas, trans-hiatais e radicais em bloco. Dependendo da localização do CCE esofágico, busca-se a esofagectomia total ou esofagectomia subtotal. Para a última, pode ser realizada a interposição jejunal ou colônica. O ganho na proficiência cirúrgica na realização da esofagectomia tem demonstrado melhorar os resultados da mortalidade a curto prazo, bem como a longo prazo, no câncer esofágico.[6] Ainda que atualmente haja ausência de estudos de alta qualidade que comparem a esofagectomia minimamente invasiva às abordagens convencionais, as últimas podem alcançar desfechos de mortalidade, morbidade e oncológicos peroperatórios equivalentes ou melhores, em comparação à cirurgia aberta em pacientes selecionados.[A1,A2,A2b,7]

Tem sido demonstrado que a esofagectomia de resgate após a quimiorradioterapia definitiva pode oferecer desfechos aceitáveis em curto e longo prazo em pacientes selecionados com câncer esofágico em centros com experiência.[8]

### Terapia clínica

Dependendo do estágio da doença, existe alguma variação na possibilidade de proceder com a quimiorradioterapia pré-operatória (neoadjuvante) (preferida para o estágio precoce) ou a quimiorradioterapia pós-operatória (adjuvante).

Um estudo no qual os pacientes foram randomizados para receber cirurgia isoladamente ou cirurgia mais quimioterapia pós-operatória com 5-fluoruracila e leucovorina e radioterapia concomitante relevou que a sobrevida mediana foi de 36 meses para os pacientes no grupo adjuvante, em comparação a 26 meses para aqueles no grupo cirurgia isoladamente. As taxas de sobrevida em geral em 3 anos foram de 50% (cirurgia mais terapia adjuvante), em comparação a 40% (cirurgia isoladamente), respectivamente.[A3] Dados de acompanhamento a longo prazo em pacientes com cânceres clinicamente ressecáveis, localmente avançados (células escamosas ou adenocarcinoma) de esôfago ou da junção gastresofágica demonstraram um aumento significativo na sobrevida em geral em 5 anos com a quimiorradioterapia neoadjuvante (uso de radioterapia concomitante com carboplatina mais paclitaxel) antes da cirurgia, em comparação à cirurgia isoladamente.[A4] Metanálise de redes de estudos clínicos randomizados controlados demonstrou que a quimiorradioterapia de combinação neoadjuvante ou adjuvante, em comparação à quimioterapia ou à radioterapia isoladamente, é mais efetiva do que a quimioterapia ou radioterapia isoladamente para a melhora da sobrevida dos pacientes com câncer esofágico ressecável.[A5]

## PROGNÓSTICO

A sobrevida em 5 anos para o CCE esofágico tratado depende do estágio e dos tipos de terapia utilizados. Para os estágios T1 e T2 sem envolvimento de linfonodos a cirurgia isoladamente pode ser curativa em mais de 60% dos casos. A ocorrência de complicações pós-operatórias importantes, que acometem aproximadamente um terço dos pacientes, exerce um efeito negativo duradouro sobre a qualidade de vida relacionada à saúde nos pacientes que sobrevivem por 5 anos após a esofagectomia para o câncer. Dispneia, fadiga, restrição alimentar, dificuldades de sono e refluxo gastresofágico pioram progressivamente mais durante o acompanhamento naqueles que sofrem com complicações pós-operatórias importantes, em comparação àqueles sem complicações cirúrgicas importantes. Para os pacientes com doença não ressecável ou metastática, a terapia é paliativa, com o envolvimento de *stents* protéticos expansíveis inseridos por meio de endoscopia para abrir o lúmen quase obstruído para a passagem do conteúdo alimentar, tubos de gastrotomia endoscópica percutânea para a administração de nutrição na parte do estômago distal à lesão em massa, nutrição parenteral total, controle da dor e quimioterapia sistêmica.[9]

## Adenocarcinoma esofágico

### EPIDEMIOLOGIA

O adenocarcinoma esofágico afeta os brancos mais do que os afro-americanos e os homens muito mais do que as mulheres (3:1 e 5,5:1); e aumenta em incidência após os 40 anos. A incidência ajustada para a idade anualmente é de 1,3 por 100.000. Neste capítulo, o adenocarcinoma esofágico é discutido como uma entidade separada dos adenocarcinomas gastresofágicos (assim denominado câncer juncional gastresofágico) e dos adenocarcinomas da cárdia gástrica, ainda que tenha havido uma tendência crescente de pensar nestes em conjunto. A incidência do adenocarcinoma esofágico está aumentando significativamente nos países desenvolvidos, em especial nos EUA (em 4 a 10% anualmente) e na Europa Ocidental/do Norte.[10]

### Etiologia

A obesidade (central) é um fator de risco importante para o adenocarcinoma esofágico. Isto pode estar relacionado a fatores mecânicos que estimulam o refluxo gastresofágico maior (RGE) ou mais provavelmente a liberação de adipocinas, citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que seguem até o esôfago. O principal precursor reconhecido do adenocarcinoma esofágico é o esôfago de Barrett (Capítulo 129). O esôfago de Barrett é a substituição do epitélio escamoso estratificado normal por um epitélio de intestino delgado incompleto (metaplasia) na parte distal do esôfago, que se projeta a partir da junção gastresofágica em um gradiente distal-proximal (Capítulo 129). Por sua vez, tem sido demonstrado que o esôfago de Barrett é estimulado pelo RGE, mas também por uma mistura de ácidos biliares no refluxo ácido. Um pequeno subconjunto de pacientes com esôfago de Barrett pode progredir para o adenocarcinoma esofágico por meio de estágios intermediários de displasia de grau baixo e grau alto. No esôfago de Barrett, estima-se que um caso de adenocarcinoma esofágico ocorra em 55 a 441 pacientes-ano, o que corresponde a um aumento de aproximadamente 125 vezes do risco de adenocarcinoma esofágico, em comparação àquele da população em geral.

## BIOPATOLOGIA

O esôfago de Barrett envolve a metaplasia do epitélio esofágico normal até um epitélio de intestino delgado, com enterócitos colunares e células caliciformes secretoras, mas sem células de Paneth e células enteroendócrinas – portanto, a designação de metaplasia intestinal incompleta.[11] Por si própria, a metaplasia do esôfago de Barrett não pode se tornar um adenocarcinoma esofágico. Entretanto, se e quando o esôfago de Barrett sofre uma transição até a displasia de grau baixo e grau alto, existe o risco de adenocarcinoma esofágico mencionado anteriormente. O esôfago de Barrett está associado a ploidia anormal do DNA e determinadas alterações genéticas na sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico, *TP53* e *p161NK4A*. Também pode ser observada instabilidade de microssatélites. Abordagens de todo o genoma estão revelando ganhos e perdas de regiões cromossômicas que podem levar à identificação de genes conhecidos e anteriormente desconhecidos críticos na patogênese do adenocarcinoma esofágico. Avanços recentes em modelos em camundongos

geneticamente modificados possibilitaram a realização de fenocópias do esôfago de Barrett e do adenocarcinoma esofágico por meio do direcionamento direto do alvo molecular da interleucina (IL)-1β no esôfago. Em outra abordagem, por meio do *knockout* global de p63 (um marcador importante das células-tronco e das células progenitoras), o esôfago de Barrett é evidente no período pós-natal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas e sinais

Estima-se que 5 a 15% dos pacientes com RGE podem desenvolver esôfago de Barrett, mas os referidos estudos com base em população são difíceis de conduzir, tendo em vista que milhões de pessoas são afetadas pelo RGE, e a maior parte dos pacientes com RGE não realiza EDA. Os pacientes com esôfago de Barrett podem ou não apresentar sintomas relacionados ao RGE. O RGE crônico com esôfago de Barrett pode estar associado a estreitamentos esofágicos distais. Com o adenocarcinoma esofágico, os pacientes podem sofrer de disfagia, odinofagia, hemorragia digestiva alta, dor torácica, náuseas, vômitos, saciedade precoce, perda de peso e desnutrição.

### Exame físico

O exame do paciente pode revelar sinais consistentes com desnutrição e perda de peso. A linfadenopatia deve ser explorada. Pode haver hepatomegalia. É incomum haver síndromes paraneoplásicas com o adenocarcinoma esofágico (bem como com o CCE esofágico). É importante assegurar que o adenocarcinoma esofágico não seja confundido com uma entidade benigna, como um distúrbio primário da motilidade esofágica.

### Exames laboratoriais

Os pacientes com adenocarcinoma esofágico podem apresentar anemia ferropriva (em virtude de sangramento GI alto oculto), desequilíbrios metabólicos e exames de enzimas hepáticas anormais em virtude da doença

metastática. O CEA pode estar elevado com marcador sorológico tumoral, embora não confirme o diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO

A radiografia de tórax com ingestão de bário pode levar à suspeita de esôfago de Barrett e diagnosticar lesões expansivas luminais consistentes com adenocarcinoma esofágico na parte distal do esôfago. Entretanto, o diagnóstico se baseia na EDA. Na EDA é visualizada mucosa com coloração salmão característica na junção gastresofágica, com projeções ramificadas na direção proximal. Se a extensão do esôfago de Barrett tiver 3 cm ou menos, ele é denominado *esôfago de Barrett de segmento curto*; se tiver mais de 3 cm, é denominado *esôfago de Barrett de segmento longo*. Esta distinção é importante, porque o risco de adenocarcinoma esofágico no esôfago de Barrett de segmento longo é maior do que no esôfago de Barrett de segmento curto. Ao observar que a mucosa esofágica normal tem uma tonalidade mais rosado-esbranquiçada, pode-se distinguir visualmente os dois tipos diferentes de epitélio, com a ressalva de que a mucosa da cárdia gástrica na junção gastresofágica não deve ser confundida com o esôfago de Barrett. São necessárias biopsias endoscópicas da mucosa da região do esôfago de Barrett (com biopsias de controle do esôfago e da cárdia gástrica normais) para o diagnóstico histopatológico. As características da displasia são mais bem apreciadas na ausência da esofagite relacionada ao refluxo que pode levar à distorção da arquitetura nuclear; portanto, é necessária a supressão da produção de ácido com a terapia com inibidor da bomba de prótons por 6 a 8 semanas, com consideração de repetição das biopsias.

Se o paciente apresenta metaplasia do esôfago de Barrett, a EDA deve ser repetida a cada 3 anos. Entretanto, a displasia de grau baixo (com confirmação por parte de um patologista especialista) requer a endoscopia de vigilância a cada 6 a 12 meses. A displasia de grau alto, se avaliada adequadamente pelo patologista, pode exigir reconfirmação, mas em seguida leva à intervenção clínica (ablação com radiofrequência [ARF], ressecção endoscópica da mucosa) ou cirúrgica, em virtude da possibilidade de perda de um adenocarcinoma esofágico contíguo. A USE pode ser útil

para diferenciar a displasia de grau alto e o adenocarcinoma intramucoso esofágico.

## TRATAMENTO

Os princípios são muito semelhantes àqueles aplicados para o CCE esofágico em termos de cirurgia. A quimiorradioterapia pré-operatória (neoadjuvante) (p. ex., carboplatina titulada para alcançar uma área sob a curva de 2 mg/mℓ/min e 50 mg/m$^2$ de paclitaxel por 5 semanas) e a radioterapia concomitante (a 41,4 Gy em 23 frações, 5 dias por semana) melhoram significativamente a sobrevida mediana, de aproximadamente 24 a 27 meses para aproximadamente 43 a 49 meses entre os pacientes com câncer esofágico ou da junção gastresofágica possivelmente curável.[A6] O prognóstico em geral para o adenocarcinoma esofágico é semelhante àquele do CCE esofágico. A ablação com radiofrequência (ARF) reduz a progressão do esôfago de Barrett com displasia de grau baixo ou possivelmente da displasia de grau alto até o câncer.[A7] A ressecção da mucosa endoscópica (RME) é utilizada para a displasia de grau alto relacionada ao esôfago de Barrett ou o esôfago de Barrett associado ao adenocarcinoma esofágico intramucoso. Para os tumores avançados e não ressecáveis, *stents* autoexpansíveis, com frequência com braquiterapia localizada, pode proporcionar a paliação.[12]

As terapias sistêmicas para os adenocarcinomas esofágicos avançados e metastáticos (ver também a seção Tratamento sob Adenocarcinomas de estômago), incluindo abordagens com alvos moleculares, em geral também se aplicam para o adenocarcinoma gástrico avançado e metastático. O *status* de desempenho (*performance status*) com frequência declina após a terapia de primeira linha. Os pacientes com cânceres esofágicos geralmente apresentam comorbidades sérias, como obesidade, cardiopatia, enfisema, bem como desnutrição em virtude de

disfagia, que limitam as oportunidades de tratamento após a terapia de primeira linha.[13]

## NEOPLASIAS DE ESTÔMAGO

### DEFINIÇÃO

As neoplasias gástricas são predominantemente malignas, e quase 90 a 95% destes tumores são adenocarcinomas. As doenças malignas observadas com menos frequência incluem linfomas, em especial o linfoma não Hodgkin, e sarcomas, como o liomiossarcoma. As neoplasias gástricas benignas incluem os liomiomas, tumores carcinoides e lipomas.

## Adenocarcinoma de estômago

### EPIDEMIOLOGIA

A maior variação geográfica na incidência do câncer gástrico mundialmente indica que fatores ambientais influenciam a patogênese da carcinogênese gástrica. O apoio adicional a esta noção advém de observações de que grupos que emigram de áreas de risco alto para áreas de risco baixo, como os indivíduos japoneses que se mudam para o Havaí ou o Brasil, adquirem o risco baixo da área para a qual emigram, presumivelmente em virtude da adoção do estilo de vida endógeno e da exposição a fatores ambientais diferentes.

O adenocarcinoma gástrico foi a doença maligna mais frequentemente observada no mundo até meados da década de 1980, e permanece extremamente comum entre os homens em determinadas regiões como a América do Sul tropical, algumas partes do Caribe e do Leste Europeu. Independentemente do sexo, ele permanece uma das malignidades mais comuns no Japão e na China.

Ainda que o câncer gástrico tenha sido o câncer mais comum nos EUA na década de 1930, a sua incidência anual diminuiu de modo estável. A incidência anual no momento é inferior a 10.000 novos casos ao ano. Entretanto, embora a incidência de adenocarcinoma gástrico localizado na parte distal do estômago tenha declinado, a incidência de adenocarcinomas

gástricos proximais e juncionais gastresofágicos tem aumentado estavelmente nos EUA, um achado que talvez reflita diferenças nos fatores patogênicos. Tipicamente, o câncer gástrico ocorre entre os 50 e 70 anos e é incomum antes dos 30 anos. As taxas são mais altas nos homens do que nas mulheres, em 2:1. A sobrevida em 5 anos é inferior a 20%.

## Fatores de risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico[14] podem ser divididos em fatores ambientais e genéticos, bem como condições precursoras (Tabela 183.3). Por exemplo, a infecção pelo *Helicobacter pylori* é significativamente mais comum em pacientes com câncer gástrico do que nos grupos de controle correspondentes. A erradicação do *H. pylori* efetivamente reduz a incidência de câncer gástrico, e a magnitude deste efeito protetor é maior entre os indivíduos com um risco de câncer gástrico basal mais alto.[15] Estudos epidemiológicos de populações de risco alto também sugeriram que agentes genotóxicos, como compostos *N*-nitrosos, podem desempenhar um papel na tumorigênese gástrica. Os compostos *N*-nitrosos podem ser formados no estômago humano por meio da nitrosação de nitratos ingeridos, que são constituintes comuns da dieta. Altas concentrações de nitratos no solo e na água de bebida têm sido observadas em áreas com altas taxas de morte em virtude de câncer gástrico. A gastrite atrófica (Capítulo 130), com ou sem metaplasia intestinal, é observada em associação ao câncer gástrico, especialmente em áreas endêmicas. A anemia perniciosa (Capítulo 155) está associada a um aumento de diversas vezes no câncer gástrico. A gastrite atrófica e o câncer gástrico apresentam determinados fatores de risco ambiental em comum. É provável que a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal representem etapas intermediárias até o câncer gástrico. A acloridria associada à gastrite relacionada à infecção pelo *H. pylori*, a anemia perniciosa ou outras causas favorecem o crescimento de bactérias capazes de converter nitratos em nitritos. A nitrosamina *N*-metil-*N'*-nitrosoguanidina causa alta taxa de indução de adenocarcinoma no estômago glandular de ratos. Ao mesmo tempo, a maior parte dos pacientes com gastrite atrófica não desenvolve câncer gástrico, um achado que sugere que nem a gastrite atrófica nem a acloridria isoladamente sejam

responsáveis. Todavia, sua incidência está diminuindo em todo o planeta, tanto em países de baixa incidência como nos de baixa incidência.[13b]

As úlceras gástricas benignas não aparentam predispor os pacientes ao câncer gástrico. A incidência é aproximadamente 1,8 vezes mais elevada em não brancos e é mais elevada em norte-americanos de origem coreana.[13c] Os pacientes que apresentam um remanescente gástrico após a gastrectomia subtotal em virtude de distúrbios benignos apresentam um aumento do risco relativo de câncer gástrico de 1,5 a 3,0 em 15 a 20 anos após a cirurgia.

| Tabela 183.3 | Condições que predispõem ou que estão associadas ao câncer gástrico. |
|---|---|
| **AMBIENTAIS** | |
| Infecção por *Helicobacter pylori* | |
| Alimentares: excesso de sal (alimentos em picles em salmoura), nitratos/nitritos, carboidratos; deficiência de frutas frescas, vegetais, vitaminas A e C, refrigeração | |
| Baixo *status* socioeconômico | |
| Tabagismo | |
| **GENÉTICOS** | |
| Câncer gástrico familiar (raro) | |
| Associados ao câncer colorretal não poliposo hereditário | |
| Grupo sanguíneo A | |
| **CONDIÇÕES PREDISPONENTES** | |
| Gastrite crônica, especialmente a gastrite atrófica com ou sem metaplasia intestinal | |
| Anemia perniciosa | |
| Metaplasia intestinal | |
| Pólipos adenomatosos gástricos (> 2 cm) | |

Tocos pós-gastrectomia

Displasia epitelial gástrica

Doença de Ménétrier (gastropatia hipertrófica)

Úlcera péptica crônica

## BIOPATOLOGIA

Os adenocarcinomas gástricos podem ser divididos em dois tipos, com base na classificação de Lauren:[16] intestinal e difuso. O tipo intestinal ocorre tipicamente na parte distal do estômago com ulcerações, com frequência é precedido por lesões pré-malignas e a sua incidência está declinando nos EUA. Contrariamente, o tipo difuso envolve o espessamento difuso do estômago, especialmente na cárdia, e com frequência afeta pacientes mais jovens; esta forma pode se apresentar como linite plástica, um estômago não distensível com ausência de pregas e estreitamento do lúmen causado pela infiltração da parede do estômago pelo tumor. Os cânceres gástricos do tipo difuso ancoram células produtoras de mucina. Outras condições podem resultar na linite plástica, como linfoma (Capítulo 176), tuberculose (Capítulo 308), sífilis (Capítulo 303) e amiloidose (Capítulo 179). O prognóstico em geral é mais desfavorável no tipo difuso.

As principais características histopatológicas do câncer gástrico incluem o seu grau de diferenciação, a invasão pela parede gástrica, o envolvimento de linfonodos e a presença ou a ausência de células em anel de sinete no interior do próprio tumor. Outras manifestações patológicas incluem massa polipoide, que pode ser difícil de diferenciar de um pólipo benigno. O câncer gástrico precoce, uma condição que é comum no Japão e que apresenta um prognóstico relativamente favorável, consiste em lesões superficiais com ou sem o envolvimento de linfonodos. Neste caso, o esquema da classificação de Borrmann é útil: grupo I, polipoide; grupo II, úlcera fungante com margens agudas elevadas; grupo III, úlcera com margens infiltrativas pouco diferenciadas; e grupo IV, lesão infiltrativa, na maior parte intramural, não bem demarcada.

A principal hipótese que explica o modo como o *H. pylori* predispõe ao risco de câncer gástrico é a indução de uma resposta inflamatória, na qual a

IL-1β pode ser central. A infecção crônica pelo *H. pylori* também leva à gastrite atrófica crônica, com a resultante acloridria, que por sua vez favorece o crescimento bacteriano, que pode converter os nitratos alimentares em nitrito. Estes nitritos, em combinação com fatores genéticos, promovem a proliferação celular anormal, as mutações genéticas e, finalmente, o câncer. Em um modelo de câncer gástrico em camundongos, a infecção pelo *H. pylori* pode desempenhar um papel no recrutamento das células-tronco derivadas da medula óssea que facilita a carcinogênese gástrica. Modelos em animais atualmente podem recapitular as características fundamentais do adenocarcinoma gástrico, seja por meio do uso de carcinógenos ou por meio de abordagens genéticas.

## Genética

Está claro que fatores genéticos desempenham um papel no câncer gástrico[16b]. Por exemplo, o grupo sanguíneo A está associado a uma taxa mais alta de incidência de câncer gástrico, até mesmo em áreas não endêmicas. Um aumento de três vezes no câncer gástrico tem sido relatado entre parentes em primeiro grau de pacientes com a doença. Além disso, mutações de linhagens germinativas e hereditárias nos genes em relação à E-caderina e alfacatenina, ainda que raras, têm sido descritas no câncer gástrico hereditário difuso, que é observado em pacientes jovens. Mais ainda, na síndrome de Lynch (ver Capítulo 184), os pacientes apresentam cânceres extracolônicos associados, incluindo câncer gástrico. Os pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF) apresentam aumento do risco de adenocarcinoma gástrico na parte distal (do antro).

Dados sobre a expressão genética identificaram subtipos moleculares ligados a padrões distintos de alterações moleculares que estão associados a diferenças na progressão e no prognóstico da doença: relacionados ao vírus Epstein-Barr, instabilidade de microssatélites, instabilidade genômica (especialmente com mutações e fusões de RhoA) e instabilidade genômica.[17] Diversos mecanismos genéticos são importantes no câncer gástrico: ativação de oncogenes, inativação de genes supressores tumorais e instabilidade de microssatélites do DNA. Por exemplo, a perda da heterozigosidade do gene *APC* (polipose adenomatosa do cólon) tem sido observada nos cânceres gástricos. O produto do gene supressor tumoral *p53*

regula o ciclo celular na transição das fases $G_1$-S e provavelmente também atua no reparo do DNA e na apoptose (morte celular programada). O gene *p53* está mutado não somente no câncer gástrico, mas também em lesões pré-cancerosas gástricas, um achado que sugere que a mutação do gene *p53* seja um evento precoce na carcinogênese gástrica. Alterações de microssatélites do DNA ou instabilidade em repetições de dinucleotídios ocorrem com frequência no carcinoma gástrico esporádico. As mutações nos genes podem se acumular como resultado da instabilidade de microssatélites do DNA.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas e sinais

Em seus estágios iniciais, o câncer gástrico pode ser assintomático ou produzir somente sintomas inespecíficos, que dificultam o diagnóstico precoce. Os sintomas tardios incluem inchaço, disfagia, dor epigástrica ou saciedade precoce. A saciedade precoce ou o vômito podem sugerir a obstrução parcial da saída gástrica, ainda que a dismotilidade gástrica possa contribuir para o vômito em pacientes com casos não obstrutivos. A dor epigástrica reminiscente daquela associada à úlcera péptica ocorre em aproximadamente um quarto dos pacientes mas, na maior parte dos pacientes com câncer gástrico, a dor não é aliviada com alimentos ou antiácidos. A dor que irradia até as costas pode indicar que o tumor penetrou no pâncreas. Quando a disfagia está associada ao câncer gástrico, este sintoma sugere um tumor gástrico mais proximal na junção gastresofágica ou no fundo.

Os sinais de câncer gástrico incluem sangramento, que pode resultar em anemia ferropriva e que provoca os sintomas de fraqueza, fadiga e mal-estar, bem como em consequências cardiovasculares e cerebrovasculares mais sérias e raras. É incomum haver perfuração relacionada ao câncer gástrico. O câncer gástrico com metástases hepáticas pode levar a dor no quadrante superior direito do abdome, icterícia e febre. As metástases pulmonares podem causar tosse, soluço e hemoptise. A carcinomatose peritoneal pode levar à ascite maligna não responsiva a diuréticos. O câncer gástrico também pode metastatizar para os ossos.

## Exame físico

Nos estágios mais iniciais do câncer gástrico, o exame físico não encontra achados dignos de nota. Nos estágios mais tardios, os pacientes se tornam caquéticos e massa epigástrica pode ser palpada. Se o tumor tiver metastatizado para o fígado, o paciente pode apresentar hepatomegalia associada a icterícia e ascite. A invasão da veia porta ou esplênica e a trombose podem causar esplenomegalia. O envolvimento de linfonodos na área supraclavicular esquerda é denominado *linfonodo de Virchow*, e o envolvimento de linfonodos periumbilicais é denominado *nódulo da irmã Maria José*. A pesquisa de sangue oculto nas fezes pode ser positiva. A metástase em ovário é denominada *tumor de Krukenberg*.

As síndromes paraneoplásicas podem preceder ou ocorrer concomitantemente ao câncer gástrico. Exemplos incluem os seguintes: síndrome de Trousseau (ver Capítulo 73), que é a tromboflebite superficial migratória recidivante, indicando um possível estado de hipercoagulação; acantose *nigricans*, que surge como lesões cutâneas elevadas e hiperpigmentadas de áreas flexoras, pescoço, axilas, virilha e membranas mucosas; neuromiopatia com envolvimento das vias sensoriais e motoras; e síndromes do sistema nervoso central, com alteração do *status* mental e ataxia.

## Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais podem revelar anemia ferropriva. Tem sido relatada anemia hemolítica microangiopática. As anormalidades nas provas de função hepática indicam, em geral, doença metastática. A hipoalbuminemia é um marcador da desnutrição. A enteropatia com perda proteica é rara, mas pode ser observada na doença de Ménétrier, outra condição predisponente. Os resultados de exames sorológicos, tais como CEA e CA72.4 (não utilizados tipicamente), podem estar anormais. Ainda que estes exames não sejam recomendados para o diagnóstico inicial, podem ser úteis para o monitoramento da doença após a ressecção cirúrgica.

# DIAGNÓSTICO

A acurácia do diagnóstico por EDA com biopsia e exame citológico é de quase 95 a 99% para ambos os tipos de câncer gástrico.[18] O câncer pode surgir como pequena ulceração na mucosa, pólipo ou massa (Figura 183.1). Em alguns pacientes, a ulceração gástrica é observada pela primeira vez na SEED. Uma úlcera gástrica benigna está associada a base lisa e regular, enquanto uma úlcera maligna está associada a massa adjacente, pregas irregulares e base irregular. Ainda que estas e outras características radiográficas historicamente tenham ajudado a predizer a doença benigna *versus* maligna, a EDA com biopsia e exame citológico é obrigatória sempre que uma úlcera gástrica é observada no exame radiológico, mesmo se a úlcera apresentar características benignas.

A ultrassonografia endoscópica (USE) é muito útil tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento do câncer gástrico (Tabela 183.4). A extensão do tumor, incluindo a invasão da parede gástrica e o envolvimento de linfonodos locais, pode ser avaliada por meio da USE (Figura 183.2), que fornece informações complementares àquelas obtidas na TC.[19] A USE pode ajudar a orientar as biopsias aspirativas de linfonodos para determinar o envolvimento maligno. A TC de tórax, abdome e pelve deve ser realizada para documentar a linfadenopatia e o envolvimento de órgãos extragástricos (especialmente pulmão e fígado). Em alguns centros, o estadiamento do câncer gástrico envolve cintilografias ósseas, em virtude da propensão de metástases do câncer gástrico para os ossos.

**FIGURA 183.1 Úlcera gástrica benigna (*esquerda*) e maligna (*direita*).** Observe as bordas irregulares, espessadas e pendentes do câncer. (Cortesia do Dr. Pankaj Jay Pasricha).

| Tabela 183.4 | Estadiamento TNM do câncer de estômago. |
|---|---|
| **TUMOR PRIMÁRIO (T)** | |
| TX | O tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Nenhuma evidência de tumor primário |
| Tis | Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria |
| T1 | O tumor invade a lâmina própria, a muscular da mucosa ou a submucosa |
| T1a | O tumor invade a lâmina própria ou a muscular da mucosa |
| T1b | O tumor invade a submucosa |
| T2 | O tumor invade a muscular própria* |
| T3 | O tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritônio visceral ou das estruturas |

| | |
|---|---|
| | adjacentes†,‡ |
| T4 | O tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou as estruturas adjacentes†,‡ |
| T4a | O tumor invade a serosa (peritônio visceral) |
| T4b | O tumor invade as estruturas adjacentes |
| **LINFONODOS REGIONAIS (N)** | |
| NX | O(s) linfonodo(s) regional(is) não pode(m) ser avaliado(s) |
| N0 | Nenhuma metástase em linfonodos regionais§ |
| N1 | Metástases em 1 a 2 linfonodos regionais |
| N2 | Metástases em 3 a 6 linfonodos regionais |
| N3 | Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais |
| N3a | Metástases em 7 a 15 linfonodos regionais |
| N3b | Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais |
| **METÁSTASE A DISTÂNCIA (M)** | |
| M0 | Nenhuma metástase a distância |
| M1 | Metástase a distância |

**Observação*: um tumor pode penetrar a muscular própria, com extensão até os ligamentos gastrocólico ou gastro-hepático, ou até o omento maior ou menor, sem perfuração do peritônio visceral que recobre estas estruturas. Neste caso, o tumor é classificado como T3. Se houver perfuração do peritônio visceral que recobre os ligamentos gástricos ou o omento, o tumor deve ser classificado como T4. †As estruturas adjacentes do estômago incluem baço, cólon transverso, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, glândula suprarrenal, rim, intestino delgado e retroperitônio. ‡A extensão intramural até o duodeno ou esôfago é classificada pela profundidade da maior invasão em quaisquer destes locais, incluindo o estômago. §Observação: A designação pN0 deve ser utilizada se todos os linfonodos examinados forem negativos, independentemente do número total removido e examinado. (De *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.)

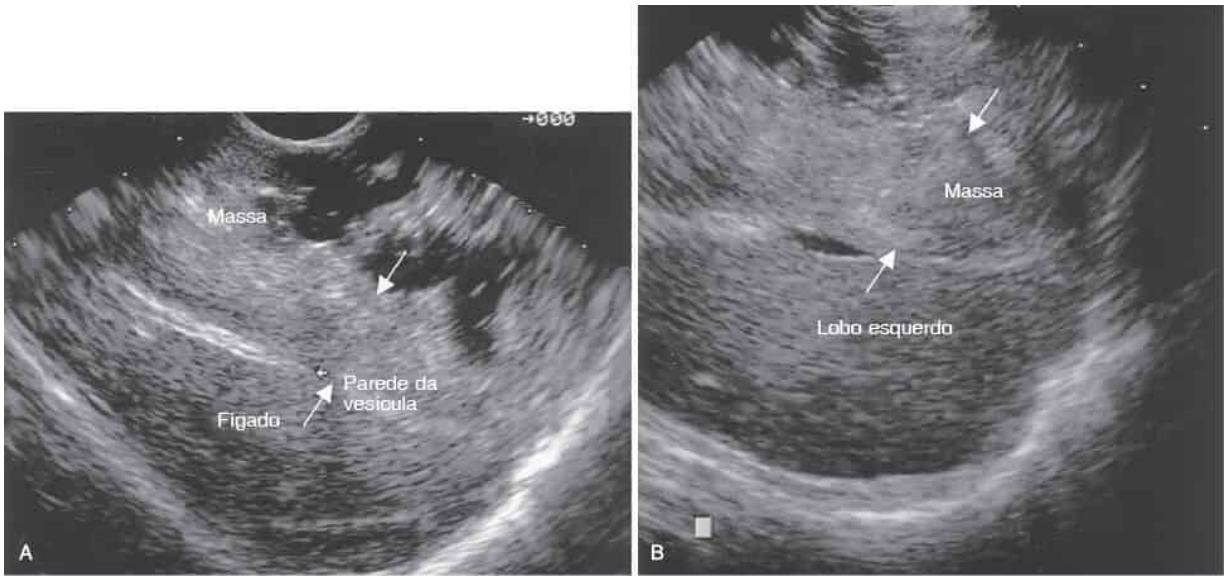


**FIGURA 183.2** **Massa gástrica.** Ultrassonografia endoscópica demonstrando uma grande massa gástrica, que está comprimindo o fígado e a parede da vesícula biliar (**A**) e, em uma vista diferente, o lobo esquerdo do fígado (**B**).

## TRATAMENTO

### Terapia cirúrgica

A única chance de cura do câncer gástrico é a ressecção cirúrgica, que é possível em 25 a 30% dos casos.[19b] Se o tumor estiver confinado à parte distal do estômago, é realizada gastrectomia subtotal, com ressecção dos linfonodos porta hepáticos e da cabeça do pâncreas. Os tumores da parte proximal do estômago exigem gastrectomia total para a obtenção de margem adequada e para remover os linfonodos; a pancreatectomia distal e a esplenectomia em geral também são realizadas como parte deste procedimento, que implica taxas de mortalidade e morbidade mais altas.[20] A adição da dissecção dos linfonodos para-aórticos não melhora a sobrevida. Até mesmo se um procedimento curativo não for possível em virtude de metástases, a ressecção gástrica limitada pode ser necessária

para os pacientes com sangramento excessivo ou obstrução. Entretanto, a gastrectomia seguida por quimioterapia não é melhor do que a quimioterapia isoladamente para o câncer gástrico avançado que não é curável cirurgicamente.[A8] Se o câncer recidivar no remanescente gástrico, pode ser novamente necessária ressecção limitada para a paliação. A maior parte das recidivas de qualquer tipo de câncer gástrico ocorrem no local ou na área regional do tumor original.

## Terapia clínica

O câncer gástrico é um dos poucos cânceres gastrintestinais que é razoavelmente responsivo à quimioterapia.[21] A quimioterapia com agente único, que proporciona taxas de resposta parcial de 20 a 30%, é reservada para os pacientes com estado de desempenho desfavorável. Por outro lado, a quimioterapia de combinação aumenta a sobrevida em geral, em comparação à quimioterapia com agente único na doença metastática, bem como no tratamento adjuvante da doença não metastática.[A9]

Em pacientes com câncer gástrico que são submetidos à gastrectomia e à dissecção de linfonodos estendida com intenção curativa, S-1 (uma fluoropirimidina oral, 80 mg/dia durante 4 semanas, seguidos por 2 semanas de intervalo, repetidos em ciclos de 6 semanas por 1 ano com início dentro de 6 semanas após a cirurgia) melhora significativamente a sobrevida em 3 anos, de 70 para 80%. A quimioterapia com combinação de epirrubicina, cisplatina e fluoruracila, administrada tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório, melhora significativamente a sobrevida em 5 anos, de 23 para 36% nos pacientes com câncer gastresofágico ressecável, mas a combinação de fluoruracila, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel pode prolongar a sobrevida mediana até 50 meses sem aumentar os efeitos colaterais do tratamento.[A9b] De modo semelhante, a combinação de quimioterapia (fluoruracila e leucovorina) com radioterapia demonstrou melhorar a sobrevida mediana de 27 para 36 meses, em comparação à cirurgia isoladamente em pacientes com

adenocarcinoma de estômago ou da junção gastresofágica. Com um acompanhamento mediano de mais de 10 anos, a sobrevida em geral e a sobrevida livre de recaídas demonstram um forte benefício contínuo da radioquimioterapia pós-operatória. Entretanto, a quimiorradioterapia pós-operatória não melhora a sobrevida em geral, em comparação à quimioterapia pós-operatória nos pacientes cujos cânceres gástricos ressecáveis são tratados com quimioterapia pré-operatória adequada e cirurgia.[A10]

Para a doença avançada ou metastática, os regimes de combinação podem produzir taxas de resposta parcial de 35 a 50%, mas a maior parte dos pacientes ainda apresenta sobrevida mediana inferior a 1 ano e a sobrevida por mais de 2 anos é rara. Estes incluem os seguintes: ECF, que é mais popular na Europa (50 mg/m$^2$ de epirrubicina no dia 1; 60 mg/m$^2$ de cisplatina no dia 1; 200 mg/m$^2$/dia de 5-fluoruracila como uma infusão contínua por meio de um dispositivo de acesso venoso central [DAVC] administrada durante todo o tratamento, repetidos a cada 21 dias para um máximo de 8 ciclos); CF (infusão de 1.000 mg/m$^2$/dia de 5-fluoruracila por 4 dias; 75 a 100 mg/m$^2$ de cisplatina no dia 1, a cada 4 semanas); ou TFC (75 mg/m$^2$ de docetaxel no dia 1; 75 mg/m$^2$ de cisplatina no dia 1; e 750 mg/m$^2$/dia de 5-fluoruracila por 5 dias, a cada 3 semanas), ou capecitabina mais cisplatina. Um estudo clínico randomizado de quimioterapia tripla para o câncer esofagogástrico avançado demonstrou que a capecitabina oral é no mínimo tão efetiva quanto a fluoruracila infundida, e que a oxaliplatina (que não necessita de hidratação) é no mínimo tão efetiva quanto a cisplatina (que não necessita de hidratação) em relação à sobrevida em geral. Observou-se que bevacizumabe, um anticorpo monoclonal com alvo molecular no fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), administrado a uma dose de 7,5 mg/kg por meio de infusão intravenosa a cada 3 semanas, aumenta a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta em geral quando foi administrado junto com a quimioterapia com capecitabina e cisplatina como tratamento de

primeira linha do câncer gástrico avançado.[A11] Ramucirumabe (um antagonista de receptores de VEGF), administrado a 8 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas, pode melhorar a sobrevida mediana de 3,8 para 5,2 meses no câncer gástrico avançado.[A12] Trastuzumabe, um anticorpo anti-HER2 monoclonal humanizado (8 mg/kg por via intravenosa uma vez, em seguida 6 mg/kg a cada 3 semanas) pode aumentar a sobrevida do câncer gástrico HER2-positivo ou do câncer da junção gastresofágica de 11,1 meses para 13,8 meses e trastuzumabe deruxtecana, um conjugado de anticorpo-fármaco constituído por um ligante de base tetrapeptídica clivável (trastuzumabe) e um inibidor citotóxico de topoisomerase I (na dose de 6,4 mg/kg a cada 3 meses), consegue aumentar a sobrevida mediana em aproximadamente 4 meses.[A12b] A radioterapia isoladamente é inefetiva e em geral é empregada somente para fins paliativos na condição de sangramento, obstrução ou dor. A terapia genética e a terapia com base imune atualmente estão em investigação em modelos em animais.

Os inibidores do ponto de controle imune que apresentam atividade no adenocarcinoma gástrico avançado e metastático incluem os anticorpos de PD-L1 durvalumabe, nivolumabe[A13b] e pembrolizumabe. O uso de imunoterapia (inibidores do ponto de controle) para o adenocarcinoma gástrico metastático é racional, tendo em vista que um subconjunto é do subtipo com EBV que está associado ao enriquecimento de PD-L1 e PD-1, e o subtipo com instabilidade de microssatélites que está associado a uma carga mutacional mais alta e presumivelmente aumento do recrutamento das células imunes. Infelizmente, o pembrolizumabe não aparenta ser melhor do que o paclitaxel para os pacientes com câncer gástrico avançado tratado anteriormente.[A14] Dois agentes com alvo molecular na via de sinalização de MET, rilotumumabe e onartuzumabe, estão em estudos clínicos de fase tardia para o tratamento do câncer gástrico avançado.

## Outro manejo

Cristicos para o manejo do paciente com câncer gástrico são a atenção meticulosa à nutrição (alimentações enterais jejunais ou nutrição parenteral total), a correção de anormalidades metabólicas que surgem a partir do vômito ou da diarreia e o tratamento da infecção em virtude de aspiração ou peritonite bacteriana espontânea. Os pacientes com câncer gástrico precoce que recebem tratamento para a erradicação do *H. pylori* apresentam redução do risco de carcinoma gástrico metacrônico.[A15] Para manter a permeabilidade do lúmen, pode ser utilizado o tratamento a *laser* endoscópico ou inserção de prótese de maneira paliativa.

## PREVENÇÃO

Nos pacientes com história familiar de câncer gástrico em um parente de primeiro grau e infecção por *H. pylori*, a erradicação do *H. pylori* reduz o risco de câncer gástrico em aproximadamente 75%.[A15b] Esse tratamento também diminui o risco em cerca de 40% em pacientes com lesões gástricas pré-cancerosas[A15c] e em aproximadamente 50% em indivíduos saudáveis.[A15d]

## PROGNÓSTICO

Aproximadamente um terço dos pacientes que são submetidos à ressecção curativa estão vivos em 5 anos. No conjunto, a taxa de sobrevida em geral em 5 anos nos pacientes com câncer gástrico é inferior a 10%. Os fatores prognósticos incluem a localização anatômica e o *status* de linfonodos. Os cânceres gástricos da parte distal sem o envolvimento de linfonodos apresentam um prognóstico melhor do que os cânceres gástricos da parte proximal, com ou sem envolvimento de linfonodos. Outros fatores prognósticos incluem profundidade da penetração e aneuploidia do DNA celular tumoral. A linite plástica e as lesões infiltrativas apresentam um prognóstico muito mais desfavorável do que a doença com polipose ou massas exofíticas. No subconjunto de pacientes principalmente japoneses com câncer gástrico precoce que está confinado a mucosa e submucosa, a

ressecção cirúrgica pode ser curativa e melhora a taxa de sobrevida em 5 anos para mais de 50%. De fato, quando o câncer gástrico inicial está confinado à mucosa, a ressecção endoscópica da mucosa pode ser uma alternativa.

## Linfoma de estômago

### EPIDEMIOLOGIA

O linfoma gástrico representa aproximadamente 5% de todos os tumores gástricos malignos e está aumentando em incidência. A maioria dos linfomas gástricos é de linfomas não Hodgkin (LNH) (Capítulo 176), e o estômago é o local extralinfonodal mais comum para os LNH. Os pacientes com linfoma gástrico em geral são mais jovens do que aqueles com adenocarcinoma gástrico, mas a predominância do sexo masculino permanece.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes comumente apresentam sintomas e sinais semelhantes aos do adenocarcinoma gástrico. O linfoma no estômago pode ser um tumor primário, ou pode ser secundário ao linfoma disseminado.

Os linfomas de células B (Capítulo 176) do estômago são mais comumente de células grandes, com um tipo de grau alto. Variantes de grau baixo são observadas na condição da gastrite crônica e são denominados linfomas do *tecido linfoide associado à mucosa* (MALT). As lesões do MALT estão fortemente associadas à infecção por *H. pylori*.

### DIAGNÓSTICO

Nas radiografias, os linfomas gástricos primários surgem geralmente como úlceras ou massas exofíticas; o linfoma com infiltração difusa é mais sugestivo de linfoma secundário. Portanto, a SEED demonstra, em geral, múltiplos nódulos e úlceras no caso de linfoma gástrico primário e tipicamente apresenta o aspecto de linite plástica (ver anteriormente) no caso de linfoma secundário. Entretanto, como no adenocarcinoma gástrico,

a EDA com biopsia e o exame citológico são necessários para o diagnóstico e apresentam acurácia de quase 90%. À parte da análise histopatológica convencional, a coloração com imunoperoxidase para os marcadores de linfócitos é útil no diagnóstico. Assim como com o adenocarcinoma gástrico, o estadiamento adequado do linfoma gástrico envolve USE, TC torácica e abdominal/pélvica e biopsia de medula óssea, conforme o necessário.

**TRATAMENTO**

O tratamento do linfoma difuso de grandes células B gástrico é mais bem realizado com a quimioterapia de combinação, com ou sem radioterapia[22] (Capítulo 176). Para as lesões de MALT, a erradicação da infecção por *H. pylori* com antibióticos deve ser tentada[23] (Capítulo 130), mas os pacientes com lesões refratárias que estejam confinadas ao estômago algumas vezes podem ser curados com quimiorradioterapia (Capítulo 176).

## Outros tumores malignos de estômago

O liomiossarcoma, que representa aproximadamente 1% de todos os cânceres gástricos, ocorre habitualmente como massa intramural com ulceração central. Os sinais/sintomas podem incluir sangramento acompanhado por massa palpável. Os liomiossarcomas com frequência são relativamente indolentes; a ressecção cirúrgica promove uma taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 50%. Pode ocorrer metástase em linfonodos e fígado. Outros sarcomas gástricos incluem os lipossarcomas, fibrossarcomas, miossarcomas e sarcomas neurológicos.

A maioria dos tumores estromais gastrintestinais (GIST)[24] foi associada a mutações de ativação no gene *C-kit*; um subconjunto desses tumores está associado a mutações no gene do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFR*). As mutações de *C-kit* também são encontradas nas leucemias mieloides crônica e aguda (Capítulos 173 e 175), e aproximadamente 50% dos GISTs respondem ao mesilato de imatinibe, que deve ser continuado por no mínimo 3 anos.[A16] Se o imatinibe não obtiver

sucesso, o sunitinibe aumenta a sobrevida. Se ambos falharem, regorafenibe, um inibidor de múltiplas quinases, pode ser tentado.[25] Os tumores carcinoides (Capítulo 219) podem ter origem no estômago e ser curados por meio de remoção, caso não tenham se disseminado para o fígado.

Outros tumores primários podem se disseminar para o estômago. Além dos linfomas, os cânceres primários de pulmão (Capítulo 182) e de mama (Capítulo 188), bem como o melanoma maligno (Capítulo 193) podem metastatizar para o estômago.

## Liomiomas e tumores benignos

Os liomiomas, que são tumores do músculo liso de origem benigna, ocorrem com igual frequência em homens e mulheres e estão tipicamente localizados nas partes média e distal do estômago. Os liomiomas podem crescer para o lúmen, com ulceração secundária e consequente sangramento. Eles também podem se expandir para a serosa, com compressão extrínseca. A EDA pode revelar massa que apresenta mucosa sobrejacente ou mucosa substituída pela ulceração. Na SEED, os liomiomas são habitualmente lisos, com um defeito de preenchimento intramural, com ou sem ulceração central. Entretanto, pode ser difícil diferenciar radiográfica ou endoscopicamente os liomiomas benignos de suas contrapartes malignas, e o diagnóstico tecidual é imperativo. Os liomiomas sintomáticos devem ser removidos, mas aqueles sem sinais/sintomas associados não necessitam de terapia.

Outros tumores gástricos benignos incluem lipoma, neurofibroma, linfangioma, ganglioneuroma e hamartoma, o último associado à síndrome de Peutz-Jeghers (Capítulo 184) ou à polipose juvenil (quando restrita ao estômago).

## Adenomas

Os adenomas gástricos e os pólipos hiperplásicos são incomuns, mas podem ser encontrados em pacientes de meia-idade e idosos. Os pólipos podem ser sésseis ou pedunculados. Ainda que os pólipos adenomatosos gástricos isolados em geral sejam assintomáticos, alguns pacientes apresentam

dispepsia, náuseas ou sangramento. Os adenomas gástricos e os pólipos hiperplásicos são lisos e regulares nas SEED, mas o diagnóstico deve ser confirmado por meio de EDA com biopsia. Os pólipos pedunculados com mais de 2 cm ou que apresentam sinais/sintomas associados devem ser removidos por meio de polipectomia endoscópica com alça de cautério, enquanto grandes pólipos adenomatosos gástricos sésseis justificam ressecção cirúrgica segmentar. Se os pólipos progredirem até um estágio intermediário de displasia grave ou culminarem em câncer, o tratamento é o mesmo do adenocarcinoma gástrico.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:152-162.

A2. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracolaparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2019;269:621-630.

A2b. Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, et al. Five-year survival outcomes of hybrid minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer: results of the MIRO randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:323-332.

A3. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD010511.

A4. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-1098.

A5. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265:481-491.

A6. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2796-2803.

A7. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1209-1217.

A8. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:309-318.

A9. Iacovelli R, Pietrantonio F, Maggi C, et al. Combination or single-agent chemotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:24-28.

A9b. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-1957.

A10. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:616-628.

A11. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3968-3976.

A12. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised,

multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:31-39.

A12b. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2419-2430.

A13. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2461-2471.

A13b. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:1191-1203.

A14. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:123-133.

A15. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1085-1095.

A15b. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. *N Engl J Med*. 2020;382:427-436.

A15c. Piazuelo MB, Bravo LE, Mera RM, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions. *Gastroenterology*. 2021;160:1106-1117.e3.

A15d. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69:2113-2121.

A16. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-1272.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:509-517.
2. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154:360-373.
3. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer. *J Thorac Oncol*. 2017;12:36-42.
4. Cohen DJ, Leichman L. Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol*. 2015;33:1754-1759.
5. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017;390: 2383-2396.
6. Markar SR, Mackenzie H, Lagergren P, et al. Surgical proficiency gain and survival after esophagectomy for cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1528-1536.
7. van den Berg JW, Luketich JD, Cheong E. Oesophagectomy: the expanding role of minimally invasive surgery in oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36-37:75-80.
8. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol*. 2015;33:3866-3873.
9. van Rossum PSN, Mohammad NH, Vleggaar FP, et al. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: current evidence and trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15: 235-249.
10. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma.

*Gastroenterology*. 2015;149:302-317.

11. Grady WM, Yu M. Molecular evolution of metaplasia to adenocarcinoma in the esophagus. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2059-2069.
12. van der Bogt RD, Vermeulen BD, Reijm AN, et al. Palliation of dysphagia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36-37:97-103.
13. Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol*. 2015;33: 1760-1769.

13b. Arnold M, Park JY, Camargo MC, et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut.* 2020;69:823-829.

13c. Shah SC, McKinley M, Gupta S, et al. Population-based analysis of differences in gastric cancer incidence among races and ethnicities in individuals age 50 years and older. *Gastroenterology.* 2020;159:1705-1714.e2.

14. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239-248.
15. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150: 1113-1124.
16. Cislo M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Lauren to molecular pathology. *Oncotarget*. 2018;9:19427-19442.

16b. Jin G, Lv J, Yang M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a metaanalysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1378-1386.

17. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21:449-456.
18. Chiu PWY, Uedo N, Singh R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut*. 2019;68:186-197.
19. Coburn N, Cosby R, Klein L, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:104-115.
19b. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396:635-648.
20. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2016;388:2654-2664.
21. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34: 465-468.
21b. Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology.* 2020;158:693-702.
22. Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis*. 2018;50:124-131.
23. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2019;152: 65-71.
24. Peixoto A, Costa-Moreira P, Silva M, et al. Gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: 15 years' experience of a tertiary center. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9:358-362.
25. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2018;24:2806-2817.

**Qual das seguintes opções é o principal fator de risco para o desenvolvimento do esôfago de Barrett e do adenocarcinoma esofágico?**

- A. Obesidade.
- B. Deficiências nutricionais.
- C. Refluxo gastresofágico da infância.
- D. Dieta com alto teor de fibras.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é fator de risco importante para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico?**

- A. Obesidade.
- B. Infecção pelo *Helicobacter pylori.*
- C. História pregressa de câncer pancreático.
- D. Grupo sanguíneo 0.

Concluir questão

**A terapia do câncer esofágico ou gástrico pode envolver todas as modalidades a seguir, *exceto*:**

- A. Cirurgia.
- B. Quimiorradioterapia.
- C. Quimioterapia paliativa.
- D. Transplante de medula óssea.

Concluir questão

**Qual condição hereditária predispõe ao adenocarcinoma gástrico?**

- A. Mutação de *E-cadherin* da linhagem germinativa.
- B. Mutação de *TP53* da linhagem germinativa.
- C. Mutação de *p161NK4a* da linhagem germinativa.
- D. Mutação de *p12* da catenina da linhagem germinativa.

Concluir questão

**Qual é uma provável opção de tratamento para o esôfago de Barrett com displasia de grau alto e sem adenocarcinoma esofágico adjacente?**

- A. Quimiorradioterapia neoadjuvante.

- B. Terapia com *laser*.
- C. Ressecção da mucosa por via endoscópica.
- D. Colocação de *stent* por via endoscópica.

**Concluir questão**

# 184 NEOPLASIAS DOS INTESTINOS DELGADO E GROSSO

EDWARD CHU

## NEOPLASIAS DE INTESTINO DELGADO

### EPIDEMIOLOGIA

As malignidades do intestino delgado são relativamente raras e representam aproximadamente 3% de todos os cânceres do sistema digestório e menos de 0,5% de todos os cânceres nos EUA. Em 2019, havia uma estimativa de que 10.000 novos casos de cânceres do intestino delgado seriam diagnosticados, e esta doença é responsável por quase 1.400 mortes anualmente.[1] Existem quatro subtipos histológicos principais, que compõem mais de 90% dos cânceres de intestino delgado: carcinoide, adenocarcinoma, linfoma e tumores estromais gastrintestinais (GISTs). Nos últimos 15 a 20 anos, a incidência dos tumores do intestino delgado, e em particular dos tumores carcinoides, aumentou significativamente, em parte como resultado do aprimoramento das técnicas diagnósticas.

A idade média por ocasião do diagnóstico dos tumores de intestino delgado é de 65 anos. Sarcomas e linfomas se manifestam um pouco mais cedo, na faixa dos 60 aos 62 anos, enquanto a idade média de aparecimento dos adenocarcinomas e tumores carcinoides é de 68 anos. Estes cânceres são discretamente mais comuns nos homens, em comparação às mulheres, e em afro-americanos, em comparação aos brancos.

### BIOPATOLOGIA

Os adenocarcinomas tipicamente têm origem em adenomas, e o processo adenoma-carcinoma é impulsionado por alterações genéticas específicas. Originalmente acreditava-se que os eventos moleculares nos adenocarcinomas de intestino delgado eram semelhantes aos eventos bem estabelecidos do câncer colorretal. Entretanto, um estudo de associação genômica ampla (GWAS) recente do adenocarcinoma de intestino delgado e do câncer colorretal identificou diferenças genômicas bem-definidas entre estes dois cânceres.[2] Mutações pontuais de *HER2*, instabilidade de microssatélites e alta carga mutacional tumoral foram, todas, enriquecidas no adenocarcinoma de intestino delgado, e foram detectadas mutações em *PIK3CA* e *MEK1*, possivelmente alvos moleculares. Os adenocarcinomas de intestino delgado constituem aproximadamente 37% de todos os tumores malignos de intestino delgado, e o duodeno é o local de apresentação mais comum no intestino delgado. A revisão histopatológica revela que a maioria destes adenocarcinomas é moderadamente ou bem diferenciada.

Os carcinoides do intestino delgado (Capítulo 219), que são derivados de células enterocromafins nas criptas de Lieberkühn, representam até 44% dos cânceres com origem no intestino delgado. Eles são tipicamente cânceres bem diferenciados e, ao contrário dos adenocarcinomas, tendem a ocorrer na parte distal do íleo. Até 30% dos casos são multifocais. Outros tumores neuroendócrinos do intestino delgado menos comuns incluem gastrinomas e somatostatinomas (Capítulo 219). Os cânceres de pequenas células raramente ocorrem no intestino delgado.

Aproximadamente 15% dos cânceres de intestino delgado são tumores malignos no tecido conjuntivo. Os GISTs, que são derivados das células de Cajal intestinais, são responsáveis por aproximadamente 85% dos tumores do tecido conjuntivo no intestino delgado (Figura 184.1). Os GISTs são encontrados mais comumente no duodeno e, em termos morfológicos, com frequência se assemelham aos sarcomas de tecidos moles (Figura 184.2). Entretanto, ao contrário dos sarcomas clássicos, os GISTs expressam a proteína c-Kit (CD117). Os sarcomas de tecidos moles, tais como os liomiossarcomas, são encontrados mais comumente no estômago e raramente no intestino delgado (Capítulo 192).

**FIGURA 184.1 Tumor estromal gastrintestinal de intestino delgado com ulcerações.**

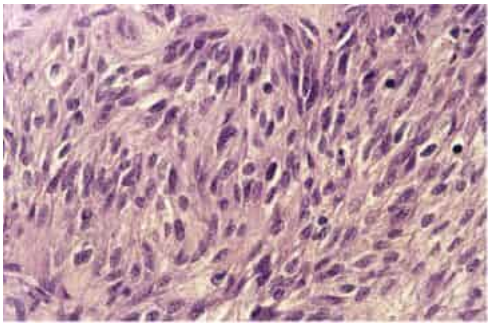

**FIGURA 184.2 Histopatologia do tumor estromal gastrintestinal (GIST).**

Os linfomas gastrintestinais (GI) primários representam a localização mais comum dos linfomas extralinfonodais; o segundo local mais comum no sistema digestório é o intestino delgado. Estes linfomas de intestino delgado são mais comumente do subtipo histopatológico não Hodgkin, e são responsáveis por aproximadamente 10% de todos os cânceres de intestino delgado. O íleo é a região mais comum destes linfomas GI extranodais, presumivelmente em virtude de esta região do intestino delgado ser rica em folículos linfoides submucosos. A natureza destes cânceres pode ser de grau baixo ou alto. Ainda que a sua origem seja mais comumente nas células B (ver Capítulo 176), podem surgir também a partir de linfócitos T precursores.

O intestino delgado também pode atuar como um local metastático de cânceres sólidos avançados. A disseminação metastática pode ocorrer por meio da invasão direta, disseminação hematógena ou extensão de metástases peritoneais. Por exemplo, o intestino delgado é o local GI mais comum para o melanoma maligno metastático (Capítulo 193). Os cânceres ovariano (Capítulo 189), de mama (Capítulo 188), de pulmão (Capítulo 182) e outros cânceres GI (Capítulo 183) também podem se disseminar até o intestino delgado.

Os tumores benignos que podem ter origem no intestino delgado incluem os adenomas, lipomas e liomiomas. Desmoides, hamartomas e hemangiomas são outros tumores benignos, mas são relativamente raros. Estes tumores benignos são encontrados habitualmente na parte distal do intestino delgado.

## Condições predisponentes

A idade é um fator de risco importante para os cânceres de intestino delgado, assim como para o câncer colorretal. Estes cânceres ocorrem na população mais idosa, com idade média de 66 anos. Existe uma conexão bem documentada entre as condições inflamatórias crônicas da mucosa e o desenvolvimento de adenocarcinomas de intestino delgado e linfoma. A doença intestinal inflamatória (DII; Capítulo 132), em particular a doença de Crohn, está associada a aumento do risco de adenocarcinoma na região do intestino delgado envolvida. Conforme será descrito posteriormente neste capítulo, o risco de adenocarcinoma de intestino delgado aumenta com a extensão e a duração do envolvimento do intestino delgado. Pacientes com imunodeficiência crônica e distúrbios autoimunes, tais como doença celíaca (Capítulo 131), apresentam aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinomas de intestino delgado e linfoma de intestino delgado. Diversos estudos de controle de casos identificaram vários fatores

alimentares, incluindo carne vermelha, alimentos em salmoura e defumados, açúcar refinado e álcool etílico, que estão associados a aumento do risco de adenocarcinomas de intestino delgado. Ainda que a exposição ao tabaco e a obesidade possam aumentar o risco de cânceres de intestino delgado, os dados sobre o possível papel destes dois fatores são conflitantes.

Existem diversas síndromes de polipose familiar que estão associadas a neoplasias de intestino delgado. Assim como será descrito posteriormente neste capítulo, a síndrome de polipose adenomatosa familiar está associada a um risco de 100% de desenvolver câncer colorretal, e os pacientes com esta síndrome de câncer colorretal familiar apresentam um risco vitalício de 4 a 12% de desenvolver cânceres no duodeno ou na região periampular. O risco de câncer está relacionado ao número de pólipos e ao seu tamanho, ao tipo histológico e ao grau de displasia. O câncer de cólon hereditário não poliposo[3] está associado a um risco vitalício de 80% de câncer colorretal, e existe um risco vitalício de 1 a 4% de câncer de intestino delgado, que representa um aumento de 100 vezes do risco, em comparação à população geral. Os cânceres de intestino delgado associados ao câncer colorretal hereditário não poliposo tendem a ser apresentados 10 a 20 anos antes do que a idade habitual ao início do câncer de intestino delgado. A síndrome de Peutz-Jeghers está associada a um risco vitalício de 57% de cânceres GI, sendo o câncer colorretal o tumor mais comum, seguido pelo adenocarcinoma de intestino delgado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos tumores malignos de intestino delgado está associada a sintomas, enquanto os tumores benignos são tipicamente assintomáticos em até 50% dos pacientes. O sintoma mais comumente apresentado é a dor abdominal. Os pacientes também podem apresentar perda de peso, náuseas e vômitos, redução do apetite, fadiga, sangramento GI e sinais/sintomas relacionados à obstrução GI. Os tumores primários duodenais, e especialmente aqueles na região periampular, podem estar associados à icterícia obstrutiva. Os tumores carcinoides de intestino delgado normalmente são assintomáticos. Com a doença avançada e especialmente na presença de metástase hepática, eles secretam aminas bioativas que podem levar a sintomas tipicamente associados à síndrome carcinoide: ruborização, chiados, diarreia e insuficiência cardíaca direta (relacionada à fibrose vascular) (Capítulo 219). Os sintomas sistêmicos são mais frequentes com os tumores com origem no jejuno ou no íleo.

Os pacientes com linfoma também podem apresentar evidências de linfadenopatia, hepatomegalia e obstrução intestinal (p. ex., distensão abdominal e hiperperistaltismo). Os linfomas GI também podem apresentar sintomas constitucionais, como febre, sudorese noturna e perda de peso. Os tumores benignos normalmente são achados incidentais, ainda que os tumores maiores possam ocasionalmente causar obstrução ou sangramento.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do câncer de intestino delgado com frequência é tardio, em virtude de sua apresentação rara e inespecífica. A duração média dos sintomas antes da obtenção de um diagnóstico definitivo de câncer de intestino delgado pode variar de 8 a 10 meses. Nos pacientes com tumores de intestino delgado, o exame físico é tipicamente nada digno de nota, ainda que alguns pacientes desenvolvam massa palpável, distensão abdominal ou ascite. Os pacientes com um tumor duodenal primário podem apresentar icterícia escleral e icterícia resultante da obstrução biliar.

Os achados laboratoriais podem incluir anemia ferropriva ou elevações em enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT], fosfatase alcalina). O nível sérico de bilirrubina pode estar elevado nos pacientes que apresentam metástases hepáticas ou obstrução biliar. No adenocarcinoma de intestino delgado, os níveis séricos do antígeno carcinoembrionário (CEA) podem estar elevados, em especial nos casos avançados, mas este marcador não é nem sensível, nem específico para o diagnóstico de rotina, tendo em vista que diversos tipos tumorais podem apresentar níveis elevados. Nos pacientes com tumores neuroendócrinos, níveis elevados de serotonina, cromogranina A, aminas bioativas específicas tumorais (p. ex., gastrina) ou ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA) urinário são comumente observados.

Exames de imagem são necessários tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento dos tumores do intestino delgado, mas não existe modalidade de imagem ideal.[4] As técnicas de imagem padrão incluem séries GI altas (UGI) com acompanhamento do intestino delgado (SBFT), enteróclise, ultrassom (US) transabdominal, tomografia computadorizada (TC), ou ressonância magnética (RM). A enteróclise é um exame de imagem com contraste duplo, que é superior a UGI/SBFT, e apresenta maior sensibilidade para detectar tumores malignos do

intestino delgado. Uma limitação importante da enteróclise é a incapacidade de detectar lesões planas. O exame de TC do abdome é a modalidade de imagem mais comumente utilizada na prática clínica diária, e esta modalidade de imagem é apropriada para o diagnóstico de tumores primários, bem como da doença metastática. A RM aparenta ser superior à TC, especialmente no que se refere à detecção de metástases hepáticas, bem como para a caracterização de sarcomas de tecidos moles.

Os carcinoides e os tumores neuroendócrinos primários apresentam imagens melhores nos exames de cintilografia com octreotida indío-111 e/ou meta-iodobenzilguanidina (MIBG).[5] Mais de 90% dos tumores carcinoides expressam receptores de somatostatina, e o exame com octreotida com o uso do traçador índio-111 apresenta alta sensibilidade (80 a 100%). Uma ampla variedade de cânceres de intestino delgado, incluindo os adenocarcinomas, linfomas e GISTs, podem demonstrar absorção em um exame de tomografia com emissão de pósitrons (PET). Entretanto, o PET não é útil para o diagnóstico de tumores carcinoides, tendo em vista que eles tipicamente não apresentam avidez por FDG.

A endoscopia com cápsula de vídeo utiliza um dispositivo endoscópico sem fio para a visualização de todo o intestino delgado. As indicações primárias para a endoscopia com cápsula de vídeo são avaliar o sangramento GI de uma fonte desconhecida e possível doença de Crohn. Em aproximadamente 2 a 3% dos pacientes que são submetidos à endoscopia com cápsula para o sangramento GI, é observado um tumor. A endoscopia com cápsula também pode avaliar o intestino delgado nos pacientes que apresentam polipose adenomatosa familiar e síndrome de Peutz-Jeghers, mas a sua utilidade clínica como exame de rastreamento de rotina nos referidos pacientes não é conhecida.

Técnicas de enteroscopia profunda facilitam a intubação do intestino delgado com o uso de endoscópios longos. O intestino delgado pode ser examinado pela via anterógrada (a partir da boca) ou retrógrada (a partir do cólon), desta maneira possibilitando o exame direto da maior parte do intestino delgado. Este métodos são mais invasivos do que a endoscopia com cápsula, mas apresentam possíveis vantagens para a biopsia tecidual, a polipectomia imediata e o controle direto do sangramento.

## Vigilância

Em pacientes que apresentam quaisquer das diversas síndromes do câncer de cólon familiar (incluindo polipose adenomatosa familiar, câncer colorretal hereditário não poliposo e síndrome de Peutz-Jeghers), é necessária a vigilância regular do intestino delgado. Os pacientes com polipose adenomatosa familiar também devem ser submetidos à esofagogastroduodenoscopia de rastreamento regular como parte de seus exames diagnósticos iniciais, com repetição em intervalos de 1 a 5 anos, dependendo da presença e do grau da polipose duodenal. Os pacientes que apresentam câncer colorretal hereditário não poliposo também exibem aumento do risco de carcinomas do intestino delgado, os quais, de fato, podem ser a primeira manifestação da sua doença. O câncer de intestino delgado associado ao câncer colorretal hereditário não poliposo manifesta-se tipicamente em uma idade mais jovem (mediana, 39 anos), e o duodeno é o local de doença mais comum (aproximadamente 50% dos casos). O rastreamento deve ser considerado com início aos 30 anos. Os pacientes que apresentam adenomas de intestino delgado esporádicos e os pacientes que apresentam tumores carcinoides devem ser submetidos a colonoscopia, tendo em vista o seu risco mais alto de neoplasia colônica. Atualmente, não existem diretrizes específicas para a vigilância de rotina dos pacientes com carcinomas de intestino delgado ressecados.

## Estadiamento

O estadiamento dos tumores de intestino delgado varia de acordo com a sua histologia. Os adenocarcinomas, GISTs e cânceres neuroendócrinos são estadiados com o uso de classificações específicas no sistema TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC). Os linfomas não Hodgkin (LNH) (Capítulo 176) são estadiados de acordo com um sistema de Ann Arbor modificado, utilizado originalmente para o estadiamento da doença de Hodgkin (Capítulo 177).

## TRATAMENTO

A remoção cirúrgica em geral é o tratamento de escolha preferido para os tumores de intestino delgado localizados, com a extensão da ressecção cirúrgica dependente da histologia e da localização do tumor.[6] No caso de adenocarcinomas nas primeiras duas partes do duodeno,

habitualmente é necessário realizar pancreaticoduodenectomia extensiva, enquanto os carcinomas de intestino delgado exigem ressecção segmentar ou local ampla do tumor e dos linfonodos regionais. A ressecção em blocos é recomendada para os tumores endócrinos de grau baixo, incluindo os linfonodos regionais. Por outro lado, os GISTs não necessitam de linfadenectomia, a menos que os linfonodos sejam macroscopicamente anormais no momento da cirurgia. A cirurgia não é, geral, uma abordagem de tratamento primária para os linfomas, mas pode ser considerada para os linfomas em estágio baixo, e também pode ser necessária para tratar complicações como obstrução ou perfuração. Os tumores benignos do intestino delgado (como os lipomas incidentais) podem ser simplesmente observados. Adenomas pequenos podem ser removidos (polipectomia) por via endoscópica, mas os adenomas vilosos periampulares podem exigir pancreaticoduodenectomia (Vídeo 184.1).

### Terapia adjuvante

O papel da terapia adjuvante depende do tipo específico de câncer do intestino delgado. Os tumores benignos completamente ressecados não necessitam de terapia adicional. Os adenocarcinomas de intestino delgado em geral são tratados de modo semelhante ao câncer colorretal, e a recomendação habitual é administrar 6 meses de quimioterapia sistêmica à base de fluoropirimidina para os pacientes com envolvimento de linfonodos. Os cânceres neuroendócrinos moderadamente diferenciados e completamente ressecados não necessitam de terapia adjuvante. Para os GISTs de risco alto, imatinibe pós-operatório reduz a recidiva, e 3 anos de tratamento melhoram a sobrevida, em comparação a 1 ano de tratamento, especialmente nos pacientes com determinadas deleções de *Kit* do éxon 11, bem como deleções que envolvem os códons 557 ou 558 do éxon 11. A quimioterapia sistêmica pós-operatória é recomendada para ambos os linfomas de grau baixo e alto (Capítulo 176). Para outros sarcomas de tecidos moles, a terapia adjuvante não apresenta um papel definitivo após a ressecção cirúrgica.

### Doença metastática

Os carcinomas de intestino delgado metastáticos normalmente são tratados com regimes quimioterápicos sistêmicos sabidamente efetivos contra o câncer colorretal, mas nenhum dado favorece qualquer tratamento específico. Quando os pacientes com GISTs metastáticos são tratados com imatinibe, a sobrevida mediana é de aproximadamente 4 anos, com uma taxa de sobrevida em 10 anos estimada de aproximadamente 20%.[A1] Se os pacientes desenvolverem resistência ao imatinibe, sunitinibe e/ou regorafenibe podem ser tratamentos de segunda linha efetivos.[A2] Para os carcinoides metastáticos que não são cirurgicamente ressecáveis, análogos à somatostatina, tais como octreotida e lanreotida, são as principais opções de tratamento, mas agentes como fluoruracila, estreptozocina e doxorrubicina têm sido utilizados com uma atividade clínica modesta (Tabela 169.4).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico geral para os cânceres de intestino delgado depende do subtipo patológico específico. Para os carcinomas de intestino delgado, a sobrevida em 5 anos é de 50 a 85% para os pacientes em estágios I a III, mas de somente 5% para o estágio IV. O local do tumor também é um determinante importante do prognóstico, com as taxas de sobrevida sendo mais desfavoráveis para os tumores duodenais primários, em comparação aos tumores primários ileais ou jejunais. Outros fatores associados a um prognóstico desfavorável incluem pouca diferenciação, envolvimento de linfonodos, metástases a distância e invasão linfovascular. Os carcinoides (Capítulo 219) são tipicamente indolentes e as taxas de sobrevida em 5 anos variam entre 50 e 95%, dependendo do estágio da doença. O prognóstico dos GISTs de intestino delgado depende do local do tumor (tumores distais apresentam um prognóstico mais desfavorável), do tamanho e da atividade mitótica, bem como da adequação da ressecção cirúrgica. Entretanto, as taxas de sobrevida em 5 anos são de aproximadamente 80% com a terapia com imatinibe, até mesmo quando a ressecção cirúrgica completa não é possível. Para os linfomas de intestino delgado, a taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 60%, mas varia de acordo com o subtipo histológico.

## NEOPLASIAS DE INTESTINO GROSSO

Nos EUA, o câncer colorretal é o terceiro câncer mais comum, com uma incidência anual de aproximadamente 135.000.[7] Ele também é a segunda causa líder de morte por câncer, com quase 50.000 mortes a cada ano. Mundialmente, uma estimativa de 1,2 milhão de casos novos de câncer colorretal são diagnosticados a cada ano, e aproximadamente 600.000 pacientes morrem em virtude do mesmo. No indivíduo médio, o risco vitalício de desenvolvimento de câncer colorretal é alto, de aproximadamente 1 em 20.

### EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 75% dos cânceres de intestino grosso têm origem na parte proximal do cólon. O câncer colorretal é mais comum em idosos, com uma idade mediana de aproximadamente 73 anos, mas cerca de 10% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 50 anos. A incidência geral e a taxa de mortalidade do câncer colorretal declinaram significativamente ao longo das últimas 2 décadas, especialmente para os pacientes com mais de 50 anos. Entretanto, a incidência do câncer colorretal em adultos com menos de 50 anos aumentou em mais de 20% desde 2000, com aquela elevação direcionada por tumores na parte distal do cólon e no reto. A incidência geral do câncer de cólon do lado esquerdo ou na parte distal diminuiu, provavelmente graças ao rastreamento da parte distal do intestino grosso, mas a incidência do câncer de cólon do lado direito ou da parte proximal tem aumentado de maneira estável nos EUA.

O câncer colorretal é mais comum nos homens do que nas mulheres, e os homens o desenvolvem, em média, quando têm 5 a 10 anos a menos do que as mulheres. A taxa de mortalidade em virtude do câncer colorretal também é 25% mais alta nos homens. De todos os grupos étnicos nos EUA, os afro-americanos apresentam as mais altas taxas de câncer colorretal, e a sua doença ocorre em média 5 a 10 anos antes do que nos pacientes brancos, com uma frequência especialmente aumentada em indivíduos com menos de 50 anos. A taxa de mortalidade associada ao câncer colorretal é 20% mais alta na população afro-americana do que em brancos.

### BIOPATOLOGIA

Os adenocarcinomas representam mais de 90% dos cânceres colorretais. Outros subtipos histológicos relativamente raros incluem os cânceres neuroendócrinos, carcinomas epidermoides, hamartomas, linfomas e sarcomas (incluindo os GISTs). Também são observados tumores compostos, mais comumente adenocarcinomas com características neuroendócrinas.

Os adenocarcinomas colorretais têm origem a partir do epitélio glandular colunar da mucosa. Aproximadamente 20% dos adenocarcinomas não produzem mucina, e os cânceres mucinosos tendem a se desenvolver no lado direito do cólon, onde estão associados a um prognóstico geral mais desfavorável do que os subtipos não mucinosos. O subtipo do carcinoma medular, que é caracterizado por grandes células eosinofílicas, apresenta substancial infiltração de linfócitos infiltrantes tumorais. Estes tumores exibem um grau alto de instabilidade de microssatélites, tendo em vista que apresentam deficiência em uma ou mais das proteínas de reparo de incompatibilidades. Os carcinomas medulares surgem mais comumente do lado direito do cólon, são observados em mulheres mais idosas e apresentam menos probabilidade de disseminação em linfonodos. Em geral, o subtipo medular apresenta um prognóstico relativamente favorável. O câncer em anel de sinete é caracterizado por numerosas células tumorais únicas, com deslocamento nuclear pela mucina intracitoplasmática. Os tumores em anel de sinete são agressivos na sua apresentação clínica e estão associados a um prognóstico mais desfavorável.

Os cânceres neuroendócrinos incluem os tumores carcinoides (Capítulo 219) e os carcinomas de pequenas células. Os tumores carcinoides, que são as segundas neoplasias colorretais mais comuns após os adenocarcinomas, são mais comuns em não brancos e estão associados a um prognóstico favorável. Na parte distal do intestino, os carcinoides raramente são inativos em termos hormonais. Os cânceres neuroendócrinos pouco diferenciados, tais como o carcinoma de pequenas células verdadeiro, são os mais agressivos, comumente apresentam metástases hepáticas e outras a distância e apresentam um prognóstico geral desfavorável. Contrariamente aos carcinoides, entretanto, os cânceres neuroendócrinos pouco diferenciados são mais responsivos, ao menos inicialmente, à quimioterapia sistêmica.

Os carcinomas epidermoides são, habitualmente, do subtipo de células escamosas. Eles tendem a ser mais comuns nas mulheres e em pacientes hispânicos. Mais de 90% dos carcinomas epidermoides estão localizados no reto, e são, de modo geral, moderadamente a pouco diferenciados.

Os linfomas primários de intestino grosso representam cerca de 10 a 20% de todos os linfomas GI, mas menos de 1% de todos os cânceres colorretais. O ceco é o local mais comum, e eles são mais comuns nos homens e em idosos. A maioria destes linfomas do intestino grosso tem origem nas células B.

Os sarcomas do intestino delgado são relativamente raros, e a maioria é de liomiossarcomas (Capítulo 192). Esses tumores ocorrem comumente no reto, onde habitualmente são localizados por ocasião do diagnóstico, independentemente do seu grau. Os GISTs e os sarcomas de Kaposi (Capítulo 366) ocorrem no intestino grosso.

## Fatores de risco

Para o câncer colorretal esporádico, que representa 80 a 85% dos casos, os fatores de risco incluem idade mais avançada, sexo masculino, ancestralidade afro-americana, história familiar, doença intestinal inflamatória, obesidade, diabetes melito e resistência à insulina, consumo de tabaco e etilismo. O consumo de carne vermelha ou alimentos processados e a redução da ingestão de fibras, vegetais folhosos verdes e frutas também contribuem para o risco de câncer colorretal. Determinados elementos da microbiota intestinal, incluindo bactérias (*Streptococcus bovis, Fusobacterium* e diversas cepas de *E. coli*) e vírus (papilomavírus humano), são fatores de risco. Os fatores associados a redução do risco de câncer colorretal incluem maior atividade física e prática de exercícios físicos; maior ingestão alimentar de fibras, frutas e vegetais; uso regular de ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e suplementação de ácido fólico, cálcio e vitamina D.

A idade é o fator de risco mais forte para o câncer colorretal esporádico, com o risco aumentando a partir dos 50 anos. A história familiar é importante, até mesmo na ausência de síndromes de câncer de cólon familiar definidas. Se um parente de primeiro grau apresentar câncer colorretal, o risco de uma pessoa de desenvolver um câncer colorretal é 2 a 3 vezes mais alto, com o risco aumentando para 5 ou 6 vezes quando dois parentes em primeiro grau apresentam um câncer colorretal. Até mesmo se um parente em primeiro apresentar um adenoma, o risco de câncer colorretal aumenta em 2 vezes. Os pacientes com história pregressa de colite ulcerativa ou doença de Crohn (Capítulo 132) correm risco 60% mais alto de câncer colorretal,[7b] em comparação à população geral, e o risco está relacionado à extensão e à duração do envolvimento do intestino grosso.

## Síndromes de câncer colorretal familiar

Diversas síndromes familiares bem definidas estão associadas a aumento do risco de câncer colorretal. Estas síndromes incluem o câncer colorretal hereditário não poliposo (CCHNP), a síndrome de Muir-Tore, a polipose adenomatosa familiar, a síndrome de Gardner, a síndrome de Turcot, a polipose associada a *MUTYH*, a síndrome de Peutz-Jeghers e a polipose juvenil (Tabela 184.1).

**Tabela 184.1** **Características gerais das síndromes de câncer colorretal hereditárias.**

| SÍNDROME | HISTOLOGIA DO PÓLIPO | DISTRIBUIÇÃO DO PÓLIPO | IDADE DE INÍCIO | RISCO DE CÂNCER DE CÓLON | LESÃO GENÉTICA |
|---|---|---|---|---|---|
| Polipose adenomatosa familiar | Adenoma | Intestino grosso, duodeno | 16 anos (variação, 8 a 34 anos) | 100% | 5q (gene *APC*) |
| Síndrome de Peutz-Jeghers | Hamartoma | Intestino grosso e delgado | Primeira década | Discretamente superior à média | 19p (*STK11*) |
| Polipose associada a | Adenoma | Intestino grosso, | 45 a 50 anos | 75% (variação, 50 a 100%) | 1p (gene *MUTYH*) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *MUTYH* | | duodeno | (variação, 13 a 60 anos) | | |
| Polipose juvenil | Hamartoma (raramente adenoma) | Intestino grosso e delgado | Primeira década | ≈ 9% | *PTEN, SMAD4, BMPR1* |
| Câncer de cólon hereditário não poliposo | Adenoma | Intestino grosso | 40 anos (variação, 18 a 65 anos) | 30% | Genes de reparo de incompatibilidades* |

*Incluindo hMSH2, hMSH3, hMSH6 e hPMS2. MVA = malformação arteriovenosa; HCEPR = hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retiniano.

A HCEPR, também conhecida como síndrome de Lynch, é a síndrome de câncer colorretal hereditária mais comum, sendo responsável por aproximadamente 2% de todos os casos de cânceres colorretais. A causa é a mutação de linhagem germinativa de perda de função, altamente penetrante, dominante autossômica, em genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) que reparam incompatibilidades de pares de bases do DNA que ocorrem durante a replicação do DNA. Os critérios de Amsterdam definem a HCEPR: (1) um câncer associado à HCEPR (câncer colorretal ou cânceres de estômago, intestino delgado, pelve renal, ureter ou endométrio) foi diagnosticado em três ou mais parentes, um dos quais é um parente em primeiro grau dos outros dois, na ausência de polipose adenomatosa familiar; (2) o câncer colorretal se desenvolveu em no mínimo duas gerações sucessivas; e (3) um ou mais familiares foram diagnosticados antes dos 50 anos, com um sendo um parente em primeiro grau dos outros dois. Os critérios de Bethesda revisados definem a HCEPR quando: (1) o câncer colorretal é diagnosticado em um paciente com menos de 50 anos; (2) um câncer colorretal síncrono ou metácrono ou outros tumores associados à síndrome e Lynch são diagnosticados, independentemente da idade; (3) o câncer colorretal apresenta um alto grau de instabilidade de microssatélites em um paciente com menos de 60 anos; (4) um câncer colorretal é diagnosticado em um ou mais parentes em primeiro grau com um câncer da síndrome de Lynch, com um dos cânceres diagnosticados a uma idade inferior aos 50 anos; (5) um câncer colorretal é diagnosticado em dois ou mais parentes em primeiro grau ou segundo grau com um câncer da síndrome de Lynch, independentemente da idade.

A idade mediana em relação ao diagnóstico de HCEPR é na metade da quinta década de vida, o que é 25 a 30 anos mais cedo do que a idade da apresentação do câncer colorretal esporádico. Ainda que os pacientes possam apresentar diversos adenomas, não é observada a polipose difusa característica da polipose adenomatosa familiar. É comum haver tumores síncronos e metácronos. Os cânceres de cólon associados ao CCHNP apresentam predominância do lado direito (antes da flexura esplênica). Estes cânceres com frequência são pouco diferenciados, mas em geral apresentam um prognóstico mais favorável do que os cânceres colorretais esporádicos típicos. Os pacientes com CCHNP também apresentam um risco mais alto de outros tumores sólidos, especialmente de carcinoma endometrial, bem como de cânceres de ovário (ver Capítulo 189), estômago (ver Capítulo 183), intestino delgado, pâncreas (ver Capítulo 185), trato hepatobiliar (ver Capítulo 186) e ureter (ver Capítulo 187).

A síndrome de Muir-Torre é uma síndrome dominante autossômica rara, que é um subtipo do CCHNP. Assim como com o CCHNP, a síndrome de Muir-Torre tem origem em mutações nos genes de reparo de incompatibilidades de DNA (*hMLH1*, *hMSH2* e *MSH6*), e os pacientes apresentam câncer colorretal, cânceres do sistema geniturinário e lesões cutâneas, incluindo ceratoacantomas e tumores sebáceos.

A polipose adenomatosa familiar, que é uma condição dominante autossômica com penetrância incompleta, é o resultado de mutação no gene da polipose adenomatosa de cólon (*APC*). Os pacientes apresentam centenas a milhares de pólipos adenomatosos (Figura 184.3), que ocorrem de maneira relativamente uniforme e que surgem, habitualmente, no início da segunda década de vida. De modo geral, os sinais/sintomas GI se desenvolvem na terceira ou na quarta década, e quase todo paciente não tratado desenvolve câncer colorretal aproximadamente aos

40 anos. Adenomas de intestino delgado, geralmente no duodeno, são observados em 45 a 90% dos casos, e ocorre desenvolvimento de câncer duodenal periampular em aproximadamente 10% dos pacientes. Os pacientes com uma forma atenuada da polipose adenomatosa familiar apresentam menos de 100 adenomas colônicos, com predominância no cólon direito, e desenvolvem câncer colorretal aproximadamente 10 anos mais tarde.

**FIGURA 184.3 Cólon ressecado de um paciente com polipose adenomatosa familiar.**

A síndrome de Gardner, que é um subtipo da polipose adenomatosa familiar e que também é causada por mutações no gene *APC*, é caracterizada por características clínicas extraintestinais, incluindo tumores de tecidos moles (incluindo lipomas, cistos sebáceos e fibrossarcomas), dentição supranumerária, tumores desmoides, osteomas (particularmente submandibulares), fibromatose mesentérica e hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retiniano. A síndrome de Gardner e a polipose adenomatosa familiar diferem em virtude de variações na localização da mutação de *APC*, nos genes modificadores e nos fatores ambientais. Entretanto, os pólipos adenomatosos na síndrome de Gardner e na polipose adenomatosa familiar apresentam um potencial maligno semelhante, de modo que as recomendações sobre o rastreamento e o tratamento também são semelhantes.

A síndrome de Turcot é a combinação da polipose colorretal, do câncer colorretal e da malignidade do sistema nervoso central. As mutações no gene *APC* causam dois terços dos casos, enquanto o outro terço resulta das mesmas mutações nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA que são observadas no CCHNP. As malignidades do sistema nervoso central incluem meduloblastomas, glioblastomas e ependimomas.

A polipose associada a *MUTYH*, que é uma síndrome recessiva autossômica, é causada por mutações no gene *MUTYH* (também denominado MYH [homólogo de mutY]). Os defeitos de base no reparo da excisão de bases, bem como as mutações adquiridas no gene *APC* e em outros genes (p. ex., *KRAS*) levam à polipose colônica e a um aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal. Aproximadamente 0,4 a 0,7% dos pacientes que desenvolvem câncer colorretal apresentam mutação de *MUTYH* homozigota. O fenótipo é semelhante ao da polipose adenomatosa familiar atenuada. Os pacientes apresentam até centenas de adenomas por todo o cólon, e também pode apresentar múltiplos pólipos hiperplásicos, bem como adenomas serrilhados. Em comparação à polipose adenomatosa familiar, os cânceres colorretais da polipose associada ao *MUTYH* mais provavelmente estão do lado direito, com idade média ao início de 45 a 50 anos. As características extracolônicas incluem pólipos gastroduodenais, carcinoma duodenal, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de bexiga, câncer de pele, osteomas, e hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retiniano.

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma síndrome dominante autossômica rara, porém altamente penetrante, causada por mutação no gene da serino-treoninoquinase (*STK11*), localizado no cromossomo 19p. Quase todos os pacientes apresentam manchas de melanina características em seus lábios, mucosa bucal e pele. A idade média ao diagnóstico ocorre na terceira década. A síndrome é caracterizada por pólipos hamartomatosos benignos predominantemente no intestino delgado, estômago e cólon, ocasionalmente acompanhados por pólipos adenomatosos e hiperplásicos. As manifestações mais comuns são intussuscepção de intestino delgado, obstrução e sangramento GI. Quase 50% dos pacientes desenvolvem malignidade aproximadamente aos 65 anos, mais comumente em intestino delgado, estômago, cólon, pâncreas, testículos, mamas, ovário, colo do útero ou útero. Como o exame genético não está amplamente disponível, parentes em primeiro grau devem ser rastreados anualmente a partir do nascimento, com observação especial em relação a manchas melanóticas, puberdade precoce e tumores testiculares.

A polipose juvenil familiar (não neoplásica, hamartomatosa) é uma síndrome rara (< 1 em 100.000 nascimentos), na qual os pacientes desenvolvem 10 ou mais pólipos hamartomatosos e não neoplásicos (histologicamente distintos daqueles observados na síndrome de Peutz-Jeghers) por todo o seu sistema digestório. A causa é mutação dominante autossômica altamente penetrante no gene *SMAD4*, *PTEN* ou *BMPR1A*. Os sintomas e sinais incluem dor abdominal, sangramento retal, obstrução intestinal e anemia no início da adolescência. Também são observadas malformações arteriovenosas pulmonares. O risco de malignidade pode ser tão alto quanto 20%, com idade mediana de 37 anos.

### Pólipos de cólon

Um pólipo é a massa de células epiteliais visível macroscopicamente, que se projeta a partir da superfície da mucosa intestinal até o interior do seu lúmen. Um pólipo pode ser plano, séssil ou pedunculado (anexado por uma haste). Os pólipos podem ser não neoplásicos ou neoplásicos (adenomatosos). Geralmente são assintomáticos, mas ocasionalmente provocam sangramento, prolapso ou obstrução. Os pólipos não neoplásicos não são pré-malignos, mas os pólipos neoplásicos podem se tornar um câncer verdadeiro.

## PÓLIPOS NÃO NEOPLÁSICOS

Aproximadamente 50% de todos os pólipos de intestino grosso em indivíduos de risco médio com mais de 50 anos são pólipos não neoplásicos (não adenomatosos). Os pólipos não adenomatosos podem ser hiperplásicos, inflamatórios, linfoides ou juvenis. Os pólipos hiperplásicos normalmente são causados pela maturação anormal das células epiteliais da mucosa. Os pólipos hiperplásicos em geral são pequenos e na maior parte observados na parte distal do cólon sigmoide e no reto. Os pólipos hiperplásicos não são pré-malignos.

Os pacientes com doença intestinal inflamatória (Capítulo 132) com frequência apresentam pseudopólipos inflamatórios, que podem ser diferenciados dos pólipos neoplásicos somente por meio de uma biopsia. Os pólipos linfoides contêm tecido linfoide intramucoso exagerado. Os pólipos juvenis são malformações hamartomatosas focais, que são causadas pelo desenvolvimento anormal da lâmina própria e normalmente são observados no reto de crianças jovens. Necessitam de tratamento somente se forem sintomáticos (p. ex., obstrução, sangramento grave).

## PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Os pólipos crônicos adenomatosos (adenomas) são tumores glandulares benignos, com um potencial maligno. Ao exame patológico, podem apresentar displasia de grau baixo ou alto. Os pólipos adenomatosos apresentam uma distribuição anatômica semelhante ao adenocarcinoma colorretal, podem variar em tamanho e podem ser sésseis, planos ou pedunculados. Evidências contundentes indicam que são lesões precursoras do adenocarcinoma colorretal. Além disso, o rastreamento, a detecção precoce e a remoção dos pólipos adenomatosos reduzem substancialmente o risco de um câncer colorretal subsequente.

## EPIDEMIOLOGIA

Os pólipos adenomatosos são relativamente comuns e se tornam mais comuns com a idade: mais de 15% das mulheres saudáveis e mais de 25% dos homens saudáveis com mais de 50 anos apresentam adenomas. A prevalência dos adenomas tende a ser mais alta nos países do Ocidente e em quaisquer locais onde o câncer colorretal é mais comum. Além dos riscos genéticos definidos observados anteriormente nas síndromes de câncer colorretal familiar, atém mesmo os adenomas esporádicos apresentam uma agregação familiar; por exemplo, se um parente em primeiro grau positivo apresenta um pólipo adenomatoso, o risco do indivíduo aumenta. Nos EUA, afro-americanos correm um risco mais alto, em relação aos brancos de ascendência europeia, cujo risco, por sua vez, é semelhante ao de indivíduos asiáticos e hispânicos.

## BIOPATOLOGIA

As células epiteliais do intestino grosso são submetidas a uma autorrenovação contínua, com renovação completa a cada 3 a 8 dias. Os pólipos adenomatosos são causados pela aquisição específica da sequência de mutações que

favorecem a proliferação celular em vez da morte celular. As células indiferenciadas se acumulam na superfície luminal, continuam a se dividir e finalmente formam massa tecidual adenomatosa.

Os adenomas podem ser tubulares, vilosos ou tubulovilosos. A maior parte dos adenomas (70 a 85%) removidos à colonoscopia são tubulares; eles são tipicamente pequenos, pedunculados e compostos por glândulas displásicas que se dividem e se ramificam a partir da superfície mucosa. Os adenomas tubulares raramente apresentam displasia de grau alto ou carcinoma *in situ*. Comparativamente, os adenomas vilosos (< 5% de todos os adenomas) em geral são grandes, sésseis e compostos por epitélio displásico, que se projeta para o interior do lúmen intestinal. Os adenomas vilosos com frequência apresentam displasia de grau alto ou até mesmo carcinoma *in situ*. Os adenomas tubulovilosos (10 a 25% de todos os adenomas) incluem ambos os componentes tubular e viloso. Um adenoma é considerado "avançado" se ele tiver um tamanho de no mínimo 1 cm ou apresentar histologia vilosa ou displasia de grau alto. Os pacientes que apresentam adenomas avançados ou três ou mais adenomas exibem um risco muito mais alto de desenvolver um câncer colorretal síncrono ou metácrono. Em um paciente que apresenta um primeiro adenoma documentado, o risco de um adenoma adicional é de 30 a 50%.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos pólipos adenomatosos é assintomática e descoberta por rastreamento colorretal. Alguns pacientes, entretanto, podem apresentar pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva e assintomática, ou evidências óbvias de sangramento GI baixo. Menos de 5% de todos os adenomas acabam se tornando carcinomas: 1 a 3% dos pólipos com menos de 1 cm, 10% dos pólipos entre 1 e 2 cm, e 40% dos pólipos com mais de 2 cm. Todos os adenomas contêm alguma displasia, e a displasia de grau mais alto implica um risco de aproximadamente 30% de sofrer transformação maligna.

## DIAGNÓSTICO

O câncer colônico e retal pode ser diagnosticado por meio de diversos métodos, incluindo endoscopia, radiografia com bário, ou colografia com TC (colonoscopia virtual). A colonoscopia é o método preferido, em virtude de sua alta acurácia e da capacidade de biopsiar e remover a maior parte dos pólipos imediatamente. Contudo, a colonoscopia pode não detectar 6 a 12% dos pólipos grandes (≥ 1 cm) e 5% dos cânceres. Comparativamente, os enemas de bário não detectam aproximadamente 50% dos pólipos com mais de 1 cm. A colografia com TC é sensível para a detecção de pólipos grandes (> 1 cm) (> 85%) e para a detecção de cânceres (95%), mas muito menos sensível e específica para pólipos com menos de 1 cm. Ainda que a colografia com TC seja não invasiva e relativamente rápida, ainda requer o preparo intestinal e expõe o paciente à radiação ionizante. Deve-se observar que as neoplasias colorretais sem pólipos (planas e deprimidas), que mais provavelmente são lesões carcinomatosas do que poliposas, são observadas à colonoscopia em quase 10% dos adultos assintomáticos e sintomáticos, mas são muito menos provavelmente diagnosticadas por meio de radiografia com bário ou TC.

A retossigmoidoscopia flexível, que pode ser utilizada para fins de rastreamento de indivíduos assintomáticos de risco médio, detecta somente 50 a 60% de todos os pólipos e cânceres. Os pacientes com pólipos detectados por meio de radiografia com bário, colografia com TC ou retossigmoidoscopia flexível devem ser submetidos à colonoscopia para a remoção da lesão e para a busca de pólipos ou lesões expansivas adicionais. Quando os pacientes com pólipos descobertos por meio de retossigmoidoscopia flexível também são submetidos à colonoscopia subsequente, a incidência do câncer colorretal pode ser reduzida em aproximadamente 80%. Esta necessidade de colonoscopia subsequente explica a atratividade da sua utilização como a modalidade de rastreamento inicial.

## PÓLIPOS SERRILHADOS

Os adenomas serrilhados sésseis, que são uma lesão neoplásica recentemente reconhecida, com predominância no cólon direito e potencial maligno no mínimo tão alto quanto dos carcinomas convencionais,[8] apresentam um padrão de crescimento das criptas desorganizado e distorcido. Como são sésseis ou planos, podem ser difíceis de observar à endoscopia. A sua patogênese ocorre por meio da hipermetilação de ilhotas de CpG ("CIMP-alto") e do gene de reparo de incompatibilidades *MLH1,* quando existem mutações de *BRAF*. Como resultado, os pólipos serrilhados exibem um alto grau de instabilidade de microssatélites.

Os adenomas serrilhados tradicionais são raros e histologicamente distintos dos adenomas serrilhados sésseis. Eles comumente exibem displasia de grau alto e, muitas vezes, carcinoma *in situ*.

O exame dos pacientes à procura de CCHNP pode ocorrer por meio do exame do tumor para a instabilidade de microssatélites e da coloração para os produtos proteicos dos genes de reparo de incompatibilidades (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*). O rastreamento positivo não diagnostica definitivamente o CCHNP, tendo em vista que até 15% dos cânceres colorretais esporádicos podem apresentar estas características. O exame de linhagens germinativas do sangue periférico em geral é o preferido, mas a saliva ou um *swab* bucal também podem ser examinados para confirmar a presença de mutações em um dos genes de reparo de incompatibilidades e para a obtenção do diagnóstico definitivo de CCHNP.

### TRATAMENTO

Os pólipos neoplásicos devem ser removidos pela via endoscópica para reduzir o risco de um câncer colorretal subsequente. Um adenoma pedunculado normalmente pode ser removido intacto por meio de polipectomia com laçada (Vídeo 184.2), enquanto os pólipos sésseis podem necessitar de ressecção com laçada fragmentada. A avaliação patológica deve avaliar a presença ou a ausência de um câncer; se for identificado um tecido maligno, ele deve ser avaliado em relação ao seu grau histológico, à disseminação vascular e linfática e às margens livres de adenoma. Os fatores histopatológicos desfavoráveis que necessitam de ressecção cirúrgica imediata após a polipectomia endoscópica incluem a histologia pouco diferenciada, invasão vascular, invasão linfática e ressecção incompleta.[9] Os pólipos pedunculados malignos podem ser tratados com a ressecção endoscópica isoladamente, se o câncer estiver confinado à submucosa e se não estiverem presentes características histológicas desfavoráveis. Quando um pólipo séssil maligno é removido pela via endoscópica, o possível risco de recidiva ou o envolvimento de linfonodos devem ser ponderados em face dos riscos da cirurgia definitiva em cada paciente individual.

### PROGNÓSTICO

Os pacientes que foram submetidos à remoção endoscópica de um pólipo adenomatoso ou denteado séssil diagnosticado anteriormente apresentam aumento do risco de subsequente desenvolvimento de adenomas e câncer colorretal. A vigilância pós-ressecção recomendada depende das lesões primárias, do tamanho e da histologia, bem como do número de adenomas (Tabela 184.2).[9b] Se um paciente de risco baixo apresentar somente 1 ou 2 pequenos adenomas tubulares, a colonoscopia de vigilância pode ser adiada por 5 a 10 anos. Comparativamente, os pacientes que apresentam múltiplos adenomas (> 2), adenomas grandes (≥ 1 cm), adenomas com histologia vilosa ou de grau alto ou numerosos adenomas (> 10) devem ser submetidos à colonoscopia de repetição dentro de 3 anos. Após a remoção de um adenoma grande (≥ 2 cm) ou a ressecção fragmentada de qualquer adenoma, a colonoscopia deve ser repetida após 6 meses para determinar se a ressecção original foi completa. Para os pólipos serrilhados sésseis com menos de 10 mm sem displasia, a colonoscopia de vigilância é recomendada aos 5 anos, mas o intervalo recomendado é de 3 anos se o pólipo denteado tiver apresentado displasia de grau alto ou se tratava-se de um adenoma denteado tradicional (Vídeo 184.3).

## Adenocarcinoma de cólon e reto

### BIOPATOLOGIA

O câncer colorretal é causado por um processo multietapas, quando múltiplas alterações genéticas ocorrem ao longo do tempo (Figura 184.4) em uma ou mais de três vias: instabilidade cromossômica, instabilidade de microssatélites e fenótipo metilador de ilhotas de CpG. A via da instabilidade cromossômica, que é responsável por até 70% dos casos de câncer colorretal esporádico, está mais comumente relacionada a mutações no gene *APC* (gene supressor tumoral) e no gene *KRAS* (proto-oncogene que regula a transdução de sintais mitogênicos entre as membranas celulares). Na polipose adenomatosa familiar, as mutações de linhagens germinativas no *APC* são o resultado da instabilidade cromossômica que leva à aneuploidia (desequilíbrio no número de cromossomos), amplificações genômicas e perda da heterozigosidade (as células apresentam apenas um alelo no gene, em virtude

da perda de cromossomos individuais durante a mitose). Diversas outras mutações genéticas levam ao câncer colorretal, incluindo o gene do câncer de cólon (*MCC*) (um gene supressor tumoral), p53 (um importante regulador do ciclo celular), *VEGF*, *MYC*, *MET*, *LYN* e *PTEN*. Muitos dos eventos mutacionais apresentam defeitos *downstream* na via de sinalização de Wnt.

A via da instabilidade de microssatélites é o resultado de defeitos no reparo de incompatibilidades do DNA. Os microssatélites, que são curtas sequências de nucleotídios repetidos, são propensos a erros, em virtude da sua natureza repetitiva. Os tumores com altas instabilidades de microssatélites são causados por defeitos na função dos genes de reparo de incompatibilidades, especialmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. As mutações em linhagens germinativas nestes genes causam o CCHNP (síndrome de Lynch), mas o silenciamento de *MLH1* pela hipermetilação é o mecanismo molecular de base mais comum dos defeitos no reparo de incompatibilidades no câncer colorretal esporádico. Os tumores com altas instabilidades em microssatélites, que são mais comuns nas mulheres e no lado direito do cólon, com frequência são pouco diferenciados e estão associados a uma infiltração linfocítica. Quando os pacientes apresentam doença em estágio II, os cânceres de cólon com altas instabilidades de microssatélites estão associados à melhora da sobrevida.

**Tabela 184.2** **Intervalos de vigilância da colonoscopia.**

| ACHADO MAIS AVANÇADO | INTERVALO |
|---|---|
| Nenhum pólipo ou pólipos hiperplásicos pequenos (< 10 mm) | 10 anos |
| 1 a 2 adenomas, < 1 cm | 5 a 10 anos |
| 3 a 10 adenomas ou adenoma com características vilosas, ≥ 1 cm, ou com displasia de grau alto | 3 anos |
| > 10 adenomas | < 3 anos |
| Adenoma séssil ≥ 2 cm, excisão fragmentada | 2 a 6 meses |
| Lesões denteadas: | |
| • < 10 mm, nenhuma displasia | 5 anos |
| • ≥ 10 mm ou displasia | 3 anos |

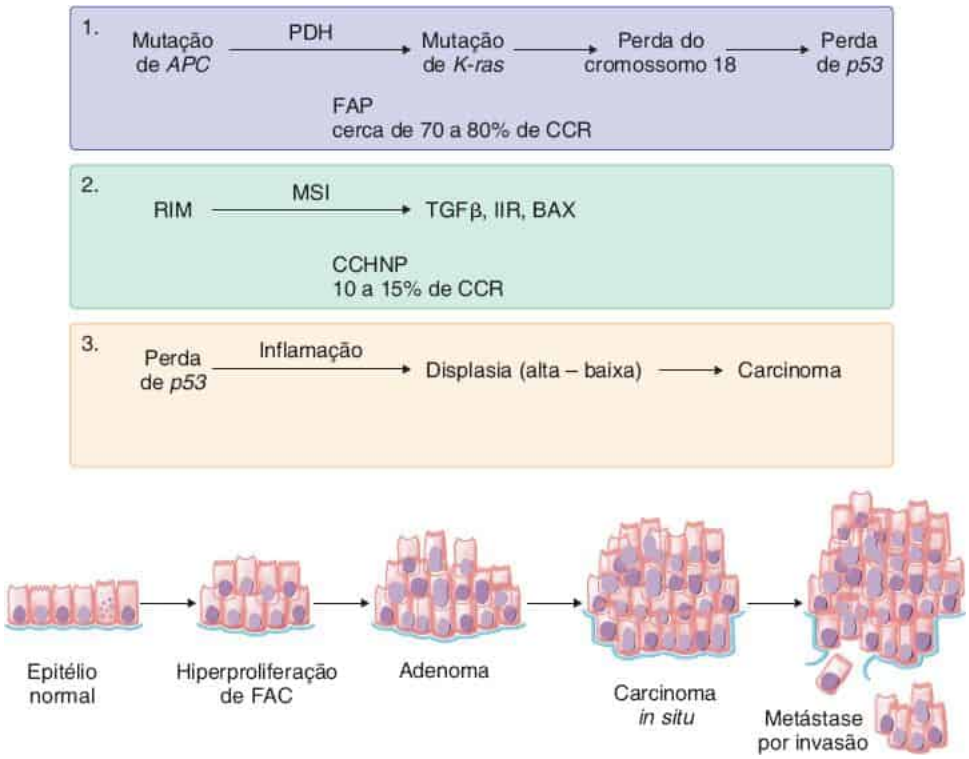


**FIGURA 184.4 A base molecular do câncer colorretal.** Resultado das alterações genéticas de sequências específicas na transição do epitélio do intestino grosso normal até o câncer invasivo. FAC = focos aberrantes em criptas; BAX = proteínas relacionadas à apoptose; CCR = câncer colorretal; CCHNP = câncer colorretal hereditário não poliposo; IIR = receptor do tipo II; PDH = perda de heterozigosidade; RIM = reparo de incompatibilidades de mutações; MSI = instabilidade de microssatélites; TGF-β = fator transformador de crescimento β.

Na via do fenótipo de metilador de ilhotas de CpG, a hipermetilação das regiões promotoras do DNA silencia os genes supressores tumorais, levando, desta maneira, à carcinogênese. No câncer colorretal, os genes hipermetilados incluem *APC*, *MCC*, *MLH1* e *MGMT*. Os tumores com fenótipo com altos metiladores de ilhotas de CpG com frequência apresentam mutações de BRAF, são pouco diferenciados, exibem morfologia mucinosa ou em anel de sinete e altas instabilidades de microssatélites. O precursor provavelmente é um adenoma denteado séssil.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com câncer de cólon em estágio inicial são tipicamente assintomáticos, e o câncer é, em geral, descoberto no rastreamento de rotina. Se houver sintomas, isto ocorre quando o tumor cresce para o lúmen ou quando o tumor invade as estruturas anatômicas adjacentes. Os sinais/sintomas comuns relacionados ao câncer colorretal incluem dor abdominal baixa, alteração na função intestinal, sangramento GI (Capítulo 126), anemia e alterações no calibre das fezes. Os pacientes podem apresentar anorexia, perda de peso e fadiga, e as metástases hepáticas podem ser manifestadas por hepatomegalia, icterícia, distensão abdominal ou ascite. Os sinais/sintomas dependem do local primário (Figura 184.5). As lesões proximais mais frequentemente se manifestam como anemia ferropriva (Capítulo 150) resultante da perda de sangue oculto. O câncer colorretal na parte distal do cólon provoca tipicamente alteração nos hábitos intestinais, como constipação intestinal ou diarreia, e hematoquezia. Os tumores com origem no reto provocam habitualmente alterações do calibre das fezes, sangramento retal e dor retal. Em alguns casos, quando o tumor retal envolve o plexo dos nervos sacrais, o paciente sente dor neuropática significativa.

## DIAGNÓSTICO

A anamnese, o exame físico e a avaliação radiológica cuidadosos são importantes para a obtenção do diagnóstico. O paciente deve ser indagado a respeito de ocorrência anterior de pólipos adenomatosos ou câncer colorretal, história pregressa de doença intestinal inflamatória e história familiar de câncer colorretal ou de outros tumores sólidos. Ao exame físico, podem ser observadas lesões extraintestinais características da síndrome de Peutz-Jeghers ou síndrome de Gardner. A doença metastática em fígado ou linfonodos pode ser sugerida por hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia, e distensão abdominal ou ascite podem refletir o envolvimento peritoneal. O toque retal pode revelar massa na região retal distal ou a disseminação do tumor para a "prateleira" retal ou a pelve. O exame das fezes revela sangue franco ou oculto em até 80% dos casos avançados. A anemia ferropriva e a elevação de enzimas hepáticas (AST, ALT e fosfatase alcalina) e da bilirrubina sérica podem auxiliar no diagnóstico. Os níveis de marcadores tumorais (CEA e CA19-9) no sangue periférico podem estar elevados, mas estes marcadores séricos são relativamente insensíveis e podem estar elevados em outros tumores sólidos.

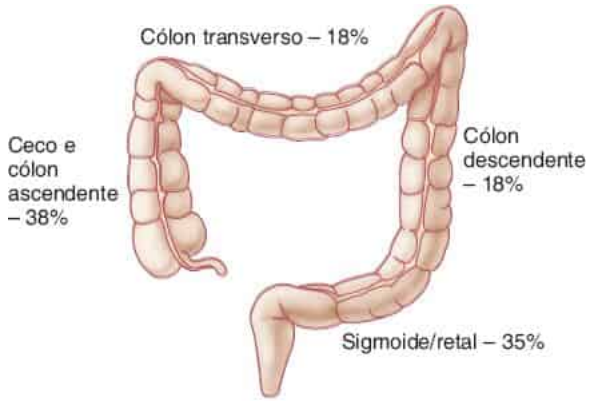


**FIGURA 184.5 Locais de desenvolvimento de adenocarcinoma de intestino grosso.**

As abordagens para a obtenção do diagnóstico definitivo do câncer colorretal são semelhantes àquelas utilizadas para detectar pólipos adenomatosos. A colonoscopia é considerada o padrão para todos os pacientes com sangue oculto nas fezes, anemia ferropriva inexplicada ou sintomas e sinais que sugiram um câncer colorretal (Figura 184.6).

Para o câncer retal, a ultrassonografia endoscópica (que combina ultrassonografia de alta frequência com a videoendoscopia) é superior à TC para o estadiamento do tumor, ao determinar com acurácia o grau de invasão, bem como detectar e coletar amostras de quaisquer linfonodos aumentados. Este procedimento também é altamente sensível para detectar o câncer retal recidivante após ressecção baixa anterior. A RM também pode realizar o estadiamento do câncer retal com acurácia e pode ser preferível ao ultrassom endoscópico.

Diretrizes de consenso recomendam TCs de tórax, abdome e pelve, tendo em vista que metástases hepáticas avançadas ou o tumor que envolve estes outros locais com frequência impedem a ressecção cirúrgica imediata do tumor primário. PET, que pode confirmar a doença sistêmica, é útil antes da ressecção de um local metastático solitário e em pacientes que apresentam elevação de CEA ou novos sintomas sugestivos de doença progressiva, apesar da ausência de alterações na TC. PET também pode ser utilizada para avaliar lesões anormais observadas à TC. Entretanto, a PET não tem papel específico na avaliação de rotina de pacientes com câncer colorretal. Radiografias de tórax simples não são suficientemente sensíveis para detectar a presença de lesões metastáticas em pulmões, e as radiografias de abdome simples são úteis somente para auxiliar no diagnóstico de obstrução intestinal.

A análise histopatológica é crítica para a obtenção do diagnóstico de câncer colorretal. Estudos adicionais para avaliar a expressão imuno-histoquímica de determinadas proteínas celulares importantes podem ser úteis para identificar adenocarcinomas com origem no câncer colorretal. Por exemplo, a citoqueratina 20 (CK20) e o *homeobox* do tipo caudal 2 (CDX2) são dois dos marcadores mais sensíveis e específicos utilizados para auxiliar no diagnóstico do câncer colorretal. A imuno-histoquímica também pode ser útil para a obtenção do diagnóstico de defeitos no reparo de incompatibilidades por meio do teste em relação à expressão proteica dos quatro genes MMR principais: *MLH1, MSH2, PMS2* e *MSH6*.

## Estadiamento

O estadiamento acurado é crítico para a determinação do prognóstico e do tratamento. Ao contrário de outros tumores sólidos, o câncer colorretal não é estadiado de acordo com suas dimensões, mas sim por meio do sistema de classificação de tumor, linfonodo e metástase (TNM), com base em exame físico, radiografia, endoscopia, cirurgia e estágio histopatológico: os cânceres em estágio I penetram a parede intestinal, mas não a atravessam (T1-2N0 M0); os cânceres em estágio II penetram e atravessam a parede intestinal e podem envolver os órgãos próximos, mas não se disseminam até os linfonodos regionais; os cânceres em estágio III envolvem os linfonodos regionais (Figura 184.7); e a doença em estágio IV se dissemina até fígado, pulmão, linfonodos e peritônio. Nos EUA, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam doença em estágio I ou II, 30% apresentam a doença em estágio III, 20% apresentam a doença avançada e metastática. Até 40 a 50% dos pacientes que inicialmente exibem doença em estágio inicial apresentarão uma recidiva com envolvimento metastático. Em geral, os tumores primários com origem no cólon seguem uma disseminação ordenada até os linfonodos regionais, em seguida até o fígado, e então até os pulmões e outros locais distantes. Contrariamente, em virtude da drenagem venosa dupla do reto para a veia porta e a veia cava inferior, os tumores retais primários podem se disseminar por meio da disseminação hematógena até os pulmões antes que ocorra qualquer envolvimento do fígado.

# PREVENÇÃO

## Rastreamento

O papel do rastreamento é reduzir a taxa de mortalidade relacionada ao câncer colorretal por meio da remoção de quaisquer adenomas precursores e detecção de cânceres verdadeiros em um estágio mais precoce e mais curável. Para os indivíduos de risco médio, a latência relativamente longa entre o desenvolvimento do adenoma e o desenvolvimento do câncer é da ordem de 8 a 12 anos, desta maneira tornando o câncer colorretal uma doença altamente prevenível com o uso da colonoscopia com polipectomia. Para o câncer colorretal esporádico, a idade é o principal fator de risco; por este motivo, a maior parte dos pacientes deve iniciar o rastreamento aos 45 anos. A ampla variedade de opções para os indivíduos de risco médio (Tabela 184.3) pode ser dividida em duas categorias distintas: exames fecais à procura de sangue oculto ou DNA anormal; e exames estruturais, que incluem colonoscopia, retossigmoidoscopia flexível, colografia com TC e clister opaco duplo, utilizados isoladamente ou em combinação.[10,11,11b] Em um estudo clínico randomizado de adultos assintomáticos de 50 a 69 anos, a colonoscopia isolada e o exame imuno-histoquímico fecal foram igualmente efetivos na identificação do câncer colorretal, embora um número maior de adenomas tenha sido identificado por meio da colonoscopia (Capítulo 125). As atuais diretrizes de sociedades profissionais reconhecem múltiplas opções de rastreamento, mas recomendam exames estruturais que possam tanto detectar quanto prevenir o câncer colorretal. Por exemplo, o American College of Physicians recomenda o rastreamento de adultos de risco médio em relação ao câncer colorretal com início aos 50 anos e, em indivíduos de risco alto, com início aos 40 anos (ou 10 anos antes da idade em que o parente mais jovem foi diagnosticado com câncer colorretal). A colonoscopia, a retossigmoidoscopia flexível ou um exame fecal são recomendados nos pacientes de risco médio, mas a retossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia é recomendada em pacientes de risco alto. A recomendação geral é descontinuar o rastreamento do câncer colorretal em indivíduos com mais de 75 anos, ou que tenham uma expectativa de vida inferior a 10 anos.

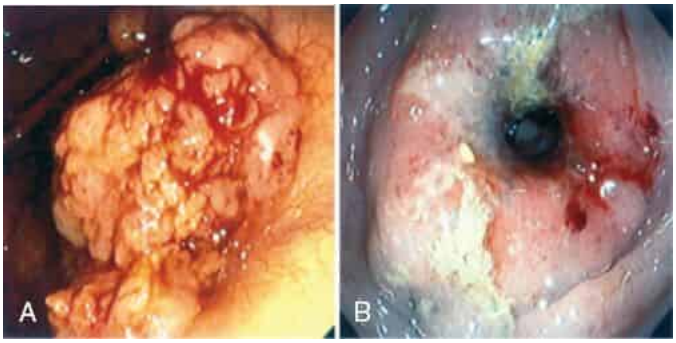


**FIGURA 184.6 Aspecto de adenocarcinomas de intestino grosso à colonoscopia. A.** Crescimento exofítico no lúmen intestinal. **B.** Lesão com estreitamento em caráter de "maçã mordida".

**Tabela 184.3 Métodos de rastreamento em relação ao câncer colorretal.***

| EXAME | INTERVALO |
|---|---|
| **EXAMES QUE DETECTAM PÓLIPOS ADENOMATOSOS OU CÂNCER** | |
| Colonoscopia | A cada 10 anos |
| Retossigmoidoscopia flexível† | A cada 5 anos |
| Colografia com TC† | A cada 5 anos |
| Clister opaco duplo† | A cada 5 anos |
| **EXAMES QUE DETECTAM O CÂNCER PRIMARIAMENTE†** | |
| Pesquisa de sangue oculto nas fezes | |
| • Pesquisa de sangue oculto nas fezes com base em guáiaco de alta sensibilidade | Anualmente |
| • Exame imuno-histoquímico fecal | Anualmente |
| DNA fecal | Intervalo incerto |

*Com início aos 50 anos para os indivíduos de risco médio. †O exame positivo deve motivar a colonoscopia total. TC = tomografia computadorizada.

Os pacientes com colite ulcerativa (Capítulo 132) apresentam 10 a 20 vezes mais probabilidade de desenvolver um câncer colorretal do que a população em geral, com uma incidência cumulativa em 25 anos de aproximadamente 12%. O risco é até mesmo mais alto nos pacientes que apresentam tanto colangite esclerosante primária (Capítulo 146) quanto colite ulcerativa. Se a doença de Crohn (Capítulo 132) envolver mais de um terço do cólon, o risco de câncer colorretal aumenta em 6 a 8 vezes. Os pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn extensiva devem realizar uma colonoscopia de rastreamento a cada 1 a 2 anos, com início 8 a 10 anos após a doença ser diagnosticada pela primeira vez. O principal objetivo é identificar a presença de displasia. A displasia de grau baixo multifocal ou qualquer displasia que não possa ser excisada pela via endoscópica é uma indicação para a colectomia. Na polipose adenomatosa familiar, a mutação do gene *APC* é identificada em até 85% dos indivíduos afetados e é útil para o rastreamento.

As pesquisas de sangue oculto nas fezes, sejam à base de guáiaco ou imuno-histoquímicos, detectam a hemoglobina dos tumores com sangramento. As sensibilidades dos exames à base de guáiaco para a detectar o câncer colorretal variam de 35 a 80%. O exame de guáiaco deve ser realizado em duas amostras de cada uma de três defecações consecutivas dos indivíduos instruídos a evitar AAS, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), vitamina C e carne vermelha, frango e peixe por 2 dias antes do exame. Em estudos clínicos randomizados, o exame à base de guáiaco diminui a taxa de mortalidade por câncer colorretal em 15 a 33%, com o benefício para a

mortalidade persistindo por 30 anos. Os exames à base de imuno-histoquímica, que apresentam sensibilidades e especificidades mais altas do que os exames de guáiaco, são realizados de maneira semelhante ao exame de guáiaco tradicional, mas não requerem quaisquer restrições alimentares e necessitam de somente uma amostra fecal. Como resultado da melhor adesão, os exames imuno-histoquímicos identificam 2,5 vezes mais adenomas avançados e cânceres colorretais do que os exames à base de guáiaco e, atualmente, são os exames preferidos para pesquisa de sangue oculto. A pesquisa de sangue oculto nas fezes deve ser repetida anualmente, e qualquer exame positivo justifica a realização de colonoscopia.

A justificativa para os exames de DNA fecal é que tanto os adenomas quanto os carcinomas contêm DNA alterado, que é continuadamente eliminado nas fezes. Estes exames de DNA fecal contêm um painel desenhado para detectar marcadores do DNA esfoliados, incluindo mutação de *KRAS*, *NDRG4* aberrante e metilação de *BMP3*, e beta-actina. O exame de DNA fecal identifica até aproximadamente 90% dos pacientes com câncer colorretal e 40% dos pacientes com adenomas avançados. Em um estudo clínico randomizado, a sensibilidade do exame de DNA fecal com multialvos moleculares foi de 92% com o exame do DNA fecal, em comparação a 74% com o exame imuno-histoquímico fecal, e a sensibilidade para detectar lesões pré-cancerosas avançadas e pólipos com displasia de grau alto também foi significativamente mais alta com o exame de DNA fecal.[A3] Entretanto, o exame de DNA fecal é mais dispendioso e está associado a uma taxa mais alta de falso-positivos. O intervalo de rastreamento ideal para o exame de DNA fecal não foi claramente definido.

A retossigmoidoscopia flexível (Capítulo 125) é um procedimento endoscópico que examina o reto e a parte distal do cólon até a flexura esplênica. Ela é realizada com preparo intestinal mínimo, não exige sedação e pode ser realizada no consultório do proctologista. Este procedimento detecta os cânceres distais ou pólipos com a mesma acurácia que a colonoscopia. Se um adenoma for observado à retossigmoidoscopia, a colonoscopia é necessária, tendo em vista o alto risco de pólipos síncronos ou câncer na parte mais proximal do cólon. Em um estudo clínico randomizado, o rastreamento com retossigmoidoscopia flexível (com colonoscopia subsequente, conforme indicado) reduziu a incidência do câncer colorretal tanto distal quanto proximal em aproximadamente 30%, com diminuição significativa de 50% da taxa de mortalidade do câncer colorretal distal. Em um recente estudo clínico randomizado, a retossigmoidoscopia flexível, realizada uma vez entre os 55 e os 64 anos, reduziu a incidência do câncer colorretal em 28% e a mortalidade em 27%.[A4] Em uma análise agrupada de estudos clínicos randomizados, a retossigmoidoscopia comprovou ser efetiva para o rastreamento do câncer colorretal em homens e mulheres mais jovens, e reduz a taxa de mortalidade por câncer colorretal em homens mais jovens e idosos e em mulheres com menos de 60 anos.[A5] Por outro lado, o benefício da retossigmoidoscopia em oportunidade única foi menor e não estatisticamente significativo para mulheres com mais de 60 anos.

A colonoscopia possibilita a visualização completa do cólon e a remoção de quaisquer pólipos visualizados. Como tal, a colonoscopia é tanto diagnóstica quanto preventiva. Nos EUA, este procedimento é realizado por médicos especificamente treinados em um paciente sedado após preparo intestinal por via oral. A colonoscopia com fins de rastreamento encontra câncer em aproximadamente 1% dos pacientes, adenoma avançado (tamanho > 10 mm, histologia vilosa ou displasia de grau alto) em 5 a 10%, e 1 ou mais adenomas em no mínimo 20% dos pacientes. A principal taxa de complicação é inferior a 5%, com mais da metade das referidas complicações relacionadas à polipectomia. O National Polyp Study, que acompanhou os pacientes após uma polipectomia colonoscópica, relatou uma incidência 76 a 90% mais baixa de câncer colorretal, em comparação a três populações de referência.[12] Nos pacientes cujos adenomas são detectados e removidos por meio de colonoscopia, o risco subsequente de morte em virtude de câncer colorretal é 50% mais baixo do que seria esperado de outro modo, com a maior parte do benefício atribuível à remoção dos adenomas de risco baixo. O risco mais elevado de câncer colorretal subsequente é o de pacientes cujos adenomas removidos tinham 20 mm de diâmetro ou mais ou apresentavam grau alto de displasia.[12b,12c] O benefício da colonoscopia é maior se for realizada por um gastroenterologista experiente, quando o ceco é intubado (indicando um exame completo), e quando ela é realizada por um médico que remove mais pólipos por exame. Se a colonoscopia de rastreamento inicial for completamente normal, o rastreamento seguinte pode ser adiado por 10 anos. A repetição do rastreamento é preconizada mais frequentemente para pacientes com achados positivos (Tabela 184.3A).[12d]

**Tabela 184.3A** **Vigilância recomendada para adenomas encontrados na colonoscopia.**

| PRIMEIRA COLONOSCOPIA | PRIMEIRA VIGILÂNCIA | ACHADO NA PRIMEIRA VIGILÂNCIA | PRÓXIMA VIGILÂNCIA RECOMENDADA |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 a 2 adenomas tubulares pequenos* | 7 a 10 anos | Colonoscopia normal<br>1 a 2 adenomas tubulares pequenos*<br>3 a 4 adenomas tubulares pequenos*<br>5 adenomas tubulares pequenos*, qualquer adenoma grande+, adenoma tubuloviloso ou viloso ou adenoma com displasia de alto grau | 10 anos<br>7 a 10 anos<br>3 a 5 anos<br>3 anos |
| 3 a 4 adenomas tubulares pequenos* | 3 a 5 anos | Colonoscopia normal<br>1 a 2 adenomas tubulares pequenos*<br>3 a 4 adenomas tubulares pequenos*<br>5 adenomas tubulares pequenos*, qualquer adenoma grande⁺, adenoma tubuloviloso ou viloso ou adenoma com displasia de alto grau | 10 anos<br>7 a 10 anos<br>3 a 5 anos<br>3 anos |
| 5 adenomas tubulares pequenos*, qualquer adenoma grande⁺, adenoma tubuloviloso ou viloso ou adenoma com displasia de alto grau | 3 anos | Colonoscopia normal<br>1 a 2 adenomas tubulares pequenos*<br>3 a 4 adenomas tubulares pequenos*<br>5 adenomas tubulares pequenos*, qualquer adenoma grande⁺, adenoma tubuloviloso ou viloso ou adenoma com displasia de alto grau | 5 anos<br>5 anos<br>3 a 5 anos<br>3 anos |

*pequeno: <10 mm.
†grande: ≥10 mm.
Adaptado de Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task for on colorectal cancer.
Gastroenterology. 2020;158:1131-1153.

O clister opaco duplo (Capítulo 124) consegue avaliar a superfície da mucosa de todo o cólon. Este exame apresenta sensibilidade de 85 a 97% para a detecção de cânceres colorretais, mas de apenas 48 a 73% para a detecção de grandes adenomas. Ele raramente é recomendado para o rastreamento de rotina, tendo em vista a sua baixa sensibilidade e o risco pequeno, ainda que real, da radiação ionizante.

A colonografia com TC (colonoscopia virtual) obtém imagens bidimensionais e tridimensionais de todo o cólon por TC com multidetectores (Capítulo 124). Um tubo retal é utilizado para infundir gás e distender o intestino para a obtenção de imagens melhores. A sensibilidade é de 85 a 92% para grandes pólipos (≥ 10 mm), com especificidade de 83 a 89%, e de aproximadamente 65% para pólipos de 5 mm ou mais. A sua sensibilidade de 96% para o câncer colorretal é semelhante à da colonoscopia. Tendo em vista que a colonografia com TC é menos sensível que a colonoscopia para a detecção de lesões com menos de 10 mm e substancialmente menos

sensível para a detecção de pólipos serrilhados sésseis de risco alto,[13] em geral a colonoscopia permanece o procedimento de rastreamento preferido. O rastreamento por colografia com TC, se for instituído, deve ter início aos 50 anos e repetido a cada 5 anos. A descoberta de um pólipo com mais de 5 mm exige a realização de colonoscopia.

## Estadiamento

O estadiamento acurado é crítico para a determinação do prognóstico e do tratamento. Ao contrário de outros tumores sólidos, o câncer colorretal não é estadiado de acordo com suas dimensões, mas sim por meio do sistema de classificação de tumor, linfonodo e metástase (TNM), com base em exame físico, radiografia, endoscopia, cirurgia e estágio histopatológico: os cânceres em estágio I penetram a parede intestinal, mas não a atravessam (T1-2N0 M0); os cânceres em estágio II penetram e atravessam a parede intestinal e podem envolver os órgãos próximos, mas não se disseminam até os linfonodos regionais; os cânceres em estágio III envolvem os linfonodos regionais (Figura 184.7); e a doença em estágio IV se dissemina até fígado, pulmão, linfonodos e peritônio. Nos EUA, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam doença em estágio I ou II, 30% apresentam a doença em estágio III, 20% apresentam a doença avançada e metastática. Até 40 a 50% dos pacientes que inicialmente exibem doença em estágio inicial apresentarão uma recidiva com envolvimento metastático. Em geral, os tumores primários com origem no cólon seguem uma disseminação ordenada até os linfonodos regionais, em seguida até o fígado, e então até os pulmões e outros locais distantes. Contrariamente, em virtude da drenagem venosa dupla do reto para a veia porta e a veia cava inferior, os tumores retais primários podem se disseminar por meio da disseminação hematógena até os pulmões antes que ocorra qualquer envolvimento do fígado.

## Quimioprevenção

Os AINEs[A6] e o ácido acetilsalicílico[A7,A7b] reduzem a formação e inibem o desenvolvimento do câncer de cólon ao inibir a ciclo-oxigenase (COX) e a subsequente geração de prostaglandinas. Nos pacientes com polipose adenomatosa familiar, sulindaco (150 mg/dia) e celecoxibe podem causar a regressão dos adenomas existentes e inibir a formação de novos adenomas. Em estudos epidemiológicos, usuários regulares de AINEs correm risco mais baixo de desenvolver um câncer colorretal. Em estudos clínicos randomizados, o AAS também reduziu a recorrência de adenomas em até 20 a 40%, com dados agrupados sugerindo redução de até 70% na incidência do câncer colorretal quando no mínimo 75 mg de AAS são administrados por 5 anos ou mais. Com um acompanhamento mediano de 10 anos, o Women's Health Study conduzido nos EUA demonstrou redução de 42% na incidência do câncer colorretal, principalmente em virtude de redução do câncer de cólon proximal; entretanto, não foi observado um efeito prolongado sobre as mortes por câncer ou a incidência de pólipos, e a suplementação de ácido acetilsalicílico foi associada a incidência mais alta de eventos adversos, incluindo úlcera péptica e sangramento GI. A suplementação de cálcio diminui a taxa de adenomas metacrônicos em 20%,[14] e a ingestão de cálcio total (> 1.400 *versus* < 600 mg/dia) está associada a risco significativamente mais baixo de câncer de cólon. Estudos de observação sugerem que níveis mais altos de 25-hidroxivitamina D3 (25[OH]D) estão associados a redução do risco de câncer colorretal, e também melhorou a sobrevida após o seu diagnóstico. Em pacientes com câncer de cólon em estágio III, a suplementação de vitamina D adjuvante está associada a melhora significativa na sobrevida livre de recidivas e na sobrevida em geral.[15] Atualmente, AAS, AINEs ou cálcio não são recomendados de modo rotineiro para prevenir o câncer colorretal, mas podem ser considerados individualmente.

## Prevenção alimentar

Estudos epidemiológicos identificaram correlação do câncer colorretal com dietas com alto teor de gorduras e baixo teor de fibras, vegetais folhosos verdes e frutas; inatividade física; tabagismo; e consumo excessivo de álcool.[16] Relatos também sugerem que o aumento do consumo de peixes reduz a incidência do câncer colorretal e que a suplementação com o ácido graxo ômega-3 ácido eicosapentaenoico pode diminuir a carga de pólipos na polipose adenomatosa familiar. Entretanto, três estudos clínicos randomizados de alterações alimentares modestas (10% menos gorduras, 25 a 75% mais fibras, 50% mais frutas e vegetais) não reduziram a incidência de adenomas ou câncer colorretal ao longo de 3 a 8 anos de acompanhamento. É possível que seja necessária modificação alimentar prolongada para efetuar alterações significativas nos eventos moleculares que medeiam o desenvolvimento de adenomas e/ou câncer colorretal.

## TRATAMENTO

### Cirurgia

A ressecção cirúrgica é o tratamento primário para o câncer de cólon em estágio inicial, localmente confinado. Pacientes altamente selecionados, com doença metastática limitada ao local, também podem ser submetidos à cirurgia com intenção curativa. A cirurgia curativa tem por objetivo remover o tumor primário com margens livres de tumor, bem como remover o vaso arterial da alimentação primária e os vasos linfáticos correspondentes em bloco. Um mínimo de 12 linfonodos deve ser removido e examinado microscopicamente para o estadiamento acurado. Os cânceres de cólon sincrônicos podem ser removidos individualmente (colectomia subtotal). Quaisquer estruturas aderentes adjacentes devem ser ressecadas em bloco. A ooforectomia profilática não é recomendada, mas se um ovário estiver macroscopicamente envolvido, o outro também deve ser removido, em virtude do risco de envolvimento contralateral. A ressecção laparoscópica é tão segura e efetiva quanto a ressecção a céu aberto e seu tempo de recuperação é um pouco menor.[A8]

Para o câncer retal, uma consideração importante é tentar preservar a função do esfíncter anal. Para os cânceres distais, a recomendação é a excisão mesorretal total, com a remoção em bloco do envelope linfovascular e adiposo que circunda o reto. Para os tumores retais superiores, comparativamente, a excisão mesorretal específica do tumor (remoção em bloco do mesorreto 5 cm distal ao tumor) é suficiente. Para os cânceres retais baixos de risco mínimo (doença T1, tamanho < 3 cm, bem diferenciado, dentro de 8 cm da borda anal, sem invasão linfovascular, e menos de um terço da circunferência), a excisão transanal local é aceitável. No pós-operatório, é comum haver aumento da frequência intestinal, e alguns pacientes desenvolvem incontinência fecal ou disfunção da defecação (ver Capítulo 136). Portanto, o principal foco nos pacientes com câncer retal é preservar a função do esfíncter anal.

Os tumores que causam obstrução devem ser imediatamente ressecados com reanastomose intestinal. O desvio proximal pode ser a única opção inicial para um câncer não ressecável avançado, com a ressecção futura seguida por fechamento da ostomia se o tumor primário responder até o ponto em que possa ser removido posteriormente. A inserção de *stents* por endoscopia algumas vezes alivia a obstrução aguda. A perfuração intestinal deve ser ressecada, com ou sem desvio antes da reanastomose. Nos pacientes que apresentam câncer colorretal síncrono e metástases não ressecáveis, um tumor primário assintomático pode ser tratado com segurança com a terapia clínica sistêmica, sem cirurgia, com baixa probabilidade de que complicações sérias exijam intervenção cirúrgica imediata.

### Radioterapia

De modo geral, a radioterapia (RT) não é considerada para o câncer de cólon em estágio inicial cirurgicamente ressecado, nem para o câncer de cólon primário quando existe doença metastática. Um uso importante da RT é no manejo do câncer retal localmente avançado, e isto está descrito a seguir na seção Adenocarcinoma retal. Determinados cânceres colorretais de alto risco para a recidiva local da doença, como aqueles com tumores T4 com penetração em uma estrutura fixa, em especial na região pélvica, podem ser considerados para a RT pós-operatória. Entretanto, até o momento, não existem estudos clínicos randomizados para documentar o benefício da RT nesta condição. A RT paliativa também pode ser considerada para controlar os sinais/sintomas relacionados ao tumor quando o câncer de cólon metastático se dissemina para os ossos, o cérebro, o fígado e os pulmões.

Existe um crescente interesse no uso da RT estereotáxica para os pacientes com câncer colorretal metastático com metástases hepáticas. As taxas de controle local em 1 e 2 anos são de aproximadamente 90%, com poucos relatos de toxicidade importante. Esta abordagem é uma alternativa razoável e segura para os pacientes que apresentam menos de 4 lesões metastáticas hepáticas e que não podem ser submetidos a uma cirurgia ou a quaisquer outras opções de tratamento.

## Terapias sistêmicas e de combinação

O tratamento do câncer colorretal se baseia, tanto na doença adjuvante como na doença metastática, na fluoropirimidina 5-fluoruracila. Dois agentes fluoropirimidínicos orais são aprovados pela FDA para uso nos EUA: capecitabina e TAS-102. Embora a 5-fluoruracila apresente atividade modesta como agente único, a sua eficácia clínica pode ser intensificada pela infusão prolongada e pela coadministração com o folato reduzido leucovorina. Dois outros agentes citotóxicos comumente utilizados para tratar o câncer colorretal metastático são o irinotecano (um inibidor da topoisomerase I) e a oxaliplatina (um análogo à platina de terceira geração) (Tabela 169.4). Estão disponíveis agentes biológicos com alvo molecular na via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe), na via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (cetuximabe e panitumumabe), e nas tirosinoquinases que estão envolvidas no crescimento celular, na proliferação, na angiogênese, na invasão e na metástase (regorafenibe).

Os pacientes com câncer de cólon em estágio I ressecado apresentam taxa de cura extremamente alta, que se aproxima de 95%, com a cirurgia isoladamente, e não necessitam de terapia sistêmica adjuvante. Para os pacientes em estágio II, o risco de recidiva é mais alto (aproximadamente 25% em 3 anos), e o tratamento combinado com 5-fluoruracila e leucovorina proporciona benefício clínico modesto.[17] Entretanto, os tumores em estágio II que expressam níveis altos de instabilidade de microssatélites apresentam um prognóstico melhor do que os tumores com doença com microssatélites estáveis, e a sobrevida nos referidos pacientes é mais desfavorável com o tratamento com 5-fluoruracila. Portanto, a quimioterapia adjuvante não é recomendada para a doença com alta instabilidade de microssatélites em estágio II. Para a doença em estágio II de risco alto (definido por obstrução, perfuração, invasão linfovascular, invasão perineural e menos de 12 linfonodos na amostra da ressecção cirúrgica), o benefício da quimioterapia adjuvante é semelhante ao observado para o câncer de cólon em estágio III. Os pacientes com doença em estágio II de risco alto devem receber 6 meses de terapia adjuvante com quimioterapia de combinação que inclua 5-fluoruracila, leucovorina e oxaliplatina (FOLFOX) ou um esquema de combinação alternativo de capecitabina e oxaliplatina (XELOX/CAPOX). Tanto FOLFOX quanto XELOX/CAPOX prolongam significativamente a sobrevida sem doença e a sobrevida em geral, em comparação à monoterapia com fluoropirimidina. Alguns dados sugerem desfechos ainda melhores com protocolos FOLPOX ou CAPOX neoadjuvantes e radioterapia em comparação com terapia adjuvante pós-operatória para doença localmente avançada.[A8b] Para os pacientes que não conseguem tolerar a quimioterapia de combinação agressiva, a monoterapia com fluoropirimidina com infusão de 5-fluoruracila ou capecitabina oral é uma alternativa razoável.

Nos pacientes com câncer de cólon em estágio III, as taxas de sobrevida da doença em 5 anos variam de 25 a 85%, dependendo do número de linfonodos positivos na amostra da ressecção cirúrgica. A recomendação habitual para os pacientes com doença em estágio III linfonodo-positiva é receber a terapia sistêmica adjuvante. Para os pacientes com um estado de desempenho favorável e sem comorbidades, o tratamento agressivo com o regime FOLFOX melhora significativamente as taxas de sobrevida a longo prazo e representa o tratamento padrão atual.[A9] XELOX/CAPOX aparentam ser tão bons quanto FOLFOX em pacientes de todas as idades. Para os pacientes que não são candidatos para a quimioterapia citotóxica agressiva, a monoterapia com fluoropirimidina com infusão de 5-fluoruracila ou capecitabina oral é uma opção apropriada. Com base em diversos estudos, 3 meses de terapia adjuvante são tão favoráveis quanto 6 meses de terapia no caso de pacientes com risco mais baixo com doença T1 a 3 e somente 1 a 3 linfonodos positivos. Para os pacientes em estágio III com mais de 4 linfonodos, 6 meses de terapia adjuvante padrão proporcionam um benefício clínico maior do que 3 meses de terapia, ainda que ao custo mais alto de eventos adversos.[A10]

## Adenocarcinoma retal

O risco de recidiva local é muito maior para o câncer retal, de modo que a abordagem terapêutica para os pacientes com adenocarcinoma retal primário é distinta daquela para o câncer de cólon primário. Os pacientes com câncer retal necessitam de um estadiamento pré-operatório acurado com

ultrassom retal endoscópico ou RM retal para definir com precisão o tamanho, a extensão e a profundidade da invasão do tumor retal, bem como o envolvimento de linfonodos. Para os pacientes com câncer retal em estágio I, a ressecção cirúrgica é suficiente, sem necessidade de tratamento adjuvante adicional com radiação ou quimioterapia. Entretanto, os pacientes de risco mais alto (doença T2, T1 com histologia pouco diferenciada, invasão perineural ou linfovascular, ou margens próximas) devem receber irradiação pélvica pós-operatória com ou sem quimioterapia com 5-fluoruracila.

A RT é considerada a conduta padrão para os pacientes com adenocarcinomas retais em estágio II e localmente avançados em estágio III para diminuir as taxas de recaída local, melhorar a chance de preservação do esfíncter e, possivelmente, melhorar a sobrevida. A principais questões a serem consideradas estão relacionadas ao momento (pré-operatório ou pós-operatório) e à duração (breve ou longa), bem como sobre a sua combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina. A irradiação pré-operatória com ciclo breve de 5 dias sem quimioterapia, conforme praticada em determinados países na Europa, pode ser considerada quando a diminuição do tamanho do tumor não for necessária. Quando o ciclo breve de radiação for utilizado, a terapia sistêmica adjuvante pós-operatória é recomendada com uma fluoropirimidina isoladamente (estágio II) ou um regime de combinação de fluoropirimidina e oxaliplatina (doença linfonodo-positiva).

Nos EUA, um ciclo de 6 semanas de radiação pré-operatória é a abordagem recomendada no câncer retal localmente avançado para possibilitar a ressecção cirúrgica, preservar a função do esfíncter anal e reduzir as toxicidades agudas e crônicas. A capecitabina oral pode ser substituída pela infusão de 5-fluoruracila no tratamento pré-operatório com modalidades combinadas do câncer retal em estágios II/III, para proporcionar o mesmo controle local e regional, a mesma sobrevida livre de doença e a mesma sobrevida em geral.[A11] A adição do análogo à platina oxaliplatina a uma infusão de 5-fluoruracila ou à capecitabina oral não melhora a eficácia clínica e foi associada a uma incidência significativamente mais alta de diarreia.

Embora a quimioterapia adjuvante seja habitualmente administrada após a ressecção cirúrgica, o esquema ideal para a doença em estágios II/III ainda precisa ser determinado. A monoterapia com fluoropirimidina (infusão de 5-fluoruracila ou capecitabina oral) é habitualmente recomendada se não houver evidências de envolvimento de linfonodos na amostra da ressecção cirúrgica e se houver diminuição significativa do estadiamento do tumor primário. Entretanto, se houver envolvimento linfonodal na amostra ressecada ou se houver poucas evidências de diminuição significativa do estadiamento do tumor, geralmente são recomendados esquemas quimioterápicos à base de oxaliplatina com FOLFOX ou XELOX/CAPOX.

## Câncer colorretal metastático

O câncer colorretal metastático é tratado com a mesma abordagem, independentemente do local de origem (cólon *versus* reto).[17b] Os pacientes com doença metastática apresentam sobrevida mediana de aproximadamente 6 a 8 meses com os melhores cuidados de suporte isoladamente. Entretanto, ao longo dos últimos 20 anos, novas quimioterapias citotóxicas sistêmicas em combinação com diversos agentes biológicos (Capítulo 33) melhoraram a sobrevida em geral para 30 a 32 meses (e-Figura 184.1).[18,19] No tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático, estudos clínicos randomizados demonstram que os esquemas quimioterápicos citotóxicos FOLFOX e FOLFIRI proporcionam sobrevida livre de progressão e sobrevida em geral virtualmente idênticas,[A12] com sobrevida em geral mediana de quase 23 meses. É interessante observar que os resultados a longo prazo aparentam ser semelhantes, independentemente de qual fármaco (oxaliplatina ou irinotecano) é combinado primeiro com 5-fluoruracila. Entretanto, o padrão de toxicidade varia, dependendo de qual fármaco é administrado; o irinotecano está comumente associado a efeitos colaterais GI, enquanto o tratamento com oxaliplatina pode levar à neuropatia sensorial periférica. O câncer colorretal metastático atualmente está se tornando uma doença crônica, e a principal questão é assegurar que os pacientes sejam tratados em uma abordagem de cuidados contínuos, com exposição a todos os agentes ativos no arsenal terapêutico.

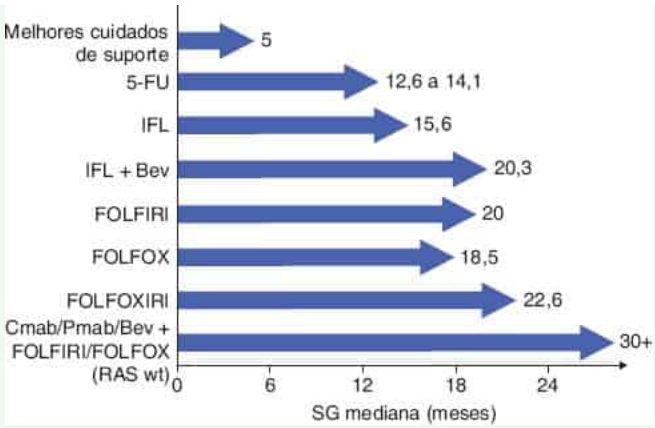


**E-FIGURA 184.1 Evolução da terapia sistêmica para o câncer colorretal metastático.** Bev = bevacizumabe; Cmab = cetuximabe; FOLFIRI = 5-fluoruracila, ácido folínico (leucovorina), irinotecano; FOLFOX = 5-fluoruracila, leucovorina, oxaliplatina; 5-FU = 5-fluoruracila; IFL = irinotecano, 5-fluoruracila, leucovorina; Pmab = panitumumabe; RAS wt = RAS do tipo selvagem; SG = sobrevida geral.

A adição do anticorpo anti-VEGF bevacizumabe ou do anticorpo anti-EGFR cituximabe à quimioterapia citotóxica, seja FOLFOX ou FOLFIRI, proporciona o mesmo nível de benefício clínico nos pacientes com câncer colorretal metastático com RAS do tipo selvagem – sobrevida livre de progressão mediana de 10,6 meses e sobrevida geral mediana de 30 meses. Entre os agentes anti-VEGF, bevacizumabe apresenta pouca atividade como agente único contra o câncer colorretal metastático, mas melhora significativamente a atividade clínica dos regimes à base de irinotecano (FOLFIRI) ou oxaliplatina (FOLFOX) e atualmente é o tratamento de primeira linha para os referidos pacientes. Se a doença progredir, o bevacizumabe pode ser continuado em combinação com a quimioterapia citotóxica de segunda linha. Aflibercepte mais FOLFIRI melhora a sobrevida, em comparação a FOLFIRI isoladamente, nos pacientes que progridem apesar do tratamento com oxaliplatina. Ramucirumabe é aprovado pela FDA para uso em combinação com FOLFIRI no tratamento de segunda linha do câncer colorretal metastático. Comparações entre estudos clínicos sugerem uma eficácia clínica equivalente entre bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe, mas o aflibercepte é significativamente mais tóxico e o ramucirumabe é muito mais dispendioso do que o bevacizumabe.

Cetuximabe e panitumumabe são os dois anticorpos monoclonais direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Ambos os anticorpos apresentam atividade quase idêntica como agentes únicos contra o câncer colorretal metastático quimiorrefratário,[A13] e ambos os agentes podem ser efetivamente combinados com a quimioterapia com FOLFIRI ou FOLFOX na condição do tratamento de primeira linha para melhorar as taxas de resposta em geral e da sobrevida livre de progressão. Entretanto, esses anticorpos anti-EGFR somente devem ser utilizados em pacientes cujos tumores albergam *RAS* do tipo selvagem e *BRAF*. Infelizmente, mesmo nos tumores com *RAS* do tipo selvagem, apenas aproximadamente 30% dos pacientes responderão à terapia anti-EGFR, desta maneira destacando a necessidade de identificar outros biomarcadores para predizer, com mais acurácia, a responsividade a estes anticorpos.

Os pacientes com tumores primários do lado esquerdo apresentam sobrevida geral melhor do que aqueles com tumores primários do lado direito, independentemente do tipo de quimioterapia e do agente biológico. Os tumores do lado direito obtêm pouco benefício do cetuximabe, enquanto os tumores do lado esquerdo obtêm um benefício clínico significativamente maior do cetuximabe, em comparação ao bevacizumabe. Embora o bevacizumabe seja efetivo nos tumores do lado esquerdo e direito, a sua eficácia clínica também é muito maior nos tumores do lado esquerdo.[20,21]

Regorafenibe e a fluoropirimidina oral TAS-102 são aprovados pela FDA nos EUA para o tratamento do câncer colorretal metastático quimiorrefratário, com atividade clínica quase idêntica. Ainda que nenhum dos agentes apresente um impacto significativo sobre as taxas de resposta, ambos melhoram a sobrevida livre de progressão e a sobrevida em geral medianas nos pacientes

com progressão da doença, apesar de múltiplos regimes de tratamento anteriores. Regorafenibe é um inibidor oral de determinadas importantes tirosinoquinases angiogênicas, estromais e oncogênicas. As suas toxicidades incluem fadiga e a síndrome mão-pé dermatológica, e reduções da dose e adiamentos no tratamento normalmente são indicados para reduzir ou prevenir o desenvolvimento de efeitos colaterais. TAS-102, que é uma combinação de trifluridina, um análogo à timidina citotóxico, e tipiracil, melhora significativamente a sobrevida em geral e a sobrevida livre de progressão medianas, em comparação aos melhores cuidados de suporte.[A14] A sua principal toxicidade é a mielossupressão, com neutropenia grave em quase 40% dos pacientes e neutropenia febril de 4%. Em geral, o TAS-102 apresenta um perfil de segurança mais tratável, quando comparado ao regorafenibe, e não necessita de tantas reduções da dose ou adiamentos do tratamento. Sotorasibe é uma terapia experimental para tumores com a mutação KRAS P-G12C.[21b]

A imunoterapia com um inibidor de ponto de controle imunológico contra morte programada (PD-1) (pembrolizumabe ou nivolumabe) é benéfica para pacientes com câncer colorretal metastático com defeito do reparo e instabilidade de microssatélites, seja como opção de primeira linha[A14b] ou para doença que evoluiu apesar do tratamento com um fluoropirimidina, oxaplatina e irinotecano.[22] Estes anticorpos intensificam a resposta imune das células T, levando, assim, à ativação e à proliferação das células T.

## Tratamento localmente direcionado da doença metastática

Para os pacientes selecionados com câncer colorretal metastático, a ressecção completa das metástases hepáticas ou pulmonares algumas vezes pode proporcionar a sobrevida a longo prazo e se tornou o padrão de tratamento.[23] Para a metastasectomia hepática, as taxas de sobrevida em 5 anos encontram-se na variação de 30 a 50%, com cirurgia laparoscópica ou a céu aberto[A14c] mas recaídas posteriores sugerem que a sobrevida em 5 anos pode não ser um reflexo acurado da cura verdadeira. Nos pacientes inicialmente considerados portadores de doença metastática não ressecável cirurgicamente, a terapia sistêmica pré-operatória melhora as taxas de resposta. Para os pacientes com doença com *RAS* do tipo selvagem, por exemplo, a quimioterapia citotóxica com FOLFOX ou FOLFIRI em combinação com cetuximabe ou panitumumabe oferece a melhor chance de citorredução da doença hepática metastática e de ressecção cirúrgica de sucesso. Na condição do câncer colorretal metastático com *RAS* mutante, o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe combinado com quimioterapia proporciona uma taxa de resposta objetiva que se aproxima de 70%, com uma ressecção cirúrgica de sucesso que se aproxima de 30%.[24] Após os pacientes terem se recuperado do seu procedimento de metastasectomia, o que em geral demora de 4 a 5 semanas, normalmente são recomendados 6 meses de quimioterapia adjuvante com FOLFOX.

A ablação por radiofrequência é um possível tratamento para os pacientes cujas metástases hepáticas são consideradas não ressecáveis cirurgicamente em virtude de sua localização anatômica ou em virtude de o paciente estar muito debilitado para ser submetido à ressecção hepática. A sua eficácia provavelmente é inferior à da ressecção cirúrgica. Uma estratégia alternativa é administrar quimioterapia com fluoropirimidina via artéria hepática por meio de um cateter intra-arterial. A radioterapia interna seletiva emboliza esferas radiomarcadas na artéria hepática para o tratamento das metástases hepáticas.[A15] A radioterapia corporal estereotáxica também é uma alternativa razoável e segura para os pacientes que apresentam câncer colorretal metastático limitado ao fígado e que não podem ser submetidos à cirurgia ou a outras opções de tratamento. Infelizmente, o benefício destas abordagens, em comparação à quimioterapia, é incerto e o transplante de fígado (Capítulo 145) é, provavelmente, preferido para pacientes com metástases hepáticas extensas e não ressecáveis.[24b]

## Vigilância

É recomendada a vigilância ativa após a ressecção cirúrgica do câncer de cólon e retal em estágio inicial, em virtude de o risco de recidiva da doença ser mais alto dentro dos primeiros 2 a 3 anos após a cirurgia e a quimioterapia adjuvante para os pacientes com câncer em estágio II ou III. A American Society of Clinical Oncology recomenda um histórico e exame físico a cada 3 a 6 meses por 5 anos, exames de TC torácica e abdominal anuais por 3 anos após a ressecção de tumores

primários de risco alto, e a adição de exame de TC pélvica para o câncer retal primário.[25] Entretanto, o rastreamento com TC mais CEA em 12 e 36 meses aparenta ser tão favorável quanto o rastreamento mais frequente para a doença em estágios II e III.[A16] A colonoscopia deve ser realizada 1 ano após a conclusão da quimioterapia adjuvante, e caso seja completamente negativa, a cada 5 anos posteriormente. Os níveis séricos de CEA devem ser medidos a cada 3 a 6 meses por 5 anos.

**FIGURA 184.7 Estágio da doença no momento da apresentação inicial.**

## PROGNÓSTICO

O prognóstico geral para os pacientes com câncer colorretal depende principalmente do estágio (Figura 184.8). A sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 90 a 95% para a doença em estágio I e diminui consideravelmente, para menos de 10%, para a doença metastática em estágio IV. O prognóstico para os pacientes em estágio III pode variar de 65 a 70% para os pacientes com apenas 1 ou 2 linfonodos e até menos de 25% para aqueles com doença de risco alto e mais de quatro linfonodos positivos. As taxas correspondentes para o câncer retal são discretamente inferiores àquelas para o câncer de cólon. Além do estágio, outros fatores que são prognósticos de desfechos mais desfavoráveis nos pacientes com câncer de cólon em estágio inicial submetidos à ressecção possivelmente curativa incluem histologia em anel de sinete, grau tumoral alto, invasão linfovascular e perineural, ausência de resposta linfoide do hospedeiro, evidências de obstrução ou perfuração no pré-operatório, níveis séricos de CEA pré-operatórios altos, margens cirúrgicas positivas e doença com microssatélites estáveis. É interessante observar que o prognóstico dos cânceres colorretais não depende do tamanho do tumor primário. Entretanto, a localização do tumor primário é um fator prognóstico importante, com os tumores primários do lado esquerdo associados a um prognóstico significativamente mais favorável, em comparação aos tumores do lado direito.[24] Além disso, o efeito da localização do tumor independe de outros fatores clínicos importantes, incluindo estágio, raça e uso de quimioterapia adjuvante.

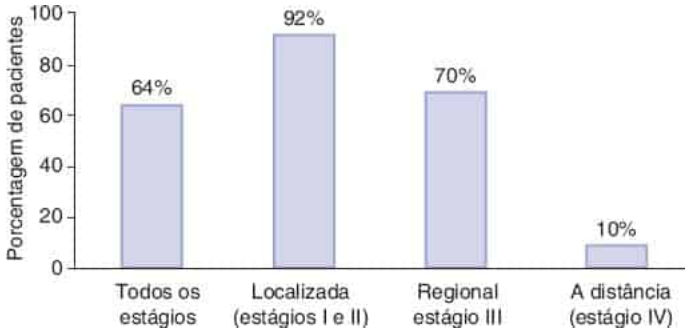


**FIGURA 184.8 Sobrevida do câncer de cólon em 5 anos, de acordo com o estágio da doença.**

Os biomarcadores moleculares também estão correlacionados ao prognóstico de todos os estágios do câncer colorretal. As mutações de *KRAS*, que estão presentes em 30 a 40% dos cânceres colorretais, estão associadas a um prognóstico mais desfavorável. Além disso, estas mutações levam à ativação constitutiva da via de sinalização de

RAS-RAF-MAPK *downstream* do EGFR, o que torna os tumores resistentes à terapia com anticorpos anti-EGFR com cetuximabe ou panitumumabe. Mutações de *NRAS* ocorrem somente em cerca de 5% dos pacientes com câncer colorretal, e estas mutações também conferem resistência à terapia anti-EGFR. As mutações de *BRAF*, que são observadas em 5 a 10% dos pacientes com câncer colorretal, também predizem a resistência à terapia anti-EGFR e estão associadas a um desfecho clínico mais desfavorável.

Uma subtipificação molecular mais detalhada pode ser até mais preditiva. Uma abordagem agrupa os cânceres colorretais em quatro tipos – imune com instabilidade de microssatélites, canônico, metabólico e mesenquimal – com base na referida caracterização. Espera-se que estas outras abordagens possam orientar com sucesso a seleção de terapias específicas e possibilitar que o tratamento do câncer colorretal progrida a partir de uma abordagem puramente empírica para a medicina de precisão mais personalizada.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol*. 2017;35:1713-1720.

A2. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295-302.

A3. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287-1297.

A4. Holme Ø, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606-615.

A5. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;356:1-8.

A6. Tomicε T, Dominguez-López S, Barrios-Rodríguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:52-62.

A7. Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:193-204.

A7b. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395: 1855-1863.

A8. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:261-268.

A8b. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29-42.

A9. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:1481-1492.

A10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1177-1188.

A11. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:1-8.

A12. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2392-2401.

A13. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:51-59.

A14. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1909-1919.

A14b. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2207-2218.

A14c. Aghayan DL, Kazaryan AM, Dagenborg VJ, et al. Long-Term oncologic outcomes after laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases : a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:175-182.

A15. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18:1159-1171.

A16. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:2095-2103.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
2. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2017;3:1546-1553.
3. Sinicrope FA. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2018;379: 764-773.
4. Kim JS, Park SH, Hansel S, et al. Imaging and screening of cancer of the small bowel. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1273-1291.
5. Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): when to consider, how to diagnose? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:393-410.
6. Locher C, Batumona B, Afchain P, et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2018;50:15-19.
7. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:1-6.

7b. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020;395:123-131.

8. Fan C, Younis A, Bookhout CE, et al. Management of serrated polyps of the colon. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:182-202.
9. Angarita FA, Feinberg AE, Feinberg SM, et al. Management of complex polyps of the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33:115-129.

9b. Rutter MD, East J, Rees CJ, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and postcolorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut.* 2020;69:201-223.

10. Geneve N, Kairys D, Bean B, et al. Colorectal cancer screening. *Prim Care*. 2019;46: 135-148.

11. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:2564-2575.

11b. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019;171:643-654.

12. Bronzwaer MES, Greuter MJE, Bleijenberg AGC, et al. Impact of differences in adenoma and proximal serrated polyp detection rate on the long-term effectiveness of FIT-based colorectal cancer screening. *BMC Cancer*. 2018;18:1-14.

12b. Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, et al. Colorectal cancer incidence and mortality after removal of adenomas during screening colonoscopies. *Gastroenterology.* 2020;158:875-883.

12c. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, et al. Long-term risk of colorectal cancer and related death after adenoma removal in a large, community-based population. *Gastroenterology.* 2020;158:884-894.

12d. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:1131-1153.

13. IJspeert JE, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, et al. CT-colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:516-522.

14. Zhang X, Keum N, Wu K, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: results from the nurses' health study and health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2016;139: 2232-2242.

15. Fuchs MA, Yuan C, Sato K, et al. Predicted vitamin D status and colon cancer recurrence and mortality in CALGB 89803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017;28:1359-1367.

16. Pan P, Yu J, Wang LS. Diet and colon: what matters? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35: 101-106.

17. Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9:551-564.

17b. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021;325:669-685.

18. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, et al. Promising new agents for colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:1-14.

19. Atreya CE, Yaeger R, Chu E. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: from current standards to future molecular targeted approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37: 246-256.

20. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017;3:194-201.

21. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28:1713-1729.

21b. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

22. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.

23. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:50-56.

24. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:1-6.
24b. Dueland S, Yaqub S, Syversveen T, et al. Survival outcomes after portal vein embolization and liver resection compared with liver transplant for patients with extensive colorectal cancer liver metastases. JAMA Surg. 2021. [Epub ahead of print.]
25. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:713-725.
26. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:211-219.

**Mulher de 40 anos comparece ao seu consultório com câncer de cólon metastático em estágio IV recentemente diagnosticado. A mãe dela teve câncer de cólon aos 42 anos, e uma das irmãs da mãe foi diagnosticada com câncer de cólon aos 38 anos. Ela não apresenta outras comorbidades e está assintomática. Quais das mutações genéticas a seguir é a causa mais provável do câncer de cólon desta mulher?**

- A. *MLH1*.
- B. *KRAS*.
- C. *BRAF*.
- D. *APC*.

Concluir questão

**Qual dos seguintes é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer colorretal esporádico?**

- A. Histórico familiar.
- B. Dieta.
- C. Idade.
- D. Sexo.

Concluir questão

**Um homem de 58 anos apresenta câncer retal localmente avançado (T3N1M0). O exame físico não revela qualquer anormalidade significativa. Ele não apresenta sintomas significativos secundários ao seu câncer, não existem evidências de sangramento retal ou de alteração em suas defecações, e ele continua a ser fisicamente ativo. Ele não apresenta**

**outros problemas clínicos. Qual dos seguintes é o tratamento imediato mais apropriado para este paciente?**

A. Ressecção cirúrgica, seguida por terapia com modalidades combinadas com infusão de 5-FU e radioterapia.

B. Terapia com modalidades combinadas neoadjuvantes com quimioterapia à base de oxaliplatina e radioterapia seguida por cirurgia.

C. Terapia com modalidades combinadas neoadjuvantes com quimioterapia com 5-FU, bevacizumabe e radioterapia seguida por cirurgia.

D. Terapia com modalidades combinadas neoadjuvantes com capecitabina oral e radioterapia seguida por cirurgia.

E. Quimioterapia com FOLFOX neoadjuvante seguida por cirurgia.

Concluir questão

**Qual dos cânceres a seguir não está associado à síndrome de câncer colorretal hereditário não poliposo?**

A. Câncer endometrial.

B. Câncer de intestino delgado.

C. Câncer de pulmão.

D. Câncer ureteral.

E. Câncer da pelve renal.

Concluir questão

**Qual das características a seguir não está associada a um câncer de cólon primário do lado direito?**

A. Sexo feminino.

B. Alta instabilidade de microssatélites.

C. Mutações de *BRAF.*

D. Aumento da infiltração por células imunes.

E. Redução do risco de morte por câncer, quando comparado ao câncer de cólon primário do lado esquerdo.

Concluir questão

185

# CÂNCER PANCREÁTICO

DANIEL LAHERU

## DEFINIÇÃO

O termo câncer pancreático se refere, habitualmente, aos adenocarcinomas ductais do pâncreas porque mais de 90% dos tumores pancreáticos têm origem no epitélio ductal. Outros tumores de pâncreas importantes são malignidades endócrinas (Capítulo 219), tumores carcinoides (Capítulo 219), linfomas (Capítulo 176) e diversos sarcomas raros.

## EPIDEMIOLOGIA

O adenocarcinoma ductal pancreático apresenta uma das razões incidência/mortalidade mais altas.[1] Ainda que represente a décima causa de câncer nos EUA, é a quarta causa de mortes relacionadas ao câncer, uma vez que a vasta maioria dos pacientes morrerá em virtude da sua doença. Anualmente, cerca de 40.000 indivíduos morrerão nos EUA em razão do adenocarcinoma pancreático ou de suas complicações. A incidência de câncer pancreático está aumentando lentamente, com base nas alterações dos dados demográficos da população norte-americana. O risco de desenvolvimento de um adenocarcinoma pancreático aumenta com a idade, com uma idade média ao início de 71 anos; o risco é equivalente nos homens e nas mulheres. O risco vitalício mínimo de desenvolvimento de um adenocarcinoma pancreático é de aproximadamente 1 em 78, tanto para os homens quanto para as mulheres. Globalmente, 70% de todos os casos de câncer pancreático ocorrem em pessoas que vivem em economias avançadas, com mais de 270.000 mortes por ano em todo o mundo.[1b] Alguns adenocarcinomas pancreáticos ocorrem em associação a outros cânceres ou doenças, mas a maioria não ocorre em associação a uma síndrome definida. A maioria dos casos de adenocarcinoma pancreático é esporádica – ou seja, ocorre sem história da doença nos parentes em primeiro grau. Entretanto, as mutações em linhagens germinativas nos genes de suscetibilidade ao câncer pancreático são comumente identificadas nos pacientes com câncer pancreático sem um histórico familiar de câncer significativo.[2] O tabagismo, bem como a exposição passiva à fumaça do tabaco no ambiente, contribui significativamente para o desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático, e também está associado à redução na sobrevida entre os pacientes com câncer pancreático.[3] Os riscos ocupacionais que têm sido associados a aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma

pancreático incluem a exposição a solventes de hidrocarboneto clorados e metais pesados.

Aproximadamente 10% dos adenocarcinomas pancreáticos ocorrem em pessoas com história familiar de adenocarcinoma pancreático; nestes pacientes, o risco de desenvolvimento de um adenocarcinoma pancreático aumenta sete vezes, em comparação à população em geral. As lesões císticas pré-malignas do pâncreas também ocorrem em pessoas com história familiar de câncer pancreático. Além da recente descoberta do gene *PALB2* em 3% destas famílias, mutações em *ATM* ou *BRCA2*, parceiros críticos na via do reparo do dano do DNA, bem como em *p16*, também foram descobertos.

A inflamação pancreática crônica em virtude do uso abusivo de álcool etílico ou de anomalias genéticas aumenta significativamente o risco de um diagnóstico de adenocarcinoma pancreático. Ainda que a associação entre a pancreatite crônica e o desenvolvimento de um adenocarcinoma pancreático seja reconhecida há décadas,[4] apenas recentemente estudos esclareceram como as citocinas pró-inflamatórias contribuem para a progressão de uma lesão pré-maligna até um tumor avançado. Além da pancreatite crônica, o papel do diabetes melito e da obesidade no desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático tem sido enfatizado. O diabetes melito do tipo 1 e do tipo 2 de longa duração pode representar o aumento do risco de um adenocarcinoma pancreático, mas a relação de causa e efeito entre o câncer pancreático e o diabetes é complexa. Recentemente, estudos epidemiológicos enfocaram no desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático em pacientes com diabetes melito do tipo 3c (diabetes relacionado à doença pancreática, ou diabetes pancreatogênico), um subconjunto importante do diabetes, caracterizado por deficiência significativa de todos os hormônios glicorreguladores (Capítulo 216). Os pacientes com diabetes melito do tipo 3 c parecem correr o mais alto risco associado de desenvolvimento de adenocarcinoma pancreático, especialmente na condição de pancreatite crônica coexistente. O diabetes melito do tipo 3c também é uma consequência do adenocarcinoma pancreático em aproximadamente 30% dos pacientes. O aumento da obesidade na população norte-americana e o aumento concomitante no diabetes melito associado estão fortemente associados ao aumento do risco vitalício de desenvolver um adenocarcinoma pancreático.

## BIOPATOLOGIA

A compreensão sobre as características moleculares dos cânceres do pâncreas exócrino é crítica para o desenvolvimento de terapias com alvos moleculares.[5] O câncer pancreático é causado por mutações hereditárias (linhagens germinativas) e adquiridas (somáticas) nos genes causadores do câncer.[6] Tem sido demonstrado que diversos oncogenes e genes supressores tumorais estão envolvidos no desenvolvimento do câncer pancreático, tanto ao contribuir para o crescimento do próprio tumor, quanto para o microambiente que o circunda. Os oncogenes, tipicamente inativos nas células normais, causam a proliferação

celular descontrolada ao inibir a apoptose e ativar o ciclo celular quando mutações os tornam constitutivamente ativos. O oncogene *KRAS*, localizado no cromossomo 12, é o oncogene mutado com mais frequência no câncer pancreático (em > 90% dos tumores). Ele codifica uma proteína ligada à membrana que apresenta atividade de GTP-ase e está envolvida na transdução de sinais. Quando ativado por mutação, tipicamente a mutação pontual no códon 12, as funções do *KRAS* são independentes do controle do fator de crescimento, levando à ativação crônica de seus parceiros de sinalização *downstream*, *PIK3*, *MAPK* e *RAF*, causando a inibição da apoptose e a ativação do ciclo celular, da migração, da angiogênese, do remodelamento do citoesqueleto e da proliferação não verificada. A variação da dose oncogênica de *KRAS* é importante na tumorigênese, na progressão e na metástase do câncer pancreático.[7] Os genes supressores tumorais, quando funcionam normalmente, atuam de maneira oposta, ao intensificar a apoptose e inibir a proliferação celular. O supressor tumoral *CDKN2A/TP12*, um gene de controle do ciclo celular, está comumente inativado no câncer pancreático, com 80 a 95% de perda a atividade, levando ao aumento da progressão do ciclo celular. O *TP53* é ativado pela lesão do DNA para interromper a progressão do ciclo celular e reparar o DNA danificado ou iniciar a apoptose. Mutações neste gene supressor tumoral são comumente observadas em 50 a 75% dos tumores pancreáticos. A inativação de *SMAD4* (DPC4), envolvido na regulação da progressão do ciclo celular por meio da via do fator transformador do crescimento (TGF)-b, é observada em mais de 50% dos cânceres pancreáticos e está associada a um prognóstico mais desfavorável e ao desenvolvimento de metástases. Também é observada inativação de *RB1* (em < 10% dos cânceres pancreáticos) e *STK11* (responsável pela síndrome de Peutz-Jeghers).

Existem diversas vias de sinalização importantes envolvidas na tumorigênese pancreática. A sinalização de *hedgehog* (Hh), crítica na embriogênese, regula o ciclo celular e a apoptose, auxilia na formação do estroma tumoral e, com frequência, sofre regulação ascendente e está anormal nos cânceres pancreáticos. A via de NOTCH, também importante na embriogênese normal para prevenir a diferenciação terminal das células até que seja apropriado, pode estar anormalmente ativada no câncer pancreático, possibilitando que as células permaneçam em um estado indiferenciado, que contribui para o crescimento tumoral. Quando a via Wnt está ativada, a betacatenina é estabilizada e migra para o núcleo, onde ativa os seus genes-alvo. Também foi observado que as vias do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), TGF-β e JAK/STAT são anormais nas células do câncer pancreático, levando à promoção do crescimento, da proliferação, da diferenciação celular e da sobrevida das células. A modificação epigenética, o processo por meio do qual a expressão genética é alterada por outros mecanismos além de alterações na sequência real do DNA, também desempenha um papel na tumorigênese do câncer pancreático.[8] O encurtamento dos telômeros e a expressão excessiva dos microRNAs levam à instabilidade cromossômica e à desregulação da expressão genética, respectivamente, e também são observados.

Além das próprias células cancerosas, o microambiente tumoral é composto por células estromais, células inflamatórias e células endoteliais, todas as quais desempenham um papel particularmente importante no crescimento do câncer pancreático. As células cancerosas secretam fatores de crescimento, incluindo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), TGF-β, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que estimulam as células estreladas pancreáticas (também denominadas miofibroblastos) a secretar quantidades excessivas de matriz extracelular. A matriz e as suas células estromais, por sua vez, secretam citocinas e fatores de crescimento que promovem o crescimento das células cancerosas, a invasão e a disseminação e protegem as células do câncer pancreático contra a apoptose, bem como geram uma reação desmoplásica que interfere na administração da quimioterapia no local do tumor.[9] A presença local de TGF-β também leva à diminuição da atividade dos linfócitos T *helper*, que suprime a reação imune do corpo contra as células do câncer pancreático.

### Lesões precursoras

Um avanço importante na compreensão do desenvolvimento do câncer pancreático foi a apreciação de que a maioria dos adenocarcinomas pancreáticos progride sequencialmente a partir do epitélio ductal histologicamente normal para a neoplasia intraepitelial pancreática de grau baixo, até a neoplasia intraepitelial pancreática de grau alto e até o carcinoma invasivo. Este processo está associado ao acúmulo de alterações genéticas específicas (Figura 185.1).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações do adenocarcinoma pancreático inicial com frequência são sutis e incluem queixas gastrintestinais inespecíficas (náuseas, dor abdominal vaga), fadiga e perda de peso de etiologia indeterminada. A dor epigástrica e a icterícia obstrutiva com frequência motivam o exame diagnóstico inicial da árvore biliar, mas com frequência são os sintomas tardios que estão associados à doença local avançada ou regionalmente disseminada. Tendo em vista que aproximadamente 75% dos carcinomas pancreáticos estão localizados na cabeça do pâncreas, as apresentações clínicas com frequência estão relacionadas à compressão ou à invasão da árvore biliar ou dos ductos pancreáticos. Não é infrequente haver trombose venosa profunda ou superficial (síndrome de Trousseau), seja inicial ou tardiamente na apresentação do adenocarcinoma pancreático (Capítulo 73). O achado de uma vesícula biliar distendida palpável (em virtude da obstrução do ducto biliar comum distal), ou sinal de Courvoisier, é incomum.

As anormalidades laboratoriais que acompanham o adenocarcinoma pancreático à apresentação incluem anemia e elevações de bilirrubina sérica, fosfatase alcalina e aminotransferases. A maioria dos pacientes acaba apresentando sinais de icterícia

obstrutiva, bem como hiperglicemia, que reflete o diabetes melito associado. As lesões da neoplasia intraepitelial pancreática precoce são assintomáticas.

As lesões císticas pré-neoplásicas do câncer com frequência permanecem assintomáticas. Algumas são descobertas em exames de imagem abdominais realizados por outros motivos, com algumas estimativas de que 2 a 15% dos pacientes submetidos a uma ressonância magnética (RM) abdominal podem apresentar cistos pancreáticos sem haver suspeitas. A maioria das lesões pequenas não provoca sinais/sintomas e permaneceria indetectável, exceto se posteriormente causassem sintomas agudos que precipitassem uma tomografia computadorizada (TC) abdominal. Os cistos grandes podem causar sintomas vagos, mas é incomum haver icterícia obstrutiva.

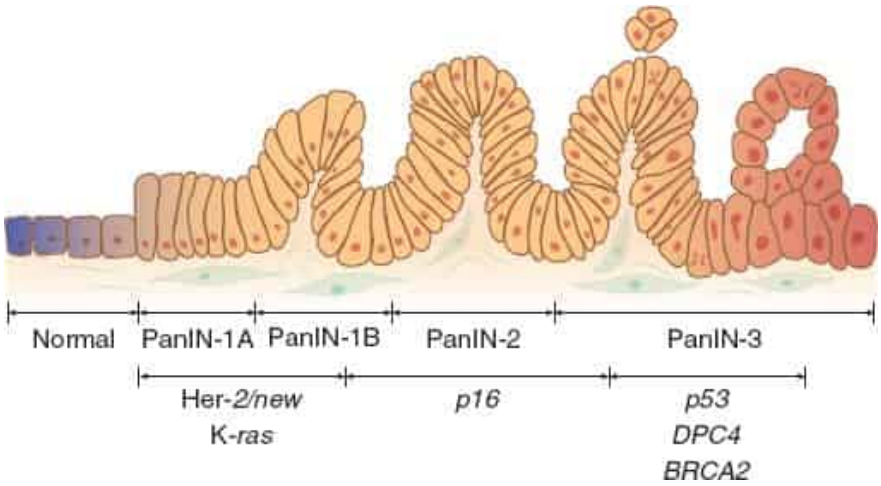


**FIGURA 185.1 Modelo da progressão genética do adenocarcinoma pancreático.** As alterações moleculares no desenvolvimento do adenocarcinoma ductal pancreático têm início com alterações precoces, que incluem o encurtamento do telômero e o desenvolvimento de mutações em *KRAS*; estes são seguidos pela perda da função de p16 e pela expressão da ciclina D1. As alterações tardias incluem a expressão de p53 e a perda de SMAD4/DPC4. PanIN = neoplasia intraepitelial pancreática.

# DIAGNÓSTICO

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do adenocarcinoma pancreático inclui condições que com frequência se apresentam como massa pancreática sólida, incluindo pancreatite aguda (ou uma exacerbação da pancreatite crônica) (Capítulo 135), colangiocarcinoma ampular ou distal com obstrução e icterícia associadas (Capítulo 186) e neoplasias pancreáticas císticas não adenocarcinomatosas (Capítulo 135).

Uma alta proporção de cistos incidentais entre os pacientes sem histórico de pancreatite é neoplásica. A TC de alta resolução pode proporcionar um diagnóstico presuntivo quando estão presentes elementos característicos. A RM consegue identificar qualquer comunicação entre o cisto e o ducto pancreático. A ultrassonografia endoscópica pode diferenciar as lesões benignas das malignas se for observada massa sólida ou tumor invasivo.

## Neoplasias císticas

As lesões císticas do pâncreas podem ser categorizadas em lesões císticas não neoplásicas (p. ex., pseudocistos [Capítulo 135]) e neoplásicas.[10,11]As neoplasias císticas podem ser subcategorizadas em neoplasias císticas produtoras de mucina e não produtoras de mucina.[12,12b] As neoplasias císticas que não produzem mucina incluem os cistadenomas serosos, que não apresentam aumento do risco de câncer, neoplasias císticas papilares e tumores neuroendócrinos pancreáticos císticos.

Os cistadenomas serosos ocorrem mais comumente nas mulheres e quase sempre são benignos. Embora costumem ser assintomáticos, podem ser sintomáticos quando seu volume aumenta. O exame anatomopatológico revela uma cápsula fibrosa bem circunscrita, que contém numerosos pequenos cistos preenchidos por líquido.

As neoplasias císticas mucinosas, que quase sempre ocorrem no corpo do pâncreas ou na cauda em mulheres, compreendem aproximadamente 50% dos tumores pancreáticos removidos em séries cirúrgicas contemporâneas. Aproximadamente um terço é descoberto incidentalmente em exames de imagem realizados por outros motivos, mas os pacientes também podem apresentar dor, massa abdominal ou perda de peso. Uma cápsula fibrosa espessa contém cistos revestidos por células semelhantes a ductos produtoras de mucina. Cerca de 30% das neoplasias císticas mucinosas apresentam evidências de adenocarcinoma invasivo com um prognóstico variável.

As neoplasias mucinosas papilares intraductais são lesões produtoras de mucina que, ao contrário das neoplasias císticas mucinosas, se comunicam com o ducto pancreático principal. O seu epitélio displásico intraductal se assemelha aos adenomas vilosos colorretais, com as papilas recobertas por epitélio colunar e as ocasionais células caliciformes com extensiva produção de mucina. As lesões, que com frequência são confinadas à cabeça do pâncreas, ocorrem tipicamente em homens de meia-idade. Os sinais/sintomas podem incluir pancreatite inexplicada recidivante. Estas neoplasias sempre contêm no mínimo displasia de grau baixo e são sempre pré-malignas.

## Exames de imagem

A TC contrastada dinâmica com cortes finos de todo o pâncreas é o procedimento de imagem de escolha quando há suspeita de adenocarcinoma pancreático. A TC pode proporcionar informações a respeito de doença metastática, invasão vascular e potencial de ressecção. A malignidade é mais comum quando o cisto tem mais de 3 cm, apresenta

um componente sólido ou está associado a um ducto pancreático dilatado, mas está menos claramente associada à sua taxa de crescimento em diversos exames de imagem. As recomendações de consenso[13] incluem RM de cistos pancreáticos identificados na TC; ultrassonografia endoscópica e aspiração com agulha fina para os cistos pancreáticos com características preocupantes à RM; e avaliação citológica e de biomarcador do líquido aspirado.[14]

A ultrassonografia endoscópica (USE) pode proporcionar informações adicionais úteis para a avaliação pré-operatória, incluindo a biopsia aspirativa com agulha fina guiada por endoscopia. É importante ressaltar que a reação desmoplásica típica que pode encapsular os adenocarcinomas pancreáticos aumenta a possibilidade de achados de biopsia falso-negativos. Os pacientes com doença localmente avançada ou metastática devem ter o seu diagnóstico confirmado por patologia por meio da biopsia com agulha fina do local primário ou de uma metástase.

## Biomarcadores e rastreamento

A análise do líquido dos cistos consegue identificar corretamente até 90% dos cistos pancreáticos que não necessitam de cirurgia.[15] Entretanto, até o momento, não foram estabelecidos biomarcadores com base no soro ou no tumor ou perfis de biomarcadores que sejam tanto sensíveis quanto específicos o suficiente para a detecção precoce acurada na prática clínica, muito embora existam relatos promissores de exames de sangue (múltiplos analitos) que conseguem detectar e localizar os cânceres cirurgicamente ressecáveis, incluindo os cânceres pancreáticos.[16] O CA19.9 é o biomarcador tumoral mais comumente utilizado para o monitoramento do progresso terapêutico no adenocarcinoma pancreático, mas ausência de especificidade do ensaio é uma preocupação e, portanto, o CA19.9 não pode ser utilizado para a detecção precoce. A USE é útil para a avaliação das lesões císticas e possibilita a amostragem do líquido cístico em relação a marcadores genéticos associados ao desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático em famílias propensas ao câncer, bem como para estudos citológicos. Alguns dados sugerem um possível benefício do rastreamento anual com o uso de RM, colangiopancreatografia por ressonância magnética ou USE em adultos assintomáticos que são portadores da mutação *CDNK2A* de risco alto.[17]

# TRATAMENTO

## Neoplasias císticas

Comumente a ressecção cirúrgica é oferecida aos pacientes com cistos pancreáticos que apresentam características preocupantes (Tabela 185.1),[18,19] enquanto os pacientes sem características que recomendam a ressecção devem ser submetidos à vigilância com RM, provavelmente a cada 2 anos, por até 5 anos.[19b,19c] Apesar dos cistadenomas serosos sejam anormalidades

benignas que não se conectam aos ductos pancreáticos e a cirurgia seja recomendada somente se eles forem sintomáticos, os cistadenomas mucinosos são precursores do adenocarcinoma pancreático e com frequência ocorrem na cauda do pâncreas, com mais frequência em mulheres ao redor dos 40 anos; eles são manifestamente malignos em 15% dos pacientes e necessitam de ressecção cirúrgica. As neoplasias mucinosas papilares intraductais do pâncreas ocorrem na cabeça do órgão, com frequência são policísticos e contêm elementos malignos em aproximadamente 40% dos pacientes; todos os pacientes com esta lesão necessitam de cirurgia.

## Câncer pancreático ressecável

A cirurgia oferece a única chance para a cura do câncer pancreático.[20,20b] Os tumores são considerados ressecáveis se houver um plano adiposo bem-definido ao redor das artérias celíaca e mesentérica superior, e se as veias mesentérica e porta estiverem pérvias. Infelizmente, o tumor recidivará na maioria dos pacientes que são submetidos à ressecção. A terapia adjuvante é indicada para diminuir o risco e adiar o momento da recidiva locorregional e metastática. Ela é tipicamente iniciada 1 a 2 meses após a cirurgia para possibilitar que o paciente se recupere das complicações associadas ao câncer de base, bem como da própria cirurgia. Nos pacientes que foram submetidos à remoção completa macroscópica do câncer pancreático, a gencitabina adjuvante por 6 meses aumenta a sobrevida livre de doença (de 6,7 meses para 13,4 meses) e a sobrevida em geral (para 21% em 5 anos e 12% em 10 anos), em comparação à ausência de quimioterapia.[A1] Dados do Japão sugerem que uma combinação de tegafur (um profármaco do fluoruracila), gimeracila e oteracila pode até mesmo ser melhor.[A2] Mais recentemente, o estudo clínico ESPAC-4 demonstrou que gencitabina mais capecitabina adjuvantes melhoram a sobrevida geral mediana (de 25,5 meses para 28,0 meses), em comparação à monoterapia com gencitabina.[A3] O esquema FOLFIRINOX (oxaliplatina, irinotecano, fluoruracila e leucovorina) pode proporcionar sobrevida significativamente mais longa (livre da doença em 63% *versus* 49% em 3 anos) do que a gencitabina entre os pacientes com câncer pancreático ressecado, mas a taxa de efeitos colaterais sérios também é significativamente mais alta.[A4] Quimiorradiação mais quimioterapia é menos efetiva no prolongamento da sobrevida e é mais tóxica do que a quimioterapia.[A5,A6]

A terapia (pré-cirúrgica) neoadjuvante ainda é uma opção para o câncer pancreático.[21] Ela apresenta o potencial de reduzir o estágio dos pacientes de ressecabilidade limítrofe que alcançam uma resposta parcial com a terapia, possibilitando a realização de cirurgia com probabilidade mais alta de ressecção completa.[A7] De fato, 15 a 40% dos pacientes que inicialmente

apresentam tumores limítrofes ou não ressecáveis podem ao fim ser considerados apropriados para a cirurgia. Além disso, a terapia neoadjuvante poupa alguns pacientes dos riscos e do estresse de um procedimento cirúrgico complexo, tendo em vista que a doença metastática em rápido desenvolvimento pode ser detectada pelo reestadiamento de rotina após a conclusão do tratamento neoadjuvante. Infelizmente, câncer resistente à quimioterapia pode ser demonstrado em 15 a 35% dos pacientes inicialmente considerados para a cirurgia nesta condição. O uso do tratamento neoadjuvante também garante que quase todos os pacientes receberão alguma forma de quimioterapia ou quimiorradiação, tendo em vista que eles não apresentam quaisquer complicações pós-operatórias das quais tenham que se recuperar. Estudos demonstram que 73 a 100% dos pacientes têm capacidade para concluir a maioria dos seus regimes neoadjuvantes. O componente da quimiorradiação da terapia neoadjuvante também diminui as taxas de recidiva local em pacientes que são submetidos à cirurgia.

Entretanto, a cirurgia é necessária para a cura, e a terapia neoadjuvante adia a cirurgia possivelmente curativa. Ainda que a mesma porcentagem de pacientes ao fim seja submetida à cirurgia, não existem estudos clínicos randomizados que favoreçam o tratamento neoadjuvante em relação ao tratamento adjuvante. Portanto, neste momento a terapia neoadjuvante é geralmente reservada para os pacientes com tumores ressecáveis limítrofes, enquanto os pacientes com tumores ressecáveis são encaminhados imediatamente para a cirurgia, com a terapia adjuvante administrada após a recuperação. Os pacientes que recebem terapia adjuvante ou neoadjuvante apresentam taxas de sobrevida semelhantes quando a ressecção pode ser concluída com sucesso. As decisões a respeito do tratamento devem, se possível, ser tomadas de maneira multidisciplinar, para alcançar a terapia mais oportuna e coordenada.

## Doença metastática

A terapia de primeira linha para o câncer pancreático metastático[22,22b] é o esquema FOLFIRINOX[A8] ou gencitabina mais NAB-paclitaxel[A9] (Tabela 185.2). O irinotecano nanopolissômico em combinação com fluoruracila e ácido folínico prolonga a sobrevida com um perfil de segurança tratável nos pacientes com adenocarcinoma pancreático metastático que receberam terapia à base de gencitabina anteriormente.[A10] A gencitabina também tem sido combinada com terapias com alvos moleculares, como o inibidor de EGFR erlotinibe, mas com efeitos inconsistentes[A11] sobre a sobrevida em geral. Na pequena porcentagem de pacientes com mutações na linhagem germinativa em *BRCA1* ou *BRCA2*, olaparibe (300 mg 2 vezes/dia) pode prolongar a sobrevida livre de progressão em aproximadamente 3,5

meses.[A11b] Para pacientes com mutações do gene KRAS, sotorasibe é uma terapia experimental promissora.[22c]

| Tabela 185.1 | Diretrizes para os cistos pancreáticos incidentais assintomáticos. |
|---|---|
| **CISTO** | **ESTRATÉGIA DE MANEJO** |
| (a) Um componente sólido e dilatação do ducto pancreático principal ou (b) achados suspeitos na PAAF guiada por USE | Cirurgia: se displasia de grau alto ou câncer, acompanhamento com RM a cada 2 anos pós-cirurgia; se benigno, não é necessário o acompanhamento |
| ≥ 2 de (a) tamanho ≥ 3 cm, (b) componente sólido, (c) dilatação do ducto pancreático principal | PAAF guiada por USE; se positiva, cirurgia; se negativa, RM a cada 2 anos |
| Tamanho < 3 cm, nenhum componente sólido, sem dilatação do ducto pancreático principal | RM em 1, 3 e 5 anos; se houver alterações, PAAF guiada por USE; se estável em 5 anos, descontinuar o rastreamento |

USE = ultrassonografia endoscópica; PAAF = punção aspirativa com agulha fina; RM = ressonância magnética. (De Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology.* 2015;148:819-822.)

## PREVENÇÃO

Muito embora os adenomas císticos pré-malignos possam ser detectados por meio de exames de imagem, o rastreamento não é recomendado para adultos assintomáticos.[22d,22e] Rastreamento é recomendado para pacientes com história familiar forte ou com uma síndrome genética associada a risco elevado (p. ex., síndrome de Peutz-Jeghers ou síndrome de Lynch; mutações de BRCA) geralmente com ressonância magnética e ultrassonografia endoscópica a partir dos 50 anos de idade.[22f]

## PROGNÓSTICO

Nos pacientes com uma neoplasia cística serosa acompanhados por mais de 1 ano em um grande estudo, o tamanho aumentou em aproximadamente 40%, esteve estável em aproximadamente 55% e diminuiu em aproximadamente 5%. Cistadenocarcinomas serosos se desenvolveram em somente 0,1% dos pacientes em um acompanhamento médio de 3 anos.[23]

A sobrevida em geral em 5 anos para todos os pacientes com câncer pancreático é inferior a 5%. Isto ocorre, em parte, porque não existe um exame de rastreamento apropriado para a população em geral, e as manifestações iniciais são vagas. A imunidade mediada por linfócitos T foi ligada ao desfecho excepcional dos poucos sobreviventes a longo prazo, e recentemente a qualidade de neoantígenos foi identificada como um biomarcador para os tumores imunogênicos, que pode orientar as imunoterapias futuras.[24] Após o diagnóstico dos pacientes, somente 15 a 20% apresentam doença ressecável e, portanto, potencialmente curável. Nesses pacientes, o análogo à somatostatina pasireotida (900 mg por via subcutânea 2 vezes/dia durante 7 dias, com início na manhã da cirurgia) consegue reduzir o risco de extravasamento em fístulas com abscesso em 50%.[A12] Entretanto, até mesmo nos pacientes com doença em estágio inicial, a sobrevida mediana é de 20 a 24 meses, com sobrevida em 5 anos de apenas 15 a 20%, tendo em vista que a maioria inevitavelmente recidivará, apesar da cirurgia e da terapia adjuvante ou neoadjuvante. Os pacientes com doença localmente avançada (≈ 25 a 30% à apresentação) e metastática (≈ 50 a 60% à apresentação) apresentam sobrevidas medianas de 8 a 14 meses e de 4 a 6 meses, respectivamente. O câncer pancreático avançado está associado a risco alto de complicações tromboembólicas venosas, e a tromboprofilaxia com enoxaparina é comprovadamente muito efetiva e viável nesses pacientes.[A13] Tendo em vista que muitos pacientes sofrem de obstrução biliar, diarreia, dor e desnutrição, os cuidados paliativos proporcionam um grande benefício. A cirurgia também tem papel paliativo importante; os pacientes com tumores irressecáveis podem apresentar melhora sintomática com um procedimento de *bypass* biliar ou gástrico, dependendo do local da obstrução. A inserção de *stents* biliares e duodenais sem abordagem cirúrgica também melhora o prurido, a dor ou outras complicações da obstrução das vias biliares. Os cuidados paliativos para os pacientes com adenocarcinoma pancreático exigem atenção escrupulosa ao manejo da dor que, com frequência, demanda abordagem multidisciplinar, bem como a manutenção da hidratação e do estado nutricional adequado.

**Tabela 185.2** **Estudos sobre o câncer pancreático metastático selecionados.**

| ESTUDO | QUIMIOTERAPIA | TAXA DE RESPOSTA (% DE RESPOSTA PARCIAL) | SOBREVIDA MEDIANA (ME) | SOBREVIDA EM 1 ANO (%) |
|---|---|---|---|---|
| Burris (1997)*<br>N = 126 | 5-FU *versus* gen | NR | 4,4 *versus* 5,6 (*P* = 0,0025) | 2 *versus* 18 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cunningham (2009)† N = 533 | Gen ± capecitabina | 14 *versus* 7 (*P* = 0,008) | 7,4 *versus* 6 (*P* < 0,05) | 26 *versus* 19 |
| Conroy (2011)‡ N = 344 | Gen *versus* FOLFIRINOX | 9 *versus* 32 | 6,8 *versus* 11,1 (*P* < 0,0001) | 17 *versus* 36 |
| Van Hoff (2013)§ N = 861 | Gen ± nab-paclitaxel | 23 *versus* 7 | 8,5 *versus* 6,7 (*P* < 0,001) | 35 *versus* 22 (*P* < 0,001) |

5-FU = 5-fluoruracila; FOLFIRINOX = quimioterapia de combinação com oxaliplatina, irinotecano, fluoruracila e leucovorina; gen = gencitabina; NR = não relatada. *Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 1997;33 Suppl 1:S18-S22. †Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5513-5518. ‡Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Eng J Med.* 2011;364:1817-1825. §Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med.* 2013;369:1691-1703.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus JT, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473-1481.

A2. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388:248-257.

A3. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011-1024.

A4. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2395-2406.

A5. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1095-1103.

A6. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer

controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1844-1853.

A7. Xu X, Wu Q, Wang Z, et al. Meta-analysis of FOLFIRINOX regimen as the first-line chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer and borderline resectable pancreatic cancer. *Clin Exp Med*. 2019;19:149-157.

A8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-1825.

A9. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med*. 2013;369:1691-1703.

A10. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:545-557.

A11. Halfdanarson TR, Foster NR, Kim GP, et al. A phase II randomized trial of panitumumab, erlotinib, and gemcitabine versus erlotinib and gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma: North Central Cancer Treatment Group Trial N064B (Alliance). *Oncologist*. 2019;24:589-e160.

A11b. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317-327.

A12. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014;370:2014-2022.

A13. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:2028-2034.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Munoz AR, Chakravarthy D, Gong J, et al. Pancreatic cancer: current status and challenges. *Curr Pharmacol Rep*. 2017;3:396-408.

1b. Huang J, Lok V, Ngai CH, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2021;160:744-754.

2. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3382-3390.

3. Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol*. 2017;35:1822-1828.

4. Kirkegard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1366-1372.

5. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388:73-85.
6. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3382-3390.
7. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature*. 2018;554:62-68.
8. Syren P, Andersson R, Bauden M, Ansari D. Epigenetic alterations as biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:668-673.
9. Dougan SK. The pancreatic cancer microenvironment. *Cancer J*. 2017;23:321-325.
10. Brewer Gutierrez OI, Lennon AM. Pancreatic cysts: sinister findings or incidentalomas? *Med Clin North Am*. 2019;103:163-172.
11. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:824-848.
12. Kearns M, Ahmad NA. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15:587-602.

12b. Keegan MJ, Paranandi B. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:300-308.

13. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819-822.
14. Kamata K, Kitano M. Endoscopic diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Dig Endosc*. 2019;31:5-15.
15. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018;67:2131-2141.
16. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359:926-930.
17. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-

up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol*. 2016;34:2010-2019.

18. Stark A, Donahue TR, Reber HA, et al. Pancreatic cyst disease: a review. *JAMA*. 2016;315:1882-1893.
19. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, et al. Management of pancreatic cystic lesions. *Dig Surg*. 2020;37:1-9.

19b. Stutchfield BM, Nayar M, Penman ID. Pancreatic cystic lesions: risk stratification and management based on recent guidelines. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:182-187.

19c. Ayoub F, Davis AM, Chapman CG. Pancreatic cysts-an overview and summary of society guidelines, 2021. *JAMA.* 2021;325:391-392.

20. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2324-2328.

20b. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2020;395:2008-2020.

21. Russo S, Ammori J, Eads J, et al. The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a review. *Future Oncol*. 2016;12:669-685.
22. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:2545-2556.

22b. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38:3217-3230.

22c. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

22d. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, et al. Screening for pancreatic cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2019;322:445-454.

22e. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA.* 2019;322:438-444.

22f. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. *Gastroenterology.* 2020;159:358-362.

23. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the

International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65:305-312.
24. Balachandran VP, Luksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*. 2017;551:512-516.

**Qual das seguintes opções *não* é um fator de risco conhecido de câncer pancreático?**

- A. Terapia crônica com inibidor de bomba de prótons.
- B. História familiar positiva.
- C. Tabagismo.
- D. Obesidade.
- E. Pancreatite crônica.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções *não* é reconhecida como manifestação clínica do câncer pancreático?**

- A. Diabetes melito.
- B. Sinal de Courvoisier.
- C. Tromboflebite superficial.
- D. Infarto esplênico.
- E. Icterícia obstrutiva.

Concluir questão

**Qual das abordagens a seguir proporciona os melhores resultados para o aumento da sobrevida após a cirurgia para o câncer pancreático?**

- A. Radioterapia.
- B. Combinação de quimiorradioterapia e quimioterapia.
- C. Gencitabina ou 5-fluoruracila.
- D. Agentes biológicos.
- E. Infelizmente, nenhuma terapia atual aumenta a sobrevida após a cirurgia.

Concluir questão

# 186

# CÂNCERES DE FÍGADO E DAS VIAS BILIARES

ROBIN K. KELLEY E ALAN P. VENOOK

Os processos malignos com origem no parênquima hepático e no epitélio ductal biliar são um grupo de cânceres heterogêneos, com um prognóstico em geral desfavorável, cujo tratamento é complicado pela lesão hepática de base, pela cirrose ou pela obstrução biliar na maioria dos casos. Estes cânceres representam, coletivamente, a segunda causa líder de morte por câncer em todo o mundo e estão aumentando em incidência, o que requer a conscientização dos clínicos a respeito da sua apresentação, avaliação e do tratamento.

## DEFINIÇÃO

Os cânceres com origem no fígado e nas vias biliares incluem carcinoma hepatocelular (CHC), colangiocarcinoma e adenocarcinoma da vesícula biliar, bem como outras histologias malignas menos comuns (e-Tabela 186.1, Figura 186.1). Os colangiocarcinomas são subclassificados de acordo com a sua localização anatômica ao longo das vias biliares: intra-hepáticos (também conhecidos como periféricos) ou extra-hepáticos, o que inclui as localizações hilar (também conhecidos como tumores de Klatskin) e distais. O fígado é um local frequente de metástases de outros cânceres primários, o que requer a consideração da doença metastática no diagnóstico diferencial dos tumores hepáticos. Este capítulo enfoca nos tumores malignos primários do fígado e das vias biliares; a doença metastática do fígado é apresentada em outros capítulos, de acordo com o local de origem primário.

| e-Tabela 186.1 | Tumores malignos primários de fígado e das vias biliares. |
|---|---|
| **TIPO DE TUMOR** | **INCIDÊNCIA ANUAL APROXIMADA** |
| Carcinoma hepatocelular | 782.000 casos/ano mundialmente* |
| Carcinoma de vesícula biliar | 145.000 casos/ano mundialmente |
| Colangiocarcinoma | 9.810 casos/ano nos EUA† |
| Hepatocelular-colangiocarcinoma misto | Raro |
| Carcinoma hepatocelular fibrolamelar | Raro |
| Cistadenocarcinoma | Raro |
| Hemangioendotelioma endotelioide hepático | Raro |
| Angiossarcoma e outros sarcomas | Raro |

*Inclui casos de colangiocarcinoma intra-hepático. †Inclui casos de câncer de vesícula biliar e exclui casos de colangiocarcinoma intra-hepático.

## EPIDEMIOLOGIA

### Carcinoma hepatocelular

O CHC[1] é o tumor primário mais comum do fígado e a segunda causa de morte por câncer mundialmente,[2,3] representando aproximadamente 728.000 novos casos e 746.000 mortes a cada ano, com base nas estimativas de

2012. Mais de 80% dos casos de CHC ocorrem nos países em desenvolvimento (Figura 186.2), em virtude de aumento da prevalência dos fatores de risco de CHC, em particular do vírus da hepatite B (HBV) e do vírus da hepatite C (HCV), ainda que as taxas também estejam aumentando nas nações desenvolvidas (Capítulos 139 e 140, e-Tabela 186.2).[3b] Historicamente, o HBV e o HCV eram responsáveis por mais de 80% de todos os casos de CHC mundialmente, embora fatores de risco de esteatose hepática não alcóolica (EHNA), incluindo diabetes melito e obesidade, sejam atualmente responsáveis pela maior proporção de CHCs nos EUA,[4] à frente dos distúrbios relacionados ao álcool etílico[5] e ao HCV.

**e-Tabela 186.2** Fatores de risco para carcinoma hepatocelular.

| FATOR DE RISCO | INCIDÊNCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR* |
|---|---|
| Homens asiáticos com mais de 40 anos portadores de HBV | 0,4 a 0,6%/ano |
| Mulheres asiáticas com mais de 50 anos portadoras de HBV | 0,3 a 0,6%/ano |
| Portador de HBV com história familiar de CHC | Incidência mais alta do que nas pessoas sem história familiar |
| Negros africanos/norte-americanos com HBV | O CHC ocorre em pessoas mais jovens |
| Portadores de HBV com cirrose hepática | 3 a 8%/ano |
| Cirrose hepática por HCV | 3 a 5%/ano |
| Cirrose biliar primária em estágio 4 | 3 a 5%/ano |

| | |
|---|---|
| Hemocromatose hereditária com cirrose | Desconhecida |
| Deficiência de $\alpha_1$-antitripsina com cirrose | Desconhecida |
| Cirrose por outras causas | Desconhecida |

*Dados de Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digest Liver Dis.* 2010;42(Suppl 3):S206-S214. HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; CHC = carcinoma hepatocelular. (Adaptada de Bruix J, Sherman M. Management of carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-1022.)

A obesidade, o diabetes melito e a síndrome metabólica são fatores de risco de EHNA, uma condição com incidência crescente, sobretudo nas populações ocidentais, que pode levar à esteato-hepatite, à cirrose e ao CHC.[6] Os CHCs associados à EHNA e à doença hepática alcóolica apresentam evolução clínica semelhante, embora os elementos subjacentes característicos destas duas doenças sejam diferentes. O CHC nos pacientes com doença hepática não alcóolica antes do desenvolvimento da cirrose mais provavelmente se manifesta mais tardiamente, com carga tumoral maior e taxas mais altas de recidiva do tumor do que nos pacientes que já têm cirrose.[7]

O HBV é endêmico em regiões que incluem a Ásia e a África Subsaariana e pode ser transmitido verticalmente da mãe para o feto *in utero*. O HCV, que pode ser adquirido por meio do abuso de substâncias psicoativas intravenosas ou de transfusão de sangue, é outro fator de risco importante para o CHC, resultando em uma incidência estimada de CHC de 2 a 8% ao ano entre os pacientes com cirrose causada pelo HCV. Outros fatores de risco para o CHC incluem o vírus da hepatite D (que exige coinfecção pelo HBV para a patogenicidade), hemocromatose hereditária, deficiência de $\alpha_1$-antitripsina, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, sexo masculino e exposição alimentar às aflatoxinas fúngicas.

## Cânceres das vias biliares

Embora seja classificado como um câncer raro, o colangiocarcinoma é a malignidade das vias biliares primária mais comum e o segundo câncer de fígado primário mais comum, após o CHC. A incidência do colangiocarcinoma intra-hepático parece estar aumentando. Embora a maioria dos casos seja esporádica, o risco de colangiocarcinoma aumenta com as condições ou exposições a seguir: colangite esclerosante primária, doença intestinal inflamatória, hepatite viral, cistos do colédoco congênitos ou outras anormalidades estruturais das vias biliares, pancreatite crônica, obesidade, infecções por *Fasciola* e outras causas de colangite crônica, adenomas do ducto biliar, doença de Caroli e diabetes melito.

Os adenocarcinomas de vesícula biliar são raros nos EUA,[8] mas são responsáveis por 178.100 casos ao ano em todo o mundo, com base em estimativas de 2012. Existe uma variação regional significativa na incidência, com a incidência mais alta relatada na Índia e em áreas da América do Sul e da Ásia. Os fatores de risco para um adenocarcinoma de vesícula biliar incluem sexo feminino, colelitíase crônica, colecistite crônica, história pregressa de pólipos na vesícula biliar e anormalidades do ducto biliar comum. A calcificação da vesícula biliar ("vesícula biliar de porcelana") com frequência é considerada um fator de risco, mas está apenas fracamente associada ao desenvolvimento de câncer.[9]

## Outros cânceres de fígado primários

Outros tumores primários de fígado são muito menos comuns, com fatores de risco mal compreendidos. Condições inflamatórias crônicas, inclusive hepatite viral, podem estar associadas ao desenvolvimento de tumores de fígado de histologia combinada. A exposição ao cloreto de polivinil tem sido implicada no desenvolvimento de angiossarcomas hepáticos. A variante fibrolamelar do CHC pode ocorrer mais comumente nas mulheres. Os hepatoblastomas ocorrem em lactentes e crianças, mas quase nunca em adultos.

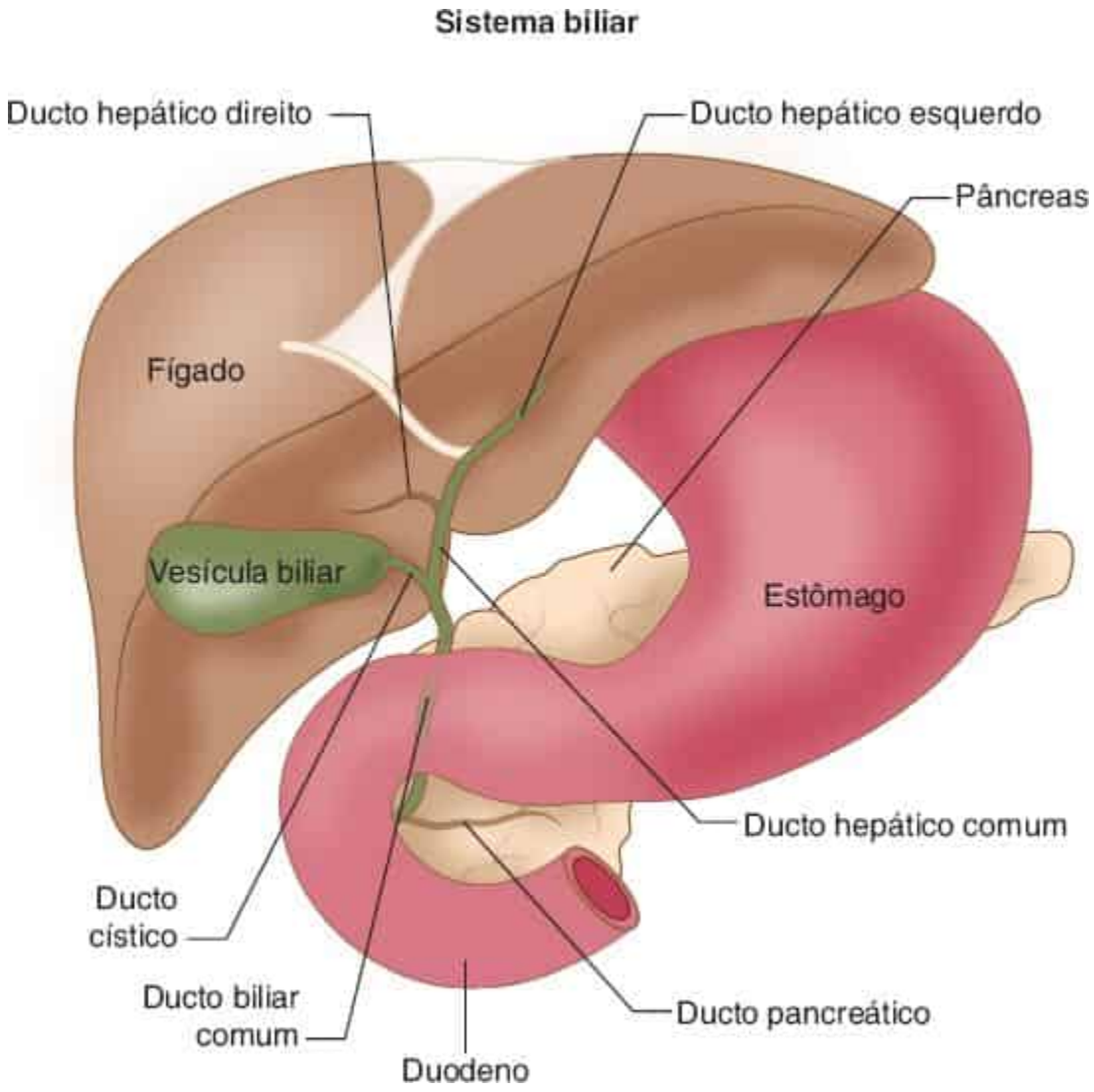


**FIGURA 186.1 Anatomia do fígado e das vias biliares.** O carcinoma hepatocelular tem origem no parênquima hepático e os colangiocarcinomas têm origem no epitélio ductal biliar intra-hepático (ou periférico) ou extra-hepático. Os tumores com origem na confluência do ducto biliar direito e esquerdo no hilo hepático são denominados colangiocarcinomas ou tumores de Klatskin.

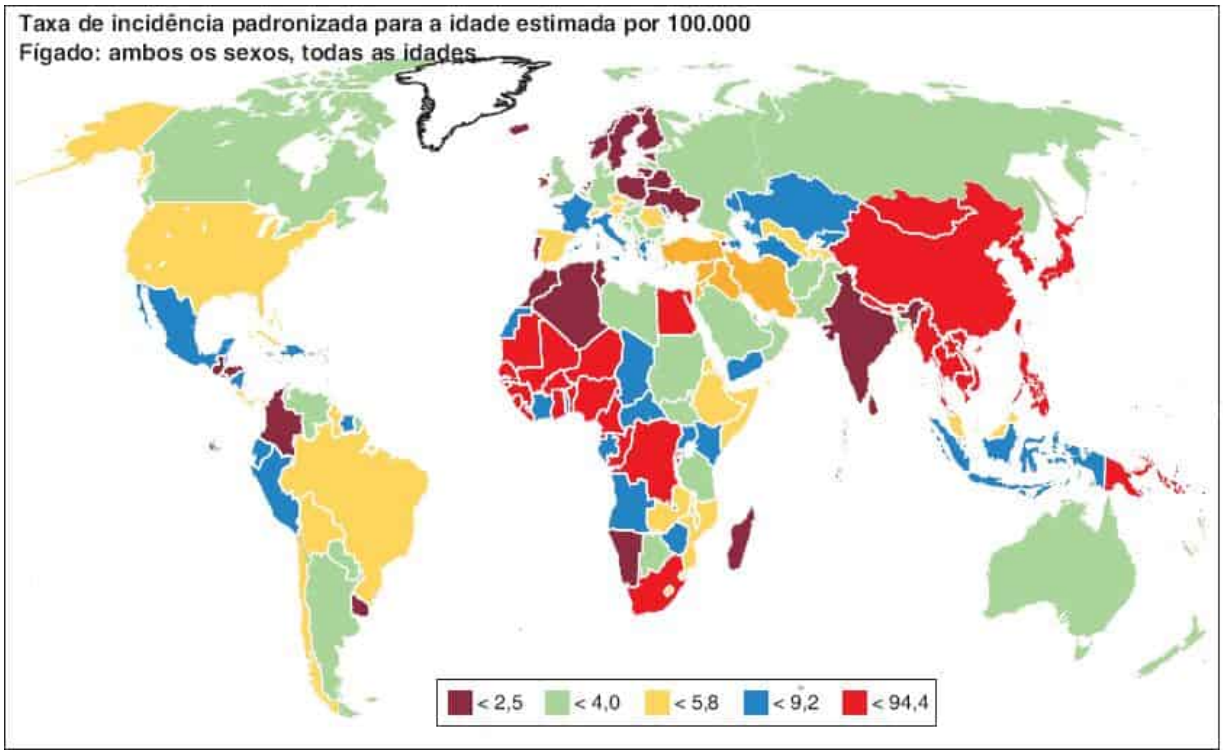


**FIGURA 186.2 Incidência global do câncer de fígado.** A incidência do câncer de fígado é mais alta nas regiões menos desenvolvidas, sobretudo no leste da Ásia, no Sudeste Asiático, na África Central e na África Ocidental.

## BIOPATOLOGIA

### Carcinoma hepatocelular

O CHC é uma neoplasia epitelial com origem na transformação maligna dos hepatócitos hepáticos (Figura 186.3A e B). Acredita-se que a patogênese do CHC seja um processo com múltiplas etapas acionado por lesão hepática subjacente (p. ex., hepatite viral, esteato-hepatite, etilismo, sobrecarga de ferro ou exposição à aflatoxina) na maioria dos casos. As subsequentes inflamação, necrose, regeneração, renovação celular e proliferação[10] resultam no acúmulo progressivo de danos genéticos e mutações somáticas (adquiridas). Pode ocorrer a ativação de oncogenes ou a inativação de genes supressores tumorais, displasia e, subsequentemente, carcinoma. A análise de uma coorte de 363 casos de CHC como parte do *Cancer Genome Atlas* identificou mutações promotoras que resultam na ativação do gene *TERT*,

que codifica a transcriptase reversa da telomerase em aproximadamente 44% dos casos; a inativação do supressor tumoral *TP53* em 31% dos casos; ou a ativação do oncogene betacatenina (*CTNNB1*) em 27% dos casos. Já foram descritas aberrações em *Wnt*, no ciclo celular e nas vias de remodelação da cromatina.

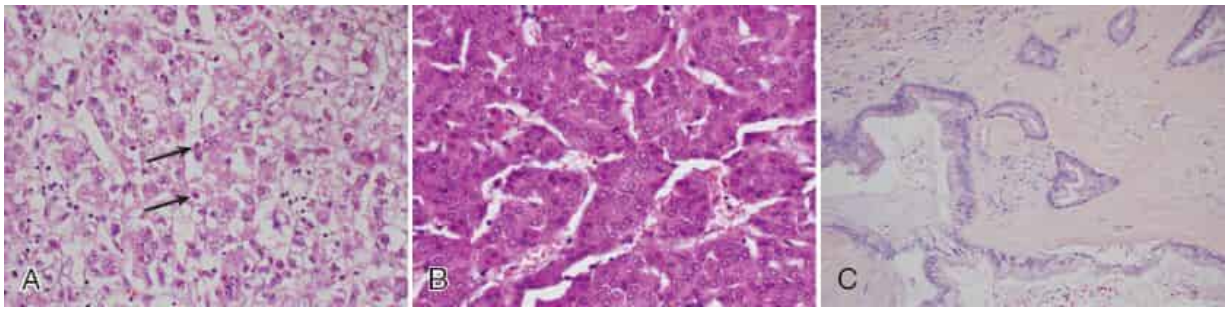


**FIGURA 186.3 Histologia do carcinoma hepatocelular e do colangiocarcinoma. A.** Carcinoma hepatocelular (40×) com claras características celulares e inclusões hialinas de Mallory (*setas*). **B.** Carcinoma hepatocelular (40×) com padrão trabecular e pequena alteração celular. **C.** Colangiocarcinoma hilar (20×) com reação estromal fibrosa densa. (Cortesia da Dra. Linda Ferrell, Departamento de Patologia, University of California, São Francisco.)

No CHC associado ao HBV, um mecanismo único de transformação maligna é a integração direta do DNA viral ao genoma do hospedeiro, que parece favorecer *loci* específicos, incluindo o promotor do gene *TERT*, resultando em ativação do *TERT* de modo semelhante a eventos de mutação de promotor.

## Cânceres das vias biliares

Os colangiocarcinomas são um grupo histologicamente diverso dos cânceres epiteliais, que podem ter origem em múltiplos diferentes tipos celulares no fígado, incluindo células epiteliais biliares ou células precursoras hepáticas, e com frequência são circundados por um estroma

denso, com fibroblastos associados ao câncer (Figura 183.6C). Os colangiocarcinomas estão associados à inflamação de base e à colestase, que ativam fatores de crescimento e uma resposta proliferativa. A expressão excessiva de Notch1 e AKT tem sido implicada em um processo de conversão dos hepatócitos em precursores de colangiócitos do colangiocarcinoma intra-hepático. Os subtipos moleculares e genômicos dos cânceres das vias biliares também podem ser definidos pelo estado mutacional (tais como mutação do gene da isocitrato desidrogenase-1 [*IDH1*] e fusões do gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 [FGFR2], com cada um ocorrendo em aproximadamente 15% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos) e dos perfis de expressão dos genes.[11]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Considerações gerais

Independentemente do subtipo histológico, os tumores primários de fígado podem se manifestar com dor no quadrante superior direito, efeito de massa que causa saciedade precoce ou sintomas obstrutivos, náuseas, sangramento e obstrução biliar. Todos estes tumores apresentam potencial metastático; portanto, também é possível haver apresentação com sintomas constitucionais (tais como perda de peso, febre ou sudorese noturna) e sinais e sintomas de doença metastática (tais como dor óssea ou fratura patológica), ainda que sejam menos comuns. As síndromes paraneoplásicas são raras nos cânceres hepatobiliares, mas podem incluir eritrocitose em virtude da produção de eritropoetina pelo tumor e hipercalcemia da malignidade (Capítulo 169).

### Carcinoma hepatocelular

A apresentação clínica do CHC pode variar de acordo com a extensão do tumor e a disfunção hepática de base. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, em particular quando diagnosticados por meio de exames de imagem de vigilância e/ou elevação do marcador tumoral alfafetoproteína (AFP). Em alguns casos, os pacientes apresentam sintomas de agravamento da função hepática e hipertensão portal (Capítulo 144), tais como início de ascite, encefalopatia, sangramento gastrintestinal ou

icterícia, como resultado da descompensação hepática acionada pelo crescimento de um tumor. Esta apresentação é mais comum se houver trombose da veia porta associada. Em outros casos, pode haver dor abdominal alta progressiva crônica, em virtude do envolvimento, pelo tumor, da cápsula hepática sensível, início súbito de dor aguda em virtude do sangramento ou da ruptura do tumor, ou massa palpável que leve ao diagnóstico de CHC. Sintomas constitucionais, tais como caquexia, fadiga e perda de peso, podem estar presentes com os estágios avançados. Ao exame físico, os pacientes com CHC podem apresentar aumento de volume do fígado com sensibilidade. Em particular em tumores grandes e de crescimento rápido, pode ser auscultado um ruído sobre a superfície do fígado. Ascite, icterícia, sinais de hipertensão portal, tais como "cabeça de Medusa" e esplenomegalia, e asterixe podem estar variavelmente presentes se houver descompensação na função hepática. O marcador tumoral AFP está elevado em aproximadamente 70% dos casos, mas não é diagnóstico (ver a discussão a seguir).

## Cânceres das vias biliares

Os colangiocarcinomas extra-hepáticos se manifestam com mais frequência com sinais e sintomas de obstrução biliar, tais como icterícia, prurido, acolia, colúria, anorexia, náuseas e perda de peso. Os colangiocarcinomas intra-hepáticos também podem causar obstrução, mas em geral somente quando a doença está disseminada. Menos comumente, ocorrem complicações como fístulas biliares e hemobilia. Com frequência os cânceres de vesícula biliar são diagnosticados incidentalmente durante a colecistectomia, mas em alguns casos estão associados a dor no quadrante superior direito do abdome, cólica biliar ou massa palpável e dolorosa à palpação. A obstrução biliar pode levar a infecções das vias biliares, ou colangite, com sintomas que incluem dor no quadrante superior direito do abdome, febre, calafrios, náuseas, vômitos e icterícia. A colangite pode levar a complicações como abscesso, bacteriemia (mais comumente por patógenos entéricos gram-negativos) e síndrome da sepse.

# DIAGNÓSTICO

## Considerações gerais

A abordagem dos pacientes com massa hepática exige avaliação dos fatores de risco e da extensão de qualquer doença hepática subjacente. A avaliação diagnóstica, o estadiamento e as opções de tratamento são guiados pela existência de doença subjacente, bem como por sua extensão. O diagnóstico diferencial do CHC e dos cânceres das vias biliares inclui lesões hepáticas benignas (tais como hemangiomas, adenomas, abscessos e nódulos regenerativos), tumores malignos de outras histologias hepáticas primárias, tumores de histologia mista e doença metastática. É recomendado que a avaliação diagnóstica e os procedimentos em pacientes com tumores hepatobiliares sejam realizados em centros especializados, em virtude da interação única da doença hepática subjacente, dos achados de exames de imagem específicos da doença e do estadiamento, e dos riscos da biopsia do tumor de fígado no subconjunto possivelmente curável de pacientes com tumores localizados.

## Carcinoma hepatocelular

Em alguns pacientes, as manifestações clínicas, conforme descrito anteriormente, promovem a solicitação de exames de imagem que identificam massa hepática, levando à biopsia para o diagnóstico histológico ou, em alguns casos, a um diagnóstico radiográfico, se os achados de imagem do tumor atenderem aos critérios descritos adiante. Nos pacientes com cirrose conhecida ou outros fatores de risco para o CHC (e-Tabela 186.2), um tumor de fígado também pode ser identificado na ausência de outros sinais ou sintomas de câncer nos pacientes com fatores de risco para o CHC que são submetidos à vigilância por meio de monitoramento com exames de imagem e/ou AFP sérica. Um estudo clínico controlado e randomizado da vigilância por meio de ultrassonografia e AFP a cada 6 meses, em comparação a nenhuma vigilância, em uma grande população chinesa predominantemente HBV-positiva, mostrou efeitos benéficos em termos de sobrevida a partir da vigilância, ainda que o benefício não tenha sido comprovado em estudos clínicos randomizados em outras populações. Revisão sistemática e metanálise de pacientes com cirrose observaram que a vigilância regular em relação ao CHC com

monitoramento com ultrassonografia e/ou AFP foi associada ao prolongamento da sobrevida e a um estágio mais inicial do CHC ao diagnóstico, em comparação a nenhuma vigilância.[A1][11b]

O CHC é único na oncologia, no sentido em que o diagnóstico pode ser realizado por exames de imagem sem a amostragem do tecido tumoral no contexto clínico apropriado.[12] Recomenda-se ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) para investigação diagnóstica dos tumores de fígado com fases múltiplas de administração de contraste (incluindo as fases arterial, venosa portal e tardia). Nos pacientes com fatores de risco para o CHC (e-Tabela 186.2), um nódulo de no mínimo 1 cm realçado na fase arterial com diminuição do realce durante a fase venosa porta do contraste (conhecida como *washout*) é suficiente para um diagnóstico de CHC por exame de imagem. O realce arterial brilhante das lesões do CHC nos exames de imagem contrastados ocorre em razão da propensão deste tumor de parasitar o suprimento sanguíneo proveniente da artéria hepática, enquanto o parênquima hepático normal obtém a maior parte do seu suprimento de sangue da veia porta. Isto resulta em *washout* dos CHCs porque o fígado ao fundo brilha durante a fase venosa porta tardia. A Figura 186.4A e B mostra o realce arterial clássico (parte A) e *washout* venosa porta (parte B) de um tumor CHC em um fígado cirrótico. Vale mencionar que a elevação do nível de AFP não é suficientemente sensível ou específica para o diagnóstico de CHC nos pacientes cirróticos com massa hepática. É recomendada biopsia para confirmar o diagnóstico de CHC, se os critérios do diagnóstico por imagem não forem atendidos. Quando a primeira biopsia for inconclusiva em pacientes com nódulos hepáticos observados durante o acompanhamento em relação à doença hepática crônica (p. ex., fibrose ou sem lesão focal definitiva), observou-se que uma segunda biopsia de uma lesão suspeita produz amostra diagnóstica a uma taxa não inferior à da primeira biopsia.[13] Nos pacientes com lesões pequenas, que possam ser elegíveis para a cirurgia curativa ou um transplante, a consulta com um hepatologista e/ou cirurgião hepático experiente deve ser realizada antes de proceder-se à biopsia percutânea para avaliar a candidatura para a ressecção cirúrgica e evitar o risco raro de semeadura do tumor com a biopsia (Figura 186.4).

Após o diagnóstico de CHC por exame de imagem e/ou exame histopatológico, o estadiamento da extensão da doença demanda exames de imagem de tórax, abdome e pelve, mensuração dos níveis de AFP e cintilografia óssea, se houver sintomas ou sinais de metástases ósseas (tais como dor óssea ou valor de fosfatase alcalina acentuadamente elevado). O estadiamento do CHC também exige avaliação completa da função hepática basal, que afeta o prognóstico e as opções de tratamento, independentemente da extensão do tumor. Já foram desenvolvidos diversos sistemas de estadiamento do tumor conjuntos e de pontuação da doença hepática específicos para o CHC, incluindo o sistema de estadiamento do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), o sistema de estadiamento Hong Kong Liver Cancer (HKLC), a classificação de Okuda e o sistema de pontuação do Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), embora não exista um consenso a respeito de qual é superior.

## Outros tumores de fígado e cânceres das vias biliares

Para os pacientes com tumores de fígado sem fatores de risco conhecidos para o CHC e/ou caso não haja características de realce diagnósticas do CHC, é necessária a confirmação por meio de biopsia ou exame citológico para o diagnóstico. Tendo em vista que há um risco raro de semeadura do tumor pelo trajeto da agulha na biopsia percutânea ou endoluminal, é recomendado o encaminhamento para um centro especializado para orientar a avaliação diagnóstica em possíveis candidatos à cirurgia.

As abordagens endoluminais, tais como a raspagem citológica com colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou a aspiração com agulha fina com ultrassonografia endoscópica, são preferidas para os pacientes nos estágios iniciais da doença que possam ser passíveis de cirurgia curativa ou transplante. O estadiamento do câncer das vias biliares e de outros tipos mais raros de câncer de fígado em geral inclui exames de imagem de tórax, abdome e pelve. Massa na fossa da vesícula biliar sugere um câncer de vesícula biliar primário. Ao contrário dos CHC, os colangiocarcinomas demonstram caracteristicamente realce progressivo durante a fase venosa porta do exame de imagem contrastado (Figura 186.5). Obstrução biliar e atrofia do lobo hepático ipsilateral e hipertrofia contralateral podem ser observadas, e algumas vezes elas podem obscurecer

a identificação da massa tumoral real. No caso de cânceres das vias biliares, os marcadores tumorais CA-19-9 e antígeno carcinoembrionário (CEA) podem estar elevados e ajudam a monitorar a resposta ao tratamento, embora os níveis não sejam úteis se houver obstrução biliar e hiperbilirrubinemia. Endoscopia alta e endoscopia baixa são indicadas para excluir a doença metastática nos pacientes com diagnóstico de colangiocarcinoma intra-hepático, que de outro modo podem ser difíceis de diferenciar da doença metastática nos exames de imagem e histológicos. A colangiografia (CPRE ou colangiografia com ressonância magnética) pode ser indicada para fins diagnósticos e também terapêuticos (como inserção de um *stent*), sobretudo se houver obstrução biliar. Uma laparoscopia diagnóstica para descartar doença peritoneal deve ser considerada antes da realização de laparotomia para ressecção curativa nos pacientes com adenocarcinoma de vesícula biliar e colangiocarcinoma recentemente diagnosticados, em razão da propensão a metástases peritoneais radiograficamente ocultas, que afetariam a tomada de decisão cirúrgica. O estadiamento dos cânceres do trato biliar e de outros tumores de fígado segue o sistema de tumor, linfonodo e metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer.

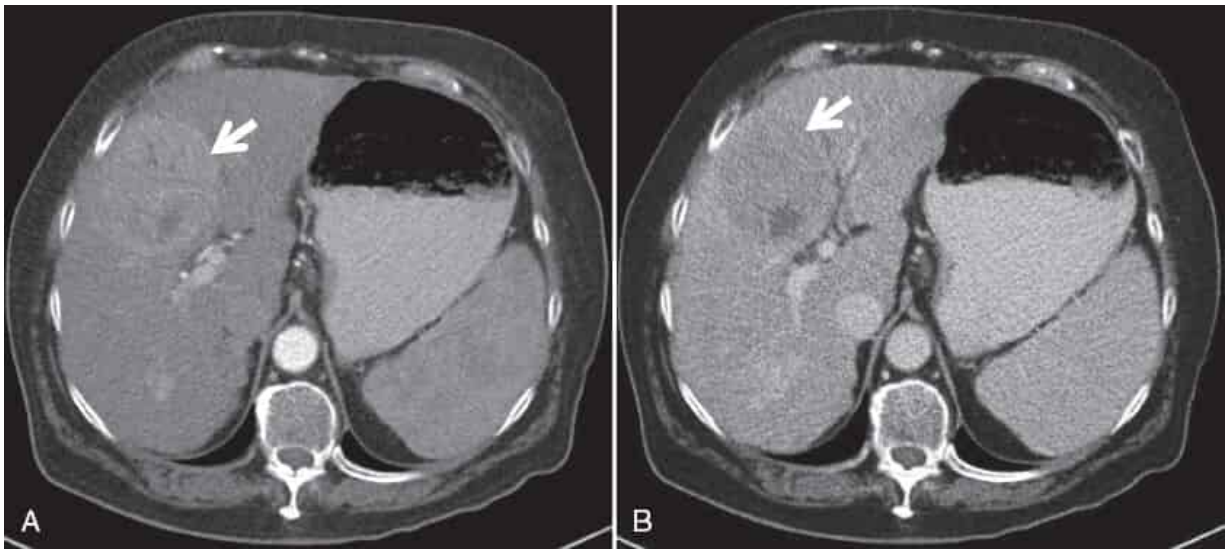


**FIGURA 186.4 Exame de imagem de um carcinoma hepatocelular.** Nesta tomografia computadorizada contrastada do fígado de um paciente com carcinoma hepatocelular, um tumor no lobo hepático direito demonstra realce da fase arterial (*seta* em **A**), seguida por *washout* na fase venosa porta (*seta* em **B**).

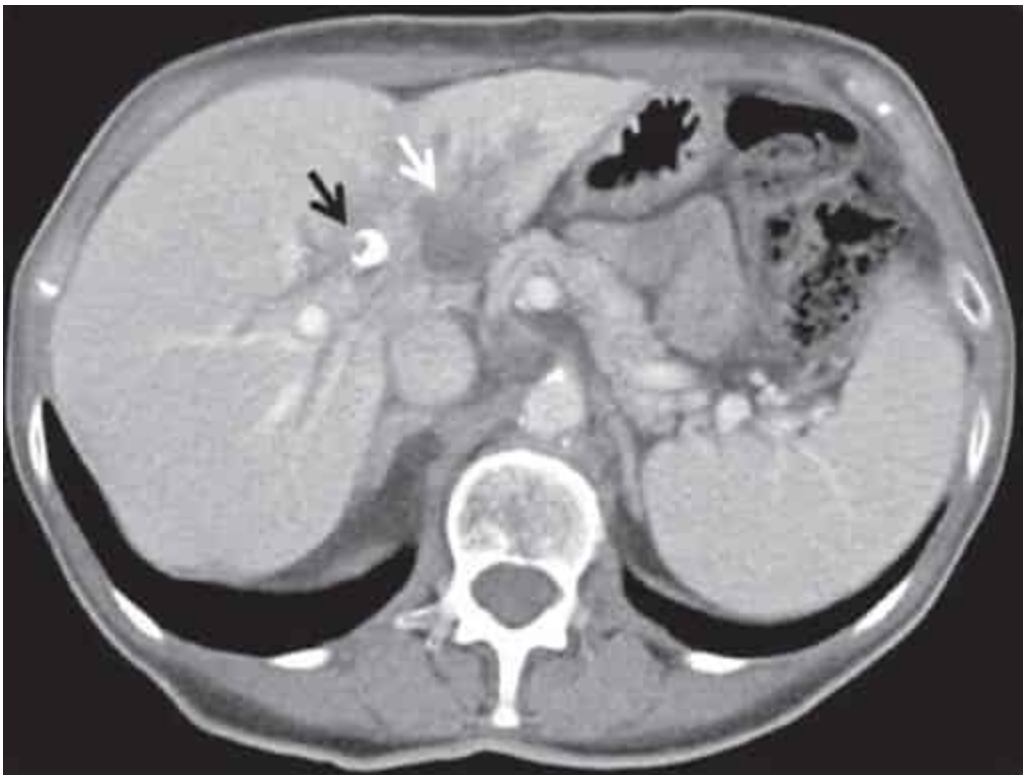

**FIGURA 186.5 Exame de imagem do colangiocarcinoma.** Esta imagem de tomografia computadorizada contrastada na fase venosa porta mostra um colangiocarcinoma hilar (tumor de Klatskin) infiltrativo, que se estende até o lobo hepático esquerdo (*seta branca*), com um *stent* endobiliar posicionado (*seta preta*).

## TRATAMENTO

### Considerações gerais

O tratamento dos pacientes com cânceres hepatobiliares exige o manejo da doença ou obstrução hepática subjacente, bem como do próprio tumor. Nos pacientes com infecção pelo HBV ativa ou exposição anterior ao HBV, é recomendável o cuidadoso monitoramento da função hepática e da carga viral; a terapia antiviral pode ser necessária para prevenir a reativação, que pode ocorrer com a terapia imunossupressora (Capítulo 32). O manejo dos tumores hepáticos em pacientes com cirrose exige tratamento

das complicações da hipertensão portal ou da disfunção hepática (Capítulo 144). Nos pacientes com cânceres das vias biliares, a obstrução biliar é uma complicação comum, que com frequência exige a inserção endoscópica de um *stent*, drenagem percutânea ou antibioticoterapia se ocorrer colangite. A quimioterapia e as medicações para os cuidados de suporte podem exigem ajustes posológicos, dependendo do grau de disfunção hepática.

## Carcinoma hepatocelular

O tratamento dos estágios iniciais do CHC depende do grau de disfunção hepática.[13b] No subconjunto de pacientes com CHC localizado e função hepática preservada, sem hipertensão portal significativa, a ressecção cirúrgica pode ser curativa, com taxas de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 60 a 80% nos pacientes cuidadosamente selecionados. Entre os pacientes com graus crescentes de hipertensão portal, contudo, os desfechos cirúrgicos são significativamente mais desfavoráveis do que nos pacientes sem hipertensão portal. Para os indivíduos com contraindicações à cirurgia ou função hepática remanescente inadequadamente projetada, a ablação dos tumores pequenos com o uso de sondas que transmitem radiofrequência ou micro-ondas, ou por meio da injeção de etanol, pode proporcionar o controle em longo tempo e algumas vezes é curativa. Contrariamente a alguns cânceres, incluindo câncer do trato biliar ou colorretal, nos quais a terapia sistêmica adicional após a cirurgia pode aumentar a sobrevida livre de recidivas, não existem evidências de que a terapia sistêmica “adjuvante” melhore os resultados após a cirurgia ou a ablação para o CHC. O grande estudo clínico de fase III randomizado STORM não demonstrou benefício da terapia adjuvante com o inibidor de múltiplas quinases sorafenibe após a ressecção ou ablação dos tumores do CHC em estágio inicial.[A2]

Para os pacientes com estágios iniciais do CHC de acordo com os critérios de Milão (uma lesão ≤ 5 cm ou até 3 lesões ≤ 3 cm cada, sem evidências de envolvimento vascular ou

disseminação extra-hepática) que não são candidatos à ressecção em virtude da localização do tumor ou de reserva hepática inadequada, o transplante de fígado ortotópico é um tratamento aprovado, com potencial de sobrevida a longo prazo semelhante à dos pacientes submetidos ao transplante em virtude de cirrose, sem câncer, durante o tratamento da disfunção hepática subjacente por meio da substituição com um novo fígado. Os critérios estendidos, com parâmetros que incluem tamanhos tumorais maiores, podem ser aceitos para o transplante em centros selecionados, com frequência acompanhado por tratamentos direcionados ao fígado, tais como embolização ou ablação, para controlar a carga tumoral durante o período em que os pacientes aguardam pelo transplante.

## Embolização

Quando a carga tumoral do CHC excede os critérios para o transplante ou a cirurgia, mas permanece limitada ao fígado (estágio intermediário de BCLC), as terapias direcionadas ao fígado são comumente empregadas para adiar a progressão e prolongar a sobrevida, ainda que estes tratamentos provavelmente não sejam curativos. A quimioembolização transarterial (TACE) é a abordagem mais comum: o material embólico, geralmente misturado com agentes quimioterápicos, é infundido por cateteres arteriais diretamente nos tumores vasculares no fígado (Figura 186.6). Estudos clínicos randomizados demonstraram efeitos benéficos em termos de sobrevida da TACE para o CHC em estágio intermediário.[A3] O material embólico e os agentes quimioterápicos ideais para a TACE ainda não foram definidos. Um estudo clínico de fase II randomizado comparou embolização via cateter com contas embólicas a quimioembolização com contas de doxorrubicina e não demonstrou diferença significativa na taxa de resposta, na sobrevida livre de progressão ou na sobrevida geral entre os grupos de tratamento.[A4] A radioembolização com o uso de ítrio-90 ligado a microesferas de vidro ou resina é outra terapia

administrada pela via arterial que pode ser empregada no CHC em estágio intermediário.[14]

## Quimioterapia/Agentes biológicos

Para os pacientes com estágios mais avançados de CHC, os agentes quimioterápicos citotóxicos convencionais não melhoram a sobrevida.[15] O inibidor de multiquinases sorafenibe, que tem por alvo molecular a quinase de Raf e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), foi o primeiro agente de terapia sistêmica a prolongar significativamente a sobrevida, em comparação ao placebo, em dois estudos clínicos de fase III randomizados, ainda que o encolhimento do tumor tenha sido alcançado em menos de 5% dos pacientes. Diversos outros inibidores de múltiplas quinases com atividade antiangiogênica não melhoraram os desfechos em comparação ao sorafenibe, embora o lenvatinibe, que tem por alvo molecular inclusive o VEGFR e os receptores do fator de crescimento de fibroblastos, tenha demonstrado não inferioridade ao sorafenibe como terapia de primeira linha para o CHC não ressecável em um estudo clínico de fase III randomizado.[A5] A adição de outras terapias com alvos moleculares ou quimioterapia ao sorafenibe não melhorou os desfechos, em comparação à monoterapia com sorafenibe. Após a progressão com a terapia de primeira linha com sorafenibe,[16] os inibidores de multiquinases regorafenibe e cabozantinibe também demonstraram melhora da sobrevida geral, em comparação ao placebo.[A6,A7] O inibidor de receptor do fator de crescimento do endotélio vascular 2, ramucirumabe, também consegue aumentar a sobrevida de pacientes com níveis elevados marcador tumoral alfafetoproteína (>400 ng/mL).[A7b]

## Imunoterapia

A combinação de atezolizumabe (inibidor do ponto de controle imunológico da morte programada [PD]-L1) e bevacizumabe (inibidor do VEGF) consegue melhor de modo significativo a sobrevida sem progressão da doença, a sobrevida global e a

qualidade de vida em comparação com sorafenibe.[A7c] Como resultado, está se tornando o padrão de cuidado para pacientes com formas avançadas de carcinoma hepatocelular e classe A de Child-Turcotte-Pugh de função hepática (Tabela 144-2). Imunoterapia com nivolumabe, inibidor de PD-1, também promoveu taxa de resposta objetiva de 20% com duração prolongada em 262 pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável no estudo CheckMate-040.[17]

## Cânceres das vias biliares

A ressecção cirúrgica é a terapia definitiva para os pacientes com cânceres das vias biliares localizados,[18,19,19b] incluindo câncer da vesícula biliar. Para os pacientes com colangiocarcinoma distal, pode ser necessária pancreaticoduodenectomia de Whipple.[20] O transplante de fígado para o colangiocarcinoma hilar em estágio inicial após a quimioterapia neoadjuvante e/ou quimiorradiação pode ser uma opção em determinados centros em pacientes altamente selecionados.[21] No câncer de vesícula biliar, a colecistectomia com ressecção hepática em bloco e a linfadenectomia da porta hepática é recomendada para os pacientes com massa na vesícula biliar identificada no pré-operatório em exames de imagem ou no intraoperatório. Uma laparoscopia de estadiamento pode ser realizada anteriormente para descartar a possibilidade de carcinomatose peritoneal oculta. Para os pacientes com câncer de vesícula biliar em estágio inicial diagnosticado incidentalmente na revisão dos achados histopatológicos cirúrgicos após uma colecistectomia realizada por causas benignas, os pacientes com tumores que invadem mais profundamente do que a lâmina própria (T1a) e margens cirúrgicas negativas podem ser tratados somente com observação. Os pacientes que apresentam invasão da camada muscular (T1b), ou além desta, podem necessitar de ressecção hepática adicional e linfadenectomia, mas devem ser encaminhados a um centro com especialização no manejo de cânceres das vias biliares para a avaliação e o tratamento.

Uma grande metanálise que incluiu 6.710 pacientes de 20 estudos sugeriu taxas de sobrevida mais altas com o uso de quimioterapia adjuvante, quimiorradiação ou radioterapia após a ressecção cirúrgica para os pacientes com colangiocarcinoma e cânceres de vesícula biliar. A adição de capecitabina adjuvante por 6 meses pode prolongar significativamente a sobrevida em geral e a sobrevida livre de recidivas após a ressecção do colangiocarcinoma ou câncer de vesícula biliar e pode se tornar o padrão de tratamento.[A8]

Nos pacientes com cânceres das vias biliares avançados não passíveis de ressecção, a quimioterapia de combinação com gencitabina mais cisplatina melhorou a sobrevida, em comparação à gencitabina isoladamente, em um estudo clínico de fase III randomizado.[A9] Não existe uma terapia padrão para os cânceres biliares avançados após a falha da terapia de primeira linha, ainda que os esquemas à base de 5-fluoruracila (5-FU) sejam comumente utilizados. Está em andamento um estudo clínico de fase III randomizado que compara o esquema de 5-FU mais oxaliplatina (FOLFOX) *versus* os melhores cuidados de suporte. Estudos de terapias genomicamente direcionadas, inclusive inibidores de IDH1 e FGRFR2, mostraram efeitos benéficos em subgrupos definidos por mutação. O inibidor de IDH1 ivosidenibe melhorou a sobrevida sem evolução da doença em comparação com placebo em um estudo clínico randomizado de pacientes com colangiocarcinoma que apresentava mutações de IDH1.[A9b] O inibidor de FGFR pemigatinibe mostrou respostas duradouras em um estudo clínico de fase 2 de pacientes com colangiocarcinoma positivo para fusão de FGRF2.[21b] Para o raro subconjunto de pacientes com colangiocarcinoma que têm tumores com deficiência da via de reparo de incompatibilidades (MMR), o inibidor do ponto de controle (*checkpoint*) de PD-1, pembrolizumabe, é uma opção de tratamento importante, com base na resposta duradoura e na sobrevida prolongada em todos os tumores com deficiência de MMR.[22]

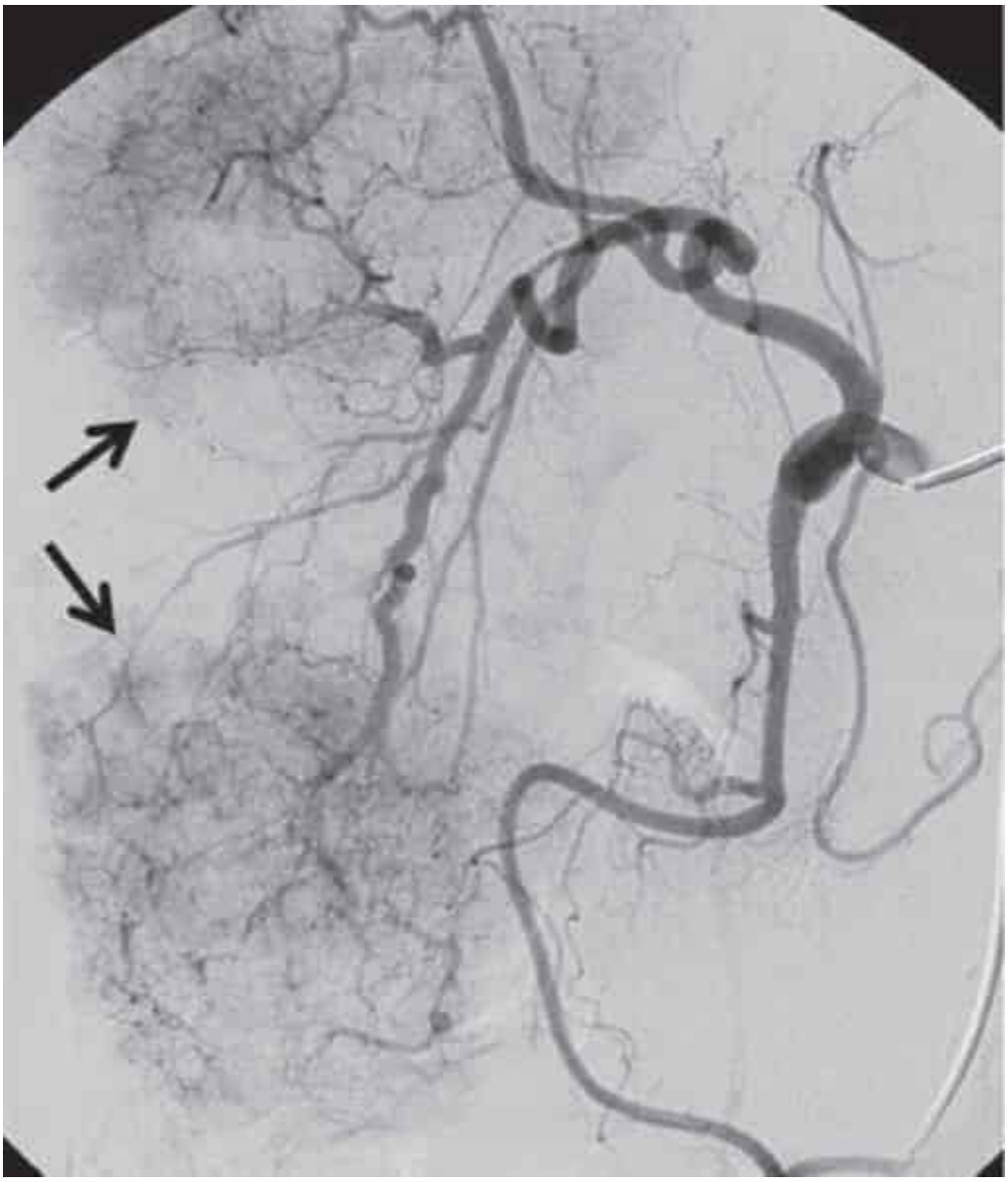

**FIGURA 186.6 Quimioembolização transarterial (TACE) de carcinoma hepatocelular.** Este angiograma da artéria hepática comum de mulher de 42 anos com hepatite B demonstra duas áreas distintas de "*blush* tumoral", correspondentes às lesões do carcinoma hepatocelular subjacente (*setas*) que foram tratadas com TACE. (Cortesia do Dr. Nicholas Fidelman, Departamento de Radiologia Intervencionista, University of California, São Francisco.)

## CUIDADOS NA TERMINALIDADE

A maioria dos pacientes com cânceres hepatobiliares primários apresenta manifestações clínicas somente nos estágios avançados da doença ou evolui para esses e sucumbe ao seu câncer ou às complicações do mesmo dentro de um período de tempo relativamente curto; portanto, os cuidados paliativos e os cuidados na terminalidade desempenham um papel integrante no manejo. Assim como com a maior parte dos cânceres avançados, o controle da dor, o tratamento das náuseas e da constipação intestinal, e o apoio familiar e social são essenciais. As metástases ósseas podem exigir radioterapia paliativa ou procedimentos de estabilização. Os pacientes com os estágios avançados dos cânceres hepatobiliares, em particular do CHC, também são de risco para o desenvolvimento de complicações da doença hepática em estágio terminal, tais como ascite intratável, icterícia, prurido, encefalopatia, infecções e sangramento gastrintestinal (Capítulo 126). A terapia diurética, a paracentese terapêutica e o manejo endoscópico do sangramento gastrintestinal podem ser necessários. Nos cânceres das vias biliares, a obstrução biliar e a colangite recidivante também podem necessitar de drenagem biliar endoscópica ou percutânea e terapia com antibióticos para a paliação. O encaminhamento para a unidade de cuidados paliativos pode ser apropriado quando os pacientes progredirem com as terapias anticâncer padrão e/ou forem inelegíveis para a terapia anticâncer adicional em virtude da extensão da doença, da disfunção hepática, do estado de desempenho desfavorável ou das preferências do paciente.

Nos EUA, o CHC está associado a incidência elevada de disparidades de saúde, incluindo condição de imigrante, minoria racial ou étnica e nível socioeconômico baixo. Os médicos precisam se conscientizar das questões interculturais que circundam a revelação do diagnóstico, o controle da dor, o uso de terapias alternativas e os cuidados na terminalidade. O manejo da dor nos pacientes que fazem uso abusivo de substâncias psicoativas atual ou com história pregressa de uso abusivo de substâncias psicoativas (um fator de risco para o CHC) pode ser complicado pela tolerância e/ou dependência. Em alguns casos, os pacientes e os cuidadores precisam ser tranquilizados pelos médicos antes do uso de opioides ou outros analgésicos para o controle da dor, em virtude de preocupações sobre a dependência.

Especialistas em cuidados paliativos e assistentes sociais prestam serviços auxiliares importantes nos cuidados na terminalidade para os pacientes com cânceres hepatobiliares.

## PREVENÇÃO

O rastreamento e a vigilância em relação ao CHC estão associados à melhora dos desfechos em populações selecionadas, ainda que o valor do rastreamento e da vigilância de rotina não tenha sido estabelecido entre as populações de risco e permaneça motivo de controvérsia. Os programas de vacinação contra o HBV também reduzem comprovadamente a incidência do CHC. A terapia antiviral efetiva para a infecção por HBV subjacente em pacientes com hepatite viral ativa está associada a redução do risco de desenvolvimento de CHC. Metanálise que incluiu 13.875 pacientes não demonstrou diferença significativa na ocorrência ou recidiva de CHC nos pacientes com infecção por HBV que alcançam uma resposta virológica prolongada após a terapia antiviral de ação direta ou a terapia à base de interferona.[23] A prevenção e o tratamento de distúrbios relacionados ao etilismo, à obesidade e a outras condições associadas à EHNA são medidas apropriadas para mitigar os fatores de risco do CHC e minimizar a lesão hepática contínua, ainda que as evidências prospectivas em relação à redução do risco de câncer sejam limitadas. Alguns dados sugerem que o ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas consegue reduzir significativamente o risco de carcinoma hepatocelular e a taxa de mortalidade relacionada ao fígado em pacientes com hepatite viral crônica.[23b] A previsão do risco de CHC individual deve possibilitar a quimioprevenção personalizada no futuro, com alvo nos pacientes de risco alto para a prevenção precisa.[24]

Existem evidências limitadas para apoiar medidas preventivas ou rastreamento dos cânceres das vias biliares. Para os pacientes com colangite esclerosante primária com aumento do risco de colangiocarcinoma, o rastreamento periódico por meio de exames de imagem não invasivos e medições séricas do marcador CA-19-9 podem ser considerados, ainda que os dados de suporte sejam limitados.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes com CHC e cânceres das vias biliares em geral é desfavorável. Para os pacientes com CHC ou colangiocarcinoma intra-hepático, a taxa de sobrevida em geral em 5 anos entre todos os estágios é de aproximadamente 20%. Para a minoria dos pacientes com CHC ou colangiocarcinoma intra-hepático diagnosticados com estágios localizados da doença, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos se aproxima de 30%, ainda que este número seja substancialmente mais alto nos pacientes com estágios iniciais da doença que são submetidos a ablação curativa, cirurgia ou transplante, para os quais as taxas de sobrevida específicas da causa em 5 anos em geral se aproximem de ou excedam 60%. Para os pacientes diagnosticados com CHC ou colangiocarcinoma metastático, a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 5% e a sobrevida geral mediana é inferior a 1 ano.

Para os pacientes com adenocarcinoma de vesícula biliar, a taxa de sobrevida em geral em 5 anos varia de aproximadamente 50% para os pacientes com tumores em estágio I a menos de 5% para aqueles com doença metastática. A taxa de recidiva metastática é alta, até mesmo entre aqueles com carcinoma de vesícula biliar ressecável. O prognóstico dos pacientes com tipos mais raros de cânceres de fígado primários, tais como CHC fibrolamelar, hemangioendotelioma endotelioide hepático ou angiossarcoma hepático é extremamente heterogêneo e em geral baseado em dados limitados de séries de casos retrospectivos.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;1-20.

A2. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;16:1344-1354.

A3. Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35:7407-7413.

A4. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol*. 2016;34:2046-2053.

A5. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-1173.

A6. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:56-66.

A7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54-63.

A7b. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, et al. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of α-fetoprotein. *Lancet Oncol*. 2019;20:e191.

A7c. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-1905.

A7d. DELETED IN UPDATE.

A8. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:663-673.

A9. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1273-1281.

A9b. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapyrefractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a

multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:796-807.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391:1301-1324.
2. Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang ZF. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributed to major risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27:205-212.
3. Ryerson A, Eheman C, Altekruse S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122:1312-1337.

3b. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol*. 2019;70:674-683.

4. Said A, Ghufran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol*. 2017;8:429-436.
5. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:284-293.
6. Fingas C, Best J, Sowa J-P, Canbay A. Epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Dis*. 2016;8:119-122.
7. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver

disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int*. 2016;10:632-639.

8. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. *Cancer*. 2019;125:1489-1498.
9. DesJardins H, Duy L, Scheirey C, Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: is observation a safe option in select populations? *J Am Coll Surg*. 2018;226:1064-1069.
10. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol*. 2018;19:222-232.
11. DeLeon TT, Ahn DH, Bogenberger JM, et al. Novel targeted therapy strategies for biliary tract cancers and hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*. 2018;14:553-566.

11b. Colli A, Nadarevic T, Miletic D, et al. Abdominal ultrasound and alpha-foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4:CD013346.

12. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:697-711.
13. Cartier V, Crouan A, Esvan M, et al. Suspicious liver nodule in chronic liver disease: usefulness of a second biopsy. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99:493-499.

13b. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1450-1462.

14. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151:1155-1163.
15. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*.

2018;67:358-380.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
17. El-Khoueiry A, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (checkmate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-2502.
18. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:1-8.
19. Zaidi MY, Maithel SK. Updates on gallbladder cancer management. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:1-7.
19b. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *Lancet.* 2021;397:428-444.
20. Varley PR, Geller DA, Tsung A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a national surgical quality improvement project perspective. *J Surg Res*. 2017;214: 131-139.
21. Lee DD, Croome KP, Musto KR, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2018;24:634-644.
21b. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:671-684.
22. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
23. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral therapy: a

systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017;67:1204-1212.

23b. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med.* 2020;382:1018-1028.

24. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol*. 2018;68:526-549.

**Qual das descrições a seguir é suficiente para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) sem biopsia?**

A. Não existe exceção à exigência de um diagnóstico histológico em relação ao CHC. Sempre é necessária biopsia para confirmar a existência de células malignas.

B. Homem asiático com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) conhecida, sem cirrose hepática, que apresenta uma lesão hepática expansiva de 3 cm e um valor de alfafetoproteína (AFP) de 400 ng/mℓ.

C. Paciente com cirrose C de Child-Pugh como resultado de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) duradoura, que desenvolve descompensação hepática junto com o achado de massa infiltrativa, definidora da doença, em uma ultrassonografia hepática e um valor de AFP de 43 ng/mℓ, em comparação a uma AFP basal de 18 ng/mℓ 1 ano antes.

D. Tumor realçado na fase arterial, com no mínimo 1 cm, na RM ou na TC contrastada e *washout* na fase venosa porta em um paciente com hepatopatia conhecida.

Concluir questão

**Um homem de 54 anos apresenta cirrose B de Child-Pugh como resultado de infecção pelo HCV e de sangramento recente de varizes esofágicas que exigiu transfusão. Foi diagnosticado um CHC de 2 cm no lobo direito do fígado, com realce arterial e *washout* na fase venosa porta na TC contrastada. Não existem evidências de invasão vascular ou disseminação extra-hepática em exame de imagem. Qual opções das seguintes é o manejo mais apropriado?**

A. Biopsia hepática percutânea para confirmar o diagnóstico de CHC, seguida por encaminhamento ao departamento de radiologia intervencionista para quimioembolização transarterial (TACE).

B. Ablação ou ressecção do tumor, seguida por radioterapia adjuvante em todo o fígado.

C. Encaminhamento a um centro especializado para a avaliação em relação ao transplante de fígado.

D. Ressecção cirúrgica, seguida por sorafenibe adjuvante.

E. Espera cuidadosa.

Concluir questão

**Atualmente o sorafenibe é o padrão de tratamento para os pacientes com estágios avançados de carcinoma hepatocelular. Qual das declarações a seguir é verdadeira a respeito deste fármaco?**

A. Sorafenibe é um inibidor seletivo da c-Met tirosinoquinase, que alcança um tempo até a progressão prolongado em pacientes com CHC avançado cujos tumores são positivos para a expressão excessiva de c-Met por meio de imuno-histoquímica.

B. Sorafenibe é um inibidor de múltiplas quinases, cujos alvos moleculares incluem VEGFR2 e Raf quinases, que comprovadamente prolonga a sobrevida em pacientes com CHC não ressecável em estudos clínicos de fase III randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo.

C. Sorafenibe é um inibidor de múltiplas quinases, que inibe a replicação viral e pode reverter a progressão da cirrose, com aumento do benefício em pacientes com cirrose B e C de Child-Pugh, em comparação à cirrose A de Child-Pugh.

D. Sorafenibe demonstra melhora dos desfechos em pacientes asiáticos com hepatopatia associada ao HBV, em comparação aos pacientes não asiáticos com infecção pelo HCV de base como causa da hepatopatia.

E. Sorafenibe é um fármaco imunomodulador que estimula as respostas dos linfócitos T efetores contra os antígenos tumorais.

Concluir questão

**Mulher de 47 anos de ascendência sul-americana é submetida a colecistectomia laparoscópica para um diagnóstico clínico de colelitíase. Após a cirurgia, incidentalmente observa-se que a amostra anatomopatológica alberga um adenocarcinoma de vesícula biliar, que invade a camada muscular (T1b), com margens negativas. O exame de imagem de estadiamento é negativo para doença metastática. Qual das seguintes opções deve ser realizada?**

A. Nenhum tratamento adicional, ou observação, é necessário(a) após a colecistectomia laparoscópica.

B. Ela deve ser acompanhada com observação cuidadosa, incluindo exames de imagem e níveis do marcador tumoral CA-19-9, em intervalos de aproximadamente 6 meses, por até 5 anos.

C. Ela deve ser encaminhada para um centro especializado em cânceres das vias biliares para ressecção hepática e linfadenectomia, seguidas por terapia adjuvante com capecitabina.

D. Ela deve receber quimioterapia adjuvante à base de gencitabina por 6 meses.

E. Ela deve receber radioterapia adjuvante no leito da ressecção cirúrgica.

Concluir questão

**Observa-se que um homem de 71 anos, anteriormente com boa saúde e sem hepatopatia conhecida, apresenta elevação leve dos níveis de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina, com bilirrubina normal. A colonoscopia e a endoscopia digestiva alta recentes foram normais. Ele está assintomático, sem icterícia. Uma ultrassonografia revela massa hepática em lobo direito de 4 cm mal definida, junto com duas lesões menores em lobo direito e uma lesão em lobo esquerdo, sem dilatação biliar significativa. TCs contrastadas de tórax, abdome e pelve mostram uma lesão em lobo direito dominante, com características infiltrativas e alguma retração capsular adjacente, junto com múltiplas lesões hepáticas com realce bilobar diminuído adicional durante a fase arterial, bem como linfonodos regionais aumentados de volume. Uma biopsia percutânea guiada por TC de um linfonodo regional demonstra adenocarcinoma compatível com**

**colangiocarcinoma. Qual é a próxima etapa mais apropriada no manejo?**

A. Encaminhamento para um oncologista para quimioterapia sistêmica com gencitabina mais cisplatina para o diagnóstico de colangiocarcinoma intra-hepático multifocal com metástases em linfonodos.

B. Encaminhamento para o departamento de oncologia para radioterapia com feixe estereotáxico para o diagnóstico de colangiocarcinoma intra-hepático multifocal não ressecável.

C. Encaminhamento para um centro especializado para avaliação em relação ao transplante de fígado para colangiocarcinoma intra-hepático.

D. Encaminhamento para o departamento de radiologia intervencionista para quimioembolização para um diagnóstico de CHC bilobar em estágio intermediário que excede os critérios de Milão para um transplante.

Concluir questão

# 187

# TUMORES DE RIM, BEXIGA, URETERES E PELVE RENAL

DEAN F. BAJORIN

## CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

### DEFINIÇÃO

Os cânceres de rim são um grupo heterogêneo de neoplasias, a maioria delas malignas e de origem epitelial. O carcinoma de células renais, classicamente denominado carcinoma de células claras ou hipernefroma, não é um processo maligno único. O carcinoma de células renais compreende um grupo de entidades distinguíveis, cada uma das quais com uma forte relação entre as suas características morfológicas e genéticas.[1] A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece estas diferenças biológicas e histológicas no seu sistema de classificação dos cânceres de rim (Tabela 187.1). O potencial metastático depende do subtipo histológico e varia dos carcinomas de células claras convencionais mais virulentos (65% do total dos tumores, mas responsáveis por 90% das metástases), até os carcinomas papilares e cromófobos de evolução mais indolente (25% do total, mas somente 10% das metástases), e os oncocitomas benignos (10% de todos os tumores).

### EPIDEMIOLOGIA

Eram esperados mais de 65.000 novos casos de tumores de rim e pelve renal nos EUA em 2018, resultando em aproximadamente 14.000 mortes. Estes cânceres representam a sexta forma de câncer mais comum em homens e a décima mais comum em mulheres. O aumento na incidência de cânceres de células renais (CCR) está parcialmente relacionado à detecção precoce em consequência de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de abdome realizadas em razão de outras condições clínicas. A razão homem/mulher é de aproximadamente 2:1 a 3:1, e a incidência é mais alta em afro-americanos e mais baixa em asiáticos e nativos das ilhas do Pacífico. A idade média ao diagnóstico é na sexta à sétima décadas de vida. Além da predisposição genética, os fatores de risco associados ao CCR incluem tabagismo, obesidade, hipertensão arterial sistêmica e uso de diuréticos. O tabagismo (cigarros) foi associado a um risco maior, tanto nos homens quanto nas mulheres.[2] O risco diminui após o abandono do tabagismo, mas são necessários aproximadamente 20 anos. Pessoas obesas correm risco aumentado de CCR, e o risco aumenta com o aumento do índice de massa corporal (IMC). Embora exista elevação do risco associada ao uso de diuréticos, é difícil distinguir esta associação do aumento do risco associado à hipertensão arterial sistêmica. O CCR é mais prevalente nos pacientes com condições renais preexistentes, tais como doença renal policística, rim em ferradura e insuficiência renal crônica que exige hemodiálise.

| Tabela 187.1 | Classificação dos tumores de células renais de acordo com a classificação da OMS de 2016. |
|---|---|

| SUBTIPOS DE TUMORES DE CÉLULAS RENAIS ATUAIS |
|---|
| *CCR de células claras (convencional)** (65 a 70%) |
| *CCR papilar (cromófilo)** (15 a 20%) |
| *CCR cromófobo** (5 a 7%) |
| Carcinoma de ducto coletor* |
| Carcinoma medular renal* |
| Carcinoma tubular mucinoso e de células fusiformes* |
| CCR, não classificado* |
| Oncocitoma |
| Adenoma papilar (cromófilo) |
| **SUBTIPOS DE TUMORES DE CÉLULAS RENAIS NOVOS** |
| Neoplasia renal cística multilocular de baixo potencial maligno |
| CCR associados à translocação da família Mi T* |
| CCR tubulocístico* |
| CCR associado à doença cística adquirida* |
| CCR papilar de células claras* |
| CCR com deficiência de succinato desidrogenase* |
| CCR associado à liomiomatose hereditária e CCR* |

Os subtipos tumorais em itálico são os tumores de células renais mais comuns, compreendendo as porcentagens de todos os CCRs (entre parênteses), respectivamente. *Maligno. Mi T = fator de transcrição de microftalmia; CCR = carcinoma de células renais; OMS = Organização Mundial da Saúde. (Adaptada de Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E2195. A classificação da OMS de 2016 revisada adicionou os subtipos de tumores novos à Classificação das Neoplasias Renais de Vancouver de 2013 [Srigley JR, et al. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-1489].)

## BIOPATOLOGIA

O sistema de classificação dos CCR possibilita uma compreensão melhor sobre a célula de origem dos diversos subtipos e de suas anormalidades cromossômicas (Tabela 187.2). O carcinoma de células claras clássico constitui aproximadamente 65% dos tumores e acredita-se que tenha origem no túbulo contorcido proximal. Em geral é solitário e bem circunscrito, com coloração amarelo-dourada resultante dos lipídios citoplasmáticos abundantes. Os tumores de grau mais alto contêm menos lipídios e glicogênio. Aproximadamente metade dos tumores exibe padrão de crescimento sólido ou acinar caracterizado por lâminas sólidas de células tumorais, acompanhadas por uma rica rede vascular de capilares. Os CCR papilares representam 7 a 14% das neoplasias renais epiteliais primárias. A maioria dos pacientes apresenta tumores unilaterais.

A multifocalidade, seja na forma de lesões bilaterais ou multifocais no mesmo rim, ocorre em aproximadamente 45% dos casos. A maioria destes tumores exibe um amplo espectro morfológico, incluindo áreas papilares, papilares-trabeculares e papilares-sólidas; a necrose associada é um achado comum. O padrão papilar clássico é caracterizado por discretas folhas papilares revestidas por células epiteliais neoplásicas que contêm um centro fibrovascular central, facilmente reconhecível com pouco aumento. Esses tumores são divididos em lesões tipo 1 e tipo 2, com base nas características citológicas e nas diferenças genéticas. A caracterização molecular abrangente, com o uso de uma combinação de sequenciamento de todo o exoma, análise da quantidade de cópias, sequenciamento do RNA mensageiro e do microRNA, DNA-metilação e análise proteômica dos tumores, demonstrou que os carcinomas de células renais papilares tipo 1 e tipo 2 são clínica e biologicamente distintos.[3] Os cânceres renais cromófobos são responsáveis por 6 a 11% dos tumores epiteliais renais. Caracteristicamente, estes tumores são solitários e discretos, mas não encapsulados. Os achados histológicos típicos são compostos por células redondas a poligonais grandes, com bordas celulares bem definidas e citoplasma basofílico pálido, misturado com uma população menor de células poligonais com citoplasma eosinofílico. Esses tumores podem ser razoavelmente grandes ao diagnóstico, com relatos de tumores ressecáveis tão grandes quando 23 cm.

O CCR de células claras é caracterizado pela perda de material genético do braço curto do cromossomo 3 (3p) e por mutações no gene de von Hippel-Lindau (*VHL*). Nos pacientes com doença de von Hippel-Lindau, essas perdas e mutações ocorrem em virtualmente todos os casos. Os tumores esporádicos mais comuns também apresentam mutações somáticas e hipermetilação na mesma região em aproximadamente 75 a 80% dos casos. Os tumores de células claras convencionais apresentam mutação no gene *VHL*, que é inativado por mutação pontual ou pelo silenciamento do gene epigenético por meio da metilação do promotor. A perda de *VHL*, responsável pela ubiquinação e pela degradação do fator induzível pela hipoxia (HIF), leva à regulação ascendente dos genes responsivos ao HIF responsáveis pela angiogênese e pelo crescimento celular. Dois destes genes com regulação ascendente são o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que são proteínas pró-angiogênicas que se acredita induzirem a neovascularidade nos cânceres de células claras primários e metastáticos. Os pacientes com VHL mais comumente desenvolvem tumores a uma idade mais precoce e com frequência apresentam múltiplos tumores. Outros tumores associados à síndrome incluem os hemangioblastomas do sistema nervoso central, tumores neuroendócrinos pancreáticos, feocromocitomas, angiomas retinianos e cistadenomas epididimários. A caracterização molecular mais recente do CCR demonstra alterações nos genes responsáveis pela manutenção dos estados da cromatina, como *PBRM1*, o complexo de remodelamento da cromatina SWI/SNF, incluindo *ARID1A* e *SMARCA4*, e membros da via de *PI3K/AKT*.

A maioria dos CCR papilares esporádicos é caracterizada pela trissomia dos cromossomos 7 e 17 e pela perda do cromossomo Y. Os CCR cromófobos apresentam perda genética dos cromossomos 1 e Y, bem como perdas cromossômicas combinadas que afetam os cromossomos 1, 6, 10, 13, 17 e 21. O CCR papilar hereditário é resultado das mutações de linhagens germinativas e da ativação do proto-oncogene *MET*, que está localizado no cromossomo 7p. Estas células apresentam receptores do fator de crescimento de hepatócitos aberrantes, que não podem ser desativados após a ligação pelo fator de crescimento. Também têm sido observadas amplificações somáticas no gene *MET* em aproximadamente 10% dos cânceres renais papilares

esporádicos. A síndrome de liomiomatose hereditária e carcinoma de células renais (LHCCR), caracterizada pela alteração do gene fumarato hidratase, está associada a liomiomas (mais comuns) ou liomiossarcomas (raros) uterinos, nódulos cutâneos (liomiomas) e carcinoma de células renais papilares do tipo 2, que com frequência são solitários e usualmente desenvolvem metástases. A síndrome de Birt-Hogg Dubé é um distúrbio raro, predominantemente associado aos CCR cromófobos, mas nos quais pode haver desenvolvimento de tumores de células claras e cromófobos/oncocíticos. A síndrome de Birt-Hogg-Dubé é caracterizada por fibrofoliculomas, cistos pulmonares, pneumotórax e tumores renais bilaterais. O gene associado à síndrome de Birt-Hogg-Dubé foi mapeado em 17p e expressa uma proteína inédita, a foliculina, cuja função ainda não está caracterizada.

**Tabela 187.2 Subtipos histológicos, genética e síndromes.**

| SUBTIPO HISTOLÓGICO | PORCENTAGEM | DEFEITOS GENÉTICOS/MOLECULARES IMPORTANTES | SÍNDROMES ASSOCIADAS |
|---|---|---|---|
| Células claras convencionais | 75 | Mutação LOH 3p de 3p24 (VHL) | CCR hereditário de von Hippel-Lindau |
| Papilar 1 | 5 | Mutação do gene *C-met* 7q31 | Carcinoma de células renais papilar hereditário (CCRPH) |
| Papilar 2 | 10 | Fumarato hidratase 1q42 | Liomiomatose hereditária e carcinoma de células renais (LHCCR) |
| Cromófobo | 5 | Birt-Hogg Dubé 17p11 | Birt-Hogg Dubé |
| Oncocitoma | 9,7 | Birt-Hogg Dubé 17p11 | Oncocitoma familiar e Birt-Hogg Dubé |
| Ducto coletor | 0,4 | –18 –,Y | Carcinoma medular renal |

LOH = perda de heterozigose (do inglês, *loss of heterozygosity*); VHL = von Hippel-Lindal; CCR = carcinoma de células renais. Adaptada de Zambrano N. Histopathology and molecular genetics of renal tumors. *J Urol.* 1999;162:1246-1258.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ainda que o CCR apresente elevada propensão a metástases e esteja associado a síndromes paraneoplásicas, a maioria dos pacientes é assintomática à apresentação. Historicamente, o CCR era caracterizado pela tríade inicial de hematúria, massa palpável e dor em até 10% dos pacientes. Entretanto, houve uma migração do estágio, que resultou na detecção dos tumores em estágios mais iniciais, com o aumento do uso de exames de imagem abdominais para condições clínicas não relacionadas nas séries modernas. Até 48% dos tumores podem ser descobertos desta maneira, e menos de 5% dos pacientes apresenta massa palpável à apresentação. Os sinais/sintomas iniciais mais comuns são anemia, perda de peso, mal-estar e anorexia (Tabela 187.3). Os pacientes com CCR apresentam frequentemente síndromes paraneoplásicas associadas (ver Capítulo 169).[4] Hipercalcemia é encontrada em aproximadamente 20% dos pacientes e pode ser consequência da secreção de paratormônio (PTH), peptídio semelhante ao paratormônio e interleucina-6 (IL-6), que comprovadamente estimulam a reabsorção óssea por osteoclastos. Outras síndromes associadas incluem hipertensão arterial sistêmica, eritrocitose (em virtude da produção ectópica de eritropoetina) e a rara síndrome de Stauffer, que consiste em disfunção hepática sem metástases hepáticas associadas; a disfunção hepática desaparece após a ressecção cirúrgica do tumor.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação completa dos pacientes com suspeita de CCR deve incluir hemograma completo, perfil bioquímico, exame ósseo e exame de TC de tórax, abdome e pelve. A TC é o método mais confiável para a detecção e o estadiamento do CCR.[6] A TC "ideal" para as massas renais pode ser dividida em quatro fases, incluindo as imagens pré-contraste, a fase arterial (cerca de 25 segundos após a injeção), a fase nefrográfica (cerca de 90 segundos desde a injeção) e a fase excretória. As fases mais importantes para a obtenção de imagens dos tumores renais são a pré-contraste e a nefrográfica, tendo em vista que as lesões renais aparecem com densidade baixa, contrastando com o parênquima renal uniformemente intensificado. A fase arterial é útil para identificar as artérias renais e pequenas massas hipervasculares. A fase excretória auxilia na avaliação do sistema coletor e da pelve renal. A TC também é útil para detectar metástases regionais, e atualmente é possível obter TC tridimensionais quando se planeja uma cirurgia poupadora de néfrons ou uma nefrectomia parcial. O uso adicional de ultrassonografia e RM ajuda a diferenciar as lesões benignas e malignas do rim e no planejamento do tratamento. A ultrassonografia (US) é utilizada quando se diferenciam lesões císticas e sólidas. A RM tem a vantagem de obter imagens de tumores em pacientes com função renal desfavorável, para os quais o contraste intravenoso é contraindicado. A RM também é útil para definir quaisquer trombos que possam estar se estendendo até a veia renal ou a veia cava inferior, e a angiografia com RM pode ser utilizada para determinar o número e a localização das artérias renais nos candidatos à nefrectomia parcial. Após a conclusão da avaliação, o estágio clínico é avaliado com o uso do sistema Tumor, Linfonodo, Metástase (TNM) (Tabela 187.4).[6]

**Tabela 187.3** **Sintomas e sinais iniciais de carcinoma de células renais (tanto doença localizada quanto metastática).**

| SINTOMAS E SINAIS | PORCENTAGEM |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Anemia | 52 |
| Disfunção hepática | 32 |
| Perda de peso | 23 |
| Hipoalbuminemia | 20 |
| Mal-estar | 19 |
| Hipercalcemia | 13 |
| Anorexia | 11 |
| Trombocitose | 9 |
| Sudorese noturna | 8 |
| Febre | 8 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 3 |
| Eritrocitose | 4 |
| Calafrios | 3 |

Adaptada de Kim KI, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003;170:1742-1746.

## TRATAMENTO

### Doença localizada

O padrão de tratamento histórico para os pacientes com CCR é a nefrectomia radical. Os cânceres de rim rotineiramente selecionados para nefrectomia radical incluem tumores grandes e centralmente localizados, que efetivamente substituíram a maioria do parênquima renal normal, tumores associados à adenopatia regional (de etiologia benigna ou maligna), aqueles com extensão até a veia cava inferior ou átrio direito, e até mesmo aqueles nos quais há doença metastática evidente. A nefrectomia pode ser realizada por meio de incisão no flanco, transperitoneal ou transtorácica. A glândula suprarrenal ipsilateral também é removida, mas a dissecção de linfonodos regionais é opcional e motivo de controvérsia. O aumento da porcentagem de tumores pequenos resultou em diminuição correspondente nos pacientes submetidos à nefrectomia radical, com uma excelente sobrevida a longo prazo. Tanto as abordagens abertas quanto laparoscópicas podem ser utilizadas para a nefrectomia parcial para controlar a doença e preservar a função renal. A nefrectomia laparoscópica oferece uma alternativa minimamente invasiva à nefrectomia radical clássica. A nefrectomia parcial para os tumores com 7 cm ou menos, seja realizada por meio de técnica aberta ou laparoscópica minimamente invasiva, alcança taxas de controle tumoral local e sobrevida semelhantes às da

nefrectomia radical. A nefrectomia parcial reduz o risco de insuficiência renal ao longo do tempo. O manejo com nefrectomia parcial é adicionalmente apoiado pelo fato de que aproximadamente 35% dos tumores corticais renais são carcinomas papilares ou cromófobos de evolução arrastada.

Os CCR são resistentes tanto à radioterapia quanto à quimioterapia citotóxica e, portanto, são úteis como tratamento adjuvante após a nefrectomia. Sunitinibe, um fármaco com alvo molecular no VEGF, é efetivo como tratamento adjuvante após a nefrectomia, com um impacto favorável sobre a sobrevida.[A1]

## Doença metastática

Aproximadamente 30% dos pacientes com CCR apresentam doença metastática, e um adicional de 20 a 30% dos pacientes com tumores primários cirurgicamente ressecados apresentará recaída com metástases. As complicações da doença metastática incluem dor em virtude de um tumor primário não ressecável ou metástases esqueléticas. A radioterapia é, com frequência, utilizada para a paliação das metástases ósseas e para os pacientes com múltiplas metástases cerebrais. Algumas vezes a nefrectomia paliativa é utilizada para proporcionar o alívio sintomático da dor. A ressecção cirúrgica do tumor primário é considerada um fundamento do tratamento, até mesmo no paciente com doença metastática, e comprovadamente prolonga a sobrevida nos pacientes com doença metastática. A ressecção cirúrgica dos locais metastáticos da doença (metastasectomia) também prolonga a sobrevida e até mesmo cura um subconjunto de pacientes. Os pacientes que mais provavelmente se beneficiam da ressecção cirúrgica da doença são aqueles com um intervalo livre da doença superior a 1 ano, aqueles com um local de metástase solitária, e aqueles com metástases pulmonares. Tem sido observada a sobrevida a longo prazo quando o local solitário de ressecção foi o pulmão (até 45%) e até mesmo o cérebro (até 20%).

O CCR é resistente à maioria dos agentes quimioterápicos convencionais, com respostas observadas em menos de 10% dos pacientes. A imunoterapia[7] com IL-2 ou interferona-a (IFN-a) foi o padrão histórico para os pacientes com doença metastática, mas foi substituída por agentes mais novos como opção de primeira linha para as formas avançadas da doença. Por exemplo, o uso isolado de sunitinibe (um inibidor de tirosinoquinase) (50 mg/dia em ciclos de 28 dias on e 14 dias off a intervalos de 6 semanas) é tão efetivo quanto a nefrectomia seguida por sunitinibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático.[A2] Nivolumabe, um inibidor de ponto de controle imunológico da morte programada (PD-1) imunoglobulina G4 (IgG4) que bloqueia seletivamente a interação entre PD-1 e seus ligantes PD-L1 and PD-L2, interfere na capacidade dos tumores escaparem das respostas imunes do hospedeiro. Nivolumabe apresenta efeitos clínicos benéficos comprovados, tanto como agente isolado[A3] como em combinação com o anticorpo ipilumimabe (imunoterapia) direcionada contra CTLA-4[A4] ou com cabozantinibe, um inibidor de tirosinoquinase oral (molécula pequena) direcionado contra VEGFR, MET e AXL.[A4b]

A imunoterapia[7] com IL-2 ou interferona-a (IFN-a) tem sido o tratamento padrão histórico para os pacientes com doença metastática. A dose alta de IL-2 intravenosa, uma terapia possivelmente curativa, exige hospitalização em razão de suas toxicidades graves, incluindo hipotensão, edema pulmonar, insuficiência renal e efeitos tóxicos no sistema nervoso central. Entretanto, a maioria dos efeitos tóxicos é reversível e são observadas respostas completas ou parciais em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes; aproximadamente 4% dos pacientes alcança a sobrevida livre da doença a longo prazo. A terapia com IFN-a é menos tóxica do que com IL-2 e apresenta uma taxa de resposta em geral de aproximadamente 15%, mas não é observada a sobrevida a longo prazo. As toxicidades reversíveis do tratamento com IFN-a incluem sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo febre, calafrios, mialgias, mielossupressão leve e disfunção hepática leve. Nivolumabe, um anticorpo inibidor do ponto de controle imune de morte programada (PD)-1 imunoglobulina G4 (IgG4), que bloqueia seletivamente a interação de PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, previne a capacidade dos tumores de evadir às respostas imunes do hospedeiro. Nivolumabe demonstrou benefício clínico tanto como um agente único[A3] quanto em combinação com o anticorpo para imunoterapia ipilimumabe, com alvo molecular em CTLA-4. Um recente estudo clínico de fase 3 comparou nivolumabe mais ipilimumabe ao inibidor de tirosinoquinase sunitinibe (ver parágrafo a seguir) nos pacientes com carcinoma de células renais avançado de células claras não tratado anteriormente e demonstrou taxas de sobrevida em geral e resposta objetiva significativamente mais altas nos pacientes tratados com nivolumabe mais ipilimumabe de risco intermediário e desfavorável.[A4]

O CCR tem sido um candidato ideal para o desenvolvimento de fármacos com alvo nos efeitos *downstream* das mutações de *VHL*.[8] Estudos clínicos demonstraram o benefício dos inibidores de tirosinoquinase (TKIs), tais como cabozantinibe, sunitinibe, axitinibe, pazopanibe e sorafenibe, que bloqueiam as ações de VEGF e PDGF; todos são aprovados pela FDA para o tratamento da doença metastática, mas somente o sunitinibe é aprovado como tratamento adjuvante de tumores primários cirurgicamente ressecados com um risco alto de recaída.[A5] Os efeitos colaterais comuns incluem fadiga, diarreia, hipertensão e síndrome mão-pé, uma condição na qual surgem bolhas nas áreas de contato. A combinação do inibidor de tirosinoquinase axitinibe mais inibição de PD-1 com pembrolizumabe ou avelumabe é superior à monoterapia em termos de sobrevida livre de progressão.[A5b-A5d] A combinação de IFN e bevacizumabe, um anticorpo que bloqueia o receptor de VEGF, é superior à IFN isoladamente e também foi aprovada pela FDA para tratamento de primeira linha.[A6] Os efeitos colaterais incluem hipertensão arterial sistêmica e aumento do risco de sangramento.

Dois fármacos com alvo molecular na via da rapamicina em mamíferos (mTOR) também são aprovados pela FDA para tratamento do CCR, tanto como tratamento de primeira linha quanto para os pacientes cuja doença progrediu, apesar do tratamento com TKI. Tensirolimo, um inibidor de mTOR intravenoso, melhora a sobrevida dos pacientes com doença de risco desfavorável não tratada (aqueles com mais de três fatores de risco, ver posteriormente) e everolimo, um inibidor de mTOR oral, melhora os desfechos dos pacientes que foram tratados anteriormente

com sunitinibe, sorafenibe ou bevacizumabe.[A7] Os efeitos colaterais comuns incluem fadiga, erupção cutânea e feridas em boca. Todavia, o nivolumabe, inibidor de ponto de controle imunológico PD-1 aprovado pela FDA, promove sobrevida global mais prolongada com menos eventos adversos de alto grau do que o everolimo (inibidor de mTOR)[A8] e a combinação de pembrolizumabe e lenvatinibe (outro inibidor de tirosinoquinase oral com múltiplos alvos, tais como VEGFRs, receptores do fator de crescimento de fibroblastos, PDGFRa, RET e KIT) é superior à combinação de everolimo e lenvatinibe.[A8b]

Cabozantinibe consegue aprimorar a sobrevida sem evolução da doença quando comparado com sunitinibe ou everolimo em pacientes com carcinoma de células renais que evoluíram após terapia de primeira linha direcionado para VEGFR.[A9] Para carcinoma de células renais papilares metastáticos, a monoterapia com cabozantinibe também parece ser superior à monoterapia com sunitinibe.[A9b] Lenvatinibe (associado ou não a everolimo), também prolonga a sobrevida sem evolução da doença de pacientes com carcinoma de células renais que evoluíram após terapia de primeira linha direcionado para VEGFR.[A10]

**Tabela 187.4** **Estadiamento TNM do carcinoma de células renais.**

| **CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE TUMOR, LINFONODOS E METÁSTASES** | |
|---|---|
| **Tumor primário (T)** | |
| TX | O tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Sem evidências de tumor primário |
| T1 | Tumor com 7 cm ou menos na maior dimensão, limitado ao rim |
| T1a | Tumor com 4,0 cm ou menos na maior dimensão, limitado ao rim |
| T1b | Tumor com mais de 4 cm, mas não mais do que 7 cm na maior dimensão; limitado ao rim |
| T2 | Tumor com mais de 7 cm na maior dimensão, limitado ao rim |
| T2a | Tumor com mais de 7 cm, mas menor ou igual a 10 cm na maior dimensão; limitado ao rim |
| T2b | Tumor com mais de 10 cm, limitado ao rim |
| T3 | O tumor se estende até as veias maiores ou os tecidos perinéfricos ou a glândula suprarrenal ipsilateral, mas não além da fáscia de Gerota |

| | |
|---|---|
| T3a | O tumor se estende até a veia renal ou suas ramificações segmentares ou o sistema pielocalicial, ou invade a gordura perirrenal e/ou do seio renal, mas não além da fáscia de Gerota |
| T3b | O tumor se estende até a veia cava, abaixo do diafragma |
| T3c | O tumor se estende até a veia cava, acima do diafragma, ou invade a parede da veia cava |
| T4 | O tumor invade além da fáscia de Gerota (incluindo a extensão contígua até a glândula suprarrenal ipsilateral) |
| **N – Linfonodos regionais** | |
| NX | Os linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Sem metástases em linfonodos regionais |
| N1 | Metástase(s) em linfonodo(s) regional(is) |
| **M – Metástase a distância** | |
| Mx | A metástase a distância não pode ser avaliada |
| M0 | Sem metástases a distância |
| M1 | Metástases a distância |
| **AGRUPAMENTO DO ESTÁGIO** | |
| Estágio I | T1 N0 M0 |
| Estágio II | T2 N0 M0 |
| Estágio III | T1 N1 M0 |
| | T2 N1 M0 |
| | T3a N0 ou N1 M0 |
| | T3b N0 ou N1 M0 |
| | T3c N0 ou N1 M0 |
| Estágio IV | T4 N0 M0 |
| | T4 N1 M0 |
| | Qualquer T Qualquer N M1 |

AJCC = American Joint Committee on Cancer. (Adaptada de *AJCC Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing: 2017.)

## PROGNÓSTICO

As taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida em geral para os tumores corticais renais não metastáticos ressecados diferem substancialmente de acordo com múltiplos fatores, incluindo idade, tamanho, grau e estado histopatológico (Figura 187.1; e-Figuras 187.1, 187.2 e 187.3). O prognóstico declina consideravelmente para os pacientes com doença mais avançada, com a sobrevida a longo prazo observada em somente 20% dos pacientes com estágio III e 5% ou menos nos pacientes com estágio IV. Dos subtipos histológicos de CCR mais comuns, o prognóstico do carcinoma de células claras é menos favorável do que aquele do carcinoma de células renais papilares; o carcinoma de células renais cromófobas é o mais favorável. Para os pacientes com doença metastática, cinco características clínicas associadas a uma sobrevida mais breve são estado de desempenho baixo, níveis altos de lactato desidrogenase, hemoglobina baixa, cálcio alto e ausência de nefrectomia anterior. Três grupos de estratos foram definidos com o uso dos dados da sobrevida de pacientes tratados com imunoterapia: (1) favorável (nenhum fator de risco), com sobrevida mediana de 20 meses; (2) intermediário (um ou dois fatores de risco), com sobrevida mediana de 10 meses; e (3) desfavorável (três ou mais fatores de risco), com sobrevida mediana de 4 meses. A imunoterapia com IL-2 e a ressecção cirúrgica de metástases solitárias podem resultar na sobrevida a longo prazo de uma pequena porcentagem de pacientes com câncer de células renais. Os fármacos com alvo molecular em VEGF, a via de mTOR e PD-1 atualmente são o padrão de tratamento para os pacientes com doença metastática.

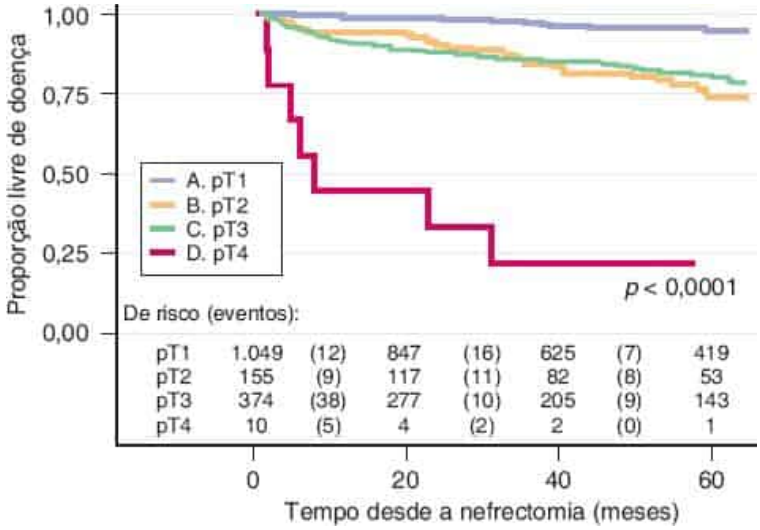


**E-FIGURA 187.1 Sobrevida livre de progressão de acordo com a classificação anatomopatológica do tumor (pT).** A curva A indica os tumores pT1; a curva B, os tumores pT2; a curva C, os tumores pT3; a curva D, os tumores pT4. (As categorias "pT" correspondem às categorias "T" nas categorias de estadiamento TNM na Tabela 197.4.) (De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer* 2008;113:84-96.)

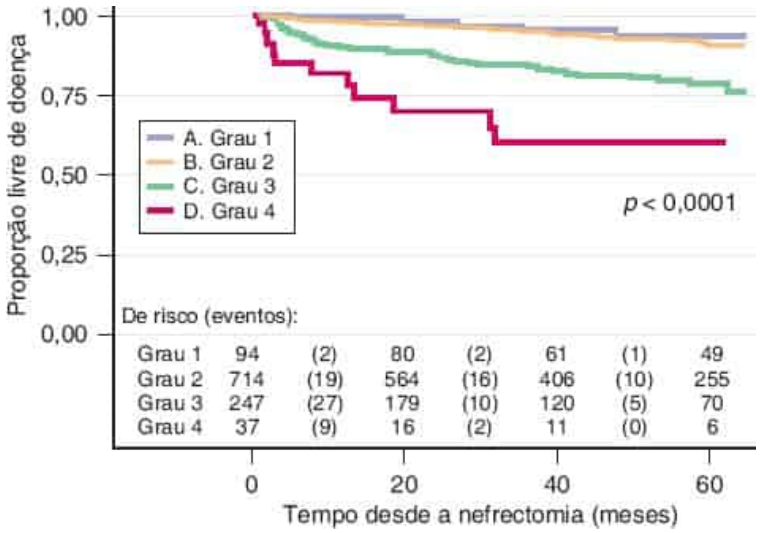


**E-FIGURA 187.2 Sobrevida livre de progressão de acordo com o grau do tumor.** A curva A indica o grau 1; a curva B, o grau 2; a curva C, o grau 3; a curva D, o grau 4. (De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer* 2008;113:84-96.)

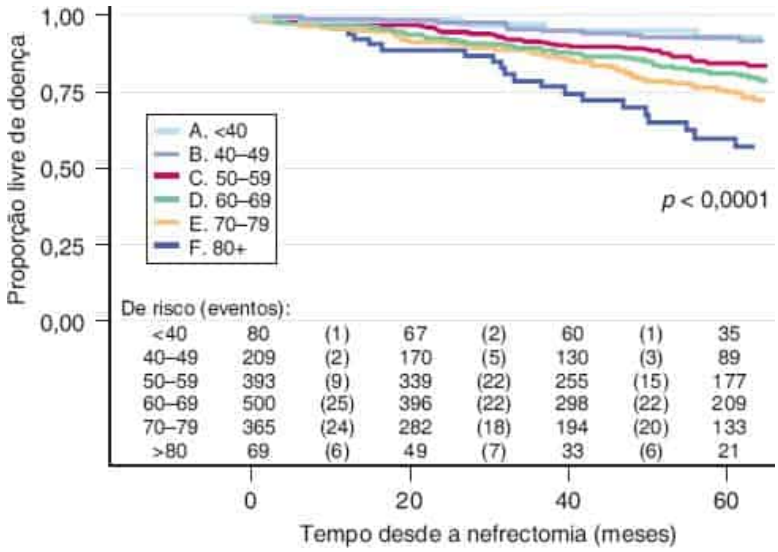


**E-FIGURA 187.3 Sobrevida geral de acordo com a idade do paciente.** A curva A indica < 40 anos; a curva B, 40 a 49 anos; a curva C, 50 a 59 anos; a curva D, 60 a 69 anos; a curva E, 70 a 79 anos; curva F, ≥ 80 anos. (De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer* 2008;113:84-96.)

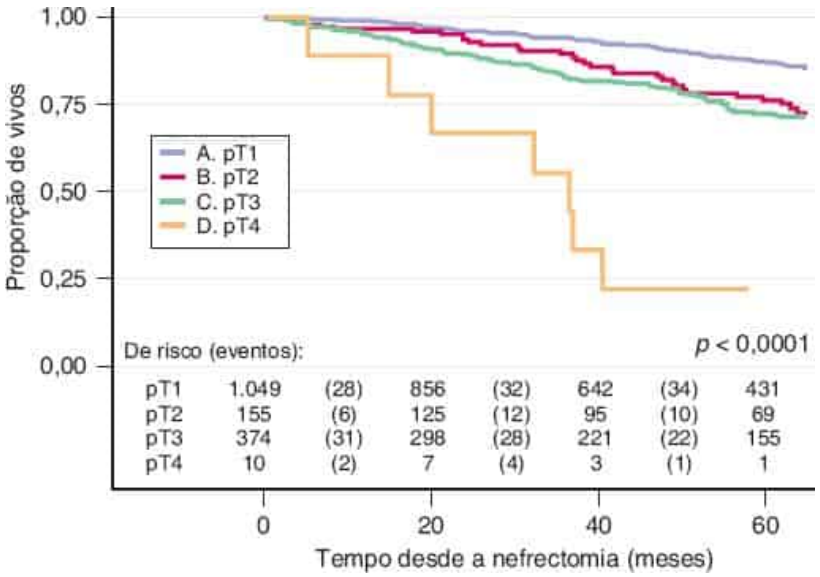


**FIGURA 187.1 Sobrevida em geral após a ressecção do câncer de rim localizado, de acordo com a classificação do tumor patológico (pT).** A curva A indica os tumores pT1; a curva B, tumores pT2; curva C, tumores pT3; curva D, tumores pT4. (As categorias "pT" correspondem às categorias "T" no estadiamento TNM demonstradas na Tabela 187.4.) (De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer.* 2008;113:84-96.)

## CÂNCER DE BEXIGA

Um espectro de tumores tem origem no revestimento urotelial da bexiga, da pelve renal, dos ureteres e da uretra, dos quais o carcinoma de células de transição é o mais comum. A vasta maioria dos tumores tem origem na bexiga, com minoria se originando nas partes superiores (pelve renal e ureteres) e até mesmo, com menos frequência, na parte proximal da uretra. Embora os cânceres de células de transição tenham uma história natural variável, eles apresentam propensão à multifocalidade, taxas de recidiva altas e progressão até estágios histopatológicos mais altos. Estes tumores em geral são agrupados nas três categorias amplas de doença não invasiva de músculos, invasiva de músculos e metastática, cada uma das quais difere no comportamento clínico, prognóstico e manejo primário. No caso dos tumores não invasivos de músculos, a meta é prevenir as recidivas e a progressão até um estágio mais avançado. Na doença invasiva de músculos, o desafio clínico é integrar as modalidades de cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia para otimizar a cura e minimizar a morbidade. No caso da doença metastática, a quimioterapia é utilizada para a paliação dos sinais/sintomas da maior parte dos pacientes, mas existe um subconjunto de pacientes nos quais a quimioterapia de combinação pode resultar na cura a longo prazo. A cura a longo prazo está diretamente relacionada ao estágio e ao grau, variando desde 99% para os tumores Ta de grau baixo, até 15% para a doença metastática.

### EPIDEMIOLOGIA

Havia uma estimativa de que 81.000 novos casos de câncer de bexiga seriam diagnosticados nos EUA em 2018, dos quais era esperado que aproximadamente 17.000 pacientes sucumbissem à sua doença. A razão homens/mulheres é de 3:1, semelhante em todos os grupos raciais; este é o quarto câncer mais comum nos homens. A taxa de sobrevida em 5 anos para todos os estágios é de 78%, resultando em uma alta prevalência (> 500.000 pessoas nos EUA vivendo com câncer de bexiga); ele é duas vezes mais prevalente em brancos do que em afro-americanos e é observado com menos frequência em asiáticos. A vasta maioria dos pacientes (90%) tem mais de 50 anos por ocasião do diagnóstico, com idade mediana de 73 anos ao diagnóstico. Existe um risco vitalício de 2,4% dos homens e das mulheres desenvolverem um câncer de bexiga.

Acredita-se que os carcinógenos implicados na carcinogênese do câncer de bexiga, ou seus metabólitos, sejam excretados na urina, onde podem atuar diretamente sobre o revestimento urotelial. O período de latência desde a exposição inicial até o desenvolvimento do câncer é de quase 20 anos, dificultando o estabelecimento de uma relação de causa e efeito definitiva entre um suposto carcinógeno e o desenvolvimento da doença. O tabagismo é o fator de risco líder para o câncer de bexiga, e acredita-se que contribua para metade dos cânceres nos homens e um quarto dos cânceres nas mulheres.[9] A duração da exposição mais longa está associada a um risco mais alto do que uma exposição mais intensa (em cigarros/dia) ao longo de um período de tempo mais breve. Em geral, os fumantes apresentam um risco relativo de câncer de bexiga duas a quatro vezes mais alto do que os não fumantes. O tabagismo está associado à atipia celular do urotélio; os indivíduos que nunca fumaram apresentam atipia em somente 4% dos casos, ao contrário da incidência de 50% de atipia nos fumantes.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, tais como 2-naftilamina, 4-aminobifenil e benzidina, e o benzeno ou a exaustão de gases combustíveis estão associados a aumento do risco de câncer de bexiga. As ocupações relatadas como sendo de risco mais alto incluem os trabalhadores com alumínio, lavagens a seco, fabricantes de conservantes e bifenilos policlorados e aplicadores de pesticidas. As arilaminas, também implicadas na carcinogênese, são metabolicamente ativadas em compostos eletrofílicos por N-hidroxilação no fígado pelo citocromo P-450 IA2 e destoxificados por meio da N-acetilação; estudos sugerem que os indivíduos com um fenótipo de oxidante rápido e acetilador lento apresentam o mais alto risco. Acredita-se que as ocupações associadas a uma exposição mais alta às arilaminas, como trabalhadores nas indústrias de fabricação de corantes, borracha ou couro, sejam de mais alto risco para o desenvolvimento do câncer de bexiga. A infecção pelo *Schistosoma haematobium* intensifica a formação de compostos N-nitrosos carcinogênicos e resulta em aumento do risco tanto de carcinomas de células escamosas quanto de transição de bexiga. Foi observada uma associação entre o carcinoma de células escamosas (mas não os tumores de células de transição) e infecções urinárias crônicas observadas em paraplégicos e pacientes com cálculos vesicais crônicos e cateteres de Foley permanentes. O agente quimioterápico ciclofosfamida aumenta o risco de câncer de bexiga em nove vezes quando utilizado cronicamente, e os compostos que contêm fenacetina foram implicados no desenvolvimento de tumores da pelve renal e ureterais.

## BIOPATOLOGIA

Os tumores uroteliais ocorrem em qualquer local ao longo do sistema urinário, incluindo pelve renal, ureteres, bexiga e uretra. Mais de 90% dos tumores têm origem na bexiga, 8% na pelve renal e os 2% remanescentes têm origem no ureter e na uretra. Os carcinomas de células de

transição compreendem 90 a 95% dos tumores uroteliais; os tumores de células escamosas (queratinizantes) (3%), adenocarcinomas (2%) e tumores de pequenas células (1%) são os remanescentes. Os tumores de histologia mista, que são compostos predominantemente pelo carcinoma de células de transição com áreas de elementos escamosos, adenocarcinomatosos ou neuroendócrinos, são observados com frequência.[10] Os tumores de células escamosas são mais frequentes na uretra distal, e os adenocarcinomas ocorrem no remanescente embrionário do úraco no domo da bexiga e nos tecidos periuretrais. Em áreas endêmicas de infecção por *S. haematobium* (como o Egito), 40% dos tumores são carcinomas de células escamosas. Os tumores de bexiga raros incluem o linfoma, o sarcoma e o melanoma.

A maioria (70 a 80%) dos cânceres de bexiga recém-detectados é classificada como tumores não invasores de músculos e incluem tumores papilares exofíticos confinados à mucosa (Ta), tumores que invadem a lâmina própria (T1) e carcinoma *in situ* (CIS). Os tumores de bexiga não invasivos de músculos são tipicamente graduados de acordo com o sistema de gradação da World Health Organization/International Society of Urologic Pathology (WHO/ISUP) como de grau baixo e grau alto. Se o sistema de gradação não for especificado, pode ser utilizado um sistema numérico: bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), pouco diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). A gradação é mais importante para os tumores Ta não invasivos porque quase todos os tumores de bexiga invasivos (T1 ou superior) são de grau alto. O carcinoma *in situ* primário, ou Tis, sem um tumor Ta ou T1 concomitante, constitui 1 a 2% dos novos casos de câncer de bexiga. Mais frequentemente, o Tis é observado quando existem múltiplos tumores papilares, seja imediatamente adjacentes a outra lesão, seja envolvendo a mucosa remota na bexiga. Tis é, por definição, uma doença de grau alto; ele é considerado um precursor de tumores mais invasivos, tendo em vista que 60% dos tumores não tratados desenvolvem doença mais invasiva dentro de 5 anos. Os tumores T1 são processos malignos agressivos e invasivos. Virtualmente todos os tumores T1 são de grau alto, e 50% apresentam Tis associado. A doença recidiva em 50% dos pacientes em 1 ano e em 90% dentro de 5 anos. Observa-se ao diagnóstico que uma minoria dos tumores primários invade a muscular própria (T2), se estende até a gordura perivascular (T3), ou se estende até os órgãos imediatamente adjacentes (T4); todos os tumores primários em estágio T2 ou superior são de grau alto.

A história natural de um tumor urotelial consiste em recidiva no mesmo local ou em um local separado no sistema urotelial e no mesmo estágio ou em um estágio mais avançado. Diversos estudos apoiam o conceito controverso de que estas recidivas são de origem clonal. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é extremamente expressado (cerca de 80%) nos cânceres de bexiga; o receptor do fator de crescimento de Her2/Neu é expressado com menos frequência (cerca de 50 a 70%). Estudos sugerem que a maior expressão destes receptores está associada a um fenótipo mais avançado e/ou mais agressivo da doença. O câncer de bexiga apresenta uma taxa de mutações somáticas muito alta (7,7 por megabase), em comparação à de outros cânceres, excedida somente pelo câncer de pulmão e pelo melanoma. Os genes de modificação epigenética *MLL2*, *ARID1A*, *KDM6A* e *EP300* estão significativamente mutados no câncer de bexiga; aproximadamente 75% apresentam no mínimo uma mutação inativadora. Os genes que regulam o ciclo celular também estão mutados com frequência, incluindo *TP53* em 49% e *RB1* em 13% dos tumores. Ocorrem amplificações de *ERBB2*, *MDM2* e *EGFR* em minoria dos tumores e representam possíveis alvos terapêuticos.[11]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hematúria é o sinal inicial em 80 a 90% dos casos de câncer de bexiga, mas outros pacientes apresentam infecção urinária. Os indivíduos com mais de 40 anos que desenvolvem hematúria devem ser investigados à procura de câncer urotelial, incluindo citologia urinária, cistoscopia e exames de imagem (US, TC) do sistema urinário. O rastreamento dos indivíduos assintomáticos à procura de hematúria aumenta a probabilidade de diagnosticar o câncer de bexiga em um estágio mais inicial, mas não melhora a sobrevida; portanto, não é rotineiramente recomendado. Polaciúria e noctúria podem ocorrer, seja como consequência de irritação vesical ou de redução da capacidade vesical. Dor, quando ocorre, tipicamente reflete a localização do tumor de bexiga. A dor abdominal mais baixa pode resultar de massa na bexiga, e o desconforto retal e a dor perineal podem resultar de tumores que invadem a próstata ou a pelve. Os tumores de pelve renal, ureter ou bexiga nos quais o óstio ureteral esteja obstruído podem causar hidronefrose, redução da função renal e dor em flanco. Os pacientes com doença mais avançada podem apresentar anorexia, fadiga, perda de peso ou dor em virtude de uma lesão óssea metastática. O exame físico com frequência não é digno de nota nos pacientes que apresentam tumores de bexiga, porque a vasta maioria dos pacientes apresenta tumores confinados ao órgão.

## DIAGNÓSTICO

Infelizmente, os biomarcadores urinários não são suficientemente sensíveis ou específicos para o diagnóstico do câncer de bexiga, e uma pequena proporção dos casos pode não ser identificada até mesmo se os biomarcadores forem combinados com a citologia urinária.[12] O fundamento do diagnóstico e do estadiamento do câncer de bexiga é a avaliação citoscópica. O procedimento inclui o exame sob anestesia para determinar se existe massa palpável (seja móvel ou não). A massa tumoral não móvel é indicativa da doença que invade a parede lateral da pelve, que provavelmente não é ressecável. A urina é obtida para pesquisa de células malignas. Um cistoscópio é inserido para inspecionar visualmente a bexiga urinária e detalhar as dimensões, o número, a localização e o padrão de crescimento (papilar ou sólido) de todas as lesões. Toda doença visível é submetida à ressecção transuretral para determinar o subtipo histológico e a profundidade da invasão. A avaliação adequada, sobretudo de tumores grandes que possam ser invasivos, exige que o músculo seja identificado na amostra histopatológica. A repetição da biopsia da área ressecada é ocasionalmente necessária para assegurar que não exista invasão do músculo. Se houver invasão do músculo, é necessário considerar a remoção cirúrgica da bexiga, em vez de realizar ressecção endoscópica do tumor. As biopsias de todas as áreas de eritema são realizadas para determinar se existe carcinoma *in situ*. A uretra é inspecionada durante a retirada do cistoscópio e biopsias são coletadas, se houver indicação clínica. Os pacientes com achados citológicos positivos, mas sem um tumor aparente no interior da bexiga, são submetidos à cateterização retrógrada seletiva dos ureteres, até as pelves renais, para determinar se existe doença da parte superior do sistema urinário.

A decisão sobre a solicitação de exames de imagem do abdome e da pelve é baseada nos resultados da cistoscopia e da histopatologia do tumor. A urografia com TC ou ressonância magnética consegue avaliar as partes superiores do sistema urinário, e a TC ou RM diferencia se o tumor se estende até a gordura perivesical (T3), próstata ou vagina (T4) e se os linfonodos regionais estão envolvidos (N+). No caso de tumores invasivos maiores, a existência ou não de

metástases distais pode ser documentada pelo exame físico, pela TC de abdome e da pelve, por radiografias de tórax e por cintilografia óssea.

Todos os pacientes com carcinoma de bexiga urinária ou de locais correlatos são estadiados segundo o sistema TNM, defendido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) (e-Tabela 187.1). O sistema TNM categoriza a profundidade da invasão do tumor primário, as metástases linfonodais na pelve (ou no retroperitônio para a doença da parte superior) com base no número e no envolvimento de linfonodos regionais, outros locais de linfonodos não regionais e quaisquer locais viscerais de doença.

**e-Tabela 187.1** Definições TNM para os cânceres de bexiga, ureter e pelve renal.

| | |
|---|---|
| **TUMORES PRIMÁRIOS DE BEXIGA (T)** | |
| TX | O tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Sem evidências de tumor primário |
| Ta | Carcinoma papilar não invasivo |
| Tis | Carcinoma *in situ* (ou seja, tumor plano) |
| T1 | O tumor invade a lâmina própria (tecido conjuntivo subepitelial) |
| T2 | O tumor invade a muscular própria |
| pT2a | O tumor invade a muscular própria, mas não invade músculos (metade interna) |
| pT2b | O tumor invade a muscular própria profunda (metade externa) |
| T3 | O tumor invade o tecido perivesical |
| pT3a | Microscopicamente |
| pT3b | Macroscopicamente (massa extravesical) |
| T4 | O tumor invade diretamente quaisquer dos seguintes: estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal |
| T4a | O tumor extravesical invade o estroma prostático, o útero, a vagina |
| T4b | O tumor invade parede pélvica, parede abdominal |
| **LINFONODOS REGIONAIS PARA OS TUMORES UROTELIAIS DE BEXIGA (N)** | |
| NX | Os linfonodos regionais não podem ser avaliados |

| | |
|---|---|
| N0 | Nenhuma metástase em linfonodos |
| N1 | Metástase em linfonodo regional único na pelve verdadeira (linfonodo perivesical, obturador, ilíaco externo ou sacral) |
| N2 | Múltiplas metástases em linfonodos regionais na pelve verdadeira (metástase em linfonodo perivesical, obturador, ilíaco externo ou sacral) |
| N3 | Metástase em linfonodos ilíacos comuns |
| **TUMORES PRIMÁRIOS DE URETER E PELVE RENAL (T)** | |
| TX | O tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Sem evidências de tumor primário |
| Ta | Carcinoma não invasivo papilar |
| Tis | Carcinoma *in situ* |
| T1 | O tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial |
| T2 | O tumor invade a muscular |
| T3 | (Somente para a pelve renal)<br>O tumor invade além da muscular, na gordura peripélvica ou no parênquima renal |
| T3 | (Somente para o ureter) O tumor invade além da muscular, na gordura periuretérica |
| T4 | O tumor invade os órgãos adjacentes ou pelo rim até a gordura perinéfrica |
| **LINFONODOS REGIONAIS PARA TUMORES UROTELIAIS (N) DE URETER E PELVE RENAL** | |
| NX | Os linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Sem metástases em linfonodos regionais |
| N1 | Metástase em um único linfonodo, ≤ 2 cm na maior dimensão |
| N2 | Metástase em um único linfonodo, > 2 cm ou múltiplos linfonodos |
| **METÁSTASE A DISTÂNCIA PARA A BEXIGA (M)** | |
| | |

| | |
|---|---|
| MX | A metástase a distância não pode ser avaliada |
| M0 | Sem metástases a distância |
| M1a | Metástase a distância limitada aos linfonodos além dos ilíacos comuns |
| M1b | Metástases a distância não em linfonodos |
| **METÁSTASE A DISTÂNCIA PARA TUMORES UROTELIAIS (M) DE URETER E PELVE RENAL** | |
| MX | A metástase a distância não pode ser avaliada |
| M0 | Nenhuma metástase a distância |
| M1 | Metástase a distância |
| **AGRUPAMENTOS DE ESTÁGIOS DO AJCC PARA O CÂNCER DE BEXIGA** | |
| 0a | Ta N0 M0 |
| 0is | Tis N0 M0 |
| I | T1 N0 M0 |
| II | T2a, N0 M0 |
| | T2b N0 M0 |
| III | T3a N0 M0 |
| | T3b N0 M0 |
| | T4a N0 M0 |
| IVa | T4b Qualquer N M0 |
| IVb | Qualquer T Qualquer N M1a |
| | Qualquer T Qualquer N M1b |
| **AGRUPAMENTOS DE ESTÁGIOS DO AJCC PARA O CÂNCER DE PELVE RENAL E URETER** | |
| 0a | Ta N0 M0 |
| 0is | Tis N0 M0 |

| | |
|---|---|
| I | T1 N0 M0 |
| II | T2 N0 M0 |
| III | T3 N0 M0 |
| IV | T4 N0 M0 |
| | Qualquer T N1 M0 |
| | Qualquer T N2 M0 |
| | Qualquer T N3 M0 |
| | Qualquer T Qualquer N M1 |

AJCC = American Joint Committee on Cancer. (Adaptada de *AJCC Staging Manual,* 8th ed. New York: Springer International Publications; 2017.)

## TRATAMENTO

### Doença não invasiva de músculos

O tratamento padrão para os tumores não invasivos em músculos é a ressecção endoscópica completa.[13,13b] A maioria dos pacientes desenvolve novos tumores, 30% dos quais progridem até um estágio mais alto, exigindo cuidadosa vigilância em intervalos de 3 meses com cistoscopia, citologia urinária e repetição de ressecção transuretral quando indicado. O manejo adicional na forma de terapia intravesical adjuvante depende do número de lesões, do tamanho das lesões, da profundidade da invasão e do número de tumores anteriores naquele indivíduo. A terapia intravesical profilática ou adjuvante é tipicamente instituída quando um paciente apresenta tendência repetida de desenvolver novas lesões na bexiga ou é de risco alto para a recidiva ou progressão *de novo*. A terapia intravesical não é recomendada para o primeiro tumor Ta de grau baixo. Exemplos de alta recidiva e progressão que justificam a terapia intravesical incluem lesões multifocais ou grandes, lesões papilares de grau alto, tumores T1, CIS, ou uma combinação destes. Ela nunca é recomendada para os tumores invasivos de músculos porque os agentes instilados na bexiga não penetram além de algumas camadas de células. A ressecção endoscópica é realizada e, após um período de tempo suficiente para a cicatrização, a terapia intravesical com mais frequência é iniciada com o agente imunológico bacilo de Calmette-Guérin (BCG) semanalmente por 6 semanas, seguida por um cronograma de manutenção prolongada.[13] Ocasionalmente, outros agentes quimioterápicos ou citocinas são utilizados quando o BCG é contraindicado. O desfecho do tratamento é avaliado nas avaliações de 3 e 6 meses após o tratamento para determinar se a bexiga deixou de apresentar tumores. Se a doença persistir, pode ser recomendada a repetição de um ciclo de tratamento com BCG, ou até mesmo cistectomia imediata. Pode ocorrer toxicidade para a bexiga, causada

pela irritação urotelial, que inclui irritabilidade ou espasmos vesicais, hematúria e dor à micção. Uma complicação rara do BCG é o desenvolvimento de uma infecção por tuberculose sistêmica, que necessita de tratamento com agentes antituberculosos sistêmicos (ver Capítulo 308). O BCG é altamente efetivo para a erradicação de Tis, com 70% dos pacientes livres da doença em 1 ano e 40% em 10 anos. A gencitabina intravesical pós-ressecção imediata também reduz significativamente o risco de recidiva.[A11]

Os tumores selecionados em ureter ou pelve renal podem ser tratados por meio de ressecção ureteroscópica, em alguns casos por meio da instilação de BCG pela pelve renal, ou nefroureterectomia. Os tumores da uretra prostática com frequência são tratados por cistoprostatectomia, em particular se uma ressecção completa não puder ser realizada.

## Tumores invasivos em músculos

Para os pacientes com tumores que infiltram a muscular própria, o padrão de tratamento nos EUA e na Europa é a cistectomia radical e a linfadenectomia pélvica, em virtude da alta incidência de câncer que se estende até a gordura perivesicular ou até os linfonodos regionais.[13c] Nos homens, também é realizada prostatectomia; nas mulheres, a uretra, o útero, as tubas uterinas, os ovários e a parede vaginal anterior são removidos. O fluxo urinário pode ser direcionado por desvio do conduto ou reservatório continente. Com um desvio do conduto, a urina é drenada diretamente dos ureteres para uma alça do intestino delgado, que é anastomosada à superfície da pele, sem um reservatório interno. A urina é coletada em um dispositivo externo. Um reservatório continente de baixa pressão pode ser criado a partir de um segmento destubularizado do intestino, anexado à parede abdominal com um estoma continente, que pode ser autocateterizado em intervalos regulares. Os reservatórios de baixa pressão também podem ser anastomosados à uretra, criando uma neobexiga ortotópica interna que possibilita que o paciente urine pela uretra normal.[14] A linfadenectomia pélvica padrão inclui os linfonodos ilíacos comuns distais, ilíacos externos, obturadores e hipogástricos; a melhora da sobrevida e a diminuição da recidiva local estão associadas ao aumento do número de linfonodos removidos. As complicações da cistectomia incluem infecções urinárias recidivantes, acidose hiperclorêmica, cálculos de oxalato, incontinência e disfunção erétil. A quimioterapia peroperatória é o tratamento padrão para os pacientes com câncer de bexiga que invade músculos.[15] A quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para o câncer de bexiga que invade músculos aumenta a sobrevida.[A12] Este benefício em termos de sobrevida é alcançado somente com combinações à base de cisplatina, que exigem que o paciente apresente função renal normal e estado de desempenho (*performance status*) favorável. Alguns médicos preferem a cistectomia imediata seguida por quimioterapia adjuvante para os tumores com risco alto de recidiva. Entretanto, não existem evidências de estudos clínicos randomizados prospectivos que apoiem esta abordagem, ao contrário do benefício comprovado para a sobrevida decorrente da quimioterapia neoadjuvante.[A13] A cistectomia radical é efetiva para proporcionar o controle da doença a longo prazo em 75 a 80% dos pacientes com doença confinada ao órgão, aproximadamente 50% daqueles com

tumores que se estendem para os tecidos perivesicais, e até um terço dos pacientes com envolvimento de linfonodos regionais. É muito frequente haver doença metastática em linfonodos pélvicos, apesar de TC pré-operatória normal. A dissecção de linfonodos pélvicos bilaterais, além da cistectomia, melhora a sobrevida. Alguns pacientes preferem uma abordagem não cirúrgica, poupadora da bexiga, com o uso de radioterapia, em vez de cistectomia. A irradiação com sensibilização por quimioterápicos é preferida à irradiação isoladamente, em virtude de melhor controle tumoral.[A14] Os melhores candidatos para esta abordagem são os pacientes com uma lesão em estágio inicial solitária e sem evidências de hidronefrose. Este tratamento com três modalidades para a preservação da bexiga urinária exige, primeiro, ressecção transuretral bem-sucedida e quase completa do tumor, seguida por quimioterapia e irradiação concomitantes. Os tratamentos com feixe externo são tipicamente administrados em cinco frações diárias por semana, em frações convencionais de cerca de 1,8 Gy (DFB), até uma dose total de aproximadamente 65 Gy. As toxicidades incluem inflamação da pele, disfunção erétil, fadiga e sintomas irritativos da bexiga urinária e do intestino; é raro haver proctite persistente. Nesta abordagem, a cistectomia é reservada para os pacientes cuja doença não apresentou resposta completa. A sobrevida livre de doença em 5 anos com esta abordagem é de aproximadamente 50%, com a maioria dos pacientes sobreviventes mantendo bexiga urinária normalmente funcional.

## Doença metastática

Os pacientes com doença metastática recebem quimioterapia à base de platina ou imunoterapia.[16] A quimioterapia à base de cisplatina é o padrão, com base no potencial de cura, e os dois esquemas mais comumente utilizados são gencitabina mais cisplatina (GC) e o esquema de quatro fármacos com metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC). As toxicidades mais comumente observadas incluem anemia, trombocitopenia, febre neutropênica, mucosite e fadiga. O esquema com GC é mais bem tolerado, com menos toxicidade do que o MVAC. A sobrevida mediana dos pacientes tratados com ambos os esquemas é de aproximadamente 14 meses, e a sobrevida em 5 anos é de 15% ou menos. Múltiplos fatores prognósticos já foram identificados, com estado de desempenho favorável e doença metastática limitada aos linfonodos conferindo a mais alta probabilidade de resposta, sobrevida e possível cura. Comorbidades clínicas, incluindo o comprometimento da função renal, podem impedir o uso da cisplatina, caso em que a quimioterapia à base de carboplatina pode ser considerada em lugar da GC.[A15] O antagonista do VEGF ramucirumabe mais docetaxel é melhor do que o docetaxel isoladamente nos pacientes com doença metastática localmente avançada após a terapia à base de platina.[A16] O câncer de bexiga também é altamente imunogênico, demonstrando respostas acentuadas e duradouras aos inibidores do bloqueio do ponto de controle com alvo molecular em PD-1 ou PD-L1. O pembrolizumabe apresenta sobrevida superior e menos toxicidade, em comparação à quimioterapia com agente único, nos pacientes tratados anteriormente com terapia à base de platina.[A17] A terapia de manutenção com avelumabe consegue prolongar, de modo significativo, a sobrevida de pacientes com doença que não evoluiu com a quimioterapia de primeira linha.[A17b]

Tanto pembrolizumabe como atezolizumabe[A17c] promoveram resposta e sobrevida favorável em pacientes inelegíveis para terapia a base de cisplatina e são aprovados como terapia de primeira linha nos EUA e na Europa.[17,18] Nos pacientes cuja doença localmente avançada ou metastática evoluiu apesar da terapia a base de platina e inibidores de PD-1 ou PD-L1, enfortumabe vedotina (um conjugado de anticorpo e fármaco direcionado para nectina 4 e monometil auristatina E) consegue prolongar significativamente a sobrevida em uma média de aproximadamente 13 meses.[A17d]

## PROGNÓSTICO

O câncer de bexiga urinária é uma doença comum, porém heterogênea. As lesões TaG1 não invasivas em músculos, facilmente tratadas com ressecção endoscópica, quase nunca progridem. Na outra extremidade do espectro da doença não invasiva em músculos, o carcinoma de células de transição *in situ* agressivo exige imunoterapia intravesical com BCG, além de ressecção endoscópica. Este tratamento intravesical pode reduzir substancialmente a recidiva e a progressão, com taxas de sobrevida livre da doença em 5 anos de 60%. A doença invasiva em músculos é mais frequentemente curada com uma abordagem integrada de quimioterapia sistêmica para micrometástases, seguida por cistectomia e linfadenectomia pélvica; as taxas de cura para os tumores T2 podem ser tão altas quanto 80% com esta abordagem multimodalidades. As abordagens poupadoras da bexiga associadas à melhora da qualidade de vida são possíveis com o uso da radiação com feixe externo. O câncer de bexiga metastático é malignidade de crescimento rápido e com frequência letal; apesar da quimioterapia agressiva, somente uma pequena proporção dos pacientes está livre da doença em 5 anos.

## CÂNCERES DE PELVE RENAL E URETERES

Aproximadamente 10% dos carcinomas de células de transição ocorrem nos ureteres e na pelve renal. Estes tumores podem surgir *de novo* ou na condição de tumores anteriores; o risco de desenvolvimento de um tumor na parte superior nos pacientes com carcinoma *in situ* de bexiga multifocal se aproxima de 25% em 10 anos. Estes tumores são morfologicamente semelhantes aos tumores na bexiga e se comportam de maneira similar. A hematúria é o sinal inicial mais comum, embora os pacientes com tumores grandes e/ou obstrução ureteral possam se queixar de dor em flanco. TC ou RM é utilizada para estadiar a extensão da doença primária e detectar metástases regionais. Os tumores de grau baixo podem ser tratados por meio de endoscopia, mas os tumores de grau alto são mais comumente tratados com uma nefroureterectomia. Ao contrário da cistectomia, uma linfadenectomia regional não é realizada de modo rotineiro. Nos tumores da pelve renal, o ureter é removido, além de uma nefrectomia, em virtude do risco alto de tumores multifocais ao longo da parte superior e da incapacidade de monitorar o toco ureteral com acurácia. A quimioterapia sistêmica é utilizada para os tumores primários não ressecáveis, pacientes com adenopatia regional ou tumores recidivantes. Os carcinomas de células de transição do trato superior são estadiados de acordo com o sistema TNM (e-Tabela 187.1). O tratamento para a doença avançada não cirúrgica ocorre com a quimioterapia ou imunoterapia; esses tumores uroteliais em geral apresentam a mesma sensibilidade e os mesmos desfechos clínicos de cada uma destas modalidades de tratamento, como no câncer de bexiga. A quimioterapia à base de cisplatina (com gemcitabina)[A17e] é utilizada nos pacientes com função

renal normal, e a quimioterapia à base de carboplatina ou um inibidor de bloqueio de ponto de controle (atezolimumabe ou pembrolizumabe) são considerados se houver insuficiência renal em virtude de obstrução, nefroureterectomia anterior ou outra comorbidade clínica.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-2254.

A2. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:417-427.

A3. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;2:1179-1186.

A4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-1290.

A4b. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:829-841.

A5. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2008-2016.

A5b. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127.

A5c. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115.

A5d. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1563-1573.

A6. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28:2144-2150.

A7. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71:426-436.

A8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813.

A8b. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1289-1300.

A9. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1814-1823.

A9b. Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397:695-703.

A10. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473-1482.

A11. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319: 1880-1888.

A12. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2171-2177.

A13. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:76-86.

A14. James ND1, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1477-1488.

A15. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30:191-199.

A16. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390: 2266-2277.

A17. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.

A17b. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-1230.

A17c. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1547-1557.

A17d. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1125-1135.

A17e. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1268-1277.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-15.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75:74-84.

3. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374:135-145.
4. Hagemann M, Kroeger N, Stenzl A, et al. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018;36:849-854.
5. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet*. 2016;387:894-906.
6. Williamson SR, Taneja K, Cheng L. Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. *Histopathology*. 2019;74:18-30.
7. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:354-366.
8. Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions. *Eur Urol*. 2019;75:100-110.
9. Fernández MI, Brausi M, Clark PE, et al. Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer. *World J Urol*. 2019;37:3-13.
10. Compérat E, Varinot J, Moroch J, et al. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol*. 2018;15:143-154.
11. Yousef PG, Gabril MY. An update on the molecular pathology of urinary bladder tumors. *Pathol Res Pract*. 2018;214:1-6.
12. Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:922-931.
13. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388:2796-2810.

13b. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder cancer: a review. *JAMA*. 2020;324:1980-1991.

13c. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on muscleinvasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol.* 2021;79:82-104.

14. Pietzak EJ, Donahue TF, Bochner BH. Male neobladder. *Urol Clin North Am*. 2018;45:37-48.
15. Pradere B, Thibault C, Vetterlein MW, et al. Peri-operative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: status-quo in 2017. *Transl Androl Urol*. 2017;6:1049-1059.
16. Godwin JL, Hoffman-Censits J, Plimack E. Recent developments in the treatment of advanced bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018;36:109-114.

17. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1483-1492.
18. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389:67-76.

**Um paciente com câncer urotelial de bexiga invasivo em músculos deseja realizar um tratamento poupador da bexiga com quimioterapia mais radioterapia. Qual dos componentes a seguir é crítico para o sucesso da terapia?**

- A. O campo de irradiação inclui bexiga, linfonodos pélvicos e reforço para a bexiga.
- B. Braquiterapia para o tumor primário, seguida por reforço para toda a bexiga.
- C. Ressecção transuretral completa ou quase completa do tumor de bexiga (TURBT).
- D. Quimioterapia adjuvante para três ciclos de quimioterapia à base de cisplatina.
- E. Ambos A e C.

Concluir questão

**Um homem de 56 anos com carcinoma de células de transição apresenta carcinoma *in situ* que envolve o trígono da bexiga. O paciente é tratado com BCG por dois intervalos de 6 semanas, sem resposta. A repetição da ressecção transuretral em 3 meses revela um carcinoma *in situ* persistente, junto com um novo tumor que invade a lâmina própria, mas não a muscular própria. O padrão de tratamento é:**

- A. Cistectomia radical com preservação da próstata e do feixe neurovascular para preservar a função sexual.
- B. Cistoprostatectomia e dissecção de linfonodos pélvicos bilaterais.

C. Interferona ou interleucina-2 intravesicais.

D. Quimioterapia sistêmica com um esquema que contém cisplatina.

E. Radiação com feixe externo com radiossensibilizante quimioterápico.

Concluir questão

**A terapia com interleucina-2 (IL-2) para os pacientes com carcinoma de células renais difere dos fármacos com alvo molecular no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no sentido em que:**

A. A terapia com IL-2 pode resultar em cura a longo prazo de 4% em pacientes com doença metastática.

B. A terapia com IL-2 apresenta taxa de resposta superior à dos inibidores de VEGF.

C. A terapia com IL-2 é administrada imediatamente após a nefrectomia, ao contrário dos inibidores de VEGF, que são administrados somente para a doença metastática.

D. A IL-2 pode ser administrada em pacientes com função renal inadequada.

E. A terapia com IL-2 é reservada para os pacientes com metástases cerebrais.

Concluir questão

**O manejo cirúrgico preferido para um paciente com um carcinoma de células renais de 7 cm em um rim e um cisto simples no rim contralateral inclui:**

A. Nefrectomia bilateral.

B. Nefrectomia parcial a céu aberto para o rim com a lesão de 7 cm.

C. Nefrectomia para o rim com a lesão de 7 cm e dissecção dos linfonodos retroperitoneais.

D. Nefrectomia parcial laparoscópica para o rim com a lesão de 7 cm.

E. Respostas B e D.

Concluir questão

**Um paciente que apresenta tumores em folículos pilosos benignos (fibrofoliculomas), cistos pulmonares com história pregressa de pneumotórax e tumores renais bilaterais tem qual das síndromes a seguir?**

A. Carcinoma de células renais papilar hereditário (CCRPH).

B. Liomiomatose hereditária e carcinoma de células renais (LHCCR).

C. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

D. Oncocitoma familiar.

E. Síndrome de Lynch.

Concluir questão

# 188

# CÂNCER DE MAMA E DISTÚRBIOS MAMÁRIOS BENIGNOS

NANCY E. DAVIDSON

Havia uma expectativa de que o câncer de mama invasivo, o câncer não cutâneo mais comum em mulheres nos EUA, seria diagnosticado em aproximadamente 268.600 mulheres em 2019, resultando em aproximadamente 41.760 mortes. A incidência e a taxa de mortalidade em virtude do câncer de mama parecem estar diminuindo nos EUA e em partes da Europa Ocidental. Acredita-se que este declínio reflita a detecção precoce por mamografia de rastreamento e o uso difundido da terapia sistêmica adjuvante, bem como a diminuição do uso da terapia de reposição hormonal.

## CÂNCER DE MAMA

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Já foram identificados múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (Tabela 188.1). O principal fator de risco é o sexo biológico. O câncer de mama é principalmente uma doença das mulheres, embora ocorra em homens a uma incidência de cerca de 1% daquela observada nas mulheres. Um segundo fator de risco crítico é a idade. Aproximadamente 75% dos casos de câncer de mama nos EUA são diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos.

A história familiar é um terceiro fator de risco crítico. Aproximadamente 20% dos cânceres de mama ocorrem em mulheres com história familiar de câncer de mama; o aumento do risco está associado ao diagnóstico de câncer de mama em parentes de primeiro grau com menos

de 50 anos. Dos casos de câncer de mama, 5 a 8% ocorrem em famílias de risco alto. Já foram identificadas diversas síndromes de câncer de mama familiar com anormalidades moleculares associadas. A principal entre elas é a síndrome do câncer de mama e ovariano, que está ligada a mutações nas linhagens germinativas nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama, *BRCA1* e *BRCA2*, e até mesmo a regiões de agrupamento específicas do câncer de mama naqueles genes.[1] Estas mutações são herdadas de maneira autossômica dominante e, portanto, podem ser transmitidas por meio da linhagem materna ou paterna. Estudos extensivos sugerem que uma mutação na linhagem germinativa em qualquer um destes genes está associada a um risco vitalício de 50 a 85% de desenvolvimento de câncer de mama. Atualmente o exame em relação às mutações de *BRCA1* e *BRCA2* é considerado uma opção padrão para as mulheres com características clínicas sugestivas de uma síndrome hereditária de câncer de mama; estas incluem o diagnóstico pessoal de câncer de mama aos 45 anos ou menos, ou de câncer ovariano em qualquer idade, diagnóstico pessoal de câncer de mama RE/PR/HER2-negativo aos 60 anos ou menos, múltiplos familiares com câncer de mama ou ovariano de início precoce, câncer de mama bilateral, ou herança judaica Ashkenazi. O cuidadoso aconselhamento sobre as implicações de um resultado positivo ou negativo e a respeito das limitações dos exames é um pré-requisito para o exame.[1b,1c]

| **Tabela 188.1** | **Fatores de risco para o câncer de mama em mulheres.** |
|---|---|
| **RISCO RELATIVO > 4,0** | |
| Idade (65+ *versus* < 65 anos, ainda que o risco aumente em todos os grupos etários até os 80 anos) | |
| Hiperplasia atípica confirmada por biopsia | |
| Determinadas mutações genéticas hereditárias em relação ao câncer de mama (*BRCA1* e/ou *BRCA2*) | |
| Carcinoma ductal *in situ* | |
| Carcinoma lobular *in situ* | |

Mamas densas na mamografia (em comparação às menos densas)

História pessoal de início precoce (< 40 anos) do câncer de mama

Dois ou mais parentes em primeiro grau com câncer de mama diagnosticado em uma idade precoce

**RISCO RELATIVO 2,1 A 4,0**

História pessoal de câncer de mama (40+ anos)

Níveis altos de estrogênio ou testosterona endógenos (pós-menopausa)

Dose alta de radiação em tórax

Um parente em primeiro grau com câncer de mama

**RISCO RELATIVO 1,1 A 2,0**

Etilismo

Herança judaica asquenaze

Exposição a dietilestilbestrol

Menarca precoce (< 12 anos)

Altura (alta)

Nível socioeconômico alto

Idade tardia à primeira gestação a termo (> 30 anos)

Menopausa tardia (> 55 anos)

Nunca ter amamentado

Nenhuma gestação a termo

Obesidade (pós-menopausa)/ganho de peso na fase adulta

História pessoal de câncer endometrial ou ovariano

Doença mamária proliferativa sem atipia (hiperplasia ductal habitual e fibroadenoma)

Uso recente e prolongado de terapia hormonal para menopausa contendo estrogênio e progestina

Uso recente de anticoncepcional oral

Da American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018.* Atlanta, GA: American Cancer Society, 2017.

Outras síndromes hereditárias de câncer (ver Capítulo 171) incluem mutações de perda de função em linhagens germinativas em *PALB2* e outros genes de reparo do DNA,[2] a síndrome de Li-Fraumeni (que está ligada a mutações na linhagem germinativa no gene supressor tumoral *p53*) e a síndrome de Cowden (que está associada a mutações hereditárias no gene *PTEN*). Finalmente, além destas síndromes de suscetibilidade genéticas de alta penetrância, resultados recentes de estudos de associação de todo o genoma identificaram diversas associações genéticas de baixa penetrância, incluindo polimorfismos de nucleotídios únicos em diversos genes. Ainda deve ser estabelecido se e como incorporar estes traços de baixa penetrância. Os fatores de risco reprodutivo incluem menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e primeira gestação tardia. Em conjunto, estes fatores resultam na exposição prolongada da mama ao estrogênio. A associação entre a obesidade na pós-menopausa e o câncer de mama provavelmente reflete também a exposição ao estrogênio. Determinados tipos de patologias mamárias, incluindo a hiperplasia atípica e o carcinoma lobular *in situ*, também estão associados ao aumento do risco. Também foi levantada a possibilidade de que o aumento da densidade mamária, conforme avaliada por meio de mamografia, seja um fator de risco. Finalmente, houve muito interesse focado na possibilidade de que fatores ambientais exógenos predisponham ao câncer de mama. Entre os fatores que aparentam intensificar o risco do câncer de mama estão a radiação ionizante durante a adolescência, o uso prolongado de terapia de reposição combinada (estrógeno + progesterona),[3,3b] mas não monoterapia com estrógeno,[A1b] o uso de anticoncepcionais orais em andamento e o consumo de álcool. Grandes estudos falharam em demonstrar qualquer associação convincente entre a exposição a pesticidas estrogênicos ou uma dieta com alto teor de gorduras e o câncer de mama.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O câncer de mama normalmente se manifesta como uma anormalidade mamográfica ou uma alteração física na mama, incluindo massa ou espessamento assimétrico, secreção mamilar ou alterações na pele ou no mamilo. Duas manifestações clínicas incomuns incluem a doença de Paget do mamilo e o câncer de mama inflamatório. A primeira é uma forma de adenocarcinoma que envolve a pele e os ductos e se manifesta na forma de escoriação do mamilo. O último é reconhecido como uma constelação de eritema, calor e edema, que com frequência reflete a infiltração das células tumorais dos vasos linfáticos dérmicos da mama, que não deve ser confundida como uma simples mastite.[4]

A secreção mamilar pode estar associada à malignidade da mama. Ainda que a secreção leitosa raramente esteja associada a um diagnóstico maligno, pacientes com uma secreção mamilar clara ou sanguinolenta necessitam de um exame da mama e uma mamografia e, com frequência, da biopsia excisional de qualquer área suspeita. A ductografia, e algumas vezes a ductoscopia, podem ser utilizadas para identificar a lesão incitante. A secreção sanguinolenta com frequência é causada por um papiloma intraductal.

É comum haver dor na mama, especialmente como um sintoma pré-menstrual nas mulheres na pré-menopausa. Mas ela também pode estar associada a uma malignidade de base. Pacientes com dor na mama não cíclica localizada devem ser submetidas ao exame da mama e à mamografia bilateral. Se estes estiverem normais, podem ser utilizados ultrassom ou ressonância magnética (RM) para excluir a pequena possibilidade de uma malignidade.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica em geral é acionada por achados suspeitos em uma mamografia de rastreamento ou pela detecção de uma anormalidade mamária palpável por parte da paciente ou do profissional de saúde. Para as lesões clinicamente ocultas e clinicamente aparentes, a avaliação histopatológica é obrigatória para estabelecer um diagnóstico. Atualmente, a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e a biopsia com agulha

cilíndrica substituíram a biopsia incisional ou excisional como as medidas diagnósticas padrão. Estes procedimentos podem ser realizados no consultório nos pacientes com lesões palpáveis suspeitas. Para as mulheres com lesões não palpáveis, a biopsia guiada por mamografia, ultrassonografia (US) ou RM atualmente é o padrão. As biopsias com agulha grossa estereotáxicas ou guiadas por US são quase tão acuradas quanto a biopsia a céu aberto, e estão associadas a taxas de complicações inferiores à mesma. Estas tecnologias em geral possibilitam um diagnóstico acurado, que pode ser seguido pelo planejamento do tratamento definitivo, mas a concordância varia amplamente entre os patologistas – quase 96% de concordância sobre o diagnóstico do carcinoma invasivo, aproximadamente 85% para o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou totalmente benigno, e apenas aproximadamente 50% para a atipia. Entretanto, é inquestionável que uma avaliação adicional deve ser realizada em relação às lesões suspeitas que forneçam um diagnóstico equívoco após PAAF ou biopsia com agulha cilíndrica. Finalmente, exames de imagem mamários bilaterais são sempre recomendados para identificar quaisquer lesões não suspeitas na mama contralateral, que também podem necessitar de avaliação. A avaliação em relação ao DNA do tumor circulante é uma abordagem possivelmente excitante, mas ainda experimental.[5]

## Estadiamento e marcadores prognósticos e preditivos

Muito embora o estadiamento originalmente refletisse a avaliação clínica do tamanho do tumor, do *status* dos linfonodos e das evidências de doença metastática, o estadiamento patológico é a estimativa mais acurada do envolvimento tumoral e do prognóstico. O sistema de estadiamento para o câncer de mama foi revisado em 2018.

Atualmente, estão definidos três American Joint Committee on Cancer (AJCC) Anatomic and Prognostic Stage Groups[6] que preservam os principais elementos dos sistemas de estadiamento anteriores, no sentido em que os tumores invasivos são estadiados de I a IV, com os estágios I e II representando a doença em estágio inicial, o estágio III sinalizando a doença localmente mais avançada, e o estágio IV indicando a doença metastática. Os desfechos estão altamente correlacionados ao estágio da doença.

O Anatomic Stage Group[7] faz uso das dimensões do tumor (T), do envolvimento de linfonodos (N) e das metástases (M) e deve ser utilizado somente em regiões globais nas quais exames com biomarcadores não estejam disponíveis de modo rotineiro. Nos EUA, os registros de câncer devem utilizar os sistemas do Clinical and Pathological Prognostic Stage Group. De modo geral, o Clinical Prognostic Staging é realizado antes de qualquer tratamento e faz uso da anamnese, do exame físico, de quaisquer exames de imagem mamários e dos resultados das biopsias de mama e linfonodos e da medição dos biomarcadores padrão, incluindo o grau histológico e a expressão de receptores de estrogênio e progesterona e proteínas HER2. O Pathological Prognostic Stage é realizado após a terapia definitiva ter sido concluída e faz uso do sistema T, N e M, conforme definido pelo patologista, bem como de quaisquer biomarcadores, como receptores de estrogênio e progesterona e expressão de HER2, e de quaisquer painéis multigenes, conforme descrito adiante. O Pathological Prognostic Stage é o estadiamento preferido para os pacientes que recebem tratamento nos EUA.

A maioria das pacientes com câncer de mama apresenta doença em estágio I ou II na ausência de sintomas. Nestas pacientes, os exames laboratoriais podem ser limitados a hemogramas, painel bioquímico e radiografia torácica, e a avaliação adicional por exames de imagem não é recomendada, em virtude do baixo rendimento. Por outro lado, as mulheres com evidências clínicas de doença em estágio III e IV devem ser submetidas a uma avaliação mais detalhada dos locais comuns de metástases, incluindo pulmão, fígado e ossos, por tomografia computadorizada e cintilografia.

Os dois fatores determinantes mais importantes do prognóstico em relação ao câncer de mama em estágio inicial são as condições de linfonodos patológicos e as dimensões do tumor. Outros fatores que contribuem para o prognóstico são a expressão do receptor de estrogênio a, do receptor de progesterona e das proteínas HER2; estes são convencionalmente medidos por imuno-histoquímica, embora a hibridização *in situ* (ISH) para a amplificação do gene *HER2* também seja empregada. O prognóstico desfavorável está associado à alta carga de linfonodos, ao grau histológico desfavorável, ao tamanho grande do tumor,

à ausência de expressão de receptores de estrogênio e receptores de progesterona, e à expressão excessiva de HER2.

Recentemente, o foco tem sido no desenvolvimento de marcadores preditivos para orientar a seleção da terapia. Os três marcadores preditivos estabelecidos para o câncer de mama são o receptor de estrogênio a, o receptor de progesterona, e HER2, e estes devem ser avaliados de modo rotineiro em todo câncer invasivo. Muitos tumores que expressam o receptor de estrogênio a, ou o receptor de progesterona, ou ambos, são responsivos à terapia endócrina, enquanto aqueles com ausência de ambos raramente respondem à referida terapia. A expressão excessiva da proteína HER2 por imuno-histoquímica ou amplificação do gene *HER2* por meio de ISH está associada à resposta às terapias com alvo molecular em HER2.[8] As evidências que ligam a expressão do receptor de estrogênio, do receptor de progesterona, ou de HER2 à eficácia da quimioterapia são equívocas.

Técnicas moleculares modernas forneceram percepções adicionais sobre a classificação molecular do câncer de mama. Ao integrar os dados derivados da análise por arranjos da quantidade de cópias do DNA genômico, metilação do DNA, sequenciamento do exoma, arranjos de DNA mensageiro, sequenciamento de microRNA e arranjos de proteína de fase reversa, foram identificados múltiplos tipos geneticamente distintos de câncer de mama. A caracterização transcricional sugeriu que os cânceres de mama podem ser divididos em no mínimo quatro subconjuntos moleculares: luminal A e B, HER2 e basal. Os subtipos luminais com frequência expressam o receptor de estrogênio a, mas o luminal A aparenta estar associado a um prognóstico melhor e a uma probabilidade mais alta de resposta à terapia endócrina do que o luminal B. O subtipo basal é dominado pelos tumores com ausência de expressão do receptor de estrogênio a, do receptor de progesterona, e de HER2 – o assim denominado câncer de mama tripo-negativo, com ausência de um alvo molecular prontamente identificado. Ensaios multigenes que avaliam estes padrões de expressão genética estão em investigação, e diversos ensaios multigenes estão disponíveis na prática clínica. Um dos referidos ensaios, o Oncotype Dx®, pode auxiliar na identificação das mulheres com câncer de mama receptor de esteroide-positivo em estágio inicial que se beneficiariam da adição de quimioterapia ao tamoxifeno. Um segundo ensaio,

MammaPrint®, pode ser útil para identificar mulheres com câncer de mama com um prognóstico desfavorável. Diversos outros ensaios foram desenvolvidos e o seu uso encontra-se em estudo. Ambos os ensaios Oncotype Dx® e Mamma-Print® são objeto de grandes estudos clínicos randomizados para refinar as condições do seu uso ideal. Finalmente, o sequenciamento de todo o genoma dos cânceres de mama está expondo o escopo da diversidade tumoral e pode ajudar a trilhar o caminho para um diagnóstico preciso e a terapia com alvo molecular.[9]

## TRATAMENTO

### Tratamento local do câncer de mama em estágio inicial

#### Carcinoma *in situ*

Graças ao aumento da conscientização sobre o câncer de mama e ao uso da mamografia de rastreamento, os carcinomas *in situ* atualmente representam 20 a 25% dos casos de câncer de mama recentemente diagnosticados (Tabela 188.2). A maioria destes são CDIS. Estas lesões estão associadas a um risco de aproximadamente 30% de câncer de mama invasivo subsequente na mesma mama. O risco de câncer de mama metastático com um diagnóstico de CDIS é extremamente pequeno. Consequentemente, as decisões sobre o manejo são centradas na mama envolvida, e a avaliação dos linfonodos axilares não é realizada de modo rotineiro. A mastectomia total, a terapia tradicional, apresenta uma alta probabilidade de cura, mas estudos sugerem que a conservação da mama é apropriada para muitas mulheres com CDIS. As principais contraindicações incluem cosmese desfavorável, doença extensiva, ou preferência da paciente. Diversos modelos sugeriram que o tamanho e o grau da lesão e o *status* da margem cirúrgica são fatores determinantes importantes do desfecho local. A excisão para a obtenção de margens livres de tumor é crítica. O cuidadoso exame mamográfico da amostra e a mamografia pós-excisão da mama são cruciais para confirmar que o CDIS tenha sido

adequadamente excisado. Um grande estudo clínico randomizado demonstrou que a radioterapia mais nodulectomia diminuiu a probabilidade de recidiva *in situ* ou invasiva, em comparação à nodulectomia isoladamente. Outros conjuntos de dados sugerem que algumas mulheres com achados histológicos favoráveis, que desejem realizar uma vigilância cuidadosa, são candidatas para a excisão local isoladamente. Além disso, o uso de tamoxifeno ou inibidor de aromatase por 5 anos pode reduzir a recidiva do câncer de mama ipsilateral e o diagnóstico de câncer de mama contralateral em aproximadamente 50%.

Continua a controvérsia a respeito de o carcinoma lobular *in situ* (CLIS) ser verdadeiramente uma lesão maligna. O CLIS é, habitualmente, um achado incidental à biopsia da mama realizada para outras indicações, e parece estar associado a um risco de 25% de desenvolvimento de câncer de mama invasivo em qualquer mama. As mulheres com CLIS em geral são tratadas de maneira expectante, com exame físico das mamas e mamografia regulares. A mastectomia total bilateral algumas vezes é considerada para as mulheres com CLIS que apresentam outros fatores de risco ou ansiedade extrema. Finalmente, estas mulheres são candidatas ao uso de tamoxifeno ou raloxifeno ou um inibidor de aromatase como uma estratégia de redução do risco, com base nos resultados de diversos grandes estudos clínicos de quimioprevenção do câncer de mama.

## Câncer de mama invasivo

### *Cirurgia*

Muito embora a mastectomia radical (remoção da mama, dos conteúdos axilares e da musculatura torácica de base) tenha sido o fundamento para o tratamento do câncer de mama por muitos anos, hoje ela raramente é realizada. Múltiplos estudos clínicos randomizados demonstraram consistentemente que a terapia conservadora da mama com nodulectomia mais RT proporciona taxas de sobrevida idênticas às da mastectomia radical modificada (remoção da mama e dos linfonodos) para as

mulheres com câncer de mama nos estágios I e II. As contraindicações clínicas para a terapia conservadora da mama incluem doença multifocal, RT anterior, gestação em andamento que impeça o uso tempestivo da radioterapia, cosmese desfavorável e preferência da paciente. Embora o número de pacientes que recebem terapia conservadora da mama tenha aumentado substancialmente, na prática existem amplas diferenças geográficas, até mesmo nos EUA. As pacientes mastectomizadas devem ser aconselhadas a respeito da disponibilidade de diversas opções de tecido autólogo e implante para a reconstrução,[10] seja no momento da cirurgia ou a qualquer momento posteriormente. A ressecção de rotina das margens raspadas ao redor da cavidade causada pela mastectomia parcial pode reduzir as taxas de margens positivas e de reexcisão entre as pacientes com mastectomia parcial em 50%.

Em virtude da probabilidade de disseminação micrometastática a distância estar altamente correlacionada ao número de linfonodos axilares patologicamente envolvidos, a dissecção axilar tem sido utilizada tradicionalmente para fornecer informações prognósticas. Um direcionamento em relação à cirurgia axilar limitada para minimizar a incidência de linfedema pós-operatório (ver adiante)[11] levou ao desenvolvimento de técnicas de linfonodo sentinela. Um traçador radioativo e/ou corante azul são injetados na área ao redor do tumor de mama primário. A substância injetada é rapidamente rastreada até o linfonodo axilar dominante – o linfonodo sentinela – que pode ser localizado e removido pelo cirurgião. Se o linfonodo sentinela estiver livre de tumor, os linfonodos remanescentes provavelmente também estão livres de tumor, e não é necessária uma cirurgia axilar adicional. Atualmente, as mulheres com linfonodos axilares palpáveis e aquelas com linfonodos sentinela mais envolvidos são aconselhadas a realizarem a dissecção axilar. Para as mulheres com tumores pequenos e uma axila clinicamente negativa, grandes estudos clínicos randomizados do manejo dos linfonodos sentinela e da dissecção axilar tradicional

sugerem desfechos semelhantes. Os dados sugerem, ainda, que é apropriado omitir a cirurgia axilar adicional para as pacientes com uma carga da doença baixa nos linfonodos sentinela.[A1]

***Radioterapia adjuvante***

A RT é um pilar na terapia conservadora da mama, tendo em vista que as mulheres que são submetidas apenas à nodulectomia apresentam uma taxa de recidiva do câncer de mama de até 40%, enquanto a taxa de recidiva é inferior a 10% quando é realizada irradiação de toda a mama. Como resultado, a RT da mama conservada reduz a taxa de mortes por câncer de mama em aproximadamente 15%. Estão em andamento tentativas de identificar as mulheres cujos tumores são muito favoráveis, de modo que a RT possa ser suspensa. Um grande estudo clínico sugeriu que mulheres com mais de 70 anos com pequenos tumores receptor de estrogênio-positivos e que recebem tamoxifeno obtêm pouco ganho com a radioterapia. Infelizmente, a irradiação aplicada em um campo menor (RT parcial da mama) não é tão boa quanto a irradiação de toda a mama.[A2] A adição de irradiação dos linfonodos parece reduzir as taxas de recidiva nas mulheres que apresentam linfonodos axilares positivos ou características de alto risco, apesar de linfonodos negativos, mas proporciona pouco benefício para a sobrevida em geral, se existente.[A3,A3b]

O valor da RT pós-mastectomia continua a ser assunto de debates. Com base nos resultados de estudos clínicos randomizados individuais e metanálise que sugerem uma vantagem para a sobrevida, muitos oncologistas que trabalham com radiação recomendam a radiação pós-mastectomia para as mulheres com mais de três linfonodos envolvidos e discutem o seu uso para aquelas com o envolvimento de um a três linfonodos, nas quais é observado um benefício menor.[A4]

## Terapia sistêmica adjuvante para o câncer de mama em estágio inicial

**Sequenciamento da quimioterapia adjuvante**

Com frequência, as mulheres recebem várias intervenções adjuvantes, inclusive quimioterapia, radioterapia, terapia endócrina e/ou terapia anti-HER2. Uma questão lógica é qual seria a melhor sequência dessas terapias.

Vários estudos analisaram o conceito de que a administração de terapia sistêmica antes de cirurgia primária (denominada terapia *neoadjuvante*) aprimoraria o desfecho em comparação com a sequência padrão de cirurgia seguida por terapia sistêmica. Esses estudos sugeriram que, em comparação com a terapia adjuvante, a terapia sistêmica neoadjuvante pré-operatória melhora a taxa de conservação da mama, mas não melhora a sobrevida global ou a sobrevida sem doença. A possibilidade de que a terapia neoadjuvante consegue proporcionar uma avaliação *in vivo* da resposta tumoral à terapia é sugerida pela correlação entre o achado de uma resposta histopatológica plena (ausência de câncer invasivo na peça cirúrgica) e a sobrevida sem doença em longo prazo em alguns estudos.

A terapia sistêmica adjuvante é definida como o uso de quimioterapia, terapia endócrina ou terapia biológica, ou uma combinação destas, após a terapia local definitiva para o câncer de mama inicial. O seu objetivo é suprimir ou erradicar micrometástases clinicamente ocultas. Tendo em vista que os exames atuais não possibilitam a identificação definitiva das pacientes com micrometástases, as recomendações para a terapia sistêmica adjuvante são baseadas no *status* da menopausa, no *status* dos linfonodos, no tamanho do tumor, na extensão da expressão do receptor de estrogênio, do receptor de progesterona, de proteínas HER2 nas células do câncer de mama, e em determinados exames multigenes.[12]

Visto que um estudo clínico randomizado de grande porte mostrou que quimioterapia concomitante a tamoxifeno teve desfecho pior do que a quimioterapia seguida por tamoxifeno, a maioria dos médicos retarda a administração de terapia endócrina para depois da conclusão da quimioterapia. Em contrapartida, os

benefícios do trastuzumabe parecem ser maiores quando é coadministrado com quimioterapia com taxanos do que após o término do taxano. Um estudo randomizado não mostrou diferença clara entre a sequência de quimioterapia seguida por radioterapia e a radioterapia seguida por quimioterapia.

Os algoritmos do tratamento utilizados atualmente são o resultado de mais de 50 anos de estudos clínicos; os resultados destes estudos clínicos foram compilados em análises da visão geral sequenciais, que avaliaram a experiência mundial com o uso da terapia endócrina e quimioterapia.[A5,A6] Estas análises demonstraram que a terapia adjuvante resulta em uma redução proporcional no risco de recidiva entre todas as pacientes, independentemente do risco de recidiva; isto implica que o benefício absoluto da terapia sistêmica adjuvante é maior para os indivíduos com o maior risco de recidiva. Entretanto, nas mulheres que apresentam câncer de mama em estágio inicial com um risco clínico alto, mas um risco genômico baixo de recidiva, o embasamento da quimioterapia adjuvante na assinatura de 70 genes levou a uma taxa de sobrevida em 5 anos sem metástases a distância que foi apenas aproximadamente um ponto porcentual mais baixa, em comparação à quimioterapia.[A7] As ferramentas que auxiliam o clínico e a paciente na tomada de decisões a respeito do uso da terapia adjuvante incluem as diretrizes baseadas em evidências e o consenso de especialistas (ver Tabela 188.3).[13,13b]

**Terapia endócrina adjuvante**

O tamoxifeno (20 mg/dia durante 5 a 10 anos) historicamente tem sido a terapia endócrina mais amplamente utilizada.[14] Ele melhora os desfechos em mulheres de todas as idades com câncer de mama receptor de estrogênio-positivo ou receptor de progesterona-positivo. O seu perfil de efeitos colaterais inclui o aumento do risco de eventos tromboembólicos e câncer uterino, em especial em mulheres na pós-menopausa, em virtude de suas propriedades agonistas do estrogênio. Os possíveis benefícios

incluem a promoção da densidade óssea e a redução do colesterol.

Nos últimos anos, o papel da privação do estrogênio tem sido o objeto de um intenso escrutínio – supressão ou ablação ovariana para as mulheres na pré-menopausa e inibição de aromatase para as mulheres na pós-menopausa. A ablação ovariana por meio de cirurgia ou radioterapia é a forma mais antiga de terapia sistêmica para o câncer de mama. Trabalhos mais recentes enfocaram no uso de agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) como um meio para efetuar uma supressão ovariana temporária e reversível em combinação com tamoxifeno ou inibidor de aromatase. Atualizações recentes de dois grandes estudos clínicos que abordaram a terapia endócrina ideal nas mulheres na pré-menopausa com câncer de mama receptor hormonal-positivo sugerem que 5 anos de agonista do LHRH mais tamoxifeno ou agonista do LHRH mais exemestano melhoraram a sobrevida livre de doença em relação ao tamoxifeno em mulheres que apresentavam risco suficiente de recidiva para recomendar a quimioterapia adjuvante e que permaneceram na pré-menopausa. O regime que contém exemestano proporciona resultados melhores do que a combinação que contém tamoxifeno, com uma sobrevida em geral melhor.[A8]

A administração de gosserrelina (um agonista do hormônio de liberação da gonadotropina para proteger a função ovariana) com quimioterapia pode proteger contra a insuficiência ovariana permanente, reduzindo, assim, o risco de menopausa precoce e melhorando a probabilidade de fertilidade.[A9]

Em mulheres na pós-menopausa, a fonte primária de estrogênio é a conversão dos androgênios sintetizados pelas suprarrenais em estrogênio, por meio da atividade de CYP19 ou aromatase em tecidos periféricos como os tecidos mamário e adiposo. Os inibidores de aromatase (anastrazol, letrozol e exemestano) inibe especificamente esta conversão, levando à privação adicional do estrogênio em mulheres mais com idade

mais avançado. Estudos clínicos randomizados demonstraram que a eficácia de inibidores de aromatase é semelhante ou superior àquela do tamoxifeno e que estes fármacos apresentam um perfil de efeitos colaterais aceitável. Múltiplos estudos clínicos compararam a monoterapia com tamoxifeno, um inibidor de aromatase,[A10] ou terapia sequencial; em conjunto, eles sugerem que o uso de um inibidor de aromatase em algum ponto deve ser considerado para a maior parte das mulheres na pós-menopausa com câncer de mama invasivo receptor de esteroide-positivo. Metanálise no nível das pacientes de estudos clínicos randomizados em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama precoce receptor de estrogênio-positivo demonstrou que os inibidores de aromatase reduzem as taxas de recidiva em aproximadamente 30% (de maneira proporcional), em comparação ao tamoxifeno enquanto os tratamentos diferem, mas não posteriormente.[A11] Os efeitos colaterais incluem sintomas da pós-menopausa, osteoporose e fraturas e artralgias. Os inibidores de aromatase não são úteis para o câncer de mama receptor-negativo, nem devem ser utilizados como monoterapia em mulheres na pré-menopausa ou homens com câncer de mama. A administração simultânea de tamoxifeno mais inibidor de aromatase não melhora o desfecho em relação ao inibidor de aromatase isoladamente.

A duração da terapia endócrina aparenta ser bastante importante. Evidências diretas sugerem que no mínimo 5 anos de terapia endócrina adjuvante estão associados a desfechos melhores do que períodos mais breves. Grandes estudos clínicos relatados sugerem que 10 anos de tamoxifeno são melhores do que 5 anos. Informações de estudos clínicos randomizados a respeito da duração mais longa dos inibidores de aromatase estão começando a surgir e sugerem que o maior benefício da terapia em mais longo prazo é a prevenção do câncer de mama contralateral.[A12]

**Terapia anti-HER2 adjuvante**

O aumento do entendimento sobre as vias de crescimento e morte do câncer de mama levou à identificação de vias não endócrinas críticas, que são possíveis alvos moleculares para a terapia. A proteína transmembrana HER2/neu é expressada excessivamente em cerca de 15 a 20% dos cânceres de mama, em geral em virtude da amplificação genética.[14b] A eficácia e a segurança do anticorpo monoclonal trastuzumabe no tratamento de mulheres com câncer de mama metastático com expressão excessiva de HER2 foram a base de diversos estudos clínicos adjuvantes que, em conjunto, demonstraram que a adição de 1 ano de trastuzumabe à quimioterapia reduziu o risco de recidiva em aproximadamente 50% em mulheres com câncer de mama precoce HER2-positivo de risco alto ou invasivo residual.[A13] Portanto, o uso de trastuzumabe é considerado para a maior parte das mulheres com tumores HER2-positivos. Estudos clínicos mais recentes sugerem que 1 ano de terapia é melhor do que 6 meses, e que 2 anos não são melhores do que 1 ano. Ainda existem questões importantes a respeito dos riscos e benefícios a longo prazo, do uso de trastuzumabe na ausência de quimioterapia e do papel de outros agentes anti-HER2 como lapatinibe, pertuzumabe, neratinibe e entansina, adicionalmente ao ou em vez do trastuzumabe. O uso de pertuzumabe em combinação com trastuzumabe, bem como o uso de neratinibe por 1 ano após 1 ano de terapia que contém trastuzumabe como terapia adjuvante está atualmente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana.

**Quimioterapia adjuvante**

Estudos clínicos individuais e a metanálise do Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group demonstraram o benefício da quimioterapia adjuvante.[A14] O benefício varia de acordo com a idade e o *status* de linfonodos, de modo que, na metanálise, o benefício absoluto é maior nas mulheres com menos de 50 anos, nas quais a mortalidade por câncer de mama em 15 anos diminuiu de 42 para 32%, enquanto diminuiu de 50 para 47% para mulheres com 50 a 69 anos.

Estes estudos clínicos estabeleceram diversos princípios que orientam o uso da quimioterapia. A terapia de combinação aparenta ser mais efetiva do que a quimioterapia com agente único. Agentes efetivos incluem antraciclinas, taxanos, antimetabólitos e ciclofosfamida. Estudos clínicos randomizados demonstraram que 3 a 6 meses de terapia são preferidos em relação a durações mais longas. A redução da dose até abaixo do nível padrão está associada a um desfecho inferior, mas o aumento da dose por meio do uso de fatores de estimulação de colônias e do apoio de células-tronco autólogas leva à toxicidade excessiva, sem melhora do desfecho. Os regimes que utilizam fatores de estimulação de colônias para acelerar o cronograma da administração de quimioterapia têm obtido mais sucesso.

O aumento do uso da quimioterapia adjuvante e a sobrevida mais longa levaram a preocupações a respeito da toxicidade. Os efeitos colaterais agudos da terapia são náuseas e vômito, supressão da medula óssea, e perda de cabelos; todos são reversíveis, e o primeiro pode ser mitigado por meio do uso de antieméticos modernos. O uso cuidadoso de agentes de estimulação de colônias pode mimetizar as complicações da neutropenia, mas evidências atuais fornecem argumentos contra o uso de agentes de estimulação eritroide para a anemia induzida pela quimioterapia. A indução da menopausa é uma preocupação comum para as mulheres na pré-menopausa. A sua probabilidade está relacionada ao tipo e à duração da quimioterapia e à idade da paciente; a maior parte das mulheres com mais de 40 anos sofrerá de menopausa induzida pelos fármacos. A cardiomiopatia relacionada à doxorrubicina é observada em aproximadamente 1% das mulheres que recebem quimioterapia adjuvante contendo doxorrubicina. O uso de regimes quimioterápicos adjuvantes padrão resulta em um aumento muito pequeno na incidência de leucemia aguda, mas não existem evidências de aumento da incidência de outros segundos tumores. O efeito da quimioterapia sobre a função cognitiva é uma área de estudos.

***Sequenciamento da terapia adjuvante***

As mulheres com frequência recebem diversas intervenções adjuvantes, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapia endócrina e/ou terapia anti-HER2. Uma questão lógica é sobre como sequenciar melhor estas terapias.

Tendo em vista que um grande estudo clínico randomizado demonstrou que a quimioterapia mais tamoxifeno concomitantes levou a um desfecho mais desfavorável do que a quimioterapia seguida por tamoxifeno, a maior parte dos clínico adia a administração da terapia endócrina até depois da conclusão da quimioterapia. Contrariamente, o benefício de trastuzumabe aparenta ser maior quando ele é coadministrado com a quimioterapia com taxano, em vez de após a conclusão do taxano. Um estudo clínico randomizado não demonstrou uma diferença clara entre a sequência de quimioterapia seguida por radioterapia, em comparação à radioterapia seguida por quimioterapia.

Diversos estudos clínicos testaram o conceito de que a administração de terapia sistêmica antes da cirurgia primária melhoraria o desfecho em relação à sequência padrão de cirurgia seguida por terapia sistêmica. Em conjunto, eles sugerem que, em comparação à terapia adjuvante, a terapia sistêmica pré-operatória (também denominada *neoadjuvante*) melhora a taxa de conservação da mama, mas não intensifica a sobrevida livre de doença ou em geral. A possibilidade de que a terapia pré-operatória possa proporcionar uma avaliação *in vivo* da resposta tumoral à terapia é sugerida pela correlação entre o achado de uma resposta completa patológica (ausência de câncer invasivo na amostra cirúrgica) e a sobrevida livre de doença a longo prazo em alguns estudos.

## Acompanhamento dos sobreviventes de câncer de mama em estágio inicial

Uma questão crítica é como o acompanhamento clínico longitudinal deve ser conduzido em mulheres que receberam terapia local e sistêmica apropriada para o câncer de mama

inicial. Estudos clínicos randomizados abordaram a questão do valor de exames laboratoriais e radiológicos seriados, bem como o papel dos cuidados primários *versus* acompanhamento especializado de oncologia. Com base nestes e em outros estudos, a American Society of Clinical Oncology publicou diretrizes com base em evidências para o acompanhamento de sobreviventes do câncer de mama em estágio inicial assintomáticas. Estas diretrizes estão resumidas na Tabela 188.4.[15]

## Câncer de mama em estágio III

O câncer de mama em estágio III localmente avançado ou inoperável é responsável por aproximadamente 10% dos cânceres de mama. Ele é caracterizado por um grande tumor primário, tumor ou linfonodos fixos, ou invasão neoplásica da pele ou da parede torácica. O câncer de mama inflamatório é enquadrado nesta categoria. Ele tem a apresentação clínica de edema, calor e eritema da mama, e pode ou não estar associado a uma massa. Tendo em vista que até um terço das mulheres com câncer de mama localmente avançado apresenta metástases a distância no momento do diagnóstico, muitos oncologistas realizam uma avaliação em relação à doença metastática, até mesmo nas pacientes assintomáticas. O diagnóstico é, em geral, estabelecido por PAAF ou biopsia com agulha cilíndrica, e a terapia com modalidades combinadas é utilizada para maximizar o controle da doença local e de micrometástases a distância. Diversos meses de terapia endócrina ou quimioterapia pré-operatórias resultam na regressão do tumor na maioria das pacientes, desta maneira possibilitando que algum tipo de cirurgia mamária definitiva seja realizado. A RT pós-operatória em geral é empregada para intensificar o controle local, e alguns estudos sugerem que a administração adicional de quimioterapia, terapia hormonal, terapia anti-HER2, ou uma combinação destas (dependendo das características do câncer) é então desejável. A

terapia com múltiplas modalidades resulta em uma taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 50%.

## Câncer de mama em estágio IV ou metastático

Muito embora raramente seja curável, o câncer de mama avançado é uma doença altamente tratável. A paliação ou prevenção dos sintomas sem toxicidade excessiva é o objetivo primário do tratamento. A sobrevida mediana após o diagnóstico de câncer de mama metastático é de 2 a 3 anos, ainda que a variação seja grande, e foi descrito um pequeno quadro de sobreviventes a longo prazo. Diversos estudos clínicos recentes documentaram pequenas melhoras na sobrevida com algumas das terapias mais novas.

A maior parte das mulheres com câncer de mama metastático apresenta sintomas ou anormalidades ao exame físico. Menos de 10% das mulheres inicialmente apresentam doença metastática; doença avançada é diagnosticada habitualmente em mulheres com diagnóstico anterior de câncer de mama inicial, para o qual receberam tratamento. Os locais comuns de metástases incluem ossos, tecidos moles, pulmão, fígado e cérebro. Se houver suspeita de doença metastática, é indicada avaliação hematológica, bioquímica e radiográfica relevante para avaliar a localização e a gravidade do envolvimento. Em razão do impacto desse diagnóstico, é preferida a confirmação histopatológica. Esta possibilita a verificação da doença recidivante, a exclusão de outros diagnósticos, e a reavaliação de características biológicas, tais como receptores de estrogênio, receptores de progesterona e expressão de HER2. A elevação dos marcadores tumorais (p. ex., CA-27-29, antígeno carcinoembrionário) ou o achado de células tumorais circulantes não é diagnóstica da doença recidivante, ainda que estes marcadores possam ser adjuntos úteis na avaliação dos efeitos da terapia.

O valor da cirurgia no câncer de mama metastático é limitado. Ela é útil em determinadas circunstâncias, como a ressecção de um nódulo em parede torácica ou metástase cerebral solitária, ou

estabilização ortopédica para o tratamento ou a prevenção de fratura em osso longo. A RT é crucial no manejo da doença avançada. Ela pode ser utilizada a qualquer momento durante a evolução do paciente para tratar a doença localizada, como recidiva em parede torácica, metástases cerebrais, ou metástases ósseas dolorosas. O tratamento sistêmico é o modo primário para o manejo da doença disseminada. Os princípios importantes para a seleção da terapia incluem paliação máxima dos sintomas, minimização da toxicidade relacionada ao tratamento, e prevenção de complicações da doença. Um algoritmo para o tratamento do câncer de mama em estágio IV é demonstrado na Figura 188.1.

**Cânceres hormônio-responsivos**

A terapia endócrina é preferida como a primeira intervenção para o câncer de mama metastático, sempre que possível, em virtude do seu índice terapêutico favorável. Os fatores que apoiam o uso da terapia endócrina incluem a expressão de receptores hormonais, um longo intervalo livre da doença e ausência de sinais/sintomas ou de doença visceral. Mais da metade das mulheres que atendem estes critérios respondem a um ciclo inicial de terapia hormonal, com duração mediana da resposta de 9 a 12 meses. A duração da resposta é um bom indicador da probabilidade de resposta a um secundo ciclo de terapia endócrina quando o primeiro agente falha. Um segundo ciclo de terapia endócrina apresenta uma probabilidade menor de sucesso, e a duração da resposta é mais breve; mais uma vez, a duração da resposta indica a probabilidade de sucesso com a terapia de terceira linha. A aplicação deste algoritmo com sucesso pode resultar em um bom controle da doença, com pouca toxicidade e por diversos anos em algumas mulheres.

Atualmente existem diversos tipos de terapia hormonal. Estes incluem o modulador seletivo de receptores de estrogênio (MSRE) tamoxifeno, o agente degradante seletivo de receptores de estrogênio fulvestranto, os inibidores de aromatase e a supressão ovariana por meio de ooforectomia ou agonistas do

LHRH. A seleção é, habitualmente, realizada com base na eficácia, na toxicidade e no fato de a paciente já ter ou não passado pela menopausa. A administração seriada de agentes é a norma, ainda que um estudo no câncer de mama metastático na pós-menopausa receptor de estrogênio-positivo tenha demonstrado que a combinação do inibidor de aromatase anastrozol com fulvestranto foi superior ao anastrozol isoladamente ou ao anastrozol e fulvestranto sequenciais.[A15,A15b] Em pacientes com câncer de mama avançado PIK3CA-mutado, receptor hormonal-positivo, HER2-negativo, que já tinha recebido terapia endócrina, a adição de alpelisibe (um inibidor específico de PI3Ka) melhora a sobrevida livre de progressão.[A15c] Outras terapias de combinação (com a possível exceção de supressão ovariana mais tamoxifeno) não melhoram os desfechos.

Atualmente, inibidores de quinases 4 e 6 dependentes da ciclina, que promovem a progressão a partir da fase G1 para a fase S do ciclo celular, são comumente utilizados com a terapia endócrina para melhorar os desfechos.[16] Três destes inibidores, palbociclibe, ribociclibe[A15d,A15e] e abemaciclibe, são atualmente aprovados pela FDA para o uso com um inibidor de aromatase para a terapia de primeira linha do câncer de mama metastático receptor hormonal-positivo em mulheres na pós-menopausa, tendo em vista que a combinação de inibidor de CDK4/6 mais inibidor de aromatase proporciona uma sobrevida livre de progressão melhor do que o inibidor de aromatase isoladamente. Outros estudos demonstram o valor do uso de inibidor de CDK4/6 também com fulvestranto.

Finalmente, um trabalho recente também demonstrou o valor do everolimo, mas não do tensirolimo, combinado com um inibidor de aromatase para melhorar a sobrevida livre de progressão, em comparação a um inibidor de aromatase isoladamente em pacientes com câncer de mama avançado receptor hormonal-positivo tratadas anteriormente com inibidores de aromatase não esteroidais.[A16]

São necessários diversos meses de terapia antes que a eficácia de uma terapia endócrina recentemente introduzida possa ser avaliada. As pacientes e os clínicos devem estar cientes da possibilidade de *exacerbação do tumor relacionada ao tratamento* – uma síndrome de agravamento dos sintomas e aumento dos marcadores tumorais circulantes – que pode ocorrer nas primeiras poucas semanas de tratamento. Esta resposta é, geralmente, de curta duração e não deve ser confundida com progressão da doença.

**Quimioterapia**

Os cânceres de mama que não expressam receptores de hormônio, HER/2 ou BRCA, são denominados triplo-negativos. Além disso, a maior parte das mulheres com câncer de mama avançado apresenta doença não responsiva à terapia endócrina em algum ponto e se tornam candidatas à quimioterapia paliativa. A quimioterapia seriada é a norma. As pacientes recebem dois a quatro ciclos de terapia e em seguida são avaliadas em relação à estabilização ou à melhora da doença. A duração da terapia é variável para aquelas que estão respondendo à terapia. Diversos estudos clínicos compararam a abordagem da continuação da terapia até o momento da progressão da doença com a abordagem de administração da terapia, seguida por um "descanso dos fármacos", com a retomada da terapia no momento da progressão da doença. No total, esses estudos sugerem que a sobrevida é a mesma com essas duas abordagens, mas que a qualidade de vida, conforme julgado pelas pacientes, com frequência é melhor com a continuação da terapia.[A16b] Portanto, as decisões a respeito da continuação ou da cessação da terapia são direcionadas pela percepção dos efeitos colaterais e dos benefícios por parte da paciente e do clínico.

Atualmente estão disponíveis muitos agentes ativos para o câncer de mama. Estes incluem fármacos bem estabelecidos, como ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexato, bem como agentes mais novos, como paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gencitabina, carboplatina, ixabepilona, doxorrubicina

peguilada, eribulina e paclitaxel ligado a nanoalbumina. Todos estes agentes são ativos individualmente e em combinação. Existe um debate considerável a respeito do valor da terapia de combinação, em comparação à terapia com agente único sequencial para o câncer de mama metastático. Tem havido muita atenção enfocada no cronograma de administração. Por exemplo, os esquemas de paclitaxel semanalmente aparentam ser mais efetivos e mais bem tolerados do que os esquemas a cada 3 semanas para muitas mulheres.

Pembrolizumabe associado a quimioterapia padrão consegue promover uma melhora significativa da sobrevida sem doença nos casos de câncer de mama triplo-negativo metastático.[A16c] Outra opção potencial é sacituzumabe govitecano (um conjugado de anticorpo e inibidor de topoisomerase I). Esse anticorpo é direcionado para o antígeno de superfície do trofoblasto humano 2, que é expressado na maioria dos cânceres de mama.[A16d]

Assim como com a terapia endócrina, as taxas e a duração diminuem com cada alteração sucessiva na terapia. Assim como com o câncer de mama inicial, a dose alta de quimioterapia combinada com o apoio de células-tronco ou medula óssea autóloga não demonstrou benefício. Uma questão difícil para a paciente e o médico é quando interromper a quimioterapia. Não existem regras fixas, mas muitas pacientes e médicos realizam a transferência para um programa de cuidados de suporte se dois regimes quimioterápicos sucessivos falham em produzir uma resposta tumoral ou a estabilização da doença.

## Agentes biológicos

### *Cânceres HER2/NEU-positivos*

A intensificação do entendimento sobre a biologia do câncer de mama resultou na identificação de novos alvos para a terapia, além da via dos receptores de estrogênio. O primeiro agente trazido para a prática clínica foi o anticorpo monoclonal trastuzumabe, que é ativo contra a proteína transmembrana HER2/neu. A administração da monoterapia com trastuzumabe

para mulheres com câncer de mama com expressão excessiva de HER2 metastático levou à regressão tumoral parcial ou completa em aproximadamente 30% das mulheres. Trastuzumabe com paclitaxel concomitantes aumentaram a taxa de resposta e a duração, e a sobrevida, em comparação a paclitaxel isoladamente para mulheres com câncer de mama metastático com expressão excessiva de HER2 recentemente diagnosticado. Foram observados resultados semelhantes com a administração concomitante de trastuzumabe e doxorrubicina, mas esta combinação foi associada a uma incidência de 20% de insuficiência cardíaca congestiva. Este achado inesperado demonstra a necessidade de uma cuidadosa avaliação de novos agentes biológicos, na medida em que eles entram para a clínica. A dose e o cronograma de trastuzumabe foram estudados, e aparentemente a administração a cada 3 semanas é ativa, com menos inconveniência para a paciente. Diversos outros agentes anti-HER2 estão disponíveis atualmente para o tratamento do câncer de mama avançado nos EUA. Eles incluem o inibidor de pequenas moléculas oral lapatinibe; o inibidor de quinase 4 e 6 dependente da ciclina palbociclibe;[A17] o anticorpo monoclonal pertuzumabe, que inibe a dimerização de HER; e o conjugado de um citotóxico com trastuzumabe (trastuzumabe entansina ou trastuzumabe deruxtecano).[A18-A19b] A combinação e o sequenciamento desses agentes no tratamento do câncer de mama metastático é objeto de diversos estudos clínicos. A adição de pertuzumabe a trastuzumabe e docetaxel melhora significativamente a sobrevida em geral mediana, de 41 meses para 56,5 meses, nas pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável inicial[A20] ou metastático.[A21] A associação de tucatinibe (um inibidor de tirosinoquinase oral, altamente seletivo, de HER2) ao trastuzumabe e a capecitabina também consegue prolongar a sobrevida de pacientes que receberam pré-tratamento maciço[A19c] e a combinação de pirotinibe e capecitabina consegue prolongar a sobrevida de pacientes que deixaram de reagir ao trastuzumabe.[A19d]

***Cânceres BRCA-mutados***

Os inibidores de poli-ADP-ribose polimerase (PARP), que são inibidores do reparo de DNA, são especialmente ativos nas mulheres com câncer de mama com BRCA mutante.[17] Atualmente, a FDA aprovou o uso de alguns desses inibidores (p. ex., olaparibe,[A22] *talzoparibe*[A23] *e veliparibe)*[A23b] em mulheres com câncer de mama avançado com BRCA1 ou BRCA2 mutantes.

Têm sido exploradas estratégias para bloquear a angiogênese tumoral. Um dos referidos agentes é o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que tem por alvo o fator de crescimento endotelial vascular. Este agente apresenta atividade somente modesta como monoterapia no câncer de mama metastático. A sua adição à quimioterapia à base de taxano para mulheres com câncer de mama em estágio IV recentemente diagnosticado aparenta melhorar a sobrevida livre de progressão muito modestamente, sem um impacto importante sobre a sobrevida. Ainda que dois estudos neoadjuvantes tenham sugerido que o uso de bevacizumabe com quimioterapia pode aumentar a taxa de resposta completa patológica na amostra cirúrgica, em comparação à quimioterapia isoladamente, estudos clínicos sobre seu uso na condição adjuvante até o momento são negativos.

Muitos outros agentes com alvo molecular também estão em desenvolvimento. De interesse recente são os inibidores poli-ADP-ribose polimerase (PARP).[17] Estes inibidores de moléculas pequenas de reparo do DNA demonstram atividade particular em mulheres com câncer de mama *BCRA*-mutante em estudos iniciais; dois inibidores, olaparibe[A22] e talzoparibe,[A23] atualmente estão aprovados para uso em mulheres com câncer de mama avançado com *BRCA1*-mutante ou *BRCA2*-mutante de linhagem germinativa.

## Cuidados de suporte

### Saúde óssea

Tendo em vista que a paliação dos sintomas e a prevenção de complicações da doença metastática são as metas primárias do

tratamento para o câncer de mama avançado, a cuidadosa atenção aos cuidados de suporte é vital. O osso é o local de metástase mais comum no câncer de mama, e a doença óssea pode ser uma fonte de morbidade significativa. Diversos estudos demonstraram que a administração regular de um bisfosfonato, como zoledronato ou pamidronato, ou do anticorpo monoclonal anti-RANKL denosumabe, adicionalmente à terapia endócrina ou quimioterapia, reduz a dor e a incidência das complicações esqueléticas da doença.[A24] Ainda que a referida terapia atualmente seja a regra, diversas questões permanecem não abordadas, incluindo o intervalo de tratamento e a duração da terapia ideais no câncer de mama metastático.

Em virtude da propensão da terapia anticâncer de mama de se difundir para os ossos e levar à privação de estrogênio e à osteopenia ou osteoporose (ver Capítulo 230), o uso de bisfosfonatos ou denosumabe na condição adjuvante está em avaliação. Muito embora estudos clínicos individuais não tenham demonstrado a melhora dos desfechos com o uso de bisfosfonatos na condição adjuvante, uma metanálise sugere que determinados bisfosfonatos podem ser úteis para reduzir a taxa de recidiva do câncer de mama em ossos e melhorar a sobrevida do câncer de mama após a menopausa.[A25]

**Sintomas da pós-menopausa**

É comum haver sintomas da pós-menopausa como consequência da terapia ou do envelhecimento natural em sobreviventes do câncer de mama. Em geral, a terapia de reposição hormonal deve ser evitada em mulheres com história pregressa de câncer de mama. Um ciclo breve de tratamento pode ser considerado para pacientes com câncer de mama em estágio inicial que apresentam sintomas verdadeiramente incapacitantes. Estrogênios tópicos são considerados para as mulheres com ressecamento vaginal que não responde a lubrificantes. As manifestações vasomotoras podem ser reduzidas com o uso de determinados antidepressivos da família de inibidores seletivos da liberação de serotonina. Múltiplos estudos não conseguiram

demonstrar um benefício consistente de muitas terapias alternativas, ainda que um estudo clínico randomizado controlado por placebo tenham relatado achados preliminares de que a eletroacupuntura é mais efetiva do que a gabapentina para o manejo de fogachos em sobreviventes do câncer de mama, também com menos efeitos adversos.[A26] Além disso, a acupuntura pode ser útil para as artralgias relacionadas a inibidores de aromatase.

**Linfedema**

Ocorre desenvolvimento de linfedema no braço ipsilateral em até 15% das mulheres após o tratamento para o câncer de mama inicial. A sua incidência é mais baixa com procedimentos em linfonodos sentinela e planejamento meticuloso da radioterapia. A prevenção inclui evitar traumatismo e, possivelmente, exercícios físicos. É importante o reconhecimento precoce dos sintomas. As pacientes afetadas devem ser encaminhadas para especialistas para a consideração do tratamento, tal como com a drenagem manual ou o uso de meias ou bombas compressivas.

**Circunstâncias especiais**

***Gestação***

O risco de câncer de mama aumenta discretamente durante e logo após a gestação. Achados suspeitos em mamas durante a gestação devem ser vigorosamente investigados. A terapia cirúrgica para o câncer de mama pode ser realizada com segurança após o primeiro trimestre de gestação, mas a RT deve ser adiada até depois do parto. Dados atuais sugerem que determinados esquemas quimioterápicos adjuvantes podem ser administrados com segurança no segundo e no terceiro trimestres de gestação, e o desenvolvimento é normal nos filhos de mulheres que receberam esta quimioterapia. A administração de antimetabólitos deve ser evitada, em razão do potencial de danos para a placenta. O início da terapia endócrina em geral é adiado até depois do parto. A gestação após um diagnóstico de câncer de mama inicial não parece aumentar o risco de doença

metastática em conjuntos de dados limitados. As principais considerações para as mulheres que contemplam a gestação devem ser o seu momento em relação à terapia endócrina, que pode exigir 5 ou mais anos para ser concluída, bem como o risco de base para a recidiva da doença.

***Homens***

Os homens representam não mais do que 1% dos casos de câncer de mama.[18] A falha do paciente ou do médico em diagnosticar a doença significa que ela pode ser diagnosticada em um estágio mais tardio. A maior parte dos cânceres de mama em homens expressa receptores de estrogênio e as recomendações do tratamento para estes homens em geral são semelhantes àquelas para as mulheres na pós-menopausa.

**Tabela 188.2** **Carcinoma *in situ*: ductal *versus* lobular.**

| CARACTERÍSTICA | CARCINOMA LOBULAR *IN SITU* | CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* |
|---|---|---|
| Idade | Mais jovem | Mais avançada |
| Massa palpável | Não | Incomum |
| Aspecto mamográfico | Não detectado à mamografia | Microcalcificações, massa |
| Imunofenótipo | Negativo para E-caderina | Positivo para E-caderina |
| Manifestação habitual | Achado incidental à biopsia da mama | Microcalcificações à mamografia ou massa mamária |
| Envolvimento bilateral | Comum | Incerto |

| | | |
|---|---|---|
| Risco e local do câncer de mama subsequente | Risco de 25% de câncer de mama invasivo em qualquer mama ao longo do tempo de vida remanescente | No local da lesão inicial; 0,5% de risco/ano de câncer de mama invasivo na mama oposta |
| Prevenção | Considerar tamoxifeno ou raloxifeno ou inibidor de aromatase | Considerar tamoxifeno ou inibidor de aromatase se positivo para receptor de estrogênio |
| Tratamento | Mamografia e exame mamário anuais | Nodulectomia ± RT; mastectomia para lesões grandes ou multifocais |

RT = radioterapia.

**Tabela 188.3** **Diretrizes de tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial.**

| GRUPO DE PACIENTES | TRATAMENTO |
|---|---|
| **CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL-POSITIVO (RE-POSITIVO E/OU PR-POSITIVO)** | |
| **Carga tumoral baixa** | |
| ≤ 0,5 cm pN0 | Considerar a terapia hormonal adjuvante |
| 0,6 a 1,0 cm, bem diferenciado e nenhuma | Considerar a terapia hormonal adjuvante |

| | |
|---|---|
| característica desfavorável pN0 | |
| > 1 cm | Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante |
| **Carga tumoral intermediária ou alta** | |
| | Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante |
| **CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL-NEGATIVO (RE-NEGATIVO E PR-NEGATIVO)** | |
| ≤ 0,5 cm e pN0 | Nenhuma terapia adjuvante |
| Todos os outros tumores | Quimioterapia adjuvante |
| **HER2-POSITIVO** | |
| | Trastuzumabe deve ser adicionado ao tratamento sugerido anteriormente para todas as pacientes com linfonodo positivo e considerado para os tumores pN0 com > 5 mm |

Modificada de National Comprehensive Cancer Network Guidelines e 2017 St Gallen Conference. Disponível em http://www.nccn.org. e Ann Oncol 28:1700-12, 2017.

**Tabela 188.4** **Diretrizes de acompanhamento para pacientes com câncer de mama em estágio inicial: diretrizes da American Society of Clinical Oncology.**

| PROCEDIMENTO OU EXAME | FREQUÊNCIA |
|---|---|
| | |

| | |
|---|---|
| Anamnese e exame físico* (demonstrando sintomas de câncer de mama) | A cada 3 a 6 meses para os primeiros 3 anos, a cada 6 a 12 meses para o próximo ano, em seguida anualmente |
| **MAMOGRAFIA** | |
| Pacientes submetidas a mastectomia | Anualmente |
| Pacientes submetidas a nodulectomia | Anualmente |
| Exame pélvico | Apropriado para a idade |
| Autoexame das mamas | Mensalmente |
| Hemogramas completos e exames bioquímicos | A literatura não apoia o uso destes exames |
| Radiografia torácica, cintilografia óssea, PET, RM das mamas, exames de imagem do fígado e exames de marcadores tumorais | Não recomendados para o acompanhamento de rotina quando as pacientes estão assintomáticas |
| Instrução da paciente a respeito dos sinais e sintomas de recidiva | A cada consulta |

*Avaliação limitada: avaliação em relação a dor, dispneia, perda de peso e outras alterações importantes na função. O exame limitado deve incluir uma avaliação de linfonodos, axilas, local de nodulectomia ou mastectomia, mama contralateral, tórax e abdome. As pacientes devem ser instruídas a respeito dos sintomas de recidiva. RM = ressonância magnética; PET = tomografia com emissão de pósitrons. (Adaptada de Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:961-965.)

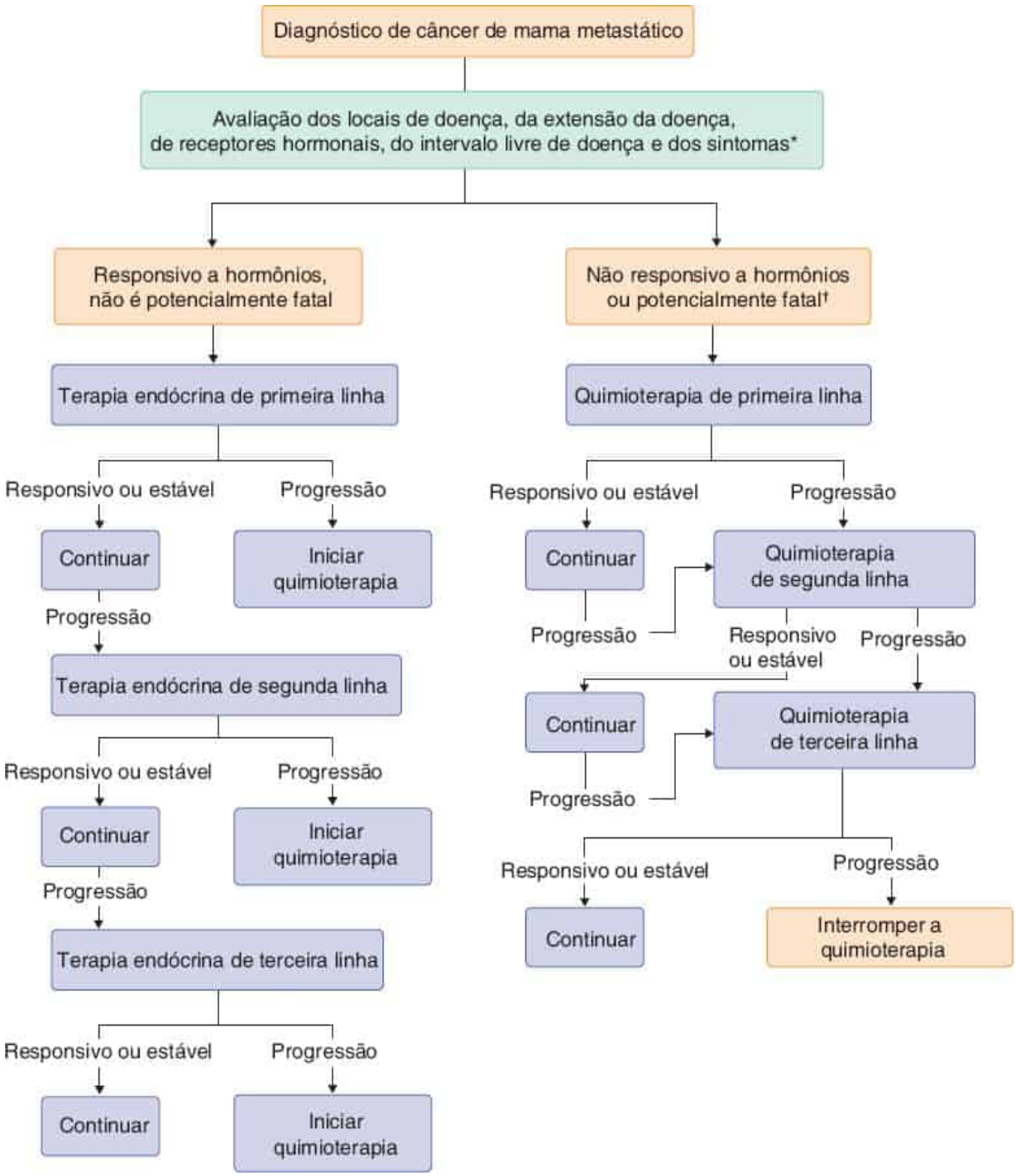


**FIGURA 188.1 Algoritmo utilizado para o tratamento sistêmico do câncer de mama em estágio IV.** *Considerar o uso de bisfosfonato ou denosumabe, se houver envolvimento ósseo. † Considerar a integração de terapia anti-HER2, se o tumor apresentar expressão excessiva de HER2.

## PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

Existe um enorme interesse no desenvolvimento de estratégias para a prevenção do câncer de mama. Atualmente estas incluem abordagens cirúrgicas, quimiopreventivas e de modificação do estilo de vida.

### Mastectomia e ooforectomia profilática

A mastectomia profilática parece reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de mama em aproximadamente 90% em pessoas de risco alto em virtude de história familiar importante ou do fato de serem portadoras de uma mutação de *BRCA1* ou *BRCA2* em linhagem germinativa. A ooforectomia profilática em portadoras de mutação de *BRCA* demonstrou diminuir a incidência do câncer de mama em aproximadamente 50%, presumivelmente em virtude da redução nos esteroides ovarianos. É crítico que as mulheres que optam pela mastectomia profilática sejam aconselhadas a respeito da possibilidade de desenvolvimento do câncer nos remanescentes do tecido mamário que permanecem após a mastectomia profilática.

### Quimioprevenção

A observação de que a terapia endócrina adjuvante com o MSRE tamoxifeno também diminuiu o câncer de mama contralateral levou à avaliação do tamoxifeno como um quimiopreventivo para mulheres adequadas que são de risco alto para o câncer de mama, incluindo mulheres com hiperplasia atípica à biopsia. No futuro, painéis genéticos ou até mesmo o sequenciamento de todo o exoma provavelmente se tornarão cada vez mais úteis para a seleção de mulheres para a quimioprevenção.[19]

A metanálise de quatro estudos clínicos randomizados de tamoxifeno *versus* placebo para mulheres de risco alto confirmou uma redução de 38% no câncer de mama invasivo com o tamoxifeno. O maior estudo clínico, NSABP P01, randomizou 13.388 mulheres de risco alto para receber tamoxifeno ou placebo por 5 anos. Os fatores de risco utilizados para determinar a elegibilidade foram 60 anos ou mais, diagnóstico de carcinoma lobular *in situ*, ou 35 a 59 anos com uma constelação de fatores de risco que, quando combinados, resultaram em um risco de 1,67% ou mais de

câncer de mama dentro de 5 anos. Este estudo demonstrou diminuição de 50% no diagnóstico de câncer de mama entre todas as faixas etárias ao custo do aumento do risco de câncer endometrial e eventos tromboembólicos em mulheres com mais de 50 anos. Estes dados levaram à aprovação do tamoxifeno para reduzir a incidência de câncer de mama em mulheres de risco alto, conforme definido pelos critérios de elegibilidade para este estudo clínico sobre a prevenção.

Outros MSREs foram estudados como agentes de quimioprevenção. Dois estudos clínicos documentaram a utilidade do raloxifeno como estratégia para a redução do risco de câncer de mama. Em um estudo clínico, a administração de raloxifeno reduziu a incidência de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa de risco médio de câncer de mama e risco cardiovascular elevado. Um segundo estudo clínico demonstrou que o raloxifeno foi menos efetivo que o tamoxifeno na prevenção do câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa de risco alto para o câncer de mama. O uso de raloxifeno foi associado a menos cânceres uterinos do que o tamoxifeno, mas implica o mesmo risco de eventos tromboembólicos. Ele está aprovado pela FDA para a redução do risco em mulheres na pós-menopausa de risco alto. Grandes estudos de um inibidor de aromatase (exemestano ou anastrozol) demonstram que cada um destes fármacos reduz a incidência de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa de risco moderado a alto em aproximadamente 50%.[A27,A27b] Com base nestes dados, a USPSTF recomenda tamoxifeno, raloxifeno ou inibidores de aromatase para as mulheres que apresentam um aumento do risco de câncer de mama e um risco baixo de efeitos adversos em virtude destes medicamentos.[19b,19c]

Um derivado da vitamina A, fenretinida, demonstrou algum impacto como agente quimiopreventivo para a prevenção secundária em sobreviventes de câncer de mama na pré-menopausa, mas não encontrou um lugar na prática de rotina. Finalmente, grandes estudos epidemiológicos levantaram a possibilidade de que o ácido acetilsalicílico (AAS) ou determinadas estatinas também possam diminuir o risco de câncer de mama, mas estes agentes ainda não foram testados prospectivamente.

## Modificação do estilo de vida

Têm sido sugeridas estratégias de prevenção que envolvem alterações no estilo de vida. A Women's Health Initiative não demonstrou um papel claro da dieta com baixo teor de gorduras como meio para a prevenção do câncer de mama. A prática regular de exercícios físicos, especialmente durante a adolescência, está associada a redução do risco de câncer de mama. Por meio da extrapolação dos estudos epidemiológicos mencionados anteriormente, a abstinência alcóolica reduz discretamente o risco de câncer de mama.

## Rastreamento

As estratégias de rastreamento do câncer de mama tradicionalmente têm incluído a tríade de autoexame das mamas (AEM), exame clínico das mamas por um profissional de saúde e mamografia de rastreamento nas mulheres adequadas. Ainda que seja amplamente divulgado como um componente importante da detecção precoce, dois grandes estudos clínicos randomizados do AEM convencional *versus* observação não demonstraram qualquer vantagem clínica do AEM. Como resultado, muitos especialistas atualmente promovem a conscientização sobre as mamas, em vez do AEM. O valor independente dos exames clínicos das mamas não foi rigorosamente avaliado. Em vez disto, ele tem sido estudado em conjunto com a mamografia de rastreamento, caso em que as duas intervenções parecem diminuir a taxa de mortalidade em virtude do câncer de mama em aproximadamente 20% para as mulheres de risco médio de todas as idades[20] e em 25 a 30% nas mulheres com mais de 50 anos. Ainda há controvérsias consideráveis sobre o valor da mamografia de rastreamento nas mulheres de 40 a 50 anos e naquelas com mais de 70 anos, bem como sobre o intervalo ideal entre as mamografias para as mulheres de 50 a 70 anos. Entretanto, um estudo randomizado de grande porte de rastreamento anual com mamografia em mulheres com 40 a 49 anos de idade mostrou uma redução de 25% da taxa de mortalidade por causa de câncer de mama em 10 anos, mas não constatou redução adicional nos 12 anos seguintes.[A28,A28b] Atualmente, a American Cancer Society (ACS) recomenda a mamografia de rastreamento anual para mulheres de risco padrão para o câncer de mama com início aos 45 anos (com a oportunidade de início aos 40 anos) e rastreamento semestral (com a oportunidade de continuação do

rastreamento anual) com início aos 55 anos. Estas recomendações de rastreamento da ACS se referem somente à mamografia; a ACS não recomenda o exame clínico das mamas para rastreamento de câncer em mulheres de risco médio em qualquer idade.[21] Em contrapartida, a U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) e o American College of Physicians recomendam que as mulheres entre os 40 e 50 anos sejam orientadas a respeito dos riscos e dos benefícios da mamografia de rastreamento e que a mamografia de rastreamento pode ser utilizada em intervalos de 2 anos para as mulheres de 50 a 74 anos (Tabela 188.5).[22,22b] Entretanto, as mulheres com 40 a 49 anos com aumento de duas vezes do risco de câncer de mama apresentam razões entre benefício e prejuízo em relação à mamografia de rastreamento semestral semelhantes às das mulheres de risco médio de 50 a 74 anos. Um estudo sobre a mamografia digital *versus* filme convencional não demonstrou uma vantagem geral para a mamografia digital, mas sugere que a mamografia digital pode ser mais útil para as mulheres com mamas densas. Um grande estudo nacional da tomossíntese constatou que é inferior a RM.[A28c] Os benefícios da mamografia para a sobrevida surgem às custas de resultados falso-positivos, que levam à ansiedade e à avaliação adicional.[23] De acordo com diversas estimativas, mais da metade das mulheres que realizaram mamografia de rastreamento apresentam resultados falso-positivos nos 10 anos seguintes e 7 a 9% obtêm uma recomendação para a biopsia da mama. Outros estudos estimaram uma taxa de sobrediagnóstico de 3,3% em relação ao câncer invasivo e de 18 a 32% em relação ao carcinoma *in situ*. Outra questão é que se estima que a exposição à radiação em virtude da mamografia cause 2 a 11 mortes por 100.000 mulheres rastreadas.[24] Em geral, o rastreamento provavelmente não é útil para as mulheres com expectativa de vida inferior a 10 anos. Além disso, alguns analistas sugerem que a redução da taxa de mortalidade por câncer de mama após a introdução da mamografia de rastreamento resulta, sobretudo, da melhora da terapia do que do diagnóstico precoce.[25]

| **Tabela 188.5** | **Rastreamento do câncer de mama em mulheres sem mutações genéticas (p. ex., *BRCA1* ou** |
|---|---|

| | ***BRCA2*) conhecidas ou síndrome de câncer de mama familiar.** | |
|---|---|---|
| **EXAME** | **ACS** | **USPSTF** |
| Mamografia | Para o risco médio:<br>Anual aos 45 a 54 anos<br>Semestral (ou anual) aos 55 anos ou mais, se saudável e expectativa de vida > 10 anos<br>Opcional aos 40 a 44 anos | Decisão individual<br>A cada 2 anos aos 50 a 74 anos; evidências insuficientes para ≥ 75 anos |
| Exame clínico das mamas | Não recomendado | Evidências insuficientes para o seu apoio |
| Autoexame das mamas | Não recomendado | Não recomendado |

ACS = American Cancer Society; USPSTF = U. S. Preventive Services Task Force.

O conhecimento de que a mamografia de rastreamento não diagnostica aproximadamente 10 a 15% dos cânceres de mama levou à avaliação de outras modalidades de exames de imagem. Destas, a RM é a mais madura. A RM tem sido promovida como uma ferramenta de rastreamento útil para as mulheres de risco alto em virtude da mutação de *BRCA*; de fato, a ACS recomendou a consideração sobre a RM de rastreamento para as mulheres cujo risco previsto de câncer de mama excede 20%. Já foi demonstrado que a RM detecta o câncer de mama na mama contralateral em 3% das mulheres com um câncer de mama recém-diagnosticado cuja mamografia contralateral não demonstrou anormalidades. RM suplementar também aumenta a sensibilidade diagnóstica de câncer em mulheres com mamas extremamente densas.[A28d] Todavia, o uso da RM na população em geral é limitado pelo fato de que ela é extremamente sensível, mas não é específica. Como resultado, a RM não se traduziu na melhora da seleção dos

tratamentos cirúrgicos ou em uma redução na quantidade de operações. Outra alternativa é a ultrassonografia adjuvante, que, de maneira semelhante, aumenta a sensibilidade e a taxa de detecção dos cânceres, mas também apresenta significativamente mais resultados falso-positivos, em comparação à US em geral,A29 e nas mulheres com mamas densas.[26,27]

## LESÕES MAMÁRIAS BENIGNAS

A doença mamária benigna inclui a mastalgia (dor espontânea e à palpação), mastite (incluindo condições inflamatórias infecciosas e não infecciosas), traumatismo e tumores benignos. Além disso, a mastalgia pode ser causada por condições extramamárias, como isquemia do miocárdio, pneumonia, irritação pleural, espasmo esofágico, costocondrite, fratura em costelas e vírus varicela-zóster (a dor precede a erupção cutânea). Após essas condições serem descartadas, a mastalgia é considera uma condição benigna, que é autolimitada. Ela pode ser cíclica ou não cíclica no que diz respeito ao momento (em que se acredita esteja relacionada à atividade hormonal), e pode ocorrer após a menopausa, até mesmo na ausência de terapia de reposição hormonal.

A mastite ocorre em virtude da inflamação ou infecção da mama, e pode ocorrer em mulheres não lactantes ou lactantes. A apresentação típica nas mulheres não lactantes ocorre na sua quarta década de vida, com o aparecimento agudo de intensa dor espontânea e à palpação, seguida por eritema e edema, que tendem a ser localizados na área mamilo-areolar. Considera-se que a causa, na maioria dos casos, seja a ruptura de ductos subareolares dilatados, que leva a uma resposta inflamatória ao extravasamento do conteúdo intraductal no tecido periductal. É difícil descartar uma infecção e, na prática, com frequência as pacientes são tratadas com antibióticos empíricos; se os sintomas não forem resolvidos dentro de 7 a 10 dias com antibióticos, é necessário ultrassonografia para descartar um abscesso.[28] Se este for observado, a sua incisão e drenagem são necessárias. O diagnóstico diferencial mais importante com a mastite é o carcinoma inflamatório, conforme observado anteriormente. Portanto, o fracasso dos antibióticos ou a observação de um abscesso deve levar à avaliação por parte de um cirurgião mamário. A mastite em lactantes com

frequência ocorre em virtude da infecção causada por uma fissura na pele do mamilo ou pela estase do leite. *Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus* e, algumas vezes, *Escherichia coli, Corynebacterium* ou estreptococos são os patógenos mais comuns. O tratamento requer antibióticos e a remoção mecânica do leite.

## Lesões mamárias benignas não proliferativas e proliferativas

As lesões mamárias benignas não proliferativas incluem (1) necrose inflamatória do tecido adiposo, que ocorre após um traumatismo cirúrgico ou não perfurante (contuso), e em geral é resolvida espontaneamente; (2) mastite linfocítica, que pode ser observada em pacientes diabéticas, e (3) mastite granulomatosa, associada a reações contra corpos estranhos (p. ex., silicone e parafina para aumento das mamas e reconstrução após cirurgia para o câncer), sarcoide, ou determinadas infecções. Outras lesões mamárias benignas não proliferativas apresentam um aspecto semelhante ao de processos tumorais, incluindo (4) fibroadenoma, uma lesão muito comum (cerca de 25% das mulheres), normalmente solitária, bem demarcada e macia nas faixas etárias mais jovens; (5) tumor filoide (anteriormente denominado cistossarcoma filoide); (6) papiloma intraductal, lesões solitárias que podem ser acompanhadas por secreção mamilar sanguinolenta; (7) doença mamária fibrocística, que atualmente é mais adequadamente denominada *alterações fibrocísticas*, tendo em vista que é clinicamente observada em até 50% e histologicamente em até 90% das mulheres, composta por quantidades variáveis de fibrose e cistos, algumas vezes associados a calcificações e inflamação; e (8) cistos simples ou complexos, que devem ser aspirados conforme guiados por US e, quando o líquido não for claro, este deve ser encaminhado para a análise citológica.

As lesões mamárias benignas proliferativas incluem hiperplasia ductal ou lobular; hiperplasias atípicas estão associadas ao aumento do risco de câncer de mama.

## Risco de câncer de mama

O uso crescente da mamografia aumentou a frequência de biopsias de mama, a qual, por sua vez, aumentou o achado de lesões mamárias benignas, os achados mais comuns à biopsia. As lesões mamárias benignas listadas na seção anterior abrangem o espectro histológico geral de (l) lesões não proliferativas, (2) lesões proliferativas sem atipia e (3) hiperplasia atípica, listadas em ordem crescente de risco em relação ao câncer de mama. Numerosos estudos retrospectivos e prospectivos demonstraram um risco relativo geral para o câncer de mama de 1,5 a 1,6 para as mulheres com uma doença mamária benigna comprovada por biopsia, em comparação às mulheres na população geral. Um estudo de 9.087 mulheres com todos os tipos de achados histológicos benignos, acompanhadas por uma mediana de 15 anos na Mayo Clinic, observou que 707 delas desenvolveram cânceres de mama. O aumento do risco de câncer persistiu por no mínimo 25 anos após a biopsia original. Das três categorias histológicas amplas, o risco relativo para o desenvolvimento de câncer foi de 4,24 associado à atipia, 1,88 com as alterações proliferativas sem atipia e 1,27 com as lesões não proliferativas. Não se sabe se o achado de uma lesão mamária benigna com achados histológicos atípicos representa uma lesão precursora real do câncer, ou se ela é somente um marcador relativo a uma tendência geral de desenvolvimento de câncer de mama. As observações de que aproximadamente metade dos cânceres de mama nestas pacientes surge na mama contralateral sugerem a última hipótese.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1385-1393.

A1b. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324:369-380.

A2. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:229-238.

A3. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:307-316.

A3b. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1602-1610.

A4. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127-2135.

A5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432-444.

A6. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377:1836-1846.

A7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:111-121.

A8. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:122-137.

A9. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372:923-932.

A10. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:474-485.

A11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet*. 2015;386:1341-1352.

A12. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375:209-219.

A13. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:617-628.

A14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19:27-39.

A15. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:435-444.

A15b. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1226-1234.

A15c. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-1940.

A15d. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:307-316.

A15e. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:514-524.

A16. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.

*N Engl J Med*. 2012;366:520-529.

A16b. Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:50-58.

A16c. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396:1817-1828.

A16d. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:1529-1541.

A17. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1926-1936.

A18. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.

A19. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.

A19b. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610-621.

A19c. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:597-609.

A19d. Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:351-360.

A20. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122-131.

A21. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-734.

A22. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-533.

A23. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379:753-763.

A23b. Diéras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1269-1282.

A24. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:433-443.

A25. Coleman R, Powles T, Paterson A, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;386:1353-1361.

A26. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:3615-3620.

A27. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1041-1048.

A27b. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:117-122.

A28. Moss SM, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK

Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1123-1132.

A28b. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1165-1172.

A28c. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA*. 2020;323:746-756.

A28d. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. *N Engl J Med*. 2019;381:2091-2102.

A29. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:341-348.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BCRA1 and BCRA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015;313:1347-1361.

1b. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:652-665.

1c. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:666-685.

2. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol*. 2019;58:135-146.
3. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:2228-2239.
3b. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2020;382:446-455.
4. Woodward WA. Inflammatory breast cancer: unique biological and therapeutic considerations. *Lancet Oncol*. 2015;16:e568-e576.
5. Buono G, Gerratana L, Bulfoni M, et al. Circulating tumor DNA analysis in breast cancer: is it ready for prime-time? *Cancer Treat Rev*. 2019;73:73-83.
6. Abdel-Rahman O. Validation of the 8th AJCC prognostic staging system for breast cancer in a population-based setting. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168:269-275.
7. Ibis K, Ozkurt S, Kucucuk S, et al. Comparison of pathological prognostic stage and anatomic stage groups according to the updated version of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) breast cancer staging 8th edition. *Med Sci Monit*. 2018;24:3637-3643.
8. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017;389:2415-2429.
9. Low SK, Zembutsu H, Nakamura Y. Breast cancer: the translation of big genomic data to cancer precision medicine. *Cancer Sci*. 2018;109:497-506.
10. Lee GK, Sheckter CC. Breast reconstruction following breast cancer treatment—2018. *JAMA*. 2018;320:1277-1278.
11. Rockson SG. Lymphedema after breast cancer treatment. *N Engl J Med*. 2018;379: 1937-1944.

12. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment. *JAMA*. 2019;321:316.
13. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36:2433-2443.
13b. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:2395-2405.
14. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1926-1936.
14b. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2557-2570.
15. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:611-635.
16. Lynce F, Shajahan-Haq AN, Swain SM. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer therapy: current practice and future opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018;191:65-73.
17. Wang X, Shi Y, Huang D, et al. Emerging therapeutic modalities of PARP inhibitors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;68:62-68.
18. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;378:2311-2320.
19. Sauler ER. Breast cancer prevention: current approaches and future directions. *Eur J Breast Health*. 2018;14:64-71.
19b. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated

evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:868-886.

19c. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:857-867.

20. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:1615-1634.

21. Nelson HD, Fu R, Cantor A, et al. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164:244-255.

22. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:279-296.

22b. Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, et al. Screening for breast cancer in average-risk women: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019;170: 547-560.

23. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening: viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372:2353-2358.

24. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Harms of breast cancer screening: systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164:256-267.

25. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, et al. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med*. 2016;375:1438-1447.

26. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography

screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med*. 2015;162: 157-166.

27. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:268-278.
28. Angelopoulou A, Field D, Ryan CA, et al. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol*. 2018;207:83-94.

**Mulher de 36 anos apresenta massa de 2 cm no quadrante externo superior da mama direita. Não existe adenopatia axilar, cervical ou supraclavicular palpável, nem quaisquer alterações em pele ou mamilo. A mamografia bilateral demonstra somente a lesão índice em mama direita de 2 cm, e a biopsia guiada por ultrassom demonstra um câncer ductal infiltrante, com expressão de receptores de estrogênio e progesterona positiva e ausência de expressão de *HER2*. As opções para a terapia local podem incluir a conservação da mama (nodulectomia, remoção do linfonodo sentinela e radioterapia) ou mastectomia, com ou sem reconstrução. Qual fator seria uma contraindicação absoluta para a terapia conservadora da mama?**

○ A. A paciente está com 35 semanas de gestação.

○ B. Radioterapia anterior para um diagnóstico de câncer cervical.

C. A paciente ser portadora de mutação de *BRCA1*.

D. Incapacidade de obtenção de margens negativas da amostra de nodulectomia, até mesmo após uma segunda excisão.

E. História familiar de câncer de mama na avó materna.

Concluir questão

**A paciente da questão 1 indaga se ela deve considerar os exames genéticos em relação a uma síndrome de câncer de mama hereditária, em virtude do diagnóstico de câncer de mama em uma idade precoce. Qual elemento adicional no seu histórico apoiaria a recomendação para proceder com o exame?**

A. História pessoal de câncer cervical.

B. Paciente de ascendência católica irlandesa.

C. História pessoal de linfoma de Hodgkin.

D. História familiar de câncer de mama na avó paterna e câncer ovariano em uma tia paterna.

E. História familiar de câncer endometrial na mãe e câncer de mama na avó materna (após a menopausa).

Concluir questão

**Mulher de 70 anos (pós-menopausa) foi submetida a uma cirurgia conservadora da mama e radioterapia para o tratamento de um carcinoma ductal infiltrante de grau 2 com 1,7 cm, com expressão de receptores de estrogênio e progesterona altamente positiva e ausência de expressão de *HER2* na imuno-histoquímica. A biopsia do linfonodo sentinela foi negativa. A sua saúde geral é boa. Ela não usa medicamentos. A história familiar é negativa para malignidades. Um ciclo de 5 anos de tratamento adjuvante com o inibidor de aromatase anastrozol é recomendado. Ela deve ser aconselhada a respeito de que um possível efeito colateral do anastrozol é qual das seguintes opções?**

- A. Neutropenia.
- B. Artralgias.
- C. Neuropatia.
- D. Câncer uterino.
- E. Risco de eventos tromboembólicos.

Concluir questão

**A paciente na questão 3 indaga qual tipo de exame específico para o câncer de mama é necessário durante o seu acompanhamento na ausência de sintomas. Qual é a estratégia mais apropriada?**

A. Anamnese e exame físico regulares, sem solicitação de exame quando não há sinais/sintomas.

B. Anamnese e exame físico regulares e mamografia anualmente.

C. Anamnese e exame físico regulares, mamografia anual e RM mamária.

D. Anamnese e exame físico regulares, mamografia anual e exames de sangue de rotina, incluindo hemograma completo, painel bioquímico e marcadores tumorais.

E. Anamnesee exame físico regulares; mamografia anual; exames de sangue de rotina, incluindo hemograma completo, painel bioquímico e marcadores tumorais, e tomografia com emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) anuais.

Concluir questão

**Já foram identificadas múltiplas síndromes de câncer hereditárias e seus genes associados. Além das mutações em linhagens germinativas de *BRCA1* e *BRCA2*, mutações em linhagens germinativas em qual gene podem predispor ao câncer de mama?**

A. *p53*.

B. *RET*.

- C. *APC*.
- D. *VHL*.
- E. *HER2*.

**Concluir questão**

# 189

# CÂNCERES GINECOLÓGICOS

DEBORAH K. ARMSTRONG

O ginecologista ou o médico de atendimento primário desempenha múltiplos papéis importantes no manejo dos cânceres ginecológicos. Estes papéis incluem o reconhecimento da etiologia e dos fatores de risco da doença, a compreensão do possível desenvolvimento de cânceres ginecológicos como parte de síndromes de câncer familiares ou hereditárias, a implementação de recomendações para o rastreamento e a prevenção, o manejo de toxicidades e o apoio às pacientes durante o tratamento e a identificação de intervenções importantes no cuidado das sobreviventes de câncer ginecológico. Os cânceres ginecológicos não são comuns mas, em todos os casos, o diagnóstico mais precoce está associado a maiores sobrevida e chance de cura. Na medida em que os desfechos dos tratamentos para o câncer ginecológico melhorarem, haverá uma população cada vez maior de sobreviventes de câncer que necessitarão de cuidados fora da esfera da oncologia. O reconhecimento e o manejo das questões da sobrevida e o encaminhamento a especialistas apropriados são essenciais para o médico que atende essas pacientes.

## CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O câncer de colo do útero é o terceiro câncer ginecológico mais comum nos EUA. Uma diminuição superior a 80% na incidência do câncer de colo do útero desde a década de 1950 está relacionada a rastreamento de resultados citológicos anormais no esfregaço de Papanicolaou e, mais recentemente, ao rastreamento de infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Estas tendências demográficas são observadas por todo o mundo desenvolvido, embora o câncer de colo do útero ainda seja uma causa importante de mortes relacionadas ao câncer em mulheres mundialmente, em particular nas Américas Central e do Sul e na África, em virtude da falta de acesso ao rastreamento e ao tratamento. Nos EUA, ocorrem quase 13.000 novos casos de câncer de colo do útero e aproximadamente 4.000 mortes relacionadas ao câncer anualmente.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

O HPV é central para o desenvolvimento da doença pré-invasiva e invasiva e é detectado em mais de 99% dos cânceres de colo do útero.[2] Existem mais de 200 cepas de HPV (ver Capítulo 349), e aproximadamente 40 infectam o sistema genital. O HPV de risco baixo causa verrugas genitais, enquanto o HPV de risco alto causa cânceres que afetam as regiões anal e genital, incluindo os cânceres de colo do útero, vaginal, vulvar, anal e peniano, e atualmente sabe-se que causa a maior parte dos cânceres orais e de garganta. Embora existam aproximadamente 12 tipos de HPVs de risco alto, dois deles, HPV 16 e 18, causam 70% dos cânceres do colo do útero, e os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 causam 20% adicionais. O HPV é transmitido sexualmente por contato genitogenital ou genito-oral, e a sua transmissão diminui significativamente com o uso de preservativos. As células do colo do útero que são o alvo do HPV estão situadas na junção escamocolunar (JEC), onde as células escamosas da ectocérvix se encontram com as células da endocérvix. A posição da JEC migra com a idade e é alterada por fatores hormonais e reprodutivos. A suscetibilidade da JEC aos efeitos carcinogênicos do HPV é maior em adolescentes e mulheres mais jovens e declina com a maturação hormonal do colo do útero. Os efeitos carcinogênicos do HPV demoram aproximadamente uma década, o que explica o motivo de a idade mediana ao diagnóstico de câncer do colo do útero ser mais baixa do que a da maioria dos outros cânceres ginecológicos, 48 anos. A maioria das pessoas sexualmente ativas será infectada pelo HPV em algum momento, geralmente logo no início da atividade sexual; entretanto, a maioria das infecções pelo HPV é transitória, declinando com o avanço da idade, relacionada a uma resposta imune contra o vírus. Os fatores de risco para o câncer do colo do útero estão listados na Tabela 189.1. A maioria está relacionada ao aumento de risco de contrair o HPV ou ao aumento da virulência da infecção pelo HPV.

| Tabela 189.1 | Fatores de risco para o câncer do colo do útero. |
|---|---|

- Papilomavírus humano
- Início precoce da atividade sexual
- Múltiplos parceiros sexuais
- História pregressa de verrugas genitais
- Multiparidade

- Nível socioeconômico mais baixo
- Tabagismo
- Anticoncepcionais orais
- Infecção pelo HIV
- Estado de imunodeficiência
- Exposição ao dietilestilbestrol (DES) *in utero*
- Mulheres hispânicas e afro-americanas

## BIOPATOLOGIA

Os HPVs são DNA-vírus pequenos, não envelopados, com filamento duplo, protegidos por um capsídio formado por proteínas tardias, L1 e L2 (ver Capítulo 349). A regulação da expressão genética viral é complexa e controlada por fatores celulares do hospedeiro e de transcrição viral. A infecção pelo HPV ocorre na camada basocelular ou nas células epiteliais escamosas estratificadas, resultando em proliferação celular, com achados histopatológicos que variam desde hiperplasia benigna até displasia ou carcinoma invasivo. As proteínas E6 e E7 dos tipos de HPV de risco alto atuam como oncoproteínas virais que suprimem a regulação negativa normal do crescimento. E6 se liga à e degrada a proteína de supressão tumoral p53, desta maneira inibindo a morte celular apoptótica normal, contribuindo para a imortalização das células infectadas pelo HPV. De modo semelhante, E7 se liga à e degrada a proteína de supressão tumoral pRB e tem por alvo as ciclinas celulares e as quinases dependentes da ciclina, que são críticas para a regulação do ciclo celular. Tanto E6 quanto E7 apresentam efeitos imunossupressores que contribuem para a evasão imune e a indução da tolerância periférica nos linfócitos T citotóxicos.

O HPV infecta os tecidos epiteliais cutâneos e mucosos, com tropismo pela região anogenital. A maioria das infecções pelo HPV é transitória, assintomática e sem consequências clínicas. Elas desaparecem em 1 a 2 anos. Em aproximadamente 10% das mulheres infectadas, o DNA do HPV continuará a produzir proteínas virais, resultando em infecção persistente. Em alguns casos, o DNA do HPV é silenciado, resultando em latência de duração variável, mas ele pode ser posteriormente reativado. A persistência do HPV em um estado latente demanda a manutenção do genoma viral na célula infectada, seja como um epissomo ou integrado no DNA da célula hospedeira. A infecção pelo HPV

persistente é necessária para o desenvolvimento de alterações pré-cancerosas no colo do útero e, depois, do câncer do colo do útero.[3]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O câncer do colo do útero em estágio inicial é amplamente assintomático, e a detecção em geral é realizada por meio de colposcopia e biopsia em relação às anormalidades detectadas no rastreamento. O câncer do colo do útero com frequência se dissemina por meio da extensão local até o corpo do útero, a vagina, a bexiga e o paramétrio. Nos estágios avançados, as pacientes podem apresentar dor durante a relação sexual, secreção ou sangramento vaginal, dor pélvica ou anormalidades de intestino, bexiga ou na função sexual. Nos casos avançados, a visualização direta do colo do útero pode revelar uma lesão óbvia para a biopsia. Nesses casos, o esfregaço de Papanicolaou não é adequado para fins diagnósticos, e a paciente deve ser encaminhada para a biopsia.

## DIAGNÓSTICO

O tratamento do câncer do colo do útero é predominantemente guiado pelo estágio da doença. O estadiamento do câncer do colo do útero depende da avaliação clínica cuidadosa e completa por um oncologista ginecológico. A sobrevida do câncer do colo do útero é maior nas mulheres tratadas por um oncologista ginecológico, e o encaminhamento imediato é importante. Além do exame pélvico e retovaginal, isto pode incluir um exame sob anestesia, cistoscopia, proctoscopia e exames de imagem como ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou tomografia com emissão de pósitrons (PET).

## TRATAMENTO

Além do estadiamento, as decisões do tratamento levarão em consideração a idade da paciente, o desejo de conservar a fertilidade, as comorbidades e o tamanho do tumor.[4] O tratamento da doença de volume baixo limitada ao colo do útero consiste, em geral, em histerectomia radical, embora histerectomia simples possa ser realizada na doença de risco muito baixo. Nas mulheres submetidas à histerectomia radical, abordagens minimamente invasivas (p. ex., laparoscópicas ou laparoscópicas assistidas por robótica) deixaram de

ser recomendadas porque estudos já demonstraram sobrevida livre de doença mais desfavorável, em comparação à cirurgia a céu aberto.[A1] Em alguns casos, uma biopsia em cone do colo do útero (excisão circunferencial com formato de cone do colo do útero, que inclui a zona de transformação e no mínimo uma parte do canal endocervical, também denominada *conização*), ou um procedimento de excisão eletrocirúrgica em alça (LEEP) podem ser tratamento suficiente para as mulheres com doença microscópica.[A1b] Nas situações limitadas em que se deseja a preservação da fertilidade, uma traquelectomia radical (remoção somente do colo do útero) pode ser realizada. Estudos clínicos em andamento também estão avaliando o uso da conização com dissecção de linfonodos para a preservação da fertilidade. Existe alguma variabilidade nas recomendações de tratamento para as pacientes com doença nos estágios da Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) IA com invasão do espaço linfovascular (LVSI), IB e IIA, com opções para a histerectomia ou quimiorradioterapia (QRT) definitiva. As mulheres com achados patológicos à histerectomia, como LVSI, envolvimento estromal profundo do colo do útero, tamanho do tumor maior que o esperado, margens cirúrgicas positivas, envolvimento do paramétrio, ou envolvimento de linfonodos, podem ser tratadas com RT pós-operatória adjuvante.[A2] As pacientes com estágios da FIGO IIB a IVA devem receber QRT definitiva com cisplatina semanal para fins de sensibilização à radiação. As pacientes com metástases a distância ao diagnóstico em geral receber terapia sistêmica dupla à base de derivados da platina e taxanos. Bevacizumabe, um anticorpo contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), comprovadamente aumenta a sobrevida quando combinado com a quimioterapia inicial para o câncer do colo do útero avançado.[A3] As recomendações do tratamento estão resumidas na Tabela 189.2.

Pacientes altamente selecionadas com uma recidiva central do câncer do colo do útero são candidatas para a exenteração pélvica. Este é um procedimento altamente mórbido, mas pode resultar na cura de 25 a 50% das pacientes. O câncer do colo do útero recidivante, embora seja tratável, geralmente não é curável. A quimioterapia sistêmica é a abordagem habitual, embora RT localizada paliativa seja empregada para o manejo dos sintomas. A

sobrevida geral mediana das pacientes com doença avançada é inferior a 18 meses. A morte geralmente está relacionada à recidiva local e pode estar associada à disfunção de órgãos, como hidronefrose, obstrução intestinal e formação de fístula. A disseminação metastática a distância em linfonodos, peritônio, fígado, pulmão ou ossos também pode ser observada no câncer do colo do útero.

## PREVENÇÃO

### Vacina contra o papilomavírus humano[a]

A infecção pelo HPV é mais comum nas pessoas no fim da adolescência e no início da década dos 20 anos; portanto, a vacinação é recomendada antes que a pessoa se torne sexualmente ativa. A vacina contra o HPV foi aprovada inicialmente para o sexo feminino, mas foi liberada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para ambos os sexos desde 2009. A vacina contra o HPV está incluída nas vacinações de rotina da infância do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) para ambos os sexos, para ser administrada aos 11 a 12 anos, mas pode ser administrada tão precocemente quanto aos 9 anos. O esquema original era de três doses em 0, 1 e 6 meses, mas uma série de duas doses, administradas a um intervalo de 6 a 12 meses, atualmente é recomendada para qualquer criança que inicie a sua vacinação antes dos 15 anos.[5] O ACIP fornece as recomendações de vacinação com alcance para mulheres de 13 a 26 anos, homens de 13 a 21 anos, e populações de risco alto, como homens que mantêm relações sexuais com homens ou indivíduos imunocomprometidos até os 26 anos que ainda não tenham sido vacinados ou que não tenham concluído a série de vacinas. Em 2018, a FDA estendeu a aprovação da vacinação para homens e mulheres adultos até os 45 anos, com base em evidências de que, até quando administrada após os 26 anos, ela pode conferir proteção contra as doenças relacionadas ao HPV.

| Tabela 189.2 | Abordagem do câncer do colo do útero de acordo com o estágio.* | |
|---|---|---|
| ESTÁGIO | BREVE DEFINIÇÃO | TRATAMENTO HABITUAL |

| | | |
|---|---|---|
| 0 | Carcinoma *in situ* | Conização, histerectomia[†] |
| I | Câncer do colo do útero confinado ao útero | |
| IA1 | Invasão estromal microscópica < 3 mm | Conização, histerectomia[†] |
| | + LVSI[‡] | Histerectomia radical ou QRT |
| IA2 | Invasão estromal microscópica de 3 a 5 mm | Histerectomia radical ou QRT |
| IB1 | Lesão visível ≤ 4 cm na maior dimensão[§] | Histerectomia radical ou QRT |
| IB2 | Lesão visível > 4 cm na maior dimensão | Histerectomia radical ou QRT |
| II | Câncer do colo do útero limitado disseminado além do útero | |
| IIA | Tumor além do útero, sem envolvimento do paramétrio | |
| IIA1 | Lesão visível ≤ 4 cm na maior dimensão | Histerectomia radical ou QRT |
| IIA2 | Lesão visível > 4 cm na maior dimensão | Histerectomia radical ou QRT |
| IIB | Extensão até o paramétrio | QRT |
| III | Extensão pélvica do câncer do colo do útero | |
| IIIA | O tumor envolve o terço inferior da vagina, mas sem extensão para a parede pélvica | QRT |

| | | |
|---|---|---|
| IIIB | O tumor se estende para a parede pélvica, hidronefrose ou linfonodos regionais | QRT |
| IVA | Envolvimento da mucosa do intestino ou da bexiga | CRT |
| IVB | Doença metastática a distância | Quimioterapia¶ |

*O câncer do colo do útero é estadiado segundo exame clínico, exames de imagem e exame histopatológico. O estadiamento pode incluir achados ao exame sob anestesia, exames de imagem e histopatologia, quando disponíveis, para suplementar os achados clínicos a respeito das dimensões e da extensão do tumor, em todos os estágios. Os cânceres ginecológicos são mais comumente estadiados segundo o sistema de estadiamento da FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). † Se houver margens positivas após a conização, repeti-la ou realizar histerectomia. ‡ Histerectomia recomendada quando há invasão do espaço linfovascular (LVSI). §A quimiorradioterapia (QRT) inclui administração semanal de cisplatina com radioterapia definitiva. ¶A quimioterapia para a doença metastática consiste, em geral, derivado da platina mais taxano com bevacizumabe.

Muito embora idealmente a vacina deva ser administrada antes do início da atividade sexual, ainda é esperado que aqueles que são sexualmente ativos se beneficiem, tendo em vista que poucos indivíduos sexualmente ativos terão sido expostos a (ou infectados por) todos os tipos de HPV prevenidos pelas vacinas. Ainda que nenhum dano fetal tenha sido documentado com a exposição à vacina contra o HPV *in utero*, e dados da vacinação inadvertida durante a gestação estejam cada vez mais disponíveis e sejam cada vez mais tranquilizadores, a vacinação não é recomendada para gestantes. Não existe contraindicação à imunização imediatamente pós-parto, e o período pós-parto seria um momento ideal para a imunização de mulheres que, de outra maneira, não acessam o sistema de saúde de maneira consistente. Como as recomendações da vacinação contra o HPV são recentes, a duração da proteção da vacina, em particular com a vacina 9-valente, não é conhecida atualmente. Entretanto, até o momento estudos não demonstraram evidências de enfraquecimento da proteção ao longo de 10 anos de acompanhamento. Atualmente não existe uma recomendação para o reforço da vacinação após a conclusão da série de vacinas. A vacinação após o tratamento para neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) tipos 2 e 3 pode diminuir a incidência de recidivas.

A vacinação nos homens é crítica, não somente na prevenção da disseminação do HPV para as parceiras, como também na prevenção dos

cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV, que aumentaram dramaticamente nas últimas décadas e predominam nos homens.

As vacinas contra o HPV são baseadas na proteína do capsídio do HPV (L1), que sofre montagem em partículas semelhantes ao vírus ocas (VLPs), que se assemelham à camada externa do HPV. As VLPs são não infecciosas, uma vez que está ausente o DNA viral, mas induzem títulos altos de anticorpos, que neutralizam os vírions. Três vacinas contra o HPV diferentes estão aprovadas pela FDA (Tabela 189.3), mas desde 2017 somente a vacina 9-valente está disponível nos EUA.[A4] Estudos clínicos de todas as três vacinas documentam um nível de segurança alto. Todas as vacinas são altamente efetivas na prevenção de sequelas do HPV de risco alto em homens e mulheres, com eficácia de 97% ou mais.[A5] Na Suécia os dados nacionais sugerem uma redução de 88% do risco de câncer de colo do útero nas mulheres vacinadas antes dos 17 anos de idade e redução de aproximadamente 50% nas mulheres vacinadas entre os 17 e 30 anos de idade.[5b] Entretanto, elas são razoavelmente menos efetivas na prevenção de verrugas genitais, um dos desfechos de prevenção medidos em homens, que implica taxas de eficácia mais baixas relatadas em homens.

As taxas de vacinação nos EUA apresentaram atrasos em relação às taxas na Europa e na Austrália, com 53,1% nas meninas e 44,3% nos meninos em 2017. A ausência de entendimento parental a respeito da necessidade e da segurança da vacinação contra o HPV aparentam ser os principais fatores de parte dos pais. Os profissionais de saúde apresentam um papel crítico na instrução dos pais e dos indivíduos com idade para a vacinação a respeito da importância da vacinação contra o HPV tempestiva e completa, tendo em vista que as recomendações dos profissionais são um dos direcionadores mais fortes do início da vacina contra o HPV. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) norte-americano fornece ferramentas para que os profissionais melhorem a qualidade de suas recomendações e enfatiza o papel da prevenção do câncer nas discussões a respeito da vacinação contra o HPV.[6]

## Recomendações de rastreamento

Para as mulheres de risco médio, a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) atualmente recomenda rastreamento com esfregaço de Papanicolaou a cada 3 anos para as mulheres de 21 a 29 anos. Para as mulheres de 30 a 65 anos, recomenda a escolha de uma dentre três opções: (1) apenas esfregaço de Papanicolaou a cada 3 anos, (2) esfregaço de Papanicolau e exame de HPV em conjunto a cada 5 anos, ou (3) exame de HPV isoladamente a cada 5 anos. É

importante observar que o exame de esfregaço de Papanicolaou isoladamente não reduz a incidência de adenocarcinoma, que pode ser mais bem detectado pelo exame de HPV.[7] A recomendação da USPSTF é contra o rastreamento de mulheres que realizaram uma histerectomia com remoção do colo do útero, mulheres com menos de 21 anos, ou mulheres com mais de 65 anos que foram rastreadas de modo adequado anteriormente. Entretanto, as mulheres de risco alto, tais como as imunocomprometidas, devem fazer o rastreamento por toda a vida. As diretrizes da American Cancer Society (ACS) e da National Cooperative Cancer Network (NCCN) são semelhantes. O American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) apresenta recomendações semelhantes, mas prefere a combinação de esfregaço de Papanicolaou e de HPV para mulheres de 30 a 65 anos. A vacinação contra o HPV não afeta as recomendações de rastreamento, de modo que as mulheres que foram vacinadas contra o HPV ainda assim devem seguir estas diretrizes. Em 2018, a USPSTF incluiu o exame de HPV isoladamente a cada 5 anos como uma alternativa à combinação de esfregaço de Papanicolaou e exame de HPV ou à citologia isoladamente. Em uma paciente com um resultado de HPV positivo, a próxima etapa é orientada pela citologia, de acordo com a orientação parcial da ASCCP e do ACOG. O rastreamento mais frequente é recomendado para as mulheres que são de risco alto para o câncer do colo do útero em razão de imunossupressão (p. ex., infecção pelo HIV, transplante de órgão ou uso de esteroides a longo prazo), exposição ao dietilestilbestrol (DES) *in utero*, alteração em esfregaço de Papanicolaou anterior ou infecção por HPV anterior positiva.[8,9]

**Tabela 189.3** **Vacinas profiláticas contra o papilomavírus humano.**

| PROPRIEDADES DA VACINA | GARDASIL® | CERVARIX® | GARDASIL®-9† |
|---|---|---|---|
| Nome apropriado | Vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16, 18), recombinante | Vacina bivalente contra o papilomavírus humano (tipos 16 e 18), recombinante | Vacina 9-valente contra o papilomavírus humano, recombinante |

| Fabricante | Merck | GlaxoSmithKline | Merck |
|---|---|---|---|
| Tipo | Tetravalente | Bivalente | 9-Valente |
| Linhagens de HPV | 6, 11, 16, 18 | 16, 18 | 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 |
| Adjuvante utilizado | Hidroxifosfato de alumínio | A504 | Hidroxifosfato de alumínio |
| Eficácia* | 97 a 100% (mulheres); 60 a 100% (homens) | 93% (mulheres) | 97% (mulheres); 60 a 100% (homens) |

*Prevenção de neoplasia intraepitelial cervical do tipo 2 ou doença mais grave, em virtude do tipo de vacina contra o papilomavírus humano (HPV) na população não exposta ao HPV.

†Apenas a Gardasil®-9 está disponível atualmente nos EUA.

## Interpretação dos exames de rastreamento

O laudo do esfregaço de Papanicolaou atual utiliza o sistema de classificação de Bethesda de 2014 para a citologia cervical e tipicamente será relatado como normal, células escamosas atípicas de significância indeterminada (CEA-SI), lesão intraepitelial escamosa de grau baixo (LIEB), lesão intraepitelial escamosa de grau alto (LIEA), ou células glandulares atípicas (CGAs). Estes achados citológicos serão correlacionados aos achados histológicos subsequentes de grau variado de displasia, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo (Tabela 189.4). De modo geral, os resultados do exame citológico do colo do útero não são utilizados isoladamente para a obtenção de um diagnóstico definitivo ou para iniciar o tratamento. Em vez disto, os resultados do teste são utilizados para orientar a avaliação adicional. Os resultados da citologia podem estar associados a um achado histológico subsequente que seja mais ou menos grave.

As CEA-SI apresentam um risco baixo de progressão até o carcinoma e podem ser manejadas de maneira conservadora com o exame de HPV (preferido em mulheres de 25 anos ou mais) ou a repetição da citologia em 1 ano. Se o exame de HPV for positivo, as mulheres com CEA-SI devem realizar uma colposcopia. A LIEB, sobretudo em mulheres jovens, é habitualmente uma

infecção pelo HPV transitória. Mulheres com LIEB devem realizar uma colposcopia, exceto se o coexame de HPV simultâneo for negativo, caso em que é recomendado repetir o coexame em 1 ano. A LIEA mais provavelmente está associada à infecção pelo HPV persistente e a uma taxa mais alta de progressão para câncer do colo do útero invasivo. As mulheres com LIEA devem realizar uma colposcopia, ainda que um LEEP imediato possa ser realizado. O achado de CGAs na citologia cervical é um marcador significativo de doença pré-maligna do colo do útero ou do endométrio, e a avaliação deve incluir o exame de ambos os locais.

O colposcópio é um microscópio binocular iluminado, que aumenta o tecido de interesse. A colposcopia cervical é utilizada para examinar toda a superfície do colo do útero, com ênfase na junção escamocolunar e nas zonas de transformação. Os achados colposcópicos anormais são utilizados para a escolha dos locais para a biopsia. Além da biopsia do colo do útero, podem ser realizadas a repetição da citologia cervical (com exame de HPV, se indicado) e a curetagem endocervical. Os achados histopatológicos irão orientar o acompanhamento e a terapia, se necessário. Mulheres com achados citológicos de risco alto durante a gestação ainda podem ser submetidas à colposcopia, ainda que seja omitida a curetagem endocervical.

**Tabela 189.4 Citologia e histopatologia do colo do útero.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Displasia | Muito leve | NIC1 | LIEA |
| | Leve | | |
| | Moderada | NIC2 | |
| | Grave | NIC3 | LIEB |
| Carcinoma | *In situ* | | |
| | Invasivo | | |

NIC = neoplasia intraepitelial cervical; LIEA = lesão intraepitelial escamosa de grau alto; LIEB = lesão intraepitelial escamosa de grau baixo.

## CÂNCER ENDOMETRIAL

O câncer endometrial tem origem no revestimento epitelial interno do útero e é o câncer ginecológico mais comum em mulheres nos EUA. As taxas de câncer endometrial estão aumentando em paralelo ao aumento das taxas de obesidade,

com uma estimativa de 63.000 novos casos de câncer endometrial e 11.000 mortes relacionadas ao câncer nos EUA anualmente. O câncer endometrial é o quarto câncer mais comum em mulheres, após os cânceres de mama, pulmão e colorretal. É esperado que quase 3% das mulheres nos EUA desenvolvam a doença. A idade média ao diagnóstico de câncer endometrial é de 60 anos, e ele é raro em mulheres com menos de 45 anos. O câncer endometrial é mais comum em mulheres brancas, mas apresenta uma taxa de mortalidade mais alta em mulheres afro-americanas.

## EPIDEMIOLOGIA

Um fator importante para o desenvolvimento do câncer endometrial é a exposição ao estrogênio. O aumento das tendências na incidência do câncer endometrial pode ser amplamente explicado pelo aumento da exposição ao estrogênio endógeno e ao uso do estrogênio exógeno em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. A obesidade está relacionada ao aumento dos estrogênios circulantes em virtude do aumento da atividade da aromatase no tecido adiposo, contribuindo para a conversão dos androgênios em estrogênio (Tabela 189.5).

As mulheres com um histórico de hiperplasia atípica complexa apresentam um risco de quase 30 vezes para o desenvolvimento subsequente de câncer endometrial. Na medida em que a população envelhece, a incidência do câncer endometrial aumenta. A combinação de melhora da expectativa de vida, diminuição da paridade e elevação das taxas de diabetes e obesidade tornam o câncer endometrial um desafio crescente em muitos países em desenvolvimento e de renda intermediária.

A maior parte dos cânceres endometriais é esporádica, mas uma pequena porcentagem (3 a 5%) dos cânceres endometriais é atribuída a uma predisposição genética. Mulheres com histórico familiar de câncer endometrial apresentam um aumento de 1,5 a 2 vezes do risco relativo à doença. Uma parte dele está relacionada à predisposição hereditária. A síndrome de Lynch (também denominada *câncer colorretal hereditário não poliposo* [CCHNP]) é a síndrome genética mais comum associada ao câncer endometrial, sendo causada por mutações na linhagem germinativa em um dos genes de reparo de incompatibilidades do DNA, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ou *EPCAM* (Capítulo 171). Mulheres com síndrome de Lynch apresentam um risco vitalício de câncer colorretal de até 80% e um risco de até 60% para o desenvolvimento de câncer

endometrial. A identificação da síndrome de Lynch nas mulheres com câncer endometrial pode levar à prevenção de um segundo câncer na paciente e à prevenção de novos cânceres incidentes em familiares, por meio de estratégias de redução do risco e aumento da vigilância.[10] A síndrome de Cowden é uma condição rara, que resulta de mutação no gene supressor tumoral *PTEN*. O risco vitalício de câncer endometrial é de 13 a 20% nas mulheres com síndrome de Cowden, uma elevação de 5 vezes em comparação à população geral.

## BIOPATOLOGIA

Mais de 80% dos cânceres endometriais (cânceres endometriais tipo 1) estão relacionados ao estrogênio. Os 10 a 20% remanescentes (cânceres endometriais tipo 2) são independentes do estrogênio, mas compartilham alguns fatores de risco com os cânceres endometriais tipo 1, tais como baixa paridade, idade precoce à menarca e diabetes. A distinção entre o câncer endometrial tipos 1 e 2 é baseada em diferenças na histologia e nos desfechos clínicos, com o tipo 2 apresentando um prognóstico mais desfavorável (Tabela 189.6). As malignidades tipo 1 tendem a apresentar doença confinada ao útero, em geral apresentam um prognóstico mais favorável do que os cânceres tipo 2 e, com frequência, mantêm a expressão de receptores hormonais. Em nível molecular, os tumores tipo 1 apresentam maior probabilidade de ser diploides, ter perda de *PTEN*, reter o *p53* do tipo selvagem e estar associados à instabilidade de microssatélites. Contrariamente, os cânceres endometriais tipo 2 são pouco diferenciados; apesentam histologia serosa, de células claras ou de carcinossarcoma; com frequência são apresentados pela primeira vez em estágios avançados; e apresentam risco mais alto de disseminação. Em nível molecular, os cânceres endometriais tipo 2 são de grau mais alto, apresentam aneuploidia com mais frequência, ancoram mutações ou perda de *p53* e raramente expressam receptores de estrogênio e progesterona.[11]

| Tabela 189.5 | Fatores de risco para o câncer endometrial. |
|---|---|
| • Hiperplasia atípica complexa<br>• Exposição ao estrogênio não oposta<br>• Obesidade<br>• Idade avançada | |

- Nuliparidade
- Diabetes melito
- Menarca precoce, menopausa tardia
- Uso de tamoxifeno
- Histórico familiar de câncer endometrial
- Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário não poliposo [CCHNP])
- Síndrome de Cowden

O projeto The Cancer Genome Atlas está realizando sistematicamente uma caracterização genômica, transcriptômica e proteômica integrada das principais malignidades humanas. No câncer endometrioide e endometrial seroso, The Cancer Genoma Atlas identificou quatro subtipos de câncer endometrial: *POLE* ultramutado, instabilidade de microssatélites hipermutada, baixa quantidade de cópias (*TP53* do tipo selvagem), e alta quantidade de cópias (*TP53* mutado). A Figura 189.1 demonstra um esquema sugerido para agrupar as pacientes nestes subtipos com o uso da classificação molecular. A identificação de 30% das pacientes com câncer endometrial com instabilidade de microssatélites (reparo de incompatibilidades do DNA defeituoso) ou *POLE* mutado está proporcionando uma alteração de paradigma na terapia e possivelmente no prognóstico e na sobrevida, tendo em vista que estes são marcadores da efetividade das terapias imunodirecionadas. Além disso, The Cancer Genome Atlas demonstrou que aproximadamente 25% dos tumores endometrioides compartilham características com os tumores serosos, incluindo extensivas alterações na quantidade de cópias, poucas alterações na metilação do DNA, baixa expressão de receptores de estrogênio e receptores de progesterona e frequentes mutações de *TP53*. Estes podem ter um comportamento mais agressivo, que pode afetar as recomendações para a terapia adjuvante pós-cirúrgica.[12]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A manifestação primária do câncer endometrial é o sangramento vaginal na pós-menopausa. Qualquer relato de sangramento na pós-menopausa deve ser considerado suspeito e requer uma avaliação completa para descartar o câncer endometrial. A abordagem inicial para o sangramento suspeito inclui exame

pélvico, exame de imagem com ultrassom e biopsia endometrial. Em quase todos os casos de câncer endometrial confirmado patologicamente, recomenda-se a histerectomia com estadiamento cirúrgico. Para mulheres jovens selecionadas com câncer endometrial de grau baixo que desejam preservar a fertilidade, ou em mulheres que não são clinicamente adequadas para a cirurgia, pode ser considerada a continuação da terapia à base de progestina, com repetição da amostragem endometrial a cada 3 a 6 meses. A radiação é outra opção para mulheres com contraindicação absoluta para o manejo cirúrgico.

| **Tabela 189.6** | **Cânceres endometriais tipo 1 *versus* tipo 2.** | |
|---|---|---|
| | **CÂNCERES ENDOMETRIAIS TIPO 1** | **CÂNCERES ENDOMETRIAIS TIPO 2** |
| Impacto hormonal | Dependentes de estrogênio | Independentes de estrogênio |
| Histologia | Adenocarcinoma endometrial | Carcinossarcoma de células claras ou serosas |
| População de pacientes | Mais jovens, obesas, na perimenopausa | Mais velhas, magras, na pós-menopausa |
| Frequência | 80 a 85% | 15 a 20% |
| Prognóstico | Grau mais baixo; estágio mais precoce; taxa de mortalidade mais baixa | Mais agressivos; taxa de mortalidade mais alta |
| Características moleculares e genômicas | RE/PR-positivos; MSI | Mutações de *p53*; expressão excessiva de *ERBB2* |

RE = receptor de estrogênio; MSI = instabilidade de microssatélites; PR = receptor de progesterona.

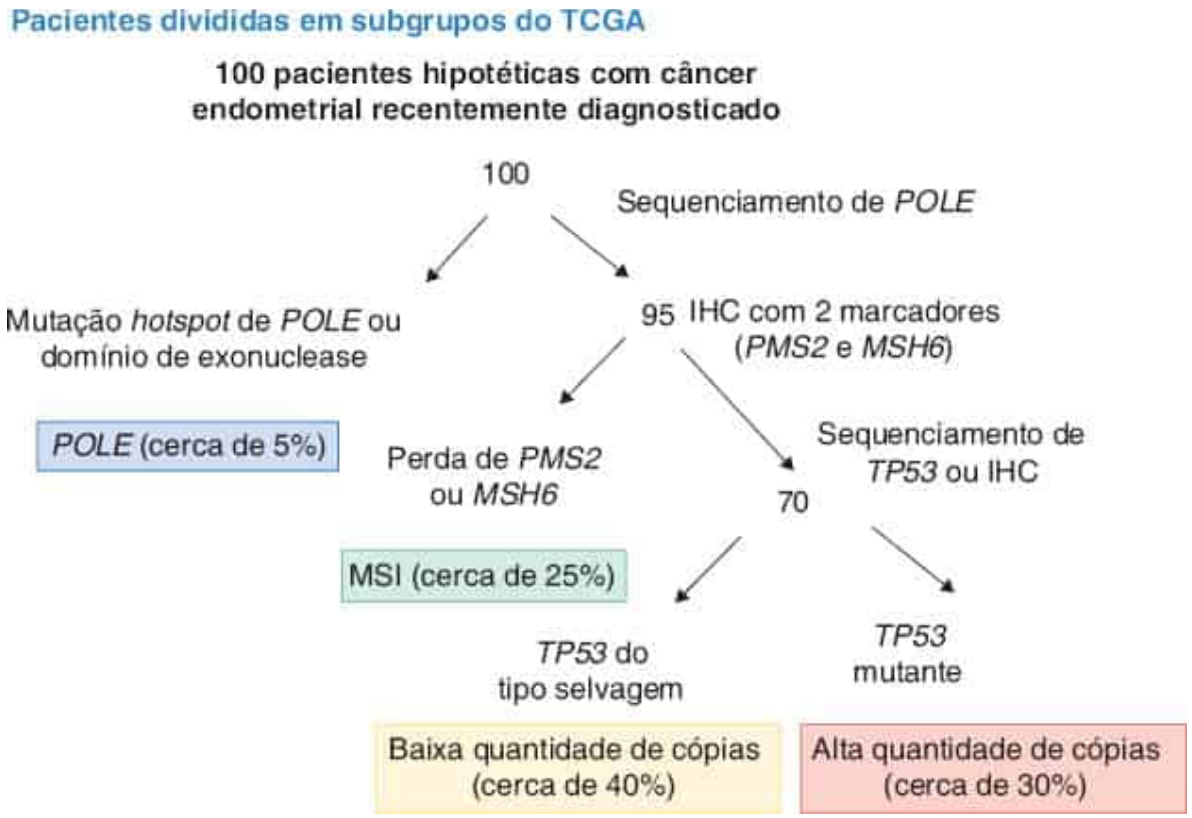


**FIGURA 189.1 Sugestão de possível esquema para a classificação molecular do câncer endometrial com o uso de resultados de sequenciamento e imuno-histoquímica para agrupar as pacientes em subtipos moleculares definidos anteriormente por The Cancer Genome Atlas (TCGA).** IHC = imuno-histoquímica; MSI = instabilidade de microssatélites; POLE = polimerase ε. (De MacKay HJ, Levine DA, Bae-Jump VL, et al. Moving forward with actionable therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: NCI clinical trials planning meeting report on identifying key genes and molecular pathways for targeted endometrial cancer trials. *Oncotarget.* 2017;8:84579-84594.)

## Considerações especiais para exames no câncer endometrial

Recentemente reconheceu-se que 30 a 40% das mulheres com câncer endometrial endometrioide apresentarão evidências de instabilidade de microssatélites. Isto pode ocorrer como resultado de mutações em linhagens germinativas nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA na síndrome de

Lynch, mas ocorre mais comumente em virtude de alterações não hereditárias, como hipermetilação do promotor *MLH1* ou mutações somáticas nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA que resultam na perda de expressão de proteínas. As proteínas envolvidas no reparo de incompatibilidades corrigem erros que ocorrem espontaneamente durante a replicação do DNA, tais como incompatibilidades de bases ou inserções e deleções curtas. As células com reparo de incompatibilidades deficiente acumulam erros, criando fragmentos de microssatélites inéditos. Ensaios com base na reação em cadeia da polimerase (PCR) podem revelar estas alterações de microssatélites inéditas e fornecer evidências em relação à presença de instabilidade de microssatélites.[13]

O tecido tumoral pode ser utilizado para identificar os pacientes com expressão do reparo de incompatibilidades do DNA anormal com o uso de imuno-histoquímica para as quatro proteínas de reparo de incompatibilidades. A PCR para o exame em relação à instabilidade de microssatélites necessita dos tecidos tumoral e normal. A imuno-histoquímica é utilizada com frequência, em virtude do custo mais baixo deste exame. Em alguns casos, a etiologia de perda da expressão de proteínas de reparo de incompatibilidades do DNA pode ser identificada por meio de exames de metilação do tecido tumoral.

O achado de instabilidade de microssatélites ou reparo de incompatibilidades deficiente apresenta implicações terapêuticas clínicas. As células com deficiência no reparo de incompatibilidades apresentam um aumento acentuado nas mutações: 1.700 em média, em comparação a somente 70 em uma célula cancerosa típica. Estas mutações resultam na produção de proteínas anormais, que são reconhecidas pelo sistema imune como estranhas. Estudos demonstraram que os tumores com reparo de incompatibilidades deficiente, independentemente do local de origem, apresentarão alta resposta à imunoterapia com o inibidor de PD-1 pembrolizumabe, e uma parte substancial adicional apresentará doença estável prolongada.

Ainda que a maior parte das observações de reparo de incompatibilidades deficiente ou instabilidade de microssatélites no câncer endometrial seja causada por alterações somáticas, o exame de linhagens germinativas deve ser considerado para descartar a síndrome de Lynch como causa destes achados. A Society of Gynecologic Oncology recomendou que todas as mulheres diagnosticadas com câncer endometrial devem ser submetidas ao rastreamento clínico sistemático em relação à síndrome de Lynch (revisão do histórico pessoal e familiar) e/ou ao rastreamento molecular.

## TRATAMENTO

Felizmente, a maior parte das mulheres apresentará doença localizada passível de cirurgia.[13b] A cirurgia minimamente invasiva com abordagem laparoscópica ou robótica substituiu em grande parte os procedimentos cirúrgicos abertos para a doença aparentemente confinada ao útero. A histerectomia total, a salpingo-ooforectomia bilateral, a citologia peritoneal (lavagens) e a avaliação de linfonodos são recomendadas. A inspeção visual das superfícies da parte superior do abdome e pélvica é importante para excluir a doença extrauterina. Os locais comuns de disseminação do câncer endometrial incluem os ovários, os linfonodos pélvicos ou periaórticos e o peritônio. A biopsia de linfonodos sentinela é uma alternativa nos centros com especialidade nesses métodos cirúrgicos. Os avanços cirúrgicos diminuíram a morbidade e a duração da hospitalização associadas ao tratamento cirúrgico primário do câncer endometrial.[14]

A avaliação patológica abrangente deve incluir o subtipo histológico e o grau, o tamanho e a localização do tumor, a profundidade da invasão do miométrio, a presença ou ausência de envolvimento do estroma do colo do útero, o envolvimento do paramétrio e a avaliação da invasão linfática e vascular. O sistema de estadiamento da FIGO de 2009 para o câncer endometrial está demonstrado na Tabela 189.7, com as recomendações de tratamento. O estadiamento cirúrgico e os fatores de risco identificados são utilizados para orientar as recomendações para a terapia pós-operatória adjuvante. Os fatores de risco incluem avanço da idade, presença de LVSI, histologia, tamanho do tumor, grau do tumor, envolvimento do segmento uterino inferior ou envolvimento do estroma (glandular) do colo do útero.[15,16]

Para mulheres selecionadas com doença confinada ao útero, a radiação pós-histerectomia adjuvante com braquiterapia vaginal e/ou radioterapia pélvica total com feixe externo é considerada algumas vezes.[A6,A7] A terapia sistêmica normalmente ocorre com paclitaxel e carboplatina. Em muitas destas situações, o tratamento adjuvante pode reduzir o risco de recidiva, mas pode não apresentar um impacto significativo na sobrevida. Nesta condição, as sequelas do tratamento e as toxicidades da terapia a longo prazo contribuirão para as

recomendações do tratamento. Para as mulheres com envolvimento de anexos, paramétrio ou linfonodos (doença em estágio III) ou doença disseminada (estágio IV), a quimioterapia sistêmica é tão favorável quanto a quimioterapia mais radiação.[A7b] Para as mulheres com metástases a distância ao diagnóstico, a técnica cirúrgica de *debulking*, junto com radiação para a paliação, é considerada algumas vezes, mas a quimioterapia sistêmica é o padrão de tratamento.

Para as mulheres com doença recidivante, a terapia sistêmica é o tratamento padrão. Para os tumores de grau baixo que sejam receptor hormonal-positivos, algumas vezes a terapia hormonal pode proporcionar benefícios do tratamento a longo prazo. Os agentes progestacionais são a espinha dorsal do tratamento e podem ser utilizados isoladamente ou com tamoxifeno. As recomendações da quimioterapia sistêmica dependerão do tratamento anterior e do tempo até a recidiva. Bevacizumabe pode ser considerado para as pacientes que tenham progredido com a quimioterapia, e pembrolizumabe pode ser utilizado para as mulheres com tumores com expressão de reparo de incompatibilidades do DNA deficiente ou alta instabilidade de microssatélites (ver adiante).

Três subtipos histológicos de câncer endometrial de risco alto recomendam considerações especiais: carcinossarcoma, carcinoma de células claras e carcinoma seroso. Todos os três são cânceres endometriais tipo 2 que são mais agressivos, com maior propensão para a doença avançada ao diagnóstico e prognóstico em geral mais desfavorável. A quimioterapia sistêmica com ou sem radiação é o tratamento recomendado para todas essas histologias de risco alto, exceto o estágio IA.

Os carcinossarcomas uterinos são neoplasias raras, agressivas e bifásicas, que contêm elementos epiteliais e mesenquimais malignos de grau alto. O componente mesenquimal pode se assemelhar ao de qualquer um de diversos sarcomas de grau alto. Os carcinossarcomas uterinos são responsáveis por menos de 5% das malignidades uterinas, mas apresentam um prognóstico em geral desfavorável. No momento do diagnóstico, aproximadamente um terço das pacientes apresentará disseminação da doença além do útero. Os carcinossarcomas uterinos apresentam mutações de *TP53* frequentes e, portanto, são considerados tumores tipo 2. O tratamento do

carcinossarcoma uterino é semelhante àquele de outros cânceres endometriais, mas é mais responsivo à ifosfamida, que pode ser considerada no seu tratamento. Ainda que existam múltiplas alterações genômicas identificadas no carcinossarcoma uterino, atualmente não existe uma terapia com alvo molecular que tenha demonstrado proporcionar melhora do desfecho terapêutico neste subtipo de câncer endometrial.

Os carcinomas de células claras endometriais são tumores raros, que apresentam comportamento clínico agressivo e desfecho desfavorável, em comparação aos tumores endometrioides. Paclitaxel e carboplatina são considerados a terapia padrão, mas o carcinoma de células claras será menos responsivo a esta terapia.

Os carcinomas serosos uterinos são neoplasias muito agressivas, com propensão muito alta de disseminação, incluindo para locais a distância na parte superior do abdome, até mesmo quando confinados ao endométrio. Estes representam menos de 10% dos cânceres endometriais, mas são responsáveis por mais de 30% da mortalidade por câncer endometrial. A quimioterapia é utilizada com frequência, até mesmo na doença em estágio muito inicial. A expressão excessiva de ErbB2 (HER2) tem sido observada com frequência no carcinoma seroso uterino, e estudos clínicos que examinam a adição da terapia com alvo molecular em HER2 à quimioterapia demonstraram melhora dos desfechos.

**Tabela 189.7** **Abordagem do câncer endometrial, de acordo com o estágio.***

| ESTÁGIO | BREVE DEFINIÇÃO | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| I | Tumor confinado ao corpo uterino | |
| IA | < 50% de invasão miometrial | HT, SOB ± braqui vag† |
| IB | ≥ 50% de invasão miometrial | HT, SOB ± braqui vag† |

| | | |
|---|---|---|
| II | Envolvimento do estroma do colo do útero | HT, SOB ± braqui vag ± EBRT‡ |
| IIIA | O tumor envolve a serosa e/ou os anexos | HT, SOB, terapia sistêmica ± ERBT ± braqui vag |
| IIIB | Envolvimento tumoral vaginal ou parametrial | HT, SOB, terapia sistêmica ± ERBT ± braqui vag |
| IIIC | Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos | HT, SOB, terapia sistêmica ± ERBT ± braqui vag |
| IVA | O tumor invade a bexiga ou o intestino | HT, SOB, terapia sistêmica ± ERBT ± braqui vag |
| IVB | Metástases a distância, envolvimento de linfonodos inguinais | HT, SOB, terapia sistêmica ± ERBT ± braqui vag |

SOB = salpingo-ooforectomia bilateral; EBRT = radioterapia com feixe externo; HT = histerectomia total; braqui vag = braquiterapia vaginal. *Histologia endometrial. †A EBRT e a terapia sistêmica podem ser consideradas para as pacientes com doença de grau alto ou fatores de risco adverso. ‡A terapia sistêmica pode ser considerada para as pacientes com doença de grau alto. §A braquiterapia vaginal é recomendada para o estágio IIIB.

## PREVENÇÃO

### Recomendações de rastreamento

Ao chegar à menopausa, todas as mulheres devem ser informadas a respeito dos riscos e sintomas de câncer endometrial e ser fortemente encorajadas a relatar qualquer sangramento vaginal ou manchas inesperados ao seu médico. Nenhum rastreamento de câncer endometrial padrão é recomendado para a população em geral. Deve ser ofertado às mulheres com síndrome de Lynch o rastreamento em relação ao câncer endometrial com ultrassom transvaginal e biopsia endometrial anualmente, com início aos 35 anos. A histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral é recomendada para mulheres com síndrome de Lynch após o término da idade fértil.

Os esfregaços de Papanicolaou não são utilizados no rastreamento do câncer endometrial. Entretanto, os resultados dos esfregaços de Papanicolaou algumas

vezes demonstram sinais de endométrio anormal, que devem ser avaliados por completo. Embora o esfregaço de Papanicolaou padrão atualmente não seja capaz de detectar anormalidades endometriais de maneira confiável, abordagem mais novas, com o uso de avaliações genéticas dos esfregaços de Papanicolaou, estão sendo testadas para determinar se conseguem detectar cânceres endometriais e ovarianos.

## CÂNCER OVARIANO E CÂNCER TUBÁRIO

Existem três tipos celulares no ovário, e todos podem se tornar malignos: (1) as células do estroma de suporte, que proporcionam o apoio estrutural aos folículos, mantêm a organização celular no ovário e se diferenciam em células secretoras de esteroides necessárias para promover o desenvolvimento dos oócitos e a ovulação; (2) os óvulos, que são as células germinativas femininas necessárias para a reprodução; e (3) as células epiteliais ovarianas, que formam a superfície do ovário. O último tipo celular, junto com as células das tubas uterinas e aquelas que revestem a cavidade peritoneal, dão origem ao que comumente se denomina *malignidades epiteliais ovarianas*. Os tumores do estroma ovariano e das células germinativas são comentados sucintamente mais adiante neste capítulo. O uso do termo *câncer ovariano* se referirá aos cânceres ovarianos epiteliais, cânceres tubários e cânceres peritoneais primários.[17]

Mais de 22.000 novos casos de câncer ovariano são diagnosticados anualmente nos EUA. Infelizmente, a maior parte das mulheres apresenta doença avançada por ocasião do diagnóstico, e mais de 14.000 mulheres morrerão anualmente em razão da doença. Portanto, o câncer ovariano apresenta a mais alta taxa de mortalidade de todas as malignidades ginecológicas. Tendo em vista que a incidência do câncer ovariano é mais alta nos países desenvolvidos, onde a paridade é mais baixa, o teor de gordura da dieta é maior e as mulheres têm expectativas de vida maiores, sua incidência é mais alta na América do Norte e na Europa e mais baixa em grande parte da Ásia e da África Subsaariana. O risco vitalício de câncer ovariano em mulheres nos EUA é de 1:70, ou de 1 a 2%. A idade mediana ao início do câncer ovariano é de 60 a 65 anos, embora mulheres com predisposição genética ao câncer ovariano possam desenvolver a doença em sua 4ª ou 5ª década de vida.

### EPIDEMIOLOGIA

Embora já tenham sido identificados fatores de risco para o câncer ovariano (Tabela 189.8), a causa da maior parte dos cânceres ovarianos não é conhecida. A ovulação mais frequente durante a vida está associada ao aumento do risco, e fatores que suprimem a ovulação, incluindo gestação, uso de anticoncepcionais orais e lactação prolongada, estão associados à diminuição do risco. A maior parte destes são fatores de risco modestos, com exceção da predisposição genética relacionada às mutações em linhagens germinativas nos genes de predisposição ao câncer. Uma associação com o uso de talco na região genital foi sugerida por estudos de caso-controle, mas esta é controversa e não substanciada por estudos de coorte.[17b]

| **Tabela 189.8** | **Fatores de risco para o câncer ovariano.** |
|---|---|
| Avanço da idade | |
| Fatores associados ao aumento da ovulação durante a vida | |
| Menarca precoce | |
| Menopausa tardia | |
| Nuliparidade | |
| Infertilidade | |
| Uso de fármacos estimulantes da ovulação | |
| História familiar de câncer ovariano | |
| Predisposição genética | |
| *BRCA1* e *BRCA2* | |
| Síndrome de Lynch | |
| Outros genes | |
| Diminuição do risco de câncer ovariano | |
| Uso de anticoncepcionais orais | |
| Lactação prolongada | |
| Aumento da paridade | |
| Laqueadura tubária | |

Aproximadamente 80% dos cânceres ovarianos são esporádicos, mas cerca de 20% podem estar ligados a mutações em linhagens germinativas dominantes autossômicas.[18] *BRCA1* e *BRCA2* são as mutações mais comuns, identificadas em aproximadamente 15% das pacientes com câncer ovariano avançado (ver Capítulo 171). Mutações hereditárias nesses genes estão associadas a um aumento de 5 a 30 vezes no risco de câncer ovariano vitalício, em comparação ao risco de 1 a 2% na população geral, e com um aumento significativo do risco de câncer de mama e outros (Tabela 189.9).[19] Além de *BRCA1* e *BRCA2*, diversos outros genes têm sido associados a um aumento no risco de câncer ovariano, incluindo *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* e os genes da síndrome de Lynch *MSH2*, *MLH1*, *PMS2* e *MSH6*. Estes genes, combinados, são responsáveis pelos 5% remanescentes das pacientes com câncer ovariano avançado com mutação em linhagens germinativas identificada. A maior parte destes são genes de penetrância mais baixa, que podem aumentar o risco de câncer ovariano vitalício em 5 a 15% ou menos. Em virtude da alta taxa de associação do câncer ovariano com genes de predisposição ao câncer hereditário, recomenda-se que todas as mulheres com câncer ovariano avançado sejam submetidas a aconselhamento genético e considerem exames genéticos.

## BIOPATOLOGIA

A avaliação histopatológica identificará diversos subtipos de cânceres ovarianos epiteliais, os mais comuns sendo os cânceres serosos, mucinosos, de células claras e endometrioides. Os carcinomas endometrioides e de células claras são muito mais comuns no câncer ovariano em estágio inicial. Comparativamente, mais de 80% das pacientes com doença avançada apresentam câncer ovariano seroso de grau alto, que é o câncer ovariano mais bem compreendido.[20]

Atualmente está claro que uma parte significativa, e talvez a maioria dos cânceres ovarianos serosos, tem origem tubária. O processo de transformação maligna do epitélio tubário é caracterizado por mutação de *p53*, aumento da proliferação, atipia citológica, destacamento e esfoliação, metástase e implantação nas superfícies peritoneais, incluindo em ovários. Esta descoberta possivelmente explica a diminuição do risco de câncer ovariano observada na laqueadura tubária, que pode resultar na necrose tubária e na morte das células epiteliais tubárias.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas de câncer ovariano incluem inchaço, aumento da cintura abdominal, saciedade precoce, dor pélvica ou abdominal, dispareunia e queixas intestinais ou vesicais. Infelizmente, pequenas massas em anexos em geral são silenciosas, e a maior parte dos sintomas anteriores está relacionada à disseminação da doença no abdome e na pelve. A ultrassonografia ou a TC de abdome e pelve normalmente identificam anormalidades em anexos e também podem demonstrar ascite, linfadenopatia e envolvimento do omento ou peritoneal. A citologia do líquido peritoneal algumas vezes pode ser diagnóstica, mas a biopsia percutânea de massa em anexo aparentemente isolada não é recomendada, em virtude do potencial de derramamento do tumor e de disseminação de um tumor de outro modo localizado na cavidade peritoneal. CA-125 é uma glicoproteína codificada pelo gene *MUC16*, que com frequência está significativamente elevada no soro de pacientes com câncer ovariano e que pode apoiar o seu diagnóstico. A elevação de CA-125 isoladamente não é diagnóstica do câncer ovariano. Ela pode estar elevada com outras malignidades e com processos benignos, especialmente aqueles que afetam as superfícies abdominal e peritoneal. Ela com frequência também está normal quando a doença está confinada nas tubas e/ou nos ovários, o que a torna uma ferramenta de rastreamento inadequado.

**Tabela 189.9** **Penetrância de *BRCA1* e *BRCA2*: risco de câncer vitalício cumulativo.**

| | POPULAÇÃO GERAL | *BRCA1* | *BRCA2* |
|---|---|---|---|
| Câncer de mama | 13% | 50 a 72% | 40 a 69% |
| Câncer ovariano | 1 a 2% | 35 a 60% | 10 a 27% |
| Câncer de próstata | 11% | 15 a 25% | 15 a 25% |
| Câncer pancreático | 1 a 2% | Aumento de 2 vezes | Aumento de 2 a 5 vezes |

## TRATAMENTO

O tratamento do câncer ovariano inicia com a cirurgia naquelas pacientes que sejam elegíveis, que deve ser realizada por um oncologista ginecológico.[20b] Diversos estudos demonstraram a melhora dos desfechos da doença quando um oncologista ginecológico realiza o procedimento em um hospital com alto volume de casos de câncer ovariano. A cirurgia serve para obter o diagnóstico patológico e estadiar a paciente e é um componente importante do tratamento, até mesmo na condição da doença disseminada. A cirurgia inicial deve incluir laparotomia exploratória, histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, remoção da ascite ou lavagens peritoneais e dissecção de linfonodos em determinadas circunstâncias. O diafragma e a parte superior do abdome devem ser inspecionados e devem ser obtidas biopsias. O objetivo da cirurgia inicial deve ser a ressecção de toda doença visível até a residual microscópica, que pode incluir peritonectomia e/ou ressecção do intestino. Foi demonstrado, ao longo de múltiplos estudos, que isto resulta na melhora da sobrevida em geral, em comparação a graus inferiores de ressecção. Se a ressecção completa não puder ser alcançada, um esforço de citorredução máxima ainda é útil, tendo em vista que existe uma correlação direta entre o volume do tumor residual e a sobrevida. As pacientes são caracterizadas após a cirurgia inicial como R0 (zero doença residual visível) se não permanecer nenhuma doença visível, *debulking* ideal quando toda a doença visível for inferior a 1 cm e *debulking* subideal se permanecer a doença com 1 cm ou mais à conclusão da cirurgia. O relatório operatório deve declarar claramente o *status* e a localização de qualquer doença residual visível. A melhora do desfecho com a ressecção da doença disseminada é razoavelmente única do câncer ovariano e pode refletir a propensão à disseminação peritoneal com a disseminação linfática e hematógena.

Nas situações em que o *debulking* ideal não for considerado viável em virtude do volume e da localização da doença ou de comorbidades da paciente, a quimioterapia neoadjuvante com *debulking* no intervalo após quatro ou menos ciclos é aceitável.[A8] Em múltiplos estudos clínicos não com base nos EUA, os desfechos não foram diferentes entre as pacientes randomizadas para o *debulking* primário *versus* a quimioterapia neoadjuvante. Entretanto, nos EUA, estudos não

randomizados demonstram um claro benefício para o *debulking* primário de linha de frente. Os desfechos da doença para as pacientes dos EUA tratadas com quimioterapia neoadjuvante não se aproximam daqueles das pacientes que realizaram cirurgia citorredutora primária (CCR) até a R0 ou *debulking* ideal antes da quimioterapia, mas são semelhantes aos daquelas que realizaram *debulking* inicial subideal. Por este motivo, a cirurgia citorredutora primária é recomendada em preferência à quimioterapia neoadjuvante para as mulheres com alta probabilidade de alcançar a citorredução ideal, com morbidade aceitável. A decisão a respeito da operabilidade e do momento da cirurgia deve ser tomada por um oncologista ginecológico.

Na conclusão da cirurgia primária, a histologia do tumor é identificada e o estágio é atribuído com base nos achados cirúrgicos e patológicos. Mais de 85% dos pacientes com doença avançada em estágios III e IV apresentarão histologia serosa, enquanto as células claras e o endometrioide comporão aproximadamente 50% das doenças em estágio I e II. Até 85% das pacientes apresentarão disseminação da doença ao diagnóstico, e 75 a 80% apresentarão doença em estágio III ou IV. O estágio da doença, o tumor residual, a histologia e o grau são utilizados para determinar o tratamento, conforme observado na Tabela 189.10. Quando utilizada, a quimioterapia é tipicamente uma combinação de platina e taxano, mas a doxorrubicina lipossômica peguilada e a carboplatina também podem ser consideradas.

Para os tumores grau 1 em estágio IA ou IB, as taxas de recidiva da doença são inferiores a 5%; portanto, é recomendada a observação pós-operatória sem quimioterapia adjuvante. Os tumores grau 2 são raros, e as recomendações de tratamento para os tumores grau 2 em estágio I não serosos são individualizadas. Três a seis ciclos de quimioterapia à base de platina são recomendados para a doença grau 3 em estágio I, estágio IC e estágio II. Seis ciclos são preferidos para os tumores serosos, enquanto três ciclos podem ser suficientes para os tumores endometrioides, de células claras e mucinosos.

Para as pacientes com R0 em estágio III (pacientes em estágio III sem tumor residual após a cirurgia) ou doença com *debulking* ideal,

seis ciclos de tratamento intravenoso e intraperitoneal combinado à base de platina são preferidos, enquanto a doença em estágio III ou estágio IV subideal deve receber terapia à base de platina intravenosa. As terapias intravenosas e intraperitoneais não foram rigorosamente estudadas nas pacientes em estágio II, mas este grupo atualmente é caracterizado como apresentando doença em estágio avançado, de modo que as referidas terapias podem ser consideradas para este grupo.

Diversas histologias ovarianas menos comuns foram identificadas e estão resumidas na Tabela 189.11. Os tumores limítrofes, também denominados *tumores com baixo potencial maligno*, são um grupo distinto, que é caracterizado por ausência de invasão (ainda que possam se disseminar no interior da cavidade peritoneal), crescimento lento e comportamento indolente em geral. Estes tendem a ocorrer em mulheres mais jovens e são tratados primariamente com ressecção cirúrgica, conforme necessário. Os cânceres ovarianos de grau baixo também apresentam uma fração de crescimento mais baixa, mas exibem características de invasão. Estes tumores apresentam respostas mais baixas à quimioterapia e podem ser mais responsivos às terapias hormonais. Os cânceres mucinosos que envolvem os ovários são comumente metastáticos de um tumor primário gastrintestinal que está oculto. Os cânceres ovarianos mucinosos são menos responsivos aos regimes de quimioterapia ovariana padrão, e muitos requerem o uso de agentes utilizados no tratamento dos cânceres gastrintestinais.[20c] Assim como os carcinossarcomas endometriais, os carcinossarcomas ovarianos são neoplasias bifásicas, com elementos epiteliais e mesenquimais malignos. Os carcinossarcomas também são menos responsivos aos tratamentos típicos para o câncer ovariano e podem ser mais responsivos às terapias à base de ifosfamida. Os carcinomas de células claras com frequência estão associados à endometriose que envolve o ovário e são caracterizados por mutações direcionadoras de *ARID1A*. Eles também são menos responsivos às terapias para o câncer ovariano padrão.

A recidiva e a sobrevida em geral estão relacionadas ao estágio da doença. A sobrevida em 5 anos diminui significativamente com a doença mais avançada ao diagnóstico, conforme resumido na Tabela

189.12.[21] A maioria das pacientes com câncer em estágios I e II será curada com a terapia padrão, mas as pacientes com doença em estágios III e IV avançada ao diagnóstico são as principais contribuintes para a mortalidade da doença. A maior parte das pacientes com doença avançada responderá à terapia inicial e entrará em remissão clínica, mas a vasta maioria finalmente recidivará. Isto levou a diversos estudos que examinam o papel da terapia de manutenção, após a conclusão da quimioterapia inicial, com o objetivo de adiar ou prevenir a recidiva e melhorar a sobrevida. Estudos iniciais examinaram a continuação da quimioterapia após seis ciclos, da quimioterapia com dose alta com suporte de células-tronco, da terapia intraperitoneal e da radioterapia abdominal total, entre outros tratamentos. Estudos subsequentes utilizaram paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossômica peguilada, e os estudos mais recentes examinaram agentes biológicos com alvo molecular, incluindo pazopanibe, nintedanibe e outros. Na maior parte dos casos, este tratamento adiou a recidiva, mas não melhorou significativamente a sobrevida. A adição de bevacizumabe à quimioterapia à base de platina inicial e continuada posteriormente pode adiar a progressão, em particular nas pacientes de risco alto, mas não aumenta a sobrevida em geral. Mais recentemente, o uso do inibidor de poli-ADP-ribose polimerase (PARP) proporcionou um adiamento significativo na progressão quando utilizado após a quimioterapia inicial em mulheres com câncer ovariano associado ao *BRCA*.

Apesar da alta taxa de recidiva, as pacientes com câncer ovariano comumente responderão ao tratamento da doença recidivante e poderão apresentar intervalos adicionais de remissão. Diversos agentes quimioterápicos são utilizados no tratamento do câncer ovariano recidivante. As recomendações de tratamento subsequentes dependem da resposta à terapia inicial; das toxicidades apresentadas, em particular aquelas como a neuropatia, que podem persistir; e do tempo decorrido desde o tratamento anterior. As pacientes que apresentam recidivas mais de 6 a 12 meses após a conclusão da terapia à base de platina inicial são consideradas sensíveis à platina e habitualmente são tratadas com outra dupla de quimioterápicos (um deles contendo platina). As pacientes cuja recidiva ocorre nos primeiros 6 meses após a conclusão da terapia à base de platina são

consideradas resistentes e são, tipicamente, tratadas com agente único não platina. Bevacizumabe adicionado ao tratamento da doença sensível à platina ou resistente à platina consegue melhorar a resposta à terapia e adiar a recidiva.[A9] Adavosertibe (um inibidor de Wee1) combinado com gencitabina é melhor do que o uso isolado de gencitabina para os casos de câncer de ovário refratário a platina ou recorrente e resistente a platina.[A9b]

Um dos avanços mais significativos nos últimos anos foi a identificação de inibidores de PARP no câncer ovariano.[21b] Conforme observado anteriormente, cerca de 15% das mulheres com câncer ovariano avançado apresentarão mutação de linhagem germinativa em *BRCA1* ou *BRCA2*. As proteínas BRCA atuam como reguladores críticos do ponto de controle do ciclo celular. Elas ajudam a manter o DNA, em particular a via de recombinação homóloga, que é crítica para o reparo do DNA com filamento duplo. Em cânceres ovarianos esporádicos, a integridade desses mesmos genes ou de outros genes na via de recombinação homóloga algumas vezes é alterada pela mutação somática ou pelo silenciamento de genes. Dados do Cancer Genome Atlas e de outros estudos documentaram um fenótipo semelhante a BRCA em aproximadamente 50% de todos os cânceres ovarianos. É interessante observar que mulheres com câncer ovariano e mutação de *BRCA 1/2* sobrevivem por mais tempo do que as mulheres com câncer ovariano esporádico, provavelmente porque as mutações de *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas a aumento da sensibilidade à platina e a outros agentes quimioterápicos. Estas observações abriram caminho para o desenvolvimento de inibidores de PARP que têm por alvo o reparo do DNA com filamento duplo. Os inibidores de PARP atualmente são aprovados pela FDA para tratamento do câncer ovariano recidivante associado a *BRCA* e como manutenção após o tratamento da doença recidivante sensível à platina.[A10] Conforme observado anteriormente, olaparibe é atualmente aprovado pela FDA para a terapia de manutenção após a quimioterapia de linha de frente em pacientes com mutação de linhagem germinativa ou de BRCA somática, com base em um estudo clínico que demonstrou adiamento significativo no tempo até a recidiva.[A11] Isto ressalta a importância do exame genético precoce em mulheres com câncer ovariano, tendo em vista que os resultados têm

implicações para o tratamento. Estão em andamento estudos para examinar o uso destes agentes em combinação com a quimioterapia inicial e como parte da terapia neoadjuvante.

Uma fração muito menor dos cânceres ovarianos familiares está ligada à síndrome de Lynch (CCHNP) ou apresenta instabilidade de microssatélites ou perda somática da função de reparo de incompatibilidades do DNA. Assim como no câncer endometrial, os cânceres ovarianos com deficiência no reparo de incompatibilidades apresentarão uma alta taxa de resposta à terapia com inibidores do ponto de controle imune com pembrolizumabe.

**Tabela 189.10** **Abordagem do câncer ovariano, de acordo com o estágio.**

| ESTÁGIO | BREVE DEFINIÇÃO | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| I | Tumor confinado no ovário | |
| IA | Nenhum envolvimento da superfície | |
| | Grau 1/2 | Laparotomia de estadiamento, observação* |
| | Grau 3 | Laparotomia de estadiamento, 3 a 6 ciclos de quimioterapia IV |
| IB | Tumor confinado em ambos os ovários | |
| | Grau 1/2 | Laparotomia de estadiamento, observação |
| | Grau 3 | Laparotomia de estadiamento, 3 a 6 ciclos de quimioterapia IV |

| | | |
|---|---|---|
| IC | Envolvimento da superfície, ascite ou lavagens positivas | |
| | Ruptura da cápsula ou derramamento cirúrgico | Laparotomia de estadiamento, 3 a 6 ciclos de quimioterapia IV |
| II | Disseminação da doença limitada à pelve | |
| IIA | Envolvimento do útero ou das tubas | Laparotomia de estadiamento, 3 a 6 ciclos de quimioterapia IV† |
| IIB | Extensão para outros tecidos pélvicos | Laparotomia de estadiamento, 3 a 6 ciclos de quimioterapia IV† |
| III | O tumor envolve a parte superior do abdome ou linfonodos regionais | |
| IIIA | Linfonodos RP, doença microscópica além da pelve | Laparotomia de estadiamento, 6 ciclos de quimioterapia IV ou IVIP‡ |
| IIIB | Doença ≤ 2 cm além da pelve ± linfonodos RP | Laparotomia de estadiamento, 6 ciclos de quimioterapia IV ou IVIP‡ |
| IIIC | Doença > 2 cm além da pelve ± linfonodos RP | Laparotomia de estadiamento, 6 ciclos de quimioterapia IV‡ |
| IVA | Efusão pleural, citologia positiva | Laparotomia de estadiamento, 6 ciclos de quimioterapia IV‡ |

| | | |
|---|---|---|
| IVB | Envolvimento do parênquima hepático/esplênico, linfonodos inguinais | |
| | Metástases extra-abdominais | Laparotomia de estadiamento, 6 ciclos de quimioterapia IV‡ |

*A laparotomia de estadiamento inclui a laparotomia exploratória, uma histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, remoção da ascite ou lavagens peritoneais e dissecção de linfonodos. † A quimioterapia intravenosa e intraperitoneal combinada pode ser considerada para as pacientes em estágio II. Ela é preferida para as pacientes R0 ou em estágio III com *debulking* ideal com doença residual inferior a 1 cm. ‡Para as pacientes que provavelmente não obterão sucesso com a cirurgia inicial, a quimioterapia neoadjuvante com *debulking* no intervalo pode ser considerada. IV = intravenosa; IVIP = intravenosa/intraperitoneal; RP = retroperitoneal.

| Tabela 189.11 | Histologias ovarianas mais comuns e recomendações de tratamento. |
|---|---|

- **Limítrofes**(também conhecidas como de baixo potencial maligno [BPM]): observação
  - Estadiamento completo sem implantes invasivos
- Serosos/endometrioides de **grau baixo**
  - Terapia hormonal ou
  - Quimioterapia ± terapia hormonal
- **Mucinosas**: resposta desfavorável à quimioterapia para o câncer ovariano padrão, considerar terapias ou regimes com alvo gastrintestinal (5-fluoruracila, capecitabina, oxaliplatina)
- **Carcinossarcomas:** tratados com quimioterapia para o câncer ovariano padrão ou um regime que contenha ifosfamida
- **Carcinomas de células claras:** associados a endometriose, mutações direcionadoras de *ARID1A*; menos responsivos à quimioterapia para o câncer ovariano padrão

| Tabela | Câncer ovariano: estágio e sobrevida. |
|---|---|

**189.12**

| ESTÁGIO | PROPORÇÃO DE PACIENTES | | SOBREVIDA EM 5 ANOS |
|---|---|---|---|
| I | 15% | | 90% |
| II | < 5% | | 70% |
| III | 70% | 85% | 25 a 50% |
| IV | 10% | | 10 a 15% |

## RASTREAMENTO E PREVENÇÃO

Não existe um rastreamento recomendado para o câncer ovariano em mulheres que não apresentam sintomas. Tendo em vista a baixa incidência do câncer ovariano, de 1 a 2% da população geral, abordagens de rastreamento efetivas necessitariam de sensibilidade e especificidade muito altas para diagnosticar a doença nos estágios iniciais, quando ela é possivelmente curável com a cirurgia, sem um excesso de intervenções desnecessárias e possivelmente prejudiciais. CA-125 sérico isoladamente ou em combinação com outros marcadores e o ultrassom transvaginal (USTV) é a modalidade de rastreamento mais comumente utilizada, mas não foi documentado que apresente benefício na população geral. Até mesmo em mulheres de risco alto, seu valor é limitado para o rastreamento. Dois grandes estudos clínicos no Reino Unido avaliaram prospectivamente o rastreamento com ultrassom e CA-125 longitudinal com o uso do Algoritmo do Risco de Câncer Ovariano (ROCA) em mulheres com mais de 50 anos e em uma população de risco alto e não demonstraram redução consistente na mortalidade em virtude de câncer ovariano. De modo semelhante, o Estudo Clínico de Rastreamento do Câncer de Próstata, Pulmão, Colorretal e Ovariano, um grande estudo clínico randomizado e com base em população patrocinado pelo National Cancer Institute, não demonstrou benefício na mortalidade em virtude do rastreamento em relação ao câncer ovariano com CA-125 e USTV em mulheres de 55 a 74 anos.[22]

Estão disponíveis poucas estratégias para prevenir o câncer ovariano. O uso de anticoncepcionais orais (ver Capítulo 225) por 5 anos ou mais reduz a incidência do câncer ovariano em aproximadamente 50%. Para as mulheres de risco alto, como aquelas com mutações de *BRCA1* ou *BRCA2*, a remoção profilática das tubas e dos ovários é recomendada com início aos 35 anos e quando ocorre a finalização da vida fértil. Esta é abordagem mais efetiva para

reduzir o risco de câncer ovariano, mas está associada às complicações da menopausa precoce. Tendo em vista o papel recentemente reconhecido das tubas na carcinogênese ovariana, pode ser recomendada a "salpingectomia oportunista", a remoção das tubas para a prevenção primária das malignidades ovarianas epiteliais. Esta abordagem envolve a remoção das tubas em mulheres de risco médio submetidas a uma cirurgia pélvica para outra indicação e possibilita a preservação dos ovários sem interrupção na função hormonal ovariana. Os procedimentos comuns que possivelmente podem incluir a salpingectomia oportunista incluem histerectomia para indicações benignas, e em substituição à laqueadura tubária nas mulheres que desejam a esterilização. Será necessário um acompanhamento a longo prazo de 10 a 20 anos ou mais para determinar a efetividade da salpingectomia oportunista para a prevenção do câncer ovariano.

## OUTROS CÂNCERES GINECOLÓGICOS

A transformação maligna pode ocorrer em qualquer parte dos ductos paramesonéfricos. Outros tipos de cânceres ginecológicos muito menos comuns incluem doença trofoblástica gestacional, tumores ovarianos do estroma e de células germinativas, sarcomas uterinos e cânceres de vagina e vulva. As pacientes com estes tumores devem ser encaminhadas para especialistas no cuidado e no tratamento de pacientes com câncer ginecológico. A doença trofoblástica gestacional engloba um grupo de distúrbios relacionados à gestação que resultam de um concepto patológico. As células que formam esses tumores têm origem no tecido trofoblástico que formará a placenta. As doenças trofoblásticas gestacionais variam desde as molas hidatidiformes benignas até o coriocarcinoma maligno. Os tumores de células germinativas ovarianas apresentam forte homologia com o câncer testicular, incluindo a idade precoce ao início e uma alta taxa de cura com as terapias atuais. Os tumores do estroma ovariano são tipicamente de estágio inicial e, em geral, são curados com cirurgia isoladamente, mas podem necessitar de terapia sistêmica se forem avançados ou recidivantes.

Os sarcomas uterinos mais comuns são o liomiossarcoma e o sarcoma do estroma endometrial. O liomiossarcoma, que é um tumor maligno do músculo liso, se desenvolve no miométrio. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha. Nem a quimioterapia adjuvante, nem a radioterapia, são úteis para a doença em estágio I, mas o liomiossarcoma recidivante é mais comumente tratado com quimioterapia. Os sarcomas do estroma endometrial são comumente

de grau baixo e responsivos à terapia hormonal, mas quando são de grau alto, são tratados de maneira semelhante aos liomiossarcomas. Os cânceres de vagina e vulva são tipicamente cânceres relacionados ao HPV e são tratados de maneira semelhante ao câncer do colo do útero.

As sobreviventes de todas as formas de cânceres ginecológicos – seja do colo do útero, do endométrio ou do ovário – são de risco para a disfunção sexual futura, bem como para alterações nas funções intestinal e vesical. Elas também devem ser orientadas sobre as consequências da menopausa precoce e, com frequência, tratadas.

## CUIDADO DAS SOBREVIVENTES DE CÂNCER GINECOLÓGICO

As sobreviventes de câncer ginecológico correm risco contínuo de recidivas, tanto locais quanto a distância. Na maior parte dos cânceres ginecológicos que recidivam, isto ocorre nos primeiros 5 anos; entretanto, podem ocorrer recidivas posteriores, em particular com doença de grau baixo. A equipe oncológica terá a responsabilidade primária em relação à vigilância, mas os ginecologistas e os médicos do atendimento primário poderão ser chamados para avaliar novos sintomas, anormalidades laboratoriais ou achados de exame físico.

A recidiva do câncer do colo do útero é predominantemente locorregional no ápice vaginal ou na parede lateral da pelve; entretanto, também ocorrem recidivas na parte superior do abdome ou em pulmões. As sobreviventes de câncer do colo do útero também são de risco para outros cânceres associados ao HPV. Os locais típicos de recidiva do câncer endometrial incluem a doença pélvica local e as metástases a distância na parte superior do abdome ou no pulmão. O risco de recidiva pélvica local é mais baixo nas pacientes que receberam radioterapia. As recidivas do câncer ovariano são mais comuns nos locais anteriores da doença, tipicamente no peritônio abdominal ou pélvico e em linfonodos pélvicos e para-aórticos. Muitas pacientes com câncer ovariano recidivante apresentarão distúrbios intestinais significativos, incluindo obstipação, constipação intestinal e obstrução intestinal intermitente.

A histerectomia radical compromete o sistema nervoso autônomo na pelve, levando à disfunção intestinal e/ou vesical. A linfadenectomia pélvica, realizada como parte de muitas estratégias contra o câncer ginecológico, pode resultar em linfedema. As mulheres submetidas à irradiação pélvica total podem sofrer de disfunções intestinal, vesical e sexual. Os distúrbios vesicais podem incluir

urgência, incontinência e cistite crônica, com perda da elasticidade e da distensibilidade da bexiga. Os distúrbios retais incluem dor, diarreia ou constipação intestinal, urgência retal e defecação fecal incompleta ou incontinência fecal. A radiação também pode levar a fraturas por insuficiência pélvica, com dor associada, em até 10% das pacientes.

A cirurgia e o tratamento para o câncer ginecológico comumente estão relacionados à disfunção sexual, que é multifatorial e relacionada à fadiga em virtude do tratamento, aos estresses emocionais e físicos da doença, à cirurgia e às sequelas da terapia sistêmica. É comum haver estenose vaginal, ressecamento vaginal e dispareunia. A ressecção da parte superior da vagina incluída na cirurgia para o câncer do colo do útero resulta em encurtamento da vagina. A disfunção sexual aumenta após a radiação pélvica, mas também está documentada em mulheres que realizaram a cirurgia isoladamente.

A maioria das cirurgias para o câncer ginecológico inclui a remoção dos ovários. Em mulheres na pré-menopausa, isto resultará em menopausa abrupta, com suas sequelas em curto e longo prazos (Capítulo 227). Além disso, até mesmo quando os ovários são preservados, como em pacientes mais jovens com câncer do colo do útero, o suprimento sanguíneo ovariano pode ser comprometido, resultando em insuficiência ovariana prematura. Para muitos cânceres ginecológicos, a terapia de reposição hormonal é contraindicada e, portanto, deve ser utilizada somente após a consulta com a equipe de cuidados oncológicos.

A cisplatina e o paclitaxel, comumente utilizados em todos os cânceres ginecológicos, podem provocar neuropatia periférica, que pode ser permanente em muitas mulheres. A cisplatina também pode resultar em lesão renal e perda renal de eletrólitos, incluindo perda de potássio, magnésio e cálcio. Bevacizumabe é utilizado na maior parte dos cânceres ginecológicos, algumas vezes como manutenção prolongada nas pacientes que estão em remissão. As toxicidades de bevacizumabe, muitas das quais são cumulativas, incluem hipertensão arterial sistêmica, proteinúria, sangramento ou coagulação, interferência com a cicatrização de ferimentos, perfuração intestinal e formação de fístulas e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. As pacientes com câncer ovariano tratadas com inibidores de poli-ADP ribose polimerase (PARP) apresentam aumento do risco de malignidades hematológicas secundárias, especificamente síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. Citopenias persistentes ou outras anormalidades inexplicadas em

hemogramas em pacientes tratadas com esta classe de agentes devem ser submetidas a avaliação hematológica completa.

A obesidade é um fator de risco para o câncer endometrial e, infelizmente, as sobreviventes de câncer endometrial apresentam alta prevalência de continuação da obesidade após a conclusão do tratamento. Estudos em sobreviventes de câncer endometrial sugerem que o aumento da obesidade está associado a qualidade de vida relacionada à saúde inferior e está inversamente correlacionado a pontuações de domínios funcionais mais baixas, incluindo ausência de satisfação no trabalho e de prazer na vida. Todas as sobreviventes de câncer ginecológico devem ser encorajadas a adotar modificações saudáveis no estilo de vida, incluindo aumento da atividade física, rotinas de exercícios regulares e modificações graduais da dieta.

Estudos sugeriram que as sobreviventes de câncer endometrial correm risco aumentado de diversas condições cardiovasculares a longo prazo, em comparação às suas contrapartes sem câncer, incluindo tromboflebite, doença cardíaca, doença pulmonar e fibrilação atrial.

É comum ocorrerem fadiga, depressão e transtornos do humor nas sobreviventes de câncer. Estes fatores apresentam um impacto significativo sobre a qualidade de vida e podem persistir por muitos anos, até mesmo por décadas após o tratamento. As sobreviventes de câncer ginecológico podem se beneficiar da consulta com um psicólogo ou terapeuta para auxiliar com as questões emocionais associadas ao tratamento anticâncer e à recuperação.

## MIOMAS UTERINOS

Os tumores pélvicos mais comuns nas mulheres são os miomas (fibroides, liomiomas ou fibromiomas) uterinos, que são encontrados em até 40% das mulheres durante seus anos férteis e até 70 a 80% aos 50 anos. As mutações somáticas implicadas incluem o gene *MED12* no cromossomo X. Como os miomas necessitam de estrogênio e progesterona, eles crescem rapidamente no início da gestação, mas tipicamente suas dimensões diminuem após a menopausa.

Os miomas são, habitualmente, assintomáticos. Entretanto, podem causar desconforto pélvico e sangramento uterino substancial. Com frequência, os miomas podem ser detectados por exame físico cuidadoso, mas a ultrassonografia confirma o diagnóstico.

Os miomas são condições benignas e não pré-malignas. Contudo, aproximadamente 1 a cada 1.100 até 1 a cada 1.500 mulheres com menos de 45 anos também pode apresentar um câncer uterino.

## TRATAMENTO

O tratamento definitivo para os miomas é a histerectomia, mas com frequência são preferíveis opções menos invasivas.[23] Um agente antiprogesterona (p. ex., mifepristona oral, 5 mg/dia durante 6 meses, ou 10 mg/dia durante 3 meses) ou acetato de ulipristal, 5 ou 10 mg/dia durante 13 semanas,[24] conseguem reduzir efetivamente o tamanho e os sinais/sintomas dos miomas.[A12] Entretanto, em geral os seus benefícios são transitórios. Antagonistas orais de hormônio liberador de gonadotropina (p. ex., elagolix 300 mg 2 vezes/dia ou relugolix 40 mg 1 vez/dia) combinados com estradiol (1 mg 1 vez/dia) e acetato de noretindrona (0,5 mg 1 vez/dia) conseguem reduzir sangramento menstrual volumoso associado a miomas uterinos e preservar a densidade óssea.[A12b,A12c] Anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., naproxeno ou ácido mefenâmico) também são úteis para o desconforto. A miomectomia histeroscópica consegue remover os miomas submucosos e preservar a fertilidade[25] e miomectomia (a céu aberto, laparoscópica ou histeroscópica) fornece melhores desfechos do que a embolização da artéria uterina.[A12d] Para outros sinais/sintomas, as opções incluem cirurgia com ultrassom focado, ablação com radiofrequência e miomectomia cirúrgica. A morcelação eletromecânica caiu em desuso em virtude da chance baixa, porém real, de disseminação do tecido possivelmente maligno existente em uma baixa proporção dos miomas.

## Recomendações de grau A

A1. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1895-1904.

A1b. Greene SA, De Vuyst H, John-Stewart GC, et al. Effect of cryotherapy vs loop electrosurgical excision procedure on cervical disease recurrence

among women with HIV and high-grade cervical lesions in Kenya: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1570-1579.

A2. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1548-1555.

A3. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390:1654-1663.

A4. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-2159.

A5. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.

A6. Yi L, Zhang H, Zou J, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2018;149:612-619.

A7. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:295-309.

A7b. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:2317-2326.

A8. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016;143:3-15.

A9. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:779-791.

A9b. Lheureux S, Cristea MC, Bruce JP, et al. Adavosertib plus gemcitabine for platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397:281-292.

A10. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1949-1961.

A11. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2495-2505.

A12. Murji A, Whitaker L, Chow TL, et al. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD010770.

A12b. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, et al. Elagolix for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2020;382:328-340.

A12c. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter 3rd AN, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med*. 2021;384:630-642.

A12d. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, et al. Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2020;383:440-451.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7-30.
2. Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, et al. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: prevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:92-97.
3. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:240-254.

4. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:64-84.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm. Accessed April 16, 2019.
5b. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1340-1348.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Human papilloma virus: tools and materials for your office. https://www.cdc.gov/hpv/hcp/tools-materials.html. Accessed April 16, 2019.
7. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-686.
8. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393:169-182.
9. Staples JN, Duska LR. Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46:19-36.
10. Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, et al. Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer*. 2018;124:3145-3153.
11. Fader AN, Java J, Tenney M, et al. Impact of histology and surgical approach on survival among women with early-stage, high-grade uterine cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary analysis. *Gynecol Oncol*. 2016;143:460-465.
12. MacKay HJ, Levine DA, Bae-Jump VL, et al. Moving forward with actionable therapeutic targets and opportunities in

endometrial cancer: NCI clinical trials planning meeting report on identifying key genes and molecular pathways for targeted endometrial cancer trials. *Oncotarget*. 2017;8:84579-84594.

13. Cosgrove CM, Tritchler DL, Cohn DE, et al. An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;148:174-180.

13b. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2053-2064.

14. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146:405-415.

15. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:170-199.

16. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:16-41.

17. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393: 1240-1253.

17b. O'Brien KM, Tworoger SS, Harris HR, et al. Association of powder use in the genital area with risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2020;323:49-59.

18. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2:482-490.

19. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121:269-275.

20. Morgan RJ Jr, Armstrong DK, Alvarez RD, et al. Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:1134-1163.

20b. Gourley C, Bookman MA. Evolving concepts in the management of newly diagnosed epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2386-2397.

20c. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380: 1256-1266.

21. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:632-641.

21b. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38:3468-3493.

22. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:595-606.

23. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-178.

24. Garnock-Jones KP, Duggan ST. Ulipristal acetate: a review in symptomatic uterine fibroids. *Drugs*. 2017;77:1665-1675.

25. Dubuisson J. The current place of mini-invasive surgery in uterine leiomyoma management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48:77-81.

**Qual câncer ginecológico é responsável pela maioria das mortes nos EUA a cada ano?**

- A. Câncer do colo do útero.
- B. Câncer endometrial.
- C. Sarcomas uterinos.

D. Câncer ovariano.

E. Câncer vulvar.

Concluir questão

**Qual das seguintes mulheres pode interromper o rastreamento citológico de rotina para o câncer do colo do útero?**

A. A jovem de 21 anos, imunizada aos 19 anos contra o papilomavírus humano (HPV).

B. A mulher de 38 anos que finalizou a vida fértil.

C. A portadora de *BRCA1* que foi submetida a uma salpingo-ooforectomia para a redução do risco há 5 anos.

D. A mulher de 48 anos que foi submetida a histerectomia total em virtude de sangramento uterino benigno há 3 anos.

E. A estudante universitária de 26 anos com três esfregaços de Papanicolaou negativos anteriores.

Concluir questão

**Qual dos seguintes *não* está associado a aumento significativo no risco de câncer endometrial?**

A. Mutação de *BRCA2.*

B. Obesidade.

C. Uso de tamoxifeno.

D. Hiperplasia atípica na biopsia endometrial.

E. Síndrome de Lynch.

Concluir questão

**Qual paciente com câncer ovariano pode ser submetida à observação pós-cirúrgica sem quimioterapia?**

A. Câncer ovariano seroso de grau 3 em estágio IA.

B. Câncer ovariano seroso de grau 1 em estágio IB.

C. Câncer de grau 2, em estágio IC (com base na citologia peritoneal positiva).

D. Câncer ovariano de grau 1, em estágio IIA, com citorredução ideal.

E. Câncer ovariano endometrioide em estágio IIIA.

Concluir questão

**Qual das seguintes é a complicação mais comum da quimiorradiação para o câncer do colo do útero?**

A. Fratura do ramo púbico por insuficiência vascular.

B. Câncer de células de transição de bexiga.

- C. Diarreia intermitente.
- D. Anemia crônica.
- E. Fístula retovaginal.

Concluir questão

[a]N.R.T.: No Brasil, a vacina contra HPV é administrada gratuitamente pelo Ministério da Saúde. O esquema básico prevê duas doses com 6 meses de intervalo em meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos. A vacina contra HPV também está disponível para mulheres e homens de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos, sendo o esquema vacinal de três doses (0, 2 e 6 meses).

190

# CÂNCER TESTICULAR

LAWRENCE H. EINHORN

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA o câncer testicular representa apenas 1% dos cânceres em homens, com uma incidência de aproximadamente 8.000 casos anualmente, que está aumentando.[1] É o carcinoma mais comum na faixa etária dos 15 aos 35 anos. Os pacientes com história pregressa de criptorquidismo correm um risco 10 a 40 vezes maior de desenvolver câncer testicular. Os testículos com descida normal nesses homens também apresentam um risco mais alto de malignidade.[2]

## BIOPATOLOGIA

Mais de 95% dos tumores testiculares são cânceres de células germinativas.[3] Os tipos de tumores raros incluem o linfoma (especialmente em homens mais velhos e com frequência bilateral), tumores de células de Leydig e de células de Sertoli. Os tumores de células não germinativas não secretam alfafetoproteína (AFP) nem gonadotropina coriônica humana (hCG) sérica e não respondem à quimioterapia à base de platina.

Os tumores de células germinativas são clinicamente divididos em seminoma *versus* não seminoma. Os seminomas ocorrem nos homens uma a duas décadas mais velhos, nunca secretam AFP, apresentam hCG normal ou apresentam somente elevação modesta de hCG, e geralmente apresentam doença localizada nos testículos (estágio I). A disseminação inicial é linfática até os linfonodos retroperitoneais ipsilaterais. Os exames de imagem consistem apenas em TC de abdome, tendo em vista que a disseminação hematogênica para os pulmões é rara. Se houver história pregressa de criptorquidismo, comprometimento escrotal, cirurgia para

hérnia inguinal ou vasectomia, deve então ser adicionada uma TC pélvica, porque pode haver comprometimento da drenagem linfática normal para o retroperitônio.

Os não seminomas são compostos por carcinoma de células embrionárias, tumor do saco vitelino, coriocarcinoma ou teratoma (com/sem seminoma). O exame de estadiamento inicial deve incluir hCG e AFP séricas e radiografia de tórax (incidências posteroanterior [PA] e lateral), bem como uma TC abdominal. Não há indicação de tomografia com emissão de pósitrons (PET) para fins de estadiamento. As colorações imuno-histoquímicas podem ser úteis nos casos de difícil diagnóstico. O carcinoma de células embrionárias é positivo para CD30 e o seminoma é positivo para CD117 e PLAP.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes é inicialmente avaliada em razão de dor ou edema testicular unilateral. Os linfonodos retroperitoneais metastáticos com aumento de volume podem causar dor no flanco como um sintoma apresentado. Menos comumente, o diagnóstico inicial é obtido durante a pesquisa de fertilidade de um casal e é encontrada oligospermia. Os sintomas pulmonares de dor torácica, tosse ou dispneia só ocorrem quando há disseminação hematogênica significativa para os pulmões. A elevação significativa da hCG sérica pode produzir ginecomastia. A disseminação linfática de um câncer de células germinativas testicular é detectada à TC abdominal com linfonodos com mais de 1 cm na área interaortocava para um tumor primário no lado direito e na área periaórtica esquerda para um tumor primário no lado esquerdo. A doença nodal abaixo do diafragma constitui o estágio II, e a disseminação nodal acima do diafragma até os linfonodos mediastinal ou supraclavicular posterior é o estágio III. A disseminação hematogênica para pulmões ou fígado, ossos ou cérebro também é classificada como o estágio III.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de câncer de testículo quando o paciente apresenta massa palpável ou orquialgia persistente.[4] História pregressa de criptorquidismo

ou relato dor no flanco eleva ainda mais a possibilidade de um câncer. O diagnóstico diferencial inclui epididimite, hidrocele (que pode ser secundária ao câncer), torção ou varicocele. A ultrassonografia testicular é a modalidade diagnóstica de escolha em todos os casos suspeitos. A massa intratesticular hipoecogênica quase sempre é maligna e justifica encaminhamento para um urologista (Figura 190.1).

A investigação de doença metastática depende dos sinais, sintomas e da histologia (seminoma *versus* não seminoma). O anamnese e o exame físico iniciais e hCG e AFP séricas devem ser realizados, bem como TC abdominal. Uma radiografia ou TC de tórax é a rotina para o não seminoma ou para o seminoma em estágio II. É raro haver metástases em linfonodos pélvicos na ausência de criptorquidismo, comprometimento escrotal, vasectomia ou cirurgia para hérnia inguinal. Não há indicação para solicitar PET, e uma TC ou RM de cabeça é realizada apenas se houver sinais ou sintomas de doença do sistema nervoso central. hCG e AFP séricas também são realizadas após a orquiectomia. A elevação persistente de AFP ou hCG indica a disseminação metastática, que exige quimioterapia, até mesmo na ausência de metástases na TC ou no exame físico. A meia-vida da hCG é de 18 a 24 h e a da AFP é de 5 dias. Portanto, em um paciente com AFP pré-orquiectomia de 1.000 ng/mℓ com doença em estágio clínico I curada com orquiectomia isoladamente, a AFP pode demorar 6 semanas para normalizar. Nunca há necessidade de apressar a avaliação e iniciar a quimioterapia nestes casos.

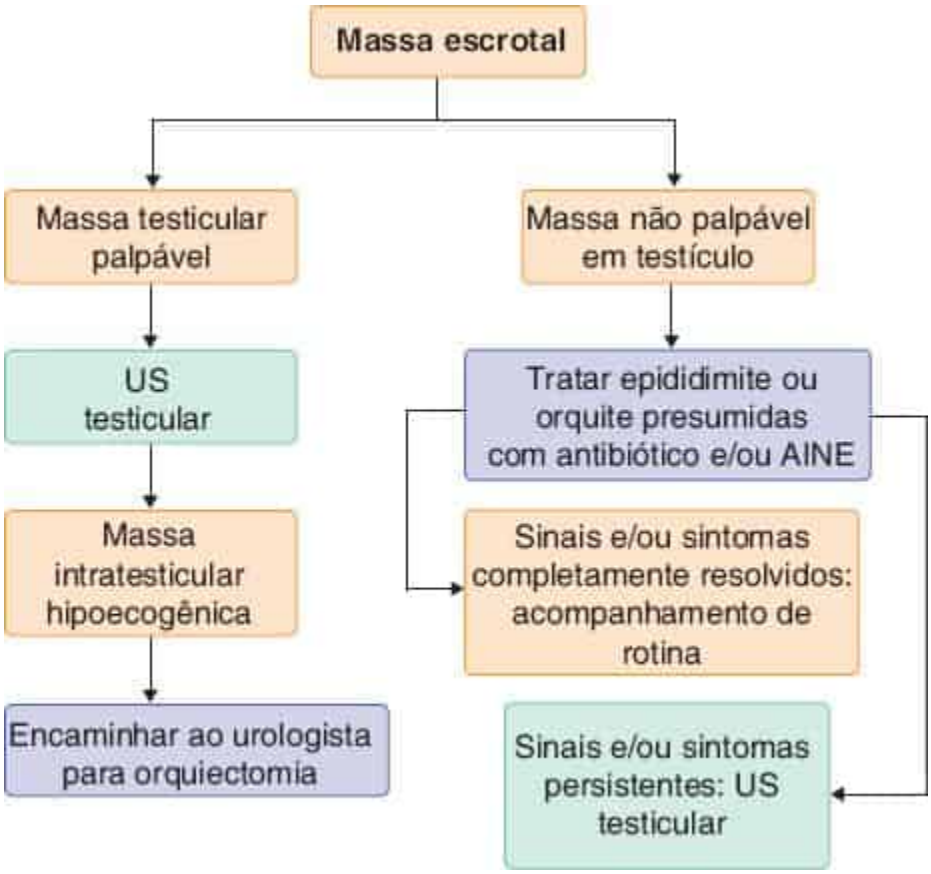


**FIGURA 190.1 Manejo de massa escrotal ou orquialgia.** AINE = anti-inflamatório não esteroide; US = ultrassonografia.

## TRATAMENTO

O exame testicular cuidadoso é obrigatório. Com o paciente em posição ortostática ou em decúbito dorsal, os testículos são palpados gentilmente com o polegar e o segundo ou terceiro dedos. Os pacientes que são curados de seu câncer de testículo apresentam uma probabilidade de 1 a 2% de um segundo câncer de células germinativas não relacionado no testículo contralateral. Eles devem ser instruídos no autoexame. O exame, pelo médico, do testículo remanescente deve ser um componente de rotina das consultas de acompanhamento.

### Doença local e regional

**Seminomas**

Aproximadamente 70% dos seminomas são inicialmente diagnosticados com doença em estágio clínico I. Os fatores de risco para micrometástases incluem volume superior a 4 cm ou comprometimento da rede testicular (*rete testis*). A ausência de um desses fatores resulta em uma taxa de cura de 95% com a orquiectomia isoladamente.[4b] A existência de um destes achados histopatológicos adversos ainda se traduz em excelente taxa de cura de 80% com a orquiectomia isoladamente. outras opções são um ciclo único de carboplatina ou radioterapia.[A1] Uma recomendação preferida para todos os seminomas em estágio clínico I provavelmente é vigilância, com anamnese e exame físico, hCG e AFP séricas e, mais importante, TC abdominal (com TC pélvica, se indicada) a cada 4 meses no ano 1, a cada 6 meses no ano 2 e anualmente nos anos 3 a 5. Os pacientes que recidivam à vigilância ainda apresentam uma taxa de cura de quase 100% com a irradiação abdominal ou quimioterapia de combinação à base de cisplatina.

**Tumores de células germinativas não seminomatosos**

Os pacientes que apresentam doença em estágio clínico I podem ser inicialmente tratados com orquiectomia isoladamente e observação (vigilância), dissecção de linfonodos retroperitoneais (DLNRP) ou um ciclo único de quimioterapia de combinação com bleomicina + etoposídeo + cisplatina (BEP). As três opções acabam levando a uma taxa de cura de 98 a 100%. Os protocolos de vigilância variam. A maioria das recidivas ocorre no primeiro ano, e recomendamos hCG e AFP séricas, anamnese e exame físico a cada 2 meses e radiografia de tórax (incidências PA e lateral) e TC abdominal a cada 4 meses. Todos os exames em seguida são realizados a cada 6 meses durante o ano 2 e anualmente nos anos 3 e 5. Os fatores de risco para a recidiva à vigilância são invasão vascular na amostra de orquiectomia ou carcinoma embrionário como o tipo celular predominante. A DLNRP é mais bem realizada em um centro terciário com um procedimento poupador de nervos para evitar a ejaculação

retrógrada. Os pacientes com doença volumosa em estágio II ou estágio III recebem quimioterapia de combinação com cisplatina. A doença em estágio clínico II de pequeno volume (linfonodos de 1 a 3 cm) com frequência é tratada por meio de DLNRP.

## Quimioterapia para a doença disseminada

A meta da quimioterapia de combinação com cisplatina é a cura, e ela é alcançada com a quimioterapia inicial em 70% dos casos. A combinação de BEP por três ou quatro ciclos é a quimioterapia padrão para o câncer testicular disseminado. A estratificação do risco, com base na amplitude de hCG e AFP séricas e na existência de metástases viscerais não pulmonares, divide os pacientes em risco favorável (taxa de cura de 90% com três ciclos de BEP), risco intermediário (taxa de cura de 75% com três a quatro ciclos de BEP) e risco desfavorável (taxa de cura de 50 a 60% com quatro ciclos de BEP).[5]

A terapia de segunda ou terceira linha ainda apresenta potencial curativo, seja com a quimioterapia de resgate com dose padrão (ifosfamida + cisplatina + paclitaxel ou vimblastina) ou com dose alta de carboplatina + etoposídeo, seguida por transplante de células-tronco de sangue periférico.[A2] As taxas de cura variam de 25 a 85%, dependendo da quimioterapia de segunda *versus* terceira linha e das características do paciente, incluindo seminoma *versus* não seminoma.[6-8] Os pacientes selecionados com recidiva localizada são apropriados para procedimentos cirúrgicos de resgate, tais como DLNRP. A recidiva tardia, além dos 2 anos, é incomum, mas pode ocorrer em 2 a 3% dos pacientes que alcançaram remissão completa. De modo geral, essa recidiva tardia se manifesta como elevação dos níveis séricos de AFP. A abordagem ideal é a avaliação em relação aos locais de metástase e a ressecção cirúrgica, se viável. A quimioterapia à base de platina consegue promover remissões temporárias, mas poucas curas.

## PREVENÇÃO

O autoexame é a melhor maneira de detectar tumores testiculares em estágio inicial, embora a elevada taxa de falso-positividade resulte em um número substancial e exames físicos e complementares adicionais.[8b] É obrigatório o exame meticuloso dos testículos. Com o paciente em posição ortostática ou em decúbito dorsal, os testículos são palpados delicadamente pelo polegar e o segundo ou terceiro dedos da mão do examinador. Os pacientes com câncer de testículo curado têm 1 a 2% de probabilidade de um segundo câncer não relacionado de célula da linhagem germinativa no testículo contralateral e devem ser cuidadosamente orientados na realização do autoexame. O exame do testículo remanescente pelo médico deve ser um componente rotineiro de todos os exames físicos de acompanhamento.

## PROGNÓSTICO

O câncer testicular é o tumor sólido mais curável, com taxas de sobrevida em 10 anos, incluindo nos estágios I, II e III, de 95%, e de 80% para a doença disseminada que necessita de quimioterapia. Entretanto, existe um ônus para a cura, em virtude das possíveis sequelas nesses sobreviventes a longo prazo,[9] inclusive um aumento de aproximadamente 2,5 a 3 vezes do risco de um segundo processo maligno, sobretudo leucemia mieloide aguda,[10,11,11b] em decorrência de quimioterapia ou irradiação. Outras sequelas em longo prazo incluem doença cardiovascular, bem como ototoxicidade com tinido e alta frequência de perda auditiva, infertilidade e questões psicossociais.[12] Entretanto, a maioria dos sobreviventes trabalha em tempo integral e leva vidas saudáveis e produtivas. Não deve ser negada aos pacientes com doença metastática a quimioterapia de combinação com platina curativa em virtude dessas complicações tardias. Entretanto, a manutenção da saúde é crucial; isto inclui um estilo de vida não tabagista, prática de exercícios físicos, evitar a obesidade e manejo da pressão arterial e do perfil de lipídios como fatores de risco para DCV e segundas malignidades. O hipogonadismo com níveis baixos de testosterona aumenta o risco de síndrome metabólica, outro fator de risco para DCV. Estudos atuais estão avaliando a suscetibilidade genômica para as complicações tardias da quimioterapia de combinação com platina.

## Recomendações de grau A

A1. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:241-249.

A2. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*. 2011;22:1054-1061.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Brenner DR, Heer E, Ruan Y, et al. The rising incidence of testicular cancer among young men in Canada, data from 1971-2015. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:175-177.
2. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2018;102:251-264.
3. Batool A, Karimi N, Wu XN, et al. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1713-1727.
4. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, et al. Testicular germ cell tumours. *Lancet*. 2016;387:1762-1774.

4b. Kliesch S, Schmidt S, Wilborn D, et al. Management of germ cell tumours of the testis in adult patients. German clinical practice guideline part I: epidemiology, classification, diagnosis, prognosis, fertility preservation, and treatment recommendations for localized stages. *Urol Int.* 2021;105:169-180.

5. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic concerns. *Eur Urol*. 2018;73:560-569.
6. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant for relapsed metastatic germ cell tumors. The Indiana University Experience. *J Clin Oncol*. 2017;35:1096-1102.
7. Adra N, Einhorn LH. Testicular cancer update. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15:386-396.
8. Alsdorf W, Seidel C, Bokemeyer C, et al. Current pharmacotherapy for testicular germ cell cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;1-14.
8b. Heijnsdijk EAM, Supit SJ, Looijenga LHJ, et al. Screening for cancers with a good prognosis: the case of testicular germ cell cancer. *Cancer Med.* 2021;10:2897-2903.
9. Kerns SL, Fung C, Monahan PO, et al. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2018;36:1505-1512.
10. Maroto P, Anguera G, Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer. A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;121:62-67.
11. Kior MG, Hansen MK, Lauritsen J, et al. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2:1624-1627.
11b. Milano MT, Dinh PC, Yang H, et al. Solid and hematologic neoplasms after testicular cancer: a US population-based study of 24 900 survivors. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4:1-13.

12. Schepisi G, De Padova S, De Lisi D, et al. Psychosocial issues in long-term survivors of testicular cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:1-10.

**Todas as seguintes opções representam um tumor de células germinativas não seminomatoso metastático de risco desfavorável, que exige quatro ciclos de terapia medicamentosa tripla, como BEP, exceto:**

A. Gonadotrofina coriônica humana (hCG) sérica > 50.000 mUI/mℓ.

B. Alfafetoproteína (AFP) > 10.000 ng/mℓ.

C. Massa retroperitoneal metastática > 10 cm.

D. Metástases ósseas.

E. Tumor de células germinativas não seminomatoso mediastinal primário.

Concluir questão

**Um homem de 25 anos apresenta massa testicular direita com aumento de volume. Foi realizada orquiectomia, que revelou carcinoma de células embrionárias + seminoma. Ele está completamente assintomático e o exame físico é normal. Os exames iniciais apropriados devem incluir todas as seguintes opções, exceto:**

A. Tomografia com emissão de pósitrons (PET) de todo o corpo.

B. TC de abdome.

C. hCG sérica.

D. AFP sérica.

E. Radiografia torácica.

Concluir questão

**Um paciente de 28 anos se queixa de tumefação do testículo esquerdo. Uma ultrassonografia testicular revela massa hipoecogênica do lado esquerdo. A orquiectomia revela um tumor de saco vitelínico puro, com invasão vascular. A hCG sérica pré-orquiectomia é normal, e a AFP é 14.000 ng/mℓ. As TCs abdominal e torácica estão normais, assim como a anamnese e o exame físico. Dez dias depois, o nível sérico de AFP ainda está significativamente elevado, em 3.000. Qual das seguintes opções é a abordagem correta?**

A. Encaminhamento a um urologista para dissecção de linfonodos retroperitoneais.

B. Quimioterapia com três ciclos de bleomicina + etoposídeo + cisplatina (BEP).

C. Quimioterapia com quatro ciclos de etoposídeo + cisplatina (EP).

D. Irradiação dos linfonodos retroperitoneais ipsilaterais.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**Um paciente de 33 anos apresenta câncer testicular metastático disseminado. A orquiectomia revelou carcinoma de células embrionárias + tumor de saco vitelínico + teratoma maduro. A hCG sérica foi 13.245 mUI/mℓ e a AFP foi 11.320 ng/mℓ. No momento do diagnóstico, havia massa retroperitoneal de 10 cm e metástases pulmonares bilaterais. Este paciente foi tratado com quatro ciclos de BEP, com o desaparecimento de suas metástases pulmonares e normalização dos níveis de hCG e AFP. As dimensões da massa retroperitoneal de 10 cm diminuíram para 5 cm. Foi revelada uma DLNRP pós-quimioterapia, que revelou somente o teratoma maduro. O acompanhamento pós-operatório de rotina foi realizado sem complicações até 7 anos depois. Naquele momento, o paciente estava assintomático, com exame físico normal, mas a AFP sérica aumentou para 120. A AFP de repetição foi 180. Os exames de imagem estavam normais, com**

**exceção de uma nova massa pélvica de 4 cm. Qual é a recomendação ideal?**

A. Quimioterapia de resgate, incluindo dose alta de carboplatina mais etoposídeo.

B. Quimioterapia de combinação com cisplatina com dose padrão.

C. Biopsia da massa pélvica.

D. Irradiação da massa pélvica.

E. Encaminhamento à urologia para ressecção da massa pélvica.

Concluir questão

191

# CÂNCER DE PRÓSTATA

ERIC J. SMALL

## DEFINIÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna não cutânea mais comum em homens nos EUA, responsável por aproximadamente 160.000 casos incidentes e 27.000 mortes a cada ano. Esta acentuada discrepância entre as taxas de incidência e mortalidade reflete a acentuada heterogeneidade clínica da doença, variando desde a doença de evolução arrastada e não clinicamente importante até um fenótipo virulento e rapidamente letal.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência do câncer de próstata diagnosticado clinicamente reflete os efeitos do rastreamento por meio do exame de antígeno prostático específico (PSA). Antes de o exame de PSA se tornar disponível, aproximadamente 19.000 novos casos de câncer de próstata eram relatados a cada ano nos EUA; esse número chegou a 84.000 em 1993 e alcançou o pico em aproximadamente 300.000 novos casos em 1996 e, após a onda inicial de pacientes rastreados, declinou até uma taxa estável, de aproximadamente 180.000 casos anuais. Quando a USPSTF ( U.S. Preventive Services Task Force) emitiu uma recomendação contra a realização rotineira de PSA para fins de rastreamento em 2012, foi observado um declínio substancial desse tipo de rastreamento, com queda coincidente das taxas de biopsia de próstata e da incidência de câncer de próstata, bem como um desvio para achado de doença com grau e estágio mais altos por ocasião do diagnóstico. Em 2018, essa recomendação foi modificada e tornou o rastreamento de homens entre 55 e 69 anos de idade uma decisão individualizada, embora ainda seja contra o rastreamento após

os 70 anos de idade, portanto, algumas dessas tendências no diagnóstico podem ser afetadas. Os fatores de risco para o câncer de próstata[1] incluem avanço da idade, história familiar, etnia afro-americana, tabagismo, obesidade e fatores alimentares. Embora estime-se que mais de 50% do risco interindividual para o câncer de próstata possam ser atribuídos a fatores genéticos, nenhum fator genético único é responsável por mais de 10% dos casos (ver Biopatologia). Estudos epidemiológicos sugeriram que fatores nutricionais, como redução da ingestão de gorduras e aumento da proteína de soja, exercem um efeito protetor contra o desenvolvimento do câncer de próstata. A incidência do câncer de próstata em afro-americanos é quase o dobro da observada em americanos brancos. O câncer de próstata é diagnosticado em afro-americanos em um estágio mais avançado, e a sobrevida específica da doença é menor em afro-americanos. Uma revisão sistemática dos dados publicados de 2000 a 2017 concluiu que o tabagismo aumenta o risco de câncer de próstata na maioria dos estudos de casos controlados. O tabagismo está associado a um estágio mais avançado, a características histopatológicas adversas e à doença mais agressiva. Este fator de risco modificável persiste por 10 anos após o abandono do tabagismo. Ainda que não esteja comprovado de maneira conclusiva, a atividade física regular é benéfica em termos de progressão da doença e desfecho do tratamento. Vasectomia anterior, atividade sexual e hipertrofia prostática benigna (HPB) não aumentam o risco de câncer de próstata.

O estudo Global Surveillance of Trends in Cancer Survival de 2000 a 2014 (CONCORD-3), que investigou os dados de pacientes individuais de 332 registros de base populacional em 71 países, observou uma sobrevida efetiva em 5 anos de 70 a 100% para o câncer de próstata. A sobrevida em 5 anos foi de no mínimo 90% nos EUA e em 22 outros países.[2]

## BIOPATOLOGIA

O câncer de próstata é mais comum em parentes de homens com câncer de próstata de aparecimento precoce. Embora muitas anormalidades genéticas com perda e ganho de função tenham sido identificadas, nenhuma ocorre em mais de 10% dos pacientes com câncer de próstata localizado. Mutações em linhagens germinativas nos genes de reparo de danos do DNA,

incluindo *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* e *CHEK2*, têm sido observadas em 12% dos homens com câncer de próstata metastático, um valor consideravelmente mais alto do que a incidência relatada de 1,8% de *BRCA2* no câncer de próstata localizado.[3] As alterações genômicas que ocorrem inicialmente e posteriormente na história natural do câncer de próstata possibilitaram a classificação destes cânceres em subtipos moleculares.[4] Os cânceres de próstata acumulam alterações genômicas adicionais que parecem ser específicas para o subtipo primário, que pode ou não impulsionar o câncer de próstata a apresentar metástases.

Aproximadamente metade dos cânceres de próstata demonstram rearranjos genéticos,[5] incluindo fusão de promotores ou intensificadores de genes responsivos ao androgênio, como *TMPRSS2* (protease transmembrana, serina 2) com fatores de transcrição *ETS* (*E-26*) oncogênicos, como *ERG* (*gene relacionado a ETS*). Os genes de fusão levam à expressão excessiva desses fatores de transcrição oncogênicos.

A testosterona é necessária para a manutenção de um epitélio prostático saudável normal, mas também é um pré-requisito para o desenvolvimento do câncer de próstata. Os cânceres de próstata expressam níveis robustos de receptores de androgênio (RA), e a sinalização por meio de RA resulta em crescimento, progressão e invasão do câncer de próstata. A inibição da sinalização, tipicamente por meio da redução cirúrgica ou farmacológica dos níveis de testosterona, resulta na apoptose e na involução do câncer de próstata. Entretanto, a terapia de privação de androgênio (TPA) acaba perdendo sua eficácia clínica. A amplificação de RA é um evento comum nestes pacientes e torna o câncer sensível a níveis mínimos de androgênio ou outros ligantes de RA. Os androgênios produzidos por vias acessórias pelas glândulas suprarrenais e a suprarregulação de reguladores enzimáticos das vias de síntese de androgênio nas células do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) proporcionam fontes adicionais de ligante. A identificação de variantes da junção de RA que são constitutivamente ativas e independentes de ligantes suscita estas como um possível mecanismo por meio do qual há o desenvolvimento de resistência hormonal. Os depósitos metastáticos do CPRC apresentam frequentes aberrações de RA, *TP53*, Rb e *PTEN* (40 a 60% dos pacientes), bem como aberrações na via de reparo de danos do DNA em quase 20%. O desenvolvimento de resistência à potente

inibição da sinalização de androgênio pode estar associado à emergência de câncer de próstata de pequenas células/neuroendócrino associado ao tratamento, agressivo e letal. Não se sabe se isto reflete um processo de transdiferenciação ou seleção clonal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com doença confinada à próstata em estágio inicial é assintomática. As manifestações de obstrução da micção (hesitação, jato urinário intermitente, diminuição da força do jato) em geral refletem a doença localmente avançada com crescimento para a uretra ou para o colo vesical, embora essas manifestações sejam indistinguíveis da HPB (ver Capítulo 120). Os tumores localmente avançados também podem resultar em hematúria e hematospermia. O câncer de próstata que se disseminou para os linfonodos pélvicos regionais ocasionalmente causa edema de membros inferiores ou desconforto nas áreas pélvica e perineal. As metástases ocorrem mais comumente para os ossos, onde com frequência são assintomáticas, mas também podem causar dor intensa e incessante. As metástases ósseas podem resultar em fraturas patológicas ou compressão raquimedular. Embora as metástases viscerais sejam raras como manifestações iniciais do câncer de próstata, há uma incidência cada vez maior de metástases pulmonares, hepáticas, pleurais, peritoneais e no sistema nervoso central, que parecem surgir com o tratamento.

## DIAGNÓSTICO

Mais de 60% dos pacientes com câncer de próstata são assintomáticos, e o diagnóstico é feito apenas em razão da elevação do nível de PSA detectada no rastreamento. Um nódulo palpável no toque retal, que é a segunda manifestação clínica inicial mais comum, em geral motiva a biopsia. Muito menos comumente, o câncer de próstata é diagnosticado em razão da doença avançada, que causa sintomas de obstrução da micção, desconforto pélvico ou perineal, edema em membros inferiores ou lesões ósseas sintomáticas.

O prognóstico dos pacientes com câncer de próstata está correlacionado ao grau histológico e à extensão (estágio) da doença. Mais de 95% dos

cânceres de próstata são adenocarcinomas, e é comum haver doença multifocal. Câncer de próstata de pequenas células *de novo* é muito incomum, ocorrendo em 1% ou menos dos casos de câncer de próstata. É diferente do câncer de próstata de pequenas células/neuroendócrino associado ao tratamento, que é observado em homens com câncer de próstata resistente à castração e que compartilha características do adenocarcinoma e câncer de pequenas células.[5b] O grau histológico (de Gleason) dos adenocarcinomas varia de 3 a 5, e uma pontuação é atribuída ao padrão primário e secundário observado, que em seguida é somada para produzir uma pontuação total. Tem sido cada vez mais utilizado o Gleason Grading Grouping, que define cinco grupos de risco com base na pontuação de Gleason.[6] O novo sistema de graduação supera algumas das limitações do estadiamento de Gleason original e proporciona uma diferenciação mais refinada entre os grupos prognósticos.

## Rastreamento

O papel preciso da rastreamento ainda é motivo de conmtrovérsia.[7-7c] Embora o rastreamento com PSA resulte claramente no aumento da detecção do câncer de próstata e identifique o câncer de próstata em estágios mais iniciais, permanece o debate a respeito da sua utilidade na redução das taxas de morte por câncer de próstata.[A1] Ainda que a taxa de mortalidade em geral do câncer de próstata tenha diminuído durante a era do rastreamento, não há evidências diretas de que exista uma relação causal. O Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) no Reino Unido observou que, ao comparar o rastreamento com PSA para pacientes elegíveis com a ausência de rastreamento, não houve uma diferença significativa na taxa mortalidade por câncer de próstata após um acompanhamento mediano de 10 anos, mas a detecção dos casos de câncer de próstata de risco baixo aumentou. Concluiu-se que os achados não apoiam o exame de PSA único para rastreamento populacional neste momento.[A2] A USPSTF concluiu, a partir das evidências sistematicamente revisadas, que o rastreamento baseado no PSA oferece um pequeno benefício potencial na redução da chance de morte por câncer de próstata em alguns homens; entretanto, muitos homens sofrerão prejuízos potenciais do rastreamento, inclusive resultados falso-positivos, que exigem a

solicitação de exames adicionais e possíveis biopsias de próstata, sobrediagnóstico e sobretratamento, e complicações do tratamento, tais como incontinência e disfunção erétil.[A3-A5]

Muito embora algumas organizações atualmente recomendem o rastreamento com PSA, a recomendação da USPSTF é contra o rastreamento de rotina desde 2012. Atualmente a USPSTF recomenda que os homens de 55 a 69 anos sejam informados a respeito dos possíveis benefícios e prejuízos do rastreamento com base no PSA e tomem decisões individualizadas.[8] O rastreamento dos homens de risco alto para o desenvolvimento de câncer de próstata (história familiar e afro-americanos) não foi especificamente testado. Os indivíduos de risco com um parente com mutações de linhagens germinativas na via de reparo de danos do DNA devem ser encaminhados para um conselheiro genético para considerar o exame genético e, se positivo, para rastreamento subsequente. Embora o toque retal tenha sensibilidade e especificidade baixas para o diagnóstico do câncer de próstata, a biopsia de um nódulo ou uma área de induração revela câncer em 50% das vezes. O nível de PSA apresenta sensibilidade muito melhor, mas tem baixa especificidade, tendo em vista que condições como HPB e prostatite podem causar elevações do PSA falso-positivas. Se for adotado um limiar do PSA de 4 ng/mℓ, são detectados 70 a 80% dos tumores. Uma acurácia muito maior é alcançada com os limiares do PSA específicos da idade. Portanto, para os homens de 40 a 49 anos, um PSA superior a 2,5 é considerado anormal; para os homens de 50 a 59 anos, um PSA superior a 3,5 é anormal; para os homens de 60 a 69 anos, um PSA superior a 4,5 é anormal; e os pacientes de 70 a 79 anos devem apresentar um PSA de 6,5 ou menos. As análises da fração do PSA que circula não ligada (porcentagem de PSA livre) ajudam a diferenciar o câncer de próstata de processos benignos; em pacientes com níveis de PSA de 4 a 10 ng/mℓ, a porcentagem de PSA livre parece ser um preditor independente do câncer de próstata, e um valor de corte do PSA livre inferior a 25% consegue detectar 95% dos cânceres, ao mesmo tempo que evita 20% de biopsias desnecessárias. Outra abordagem para levar em conta a hipertrofia prostática benigna é a densidade do PSA, que consiste no nível de PSA dividido pelo tamanho da próstata em mililitros na

ultrassonografia. Um valor inferior a 0,09 ng/mℓ[2] é muito sugestivo de doença benigno.

Se a identificação precoce do câncer de próstata for a meta, a ultrassonografia (US) transretal com biopsias é indicada quando o nível de PSA estiver elevado, quando a porcentagem de PSA livre for inferior a 25%, quando uma anormalidade for percebida no toque retal ou, cada vez mais, quando a pontuação PI-RADS indicar alta probabilidade de câncer. Em geral são obtidas amostras de campo estendido (preferencialmente até seis biopsias de cada lado). As vesículas seminais são amostradas em pacientes de risco alto.[9] A ressonância magnética (RM) multiparamétrica da próstata[10] pode guiar a biopsia para a obtenção de resultados melhores do que aqueles alcançados com a biopsia guiada por US,[A6, A6b] com uma acurácia de 94% para a detecção de cânceres de próstata localizados.

## Estadiamento

O estágio clínico é definido pela extensão da doença. O estágio T1 é o câncer de próstata não palpável, detectado somente no exame histopatológico, observado incidentalmente após a ressecção transuretral para a hipertrofia benigna (T1a e T1b) ou em uma amostra de biopsia obtida em virtude de elevação do nível de PSA (T1c). O estágio T2 é um tumor palpável, que parece estar confinado na próstata (T2a em um lobo ou T2b nos dois lobos), e o estágio T3 é o tumor com extensão pela cápsula prostática (T3a se focal ou T3b se as vesículas seminais estiverem envolvidas). Os tumores T4 são aqueles com invasão das estruturas adjacentes, como o colo vesical, esfíncter urinário externo, reto, músculos elevadores, ou parede lateral da pelve. As metástases a distância são predominantemente para ossos, mas existem metástases viscerais ocasionais. A cintilografia óssea, a TC ou a ressonância magnética abdominal e pélvica geralmente não são reveladoras em pacientes com doença localizada com níveis de PSA inferiores a 10 ng/mℓ. Cada vez mais, a PET com fluoreto de sódio F-18, fluciclovina F-18, colina C-11, ou antígeno prostático específico de membrana tem sido utilizada para identificar depósitos metastáticos de outro modo ocultos em pacientes com doença localizada de risco alto[A6c] antes da terapia local definitiva. A PET com Ga68 PSMA-11 é uma nova modalidade de imagem funcional

aprovada pela FDA quando existe a suspeita de metástases do câncer de próstata e que existe a possibilidade de cura por cirurgia ou radioterapia. Essa modalidade também pode ser usada quando há suspeita de câncer de próstata recorrente com base em níveis elevados de PSA após terapia local.

## PREVENÇÃO

Estudos clínicos randomizados demonstraram que a vitamina C e o selênio não são efetivos na prevenção do câncer de próstata, e a suplementação de vitamina E aumenta o risco de câncer de próstata em 17%. O uso de inibidores da 5a-redutase (tanto finasterida quanto dutasterida) reduz, de maneira inequívoca, o risco de desenvolvimento de câncer de próstata.[A7,A8] Entretanto, esta abordagem ainda não foi amplamente adotada, primariamente em virtude dos efeitos colaterais concomitantes, mais notavelmente a disfunção sexual.

## TRATAMENTO

### Câncer de próstata localizado

#### Princípios da terapia

As principais opções terapêuticas para os homens com câncer de próstata localizado incluem (1) vigilância ativa;[11] (2) prostatectomia radical retropúbica ou perineal, com ou sem RT pós-operatória nas margens da próstata e na pelve; (3) RT com feixe externo; e (4) braquiterapia (seja permanente ou com implantes de semente radioativa temporários), associada ou não a RT com feixe externo nas margens da próstata e na pelve.[12]

As opções de tratamento exigem individualização, levando em conta as comorbidades do paciente, a expectativa de vida, a probabilidade de cura e as preferências pessoais com base na compreensão da possível morbidade associada a cada tratamento.[13] Uma abordagem multidisciplinar que integre cirurgia, radioterapia e privação de androgênio é cada vez mais recomendada, sobretudo para pacientes de risco alto. Ainda que

a TPA seja importante em associação à RT ou possivelmente após a prostatectomia (ver a seguir), o uso pré-operatório de privação de androgênio não apresenta utilidade.

O rastreamento com PSA levou à detecção precoce de um grande número de tumores não palpáveis, para os quais os meios clínicos convencionais de estadiamento são inadequados. Portanto, menos ênfase tem sido conferida ao estágio clínico, e mais ênfase está sendo conferida à pontuação de Gleason ou ao Gleason Grading Grouping, aos valores de PSA e a outros preditores do desfecho. Outras características clínicas com valor prognóstico incluem a porcentagem de amostras de biopsia que são positivas. Diversos modelos prognósticos multivariáveis já foram elaborados e validados e têm sido utilizados para desenvolver nomogramas simples ou calculadoras de risco *online* que possam ser utilizadas para o aconselhamento dos pacientes. Já foram desenvolvidos diversos classificadores genômicos,[14] que proporcionam informações adicionais aos esquemas de classificação clínica a respeito do risco de recidiva, metástase ou da sobrevida específica do câncer.

**Doença de risco baixo a intermediário**

A vigilância ativa é uma opção cada vez mais importante para os homens com doença de risco baixo.[A9] A cuidadosa observação do PSA e biopsias seriadas identificam os pacientes que nunca necessitarão de terapia local.[15] Em grandes séries de vigilância ativa, de 50 a 75% dos pacientes cuidadosamente selecionados nunca necessitam de terapia local. Nos pacientes com doença de risco intermediário, o padrão de terapia definitiva consiste em irradiação ou cirurgia. Em um estudo clínico randomizado de pacientes com menos de 75 anos com câncer de próstata em estágio clínico T1b, T1c ou T2, a prostatectomia radical, em comparação a nenhuma terapia, reduziu significativamente o risco relativo de morte causada pelo câncer de próstata e a mortalidade em geral em aproximadamente 40% (uma redução do risco absoluto de 11%) em 18 anos de acompanhamento. O maior benefício foi observado nos pacientes com doença de risco

intermediário.[A10] As reduções da doença progressiva e das metástases também foram significativas. Os efeitos adversos sobre a qualidade de vida diferiram entre as duas estratégias – mais disfunção sexual e extravasamento urinário após a prostatectomia radical e mais obstrução urinária com a vigilância ativa – mas que foram de magnitude similar. Em outro estudo clínico randomizado, nem a prostatectomia radical, nem a RT com feixe externo, foi melhor do que a vigilância ativa para o câncer de próstata clinicamente localizado detectado por meio de exame de PSA, em termos de mortes específicas por câncer de próstata ou mortalidade total em 10 anos. Entretanto, mais de 75% dos pacientes apresentaram doença de risco baixo (pontuação de Gleason 6) e mais de 50% dos homens atribuídos para a vigilância ativa de fato foram submetidos a prostatectomia radical ou radioterapia.[A11] Em um terceiro estudo clínico de homens com câncer de próstata localizado, a prostatectomia radical não reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas ou por câncer de próstata, em comparação à observação até no mínimo 12 anos de acompanhamento, ainda que o estudo clínico tenha alcançado somente 37% de suas admissões pretendidas, e 34% dos pacientes tenham apresentado doença de risco favorável. Nesse estudo, os pacientes com PSA superior a 10 ng/mℓ e possivelmente os pacientes com tumores de risco intermediário ou risco alto podem ter se beneficiado.[A12]

Os procedimentos poupadores de nervos e as técnicas de dissecção cuidadosa diminuíram o risco de incontinência urinária e disfunção erétil pós-operatórias. Relata-se que a incontinência urinária pós-operatória ocorre em menos de 10% dos casos. A disfunção erétil pós-operatória depende de diversos fatores, incluindo a idade do paciente, a função erétil pré-operatória, a extensão do câncer e se foi realizado um procedimento poupador de nervos. Em geral, são citadas taxas de disfunção erétil de 10 a 50%. As prostatectomias laparoscópicas assistidas por robótica ganharam popularidade, e ainda que a duração da hospitalização tenha sido reduzida, elas não demonstraram reduzir os efeitos

colaterais urinários ou sexuais, e a taxa de complicações pós-operatórias razoavelmente mais baixa é compensada por uma taxa mais alta de remoção incompleta do tumor, conforme evidenciado por margem cirúrgica positiva.[A13]

Em muitos centros, a radioterapia com feixe externo convencional está sendo substituída pela RT de intensidade modulada hipofracionada (19 sessões de 3,4 Gy cada, em vez de 39 sessões de 2,0 Gy cada) ou terapia ultrafracionada (sessões de 4,1 Gy cada). Estudos clínicos randomizados indicam desfechos e toxicidades equivalentes. [A14,A15,A16,A16b,A16c] Outra opção é a RT conformacional tridimensional. O uso de terapia de privação de androgênio (castração farmacológica com agonista de hormônio liberador de hormônio luteinizante [LHRH], p. ex., acetato de leucoprolida, acetato de goserelina, relugolix) e radioterapia seguida por TPA adjuvante, melhora os desfechos nos pacientes com doença de risco intermediário a alto. Os pacientes com câncer de risco intermediário podem ser considerados para a irradiação de linfonodos pélvicos e 4 a 6 meses de TPA neoadjuvante/concomitante/adjuvante. A braquiterapia, que é a inserção de sementes radioativas permanentes ou temporárias diretamente na próstata, é adequada para a doença intracapsular com não mais do que uma extensão transcapsular mínima;[16] de outro modo, ela deve ser combinada com a radioterapia com feixe externo. Nos pacientes submetidos a cirurgia por causa de tumores localizados ou localmente avançados, a radioterapia adjuvante precoce não é benéfica e radioterapia de salvamento pode ser reservada para doença clínica recorrente. [A16d]

A braquiterapia, que é a inserção de sementes radioativas permanentes ou temporárias diretamente na próstata, é adequada para a doença intracapsular com não mais do que uma extensão transcapsular mínima;[16] de outro modo, ela deve ser combinada com a radioterapia com feixe externo.

**Doença de risco alto**

Os pacientes com características de risco adverso (pontuação de Gleason de 8 a 10, PSA > 10, estágio T3) são de risco alto de doença nodal e micrometastática e em geral são tratados com prostatectomia radical seguida por salvage radiotherapy for PSA progression[A16e] ou com radioterapia em combinação com privação de androgênio.

Para os pacientes tratados com cirurgia de linha de frente, cuja prostatectomia revele penetração da cápsula, margens cirúrgicas positivas ou invasão de uma vesícula seminal, a radioterapia pós-operatória (adjuvante) imediata melhora a sobrevida livre de progressão bioquímica e o controle local. De maneira semelhante, o uso de TPA imediata em pacientes com envolvimento microscópico de linfonodos prolonga a sobrevida, em comparação ao adiamento da privação de androgênio até que sejam detectadas metástases ósseas.

Para os pacientes de risco alto submetidos à radioterapia primária, o uso concomitante com privação de androgênio é superior à radioterapia isoladamente.[A17] Em um estudo de coortes retrospectivo em 12 centros médicos terciários nos EUA e na Noruega, os pacientes com câncer de próstata com pontuação de Gleason de 9 a 10 que foram tratados com radioterapia com feixe externo com reforço de braquiterapia mais TPA demonstraram mortalidade específica do câncer de próstata significativamente mais baixa e um tempo mais longo até as metástases a distância, em comparação àqueles tratados com prostatectomia radical, radioterapia com feixe externo, mais TPA.[17]

Considerados em conjunto, estudos clínicos sugerem que 4 meses de privação de androgênio com radioterapia podem melhorar o controle local e prolongar a sobrevida livre de progressão em pacientes com características de risco intermediário, e a privação de androgênio a longo prazo (até 3 anos) prolonga o controle local, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida em geral em pacientes com características de risco alto, em comparação à radioterapia isoladamente. Um estudo randomizado de 18 meses *versus* 36 meses de TPA em conjunto

com RT de pacientes de risco alto sugere que 1 ano e meio de TPA proporciona desfechos semelhantes a 3 anos, com menos toxicidade. Exceto se clinicamente inadequados para receber radioterapia, os pacientes com doença de risco alto devem RT junto com TPA. Em comparação à TPA isoladamente, a adição da RT à TPA melhorou a taxa de sobrevida em geral em 7 anos, de 66 para 74%, nos pacientes com câncer de próstata localmente avançado. O acréscimo de abiraterona, que inibe a síntese de androgênio nos tecidos testicular, prostático e suprarrenal, à abordagem convencional de radioterapia e privação de androgênio é benéfico na doença de alto risco, na qual é amplamente usada hoje em dia.[A17b]

## Doença recidivante

Após uma prostatectomia radical, o PSA deve se tornar indetectável. Entre 30 e 50% dos homens que receberam RT ou foram prostatectomizados apresentam evidências de recidiva da doença, conforme definido por elevação do nível de PSA. O tempo de duplicação do PSA é preditivo da sobrevida, e um tempo de duplicação do PSA curto (< 3 a 6 meses) está associado a uma probabilidade mais alta de doença sistêmica. O local de recidiva com frequência pode ser localizado por PET com fluciclovina.[18] O uso da radioterapia secundária ou de “resgate” é efetivo no controle da doença recidivante, e um estudo clínico de fase III, randomizado e controlado por placebo demonstrou a superioridade da adição de 24 meses de terapia antiandrogênio com bicalutamida para a radioterapia de resgate, em comparação à RT mais placebo, com relação a incidência de desenvolvimento de doença metastática, sobrevida específica do câncer de próstata e sobrevida em geral em homens com doença recidivante após a prostatectomia.[A18]

Muito embora a TPA isoladamente controle os níveis de PSA prontamente, não se sabe se ela prolonga a vida nos pacientes com doença recidivante somente com PSA. A TPA intermitente, tipicamente composta por 12 meses de terapia seguidos por um

período sem terapia antes da retomada da TPA, é uma opção para os pacientes com doença não metastática e, em um estudo clínico de fase III randomizado com recidiva após RT primária, demonstrou estar associada ao prolongamento do tempo até o desenvolvimento de doença resistente à castração.[A19]

## Doença avançada

Em pacientes com câncer de próstata metastático recentemente diagnosticado, a TPA seja farmacologicamente ou via orquiectomia é crucial e resulta na melhora sintomática e na regressão da doença em aproximadamente 80 a 90% dos pacientes.[19] Para esse fim é preferido relugolix oral (120 mg/dia) por causa de sua rápida supressão dos níveis de testosterona e do menor risco de eventos cardiovasculares importantes.[A19b] Muito embora a irradiação da próstata não melhore a sobrevida em todos os homens com doença metastática, aparentemente há um benefício em termos de sobrevida no subconjunto de homens com carga metastática baixa.[A20]

Alguns agonistas do LHRH causam agravamento transitório dos sinais e sintomas durante a primeira semana da terapia, como resultado de um aumento no hormônio luteinizante e na testosterona, que alcança o pico em 72 horas; um antiandrogênio (flutamida, bicalutamida ou nilutamida) deve ser administrado com a primeira injeção de LHRH para prevenir exacerbação tumoral. A castração clínica ocorre dentro de 4 semanas. Outra opção potencial para pacientes que aderem ao tratamento é um adesivo de estrogênio (começando com 4 adesivos de 100 mcg por 24 h, passando para 2 vezes por semana, depois reduzindo para 3 adesivos se for alcançado o nível desejado de testosterona [≤1,7 nmol/ℓ]).[A20b]

A duração da sensibilidade hormonal é de 5 a 10 anos para o câncer de próstata linfonodo-positivo ou localizado de risco alto (ou recidivante), mas se aproxima de 36 meses nos pacientes com doença metastática manifesta. Nos pacientes com doença de risco mais alto, a adição de docetaxel (75 mg/m² a cada 3

semanas por seis ciclos) prolonga significativamente a sobrevida em aproximadamente 40%, em comparação à TPA isoladamente.[A21,A22] A mesma magnitude de benefício também é observada com a adição do acetato de abiraterona, um inibidor da síntese de androgênio, ou de agentes que também têm por alvo o receptor de androgênio.[A23]

## Câncer de próstata resistente à castração

Tipicamente, a primeira manifestação da resistência à privação de androgênio é um nível crescente de PSA quando os níveis de testosterona são de anorquidia. Este estado de doença tem sido denominado *câncer de próstata resistente à castração* (CPRC). Em aproximadamente 15% dos pacientes, a descontinuação da terapia antiandrogênio (flutamida, bicalutamida, nilutamida) durante a continuação do tratamento com agonistas de LHRH resulta em declínio do PSA que pode ser associado à melhora sintomática e que pode persistir por 4 meses ou mais. Se a retirada antiandrogênio falhar, o tratamento com manipulações hormonais secundárias, tais como cetoconazol ou estrogênios, é apropriado. O sipuleucel-T é um produto de células dendríticas autólogas que demonstrou prolongar a vida[A24] e é apropriado para os pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que não apresentam dor associada ao câncer, metástases viscerais, doença rapidamente progressiva ou necessidade de esteroides sistêmicos.

Conforme observado anteriormente, a amplificação de RA é um evento comum no CPRC. Consequentemente, agentes inéditos que inibem a sinalização de androgênios demonstraram melhoras significativas na proporção da resposta, na sobrevida sem progressão e na sobrevida geral. Os agentes que reduzem o ligante (ou seja, o inibidor da biossíntese de androgênio acetato de abiraterona), bem como os agentes que têm por alvo o receptor (ou seja, enzalutamida, apalutamida ou darolutamida), demonstraram, nesta via, aumentar a sobrevida em pacientes com CPRC metastático, adiar o tempo até a progressão da

doença e a progressão sintomática e adiar o tempo até um evento relacionado ao esqueleto.[A25-A28,A29-A29c] Entre os pacientes com CPRC não metastático, a sobrevida sem metástases e o tempo até a progressão sintomática são significativamente mais longos com a apalutamida, um inibidor competitivo do receptor de androgênio, do que com o placebo.[A30] Ainda que não comparadas diretamente, a abiraterona, darolutamida e a enzalutamida aparentam ser igualmente eficazes, para prolongamento da sobrevida,[A30b,A30c] e o sequenciamento ideal ou a combinação destes agentes está em investigação.

Eventualmente, o tratamento com esquemas quimioterápicos, como docetaxel mais corticosteroides ou mitoxantrona mais corticosteroides, pode ser efetivo. Estudos clínicos de fase III randomizados demonstraram a vantagem de docetaxel sobre a mitoxantrona, e docetaxel-prednisona atualmente são considerados uma abordagem terapêutica padrão em pacientes com CPRC metastático.[20] Após a terapia com docetaxel, os pacientes que permanecem candidatos para a quimioterapia adicional podem ser tratados com cabazitaxel, um agente que demonstrou prolongar a vida neste grupo de pacientes.[A31,A31b]

O rádio-223 é um agente α-emissor, que localiza as lesões do câncer de próstata metastático em ossos e que comprovadamente aumenta a sobrevida de pacientes com doença predominante em ossos e sem metástases viscerais.[A32] O sequenciamento ideal e a combinação deste agente com outros está sob investigação.

O tratamento dos pacientes com câncer de próstata segundo a estratificação molecular é uma opção promissora.[21] Por exemplo, aproximadamente 20% dos pacientes com câncer de próstata resistente à castração apresentam mutações nas vias de reparo de dano do DNA; esses pacientes respondem bem aos inibidores da poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase, como olaparibe, que consegue aumentar a sobrevida mediana em aproximadamente 3 meses.[A32b,A32c] O desenvolvimento de resistência à inibição da sinalização do androgênio potente pode

estar associado ao surgimento do CPRC agressivo e letal, com pouca diferenciação celular/neuroendócrina. A carboplatina parece ser ativa nessa condição e diversos agentes inéditos estão sendo avaliados para estes pacientes.

### Cuidados de suporte

Os efeitos colaterais mais comuns da privação de androgênio são perda da libido, disfunção erétil, fogachos, ganho de peso, fadiga, anemia e osteoporose. É recomendado o uso da suplementação de vitamina D e cálcio. Os bisfosfonatos e o denosumabe reduzem a perda mineral óssea. Os fogachos podem ser tratados com algum sucesso com venlafaxina, e orientação nutricional e exercícios, bem como o monitoramento dos níveis de glicose e colesterol, são recomendados. O ácido zoledrônico ou denosumabe é indicado para os pacientes com CPRC com metástases ósseas, tendo em vista que cada um deles reduz a incidência de eventos relacionados ao esqueleto. Um estudo clínico de fase III randomizado de denosumabe *versus* ácido zoledrônico demonstrou a superioridade do denosumabe.[A33]

Muitos pacientes com câncer de próstata avançado apresentam dor óssea ou comprometimentos funcionais que afetam adversamente a qualidade de vida, e a prestação de cuidados paliativos apropriados é um componente integral do seu manejo. Além dos analgésicos habituais, os glicocorticoides atuam como agentes anti-inflamatórios e conseguem aliviar a dor óssea. Para os pacientes com metástases ósseas disseminadas e dor não facilmente controlada com analgésicos ou irradiação local, samário-153 ou rádio-223 podem ser administrados pela via intravenosa; eles são seletivamente concentrados nas metástases ósseas e podem ser efetivos no alívio da dor.

A abordagem para o tratamento dos pacientes com câncer de próstata está detalhada na Tabela 191.1.

## PROGNÓSTICO

Em geral, a taxa de sobrevida livre de progressão com PSA em 10 anos é de 70 a 80% com os tumores bem diferenciados, ocorra o tratamento com radioterapia ou cirurgia; 50 a 70% para os tumores de risco intermediário; e 30% para os tumores de risco alto. Para os pacientes com um nível de PSA crescente após a prostatectomia radical, o tempo até o PSA detectável, a pontuação de Gleason no momento da prostatectomia e o tempo de duplicação do PSA são variáveis prognósticas importantes. A probabilidade de metástases ósseas em 7 anos varia de 20% para os pacientes com prognóstico favorável para até 80% para os pacientes com prognóstico desfavorável. Os pacientes necessitam de vigilância periódica e tratamentos clínicos abrangentes cuidadosos.

Para os pacientes com doença linfonodal microscópica, a taxa de sobrevida em 10 anos se aproxima de 80% nos homens tratados com privação de androgênio. O período de sobrevida mediano nos homens tratados com privação de androgênio para a doença metastática estabelecida varia de 2 a 6 anos. O período de sobrevida mediano para os homens com CPRC metastático excede os 3 anos. Os pacientes com pouca diferenciação celular/neuroendócrina ou outras características adversas, como metástases em fígado, em geral apresentam sobrevida mediana inferior a 2 anos.

## NO FUTURO

Os marcadores moleculares não apenas conseguem identificar os pacientes de risco para o desenvolvimento de doença progressiva, como também agir como alvos terapêuticos. Além disso, a caracterização genômica dos subtipos de câncer de próstata levará à terapia adaptada ao risco. A intensificação da compreensão sobre a biologia de RA poderá possibilitar o desenvolvimento de terapias hormonais específicas e orientar o uso mais racional dos agentes existentes.

**Tabela 191.1 Abordagem para o tratamento do câncer de próstata.**

| EXTENSÃO DO CÂNCER | OPÇÕES TERAPÊUTICAS |
|---|---|
| Confinado ao órgão; risco baixo | Vigilância ativa |

| | |
|---|---|
| (normalmente T1 ou T2, PG = 7, PSA < 10 ng/mℓ) | Prostatectomia radical<br>RT com feixe externo na próstata<br>Braquiterapia |
| Confinado ao órgão; risco intermediário (normalmente T2, PG = 7, PSA = 10 a 20 ng/mℓ) | Vigilância ativa<br>Prostatectomia radical<br>RT com feixe externo na próstata, possivelmente em pelve, com ou sem TPA<br>Braquiterapia |
| Confinado ao órgão; risco alto (normalmente T3, PG > 7, PSA > 20 ng/mℓ) | Prostatectomia radical (com radioterapia adjuvante, se necessário)<br>RT com feixe externo na próstata e na pelve (normalmente com TPA)<br>Braquiterapia mais radioterapia (normalmente com TPA) |
| Nível de PSA em elevação após a terapia local | TPA: monoterapia com antiandrogênio ou TPA combinada<br>RT de resgate, com ou sem bicalutamida (para pacientes submetidos previamente à prostatectomia)<br>Prostatectomia radical de resgate (para pacientes submetidos previamente à RT)<br>Vigilância<br>Terapia em investigação |

| | |
|---|---|
| Linfonodo-positivo | TPA<br>RT pélvica ou prostática + TPA<br>Terapia em investigação |
| Metastático: câncer de próstata refratário a hormônios não tratado | TPA<br>Abiraterona<br>Enzalutamida<br>Sipuleucel-T<br>Docetaxel<br>Cabazitaxel<br>Apalutamida<br>Rádio-223<br>Terapia em investigação |

TPA = terapia de privação de androgênio; PG = pontuação de Gleason; PSA = antígeno prostático específico; RT = radioterapia.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384:2027-2035.

A2. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:883-895.

A3. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:1-12.

A4. Pron G. Prostate-specific antigen (PSA)-based population screening for prostate cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol*

*Assess Ser*. 2015;15:1-64.

A5. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review of the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-1931.

A6. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1767-1777.

A6b. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2020;382:917-928.

A6c. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395:1208-1216.

A7. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192-1202.

A8. Goodman PJ, Tangen CM, Darke AK, et al. Long-term effects of finasteride on prostate cancer mortality. *N Engl J Med*. 2019;380:393-394.

A8b. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA*. 2020;323:149-163.

A9. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:132-142.

A10. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379:2319-2329.

A11. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415-1424.

A12. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-213.

A13. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016;388:1057-1066.

A14. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1061-1069.

A15. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1047-1060.

A16. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:464-474.

A16b. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:385-395.

A16c. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:235-245.

A16d. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020;396:1422-1431.

A16e. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised,

controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:1413-1421.

A17. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:107-118.

A17b. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-351.

A18. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:417-428.

A19. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:895-903.

A19b. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2187-2196.

A20. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:2353-2366.

A20b. Langley RE, Gilbert DC, Duong T, et al. Transdermal oestradiol for androgen suppression in prostate cancer: long-term cardiovascular outcomes from the randomised Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH) trial programme. *Lancet*. 2021;397:581-591.

A21. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746.

A22. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-1177.

A23. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*.

2017;377:352-360.

A24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-422.

A25. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2465-2474.

A26. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148.

A27. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.

A28. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424-433.

A29. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:121-131.

A29b. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1235-1246.

A29c. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:13-24.

A30. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1408-1418.

A30b. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castrationresistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-2206.

A30c. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383:1040-1049.

A31. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant

prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-1154.

A31b. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2506-2518.

A32. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.

A32b. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2091-2102.

A32c. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2345-2357.

A33. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-822.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brookman-May SD, Campi R, Henriquez JDS, et al. Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: a systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*. 2019;756-787.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023-1075.

3. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:443-453.
4. Aroka K, Barbieri CE. Molecular subtypes of prostate cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:1-4.
5. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161:1215-1228.
5b. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol.* 2018;36:2492-2503.
6. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016;69:428-435.
7. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1901-1913.
7b. Burns RB, Olumi AF, Owens DK, et al. Would you recommend prostate-specific antigen screening for this patient?: Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2019;170:770-778.
7c. Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering prostate cancer mortality - the future of PSA screening. *N Engl J Med.* 2020;382:1557-1563.
8. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;362:1-12.
9. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA*. 2017;317:2532-2542.

10. Turkbey B, Choyke PL. Prostate magnetic resonance imaging: lesion detection and local staging. *Annu Rev Med*. 2019;70:451-459.
11. Cooperberg MR. Active surveillance for low-risk prostate cancer-an evolving international standard of care. *JAMA Oncol*. 2017;3:1398-1399.
12. Lavery HJ, Cooperberg MR. Clinically localized prostate cancer in 2017: a review of comparative effectiveness. *Urol Oncol*. 2017;35:40-41.
13. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. *JAMA*. 2017;317:1126-1140.
14. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, et al. Ability of a genomic classifier to predict metastasis and prostate cancer-specific mortality after radiation or surgery based on needle biopsy specimens. *Eur Urol*. 2017;72:845-852.
15. Stavrinides V, Parker CC, Moore CM. When no treatment is the best treatment: active surveillance strategies for low risk prostate cancers. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:14-21.
16. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, et al. Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:1192-1198.
17. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA*. 2018;319:896-905.
18. Akin-Akintayo OO, Jani AB, Odewole O, et al. Change in salvage radiotherapy management based on guidance with

FACBC (fluciclovine) PET/CT in postprostatectomy recurrent prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2017;42:e22-e28.
19. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:645-657.
20. Morris MJ, Rumble RB, Basch E, et al. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1521-1539.
21. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol*. 2019;75:88-99.

**Qual das seguintes opções não é um fator de risco para o câncer de próstata?**

- A. Raça afro-americana.
- B. Hipertrofia prostática benigna.
- C. Obesidade.
- D. História familiar.
- E. Fatores alimentares.

Concluir questão

**Observa-se que um homem de 65 anos, anteriormente em boa saúde geral, apresenta uma área de tumefação na**

**próstata, palpável no toque retal de rotina. A próxima etapa deve ser:**

- A. Biopsia de próstata.
- B. Nível de PSA.
- C. Exame de imagem à procura de metástases viscerais.
- D. Cistoscopia.
- E. Retossigmoidoscopia.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é efetiva na prevenção do câncer de próstata?**

- A. Vitamina C.
- B. Selênio.
- C. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).
- D. Vitamina E.
- E. Finasterida.

Concluir questão

**A terapia com alvo no receptor de androgênio (RA) apresenta utilidade em todas as condições a seguir, exceto:**

A. Potencialização da radioterapia em pacientes com doença localizada de risco alto.

B. Intensificação da radioterapia de resgate em pacientes com doença recidivante após prostatectomia.

C. Tratamento de câncer de próstata metastático recentemente diagnosticado.

D. Intensificação da eficácia da cirurgia (pré-prostatectomia).

E. Tratamento de câncer de próstata resistente à castração (CPRC) que presumivelmente apresenta amplificação de RA.

Concluir questão

192

# TUMORES MALIGNOS DE OSSOS, SARCOMAS E OUTRAS NEOPLASIAS DE TECIDOS MOLES

ROBIN L. JONES

## TUMORES ÓSSEOS PRIMÁRIOS

### DEFINIÇÃO

Os tumores ósseos primários têm origem nos componentes celulares normais dos ossos e possivelmente podem metastatizar. Esses tumores raros apresentam uma incidência de 1,8 novo caso por 100.000 habitantes por ano e representam apenas 0,2% de todos os cânceres.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com tumores ósseos primários malignos ou benignos podem apresentar dor, edema e, algumas vezes, fratura patológica do osso envolvido. Um paciente deve ser encaminhado para um oncologista ortopédico se os exames de imagem sugerirem um tumor ósseo primário maligno, para a realização de uma biopsia diagnóstica. Uma biopsia inadequadamente realizada possivelmente pode alterar um tumor ressecável com o resgate do membro em um tumor que exige amputação. Os exames de imagem do tumor primário podem incluir radiografias simples, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC). Nos exames de imagem, os tumores malignos em geral apresentam bordas irregulares e mal definidas, uma ampla área de transição, evidências de destruição do osso cortical, reação periosteal e extensão em tecidos moles. O estadiamento deve incluir uma TC e cintilografia óssea.

## TUMORES ÓSSEOS PRIMÁRIOS MALIGNOS IMPORTANTES

O mieloma múltiplo, que é a malignidade óssea primária mais comum, é comentado no Capítulo 178.

### Osteossarcoma

O osteossarcoma, que é o sarcoma ósseo mais comum, é responsável por aproximadamente 35% de todos os tumores ósseos primários. O osteossarcoma tem uma distribuição etária bimodal, com a sua mais alta incidência antes dos 20 anos e um segundo pico após os 60 anos.[1] Aproximadamente 60% dos casos ocorrem em homens. Os locais primários mais comuns na faixa etária mais jovem são as metáfises dos ossos longos e os membros, em especial a parte distal do fêmur, a parte proximal da tíbia e a parte proximal do úmero. Em adultos idosos, os locais anatômicos primários são mais variados.

A maior parte dos casos é esporádica, mas a incidência é mais alta em famílias com deleções de linhagens germinativas, tais como retinoblastoma (aproximadamente 60% dos casos), *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni, aproximadamente 40% dos casos), ou raramente os genes *RecQ DNA helicase* (síndrome de Rothman-Thompson, Werner ou Bloom). Radioterapia anterior e a doença de Paget (Capítulo 233) também são fatores de risco, sobretudo na faixa etária mais idosa.

Histologicamente, os osteossarcomas contêm quantidades variadas de osteoides, bem como de cartilagem e tecido fibroso. O aspecto radiológico típico é a mistura de características osteoblásticas e osteolíticas, com elevação periosteal.

#### TRATAMENTO

Antes da introdução da quimioterapia com múltiplos agentes, a sobrevida em geral dos pacientes com osteossarcoma localizado era de 10 a 20%.[A1] Com o atual manejo multidisciplinar, a ressecção cirúrgica completa e a quimioterapia com múltiplos

agentes, a sobrevida em geral dos pacientes é da ordem de 65%.[2] O manejo em geral é composto pela quimioterapia neoadjuvante, seguida por ressecção cirúrgica e, em seguida, quimioterapia adjuvante. A maior parte dos pacientes pode ser submetida à cirurgia de resgate do membro, em vez de amputação. Para os pacientes com menos de 40 anos, o esquema quimioterápico mais amplamente utilizado consiste em metotrexato, doxorrubicina e cisplatina. A porcentagem de necrose tumoral (> 90%) após a quimioterapia neoadjuvante é prognóstica.

## PROGNÓSTICO

O desfecho para os pacientes com osteossarcoma metastático é desfavorável.[3] Alguns pacientes com doença solitária ou oligometastática podem ser submetidos à cirurgia com intenção curativa, mas a base de evidências é limitada a estudos retrospectivos. Diversos esquemas quimioterápicos de resgate podem ser considerados, incluindo gencitabina/docetaxel e ifosfamida/etoposídeo (Tabela 169.4).

## Condrossarcoma

Os condrossarcomas, que são os segundos sarcomas ósseos mais comuns (25% dos casos), são caracterizados pela diferenciação maligna da cartilagem hialina. O pico da incidência ocorre na quinta à sétima década de vida. A pelve, o fêmur proximal e o úmero proximal são os locais primários mais comuns, e os pacientes podem apresentar edema e/ou dor de longa duração. Aproximadamente 15% dos condrossarcomas têm origem em osteocondrossarcomas periféricos preexistentes e ancoram mutações no gene da exostosina (*EXT*). Os outros 85% têm origem em um local central, alguns em encondromas preexistentes. A maioria dos condrossarcomas (90%) são de grau baixo ou intermediário, mas os 10% dos tumores de grau alto apresentam um potencial metastático muito mais alto.

A distinção histopatológica entre o condrossarcoma de grau baixo e os encondromas centrais benignos pode ser desafiadora, mas tamanho superior

a 5 cm e localização axial são muito sugestivos de malignidade. Aos exames de imagem, esses tumores podem apresentar um aspecto esclerótico e lítico misto.

**TRATAMENTO**

A ressecção cirúrgica completa, com margens claras, é o fundamento do manejo para todos os graus de condrossarcoma. Esses tumores são relativamente insensíveis à radiação e à quimioterapia, mas estas modalidades podem ser consideradas na condição paliativa.[4] A participação em estudos clínicos deve ser encorajada.

## Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing é responsável por aproximadamente 16% dos sarcomas ósseos. Esses tumores apresentam translocação característica entre os fatores de transcrição familiares *EWS* e *ETS*. A translocação mais comum [t(11;22)(q24;q12)] entre *EWSR1* e *FLI1* ocorre em aproximadamente 85% dos casos, mas também são encontrados outros genes de fusão.

O pico da incidência ocorre na segunda década, mas 20% podem ocorrer em pacientes mais velhos. A doença ocorre principalmente em brancos de origem europeia. Os pacientes podem apresentar doença sistêmica, caracterizada por febre de grau baixo intermitente, leucocitose e anemia. O sarcoma de Ewing apresenta predileção pela região da diáfise de ossos longos, pelve e costelas.

Aos exames de imagem, esses tumores com frequência apresentam envolvimento de tecidos ósseos associado, e também podem apresentar um aspecto permeado ou "roído por traça" e uma reação periosteal multicamadas em "cebola". A contribuição patológica especial é crítica para estabelecer o diagnóstico, em particular para a diferenciação do sarcoma de Ewing de outros tumores de pequenas células redondas e azuis.

## TRATAMENTO

A sobrevida para os pacientes com sarcoma de Ewing que são tratados com terapia local isoladamente encontra-se na variação de 10 a 20%. A introdução da quimioterapia multiagentes melhorou muito os desfechos, com uma atual taxa de sobrevida livre de eventos em 5 anos de aproximadamente 70%.[A2] Um esquema comumente utilizado inclui vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida, com alternância com ifosfamida e etoposídeo (Tabela 169.4). Os pacientes em geral são tratados com a quimioterapia neoadjuvante, seguida por cirurgia/radiação e então quimioterapia adjuvante.[5, 5b]

O desfecho para os pacientes com doença metastática é desfavorável. Diversas terapias de resgate podem ser utilizadas, incluindo ciclofosfamida/topotecana, irinotecano/temozolomida e gencitabina/docetaxel.

## TUMORES ÓSSEOS METASTÁTICOS

A doença óssea metastática é uma causa importante de morbidade relacionada ao câncer, de modo que a prevenção e o tratamento imediato são essenciais para os cuidados clínicos ideais. O câncer de mama (Capítulo 188) em mulheres e o câncer de próstata (Capítulo 191) em homens são os tumores mais comuns a metastatizar em ossos. Outros tumores que com frequência desenvolvem metástases ósseas incluem os cânceres de pulmão (Capítulo 182), tireoide (Capítulo 213), sistema digestório (Capítulo 184) e rim (Capítulo 187).

Os pacientes podem apresentar dor localizada ou referida e, ocasionalmente, uma fratura patológica. Uma radiografia simples pode demonstrar lesões blásticas (típicas do câncer de próstata) ou líticas (p. ex., mieloma; Capítulo 178). Entretanto, a maior parte das metástases ósseas apresenta um aspecto misto. Deve ser realizada pesquisa radiológica em um paciente que apresente doença metastática óssea conhecida ou que apresente dor óssea, para identificar outras possíveis lesões metastáticas.

TC ou RM podem ajudar a determinar o risco de fatura. Cintilografias ósseas também podem identificar a extensão da doença óssea metastática e avaliar a resposta ao tratamento, mas a cintilografia óssea pode ser negativa em tumores como mieloma, que causa lesões puramente líticas. Se os pacientes forem assintomáticos e correrem risco baixo de desenvolver metástases ósseas, o rastreamento de rotina não é recomendado.

### TRATAMENTO

As fraturas patológicas ou as lesões em risco iminente de fratura em geral são tratadas com fixação cirúrgica. As lesões dolorosas, sem risco de fratura, são tratadas com irradiação com feixe externo. A dexametasona (dois comprimidos de 4 mg de dexametasona no mínimo 1 hora antes do início da RT e em seguida todos os dias por 4 dias após a RT) pode reduzir o risco de exacerbação da dor associada à radiação.[A3] A terapia paliativa sistêmica para as metástases ósseas deve seguir as diretrizes padrão para o tipo tumoral específico, e o tratamento pode incluir bisfosfonatos (Capítulo 230), denosumabe e terapia endócrina e/ou quimioterapia.

#### Prevenção

O tratamento com bisfosfonatos pode prolongar o tempo até um primeiro evento esquelético em pacientes com câncer de mama (Capítulo 188), câncer de próstata (Capítulo 191) e mieloma (Capítulo 178).[A4] O cronograma e a duração da terapia ideais ainda devem ser definidos.

## SARCOMAS DE TECIDOS MOLES

### DEFINIÇÃO

Os sarcomas, que são tumores malignos de origem mesodérmica, representam cerca de 1% de todos os cânceres em adultos. Esses tumores do tecido conjuntivo podem ocorrer em quase todos os locais do corpo. Além

disso, eles são muito heterogêneos, com mais de 80 subtipos histológicos diferentes, cada um com biologia subjacente e comportamento clínico únicos.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, a incidência de sarcomas de tecidos moles e ósseos é de aproximadamente 15.000 casos por ano. Os sarcomas raramente ocorrem em adultos, mas representam aproximadamente 15% dos cânceres pediátricos. Os pacientes de risco alto para o desenvolvimento de sarcomas incluem aqueles com síndrome de Li-Fraumeni (Capítulo 171), retinoblastoma (Capítulo 395), neurofibromatose (Capítulo 389), tumor da bainha de nervos periféricos maligno, tumores estromais gastrintestinais (GISTs; Capítulo 184) e polipose familiar (Capítulo 184) (desmoide intra-abdominal). Radioterapia anterior (p. ex., para câncer de mama, câncer do colo do útero ou linfoma) também aumenta o risco de desenvolvimento de um sarcoma no campo da radiação. A exposição ocupacional a cloretos de polivinila está associada ao aumento do risco de angiossarcomas hepáticos. O linfedema crônico também é um fator de risco para o desenvolvimento de angiossarcoma (síndrome de Stewart-Treves). Entretanto, a vasta maioria dos sarcomas é esporádica, sem um fator de risco conhecido.

## BIOPATOLOGIA

Os sarcomas podem ser divididos naqueles com um cariótipo complexo (p. ex., liomiossarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado e angiossarcoma) e naqueles com um cariótipo simples. Os tumores com cariótipos mais simples incluem os sarcomas associados a translocações (lipossarcoma mixoide, sarcoma sinovial e sarcoma de Ewing), aqueles com mutações de quinases específicas (principalmente GIST), aqueles com alterações genéticas simples (amplificações de *CDK4* e *MDM2* no lipossarcoma desdiferenciado) e aqueles com ativação de genes (p. ex., perda de *INI1* em tumores rabdoides, *NF1* em tumores da bainha de nervos periféricos malignos e fusões NTRK no sarcoma de tecidos moles). A melhora da compreensão da biologia molecular desses tumores levou a uma

classificação melhor desses cânceres e, também, em determinados subtipos, à melhora da terapia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A diversidade dos locais anatômicos primários e a raridade, bem como a heterogeneidade dos subtipos histológicos, podem tornar o diagnóstico e o manejo dos sarcomas algo desafiador. Até mesmo em um subtipo específico (p. ex., liomiossarcoma), as manifestações clínicas podem ser acentuadamente heterogêneas. O comportamento clínico pode variar desde um tumor indolente que pode crescer ao longo de décadas (p. ex., lipossarcoma bem diferenciado), até doenças potencialmente fatais e muito agressivas (p. ex., angiossarcoma). Os pacientes com sarcomas em membros com frequência apresentam massa de crescimento lento e indolor à palpação, muito embora seja importante observar que os tumores de tecidos moles benignos superam os sarcomas de tecidos moles em 100 vezes.

A distribuição anatômica dos sarcomas de tecidos moles é como segue: 40% em membros inferiores, 20% em membros superiores, 20% abdominais/pélvicos, 10% em tronco, 10% em cabeça e pescoço. A corrente sanguínea é a via primária de disseminação, e os sarcomas muito raramente se disseminam para linfonodos. Os subtipos que notavelmente podem se disseminar para os linfonodos incluem os sarcomas epitelioides, de células claras e alguns vasculares.

A investigação inicial de uma suspeita de sarcoma deve incluir exames de imagem do local primário. A RM é utilizada para os sarcomas em membros, parede torácica e cabeça e pescoço. TCs podem ser solicitadas para avaliar os sarcomas de abdome e pelve e também para definir a presença da doença metastática em pulmões e ossos.

Deve ser realizada uma biopsia com agulha cilíndrica da massa para a obtenção do diagnóstico histológico de um sarcoma de tecidos moles.[6] O trajeto da biopsia deve ser no sentido da futura incisão. Em virtude dos desafios do diagnóstico histopatológico, a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) não é útil no manejo dos sarcomas de tecidos moles localizados (exceto, ocasionalmente, no GIST).

Em razão de sua biopatologia heterogênea, é necessária revisão histopatológica especializada para confirmar o diagnóstico de sarcoma. Diversos estudos documentaram que a discrepância diagnóstica em relação aos sarcomas de tecidos moles é frequente entre os patologistas, primariamente em virtude da raridade e da profunda heterogeneidade desses tumores. Os subtipos histológicos mais comuns são GISTs, sarcoma pleomórfico indiferenciado, liomiossarcoma e lipossarcoma.

## TRATAMENTO

É importante que um paciente com suspeita diagnóstica de sarcoma seja avaliado por uma equipe multiprofissional experiente antes do início do manejo. Os procedimentos cirúrgicos inadequadamente realizados podem apresentar um impacto negativo sobre o desfecho.

Em virtude da raridade, da heterogeneidade e da gama diversa de locais anatômicos primários, os cuidados de virtualmente todos os pacientes com sarcoma devem ser prestados por uma equipe multiprofissional especializada. O fundamento do manejo dos sarcomas localizados é a ressecção cirúrgica completa com margens limpas, e a cirurgia de preservação do membro mais RT proporciona desfechos que são semelhantes à amputação para os tumores em membros.

Excelentes evidências apoiam o uso de RT neoadjuvante/adjuvante em grandes sarcomas de tecidos moles em membro/tronco de grau alto. A RT neoadjuvante apresenta a vantagem de dose mais baixa, tamanho de campo menor e, consequentemente, reduziu a fibrose e o edema, mas em um estudo clínico randomizado, a RT neoadjuvante foi associada a uma taxa mais alta de complicações em ferimentos do que a RT adjuvante.[7]

Para os sarcomas retroperitoneais, alguns especialistas defendem uma abordagem cirúrgica agressiva, incluindo a ressecção das estruturas adjacentes até mesmo na ausência de invasão evidente, com dados retrospectivos sugerindo taxas de

controle local favoráveis, em comparação aos controles históricos. O valor da RT neoadjuvante em sarcomas retroperitoneais possivelmente operáveis está sendo avaliado atualmente.

O papel da quimioterapia neoadjuvante/adjuvante para outros sarcomas de tecidos moles além de grandes tumores de grau alto de membros e tronco permanece controverso. A quimioterapia neoadjuvante/adjuvante proporciona uma vantagem em termos de sobrevida no rabdomiossarcoma embrionário e no sarcoma de Ewing. Um recente estudo clínico randomizado de pacientes com sarcomas de tecidos moles de grau alto de membros ou tronco com tamanho superior a 5 cm, para o recebimento de quimioterapia neoadjuvante padrão (epirrubicina/ifosfamida) ou individualizada para a histologia relatou um benefício significativo em favor da quimioterapia neoadjuvante padrão tanto para a sobrevida livre de recidiva quanto a sobrevida em geral em um acompanhamento mediano de 12,3 meses.[A5]

Apesar do manejo ideal, aproximadamente 50% dos pacientes com sarcomas de tecidos moles localizados de grau alto desenvolvem doença recidivante/metastática. O desfecho dos pacientes com sarcomas de tecidos moles metastático é desfavorável, com sobrevida geral mediana de aproximadamente 12 a 18 meses. O fundamento do manejo da doença metastática é a quimioterapia paliativa.[8] Entretanto, determinados pacientes com doença de volume baixo, assintomática e indolente inicialmente podem ser submetidos à vigilância ativa. Para os pacientes com doença solitária ou oligometastática, a terapia local, incluindo técnicas de cirurgia, irradiação, ablação e embolização, pode ser considerada. A base de evidências para a cirurgia na condição metastática está limitada a pequenos estudos retrospectivos com acompanhamento limitado.

A terapia paliativa de primeira linha em geral é composta por um esquema à base de antraciclina (Tabela 169.4). Um estudo clínico randomizado relatou taxa de resposta significativamente mais alta, sobrevida sem progressão mais longa, mas nenhuma diferença significativa na sobrevida geral com a doxorrubicina e a

ifosfamida, em comparação à doxorrubicina isoladamente.[A6] Consequentemente, a combinação de doxorrubicina e ifosfamida é habitualmente reservada para os pacientes com doença sintomática e rapidamente progressiva. O acréscimo de olaratumabe (um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade alfa do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas) à doxorrubicina não tem valor incremental. [A6b] Pazopanibe (um inibidor de tirosinoquinase com múltiplos alvos) pode ser tão efetivo e seguro como a doxorrubicina como tratamento inicial de pacientes ≥60 anos de idade. [A6c]

Para determinados subtipos histológicos, as terapias específicas a serem consideradas incluem paclitaxel para o angiossarcoma; inibidores de aromatase para o sarcoma do estroma endometrial e liomiossarcoma de grau baixo; agentes antiangiogênicos (pazopanibe/sunitinibe) no sarcoma de partes moles alveolares e no tumor fibroso solitário; inibidores seletivos de TRK (p. ex., larotrectinibe ou entrectinibe) para sarcomas com fusões *NTRK*;[9b] tazemetostate (inibidor seletivo de EZH2) para sarcoma epitelioide com perda de expressão de INI1/(*SMARCB1*);[9c] e inibidores de ALK em tumores miofibroblásticos inflamatórios com *ALK* mutado. Estas opções mais uma vez ilustram as complexidades do tratamento dos pacientes com sarcoma e a necessidade de um manejo multidisciplinar experiente.

Atualmente existem múltiplas opções para a terapia sistêmica de segunda linha.[9] Por exemplo, um estudo clínico randomizado demonstrou que a combinação de gencitabina e docetaxel é preferida à gencitabina isoladamente. Outro estudo clínico randomizado de pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado e pré-tratado observou que a combinação de gencitabina mais dacarbazina foi bem tolerada e proporcionou sobrevida livre de progressão e sobrevida em geral significativamente mais longas, em comparação à dacarbazina isoladamente.[A7] Além disso, foram realizados diversos estudos clínicos de fase III. Entre os pacientes com lipossarcoma e

liomiossarcoma pré-tratado avançado, aqueles tratados com trabectedina apresentam sobrevida sem progressão significativamente mais longa (mediana de 4,2 *versus* 1,5 meses, respectivamente), mas nenhuma diferença significativa na sobrevida em geral, em comparação àqueles tratados com dacarbazina,[A8] enquanto aqueles tratados com eribulina em vez de dacarbazina apresentam sobrevida geral significativamente mais longa (mediana de 13,5 *versus* 11,5 meses, respectivamente), apesar de nenhuma diferença significativa na sobrevida livre de progressão.[A9] Nos pacientes com sarcomas avançados pré-tratados, a sobrevida livre de progressão mediana é de 4,6 meses com pazopanibe (um inibidor de tirosinoquinase com múltiplos alvos) *versus* 1,6 mês com placebo, mas a sobrevida em geral não é significativamente prolongada.[A10]

## PROGNÓSTICO

Aproximadamente 50 a 60% dos pacientes com sarcoma localizado são curados com o manejo ideal. Entretanto, os sarcomas abrangem diversas doenças diferentes, com prognóstico variável. O risco de recidiva varia dependendo do grau, do tamanho, da localização anatômica, da profundidade e do subtipo histológico do tumor. Além disso, o local anatômico primário também pode ser importante; por exemplo, o desfecho após a ressecção de um sarcoma cutâneo é excelente, enquanto o prognóstico de um sarcoma cardíaco é muito desfavorável.

O desfecho dos pacientes com doença metastática é desfavorável, com sobrevida em geral mediana entre 12 e 18 meses. Contudo, existe uma variação considerável dependendo do volume da doença metastática, do subtipo histológico e da localização. Em determinados subtipos histológicos, em particular no GIST (ver seção a seguir), a introdução da terapia sistêmica efetiva levou a melhoras evidentes no desfecho. Para a maior parte dos sarcomas, entretanto, os atuais tratamentos melhoraram a sobrevida mediana de 12 meses para aproximadamente 18 a 20 meses.

## TUMORES ESTROMAIS GASTRINTESTINAIS

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores estromais gastrintestinais (GISTs) são os tumores mesenquimais mais comuns do sistema digestório. Eles são caracterizados em 82 a 87% dos casos por meio de mutações de ativação em *KIT* ou *PDGFRA*.[10] Mutações de ganho de função em receptores de KIT e PDGFRA levam à ativação constitutiva, independente de ligantes, das vias de sinalização *downstream*. A maior parte dos GISTs expressa CD117 e DOG1. Em aproximadamente 70%, CD34 também é expressado.[11]

Os GISTs ocorrem por todo o sistema digestório, mais comumente no estômago ou intestino delgado.[12] Eles são tipicamente tumores vasculares, com frequência apresentando sangramento intestinal ou na cavidade abdominal. Os efeitos de massa do GIST podem causar dor abdominal ou obstrução intestinal, e por vezes são palpáveis. Entretanto, a maior parte dos GISTs é detectada por exame de imagem ou durante a exploração cirúrgica.

### TRATAMENTO

A cirurgia é o fundamento do manejo da doença localizada,[13, 13b] mas os pacientes de risco alto de progressão devem ser tratados com imatinibe adjuvante,[14] que é um inibidor da tirosinoquinase que proporciona benefício clínico duradouro em alta proporção de pacientes.[A11] Para os pacientes cujos GISTs recidivam ou não respondem, ao imatinibe, o tratamento com sunitinibe, regorafenibe ou ripretinibe pode promover efeitos benéficos persistentes.[A12, A12b]

## TUMORES DESMOIDES/FIBROMATOSE AGRESSIVA

A fibromatose desmoide é uma proliferação fibroblástica monoclonal muito rara, caracterizada por evolução clínica imprevisível. Este tumor não apresenta potencial metastático, mas é localmente invasivo e apresenta alta

taxa de recidiva local. Entre 80 e 95% dos tumores desmoides contêm mutações no gene *b-catenin*, que leva ao acúmulo nuclear da proteína betacatenina.

## TRATAMENTO

Em virtude da raridade desta condição, a base de evidências para o manejo é limitada. O consenso geral é que um período de vigilância ativa inicial é apropriado para a maior parte dos pacientes assintomáticos, tendo em vista que podem ocorrer regressões espontâneas. As opções de tratamento local incluem técnicas de cirurgia, irradiação, perfusão isolada em membro e ablação. Entretanto, a decisão de prosseguir com a terapia local deve ser tomada no contexto de uma equipe multiprofissional experiente. Sorafenibe tem valor comprovado para o prolongamento da sobrevida livre de progressão para os tumores avançados e refratários.[A13] Outras terapias sistêmicas incluem tamoxifeno/anti-inflamatórios não esteroides, imatinibe, sorafenibe, doxorrubicina lipossômica, navelbina e metotrexato/vinorelbina.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012;118:5888-5893.

A2. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148-4154.

A3. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative

radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1463-1472.

A4. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:114-122.

A5. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:812-822.

A6. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:415-423.

A6b. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1266-1276.

A6c. Grünwald V, Karch A, Schuler M, et al. Randomized comparison of pazopanib and doxorubicin as first-line treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma age 60 years or older: results of a German intergroup study. *J Clin Oncol*. 2020;38:3555-3564.

A7. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2528-2533.

A8. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:786-793.

A9. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or

leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1629-1637.

A10. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-1886.

A11. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-1272.

A12. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295-302.

A12b. Blay J-Y, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:923-934.

A13. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med*. 2018;379:2417-2428.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:188-193.
2. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18:39-50.
3. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*. 2019;109:36-50.

4. Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack SM, et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future Oncol*. 2017;13:637-648.
5. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-22.
5b. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma. *N Engl J Med.* 2021;384:154-164.
6. Noujaim J, Thway K, Sheri A, et al. Histology-driven therapy: the importance of diagnostic accuracy in guiding systemic therapy of soft tissue tumors. *Int J Surg Pathol*. 2016;24:5-15.
7. Loong HH, Wong KH, Tse T. Controversies and consensus of neoadjuvant chemotherapy in soft-tissue sarcomas. *ESMO Open*. 2018;3:1-6.
8. Meyer M, Seetharam M. First-line therapy for metastatic soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20:1-14.
9. Bourcier K, Italiano A. Newer therapeutic strategies for soft-tissue sarcomas. *Pharmacol Ther*. 2018;188:118-123.
9b. Wilding CP, Loong HH, Huang PH, et al. Tropomyosin receptor kinase inhibitors in the management of sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2020;32:307-313.
9c. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1423-1432.
10. Niinuma T, Suzuki H, Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:1-43.
11. Szucs Z, Thway K, Fisher C, et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Future Oncol*. 2017;13:93-107.

12. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: an up-to-date literature review. *J Cancer Res Ther*. 2017;13:889-900.
13. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2018;24:2806-2817.
13b. Farag S, Smith MJ, Fotiadis N, et al. Revolutions in treatment options in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): the latest updates. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21:1-11.
14. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36:136-143.

**Mulher de 72 anos com câncer de mama metastático em diversos locais, que foi tratada com um inibidor de aromatase, se queixa de dor no quadril esquerdo grave. As radiografias simples de pelve e fêmur esquerdos revelam destruição lítica superior a 90% do colo femoral. O seu estado de desempenho, com exceção da dor, é excelente. A terapia mais apropriada, além do controle adequado da dor, a ser considerada neste momento é:**

A. Início de quimioterapia de combinação com doxorrubicina e paclitaxel.

B. Terapia com bisfosfonatos intravenosos.

C. Radioterapia paliativa imediata no quadril esquerdo.

D. Procedimento operatório para estabilizar o quadril.

E. Repouso no leito, seguido por reavaliação em 6 semanas.

Concluir questão

**Qual das malignidades a seguir está associada a anormalidades em linhagens germinativas do gene *TP53*?**

A. Condrossarcoma.

B. Sarcoma de Ewing.

C. Angiossarcoma.

D. Sarcoma osteogênico.

E. Tumor estromal gastrintestinal (GIST).

Concluir questão

**Os tumores estromais gastrintestinais (GISTs) são extremamente responsivos a inibidores de tirosinoquinase que têm por alvo qual das proteínas a seguir?**

A. c-Kit.

B. Receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR).

C. BCL-2.

D. Quinase de adesão focal.

E. PDGFRA (receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas alfa).

Concluir questão

**Qual das declarações a seguir a respeito dos sarcomas de tecidos moles é *incorreta*?**

A. Os sarcomas de tecidos moles são um grupo relativamente homogêneo de malignidades no nível molecular, tendo em vista que todos têm origem no mesênquima primordial.

B. A classificação dos subtipos de sarcoma de tecidos moles é difícil no nível da microscopia óptica.

C. A quimioterapia citotóxica tradicional somente é útil para tipos específicos de sarcomas de tecidos moles.

D. A irradiação da parede torácica como parte de uma abordagem de modalidades combinadas para as pacientes com câncer de mama pode levar a sarcomas secundários no campo irradiado.

E. Muitos tumores benignos (p. ex., lipomas) não podem ser facilmente diferenciados clinicamente de sarcomas francamente malignos.

Concluir questão

**Qual dos seguintes sarcomas apresenta o melhor prognóstico após a cirurgia definitiva?**

- A. Sarcoma de Ewing.
- B. Lipossarcoma.
- C. Condrossarcoma.
- D. Liomiossarcoma.
- E. Osteossarcoma.

Concluir questão

# 193

# MELANOMA E CÂNCERES DE PELE NÃO MELANOMA

LYNN M. SCHUCHTER

## MELANOMA

### EPIDEMIOLOGIA

Atualmente estima-se que 1 em cada 28 homens e 1 em cada 37 mulheres serão diagnosticados com melanoma durante a sua vida. A cada ano, nos EUA, são detectados aproximadamente 87.110 novos casos de melanoma invasivo. Acredita-se que a explicação para o aumento da incidência seja o aumento da exposição solar, sobretudo nos primeiros anos de vida, contudo, taxas de biopsia cada vez mais elevadas com potenciais resultados falso-positivos são, quase certamente, parte da explicação.[1b] O melanoma é a principal causa de morte por doença maligna cutânea, sendo responsável por 1 a 2% de todas as mortes por câncer nos EUA. O melanoma afeta todas as faixas etárias; a idade mediana ao diagnóstico é de 63 anos. O melanoma é, em grande parte, uma doença de pessoas brancas, com incidência muito baixa em afro-americanos, asiáticos e hispânicos.

### BIOPATOLOGIA

A exposição à luz solar, especialmente à luz ultravioleta (UV) (Capítulo 17), tem sido fortemente implicada como fator causal no desenvolvimento do melanoma. Os melanomas têm origem nos melanócitos, que estão localizados predominantemente na camada basocelular da epiderme, e utilizam a enzina tirosinase para sintetizar o pigmento melanina, que atua na proteção contra o dano UV (Capítulo 407). Em pessoas com fototipos

mais altos (classificação de Fitzpatrick), contudo, a exposição à luz UV não é um fator importante.[1c]

As mutações somáticas no melanoma primário e metastático envolvem primariamente a via da proteinoquinase ativada por mitógeno (MAPK). A carga da mutação pontual aumenta desde as lesões precursoras até as intermediárias e até o melanoma, com fortes evidências genéticas dos efeitos da radiação UV detectáveis em todos os estágios da evolução.[1] As mutações de ativação em *BRAF* podem ser observadas em aproximadamente 50% dos melanomas, e 20% dos melanomas estão associados à mutação em *NRAS*. Estudos observaram que o melanoma em mucosas, pele acral (solas, palmas) e pele com lesão solar crônica (p. ex., melanoma lentigo maligno) apresenta mutações frequentes em *KIT*. Portanto, são observados padrões distintos de alterações genéticas em melanomas primários com base na localização anatômica e na extensão da exposição solar.[2] O melanoma uveal está associado a mutações em *GNAQ*/*GNA11*. A monossomia do cromossomo 3 e as alterações somáticas no gene que codifica a proteína associada a BRCA1 (BAP) no cromossomo 3 têm sido associadas a um desfecho mais desfavorável e ao desenvolvimento do melanoma metastático. A descoberta de mutações somáticas no melanoma e das vias de transdução de sinais aberrantes associados proporcionou as bases para o desenvolvimento de terapias com alvo molecular para pacientes com melanoma avançado.[3]

## Fatores de risco

Os fatores de risco para o melanoma incluem história familiar de melanoma, melanoma ou câncer de pele não melanoma anterior, suscetibilidade genética hereditária e exposição solar. A exposição artificial à radiação UV em camas de bronzeamento artificial, de maneira semelhante, é um fator de risco para o melanoma.[4] Em 2014, a Food and Drug Administration dos EUA (FDA) exigiu que os dispositivos de bronzeamento artificial fossem rotulados com advertências em cor preta visíveis, que declarem que eles não devem ser utilizados por pessoas com menos de 18 anos. Os indivíduos de pele clara, cabelos louros ou ruivos, olhos azuis e sardas, que apresentam tendência a queimaduras e não ao bronzeamento, apresentam taxas mais altas de melanoma. O padrão de

exposição solar também pode ser importante; a exposição intensa intermitente, em vez da exposição solar crônica, pode apresentar um risco mais alto de melanoma.

Os indivíduos com aumento do número de nevos típicos ou benignos, nevos atípicos ou nevos displásicos (Figuras 193.1 e 193.2) também correm risco aumentado de melanoma. Nevos atípicos ou nevos displásicos são lesões precursoras importantes do melanoma e atuam como marcadores do risco aumentado. Por exemplo, os indivíduos com nevos displásicos apresentam uma chance vitalícia de 6% de desenvolver um melanoma, e este risco aumenta para até 80% nos indivíduos com nevos displásicos e forte história familiar de melanoma.

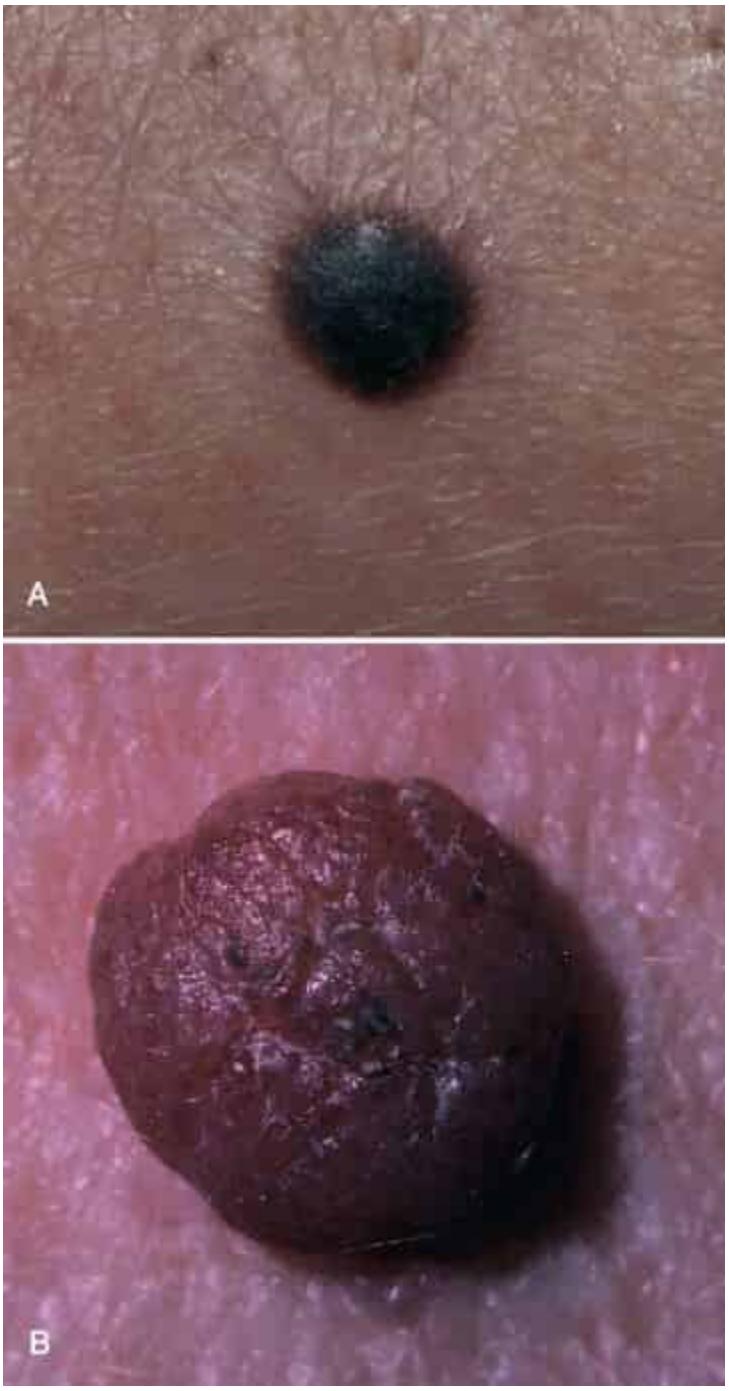


**FIGURA 193.1** **Nevos. A.** Nevo benigno comum. **B.** Nevo dérmico.

## Genética hereditária

Aproximadamente 10% dos pacientes com melanoma têm história familiar de melanoma. Diversos *loci* cromossômicos determinam a suscetibilidade ao melanoma, o mais importante dos quais é o *p16/CDKN2A*, um gene

localizado no cromossomo 9p21. Este gene é membro de uma classe de moléculas crucial para a regulação do ciclo celular. Dos membros das famílias com propensão ao melanoma, 25 a 40% apresentam mutações neste gene. O risco de desenvolvimento de melanoma cutâneo em um portador de *CDKN2A* é de 30 a 90% aos 80 anos e varia de acordo com a localização geográfica. O exame à procura de mutações no *locus p16/CDKN2A* encontra-se disponível comercialmente, mas a sua utilidade clínica neste momento é limitada. A variabilidade genética no receptor de melancortina-1 (MC1R) é importante na pigmentação da pele e dos cabelos e, mais recentemente, foi implicada na predisposição ao melanoma. Os portadores do gene do câncer de mama familiar *BRCA2* correm risco aumentado de melanoma cutâneo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A detecção precoce e o reconhecimento do melanoma são importantes para a melhora da sobrevida. Os sinais do melanoma inicial são baseados no aspecto clínico da lesão pigmentada e na alteração do formato, da coloração ou da superfície de uma pinta existente. A maior parte dos pacientes relata um nevo preexistente no local do melanoma. Prurido, queimação ou dor em uma lesão pigmentada devem aumentar a suspeita, embora os melanomas com frequência não estejam associados ao desconforto local. Sangramento e ulceração são sinais de um melanoma mais avançado. A maioria dos melanomas apresenta tons variados de marrom, mas eles podem ser pretos, azuis ou rosa. Os ABCDEs para o reconhecimento do melanoma são assimetria, irregularidade das bordas, variação na coloração, diâmetro superior a 6 mm ou evolução ou alteração de uma lesão cutânea. O sinal do "patinho feio" é o reconhecimento de uma lesão pigmentada com aspecto diferente de outras lesões de pele e que, portanto, é suspeita.

O melanoma cutâneo foi dividido em quatro subtipos. O melanoma de disseminação superficial (MDS), que representa 70% de todos os melanomas, pode estar situado em qualquer local do corpo (Figura 193.3). O melanoma lentigo maligno (MLM), que representa 4 a 10% de todos os melanomas, tende a ocorrer mais comumente na pele cronicamente exposta ao sol em pacientes mais idosos, com frequência em cabeça e pescoço

(Figura 193.4); clinicamente, ele tem o aspecto de uma lesão macular (plana), com graus variados de coloração, geralmente marrom. O melanoma nodular (Figura 193.5) é responsável por 15 a 30% dos melanomas e se manifesta como uma lesão elevada ou polipoide, com crescimento rápido, em geral azul ou preta. Essas lesões também podem ser amelanóticas e com ausência de pigmento, e apresentar uma coloração mais rosa. A regra ABCDE nem sempre se aplica tão bem para os melanomas nodulares. O melanoma lentiginoso acral se manifesta como uma lesão plana a nodular, com pigmento escuro, em palma, sola ou subungueal; não se acredita que a luz solar desempenhe um papel causal nesta forma de melanoma. O subtipo histológico não está diretamente correlacionado com o comportamento clínico. Entretanto, dados recentes sugerem que o subtipo histológico possa estar correlacionado com anormalidades genéticas específicas. Por exemplo, o melanoma MDS pode estar associado à mutação de *BRAF*, e o MLM pode estar associado à mutação de *KIT*.[5]

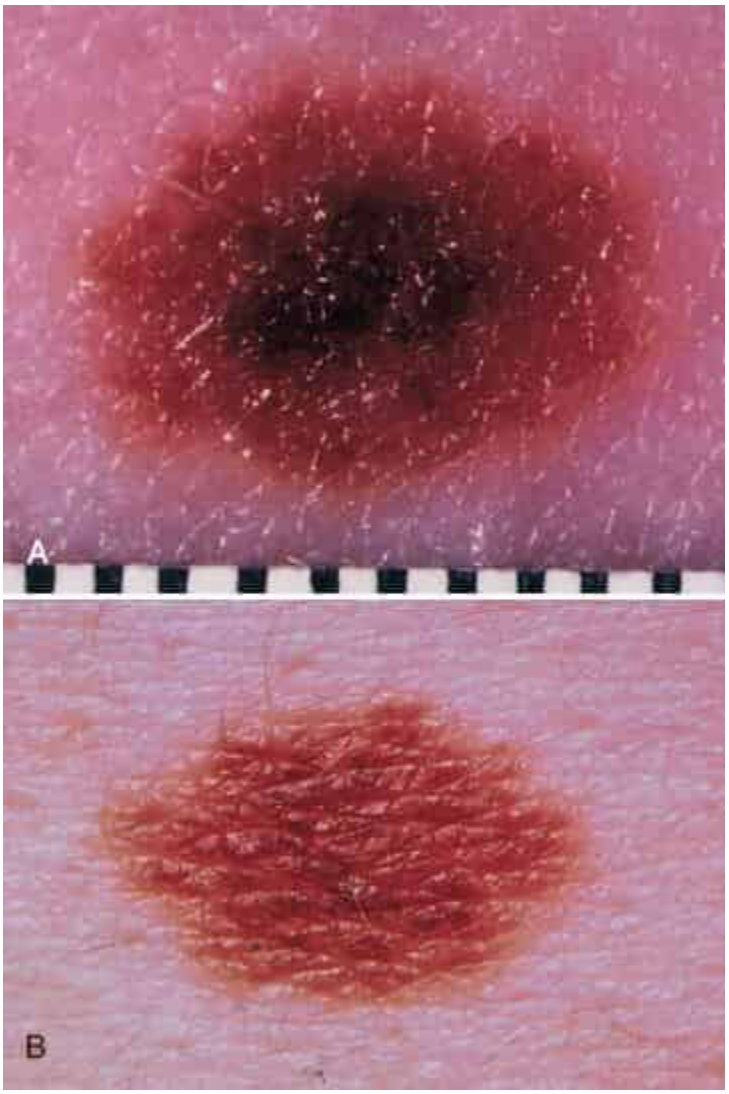


**FIGURA 193.2** **Exemplos de nevos displásicos.**

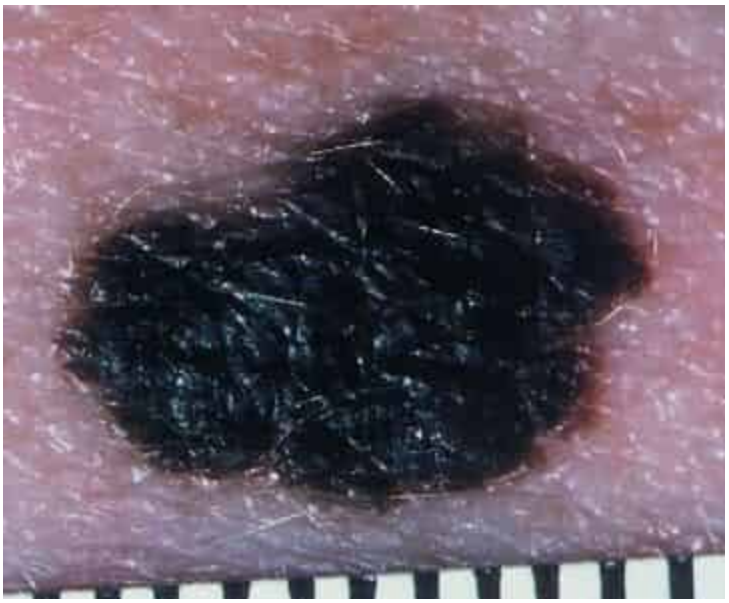

**FIGURA 193.3** **Melanoma de disseminação superficial.**

**FIGURA 193.4** **Melanoma lentigo maligno.**

**FIGURA 193.5 Melanoma nodular.**

Os melanomas oculares têm origem na camada pigmentada do olho. O melanoma uveal é a malignidade intraocular mais comum em adultos. Os melanomas também podem ter origem em locais não cutâneos, incluindo o epitélio mucoso no sistema digestório, a área anorretal, o sistema geniturinário e a mucosa nasal e nasofaríngea. Os melanomas de vulva e vagina são relativamente raros. Em geral, os melanomas mucosos são diagnosticados em um estágio mais avançado da doença. O tratamento é basicamente cirúrgico.

## DIAGNÓSTICO

Qualquer lesão cutânea sugestiva de melanoma deve ser amostrada por meio de biopsia com excisão completa, incluindo margem de 1 a 2 mm de pele normal e uma parte da gordura subcutânea. Tanto critérios moleculares quanto celulares conseguem diferenciar os nevos comuns dos nevos displásicos. Uma biopsia incidental pode ser necessária para as lesões muito grandes para a excisão completa. O papel da biopsia do linfonodo sentinela

(BLNS) é explicado em detalhes na seção Tratamento. Biopsias de raspagem superficial, curetagem, criocirurgia, *laser* e eletrodissecção são contraindicadas em lesões sugestivas de melanoma. Outras lesões que podem ser confundidas com o melanoma incluem os nevos azuis, o carcinoma basocelular (CBC), a queratose seborreica e os hemangiomas (Tabela 193.1).

## Fatores prognósticos

Assim como na maioria das malignidades, o desfecho do melanoma depende do estágio e da extensão da doença à apresentação. Para o melanoma localizado, o fator prognóstico mais importante é o envolvimento dos linfonodos regionais. O fator prognóstico mais importante relacionado ao tumor primário é a profundidade da invasão (espessura de Breslow) do melanoma, que é medida em milímetros a partir da parte superior da epiderme até a derme subjacente. O aumento da espessura está associado a aumento do risco de recidiva, envolvimento de linfonodos regionais e morte em decorrência do melanoma. Muito embora os pacientes com melanomas de espessura inferior a 1 mm apresentem uma taxa de sobrevida em 10 anos de aproximadamente 80 a 90%, os pacientes com melanomas de espessura superior a 4 mm apresentam uma taxa de sobrevida em 10 anos de somente 40 a 50%. Outros fatores prognósticos desfavoráveis relacionados ao melanoma primário incluem a existência de ulceração, aumento do nível de invasão (nível de Clark), taxa mitótica alta e existência de satélites microscópicos. O envolvimento de linfonodos regionais (estágio III) apresenta um impacto importante na sobrevida, com taxas de sobrevida em 5 anos que variam de 20 a 70%, dependendo da quantidade de linfonodos envolvidos. Os pacientes com múltiplos melanomas primários podem apresentar um tempo de sobrevida semelhante ao dos pacientes com melanomas primários únicos.[6] Os melanomas que têm origem em membros tendem a apresentar um prognóstico melhor, e as mulheres tendem a um desfecho melhor do que os homens.

| Tabela 193.1 | Características clínicas de nevos comuns, nevos displásicos e melanomas. |
|---|---|

| DOENÇA | CARACTERÍSTICAS |
|---|---|
| Nevos adquiridos comuns | Tendem a ser pequenos, planos e redondos; a borda é regular, lisa e bem definida; a coloração é homogênea, geralmente não mais do que dois tons de marrom; qualquer local é afetado; as lesões normalmente têm < 6 mm |
| Nevos displásicos (nevos atípicos) | Ocorrem predominantemente no tronco; tendem a ser grandes, geralmente > 5 mm, com um componente plano; a borda é caracteristicamente indeterminada e mal definida. O formato pode ser redondo, oval ou irregular. A coloração geralmente é marrom, mas pode ser mosqueada, com marrom-escuro, rosa e bronze. Alguns indivíduos apresentam apenas 1 a 5 nevos; outros apresentam mais de 100 |
| Melanoma | A borda é mais irregular; as lesões tendem a ser maiores, com frequência > 6 mm; observa-se a heterogeneidade substancial da coloração, que pode ser bronze-marrom, marrom-escura, preta, rosa, vermelha, cinza, azul ou branca |

## Sistema de estadiamento para o melanoma

O estadiamento e o prognóstico para o melanoma são baseados no sistema TNM, no qual T se refere ao tumor, N aos linfonodos, e M à metástase, que foi atualizado na oitava edição do sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC).[7] Os estágios I e II indicam o melanoma primário clinicamente localizado, o estágio III indica o envolvimento regional (linfonodos ou metástases em trânsito), e o estágio IV é a doença metastática além dos linfonodos regionais (ou seja, pulmão, fígado, cérebro).

## Avaliação do paciente

A avaliação inicial de um paciente com melanoma inclui a história pessoal, a história familiar, o exame cutâneo total e a palpação de linfonodos regionais. O foco é identificar os fatores de risco, sinais ou sintomas de metástases, nevos displásicos e melanomas adicionais. Uma radiografia torácica e exames de enzimas hepáticas podem ser realizados a critério do médico. A maior parte dos pacientes com melanoma não apresenta doença metastática a distância ao diagnóstico; portanto, avaliações cuidadosas com tomografia computadorizada (TC) à procura de metástases a distância têm rendimento extremamente baixo e não são indicadas para pacientes assintomáticos. A avaliação mais meticulosa para o estadiamento com TC ou tomografia com emissão de pósitrons (PET) pode ser considerada para os pacientes com doença de risco alto (melanoma primário com espessura > 4 mm ou doença linfonodo-positiva), nos quais o risco de doença metastática a distância é mais alto.

# TRATAMENTO

Após o melanoma ter sido diagnosticado, se localizado, o tratamento padrão é a excisão cirúrgica da lesão primária, com consideração da avaliação basal dos linfonodos regionais com o uso da biopsia de linfonodo sentinela (BLNS) (Figura 193.6).

## Melanoma primário

Após o diagnóstico do melanoma, o tratamento padrão é a excisão cirúrgica. já foram conduzidos diversos estudos clínicos randomizados prospectivos para definir a cirurgia ideal para o melanoma primário. A extensão da cirurgia depende da espessura do melanoma primário. Grandes excisões cirúrgicas deixaram de ser necessárias, e a maior parte das excisões amplas pode ser realizada com fechamento primário, sem enxerto cutâneo. Para o melanoma *in situ*, a excisão com uma borda de 0,5 cm de pele clinicamente normal é suficiente. Para os melanomas com espessura inferior a 1 mm, recomenda-se margem de 1 cm. Se a espessura for entre 1 e 4 mm, recomenda-

se margem de 1 a 2 cm. Para os melanomas com espessura superior a 2 mm, margem de ressecção de 2 cm também é suficiente e segura.[A1b] Em áreas cosmeticamente sensíveis (face) ou áreas anatomicamente difíceis (orelha, mãos), pode ser difícil alcançar a margem desejada, mas a margem de no mínimo 1 cm deve ser obtida sempre que possível.

## Manejo de linfonodos regionais

### Linfonodos regionais clinicamente normais

O manejo cirúrgico dos linfonodos clinicamente normais é determinado pelas características do melanoma primário. Existe uma relação direta entre a espessura do melanoma e o risco de envolvimento de linfonodos regionais.

A BLNS é uma técnica que avalia com acurácia se células de melanoma microscópicas envolvem os linfonodos regionais. A técnica se baseia no conceito de que regiões específicas da pele são drenadas especificamente para um linfonodo inicial na base de linfonodos regionais por meio de uma via organizada de canais linfáticos aferentes. Esta técnica é realizada por meio da injeção de um corante azul (azul isossulfano) e/ou coloide radiomarcado no local do melanoma primário. Quando ambas as modalidades são combinadas, um linfonodo sentinela pode ser identificado em 98% dos pacientes; a biopsia do linfonodo determina com acurácia se as células de melanoma metastatizaram naquela base de linfonodos específica.

O mapeamento do linfonodo sentinela (LNS) é recomendado de maneira rotineira para os melanomas com espessura superior a 1 mm. Para os melanomas com espessura inferior a 1 mm, a probabilidade de envolvimento de linfonodos regionais é relativamente baixa (aproximadamente 5%). Portanto, o mapeamento do LNS não é recomendado de maneira rotineira para os melanomas delgados, exceto se houver a presença de características prognósticas adversas como ulceração e/ou contagem mitótica alta. A morbidade da BLNS é relativamente baixa, e as informações do estadiamento são valiosas.

A BLNS em geral é realizada ao mesmo tempo que a excisão ampla do tumor primário. Se o resultado da BLNS for negativo para melanoma, nenhuma cirurgia adicional de linfonodos é necessária. Até recentemente, se o melanoma era detectado no LNS, em seguida era realizada a dissecção de linfonodos complementar. Entretanto, com base em dados recentes, as dissecções de linfonodos complementares deixaram de ser recomendadas. O MSLT-II foi um grande estudo clínico que investigou o papel da dissecção de linfonodos complementar, em comparação à vigilância cuidadosa para os pacientes com melanoma LNS-positivo. Nesse estudo clínico, 1.934 pacientes com melanoma LNS-positivo foram randomizados para a dissecção de linfonodos imediata ou a observação dos linfonodos com monitoramento com ultrassonografia. O *endpoint* primário foi a sobrevida específica do melanoma. A taxa de sobrevida específica do melanoma em 3 anos foi semelhante nos dois grupos (86% para ambos os grupos, $P = 0,42$ de acordo com o teste de classificação logarítmica). Os resultados desse estudo demonstraram que a dissecção de linfonodos complementar em pacientes com LNS positivo não melhorou a sobrevida específica do melanoma.[A1] Portanto, atualmente pode ser oferecida para os paciente com melanoma LNS-positivo (estágio III) a ultrassonografia seriada da base de linfonodos regionais, em vez da cirurgia adicional. O mapeamento do LNS atualmente é amplamente considerado uma ferramenta de estadiamento cirúrgico importante.[8]

**Linfonodos regionais clinicamente aparentes**

Para os pacientes com linfonodos clinicamente com aumento de volume, a linfadenectomia cirúrgica (terapêutica) é o tratamento preferido após a confirmação histopatológica do melanoma. A meta é proporcionar a sobrevida livre de doença a longo prazo e reduzir a morbidade local dos linfonodos com aumento de volume.

**Terapia adjuvante**

A terapia adjuvante pós-cirúrgica pode ser considerada para os pacientes com risco alto para recidiva (melanomas com espessura ≥ 4 mm ou doença linfonodo-positiva). Esses pacientes apresentam uma chance de no mínimo 25 a 75% de morrer em virtude do melanoma; portanto, com frequência é considerada a terapia adjuvante. Para os pacientes com melanoma primário com espessura superior a 4 mm sem envolvimento de linfonodos, interferona-a (IFN-a) adjuvante, IFN-a peguilada, ou observação podem ser considerados.[9] Para os pacientes com melanoma em estágio III (linfonodo-positivo) ressecado, a terapia adjuvante com imunoterapia ou terapia com alvo molecular está disponível com base na melhora na sobrevida. As opções incluem terapias anti-PD-1 adjuvantes, incluindo pembrolizumabe ou nivolumabe; terapia com alvo molecular com dabrafenibe e trametinibe no melanoma com *BRAF* mutante; ipilimumabe; estudo clínico ou observação. A dose de ipilimumabe aprovada pela FDA na condição de terapia adjuvante é alta (10 mg/kg), e ainda que esteja associada a maior sobrevida sem recidivas e maior sobrevida geral, ocorre toxicidade imunomediada substancial. Isto limitou o uso difundido desta abordagem. Os resultados do CheckMate 238, um estudo clínico de fase III que envolveu pacientes com melanoma em estágio III ressecado, comparou o anticorpo anti-PD-1 nivolumabe a ipilimumabe e demonstrou que a sobrevida livre de recidivas foi mais alta com nivolumabe, em comparação a ipilimumabe, e com muito menos efeitos colaterais adversos imunes.[A2] Nivolumabe atualmente é uma opção de tratamento para os pacientes com melanoma linfonodo-positivo, independentemente de o melanoma apresentar mutação de *BRAF*. O estudo clínico COMBI-AD avaliou a terapia com alvo molecular com dabrafenibe (inibidor de *BRAF*) mais trametinibe (inibidor de MEK) em pacientes com melanoma linfonodo-positivo com mutação de *BRAF*. Com um acompanhamento mediano de 2,8 anos, as taxas de sobrevida livre de recidivas foram de 58% no grupo com terapia de combinação e 39% no grupo com placebo.[A3]

Com base nesses resultados, a FDA aprovou o dabrafenibe e o trametinibe para pacientes com melanoma em estágio III linfonodo-positivo com mutação de *BRAF* V600E ou K. A eficácia de pembrolizumabe como terapia adjuvante para o melanoma em estágio III foi demonstrada no KEYNOTE 054, que randomizou 1.019 pacientes para pembrolizumabe ou placebo correspondente para 18 doses. A sobrevida livre de recidiva foi significativamente aumentada, em comparação ao placebo.[A4]

Neste momento, a opção preferida para os pacientes com melanoma em estágio III é a terapia anti-PD-1 por 1 ano, com base na segurança e na tolerância.[10]

**Tratamento e evolução do melanoma avançado (estágio IV)**

O melanoma pode metastatizar em virtualmente qualquer órgão, em especial em pulmão, pele, fígado e cérebro. Para os pacientes com melanoma metastático, as opções terapêuticas focalizam na imunoterapia com inibidores do ponto de controle imunológico ou terapia molecular contra mutação no gene *BRAF*. A sequência ótima de tratamento ainda não foi definida. A existência de uma mutação no gene *BRAF* é um fator importante na seleção do tratamento apropriado. Todos os pacientes com formas avançadas de melanoma cutâneo devem ser investigados a procura de mutação no gene *BRAF*. Mutações ativadoras no gene *BRAF* são encontradas em aproximadamente em 50% dos melanomas. A mutação no gene *BRAF* mais comumente identificada é V600E. Quase 80% das mutações no gene *BRAF* são V600E, com muitas das outras mutações consistindo em V600K. Para os pacientes sem mutação no gene *BRAF*, o foco inicial será imunoterapia: ou monoterapia com anticorpo anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) ou in combinação com ipilimumabe. Para os pacientes com mutação no gene *BRAF*, as opções terapêuticas iniciais incluem terapia molecular combinada com inibidores de *BRAF* e MEK (vemurafenibe e cobimetinibe, dabrafenibe e trametinibe ou encorafenibe e binimetinibe) imunoterapia (Tabela 193.2).11 Fatores como capacidade funcional, comorbidades e ônus da doença e sintomas

influenciarão a escolha da terapia inicial. Interleucina 2 (IL-2) e quimioterapia são muito menos utilizadas tendo em vista a eficácia dos agentes mais novos. A seleção do tratamento precisa ser individualizada, levando em conta as condições gerais do paciente, o tratamento prévio, a análise molecular a procura de mutação no gene *BRAF* e a magnitude da doença metastática.

Com essas novas abordagens, alguns pacientes podem ser curados; muitos apresentam melhoras acentuadas nos sintomas e na qualidade e na duração da vida. A sobrevida em geral mediana dos pacientes com melanoma disseminado aumentou de 9 meses antes de 2011 para no mínimo 2 anos.

**Imunoterapia**

As abordagens da imunoterapia incluem ipilimumabe (bloqueia CTLA-4), que demonstrou ser melhor do que a dacarbazina isoladamente (taxas de sobrevida em 3 anos, 21 *versus* 12%) para o melanoma metastático não tratado anteriormente. Ipilimumabe, 3 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas para um total de quatro doses, está aprovado pela FDA para pacientes com melanoma em estágio III ou estágio IV não ressecável.[A5] O tratamento com ipilimumabe resulta em reações adversas imunomediadas, incluindo enterocolite, hepatite, dermatite e endocrinopatias tais como hipopituitarismo e hipotireoidismo.[12] A interrupção da dose de ipilimumabe e corticosteroides são os fundamentos do tratamento para este efeito colateral mediado pela ativação e proliferação de células T.

Uma abordagem mais recente e clinicamente mais efetiva é o bloqueio da via de PD-1/PD-L1. PD-1, um receptor coinibidor de células T, e um de seus ligantes, PD-L1, desempenham um papel importante na capacidade das células tumorais de evitar a resposta imune do hospedeiro.[13] A FDA aprovou dois anticorpos monoclonais com alvo molecular em PD-1 para o tratamento do melanoma metastático avançado. Nivolumabe foi avaliado como tratamento de primeira linha em um estudo de fase III randomizado de 418 pacientes, em comparação à dacarbazina. A

taxa de sobrevida em geral em 1 ano foi de 72,9% com nivolumabe, em comparação a 42,1% com dacarbazina, e a taxa de resposta objetiva foi de 40%, em comparação a 13,9%.[A6] Nivolumabe também demonstrou melhora da sobrevida livre de progressão (SLP), em comparação a ipilimumabe, em um estudo clínico de fase III randomizado de pacientes com melanoma metastático não tratado.[A7, A7b]

Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal de bloqueio de PD-1 humanizado, que está aprovado para o tratamento do melanoma metastático avançado. O pembrolizumabe demonstrou um benefício para a sobrevida em geral, em comparação a ipilimumabe, em um estudo clínico de fase III randomizado de 834 pacientes com doença avançada. Os pacientes foram atribuídos aleatoriamente, de modo 1:1:1, para receber 10 mg/kg de pembrolizumabe a cada 3 semanas ou a cada 2 semanas, ou 3 mg/kg de ipilimumabe a cada 3 semanas. As taxas de resposta e de sobrevida para ambos os cronogramas de pembrolizumabe foram semelhantes, e ambos foram superiores a ipilimumabe. As taxas de sobrevida em 2 anos estimadas foram de 55, 55 e 43%, respectivamente.[A8]

O tratamento com inibidores de PD-1 está associado a eventos adversos relacionados ao sistema imune, embora sejam menos frequentes e menos graves do que os induzidos por ipilimumabe. Entretanto, pode ocorrer toxicidade pulmonar rara, porém séria (pneumonite imunomediada) com inibidores de PD-1, que demanda cuidadoso monitoramento. A expressão de PD-L1 do tumor pode resultar em uma taxa de resposta mais alta, mas não é um biomarcador da resposta adequado, tendo em vista que os pacientes podem ou não apresentar resposta, independentemente do *status* de expressão de PD-L1.[14] A imunoterapia de combinação anti-CTLA-4 e anti-PD-1 (bloqueio de ponto de controle duplo) também foi testada em diversos estudos clínicos. Em um grande estudo clínico de fase III randomizado (CheckMate 067), 945 pacientes com melanoma em estágios III e IV não ressecável foram atribuídos para nivolumabe

como agente único, combinação de nivolumabe e ipilimumabe, ou ipilimumabe isoladamente. Foi observada a melhora da SLP nos pacientes que receberam agente único ou terapia de combinação, em comparação a ipilimumabe. Muito embora tenha sido observada mais toxicidade para a combinação, os desfechos do tratamento em termos de eficácia podem ser melhores com a combinação de ipilimumabe e nivolumabe em pacientes com melanoma metastático,[A9] com sobrevida mediana que excede 5 anos.[A9b] Eventos adversos relacionados ao tratamento graus 3 a 4 ocorreram em cerca de metade dos pacientes, incluindo elevação de alanina aminotransferase, diarreia e colite, entre outras toxicidades relacionadas ao sistema imune. A FDA aprovou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe com base em taxas altas de respostas duradouras e melhora da SLP, e a maior parte das toxicidades foi reversível e tratável.

A descoberta de mutações genéticas somáticas no melanoma proporcionou indicações para o desenvolvimento de terapias com alvo molecular. A via de MAPK, que é ativada na maior parte dos melanomas em virtude de mutações em *BRAF*, *NRAS* e *KIT*, tem sido o foco da maior parte das investigações clínicas de inibidores da transdução de sinais (quinases). Todos os pacientes com melanoma cutâneo avançado devem ter seus tumores avaliados quanto à existência ou não de mutação de *BRAF*. Mutações de ativação no gene *BRAF* são encontradas em aproximadamente 50% dos melanomas. A mutação de *BRAF* mais comumente identificada é a V600E. Quase 80% das mutações de BRAF são V600E, com a maior parte das remanescentes sendo composta por V600K.

**Inibidores de BRAF**

Os inibidores de BRAF dabrafenibe e vemurafenibe demonstraram atividade antitumoral dramática, com uma taxa de resposta de aproximadamente 50%. Os inibidores de BRAF foram avaliados inicialmente como agentes únicos, mas a combinação de inibidores de BRAF com inibidores de MEK, o componente de sinalização *downstream* imediato na via de MAPK, substituíram

em grande parte a terapia de BRAF com agente único, em razão da eficácia intensificada e do perfil de toxicidade mais favorável. O estudo clínico COMBI-D comparou a combinação de dabrafenibe e trametinibe a dabrafenibe e placebo em 423 pacientes não tratados anteriormente que apresentavam melanoma em estágio IIIC ou estágio IV não ressecável e mutação de ativação *BRAF* V600E ou *BRAF* V600K. As taxas de resposta em geral foram de 67% no grupo dabrafenibe-trametinibe e 51% no grupo somente dabrafenibe. O *endpoint* primário da SLP foi mais longo com o tratamento de combinação. O acompanhamento adicional confirmou benefício para a SLP e a sobrevida geral.[A10, A10b] O estudo COMBI-V comparou a combinação de dabrafenibe e trametinibe a vemurafenibe em 704 pacientes não tratados anteriormente. Esse estudo aberto resultou em uma vantagem para a sobrevida em geral, com uma taxa de sobrevida em 12 meses de 72% no grupo de combinação, em comparação a 65% com vemurafenibe isoladamente. A SLP foi de 11,4 meses no grupo de combinação, em comparação a 7,3 meses no grupo vemurafenibe.[A11] Nos dados agrupados desses dois estudos, 15% dos pacientes apresentaram resposta completa, e a sobrevida em geral foi de 70% em 5 anos.[A11b] O estudo clínico coBRIM comparou a combinação de vemurafenibe e o inibidor de MEK cobimetinibe com vemurafenibe isoladamente. A SLP mediana foi de 9,9 meses com a combinação, em comparação a 6,2 meses com vemurafenibe isoladamente.[A12] Mais recentemente, a FDA aprovou o encorafenibe, um inibidor de BRAF oral, com binimetinibe, um inibidor de MEK oral, para pacientes com melanoma não ressecável ou metastático com mutação de *BRAF* V600E ou K. A aprovação se baseou nos resultados de um estudo clínico randomizado que demonstrou que encorafenibe e binimetinibe resultaram na melhora da sobrevida sem progressão (14,9 meses *versus* 7,3 meses), em comparação a vemurafenibe. Ocorre menos febre com esta combinação, em comparação a dabrafenibe e trametinibe.[A13]

Os inibidores de *BRAF* (vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe) e os inibidores de MEK (trametinibe, cobimetinibe e binimetinibe) são indicados para melanoma *BRAF*-mutado, mas não devem ser prescritos para tumores *BRAF* do tipo selvagem. A combinação de inibidores de *BRAF* e MEK resulta em taxas de respostas aumentadas com melhora da sobrevida sem progressão da doença e da taxa de sobrevida total em comparação com a monoterapia e é considerada uma opção terapêutica padrão (dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe e encorafenibe + binimetinibe). O acréscimo de atezolumabe (imunoterapia) à combinação de inibidores de *BRAF*/MEK aumenta a sobrevida sem progressão da doença em pacientes com melanoma *BRAF*-positivo não ressecável. A13b Os efeitos tóxicos mais comuns da terapia com alvo molecular em *BRAF* são febre, complicações dermatológicas (p. ex., erupção cutânea, fotossensibilidade, carcinoma de células escamosas [CCE], ceratoacantoma, hiperqueratoses), artralgia, fadiga, náuseas e diarreia. Já foram relatados tumores secundários, incluindo os segundos melanomas primários, rápida expansão da leucemia mielomonocítica crônica e cânceres em mucosas.

Embora a atividade clínica dos inibidores seletivos de *BRAF* seja expressiva, é incomum haver respostas completas, e a maioria dos pacientes desenvolve doença progressiva como resultado da resistência farmacológica adquirida. A compreensão da base molecular dos mecanismos de resistência primária e secundária aos inibidores de BRAF é um foco importante de investigação.

**Outros medicamentos**

O tamoligeno laerparepeveque é uma imunoterapia oncolítica derivada do herpes-vírus simples (HSV) do tipo 1 vivo modificado, que é replicado seletivamente nos tumores e que produz fator de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos para intensificar as respostas imunes antitumorais sistêmicas. Quando injetado diretamente nas lesões do melanoma, demonstrou uma taxa de resposta de aproximadamente 15% contra o melanoma

em um estudo clínico randomizado. Esse agente está aprovado pela FDA para pacientes imunocompetentes não gestantes, mas a melhora da sobrevida em geral ainda não foi demonstrada.[15]

## Metástases cerebrais

Com frequência, ocorrem metástases cerebrais em pacientes com melanoma, variando de 10 a 50% nos pacientes com melanoma avançado. Os sintomas comuns incluem cefaleia, convulsões ou sintomas neurológicos focais. As terapias sistêmicas mais novas (p. ex., nivolumabe e ipilimumabe combinados)[A14] apresentam atividade no sistema nervoso central, o que resultou na melhora do prognóstico para alguns desses pacientes. Portanto, os pacientes com metástases cerebrais também devem ser considerados para terapia sistêmica, além de medidas locais, tais como radioterapia estereotática. Após essas medidas locais, a irradiação de todo o cérebro não acrescenta benefícios. [A14b]

## Vigilância e acompanhamento

Os pacientes devem ser instruídos a respeito das características clínicas do melanoma, da importância de estratégias seguras de exposição solar e do desempenho dos autoexames mensais da pele. Os pacientes devem ser acompanhados regularmente a respeito de evidências de recidiva local ou regional, doença metastática a distância e um segundo melanoma primário. A intensidade da vigilância e a extensão da investigação são influenciadas pelo risco de recidiva, com consultas de acompanhamento mais frequentes em pacientes que apresentam tumores mais espessos ou doença linfonodo-positiva, tendo em vista que esses pacientes são de maior risco para recidivas.

Para os pacientes com melanoma de risco baixo (≤ 1 mm), são recomendadas consultas a cada 6 meses por 2 anos e, depois, anualmente. As diretrizes de vigilância para os pacientes com melanoma de risco alto incluem a avaliação a cada 6 meses por 5 anos. Depois de 5 anos, os pacientes são avaliados uma vez ao ano. Os pacientes em geral são acompanhados por 10 anos. Entretanto, o exame dermatológico por toda a vida é

recomendado, sobretudo quando os pacientes têm nevos displásicos ou história familiar de melanoma. Em geral, a anamnese e o exame físico são realizados a cada consulta. Exames laboratoriais periódicos e outros exames de imagem são realizados a critério do médico assistente. O exame físico deve incluir um exame cutâneo completo, tendo em vista que no mínimo 3% dos pacientes desenvolvem um melanoma cutâneo primário adicional. Os linfonodos regionais devem ser examinados cuidadosamente, sobretudo nos pacientes sem cirurgia linfonodal anterior. Em relação ao restante do exame, deve-se ter em mente a frequência das metástases em pulmão, fígado e cérebro. Os estudos de acompanhamento podem incluir um hemograma completo e exames bioquímicos, incluindo exames de enzimas hepáticas. A elevação do nível de lactato desidrogenase sugere melanoma metastático. TC de tórax/abdome e pelve com frequência é realizada em pacientes com melanoma em estágio III, a cada 6 meses por 5 anos após o diagnóstico.

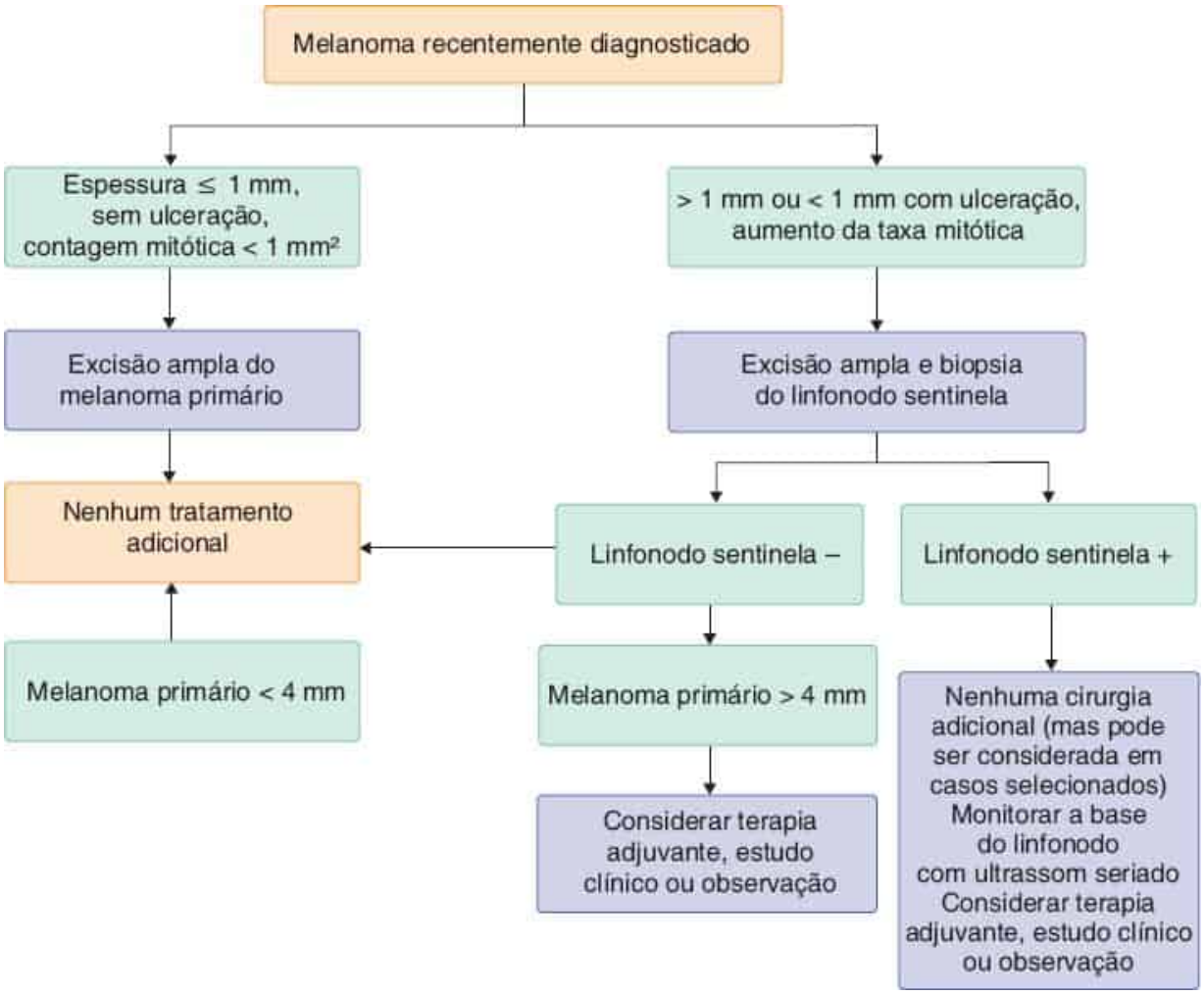


**FIGURA 193.6** **Algoritmo de tratamento para o melanoma recentemente diagnosticado.**

**Tabela 193.2** **Novos tratamentos para o melanoma.**

| AGENTE | MECANISMO DE AÇÃO |
|---|---|
| Dabrafenibe | Inibidor de BRAF |
| Vemurafenibe | Inibidor de BRAF |
| Encorafenibe | Inibidor de BRAF |
| Binimetinibe | Inibidor de MEK |

| | |
|---|---|
| Trametinibe | Inibidor de MEK |
| Cobimetinibe | Inibidor de MEK |
| Pembrolizumabe | Anticorpo de bloqueio anti-PD-1 |
| Nivolumabe | Anticorpo de bloqueio anti-PD-1 |
| Ipilimumabe | Inibidor de CTLA-4 |
| Talimogeno laerparepeveque | Terapia viral oncolítica |

## PREVENÇÃO

As medidas mais importantes para prevenir o melanoma são reduzir a exposição solar excessiva, em particular ao sol do meio-dia, e evitar queimaduras solares. Filtros solares com fator de proteção solar (FPS) 15 ou mais e vestimentas protetoras são recomendados, e um estudo clínico randomizado observou que o uso regular de filtro solar reduziu o melanoma invasivo em 75%. Os filtros solares bloqueiam primariamente os raios UVB, que são considerados o principal agente causal dos cânceres cutâneos. Filtros solares mais novos também bloqueiam os raios UVA, que podem contribuir para o risco de melanoma.

O rastreamento de câncer de pele, seja por autoexame ou por um médico, é motivo de controvérsia (ver Capítulo 12). Muitos especialistas em saúde pública não recomendam o rastreamento dos adultos na população geral, mas algumas organizações o fazem. Com base no tipo e no número de nevos, na história familiar de melanoma, em melanomas anteriores e na história pregressa de queimaduras solares graves, os médicos conseguem identificar os pacientes de risco alto para o melanoma e que podem se beneficiar dos programas de rastreamento. Em diversos estudos de população, o rastreamento detectou melanomas em um estágio mais inicial curável. Os médicos, outros profissionais de saúde e o público devem ser orientados a respeito dos sinais iniciais do melanoma e da necessidade de uma biopsia imediata de uma lesão pigmentada suspeita.

Os pacientes com nevos clinicamente atípicos (Figura 193.2), sobretudo quando houver história familiar de melanoma, necessitam de um programa de vigilância dermatológica regular. Os exames regulares da pele devem ser programados a cada 6 a 12 meses, preferencialmente assistidos por fotografias seriadas.

Já foram conduzidos diversos estudos de quimioprevenção com a meta de reduzir o desenvolvimento de melanomas, e nenhum se mostrou efetivo. As abordagens incluíram vitamina D, anti-inflamatórios não esteroides e agentes hipolipemiantes (estatinas).

## CÂNCER DE PELE BASOCELULAR E DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O câncer de pele não melanoma (CBC e CCE) é a doença maligna mais comum nos EUA. Ainda que as estatísticas sejam imprecisas, estima-se que 900.000 a 1.200.000 cânceres de pele não melanoma sejam diagnosticados anualmente nos EUA. O CCE é responsável por 20%, e maior parte dos remanescentes é de CBC. O CCE está associado a uma taxa de mortalidade absoluta mais alta; a maior parte das 2.300 mortes anuais em virtude de câncer de pele não melanoma nos EUA tem origem nesse tumor.

### EPIDEMIOLOGIA

Em geral, as taxas de incidência do câncer de pele estão aumentando,[15b] em virtude do aumento da exposição solar recreacional, da expectativa de vida mais longa e da depleção da camada de ozônio.[15c] Mais de 99% dos cânceres de pele não melanoma ocorrem em pessoas brancas. Esses cânceres de pele são observados mais comumente em idosos, especialmente naqueles com pele clara e exposição solar duradoura. Entretanto, os cânceres de pele não melanoma são observados cada vez mais em pessoas por volta dos 30 e 40 anos. O risco vitalício de desenvolver um CBC é de 30%.

### BIOPATOLOGIA

O CBC tem origem em uma célula-tronco pluripotente na pele. Mutações adquiridas no gene *patched* 1 (*PTCH1*), um gene supressor tumoral na via de sinalização de *hedgehog*, foram identificadas em casos de CBC esporádico. O CBC esporádico também está associado a mutações nos genes que codificam p53 e ras.

O CCE da pele é uma doença maligna dos queratinócitos epidérmicos. Muitos desses carcinomas são derivados da queratose actínica, um precursor com aspecto de pápula grosseira, descamativa e com frequência eritematosa, que frequentemente é mais aparente à palpação do que ao exame visual. As estimativas da probabilidade de progressão da queratose actínica até o CCE variam de 0,025% até 20%. Mutações no gene que codifica a proteína p53 e no oncogene *RAS* foram observadas tanto na queratose actínica quanto nos CCEs. Também foram relatadas mutações em *p16* nos CCEs.

## Fatores de risco

O fator de risco mais importante é a exposição à radiação UV da luz solar. A associação mais claramente estabelecida é com a radiação UVB, mas cada vez mais evidências sugerem que a UVA provavelmente também seja carcinogênica (Capítulo 17). O momento e o padrão da exposição solar estão associados a tipos diferentes de câncer de pele. Em geral, o CCE está associado à exposição solar cumulativa e ele ocorre com mais frequência nas áreas expostas de maneira máxima ao sol (p. ex., face, dorso das mãos e antebraços). A exposição intensa e intermitente ao sol, sobretudo na infância, está associada a aumento do risco de CBC. Existem evidências de uma relação de dose e resposta entre a exposição à radiação UV artificial por meio do uso de camas de bronzeamento artificial e o risco de cânceres de pele, especialmente de CBC, e a associação é mais forte para os indivíduos com idade mais jovem à exposição. Os indivíduos de pele clara, olhos claros, cabelos ruivos, com tendência a queimaduras e não ao bronzeamento e com história pregressa de queimaduras solares graves apresentam aumento do risco de cânceres de pele não melanoma. Outros fatores de risco, primariamente para o CCE, incluem exposição crônica a arsênico, radiação terapêutica, condições cutâneas inflamatórias crônicas, tratamento com psoraleno mais UVA (PUVA) para a psoríase e outras

doenças, bem como imunossupressão exógena (p. ex., após transplante de órgão) ou endógena (p. ex., leucemia linfocítica crônica).[16] O uso prolongado de determinados fármacos com propriedades fotossensibilizantes, incluindo alguns agentes anti-hipertensivos (p. ex., bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores) também aumenta o risco de câncer de pele.[17] A maioria dos casos em pacientes afro-americanos está associada a cicatrização ou queimaduras, em vez de à exposição UV. A infecção pelo papilomavírus humano (ver Capítulo 349) também tem sido implicada em alguns CCEs, sobretudo no distúrbio autossômico dominante epidermodisplasia verruciforme.

O CBC é observado em associação a diversas condições, incluindo a síndrome do nevo basocelular (também denominada síndrome do carcinoma basocelular nevoide ou síndrome de Gorlin), o albinismo e o xeroderma pigmentoso. A síndrome do nevo basocelular é um distúrbio autossômico dominante raro, causado por mutações na linhagem germinativa no gene *patched* (*PTCH*).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Carcinoma basocelular

Aproximadamente 90% dos CBCs ocorrem em áreas expostas ao sol, como face, pescoço, orelhas, couro cabeludo e braços. O nariz é o local mais comum. O CBC típico tem o aspecto de pápulas com crescimento lento, brilhantes, da cor da pele a rosa translúcido, com telangiectasia e uma borda arredondada "perolada" (Figura 193.7). À medida que o tumor cresce, o centro pode se tornar ulcerado e sangrar, embora habitualmente não haja dor espontânea nem à palpação. O CBC raramente metastatiza e geralmente é curável com diversos tratamentos. Ainda que a taxa de mortalidade seja baixa, estes cânceres podem resultar em morbidade significativa, em virtude do crescimento local invasivo com possível desfiguração e destruição da pele, do osso e da cartilagem. Estudos clínicos com inibidores da via de *hedgehog* para os pacientes com CBC avançado demonstraram atividade clínica muito encorajadora.

### Carcinoma de células escamosas

Este tipo de câncer de pele normalmente surge em áreas de pele que são fortemente danificadas pela exposição solar. Os locais mais comuns incluem cabeça, pescoço, costas, antebraços e dorso da mão. Clinicamente, os CCE ocorrem como uma pápula eritematosa descamativa bem definida em uma base com tumefação, que pode se desenvolver na pele com aspecto normal ou em uma queratose actínica (Figura 193.8). A lesão pode crescer ao longo do tempo e se tornar ulcerada, pruriginosa ou dolorosa e pode sangrar. O ceratoacantoma é uma variante que é caracterizada por crescimento rápido e aspecto crateriforme, com tampão central. A doença de Bowen, ou CCE *in situ*, se manifesta como uma placa eritematosa, descamativa e bem definida.

**FIGURA 193.7 Carcinoma basocelular.**

**FIGURA 193.8 Carcinoma de células escamosas da pele.**

O CCE não tratado pode causar destruição local significativa. Entretanto, ao contrário do CBC, o CCE apresenta um risco de metástase de 0,5 a 5%. As lesões de risco mais alto são aquelas com mais de 2 cm, que são moderadamente ou pouco diferenciadas, apresentam envolvimento perineural, estão localizadas em orelha ou lábio, surgem em cicatrizes ou ocorrem em pacientes imunossuprimidos. A maior parte das metástases se desenvolve em linfonodos regionais, ainda que também possam ocorrer metástases em pulmão, fígado, cérebro, pele ou osso. Para os pacientes com metástases em linfonodos, a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 50%.

## DIAGNÓSTICO

Com frequência há a suspeita diagnóstica de CBC e CCE à inspeção, mas habitualmente é indicada a confirmação histológica. Uma técnica de biopsia com raspagem ou *punch* é aceitável (Capítulo 407). Deve-se ter cautela para incluir a base da lesão, se a técnica de biopsia com raspagem for utilizada.

## TRATAMENTO

## Carcinoma basocelular

Os CBCs são classificados como de risco baixo ou alto, com base nas suas características clínicas, na localização e na histologia. As opções de tratamento incluem crioterapia (nitrogênio líquido), eletrocirurgia (ou seja, curetagem e eletrodissecção), tratamento tópico (ou seja, 5-fluoruracila, terapia fotodinâmica ou imiquimode),[A15] excisão cirúrgica, cirurgia de Mohs ou radioterapia. A microcirurgia de Mohs envolve excisões seriadas de um câncer de pele, com exames microscópicos subsequentes à procura de tumor residual, proporcionando o controle histológico das margens cirúrgicas para alcançar a mais baixa taxa de recidiva, ao mesmo tempo que preserva o máximo possível do tecido não envolvido. O procedimento deve ser considerado quando do tratamento de recidivas; das formas microscopicamente agressivas, tais como o subtipo morfeiforme; de lesões com mais de 2 cm no maior diâmetro; e dos tumores de orelhas, pálpebras, nariz, dobras nasolabiais e lábios. As taxas de cura do CBC variam entre 90 e 99%.

Atualmente o CBC avançado e metastático pode ser abordado com o uso da terapia com alvo molecular.[13] O vismodegibe, um inibidor da via de sinalização de *hedgehog*, foi aprovado pela FDA. Em um estudo não randomizado, o tratamento com vismodegibe proporcionou respostas tumorais objetivas em 30 a 43% dos pacientes e resposta completa em 20% dos pacientes com CBC localmente avançado ou metastático. Os efeitos colaterais associados à terapia incluem espasmos musculares, anormalidades do paladar, diarreia e fadiga. Com frequência os pacientes apresentam uma excelente resposta em longo prazo após o vismodegibe ser interrompido; se isso não ocorrer, a maioria dos pacientes volta a responder quando é reiniciado.[18b]

## Carcinoma de células escamosas

Assim como o CBC, o CCE também pode ser curado por excisão cirúrgica tradicional ou cirurgia de Mohs, crioterapia, terapias

tópicas e radioterapia. 5-Fluoruracila tópica, terapia fotodinâmica e imiquimode são úteis no manejo do CCE *in situ*. A abordagem ideal para um paciente específico requer a consideração da probabilidade de recidiva ou do potencial metastático da lesão, dos fatores cosméticos e da competência dos médicos assistentes.

A cirurgia micrográfica de Mohs proporciona a mais baixa taxa de recidiva, com taxas de cura superiores a 90%. A microcirurgia de Mohs é especialmente útil para tumores ou lesões recidivantes, que apresentam aumento do risco de metástases. Cetuximabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), apresenta alguma atividade antitumoral em pacientes com CCE de pele avançado. Agentes anti-PD-1 e anti-PD-L1 também apresentam atividade clínica no CCE metastático. Taxas de resposta altas têm sido relatadas em pacientes com câncer de pele de células escamosas localmente avançados ou metastáticos tratados com cemilimabe, um anticorpo anti-PD-1.[19] Isto representa um novo padrão de tratamento para esses pacientes, desde que o CCE de pele não seja consequência de imunossupressão em razão de um transplante de órgão.

## PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção primárias visam reduzir a exposição solar a longo prazo. A orientação do público em geral e do paciente deve encorajar o uso regular de filtros solares com FPS 15 ou superior, especialmente na infância, e vestimentas de proteção solar (p. ex., chapéu com abas largas). Recomenda-se evitar câmaras de bronzeamento e minimizar a exposição solar total, especialmente ao sol do meio-dia. O adelgaçamento da camada de ozônio tem sido relacionado ao aumento da radiação UV e a aumentos da incidência de cânceres de pele não melanoma. Atualmente, nenhuma evidência indica que o exame da pele corporal total efetivamente reduza as taxas de mortalidade ou morbidade do câncer de pele não melanoma. Em um estudo clínico randomizado de pacientes que apresentaram dois ou mais

cânceres de pele não melanoma nos 5 anos anteriores, a nicotinamida oral (vitamina $B_3$, 500 mg 2 vezes/dia) reduziu com segurança novos cânceres de pele não melanoma e a queratose actínica em 20 a 30%.[A16]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Faries MD, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel lymph node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-2222.

A1b. Utjés D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2019;394:471-477.

A2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-1835.

A3. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib and trametinib in stage III BRAF mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1812-1823.

A4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1789-1801.

A5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-2526.

A6. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.

A7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;37391:23-34.

A7b. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, doubleblind,

randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21: 1465-1477.

A8. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390:1853-1862.

A9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1345-1356.

A9b. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395:1558-1568.

A9c. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1535-1546.

A10. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:444-451.

A10b. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1139-1148.

A11. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-39.

A11b. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:626-636.

A12. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867-1876.

A13. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus

binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.

A13b. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as firstline treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1835-1844.

A14. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018;379:722-730.

A14b. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:3132-3141.

A15. Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138:527-533.

A16. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373:1618-1626.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015;373:1926-1936.

1b. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. *N Engl J Med.* 2021;384:72-79.

1c. Lopes FCPS, Sleiman MG, Sebastian K, et al. UV exposure and the risk of cutaneous melanoma in skin of color: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2021;157:213-219.

2. Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. 2015;161:1681-1696.

3. Boshuizen J, Koopman LA, Krijgsman O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors. *Nat Med*. 2018;24:203-212.

4. Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, et al. Indoor tanning and melanoma risk: long term evidence from a prospective population based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2017;185: 147-156.

5. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole genome landscape of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175-180.

6. Grossman D, Farnham JM, Hyngstrom J, et al. Similar survival of patients with multiple vs. single primary melanomas based on Utah SEER data (1973-2011). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:238-244.

7. Gershenwald JE, Scolyer KR, Hess VK, et al. Melanoma staging: evidence based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472-492.

8. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36:399-413.

9. Agha A, Tarhini AA. Adjuvant therapy of melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2017;19:1-9.

10. Schuchter LM. Adjuvant melanoma therapy: head spinning progress. *N Engl J Med*. 2017;377:1888-1890.
11. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392:971-984.
12. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27:559-574.
13. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma—a review in detection, staging, and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:25-38.
14. Jacquelot N, Roberti MP, Enot DP, et al. Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma. *Nat Commun*. 2017;8:1-13.
15. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:2780-2788.
15b. Tokez S, Hollestein L, Louwman M, et al. Incidence of multiple vs first cutaneous squamous cell carcinoma on a nationwide scale and estimation of future incidences of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1300-1306.
15c. Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, et al. Ten-year follow-up of persons with sun-damaged skin associated with subsequent development of cutaneous squamous cell carcinoma. JAMA Dermatol. 2021. [Epub ahead of print.]
16. Tracey EH, Vij A. Updates in melanoma. *Dermatol Clin*. 2019;37:73-82.
17. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:1-9.

18. Amaral T, Garbe C. Non-melanoma skin cancer: new and future synthetic drug treatments. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:689-699.
18b. Herms F, Lambert J, Grob JJ, et al. Follow-up of patients with complete remission of locally advanced basal cell carcinoma after vismodegib discontinuation: a multicenter French study of 116 patients. *J Clin Oncol.* 2019;37:3275-3282.
19. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:341-351.

**Um homem de 43 anos foi recentemente diagnosticado com um melanoma de 0,65 mm de espessura em suas costas. Não havia ulceração, o mesmo era nível III de Clark, e a contagem mitótica foi < 1,0/mm². O hemograma completo, os exames bioquímicos e o nível de lactato desidrogenase (LDH) foram todos normais. Não foi recomendado o mapeamento do linfonodo sentinela (LNS). Qual dos exames de imagem a seguir é apropriado para este paciente?**

- A. Nenhum exame de imagem.
- B. Tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve e ressonância magnética (RM) de cérebro.
- C. Tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC e RM de cérebro.

D. Cintilografia óssea; TC de tórax, abdome e pelve; e RM cerebral.

E. TC de tórax, abdome e pelve.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos comparece em seu consultório com um nódulo axilar direito. Há 5 anos, ele apresentou um melanoma maligno na parte superior do braço direito e foi tratado na ocasião. O melanoma tinha 1,3 mm de espessura e não havia ulceração. O melanoma foi tratado com excisão ampla e mapeamento do LNS. Não havia melanoma residual, e o LNS foi negativo para melanoma; em seguida, o paciente foi monitorado. Neste momento, ele apresenta um linfonodo axilar direito aumentado de volume, medindo 2,5 × 2,0 cm. O paciente não apresenta sintomas e não há febre, e o restante dos achados do exame físico não é digno de nota. Qual das seguintes opções você recomendaria para este paciente neste momento?**

A. Programar punção aspirativa com agulha fina (PAAF) do linfonodo.

B. Realização de excisão cirúrgica do linfonodo.

C. Prescrição de um ciclo de 10 dias de antibióticos.

D. Encaminhamento do paciente para início de radioterapia na região axilar direita.

E. Continuação do monitoramento e retorno do paciente ao consultório em 3 meses, tendo em vista que este provavelmente representa um seroma pós-operatório.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos apresenta tosse leve, fadiga e discreta perda de peso. Ela apresentou um melanoma na parte inferior da perna há 3 anos e foi tratada na ocasião. Exames de imagem revelam múltiplos nódulos pulmonares. Uma biopsia guiada por TC confirma o diagnóstico de melanoma metastático. A análise do tumor em relação a qual das mutações a seguir seria mais útil para determinar as opções de tratamento?**

A. *KIT*.

B. *BRAF*.

C. *EGFR*.

D. *ALK*.

E. *KRAS*.

Concluir questão

**Qual dos seguintes pacientes corre o risco mais alto de desenvolver um melanoma?**

A. Mulher de 35 anos com cabelos ruivos e olhos azuis que apresentou mais de cinco queimaduras solares com bolhas.

B. Fazendeiro de 72 anos que apresentou exposição solar crônica por mais de 60 anos.

C. Mulher de 68 anos que apresentou diversos cânceres de pele basocelulares e de células escamosas.

D. Mulher de 29 anos com múltiplos nevos displásicos e um tio e um primo que apresentaram melanoma.

Concluir questão

**Um homem de 65 anos foi recentemente diagnosticado com melanoma em estágio IV. O estadiamento demonstrou múltiplas metástases hepáticas, metástases pulmonares e metástases ósseas. Neste momento, os sintomas incluem dispneia, tosse significativa e intensa dor óssea. O exame à procura de mutação de *BRAF* confirmou a mutação *BRAF* V600E. Qual tratamento você recomendaria neste momento?**

- A. Dabrafenibe.
- B. Trametinibe.
- C. Imatinibe.
- D. Dabrafenibe e trametinibe.
- E. Vemurafenibe.

Concluir questão

**Mulher de 63 anos foi recentemente diagnosticada com melanoma em estágio IV. Os exames de estadiamento demonstraram metástases em pulmão e fígado. Ela estava assintomática naquela ocasião. O seu melanoma apresentou teste negativo para mutação de *BRAF*. Ela iniciou o tratamento com um anticorpo anti-PD-1, pembrolizumabe, e permaneceu em tratamento por 6 meses. Embora seus exames tenham demonstrado melhora do melanoma, ela relata início de fadiga, intolerância ao frio, constipação intestinal leve e ganho de peso. Sua história patológica pregressa não é significativa para hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Qual das seguintes opções explica melhor os seus sintomas atuais?**

- A. Depressão.
- B. Progressão do seu melanoma.

C. Hipotireoidismo relacionado ao tratamento com pembrolizumabe.

D. Hepatite relacionada ao pembrolizumabe.

E. Agravamento de diabetes melito.

Concluir questão

# SEÇÃO 17

# DOENÇAS METABÓLICAS


194 ABORDAGEM AOS ERROS INATOS DO METABOLISMO

195 DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

196 DOENÇAS DE DEPÓSITO DO GLICOGÊNIO

197 DOENÇAS LISOSSÔMICAS DE DEPÓSITO

198 HOMOCISTINÚRIA E HIPER-HOMOCISTEINEMIA

199 PORFIRIAS

200 DOENÇA DE WILSON

201 SOBRECARGA DE FERRO (HEMOCROMATOSE)

194

# ABORDAGEM AOS ERROS INATOS DO METABOLISMO

OLAF A. BODAMER

## DEFINIÇÃO

O termo *metabolismo* (do grego *metabolé*, "mudança") refere-se à rede de reações químicas que sustentam o organismo humano por meio da digestão, da absorção, do transporte e da utilização de nutrientes.

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são distúrbios genéticos, que afetam as vias metabólicas intrínsecas por meio de deficiências de enzimas, proteínas transportadoras de membrana, peptídios de sinalização ou proteínas estruturais. O fenótipo clínico resultante segue um espectro de manifestações orgânicas diferentes, que podem ser de natureza progressiva, flutuante ou estacionária e que podem surgir em qualquer idade. Qualquer EIM pode manifestar-se principalmente na adolescência e/ou na vida adulta, embora as apresentações mais graves sejam tipicamente reconhecidas nos primeiros anos de vida.[1] Um número cada vez maior de pacientes com EIM, que eram diagnosticados durante os primeiros anos de vida, agora alcançam a idade adulta, graças aos avanços no manejo e ao advento de novos tratamentos.

Archibald Garrod, em 1902, foi o pioneiro no campo dos EIM após reconhecer a alcaptonúria como uma das primeiras condições metabólicas produzidas pela homozigosidade de alelos mutantes. Ele reconheceu a herança autossômica recessiva de outros EIM, incluindo a cistinúria, a pentosúria e o albinismo, e especulou sobre a "individualidade química" como uma das forças motrizes da seleção e da evolução. Entretanto, somente a partir do início dos anos 1950 é que a deficiência de homogentisato 1,2-dioxigenase (HGD) foi reconhecida como a causa subjacente da alcaptonúria, e foram necessários muitos anos mais para a identificação de mutações patogênicas no gene *HGD*.

O advento de novas técnicas analíticas levou à caracterização molecular e bioquímica de EIM conhecidos e ao delineamento e reconhecimento de novos fenótipos clínicos; alguns dos quais não eram anteriormente considerados como decorrentes da EIM. A conclusão do primeiro genoma humano, em 2001, e a revolução "genômica" que a seguiu estabeleceram os alicerces para a identificação sucessiva de muitas outras condições por meio de sequenciamento de nova geração, elevando o número total de EIM catalogados a cerca de 1.000.

## EPIDEMIOLOGIA

Os erros inatos do metabolismo ocorrem em todas as populações, porém suas taxas de incidência e de prevalência podem variar de modo considerável, em decorrência das diferenças nas taxas de portadores. Essas variações são facilmente explicadas por mutações fundadoras,

por exemplo, em indivíduos de ascendência judia asquenaze ou amish, ou por aumento da taxa de consanguinidade parental, que leva a aumento relativo na frequência do alelo mutante (Tabela 194.1). O conhecimento das frequências aumentadas de portadores é fundamental para o aconselhamento genético antes da concepção e o rastreamento dirigido de portadores.

## BIOPATOLOGIA

A complexidade do metabolismo humano e a sua relação espacial com o proteoma, o genoma e o metiloma humanos são pouco compreendidas. A ocorrência natural de variantes em sequências de nucleotídios humanos pode ou não resultar em variação das sequências de aminoácidos em peptídios e proteínas. Atualmente, está bem estabelecido, por meio do sequenciamento completo do exoma e do genoma, que os indivíduos podem apresentar um excesso de 10.000 variantes de nucleotídios, cuja grande maioria é silenciosa, constituindo as *variantes polimórficas de nucleotídios isoladas*. Até 4% das variantes podem ser patogênicas em genes recessivos ou dominantes.[2] Essas variantes, em particular, levam a alterações funcionais em proteínas, que podem tornar o indivíduo afetado suscetível à doença, aumentar o risco de efeitos colaterais indesejáveis no tratamento com determinados fármacos ou aumentar o risco de condições genéticas em futuras gerações.

Os erros inatos do metabolismo são condições monogênicas que seguem padrões de herança autossômica recessiva ou dominante, recessiva/dominante ligada ao X ou mitocondrial. Convém assinalar a existência modificadores genéticos e/ou ambientais, que contribuem para a variabilidade interindividual e intrafamiliar da expressão fenotípica, embora, para a maior parte dos erros inatos do metabolismo, esses modificadores permaneçam elusivos. No caso da herança mitocondrial, a heteroplasmia (a distribuição e a expressão aleatórias de mutações mitocondriais em diferentes órgãos), pode explicar por si só a notável variabilidade dos sintomas clínicos nas condições mitocondriais.

### Fisiopatologia

A gravidade de qualquer EIM depende do grau da deficiência enzimática e da interação complexa das mutações patogênicas subjacentes, dos modificadores genéticos e do ambiente. As mutações hipomórficas podem não levar à doença manifesta até a idade adulta, enquanto mutações graves no mesmo gene podem levar à doença de início na infância, associada a morbidade e mortalidade significativas. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes podem contribuir de maneira individual ou em associação ao estado patológico (Tabela 194.2). O bloqueio completo de uma via catabólica pode resultar em acúmulo de substratos tóxicos, em ativação de vias menores secundárias e/ou em escassez relativa dos produtos finais. Em consequência, diferentes órgãos podem ser afetados pelo mesmo defeito metabólico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tipicamente, os erros inatos do metabolismo afetam múltiplos órgãos, e, em mais de 50% dos casos, o sistema nervoso central e/ou periférico e/ou os músculos. O fenótipo clínico pode ser dominado por uma ou mais manifestações orgânicas, embora possam ocorrer casos oligossintomáticos. O fenótipo clínico representa um espectro clínico contínuo, que se estende

desde a extremidade grave, que se manifesta durante a lactância, até a extremidade leve do espectro, que se manifesta durante a adolescência e/ou idade adulta. Alguns indivíduos afetados podem nunca procurar assistência médica, por ausência quase completa de sintomas ou em decorrência de apresentação atípica. Dados recentes de programas de rastreamento de recém-nascidos sugerem taxas de incidência muito mais altas para alguns EIM, em consequência da detecção de uma elevada taxa de casos leves que podem nunca desenvolver sinais ou sintomas relacionados com a doença. Alguns sinais clínicos são patognomônicos de EIM, enquanto outros devem levantar suspeita de um EIM (Tabela 194.3).

**Tabela 194.1 Incidência de erros inatos do metabolismo selecionados.**

| DISTÚRBIO | GENE | INCIDÊNCIA* | TAXA DE PORTADORES | POPULAÇÃO |
|---|---|---|---|---|
| Hipercolesterolemia familiar | *LDLR* | 1:500 | 1:500 | EUA |
| Fenilcetonúria | *PAH* | 1:4.000<br>< 1:120.000<br>1:15.000 | 1:32<br>< 1:173<br>1:61 | Irlanda<br>Finlândia, Japão<br>EUA |
| Doença de Gaucher | *GBA* | 1:20.000<br>1:450 | 1:71<br>1:11 | EUA†<br>Judeus asquenazes |
| Doença de Canavan | *ASPA* | Desconhecida<br>1:6.000 | Desconhecida<br>1:39 | EUA<br>Judeus asquenazes |
| Doença de depósito de glicogênio 1a | *G6PC* | 1:100.000<br>1:1.225 | 1:158<br>1:18 | EUA<br>Judeus asquenazes |
| Mucolipidose IV | *MCOLN1* | Desconhecida<br>1:3.000 | Desconhecida<br>1:27 | EUA<br>Judeus asquenazes |
| Doença de Niemann-Pick A | *SMPD1* | < 1:250.000<br>1:40.000 | < 1:250<br>1:100 | EUA<br>Judeus asquenazes |
| Doença de Tay-Sachs | *HEXA* | 1:300.000<br>1:3.500 | 1:274<br>1:30 | EUA |

| | |
|---|---|
| | Judeus asquenazes |

*Por nascidos vivos. †Inclui judeus asquenazes.

### Classificação

Os erros inatos do metabolismo podem ser classificados com base no mecanismo patológico subjacente (ver Tabela 194.2), na natureza e/ou na localização da proteína envolvida ou no fenótipo clínico (ver Tabela 194.3). Recentemente, foi proposta uma nova nosologia para os EIM.[3]

## ERROS INATOS DO METABOLISMO SELECIONADOS

### Distúrbios do metabolismo das proteínas

Essas condições são causadas por deficiências de enzimas ou proteínas de transporte do citosol ou das mitocôndrias (Tabela 194.4 e Tabela 194.5). Segue uma lista dos erros inatos do metabolismo das proteínas selecionados e mais frequentes, embora a lista não seja completa em decorrência das limitações de espaço.

**Tabela 194.2 Mecanismos fisiopatológicos em erros inatos do metabolismo.**

| MECANISMO | DISTÚRBIO |
|---|---|
| Acúmulo de substâncias tóxicos por meio de bloqueio primário da via catabólica | Acidopatias orgânicas (AMM, AP)<br>DUXB, tirosinemia do tipo I |
| Acúmulo de macromoléculas atóxicas por meio de bloqueio da via catabólica | Distúrbios de depósito lisossômico (MPS) |
| Falha de energia por meio de bloqueio primário da via relevante para a síntese de ATP | Defeitos da oxidação de ácidos graxos<br>Distúrbios de depósito de glicogênio dos tipos I e III<br>Deficiências das enzimas da cadeia respiratória |
| Comprometimento da glicosilação pós-traducional | Distúrbios congênitos da glicosilação |
| Deficiência do produto final por meio de bloqueio primário da via anabólica | Albinismo, acidúria orótica, escorbuto, distúrbios do metabolismo da creatina |
| Falta de destoxificação por meio de bloqueio primário da via catabólica | Defeitos do ciclo da ureia |

ATP = adenosina trifosfato; AMM = acidúria metilmalônica; MPS = mucopolissacaridoses; DUXB = doença da urina em xarope de bordo; PA = acidúria propiônica.

| Tabela 194.3 | Sinais característicos de erros inatos do metabolismo. | |
|---|---|---|
| **ÓRGÃO** | **SINAL CLÍNICO** | **DISTÚRBIO** |
| Olho (córnea) | Córnea *verticillata* | Doença de Fabry |
| Sistema esquelético | Ocronose, urina preta | Alcaptonúria |
| Tecido conjuntivo | Síndrome do túnel do carpo | MPS I, II, VI e VII |
| Sistema nervoso central | Ataxia | Deficiência das enzimas da cadeia respiratória |
| Músculo | Hipotonia | Doença de Pompe, DDG V<br>Distúrbios do metabolismo da creatina |
| Fígado | Hepato(espleno) megalia<br>Fibrose, cirrose | MPS I, II, VI e VII<br>DDG I, III<br>DDG IV, IXb/c, deficiência de LAL |
| Rim | Insuficiência renal | Cistinose, doença de Fabry |
| Pele | Angioceratomas | Doença de Fabry |

DDG = doença de depósito de glicogênio; LAL = lipase ácida lisossômica; MPS = mucopolissacaridose.

## FENILCETONÚRIA

A fenilalanina é um aminoácido essencial importante para o crescimento e a produção de hormônio tireoidiano, de neurotransmissores e da melanina. A fenilcetonúria (PKU) é causada por deficiência da fenilalanina hidroxilase dependente de tetra-hidrobiopterina (BH4), que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina. A PKU também pode ser causada por deficiência de enzimas que são necessárias para a síntese da BH4. A PKU é um dos EIM "tradicionais" e o primeiro a ser incluído em programas de rastreamento de recém-nascidos há mais de 50 anos, demonstrando que o diagnóstico precoce e a terapia continuada levam consistentemente a desenvolvimento intelectual normal.[4] O advento de novas terapias, mais recentemente a fenilalanina amônia liase recombinante peguilada (PEG-PAL), proporcionou uma opção efetiva à terapia dietética, com a possibilidade de normalizar os níveis de fenilalanina, até mesmo quando os indivíduos com PKU permanecem em uma dieta normal.[A1,A2]

## Distúrbios do ciclo da ureia

O papel do ciclo da ureia consiste em converter o amônio como subproduto do metabolismo de aminoácidos em ureia atóxica, que é rapidamente excretada na urina, e em sintetizar arginina e ornitina.[5] A arginina é um precursor importante na via do óxido nítrico e um substrato para a síntese de creatina/creatinofosfato. São necessárias diversas enzimas mitocondriais e citosólicas, bem como transportadores para a função do ciclo da ureia. Os indivíduos com qualquer um dos distúrbios do ciclo da ureia correm risco de hiperamonemia durante episódios catabólicos, quando há um aumento na taxa de degradação das proteínas. Todas as condições são herdadas como um traço autossômico recessivo, com exceção da deficiência de ornitina transcarbamilase (DOTC), que é herdada como traço recessivo ligado ao X (ver Tabela 194.4). Tipicamente, as mulheres com DOTC relatam uma aversão à ingestão elevada de proteínas, que leva ao desenvolvimento de sintomas neurológicos, incluindo enxaqueca. O estabelecimento do diagnóstico no momento apropriado e a instituição do tratamento após a obtenção de história dietética e história familiar detalhadas para identificar outros membros da família com risco constituem importantes determinantes para um desfecho satisfatório.[6]

## Acidúrias orgânicas

As acidúrias orgânicas são distúrbios causados por deficiências de enzimas mitocondriais e pelo acúmulo de substratos potencialmente tóxicos, ativação de vias alternativas e falta de produtos finais. Embora a apresentação clínica típica seja observada durante os primeiros anos de vida, foram relatados casos em adultos com sintomas leves ou atípicos na literatura médica. Embora os indivíduos com acidúrias orgânicas corram risco de descompensação metabólica durante episódios catabólicos, esse risco é ligeiramente menor na vida adulta (ver Tabela 194.5).

## Distúrbios de depósito lisossômico

Os distúrbios de armazenamento lisossômico compreendem um grupo heterogêneo de mais de 50 distúrbios distintos, decorrentes de defeitos genéticos nas enzimas lisossômicas e proteínas ou transportadores de membrana, resultando em acúmulo lisossômico de substratos específicos.[7] O acúmulo em tecidos e órgãos é progressivo, causando finalmente a deterioração da função celular e tecidual. Muitos distúrbios lisossômicos afetam o sistema nervoso central, e a maior parte dos pacientes apresenta diminuição significativa da sobrevida e da morbidade. Os distúrbios de armazenamento lisossômico podem ser classificados com base no tipo de substrato armazenado. Os distúrbios do metabolismo dos glicosaminoglicanos incluem as mucopolissacaridoses (MPS): MPS I, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie; MPS II, síndrome de Hunter; MPS III a–d, síndrome de Sanfilippo A–D; MPS IVa, IVb, síndrome de Morquio A e B; MPS VI, síndrome de Maroteaux-Lamy; MPS VII, síndrome de Sly. Os distúrbios do metabolismo de gangliosídios incluem doença de Fabry, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, doença de Tay-Sachs, doença de células I, fucosidose, manosidose, sialidose e aspartilglicosaminúria. As doenças de Danon e Pompe são dois distúrbios de depósito lisossômico, que resultam em armazenamento de glicogênio em diferentes tipos de células musculares.[8]

## DIAGNÓSTICO

### Exames bioquímicos e moleculares

O diagnóstico de um erro inato do metabolismo começa com a anamnese bem como avaliação clínica detalhada. A maioria dos erros inatos do metabolismo pode ser diagnosticada por meio de análise de pequenas moléculas (metabólitos, peptídios e hormônios), em líquidos orgânicos apropriados (soro, sangue total, urina e líquido cerebrospinal [LCS]), seguida por testes enzimáticos em tecidos (sangue total seco, linfócitos, leucócitos, fibroblastos e tecido muscular). Em alguns casos, as biopsias de tecido para histologia e histoquímica ainda têm utilidade. Os testes metabólicos selecionados para o diagnóstico de EIM incluem análise de aminoácidos no plasma, amostras de sangue seco em papel (DBS), urina e LCS; análise de espécies de acilcarnitina no plasma e em DBS; análise de carnitina total e livre no plasma e na urina; análise de succinilacetona em DBS e urina; e análise do ácido orótico no plasma e na urina.

A confirmação molecular é justificada pela predição do fenótipo e como pré-requisito para o planejamento familiar, incluindo diagnóstico pré-implantação, exame pré-natal e teste de portador para o parceiro (Tabela 194.6). Além disso, o sequenciamento de nova geração (NGS) está sendo cada vez mais utilizado como exame de primeira linha.

### Sequenciamento de nova geração

O sequenciamento de nova geração (NGS) possibilita o sequenciamento rápido e acurado de genomas humanos completos e/ou exomas, que representam 1 a 2% do genoma traduzido em proteínas. O contínuo aprimoramento das tecnologias de NGS levou a rápida queda de seu custo, facilitando, assim o sequenciamento de dezenas de milhares de indivíduos nos contextos tanto clínico quanto de pesquisa. O NGS não tem sido restrito a seres humanos e desempenha um papel cada vez maior na definição de outras espécies, incluindo microrganismos, o que pode nos ajudar a compreender a funcionalidade do microbioma intestinal e possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos anti-infecciosos.

Os painéis de genes clínicos e o sequenciamento do exoma ou genoma completo em laboratórios credenciados podem ajudar no diagnóstico de doenças mendelianas raras, incluindo EIM, contanto que todas as outras possibilidades diagnósticas tenham sido esgotadas.[8b] Embora o sequenciamento possa ser relativamente direto e barato, ainda existem desafios analíticos.[9,10]

**Tabela 194.4 Distúrbios do metabolismo das proteínas.**

| DISTÚRBIO | DEFEITO ENZIMÁTICO | METABÓLITO(S) | FENÓTIPO CLÍNICO |
|---|---|---|---|
| Acidúria argininossuccínica | Argininossuccinato liase | Argininossuccinato* | Hiperamonemia, cirrose hepática |
| Argininemia | Arginase | Arginina | Hiperamonemia, doença neurológica |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Citrulinemia | Argininossuccinato sintetase | Citrulina, ácido orótico* | Hiperamonemia, cirrose hepática |
| Deficiência de ornitina transcarbamilase | Ornitina transcarbamilase | Ácido orótico,* ornitina, arginina | Hiperamonemia grave, herança ligada ao X |
| Doença da urina em xarope de bordo | Complexo da desidrogenase de α-cetoácidos de cadeia ramificada | Aloisoleucina,* leucina, valina, isoleucina | Encefalopatia, ataxia, descompensação metabólica |
| Fenilcetonúria | Fenilalanina hidroxilase | Fenilalanina | Disfunção intelectual,† crises convulsivas† |
| Homocistinúria | Cistationina β-sintase | Homocisteína, metionina | Biotipo marfanoide, disfunção intelectual, descolamento da lente |
| Tirosinemia do tipo I | Fumaril acetoacetato | Succinilacetona,* tirosina | Insuficiência hepática aguda, tubulopatia |
| Tirosinemia do tipo II | Tirosina aminotransferase | Tirosina, fenilalanina | Lesões de córnea, hiperqueratose da pele, disfunção intelectual leve |

*Composto diagnóstico. †Se não for tratada(s).

**Tabela 194.5 Acidúrias orgânicas.**

| DISTÚRBIO | DEFEITO ENZIMÁTICO | HERANÇA | METABÓLITOS URINÁRIOS |
|---|---|---|---|
| Acidúria glutárica do tipo I | Glutaril-CoA desidrogenase | Autossômica recessiva | Ácido 3-hidroxiglutárico, ácido glutárico |
| Acidúria isobutírica | Isobutiril-CoA desidrogenase | Autossômica recessiva | Ácido isobutírico |
| Acidúria | Isovaleril-CoA | Autossômica | Ácido isovalérico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| isovalérica | desidrogenase | recessiva | |
| Acidúria metilmalônica | Metilmalonil-CoA desidrogenase | Autossômica recessiva | Ácido metilmalônico |
| Acidúria mevalônica | Mevalonato quinase | Autossômica recessiva | Ácido mevalônico |
| Acidúria propiônica | Propionil-CoA carboxilase | Autossômica recessiva | 3-Metilcitrato, ácido propiônico, ácido 3-hidroxipropiônico |
| Deficiência de holocarboxilase sintetase | Holocarboxilase sintetase | Autossômica recessiva | Ácido β-hidroxi-isovalérico, β-metilcrotonilglicina, ácido β-hidroxipropiônico, 3-metilcitrato |

**Tabela 194.6** **Exames diagnósticos para erros inatos do metabolismo.**

| METABÓLITO | MATRIZ BIOLÓGICA | MÉTODO | DISTÚRBIO |
|---|---|---|---|
| Aminoácidos | Plasma, urina, LCS | HPLC, MS-MS | Distúrbios do metabolismo de aminoácidos, incluindo PKU, DUXB, tirosinemia, defeitos do ciclo da ureia, intolerância proteica lisinúrica |
| Ácidos orgânicos | Urina, LCS | GC-MS | Acidopatias orgânicas, incluindo AMM, AP, AIV<br>Acidose láctica, distúrbios mitocondriais, incluindo distúrbios do ciclo de Krebs, enzimas da cadeia respiratória, defeitos de oxidação de ácidos graxos |
| Espécies de acilcarnitina | Plasma, DBS | MS-MS | Defeitos de oxidação de ácidos graxos, acidopatias orgânicas |
| Carnitina total/livre | Plasma, DBS, urina | MS-MS | Deficiência do transportador de carnitina, deficiências de CPT I/II (em associação |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | com espécies de acilcarnitina), deficiência secundária de carnitina |
| Ácido orótico | Plasma, urina | GC-MS, MS-MS | Acidúria orótica, deficiência de OTC, citrulinemia do tipo I |
| Succinilacetona | Plasma, DBS, urina | GC-MS | Tirosinemia do tipo I |
| Glicosaminoglicanos | Urina | TLC, MS-MS | Mucopolissacaridoses |

CPT I/II = carnitina palmitoiltransferase I/II; LCS = líquido cerebrospinal; DBS = sangue seco em papel; GC-MS = cromatografia gasosa–espectrometria de massa; HPLC = cromatografia líquida de alta pressão; AIV = acidúria isovalérica; AMM = acidúria metilmalônica; MS-MS = espectrometria de massa em *tandem*; DUXB = doença da urina em xarope de bordo; PKU = fenilcetonúria; OTC = ornitina transcarbamilase; AP = acidúria propiônica; TLC = cromatografia em camada fina.

## TRATAMENTO

A estratégia de tratamento individual segue os princípios gerais de (1) aumento da atividade enzimática por meio da administração de cofatores, (2) estabilização da estrutura enzimática por meio de terapia com chaperonas, (3) terapia de reposição enzimática, (4) redução do substrato por meio de intervenção dietética, (5) inibição de substrato por meio de bloqueio da reação enzimática reversa, (6) substituição do órgão afetado (p. ex., fígado) ou (7) transplante e/ou terapia de células-tronco.[11] Outras abordagens terapêuticas, incluindo terapias *read-through*, mRNA, modificação de genes (CRISPR) e gênica, estão em desenvolvimento pré-clínico ou já estão em fase de ensaios clínicos (Tabela 194.7).

A escolha da terapia é guiada pelo diagnóstico subjacente, porém outros fatores merecem consideração. Uma abordagem curativa pode ser preferida sempre que possível, embora isso raramente possa ser uma opção em adultos com EIM, como no caso de transplante de medula óssea ou de células-tronco na leucodistrofia metacromática ou na adrenoleucodistrofia ligada ao X. Os agentes terapêuticos direcionados para as manifestações do sistema nervoso central precisam atravessar a barreira hematencefálica para serem efetivos, limitando, assim o uso de moléculas maiores, incluindo enzimas, no tratamento das manifestações neurológicas.

Os indivíduos com EIM sempre devem ser tratados por uma equipe multiprofissional de geneticistas bioquímicos, clínicos gerais e conselheiros genéticos em um centro terciário com experiência considerável no manejo de erros inatos do metabolismo. De maneira ideal, deve haver no local um laboratório de bioquímica genética para facilitar a realização imediata de testes em amostras.

### Aconselhamento genético

O aconselhamento genético por conselheiros genéticos certificados constitui parte integrante da avaliação e do manejo de pacientes com qualquer condição genética, incluindo os EIM complexos. Uma história familiar até a terceira geração e uma anamnese detalhada são os pré-requisitos para uma avaliação clínica e diagnóstica focada. O conselheiro genético comunica as limitações e implicações dos testes genéticos e dos resultados associados ao paciente e à família em geral.

## Terapia enzimática

A meta da terapia enzimática é aumentar ou diminuir a atividade endógena das enzimas. Os indivíduos com deficiências enzimáticas que respondem aos cofatores (vitaminas) podem se beneficiar de doses suprafisiológicas da respectiva vitamina. Um exemplo é a PKU responsiva à tetra-hidrobiopterina (BH4), decorrente de mutações no gene *PAH* que afetam o local de ligação da fenilalanina hidroxilase (PAH). Neste caso, a administração de 20 mg/kg de BH4 resultará em estabilização da PAH por meio de um efeito tipo chaperona e, em consequência, em aumento da atividade da PAH. Os pacientes com PKU responsiva à BH4 apresentam melhora da tolerância à fenilalanina e controle metabólico quando recebem suplementação com BH4. Nos pacientes com hiperoxaluria primária (caracterizada por oxalose, nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal), lumasirana, que reduz a formação de oxalato por meio de bloqueio da enzima glicolato oxidase, consegue normalizar (ou quase normalizar) os níveis de oxalato.[A2b]

A terapia de reposição enzimática está disponível para o tratamento da doença de Gaucher há mais de 15 anos. Inicialmente a glicocerebrosidase, a enzima deficiente na doença de Gaucher, foi purificada a partir de placentas humanas e administrada por via intravenosa a pacientes afetados. Mais recentemente, a glicocerebrosidase foi hiperexpressa em células de ovário de *hamster* chinês e produzida em grandes quantidades em biorreatores. As terapias de reposição com enzimas recombinantes estão agora disponíveis para a doença de Pompe (α-glicosidase), a doença de Fabry (α-galactosidase), a mucopolissacaridose tipo I (α-iduronidase), a mucopolissacaridose tipo II (α-iduronato sulfatase), a mucopolissacaridose tipo IVa (galactosaminase-6-sulfatase) e a mucopolissacaridose tipo VI (arilsulfatase B). Outras terapias enzimáticas estão atualmente em diferentes fases de ensaios clínicos (ver Tabela 194.7).

## Terapia nutricional

A meta terapêutica da terapia nutricional é a correção do desequilíbrio metabólico por meio de redução do acúmulo de substrato, promoção da síntese de proteínas por meio de anabolismo e prevenção de episódios de descompensação metabólica. Além disso, pode ser necessária suplementação de um produto reduzido. Um exemplo é o tratamento para a PKU. A base dessa terapia consiste na redução da ingestão de fenilalanina por meio de consumo de alimentos com baixo teor proteico e suplementação simultânea de aminoácidos sem fenilalanina para sustentar o crescimento e o desenvolvimento. Esse regime reduz os níveis de fenilalanina no plasma e, o mais importante, no encéfalo para níveis atóxicos quase normais, que

facilitam o desenvolvimento intelectual apropriado para a idade.[12] Em determinadas ocasiões, é necessária suplementação com tirosina quando os níveis de tirosina estão baixos. Estratégias nutricionais semelhantes aplicam-se a outros distúrbios do metabolismo dos aminoácidos e a acidopatias orgânicas, embora a restrição proteica natural possa ser mais pronunciada para diminuir o risco de descompensação metabólica durante um episódio catabólico (doença intercorrente).

Outra abordagem para reduzir o acúmulo de substrato consiste na inibição da reação enzimática reversa que leva à síntese de substrato. Esse conceito demonstrou ser efetivo na redução da glicosilceramida na doença de Gaucher do tipo I leve a moderada.

Os indivíduos com EIM que correm risco de descompensação metabólica, como distúrbios do ciclo da ureia, acidopatias orgânicas e distúrbios da oxidação dos ácidos graxos, sempre devem carregar um “aviso de emergência” com descrição do diagnóstico, dos sintomas de descompensação, do tratamento de emergência e da informação de contato com um centro metabólico terciário.

## Terapia com vitaminas

Vários EIM afetam o transporte e o metabolismo das vitaminas. Normalmente, essas condições beneficiam-se de doses suprafisiológicas de vitaminas. Um exemplo é a anemia megaloblástica responsiva à tiamina, que é causada por mutações no gene do transportador de tiamina *SLC19A2*. Os indivíduos afetados desenvolvem surdez neurossensorial, perda da visão, diabetes melito e anemia megaloblástica. O diabetes melito e a anemia respondem a altas doses de tiamina. Outros exemplos incluem distúrbios de absorção, transporte e metabolismo da vitamina $B_{12}$ (cobalamina) e distúrbios do metabolismo da biotina e do ácido fólico.

## Transplante de órgãos, de medula óssea e de células-tronco

O transplante de fígado tem sido realizado em pacientes com tirosinemia do tipo I, defeitos do ciclo da ureia, acidúria metilmalônica, acidúria propiônica, deficiência de lipase lisossômica e doenças de depósito do glicogênio que afetam o fígado. O efeito do transplante de fígado nessas condições é duplo. Em primeiro lugar, o controle metabólico será melhorado quando o comprometimento hepático for o principal contribuinte para a falta global de controle metabólico suficiente. Entretanto, o defeito intrínseco não será corrigido em outros locais após o transplante hepático, e, por exemplo, um indivíduo afetado pode continuar a ter doença neurológica significativa na acidúria metilmalônica. Em segundo lugar, a função hepática será restaurada nas condições que levam à doença hepática crônica, incluindo fibrose e/ou cirrose hepáticas, ou em doenças nas quais existe risco significativo de transformação maligna. O transplante renal pode ser necessário em condições que afetam a função renal, como no caso da acidúria metilmalônica ou cistinose.

O transplante de medula óssea e/ou de células-tronco tem efeitos benéficos limitados em pacientes com EIM. Os exemplos incluem o transplante de medula

óssea e/ou de células-tronco pré-sintomático na mucopolissacaridose tipo I grave, na leucodistrofia metacromática e na adrenoleucodistrofia ligada ao X. A terapia com células-tronco está atualmente em fase de pesquisa para a doença de depósito de glicogênio do tipo I.

**Tabela 194.7** **Exemplos de estratégias terapêuticas para erros inatos do metabolismo.**

| NÍVEL | ABORDAGEM TERAPÊUTICA | DISTÚRBIO |
|---|---|---|
| Gene | Transplante de órgão sólido | Defeitos do ciclo da ureia, DUXB, tirosinemia do tipo I |
| | Transplante de células-tronco | Adrenoleucodistrofia, MPS I |
| | Terapia gênica | MPS I e II, doença de Pompe (ensaio clínico de fase I/II) |
| | Terapia *read-through* | Distrofia muscular de Duchenne (fase III), fibrose cística (fase III) |
| Enzima | Infusão de enzima recombinante | Doenças de Gaucher, Pompe, Fabry, MPS I, II, IVa, VI |
| | | Fenilcetonúria |
| | Chaperona | Doenças de Fabry e Pompe |
| Substrato | Redução de substrato | Fenilcetonúria, doença da urina em xarope de bordo |
| | Inibição do substrato | Doença de Gaucher, doença de Tay-Sachs, tipo Niemann-Pick C |

MPS = mucopolissacaridose; DUXB, doença da urina em xarope de bordo.

A1. Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018;124:27-38.

A2. Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: a pivotal, double-blind randomized discontinuation phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2018;124:20-26.

A2b. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med.* 2021;384:1216-1226.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saudubray JM, Mochel F. The phenotype of adult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:753-756.
2. Navarrete R, Leal F, Vega AI, et al. Value of genetic analysis for confirming inborn errors of metabolism detected through the Spanish neonatal screening program. *Eur J Hum Genet*. 2019;27:556-562.
3. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, et al. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019;21:102-106.
4. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*. 2019;79:495-500.
5. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6:1-10.
6. Waisbren SE, Gropman AL, Batshaw ML, et al. Improving long-term outcomes in urea cycle disorders-report from the urea cycle disorders consortium. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39:573-584.
7. Bellattato CM, Hubert L, Scarpa M, et al. Inborn errors of metabolism involving complex molecules: lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:353-373.
8. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2:1-71.

8b. Stenton SL, Kremer LS, Kopajtich R, et al. The diagnosis of inborn errors of metabolism by an integrative “multi-omics” approach: a perspective encompassing genomics, transcriptomics, and proteomics. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43:25-35.

9. Yubero D, Brandi N, Ormazabal A, et al. Targeted next generation sequencing in patients with inborn errors of metabolism. *PLoS ONE*. 2016;11:1-10.
10. Wang W, Yang J, Xue J, et al. A comprehensive multiplex PCR based exome-sequencing assay for rapid bloodspot confirmation of inborn errors of metabolism. *BMC Med Genet*. 2019;20:1-14.
11. Smets F, Dobbelaere D, McKiernan P, et al. Phase I/II trial of liver derived mesenchymal stem cells in pediatric liver based metabolic disorders: a prospective, open label, multicenter, partially randomized, safety study of one

cycle of heterologous human adult liver-derived progenitor cells (HepaStem®) in urea cycle disorders and Crigler-Najjar syndrome patients. *Transplantation*. 2019;103:1903-1915.

12. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:162.

**Mulher de 35 anos é levada ao serviço de emergência em razão de náuseas de início recente, cefaleia e torpor após uma refeição rica em proteína. Relata episódios anteriores semelhantes. O irmão morreu no primeiro ano de vida em consequência de uma crise de encefalopatia. O nível plasmático de amônia na admissão é de 400 µmol/ℓ (valor de referência: < 40 µmol/ℓ). Qual é o tratamento inicial mais apropriado?**

- A. Terapia de reposição enzimática.
- B. Transplante de fígado.
- C. Hidratação venosa apenas.
- D. Terapia alternativa com benzoato de sódio e/ou fenilbutirato de sódio IV.
- E. Hidroxocobalamina IM.

Concluir questão

**Um homem de 32 anos, do Paquistão, com transtorno convulsivo foi recentemente diagnosticado com erro inato do metabolismo. A história familiar é notável, com uma irmã afetada e consanguinidade dos pais saudáveis. Há um primo distante com a mesma condição. Tendo em vista essa história familiar, qual é o modo de herança mais provável desse distúrbio?**

- A. Herança mitocondrial.
- B. Herança recessiva ligada ao X.

C. Herança autossômica recessiva.

D. Herança autossômica dominante com penetrância completa.

E. Herança complexa, incluindo diferentes fatores genéticos e ambientais.

Concluir questão

**Uma jovem de 23 anos e seu esposo, de 25, ambos de ascendência judia asquenaze, procuraram aconselhamento genético sobre o risco de ter um filho com doença de Gaucher e/ou outros distúrbios. Qual é a resposta mais apropriada sobre esse risco?**

A. O risco de ter um filho com doença de Gaucher é insignificante.

B. Indica-se para os dois o rastreamento do estado de portador da doença de Gaucher por meio de análise de mutações comuns no gene *GBA*.

C. Recomenda-se o diagnóstico pré-natal no início da gravidez, por meio de análise da atividade da glicocerebrosidase nos amniócitos.

D. O rastreamento do estado de portador de ambos os genitores deve ser abrangente e incluir um painel de doenças em judeus asquenazes e atrofia muscular espinal (AME) em ambos os genitores e síndrome do X frágil na mãe.

E. Indica-se apenas a cariotipagem da mãe.

Concluir questão

**Um rapaz de 19 anos foi diagnosticado com um distúrbio da oxidação de ácidos graxos. Esse indivíduo corre risco aumentado de complicações decorrentes de qual dos seguintes mecanismos fisiopatológicos?**

A. Acúmulo de substratos tóxicos, decorrente de um bloqueio da via.

B. Falha energética, em decorrência de bloqueio primário de uma via importante para a síntese de ATP.

C. Acúmulo progressivo de substratos atóxicos, decorrente de defeito em uma via catabólica.

D. Defeito da glicosilação pós-traducional.

E. Bloqueio de uma via anabólica.

Concluir questão

**Suspeita-se do diagnóstico de mucopolissacaridose do tipo 1 (MPS-1) em uma jovem de 21 anos com hepatoesplenomegalia, turvação da córnea e síndrome do túnel do carpo. Qual é o exame diagnóstico de primeira linha para confirmar esse diagnóstico?**

A. Glicosaminoglicanos na urina.

B. Ácidos orgânicos na urina.

C. Perfil de acilcarnitina no plasma.

D. Aminoácidos plasmáticos.

E. Sequenciamento do exoma completo.

Concluir questão

195

# DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

JENNIFER G. ROBINSON

Os distúrbios do metabolismo dos lipídios são uma consequência cada vez mais comum do moderno estilo de vida industrial.[1] Com a crescente prosperidade, a difusão das dietas de estilo ocidental e o estabelecimento de hábitos sedentários estão resultando em aumentos dramáticos da obesidade em países ao redor do mundo. Hábitos de vida inadequados somados a uma predisposição genética frequentemente levam ao desenvolvimento de dislipidemia, caracterizada por níveis mais elevados da apolipoproteína (apo) B-100 aterogênica, rica em colesterol e triglicerídios, de lipoproteínas, níveis maiores de lipoproteínas apo B-48 ricas em triglicerídios e níveis mais baixos de lipoproteínas apo A. No ambiente do consultório, essas apolipoproteínas refletem-se nos níveis de colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), triglicerídios (TG), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e não HDL-C.

A manifestação clínica mais comum dos distúrbios dos lipídios é a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), que resulta dos níveis elevados de lipoproteínas apo B-100.[2,3] O papel das lipoproteínas apo A no desenvolvimento (ou na proteção) da DCVAS não está tão bem elucidado. A hipertrigliceridemia grave está principalmente associada ao aumento do risco de pancreatite.

## METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

### BIOPATOLOGIA

## Colesterol e triglicerídios

O colesterol é um componente essencial de todas as membranas celulares nos animais e atua como precursor das vitaminas lipossolúveis e de hormônios esteroides, como cortisol, estradiol, progestinas e testosterona. As plantas utilizam esteróis em vez de colesterol como componente estrutura da membrana celular. Os TG são compostos de três cadeias de ácidos graxos ligadas a uma molécula de glicerol. Os TG constituem uma fonte de energia, sobretudo no estado de jejum. Tanto o colesterol quanto os TG são insolúveis em água, exigindo o seu transporte em partículas de lipoproteína no plasma (Figura 195.1). As apolipoproteínas são moléculas anfipáticas localizadas na superfície da partícula de lipoproteína, que atuam como chaves bioquímicas para receptores ou sítios de ligação específicos, que possibilitam os processos de fornecimento, entrada ou modificação. A e-Figura 195.1 fornece uma visão geral do metabolismo do colesterol, dos triglicerídios e das lipoproteínas, com os locais de ação dos fármacos na modificação dos lipídios.

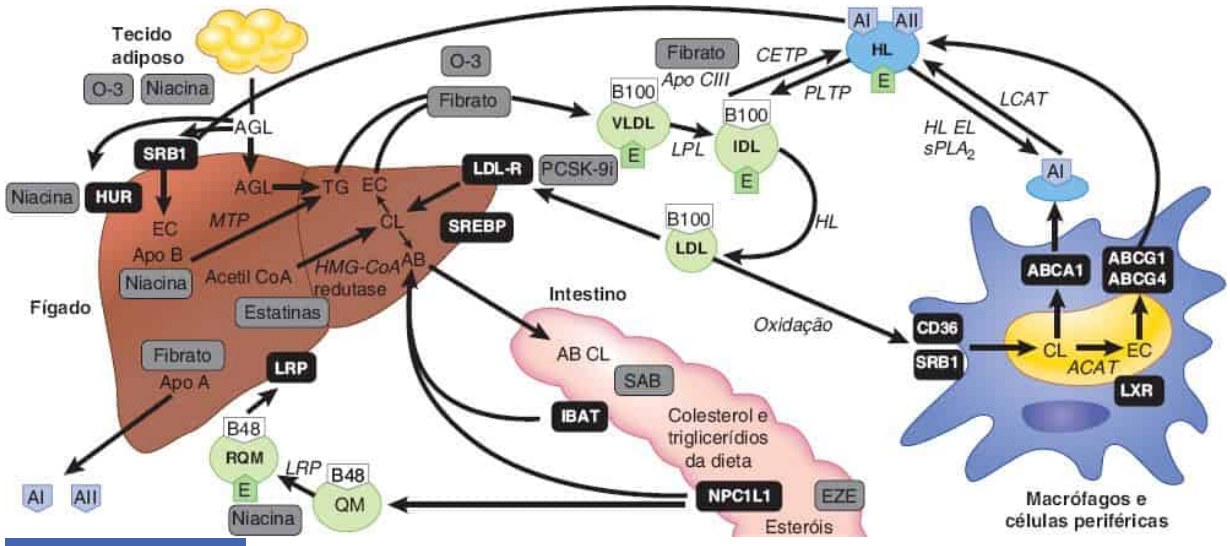


**E-FIGURA 195.1 Visão geral do metabolismo do colesterol, dos triglicerídios e das lipoproteínas apolipoproteína B e locais de ação dos fármacos.** As estatinas inibem a etapa limitante de velocidade na síntese do colesterol, a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que liga a acetil CoA ao colesterol livre, produzindo ésteres de colesterol. A redução do colesterol livre (CL) intra-hepático aumenta o número de receptores de LDL (LDL-R) na membrana celular, facilitando a remoção do LDL-C do plasma. **Os agentes sequestradores de ácidos biliares (SAB)** e a **ezetimiba (EZE)** reduzem os níveis plasmáticos de LDL-C por meio de redução dos níveis intracelulares de colesterol livre. Os SAB ligam-se aos ácidos biliares (AB) por meio do transportador de ácidos biliares intestinais (IBAT), interrompendo a circulação êntero-hepática de ácidos biliares e CL. EZE atua sobre o transportador Niemann-Pick C1-*Like* 1 (NPC1L1) na parede intestinal para prevenir a absorção do colesterol dietético e biliar. EZE também bloqueia a captação de esteróis das plantas. Os esteróis dietéticos/estanóis inibem competitivamente a captação do colesterol no intestino. A eficácia de todos os três agentes ativos no intestino é limitada, visto que ocorre aumento compensatório na síntese hepática de colesterol. A **niacina** tem mecanismos de ação conhecidos e desconhecidos, incluindo inibição parcial da liberação de ácidos graxos livres (AGL) do tecido adiposo; aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), aumentando, assim, a remoção de triglicerídios de quilomícrons (QM) do plasma; diminuição da síntese de apolipoproteína B (apo B), o que reduz o colesterol das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-C) e o colesterol das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL-C) e, portanto, os triglicerídios plasmáticos; e aumento dos níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) por meio de redução da captação hepática, provavelmente pelo receptor de holocaptação (HUR) e catabolismo. Os níveis elevados de HDL-C aumentam o transporte reverso do colesterol das células periféricas para o fígado. Os **fibratos** reduzem os níveis de triglicerídios por meio de diminuição da secreção de VLDL e aumento do catabolismo das partículas ricas em triglicerídios por vários mecanismos, incluindo redução da produção de apolipoproteína C (apo C), que suprarregula a lipólise mediada pela lipoproteína lipase e aumenta a captação

celular de AGL, bem como o catabolismo. Os fibratos aumentam a síntese de apolipoproteína AI e AII induzida pelo HDL-C por meio do heterodímero receptor X hepático/receptor X retinoide (LXR). Os **ácidos graxos ômega-3 (O-3)** reduzem a taxa de síntese de VLDL por meio de vários mecanismos supostos, com inibição da liberação de AGL do tecido adiposo, inibição da síntese e aumento da degradação de apo B. ABC = cassete de ligação de ATP; ABCA1, ABCG1, ABDG4 = transportador A ou G da subfamília de cassete de ligação de ATP; ACAT = acil coenzima A: colesterol aciltransferase; B48 ou B100 = apolipoproteína B48 ou B100; CD36 = grupo de diferenciação 36; EC = éster de colesterol; CETP = proteína de transferência de ésteres de colesterol; RQM = resquício de QM; E = apolipoproteína E; EL = lipase endotelial; AGL = ácido graxo livre; HL = lipase hepática; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LPL = lipoproteína lipase; LRP = proteína relacionada ao receptor de LDL 1; MTP = proteína de transferência microssomal; PLTP = proteína de transporte de fosfolipídios; PTPL = proteína de transferência de fosfolipase; $sPLA_2$ = fosfolipase secretora $A_2$; SRB-1 = proteína de ligação do receptor de esteroides. (De Robinson *J. Clinical Lipid Management.* 1st ed. West Islip, NY: Professional Communications; 2016.)

O colesterol e os TG são sintetizados ou absorvidos pelo intestino. Os adultos sintetizam cerca de 100 mg de colesterol por dia. O fígado sintetiza cerca de 25% do colesterol; o encéfalo, os órgãos reprodutivos, as glândulas suprarrenais e o intestino também apresentam taxas mais altas de síntese de colesterol. O colesterol é sintetizado por meio de múltiplas etapas a partir da acetil-CoA e acetoacetil-CoA. A etapa limitante de velocidade na síntese de colesterol é a redução a mevalonato pela 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, que constitui o alvo das estatinas. Os metabólitos do mevalonato a jusante incluem várias moléculas bioativas, que foram implicadas em alguns efeitos adversos das estatinas.

A dieta fornece 300 a 500 mg de colesterol por dia. Os ácidos biliares fornecem cerca de dois terços do colesterol diário (800 a 1.200 mg), e as células intestinais descamadas, cerca de 300 mg. O colesterol não esterificado é secretado pelo fígado nos ácidos biliares, que são armazenados na vesícula biliar e secretados no intestino delgado, onde solubilizam as gorduras da dieta e aumentam a absorção de ácidos graxos, lipídios e vitaminas lipossolúveis. Os ácidos biliares são reabsorvidos, em grande parte, pela parte distal do íleo e transportados de volta ao fígado pela circulação êntero-hepática.

As gorduras e os produtos de origem animal da dieta são degradados no intestino, e os constituintes são então transportados nos enterócitos, onde são

reesterificados em ésteres de colesterol e TG. O colesterol é absorvido pelo intestino por meio do receptor Niemann-Pick C1-*Like* 1 (NPC1L1), que pode ser inibido pelo ezetimiba.

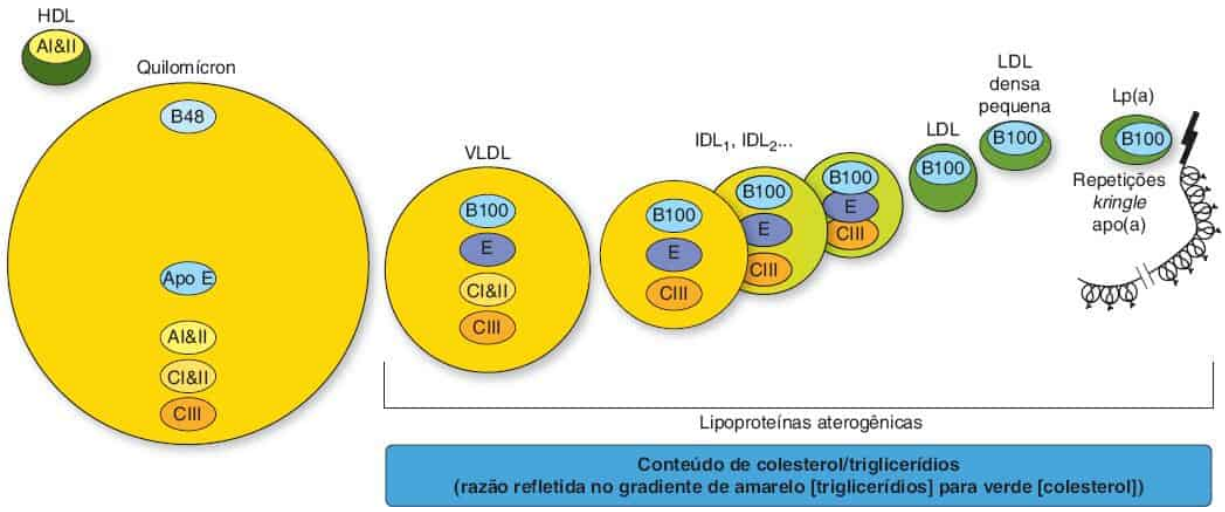


**FIGURA 195.1 Tamanho relativo (não está em escala), triglicerídios e composição do colesterol, principais apolipoproteínas e aterogenicidade das lipoproteínas da circulação.** (Adaptada de Robinson *J. Clinical Lipid Management.* 1st ed. West Islip, NY: Professional Communications, Inc; 2016.)

## Quilomícrons

No enterócito, os TG e o colesterol são acondicionados com apo B48, bem como apo CII e CIII e outras apolipoproteínas para secreção no sangue, na forma de quilomícrons ricos em triglicerídios (Figura 195.1). Os quilomícrons sofrem hidrólise progressiva dos triglicerídios em ácidos graxos pela lipoproteína lipase no endotélio dos capilares, que liga a apo CII, bem como outras apolipoproteínas. Os ácidos graxos podem ser armazenados no tecido adiposo, ou podem ser utilizados como fonte de energia pelo tecido muscular. Os quilomícrons são convertidos em resquícios de quilomícrons, que são relativamente enriquecidos em ésteres de colesterol. Os quilomícrons são as maiores lipoproteínas, e acredita-se que seja improvável que contribuam para a aterosclerose. Não são solúveis no plasma e conferem um aspecto de "sopa de tomate" ao plasma recém-coletado, subindo até a parte superior do soro depois de uma noite de refrigeração, produzindo uma

camada “cremosa”. Os resquícios de quilomícrons menores conseguem penetrar no espaço subendotelial, onde são captados por macrófagos, e podem constituir o mecanismo por meio do qual a hipertrigliceridemia pós-prandial contribui para a aterogênese.

Os quilomícrons e os resquícios de quilomícrons também são captados pelo fígado pela proteína relacionada ao receptor de LDL, que interage com a apo E e, em menor grau, pelo receptor de LDL e glicosaminoglicanos de superfície celular. O fígado decompõe as partículas de quilomícrons, que podem ser armazenadas na forma de ésteres de colesterol e triglicerídios, reunidos em partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) para secreção no sangue, ou os ésteres de colesterol podem ser incorporados em ácidos biliares para sua secreção no intestino.

## VLDL, IDL, LDL

O fígado procede à montagem de uma partícula de VLDL a partir de uma molécula de apolipoproteína B100, ésteres de colesterol, triglicerídios e várias outras apolipoproteínas e lipídios. Os TG constituem a etapa limitante de velocidade na síntese das VLDL. A proteína de transferência microssomal (MTP) transfere triglicerídios para o peptídio apo B em crescimento. Por conseguinte, os fármacos que inibem a MTP podem causar acúmulo intra-hepático de triglicerídios.

A VLDL nascente é secretada no sangue, onde adquire apo E, apo CII e apo CIII. À semelhança dos quilomícrons, a apo CII ativa a lipoproteína lipase para hidrolisar triglicerídios em ácidos graxos para transporte nos tecidos. À medida que a VLDL continua fornecendo colesterol e triglicerídios aos tecidos, ela é transformada em lipoproteína de densidade intermediária (IDL) cada vez mais rica em colesterol e, por fim, em lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Figura 195.1). As LDL constituem a maior fração das lipoproteínas circulantes e contêm cerca de 60 a 70% do colesterol total na circulação.

A LDL é removida do sangue predominantemente pelo receptor de LDL. A expressão dos receptores de LDL é regulada pela pró-proteína convertase sublisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Em resposta à diminuição dos níveis intracelulares de colesterol, as proteínas de ligação do elemento regulador de esterol (SREBP) 1 e 2 suprarregulam a síntese hepática dos receptores de

LDL e da PCSK9. Os receptores de LDL seguem o seu trajeto até a superfície da célula, onde se ligam a partículas de LDL do sangue. O complexo partícula de LDL-receptor de LDL é então capturado dentro de vesículas, onde a partícula de LDL sofre degradação, enquanto o seu receptor permanece intacto. Em seguida, o receptor de LDL retorna, em sua forma intacta, à superfície celular para continuar a remover partículas de LDL do sangue.

Enquanto o receptor de LDL segue o seu trajeto até a superfície celular, a molécula de PCSK9 é secretada no sangue, onde se liga ao complexo LDL-receptor de LDL, marcando tanto o receptor quanto a partícula de LDL para degradação. Assim, a inibição ou a redução dos níveis de PCSK9 permitem maior circulação do receptor de LDL e maior remoção de partículas de LDL da circulação.

A aterogenicidade das grandes partículas de VLDL não está esclarecida. As partículas menores de VLDL, as IDL e as LDL são claramente aterogênicas.

## Lp(a)

O fígado é responsável pela montagem da lipoproteína(a) (Lp[a]) a partir de uma apo(a) conectada à apo B de uma partícula semelhante à LDL (Figura 195.1). As isoformas de apo(a) são muito variáveis, em virtude do número de repetições *kringle* determinado pelo gene da apo(a). O tamanho da apo(a) é inversamente relacionado com a concentração de Lp(a), e acredita-se que resulte do maior tempo de montagem de uma isoforma de apo(a) com um grande número de repetições *kringle*. O fígado remove a Lp(a) da circulação. Esse processo e a remoção da Lp(a) não estão bem elucidados. A Lp(a) parece ser aterogênica. Embora os níveis de Lp(a) possam ser reduzidos farmacologicamente (p. ex., com um oligonucleotídeo *antisense* derivado de hepatócito),[A1b] não se sabe se essa terapia reduzirá os eventos cardiovasculares.[3b]

## HDL

A lipoproteína de alta densidade (HDL) é a menor e mais densa das lipoproteínas circulantes (Figura 195.1). A HDL transporta as apo AI e AII, em lugar de apo B100 ou apo B48. A HDL é sintetizada no fígado a partir da

apo AI, apo AII e fosfolipídios, formando a HDL nascente ou pré-β HDL (e-Figura 195.2). À medida que essa partícula circula pelo corpo e interage com células periféricas, ela adquire colesterol e fosfolipídios adicionais por meio de ligação à proteína cassete de ligação de trifosfato (ABC1), por um processo denominado *transporte reverso do colesterol*.

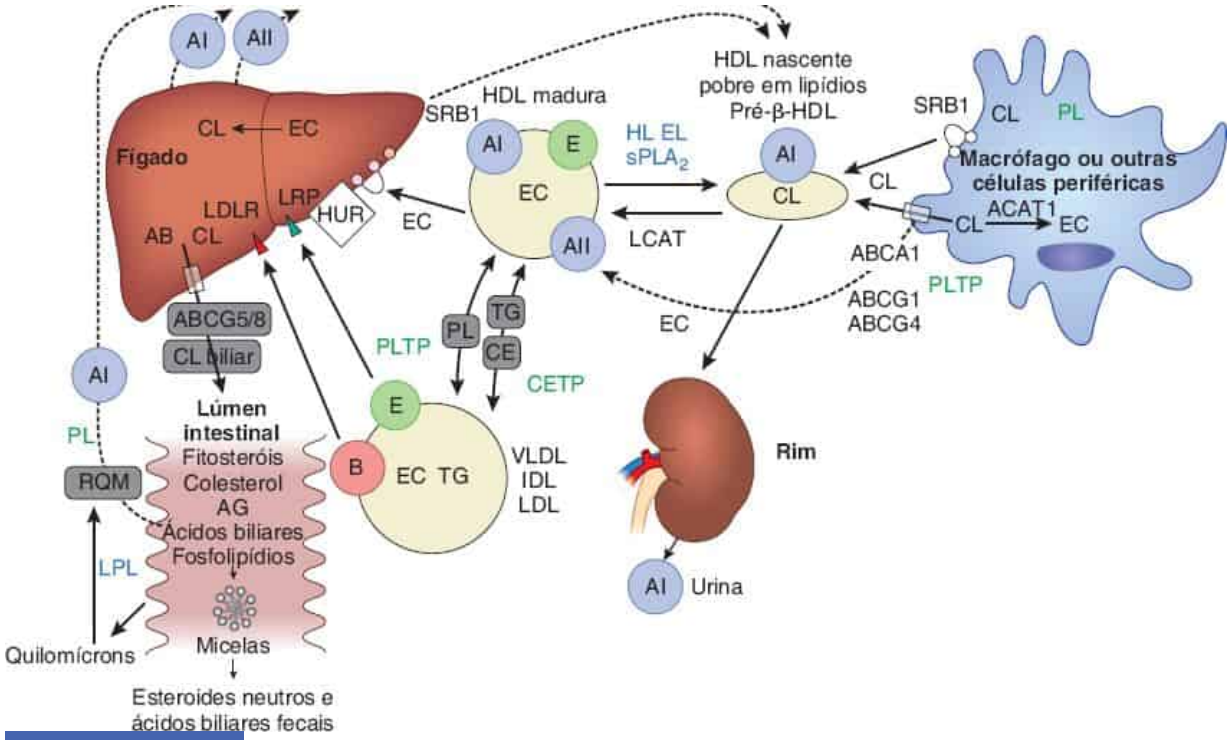


**E-FIGURA 195.2 Visão geral do metabolismo da HDL e locais de ação dos fármacos.** ABC = cassete de ligação do ATP; AI ou AII = apolipoproteína AI ou AII; AB = ácidos biliares; EC = éster de colesterol; CETP = proteína de transporte de ésteres de colesterol; RQM = resquício de quilomícrons; E = apolipoproteína E; EL = lipase endotelial; CL = colesterol livre; HL = lipase hepática; HUR = receptor de holocaptação; IDL = lipoproteínas de densidade intermediária; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LDL-R = receptor de LDL; LPL = lipoproteína lipase; LRP = proteína relacionada com o receptor de LDL; PL = fosfolipídios; PLTP = proteína de transporte de fosfolipídios; SRB1 = receptor de depuração B tipo 1; TG = triglicerídio. (De Robinson JG, Davidson MH. Investigational drugs targeting HDL-C metabolism and reverse cholesterol transport. *Future Lipidol.* 2007;2:285-301.)

A HDL transporta cerca de 30% do colesterol do sangue. No interior da partícula de HDL, o colesterol não esterificado é esterificado pela lecitina colesterol acil transferase (LCAT). O colesterol esterificado pode ser removido das HDL por meio do receptor de depuração B1 (SR-B1) no

fígado. No sangue, o colesterol esterificado pode ser trocado por triglicerídios a partir das lipoproteínas apo B por meio da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) no plasma. A proteína de transferência de fosfolipídios transfere fosfolipídios das lipoproteínas apo B para a HDL. A lipoproteína lipase hidrolisa triglicerídios das VLDL e quilomícrons para HDL. A lipase hepática remove os triglicerídios das HDL.

Nos estudos epidemiológicos, os baixos níveis de HDL, HDL-colesterol (HDL-C) e apo I estão associados a aumento do risco cardiovascular. Não se sabe ao certo se os baixos níveis de HDL-C, que frequentemente são acompanhados de níveis elevados de TG, causam DCV ou se constituem simplesmente um marcador de comprometimento do metabolismo da glicose e resistência à insulina. Estudos de randomização mendeliana não conseguiram identificar uma associação entre os genes de elevação do HDL-C e o risco cardiovascular. Em ensaios clínicos randomizados, os fármacos que elevam o HDL-C não diminuíram o risco cardiovascular além de seus efeitos sobre LDL-C ou não HDL-C (p. ex., niacina e inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol [CETP]). Com efeito, existem vários polimorfismos genéticos que aumentam acentuadamente os níveis de HDL-C que estão associados ao aumento do risco cardiovascular. Já foram propostos diversos mecanismos para esse aumento do risco, incluindo conversão de HDL em um estado mais pró-inflamatório ou comprometimento do transporte reverso do colesterol.

A funcionalidade da HDL, quando medida por ensaios do colesterol reverso *in vitro*, tem sido associada à redução do risco cardiovascular, independente dos níveis de HDL-C. Uma mutação de apo AI incomum, apo AI-Milano, provoca baixos níveis de HDL-C e está associada à redução do risco cardiovascular, que se acredita ser mediada por transporte reverso mais eficiente do colesterol. A apo AII está associada ao aumento do risco cardiovascular por meio de mecanismos desconhecidos.

## DIAGNÓSTICO

### Lipidograma

No laboratório clínico, as partículas de lipoproteínas em geral não são medidas diretamente, mas por meio de ultracentrifugação de densidade, que

as separa em bandas, com base no conteúdo de colesterol e triglicerídios. Assim, os níveis mais comumente relatados incluem triglicerídios, colesterol total, LDL-colesterol (LDL-C) e HDL-colesterol (HDL-C). Os pacientes com níveis elevados de TG apresentam um número aumentado de quilomícrons, resquícios de quilomícrons ou VLDL ou têm conteúdo aumentado de TG nas VLDL. É preciso entender que os níveis de TG refletem o conteúdo de TG das partículas de lipoproteínas e que eles não existem como entidades independentes no sangue. (Seriam insolúveis, mesmo se existissem dessa forma.) Os pacientes com níveis elevados de colesterol apresentam números aumentados de partículas de LDL, VLDL, IDL ou Lp(a) ou aumento do conteúdo de colesterol nessas partículas.

Em amostras de sangue em jejum (≥ 8 h), o LDL-colesterol (LDL-C) é calculado pela equação de Friedewald, quando o nível de triglicerídios é inferior a 400 mg/dℓ:

LDL-C = Colesterol total – HDL-C – triglicerídios/5

O LDL-C calculado não é acurado quando existe hiperlipidemia do tipo III (ver adiante), ou quando são utilizados inibidores da CETP.

Em amostras sem jejum ou com jejum, quando os TG são superiores a 500 mg/dℓ, o não HDL-C pode ser calculado da seguinte maneira:

Não HDL-C = Colesterol total – HDL-C

por conseguinte, o não HDL-C representa o componente lipídio aterogênico (ver Figura 195.1). O não HDL-C é, em geral, cerca de 30 mg/dℓ superior ao LDL-C. Um método mais elaborado para calcular o LDL-C quando os TG estão elevados foi desenvolvido, porém não foi validado em diversas populações.

Os níveis de LDL-C também podem ser medidos diretamente, e os valores obtidos são acurados quando os triglicerídios alcançam 1.000 mg/dℓ. Os níveis de LDL-C diretos são 5 a 10 mg/dℓ mais baixos do que os níveis calculados, em parte porque não medem a lipoproteína(a) (Lp[a]).

A determinação da Lp(a) tem sido problemática, em razão de uma variação interindividual no número de *kringles* na apo(a). Atualmente, não

existe método padronizado, e as grandes variações dependentes da raça sustentam a necessidade de elaborar faixas de referência específicas da raça.

O perfil lipídico avançado consegue medir diretamente a apo B e a apo A, porém apenas a medição da apo B foi padronizada. Outras técnicas conseguem medir o número de partículas de LDL, IDL e VLDL e seu tamanho utilizando vários métodos, porém nenhum desses métodos foi padronizado e a variabilidade entre um teste e a repetição do teste é, com frequência, elevada. A utilidade clínica do perfil lipídico avançado não está claramente estabelecida. É possível tratar a maioria dos pacientes com níveis calculados de LDL-C ou não HDL-C, que é o método de menor custo e amplamente disponível. A medição da apo B pode ser útil em alguns pacientes com hipertrigliceridemia.

## Lipoproteínas apo B, colesterol e aterogênese

Um extenso corpo de evidências epidemiológicas, genéticas e de ensaios clínicos de mais de 50 anos mostrou a existência de uma relação direta e causal entre os níveis de colesterol no sangue e a DCVAS (ver também Capítulo 46). Evidências mais recentes mostraram que é o acúmulo de colesterol e de lipoproteínas apo B ricas em TG no subendotélio arterial que constitui o fator histopatológico iniciador no desenvolvimento da placa aterosclerótica (Capítulo 46 e Figura 195.2). As apolipoproteínas com até cerca de 70 nm de diâmetro (LDL, IDL, VLDL menores, partículas de resquícios de quilomícrons e Lp[a]) atravessam mais eficientemente o endotélio. As concentrações plasmáticas elevadas aumentam a probabilidade de entrada dessas partículas no espaço subendotelial da artéria. Essa limitação de tamanho explica provavelmente por que níveis plasmáticos muito elevados de grandes quilomícrons apo B48 na deficiência de lipoproteína lipase não causam aterosclerose.

Normalmente, poucas lipoproteínas apo B são retidas no subendotélio e retornam à circulação. Quando existe placa aterosclerótica, o endotélio torna-se anormalmente permeável às lipoproteínas apo B. O tratamento da hiperlipidemia resulta em rápida diminuição da permeabilidade e aumento da degradação fracional das LDL que entram na placa. Entretanto, o fator iniciador fundamental da aterogênese é a retenção subendotelial de lipoproteínas apo B. A aterosclerose desenvolve-se preferencialmente em

locais específicos da árvore arterial. O comprometimento do fluxo laminar nesses locais provoca proliferação da matriz na parede arterial adjacente. Nos estágios mais iniciais da aterogênese, os proteoglicanos de carga elétrica negativa na matriz extracelular da íntima arterial capturam a apo B100 e a apo B48 de carga elétrica positiva. Outras características da molécula de LDL podem afetar a aterogenicidade ao influenciar a ligação da apo B ou as interações de proteoglicanos, como a composição de lipídios da superfície ou a composição lipídica do cerne. A apo E medeia a ligação aos glicosaminoglicanos arteriais, mas também facilita a eliminação hepática de lipoproteínas apo B. Por outro lado, a apo CIII aumenta a afinidade da LDL pelos proteoglicanos da parede arterial e diminui a captação hepática de lipoproteínas apo B, promovendo, assim, a retenção do colesterol e de lipoproteínas apo B ricas em triglicerídios.

Após retenção na parede arterial, as lipoproteínas apo B sofrem outras modificações enzimáticas, que promovem a agregação e aceleram o acúmulo. Essas agregações liberam subprodutos biologicamente ativos, que recrutam maior número de macrófagos e células T imunorreguladoras na lesão em desenvolvimento. Curiosamente, a composição da dieta pode alterar a agregação das LDL: as gorduras saturadas e a sacarose a aumentam, enquanto as gorduras poli-insaturadas e as fibras a diminuem. As lipoproteínas apo B agregadas são avidamente captadas por células musculares lisas vasculares e macrófagos, iniciando a sua transformação em células espumosas carregadas de colesterol. Esse processo resulta em uma resposta mal adaptativa, que acelera ainda mais a aterogênese. Ocorre liberação de enzimas pró-aterogênicas e moléculas de sinalização, induzindo a síntese de mais proteoglicanos com afinidade aumentada pelas lipoproteínas apo B, outros fatores que potencializam a retenção e enzimas proteolíticas. As proteases podem enfraquecer a camada fibrosa sobrejacente, o que favorece a ruptura da placa e a liberação do conteúdo subendotelial trombogênico. Em modelos de animais, as injeções de HDL, a hiperexpressão de apo AI e o aumento das HDL atuam para inibir a formação da placa e promover a sua estabilização e regressão.

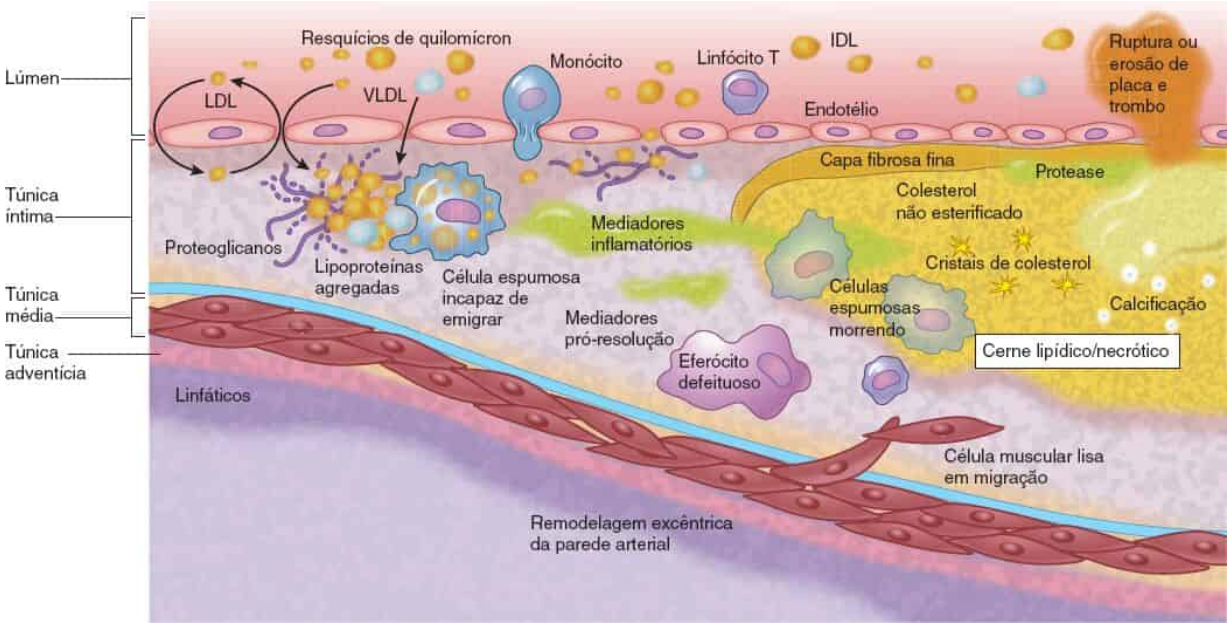


**FIGURA 195.2 Modelo de resposta à retenção de lipoproteína apo B para a iniciação e progressão da aterosclerose.** As concentrações plasmáticas elevadas de lipoproteínas apo B (LDL, IDL, VLDL, resquícios de quilomícrons, Lp[a]) aumentam a entrada na túnica íntima e retenção. As lipoproteínas apo B ligam-se aos proteoglicanos e começam a sofrer agregação, um processo que se acelera com o início da formação da placa. A retenção é influenciada pela composição das partículas e pela dieta. A retenção leva a uma resposta celular mal adaptativa, resultando em aumento de inflamação, fibrose e necrose. Ocorre formação do cerne lipídico/necrótico quando os processos normais de fagocitose e eferocitose são sobrepujados pela retenção e acúmulo continuados de lipoproteínas apo B "tóxicas". A ruptura ou erosão da placa pode levar à formação de trombo sobrejacente, que pode precipitar um evento clínico agudo. Apo = apolipoproteína; IDL = lipoproteína intermediária; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa. (De Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, et al. Eradicating the burden of

atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-12.)

A aterogênese começa na infância e pode progredir para a placa avançada no final da adolescência ou início da idade adulta, um processo que é acelerado na presença de outros fatores de risco cardiovascular e predisposição genética. A maior parte dos adultos apresenta placa avançada nas décadas de 40 a 50 anos e começam a sofrer eventos clínicos de DCVAS, como infarto do miocárdio e outras síndromes coronarianas agudas, acidente vascular encefálico (AVE), doença arterial periférica e morte. As lipoproteínas apo B, medidas pelos níveis totais, LDL-C e não HDL-C, fornecem uma previsão do risco de DCVAS em todas as idades, sexo, raças/etnias e regiões. O aumento no risco relativo de DCVAS por aumento dos níveis de colesterol total ou LDL-C depende da idade e do nível e duração da exposição (Figura 195.3). Os níveis elevados de colesterol continuam sendo um fator de risco na idade avançada, embora a contribuição relativa para o risco seja atenuada.[4] O nível de Lp(a) parece aumentar o risco de DCVAS além daquele esperado pelo nível de LDL-C.

## Regressão da aterosclerose

A redução dos níveis de LDL e outras lipoproteínas apo B consegue regredir o ateroma. A redução acentuada dos níveis de lipoproteína apo B resulta em diminuição da captação e retenção subendoteliais e redução do recrutamento de monócitos e macrófagos (e-Figura 195.3). A redução da entrada possibilita que os mecanismos de depuração e fagocitose normais eliminem a sobrecarga de lipoproteína apo B. Os mecanismos de transporte reverso do colesterol mobilizam o colesterol para fora das células espumosas. As células espumosas diminuem em virtude de sua emigração nos linfáticos da adventícia e transmigração no lúmen. A eferocitose mais efetiva elimina as células apoptóticas e o cerne necrótico. As células inflamatórias migram para fora e as células musculares lisas migram para dentro do subendotélio, a síntese de colágeno diminui e ocorre resolução da fibrose. Em modelos de animais, foi constatado que níveis muito baixos de LDL-C, de menos de 20 a 40 mg/dℓ, levam a regressão completa do ateroma inicial e normalização da

função vascular. No ateroma mais avançado, pode ocorrer regressão substancial, porém a placa estabilizada residual persiste.

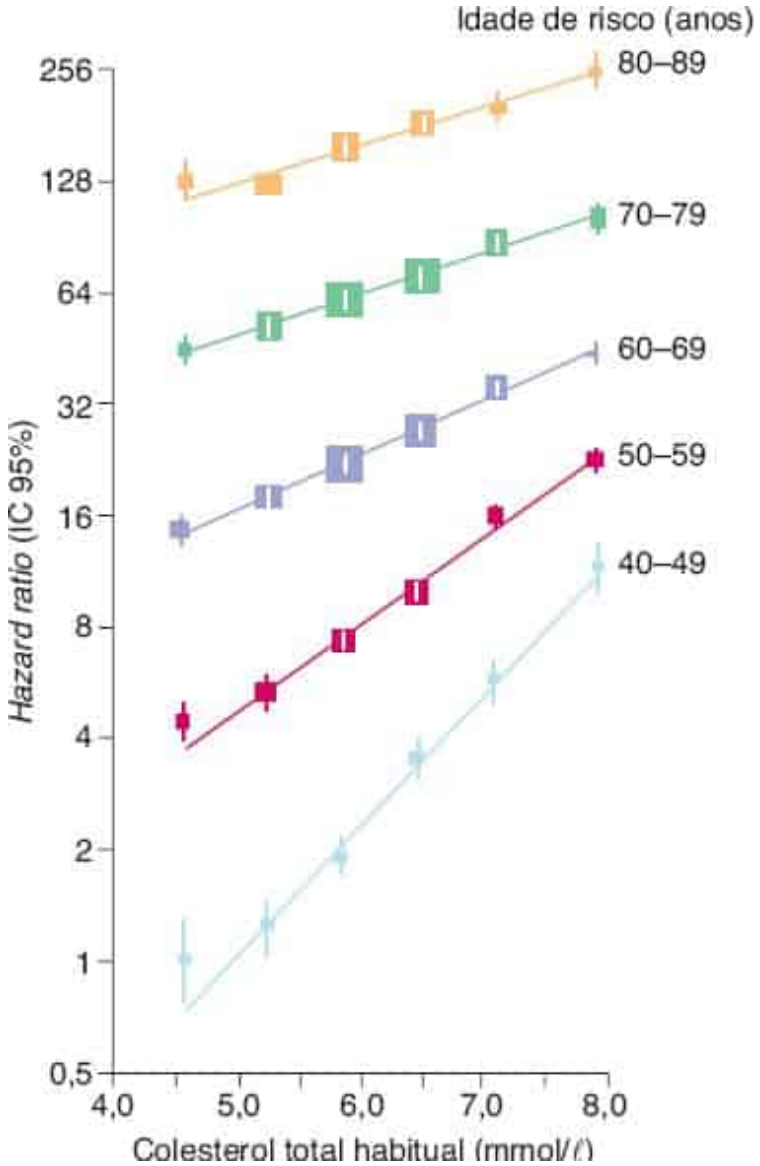


**FIGURA 195.3 Associação específica da idade da morte por cardiopatia isquêmica aterosclerótica e nível de colesterol total.** (De Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-1839.)

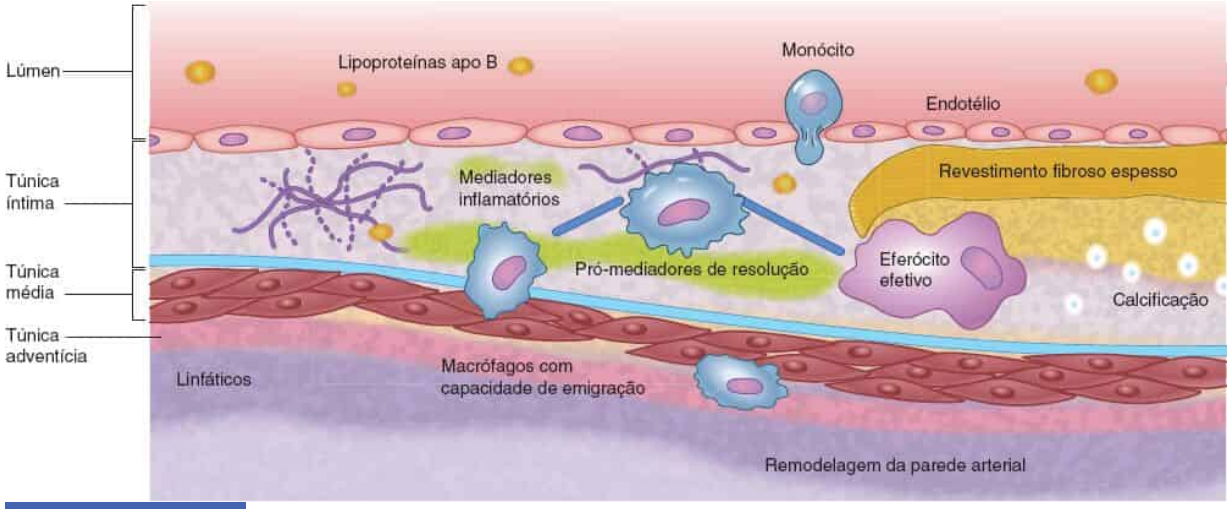


**E-FIGURA 195.3 Mecanismos de regressão após redução da lipoproteína apo B.** A redução acentuada das concentrações plasmáticas de LDL-C e de outras lipoproteínas apo B leva à diminuição da entrada e da retenção subendoteliais. Os níveis diminuídos de lipoproteínas apo B "tóxicas" permite aos mecanismos de resolução normais da fagocitose e inflamação de "curar" a placa. A diminuição da formação de células espumosas na túnica íntima possibilita a migração dos macrófagos nos linfáticos da adventícia. O aumento da migração dos monócitos, que se transformam em macrófagos saudáveis, resulta em eferocitose efetiva para remover os restos necróticos. (De Robinson J, Williams K, Gidding SS, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein Blipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009778.)

Até o momento, apenas os fármacos modificadores dos lipídios, que reduzem os níveis de LDL-C ou não HDL-C, comprovadamente estabilizam ou regridem a placa aterosclerótica e reduzem os eventos cardiovasculares. Estudos de randomização mendeliana verificaram de maneira consistente que os polimorfismos genéticos que aumentam os níveis de LDL-C ou não HDL-C elevam o risco cardiovascular, e que o inverso é válido para os que produzem níveis mais baixos de LDL-C ou HDL-C.[5,6] Os polimorfismos que produzem níveis muito elevados de Lp(a) também estão associados a aumento do risco cardiovascular. Em concordância com um papel causal das lipoproteínas apo B na aterosclerose, os únicos polimorfismos hipertrigliceridêmicos que influenciam o risco cardiovascular são os que influenciam os níveis de VLDL. Por outro lado, estudos de randomização mendeliana observaram pouca associação entre os polimorfismos que elevam os níveis de HDL-C e o risco cardiovascular, um achado compatível com os de ensaios clínicos randomizados de elevação farmacológica dos níveis de HDL-C.

# DISTÚRBIOS CLÍNICOS DO METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

## Causas secundárias de hiperlipidemia

Todos os pacientes com primeira determinação dos níveis de LDL-C de 160 mg/dℓ ou mais ou triglicerídios de 500 mg/dℓ ou mais devem ser avaliados à procura de causas secundárias de hiperlipidemia (Tabela 195.1). As causas mais comuns de hipercolesterolemia secundária consistem em obesidade, alta ingestão de gorduras saturadas ou *trans* e glicocorticoides. As causas mais comuns de hipertrigliceridemia incluem diabetes melito inadequadamente controlado, obesidade e alto consumo de carboidratos refinados, álcool ou gordura. Após tratamento ou estabilização das causas secundárias, pode-se repetir o painel lipídico em jejum para orientar o tratamento.

## Distúrbios genéticos dos lipídios

Os níveis sanguíneos de LDL-C, não HDL-C, triglicerídios e HDL-C são influenciados pela genética, pelo estilo de vida, pelo uso de medicamentos e por condições clínicas. As causas secundárias de hiperlipidemia devem ser identificadas e tratadas. As elevações primárias significativas dos níveis de LDL-C (≥ 190 mg/dℓ), não HDL-C (≥ 220 mg/dℓ) ou triglicerídios (≥ 1.000 mg/dℓ) quase sempre ocorrem no contexto de um distúrbio genético significativo. Entretanto, as abordagens ao tratamento são guiadas pelo LDL-C ou não HDL-C como elevação primária ou triglicerídios acima de 1.000 mg/dℓ.

Nos EUA, os indivíduos com níveis de LDL-C acima de 190 mg/dℓ correm risco cumulativo cinco vezes maior de DCVAS, enquanto aqueles com hipercolesterolemia familiar (HF) apresentam um risco cumulativo de DCVAS 20 vezes maior. Na Holanda, onde esforços nacionais para a identificação de pacientes com HF resultaram em tratamento mais precoce, os pacientes portadores de HF que recebem tratamento com estatinas apresentam um risco de DCVAS semelhante ao da população sem HF. Por conseguinte, todos os pacientes com mais de 20 anos que apresentam elevação primária dos níveis de LDL-C acima de 190 mg/dℓ devem receber

tratamento com estatinas de alta intensidade, a não ser que exista alguma contraindicação.

## Hipercolesterolemia familiar

### EPIDEMIOLOGIA

A HF é o distúrbio genético mais comum, que afeta cerca de 1 em 250 pessoas em populações ao redor do mundo. A HF é mais comum em algumas populações, como judeus asquenazes, alguns grupos libaneses e franco-canadenses. A incidência de HF homozigota ou HF heterozigota composta é de cerca de 1 em 500.000 adultos.

| **Tabela 195.1** | **Causas secundárias de hiperlipidemia.** | |
|---|---|---|
| **CAUSA SECUNDÁRIA** | **NÍVEL ELEVADO DE LDL-C OU NÃO HDL-C** | **NÍVEL ELEVADO DE TRIGLICERÍDIOS** |
| Dieta | **Gorduras saturadas ou *trans*, alto ganho de peso**, anorexia | **Alto ganho de peso**, alta ingestão de gorduras, **alta ingestão de carboidratos refinados**, **consumo excessivo de álcool etílico**, dietas com teor muito baixo de gordura se forem ricas em carboidratos refinados |
| Fármacos | **Glicocorticoides**, ciclosporina, anticonvulsivantes, contraceptivos orais, | **Glicocorticoides**, estrogênios orais, esteroides anabólicos, sequestradores de |

| | | |
|---|---|---|
| | esteroides anabólicos, diuréticos, sirolimo, amiodarona | ácidos biliares, terapia antirretroviral altamente ativa, ácido retinoico (isotretinoína), sirolimo, tacrolimo, raloxifeno, tamoxifeno, betabloqueadores (não o carvedilol), tiazídicos, ciclofosfamida, L-asparaginase, antipsicóticos de segunda geração (clozapina e olanzapina) |
| Doenças | Obstrução biliar, síndrome nefrótica, gamopatia monoclonal | **Proteinúria**, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, glomerulonefrite, síndrome de Cushing, HIV, lipodistrofias, gamopatia monoclonal, lúpus eritematoso sistêmico, quilomicronemia autoimune, urticária idiopática crônica |
| Distúrbios e estados alterados do metabolismo | **Obesidade**, hipotireoidismo, gravidez* | **Diabetes melito (inadequadamente controlado)**, **obesidade**, lipodistrofia, hipotireoidismo, |

| | |
|---|---|
| | gravidez,* síndrome do ovário policístico |

* Os níveis de colesterol e triglicerídios aumentam progressivamente durante a gravidez.

Causas comuns de hiperlipidemia secundária (as causas mais comuns estão em **negrito**; as causas principais estão **sublinhadas**).

**As causas secundárias de hiperlipidemia devem ser avaliadas em pacientes com:**

- Identificação recente de LDL-C ≥ 160 mg/dℓ ou não HDL-C ≥ 190 mg/dℓ
- Identificação recente de triglicerídios ≥ 500 mg/dℓ
- Agravamento dos níveis de LDL-C, não HDL-C ou triglicerídios, apesar da adesão ao estilo de vida e ao tratamento farmacológico.

**Os exames laboratoriais iniciais devem incluir:**

- Glicose em jejum ou hemoglobina A1C (HbA1C)
- Hormônio tireoestimulante (TSH)
- Fosfatase alcalina, bilirrubina e alanina aminotransferase (ALT)
- Creatinina/taxa de filtração glomerular (TFG)
- Albumina urinária.

**Outros exames incluem:**

- Proteína total
- Mulheres em idade fértil – betagonadotropina coriônica humana (βhCG).

Utilizada com autorização do autor: Robinson JG. *Clinical Lipid Management*. West Islip, NY: Professional Communications Inc; 2015.

## BIOPATOLOGIA

A HF heterozigota caracteriza-se por níveis de LDL-C superiores a 190 mg/dℓ e por história familiar de extrema elevação dos níveis de LDL-C ou doença cardiovascular prematura e/ou mutação genética de HF.[7] A testagem genética é mais comum em países da Europa. Cerca de 60 a 75% dos indivíduos heterozigotos para HF apresentam mutação autossômica dominante monogenética, enquanto o restante tem um distúrbio poligênico. As mutações mais comuns de HF resultam em perda da função do receptor de LDL. As mutações incomuns incluem mutações com ganho de função em *PCSK9*, que resultam em degradação mais rápida dos receptores de LDL, e mutações que alteram o sítio de ligação do receptor de apo B LDL.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Homens e mulheres heterozigotos para HF correm risco cumulativo 20 vezes maior de DCVAS e morte resultante de distúrbio genético. A HF constitui uma causa comum de cardiopatia isquêmica aterosclerótica prematura em homens na quarta e quinta décadas de vida e em mulheres nas quinta e sexta décadas de vida. A apresentação inicial consiste frequentemente em morte súbita em adultos mais jovens, não deixando oportunidade para prevenção. A DCVAS clínica é acentuadamente acelerada em tabagistas com HF, e não é rara a ocorrência de morte nas décadas de 20 a 30 anos. A HF homozigota manifesta-se por eventos de DCVAS na infância.

## DIAGNÓSTICO

### Rastreamento

Como a HF heterozigota é um distúrbio genético comum e totalmente reversível se for tratado precocemente, recomenda-se o rastreamento universal com perfil lipídico em jejum ou sem jejum entre 8 e 11 anos. O rastreamento deve ser efetuado em uma idade ainda mais jovem se houver história familiar de LDL-C superior a 190 mg/dℓ ou início prematuro de DCVAS (antes dos 55 anos em parente de primeiro grau do sexo masculino ou 65 anos em parente de primeiro grau do sexo feminino). Em todos os adultos, o rastreamento deve ser realizado até 20 anos.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA HF

### Rastreamento em cascata

Uma vez identificado um caso índice de HF, todos os parentes de primeiro grau devem ser submetidos a rastreamento com perfil lipídico em jejum. Por ser um distúrbio genético autossômico dominante, 50% dos parentes de primeiro grau provavelmente apresentam HF e beneficiam-se do tratamento precoce.

### Tratamento da HF

Evitar o tabagismo e controlar os fatores de risco são obrigatórios em pacientes com HF. Todos os pacientes com HF devem aderir a estilos de vida saudáveis, porém quase todos necessitarão de tratamento com estatinas, em razão da remoção prejudicada do LDL-C do sangue. Recomenda-se o tratamento com estatinas de intensidade moderada em crianças e adolescentes com LDL-C > 160 mg/dℓ após tentativa de mudança do estilo de vida para hábitos saudáveis. O tratamento com estatinas de alta intensidade é recomendado para adultos depois dos 20 anos com HF e LDL-C > 190 mg/dℓ. Alguns indivíduos apresentam casos mais leves de HF, com níveis de LDL-C de 160 a 189 mg/dℓ. Esses pacientes também se beneficiam do tratamento mais precoce com estatinas, particularmente na presença de fatores de risco.

Uma estatina de alta intensidade reduz, em média, os níveis de LDL-C em cerca de 50%. Muitos pacientes com HF conseguem obter níveis de LDL-C de cerca de 100 mg/dℓ com estatina de alta intensidade e ezetimiba, além de hábitos de vida saudáveis. Para a prevenção primária de pacientes mais jovens com HF, esse nível de LDL-C e níveis de não HDL-C de cerca de 130 mg/dℓ provavelmente são suficientes para impedir a progressão significativa da aterosclerose. Entretanto, pacientes com HF mais grave ou aqueles com DCVAS clinicamente evidente se beneficiam de um acréscimo do inibidor da PCSK9 (ver mais adiante). Os agentes sequestradores de ácidos biliares e a niacina raramente são utilizados em pacientes com HF, em razão de problemas de tolerabilidade e à sua eficácia apenas modesta. A aférese das LDL, sob orientação de um especialista, é uma opção para pacientes com HF intolerantes ou que não respondem às estatinas.

## Gravidez e lactação

As estatinas, os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 e a niacina estão contraindicados durante a gravidez e a lactação, em razão de seus efeitos potenciais sobre o feto e o lactente. Por conseguinte, o tratamento precoce pode ser útil em mulheres com HF, visto que elas podem suspender de maneira mais confortável o tratamento com estatinas quando contemplam uma gravidez e

lactação e, posteriormente, retomar o tratamento após conclusão da lactação.

## Hipercolesterolemia familiar combinada

A hipercolesterolemia familiar combinada (HFC) é um distúrbio do colesterol poligênico relativamente comum que, com frequência, acomete famílias, exibindo, todavia, um padrão menos distinto do que a HF autossômica dominante. A predisposição genética à HFC é expressa com o avanço da idade e o aumento da adiposidade. Mais tipicamente, o nível de não HDL-C ultrapassa 220 mg/dℓ e é acompanhado por níveis elevados de triglicerídios de 200 a 600 mg/dℓ. A HFC também pode ser expressa como elevações exclusivas de LDL-C ou triglicerídios. O início da DCVAS clínica é discretamente mais tardio do que na HF, e a sua apresentação clínica é observada em homens na década dos 50 anos e em mulheres na década dos 60 anos. O rastreamento e o tratamento são iguais aos da HF, com ênfase no estilo de vida, no controle do peso corporal e no tratamento com estatinas. Se os triglicerídios permanecerem elevados, acima de 1.000 mg/dℓ, após mudança do estilo de vida e tratamento máximo com estatinas, os triglicerídios devem ser tratados conforme descrito na seção sobre Hipertrigliceridemia.

## Disbetalipoproteinemia familiar

A disbetalipoproteinemia familiar é um distúrbio genético incomum (1 em 10.000), porém com risco extremamente alto para doença da artéria coronária prematura.[8] Esses pacientes apresentam duas cópias de apo E2, resultando em comprometimento da depuração das VLDL por meio do receptor de VLDL. Entretanto, duas cópias de apo E2 não são suficientes para causar hiperlipidemia grave na ausência de condições que reduzam a depuração das VLDL, como obesidade, diabetes melito ou hipotireoidismo. Em geral, os níveis de LDL-C estão acima de 190 mg/dℓ, e os níveis de não HDL-C ultrapassam 220 mg/dℓ. Níveis de triglicerídios superiores a 500 mg/dℓ são comuns e são produzidos pelo comprometimento da lipólise dos resquícios de VLDL, além dos níveis mais elevados de VLDL circulante. Os pacientes com disbelipoproteinemia familiar respondem de modo satisfatório

aos fibratos, porém é necessário acrescentar uma estatina para reduzir ainda mais o risco de DCVAS.

## Outros distúrbios lipídicos monogenéticos raros

### Baixos níveis de LDL-C

Os indivíduos monozigotos para mutações no gene que codifica a proteína de transferência de triglicerídios microssomal (MTP) podem apresentar abetalipoproteinemia, uma doença rara caracterizada pela ausência de apo B, VLDL-C, IDL-C e LDL-C na circulação. As vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E, K) não podem ser transportadas na ausência de apo B, e os pacientes com abetalipoproteinemia apresentam múltiplos distúrbios graves, incluindo disfunção neurológica grave e retinopatia que surge no início da vida.

Os indivíduos homozigotos para mutações que resultam em síntese anormal ou diminuída de apo B apresentam hipobetalipoproteinemia com níveis baixos, porém não ausentes, de apo B circulante, VLDL-C, IDL-C e LDL-C. Esses indivíduos têm aspecto saudável.

As mutações de *PCSK-9* com perda de função resultam em ausência de degradação dos receptores de LDL e maior remoção de LDL do sangue. Dependendo do grau de perda de função, os heterozigotos apresentam níveis de LDL-C abaixo da média e redução do risco de doença cardiovascular.[8b] Os homozigotos apresentam níveis de LDL-C de 10 a 15 mg/dℓ e têm aspecto saudável.

### Baixos níveis de HDL-C

Os níveis de HDL-C apresentam associação com mortalidade em formato de U. Estudos recentes constataram que níveis extremamente altos de HDL-C (> 115 mg/dℓ em homens e > 135 mg/dℓ em mulheres) estão associados a aumento da taxa de mortalidade. O mecanismo envolvido não está esclarecido, porém é compatível com a falta de benefício observada em ensaios clínicos de fármacos inibidores de CETP.

### Sitosterolemia

A betassitosterolemia resulta do aumento da absorção intestinal de esteróis vegetais, que normalmente são excretados de volta no intestino por ABCG5 e ABCG8.

### Hipertrigliceridemia grave

A hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/d ℓ ) é devida decorrente de distúrbios lipídicos monogenéticos raros, que normalmente se manifestam na presença de causas secundárias de hipertrigliceridemia (Tabela 195.1). O tratamento da hipertrigliceridemia é descrito na seção sobre Hipertrigliceridemia.

## PREVENÇÃO DA DCVAS

Apesar dos enormes avanços realizados no tratamento agudo e dos progressos no abandono do tabagismo e no controle dos fatores de risco, a DCVAS continua sendo a principal causa de morte em quase todos os países do mundo.[9] Os fármacos modificadores dos níveis de lipídios,[9b] que predominantemente reduzem os níveis de LDL-C e/ou não HDL-C, constituem a abordagem de primeira linha para reduzir o risco de um primeiro evento cardiovascular ou de evento recorrente.[A1-A5] Não foi constatado que a elevação do HDL-C reduza os eventos cardiovasculares após considerar a redução dos níveis de LDL-C ou não HDL-C.[A6] Em pacientes selecionados, a redução das lipoproteínas ricas em triglicerídios também pode ser benéfica.[10]

O estilo de vida constitui a base de todos os esforços envidados para a redução do risco cardiovascular. Entretanto, os indivíduos em sua maioria correm risco aumentado de eventos cardiovasculares durante a vida, em virtude de predisposição genética, hábitos de vida não saudáveis ou ambos. As estatinas constituem majoritariamente o tratamento de primeira escolha na prevenção cardiovascular, e mais de 25 ensaios clínicos randomizados demonstraram redução do risco cardiovascular com excelente margem de segurança em uma ampla variedade de populações ao redor do mundo. Alguns pacientes permanecem com alto risco após tratamento máximo com estatinas e podem se beneficiar do acréscimo de um tratamento de redução

do colesterol com fármacos diferentes das estatinas para reduzir ainda mais o risco cardiovascular.[10b]

As evidências de ensaios clínicos randomizados que sustentaram a 2018 AHA/ACC Multispecialty Guideline on the Management of Blood Cholesterol[11,11b] fornecem a base para a discussão a seguir. As recomendações de outras organizações podem diferir daquelas das diretrizes da AHA/ACC de 2018. As diretrizes da U.S. Preventive Services Task Force[12] e dos National Institutes for Clinical Excellence, entre outras, adotaram uma abordagem semelhante à da diretriz da AHA/ACC de 2018, tendo como foco o tratamento com estatinas de grupos de pacientes com mais probabilidade de obter benefícios. Outros grupos formados por especialistas e as diretrizes da European Society of Cardiology continuaram recomendando a titulação das doses de estatinas tendo como alvo o LDL-C.

As diretrizes para colesterol da AHA/ACC de 2018 recomendam o monitoramento periódico dos níveis de LDL-C após iniciar o tratamento com estatinas com o objetivo de avaliar a resposta e a adesão ao tratamento. Segue as diretrizes da ACC/AHA de 2013 de afastar-se das abordagens de tratamento para alvos específicos por vários motivos. Não há evidências de ensaios clínicos de que a titulação para meta específica de colesterol melhore os desfechos. Tampouco a titulação para meta explica o potencial de benefício efetivo de um tratamento adicional, que é uma função tanto do benefício de redução do risco quando dos danos do tratamento acrescentado. Os danos incluem não apenas a possibilidade de efeitos adversos do fármaco, mas também a adesão diminuída à terapia baseada em evidências e custos aumentados para o paciente. Estar "na meta" pode significar que um paciente não receba terapia com estatinas baseada em evidências, ou receba uma estatina de intensidade subótima. O tratamento dirigido para metas também significa que um paciente com colesterol discretamente acima da meta seja tratado, enquanto aquele com nível discretamente abaixo da meta não receba tratamento, apesar de um risco cardiovascular idêntico.

As diretrizes da AHA/ACC de 2018 utilizam os níveis de LDL-C (ou de não HDL-C) como limiares para levar à consideração do possível benefício efetivo da terapia adicionada. Isso depende do risco absoluto de DCVAS do paciente, da redução do risco relativo obtido com o acréscimo da terapia e o potencial de dano.[13,14]

## Estilo de vida

Os hábitos de vida saudáveis durante a vida estão associados a menor risco cardiovascular, e o estilo de vida ainda é a base de todos os esforços envidados para a redução do risco cardiovascular. Infelizmente, ao alcançar a idade adulta, menos de 5 a 10% dos indivíduos nas sociedades industrializadas mantêm um estado de saúde cardiovascular ideal, caracterizado por dieta saudável, atividade física regular, abstinência do tabagismo e níveis desejáveis de colesterol, pressão arterial e glicemia.[15]

As modificações no estilo de vida conseguem reduzir os níveis de LDL-C em cerca de 10 mg/dℓ (Tabela 195.2). O encaminhamento para um nutricionista pode ser útil para pacientes motivados que procuram melhorar seus hábitos alimentares. Convém assinalar que foram realizados ensaios clínicos de fármacos para redução do colesterol com base no aconselhamento de dietas saudáveis.

## Tratamento farmacológico

Várias classes de fármacos demonstraram reduzir os eventos cardiovasculares quando utilizados como monoterapia.[15b,15c] Com base em um extenso conjunto de evidências de ensaios clínicos randomizados, as estatinas constituem majoritariamente o tratamento de primeira escolha para reduzir os eventos de DCVAS, morte cardiovascular e morte por todas as causas. Dispõe-se de dados mais limitados de ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares em populações altamente selecionadas para outros agentes modificadores dos lipídios. Foi constatado que os agentes de redução dos níveis de LDL-C, ezetimiba[A7] e anticorpos monoclonais PCSK9,[A8,A9] reduzem os eventos cardiovasculares ainda mais quando acrescentados ao tratamento com estatinas em populações de pacientes com risco muito elevado. A redução relativa do risco de DCVAS com o uso de todos esses fármacos é proporcional à magnitude da redução dos níveis de LDL-C ou não HDL-C.[A10]

## TRATAMENTO COM ESTATINAS

As estatinas comprovadamente reduzem os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, bem como a mortalidade global, em populações de prevenção

primária e prevenção secundária por períodos de tratamento de 2 a 7 anos. Os pacientes que receberam tratamento com estatinas de alta intensidade tiveram maiores reduções do risco relativo, em comparação com os que receberam tratamento com estatinas de intensidade moderada. Na metanálise de níveis individuais de 28 ensaios clínicos com estatinas, realizada por Cholesterol Treatment Trialists, cada redução de 39 mg/dℓ (1 mmol/ℓ) nos níveis de LDL-C foi associada a uma redução de 22% dos eventos cardiovasculares. Com exceção dos pacientes com insuficiência cardíaca de classes II a IV ou daqueles submetidos à hemodiálise, todos os subgrupos de pacientes nos ensaios clínicos beneficiaram-se do tratamento com estatinas.[A11]

| **Tabela 195.2** | **Recomendações sobre o estilo de vida de ACC/AHA de 2013.** |
|---|---|
| | **CLASSE/NÍVEL DE EVIDÊNCIA** |
| **DIETA** | |
| Ter um padrão alimentar que:<br>• Enfatize consumo de vegetais, frutas e grãos integrais<br>• Inclua laticínios com baixo teor de gordura, aves domésticas, peixes, leguminosas, óleos vegetais não tropicais e nozes<br>• Limite a ingestão de doces, bebidas adoçadas com açúcar e carnes vermelhas<br>• Esteja adaptada às necessidades de calorias adequadas, com preferências alimentares pessoais e culturais, e terapia nutricional para outras condições clínicas (incluindo diabetes melito)<br>• Siga planos como a dieta DASH, o padrão de alimentação USDA e a dieta da AHA | IA |

| | |
|---|---|
| Ter como meta um padrão alimentar que forneça 5 a 6% de calorias de gordura saturada | IA |
| Reduzir a porcentagem de calorias de gordura saturada | IA |
| Reduzir a porcentagem de calorias de gordura *trans* | IA |
| **ATIVIDADE FÍSICA** | |
| Em geral, aconselhar os adultos a praticar atividade física aeróbica para reduzir os níveis de LDL-C e não HDL-C<br>• 3 a 4 sessões por semana<br>• Duração média de 40 min por sessão<br>• Envolvendo atividade física moderada a vigorosa | IIaA |

De Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-2934. ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension; HDL-C = colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade.

As diretrizes para colesterol da AHA/ACC de 2018 identificaram quatro grupos de pacientes para tratamento com estatinas de alta intensidade (a não ser que haja preocupação quanto à segurança) e uma redução de pelo menos 50% dos níveis de LDL-C (Figura 195.4):

1. DCVAS clínica.
2. Nível de LDL-C superior a 190 mg/dℓ.
3. Diabetes melito de maior risco (características de alto risco ou risco de DCVAS em 10 anos de ≥ 7,5%).
4. Prevenção primária com risco de DCVAS em 10 anos de pelo menos 20%.

Com base em um alto nível de evidências de ensaios clínicos, foram identificados dois grupos de pacientes para tratamento com estatinas de intensidade moderada após uma discussão entre médico e paciente:

1. Diabetes melito de menor risco (ausência de fatores de risco ou risco de DCVAS em 10 anos inferior a 7,5%).
2. Prevenção primária com risco de DCVAS em 10 anos de 7,5 a menos de 20%.

Como a margem de benefício pode ser menor, recomenda-se uma discussão entre médico e paciente para considerar o possível benefício da redução do risco de DCVAS, o potencial de efeitos adversos e as preferências do paciente.

Há também evidências moderadas, obtidas em um ensaio clínico, do benefício das estatinas na prevenção primária de pacientes com risco de DCVAS em 10 anos de 5 a menos de 7,5%.

Com base em extensas evidências de ensaios clínicos de que as estatinas de alta intensidade reduzem os eventos cardiovasculares mais do que as estatinas de intensidade moderada, e de que a redução relativa do risco cardiovascular é proporcional à magnitude da redução dos níveis de LDL-C, recomenda-se o uso de estatinas de alta intensidade em pacientes com maior risco. As estatinas de intensidade moderada são recomendadas para pacientes de menor risco, pacientes com mais de 75 anos ou aqueles que representam uma preocupação quanto à segurança, como a possibilidade de interações medicamentosas.[A12] As estatinas são classificadas pela sua intensidade na Tabela 195.3. O principal efeito das estatinas é observado sobre os níveis de LDL-C e de não HDL-C.

Em pacientes com insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção (FE) atribuível à cardiopatia isquêmica, que apresentam expectativa de vida razoável e que não estão recebendo estatina em razão de DCVAS, o médico pode considerar a instituição de tratamento com estatinas de intensidade moderada para reduzir a ocorrência de eventos de DCVAS. Em pacientes que necessitam de hemodiálise, a administração inicial de estatinas não é recomendada, porém esses fármacos podem ser continuados se o tratamento já tiver sido iniciado.

## Estimativa de risco para prevenção primária com tratamento com estatinas

A calculadora de risco da DCVAS desenvolvida como parte do processo de diretrizes da AHA/ACC de 2018 pode ser utilizada para a estimativa do risco de DCVAS em 10 anos. A calculadora para DCVAS pode ser encontrada *online* ou é possível baixá-la em aplicativo (http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/). A calculadora de DCVAS estima o risco de um infarto do miocárdio fatal ou não fatal ou AVE incidente ao longo de 10 anos. Tem bom desempenho na população geral dos EUA de homens e mulheres brancos não hispânicos e afro-americanos. Entretanto, é possível ajustar a estimativa do risco para cima ou para baixo, com base em outras características (Tabela 195.4). A estimativa do risco em populações fora dos EUA deve utilizar calculadoras de risco desenvolvidas no país em questão. Por exemplo, na Europa são recomendadas as equações SCORE (https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts) e, no Reino Unido, são recomendadas as equações QRISK (https://www.qrisk.org/). Como o ônus da hipercolesterolemia ao longo da vida é importante, as análises também indicam que reduções mais precoces dos níveis de LDL-colesterol conseguem salvar mais anos de vida (Capítulo 46).[15d]

O estilo de vida é a base para a redução de risco de DCVAS

| | |
|---|---|
| DCVAS clínica | **Estatina de alta intensidade** (exceto para indivíduos de > 75 anos ou preocupação quanto à segurança) |
| LDL-C ≥ 190 mg/dℓ | |
| **Maior risco de diabetes melito** Risco de DCVAS em 10 anos de ≥ 7,5%/fatores de risco | |
| **Prevenção primária** Risco de DCVAS em 10 anos de ≥ 20% | |
| **Menor risco de diabetes melito** Risco de DCVAS em 10 anos de < 7,5%/nenhum fator de risco | **Estatina de intensidade moderada** |
| **Prevenção primária** Risco de DCVAS em 10 anos de ≥ 7,5 a < 20%*† | |
| **Prevenção primária** Risco de DCVAS em 10 anos de 5 a < 7,5%* | **Estatina de intensidade moderada** |

*Estatina preferível quando existem potencializadores de risco. †Se houver relutância em iniciar a estatina, considerar CAC.

A

| Tratamento com estatina com tolerância máxima | |
|---|---|
| DCVAS clínica de risco muito alto e LDL-C ≥ 70 mg/dℓ | Considerar o potencial de benefício e o custo de acrescentar ezetimiba ou inibidor da PCSK9 |
| LDL-C ≥ 190 mg/dℓ, 40 a 75 anos ou hipercolesterolemia familiar 40 a 75 anos e LDL-C ≥ 100 mg/dℓ | Acrescentar ezetimiba, inibidor da PCSK9 ou sequestrador de ácidos biliares |

B

**FIGURA 195.4 Resumo das recomendações para colesterol da ACC/AHA de 2018 para tratamento com estatinas e com fármacos diferentes das estatinas.** A cor do fundo indica a classe e o nível de evidência: verde = recomendação de Classe I (forte); amarelo = recomendação de Classe IIa (razoável); azul = nível de evidência de Grau A (alto); laranja = nível de evidência de Grau B (moderado); CAC = calcificação das artérias coronárias.

**Tabela** **Tratamento com estatinas de alta intensidade, de**

| 195.3 | intensidade moderada e de baixa intensidade. | | |
|---|---|---|---|
| | ***DOSE DIÁRIA*** | | |
| **TRATAMENTO COM ESTATINAS** | **ALTA INTENSIDADE[†] ↓ LDL-C ≥ 50%** | **INTENSIDADE MODERADA[‡] ↓ LDL-C 30 A < 50%** | **BAIXA INTENSIDADE[§] ↓ LDL-C < 30%** |
| Atorvastatina | **(40[‖]) a 80 mg** | **10** (*20*) **mg** | |
| Rosuvastatina | **20** (*40*) **mg** | (*5*) **10 mg** | |
| Sinvastatina | | **20 a 40 mg[¶]** | *10 mg* |
| Pravastatina | | **40** (*80*) **mg** | **10 a 20 mg** |
| Lovastatina | | **40 mg** | **20 mg** |
| Fluvastatina | | *80 mg* (*fluvastatina XL*) | *20 a* **40 mg** |
| Fluvastatina | | **40 mg**** | |
| Pitavastatina | | **2 a 4 mg** | *1 mg* |

FDA = Food and Drug Administration; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; XL = liberação prolongada. *As respostas individuais ao tratamento com estatinas variaram em ensaios clínicos controlados randomizados e variam na prática clínica. Uma resposta abaixo da média pode ter uma base biológica. As estatinas e doses em negrito foram reduzidas em eventos cardiovasculares significativos em ensaios clínicos controlados randomizados. As estatinas e doses em itálico foram aprovadas pela FDA, porém não foram testadas em ensaios clínicos controlados randomizados. [†] A dose diária diminui os níveis de LDL-C em média de ≥ 50%. [‡]A dose diária diminui os níveis de LDL-C em média de 30 a < 50%. [§]A dose diária diminui os níveis de LDL-C em média de < 30%. [‖]Evidência de apenas um ensaio clínico controlado randomizado; reduzir a dose se o paciente for incapaz de tolerar a atorvastatina, 80 mg. [¶]Embora a sinvastatina, 80 mg, tenha sido avaliada em ensaios clínicos controlados randomizados, a FDA não recomenda a instituição da sinvastatina nem aumento para 80 mg, em razão do risco aumentado de miopatia de rabdomiólise. **Duas vezes/dia. Reimpressa com autorização dos autores: Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular

Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25, Part B):2889-2934.

| Tabela 195.4 | Fatores potencializadores de risco que favorecem o início do tratamento com estatinas. |
|---|---|
| Três características podem levar a um aumento do risco de DCVAS decorrente de fatores de risco cardiometabólicos genéticos ou adversos: | |
| História familiar de DCVAS prematura (homens, < 55 anos; mulheres < 65 anos) | |
| Síndrome metabólica | |
| DRC (TFGe de 15 a 59 mℓ/min/1,73 $m^2$ ± albuminúria; sem diálise ou transplante) | |
| Condições inflamatórias crônicas (p. ex., psoríase, artrite reumatoide, HIV/AIDS) | |
| Menopausa prematura (antes dos 40 anos) | |
| Condições associadas à gravidez que aumentam o risco posterior de DCVAS (p. ex., pré-eclâmpsia) | |
| Raça/etnia de alto risco (p. ex., ascendência do sul da Ásia) | |
| Índice tornozelo-braquial < 0,9 | |
| LDL-C de 160 a 189 mg/dℓ (4,1 a 4,8 mmol/ℓ) | |
| Não HDL-C de 190 a 219 mg/dℓ (4,9 a 5,6 mmol/ℓ) | |
| Hipertrigliceridemia primária, persistentemente elevada (≥ 175 mg/dℓ) | |
| Lp(a) ≥ 50 mg/dℓ ou ≥ 125 nmol/ℓ | |
| Apo B ≥ 130 mg/dℓ | |
| PCR-as ≥ 2,0 mg/ℓ | |

2019 AHA/ACC Chol GL.

Em pacientes que continuem relutantes em iniciar o tratamento com estatinas para prevenção primária após a estimativa do risco de DCVAS, e

considerando os fatores potencializadores de risco, pode-se medir a calcificação das artérias coronárias em pacientes selecionados. A calcificação das artérias coronárias não deve ser medida em tabagistas ou pacientes que apresentam diabetes melito, história familiar prematura de DCVAS ou níveis de LDL-C iguais ou superiores a 130 mg/dℓ, visto que esses pacientes correm risco aumentado de DCVAS, independentemente da presença de cálcio nas artérias coronárias. Em pacientes que não apresentam essas características, uma pontuação de cálcio de zero indica menor risco de DCVAS.

## Segurança das estatinas

As estatinas demonstraram uma excelente margem de segurança em todas as populações dos ensaios clínicos,[16] incluindo ensaios clínicos em populações com insuficiência cardíaca e submetidas a hemodiálise, com taxas semelhantes de eventos adversos, incluindo eventos adversos musculares, nos braços de placebo/controle e estatinas de baixa intensidade, intensidade moderada e alta intensidade.[A12] As estatinas estão contraindicadas durante a gravidez e a lactação, e as mulheres com possibilidade de engravidar devem ser adequadamente aconselhadas.

As estatinas de intensidade moderada aumentam discretamente o risco de diabetes melito em indivíduos que já correm risco de diabetes, enquanto as estatinas de alta intensidade aumentam moderadamente esse risco. Entretanto, isso não deve gerar nenhuma preocupação, visto que o diagnóstico é apenas acelerado em cerca de 2 meses. Os pacientes tratados com estatinas devem ser incentivados a aderir a hábitos de vida saudáveis. Aqueles com fatores de risco para diabetes melito ou intolerância à glicose devem ser aconselhados a perder peso e a realizar uma atividade física regular, de modo a prevenir a progressão para o diabetes melito.

As estatinas não têm nenhum efeito hepatotóxico. Se os níveis basais de aminotransferase hepática forem inferiores a duas vezes o limite superior do normal, não há necessidade de monitoramento complementar após o início das estatinas. Tampouco se recomenda o monitoramento de rotina da creatinoquinase.

Na metanálise de 26 ensaios clínicos com estatina realizada pelo Cholesterol Treatment Trialists, a rabdomiólise, a miopatia grave e eventos

de AVE hemorrágico foram raros. O benefício das estatinas em relação à redução do risco cardiovascular ultrapassa de longe o risco desses eventos raros (e-Figura 195.4).

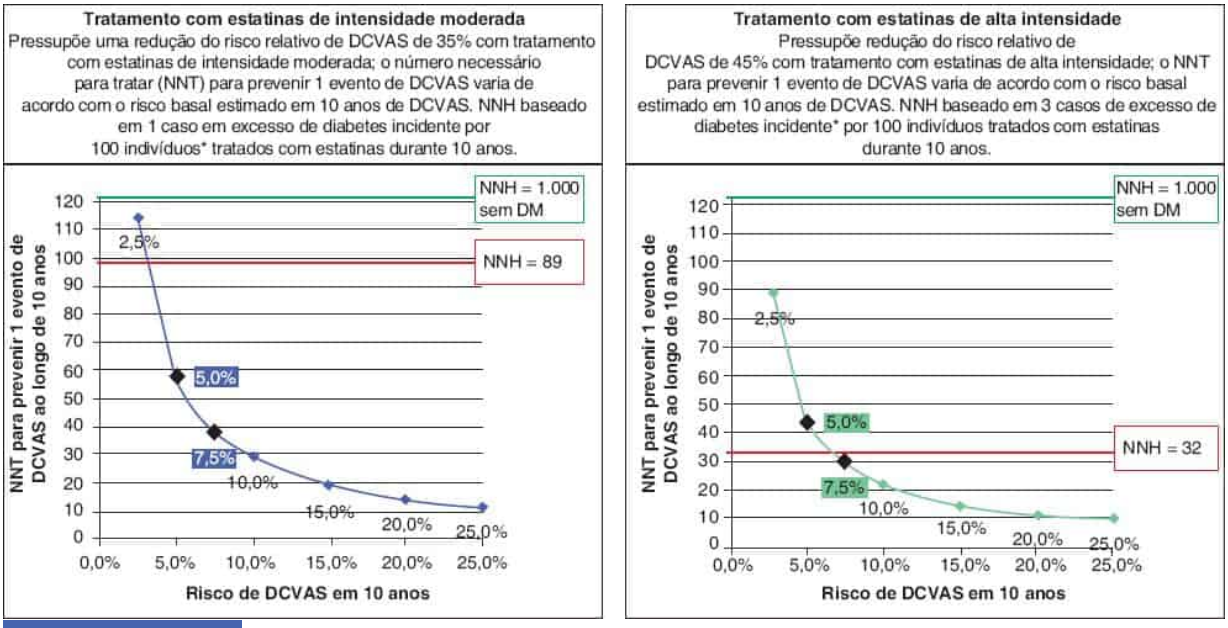


**E-FIGURA 195.4 Comparação do número necessário para tratar na prevenção de um evento de DCVAS (NNH) com o número necessário para tratar causando um evento adverso (dano; NNH) ao longo de uma faixa de risco de DCVAS em 10 anos para tratamento com estatinas de intensidade moderada e de alta intensidade.** Se for excluído o risco excessivo de diabetes melito, o NNH é de 1.000, com base no risco excessivo de miopatia grave e acidente vascular encefálico hemorrágico. DCVAS = doença cardiovascular aterosclerótica. (Adaptada de Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129[suppl 2]:S1-S45. Suplemento *online* do artigo na íntegra.)

## Sintomas musculares ou outros sintomas durante o tratamento com estatinas

Muitos pacientes apresentam sintomas durante a terapia com estatinas. O desafio é determinar se os sintomas são provocados pela estatina. Ensaios clínicos randomizados recentes, duplos-cegos e controlados por placebo constataram que cerca de 75 a 80% dos pacientes que relatam intolerância a duas ou mais estatinas conseguem tolerar a atorvastatina, 20 mg, quando administrada como terapia cega. Por exemplo, dois estudos N de 1 de pacientes que relataram sintomas musculares ou intolerância às estatinas e

foram alocados de modo randomizado para períodos de tratamento com 20 mg de atorvastatina ou placebo (comprimidos semelhantes) encontraram taxas semelhantes de sintomas musculares leves nos dois grupos (atorvastatina e placebo).[A12b],[A12c] Em um desses estudos um período randomizado sem comprimido foi associado a menos sintomas tanto no caso de atorvastatina como no caso de placebo. Isso indica que as expectativas dos pacientes de efeitos adversos (efeito "nocebo") são importantes no relato de sintomas durante o uso de estatinas.

A conduta mais direta em pacientes com sintomas leves a moderados é interromper a estatina, aguardar a resolução dos sintomas e reiniciar o tratamento com a mesma estatina em uma dose menor ou com outra estatina, pelo menos 1 vez/semana, dependendo da preferência do paciente após ser informado sobre os benefícios desses fármacos (redução de ataque cardíaco, AVE e morte) (Tabela 195.5). Se não houver resolução dos sintomas nos primeiros 2 meses, a estatina não é a causa. Outras etiologias devem ser investigadas e tratadas. Uma vez tratados os sintomas, até 80% a 90% dos pacientes conseguirão retomar o tratamento com estatinas.[16b] Após a estatina ter sido tolerada por 3 meses, é desejável aumentar a dose.

| **Tabela 195.5** | **Abordagem de pacientes com sintomas durante o tratamento com estatinas.** |
|---|---|
| Sintomas leves a moderados | 1. Interromper a estatina<br>2. Aguardar até a resolução dos sintomas<br>3. Reiniciar com uma dose mais baixa da mesma estatina ou administrar outra estatina, de acordo com a preferência do paciente<br>4. Aumentar a dose/intervalo da estatina, de acordo com a tolerância |
| Dor muscular intensa ou fraqueza | 1. Interromper a estatina<br>2. Verificar a creatinoquinase (CK), a creatinina/taxa de filtração glomerular (TFG), a mioglobina urinária |

| | |
|---|---|
| | 3. Internar o paciente e hidratar cuidadosamente se CK > 10 × LSN e elevação/agravamento da creatinina ou mioglobinúria<br>4. Avaliar fatores de predisposição e tratar<br>5. Se for considerar o reinício da estatina, encaminhar para endocrinologista |
| Icterícia ou transaminases hepáticas > 5× persistentes | 1. Interromper a estatina<br>2. Avaliar outras causas de hepatite<br>3. Considerar o reinício da estatina após resolução do distúrbio |
| Diabetes melito | 1. Continuar a estatina<br>2. Incentivar a perda de peso e a atividade física regular<br>3. Tratar o diabetes melito |

LSN = limite superior do normal.

A ocorrência de miopatia grave e rabdomiólise durante o tratamento com estatina é muito rara, contudo, pacientes com dor muscular intensa, fraqueza muscular ou colúria devem ser avaliados quanto à possibilidade de rabdomiólise. A ocorrência de rabdomiólise é indicada por elevações sintomáticas da creatinoquinase (CK) de mais de 10 vezes o limite superior do normal, níveis elevados de creatinina e mioglobinúria. A estatina deve ser interrompida, e o paciente deve ser internado para hidratação, observação rigorosa e avaliação de outras causas de dano muscular grave. Após tratamento de quaisquer condições predisponentes, é preciso considerar cuidadosamente a segurança e os benefícios potenciais do reinício da terapia com estatina. Aconselha-se o encaminhamento do paciente para um endocrinologista.

As estatinas não têm efeitos hepatotóxicos. Se os níveis de aminotransferase forem duas a três vezes acima do limite superior do normal, pode-se medir novamente a alanina aminotransferase (ALT) após 3 meses como confirmação da segurança continuada das estatinas. Em pacientes

cujos níveis de aminotransferase são mais de três vezes o limite superior do normal, é preciso investigar outras causas de hepatotoxicidade ou infecção antes de iniciar a estatina, e é necessário reavaliar o benefício potencial e a segurança da terapia com estatinas. Se houver desenvolvimento de sintomas de hepatite durante o tratamento com estatinas, ou se os níveis de aminotransferase de mais de cinco vezes o limite superior do normal persistirem ao repetir o exame, a estatina deve ser interrompida até que a condição do paciente melhore.

Foi relatada a ocorrência de comprometimento cognitivo de modo informal durante o tratamento com estatinas. A estatina pode ser interrompida e reiniciada, conforme descrito anteriormente. Os sintomas cognitivos persistentes devem ser avaliados.

## Populações especiais

Muitos grupos de pacientes foram excluídos dos ensaios clínicos randomizados, em razão de preocupações quanto a segurança ou potencial de benefício. Há poucas evidências de estudos clínicos para prevenção primária em pacientes com mais de 75 anos de idade,[A13] mas dados reunidos de estudos randomizados primários e secundários mostraram efeitos benéficos de proporção semelhante aos observados em pacientes mais jovens.[A13b] Como resultado, a iniciação das estatinas deve ser individualizada na prevenção primária para pacientes com mais de 75 anos de idade de acordo com o risco[16c] e as preferências do paciente e a gravidade de outras comorbidades, mas devem ser prescritas como prevenção secundária da mesma forma que são prescritas para pacientes mais jovens.

Os pacientes com condições inflamatórias ou infecções crônicas podem apresentar aumento do risco cardiovascular e podem beneficiar-se de modo considerável da terapia com estatinas. Entretanto, esses pacientes também correm risco aumentado de interações medicamentosas, em decorrência de terapia imunossupressora ou antiviral.

## Monitoramento da terapia com estatinas

As diretrizes para colesterol do AHA/ACC de 2018 recomendam o monitoramento periódico dos níveis de LDL-C após iniciar a terapia com

estatinas, de modo a avaliar a resposta ao tratamento e a adesão do paciente à mudança do estilo de vida e ao tratamento farmacológico.

## TRATAMENTO COM FÁRMACOS DIFERENTES DAS ESTATINAS

Foi constatado que dois anticorpos monoclonais anti-PCSK9, alirocumabe e evolocumabe, bem como ezetimiba, reduzem ainda mais o risco de DCVAS quando acrescentados ao tratamento de base com estatinas em pacientes com alto risco de DCVAS. Embora ensaios clínicos da niacina e do fenofibrato tenham mostrado redução dos eventos cardiovasculares como monoterapia, não foi constatado benefício e foram observadas algumas evidências de dano quando esses fármacos foram acrescentados ao tratamento de base. A colestiramina (uma resina sequestradora de ácidos biliares) e a genfibrozila (um fibrato) reduziram efetivamente os eventos cardiovasculares em populações selecionadas de homens. Nenhum ensaio clínico avaliou os sequestradores de ácidos biliares acrescentados à terapia de base com estatinas. A genfibrozila está contraindicada para uso em associação ao tratamento com estatinas, em razão de um aumento de mais de 30 vezes no risco de miopatia.

### Ezetimiba

Ezetimiba atua no intestino delgado, bloqueando a captação de colesterol pelo receptor Niemann-Pick C1-*Like* 1. A consequente redução do nível de colesterol intra-hepático estimula a síntese de receptores de LDL-C. Ezetimiba em uma dose diária de 10 mg reduz os níveis de LDL-C em 15 a 20% como monoterapia e em 20 a 25% quando acrescentada à terapia com estatinas, com uma porcentagem semelhante de redução dos níveis de não HDL-C.

No ensaio clínico IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), ezetimiba reduziu ainda mais os eventos cardiovasculares quando acrescentada ao tratamento com estatinas de intensidade moderada em pacientes com síndromes coronarianas agudas e pelo menos uma característica adicional de alto risco.[A14] Os níveis médios de LDL-C alcançados foram de 70 mg/dℓ no grupo tratado com 40 a 80 mg de sinvastatina e de 54 mg/dℓ no grupo tratado com ezetimiba e 40 mg de

sinvastatina. Foi observada uma redução modesta de 10% dos eventos de DCVAS ao longo do tratamento de 6 anos, em média. As maiores reduções no risco foram observadas nos pacientes que tinham diabetes melito, DCVAS polivascular, múltiplas características de alto risco e idade acima de 75 anos.[A14b]

Ezetimiba não apresenta efeitos adversos significativos conhecidos. O fármaco deve ser evitado durante a gravidez e a lactação.

## Anticorpos monoclonais anti-PCSK9

Os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 inativam a PCSK9, que possibilita a recirculação do receptor de LDL até a superfície celular para continuar a retirada de LDL do sangue. Dois anticorpos monoclonais anti-PCSK9 foram aprovados pela FDA: o alirocumabe e o evolocumabe. Esses fármacos são injetados SC a cada 2 a 4 semanas. O alirocumabe, na dose de 75 a 150 mg, a cada 2 semanas, ou 300 mg, a cada 4 semanas, reduz os níveis de LDL-C em 45 a 65% como monoterapia ou acrescentado à terapia de base com estatinas. O evolocumabe, na dose de 140 mg, a cada 2 semanas, ou 320 mg, a cada 4 semanas, reduz os níveis de LDL-C em 50 a 70%. São observadas reduções razoavelmente semelhantes nos níveis de não HDL-C. Esses fármacos também reduzem os níveis de Lp(a) em 25 a 30%, porém a sua importância não está bem esclarecida.

No ensaio clínico FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), o evolocumabe reduziu ainda mais o risco de DCVAS quando acrescentado à terapia com estatinas de alta intensidade ou de intensidade moderada em mais de 27.000 pacientes com doença cardiovascular e características de alto risco adicionais.[A15] Os níveis de LDL-C foram de 92 mg/dℓ no grupo tratado com estatina-placebo e de 30 mg/dℓ no grupo tratado com estatina-evolocumabe. Os eventos de DCVAS foram reduzidos em 20% ao longo do período médio de tratamento de 2,2 anos. Essa magnitude de redução do risco relativo foi discretamente menor do que a esperada para a redução de 62 mg/dℓ (1,6 mmol/ℓ) dos níveis de LDL-C, em comparação com a redução de 22% observada para a redução de 39 mg/dℓ (1 mmol/ℓ) dos níveis de LDL-C nos ensaios clínicos com estatina. No ensaio clínico ODYSSEY OUTCOMES, foi constatado que o alirocumabe reduziu ainda mais os

eventos cardiovasculares em pacientes com síndromes coronarianas agudas tratados com estatinas de alta intensidade ou de intensidade moderada.[A16] Ocorreu redução das taxas de mortalidade total e houve a maior parte da redução do risco de DCVAS em pacientes com níveis basais de LDL-C iguais ou superiores a 100 mg/dℓ.

Com base em dados anteriores de ensaios clínicos do evolocumabe e alirocumabe de 11 a 18 meses de duração, foram constatadas reduções de 50% do risco relativo com reduções dos níveis de LDL-C de aproximadamente 70 mg/dℓ. Diferentemente da população do ensaio clínico FOURIER, as populações nesses ensaios clínicos apresentavam níveis basais médios de LDL-C de aproximadamente 120 mg/dℓ, um valor semelhante ao nível médio na metanálise do Cholesterol Treatment Trialists, em que cada redução de 39 mg/dℓ nos níveis de LDL-C foi associada a uma redução de 22% nos eventos cardiovasculares. Metanálise subsequente de ensaios clínicos de redução dos níveis de LDL-C constatou que, quando os níveis basais de LDL-C eram inferiores a 100 mg/dℓ, não foi observada nenhuma redução da mortalidade total ou cardiovascular. Quando os níveis basais de LDL-C foram superiores a 100 mg/dℓ, ocorreram reduções maiores da mortalidade total e mortalidade cardiovascular com o aumento dos níveis basais de LDL-C. Esses dados sugerem diminuição dos resultados com maior redução dos níveis de LDL-C de menos de 100 mg/dℓ e obtenção de níveis muito baixos de LDL-C.[A17]

Os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 foram bem tolerados ao longo de um período de até 3 anos. O efeito adverso mais comum consistiu em reações transitórias e leves no local de injeção, que ocorreram em menos de 5% dos pacientes. Não foram observados eventos adversos excessivos no ensaio clínico FOURIER ou nos ensaios clínicos ODYSSEY OUTCOMES de modo geral, e as taxas de eventos adversos foram semelhantes nos níveis alcançados de LDL-C, incluindo os que permaneceram abaixo de 25 mg/dℓ. Os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 são muito seletivos para a PCSK9, e os complexos antígeno-anticorpo são metabolizados pelo sistema reticuloendotelial. O evolocumabe e o alirocumabe não têm interações medicamentosas. Esses dois anticorpos estão contraindicados durante a gravidez e a lactação.

O preço dos anticorpos monoclonais anti-PCSK9 limitou o seu uso.[17] As diretrizes para colesterol da AHA/ACC de 2018 recomendaram o uso de

anticorpos monoclonais anti-PCSK9 apenas para pacientes com risco muito alto de DCVAS, cujos níveis de LDL-C permanecem superiores a 70 mg/dℓ, apesar da terapia máxima com estatinas e ezetimiba. Os pacientes de risco muito elevado incluem pacientes com DCVAS portadores de HF heterozigota ou com várias características adicionais de alto risco, incluindo idade de 65 anos ou mais, revascularização miocárdica prévia, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 15 a 59 mg/mℓ/min/1,73 $m^2$), tabagismo, nível de LDL-C de 100 mg/dℓ ou mais, apesar da terapia máxima com estatinas ou história pregressa de insuficiência cardíaca congestiva.

### Outras terapias com fármacos diferentes das estatinas

## Inclisiran

Inclisiran inibe a síntese hepática de PCSK9. Em estudos randomizados reduziu os níveis séricos de LDL-colesterol em 40% a 50% quando administrado por via SC a intervalos de 6 meses, com efeitos persistentes durante pelo menos 18 meses.[A17b-A17d] Um estudo dos desfechos cardiovasculares está sendo realizado.

## Ácido bempedoico

O ácido bempedoico é um pró-medicamento oral administrado uma vez ao dia que é ativado no fígado e que inibe a ATP-citrato liase, uma enzima *upstream* daf HMG-CoA redutase. O ácido bempedoico (180 mg 1 vez/dia) reduz os níveis séricos de LDL-colesterol em 18% em comparação com o placebo em pacientes que estão fazendo uso de e reduz em 25% nos pacientes que são intolerantes às estatinas.[A17e]

## *Agentes sequestradores de ácidos biliares*

A colestiramina, o colestipol e o colesevelam ligam-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, interrompendo a recirculação êntero-hepática dos ácidos biliares ricos em colesterol. A diminuição dos níveis intracelulares de colesterol suprarregula a síntese de receptores de LDL-C, aumentando, assim, a retirada das LDL do sangue. Os agentes sequestradores de ácidos biliares não são absorvidos e são excretados nas fezes. Em razão de

problemas de tolerabilidade e dos efeitos modestos de redução dos níveis de LDL-C, os agentes de ligação de ácidos biliares têm uso clínico limitado.

O colesevelam é uma resina de ligação de ânions com maior afinidade pelos ácidos biliares de carga elétrica negativa, em comparação com a colestiramina e o colestipol. Em consequência, o colesevelam é mais bem tolerado e tem menos interações medicamentosas. Nas doses totais recomendadas, os três agentes sequestradores de ácidos biliares apresentam eficácia semelhante, reduzindo o nível de LDL-C em 15 a 20%, à semelhança da ezetimiba, na dose de 10 mg, utilizada como monoterapia. No ensaio clínico Lipid Research Clinics realizado em homens com hipercolesterolemia, a colestiramina reduziu os eventos cardiovasculares em 19% ao longo de um período de 7 anos.

O uso de agentes sequestradores de ácidos biliares é limitado pelo seu volume e pelos efeitos adversos gastrintestinais significativos, incluindo constipação intestinal grave. Além disso, podem exacerbar acentuadamente a hipertrigliceridemia subjacente, e seu uso deve ser evitado quando os níveis de triglicerídios forem superiores a 300 mg/dℓ. Esses fármacos podem causar deficiências das vitaminas lipossolúveis. O seu uso durante a gravidez ou a lactação exige que o seu possível benefício seja avaliado contra o potencial de danos.

## *Niacina*

A niacina ou ácido nicotínico apresenta efeitos benéficos em todos os parâmetros lipídicos, com elevação do HDL-C, redução dos níveis de LDL-C ou não HDL-C, triglicerídios e Lp(a) de modo dose-dependente. Um ensaio clínico da niacina realizado na era pré-estatina constatou um benefício modesto da administração de niacina de liberação imediata, na dose diária de 2 g, na redução de eventos coronarianos não fatais em homens com cardiopatia isquêmica, e foi constatado um benefício sobre a mortalidade total durante o acompanhamento a longo prazo. Entretanto, o entusiasmo pela niacina diminuiu após estudos randomizados não mostraram efeitos benéficos do acréscimo de niacina ao tratamento com estatina, com a combinação de niacina e laropripranto (um agente contra rubor cutâneo) provocando mais efeitos adversos graves incluindo distúrbios no controle do diabetes melito, aumento da incidência de diabetes e eventos adversos

cutâneos, gastrintestinais, hemorrágicos, musculoesqueléticos e infecciosos.[A18-A20] Niacina também aumenta o risco de miopatia e rabdomiólise, fibrilação atrial, gota e trombocitopenia. Quase todos os pacientes em uso de niacina de liberação imediata ou cristalina e cerca de 50% dos pacientes em uso de niacina de liberação estendida apresentam algum grau de rubor, prurido ou outras manifestações cutâneas. Doses superiores a 2 g de niacina de liberação estendida e todas as formulações de niacina de liberação sustentada devem ser evitadas devido a hepatotoxicidade. Na verdade, desde que exetimiba e anticorpos monoclonais PCSK9 se tornaram disponíveis, há poucas ou nenhuma indicação para a prescrição de niacina.

## *Outros fármacos*

*Evinacumabe*, que é um fármaco sob investigação, é um anticorpo monoclonal plenamente humanizado que inibe a proteína 3 angiopoetina-like (ANGPTL3), que influencia a hidrólise de triglicerídios e fosfolipídios via lipoproteína lipase e lipase endotelial. Administrado por via SC, consegue reduzir os níveis de LDL-colesterol em mais de 50% em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica A20b ou hiypercolesterolemia refratária.[A20c] O *mipomerseno* e a *lomitapida* são fármacos órfãos com hepatotoxicidade significativa, que foram aprovados pela FDA para uso apenas em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Esses fármacos só devem ser utilizados sob orientação de um endocrinologista.

## Como determinar o momento de acréscimo de terapia com fármacos diferentes das estatinas

Uma vez otimizado o tratamento com estatinas, assim como o estilo de vida, pacientes de alto risco selecionados podem se beneficiar de terapia para redução adicional dos níveis de LDL-C. À semelhança da prevenção primária em pacientes não diabéticos com níveis de LDL-C inferiores a 190 mg/dℓ, em que a margem de benefício pode ser menor, e as preferências do paciente são importantes, recomenda-se uma discussão entre médico e paciente.

O potencial de benefício ou a redução absoluta do risco podem ser estimados a partir do risco absoluto do paciente e redução relativa do risco com a terapia complementar. O inverso da redução absoluta de risco é o número necessário para tratar para a prevenção de um evento cardiovascular (NNT).

Em pacientes de risco muito elevado, com risco de DCVAS em 10 anos de aproximadamente 30%, como aqueles com doença cardiovascular e hipercolesterolemia familiar, diabetes melito ou doença polivascular, o acréscimo de ezetimiba resultaria em número necessário para tratar (NNT) de mais de 50, a não ser que os níveis de LDL-C sejam superiores a 130 mg/dℓ (e-Figura 195.5). O acréscimo de um anticorpo monoclonal anti-PCSK9 tem pouca probabilidade de ser custo-efetivo, a não ser que os níveis de LDL-C estejam acima de 100 a 130 mg/dℓ, dependendo do nível de desconto.

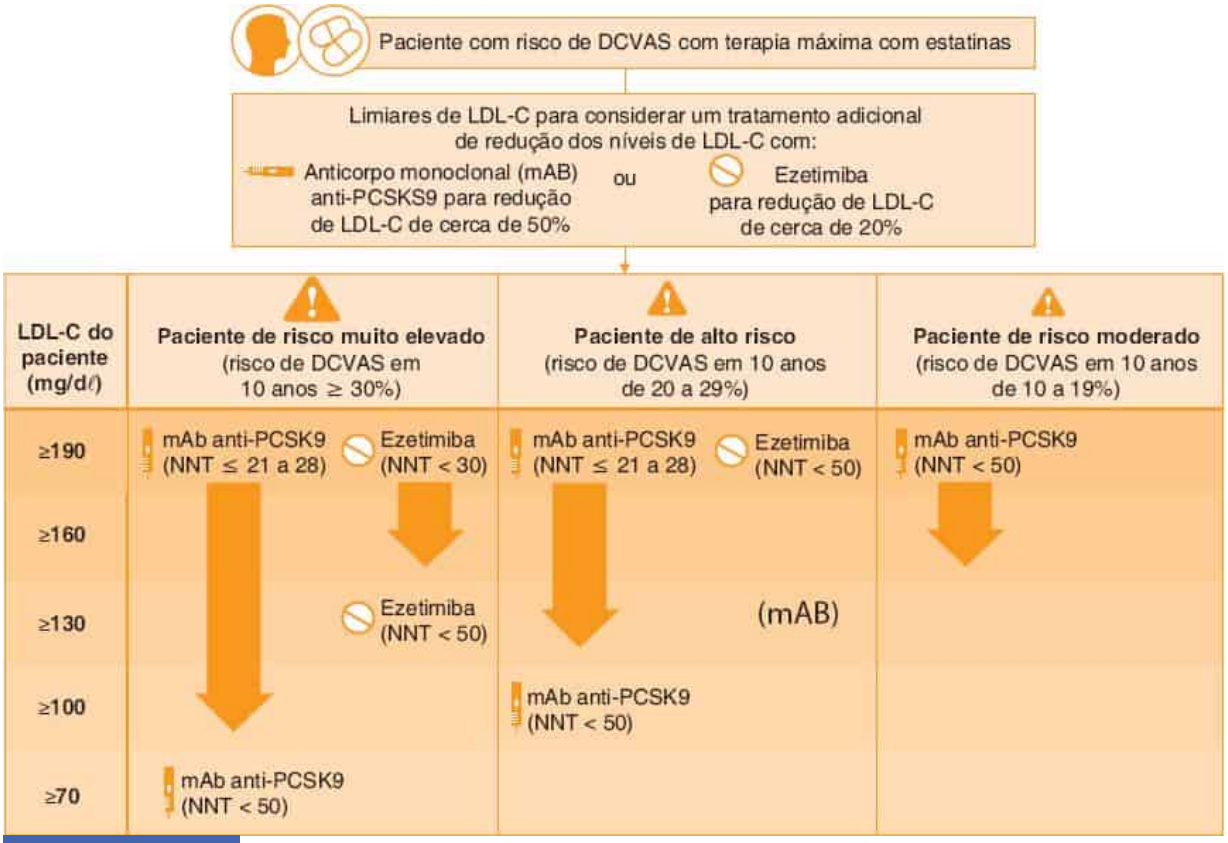


**E-FIGURA 195.5 Como determinar quando utilizar a regra geral para o tratamento com fármacos diferentes das estatinas + categorias de pacientes que têm probabilidade de obter benefício de redução do risco de DCVAS por meio de terapia adicional de redução dos níveis de LDL-C, levando em consideração perspectivas clínicas e de custo (pressupondo não haver eventos adversos).** NNT = número necessário para tratar para prevenção de um evento de DCVAS. (De Robinson JG, et al. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:2412-21.)

Em pacientes de alto risco com risco de DCVAS em 10 anos de aproximadamente 20%, como aqueles com doença cardiovascular e fatores de risco bem controlados, ou pacientes de prevenção primária com hipercolesterolemia familiar heterozigota, o acréscimo de ezetimiba resultaria em NNT de mais de 50, a não ser que os níveis de LDL-C estejam acima de 190 mg/dℓ (e-Figura 195.5). O acréscimo de um anticorpo monoclonal anti-PCSK9 tem pouca probabilidade de ser custo-efetivo, a não ser que os níveis de LDL-C estejam acima de 130 a 160 mg/dℓ, dependendo do nível de desconto no preço da medicação.[17]

## HIPERTRIGLICERIDEMIA

Os níveis de triglicerídios relatados pelo laboratório refletem os triglicerídios existentes nas lipoproteínas ricas em triglicerídios e seus resquícios, predominantemente quilomícrons, VLDL, IDL e, em certo grau, LDL[17b] (Figura 195.1). Como tanto o colesterol quanto os TG são transportados em lipoproteínas contendo apolipoproteína B, as variantes genéticas associadas a níveis sanguíneos elevados de TG em decorrência de elevação das lipoproteínas ricas em TG estão vinculadas a aumento do risco de DCVAS. Portanto, o aumento do risco cardiovascular não parece ser consequente aos níveis de triglicerídios em si,[18] mas aos níveis de lipoproteínas ricas em triglicerídios. Assim, os esforços de redução do risco cardiovascular devem ser focados primariamente na redução dos níveis de LDL-colesterol e de lipoproteínas ricas em triglicerídios e colesterol que constituem o colesterol não HDL.

A hipertrigliceridemia leve a moderada (150 a 499 mg/dℓ) é comum em pacientes com fatores de risco cardiovasculares, diabetes melito ou doença cardiovascular.[19] Pequenos efeitos de diversas variantes genéticas comuns e raras contribuem para níveis de triglicerídios de 175 a 899 mg/dℓ. Em geral, os níveis de triglicerídios superiores a 900 mg/dℓ resultam de um distúrbio monogenético de efeito significativo. A expressão gênica da hipertrigliceridemia é modificada por estímulos provenientes da dieta, excesso de adiposidade, atividade física, fármacos e outros fatores. Como a hipertrigliceridemia ocorre em famílias, em decorrência de estímulos genéticos e ambientais compartilhados, recomendam-se o rastreamento e o aconselhamento dos membros da família uma vez identificada hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dℓ). O risco de pancreatite aumenta quando os níveis de triglicerídios ultrapassam 1.000 mg/dℓ, sugerindo que esses pacientes poderiam se beneficiar de terapia direcionada especificamente para a redução dos níveis séricos de triglicerídios. A síndrome de quilomicronemia e a lipodistrofia parcial familiar são distúrbios autossômicos recessivos dos triglicerídios associados a morbidade significativa.

## TRATAMENTO

Os pacientes devem efetuar um novo exame depois de pelo menos 12 h de jejum para confirmar a hipertrigliceridemia de jejum. A

redução dos níveis elevados de triglicerídios pode beneficiar pacientes selecionados,[20] e a abordagem ao tratamento é igual para quase todos os pacientes com hipertrigliceridemia.

## Estilo de vida

A modificação bem-sucedida do estilo de vida frequentemente tem efeitos notáveis. Todos os pacientes com níveis de TG acima de 150 mg/dℓ devem ser aconselhados a ter uma dieta saudável, com ênfase na necessidade de evitar carboidratos refinados e alimentos processados, bem como alta ingestão de gordura saturada, *trans* e total. O aumento da ingestão de peixes ricos em ômega-3 também pode ser benéfico. A atividade física regular e a perda modesta de peso também são úteis. Deve-se evitar o consumo de álcool etílico. Os pacientes cujos níveis de TG permanecem acima de 1.000 mg/d ℓ devem ser encaminhados a um nutricionista para aconselhamento sobre uma dieta com teor muito baixo de gordura.

## Exclusão de causas secundárias

Quando os níveis de triglicerídios permanecem elevados acima de 500 mg/dℓ, causas secundárias devem ser investigadas e tratadas (Tabela 195.1). A causa secundária mais comum de hipertrigliceridemia é o diabetes melito não diagnosticado ou inadequadamente tratado (Capítulo 216). Outras causas comuns incluem grande ganho de peso, consumo excessivo de álcool etílico ou açúcar, fármacos (estrogênio, glicocorticoides, inibidores da protease, ácido retinoico), gravidez e doença renal.

## Estatinas para redução do risco de DCVAS

Muitos pacientes com hipertrigliceridemia correm risco cardiovascular aumentado ou apresentam elevações concomitantes nos níveis de LDL-C ou não HDL-C. Para esses pacientes, recomenda-se o tratamento com estatinas para reduzir o risco de DCVAS. Pode-se obter medição direta dos níveis de LDL-C quando os níveis de TG ultrapassam 500 mg/dℓ.

Foi constatado que a genfibrozila e o fenofibrato, quando utilizados como monoterapia, reduzem os eventos

cardiovasculares em populações selecionadas. Análises de subgrupos sugerem que o fenofibrato possa reduzir o risco cardiovascular em pacientes diabéticos com baixos níveis de HDL-C e níveis elevados de triglicerídios com uso de estatina de intensidade moderada. Entretanto, as reduções relativas do risco cardiovascular observadas nessas análises foram aquelas esperadas com reduções dos níveis de não HDL-C. Por conseguinte, as estatinas continuam sendo a terapia de primeira linha para redução do risco cardiovascular, com base na extensa evidência do benefício e da segurança desses fármacos em todos os subgrupos com níveis de triglicerídios e HDL-C.

## Terapia farmacológica para redução dos triglicerídios

Com base em dados observacionais, os pacientes com níveis de TG superiores a 1.000 mg/dℓ ou com história pregressa de pancreatite hipertrigliceridêmica podem se beneficiar de terapia farmacológica adicional para reduzir os níveis de triglicerídios, de modo a diminuir o risco de pancreatite. A e-Tabela 195.1 mostra a eficácia de vários fármacos com efeitos de redução dos triglicerídios. A terapia com estatinas de intensidade baixa a moderada deve ser intensificada, visto que as estatinas de alta intensidade reduzem ainda mais os triglicerídios em cerca de 25%.

**e-Tabela 195.1** Comparação da eficácia dos fármacos para redução dos triglicerídios.

| FÁRMACO | EFICÁCIA (%) |
|---|---|
| Estatina em dose dupla | –2 a –12 |
| Estatina de intensidade moderada *versus* intensidade alta | –26 |
| Fenofibrato 145 mg<br>Ácido fenofíbrico 135 mg | Dislipidemia mista –15 a 36 |

| | |
|---|---|
| Genfibrozila 600 mg, 2 vezes/dia | Hipertrigliceridemia isolada –46 a –62 |
| Ácidos graxos ômega-3 marinhos (dependentes da dose) | Dislipidemia mista –19 a –44<br>Hipertrigliceridemia isolada –26 a –52 |
| Niacina de liberação estendida 2 g | Dislipidemia mista –5 a –38 |
| Ezetimiba 10 mg | –9 |
| Alirocumabe 75 mg, a cada 2 semanas; aumentar para 150 mg, a cada 2 semanas, se LDL-C ≥ 70 mg/dℓ | 0 a –13 |
| Alirocumabe 150 mg, a cada 2 semanas | –17 |
| Evolocumabe 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg a cada 4 semanas | –4 a –23 |
| **CONTRAINDICADOS QUANDO OS NÍVEIS DE TRIGLICERÍDIOS > 300 mg/dℓ** | |
| Agentes de ligação de ácidos biliares<br>Colestipol 2 colheres (6 g)<br>Colestiramina 2 colheres (8 g)<br>Colesevelam 6 comprimidos ou suspensão (3,75 g) | 0 a +23 |

De Robinson *J. Clinical Lipid Management.* 1st ed. West Islip, NY: Professional Communications Inc; 2016.

## Fibratos

Se houver necessidade de maior redução dos níveis de triglicerídios, o fenofibrato constitui a opção mais conveniente, visto que reduz os triglicerídios em 15 a 35%. Entretanto, o fenofibrato aumenta em cinco vezes o risco de miopatia grave em pacientes tratados com estatinas de intensidade moderada, e dispõe-se de poucos dados de segurança sobre o uso desse fármaco associado a estatinas de alta intensidade. Além disso, o fenofibrato pode elevar os níveis de LDL-C em alguns pacientes, o que provavelmente não é benéfico. Pode aumentar também os níveis de creatinina, sem afetar a função renal, e há necessidade de ajuste da dose quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é inferior a 60 mℓ/min/1,73 $m^2$. A genfibrozila aumenta o risco de miopatia grave e rabdomiólise em 30 vezes em pacientes tratados com estatinas e, portanto, deve ser evitada. Nas gestantes, os benefícios da terapia com fenofibrato e genfibrozila devem ser cuidadosamente avaliados contra os riscos, e os fibratos não devem ser utilizados por lactantes.

## Ácidos graxos ômega-3 marinhos

Em pacientes medicados com estatinas de alta intensidade, é provavelmente mais seguro acrescentar ácidos graxos ômega-3 com pelo menos 3,4 mg de ácido docosa-hexanoico (DHA) ou ácido eicosapentaenoico (EPA). Essa dose de DHA/EPA pode ser obtida com 4 cápsulas contendo 850 mg de DHA/EPA por cápsula de 1.000 mg de óleo marinho, que podem ser tomadas em doses fracionadas. Doses menores (1.000 mg/dia) conseguem reduzir os níveis de triglicerídios, mas ainda não foi elucidado se essa dose de EPA + DHA reduzirá os eventos cardiovasculares.[A21] Em outro estudo, 4 g de EPA carboxilado + DHA não reduziu o risco cardiovascular em pacientes com níveis elevados de triglicerídios e níveis baixos de HDL-colesterol.[A21b]

Por outro lado, icosapentetil, um éster de ácido eicosapentaenoico altamente purificado (4 g/dia), reduziu em 25% eventos cardiovasculares importantes durante um período médio

de 5 anos de tratamento em pacientes com alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica que apresentam níveis de triglicerídios de 135 a 499 mg/dℓ.[A22] Ainda não se sabe se esse efeito benéfico foi consequente a redução dos níveis de triglicerídios em si ou a outro efeito. A fibrilação atrial, o edema periférico e eventos adversos de sangramento foram mais comuns no grupo tratado com icosapente etil.

## Outros fármacos hipolipêmicos

A niacina apresenta efeitos modestos na redução dos triglicerídios, porém pode exacerbar a hiperglicemia e, juntamente com seus outros efeitos adversos, tem valor muito limitado. A ezetimiba e os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 não têm efeitos significativos sobre a redução dos níveis de triglicerídios. Os agentes sequestradores de ácidos biliares devem ser evitados quando os triglicerídios ultrapassam 300 mg/dℓ, visto que comprovadamente provocam pancreatite hipertrigliceridêmica.

*Volanesorsen* é um oligonucleotídio antisense direcionado para o RNA mensageiro de apo C-III. Esse fármaco órfão é útil para alguns pacientes com formas graves de distúrbios genéticos dos triglicerídios. Nesses pacientes, a volanesorsena pode reduzir os níveis de triglicerídios para menos de 750 mg/dℓ em cerca de 75% dos pacientes tratados.[A22b]

Nas gestantes, os benefícios da terapia com fenofibrato e genfibrozila devem ser cuidadosamente avaliados contra os riscos, e os fibratos não devem ser utilizados por lactantes.

A1. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405.

A1b. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244-255.

A2. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:823-828.

A3. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172-1180.

A4. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-1415.

A5. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316: 2008-2024.

A6. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217-1227.

A7. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11: CD012502.

A8. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.

A9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.

A10. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.

A11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.

A12. He Y, Li X, Gasevic D, et al. Statins and multiple noncardiovascular outcomes: umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2018;169:543-553.

A12b. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med*. 2020;383:2182-2184.

A12c. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *Brit Med J*. 2021;372:n135.

A13. Cholesterol Treatment Center Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393:407-415.

A13b. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-1643.

A14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.

A14b. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:846-854.

A15. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.

A16. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY

OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140:103-112.

A16b. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2019;140:103-112.

A17. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566-1579.

A17b. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-1519.

A17c. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520-1530.

A17d. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77: 1182-1193.

A17e. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1-12.

A18. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.

A19. Probstfield JL, Boden WE, Anderson T, et al. Cardiovascular outcomes during extended follow-up of the AIM-HIGH trial cohort. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1413-1419.

A20. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-1291.

A20b. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711-720.

A20c. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:2307-2319.

A21. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.

A21b. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268-2280.

A22. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.

A22b. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:531-542.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carroll MD, Fryar CD, Nguyen DT. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;1-8.

2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics–2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.

3. Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1-12.

3b. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019;40:2760-2770.

4. Hawley CE, Roefaro J, Forman DE, et al. Statins for primary prevention in those aged 70 years and older: a critical review of recent cholesterol guidelines. *Drugs Aging*. 2019;36:687-699.
5. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA*. 2017;318: 947-956.
6. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:2144-2153.
7. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132: 2167-2192.
8. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:133-139.
8b. Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low LDL cholesterol by PCSK9 variation reduces cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3102-3114.
9. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-1788.
9b. Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, et al. Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1945-1955.
10. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of

Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study. *Eur Heart J*. 2018;39:610-619.

10b. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1557-1567.

11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation*. 2019;139:e1046-e1081.

11b. Grundy SM, Stone NJ. 2018 cholesterol clinical practice guidelines: synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety cholesterol guideline. *Ann Intern Med*. 2019;170:779-783.

12. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;316:1997-2007.

13. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3153-3167.

14. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412-2421.

15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:e596-e646.

15b. Ray KK, Corral P, Morales E, et al. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet*. 2019;394:697-708.

15c. O'Malley PG, Arnold MJ, Kelley C, et al. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2020 updated U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2020;173:822-829.

15d. Pencina MJ, Pencina KM, Lloyd-Jones D, et al. The expected 30-year benefits of early versus delayed primary prevention of cardiovascular disease by lipid lowering. *Circulation*. 2020;142:827-837.

16. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence-focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39:2526-2539.

16b. Robinson JG. New insights into managing symptoms during statin therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:390-394.

16c. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396:1644-1652.

17. Robinson JG, Jayanna MB, Brown AS, et al. Enhancing the value of PCSK9 monoclonal antibodies by identifying patients most likely to benefit: a statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13:525-537.

17b. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, et al. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41:99-109c.

18. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019;321: 364-373.
19. Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Lipidol*. 2019;13:100-108.
20. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:330-343.

[a]N.R.T.: Volanesorsena é um oligonucleotídio antissentido, que tem como alvo o RNA mensageiro da apo CIII.

196

# DOENÇAS DE DEPÓSITO DO GLICOGÊNIO

DAVID A. WEINSTEIN

## DEFINIÇÃO

O glicogênio, um polímero de glicose altamente ramificado, é a forma de armazenamento da glicose nos mamíferos. Os principais locais de deposição do glicogênio são o músculo esquelético e o fígado. Vários outros tecidos e órgãos, incluindo o coração, o músculo liso, o rim e o intestino, são locais de síntese de glicogênio, que podem ser afetados nas doenças de depósito do glicogênio (DDG).[1]

## EPIDEMIOLOGIA

A frequência global das DDG é de aproximadamente 1 caso por 20.000 a 25.000 nascidos vivos. Já foram identificados 16 tipos distintos, que são designados pela enzima deficiente ou por um sistema de numeração, que reflete a sequência histórica de sua descrição. Todos esses tipos são incomuns, e alguns deles são extremamente raros. Seis tipos respondem por aproximadamente 97% dos casos de DDG: DDG I (25%), DDG II (15%), DDG III (24%), DDG IV (3%) e DDG VI e IX (30%). Entretanto, é provável que as formas leves de DDG sejam pouco reconhecidas, e a DDG IX é a causa identificável mais comum de hipoglicemia recorrente (Capítulo 217) em homens.

## BIOPATOLOGIA

O transportador de glicose tipo 2 (GLUT2) predomina no fígado (e nas células β do pâncreas) e apresenta um valor de $K_m$ elevado (cerca de 15 a 20 mmol/ ℓ ); em consequência, a concentração de glicose livre nos hepatócitos aumenta de modo diretamente proporcional à elevação da concentração plasmática de glicose. A glicose sofre rápida fosforilação pela glicoquinase, com formação de glicose 6-fosfato, que é convertida em glicose 1-fosfato, isto é, o ponto de partida para a síntese do glicogênio (Figura 196.1). A enzima hepática glicogênio sintase catalisa a formação de ligações α-1,4 que alongam as cadeias de moléculas de glicose. Uma enzima ramificadora leva à formação de ligações α-1,6 nos pontos de ramificação ao longo da cadeia. A concentração de GLUT4 na membrana plasmática do músculo esquelético aumenta acentuadamente após a exposição à insulina e em resposta ao exercício, resultando em aumento do

transporte da glicose no músculo esquelético onde é oxidada para fornecer energia na contração muscular ou convertida em glicogênio.

Nos intervalos entre as refeições e durante o jejum noturno, uma cascata de reações enzimáticas (incluindo a adenilato ciclase, a fosforilase *b* quinase e a proteinoquinase dependente de monofosfato de adenosina cíclico) ativa a glicogênio fosforilase hepática, que é a enzima limitadora de velocidade na glicogenólise, levando à formação de glicose 6-fosfato. A glicose 6-fosfatase catalisa a reação terminal tanto da glicogenólise quanto da gliconeogênese, a hidrólise de glicose 6-fosfato, possibilitando, assim, a liberação de glicose do fígado para a circulação sistêmica. Esse processo é de importância fundamental para a manutenção da homeostasia da glicose. Como o músculo carece de glicose 6-fosfatase, ele não é capaz de liberar a glicose para uso sistêmico. O glicogênio do músculo é utilizado para suprir as necessidades energéticas do músculo em contração e constitui uma fonte de lactato, piruvato e alanina para a gliconeogênese precoce na inanição. A taxa de glicogenólise no músculo é mais rápida durante os primeiros 5 a 10 minutos de exercício. À medida que o exercício prossegue e o fluxo sanguíneo para o músculo aumenta, os substratos transportados pelo sangue (glicose e ácidos graxos livres) tornam-se fontes cada vez mais importantes de energia.

As DDG ou glicogenoses compreendem vários distúrbios hereditários da síntese ou degradação do glicogênio. Todas são autossômicas recessivas, com exceção de um subtipo da DDG tipo IX, que é ligado ao X. As DDG são causadas por mutações nos genes que codificam as enzimas envolvidas na síntese ou na degradação do glicogênio e podem envolver o fígado, o músculo esquelético e os rins. Todas se caracterizam por concentração tecidual ou estrutura anormais (ou ambas) da molécula de glicogênio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Hepatomegalia e hipoglicemia constituem as principais manifestações clínicas das glicogenoses hepáticas, enquanto cãibras musculares, intolerância ao exercício, fatigabilidade fácil e fraqueza progressiva são as principais manifestações das glicogenoses musculares. A Tabela 196.1 apresenta as características das DDG mais comuns. Para estabelecer o diagnóstico de todas as formas comuns de DDG, utiliza-se o teste genético molecular realizado em DNA extraído do sangue ou da saliva.

### TRATAMENTO

A meta do tratamento das formas hepáticas de DDG é evitar a hipoglicemia e a contrarregulação da glicose. Os detalhes específicos da terapia dependem principalmente da possível ocorrência ou não de gliconeogênese normal. Na DDG I, a atividade anormal da glicose 6-fosfatase compromete tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese. Por outro lado, a gliconeogênese está intacta nas outras formas hepáticas de DDG, possibilitando o uso de proteína como substrato para produção endógena de glicose. A oxidação de ácidos

graxos também está intacta em todos os tipos de DDG, com exceção da DDG I, resultando em formação de cetonas durante períodos de hipoglicemia.[2]

O tratamento da DDG I consiste em fornecer uma fonte dietética contínua de glicose para manter níveis de glicemia em 75 a 90 mg/dℓ antes das refeições e durante a noite. As concentrações de glicose precisam ser mantidas acima de 70 mg/dℓ para evitar a contrarregulação, que provoca desvio da glicose 6-fosfato para vias alternativas, resultando em hiperlactacidemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Nos lactentes, pode-se fornecer glicose de modo contínuo por meio de alimentações durante o dia e, à noite, alimentação intragástrica contínua por tubo nasogástrico ou gastrostomia. A partir de 6 a 12 meses, pode-se utilizar o amido de milho cru (AMC), que é lentamente digerido e absorvido na circulação como glicose e que constitui um método alternativo de fornecimento contínuo de glicose. Inicialmente, o AMC é administrado a cada 3 horas. À medida que as crianças crescem, e de acordo com os resultados do monitoramento periódico dos níveis de glicemia e lactato, o intervalo entre as alimentações é finalmente aumentado para 4 a 5 horas. Uma preparação de amido de milho de liberação prolongada possibilita que muitos pacientes de mais idade durmam durante toda a noite sem acordar, porém o seu uso não é recomendado para crianças com menos de 5 anos.[3] Galactose e frutose precisam ser restritas, porque não podem ser convertidas em glicose, e o seu consumo em grandes quantidades exacerba os distúrbios bioquímicos. Os cuidados apropriados habitualmente melhoram todas as anormalidades bioquímicas; entretanto, se o manejo dietético ótimo não reduzir os níveis séricos de ácido úrico e de triglicerídios para valores aceitáveis, indica-se o tratamento com alopurinol e genfibrozila, respectivamente. A neutropenia (Capítulo 158) no tipo Ib responde de modo satisfatório à terapia com baixas doses de fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF); entretanto, os efeitos indesejáveis do G-CSF podem incluir esplenomegalia e casos muito raros de leucemia.[4] Por conseguinte, a dose inicial recomendada (2,5 µg/kg/dia) é menor do que em outras condições, e utiliza-se a menor dose possível capaz de prevenir infecções. A suplementação com vitamina E pode melhorar a sobrevida dos neutrófilos e possibilita a redução das doses de G-CSF.[5] Na DDG do tipo Ib, ocorre enterocolite que se assemelha à doença de Crohn (Capítulo 132) quase universalmente, e a mesalazina constitui a terapia de primeira linha, visto que predomina o acometimento do intestino delgado.

Os pacientes com outras formas de DDG utilizam uma dieta rica em proteína (2 ou 3 g/kg) suplementada com carboidratos complexos e AMC, que normalmente é administrado a cada 6 a 8 horas para manter as concentrações de glicose acima de 75 mg/dℓ. Como pode ocorrer betaoxidação de ácidos graxos nessas formas de DDG, a cetose pode se desenvolver rapidamente, e as doses de AMC são ajustadas para manter a concentração sanguínea normal de cetona (< 0,3 mmol/ℓ). A dose de proteínas visa normalizar as

concentrações de proteínas totais e pré-albumina. Não é necessária abstinência total de frutose e sacarose; entretanto, a ingestão de açúcares simples é desencorajada para evitar armazenamento excessivo de glicogênio. Isso é particularmente importante na DDG III, visto que o armazenamento excessivo de glicogênio tem sido associado ao agravamento da miocardiopatia hipertrófica associada.

O tratamento das glicogenoses musculares é apresentado na Tabela 196.1. Na doença de Pompe, a terapia de reposição enzimática em adultos melhora os sintomas em mais de 90% dos pacientes, e cerca de 50% apresentam melhora persistente em 10 anos.[5b]

## Prevenção das complicações

As complicações a longo prazo eram antigamente comuns nas DDG I e III. Entretanto, há evidências cada vez mais numerosas de que as complicações podem ser adiadas ou até mesmo prevenidas com um controle metabólico ótimo.[6] Adenomas hepáticos podem desenvolver-se em pacientes com DDG I durante a adolescência ou no início da idade adulta; esses adenomas aumentam de modo gradual, podem sofrer transformação maligna ou pode ocorrer hemorragia na cavidade peritoneal. A nefrocalcinose e a nefrolitíase, que são causadas pela hipocitratúria, também são comuns e podem ser evitadas pela suplementação oral com citrato. A manutenção de um controle metabólico ótimo consegue evitar o desenvolvimento de adenomas hepáticos, disfunção tubular renal, glomerulosclerose segmentar focal, anemia, gota e osteoporose.

Na DDG do tipo III, pode haver desenvolvimento de miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 54). A doença cardíaca parece ser causada pelo armazenamento excessivo de glicogênio, e a restrição de açúcares simples e carboidratos levou à normalização da função cardíaca. Adenomas hepáticos ocorrem em 10% dos pacientes, porém o câncer hepatocelular é raro. A maioria dos pacientes com tipo III não apresenta sintomas miopáticos na infância e no início da vida adulta. Pode haver desenvolvimento de miopatia progressiva no início da adolescência, podendo se tornar debilitante. Uma dieta muito rica em proteínas (3 ou 4 g/kg) pode retardar a progressão da doença muscular.[7]

Baixa estatura e osteoporose são as únicas complicações comuns das DDG 0, VI e IX, porém elas podem ser prevenidas pela manutenção de um controle metabólico ótimo e evitando o desenvolvimento de cetose. Cirrose hepática foi descrita como complicação em pacientes com DDG IX sem tratamento, porém a formação de fibrose pode ser evitada com tratamento.

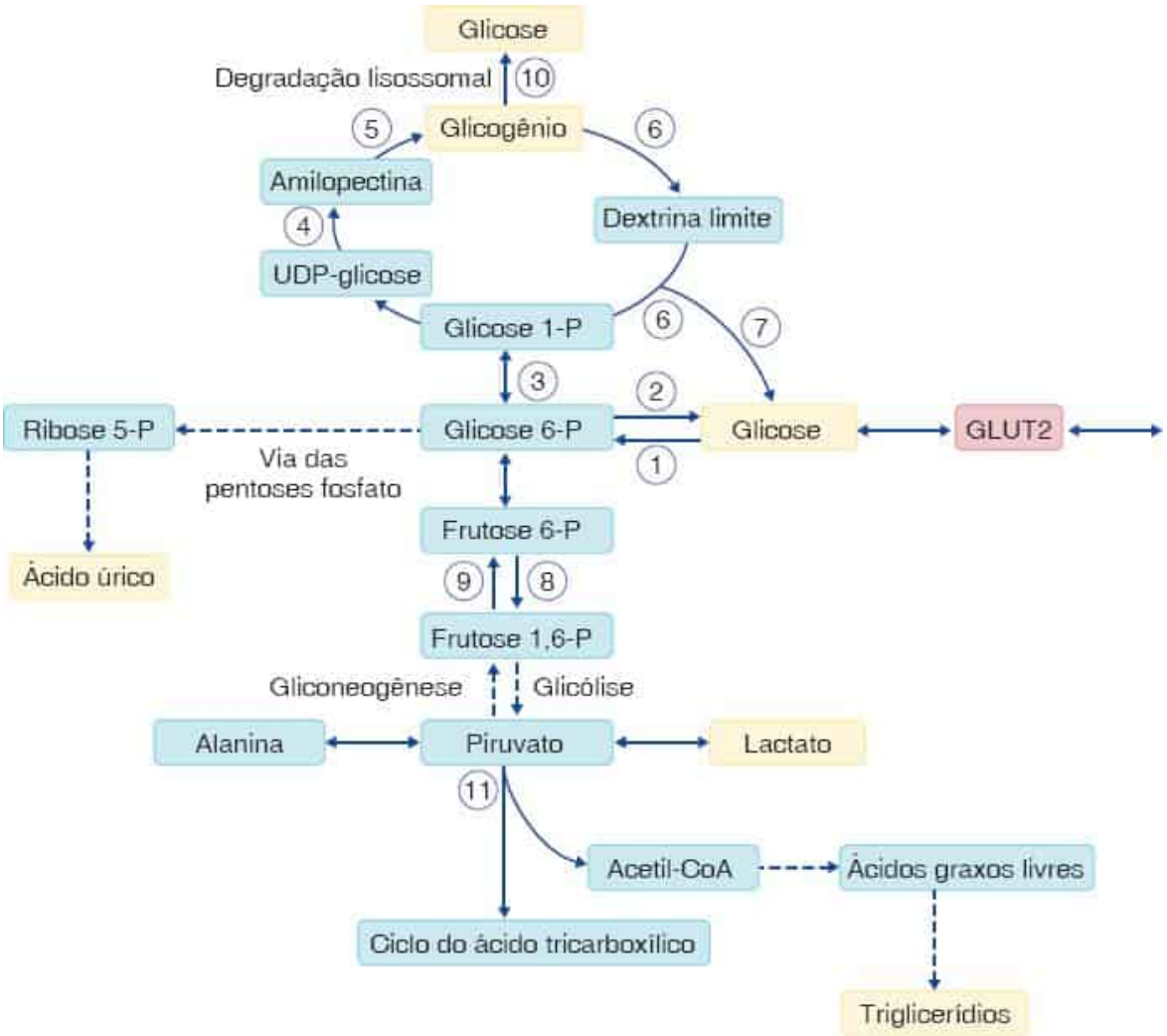


**FIGURA 196.1 Esquema simplificado da síntese e da degradação do glicogênio no fígado.** Observe que, no músculo esquelético, o transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) transporta a glicose através da membrana celular, e a glicose 6-fosfatase está ausente. CoA = coenzima A; UDP-glicose = uridina difosfoglicose; 1, hexoquinase/glicoquinase; 2, glicose 6-fosfatase; 3, fosfoglicomutase; 4, glicogênio sintase; 5, enzima ramificadora; 6, glicogênio fosforilase; 7, enzima desramificadora; 8, fosfofrutoquinase; 9, frutose 1,6-bifosfatase; 10, maltase ácida; 11, piruvato desidrogenase.

**Tabela 196.1 Principais características das doenças de depósito do glicogênio de ocorrência comum.**

| TIPO E ENZIMA DEFEITUOSA | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | POPULAÇÕES DE ALTO RISCO | TRATAMENTO |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| **0**<br>*Glicogênio sintase hepática* | Fígado de tamanho pequeno ou normal, hipoglicemia cetótica em jejum, hiperglicemia e hiperlactatemia pós-prandiais | Canadenses franceses<br>Italianos | AMC, particularmente ao deitar, com dieta rica em proteína |
| **Ia**<br>*Glicose 6-fosfatase*<br>*Doença de von Gierke* | Hepatomegalia, atraso do desenvolvimento, retardo de crescimento, hipoglicemia grave, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia | Judeus asquenazes<br>Mexicanos<br>Chineses<br>Japoneses | AMC durante o dia e à noite ou alimentação intragástrica contínua durante a noite |
| **Ib**<br>*Transportador de glicose 6-fosfato* | Iguais ao tipo Ia, além disso, neutropenia, infecções bacterianas recorrentes e doença inflamatória intestinal | Americanos nativos<br>Judeus iranianos<br>Italianos | AMC, como na doença de depósito do glicogênio Ia; fator de estimulação de colônias de granulócitos, mesalazina |
| **II**<br>Maltase ácida lisossomal (*alfaglicosidase)*<br>*Doença de Pompe* | A forma infantil caracteriza-se por hipotonia generalizada grave, fraqueza muscular e miocardiopatia hipertrófica, levando à insuficiência cardiorrespiratória habitualmente com 1 ano<br>A miopatia esquelética com | Nenhuma | Reposição enzimática intravenosa com alfaglicosidase humana recombinante |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | fraqueza muscular lentamente progressiva é a principal manifestação clínica das formas de início juvenil e no adulto<br>Aumento acentuado no nível sérico de creatinoquinase | | |
| **III**<br>*Enzima desramificadora*<br>*Doença de Forbes ou de Cori* | Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica moderada a grave, fraqueza e perda muscular, miocardiopatia hipertrófica (IIIa); aumento das transaminases; sem comprometimento muscular (IIIb) | Habitantes das Ilhas Faroé<br>População indígena do Canadá<br>Subcontinente indiano | Dieta hiperproteica com baixa dose de suplementação de AMC |
| **IV**<br>*Enzima ramificadora do glicogênio*<br>*Doença de Anderson* | Distúrbio clinicamente heterogêneo<br>A apresentação típica consiste em doença hepática nos primeiros anos de vida, progredindo para a cirrose letal<br>A apresentação neuromuscular, menos comum, é distinguida pela idade de início em quatro grupos: perinatal, | Nenhuma | Dieta hiperproteica com restrição de carboidratos<br>O transplante de fígado resultou em diminuição do armazenamento de glicogênio no coração e no músculo esquelético |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | congênita, da infância e do adulto | | |
| **V**<br>*Glicogênio fosforilase muscular*<br>*Doença de McArdle* | Os sinais/sintomas começam habitualmente na adolescência ou no início da vida adulta, com intolerância ao exercício, fadiga, mialgia, cãibras musculares e edema muscular. Pode ocorrer mioglobinúria transitória, decorrente de rabdomiólise, após exercício físico. A mioglobinúria grave pode levar à insuficiência renal aguda<br>Posteriormente na vida adulta, ocorrem fraqueza e atrofia musculares persistentes e progressivas, com substituição de ácidos graxos. Aumento do nível sérico de creatinoquinase | Nenhuma | Dieta hiperproteica (50% de carboidratos e 25 a 30% de proteínas)<br>A sacarose VO antes de exercício aeróbico sustentado pode ser benéfica |
| **VI**<br>*Glicogênio fosforilase hepática*<br>*Doença de Hers* | Hepatomegalia; retardo do crescimento; hipoglicemia cetótica moderada; aumento dos níveis séricos de | Menonitas escoceses | AMC com dose calculada para prevenir a hipoglicemia e a cetose |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | transaminases, colesterol e triglicerídios | | |
| **VII**<br>*Fosfofrutoquinase muscular*<br>*Doença de Tarui* | Manifesta-se na infância com fadiga, cãibras musculares, intolerância ao exercício; rabdomiólise e mioglobinúria com esforço extenuante; aumento dos níveis séricos de creatinoquinase; podem ocorrer anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia leves; hiperuricemia | Nenhuma | Nenhum tratamento específico; evitar o exercício extenuante |
| **IX**<br>*Fosforilase b quinase* | Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica leve, retardo do crescimento, aumento dos níveis séricos de transaminases, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia<br>Pode ser ligada ao X ou autossômica recessiva | Nenhuma | AMC com dose calculada para prevenir hipoglicemia e cetose; dieta hiperproteica para normalizar a pré-albumina |

AMC = amido de milho cru.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico atual de todas as DDG hepáticas é excelente. Quase todas as complicações podem ser retardadas ou prevenidas por meio de controle metabólico ótimo. Os pacientes chegam até a vida adulta, e a gravidez tornou-se agora uma rotina. O transplante de fígado deve ser considerado como tratamento de último recurso, particularmente pelo fato de que a terapia gênica poderá se tornar disponível no futuro para esses distúrbios. A terapia

gênica tem sido utilizada com sucesso em modelos animais de DDG I e II, e foram iniciados ensaios clínicos de terapia gênica em seres humanos para a DDG.

O *website* da Association for Glycogen Storage Disease (http://www.agsdus.org) fornece informações básicas sobre as DDG com o objetivo de serem aproveitadas por indivíduos afetados com uma das DDG, suas famílias e outros interessados. Existem organizações semelhantes no Reino Unido, na França, na Espanha, na Holanda, na Alemanha, na Itália, na Suécia, nas Ilhas Faroé, na Rússia, na Polônia, no Brasil e no México, bem como uma organização para todos os países da América do Sul.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kanungo S, Wells K, Tribett T, et al. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6:1-8.
2. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, et al. Inborn errors of metabolism with hypoglycemia: glycogen storage diseases and inherited disorders of gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:247-265.
3. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage diseases type I. *JIMD Rep*. 2016;26:85-90.
4. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 2019;26:16-21.
5. Melis D, Minopoli G, Balivo F, et al. Vitamin E improves clinical outcome of patients with glycogen storage disease type Ib. *JIMD Rep*. 2016;25:39-45.

5b. Harlaar L, Hogrel J-Y, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology*. 2019;93:e1756-e1767.

6. Dambska M, Labrador E, Kuo CL, et al. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:327-331.

6b. Berling É, Laforêt P, Wahbi K, et al. Narrative review of glycogen storage disorder type III with a focus on neuromuscular, cardiac and therapeutic aspects. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:521-533.

7. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39:697-704.

7b. Salabarria SM, Nair J, Clement N, et al. Advancements in AAV-mediated gene therapy for Pompe disease. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7:15-31.

**Qual dos seguintes sinais e sintomas provavelmente *não* seria manifestação inicial de doença de depósito do glicogênio em um adulto?**

- A. Hepatomegalia inexplicável.
- B. Fraqueza do cíngulo dos membros.
- C. Ataques isquêmicos transitórios.
- D. Sintomas de hipoglicemia.
- E. Cãibras musculares.

Concluir questão

**Qual é a única doença de depósito do glicogênio que afeta tanto o fígado quanto o músculo?**

- A. Doença de depósito do glicogênio do tipo Ia.
- B. Doença de depósito do glicogênio do tipo III.
- C. Doença de depósito do glicogênio do tipo VI.
- D. Doença de depósito do glicogênio do tipo IX.

Concluir questão

197

# DOENÇAS LISOSSÔMICAS DE DEPÓSITO

DONNA M. KRASNEWICH E ELLEN SIDRANSKY

As doenças lisossômicas de depósito (DLDs) abrangem um grupo de mais de 50 distúrbios hereditários diferentes, em que todos compartilham um defeito da função lisossômica. Os lisossomos são organelas ácidas delimitadas por membrana, que estão localizadas no citoplasma e que contêm enzimas que degradam macromoléculas. As DLDs ocorrem quando uma ou mais das enzimas hidrolíticas são deficientes, ou quando transportadores lisossômicos, receptores, cofatores ou proteínas de proteção essenciais são defeituosos ou não existem. Tipicamente, macromoléculas complexas, incluindo glicolipídios, mucopolissacarídeos e glicoproteínas, são transportadas até os lisossomos, onde sofrem modificação sequencial por várias hidrolases. Uma deficiência enzimática torna-se clinicamente importante quando ocorre acúmulo de macromoléculas em consequência de degradação inadequada. Nas DLDs são encontradas diferentes categorias de defeitos, resultando em disfunção lisossômica. A Tabela 197.1 apresenta exemplos de cada tipo.

Embora as DLDs sejam, em sua maioria, raras, a sua frequência como grupo é estimada em 1 por 7.000 a 8.000 nascidos vivos. Trata-se de uma subestimativa, visto que as formas mais leves ou atenuadas desses distúrbios frequentemente não são identificadas. Cada um dos distúrbios apresenta um padrão de herança autossômico recessivo, com exceção da doença de Fabry e da síndrome de Hunter (mucopolissacaridose II), que são recessivas ligadas ao X, e da doença de Danon, que é causada por mutações na proteína de membrana 2 associada aos lisossomos (LAMP-2), que é herdada de modo dominante ligada ao X. Todos as doenças lisossômicas de depósito caracterizam-se por um amplo espectro de manifestações, que,

algumas vezes, faz com que essas doenças escapem ao diagnóstico. Tradicionalmente, muitas foram classificadas em tipos infantil, juvenil e adulto, com base na idade de início das manifestações, porém essas distinções são complicadas por apresentações atípicas. Entre os fatores que contribuem para essa diversidade fenotípica, destacam-se a quantidade de atividade enzimática residual, a localização celular da enzima, o genótipo e a base genética do indivíduo afetado, bem como outras influências genéticas, ambientais e epigenéticas.[1]

| Tabela 197.1 | Classificação das DLDs com base no tipo de defeito.* |
|---|---|
| **ESFINGOLIPIDOSES** | |
| Doença de Fabry (α-galactosidase) | |
| Doença de Farber (ceramidase) | |
| Gangliosidose $GM_1$/Doença de Landing (β-galactosidase) | |
| Gangliosidose $GM_2$/Doença de Tay-Sachs | |
| Doença de Sandhoff (α-hexosaminidases A e B) | |
| Doença de Gaucher (glicocerebrosidase) | |
| Doença de Niemann-Pick, tipos A e B (esfingomielinase) | |
| Leucodistrofia metacromática (arilsulfatase A) | |
| Doença de Krabbe (β-galactocerebrosidase) | |
| **DISTÚRBIOS DE DEPÓSITO DE LIPÍDIOS** | |
| Doença de Wolman (lipase ácida) | |
| Lipofuscinose ceroide, tipo adulto, doença de Kufs/Parry (CLN4, heterogênea) | |
| **MUCOPOLISSACARIDOSES** | |
| Tipo I/doença de Hurler (α-L-iduronidase) | |
| Tipo II/doença de Hunter (iduronato-2-sulfatase) | |

| |
|---|
| Tipo III/doença de Sanfilippo (quatro enzimas diferentes na degradação do sulfato de heparana que definem os tipos A-D) |
| Tipo VI/doença de Maroteaux-Lamy (*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatase) |
| Tipo VII/doença de Sly (α-glicuronidase) |
| **OLIGOSSACARIDOSES** |
| Aspartilglicosaminúria (aspartilglicosaminidase) |
| Fucosidose (α-fucosidase) |
| α-Manosidose (α-manosidase) |
| Doença de Schindler (α-*N*-acetilgalactosaminidase) |
| Sialidose I (sialidase) |
| Sialidose II/mucolipidose I (sialidase) |
| **MUCOLIPIDOSES** |
| Mucolipidose II/doença da célula I (*N*-acetilglicosaminilfosfotransferase) |
| Mucolipidose III/pseudo-Hurler (*N*-acetilglicosaminilfosfotransferase) |
| Mucolipidose IV (mutação de *MCOLN1*) |
| **DOENÇAS LISOSSÔMICAS DE DEPÓSITO DE GLICOGÊNIO** |
| Glicogenose do tipo II/doença de Pompe (α-1,4-glicosidase) |
| **DISTÚRBIOS DE TRANSPORTE LISOSSÔMICO** |
| Doença de depósito do ácido siálico/doença de Salla (sialina/SLC17A5) |
| Cistinose (transportador de cistina) |
| Doença de Niemann-Pick, tipo C (transporte intracelular de colesterol) |

## MÚLTIPLOS DISTÚRBIOS DE DEFICIÊNCIA ENZIMÁTICA

Galactossialidose (β-galactosidase e sialidase)

Deficiência múltipla de sulfatases/doença de Austin (sulfatases)

*Capítulos completos que descrevem cada um desses distúrbios estão disponíveis em Valle D, Beaud AL, Vogelstein B, et al., eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. http://www.ommbid.com/OMMBID.

Com o advento de novos tratamentos para algumas das doenças lisossômicas de depósito, o estabelecimento precoce do diagnóstico é de suma importância. Os achados clínicos sugestivos incluem traços faciais grosseiros; organomegalia; achados oculares específicos, incluindo opacificação da córnea ou mancha vermelho-cereja (da mácula); citopenia e anormalidades esqueléticas, notavelmente disostose múltipla. Os distúrbios associados a cada um desses achados estão listados na Tabela 197.2. É necessário maior índice de suspeita quando essas manifestações ocorrem em conjunto, quando os achados são progressivos, nos casos em que ocorre regressão do desenvolvimento ou quando o indivíduo afetado parece diferente dos outros membros da família.

A avaliação diagnóstica inclui anamnese detalhada com análise do heredograma e avaliação dos marcos de desenvolvimento na infância e na adolescência. Uma história familiar de consanguinidade, outros irmãos afetados, múltiplos abortos ou casos de morte precoce podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico. A etnia pode ser um indício útil, visto que alguns dos distúrbios lisossomais ocorrem com maior incidência em populações específicas, como judeus asquenazes (doença de Gaucher do tipo 1, doença de Tay-Sachs, mucolipidose do tipo IV) e escandinavos (manosidose, aspartilglicosaminúria, doença de Salla, doença de Gaucher do tipo 3). Ao exame físico, deve-se dispensar atenção especial para o perímetro cefálico (micro ou macrocefalia), a aparência facial (traços grosseiros), o aumento da língua, a hepatoesplenomegalia, as manifestações esqueléticas (incluindo cifose), o alargamento dos ossos longos e a rigidez das articulações. O exame da pele pode revelar angioceratoma, particularmente ao redor do umbigo e em dobras da pele. A avaliação ocular deve incluir fundoscopia e exame com lâmpada de fenda para rastreamento de material de depósito na retina (manchas vermelho-cereja),

bem como avaliação à procura de movimentos oculares atípicos, que podem ser patognomônicos de determinados distúrbios, como doença de Gaucher neuronopática e doença de Niemann-Pick do tipo C. Miocardiopatia inexplicada e AVE criptogênico podem ser a manifestação inicial da doença de Fabry. Uma avaliação neurológica e cognitiva detalhada pode ser proveitosa, visto que estas últimas apresentações incluem demência ou manifestações psiquiátricas em vários desses distúrbios. A regressão dos marcos de desenvolvimento pode fornecer uma pista precoce para o diagnóstico. Os exames clínicos preliminares para o estabelecimento do diagnóstico incluem amostra de urina para cromatografia em camada fina, contagem de células sanguíneas com esfregaço para a pesquisa de leucócitos vacuolados, radiografia dos ossos e exame oftalmológico.

Na maioria dos casos, o diagnóstico de um distúrbio específico de depósito lisossômico é estabelecido pela análise da atividade enzimática em uma amostra de sangue ou por meio de linhagem celular dos fibroblastos. Um painel lisossômico, que avalia a atividade de múltiplas enzimas lisossomais na mesma amostra, tem sido historicamente o exame de primeira linha. Se houver suspeita de distúrbio de depósito lisossômico, pode-se considerar uma biopsia de tecido, mais frequentemente de medula óssea ou do fígado, embora seja raramente indicada. Foi identificada a maioria dos genes que codificam as enzimas lisossomais, e a análise de mutações é comumente realizada quando já foi identificada mutação em uma família, ou quando mutações específicas são reconhecidamente comuns em determinado grupo étnico. Está sendo desenvolvido um exame diagnóstico baseado no sequenciamento de DNA de painéis de genes implicados nas doenças lisossômica de depósito.

A melhora dos cuidados e as novas modalidades terapêuticas transformaram a história natural de vários desses distúrbios. Com o aumento da longevidade dos pacientes, as doenças que outrora eram diagnosticadas apenas por pediatras agora chegaram aos consultórios de internistas. Além disso, muitas das complicações clássicas agora são evitadas por meio de intervenções terapêuticas precoces, como terapia de reposição enzimática.[2] Todavia, em alguns casos, a longevidade prolongada tem revelado manifestações clínicas inesperadas. Além disso, o advento do sequenciamento do DNA de nova geração dos indivíduos afetados com

diagnósticos desconhecidos levou à identificação de doenças lisossômicas de depósito em indivíduos que carecem das manifestações clássicas da doença. A maior conscientização dos médicos sobre a variedade de manifestações e apresentações dos distúrbios lisossômicos pode diminuir o longo atraso que frequentemente ocorre no estabelecimento do diagnóstico desses pacientes. À medida que a patogenia de muitos desses distúrbios continua sendo pesquisada, alguns temas comuns estão emergindo, incluindo a atuação da rede CLEAR (expressão e regulação lisossomais coordenadas), que une autofagia, lisossomos e organelas semelhantes aos lisossomos, em resposta à disponibilidade de nutrientes e eventos inflamatórios a jusante. Os distúrbios lisossômicos encontrados em pacientes adultos são discutidos aqui, com foco na doença de Gaucher e na doença de Fabry. Foi também incluída uma descrição sucinta de distúrbios específicos frequentemente diagnosticados na idade adulta, bem como distúrbios lisossômicos de início na infância que persistem até a idade adulta.

## DOENÇA DE GAUCHER

### BIOPATOLOGIA

A doença de Gaucher, que consiste na deficiência da enzima lisossômica glicocerebrosidase de herança autossômica recessiva, é um distúrbio que acomete principalmente o sistema reticuloendotelial.[3] Os lisossomos no interior dos macrófagos tornam-se ingurgitados com o substrato glicocerebrosídio, dando origem às células de Gaucher características, que têm uma aparência de papel amassado, em consequência do depósito de substrato intracitoplasmático. O glicolipídio acumulado, o glicocerebrosídio, deriva da degradação de leucócitos senescentes ou de membranas eritrocitárias.

| Tabela 197.2 | Manifestações encontradas em diferentes DLDs. |
|---|---|
| **ACHADO** | **DISTÚRBIO** |

| | |
|---|---|
| Hepatoesplenomegalia | Gangliosidose $GM_1$, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, doença de Wolman, deficiência de lipase ácida lisossômica, fucosidose, doença de Pompe, manosidose, deficiência múltipla de sulfatases, sialidose, galactossialidose, várias mucopolissacaridoses, cistinose |
| Fácies grosseira | Gangliosidose $GM_1$, fucosidose, doença de Pompe, manosidose, deficiência múltipla de sulfatases, doença da célula I, várias mucopolissacaridoses, mucolipidose II, doença de depósito de ácido siálico, aspartilglicosaminúria |
| Achados esqueléticos | Gangliosidose $GM_1$, doença de Gaucher, fucosidose, manosidose, sialidose, galactossialidose, várias mucopolissacaridoses, doença da célula I, mucolipidose III |
| Mancha vermelho-cereja (retina) | Formas infantis de gangliosidose $GM_1$, doença de Sandoff, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, sialidose, galactossialidose, doença da célula I |
| Opacificação da córnea | Gangliosidose $GM_1$, várias mucopolissacaridoses, manosidose, doença da célula I, mucolipidoses III e IV, deficiência de múltiplas sulfatases, galactossialidose |
| Comprometimento cognitivo | Gangliosidose $GM_1$, doença de Sandoff, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher do |

| | |
|---|---|
| | tipo 2, doença de Wolman, fucosidose, manosidose, deficiência múltipla de sulfatases, sialidose, galactossialidose, várias mucopolissacaridoses, doença de depósito de ácido siálico, aspartilglicosaminúria, doença da célula I, mucolipidoses III e IV, doença de Krabbe, leucodistrofia metacromática, lipofuscinose ceroide neuronal |
| Hematológicos: | |
| Células espumosas | Gangliosidose $GM_1$, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, deficiência de lipase ácida, fucosidose |
| Leucócitos granulados ou vacuolados | Várias mucopolissacaridoses, sialidose, galactossialidose, lipofuscinose ceroide neuronal, doença de Niemann-Pick, doença de Wolman, fucosidose, manosidose, aspartilglicosaminúria, doença da célula I, mucolipidose III, deficiência múltipla de sulfatases |
| Manifestações psiquiátricas ou comportamentais | Várias mucopolissacaridoses (particularmente Sanfilippo), sialidose, galactossialidose, doença de Fabry, manosidose, lipofuscinose ceroide neuronal, leucodistrofia metacromática, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick do tipo C |
| Apresentações em recém-nascidos | Doença de Gaucher do tipo 2, gangliosidose $GM_1$, doença de Krabbe, doença de Niemann-Pick dos tipos A e C, mucopolissacaridose I, IVA e VII, doença de Pompe, sialidose dos tipos I e II, mucolipidose dos tipos I e II, |

| | |
|---|---|
| | doença de Schindler, doença de Wolman, doença de depósito de ácido siálico infantil, sialúria, doença de Salla, galactossialidose, deficiência múltipla de sulfatases, deficiência de prosaposina |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Do ponto de vista clínico, a doença de Gaucher foi dividida em três tipos, com base na existência ou não de comprometimento neurológico e sua taxa de progressão. O tipo 1, a forma não neuronopática, é o tipo mais comum e pode se manifestar em qualquer idade. O tipo 2, a forma neuronopática aguda, manifesta-se antes ou pouco depois do nascimento e apresenta uma evolução rápida e progressiva. O tipo 3 é a forma neuronopática subaguda. O espectro de manifestações observadas nesse distúrbio abrange desde octogenários assintomáticos até lactentes que morrem no útero. Alguns pacientes desafiam a classificação em um dos três tipos. Trata-se de um distúrbio pan-étnico, embora a doença de Gaucher do tipo 1 seja a mais frequente nos judeus asquenazes, nos quais a frequência do estado de portador é de cerca de 1 em 16; por outro lado, a frequência aproximada do estado de portador na população em geral é de 1 em 100.

O gene que codifica a glicocerebrosidase, *GBA1*, está localizado no cromossomo 1q21. Foram identificadas mais de 300 mutações diferentes em pacientes, várias das quais são encontradas com frequência aumentada na doença de Gaucher tipo 1; por exemplo, nos judeus asquenazes, a mutação de N370S é o alelo mais comum. Entretanto, as mutações identificadas não exibem uma correlação adequada com a variedade de manifestações observadas.

Nesses últimos anos, foi relatada uma associação entre a doença de Gaucher e o parkinsonismo (Capítulo 381). Tanto os pacientes com doença de Gaucher quanto os portadores de mutações em *GBA1* apresentam maior incidência da doença de Parkinson e distúrbios dos corpúsculos de Lewy. Estudos realizados em coortes de pacientes com doença de Parkinson em todo o mundo demonstram que eles apresentam um aumento de mais de

cinco vezes na frequência de mutações de *GBA1*, constituindo o fator de risco genético mais comum para o parkinsonismo identificado até hoje. Entretanto, a maioria dos indivíduos afetados e portadores não desenvolve doença de Parkinson.

Os sinais/sintomas mais comuns observados em todos os tipos de doença de Gaucher incluem fragilidade capilar, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga crônica, dor óssea ou fraturas patológicas. Os achados laboratoriais consistem em anemia, trombocitopenia e elevações dos níveis de ferritina, fosfatase ácida, enzima conversora de angiotensina e, algumas vezes, enzimas hepáticas. Aproximadamente 22% dos pacientes desenvolvem gamopatia policlonal e cerca de 30% desenvolvem gamopatia monoclonal (Capítulo 178).[3b] Esplenomegalia indolor é a manifestação mais comum em pacientes com doença de Gaucher do tipo 1, e o aumento do baço pode ser maciço. Alguns pacientes apresentam comprometimento pulmonar ou hipertensão pulmonar. O comprometimento ósseo constitui uma causa significativa de morbidade e pode manifestar-se com dor óssea intensa ou fraturas patológicas. A maioria dos pacientes apresenta evidências radiológicas de comprometimento esquelético, incluindo a deformidade clássica em frasco de Erlenmeyer da extremidade distal do fêmur e osteopenia (Figura 197.1A). Podem ocorrer fraturas patológicas (sobretudo da cabeça do fêmur, das costelas ou da coluna vertebral), lesões ósseas líticas e osteoporose. As crises ósseas dolorosas, episódios de infartos ósseos, podem durar várias semanas e exigir tratamento agressivo para alívio da dor. Foi relatada a ocorrência de alteração da função dos macrófagos, processamento do complemento e aumento do risco de mieloma múltiplo (Capítulo 178).

A doença do tipo 2, que é rara, caracteriza-se por rápida evolução neurodegenerativa, com extenso comprometimento visceral, e associada a atraso do desenvolvimento, laringospasmo, estrabismo e crises convulsivas. Em geral, a morte ocorre nos primeiros 3 anos de vida.

A doença do tipo 3 é clinicamente variável e, com frequência, é observada na infância. Além da organomegalia e do comprometimento ósseo, os pacientes apresentam movimentos oculares horizontais anormais, e alguns desenvolvem epilepsia mioclônica ou neurodegeneração. Um subgrupo de pacientes apresenta calcificações cardíacas, hidrocefalia e

outras manifestações atípicas. Todos são portadores da mutação D409H no gene *GBA1*.

**FIGURA 197.1 A. Radiografia mostrando a deformidade em frasco de Erlenmeyer na doença de Gaucher.** Ocorrem adelgaçamento e alargamento corticais da cavidade medular da metáfise e diáfise adjacente. **B.** Células de Gaucher – células reticuloendoteliais que armazenam quantidades anormais de lipídios. **C.** Angioceratomas, a lesão cutânea puntiforme que não empalidece à pressão na doença de Fabry.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar a doença de Gaucher no diagnóstico diferencial de pacientes de todas as idades com organomegalia inexplicável, ocorrência fácil de equimoses ou dor óssea (Tabela 197.3). O diagnóstico pode ser

estabelecido pela demonstração de atividade deficiente da glicocerebrosidase nos leucócitos ou em células cultivadas. Em algumas populações, sobretudo judeus asquenazes, a análise de mutações pode ser diagnóstica, visto que a mutação N370S é responsável por cerca de 70% dos alelos mutantes. Entretanto, uma sequência de pseudogene altamente homólogo de localização próxima pode complicar a análise molecular. As biopsias de medula óssea e de fígado revelam alterações histopatológicas (Figura 197.1B), porém não estão indicadas para o diagnóstico. A identificação do estado de portador é mais bem realizada por meio de teste de DNA quando o alelo mutante é conhecido. O diagnóstico pré-natal é possível pela determinação da atividade enzimática ou de mutações específicas nas vilosidades coriônicas ou em cultura de células do líquido amniótico.

## TRATAMENTO

Duas abordagens de tratamento têm sido utilizadas para diminuir o acúmulo patológico de glicocerebrosídios na doença de Gaucher: a terapia de reposição enzimática e a terapia de redução de substrato. A reposição enzimática com glicocerebrosidase recombinante está disponível para o tratamento de pacientes sintomáticos com doença de Gaucher do tipo 1 (Tabela 197.4). Os estudos realizados mostram que a anemia, a trombocitopenia e organomegalia são revertidas nos primeiros 12 a 36 meses com doses de enzima entre 15 e 60 UI/kg administradas a cada 2 semanas. O tratamento é contínuo, administrado por via intravenosa e muito caro. Os adultos assintomáticos e levemente sintomáticos nem sempre necessitam de tratamento. Atualmente, várias empresas comercializam diferentes formas de enzima recombinante. A enzima não atravessa a barreira hematencefálica e não altera a progressão neurológica de pacientes com formas neuronopáticas de doença de Gaucher, porém pode ser útil no alívio das manifestações viscerais. A reposição enzimática não impede o desenvolvimento de parkinsonismo. Todos os esforços também estão sendo

envidados para o desenvolvimento de terapias alternativas, incluindo a terapia de redução de substrato, chaperonas químicas e terapia gênica. O eliglustate, que é um análogo de ceramida, constitui uma terapia de redução de substrato mais nova.[4] Trata-se de um potente inibidor específico da glicosilceramida sintase, que reduz a produção de glicosilceramida para compensar a sua taxa reduzida de degradação. O eliglustate é administrado por via oral e melhora significativamente o volume esplênico e hepático, o nível de hemoglobina e a contagem de plaquetas. Entretanto, é necessária comparação a longo prazo com a terapia de reposição enzimática tradicional.[A1,A2]

As terapias de suporte úteis incluem bifosfonatos para a osteoporose, cirurgia ortopédica para fraturas ósseas e terapia paliativa e hidratação para as crises ósseas. A esplenectomia total ou parcial, outrora comumente realizada em pacientes com doença de Gaucher, hoje está raramente indicada. O transplante de células-tronco hematopoéticas (Capítulo 168) tem melhorado as manifestações sistêmicas, mas não as neurológicas.

**Tabela 197.3** **Características diagnósticas sugestivas da doença de Gaucher e da doença de Fabry na idade adulta.**

| DOENÇA DE GAUCHER | DOENÇA DE FABRY |
|---|---|
| Familiar com doença de Gaucher | História familiar de doença de Fabry |
| Hepatomegalia, esplenomegalia (algumas vezes maciça) | Lesões cutâneas dos capilares (angioceratoma) |
| Epistaxe frequente | Hipo-hidrose ou intolerância ao calor |
| Equimoses fáceis | Episódios intermitentes de dor intensa nas extremidades (acroparestesias) |
| Movimentos oculares sacádicos anormais | |

| | |
|---|---|
| Trombocitopenia ou anemia<br>Crise óssea dolorosa<br>Deformidade em frasco de Erlenmeyer da parte distal do fêmur, necrose asséptica da cabeça do fêmur<br>Fraturas patológicas, fratura de costela inexplicada<br>Mieloma múltiplo<br>Parkinsonismo<br>Elevação dos níveis séricos de ferritina, enzima conversora da angiotensina ou fosfatase ácida resistente ao tartarato | Hipertrofia ventricular esquerda de etiologia desconhecida na idade adulta jovem<br>Acidente vascular encefálico de etiologia desconhecida na idade adulta jovem<br>Doença renal crônica de etiologia desconhecida na idade adulta jovem<br>Múltiplos cistos do seio renal descobertos de modo incidental<br>As portadoras apresentam sinais/sintomas mais variáveis e menos graves com início mais tardio |

**Tabela 197.4** **Terapia de reposição enzimática (TRE) para doença de Gaucher e doença de Fabry.**

| DOENÇA DE GAUCHER | DOENÇA DE FABRY |
|---|---|
| A TRE é administrada por via intravenosa, é de alto custo, porém efetiva, geralmente administrada a cada 2 semanas durante toda a vida<br>No primeiro ano de tratamento, devem-se esperar diminuição dos volumes esplênico e hepático e aumento dos níveis de hemoglobina e das contagens de plaquetas | A TRE é cara, e não há recomendações uniformes para a sua utilização<br>Com base em alguns ensaios atuais, os homens hemizigotos com níveis baixos ou indetectáveis de α-galactosidase A devem receber TRE, independentemente da |

| | |
|---|---|
| Os adultos assintomáticos e levemente sintomáticos nem sempre necessitam de tratamento<br>A TRE não atravessa a barreira hematencefálica e não corrige as manifestações neurológicas das formas neuropáticas da doença de Gaucher<br>A TRE não impede o desenvolvimento de parkinsonismo | existência ou não de manifestações clínicas<br>Com base nos ensaios atuais, as portadoras e os pacientes do sexo masculino atipicamente afetados com manifestações clínicas de doença de Fabry (renais, neurológicas, cardiovasculares) devem receber TRE<br>Outros ensaios clínicos sugerem que pacientes com DRET decorrente de doença de Fabry devem ser tratados com TRE para reduzir potencialmente o comprometimento de outros órgãos |

DRET = doença renal em estágio terminal.

## DOENÇA DE FABRY

### BIOPATOLOGIA

A doença de Fabry, que consiste em deficiência hereditária ligada ao X da enzima lisossômica alfagalactosidase A, tem penetrância intermediária no sexo feminino e é considerada um distúrbio vascular sistêmico. Esse defeito na clivagem hidrolítica da molécula terminal de galactose a partir de glicolipídios provoca acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida e galabiosilceramida em muitos tipos de células. As inclusões lisossômicas ou os depósitos lipídicos podem ser observados nas células vasculares, incluindo células tanto endoteliais quanto células musculares lisas; células cardíacas, como as células endocárdicas, cardiomiócitos e valvas cardíacas;

células epiteliais renais, incluindo células tubulares e glomerulares e podócitos; e células neuronais, incluindo gânglios da raiz posterior e alguns neurônios do sistema nervoso central.

O gene que codifica a alfagalactosidase, *GLA*, está localizado no cromossomo Xq22.1. Já foram descritas mais de 400 mutações, incluindo mutações de sentido incorreto (*missense*)/sem sentido (*nonsense*), deleções pequenas, deleções grandes, defeitos de *splicing* e rearranjos complexos. A maioria dos indivíduos afetados apresenta 2 a 25% de atividade enzimática residual, porém a forma mais grave da doença de Fabry tem sido correlacionada com ausência completa de atividade da alfagalactosidase A.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Do ponto de vista clínico, podem ocorrer angioceratomas (lesões cutâneas puntiformes, preto-azuladas, que não empalidecem à pressão), dor debilitante e opacidades da córnea na infância, podendo levar ao estabelecimento do diagnóstico. Se o diagnóstico não for omitido, a doença pode resultar em deterioração renal e cardíaca progressiva. Os adultos afetados têm propensão a sofrer acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, algumas vezes na segunda década de vida, porém com mais frequência na quarta e na quinta décadas de vida. À semelhança de muitos distúrbios metabólicos, há um espectro de apresentações, que podem simular distúrbios mais comuns, e muitos pacientes não são diagnosticados.

Tipicamente, a doença de Fabry manifesta-se na infância nos homens classicamente afetados, com episódios de dor nas extremidades. Observa-se o desenvolvimento de angioceratomas na adolescência, seguidos de doença renal avançada durante a vida adulta. O comprometimento cardíaco e vascular encefálico progressivo é responsável pela maior parte das mortes associadas à doença de Fabry na idade adulta. A inativação ligada ao X e a penetrância desse distúrbio ligado ao X refletem-se no fato de que cerca de 90% das mulheres portadoras dessa mutação apresentam sintomas, embora frequentemente não sejam diagnosticadas. Entretanto, os homens afetados exibem manifestações clínicas mais significativas em uma idade mais jovem do que os indivíduos do sexo feminino heterozigotos.

Embora sejam variáveis, as manifestações clínicas da doença de Fabry ocorrem em uma sequência previsível: acroparestesia, angioceratomas, proteinúria, poliúria, polidipsia, intolerância ao calor, frio e exercício, hipo ou hiper-hidrose, linfadenopatia, dor abdominal e diarreia, com risco crescente, na idade adulta, de comprometimento cardíaco e do sistema nervoso central progressivo.

A maioria dos pacientes apresenta acroparestesia ou "crise de Fabry", que se caracteriza por dor excruciante em queimação, que pode ser contínua ou episódica. Trata-se, com frequência, da manifestação clínica inicial. Tipicamente, a dor afeta os pés em primeiro lugar, seguida das mãos, e pode ser desencadeada por exercício físico, estresse e extremos de temperaturas ambientais. Pode ocorrer dor abdominal ou no flanco, simulando a cólica renal.

Com frequência, angioceratomas (Figura 197.1C) constituem um sinal precoce de doença de Fabry e podem ser acompanhados de hipo-hidrose. Essas lesões cutâneas clássicas aumentam em número e tamanho com o passar do tempo e, tipicamente, são mais densas entre o umbigo e os joelhos; entretanto, podem ocorrer em qualquer local, incluindo a mucosa bucal. Os achados oftalmológicos incluem tortuosidade conjuntival e da retina e opacidades da córnea (córnea *verticillata*). As lesões lenticulares características são observadas durante o exame com lâmpada de fenda e são encontradas em homens afetados e mulheres heterozigotas. Pode ocorrer também perda auditiva progressiva.

Ocorre comprometimento renal em cerca de 50% dos homens afetados em torno dos 35 anos e em 20% das mulheres afetadas; inicialmente manifesta-se na forma de proteinúria, seguida por insuficiência renal progressiva, com "cruzes de Malta" birrefringentes algumas vezes observadas no sedimento urinário. A doença renal crônica faz parte da história natural, e pode haver desenvolvimento de doença renal em estágio terminal (DRET) na segunda a quarta décadas de vida. Deve-se considerar a possibilidade de doença de Fabry quando são identificados múltiplos cistos do seio renal em um exame de imagem. À medida que os homens e as mulheres afetados envelhecem, os achados cardiovasculares podem incluir hipertrofia ventricular, defeitos de condução, DAC, insuficiência da valva aórtica e valva mitral e dilatação da raiz da aorta.[4b] Além disso, a doença de

Fabry atípica pode se manifestar com hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e nenhum outro achado histopatológico. O comprometimento vascular encefálico, que leva a ataques isquêmicos transitórios (AITs) e AVE, ocorre em cerca de 25% dos pacientes, com idade média de início de 40 anos.

As portadoras desse distúrbio ligado ao X tendem a apresentar sintomas mais variáveis e menos graves, com início mais tardio. As mulheres afetadas podem não ter proteinúria, até mesmo quando há comprometimento renal pronunciado, e, em quase 40%, o AVE é a manifestação inicial. Enquanto os angioceratomas normalmente não são observados em mulheres afetadas, metade apresenta hipo-hidrose e intolerância ao calor. O início da miocardiopatia em mulheres afetadas é, em geral, 10 anos mais tarde do que a apresentação clássica em homens e pode constituir a única manifestação da doença de Fabry.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar a possibilidade de doença de Fabry em indivíduos com acroparestesia, angioceratoma e lesões da córnea, bem como em pacientes com AVE criptogênico, miocardiopatia idiopática ou doença renal (Tabela 197.3). Os homens e as mulheres com hipertrofia ventricular esquerda sem outra explicação ou com história familiar de distúrbios renais, cardiovasculares, vasculares encefálicos ou cutâneos devem ser submetidos a rastreamento para a doença de Fabry. O angioceratoma deve ser diferenciado da doença de Fordyce, dos angioceratomas benignos do escroto e angioceratoma circunscrito. Além disso, são também observados angioceratomas em outros distúrbios lisossômicos, incluindo manosidose, fucosidose, sialidose e deficiência de betagalactosidase e betahexosaminidase. As anormalidades da córnea assemelham-se àquelas observadas em consequência do uso de cloroquina ou amiodarona. A exposição ao pó de silicone pode resultar em achados renais semelhantes.

Um diagnóstico presumido pode ser confirmado por uma baixa atividade de alfagalactosidase em leucócitos do sangue periférico ou em cultura de fibroblastos da pele. Níveis abaixo de 20% do normal são considerados diagnósticos enquanto níveis até 35% do normal devem ser

considerados sugestivos. Dispõe-se de uma análise da mutação do *GLA*, que é fundamental para confirmação em homens com apresentação atípica e em mulheres heterozigotas, visto que a inativação aleatória do cromossomo X pode levar a atividade enzimática apenas levemente reduzida ou normal. O maior reconhecimento da doença de Fabry, estudos pilotos de rastreamento de recém-nascidos e a implementação de estratégias de sequenciamento de nova geração na doença cardiovascular levaram à constatação de que a doença de Fabry é mais comum do que se acreditava anteriormente. Mutações associadas às características clássicas da doença de Fabry são observadas em aproximadamente 1:22.000 a 1:40.000 homens, enquanto mutações associadas a apresentações atípicas estão em cerca de 1:1.000 a 1:3.000 homens e 1:6.000 a 1:40.000 mulheres. Até 3 a 12% dos adultos com miocardiopatia hipertrófica têm doença de Fabry.

## TRATAMENTO

O tratamento sintomático das manifestações clínicas da doença de Fabry deve seguir o cuidado clínico padrão.[5] Os agentes antiplaquetários, como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou o dipiridamol de ação longa devem ser utilizados para a prevenção de AVEs. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina são adequados para o manejo da hipertensão e para a preservação da função renal. O transplante renal mostra-se efetivo em indivíduos com doença renal em estágio terminal. A dor neuropática pode ser tratada com doses relativamente baixas de fármacos antiepilépticos, antidepressivos, anestésicos tópicos ou analgésicos. Deve-se evitar o uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides, em razão de seu potencial de nefrotoxicidade.

A terapia de reposição enzimática está disponível desde 2001, e os ensaios clínicos realizados sugerem um benefício modesto na modificação da evolução natural da doença.[A3] Embora não haja recomendações uniformes, concorda-se, em geral, como fato de que essa terapia seja apropriada para homens classicamente

afetados, mulheres sintomáticas e homens com doença atípica (Tabela 197.4).[5b] Estudos recentes revelaram a eficácia potencial do cloridrato de migalastate, uma chaperona farmacológica oral, em indivíduos afetados com mutações apropriadas específicas em *GLA*.[A4]

## OUTROS DISTÚRBIOS LISOSSÔMICOS OBSERVADOS EM ADULTOS

A *leucodistrofia metacromática*, a deficiência de arilsulfatase A, resulta em acúmulo de sulfatídios nos sistemas nervosos central e periférico, levando à desmielinização dos axônios e dos nervos periféricos. Caracteriza-se por um espectro de manifestações, divididas em variantes infantil, juvenil e do adulto.[6] A neuropatia periférica constitui frequentemente a manifestação inicial, e também ocorrem distúrbio da marcha e regressão cognitiva. Tipicamente, a forma adulta apresenta demência e transtornos comportamentais, que, com frequência, levam a um diagnóstico incorreto de psicose. A leucodistrofia metacromática é uma causa subjacente reconhecida de doença psiquiátrica em adultos, e as características proeminentes consiste em alucinações auditivas, delírios bizarros, alterações comportamentais, alterações da personalidade, desinibição e desorganização na vida diária e postura catatônica. Nesses indivíduos, o diagnóstico pode ser particularmente difícil. Outros sinais neurológicos, como disartria e espasticidade, manifestam-se posteriormente com a progressão da doença. Deve-se considerar a possibilidade de leucodistrofia metacromática em indivíduos com achados combinados de redução da velocidade de condução nervosa e níveis elevados de proteínas do líquido cerebrospinal. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de baixa atividade de arilsulfatase A. Entretanto, como pode haver pseudodeficiência, ela precisa ser confirmada por meio de diagnóstico molecular ou pela demonstração da excreção de sulfatídios na urina. Não existe terapia específica atualmente. Uma série de casos sugere que a terapia gênica com células-tronco hematopoéticas pode evitar potencialmente o início dos sintomas em crianças pré-sintomáticas e pode reduzir ou até mesmo interromper a progressão da doença.[7]

A *doença de Tay-Sachs*, causada pela deficiência de betahexosaminidase A, caracteriza-se por acúmulo excessivo nos neurônios do gangliosídio $GM_2$, um derivado de ácido graxo. Existem três variantes clínicas, com base na idade de início: o tipo 1, aguda infantil; o tipo 2, subaguda (2 a 18 anos); e tipo 3, de início tardio.[8] As principais características da doença consistem em deterioração neurológica e cognitiva, bem como cegueira, mancha vermelho-cereja macular e surdez. Em pacientes com gangliosidose $GM_2$ de início tardio, há normalmente uma história de problemas motores sutis. Em alguns pacientes, os sinais psiquiátricos podem manifestar-se vários anos antes do aparecimento de achados motores significativos. Os sinais psiquiátricos mis comuns consistem em psicose aguda, mania e depressão sem psicose. Podem ocorrer psicose progressiva recorrente, compatível com esquizofrenia hebefrênica, ou depressão maior, seguida de características psicóticas. Disartria e perda progressiva da fala também são comuns. O distúrbio é diagnosticado pela medição da atividade da betahexosaminidase A no soro ou nos leucócitos, na presença da atividade normal ou elevada da isoenzima betahexosaminidase B. Nas gestantes ou em usuárias de contraceptivos orais, o exame só deve ser realizado em leucócitos. Esforços de rastreamento em comunidades na população de judeus asquenazes de alto risco diminuíram bastante a incidência desse distúrbio.

A *doença de Niemann-Pick* do tipo C resulta de um erro no tráfego celular de colesterol exógeno, levando ao acúmulo lisossomal de colesterol não esterificado, e tem sido associada a mutações nos genes *NPC1* (95% dos casos) e *NPC2* (5% dos casos). Os indivíduos afetados apresentam um espectro de características que incluem desde fenótipo neonatal rapidamente progressivo e fatal até evolução neurodegenerativa crônica de início no adulto. Os glicoesfingolipídios e colesterol acumulam-se em diferentes tecidos, como fígado, baço, medula óssea e encéfalo. Nos adultos, a apresentação pode incluir ataxia progressiva, oftalmoplegia supranuclear vertical e distonia. A demência, a depressão, os sintomas bipolares ou a esquizofrenia podem ser as manifestações iniciais. Hepatoesplenomegalia pode ocorrer e preceder a deterioração neurológica. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de comprometimento da esterificação do colesterol em cultura de fibroblastos da pele, um exame

denominado teste de Filipina (citoquímico). Dispõe-se de uma testagem genético molecular para as mutações. Nos ensaios clínicos realizados, o miglustate (*N*-butildesoxinojirimicina) demonstrou estabilizar, mas não prevenir nem reverter, os achados neurológicos principais. As decisões sobre o início desse tratamento normalmente envolvem a equipe médica, os pais e cuidadores do indivíduo afetado. Um ensaio clínico utilizando a 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina intratecal foi iniciado em 2017.[9]

A *aspartilglicosaminúria*, um distúrbio mais comum na Finlândia do que em outras partes do mundo, é um defeito autossômico recessivo na degradação de glicoproteínas, com armazenamento lisossômico subsequente dos compostos não degradados. Em geral, os indivíduos afetados apresentam retardo lento ou progressivo do desenvolvimento. O retardo da fala e os defeitos motores são frequentemente acompanhados de infecções repetidas das vias respiratórias superiores. Tipicamente, os pacientes alcançam a competência em termos de desenvolvimento de uma criança de 5 a 6 anos em torno da puberdade; posteriormente, apresentam deterioração progressiva, resultando no grave comprometimento cognitivo observado na idade adulta. Os traços faciais grosseiros e característicos, a calvária espessa e a osteoporose resultam da transformação leve do tecido conjuntivo. Cerca de 20% dos pacientes apresentam crises convulsivas durante os estágios mais avançados da doença, principalmente em consequência de anormalidades na diferenciação entre as substâncias branca e cinzenta e mielinização retardada. O diagnóstico é estabelecido pela detecção de excreção urinária elevada de oligossacarídeos e atividade deficiente da aspartilglicosaminidase nos leucócitos.

As *lipofuscinoses ceroides neuronais* foram historicamente divididas em quatro grupos principais – infantil, infantil tardia clássica, juvenil e do adulto – que refletem a idade de início dos sinais/sintomas e o aparecimento de lipopigmentos ceroides autofluorescente no encéfalo e em outros tecidos. Até o momento, foram identificadas mutações que causam lipofuscinose ceroide neuronal em 13 genes humanos, complicando a análise genética. Os sinais/sintomas resultam de deficiências na palmitoil-proteína tioesterase 1, catepsina D e tripeptidil-peptidase 1. Essas doenças, quando identificadas em crianças e adolescentes, caracterizam-se por comprometimento visual que leva à cegueira, anormalidades da marcha, crises convulsivas e morte

precoce. Nos adultos, os dois fenótipos clínicos principais são: (1) a epilepsia mioclônica progressiva, com demência, ataxia e sintomas parkinsonianos de ocorrência tardia, ou (2) alterações comportamentais e demência, com disfunção motora, ataxia, comprometimento extrapiramidal e do tronco encefálico. O diagnóstico baseia-se na atividade diminuída da enzima, na testagem genética molecular e, em alguns casos, nos achados clínicos e na microscopia eletrônica de amostras de tecido obtidas por biopsia. A distinção entre os fenótipos clínicos é um desafio, em virtude da ampla variação tanto na idade de início quanto na progressão da doença. Por conseguinte, pode haver necessidade de testagem molecular para uma classificação ótima do distúrbio. A terapia de reposição com tripeptidil peptidase 1 humana recombinante intratecal retarda o declínio da função motora e da linguagem.[10]

A *deficiência de lipase ácida lipossomal* (D-LAL ou doença de Wolman em lactentes) é uma doença de depósito autossômica recessiva que é causada por mutações no gene *LIPA*. As manifestações clínicas são causadas pelo acúmulo lisossomal de ésteres de colesteril e triglicerídios, resultando em diminuição da geração de colesterol livre, produção aumentada de lipoproteínas que contêm apolipoproteína B e redução da formação de colesterol das lipoproteínas de alta densidade. Nos lactentes, a progressão da doença é rápida e, tipicamente, ocorre nos primeiros 6 meses de vida. As manifestações clínicas da D-LAL são diversas.[11,12] As manifestações mais comuns, especificamente dislipidemia, hepatomegalia e lesão dos hepatócitos, elevação das transaminases séricas e progressão para a fibrose e cirrose, são compartilhadas com outras doenças cardiovasculares, hepáticas e metabólicas comuns. A D-LAL é uma condição subdiagnosticada, e muitos indivíduos afetados não são diagnosticados ou recebem os diagnósticos incorretos de hipercolesterolemia familiar heterozigota, hiperlipidemia combinada familiar, esteato-hepatite não alcoólica ou doença hepática gordurosa não alcoólica. A reposição enzimática por meio de terapia com sebelipase-alfa foi aprovada pela FDA para reduzir as anormalidades hepáticas e lipídicas em crianças e adultos com D-LAL.[A5]

A *doença de Pompe* é discutida nos Capítulos 196 e 393.

As *mucopolissacaridoses* (MPS) formam um grupo de distúrbios que resultam da degradação lisossômica e armazenamento defeituosos de glicosaminoglicanos. Esses distúrbios progressivos e crônicos de depósito apresentam manifestações clínicas que variam de acordo com o tipo. Os achados podem incluir comprometimento do crescimento, traços faciais grosseiros, disostose múltipla, organomegalia e manifestações neurológicas com regressão. Os indivíduos afetados desenvolvem complicações oftalmológicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas, neurológicas, gastrintestinais e auditivas. Todos os tipos são herdados como padrão autossômico recessivo, com exceção da MPS II (síndrome de Hunter),[13] que é ligada ao X. As mucopolissacaridoses eram tipicamente consideradas doenças pediátricas; entretanto, com o advento da terapia de reposição enzimática, melhores estratégias de manejo e o reconhecimento de formas mais leves, um número muito maior de pacientes estão sendo cuidados em clínicas de adultos.[14] As características clínicas de cada tipo têm semelhanças e distinções. Por exemplo, pacientes com MPS tipo IS (síndrome de Hurler) apresentam estatura normal a baixa, inteligência normal, dor articular degenerativa, opacidade da córnea e lesões de valvas cardíacas. Entretanto, pacientes com MPS II compartilham os sintomas da MPS I, exceto pelo fato de que o comprometimento das vias respiratórias pode ser mais significativo nos indivíduos com MPS II, e as córneas são claras. Os pacientes com MPS III (Sanfilippo) apresentam manifestações principalmente do SNC, com comprometimento somático leve. Desenvolvem comprometimento progressivo da fala, bem como transtornos graves do comportamento e do sono. Posteriormente, apresentam perda inexorável das habilidades e deterioração até um estado vegetativo, com morte na terceira década. Os indivíduos com MPS IV apresentam displasia esquelética grave, com inteligência normal no tipo A e evolução degenerativa no tipo B. O tratamento clínico é específico do tipo. Em geral, a atenção deve concentrar-se na necessidade de melhorar ao máximo mobilidade e função articulares por meio de fisioterapia e manejo do comprometimento das vias respiratórias resultante do armazenamento progressivo nos tecidos moles das vias respiratórias superiores. Os pacientes com MPS I, II e VI devem ser monitorados para o desenvolvimento de mielopatia cervical, em razão de espessamento dural, o que pode ter impacto sobre a resistência antes de a paralisia ascendente se

tornar aparente. Dispõe-se de tratamento na forma de terapia de reposição enzimática para a MPS IS, a MPS II e a MPS IVA e VI, enquanto a terapia enzimática para outras formas encontra-se em fase de desenvolvimento. É interessante assinalar que a terapia gênica diretamente no SNC parece ser promissora em um modelo murino de síndrome de Hunter.

A *cistinose* é uma DLD com três fenótipos clínicos: a forma infantil ou nefropática mais comum, uma forma intermediária ou de início juvenil e uma forma benigna tipicamente observada em adultos e que afeta primariamente os olhos. O acúmulo de cistina lisossomal resulta de mutações no gene *CTNS*, que codifica a cistinosina, uma proteína transportadora lisossômica. Os indivíduos com a forma nefropática apresentam acúmulo lisossômico de cistina, levando ao comprometimento de múltiplos sistemas de órgãos, incluindo doença renal progressiva, cristais na córnea e efeitos sobre a tireoide, as gônadas, o pâncreas, o músculo e o SNC. Na forma adulta há apenas cristais nas córneas. O tratamento é de suporte e deve incluir cisteamina, que é medicação oral que diminui o acúmulo de cistina. As gotas oftálmicas de cloridrato de cisteamina dissolvem os cristais da córnea e aliviam a fotofobia.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:695-706.

A2. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naive adults with Gaucher disease type 1: the phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol*. 2017;92:1170-1176.

A3. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD006663.

A4. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in

Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54:288-296.

A5. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373:1010-1020.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018;6:1-14.
2. Ries M. Enzyme replacement therapy and beyond—in memoriam Roscoe O. Brady (1923-2016). *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:343-356.
3. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22:65-73.

3b. Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, et al. Immunoglobulin abnormalities in Gaucher disease: an analysis of 278 patients included in the French Gaucher Disease Registry. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1-16.

4. Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: final results from the phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2019;94:29-38.

4b. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:922-936.

5. Arends M, Körver S, Hughes DA, et al. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:141-149.

5b. Felis A, Whitlow M, Kraus A, et al. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5:407-413.

6. Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adult leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:94-105.

7. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2016;388:476-487.

8. Barritt AW, Anderson SJ, Leigh PN, Ridha BH. Late-onset Tay-Sachs disease. *Pract Neurol*. 2017;17:396-399.

9. Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY, et al. Intrathecal 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet*. 2017;390:1758-1768.

10. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 DISEASE. *N Engl J Med*. 2018;378:1898-1907.

11. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2017;120:62-68.

12. Pericleous M, Kelly C, Wang T, et al. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;9:670-679.

13. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szyman´ska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:1-9.

14. Mitchell J, Berger K, Borgo A, et al. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharideoses. *EJIM*. 2016;34:2-10.

**Todas as seguintes alternativas são defeitos diferentes que podem resultar em doenças lisossômicas de depósito (DLDs), com exceção de qual dessas opções?**

- A. Esfingolipidose.
- B. Distúrbios de transporte lisossômico.
- C. Fenilcetonúria.
- D. Oligossacarídeos.
- E. Distúrbios de depósito de lipídios.

Concluir questão

**A dislipidemia, a hipertrigliceridemia e a elevação das enzimas hepáticas, embora sejam encontradas em muitos distúrbios cardiovasculares e hepáticos comuns, constituem características do seguinte distúrbio metabólica raro passível de tratamento:**

- A. Cistinose.
- B. Deficiência da lipase ácida lisossomal.

C. Aspartilglicosaminúria.

D. Lipofuscinose ceroide neuronal.

E. Síndrome de Down.

Concluir questão

**Uma jovem de 24 anos, sem problemas de saúde anteriores, apresenta início súbito de disartria e hemiparesia direita. Ela também menciona que "sua menos do que suas colegas durante a atividade física". Teve uma avó paterna e um tio que morreram de doença renal na quarta década de vida. A avaliação dessa paciente deve incluir exames para:**

A. Doença de Gaucher.

B. Doença de Fabry.

C. Doença de depósito do glicogênio.

D. Doença de Wolman.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um universitário judeu asquenaze de 22 anos apresenta trombocitopenia e esplenomegalia indolor. O paciente está saudável nos demais aspectos, sem história familiar relevante. A avaliação deve incluir exames diagnósticos para:**

- A. Doença de Hurler.
- B. Fucosidose.
- C. Cistinose.
- D. Doença de Gaucher.
- E. Telangiectasia hemorrágica hereditária.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a associação entre a doença de Gaucher e o parkinsonismo?**

- A. Todos os pacientes com doença de Gaucher acabam desenvolvendo parkinsonismo.
- B. O risco aumentado de doença de Parkinson é observado apenas em judeus asquenazes.
- C. As mutações em *GBA*, o gene que codifica a glicocerebrosidase, são extremamente raras em indivíduos com parkinsonismo.

D. Observa-se aumento da frequência de parkinsonismo tanto em pacientes com doença de Gaucher quanto em portadores da doença de Gaucher.

E. Os distúrbios dos corpúsculos de Lewy, além da doença de Parkinson, não estão associados a mutações em *GBA1*.

**Concluir questão**

198

# HOMOCISTINÚRIA E HIPER-HOMOCISTEINEMIA

MANUEL SCHIFF E HENK J. BLOM

## DEFINIÇÃO

A homocisteína é um aminoácido não proteico e um metabólito de ponto de ramificação essencial entre as vias de transulfuração e remetilação do metabolismo da metionina. As numerosas condições associadas a níveis elevados de homocisteína compreendem uma ampla gama de manifestações clínicas.[1] O nível plasmático normal de homocisteína total (tHcy) é inferior a 15 µM. Entretanto, o limiar da tHcy acima do qual se deve suspeitar de um distúrbio do metabolismo da homocisteína e acima do qual se deve iniciar um tratamento específico é de cerca de 50 µM. Essas condições metabólicas incluem principalmente distúrbios genéticos do metabolismo da homocisteína de herança recessiva, mas também deficiências nutricionais graves adquiridas de cobalamina (cbl, vitamina $B_{12}$) ou folato. Os distúrbios hereditários do metabolismo da homocisteína (Figuras 198.1 e 198.2) compreendem *distúrbios da via de transulfuração* com deficiência de cistationina betassintase (CBS) (ou homocistinúria clássica) e *distúrbios de remetilação* da homocisteína a metionina. Estes últimos incluem a deficiência de 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase [MTHFR] e distúrbios hereditários da absorção, do transporte e do metabolismo intracelular da cbl, bem como o distúrbio muito raro de má absorção congênita de folato. Os defeitos intracelulares da remetilação incluem distúrbios que compartilham uma síntese defeituosa de metionina: a deficiência de MTHFR compromete a síntese de 5-metiltetra-hidrofolato (5-metilTHF), a liberação lisossomal defeituosa de cobalamina (cblF e cblJ) e defeitos na redução e transporte citosólico da hidroxocobalamina (cblC e cblD) comprometem a síntese de metil e adenosilcobalamina. As deficiências isoladas da metionina sintase (cblE e cblG) estão associadas à síntese defeituosa de metilcobalamina, bem como à variante cblD-Hcy.

Na deficiência de CBS, além das elevações acentuadas da tHcy, o nível plasmático de metionina também está elevado. Por outro lado, nos distúrbios de remetilação, o aumento da tHcy está associado a um nível baixo (ou normal baixo) de metionina no plasma, decorrente da conversão ineficaz (remetilação) da homocisteína em metionina. Entre os distúrbios de remetilação, o defeito de cblC (o distúrbio hereditário mais frequente do metabolismo intracelular da cbl) e a deficiência de MTHFR são, de longe, os mais frequentes.

Dessa maneira, este capítulo concentra-se na deficiência de CBS, no defeito da cblC e na deficiência de MTHFR.

## EPIDEMIOLOGIA

### Prevalência e incidência

A prevalência mundial da deficiência de CBS foi relatada em cerca de 1 em 100.000.[1b] As estimativas mínimas da incidência da deficiência de CBS em programas de rastreamento de recém-nascidos variam de 1 em 60.000 a 1 em 300.000 nascidos vivos, variando de acordo com a população e o método de rastreamento. As estimativas de sua incidência na Europa têm sido na faixa de 1 em 40.000 nascidos vivos, o que corresponde a uma frequência de portadores (heterozigotos) de cerca de 1%; entretanto, os estudos de rastreamento para mutações conhecidas sugerem que a incidência pode ser mais do que o dobro dessa taxa. Os estudos de países da Arábia Saudita mostraram taxas de incidência altas, de até 1 em 1.800 nascidos vivos. A incidência de defeitos graves da remetilação da homocisteína nunca foi avaliada, mas pode ser inferior a 1 em 500.000 nascidos vivos.

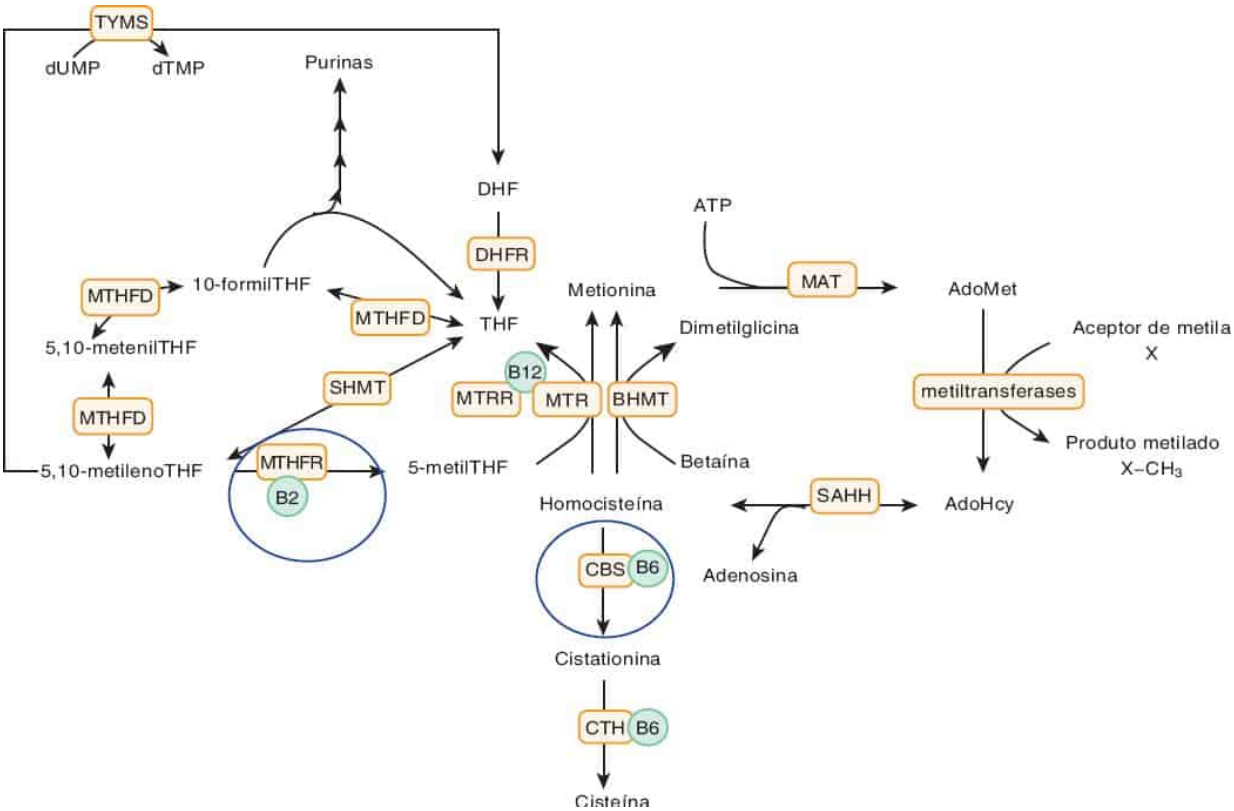


**FIGURA 198.1 Metabolismo da homocisteína e ciclo do folato.** AdoHcy = S-adenosil-homocisteína; AdoMet = S-adenosilmetionina; AICAR = 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotídio; SAHH = S-adenosil-homocisteína hidrolase; ATP = adenosina trifosfato; BHMT = betaína-homocisteína metiltransferase; CBS = cistationina betassintase; CTH = cistationina gamaliase; DHF = di-hidrofolato; DHFR = di-hidrofolato redutase; dUMP = desoxiuridina monofosfato; dTMP = desoxitimidina monofosfato; FAICAR = formil-AICAR; MAT = metionina-adenosiltransferase; MTHFD = metilenotetra-hidrofolato desidrogenase/meteniltetra-hidrofolato ciclo-hidrolase/formiltetra-hidrofolato sintetase; MTHFR = metilenotetra-hidrofolato redutase; MTR = metionina sintase; MTRR = metionina sintase redutase; SHMT = serina-hidroximetiltransferase; THF = tetra-hidrofolato; TYMS = timidilato sintase. As duas condições que levam ao acúmulo de homocisteína (CBS e MTHFR) são circundadas por um círculo azul.

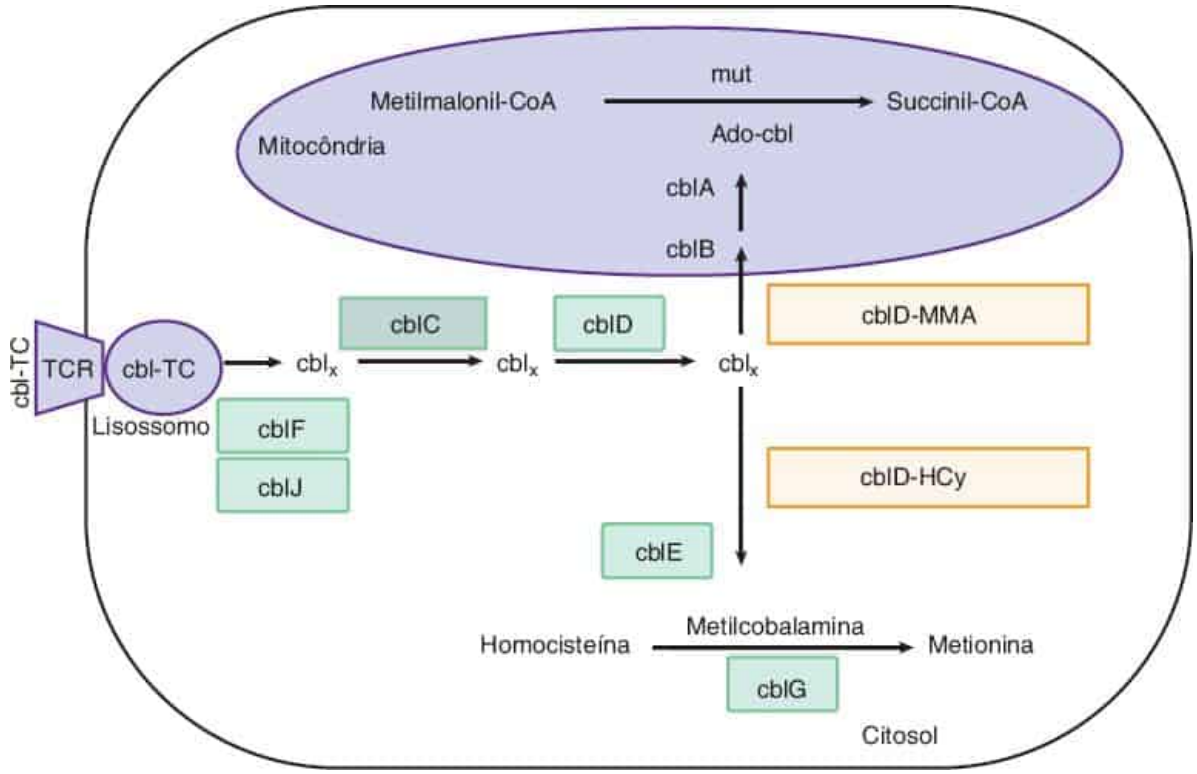


**FIGURA 198.2 Via do metabolismo intracelular da cobalamina e seus defeitos.** Até o momento, já foram descritos 10 defeitos de complementação de grupo da via da cobalamina. Após ligação ao receptor de transcobalamina (TCR), a cobalamina ligada à TC entra na célula por meio de endocitose mediada por lisossomos e é liberada através de proteólise. A exportação do lisossomo para o interior do citoplasma está defeituosa em pacientes com o defeito cblF e defeitos cblJ recentemente descritos. As etapas no citosol após liberação lisossômica são definidas pelos grupos de complementação cblC e cblD. A forma exata da cobalamina nesse estágio não está bem esclarecida (conforme indicado por "cbl$_x$"). No citosol, a cobalamina é metilada por redução por meio da metionina sintase redutase (cblE) a metilcobalamina, o cofator da metionina sintase (cblG). Após o seu transporte para dentro da mitocôndria, a cobalamina é convertida em adenosilcobalamina, o cofator para a metilmalonil-coenzima A (CoA) mutase (mut), pela cobalamina adenosiltransferase (cblB). O defeito de cblD pode causar acidúria metilmalônica isolada (grupo de complementação cblD-MMA), homocistinúria isolada (cblD-HCy) ou ambas (cblD). Em todas as condições anteriormente mencionadas com remetilação defeituosa (deficiência de TC e de TC-R, defeitos de cblF, cblJ, cblC, cblD, cblD-HCy, cblE e cblG), ocorre acúmulo de homocisteína em decorrência da disfunção da síntese de metionina.

## BIOPATOLOGIA

A homocisteína que se acumula tanto na deficiência de CBS quanto nos defeitos de remetilação é um agente tóxico multissistêmico bem conhecido. A homocisteína exerce seus efeitos direta ou indiretamente por meio de sua conversão em S-adenosilmetionina (AdoHcy) (Figura 198.1), que inibe potencialmente muitas metiltransferases essenciais. A toxicidade celular direta da homocisteína é observada na lesão endotelial e morte celular neuronal. Os efeitos da homocisteína sobre o endotélio vascular predispõem à trombose, que pode ocorrer em qualquer idade e afetar artérias e/ou veias de qualquer calibre. Especificamente na deficiência de CBS, o acúmulo de homocisteína e/ou a deficiência de cisteína induzem a modificação de proteínas do tecido conjuntivo, causando, possivelmente, as manifestações esqueléticas e oculares da doença. Esses efeitos provavelmente estão relacionados com a fibrilina, que é um componente da matriz do periósteo e do pericôndrio, o principal componente das fibras zonulares da lente, e uma proteína singularmente rica em cisteína. A estrutura da fibrilina pode ser afetada pela ligação da homocisteína à cisteína; em consequência, algumas características clínicas da homocistinúria sobrepõem-se às das mutações da fibrilina (síndrome de Marfan; Capítulo 244).

Os defeitos da remetilação (cblC e MTHFR) não apenas resultam em graves elevações da homocisteína, como também na depleção da metionina, que necessária para a síntese proteínas e de AdoMet. Esta última causa, por meio desta via, redução na capacidade de metilação celular, além do acúmulo AdoHcy, particularmente no sistema nervoso central (SNC). O defeito da cblC é um erro inato do metabolismo intracelular da cobalamina, decorrente de mutação em *MMACHC*, o gene que codifica a acidúria metilmalônica e a proteína da homocistinúria tipo C. Após ingestão dietética normal, absorção intestinal, transporte no sangue e captação celular, a cobalamina alcança o citosol, onde se liga à MMACHC. Foi demonstrado que essa proteína catalisa a desalquilação das alquilcobalaminas, como a adenosilcobalamina (Ado-cbl) e a metilcobalamina (Me-cbl), bem como a descianação da cianocobalamina. Na ausência de MMACHC normal, nem a Me-cbl (o cofator da metionina sintase) nem a Ado-cbl (o cofator da metilmalonil-CoA mutase) são funcionais, levando a defeitos secundários subsequentes da metionina sintase (defeito de remetilação) e da metilmalonil-CoA mutase (acúmulo de ácido metilmalônico [MMA]), respectivamente (Figura 198.2). Na deficiência de MTHFR, o doador de metila, 5-metilTHF, não pode ser produzido, o que reduz secundariamente a função da metionina sintase e a remetilação subsequente (Figura 198.2). A patogenia da deficiência de MTHFR pode ser atribuída à toxicidade da homocisteína, juntamente com a depleção de metionina celular. Além disso, a formação de 5-metilTHF (a forma circulante de folato) é dificultada, causando, em particular, deficiência de folato cerebral. A fisiopatologia do outro distúrbio de remetilação, o defeito de cblC, permanece incompletamente compreendido. Um mecanismo singular no defeito de cblC é a retenção de 5-metilTHF, decorrente da disfunção da metionina sintase. Como a atividade de MTHFR é irreversível, isso provoca acúmulo de 5-metilTHF. Como essa forma de folato não está disponível para o metabolismo no defeito de cblC, isso resulta em deficiência de folato celular. O acúmulo tóxico de MMA no defeito de cblC pode desempenhar um papel adicional, embora seja considerado menor.

Todos esses distúrbios são herdados de maneira autossômica recessiva (Tabela 198.1).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Deficiência de cistationina betassintase (CBS)

#### *Visão geral da apresentação clínica*

Por ser um distúrbio autossômico recessivo, a deficiência de CBS pode afetar clinicamente indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos. Os indivíduos afetados são normais por ocasião do nascimento, após uma gravidez e parto sem intercorrências. Se não forem tratados, desenvolvem progressivamente os sintomas clínicos principais da deficiência de CBS,[2,3] que envolvem quatro sistemas principais de órgãos.

Sistema nervoso central. O atraso do desenvolvimento e a deficiência intelectual afetam cerca de 60% dos pacientes em grau variável de gravidade. Foi também relatada a ocorrência de crises convulsivas, anormalidades do eletroencefalograma (EEG) e transtornos psiquiátricos em aproximadamente metade dos casos. Os sinais neurológicos focais podem ser uma consequência de acidentes vasculares encefálicos (AVE).

**Tabela 198.1** **Defeitos genéticos associados à homocistinúria.**

| DEFEITO FUNCIONAL | NOME COMUM | DEFEITO ENZIMÁTICO | GENE | *LOCUS* CROMOSSÔMICO |
|---|---|---|---|---|
| Transulfuração | Homocistinúria "clássica" | Cistationina β-sintase | *CBS* | 21q22.3 |
| Remetilação | Homocistinúria dependente de folato | Metilenotetra-hidrofolato redutase | *MTHFR* | 1p36.3 |
| | cblE | Metiltransferase redutase | *MTRR* | 5p15.2-p15.3 |
| | cblG | Metionina sintase | *MTR* | 1q43 |
| Transporte de cobalamina | TC-II | Transcobalamina | *TCN2* | 22q11.2-qter |
| | cblF | Vitamina $B_{12}$ translocase lisossômica | *LMBRD1* | 6q13 |
| Processamento da cobalamina | cblC | Chaperona intracelular de cobalamina? | *MMACHC* | 1p34.1 |
| | cblD | Cobalamina redutase? | *MMADHC* | 2q23.2 |
| | cblJ | Processamento da cobalamina? | *ABCD4* | 14q24.3 |

**Olho**. O deslocamento do cristalino (ectopia do cristalino), a miopia e o glaucoma constituem complicações frequentes, graves e características. Por fim, podem aparecer descolamento e degeneração da retina, atrofia óptica e cataratas. A miopia frequentemente precede o deslocamento do cristalino. Ectopia do cristalino é detectada na maioria dos pacientes não tratados entre 5 e 10

anos e em quase todos os pacientes não tratados no final da quarta década de vida. Em crianças e adultos, é frequentemente o indício diagnóstico. Em geral, o deslocamento é para baixo, enquanto é habitualmente para cima na síndrome de Marfan. Entretanto, pode ocorrer também deslocamento da lente para cima na deficiência de CBS. Após a ocorrência de ectopia do cristalino, pode-se observar um tremor peculiar da íris (iridodonese) após o movimento do olho ou da cabeça.

**Esqueleto.** A osteoporose é quase invariavelmente detectada, pelo menos após a infância. As consequências frequentes consistem em escoliose e tendência a fraturas patológicas e colapso vertebral. Os pacientes com homocistinúria tendem a ser altos, com adelgaçamento e alongamento (dolicostenomelia) dos ossos longos perto da puberdade, aumento das metáfises e epífises (particularmente nos joelhos) e aracnodactilia, presente em cerca de 50% dos pacientes. Outras deformidades ósseas incluem joelho valgo, pé cavo, tórax carinado e tórax escavado. A restrição da mobilidade articular, sobretudo nos membros, contrasta com a frouxidão articular observada na síndrome de Marfan.

**Sistema vascular.** As complicações tromboembólicas, que ocorrem nas artérias e nas veias[4] de todas as partes do corpo, são a principal causa de morbidade e mortalidade em qualquer idade. São reconhecidas duas variantes fenotípicas, a homocistinúria responsiva à vitamina $B_6$ e a homocistinúria não responsiva à vitamina $B_6$. Em geral, a homocistinúria responsiva à vitamina $B_6$ é mais leve do que a variante não responsiva.

## *Apresentação clínica de início na idade adulta*

O início de todos os sinais/sintomas clínicos é extremamente variável e pode ocorrer durante a infância, mas também na idade adulta, mesmo até os 60 anos. Com frequência, os indivíduos são altos e magros, com biotipo marfanoide e tendência à osteoporose. A principal manifestação aguda na idade adulta é a doença tromboembólica. Em todas as formas de homocistinúrias isoladas, a doença oclusiva arterial e venosa isolada pode se manifestar em qualquer idade. O tromboembolismo constitui a principal causa de morte e morbidade precoces. Os adultos podem apresentar rápida perda isolada de dioptria, que é o sintoma mais comum antes do estabelecimento do diagnóstico.

O quociente de inteligência (QI) de indivíduos com homocistinúria não tratada varia amplamente, de 10 a 138. Nos indivíduos não tratados que respondem à vitamina $B_6$ (piridoxina), o QI médio é de 79 *versus* 57 para aqueles que não respondem à $B_6$.

As manifestações neuropsiquiátricas (como esquizofrenia ou características semelhantes ao autismo) podem permanecer aparentemente isoladas, porém uma anamnese e um exame físico detalhados frequentemente revelam características associadas, como biotipo marfanoide, anormalidades esqueléticas e deslocamento do cristalino.

### Distúrbios da remetilação: defeito da cblC e deficiência de MTHFR

Os sinais clínicos dos defeitos de remetilação são principalmente neurológicos. Os pacientes neonatais e com início precoce da doença exibem alterações neurológicas agudas. Na infância, os pacientes apresentam atraso do desenvolvimento inespecífico, frequentemente associado à microcefalia adquirida. Sem tratamento apropriado, os pacientes com defeitos da remetilação podem desenvolver deterioração neurológica aguda ou rapidamente progressiva, levando algumas vezes à morte. Depois de um período de desenvolvimento normal ou de atraso leve do desenvolvimento, os adolescentes e adultos apresentam rápida deterioração mental ou psiquiátrica.

Tipicamente, esses pacientes exibem sinais de degeneração combinada subaguda da medula espinal. Além disso, os adultos podem ser assintomáticos ou podem apresentar AVE isolado.

Na doença de cblC, ocorre acúmulo de 5-metilTHF em decorrência do bloqueio na metionina sintase (a armadilha do 5-metilTHF), causando deficiência celular funcional de folato (Figura 198.1). Isso explica os sinais hematológicos (medula óssea megaloblástica, levando a anemia macrocítica ou pancitopenia), que não estão presentes na deficiência de MTHFR. No defeito de cblC, pode ocorrer deterioração multissistêmica grave (e, em certas ocasiões, fatal). Isso inclui a síndrome hemolítico-urêmica (SHU),[5] miocardiopatia e pneumonia intersticial, que compartilham, todas elas, uma característica patológica idêntica (*i. e.*, microangiopatia trombótica) (Capítulo 163). Foi também relatada a ocorrência de hipertensão pulmonar. Além disso, uma retinopatia peculiar e pouco elucidada com nistagmo é observada com frequência, particularmente nas apresentações graves de início precoce.

### *Apresentação clínica na idade adulta*

A doença de cblC de início na idade adulta é menos frequente do que aquela de início na infância e é dominada por manifestações neuropsiquiátricas, como ataxia, comprometimento cognitivo e psicose.[6,6b] Além disso, pode-se observar SHU (mesmo isolada) (Capítulo 163).

Na deficiência de MTHFR, a apresentação neuropsiquiátrica é semelhante e pode ser sutil. Os pacientes podem permanecer assintomáticos ou podem apresentar AVE isolado.

Em ambos os defeitos de remetilação, o distúrbio neurológico resulta em muitos sinais semelhantes ao estágio tardio observado na infância. Antigamente, a maior parte desses pacientes não apresentava retardo do desenvolvimento ou exibia apenas leve retardo, e uma característica notável é a rápida deterioração mental que ocorre na segunda década de vida, acompanhada de crises de letargia inexplicada e distúrbio cerebral, mielopático e neuropático progressivo, com resultados variáveis na investigação neurofisiológica.

Em ambos os grupos de homocistinúrias hereditárias, pode ocorrer doença oclusiva arterial e venosa isolada em qualquer idade. Em virtude da incidência muito baixa de arteriosclerose e trombose em crianças e adolescentes, as homocistinúrias devem ser, portanto, excluídas em qualquer caso nessa faixa etária que apresentar doença oclusiva arterial ou venosa.

## DIAGNÓSTICO

Se houver suspeita clínica de homocistinúria, deve-se determinar o nível plasmático de homocisteína total (tHcy). Se a tHcy (valores normais de 5 a 15 μM) for superior a 50 μM, justifica-se a determinação dos níveis séricos de vitamina $B_{12}$, juntamente com o nível de folato no soro e nos eritrócitos, aminoácidos plasmáticos e ácidos orgânicos urinários (e/ou ácido metilmalônico plasmático). Se a tHcy for inferior a 50 μM, a probabilidade de um distúrbio do metabolismo da homocistinúria é muito baixa, porém não é excluída. Se a metionina estiver elevada ou normal alta, com baixo nível de cisteína, isso indica uma deficiência de CBS, enquanto níveis diminuídos ou normais baixos de metionina e nível elevado de tHcy apontam para defeitos da remetilação. Na doença de cblC, são observadas anormalidades hematológicas com insuficiência da medula óssea megaloblástica, juntamente com níveis sanguíneos normais de vitamina $B_{12}$ e folato. As deficiências nutricionais de vitamina $B_{12}$ ou de folato e outras causas genéticas do metabolismo da cobalamina ou do folato também devem ser consideradas como outras causas possíveis de defeitos de remetilação. É preciso ter em mente que a deficiência de

CBS pode causar deficiência secundária de vitamina $B_{12}$ e de folato, enquanto os defeitos de remetilação podem causar deficiência secundária de folato. Na deficiência de MTHFR, os níveis de folato (eritrócitos e/ou soro, LCS) são habitualmente baixos. A contagem de eritrócitos com esfregaço de sangue (à procura de características de deficiência de vitamina $B_{12}$/folato) (Capítulo 155), o estado das vitaminas no sangue e os biomarcadores metabólicos (tHcy, metionina e MMA) são habitualmente suficientes para distinguir as diferentes formas de homocistinúrias (Tabela 198.2). O diagnóstico definitivo pode ser confirmado em nível molecular por meio de análise sequencial do suposto gene ou sequenciamento direto de painel de homocistinúrias (Tabela 198.1); se os estudos moleculares não forem conclusivos, pode-se efetuar uma avaliação funcional em fibroblastos ou linfócitos.

## TRATAMENTO

No contexto do consórcio European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD) (http://www.e-hod.org), dispõe-se atualmente das diretrizes de tratamento publicadas. Nenhuma das opções de tratamento é baseada em evidências em virtude da raridade desses distúrbios (grau D).[7]

### Metas terapêuticas

A meta terapêutica geral consiste em reduzir o acúmulo de tHcy e, nos distúrbios de remetilação, contornar o defeito de remetilação, mantendo, assim, concentrações normais de metionina e de folato. Isso deve corrigir as anomalias hematológicas e assegurar o desenvolvimento neurológico normal ou prevenir qualquer deterioração neurológica adicional. Em ambas as condições, a normalização dos níveis plasmáticos de tHcy seria a meta ideal; entretanto, na prática, isso é difícil, se não impossível, de alcançar. Entretanto, a experiência com pacientes que apresentam deficiência de CBS mostrou que o tratamento evita a ocorrência de eventos tromboembólicos posteriores, mesmo quando os níveis de tHcy permanecem claramente acima da faixa normal. Por conseguinte, a diminuição da tHcy para 50 a 70 μM seria um objetivo mais razoável em muitos pacientes com deficiência de CBS ou com distúrbios da remetilação.

### Opções disponíveis de tratamento

Até o momento, todos os distúrbios de remetilação são tratados de modo semelhante, com suplementação combinada de vitamina $B_{12}$, vitamina $B_9$ (folato), vitamina $B_6$, betaína e metionina, embora a dose e a via de administração possam variar de acordo com o tipo de defeito.

Na deficiência de CBS, a terapia é mais padronizada com a disponibilidade de uma experiência mais longa. Baseia-se no (1) aumento da atividade residual da CBS com o uso de vitamina $B_6$ (em pacientes que respondem à $B_6$); (2) na diminuição da carga na via afetada e substituição dos produtos deficientes por uma dieta pobre em metionina, limitação de proteínas naturais, mistura de aminoácidos sem metionina, alimentos especiais pobres em proteínas e suplementação de cistina para aumentar a cisteína; e (3) no aumento da remetilação a metionina com folato, vitamina $B_{12}$ e betaína para reduzir o acúmulo de tHcy.

#### Vitamina $B_{12}$

A vitamina $B_{12}$ é o cofator da metionina sintase. Sua forma natural, a hidroxocobalamina (OHcbl), é mais efetiva do que a forma sintética, cianocobalamina (CNcbl). Na deficiência de CBS, a OHcbl pode ser administrada por via oral (1 mg/dia a 1 mg/semana), de acordo com os níveis séricos de vitamina $B_{12}$ para prevenir a deficiência de cbl (Capítulo 155).

Nos distúrbios de remetilação, o tratamento inicial inclui a administração parenteral diária de OHcbl (1 mg/dia). Se a deficiência de MTHFR for confirmada, a mudança para hidroxocobalamina oral (1 mg/dia a 1 mg/semana) ou até mesmo a interrupção da suplementação com hidroxocobalamina podem merecer uma discussão. Por outro lado, no defeito de cblC, há necessidade de injeções intramusculares de hidroxocobalamina em altas doses durante toda a vida. O intervalo ideal entre as injeções intramusculares ainda não foi determinado.

**Folato**

O folato (vitamina $B_9$) está disponível em três formas diferentes. O ácido fólico, uma forma sintética estável da vitamina utilizada, por exemplo, no enriquecimento dos alimentos; o ácido folínico (5-formilTHF), a forma mais estável da vitamina reduzida e ativa; e o 5-metilTHF (CH3-THF), a principal forma natural e circulante da vitamina (Capítulo 155). Dispõe-se de uma formulação de ácido folínico para administração parenteral no tratamento de emergência, enquanto as outras formas estão apenas disponíveis para uso oral. Qualquer que seja o distúrbio, o ácido folínico é mais apropriado, visto que se trata da forma reduzida mais estável, enquanto o ácido fólico pode exacerbar a deficiência de CH3-THF cerebral, sobretudo na deficiência de MTHFR. Na deficiência de CBS, o ácido folínico deve ser administrado por via oral (1 a 5 mg/dia) para evitar a depleção de folato. Além disso, pode ser necessária a reposição de folato para permitir uma resposta à piridoxina (vitamina $B_6$), o que significa que a responsividade à piridoxina deve ser sempre testada após a correção da depleção de folato. No defeito de cblC, acrescenta-se suplementação com ácido folínico oral em altas doses, a longo prazo, para compensar a armadilha do metilfolato e corrigir as anormalidades hematológicas. A dose diária varia de 5 a 30 mg. As mesmas doses de ácido folínico devem ser utilizadas na deficiência de MTHFR.

**Vitamina $B_6$**

A vitamina $B_6$ (ou piridoxina), por meio de sua ação como cofator da CBS, é administrada por via oral em uma dose farmacológica a pacientes com deficiência de CBS, de modo a detectar possíveis indivíduos responsivos à vitamina $B_6$. Não existe consenso em relação à dose e à duração da vitamina $B_6$, que habitualmente é administrada em doses de 100 a 500 a 1.000 mg/dia durante um período de várias semanas, quando então se determina o nível de tHcy para avaliar se a administração da vitamina $B_6$ foi efetiva na redução (ou até mesmo na normalização) da tHcy. Conforme discutido anteriormente, a vitamina $B_6$ sempre deve ser combinada com ácido folínico. Em pacientes que respondem à vitamina $B_6$, a terapia a longo prazo com piridoxina e folato evita a deterioração posterior. Nos distúrbios de remetilação, a vitamina $B_6$ pode, teoricamente, aumentar a remoção da homocisteína e pode ser administrada em uma dose baixa (50 a 100 mg/dia).

Em pacientes com deficiência de CBS que respondem à piridoxina, esta deve ser mantida na menor dose capaz de produzir controle metabólico adequado. Em razão da toxicidade relatada da piridoxina em alta dose no sistema nervoso, as doses diárias acima de 400 a 500 mg/dia em crianças e adultos provavelmente devem ser evitadas no tratamento a longo prazo. Nos pacientes não responsivos à piridoxina, pode-se acrescentar ao tratamento uma dose diária de 50 a 100 mg de piridoxina.

**Betaína**

A betaína é derivada da colina e é um substrato da enzima betaína-homocisteína metiltransferase e, por conseguinte, atua como doador de metila (Figura 198.1). A suplementação com betaína oral diminui os níveis de homocisteína. Apesar do amplo uso, existe pouco consenso na dosagem e na frequência de administração da betaína. Estudos de casos e dados da literatura anterior mostram o uso de doses de 150 a 250 mg/kg/dia em crianças e de 5 a 10 g/dia em adultos; em geral, são administradas 2 ou 3 vezes/dia. Esses dados iniciais foram confirmados por estudos farmacocinéticos, que mostraram que, acima de 200 mg/kg/dia em duas a três doses fracionadas, não há benefício óbvio na redução da tHcy (em estudos realizados em pacientes com deficiência de CBS).

Na deficiência de CBS, o uso de betaína é habitualmente seguido por elevação dos níveis de metionina plasmática e queda do nível plasmático de tHcy. Os níveis de metionina devem ser mantidos abaixo de 1.000 μM, visto que existe um grave risco de edema cerebral com níveis de metionina superiores a 1.000 μM. Em pacientes tratados precocemente e não responsivos à vitamina $B_6$, uma dieta pobre em metionina isolada pode ser altamente bem-sucedida, com desfechos a longo prazo satisfatórios, contanto que a adesão do paciente durante toda a vida seja boa. Por conseguinte, os benefícios clínicos da betaína são questionáveis em pacientes que aderem a uma dieta pobre em metionina. Todavia, em alguns pacientes (particularmente quando a adesão à dieta é inadequada), a betaína tem sido benéfica e pode permitir um aumento da ingestão natural de proteínas, com consequente melhora do estado nutricional.

Nos distúrbios de remetilação, a betaína aumenta os níveis sistêmicos de metionina e, provavelmente também, a disponibilidade de metionina para o SNC, em particular nos pacientes com deficiência de MTHFR. No defeito de cblC, existem alguns dados que relatam uma ação sinérgica da OHcbl com a betaína no que diz respeito à diminuição dos níveis de tHcy.

**Metionina oral**

A metionina oral também pode ser promissora, por vários motivos, como medida terapêutica adicional nos defeitos de remetilação. A depleção de metionina cerebral constitui um fator patogênico fundamental. A metionina adicionada pode atuar de modo sinérgico com a betaína por meio de suprimento intracelular de metionina, e a sobrecarga aguda de metionina não leva ao acúmulo adicional de homocisteína (com seu risco associado de tromboembolismo). Como um todo, qualquer que seja o defeito de remetilação, a depleção de metionina raramente é corrigida apenas pela terapia com betaína, enquanto a associação de metionina e betaína habitualmente corrige a depleção de metionina.

| Tabela 198.2 | Características clínicas das homocistinúrias. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS* | | | *CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS* | |
| **CLASSE** | **tHcy** | **METH** | **MMA** | **SISTEMA** | **SINAIS** |
| Deficiência de CBS | ↑ | ↑ | – | Ocular | Ectopia do cristalino, miopia, glaucoma, atrofia óptica, descolamento da retina |
| | | | | Esquelético | Ossos alongados e finos, aracnodactilia, joelho valgo, malformação do tórax, escoliose |
| | | | | Vascular | Eventos tromboembólicos (arteriais ou venosos) |
| | | | | Neurológico | Retardo mental em casos não tratados, tromboses vasculares encefálicas, crises convulsivas |
| | | | | | Transtornos psiquiátricos, transtorno de personalidade |
| Deficiência de MTHFR | ↑ | ↓ | – | Vascular | Tromboses |
| | | | | Neurológico | Variáveis: psiquiátricos a neurológicos graves |
| Transcobalamina | ↑ | –/↓ | + | Hematológico | Pancitopenia de início precoce, macrocitose |
| cblF, cblJ | ↑ | –/↓ | + | Pansistêmico | MMA, macrocitose, estomatite, defeitos cardíacos congênitos |
| cblC, cblD | ↑ | ↓ | + | Hematológico | Pancitopenia |
| | | | | Neuropsiquiátrico | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Sistêmico (cblC) | SHU |
| cblE, cblG | ↑ | ↓ | – | Vascular | Tromboses |
| | | | | Hematológico | Pancitopenia |
| | | | | Neurológico | |
| | | | | Ocular | Retinopatia (comprometimento macular) na cblC de início precoce |

cbl = cobalamina; SHU = síndrome hemolítico-urêmica; tHcy = homocisteína plasmática total; Meth = metionina plasmática; MMA = ácido metilmalônico na urina ou no plasma.

## PREVENÇÃO

É prudente adotar medidas para evitar o risco adicional de trombose, como o uso a longo prazo de ácido acetilsalicílico ou dipiridamol em baixa dose na deficiência de CBS e evitar o tabagismo e o uso de contraceptivos orais em todas as homocistinúrias. Nos distúrbios de remetilação, o óxido nítrico está contraindicado, visto que ele inibe a metionina sintase. Na deficiência de CBS, a cirurgia representa um grave risco e deve ser evitada, se possível, particularmente quando o nível de tHcy for superior a 50 μM. Entretanto, pode ser realizada com segurança se o nível de tHcy for inferior a 50 μM (ou tiver sido reduzido para esses valores depois de algumas semanas de regime dietético de emergência), contanto que seja dispensada a devida atenção para a hidratação do paciente (1,5 vez a manutenção IV) e o estado de coagulação. Pode-se administrar heparina de baixo peso molecular.

## PROGNÓSTICO

Na deficiência de CBS, a responsividade à piridoxina em geral correlaciona-se a maior atividade enzimática residual, e o desfecho é significativamente melhor do que nos casos não responsivos, com ou sem tratamento. Os riscos esqueléticos, oculares, vasculares e neurológicos são todos reduzidos pelo tratamento bem-sucedido. Sem a instituição precoce do tratamento, o QI mediano em um grande estudo de desfechos foi de 57 para pacientes não responsivos e de 78 para os responsivos. Com o tratamento precoce, os pacientes que não respondem à piridoxina apresentam QI mediano quase normal. Nos pacientes que respondem e que aderem ao tratamento, o prognóstico para o desenvolvimento intelectual é muito bom, particularmente com dieta apenas. Entretanto, nos casos de adesão inadequada ao tratamento, as elevações significativas nos níveis de tHcy geralmente persistem, e é provável que permaneça algum risco aumentado para complicações vasculares.

Nos poucos pacientes com deficiência de MTHFR tratados no período neonatal, o desfecho é satisfatório no tocante aos primeiros anos de desenvolvimento neurológico, apesar do controle metabólico subótimo. Se não forem diagnosticados ou se não forem tratados ou receberem tratamento tardio, esses pacientes apresentam desfecho muito reservado, com grave comprometimento. Apesar de alguma semelhança patogênica (depleção de metionina intracelular em consequência de comprometimento da remetilação), os pacientes com defeito da cblC de início

precoce em geral apresentam um desfecho a longo prazo particularmente precário, com comprometimento multissistêmico, microangiopatia trombótica e retinopatia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, et al. The metabolism and significance of homocystelne in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:1-12.

1b. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, et al. Classical homocystinuria: a common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8:1-14.

2. Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:49-74.

3. Kruger WD. Cystathionine β-synthase deficiency: of mice and men. *Mol Genet Metab*. 2017;121:199-205.

4. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, et al. Hyperhomocysteinemia and risk of first venous thrombosis: the influence of (unmeasured) confounding factors. *Am J Epidemiol*. 2018;187:1392-1400.

5. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, et al. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681-696.

6. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, et al. Revising the psychiatric phenotype of homocystinuria. *Genet Med*. 2019;21:1827-1831.

6b. Marelli C, Lavigne C, Stepien KM, et al. Clinical and molecular characterization of adult patients with late-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:777-786.

7. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:21-48.


**Um homem de 56 anos apresenta ectopia do cristalino e trombose venosa. Qual seria a primeira etapa para descartar a possibilidade de homocistinúria decorrente de deficiência de cistationina betassintase?**

- A. Excluir a possibilidade de síndrome de Marfan.
- B. Medir a cistationina betassintase em cultura de fibroblastos.
- C. Medir a homocisteína total e a metionina no plasma.
- D. Tentar a vitamina $B_6$ VO.

E. Efetuar o sequenciamento do gene da cistationina betassintase.

Concluir questão

**Um paciente é diagnosticado com deficiência de cistationina betassintase. A mutação não é conhecida. Qual é a melhor maneira de iniciar a terapia?**

A. Ácido acetilsalicílico oral.

B. Vitamina $B_6$ oral, juntamente com ácido folínico oral.

C. Injeções de vitamina $B_{12}$.

D. Vitamina $B_6$ oral isoladamente.

E. Associação de todas as vitaminas $B_2$, $B_6$, $B_{12}$ e ácido folínico.

Concluir questão

**Mulher de 27 anos apresenta insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica maligna e hemólise mecânica. Exibe nistagmo de início precoce e, há alguns anos, apresentou acidente vascular encefálico inexplicado. Qual deve ser a sua conduta?**

A. Iniciar a terapia imunossupressora.

B. Iniciar a plasmaférese.

C. Medir os níveis plasmáticos de homocisteína total, de metionina e de ácido metilmalônico e iniciar a injeção parenteral de hidroxocobalamina.

D. Administrar ácido folínico em alta dose e betaína.

E. Administrar vitamina $B_6$.

Concluir questão

**Se um paciente com deficiência de cistationina betassintase não responder à terapia com vitamina B, qual é a outra opção terapêutica?**

- A. Reposição enzimática.
- B. Acréscimo de cisteína na forma de N-acetilcisteína.
- C. Restrição dietética de metionina.
- D. Administração de ácido acetilsalicílico.
- E. Doação de células-tronco.

Concluir questão

**Deve-se determinar o nível de homocisteína se um paciente apresentar:**

- A. Defeito do tubo neural.
- B. Hipotonia.
- C. Acidente vascular encefálico com menos de 18 anos de idade.
- D. Cabelos quebradiços.
- E. Disfunção hepática.

Concluir questão

# 199

# PORFIRIAS

RICHARD J. HIFT

## DEFINIÇÃO

As porfirias formam um grupo de doenças que se originam a partir de distúrbios da biossíntese do heme e que se caracterizam pelo acúmulo de porfirinas ou seus precursores, os metabólitos intermediários, na via de biossíntese do heme. As porfirias são, em sua maioria, genéticas e hereditárias, com exceção da forma esporádica da porfiria cutânea tardia e de raros casos de porfiria que surgem a partir de mutações somáticas adquiridas.

## CLASSIFICAÇÃO

Cerca de 90% da biossíntese do heme ocorrem no eritrônio, levando à produção do heme para incorporação à hemoglobina. O restante é sintetizado em todas as outras células nucleadas do corpo, produzindo heme para a sua incorporação a hemoproteínas. O fígado é o local predominante de síntese de heme não eritroide, sendo a maior parte do produto incorporada em enzimas do sistema do citocromo P450 (CYP).

Por conseguinte, as porfirias podem ser classificadas em duas categorias: as porfirias eritropoéticas e as porfirias hepáticas.[1] Os distúrbios na biossíntese do heme eritroide dão origem à porfiria eritropoética congênita (PEC) e a duas formas de protoporfiria: a protoporfiria eritropoética (PPE) e a protoporfiria ligada ao X (PPLX). Recentemente, foi descrita uma terceira forma possível de protoporfiria, relacionada com mutações no gene *CLPX*.[2] Os distúrbios na biossíntese do heme não eritroide dão origem a cinco formas de porfiria hepática: a porfiria aguda intermitente (PAI), a porfiria variegada (PV), a porfiria cutânea tardia (PCT), a coproporfiria hereditária (CPH) e a porfiria ALA desidratase (PALAD)

Uma classificação clínica divide as porfirias em outros dois grupos justapostos (Tabela 199.1). As porfirias hepáticas agudas (PHA) são aquelas que se caracterizam pela possibilidade de desenvolvimento de episódio agudo potencialmente fatal (PAI, PV, CPH e PALAD), enquanto as porfirias não agudas apresentam apenas manifestações cutâneas (PCT, PEC, PPE e PPLX).

**Tabela** **Resumo das porfirias.**

| 199.1 | | | |
|---|---|---|---|
| **PORFIRIA** | **ENZIMA** | **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS FUNDAMENTAIS E COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO** | **HERANÇA** |
| **PORFIRIAS AGUDAS** | | | |
| **Mais comuns** | | | |
| Porfiria aguda intermitente (PAI) | Hidroximetilbilano sintase (HMBS) | Episódios agudos<br>Hipertensão arterial sistêmica<br>Doença renal crônica<br>Carcinoma hepatocelular | Autossômica dominante |
| Porfiria variegada (PV) | Protoporfirinogênio oxidase (PPOX) | Doença cutânea vesiculoerosiva<br>Episódios agudos<br>Carcinoma hepatocelular | Autossômica dominante |
| **Menos comuns** | | | |
| Coproporfiria hereditária (CPH) | Coproporfirinogênio oxidase (CPOX) | Doença cutânea vesiculoerosiva<br>Episódios agudos | Autossômica dominante |
| **Rara** | | | |
| Porfiria da ALA desidratase (PALAD) | Porfobilinogênio sintase (PBGS) | Episódios agudos<br>Neuropatia | Autossômica recessiva |
| **PORFIRIAS NÃO AGUDAS** | | | |
| **Mais comuns** | | | |
| Porfiria | Uroporfirinogênio | Doença cutânea | Adquirida, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| cutânea tardia (PCT) | descarboxilase (UROD) | vesiculoerosiva<br>Associada a sobrecarga de ferro, doença hepática alcoólica, hepatite C, infecção pelo HIV, insuficiência renal e outros distúrbios | algumas vezes em uma base de mutação herdada |
| Protoporfiria eritropoética (PPE)* | Ferroquelatase (FECH) | Fotossensibilidade imediata<br>Colelitíase, doença hepática | Autossômica recessiva; com frequência, em associação a um polimorfismo comum no gene da ferroquelatase |
| Protoporfiria ligada ao X (PPLX)* | 5-Aminolevulinato sintase (ALAS) | Fotossensibilidade imediata<br>Colelitíase, doença hepática | Ligada ao X |
| **Rara** | | | |
| Porfiria eritropoética congênita* | Uroporfirinogênio III sintase (UROS) | Doença cutânea vesiculoerosiva<br>Fotomutilação grave | Autossômica recessiva |

*As três formas de porfiria eritropoética. As restantes são classificadas como porfirias hepáticas. Recentemente, foram descritos raros casos de PEC fenotípica em associação a mutações *GATA1* e de PPE com mutações de *CLPX*, que exige investigação e descrição mais detalhadas.

## EPIDEMIOLOGIA

Cada porfiria tem uma prevalência que varia entre populações. A avaliação da prevalência é complicada por penetrância incompleta, reconhecimento subótimo de casos e pela acurácia irregular do diagnóstico bioquímico realizado por diferentes laboratórios. A prevalência relatada na Europa é de 9,2 por milhão para a PPE, de 5,9 por milhão para

a PAI e de 3,2 por milhão para a PV. Acredita-se que os valores para a América do Norte sejam semelhantes. A prevalência de mutações potencialmente patogênicas pode ser mais alta que a sugerida por esses números, possivelmente de até 560 casos por milhão, porém com baixa penetrância de aproximadamente 1%.[3] Na Europa, a incidência de PCT é estimada em 40 a 120 por milhão. A CPH tem prevalência menor, enquanto a PEC e a PALAD são muito raras, e a experiência limita-se a pequenas séries de casos e relatos de casos. Os efeitos do fundador levaram a uma alta prevalência da PAI no norte da Suécia, de 23 por milhão, e de PV entre a população imigrante de ascendência holandesa para a África do Sul, de 1,2 por 1.000 da população branca.

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia das porfirias é facilmente compreendida pela referência à via de biossíntese do heme (Figura 199.1). Existem pequenas diferenças na síntese de heme eritroide e não eritroide. A etapa inicial da via é a síntese de 5-aminolevulinato (ALA) que é catalisada pela enzima 5-aminolevulinato sintase (ALAS). A enzima não eritroide, a ALAS1, é fortemente expressa no fígado e codificada pelo gene *ALAS1*. A forma eritroide, a ALAS2, é codificada pelo gene *ALAS2* no cromossomo X. Os dois genes compartilham homogeneidade de 73%. Os genes remanescentes são comuns aos dois sistemas.

### Regulação da biossíntese do heme

Em circunstâncias normais, a síntese de ALA é a etapa limitante de velocidade da via. ALAS1 e ALAS2 são reguladas por diferentes mecanismos, conforme descrito mais adiante. A importância dos elementos reguladores e das proteínas associadas ao controle da síntese do heme é, hoje, cada vez mais reconhecida.[4] Podem ser responsáveis, em parte, pela modulação da expressão fenotípica das porfirias, e, em alguns casos, os distúrbios podem manifestar-se fenotipicamente como porfiria, até mesmo na ausência de um defeito primário nas enzimas da via de biossíntese do heme. Constituem alvos potenciais de intervenção terapêutica.

### *Biossíntese hepática do heme*

A transcrição de *ALAS1* é suprarregulada em resposta a uma redução do heme no interior do hepatócito e, em contrapartida, é suprimida pelo reabastecimento do heme. Os mecanismos não estão tão bem elucidados quanto aqueles relacionados com a síntese de heme eritroide.

### *Biossíntese eritroide do heme*

ALAS2 não está sujeita à repressão pela hemina exógena e tampouco é induzida por fatores responsáveis pela indução de ALAS1 hepática. A redução parece ser exercida em

vários níveis, incluindo ALAS2, HMB sintase e ferroquelatase (FECH). É principalmente regulada pela disponibilidade de ferro. Quando o reservatório de ferro intracelular se encontra reduzido, as proteínas reguladoras do ferro, a IRP1 e IRP2, ligam-se a um elemento responsivo ao ferro (IRE) na região 5′ do mRNA do *ALAS2*, impedindo a tradução, com consequente bloqueio da síntese de ALAS2. Foi também demonstrado que a eritropoetina afeta diretamente a síntese do heme, acoplando, assim, a produção de heme com a eritropoese.

## Via de biossíntese do heme

A e-Figura 199.1 mostra a estrutura dos intermediários bioquímicos da biossíntese do heme, bem como os produtos catabólicos do heme, a biliverdina e a bilirrubina. Após a síntese mediada por ALAS, o ALA é convertido em porfobilinogênio (PBG), que apresenta uma estrutura em anel monopirrólica. Em seguida, quatro moléculas de PBG combinam-se para formar o tetrapirrol linear, o hidroximetilbilano, que é, em seguida, enzimaticamente ciclizado pela enzima uroporfirinogênio III sintase, resultando no macrociclo tetrapirrólico, o uroporfirinogênio III. A modificação sequencial das cadeias laterais de porfirinogênio do uroporfirinogênio III resulta na produção de uma sequência de porfirinogênios e seus correspondentes oxidados, as porfirinas. Na etapa final, o ferro é incorporado no macrociclo tetrapirrólico, resultando na molécula de heme funcional. As enzimas ALAS, coproporfirinogênio oxidase, protoporfirinogênio oxidase e ferroquelatase são todas mitocondriais, enquanto as enzimas remanescentes são citosólicas. Por conseguinte, a síntese do heme começa e termina na mitocôndria, enquanto o metabolismo intermediário ocorre no citoplasma.

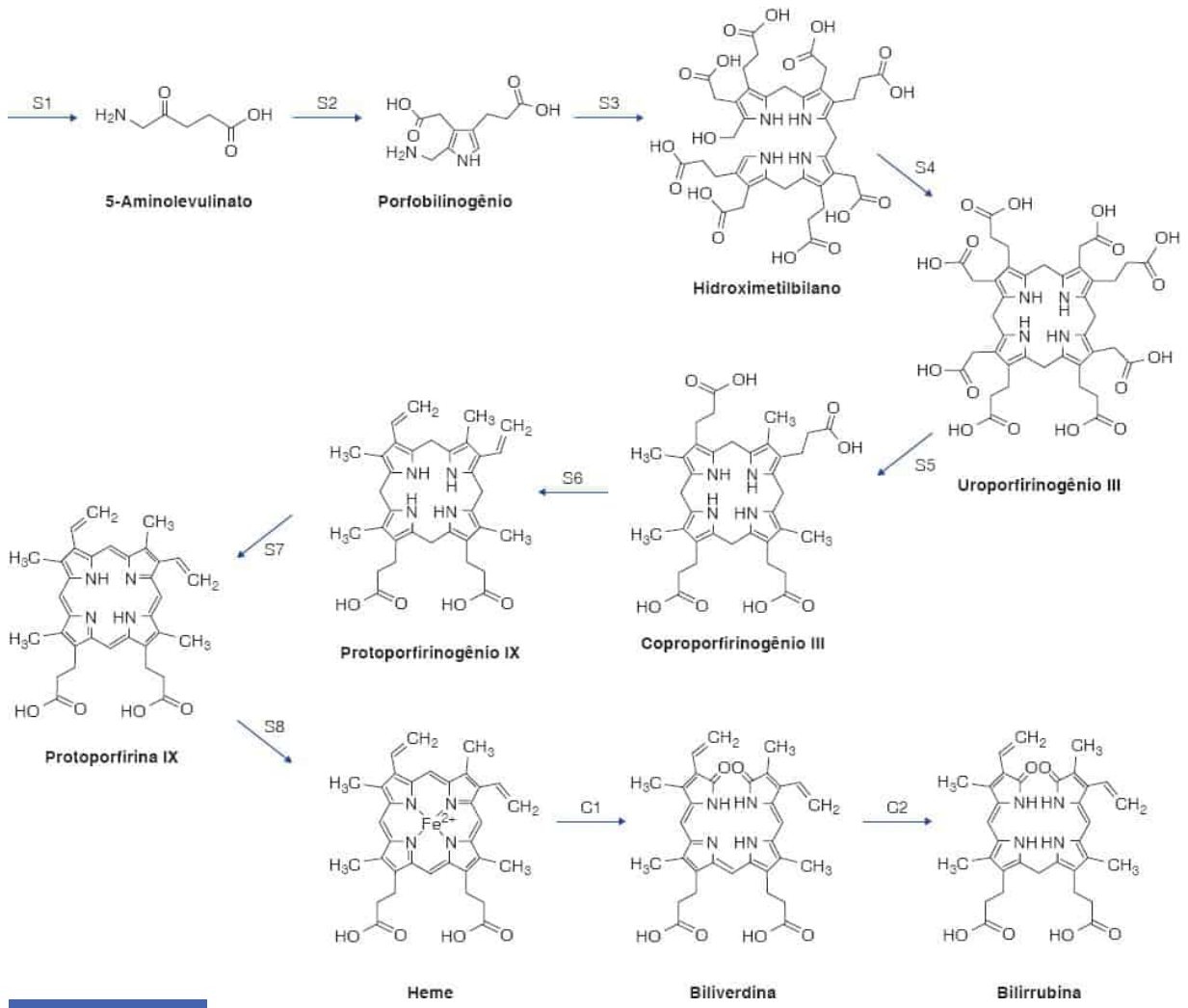


**E-FIGURA 199.1 Biossíntese e catabolismo do heme.** *S1-S3. Síntese dos precursores da porfirina e o primeiro tetrapirrol.* S1. O 5-aminolevulinato é sintetizado a partir de glicina e succinil-CoA, em uma reação catalisada pela enzima mitocondrial, a 5-aminolevulinato ALA sintase (ALAS). S2. Duas moléculas de 5-aminolevulinato se condensam para formar um pirrol cíclico, o porfobilinogênio, em uma reação catalisada pela enzima citosólica, a porfobilinogênio PBG sintase (PBGS). S3. Quatro moléculas de porfobilinogênio combinam-se para formar um tetrapirrol aberto, o hidroximetilbilano, em uma reação catalisada pela enzima citosólica, a hidroximetilbilano sintase (HMBS). *S4-S8. Modificação sequencial dos porfirinogênios tetrapirrólicos, porfirina e heme.* S4. A catálise do fechamento do anel pela enzima citosólica, a uroporfirinogênio III sintase (UROS), produz uma isomerização específica, com consequente formação de um macrociclo fechado. Trata-se do uroporfirinogênio III. Na ausência da enzima, ocorre ciclização espontânea, dando origem ao uroporfirinogênio I. Esse isômero não fisiológico não está disponível para conversão enzimática posterior. S5. O uroporfirinogênio III sofre quatro reações sequenciais de descarboxilação, todas elas catalisadas pela enzima citosólica, a uroporfirinogênio descarboxilase (UROS), produzindo, sequencialmente, porfirinogênio heptacarboxílico, porfirinogênio hexacarboxílico, porfirinogênio pentacarboxílico (não mostrado) e coproporfirinogênio. S6. O coproporfirinogênio III entra novamente na mitocôndria e é oxidado a protoporfirinogênio IX pela protoporfirinogênio oxidase (CPOX). S7. O protoporfirinogênio IX é oxidado a protoporfirina IX pela enzima mitocondrial, a protoporfirinogênio oxidase (PPOX). S8. O ferro elementar é inserido dentro do macrociclo pela enzima mitocondrial, a ferroquelatase (FECH), com formação do heme. *C1-C2. Catabolismo do heme.* C1. Catalisado pela heme oxigenase

(HO), o macrociclo tetrapirrólico é aberto, liberando ferro e monóxido de carbono, com formação de biliverdina. C2. Uma etapa de redução, catalisada pela biliverdina redutase (BVR) resulta em bilirrubina, que se liga à albumina e a outras proteínas plasmáticas e é excretada.

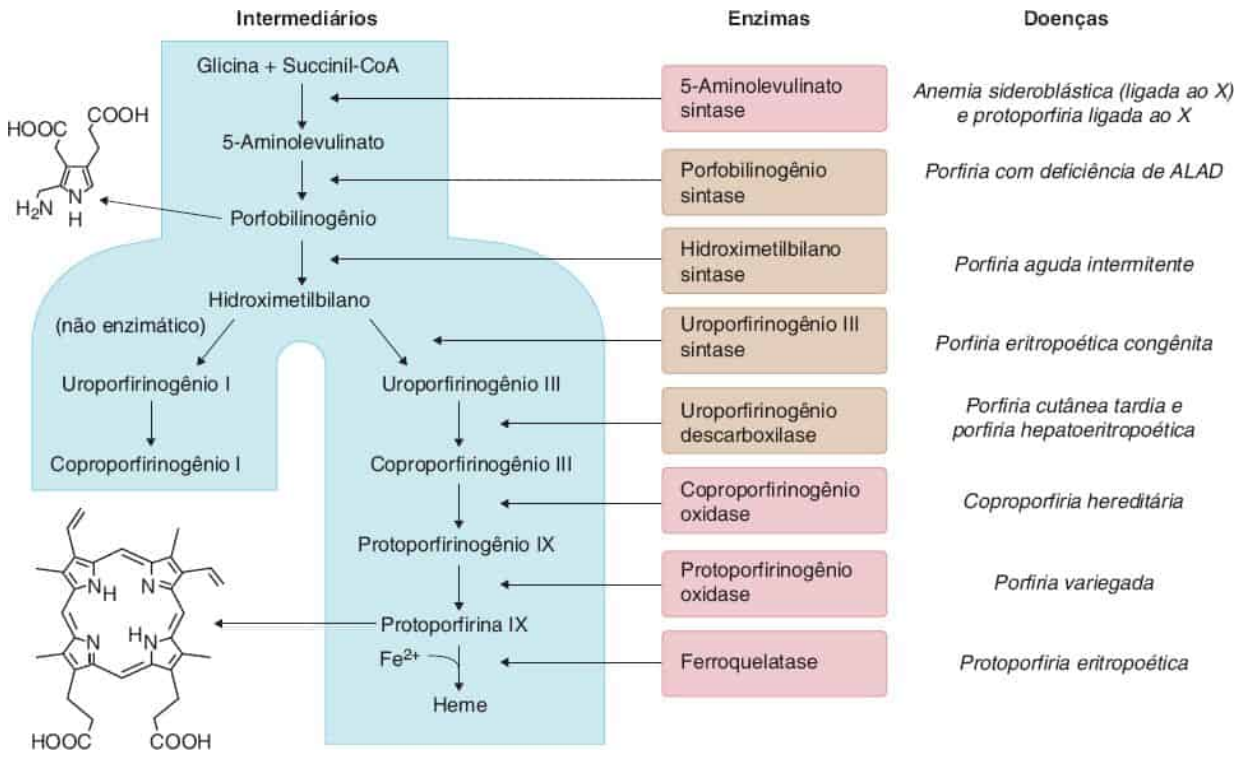


**FIGURA 199.1 Via de biossíntese do heme.** O heme é sintetizado por meio de uma série de precursores e intermediários das porfirinas, catalisado pelas enzimas listadas *à esquerda* da figura. A forma de porfiria associada à função enzimática anormal é mostrada *à direita*.

## Características das porfirinas

O ALA e o PBG são classificados como precursores das porfirinas, enquanto as estruturas tetrapirrólicas subsequentes são conhecidas como porfirinas. A distinção entre precursores das porfirinas e porfirinas é importante no diagnóstico e na previsão da apresentação clínica de cada forma de porfiria. Os precursores porfirínicos e as porfirinas iniciais na via (ALA, PBG, uroporfirina e coproporfirina) são hidrossolúveis, circulam livremente no plasma e são excretados, em grande parte, na urina. A protoporfirina é hidrofóbica, pode ligar-se à proteína no plasma e está sujeita a excreção biliar, sendo finalmente excretada nas fezes. A coproporfirina apresenta hidrossolubilidade intermediária e é encontrada tanto na urina quanto nas fezes. O padrão de acúmulo e excreção dos precursores e das porfirinas é explorado no diagnóstico bioquímico das porfirias e, em última análise, está na base das apresentações variáveis das porfirias agudas e não agudas. O episódio agudo está sempre associado a elevações dos

precursores na urina e no plasma, enquanto o acometimento cutâneo é característico dos distúrbios nos quais ocorre acúmulo de quantidades substanciais de porfirina no plasma e na pele e, de modo variável, na urina e nas fezes.

## Etiologia

### *Porfirias hepáticas agudas*

A PAI, a PV e a CPH são herdadas como distúrbios autossômicos dominantes. A PALAD é autossômica recessiva e rara. As porfirias dominantes caracterizam-se por numerosas mutações em diferentes famílias. A penetrância clínica em cada uma delas é baixa; por conseguinte, a prevalência de portadores assintomáticos ultrapassa a dos pacientes clinicamente afetados.[5] Já foram descritos raros casos de PAI, PV e CPH homozigotas. Esses pacientes são gravemente afetados e apresentam anormalidades de desenvolvimento esquelético e neurológico.

### *Porfirias não agudas*

Em cerca de 75% dos pacientes com PCT, o gene *UROD* é normal, e os sinais/sintomas resultam da inibição da atividade enzimática da UROD pelo uroporfometeno, um produto oxidativo do substrato normal da uroporfirina. A PCT está associada a sobrecarga hepática de ferro, consumo de álcool, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), infecção pelo HIV, tratamento com estrogênio, insuficiência renal, linfoma, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e exposição a toxinas, como hexaclorobenzeno. Nos outros 25%, ocorre mutação herdada, resultando em redução da atividade da UROD (PCT familiar). Como isso não é por si só suficiente para provocar sinais/sintomas, os pacientes com expressão clínica apresentam uma ou mais das associações listadas anteriormente.

A sobrecarga de ferro pode ser secundária a causas conhecidas (Capítulo 201). Assim, a mutação C282Y no gene *HFE*, que é comumente encontrada em pacientes brancos com hemocromatose hereditária, está representada em excesso na PCT. Em outros casos, o motivo da sobrecarga de ferro não é conhecido. O álcool, as toxinas e a infecção pelo HCV podem induzir PCT por meio de infrarregulação da hepcidina e estresse oxidativo. Têm sido descritos raros casos de PCT homozigota. Essa condição é conhecida como porfiria hepatoeritropoética (PHE) e manifesta-se, clinicamente, por fotomutilação grave que lembra aquela observada na PEC.

Aproximadamente 10% dos pacientes com apresentação semelhante à PPE não são portadores de mutações de *FECH*. Esses pacientes apresentam mutações em uma região nitidamente restrita, na extremidade C-terminal do gene de *ALAS2*, resultando em ruptura de uma região de controle e elevação da atividade da ALAS2. Essas mutações de

ganho de função provocam aumento do fluxo de porfirinas na via de biossíntese do heme eritroide. A ferroquelatase e a disponibilidade de ferro tornam-se, então, limitantes de velocidade, de modo que quantidades substanciais de protoporfirina não podem ser metabolizadas a heme, porém são deslocadas para o plasma, replicando, assim, o fenótipo da PPE. Os níveis eritrocitários de protoporfirina tendem a ser mais altos em pacientes com PPLX do que naqueles com PPE. A penetrância parece ser de quase 100%, e as complicações hepáticas são mais prevalentes. A transmissão é aquela esperada de um distúrbio ligado ao X, da qual uma característica é a ausência de transmissão de pai para filho. Os homens tendem a ser gravemente afetados, enquanto a expressão nas mulheres é afetada de maneira variável pela inativação do X.[1]

Em uma família com PPE fenotípica, foi relatada uma terceira mutação: a mutação dominante no gene para ClpX. A atividade reduzida dependente da mutação nessa unfoldase mitocondrial aumenta a estabilidade pós-tradução da ALAS2, resultando em aumento da síntese de porfirina e acúmulo de protoporfirina, como na PPLX.[2]

A PPE é um distúrbio recessivo associado a mutações da ferroquelatase. Cerca de 5% dos casos são homozigotos, resultando em redução da atividade da ferroquelatase suficiente para que a doença se torne clinicamente manifesta.[6] O restante é portador de mutação associada a doença em apenas um alelo, porém herdou um polimorfismo *FECH**IVS3-48C no outro alelo. Esse alelo está sujeito a *splicing* aberrante e diminuição da estabilidade do transcrito, resultando em baixa expressão. O efeito somatório da mutação específica da família e do alelo de baixa expressão é suficiente para reduzir as atividades da ferroquelatase a um nível abaixo de aproximadamente 35%, um estágio em que pode haver desenvolvimento da síndrome clínica. A prevalência do polimorfismo na população varia de 1% na África Ocidental a 12% em populações da Europa e 47% no Japão. Em consequência da alta prevalência do polimorfismo, a PPE manifesta-se clinicamente com mais frequência do que o esperado de um distúrbio recessivo, e a sua herança foi descrita como "pseudodominante".

A PEC é um distúrbio autossômico recessivo associado a homozigosidade ou heterozigosidade composta para mutações do gene *UROS*. As mutações subjacentes à PEC estão associadas, em sua maioria, a um enovelamento anormal da proteína UROS e consequente instabilidade termodinâmica. Foi constatado que vários pacientes com PEC apresentam *UROS* normal, porém são portadores de mutação no gene ligado ao X que codifica o fator de transcrição GATA1. Foi formulada a hipótese de que a mutação de *GATA1* pode comprometer o promotor do gene *UROS*, causando redução da expressão gênica e proporcionando um mecanismo alternativo da PEC.[7] Foi relatado que vários fatores coerdados atuam como genes modificadores, incluindo mutação com ganho de função de *ALAS2*, uma coerança em que um paciente com mutação de *UROS* homozigota expressou um fenótipo acentuadamente grave.

## *Mutações somáticas que resultam em porfiria adquirida*

Muito raramente, mutações não germinativas e específicas de tecido podem resultar em porfiria manifesta. Foram descritos casos de PEC, PPE e PV em condições neoplásicas e paraneoplásicas, como mielodisplasia (Capítulo 172), distúrbios mieloproliferativos (Capítulo 157) e carcinoma hepatocelular (Capítulo 186).

## Patogenia

### *Deficiência de heme*

A produção reduzida de heme não parece resultar em qualquer efeito clínico adverso direto em pacientes com porfiria. Embora pacientes com PEC, PPE e PPLX possam apresentar anemia leve, ela é, em parte, secundária à hemólise na PEC e à deficiência de ferro na PPLX. Nas porfirias agudas, as hemoproteínas, como CYP e triptofano pirrolase, e os citocromos da cadeia respiratória podem revelar evidências de dessaturação do heme, sem consequências clínicas óbvias. Uma possível exceção pode ser representada pelas formas homozigotas da porfiria hepática aguda, que são acompanhadas de uma variedade de anormalidades do desenvolvimento, que possivelmente podem ser dependentes do heme. A principal consequência da deficiência de heme nas porfirias hepáticas é a indução de *ALAS1*. Isso suprarregula a biossíntese do heme, com consequente aumento no fluxo de porfirinas através da via. Se esse aumento ultrapassar a capacidade de uma etapa secundária limitante de velocidade a jusante (na maioria dos casos, uma enzima mutante ou inibida em etapas posteriores da via), ocorrerá acúmulo de porfirinas, seus precursores ou ambos, precipitando potencialmente sintomas. Esse mecanismo é fundamental para compreender as porfirias.

### *Fotossensibilidade*

Nas porfirias associadas à doença cutânea, as porfirinas são encontradas em altas concentrações no plasma, na pele e no líquido de bolhas. As porfirinas são fluorescentes. A estimulação pela luz resulta em excitação das moléculas de porfirina, promoção de elétrons a um estado energético mais elevado e produção de oxigênio singleto. O relaxamento do estado basal é acompanhado de perda de energia, que se manifesta como radiação de luz vermelha. Na pele, essa energia pode ser transferida para moléculas biológicas, resultando em oxidação de lipídios de membrana, polipeptídios e ácidos nucleicos, com dano cutâneo fototóxico. Os comprimentos de onda mais potentes para a excitação das porfirinas situam-se no espectro ultravioleta, na banda de Soret, entre 400 e 410 nm. Quatro outras bandas de absorção estão presentes na faixa de 500 a 700 nm; por conseguinte, mesmo a luz visível, contra a qual a maior parte dos filtros solares tópicos é ineficaz, é prejudicial à pele de indivíduos com porfiria cutânea. O exame patológico revela bolhas epidérmicas, duplicação das membranas basais e depósito de material hialino, que parece estar associado ao fibrinogênio, imunoglobulinas e complemento no interior e ao redor dos vasos sanguíneos da derme, sugerindo que esses vasos podem constituir o principal alvo da lesão fotoinduzida.

## *Episódio agudo*

Os pacientes durante o episódio agudo apresentam sempre concentrações elevadas dos precursores do heme, ALA e PBG, e a remissão é comumente acompanhada de redução dessas concentrações. O desenvolvimento do episódio agudo está fortemente associado à hiperindução de *ALAS1*. Em pacientes com PAI, a HMBS torna-se limitante de velocidade, resultando em aumento das concentrações de ALA e de PBG e em sintomas agudos. Na PV e na CPH, o acúmulo de coproporfirinogênio e protoporfirinogênio inibe secundariamente a HMBS com as mesmas consequências, explicando, assim, a ocorrência concomitante de episódios agudos e acometimento cutâneo.

Muitos fármacos induzem a ALAS1 como parte de seu metabolismo. Esses fármacos são denominados *porfirogênicos*, e a exposição a medicamentos porfirogênicos é uma causa comum de episódio agudo. Os compostos mais poderosamente porfirogênicos incluem indutores multifuncionais, que induzem múltiplas enzimas autossômicas microssomais hepáticas, aqueles que induzem as subclasses de CYP3A e CYP2C9 e os que estão associados à inibição irreversível de CYP baseada no mecanismo. Essa inibição resulta em descrição da enzima e liberação do heme, que é então catabolizado pela heme oxigenase, levando a uma redução do reservatório de heme livre e, consequentemente, à indução de *ALAS1*. Esses processos são mediados por receptores nucleares, particularmente pelo receptor constitutivamente ativo (CHR) e pelo receptor xenobiótico de pregnano (PXR). Com a atual compreensão desses mecanismos, é possível prever com muita acurácia que fármacos têm maior tendência a serem porfirogênicos. Os pacientes portadores de um gene para porfiria aguda não respondem de maneira uniforme nem previsível à exposição a fármacos. O motivo dessa suscetibilidade variável ainda não foi elucidado. Sabe-se que a privação calórica induz a síntese de porfirina e, potencialmente, o episódio agudo, enquanto a administração de glicose tem efeito supressor. Esse processo é mediado pelo coativador transcricional, o coativador gama receptor ativado por proliferador peroxissomal 1-alfa (PGC-1α), que é suprarregulado quando o fígado deixa de usar glicose como substrato energético e faz uso de oxidação de ácidos graxos β, induzindo a transcrição de *ALAS1* e aumentando a síntese de heme.

As mulheres com PAI podem exibir um padrão de episódios recorrentes regulares associados à fase lútea do ciclo menstrual. A produção hormonal endógena é suficiente para induzir a ALAS e causar um episódio agudo. Tabagismo, estresse e infecção foram listados como possíveis indutores de episódio agudo, embora as evidências disso sejam fracas. O mecanismo pode envolver a indução da proteína de fase aguda, a heme oxigenase 1, resultando em aumento do catabolismo do heme.

Várias linhas de evidências indicam que o ALA desempenha um papel direto na produção dos sinais/sintomas do episódio agudo. O ALA assemelha-se, do ponto de vista estrutural, a neurotransmissores como a glutamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Os pacientes com tirosinemia hereditária e com envenenamento pelo chumbo – condições nas quais a ALAD é inibida e o ALA está elevado – podem apresentar

sintomas neurológicos que se assemelham ao episódio agudo da porfiria. O transplante de fígado cura a PAI e a PV; em contrapartida, receptores sem porfiria que receberam o fígado porfírico explantado como parte de um transplante dominó desenvolveram episódios agudos. Estudos do fígado explantado sugeriram que, embora haja expressão elevada de *ALAS1* e elevação acentuada dos níveis hepáticos de ALA e PBG, não existe, aparentemente, deficiência hepática generalizada de heme. Entretanto, há evidências sugerindo que, no estado hiperinduzido, ocorrem defeitos manifestos nos complexos hepáticos da cadeia respiratória não heme mitocondrial ligados à retirada da succinil-CoA do ciclo do ácido tricarboxílico, bem como deficiências da esteroidogênese suprarrenal.

### *Dano neuronal*

O dano neuronal caracteriza-se por perda axonal, embora possa haver algum grau de desmielinização segmentar. Pode haver uma redução na densidade das fibras nervosas intradérmicas na biopsia de pele. O músculo esquelético pode apresentar atrofia neurogênica. Os estudos de condução nervosa exibem um padrão característico de necrose axonal, com pouca evidência de desmielinização. Os membros superiores podem ser afetados mais do que os inferiores. Os nervos sensitivos podem ser afetados de maneira variável. Inicialmente, a eletromiografia revela um padrão de denervação, com fibrilação disseminada, substituído, mais tarde, por um padrão de reinervação caracterizado por potenciais de unidade motora polifásicos com aumento da amplitude e da duração.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com PEC e PPE e aqueles com as formas homozigotas das porfirias agudas manifestam habitualmente a doença na infância, embora alguns pacientes com expressão mais leve possam apresentar a doença na vida adulta. Em geral, as porfirias dominantes manifestam-se clinicamente depois da puberdade.

### Episódio agudo

A manifestação fundamental das porfirias hepáticas agudas é o episódio agudo. Com frequência, há um breve pródromo de transtorno comportamental leve, ansiedade e inquietação, seguido por um quadro característico de dor abdominal intensa e generalizada, que afeta todo o abdome e, algumas vezes, a região lombar, as nádegas e as coxas.[7b] A dor é intensa e exige o uso de opioides para alívio. Não está associada a sinais de peritonite e, tipicamente, o exame abdominal é normal. Pode ocorrer hiperatividade autônoma na forma de hipertensão arterial sistêmica, taquicardia e disfunção gastrintestinal, vômitos e constipação intestinal. Em certas ocasiões, a hiperatividade autônoma é tão intensa que ela se assemelha a uma crise de feocromocitoma. Hiponatremia é comum e pode levar a crises convulsivas e alteração da consciência.

Embora seja frequentemente atribuído à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), o padrão de excreção dos eletrólitos sugere, com frequência, perda de sal renal, algumas vezes associada a acentuada perda urinária de potássio, cálcio e magnésio. Tipicamente, a urina escurece em repouso. Isso se deve à conversão não enzimática do PBG em moléculas coloridas de porfobilina e uroporfirina I na urina.

Um episódio agudo grave pode ser complicado por neuropatia motora de início rápido, que habitualmente se desenvolve nas primeiras 24 horas ou mais após o início da dor abdominal. Raramente, o paciente apresenta neuropatia de início agudo, com história de dor abdominal mínima ou ausente. A neuropatia é tipicamente simétrica e afeta os músculos proximais de modo predominante; pode progredir para quadriparesia e paralisia respiratória, exigindo ventilação. Apesar do predomínio de sinais motores, pode haver algum comprometimento sensitivo em uma distribuição central "em maiô". Uma vez estabelecida, a recuperação da função motora é normalmente lenta; todavia, em geral, é quase completa. Em certas ocasiões, observa-se um comprometimento de nervos cranianos ou do cerebelo. Os pacientes com episódios agudos graves podem desenvolver a síndrome de encefalopatia reversível posterior (SERP), com evidências de isquemia cerebral reversível (Capítulo 265) nos exames de imagem. Já foi descrita rabdomiólise (Capítulo 105) como complicação do episódio agudo, assim como insuficiência renal aguda e arritmias cardíacas potencialmente fatais.

Alguns pacientes apresentam um episódio psicótico de curta duração, que sofre reversão completa com a remissão do episódio de porfiria. Entretanto, existe uma percepção incorreta disseminada de que as manifestações psiquiátricas representam uma parte proeminente da sintomatologia das porfirias agudas. As descrições de que figuras históricas com o Rei George III da Inglaterra e Vincent van Gogh tivessem porfiria não são sustentadas por nenhuma evidência. Uma associação estatística com ansiedade crônica e depressão em pacientes com PAI foi demonstrada, mas pode não diferir daquela encontrada em outros distúrbios crônicos. Dados nacionais da Suécia sugeriram uma associação estatística entre a porfiria, a esquizofrenia e o transtorno bipolar em pacientes com PAI e seus parentes de primeiro grau. Essa conclusão é provisória; atualmente, há uma aceitação geral por especialistas em porfiria de que a ligação entre porfiria e doença psicótica crônica tem sido enormemente exagerada.

O episódio agudo é mais comum em mulheres do que em homens, é raro antes da puberdade e torna-se incomum a partir da sexta década de vida. Os episódios agudos são mais prevalentes em pacientes com PAI e têm mais tendência a estar associados a fatores hormonais do que a PV. Em certas ocasiões, a gravidez pode precipitar um episódio agudo. O distúrbio laboratorial mais característico é a hiponatremia (Capítulo 108), que pode estar presente em até 40% dos casos. Pode ser grave e pode estar associada a encefalopatia, crises convulsivas e coma. Pode-se observar uma ligeira elevação da ureia, refletindo, provavelmente, desidratação e, em poucas ocasiões, hipocalcemia e hipomagnesemia em associação com hiponatremia, refletindo uma disfunção tubular renal. Os parâmetros hematológicos estão habitualmente normais.

## *Características da fase crônica das porfirias hepáticas agudas*

### *Episódios recorrentes*

Cerca de 3 a 5% dos pacientes, tipicamente mulheres jovens com PAI, podem apresentar episódios agudos recorrentes.[8] Em algumas dessas mulheres, há uma relação clara com os ciclos menstruais. Nos casos restantes, essa associação não é óbvia. Os pacientes mais gravemente afetados tornam-se debilitados e apresentam caquexia e evidências de dano neuronal cumulativo, têm baixa qualidade de vida[9] e acabam morrendo.

### *Neuropatia sensitiva crônica*

Os pacientes que sofreram episódios graves ou recorrentes podem desenvolver neuropatia de pequenas fibras persistente, que se manifesta como disestesia generalizada e hiperalgesia. Essa condição é, hoje, cada vez mais reconhecida, em particular pelo fato de que pode ser difícil diferenciar um episódio agudo recorrente de uma exacerbação da dor neuropática localizada no abdome. Essa dor pode até mesmo parecer cíclica. Os fatores que determinam a intensidade e a frequência dessa dor não foram elucidados.

### *Hipertensão e doença renal crônica*

Pelo menos 40% dos pacientes com PAI irão desenvolver hipertensão crônica, possivelmente em decorrência, em parte, da ativação crônica do sistema nervoso simpático. Muitos pacientes com PAI sintomática desenvolvem doença renal crônica. Não constitui uma característica de doença latente e é independente da hipertensão. Manifesta-se na forma de nefropatia tubulointersticial crônica ou atrofia cortical focal. Acredita-se que o mecanismo consista em morte das células tubulares e lesão tubulointersticial em consequência da reabsorção de ALA. A gravidade desse processo varia com a variação genética do transportador peptídico 2 (PEP2) que medeia a reabsorção de ALA no túbulo proximal.[10] A doença é lentamente progressiva e pode resultar em doença renal terminal, exigindo diálise ou transplante renal.

### *Carcinoma hepatocelular*

Em vários países, foi relatada uma forte associação entre a PAI e a PV e o carcinoma hepatocelular não cirrótico (Capítulo 186). Na Suécia, foi constatado que pacientes de mais de 50 anos com PAI apresentam um aumento de 86 vezes no risco de carcinoma hepatocelular. O risco é significativamente maior nas mulheres. Há também evidências de aumento do risco na PV, embora, de maneira surpreendente, essa associação não tenha sido observada na África do Sul, apesar da frequência da PV nessa população. O mecanismo é desconhecido, mas pode incluir mutagênese estimulada por um elevado estado oxidativo dentro dos hepatócitos, em resposta à elevação crônica dos níveis de ALA. Em alguns casos, foi constatada inativação gênica bialélica, com presença de mutação somática no tecido tumoral em transformação para a mutação herdada. Um estudo populacional amplo na Noruega sugeriu associação entre as porfirias hepáticas

agudas e os cânceres renais e de endométrio; é necessário ter uma confirmação dessa associação.

## Episódios agudos em crianças

Tipicamente, as três porfirias agudas de herança dominante manifestam-se depois da puberdade, mais comumente na terceira década de vida. A apresentação clínica em crianças pré-puberais é extremamente rara. A apresentação nas crianças afetadas é igual àquela descrita no episódio agudo em adultos, porém os pacientes tendem a ser do sexo masculino, tendem a sofrer episódios graves e apresentam complicações, como crises convulsivas e, em certas ocasiões, déficits neurológicos irreversíveis. A apresentação pré-puberal da PV é ainda menos comum.

## Doença cutânea vesiculoerosiva

A doença cutânea vesiculoerosiva da PV, CPH, PCT e PEC manifesta-se como bolhas e erosões, tipicamente em resposta a traumatismo cutâneo menor, em áreas expostas ao sol, particularmente no dorso das mãos e nos antebraços, na face e na nuca. Não há fotossensibilidade imediata, e as alterações desenvolvem-se de maneira insidiosa. Por conseguinte, os pacientes com frequência não conseguem reconhecer a associação entre a exposição ao sol e a lesão cutânea. As lesões cicatrizam lentamente, com fibrose e áreas de hipopigmentação ou de hiperpigmentação (Figura 199.2). Milia podem surgir, sobretudo no dorso das mãos e nos espaços interdigitais. O acometimento cutâneo mais grave caracteriza-se por fotomutilação, incluindo perda de nariz, orelhas e lábios. Isso é observado na PEC e na PHE. Os pacientes com PV homozigota e CPH exibem alterações menos acentuadas.

A PCT manifesta-se habitualmente na meia-idade e em indivíduos de idade mais avançada, que desenvolvem lesões cutâneas vesiculoerosivas características nas áreas expostas ao sol.[11] Pode ocorrer espessamento da pele dos dedos e das mãos (as denominadas alterações pseudoesclerodermoides), podendo levar a um diagnóstico incorreto de esclerodermia. Outras características comuns incluem hipertricose facial, escurecimento da pele e alopecia. Com frequência, há evidências do aumento de armazenamento do ferro, disfunção hepática, abuso de álcool ou disfunção renal.

A PEC é habitualmente mutilante.[12] Tipicamente, os pacientes apresentam cicatrizes; perda dos apêndices cutâneos, como orelhas, nariz e lábios; perda das unhas e dedos das mãos; ceratite ulcerativa e cicatriz da córnea (Figura 199.3). Os pacientes podem revelar eritrodontia, osteodistrofia, medula óssea hipercelular, anemia hemolítica e esplenomegalia. A pele deteriora-se progressivamente com o aumento da idade. O impacto sobre a qualidade de vida e as consequências psicossociais podem ser graves. Foram descritos casos pré-natais que se manifestam *in utero* com anemia grave associada à hidropisia fetal. Existe uma correlação variável entre genótipo e fenótipo, e alguns pacientes são menos gravemente afetados. Foi sugerida uma interação com genes modificadores, incluindo *ALAS2* e *GATA1*, em que a gravidade do fenótipo é modulada

por variantes nesses genes. As características mais previsíveis de uma erupção grave incluem início em uma idade precoce e presença de complicações hematológicas, particularmente anemia grave e trombocitopenia.

**FIGURA 199.2 Mãos na porfiria variegada.** As lesões característica consistem em bolhas, erosões superficiais que desenvolvem crostas e cicatrizam lentamente, deixando áreas de hipopigmentação e hiperpigmentação. A doença cutânea da porfiria cutânea tardia e da coproporfiria hereditária é semelhante.

**FIGURA 199.3 Mãos de paciente com uma forma homozigota da porfiria variegada, denominada porfiria hepatoeritropoética.** Além das lesões vesiculoerosivas características, há braquidactilia acentuada, representando tanto a foto-osteólise quanto um defeito esquelético de desenvolvimento.

## Doença cutânea associada à fotossensibilidade imediata

### *Protoporfiria*

Os pacientes com PPE, PPLX e a síndrome semelhante à PPE recém-descrita associada a mutações de *CLPX* não manifestam o padrão vesiculoerosivo da doença cutânea descrito anteriormente, porém desenvolvem o padrão característico e fotossensibilidade imediata. Os pacientes relatam que, depois de um curto período de exposição ao sol, eles desenvolvem desconforto e dor intensa nas áreas expostas ao sol. Isso pode estar associado à ocorrência de eritema e edema, ou pode não haver sinais visíveis objetivos de lesão. O desconforto pode levar 24 a 48 horas para desaparecer após a cessação da exposição solar. Com frequência, a fotossensibilidade é grave o suficiente para comprometer acentuadamente a qualidade de vida e limitar as escolhas de ocupação e atividade recreativa do paciente.

Com frequência, o início da doença é observado na infância; entretanto, há normalmente uma demora de meses ou anos para o estabelecimento do diagnóstico. As alterações cutâneas crônicas são mínimas e, em geral, limitam-se ao desenvolvimento de um espessamento céreo e formação de sulcos na pele, normalmente na ponte do nariz e sobre as articulações metacarpofalângicas (Figura 199.4). Os pacientes que são homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações da ferroquelatase podem

apresentar ceratodermia palmar sazonal. Pode-se observar a presença de anemia microcítica hipocrômica leve. É comum a ocorrência de colelitíase associada a cálculos pigmentares no trato biliar. Cerca de 1 a 3% dos pacientes com PPE desenvolvem doença hepática potencialmente fatal, secundária ao acúmulo maciço de protoporfirina no interior dos hepatócitos.

## *Protoporfiria ligada ao X*

A PPLX e a PPE não podem, para finalidades práticas, ser clinicamente distinguidas. A PPLX tende a apresentar maior penetrância, bem como um padrão de herança típico ligado ao X. Alguns pacientes relatam relação entre a deficiência de ferro e a gravidade dos sintomas. Os pacientes com PPLX, em particular do sexo masculino, tendem a exibir níveis mais elevados de protoporfirina do que pacientes com PPE e parecem correr maior risco de hepatopatia.

## *Fotossensibilidade imediata em outros contextos*

Em certas ocasiões, observa-se fotossensibilidade aguda imediata e transitória em pacientes com PV à medida que emergem de um episódio agudo. Isso está algumas vezes associado à perda aguda das unhas dos dedos das mãos. Os pacientes com PEC podem manifestar fotossensibilidade imediata, além da resposta cutânea vesiculoerosiva característica. A fotossensibilidade imediata é observada em pacientes tratados com ALA ou análogos sintéticos da porfirina como parte da terapia fotodinâmica para o câncer.

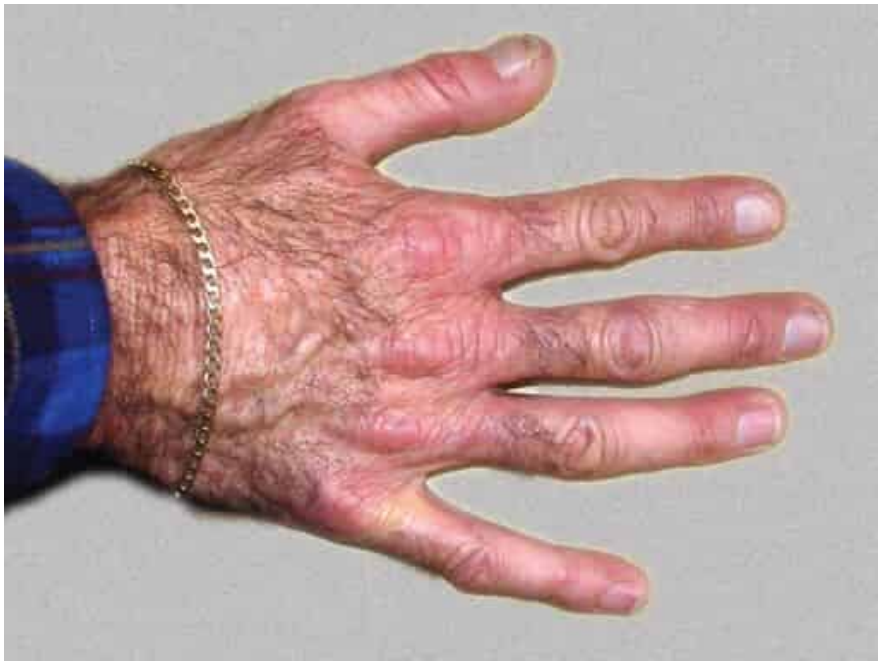

**FIGURA 199.4 Mãos na protoporfiria eritropoética.** Ocorrem espessamento e formação de sulcos da pele sobre as articulações metacarpofalângicas.

### Porfirias hepáticas agudas homozigotas

A porfiria com deficiência de ALA desidratase é uma doença recessiva extremamente rara, que pode se manifestar na infância ou na idade adulta, dependendo da gravidade do fenótipo, normalmente com neuropatia crônica, outros sintomas neurológicos e episódios agudos.

Os pacientes com PAI homozigota apresentam anormalidades graves do neurodesenvolvimento, incluindo porencefalia, atraso psicomotor e do desenvolvimento, ataxia, epilepsia, cataratas e várias outras manifestações neurológicas. Em geral, essa condição é fatal na infância. Recentemente, foi descrita uma família em que uma leucoencefalopatia acompanhada de déficits neurológicos progressivos, incluindo paraparesia espástica lentamente progressiva, ataxia cerebelar, neuropatia periférica, atrofia óptica, nistagmo e paralisias do olhar com início na infância persistiu até a meia-idade. Foi constatado que os indivíduos afetados eram heterozigotos compostos para mutações de HMBS bialélicas previamente relatadas em associação à PAI sintomática.[13]

A doença cutânea da PV (porfiria hepatoeritropoética) homozigota caracteriza-se por doença vesiculoerosiva, alopecia, dismorfismo esquelético, reabsorção dos dedos, nistagmo, crises convulsivas, neuropatia sensitiva e comprometimento cognitivo. Já foi descrita uma associação com desmielinização cerebral, detectável na ressonância magnética. Apesar da gravidade dos sinais/sintomas, não há mortalidade precoce apreciável e, por motivos ainda desconhecidos, episódios agudos não constituem uma característica da PV homozigota.

A CPH homozigota assume duas formas: a primeira assemelha-se à PV homozigota, com baixa estatura, fotossensibilidade, atraso psicomotor e defeitos neurológicos; a segunda manifesta-se por ocasião do nascimento com anemia hemolítica e icterícia grave. Essa variante, conhecida como harderoporfiria, está associada a mutações específicas no gene *CPOX*, que bloqueia um estágio intermediário na oxidação do coproporfirinogênio, resultando em acúmulo de um intermediário harderoporfirinogênio tricarboxílico.

## DIAGNÓSTICO

O estabelecimento tardio do diagnóstico pode resultar em comprometimento desnecessário da qualidade de vida e, possivelmente, episódio agudo fatal. Por outro lado, não é raro que pacientes sejam incorretamente diagnosticados como portadores de porfiria, e é essencial realizar um diagnóstico laboratorial acurado. Os médicos precisam reconhecer precocemente o episódio agudo e devem estar particularmente atentos quanto à presença de hiponatremia, urina escura ou fraqueza muscular no paciente com dor abdominal intensa.

### Exames bioquímicos

A análise bioquímica é a primeira etapa essencial no diagnóstico e na avaliação das porfirias.[13b] É altamente recomendado que os exames diagnósticos para a porfiria sejam restritos a laboratórios de referência nacionais que analisam casos suficientes pra adquirir experiência e que cooperam em uma rede de melhoria da qualidade.[14]

Normalmente, a análise das porfirinas é realizada com uma técnica de separação por cromatografia líquida de alto desempenho com detecção fluorométrica das porfirinas. A variabilidade da hidrossolubilidade dos precursores e das porfirinas leva a padrões diferenciais de acúmulo na urina, nas fezes e no plasma, enquanto as porfirias eritropoéticas são diagnosticadas com mais segurança pela medição das concentrações eritrocitárias de porfirina. Por conseguinte, o exame deve ser efetuado em amostras de urina, fezes e sangue. O exame de urina apenas pode levar a diagnóstico e classificação incorretos da porfiria. As séries de isômeros I e III podem ser distinguidas, e a concentração de cada espécie individual de porfirina é quantificada com referência às amostras padrão. A diferenciação dos isômeros é particularmente importante na identificação da CPH. Os ensaios enzimáticos não são mais recomendados, em virtude da falta de acurácia.

A coproporfirinúria refere-se à elevação da coproporfirina urinária que é comum em pacientes com doença hepática. Resulta de um desvio da excreção de coproporfirina da bile para a urina. Não está relacionada com nenhum distúrbio na biossíntese do heme e é essencialmente irrelevante; todavia, os pacientes com coproporfirinúria frequentemente têm sido diagnosticados de maneira incorreta como portadores de porfiria.

O rastreamento com fluorescência no plasma constitui um teste de rastreamento inicial útil, que é apropriado na maioria dos laboratórios. A emissão de fluorescência máxima varia entre diferentes porfirinas e com a extensão de sua ligação às proteínas. Quando submetida à luz ultravioleta, uma amostra de plasma normalmente demonstra um pico de emissão em cerca de 630 nm na PPE, 625 nm na PV e 619 nm na PAI, na CPH e na PCT. O pico de emissão de fluorescência na PAI pode ser transitório, de modo que a obtenção de um resultado negativo não exclui o diagnóstico.

O episódio agudo está sempre associado à elevação dos precursores da porfirina, ALA e PBG. Por conseguinte, é essencial obter uma amostra de urina com solicitação específica para determinação da concentração de PBG, de modo a confirmar o episódio agudo. Na situação aguda, a excreção urinária de porfirina tem pouca utilidade, visto que não confirma a ocorrência de um episódio agudo. No contexto clínico apropriado, os níveis elevados são altamente confirmatórios; por outro lado, quando a concentração de PBG está normal, é altamente improvável que haja um episódio agudo. Recomenda-se um resultado quantitativo. Uma amostra muito diluída pode produzir resultados falso-negativos; por conseguinte, a concentração de PBG deve ser expressa como razão entre a concentração urinária de creatinina, que corrige a concentração ou diluição. Como o diagnóstico precoce do episódio agudo é essencial, a amostra deve ser examinada em um laboratório que possa fornecer um resultado em 24 horas. Para uso imediato no contexto de emergência, foram desenvolvidos *kits* de testes semiquantitativos, que possibilitam a identificação de concentrações urinárias elevadas de PBG sem o uso de equipamento especializado. Recomenda-se que cada serviço de emergência tenha acesso imediato a esses *kits*.

Pode ser difícil confirmar um episódio agudo recorrente em um paciente que apresenta PAI sintomática, visto que o PBG pode permanecer elevado na PAI em remissão. Com frequência, decidir se o paciente com PAI diagnosticada que se queixa de dor abdominal está apresentando ou não um episódio agudo depende do julgamento clínico, visto que não existe nenhum limiar diagnóstico definido para diferenciar de maneira confiável a PAI na fase aguda da PAI em remissão.

## Testes genéticos

Uma vez estabelecido o diagnóstico bioquímico de porfiria, deve-se identificar a mutação subjacente. O rastreamento de membros da família para essa mutação irá então determinar o estado de portador. Isso é particularmente importante no caso das porfirias hepáticas agudas, de modo que os membros da família ainda não afetados possam evitar os riscos. Nos locais em que há uma prevalência muito alta de uma única mutação como resultado de um efeito de fundador, o rastreamento para essa mutação pode ser útil na avaliação preliminar. Este é o caso da África do Sul, onde uma única mutação de *PPOX*, a mutação R59W, é responsável por mais de 95% de todos os casos de PV.

Como as várias porfirias resultam de mutações em diferentes genes e tendo em vista que, dentro de cada porfiria, numerosas mutações específicas de família podem dar

origem ao fenótipo característico, o diagnóstico molecular não é muito apropriado para a avaliação primária de um paciente. Nenhum exame diagnóstico específico para mutações irá excluir qualquer forma de porfiria, além daquela especificamente associada àquele gene e àquela mutação. Por outro lado, a detecção de mutação no gene para uma ou mais enzimas de biossíntese do heme não estabelece o diagnóstico, visto que pode representar um polimorfismo incidental. Provar que determinada mutação está, de fato, associada a uma doença clínica exige experiência e habilidade. O teste genético, diferentemente do exame bioquímico, não fornece nenhuma informação sobre o grau de atividade da porfiria no momento de sua realização.

### Diagnóstico diferencial

#### *Episódio agudo*

O diagnóstico diferencial de um episódio agudo inclui qualquer causa de dor abdominal intensa. Cerca de 40% das crianças com tirosinemia hereditária do tipo I podem desenvolver uma síndrome muito semelhante a um episódio agudo; isso é mediado pelo acúmulo de succinilacetona, que é um potente inibidor da ALAD. O envenenamento por chumbo também pode ser acompanhado de crise abdominal aguda, e ambas essas condições podem ser distinguidas pela demonstração de elevação isolada de ALA, com concentração normal de PBG. Quando os pacientes apresentam uma neuropatia motora ou quadriparesia, devem-se considerar outras causas de neuropatia de início agudo, como síndrome de Guillain-Barré. A anamnese detalhada pode revelar uma história de dor abdominal (embora, muito ocasionalmente, essa dor esteja ausente), e o exame neurofisiológico na porfiria aguda irá revelar um padrão de necrose axonal, em vez de desmielinização. A análise bioquímica para porfiria confirmará o diagnóstico correto.

#### *Doença cutânea*

O diagnóstico diferencial de uma porfiria vesiculoerosiva típica é limitado. Outras doenças bolhosas crônicas precisam ser excluídas (Capítulo 410). A epidermólise bolhosa não é restrita a áreas expostas ao sol. A pseudoporfiria é uma condição associada à porfiria semelhante à doença vesiculoerosiva, porém não há nenhum defeito enzimático ou genético subjacente, e os níveis plasmáticos de porfirina estão normais. A pseudoporfiria está associada à doença renal ou hepática terminal, ao uso de bronzeamento artificial ou a uma classe de reações cutâneas induzidas por fármacos, particularmente em resposta a agentes anti-inflamatórios não esteroides, ácido nalidíxico ou tetraciclina, diuréticos que contêm enxofre, retinoides sistêmicos, ciclosporina e dapsona. O mecanismo patogenético permanece desconhecido.

## TRATAMENTO

## Episódio agudo

Os pacientes devem ser tratados por um médico ou devem procurar o parecer de um médico com experiência em porfirias. A dor é intensa e exige analgesia com opioides em doses suficientes para aliviá-la. Os médicos e os enfermeiros com pouca experiência frequentemente não prescrevem opioides na frequência e nas doses necessárias; podem ser enganados pela ausência de sinais abdominais e podem suspeitar incorretamente de que o paciente esteja exagerando os sintomas ou tenha adicção de opioides. A morfina e os opioides mais novos devem ser preferidos à meperidina, em virtude de seu potencial aditivo. É essencial que todos os fármacos porfirogênicos e outros fatores precipitantes potenciais sejam interrompidos, e nenhuma medicação deve ser administrada ao paciente, a não ser que a sua segurança na porfiria tenha sido verificada. Os pacientes podem necessitar de antieméticos. Embora os betabloqueadores possam auxiliar no alentecimento do pulso e na redução da pressão arterial, eles raramente estão elevados o suficiente para exigir tratamento.

O equilíbrio eletrolítico requer monitoramento cuidadoso. Embora se tenha constatado que a carga de carboidratos exerça um efeito supressor sobre a síntese de porfirinas, seu efeito é mínimo em comparação com o da terapia com hemina. A administração de glicose por via enteral é mais efetiva e mais segura do que a sua administração intravenosa, visto que as infusões de líquidos hipotônicos contendo glicose podem agravar a hiponatremia.

### Terapia específica

A administração de heme exógeno (na forma de hemina, uma variante de heme, em que o ferro se encontra no estado férrico, com um ligante de cloreto de coordenação) resulta em inibição da ALAS1 por retroalimentação negativa, levando a uma rápida redução na síntese de porfirina. Essa terapia constitui agora o padrão de tratamento do episódio agudo. Ela reduz a duração dos sintomas, possibilita a alta mais precoce do paciente e evita a ocorrência de complicações graves, como encefalopatia e neuropatia motora.

A hemina humana é comercializada em duas formas.[1] Ambas são igualmente eficazes. A hemina humana liofilizada é licenciada para uso nos EUA. É apresentada na forma de pó, que é reconstituído com água estéril para injeção e infundido por via intravenosa, em uma dose de 1 a 4 mg por quilograma por dia. O arginato de heme é um composto mais recente, em que o heme é complexado com arginina. Não está atualmente licenciado para uso nos EUA, porém agora está amplamente aprovado na Europa e em outras áreas. É administrado por via intravenosa, em uma dose de 3 mg/kg/dia, durante 4 dias. O fabricante recomenda que a dose seja reconstituída em 100

mℓ de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% e infundida em uma veia de grande calibre durante pelo menos 30 minutos. Entretanto, a prática comum é administrar o arginato de heme em albumina sérica humana, visto que esta apresenta um efeito de tamponamento, o que pode reduzir a incidência de flebite no local da infusão e pode facilitar a captação hepática.

Tipicamente, a administração de hemina resulta em melhora clínica nas primeiras 24 horas. Após a terceira ou quarta dose, o paciente habitualmente não apresenta mais sintomas e pode receber alta. É fundamental que a hemina seja administrada precocemente, visto que ela previne a neuropatia, porém não reverte quando esta já está estabelecida. O tratamento de crianças e gestantes é seguro.

Raramente, os pacientes podem apresentar uma síndrome de hipertensão acelerada grave, taquicardia e complicações cerebrais, que podem incluir coma, crises convulsivas e a síndrome de encefalopatia reversível posterior. A administração de sulfato de magnésio IV em associação com bloqueio α e β combinado é útil no controle da hiperatividade autônoma, enquanto o episódio é abortado com hemina. Em geral, a recuperação é rápida e completa.

**Episódios recorrentes**

Episódios agudos recorrentes são manifestação incomum das porfirias agudas, afetando cerca de 3 a 5% de todos os pacientes sintomáticos. É preciso rever os medicamentos e interromper a medicação potencialmente porfirogênica. O tabagismo e o etilismo devem ser desencorajados.

Os pacientes que apresentam episódios recorrentes precisam dos cuidados de um médico ou equipe especializados. São necessárias disposições antecipadas para assegurar a disponibilidade imediata de hemina quando for necessária. É aconselhável que os pacientes sejam internados diretamente em uma enfermaria onde sejam conhecidos e com uma equipe habituada com a terapia, em vez de serem encaminhados a um serviço de emergência.

***Profilaxia***

Alguns pacientes com história de episódios agudos recorrentes receberam hemina profilática a intervalos agendados ou mediante pedido aos primeiros sinais de início dos sintomas, com relato de benefícios. O uso domiciliar tem sido praticado no Reino Unido. A administração frequente está associada a uma elevada incidência de tromboflebite, e, usualmente, é necessário utilizar um cateter venoso central permanente. A administração regular de hemina profilática não é desprovida de risco. A administração frequente de hemina pode induzir a heme oxigenase, levando ao rápido catabolismo do heme, iniciando, assim, um ciclo vicioso de redução dos níveis de heme regulador

livre dos hepatócitos, indução da ALAS1 e aumento da síntese dos precursores, o que promove o desenvolvimento de outro episódio. A hemina contém 9% de ferro por peso, e os pacientes submetidos a cursos frequentes de tratamento podem desenvolver sobrecarga de ferro. A ferritina deve ser medida a intervalos regulares e, se houver necessidade, deve-se efetuar uma flebotomia.

A givosirana[15] (um agente terapêutico de interferência do RNA, que inibe a síntese hepática da ácido delta aminolevulínico sintase 1), em injeções subcutâneas administradas uma vez por mês, constitui uma terapia experimental para reduzir as taxas de episódios em pacientes com porfiria intermitente aguda.[15]

***Manejo da dor crônica***

É difícil manejar o problema da dor neuropática crônica após episódios agudos recorrentes. A evolução pode ser recidivante/remitente, que pode ser difícil de distinguir de episódios agudos recorrentes de porfiria. Essa dor não responde à hemina, mas pode responder a fármacos utilizados no alívio da dor neuropática, como anticonvulsivantes e antidepressivos. Devem-se procurar os conselhos de um neurologista ou de um especialista no tratamento da dor.

***Episódios menstruais***

Algumas pacientes tiveram um padrão de episódios menstruais tratados com sucesso por meio de combinações de estrogênio-gestagênio em baixa dose, enquanto outras tiveram episódios precipitados por esse tratamento. Algumas pacientes responderam de modo satisfatório à terapia com hemina profilática administrada imediatamente antes da fase lútea do ciclo menstrual. A ooforectomia não é apropriada. Pode-se tentar a supressão gonadal com o uso de agonistas do hormônio de liberação das gonadotropinas, como gonadorrelina, gosserrelina, busserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, histrelina ou nafarrelina. Esse tratamento é eficaz para abortar o padrão de episódios recorrentes em cerca da metade das pacientes tratadas.[17] O tratamento deve ser iniciado nos primeiros 3 dias do ciclo, visto que a sua administração mais tarde pode precipitar um episódio. A terapia resulta em deficiência de estrogênio, que habitualmente é sintomática e acompanhada de desmineralização óssea. Isso pode ser neutralizado pela administração de estrogênio em baixa dose, de preferência na forma de adesivo cutâneo. O acréscimo de gestagênio suplementar frequentemente precipita um episódio.

***Transplante ortotópico de fígado***

O transplante ortotópico de fígado evita episódios agudos posteriores tanto na PAI quanto na PV. Deve ser aventado para qualquer paciente que desenvolva

um padrão de episódios agudos repetitivos graves, sobretudo quando há recuperação incompleta entre os episódios, incapacidade progressiva ou grave comprometimento da qualidade de vida. O transplante combinado de fígado e rim pode ser necessário quando a PAI é acompanhada de doença renal crônica.

## Doença cutânea

Não existe nenhuma terapia específica para a doença cutânea vesiculoerosiva. É fundamental evitar a exposição ao sol no seu manejo. Isso pode exigir modificação comportamental, bem como uma atenção cuidadosa para o vestuário, utilizando roupas não transparentes para reduzir a exposição da pele aos raios ultravioleta. O traumatismo das áreas expostas deve ser minimizado. Os protetores solares precisam impedir a transmissão dos comprimentos de onda ultravioleta (UV) A, UVB e visíveis. O óxido de zinco é mais efetivo do que o dióxido de titânio. Embora os protetores solares que contêm óxido de zinco ou dióxido de titânio micronizado sejam translucentes e esteticamente mais aceitáveis, eles refletem menos luz e, portanto, proporcionam apenas proteção parcial. As lesões estabelecidas devem ser cuidadosamente limpas com antissépticos não adstringentes. Na nossa experiência, a punção asséptica das bolhas pode acelerar a resolução. Quando se observa infecção secundária, indica-se o uso de antibióticos tópicos ou sistêmicos.

## Porfiria cutânea tardia

Ocorre remissão da PCT após a remoção dos fatores precipitantes. O consumo de álcool deve ser rigorosamente restrito. A hepatite C deve ser tratada. É necessário reduzir as reservas elevadas de ferro (Capítulo 201). Um esquema comum consiste na realização de flebotomia de 500 mℓ a cada 2 semanas até que os níveis séricos de ferritina estejam na faixa normal baixa; normalmente, isso requer cerca de 8 a 12 sessões. A terapia com quelantes de ferro é efetiva, embora seja menos eficiente do que a flebotomia. Os pacientes que apresentam anemia, como aqueles com insuficiência renal, podem necessitar da administração concomitante de eritropoetina para manter concentração de hemoglobina adequada, além de mobilizar o ferro hepático.

A cloroquina é tão efetiva quanto a flebotomia na indução da remissão da PCT. Ao quebrar a estrutura lisossômica, ela possibilita a liberação de porfirinas armazenadas no fígado para o plasma, a partir do qual são depuradas pelos rins. Com frequência, a instituição da terapia com cloroquina provoca aumento inicial transitório das porfirinas plasmáticas e agravamento da doença cutânea. A cloroquina precisa ser utilizada em doses baixas,

normalmente 125 mg, 2 vezes/semana, visto que o uso de doses maiores pode resultar em transaminite grave.

O tratamento específico da infecção pelo HCV induz remissão na PCT. Os agentes antivirais de ação direta são preferíveis à alfainterferona e à ribavirina, visto que foi relatado que esses fármacos induzem uma exacerbação inicial na gravidade da doença cutânea da PCT. Entretanto, tendo em vista os efeitos deletérios da sobrecarga de ferro, parece prudente combinar o tratamento com agentes antivirais ou cloroquina com terapia de redução do ferro, em decorrência da observação de sobrecarga de ferro associada. A remissão da PCT, uma vez alcançada, é habitualmente mantida por muitos anos, embora, em certas ocasiões, possa ser necessário o retratamento.

## Protoporfirias

A redução da exposição ao sol exige uma mudança de comportamento, atenção para o vestuário e uso de protetores solares de amplo espectro. Alguns pacientes parecem responder de maneira positiva à administração de betacaroteno em doses grandes o suficiente para induzir carotenodermia, embora a eficácia não tenha sido comprovada de modo convincente. Em alguns casos, a fototerapia com UVB de banda estreita tem resultado em aumento da fototolerância.

O tratamento com afamelanotide (um análogo sintético do hormônio de estimulação dos melanócitos, administrado na forma de implante subcutâneo de liberação lenta, com duração de ação mais longa que a do hormônio natural) é eficaz para porfiria eritropoética.[A1] O afamelanotide induz a síntese de feomelanina e eumelanina, que absorvem e refletem a radiação por um amplo espectro de luz. A síntese de eumelanina não depende de exposição UV. O tratamento não apresenta efeitos adversos graves, e seu uso pode ser agora recomendado como padrão de cuidados.

A anemia e a deficiência de ferro são comuns em pacientes com PPE e PPLX. É conveniente administrar terapia de reposição com ferro, com monitoramento cuidadoso tanto da resposta clínica quanto dos níveis plasmáticos de protoporfirinogênio, visto que alguns pacientes, porém nem todos, demonstraram ter uma resposta favorável.

Foi sustentado o benefício de várias intervenções em termos de sua utilidade na redução da dor aguda na PPE, incluindo loções, esteroides, anestésicos locais, anti-histamínicos, imersão em água e aplicações de gelo. Embora pacientes individuais possam perceber que essas medidas os ajudaram de algum modo, não foi demonstrado nenhum benefício consistente para nenhuma intervenção isolada. Um método não invasivo de medição dinâmica dos níveis de protoporfirina na pele mostrou que os níveis de

porfirina nos eritrócitos e na pele exibem uma estreita correlação com a fotossensibilidade na PPE e oferece, assim, um possível método para o monitoramento desses pacientes, de modo a determinar a fotossensibilidade e avaliar a resposta ao tratamento.

A hepatopatia associada à protoporfiria não está bem compreendida. Certos grupos correm risco elevado: pacientes com homozigosidade, PPE, PPLX ou história familiar de doença hepática e aqueles com níveis eritrocitários elevados de protoporfirinogênio. Esses pacientes necessitam dos cuidados de um hepatologista com experiência. A sensibilidade dos exames bioquímicos hepáticos no fornecimento de um sinal precoce de comprometimento hepático não foi estabelecida, e tampouco há recomendações baseadas em evidências para orientar o tratamento. A administração de absorventes orais, como carvão ativado, colestiramina e colestipol, que interrompem a reciclagem hepática de porfirinas, produziu resultados inconsistentes. A hipertransfusão e a administração de hemina podem suprimir a síntese de porfirinas, porém não são apropriadas para uso a longo prazo. Os pacientes gravemente afetados são candidatos ao transplante ortotópico de fígado. Tendo em vista que as vísceras estão carregadas de porfirinas e sujeitas à necrose grave induzida por luz, é necessária uma preparação cuidadosa do paciente, e a cirurgia precisa ser efetuada com luzes operatórias filtradas. A neuropatia motora grave demonstrou ser uma complicação inesperada do transplante de fígado em pacientes com protoporfiria. Após o transplante, ocorre reacúmulo de protoporfirina no fígado. Por conseguinte, pode-se considerar a realização de transplante combinado de medula óssea e de fígado.

## Porfiria eritropoética congênita

É essencial evitar exposição à luz, com proteção tanto da pele quanto dos olhos. Quando o acometimento cutâneo é grave, como na PEC, pode-se considerar a substituição da luz fluorescente por outras formas de iluminação com emissão de luz de comprimento de onda mais curto, bem como a aplicação de filme transparente às janelas, óculos e para-brisas para excluir os comprimentos de onda relevantes. O afamelanotide demonstrou ser benéfico em um único caso. Alguns pacientes necessitam de transfusão crônica para a anemia e podem se beneficiar da esplenectomia. O transplante de células-tronco autólogo precoce previne a futura desfiguração e as consequências psicossociais inevitáveis em indivíduos gravemente afetados. Há um consenso atual de que os indivíduos jovens com PEC grave devem ser submetidos a transplante de células-tronco antes que a doença mutilante se torne estabelecida. O fenótipo da PEC é extremamente variável. Recomenda-se que o transplante de medula óssea seja reservado para

pacientes com mutação comprovadamente associada a um fenótipo grave e para aqueles com apresentação no primeiro ano de vida ou com anemia hemolítica grave ou trombocitopenia.

## Terapias investigacionais para as porfirias

### Porfirias hepáticas agudas

Embora a administração de hemina seja efetiva, esse fármaco apresenta limitações que justificam a pesquisa de tratamentos melhores. Essas limitações incluem início de ação relativamente lento, frequência de flebite, exigindo a sua administração por meio de acesso venoso central em pacientes com episódios recorrentes e tolerância ao uso repetido.

A administração intravenosa de proteína HMBS recombinante a pacientes com PAI foi estudada em uma pequena série. Embora o tratamento tenha reduzido os níveis plasmáticos de PBG, os níveis de ALA permaneceram elevados, e os sinais/sintomas não foram afetados, presumivelmente em razão do acesso limitado dessa preparação ao hepatócito. A substituição gênica para a PAI, por meio do uso de uma variedade de vetores, encontra-se em fase de desenvolvimento ativo e demonstrou ser promissora em estudos de laboratório. Em um estudo clínico de pequeno porte, foi agora investigada a administração de um vetor associado a adenovírus recombinante, que expressa a HMBS. Não houve nenhuma alteração dos níveis dos precursores, porém foi relatada uma aparente tendência a melhora da evolução clínica. Outros estudos estão em andamento. O transplante de hepatócitos tem sido experimentalmente promissor no tratamento da PAI e teria vantagens sobre o transplante ortotópico de fígado.

Como a ALAS1 ocupa uma posição central na patogenia do episódio agudo, sua infrarregulação é considerada como principal alvo de intervenção terapêutica. Foram identificados vários locais possíveis: regulação transcricional e pós-transcricional, modulação da taxa de entrada da enzima precursora do citosol para dentro da mitocôndria, inibição enzimática e infrarregulação de LON1P, uma protease que controla a renovação das proteínas da matriz mitocondrial. O efeito da hemina exógena é mediado pelo menos por três desses mecanismos.

## Protoporfiria eritropoética congênita

Estudos em animais forneceram resultados alentadores da terapia gênica, incluindo reengenharia de células-tronco pluripotentes induzidas. Quando o efeito da mutação consiste em reduzir a estabilidade da proteína, as intervenções para melhorar a estabilidade podem levar à melhora da concentração e da atividade da enzima. Estudos *in vitro* sugerem que a

administração de um inibidor dos proteassomos pode melhorar a função da UROS, quando a deficiência enzimática resulta de uma proteína instável.

### Protoporfiria eritropoética

Um estudo mostrou que um oligonucleotídio *antisense* dirigido para o local *splicing* críptico de FECH, codificado pelo polimorfismo de baixa expressão comum, aumenta o uso do local de *splicing* de tipo selvagem, levando a aumento dos níveis de mRNA e da atividade da FECH e diminuição do acúmulo de protoporfirina *in vitro*. Esse agente tem valor terapêutico potencial.

## PREVENÇÃO

### Prevenção primária

Tendo em vista que a maior parte das porfirias é geneticamente determinada, não existe, no momento atual, nenhuma maneira prática de prevenir essas doenças. O aconselhamento genético e a orientação do paciente e da família, bem como o acesso a recursos de literatura apropriados para suporte do paciente, são importantes. É possível estabelecer o diagnóstico *in utero* por meio de métodos moleculares para identificar a presença de mutações específicas da família. O aborto seletivo não é apropriado, visto que uma proporção muito alta de portadores não apresentará expressão da doença ou terá sintomas facilmente controlados. As condições que mais provavelmente resultam em grave comprometimento da qualidade de vida são a PEC e as porfirias agudas homozigotas. Essas doenças são extremamente raras e, em muitos casos, os genitores não foram previamente reconhecidos como portadores dos genes, impedindo, assim, o diagnóstico pré-natal. Entretanto, o teste pré-natal pode ser apropriado em casos de consanguinidade conhecida, em que há aumento da possibilidade de herança recessiva.

### Prevenção secundária

#### *Porfirias hepáticas aguda*

É necessária a prevenção dos episódios agudos. Os pacientes precisam evitar súbitas reduções do aporte calórico e não devem ser expostos a medicação porfirogênica. Todos os portadores de genes, independentemente da expressão ou não da doença, e os profissionais de saúde que cuidam deles precisam entender a importância de consultar uma base de dados sobre a segurança dos fármacos antes de tomar ou prescrever qualquer agente medicinal. Recomendamos o uso da base de dados europeia *The Drug Database for Porphyria* (http://www.drugs-porphyria.org), mantida pelo Norwegian Porphyria Centre. As recomendações nessa base de dados baseiam-se no seu destino metabólico e porfirogenicidade prevista. A experiência mostrou que essas previsões são

confiáveis e evitam muitas das desvantagens das listas mais antigas baseadas, em grande parte, na experiência clínica ou em animais.

A anestesia é segura em pacientes com porfiria hepática aguda, contanto que sejam utilizados agentes anestésicos e fármacos auxiliares não porfirogênicos. A gravidez raramente é problemática. Algumas pacientes apresentam episódios mais frequentes durante a gravidez. A administração de hemina é segura durante a gravidez. Observa-se um leve aumento do risco de perda fetal em pacientes que sofreram episódios recorrentes. É necessário proceder a rastreamento, a intervalos regulares, para hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica e carcinoma hepatocelular.

### *Porfirias cutâneas*

As crianças com risco de porfirias cutâneas, incluindo aquelas que herdaram um gene para PV ou CPH, devem ser incentivadas a desenvolver hábitos saudáveis, como evitar a exposição ao sol e proteger-se dele, antes do aparecimento dos sintomas. Os pacientes com doença estabelecida precisam modificar o seu comportamento e vestuário, de modo a limitar a exposição ao sol. Nos casos de fotossensibilidade extrema, a filtração da luz natural e artificial pode ser benéfica.

Os pacientes com PCT devem ser rastreados para mutações associadas à hemocromatose (Capítulo 201). Uma vez alcançada a remissão, devem-se evitar os fatores precipitantes da PCT anteriormente descritos. Deve-se proceder a um rastreamento anual nesses pacientes para concentrações urinárias de porfirina e níveis de ferritina e, se necessário, deve-se iniciar um curso repetido de flebotomia. Algumas autoridades recomendam o monitoramento para diabetes melito e carcinoma hepatocelular, particularmente em pacientes com hepatite C ou cirrose alcoólica.

## PROGNÓSTICO

Com poucas exceções, o prognóstico das porfirias é favorável.

### Porfirias hepáticas agudas

Os pacientes têm expectativa de vida normal, contanto que os episódios agudos sejam evitados e, caso ocorram, sejam efetivamente tratados. O prognóstico para o episódio isolado é satisfatório se o paciente for tratado, habitualmente com hemina, antes do aparecimento da neuropatia. Até mesmo quando o paciente já desenvolveu quadriparesia, o prognóstico de recuperação final é satisfatório, contanto que o paciente receba cuidados de alta qualidade, incluindo ventilação assistida, se necessário. Tipicamente, o paciente pode ser desmamado do ventilador nos primeiros 4 meses e, em 8 meses, apresenta habitualmente deambulação e independência totais. O paciente pode apresentar pé caído e punho caído residuais leves, porém a recuperação é, em geral, quase completa em 12 meses. É importante evitar outros episódios agudos durante o período da

convalescença e, se necessário, tratá-los de maneira adequada e efetiva, de modo a prevenir a recidiva da neuropatia.

Nas últimas 5 décadas, houve redução acentuada da incidência de episódios agudos, provavelmente em consequência de maior reconhecimento, rastreamento precoce, melhor orientação e mudança dos hábitos na prescrição de medicamentos. Em mãos experientes, a morte é, agora, extremamente rara. Contudo, em países onde, historicamente, as porfirias agudas não foram previamente reconhecidas, como a Índia, a proliferação de relatos recentes de casos e pequenas séries indicam aumento na frequência de diagnóstico de pacientes que sofrem episódio agudo, tipicamente em uma fase avançada, com alta incidência de complicações graves e taxa de mortalidade significativa.

O prognóstico é menos benigno em pacientes que apresentam episódios agudos recorrentes que não respondem de modo adequado à terapia. Com frequência, a evolução consiste em deterioração lenta ao longo de vários anos, podendo ser finalmente fatal. Esses pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de transplante ortotópico de fígado. Os pacientes com PAI homozigota têm propensão a graves anormalidades do desenvolvimento e podem morrer na infância. Por outro lado, parece não haver morte precoce de pacientes com PV homozigota, embora a fotomutilação e os efeitos sobre o neurodesenvolvimento tenham consequências psicossociais e educacionais.

### Porfirias cutâneas

O acometimento cutâneo da porfiria não é potencialmente fatal. Os pacientes com PEC estão sujeitos à fotomutilação grave, com sérias consequências psicossociais, e devem ser avaliados para transplante de células-tronco alogênicas. A PCT é passível de tratamento, e espera-se remissão após a correção dos fatores precipitantes, incluindo sobrecarga de ferro. Uma pequena proporção de pacientes com protoporfirina apresenta hepatopatia, que pode ser fatal. Entretanto, a maioria desses pacientes tem expectativa de sobrevida normal.

A1. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med*. 2015;373:48-59.

A1b. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med.* 2020;382:2289-2301.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872.
2. Yien YY, Ducamp S, van der Vorm LN, et al. Mutation in human CLPX elevates levels of delta-aminolevulinate synthase and protoporphyrin IX to promote erythropoietic protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E8045-E8052.
3. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al. Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat*. 2016;37:1215-1222.
4. Manceau H, Gouya L, Pug H. Acute hepatic and erythropoietic porphyrias: from ALA synthases 1 and 2 to new molecular bases and treatments. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:198-207.
5. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2016;176:527-538.
6. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab*. 2018;128:320-331.
7. Di Pierro E, Brancaleoni V, Granata F. Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. *Br J Haematol*. 2016;173:365-379.

7b. Wang B. The acute hepatic porphyrias. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:24.

8. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322.
9. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: a qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283.
10. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, et al. A variant of Peptide Transporter Two predicts the severity of porphyria associated kidney disease will stop. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28: 1924-1932.
11. Singal AK. Porphyria cutanea tarda: recent update. *Mol Genet Metab*. 2019;128:271-281.
12. Erwin AL, Desnick RJ. Congenital erythropoietic porphyria: recent advances. *Mol Genet Metab*. 2018;128:288-297.

13. Kevelam SH, Neeleman RA, Waisfisz Q, et al. Acute intermittent porphyria-related leukoencephalopathy. *Neurology*. 2016;87:1258-1265.
13b. Anderson KE, Lobo R, Salazar D, et al. Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: updated expert recommendations for primary care physicians. *Am J Med Sci*. 2021. [Epub ahead of print.]
14. Woolf J, Marsden JT, Degg T, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem*. 2017;54:188-198.
15. Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2019;380:549-558.
16. Minder EI, Barman-Aksozen J. Iron and erythropoietic porphyrias. *Blood*. 2015;126: 130-132.
16b. Syed YY. Givosiran: a review in acute hepatic porphyria. *Drugs*. 2021;81:841-848.
17. Schulenburg-Brand D, Gardiner T, Guppy S, et al. An audit of the use of gonadorelin analogues to prevent the recurrent acute symptoms in patients with acute prophyria in the United Kingdom. *JIMD*. 2017;36:99-107.

**Qual é a forma mais comum de porfiria hepática aguda?**

- A. Porfiria aguda intermitente.
- B. Deficiência de ALA desidratase.
- C. Coproporfiria hereditária.
- D. Porfiria cutânea tardia.
- E. Porfiria variegada.

Concluir questão

**A enzima 5-aminolevulinato sintase 1 (ALAS1) é regulada por:**

- A. Concentração de citocromo P450.

- B. Concentração de hemoglobina dos eritrócitos.
- C. Reservatório de heme livre no hepatócito.
- D. Disponibilidade de ferro.
- E. Disponibilidade de substrato.

Concluir questão

**Qual é a apresentação clínica característica da protoporfiria eritropoética?**

- A. Erosões e bolhas.
- B. Hiperpigmentação.
- C. Hipertricose.
- D. Fotossensibilidade imediata.
- E. Fotomutilação.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas caracteriza melhor a solubilidade e a via de excreção da protoporfirina?**

- A. Apresenta hidrossolubilidade intermediária e pode ser identificada tanto na urina quanto nas fezes.
- B. É insolúvel em água e pode ser identificada na urina.
- C. É insolúvel em água e pode ser identificada nas fezes.

- D. É hidrossolúvel e pode ser identificada nas fezes.
- E. É hidrossolúvel e pode ser identificada na urina.

Concluir questão

**Qual das seguintes modalidades de tratamento é a mais importante na modificação do curso do episódio agudo de porfiria?**

- A. Ventilação assistida.
- B. Bloqueio β.
- C. Hemina.
- D. Transplante de fígado.
- E. Meperidina.

Concluir questão

200

# DOENÇA DE WILSON

MICHAEL L. SCHILSKY

## DEFINIÇÃO

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo do transporte de cobre. Os indivíduos afetados acumulam níveis anormais de cobre no fígado e, posteriormente, no encéfalo, como consequência de mutações nos dois alelos do gene da doença de Wilson (*ATP7B*). O gene codifica uma ATPase transportadora de cobre expressa principalmente nos hepatócitos do fígado, onde a sua principal função consiste na excreção de cobre hepático para as vias biliares. A condição clínica da degeneração hepatolenticular com cirrose associada foi descrita pela primeira vez, em 1912, por S. A. K. Wilson. Existem grandes diferenças entre pacientes quanto à idade de apresentação e ao espectro de manifestações.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência da doença de Wilson, definida como a ocorrência de novos casos, é de cerca de 1 em 30.000 a 40.000 nascidos vivos. Em populações especiais nas quais a consanguinidade é comum, a incidência é maior. Na população em geral, a prevalência de portadores heterozigotos do gene (definida como a razão entre todos os indivíduos com alelo *ATP7B* mutante e a população como um todo) é estimada em 1:90 a 1:180. Alguns consideram essa incidência uma subestimativa com base nos dados populacionais da frequência da mutação *ATP7B* no Reino Unido.

## BIOPATOLOGIA

Normalmente, os indivíduos consomem de 1 a 3 mg de cobre por dia na alimentação, dos quais 50% são absorvidos pelo sistema digestório. A maior parte das dietas contém quantidades adequadas de cobre, e certos alimentos (p. ex., mariscos, fígado, cogumelos, chocolate, nozes) contêm quantidades maiores. Na homeostasia normal, o cobre é absorvido pelo estômago e duodeno, onde a absorção na superfície apical do enterócito é mediada por um transportador específico de cobre, o hCTR1. O gene *ATP7A*, que codifica a proteína ATPase transportadora de cobre com alta homologia para aquela codificada pelo *ATP7B*, transporta o cobre das células epiteliais intestinais para a corrente sanguínea, onde se liga a albumina ou aminoácidos, é transportado até o fígado e outros órgãos ou tecidos ou excretado pelo rim. A excreção renal de cobre representa uma via menor, e os adultos normalmente excretam apenas 40 μg de cobre por dia na urina.

No fígado, o cobre pode ser (1) incorporado na ceruloplasmina, uma enzima $\alpha_2$-glicoproteína multifuncional, de 132 kDa, que contém seis ou sete átomos de cobre por molécula; (2) utilizado na síntese de outras enzimas que necessitam de cobre; (3) ligado à metalotioneína, uma proteína rica em cisteína, de baixo peso molecular, que proporciona um depósito de reserva e destoxificação do cobre e de outros elementos metálicos; ou (4) excretado na bile. O *ATP7B*, o gene mutado na doença de Wilson, é expresso principalmente no fígado e codifica outra proteína transportadora de cobre, que facilita a remoção do cobre hepático em excesso através da bile.[1,2] O cobre biliar não sofre recirculação êntero-hepática, e, portanto, a perda fecal de cobre normalmente representa uma importante via de excreção de cobre.

Na doença de Wilson, a excreção de cobre está afetada, em decorrência do transportador de cobre ATPase anormal codificado pelo gene *ATP7B* mutante, produzindo, assim, uma sobrecarga hepática maciça de cobre quando a condição não é reconhecida e não é tratada.[3] Na sobrecarga hepática de cobre não tratada, o excesso de cobre entra na circulação e, subsequentemente, o cobre deposita-se em outros tecidos, incluindo o encéfalo, que é particularmente sensível a perturbações na homeostasia dos metais. Como o cobre acumula-se inicialmente no fígado antes de outros

órgãos, a doença hepática tende a preceder o início da lesão de outros órgãos pelo cobre, mais notavelmente o encéfalo.

Na doença de Wilson, a aquisição de cobre pela ceruloplasmina está habitualmente reduzida, refletindo o comprometimento do transporte de cobre para dentro do compartimento trans-Golgi, onde ocorrem o processamento da glicoproteína e a incorporação de cobre pela apoceruloplasmina. Isso resulta em baixos níveis circulantes de holoceruloplasmina (a proteína com o seu complemento integral de cobre), decorrentes da instabilidade da apoproteína 9 (sem cobre) na população. Como o cobre na ceruloplasmina representa 90% do cobre circulante, o nível sérico de cobre total está baixo na maioria dos pacientes com doença de Wilson.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas da apresentação da doença de Wilson consistem em acometimento hepático inespecífico (Figura 200.1), anormalidades neurológicas, doença psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi e várias anormalidades esqueléticas.[4]

Existe uma considerável variação na apresentação clínica e no fenótipo da doença de Wilson.[5] As apresentações específicas diferem com a idade; a doença hepática manifesta-se, com mais frequência, em indivíduos com menos de 30 anos, algumas vezes até mesmo na primeira ou segunda décadas de vida. Por outro lado, os que apresentam sinais neurológicos ou psiquiátricos apresentam tipicamente a doença depois dos 20 anos; entretanto, os relatos mostram uma faixa etária que se estende da primeira até a oitava década de vida. Independentemente da apresentação clínica, observa-se sempre algum grau de doença hepática.[6] Em uma série mais antiga de 400 pacientes adultos com doença de Wilson, cerca de 50% apresentaram sintomas neurológicos e psiquiátricos, 20% apresentaram sintomas neurológicos e hepáticos e 20%, sintomas puramente hepáticos.

Nas apresentações hepáticas, os sinais e sintomas consistem em fadiga, icterícia, hepatomegalia, edema e ascite. Os efeitos endócrinos secundários da doença hepática podem incluir puberdade tardia e amenorreia. Hepatite viral e hepatite autoimune são, com frequência, considerações diagnósticas

iniciais em indivíduos com doença de Wilson. Raros pacientes apresentam doença de Wilson concomitante com outro distúrbio hepático, e, em consequência, o diagnóstico de doença de Wilson é frequentemente atrasado nesses indivíduos.

Em pacientes com apresentações neurológicas, as anormalidades consistem em dificuldade da fala (disartria), distonia, rigidez, tremor ou movimentos coreiformes, marcha anormal, falta de coordenação na escrita e (raramente) neuropatia motora e sensitiva periférica combinada.[7–10] A doença de Wilson pode ser adequadamente classificada como distúrbio do movimento. Os sinais e sintomas neurológicos refletem uma predileção pelo comprometimento dos núcleos da base (p. ex., caudado, putame) no encéfalo desses indivíduos. A doença de Parkinson ou outros distúrbios do movimento podem ser diagnosticados incorretamente.

Nas apresentações psiquiátricas,[11] as alterações na personalidade (irritabilidade, raiva, falta de autocontrole), a depressão e a ansiedade são sintomas comuns. Além disso, podem ocorrer psicose ou transtorno bipolar. Os pacientes que apresentam sintomas psiquiátricos tipicamente estão no final da adolescência ou no início da terceira década de vida, um período durante o qual o abuso de substâncias e a esquizofrenia também constituem as principais considerações diagnósticas. A possibilidade de doença de Wilson deve ser aventada e formalmente excluída em todos os adultos jovens com sintomas psiquiátricos de início recente, particularmente se os resultados das provas de função hepática forem anormais, ou se houver história familiar de doença de Wilson.

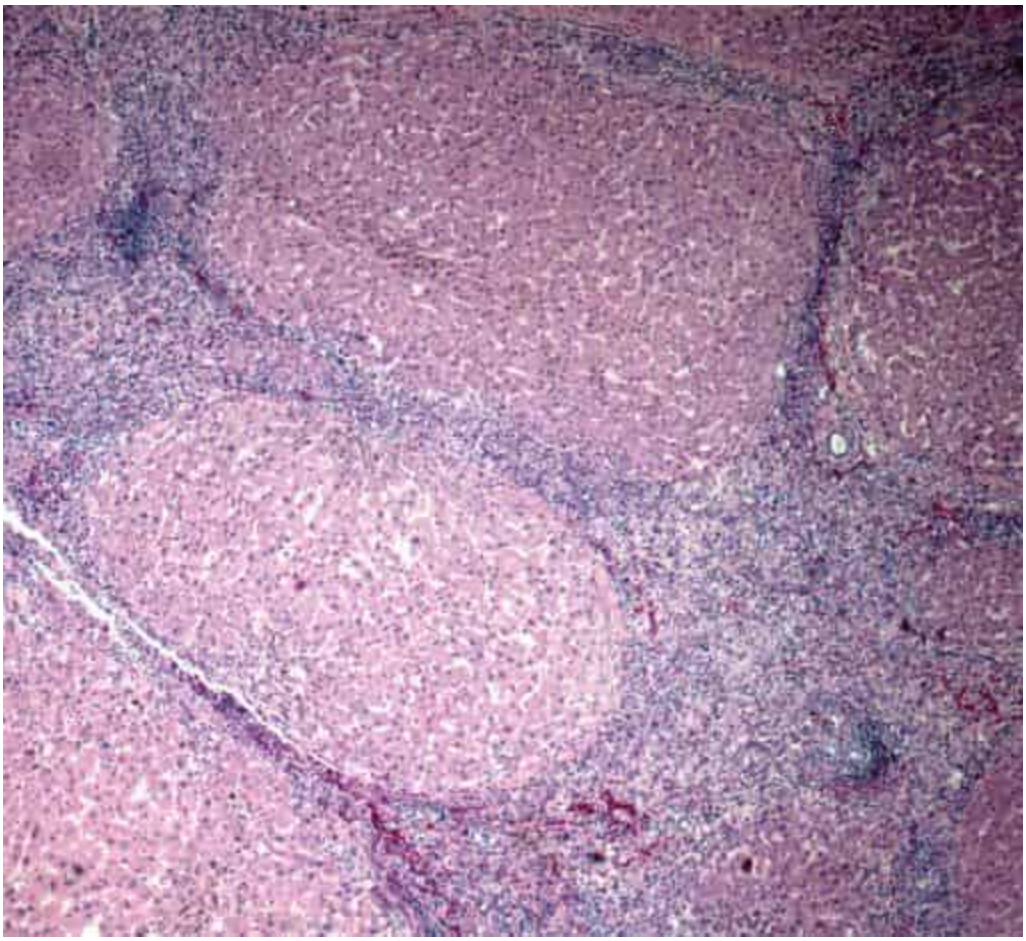

**FIGURA 200.1 Cirrose hepática na doença de Wilson.** (Imagem cortesia da Dra. Kisha A. Mitchell.)

Além do encéfalo e do fígado, o olho constitui um local de deposição de cobre na doença de Wilson, produzindo um sinal benigno, porém característico, conhecido como anel de Kayser-Fleischer (Figura 200.2). O anel de Kayser-Fleischer consiste na deposição circular de cobre na periferia da córnea. Esse importante sinal diagnóstico aparece pela primeira vez como crescente superior de cor dourada; em seguida, desenvolve-se inferiormente e, por fim, torna-se circunferencial. São necessários exames com lâmpada de fenda para detectar anéis em seu estágio inicial de formação. O cobre também pode se acumular no cristalino e produzir cataratas em "girassol".

Cerca de 95% dos pacientes com sinais neurológicos ou psiquiátricos apresentam anéis de Kayser-Fleischer, em comparação com cerca de 50 a

65% daqueles que têm apresentações hepáticas. A terapia de quelação do cobre, o tratamento com zinco e o transplante de fígado promovem atenuação e desaparecimento do cobre da córnea com o passar do tempo.

Na doença de Wilson ocorre anemia hemolítica em consequência dos efeitos tóxicos diretos do cobre sobre as membranas dos eritrócitos. Isso está habitualmente associado à liberação de quantidades maciças de cobre hepático na circulação, um fenômeno que pode ser súbito e catastrófico, em decorrência do desenvolvimento de insuficiência hepática aguda (fulminante).[12] Em certas ocasiões, pode ocorrer anemia hemolítica sem insuficiência hepática.

A disfunção renal na doença de Wilson é de natureza tubular e leva a perdas anormais de aminoácidos, eletrólitos, cálcio, fósforo, ácido úrico e glicose. Esse efeito está presumivelmente relacionado com a toxicidade direta do cobre nos túbulos renais ou a toxicidade de complexos de cobre com metalotioneína. O tratamento com quelação do cobre frequentemente melhora os distúrbios renais.

Pode ocorrer comprometimento esquelético na doença de Wilson, incluindo osteoporose e raquitismo; esses efeitos podem ser atribuíveis, em parte, às perdas renais de cálcio e de fósforo. A osteoartrite que afeta principalmente os joelhos e os punhos também ocorre em pacientes com doença de Wilson e pode envolver a deposição excessiva de cobre no osso e na cartilagem.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar a possibilidade de doença de Wilson em pacientes com doença hepática sem etiologia clara; em pacientes que apresentam insuficiência hepática aguda com hemólise associada; em pacientes com doença neurológica e psiquiátrica, particularmente se houver doença hepática concomitante; e em parentes de primeiro grau de pacientes identificados.[13]

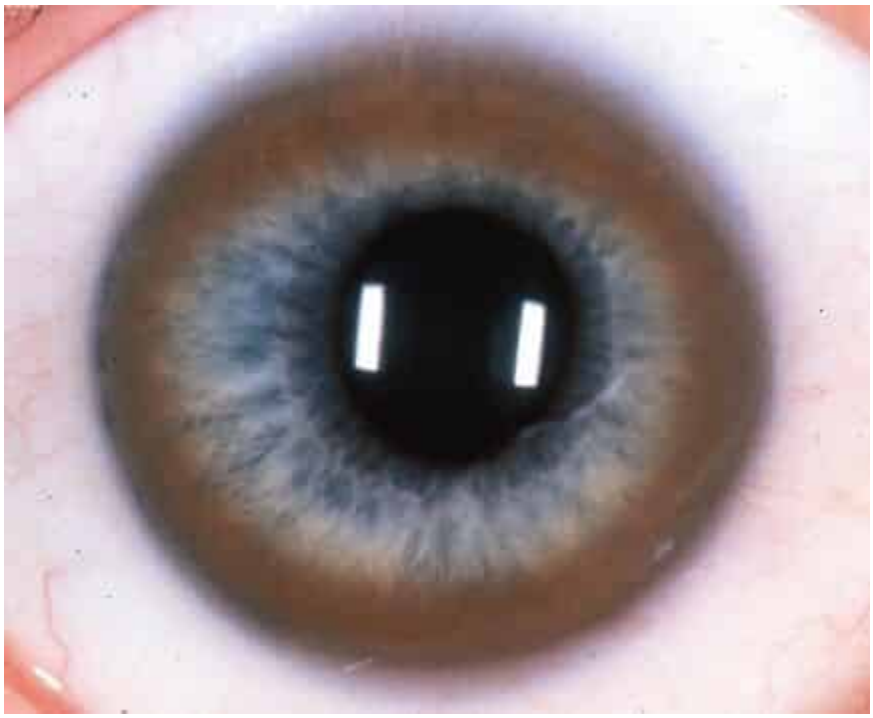

**FIGURA 200.2 Anel de Kayser-Fleischer em um paciente recém-diagnosticado com doença de Wilson.**

Os achados laboratoriais que sustentam o diagnóstico incluem baixos níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina, excreção urinária elevada de cobre (> 100 μg/24 h), níveis elevados de transaminases hepáticas, baixo nível de albumina sérica, aumento do tempo de protrombina (razão normalizada internacional), aminoacidúria, baixos níveis de ácido úrico e anemia hemolítica com teste de antiglobulina direto (Coombs) negativo. O exame de amostras de biopsias hepáticas à procura de características histológicas e conteúdo de cobre também pode ajudar no diagnóstico (ver adiante). Os sinais clínicos da doença incluem os estigmas da doença hepática crônica, sinais e sintomas neurológicos e anéis de Kayser-Fleischer (cuja detecção exige, com frequência, exame com lâmpada de fenda). Foi desenvolvido um sistema de pontuação por especialistas, que utiliza dados bioquímicos, clínicos e de genética molecular que fornece uma pontuação cumulativa que possibilita o estabelecimento do diagnóstico, sugere a necessidade de mais avaliação ou proporciona a exclusão do diagnóstico. Esse sistema tem sido utilizado em um algoritmo diagnóstico elaborado pela European Association for the Study of the Liver.

O diagnóstico molecular para mutações de *ATP7B* tem sido de grande utilidade, sobretudo para os casos de difícil diagnóstico e no rastreamento de famílias, em que pode ser utilizado como teste de primeira linha se as mutações no probando tiverem sido identificadas.[14] Existem mais de 900 mutações específicas da doença conhecidas, aproximadamente 97% delas em éxons codificadores ou em sequências intrônicas, e a maioria dos pacientes apresenta mutações diferentes em cada alelo.[14b]

A incorporação de um radioisótopo estável, $^{64}Cu$, à ceruloplasmina sérica fornece um exame diagnóstico altamente específico; os pacientes com doença de Wilson incorporam muito pouco o $^{64}Cu$ na ceruloplasmina. Esse exame é particularmente útil quando há suspeita de doença de Wilson, apesar dos níveis normais de ceruloplasmina. Entretanto, a sua disponibilidade clínica é limitada.

O aumento da excreção urinária de cobre (> 100 μg/24 horas) é outro exame diagnóstico para essa doença. É necessário utilizar recipientes de coleta sem cobre. Uma variação que envolve medições seriadas do cobre urinário consiste no teste de "carga" com penicilamina, em que são administrados 500 mg de penicilamina VO e, mais uma vez, depois de 12 horas durante a coleta de urina de 24 horas. Um aumento de mais de 10 vezes na excreção de cobre é altamente sugestivo de doença de Wilson, embora o uso de um ponto de corte de excreção urinária de cobre basal de 40 μg/24 horas seja igualmente sensível para a detecção de pacientes.

A biopsia hepática com agulha percutânea para a medição quantitativa do cobre hepático ainda é útil para o diagnóstico da doença de Wilson. Valores hepáticos de cobre superiores a 250 μg/g de peso seco (normal, 20 a 50 μg/g de peso seco) são característicos da doença de Wilson, embora raros pacientes apresentem níveis tão baixos quanto 75 μg/g de fígado seco. A quantificação do cobre por espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado ou por espectrometria de absorção atômica em amostras secas e digeridas é preferível às amostras embebidas em parafina, embora estas últimas possam ser utilizadas quando o diagnóstico é considerado de modo retrospectivo e quando tiver sido obtida uma amostra adequada de tecido. A coloração histoquímica de uma amostra de biopsia de fígado para cobre por rodanina sugere doença de Wilson, porém é menos confiável.

Em resumo, na ausência de evidências moleculares formais, deve-se considerar o diagnóstico de doença de Wilson quando se verifica a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: história familiar positiva, anéis de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica Coombs-negativa, baixos níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina, conteúdo hepático elevado de cobre, aumento da excreção de cobre na urina de 24 horas ou resultado positivo no teste de "carga" com penicilamina. Os portadores heterozigotos da doença de Wilson não necessitam de tratamento.

## TRATAMENTO

A d-penicilamina liga-se ao cobre e aumenta acentuadamente a sua excreção urinária, impedindo, assim, a sobrecarga de cobre e seus efeitos. A adesão ao tratamento com penicilamina oral proporcionou uma boa saúde a milhares de pacientes com doença de Wilson no mundo inteiro nesses últimos 50 anos.[15–17] Deve-se prescrever concomitantemente piridoxina (vitamina $B_6$) para combater a deficiência de vitamina $B_6$ que pode se desenvolver com a administração de d-penicilamina a longo prazo.

Cerca de 20% dos pacientes são intolerantes à d-penicilamina. Os efeitos colaterais significativos incluem hipersensibilidade; nefrotoxicidade; anormalidades hematológicas e erupção cutânea distinta, a elastose perfurante serpiginosa, que frequentemente acomete o pescoço e as axilas. Além disso, em alguns pacientes com apresentações neurológicas, o tratamento com d-penicilamina induz agravamento paradoxal da doença neurológica.

Embora a d-penicilamina seja o tratamento com maior tempo de experiência, dispõe-se de outros agentes farmacológicos, que podem ser utilizados como fármacos de primeira linha. Por exemplo, o acetato de zinco e o dicloridrato de trietilenotetramina (trientina) são agentes alternativos apropriados, com perfis de efeitos colaterais um pouco menos significativos.[18]

O acetato de zinco VO também provou ser altamente efetivo como terapia de manutenção na doença de Wilson. O mecanismo envolve a diminuição da absorção de cobre pelo intestino no interior da corrente sanguínea por meio de indução da proteína de armazenamento do cobre, a metalotioneína, nas células epiteliais intestinais. A monoterapia com zinco é especialmente valiosa para pacientes jovens pré-sintomáticos e para gestantes em razão dos possíveis efeitos teratogênicos fetais de outros compostos. Embora a maioria dos pacientes responda de modo satisfatório à terapia com zinco, 10 a 20% apresentam dispepsia, e foi observada incidência maior de descompensação hepática com a terapia com zinco a longo prazo, em comparação com a terapia de quelação. Outra desvantagem do zinco é o tempo relativamente longo (4 a 6 meses) necessário para restaurar o equilíbrio adequado do cobre se a monoterapia com zinco for utilizada como tratamento inicial.

O tetratiomolibdato (TTM) continua em fase experimental para o tratamento da doença de Wilson, e existem ensaios clínicos em andamento de uma forma estabilizada desse composto. O TTM forma complexos tripartidos estáveis com a albumina e o cobre e promove a excreção biliar de cobre. É de ação rápida e pode restaurar o equilíbrio normal do cobre em várias semanas, em comparação com os vários meses necessários com outros quelantes do cobre ou com zinco. O TTM pode ser particularmente adequado para o tratamento inicial de pacientes com apresentações neurológicas, com base em um ensaio clínico de fase 2 concluído.[A1]

Independentemente do esquema específico escolhido, o tratamento da doença de Wilson é permanente. A não adesão do paciente ao tratamento finalmente leva à doença sintomática ou à insuficiência hepática.

O transplante de fígado para a doença de Wilson é curativo, porém só deve ser considerado para pacientes que apresentam insuficiência hepática aguda decorrente de doença de Wilson ou para aqueles com doença hepática em estágio terminal, com

lesão hepática irreversível que tenha pouca probabilidade de responder ao tratamento clínico. Os desfechos a longo prazo após transplante na doença de Wilson são excelentes, e a doença não sofre recorrência no órgão transplantado.[19]

Além dos medicamentos, existem várias outras considerações importantes no tratamento da doença de Wilson. Incluem restrição dietética de alimentos que contenham cobre, particularmente mariscos, fígado e chocolate, que são ricos em cobre. As principais fontes de água potável dos pacientes devem ser testadas para a concentração de cobre, e seu consumo deve ser evitado se os níveis se aproximarem de 1,3 mg/ℓ, que é o nível contaminante máximo atual estabelecido pela U.S. Environmental Protection Agency.

Em pacientes recém-diagnosticados com manifestações neurológicas, existe frequentemente a necessidade de fonoterapia e fisioterapia ou terapia ocupacional e, para outros, aconselhamento psicológico e genético.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico na doença de Wilson é, em geral, favorável. As abordagens terapêuticas atuais conseguem prevenir, estabilizar ou reverter a maioria dos sinais e sintomas clínicos significativos, incluindo os anéis de Kayser-Fleischer. Entretanto, se o tratamento for interrompido, ocorrem inevitavelmente recidiva dos sintomas e lesão hepática potencialmente fatal.

## NO FUTURO

O tratamento com metanobactina, um peptídio produzido por *Methylosinus trichosporium* OB3b e que apresenta afinidade excepcionalmente elevada pelo cobre, pode eliminar o excesso de cobre das mitocôndrias dos hepatócitos, bem como prevenir a morte subsequente dos hepatócitos e a insuficiência hepática em ratos, porém ainda não foi testado em seres humanos.[21] A terapia gênica para a doença de Wilson também é uma possibilidade. Como o transportador de cobre de Wilson é expresso de

maneira mais proeminente e funciona de forma mais crítica no fígado, esse órgão pode constituir especialmente o alvo para o uso de vetores adenovirais ou adenoassociados (p. ex., AAV8).[21b] Isso foi obtido em um modelo animal da doença de Wilson, e poderão ser realizados ensaios clínicos em seres humanos em um futuro próximo. O transplante de hepatócitos, que representa uma alternativa para a terapia gênica, também pode ser aplicável para distúrbios metabólicos específicos do fígado por meio de repopulação hepática terapêutica.

A1. Weiss KH, Askari FH, Czlonkowska A, et al. Phase 2 study of WTX101 (bis-choline tetrathiomolybdate) in patients with Wilson disease. *Lancet*. 2017;2:869-876.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lalioti V, Tsubota A, Sandoval IV. Disorders in hepatic copper secretion: Wilson's disease and pleomorphic syndromes. *Semin Liver Dis*. 2017;37:175-185.
2. Pierson H, Muchenditsi A, Kim BE, et al. The function of ATPase copper transporter ATP7B in intestine. *Gastroenterology*. 2018;153:168-180.
3. Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: from copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem*. 2019;193:106-111.
4. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S60,1-15.
5. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42: 512-520.

6. Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:91-99.
7. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:101-119.
8. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14:103-113.
9. Biswas S, Paul N, Das SK. Nonmotor manifestations of Wilson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:1443-1459.
10. Hefter H, Tezeyak O, Rosenthal D. Long-term outcomes of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;49:48-53.
10b. Samanci B, Sahin E, Bilgic B, et al. Neurological features and outcomes of Wilson's disease: a singlecenter experience. *Neurol Sci*. 2021. [Epub ahead of print.]
11. Litwin T, Duskek P, Szafranski T, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8:199-211.
12. Bose S, Sonny A, Rahman N. A teenager presents with fulminant hepatic failure and acute hemolytic anemia. *Chest*. 2015;147:e100-e104.
13. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:171-180.
14. Schonfeld EA, Brown RS Jr. Genetic testing in liver disease: what to order, in whom, and when. *Clin Liver Dis*. 2017;21:673-686.
14b. Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? *JHEP Rep*. 2020;2:1-7.

15. Horn N, Moller LB, Nurchi VM, et al. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: choosing the right compounds in the right combinations at the right time. *J Inorg Biochem*. 2019;190:98-112.
16. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet*. 2017; 10:9-19.
17. Kathawala M, Hirschfield GM. Insights into the management of Wilson's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:889-905.
18. Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up. *Clin Liver Dis*. 2017;21: 755-767.
19. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, et al. Outcome of living donor liver transplantation for Wilson's disease in adults: a single center experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8:132-135.
20. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:326-331.
21. Lichtmannegger J, Leitzinger C, Wimmer R, et al. Methanobactin reverses acute liver failure in a rat model of Wilson disease. *J Clin Invest*. 2016;126:2721-2735.

21b. Moini M, To U, Schilsky ML. Recent advances in Wilson disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:21.

**O diagnóstico de doença de Wilson pode ser excluído em um paciente:**

A. Se o indivíduo tiver menos de 21 anos.

B. Se um anel de Kayser-Fleischer for detectado no exame com lâmpada de fenda.

C. Se a caligrafia do indivíduo for perfeita.

D. Se os resultados do cobre em coletas repetidas de urina de 24 horas forem normais.

E. Se os níveis séricos de ceruloplasmina e de cobre forem normais.

Concluir questão

**Todas as seguintes alternativas estão corretas sobre o diagnóstico da doença de Wilson, com exceção de:**

A. A esquizofrenia em um indivíduo de 20 anos pode ser manifestação inicial.

B. Em geral, as manifestações hepáticas precedem os sintomas neurológicos.

C. Os níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina estão invariavelmente baixos.

D. A análise da mutação *ATP7B* é útil para a detecção de indivíduos afetados pré-sintomáticos.

E. Com frequência, os sintomas neurológicos ocorrem mais tarde do que os sinais hepáticos.

Concluir questão

**ATP7B é uma molécula transportadora de cobre que:**

- A. Medeia o transporte de cobre no encéfalo.
- B. Possibilita a excreção biliar de cobre.
- C. Está mutada na doença de Menkes.
- D. Tem seu gene localizado no cromossomo X.
- E. É responsável pela absorção intestinal de cobre.

Concluir questão

**Baixos níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina podem ser encontrados em todas as seguintes condições, com exceção de qual delas?**

- A. Neuropatia motora distal relacionada com ATP7A.
- B. Doença de Wilson.
- C. Aceruloplasminemia.
- D. Doença de Menkes.
- E. Pós-cirurgia bariátrica.

Concluir questão

**As apresentações neurológicas da doença de Wilson:**

A. Nunca coincidem com os sinais/sintomas hepáticos.

B. Não incluem disartria, distonia, rigidez, tremor ou movimentos coreiformes.

C. Em geral, envolvem eventos de acidente vascular encefálico que afetam os núcleos da base.

D. Nunca se caracterizam por neuropatia sensitiva.

E. Estão quase sempre (95% dos casos) associadas a anéis de Kayser-Fleischer.

Concluir questão

201

# SOBRECARGA DE FERRO (HEMOCROMATOSE)

KRIS V. KOWDLEY

## DEFINIÇÃO

Os distúrbios de sobrecarga de ferro (Tabela 201.1) representam condições crônicas que resultam do excesso de acúmulo de ferro em vários tecidos e órgãos, podendo levar a lesão, fibrose e falência orgânica. O distúrbio genético mais comum de sobrecarga de ferro é a hemocromatose hereditária.[1] Convém assinalar que a absorção excessiva de ferro dietético pode resultar de outras condições, incluindo anemias crônicas associadas à eritropoese inefetiva (p. ex., talassemia; Capítulo 153) ou hepatite crônica (Capítulo 140).[2]

## EPIDEMIOLOGIA

Já foram descritas três mutações de *HFE* comuns, C282Y, H63D e S65C. A frequência do portador de alelo de C282Y é de mais de 10% na população geral da Irlanda e de 5 a 10% em outros países do norte da Europa. A homozigosidade para mutação C282Y na população dos EUA foi estimada em 0,26%, enquanto a heterozigosidade composta para C282Y/H63D ocorre em aproximadamente 2%. Existem diferenças raciais significativas na distribuição da mutação C282Y e, portanto, na prevalência global da hemocromatose hereditária. A prevalência da hemocromatose hereditária é seis vezes maior em brancos do que em afro-americanos. Estima-se que a prevalência de homozigotos C282Y seja significativamente maior em indivíduos brancos não hispânicos do que em outras populações, como

americanos nativos, hispânicos, afro-americanos, nativos das ilhas do Pacífico ou asiáticos.

## BIOPATOLOGIA

A absorção de ferro alimentar é regulada pelas necessidades corporais de ferro.[3,4,4b] Em circunstâncias de deficiência de ferro, ocorre aumento da absorção de ferro até que as reservas corporais estejam repletas, quando então a absorção de ferro diminui para níveis basais. O ferro dietético é absorvido na parte proximal do duodeno, na forma de ferro inorgânico ou ferro do heme, como mostra a Figura 201.1. Nos seres humanos, o equilíbrio do ferro é regulado principalmente em nível da absorção intestinal, visto que o organismo não dispõe de um mecanismo de excreção de ferro, a não ser pela perda fisiológica de células descamadas ou pela menstruação. A hepcidina é um peptídio de 25 aminoácidos, que é sintetizada principalmente no fígado e secretada no sangue; é considerada como o principal regulador hormonal da homeostasia do ferro.[5] A hepcidina atua ao bloquear a absorção do ferro do intestino e ao bloquear também a liberação de ferro dos locais de armazenamento nas células reticuloendoteliais, principalmente no fígado. A presença de níveis inapropriadamente baixos de hepcidina constitui a causa de muitos distúrbios de sobrecarga do ferro.[6] Os distúrbios primários de sobrecarga de ferro são causados por mutações em genes reguladores do ferro, cujo efeito final consiste em hiperabsorção continuada de ferro dietético durante toda a vida do indivíduo.[6b] Como o corpo humano não tem um mecanismo fisiológico para a excreção do ferro em excesso, a sobrecarga progressiva de ferro em vários órgãos pode finalmente causar as formas características de dano orgânico observadas nos estados avançados de sobrecarga de ferro.

| Tabela 201.1 | Classificação das síndromes de sobrecarga de ferro. |
|---|---|
| **HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA** | |
| **Relacionada com o gene *HFE*** | |

C282Y/C282Y

C282Y/H63D

C282Y/S65C

Outras mutações

**Não relacionada com *HFE***

Mutações de hemojuvelina (*HJV*) (autossômicas recessivas)

Mutações de hepcidina (*HAMP*) (autossômicas recessivas)

Mutações de ferroportina (*SLC40A1*) (autossômicas dominantes)

Mutações do receptor de transferrina 2 (*TFR2*) (autossômicas recessivas)

Mutações do transportador de metal divalente 1 (*SLC11A2*) (raras)

Mutações reguladoras de ferritina (raras)

**Diversas**

Sobrecarga de ferro africana

Sobrecarga de ferro neonatal (rara)

**SOBRECARGA DE FERRO SECUNDÁRIA**

**Anemia causada por eritropoese inefetiva**

Talassemia maior

Anemias sideroblásticas

Anemias diseritropoéticas congênitas

Atransferrinemia congênita

**Doença hepática**

Doença hepática alcoólica

Hepatites virais crônicas B e C

Porfiria cutânea tardia

| |
|---|
| Esteato-hepatite não alcoólica |
| Após derivação porto-cava |
| **Diversas** |
| Sobrecarga de ferro transfusional |
| Administração parenteral excessiva de ferro |

De Bruce R. Bacon. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). *Goldman-Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

A absorção de ambas as formas de ferro está aumentada na hemocromatose hereditária. A absorção de ferro inorgânico segue um processo coordenado, que começa com a conversão do ferro férrico em forma ferrosa pela redutase férrica relacionada ao citocromo b duodenal (dcytb), que está presente na superfície luminal dos enterócitos duodenais. Em seguida, o ferro ferroso atravessa a membrana apical dos enterócitos por meio do transportador de metal divalente 1 (DMT1). O ferro absorvido pode ser utilizado em processos intracelulares, pode ser armazenado como ferritina nos enterócitos ou pode ser convertido de volta em forma férrica pela hefaestina, possibilitando, assim, a sua transferência através da membrana basolateral dos enterócitos para o plasma circulante por meio da proteína de exportação do ferro, a ferroportina. O ferro liga-se à transferrina no receptor de transferrina (TfR1) na circulação. As células parenquimatosas no fígado (hepatócitos) captam o ferro ligado à transferrina por meio dos receptores TfR1 e, possivelmente, TfR2, bem como por mecanismos não mediados por receptores. Os hepatócitos também podem absorver o ferro livre presente na circulação quando a transferrina se torna altamente saturada. Por outro lado, as células do sistema reticuloendotelial (SRE) (células de Kupffer do fígado) captam o ferro principalmente por meio de fagocitose dos eritrócitos senescentes e, possivelmente, hepatócitos apoptóticos. Além disso, podem sequestrar o ferro ligado à transferrina por meio do TfR1. A hepcidina, um peptídio circulante, é produzida pelos hepatócitos em resposta ao estado das reservas corporais de ferro e regula o metabolismo do ferro pela redução de sua absorção por meio de ligação à ferroportina. Em seguida, a ferroportina é internalizada e degradada, resultando em diminuição da exportação de ferro

dos enterócitos e das células reticuloendoteliais, com consequente diminuição da absorção intestinal de ferro. As mutações nos genes *HFE*, *TfR2* e *HJV* resultam em acentuada depressão dos níveis de hepcidina, possibilitando, assim, um aumento persistente da absorção de ferro de uma dieta normal. De modo semelhante, mutações no gene *HAMP* (hepcidina) podem levar a níveis inapropriadamente baixos de hepcidina, resultando, assim, em sobrecarga de ferro. A sobrecarga de ferro parenquimatoso também pode ser causada por mutações no gene da ferroportina.

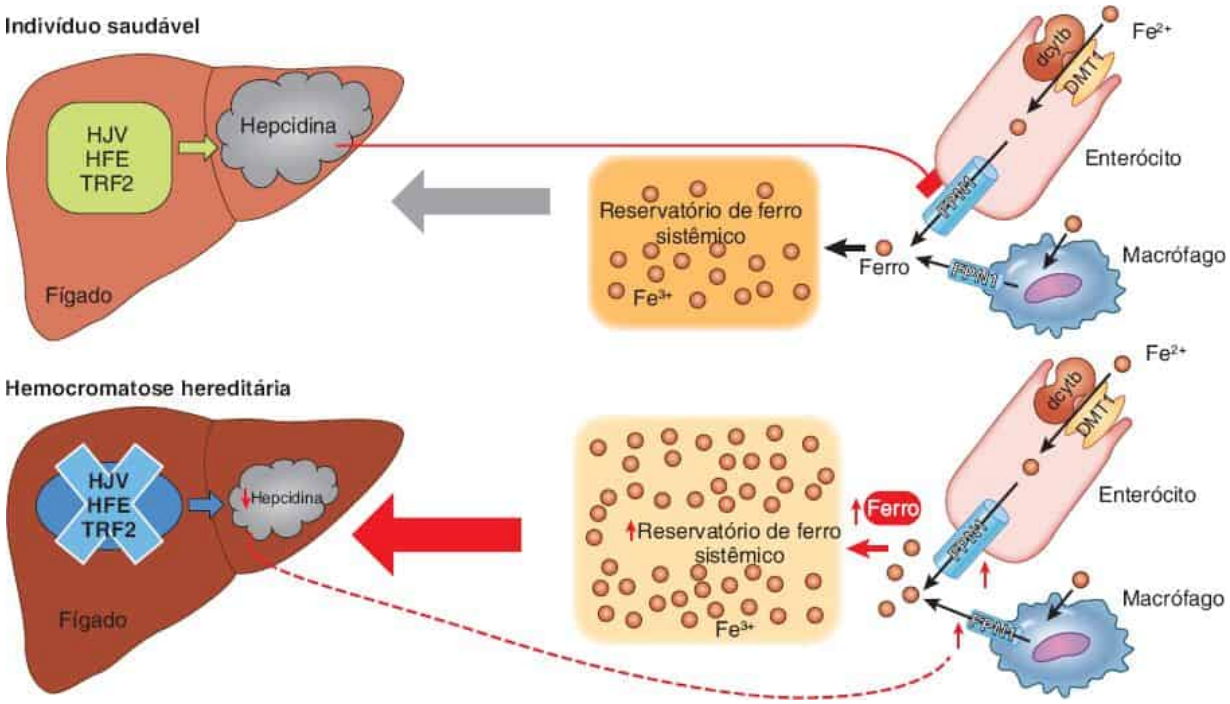


**FIGURA 201.1 Regulação da homeostasia do ferro em indivíduos sadios e em indivíduos com hemocromatose hereditária.** O ferro não heme é reduzido da forma férrica ($Fe^{3+}$) à forma ferrosa ($Fe^{2+}$) pelo citocromo b duodenal (dcytb) que está presente na superfície apical dos enterócitos. O $Fe^{2+}$ é captado no interior das células pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1). Nos indivíduos sadios, a saturação da transferrina plasmática controla a expressão da hepcidina hepática por meio de uma via de sinalização induzida por *HFE*, *TFR2* e *HJV*. A hepcidina é secretada no sangue, onde se liga à ferroportina (FPN) nos enterócitos do intestino e macrófagos, induzindo a internalização e degradação da FPN, com redução da absorção intestinal de ferro e reciclagem pelos macrófagos para manter a saturação de transferrina plasmática. Em indivíduos com mutação em *HFE*, *HJV* ou *TFR2*, a síntese de hepcidina está comprometida e resulta em redução dos níveis de hepcidina no sangue, levando, por sua vez, a aumento dos níveis/da atividade da FPN e aumento da liberação de ferro das células intestinais e macrófagos, com elevação da saturação da

transferrina plasmática e promoção do acúmulo de ferro no fígado e em outros tecidos.

Cerca de 85 a 90% dos pacientes de ascendência branca com hemocromatose fenotípica são homozigotos para a mutação C282Y do gene *HFE*. Nesses últimos anos, a maior compreensão da biologia e biopatologia do ferro levou à identificação de várias outras formas genéticas de hemocromatose.[8,9] Essas outras formas são raras, mas podem ser identificadas por apresentações clínicas distintas.

A nova classificação na Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) da hemocromatose hereditária define agora a hemocromatose clássica (hemocromatose *HFE*) como tipo 1. Outros tipos de hemocromatose hereditária são agora classificados como tipos 2 a 4. A hemocromatose juvenil, uma forma grave de hemocromatose associada à sobrecarga de ferro grave, que se manifesta na segunda à terceira década de vida, consiste nas formas tipo 2A e tipo 2B. O tipo 2A é causado por mutação no gene da hemojuvelina (*HJV*) localizado no cromossomo 1, que codifica a proteína hemojuvelina. O tipo 2B é causado por mutação no gene da proteína antimicrobiana hepática (*HAMP*), que codifica a hepcidina. O tipo 3 deve-se a uma mutação no gene do receptor de transferrina 2 (*TFR2*), que está localizado no braço longo do cromossomo 7; *TFR2* assemelha-se ao *TFR1*, porém é expresso predominantemente no fígado e é atualmente reconhecido como envolvido na homeostasia do ferro. Em geral, o tipo 4 está associado a uma rara mutação autossômica dominante no gene da ferroportina (*SLC40A1*), que codifica a proteína ferroportina, localizado no cromossomo 2. O tipo 4 também foi denominado "doença da ferroportina", visto que as características clínicas, bioquímicas e histológicas são muito diferentes de outras formas de hemocromatose hereditária.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nossa compreensão das características clínicas da hemocromatose hereditária progrediu de maneira substancial desde a descrição original do "diabetes bronzeado". Antes da identificação do gene *HFE*, o distúrbio era identificado pelo fenótipo de sobrecarga de ferro e, em certas ocasiões, em

irmãos de um probando por haplotipagem HLA A e B. Subsequentemente, foi constatada a presença da mutação homozigota C282Y na maioria dos pacientes brancos que expressam o fenótipo da hemocromatose hereditária. Atualmente, é evidente que muitos pacientes portadores de mutações *HFE*, sejam heterozigotos ou homozigotos, não expressam o fenótipo clínico da doença de sobrecarga de ferro (Tabelas 201.2 e 201.3) nem mesmo evidências bioquímicas de sobrecarga de ferro (aumento da saturação de ferro da transferrina sérica, ferritina). Esse achado indica que as mutações C282Y, bem como H63D, do gene *HFE* apresentam baixa penetrância.[10] Foi estimado que cerca de 50% das mulheres e 25% dos homens adultos homozigotos para mutação C282Y apresentam níveis séricos normais de ferritina e nunca irão necessitar de terapia com flebotomia.[11] Até mesmo os homozigotos que apresentam elevação modesta dos níveis de ferritina não evoluem necessariamente para a sobrecarga de ferro clínica. Com base nessas descobertas, a hemocromatose hereditária pode ser classificada em três estágios clínicos, que são os seguintes:

- Estágio 1: predisposição genética para a hemocromatose hereditária, sem evidências de aumento das reservas de ferro (estudos do ferro sérico normais)
- Estágio 2: predisposição genética para a hemocromatose hereditária e algumas características fenotípicas de sobrecarga de ferro na ausência de dano orgânico
- Estágio 3: predisposição genética para a hemocromatose hereditária, acompanhada por evidências de sobrecarga de ferro, com lesão tecidual ou dano orgânico.

## Sinais e sintomas associados à hemocromatose hereditária

### *Artropatia*

Ocorre artropatia em 20 a 60% dos pacientes com hemocromatose hereditária,[12] especialmente aqueles com volumes corpusculares médios mais elevados.[12b] A segunda e a terceira articulações metacarpofalângicas e os joelhos são mais comumente afetados, porém outras articulações podem ser acometidas, causando artrite monoarticular ou poliarticular. O esqueleto axial pode estar afetado, com deformidades associadas. Acredita-se que o

mecanismo envolvido seja a deposição de cristais de pirofosfato de cálcio nos espaços articulares, levando a inflamação, estreitamento do espaço articular, condrocalcinose, formação de cistos subcondrais e osteopenia. As características da artrite associada à hemocromatose hereditária podem sobrepor-se àquelas da osteoartrite e da doença de depósito de pirofosfato de cálcio. O sinal físico característico é a "dor ao aperto de mão", refletindo as alterações inflamatórias das segunda e terceira articulações metacarpofalângicas. A radiografia simples consegue diferenciar a artrite associada à hemocromatose hereditária da doença de depósito de pirofosfato de cálcio pelo achado de comprometimento específico das segunda e terceira articulações metacarpofalângicas e osteófitos em "formato de gancho" das cabeças dos ossos metacarpais. Infelizmente, a depleção de ferro por meio de flebotomia não melhora de forma confiável os sinais/sintomas articulares, e os pacientes devem ser avisados sobre isso.

| Tabela 201.2 | Sinais/sintomas em pacientes com hemocromatose hereditária. |
|---|---|
| **ASSINTOMÁTICA** | |
| Anormalidades dos estudos do ferro sérico em painel bioquímico de rastreamento de rotina | |
| Resultados anormais das provas de função hepática | |
| Identificação por rastreamento familiar | |
| Identificação por rastreamento populacional | |
| **SINTOMAS SISTÊMICOS INESPECÍFICOS** | |
| Fraqueza | |
| Fadiga | |
| Letargia | |
| Apatia | |
| Perda de peso | |

| SINTOMAS RELACIONADOS COM ÓRGÃOS ESPECÍFICOS |
| --- |
| Dor abdominal (hepatomegalia) |
| Artralgias (artrite) |
| Sinais/sintomas de diabetes melito (pâncreas) |
| Amenorreia (cirrose) |
| Perda da libido, disfunção erétil (hipófise, cirrose) |
| Sinais/sintomas de insuficiência cardíaca congênita (coração) |
| Arritmias (coração) |

De Bacon BR. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). *Goldman-Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

| Tabela 201.3 | Achados físicos em pacientes com hemocromatose hereditária. |
| --- | --- |
| **ASSINTOMÁTICA** | |
| Nenhum achado físico | |
| Hepatomegalia | |
| **SINTOMÁTICA** | |
| **Fígado** | |
| Hepatomegalia | |
| Estigmas cutâneos de doença hepática crônica | |
| Esplenomegalia | |
| Sinais de insuficiência hepática: ascite, encefalopatia | |
| **Articulações** | |
| Artrite | |
| Edema articular | |

| Coração |
| --- |
| Miocardiopatia dilatada<br>Insuficiência cardíaca congestiva |
| **Pele** |
| Aumento da pigmentação |
| **Endócrinos** |
| Atrofia testicular<br>Hipogonadismo<br>Hipotireoidismo |

De Bacon BR. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). *Goldman-Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

## *Fadiga*

A fadiga é um sintoma inespecífico que pode ocorrer em até 60% dos pacientes com hemocromatose hereditária. Em um estudo, foi constatado que os pacientes com hemocromatose hereditária tiveram uma tendência significativamente maior a relatar fadiga, em comparação com colegas de trabalho. A fadiga melhora com a depleção de ferro.

## *Doença hepática*

O fígado, como principal local de armazenamento de ferro, sempre é comprometido em pacientes com sobrecarga de ferro significativa na hemocromatose hereditária, e a doença hepática é a causa mais comum de mortalidade na hemocromatose hereditária associada ao *HFE*.[13] Com frequência, existe hepatomegalia, que pode ser assintomática ou que pode estar associada a dor no quadrante superior direito do abdome em razão da distensão da cápsula hepática. O acúmulo progressivo de ferro no fígado pode levar a fibrose e cirrose hepáticas. Podem ocorrer fibrose avançada e até mesmo cirrose na ausência de inflamação; por conseguinte, os níveis séricos de aminotransferase não são úteis para identificar pacientes com

fibrose hepática avançada. Doença hepática concomitante, particularmente esteato-hepatite (alcoólica ou não alcoólica) e hepatite C crônica, agrava a sobrecarga hepática de ferro e aumenta a probabilidade de cirrose em pacientes com hemocromatose hereditária. Pacientes com cirrose correm risco consideravelmente aumentado de carcinoma hepatocelular, se forem homozigotos para HFEp.C282Y[13b] sobretudo quando existe outra doença hepática. Pode-se observar o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em pacientes com hemocromatose hereditária na ausência de cirrose; todavia, na maioria dos casos, o carcinoma hepatocelular desenvolve-se quando há cirrose subjacente. Os pacientes com doença hepática avançada de outra causa, particularmente hepatites C e alcoólica, podem apresentar aumento da saturação de transferrina sérica e dos níveis de ferritina, além do conteúdo hepático aumentado de ferro, mesmo na ausência de hemocromatose hereditária. Por conseguinte, a genotipagem de *HFE* é necessária para estabelecer o diagnóstico nessa situação, embora o teste genético não seja útil em pacientes com hemocromatose hereditária não HFE (tipos 2 a 4).

## *Doença cardíaca*

As manifestações cardíacas da hemocromatose hereditária são incomuns, porém constituem a segunda causa principal de morte relacionada com a doença. A sobrecarga de ferro cardíaca na hemocromatose hereditária está associada a defeitos de condução, que podem levar a arritmias ou bloqueio atrioventricular (BAV). Os pacientes inicialmente podem apresentar dispneia aos esforços, decorrente da disfunção diastólica que cria uma hemodinâmica restritiva e pressões de enchimento elevadas. As manifestações de miocardiopatia dilatada e disfunção sistólica ventricular esquerda ocorrem tardiamente.[14]

## *Diabetes melito*

A relação entre diabetes melito e hemocromatose hereditária foi mais bem estudada na hemocromatose hereditária do tipo 1. A prevalência foi estimada em cerca de 13 a 23%, porém foi relatada uma incidência maior na hemocromatose hereditária juvenil (tipo 2) e, possivelmente, do tipo 4.

Os supostos mecanismos incluem dano direto às células β do pâncreas pelo ferro, com algum componente de resistência à insulina no fígado, decorrente da sobrecarga de ferro do órgão.[15]

## *Hipogonadismo e doença da tireoide*

O hipogonadismo hipogonadotrópico na hemocromatose hereditária deve-se ao depósito de ferro na adeno-hipófise. Constitui a segunda complicação endócrina mais comum da hemocromatose hereditária depois do diabetes melito. Apresenta uma característica predominante de hemocromatose hereditária juvenil (tipo 2). As manifestações clínicas em homens consistem em perda da libido, impotência e osteoporose precoce. As mulheres apresentam amenorreia, perda da libido ou menopausa prematura. A prevalência do hipotireoidismo é 80 vezes maior na hemocromatose hereditária do que na população geral.

## *Pigmentação da pele*

A hiperpigmentação da pele na hemocromatose hereditária deve-se, em sua maior parte, à insuficiência suprarrenal primária, que leva a aumento da produção de melanina, resultando na tonalidade cinza metálica ou de ardósia característica, comumente descrita como bronzeamento. A hiperpigmentação é mais pronunciada na face, no pescoço e nas extremidades. Foi também relatado aumento da pigmentação do palato duro e da retina, bem como atrofia da epiderme e da derme.

## *Infecção e imunidade*

A sobrecarga de ferro está associada à redução da função das células imunes. Também associou-se à alteração da regulação dos linfócitos T CD8 tanto de pacientes com *HFE* quanto de camundongos nulos para *Hfe*. Os micróbios siderofílicos crescem rapidamente em nichos onde há maior disponibilidade de ferro, e esses microrganismos podem causar infecções graves em pacientes com sobrecarga de ferro.[16] Possivelmente como resultado disso, há aumento do risco de infecções por *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*,

*Cunninghamella bertholletiae* e *Vibrio vulnificus* na hemocromatose hereditária.

## DIAGNÓSTICO

A ampla disponibilidade de análise das mutações comuns na HFE revolucionou o diagnóstico da hemocromatose hereditária.[17] O teste genético para mutações de *HFE* eliminou a necessidade de testes baseados no fenótipo, como biopsia de fígado, para confirmar o diagnóstico. Todavia, é importante lembrar que o teste genético clínico se limita às mutações C282Y, H63D e S65C. Além disso, como a mutação C282Y é encontrada principalmente em populações brancas, o teste para gene *HFE* tem menos probabilidade de ser positivo em indivíduos de ascendência não branca. Além disso, pacientes que não homozigotos para C282Y têm mais probabilidade a ter uma explicação adicional para sobrecarga hepática de ferro em comparação com homozigotos C282Y. Um estudo de 182 pacientes norte-americanos com hemocromatose hereditária fenotípica mostrou que os pacientes com a mutação heterozigota composta C282Y/H63D e outros genótipos de *HFE* tiveram mais tendência a apresentar inflamação e esteatose portal ou lobular na biopsia hepática do que homozigotos C282Y, sugerindo que os pacientes com genótipos *HFE* devem ser investigados quanto à doença hepática concomitante como hepatite ou esteatose hepática.

Indica-se o rastreamento de parentes de primeiro grau de pacientes com hemocromatose hereditária genotipicamente confirmada. Além da análise de mutações *HFE*, as medições da saturação de transferrina e da ferritina devem constituir parte do rastreamento básico. Os parentes de pacientes com hemocromatose hereditária relacionada com *HFE*, que são negativos para mutações de *HFE*, não necessitam de outros exames, enquanto aqueles que são positivos devem ser monitorados anualmente com níveis séricos de ferritina, e deve-se iniciar flebotomia se for constatado o aparecimento de sobrecarga clínica de ferro.

A Figura 201.2 apresenta um algoritmo para a avaliação de pacientes com suspeita de sobrecarga de ferro. Os exames iniciais para rastreamento da hemocromatose hereditária devem incluir ferro sérico (Fe), capacidade

total de ligação do ferro (TIBC), cálculo da saturação de ferro da transferrina (Fe/TIBC×100) e ferritina sérica.[18] Uma saturação de ferro da transferrina de mais de 45% deve exigir investigação complementar, que deve incluir o gene *HFE* e a determinação da ferritina sérica. Pode-se confirmar a hemocromatose hereditária em pacientes que sejam homozigotos para C282Y.

A próxima etapa consiste em avaliar o grau de sobrecarga de ferro hepática, a possibilidade de fibrose hepática avançada e as manifestações extra-hepáticas. Outras medições para avaliar o grau de fibrose hepática incluem níveis séricos de ácido hialurônico, elastografia transitória ou elastografia por ressonância magnética.[19] Os pacientes com nível sérico de ferritina superior a 1.000 ng/mℓ correm risco de até 40% de fibrose ou cirrose hepática avançada e devem ser avaliados para fibrose hepática avançada. A ressonância magnética (RM) (imagens ponderadas em T2*) é a modalidade de imagem mais sensível e mais específica, que está prontamente disponível nos grandes centros médicos para o diagnóstico e a quantificação da sobrecarga de ferro em pacientes com hemocromatose hereditária. A biopsia de fígado tem sido o padrão de referência para confirmar o diagnóstico de hemocromatose hereditária e para medição bioquímica da concentração hepática de ferro (CHF) e cálculo do índice hepático de ferro (IHF), bem como determinação do grau de fibrose hepática. A biopsia de fígado pode estabelecer o diagnóstico fenotípico de hemocromatose hereditária quando a genotipagem de *HFE* for negativa. Na sobrecarga de ferro secundária (p. ex., sobrecarga de ferro transfusional), o padrão de distribuição do ferro no fígado assemelha-se ao observado na hemocromatose hereditária do tipo 4, com depósito de ferro principalmente nas células de Kupffer do SRE, escassez de ferro nos hepatócitos e ausência de gradiente de ferro periporta-pericentral.

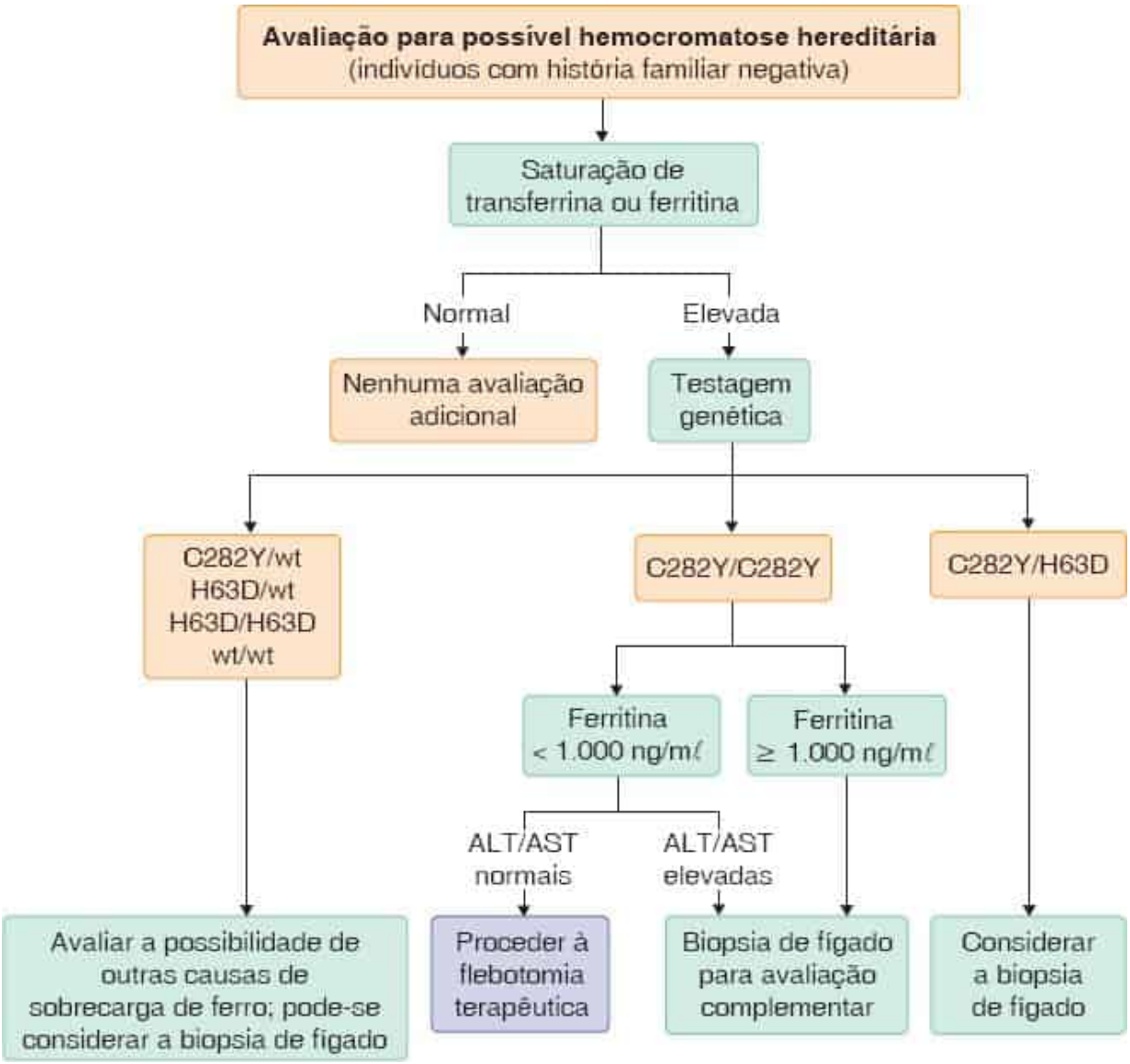


**FIGURA 201.2 Algoritmo proposto para o diagnóstico e manejo da hemocromatose hereditária.** ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; wt = tipo selvagem (normal).

Nesses últimos anos, os métodos não invasivos ganharam popularidade para a avaliação da fibrose hepática avançada, e seu uso pode ser considerado particularmente quando o diagnóstico de hemocromatose hereditária for confirmado por genotipagem *HFE*. Esses métodos incluem marcadores séricos, bem como elastografia transitória e elastografia por RM. Os biomarcadores séricos para fibrose incluem o escore do European Liver Fibrosis Group e o ácido hialurônico. A elastografia transitória

controlada por vibração é um procedimento rápido e não invasivo para a detecção de fibrose hepática pela medição da rigidez do fígado.

Em pacientes com evidências clínicas ou laboratoriais de sobrecarga de ferro, que não apresentam mutação do gene *HFE* associado à hemocromatose hereditária clássica (tipo 1), deve-se considerar uma das formas não *HFE* de hemocromatose hereditária. A análise fenotípica de hemocromatose hereditária causada por uma das 70 mutações diferentes identificadas até hoje nos genótipos *HJV*, *HAMP* e *TFR2* mostrou que esses pacientes apresentam início em uma idade mais precoce e evolução clínica mais grave do que a hemocromatose hereditária *HFE*, com miocardiopatia e hipogonadismo particularmente prevalentes.[20]

## TRATAMENTO

A base da terapia da hemocromatose hereditária tem sido a flebotomia, com remoção de uma unidade de sangue a intervalos regulares, com meta de redução da ferritina sérica para menos de 100 ng/mℓ.[21] Cada unidade de sangue total (450 a 500 mℓ) contém cerca de 200 a 250 mg de ferro. A maioria dos pacientes tolera flebotomias frequentes (1 vez/semana ou a cada 15 dias) até ocorrer depleção das reservas corporais totais de ferro. A eritrocitaférese remove seletivamente os eritrócitos e é mais eficiente e leva a depleção de ferro mais rápido do que a flebotomia simples, porém exige equipamento de aférese e especialização. É importante monitorar os níveis séricos de ferritina e de hemoglobina durante o tratamento, visto que a taxa de mobilização do ferro pode variar entre pacientes.[22] Embora haja pouca controvérsia sobre a necessidade de instituir a terapia com flebotomia em pacientes com hemocromatose hereditária que apresentem níveis séricos de ferritina superiores a 1.000 ng/mℓ, alguns defenderam uma “conduta expectante” para os que apresentam apenas hiperferritinemia modesta. Entretanto, um ensaio clínico randomizado, controlado e de participantes cegos de eritrocitaférese *versus* tratamento simulado com plasmaférese em pacientes com hemocromatose hereditária que apresentavam

elevação moderada dos níveis séricos de ferritina (300 a 1.000 ng/mℓ) e saturação elevada da TF constatou que a depleção de ferro levou a melhora considerável de qualidade de vida, medida pelos escores da Modified Fatigue Impact Scale relatados pelos pacientes (cegos, ou seja, não sabiam qual terapia receberam).[A1]

Os níveis de hemoglobina são verificados rotineiramente antes de cada flebotomia, e a flebotomia é interrompida ou o esquema é modificado se houver uma queda para menos de 11 g/dℓ. Após alcançar o nível-alvo de ferritina sérica de 50 a 100 ng/mℓ institui-se a flebotomia de manutenção (a cada 2 a 4 meses), decorrente da hiperabsorção e do reacúmulo contínuos de ferro.[23] Outras opções terapêuticas incluem quelantes do ferro VO ou parenteral, que podem estar indicados para pacientes com sobrecarga de ferro e anemia que não podem ser submetidos à flebotomia terapêutica.[24] Estudos recentes sugerem que os inibidores da bomba de prótons (IBP) reduzem a absorção de ferro e a necessidade de flebotomia,[A2] embora a administração terapêutica de IBP para esse propósito não seja atualmente recomendada. O futuro desenvolvimento de agonistas da hepcidina é promissor.

O transplante de fígado tem sido realizado para a doença hepática em estágio terminal ou o carcinoma hepatocelular, em razão da hemocromatose hereditária. Há dados que sugerem que os pacientes com hemocromatose hereditária podem correr risco aumentado de complicações infecciosas ou cardíacas após transplante de fígado, e deve-se dispensar atenção cuidadosa para o grau de sobrecarga cardíaca de ferro e tentativas de depleção de ferro antes do transplante de fígado.

A1. Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-

Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e607-e614.

A2. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, et al. Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in HFE hemochromatosis: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2017;153:678-680.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(suppl 1):25-30.
2. Kowdley KV. Iron overload in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12:695-698.
3. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol*. 2018;107:31-43.
4. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344-361.

4b. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105:260-272.

5. Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood*. 2019;133:18-29.
6. Reichert CO, da Cunha J, Levy D, et al. Hepcidin: homeostasis and diseases related to iron metabolism. *Acta Haematol*. 2017;137:220-236.

6b. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:1-23.

7. Casu C, Nemeth E, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. *Blood*. 2018;131: 1790-1794.

8. Brissot P, Cavey T, Ropert M, et al. Genetic hemochromatosis: pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med*. 2017;46:e288-e295.
9. Sørensen E, Rigas AS, Didriksen M, et al. Genetic factors influencing hemoglobin levels in 15,567 blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*. 2019;59:226-231.
10. Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA, et al. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Genet Med*. 2018;20:383-389.
11. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-15.
12. Kiely PD. Haemochromatosis arthropathy—a conundrum of the Celtic curse. *J R Coll Physicians Edinb*. 2018;48:233-238.
12b. Rehman A, Carroll GJ, Powell LW, et al. Arthropathy in hereditary haemochromatosis segregates with elevated erythrocyte mean corpuscular volume. *Scand J Rheumatol*. 2021;50: 139-142.
13. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016;388:706-716.
13b. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, et al. Association of hemochromatosis HFE p.C282Y homozygosity with hepatic malignancy. *JAMA*. 2020;324:2048-2057.
14. Diez-López C, Comin-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33:334-340.
15. Barton JC, Acton RT. Diabetes in *HFE* hemochromatosis. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1-16.
16. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol*. 2018;107:7-15.

17. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24: 479-495.
18. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin saturation: a body iron biomarker. *Adv Clin Chem*. 2016;75:71-97.
19. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:767-778.
20. Sandhu K, Flintoff K, Chatfield MD, et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood*. 2018;132:101-110.
21. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Intern Med*. 2018;33:2230-2236.
22. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol*. 2016;175:759-770.
23. Pericleous M, Kelly C. The clinical management of hereditary haemochromatosis. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9:110-114.
24. Hider RC, Hoffbrand AV. The role of deferiprone in iron chelation. *N Engl J Med*. 2018;379:2140-2150.

# SEÇÃO 18

# DOENÇAS NUTRICIONAIS


**202** INTERFACE DA NUTRIÇÃO COM SAÚDE E DOENÇA

**203** DESNUTRIÇÃO PROTEICO-CALÓRICA

**204** DESNUTRIÇÃO: AVALIAÇÃO E SUPORTE

**205** VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS E OUTROS MICRONUTRIENTES

**206** TRANSTORNOS ALIMENTARES

**207** OBESIDADE

## VELHOS E NOVOS PARADIGMAS NA CIÊNCIA DA NUTRIÇÃO

A ciência da nutrição foi caracterizada por duas fases principais no século XX. Durante a primeira fase, os cientistas da nutrição descobriram, caracterizaram e sintetizaram os nutrientes essenciais e descreveram em detalhes suas síndromes de deficiência. As necessidades dietéticas desses nutrientes foram estimadas e atualizadas periodicamente conforme as quotas dietéticas recomendadas (QDRs). As QDRs são o nível médio diário de ingestão suficiente para atender às necessidades de nutrientes de quase todas (97 a 98%) as pessoas saudáveis. A partir de 1997, as QDRs foram reformuladas em uma série de volumes contendo os valores da ingestão dietética de referência (IDR). Além das QDRs, as IDRs incluem as ingestões adequadas (IAs), que são determinadas quando há informações inadequadas para determinar uma QDR, e nível superior tolerável de ingestão, que são os níveis de ingestão mais elevados que provavelmente não representam riscos adversos à saúde.

Mais fundamentalmente, as IDRs levam em consideração as evidências acumuladas sobre as relações entre dieta e estado nutricional e doenças crônicas, como cardiopatia isquêmica, câncer, diabetes melito (DM) e outras principais causas de morte.[1] As IDRs recomendam níveis de ingestão que não apenas previnem deficiências, mas também podem promover a saúde e a prevenção de doenças a longo prazo.

As pesquisas em dieta e nutrição e as diretrizes dietéticas se expandiram, passando do foco na prevenção de deficiências por meio de nutrientes isolados para a prevenção de doenças crônicas e padrões dietéticos que podem ajudar a realizar isso. Esta importância é enfatizada pelo fato de que cerca de metade de todos os adultos americanos têm uma ou mais doenças crônicas evitáveis, e dois terços dos adultos e um terço das crianças estão com sobrepeso ou obesos. As *2015-2020 Dietary Guidelines for Americans* refletem essas mudanças na prevenção de doenças crônicas por meio de padrões alimentares saudáveis.

## INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO NA MORTALIDADE E NA MORBIDADE

### Evidências de conexões entre dieta e doença

As condições de deficiência de nutrientes específicos já foram bem documentadas. Estabelecer relações conclusivas entre dieta e doenças crônicas pode ser muito mais difícil. Os estudos *in vitro* e em animais têm relevância limitada para seres humanos. Os estudos epidemiológicos são suscetíveis às variáveis de confusão não reconhecidas e não conseguem inferir causalidade. As dificuldades no isolamento das variáveis nutricionais impedem a realização de ensaios clínicos randomizados que conectem fatores dietéticos e doenças crônicas. Submeter as pessoas a uma intervenção dietética para prevenir um câncer específico, por exemplo, não é viável em razão do tempo, do custo e da mudança de comportamentos envolvidos.

No entanto, ao considerar a totalidade das evidências, correlações surgiram. Em alguns casos, grandes estudos populacionais relataram resultados consistentes que foram posteriormente apoiados por metanálises. Os ensaios clínicos randomizados conduzidos em indivíduos em risco relataram resultados ainda mais significativos. Embora controvérsias permaneçam em algumas áreas específicas, as características dos padrões alimentares que promovem a saúde ideal são mais aparentes do que nunca. Pesquisas adicionais devem continuar a ser construídas sobre este corpo de evidências de maneira evolucionária, mas provavelmente não irão substituí-lo por novas afirmações revolucionárias.

A dieta não deve ser considerada isoladamente, porque outros fatores do estilo de vida também influenciam o risco de doenças crônicas. Os maiores problemas nutricionais de saúde pública nos EUA e em muitas outras partes

do mundo são o sobrepeso e a obesidade e suas comorbidades associadas. O peso corporal é, em última análise, determinado pelo equilíbrio entre o aporte de energia por meio da dieta e o gasto energético por meio da atividade física. As recomendações para promoção da saúde e prevenção de doenças devem incluir dieta, atividade física e outros fatores de estilo de vida.

## Doenças influenciadas pela nutrição

A Tabela 202.1 lista as 10 principais causas de morte nos EUA.[2] Seis das principais causas de morte estão relacionadas à dieta, quatro ao uso excessivo de álcool e seis à obesidade. A tabela também lista outras condições médicas importantes associadas à dieta e nutrição. A Tabela 202.2 resume as *2015-2020 Dietary Guidelines for Americans*. Deve-se observar que o público principal dessas diretrizes dietéticas é composto por legisladores, assim como profissionais de nutrição e saúde, e não o público em geral. As diretrizes dietéticas são uma ferramenta crítica para os profissionais ajudarem os americanos a fazer escolhas saudáveis. A Tabela 202.3 compara as recomendações dietéticas promulgadas por sociedades profissionais para redução de risco e/ou gerenciamento das principais doenças crônicas. O acordo estreito entre essas recomendações aumenta sua credibilidade.

### Doença cardíaca coronariana

As influências nutricionais na principal causa de morte nos EUA, a cardiopatia isquêmica, têm sido objeto de muitas pesquisas. Dos sete principais fatores de risco para cardiopatia isquêmica, quatro estão relacionados à dieta: hipercolesterolemia, hipertensão arterial, obesidade e DM. Níveis plasmáticos elevados de colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) são um forte fator de risco para cardiopatia isquêmica e aumentam com o incremento do consumo de gordura saturada e gordura *trans*. A gordura *trans* também reduz o colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol). A gordura saturada é encontrada na carne, nos laticínios integrais e nos óleos tropicais. A gordura *trans* provém quase inteiramente de óleos parcialmente hidrogenados e não tem benefícios para a saúde, o que levou a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA a exigir que os fabricantes de alimentos removessem essas gorduras dos alimentos processados até junho de 2018. Recentemente, menos ênfase está sendo dada à limitação do colesterol da dieta porque este exerce um efeito menor sobre os níveis de LDL-colesterol do que a gordura saturada e é frequentemente encontrado nos mesmos alimentos. Limitar os alimentos que contêm gordura saturada também limita o colesterol da dieta. Os níveis de LDL-colesterol podem ser reduzidos substituindo a gordura saturada por gorduras insaturadas mais saudáveis (óleos poli-insaturados ou monoinsaturados) ou carboidratos (de preferência grãos integrais). O nível de LDL-colesterol também pode ser reduzido modestamente pelo aumento da ingestão de fibra solúvel e fitosteróis de leguminosas, frutas, vegetais e sementes de linhaça, bem como pelo consumo de proteínas e isoflavonas de alimentos à base de soja.

**Tabela 202.1** **Principais causas de morte (2017) e morbidade nos EUA relacionadas a fatores alimentares.**

| CAUSA DA MORTE | NÚMERO | % |
|---|---|---|
| 1. Doença cardíaca* † | 647.000 | 23 |
| 2. Câncer* † ‡ | 599.000 | 21 |
| 3. Acidentes‡ | 169.000 | 6 |
| 4. Doenças respiratórias crônicas† | 160.000 | 6 |
| 5. Doenças cerebrovasculares* † ‡ | 146.000 | 5 |
| 6. Alzheimer* † | 121.000 | 4 |
| 7. Diabetes melito* † | 84.000 | 3 |
| 8. Pneumonia/*influenza* | 56.000 | 2 |

| | | |
|---|---|---|
| 9. Doença renal* | 51.000 | 2 |
| 10. Suicídio‡ | 47.000 | 2 |
| **MORBIDADE** | | |
| 1. Obesidade | | |
| 2. Doença hepática crônica e cirrose hepática | | |
| 3. Hipertensão arterial sistêmica | | |
| 4. Diverticulite e constipação intestinal | | |
| 5. Osteoporose | | |

*Relacionado à dieta alimentar.

†Relacionado à obesidade.

‡Relacionado ao consumo excessivo de álcool etílico.

| **Tabela 202.2** | ***Dietary Guidelines for Americans, 2015-2020* e principais recomendações.** |
|---|---|

**DIRETRIZES DIETÉTICAS**

1. Seguir um padrão de alimentação saudável ao longo da vida
2. Concentrar-se na variedade, na densidade de nutrientes e nas porções
3. Limitar as calorias provenientes de açúcares e gorduras saturadas adicionados e reduzir a ingestão de sódio
4. Mudar para opções de alimentos e bebidas mais saudáveis
5. Apoiar padrões de alimentação saudáveis para todos

**PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES**

Consumir um padrão de alimentação saudável que corresponda a todos os alimentos e bebidas dentro de um nível calórico adequado.

Um padrão alimentar saudável inclui:

- Um tipo de vegetal de cada um dos subgrupos – verde-escuro, vermelho e laranja, legumes (feijão e ervilha), amiláceo e outros
- Frutas, especialmente frutas inteiras
- Grãos, pelo menos metade dos quais são grãos integrais
- Laticínios sem gordura ou com baixo teor de gordura, incluindo leite, iogurte, queijo e/ou bebidas fortificadas de soja
- Uma variedade de alimentos proteicos, incluindo frutos do mar, carnes magras e aves, ovos, legumes (feijão e ervilha), oleaginosas (nozes, castanhas, amêndoas), sementes e produtos de soja
- Óleos

Um padrão alimentar saudável limita:

- Gorduras saturadas e gorduras *trans*, açúcares adicionados e sódio

Recomendações-chave quantitativas são fornecidas para vários componentes da dieta que devem ser limitados. Esses componentes são de particular interesse para a saúde pública nos EUA, e os limites especificados podem ajudar os indivíduos a alcançar padrões de alimentação saudáveis dentro dos limites de calorias:

- Consumir menos de 10% das calorias por dia de açúcares adicionados

- Consumir menos de 10% das calorias por dia de gorduras saturadas
- Consumir menos de 2.300 mg de sódio por dia
- Se álcool etílico for consumido, isso deve ser feito com moderação – até um drinque por dia para mulheres e até dois drinques por dia para homens – e somente por maiores de idade

Em consonância com as recomendações acima, americanos de todas as idades – crianças, adolescentes, adultos e adultos mais velhos – devem cumprir as Physical Activity Guidelines for Americans para ajudar a promover a saúde e reduzir o risco de doenças crônicas. Os americanos devem ter como meta atingir e manter um peso corporal saudável. A relação entre dieta e atividade física contribui para o equilíbrio calórico e o controle do peso corporal. Como tal, as diretrizes dietéticas incluem uma recomendação fundamental para:

- Cumprir as *Physical Activity Guidelines for Americans*

Nas últimas décadas, ficou claro que a dieta pode influenciar o risco de cardiopatia isquêmica por meio de muitos mecanismos diferentes, independentes dos níveis de LDL-colesterol e dos fatores de risco tradicionais, como inflamação, estresse oxidativo, função endotelial, sensibilidade à insulina e outros.[3,4] No entanto, a identificação e a caracterização dos mecanismos precisos não são necessárias quando existem evidências consistentes da influência de determinados alimentos e padrões dietéticos no risco de cardiopatia isquêmica. Boas evidências de metanálises de grandes estudos de coorte mostraram diminuição das taxas de mortalidade cardiovascular e total com o aumento do consumo de frutos e vegetais,[5] grãos integrais[6] e oleaginosas e diminuição da incidência de cardiopatia isquêmica e mortalidade total a partir de peixes e azeite de oliva.[7,8] Ensaios clínicos randomizados geralmente são consistentes com estudos de coorte, e um padrão alimentar mediterrâneo composto por muitos desses grupos de alimentos produziu efeitos favoráveis sobre os fatores de risco cardiovascular.[A1] O ensaio *Prevención con Dieta Mediterránea* (*PREDIMED*), conduzido na Espanha, randomizou indivíduos com alto risco de doença cardíaca para uma dieta controle *versus* uma dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva ou oleaginosas.[A2] Os indivíduos que seguiram ambas as dietas suplementadas experimentaram 30% menos de doença cardiovascular (DCV) do que aqueles na dieta de controle.

A dieta *Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health* (OmniHeart) elaborada com base na *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (ver Hipertensão) comparou três dietas diferentes em um ensaio randomizado com um núcleo comum construído em torno da dieta DASH: alto teor de carboidratos (semelhante ao DASH), alto teor de gordura insaturada e alto teor de proteína. A dieta com alto teor de carboidratos reduziu o risco de cardiopatia isquêmica em homens em 20%, enquanto as dietas com alto teor de gordura insaturada e proteína reduziram o risco em 30%. O índice nutricional prognóstico[a] (INP), um parâmetro bem aceito do estado nutricional, calculado com base no nível de albumina sérica e contagem de linfócitos, foi considerado um fator prognóstico independente de morte em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).[9]

O consumo moderado de álcool etílico, definido como não mais do que um drinque por dia para mulheres e dois para homens, foi associado à redução do risco de cardiopatia isquêmica, primariamente por aumentar os níveis de HDL-colesterol, inibir a agregação plaquetária e estimular a atividade fibrinolítica. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) relataram que o açúcar adicionado estava associado ao aumento da mortalidade por DCV. Além disso, o consumo de carne vermelha e principalmente de carne processada tem sido associado ao aumento da DCV e da taxa de mortalidade total.[10] Globalmente, e em algumas regiões dos EUA, são encontrados casos de desnutrição ao lado de casos de sobrepeso e obesidade.[10b,10c]

## Câncer

Estima-se consistentemente que um terço dos cânceres se deve a hábitos inadequados da dieta, atividade física e controle do peso corporal. Como o câncer consiste em muitas condições diferentes que compartilham uma característica comum de divisão celular anormal não controlada, os fatores de risco, incluindo a dieta, variam entre os diferentes tipos de câncer. Nutrientes, constituintes da dieta não nutritivos e estado nutricional influenciam o risco de câncer por meio de muitos mecanismos diferentes, como eliminação de radicais livres e reparo do DNA. A suplementação de nutrientes individuais teve sucesso limitado na prevenção e no tratamento do câncer. Portanto, como acontece com as doenças cardíacas, o enfoque nos alimentos e nos padrões dietéticos fornece a melhor abordagem nutricional para prevenir o câncer. Nas últimas décadas, a obesidade emergiu como um importante fator de risco para pelo menos 11 cânceres, talvez por elevar os níveis séricos de insulina e leptina, induzir a

resistência à insulina e criar um estado inflamatório crônico (Capítulo 169). O consumo excessivo de álcool etílico também aumenta o risco de muitos tipos de câncer, incluindo fígado, mama e todo o sistema digestório. O World Cancer Research Fund International conduziu uma extensa revisão dos fatores de risco da dieta e estilo de vida para vários tipos de câncer e continua a atualizar a literatura em uma base contínua.[11]

### *Câncer de pulmão*

Embora o fator causal mais importante do câncer mais letal, ou seja, o câncer de pulmão (Capítulo 182), seja o tabagismo, o consumo de frutas está inversamente associado ao risco de câncer de pulmão em fumantes e não fumantes. Dois grandes estudos randomizados de suplementação com betacaroteno relataram aumento da taxa de mortalidade por câncer de pulmão e todas as causas, primariamente em fumantes e ex-fumantes; portanto, a suplementação de betacaroteno deve ser evitada.

| **Tabela 202.3** | **Diretrizes alimentares promulgadas pelas organizações norte-americanas.*** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **DEPARTMENT OF AGRICULTURE E DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2015-2020)** | **AMERICAN HEART ASSOCIATION (2013 e 2016)** | **AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)** | **NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM/JOINT NATIONAL COMMITTEE: 7 DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH; 2006)** | **AMERICA DIABETE ASSOCIA (2014 e 2** |
| ***Indicação ou objetivo*** | ***Promoção geral da saúde e prevenção de doenças*** | ***Prevenção de doença cardíaca*** | ***Prevenção do câncer*** | ***Pré-hipertensão e hipertensão arterial (2000 – nível de calorias)*** | ***Prevençã tratamen diabetes*** |
| **NUTRIENTE/GRUPO DE ALIMENTOS** | | | | | |
| Energia total | Alcançar e manter peso corporal saudável | Alcançar e manter peso saudável | Alcançar e manter peso saudável por toda a vida. Escolher alimentos e bebidas em quantidades que ajudem a alcançar e manter um peso saudável | Reduzir o aporte energético para perder peso em caso de sobrepeso | Perda de modesta alcançáv combina redução ingestão calorias modifica estilo de em adult sobrepe obesos DM2 e p diabetes |
| Frutas e vegetais | Incluir 2 xícaras de frutas, especialmente | Enfatizar vegetais e frutas | Consumir dieta saudável, | 4 a 5 porções/dia de vegetais e 4 a | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | frutas inteiras e 2,5 xícaras de um tipo de vegetal de todos os subgrupos diariamente | | com ênfase em alimentos de origem vegetal. Comer pelo menos 2,5 xícaras de vegetais e frutas por dia | 5 porções/dia de frutas | |
| Carne | Escolher um tipo de alimento proteico, incluindo 150 g de equivalentes de frutos do mar, carnes magras e aves, ovos, leguminosas (feijão e ervilha), oleaginosas, sementes e produtos de soja | Limitar a carne vermelha, usar fontes magras | Limitar o consumo de carnes processadas e vermelhas | ≤ 170 g/dia de carne magra, aves ou peixes | |
| Laticínios | 3 xícaras de equivalentes diários de produtos lácteos sem gordura ou com baixo teor de gordura, incluindo leite, iogurte, queijo e/ou bebidas de soja fortificadas | Incluir laticínios sem e com baixo teor de gordura | | 2 a 3 porções/dia de produtos lácteos sem gordura ou com baixo teor de gordura | |
| Grãos, fibra | Consumir 170 g de equivalentes diariamente com pelo menos metade de | Enfatizar grãos integrais, 28 a 30 g/dia de fibra | Escolher grãos integrais em vez de produtos com grãos refinados | 6 a 8 porções/dia de grãos integrais e produtos com grãos integrais, 30 g/dia de fibra | Alcançar a recomen das *U.S. Dietary Guidelin* |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | grãos integrais | | | | |
| Gordura | Incluir 27 g/dia de PUFA e óleos MUFA<br>Limitar as gorduras saturadas e gorduras *trans* | | A totalidade das evidências não apoia uma correlação entre a ingestão total de gordura e risco de câncer | 27% de calorias | Individuali combina carboidr proteína gorduras |
| Gorduras saturadas | < 10% das calorias diárias, por substituição delas por MUFA e PUFA | Limitar a 5 a 6% das calorias | | 6% das calorias | Alcançar a recomen das *U.S. Dietary Guidelin* |
| Gorduras poli-insaturadas | Substituir as gorduras sólidas por PUFA | Incluir óleos vegetais não tropicais[b] | | | |
| Gorduras monoinsaturadas | Substituir as gorduras sólidas por MUFA | | | | Enfatizar mediterr |
| Gorduras *trans* | Manter o teor mais baixo possível | Evitar | | | Evitar |
| Colesterol | | | | 150 mg/dia | |
| Carboidratos | | | | 55% das calorias | Substituir carboidr refinados açúcares adiciona grãos int legumes vegetais frutas. Individua mistura carboidr proteína gorduras |
| Açúcar | < 10% das calorias | Limitar os açúcares | Limitar bebidas | ≤ 5 porções/semana | Pessoas DM2 ou |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | adicionados a não mais que 100 calorias/dia para mulheres e 150 calorias/dia para homens | adoçadas com açúcar e alimentos com alto teor de açúcar | | risco de devem e bebidas adoçada açúcar e minimiza açúcares adiciona |
| Proteína | Escolher um tipo de alimento proteico, incluindo ovos, feijão e ervilha, produtos de soja e oleaginosas e sementes sem sal (para mais, ver Carne) | Incluir peixes, aves, oleaginosas e feijão | | 18% das calorias de carne magra, aves, peixes e 4 a 5 porções/semana de oleaginosas, sementes, feijão e ervilhas | Individuali mistura carboidr proteína gordura. Selecion fontes d proteína |
| Álcool etílico | Até 2 drinques/dia para homens e até 1 drinque/dia para mulheres; pessoas em circunstâncias especiais (p. ex., gravidez, histórico de alcoolismo) devem se abster | Se a pessoa for etilista, o consumo deve ser moderado. Não mais que 1 drinque/dia para mulheres e 2 drinques/dia para homens | Não mais que 1 drinque/dia para mulheres e 2 drinques/dia para homens | < 2 drinques/dia para homens e < 1 drinque/dia para mulheres | Se os indi com DM optarem beber, li 2 drinqu para hor 1 drinqu para mu e tomar precauç extras p prevenir hipoglice |
| Sódio | Reduzir a ingestão diária de sódio para menos de 2.300 mg e reduzir a ingestão para 1.500 mg quando as pessoas tiverem pré-hipertensão ou | Não consumir mais do que 2.300 mg/dia de sódio; reduzir a ingestão de sódio para 1.500 mg/dia é desejável | | 1.500 a 2.300 mg/dia | < 2.300 m |

| | | |
|---|---|---|
| | hipertensão arterial | |
| Potássio | | 4.700 mg/dia |

*Para obter mais detalhes, consulte os *sites* listados neste capítulo.
DM2 = diabetes melito do tipo 2; LDL = lipoproteína de baixa densidade; MUFA = ácido graxo monoinsaturado; PUFA = ácido graxo poli-insaturado.
Adaptada de Heimburger DC, Ard JD, eds. *Handbook of Clinical Nutrition*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.

### *Câncer de mama*

A segunda causa de mortes por câncer em mulheres é o câncer de mama (Capítulo 188). O câncer de mama após a menopausa apresenta associação positiva com obesidade, sobretudo quando o excesso de adiposidade está localizado predominantemente no abdome. Paradoxalmente, o risco de câncer de mama antes da menopausa diminui com a obesidade. O consumo de álcool etílico aumenta e a lactação provavelmente diminui o risco de ambos os tipos de câncer de mama.

### *Câncer colorretal*

O câncer colorretal (Capítulo 184) é a terceira principal causa de morte por câncer em homens e mulheres. O risco de câncer colorretal se correlaciona positivamente com a ingestão de carnes vermelhas e processadas, obesidade e álcool. A Organização Mundial da Saúde classificou a carne processada como carcinógeno e a carne vermelha como provável carcinógeno com base na monografia da International Agency for Research on Cancer sobre o assunto.[12] Alimentos ricos em fibra (em oposição à fibra em si), laticínios e cálcio diminuem o risco.[13]

### *Câncer de próstata*

Embora estudos tenham avaliado diferentes fatores dietéticos sobre o risco de câncer de próstata, o fator de risco mais claro é a obesidade.

### *Câncer de fígado*

O fator de risco mais forte para câncer de fígado é o álcool etílico; a obesidade também aumenta o risco. As aflatoxinas são um forte fator de risco, principalmente fora dos EUA, onde são mais prevalentes no abastecimento de alimentos. O café protege contra o câncer de fígado.

### *Câncer de pâncreas*

Existem associações entre o câncer de pâncreas e vários fatores dietéticos, mas a causalidade não é clara, exceto para a obesidade, que aumenta o risco.

### *Resumo*

Embora existam diferenças entre os riscos dietéticos para diferentes tipos de câncer, as *American Cancer Society Guidelines for Cancer Prevention* são geralmente semelhantes a outras diretrizes dietéticas importantes: consumir uma dieta baseada em vegetais, atividade física regular e manutenção de peso corporal saudável. A ingestão de álcool etílico é a principal diferença entre as diretrizes para prevenir doenças cardíacas, nas quais o consumo moderado é benéfico, e orientações para prevenir o câncer, em que o consumo mesmo em níveis baixos para alguns tipos de câncer, como mama, aumenta o risco. Os ensaios clínicos randomizados com nutrientes isolados, incluindo carotenoides, vitaminas C e E,[A3] ácido fólico,[A4] selênio[A5,A6] e fibra[A7] não se mostraram benéficos no tocante ao risco de câncer. Alimentos vegetais integrais contêm centenas de diferentes vitaminas, nutrientes e outros fitoquímicos que coletivamente reduzem mais o risco de câncer do que nutrientes específicos.

## Hipertensão

A pressão arterial elevada (Capítulo 70) é um importante fator de risco para acidente vascular encefálico, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e doença renal. Existem cinco fatores de estilo de vida que reduzem a pressão arterial: perda de peso em caso de sobrepeso ou obesidade, dieta DASH, aumento da atividade física, restrição de sódio e restrição de álcool. A obesidade, especialmente a abdominal, está

associada à hipertensão arterial sistêmica, e a redução de peso é a mudança mais forte no estilo de vida que diminui a pressão arterial. A dieta DASH é baseada em vegetais e tem sido muito estudada, originalmente por seu efeito sobre a pressão arterial, porque reduz os níveis tensionais tanto quanto o tratamento medicamentoso (11,6/5,3 mmHg), em pessoas com hipertensão.[A8] O ensaio DASH-sódio descobriu que a restrição de sódio proporcionou benefício adicional quando adicionada à dieta DASH.

### Diabetes melito

O diabetes melito do tipo 2 (DM2) (Capítulo 216) está fortemente associado à obesidade, especialmente à obesidade abdominal; portanto, a manutenção de um peso corporal desejável ao longo da vida é de grande importância na prevenção e no tratamento do DM2. O consumo de açúcar não leva ao diabetes, exceto na medida em que promove aumento do peso corporal. No entanto, há evidências de que as bebidas adoçadas com açúcar contribuem para o ganho de peso e o aumento do risco de DM2. Uma dieta com alto índice glicêmico (medida da elevação da glicemia por um alimento) também aumenta o risco. O consumo de carnes vermelhas e, sobretudo, de carnes processadas, aumenta o risco de DM2. A ingestão de café diminui o risco de DM de maneira dose-dependente. De modo semelhante à população em geral, diferentes proporções de macronutrientes podem ser usadas para tratar o DM, e isso possibilita a individualização das práticas alimentares. Já foi demonstrado que um padrão dietético mediterrâneo com alto teor de gordura saudável leva ao controle da glicose discretamente melhor do que uma dieta rica em carboidratos.[A9] No entanto, uma dieta rica em carboidratos ainda pode ser utilizada, desde que as calorias sejam controladas e, de preferência, sejam incluídos grãos integrais. Um padrão geral de alimentação saudável ajuda a reduzir o risco de DCV, a principal causa de morte de pessoas com DM.

### Osteoporose

A ingestão adequada de cálcio, vitamina D e proteína na infância é importante para atingir a massa óssea máxima ideal na idade adulta e prevenir osteoporose (Capítulo 230) mais tarde na vida. Os produtos lácteos são a fonte primária de cálcio para a maioria das crianças. Os adultos devem tentar atingir a QDR de cálcio (1.000 mg/dia até os 50 anos para mulheres e 70 anos para os homens, depois 1.200 mg/dia), primariamente por meio da dieta com suplementação de cálcio conforme necessário. A ingestão ideal e o nível sanguíneo de vitamina D são controversos. Embora existam dados sugestivos de benefícios de saúde mais amplos com o aumento do nível de vitamina D, isso depende da interpretação dos dados. Portanto, a maioria dos adultos deve tentar obter uma ingestão de vitamina D no nível da QDR (600 UI/dia até os 70 anos, depois 800 UI/dia). A ingestão de frutas e vegetais está associada ao aumento da densidade óssea por meio de vários mecanismos. Vitamina K, magnésio e zinco estão envolvidos no metabolismo ósseo, mas a suplementação não demonstrou ser benéfica para a saúde óssea. A suplementação excessiva de vitamina A aumenta o risco de fratura, assim como o consumo excessivo de álcool etílico.

### Outras condições

#### *Obesidade*

As causas e efeitos sobre a saúde da obesidade, o distúrbio nutricional mais prevalente nos EUA, são revisados no Capítulo 207. A síndrome metabólica, que inclui obesidade com grande circunferência da cintura; glicose sérica, triglicerídios séricos e pressão arterial elevados; e HDL-colesterol reduzido é notavelmente prevalente nos EUA e é um importante fator de risco para cardiopatia isquêmica, câncer, DM2 e hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70).

#### *Doença diverticular intestinal*

A baixa ingestão de fibra dietética causa constipação intestinal e acredita-se que seja a causa da doença diverticular intestinal.

#### *Demência*

Embora a atividade física seja o fator de estilo de vida mais forte para prevenir o declínio cognitivo, os fatores dietéticos também são importantes. As dietas mediterrânea e DASH têm algumas evidências que apoiam seu valor na preservação da função cognitiva. Indivíduos que seguiram a dieta *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay* (MIND) apresentaram menos declínio cognitivo ao longo do tempo em comparação com

a dieta mediterrânea ou DASH.[14] Esse padrão dietético é um híbrido de ambas as dietas e enfatiza 10 grupos de alimentos saudáveis que têm algumas evidências que apoiam a proteção cognitiva (p. ex., vegetais de folhas verdes, frutas vermelhas, peixes, oleaginosas, azeite de oliva) e limitando cinco grupos de alimentos menos saudáveis (p. ex., carnes vermelhas, doces e produtos de pastelaria).

### *Defeitos congênitos do tubo neural*

A ingestão inadequada de ácido fólico materno foi definitivamente comprovada como um importante fator de risco para defeitos congênitos do tubo neural, como espinha bífida e mielomeningocele. Por esse motivo, os produtos de cereais e grãos são enriquecidos com ácido fólico nos EUA desde 1998, e a suplementação com ácido fólico é recomendada para todas as mulheres em idade fértil.[15]

### *Suplementos alimentares*

Relativamente poucos suplementos dietéticos demonstraram benefícios na prevenção de doenças. Metanálises de ensaios clínicos randomizados e controlados de antioxidantes relataram aumento da taxa de mortalidade total com vitamina A, vitamina E e betacaroteno.[A10] A vitamina D e o cálcio são necessários para a saúde óssea adequada, e a vitamina D pode ter outros benefícios à saúde, embora as interpretações das evidências subjacentes e da dose ideal de vitamina D sejam controversas. Um grande ensaio randomizado recente não mostrou redução das taxas de câncer, de doenças cardiovasculares ou de mortalidade com a suplementação de vitamina D em homens com mais de 50 anos ou mulheres com mais de 55 anos.[A11] Embora as multivitaminas sejam um dos suplementos dietéticos mais amplamente usados, com mais de um terço dos americanos tomando-os, há poucas evidências de que previnam doenças cardiovasculares ou câncer. O consumo de peixes está associado à diminuição da DCV, mas estudos randomizados não encontraram benefícios da suplementação de ômega-3.[A12,A12b] Uma condição que comprovadamente melhorou com os suplementos dietéticos é a degeneração macular precoce. O segundo ensaio *Age Related Eye Disease Study* (*AREDS2*) demonstrou que a combinação mais efetiva de suplementos para prevenir a progressão da degeneração macular precoce continha vitaminas C e E, zinco, cobre, luteína e zeaxantina.[A13]

## TRADUÇÃO DE EVIDÊNCIAS EM MUDANÇAS DIETÉTICAS

Há fortes evidências de que os hábitos alimentares possam influenciar a incidência e a gravidade de muitas doenças incapacitantes ou letais.[16,17,17b] Não existe justificativa para a crença de que a modificação da dieta "usual" americana seja desnecessária ou fútil. A seguinte declaração do Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee descreve concisamente o padrão alimentar ideal com base nas evidências atuais: "O corpo geral de evidências examinado pelo 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee identifica que um padrão alimentar saudável é rico em frutas e vegetais,[17c] grãos integrais, laticínios com pouca ou nenhuma gordura, frutos do mar, legumes e oleaginosas; tem consumo moderado de álcool etílico (entre adultos); teor menor de carnes vermelhas e processadas; e baixo teor de alimentos e bebidas adoçados com açúcar e grãos refinados."[18] Várias organizações forneceram recomendações dietéticas geralmente consistentes com esta declaração (ver Tabela 202.3). O U.S. Department of Agriculture e o U.S. Department of Health and Human Services desenvolveram e revisaram periodicamente as *Dietary Guidelines for Americans* (ver Tabela 202.2). Essas diretrizes dietéticas listam três padrões de alimentação que são consistentes com as diretrizes e as pessoas podem usar como um modelo prático a seguir: a dieta DASH, a dieta mediterrânea e a dieta vegetariana.[19] Um sistema de orientação alimentar, agora denominado MyPlate (Figura 202.1), faz parte de uma iniciativa de comunicação mais ampla para ajudar os consumidores a fazer melhores escolhas alimentares. Embora as aplicações práticas da genômica nutricional e do microbioma ainda não estejam prontas para a prática clínica de rotina, eles representam importantes ciências emergentes que podem no futuro ser aplicadas a testes nutrigenéticos para fornecer aconselhamento dietético.

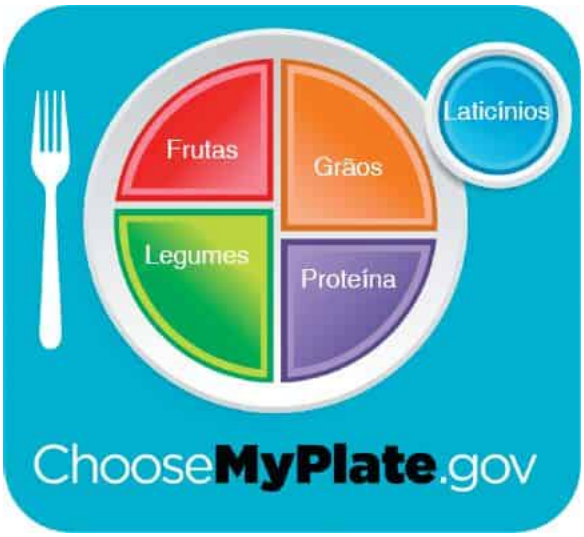


**FIGURA 202.1 MyPlate do Departamento de Agricultura dos EUA.** MyPlate ilustra que uma proporção substancial da ingestão alimentar deve consistir em vegetais, frutas e grãos, em contraste com a expectativa de muitos americanos de que as fontes de proteína devem dominar. Para obter mais informações, consultar www.ChooseMyPlate.gov.

Os médicos podem influenciar a saúde de seus pacientes, incentivando-os a otimizar seus hábitos alimentares e fornecendo-lhes materiais instrucionais, assistência de nutricionistas ou aconselhamento comportamental,[A13b] especialmente em pacientes com sobrepeso, obesidade ou outros fatores de risco cardiovascular.[19b] Uma barreira significativa para intervenções nutricionais práticas poderia ser removida se as seguradoras de saúde expandissem a cobertura dos serviços aos nutricionistas.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD009825.

A2. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2010;127:172-184.

A3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.1-e34.14.

A4. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:915-923.

A5. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029-1036.

A6. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD005195.

A7. Yao Y, Suo T, Andersson R, et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD003430.

A8. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmaillzadeh A, et al. Influence of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1253-1261.

A9. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:505-516.

A10. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007176.

A11. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.

A12. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.

A12b. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:2268-2280.

A13. Writing group for the AREDS2 research group. Effect of long-chain ω-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:763-771.

A13b. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, et al. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2020;324:2076-2094.

[a]N.R.T: O índice nutricional prognóstico (IPN) é calculado usando a seguinte fórmula: 10 × valor sérico de albumina (g/dℓ) + 0,005 × contagem total de linfócitos no sangue periférico (por $mm^3$).

[b]N.R.T.: Os óleos vegetais não tropicais contêm menos de 25% de gordura saturada e são uma mistura de gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas. São exemplos: azeite, óleo de milho, óleo de amendoim, óleo de girassol e óleo de soja.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393:791-846.
2. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, et al. National vital statistics reports, deaths: final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68:1-77.
3. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187-225.
4. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*. 2017;377:143-153.
5. Miller V, Mente A, Dehghan M, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390:2037-2049.
6. Zong G, Gao A, Hu F, et al. Whole grain intake and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2016;133: 2370-2380.
7. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18:925-935.
8. Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, et al. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr*. 2016;115:212-225.
9. Keskin M, Ipek G, Aldag M, et al. Effect of nutritional status on mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Nutrition*. 2018;48:82-86.
10. van den Brandt PA. Red meat, processed meat, and other dietary protein sources and risk of overall and cause-specific mortality in the Netherlands Cohort Study. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:351-369.

10b. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet*. 2020;395:65-74.

10c. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020;395:75-88.

11. World Cancer Research Fund. http://www.wcrf.org/. Accessed March 25, 2019.
12. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16:1599-1600.
13. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;1-11.
14. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1007-1014.
15. U.S. Preventive Services Taskforce. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects. US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317:183-189.
16. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393: 1958-1972.

17. Patnode CD, Evans CV, Senger CA, et al. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;318:175-193.

17b. Juul F, Vaidean G, Lin Y, et al. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1520-1531.

17c. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, et al. Fruit and vegetable intake and mortality: results from 2 prospective cohort studies of us men and women and a meta-analysis of 26 cohort studies. *Circulation*. 2021;143:1642-1654.

18. Millen BE, Abrams S, Adams-Campbell L, et al. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee scientific report: development and major conclusions. *Adv Nutr*. 2016;7:438-444.

19. Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, et al. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;318:167-174.

19b. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:2069-2075.

## *WEBSITES* SUGERIDOS

U.S. Dietary Guidelines 2015-2020. https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/
American Heart Association. www.americanheart.org
American Cancer Society. https://www.cancer.org
DASH diet. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp_low.pdf
American Diabetes Association. www.diabetes.org
World Cancer Research Fund. http://www.wcrf.org
NIH National Heart, Lung, and Blood Institute Nutrition Tools and Resources. http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/obesity/wecan/tools-resources/nutrition.htm
Nutrition Data.com. www.nutritiondata.com
U.S. Department of Agriculture MyPlate. www.ChooseMyPlate.gov

**Qual das opções a seguir, quando incluída na dieta, tem maior probabilidade de aumentar o risco de uma pessoa para doenças cardiovasculares?**

- A. Ácidos graxos monoinsaturados.
- B. Ácidos graxos *trans*.
- C. Proteína de soja.
- D. Álcool etílico.
- E. Colesterol proveniente da dieta.

Concluir questão

**O risco de hipertensão arterial sistêmica é reduzido pela ingestão relativamente alta de qual das seguintes fontes dietéticas?**

- A. Álcool etílico.
- B. Gordura.
- C. Frutas e vegetais.
- D. Sódio.
- E. Gordura saturada.

Concluir questão

**Qual dos seguintes hábitos de vida tem mais probabilidade de reduzir o risco de doenças crônicas?**

- A. Suplementação multivitamínica.
- B. Suplementação de vitamina A.
- C. Restrição de gordura total na dieta.
- D. Restrição de carboidratos na dieta.
- E. Adesão geral às recomendações dietéticas.

Concluir questão

**O controle a longo prazo do nível sanguíneo de glicose em um paciente obeso com diabetes melito do tipo 2 (DM2) provavelmente será melhorado por:**

- A. Restrição calórica moderada.
- B. Restrição de gordura.
- C. Restrição de proteínas.
- D. Restrição de álcool etílico.
- E. Restrição de carboidratos.

Concluir questão

**Mulher branca de 54 anos tem uma densidade mineral óssea que indica osteopenia na coluna e no quadril. Qual dos seguintes nutrientes pode aumentar a eficácia do cálcio na preservação da densidade mineral óssea?**

- A. Vitamina A.
- B. Vitamina D.
- C. Proteína.
- D. Suplementação de vitamina K.
- E. Sódio.

Concluir questão

203

# DESNUTRIÇÃO PROTEICO-CALÓRICA

MARK J. MANARY E INDI TREHAN

## DEFINIÇÃO

O termo *desnutrição energético-proteica* ou *desnutrição proteico-calórica*[a] abrange pelo menos três síndromes clínicas distintas. A primeira e mais comum, o *comprometimento do crescimento (stunting)*, ocorre em todo o mundo em desenvolvimento. É uma consequência da deficiência crônica de macronutrientes e micronutrientes no período pré-natal e durante a primeira infância e se manifesta como baixo peso ao nascer e déficit cognitivo e físico irreversível, incluindo peso abaixo do normal e baixa estatura nos primeiros anos de vida.[1] Uma segunda manifestação assume a forma de *desnutrição aguda*, uma deficiência principalmente de macronutrientes que também pode ocorrer em adultos. Em suas formas mais graves, inclui kwashiorkor, marasmo (emaciação) e kwashiorkor marasmático. A terceira síndrome é baixo peso para a altura (déficit ponderal) que ocorre em consequência de doenças clínicas ou cirúrgicas subjacentes agudas ou crônicas.

## EPIDEMIOLOGIA

Apesar da pandemia global de obesidade (Capítulo 207), o ônus duplo de nutrição insatisfatória inclui desnutrição grave.[1b,1c] As taxas globais de comprometimento do crescimento e desnutrição aguda são difíceis de quantificar com precisão, dadas as populações principalmente rurais onde ocorrem mais.[2] Quase 23% das crianças menores de 5 anos apresentam comprometimento do crescimento em todo o mundo e outros 8% sofrem de déficit ponderal.[3] O número de crianças com kwashiorkor é desconhecido e subnotificado em decorrência dos dados mínimos de vigilância de alta

qualidade; mais da metade das crianças com desnutrição aguda grave no sul da África têm kwashiorkor. Estima-se que cerca de 15% da taxa de mortalidade mundial de menores de 5 anos sejam atribuíveis ao comprometimento do crescimento e outros 12% ao déficit ponderal.

As taxas de desnutrição energético-proteica secundária entre aqueles com doenças médicas e cirúrgicas variam amplamente e são uma função dos processos de doença subjacentes, comorbidades, estado nutricional antes da doença e nível de recursos financeiros e apoio social. Nos pacientes ambulatoriais mais velhos, a prevalência de desnutrição pode ser superior a 10%.[3b] Não é incomum que taxas de desnutrição de 25 a 60% entre pacientes hospitalizados sejam relatadas na literatura (Capítulo 204).

## BIOPATOLOGIA

A maior parte do comprometimento do crescimento em crianças ocorre durante a janela crítica de "1.000 dias" entre a concepção e os 2 anos.[4] A desnutrição materna contribui para o baixo peso ao nascer, que persiste como baixo peso, baixa estatura e déficit cognitivo. O comprometimento do crescimento também coloca as crianças em risco elevado de desnutrição aguda quando desafiadas por escassez de alimentos ou infecções agudas. Mesmo as crianças sem déficit nutricional pré-natal correm alto risco de comprometimento do crescimento e desnutrição aguda quando criadas em ambientes pobres.[5] Infecção e exposição ao HIV, diarreia, pneumonia, sarampo e malária levam à anorexia com diminuição da ingestão alimentar, aumento do gasto energético e má absorção de nutrientes, colocando a criança em risco de retardo do crescimento e desnutrição aguda. O fim da amamentação exclusiva (seja prematuramente ou aos 6 meses recomendados) e a introdução da alimentação complementar também representam um período de alto risco, porque a criança ingere vários patógenos ambientais e, muitas vezes, sofre perda relativa de proteínas, lipídios e micronutrientes de qualidade.

Além da insegurança alimentar crônica e infecções gastrintestinais repetidas, dois fatores biopatológicos importantes foram recentemente avaliados como contribuintes significativos para o desenvolvimento da desnutrição energético-proteica em crianças. A primeira é a disfunção

entérica ambiental (DEE), endêmica em crianças e adultos em todo o mundo em desenvolvimento.[6] A DEE é caracterizada por vilosidades intestinais embotadas e atrofiadas, hiperplasia das criptas e infiltração linfocítica da lâmina própria, histologicamente semelhante em muitos aspectos à doença celíaca. O efeito final da DEE é o aumento na permeabilidade intestinal com translocação de bactérias e de toxina em decorrência da perda de integridade das zônulas de oclusão, disfunção imune e má absorção. A DEE é geralmente subclínica, predispondo as crianças a distúrbios de crescimento e mais suscetíveis ao desenvolvimento de desnutrição aguda. Na disfunção entérica ambiental as alterações na microbiota do intestino delgado parecem contribui diretamente para o comprometimento do crescimento.[6b] O desenvolvimento de desnutrição aguda também está associado a distúrbios da configuração do microbioma do intestino grosso.[7] Um segundo fator de risco relacionado ao desenvolvimento de desnutrição aguda é a configuração alterada do microbioma intestinal.[7]

A desnutrição energético-proteica secundária que ocorre no contexto de uma doença subjacente geralmente resulta de uma tríade de ingestão reduzida de energia, má absorção e estressores catabólicos. Praticamente qualquer doença crônica e/ou crítica pode precipitar a desnutrição energético-proteica, mas entre as mais comuns estão câncer,[8] HIV/AIDS, tuberculose (TB), doença inflamatória intestinal, doença renal crônica (DRC), doença hepática crônica e doenças reumatológicas. O paciente se encontra em um estado de balanço energético efetivo negativo manifestado por diminuição do peso corporal e da taxa metabólica, acompanhado por graus variáveis de perda muscular, depleção das reservas de gordura, capacidade cardiorrespiratória reduzida, adelgaçamento da pele com formação fácil de soluções de continuidade e ulceração, hipotermia, imunodeficiência com comprometimento da cicatrização e apatia.

As etiologias biopatológicas e os fatores de risco específicos para o desenvolvimento da desnutrição energético-proteica secundária são numerosos. O principal deles é a ingestão dietética insuficiente em decorrência de náuseas, anorexia, depressão, dentição deficiente e fraqueza motora oral que acompanha a doença subjacente. Mesmo os nutrientes ingeridos podem não ser absorvidos, por exemplo, em razão da secreção

reduzida de sais biliares, levando a esteatorreia, insuficiência pancreática e danos à mucosa intestinal na doença de Crohn. Inflamação sistêmica e estresse oxidativo são comuns em doenças críticas, cirrose, pacientes com HIV/AIDS, TB, outras infecções e pacientes em hemodiálise, contribuindo para um estado catabólico. Em pacientes com DRC, a homeostase de aminoácidos alterada pelo rim, a resistência ao hormônio do crescimento e ao fator-1 de crescimento semelhante à insulina, baixos níveis de testosterona, resistência à insulina e alteração da sinalização da insulina são fatores importantes na desnutrição energético-proteica.[9] Os pacientes com doença hepática crônica frequentemente sofrem de desnutrição energético-proteica decorrente de uma combinação de motilidade intestinal alterada, dispepsia, colestase com má absorção de vitaminas lipossolúveis, crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado, estado hipermetabólico, síntese inadequada de proteínas hepáticas, falta de reservas de glicogênio e perda de sangue a partir de varizes e do lúmen intestinal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O comprometimento do crescimento se manifesta simplesmente como baixa estatura e baixo peso para a idade. O desenvolvimento do cérebro e, portanto, da circunferência craniana, também pode ser pequeno para a idade, embora seja relativamente proporcional para o tamanho total do corpo.

A desnutrição aguda se manifesta pelo menos de três maneiras diferentes. As crianças e os adultos com desnutrição aguda estão emaciados e fracos, tendo sofrido perda de peso significativa em um período relativamente curto.[10] A desnutrição aguda costuma se manifestar primeiro na axila e na região inguinal, progredindo para as coxas e nádegas, e acaba se tornando evidente no rosto, assumindo o aspecto de "velhice". A desnutrição pode ser leve, moderada ou grave ("marasmo") (Figura 203.1).

A segunda forma de desnutrição aguda, a desnutrição edematosa ou kwashiorkor,[11] foi classicamente descrita como ocorrendo quando uma criança foi desmamada rapidamente da fonte de proteína de alta qualidade que é o leite materno,[12] embora crianças mais velhas e adultos também

possam desenvolver esse quadro clínico, sobretudo no contexto de TB extrapulmonar. O edema periférico bilateral começa nas áreas mais baixas do corpo e progride no sentido cefálico à medida que piora. Apesar de o edema poder ser relativamente profundo, os pacientes geralmente não têm ascite e sua doença não é resultado de insuficiência hepática ou hipoalbuminemia. A pele pode apresentar áreas irregulares de despigmentação (como "pintura descascada"), comumente com áreas de soluções de continuidade e infecção resultante (Figura 203.2).

**FIGURA 203.1 Kwashiorkor e marasmo em irmãos.** O irmão mais novo, à esquerda, tem kwashiorkor com edema generalizado, alterações na pele, cabelo amarelo-avermelhado pálido e expressão infeliz. A criança mais velha, à direita, apresenta marasmo, com desnutrição generalizada, braços e pernas delgados e expressão apática. (Extraída de Peters W, Pasvol G, eds. *Tropical Medicine and Parasitology,* 5th ed. London: Mosby; 2002, Figura 986.)

A desnutrição energético-proteica em pacientes com doença subjacente grave ou crônica geralmente se apresenta como índice de massa corporal (IMC) baixo ou com perda de peso progressiva.

Praticamente todos os sistemas de órgãos e tipos de tecidos sofrem de carência de energia em todas as formas de desnutrição energético-proteica, resultando em um impulso homeostático para se adaptar à diminuição da energia disponível. A gordura é cada vez mais usada como a principal fonte de energia do corpo em poucos dias, substituindo a glicose, e cetose se desenvolve rapidamente. No geral, as mudanças marcantes na produção de glicose e na degradação de proteínas estão associadas a diminuição da produção de ureia e perdas urinárias. A taxa metabólica basal diminui, acompanhada por hipotermia e fadiga fácil. À medida que a inanição persiste, quase todas as reservas de gordura do corpo são esgotadas e o tecido muscular magro pode ser reduzido em 50%. A hipopotassemia leva à fadiga muscular rápida. O músculo cardíaco não é poupado e as alterações metabólicas podem levar a bradicardia, diminuição do volume sistólico, hipotensão e má perfusão tecidual. O volume intravascular pode ser diminuído ao mesmo tempo que aumenta o extravasamento celular e capilar, resultando em edema generalizado, sobretudo em pacientes com kwashiorkor.

A capacidade pulmonar é afetada adversamente pela diminuição da massa muscular respiratória e pelos distúrbios eletrolíticos. A pele e os pelos e fios de cabelo frequentemente atrofiam, despigmentam e se rompem, deixando o paciente suscetível a infecções cutâneas. Os níveis de insulina e hormônio tireoidiano diminuem e as concentrações de cortisol aumentam. Um estado de imunodeficiência se desenvolve à medida que os tecidos linfoides atrofiam e a imunidade mediada por células é comprometida, colocando o paciente desnutrido em alto risco de infecções oportunistas. A pancitopenia pode ocorrer em virtude da supressão da medula óssea, às vezes em razão da transformação gelatinosa da medula. A desnutrição prolongada leva à deterioração de todas as porções do sistema digestório, incluindo atrofia e embotamento das vilosidades intestinais (complicando assim a alimentação terapêutica), função pancreática exócrina prejudicada e diminuição das secreções gástricas e biliares. Hepatomegalia e infiltração gordurosa no fígado são observadas. Exceto quando a patologia

renal é a via desencadeadora, a função renal está relativamente bem preservada até o final do curso. Embora o cérebro seja preservado por mais tempo do que outros órgãos, atrofia cerebral é observada na desnutrição aguda e (frequentemente de modo permanente) o atraso no desenvolvimento cognitivo é uma complicação profunda com consequências ao longo da vida entre os sobreviventes.

**FIGURA 203.2 Desnutrição edematosa ou kwashiorkor.**

## DIAGNÓSTICO

Antropometria cuidadosa tem de ser conduzida para avaliar com acurácia qualquer indivíduo quanto à desnutrição energético-proteica. No caso de crianças, pode ser particularmente desafiador obter sua cooperação para a antropometria. Medidas de altura (com precisão de 0,5 cm ou menos), peso (com precisão de 100 g ou menos), circunferência da parte média do braço (com precisão de 2 mm ou menos) e avaliação do edema depressível

periférico devem ser realizadas. Os padrões de crescimento da Organização Mundial da Saúde devem ser usados para diagnóstico e classificação.

As crianças e adultos são considerados com *déficit nutricional* quando o escore Z de altura para idade (HAZ) é 2 ou mais desvios padrão (DP) abaixo da mediana.[13] Baixa estatura familiar, hipotireoidismo, deficiência de hormônio do crescimento (GH) e deficiência de micronutrientes estão todos no diagnóstico diferencial de uma criança com baixa estatura, embora sejam relativamente raros em comparação com a déficit nutricional (*stunting*) no contexto epidemiológico relevante.

*Marasmo* pode ser diagnosticado com base em um escore Z de peso para altura (WHZ) ou escore Z de IMC para idade (BMIZ) mais de 2 DP abaixo da mediana. A circunferência da parte média do braço também pode ser usada para diagnosticar marasmo em crianças menores de 5 anos, em gestantes e em adultos. Cardiopatia congênita, diarreia grave e desidratação, síndromes disabsortivas decorrentes de parasitas intestinais, malária, HIV/AIDS, TB e malignidade devem ser considerados no diagnóstico diferencial de um paciente que apresenta emaciação.

Edema no contexto epidemiológico apropriado, independentemente de outros parâmetros antropométricos, deve levar a consideração séria do diagnóstico de kwashiorkor. O edema é mais facilmente detectado no dorso dos pés e é classificado como 1+ se confinado aos membros inferiores, 2+ se também houver edema nos membros superiores e 3+ caso se estenda para o rosto. As causas fisiológicas usuais de edema, incluindo doenças cardíacas, hepáticas e renais subjacentes, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Em populações rurais empobrecidas, onde kwashiorkor é uma doença endêmica, os cuidados de saúde de rotina também são geralmente limitados; portanto, as possibilidades de doença cardíaca congênita ou reumática, glomerulonefrite proliferativa aguda (pós-infecciosa ou pós-estreptocócica), anemia profunda (por deficiência de ferro primária, malária grave ou ancilostomíase, entre outras causas) e TB devem ser consideradas. No entanto, para a maioria das crianças que apresentam edema nessas populações, kwashiorkor continua sendo o diagnóstico principal (e-Figura 203.1).

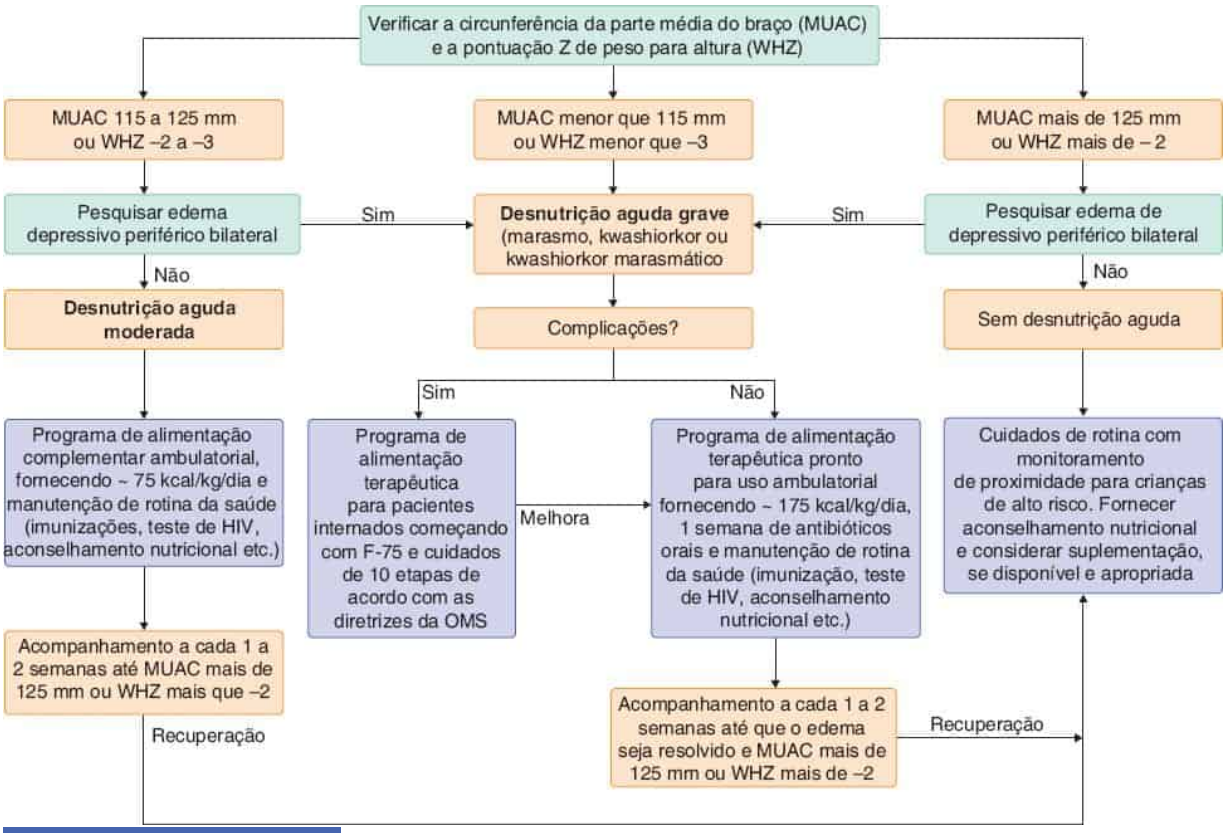


**E.FIGURA 203.1 Algoritmo do diagnóstico e manejo de desnutrição aguda em crianças de 6 a 59 meses de idade.** A circunferência da parte média do braço deve ser usada apenas em crianças de 6 a 59 meses de idade. Consulte a referência 10 para obter detalhes de diagnóstico e manejo. HIV = vírus da imunodeficiência humana; OMS = Organização Mundial da Saúde.

A desnutrição secundária decorrente da doença subjacente também exige antropometria cuidadosa, com IMC inferior a 18,5 kg/m$^2$ representando desnutrição moderada e IMC inferior a 15 kg/m$^2$ representando desnutrição proteico-energética grave. Mesmo sem um IMC tão baixo, qualquer perda de peso significativa, especialmente se associada à perda de massa muscular magra, além da depleção das reservas de gordura, deve levar à consideração de desnutrição energético-proteica e exige investigação de doença subjacente, caso não tenha sido identificada anteriormente. Não há exames complementares confiáveis para identificar desnutrição energético-proteica porque marcadores séricos, como albumina,

pré-albumina e proteína C reativa, são, eles próprios, reagentes de fase aguda e inespecíficos para esse propósito. A diminuição da força de preensão é talvez a melhor medida clínica isolada para avaliar o grau de desnutrição neste contexto.

## TRATAMENTO

Relativamente pouco pode ser feito para reverter o retardo de crescimento, porque a diminuição do crescimento físico e cognitivo sofrido nos primeiros “1.000 dias” é decorrente de uma confluência de fatores ambientais provavelmente não passíveis de tratamentos médicos. Essas crianças permanecem em alto risco de retardo do crescimento durante a infância, embora algum grau de recuperação do crescimento seja possível na segunda infância e na adolescência. A atenção deve ser direcionada para melhoria geral na qualidade e diversidade da dieta, particularmente no que diz respeito ao aumento da ingestão de proteínas completas. A amamentação exclusiva até os 6 meses e a continuação da amamentação com alimentos suplementares apropriados até pelo menos 2 anos devem ser incentivadas sempre que possível, com considerações especiais no caso de mãe infectada pelo HIV.[14] Os cuidados de saúde de rotina, incluindo imunizações, suplementação de vitamina A e administração periódica de anti-helmínticos, devem ser garantidos. O teste para HIV e tratamento devem ser solicitados. As melhorias nas condições sanitárias de vida são provavelmente os maiores benefícios.

As crianças com desnutrição aguda grave *não complicada* podem ser tratadas ambulatorialmente com alimento terapêutico pronto para uso, na maioria das vezes uma pasta de amendoim fortificada, se conseguirem ingerir com sucesso aproximadamente 30 g de alimento terapêutico pronto para uso sob terapia diretamente observada (TDO) (ver e-Figura 203.1). Elas podem então ser tratadas em casa com 1 a 2 semanas de 175 kcal/kg/dia de alimentos terapêuticos prontos para uso, retornando para

reavaliações regulares até atingirem os desfechos antropométricos e terapêuticos. A inclusão de 1 semana de antibioticoterapia oral empírica diminui a taxa de mortalidade e melhora a recuperação nutricional.[A1,A2] As crianças com desnutrição aguda grave *complicada* devem ser internadas, com atenção inicial focada urgentemente nas infecções, hipoglicemia, hipotermia e desidratação que levam à morte precoce. Se a criança for incapaz de consumir inicialmente alimentos terapêuticos prontos para uso, então a reabilitação nutricional pode começar com uma fórmula láctea conhecida como F-75 antes da transição para um alimento mais denso em nutrientes (Tabela 203.1). Um protótipo de alimento complementar direcionado para a microbiota consegue modificar o microbioma intestinal (Capítulo 262)[14b] e melhora significativamente o ganho ponderal em crianças desnutridas.[A2b]

Os desfechos de mortalidade e recuperação nutricional dos programas baseados na comunidade são geralmente superiores aos alcançados pelo atendimento hospitalar, tornando-se o padrão internacional atual de atendimento e relegando o atendimento hospitalar apenas para crianças que têm anorexia ou complicações clínicas ou que estejam em uma área onde alimentos terapêuticos prontos para uso não estão disponíveis.

Os pacientes com desnutrição energético-proteica secundária devem, em primeiro lugar, ter sua doença subjacente tratada, porque é mais provável que isso leve à recuperação a longo prazo de seu estado nutricional. Concomitantemente, a reabilitação nutricional deve ser realizada para prevenir perdas adicionais de energia e possibilitar a recuperação de vias orgânicas danificadas. Os desequilíbrios hidreletrolítico e ácido-básico devem ser corrigidos com cautela. Em geral, a nutrição enteral (Capítulo 204) é preferível à parenteral, desde que o sistema digestório esteja funcionando adequadamente. Podem ser necessárias pequenas alimentações frequentes ou infusão por gotejamento lento. Nutrição enteral ou parenteral agressiva deve ser evitada nos estágios iniciais da reabilitação, porque a

síndrome da realimentação é um perigo real em pacientes desnutridos. Hipofosfatemia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, sobrecarga hídrica, fraqueza muscular, arritmias cardíacas e diarreia são riscos associados à realimentação agressiva. A hidratação, a glicemia e os níveis de eletrólitos devem ser monitorados atentamente durante a realimentação.[15] Os estudos são limitados no que diz respeito à efetividade do suporte nutricional durante a doença aguda,[A3] mas muitos dos benefícios provavelmente serão observados a longo prazo, além da duração da maioria dos estudos clínicos.

**Tabela 203.1** **Composição nutricional de alimentos terapêuticos para desnutrição aguda grave.**

| | F-75® (100 mℓ) | F-100® (100 mℓ) | RUTF® (100 mg) |
|---|---|---|---|
| Energia (kcal) | 75 | 100 | 543 |
| Proteína (g) | 0,9 | 2,9 | 13,6 |
| Lactose (g) | 1,3 | 4,2 | |
| Potássio (mg) | 156 | 246 | 1.111 |
| Sódio (mg) | 14 | 44 | 189 |
| Magnésio (mg) | 10,5 | 17,7 | 92 |
| Zinco (mg) | 2 | 2,3 | 14 |
| Cobre (mg) | 0,25 | 0,25 | 1,78 |
| Osmolaridade (mOsm/ℓ) | 413 | 419 | |
| % de energia total a partir de proteínas | 5 | 12 | 10/12 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| % de energia total a partir de gorduras | 36 | 53 | 45 a 60 |

RUTF = alimento terapêutico pronto para uso (*Ready to Use Therapeutic Food*).

## PREVENÇÃO

A prevenção do déficit nutricional e da desnutrição aguda continua sendo uma das metas mais desafiadoras e difíceis na saúde global, especialmente dados os efeitos intergeracionais da desnutrição materna. Fornecer às gestantes suplementação nutricional, tratamento intermitente da malária, atendimento oportuno para infecções sexualmente transmissíveis e atendimento pré-natal abrangente mostra algum sucesso em melhorar o peso ao nascer e reduzir partos prematuros. A adesão às recomendações de amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses e amamentação contínua durante pelo menos 2 anos também mostra benefícios significativos.[16] O diagnóstico precoce e o tratamento do HIV em mães e recém-nascidos/lactentes também são benéficos. No entanto, as crianças pobres continuam em alto risco de retardo do crescimento e desnutrição aguda em razão da relativa falta de saneamento, altas taxas de insegurança alimentar, cobertura vacinal irregular e acesso limitado a cuidados médicos. Abordar esses fatores sociais subjacentes e intervenções dietéticas para melhorar a ingestão completa de proteínas[A4] pode fornecer o maior benefício para diminuir a desnutrição energético-proteica na infância e suas consequências para os adultos.

É necessária muita atenção ao estado nutricional de pacientes com condições clínicas e cirúrgicas, com estratificação de risco com base no IMC e na trajetória do peso, para limitar o risco de desnutrição energético-proteica nesses pacientes enquanto são tratados para suas doenças subjacentes. A otimização do estado nutricional ajudará na recuperação de suas condições primárias e, da mesma maneira, a recuperação da condição primária melhorará os benefícios para o estado nutricional geral. Os esforços para fornecer empiricamente proteínas, calorias e micronutrientes extras durante períodos de estresse oxidativo e catabolismo específicos ajudarão a limitar a perda de peso e seus efeitos adversos.

## PROGNÓSTICO

De modo geral, o prognóstico para crianças com comprometimento nutricional permanece ruim porque os déficits físicos e cognitivos que sofrem são carregados com elas ao longo da vida. As crianças que se recuperam de um episódio de desnutrição aguda grave permanecem mais suscetíveis a novos episódios nos meses seguintes do que seus pares; aqueles com doenças subjacentes, como HIV ou TB, permanecem em risco significativamente elevado. As melhores taxas de recuperação em programas de tratamento de desnutrição aguda grave chegam a aproximadamente 90%, com taxas de mortalidade de cerca de 4 a 5%. As taxas de mortalidade são substancialmente mais altas, cerca de 35%, em crianças que precisam de hospitalização.[17] Episódios não tratados de marasmo grave apresentam um risco de morte estimado de 10 a 20% por mês. Embora muitas crianças se recuperem espontaneamente, a maioria nunca voltará ao estado nutricional inicial e terá desenvolvimento pleno.

Mais relevante para o clínico geral é o entendimento de que a desnutrição energético-proteica na primeira infância está associada a um risco aumentado de síndrome metabólica na idade adulta, contribuindo para a dupla epidemia de desnutrição infantil e obesidade adulta cada vez mais observada em todo o mundo.[18] Assim, embora o ônus predominante da desnutrição energético-proteica ocorra na primeira infância, seus efeitos intergeracionais e consequências ao longo da vida tornam a avaliação dos desafios nutricionais durante a infância e adolescência uma consideração importante ao cuidar de qualquer paciente adulto com história pregressa vulnerável. Nos adultos mais velhos a desnutrição energético-proteica está associada a aumento da taxa de mortalidade hospitalar.[18b]

A1. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med*. 2013;368:425-435.

A2. Isanaka S, Langendorf C, Berthé F, et al. Routine amoxicillin for uncomplicated severe acute malnutrition in children. *N Engl J Med*.

2016;374:444-453.

A2b. A2b. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *N Engl J Med.* 2021;384:1517-1528.

A3. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. Nutritional support and outcomes in malnourished medical inpatients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:43-53.

A4. Iannotti LL, Lutter CK, Stewart CP, et al. Eggs in early complementary feeding and child growth: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140:1-8.

[a]N.R.T.: Ver Temas da Atualidade em Nutrologia Pediátrica, 2021, da Sociedade Brasileira de Pediatria, em www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Manual_de_atualidades_em_Nutrologia_2021_-_SBP_SITE.pdf e Manual de Suporte Nutricional da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2ª edição, 2020, em https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2ª_Edicao_-_jan2021-Manual_Suporte_Nutricional_.pdf.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, et al. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-18.

1b. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet*. 2020;395:65-74.

1c. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020;395:75-88.

2. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393:791-846.

3. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization (WHO), World Bank Group. Levels and Trends in Child Malnutrition New York: UNICEF, WHO, World Bank Group; 2017.

3b. Ozer NT, Akin S, Sahin GG, et al. Prevalence of malnutrition diagnosed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment in older adult outpatients and comparison between the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment energyprotein intake: a cross-sectional study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021. [Epub ahead of print.]

4. Papathakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;435:40-47.
5. Owino VO, Murphy-Alford AJ, Kerac M, et al. Measuring growth and medium- and longer-term outcomes in malnourished children. *Matern Child Nutr*. 2019;15:1-10.
6. Trehan I, Kelly P, Shaikh N, et al. New insights into environmental enteric dysfunction. *Arch Dis Child*. 2016;101:741-744.
6b. Chen RY, Kung VL, Das S, et al. Duodenal microbiota in stunted undernourished children with enteropathy. *N Engl J Med*. 2020;383:321-333.
7. Velly H, Britton RA, Preidis GA. Mechanisms of cross-talk between the diet, the intestinal microbiome, and the undernourished host. *Gut Microbes*. 2017;8:98-112.
8. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, et al. Cancer cachexia: diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127:91-104.
9. Di Giovanni V, Bourdon C, Wang DX, et al. Metabolomic changes in serum of children with different clinical diagnoses of malnutrition. *J Nutr*. 2016;146:2436-2444.
10. Trehan I, Manary MJ. Management of severe acute malnutrition in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child*. 2015;100:283-287.
11. Coulthard MG. Oedema in kwashiorkor is caused by hypoalbuminaemia. *Paediatr Int Child Health*. 2015;35:83-89.
12. Chawla A, Francis D, Daniel S, et al. Kwashiorkor in upper middle class suburbia in the United States (FS17-02-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Suppl 1):1137.
13. Teigen LM, Kuchnia AJ, Nagel EM, et al. Diagnosing clinical malnutrition: perspectives from the past and implications for

the future. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;26:13-20.

14. World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF). Guideline: updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Geneva: WHO, UNICEF, 2016.

14b. Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science*. 2019;365:eaau4732.

15. Ridley E, Gantner D, Pellegrino V, et al. Nutrition therapy in critically ill patients—a review of current evidence for clinicians. *Clin Nutr*. 2015;34:565-571.

15b. Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science*. 2019;365.

16. Kamudoni P, Maleta K, Shi Z, et al. Exclusive breastfeeding duration during the first 6 months of life is positively associated with length-for-age among infants 6-12 months old, in Mangochi district, Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:96-101.

17. Munthali T, Jacobs C, Sitali L, et al. Mortality and morbidity patterns in under-five children with severe acute malnutrition (SAM) in Zambia: a five-year retrospective review of hospital-based records (2009-2013). *Arch Public Health*. 2015;73:1-9.

18. Abdullah A. The double burden of undernutrition and overnutrition in developing countries: an update. *Curr Obes Rep*. 2015;4:337-349.

18b. Gonakoti S, Osifo IF. Protein-energy malnutrition increases mortality in patients hospitalized with bacterial pneumonia: a

retrospective nationwide database analysis. *Cureus*. 2021;13:e12645.

**Qual das opções a seguir *não* é considerada uma forma de desnutrição proteico-energética?**

- A. Baixa estatura.
- B. Beribéri.
- C. Marasmo.
- D. Kwashiorkor.
- E. Debilidade pelo HIV.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é o fator subjacente mais comum na mortalidade infantil em todo o mundo?**

- A. Malária.
- B. HIV.
- C. Parasitas intestinais.
- D. Desnutrição.
- E. Nascimento prematuro.

Concluir questão

**Qual das seguintes intervenções tem maior probabilidade de ser efetiva na redução da carga da disfunção entérica ambiental (DEE)?**

- A. Garantir que todas as crianças recebam suas imunizações de rotina.
- B. Profilaxia antibiótica.
- C. Administração de rotina de probióticos.
- D. Suplementação de zinco.
- E. Albendazol para vermifugação.
- F. Melhor saneamento.

Concluir questão

**O suprimento nutricional e a função de qual dos seguintes órgãos são preservados por mais tempo e mais na desnutrição proteico-energética?**

- A. Cérebro.
- B. Coração.

- C. Intestino.
- D. Fígado.
- E. Pulmões.
- F. Pele.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é a medida antropométrica mais útil para diagnosticar emaciação aguda em uma criança de 3 anos?**

- A. Altura.
- B. Pontuação Z de altura para idade.
- C. Circunferência da parte média do braço.
- D. Peso.
- E. Pontuação Z de peso para idade.
- F. Pontuação Z de peso para altura.

Concluir questão

204

# DESNUTRIÇÃO: AVALIAÇÃO E SUPORTE

THOMAS R. ZIEGLER

A avaliação nutricional é projetada para identificar e tratar uma possível desnutrição ou sobrepeso/obesidade. A desnutrição energético-proteica (ou desnutrição proteico-calórica), que é o foco deste capítulo, ocorre quando um paciente perdeu involuntariamente mais de 4,5 kg ou 5% do peso corporal ou desenvolveu hipoalbuminemia (não em decorrência de sobrecarga hídrica ou inflamação/infecção, que não são causas nutricionais de hipoalbuminemia). Está comumente associada a deficiências dietéticas específicas, que são revisadas com mais detalhes no Capítulo 205. A obesidade é discutida no Capítulo 207.

## EPIDEMIOLOGIA

A desnutrição energético-proteica e a depleção de micronutrientes específicos são comuns em pacientes adultos com doenças crônicas e naqueles que requerem internação hospitalar para cuidados agudos (Tabela 204.1), com uma prevalência típica de 20 a 40%. As condições crônicas comuns associadas incluem insuficiência cardíaca, depressão e doença pulmonar, renal ou hepática crônica. Os pacientes com infecções crônicas, como HIV, ou distúrbios gastrintestinais (variando de má absorção a síndrome do intestino curto, para parasitas intestinais) também ficam desnutridos. Os transtornos alimentares (Capítulo 206) representam um desafio específico que vai além da própria desnutrição. A hospitalização pode piorar ou até precipitar a desnutrição porque os pacientes geralmente consomem ou recebem cotas inadequadas de calorias, proteínas, vitaminas e minerais durante a internação.

Os pacientes com doenças agudas e crônicas normalmente passam por vários dias a várias semanas ou meses de diminuição contínua ou intermitente da ingestão de alimentos em decorrência de anorexia, sintomas gastrintestinais, depressão/ansiedade e outros fatores clínicos. Eles também podem ter tido ingestão alimentar restrita em decorrência de intervenção cirúrgica ou procedimento diagnóstico/terapêutico e sua recuperação subsequente. Alguns pacientes tornam-se deficientes em nutrientes em razão de diarreia, vômito, poliúria, drenagem de feridas, diálise e outras causas. Medicamentos, incluindo corticosteroides, quimioterápicos, imunossupressores e diuréticos, estão associados a destruição do músculo esquelético, lesão gastrintestinal e perdas de eletrólitos ou vitaminas hidrossolúveis.[1] O repouso completo na cama ou deambulação limitada são comuns em ambientes ambulatoriais e de hospitalares e estão associados a perda de músculo esquelético e comprometimento das respostas anabólicas musculares.

| **Tabela 204.1** | **Causas comuns de desnutrição energético-proteica e depleção de micronutrientes em pacientes clínicos com doenças agudas crônicas.** |
|---|---|

- Diminuição da ingestão espontânea de alimentos decorrente de anorexia por doença crônica ou aguda, sinais/sintomas gastrintestinais (p. ex., náuseas, vômitos, dor abdominal), depressão/ansiedade
- Restrição da ingestão de alimentos necessária para cirurgias ou procedimentos diagnósticos/terapêuticos e consequente disfunção gastrintestinal
- Perdas anormais de macronutrientes e micronutrientes do corpo decorrentes de má absorção (p. ex., espru celíaco, síndrome do intestino curto, doença inflamatória intestinal, fibrose cística, diarreia), má digestão (p. ex., pancreatite), êmese, poliúria (p. ex., no diabetes melito), drenagem de feridas ou terapia de substituição renal

- Períodos de aumento do gasto de energia (necessidades calóricas), necessidades de proteínas e necessidades de micronutrientes (p. ex., doença crítica, aumento da inflamação)
- Efeitos catabólicos de hormônios contrarreguladores (p. ex., cortisol, catecolaminas, glucagon), liberação de citocinas pró-inflamatórias de células imunes estimuladas e células endoteliais e epiteliais (interleucinas 1, 6 e 8 e fator de necrose tumoral-α), e resistência do tecido periférico aos hormônios anabólicos insulina e fator-I de crescimento semelhante à insulina
- Repouso na cama, diminuição da deambulação e paralisia química durante a ventilação mecânica (perda de músculo esquelético decorrente de comprometimento da síntese de proteínas)
- Administração de fármacos que induzem a destruição do músculo esquelético, lesão gastrintestinal ou perda de eletrólitos e vitaminas hidrossolúveis (p, ex., corticosteroides, quimioterápicos, diuréticos e esquemas imunossupressores
- Privação socioeconômica, cuidadores inadequados, dificuldades de locomoção no ambiente doméstico
- Aporte inadequado de calorias, proteínas e micronutrientes essenciais (vitaminas, minerais e oligoelementos) durante a hospitalização

## BIOPATOLOGIA

As doenças catabólicas e críticas estão associadas a concentrações sanguíneas concomitantemente aumentadas de hormônios catabólicos (cortisol, catecolaminas, glucagon), liberação de citocinas pró-inflamatórias de células estimuladas imunes, endoteliais e epiteliais (interleucinas [p. ex., IL-1, IL-6, IL-8] e fator-α de necrose tumoral [TNF-α]) e resistência do tecido periférico aos hormônios anabólicos (insulina e fator-I de crescimento semelhante à insulina [IGF-I]). Essas alterações hormonais e

das citocinas aumentam a disponibilidade de substratos metabólicos endógenos essenciais para as funções celular e orgânica, cicatrização de feridas e sobrevida do hospedeiro (p. ex., glicose via glicogenólise e gliconeogênese, aminoácidos via degradação do músculo esquelético e ácidos graxos livres via lipólise). Esta combinação comum de diminuição da ingestão de nutrientes e aumento das perdas de nutrientes nos tecidos, juntamente com o aumento das necessidades de energia (calorias), proteínas e micronutrientes decorrentes de inflamação, infecção, citocinemia e semelhantes, são responsáveis por perda e depleção de micronutrientes comuns em pacientes com doenças clínicas agudas e crônicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A erosão significativa da massa corporal magra ou a deficiência de vitaminas e minerais específicos está associada a fraqueza e fadiga, aumento das taxas de infecção, dificuldade de cicatrização de feridas e convalescença retardada. Essa relação é especialmente evidente em pacientes com desnutrição energético-proteica crônica e perda de peso corporal associada a doenças.

O índice de massa corporal (IMC; peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados) pode quantificar a desnutrição. Deve-se suspeitar de desnutrição em pacientes (a) com perda involuntária de 5 a 10% ou mais de seu peso corporal normal nas semanas ou meses anteriores, (b) com peso inferior a 90% de seu peso corporal ideal, ou (c) ter um IMC inferior a 18,5 $kg/m^2$. Os paquímetros para dobras cutâneas podem ser usados para medir a espessura da dobra tricipital como estimativa da gordura corporal; espessura abaixo do percentil 50 ajustado para a idade (geralmente uma dobra cutânea $\leq$ 5 mm em homens ou 12 a 13 em mulheres deve levantar uma suspeita de desnutrição [e-Tabela 204.1]). Outra abordagem é medir a circunferência do músculo do braço: medida abaixo de 24 cm nos homens ou 19 cm nas mulheres sugere desnutrição. Em pacientes ambulatoriais, as ferramentas como o *Mini Nutricional Assessment Score* (htps://www.nestle.com/assetlibrary/documents/library/events/2010-

malnutrition-in-older-people/mna_mini_english.pdf) podem identificar pacientes que precisam de avaliação formal por nutricionista.[2,3]

| **e-Tabela 204.1** | Quinto, décimo e quinquagésimo percentis para a dobra cutânea tricipital e circunferência da parte média do braço de homens e mulheres dos EUA a partir da primeira *Health and Nutrition Examination Survey*. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ***PERCENTIL PARA MUAMC (CM)*** | | | ***PERCENTIL PARA DOBRA CUTÂNEA TRICIPITAL (MM)*** | | |
| **GRUPO DE IDADE** | **5º** | **10º** | **50º** | **5º** | **10º** | **50º** |
| **Homens** | | | | | | |
| 18 a 74 | 23,8 | 24,8 | 27,9 | 4,5 | 6 | 11 |
| 18 a 24 | 23,5 | 24,4 | 27,2 | 4 | 5 | 9,5 |
| 25 a 34 | 24,2 | 25,3 | 28 | 4,5 | 5,5 | 12 |
| 35 a 44 | 25 | 25,6 | 28,7 | 5 | 6 | 12 |
| 45 a 54 | 24 | 24,9 | 28,1 | 5 | 6 | 11 |
| 55 a 64 | 22,8 | 24,4 | 27,9 | 5 | 6 | 11 |
| 65 a 74 | 22,5 | 23,7 | 26,9 | 4,5 | 5,5 | 11 |
| **Mulheres** | | | | | | |
| 18 a 74 | 18,4 | 19 | 21,8 | 11 | 13 | 22 |
| 18 a 24 | 17,7 | 18,5 | 20,6 | 9,4 | 11 | 18 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 a 34 | 18,3 | 18,9 | 21,4 | 10,5 | 12 | 21 |
| 35 a 44 | 18,5 | 19,2 | 22 | 12 | 14 | 23 |
| 45 a 54 | 18,8 | 19,5 | 22,2 | 13 | 15 | 25 |
| 55 a 64 | 18,6 | 19,5 | 22,6 | 11 | 14 | 25 |
| 65 a 74 | 18,6 | 19,5 | 22,5 | 11,5 | 14 | 23 |

MUAMC = circunferência da parte média do braço.
De Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2530-2539.

## AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

A avaliação precisa do estado nutricional é essencial para detectar o esgotamento preexistente da proteína corporal, reserva de energia e micronutrientes, identificar fatores de risco para desnutrição e definir etapas para prevenir deficiências nutricionais, esgotamento da massa magra corporal e perda de músculo esquelético. As concentrações sanguíneas de micronutrientes específicos (p. ex., cobre, tiamina, 25-hidroxivitamina D, vitamina $B_6$, folato, vitamina $B_{12}$) e eletrólitos (p. ex., magnésio, potássio, fósforo) são importantes para orientar as necessidades e respostas de reposição. Infelizmente, não existe um teste prático e simples que possa ser usado como um índice do estado nutricional energético-proteico geral. A avaliação nutricional envolve a integração de vários fatores, incluindo história patológica pregressa (clínica/cirúrgica), tipo e gravidade da doença subjacente aguda/crônica e evolução clínica e cirúrgica prevista, locais e volume de líquido drenado, achados do exame físico, relato de alteração de peso corporal (magnitude e período de tempo), padrão de ingestão alimentar, uso de suplementos nutricionais, incluindo administração prévia de nutrição enteral especializada ou nutrição parenteral, avaliação da função do órgão e volemia atuais, e determinação das concentrações sanguíneas de determinados minerais, vitaminas e eletrólitos (Tabela 204.2).[4] Na unidade de terapia intensiva (UTI), o peso corporal reflete tipicamente a infusão IV

recente de soluções e, em geral, é muito maior do que o peso "seco" mais recente, ou peso pré-operatório, que é o melhor parâmetro a ser usado.[5]

Em pacientes hospitalizados, especialmente aqueles em UTI, as concentrações circulantes de proteínas (p. ex., albumina, pré-albumina, transferrina) estão geralmente muito baixas e não são úteis como biomarcadores do estado nutricional de proteínas em razão de sua falta de especificidade. As concentrações plasmáticas durante a inflamação/infecção ativa, doença crítica e semelhantes são marcadamente afetadas por fatores não nutricionais, incluindo volemia, extravasamento capilar, estado do ferro (ferritina), comprometimento da função hepática de síntese de proteínas ou a depuração anormal de proteína do sangue. Em razão da longa meia-vida de circulação da albumina (18 a 21 dias), os níveis no sangue permanecem baixos apesar da alimentação adequada e demoram a responder à reposição nutricional, independentemente dos outros fatores de confusão observados anteriormente. A pré-albumina tem meia-vida circulante muito mais curta do que a albumina (vários dias), e níveis séricos seriados podem ser usados como indicador aproximado do balanço da proteína em pacientes ambulatoriais estáveis clinicamente.

## TRATAMENTO

### Requisitos nutricionais

As necessidades de energia podem ser estimadas usando métodos padrão. Isso inclui a equação de Harris-Benedict, que incorpora a idade, sexo, peso e altura do paciente para determinar o gasto energético basal em quilocalorias (kcal) por 24 horas. A equação de Harris-Benedict para estimar o gasto energético basal (GEB) para homens e mulheres é a seguinte:

Homens (kcal por 24 horas): 66 + (13,7 × kg de peso corporal) + (5,0 × altura em cm) − (6,8 × idade em anos)

Mulheres (kcal por 24 horas): 655+ (9,6 × kg de peso corporal) + (1,8 × altura em cm) − (4,7 × idade em anos)

A necessidade de energia de manutenção estimada é de aproximadamente 1,3 vez o GEB em indivíduos ambulatoriais. Um método simples e relativamente acurado para estimar as necessidades de energia é simplesmente usar 20 a 25 kcal/kg/dia utilizando o peso corporal ideal na maioria dos pacientes. Isso pressupõe que o peso corporal usado não reflete a infusão IV de soluções ou síndromes de extravasamento capilar (ver anteriormente). Em pacientes de UTI, até mesmo doses calóricas mais baixas (equivalente a 15 a 20 kcal/kg de peso seco/dia) têm sido defendidas por alguns, com base em complicações conhecidas de superalimentação (ver adiante) e dados de desfechos clínicos limitados em função da dose de energia. Em indivíduos obesos (definidos para esses cálculos como aqueles com 20 a 25% acima do peso corporal ideal), o cálculo das necessidades de energia e proteína deve ser baseado no peso corporal ajustado da seguinte maneira:

Peso corporal ajustado = peso atual − peso corporal ideal (a partir de tabelas padrão ou equações) × 0,25 + peso corporal ideal

As diretrizes para a administração de proteínas/aminoácidos são mostradas na Tabela 204.3. Na maioria dos pacientes catabólicos que precisam de alimentação especializada, a dose de proteína geralmente recomendada é de 1,5 g/kg/dia em indivíduos com função renal normal. Isso é cerca de duas vezes a quota dietética recomendada (QDR) para adultos saudáveis, que é de 0,8 g/kg/dia. A dose de proteína administrada deve ser ajustada para baixo em função do grau e da taxa de azotemia (sem diálise) e hiperbilirrubinemia.

| **Tabela 204.2** | **Avaliação nutricional abrangente de pacientes com distúrbios clínicos.** |
|---|---|

- **Revisar a história patológica pregressa (clínica e cirúrgica) e a história da doença atual**

- **Obter histórico de peso corporal**
- Determinar o padrão de ingestão alimentar em relação às necessidades de nutrientes
- Realizar um exame físico detalhado (considerar perda de músculo esquelético, alterações na pele e nos pelos/cabelo e lesões na língua sugestivas de deficiência de micronutrientes)
- Avaliar a função do sistema digestório
- Determinar o estado funcional físico e mental
- Avaliar os marcadores bioquímicos padrão da função dos órgãos e determinar os níveis sanguíneos de micronutrientes, conforme indicado pelo estado clínico (p. ex., zinco, cobre, tiamina)
- Solicitar avaliação da equipe de apoio nutricional multidisciplinar

**Tabela 204.3** **Demandas estimadas de proteínas em pacientes adultos com condições clínicas.**

| CONDIÇÃO CLÍNICA | DOSE DE PROTEÍNA/AMINOÁCIDO (G/KG/DIA) |
|---|---|
| Bem nutrido com doença aguda | 1,2 a 1,5 |
| Desnutrido e/ou estresse catabólico grave | 1,5 a 2,0 |
| Pós-operatório | 1,2 a 1,5 |
| Insuficiência hepática | 0,6 a 1,0 (com base na função hepática estimada) |
| Encefalopatia aguda | 0 a 0,6 |
| Insuficiência renal aguda, não está | 0,6 a 1,0 (com base na |

| | |
|---|---|
| em terapia de substituição renal | função renal estimada/azotemia) |
| Insuficiência renal, em terapia de substituição renal | 1,2 a 2,0 |

## SUPORTE NUTRICIONAL

O suporte nutricional além da alimentação oral usual deve ser considerado quando os pacientes apresentam evidências de desnutrição energético-proteica ou uma condição clínica que possa resultar em desnutrição.[A1] As principais indicações para nutrição oral ou enteral especializada ou nutrição parenteral são mostradas na Tabela 204.4.

### Suporte nutricional oral

A suplementação nutricional oral inclui o fornecimento de dietas orais balanceadas de alimentos usuais suplementados com produtos nutritivos líquidos (ou sólidos) completos, suplementos proteicos (p. ex., soro de leite hidrolisado ou pó de caseína que podem ser misturados com bebidas dietéticas), suplementos multivitamínico-minerais de alta potência, ou micronutrientes específicos necessários para tratar uma deficiência diagnosticada (p. ex., zinco, cobre, vitaminas $B_6$, $B_{12}$ ou D). Os suplementos especiais projetados para pacientes com insuficiência renal crônica com calorias concentradas e baixas quantidades de proteínas e eletrólitos estão disponíveis, assim como várias formulações elaboradas para outras categorias específicas de doenças. Vários estudos mostram que a convalescença é aumentada com a adição de um ou dois recipientes por dia de suplementos de nutrientes líquidos completos às refeições após estresses, como a substituição total do quadril. É prudente colocar os pacientes que podem tolerar medicamentos orais em uma preparação multivitamínico-mineral oral potente, pelo menos por vários meses, sobretudo para aqueles que apresentam ou estão em risco de desnutrição, embora isso não seja especificamente comprovado.

## Nutrição enteral

Os pacientes com a função gastrintestinal (GI) intacta podem ser incapazes de consumir dieta adequada VO em decorrência de condições clínicas ou cirúrgicas (p. ex., pacientes ventilados mecanicamente, aqueles com pancreatite, demência, disfagia e após traumatismo ou queimaduras). Embora a nutrição parenteral seja comumente administrada nessas situações, essa prática não é baseada em evidências. As diretrizes atuais sugerem fortemente que suplementos nutricionais orais ou nutrição enteral devem ser usados se o suporte nutricional especializado for indicado em pacientes com um trato gastrintestinal funcional.[6] A subalimentação permissiva (que fornece 70-80% das necessidades calóricas) e a alimentação trófica (que fornece apenas 25% das necessidades calóricas) podem ser tão boas quanto a alimentação plena para adultos em estado crítico durante 1 ou 2 semanas de hospitalização – com a ressalva de que, na falta de bons dados, a desnutrição energético-proteica existente antes da hospitalização pode ser a exceção no que diz respeito à necessidade de fornecer suporte nutricional inicial mais adequado durante esse período inicial de internação.[A2-A4, A4b]

| Tabela 204.4 | Algumas indicações clínicas para o suporte nutricional oral/enteral ou parenteral especializado. |
|---|---|

- Evidências de desnutrição proteica ou energético-proteica moderada a grave ou evidências de deficiência específica de um ou mais micronutrientes essenciais
- Perda involuntária de 5 a 10% ou mais do peso corporal normal
- A ingestão de alimentos provavelmente será < 50% das necessidades por mais de 5 a 10 dias
- Estresse catabólico grave (p. ex., cuidados na UTI, infecção grave, operação importante), disfunção gastrintestinal prolongada (> 5 a 10 dias) ou insuficiência intestinal (p. ex., síndrome do intestino curto)

- Doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção crônica e outras doenças inflamatórias ou catabólicas crônicas com ingestão insuficiente de nutrientes documentada e perda de peso recente

A nutrição enteral está associada a melhora da função da barreira intestinal, diminuição das complicações infecciosas, menos hipermetabolismo e diminuição das taxas de morbidade e mortalidade, em comparação com a nutrição parenteral.[7] Quando administrada em volumes recomendados, a infusão de líquido por via enteral fornece nutrição completa para a maioria dos pacientes, embora alguns pacientes de UTI e pacientes com má absorção tenham necessidades especiais.

A alimentação pode ser fornecida por tubos nasogástricos convencionais no estômago, tubos nasogástricos ou nasojejunais de pequeno calibre, gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) ou tubos de jejunostomia, ou tubos de gastrojejunostomia percutânea (nos quais o acesso gástrico pode ser usado para aspiração e o acesso jejunal para alimentação).[8] A alimentação gástrica pode ser contínua ou em *bolus*, enquanto a alimentação pelo intestino delgado deve ser lenta e contínua usando uma bomba de infusão para evitar diarreia (Tabela 204.5). A nutrição enteral deve ser iniciada lentamente (p. ex., 10 a 20 mℓ/h) por 8 a 24 horas, e a velocidade de infusão é aumentada aos poucos em intervalos de 8 a 24 horas para fornecer as necessidades calóricas e proteicas calculadas nas 24 a 48 horas seguintes, dependendo da tolerância clínica e das condições clínicas. As diretrizes recentes enfatizam a colocação de pacientes recebendo nutrição enteral em decúbito dorsal com elevação da cabeceira da cama), o aumento cuidadoso do volume infundido (com avaliação seriada de diarreia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, resíduos gástricos significativos) e o uso de procinéticos ou alimentação pós-pilórica quando a alimentação gástrica não for bem tolerada. Os dados recentes sugerem que volumes mais elevados de resíduos gástricos (p. ex., > 250 mℓ) são geralmente bem tolerados; volumes residuais mais baixos comumente usados como ponto de corte (*cutoff*) para a descontinuação temporária da alimentação (p. ex., > 100 a 125 mℓ) podem não ser necessários se os procedimentos de segurança mencionados forem mantidos.

| Tabela 204.5 | Nutrição enteral (protocolo para alimentação nasogástrica). |
|---|---|

1. Elevar a cabeceira da cama em 30 a 45° em todos os momentos
2. Examinar e corrigir as anormalidades eletrolíticas (sobretudo K+, Ca2 +, Mg2 + e fósforo)
3. Colocar o freio nasal
   - Introduzir o tubo nasogástrico (12 French) até o estômago
   - Fixar o tubo NG ao freio
   - Confirmar a posição por radiografia abdominal
4. Iniciar a nutrição enteral (NE) com fórmula contendo peptídios pequenos/triglicerídios de cadeia média (TCM) com concentração total de 10 a 25 mℓ/h
   - Aumentar o volume infundido em 10 a 25 mℓ/h a cada 8 a 12 h conforme tolerado até ser atingida a meta
   - Estabelecer a meta de alimentação em kcal/dia e a velocidade de infusão desejada em mℓ/h
5. Prescrever enxaguatório bucal com clorexidina com cuidados de enfermagem para boa higiene oral 2 vezes/dia
6. Verificar o volume residual gástrico (VRG) a cada 4 h
   - Devolver todo o conteúdo < 500 mℓ ao paciente
7. Se o VRG for > 400 mℓ, iniciar o seguinte:
   - Manter a NE na taxa atual
   - Colocar o paciente em decúbito lateral direito, se possível, por 30 min
   - Iniciar metoclopramida 10 mg IV a cada 6 h (se o paciente estiver recebendo narcóticos opioides)
   - Iniciar naloxona, 8 mg em 10 mℓ de solução salina via tubo NG a cada 6 h

- Verificar novamente o VRG em 4 h

8. Se o segundo VRG 4 h depois for > 400 mℓ, interromper a NE
   - Verificar novamente o VRG a cada 2 h e reiniciar a NE quando o VRG for < 400 mℓ
   - Se não houver outros sinais de intolerância, reiniciar na mesma velocidade de infusão
   - Se houver outras evidências de intolerância, considerar a redução da velocidade de infusão em 25 mℓ/h quando VRG < 400 mℓ (ou para o valor basal de 25 mℓ/h)
9. Se o tubo estiver no intestino delgado e VRG > 50 mℓ, verificar novamente a posição do tubo por radiografia abdominal. Considere trocar para tubo nasojejunal de aspiração/alimentação

A maioria dos pacientes ambulatoriais e dos pacientes internados em UTI e em enfermaria/quarto tolera fórmulas entéricas padrão e baratas administradas por via gástrica ou intestinal que fornecem entre 1,0 e 1,5 kcal/ml. Uma grande variedade de produtos para nutrição enteral está disponível para uso clínico. O produto específico escolhido deve ser baseado nas condições clínicas e nas funções subjacentes dos órgãos, com o auxílio de um nutricionista ou outro profissional de suporte nutricional.

A diarreia é comum em pacientes hospitalizados que recebem nutrição enteral, mas geralmente é decorrente de fatores independentes da alimentação, incluindo administração de antibióticos, medicamentos contendo sorbitol ou hipertônicos (p. ex., elixir de paracetamol) e infecções. A diarreia decorrente de nutrição enteral em si resulta da administração rápida da fórmula, em pacientes com doença da mucosa intestinal subjacente e naqueles com hipoalbuminemia grave que causa edema da parede intestinal. O uso de uma fórmula enteral contendo fibras é, às vezes, útil para diminuir a diarreia. Outras complicações da nutrição enteral incluem a aspiração da fórmula enteral para o pulmão, problemas mecânicos com o tubo de alimentação por via nasal, incluindo desconforto, sinusite, erosão da mucosa faríngea ou esofágica em decorrência de traumatismo local com o tubo e, no caso de tubo de alimentação percutâneo, extravasamento no local de entrada, ruptura da pele, celulite e

dor. As complicações metabólicas da nutrição enteral incluem desequilíbrios hídricos, hiperglicemia, anormalidades eletrolíticas, azotemia e, ocasionalmente, síndrome de realimentação. Em geral, se a alimentação enteral for considerada necessária por mais de 4 a 6 semanas, um tubo de alimentação percutâneo deve ser colocado.

Em pacientes que estão recebendo nutrição enteral e insulina subcutânea ou intravenosa para controlar a hiperglicemia, pode ocorrer hipoglicemia significativa em virtude de ações contínuas da insulina quando a nutrição enteral é descontinuada inadvertidamente ou para exames complementares ou intervenções terapêuticas. Uma abordagem prudente é ter uma ordem permanente no prontuário do paciente para iniciar hidratação venosa contendo glicose (p. ex., glicose a 10% em NaCl a 0,45% a 42 mℓ/h) se a nutrição enteral for interrompida por mais de 2 horas em pacientes que não estão consumindo dieta oral.

Os pacientes em hospitais que recebem nutrição enteral geralmente devem ter a glicose sanguínea monitorada diariamente (com a frequência indicada) e eletrólitos do sangue (incluindo magnésio e fósforo) e monitoramento da função renal várias vezes por semana (geralmente 1 vez/dia na UTI). Outros exames de sangue devem ser determinadas pelo menos 1 vez/semana. Isso deve ser acompanhado por um monitoramento próximo do balanço hídrico (incluindo urina, fezes e líquido drenado), tolerância gastrintestinal, sinais vitais, alterações no exame físico e revisão dos prontuários e comunicação com médicos do atendimento primário para alterações recentes ou antecipadas no curso do quadro clínico. Quando os pacientes são capazes de consumir alimentos VO, a nutrição enteral deve ser diminuída e, em seguida, interrompida quando a ingestão oral for claramente estabelecida (p. ex., com contagens diárias de calorias por um nutricionista).

## Nutrição parenteral

O suporte nutricional parenteral inclui a administração de misturas padrão completas de nutrientes, que contêm glicose, L-aminoácidos, emulsão lipídica, eletrólitos, vitaminas e minerais (e certos medicamentos conforme indicado, como insulina ou octreotida) administrados por veia periférica ou

central. A nutrição parenteral também inclui tecnicamente a administração parenteral de micronutrientes específicos ou combinações de micronutrientes para suprir uma deficiência (p. ex., tiamina, cobre, eletrólitos). A administração da terapia nutricional parenteral completa em pacientes com disfunção do sistema digestório tornou-se um padrão de atendimento na maioria dos hospitais e UTIs em todo o mundo, embora o uso individualmente nas instituições varie amplamente. A nutrição parenteral salva vidas de pacientes com insuficiência intestinal (p. ex., síndrome do intestino curto); infelizmente, em subgrupos de pacientes com graus menores de insuficiência intestinal, poucos dados objetivos de estudos grandes, randomizados e controlados estão disponíveis para determinar a verdadeira eficácia e as indicações ideais para a nutrição parenteral.[A5] A nutrição enteral é, pelo menos, tão boa quanto a nutrição parenteral ou uma combinação das duas abordagens para os pacientes que conseguem tolerar a primeira.[A6,A7,A7b] Em pacientes que não toleram a nutrição enteral, a nutrição parenteral precoce não é melhor do que atrasar sua instituição em 3 a 4 dias.[A8]

Como resultado, o princípio básico ao se considerar a nutrição parenteral é que o paciente tem de ser incapaz de obter a ingestão adequada de nutrientes por via enteral.[9] Em comparação com a nutrição parenteral, a nutrição enteral é menos cara, provavelmente mantém melhor a estrutura e a função da mucosa intestinal, é mais segura em termos de complicações mecânicas e metabólicas (ver adiante) e está associada a taxas reduzidas de infecções hospitalares. Assim, a via enteral de alimentação deve ser utilizada e avançada sempre que possível e o volume de nutrição parenteral infundido correspondentemente reduzido. As indicações geralmente reconhecidas para a nutrição parenteral incluem:

1. Pacientes com síndrome do intestino curto ou outras condições que causam insuficiência intestinal que proíbam a ingestão ou absorção adequada de nutrientes entéricos (p. ex., distúrbios de motilidade, obstrução, íleo paralítico grave, doença inflamatória intestinal grave), especialmente naqueles com desnutrição preexistente;
2. Pacientes clinicamente estáveis nos quais a nutrição enteral adequada (p. ex., > 50% das necessidades) seja improvável por 7 a 10 dias em decorrência de qualquer doença subjacente;

3. Pacientes com estresse catabólico grave que precisam de cuidados na UTI, nos quais a ingestão adequada de nutrientes entéricos é improvável por mais de 3 a 5 dias.

As contraindicações geralmente aceitas para nutrição parenteral incluem (1) incapacidade de tolerar o líquido intravenoso extra que pode ser necessário para atender às necessidades de nutrientes por meio da nutrição parenteral; (2) hiperglicemia grave ou anormalidades eletrolíticas no momento do início da nutrição parenteral; (3) coexistência de infecção não controlada da corrente sanguínea ou instabilidade hemodinâmica grave; ou (4) riscos indevidos decorrentes da inserção de um novo acesso intravenoso apenas para fins da nutrição parenteral.

A nutrição parenteral pode ser infundida por acesso venoso periférico ou central. Para minimizar o possível desenvolvimento de flebite, soluções típicas para nutrição parenteral via acesso venoso periférico fornecem baixas concentrações de glicose (5%; fornece 3,4 kcal/g) e aminoácidos (< 3,5%; fornece 4 kcal/g). Uma grande porcentagem de energia é fornecida como emulsão de gordura (50 a 60% do total de calorias). Como a restrição hídrica ou disfunção orgânica frequentemente impede a infusão de grandes volumes de líquidos para a nutrição parenteral, a nutrição parenteral por acesso venoso periférico é geralmente evitada em pacientes de UTI ou pacientes com sobrecarga hídrica ou insuficiência renal, hepática ou cardíaca. Essas soluções são mais úteis em pacientes estáveis que possam tolerar os grandes volumes de líquido necessários para atender às metas de aminoácidos e energia (geralmente 2,5 a 3 ℓ/dia) sem fornecer lipídios excessivos.

As emulsões lipídicas intravenosas (tipicamente adicionadas à nutrição parenteral como uma solução à base de óleo de soja a 20%) fornecem ácidos graxos linoleico e alfalinolênico essenciais e energia (10 kcal/g); geralmente são infundidos durante um período de 24 horas na bolsa de administração da nutrição parenteral completa.[10,11] A velocidade máxima recomendada de infusão de emulsão de gordura é de aproximadamente 1,0 g/kg/dia. A maioria dos pacientes elimina bem os triglicerídios da emulsão de gordura intravenosa do plasma. Uma nova emulsão lipídica intravenosa para uso na nutrição parenteral contendo uma combinação de óleo de soja, triglicerídios de cadeia média (TCM), óleo de peixe e azeite foi aprovada

para uso clínico nos EUA. Os produtos lipídicos intravenosos adicionais contendo TCM ou azeite com óleo de soja e óleo de peixe estão clinicamente disponíveis em todo o mundo, inclusive recentemente nos EUA. É importante monitorar os níveis de triglicerídios séricos no início da infusão IV de emulsões lipídicas e, a seguir, semanalmente ou com a frequência indicada para determinar a remoção da gordura intravenosa. Os níveis de triglicerídios devem ser mantidos abaixo de 400 a 500 mg/dℓ para reduzir o risco de pancreatite ou comprometimento da capacidade de difusão pulmonar em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave.

A administração venosa central da nutrição parenteral permite que maiores concentrações de glicose e aminoácidos sejam entregues como soluções hipertônicas e, portanto, quantidades menores de emulsão de gordura são necessárias para atingir as metas calóricas. As necessidades de potássio, magnésio e fósforo são tipicamente maiores com a nutrição parenteral por veia central em comparação com a nutrição parenteral por veia periférica em decorrência do aumento da dextrose fornecida (deslocamento de eletrólito intracelular mediado pela insulina) e das necessidades relacionadas ao aumento do metabolismo da glicose e produção de ATP. As maiores concentrações de glicose e aminoácidos possibilitam que a maioria dos pacientes atinja as metas calóricas e de aminoácidos com apenas 1 a 1,5 ℓ de nutrição parenteral/dia. Na nutrição parenteral por acesso venoso central, as prescrições iniciais geralmente são 60 a 70% das calorias de não aminoácidos como glicose e 30 a 40% das calorias de não aminoácidos como emulsão de gordura. Essas porcentagens são ajustadas conforme indicado com base nos níveis sanguíneos de glicose e triglicerídios, respectivamente. Com base em dados abrangentes que associam a hiperglicemia com morbidade e mortalidade hospitalares, painéis de especialistas agora recomendam que a glicemia em UTI e enfermarias gerais seja mantida entre 80 e 180 mg/dℓ e o monitoramento atento da glicemia. A dose de glicose na veia central na nutrição parenteral deve ser reduzida ou insulina regular adicionada à bolsa de nutrição parenteral para manter a glicemia dentro da faixa desejada. Infusões IV de insulina separadas podem ser necessárias em alguns pacientes de UTI para manter o controle adequado da glicemia.

As demandas de oligoelementos e vitaminas intravenosos não foram rigorosamente determinadas; portanto, o tratamento segue as doses recomendadas publicadas que visam manter os níveis sanguíneos dentro dos limites normais na maioria dos pacientes estáveis com o uso de preparações intravenosas padronizadas.

A complicação mais comum da nutrição parenteral por acesso venoso periférico é a flebite local decorrente de cateter (uma pequena dose de hidrocortisona e heparina é geralmente adicionada a essas soluções). As alterações nos eletrólitos sanguíneos podem ser tratadas com ajuste da concentração na prescrição da nutrição parenteral periférica. A hipertrigliceridemia geralmente responde bem à redução da dose total de lipídios da nutrição parenteral. A nutrição parenteral por acesso venoso central está associada a uma taxa muito maior de complicações mecânicas, metabólicas e infecciosas do que a nutrição parenteral por acesso venoso periférico.[12] As complicações mecânicas incluem aquelas relacionadas à inserção do cateter venoso central (p. ex., pneumotórax, hemotórax, mau posicionamento do cateter e trombose). As complicações infecciosas incluem infecções na corrente sanguínea relacionadas ao cateter e infecções não relacionadas ao cateter por bactérias e espécies fúngicas, que, em alguns casos, são consequentes à translocação bacteriana endógena do lúmen intestinal. O risco para essas infecções parece ser aumentado com o uso de acesso venoso central diferente da veia subclávia (p. ex., jugular, femoral) e cateteres de uso múltiplo com acessos (*ports*) para nutrição parenteral não exclusivos que são usados para fins adicionais, como coleta de sangue ou administração de medicamentos. A glicemia mal controlada não é incomum em pacientes que precisam de nutrição parenteral por acesso venoso central e está associada a risco aumentado de infecção hospitalar. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da hiperglicemia são (1) controle insuficiente da glicose no início da nutrição parenteral; (2) administração de altas concentrações de glicose (> 10%) durante o início da nutrição parenteral ou aumento excessivamente rápido na carga total de glicose; (3) dosagem inadequada de insulina exógena; (4) monitoramento inadequado da glicemia durante a administração da nutrição parenteral via acesso venoso central; ou (5) administração de

corticosteroides e agentes pressores como a norepinefrina (que estimulam a gliconeogênese e causam resistência à insulina).

A superalimentação pode induzir complicações metabólicas graves, incluindo superprodução de dióxido de carbono, azotemia, hiperglicemia, alterações eletrolíticas e esteatose e lesão hepáticas (Tabela 204.6). As doses de glicose e lipídios na nutrição parenteral devem ser aumentadas ao longo de vários dias após o início, e os níveis sanguíneos de glicose, eletrólitos, triglicerídios, as provas de função orgânicas, o balanço hídrico e a evolução clínica devem ser monitorados atentamente. A síndrome da realimentação[13] com a administração da nutrição parenteral na veia central pode ocorrer particularmente em pacientes em risco, incluindo aqueles com desnutrição preexistente, depleção de eletrólitos, alcoolismo ou após períodos prolongados de terapia de hidratação intravenosa (p. ex., soro glicosado a 5%) sem suporte nutricional, todas que são comuns em pacientes hospitalares. A síndrome da realimentação é causada por infusão intravenosa de dextrose excessiva (> 150 a 250 g, tal como administrada em 1 ℓ de nutrição parenteral com 15 a 25% de glicose). Glicose induz substancialmente a liberação de insulina, que reduz rapidamente as concentrações sanguíneas de potássio, magnésio e, especialmente, fósforo como resultado de desvio intracelular e do consumo das vias metabólicas dos carboidratos. A administração de altas doses de carboidratos também utiliza tiamina, que é necessária como cofator para o metabolismo de carboidratos e pode precipitar sinais/sintomas de deficiência de tiamina. A hiperinsulinemia também pode levar à retenção de sódio e de líquidos no nível do rim. A combinação de retenção de líquido e sódio, queda dos níveis sanguíneos de eletrólitos (que podem causar arritmias) e hipermetabolismo decorrente do aporte excessivo de calorias podem levar à insuficiência cardíaca, sobretudo em pessoas com doença cardíaca preexistente e atrofia do músculo cardíaco em decorrência de desnutrição energético-proteica prolongada. A prevenção da síndrome da realimentação exige monitoramento cuidadoso para identificar os pacientes em risco especial, início da infusão parenteral de glicose em concentrações relativamente baixas e suplementação empírica com doses mais altas de potássio, magnésio e fósforo, com base nos níveis sanguíneos atuais e nas

provas de função renal, e a adição de tiamina (100 mg/dia durante 3 a 5 dias).

| Tabela 204.6 | Complicações metabólicas comuns da nutrição parenteral. |
|---|---|
| **NUTRIÇÃO PARENTERAL PROBLEMA DE PRESCRIÇÃO** | **CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS/CLÍNICAS** |
| Excesso de kcal, CHO, gordura | Testes da função hepática anormais |
| Excesso de kcal, CHO, gordura | Esteatose hepática |
| Excesso de CHO | Hipercapnia |
| Excesso de líquido, kcal, CHO, gordura | Insuficiência respiratória |
| Excesso de aminoácidos | Azotemia |
| Excesso de sódio e líquido | Retenção de sódio e líquido |
| Excesso de CHO, insulina inadequada | Disfunção de células imunes mediada por hiperglicemia, infecção |
| Eletrólitos inadequados ou excessivos | Níveis sanguíneos anormais de eletrólitos |
| Excesso de líquido, kcal, sódio, CHO, eletrólitos inadequados | Insuficiência cardíaca, arritmias |
| Excesso de CHO, eletrólitos inadequados, tiamina | Síndrome da realimentação |

CHO = carboidratos; kcal = calorias.

Para pacientes nos quais a nutrição parenteral domiciliar é indicada, os médicos devem consultar profissionais de serviço social para identificar

empresas de atendimento domiciliar e profissionais de apoio nutricional adequados para avaliar o acesso aos acessos intravenosos, o estado metabólico e o pedido de nutrição parenteral domiciliar e para providenciar acompanhamento e monitoramento da nutrição parenteral.[14] É importante não providenciar alta hospitalar rápida em pacientes que iniciaram recentemente a nutrição parenteral; a obtenção de acesso venoso adequado e o monitoramento do equilíbrio hidreletrolítico por um período de 2 a 3 dias são aspectos importantes do cuidado para a maioria dos pacientes que iniciaram a nutrição parenteral e são imperativos para aqueles com desnutrição grave e aqueles em risco de síndrome da realimentação.

## NO FUTURO

O campo da desnutrição, avaliação nutricional e suporte nutricional devem ser significativamente avançados no futuro, com avanços como os arrolados a seguir:

- Níveis ideais de vitaminas e oligoelementos (p. ex., vitamina D, zinco) e outros micronutrientes serão mais bem definidos, tornando, assim, mais claras as circunstâncias em que devem ser medidos e fornecidos
- Melhores evidências serão geradas nos níveis-alvo de glicose no sangue que alcançam o benefício ideal em comparação com as consequências adversas em pacientes hospitalizados com doenças agudas e vários distúrbios
- Métodos melhores para avaliar com acurácia o estado nutricional subjacente em pacientes hospitalizados serão desenvolvidos (p. ex., uso de metabolômica).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2019;393:2312-2321.

A2. Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-

nutritional-risk critically ill adults. Post hoc analysis of the PermiT trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:652-662.

A3. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2398-2408.

A4. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.

A4b. Deane AM, Little L, Bellomo R, et al. Outcomes six months after delivering 100% or 70% of enteral calorie requirements during critical illness (TARGET). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:814-822.

A5. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. Nutritional support and outcomes in malnourished medical inpatients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:43-53.

A6. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.

A7. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, et al. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD012276.

A7b. Hill A, Heyland DK, Ortiz Reyes LA, et al. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: an updated systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021. [Epub ahead of print.]

A8. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506-517.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, et al. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Med*. 2018;16:1-23.
2. Guyonnet S, Rolland Y. Screening for malnutrition in older people. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:429-437.
3. Rabito EI, Marcadenti A, da Silva Fink J, et al. Nutritional Risk Screening 2002, Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, and Malnutrition Universal Screening Tool are good predictors of nutrition risk in an emergency service. *Nutr Clin Pract*. 2017;32:526-532.
4. Kirkland LL, Shaughnessy E. Recognition and prevention of nosocomial malnutrition: a review and a call to action! *Am J Med*. 2017;130:1345-1350.
5. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018;37:336-353.
6. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:159-211.
7. Schörghuber M, Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:281-287.
8. Pash E. Enteral nutrition: options for short-term access. *Nutr Clin Pract*. 2018;33:170-176.
9. Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU: lessons learned over the past few years. *Nutrition*. 2018;59:188-194.

10. Cai W, Calder PC, Cury-Boaventura MF, et al. Biological and clinical aspects of an olive oil-based lipid emulsion—a review. *Nutrients*. 2018;1-35.
11. Jones CJ, Calder PC. Influence of different intravenous lipid emulsions on fatty acid status and laboratory and clinical outcomes in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review. *Clin Nutr*. 2018;37:285-291.
12. Lappas BM, Patel D, Kumpf V, et al. Parenteral nutrition: indications, access, and complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:39-59.
13. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, et al. Revisiting the refeeding syndrome: results of a systematic review. *Nutrition*. 2017;35:151-160.
14. Dibb M, Lal S. Monitoring long-term parenteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:119-125.

# 205 VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS E OUTROS MICRONUTRIENTES

JOEL B. MASON E SARAH L. BOOTH

## MICRONUTRIENTES NA CIÊNCIA NUTRICIONAL

### Necessidades dietéticas

Os micronutrientes são um conjunto diversificado de componentes dietéticos necessários para manter a saúde. Os papéis fisiológicos dos micronutrientes são tão variados quanto sua composição. Alguns micronutrientes são utilizados em enzimas como coenzimas ou grupos protéticos, outros como substratos bioquímicos ou hormônios; em alguns casos, as funções não estão bem definidas. Em circunstâncias normais, a ingestão diária média necessária para manter as funções fisiológicas normais de cada micronutriente é medida em miligramas ou quantidades menores. Dessa maneira, os micronutrientes são diferenciados a partir dos macronutrientes, que englobam carboidratos, gorduras e proteínas, assim como os macrominerais como cálcio, magnésio, fósforo, sódio, potássio e cloreto.

### Ingestão ideal

Para que a homeostase ordenada prossiga, a maioria dos nutrientes dietéticos tem de ser ingerida em porções que não sejam nem muito pequenas nem muito grandes. Os distúrbios podem surgir, portanto, quando a ingestão regular está fora dessa janela fisiológica. As dimensões dessa janela fisiológica variam para cada micronutriente e devem ser levadas em conta, principalmente nesta era em que a administração de grandes doses de determinados micronutrientes é cada vez mais explorada para possíveis implicações terapêuticas. A necessidade dietética de determinado micronutriente é definida por muitos fatores, apenas um dos quais é a quota necessária para sustentar as funções fisiológicas para as quais é usado (Tabela 205.1). O U.S. Institute of Medicine of the National Academies Food and Nutrition Board atualiza regularmente as diretrizes dietéticas que definem a quota de cada micronutriente que é "adequada para atender às necessidades nutricionais conhecidas de praticamente todas as pessoas saudáveis". Essas *quotas dietéticas recomendadas* (QDRs) foram revisadas pela última vez entre 1998 e 2001 (os valores de vitamina D e cálcio foram atualizados em 2010), e os valores para adultos constam das Tabelas 205.2 e 205.3. Também foram estabelecidos pela primeira vez para cada micronutriente os *limites superiores toleráveis* (LSTs), que são os "níveis máximos diários de ingestão oral que provavelmente não representam riscos adversos à saúde". A *ingestão adequada*, a quota necessária para prevenir um estado de deficiência, não é necessariamente sinônimo de *ingestão ideal*.

## TIPOS E FUNÇÕES DOS MICRONUTRIENTES

### Vitaminas

As vitaminas são categorizadas como lipossolúveis (A, D, E, K) ou hidrossolúveis (todas as outras), conforme mostrado na Tabela 205.2. Esta categorização permanece fisiologicamente significativa. As vitaminas lipossolúveis raramente servem como coenzimas, enquanto a maioria das funções das vitaminas hidrossolúveis é atuar como coenzimas. A absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis ocorre principalmente por meio de uma fase micelar, e as condições fisiopatológicas associadas à má absorção de gordura frequentemente estão associadas a deficiências seletivas das vitaminas lipossolúveis. Em contrapartida, as vitaminas hidrossolúveis não são absorvidas pela fase lipofílica no intestino.

## Oligoelementos

Quinze oligoelementos já foram identificados como essenciais para a saúde: ferro, zinco, cobre, cromo, selênio, iodo, flúor, manganês, molibdênio, cobalto, níquel, estanho, silício, vanádio e arsênio (ver Tabela 205.3), mas apenas para os primeiros 10 deles há evidências convincentes de que sejam nutrientes essenciais em humanos. O cobalto parece ser essencial apenas como um componente da vitamina $B_{12}$, mas deficiência isolada nunca foi descrita. As síndromes de deficiência para vários dos oligoelementos essenciais não foram reconhecidas até recentemente em razão de seus requisitos extremamente pequenos e pela natureza onipresente desses elementos nos alimentos. Apenas em circunstâncias excepcionais, como dependência a longo prazo da nutrição parenteral total sem esses elementos, algumas das síndromes de deficiência foram observadas.

As funções bioquímicas dos oligoelementos parecem ser componentes de grupos protéticos ou cofatores enzimáticos. A determinação dos níveis do oligoelemento essencial é problemática, com exceção do ferro. As baixas concentrações desses elementos nos líquidos e tecidos corporais, a descoberta de que os níveis sanguíneos frequentemente não se correlacionam bem com os níveis nos tecidos-alvo e o fato de que os testes funcionais não podem ser planejados até que suas funções bioquímicas sejam melhor compreendidas impede um método laboratorial preciso de avaliação da adequação da maioria dos oligoelementos.

## Compostos adicionais com relevância nutricional

As evidências indicam que os seres humanos também têm necessidade absoluta do componente dietético colina, que é um precursor necessário para a acetilcolina e os fosfolipídios e é necessário para manter os níveis normais de metilação biológica. Até o momento, o efeito adverso mais significativo da inadequação alimentar tem sido a inflamação hepática. No entanto, acredita-se que a deficiência seja extremamente rara, embora a gravidez e, particularmente, a lactação aumentem a necessidade aparente. Os indivíduos cujas necessidades nutricionais a longo prazo derivam exclusivamente da nutrição parenteral total parecem ser suscetíveis à deficiência de colina. Tanto uma quota dietética recomendada (425 mg, mulheres; 550 mg, homens) como um LST (3,5 g) foram agora estabelecidos.

| Tabela 205.1 | Fatores que determinam a demanda alimentar de um micronutriente. |
|---|---|
| **FATORES FISIOLÓGICOS** | |
| *Biodisponibilidade:* a proporção de um micronutriente ingerido que consegue ser assimilada e usada para propósitos fisiológicos | |
| Porção necessária para cumprir funções fisiológicas | |
| O quanto o corpo consegue reutilizar o micronutriente | |
| *Distribuição de nutrientes no organismo*: compartimentos de armazenamento | |
| Sexo | |
| *Fase do ciclo de vida*: desenvolvimento intrauterino, infância, idade adulta, adultos mais velhos, gravidez e lactação | |
| **FATORES FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS** | |
| Erros inatos do metabolismo: afetam de maneira variada a assimilação, a utilização ou a excreção de micronutrientes | |
| Doenças adquiridas que alteram as porções necessárias para sustentar a homeostase (p. ex., má absorção, má digestão, estados que aumentam o uso) | |
| *Hábitos de estilo de vida*: tabagismo, etilismo | |
| *Medicamentos:* podem alterar a disponibilidade ou utilização | |

| Tabela 205.2 | Vitaminas e suas funções. |
|---|---|

| | BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA | DEFICIÊNCIA [QDR*] | TOXIDADE [LST†] | BIOMARCADORES |
|---|---|---|---|---|
| **VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS** | | | | |
| Vitamina A | Família de compostos retinoides, cada membro com atividade biológica qualitativamente semelhante ao retinol.<br>Os carotenoides são estruturalmente relacionados aos retinoides. Alguns carotenoides, mais notavelmente o betacaroteno, são metabolizados em compostos com atividade da vitamina A e, portanto, são considerados compostos provitamina A. A vitamina A é um componente integral da rodopsina e das iodopsinas, proteínas sensíveis à luz nos bastonetes e cones da retina. Funções adicionais: indução e manutenção da diferenciação celular em certos tecidos; sinalização da apropriada no embrião em desenvolvimento; manutenção da imunidade mediada por | Hiperqueratose folicular e cegueira noturna são indicadores precoces. Xerose conjuntival, degeneração da córnea (ceratomalacia) e desdiferenciação de epitélios de proliferação rápida são indícios posteriores de deficiência. As manchas de Bitot (áreas focais da conjuntiva ou córnea com aparência espumosa) são uma indicação de xerose. A cegueira, decorrente de destruição da córnea e disfunção retiniana, ocorre se não for corrigida. O aumento da suscetibilidade à infecção também é uma consequência. [Mulheres: 700 µg; homens: 900 µg] | Em adultos, > 150.000 mg podem causar toxicidade aguda: hipertensão intracraniana fatal, esfoliação da pele e necrose hepatocelular. Pode ocorrer intoxicação crônica com ingestão diária habitual de > 10.000 mg: alopecia, ataxia, dor óssea e muscular, dermatite, queilite, conjuntivite, pseudotumor cerebral, necrose hepatocelular, hiperlipidemia e hiperostose são comuns. Doses grandes e únicas de vitamina A (30.000 mg) ou a ingestão habitual de > 4.500 µg/dia no início da gravidez podem ser teratogênicas. A ingestão excessiva de carotenoides causa uma condição benigna caracterizada por descoloração amarelada da pele. [3.000 µg] | A concentração de retinol no plasma e as concentrações de vitamina A no leite e nas lágrimas são medidas razoavelmente acuradas de equilíbrio. A toxicidade é mais bem avaliada por níveis plasmáticos elevados de ésteres retinílicos. A medida quantitativa de adaptação ao escuro para visão noturna e eletrorretinografia são exames funcionais úteis |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | células. 1 µg de retinol = 3,33 UI de vitamina A | | | |
| Vitamina D | Grupo de compostos de esterol cuja estrutura original é o colecalciferol (vitamina $D_3$). O colecalciferol é formado na pele a partir do 7-desidrocolesterol (provitamina $D_3$) pela exposição à radiação UVB. Um esterol vegetal, o ergocalciferol (provitamina D2), pode ser convertido de modo semelhante em vitamina D2 e tem a atividade semelhante à da vitamina D. A vitamina sofre hidroxilações sequenciais no fígado e rins nas posições 25 e 1, respectivamente, produzindo a forma mais bioativa da vitamina, 1,25-di-hidroxivitamina D. A vitamina D mantém as concentrações intracelulares e extracelulares de cálcio e fosfato, aumentando a absorção intestinal dos dois íons e, em conjunto com o PTH, promovendo sua mobilização a partir do mineral ósseo. Ela retarda | A deficiência resulta na diminuição da mineralização do osso recém-formado denominado raquitismo na infância e osteomalacia em adultos. A deficiência também contribui para a osteoporose e aumenta o risco de fratura na velhice. Comumente aparece após gastroplastia com derivação intestinal. A expansão das lâminas de crescimento epifisiais e a substituição do osso normal por matriz óssea não mineralizada são as características cardinais do raquitismo; essa última característica também caracteriza a osteomalacia. Ocorrem deformidade óssea e fraturas patológicas. Pode ocorrer diminuição das concentrações séricas de cálcio e fosfato. [15 µg, idades de 19 a 70 anos; 20 µg, idade > 70 anos] | O excesso resulta em concentrações séricas anormalmente altas de cálcio e fosfato; calcificações metastáticas, dano renal e alteração mental podem ocorrer. [100 µg para idades ≥ 9 anos] | A concentração sérica do principal metabólito circulante, 25-hidroxivitamina D, é o melhor biomarcador sistêmico, exceto na doença renal avançada (estágios 4 e 5), em que o comprometimento da 1-hidroxilação renal resulta na dissociação das concentrações de mono- e di-hidroxivitamina. A dosagem da concentração sérica de 1,25-di-hidroxivitamina D é então necessária |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | a proliferação e promove a diferenciação em certos epitélios. As supostas ações da vitamina D como agente antidiabético, anti-inflamatório e preventivo do câncer permanecem controversas e estão sob investigação. 1 µg = 40 UI | | | |
| Vitamina E | Um grupo de pelo menos 8 compostos que ocorrem naturalmente, alguns dos quais são tocoferóis e alguns dos quais são tocotrienóis. Atualmente, a única forma dietética considerada biologicamente ativa em humanos é o alfatocoferol. A vitamina E atua como antioxidante e eliminador de radicais livres em ambientes lipofílicos, principalmente nas membranas celulares. Ela atua em conjunto com outros antioxidantes, como o selênio | A deficiência decorrente da inadequação da dieta é rara. Geralmente é observada em recém-nascidos prematuros, indivíduos com má absorção de gordura e indivíduos com abetalipoproteinemia. A fragilidade dos eritrócitos ocorre e pode provocar anemia hemolítica. A degeneração neuronal provoca neuropatias periféricas, oftalmoplegia e destruição das colunas posteriores de medula espinal. A doença neurológica é frequentemente irreversível se a deficiência não for corrigida precocemente. Pode contribuir para a anemia hemolítica e fibroplasia retrolenticular (retinopatia da prematuridade) observada em recém-nascidos | Níveis deprimidos de pró-coagulantes dependentes de vitamina K e potencialização de anticoagulantes orais foram relatados, assim como comprometimento da função leucocitária. Foi relatado que doses de 800 mg/dia aumentaram discretamente a incidência de AVE hemorrágico. [1.000 mg] | A concentração plasmática ou sérica de alfatocoferol é a mais comumente usada. Acurácia adicional é obtida expressando este valor por miligrama de lipídio plasmático total. O teste de hemólise com peróxido não é totalmente específico, mas é uma medida funcional útil do potencial antioxidante das membranas celulares |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | prematuros. Há relatos de supressão da imunidade mediada por células. [15 mg] | | |
| Vitamina K | Família de compostos com atividade biológica semelhante à naftoquinona. A filoquinona (vitamina K1) é derivada de plantas; várias menaquinonas (vitamina K2) são derivadas de fontes bacterianas e animais. A vitamina K atua como um cofator essencial na gamacarboxilação pós-tradução de resíduos de ácido glutâmico em muitas proteínas. Essas proteínas incluem vários pró-coagulantes e anticoagulantes circulantes, bem como proteínas em uma variedade de tecidos | A síndrome da deficiência é incomum, exceto em recém-nascidos em aleitamento materno, nos quais pode causar “doença hemorrágica do recém-nascido”, sobretudo quando os genitores recusam a administração profilática de vitamina K ao nascimento. Também ocorre em adultos com má absorção de gordura ou que estão tomando medicamentos que interfiram com o metabolismo da vitamina K (p. ex., cumarina, fenitoína, antibióticos de amplo espectro); e em indivíduos que tomam grandes doses de vitamina E e anticoagulantes. A hemorragia excessiva é a manifestação usual. [Mulheres: 90 µg; homens: 120 µg] | A infusão intravenosa rápida de vitamina K1 raramente foi associada a dispneia, rubor e colapso cardiovascular; isso provavelmente está relacionado aos agentes dispersantes na solução. A suplementação pode interferir na anticoagulação à base de cumarina. As gestantes que tomam altas doses da provitamina menadiona podem ter filhos com anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e *kernicterus*. [Nenhum LST estabelecido] | O tempo de protrombina é tipicamente usado como biomarcador funcional da vitamina K; não é sensível nem específico para deficiência de vitamina K. A determinação da vitamina K plasmática em jejum é biomarcador acurado. A protrombina plasmática subcarboxilada também é um exame acurado, mas apenas para detectar deficiência, e está menos disponível do que a vitamina K plasmática |
| **VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS** | | | | |
| Tiamina (vitamina | Um composto hidrossolúvel | A síndrome de deficiência | O excesso de ingestão é | O biomarcador mais efetivo da |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $B_1$) | contendo anéis de pirimidina e tiazol substituídos e uma cadeia lateral de hidroxietil. A forma da coenzima é o pirofosfato de tiamina (TPP). A tiamina atua como coenzima em muitas reações de descarboxilação e transcetolação do alfacetoácido. A disponibilidade inadequada de tiamina leva ao comprometimento dessas reações, resultando em síntese inadequada de trifosfato de adenosina e metabolismo anormal de carboidratos, respectivamente. Pode ter um papel adicional na condução neuronal independente das ações mencionadas | clássica (beribéri) permanece endêmica em populações asiáticas que consomem uma dieta com arroz polido. Globalmente, o alcoolismo, a diálise renal crônica e náuseas e vômitos persistentes após a cirurgia bariátrica também são precipitantes comuns. A alta ingestão de carboidratos aumenta a necessidade de $B_1$. Deficiência leve: irritabilidade, fadiga e cefaleia. Deficiência mais grave: combinações de neuropatia periférica, disfunção cardiovascular e disfunção cerebral. Envolvimento cardiovascular (beribéri úmido): insuficiência cardíaca congestiva e baixa resistência vascular periférica. Doença cerebral: nistagmo, oftalmoplegia e ataxia (encefalopatia de Wernicke); alucinações, | amplamente excretado na urina, embora as doses parenterais > 400 mg/dia sejam relatadas como causadoras de letargia, ataxia e redução do tônus do trato gastrintestinal. [LST não estabelecido] | vitamina $B_1$ é o coeficiente da atividade da transcetolase eritrocitária, que mede a atividade da enzima antes e depois da adição de TPP exógeno; os eritrócitos de um indivíduo deficiente expressam aumento substancial na atividade enzimática com a adição de TPP. As concentrações de tiamina no sangue ou na urina também são usadas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | memória a curto prazo prejudicada e confabulação (psicose de Korsakoff). A síndrome de deficiência responde em 24 h à tiamina parenteral, mas é parcial ou totalmente irreversível após determinado estágio. [Mulheres: 1,1 mg; homens: 1,2 mg] | | |
| Riboflavina (vitamina $B_2$) | Consiste em um anel de isoaloxazina substituído com uma cadeia lateral de ribitol. A riboflavina atua como coenzima para uma ampla gama de reações bioquímicas. As formas coenzimáticas primárias são o mononucleotídio de flavina e o dinucleotídio de flavina-adenina. As holoenzimas de riboflavina participam de reações de oxidação-redução em inúmeras vias metabólicas | A deficiência é geralmente vista em conjunto com deficiências de outras vitaminas B. A deficiência isolada de riboflavina provoca hiperemia e edema da mucosa nasofaríngea, queilose, estomatite angular, glossite, dermatite seborreica e anemia normocrômica normocítica. [Mulheres: 1,1; homens: 1,3] | A toxicidade não é relatada em seres humanos. [LST não estabelecido] | O método mais comum de avaliação é o coeficiente de atividade da glutationa redutase eritrocitária (o teste é inválido para indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase). As medições das concentrações no sangue e urina são métodos menos desejáveis |
| Niacina (vitamina $B_3$) | Refere-se ao ácido nicotínico e à amida correspondente, nicotinamida. As formas coenzimáticas ativas são compostas pela nicotinamida fixada ao dinucleotídio | *Pelagra* é a síndrome de deficiência clássica e é frequentemente vista em populações nas quais o milho é a principal fonte de energia; ainda é endêmico em partes da China, África e | A toxicidade humana é amplamente conhecida por meio de estudos que examinam os efeitos hipolipemiantes. Inclui fenômeno vasomotor (rubor), | A avaliação é problemática; os níveis sanguíneos da vitamina não são confiáveis. A medição da excreção urinária dos metabólitos da niacina *N*- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | adenina, formando NAD ou NADP. Mais de 200 apoenzimas usam esses compostos como receptores de elétrons ou doadores de hidrogênio, seja como coenzima ou como cossubstrato. O aminoácido essencial triptofano é um precursor da niacina; 60 mg de triptofano dietético rendem aproximadamente 1 mg de niacina. As necessidades dietéticas, portanto, dependem parcialmente da ingestão de triptofano. A necessidade é frequentemente determinada com base na ingestão de calorias (ou seja, equivalentes de niacina/1.000 kcal). Grandes doses de ácido nicotínico (1,5 a 3 g/dia) reduzem efetivamente o LDL-colesterol e aumentam o HDL-colesterol | Índia. Diarreia, demência (ou sintomas associados de ansiedade ou insônia) e dermatite pigmentada que se desenvolve em áreas expostas ao sol são características típicas. Glossite, estomatite, vaginite, vertigem e disestesias em caráter de queimação são os primeiros sinais. É relatada ocasionalmente na síndrome carcinoide porque o triptofano é desviado para outras vias sintéticas. [Mulheres: 14 mg; homens: 16 mg] | hiperglicemia, lesão hepática do parênquima e hiperuricemia. [35 mg] | metilnicotinamida e 2-piridona é considerada o método de avaliação mais efetivo no momento |
| Vitamina $B_6$ | Refere-se a vários derivados de piridina, incluindo piridoxina, piridoxal e piridoxamina, que são intercambiáveis no corpo. As formas coenzimáticas são piridoxal-5-fosfato (PLP) e piridoxamina-5-fosfato. Como uma | A deficiência geralmente é observada em conjunto com outras deficiências de vitaminas hidrossolúveis. Estomatite, queilose angular, glossite, irritabilidade, depressão e confusão ocorrem na depleção | Uso prolongado de doses superiores a 200 mg/dia (em adultos) provoca neuropatias periféricas e fotossensibilidade. [100 mg] | Existem muitos métodos laboratoriais úteis de avaliação. Os níveis plasmáticos ou eritrocitários de PLP são os mais comuns. A excreção urinária de ácido xanturênico após uma carga oral |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | coenzima, $B_6$ é envolvida em muitas reações de transaminação (e, portanto, em gliconeogênese), na síntese da niacina a partir do triptofano, na síntese de vários neurotransmissores e na síntese do ácido delta-aminolevulínico (e, portanto, na síntese do heme). Ela também tem funções não relacionadas à atividade coenzimática: o piridoxal e o PLP se ligam à hemoglobina e alteram a afinidade pelo oxigênio; o PLP também se liga a receptores de esteroides, inibindo a afinidade do receptor para o DNA e, assim, modulando a atividade de esteroides | moderada a grave; anemia normocrômica normocítica foi relatada em deficiências graves. Anormalidades no eletroencefalograma e, em bebês, convulsões também foram observadas. Algumas anemias sideroblásticas respondem à administração de vitamina $B_6$. Isoniazida, ciclosserina, penicilamina, etanol e teofilina podem inibir o metabolismo da vitamina $B_6$. [Idades 19 a 50 anos: 1,3 mg; > 50 anos: 1,5 mg para mulheres, 1,7 mg para homens] | | de triptofano e os índices de atividade da alanina eritrocitária ou aspartato transaminase são medidas funcionais da atividade das enzimas vitamina $B_6$-dependentes |
| Folato | Um grupo de compostos de pterina relacionados. Mais de 35 formas da vitamina são encontradas naturalmente. A forma totalmente oxidada, o ácido fólico, não é encontrada na natureza, mas é a forma farmacológica da vitamina usada em suplementos e programas de | Mulheres em idade fértil têm maior probabilidade de apresentar deficiência. Síndrome da deficiência clássica: anemia megaloblástica, diarreia. As células hematopoéticas da medula óssea aumentam de tamanho e apresentam núcleos imaturos, refletindo a síntese ineficaz de DNA. O esfregaço | Doses > 1.000 mg/dia podem corrigir parcialmente a anemia por deficiência de $B_{12}$ e podem, portanto, mascarar (e, talvez, exacerbar) a neuropatia associada. Grandes doses também são relatadas para diminuir o limiar convulsivo em indivíduos com | O folato sérico mede o equilíbrio do folato a curto prazo, enquanto o folato nos eritrócitos é um biomarcador melhor nos tecidos. A homocisteína sérica aumenta precocemente na deficiência, mas não é específica porque a deficiência de $B_{12}$ ou $B_6$, insuficiência |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | fortificação. Todas as funções do folato estão relacionadas à sua capacidade de transferir grupos de um carbono. É essencial na síntese de novo de nucleotídios e no metabolismo de vários aminoácidos; é um componente integral para a regeneração do doador “universal” de metila, *S*-adenosilmetionina. A inibição do metabolismo do folato bacteriano e de células cancerosas é a base dos antibióticos sulfonamidas e dos agentes quimioterápicos, como metotrexato e 5-fluoruracila, respectivamente | de sangue periférico demonstra macro-ovalócitos e leucócitos polimorfonucleares com média de mais de 3,5 lobos nucleares. As alterações megaloblásticas também ocorrem em outros epitélios que proliferam rapidamente (p. ex., mucosa oral e sistema digestório, provocando glossite e diarreia, respectivamente). A sulfassalazina e a difenitoína inibem a absorção e predispõem à deficiência. [400 µg de equivalentes de folato na dieta (DFE); 1 DFE = 1 µg de folato alimentar = 0,6 µg de ácido fólico] | tendência a convulsões. Raramente é relatado que a administração parenteral cause fenômenos alérgicos, que provavelmente se devem aos agentes de dispersão. [1.000 µg] | renal e idade avançada também podem causar elevações |
| Vitamina C (ácido ascórbico e desidroascórbico) | O ácido ascórbico oxida prontamente em ácido desidroascórbico em solução aquosa. O ácido desidroascórbico pode ser reduzido in vivo, por isso apresenta atividade da vitamina C. A vitamina C total é, portanto, a soma do conteúdo de ácido ascórbico e desidroascórbico. A vitamina C serve principalmente como um antioxidante biológico em ambientes aquosos. A biossíntese de colágeno, carnitina, ácidos biliares e norepinefrina, bem como o funcionamento adequado do sistema de oxigenase de função | Deficiência franca é incomum em países desenvolvidos. A síndrome de deficiência clássica é o escorbuto: fadiga, depressão e anormalidades generalizadas nos tecidos conjuntivos, como gengivas inflamadas, petéquias, hemorragias perifoliculares, cicatrização prejudicada de feridas, cabelos encaracolados, hiperqueratose e sangramento nas cavidades | ≥ 500 mg/dia (em adultos) podem causar náuseas e diarreia. > 1 g/dia aumenta modestamente o risco de cálculos renais de oxalato. A suplementação pode interferir com os testes de laboratório com base no potencial redox (p. ex., pesquisa de sangue oculto nas fezes, colesterol sérico e | A concent plasmát ácido as reflete a alimenta enquant níveis e leucócito refletem as reser teciduais níveis pl das mul aproxim 20% ma que os c homens qualque dietética |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | mista hepática, dependem dessa propriedade. A vitamina C nos alimentos aumenta a absorção intestinal de ferro não heme | corporais. Em bebês, defeitos na ossificação e no crescimento ósseo podem ocorrer. O tabagismo reduz os níveis plasmáticos e leucocitários de vitamina C. [Mulheres: 75 mg; homens: 90 mg; aumentar a necessidade para fumantes de cigarros em 35 mg/dia] | glicose). A retirada da ingestão crônica de altas doses de suplementos de vitamina C deve ser feita gradualmente porque a acomodação parece ocorrer, levantando uma preocupação de “escorbuto de rebote”. [2 g] | |
| Vitamina $B_{12}$ | Grupo de compostos de cobalamina intimamente relacionados, constituídos por um anel corrina (com um átomo de cobalto em seu centro) conectado a um ribonucleotídio por uma ponte de aminopropanol. Os microrganismos são a fonte final de todos as $B_{12}$ que ocorrem naturalmente. As duas formas de coenzima ativas são desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina. Essas coenzimas são necessárias para a síntese da succinil CoA, essencial no metabolismo de lipídios e carboidratos, e para a síntese da metionina. A síntese da metionina é essencial para o metabolismo de aminoácidos, para a síntese de purinas e pirimidinas, para muitas reações de metilação e para a retenção intracelular de folatos | A inadequação da dieta é uma causa rara de deficiência, exceto em vegetarianos estritos. A maioria das deficiências surge da perda de absorção intestinal, que pode ocorrer com anemia perniciosa, insuficiência pancreática, gastrite atrófica, supercrescimento bacteriano no intestino delgado ou doença ileal. A anemia megaloblástica e as alterações megaloblásticas no epitélio (ver Folato) são o resultado da depleção prolongada. Pode ocorrer desmielinização de nervos periféricos, colunas posterior e lateral da medula espinal e nervos no cérebro. Ocorrem atividade mental | Algumas reações alérgicas foram relatadas a preparações com $B_{12}$ cristalinas e provavelmente são decorrentes de impurezas, não de vitamina. [LST não estabelecido] | As concen séricas plasmát geralme acurada deficiên com complica neuroló conform na colun Deficiên ser melh estabele medindo simultan a conce de vitam plasma metilma sérico, indicado de defic celular. deficiên tem sido mais rec nas pop de idoso |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | alterada, depressão e psicoses. As complicações hematológicas e neurológicas podem ocorrer independentemente. A suplementação de folato, em doses de 1.000 µg/dia, pode corrigir parcialmente a anemia, mascarando (ou talvez exacerbando) a complicação neuropática. [2,4 µg] | | |
| Biotina | Um composto bicíclico que consiste em um anel ureido fundido a um anel tetra-hidrotiofeno substituído. A síntese endógena pela flora intestinal pode contribuir significativamente para a nutrição da biotina. A maior parte da biotina da dieta está ligada à lisina, um composto denominado biotinil lisina ou biocitina. A lisina precisa ser hidrolisada por uma enzima intestinal chamada biotinidase para ser absorvida no intestino. A biotina atua principalmente como coenzima para várias carboxilases; cada holoenzima catalisa uma transferência de dióxido de carbono dependente de adenosina trifosfato. As carboxilases são enzimas críticas no metabolismo de carboidratos e lipídios | A deficiência isolada é rara. A deficiência em humanos foi produzida por nutrição parenteral total prolongada sem vitamina e pela ingestão de grandes quantidades de clara de ovo crua, que contém avidina, uma proteína que se liga à biotina com afinidade tão alta que a torna biodisponível. Ocorrem alterações no estado mental, mialgias, hiperestesias e anorexia. Mais tarde, surgem dermatite seborreica e alopecia. A deficiência é geralmente acompanhada por acidose láctica e acidúria orgânica. [30 µg] | Não foi relatada toxicidade em humanos com doses tão altas quanto 60 mg/dia em crianças. [LST não estabelecido] | As concer de biotir plasma estão di na defic biotina. Concent urinárias de citrat metila, 3 metilcro e 3-hidr isovaler também encontra deficiên |
| Ácido pantotênico | Consiste em ácido pantoico ligado a beta-alanina por meio de uma ligação amida. O ácido pantotênico é um componente essencial da | A deficiência é rara; foi relatada apenas como resultado de dietas semissintéticas ou do consumo de um | Em doses de 10 g/dia, é relatada a ocorrência de diarreia. [LST | As concer de pant sangue urina sã biomarc os níveis |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | CoA e fosfopan-teteína, que são essenciais para a síntese e betaoxidação de ácidos graxos, bem como para a síntese de colesterol, hormônios esteroides, vitaminas A e D e outros derivados isoprenoides. A CoA também está envolvida na síntese de vários aminoácidos e o ácido delta-aminolevulínico, um precursor do anel corrina da vitamina $B_{12}$, do anel porfirínico do heme e dos citocromos. A CoA também é necessária para a acetilação e acilação de ácidos graxos de uma variedade de proteínas | antagonista como o homopantotenato de cálcio (que tem sido usado para tratar a doença de Alzheimer). A deficiência experimental e isolada em seres humanos provoca fadiga, dor abdominal, vômito, insônia e parestesias nos membros. [5 mg] | não estabelecido] | não são consider acurado |

AVE = acidente vascular encefálico; CoA = coenzima A; NAD = nicotinamida adenina dinucleótido; NADP = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; PTH = paratormônio; UVB = ultravioleta B.

*Quotas dietéticas recomendadas (QDR) estabelecidas para adultos do sexo feminino (F) e do sexo masculino (M) pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001 (atualizado em 2010 para vitamina D e cálcio). Em alguns casos, existem dados insuficientes para estabelecer uma QDR; nesses casos, a ingestão adequada (IA) estabelecida pelo conselho é listada.

†Limite superior tolerável (LST) estabelecido para adultos pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001.

**Tabela 205.3 Oligoelementos nutricionais e suas implicações clínicas.**

| | BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA | DEFICIÊNCIA [QDR*] | TOXICIDADE [LST†] | BIOMARCADORES |
|---|---|---|---|---|
| Cromo | O cromo dietético consiste em formas inorgânicas e orgânicas. Sua função primária em humanos é potencializar a ação da insulina. Ele cumpre essa função como um complexo circulante chamado *fator de tolerância à glicose* afetando o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas | A deficiência em seres humanos foi descrita apenas em pacientes com nutrição parenteral total (NPT) a longo prazo que receberam cromo insuficiente. Ocorre hiperglicemia ou tolerância à glicose diminuída. As concentrações plasmáticas elevadas de ácidos graxos livres, neuropatia, encefalopatia e anormalidades no | A toxicidade após a ingestão oral é incomum e parece confinada à irritação gástrica. A exposição transportada pelo ar pode causar dermatite de contato, eczema, úlceras de pele e carcinoma broncogênico. [Nenhum LST estabelecido] | A concentração plasmática ou sérica de cromo é um biomarcador não refinado; parece ser significativo quando o valor está muito acima ou abaixo da faixa normal |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | metabolismo do nitrogênio também são relatadas. Se a suplementação de cromo pode melhorar a tolerância à glicose em indivíduos intolerantes à glicose, permanece motivo de controvérsia. [Mulheres: 25 µg; homens: 35 µg] | | |
| Cobre | O cobre é absorvido por um mecanismo de transporte intestinal específico. É transportado para o fígado, onde se liga à ceruloplasmina, que circula sistemicamente e entrega o cobre aos tecidos-alvo do corpo. A excreção do cobre ocorre principalmente pela bile e, em seguida, pelas fezes. Os processos absortivos e excretores variam com os níveis de cobre na dieta, fornecendo um meio de homeostase do cobre. O cobre serve como componente de muitas enzimas, incluindo amina oxidases, ferroxidases, citocromo *c* oxidase, dopamina beta-hidroxilase, superóxido | A deficiência alimentar é rara; foi observada em bebês prematuros e com baixo peso ao nascer alimentados exclusivamente com dieta de leite de vaca e em indivíduos com NPT a longo prazo sem cobre. Também foi descrita após a cirurgia de redução do estômago e com suplementação crônica de zinco. As manifestações clínicas incluem despigmentação da pele e do cabelo, mielopatia e outras lesões neurológicas, leucopenia, anemia e anormalidades esqueléticas. A anemia surge da utilização prejudicada do ferro e, portanto, frequentemente se manifesta como anemia sideroblástica. O | A toxicidade aguda do cobre foi descrita após ingestão excessiva e com absorção de sais de cobre aplicados na pele queimada. As manifestações mais leves incluem náuseas, vômitos, dor epigástrica e diarreia; coma e necrose hepática podem ocorrer em casos graves. A toxicidade pode ser observada com doses tão baixas quanto 70 mg/kg/dia. A toxicidade crônica também é descrita. A doença de Wilson é uma doença hereditária rara associada a níveis anormalmente baixos de ceruloplasmina e acúmulo de cobre no fígado e no cérebro, levando a danos nesses | Métodos práticos para detectar a deficiência marginal não estão disponíveis. A deficiência marcada é detectada com segurança pela diminuição das concentrações séricas de cobre e ceruloplasmina, bem como pela baixa atividade da superóxido dismutase eritrocitária |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | dismutase e tirosinase | esfregaço periférico e a medula óssea podem mimetizar uma mielodisplasia. Uma síndrome de deficiência também é observada na doença de Menkes, uma condição hereditária rara associada à utilização prejudicada do cobre. [900 µg] | dois órgãos. [10 mg] | |
| Flúor | Conhecido mais comumente por sua forma iônica, o flúor. O flúor é incorporado na estrutura cristalina do osso, alterando, assim, suas características físicas. A fluoretação da água reduziu a incidência de cárie em comunidades com programas de fluoretação | A ingestão de < 0,1 mg/dia em bebês e < 0,5 mg/dia em crianças está associada a aumento da incidência de cárie dentária. A ingestão ótima em adultos está entre 1,5 e 4 mg/dia. [M: 3 mg; H: 4 mg] | A ingestão aguda de > 30 mg/kg de peso corporal pode causar a morte. A ingestão crônica excessiva (0,1 mg/kg/dia) causa manchas nos dentes (fluorose dentária), calcificação dos tendões e ligamentos e exostoses, podendo aumentar a fragilidade dos ossos. [10 mg] | As estimativas de ingestão e avaliação clínica são usadas porque não existe um bom exame laboratorial |
| Iodo | O iodo é prontamente absorvido na dieta, concentrado na tireoide e integrado aos hormônios tireoidianos tiroxina e tri-iodotironina. Esses hormônios circulam amplamente ligados à globulina ligante de tiroxina. Eles modulam o | Na ausência de suplementação, as populações que dependem principalmente de alimentos de solos com baixo teor de iodo têm deficiência endêmica de iodo. A deficiência materna de iodo leva à deficiência fetal, que provoca abortos espontâneos, | Doses grandes (> 2 mg/dia em adultos) podem induzir o hipotireoidismo, bloqueando a síntese do hormônio tireoidiano. A suplementação com > 100 mg/dia para um indivíduo que era anteriormente deficiente ocasionalmente | A concentração de iodo de uma população pode ser estimada pela prevalência de bócio. A excreção urinária de iodo é um meio de avaliação laboratorial efetivo. O nível sanguíneo do hormônio tireoestimulante é um meio de avaliação indireto e, portanto, não |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | gasto de energia em repouso e no desenvolvimento humano, o crescimento e o desenvolvimento | natimortos, hipotireoidismo, cretinismo e nanismo. Os déficits cognitivos permanentes podem resultar da deficiência de iodo durante os primeiros 2 anos de vida. No adulto, a hipertrofia compensatória da tireoide (bócio) ocorre junto com vários graus de hipotireoidismo. [150 µg] | induz o hipertireoidismo. [1,1 mg] | totalmente específico |
| Ferro | Transmite a capacidade de participar de reações redox a uma série de metaloproteínas, como hemoglobina, mioglobina, enzimas citocromo e muitas oxidases e oxigenases. A principal forma de armazenamento de ferro é a ferritina e, em menor grau, a hemossiderina. A absorção intestinal é de 15 a 20% para o ferro “heme” e 1 a 8% para o ferro contido nos vegetais. A absorção da última forma é aumentada pelo ácido ascórbico nos alimentos; por aves, peixes ou carne; e por deficiência de ferro. É diminuído por fitato e taninos | A deficiência de ferro é a deficiência mais comum de micronutrientes no mundo. As mulheres em idade fértil são o grupo de maior risco em razão das perdas de sangue menstrual, gravidez e lactação. A síndrome de deficiência clássica é a anemia hipocrômica e microcítica. Glossite e coiloníquia também são observadas. A fadiga fácil costuma ser um sintoma precoce, antes que a anemia apareça. Em crianças, uma deficiência leve de gravidade insuficiente para causar a anemia está associada a distúrbios | A sobrecarga de ferro geralmente ocorre quando a ingestão alimentar habitual é extremamente alta, a absorção intestinal é excessiva, ocorre administração parenteral repetida ou existe uma combinação desses fatores. Os estoques excessivos de ferro geralmente se acumulam nos tecidos reticuloendoteliais e causam poucos danos (hemossiderose). Se a sobrecarga continuar, o ferro acaba se acumulando em tecidos como o parênquima hepático, o pâncreas, o coração e a sinóvia, causando hemocromatose (Capítulo 201). A | O balanço negativo de ferro inicialmente leva à depleção das reservas de ferro na medula óssea; a biopsia da medula óssea e a concentração de ferritina sérica são indicadores precisos de depleção precoce. Conforme a gravidade da deficiência prossegue, o ferro sérico diminui e a capacidade total de ligação do ferro (CTLF) aumenta; a saturação de ferro (ferro sérico/CTLF) < 16% sugere deficiência de ferro. Seguem-se microcitose, hipocromia e anemia. Níveis elevados de ferritina sérica ou uma saturação de ferro > 60% sugere sobrecarga de ferro, embora a |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | comportamentais e baixo desempenho escolar. [Homens e mulheres após a menopausa: 8 mg; mulheres antes da menopausa: 18 mg] | hemocromatose hereditária resulta da homozigosidade de um traço recessivo comum. Absorção intestinal excessiva de ferro é observada em homozigotos. [45 mg] | inflamação sistêmica eleve a ferritina sérica, independentemente do nível de ferro |
| Manganês | Um componente de várias metaloenzimas. A maior parte do manganês está nas mitocôndrias, onde é um componente da superóxido dismutase dependente de manganês | A deficiência de manganês no ser humano não foi conclusivamente demonstrada. Diz-se que causa hipocolesterolemia, perda de peso, alterações dos pelos/cabelo e das unhas, dermatite e síntese prejudicada de proteínas dependentes da vitamina K. [Mulheres: 1,8 mg; homens: 2,3 mg | A toxicidade por ingestão oral é desconhecida em seres humanos. A inalação tóxica causa alucinações, outras alterações mentais e distúrbios do movimento extrapiramidal. [11 mg] | Até que a síndrome de deficiência seja mais bem definida, será difícil desenvolver uma medida apropriada do *status* |
| Molibdênio | Um cofator em várias enzimas, mais proeminentemente na xantina oxidase e na sulfito oxidase | Um caso provável de deficiência humana é descrito como sendo secundária à administração parenteral de sulfito e resultou em hiperoxipurinemia, hipouricemia e baixa excreção de sulfato. [45 µg] | A toxicidade não é bem descrita em seres humanos, embora possa interferir no metabolismo do cobre em altas doses. [2 mg] | Os meios laboratoriais de avaliação não são significativos até que a síndrome de deficiência seja mais bem descrita |
| Selênio | A maior parte do selênio da dieta está na forma de um complexo de aminoácidos. Ocorre absorção quase completa de tais formas. A homeostase é | A deficiência é rara na América do Norte, mas foi observada em indivíduos com NPT a longo prazo sem selênio. Tais indivíduos têm mialgias ou | A toxicidade está associada a náuseas, diarreia, alterações do estado mental, neuropatia periférica e perda de pelos/cabelo e unhas; tais | A atividade da glutationa peroxidase eritrocitária e as concentrações de selênio no plasma ou no sangue total são os métodos de avaliação mais |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | amplamente realizada pelo rim, que regula a excreção urinária em função do nível de selênio. O selênio é um componente de várias enzimas, principalmente a glutationa peroxidase e a superóxido dismutase. Essas enzimas protegem contra danos oxidativos e radicais livres de várias estruturas celulares. A proteção antioxidante transmitida pelo selênio aparentemente opera em conjunto com a vitamina E porque a deficiência de um parece potencializar o dano induzido pela deficiência do outro. O selênio também participa da conversão enzimática da tiroxina em seu metabólito mais ativo, a tri-iodotironina | miocardiopatias. Populações em algumas regiões do mundo, principalmente em algumas partes da China, têm ingestão marginal de selênio. Nessas regiões, a doença de Keshan, uma condição caracterizada por miocardiopatia, é endêmica; pode ser prevenida (mas não tratada) pela suplementação de selênio. [55 µg] | sinais/sintomas foram observados em adultos que consumiram inadvertidamente 27 a 2.400 mg. [400 µg] | comumente usados. Eles são biomarcadores moderadamente acurados |
| Zinco | A absorção intestinal ocorre por um processo específico que é intensificado pela gravidez e pelos corticosteroides e diminuído pela combinação de fitatos, fosfatos, ferro, cobre, chumbo ou cálcio. | A deficiência de zinco tem seu efeito mais profundo em tecidos de proliferação rápida. Deficiência leve: retardo de crescimento em crianças. Deficiência mais grave: parada do | A toxicidade aguda do zinco geralmente pode ser induzida pela ingestão de > 200 mg de zinco em um único dia (em adultos). É manifestada por dor epigástrica, náuseas, vômitos e diarreia. | Não existem biomarcadores acurados para uso clínico de rotina. As concentrações de zinco no plasma, nos eritrócitos e no cabelo costumam ser enganosas. A doença aguda, em particular, é conhecida por |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | A ingestão diminuída de zinco leva a um aumento da eficiência da absorção e diminuição da excreção fecal, fornecendo um meio de homeostase do zinco. O zinco é um componente de mais de 100 enzimas, entre as quais estão a DNA polimerase, a RNA polimerase e a RNA sintetase de transferência | crescimento, teratogenicidade, hipogonadismo e infertilidade, disgeusia, má cicatrização de feridas, diarreia, dermatite nos membros e ao redor dos orifícios, glossite, alopecia, opacificação da córnea, perda de adaptação ao escuro e mudanças comportamentais. Observa-se imunidade celular diminuída. Perdas excessivas de secreções gastrintestinais por diarreia crônica e fístulas podem precipitar a deficiência. A acrodermatite enteropática é uma doença rara, hereditária recessiva, na qual a absorção intestinal de zinco é prejudicada. [Mulheres: 8 mg; homens: 11 mg] | Hiperpneia, diaforese e fraqueza podem ocorrer após a inalação de vapores de zinco. O cobre e o zinco competem pela absorção intestinal: a ingestão a longo prazo de > 25 mg/dia de zinco pode levar à deficiência de cobre. Foi relatado que a ingestão a longo prazo de > 150 mg/dia causa erosões gástricas, níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade e imunidade celular prejudicada. [40 mg] | diminuir os níveis de zinco no plasma, em parte induzindo mudança de zinco para fora do compartimento plasmático e para o fígado. Os testes funcionais que determinam a adaptação ao escuro, acuidade gustativa e taxa de cicatrização de feridas carecem de especificidade |

*Quotas dietéticas recomendadas (QDR) para adultos do sexo feminino (F) e do sexo masculino (M) pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001. Em alguns casos, não existem dados suficientes para estabelecer a QDR; portanto, a ingestão adequada (IA) estabelecida pelo conselho é listada.

†Limite superior tolerável (LST) estabelecido para adultos pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001.

A L-carnitina é um componente dietético que facilita o transporte de ácidos graxos para as mitocôndrias e, portanto, a deficiência limita a betaoxidação de ácidos graxos que ocorre nessas organelas. Embora não existam evidências de uma necessidade alimentar em crianças ou adultos saudáveis, os indivíduos submetidos à hemodiálise crônica desenvolvem níveis plasmáticos e musculares reduzidos. Ensaios clínicos controlados em pacientes em hemodiálise que sofrem de cardiomiopatia, hipotensão intradialítica ou anemia refratária à eritropoetina mostraram melhorias nesses parâmetros com suplementação parenteral intermitente. Os recém-nascidos prematuros[A1] também têm reservas muito baixas de carnitina no músculo esquelético, embora em ensaios clínicos a suplementação parenteral não tenha geralmente melhorado os desfechos clínicos. Da mesma maneira, foi sugerido que indivíduos com nutrição parenteral total a longo prazo também podem ser suscetíveis às consequências clínicas da depleção de L-carnitina, mas faltam evidências convincentes.

A luteína e a zeaxantina são dois carotenoides que não são precursores da vitamina A, mas parecem desempenhar um papel na degeneração macular relacionada à idade. As baixas concentrações plasmáticas de

luteína e zeaxantina ou reduzida ingestão alimentar estão associadas a baixa densidade de pigmento macular e aumento do risco de degeneração macular. O estudo AREDS2 indicou que um suplemento de combinação que incluía luteína e zeaxantina (além de vitaminas C e E, óxido de zinco e óxido cúprico) diminuiu significativamente a progressão da degeneração macular.[A2]

## CONDIÇÕES QUE AUMENTAM A INGESTÃO DIETÉTICA NECESSÁRIA

Muitos fatores fisiológicos, fisiopatológicos e farmacológicos aumentam as necessidades dietéticas de micronutrientes (ver Tabela 205.1), elevando, assim, o risco de desenvolvimento de um estado de deficiência.

### Fatores fisiológicos

Os estágios do ciclo de vida frequentemente têm um impacto significativo nas necessidades de nutrientes. As fases de rápido crescimento e desenvolvimento, como desenvolvimento intrauterino, infância, adolescência e gravidez, estão associadas a aumentos na utilização de certos micronutrientes por quilograma.

### Gravidez

As demandas da maioria dos micronutrientes aumentam na gravidez,[1] mas, proporcionalmente, os aumentos observados nas necessidades maternas de ferro e folato são particularmente grandes e estão relacionados à rápida proliferação dos tecidos placentário e fetal. Os períodos de lactação estão igualmente associados a aumentos notáveis nas necessidades; as lactantes têm aumentos desproporcionalmente grandes em suas necessidades de zinco e vitaminas A, E e C para atender às demandas metabólicas impostas pela produção de leite, além das necessidades anteriormente mencionadas observadas na gravidez.

Além de seu papel geral em apoiar a rápida proliferação dos tecidos placentários e fetais, o folato desempenha um papel específico na prevenção de defeitos congênitos específicos. Uma redução de 20 a 85% em partos complicados por defeitos do tubo neural (DTNs, ou seja, espinha bífida e anencefalia) foi alcançada fornecendo às mulheres em idade fértil um suplemento diário de ácido fólico na forma de suplementos ou alimentos fortificados. A maioria das mulheres não recebe a ingestão diária recomendada de folato apenas com a dieta. A dose ideal não está bem definida, mas a U.S. Preventive Services Task Force reavaliou recentemente o equilíbrio dos benefícios e danos da suplementação de folato em mulheres em idade fértil, determinou que o benefício líquido é substancial e recomendou que todas as mulheres planejando ou que possam engravidar tomem um suplemento diário de 0,4 a 0,8 mg (400 a 800 microgramas) de folato.[2] As populações com alta taxa básica de nascimentos com DTN apresentam as maiores reduções nos DTNs com folato suplementar. No entanto, como o tubo neural nascente fecha por volta do 20º dia após a concepção, o folato adicional deve ser fornecido antes desse período para ser efetivo.

### Primeiro ano de vida

O primeiro ano de vida apresenta vulnerabilidades específicas a inadequações de micronutrientes específicos. Os recém-nascidos saudáveis nos EUA são tipicamente suplementados com vitamina K ao nascer e com ferro e vitamina D durante o primeiro ano de vida em razão de sua suscetibilidade particular às deficiências desses nutrientes. Houve aumento recente na recusa dos pais à profilaxia com vitamina K ao nascimento, principalmente casais que dão à luz em centros de parto e que planejam aleitamento materno exclusivo e que recusam vacinações, aumentando a probabilidade de doença hemorrágica do recém-nascido.

### Mulheres em idade fértil

A capacidade de manter níveis adequados de ferro a partir da menarca até a menopausa é comprometida nas mulheres pelas perdas adicionais impostas pela menstruação, pela gravidez e pela lactação. Portanto, não é surpreendente que o subconjunto da população que quase invariavelmente exibe a maior taxa de deficiência de ferro seja o de mulheres em idade reprodutiva.

### Pessoas idosas

As recomendações dietéticas específicas para idosos foram formalmente incorporadas às quotas dietéticas recomendadas (QDR) porque o envelhecimento tem um impacto na necessidade de certos micronutrientes.[3] Os níveis da vitamina $B_{12}$ diminuem significativamente com o envelhecimento, em grande parte em razão da alta prevalência de gastrite atrófica e seu comprometimento associado da absorção da vitamina $B_{12}$ ligada às proteínas.[4] As estimativas sugerem que 10 a 20% da população idosa está em risco de deficiência de vitamina $B_{12}$ clinicamente significativa. Consequentemente, os idosos devem consumir parte de suas necessidades de vitamina $B_{12}$ na forma cristalina, em vez de apenas nas formas naturais ligadas a proteínas encontradas nos alimentos, porque a absorção da forma cristalina não é prejudicada pela gastrite atrófica. Os idosos também precisam de maiores doses de vitaminas $B_6$ e D para manter a saúde em comparação com os adultos mais jovens, conforme refletido nas novas quotas dietéticas recomendadas (ver Tabela 205.2). O aumento da necessidade de vitamina D parece resultar de menor consumo de vitamina D, diminuição da síntese cutânea da vitamina pela pele senil e diminuição da exposição ao sol, um fator particularmente importante em idosos que residem em instituições. A necessidade de vitamina $B_{12}$ cristalina e de uma quantidade de vitamina D difícil de atingir sem recorrer a um suplemento sugere que o uso universal de um suplemento diário contendo esses nutrientes beneficiaria os idosos. O uso generalizado de um multivitamínico que contenha um amplo espectro de micronutrientes é mais controverso, em parte em razão de preocupações com a toxicidade sutil. Por exemplo, idosos com insuficiência renal crônica parecem ter vulnerabilidade à toxicidade da vitamina A, sugerindo que o uso de suplementos contendo essa vitamina seja contraindicado.

## FATORES FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

### Doenças do sistema digestório

A má absorção e a má digestão predispõem a múltiplas deficiências de micronutrientes. Os micronutrientes hidrossolúveis e lipossolúveis (exceto a vitamina $B_{12}$) são absorvidos predominantemente na parte proximal do intestino delgado. Portanto, as doenças difusas da mucosa que afetam a porção proximal do sistema digestório provavelmente resultam em deficiências. Mesmo na ausência de doença da mucosa do intestino delgado proximal, doença ileal extensa, supercrescimento bacteriano do intestino delgado e colestase crônica podem interferir na manutenção de concentrações adequadas de ácido biliar conjugado intraluminal e, assim, prejudicar a absorção de vitaminas lipossolúveis. A má digestão geralmente é resultado de pancreatite crônica. Se não for tratada, frequentemente causa má absorção e deficiências de vitaminas lipossolúveis. A má absorção de vitamina $B_{12}$ pode frequentemente ser demonstrada nesta configuração, um resultado da digestão inadequada da proteína R, mas a deficiência clínica de vitamina $B_{12}$ raramente é relatada.

### Erros inatos do metabolismo

Inúmeros erros inatos raros do metabolismo já foram descritos para vitaminas e minerais que prejudicam a capacidade de um indivíduo de assimilar, usar ou reter um micronutriente específico (Capítulo 194). Esses defeitos são geralmente parciais e muitas vezes podem ser superados, até certo ponto, pela administração de doses do nutriente que são várias ordens de magnitude maiores do que o normalmente necessário. A suspeita de tais defeitos deve ser considerada se um defeito conhecido existir na família, uma síndrome de deficiência surgir no nascimento ou durante o primeiro ano de vida, ou houver uma síndrome de deficiência apesar da ingestão alimentar adequada e da ausência de qualquer doença que prejudique a capacidade de assimilar o nutriente.

### Medicamentos

A administração prolongada de muitos medicamentos pode afetar adversamente os níveis dos micronutrientes.[4b] A maneira pela qual ocorrem as interações nutriente-medicamento varia; alguns dos mecanismos mais comuns são descritos na Tabela 205.4. Alguns medicamentos exercem seus efeitos terapêuticos inibindo especificamente as ações de um micronutriente. Os exemplos incluem cumarina, que inibe as reações de gamacarboxilação mediadas pela vitamina K, e metotrexato, que se liga fortemente à di-hidrofolato redutase, inibindo, assim, o metabolismo do folato.

| Tabela 205.4 | Efeitos dos micronutrientes fármaco-mediados: exemplos. | |
|---|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **NUTRIENTE** | **MECANISMO DE INTERAÇÃO** |
| Dextroanfetamina, fenfluramina, levodopa | Potencialmente todos os micronutrientes | Induz anorexia |
| Colestiramina | Vitamina D, folato | Absorve nutrientes, diminui a absorção |
| Omeprazol | Vitamina $B_{12}$ | Supercrescimento bacteriano modesto, diminui o ácido gástrico, prejudica a absorção |
| Sulfassalazina | Folato | Prejudica a absorção e inibe as enzimas dependentes de folato |
| Isoniazida | Piridoxina | Impede a utilização da $B_6$ |
| Anti-inflamatórios não esteroides | Ferro | Perda de sangue gastrintestinal |
| Penicilamina | Zinco | Aumenta a excreção renal |

### Toxinas

O tabagismo altera o metabolismo de várias vitaminas, incluindo folato e vitaminas C e E. Em grandes pesquisas, níveis plasmáticos diminuídos de folato e ácido ascórbico foram observados em fumantes crônicos. Fumar também está associado a níveis diminuídos de folato nas células da mucosa oral, níveis diminuídos de ácido ascórbico em leucócitos e concentrações diminuídas de vitamina E no fluido alveolar, indicando que o efeito não representa simplesmente a migração desses micronutrientes do compartimento plasmático.

## AVANÇOS NA CIÊNCIA NUTRICIONAL

### Novas fronteiras nos estados marginais de deficiência de micronutrientes

#### A ingestão ideal de micronutrientes otimiza a saúde?

A atualização da definição de deficiência de micronutriente e o estabelecimento de doses diárias recomendadas consistentes com as evidências mais recentes têm se mostrado difíceis por vários motivos. Em alguns casos, um novo papel bioquímico ou fisiológico para um nutriente foi identificado, mas a questão que se coloca é se a otimização de tais funções se traduz em otimização da saúde. Por exemplo, o fornecimento de vitamina E suplementar a idosos cujo nível de vitamina E esteja dentro dos padrões normativos aumenta a capacidade de resposta dos linfócitos T; no entanto, não está claro se isso se traduz em taxas de infecção diminuídas. Outra dificuldade diz respeito ao uso de micronutrientes em doses suprafisiológicas para obter um efeito farmacológico. A ingestão de gramas de niacina para reduzir os níveis de LDL-colesterol é um exemplo. Esses efeitos fisiológicos não são observados em níveis mais convencionais de ingestão.[5] Portanto, a determinação da ingestão ideal de nutrientes é extremamente dependente de qual efeito fisiológico é buscado. Além disso, se apenas um segmento da população se beneficiará das doses suprafisiológicas de um nutriente, as diretrizes dietéticas para o restante da população devem ser estabelecidas de acordo com esse efeito?

Definir um nível desejável de ingestão também implica a existência de um meio de medir o estado dos nutrientes. Ao buscar a medida apropriada do estado nutricional, a diversidade de funções muitas vezes torna difícil decidir qual medida é a mais pertinente. Fumar tabaco, por exemplo, diminui os níveis de vitamina E no fluido alveolar, mas não no soro. Assim, os conceitos de deficiências nutricionais localizadas e requisitos específicos do tecido adicionam um nível adicional de complexidade à determinação do estado nutricional.

## Redefinição das necessidades nutricionais. Um exemplo contemporâneo: folato e vitamina $B_{12}$

Exemplos das complexidades que surgiram na redefinição dos critérios para deficiências de vitaminas e necessidades de vitaminas são as vitaminas hidrossolúveis folato e vitamina $B_{12}$.

No passado, as orientações sobre a ingestão necessária de folato eram diretas porque se baseavam exclusivamente na prevenção da anemia megaloblástica. A medição das concentrações de folato sérico e eritrocitário foi o meio mais comum de avaliar o estado, e manter esses níveis dentro dos intervalos normativos aceitos garantiu que o estado de folato fosse adequado para prevenir a anemia. No entanto, graus de deficiência que são insuficientes para causar anemia podem ainda perturbar a homeostase bioquímica e fisiológica normal e, em alguns casos, causar doença clínica. Os ensaios clínicos demonstraram que as mulheres que tomam suplementos de ácido fólico no momento da concepção têm uma chance significativamente menor de ter um recém-nascido com DTN em comparação com mulheres que não recebem suplementação de folato, mas cujo nível de folato está dentro de uma faixa convencionalmente aceita (ver "Gravidez").

A ingestão insuficiente de folato também é evidenciada pela elevação do nível sérico de homocisteína, um aminoácido que normalmente é metabolizado por uma via dependente de folato. Antes da fortificação da farinha determinada pelo governo federal norte-americano, a ingestão média de folato dos adultos era a metade da quota dietética recomendada atual, e uma minoria substancial de americanos tinha níveis séricos de homocisteína significativamente elevados. A homocisteína elevada (Capítulo 198) está associada ao desenvolvimento de doença vascular oclusiva e declínio cognitivo acelerado. Em ensaios clínicos randomizados, entretanto, a suplementação com folato, vitamina $B_{12}$ e vitamina $B_6$ não mostrou efeitos benéficos contra doenças cardiovasculares, apesar de sua capacidade de reduzir os níveis de homocisteína.[A3] Essa suplementação também não tem benefício claro para a função cognitiva, exceto talvez em pacientes com níveis basais de folato baixos.

Um conjunto convincente de observações em seres humanos e animais demonstrou que o consumo habitualmente baixo de folato aumenta substancialmente o risco de câncer colorretal[6] e talvez câncer de outros órgãos, como os de mama e pâncreas. Essa correlação inversa é observada mesmo quando a ingestão de folato na dieta está dentro da faixa de valores normativos convencionalmente aceitos. Essa correlação complicou ainda mais a determinação do que constitui uma ingestão ideal de folato porque os dados epidemiológicos recentes sugerem que cerca de 500 µg constituem a ingestão diária ideal para suprimir o risco de câncer de cólon. A questão é ainda mais confundida por observações, embora controversas, que sugerem que doses excepcionalmente altas de ácido fólico suplementar por indivíduos que, sem saber, têm lesões pré-cancerosas ou cancerosas podem paradoxalmente acelerar a progressão dessas neoplasias, ressaltando, assim, o potencial dano provocado pela ingestão de um nutriente fora de sua janela fisiológica.

Nos EUA a atualização mais recente da quota dietética recomendada de folato elevou o valor de 200 para 400 µg/dia, citando a prevenção da anemia e a otimização da homocisteína sérica como critérios, e recomendou que mulheres em idade fértil consumissem 400 µg adicionais/dia na forma de suplementos ou alimentos fortificados. As questões em torno da prevenção de doenças cardiovasculares, câncer e declínio cognitivo não foram incorporadas à determinação de 1998 porque os dados existentes na época eram inconclusivos. No entanto, as revisões futuras das quotas dietéticas recomendadas podem integrar alguns desses novos conhecimentos. O potencial de toxicidade, cujo critério estava principalmente ligado à sua capacidade de mascarar a deficiência de vitamina $B_{12}$, foi abordado por meio da definição do limite superior tolerável em 1.000 µg/dia de ácido fólico obtido de suplementos e alimentos fortificados adicionalmente ao obtido de fontes naturais de alimentos (ver Tabela 205.2).

Como o folato, as métricas pelas quais avaliamos a vitamina $B_{12}$ também estão evoluindo. As concentrações plasmáticas de vitamina $B_{12}$ eram anteriormente consideradas uma indicação acurada do equilíbrio da vitamina $B_{12}$ (consultar o Capítulo 155 para uma discussão completa da deficiência de $B_{12}$ e folato). Valores acima de 150 µg/m ℓ excluem a deficiência de vitamina $B_{12}$ como causa de síndromes neurológicas ou psiquiátricas.[7] Observações recentes indicam agora que 7 a 10% dos idosos com valores plasmáticos de vitamina $B_{12}$ entre 150 e 400 µg/mℓ desenvolvem complicações neuropsiquiátricas da deficiência de vitamina $B_{12}$ na ausência de quaisquer indicações de anemia megaloblástica. Esses indivíduos podem ser identificados pela demonstração de um nível sanguíneo elevado de ácido metilmalônico, que diminui para níveis normais com a reposição de vitamina $B_{12}$ parenteral. Uma elevação no ácido metilmalônico sérico é um indicador sensível e específico de deficiência celular

de vitamina $B_{12}$. Uma abordagem alternativa é administrar injeções parenterais de vitamina $B_{12}$ a um indivíduo que tem uma síndrome neuropsiquiátrica inexplicada e cujo nível plasmático de vitamina $B_{12}$ está na faixa de 150 a 400 µg/mℓ e acompanhar a resposta clínica. A conscientização desse fenômeno é particularmente importante porque ficou claro que a gastrite atrófica, uma condição assintomática que afeta aproximadamente 30% da população idosa, frequentemente provoca diminuição modesta da vitamina $B_{12}$; da mesma maneira, o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons inibe a absorção e também aumenta o risco de deficiência clinicamente significativa.[8]

Novas funções bioquímicas das vitaminas estão sendo cada vez mais reconhecidas. À medida que a importância clínica de cada um desses novos papéis é definida e as doses de cada vitamina necessárias para otimizar essas funções são determinadas, é provável que ocorra a redefinição da faixa desejável das vitaminas. Esforços futuros para refinar as metas dietéticas adequadas para cada micronutriente, no entanto, precisarão levar em conta um tema importante enfatizado pela discussão anterior: o nível de consumo de determinado micronutriente que traz benefícios à saúde para um segmento da população não é necessariamente benéfico, ou mesmo adequado, para todos os segmentos da sociedade.

## A suplementação multivitamínica e multimineral de rotina é benéfica?

Em uma grande pesquisa nacionalmente representativa de adultos nos EUA, o uso de suplementos, incluindo vitaminas e minerais, permaneceu estável de 1999 a 2012, com 52% dos adultos relatando seu uso nos 30 dias anteriores; as tendências variaram para suplementos individuais e entre idade, sexo, raça/etnia e escolaridade.[9] Uma dúvida comum dos pacientes é se o uso regular de um suplemento multivitamínico ou multimineral é seguro e eficaz na manutenção da saúde. Embora não haja um consenso unânime sobre a resposta "correta" a esta pergunta, o peso das evidências disponíveis indica que para a população adulta norte-americana em geral, a suplementação oferece pouco ou nenhum benefício no que diz respeito à prevenção de doenças crônicas degenerativas comuns, como doença vascular, câncer e demência.[A4,A5] Esta falta de eficácia aparente foi notavelmente contradita por dois ensaios clínicos conduzidos em países industrializados ocidentais nos quais os homens que ingerem multivitamínicos obtiveram reduções modestas da incidência de câncer, mas tais benefícios não foram comprovados por outras investigações.

Embora a suplementação diária nos níveis encontrados na maioria das preparações multivitamínicas provavelmente não apresente risco de dano, efeitos adversos à saúde foram observados em vários ensaios clínicos rigorosamente realizados nos quais foi examinada a suplementação prolongada com micronutrientes em níveis muito superiores à quota dietética recomendada (ou níveis convencionais de ingestão alimentar). Por exemplo, um aumento da incidência de câncer de próstata foi observado no ensaio SELECT, no qual a vitamina E foi administrada em uma dose de 400 UI/dia,[A6] e a suplementação de betacaroteno resultou em aumento da incidência de câncer de pulmão em fumantes pesados (mais de 20 cigarros por dia) no ATBC e ensaios CARET em doses de 20 a 30 mg/dia.

Isso não quer dizer que benefícios à saúde não possam ser obtidos com a suplementação em determinados grupos de indivíduos, embora seja necessário determinar quais segmentos da população devem ser visados e quais nutrientes específicos devem ser administrados. Obviamente, os benefícios para a saúde são prováveis em indivíduos cuja ingestão alimentar é cronicamente inadequada ou em pacientes cujas condições clínicas são previsivelmente complicadas por deficiências de micronutrientes, como aqueles em diálise renal crônica ou com má absorção intestinal controlada marginalmente. Os idosos frequentemente não conseguem atingir a ingestão recomendada de vitamina D e cálcio para otimizar a saúde óssea apenas com a dieta e, portanto, a suplementação direcionada desses nutrientes é frequentemente indicada. Os benefícios extraesqueléticos adicionais da suplementação de vitamina D permanecem uma questão controversa, e metanálise recente de mais de 50.000 pacientes não mostrou efeitos benéficos da vitamina D para a saúde musculoesquelética.[A7] Embora uma revisão sistemática de 2014 de ensaios clínicos randomizados em idosos tenha identificado uma pequena (7%), mas significativa diminuição da taxa de mortalidade por todas as causas com a suplementação de vitamina D, o ensaio de suplementação de vitamina D mais definitivo até o momento, que foi posterior à revisão sistemática, não observou diminuição da incidência de câncer ou de eventos cardiovasculares em mais de 25.000 participantes inscritos.[A8] Os suplementos de vitamina D também não previnem depressão[A8b] ou tuberculose[A8c] nem a vitamina D em doses altas na alimentação enteral melhora os desfechos em pacientes em estado crítico que apresentam deficiência de vitamina D.[A8d] Embora o maior estudo randomizado de suplementação de vitamina D para

prevenção de evolução do pré-diabetes para diabetes melito não mostrou benefício significativo,[A8e] dados combinados dos três maiores estudos são consistentes com redução relativa de aproximadamente de 10%,[A8f] a USPSTF não recomenda o rastreamento de deficiência de vitamina D.[9c] Além dos adultos mais velhos, determinados subgrupos raciais e étnicos e obesos podem ter necessidades aumentadas de algumas vitaminas. Padrões alimentares mais insatisfatórios de pessoas com nível socioeconômico mais baixo e de determinados grupos raciais/étnicos também foram relatados. Antes que os suplementos dietéticos sejam considerados categoricamente não benéficos, eles precisam ser mais bem estudados nos subgrupos populacionais com maior probabilidade de se beneficiar deles.

Além disso, em muitas regiões do mundo, continua a haver uma alta prevalência de déficit marginal de micronutrientes na população adulta em geral e, nessas áreas, a suplementação generalizada está indicada.

A1. Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al. Levocarnitine improves cardiac function in hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:260-270.

A2. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2005-2015.

A3. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010;170:1622-1631.

A4. Fortmann S, Burda B, Senger C, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159:824-834.

A5. Lamas G, Roineau R, Goertz C, et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:797-805.

A6. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549-1556.

A7. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:847-858.

A8. Manson JE, Cook N, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2019;380:33-44.

A8b. Okereke OI, Reynolds CF 3rd, Mischoulon D, et al. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of Depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:471-480.

A8c. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease. *N Engl J Med.* 2020;383:359-368.

A8d. Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med.* 2019;381:2529-2540.

A8e. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381:520-530.

A8f. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325:1443-1463.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Vitamin supplementation in pregnancy. *Drug Ther Bull*. 2016;54:81-84.
2. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive

Services Task Force. *JAMA*. 2017;317:190-203.

3. Manson JE, Bassuk SS. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know. *JAMA*. 2018;319:859-860.
4. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129:2603-2611.

4b. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: a selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:257-275.

5. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, et al. Role of niacin in current clinical practice: a systematic review. *Am J Med*. 2017;130:173-187.
6. Mason JB, Tang SY. Folate status and colorectal cancer risk: a 2016 update. *Mol Aspects Med*. 2017;53:73-79.
7. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency—a 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15:145-150.
8. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et al. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:240-246.
9. Kantor ED, Rehm CD, Du M, et al. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA*. 2016;316:1464-1474.

9b. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, et al. Vitamin D supplementation for prevention of type 2 diabetes mellitus: to D or not to D? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3721-3733.

9c. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2021;325:1436-1442.

# 206 TRANSTORNOS ALIMENTARES

MARIAN TANOFSK-KRAFF

## DEFINIÇÃO

Os transtornos alimentares (TAs) são definidos como síndromes "caracterizadas por um distúrbio persistente da alimentação ou comportamento relacionado à alimentação que resulta no consumo ou absorção alterada de alimentos e que prejudica significativamente a saúde física ou o funcionamento psicossocial".[1] O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição (DSM-5), define a anorexia nervosa, a bulimia nervosa e o transtorno de compulsão alimentar periódica como diagnósticos primários em adolescentes e adultos. Todos os outros diagnósticos são identificados como transtornos alimentares não especificados (TANEs) e representam apresentações que não atendem aos critérios para os transtornos alimentares primários, mas ainda assim causam sofrimento e comprometimento significativos. A gravidade de cada transtorno também é especificada como leve, moderada, grave ou extrema.

### Anorexia nervosa

A anorexia nervosa (AN) envolve restrição da "ingestão de energia em relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, sexo, trajetória de desenvolvimento e saúde física". Os indivíduos com AN sentem um medo intenso de ganhar peso ou engordar, têm uma preocupação excessiva com o peso ou a forma e, muitas vezes, podem não reconhecer a gravidade de seu baixo peso corporal. A AN tem dois subtipos: a restrição e a compulsão alimentar/purga. Os critérios do DSM-5 para AN estão listados na Tabela 206.1.

## Bulimia nervosa

Um diagnóstico de bulimia nervosa (BN) exige episódios recorrentes de compulsão alimentar (ou seja, o consumo de uma grande quantidade inequívoca de comida dado o contexto, acompanhado por sensação de perda de controle sobre a alimentação). Os episódios de compulsão alimentar se acompanham de comportamentos destinados a compensar a energia consumida e prevenir o ganho de peso, como vômito autoinduzido e jejum. A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios devem ocorrer, em média, pelo menos 1 vez/semana durante 3 meses. A autoestima de indivíduos com BN é excessivamente influenciada pelo peso e pelo formato do corpo. Os critérios do DSM-5 para BN são descritos na Tabela 206.2.

## Transtorno de compulsão alimentar

O transtorno da compulsão alimentar (TCA)[2] periódica é caracterizado por episódios recorrentes de compulsão alimentar sem comportamentos compensatórios regulares observados na BN. Os episódios de compulsão alimentar periódica são diferenciados por pelo menos três características associadas: comer rapidamente, comer até sentir plenitude desconfortável e sentir nojo e culpa em relação aos episódios. Os indivíduos sofrem muito em razão dos episódios de compulsão alimentar, e esses devem ocorrer, em média, pelo menos 1 vez/semana durante 3 meses. Os critérios do DSM-5 para o TCA estão listados na Tabela 206.3.

| Tabela 206.1 | Critérios de diagnóstico para anorexia nervosa do DSM-5.* |
|---|---|

A. Restrição da ingestão de energia em relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, sexo, trajetória de desenvolvimento e saúde física. Peso significativamente baixo é definido como um peso inferior ao minimamente normal ou, para crianças e adolescentes, inferior ao minimamente esperado.

B. Medo intenso de ganhar peso ou ficar gordo, ou comportamentos persistentes que interferem no ganho de peso, mesmo em peso significativamente baixo.

C. Percepção distorcida do peso ou do formato corporal, influência indevida do peso corporal ou do formato do corpo na autoavaliação ou falta persistente de reconhecimento da seriedade do baixo peso corporal atual.

*Especificar* se:

**Tipo restritivo/evitativo:** Durante os últimos 3 meses, o indivíduo não teve episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamento purgativo (ou seja, vômito autoinduzido ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas). Este subtipo descreve apresentações nas quais a perda de peso é obtida principalmente por meio de dieta, jejum e/ou exercícios excessivos.

**Tipo compulsão alimentar/purgação:** Durante os últimos 3 meses, o indivíduo teve episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamento purgativo (ou seja, vômito autoinduzido ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).

**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

| Tabela 206.2 | Critérios de diagnóstico para bulimia nervosa do DSM-5.* |
|---|---|

A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado por ambos os seguintes:

1. Comer, em um período definido de tempo (p. ex., durante um período de 2 h), um volume de comida que é definitivamente maior do que a maioria das pessoas comeria durante um período de tempo semelhante e em circunstâncias semelhantes.

2. Sensação de falta de controle sobre a alimentação durante os episódios (p. ex., não consegue parar de comer ou controlar o que ou quanto se está comendo).

B. Comportamento compensatório inadequado recorrente para evitar ganho de peso, como vômito autoinduzido; uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos; jejum ou exercício excessivo.

C. A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média, pelo menos 1 vez/semana durante 3 meses.

D. A autoavaliação é indevidamente influenciada pelo formato e pelo peso corporais.

E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.

**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da AN ao longo da vida é de aproximadamente 0,6%, com taxas mais elevadas nas mulheres (0,9%) em comparação com os homens (0,3%). A prevalência da BN ao longo da vida parece ser de cerca de 1%, com taxas mais altas nas mulheres (1,5%) do que nos homens (0,5%). A prevalência da TCA ao longo da vida é estimada em 3,5% para mulheres e 2,0% para homens. Nos adolescentes, as estimativas de prevalência ao longo da vida de AN, BN e TCA foram relatadas em 0,3%,0,9% e 1,6%, respectivamente. Ao contrário da visão de que os transtornos alimentares afetam apenas mulheres brancas não hispânicas, ricas, indivíduos de todas as raças, etnias e culturas apresentam esses diagnósticos.

## BIOPATOLOGIA

Várias regiões do cérebro estão envolvidas, e potencialmente interagem, nas manifestações de todos os transtornos alimentares. Com relação à

*neurobiologia estrutural*, os TAs estão associados a atrofia cerebral geral e dilatação dos ventrículos. Em termos de *neurobiologia funcional*, indivíduos com TAs parecem ter alterações da função cerebral nos circuitos de controle emocional/límbico, de recompensa e cognitivo. As redes de circuitos do medo envolvendo a amígdala, o córtex cingulado anterior, o hipocampo, a ínsula, o corpo estriado e o córtex pré-frontal demonstraram ativação diferencial nos indivíduos com TAs em comparação com controles. Especificamente, tende a haver hiper-responsividade no circuito límbico em resposta a sinais potencialmente ameaçadores, como comida e sobre o peso/forma corporal.

Também parece haver alterações na função de recompensa em pacientes com AN, mas a direção não é clara. Por outro lado, os indivíduos com BN e TCA demonstram consistentemente hiper-responsividade nas regiões de recompensa e somatossensoriais após a exposição a imagens de alimentos. Os indivíduos com transtornos alimentares podem ter redes neurais cognitivas corticais frontais desreguladas, agindo em conjunto com os sistemas regionais de recompensa. Os indivíduos com transtornos alimentares têm demonstrado flexibilidade cognitiva prejudicada. Especificamente na BN, a impulsividade e o controle inibitório fraco também foram relatados.

Os indivíduos com AN parecem ter a sinalização dopaminérgica prejudicada, particularmente em circuitos estriados, o que pode contribuir para recompensa e afeto, tomada de decisão e controle executivo alterados, bem como compulsividade e diminuição da ingestão alimentar. O aumento da atividade dopaminérgica do estriado dorsal está associado a maior ansiedade na AN, sugerindo que a liberação de dopamina endógena possa ter efeito ansiogênico que leva à restrição da ingestão alimentar.[3] O aumento da conectividade funcional entre o estriado dorsal e o córtex pré-frontal dorsolateral para alimentos com baixo teor de gordura e alto teor de gordura e suas associações com a diminuição da ingestão alimentar em indivíduos com AN destaca o papel dos circuitos frontoestriatais na biopatologia da AN. As anormalidades da dopamina estriatal podem existir em indivíduos com BN e TCA. Como os receptores da serotonina 1A e 2A e o transportador da serotonina podem desempenhar um papel nos sintomas dos transtornos alimentares, como controle de impulso e sintomas de humor

associados, é provável que as interações dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico contribuam para os transtornos alimentares. Além disso, a microbiota intestinal atípica também contribui para a alteração da homeostase energética e do comportamento nos transtornos alimentares por meio do eixo cérebro-intestino.[4]

| Tabela 206.3 | Critérios de diagnóstico para o transtorno de compulsão alimentar periódica do DSM-5.* |
|---|---|

A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado por ambos dos seguintes:

1. Comer, em um período de tempo definido (p. ex., durante um período de 2 h), um volume de comida que é definitivamente maior do que a maioria das pessoas comeria durante um período de tempo semelhante e em circunstâncias semelhantes.
2. Sensação de falta de controle sobre a alimentação durante os episódios (p. ex., não consegue parar de comer ou controlar o que ou o quanto está comendo).

B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a três (ou mais) dos seguintes:

1. Comer muito mais rápido do que o normal.
2. Comer até a sensação de plenitude desconfortável.
3. Comer grandes volumes de comida quando não estiver com fome física.
4. Comer sozinho por sentir-se constrangido com o volume de comida.
5. Sentir-se enojado consigo mesmo, deprimido ou muito culpado depois.

C. Sofrimento intenso em relação à compulsão alimentar.

D. A compulsão alimentar ocorre, em média, pelo menos 1 vez/semana durante 3 meses.

E. A compulsão alimentar não está associada ao comportamento compensatório inadequado como na bulimia nervosa e não ocorre exclusivamente durante a bulimia nervosa ou a anorexia nervosa.

**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

## Fatores de risco

Os transtornos alimentares se desenvolvem como resultado de vários fatores biológicos, psicológicos e socioculturais. AN, BN e TCA apresentam agregação familiar com estimativas a partir de estudos em gêmeos sugerindo que 40 a 60% da vulnerabilidade para TAs é genética. Embora os estudos de ligação e associação genética tenham implicado vários *loci* de suscetibilidade para AN, BN e TCA, genes específicos que consistentemente conferem vulnerabilidade a transtornos alimentares são menos conclusivos.

Sexo feminino, idade, ocorrência de transtornos alimentares em irmãos e comorbidades em membros da família, sobrepeso pediátrico, preocupações com o aumento do peso corporal e com o formato do corpo, abuso sexual, trauma e transtornos do humor foram identificados como fatores de risco para transtornos alimentares.[5] Variáveis relacionadas à personalidade, como impulsividade e perfeccionismo, parecem estar ligadas a transtornos alimentares. A internalização do "ideal magro" (ênfase sociocultural no peso e no formato do corpo e preferência marcada por um biotipo magro) e as preocupações resultantes com o peso e o formato do corpo têm sido propostas como contribuintes para o desenvolvimento dos transtornos alimentares, sobretudo em adolescentes que estão sob forte influência de seus amigos/colegas e ambientes familiares. Por exemplo, a preocupação excessiva dos pais com alimentação, formato e peso corporais, bem como provocações relacionadas ao peso por parte de membros da família, conferem risco de transtornos alimentares. Especificamente para o TCA, maus-tratos, incluindo provocação e *bullying*, e estresse percebido são fatores de risco para tal transtorno.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas e sinais

Para a AN, os sinais e sintomas físicos podem incluir amenorreia, constipação intestinal, intolerância ao frio, anemia e lanugem. A densidade óssea reduzida é preditiva de aparecimento de osteopenia e osteoporose prematuras. Os problemas de saúde associados à desnutrição afetam os sistemas circulatório, digestório, genital, hematológico e endócrino.[6] Muitas das complicações clínicas da AN são potencialmente reversíveis com realimentação e melhor nutrição. Bradicardia sinusal causada pelo aumento do tônus vagal associado à perda de peso é um achado característico. No entanto, os pacientes com AN também podem desenvolver arritmias, prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, morte súbita cardíaca e alterações estruturais no coração, como atrofia ventricular esquerda e fibrose cardíaca. Os pacientes com AN podem ter diminuição acentuada do esvaziamento gástrico, manifestada por saciedade precoce, náuseas, dor abdominal e distensão abdominal. A síndrome da artéria mesentérica superior, resultando em obstrução duodenal aguda ou intermitente crônica (que pode ser completa ou parcial), pode resultar da perda de tecido adiposo que normalmente mantém o ângulo entre a artéria mesentérica superior e a aorta, levando à compressão extrínseca do duodeno pela artéria mesentérica superior. Elevações transitórias das transaminases hepáticas são comuns. O hipogonadismo, com amenorreia em mulheres, e anormalidades transitórias da função tireoidiana são manifestações endócrinas comuns da AN. Na AN avançada, a pancitopenia pode se desenvolver como resultado da transformação gelatinosa da medula óssea.

Indivíduos com AN frequentemente apresentam comorbidades psiquiátricas, incluindo transtornos de humor e ansiedade (ou seja, fobia social, fobias específicas, transtorno de estresse pós-traumático), bem como altas taxas de ideação e comportamento suicida.

Indivíduos com BN apresentam sinais e sintomas mais comumente associados ao comportamento purgativo. Estes incluem erosão do esmalte dentário secundária a vômitos, sinais/sintomas gastrintestinais, incluindo refluxo de ácido gástrico resultando em dispepsia e exposição repetida ao ácido gástrico com disfagia, hipertrofia das glândulas salivares e distúrbios

eletrolíticos. As anormalidades eletrolíticas e as mudanças no equilíbrio ácido-básico podem ter consequências perigosas. Os pacientes com BN correm risco de doenças cardiometabólicas (ou seja, diabetes melito, acidente vascular encefálico), bem como dor crônica. A acidose metabólica também pode ocorrer em pacientes que abusam de laxantes como resultado da perda intestinal de bicarbonato (Capítulo 110). A síndrome do cólon catártico é causada por danos permanentes ao plexo de Auerbach no cólon pelo abuso crônico de laxantes. Embora as ações terapêuticas agudas dos laxantes estimulem esses plexos nervosos a promover o peristaltismo, seu uso crônico incapacita a capacidade do cólon de propagar a matéria fecal e leva à constipação intestinal grave.

Edema não inflamatório das glândulas salivares é manifestação clínica comum da BN. As comorbidades psiquiátricas mais comuns na BN são transtorno depressivo maior, transtornos de ansiedade, transtornos por uso de substâncias psicoativas e transtornos comportamentais disruptivos.

Os indivíduos com TCA estão frequentemente com sobrepeso ou obesidade. No entanto, os adultos com TCA são propensos a relatar o desenvolvimento de diagnósticos de componentes da síndrome metabólica (ou seja, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes melito do tipo 2) após levar em conta a contribuição do peso corporal. O TCA pode impactar o desfecho da cirurgia bariátrica (Capítulo 207), resultando em menos perda de peso ou mais recuperação de peso, mas este não é um achado consistente. No entanto, a “perda de controle” alimentar após a cirurgia prediz consistentemente menos perda de peso ou maior recuperação de peso. Em comparação com adultos obesos sem TCA, aqueles com o transtorno apresentam prejuízo significativo em vários domínios do funcionamento psicossocial, incluindo pior qualidade de vida e funcionamento mais prejudicado em sua vida familiar e social. Os indivíduos com TCA geralmente apresentam níveis mais altos de incapacidade, problemas de saúde e comprometimento da produtividade no trabalho em comparação com controles obesos e saudáveis sem compulsão alimentar. Com relação aos diagnósticos psiquiátricos concomitantes (Capítulo 406), adultos com TCA apresentam transtornos psiquiátricos do Eixo I em uma taxa comparável a (ou superior a) indivíduos com AN ou BN, incluindo transtorno depressivo maior, transtornos de ansiedade,

transtornos por uso de substâncias e transtornos comportamentais perturbadores.

### História natural

A AN se manifesta, tipicamente, durante a adolescência, embora o distúrbio possa se desenvolver antes da puberdade. A BN frequentemente se desenvolve durante o final da adolescência ou início da idade adulta. O TCA se manifesta, com frequência, na idade adulta, mas os adolescentes também apresentam o transtorno. Vários estudos retrospectivos e prospectivos relatam que a compulsão alimentar e a ingestão "descontrolada" são relatadas até em crianças com 6 a 12 anos.

Os dados sobre a evolução natural dos transtornos alimentares na ausência evidente de tratamento são limitados. Os transtornos alimentares tendem a apresentar evolução natural de remissão e recidiva ao longo da vida, e parece haver altas taxas de alternância de diagnóstico. Os dados dos desfechos terapêuticos indicam que pacientes com AN tendem a fazer a transição para BN ou TANE enquanto aqueles com BN e TCA tendem a migrar de um para o outro.

## DIAGNÓSTICO

Existem várias avaliações estruturadas e bem validadas para o diagnóstico dos transtornos alimentares. Estas incluem, mas não estão limitadas a, Entrevista Clínica Estruturada para o DSM, Exame de Transtorno Alimentar e Avaliação de Transtornos Alimentares para DSM-5 (EDA-5). No entanto, os transtornos alimentares são tipicamente diagnosticados pela revisão da anamnese, dos sintomas e dos comportamentos do paciente em formato de entrevista. A avaliação de transtornos psiquiátricos concomitantes, mais notavelmente humor, ansiedade, transtornos por uso de substâncias psicoativas e transtornos comportamentais perturbadores também é necessária. Devem ser coletadas informações sobre relacionamentos interpessoais, história de abuso sexual e físico, automutilação e ideação ou comportamento suicida. O envolvimento da família é crucial, principalmente para pacientes pediátricos. Um exame físico completo é recomendado para todos os pacientes para avaliar

composição corporal, sinais vitais, função cardiovascular, avaliação hematológica e análises químicas do sangue.

## TRATAMENTO

### Anorexia nervosa

Há evidências limitadas sobre os tratamentos efetivos para AN, sem nenhum medicamento aprovado pela FDA atualmente disponível.[7,8,8b] Para os pacientes muito abaixo do peso ideal, o monitoramento clínico hospitalar e a reabilitação nutricional supervisionada são necessários,[8c,8d] e realimentação hipercalórica é superior a realimentação com menos calorias, em situações agudas[A1b] e em um ano.[A1c] O cenário ideal (internação *versus* tratamento ambulatorial) ainda é motivo de debate[9] e a avaliação dos custos do tratamento para AN é importante na determinação do tratamento. No entanto, para pacientes pediátricos, a psicoterapia baseada na família, sobretudo durante as fases iniciais do transtorno, tem efetividade comprovada.[A1] A terapia de Maudsley baseada na família envolve sessões familiares conjuntas e intervenção simultânea, mas independente, do paciente/família. Os antidepressivos (p. ex., inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRSs]) estão associados a altas taxas de abandono e não foram encontradas evidências convincentes de efeitos benéficos. O uso de medicamentos antipsicóticos tem sido explorado, mas os resultados sobre sua eficácia permanecem indefinidos. Além disso, o potencial de tratamento de técnicas neuromoduladoras, como estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e estimulação cerebral profunda (ECP), está sendo explorado atualmente.[10,] [A2] Os resultados com canabinoides como estimulantes do apetite não foram conclusivos.[A2b]

### Bulimia nervosa

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem sido reconhecida como o tratamento de escolha para a BN.[A3] A psicoterapia interpessoal (PIP) também é efetiva para a BN, principalmente para aqueles que não respondem à TCC.[11] Há um apoio crescente de que a farmacoterapia pode ser útil para alguns pacientes com BN. Os antidepressivos, especialmente os ISRSs (Capítulo 369), são modestamente efetivos para reduzir a compulsão alimentar na BN a curto e longo prazos, com fluoxetina aprovada pela FDA para o tratamento da BN.[12] O topiramato tem mostrado consistentemente diminuir a compulsão alimentar na BN, mas os efeitos colaterais podem limitar sua utilidade. Não está claro se a terapia combinada pode ser necessária para desfechos ideais.

## Transtorno de compulsão alimentar

O tratamento psicológico para TCA visa reduzir a compulsão alimentar, reduzir as preocupações com o peso e o formato do corpo e prevenir o sobrepeso e/ou induzir perda modesta de peso. As psicoterapias mais avaliadas em ensaios clínicos incluem TCC, PIP, perda de peso comportamental e abordagens de autoajuda guiadas pela TCC (TCCgsh). TCC e PIP são opções de primeira linha. Dada a sua custo-efetividade, a TCCgsh pode ser uma opção de tratamento ideal quando o atendimento especializado não está disponível. A TCC presencial leva a reduções mais rápidas e maiores no número de dias objetivos de episódios de compulsão alimentar, melhores taxas de abstinência e melhores achados psicopatológicos de transtorno alimentar e, geralmente, é melhor opção de tratamento inicial do que a autoajuda guiada pela Internet.[A4] Lisdexanfetamina (dose inicial de 30 mg/dia, aumentada aos poucos até 50 a 70 mg/dia) consegue reduzir os episódios de compulsão alimentar e, atualmente, é o único medicamento aprovado pela FDA para adultos com transtorno de compulsão alimentar.[A5] ISRSs e topiramato também conseguem reduzir a frequência dos episódios de compulsão alimentar em comparação com placebo

em estudos de curto prazo, mas topiramato é frequentemente associado a substanciais efeitos cognitivos e isso limita sua utilidade clínica.

## PREVENÇÃO

Em geral, os dados sugerem que as intervenções de orientação pela mídia são efetivas para a prevenção universal e as abordagens baseadas em cognição são efetivas para a prevenção seletiva de transtornos alimentares.[13] No entanto, a maioria das iniciativas ambientais de saúde pública no nível macro (ou seja, campanhas contra dieta na mídia e sanções sobre práticas publicitárias que propaguem um ideal de extrema magreza) não foi avaliada empiricamente. Existem mais dados sobre intervenções individuais em nível micro destinadas a reduzir os fatores de risco para transtornos alimentares proximais, bem como patologias alimentares atuais e distais. Programas selecionados, interativos e com múltiplas sessões para adolescentes do sexo feminino são mais efetivos do que programas universais, didáticos, de amostragem heterogênea e de sessão única na redução dos fatores de risco para sinais/sintomas de TA. Por exemplo, um programa baseado em dissonância que visa reduzir os fatores de risco de TA em meninas adolescentes demonstrou efetividade.[14]

## PROGNÓSTICO

### Anorexia nervosa

As taxas de remissão variam amplamente para a AN. Taxas de remissão mais baixas (29%) foram observadas, sobretudo em estudos com acompanhamento mais curto, e taxas de remissão relativamente mais altas (40%) foram observadas no acompanhamento mais prolongado (20 anos). No entanto, a maioria dos indivíduos com AN (aproximadamente 76%) tratados ambulatorialmente apresentará remissão nos 5 anos após o início do tratamento. A maioria dos indivíduos que não atingem a remissão da AN durante os períodos de acompanhamento passa a apresentar BN ou TANE, que provavelmente inclui uma síndrome parcial de AN, embora a transição

para TCA ou obesidade seja menos provável. Entre os diagnósticos psiquiátricos, a AN tem consistentemente uma das maiores taxas de mortalidade em virtude de suicídio, déficits nutricionais, complicações cardíacas e abuso de substâncias psicoativas. A taxa bruta de mortalidade cumulativa é de 2,8%, com maior duração da doença antes de receber o tratamento e a necessidade de internação como indicadores de prognóstico negativos para AN. Os preditores de recaída incluem desejar um peso menor no fim do tratamento e receber tratamento em uma clínica geral (*versus* especializada), com o maior risco de recaída durante o primeiro ano após o tratamento.[15]

## Bulimia nervosa

Como a AN, a maioria dos indivíduos com BN (70% ou mais) que recebem tratamento apresenta remissão total quando avaliados 5 a 20 anos depois, com taxas de remissão muito mais baixas (27 a 28%) no acompanhamento de 1 ano. Se os indivíduos com BN não atingirem a remissão em 5 anos, no entanto, eles provavelmente apresentarão evolução crônica da doença. As taxas de mortalidade para BN variam entre 0 e 2%. A passagem (*crossover*) de BN para AN é relativamente rara. Ainda assim, há passagem frequente de BN para TCA, sugerindo possíveis processos psicológicos e/ou biológicos compartilhados. Os indicadores prognósticos negativos para BN incluem reconhecimento de comorbidade psiquiátrica, múltiplos comportamentos impulsivos (p. ex., automutilação, transtorno por uso de substâncias psicoativas) e história familiar de consumo abusivo de álcool etílico. Os indivíduos que recebem tratamento hospitalar ou têm baixa motivação para iniciar o tratamento têm maior probabilidade de recaída.

## Transtorno de compulsão alimentar periódica

Existem poucos dados sobre os desfechos a longo prazo para pacientes com TCA periódica. Existem dados que sugerem que em 1 ano após o tratamento ambulatorial, mais de 80% dos pacientes apresentam remissão. Em um ensaio clínico que examinou os desfechos de 4 anos, entre 52 e 76% dos indivíduos que receberam tratamento psicológico para TCA demonstraram remissão da compulsão alimentar. Esses dados preliminares sugerem que a trajetória prognóstica pode ser semelhante à BN. A

passagem (*crossover*) de TCA para BN é alta, enquanto a passagem para AN é relativamente rara. Embora o exame dos indicadores prognósticos para TCA esteja em seus estágios iniciais, os pacientes que relatam uma influência indevida do formato ou do peso corporal na autoavaliação têm menos probabilidade de ter remissão da compulsão alimentar em 12 meses de acompanhamento. A remissão rápida da compulsão alimentar periódica também se mostrou um indicador de prognóstico positivo para a remissão da compulsão alimentar.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Lock J, Le Grange D, Agras WS, et al. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1025-1032.

A1b. Garber AK, Cheng J, Accurso EC, et al. Short-term outcomes of the study of refeeding to optimize inpatient gains for patients with anorexia nervosa: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175:19-27.

A1c. Golden NH, Cheng J, Kapphahn CJ, et al. Higher-calorie refeeding in anorexia nervosa: 1-year outcomes from a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2021;147.[Epub ahead of print.]

A2. Lipsman N, Lam E, Volpini M, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:285-294.

A2b. Rosager EV, Møller C, Sjögren M. Treatment studies with cannabinoids in anorexia nervosa: a systematic review. *Eat Weight Disord.* 2021;26:407-415.

A3. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI, et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2014;171:109-116.

A4. de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, et al. Effect of internet-based guided self-help vs individual face-to-face treatment on full or

subsyndromal binge eating disorder in overweight or obese patients: the INTERBED randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:987-995.

A5. Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:903-910.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walsh BT. Diagnostic categories for eating disorders: current status and what lies ahead. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:1-10.

1b. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet.* 2020;395:899-911.

2. Hilbert A. Binge-eating disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:33-43.

3. Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, et al. Dopaminergic activity and altered reward modulation in anorexia nervosa—insight from multimodal imaging. *Int J Eat Disord*. 2017;50:593-596.

4. Glenny EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, et al. Eating disorders and the intestinal microbiota: mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:1-9.

5. Steinhausen HC, Jakobsen H, Helenius D, et al. A nation-wide study of the family aggregation and risk factors in anorexia nervosa over three generations. *Int J Eat Disord*. 2015;48:1-8.

6. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia. *Am J Med*. 2016;129:30-37.

7. Kan C, Treasure J. Recent research and personalized treatment of anorexia nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:11-19.

8. Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, et al. Treatment of anorexia nervosa—new evidence-based guidelines. *J Clin Med*. 2019;8:1-16.
8b. Muratore AF, Attia E. Current therapeutic approaches to anorexia nervosa: state of the art. *Clin Ther.* 2021;43:85-94.
8c. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia nervosa. *N Engl J Med.* 2020;382:1343-1351.
8d. Dalle Grave R, Sartirana M, Sermattei S, et al. Treatment of eating disorders in adults versus adolescents: similarities and differences. *Clin Ther.* 2021;43:70-84.
9. Hay PJ, Touyz S, Claudino AM, et al. Inpatient versus outpatient care, partial hospitalisation and waiting list for people with eating disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD010827.
10. Lutter M. Emerging treatments in eating disorders. *Neurotherapeutics*. 2017;14:614-622.
11. Wade TD. Recent research on bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:21-32.
12. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, et al. Psychopharmacologic treatment of eating disorders: emerging findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:1-7.
13. Le LK, Barendregt JJ, Hay P, et al. Prevention of eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2017;53:46-58.
14. Fichter MM, Quadflieg N, Crosby RD, et al. Long-term outcome of anorexia nervosa: results from a large clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. 2017;50:1018-1030.
15. Khalsa SS, Portnoff LC, McCurdy-McKinnon D, et al. What happens after treatment? A systematic review of relapse, remission, and recovery in anorexia nervosa. *J Eat Disord*. 2017;5:1-12.

# OBESIDADE

MICHAEL D. JENSEN

A obesidade é o distúrbio nutricional mais comum nos EUA e responde direta ou indiretamente por uma parte significativa das despesas relacionadas à saúde. As abordagens terapêuticas mais seguras (mudança abrangente de estilo de vida com modificação de comportamento) não são comumente empregadas por médicos e demandam treinamento e tempo para serem implementadas. A *Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults* fornece orientações para os médicos no tratamento da obesidade.

## DEFINIÇÃO

A *Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*, produzida pelos National Institutes of Health e pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e divulgada pelo American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) e The Obesity Society (TOS), fornece recomendações baseadas em evidências científicas sobre avaliação e tratamento do sobrepeso e da obesidade.

O índice de massa corporal (IMC) continua a ser a abordagem recomendada para categorizar o peso em relação à altura para adultos. O IMC é calculado como o peso (em quilogramas) dividido pela altura elevada ao quadrado (em metros):

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2\,(\text{m}^2)}$$

Para calcular o IMC com libras e polegadas, a fórmula é modificada da seguinte maneira:

$$\text{BMI} = \frac{\text{peso (libras)}}{\text{altura}^2\ (\text{polegadas}^2)} \times 703$$

A diretriz não recomendou mudanças nas classificações de peso por IMC, que estão resumidas na Tabela 207.1. Os indivíduos com sobrepeso (IMC de 25,0 a 29,9) nem sempre têm excesso de gordura – alguns adultos "acima do peso" têm massa muscular aumentada, o que é uma observação clínica direta. Embora, em geral, o risco de desenvolvimento de problemas de saúde relacionados à adiposidade aumente continuamente à medida que o IMC excede 25, a nova diretriz recomenda que os profissionais de saúde usem medidas da circunferência da cintura para discriminar entre os pacientes os que podem exigir mais testes. Os pacientes com sobrepeso e obesos de classe I com circunferência da cintura na categoria de alto risco merecem uma discussão sobre questões de estilo de vida relacionadas à saúde e perda de peso. Alguns indivíduos com IMC de 27 a 29,9 desenvolvem complicações metabólicas graves que melhoram com a perda ponderal e são candidatos a uma abordagem mais agressiva, incluindo farmacoterapia, se for o caso. As populações asiáticas, em particular, correm o risco de complicações metabólicas típicas da obesidade com IMC e circunferências da cintura menores do que os dos brancos, hispânicos, negros e polinésios; a diretriz para IMC de risco em populações asiáticas é de 23 a 24.

| **Tabela 207.1** | **Classificação de sobrepeso e obesidade por índice de massa corporal (IMC).** | |
|---|---|---|
| | **CLASSE DE OBESIDADE** | **IMC (KG/M²)** |
| Abaixo do peso | | < 18,5 |
| Normal | | 18,5 a 24,9 |

| | | |
|---|---|---|
| Sobrepeso | | 25,0 a 29,9 |
| Obesidade | I | 30,0 a 34,9 |
| Obesidade | II | 35,0 a 39,9 |
| Obesidade extrema | III | ≥ 40 |

De Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2985-3023.

A prevalência de comorbidades e o risco de futuras morbidades aumentam consideravelmente com um IMC acima de 30, o ponto de corte para obesidade. A obesidade é dividida em três classes, também dependendo do IMC (ver Tabela 207.1). As abordagens de tratamento são diferentes para pessoas com sobrepeso e para as diferentes classes de obesidade. As diretrizes atuais da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA indicam que a farmacoterapia pode ser adjuvante para qualquer classe de obesidade, mesmo se não houver complicações clínicas. A familiaridade com as diretrizes é importante. O serviço público de saúde e planos de saúde usam essas diretrizes para determinar quem tem direito aos benefícios do tratamento. A obesidade de classe III (IMC > 40) é um achado que levaria à consideração de um paciente para cirurgia bariátrica quando os tratamentos clínicos não são bem-sucedidos. Os pacientes com obesidade de classe II (IMC de 35,0 a 39,9) podem ser considerados para cirurgia bariátrica se os tratamentos clínicos fracassarem e se houver complicações graves potencialmente fatais.

As medidas da circunferência da cintura são recomendadas como uma ferramenta de avaliação no consultório para ajudar no processo de tomada de decisão terapêutica. As diretrizes concordam que os pontos de corte da circunferência da cintura de mais de 102 cm para homens e mais de 88 cm para mulheres são indicadores de risco metabólico aumentado. As relações entre o risco de doença e a circunferência da cintura são contínuas e progressivas, sem pontos de corte óbvios. A recomendação é medir a circunferência da cintura de adultos com sobrepeso e com obesidade de

grau I. Aqueles adultos com circunferências da cintura acima dos pontos de corte merecem uma avaliação mais aprofundada para detectar outros fatores de risco para doenças cardiovasculares. Os adultos com obesidade de classe II ou classe III correm um risco suficientemente alto e as informações da circunferência da cintura não adicionem informações valiosas. Essas definições de sobrepeso e obesidade e de circunferência da cintura de alto risco são geralmente aplicáveis aos descendentes de europeus e africanos, mas valores mais baixos são recomendados para os descendentes de asiáticos. Os riscos de anormalidades metabólicas ocorrem com IMC mais baixo e circunferência da cintura menor nessas populações.

## EPIDEMIOLOGIA

### Prevalência da obesidade

Estima-se que um total de 107,7 milhões de crianças/adolescentes (< 20 anos) e 603,7 milhões de adultos eram obesos em todo o mundo em 2015. Usando os dados e métodos do estudo *Global Burden of Disease*, o excesso de peso corporal foi responsável por cerca de 4 milhões de mortes e 120 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade em todo o mundo em 2015.[1] A prevalência de adultos com sobrepeso e obesidade nos EUA aumentou substancialmente entre as décadas de 1980 e 2000, mas o aumento da prevalência agora está se estabilizando. A prevalência da obesidade era de 36,5% (38,3% para mulheres e 34,3% para homens) dos adultos nos EUA entre 2011 e 2014. Aproximadamente 60% dos homens e 51% das mulheres nos EUA têm sobrepeso ou obesidade. De 2013 a 2016, houve diferenças na prevalência de obesidade e obesidade grave por idade, raça e origem hispânica e escolaridade familiar, e a obesidade grave foi inversamente associada à urbanização.[2] Houve uma prevalência significativamente maior de obesidade e obesidade grave em adultos que vivem em áreas não metropolitanas em comparação com grandes áreas estatísticas metropolitanas.[3] Existem diferenças substanciais na prevalência de obesidade por idade, raça e nível socioeconômico. A prevalência de obesidade em adultos tende a aumentar continuamente dos 20 aos 60 anos, diminuindo posteriormente. Estima-se que quase 75% dos homens com idade entre 60 e 69 anos nos EUA tenham um IMC maior que 25.

Como os adultos jovens acumularão maior exposição a danos metabólicos e mecânicos por sobrepeso ou obesidade ao longo de suas vidas, eles correm risco aumentado de doenças crônicas, como cardiopatia isquêmica e diabetes melito do tipo 2 (DM2).[4] Em comparação, o aumento do IMC médio com a idade, embora deletério, não é tão ameaçador para a saúde da população quanto um aumento semelhante do IMC de populações mais jovens. Um estudo envolvendo 62.565 homens dinamarqueses cujos pesos e alturas foram medidos aos 7 e 13 anos e no início da idade adulta (idades de 17 a 26) descobriu que o sobrepeso na infância aos 7 anos estava associado ao risco aumentado de DM2 na vida adulta apenas se tivesse continuado até a puberdade ou idades posteriores.[5]

As taxas de mortalidade mais baixas para adultos jovens têm sido historicamente associadas a um IMC na faixa normal (20,0 a 24,9),[6] enquanto o IMC associado às taxas de mortalidade mais baixas é um pouco acima de 25 kg/m$^2$ para aqueles na faixa dos 60 e 70 anos. Os dados também sugerem que o IMC ideal pode estar evoluindo à medida que vivemos mais. Por exemplo, um grande estudo dinamarquês recente encontrou um aumento gradual no IMC ideal de 23,7 para 27,0 do final dos anos 1970 até o século XXI.[7] Em razão disso, os médicos devem basear suas recomendações de peso para pacientes individuais com base na existência de consequências adversas à saúde associadas à obesidade.

As diferenças de sobrepeso e obesidade entre americanos descendentes de africanos, mexicanos e europeus não são sutis. Mulheres afro-americanas e mexicanos-americanos de ambos os sexos têm as taxas mais altas de sobrepeso e obesidade nos EUA. Ao interpretar esses dados, no entanto, é importante ter em mente que existe uma relação inversa entre nível socioeconômico e obesidade, especialmente entre as mulheres (Capítulo 4). É muito mais provável que mulheres das classes socioeconômicas mais baixas sejam obesas do que aquelas de classes socioeconômicas mais altas. Essa associação reduz, mas não elimina, as diferenças raciais na prevalência da obesidade. Ainda não se sabe se as diferenças raciais restantes na prevalência da obesidade são decorrentes de fatores genéticos, constitucionais ou sociais.

## BIOPATOLOGIA

## Etiologia

A suscetibilidade genética e constitucional à obesidade é fortemente influenciada pelo meio ambiente. Estudos de gêmeos adotados por famílias diferentes indicam que, em determinado ambiente, uma parte significativa da variação de peso é genética.[8] Portanto, o notável aumento na prevalência da obesidade nos EUA durante as últimas três décadas não pode ser explicado por mudanças na composição genética dos americanos.

## Aspectos genéticos da obesidade humana

Embora a suscetibilidade à obesidade seja uma condição poligênica clássica, também existem várias síndromes de obesidade sindrômicas e monogênicas. Os defeitos genéticos que resultam em obesidade incluem as síndromes de Prader-Willi e Laurence-Moon-Biedl. Formas monogênicas raras de obesidade humana podem ser decorrentes de mutações no gene da leptina, no gene do receptor da leptina e nos genes do sistema de sinalização da melanocortina.[9] Essas mutações genéticas estão associadas ao aumento do apetite, e não à redução do gasto de energia. Estudos de associação ampla do genoma (GWAS) revelaram vários genes associados a IMC mais alto. Aqueles que parecem ser preditivos da maior variância no IMC incluem o gene associado a massa gorda e obesidade (*FTO)* e o gene do receptor de melanocortina-4 (*MC4R*). Outros genes que foram associados à obesidade incluem *TMEM18*, *KCTD15*, *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2* e *NEGR1*. Juntos, entretanto, os efeitos combinados de todas as contribuições genéticas identificadas respondem por menos de 1% da variância no IMC. Isso enfatiza os enormes efeitos ambientais e a natureza poligênica da suscetibilidade à obesidade.[10]

## Influências constitucionais na obesidade

Os fatores ambientais podem resultar em efeitos epigenéticos a longo prazo que afetam a regulação do peso corporal e a suscetibilidade a distúrbios de saúde relacionados à obesidade. Esses efeitos epigenéticos são atribuídos a mudanças na metilação, acetilação e remodelação da cromatina do DNA. O efeito do ambiente intrauterino e do período perinatal sobre o peso e a saúde subsequentes é mais bem estudado. A desnutrição no último trimestre da gravidez e no início do período pós-natal diminui o risco de obesidade

adulta, embora o baixo peso ao nascer associado à desnutrição (ou tabagismo) no da gravidez também aumente o risco de hipertensão arterial sistêmica na idade adulta, tolerância anormal à glicose e doença cardiovascular. Por outro lado, a desnutrição limitada aos primeiros dois trimestres da gravidez está associada a aumento da probabilidade de obesidade adulta. Os filhos de mulheres diabéticas tendem a ser mais gordos do que os de mulheres não diabéticas, e os filhos de diabéticas têm maior prevalência de obesidade na faixa dos 5 aos 19 anos, independentemente de a mãe ser obesa. Finalmente, a exposição intrauterina ao diabetes melito resulta em risco aumentado de diabetes melito e obesidade na prole. Assim, a questão dos genes *versus* o meio ambiente em relação à obesidade e às complicações metabólicas da obesidade é obscura nos intervalos de tempo intrauterino e perinatal. Aspectos preocupantes desses efeitos metabólicos são os efeitos a longo prazo na regulação do peso e na saúde do indivíduo e a probabilidade de que essas características possam ser transmitidas às gerações futuras.

### Contribuintes ambientais para a obesidade humana

As mudanças dramáticas no meio ambiente dos países ocidentais nos últimos 50 anos incluem a redução da demanda por atividade física e alterações no suprimento de alimentos. Essas mudanças no fornecimento de alimentos parecem ter aumentado ou impedido a diminuição esperada na ingestão de energia que seria necessária para corresponder ao gasto energético reduzido com a atividade física.

## *Alimento*

Alguns dos fatores ambientais que influenciam a ingestão de alimentos estão listados na Tabela 207.2. O consumo de alimentos com alto teor de energia resulta em maior ingestão de energia porque os adultos tendem a responder ao volume dos alimentos em vez do conteúdo energético. Esse fator provavelmente é responsável pela associação entre dietas ricas em gordura e excesso de peso corporal; muitos alimentos ricos em gordura também têm alta densidade energética. Quando os seres humanos consomem dietas ricas em gordura, mas com baixa densidade energética, a ingestão energética não é maior do que seria esperado com base na

densidade energética dos alimentos. Há evidências de que o consumo de bebidas adoçadas com açúcar, como refrigerantes e sucos de frutas, não é acompanhado por diminuição na ingestão de alimentos para compensar a ingestão de energia extra. A implicação é que alguns tipos de bebidas aumentam a ingestão de energia e promovem o ganho de peso. O tamanho maior da porção de comida também aumenta a ingestão de alimentos. A tendência de servir porções maiores de alimentos e bebidas nos EUA poderia contribuir para maior risco de obesidade. A variedade de alimentos também pode afetar a ingestão de energia. Maior variedade de entradas, doces, lanches e carboidratos na dieta está associada a aumento da gordura corporal e da ingestão de alimentos. Em contrapartida, o aumento na variedade de vegetais disponíveis não parece aumentar a ingestão de energia e não está associado ao aumento da gordura corporal. Outros fatores que podem ter amplos efeitos populacionais nos EUA incluem custos reduzidos de alimentos, maior disponibilidade e palatabilidade.

| **Tabela 207.2** | **Fatores ambientais que promovem a obesidade.** |
|---|---|
| **Dieta** | **Atividade** |
| ↑Densidade energética de alimentos | ↑ Comportamento sedentário |
| ↑Tamanho da porção | ↓ Atividades da vida diária |
| ↑Variedade* | ↓ Atividade física relacionada ao trabalho |
| ↑ Palatabilidade | |
| ↑ Disponibilidade | |
| ↓ Custo | |
| ↑ Bebidas calóricas (bebidas adoçadas com açúcar) | |

*Variedade de doces, lanches e entradas.

Fatores psicológicos, como restrição alimentar ou desinibição, bem como o contexto social em que o alimento está presente, podem influenciar o modo como as propriedades do alimento afetam a ingestão energética.

## *Atividade física*

A atividade física pode ser dividida em três categorias: (1) exercícios (atividades físicas e esportivas); (2) atividade física relacionada ao trabalho e (3) atividade (espontânea) sem exercício e sem trabalho. Existem recursos *online* que possibilitam calcular o gasto energético com base no peso corporal, no tipo e na duração do exercício físico. Apenas cerca de 20 a 30% dos americanos praticam exercícios na frequência, na intensidade ou na duração recomendadas que poderiam reduzir substancialmente as chances de desenvolver obesidade e problemas de saúde relacionados, mas isso não parece ter mudado nas últimas décadas. O tempo gasto em atividades sedentárias (p. ex., assistindo televisão, usando o computador) é um preditor independente de anormalidades metabólicas associadas à obesidade, além dos efeitos do exercício. Assim, na medida em que a redução da atividade física está contribuindo para a epidemia de obesidade, é provável que seja a redução da atividade física espontânea e relacionada ao trabalho que está mudando.

Embora esteja se tornando mais fácil para os indivíduos medirem o gasto energético em atividades sem exercícios com contadores de passos e sensores eletrônicos de movimento, existem dados longitudinais limitados com base na população que quantificam as mudanças nessa atividade. Certamente, a atividade física relacionada ao trabalho diminuiu com o advento de sistemas mais automatizados no local de trabalho. A análise de dados do U.S. Bureau of Labor Statistics indica que, desde 1960, a atividade física relacionada ao trabalho diminuiu o suficiente para reduzir o gasto energético diário médio em mais de 100 calorias/dia.

A energia que os americanos gastam realizando as atividades da vida diária (AVDs) provavelmente foi reduzida por conveniências que economizam trabalho (p. ex., *drive-through* de alimentos e bancos, escadas rolantes, controles remotos, *e-mail*, compras *online*). Existem poucos dados

concretos para avaliar o quanto de mudança realmente ocorreu; contudo, foram documentadas redução nas viagens diárias a pé e aumento nas viagens diárias de automóvel.

Há muitas informações sobre como as diferenças na atividade sedentária (assistir à televisão, *videogames* e uso de computador) se relacionam à obesidade e às complicações da obesidade. As evidências indicam que mais tempo gasto em atividades sedentárias está associado a risco aumentado de sobrepeso e obesidade. O aspecto surpreendente desses estudos é que o efeito adverso das atividades sedentárias é independente da participação em atividades físicas tradicionais.

Os profissionais de saúde que estão cientes da diminuição da atividade física relacionada ao trabalho e das atividades da vida diária, bem como do aumento do comportamento sedentário, podem ajudar seus pacientes a descobrir padrões que podem estar relacionados ao ganho de peso. Da mesma maneira, os profissionais que entendem os efeitos dos fatores ambientais podem ajudar melhor seus pacientes obesos a identificar os fatores ambientais que estão contribuindo para o problema e, assim, ajudá-los a desenvolver planos de intervenção. Nesse sentido, os pacientes que usam regularmente contadores de passos ou outros tipos de dispositivos de monitoramento de atividade serão mais capazes de se identificar e modificar seu comportamento para obter atividade física suficiente.

## Regulação do peso corporal e equilíbrio energético

A regulação do peso corporal de um adulto é um processo bem equilibrado. O adulto típico dos EUA absorverá e gastará aproximadamente 2.000 a 3.000 kcal/dia. Erros consistentes de até 1% no consumo excessivo de alimentos podem resultar em ganho de gordura corporal de 11,3 a 13,6 kg em 10 anos, supondo que não haja alteração no gasto energético. Conclui-se que muitos adultos regulam seu balanço energético médio com mais de 1% de precisão. Parece haver regulação tanto da ingestão de energia quanto do gasto de energia por meio de processos conscientes e inconscientes.

O excesso de energia consumido por adultos geralmente é armazenado como triglicerídios nos adipócitos. Os seres humanos recrutam continuamente novos adipócitos de um grande agrupamento de pré-adipócitos para substituir os adipócitos que estão morrendo. Embora o

principal meio pelo qual a massa de tecido adiposo abdominal se expanda seja por aumento do tamanho das células de gordura (hipertrofia dos adipócitos), esse processo consegue armazenar apenas uma quantidade limitada de gordura. Os adultos que ganham gordura nos membros inferiores acumulam mais do que adipócitos maiores em média, resultando em um aumento real do número de adipócitos à medida que mais adipócitos novos são criados do que o necessário para substituir as células mortas. Alguns adultos parecem recrutar novos adipócitos mais prontamente do que outros e, se ganharem gordura corporal, o farão mais por hiperplasia de adipócitos (aumento do número de células adiposas) do que por hipertrofia. Aqueles que ganham gordura com adipócitos grandes têm maior probabilidade de serem resistentes à insulina.

A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos. Como tal, a leptina é uma das mais importantes das assim chamadas adipocinas. Baixa leptina, como é observada na deficiência de leptina ou perda extrema de gordura corporal, resulta em fome extrema, que pode ser reduzida pela administração de leptina. A leptina também tem outras funções hipotálamo-hipofisárias e é proposto que tenha diversas ações fisiológicas periféricas. O modelo animal de obesidade com deficiência de leptina, o camundongo *ob/ob*, tem obesidade mórbida, hiperfagia, hipometabolismo, imaturidade sexual e baixos níveis de atividade espontânea; a administração de leptina corrige todos esses defeitos. Alguns seres humanos com deficiência de leptina (em decorrência de mutações no gene da leptina) já foram identificados. Essas crianças com obesidade mórbida tinham concentrações plasmáticas de leptina muito baixas e hiperfagia e responderam à administração de leptina exógena com substancial perda ponderal, redução da ingestão de alimentos e maturação acelerada do eixo hipofisário-gonadal. Os seres humanos obesos quase nunca têm deficiência de leptina e, de fato, têm altas concentrações de leptina plasmática, a menos que estejam em uma situação de balanço energético negativo importante. O rastreamento de deficiência de leptina não é justificado, exceto na obesidade hiperfágica grave que começa na primeira infância, é acompanhada por imaturidade sexual e não tem outras causas conhecidas (p. ex., síndrome de Prader-Willi).

Alguns modelos animais de obesidade genética (o camundongo *db/db* e o rato *fa/fa*) têm receptores de leptina defeituosos, tornando-os não responsivos à leptina. Existem casos muito raros de seres humanos obesos com genes do receptor de leptina defeituosos. O rastreamento clínico de mutações do receptor de leptina não é justificado, visto que não existe tratamento.

## Aporte energético

Muito do que foi aprendido sobre a regulação biológica da ingestão de alimentos veio do estudo de modelos animais. Esses sinais influenciam diferentes aspectos do comportamento alimentar. Eles podem influenciar a *fome*, a necessidade urgente ou o desejo por comida; a *saciedade*, o estado de estar satisfeito e incapaz de consumir mais; ou a *plenitude pós-prandial*, a sensação de não estar mais com fome, um conjunto complexo de eventos após a alimentação que afetam o intervalo para a próxima refeição ou a quantidade consumida na próxima refeição. Alguns dos sinais alteram apenas um aspecto do comportamento alimentar e outros afetam vários aspectos. Por exemplo, a grelina, um peptídio produzido pelo estômago, aumenta a fome, mas não parece afetar a saciedade ou a plenitude pós-prandial. A colecistocinina causa saciedade, mas não tem efeito sobre a sensação de plenitude pós-prandial. A leptina parece atuar em várias vias; a deficiência de leptina está associada ao aumento da fome e redução da saciedade e da plenitude pós-prandial.

Os sinais periféricos de plenitude pós-prandial inibem a ingestão adicional de alimentos em algum ponto durante o consumo das refeições. Alguns dos sinais chegam ao cérebro por meio do nervo vago e outros pela circulação sistêmica. Exemplos dos fatores que se acredita modularem o apetite estão listados na Tabela 207.3. Os compostos variam de hormônios derivados do intestino (grelina, colecistocinina, peptídio 1 semelhante ao glucagon) e derivados do pâncreas (insulina e amilina) até peptídios como apolipoproteína A-IV, que é secretada com quilomícrons. Acredita-se que os sinais sejam disparados tanto por estímulos mecânicos (p. ex., a distensão do estômago cheio) quanto pela presença de nutrientes no jejuno e íleo.

A regulação pelo sistema nervoso central (SNC) da ingestão de alimentos, do gasto energético e do metabolismo periférico (ou o chamado eixo intestino-cérebro) está se tornando mais bem compreendida.[12] Vários neuropeptídios, derivados lipídicos e monoaminas têm propriedades anabólicas (aumento da ingestão de alimentos com ou sem diminuição do gasto energético) ou catabólicas (diminuição da ingestão de alimentos com ou sem aumento do gasto energético). Uma lista dessas moléculas é fornecida na Tabela 207.4. Muitos desses compostos têm mais de uma função, como regulação da secreção de hormônios (hormônio liberador de tireotropina e hormônio liberador de corticotropina), vigília (norepinefrina) e sistemas de reforço de comportamento (endocanabinoides).

## Gasto energético

Existe uma grande variação de gasto energético diário em adultos, de menos de 1.400 kcal/dia a mais de 5.000 kcal/dia, com indivíduos maiores e mais ativos fisicamente tendo as maiores necessidades energéticas. Tipicamente, o gasto energético diário é dividido em taxa metabólica de repouso (ou basal), efeito térmico dos alimentos e gasto energético de atividade física.

### *Taxa metabólica basal*

A taxa metabólica basal (TMB) é o gasto de energia de permanecer deitado em repouso, acordado, no estado pós-absortivo noturno. A taxa metabólica de repouso (TMR) é definida de modo semelhante, mas não é necessariamente medida antes de a pessoa levantar da cama. Para a maioria dos americanos adultos sedentários, a TMR representa a maior parte da energia gasta durante o dia e pode variar de menos de 1.200 a mais de 3.000 kcal/dia. A maior parte (cerca de 80%) da variabilidade na TMB pode ser explicada pela quantidade de tecido magro e gordo que um indivíduo tem. Além disso, a TMB é discretamente mais baixa em mulheres do que em homens e em mais velhos do que em adultos jovens, mesmo depois de contabilizar a quantidade de tecido magro e gordo. Há evidências de fatores hereditários ou familiares que influenciam a TMB, respondendo por até 10% das diferenças interindividuais. Existem componentes obrigatórios e facultativos para a TMR. Com uma dieta restrita em energia, reduções significativas na TMB em relação à massa livre de gordura ocorrem.

Acredita-se que as reduções na produção de tri-iodotironina (T3) a partir da tiroxina (T4) e o impulso do sistema nervoso simpático contribuam para esse fenômeno. Do mesmo modo, durante breves períodos de superalimentação, a TMR aumenta discretamente acima do que seria esperado para o tecido magro presente. Existem várias fórmulas que podem ser usadas para estimar a TMB. A fórmula de Harris-Benedict (disponível em várias calculadoras *online*) prediz a TMB com base em altura, peso, idade e sexo e tem uma acurácia de 10% em aproximadamente 90% dos adultos com IMC de 18,5 a 45 kg/m$^2$.

**Tabela 207.3** **Moduladores biológicos sugeridos da ingestão de alimentos.**

| SINAL PERIFÉRICO | EFEITO PROPOSTO NA INGESTÃO DE ALIMENTOS |
|---|---|
| Vagal | – |
| Colecistocinina | – |
| Apolipoproteína A-IV | – |
| Insulina | – |
| Amilina | – |
| Peptídio YY3-36 | – |
| Peptídio 1 semelhante ao glucagon | – |
| Oxintomodulina | – |
| Leptina | + quando a leptina ↓ ↓ |
| Grelina | + |
| Obestatina | − |

| Tabela 207.4 | Moduladores do sistema nervoso central do equilíbrio de energia. |
|---|---|
| **ANABÓLICO CENTRAL (↑ INGESTÃO)** | **CATABÓLICO CENTRAL (↓ INGESTÃO)** |
| Neuropeptídio Y | Hormônio estimulador de melanócitos α |
| Proteína relacionada a agouti (AGRP) | Hormônio liberador de corticotropina |
| Hormônio concentrador de melanina | Hormônio liberador de tireotropina |
| Hipocretinas e orexinas | Transcrição regulada por cocaína e anfetamina |
| Galanina | Interleucina-1β |
| Norepinefrina | Urocortina |
| Endocanabinoides endógenos (anandamida e 2-araquidonoilglicerol) | Ocitocina |
| | Neurotensina |
| | Serotonina |

Em contraste com o que se pensa tipicamente, o músculo é responsável por apenas 25% da TMR, mas durante o exercício o músculo pode ser responsável por 80 a 90% do gasto energético. O tecido adiposo é um contribuinte menor para o gasto energético diário, sendo consumidos apenas cerca de 3 kcal/kg de gordura corporal por dia.

A gordura marrom é o tecido adiposo que expressa grandes quantidades de proteína desacopladora-1, uma proteína que possibilita o extravasamento de prótons da membrana mitocondrial, resultando na liberação de calor em oposição ao trabalho químico de adenosina trifosfato – "desacoplamento"

da oxidação do substrato do trabalho químico ou mecânico. Acreditava-se que esse tecido termogênico existisse apenas em lactentes humanos, mas é encontrado em pequenas quantidades em adultos. Em razão de alta atividade metabólica do tecido adiposo marrom e seu papel potencial na estimulação do gasto energético (ou seja, gasto energético em repouso e possivelmente termogênese), é um alvo atraente para intervenções para reduzir a adiposidade. Os métodos usados para detectar a gordura marrom dependem amplamente da PET com $^{18}$F-fluorodeoxiglicose em seres humanos expostos ao frio.

A medição da TMB é, às vezes, útil na avaliação de pacientes que insistem que não conseguem perder peso enquanto seguem dietas com menos de 1.000 kcal/dia. Quase sempre, se a TMB for medida com um instrumento confiável, é substancialmente maior do que a ingestão alimentar relatada. Isso ressalta o fato de que a maioria dos adultos não é confiável ao avaliar sua própria ingestão de alimentos.

## *Efeito térmico dos alimentos*

Em média, 10% do conteúdo energético dos alimentos é gasto no processo de digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes. Há uma variabilidade interindividual significativa neste valor, no entanto, desde um mínimo de cerca de 3% a um máximo de cerca de 15% das calorias da refeição que são "desperdiçadas" no intervalo pós-prandial.

### *Gasto energético com atividade física*

O gasto energético da atividade física é um produto do trabalho realizado e da eficiência do trabalho do indivíduo. Rastrear a atividade física total que os seres humanos realizam ao longo do dia está se tornando mais fácil graças a vários dispositivos relativamente baratos. Com isso, também é possível calcular a energia gasta com os valores publicados para estimar os custos de energia do trabalho executado. As unidades de trabalho são expressas como equivalentes metabólicos (METs), um múltiplo da TMR. Se a TMR de um indivíduo é 1 kcal/minuto (1.440 kcal/dia), uma carga de

trabalho de 5 METs seria 5 kcal/min. Embora a maioria dos indivíduos sedentários possa trabalhar apenas por um período limitado de tempo com cargas de trabalho relativamente baixas, os atletas altamente treinados conseguem trabalhar com METs extremamente altos (> 16) por longos períodos. Isso ocorre porque os atletas têm maior capacidade de trabalho (ou número máximo de calorias ou volume de oxigênio que pode ser consumido) e um limiar de lactato mais alto. O limiar de lactato está intimamente relacionado com o nível em que o exercício começa a se tornar tão desconfortável que não pode ser mantido por muito mais tempo. Indivíduos com boa forma física podem gastar muito mais energia por minuto de exercício com menos sensação de desconforto do que indivíduos obesos e sedentários que tipicamente apresentam baixa aptidão aeróbica e baixo limiar de lactato. O limiar de lactato pode ser muito baixo em pacientes obesos com diabetes melito do tipo 2 (DM2), de modo que caminhar apenas 4,8 km/h pode exceder seu limiar de lactato. A apreciação das limitações físicas dos pacientes, que geralmente podem ser superadas com um programa de treinamento cuidadosamente elaborado, é necessária para fornecer recomendações realistas de atividades.

O exercício (atividades relacionadas ao condicionamento físico e esporte) é comumente considerado o principal componente da termogênese da atividade física. Como a maioria dos adultos não se exercita em níveis elevados ou por uma duração suficiente para gastar muita energia, focar apenas no "exercício" como o principal componente da atividade física perderá oportunidades significativas de melhorar o equilíbrio energético. Os benefícios e a energia gasta em atividades sem exercícios podem ser muito maiores do que com exercícios, dado o período limitado de tempo e a limitação de esforço que a maioria dos pacientes pode dedicar aos exercícios.

A termogênese por atividade sem exercício (NEAT) é o gasto calórico para a realização de todas as atividades que não sejam atividades espontâneas e relacionadas ao exercício ou ao trabalho. A faixa de NEAT observada varia de menos de 100 a mais de 800 kcal/dia. A energia gasta em um trabalho fisicamente exigente ou exercício voluntário pode ou não ser compensada por reduções na atividade espontânea (inatividade). Por exemplo, homens e mulheres adultos jovens respondem de maneira

diferente a 1 ano de exercícios extras; os homens perdem peso e as mulheres não, apesar da ausência de alteração detectável na ingestão de alimentos. As mulheres devem reduzir a atividade espontânea em resposta ao exercício ou ter aumentos sutis na ingestão de alimentos. Também foi demonstrado que as variações nos aumentos inconscientes na NEAT estão fortemente relacionadas à gordura ganha em resposta à ação de comer em excesso. Foi relatado que baixos níveis de NEAT são preditivos de ganho ponderal futuro em algumas populações.

## Causas secundárias da obesidade

### *Medicamentos*

Vários medicamentos causam aumento de peso em alguns ou na maioria dos pacientes para os quais são prescritos. O conhecimento dos medicamentos que têm esse potencial facilita o tratamento para perda de peso em alguns pacientes. A Tabela 207.5 relaciona vários medicamentos associados ao ganho de peso, bem como abordagens alternativas de tratamento, se houver, para a condição subjacente.

### *Doenças*

Menos de 1% dos pacientes obesos têm uma doença subjacente que pode explicar o desenvolvimento de sua obesidade. As endocrinopatias são a causa secundária mais comum de obesidade. Essas endocrinopatias incluem síndrome de Cushing (Capítulo 214), dano hipotalâmico resultando em alimentação excessiva (mais comumente após cirurgia hipofisária), insulinoma (Capítulo 217) e hipotireoidismo (Capítulo 213). A distribuição de gordura semelhante à da síndrome de Cushing é comum; portanto, outros achados físicos ou laboratoriais são os melhores indícios para investigar essa condição. Isso inclui as clássicas estrias roxas, pele fina, fragilidade capilar, fraqueza muscular proximal e anormalidades eletrolíticas. A correção da síndrome de Cushing geralmente resulta em perda substancial do excesso de gordura corporal. O insulinoma é um tumor raro e apenas uma pequena parte dos pacientes com insulinoma desenvolve obesidade. O ganho ponderal associado ao hipotireoidismo é em grande parte decorrente da retenção de líquido e é corrigido pela reposição do hormônio tireoidiano.

Infelizmente, não existe tratamento bem-sucedido para hiperfagia secundária a dano hipotalâmico. Os pacientes adultos com deficiência de hormônio do crescimento (GH), mais comumente após hipofisectomia, perdem o excesso de gordura corporal com a terapia de reposição de GH.

## *Aspectos psicossociais da obesidade*

O abuso sexual, físico e emocional, especialmente em mulheres, pode resultar em consequências adversas a longo prazo, incluindo obesidade. Os efeitos do abuso tendem a ser mais profundos se ocorrer na infância e na adolescência. Essas mulheres podem ser gravemente obesas, sofrer de depressão crônica e apresentar uma série de sintomas psicossomáticos, especialmente desconforto gastrintestinal crônico. Identificar esses problemas antes do início dos programas de perda de peso é importante porque a perda de peso bem-sucedida pode, na verdade, agravar a angústia vivida por essas mulheres. Além disso, o encaminhamento apropriado para ajuda psiquiátrica pode ser necessário antes do início do tratamento para obesidade.

| **Tabela 207.5** | **Influências farmacológicas no ganho de peso e tratamentos alternativos.** |
|---|---|
| **FÁRMACOS QUE PODEM PROMOVER GANHO PONDERAL** | **TRATAMENTOS ALTERNATIVOS: PESO NEUTRO OU PERDA PONDERAL** |
| **MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS**<br>Antipsicóticos: olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol<br>Antidepressivos<br>Tricíclicos: imipramina, amitriptilina<br>Triazolopiridinas: trazodona | **MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS ALTERNATIVOS**<br>Ziprasidona<br>Nortriptilina, bupropiona, nefazodona, |

| | |
|---|---|
| Inibidores da recaptação da serotonina: paroxetina, fluoxetina, citalopram<br>Tetracíclicos: mirtazapina<br>Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)<br>Medicamentos antiepilépticos: gabapentina (doses mais altas), ácido valproico, carbamazepina, divalproato<br>Estabilizadores do humor: lítio, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina (doses mais altas) | fluvoxamina, sertralina, duloxetina<br>Topiramato, zonisamida (perda de peso), lamotrigina (menor ganho de peso) |
| **HORMÔNIOS ESTEROIDES**<br>Esteroides progestacionais<br>Corticosteroides<br>Contraceptivos hormonais | **ALTERNATIVAS PARA HORMÔNIOS ESTEROIDES**<br>Métodos de barreira, dispositivo intrauterino (DIU)<br>Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) |
| **HIPOGLICEMIANTES**<br>Insulina (maioria das formas)<br>Sulfonilureias<br>Tiazolidinedionas | **OUTROS HIPOGLICEMIANTES**<br>Metformina<br>Acarbose, miglitol<br>Exenatida<br>Inibidores da dipeptidil peptidase 4<br>Liraglutida |

| | |
|---|---|
| | Inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 |
| **ANTI-HISTAMÍNICOS**<br>Comumente relatado com agentes mais velhos; também oxatomida, loratadina e azelastina | **ALTERNATIVAS PARA ANTI-HISTAMÍNICOS**<br>Descongestionantes, estabilizadores de mastócitos, antagonistas de mediadores endógenos de inflamação |
| **AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS**<br>Bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos e beta-adrenérgicos<br>Bloqueadores dos canais de cálcio: nisoldipino | **OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS**<br>Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)<br>Bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs)<br>Bloqueadores do canal de cálcio: a maioria dos outros agentes<br>Diuréticos |
| **TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ATIVA** | |

## FISIOPATOLOGIA

### Complicações metabólicas da obesidade

Uma distribuição de gordura corporal central ou superior é mais preditiva do que a massa de gordura total das complicações metabólicas da obesidade. A liberação de ácidos graxos livres (AGLs) e glicerol no tecido adiposo na circulação por meio da lipólise fornece de 50 a 100% das necessidades energéticas diárias. A lipólise do tecido adiposo é regulada principalmente por insulina (inibição) e catecolaminas (estimulação), embora o hormônio do crescimento, o cortisol e o peptídio natriurético atrial também estimulem a lipólise. A obesidade da parte superior do corpo está associada a várias anormalidades da lipólise, mais notavelmente com maiores concentrações e liberação pós-prandial de AGL; essa anormalidade é particularmente evidente no diabetes melito tipo 2. As concentrações anormalmente altas de AGL podem contribuir para várias complicações metabólicas da obesidade.

## *Resistência à insulina*

O termo *resistência à insulina* é, tipicamente, usado para se referir à capacidade da insulina de promover a captação de glicose e de inibir a liberação de glicose na circulação. O principal local de captação, oxidação e armazenamento de glicose estimulada pela insulina é o músculo esquelético. O principal local de produção de glicose é o fígado. A resistência à insulina inicialmente leva à hiperinsulinemia e, por fim, ao desenvolvimento de diabetes melito do tipo 2 (DM2) se ocorrer exaustão das células β pancreáticas (Capítulo 216).

A capacidade da insulina de promover a captação, a oxidação e o armazenamento de glicose no músculo e de suprimir as concentrações plasmáticas de AGL está reduzida na obesidade da parte superior do corpo. As altas concentrações plasmáticas de AGL podem induzir um estado de resistência à insulina tanto no músculo (captação de glicose) quanto no fígado (liberação de glicose), independentemente da obesidade. Essa regulação anormal da exportação de AGL do tecido adiposo é um componente significativo do desenvolvimento da resistência à insulina. É a hipótese de que o excesso de AGLs induz resistência à insulina muscular, promovendo aumento da síntese de diacilgliceróis e ceramidas, os quais podem interferir na via normal de sinalização da insulina.

Acredita-se que a produção desregulada de vários hormônios derivados do tecido adiposo, também chamados de adipocinas, contribua para a resistência à insulina e para as complicações metabólicas da obesidade. A adiponectina, um hormônio derivado dos adipócitos que melhora a ação da insulina, é secretada em taxas reduzidas na obesidade e no diabetes. O aumento da produção de resistina, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) pelo tecido adiposo foi associado à resistência à insulina em modelos animais. Atualmente não temos evidências experimentais de estudos em humanos para saber qual papel as adipocinas desempenham nas complicações metabólicas da obesidade.

## *Insuficiência celular das ilhotas pancreáticas e DM2*

O DM2 geralmente resulta de defeitos na secreção e na ação da insulina (Capítulo 216). Muitos indivíduos obesos são resistentes à insulina, mas apenas um subgrupo desenvolverá diabetes melito. Conclui-se que os pacientes com DM2 desenvolvem descompensação das células β pancreáticas com subsequente hiperglicemia. Os estudos em animais (roedores) sugeriram que um processo conhecido como lipotoxicidade está envolvido na falha das células β pancreáticas. Neste modelo, o aumento de AGLs é proposto como contribuinte para as anormalidades secretoras de insulina vistas na obesidade e, em última instância, para levar à falha das células β. Há algumas evidências de que AGLs elevados tenham efeitos adversos na função das células β das ilhotas em seres humanos.

## *Hipertensão arterial sistêmica*

A pressão arterial pode ser aumentada por vários mecanismos (Capítulo 70). Volume sanguíneo circulante aumentado, vasoconstrição anormal, relaxamento vascular diminuído e débito cardíaco aumentado contribuem para a hipertensão arterial na obesidade. A hiperinsulinemia aumenta a absorção renal de sódio e, assim, contribui para a hipertensão arterial por meio do aumento do volume de sangue circulante. As anormalidades da resistência vascular também contribuem para o processo fisiopatológico da hipertensão relacionada à obesidade. Em algumas condições experimentais, descobriu-se que os AGL elevados causam vasoconstrição aumentada e

redução do relaxamento vascular mediado pelo óxido nítrico, semelhante ao observado na síndrome metabólica. Alguns adultos obesos apresentam aumento da atividade do sistema nervoso simpático, o que pode contribuir para a hipertensão arterial associada à obesidade. Finalmente, o angiotensinogênio (também produzido pelos adipócitos) é um precursor do vasoconstritor angiotensina II e é proposto como contribuindo para a elevação da pressão arterial.

## *Dislipidemia*

A obesidade da parte superior do corpo e o DM2 estão associados a níveis séricos aumentados de triglicerídios, diminuição dos níveis séricos do HDL-colesterol e uma alta proporção de partículas pequenas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Capítulo 195). Essa dislipidemia contribui para o aumento do risco cardiovascular observado na síndrome metabólica. A hipertrigliceridemia em jejum é causada pelo aumento da secreção hepática de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), que pode ser impulsionada pelo aumento do aporte de AGLs ao fígado provenientes da gordura visceral e da gordura subcutânea da parte superior do corpo. As concentrações reduzidas de HDL-colesterol e as concentrações aumentadas de partículas pequenas e densas de LDL associadas à obesidade na parte superior do corpo são provavelmente uma consequência indireta dos níveis elevados de VLDL rico em triglicerídios. A atividade aumentada da proteína de transferência de éster de colesterol e a atividade da lipase hepática podem, teoricamente, explicar os desvios aterogênicos dos triglicerídios e do colesterol entre as lipoproteínas. Influências genéticas têm participação significativa na expressão dessas anormalidades lipídicas. Os polimorfismos nos genes para apolipoproteína E, lipoproteína lipase, apolipoproteína B-100 e apolipoproteína A-II estão correlacionados com níveis aumentados de triglicerídios e níveis diminuídos de HDL.

## Manifestações endócrinas da obesidade

A obesidade está associada a anormalidades do sistema endócrino, sendo uma das mais comuns a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Essa síndrome (Capítulo 223) é caracterizada por hirsutismo leve e menstruação irregular ou amenorreia com ciclos anovulatórios. É mais comumente

associada à obesidade e frequentemente melhora com a perda de peso e outros tratamentos que melhoram a resistência à insulina.

A resistência à insulina associada à obesidade pode desencadear o desenvolvimento da SOP em mulheres suscetíveis. Embora a superprodução de androgênio leve a moderada seja uma característica da obesidade da parte superior do corpo em mulheres, os homens obesos podem sofrer de hipogonadismo hipotalâmico leve a grave. Essa deficiência de androgênio melhora com a perda de peso e as tentativas de tratar essa condição com reposição de testosterona oferecem pouco benefício clínico. Tem havido alguma preocupação de que o tratamento com testosterona em homens obesos possa aumentar o risco de apneia obstrutiva do sono e talvez até eventos cardiovasculares. Embora os estrogênios não sejam elevados em mulheres obesas antes da menopausa, eles permanecem um pouco acima dos níveis em mulheres obesas após a menopausa. As concentrações séricas do GH são, frequentemente, baixas em adultos obesos, mas as concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina I são frequentemente normais, e as concentrações do GH aumentam com a perda de peso. Foi relatado que o tratamento desses pacientes com GH piora a resistência à insulina e a intolerância à glicose e não pode ser justificado, considerando os custos e a baixa razão risco-benefício.

### Complicações mecânicas da obesidade

Acredita-se que o excesso de peso corporal associado à obesidade seja responsável pelo aumento da prevalência de doenças articulares degenerativas dos membros inferiores. A obesidade extrema pode resultar em doença articular degenerativa prematura e isso é especialmente difícil de tratar cirurgicamente, em razão do maior estresse nas próteses articulares. Os indivíduos com formas graves de obesidade também podem ter distúrbios consequentes à estase venosa, que ocasionalmente é agravada pela insuficiência cardíaca direita (ver mais adiante).

## *Apneia obstrutiva do sono e restrição do sono*

A apneia do sono (Capítulo 377) é comum em pacientes com formas graves de obesidade, tendendo a ser mais prevalente em homens e mulheres com

obesidade visceral/parte superior do corpo. A apneia do sono é mais provavelmente explicada pelo aumento do tecido mole das vias respiratórias superiores, resultando no colapso das vias respiratórias superiores com a inspiração durante o sono. A obstrução provoca apneias, com hipoxemia, hipercarbia e altos níveis de catecolaminas e endotelinas. Os frequentes despertares para restaurar a ventilação resultam em má qualidade do sono. A apneia do sono está associada a risco aumentado de hipertensão arterial e, se a apneia do sono for grave, pode causar insuficiência cardíaca direita e morte súbita. O relato de hipersonolência diurna, ronco alto, sono agitado ou cefaleia matinal é sugestivo de apneia obstrutiva do sono. O tratamento da apneia do sono é importante para melhorar o risco cardiovascular, e a falha em reconhecer e tratar essa complicação pode tornar as estratégias de intervenção para perda de peso muito menos bem-sucedidas.

Estudos epidemiológicos relacionaram a curta duração do sono e as interrupções do ritmo circadiano com risco aumentado de síndrome metabólica e diabetes melito. A restrição do sono induzida experimentalmente combinada com a interrupção circadiana em humanos levou à diminuição da TMR e à elevação pós-prandial dos níveis de glicose plasmática em decorrência da secreção inadequada de insulina.

## *Câncer*

O risco de câncer de mama e câncer endometrial é aumentado em mulheres obesas (Capítulo 170). Pensa-se que isso possa ser decorrente dos níveis elevados de estrogênio associados à obesidade em mulheres após a menopausa. Os homens obesos também apresentam maior risco de morte por câncer de próstata e cólon. As razões para esta associação são desconhecidas. A International Agency for Research on Cancer Working Group identificou os seguintes cânceres adicionais para os quais agora há evidências suficientes de que a ausência de gordura corporal reduz o risco de câncer: esofágico, cárdia gástrica, colorretal, fígado, vesícula biliar, pâncreas, ovário, células renais, meningioma, tireoide e mieloma múltiplo.[14]

## *Distúrbios gastrintestinais*

Doença do refluxo gastresofágico (DRGE) e litíase biliar são mais prevalentes em pacientes obesos. Do mesmo modo, esteatose hepática e esteato-hepatite não alcoólica (Capítulo 143) estão fortemente associadas a sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica.[15] A esteato-hepatite não alcoólica pode acabar evoluindo para cirrose hepática potencialmente fatal. Já foi demonstrado que a perda ponderal e as intervenções que melhoram a sensibilidade à insulina melhoram a esteatose hepática e a esteato-hepatite não alcoólica.

## DIAGNÓSTICO

### Avaliação da obesidade

No consultório, a aferição da altura e do peso possibilita o cálculo do IMC. Para pacientes com IMC acima de 25 e abaixo de 35, uma segunda informação – a circunferência da cintura – fornece um indicador adicional para saber se o paciente corre maior risco de consequências adversas (ver anteriormente). A aferição da pressão arterial (que pode exigir uma braçadeira grande) fornece um terceiro dado de saúde quase sem custo. A existência ou não de dislipidemia (HDL-colesterol HDL < 45 mg/dℓ para mulheres, HDL-colesterol HDL < 35 mg/dℓ para homens ou triglicerídios > 150 mg/dℓ), hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e diabetes melito e hiperuricemia devem ser documentados. Um relato sugestivo de apneia do sono deve levar ao encaminhamento para oximetria noturna ou avaliação de transtorno do sono.

Uma revisão do estilo de vida do paciente, incluindo uma avaliação do nível de atividade física e hábitos alimentares, ajuda a obter informações sobre a obesidade do paciente. Uma história familiar de obesidade, ou obesidade de longa data, fornece evidências contra uma causa secundária da obesidade. Uma história medicamentosa cuidadosa, incluindo substâncias de venda livre, e a história social ajudam o médico a identificar fatores precipitantes que possam ser modificados. Ao enfatizar o papel dos fatores de estilo de vida modificáveis que predispõem ao risco de doenças, em vez de focar apenas no peso do paciente, torna-se possível iniciar uma conversa

sobre o controle do peso/doença de maneira menos ameaçadora a partir da perspectiva do paciente.

Antes de um paciente entrar em um programa de controle de peso, é útil garantir que esteja interessado e disposto a fazer mudanças do estilo de vida e que tenha metas e expectativas realistas. Os pacientes que esperam perder muito peso em um curto espaço de tempo estão virtualmente fadados ao desapontamento. Os programas de tratamento clínico, mesmo que incluam fármacos, lutam para atingir rotineiramente uma perda de peso sustentada de mais de 10%. Embora esta perda de peso seja suficiente para reduzir significativamente as complicações clínicas da obesidade, a decepção com "apenas" 10% de perda de peso pode fazer com que os pacientes abandonem um programa clínico bem-sucedido. Ajudar o paciente a aceitar que as mudanças no estilo de vida que resultem em uma perda de peso alcançável (10%) constituem meta inicial razoável pode ser um desafio para o médico.

Às vezes, é necessário adiar a entrada em qualquer programa de tratamento se o paciente não estiver pronto para fazer mudanças no estilo de vida. Cada forma de tratamento atualmente disponível demanda algum grau de modificação do estilo de vida, e aqueles que não estão interessados em fazê-lo devem ser orientados a reconsiderar suas metas em uma data posterior. Uma estratégia razoável é lembrar periodicamente o paciente dos benefícios para a saúde decorrentes da melhoria dos hábitos de atividade e alimentação e reconsiderar os esforços assim que a vontade de fazer mudanças for aparente.

## TRATAMENTO

A obesidade representa a resposta de um indivíduo ao ambiente com base na genética e no comportamento aprendido e é mais bem encarada como uma doença crônica. Portanto, o tratamento tem de ser considerado a longo prazo, assim como diabetes melito, hipertensão arterial ou dislipidemia. A perda substancial de peso pode ser induzida por meio de substancial restrição calórica na dieta, mas sem abordagens para garantir mudanças comportamentais, a gordura corporal é invariavelmente

recuperada. Na medida em que os fatores ambientais contribuem para o excesso de peso do paciente, e na medida em que é improvável que o macroambiente mude, os pacientes precisam aprender como fazer mudanças permanentes no estilo de vida (comportamento alimentar e de atividade) para ter esperança de perda ponderal permanente. As abordagens de modificação de comportamento,[16] que podem ajudar os pacientes a reconhecer e contornar pistas ambientais para comportamento sedentário e alimentação excessiva, aumentam a probabilidade de os pacientes realizarem essas mudanças no estilo de vida.[A1] Um estudo randomizado mostrou que a intervenção intensiva no estilo de vida (comparada apenas com suporte e orientação) está associada a menos hospitalizações, menos medicamentos e menores custos de saúde em adultos com sobrepeso ou obesos com DM2.[A2]

A redução do aporte de energia é o meio mais eficiente e efetivo de perder peso.[17] Por exemplo, a criação de um déficit de 500 kcal/dia por meio da redução da ingestão de alimentos resultará teoricamente na perda de 500 g de gordura por semana. É mais difícil aumentar o gasto energético em 500 kcal/dia por meio de exercícios. O aumento da atividade física pode prevenir o ganho de peso (ou ganho de peso após a perda ponderal). Alguns pacientes conseguem mudar seus hábitos alimentares e de atividade por conta própria, com as informações adequadas, enquanto outros precisam de intervenções formais ou informais de modificação de comportamento (ver mais adiante) para ajudar a fazer essas mudanças. Em alguns casos, farmacoterapia, tratamentos endoscópicos da obesidade ou cirurgia bariátrica podem ser necessários para a obesidade. Um diagrama de fluxo sobre como avaliar e manejar pacientes com sobrepeso e obesidade é apresentado na Figura 207.1.

## Dieta

As mudanças nos hábitos alimentares têm de ser permanentes para que a perda ponderal seja mantida. Um(a) nutricionista

experiente pode ser útil na avaliação dos hábitos alimentares do paciente e será capaz de fornecer a orientação necessária. A história nutricional possibilita identificar comportamentos alimentares que resultam em ingestão excessiva de energia. Embora seja importante abordar comportamentos alimentares adversos específicos, os pacientes precisam entender alguns princípios gerais relacionados à dieta. A redução da densidade energética dos alimentos (mais comumente realizada pela redução da gordura) possibilita que os pacientes se sintam saciados enquanto consomem menos calorias. Uma recomendação de consenso é que os nutricionistas prescrevam 1.200 a 1.500 kcal/dia para mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/dia para homens.[18] Uma opção é prescrever dietas que produzam déficit energético de 500 a 750 kcal/dia. Como parece não haver superioridade clara de uma dieta sobre a outra (p. ex., baixo teor de carboidratos em comparação com baixo teor de gordura) com relação à perda de peso,[A3] é recomendado que os nutricionistas prescrevam uma das dietas baseadas em evidências que restrinja os tipos de alimentos selecionados (p. ex., alimentos com alto teor de carboidratos, alimentos com baixo teor de fibra ou alimentos com alto teor de gordura) para criar um déficit de energia pela redução da ingestão de alimentos, bem como para resolver distúrbios como dislipidemia, diabetes melito e hipertensão arterial. Os pacientes devem ser informados de que o consumo de alimentos ricos em água e fibras (frutas, vegetais, legumes e sopas) pode proporcionar saciedade sem excesso de calorias. Os pacientes também devem ser aconselhados a reduzir a ingestão de bebidas que contenham calorias substanciais, geralmente bebidas adoçadas com açúcar. Finalmente, um padrão regular de alimentação deve ser encorajado.

Os programas comerciais de perda de peso (Vigilantes do Peso, Jenny Craig, Nutrisystem) geralmente resultam em 2 a 4% a mais de perda de peso do que a orientação e o aconselhamento habituais.[A4] Contrariamente às expectativas, no entanto, a

oportunidade de escolher qual dieta seguir não melhora necessariamente a perda ponderal.

Novas dietas estão continuamente sendo promovidas com a promessa de fácil perda de peso. Uma característica comum dessas dietas é a alegação de que as propriedades especiais de determinados alimentos ajudam as pessoas a perder peso ou são a causa da obesidade. Se seguidas, a maioria dessas dietas resulta em perda de peso em virtude da redução do aporte energético. A ingestão reduzida pode frequentemente ser explicada pela monotonia da dieta, e nenhuma dieta foi identificada que faça com que as pessoas percam peso em desacordo com os princípios fisiológicos. Embora várias abordagens dietéticas possam ter sucesso na promoção da perda de peso, se não houver evidências revisadas por pares para a segurança e o sucesso de novas dietas, uma revisão por um nutricionista para a segurança nutricional é garantida. A diretriz de obesidade do NHLBI/AHA/ACC/TOS concluiu que muitos tipos de dietas ajudam os pacientes a alcançar uma perda ponderal significativa do ponto de vista clínico a longo prazo. Assim, pode ser menos importante que tipo específico de dieta (dieta DASH, dieta mediterrânea, dieta rica em carboidratos/baixa gordura ou rica em gordura/pobre em carboidratos) é recomendado do que o paciente descobrir que a adesão à dieta é relativamente fácil. Uma intervenção abrangente no estilo de vida que inclua uma intervenção comportamental de alta intensidade no local fornece os melhores resultados.

Dietas muito hipocalóricas (< 800 calorias por dia) ainda são usadas para promover perda ponderal acelerada. Como os resultados a longo prazo dessas dietas não são melhores e, às vezes, são piores do que os resultados da dieta hipocalórica padrão combinada com a modificação de comportamento, essas dietas não são comumente usadas. O caro monitoramento laboratorial necessário para dietas extremamente hipocalóricas sem um desfecho melhorado a longo prazo levanta questões sobre os custos e benefícios dessa abordagem.

## Atividade física

Um aumento a longo prazo na atividade física, seja por meio das atividades da vida diária ou por meio de exercícios regulares, é crucial para prevenir a recuperação do peso, aumentando, assim, a perda de peso bem-sucedida a longo prazo.[A5] Infelizmente, muitos pacientes com sobrepeso e obesos não têm condicionamento físico e não conseguem caminhar nem 1,6 km continuamente. Não é possível para a maioria dos adultos gastar muita energia com exercícios. Por exemplo, apenas cerca de 100 kcal são gastas por um adulto de 70 kg caminhando cerca de 1,6 km. Perder peso apenas aumentando o exercício é impraticável para a maioria dos pacientes. No entanto, aumentar a atividade física como meio de manter a perda de peso é meta alcançável para a maioria dos pacientes.

A manutenção bem-sucedida da perda ponderal geralmente envolve a manutenção de um gasto energético diário de aproximadamente 80 a 90% acima da TMR. Este é um aumento considerável para a maioria dos pacientes. Por exemplo, alguém com TMR de 1.500 kcal/dia precisaria gastar cerca de 1.000 kcal/dia em atividades físicas para atingir essa meta. Outras atividades além dos exercícios são meios importantes para atingir esse objetivo. A abordagem mais comumente aplicável é aumentar a caminhada feita ao longo do dia.

Os benefícios para a saúde da atividade física regular, além dos efeitos sobre o peso, incluem redução da taxa de mortalidade cardiovascular e por todas as causas, bem como melhora do humor e da cognição. As opções para aumentar a atividade física incluem exercícios (esportes ou atividades físicas) e o uso de abordagens de estilo de vida.

Os dois métodos conseguem melhorar o condicionamento físico e possibilitam a estabilidade do peso. Em um estudo randomizado envolvendo 160 adultos mais velhos obesos, um programa combinado de exercícios aeróbicos e de resistência com controle de peso foi mais efetivo na melhora do estado

funcional do que programas apenas aeróbicos ou apenas de resistência combinados com controle de peso.[A6] Persuadir pacientes obesos a se tornarem mais ativos não é fácil. Os médicos podem começar perguntando aos pacientes sobre seus hábitos de atividade atuais e passados, bem como quais barreiras eles veem para aumentar a atividade física. Isso cumpre a meta de estimular os pacientes a pensar sobre o assunto de maneira diplomática. Pode ajudar perguntar ao paciente quais benefícios pessoais são imaginados como resultado do aumento do nível de atividade. Se os pacientes concordarem em começar um programa de exercícios ou atividade física, eles precisarão definir metas para o exercício a ser realizado e para monitorar sua atividade. A pronta disponibilidade de contadores de passos e dispositivos eletrônicos de monitoramento de atividade integrados em muitos *smartphones* oferece meios práticos para os pacientes rastrearem a atividade física ao longo do dia e avaliarem os efeitos das mudanças no estilo de vida em seu nível de atividade. Os pacientes devem ser aconselhados a usar dispositivos que contem com acurácia os passos. O automonitoramento de quantos passos são dados por dia durante 1 a 2 semanas pode dar aos pacientes uma boa noção de seu nível de atividade basal. Muitos americanos dão apenas 4.000 a 5.000 passos por dia, enquanto 15.000 a 17.000 passos por dia podem ajudar aqueles com perda ponderal significativa a manter esse peso mais baixo. O aumento gradual do número de passos dados regularmente durante o dia por meio de algumas mudanças nos hábitos (p. ex., estacionar o carro mais longe, caminhar durante os intervalos do trabalho) tem mais probabilidade de resultar em sucesso a longo prazo para a maioria das pessoas do que reservar 2 h ou mais para uma caminhada contínua.

## Modificação comportamental

Os pacientes que não conseguem fazer mudanças nos hábitos alimentares por conta própria ou com orientação informal podem se beneficiar do encaminhamento a um intervencionista treinado

em terapia comportamental. Os objetivos são ajudar os pacientes a modificar seus hábitos alimentares, de atividade e de pensamento que predispõem à obesidade e se concentram em caminhos específicos para atingir os objetivos. Essas vias podem incluir identificação e remoção de barreiras ao desenvolvimento de melhores hábitos alimentares ou de atividade física. São encorajadas mudanças pequenas, incrementais e consistentes no comportamento. O automonitoramento da alimentação e da atividade física é considerado uma característica fundamental para o sucesso porque a maioria dos pacientes obesos subestima a ingestão de alimentos e superestima os exercícios físicos. A reestruturação cognitiva foi introduzida como uma forma de ajudar a superar os processos de pensamento que podem levar ao fracasso de um programa de controle de peso. Os pacientes são ensinados a identificar, desafiar e corrigir pensamentos autodestrutivos.

Os melhores resultados de perda ponderais são fornecidos por intervenções comportamentais abrangentes de alta intensidade (≥ 14 sessões em 6 meses) presenciais, com perda ponderal média de 8 kg (5 a 10% do peso corporal) em 6 meses, mesmo em populações subatendidas. Abordagens que fornecem aconselhamento eletronicamente (telefone ou Internet),[A7c,A7d] incluindo alguns programas comerciais, também podem levar à perda ponderal, mas geralmente menos do que abordagens presenciais. Os programas comerciais que publicaram seus resultados em periódicos revisados por pares são preferidos. Os médicos que encaminham pacientes para programas que oferecem intervenções intensivas e abrangentes no estilo de vida são incentivados a obter dados dos desfechos desses programas.

## Farmacoterapia

Vários medicamentos estão disponíveis para ajudar os pacientes a perder peso.[19,20] Todos os principais estudos sobre medicamentos para obesidade os usam em conjunto com uma intervenção abrangente no estilo de vida por profissionais

experientes; a prescrição desses medicamentos sem esse suporte provavelmente resultará em menor sucesso. Nem todos os pacientes com sobrepeso ou obesidade são candidatos ao tratamento farmacológico da obesidade. A Tabela 207.6 fornece critérios que devem ajudar a selecionar pacientes para tratamento farmacológico. Como o tratamento farmacológico da obesidade expõe os pacientes a alguns riscos e despesas, é razoável exigir um benefício objetivo. Um argumento racional pode ser feito de que a prioridade deve ser dada àqueles com uma ou mais complicações médicas ou condições que possam melhorar com a perda de peso. Ao prescrever medicamentos antiobesidade, é importante estabelecer metas claras com relação à perda ponderal e aos benefícios para a saúde.

**Medicamentos atualmente disponíveis**

Os medicamentos atualmente disponíveis para uso a longo prazo agem por meio da redução do apetite ou da inibição da lipase pancreática, o que resulta em má digestão de gordura. Todos são melhores do que o placebo para alcançar a perda de peso.[A7]

A fentermina[a] é aprovada pela FDA apenas para uso a curto prazo (3 meses). Outros medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento crônico da obesidade incluem lorcasserina, um agonista seletivo do receptor 2C da serotonina; a combinação de topiramato e fentermina (ver mais adiante); uma combinação de bupropiona com naltrexona e liraglutida. Como o peso perdido com a farmacoterapia geralmente é recuperado quando a medicação é descontinuada, os agentes aprovados para uso a longo prazo pela FDA são as melhores opções terapêuticas.

O orlistate na dose típica de 120 mg 3 vezes/dia com as refeições causa má absorção de cerca de 30% da gordura da dieta. Como esperado, efeitos colaterais gastrintestinais adversos, como incontinência anal, dor abdominal, flatos em excesso, urgência fecal e fezes gordurosas ou oleosas, não são incomuns. Esses efeitos colaterais diminuem com o tempo, e o uso concomitante de laxantes formadores de volume (p. ex., *Psyllium*,

metilcelulose) pode reduzir esses sintomas. Um multivitamínico diário é recomendado para aqueles que recebem terapia a longo prazo com orlistate. Não é necessário tomar orlistate se uma refeição sem gordura for consumida. O orlistate agora está disponível como medicamento de venda livre, tanto nos EUA como no Brasil. O orlistate melhora os resultados dos programas de tratamento clínico que incluem dieta, exercícios e modificação de comportamento, resultando em quase o dobro de pacientes atingindo a perda ponderal desejada (10% do peso corporal).

A combinação de fentermina e topiramato em uma cápsula de liberação prolongada é aprovada pela FDA para o tratamento crônico da obesidade. A dose mais elevada (15 mg de fentermina/92 mg de topiramato de liberação controlada) resultou em perda ponderal média de cerca de 10% em 2 anos (8% a mais do que com placebo), com pouco mais de 50% dos pacientes atingindo 10% de perda ponderal e 15% dos pacientes atingindo 20% de perda de peso.[A8] Como os dois componentes deste medicamento foram previamente aprovados pela FDA (topiramato para convulsões e prevenção da enxaqueca), os efeitos colaterais são um tanto previsíveis. Os efeitos colaterais mais comuns são constipação intestinal, parestesia, sinusite e xerostomia; a incidência de efeitos adversos individuais diminui significativamente após o primeiro ano.

A combinação de bupropiona e naltrexona foi desenvolvida para abordar a questão da gratificação induzida pela dopamina e do comportamento viciante; promove perda ponderal média comparável a outros fármacos aprovados pela FDA, com poucos efeitos colaterais e nenhum potencial de abuso e provavelmente sem risco aumentado de eventos cardiovasculares importantes.[A11]

A liraglutida é aprovada pela FDA para o tratamento da obesidade em pacientes com IMC maior ou igual a 30 ou IMC maior ou igual a 27 em associação com dislipidemia ou hipertensão arterial. Administrada como injeção subcutânea 1 vez/dia na dose de 3 mg, consegue reduzir o peso em cerca de 8% (em comparação com cerca de 3% para o placebo) quando

usada como adjuvante de dieta e exercícios.[A12,A12b] Liraglutida, que pode ser administrada na dose de 2,4 mg SC uma vezes por semana, consegue reduzir o peso corporal em 6% a 10% em comparação com o placebo.[A12c-A12f]

### Sucesso do tratamento clínico

Estima-se que mais de 95% das pessoas que iniciam dietas de *motu proprio* ou dietas da moda não conseguem manter perda de peso significativa por um tempo que teria benefícios significativos para a saúde. Os resultados publicados de dois programas comerciais se mostraram melhores. Essas intervenções comerciais de perda de peso forneceram uma intervenção abrangente apresentada em indivíduos resultando em uma perda de peso média de 4,8 a 6,6 kg em 6 meses em ensaios nos quais alimentos convencionais foram consumidos e 6,6 a 10,1 kg em 12 meses em ensaios nos quais comida preparada foi fornecida. Programas abrangentes de controle de peso oferecidos em centros médicos acadêmicos que empregam modificação de comportamento, instrução dietética e atividade física podem alcançar resultados iguais ou mais impressionantes. A perda ponderal média em 1 ano de cerca de 10% pode ser alcançada e mantida por 1 a 2 anos, dependendo da intensidade do acompanhamento. Há evidências adicionais de que intervenções intensas no estilo de vida podem fornecer benefícios a longo prazo, vindas de grupos controle de estudos que compararam a cirurgia bariátrica ao estilo de vida para diabetes tipo 2. Mesmo depois de 5 anos (3 dos quais praticamente sem suporte comportamental), os grupos de controle mantiveram 8 a 10% de perda de peso. A adição de medicamentos, quando indicada (ver anteriormente), pode promover perda ponderal ainda maior.

## Tratamento endoscópico da obesidade

Três tipos diferentes de balões gástricos foram aprovados pela FDA para o tratamento da obesidade, assim como um dispositivo de aspiração gástrica. Foi documentado que os balões gástricos resultam em perda de peso significativamente maior do que o

placebo em 6 meses (quando precisam ser removidos). O ganho de peso ocorre após a remoção do dispositivo, apesar dos esforços para fornecer suporte comportamental. O dispositivo de aspiração gástrica proporcionou perda de peso significativamente maior do que o estilo de vida sozinho em 1 ano e foi aprovado para até 5 anos de uso pela FDA. Ainda não está claro onde esses dispositivos se encaixam no número crescente de opções para o tratamento da obesidade. Um sistema de estimulação elétrica que fornece estímulos elétricos de baixo nível ao nervo vago foi aprovado pela FDA com a meta de bloquear a atividade nervosa entre o cérebro e o estômago, reduzindo, assim, a ingestão de alimentos. Embora este dispositivo seja colocado no abdome por via cirúrgica, em vez de endoscópica, conceitualmente está mais próximo dos tratamentos endoscópicos do que da cirurgia bariátrica. A perda ponderal obtida com esse tratamento é, na melhor das hipóteses, modesta.

## Cirurgia bariátrica

O tratamento cirúrgico promove mais perda de peso do que medicamentos para as classes II e III (ver Tabela 207.1) de pacientes obesos com complicações clínicas que provavelmente vão melhorar com a perda de peso bem-sucedida, como diabetes melito do tipo 2,[A12g,21] presumindo que tentativas anteriores de tratamento clínico não tenham sido bem-sucedidas.[21b] Os pacientes com IMC de 35 a 40 com complicações com risco à vida podem ser considerados; contudo, mais tipicamente pacientes com IMC superior a 40 e várias complicações são candidatos à cirurgia. Como os riscos e custos do tratamento cirúrgico são maiores do que os do tratamento clínico, a seleção de pacientes que podem obter mais benefícios potenciais da cirurgia deve otimizar a razão risco/benefício. Nos pacientes com obesidade grave acompanhados por média de 6,5 anos, a cirurgia bariátrica em comparação com o tratamento médico foi associada a aumento do risco clinicamente importante de complicações (depressão de início recente, tratamento com opioides,

necessidade de procedimento cirúrgico adicional), mas menores riscos de comorbidades[A13] relacionadas à obesidade. As contraindicações para a cirurgia incluem abuso de substância psicoativa, comprovação de não colaborar com os cuidados médicos e esquizofrenia, transtorno de personalidade limítrofe ou depressão não controlada.

Uma equipe multiprofissional, incluindo médico, nutricionista, psicólogo ou psiquiatra com experiência nesta área e cirurgião com experiência em procedimentos bariátricos, é importante para um desfecho ótimo. A definição de expectativas realistas é uma parte importante do processo de avaliação. Os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica provavelmente não terão seu peso reduzido ao peso corporal ideal. A perda de peso bem-sucedida é tipicamente definida como a perda média de 50 a 60% do excesso de peso corporal, o que é um critério difícil de explicar aos pacientes. Uma explicação mais fácil é que os pacientes mais bem-sucedidos atingirão perdas de peso de 25 a 35% do peso corporal. O acompanhamento para apoiar as mudanças necessárias no comportamento a longo prazo é recomendado para otimizar os desfechos da perda de peso.

Vários procedimentos cirúrgicos bariátricos têm sido realizados.[c] Os procedimentos que apenas modificam a capacidade do estômago (banda gástrica laparoscópica) são muito menos efetivos do que a gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux em termos de perda de peso a longo prazo. Os procedimentos que reduzem o tamanho do estômago e modificam outras propriedades do estômago (gastrectomia vertical) são um pouco menos efetivos do que a gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux em termos de perda de peso a longo prazo e sucesso cirúrgico total. O acompanhamento 12 anos após a gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux em um grande estudo prospectivo confirmou a durabilidade do procedimento de perda de peso e prevenção de diabetes melito do tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia.[A14,A14b] As vantagens da compensação incluem a ausência de qualquer má absorção de

nutrientes. A derivação biliopancreática parcial, a gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux com alça biliopancreática muito longa e o desvio duodenal (*duodenal switch*) criam má absorção que resulta em maior perda de peso do que a gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux padrão. Infelizmente, a incidência de deficiências de vitaminas e minerais graves e até fatais (Capítulo 205) é muito maior com esses procedimentos. As abordagens laparoscópicas são rotineiramente empregadas para cirurgia bariátrica porque reduzem o tempo de hospitalização e reduzem o risco de hérnias incisionais em comparação com procedimentos abertos. O Swiss Multicenter Bypass or Sleeve Study em pacientes com obesidade mórbida não relatou nenhuma diferença significativa de perda de IMC nos pacientes randomizados entre gastrectomia vertical laparoscópica e gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux por via laparoscópica em 5 anos de acompanhamento.[A15] Também em 5 anos de acompanhamento, o estudo randomizado SLEEVEPASS relatou perda de excesso de peso estatisticamente insignificante no grupo da gastroplastia.[A16]

Após a cirurgia, quase toda a perda de peso ocorrerá durante os primeiros 1 a 2 anos. As taxas de sucesso a longo prazo (> 5 anos) são excelentes em bons programas. Praticamente todos os pacientes com perda de peso bem-sucedida terão melhoras substanciais das complicações clínicas da obesidade, tornando a cirurgia bariátrica um tratamento importante para a obesidade grave e com complicações clínicas.

Os resultados da gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux (Capella) para o tratamento da obesidade mórbida têm sido favoráveis. Aproximadamente 70% dos pacientes obtêm sucesso conforme definido anteriormente com este procedimento. As taxas de mortalidade e morbidade (p. ex., infecção, extravasamento anastomótico, deiscência da ferida) deste procedimento são baixas em centros com experiência, apesar da população de alto risco. A banda gástrica laparoscópica é menos usada em razão dos resultados inferiores em termos de perda de

peso a longo prazo e complicações tardias de deslizamento da banda, erosão e recuperação de peso. Após qualquer um dos procedimentos disabsortivos, os pacientes precisam de acompanhamento permanente especificamente para consequências nutricionais adversas.

Acompanhamento a longo prazo dos pacientes submetidos à cirurgia de redução do estômago é necessário para garantir a nutrição adequada de proteínas, calorias, vitaminas e minerais. Vitamina $B_{12}$, ferro e cálcio suplementares são rotineiramente adicionados aos multivitamínicos habituais. As consequências nutricionais mais comuns dos procedimentos bariátricos disabsortivos são distúrbios do metabolismo do cálcio e da vitamina D, embora muitos pacientes com obesidade mórbida já tenham níveis baixos de vitamina D mesmo antes da cirurgia (Capítulo 231). A elevação dos níveis de fosfatase alcalina óssea pode sinalizar deficiência de cálcio ou vitamina D. Baixos níveis plasmáticos de vitamina D e baixa excreção urinária de cálcio devem levar à terapia de reposição agressiva. Já foram descritas deficiências de ferro, deficiências de outras vitaminas lipossolúveis e deficiência de cobre ocorrendo mais de 5 a 10 anos após a cirurgia. Também houve casos de hipoglicemia pancreatogênica após procedimentos cirúrgicos bariátricos. Os sinais/sintomas são principalmente pós-prandiais e podem ser bastante graves. O manejo clínico por especialistas neste campo é a melhor abordagem para esses pacientes. Os dados sugerem que a cirurgia bariátrica está associada a maior expectativa de vida do que os cuidados habituais em pessoas com obesidade, mas a taxa de mortalidade permanece mais elevada do que na população geral.[21c]

Uma abordagem potencial mais recente é a embolização transcateter da artéria gástrica. Em um estudo pequeno essa abordagem se mostrou segura e capaz de promover perda ponderal efetiva de aproximadamente 5,5% em comparação com procedimento inócuo.[A16b]

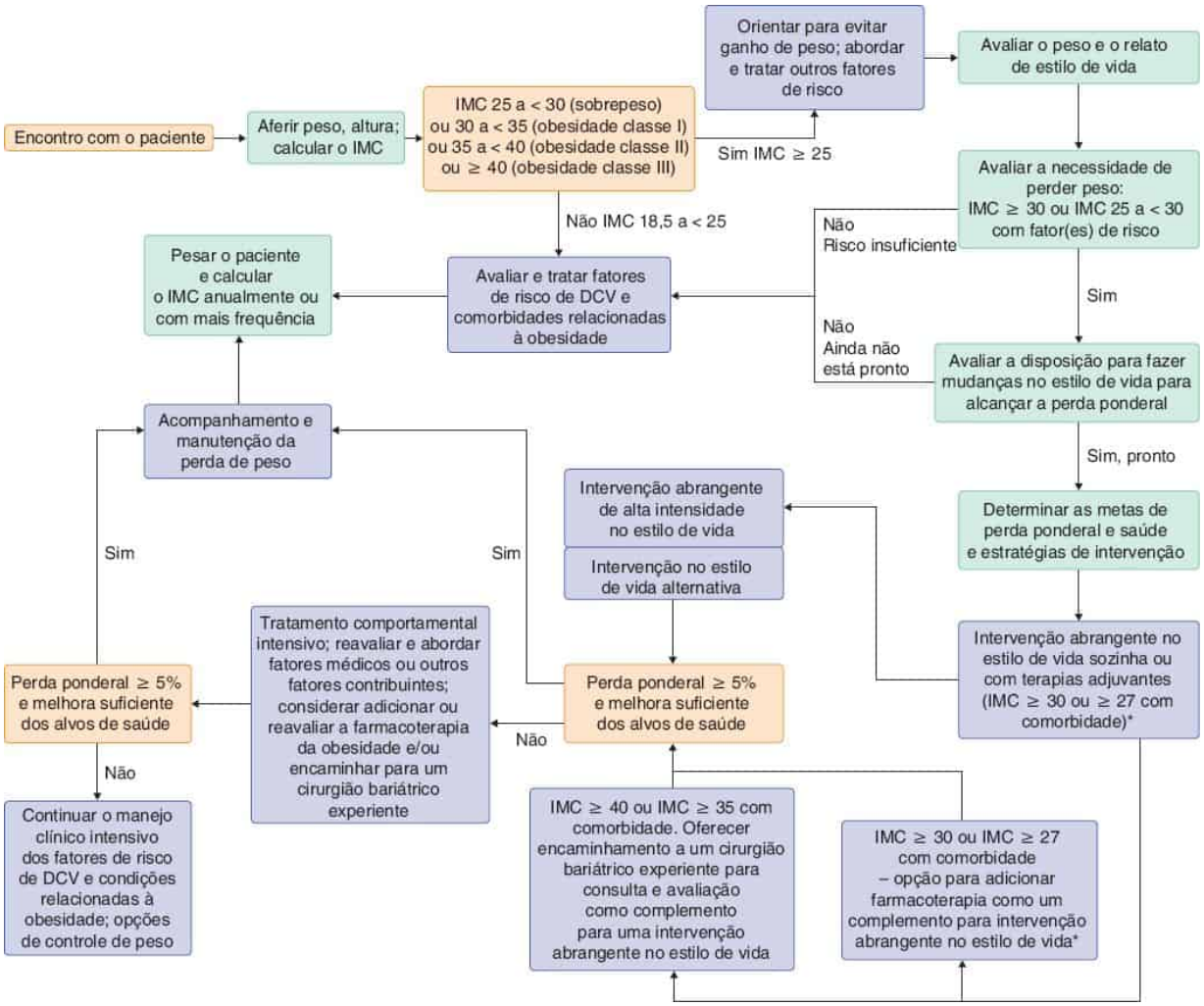


**FIGURA 207.1 Diagrama de fluxo para avaliação e tratamento do sobrepeso e obesidade.** IMC = índice de massa corporal; DCV = doença cardiovascular. *Ponto de corte do IMC determinado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e listado nas bulas de medicamentos para obesidade aprovados pela FDA. (Modificada de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2985-3023.)

**Tabela** **Indicações para o tratamento farmacológico da**

| 207.6 | obesidade.[b] |
|---|---|

Índice de massa corporal > 27 kg/m$^2$

Uma ou mais complicações ou condições que possam melhorar com a perda de peso

Fracasso anterior do tratamento conservador com intervenção comportamental, dieta e exercício

Concordar com 2 a 4 semanas de reorientação da dieta e prática de exercícios físicos antes de começar farmacoterapia

Concordar em continuar o tratamento com dieta, exercícios e modificação comportamental enquanto estiver recebendo tratamento farmacológico

Concordar com o acompanhamento periódico

Mulheres em idade fértil têm de usar alguma forma de contracepção

Considerar teste de gravidez no início do tratamento se houver qualquer possibilidade de gravidez

Sem contraindicações para o medicamento específico usado para tratamento farmacológico

## PREVENÇÃO

O aumento significativo da prevalência de obesidade nas últimas décadas sugere fortemente que estratégias preventivas são necessárias. As abordagens de saúde pública que enfatizam a orientação têm sido quase uniformemente malsucedidas na prevenção do ganho de peso ou na promoção de perda de peso. As estratégias de saúde pública que virtualmente impõem mudanças de comportamento são mais bem-sucedidas nesse aspecto. A menos que esforços generalizados sejam feitos para abordar a questão da obesidade, é provável que sua prevalência e suas complicações se tornem um problema de saúde cada vez maior.

## Recomendações de grau A


A1. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1172-1191.

A2. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2548-2556.

A3. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:667-679.

A4. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312:923-933.

A5. Schwingshackl L, Dias S, Hoffmann G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network metaanalysis. *Syst Rev*. 2014;3:130.

A6. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017;376:1943-1955.

A7. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315:2424-2434.

A7b. Katzmarzyk PT, Martin CK, Newton Jr RL, et al. Weight loss in underserved patients - a clusterrandomized trial. *N Engl J Med.* 2020;383:909-918.

A7c. Baer HJ, Rozenblum R, De La Cruz BA, et al. Effect of an online weight management program integrated with population health management on weight change: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1737-1746.

A7d. Befort CA, VanWormer JJ, Desouza C, et al. Effect of behavioral therapy with in-clinic or telephone group visits vs in-clinic individual visits on weight loss among patients with obesity in rural clinical practice: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:363-372.

A8. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:297-308.

A9. EXCLUÍDA NA ATUALIZAÇÃO.

A10. EXCLUÍDA NA ATUALIZAÇÃO.

A11. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:990-1004.

A12. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22.

A12b. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med.* 2021;384:1719-1730.

A12c. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1403-1413.

A12d. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989-1002.

A12e. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss

maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1414-1425.

A12f. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, doubledummy, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:971-984.

A12g. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:866-876.

A13. Jakobsen GS, Smastuen MC, Sandbu R, et al. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. *JAMA*. 2018;319:291-301.

A14. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017;377:1143-1155.

A14b. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2020;173: 685-693.

A16b. Reddy VY, Neužil P, Musikantow D, et al. Transcatheter bariatric embolotherapy for weight reduction in obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2305-2317.

A15. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:255-265.

A16. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:241-254.

[a]N.R.T.: No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 473, de 24 de fevereiro de 2021, dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. A fentermina está incluída na Lista B2.

[b]N.R.T.: No Brasil, ver Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016, da ABESO, em https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf.

[c]N.R.T.: Ver técnicas cirúrgicas bariátricas no *site* da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27.
2. Ogden CL, Fryar CD, Hales CM, et al. Differences in obesity prevalence by demographics and urbanization in US children and adolescents, 2013-2016. *JAMA*. 2018;319:2410-2418.
3. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Differences in obesity prevalence by demographic characteristics and urbanization level among adults in the United States, 2013-2016. *JAMA*. 2018;319:2419-2429.
4. Johnson W, Li L, Kuh D, et al. How has the age-related process of overweight or obesity development changed over time? Co-ordinated analyses of individual participant data from five United Kingdom birth cohorts. *PLoS Med*. 2015;12:1-20.
5. Bierregaard LG, Jensen BW, Ängquist L, et al. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;378:1302-1312.

6. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353:1-17.
7. Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, et al. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA*. 2016;315:1989-1996.
8. Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019;92:26-36.
9. Foucan L, Larifla L, Durand E, et al. High prevalence of rare monogenic forms of obesity in obese Guadeloupean Afro-Caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:539-545.
10. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017;376:254-266.
11. EXCLUÍDA NA ATUALIZAÇÃO.
12. Matafome P, Eickhoff H, Letra L, Seiça R. Neuroendocrinology of adipose tissue and gut-brain axis. *Adv Neurobiol*. 2017;19:49-70.
13. EXCLUÍDA NA ATUALIZAÇÃO.
14. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794-798.
15. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-2072.
16. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1163-1171.

17. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, et al. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387: 1947-1956.
18. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 suppl 3:1-203.
19. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-362.
20. Andrew CA, Saunders KH, Shukla AP, et al. Treating obesity in patients with cardiovascular disease: the pharmacotherapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:585-593.
21. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017;377:1143-1155.
21b. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, et al. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA*. 2020;324:879-887.
21c. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med.* 2020;383:1535-1543.

**Mulher de 52 anos com diabetes melito do tipo 2, função renal normal e índice de massa corporal (IMC) de 36 pede encaminhamento para um cirurgião para avaliação de possível cirurgia bariátrica. Seu controle glicêmico é adequado e o valor da hemoglobina $A_{1c}$ é 7,2% com o uso**

**de 500 mg/dia de metformina, 30 U/dia de insulina de ação intermediária e 30 mg/dia de pioglitazona. Ela também tem depressão bem controlada, tratada com fluoxetina. Ela já consultou um nutricionista e não conseguiu perder peso. Qual das alternativas a seguir é a recomendação mais adequada?**

A. Aconselhar a paciente a iniciar um programa de caminhada e encaminhá-la a um cirurgião com experiência em procedimentos de bandagem laparoscópica.

B. Aconselhar a paciente a iniciar um programa de caminhada e encaminhá-la a um cirurgião com experiência em gastroplastia por via laparoscópica.

C. Aconselhar a paciente a começar um programa de caminhada e encaminhá-la para um programa comercial de perda de peso que tenha bons resultados com base em dados publicados e revisados por pares e trocar a fluoxetina para bupropiona.

D. Aconselhar a paciente a iniciar um programa de caminhada, aumentar gradualmente a metformina para 2.500 mg/dia, substituir a pioglitazona por liraglutida e solicitar ao nutricionista uma reavaliação da paciente.

E. Encaminhar a paciente para um programa acadêmico de controle de peso que inclua terapia cognitivo-comportamental e componentes de intervenção dietética e exercícios.

Concluir questão

**Mulher de 33 anos procura tratamento de obesidade. Ela tem sobrepeso desde a adolescência e apresentou ganho ponderal efetivo em cada uma das duas gestações, de modo que seu IMC agora é de 32,5 kg/m$^2$. A paciente apresentou tolerância normal à glicose durante as duas gestações. Sua circunferência da cintura é de 73,66 cm e a pressão arterial no consultório é 110/70 mmHg. Qual das seguintes abordagens mais bem combina riscos e custos de avaliação/tratamento com os benefícios potenciais para a saúde das intervenções para perda de peso?**

A. Recomendar orlistate, aconselhar a paciente a iniciar um programa de caminhada e encaminhá-la a um nutricionista para receber instruções sobre uma dieta de 1.200 kcal/dia.

B. Medir o hormônio tireoestimulante, os níveis séricos em jejum de triglicerídios, HDL-colesterol, LDL-colesterol, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e fosfatase alcalina e realizar um teste oral de tolerância à glicose para procurar causas hormonais de obesidade e para rastreamento de complicações metabólicas. Encaminhar a paciente para um nutricionista para aconselhamento dietético específico com base nos resultados dos exames laboratoriais.

C. Aconselhar a paciente a iniciar um programa de caminhada, prescrever a associação fentermina/topiramato de liberação prolongada e encaminhá-la para um nutricionista para uma dieta de 1.200 kcal/dia.

D. Aconselhar a paciente a iniciar um programa de caminhada e encaminhá-la para um programa comercial de perda de peso que tenha bons resultados com base em publicações revisadas por pares.

Concluir questão

**Um jovem de 23 anos com IMC de 56 kg/m$^2$ avaliado no consultório após exame de rastreamento no local de trabalho apresenta concentração sanguínea de glicose em jejum de 180 mg/dℓ. O paciente admite noctúria há 6 meses. Ele apresenta obesidade significativa desde a primeira infância e relata estar esfomeado com frequência e comer grandes quantidades de comida. Todos os membros de sua família imediata são obesos. No exame físico, o paciente apresenta acantose nigricante e gordura subcutânea substancial, mas não apresenta estrias cushingoides e o tórax e os pelos pubianos são normais. Qual das seguintes avaliações adicionais é mais útil na tomada de decisões de manejo de doenças?**

A. Aplicar o Questionário de Berlim, realizar oximetria noturna e solicitar hemoglobina $A_{1c}$, lipidograma e provas de função hepática.

B. Medir a concentração de leptina sérica para testar a deficiência de leptina e encaminhar o paciente a um centro com um tratamento com leptina (uso investigacional pela FDA), se indicado.

C. Realizar rastreamento genético à procura de mutações do gene do receptor de leptina e melanocortina-4.

D. Medir a testosterona sérica, o cortisol, o hormônio tireoestimulante e o hormônio do crescimento para rastrear causas endócrinas da obesidade.

Concluir questão

**Mulher de 42 anos na pré-menopausa, com diabetes melito do tipo 2, dislipidemia e IMC de 44 kg/m$^2$ não conseguiu ter perda ponderal clinicamente significativa durante um programa de estilo de vida abrangente e agora está programada para gastroplastia em 1 semana. No processo de avaliação da anemia microcítica e fosfatase alcalina elevada, ela apresenta deficiência grave de ferro e vitamina D. Os estudos gastrintestinais são negativos para sangramento ou má absorção. Qual das seguintes**

**abordagens equilibra melhor os riscos e benefícios do tratamento?**

A. Prescrever 50.000 U de vitamina D VO, 3 vezes/semana e 325 mg de sulfato ferroso, um comprimido 3 vezes/dia, como preparação para a cirurgia.

B. Prescrever 2.000 U de vitamina D VO, 1 vez/dia e 325 mg de sulfato ferroso, um comprimido 3 vezes/dia, na preparação para a cirurgia. Informar a paciente de que ela provavelmente precisará de suplementos parenterais após a cirurgia.

C. Prescrever 50.000 U de vitamina D VO, 3 vezes/semana e 325 mg de sulfato ferroso, um comprimido 3 vezes/dia, e adiar a cirurgia até que seus níveis de sangue estejam normalizados.

D. Após a cirurgia, prescrever 50.000 U de vitamina D VO, 3 vezes/semana e 325 mg de sulfato ferroso, um comprimido 3 vezes/dia, e monitorar os níveis sanguíneos.

Concluir questão

**Mulher de 48 anos, altura 175 cm, peso 104 kg, solicita tratamento para obesidade. Ela afirma que não perdeu peso seguindo uma dieta de 1.200 kcal/dia prescrita por um nutricionista, apesar de caminhar 8 km/dia. Seu nível sérico de hormônio tireoestimulante é normal, sem reposição de hormônio da tireoide, e seu único**

**medicamento é um inibidor da enzima conversora da angiotensina para hipertensão arterial. Ela pede orientação sobre dieta extremamente hipocalórica (800 kcal/dia) e prescrição de um medicamento para ajudá-la a perder peso. Esta paciente tem mais probabilidade de se beneficiar de qual das seguintes abordagens?**

A. Encaminhar a paciente para determinação da taxa metabólica basal para avaliar se existe hipometabolismo.

B. Pedir à paciente para usar um pedômetro para garantir que ela esteja caminhando 8 km por dia.

C. Prescrever dieta hiperproteicas com 800 kcal/dia e monitorar os eletrólitos cuidadosamente.

D. Solicitar que a paciente preencha um diário nutricional em tempo real por 2 semanas e pesar a paciente quando ela retornar.

Concluir questão

# SEÇÃO 19

## § DOENÇAS ENDÓCRINAS


**208** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA ENDÓCRINA

**209** PRINCÍPIOS DE ENDOCRINOLOGIA

**210** NEUROENDOCRINOLOGIA E SISTEMA NEUROENDÓCRINO

**211** ADENO-HIPÓFISE

**212** NEURO-HIPÓFISE

**213** TIREOIDE

**214** CÓRTEX SUPRARRENAL

**215** MEDULA SUPRARRENAL, CATECOLAMINAS E FEOCROMOCITOMA

**216** DIABETES MELITO

**217** HIPOGLICEMIA E DISTÚRBIOS DAS CÉLULAS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS

**218** DISTÚRBIOS POLIGLANDULARES

**219** TUMORES NEUROENDÓCRINOS

**220** DESENVOLVIMENTO E IDENTIDADE SEXUAIS

**221** TESTÍCULOS, HIPOGONADISMO MASCULINO, INFERTILIDADE E DISFUNÇÃO SEXUAL

**222** OVÁRIOS E DESENVOLVIMENTO PUBERAL

# 223 ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA E INFERTILIDADE

# 208

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA ENDÓCRINA

DAVID R. CLEMMONS E LYNNETTE K. NIEMAN

Os distúrbios endócrinos são causados, em sua maioria, por excesso ou por deficiência de um hormônio transportado na circulação, levando, assim, a manifestações em múltiplos órgãos. Os pacientes raramente apresentam um único conjunto isolado de sinais/sintomas atribuídos a apenas um sistema de órgãos. É comum a ocorrência de sintomas inespecíficos generalizados, como fraqueza, dificuldade de concentração, falta de energia e alteração do apetite. Com frequência, é necessário um conjunto de sinais/sintomas para apontar para o diagnóstico correto, e sintomas individuais, quando avaliados de modo isolado, raramente são úteis, mesmo quando se considera um diagnóstico diferencial exaustivo (Tabela 208.1). Em consequência, é fundamental obter uma boa anamnese longitudinal.[a] A duração do excesso ou da deficiência de um hormônio frequentemente determina a gravidade dos sinais/sintomas, e a caracterização da evolução dos sintomas com o passar do tempo pode ser de grande utilidade na seleção dos exames diagnósticos, além de respaldar a necessidade de tratamento ou auxiliar na seleção do tratamento ideal. O exame físico ajuda a confirmar a probabilidade de um diagnóstico. Por exemplo, o aumento simétrico da glândula tireoide indica que a doença de Graves é a causa mais provável de hipertireoidismo. Mesmo quando os distúrbios endócrinos são diagnosticados por meio de rastreamento bioquímico, na ausência de sinais ou sintomas de doença manifesta (p. ex., hiperparatireoidismo), é ainda importante efetuar uma anamnese detalhada e um exame físico completo, visto que estabelecem se o paciente está realmente na fase assintomática da doença e se há necessidade de tratamento ou observação. Um histórico cronológico cuidadoso de uma alteração sintomática também ajuda no

diagnóstico diferencial – por exemplo, se massa da tireoide resulta de um cisto hemorrágico (*i. e.*, de ocorrência súbita), ou se um adenoma evoluiu ao longo de um período prolongado. Uma anamnese meticulosa e um exame físico completo identificam doenças associadas a anormalidades endocrinológicas, como cânceres com secreção ectópica de hormônios.

À medida que a testagem genética se torna cada vez mais disponível para estabelecer a etiologia das síndromes endócrinas,[1b] a obtenção de uma história familiar acurada pode indicar a necessidade de testagem genética ou rastreamento familiar. É também obrigatório efetuar uma avaliação meticulosa de uso de medicamentos. Alguns fármacos podem mascarar os sinais/sintomas de doença endócrina franca, como os betabloqueadores no hipertireoidismo, enquanto outros podem exacerbar os achados, como o uso de diuréticos tiazídicos no hiperparatireoidismo. Os medicamentos também podem confundir a avaliação laboratorial, como os diuréticos em pacientes com hiperaldosteronismo ou o paracetamol em pacientes submetidos a rastreamento para feocromocitoma. A interrupção do medicamento pode ser necessária antes da realização do teste. Por fim, pode ser difícil obter uma história acurada de certas queixas. Por exemplo, na avaliação da disfunção sexual masculina, pode ser necessário obter um relato da parceira.

## SINAIS/SINTOMAS COMUNS DA DOENÇA ENDOCRINOLÓGICA

Diversos sinais e sintomas são comuns a muitos distúrbios endócrinos e à população geral sem distúrbios endócrinos. Incluem fraqueza e fadiga, função menstrual anormal, constipação intestinal ou diarreia, queda generalizada do cabelo ou calvície de padrão masculino, cefaleias recorrentes ou episódicas, alteração da libido, poliúria e noctúria, ganho ou perda de peso, depressão, alteração do humor, acne, pele seca e vitiligo. Por outro lado, dor não é comum e acompanha habitualmente uma emergência endócrina aguda, como cetoacidose diabética ou crise suprarrenal, embora dor óssea crônica ocorra no hiperparatireoidismo e na osteomalacia. Outros sinais não são tão comuns na população geral e sugerem mais especificamente um distúrbio endócrino. Incluem estrias, pletora, formação fácil de equimoses, acantose *nigricans* e hiperpigmentação.

| Tabela 208.1 | Constelações de sinais/sintomas que sugerem distúrbios endócrinos específicos. |
|---|---|
| **CONJUNTO DE SINAIS/SINTOMAS** | **DIAGNÓSTICO** |
| Fraqueza, fadiga, anorexia, perda do apetite, hipotensão postural | Insuficiência suprarrenal |
| Intolerância ao frio, pele ressecada, constipação intestinal, ganho de peso | Hipotireoidismo |
| Fadiga, equimoses fáceis, estrias, fraqueza muscular proximal, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, acne | Síndrome de Cushing |
| Perda de peso, aumento do apetite, palpitações, tremor, labilidade emocional, adelgaçamento difuso do cabelo | Hipertireoidismo |
| Galactorreia, amenorreia, cefaleia | Prolactinoma |
| Perda de peso, anorexia, perda dos pelos púbicos e axilares | Hipopituitarismo |
| Palpitações episódicas, tremor, ansiedade, cefaleias, sudorese, perda de peso | Feocromocitoma |
| Rubor episódico, palpitações, cólica abdominal e diarreia | Síndrome carcinoide |

É improvável que qualquer sintoma isolado leve ao diagnóstico correto. Entretanto, combinações desses sintomas (p. ex., ganho de peso, constipação intestinal, intolerância ao frio e pele seca no hipotireoidismo) mais provavelmente sugerem um diagnóstico.

## EXAME FÍSICO

O exame físico pode confirmar ou refutar os achados encontrados na anamnese (Tabela 208.2). Com frequência, suspeita-se inicialmente de

doença da tireoide com base no exame físico.[1]

As endocrinopatias provocam alterações cutâneas, que podem ocorrer no início da doença e evoluir com o passar do tempo, podendo ajudar na identificação do diagnóstico.[2]

Por outro lado, são encontrados diversos sinais/sintomas em vários distúrbios endócrinos, como hipertensão arterial sistêmica, hipercalcemia, hiperparatireoidismo, acromegalia, síndrome de Cushing,[3] diabetes melito, feocromocitoma, obesidade e aldosteronismo primário.

Edema é um sinal inicial de tumores produtores de hormônios que resultam em retenção de sal, incluindo síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo. A medição da relação entre segmentos superior e inferior e da envergadura é útil para estabelecer a cronologia e o início da puberdade em distúrbios gonadais primários.

O exame pélvico é de grande ajuda no diagnóstico diferencial de distúrbios ovarianos. A palpação pode identificar ovários policísticos e sugerir a ausência de tecido ovariano. A ausência do útero é importante no diagnóstico diferencial de pseudo-hermafroditismo, e a avaliação dos órgãos genitais externos pode ser importante para confirmar hiperplasia suprarrenal congênita. O ressecamento vaginal constitui um sinal de deficiência grave de estrogênios, assim como a atrofia das mamas.

Com frequência, ocorrem alterações mentais na hipercalcemia extrema, síndrome de Cushing e hipertireoidismo. Muitos distúrbios endócrinos primários estão associados a manifestações psiquiátricas características.[4]

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL

As doenças endocrinológicas são frequentemente diagnosticadas em pacientes assintomáticos, em razão de anormalidades radiológicas ou nos testes hormonais.

Os dilemas radiológicos mais comuns são o achado incidental de pequenas massas hipofisárias, da tireoide ou suprarrenais, os chamados incidentalomas. Em geral, é necessário investigar tumor funcionalmente ativo, embora apenas uma minoria seja positiva. No caso dos tumores hipofisários, a avaliação inclui a determinação dos níveis séricos basais de prolactina e, quando existem sintomas sugestivos, cortisol na urina de 24

horas e hormônio de crescimento (GH) após supressão da glicose. Em pacientes com massas suprarrenais encontradas de maneira incidental ("incidentalomas"),[5,6,6b] é preciso avaliar a heterogeneidade, o tamanho (> 4 cm) e a densidade do tumor, a existência ou não de hipertensão arterial sistêmica ou hipopotassemia e sinais e sintomas da síndrome de Cushing. Se houver qualquer um desses sinais, deve-se investigar síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo e feocromocitoma.[7]

| **Tabela 208.2** | **Sinais físicos sugestivos de distúrbios endócrinos específicos.** |
|---|---|
| Hiperpigmentação das palmas, superfícies extensoras e mucosa bucal | Insuficiência suprarrenal |
| Pletora facial, face de lua cheia, estrias, púrpura, fraqueza muscular proximal | Síndrome de Cushing |
| Acrocórdones, aumento acral, prognatismo, ortodontia, cardiomegalia, aumento de tamanho de mãos/pés/língua | Acromegalia |
| Proptose, retardo palpebral, aumento simétrico difuso da tireoide, movimentos extraoculares anormais | Doença de Graves |
| Hiper-reflexia, pele úmida, cabelos finos, taquicardia, pressão diferencial ampla, sopro de fluxo, sopro sobre a tireoide, tremor | Hipertireoidismo |
| Hiperqueratose, mixedema, hiporreflexia, pelos grosseiros | Hipotireoidismo |
| Microaneurismas da retina, edema macular, defeito neural motor, | Retinopatia/neuropatia diabética |

| | |
|---|---|
| incapacidade de detectar a sensação de monofilamento ou vibratória | |
| Baixa estatura, pescoço alado, perda das lágrimas, coarctação da aorta | Síndrome de Turner |
| Tórax em formato de escudo, quarta vértebra curta | Insuficiência ovariana primária |
| Arqueamento dos membros inferiores | Raquitismo hipofosfatêmico |
| Pressão arterial ortostática | Feocromocitoma |
| Galactorreia | Hiperprolactinemia |
| Rubor de tonalidade arroxeada | Carcinoide de intestino médio |

As dosagens do hormônio ativo no sangue, na urina ou na saliva geralmente são suficientes.[7b] Em certas ocasiões, a medição de um metabólito (como o 25-hidroxicolecalciferol, um metabólito da vitamina D) é mais confiável. A determinação de hormônios com meia-vida plasmática muito longa (p. ex., tiroxina) pode ser efetuada a qualquer momento do dia. Entretanto, outros hormônios (p. ex., GH) são secretados de modo episódico, e, portanto, a medição estática pode ou não ser indicativa de excesso ou de deficiência hormonal. Nesses casos, utiliza-se o teste de supressão ou de estimulação para confirmar o diagnóstico. Em geral, administra-se uma substância exógena (p. ex., hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]) VO ou intravenosa, e a produção do hormônio (p. ex., cortisol) pela glândula é estimulada ou suprimida.

Muitos hormônios circulam graças a proteínas ligadoras, o que pode causar problemas na interpretação. Medicamentos ou doenças concomitantes podem resultar em alteração significativa na concentração da proteína ligadora, que, por sua vez, altera a concentração total de hormônios. Esse problema pode ser evitado pela medição da própria proteína ligadora ou pela determinação direta do hormônio livre, como a dosagem da tiroxina livre.[8]

As medições estáticas dos hormônios são utilizadas, com frequência, para fins de rastreamento – por exemplo, o cortisol matinal para o hipoadrenalismo. Em seguida, utiliza-se o teste de estimulação ou de supressão para confirmar o diagnóstico. Em alguns casos, as determinações no plasma são muito menos confiáveis do que o teste na urina (p. ex., uma única determinação do nível de cortisol pela manhã para identificar a síndrome de Cushing).[9] Nesses casos, a medição do hormônio na urina de 24 horas é frequentemente necessária para documentar superprodução. Os ensaios na urina têm a vantagem de fornecer uma avaliação integrativa durante 24 horas e, portanto, têm menos probabilidade de serem suscetíveis a erros, em razão da secreção hormonal episódica. Em certas ocasiões, as medições de outras substâncias, como eletrólitos ou metabólitos, também fornecem informações para confirmar o diagnóstico. Por exemplo, a medição do cálcio na urina de 24 horas pode ser importante no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. Os metabólitos na urina podem ser extremamente importantes na avaliação de distúrbios suprarrenais, bem como na documentação de feocromocitoma e síndrome carcinoide. As determinações simultâneas de duas substâncias são extremamente úteis no diagnóstico de alguns distúrbios. A medição simultânea dos níveis séricos de cálcio sérico e de paratormônio (PTH) é importante para confirmar a presença de hiperparatireoidismo. De modo semelhante, a medição simultânea da glicemia e da insulina é necessária para o rastreamento de tumor produtor de insulina. A determinação indireta do estado hormonal também pode ser importante; por exemplo, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I, que é induzível pelo GH, reflete a secreção integrada de GH, e a hemoglobina $A_{1c}$ é a medição integrativa do controle da glicemia a longo prazo no diabetes melito.

Os exames de imagem são comumente utilizados no diagnóstico endócrino. Ressonância magnética e tomografia computadorizada são úteis na avaliação de massas hipofisárias e suprarrenais. A capacidade da glândula tireoide de captar iodo radioativo é utilizada para avaliar o seu estado funcional e a etiologia dos nódulos. A densitometria mineral óssea é utilizada para documentar a osteoporose e avaliar síndromes estabelecidas de fraturas. O exame de imagem pode ser combinado com dosagens hormonais. Especificamente, o cateterismo venoso pode confirmar a

presença de aldosteronoma ou a localização de tumores secretores de PTH. De modo semelhante, a medição intraoperatória de hormônios que sofrem rápida mudança, como o PTH intraoperatório, pode ajudar a determinar se a retirada cirúrgica do tumor secretor de hormônio foi adequada. O uso primário de biopsia no diagnóstico endocrinológico é a aspiração por agulha fina da glândula tireoide guiada por ultrassonografia em ambiente ambulatorial. Pode determinar se há necessidade de investigação diagnóstica complementar ou intervenção terapêutica.

## AVALIAÇÃO GENÉTICA

A utilização de testagem genética no diagnóstico endocrinológico é comum. A amplificação do RNA obtido de células do sangue periférico pela reação em cadeia da polimerase é frequentemente utilizada para determinar a existência de um distúrbio específico. Isso tem sido extremamente útil no diagnóstico diferencial, na determinação do prognóstico e na tomada de decisão sobre a necessidade ou não de rastreamento familiar (p. ex., na neoplasia endócrina múltipla).

## AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DE UMA DOENÇA ENDÓCRINA AO TRATAMENTO

As síndromes de excesso hormonal são, em sua maioria, tratadas cirurgicamente pela retirada da glândula endócrina ou do tumor que está secretando o hormônio em excesso.[10] Entretanto, o acompanhamento apropriado desses pacientes exige que (1) seja estabelecido que a doença foi efetivamente curada pela ressecção ou se existe doença residual, e (2) se o paciente não foi curado, determinar se a repetição da cirurgia provavelmente resultará em remissão, ou se é necessário instituir alguma forma de tratamento. Essas decisões geralmente são tomadas com conjunto com cirurgiões e radioterapeutas.

Se houver deficiência endócrina, a terapia de reposição hormonal é utilizada, com mais frequência, para corrigir o distúrbio. A normalização dos sinais e dos sintomas e a realização de exames laboratoriais e testes indiretos (p. ex., potássio, ureia sanguínea e creatinina no caso da

insuficiência suprarrenal) em conjunto são necessárias para determinar a adequação da terapia de reposição. Algumas vezes, a eficácia da terapia de reposição pode ser avaliada por meio de exames laboratoriais, como a medição do hormônio tireoestimulante (TSH) durante a reposição de tiroxina ($T_4$). A compreensão da farmacologia do hormônio sintético específico utilizado é importante para a terapia de reposição adequada. Por exemplo, a meia-vida dos glicocorticoides sintéticos é muito variável, de modo que a posologia e a cronologia da administração são aspectos importantes em pacientes medicados com esses hormônios. Alguns pacientes, como os que apresentam hipopituitarismo, necessitam de reposição de diversos hormônios, e, com frequência, esses hormônios interagem e precisam ser coordenados.

Os hormônios também são utilizados em todas as áreas da medicina para o tratamento de outros distúrbios, e, algumas vezes, esses tratamentos resultam em uma síndrome de excesso hormonal. O exemplo mais comum é a administração de altas doses de glicocorticoides para promover imunossupressão, resultando na síndrome de Cushing. De modo semelhante, o GH pode ser administrado a crianças com baixa estatura que não apresentam deficiência do mesmo. O conhecimento abrangente das ações desses hormônios e a compreensão do efeito não fisiológico desejado possibilitam o uso racional e apropriado desses agentes no tratamento de distúrbios não endócrinos.

[a]N.R.T.: Vale a pena ler a tese sobre anmnese longitudinal dos pacientes em https://dc.uwm.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2258&context=etdc (Longitudinal Patient Records: A Re-Examination of the Possibility, Zeanab Hassan Bassi, University of Wisconsin-Milwaukee, August 2016).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa De Ycaza AE, et al. Physical exam in asymptomatic people drives the detection of thyroid nodules undergoing ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. *Endocrine*. 2016;54:433-439.

1b. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:144.

2. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Eisner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:541-553.

3. Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:1451-1459.

4. Conner SH, Solomon SS. Psychiatric manifestations of endocrine disorders. *J Hum Endocrinol*. 2017;2:1-8.

5. Wale DJ, Wong KK, Viglianti BL, et al. Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:256-262.

6. Corssmit EPM, Dekkers OM. Screening in adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*. 2019;31: 243-246.

6b. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous

cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171:107-116.

7. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol*. 2015;173:275-282.

7b. Hillebrand JJ, Wickenhagen WV, Heijboer AC. Improving science by overcoming laboratory pitfalls with hormone measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1504-e1512.

8. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical testing in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:631-648.

9. Bansal V, El Asmar N, Selman WR, et al. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015;38:1-11.

10. Agrawal K, Esmail AA, Gnanasegaran G, et al. Pitfalls and limitations of radionuclide imaging in endocrinology. *Semin Nucl Med*. 2015;45:440-457.

209

# PRINCÍPIOS DE ENDOCRINOLOGIA

ALLEN M. SPIEGEL

## INTRODUÇÃO

A principal manifestação da maioria das doenças endócrinas consiste na hiper ou hipossecreção de um ou mais hormônios, porém as causas das doenças endócrinas não são exclusivas da endocrinologia como subespecialidade da medicina. A proliferação benigna ou maligna de células endócrinas, a destruição de células endócrinas por processos autoimunes, infecciosos ou outros processos infiltrativos, as mutações em genes expressos por células endócrinas e as alterações na função das células endócrinas causadas por anormalidades metabólicas ou por fármacos constituem importantes causas de doença endócrina compartilhadas com doenças de outros sistemas de órgãos. Embora as causas da doença endócrina não sejam exclusivas, existem, entretanto, alguns princípios gerais de endocrinologia que a definem como subespecialidade da medicina. Esses princípios derivam do estudo dos hormônios. A endocrinologia nasceu com o reconhecimento de que certas células secretam entidades químicas específicas – os hormônios – diretamente na circulação sanguínea para atuar em alvos específicos distantes. Isso suscitou imediatamente uma série de questões: como são reguladas a síntese e a secreção dos hormônios, como os hormônios são transportados e metabolizados, e como eles exercem suas ações sobre tecidos-alvo específicos. Este capítulo fornece uma visão geral das respostas a cada uma dessas perguntas e mostra como elas fornecem informações sobre a nossa abordagem atual ao diagnóstico e tratamento das doenças endócrinas.

## O QUE É UM HORMÔNIO?

A definição inicial de um hormônio foi baseada mais na fisiologia do que na química. Sua ação sobre as células-alvo alcançadas por meio da circulação sanguínea era o princípio operacional. O primeiro exemplo foi a secretina, atualmente conhecida por ser um hormônio peptídico secretado pelas células enteroendócrinas do revestimento gastrintestinal, que atua sobre as células exócrinas do pâncreas.[1] Ao contrário das células enteroendócrinas dispersas com outros tipos de células no revestimento intestinal, as glândulas endócrinas, como as suprarrenais, as gônadas, a tireoide e as paratireoides, que consistem em conjuntos distintos de células secretoras de hormônios, foram logo identificadas, e suas secreções hormonais foram caracterizadas quimicamente. Atualmente, sabemos que os peptídios, os esteroides e muitas outras substâncias químicas preenchem a definição de hormônio.

A *ação endócrina*, um hormônio secretado na circulação sanguínea que atua a distância, foi contrastada com a *ação parácrina*, um fator de crescimento ou outra molécula de sinalização secretados por uma célula, que atuam sobre células adjacentes, e com a *ação autócrina*, uma célula que secreta uma molécula de sinalização que atua sobre a mesma célula. A distinção entre ações endócrina, parácrina e autócrina não é clara. Em alguns casos, um fator, como o peptídio relacionado com o paratormônio (PTHrP) que atua fisiologicamente de forma parácrina durante o desenvolvimento ósseo normal, pode atuar como fator endócrino na síndrome de hipercalcemia humoral de neoplasias malignas. A definição daquilo que constitui uma glândula endócrina também era confusa. Em primeiro lugar, veio a descoberta de que neurônios especializados eram capazes de sintetizar e secretar hormônios diretamente na circulação sanguínea, constituindo a denominada ação neuroendócrina, exemplificada pela secreção de vasopressina por células da neuro-hipófise. Isso contrasta com a secreção neuronal clássica de neurotransmissores na fenda sináptica. Com o reconhecimento crescente de que muitos tecidos secretam hormônios (p. ex., a eritropoetina pelos rins e a leptina e outras adipocinas pelos adipócitos), o papel das glândulas endócrinas como as fornecedoras exclusivas de secreções hormonais diminuiu. Essa indefinição dos limites entre a endocrinologia e outras especialidades médicas é um fenômeno geral, em que o estudo dos hormônios forneceu informações para campos

aparentemente diferentes. O radioimunoensaio, o conceito dos receptores e outros princípios da transdução de sinais, elucidados pela primeira vez durante o estudo da ação dos hormônios, são agora amplamente aplicados em todos os campos da medicina.

## REGULAÇÃO DA SÍNTESE E DA SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS

Existem duas amplas categorias de síntese hormonal: (1) a responsável pela síntese de hormônios peptídicos e (2) aquela responsável pela síntese de esteroides, incluindo a forma ativa da vitamina D, os hormônios da tireoide, as catecolaminas e outros hormônios não peptídicos. Na primeira categoria, a estrutura do hormônio é codificada geneticamente. A tradução do mRNA produz um precursor proteico (pré-pró-hormônio), que geralmente é clivado por meio de sucessivas etapas para dar origem ao produto secretado maduro. Alguns precursores proteicos, como a pró-opiomelanocortina, contêm, em seu interior, diversos produtos hormonais, que, nesse exemplo, são o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio estimulante dos melanócitos (MSH) e endorfinas. Em determinadas condições patológicas, ocorre secreção inapropriada do hormônio imaturo (p. ex., secreção excessiva de proinsulina por insulinomas). Ocorrem modificações pós-traducionais no caso de alguns hormônios, como a formação de ponte de dissulfeto na vasopressina e insulina, a clivagem do peptídio C na insulina e a glicosilação dos hormônios glicoproteicos da hipófise, o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). A ocorrência de mutações em genes que codificam os hormônios peptídicos pode levar à interrupção da síntese ou secreção normais do hormônio, constituindo uma causa rara de deficiência hormonal. Tipicamente, os hormônios peptídicos são armazenados em grânulos secretores e são secretados por exocitose, um processo regulado pelo cálcio ($Ca^{2+}$) e por outros fatores. No que concerne aos esteroides e outros hormônios não peptídicos, a síntese hormonal é realizada por meio de uma série de etapas enzimáticas que atuam sobre precursores (o colesterol para os hormônios esteroides; aminoácidos aromáticos para os hormônios tireoidianos, catecolaminas e compostos relacionados). As

mutações em genes que codificam enzimas responsáveis por uma ou mais etapas da síntese de hormônios podem levar à deficiência do hormônio.

A regulação por retroalimentação negativa constitui o princípio geral que rege a síntese e a secreção normais dos hormônios. No caso das glândulas endócrinas cujo crescimento e secreção hormonal são estimulados pelos hormônios tróficos da hipófise (gônadas, córtex suprarrenal, tireoide), o hormônio secretado pela glândula atua diretamente sobre as respectivas células tróficas da hipófise (p. ex., o cortisol que atua sobre corticotrofos hipofisários secretores de ACTH) para suprimir a secreção hormonal (Figura 209.1).[2] Por outro lado, a redução fisiologicamente significativa da secreção hormonal da glândula-alvo leva a um aumento na síntese do hormônio trófico da hipófise. Em muitos casos, a regulação por retroalimentação negativa opera sem a hipófise como intermediário (p. ex., a secreção de PTH pelas glândulas paratireoides regula a homeostasia do $Ca^{2+}$ extracelular, e o $Ca^{2+}$ exerce retroalimentação direta sobre as células das glândulas paratireoides para regular a secreção de PTH). A deficiência crônica de hormônio, com consequente perda da retroalimentação negativa, pode levar à hipersecreção do respectivo hormônio trófico e até mesmo à proliferação neoplásica das células secretoras do hormônio trófico. Os exemplos incluem a síndrome de Nelson, em que ocorre formação de tumores corticotróficos secundariamente à suprarrenalectomia, e o hiperparatireoidismo terciário, no qual ocorrem adenomas das paratireoides no contexto da hipocalcemia crônica.[2b] Em alguns distúrbios do córtex suprarrenal, a deficiência hormonal que leva à perda da retroalimentação negativa da secreção do hormônio trófico provoca hipersecreção patológica de hormônios esteroides alternativos. As diversas formas de hiperplasia da suprarrenal congênita são causadas por mutações em uma das várias enzimas envolvidas na via de biossíntese do cortisol. A deficiência de 21-hidroxilase, que é a mais comum, pode levar à virilização em lactentes do sexo feminino, com secreção excessiva de androgênios suprarrenais causada pela estimulação do ACTH, diante da incapacidade de sintetizar cortisol. A inibição de etapas enzimáticas envolvidas na síntese de hormônios – como inibidores da aromatase para diminuir a formação de estrogênio em tipos de câncer de

mama positivos para receptores de estrogênio – pode constituir um importante alvo terapêutico.

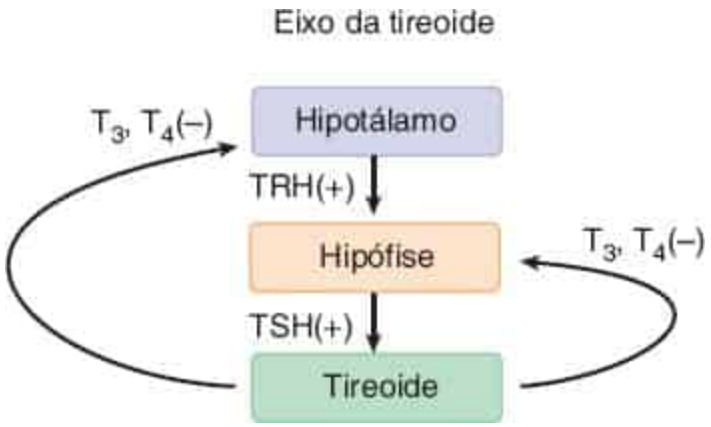


**FIGURA 209.1 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ilustrando a regulação por retroalimentação negativa.** Após secreção do hormônio tireoestimulante (TSH) pela hipófise, a glândula tireoide secreta tri-iodotironina ($T_3$) e tiroxina ($T_4$), que exercem uma ação de retroalimentação sobre o hipotálamo e a hipófise para suprimir aumentos adicionais na secreção de hormônio de liberação da tireotropina (TRH) e TSH.

As síndromes de hipersecreção hormonal, em que a secreção hormonal excessiva ocorre na presença de níveis "normais" do fator que normalmente suprime o respectivo hormônio, são, por definição, causadas por algum defeito intrínseco na supressão da retroalimentação negativa. Isso pode ser causado pela proliferação neoplásica de células secretoras de hormônios, de modo que a secreção "basal" do hormônio pela massa aumentada de células ultrapassa os níveis fisiológicos. Isso também pode decorrer de alterações no "ponto de regulagem" intrínseco da supressão por retroalimentação negativa da secreção hormonal. Na prática, pode ser impossível diferenciar esses dois mecanismos, que não são mutuamente exclusivos.

A secreção hormonal está sujeita a muitas outras formas de regulação, além da simples supressão por retroalimentação negativa. Esses mecanismos incluem estímulos metabólicos, neurais e outros estímulos internos e ambientais. O padrão temporal da secreção hormonal

frequentemente está relacionado com ritmos diurnos, conforme observado classicamente com o cortisol, e também com a pulsatilidade. As alterações na secreção de gonadotropinas durante o ciclo menstrual e na época da puberdade fornecem exemplos notáveis da complexa regulação dos padrões temporais da secreção hormonal.

## TRANSPORTE E METABOLISMO DOS HORMÔNIOS

Os hormônios peptídicos circulam, em sua maioria, como peptídios livres; entretanto, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) liga-se exclusivamente a diversas proteínas de ligação especializadas. Os hormônios esteroides e tireoidianos são moléculas lipofílicas, que circulam, em grande parte, na sua forma ligada a proteínas. As proteínas de ligação especializadas para o cortisol, os androgênios, os estrogênios e os hormônios tireoidianos são seletivos em relação a seu respectivo hormônio. A concentração circulante do hormônio livre representa apenas uma pequena fração do hormônio total medido por métodos analíticos de rotina. Podem ocorrer anormalidades das proteínas de ligação na doença hepática, visto que a maioria é sintetizada pelo fígado. Por conseguinte, a determinação da concentração plasmática do hormônio livre, em contraposição à sua concentração total, pode ser fundamental para o diagnóstico acurado em determinadas condições clínicas.

O metabolismo dos hormônios é outro determinante crítico da ação de alguns hormônios. No caso da testosterona, da tiroxina e da vitamina D, a conversão enzimática em hormônios mais potentes – formação de di-hidrotestosterona nos tecidos-alvo, como a pele, pela 5α-redutase, conversão da tiroxina ($T_4$) em tri-iodotironina ($T_3$) pelas desiodinases e formação da 1,25-di-hidroxivitamina D por hidroxilações sequenciais no fígado e no rim – é de importância crítica para a ação hormonal normal. A ocorrência de defeitos nessas etapas metabólicas leva ao comprometimento da ação hormonal. Até mesmo alguns hormônios peptídicos, como a angiotensina, precisam sofrer conversão enzimática a partir da forma precursora secretada para gerar o hormônio ativo.

## MECANISMO DA AÇÃO HORMONAL

A questão central da ação hormonal é estabelecer como um hormônio que circula na corrente sanguínea em concentrações mínimas reconhece suas células-alvo específicas e regula processos fisiológicos dentro delas. As pesquisas concentradas nessa questão no decorrer das últimas quatro décadas definiram os receptores, que anteriormente eram um conceito puramente teórico, em termos moleculares. Os receptores são moléculas altamente seletivas, que se ligam a seus respectivos hormônios com altas afinidade e especificidade. Foram identificadas duas grandes classes de receptores: (1) os receptores de superfície celular, que normalmente atravessam uma ou mais vezes a membrana plasmática (Figura 209.2) e (2) os denominados receptores nucleares, localizados no núcleo ou no citoplasma, com translocação subsequente para o núcleo[3] (Figura 209.3).

Os hormônios regulam processos fisiológicos celulares, como a secreção de hormônios, enzimas e outros compostos, a contração muscular, o crescimento e a proliferação. A *transdução de sinal* é um termo geral empregado para referir-se às etapas bioquímicas entre a ligação do hormônio ao receptor e as alterações que ocorrem na fisiologia celular. Os hormônios peptídicos e proteicos (p. ex., insulina, hormônio de crescimento, ACTH) ligam-se, em sua maioria, a receptores de superfície celular, que podem ser classificados de acordo com o mecanismo de transdução de sinal ao qual estão acoplados (p. ex., receptor tirosinoquinase ou serinoquinase acoplado à proteína G,[4,5] acoplado ao JAK/STAT; ver Figura 209.2). Os receptores de superfície celular podem gerar *segundos mensageiros*, os quais, por sua vez, regulam uma cascata de quinases. A ativação do receptor pode ter efeitos rápidos, como a exocitose de grânulos secretórios, porém as ações a longo prazo que envolvem a regulação gênica também podem ser uma consequência do segundo mensageiro ou da ativação da cascata de quinases. Os hormônios esteroides e tireoidianos e a vitamina D ligam-se a membros da família dos receptores nucleares. Estes últimos atuam como fatores de transcrição *regulados por ligantes* para regular a expressão gênica (ver Figura 209.3).

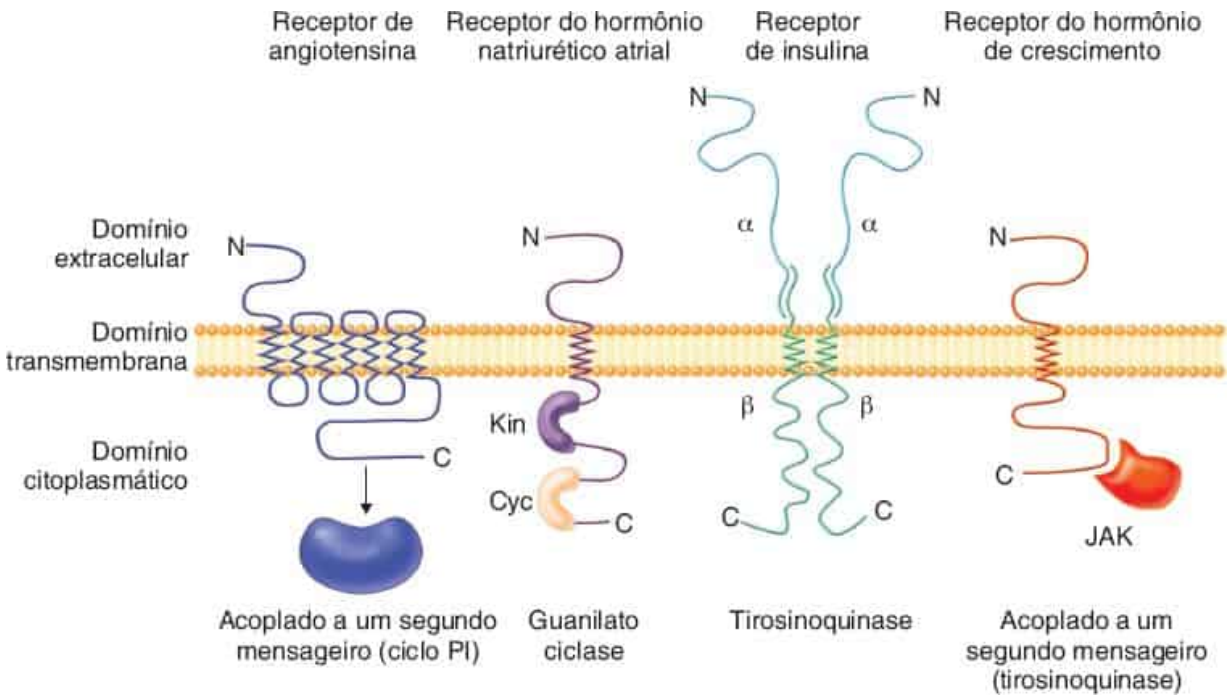


**FIGURA 209.2 Estruturas de diferentes tipos de receptores de hormônios peptídicos.** PI = fosfoinositídio.

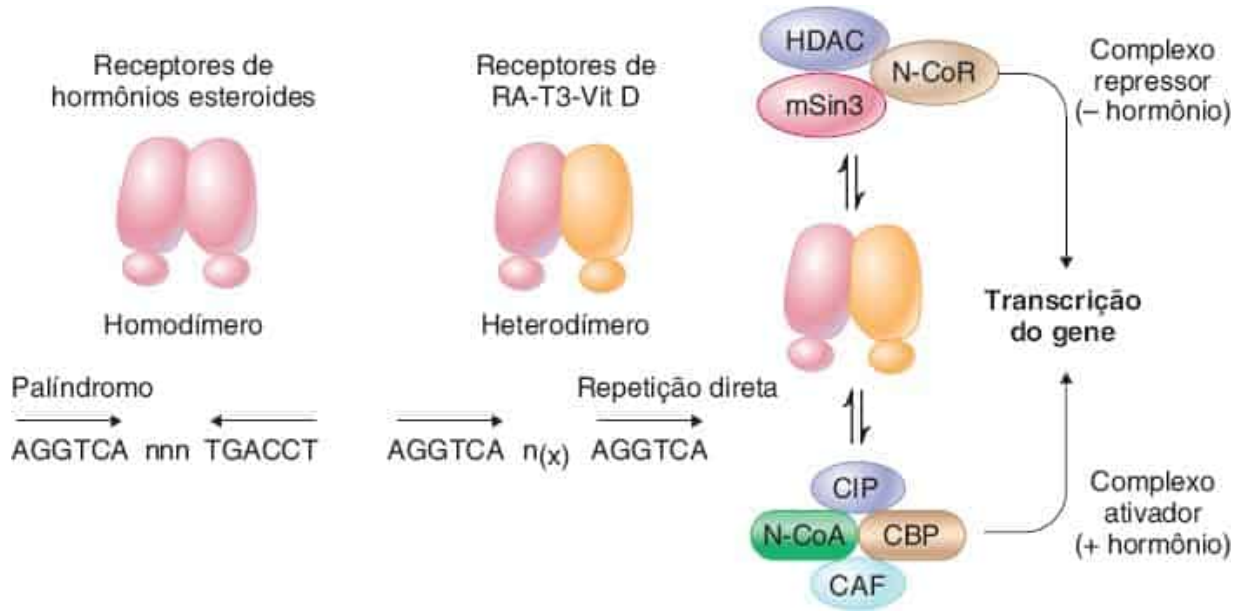


**FIGURA 209.3 Mecanismo de funcionamento dos receptores de hormônios esteroides.** *À esquerda*, os membros da família do receptor de glicocorticoides ligam-se como homodímeros a locais palindrômicos do DNA. Os membros da família do receptor de hormônios tireoidianos ligam-se principalmente como heterodímeros com o receptor X retinoide a repetições diretas de locais de DNA separadas por números variáveis de pares de bases. *À direita*, em consequência da ligação hormonal, os complexos repressores dissociam-se, e os complexos ativadores ligam-se aos receptores nucleares. Os complexos repressores contêm histona desacetilase (HDAC), enquanto os complexos ativadores contêm histona acetilase (CAF). CBP = proteína de ligação à CREB (CREB = proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP); CIP = proteína de interação da quinase dependente de ciclina; mSin3 = homólogo de mamífero do gene *SIN3* de levedura; N-CoA = proteína coativadora do receptor nuclear; N-CoR = proteína correpressora do receptor nuclear; RA-T3-Vit D = ácido retinoico-tri-iodotironina-vitamina D.

A seletividade da ligação do hormônio aos receptores não é absoluta. A "especificidade por transbordamento" (*specificity spillover*) é um fenômeno clinicamente importante, em que as concentrações suprafisiológicas de determinado hormônio levam à ligação e à ativação de um receptor distinto para um hormônio estreitamente relacionado. Os exemplos incluem a hipoglicemia observada em tumores não de células das ilhotas que secretam IGF-II, o qual se liga aos receptores de insulina;[6] a hiperpigmentação cutânea em indivíduos com doença de Addison, nos quais a secreção excessiva de ACTH ativa os receptores de melanocortina dos melanócitos, que normalmente são regulados pelo MSH; e o hipertireoidismo em mulheres grávidas com concentrações elevadas de gonadotrofina coriônica humana (hCG), que ativam o receptor de TSH.

As doenças endócrinas genéticas incluem aquelas causadas por mutações em um componente de uma via de transdução de sinal, levando à "resistência" hormonal ou à ativação independente de hormônio (Tabelas 209.1 e 209.2).[6b] No primeiro caso, os indivíduos apresentam deficiência hormonal aparente, porém a medição direta do hormônio revela altas concentrações do hormônio bioativo, que é incapaz de atuar em virtude da resistência do órgão-alvo. No segundo caso, os pacientes apresentam hiperfunção endócrina aparente, porém a medição direta revela uma concentração suprimida de hormônio, decorrente da retroalimentação negativa intacta. Já foram identificadas mutações de perda de função nos receptores e nos intermediários da sinalização, como as proteínas G, em pacientes com resistência hormonal. Por outro lado, foram identificadas mutações que ativam de maneira constitutiva os receptores ou componentes de sinalização[7] a jusante em doenças de hiperatividade endócrina, como a puberdade precoce masculina familiar e o hipertireoidismo não autoimune familiar. Já foram identificadas mutações inativadoras de receptores que levam a doenças por resistência hormonal, como as mutações dos receptores de androgênios responsáveis por graus variáveis de insensibilidade à testosterona,[8] em receptores tanto de superfície celular quanto nucleares. Mutações em genes que codificam proteínas, como correpressores que formam parte do complexo de receptores nucleares, também podem causar resistência hormonal (p. ex., hipotireoidismo central causado por mutações de TBL1X).[9]

| Tabela 209.1 | Doenças causadas por mutações de perda de função em receptores acoplados à proteína G. | |
|---|---|---|
| **RECEPTOR** | **DOENÇA** | **HERANÇA** |
| V2 da vasopressina | Diabetes insípido nefrogênico | Ligada ao X |
| ACTH | Resistência ao ACTH familiar | Autossômica recessiva |
| GHRH | Deficiência de GH familiar | Autossômica recessiva |
| GnRH | Hipogonadismo hipogonadotrópico | Autossômica recessiva |
| GPR54 | Hipogonadismo hipogonadotrópico | Autossômica recessiva |
| Receptor de procineticina 2 | Hipogonadismo hipogonadotrópico | Autossômica dominante* |
| FSH | Disgenesia ovariana hipergonadotrópica | Autossômica recessiva |
| LH | Pseudo-hermafroditismo masculino | Autossômica recessiva |
| TSH | Hipotireoidismo familiar | Autossômica recessiva |
| Sensor de $Ca^{2+}$ | Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatireoidismo primário neonatal grave | Autossômica dominante Autossômica recessiva |
| Melanocortina | Obesidade | Autossômica |

| | | |
|---|---|---|
| 4 | | recessiva |
| PTH/PTHrP | Condrodisplasia de Blomstrand | Autossômica recessiva |

*Com penetrância incompleta. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; $Ca^{2+}$ = cálcio; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio de crescimento; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; GnRH = hormônio de liberação das gonadotropinas; LH = hormônio luteinizante; PTH = paratormônio; PTHrP = proteína relacionada com o paratormônio; TSH = hormônio tireoestimulante.

**Tabela 209.2** **Doenças causadas por mutações de ganho de função em receptores acoplados à proteína G.**

| RECEPTOR | DOENÇA | HERANÇA |
|---|---|---|
| LH | Puberdade precoce masculina familiar | Autossômica dominante |
| TSH | Nódulos tireoidianos hiperfuncionantes esporádicos | Não herdados (somáticos) |
| TSH | Hipertireoidismo não autoimune familiar | Autossômica dominante |
| Sensor de $Ca^{2+}$ | Hipercalciúria hipocalcêmica familiar | Autossômica dominante |
| PTH/PTHrP | Condrodisplasia metafisária de Jansen | Autossômica dominante |
| V2 da vasopressina | Antidiurese inapropriada nefrogênica | Autossômica dominante |

$Ca^{2+}$ = cálcio; LH = hormônio luteinizante; PTH = paratormônio; PTHrP = proteína relacionada com o paratormônio; TSH = hormônio tireoestimulante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A. Peptidyl hormones of endocrine cells origin in the gut—their discovery and physiological relevance. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66:11-27.
2. Arango-Lievano M, Lambert WM, Jeanneteau F. Molecular biology of glucocorticoid signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:33-57.
2b. Reincke M, Albani A, Assie G, et al. Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2021;184:P1-P16.
3. Lazar MA. Maturing of the nuclear receptor family. *J Clin Invest*. 2017;127:1123-1125.
3b. Romers J, Thieme S, Münzner U, et al. A scalable method for parameter-free simulation and validation of mechanistic cellular signal transduction network models. *NPJ Syst Biol Appl*. 2020;6:2.
4. Senarath K, Kankanamge D, Samaradivakara S, et al. Regulation of G protein bg signaling. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;339:133-191.
5. Gaudet HM, Cheng SB, Christensen EM, et al. The G-protein coupled estrogen receptor, GPER: the inside and inside-out story. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:207-219.
6. Fukuda I, Asai A, Nagamine T, et al. Levels of glucose-regulatory hormones in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia: including a review of the literature. *Endocr J*. 2017;64:719-726.
6b. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:144.

7. Turnham RE, Scott JD. Protein kinase A catalytic subunit isoform PRKACA; history, function and physiology. *Gene*. 2016;577:101-108.
8. Achermann JC, Schwabe J, Fairall L, et al. Genetic disorders of nuclear receptors. *J Clin Invest*. 2017;127:1181-1192.
9. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, et al. Mutations in TBL1X are associated with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4564-4573.

**Os hormônios são sintetizados e secretados por:**

A. Conjuntos especializados de células que formam glândulas endócrinas.

B. Células dispersas por todo o revestimento do intestino delgado e no pâncreas.

C. Neurônios que formam a neuro-hipófise.

D. Os rins, o tecido adiposo e alguns outros órgãos.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um distúrbio genético de deficiência hormonal pode ser causado por:**

A. Mutação no gene que codifica a sequência de sinal do hormônio.

B. Exposição de gestante a um “desregulador” endócrino.

C. Mutação em um gene que codifica uma enzima no ciclo do ATC.

D. Idade paterna avançada por ocasião da concepção.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**A supressão por retroalimentação negativa constitui:**

A. A base do ritmo diurno do cortisol sérico.

B. O mecanismo pelo qual uma “secreção” regulada por um hormônio exerce retroalimentação negativa para regular a secreção desse hormônio.

C. A base da menopausa em mulheres e a redução da testosterona com a idade nos homens.

D. Envolve sempre um hormônio que regula a secreção de outro hormônio.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Os receptores de hormônios:**

A. Estão sempre localizados na superfície celular.

B. Quando ativados, exercem seus efeitos por meio de uma cascata de segundos mensageiros.

C. Quando ativados, podem exercer seus efeitos por meio de regulação direta da transcrição gênica.

D. Independentemente de sua localização inicial, eles sempre sofrem translocação para o núcleo para exercer suas ações.

E. As alternativas B e C estão corretas.

Concluir questão

**Os distúrbios genéticos de resistência hormonal:**

A. São causados por mutações de ganho de função nos receptores hormonais.

B. São sempre causados por mutações de perda de função nos receptores nucleares.

C. São causados pela hiperatividade de enzimas que degradam hormônios.

D. Podem ser causados por mutações de perda de função em genes que codificam receptores de superfície celular ou nucleares ou outros componentes da via de transdução de sinal.

E. Geralmente estão associados a doença autoimune.

Concluir questão

210

# NEUROENDOCRINOLOGIA E SISTEMA NEUROENDÓCRINO

ROY E. WEISS

## REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA

A neuroendocrinologia trata das interações do sistema nervoso com as atividades metabólicas e homeostáticas hormonais do sistema endócrino. Uma das funções do sistema nervoso é conectar o ambiente com o corpo. Os fatores ambientais mais importantes são a temperatura e a luz, que flutuam diariamente de maneira previsível. Os seres humanos têm um relógio circadiano que assegura que a fisiologia e o comportamento estejam sintonizados com o momento do dia. O sistema nervoso percebe a temperatura e a luz e as utiliza para orientar a ingestão de alimentos, a atividade, o sono e outras funções essenciais da vida. Os neurônios neuro-hipofisários originam-se dos núcleos paraventriculares e supraópticos e atravessam a haste hipotalâmico-hipofisária até alcançar a neuro-hipófise, onde as terminações nervosas liberam vasopressina e ocitocina. Os neurônios hipofisiotrópicos estão localizados em núcleos hipotalâmicos específicos, a partir dos quais projetam seus axônios até a eminência mediana, onde secretam hormônios, os quais, por sua vez, estimulam ou inibem a liberação de peptídios e bioaminas nos vasos hipotalâmico-hipofisários proximais (Figura 210.1). A irrigação da eminência mediana provém da artéria hipofisária superior, e seus leitos capilares ricamente arborizados, que se estendem na eminência mediana e, em seguida, coalescem para formar as veias porta que atravessam a haste hipofisária e terminam na hipófise. O sistema neuroendócrino depende de uma série de alças de retroalimentação, que regulam os hormônios hipofisários, bem como os níveis de hormônios dos órgãos-alvo. Os hormônios dos órgãos-

alvo regulam tanto o hipotálamo quanto a hipófise, completando a alça de retroalimentação. Perturbações nas alças de retroalimentação podem ser alteradas por fatores como ritmos circadianos (periodicidade circadiana), estresse, estado nutricional e resposta à doença sistêmica.

## Hormônios hipofisiotrópicos

Os hormônios hipofisiotrópicos regulam os hormônios hipofisários por meio da liberação de vários hormônios que afetam a secreção dos hormônios hipofisários. Algumas alças de retroalimentação são redundantes, de modo que alguns hormônios hipofisiotrópicos exercem efeitos sobre mais de um hormônio hipofisário. Além disso, os próprios hormônios hipofisiotrópicos são regulados por sinais de centros superiores no encéfalo, como o tálamo e os relógios moleculares.

### Hormônio de liberação da tireotropina

A principal função neuroendócrina do hormônio de liberação da tireotropina (TRH) consiste em estimular a síntese e a liberação do hormônio tireoestimulante (TSH) e da prolactina. O TRH é sintetizado a partir do precursor pré-pró-TRH e, em seguida, processado no TRH biologicamente ativo. Os tanicitos que revestem o terceiro ventrículo contêm uma enzima, a piroglutamil peptidase II, que degrada o TRH para regular a quantidade de TRH transportada para a parte distal da adeno-hipófise. No hipotireoidismo, o aumento da síntese de TRH e da ligação aos receptores de TRH dos tireócitos resulta em níveis elevados de TSH e de prolactina. A correção do hipotireoidismo por meio de reposição com hormônio tireoidiano diminui os níveis elevados de TSH e de prolactina. Por outro lado, no hipertireoidismo primário, os níveis de TSH estão acentuadamente suprimidos, em razão de um efeito direto do hormônio tireoidiano sobre a expressão de TRH pelo mRNA no núcleo paraventricular (Figura 210.2). Enquanto o TRH é o principal regulador da síntese e da secreção de TSH, o seu papel na regulação do fator de liberação da prolactina não está bem elucidado.

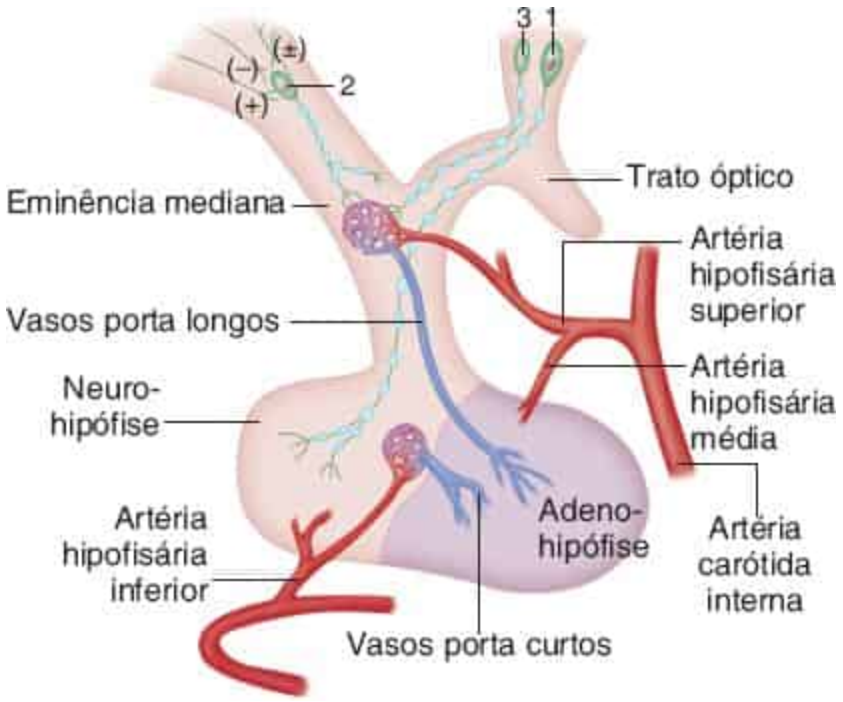


**FIGURA 210.1 Organização neuroendócrina do hipotálamo e da hipófise.** A neuro-hipófise é nutrida pela artéria hipofisária inferior, e o hipotálamo é suprido pela artéria hipofisária superior, que são ramos da artéria carótida interna. A maior parte do suprimento sanguíneo da adeno-hipófise é venosa por meio dos vasos porta longos, que conectam os leitos capilares porta na eminência mediana com os sinusoides venosos na adeno-hipófise. São mostrados o neurônio hipofisiotrópico 3 na divisão parvocelular do núcleo paraventricular e o neurônio 2 no núcleo arqueado, que terminam na eminência mediana nos capilares porta. Esses neurônios do sistema tuberoinfundibular secretam hormônios de liberação e de inibição hipotalâmicos nas veias porta para o seu transporte até a adeno-hipófise. O neurônio 2 é inervado por neurônios monoaminérgicos. Observe que os múltiplos impulsos para esses neurônios, utilizando o neurônio 2 como exemplo, podem ser estimuladores, inibidores ou neuromoduladores, em que outro neurônio pode afetar a liberação de neurotransmissores. O neurônio 1 é peptidérgico, origina-se na divisão magnocelular do

núcleo paraventricular ou núcleo supraóptico e se projeta diretamente para a neuro-hipófise por meio do trato hipotálamo-neuro-hipofisário. (De Gay VL. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. *Fertil Steril*. 1972;23:50-63, com autorização da American Society for Reproductive Medicine.)

## Hormônio de liberação das gonadotropinas

O hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) é um peptídio de 10 aminoácidos; seus neurônios originam-se fora do sistema nervoso central, no epitélio da parte medial do placoide olfatório. Essa origem dos neurônios produtores de GnRH a partir do epitélio olfatório é de interesse clínico em relação à entidade da síndrome de Kallmann (Capítulo 220), em que a deficiência de GnRH está associada à agenesia congênita dos bulbos olfatórios. Uma de suas formas genéticas é causada por perda de anosmina, uma proteína que facilita a migração embriológica desses neurônios produtores de GnRH.

A principal função do GnRH consiste em controlar o eixo reprodutivo. O GnRH, que é liberado de modo pulsátil na circulação porta hipotálamo-hipofisária, alcança subsequentemente a adeno-hipófise, onde estimula a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH). Nos seres humanos, foram identificadas duas formas diferentes de GnRH: o GnRH-1 e o GnRH-2. A função deste último não está bem elucidada, visto que ele não regula a secreção de LH e de FSH.

Após a migração do neurônio de GnRH para o hipotálamo, um gerador de pulsos de GnRH é ativado. No início da vida pós-natal, a secreção de GnRH aumenta, levando, assim, a uma ativação temporária da produção de hormônios gonadais, designada como “minipuberdade”. Durante a infância, as gônadas respondem à estimulação exógena de LH e de FSH, porém permanecem quiescentes, visto que a liberação pulsátil de GnRH endógeno é suprimida até a puberdade. O processo que causa os períodos quiescentes na infância e pré-puberal não estão elucidados.

O GnRH resulta na secreção diferencial de LH e FSH, decorrente da sensibilidade variável da alça de retroalimentação para os hormônios esteroides e peptídicos, bem como da sensibilidade variável ao GnRH. A

secreção pulsátil de GnRH aumenta diretamente o seu próprio receptor, enquanto a administração contínua de GnRH está associada à diminuição. Nas mulheres, a regulação positiva e negativa da retroalimentação dos hormônios esteroides no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal ocorre nos níveis tanto hipotalâmico quanto hipofisário. Os efeitos hipotalâmicos dependem da amplitude e da frequência dos pulsos de liberação de GnRH, enquanto os efeitos hipofisários são modulados pela resposta das gonadotropinas ao GnRH. Nos homens, a testosterona diminui a secreção pulsátil de GnRH, com consequente redução na amplitude e na frequência dos pulsos de gonadotropinas, bem como redução da resposta das gonadotropinas ao GnRH endógeno.

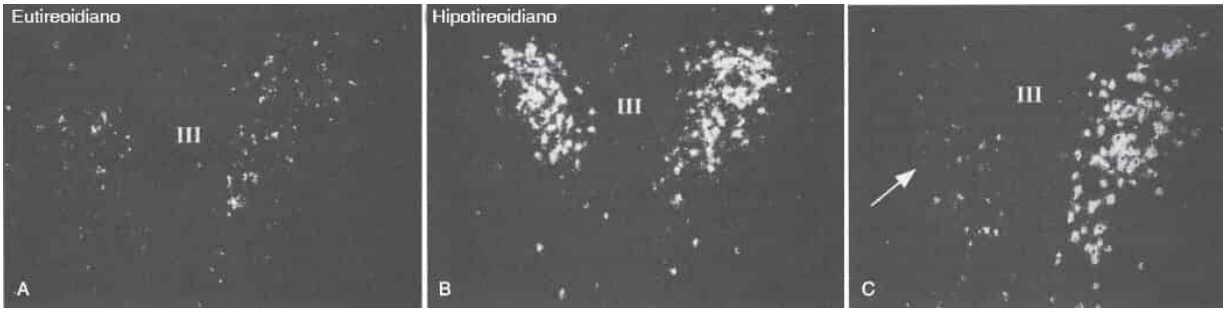


**FIGURA 210.2 Autorradiografias com hibridização *in situ* do mRNA do pró-THR no núcleo paraventricular de ratos (A) eutireoidianos e (B) com hipotireoidismo.** Observe o acentuado aumento do sinal de hibridização em (**B**). **C** mostra o efeito da colocação estereotáxica de um implante de hormônio tireoidiano adjacente a um lado do núcleo paraventricular em um animal hipotireoidiano. A acentuada assimetria do sinal de hibridização é evidente, com sinal diminuído no lado do implante (*seta* III, terceiro ventrículo). (De Lechan, RM and Hollenberg A. Thyrotopin releasing hormone [TRH]. In: Henry H, Norman AW. *Encyclopedia of Hormones*. Academic Press: Amsterdam; 2003:519.)

Além da pulsatilidade e da regulação dos receptores de GnRH, a kisspeptina pode estimular indiretamente a liberação de LH e de FSH por meio da estimulação dos neurônios de GnRH. Os níveis de kisspeptina

aumentam imediatamente antes da puberdade. Mutações no gene da kisspeptina foram associadas ao hipogonadismo hipotalâmico e ao comprometimento do desenvolvimento puberal, demonstrando, assim, o seu papel no eixo reprodutivo.

Os efeitos de retroalimentação negativa da inibina, um peptídio produzido pelas células de Sertoli dos testículos e pelas células da granulosa dos ovários, são observados predominantemente sobre o FSH na hipófise, onde a inibina provoca diminuição da sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH. A proteína ovariana relacionada, denominada activina, estimula a síntese e a liberação de FSH pela hipófise em condições basais e após estimulação do GnRH; entretanto, seu principal efeito consiste em promover a resposta das células da granulosa do ovário ao FSH. Outro peptídio gonadal, a folistatina, inibe a elevação induzida pelo GnRH do FSH que ocorre após ooforectomia, principalmente pela sua ligação à activina. Esses peptídios ovarianos também são encontrados na hipófise; por conseguinte, podem exercer outros efeitos locais sobre a secreção de gonadotropinas.

A administração pulsátil de GnRH exógeno é bem-sucedida na restauração da função sexual normal e da fertilidade em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico (Capítulo 221) secundário à deficiência de GnRH. Os agonistas do GnRH de ação longa também são úteis para infrarregular os receptores de GnRH e a secreção de gonadotropinas em várias condições, incluindo puberdade precoce (Capítulo 220), câncer de próstata (Capítulo 191), câncer de mama (Capítulo 188), fibroides uterinos (Capítulo 189) e endometriose (Capítulo 223). Os antagonistas diretos do GnRH, que se ligam competitivamente ao receptor de GnRH, são utilizados para o tratamento de condições semelhantes.

## Somatostatina

A somatostatina (também conhecida como fator inibidor da liberação de somatotropina) inibe a secreção do hormônio de crescimento (GH). As interações da somatostatina com o hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) e seus efeitos sobre a secreção de GH são complexas. Os episódios secretores de GH estão associados a aumento da secreção de GHRH, frequentemente acompanhado de baixos níveis de somatostatina.

Em contrapartida, os níveis basais ou mínimos de GH estão associados a níveis mais baixos de GHRH e níveis mais elevados de somatostatina. A somatostatina também inibe a secreção tanto basal quanto estimulada de TSH. Entretanto, o GH é cerca de 10 vezes mais sensível do que o TSH à inibição pela somatostatina, sugerindo, assim, que o papel fisiológico da somatostatina na inibição da secreção de TSH seja limitado. Outros tecidos com somatostatina incluem a mucosa intestinal, as células D das ilhotas pancreáticas e o plexo neural mioentérico. Por meio de suas ações parácrinas e endócrinas, a somatostatina suprime a secreção de insulina, glucagon, gastrina, secretina, colecistocinina, polipeptídio intestinal vasoativo (VIP) e outros hormônios gastrintestinais, que, por sua vez, regulam funções como a secreção de ácido gástrico, o esvaziamento gástrico, a contração da vesícula biliar e o fluxo sanguíneo esplâncnico. São utilizados análogos da somatostatina para o tratamento da acromegalia (Capítulo 211), tumores carcinoides (Capítulo 219), tumores secretores de VIP (Capítulo 219), tumores hipofisários secretores de TSH (Capítulo 211) e tumores de células das ilhotas (Capítulo 217).

## Hormônio de liberação da corticotropina

O hormônio de liberação da corticotropina (CRH) estimula a liberação de quantidades equimolares de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), betaendorfina, betalipotropina, hormônio estimulante dos melanócitos (MSH) e outros peptídios que são produzidos a partir da pró-opiomelanocortina. O CRH e a vasopressina exercem efeitos sinérgicos sobre a liberação de ACTH. Por exemplo, a liberação do ACTH em resposta ao estresse é mediada 75% pelo CRH e 25% pela vasopressina. Entretanto, como a liberação de CRH e a da vasopressina nem sempre estão coordenadas, o estresse pode ativar seletivamente o subgrupo de neurônios de CRH que contêm vasopressina. Em uma alça de retroalimentação, o cortisol diminui a secreção de ACTH no nível tanto hipotalâmico quanto hipofisário. ACTH e betaendorfina também exercem retroalimentação negativa, diminuindo a liberação de CRH pelo hipotálamo. As bioaminas centrais, os opioides e os peptídios também influenciam a secreção de CRH. As monocinas inflamatórias, incluindo as interleucinas (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)-α, estimulam a síntese e a liberação de

CRH e de vasopressina pelo hipotálamo. A consequente elevação do cortisol reduz, em seguida, a intensidade da resposta inflamatória e a liberação relacionada de monocinas, completando, assim, a alça de retroalimentação. Os receptores de CRH, que exibem ampla distribuição no encéfalo, são ativados pelo sistema nervoso simpático e suprimidos pelo sistema nervoso parassimpático. O CRH também pode ajudar a regular o peso corporal, visto que a ingestão excessiva de alimento aumenta os níveis de leptina, que estimula o CRH, o qual, por sua vez, inibe o apetite e aumenta o consumo de energia.

O CRH humano biossintético é útil para diferenciar a doença de Cushing da síndrome do ACTH ectópico, em que pacientes com doença de Cushing respondem com um aumento de mais de 35%, em comparação com os que apresentam secreção ectópica de ACTH, cuja resposta é menor. Se os resultados não forem elucidadores, o teste com CRH durante o cateterismo bilateral do seio petroso inferior para ACTH frequentemente fornece informações adicionais para discriminação.

## Hormônio de liberação do hormônio de crescimento

Um sistema separado de estimulação do hormônio de crescimento (GH) envolve um receptor distinto, denominado receptor de *secretagogo do hormônio de crescimento*, que interage com um peptídio de 28 aminoácidos, denominado grelina, que inicialmente foi isolado do estômago. Tanto o receptor de secretagogo do GH quanto o RNA mensageiro da grelina são encontrados no hipotálamo e na hipófise de seres humanos. A interação fisiológica da grelina com o GHRH e a somatostatina é complexa. Além de um efeito estimulador direto sobre a hipófise, a grelina amplifica a secreção do GH por meio de ações hipotalâmicas indiretas. Entretanto, a grelina parece ser mais importante na regulação do apetite e da ingestão de alimentos.

Os mecanismos subjacentes à regulação circadiana são alças de retroalimentação de transcrição-tradução de células autônomas. Os genes dos fatores de transcrição, o gene *CLOCK* (*circadian locomotor output*

*cycles kaput*) e o gene *BMAL1* (*brain and muscle ARNT-like 1*) impulsionam a expressão dos genes *period* (Per1/2) e *cryptochrome* (Cry1/2), que inibem *CLOCK* e *BMAL1*. As células no corpo apresentam, em sua maioria, um relógio molecular, e o regente desses ritmos reside no núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Os sinais provenientes da ingestão de alimentos, dos glicocorticoides, da temperatura e de marcadores metabólicos (como a leptina) modulam essa orquestra e a periodicidade de diversas reações fisiológicas/metabólicas.

O GHRH estimula a secreção de GH de maneira dependente da dose. A administração repetida de GHRH pode liberar uma quantidade de GH suficiente em crianças com deficiência de GHRH para aumentar os níveis de fator do crescimento semelhante à insulina (IGF)-I e acelerar o crescimento. A retroalimentação negativa do IGF-I e do GH sobre a secreção do GH diminui o GHRH e aumenta a somatostatina. Esse efeito de retroalimentação é clinicamente importante, conforme evidenciado pelos níveis circulantes elevados de GH nos estados de deficiência de IGF-I, como a insuficiência renal (Capítulo 121) e a cirrose (Capítulo 144). Em crianças em que mutações do receptor do GH resultam em ausência de resposta ao GH (também conhecida como nanismo tipo Laron), os níveis de IGF-I estão muito baixos, enquanto os níveis de GH estão correspondentemente elevados.

## Fator inibitório da prolactina

O componente inibitório da regulação hipotalâmica da secreção de prolactina predomina sobre o componente estimulador. A dopamina constitui o principal fator que inibe a prolactina na maioria das circunstâncias fisiológicas (p. ex., lactação), como nos casos em que a elevação dos níveis de prolactina é acompanhada de queda simultânea da dopamina, bem como elevação dos fatores de liberação da prolactina, como o VIP. Quando os receptores de dopamina endógena são bloqueados por fármacos, como agentes antipsicóticos, ocorre elevação dos níveis de prolactina. As lesões que interrompem as vias neuronais hipotalâmicas basais que transportam a dopamina para a eminência mediana ou que interrompem o fluxo sanguíneo porta (p. ex., craniofaringiomas ou outras

lesões expansivas grandes) diminuem a quantidade de dopamina que alcança a hipófise e podem causar hiperprolactinemia.

### Fator de liberação da prolactina

Outros peptídios hipotalâmicos diferentes do TRH, que apresentam atividade do fator de liberação da prolactina, incluem o VIP, que estimula a síntese e a liberação de prolactina no sangue porta hipotalâmico-hipofisário. No precursor do VIP, existe outro peptídio de tamanho semelhante (o peptídio histidina-metionina), que também apresenta atividade de fator de liberação da prolactina.

## Peptídios opioides endógenos

Os peptídios opioides endógenos, que têm uma sequência comum de cinco aminoácidos em sua extremidade aminoterminal (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met [ou Leu]), ligam-se aos receptores de opioides endógenos. O receptor opioide μ medeia a maior parte dos efeitos endócrinos e analgesia dos opioides (Capítulo 27). O seu principal ligante peptídico é a betaendorfina, que deriva da pró-opiomelanocortina. No caso do receptor δ de opioides, que medeia efeitos comportamentais, analgésicos e endócrinos, os principais ligantes peptídicos são as met-encefalinas e leu-encefalinas, que derivam da pró-encefalina A. A naloxona não é tão efetiva para bloqueio do receptor δ quanto para o bloqueio do receptor μ. O receptor κ, que medeia a sedação e a ataxia, liga-se principalmente à dinorfina e às neoendorfinas. Um quarto receptor, que é em parte homólogo ao receptor δ, liga-se à nocicepção, um peptídio endógeno de 17 aminoácidos.

A pró-opiomelanocortina, que é um peptídio precursor de 31 kDa, contém ACTH, betalipotropina e betaendorfina. Na adeno-hipófise, seus principais produtos de clivagem são o ACTH e a betalipotropina, e grande parte desta última é, em seguida, processada em betaendorfina. No lobo intermediário da hipófise, os principais produtos consistem em hormônio estimulante dos melanócitos α (α-MSH), peptídio intermediário semelhante à corticotropina, betaendorfina e gamalipotropina. Entretanto, no encéfalo, a pró-opiomelanocortina é processada principalmente em betaendorfina, gamalipotropina e ACTH, e a maior parte deste último é, então, processada

no peptídio intermediário semelhante à corticotropina e no α-MSH. As encefalinas, que consistem em pentapeptídios, originam-se do precursor de 28 kDa, a pró-encefalina A. Os pericários neuronais que contêm as encefalinas estão amplamente distribuídos no cérebro. A dinorfina é um peptídio de 17 aminoácidos, derivado de um precursor de 28 kDa, denominado pró-encefalina B ou pró-dinorfina. Esse peptídio, bem como peptídios mais curtos, denominados alfaneoendorfina (com 10 aminoácidos) e betaneoendorfina (com 9 aminoácidos), reagem quase exclusivamente com o receptor κ. A nociceptina, que é um peptídio de 17 aminoácidos derivado de um precursor κ, denominado pró-nociceptina, e seu receptor, que também é encontrado no hipotálamo, bem como em outras áreas do encéfalo, constituem fontes de neurotransmissores monoamínicos. A nociceptina parece exercer um efeito antiopioide ou antinociceptivo. Os peptídios opioides que influenciam a secreção hormonal na adeno-hipófise são produzidos pela modulação de bioaminas hipotalâmicas e fatores hipofisiotrópicos.

As funções específicas dos vários peptídios opioides e seus receptores ainda não estão totalmente elucidadas, porém as evidências os associam a diversas funções orgânicas, incluindo estresse, doença mental, tolerância e dependência de narcóticos, gravidez, ingestão de alimentos e líquidos, função gastrintestinal, aprendizagem, memória, recompensa, respostas cardiovasculares, respiração, termorregulação, atividade locomotora, crises convulsivas, atividade elétrica cerebral e atividade neuroimune. Os opioides endógenos inibem a secreção de gonadotropinas por meio de sua ação sobre a secreção de GnRH. A administração exógena de análogos da betaendorfina ou da encefalina aumenta os níveis séricos de GH e de prolactina, porém o bloqueio das vias dos opioides endógenos com naloxona não altera os níveis basais ou estimulados de GH ou da prolactina. Os opioides exercem uma retroalimentação negativa sobre a secreção de ACTH e de betaendorfina, e a naloxona aumenta os níveis basais e estimulados de ACTH. De modo global, os efeitos dos opioides endógenos sobre a regulação fisiológica normal dos vários hormônios hipofisários nos seres humanos são mínimos. Entretanto, os opioides exógenos em doses farmacológicas podem comprometer a secreção de GnRH e de gonadotropinas, causando, assim, hipogonadismo (redução da libido,

função sexual e fertilidade) e insuficiência suprarrenal (ao comprometer a secreção de CRH e de ACTH).

## Ritmos do sistema nervoso central e função neuroendócrina

Os hormônios hipofisários são secretados de maneira pulsátil, porém no contexto de ritmos subjacentes. A amplitude dos pulsos de determinado hormônio hipofisário reflete a quantidade de hormônio de liberação, bem como fatores capazes de alterar a sensibilidade da hipófise a esse hormônio de liberação. Por conseguinte, a amplitude dos pulsos será reduzida por fatores inibitórios (p. ex., GHRH *versus* somatostatina), retroalimentação de hormônios dos órgãos-alvo, fatores nutricionais e estimulação anterior, que podem causar depleção do reservatório de hormônio liberável. A frequência dos pulsos é impulsionada pela frequência de liberação do fator hipofisiotrópico, que, por sua vez, é regulado pelo sistema gerador de pulsos do hipotálamo.

A hipófise apresenta um ritmo intrínseco de pequena amplitude, em uma frequência a cada 2 a 10 minutos. A liberação pulsátil dos fatores de liberação hipofisiotrópicos sobrepõe-se a esse ritmo intrínseco, com ou sem a retirada de um fator inibitório correspondente. Os ritmos ultradianos são de menos de 1 dia, os ritmos circadianos apresentam periodicidade de cerca de 24 horas (sincronizados por um sinal ambiental, como o ciclo de luz-escuridão), e os ritmos infradianos têm uma periodicidade de mais de 24 horas. O núcleo supraquiasmático atua como marca-passo circadiano e recebe impulsos elétricos induzidos pela luz a partir da retina e, em seguida, os transmite à glândula pineal, onde são convertidos em sinais hormonais. Os ritmos infradianos incluem a influência gravitacional da lua, que guia o ciclo menstrual.

Os ritmos circadianos e infradianos são modulados pelo ciclo de sono-vigília. Por exemplo, as secreções de GH, prolactina, ACTH e LH puberal estão ligadas mais ao ciclo de sono-vigília do que ao ciclo de escuridão-luz (e-Figura 210.1). Cada um desses hormônios aumenta até alcançar o seu nível máximo após o início do sono. A acentuada variação diurna do ACTH e do cortisol constitui frequentemente uma indicação do funcionamento

normal desse sistema (e-Figura 210.2). Ocorre perda desse ritmo diurno quando a regulação do CRH é anormal, o que pode ocorrer na depressão, no consumo excessivo de álcool ou na secreção autônoma de ACTH na doença de Cushing (Capítulo 214). Com efeito, um teste diagnóstico para a síndrome de Cushing consiste no ritmo diurno do cortisol.

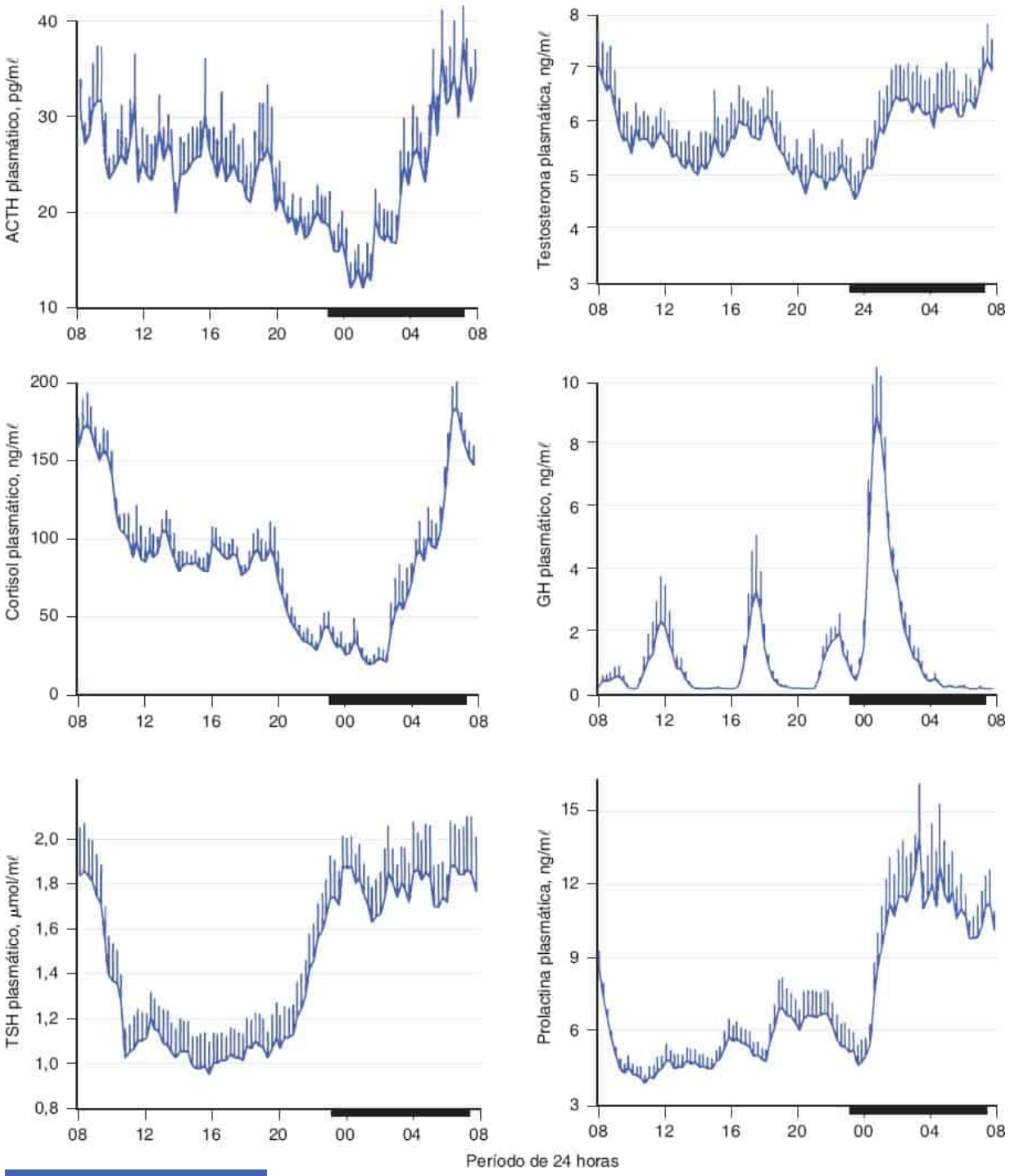


**E.FIGURA 210.1** **Ritmos circadianos hormonais.** Perfis médios (+ erro padrão da média [EPM]) dos níveis plasmáticos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, hormônio tireoestimulante (TSH), testosterona, hormônio de crescimento (GH) e prolactina de um grupo de 8 a 12 homens normais examinados a intervalos de 15

minutos, durante 24 horas. Os tempos de sono estão indicados em barras pretas. (Redesenhada, com autorização, de Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res.* 1990;34:45-53.).

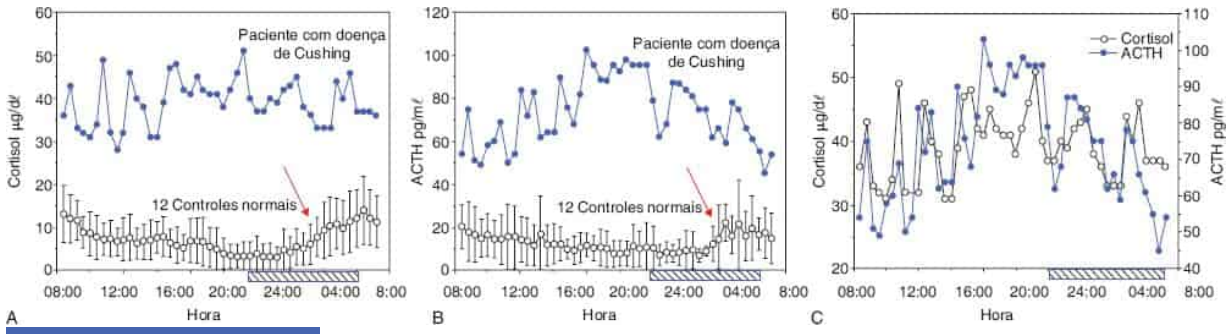


**E.FIGURA 210.2 Perfil da secreção de ACHT e de cortisol de 24 horas em 12 indivíduos normais (controles) (*círculos vazados*; as *linhas verticais* são EP) e em 1 paciente com doença de Cushing dependente da hipófise (*círculos cheios*).** Foram obtidas amostras de sangue a cada 20 minutos durante todo o período de 24 horas, sem interrupção do sono (*linha tracejada*). **A.** Cortisol. **B.** ACTH. Observe o padrão diurno normal esperado de elevação do ACTH e do cortisol antes do despertar (*seta vermelha*). O padrão, além de ser desestruturado, mostra os valores absolutos do paciente com doença de Cushing muito mais altos do que os controles normais. **C.** Cortisol e ACTH representados juntos no gráfico. Observe a correlação direta dos picos de cortisol e o padrão diurno reverso observado nesse paciente.

Ocorrem mudanças interessantes na secreção de gonadotropinas à medida que a criança passa da puberdade para a idade adulta. No início da puberdade, a amplitude dos pulsos aumenta durante o sono noturno, particularmente do LH; entretanto, essa elevação noturna é perdida no adulto. Em pacientes com anorexia nervosa (Capítulo 206), o padrão de secreção das gonadotropinas frequentemente retorna a esse padrão puberal.

Esse fenômeno sugere que a composição corporal pode influenciar a secreção pulsátil de gonadotropinas. A porcentagem de gordura corporal também pode influenciar o momento de início da puberdade. Estudos recentes implicaram os níveis de leptina como sinal indicador de mudanças na composição corporal.

O eixo hipotálamo-hipófise também sofre alterações com o envelhecimento. Não se sabe se a causa dos padrões anormais de sono no idoso representa o resultado das alterações no ritmo circadiano. Entretanto, foi descrito que os eixos hipotalâmico-hipofisários são amortecidos com o envelhecimento (e-Figura 210.3). Além disso, alterações no ambiente hormonal associadas a privação do sono e disfunção dos eixos resultam em sequelas metabólicas significativas, como hipertensão arterial sistêmica e comprometimento da tolerância à glicose.

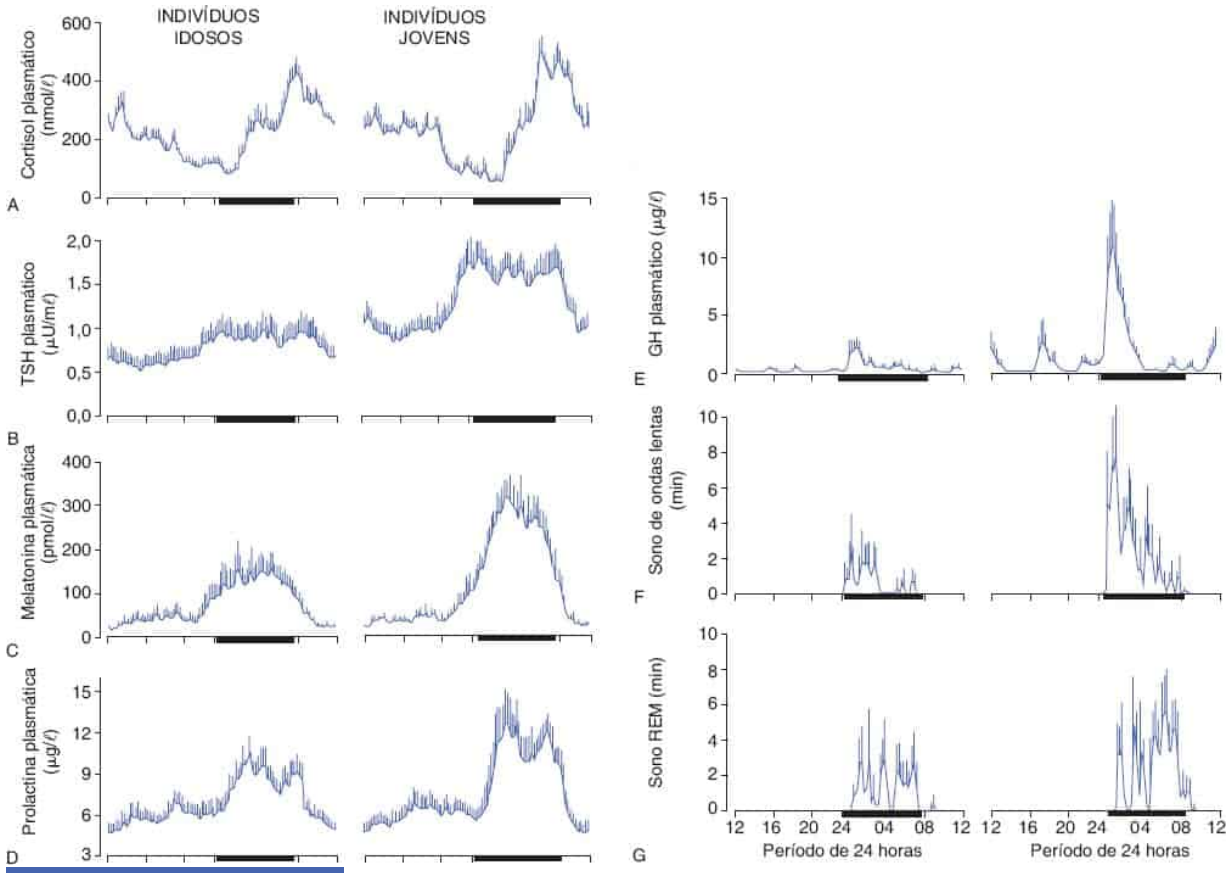


**E.FIGURA 210.3 Perfis de 24 horas médios dos níveis plasmáticos de cortisol (A), hormônio tireoestimulante (B), melatonina (C), prolactina (D) e hormônio de crescimento (E) e distribuição das fases de ondas lentas (SW; F) e de movimento rápido dos olhos (REM; G) do sono em indivíduos idosos e jovens.** A distribuição das fases do sono é expressa em minutos a cada intervalo de 150 minutos entre amostras de sangue na fase SW ou REM. As *linhas verticais* representam EP. As barras pretas correspondem ao período de sono médio. (De van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol.* 260[4 Pt 1]:E651-661, 1991.)

## DOENÇA NEUROENDÓCRINA

## Doenças do hipotálamo

As doenças que causam alterações hipotalâmicas localizadas incluem doenças generalizadas do sistema nervoso central (p. ex., neurossarcoidose [Capítulo 89]) e processos (p. ex., hidrocefalia) (Tabela 210.1). As doenças sistêmicas também podem alterar a regulação hipotalâmica e provocar doenças sistêmicas.

Os axônios que se projetam para a eminência mediana contêm os vários fatores hipofisiotrópicos, que estão concentrados na porção basal do hipotálamo. Por conseguinte, as lesões localizadas nessa via comum final podem diminuir a secreção de alguns dos hormônios hipofisários ou de todos eles. Com exceção da prolactina, que pode aumentar, visto que a sua inibição tônica pela dopamina é eliminada. Pode ocorrer também diabetes insípido (Capítulo 212). Os sinais/sintomas de disfunção hipotalâmica também apresentam correlação com o tamanho da lesão, a área acometida do hipotálamo e a velocidade com que a lesão aumenta. As lesões de crescimento lento normalmente causam desregulação hormonal gradual, em vez de sintomas súbitos. Entretanto, as lesões de crescimento lento, porém grandes, também podem causar sinais/sintomas agudos, se um discreto aumento do crescimento eliminar os vestígios de secreção de vasopressina ou de ACTH. A melhor maneira para diagnosticar lesões hipotalâmicas é a ressonância magnética (RM) com realce com gadolínio, embora a tomografia computadorizada (TC) com meio de contraste intravenoso também seja efetiva. O teste dos campos visuais pode detectar compressão do quiasma e nervos ópticos por lesões hipotalâmicas. A avaliação detalhada da função hipotalâmico-hipofisária pode revelar comprometimento hipotalâmico funcional, que não é clinicamente evidente nos demais aspectos.

# DISTÚRBIOS EMBRIOPÁTICOS CONGÊNITOS

Os distúrbios embriopáticos mais comuns que afetam o hipotálamo consistem nas síndromes de fendas na linha mediana do corpo, que causam defeitos variáveis das estruturas da linha mediana, sobretudo os tratos óptico e olfatório, o septo pelúcido, o corpo caloso, a comissura anterior, o hipotálamo e a hipófise. As manifestações clínicas dos defeitos da linha

mediana variam desde a ciclopia até a fenda labial e desde defeitos isolados dos hormônios hipotalâmicos até o pan-hipopituitarismo.

A hipoplasia do nervo óptico é um distúrbio congênito comum, porém complexo, de causa desconhecida. Envolve um espectro de malformações anatômicas e manifestações clínicas, que incluem desde hipoplasia isolada de um ou de ambos os nervos ópticos, com grau variável de comprometimento visual, até malformações extensas do encéfalo, disfunção hipotalâmico-hipofisária, incapacidade neurocognitiva e transtornos do espectro autista (Capítulo 389). Trata-se da segunda causa principal de comprometimento visual congênito, suplantada apenas pelo comprometimento visual cortical. Estudos mais recentes e de maior porte demonstraram que a hipoplasia do nervo óptico é um fator de risco independente para a disfunção hipotalâmico-hipofisária. As anormalidades do septo pelúcido não têm valor prognóstico independente, porém a combinação de ausência do septo pelúcido com hipoplasia do nervo óptico (denominada displasia septo-óptica) está associada a anormalidades das estruturas hipotalâmicas e de outras estruturas diencefálicas. Alguns desses pacientes apresentam puberdade precoce (Capítulo 220), presumivelmente em decorrência da ausência de outras influências inibitórias, porém mantêm a integridade das estruturas produtoras de GnRH.[1]

As mutações nos genes dos fatores de transcrição *HESX1*, *SOX3* e *OTX2* causam agenesia do corpo caloso e pan-hipopituitarismo. O diagnóstico é estabelecido pelo achado de anosmia e baixos níveis de gonadotropinas, e a RM revela ausência ou hipoplasia dos bulbos olfatórios. A forma da síndrome de Kallmann ligada ao X, que representa cerca de 85% dos casos, ocorre quando um defeito gênico (*KAL1*) resulta em perda de função de uma proteína, denominada anosmina, que facilita a migração embriológica dos neurônios produtores de GnRH. Outros genes implicados incluem *PROK2*, *PROKR2*, *FGFR1* e *FGF8*. Em geral, a hipófise está intacta, e o GnRH exógeno pulsátil ou as gonadotropinas estimulam a espermatogênese e induzem função gonadal normal. Alguns pacientes apresentam surdez nervosa coexistente, ataxia cerebelar, cegueira para

cores, lábio leporino e fenda palatina, deficiência intelectual, distúrbio da sede, agenesia renal unilateral, sincinesia, agenesia dental e anomalias esqueléticas, como sindactilia e polidactilia; essas anormalidades tendem a acompanhar mutações específicas dos genes citados anteriormente.

É mais provável que crianças com fendas discretas na linha mediana do corpo (p. ex., fenda labial e/ou fenda palatina) apresentem deficiências do GH e de outros hormônios hipofisários. Quase 50% dos pacientes com deficiência "idiopática" do GH apresentarão ausência do infundíbulo detectável na RM.

| Tabela 210.1 | Etiologia da doença hipotalâmica. |
|---|---|
| **RECÉM-NASCIDOS** | |
| Distúrbios embriopáticos congênitos: agenesia de corpo caloso, fenda palatina (*HESX1*) | |
| Distúrbios congênitos: mutações isoladas de hormônios e receptores, deficiência combinada de hormônios hipofisários (PIT1, PROP1), síndromes de Laurence-Moon-Bardet-Biedl e de Prader-Labhart-Willi | |
| Tumores: glioma, hemangioma | |
| Traumatismo | |
| Hidrocefalia, hidroanencefalia, *kernicterus* | |
| **1 MÊS A 2 ANOS** | |
| Tumores: glioma, particularmente glioma óptico, hemangiomas | |
| Doença infiltrativa: histiocitose de células de Langerhans, meningite | |
| Hidrocefalia | |
| **2 A 10 ANOS** | |
| Tumores: craniofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, | |

leucemia, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma

Doença infiltrativa: histiocitose de células de Langerhans, meningite, tuberculose, encefalite

Irradiação: para tumores nasofaríngeos, tumores intracranianos, leucemia

Funcional: privação psicossocial

**10 A 25 ANOS**

Distúrbios congênitos: síndrome de Kallmann, defeitos do receptor do hormônio de liberação das gonadotropinas

Tumores: craniofaringioma, tumores hipofisários, glioma, hamartoma, disgerminoma, dermoide, lipoma, neuroblastoma

Traumatismo: hemorragia subaracnóidea, aneurisma vascular, malformação arteriovenosa

Doenças infiltrativas: histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, tuberculose, meningite, encefalite, leucemia

Hidrocefalia crônica ou aumento da pressão intracraniana

Funcional: hipogonadismo hipogonadotrópico associado à perda de peso, exercício físico

**25 A 50 ANOS**

Tumores: tumores hipofisários, meningioma, craniofaringioma, cisto da fenda de Rathke, glioma, linfoma, angioma, cistos coloides, ependimoma

Doenças infiltrativas: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, tuberculose, encefalite viral

Hemorragia subaracnóidea, aneurisma vascular, malformação arteriovenosa

Irradiação: para adenoma hipofisário, tumores nasofaríngeos, tumores intracranianos

Nutricional: doença de Wernicke

| |
|---|
| Funcional: hipogonadismo hipogonadotrópico associado à perda de peso, exercício físico |
| **50 ANOS OU MAIS** |
| Tumores: tumores hipofisários, meningioma, craniofaringioma, sarcoma, glioblastoma, linfoma, cisto coloide, ependimoma |
| Vascular: infarto, hemorragia subaracnóidea, apoplexia hipofisária, aneurisma |
| Irradiação: para adenoma hipofisário, tumores nasofaríngeos, tumores intracranianos |
| Doenças infiltrativas: encefalite, sarcoidose, meningite |
| Nutricional: doença de Wernicke |

Modificada de Plum F, Van Uitert R. Non-endocrine diseases of the hypothalamus. In: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus.* New York: Raven Press; 1978:415.

## TUMORES

Os tumores mais comuns que afetam o hipotálamo são os adenomas hipofisários com extensão suprasselar significativa. Tipicamente, esses tumores causam graus variáveis de hipopituitarismo e hiperprolactinemia, visto que comprometem a haste hipofisária e a parte mediobasal do hipotálamo, ou em razão da compressão da hipófise normal.[1b] O achado de níveis normais ou elevados de prolactina indica que o hipotálamo ou a haste hipofisária constituem o local da lesão, e a função hipofisária frequentemente se normaliza após o tratamento. De maneira surpreendente, os adenomas hipofisários raramente causam diabetes insípido (Capítulo 212).

Os craniofaringiomas, que se originam de remanescentes da bolsa de Rathke, afetam o hipotálamo e constituem os tumores mais comuns depois dos adenomas hipofisários.[2,2b] Ao exame microscópico, os craniofaringiomas consistem em cistos que alternam com epitélio escamoso estratificado. Esses cistos são revestidos por epitélio cuboide (em contraste com o epitélio escamoso) e o líquido é habitualmente branco e mucoide. Os craniofaringiomas surgem mais comumente na infância, mas podem ocorrer

em adultos e até mesmo em indivíduos idosos.[2c] Se for exequível, dá-se preferência a cirurgia por via transesfenoidal.[2d]

Os tumores causam sinais/sintomas em virtude de seus efeitos expansivos, que provocam cefaleia, vômitos, distúrbios visuais, crises convulsivas, hipopituitarismo e poliúria. Alguns pacientes apresentam galactorreia, amenorreia e hiperprolactinemia, sugerindo um prolactinoma. A avaliação endócrina cuidadosa revela graus variáveis de hipopituitarismo em 50 a 75% dos casos, hiperprolactinemia moderada em 25 a 50% e, com frequência, diabetes insípido. A retirada cirúrgica dos craniofaringiomas geralmente agrava a função hipofisária e, com frequência, resulta em pan-hipopituitarismo completo e diabetes insípido, podendo, além disso, causar dano aos centros hipotalâmicos que regulam a sede, a temperatura corporal e a ingestão de alimento, resultando em obesidade grave. A cirurgia com preservação do hipotálamo pode causar menos obesidade, sem aumentar as taxas de recorrência. Pode ser difícil remover por completo os craniofaringiomas; entretanto, a irradiação pós-operatória diminui o risco de recorrência. Os cistos da fenda de Rathke têm menos tendência a sofrer recorrência.

Os disgerminomas suprasselares originam-se de células germinativas primitivas, que são, do ponto de vista estrutural, idênticos aos tumores de células germinativas e que migraram durante o desenvolvimento fetal. Os tumores ocorrem, com mais frequência, em crianças, nas quais provocam diminuição do crescimento em razão do hipopituitarismo, bem como diabetes insípido e problemas visuais. Ocorre hiperprolactinemia em mais de 50% das crianças afetadas, e 10% apresentam puberdade precoce decorrente da produção de gonadotropina coriônica humana (hCG) pelo tumor. O achado de níveis elevados de hCG no líquido cerebrospinal pode ser diagnóstico. Em comparação com os craniofaringiomas, esses tumores são muito radiossensíveis, de modo que a radioterapia combinada com quimioterapia constitui o tratamento preferido.

O hamartoma hipotalâmico é um nódulo de neurônios hipotalâmicos, glia e feixes de fibras. Está ligado ao hipotálamo por um pedículo, entre o túber cinéreo e os corpos mamilares, estendendo-se na cisterna basal.[3] Podem ser identificados hamartomas assintomáticos em até 20% das necropsias de rotina. Essas lesões raramente podem aumentar de tamanho e

comprometer a função hipotalâmica, em razão da compressão dos tecidos adjacentes. Menos comumente, podem causar crises convulsivas, particularmente crises gelásticas. Alguns hamartomas podem estar associados a outras anomalias congênitas e a mutações no gene do fator de transcrição *GLI3*. O coristoma (ou gangliocitoma) é uma variante hamartomatosa, constituída de tecido semelhante na adeno-hipófise, porém sem fixação ao hipotálamo. Esses tumores neuronais causam puberdade precoce, acromegalia, síndrome de Cushing quando produzem GnRH. A cirurgia pode ser perigosa. O tratamento com análogo do GnRH de ação longa pode ser utilizado para suprimir a secreção de gonadotropinas e pode ser preferido se o hamartoma não causar efeitos expansivos.

Outros tumores e lesões expansivas que ocorrem na área suprasselar incluem cistos aracnoides, meningiomas (Capítulo 180), gliomas (Capítulo 180), astrocitomas, cordomas, infundibulomas, colestomas (Capítulo 400), neurofibromas (Capítulo 389) lipomas e câncer metastático (particularmente da mama e do pulmão). Essas lesões podem causar graus variáveis de hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia. Infelizmente, o tratamento cirúrgico frequentemente agrava o déficit hormonal e pode causar outro dano hipotalâmico.

## DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS E INFILTRATIVOS

A sarcoidose (Capítulo 89) afeta clinicamente o sistema nervoso central (SNC) em 1 a 5% dos pacientes e em até 16% dos casos na necropsia. Entretanto, a sarcoidose isolada do SNC é incomum. Quando a sarcoidose afeta o SNC, ocorre comprometimento do hipotálamo em 10 a 20% dos casos. Podem ser observados granulomas sarcoides no hipotálamo, na hipófise ou na haste hipofisária como processo infiltrativo ou como lesão expansiva.[4] As sequelas endocrinológicas mais comuns consistem em graus variáveis de hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia. A obesidade também pode resultar de comprometimento do hipotálamo pela sarcoidose. Em geral, o exame do líquido cerebrospinal revela pleocitose, níveis elevados de proteínas, baixos níveis de glicose e elevações variáveis da enzima conversora de angiotensina. Em um paciente com sarcoidose isolada do SNC, pode ser extremamente difícil estabelecer o diagnóstico, e, com frequência, há necessidade de biopsia. A terapia com corticosteroides

pode, pelo menos em parte, reverter os distúrbios da sede, porém os déficits dos hormônios adeno-hipofisários habitualmente não melhoram.

A histiocitose de células de Langerhans (Capítulo 160) do hipotálamo pode causar diabetes insípido, graus variáveis de hipopituitarismo e hiperprolactinemia.[5] Trata-se da causa mais comum de diabetes insípido em crianças. Em geral, essa infiltração provoca espessamento da haste hipofisária, mas pode causar uma lesão expansiva do hipotálamo ou da hipófise (Figura 210.3). Lesões osteolíticas são observadas em radiografias da mandíbula ou do processo mastoide. O tratamento consiste em cirurgia, irradiação focal ou quimioterapia com agentes alquilantes e corticosteroides em altas doses.

Outras doenças infiltrativas que podem causar alteração progressiva na regulação hipotalâmica da secreção de hormônios hipofisários incluem tuberculose (Capítulo 308), linfomas (Capítulos 176 e 177) e doenças fúngicas (e-Figura 210.4).

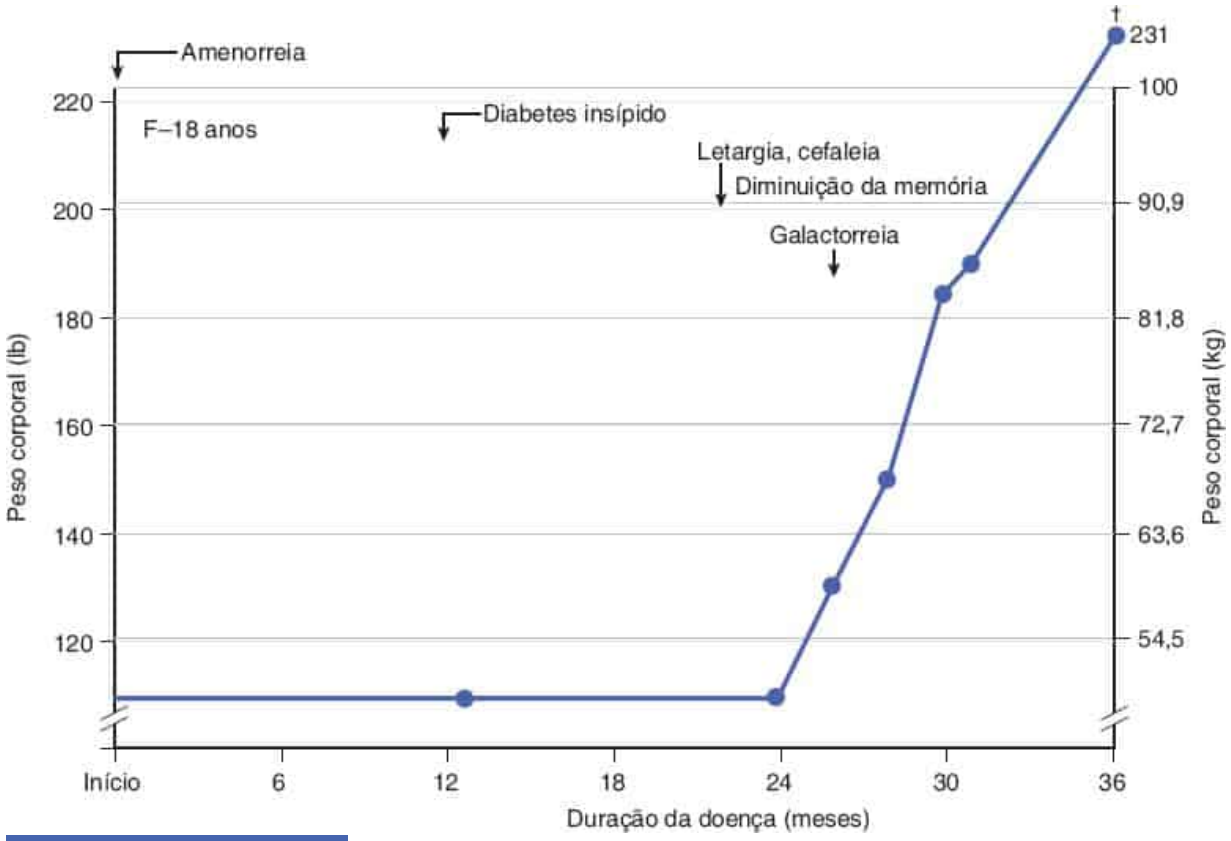


**E.FIGURA 210.4 Disfunção hipotalâmica progressiva em consequência de doença infiltrativa do hipotálamo.** Sequência clínica em mulher de 18 anos com tuberculose hipotalâmica, que evoluiu apesar do tratamento com fármacos antituberculose. A manifestação endócrina inicial consistiu em amenorreia, que foi seguida, em vários meses, de desenvolvimento de diabetes insípido, letargia, cefaleia, diminuição da memória e galactorreia, culminando em ganho maciço do peso corporal no ano que antecedeu a sua morte. (Redesenhada, com autorização, de Bray GA, Gallagher TF Jr. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine.* 1975;54:301-330.)

## DOENÇA VASCULAR

Um aneurisma que aumenta de tamanho (Capítulo 380) pode manifestar-se como lesão expansiva da área hipotalâmico-hipofisária, podendo causar defeitos do campo visual e hipopituitarismo. Pode-se observar também a coexistência de tumores e aneurismas, de modo que a avaliação cuidadosa com RM é fundamental. O infarto vascular muito raramente provoca doença hipotalâmica, porém quase 50% dos casos de hemorragia subaracnóidea (Capítulo 380) podem estar associados a graus variáveis de hipopituitarismo. O diabetes insípido é uma complicação incomum.

## TRAUMATISMO

A lesão do traumatismo cranioencefálico (Capítulo 371) pode causar várias alterações hormonais, que incluem desde deficiência isolada de ACTH até o desenvolvimento de pan-hipopituitarismo com diabetes insípido. Nas lesões frontais, o encéfalo é empurrado para trás, porém a hipófise não pode se mover; em consequência, ocorre avulsão da haste hipofisária, com interrupção dos vasos porta. Os núcleos paraventriculares e supraópticos e a eminência mediana são particularmente afetados com micro-hemorragias, explicando a alta frequência do pan-hipopituitarismo com diabetes insípido. Os pacientes com lesão cranioencefálica apresentam, em sua maioria, hiperprolactinemia, que confirma clinicamente que o hipotálamo ou a haste hipofisária constituem o local primário de lesão. Os níveis sanguíneos de GH, ACTH, TSH, LH e prolactina podem estar efetivamente elevados. Subsequentemente, esses níveis caem, e a função hipofisária pode se normalizar, ou pode haver desenvolvimento de hipopituitarismo.[6] De modo geral, cerca de 25% dos pacientes que sobrevivem desenvolvem hipopituitarismo após lesão cerebral traumática grave, porém observa-se a ocorrência de dano significativo do hipotálamo, da haste hipofisária ou da adeno-hipófise em cerca de 85% dos casos fatais. A deficiência de ACTH (e, consequentemente, de cortisol) pode comportar risco de vida, de modo que é necessário proceder a um cuidadoso monitoramento dos níveis de cortisol durante as horas e dias após traumatismo cranioencefálico significativo.[7] O hipercortisolismo precisa ser tratado com doses de estresse de glicocorticoides (Capítulo 32). Entretanto, o hipopituitarismo não deve ser confundido com alterações endócrinas relacionadas com estresse prolongado.

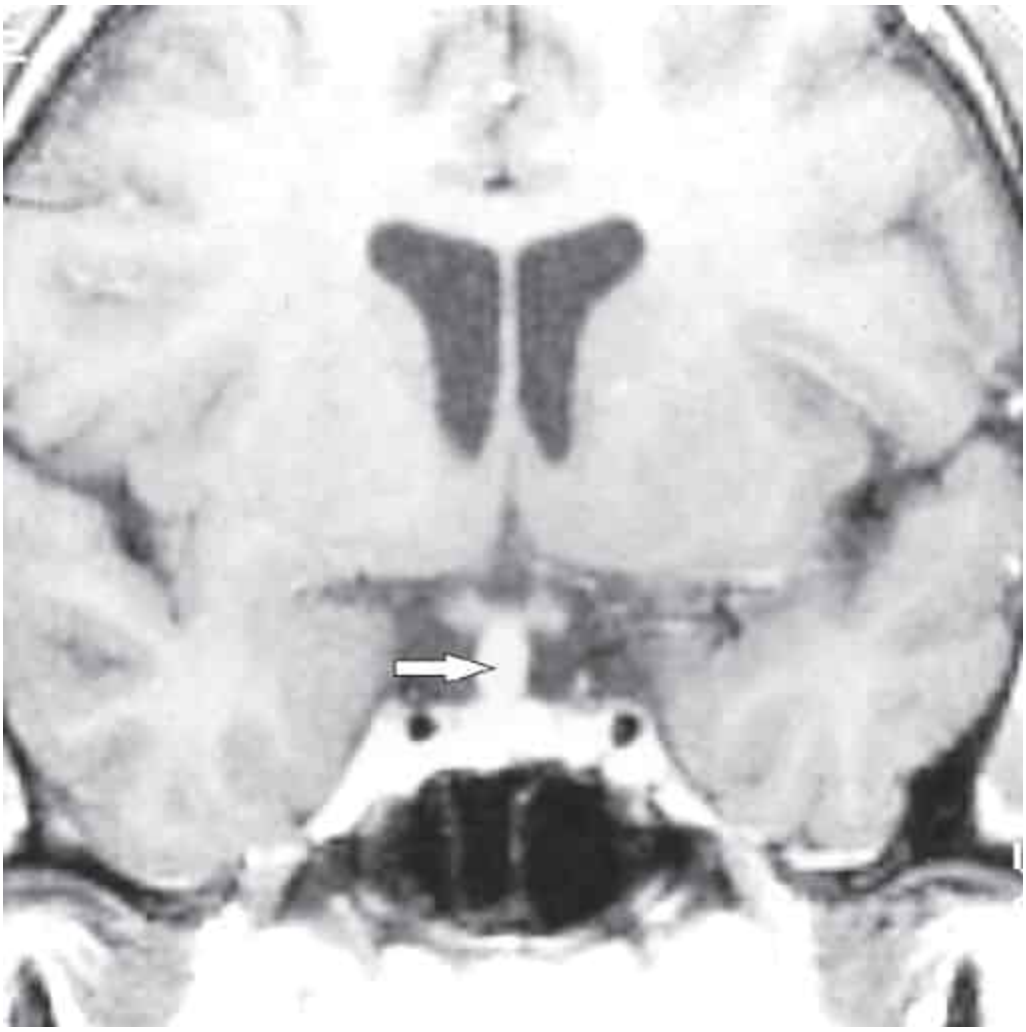

**FIGURA 210.3 Espessamento da haste hipofisária na histiocitose de células de Langerhans.** Ressonância magnética de uma paciente com histiocitose de células de Langerhans, que se manifestou inicialmente com amenorreia, galactorreia e diabetes insípido. A *seta* aponta para a haste hipofisária espessada. (Reproduzida, com autorização, de Purdy LP, Molitch ME. Sudden onset of diabetes insipidus in an adolescent. *Endocr Trends.* 1998;5:1-7.).

## IRRADIAÇÃO

A irradiação de todo o cérebro frequentemente provoca disfunção hipotalâmica, com consequentes anormalidades endócrinas e alterações do

comportamento. A perda da função hipofisária é tão frequente que todos os pacientes que foram submetidos à irradiação das áreas hipofisária e hipotalâmica precisam ser monitorados de maneira periódica para detectar a anormalidade mais comum, que consiste em hiperprolactinemia, bem como hipopituitarismo, que ocorre particularmente quando a radioterapia é dirigida para a área do hipotálamo.[8] Entretanto, essas deficiências podem surgir vários anos mais tarde, de modo que se recomenda a realização de exames anuais por até 20 anos. A irradiação estereotáxica com bisturi gama e a radioterapia de feixe externo de tumores hipofisários e outros tumores parasselares parecem estar associadas a um risco semelhante de hipopituitarismo subsequente.

## Efeitos da doença hipotalâmica sobre a função hipofisária

A doença hipotalâmica pode causar tanto hiperfunção quanto hipofunção da hipófise, com graus variáveis de gravidade. Embora a doença grave possa causar deficiências absolutas dos vários hormônios, a doença mais leve pode produzir alterações mais sutis, como perda dos ciclos menstruais e amenorreia "hipotalâmica" subsequente (Capítulo 223). Além disso, esses defeitos hipotalâmicos podem estar inter-relacionados. Um fenômeno bastante comum é quando a hiperprolactinemia, em consequência de disfunção hipotalâmica, provoca hipogonadismo hipogonadotrópico, que pode ser revertido quando os níveis elevados de prolactina são normalizados. Com frequência, a RM não revela lesão estrutural, de modo que um defeito funcional está presumivelmente relacionado com alteração da regulação dos neurotransmissores.

## HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

A perda da secreção normal de GH constitui o defeito hormonal mais comum causado por doença hipotalâmica estrutural. Cerca de 75% dos pacientes com deficiência idiopática congênita de GH apresentam uma resposta normal ao GHRH exógeno, implicando, assim, que o problema esteja provavelmente relacionado com uma alteração da regulação hipotalâmica. Uma forma rara de deficiência de GH é causada por mutação

no receptor de GHRH. A deficiência idiopática reversível de GH, que pode ser causada por cuidados e afeto inadequados dos pais, é denominada síndrome de privação emocional ou nanismo psicossocial (p. ex., doença inflamatória intestinal [Capítulo 132]). O distúrbio na regulação do GH é provavelmente causado por alterações psicogênicas no equilíbrio dos neurotransmissores necessários para a secreção normal de GHRH e de somatostatina. A restauração dos cuidados apropriados normaliza rapidamente a secreção de GH e o consequente crescimento. O tratamento de doenças sistêmicas que também podem diminuir a secreção de GH corrigirá a anormalidade do crescimento. O tratamento de crianças e adultos com deficiência de GH é discutido no Capítulo 211.

## GONADOTROPINAS

### Hipogonadismo hipotalâmico

O defeito primário no hipogonadismo hipotalâmico consiste na secreção diminuída de GnRH, com consequente comprometimento da secreção de gonadotropinas hipofisárias e da função gonadal.[9] A causa pode ser congênita ou adquirida. Dependendo da idade de início, essas condições podem se manifestar como desenvolvimento tardio ou perda da função gonadal no adulto. As deficiências hormonais podem limitar-se ao GnRH ou também podem acometer outros hormônios. A deficiência primária de GH constitui a causa mais comum; alguns casos são idiopáticos, porém podem ocorrer mutações no receptor de GnRH. O dano estrutural ao hipotálamo é a segunda causa mais comum, porém uma parte substancial desses defeitos é causada por hiperprolactinemia, e o processo é reversível se a hiperprolactinemia for corrigida.

Em crianças com distúrbios isolados do GnRH e das gonadotropinas, o crescimento e o desenvolvimento são normais até a puberdade, quando não ocorre o estirão do crescimento esperado. Cerca de 50% dos homens com deficiência de GnRH apresentam criptorquidia, provavelmente em consequência da ausência de gonadotropinas durante o desenvolvimento fetal. A lesão congênita mais comum que causa deficiência pré-puberal de GnRH é a síndrome de Kallmann, que afeta 50% dos indivíduos do sexo masculino e 37% dos indivíduos do sexo feminino com deficiência isolada

de gonadotropinas (ver anteriormente). Em pacientes com deficiência de GnRH, a reposição de GnRH SC, a cada 2 horas, com bomba portátil aumenta rapidamente os níveis de FSH e de LH, de modo que ocorre normalização dos níveis de testosterona, com consequente espermatogênese normal. Abordagens semelhantes em mulheres restauram os ciclos ovulatórios em 80% dos casos. Nos homens, podem ser obtidos resultados comparáveis com a administração mais prática de gonadotropinas exógenas, 3 vezes/semana. Em pacientes com mutações do receptor de GnRH, a terapia com GnRH não tem sucesso. A reposição com testosterona isoladamente induz androgenização adequada, porém não aumenta o tamanho dos testículos nem leva à espermatogênese.

A perda adquirida da secreção previamente normal de GnRH em adultos pode ser causada por dano hipotalâmico estrutural (p. ex., tumor), alteração funcional sem lesão anatômica detectável ou hiperprolactinemia. A TC ou a RM estão indicadas para avaliar a possibilidade de doença estrutural. A maioria dos casos de hipogonadismo hipogonadotrópico ocorre em mulheres, particularmente relacionado com perda de peso, exercício físico excessivo com redução da gordura corporal, mesmo quando não há alteração do peso corporal, estresse psicogênico ou doença sistêmica; entretanto, são também observadas formas idiopáticas. Em geral, há perda da secreção pulsátil de gonadotropinas, porém a resposta das gonadotropinas à injeção de GnRH apresenta-se normal. O aumento do peso corporal e a redução do exercício podem restaurar a função gonadal normal. Além disso, a administração de leptina também pode restaurar a secreção pulsátil normal de gonadotropinas e a ovulação subsequente, confirmando, assim, que a leptina exerce uma influência mediadora fundamental sobre a função reprodutiva. A hiperprolactinemia que ocorre após a puberdade também pode diminuir o GnRH, bem como a secreção pulsátil de LH e de FSH, resultando, assim, em anovulação com oligomenorreia e amenorreia em mulheres e impotência e infertilidade nos homens.

Na forma idiopática, não ocorre resolução espontânea. O tratamento da amenorreia hipogonadotrópica funcional idiopática concentra-se na restauração de um estado estrogênico normal para promover bem-estar, evitar o desenvolvimento de osteoporose e facilitar a ovulação.[10] Os dois

primeiros objetivos podem ser alcançados com o uso cíclico de estrogênio e progesterona (Capítulo 223), enquanto o último pode exigir terapia com clomifeno, GnRH ou gonadotropinas. Nos homens, é possível alcançar metas semelhantes com testosterona, GnRH ou gonadotropinas.

## Hipergonadismo hipotalâmico (puberdade precoce)

A puberdade precoce é definida quando o início da puberdade ocorre antes dos 8 anos nas meninas ou 9 anos nos meninos. A puberdade precoce central (dependente de GnRH) caracteriza-se por alterações hormonais semelhantes às que ocorrem na época da puberdade normal – isto é, aumento da liberação pulsátil de LH, aumento da resposta das gonadotropinas ao GnRH e aumento da secreção de esteroides gonadais. A pseudopuberdade precoce resulta de causas periféricas (gonadais ou suprarrenais).

A base molecular da puberdade precoce não está bem definida. Alguns pacientes apresentam mutações ativadoras de *KISS1* e *KISSR1*, e mutação de perda de função na proteína do dedo anular macorina 3 (MKRN3) também pode resultar em puberdade precoce.[11] A puberdade precoce dependente de GnRH pode estar relacionada com a ativação prematura do gerador de pulsos de GnRH por várias lesões, ou também pode ser idiopática.

Apenas cerca de 10% dos casos de puberdade precoce central ocorrem em meninos; todavia, esses pacientes frequentemente apresentam causas subjacentes mais graves. Por exemplo, os hamartomas hipotalâmicos representam cerca de 40% dos casos de puberdade precoce central dependente de GnRH em meninos, 30% são causados por lesões do sistema nervoso central, a doença familiar representa cerca de 25% dos casos, e o restante consiste em casos idiopáticos. O quadro é muito diferente em meninas, nas quais os hamartomas hipotalâmicos representam apenas cerca de 15% dos casos, outras lesões do sistema nervoso central, 14%, e síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica [Capítulo 218]), 6%, enquanto o restante, ou seja, 65%, consiste em casos idiopáticos.

O tratamento da puberdade precoce central dependente de GnRH ressalta a necessidade de remoção cirúrgica do tumor ou tratamento clínico

com análogo do GnRH de ação longa, na forma de injeções mensais ou implantes anuais. Quando o tratamento é interrompido por ocasião da puberdade normal, ocorre elevação dos níveis de esteroides sexuais, aparecem novamente as características sexuais secundárias, o crescimento é acelerado e os ciclos menstruais regulares aparecem de maneira espontânea.

## PROLACTINA

### Hiperprolactinemia hipotalâmica

As lesões estruturais ou infiltrativas do hipotálamo podem diminuir a quantidade de dopamina que chega aos lactotrofos, com consequente desenvolvimento de hiperprolactinemia modesta (habitualmente < 100 ng/mℓ).[12] Um adenoma hipofisário não secretor com acentuada extensão suprasselar pode causar elevação dos níveis de prolactina, e essa condição precisa ser diferenciada de um adenoma secretor de prolactina, que habitualmente aumenta 5 a 50 vezes os níveis de prolactina. Em pacientes com tumores muito grandes, o nível de prolactina deve ser medido sem diluição e em uma diluição de 1:100 para evitar achados espúrios. Diversos medicamentos, particularmente agentes antipsicóticos, podem causar hiperprolactinemia, principalmente ao interferir nas catecolaminas centrais.

## HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE

O hipotireoidismo hipotalâmico (Capítulo 213) é causado por uma lesão central que compromete a secreção de TRH, habitualmente em associação com perda de outros hormônios.[13] É consideravelmente menos comum do que as deficiências hipotalâmicas de GH e das gonadotropinas. As causas moleculares do hipotireoidismo central incluem mutações no receptor de TRH e no gene do TSH beta, que codifica a betaglicoproteína do TSH. Nesses pacientes, o TSH é menos ativo biologicamente do que o normal, de modo que ele não se liga tão bem ao receptor de TSH.

O rastreamento pré-natal com TSH apenas (conforme realizado em partes dos EUA e na Inglaterra) não detecta crianças em um momento suficientemente precoce para evitar sequelas neuropsiquiátricas do hipotireoidismo. O rastreamento com $T_4$ e TSH, como é realizado na

Holanda, tem a capacidade de diagnosticar essas crianças precocemente e, talvez, identificar outros recém-nascidos com deficiências hipofisárias potencialmente fatais.

O tratamento consiste em levotiroxina (Capítulo 213), e os pacientes devem ser monitorados com determinação dos níveis de tiroxina livre ($T_4$), e não dos níveis de TSH.

## HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO

As lesões do hipotálamo raramente causam deficiência de ACTH. A deficiência de ACTH pode constituir uma anormalidade isolada ou pode ser acompanhada de deficiência de outros hormônios hipofisários. A causa mais comum consiste em supressão por glicocorticoides exógenos ou endógenos, porém traumatismo cranioencefálico ou distúrbio hipofisário autoimune também podem causar deficiência de ACTH. Indica-se o tratamento com glicocorticoides, mas não com mineralocorticoides.

## Efeitos da doença hipotalâmica sobre outras funções neurometabólicas

Outras funções que são reguladas, pelo menos em parte, pelo hipotálamo incluem ingestão de alimentos, metabolismo dos carboidratos, controle da temperatura, sono e comportamento.

## ALTERAÇÕES NA INGESTÃO DE ALIMENTO

### Obesidade hipotalâmica

A destruição da parte mediobasal do hipotálamo pode suprimir o fenômeno da saciedade, resultando em hiperfagia e obesidade hipotalâmica.[14] Em razão da localização das lesões, a coexistência de hipopituitarismo e diabetes insípido é frequente. Não há provas de que a obesidade observada em raros pacientes com síndromes de Prader-Willi (Capítulo 220) e de Laurence-Moon-Biedl-Bardet (Capítulo 220) seja causada por disfunção hipotalâmica.

## Anorexia hipotalâmica

Lesões bilaterais muito raras da parte lateral do hipotálamo destroem as fibras dopaminérgicas nigroestriatais que passam por essa área, provocam supressão do apetite, aumentam a renovação da norepinefrina periférica e elevam o metabolismo. Por outro lado, as alterações hormonais observadas em pacientes com anorexia nervosa (Capítulo 206) resultam da perda de peso, e não há evidências de que haja um distúrbio hipotalâmico primário preexistente.

## HIPERGLICEMIA

A resposta do hipotálamo ao estresse pode liberar GH, ACTH e prolactina, que estimulam, por sua vez, a gliconeogênese, a lipólise e a resistência à insulina, com consequente elevação dos níveis de glicemia. Essa resposta hipotalâmica também ativa o sistema nervoso simpático, que libera catecolaminas que inibem a secreção de insulina e que estimulam a glicogenólise.

## REGULAÇÃO DA TEMPERATURA

Embora o impulso relacionado com a temperatura corporal provenha de uma variedade de sinais de retroalimentação, esses sinais parecem convergir para um conjunto comum de neurônios na área pré-óptica do hipotálamo. O hipotálamo anterior e a área pré-óptica contêm neurônios sensíveis à temperatura, que respondem a mudanças internas da temperatura ao desencadear as respostas termorreguladoras necessárias para restaurar a temperatura constante. As medidas que dissipam o calor incluem vasodilatação cutânea, sudorese e respiração ofegante, enquanto as medidas que aumentam o calor corporal incluem aumento da produção de calor metabólico, tremores e vasoconstrição cutânea.

Raramente, pacientes com lesões hipotalâmicas anteriores desenvolvem hipotermia ou hipertermia paroxística ou sustentada, em decorrência da falha dessas atividades termorreguladoras. Alguns pacientes respondem aos medicamentos anticonvulsivantes, sugerindo, assim, que as alterações de

temperatura sejam causadas por descargas semelhantes às crises convulsivas.

A poiquilotermia resulta da incapacidade de dissipar ou de gerar calor para manter a temperatura corporal constante quando há variações da temperatura ambiental. Essa condição resulta de lesões bilaterais do hipotálamo posterior e do mesencéfalo rostral, que são as áreas responsáveis pela integração final dos eferentes neurais termorreguladores. Os pacientes com essa condição não sentem desconforto com mudanças da temperatura e tipicamente não têm consciência de que têm esse problema. Dependendo da temperatura ambiente, apresentam hipotermia ou hipertermia potencialmente fatais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, et al. The optic nerve hypoplasia spectrum: review of the literature and clinical guidelines. *Adv Pediatr*. 2016;63:127-146.

1b. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382:937-950.

2. Larkin S, Karavitaki N. Recent advances in molecular pathology of craniopharyngioma. *F1000Res*. 2017;6:1-9.

2b. Kaltsas GA, Kolomodi D, Randeva H, et al. Nonneuroendocrine neoplasms of the pituitary region. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3108-3123.

2c. Mende KC, Pantel TF, Flitsch J. Revived attention for adult craniopharyngioma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:172-177.

2d. Mende KC, Kellner T, Petersenn S, et al. Clinical situation, therapy, and follow-up of adult craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:252-265.

3. Khawaja AM, Pati S, Ng YT. Management of epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol*. 2017;75:29-42.

4. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:593-606.
5. Kurtulmus N, Mert M, Tanakol R, et al. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. *Endocrine*. 2015;48:949-956.
6. Quinn M, Agha A. Post-traumatic hypopituitarism—who should be screened, when, and how? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:1-5.
7. Klose M, Feldt-Rasmussen U. Chronic endocrine consequences of traumatic brain injury—what is the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:57-62.
8. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol*. 2018;178: 23-32.
9. Odle AK, Akhter N, Syed MM, et al. Leptin regulation of gonadotrope gonadotropin-releasing hormone receptors as a metabolic checkpoint and gateway to reproductive competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:367-374.
10. Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019;40:669-710.
11. Aycan Z, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, et al. Investigation of MKRN3 mutation in patients with familial central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10:223-229.
12. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas—an overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62: 236-263.

13. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1342-1348.
14. Bretault M, Carette C, Barsamian C, et al. Management of hypothalamic obesity during transition from childhood to adulthood. *Endocr Dev*. 2018;33:57-67.

# 211

# ADENO-HIPÓFISE

ROY E. WEISS

## ANATOMIA E EMBRIOLOGIA

A hipófise está localizada na sela turca, que faz parte do osso esfenoide do crânio. Está fixada à base do encéfalo por um pedículo, conhecido como infundíbulo, e está contida em uma cápsula contínua com a dura-máter, de modo que, tecnicamente, ela se localiza fora da barreira hematencefálica. A glândula em si é constituída de duas partes: a adeno-hipófise (hipófise anterior) e a neuro-hipófise (hipófise posterior). A adeno-hipófise apresenta três componentes anatômicos: a parte distal (onde estão situadas as células que secretam hormônios); a parte tuberal (que envolve o infundíbulo); e, nas crianças, uma terceira estrutura entre as duas, conhecida como parte intermédia, que essencialmente está ausente na idade adulta. O infundíbulo tem fibras neurais diretas, que se conectam com a neuro-hipófise, e, em uma rede de vasos sanguíneos, comunica-se com a adeno-hipófise. A borda inferior da hipófise repousa sobre o assoalho da sela turca, enquanto a borda superior está localizada imediatamente sob o quiasma óptico. O crescimento da hipófise em direção inferior pode levar à erosão do assoalho da sela turca e à invasão do esfenoide e do seio esfenoidal, enquanto o seio cavernoso e as artérias carótidas são encontrados lateralmente. O crescimento superior anormal da hipófise explica os problemas visuais observados quando ocorre aumento da hipófise em consequência de tumor, sangramento ou infiltração.

É necessário ter compreensão do suprimento vascular e da drenagem da hipófise para o diagnóstico e o tratamento das doenças hipofisárias (Figura 211.1). As artérias hipofisárias superior e inferior fornecem o principal suprimento arterial para a adeno-hipófise e a neuro-hipófise, respectivamente. Esses vasos são ramos das artérias carótidas internas. A artéria hipofisária superior forma o plexo primário do sistema porta-hipofisário na origem do infundíbulo. O sangue proveniente desse plexo flui para os vasos porta. A parte distal recebe uma quantidade muito pequena de sangue da artéria carótida interna e, por outro lado, é irrigada principalmente pelo sistema venoso – longas veias porta do plexo e da neuro-hipófise por meio de vasos porta curtos. Essa anatomia possibilita a exposição da parte distal aos hormônios do hipotálamo, da neuro-hipófise e da circulação sanguínea geral. A falta de suprimento arterial direto da parte distal a torna vulnerável à isquemia em consequência de hipovolemia e hipotensão. A drenagem venosa da adeno-hipófise ocorre pelas veias hipofisárias e a da neuro-hipófise pelas veias porta curtas e veias hipofisárias para o seio cavernoso. O seio cavernoso drena nos seios petrosos inferiores e, em seguida, na veia jugular interna. Com frequência, a lateralização (tumor do lado esquerdo ou direito) de um pequeno tumor secretor da adeno-hipófise pode ser detectada pela medição das concentrações dos hormônios no sangue dos seios petrosos inferiores.

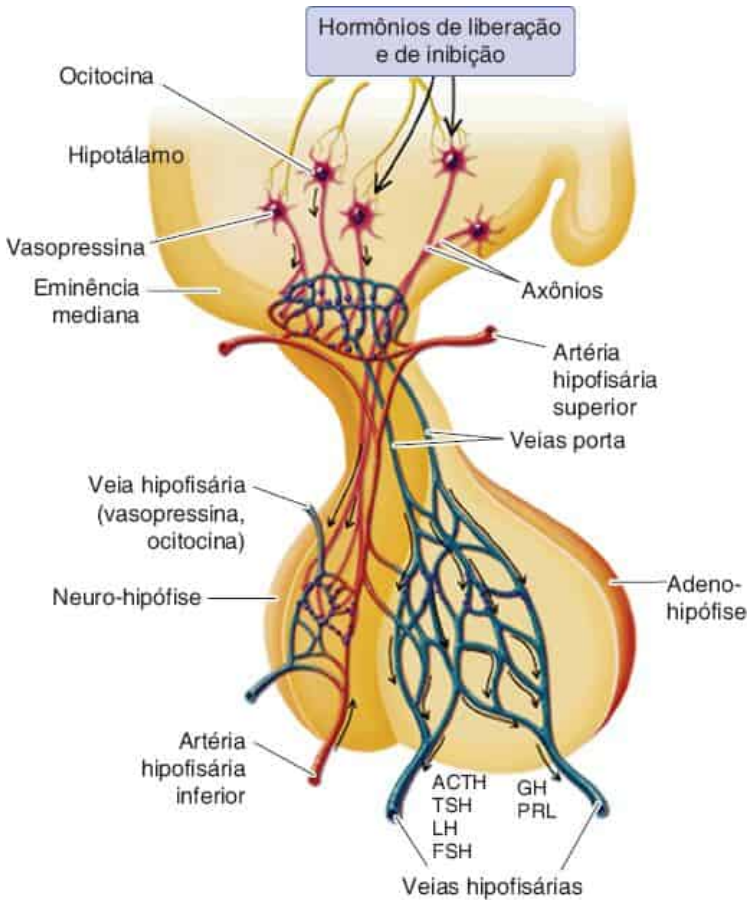


**FIGURA 211.1 As relações estruturais-funcionais, humorais, endócrinas e neuroendócrinas na unidade hipotálamo-hipófise enfatizam a interdependência singular e íntima das estruturas neurais e da secreção hormonal com a circulação.** Os corpos dos neurônios de ocitocina e de vasopressina no hipotálamo emitem axônios através da haste hipofisária, que terminam na neuro-hipófise, onde liberam ocitocina e vasopressina nos vasos sanguíneos da neuro-hipófise. Os neurônios hipotalâmicos que produzem o hormônio de liberação do hormônio de crescimento, o hormônio de liberação da corticotrofina, tireotrofina, gonadotrofina etc., enviam seus axônios por meio da eminência mediana para terminar na circulação porta hipofisária, onde liberam seus hormônios. Essa rede de vasos sanguíneos está localizada na eminência mediana, que circunda a haste hipofisária e penetra no lobo anterior da hipófise. Esses neuro-hormônios hipotalâmicos estimulam as células responsivas da adeno-hipófise para secretar o hormônio de crescimento (GH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculoestimulante (FSH), respectivamente. Os neurônios dopaminérgicos que alcançam a eminência mediana são responsáveis pela inibição tônica da secreção de prolactina (PRL) pela adeno-hipófise, enquanto a somatostatina liberada pelos neurônios somatostatinérgicos inibe a liberação de GH e de TRH. (De Melmed S. *The Pituitary.* 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

A hipófise forma-se já na quinta semana de vida embrionária, quando a bolsa de Rathke, que finalmente dá origem à adeno-hipófise, e o diencéfalo, que origina a neuro-hipófise, migram da região

rostral para a caudal. Depois de 13 semanas de desenvolvimento, elas se estabelecem em uma posição semelhante àquela encontrada no recém-nascido. A área de contato entre a bolsa de Rathke e o diencéfalo resulta nas células que apresentam as principais características epiteliais. Em consequência, quanto menos epitelial for a natureza dessas células, maior será sua "potência hormonal". A interação dos movimentos espacial e temporal das células é controlada pela expressão de fatores de transcrição, como o *Sonic* do ectoderma oral, bem como fatores a jusante, que controlam a proliferação e a formação da hipófise. A família Wnt de moléculas de sinalização e a proteína morfogenética óssea 4 (BMP4) são alguns dos fatores que orientam a proliferação e a especificação dos tipos celulares da hipófise. Na adeno-hipófise, existem cinco tipos de células hipofisárias maduras: os somatotrofos (hormônio de crescimento [GH]), os lactotrofos (prolactina), os tireotrofos (tireotrofina ou hormônio tireoestimulante, TSH), os gonadotrofos (gonadotrofinas ou hormônio luteinizante, LH, e hormônio foliculoestimulante, FSH) e os corticotrofos (hormônio adrenocorticotrófico, ACTH). O desenvolvimento temporal e espacial desses tipos celulares maduros exige uma cascata de fatores de transcrição e de sinalização (e-Figura 211.1).[1] A identificação dos fatores necessários para a proliferação celular foi auxiliada pela análise de pacientes com deficiência de hormônios hipofisários e pela identificação do(s) gene(s) mutado(s) associado(s) à deficiência. Vários tipos de células podem exigir um fator idêntico, o que levaria a múltiplas anormalidades hormonais, mesmo se um único fator estivesse alterado ou ausente.

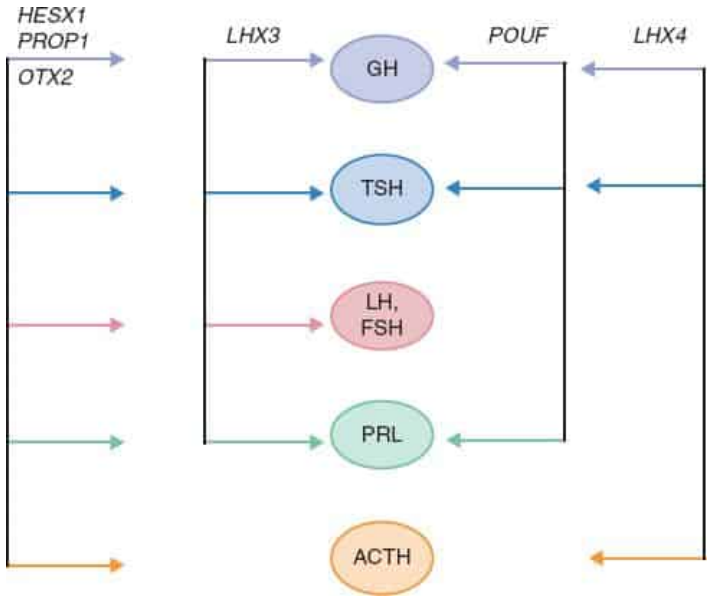


**E.FIGURA 211.1 Fatores moleculares que influenciam a diferenciação das células da hipófise.** Observe que algumas linhagens celulares da hipófise são estimuladas por mais de um fator, e que um fator pode estimular a diferenciação de diversas células. Gene *homeobox* expresso em células ES (*HESX1*); *Prophet* de *homeobox* semelhante a PROP pareado 1 (*PROP1*); homólogo de ortodentículo de drosófila de 2 (*OTX2*); gene *homeobox* LIM 3 (*LHX3*) e gene 4 (*LHX4*); família de homeodomínio POU (*POUF*); somatotrofos (GH), corticotrofos (ACTH), tireotrofos (TSH), gonadotrofos (LH e FSH) e lactotrofos (PRL).

## EXAME DE IMAGEM DA HIPÓFISE

A indicação de exame de imagem da hipófise baseia-se habitualmente na anamnese, no exame físico e na avaliação laboratorial do paciente. Há suspeita de lesão na hipófise quando existem evidências de secreção excessiva ou deficiente de um ou mais dos hormônios hipofisários ou de distúrbio visual compatível com

ruptura do quiasma óptico. Todavia, em certas ocasiões, não há suspeita de qualquer anormalidade prévia da hipófise ou hormonal; entretanto, o exame de imagem é obtido por outra razão (p. ex., acidente de veículo motorizado, cefaleia ou efeito expansivo intracerebral não hipofisário), de modo que a identificação de microadenoma hipofisário ou de sela vazia constituem um achado incidental. Esses achados são designados como "incidentalomas", cuja detecção clínica não teria sido de outro modo feita, visto que são silenciosos ou subclínicos.[2]

A ressonância magnética (RM) é o método radiológico preferido para a definição anatômica da hipófise e suas estruturas adjacentes.[3] A hipófise normal mede menos de 1 cm de altura, e um tumor pequeno (microadenoma) pode medir apenas 1 mm, de modo que é necessário que a imagem seja de alta qualidade. As imagens sagital e coronal são as de maior utilidade (Figura 211.2). A qualidade e a resolução de uma imagem dependem (1) da espessura dos cortes obtidos, geralmente de 2 mm; (2) da granulação da imagem, que está relacionada com a força do campo magnético; e (3) do tempo de aquisição. Quanto mais longo o tempo de aquisição, melhor a qualidade da imagem, porém maior a probabilidade de ser influenciada pelo artefato de movimento.

Existem poucas contraindicações para a RM, incluindo dispositivos metálicos implantados (como marca-passos, clipes de aneurismas mais antigos, implantes cocleares e algumas valvas cardíacas artificiais, bem como alguns implantes oculares) e pacientes instáveis, claustrofóbicos ou que apresentam comportamento não cooperativo. Nesses casos, a tomografia computadorizada (TC) helicoidal pode ser útil com imagens sem contraste e pós-contraste imediatas.

As imagens da RM são habitualmente obtidas como imagens ponderadas em T1 ou T2. T1 (tempo de relaxamento longitudinal) é o tempo que os prótons levam para se realinhar no tecido quando estimulados pela ruptura do campo magnético por uma radiofrequência externa. T2 (tempo de relaxamento transversal) é quando os prótons saem da fase entre si. Diferentes tecidos apresentam propriedades distintas com T1 ou T2. Por exemplo, o líquido cerebrospinal é de cor preta em imagens ponderadas em T1 e é branco nas imagens T2. Para realçar as imagens, pode-se administrar meio de contraste intravenoso como *bolus* e, em seguida, obter diretamente a imagem, visto que a hipófise normal geralmente tem maior realce do que os tumores. Quando o uso de um agente de contraste não é recomendado, as imagens ponderadas em T2 podem ser úteis para diferenciar a hipófise normal de um tumor (Figura 211.3).

Como o tratamento de escolha da maioria dos tumores hipofisários não funcionantes sintomáticos consiste em ressecção cirúrgica (ver adiante), a obtenção de imagens intraoperatórias agora permite ao cirurgião distinguir o tecido tumoral da hipófise normal utilizando uma técnica de contraste óptica, que recorre à hiperexpressão de receptores de folato nos adenomas de hipófise. O uso da RM intraoperatória foi tentado em contextos limitados, porém é de elevado custo.

O exame de imagem funcional da hipófise ainda está em fase de desenvolvimento e não é recomendado como ferramenta radiológica de rotina. Entretanto, existem várias modalidades de grande utilidade quando um tumor secreta ativamente um hormônio. Essas modalidades incluem tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e espectroscopia por ressonância magnética (ERM). A PET baseia-se na utilização de glicose pelo tumor ($^{18}$F-fluorodesoxiglicose, FDG) ou de metionina ($^{11}$C L-metionina) marcadas radioativamente, combinada com TC simultânea para criar uma imagem tridimensional do local onde a captação isotópica está em relação aos pontos de referência anatômicos. A ERM possibilita a análise espectral acoplada com a RM para identificar alterações nos picos de N-acetilaspartato com o uso de $^{1}$H.

## REGULAÇÃO DO EIXO HIPOFISÁRIO

Tendo em vista os numerosos efeitos que os hormônios da hipófise exercem sobre a fisiologia e o metabolismo de todo o corpo, o controle complexo da secreção hormonal é regulado por múltiplas alças de retroalimentação e outros estímulos provenientes do hipotálamo ou de centros superiores no encéfalo ou do meio ambiente. Os hormônios hipofisários são regulados e secretados com variação diurna altamente reproduzível e com secreção episódica superposta ao longo do dia e da noite, influenciados pelo sono e pela vigília (Capítulo 210). Por conseguinte, a medição dos níveis hormonais precisa levar em consideração a secreção episódica dos hormônios, e um único momento isolado no tempo pode não refletir a atividade global do eixo. Por exemplo, o estresse e a dor (embora mínima) da própria flebotomia podem ser suficientes para causar aumento nos níveis de prolactina e de cortisol.

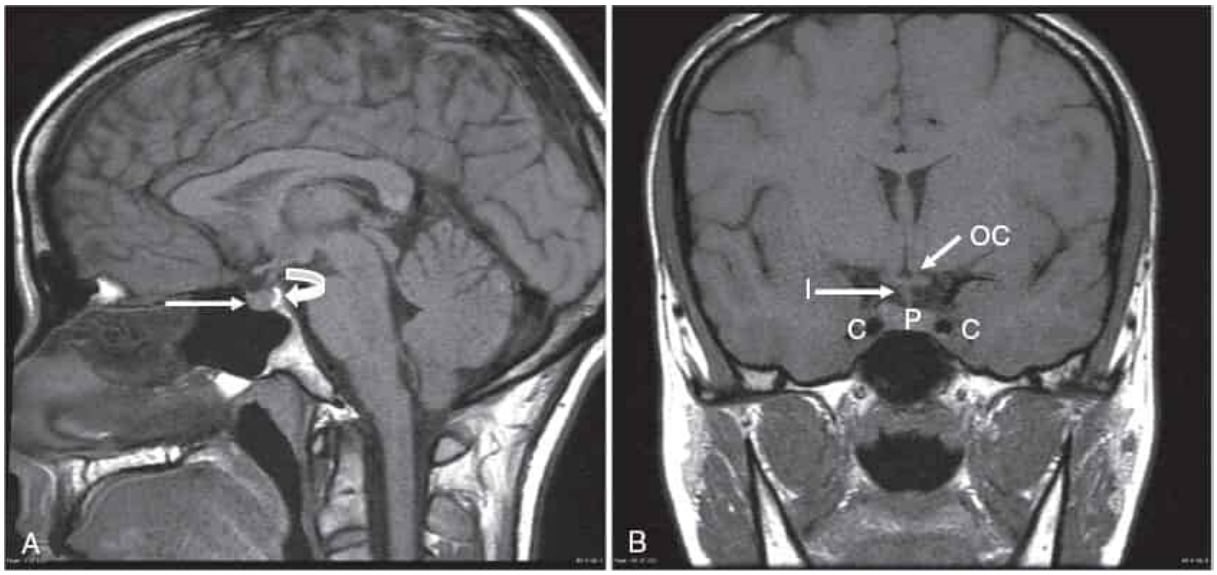


**FIGURA 211.2** **Imagem de ressonância magnética da hipófise normal. A.** Imagem sagital pós-contraste. Adeno-hipófise (*seta longa*) e neuro-hipófise (*seta curva*) normais. **B.** A imagem coronal pós-contraste mostra a glândula (P) e a haste (I) com realce homogêneo. Observe as artérias carótidas (C), facilmente visualizadas pelo seu fluxo. O quiasma óptico (OC) é o nervo craniano dentro dos seios cavernosos.

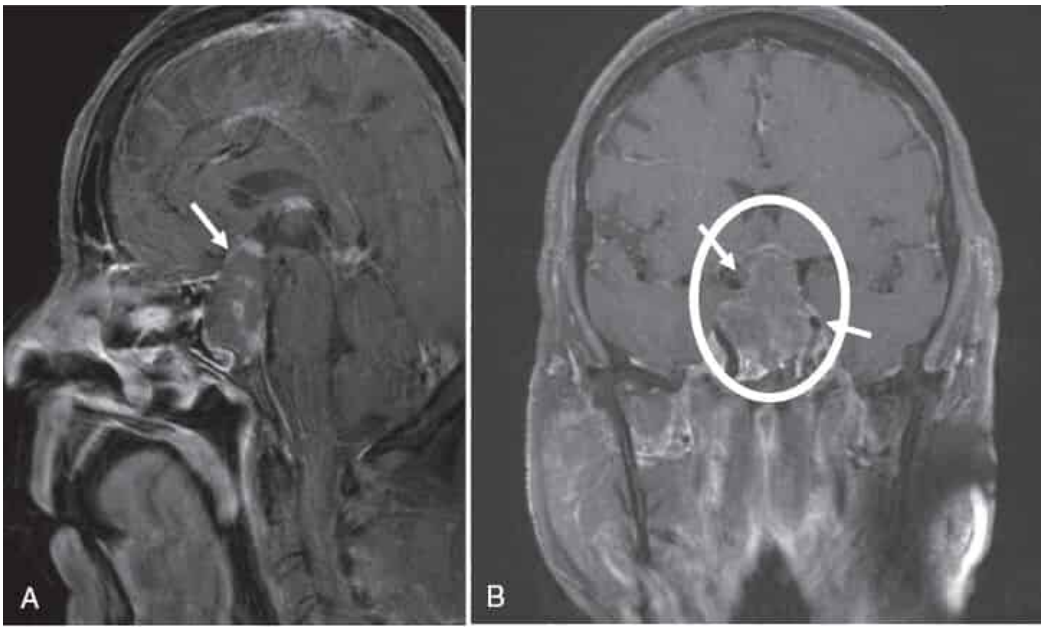


**FIGURA 211.3 Imagem de ressonância magnética de um grande macroadenoma hipofisário. A.** Imagem sagital pós-contraste. Observe a extensão do tumor (*seta*) abaixo e acima da sela turca. **B.** Imagem coronal pós-contraste. O grande tumor está dentro do círculo, com deslocamento das artérias carótidas (*seta*), erosão do assoalho da sela turca e extensão nos seios.

A base molecular das alças de retroalimentação negativa descritas anteriormente não está elucidada por completo. Em resumo, a presença do hormônio em seu receptor correspondente resulta em mudança conformacional no complexo receptor-hormônio, e um cofator é recrutado do meio citoplasmático ou nucleoplasmático. Em seguida, o cofator pode atuar (1) como coativador, que apresenta atividade de histona desacetilase e possibilita a descodificação do DNA e a transcrição do gene responsivo ao hormônio, ou (2) como coinibidor, que desativa o gene.

Um exemplo de regulação do eixo é a liberação de hormônio tireoidiano pela glândula tireoide, sob controle do TSH secretado pelos tireotrofos da hipófise. Quanto mais o TSH estimula os receptores de TSH nas células da tireoide (tireócitos), maior é a liberação de hormônio tireoidiano. Em seguida, o hormônio tireoidiano exerce um efeito de retroalimentação sobre a hipófise para infrarregular a secreção de TSH, o que, por sua vez, interrompe a liberação de hormônio tireoidiano pelos tireócitos. Sobreposto a esse processo está o hipotálamo, que secreta TRH (hormônio de liberação da tireotropina) e que estimula a liberação de TSH. Entretanto, o hormônio tireoidiano também exerce um efeito de retroalimentação sobre o hipotálamo e, independentemente do TSH, interrompe a secreção de TRH. Por conseguinte, os tireotrofos da hipófise precisam integrar a estimulação positiva do TRH e, ao mesmo tempo, a inibição pelos níveis de hormônio tireoidiano para modular o nível de liberação de TSH. A história ainda não está completa, visto que a dopamina e outros neurotransmissores dos centros no encéfalo, acima do hipotálamo, podem estimular e inibir o TRH, proporcionando, assim, um nível adicional de controle sobre a secreção do hormônio tireoidiano. Mecanismos de controle por retroalimentação semelhantes, de múltiplos níveis, podem ser descritos para o cortisol da glândula suprarrenal, bem como para outros hormônios hipofisários, como as gonadotropinas, a prolactina e o hormônio de crescimento. É fundamental compreender a base da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-glândula endócrina-alvo para

estabelecer o diagnóstico de anormalidades em níveis específicos do eixo, com base na interpretação de testes de estimulação e supressão utilizados clinicamente na avaliação dos eixos hipofisários.

## HIPOPITUITARISMO

### BIOPATOLOGIA

O hipopituitarismo é uma condição em que há deficiência de um ou mais hormônios hipofisários.[4] A prevalência situa-se entre 290 e 455 casos por milhão, com incidência de 42 casos por milhão por ano. É conveniente classificar o hipopituitarismo em duas categorias principais: o hipopituitarismo congênito (com causas genéticas conhecidas e desconhecidas) e o hipopituitarismo adquirido (Tabela 211.1).[4b] Embora os tipos congênitos possam envolver a deficiência de um único ou de vários hormônios hipofisários, os tipos adquiridos de hipopituitarismo habitualmente envolvem mais de um dos hormônios hipofisários simultaneamente. O pan-hipopituitarismo refere-se a um defeito em todos os hormônios hipofisários. Além dos defeitos congênitos e adquiridos, o hipopituitarismo pode resultar de um distúrbio hipotalâmico. As manifestações clínicas do diabetes insípido e do hipopituitarismo habitualmente sugerem defeitos hipotalâmicos e hipofisários combinados. Além disso, a hiperprolactinemia sugere uma interrupção da inibição dopaminérgica hipotalâmica da prolactina e pode resultar de defeitos hipotalâmicos.

| Tabela 211.1 | Causas congênitas e adquiridas de hipopituitarismo. |
|---|---|
| **DEFEITOS EMBRIOPÁTICOS CONGÊNITOS** | |
| Anencefalia | |
| Defeitos da linha média: displasia septo-óptica, encefalocele basal, lábio leporino e fenda palatina | |
| Aplasia hipofisária | |
| Síndrome de Kallmann (defeito do GnRH[a] com a anosmia) | |
| **DEFEITOS ADQUIRIDOS** | |
| Tumores: adenomas hipofisários, craniofaringiomas, disgerminomas, meningiomas, gliomas, tumores metastáticos, hamartomas, cistos da bolsa de Rathke | |
| Irradiação | |
| Traumatismo: cirurgia, traumatismo contuso externo | |
| Síndrome da sela vazia | |
| Vasculares | |
| Apoplexia hipofisária | |
| Síndrome de Sheehan | |
| Aneurisma da carótida interna | |
| Vasculite | |
| Hemorragia subaracnóidea | |
| Doenças inflamatórias e infiltrativas | |
| Sarcoidose | |

| | |
|---|---|
| | Histiocitose de células de Langerhans (histiocitose X, granuloma eosinofílico) |
| | Tuberculose, sífilis |
| | Meningite |
| | Hipofisite linfocítica, infundíbulo-hipofisite |
| Defeitos metabólicos | |
| | Hemocromatose |
| | Amiloidose |
| | Doença crítica |
| | Desnutrição |
| | Anorexia nervosa |
| | Privação psicossocial |
| Idiopático | |

GnRH = hormônio de liberação das gonadotropinas.

[a]N.R.T.: o GnRH também é conhecido como LHRH.

Os defeitos congênitos são habitualmente observados logo após o nascimento, quando as consequências da ausência de um hormônio hipofisário tornam-se evidentes, em decorrência de retardo do crescimento ou falha de desenvolvimento. O hipopituitarismo adquirido manifesta-se habitualmente mais cedo em mulheres em idade reprodutiva, visto que qualquer perturbação no ambiente hipotalâmico-hipofisário provavelmente resultará em anormalidade nos ciclos menstruais. A menstruação normal exige a coordenação de múltiplos hormônios, que são muito sensíveis a alterações dos hormônios hipofisários. Os homens de todas as idades e as mulheres na pós-menopausa habitualmente apresentam hipopituitarismo por vários anos antes do estabelecimento do diagnóstico. Nesses pacientes, os sintomas podem ser indefinidos e não percebidos durante muitos anos após o início do hipopituitarismo.

Nos parágrafos que se seguem, pode-se encontrar uma descrição clínica da deficiência de cada hormônio. Embora a deficiência de hormônio de crescimento possa ocorrer em até 60% dos pacientes com hipopituitarismo, em um adulto, essa deficiência não tende a causar os mesmos sintomas notáveis, em comparação com a baixa estatura observada em crianças. Na deficiência de múltiplos hormônios, as manifestações na idade adulta podem ser sutis, como alterações cutâneas, diminuição da função sexual, redução da massa muscular e aumento da massa adiposa.

Foram relatados defeitos genéticos em todos os níveis do eixo hipotálamo-hipófise, incluindo defeitos nos fatores hipotalâmicos, nos receptores dos fatores hipotalâmicos e nos genes dos hormônios hipofisários. Esses pacientes apresentam deficiência congênita de uma função específica da hipófise e manifestam defeitos do crescimento de início precoce, puberdade tardia ou hipotireoidismo. Os defeitos nos genes que codificam o hormônio específico quase sempre resultam em baixa concentração sérica desse hormônio, e fatores como os genes *PIT1* e *PROP1* podem comprometer a diferenciação celular da hipófise. Além disso, o receptor de hormônios hipofisários nas respectivas glândulas pode estar defeituoso, resultando, assim, em resistência à ação dos hormônios hipofisários. Por fim, defeitos genéticos no gene que codifica o hormônio ou seu receptor podem causar deficiência hormonal profunda.

Os defeitos adquiridos, como tumor, especificamente macroadenoma na sela turca, constituem a causa mais comum de hipopituitarismo. O aumento do tumor dentro dos limites da sela turca pode comprimir as células hipofisárias normais, com consequente falha de sua função. A irradiação da hipófise, o infarto hipofisário, a lesão cirúrgica e a doença infiltrativa podem comprometer o funcionamento normal da hipófise. Além do dano estrutural às células, pode ocorrer disfunção na presença de desnutrição, doença crítica e transtornos psiquiátricos.

O diagnóstico de hipopituitarismo em pacientes com massas hipofisárias secretoras ou não secretoras envolve habitualmente uma combinação de exames de sangue estáticos e de estimulação (Tabela 211.2). Embora se disponha de múltiplos testes, cada um deles tem suas vantagens e desvantagens, e a escolha do exame pode depender da idade do paciente e do contexto clínico. Algumas vezes, podem ser realizados múltiplos exames caso os resultados de um deles sejam equivocados. O tratamento consiste em reposição dos hormônios deficientes (Tabela 211.3).[5]

## Hipofisite

A inflamação da hipófise é conhecida como hipofisite e pode ser clinicamente classificada como hipofisite primária, quando a inflamação isolada da hipófise não está associada a outras condições inflamatórias, infecções ou uso de medicamentos.[5b] Do ponto de vista histológico, a hipofisite linfocítica é a forma mais comum e acomete as mulheres com frequência três vezes maior, normalmente na quarta década de vida. Antigamente, acreditava-se que a hipofisite inflamatória linfocítica estivesse predominantemente relacionada com o final da gestação ou os primeiros meses após o parto; entretanto, foram descritos raros casos em homens e mulheres. Os outros tipos histológicos, a hipofisite granulomatosa e xantomatosa, não estão associados à gravidez, embora sejam mais comuns em mulheres. A forma menos comum, a hipofisite plasmocítica ou relacionada à IgG4, ocorre em homens, em uma razão de 2:1, e manifesta-se em geral na sétima década de vida. Além disso, os casos de hipofisite relacionados com IgG4 habitualmente apresentam comprometimento de outros órgãos. A etiologia de qualquer uma das formas de hipofisite não é conhecida, e ainda é necessário identificar claramente um autoantígeno na hipófise.[6]

Os pacientes com hipofisite habitualmente apresentam cefaleias e múltiplas deficiências de hormônios da adeno-hipófise. O diabetes insípido (Capítulo 212) é relatado em metade dos pacientes, e a maioria apresenta hiperprolactinemia leve associada. Tipicamente, o diagnóstico não pode ser confirmado apenas por exames de imagem. A RM não é capaz de diferenciar de modo confiável a hipofisite de um adenoma hipofisário; entretanto, a hipofisite habitualmente provoca aumento difuso da hipófise, com tamanho normal da sela turca e espessamento da haste na linha média. O diagnóstico pode ser estabelecido com base nas características radiológicas e clínicas durante ou imediatamente após uma gravidez ou se houver uma história próxima de uso de agentes anti-CTLA-4 vários meses antes do aparecimento dos sintomas (cefaleias e fraqueza). Entretanto, o diagnóstico definitivo é habitualmente estabelecido por biopsia. A cirurgia pode estar indicada quando houver necessidade de biopsia para o diagnóstico, quando a história não estiver bem definida, ou se houver um efeito expansivo. É obrigatório efetuar uma cuidadosa prova de função hipofisária, mesmo em pacientes que não se submetem à cirurgia, visto que eles podem, de outro modo, morrer em consequência de insuficiência adrenocortical não diagnosticada. O prognóstico não está bem definido; todavia, em certas ocasiões, pode ocorrer resolução espontânea das anormalidades tanto estruturais quanto funcionais. Os glicocorticoides em doses fisiológicas podem ter efeito direto sobre a invasão dos linfócitos na hipofisite linfocítica, porém não foram realizados ensaios clínicos prospectivos sobre o tratamento dessa condição bastante rara.

**Tabela 211.2** **Testes para insuficiência hipofisária.**

| HORMÔNIO | TESTE | INTERPRETAÇÃO |
|---|---|---|
| Hormônio de crescimento (GH) | *Teste de tolerância à insulina:* administra-se insulina regular (0,05 a 0,15 U/kg) IV e são coletadas amostras de sangue aos –30, 0, 30, 45, 60 e 90 min para determinação da glicose e do GH | Se ocorrer hipoglicemia (glicose < 40 mg/dℓ), o GH deve aumentar para > 5 μg/ℓ* |

| | | |
|---|---|---|
| | *Teste com arginina-GHRH: bolus* de 1 µg/kg de GHRH IV, seguido de infusão de 30 min de L-arginina (0,5 g/kg até 30 g) | A resposta normal consiste em GH > 4,1 µg/kg |
| | *Teste com glucagon:* 1 mg IM com determinação do GH aos 0, 60, 90, 120, 150 e 180 min | A resposta normal consiste em GH > 3 µg/kg |
| | *Teste com arginina-L-DOPA:* 500 mg de L-DOPA VO no início de infusão IV de 30 g de arginina em solução a 10% durante 30 min, com coleta de amostras de sangue aos 30, 60, 90, 120 min | A resposta normal consiste em GH > 1,5 µg/kg |
| Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) | *Teste de tolerância à insulina:* administra-se insulina regular (0,05 a 0,15 U/kg) IV e são coletadas amostras de sangue aos –30, 0, 30, 45, 60 e 90 min para determinação da glicose e do cortisol | Se ocorrer hipoglicemia (glicose < 40 mg/dℓ), o cortisol deve aumentar em > 7 µg/dℓ ou até > 20 µg/dℓ |
| | *Teste do CRH:* 1 µg/kg de CRH ovino IV às 8 h, com coleta de amostras de sangue aos 0, 15, 30, 60, 90 e 120 min para determinação do ACTH e do cortisol | Na maioria dos indivíduos normais, o nível basal de ACTH aumenta duas a quatro vezes e alcança um pico (20 a 100 pg/mℓ). A resposta do ACTH pode ser tardia em casos de disfunção hipotalâmica. Em geral, os níveis de cortisol alcançam 20 a 25 µg/dℓ |
| | *Teste de estimulação com ACTH:* $ACTH_{1-24}$ (cosintropina), 0,25 mg IM ou IV. Determinação do cortisol aos 0, 30 e 60 min | Uma resposta normal consiste em nível de cortisol > 18 µg/dℓ. Nos casos de suspeita de deficiência hipotalâmico-hipofisária, um teste com baixa dose (1 µg) pode ser mais sensível |
| Hormônio tireoestimulante (TSH) | *Provas de função da tireoide em condições basais:* $T_4$ livre, $T_3$ livre, TSH | Baixos níveis de hormônio tireoidiano livre na existência de níveis de TSH que não estão apropriadamente elevados |
| Hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH) | *Níveis basais de LH, FSH, testosterona, estrogênio* | Os níveis basais de LH e de FSH devem estar aumentados em mulheres na pós-menopausa. Baixos níveis de testosterona em associação a níveis baixos ou |

| | |
|---|---|
| | normais baixos de LH e de FSH são compatíveis com deficiência de gonadotropina |

*Os valores são com ensaios policlonais. CRH = hormônio de liberação da corticotropina; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; VO = via oral; $T_3$ = tri-iodotironina; $T_4$ = tiroxina.

**Tabela 211.3 Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo.***

| EIXO HIPOFISÁRIO | REPOSIÇÃO HORMONAL |
|---|---|
| Hormônio de crescimento (GH) | Em crianças, GH (0,25 mg/kg) SC, diariamente. Nos adultos, GH (0,3 a 1,2 mg) SC diariamente. Titular a dose para alcançar níveis de IGF-1 na parte média a superior da faixa normal. As mulheres em uso de estrogênios orais necessitam de doses mais altas |
| Prolactina | Nenhuma |
| Hormônio adrenocorticotrófico-cortisol | Hidrocortisona (10 a 15 mg VO pela manhã; 5 a 10 mg VO à noite) ou prednisona (2,5 mg VO pela manhã; 2,5 mg VO à noite). A dose é ajustada com base nos achados clínicos. Dose de estresse: 50 a 75 mg de hidrocortisona IV a cada 8 h |
| Hormônio tireoestimulante-tireoide | l-tiroxina (0,075 a 0,15 mg) VO ao dia |
| Gonadotropinas-gônadas | O FSH e o LH (ou a hCG) podem ser utilizados para induzir ovulação em mulheres. A hCG isoladamente ou com FSH pode ser utilizada para induzir espermatogênese nos homens<br>Em homens, enantato de testosterona (100 a 300 mg) IM, a cada 1 a 3 semanas, ou ciclopentilpropionato de testosterona (100 a 300 mg) IM, a cada 1 a 3 semanas. Podem ser utilizados discos transdérmicos de testosterona (5 mg/dia). Gel de testosterona, 5 a 10 g ao dia<br>Em mulheres, estrogênios conjugados (0,625 a 1,25 mg) VO nos dias 1 a 25 de cada mês, associados a acetato de medroxiprogesterona (5 a 10 mg) VO nos dias 15 a 25 de cada mês. Podem ser também utilizados contraceptivos orais em baixa dose<br>Dispõe-se também de discos transdérmicos contendo estrogênio |
| Neuro-hipófise | Desmopressina, 0,05 a 0,2 mℓ (5 a 20 µg) por via intranasal, 1 ou 2 vezes/dia, ou comprimidos (0,1 a 0,4 mg a cada 8 a 12 h) ou 0,5 mℓ (2 µg) SC |

*A terapia de reposição é determinada pelos tipos de deficiências hormonais e pelas circunstâncias clínicas. Em cada caso, as preparações e as doses recomendadas são representativas, porém precisam ser ajustadas para cada paciente. Dispõe-se também de outras preparações hormonais. FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio de liberação das gonadotropinas; hCG = gonadotropina coriônica humana; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina I; IM = via intramuscular; LH = hormônio luteinizante; VO = via oral; SC = via subcutânea.

## Apoplexia hipofisária

O comprometimento da hipófise pode ocorrer na forma de hemorragia, infarto ou ambos. Quando ocorre infarto hemorrágico abrupto e, algumas vezes, catastrófico na hipófise, a condição é definida como apoplexia. A constelação de cefaleia, vômitos, comprometimento visual e alteração da consciência com instabilidade hemodinâmica não é específica da apoplexia hipofisária, porém levanta a suspeita do diagnóstico (Tabela 211.4). Com frequência, essa apresentação dramática é o primeiro momento em que o paciente se torna consciente de um possível tumor hipofisário. Podem ocorrer hemorragia e infarto assintomáticos em um tumor hipofisário em 10 a 25% dos pacientes, porém a apoplexia verdadeira é observada em apenas 2 a 10% dos pacientes com tumores hipofisários.

A cefaleia, que constitui a queixa inicial mais comum, pode variar desde cefaleia retro-orbital até cefaleias temporais unilaterais ou bilaterais durante a fase aguda da apoplexia. Com a resolução do infarto hemorrágico, o paciente frequentemente apresenta hipopituitarismo.

**Tabela 211.4** **Sinais e sintomas de apoplexia hipofisária.**

| SINTOMA | INCIDÊNCIA |
|---|---|
| Cefaleia | 95% |
| Vômitos | 70% |
| Defeitos visuais: | |
| Defeito dos campos visuais | 64% |
| Diminuição da acuidade visual | 52% |
| Diplopia (NC III, IV, V e VI) | |
| Hemiplegia | Rara |
| Meningismo | Rara |
| Hipotensão (colapso cardiovascular) | 95% |

NC = nervos cranianos.

Certas condições predispõem o paciente à apoplexia hipofisária (Tabela 211.5). Embora todos os tumores hipofisários corram risco de infarto hemorrágico, alguns tumores hipofisários funcionais podem exibir propensão particular, como aqueles na doença de Cushing ou na acromegalia. Quase 25% de todos os pacientes com apoplexia apresentam hipertensão inadequadamente tratada.

Os principais sintomas e consequências da apoplexia devem-se à pressão elevada existente nas paredes ósseas da sela turca, onde reside a hipófise. Um súbito aumento do conteúdo selar, em razão da existência de sangue e edema, resulta em elevação da pressão. A pressão elevada e a irritação meníngea são responsáveis pelos sintomas neurológicos descritos na Tabela 211.4, incluindo pressão elevada no seio cavernoso e paralisias de nervos cranianos, bem como hemianopsia bitemporal. O extravasamento de sangue no espaço subaracnóideo provoca irritação meníngea.

## DIAGNÓSTICO

É necessário o reconhecimento imediato de pacientes que apresentam a tríade de cefaleia, vômitos e distúrbios visuais para evitar a ocorrência de morte ou comprometimento neurológico irreversível. A avaliação clínica do paciente deve começar com uma anamnese detalhada do paciente, se ele estiver consciente o suficiente, ou de um dos membros da família. Uma história de tumor hipofisário deve levantar a suspeita de apoplexia. Anormalidades mais sutis associadas à disfunção da hipófise

(hiperfuncionamento da glândula tireoide, das glândulas suprarrenais ou das gônadas) podem ser úteis. A base para o diagnóstico consiste em uma avaliação radiológica de urgência. A RM com imagens ponderadas em T2 constitui o exame de escolha e deve ser realizada como emergência em todos os pacientes com sintomas visuais. A TC pode ser útil quando a RM não estiver disponível, ou sua realização não for possível. As medições de urgência da bioquímica do sangue podem ser úteis e incluem determinação dos eletrólitos, função renal, função hepática, hemograma completo com plaquetas e tempo de protrombina. Como mais de 80% dos pacientes apresentam disfunção endócrina, as medições de urgência da $T_4$ livre, do TSH, da prolactina e do cortisol aleatório podem ser úteis. As dosagens de outros hormônios hipofisários, como LH, FSH, estradiol ou testosterona, hormônio de crescimento e IGF-1 estão menos rapidamente disponíveis são menos úteis (e também menos importantes no diagnóstico e manejo iniciais do paciente). O exame do líquido cerebrospinal (LCS) habitualmente não é diagnóstico e não é necessário se o diagnóstico de apoplexia for definido. Entretanto, se houver sangramento no LCS em consequência de apoplexia, pode-se constatar a existência de hemácias (eritrócitos), bem como níveis elevados de proteína e xantocromia.

O diagnóstico diferencial de apoplexia hipofisária deve incluir outras condições que resultam nos sintomas de cefaleia, vômitos, distúrbios visuais e instabilidade hemodinâmica, como infecção (meningite [Capítulo 384]), trombose do seio cavernoso (Capítulo 385), enxaqueca (Capítulo 370), hemorragia de cistos da bolsa de Rathke (Capítulo 380) e hiperêmese gravídica (Capítulo 226). Cada uma dessas condições constitui em si uma emergência médica, que exige tratamento específico.

| Tabela 211.5 | Condições predisponentes associadas à apoplexia hipofisária. |
|---|---|
| Tumor hipofisário | |
| Macroadenoma hipofisário não funcionante | |
| Certos tumores funcionais | |
| Hipertensão e/ou hipotensão | |
| Cirurgia | |
| Cirurgia cardíaca (bypass coração-pulmão; enxerto de artéria coronária) | |
| Procedimentos ortopédicos importantes | |
| Fármacos | |
| Cabergolina | |
| Bromocriptina | |
| Testes de estimulação endócrinos (estimulação do hormônio de liberação da tireotropina; teste de tolerância à insulina) | |
| Anticoagulantes | |
| Estrogênio | |
| Traumatismo cranioencefálico | |
| Gravidez e parto (quando ocorrem hemorragia significativa e hipovolemia, uma condição denominada síndrome de Sheehan) | |
| Infecções | |
| Febre da dengue | |
| Hipofisite | |
| Radioterapia | |

Diabetes melito, inadequadamente controlado

Anemia falciforme

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

O manejo inicial consiste em estabilização do estado hemodinâmico com *bolus* de NaCl 0,9% IV para manter a perfusão tecidual normal, geralmente acompanhado de glicocorticoides em altas doses por via parenteral (100 mg de hidrocortisona a cada 8 horas IV). Embora 80% dos pacientes tenham hipopituitarismo residual após a apoplexia (com ou sem descompressão cirúrgica), alguns pacientes não exibem evidências imediatas de hipopituitarismo. Além disso, foi relatada a ocorrência de apoplexia recorrente. Deve-se obter uma RM da hipófise a intervalos de 3 a 6 meses, até que a anatomia esteja estabilizada e, em seguida, uma vez por ano, durante 5 anos. Um mês após receber alta hospitalar, com recuperação do evento agudo, os pacientes devem repetir os exames endócrinos para determinar se o defeito endócrino persiste. A repetição dos exames confirmará se o paciente precisa manter a terapia de reposição hormonal durante toda a vida.

## Síndrome da sela vazia

A síndrome da sela vazia é um diagnóstico radiológico, que se refere à observação da existência de LCS na sela turca, acompanhada de achatamento da hipófise (Figura 211.4). Em geral, é observada como achado incidental, quando uma RM ou uma TC de crânio é realizada, em virtude de problemas não relacionados com a hipófise. Pode ser primária ou adquirida quando um defeito no diafragma da sela possibilita a herniação da membrana aracnoide dentro da sela. Se a herniação já estiver presente há anos, ocorre aumento da sela turca, provavelmente em decorrência da exposição persistente à pressão intracraniana. A sela vazia primária é mais frequente em mulheres e pode ser acompanhada de hipertensão intracraniana benigna (Capítulos 180 e 370). A função hipofisária habitualmente está normal, porém cerca de 10% dos pacientes também apresentam hiperprolactinemia leve, provavelmente em razão do estiramento da haste hipofisária. Os pacientes com sela vazia adquirida podem fornecer uma história pregressa de infarto, cirurgia ou radiação da hipófise. Após o estabelecimento do diagnóstico de sela vazia, e se o paciente estiver assintomático, não há necessidade de determinar os níveis hormonais, a não ser que haja suspeita de alguma anormalidade clínica relacionada com a hipófise. Como a função hipofisária está habitualmente normal, não há necessidade de tratamento específico. Entretanto, se houver qualquer preocupação quanto à possibilidade de hipopituitarismo, deve-se efetuar uma investigação, conforme delineado anteriormente.

## Outras causas de hipopituitarismo

Podem-se observar causas funcionais de deficiência da função hipofisária na desnutrição grave (Capítulo 203). Essa privação nutricional pode ocorrer em pacientes em estado crítico, que apresentam grave privação calórica, ou na anorexia nervosa (Capítulo 206). Em ambos os exemplos, existem provavelmente mecanismos centrais (hipotalâmicos e superiores) e mediadores moleculares (p. ex., caquexinas e fator de necrose tumoral), que inibem a liberação de hormônio hipofisário. Em geral, essa forma de hipopituitarismo é reversível quando a situação calórica melhora. A deposição e a infiltração de proteína amiloide na amiloidose (Capítulo 179) ou de ferro na hemocromatose (Capítulo 201) podem resultar em hipopituitarismo.

# TUMORES HIPOFISÁRIOS

## BIOPATOLOGIA

A proliferação clonal dos diferentes tipos de células na hipófise resulta em formação de tumores. Embora a base molecular dessa proliferação clonal não esteja bem elucidada, os tumores hipofisários são clinicamente classificados como "funcionantes", para indicar que eles produzem um ou mais hormônios em excesso, ou "não funcionantes", para indicar que eles não produzem hormônio em excesso no sangue.[7] Como os tumores funcionantes não apresentam, em sua maioria, um mecanismo de retroalimentação fisiológica apropriada em virtude de sua natureza oncológica, eles habitualmente secretam hormônio(s) em excesso, causando uma variedade de síndromes clínicas. Não raramente, a confirmação da natureza secretora do tumor hipofisário é feita por ocasião de sua remoção quando o cirurgião patologista, com base em dados de imunoquímica, demonstra a imunorreatividade de um ou mais hormônios no tumor. Entretanto, nem todos os tumores imuno-histoquimicamente positivos resultam em excesso dos níveis sanguíneos do hormônio. A razão exata disso não é conhecida, porém pode ocorrer quando um defeito no processamento intracelular do hormônio inibe sua liberação. No entanto, um tumor hipofisário funcionante é um diagnóstico clínico e baseado em testes provocativos, conforme discutido adiante. Os cinco tipos de células levam ao desenvolvimento de diferentes adenomas hipofisários. As prevalências relatadas diferem entre grandes séries cirúrgicas, que representam apenas pacientes submetidos à cirurgia, em vez de tratados clinicamente.

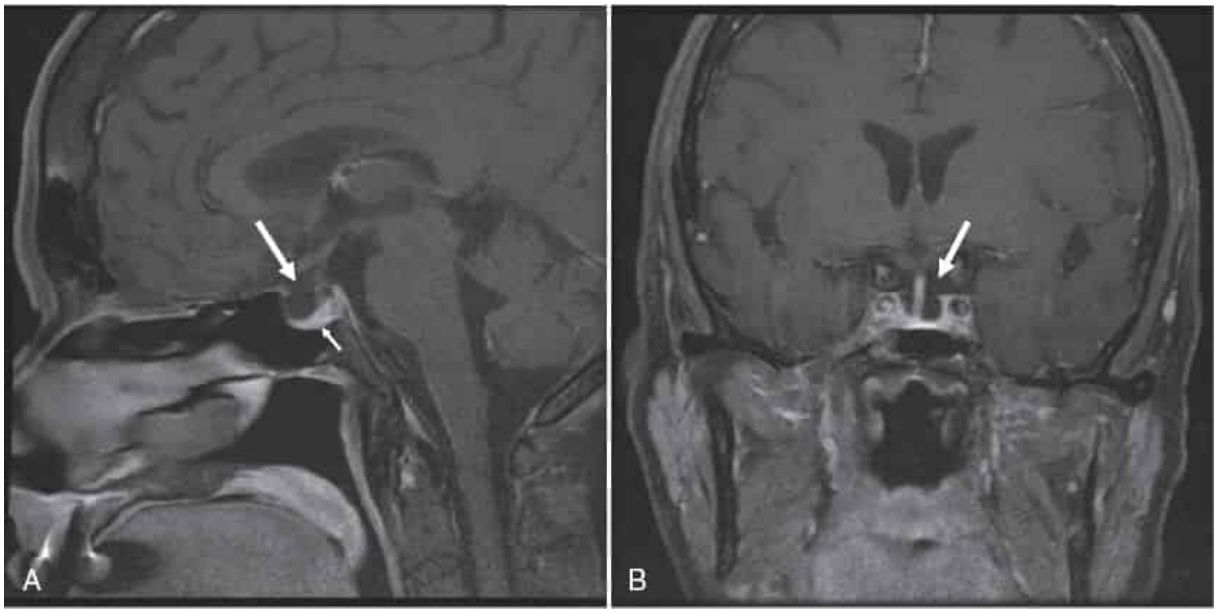


**FIGURA 211.4 Imagem de ressonância magnética de sela vazia. A.** Corte sagital após contraste. Observe o vazio na sela (*seta grande*) com compressão da hipófise normal contra a sela turca (*seta pequena e fina*). **B.** Corte coronal após contraste. A sela preenchida com líquido cerebrospinal aparece como vazia.

Os prolactinomas, que podem responder por até 50% dos tumores hipofisários, são provavelmente causados quando a proliferação do lactotrofo resulta em excesso de prolactina e ocorrência subsequente de galactorreia e hipogonadismo. Os somatotrofos, que produzem hormônio de crescimento; os corticotrofos, que produzem ACTH; e os gonadotrofos, que sintetizam LH e FSH, são, em seu conjunto, responsáveis por 10 a 20% dos adenomas. Os tumores não funcionantes, que causam principalmente efeito expansivo ou hipopituitarismo, respondem por 10 a 25%. O tamanho do tumor é habitualmente proporcional à quantidade de hormônio que ele produz quando ativo. Dependendo da gravidade da perturbação clínica

provocada, certos tumores são habitualmente diagnosticados mais precocemente e, portanto, são, em geral, menores do que outros por ocasião do diagnóstico. Assim, por exemplo, os gonadotropinomas são habitualmente diagnosticados como macroadenomas, visto que os sintomas que eles produzem são, em geral, mais sutis do que aqueles dos tumores secretores de TSH, cujos sintomas aparecem precocemente, e os tumores são habitualmente menores no momento do diagnóstico. Além de sua classificação como funcionantes e não funcionantes, os tumores também são classificados pela sua anatomia, com base nos exames de imagem: os microadenomas têm menos de 10 mm de diâmetro, enquanto os macroadenomas medem mais de 10 mm de diâmetro (e, normalmente, com extensão extrasselar).

Os adenomas hipofisários são monoclonais e podem ser localmente invasivos, porém raramente são malignos. As mutações somáticas que causam a maioria dos tumores hipofisários permanecem desconhecidas, e o ambiente hormonal também pode afetar a velocidade de crescimento do tumor (p. ex., o crescimento de tumores secretores de ACTH após suprarrenalectomia bilateral, conforme observado na síndrome de Nelson).

São reconhecidos pelo menos seis tipos de predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores hipofisários (Tabela 211.6). Quando são identificados macroadenomas em crianças ou quando existe uma história familiar de adenomas hipofisários, justifica-se a realização de uma testagem genética (Tabela 211.6), de modo que se possa efetuar o monitoramento apropriado antes do aparecimento de sintomas no paciente.[8]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas dos tumores hipofisários dependem, em grande parte, de serem ou não funcionais e de seu tamanho comprometer a função normal da hipófise, resultando, assim, em sintomas clínicos de hipopituitarismo.[9,9b] Em geral, o diagnóstico de um tumor decorrente de excesso ou redução da secreção de hormônio representa maior desafio clínico. Historicamente, os tumores hipofisários têm sido diagnosticados com mais frequência em mulheres em idade reprodutiva, visto que até mesmo uma discreta perturbação do ambiente hormonal afeta as múltiplas interações hormonais necessárias para que o ciclo menstrual seja normal. Nos homens ou em mulheres na pós-menopausa, a ocorrência de perturbações leves dos níveis hormonais (excesso ou deficiência) habitualmente não é percebida durante vários anos. Mais recentemente, o diagnóstico de adenomas hipofisários é, em geral, um achado incidental em um exame de imagem obtido por outras razões. Até mesmo uma avaliação endócrina cuidadosa de pacientes com tumores incidentais revela hiper ou hipossecreção de hormônios hipofisários em apenas uma pequena porcentagem, e esses tumores incidentais habitualmente não aumentam de tamanho com o passar do tempo.

**Tabela 211.6** **Síndromes hereditárias de adenomas hipofisários.**

| SÍNDROME | TUMOR HIPOFISÁRIO | PATOGENIA MOLECULAR | MODO DE HERANÇA | OUTRAS MANIFESTAÇÕES |
|---|---|---|---|---|
| McCune Albright | F/NF | *Gsα SU* | Mutação somática | Disfunção ovariana, óssea e da tireoide |
| Neoplasias endócrinas múltiplas* | F (30% PRL)/NF | Menina (*MEN1*) e MEN4 (*CDKN1B*) | AD | Tumores de paratireoides e de pâncreas |
| Síndrome de adenoma hipofisário | F/NF | Proteína de interação com o receptor de aril- | AD com penetrância variável | Nenhuma |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| isolado familiar (AHIF)* | | hidrocarboneto (*AIP*)+ | | |
| Complexo de Carney (com ou sem PPNAD) | 1/3 com Cushing | Subunidade reguladora da proteinoquinase A tipo 1A (*PRKARIA*) | AD | Mixomas atriais, pigmentação cutânea com manchas/schwannomas |
| Doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) | Cushing | Subunidade da succinato desidrogenase (*SDH*) | AD | Feocromocitomas, paragangliomas |
| Gigantismo infantil precoce | GH | *CD40LG, ARHGEF6, RBMX, GPR101* | Ligado ao X | Gigantismo |

*Os tumores são geralmente mais agressivos e ocorrem em uma idade mais jovem. +Cerca de 15% dos casos de AHIF e 50% dos casos de acromegalia familiar. AD = autossômico dominante; F = funcionante; GH = hormônio de crescimento; NF = não funcionante; PPNAD = doença adrenocortical nodular pigmentada primária; PRL = prolactina.

Além dos efeitos hormonais, os motivos que levam à suspeita de tumor hipofisário consistem em cefaleias e anormalidades dos campos visuais. Foi relatado que 33 a 72% dos pacientes com lesão hipofisária apresentam cefaleia, uma porcentagem superior aos 22% de mulheres e 11% dos homens na população geral que se queixam de cefaleias (Capítulo 370). O efeito expansivo da dura-máter inervada é uma explicação para as cefaleias, porém é um desafio discernir quais são os pacientes que apresentam cefaleia em consequência de lesão hipofisária e quais apresentam uma causa não relacionada para a cefaleia. As cefaleias causadas por lesões hipofisárias são mais comuns em mulheres e em pacientes com cistos da bolsa de Rathke e apoplexia. O efeito expansivo do tumor também é responsável pelos problemas dos campos visuais temporais associados a macroadenomas que sofrem expansão na região suprasselar e exercem pressão contra o quiasma óptico. Os campos visuais superior e temporal são mais afetados, e o grave comprometimento dos campos visuais pode ser revelado na campimetria por confrontação. O grau de perda dos campos visuais depende de como a hipófise está fixada à sela turca, do modo de expansão e do grau de crescimento. Se houver qualquer evidência na RM de que o tumor esteja próximo ao quiasma ou exerça pressão, deve-se efetuar uma campimetria formal. Em geral, quanto mais cedo for iniciado o tratamento para descompressão do quiasma óptico (com cirurgia ou, em caso de prolactinoma que responda ao tratamento clínico, com medicação apropriada), maior é a probabilidade de restauração da visão; entretanto, pode-se observar uma melhora visual mesmo depois de meses de comprometimento dos campos visuais.

O diagnóstico dos adenomas hipofisários que secretam ativamente um hormônio baseia-se em testes provocativos (Tabela 211.7).

## TRATAMENTO

### Cirurgia

A cirurgia constitui o tratamento de primeira linha dos tumores hipofisários que exigem tratamento (Vídeo 211.1). A principal exceção é representada pelos prolactinomas (mesmo aqueles que são macroadenomas e resultam em cortes dos campos visuais, cefaleias e sinais de hipopituitarismo selecionado), para os quais a terapia clínica constitui a principal forma de tratamento. As indicações para cirurgia incluem descompressão dos efeitos expansivos, prevenção de maior expansão do tumor e normalização dos níveis hormonais. A via de acesso transesfenoidal endoscópica é o padrão para descompressão ou extirpação. A craniotomia subfrontal é reservada para tumores que exigem extensa exploração extrasselar. A cirurgia transesfenoidal é efetiva, com uma taxa de complicação inferior a 5% e taxa de mortalidade de 1% em centros especializados, porém as possíveis sequelas incluem sinusite, hemorragia, extravasamento de LCS, hipopituitarismo e lesão do nervo óptico. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem diabetes insípido transitório no pós-operatório, que raramente persiste. Cerca de 80 a 90% dos microadenomas e apenas 30 a 60% dos macroadenomas são curados completamente por meio de hipofisectomia transesfenoidal; todavia, a maioria dos outros pacientes apresenta considerável melhora em termos dos níveis hormonais. Mesmo após uma aparente cura cirúrgica, há recorrência de 10 a 20% dos tumores em vários anos, que se manifesta por hipersecreção dos hormônios, sendo a recorrência mais provável quando o tumor se estende no espaço suprasselar ou é fragmentado por ocasião de sua retirada.

## Radioterapia

A irradiação (normalmente 45 Gy) pode ser administrada como terapia adjuvante após a cirurgia ou utilizada em combinação com a terapia clínica. A radioterapia estereotáxica com CyberKnife® pode fornecer a mesma dose total em um tratamento, como seria fornecida pela radioterapia de feixe externo tradicional durante 5 semanas. A terapia com o sistema CyberKnife® preserva as estruturas radiossensíveis críticas, porém a resposta pode levar meses até vários anos.[10] A radioterapia com feixes de prótons pode ser realizada para as lesões intrasselares, porém não está amplamente disponível. A irradiação produz remissão completa e tem maior utilidade nos macroadenomas não funcionantes e em pacientes que apresentam algum tumor residual no pós-operatório ou tumor visível. Em geral, as complicações estão relacionadas com a dose e incluem hipopituitarismo parcial ou completo (50 a 70% dos pacientes), segundo os tumores no campo de irradiação (cerca de 2% dos pacientes no decorrer de um período de 20 anos), disfunção cognitiva, dano ao nervo óptico e acidente vascular encefálico. A radioterapia estereotáxica parece causar taxas de complicações semelhantes de hipopituitarismo, porém com menos frequência de acidente vascular encefálico em comparação com a radioterapia de feixe externo convencional.

## Terapia clínica

A bromocriptina e a cabergolina, que são agonistas da dopamina, constituem atualmente os principais tratamentos para prolactinomas. Esses agentes diminuem o tamanho do tumor e induzem um rápido declínio dos níveis de prolactina. Além disso, podem tratar a acromegalia, porém a redução do tamanho do tumor e dos níveis de hormônio de crescimento é menos pronunciada que a dos prolactinomas e, em geral, atuam melhor se o tumor for secretor de prolactina, bem como de hormônio de crescimento. Os análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida e pasireotida) – que suprimem a secreção de hormônio de crescimento, TSH e ACTH – podem ser utilizados no tratamento da acromegalia, síndrome de Cushing e tumores produtores de TSH. Outros medicamentos (cetoconazol, metirapona, etomidato ou mitotano) utilizados na doença de Cushing inibem a biossíntese de esteroides, porém esses agentes apresentam efeitos colaterais que afetam adversamente a adesão do

paciente ao tratamento. Além disso, como não é possível controlar a maioria dos tumores com esses fármacos, eles são utilizados principalmente para reduzir os níveis pré-operatórios de cortisol ou como terapia adjuvante no pós-operatório.

Os efeitos hormonais dos tumores hipofisários funcionantes também podem ser tratados por meio de bloqueadores dos receptores. Por exemplo, o pegvisomanto, que é um análogo do hormônio de crescimento, liga-se competitivamente ao receptor do hormônio de crescimento e pode ser utilizado no tratamento da acromegalia. A mifepristona bloqueia a interação do cortisol com seu receptor e mostra-se útil no tratamento da síndrome de Cushing, especificamente no controle da glicose. Entretanto, esses fármacos não afetam o tamanho nem o crescimento do tumor, mas apenas o efeito biológico de seu hormônio nos tecidos periféricos.

**Tabela 211.7** **Exames selecionados para hiperfunção hipofisária.**

| HORMÔNIO | EXAME | INTERPRETAÇÃO |
|---|---|---|
| Hormônio de crescimento (GH) | *IGF-1 basal* | A elevação dos níveis de IGF-1 é compatível com acromegalia, quando interpretada no contexto da idade e do estado nutricional |
| | *Teste de supressão com glicose oral:* após uma carga de glicose de 75 mg, o GH é determinado aos –30, 0, 30, 60, 90, 120 min | Deve ocorrer supressão do GH para < 1 µg/ℓ nos indivíduos normais com radioimunoensaios policlonais; < 0,4 µg/ℓ com ensaios monoclonais de dois sítios. O GH pode aumentar paradoxalmente na acromegalia |
| Prolactina | *Níveis basais de prolactina* | A elevação dos níveis de prolactina (> 200 µg/ℓ) é compatível com um prolactinoma. Quando os níveis de prolactina estão situados entre 20 e 200 µg/ℓ, devem-se considerar outras causas de hiperprolactinemia |
| Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) | *Determinação do cortisol livre na urina de 24 h* | A elevação dos níveis sugere síndrome de Cushing, porém também apresenta várias outras causas |
| | Cortisol salivar à meia-noite: dispõe-se de tubos especiais com chumaço de algodão para a coleta de saliva das 23 h à meia-noite | Nos indivíduos normais, o cortisol salivar à meia-noite é muito baixo, em virtude da variação diurna normal. Em pacientes com síndrome de Cushing, o cortisol salivar está elevado |
| | Teste de supressão com dexametasona à noite: administração de dexametasona (1 mg) VO à meia-noite, seguida de | Nos indivíduos normais, os níveis de cortisol pela manhã devem estar suprimidos para < 5 µg/dℓ. A obtenção de um teste normal exclui a possibilidade de síndrome de Cushing. |

| | | |
|---|---|---|
| | determinação dos níveis plasmáticos de cortisol às 8 h | Outros distúrbios podem resultar em ausência de supressão normal |
| | Teste com CRH: administração de CRH ovino (1 µg/kg) IV e coleta de amostras para determinação do ACTH e do cortisol aos –15, 0, 15, 30, 60, 90 e 120 min | Na doença de Cushing, habitualmente há um aumento de 50% nos níveis de ACTH e um aumento de 20% no cortisol. O adenoma suprarrenal está associado à supressão do ACTH. O ACTH ectópico está associado a níveis basais elevados de ACTH e cortisol, que não são afetados pelo CRH |
| | Cateterismo do seio petroso para ACTH: cateterismo do seio petroso inferior bilateralmente e comparação dos níveis plasmáticos de ACTH com amostras periféricas obtidas de modo simultâneo. O cateterismo pode ser efetuado juntamente com estimulação com CRH | Na doença de Cushing, a razão entre ACTH do seio petroso e ACTH da periferia é de pelo menos 2 em condições basais e de pelo menos 3 após a administração de CRH. Na existência de ACTH ectópico, a razão entre o seio petroso e os níveis periféricos é < 1,5 |
| Hormônio tireoestimulante (TSH) | *Provas de função da tireoide em condições basais* | A observação de níveis normais ou elevados inapropriados de TSH na existência de níveis aumentados de hormônio tireoidiano livre é compatível com tumor produtor de TSH ou outras causas de secreção inapropriada de TSH |
| | *Nível da subunidade* α *livre* | Níveis elevados associados a níveis inapropriadamente elevados de TSH sugerem um tumor produtor de TSH |
| Hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) | *FSH, LH e testosterona em condições basais* | Os níveis aumentados de LH e de testosterona em indivíduos do sexo masculino são compatíveis com tumores secretores de LH. A elevação do FSH e os níveis normais baixos de testosterona são sugestivos de tumor produtor de FSH se não houver insuficiência gonadal primária. Em indivíduos do sexo feminino, é difícil avaliar a secreção excessiva de hormônio, resultante de alterações que ocorrem durante o ciclo menstrual e na menopausa |

CRH = hormônio de liberação da corticotropina; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina; TRH = hormônio de liberação da tireotropina.

## HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

### BIOPATOLOGIA

O hormônio de crescimento é o principal regulador do crescimento dos ossos e de outros tecidos. O gene do hormônio de crescimento humano, juntamente com quatro outros genes relacionados, está localizado no *locus* do hormônio de crescimento no cromossomo 17, no qual, por meio de duplicação gênica, esses genes estão intercalados na mesma orientação transcricional. Os cinco genes não apenas exibem alto grau de identidade de sequência, como também existem como múltiplas isoformas com base no *splicing* variável. A variante expressa nos somatotrofos da hipófise dá origem a duas isoformas. O crescimento pode ocorrer no feto e no estado pós-natal inicial independentemente do hormônio de crescimento; entretanto, logo após o nascimento, esse hormônio passa a controlar o crescimento, e a sua deficiência resulta em nanismo.

O hormônio de crescimento (GH) é um hormônio peptídico, cujo receptor está localizado na superfície celular. O hormônio de crescimento promove a dimerização de dois receptores de hormônio de crescimento e ativa *JAK2* por meio de fosforilação de resíduos de tirosina. Por sua vez, o *JAK2* ativa STAT e toda uma cascata de fatores de sinalização, resultando em ativação nuclear.

Os efeitos metabólicos do hormônio de crescimento são diretos e por meio de interação com seus receptores teciduais, bem como mediados por um fator sérico secretado pelo fígado (somatomedina ou fator de crescimento semelhante à insulina-I [IGF-I]). Por sua vez, o IGF-I atua sobre uma variedade de tecidos para estimular o crescimento do corpo. O IGF-I também é produzido por uma variedade de tecidos, incluindo músculo liso, pele, pulmão, osso e cartilagem. Todavia, além da produção de IGF-I pelos vários tecidos, o hormônio de crescimento provoca hidrólise dos triglicerídeos no tecido adiposo. No músculo esquelético, o hormônio de crescimento aumenta a captação de aminoácidos e a retenção de nitrogênio, de modo semelhante ao que seria esperado no músculo em atividade. O hormônio de crescimento também estimula a glicogenólise e a gliconeogênese.

## Deficiência de hormônio de crescimento

### BIOPATOLOGIA

A deficiência de hormônio de crescimento em crianças pode resultar de defeitos hipotalâmicos na produção, na liberação ou na detecção do hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH). A deficiência também pode ser causada por qualquer distúrbio congênito do desenvolvimento da hipófise ou por defeitos do sistema nervoso central, como tumores (craniofaringioma, germinoma, ependimoma, adenoma hipofisário, meningioma, meduloblastoma, glioma, cisto da bolsa de Rathke e cisto aracnóideo). A ruptura pós-cirúrgica do eixo hipotálamo-hipófise, a ocorrência de traumatismo, a irradiação ou a infiltração também podem causar deficiência de hormônio de crescimento. A deficiência isolada desse hormônio, que constitui a forma mais comum de deficiência não familiar, é responsável pela maioria dos casos de hipopituitarismo em crianças. A deficiência de hormônio de crescimento também pode ocorrer em combinação com outros defeitos dos hormônios hipofisários, conforme discutido anteriormente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nas crianças, a deficiência do hormônio de crescimento manifesta-se principalmente por crescimento lento. A criança pode apresentar baixa estatura (> 2 desvios padrão abaixo do normal) ou uma altura que cruze o percentil na tabela de crescimento. Em razão da redundância de outros hormônios e fatores sobre o crescimento, as crianças habitualmente não são pequenas para a idade gestacional por ocasião do nascimento, porém podem manifestar hipoglicemia, decorrente de efeito contrarregulador do hormônio de crescimento. Observa-se aumento da gordura corporal, que pode levar a uma aparência da criança mais jovem do que a sua idade declarada, e pode-se observar a existência variável de hipogonadismo ou genitália pequena. Em geral, as crianças são diagnosticadas quando se constata que elas são mais baixas do que as crianças da mesma idade – em consultas de puericultura, quando ingressam na escola ou na puberdade. Na síndrome do nanismo de Laron, os níveis de hormônio de crescimento estão elevados, em razão da falta de estimulação do IGF-I em consequência de mutações no receptor do hormônio de crescimento.

## DIAGNÓSTICO

O teste provocativo não está indicado para crianças que apresentam distúrbio hipofisário diagnosticado e retardo do crescimento ou baixa estatura grave (< 3 desvios padrão abaixo do normal) sem outra explicação (nutrição). De modo semelhante, se uma criança apresenta velocidade de crescimento normal e níveis normais de IGF-I e IGFBP-3, não há necessidade de teste provocativo, visto que não existe probabilidade de deficiência de hormônio de crescimento. Todavia, em todas as outras crianças, são habitualmente necessários dois testes provocativos.

Nas crianças, o diagnóstico de deficiência isolada do hormônio de crescimento é estabelecido de modo mais confiável por meio de cuidadosas medidas do crescimento, por uma história clínica completa, de modo a excluir outras causas de deficiência do crescimento (acidose tubular renal [Capítulo 110], doença da tireoide [Capítulo 213], síndrome de Turner em meninas ou outra doença crônica) ou deficiências combinadas de hormônios. Em virtude da secreção episódica do hormônio de crescimento, as determinações dos níveis séricos desse hormônio, IGF-I e proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina-3 (IGFBP-3) também são úteis para confirmar o diagnóstico.

Em geral, são necessários testes provocativos para o diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento em crianças (Tabela 221.2), e podem ser aplicados critérios diagnósticos semelhantes para a deficiência desse hormônio de início no adulto.[10b] As crianças com diagnóstico de deficiência idiopática de hormônio de crescimento devem repetir os testes quando alcançarem a idade adulta, caso tenham sido inadequadamente diagnosticadas ou se tiveram uma forma leve que regrediu na idade adulta. Se um adulto apresentar deficiência de três hormônios hipofisários e tiver um nível de IGF-I abaixo do limite inferior da faixa normal, não há necessidade de teste provocativo.

## TRATAMENTO

O tratamento da deficiência isolada de hormônio de crescimento na infância consiste na reposição com hormônio de crescimento recombinante humano, 0,3 mg/kg/por semana em 6 ou 7 doses fracionadas. O crescimento médio é de 9 a 10 cm no primeiro ano de tratamento; em seguida, a velocidade de crescimento começa a diminuir para 6 a 7 cm por ano nos próximos 2 anos. Por ocasião da puberdade, alguns endocrinologistas pediatras aumentam a dose para 0,7 mg/kg/semana em doses fracionadas, enquanto são monitorados os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 para assegurar que não haja mais do que dois desvios padrão

acima do limite superior do normal. Se a velocidade de crescimento diminuir, deve-se verificar a função da tireoide, em razão do desenvolvimento de hipotireoidismo em algumas crianças tratadas com hormônio de crescimento.

O tratamento da deficiência de hormônio de crescimento de início no adulto consiste em hormônio de crescimento recombinante humano, na dose de 0,2 mg/dia nos homens e 0,3 mg/dia nas mulheres, porém de 0,1 mg/dia em indivíduos idosos. A dose é habitualmente administrada à noite para reproduzir a variação diurna da secreção de hormônio de crescimento em seu estado fisiológico. A avaliação da gordura e da massa muscular, bem como uma avaliação objetiva da qualidade de vida, pode ser útil no monitoramento do tratamento. Apesar de ser geralmente seguro, as complicações do tratamento incluem retenção hídrica (resultando em edema dos membros inferiores ou síndrome do túnel do carpo) e leve intolerância à glicose. As contraindicações para o tratamento incluem neoplasia maligna conhecida, hipertensão intracraniana e retinopatia proliferativa.

## Excesso do hormônio de crescimento: acromegalia e gigantismo

A acromegalia é uma doença caracterizada por excesso de crescimento e alterações metabólicas causadas pela proliferação de somatotrofos hipofisários e secreção excessiva do hormônio de crescimento. Se não for tratada, a acromegalia resulta em desfiguração acral e facial visível, doença cardíaca, câncer, anormalidades metabólicas, incluindo diabetes melito e aumento da mortalidade.

### BIOPATOLOGIA

A base molecular dos adenomas hipofisários está começando a ser compreendida. As mutações nos adenomas de hipófise secretores de hormônio de crescimento podem ocorrer em genes supressores de tumor e oncogenes. O gene *MEN1*, que codifica a menina, está associado a defeitos na metilação das histonas, acromegalia sindrômica, hiperplasia das glândulas paratireoides e adenomas do pâncreas endócrino e da adeno-hipófise. Observa-se o desenvolvimento de adenomas hipofisários em 50% desses pacientes, e 10% desses tumores secretam hormônio de crescimento. Mutações ativadoras na subunidade Gsa resultam em atividade Gs independente de ligante, levando, assim, à elevação dos níveis de cAMP e à hipersecreção de hormônio de crescimento. Muitos outros mecanismos moleculares provavelmente serão descobertos como causas de acromegalia.

Existem múltiplos níveis de controle normal da síntese e liberação de hormônio de crescimento. O fator hipotalâmico, denominado fator inibidor da liberação de somatotropina, inibe a liberação de hormônio de crescimento, enquanto o hormônio de liberação do hormônio de crescimento estimula tanto a sua síntese quanto liberação. Outros secretagogos do hormônio de crescimento, como a grelina no trato gastrintestinal, ligam-se diretamente aos receptores de estimulação do hormônio de crescimento no hipotálamo e induzem a liberação do hormônio. Além disso, a ação do hormônio de crescimento é mediada pelo IGF-I hepático, que inibe a síntese do hormônio por meio da estimulação do fator inibidor da liberação de somatotropina no hipotálamo e na hipófise. Por conseguinte, a acromegalia pode ser causada por adenomas hipofisários, que produzem quantidades excessivas e descontroladas do hormônio de crescimento, pela produção ectópica do hormônio de crescimento por tumores de células das ilhotas (Capítulo 217) ou linfomas (Capítulos 176 e 177) ou pela produção ectópica de hormônio de liberação do hormônio de crescimento nos tumores carcinoides brônquicos (Capítulo 182), câncer de pequenas células do pulmão (Capítulo 182), câncer medular de tireoide (Capítulo 213) ou feocromocitomas (Capítulo 215).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando se encontra pela primeira vez um paciente com excesso do hormônio de crescimento, o aperto com uma grande mão úmida e envolvente acompanhado de uma voz surda e ressoante que diz "Bom dia, doutor" podem fornecer as primeiras dicas de acromegalia. Os sintomas associados à hipersecreção do hormônio de crescimento, com frequência, não são reconhecidos por um período de 10 anos ou mais após seu início frequentemente sutil. Os clássicos traços faciais grosseiros em geral não são imediatamente evidentes, porém são reconhecidos de modo retrospectivo, após olhar antigas fotografias (Figura 211.5). Como esses tumores hipofisários, em geral, são diagnosticados apenas vários anos após o aparecimento dos sintomas,[11] são habitualmente macroadenomas por ocasião de sua apresentação (75%). A cefaleia constitui um sintoma inicial em até 60% dos pacientes, e 10% apresentam a hemianopsia temporal clássica. A estatura alta pode estar presente, dependendo do momento em que começou a ocorrer excesso de hormônio de crescimento, e seu início em uma idade mais jovem correlaciona-se com a estatura mais alta.

Os efeitos são mais aparentes nos ossos e nos tecidos moles, com observação frequente de crescimento ósseo excessivo, especificamente protrusão da mandíbula, aumento do espaço entre os dentes, má oclusão, sobremordida e macroglossia. O crescimento excessivo dos tecidos moles da faringe pode resultar em apneia do sono. O aumento do nariz e dos ossos faciais resulta em bossa frontal. De modo semelhante, o aumento dos ossos e tecidos moles é responsável pelas alterações que os pacientes podem observar no tamanho dos anéis, no número dos calçados e tamanho dos chapéus. O crescimento do tecido mole, incluindo múltiplas acrocórdones, está frequentemente associado a pólipos colônicos pré-malignos e a câncer de cólon (Capítulo 184). A hiperidrose em repouso é muito comum. A neuropatia, como a síndrome do túnel do carpo (Capítulo 392), pode ser observada secundariamente à compressão de nervos.

**FIGURA 211.5** **Manifestações clínicas da acromegalia. A.** Série de fotografias de mulher com acromegalia. No decorrer de um período de 9 anos, os traços faciais tornaram-se progressivamente mais grosseiros, incluindo aumento do nariz e dos lábios e desenvolvimento de prognatismo. A paciente também apresentou hipertensão, artropatia e aumento de tamanho das mãos. **B.** RM do adenoma hipofisário da paciente por ocasião da apresentação.

A acromegalia provoca aumento da taxa de mortalidade em duas a três vezes, sendo o aumento principalmente atribuído a complicações cardiovasculares e vasculares cerebrais. Esse risco pode ser explicado, em parte, pela alta frequência de hipertensão (25 a 35%) e diabetes melito (10 a 25%). Na maioria dos pacientes, observa-se o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica, que, com frequência, está associada, em última análise, a cardiopatia isquêmica sintomática e insuficiência cardíaca. A apneia do sono (Capítulo 377) pode contribuir para as arritmias cardíacas. As diversas consequências estéticas, metabólicas e cardíacas, bem como outras consequências, da acromegalia enfatizam a importância do estabelecimento precoce do diagnóstico e da instituição de terapia apropriada.

## DIAGNÓSTICO

Em razão da secreção pulsátil do hormônio de crescimento, com grandes amplitudes (> 50 ng/mℓ), as medições aleatórias não são muito úteis para estabelecer o diagnóstico ou excluir a possibilidade de acromegalia. Como o estresse, o exercício e o sono causam aumentos fisiológicos dos níveis séricos do hormônio de crescimento, a medição do nível de IGF-I (que apresenta uma boa correlação com a secreção

diária do hormônio de crescimento e com a atividade da doença), após um teste de tolerância à glicose oral de 75 g de 2 h (Tabela 211.7), fornece melhor índice integrado da produção do hormônio de crescimento e constitui maneira mais útil de proceder ao rastreamento para acromegalia. Na acromegalia, a administração de glicose não irá suprimir os níveis do hormônio de crescimento para valores inferiores a 1 ng/mℓ por um imunoensaio de anticorpo policlonal ou abaixo de 0,4 ng/mℓ por um ensaio imunorradiométrico quimioluminescente. A resposta a uma carga de glicose também é útil para determinar a eficácia da terapia, visto que ela deve se normalizar rapidamente após a normalização dos níveis do hormônio de crescimento. Deve-se medir a secreção concomitante de prolactina, visto que uma porcentagem considerável de tumores cossecretam hormônio de crescimento e prolactina, e esses achados apresentam implicações no tratamento clínico com agonistas da dopamina.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de acromegalia com base em uma avaliação endocrinológica completa, deve-se obter uma RM para definir a extensão do crescimento do tumor. Embora 90% dos pacientes tenham um adenoma hipofisário visível na RM, 10% apresentam sela vazia. As causas não hipofisárias raras de acromegalia incluem tumores hipotalâmicos, que produzem hormônio de liberação do hormônio de crescimento em excesso, ou tumores não endócrinos, que secretam hormônio de crescimento ectópico. Em algumas ocasiões, o cateterismo venoso seletivo nos leitos tumorais identificados em radiografias pode estabelecer as fontes de IGF-I ou compostos semelhantes secretados.

## TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento consistem em reduzir o tamanho do tumor, prevenir seus efeitos expansivos e eliminar sua função, reduzindo a morbidade e a mortalidade a longo prazo, que resultam da produção excessiva do hormônio de crescimento. Em geral, o tratamento é bem-sucedido, visto que é capaz de reverter muitas anormalidades dos tecidos moles, bem como o diabetes melito e outros distúrbios metabólicos. Entretanto, as alterações acrais são habitualmente interrompidas, de modo que é possível prevenir a desfiguração física, em vez de corrigi-la. Embora qualquer redução nos níveis de hormônio de crescimento possa melhorar os sintomas, a meta é normalizar os níveis do hormônio de crescimento e de IGF-I, prevenir a recrudescência do tumor e evitar precipitar o hipopituitarismo. Em geral, a cura é definida pela normalização dos níveis sanguíneos de amostras aleatórias, bem como dos níveis após a realização de teste provocativo, como teste de tolerância à glicose oral.

A cirurgia transesfenoidal pode reduzir os níveis do hormônio de crescimento para valores abaixo de 25 ng/mℓ em 80 a 90% dos microadenomas. Os macroadenomas apresentam taxas de cura do tumor inferiores a 30%, porém o nível do hormônio de crescimento é habitualmente reduzido de modo substancial.

O tratamento clínico para a acromegalia inclui análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida e pasireotida), agonistas da dopamina (p. ex., cabergolina) e um agonista do receptor do hormônio de crescimento (pegvisomanto). Os análogos da somatostatina podem ser utilizados como terapia adjuvante quando a cirurgia ou a radioterapia não curam o tumor, ou como terapia primária quando a cura cirúrgica não é possível, como nos casos em que o tumor invadiu o seio cavernoso. A octreotida, a lanreotida e, em particular, a pasireotida administradas por via intramuscular, a cada 4 semanas, quase sempre reduzem os níveis do hormônio de crescimento e de IGF-I e normalizam os níveis de IGF-I em cerca de 50 a 60% dos casos. A pasireotida LAR (40 ou 60 mg administrados uma vez a cada 28 dias, durante 24 semanas) demonstra eficácia superior em comparação com a octreotida e a lanreotida e está se tornando o novo fármaco padrão em pacientes cuja acromegalia não é adequadamente controlada por um análogo da somatostatina de primeira geração.[A1,A2,A3] O tamanho do tumor é reduzido modestamente em cerca de 50% dos casos, e cerca de 10 a 20% dos pacientes que obtêm níveis normais do hormônio de crescimento e de IGF-I podem

finalmente interromper com sucesso o tratamento depois de vários anos. Os efeitos colaterais dos análogos da somatostatina incluem diarreia e colelitíase, porém a colecistite e a colecistectomia subsequente são raras. Alguns pacientes obtêm benefício aditivo quando duas classes de medicamentos são combinadas em baixas doses para evitar os efeitos colaterais.

Embora a cabergolina frequentemente possa reduzir os níveis do hormônio de crescimento e de IGF-I, os níveis só se normalizam em cerca de 30% dos pacientes. O pegvisomanto, que é um análogo biossintético do hormônio de crescimento, impede a ligação do hormônio de crescimento a seu receptor. Quando administrado por injeção subcutânea diária, pode normalizar os níveis de IGF-I em mais de 90% dos pacientes, porém não afeta o tamanho do tumor. Seu uso pode ser reservado para pacientes que não respondem a outras terapias; além disso, pode ser utilizado como tratamento clínico inicial para pequenos tumores ou pode ser combinado com análogos da somatostatina. O efeito adverso mais comum do pegvisomanto consiste em elevação dos níveis das enzimas hepáticas.

A radioterapia não constitui um tratamento primário efetivo, visto que só reduzirá os níveis do hormônio de crescimento dentro de 5 a 10 anos e está associada a um elevado risco de hipopituitarismo e outras complicações. A radioterapia adjuvante, particularmente a radioterapia estereotáxica, pode beneficiar os pacientes cujos macroadenomas persistem apesar da cirurgia transesfenoidal e do tratamento clínico.

## PROGNÓSTICO

O tratamento consegue melhorar os sintomas,[11b] embora a artropatia da acromegalia evolui em aproximadamente um terço dos pacientes.[11c] É menos provável que pacientes com tumores maiores ou níveis séricos mais elevados de GH alcancem remissão após a cirurgia; esses pacientes tendem a necessitar de tratamento farmacológico continuado.[11d]

Dados mostram que os pacientes com acromegalia apresentam mortalidade semelhante à da população geral se conseguirem obter supressão do hormônio de crescimento para menos de 1 ng/mℓ durante o teste de tolerância à glicose oral e níveis normais de IGF-I, particularmente com o uso contínuo de análogos da somatostatina como terapia adjuvante. Entretanto, o aumento da expectativa de vida tem sido associado a maior número de mortes por câncer.

## PROLACTINA

Tanto a prolactina quanto o hormônio de crescimento apresentam sequências de aminoácidos semelhantes e estão presentes em todos os vertebrados. Durante a gravidez, as concentrações de prolactina aumentam e, com os outros hormônios da gravidez, estimulam a produção de leite pelo epitélio mamário. Os lactotrofos, que são as células que secretam prolactina, representam 20 a 50% da população de células da adeno-hipófise e são as que têm mais tendência a dar origem a tumores hipofisários. A prolactina está agora implicada não apenas na lactação, mas também na inibição da função reprodutiva (por meio de supressão das gonadotropinas) e suporte do comportamento materno. A função da prolactina não está tão bem definida quando ela é expressa fora da hipófise, incluindo na glândula mamária e na decídua uterina. Uma variante da prolactina, a "prolactina grande" ou macroprolactina, é uma variante de alto peso molecular, em virtude da tendência da prolactina a agregar-se e a formar pontes de dissulfeto intermoleculares espontaneamente ou com IgG. Apesar de sua imunorreatividade, essas variantes de prolactina habitualmente apresentam atividade biológica diminuída.

A prolactina liga-se ao receptor de prolactina, um membro da família de receptores de citocinas tipo 1. A Janus quinase-2 é uma proteinoquinase associada ao receptor de prolactina, que medeia o efeito do hormônio nas células-alvo por mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados. O receptor de

prolactina também é o receptor dos lactogênios placentários, que são hormônios sintetizados durante a gravidez, que também resultam da duplicação do gene da prolactina ou do hormônio de crescimento.

A regulação da secreção de prolactina pelos lactotrofos é determinada principalmente pela inibição da dopamina, que atua por meio dos receptores tipo $D_2$ nos lactotrofos. A inibição da dopamina ("inibindo o inibidor") resulta em liberação de prolactina, como a observada em tumores hipofisários não secretores ou em traumatismos que causam ruptura da haste hipofisária, impedindo, assim, a inibição da liberação de prolactina pela dopamina. O estrogênio é um potente estimulador da proliferação de lactotrofos, e isso levanta a possibilidade de que o estrogênio exógeno possa aumentar o crescimento de prolactinomas, embora as evidências clínicas sugiram que esse fenômeno só possa ser verdadeiro no caso dos macroprolactinomas. O hormônio de liberação da tireotropina (TRH) e o peptídio intestinal vasoativo (VIP) também estimulam a liberação de prolactina, de modo que, quando o hipotireoidismo aumenta a liberação de TRH pelo hipotálamo, ele provoca hiperprolactinemia. Além do controle hipotalâmico, a secreção de prolactina é induzida pelo sono, pelo estresse, pela estimulação da parede torácica e pela gravidez. Durante a gravidez, os níveis elevados de estrogênio e de progesterona inibem a lactação, e seu declínio após o parto possibilita a lactação, acompanhada da secreção de ocitocina em resposta à sucção.

## Deficiência de prolactina

A concentração normal de prolactina é inferior a 15 a 20 pg/mℓ em mulheres e inferior a 10 a 15 pg/mℓ nos homens. As consequências dos baixos níveis de prolactina e dos limites inferiores dos valores normais não estão bem compreendidas, porém o limite de detecção da prolactina na maioria dos ensaios clínicos é inferior a 1 pg/mℓ. Podem-se observar baixos níveis séricos de prolactina no hipertireoidismo, decorrentes da supressão do TRH. Os baixos níveis de prolactina podem impedir a lactação adequada em mães que amamentam e pode constituir um marcador confiável de hipopituitarismo quando a sua existência é observada com a deficiência de outro hormônio hipofisário. A lactação não está totalmente ausente, visto que a estimulação dos mamilos pode ser suficiente para iniciar a produção de leite. Não foi relatado nenhum caso de deficiência isolada de prolactina nos homens.

## Hiperprolactinemia

### BIOPATOLOGIA

Entre as causas de elevação dos níveis de prolactina (Tabela 211.8), destacam-se os medicamentos que antagonizam a ação da dopamina ou que aumentam a atividade das endorfinas ou da serotonina. Esses mecanismos resultam em hiperprolactinemia leve (< 100 pg/mℓ), porém o prolactinoma constitui a causa mais comum de hiperprolactinemia com níveis de prolactina superiores a 100 pg/mℓ.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de serem raros em crianças (< 2 a 3% dos tumores intracranianos), os prolactinomas são habitualmente detectados e apresentam sintomas clínicos quando se tornam macroadenomas e causam sintomas neurológicos (problemas visuais, cefaleias), puberdade tardia ou retardo do crescimento. Estes últimos dois sinais podem resultar dos efeitos diretos do tumor sobre outras linhagens celulares ou do efeito da prolactina em excesso sobre a liberação de hormônio de crescimento e redução da resposta das gonadotropinas.

Em mulheres adultas na pré-menopausa, a apresentação típica consiste em galactorreia e oligomenorreia. Como a galactorreia é ativada pelo estrogênio, as mulheres na pós-menopausa, que geralmente apresentam deficiência de estrogênio, não desenvolvem galactorreia, apesar dos níveis elevados de prolactina. A prolactina também pode suprimir o GnRH e, portanto, o LH e FSH e, por sua vez, o estrogênio. Em consequência, os sintomas de hiperprolactinemia também podem constituir manifestações dos baixos níveis de estrogênio, como infertilidade, diminuição da libido e ressecamento vaginal. Os contraceptivos orais (Capítulo 225) podem superar as perturbações do GnRH e induzir uma menstruação normal, mesmo na ocorrência de níveis elevados de prolactina. A osteopenia (Capítulo 230) pode constituir um efeito direto do nível elevado de prolactina sobre o osso, bem como seus efeitos indiretos sobre o estrogênio. Se o prolactinoma alcançar um tamanho grande o suficiente, podem surgir sintomas neurológicos (p. ex., alterações da visão e cefaleias), mesmo antes das manifestações endócrinas.

Nos homens adultos, os prolactinomas são, em geral, detectados tardiamente, visto que é necessária a existência de uma grande massa para causar manifestações neurológicas ou endócrinas. Entretanto, o excesso de prolactina inibe o GnRH, reduzindo, assim, os níveis de testosterona e resultando em diminuição da libido, impotência, redução da massa muscular e aumento da massa adiposa. Em raras situações, quando os homens apresentam níveis elevados de estrogênio (p. ex., cirrose), os elevados níveis de prolactina podem induzir ginecomastia e até mesmo galactorreia. Em homens com osteopenia (Capítulo 230), deve-se determinar o nível de prolactina, visto que sua elevação diminui os níveis de testosterona e os osteoblastos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperprolactinemia baseia-se na medição direta dos níveis sanguíneos elevados de prolactina por imunoensaio. Quando um macroprolactinoma ocasional provoca níveis de prolactina acima de 1.000 pg/mℓ, podem ser registrados valores falsamente baixos, visto que o nível elevado "sobrecarrega" o anticorpo e reduz artificialmente o valor medido. Por outro lado, a prolactina pode sofrer dimerização (prolactina grande) ou formar um complexo com a IgG circulante (prolactina grande grande), resultando em complexos de "macroprolactina", que são biologicamente ativos, mas que podem resultar em elevação dos valores da prolactina em alguns imunoensaios.

Os níveis de prolactina ligeiramente acima do normal, porém inferiores a 70 pg/mℓ, são habitualmente causados por fármacos. As causas não farmacológicas incluem síndrome da parede torácica, gravidez, lactação e insuficiência renal, bem como adenomas secretores de prolactina. Como a dopamina inibe a prolactina, os tumores hipofisários ou hipotalâmicos não secretores de prolactina, que exercem compressão sobre a haste hipofisária, também podem causar elevação da prolactina ao interromper o fluxo de dopamina para os lactotrofos. Como ocorre na maioria dos adenomas funcionais, em que tumores de maior tamanho geralmente produzem mais hormônios, os macroadenomas podem estar associados a níveis superiores a 1.000 pg/mℓ, enquanto os microadenomas podem elevar apenas discretamente os níveis de prolactina. Em pacientes com elevação leve dos níveis de prolactina (< 100 pg/mℓ), porém sem tumor na RM, a causa pode consistir em macroprolactina, um microadenoma demasiado pequeno para ser identificado na RM, ou hiperprolactina idiopática, em decorrência da disfunção hipotalâmica.

**Tabela 211.8** **Causas de hiperprolactinemia.**

| CAUSAS FARMACOLÓGICAS | EXEMPLOS | MECANISMO | FAIXA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE PRL (pg/mℓ) |
|---|---|---|---|
| Antieméticos | Metoclopramida, domperidona, | Bloqueio do receptor de dopamina | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | proclorperazina | | |
| Antipsicóticos | De primeira geração: flufenazina; haloperidol, outros<br>De segunda geração: paliperidona; risperidona | Bloqueio do receptor de dopamina | 20 a 70 |
| Antidepressivos cíclicos | Clomipramina | Desconhecido | 20 a 70 |
| Narcóticos | Metadona, morfina, outros | Efeito indireto da ativação do receptor mu de opioides | 20 a 70 |
| Estrogênio | Contraceptivos orais | Estimula a PRL na transcrição | 20 a 70 |
| **CAUSAS NÃO FARMACOLÓGICAS** | | | |
| Estresse | | Hipotalâmico | 20 a 70 |
| Gravidez | | Estrogênio | 20 a 500 |
| Adenoma hipofisário | | | Macro: 200 a > 10 mil<br>Micro: 20 a 250 |
| Hipotireoidismo | | Aumento do TRH | Moderado; < 100 |
| Insuficiência renal crônica, cirrose | | Diminuição da depuração e efeito central | Moderado; < 100 |
| Lesão da parede torácica, estimulação dos mamilos | | Desconhecido | 20 a 70 |

PRL = prolactina; TRH = hormônio de liberação da tireotropina.

## TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo restaurar a função gonadal normal.[12] Outra meta é reduzir o tamanho do tumor para aliviar quaisquer efeitos expansivos anatômicos ou neurológicos. Os agonistas da dopamina, que ativam os receptores de dopamina localizados no tumor, constituem a terapia de escolha em pacientes com prolactinomas. A cabergolina (0,5 mg VO, 2 vezes/semana) é o medicamento mais popular, visto que é efetivo e relativamente bem tolerado (Figura 211.6). A cabergolina é habitualmente preferida à bromocriptina, visto que apresenta menos efeitos colaterais e tem maior eficácia na redução do tamanho do tumor. Deve-se prescrever a menor dose capaz de reduzir os níveis séricos de prolactina para menos 10 pg/mℓ. Em geral, os pacientes com macroprolactinomas necessitam de doses mais altas, habitualmente superiores a 2 mg/semana. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com

macroprolactinomas conseguem uma redução de mais de 50% no tamanho do tumor, e pode-se observar melhora dos campos visuais na primeira semana. Os pacientes que não conseguem tolerar a cabergolina, em razão da ocorrência de náuseas e tontura, podem responder melhor à bromocriptina, que pode ser inserida por via vaginal em mulheres. Uma paciente que parece ser resistente aos agonistas da dopamina pode não estar aderindo ao tratamento, pode ser incapaz de tolerar os efeitos colaterais ou pode apresentar uma verdadeira resistência a esses fármacos. Devido à preocupação de que esses agentes possam causar dano às valvas cardíacas, é razoável efetuar um ecocardiograma anualmente em pacientes com cardiopatia valvar conhecida ou que necessitam de terapia a longo prazo com doses acima de 5 mg/semana.

> Quando uma paciente está sendo tratada e os níveis de prolactina se normalizam, é possível a ocorrência de ovulação. Em geral, as mulheres grávidas devem interromper a terapia farmacológica e seus níveis de prolactina devem ser monitorados, tendo em mente que a gravidez por si só provoca elevação dos níveis de prolactina. Não há evidências sugerindo que a cabergolina ou a bromocriptina estejam associadas a malformações congênitas. O estrogênio pode estimular a prolactina e, talvez, o tumor hipofisário; os microadenomas têm menos tendência a crescer, porém, cerca de 25% dos macroprolactinomas crescem durante a gravidez, conforme evidenciado por sintomas de cefaleia e anormalidades dos campos visuais. Uma vez confirmada a gravidez e interrompida a cabergolina, o monitoramento do tumor exige a realização de medições dos campos visuais a cada trimestre para evitar a RM durante a gestação. Se os campos visuais estiverem normais, a gravidez pode progredir sem medicação. Se houver alterações dos campos visuais, deve-se discutir a possibilidade de reiniciar a medicação. Em geral, prefere-se a bromocriptina durante a gravidez, visto que existe mais experiência com esse fármaco.

Os pacientes que respondem bem – com supressão dos níveis de prolactina, desaparecimento do tumor e resolução dos sintomas no decorrer de pelo menos 1 ano – devem reduzir a dose ou interromper o medicamento por completo. Os níveis de prolactina e a RM devem ser solicitados 3 meses após a interrupção da medicação; em seguida, com 6 meses e, por fim, anualmente, até que se tenha certeza de que não haja recorrência. Os macroprolactinomas têm mais tendência a sofrer recorrência do que os microprolactinomas. Se for reiniciada, a cabergolina deve ser prescrita na menor dose necessária para manter os níveis séricos de prolactina abaixo de 10 pg/mℓ.

Como segunda opção definida, e apenas para pacientes nos quais a intervenção farmacológica não é bem-sucedida, recomenda-se a ressecção transesfenoidal do tumor. Embora as taxas de cura não sejam tão impressionantes quanto aquelas associadas aos medicamentos, ocorre normalização da prolactina em 65 a 85% dos microadenomas e em 30 a 40% dos macroadenomas, com taxas de recorrência de 20% ao longo de 10 anos. A radioterapia raramente é utilizada.

## HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO (ACTH)

### Introdução

Nos seres humanos, o gene da POMC está situado em 2p33 no braço curto do cromossomo 2 e é constituído por três éxons. O primeiro éxon é a sequência líder e liga-se ao ribossomo. O segundo éxon contém a sequência de sinal, que possibilita a translocação da proteína para o retículo endoplasmático e codifica a parte inicial da POMC. O terceiro éxon codifica a proteína madura e a cauda poliA. Nos seres humanos, existem três transcritos de RNA. O transcrito T1 é a forma encontrada nas células corticotróficas da hipófise, bem como no hipotálamo. O transcrito T2 origina-se a partir da extremidade 5′ do éxon 3 e é encontrado principalmente nos tecidos periféricos, enquanto o transcrito 3 apresenta elementos promotores a montante do éxon 1 e é expresso em tumores secretores de ACTH, como câncer de pulmão de pequenas células. A POMC sofre clivagem proteolítica para gerar pró-ACTH e betalipotropina. Especificamente, duas serinoproteases, a pró-hormônio convertase 1 (PC1) e a PC2, são responsáveis pela clivagem dos peptídios, que resultam em ACTH, bem como no hormônio gamamelanócito-estimulante (MSH), gamalipotropina e betaendorfina. O ACTH é clivado em peptídio do lobo intermediário semelhante à corticotropina e alfa-MSH. A porção biologicamente ativa do ACTH reside nos primeiros 18 de seus 39 aminoácidos. Um peptídio sintético (cosintropina) inclui os primeiros 24 desses aminoácidos e tem meia-vida mais longa, visto que ele não é prontamente clivado pela PC1. Em virtude dessa meia-vida mais longa, a cosintropina é uma preparação clinicamente útil na avaliação da função adrenocortical.

O ACTH é um peptídio de 39 aminoácidos, sintetizado como parte de um polipeptídio precursor, a pró-opiomelanocortina (POMC; 241 aminoácidos).

Nos tumores extra-hipofisários, o processamento da POMC é variável, e são produzidos diversos intermediários. Por conseguinte, os tumores que produzem ACTH ectópico são habitualmente acompanhados de níveis sanguíneos detectáveis de outros intermediários da POMC, que não são observados quando um adenoma hipofisário provoca excesso de ACTH.

Os níveis sanguíneos equilibrados de ACTH e, portanto, os níveis de cortisol exigem vários níveis de controle da secreção de ACTH pela hipófise. O fator estimulador mais importante da secreção de ACTH é o hormônio de liberação da corticotropina (CRH) hipotalâmico. A estimulação crônica do CRH provoca hiperplasia dos corticotrofos, o que raramente pode ser observado em tumores neuroendócrinos que secretam CRH. Entretanto, outros neurotransmissores e peptídios cerebrais (incluindo várias citocinas que atuam de modo sinérgico com os hormônios hipotalâmicos, o fator inibidor da leucemia e o CRH) também atravessam o eixo hipotalâmico-porta e estimulam a liberação de ACTH pelos corticotrofos. Além disso, a hipoglicemia, o estresse (em consequência de sepse, cirurgia ou doença aguda) e a depressão podem estimular as citocinas periféricas e hipotalâmicas que ativam o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O cortisol inibe a liberação de ACTH, atenua a resposta do ACTH ao CRH e inibe a produção de CRH. Após administração prolongada de glicocorticoides exógenos e consequente supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, a recuperação da secreção endógena de CRH, que parece constituir a etapa limitadora de velocidade para a normalização da função, pode levar vários meses.

O ACTH é liberado de modo pulsátil ultradiano, com 10 a 12 pulsos por dia, resultando em níveis plasmáticos inferiores a 10 a 80 pg/mℓ. Os valores são mais altos em torno de 8 horas da manhã e alcançam um pico com as refeições. O nível mínimo ocorre habitualmente em torno de 1 a 2 horas da manhã. Até mesmo o estresse de uma punção venosa pode aumentar as concentrações plasmáticas de ACTH. A liberação pulsátil, combinada com a meia-vida curta (minutos), explica por que a medição aleatória do ACTH geralmente não tem utilidade, exceto quando o nível aleatório está muito elevado, como é possível observar na insuficiência suprarrenal primária (baixos níveis de cortisol). Concentrações plasmáticas de ACTH quase indetectáveis na existência de hipercortisolismo sugerem uma fonte suprarrenal primária (adenoma suprarrenal secretor de cortisol ou hiperplasia suprarrenal congênita).

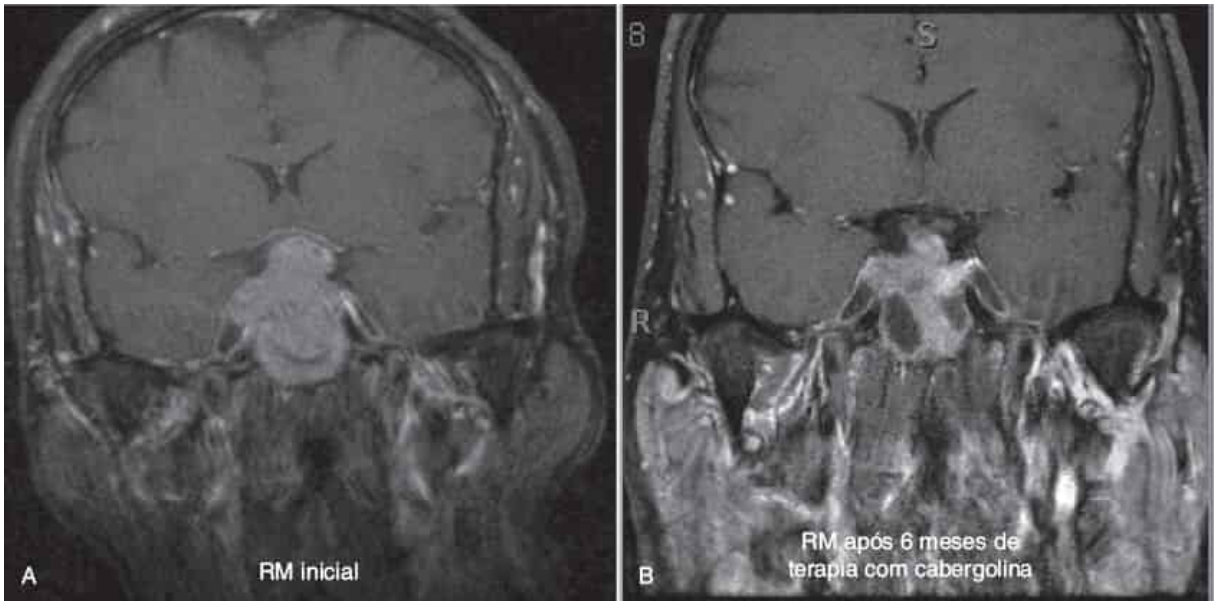


**FIGURA 211.6 Ressonância magnética de um macroprolactinoma antes (A) e depois (B) do início da terapia com cabergolina.** Homem de 43 anos que apresentou cefaleia durante 4 semanas e visão normal. A RM revelou a existência de uma grande massa. O nível de prolactina na apresentação foi de 8 mil ng/dℓ (normal < 20). Depois de 2 doses de cabergolina (0,5 mg VO à noite, o nível sérico de prolactina caiu para 2.086; depois de 6 meses de tratamento, o nível de prolactina foi de 15 ng/dℓ, e a RM repetida mostrou uma redução significativa no tamanho do tumor.

A hipoglicemia induzida por insulina proporciona um mecanismo para avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (Tabela 211.2). O traumatismo e a infecção aumentam a secreção de CRH e ACTH e, em consequência, os níveis de cortisol. São necessários ajustes análogos nas doses de terapia de reposição de cortisol em pacientes em estado crítico.

## Deficiência de hormônio adrenocorticotrófico: hipocortisolismo secundário

A insuficiência suprarrenal secundária refere-se a estados de baixo cortisolismo, em virtude de níveis inapropriadamente baixos de CRH ou de ACTH. Qualquer doença congênita ou adquirida que comprometa a função hipofisária normal pode afetar a formação e a liberação de ACTH. Os sintomas de febre, náuseas, vômitos, fraqueza e fadiga normalmente são acompanhados de hipotensão relativa ou absoluta. Os achados anormais nos exames de laboratório podem incluir hipoglicemia, hiponatremia e eosinofilia. A insuficiência suprarrenal primária (Capítulo 214) provoca habitualmente deficiência de cortisol mais grave e deficiência associada de mineralocorticoides, enquanto a insuficiência suprarrenal secundária não é, com frequência, tão grave e não é acompanhada de deficiência de mineralocorticoides, visto que estes últimos são controlados principalmente pelo sistema renina-angiotensina, em vez de mecanismos dependentes de ACTH. Em consequência, a depleção de volume é menos pronunciada na deficiência de ACTH, e a hiperpotassemia não constitui parte da síndrome clínica. Outra característica diferencial é o fato de que os níveis de MSH estão baixos quando os níveis de ACTH estão baixos, de modo que a hiperpigmentação não constitui uma característica da insuficiência suprarrenal primária. Nas mulheres, a redução dos androgênios suprarrenais pode reduzir a libido e levar à queda dos pelos axilares e púbicos.

Com mais frequência, a deficiência de ACTH é causada quando o tratamento com glicocorticoides exógenos suprime o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Devido à ausência de estimulação do ACTH, a súbita interrupção dos glicocorticoides exógenos ou uma necessidade aumentada deles, porém não suprida, devido a um estresse grave, podem causar sinais e sintomas de deficiência de glicocorticoides. Quando ocorre deficiência de ACTH em adultos, ela quase sempre é acompanhada de deficiência de outros hormônios hipofisários, particularmente em mulheres que apresentam hipofisite linfocítica. A deficiência de ACTH primária isolada é rara,[13] porém pode ser observada em defeitos de fatores de transcrição (T-Box19 e fator de transcrição restrito da hipófise), da expressão da pró-opiomelanocortina ou da expressão do gene do CRH.

Em geral, a reserva de ACTH é avaliada pela indução controlada de hipoglicemia com insulina IV em um teste de tolerância à insulina, que avalia diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal ao estimular a liberação de citocinas e de CRH pelo cérebro, os quais, por sua vez, estimulam a liberação de ACTH. O teste de tolerância à insulina é realizado depois de uma noite de jejum com a administração de 0,1 U de insulina/kg de peso corporal IV (ou 0,05 U se houver alta suspeita de deficiência de ACTH) utilizando NaCl a 0,9% para manter o acesso IV. O nível de glicemia é medido a cada 15 minutos para monitoramento de um nível de glicose abaixo de 40 mg/dℓ ou quando surgirem sintomas de hipoglicemia (o que ocorrer em primeiro lugar). Os pacientes com deficiência de ACTH podem não se recuperar da hipoglicemia e podem necessitar de 50 mℓ de solução de glicose a 50% para normalizar o nível de glicemia. Um teste normal consiste em um nível de cortisol superior a 18 μg/dℓ logo após confirmação da hipoglicemia. O teste de tolerância à insulina deve ser realizado com cautela em pacientes com distúrbios convulsivos, visto que a hipoglicemia pode baixar o limiar de convulsão.

Outra maneira de determinar a reserva de ACTH quando há suspeita de deficiência de ACTH consiste na administração intravenosa de CRH (1 μg/kg) no tempo "zero", com determinações do cortisol aos 5, 10, 15 e 30 minutos após a injeção. Esse teste, que não está tão bem padronizado quanto o teste de tolerância à insulina, desconsidera o hipotálamo. O teste de metirapona, que com frequência é pouco tolerado e cuja realização pode ser difícil, é agora raramente utilizado.

A deficiência de ACTH responde à reposição de glicocorticoides. Em geral, a deficiência isolada de ACTH exige apenas a administração de hidrocortisona, habitualmente 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde, de modo a simular o perfil fisiológico de liberação do cortisol. Em geral, são utilizadas doses em dobro durante situações de estresse leve a moderado. *Kits* de emergência de injeções de hidrocortisona são úteis nos casos em que os vômitos impedem sua administração oral. São necessárias doses de estresse de esteroides (p. ex., 50 a 75 mg a cada 8 horas para estresse grave) na doença aguda. Os pacientes que tomaram glicocorticoides potentes de ação longa (p. ex., prednisona) durante meses para doenças inflamatórias crônicas (p. ex., asma [Capítulo 81], lúpus eritematoso sistêmico [Capítulo 250] ou doença intestinal inflamatória [Capítulo 132]) podem ser liberados do uso crônico de glicocorticoides se o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal for estimulado por meio de mudança para glicocorticoides de ação mais curta (p. ex., hidrocortisona) com redução gradual das doses, muitas vezes com titulação lenta no decorrer de muitos meses. Entretanto, se a doença subjacente que foi tratada com esteroides ainda estiver ativa, eles precisam ser substituídos por outros agentes imunossupressores, visto que, caso contrário, ocorrerá exacerbação da doença subjacente.

## Doença de Cushing

A síndrome de Cushing é uma síndrome clínica que reflete a exposição excessiva dos tecidos aos glicocorticoides. O diagnóstico depende da suspeita e de exames laboratoriais definitivos. A síndrome pode ser dependente e independente de ACTH, porém a causa mais comum consiste na produção de cortisol em excesso pela liberação persistente de ACTH por um adenoma hipofisário. O termo *doença* de Cushing é reservado para essa causa específica de *síndrome* de Cushing. Outras causas de síndrome de Cushing dependente de ACTH incluem secreção ectópica de ACTH, secreção ectópica de CRH e

administração exógena de ACTH. As causas de síndrome de Cushing independentes de ACTH incluem adenomas suprarrenais, carcinomas suprarrenais, doença suprarrenal nodular pigmentada primária, hiperplasia macronodular bilateral independente de ACTH (Capítulo 214) e administração exógena de glicocorticoides.

## BIOPATOLOGIA

Cerca de 60 a 70% dos casos de síndrome de Cushing consistem em doença de Cushing causada por adenoma solitário de corticotrofos, embora raros casos sejam causados por hiperplasia dos corticotrofos ou até mesmo mais raramente por carcinoma de corticotrofos. A doença de Cushing é 8 a 10 vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens. Embora os tumores sejam, em sua maioria, pequenos quando identificados, em virtude dos efeitos biológicos profundos do excesso de cortisol, 10 a 15% manifestam-se como macroadenomas. A patologia molecular da maioria dos adenomas corticotróficos não é conhecida, visto que os oncogenes habituais e os genes supressores de tumor não parecem estar comumente envolvidos. Em pacientes com síndromes de tumores endócrinos familiares, os adenomas secretores são mais raros do que os adenomas não secretores ou adenomas que secretam hormônio de crescimento ou prolactina.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A existência de receptores de glicocorticoides na maioria das células do corpo explica a razão pela qual a produção excessiva de ACTH tem múltiplas manifestações. Os sintomas que levam a maioria dos pacientes a procurar assistência médica consistem em ganho de peso, transtornos do sono, labilidade emocional e alterações físicas típicas associadas ao excesso de glicocorticoides. A maioria dos pacientes apresenta depressão, e alguns deles têm até mesmo ideação suicida se não forem tratados. Em mulheres com ciclos menstruais, as primeiras perturbações podem consistir em oligomenorreia e amenorreia. Os pacientes também podem perceber fraqueza muscular proximal quando entram ou saem de um automóvel ou até mesmo quando escovam os cabelos. Alguns pacientes queixam-se de cefaleias e perda da visão, dependendo do tamanho do adenoma hipofisário. As mulheres também podem apresentar hirsutismo e agravamento da acne. Em virtude de seu estado imunocomprometido, a apresentação inicial também pode consistir em infecções e sepse que comportam risco à vida. O estado de hipercoagulabilidade associado pode resultar em trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (Capítulo 74).

Os achados comuns ao exame físico consistem em obesidade central, devido à perda da massa muscular. São observadas estrias grandes, largas e violáceas no abdome, sob as mamas, nas axilas e na face interna das coxas. Quando comparadas com as da gravidez, as estrias de Cushing são habitualmente mais largas do que a largura de um dedo, de cor violácea e podem exibir sangramento subcutâneo, contribuindo para a sua pigmentação. O tecido adiposo anormal é habitualmente observado entre as escápulas (“giba de búfalo”) ou no espaço supraclavicular. Na face, o depósito de gordura causa “fácies de lua cheia”, e o aumento do hematócrito contribui para a pletora facial (bochechas vermelhas) (Tabela 211.9). Há aumento do crescimento dos cabelos em uma distribuição dependente de estrogênio, e, nas mulheres, ocorre calvície de padrão masculino (Figura 211.7). Múltiplas equimoses no tronco e nos membros podem ser observadas, devido à contusão da fragilidade capilar.

Os pacientes podem apresentar leve intolerância à glicose ou diabetes melito flagrante, dependendo da elevação absoluta do nível de cortisol, bem como de sua cronicidade. Os níveis elevados relativamente constantes de cortisol não seguem a variação diurna fisiológica. Outro achado na doença de Cushing dependente de ACTH consiste na hiperpigmentação, devido ao hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), que é secretado juntamente com o ACTH pelo adenoma. Embora a hiperpigmentação não seja tão pronunciada quanto aquela observada na doença de Addison (em que os níveis de ACTH são habitualmente 10 a 100 vezes mais altos) nem no hipercortisolismo ectópico, ela é certamente mais

acentuada do que aquela que ocorre nas causas de síndrome de Cushing independentes de ACTH. A hipertensão, que é comum, é causada pela capacidade direta do ACTH de estimular a secreção de mineralocorticoides pelo córtex suprarrenal, bem como pelo excesso de glicocorticoides. O excesso de mineralocorticoides também leva frequentemente a caliurese e hipopotassemia.

## DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com obesidade, hipertensão e intolerância à glicose ou diabetes não apresentam síndrome de Cushing, porém há achados físicos clássicos, que podem sugerir a necessidade de maior investigação. Não existe nenhum exame complementar único que possa confirmar o diagnóstico de doença de Cushing, porém um conjunto de resultados de exames habitualmente determina a sua existência. O primeiro passo, que frequentemente é o mais difícil, consiste em documentar o hipercortisolismo.

### Medição do nível sérico de cortisol

A confirmação do hipercortisolismo pela determinação de um nível sérico de cortisol aleatório representa um desafio, visto que o 80% do cortisol sérico estão ligados à globulina de ligação do cortisol, 10% estão ligados à albumina, e apenas 10% estão livres. Por conseguinte, as alterações na globulina de ligação do cortisol (p. ex., durante a gravidez) e na albumina podem afetar a medição do cortisol. Embora a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em *tandem* (LC-MS/MS) tenha altas sensibilidade analítica e especificidade, um nível sérico aleatório raramente é considerado diagnóstico, em virtude da secreção episódica de cortisol.

| Tabela 211.9 | Características clínicas da doença de Cushing. |
|---|---|
| **GERAIS** | |
| Obesidade (de distribuição centrípeta) | |
| “Fácies de lua cheia” e proptose leve | |
| Aumento da gordura supraclavicular e “giba de búfalo” | |
| Hipertensão arterial | |
| **PELE** | |
| Hiperpigmentação | |
| Pletora facial | |
| Hirsutismo | |
| Estrias violáceas e pele fina | |
| Fragilidade capilar e equimoses espontâneas de ocorrência fácil | |
| Acne | |
| Edema | |
| Calvície feminina | |
| **MUSCULOESQUELÉTICAS** | |
| Fraqueza muscular (proximal) | |
| Osteoporose e dor lombar | |

| REPRODUTIVAS |
| --- |
| Diminuição da libido |
| Oligomenorreia e amenorreia |
| **NEUROPSIQUIÁTRICAS** |
| Depressão |
| Instabilidade e labilidade emocional |
| Psicose |
| Transtorno do sono |
| **METABÓLICAS** |
| Hipopotassemia e alcalose |
| Hipercalciúria e cálculos renais |
| Intolerância à glicose ou diabetes melito |
| Cicatrização de feridas deficiente |
| Comprometimento da resistência à infecção |
| Granulocitose e linfopenia |
| Estado de hipercoagulabilidade – embolia pulmonar, trombose venosa profunda |
| **EFEITOS EXPANSIVOS DE TUMORES** |
| Cefaleia |
| Perda dos campos visuais |
| Hipopituitarismo e efeito expansivo do tumor |

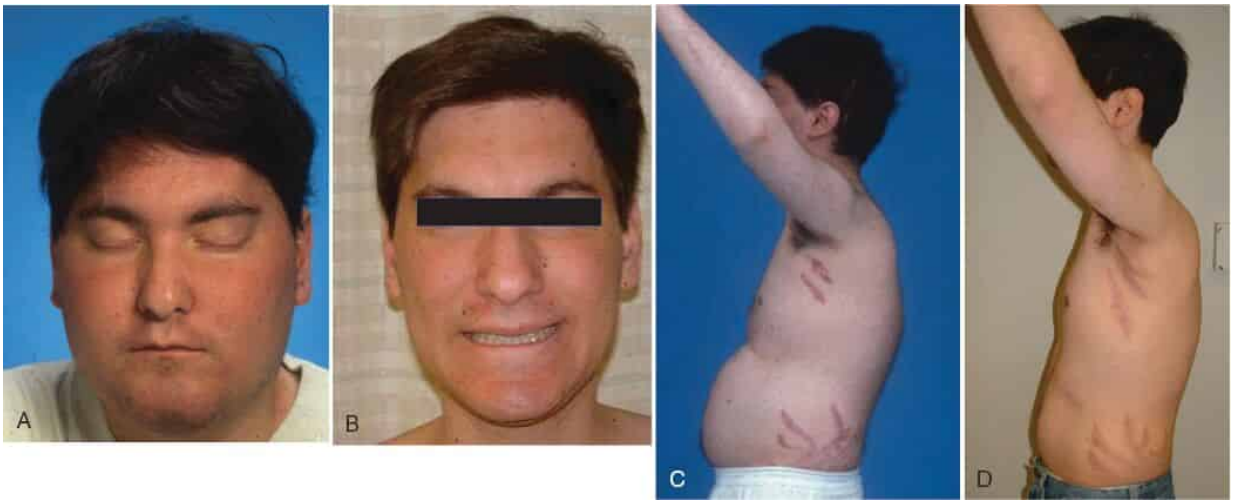


**FIGURA 211.7 Características clínicas da doença de Cushing antes (A, C) e depois (B, D) da ressecção transesfenoidal de um adenoma hipofisário secretor de ACTH.** Homem de 18 anos apresentou dor lombar secundária a fraturas vertebrais, depressão e ganho de peso de 9 kg no decorrer de um período de 2 anos. Observe a "face de lua cheia" e a pletora facial (**A**), bem como a obesidade abdominal com braços magros e estrias violáceas (**C**). Um ano após a retirada do tumor hipofisário, o paciente apresentou perda de peso e, embora tenham permanecido como tecido cicatricial, as estrias estavam menos violáceas. A massa muscular aumentou, e a obesidade abdominal diminuiu.

### Medição do cortisol livre na urina de 24 horas

Uma amostra de urina de 24 horas adequadamente coletada para determinação do cortisol livre urinário evita as flutuações que tornam os níveis séricos de cortisol pouco confiáveis e é segura o suficiente, de modo que a obtenção de um nível elevado de cortisol livre na urina em um paciente não estressado com função normal é, em geral, suficiente para estabelecer o diagnóstico de síndrome de Cushing. Por outro lado, um resultado normal fornece uma forte evidência contra esse diagnóstico. Entretanto, devido a variações biológicas, bem como a problemas relacionados com a coleta excessiva ou insuficiente de urina, esse teste não é ideal para o rastreamento inicial da síndrome de Cushing.

### Medição do cortisol salivar à noite

O teste do cortisol salivar à noite (23h a 0h) está sendo cada vez mais utilizado como exame inicial para avaliar pacientes com suspeita clínica de síndrome de Cushing. A sensibilidade diagnóstica desse teste é alta (80 a 90%), porém sua especificidade é mais baixa (70 a 90%). Entretanto, trata-se de um exame de rastreamento satisfatório em virtude de sua excelente sensibilidade.

### Determinação do ACTH plasmático

As medições do ACTH, embora estejam sujeitas à mesma variabilidade circadiana dos níveis de cortisol, não dependem dos efeitos da globulina de ligação do cortisol. Níveis de ACTH superiores a 100 pg/mℓ são sugestivos de insuficiência suprarrenal primária, enquanto valores acima de 500 pg/mℓ são diagnósticos. A baixa concentração plasmática de ACTH não é diagnóstica, exceto para os níveis indetectáveis observados nos adenomas suprarrenais produtores de cortisol. A concentração plasmática de ACTH também está baixa em pacientes em uso de esteroides exógenos.

### Teste de supressão com dexametasona

Foram descritas pelo menos cinco variações do teste de supressão com dexametasona. Todas as versões exigem a administração de dexametasona pelo paciente em horas inconvenientes do dia (23h) ou até 4 vezes/dia. As amostras exigem a coleta de urina de 24 horas ou a ida ao consultório do médico ou laboratório às 8h da manhã para múltiplas coletas de sangue.

Uma opção popular consiste em uma dose única de 1 mg de dexametasona administrada às 23h, com obtenção de uma amostra de sangue na manhã seguinte, às 8h. A resposta normal consiste em concentração sérica de cortisol inferior a 1,8 μg/dℓ. Um ponto de corte alternativo, inferior a 5 μg/dℓ, é mais específico, porém menos sensível. Se o nível de cortisol ultrapassar 10 μg/dℓ, a probabilidade de hipercortisolismo é alta. Pacientes com macroadenomas secretores de corticotropina ou com tumores muito ativos podem apresentar níveis de cortisol livre na urina superiores a 1.000 μg/dℓ e necessitarão de doses mais altas de dexametasona para confirmar a supressão e excluir a possibilidade de produção ectópica de ACTH.

### Teste de estimulação com CRH

O teste de estimulação com CRH é um dos mais sensíveis para determinar a existência de alguma anormalidade no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e para diagnosticar a etiologia do hipercortisolismo na síndrome de Cushing dependente de ACTH. As concentrações médias de ACTH 15 e 30 minutos após a administração de CRH devem aumentar em pelo menos 35% acima do valor basal médio em pacientes com doença de Cushing, mas não naqueles com secreção ectópica de ACTH. Essa medida proporciona as melhores sensibilidade (93%) e especificidade (100%).

### RM

O próximo passo mais adequado na avaliação de pacientes com hipercortisolismo documentado (*i. e.*, ausência de supressão com dexametasona em baixa dose e hiperestimulação com CRH) consiste na realização de RM para confirmar a existência de massa hipofisária. Infelizmente, 10% de todos os indivíduos normais podem exibir pequenas anormalidades da hipófise na RM, e muitos pacientes com doença de Cushing podem apresentar tumores muito pequenos para serem detectados na RM. Entretanto, submeter um paciente a uma exploração cirúrgica da hipófise na ausência de massa demonstrável tende a levar a uma cirurgia sem sucesso.

### Cateterismo do seio petroso inferior

Se a supressão com dexametasona e o teste com CRH forem equívocos, deve-se efetuar o cateterismo do seio petroso inferior para confirmar a fonte hipofisária de ACTH. Embora esse exame seja menos confiável na lateralização da fonte de ACTH (*i. e.*, esquerda *versus* direita) do que na confirmação de que o ACTH é de origem central, ele pode excluir a possibilidade de produção ectópica de ACTH por um tumor. Todavia, ele habitualmente não consegue distinguir um tumor secretor de CRH ectópico de uma doença de Cushing verdadeira.

Os valores plasmáticos de ACTH são normalizados para o valor da prolactina, de modo a corrigir uma possível localização diferente dos cateteres ou o movimento deles durante o exame. O valor de ACTH/prolactina pós-CRH dos cateteres centrais deve ser superior a 2,1 vezes o valor de ACTH/prolactina na amostra periférica. Na maioria dos casos de síndrome de Cushing dependente da hipófise, o aumento é superior a 5 vezes. Um gradiente de ACTH central-periférico de 2 ou mais antes da administração de CRH ou acima de 3 a 10 minutos após a infusão de CRH é considerado diagnóstico de ACTH de fonte hipofisária (doença de Cushing). A lateralização significaria que a razão entre o lado

esquerdo e o lado direito é superior a 2. Com frequência, os critérios de razão podem ser preenchidos sem a necessidade de estimulação com CRH, porém a acurácia diagnóstica aumenta de 86 para 90% com o uso de CRH.

**TRATAMENTO**

A cirurgia transesfenoidal oferece a melhor chance de cura de um adenoma secretor de ACTH (Figura 211.7).[14] São observadas recorrências em 7% dos casos, quando o nível plasmático de cortisol no pós-operatório imediato é inferior a 3 μg/dℓ, em comparação com 100% quando o nível de cortisol pós-operatório é de 3 a 8 μg/dℓ. Em pacientes com doença de Cushing e macroadenomas, apenas cerca de um terço apresenta remissão a longo prazo. Quando a cirurgia inicial não tem sucesso, a realização de uma segunda cirurgia de hipófise apresenta uma taxa de sucesso de apenas cerca de 50%.

A radiação da hipófise ou a suprarrenalectomia bilateral podem ser recomendadas em pacientes que apresentam recorrência, nos quais a cirurgia esteja contraindicada (grande tumor com invasão do seio cavernoso), ou quando não se dispõe de um neurocirurgião experiente. A radiação da hipófise pode levar até 2 a 5 anos para ser efetiva e, em geral, resulta em pan-hipopituitarismo. Se não for possível demonstrar com certeza a existência de tumor hipofisário, a suprarrenalectomia laparoscópica bilateral cura o hipercortisolismo, sendo necessária, então, a reposição pós-operatória de esteroides durante toda a vida do paciente.

O tratamento clínico para inibir a liberação de ACTH do corticotrofo, para bloquear a síntese de cortisol pelas glândulas suprarrenais ou para inibir a ação do cortisol em nível tecidual não é particularmente bem tolerada nem fácil de monitorar. A mifepristona, que é um antagonista dos receptores de glicocorticoides, e alguns análogos mais recentes mostram-se efetivos contra a hiperglicemia e podem melhorar a qualidade de vida; entretanto, os pacientes podem desenvolver insuficiência suprarrenal grave devido ao bloqueio dos receptores, apesar dos níveis muito elevados de cortisol e de ACTH. Nos tumores com cossecreção de prolactina e ACTH, a cabergolina pode ter algum efeito limitado. A pasireotida, um análogo da somatostatina, pode normalizar os níveis de cortisol em cerca de 20% dos pacientes, porém agrava a hiperglicemia em cerca de 75%. A suprarrenalectomia química com cetoconazol, mitotano, metirapona ou etomidato é pouco tolerada e difícil de titular para uma função suprarrenal normal.

## Síndrome de Nelson

A síndrome de Nelson é uma rara condição de crescimento descontrolado de adenoma hipofisário secretor de ACTH, habitualmente nos primeiros 3 anos após a realização de suprarrenalectomia bilateral para tratamento da doença de Cushing.[14b] A incidência da síndrome de Nelson após suprarrenalectomia bilateral pode ser alta, de até 43% em pacientes com macroadenomas, concentrações plasmáticas elevadas de ACTH e tumores hipofisários visíveis antes da suprarrenalectomia. Outros fatores de risco para síndrome de Nelson incluem maior duração da doença de Cushing antes do diagnóstico e do tratamento, pacientes mais jovens, reposição inadequada de glicocorticoides e tumores com índices mitóticos mais elevados.

Todos os pacientes apresentam níveis plasmáticos elevados de ACTH após suprarrenalectomia bilateral, até mesmo aqueles sem doença de Cushing prévia. Nesses pacientes, é necessário determinar os hormônios antes da administração da dose de esteroide pela manhã ou 1 hora depois. Alguns especialistas recomendam um acompanhamento com RM a cada 6 meses, durante vários anos, em pacientes que foram submetidos à suprarrenalectomia bilateral após fracasso da adenomectomia hipofisária transesfenoidal.

Em geral, o tratamento da síndrome de Nelson segue as mesmas modalidades utilizadas nos adenomas hipofisários secretores de ACTH.[15] Apesar do tratamento, alguns pacientes apresentam doença progressiva.[15b]

## GONADOTROPINAS (HORMÔNIO FOLICULOESTIMULANTE E HORMÔNIO LUTEINIZANTE)

### BIOPATOLOGIA

Os três hormônios glicoproteicos da hipófise – FSH, LH e TSH – apresentam uma subunidade α comum e uma subunidade β específica de cada hormônio, que se combinam para formar o hormônio. A gonadotropina coriônica (hCG), que é, do ponto de vista estrutural, muito semelhante ao LH, é produzida na placenta. A proteína é glicosilada no aparelho de Golgi, e essa glicosilação é responsável pela síntese e transporte adequados da molécula da hipófise para o sangue. Esses peptídios interagem com seus receptores localizados na membrana celular das células-alvo. Classicamente, esses receptores transmembranares apresentam domínio extracelular que se liga ao hormônio, domínio intramembranar e domínio intracelular, que transduz o sinal do hormônio para a célula. Mutações nos domínios extracelular ou intracelular podem causar ativação constitutiva do receptor, mesmo na ausência do ligante. O resultado é o aparecimento de um estado rico em hormônio na ausência do próprio hormônio (p. ex., puberdade precoce devido à ativação constitutiva do receptor de FSH). De modo semelhante, mutações no receptor podem torná-lo insensível ao ligante, de modo que até mesmo níveis elevados de hormônio não são reconhecidos pelo receptor. Por fim, em virtude da semelhança da subunidade α entre esses hormônios glicoproteicos, pode-se observar alguma promiscuidade de estimulação dos ligantes, quando os níveis de ligantes estão elevados. Por exemplo, durante a gravidez, os níveis de hCG estão muito elevados e podem estimular o receptor de TSH como se o TSH estivesse presente.

As gonadotropinas regulam a diferenciação sexual, a produção de esteroides sexuais e gametogênese. Nos homens, os receptores de FSH estão localizados nas células de Sertoli e nos túbulos seminíferos, onde estimulam a maturação dos espermatozoides, enquanto os receptores de LH nas células de Leydig dos testículos estimulam a produção de androgênio. Juntos, o FSH e o LH induzem a espermatogênese (Capítulo 221). Nas mulheres, os receptores ovarianos de FSH nas células da granulosa induzem a biossíntese de estrogênio, enquanto os receptores de LH nas células da teca estimulam a síntese de androgênios ovarianos e precursores esteroides, que são aromatizados a estrogênios pelas células da granulosa. A secreção de FSH e de LH regula o ciclo menstrual (Capítulos 222 e 223).

## Hipogonadismo hipogonadotrófico

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipogonadismo secundário é definido como a deficiência de função gonadal, devido a anormalidades hipofisárias ou hipotalâmicas que resultam em reduções adquiridas ou congênitas do LH, do FSH ou do GnRH.[16] As formas adquiridas podem ser causadas por um tumor que interfere na produção normal de LH ou de FSH, como cistos da bolsa de Rathke, craniofaringiomas ou outros tumores cerebrais. A deficiência funcional de gonadotropinas pode ser transitória, conforme observado na doença crônica, inanição, síndrome de Cushing, anorexia nervosa (Capítulo 206) ou alcoolismo (Capítulo 30). Outras causas de hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido incluem infecção (tuberculose [Capítulo 308], HIV [Capítulo 366], sífilis [Capítulo 303]), traumatismo, doenças infiltrativas (p. ex., hemocromatose [Capítulo 201] e sarcoidose [Capítulo 89]), e certos medicamentos, como opioides e esteroides anabólicos. As formas congênitas de hipogonadismo

hipogonadotrófico podem resultar de pelo menos 18 genes diferentes envolvidos na migração dos neurônios de GnRH e na estimulação da sinalização do GnRH.

A apresentação clínica do hipogonadismo hipogonadotrófico depende do início (adquirido ou congênito), da gravidade do defeito e de quaisquer condições associadas. Classicamente, as manifestações surgem na segunda ou terceira décadas de vida, com características sexuais deficientes ou ausentes, falha da puberdade e amenorreia primária ou infertilidade. O diagnóstico endócrino do hipogonadismo hipogonadotrófico é bastante direto quando há baixos níveis de testosterona nos homens ou de estradiol nas mulheres, na ocorrência de níveis baixos ou normais de gonadotropinas. A deficiência seletiva de LH ou de FSH raramente pode resultar de mutações inativadoras da subunidade β.

Em certas ocasiões, é necessário efetuar um teste provocativo para confirmar o hipogonadismo hipogonadotrófico e distinguir a doença hipotalâmica da doença hipofisária. Nesses casos, administra-se leuprorrelina (10 μg/kg SC) e, em seguida, são medidos os níveis de LH e de FSH aos –10, 0, 30, 60, 90, 180, 240 e 1.440 minutos, devendo-se também determinar o estradiol (ou testosterona) em condições basais e aos 1.440 minutos.

### TRATAMENTO

Em geral, o melhor tratamento consiste em reposição dos hormônios gonadais. Nos indivíduos do sexo feminino que ainda não iniciaram a puberdade, deve-se administrar estrogênio em baixas doses para promover o desenvolvimento das mamas. Quando ocorrer sangramento inesperado cerca de 6 meses depois, pode-se iniciar a terapia cíclica pelo acréscimo de progestógeno, aumentando gradualmente as doses de estrogênio no decorrer de um período de 2 a 3 anos. Deve-se administrar também vitamina D. O Capítulo 223 fornece orientação sobre a indução de ovulação em mulheres que desejam engravidar.

Nos homens, pode-se proceder à reposição de testosterona com injeções intramusculares a intervalos de 2 a 4 semanas (p. ex., cipionato de testosterona, 200 mg a cada 2 semanas). As doses e os intervalos entre as injeções devem ser ajustados com base nos níveis máximos e mínimos de testosterona (uma semana depois e imediatamente antes da próxima dose) e libido relatada pelo paciente. Os androgênios orais podem causar hepatotoxicidade e devem ser evitados; entretanto, a testosterona transdérmica é efetiva na manutenção de níveis estáveis.

## Tumores produtores de hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante

### BIOPATOLOGIA

Do ponto de vista clínico, os tumores hipofisários são, em sua maioria, classificados como adenomas não secretores ou não funcionais. Entretanto, com uma investigação mais detalhada, a maioria (70 a 80%) secreta pequenas quantidades da subunidade α ou da subunidade β do LH ou do FSH (que não produziriam nenhuma manifestação clínica) ou, raramente, de LH ou FSH completos com subunidades α e β. O FSH é mais comum do que o LH, e as subunidades α livres são mais comuns do que as subunidades β. Pouco se sabe sobre a base molecular desses tumores.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores produtores de gonadotropinas são, em sua maioria, clinicamente silenciosos, exceto quando seu tamanho resulta em achados neurológicos, como problemas de campo visual ou cefaleias. Em geral, os pacientes apresentam hipogonadismo, visto que as gonadotropinas secretadas são ineficazes na

estimulação das gônadas. As mulheres na pré-menopausa podem apresentar cistos ovarianos e distúrbios menstruais. Os homens geralmente apresentam hipogonadismo, devido aos baixos níveis de testosterona, mas também desenvolvem aumento dos testículos em consequência de tumores secretores de FSH. Em raros tumores que secretam LH, os homens apresentam níveis elevados de testosterona e de hemoglobina.

### DIAGNÓSTICO

Não existe nenhuma síndrome clínica exclusivamente associada a esses tumores. Alguns pacientes podem apresentar elevações moderadas inespecíficas dos níveis de prolactina, porém quase todos os casos são diagnosticados no pós-operatório, quando se analisa a peça cirúrgica.

### TRATAMENTO

Como os principais sintomas dos tumores produtores de gonadotropinas ou dos adenomas não funcionantes estão relacionados com efeitos expansivos locais e extensão extrasselar, a meta do tratamento consiste em reduzir o tamanho do tumor. Em geral, a cirurgia transesfenoidal pode reverter por completo ou parcialmente qualquer hipopituitarismo e comprometimento dos campos visuais, porém é raramente curativa, devido ao grande tamanho dos tumores. A radioterapia pós-operatória pode beneficiar os pacientes que apresentam tumor residual mínimo. Se não for observado nenhum tumor na RM do pós-operatório, indica-se um monitoramento anual com campimetria mais TC ou RM. Os marcadores tumorais também podem monitorar a atividade do tumor. Nos tumores que crescem, indicam-se a cirurgia repetida, a radioterapia ou ambas. O tratamento clínico (p. ex., agonistas da dopamina e análogos da somatostatina) habitualmente não é útil.

## HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE

### BIOPATOLOGIA

A $T_4$ penetra no plexo porta-hipofisário e sofre desiodação em $T_3$, onde, em seguida, induz liberação pelos tireotrofos hipofisários. O TSH atua sobre as células da tireoide por meio de um receptor de membrana específico de TSH, que contém domínios extracelulares, intramembranosos e intracelulares. Grandes quantidades de hormônios semelhantes ao TSH, como hCG, podem estimular o receptor de TSH e, consequentemente a glândula tireoide, na ausência de TSH. Além disso, os nódulos da tireoide secretores de hormônio tireoidiano (hipercaptantes, tóxicos ou "quentes") resultam, em sua maioria, de mutações ativadoras constitutivas no gene *TSHR*. Embora a maioria dos casos de hipertireoidismo neonatal seja decorrente da transferência transplacentária ou da existência de anticorpos ativadores, alguns casos de mutações ativadoras do receptor de TSH derivadas de linhagem germinativa resultam em hipertireoidismo neonatal.

A função (Capítulo 213) e o crescimento da tireoide são controlados pela ação do TSH. À semelhança do LH e do FSH, o TSH é composto de uma subunidade α comum e uma subunidade β específica, que é exclusiva dos tireotrofos. A regulação da secreção de TSH é efetuada pelo TSH hipotalâmico e pelo próprio hormônio tireoidiano. A retroalimentação pelo hormônio tireoidiano depende dos receptores intranucleares de hormônio tireoidiano, que se ligam à $T_3$.

O TSH é secretado de modo pulsátil, com variação diurna; todavia, diferentemente de outros hormônios hipofisários, as medições aleatórias dos níveis séricos de TSH pela manhã são consistentes o suficiente para que a medição do TSH seja clinicamente útil para determinar a extensão da produção dos hormônios tireoidianos. Apesar de a variação dos níveis de TSH na população normal estar geralmente situada entre 0,4 e 4 mU/ℓ, cada indivíduo apresenta um "termostato tireoidiano" individual, ajustado em um nível específico. Essa variabilidade significa que um indivíduo que normalmente apresenta níveis de TSH de 2 poderia apresentar hipertireoidismo quando o TSH caísse para 0,5; por outro lado, um indivíduo com nível de TSH normal de 0,5 poderia ser relativamente hipotireóideo quando o TSH fosse para 2, embora ambos os valores estejam na faixa normal para a população. Em geral, o rastreamento para doença da tireoide é mais bem efetuado pela medição dos níveis de TSH; se estiverem fora da faixa normal, existe uma alta probabilidade de disfunção da tireoide (Capítulo 213). Quando a produção de hormônio tireoidiano é baixa, devido a um defeito na hormonogênese da tireoide, os níveis de hormônios tireoidianos estão baixos, enquanto os níveis de TSH estão altos e vice-versa. Entretanto, quando os níveis de hormônios tireoidianos estão baixos e o nível de TSH está normal ou baixo, existe hipotireoidismo secundário ou central. Como alternativa, quando os níveis de hormônios tireoidianos estão elevados e o nível de TSH não é suprimido, é provável a existência de hipotireoidismo secundário, em que adenomas hipofisários secretores de TSH estão incluídos no diagnóstico diferencial (ver adiante).

## Hipotireoidismo central

A incapacidade da hipófise de produzir TSH em resposta a baixos níveis de hormônio tireoidiano é compatível com hipotireoidismo central ou secundário. Um defeito isolado do TSH é relativamente raro e, em geral, está relacionado com um fator genético necessário para a diferenciação dos tireotrofos. Os tumores hipofisários que comprimem os tireotrofos causariam incapacidade de produzir quantidades suficientes de TSH na ocorrência de baixos níveis de hormônio tireoidiano. Outra causa da constelação de testes da tireoide compatíveis com hipotireoidismo central seria a síndrome do eutireoidiano doente (Capítulo 213) ou doença não tireoidiana. Em pacientes com estado crítico concomitante, as citocinas inibem a liberação dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários. Esse achado é mais notável em pacientes que apresentam baixos níveis de $T_4$, $T_3$ e TSH. Além disso, a síndrome do eutireoidiano doente caracteriza-se por um aumento do nível sérico de $T_3$ reversa, que é formada por 5' desiodação de $T_4$ e que não é biologicamente ativa. A conversão da $T_3$ reversa inativa ocorre nos tecidos, e acredita-se que preserve as demandas metabólicas durante o estado crítico. Os mesmos resultados são observados na inanição, devido à ativação da desiodinase. Outras causas de baixos níveis de hormônio tireoidiano e nível inapropriadamente normal de TSH estão listadas na Tabela 211.10.

O tratamento do hipotireoidismo secundário é direto, uma vez estabelecido o diagnóstico. Uma dose de reposição fisiológica de $T_4$ (p. ex., levotiroxina) tem por objetivo manter os níveis séricos de $T_4$ na extremidade superior da faixa normal, se não estiverem ligeiramente elevados. O TSH não é um marcador útil, como em outras formas de hipotireoidismo, visto que os tireotrofos não são responsivos à concentração de hormônio tireoidiano. Como a deficiência isolada de TSH é rara, o médico precisa ter certeza de que não há necessidade de reposição de outros hormônios.

## Tumores secretores de hormônio tireoestimulante

Raramente, adenomas hipofisários conhecidos como TSHomas ou adenomas hipofisários secretores de TSH podem produzir o hormônio TSH. Esses tumores representam menos de 1% de todos os casos de hipertireoidismo. Além dos achados clássicos de hipertireoidismo, os achados clínicos no TSHoma incluem bócio difuso, defeitos dos campos visuais, cefaleia e, nas mulheres, irregularidades menstruais. Em certas ocasiões, os pacientes não apresentam sintomas de hipertireoidismo, provavelmente em razão de uma habituação às concentrações ligeiramente elevadas de hormônio.

| Tabela 211.10 | Causas de testes discordantes da tireoide. |
|---|---|

| BAIXOS NÍVEIS DE TH E NÍVEIS NORMAIS OU BAIXOS DE TSH |
|---|
| Hipotireoidismo secundário |
| Disfunção hipofisária |
| Mutação de TRH |
| Mutação de TSH |
| Baixos níveis de TBG ou de outras proteínas de ligação (a $T_4$ livre estaria normal) |
| Doença não tireoidiana |
| Medicamentos |
| **NÍVEIS ELEVADOS DE TH E NÍVEIS NORMAIS OU ELEVADOS DE TSH** |
| TSHoma |
| Resistência do receptor β de hormônio tireoidiano ao hormônio tireoidiano |
| Elevação das proteínas de ligação (p. ex., nível elevado de TBG, hipertiroxinemia disalbuminêmica) familiar |
| Habituação ao hormônio tireoidiano |
| Síndrome de deficiência de selenocisteína (incapacidade de conversão da $T_4$ em $T_3$) |

TBG = globulina de ligação da tireoide; TH = hormônio tireoidiano; TRH = hormônio de liberação da tireotropina; TSH = hormônio tireoestimulante.

Deve-se considerar um diagnóstico de TSHoma quando um paciente apresenta níveis séricos elevados de tiroxina e tri-iodotironina totais e livres. Em alguns casos, podem ser observados níveis séricos elevados da subunidade alfa da molécula de TSH e TSH não suprimido. Outras causas de elevação da $T_4$ e da $T_3$ na existência de TSH não suprimido estão relacionadas na Tabela 211.10. O diagnóstico raramente é direto. O diagnóstico pode ser confirmado por uma combinação de testes (p. ex., testes repetidos da tireoide em outro laboratório, determinação da subunidade α, medição de outros hormônios hipofisários), porém não existe nenhum teste que seja diagnóstico. Na ausência de qualquer história ou teste sugestivo de adenoma hipofisário, e tendo em vista a dificuldade de distinguir pacientes com tumores secretores de TSH de uma resistência ao hormônio tireoidiano, deve-se considerar a realização de uma análise (quando disponível) para mutações do gene do receptor β do hormônio tireoidiano em pacientes com níveis elevados de $T_4$ e $T_3$ livres, TSH não suprimido e nível sérico normal de subunidade α.

## TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo reduzir o tamanho do tumor. Os tratamentos e o prognóstico assemelham-se aos dos adenomas produtores de gonadotropinas (ver anteriormente).

Pode-se administrar um betabloqueador como propranolol (80 a 160 mg/dia) ou atenolol (25 a 50 mg/dia) para melhorar alguns dos sinais e sintomas de hipertireoidismo (Capítulo 213). O tratamento com medicamentos antitireoidianos a longo prazo ou a ablação da tireoide ou iodo radioativo ou cirurgia não estão indicados, visto que a redução sustentada na secreção de hormônios tireoidianos deve aumentar a secreção de TSH e, assim, estimular o crescimento do tumor. Entretanto, se não for possível obter um estado de eutireoidismo com análogos da somatostatina ou agonistas da dopamina, é necessária a administração de uma tionamida a curto prazo para restaurar o eutireoidismo antes de uma neurocirurgia.

## ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES

Os adenomas hipofisários não funcionantes não causam excesso hormonal,[17] embora possa ocorrer hiperprolactinemia se houver compressão suficiente da haste hipofisária. Em consequência, esses tumores são habitualmente detectados quando o seu tamanho provoca sintomas neurológicos, particularmente anormalidades dos campos visuais, cefaleias e oftalmoplegia. Os níveis elevados de prolactina em consequência da compressão da haste hipofisária são muito menores que aqueles observados no macroprolactinoma. Com frequência, um adenoma hipofisário não funcionante é descoberto de modo incidental, quando se constata a existência de um tumor hipofisário em um paciente que realizou um exame de imagem do cérebro por alguma razão não relacionada. A avaliação (Tabela 211.7) não revela qualquer excesso de hormônio. Os adenomas hipofisários não funcionantes que causam sintomas neurológicos exigem remoção cirúrgica, porém os adenomas assintomáticos podem ser monitorados por meio de testes hormonais, de modo a assegurar que não haja desenvolvimento de anormalidades, bem como por RM para avaliar o possível crescimento do tumor.

## CARCINOMAS DE HIPÓFISE

Com poucas exceções, os tumores hipofisários são adenomas que podem crescer ao redor da sela turca e invadir as carótidas e os seios esfenoidais, mas que não metastatizam. O termo *carcinoma de hipófise* limita-se a 0,1 a 0,2% dos tumores hipofisários, que metastatizam além da vizinhança imediata da sela turca para a região cranioespinal ou sistemicamente. Um índice de proliferação de Ki-67 de mais de 3% pode ser útil como guia para sugerir a existência de um tumor hipofisário mais agressivo. Cerca de 50% desses tumores produzem ACTH ou prolactina, enquanto o restante consiste em tumores não secretores. A cirurgia de citorredução constitui o tratamento padrão, porém a radioterapia e a quimioterapia com temozolomida também têm sido utilizadas, visto que os tumores hipofisários podem sofrer diversas recorrências e são resistentes aos tratamentos convencionais. Em geral, esses tumores agressivos apresentam elevada taxa de mortalidade (mais de 50%), com expectativa de vida mediana de cerca de 10 meses após o estabelecimento do diagnóstico (Figura 211.8).

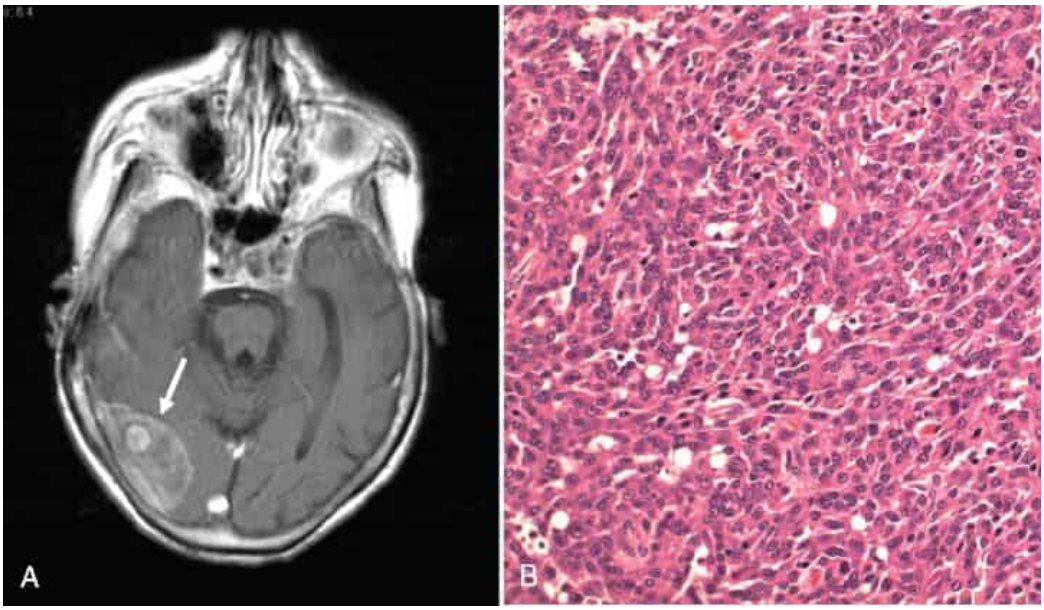


**FIGURA 211.8 Carcinoma de hipófise.** Ressonância magnética de um tumor cerebral em um paciente de 43 anos com adenoma agressivo secretor de TSH (**A**). O paciente apresentou crises convulsivas. A biopsia da lesão cerebral revelou bainhas de células hipofisárias desorganizadas (**B**).

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:875-884.

A2. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Pituitary*. 2015;18:385-394.

A3. Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocr J*. 2017;64:735-747.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gangat M, Radovick S. Pituitary hypoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46: 247-257.
2. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, et al. Management of endocrine disease: pituitary ‘incidentaloma’: neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175: R171-R184.
3. Pressman BD. Pituitary imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:713-740.
4. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388:2403-2415.

4b. Prodam F, Caputo M, Mele C, et al. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:114-129.

5. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3888-3921.
5b. Korkmaz OP, Sahin S, Ozkaya HM, et al. Primary hypophysitis: experience of a single tertiary center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:14-21.
6. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:1-8.
7. Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract*. 2018;24:473-488.
8. Zhang N, Zhou P, Meng Y, et al. A retrospective review of 34 cases of pediatric pituitary adenoma. *Childs Nerv Syst*. 2017;33:1961-1967.
9. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenoma: a review. *JAMA*. 2017;317: 516-524.
9b. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382:937-950.
10. Yu YL, Yang YJ, Lin C, et al. Analysis of volumetric response of pituitary adenomas receiving adjuvant CyberKnife stereotactic radiosurgery with the application of an exponential fitting model. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-13.
10b. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med*. 2019;380:2551-2562.
11. Caron P, Brue T, Raverot G, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*. 2019;63:120-129.
11b. Broersen LHA, Zamanipoor Najafabadi AH, Pereira AM, et al. Improvement in symptoms and health-related quality of life in acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:577-587.
11c. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, et al. Progression of acromegalic arthropathy in longterm controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:188-200.
11d. Coopmans EC, Postma MR, Wolters TLC, et al. Predictors for remission after transsphenoidal surgery in acromegaly: a Dutch multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1783-1792.
12. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:71-78.
13. Hannon AM, Hunter S, Smith D, et al. Clinical features and autoimmune associations in patients presenting with idiopathic isolated ACTH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88: 491-497.
14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2807-2831.
14b. Reincke M, Albani A, Assie G, et al. Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:P1-P16.

15. Azad TD, Veeravagu A, Kumar S, Katznelson L. Nelson syndrome: update on therapeutic approaches. *World Neurosurg*. 2015;83:1135-1140.

15b. Fountas A, Lim ES, Drake WM, et al. Outcomes of patients with Nelson's syndrome after primary treatment: a multicenter study from 13 UK pituitary centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1527-1537.

16. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol*. 2018;178:23-32.

17. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21: 130-137.

212

# NEURO-HIPÓFISE

JOSEPH G. VERBALIS

## ANATOMIA E SÍNTESE HORMONAL

Os hormônios da neuro-hipófise, a vasopressina e a ocitocina, são sintetizados em neurônios especializados do hipotálamo, os neurônios neuro-hipofisários. Esses neurônios, que são notáveis pelo seu grande tamanho, são denominados *neurônios magnocelulares*. No hipotálamo, os neurônios magnocelulares estão agrupados nos pares de núcleos paraventriculares e supraópticos (Figura 212.1). A vasopressina e a ocitocina também são sintetizadas nos neurônios parvocelulares (*i. e.*, pequenas células) dos núcleos paraventriculares,[1,2] e a vasopressina (mas não a ocitocina) também é sintetizada no núcleo supraquiasmático.

A transcrição do RNA mensageiro da vasopressina e da ocitocina e a tradução dos pró-hormônios da vasopressina e da ocitocina ocorrem totalmente nos corpos celulares dos neurônios neuro-hipofisários. Os pró-hormônios, a pró-vasopressina e a pró-ocitocina, são acondicionados, juntamente com enzimas de processamento, nos grânulos neurossecretores que são transportados para fora do pericário dos neurônios neuro-hipofisários por meio de microtúbulos e percorrendo os axônios longos que formam o trato supraóptico hipofisário, que termina na neuro-hipófise. Durante o transporte, as enzimas de processamento clivam a pró-vasopressina em vasopressina (9 aminoácidos), em vasopressina-neurofisina (95 aminoácidos) e glicopeptídio de vasopressina ou copeptina (39 aminoácidos). De modo semelhante, a pró-ocitocina é clivada em ocitocina (que difere da vasopressina em apenas dois dos nove aminoácidos) e ocitocina-neurofisina. As neurofisinas formam complexos de neurofisina-hormônio, que estabilizam os hormônios. Os terminais neurotransmissores estimuladores (p. ex., glutamatérgicos, colinérgicos e de

angiotensina) e inibitórios (p. ex., ácido gama-aminobutírico e noradrenérgicos) controlam a liberação de vasopressina por meio da atividade de contatos sinápticos nos corpos celulares da neuro-hipófise. A liberação fisiológica de vasopressina ou de ocitocina na circulação geral ocorre no nível da neuro-hipófise, onde, em resposta um potencial de ação, o cálcio intracelular aumenta e induz a fusão dos grânulos neurossecretórios com a membrana axonal, liberando, assim, cada hormônio na circulação geral. Embora cada um dos outros fragmentos de pró-hormônios seja liberado na circulação, a vasopressina e a ocitocina são os únicos componentes biologicamente ativos conhecidos dos pró-hormônios. Os fatores que estimulam a liberação de hormônios neuro-hipofisários também estimulam a sua síntese. Como a síntese é retardada, a manutenção de uma grande reserva de hormônio na neuro-hipófise é essencial para possibilitar a liberação instantânea de cada hormônio, que é necessária após hemorragia aguda (vasopressina) ou durante o parto (ocitocina). Na maioria das espécies, ocorre armazenamento de vasopressina suficiente na neuro-hipófise para sustentar antidiurese máxima por vários dias e para manter níveis basais de antidiurese durante várias semanas.

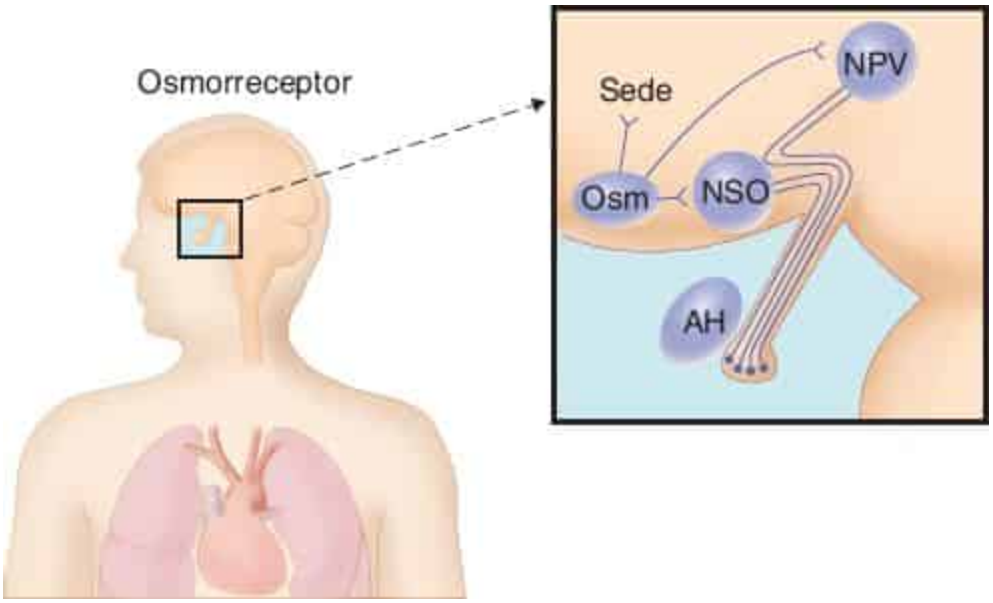


**FIGURA 212.1 Vista sagital da cabeça, mostrando a posição da neuro-hipófise.** Os neurônios magnocelulares estão agrupados em dois núcleos paraventriculares (NPV) e dois núcleos supraópticos (NSO). Apenas um núcleo de cada par é ilustrado. Os núcleos supraópticos são laterais à borda do quiasma óptico, enquanto os núcleos paraventriculares são centrais, ao longo da parede do terceiro ventrículo. Os axônios dos quatro núcleos combinam-se para formar o trato supraóptico hipofisário à medida que seguem o seu trajeto pela haste hipofisária até os terminais de armazenamento na neuro-hipófise. O osmostato (Osm) encontra-se no hipotálamo, anterior ao terceiro ventrículo; o centro da sede (Sede) está distribuído em diferentes áreas do cérebro. AH = adeno-hipófise. (De Buonocore CM, Robinson AG. Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22: 411-423.)

## Vasopressina

### Vasopressina e regulação da osmolalidade

A ação fisiológica primária da vasopressina consiste na sua função como hormônio de retenção de água. O sistema sensor central (osmostato) para o controle da liberação de vasopressina é anatomicamente distinto, localizado em uma pequena área do hipotálamo, imediatamente anterior ao terceiro ventrículo (ver Figura 212.1). O osmostato controla a liberação de vasopressina para possibilitar a retenção da água e também estimula a sede para reposição da água.

A regulação osmótica da liberação de vasopressina e a regulação osmótica da sede são, em geral, estreitamente acopladas, porém podem ser dissociadas em condições patológicas. O principal osmólito extracelular ao qual o osmorreceptor responde é o sódio. Em condições fisiológicas normais, a glicose e a ureia atravessam as membranas celulares dos neurônios e não estimulam a liberação de vasopressina. Embora a osmolalidade basal em indivíduos normais varie entre 280 e 295 mOsm/kg $H_2O$, a osmolalidade do líquido extracelular de cada indivíduo é mantida em uma faixa estreita. Aumentos pequenos da osmolalidade plasmática, de apenas 1 a 2%, são suficientes para estimular a liberação de vasopressina. Em geral, os níveis plasmáticos basais de vasopressina são de 0,5 a 2 pg/mℓ, o que mantém a osmolalidade urinária acima da osmolalidade plasmática e o volume urinário na faixa de 1 a 3 ℓ/dia. Quando os níveis de vasopressina são suprimidos para menos de 0,5 pg/mℓ, a osmolalidade urinária máxima diminui para menos de 100 mOsm/kg $H_2O$, e ocorre diurese de água livre em níveis que se aproximam de 800 a 1.000 mℓ/hora (18 a 24 ℓ/dia). Os aumentos da osmolalidade plasmática provocam elevação linear da vasopressina plasmática e aumento linear correspondente da osmolalidade urinária. Na ocorrência de osmolalidade plasmática de cerca de 295 mOsm/kg $H_2O$, a osmolalidade urinária é maximamente concentrada em 1.000 a 1.200 mOsm/kg $H_2O$. Por conseguinte, toda a faixa fisiológica da osmolalidade urinária é obtida por meio de alterações relativamente pequenas nos níveis plasmáticos de vasopressina de 0 a 5 pg/mℓ (Figura 212.2).

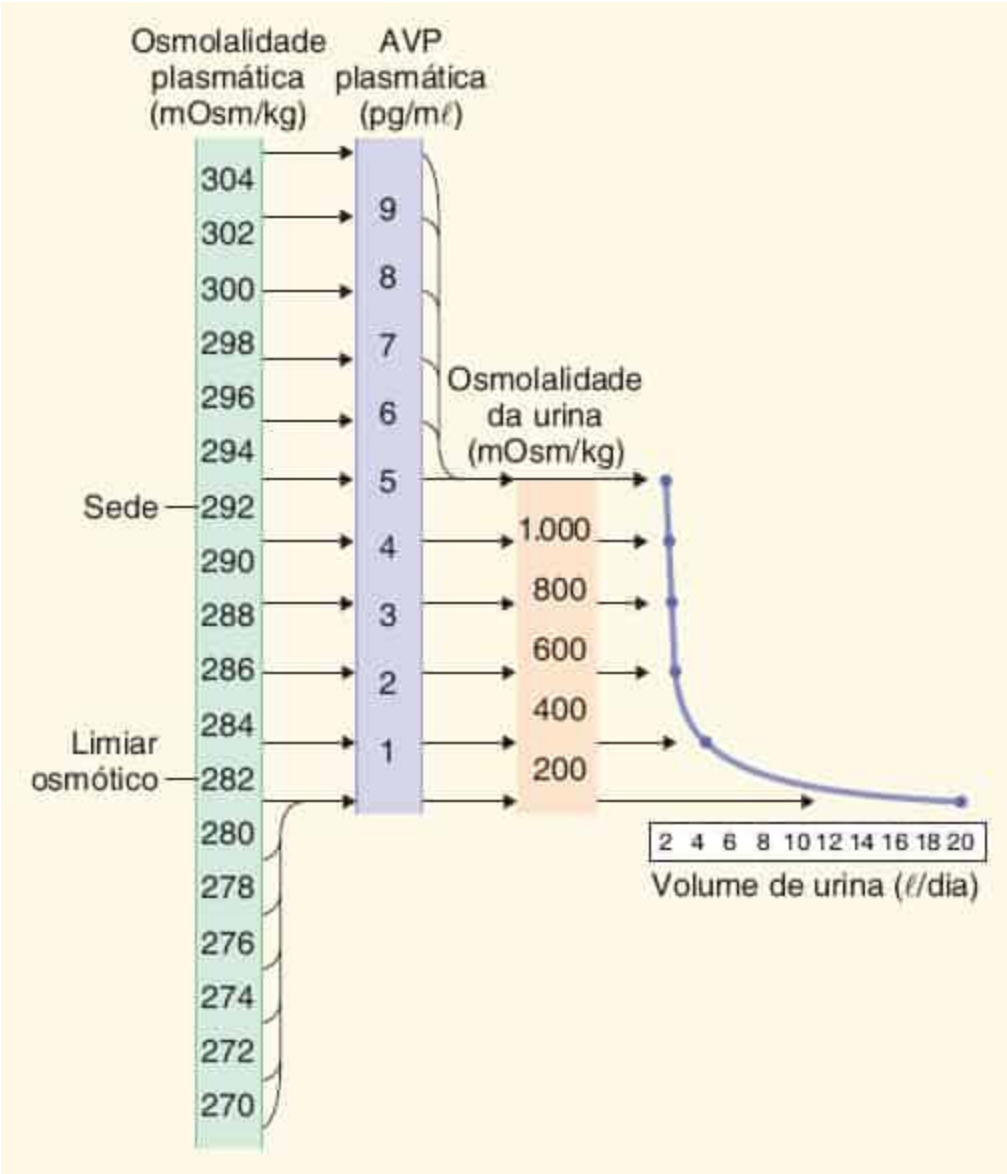


**FIGURA 212.2 Esquema idealizado das relações fisiológicas normais entre a osmolalidade plasmática, a vasopressina plasmática (AVP), a osmolalidade urinária e o volume de urina.** Toda a faixa fisiológica da osmolalidade da urina ocorre com níveis plasmáticos de vasopressina de 0 a 5 pg/mℓ. Aumentos da osmolalidade plasmática acima de aproximadamente 290 a 295 mOsm/kg $H_2O$ resultam em elevações da vasopressina plasmática, porém sem concentração adicional de urina, que é limitada pela osmolalidade máxima na medula interna. A relação de volume

(calculada com base em uma carga osmolar constante) é inversamente exponencial aos outros parâmetros. Em virtude dessa relação, o volume de urina não se modifica de maneira substancial até que haja secreção quase ausente de vasopressina, quando então o volume de urina aumenta acentuadamente. (Calculada a partir das fórmulas apresentadas em Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10:25-37. Figura desenhada por J. G. Verbalis, Georgetown University, Washington, DC.)

Para manter o equilíbrio hídrico, a água não precisa ser apenas conservada, mas também consumida para repor as perdas hídricas insensíveis e o débito urinário obrigatório. A sede não é estimulada até que seja alcançada osmolalidade plasmática ligeiramente mais alta (5 a 10 mOsm/kg $H_2O$) acima do limiar para a liberação de vasopressina. Os seres humanos obtêm, em sua maioria, água suficiente a partir da ingestão habitual de líquido e catabolismo dos alimentos, de modo a manter a osmolalidade plasmática abaixo do limiar que ativa a sede. Por conseguinte, em condições fisiológicas normais, o equilíbrio hídrico (e, portanto, a osmolalidade plasmática) é regulado mais pela secreção de vasopressina do que pela sede. Entretanto, na ocorrência de graus intensos de desidratação, a sede é fundamental para restaurar os déficits de água corporal.

A vasopressina atua sobre os receptores de vasopressina do subtipo $V_2$ nas células principais do ducto coletor do rim, provocando retenção de água ou antidiurese. Os receptores $V_2$ de vasopressina são receptores acoplados à proteína G, que ativam a adenilato ciclase, com aumento subsequente dos níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) com a ativação do receptor pelo ligante. O aumento do cAMP inicia o movimento dos canais de água de aquaporina-2 (AQP2) para a membrana apical (luminal) das células dos ductos coletores. Esses canais possibilitam o transporte rápido facilitado da água do lúmen do ducto coletor para a célula principal, ao longo de gradientes osmóticos. Em seguida, a água deixa a célula através da membrana basolateral e entra na circulação medular renal através de canais de água de aquaporina-3 e aquaporina-4 constitutivamente

expressos. Esse processo é denominado *antidiurese*. Na ausência da vasopressina, os canais de AQP2 são reinternalizados a partir da membrana apical para dentro de vesículas subapicais. Isso impede a reabsorção ativa de água a partir do lúmen do ducto coletor, resultando em diurese. Além dessa rápida "transferência" dos canais de AQP2 para regular a reabsorção de água de minuto a minuto, a vasopressina também atua por meio dos receptores $V_2$ para regular as reservas a longo prazo de AQP2 – isto é, o aumento da vasopressina estimula a síntese de AQP2, enquanto a sua ausência resulta em síntese diminuída de AQP2. O interstício medular hipertônico constitui o determinante da concentração máxima de urina, que está em equilíbrio com a osmolalidade da medula interna do rim, em condições de antidiurese máxima (Capítulo 107).

## Vasopressina e regulação da pressão e do volume

Os barorreceptores de alta pressão estão localizados na aorta e no seio carótico, enquanto os barorreceptores de baixa pressão estão localizados nos átrios direito e esquerdo. As reduções da pressão arterial ou do volume intravascular estimulam a liberação de vasopressina, enquanto as situações que aumentam o volume sanguíneo ou a pressão atrial esquerda (p. ex., respiração com pressão negativa) diminuem a secreção de vasopressina.[2] A liberação de vasopressina em resposta a mudanças de volume ou de pressão é muito menos sensível do que a liberação em resposta aos osmorreceptores; em geral, é necessária uma redução de 10 a 15% do volume sanguíneo ou da pressão arterial para estimular a liberação de vasopressina. Entretanto, quando a pressão arterial cai abaixo desse limiar, a resposta estimulada é exponencial, resultando em níveis plasmáticos de vasopressina que são acentuadamente maiores do que os que resultam de estimulação osmótica.

Os efeitos pressores da vasopressina são mediados por um subtipo distinto do receptor de vasopressina, o receptor $V_{1a}$, localizado no músculo liso vascular. A regulação relativamente insensível da secreção de vasopressina por alterações do volume e da pressão e o papel modesto da vasopressina na regulação da pressão arterial são consistentes com a noção de que a regulação da homeostasia do sódio pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (Capítulo 214) é mais importante no controle do

volume extracelular e do volume sanguíneo do que a regulação da homeostasia da água. Entretanto, os efeitos pressores da ação da vasopressina sobre a elevação da pressão arterial podem tornar-se proeminentes quando outros sistemas reguladores da pressão arterial estiverem deficientes (p. ex., neuropatia autonômica ou bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona) ou em estados de vasodilatação patológica (p. ex., cirrose hepática, choque séptico).

## Vasopressina e hormônio adrenocorticotrófico

A vasopressina estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por meio da estimulação dos receptores de vasopressina do subtipo $V_{1b}$, que estão localizados nas células corticotrópicas da adeno-hipófise. Embora o principal regulador da secreção de ACTH seja o hormônio de liberação da corticotropina (Capítulo 211), a vasopressina ativa um sistema de transdução de sinal diferente nos corticotrofos, de modo que esses hormônios têm efeitos sinérgicos sobre a secreção de ACTH.

## Interação da regulação osmótica e de volume

O sistema da vasopressina evoluiu para otimizar a homeostasia da água nos mamíferos. A água é consumida de acordo com a sua disponibilidade na ausência de sede estimulada e a secreção de vasopressina regula, então, a excreção de água para manter a osmolalidade plasmática. A sede serve como um mecanismo de segurança se a desidratação se tornar excessiva. Como a regulação da pressão-volume pela vasopressina é menos sensível, alterações modestas da pressão ou do volume, que são exacerbadas pela posição ortostática, não interferem na regulação da osmolalidade. Contudo, o efeito pressor de níveis elevados de vasopressina atuam para manter a pressão arterial se a depleção de volume ou a hipotensão se tornarem excessivas. Em geral, a regulação fisiológica da osmolalidade e a da pressão-volume são sinérgicas. A desidratação provoca aumento da osmolalidade plasmática e redução do volume sanguíneo, ambos os quais estimulam a liberação de vasopressina. Por outro lado, a administração excessiva de líquidos provoca redução da osmolalidade plasmática e expansão do volume sanguíneo, ambos os quais inibem a secreção de vasopressina.

Outros fatores também podem modular a liberação osmótica e a ação da vasopressina. Com a expansão do volume, os fatores natriuréticos, como o peptídio natriurético atrial e o peptídio natriurético cerebral, são liberados pelos miócitos atriais e atuam sobre o rim, induzindo natriurese. O peptídio natriurético cerebral também é sintetizado pelo hipotálamo, onde pode atuar ao diminuir a secreção de vasopressina. Durante a gravidez, há redução da osmolalidade plasmática de aproximadamente 10 mOsm/kg $H_2O$, em consequência de reajuste do osmostato para a secreção de vasopressina, e o osmostato da sede é reajustado para baixo paralelamente. Esses efeitos parecem ser mediados pelo hormônio placentário, a relaxina.

As anormalidades no equilíbrio hidreletrolítico são comuns no indivíduo idoso. Isso se deve, em parte, às alterações relacionadas com a idade no volume corporal (ocorre redução de até 50% da água corporal total em indivíduos com mais de 75 anos) e da função renal. Os indivíduos idosos também têm redução da sensação de sede. Embora a capacidade de secretar vasopressina seja normal ou até mesmo aumentada com a idade, existe redução da capacidade de obter concentração urinária máxima para a retenção de água ou diluição máxima da urina para a excreção de água. Em consequência, os indivíduos idosos são particularmente propensos à hipernatremia e à hiponatremia quando têm doenças que afetam o equilíbrio hídrico, ou em razão dos fármacos utilizados no tratamento de várias doenças.

## Ocitocina

A prolactina é o principal hormônio necessário para a produção de leite, porém a ocitocina é essencial para a sua secreção. A sucção estimula os receptores táteis do mamilo, produzindo um sinal aferente para o hipotálamo, que provoca a liberação sincronizada de ocitocina da neuro-hipófise. A ocitocina liga-se aos receptores de ocitocina na mama e induz a contração das células mioepiteliais ao redor dos alvéolos e dúctulos para a ejeção do leite. Além disso, a suprarregulação dos receptores de ocitocina uterinos aumenta acentuadamente as contrações do músculo liso uterino em resposta à secreção de ocitocina no final da gestação. A maior liberação de ocitocina ocorre durante o parto, e não antes, provavelmente em consequência do estiramento da parede vaginal. Como fêmeas de

camundongos transgênicos que carecem de ocitocina ou de seus receptores têm partos normais, a liberação de ocitocina pode ser mais importante para induzir a contração uterina, de modo a inibir a perda de sangue após o parto, mais do que para a iniciação do parto. Ainda não foi definida nenhuma síndrome patológica de aumento ou de diminuição da secreção de ocitocina, porém os estudos experimentais implicaram a ocitocina no comportamento materno e de afiliação, bem como na formação óssea.[3] Entretanto, em decorrência da semelhança estrutural entre a vasopressina e a ocitocina, a ocitocina em níveis plasmáticos elevados pode ativar os receptores da vasopressina, enquanto a vasopressina pode ativar os receptores da ocitocina, e ambos os processos podem ter consequências patológicas.

## SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

A secreção excessiva de vasopressina pode ser causada pela secreção anormalmente regulada da neuro-hipófise ou pela síntese e secreção ectópicas de vasopressina por tumores. A secreção osmoticamente inapropriada de vasopressina causa retenção renal de água e expansão do volume dos líquidos corporais, com consequente hiponatremia dilucional. Esse distúrbio é denominado síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e é discutido no Capítulo 108.

## DIABETES INSÍPIDO

### DEFINIÇÃO

O diabetes insípido caracteriza-se pela excreção de um grande volume de urina hipotônica insípida (sem gosto) e manifesta-se habitualmente por poliúria (aumento da micção) e polidipsia (aumento da sede).[4,5] O grande volume de urina, habitualmente de mais de 50 a 60 mℓ/kg/dia, precisa ser diferenciado da frequência aumentada de eliminação de pequenos volumes de urina e de grandes volumes de urina isotônica ou hipertônica, ambos com importância clínica diferente.

## BIOPATOLOGIA

É necessário considerar cinco mecanismos fisiopatológicos no diagnóstico diferencial do diabetes insípido.

1. O diabetes insípido central (DIC) é causado pela incapacidade do hipotálamo e da neuro-hipófise de secretar (e, em geral, de sintetizar) vasopressina em resposta a um aumento da osmolalidade.[6] Não ocorre concentração do filtrado glomerular diluído no ducto coletor renal, e, em consequência, há excreção de um grande volume de urina hipotônica (*i. e.*, diluída). Isso provoca aumento secundário da osmolalidade sérica, com estimulação da sede e polidipsia secundária. Os níveis plasmáticos de vasopressina não são mensuráveis ou estão inadequadamente baixos para a osmolalidade plasmática a maioria dos casos é adquirida, alguns são de natureza idiopática e uma pequena proporção é genética.
2. O diabetes insípido nefrogênico (DIN) é causado pela incapacidade de um rim normal nos demais aspectos de responder à vasopressina. À semelhança do diabetes insípido hipotalâmico (central), o filtrado glomerular diluído que entra no ducto coletor é excretado como um grande volume de urina hipotônica. A elevação da osmolalidade plasmática que ocorre estimula a sede e produz polidipsia. Entretanto, ao contrário do DIC, os níveis plasmáticos medidos de vasopressina estão elevados ou apropriados para a osmolalidade plasmática.
3. O diabetes insípido gestacional[7] é uma condição rara produzida por aumento dos níveis ou da atividade da cistina aminopeptidase (ocitoquinase ou vasopressinase) placentária durante a gravidez. A rápida destruição da vasopressina produz diabetes insípido, com poliúria e estimulação secundária da sede com polidipsia. Em razão da vasopressinase circulante, os níveis plasmáticos de vasopressina habitualmente não podem ser medidos.
4. A polidipsia primária é um distúrbio de excesso de ingestão de líquidos, e não da secreção ou atividade da vasopressina. O excesso de água ingerida provoca leve redução da osmolalidade plasmática, que bloqueia a secreção de vasopressina. Na ausência da ação da vasopressina sobre o rim, a urina não se torna concentrada, e ocorre excreção de um grande volume de urina hipotônica. A concentração de vasopressina no plasma

não é mensurável ou está baixa, porém é apropriada para a baixa osmolalidade plasmática.

5. A disfunção dos osmorreceptores é uma variante do diabetes insípido central, em que a neuro-hipófise está intacta, porém as células osmorreceptoras na parte anterior do hipotálamo estão danificadas (ver Figura 212.1). Como as células osmorreceptoras são necessárias para a secreção de vasopressina osmoticamente estimulada, o paciente manifesta poliúria. Entretanto, como as células osmorreceptoras também controlam a sede, esses pacientes não apresentam polidipsia. Em consequência, caracterizam-se por elevação dos níveis séricos de sódio e da osmolalidade plasmática. Por isso, esse distúrbio também foi denominado hipernatremia essencial e diabetes insípido adípsico, com reconhecimento dos déficits profundos de sede encontrados na maioria dos pacientes afetados.[8]

Embora os mecanismos fisiopatológicos de cada um desses cinco distúrbios sejam distintos, os pacientes nas primeiras quatro categorias manifestam habitualmente poliúria e polidipsia, e o nível sérico de sódio está, em geral, normal, visto que o mecanismo intacto da sede é sensível o suficiente para manter a homeostasia da água nos primeiros três distúrbios, e o rim normal tem capacidade suficiente para excretar o excesso de carga hídrica no quarto distúrbio. A quinta categoria de disfunção dos osmorreceptores representa a exceção, em razão do mecanismo defeituoso da sede, que leva à hipernatremia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Diabetes insípido central

O súbito aparecimento de poliúria hipotônica após cirurgia transcraniana na área do hipotálamo ou após traumatismo cranioencefálico (TCE) com fratura da base do crânio e lesão hipotalâmica sugere fortemente o diagnóstico de DIC.[9] Nessas situações, se o paciente estiver inconsciente ou se for incapaz de reconhecer a sede, o distúrbio é comumente acompanhado de hipernatremia. Todavia, até mesmo em pacientes com progressão mais insidiosa de uma doença específica ou em pacientes com diabetes insípido

central idiopático, o início da poliúria é, com frequência, relativamente abrupto e ocorre em vários dias ou semanas. A maioria dos pacientes não percebe a poliúria até que o volume de urina ultrapasse 3 a 4 ℓ/dia, e, conforme ilustrado na Figura 212.2, o volume de urina não ultrapassa 4 ℓ/dia até que a capacidade de concentração da urina esteja muito limitada, e a vasopressina plasmática esteja quase ausente. Apenas 10 a 15% do número normal de neurônios vasopressinérgicos no hipotálamo são suficientes para manter um volume urinário assintomático, porém a perda adicional de apenas um pequeno número desses neurônios provoca rápido aumento do volume urinário e poliúria sintomática. O volume de urina raramente ultrapassa o volume de líquido diluído que chega ao ducto coletor (cerca de 18 a 24 ℓ nos seres humanos); em muitos casos, o volume de urina é significativamente menor, visto que os pacientes restringem de modo voluntário a ingestão de líquido, o que provoca contração leve de volume e aumento na reabsorção tubular proximal de líquido. Com frequência, os pacientes demonstram preferência por líquidos frios, que são mais efetivos para aliviar a sede. Tanto a sede quanto o aumento do débito urinário persistem durante a noite, prejudicando o sono. Os pacientes com DIC parcial apresentam alguma capacidade de secretar a vasopressina, porém essa secreção está acentuadamente atenuada se houver níveis normais de osmolalidade plasmática. Por conseguinte, esses pacientes com frequência apresentam um volume de urina e sintomas semelhantes aos de pacientes com DIC completo. Como a maioria dos pacientes com DIC sente sede suficiente para ingerir líquidos, de modo a igualar o débito urinário, são observadas poucas anormalidades laboratoriais por ocasião da avaliação inicial. O nível sérico de sódio pode estar dentro da faixa normal alta, enquanto o nível sanguíneo de ureia pode estar baixo, em consequência do grande volume de urina. O ácido úrico está relativamente elevado, em decorrência da contração modesta do volume intravascular e da ausência de ação da vasopressina sobre os receptores $V_{1a}$ no rim, que estimulam a depuração de ácido úrico. Níveis de ácido úrico acima de 5 mg/dℓ podem ajudar a diferenciar o diabetes insípido da polidipsia primária.

O DIC pode ser herdado como doença autossômica dominante, que normalmente se caracteriza por lactância assintomática e início mais tardio na infância. Os defeitos genéticos encontram-se, em sua maioria, no

peptídio sinal do pré-pró-hormônio ou na parte de neurofisina do pró-hormônio.[10] As mutações que afetam a sequência da própria vasopressina são poucas. Acredita-se que a maioria dos casos seja o resultado de ruptura da clivagem do peptídio sinal ou enovelamento anormal da neurofisina, de modo que o deslocamento do pró-hormônio mutante se torna lento através do retículo endoplasmático, levando a disfunção ou morte da célula neuronal.[10b] Como se trata de um processo cumulativo, isso explica o início mais tardio do DIC nesses tipos de mutação.

Tanto o mixedema quanto a insuficiência suprarrenal comprometem a capacidade de excreção de água livre pelos mecanismos renais. A ocorrência simultânea dessas doenças com DIC (como a que pode ser observada em caso de tumor do hipotálamo ou da hipófise) pode diminuir um débito urinário grande nos demais aspectos, mascarando, assim, os sintomas de diabetes insípido. O tratamento de reposição da deficiência adeno-hipofisária, particularmente glicocorticoides, pode então provocar a excreção súbita e maciça de urina diluída. De modo semelhante, o início de hipotireoidismo ou de insuficiência suprarrenal durante o curso do diabetes insípido pode diminuir a necessidade de reposição de vasopressina e, em alguns casos, pode até mesmo causar hiponatremia. O DIC ocorre comumente em pacientes com isquemia cerebral grave e, com frequência, indica morte encefálica. Nesses casos, o tratamento do diabetes insípido, juntamente com qualquer deficiência coexistente de hormônios da adeno-hipófise, pode ser utilizado para preservar doadores de órgãos nesses casos.

## Disfunção dos osmorreceptores

A síndrome de disfunção dos osmorreceptores é uma variante do DIC. As manobras fisiológicas demonstram que, quando esses pacientes são euvolêmicos, a elevação da osmolalidade plasmática não produz secreção de vasopressina nem sensação de sede. Entretanto, a vasopressina é ainda sintetizada pelo hipotálamo e armazenada na neuro-hipófise, visto que a estimulação dos barorreceptores pela hipovolemia ou pela hipotensão resulta em secreção imediata de vasopressina; o rim responde, visto que a liberação de vasopressina pela estimulação dos receptores de volume provoca concentração da urina. Como os pacientes não têm sede, eles apresentam desidratação crônica, frequentemente com aumento acentuado

dos níveis séricos de sódio (hipernatremia hipovolêmica). Entretanto, é a depleção de volume induzida pela desidratação, e não o aumento da osmolalidade, que finalmente estimula a secreção de vasopressina. O volume do débito urinário depende do grau de secreção de vasopressina induzida pela desidratação. Se for efetuada reposição suficiente de líquido, com normalização do volume de líquido extracelular, esses pacientes são incapazes de regular a vasopressina pela osmolalidade e, mais uma vez, apresentam poliúria, manifestando, assim, o diabetes insípido central subjacente. As lesões que causam disfunção dos osmorreceptores assemelham-se àquelas que podem causar DIC; todavia, ao contrário do DIC, essas lesões em geral ocorrem mais rostralmente no hipotálamo, de modo consistente com a localização das principais células osmorreceptoras na parte anterior do hipotálamo (ver Figura 212.1). Uma lesão singular nesse distúrbio consiste no aneurisma da artéria comunicante anterior, particularmente após ressecção do aneurisma.

## Diabetes insípido nefrogênico

O DIN é causado por mutações do receptor $V_2$ de vasopressina ou do canal de água induzido pela vasopressina, AQP2, ou pelo comprometimento do sistema de transdução de sinal que liga a ativação do receptor $V_2$ e a inserção da AQP2 na membrana. O diabetes insípido nefrogênico familiar é uma doença rara, e a maioria dos casos (> 90%) resulta de mutações do receptor $V_2$.[11] Foram descritas mais de 100 mutações diferentes do receptor $V_2$, que podem ser classificadas em várias categorias gerais distintas, com base em diferenças no transporte do receptor mutante até a superfície celular e na ligação da vasopressina ou na estimulação da adenilato ciclase. Como o gene para o receptor $V_2$ está localizado no cromossomo X, trata-se de uma doença recessiva ligada ao X. Os sintomas são observados apenas em indivíduos do sexo masculino, que frequentemente apresentam vômitos, constipação intestinal, ausência de crescimento, febre e poliúria durante a primeira semana de vida. Normalmente, observa-se hipernatremia com urina hipotônica. Em menos de 10% dos pacientes, o fenótipo é semelhante, com mutações do canal de água AQP2; entretanto, como o gene da AQP2 está localizado no cromossomo 12, as mutações provocam doença autossômica recessiva; em consequência, a consanguinidade e uma história

familiar da doença em homens e mulheres são comuns, e deve-se suspeitar desse distúrbio quando o probando for do sexo feminino.

O DIN também pode ser adquirido durante o tratamento com certos fármacos, como demeclociclina (que pode ser utilizada no tratamento da secreção inapropriada de vasopressina), carbonato de lítio (utilizado no tratamento dos transtornos bipolares) e fluoreto (anteriormente usado em anestésicos fluorocarbonados) e em razão de anormalidades eletrolíticas, como hipopotassemia e hipercalcemia graves. Todas as causas de diabetes insípido nefrogênico adquirido têm em comum a redução da síntese e da função da AQP2, decorrente do comprometimento da sinalização da vasopressina a partir da ligação e ativação do receptor $V_2$. Outras doenças do rim podem provocar poliúria e incapacidade de concentração da urina em consequência de alteração do fluxo sanguíneo medular ou de outros distúrbios que inibem a manutenção do gradiente de concentração hiperosmolar na medula interna. As manifestações renais desses distúrbios (p. ex., doença falciforme, sarcoidose, pielonefrite, mieloma múltiplo, nefropatia por analgésicos) são discutidas no Capítulo 113.

## Diabetes insípido gestacional

Durante a gravidez, ocorre aumento do metabolismo da vasopressina, em virtude da cistina aminopeptidase (ocitoquinase ou vasopressinase), uma enzima que degrada a ocitocina e impede as contrações uterinas prematuras. Normalmente, isso é compensado por aumento na síntese e na secreção de vasopressina. Raramente, as mulheres com regulação normal da vasopressina desenvolvem diabetes insípido decorrente de níveis acentuadamente elevados de vasopressinase. Algumas dessas pacientes apresentam pré-eclâmpsia, esteatose hepática aguda e coagulopatias concomitantes, porém não foi identificada nenhuma relação causal entre o diabetes insípido e essas anormalidades. Em geral, o diabetes insípido não persiste após o término da gestação e não sofre recorrência em gestações normais subsequentes.

Pode ocorrer também poliúria em pacientes que apresentam reserva limitada de vasopressina (DIC parcial) ou que respondem inadequadamente à ação da vasopressina (DIN compensado). O tratamento pode ser necessário apenas durante a gravidez e, com frequência, a paciente retorna à

sua função basal prévia, sem a necessidade de tratamento, quando a gravidez termina. Com menos frequência, o DIC de outra causa torna-se sintomático pela primeira vez durante a gravidez e, em seguida, persiste posteriormente, seguindo o curso habitual do diabetes insípido.

## Poliúria primária

A ingestão excessiva de líquidos também provoca poliúria hipotônica e, por definição, polidipsia. Esse distúrbio precisa ser diferenciado das diversas causas de diabetes insípido. Apesar da função normal da hipófise e do rim, os pacientes com esse distúrbio compartilham muitas das características tanto do DIC (a secreção de vasopressina é suprimida em consequência da diminuição da osmolalidade plasmática) quanto do DIN (a expressão renal da AQP2 está diminuída, em consequência dos níveis plasmáticos suprimidos de vasopressina). Muitos nomes diferentes foram utilizados para referir-se a essa ingestão excessiva de líquido, porém a polidipsia primária continua sendo o melhor descritor para evitar confundir esse distúrbio com o diabetes insípido classicamente definido.[12]

A polidipsia primária é algumas vezes causada por doença mental grave, como esquizofrenia, mania ou transtorno obsessivo-compulsivo, casos em que é denominada polidipsia psicogênica. Em geral, esses pacientes negam sede verdadeira e atribuem sua polidipsia a motivos bizarros, como necessidade de limpar o corpo de venenos. A incidência em hospitais psiquiátricos pode ser alta, alcançando 40%, e não existe explicação óbvia para a polidipsia. A polidipsia primária também pode ser causada por uma anormalidade no controle osmorregulador da sede, caso em que é denominada diabetes insípido dipsogênico. Esses pacientes não apresentam doença psiquiátrica manifesta e sempre atribuem a sua polidipsia a uma sede quase constante. Em geral, o diabetes insípido dipsogênico é idiopático, mas também pode ser secundário a lesões estruturais orgânicas no hipotálamo, idênticas às que causam diabetes insípido central, como neurossarcoidose do hipotálamo, meningite tuberculosa, esclerose múltipla ou traumatismo. Em consequência, todos os pacientes com polidipsia devem ser avaliados por RM do cérebro antes de concluir que o excesso de ingestão de água se deve a uma causa idiopática ou psiquiátrica. A polidipsia primária também pode ser produzida por

doenças ou por fármacos que provocam secura da boca ou por qualquer outro distúrbio periférico capaz de causar elevações acentuadas da renina ou da angiotensina II.

Por fim, a polidipsia primária é algumas vezes causada por médicos, enfermeiros, praticantes leigos ou autores de artigos sobre saúde que recomendam elevada ingestão de líquido por motivos de saúde válidos (p. ex., nefrolitíase recorrente) ou infundados. Esses pacientes não têm sinais francos de doença mental, mas também negam a sede e habitualmente atribuem a polidipsia a hábitos adquiridos por anos de adesão a um esquema de ingestão de água. Nesses pacientes, os exames laboratoriais geralmente são normais, porém a concentração sérica de sódio algumas vezes está na extremidade inferior da faixa normal, e o nível de ácido úrico geralmente está mais baixo do que em pacientes com outras formas de diabetes insípido.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico fisiológico

A possibilidade de diabetes insípido deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam poliúria significativa, definida como débito urinário de mais de 50 mℓ/kg/dia. Embora diurese osmótica secundária à hiperglicemia, a agentes de contraste intravenosos ou à lesão renal constitua uma causa clínica mais comum de poliúria, a história clínica, a osmolalidade urinária isotônica e os exames laboratoriais clínicos de rotina geralmente diferenciam esses distúrbios do diabetes insípido. Pode-se estabelecer o diagnóstico de diabetes insípido quando a osmolalidade urinária encontra-se inadequadamente baixa e a osmolalidade plasmática está elevada, em consequência de aumento da concentração sérica de sódio.[13] Esses critérios são algumas vezes preenchidos no exame inicial, particularmente nos casos de diabetes insípido agudo que ocorrem após traumatismo ou cirurgia, com reposição inadequada de líquidos. Nesses pacientes com hipernatremia e osmolalidade urinária hipotônica com função renal normal, é necessário apenas administrar um agonista da vasopressina para diferenciar o DIC, no qual ocorrem resposta renal com

diminuição do volume de urina e aumento da osmolalidade urinária, do diabetes insípido nefrogênico, no qual se observa uma resposta renal subnormal. Algumas vezes, no estado pós-operatório, ocorre diurese aquosa em consequência da retenção hídrica durante o procedimento cirúrgico. A vasopressina é normalmente secretada em resposta ao estresse cirúrgico, causando a retenção do líquido administrado por via intravenosa durante o procedimento. Durante a recuperação, os níveis de vasopressina caem e ocorre diurese do líquido retido. Nesse caso, o nível sérico de sódio quase sempre está normal; entretanto, se forem administrados líquidos adicionais para igualar o débito urinário, a poliúria persistente pode ser confundida com diabetes insípido. Nessa situação, o médico deve reduzir a velocidade de administração de líquido e acompanhar o débito urinário e o nível sérico de sódio. Se o débito urinário diminuir e o nível sérico de sódio permanecer normal, não há necessidade de tratamento; se houver elevação do sódio sérico acima da faixa normal e a urina permanecer hipotônica, diabetes insípido é provável, e a resposta a um agonista da vasopressina pode determinar o tipo (central *versus* nefrogênico).

Os pacientes ambulatoriais com diabetes insípido em sua maioria não apresentam hipernatremia, visto que a polidipsia produzida por resposta normal à sede é, em geral, suficiente para manter a homeostasia da água. Em contrapartida, apresentam poliúria, polidipsia e nível normal de sódio. Nesses pacientes, é necessário realizar exames complementares para aumentem a osmolalidade sérica e, em seguida, medir o nível plasmático de vasopressina ou a resposta urinária à administração de um agonista da vasopressina. O melhor teste descrito é o teste de privação de água (Figura 212.3), que deve ser realizado sob observação controlada no hospital ou em uma área ambulatorial adequadamente equipada. A cronologia exata do teste depende dos sinais/sintomas do paciente. Se o paciente tiver poliúria acentuada durante a noite, é melhor iniciar o teste durante o dia, visto que o paciente pode se tornar acentuadamente desidratado durante a noite. Todavia, se o paciente só apresentar dois ou três episódios de noctúria a cada noite, é melhor iniciar o teste à noite, de modo que a maior parte da desidratação ocorra quando o paciente estiver adormecido. Em cada caso, deve-se pesar o paciente no início do teste, e todos os líquidos subsequentes são suspensos. O volume e a osmolalidade de toda a urina excretada são

medidos e o paciente é mais uma vez pesado após cada litro de débito urinário. Quando três amostras consecutivas de urina apresentarem osmolalidade com diferença inferior a 10% e o paciente tiver perdido pelo menos 2% do peso corporal, obtém-se uma amostra de sangue para a medição da osmolalidade sérica, sódio e vasopressina plasmática. Em seguida, são administrados 2 μg de desmopressina IV ou subcutânea, e o paciente é observado por mais 2 horas.

Os adultos com secreção normal de vasopressina concentram a urina acima de 800 mOsm/kg $H_2O$ e têm um aumento de menos de 10% da osmolalidade urinária em resposta à administração de desmopressina. Os pacientes com DIC completo apresentam concentração mínima da urina com desidratação e aumento acentuado da osmolalidade urinária (habitualmente > 50%) em resposta à desmopressina administrada. Em geral, os pacientes com DIN não apresentam aumento da concentração de urina em resposta à administração de desmopressina, embora, em alguns casos de diabetes insípido nefrogênico adquirido, possa ocorrer algum aumento da concentração urinária (porém geralmente < 10%). O DIN é mais bem diferenciado do diabetes insípido central pela determinação da vasopressina plasmática; os níveis plasmáticos de vasopressina estão elevados nos casos de diabetes insípido nefrogênico, particularmente após desidratação.

Em alguns casos difíceis, a resposta ao tratamento com agonista da vasopressina pode constituir um auxiliar útil para o diagnóstico. Se houver redução da poliúria e da sede com manutenção da concentração sérica normal de sódio, é provável um diagnóstico de diabetes insípido central parcial. Entretanto, se a polidipsia persistir e for observado o desenvolvimento de hiponatremia, o diagnóstico de polidipsia primária é confirmado. Se essa abordagem for utilizada, os níveis séricos de sódio precisam ser verificados no decorrer de vários dias para evitar o desenvolvimento de hiponatremia grave em pacientes com polidipsia primária.

Em pacientes com DIC parcial e naqueles com polidipsia primária, a urina é, com frequência, ligeiramente concentrada em resposta à desidratação, mas não alcança o valor máximo de um indivíduo normal. O nível de vasopressina cronicamente reduzido infrarregula a síntese dos canais de água AQP2, e o grande volume de urina, independente da causa, elimina o gradiente osmótico medular que constitui o fator determinante da concentração urinária máxima. Quando se administra desmopressina, os pacientes com DIC parcial apresentam um aumento adicional (habitualmente > 10%, porém < 50%) da osmolalidade urinária, enquanto a maioria dos pacientes com polidipsia primária não exibe aumento adicional (*i. e.*, < 10%). Entretanto, a confiabilidade na diferenciação desses dois distúrbios pelo teste privação de água é subótima. Alguns pacientes com polidipsia primária podem não apresentar desidratação suficiente para uma secreção máxima de vasopressina e, portanto, apresentam aumento da osmolalidade urinária em resposta à desmopressina administrada. Como alternativa, alguns pacientes com diabetes insípido central parcial podem apresentar desidratação suficiente para que a concentração máxima de urina seja alcançada durante o teste, e nenhuma concentração adicional é então observada com a desmopressina administrada. Os níveis plasmáticos de vasopressina no final da desidratação são mais adequados na discriminação entre esses dois distúrbios, porém apenas com concentrações séricas elevadas de sódio (*i. e.*, > 145 mmol/ ℓ ). Em consequência, alguns pesquisadores recomendam infusão limitada de solução hipertônica de cloreto de sódio (3%) para que esses níveis elevados sejam alcançados, se não forem obtidos pela própria privação de água. Em razão da dificuldade na medição do nível de vasopressina no plasma, estudos recentes sugeriram que o fragmento C-terminal do pró-hormônio da vasopressina, a copeptina, possa constituir medida substituta confiável e mais conveniente da secreção de vasopressina.[14] Um teste alternativo como estratégia potencial utiliza a medição da copeptina estimulada pela arginina. Em um estudo, níveis inferiores a 3,5 pM em 60 minutos tiveram sensibilidade de 93% e especificidade de 92% para discriminar o diabetes insípido de adultos saudáveis ou da polidipsia primária.[14b]

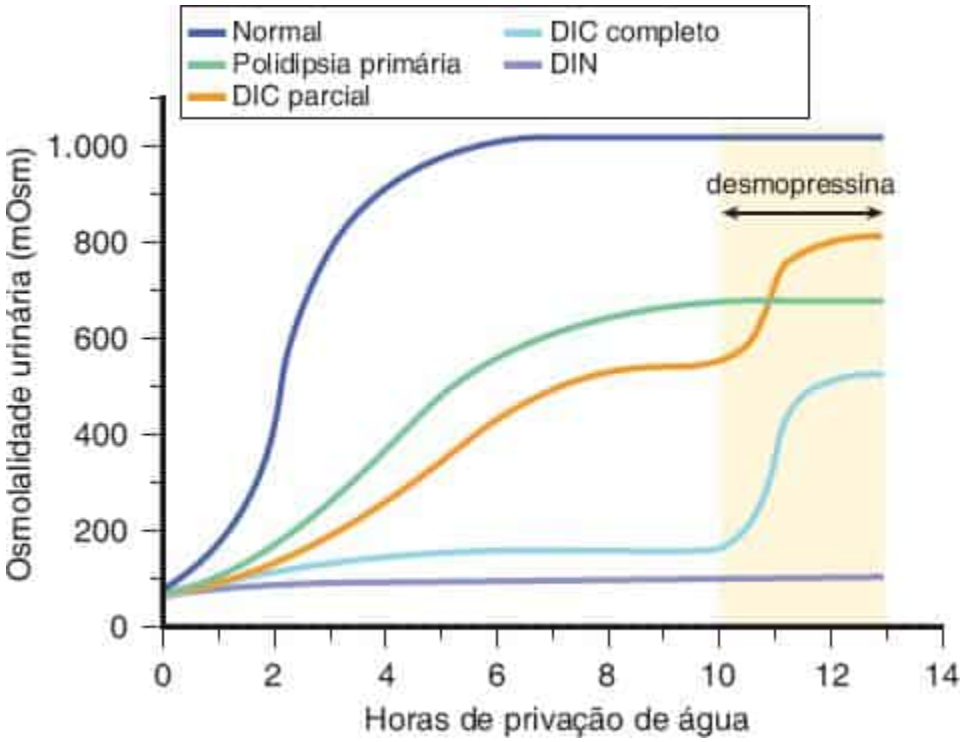


**FIGURA 212.3 Respostas ao teste de privação de água para diferenciar os vários tipos de diabetes insípido (DI) e polidipsia primária (conforme descrito por Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al.** Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73:721-729). A resposta à desidratação alcança um platô, e a mudança subsequente na osmolalidade da urina em resposta à administração de desmopressina é ilustrada. Ver a discussão no texto. DIC = diabetes insípido central; DIN = diabetes insípido nefrogênico.

## Diagnóstico etiológico

Se o teste de privação de água confirmar que a secreção inadequada de vasopressina é responsável pela poliúria, é preciso determinar a causa subjacente. A RM da área hipotalâmico-hipofisária constitui a ferramenta diagnóstica mais importante nesses casos. As três áreas de interesse são a região suprasselar imediata do hipotálamo, a haste hipofisária e a neuro-hipófise na sela turca (ver discussão anterior da anatomia). A maioria dos tumores de crescimento lento confinados à sela turca não causa diabetes

insípido. Para causar DIC, os tumores na área hipotalâmica imediatamente acima da sela turca precisam ser grandes o suficientemente para destruir 80 a 90% das células de vasopressina ou devem estar localizados onde as vias dos quatro grupos nucleares convergem, na origem da haste hipofisária, imediatamente acima do diafragma da sela turca. Os tumores primários, particularmente o craniofaringioma e o germinoma suprasselar, os tumores metastáticos e as doenças infiltrativas também podem causar diabetes insípido por meio de comprometimento da haste hipofisária, que exibe espessamento (*i. e.*, > 2 mm) na RM. Na imagem ponderada em T1 da RM, a vasopressina e a ocitocina armazenadas em grânulos neurossecretórios da neuro-hipófise são visualizadas na forma de mancha brilhante na sela turca. A maioria dos indivíduos normais, mas não todos, exibe essa mancha brilhante (que está ausente com mais frequência em indivíduos idosos e pacientes desidratados); na maioria dos pacientes com diabetes insípido central, essa mancha brilhante está ausente. O espessamento da haste hipofisária e a ausência da mancha brilhante são, portanto, particularmente sugestivos de processo patológico hipotalâmico.[15]

O TCE (Capítulo 371), particularmente quando grave, também pode causar diabetes insípido. Em particular, as lesões por desaceleração podem causar cisalhamento da haste hipofisária no nível do diafragma da sela turca. Os pacientes com fraturas da base do crânio sempre devem ser avaliados quanto à possibilidade de diabetes insípido associado.

Os tumores que provocam DIC são, com mais frequência, tumores intracranianos primários benignos, como o craniofaringioma,[15b] o ependimoma (germinoma suprasselar) e o pinealoma, que se originam no terceiro ventrículo. Os tumores primários da adeno-hipófise (Capítulo 211) causam diabetes insípido somente quando há extensão suprasselar substancial. Entretanto, as lesões intrasselares de rápido crescimento, como metástases de carcinomas de pulmão, mama e melanoma, ou a hemorragia no interior de adenomas hipofisários podem provocar diabetes insípido, visto que não há tempo suficiente para que os axônios de vasopressina possam se adaptar, liberando vasopressina do hipotálamo. As metástases para o hipotálamo também podem destruir o trato supraóptico hipofisial e produzir diabetes insípido.

As doenças granulomatosas, como a histiocitose de células de Langerhans, a sarcoidose, a tuberculose e os infiltrados leucêmicos e linfomas do hipotálamo podem causar diabetes insípido pela destruição das células de vasopressina. Nesses pacientes, suspeita-se habitualmente do diagnóstico com base nas manifestações periféricas das respectivas doenças. A infundibuloneuro-hipofisite linfocítica é uma doença autoimune, semelhante à hipofisite linfocítica da adeno-hipófise (Capítulo 211), em que os linfócitos infiltram a neuro-hipófise, produzindo diabetes insípido. As características desse processo consistem em espessamento da haste hipofisária e ausência da mancha brilhante hipofisária em um paciente com início abrupto de poliúria e polidipsia, particularmente em mulher após o parto. O diagnóstico era originalmente demonstrado por meio de biopsia da hipófise; entretanto, hoje é mais comumente estabelecido pela regressão do espessamento da haste hipofisária por meio de acompanhamento contínuo por RM. Quando não se identifica uma causa específica, o diagnóstico de exclusão é de diabetes insípido idiopático; entretanto, esses casos são, em sua maioria, provavelmente produzidos por uma doença autoimune, e, com frequência, outras doenças autoimunes, incluindo hipofisite anterior,[16] são reconhecidas nos pacientes afetados. Quando há suspeita de doença do sistema nervoso central, porém o seu diagnóstico não é estabelecido por RM ou exame físico geral, o líquido cerebrospinal obtido por meio de punção lombar pode ser útil na identificação de células tumorais, marcadores de tumores ou processos inflamatórios (p. ex., níveis elevados da enzima conversora de angiotensina na neurossarcoidose, níveis elevados de β-hCG nos germinomas).

Deve-se investigar uma história familiar sugestiva de diabetes insípido com testes genéticos para mutações herdadas nos genes da vasopressina ou de seus receptores, dependendo do local do defeito.[17]

## TRATAMENTO

Como a excreção excessiva de água é a principal manifestação do diabetes insípido, a reposição hídrica em volumes adequados evita as complicações metabólicas de todas as formas dessa doença. Entretanto, a administração oral ou intravenosa do

volume de líquido necessário para repor as perdas urinárias frequentemente grandes no diabetes insípido é difícil e inconveniente. Por conseguinte, o objetivo do tratamento é reduzir a poliúria e a polidipsia para um nível tolerável, enquanto se evita o tratamento excessivo, que pode produzir retenção hídrica e hiponatremia.[17b]

## Diabetes insípido central

A desmopressina, um agonista da vasopressina, é o melhor agente para o tratamento do diabetes insípido central. A desmopressina é diferente da vasopressina, visto que o grupo amino do resíduo de cisteína N-terminal foi removido para prolongar a duração de ação, e a D-arginina foi substituída por L-arginina na posição oito para reduzir os efeitos vasopressores. Em doses terapêuticas, esse agente atua principalmente sobre os receptores $V_2$ ou antidiuréticos, com atividade mínima sobre receptores $V_{1a}$ ou pressores. A desmopressina está disponível em comprimidos de 0,1 ou 0,2 mg para administração oral e em um frasco de *spray* que libera uma dose fixa de 10 μg em 100 μℓ ou em frasco com cateter nasal, que pode liberar 50 a 200 μℓ (5 a 20 μg) para administração intranasal. Quando se inicia o tratamento, é geralmente melhor começar com uma dose baixa (p. ex., metade de um comprimido de 0,1 mg, 5 μg por tubo nasal ou um único *spray* de 100 μℓ de 10 μg) ao deitar, de modo que o paciente possa dormir durante toda a noite e, em seguida, determinar a duração da ação pela quantificação da poliúria no dia seguinte. A duração de ação de uma única dose varia de 6 a 24 horas; entretanto, na maioria dos pacientes, pode-se obter uma boa resposta terapêutica com um esquema a cada 12 horas para o *spray* nasal ou com esquema de 8 a 12 horas para os comprimidos. A desmopressina também está disponível para uso parenteral em frascos de 1 mℓ de 4 μg/mℓ. A administração parenteral é particularmente útil no pós-operatório ou quando o paciente é incapaz de utilizar a preparação nasal. Em pacientes hospitalizados, alguns médicos acrescentam a vasopressina

diretamente a uma solução cristaloide para infundir doses que variam de 0,25 a 2,7 mUI/kg/hora para produzir concentração urinária modesta, porém persistente, como tratamento do diabetes insípido. Com a administração de qualquer forma de desmopressina, os níveis séricos de sódio devem ser monitorados regularmente, de modo a evitar o desenvolvimento de hiponatremia.[18]

## Disfunção dos osmorreceptores

Como o diabetes insípido de pacientes com disfunção dos osmorreceptores é central, eles respondem à desmopressina como o fazem pacientes com diabetes insípido central. Todavia, em virtude de seu defeito na sede, isso habitualmente não é suficiente para manter a osmolalidade plasmática normal. Em consequência, precisam receber uma “prescrição” do volume de líquido a ser consumido a cada 24 horas, de modo a manter os níveis séricos de sódio e a osmolalidade plasmática normais. Esse volume deve ser específico para cada paciente, visto que o consumo excessivo de líquidos somado à administração de desmopressina pode provocar hiponatremia grave. A determinação do peso corporal com o uso de uma balança acurada é útil como guia para a prevenção de hidratação deficiente ou excessiva; entretanto, o controle frequente dos níveis séricos de sódio também é habitualmente necessário.

## Diabetes insípido nefrogênico

Embora a maioria dos pacientes com DIN não responda à desmopressina, um pequeno número tem uma resposta parcial a doses mais altas (p. ex., 10 a 20 μg SC ou intranasal).[19] Na maioria dos pacientes que não respondem à desmopressina, alguns agentes farmacológicos administrados por via oral também são úteis. A clorotiazida, a amilorida e os inibidores da prostaglandina sintase podem ser utilizados para reduzir a poliúria no diabetes insípido nefrogênico. O DIN sintomático é habitualmente tratado com um diurético tiazídico, que é

intensificado pela coadministração de amilorida, um diurético poupador de potássio. Os diuréticos tiazídicos provocam depleção de sódio e concentração do volume e diminuem o volume urinário por meio de aumento da reabsorção tubular proximal do filtrado glomerular. Os inibidores da prostaglandina sintase (p. ex., indometacina) bloqueiam a ação da prostaglandina E, inibindo a ação da vasopressina sobre o rim. Entretanto, nenhum desses agentes foi aprovado pela FDA para tratamento do diabetes insípido; por conseguinte, o médico que prescreve deve estar ciente das possíveis toxicidades e efeitos colaterais. Quando são utilizados diuréticos no tratamento do diabetes insípido nefrogênico, deve-se dispensar uma atenção especial para a possibilidade de que a desidratação induzida possa aumentar a concentração de outros fármacos. Nos casos de DIN induzido por fármacos, o tratamento mais direto consiste na interrupção do agente agressor, se possível. A amilorida pode ser particularmente benéfica nos casos de DIN induzido por lítio, visto que o fármaco diminui a entrada do lítio nas células do túbulo distal.

## Diabetes insípido gestacional

Durante a gravidez, a vasopressinase aumenta o metabolismo da vasopressina, mas não da desmopressina, de modo que esta última constitui o fármaco de escolha nessas pacientes. A atividade da vasopressinase diminui algumas semanas após o parto, e as pacientes com início de diabetes insípido parcial durante a gravidez podem se tornar assintomáticas após o parto. Outra vantagem da desmopressina é que ela exerce pouca ação sobre os receptores de ocitocina do útero. Durante a gravidez, o sódio sérico normal diminui em aproximadamente 10 mOsm/kg $H_2O$ em decorrência de um reajuste do osmostato, de modo que as gestantes com diabetes insípido necessitam apenas de desmopressina suficiente para manter a osmolalidade plasmática nesse nível mais baixo.

### Correção da hiperosmolalidade

Algumas situações exigem atenção especial durante o tratamento. Raramente, se pacientes com diabetes insípido forem incapazes de ingerir líquido, ou se receberem uma solução hipertônica, pode-se observar o desenvolvimento agudo de hipernatremia grave. O equilíbrio osmótico com a água intracelular dos neurônios e da glia produz retração do cérebro. O cérebro encontra-se em um compartimento fechado (*i. e.*, o crânio), e quando ocorre retração do cérebro, a tração exercida sobre a vascularização do sistema nervoso central pode causar ruptura dos vasos sanguíneos e hemorragia subaracnóidea ou intracerebral. Se a hipernatremia persistir por mais tempo, os neurônios acomodam-se pela produção de osmólitos orgânicos (anteriormente denominados osmóis idiogênicos) que limitam o grau de retração do cérebro. Uma vez ocorrida essa adaptação, a redução demasiado rápida da osmolalidade do líquido extracelular produzirá deslocamento da água para dentro do cérebro, causando edema cerebral. Essa situação é particularmente preocupante em crianças, nas quais a reidratação excessivamente rápida pode provocar convulsões. Nessa situação, pode-se administrar desmopressina para promover antidiurese constante, e o volume de água oferecido pode ser regulado para diminuir a osmolalidade em não mais do que aproximadamente, 12 mEq/ℓ a cada 24 horas. No pós-operatório ou após TCE, o diabetes insípido pode ser transitório (ver Prognóstico), e a necessidade de terapia de manutenção a longo prazo não pode ser imediatamente estabelecida.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico do diabetes insípido adequadamente tratado é excelente. Se o DIN for diagnosticado e tratado precocemente, não haverá calcificação intracraniana nem deficiência intelectual. Quando o diabetes insípido é secundário a um processo patológico reconhecido, essa doença determina geralmente o prognóstico final. Em algumas situações clínicas específicas,

o curso é diferente e característico. O desenvolvimento de diabetes insípido após lesão cirúrgica ou traumática da neuro-hipófise pode seguir qualquer um de vários padrões bem definidos (Figura 212.4). Em alguns pacientes observa-se o desenvolvimento de poliúria em 1 a 4 dias após a lesão, com resolução espontânea. Com menos frequência o diabetes insípido é permanente e continua indefinidamente. Curiosamente, pode-se observar uma resposta "trifásica", que foi bem descrita após transecção da haste hipofisária. A primeira fase do diabetes insípido deve-se ao choque axonal e à ausência de função dos neurônios lesionados. Essa fase, cuja duração é de várias horas a vários dias, é seguida de uma segunda fase antidiurética, decorrente da liberação descontrolada de vasopressina pela neuro-hipófise desconectada e em degeneração ou dos neurônios seccionados remanescentes. A administração muito agressiva de líquidos durante essa segunda fase não suprime a liberação descontrolada de vasopressina pela neuro-hipófise lesionada e pode levar à hiponatremia. A antidiurese pode durar 2 a 14 dias, quando então o diabetes insípido sofre recorrência após depleção da vasopressina da neuro-hipófise em degeneração (terceira fase). Foi relatada a ocorrência de hiponatremia transitória sem diabetes insípido precedente ou subsequente com frequência surpreendentemente alta após cirurgia transesfenoidal para microadenomas hipofisários e constitui uma causa comum de reinternação após cirurgia da hipófise.[20]

Quando a deficiência da secreção de vasopressina persiste por mais de algumas semanas, ela raramente melhora, mesmo se for eliminada a causa subjacente da destruição da neuro-hipófise. A principal exceção é observada no diabetes insípido pós-operatório, em que a resolução espontânea é a regra. Embora a recuperação do diabetes insípido que persiste por mais de várias semanas no pós-operatório seja menos comum e rara depois de 1 ano de diabetes insípido continuado, já foram relatados casos bem documentados de recuperação por até 10 anos após o evento desencadeante. O possível retorno da função é uma razão para a suspensão ocasional e transitória da terapia (*i. e.*, uma dose a cada 1 a 2 semanas) durante o tratamento a longo prazo. O diabetes insípido após lesão cerebral traumática está associado a elevada taxa de mortalidade, porém ocorre habitualmente resolução em alguns dias a algumas semanas. Na minoria dos

casos em que ele é permanente, o tratamento assemelha-se ao do diabetes insípido central não traumático.

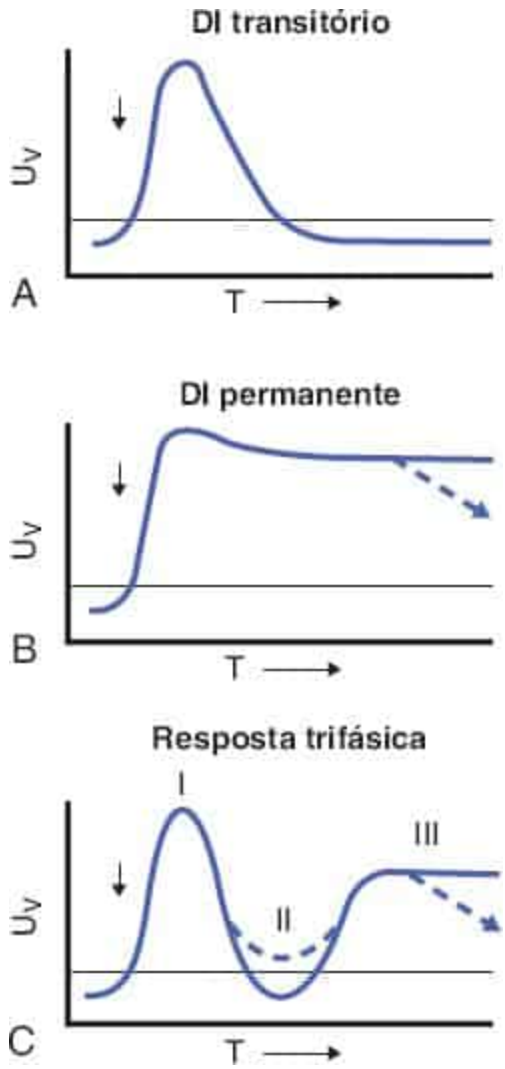


**FIGURA 212.4** **A a C, resumo diagramático dos principais padrões de diabetes insípido (DI) pós-operatório e pós-traumático.** A abscissa representa o tempo (T) após a ocorrência da lesão inicial (*seta*); a ordenada representa o volume urinário ($U_v$) em relação a um débito urinário "normal" hipotético de 2 a 3 ℓ/24 horas (*linha contínua*). Ver a discussão no texto. Durante a resposta trifásica (**C**), a liberação descontrolada de vasopressina pela neuro-hipófise desconectada ou danificada provoca antidiurese, que pode levar à retenção de água e à hiponatremia dilucional. O diabetes insípido retorna como terceira fase após a depleção do hormônio armazenado na neuro-hipófise. (De Verbalis JG, Robinson AG,

Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research.* Basel: S Karger; 1985:247.)

O diabetes insípido não deve ser considerado idiopático até pelo menos 4 anos de acompanhamento. Durante esse intervalo, indica-se a realização de TC ou RM anualmente à procura de tumor ou de processo infiltrativo que pode não ter sido detectado no exame inicial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Althammer F, Grinevich V. Diversity of oxytocin neurons: beyond magno- and parvocellular cell types? *J Neuroendocrinol*. 2017;30:1-10.
2. Lozić M, Šarenac O, Murphy D, et al. Vasopressin, central autonomic control and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:1-7.
3. Johnson ZV, Young LJ. Oxytocin and vasopressin neural networks: implications for social behavioral diversity and translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;76:87-98.
4. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, et al. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J*. 2018;48:244-253.
5. Robertson GL. Diabetes insipidus: differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:205-218.
6. Lu HA. Diabetes insipidus. *Adv Exp Med Biol*. 2017;969:213-225.
7. Refardt J, Christ-Crain M. Diabetes insipidus in pregnancy: how to advice the patient? *Minerva Endocrinol*. 2018;43:458-

464.
8. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary*. 2017;20:372-380.
9. Capatina C, Paluzzi A, Mitchell R, et al. Diabetes insipidus after traumatic brain injury. *J Clin Med*. 2015;4:1448-1462.
10. Rutishauser J, Spiess M, Kopp P. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:249-262.
10b. García-Castano A, Madariaga L, Pérez de Nanclares G, et al. Forty-one individuals with mutations in the AVP-NPII gene associated with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1112-1118.
11. Milano S, Carmosino M, Gerbino A, et al. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: pathophysiology and possible treatment. an update. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-26.
12. Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, et al. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:492-499.
13. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:23-30.
14. Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379:428-439.
14b. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019;394:587-595.
15. Schaefers J, Cools M, De Waele K, et al. Clinical presentation and outcome of children with central diabetes insipidus associated with a self-limited or transient pituitary stalk

thickening, diagnosed as infundibuloneurohypophysitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:171-176.

15b. Mende KC, Kellner T, Petersenn S, et al. Clinical situation, therapy, and follow-up of adult craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:252-265.

16. Johnston PC, Chew LS, Hamrahian AH, et al. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis: a clinical overview. *Endocrine*. 2015;50:531-536.

17. Schernthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:305-334.

17b. Mutter CM, Smith T, Menze O, et al. Diabetes insipidus: pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Cureus*. 2021;13:e13523.

18. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:243-250.

19. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576-588.

20. Bohl MA, Ahmad S, Jahnke H, et al. Delayed hyponatremia is the most common cause of 30-day unplanned readmission after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Neurosurgery*. 2016;78:84-90.

**Onde é sintetizado o hormônio vasopressina (AVP) que regula o equilíbrio da água corporal?**

○ A. Na adeno-hipófise.

B. Na neuro-hipófise.

C. Nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo.

D. Na parte anterior do hipotálamo, próximo às células osmorreceptoras.

E. Nas células dos ductos coletores principais do rim.

Concluir questão

**Em que níveis de osmolalidade plasmática ocorre estimulação da secreção de vasopressina?**

A. Osmolalidade plasmática acima do limiar da sede de 295 mOsm/kg $H_2O$.

B. Aumentos da osmolalidade plasmática de 4 a 5%.

C. Aumentos da osmolalidade plasmática de 2 a 3%.

D. Aumentos da osmolalidade plasmática de 1 a 2%.

E. Reduções da osmolalidade plasmática de 1 a 2%.

Concluir questão

**Que manifestações são habitualmente observadas em pacientes com diabetes insípido e incapacidade de**

**concentrar a urina?**

- A. Poliúria, polidipsia e hiperosmolalidade.
- B. Poliúria, polidipsia e desidratação.
- C. Poliúria, polidipsia e hipernatremia.
- D. Poliúria, polidipsia e elevação dos níveis de ureia e creatinina.
- E. Poliúria, polidipsia e valores normais do sódio sérico, da osmolalidade, da ureia e da creatinina.

Concluir questão

**Após a realização de um teste de privação de água, um paciente apresenta aumento da osmolalidade urinária de 350 para 375 mOsm/kg $H_2O$ após a administração de desmopressina (aumento de 7%). Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Polidipsia primária.
- B. Diabetes insípido nefrogênico.
- C. Diabetes insípido hipotalâmico parcial.
- D. Diabetes insípido gestacional.
- E. Disfunção dos osmorreceptores.

Concluir questão

**Qual é o tratamento de escolha para pacientes com diabetes insípido central?**

- A. Vasopressina.
- B. Desmopressina.
- C. Diuréticos tiazídicos.
- D. Água.
- E. Insulina.

Concluir questão

# TIREOIDE

JACQUELINE JONKLAAS E DAVID S. COOPER

A função da glândula tireoide consiste em secretar os hormônios tireoidianos: a 3,5,3',5'-l-tetraiodotironina (tiroxina, $T_4$) e uma quantidade menor de 3,5,3'-l-tri-iodotironina ($T_3$). A principal fonte de $T_3$ circulante provém da desiodação extratireoidiana subsequente da $T_4$ nos tecidos periféricos. Nos tecidos que respondem aos hormônios tireoidianos, a $T_3$ interage com receptores nucleares de $T_3$, que se ligam a regiões promotoras de genes que são regulados de maneira positiva ou negativa pelo hormônio tireoidiano. Os hormônios tireoidianos são de importância fundamental no crescimento e no desenvolvimento do feto e da criança; eles regulam a frequência cardíaca e a função contrátil; afetam a motilidade gastrintestinal, a função respiratória e a depuração renal de água; e também modulam o gasto energético do corpo, a produção de calor, o peso e o metabolismo dos lipídios. Além disso, a glândula tireoide contém células parafoliculares ou C, que produzem calcitonina, um polipeptídio de 32 aminoácidos que inibe a reabsorção óssea, mas que não desempenha nenhuma função fisiológica aparente nos seres humanos. Entretanto, a calcitonina é clinicamente importante como marcador tumoral produzido pelo câncer medular de tireoide que se origina dessas células.

*In utero*, a glândula tireoide desenvolve-se na base da língua e desce pelo forame cego até alcançar a sua posição normal ao longo da parte anterior da traqueia, no ponto médio entre a cartilagem tireóidea e a incisura supraesternal. A glândula tireoide do adulto tem a forma de uma borboleta e é constituída por dois lobos conectados por um istmo. Cada lobo tem aproximadamente o tamanho de uma colher de chá (5 $cm^3$) e cerca de 4 cm de comprimento, 2 cm de largura e 1 cm de profundidade. Tecido tireoidiano ectópico pode ser encontrado em qualquer ponto ao longo do trajeto de sua descida embriológica, começando na base da língua ("tireoide lingual") e descendo até o mediastino. Resquícios do trajeto podem formar "cistos do ducto tireoglosso" ou podem persistir na forma de um lobo tireoidiano piramidal, que, à palpação, pode estar aumentado na doença difusa da tireoide (p. ex., tireoidite autoimune e doença de Graves).

Quando aumenta de tamanho, a glândula tireoide pode estender-se lateral, posterior e inferiormente até o mediastino superior, causando desvio e compressão da traqueia, das veias no desfiladeiro torácico e do esôfago. Estruturas importantes ao redor da tireoide também podem ser comprometidas durante a cirurgia de tireoide: as glândulas paratireoides, que habitualmente estão situadas atrás dos polos superior e inferior da glândula tireoide; e os nervos laríngeos recorrentes, que ascendem através do sulco traqueoesofágico e, em seguida, ramificam-se atrás de cada lobo da tireoide.

Do ponto de vista histológico, o tecido tireoidiano é composto de folículos esféricos agrupados, revestidos, cada um deles, por uma única camada de tireócitos epiteliais, que, por sua vez, circundam um lúmen contendo coloide. A tireoglobulina, que é o principal componente do coloide, constitui a forma de armazenamento dos hormônios tireoidianos. As células C parafoliculares produtoras de calcitonina, que se originam da crista neural, estão distribuídas entre os folículos.

## BIOPATOLOGIA

### Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos

O iodo da dieta (iodeto $I^-$ ou iodato $IO_3^-$) é absorvido e, em seguida, distribuído no líquido extracelular. Nos EUA, a ingestão diária de iodo rotineiramente ultrapassa a demanda diária recomendada (150 μg), em razão do uso disseminado do sal iodado e conservantes à base de iodato em produtos de panificação. O transporte ativo do iodo circulante no tireócito é facilitado por um simportador de sódio-iodeto, localizado em sua membrana basolateral. Após translocação do iodeto para a membrana apical, seu efluxo é mediado por três canais apicais de iodeto. A pendrina, a anoctamina 1 e o canal de cloreto 5 foram identificados como transportadores de iodeto candidatos envolvidos no efluxo de iodo. Existe um sistema de geração de $H_2O_2$ na superfície apical do tireócito, em que ocorre produção de $H_2O_2$ pela enzima dual oxidase 2. As moléculas da enzima peroxidase tireoidiana, que também são encontradas na superfície apical do tireócito, são ativadas pelo $H_2O_2$. A peroxidase tireoidiana oxidada pode então oxidar, por sua vez, o iodeto. Em seguida, o íon iodínio reativo assim produzido liga-se de modo covalente a resíduos de tirosila na tireoglobulina, onde gera resíduos de monoiodotirosina e di-iodotirosina por organificação. A peroxidase tireoidiana também catalisa a formação de tiroxina ($T_4$) e de tri-iodotironina ($T_3$) pelo acoplamento dos resíduos de monoiodotirosina e di-iodotirosina.

Em seguida, a tireoglobulina sofre pinocitose na membrana apical, e a $T_4$ e $T_3$ são secretadas após proteólise da tireoglobulina. A proteólise da tireoglobulina também libera monoiodotirosina e di-iodotirosina, e esses compostos sofrem desiodação, de modo que o iodeto possa ser reciclado. A liberação de $T_4$ e de $T_3$ da membrana basolateral do tireócito é mediada por transportadores de hormônios tireoidianos, incluindo o transportador monocarboxilato 8 (e-Figura 213.1). Cerca de 100 μg de $T_4$ e 5 μg de $T_3$ são normalmente liberados por dia na circulação. A própria tireoglobulina também pode ser medida na circulação. Quantidades farmacológicas de iodo inibem a captação e a organificação do iodeto, bem como a liberação dos hormônios tireoidianos. A liberação do hormônio tireoidiano também pode ser bloqueada pelo lítio.

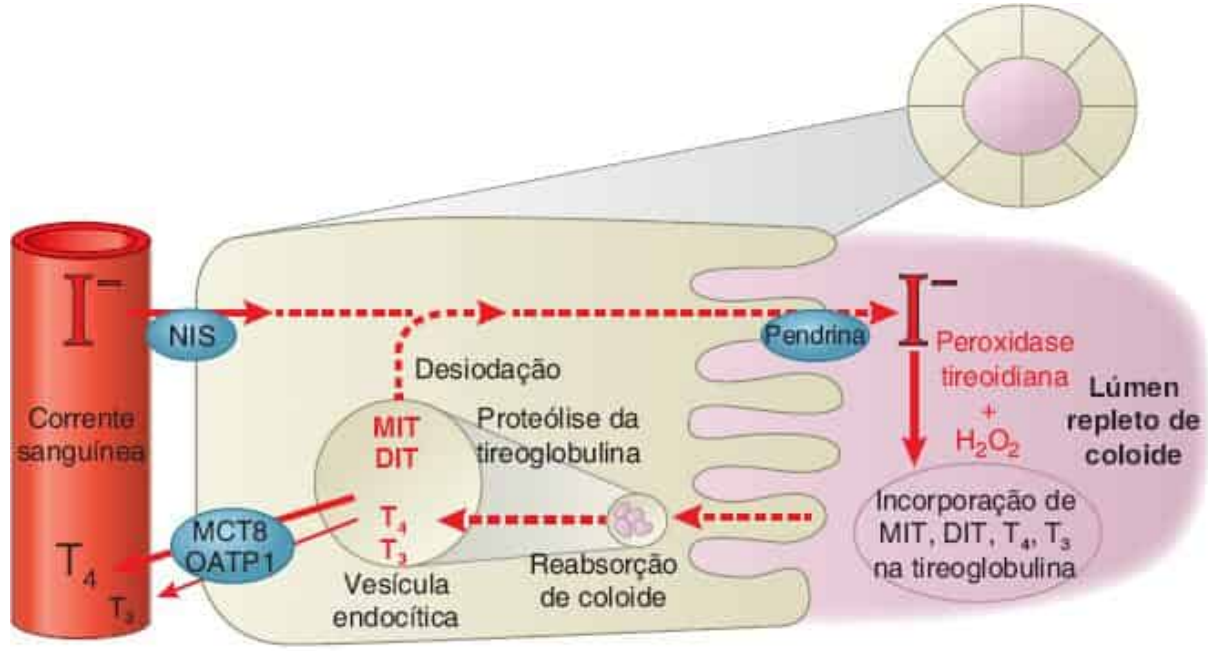


**E.FIGURA 213.1 Representação do processo de síntese da célula folicular.** DIT = di-iodotirosina; $H_2O_2$ = peróxido de hidrogênio; $I^-$ = iodo; MCT8 = transportador de monocarboxilato 8; MIT = monoiodotirosina; NIS = simportador de sódio-iodeto; OATP1 = polipeptídio transportador de ânions orgânicos 1; $T_3$ = tri-iodotironina; $T_4$ = tiroxina.

## Transporte e metabolismo dos hormônios tireoidianos

Mais de 99% da $T_4$ e da $T_3$ circulantes estão ligados a três classes de proteínas plasmáticas. A globulina de ligação da tiroxina atua como principal proteína transportadora, enquanto a pré-albumina de ligação da tiroxina (também conhecida

como transtirretina) e a albumina contribuem, em menor grau, para o transporte de $T_4$ e de $T_3$ no sangue. Doses farmacológicas de estrogênios, a gravidez, a hepatite e alguns medicamentos (p. ex., 5-fluoruracila, tamoxifeno e metadona) aumentam os níveis séricos de globulina de ligação da tiroxina, e pode-se observar também a ocorrência de um excesso familiar de globulina de ligação da tiroxina. Em contrapartida, ocorre diminuição dos níveis de globulina de ligação da tiroxina na insuficiência hepática (Capítulo 145), na doença sistêmica grave, na síndrome nefrótica (Capítulo 113) e com o uso de alguns medicamentos (p. ex., androgênios, glicocorticoides e ácido nicotínico de liberação lenta). Embora haja alterações dos níveis totais de $T_4$ e $T_3$ com mudanças da globulina de ligação da tiroxina, os níveis séricos dos hormônios livres permanecem constantes. A hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar é um distúrbio autossômico dominante, que se caracteriza pela produção de uma molécula de albumina que se liga à $T_4$ com afinidade maior do que o normal. Os indivíduos afetados podem apresentar níveis elevados de $T_4$ total, com nível de hormônio tireoestimulante (TSH) inapropriadamente normal e com níveis normais de $T_4$ livre quando medidos por diálise de equilíbrio.

A $T_3$ é o ligante preferido dos receptores de hormônios tireoidianos. Mais de 80% da $T_3$ presente nos tecidos alvo provêm da $T_4$ por meio da ação das enzimas desiodinases, que removem um anel externo de iodo, convertendo a $T_4$ em $T_3$, gerando o reservatório de $T_3$ nos tecidos-alvo e contribuindo para a $T_3$ na circulação. A desiodinase tipo 2 é encontrada na hipófise e no encéfalo, enquanto a desiodinase tipo 1 predomina em outros tecidos periféricos, como o fígado e o rim. A atividade dessas desiodinases pode ser inibida por compostos que contêm iodeto (p. ex., amiodarona, agentes de contraste radiológico), terapia com glicocorticoides, doença sistêmica e deficiência de selênio. A $T_4$ também pode ser convertida em $T_3$ reversa ($rT_3$) biologicamente inativa quando o seu anel interno é desiodado pela desiodinase tipo 1 e por uma desiodinase tipo 3 presente nas células gliais do sistema nervoso central. A desiodinase tipo 3, que também é expressa na placenta, constitui um dos vários fatores que levam ao aumento das necessidades de doses de tiroxina em mulheres grávidas. Tanto a $T_3$ quanto a $rT_3$ podem ser convertidas pela ação de desiodinases em di-iodotironina ($T_2$) inativa.

## Controle da função tireoidiana

O hipotálamo e a hipófise controlam o crescimento do tecido tireoidiano e a produção dos hormônios tireoidianos. O hormônio de liberação da tireotropina (TRH), que é um tripeptídio sintetizado no hipotálamo, é transportado até a hipófise pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário (Capítulo 211). Em seguida, liga-se a

receptores nas células tireotróficas, onde estimula a síntese e a secreção de TSH (tireotropina). O TSH é uma glicoproteína heterodimérica composta por uma subunidade α (que é idêntica àquela do hormônio foliculoestimulante, do hormônio luteinizante e da gonadotropina coriônica humana) acoplada a uma subunidade β única. Após ser transportado pela circulação até a glândula tireoide, liga-se até o receptor de TSH dos tireócitos, onde estimula o crescimento, bem como a síntese e a secreção de hormônio tireoidiano. A $T_3$ e a $T_4$ circulantes exercem retroalimentação negativa, que inibe a síntese e a secreção de TRH no hipotálamo e de TSH na hipófise (Figura 213.1).

## Ação do hormônio tireoidiano

Embora os níveis circulantes de hormônios tireoidianos sejam determinados pelo eixo hipotalâmico-hipofisário, os níveis intracelulares e o impacto da $T_3$ são regulados por vários fatores distintos. Esses fatores incluem transportadores de hormônios tireoidianos, enzimas desiodinases, receptores de hormônios tireoidianos específicos de tecidos e correguladores.[1] Os receptores de hormônios tireoidianos que se ligam à $T_3$ são membros da superfamília de receptores nucleares, e existem pelo menos três isoformas distintas: $\alpha_1$, $\beta_1$ e $\beta_2$. Na presença de $T_3$, as várias isoformas dos receptores de hormônio tireoidiano ligam-se a sequências específicas do DNA, conhecidas como elementos de resposta ao hormônio tireoidiano. A regulação dos genes-alvo é obtida por meio do recrutamento e da liberação de correpressores e coativadores, que interagem com a maquinaria transcricional.[2] A visão clássica da ação dos hormônios tireoidianos é de regulação positiva da expressão gênica. Por exemplo, no fígado, a $T_3$ aumenta a expressão do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL), acelerando, assim, a depuração do colesterol LDL. No miocárdio, a $T_3$ aumenta a contratilidade dos miócitos ao promover a expressão da cadeia pesada da miosina alfa e o relaxamento ao promover a adenosina trifosfatase (ATPase) do retículo sarcoplasmático. A $T_3$ aumenta a frequência cardíaca ao acelerar a despolarização e a repolarização do nó sinoatrial. O hormônio tireoidiano também aumenta a taxa metabólica basal, a termogênese,[3] o impulso ventilatório, a motilidade gastrintestinal, a agilidade mental e a renovação óssea. Durante o desenvolvimento fetal, o hormônio tireoidiano é de importância crítica na maturação esquelética e no desenvolvimento do encéfalo. Curiosamente, embora a $T_3$ suprarregule a expressão de muitos genes, esse hormônio também infrarregula a expressão de outros genes, como os que codificam a subunidade beta do TSH. A regulação negativa ocorre no hipotálamo, na hipófise e no fígado.

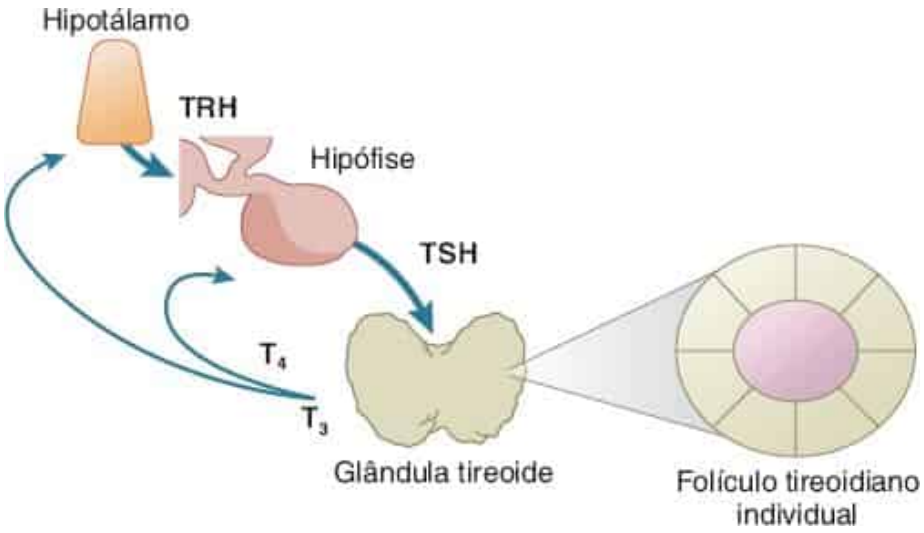


**FIGURA 213.1 Representação esquemática do controle da glândula tireoide.** $T_3$ = tri-iodotironina; $T_4$ = tiroxina; TRH = hormônio de liberação da tireotropina; TSH = hormônio tireoestimulante.

Embora a $T_4$ seja classicamente considerada como pró-hormônio, que exige a sua conversão em $T_3$ para ter atividade biológica, em certas circunstâncias, a $T_4$ também pode ligar-se aos receptores de hormônio tireoidiano. A capacidade da $T_4$ de ligar-se ao receptor de hormônio tireoidiano parece ser determinada por alterações no complemento celular de correpressores e coativadores. Além disso, a capacidade do receptor de hormônio tireoidiano de responder à $T_4$ parece diferir, de acordo com a isoforma do receptor. Por conseguinte, a $T_4$ pode atuar diretamente como hormônio em situações fisiológicas específicas que ainda precisam ser definidas.

## DIAGNÓSTICO

### Exame físico

O exame físico da tireoide começa com a inspeção da parte anteroinferior do pescoço para verificar a ocorrência de aumento difuso ou assimétrico da glândula, desvio da traqueia e linfadenopatia ou distensão venosa jugular. A palpação pode ser realizada por uma abordagem anterior ou posterior. A palpação anterior é feita com um polegar para localizar o istmo da glândula inferior à cartilagem cricóidea. O lobo direito da tireoide pode ser então palpado, colocando-se o polegar direito ao longo do lado esquerdo da traqueia, deslocando, assim, o lobo contralateral. Em seguida, colocando-se as pontas dos dedos da mão esquerda, medialmente ao

músculo esternocleidomastóideo direito, no istmo da tireoide, as polpas dos dedos da mão direita são utilizadas para definir o tamanho, a consistência, o contorno, as características de superfície e uma possível hipersensibilidade, bem como possíveis nódulos palpáveis nesse lobo da tireoide durante a deglutição do paciente. A manobra é invertida para examinar o lobo esquerdo. A tireoide normal é apenas ligeiramente palpável, visto que apresenta superfície lisa e consistência levemente elástica. O aumento de tamanho da tireoide é denominado bócio. O bócio pode ser difuso ou nodular, e o aumento da tireoide pode ser simétrico ou assimétrico. Outros aspectos do exame físico incluem desvio da traqueia decorrente de uma grande massa da tireoide, adenopatia cervical e lobo piramidal palpável. Um frêmito palpável é frequentemente observado sobre a tireoide na doença de Graves, em razão do aumento da vascularização, que também pode ser documentado por um sopro à ausculta na glândula.

## Achados laboratoriais

### *Níveis de TSH e de hormônio tireoidiano*

O nível sérico de TSH, que é um indicador sensível de disfunção primária da glândula tireoide, deve ser medido sempre que houver suspeita de disfunção da tireoide;[4] entretanto, o rastreamento rotineiro para disfunção da tireoide não tem valor comprovado em mulheres assintomáticas não grávidas. De fato, a relação inversa notavelmente sensível entre os níveis de hormônio tireoidiano e a secreção de TSH, que é logarítmica, resulta em níveis séricos de TSH anormais, até mesmo quando os níveis de hormônio tireoidiano do paciente permanecem dentro da faixa de referência. Ocorre hipotireoidismo subclínico quando o nível sérico de $T_4$ livre está normal e os níveis séricos de TSH estão elevados (habitualmente entre 5 e 10 mU/ℓ), enquanto há tireotoxicose subclínica quando o nível sérico de $T_4$ livre está normal, porém o nível sérico de TSH está abaixo da faixa de referência. Nessas circunstâncias, o nível sérico de $T_4$ livre está "normal", porém tornou-se mais baixo ou mais alto em comparação com o "ponto de ajuste" individual do paciente. Uma única dosagem do nível de TSH classifica de maneira acurada a função da tireoide, exceto quando a deficiência de TSH é causada por doença hipotalâmica ou hipofisária, por perturbações temporárias do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ou por problemas analíticos que afetam o imunoensaio do TSH. Aparentemente, o envelhecimento normal também está associado a um aumento dos níveis séricos de TSH, sem qualquer modificação dos níveis de $T_4$ livre, sugerindo, assim, que a elevação dos níveis de TSH em muitos indivíduos idosos seja causada por alterações relacionadas com a idade no ponto de ajuste do TSH ou por uma redução da bioatividade do TSH, e não por doença real da tireoide.

As determinações concomitantes dos níveis séricos de $T_4$ livre podem confirmar o significado clínico de um nível anormal de TSH, definir a gravidade de qualquer disfunção da tireoide e (juntamente com um nível sérico de $T_3$ em um paciente tireotóxico) sugerir uma causa subjacente. Os ensaios para determinação dos níveis totais de $T_4$ e $T_3$ são acurados, porém não são capazes de distinguir as grandes frações ligadas às proteínas plasmáticas (> 99,5%) das frações livres muito menores (< 0,5%) de cada hormônio. Os distúrbios congênitos e adquiridos da globulina de ligação da tiroxina (e, menos comumente, da transtirretina e da albumina), que alteram os níveis de $T_4$ e $T_3$ totais, mas não livres, serão diagnosticados incorretamente como disfunção da tireoide, a não ser que o nível de TSH seja medido (Tabelas 213.1 e 213.2). Atualmente, dispõe-se amplamente de imunoensaios para $T_4$ livre, que fornecem resultados confiáveis em condições comuns que alteram os níveis das proteínas plasmáticas, como excesso de globulina de ligação da tiroxina induzido por estrogênios. A medição da $T_4$ livre após diálise de equilíbrio do soro constitui a abordagem mais acurada, porém é tecnicamente complexa e não está prontamente disponível. Em razão das pequenas quantidades circulantes de $T_3$ livre, os ensaios para o nível sérico de $T_3$ livre não são tão confiáveis quanto os ensaios de $T_4$ livre, de modo que alguns especialistas recomendam ensaios da $T_3$ total, reconhecendo o potencial de interpretação incorreta durante a gravidez e quando os níveis de globulina de ligação da tiroxina estão elevados. As determinações dos níveis séricos de $T_3$ são úteis em pacientes com várias formas de tireotoxicose, nos quais os níveis de $T_3$ estão habitualmente elevados. Como a $T_3$ é secretada de preferência na doença de Graves e no bócio multinodular tóxico, os níveis séricos de $T_3$ estão, com frequência, elevados acima da faixa de referência da $T_3$ em maior grau do que os níveis séricos de $T_4$ ou de $T_4$ livre. Por outro lado, os níveis séricos de $T_4$ e de $T_4$ livre estão elevados em maior grau do que a $T_3$ sérica em diversas formas de tireoidite, visto que a tireotoxicose é decorrente do vazamento das reservas de hormônio tireoidiano na circulação e uma quantidade muito maior de $T_4$ do que de $T_3$ é armazenada dentro da glândula tireoide.

| **Tabela 213.1** | **Causas de hipertiroxinemia eutireóidea (aumento da $T_4$ total, TSH e $T_4$ livre normais).** |
|---|---|
| Aumento da síntese de globulina de ligação da tiroxina | |
| Gravidez | |
| Hepatite | |

| |
|---|
| Porfiria intermitente aguda |
| Fármacos |
| Estrogênios |
| Tamoxifeno |
| Raloxifeno |
| Metadona |
| 5-Fluoruracila |
| Aumento da ligação do hormônio tireoidiano à albumina |
| Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar |
| Aumento da ligação do hormônio tireoidiano à transtirretina |
| Variantes hereditárias |

$T_4$ = tiroxina; TSH = hormônio tireoestimulante.

| Tabela 213.2 | Causas de hipotiroxinemia eutireóidea (diminuição da $T_4$ total, TSH e $T_4$ livre normais). |
|---|---|
| Aumento do metabolismo do hormônio tireoidiano | |
| Fármacos | |
| Fenitoína | |
| Fenobarbital | |
| Carbamazepina | |
| Rifampicina | |
| Diminuição da síntese de globulina de ligação da tiroxina | |
| Doença hepática grave | |
| Desnutrição | |
| Fármacos | |
| Androgênios | |
| Danazol | |
| L-Asparaginase | |
| Aumento da depuração da globulina de ligação da tiroxina | |

- Síndrome nefrótica
- Enteropatia perdedora de proteína
- Diminuição da ligação do hormônio tireoidiano à globulina de ligação da tiroxina
- Fármacos
  - Salicilatos (em altas doses)
  - Fenitoína (em altas doses)
  - Furosemida (IV)

$T_4$ = tiroxina; TSH = hormônio tireoestimulante.

### *Outros exames laboratoriais*

Os títulos de autoanticorpos antitireoidianos podem ajudar na avaliação da disfunção da tireoide. Os títulos de anticorpos antiperoxidase tireoidiana e antitireoglobulina podem confirmar o diagnóstico de tireoidite autoimune. A ligação do receptor de TSH e a estimulação dos níveis de imunoglobulinas podem ser utilizadas para confirmar o diagnóstico de doença de Graves. A velocidade de hemossedimentação (VHS) pode ser útil no diagnóstico da tireoidite subaguda. Os níveis séricos de tireoglobulina e calcitonina são utilizados como marcadores tumorais quando se observam pacientes tratados para câncer diferenciado e medular da tireoide, respectivamente.

## Exames de imagem

### *Imagens anatômicas*

A ultrassonografia (US) consegue avaliar as dimensões, a textura, a vascularização, a simetria e as anormalidades estruturais da glândula tireoide, incluindo cistos simples, nódulos sólidos e nódulos císticos.[5] A heterogeneidade difusa na US sugere tireoidite autoimune. Algumas características dos nódulos – incluindo seu número, ecogenicidade, tipo de margem, regularidade capsular, vascularização e padrões de calcificação – alteram a probabilidade de neoplasia maligna, porém raramente confirmam ou excluem com certeza o câncer de tireoide. O exame de imagem das estruturas circundantes identifica linfadenopatia cervical não detectável ao exame físico.

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) conseguem detectar estreitamento ou desvio traqueal e determinar a extensão subesternal da tireoide no mediastino. A TC cervical também consegue detectar

linfadenopatia regional. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode ajudar a identificar locais metastáticos de câncer de tireoide.

### *Exames de medicina nuclear*

A cintilografia com iodo radioativo 123 ($^{123}I$) mostra o padrão de captação na glândula tireoide. A cintilografia tem a capacidade de determinar se um nódulo é hipocaptante ou hipofuncionante (frio), hipercaptante ou hiperfuncionante (quente) ou apresenta função aparentemente equivalente à tireoide extranodular circundante. A cintilografia também consegue identificar tecido tireoidiano ectópico na base da língua (tireoide lingual), em teratomas de ovário (*struma ovarii*) ou em metástases a distância de câncer de tireoide. Entretanto, a cintilografia foi essencialmente substituída pela ultrassonografia e biopsia aspirativa por agulha fina (ver seção sobre Nódulos tireoidianos) na avaliação de nódulos da tireoide.

A fração da dose administrada de iodo radioativo ou de tecnécio que é captada e retida pela glândula tireoide durante um período definido constitui um indicador de atividade da glândula. A captação normal do pertecnetato de tecnécio em 20 minutos varia de 0,5 a 3%, enquanto a captação de iodo radioativo varia de 8 a 28% em 24 horas. Essa captação de radionuclídeos está elevada na doença de Graves, nos nódulos tóxicos e no bócio multinodular tóxico, porém baixa na tireoidite. Embora as medições da captação de iodo radioativo raramente sejam indicadas para o estabelecimento desses diagnósticos, elas continuam tendo valor no cálculo da dose de $^{131}I$ necessária para o tratamento do hipertireoidismo e do câncer de tireoide.

## HIPOTIREOIDISMO

### DEFINIÇÃO

O hipotireoidismo primário, que é denominado *mixedema* quando grave, refere-se à deficiência hormonal causada quando a disfunção intrínseca da glândula tireoide reduz a síntese e a secreção de $T_4$ e $T_3$ (Tabela 213.3). No hipotireoidismo primário clinicamente manifesto, o nível de TSH está elevado (habitualmente > 10 mU/ℓ), juntamente com um nível de $T_4$ livre abaixo do limite inferior da faixa de referência. No hipotireoidismo subclínico, o nível de TSH está apenas modestamente elevado; o nível de $T_4$ livre permanece na faixa normal baixa a normal.

Ocorre desenvolvimento de hipotireoidismo secundário ou central quando a hipófise não estimula adequadamente a glândula tireoide com TSH. A causa pode consistir em distúrbio hipofisário ou hipotalâmico congênito ou adquirido, de modo que o nível de TSH é baixo ou o TSH não tem integridade funcional (Capítulo 211).

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência do hipotireoidismo primário ao longo da vida é de cerca de 5%. Até 15% dos adultos de idade mais avançada podem desenvolver hipotireoidismo leve, dependendo do modo pelo qual se define o hipotireoidismo subclínico (ver Hipotireoidismo subclínico e leve, mais adiante). O hipotireoidismo é mais comum em mulheres, em indivíduos brancos e em latino-americanos. Mais de 99% de todos os casos de hipotireoidismo refletem uma disfunção primária da glândula tireoide. Hipotireoidismo em adultos mais velhos está associado a um aumento de aproximadamente 25% da taxa de mortalidade por todas as causas.[5b]

| Tabela 213.3 | Etiologias do hipotireoidismo. |
|---|---|
| **HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO** | |
| Funcionamento insuficiente do tecido tireoidiano | |
| Ausência congênita de tecido tireoidiano | |
| Destruição autoimune do tecido da tireoide (tireoidite de Hashimoto) | |
| Remoção cirúrgica de tecido tireoidiano | |
| Radioablação de tecido tireoidiano por iodo radioativo ou radiação com feixe externo | |
| Destruição infiltrativa do tecido da tireoide | |
| Hemocromatose | |
| Esclerodermia | |
| Amiloidose | |
| Comprometimento da síntese de hormônio tireoidiano | |
| Deficiência de iodo | |
| Defeitos enzimáticos congênitos que interrompem a síntese de hormônios tireoidianos | |

- Inibição da produção e liberação de hormônios tireoidianos mediada por fármacos
  - Tionamidas
  - Amiodarona
  - Lítio
  - Bexaroteno
  - Certos inibidores da tirosinoquinase (p. ex., sunitinibe)
- Alteração do metabolismo do hormônio tireoidiano
  - Hipotireoidismo consumptivo
  - Fármacos que alteram o metabolismo dos hormônios tireoidianos

**HIPOTIREOIDISMO SECUNDÁRIO**

- Secreção insuficiente de TRH ou de TSH
  - Distúrbios hipotalâmicos
    - Tumor (linfoma, germinoma, glioma)
    - Irradiação
    - Inflamação (sarcoidose, vasculite)
  - Hipopituitarismo
    - Lesões expansivas
    - Cirurgia de hipófise
    - Irradiação da hipófise
    - Apoplexia hemorrágica (síndrome de Sheehan)
    - Infiltração (hemocromatose, tuberculose, infecção fúngica)
    - Hipofisite linfocítica
- Síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos

## BIOPATOLOGIA

A deficiência dietética de iodo constitui uma causa de hipotireoidismo primário nas regiões do mundo onde a deficiência desse micronutriente existe e não é corrigida pela suplementação de iodo. Entretanto, nos países desenvolvidos, o hipotireoidismo primário é mais comumente uma doença autoimune (tireoidite de

Hashimoto), em que a alteração da imunidade mediada por células T leva a um infiltrado linfocítico, inflamação e fibrose, e os estudos de ligação sugerem predisposição genética poligênica. Em alguns pacientes, a tireoidite autoimune é acompanhada de outros distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos (p. ex., síndrome autoimune poliglandular tipo 2 com insuficiência suprarrenal e diabetes melito tipo 1 ou síndrome autoimune tipo 1 com insuficiência suprarrenal, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea crônica [Capítulo 218]). Outras condições autoimunes não endócrinas associadas incluem gastrite atrófica, anemia perniciosa (Capítulo 155), doença celíaca (Capítulo 131), síndrome de Sjögren (Capítulo 252), esclerose sistêmica e vitiligo (Capítulo 412). O tratamento com alfainterferona também pode causar tireoidite autoimune transitória ou permanente.

A ressecção cirúrgica da glândula tireoide leva previsivelmente ao hipotireoidismo. A terapia com iodo radioativo para o tratamento do hipertireoidismo em geral destrói uma quantidade de tecido tireoidiano suficiente para provocar hipotireoidismo pós-ablativo. A radioterapia com feixe externo para o câncer de cabeça e pescoço também pode provocar insuficiência tireoidiana. A exposição a agentes farmacológicos e de contraste radiológico que contenham grandes quantidades de iodo (p. ex., amiodarona, corantes de contraste radioativos, alguns expectorantes e alguns desinfetantes tópicos) pode interromper a produção de hormônios tireoidianos, com consequente desenvolvimento de hipotireoidismo. O lítio inibe a secreção de $T_4$ e de $T_3$, levando ao hipotireoidismo em 10% dos pacientes tratados. Outros agentes farmacológicos relatados que causam hipotireoidismo incluem estavudina, talidomida, lenalidomida, imatinibe, sunitinibe, sorafenibe, motesanibe, bexaroteno, ipilimumabe e aminoglutetimida. Curiosamente, o bloqueio dos pontos de controle imunológico, tais como ipilimumabe e nivolumabe, pode provocar hipotireoidismo primário e secundário, este último como parte de hipofisite fármaco-induzida.[6,6b]

Outras causas raras de hipotireoidismo primário (ver Tabela 213.3) incluem agenesia da glândula tireoide, distúrbios infiltrativos (p. ex., hemocromatose [Capítulo 201], amiloidose [Capítulo 179], esclerose sistêmica [Capítulo 251] e tireoidite fibrosa invasiva [tireoidite de Riedel]). A tireoidite subaguda e a tireoidite indolor (pós-parto) também podem resultar em hipotireoidismo transitório. Pode ocorrer hipotireoidismo consumptivo na existência de hemangiomas ou tumores estromais gastrintestinais que expressam a desiodinase tipo 3, que converte a $T_4$ em $T_3$ reversa biologicamente inativa.

O hipotireoidismo central ou secundário pode ser observado em distúrbios que comprometem o controle normal da glândula tireoide pelo hipotálamo ou pela hipófise (Capítulo 211). Os distúrbios hipotalâmicos infiltrativos incluem

sarcoidose (Capítulo 89), hemocromatose (Capítulo 201) e histiocitose (Capítulo 160). A compressão das células tireotróficas por adenomas hipofisários e outras massas pode inibir a síntese e a secreção de TSH, assim como a radioterapia ou a cirurgia utilizadas no tratamento de adenomas hipofisários. Outros distúrbios que podem causar hipotireoidismo secundário incluem hipofisite linfocítica, hipofisite causada por inibidores dos pontos de verificação imunes (p. ex., ipilimumabe, nivolumabe), tumores metastáticos, infarto hipofisário e lesão cerebral traumática (Capítulo 371).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas de hipotireoidismo consistem em letargia, fadiga, fraqueza, mialgia, diminuição da tolerância ao exercício, intolerância ao frio, humor deprimido, ganho de peso apesar da falta de apetite, rouquidão, constipação intestinal, artralgias, parestesias, pele seca e queda dos cabelos.[7] Quando grave, as mulheres podem desenvolver amenorreia, menorragia e galactorreia. As alterações cognitivas podem variar desde leves lapsos de memória até *delirium*, demência, crises convulsivas e até mesmo coma mixedematoso. Como esses sintomas são inespecíficos, e tendo em vista que o início do hipotireoidismo é, com frequência, insidioso, ele pode não ser reconhecido em todos os casos, particularmente em indivíduos idosos.

Os achados físicos variam de acordo com a idade e a gravidade da doença. As crianças podem apresentar atraso do crescimento, apesar do ganho de peso, puberdade tardia ou precoce e pseudo-hipertrofia muscular. Os adultos podem apresentar hipotermia leve, bradicardia e hipertensão diastólica. As bulhas cardíacas podem ser abafadas por derrame pericárdico. A pele pode ser seca, áspera, amarelada e fria ao toque, em decorrência de vasoconstrição periférica. Os cabelos são finos, algumas vezes acompanhados de adelgaçamento da parte lateral das sobrancelhas. As unhas podem ficar quebradiças. Na tireoidite autoimune, a glândula pode estar difusamente aumentada, de tamanho normal ou atrófica, sendo difícil a sua detecção à palpação. A glândula pode ser macia e lisa ou firme e irregular, e a sua textura pode ser lobular ou nodular. O edema difuso e sem cacifo das extremidades pode resultar do depósito de glicosaminoglicanos. A fase de relaxamento terminal dos reflexos tendíneos profundos pode estar acentuadamente tardia. A fala e o estado mental podem estar comprometidos no hipotireoidismo grave.

### Outras anormalidades nos exames de rotina

As anormalidades laboratoriais típicas podem incluir anemia macrocítica (Capítulo 155), hiponatremia (Capítulo 108), hipoglicemia (Capítulo 217) e níveis sanguíneos

elevados de creatinofosfoquinase, colesterol total e colesterol LDL, triglicerídios, homocisteína e prolactina.[8] Na eletrocardiografia, os achados típicos consistem em bradicardia sinusal e baixa voltagem nas derivações dos membros. A radiografia de tórax pode revelar alargamento da silhueta cardíaca, que pode ser confirmado como derrame pericárdico na ecocardiografia.

## DIAGNÓSTICO

A suspeita de hipotireoidismo primário é confirmada por níveis elevados de TSH (Figura 213.2). As faixas de referência estabelecidas para os níveis de TSH estendem-se normalmente de 0,5 a 4,5 mU/ℓ. Entretanto, a distribuição dos valores dentro dessa faixa é desviada para a metade inferior, de modo que o nível médio de TSH em adultos é de 1,5 mU/ℓ. A dosagem do nível de $T_4$ livre confirma o diagnóstico de hipotireoidismo primário e caracteriza a sua gravidade. Um baixo nível de $T_4$ livre em associação à elevação persistente dos níveis de TSH estabelece o diagnóstico de hipotireoidismo primário manifesto, enquanto um nível de $T_4$ livre normal baixo com nível elevado de TSH é denominado *hipotireoidismo primário leve* ou *subclínico*. Outras causas incomuns de elevação isolada do TSH devem ser consideradas em contextos apropriados, incluindo recuperação de doença sistêmica grave, insuficiência renal e insuficiência suprarrenal. Em geral, a causa subjacente do hipotireoidismo primário é clinicamente evidente e não há necessidade de exames laboratoriais na maioria dos casos. Quando a confirmação é útil (p. ex., para melhorar a compreensão do paciente sobre a etiologia do distúrbio, ou em mulher que deseje engravidar), os anticorpos antitireoidianos séricos podem ser avaliados. A medição dos anticorpos antiperoxidase tireoidiana constitui um teste mais sensível do que o anticorpo antitireoglobulina para esse propósito. Entretanto, 10% dos pacientes com tireoidite autoimune documentada por exame histológico não apresentam anticorpos antitireoidianos circulantes.

Se a existência de massa selar, cirurgia ou irradiação prévias da hipófise sugerirem a possibilidade de hipotireoidismo secundário, o nível de TSH não pode ser utilizado de maneira confiável para fornecer um índice acurado da função tireoidiana. Todavia, o diagnóstico é confirmado por um nível de $T_4$ livre baixo ou até mesmo normal baixo.

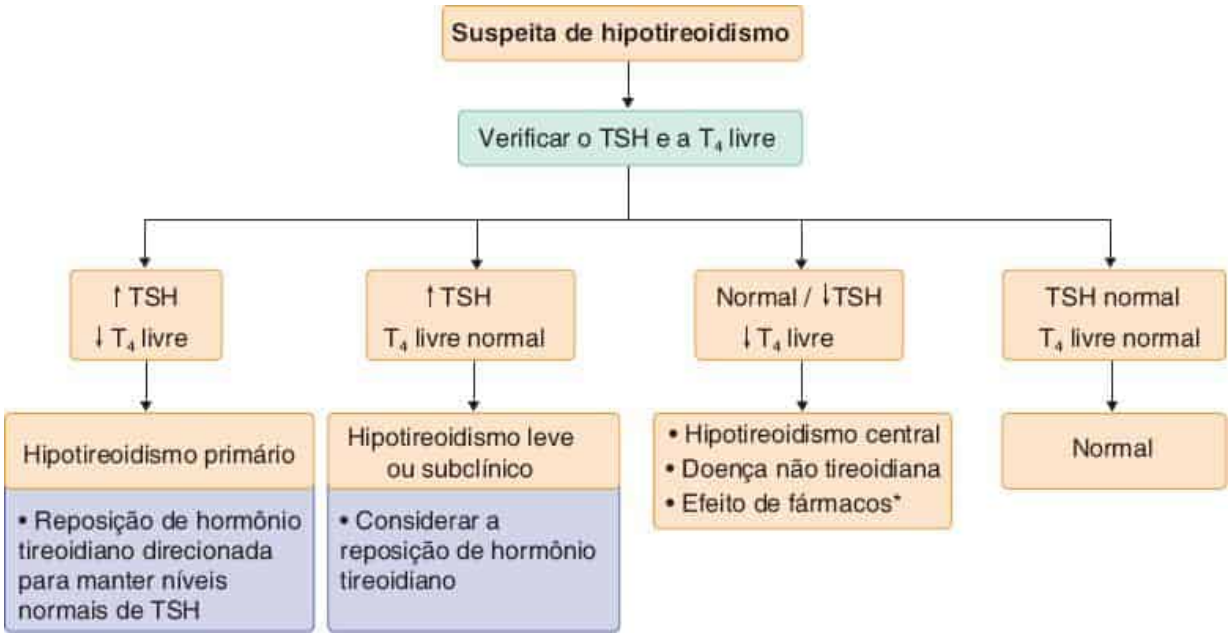


**FIGURA 213.2 Avaliação laboratorial de hipotireoidismo suspeito.** *Por exemplo, supressão do TSH pela dopamina, redução do nível de $T_4$ livre decorrente de aumento do metabolismo por medicamentos anticonvulsivantes. TSH = hormônio tireoestimulante.

## TRATAMENTO

A levotiroxina sódica (tiroxina $T_4$) é o hormônio de reposição preferido, e a sua dose deve ser determinada para restaurar os níveis normais de TSH e de hormônio tireoidiano. A tiroxina é bem absorvida, com meia-vida de 7 dias, que permite a posologia diária. Embora a $T_3$ seja o hormônio tireoidiano ativo no receptor de hormônio tireoidiano, a $T_4$ (que é convertida em $T_3$ por desiodinases presentes nos tecidos periféricos) proporciona níveis circulantes contínuos de $T_3$. A terapia combinada, usando tireoide dessecada, não melhora o desempenho nem as medidas cognitivas em comparação com a monoterapia com levotiroxina, embora alguns pacientes prefiram a tireoide dessecada por causa do aumento discreto da perda ponderal.[A1] Por outro lado, é mais difícil utilizar a $T_3$ terapeuticamente, visto que a sua meia-vida de 1 dia está associada a níveis flutuantes de $T_3$.

Entretanto, até mesmo a tiroxina apresenta um índice terapêutico relativamente estreito e exige cuidadosa titulação para evitar a tireotoxicose iatrogênica. A biodisponibilidade de diferentes preparações

pode variar em até 12%, talvez em decorrência de vários ingredientes inertes que afetam a absorção da preparação. Em consequência, cada paciente deve tomar uma única formulação de tiroxina consistentemente identificável (*i. e.*, a mesma formulação genérica ou de marca comercial). quando possível.

A dose ideal de tiroxina (que é comercializada como comprimidos de 13 mcg, 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 137 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg e 300 mcg) é de cerca de 1,6 a 1,8 μg/kg, porém é, com frequência, mais baixa em indivíduos idosos (p. ex., 1 μg/kg/dia), possivelmente em virtude da depuração metabólica mais lenta do fármaco. A dose necessária é frequentemente mais alta em pacientes sem função tireoidiana residual (p. ex., hipotireoidismo pós-cirúrgico ou pós-ablação) do que em pacientes com tireoidite autoimune, nos quais a glândula pode conservar alguma função residual. A má absorção pode interferir na absorção intestinal de tiroxina, assim como alimentos que contêm soja e alguns medicamentos (p. ex., comprimidos de ferro orais, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina) (Tabela 213.4). Em consequência, a tiroxina deve ser administrada 4 horas ou mais antes ou depois desses medicamentos.

As necessidades de tiroxina podem aumentar em até 75% em muitas mulheres grávidas, em decorrência da produção aumentada de globulina de ligação da tiroxina causada pelos níveis elevados de estrogênio, a maior depuração do hormônio tireoidiano pela atividade da desiodinase placentária e aumento do volume plasmático.[9] Os pacientes que apresentam síndrome nefrótica (Capítulo 113) ou doenças sistêmicas, bem como aqueles tratados com alguns medicamentos (p. ex., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou rifampicina), podem necessitar de doses diárias mais altas.

A maioria dos adultos *sem* doença cardíaca conhecida ou suspeita pode começar imediatamente com uma dose de reposição integral, com medição dos níveis de TSH dentro de 4 a 6 semanas. Normalmente, a meta do nível de TSH é a metade inferior da faixa normal (*i. e.*, 0,5 a 2,0 mU/ℓ). Uma vez estabelecida a dose apropriada, o nível de TSH deve ser verificado anualmente, a não ser que haja alterações substanciais do peso, uso de novos medicamentos passíveis de interferir, sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo ou gravidez, indicando a necessidade de monitoramento mais frequente. No hipotireoidismo secundário, o nível

sérico de $T_4$ livre deve ser verificado 2 a 4 semanas após o início da tiroxina ou ajustado, tendo como meta um nível de $T_4$ livre na metade superior da faixa de referência.

## Medidas para evitar efeitos adversos

As complicações da terapia com tiroxina limitam-se à tireotoxicose iatrogênica e, raramente, aos efeitos adversos da restauração do eutireoidismo. Em geral, graus significativos de tratamento em excesso são acompanhados de sinais e sintomas típicos de tireotoxicose. Entretanto, mesmo uma dose de tiroxina modestamente excessiva pode induzir perda mineral óssea, particularmente em mulheres na pós-menopausa, e pode aumentar o risco de fibrilação atrial em indivíduos idosos. Em pacientes com doença da artéria coronária subjacente, os efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos da tiroxina podem exacerbar a isquemia miocárdica. Em consequência, os adultos com doença cardíaca isquêmica conhecida ou suspeita devem iniciar o tratamento com uma dose baixa, que é progressivamente aumentada em pequenos incrementos, uma vez assegurada a tolerância (p. ex., iniciar com 25 µg ao dia; em seguida, aumentar a dose em 12,5 a 25 µg, a cada 4 a 6 semanas). Em alguns casos, pode ser necessário intensificar a terapia com betabloqueadores para contrapor a indução de isquemia miocárdica. Entretanto, deve-se evitar uma dosagem subótima deliberada de tiroxina. Se necessário, a revascularização coronariana pode ser exigida antes que se possa restabelecer por completo o eutireoidismo.[10] A insuficiência suprarrenal, associada ao hipopituitarismo ou à síndrome autoimune poliglandular do tipo 2, pode ser desmascarada quando a depuração de cortisol é acelerada e a sua necessidade aumenta com o retorno ao estado eutireoidiano. Outros efeitos adversos infrequentes incluem queda transitória dos cabelos e sintomas simpaticomiméticos.

## Sinais/sintomas persistentes apesar da terapia com tiroxina

Cerca de 15% dos pacientes com hipotireoidismo continuam se queixando de sintomas desagradáveis, apesar das evidências bioquímicas de reposição adequada dos hormônios tireoidianos. Embora múltiplos estudos clínicos randomizados não tenham mostrado uma vantagem global de combinações de tiroxina/liotironina em comparação com a monoterapia com tiroxina, alguns pacientes preferem a terapia combinada. Em alguns desses paciente a preferência se deve a níveis

baixos de T3, que poderiam ser um reflexo de polimorfismos genéticos que influenciam a conversão de T4 em T3.[10b,10c] Na ausência de estudos randomizados, uma abordagem de consenso da situação consiste em prescrever uma combinação de T3 (liotironina) e T4 (tiroxina)[10d] em sua razão fisiológica de aproximadamente 1:17 (Tabela 213.4A).[10e]

## Hipotireoidismo subclínico e leve

Os indivíduos com hipotireoidismo subclínico (*i. e.*, nível de $T_4$ livre dentro da faixa normal, porém com nível elevado de TSH) podem se beneficiar da terapia com tiroxina se os níveis de TSH forem superiores a 10 mU/ℓ, porém provavelmente não se beneficiam se os níveis de TSH forem acima de 7 mU/ℓ e têm muito menos probabilidade de se beneficiar se os valores de TSH estiverem situados entre 4,5 e 7 mU/ℓ.[11,11b] Por exemplo, em um ensaio clínico randomizado de administração de tiroxina a pacientes com mais de 65 anos com nível médio de TSH de 6,4 mU/ℓ, não foi constatada nenhuma melhora dos sintomas de hipotireoidismo, e a terapia com hormônio tireoidiano não melhora a qualidade geral de vida nem os sintomas relacionados com a tireoide em pacientes com hipotireoidismo subclínico,[A2,A3] incluindo pacientes com mais de 65 anos[A3b] ou idade superior a 80 anos.[A3c] Outro ensaio clínico randomizado constatou que o tratamento do hipotireoidismo subclínico em mulheres entre 8 e 20 semanas de gestação não levou a um desfecho cognitivo significativamente melhor de seus filhos até 5 anos.[A4] Na prática, muitos médicos podem tentar a terapia com tiroxina em pacientes jovens ou de meia-idade sintomáticos, com hipotireoidismo leve, que apresentem hipercolesterolemia subjacente ou que tenham alta probabilidade de progressão para o hipotireoidismo franco. Os indicadores de falência tireoidiana progressiva incluem idade acima de 65 anos, níveis de TSH superiores a 10 mU/ℓ e existência de autoanticorpos antitireoidianos circulantes, indicando tireoidite autoimune subjacente.

## Coma mixedematoso

O como mixedematoso é manifestação rara e potencialmente fatal do hipotireoidismo grave. Caracteriza-se por hipotensão, bradicardia, hipotermia, alteração do estado mental e falência de múltiplos órgãos e sistemas. Os fatores de risco para o mixedema podem incluir idade avançada, acesso precário aos cuidados de saúde, clima frio e doenças subjacentes graves. A maioria dos pacientes apresenta deficiência de

hormônio tireoidiano grave e de longa duração, porém a exposição a agentes de contraste contendo iodo ou a outras fontes de iodo pode desencadear um grave declínio na liberação de hormônio tireoidiano. O tratamento consiste em tiroxina parenteral (1,8 µg/kg/dia após uma dose de ataque de 200 a 400 µg), porém alguns especialistas defendem a coadministração de liotironina (dose de ataque de 5 a 20 µg, seguida de 2,5 a 10 µg, a cada 8 horas) para compensar a conversão periférica temporariamente comprometida de $T_4$ em $T_3$. Com frequência, recomenda-se a administração intravenosa, em decorrência de possível coexistência de disfunção gastrintestinal; entretanto, o coma mixedematoso é tratado com sucesso pela administração de tiroxina por sonda alimentar em países onde não se dispõe de preparações intravenosas. Recomenda-se o uso de doses de estresse de glicocorticoides (Capítulo 214) até obter o resultado de um teste de estimulação com cosintropina, que é realizado antes do tratamento para verificar a existência concomitante de insuficiência suprarrenal (Capítulo 214). A hipotermia deve ser tratada por meio de aquecimento externo passivo, de modo a reduzir o risco associado à vasodilatação periférica que leva ao colapso circulatório. Deve-se evitar o uso de agentes sedativos ou analgésicos. A idade avançada do paciente, a necessidade de ventilação mecânica, os vasopressores e escores desfavoráveis na Escala de Coma de Glasgow estão associados a taxas mais elevadas de mortalidade, que podem se aproximar de 30 a 50%.

## Doença não tireoidiana

Em pacientes com doença não tireoidiana grave, os resultados das provas de função tireoidiana podem sugerir hipotireoidismo central, porém são compatíveis com a denominada “síndrome do eutireoidiano doente” (ver Figura 213.2).[12] Em geral, o nível de $T_3$ declina e é acompanhado de aumento das concentrações de $T_3$ reversa ($rT_3$). A atividade reduzida da desiodinase tipo 1 e o aumento de atividade da desiodinase tipo 3 são, pelo menos parcialmente, responsáveis por essas alterações. Com o aumento da gravidade da doença, os níveis de $T_4$ total e de $T_4$ livre declinam progressivamente. Em geral, os níveis de TSH estão normais baixos ou baixos. Durante a recuperação do paciente, os níveis de TSH podem aumentar acima do valor normal, simulando, assim, o hipotireoidismo primário. É essencial uma correlação clínica (p. ex., história de doença tireoidiana ou hipofisária preexistente, existência de bócio ou características que sugiram outros

elementos do hipotireoidismo) para determinar se existe verdadeiramente uma doença da tireoide que exija tratamento em pacientes em estado grave. Na ausência de doença tireoidiana, a abordagem preferida consiste em observação, com novos exames realizados 6 a 8 semanas após a recuperação, visto que a reposição de hormônio tireoidiano não tem nenhum benefício em pacientes com doença não tireoidiana.

**Tabela 213.4A** **Abordagem posológica da associação tiroxina + liotironina (razão 1:17)**

| | Dose original de tiroxina | | |
|---|---|---|---|
| | **100 µg** | **150 µg** | **200 µg** |
| **DOSE COMBINADA** | | | |
| Dose de T3* | 5 µg | 7,5 µg | 10 µg |
| Dose de tiroxina (calculada) | 85 µg | 127,5 µg | 170 µg |
| Dose de tiroxina (ajustada para a concentração disponível mais próxima)† | 87,5 µg | 125 µg | 175 µg |

* No Brasil liotironina só é encontrada em farmácias de manipulação.
† Ver no texto as formulações disponíveis.
Baseada em dados de Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? Endocrine. 2019;66:70-78.

**Tabela 213.4** **Interferência na terapia de reposição com tiroxina.**

| **FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A REPOSIÇÃO INSUFICIENTE** |
|---|
| Dose prescrita inadequada |
| Adesão limitada ao tratamento |
| Absorção diminuída em razão da ingestão de agentes que se ligam à tiroxina |
| Sulfato ferroso |

| |
|---|
| Carbonato de cálcio |
| Hidróxido de alumínio |
| Sucralfato |
| Colestiramina |
| Proteína de soja |
| Aumento do metabolismo da tiroxina |
| Gravidez |
| Fármacos |
| Fenitoína |
| Fenobarbital |
| Carbamazepina |
| Rifampicina |
| Diminuição da função tireoidiana residual |
| Mudança de formulações |
| **FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A REPOSIÇÃO EXCESSIVA** |
| Dose prescrita excessiva |
| Ingestão factícia de doses adicionais |
| Diminuição do metabolismo da tiroxina em razão do envelhecimento |
| Aumento da função tireoidiana residual |
| Mudança das formulações |

## TIREOTOXICOSE

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A tireotoxicose é uma síndrome clínica, que resulta da exposição dos tecidos a níveis circulantes excessivos de hormônios tireoidianos (Tabela 213.5).[13] Sua prevalência é de 1 em cada 2.000 adultos, afetando 2% das mulheres durante a sua vida.

## BIOPATOLOGIA

A tireotoxicose refere-se a qualquer condição em que os níveis de hormônio tireoidiano estão elevados, em decorrência da secreção pela própria glândula tireoide ou de qualquer outro meio (p. ex., ingestão de hormônio tireoidiano exógeno). Em comparação, o hipertireoidismo é o termo utilizado para referir-se à tireotoxicose causada quando a própria glândula tireoide produz hormônio tireoidiano em excesso, em decorrência de um estímulo tireotrópico ou da secreção autônoma de hormônio (ver Tabela 213.5). A doença de Graves, que constitui a causa mais comum de hipertireoidismo, ocorre quando o receptor de TSH é ativado por autoanticorpos que se ligam a ele. O TSH em excesso provoca hipertireoidismo em pacientes com adenomas hipofisários raros secretores de TSH (Capítulo 211). A gonadotropina coriônica humana (hCG), uma glicoproteína com alto grau de homologia com o TSH, pode causar hipertireoidismo gestacional transitório durante a gravidez se os níveis de hCG forem excessivos, conforme observado na hiperêmese gravídica ou no coriocarcinoma. Como alternativa, receptores de TSH mutantes podem ligar-se com maior afinidade ao hCG, como ocorre em uma síndrome rara de tireotoxicose gestacional familiar.

Ocorre produção autônoma de hormônio tireoidiano quando os tireócitos funcionam independentemente da ativação pelo receptor de TSH. Esse fenômeno é observado na existência de adenoma de tireoide funcionante benigno ou crescimento de múltiplos nódulos de atividade autônoma em um bócio tóxico multinodular. Em casos raros, um câncer de tireoide bem diferenciado apresenta metástases funcionantes. Em alguns adenomas tóxicos, mutações somáticas com ganho de função no gene do receptor de TSH e, com menos frequência, mutações ativadoras no gene alfa Gs levam a uma ativação constitutiva. Em pacientes cujas glândulas tireoides têm o potencial de função autônoma, a exposição a doses excessivas de iodo, na forma de amiodarona ou de agentes de contraste iodados, pode provocar hipertireoidismo (constituindo o denominado “fenômeno de Jod-Basedow”).

| Tabela 213.5 | Etiologias da tireotoxicose. |
|---|---|
| **HIPERTIREOIDISMO** | |
| Estimulação do tecido da tireoide mediada por anticorpos | |
| Doença de Graves | |
| Tecido da tireoide de funcionamento autônomo | |

| |
|---|
| Bócio multinodular tóxico |
| Adenoma tóxico |
| Exposição ao iodo (em um paciente com nódulos da tireoide) |
| Tecido tireoidiano heterotópico de funcionamento autônomo |
| *Struma ovarii* |
| Câncer de tireoide diferenciado metastático |
| Secreção excessiva de TSH |
| Adenoma hipofisário secretor de TSH |
| **TIREOTOXICOSE SEM HIPERTIREOIDISMO** |
| Ingestão de hormônio tireoidiano exógeno |
| Farmacológico |
| Levotiroxina |
| Liotironina |
| Preparações de combinação |
| Não farmacológico |
| Suplementos dietéticos |
| Produtos com carne inadequadamente processada |
| Inflamação que causa liberação de hormônio tireoidiano endógeno |
| Tireoidite subaguda (de Quervain) |
| Tireoidite silenciosa ou indolor |
| Tireoidite induzida por amiodarona |

TSH = hormônio tireoestimulante.

A tireoidite transitória em suas várias formas é a causa mais comum de tireotoxicose sem hipertireoidismo verdadeiro. Nessas condições, a inflamação da tireoide provoca a liberação de quantidades excessivas de hormônio tireoidiano armazenado (ver seção sobre Tireoidite mais adiante). Os exemplos incluem a tireoidite subaguda (que pode ser desencadeada por infecção viral), a tireoidite aguda ou supurativa (provocada por infecção bacteriana ou fúngica), a tireoidite induzida por radiação e a tireoidite farmacológica (que pode ser causada pela amiodarona). Normalmente, ocorre tireoidite após o parto, e, neste caso, é denominada “tireoidite pós-parto”; quando ocorre em homens ou mulheres que não

deram à luz, é denominada tireoidite silenciosa ou indolor. Raramente, o hormônio tireoidiano também pode ser secretado em excesso por tecido tireoidiano ectópico, que pode estar localizado em qualquer ponto desde o mediastino até a base da língua, ou por tecido tireoidiano heterotópico presente em teratoma ovariano (uma condição conhecida como *struma ovarii*).

A tireotoxicose também pode ser causada pela ingestão de quantidades excessivas de hormônio tireoidiano. Com mais frequência, isso resulta da prescrição de doses excessivas de preparações farmacológicas de hormônio tireoidiano, porém raramente pode ser decorrente da ingestão sub-reptícia ou acidental. Um exemplo de ingestão acidental é a inclusão de hormônios tireoidianos em suplementos de venda livre.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sinais e sintomas

Os sintomas clássicos da tireotoxicose consistem em ansiedade, irritabilidade, insônia, fraqueza, perda de peso apesar da hiperfagia, intolerância ao calor, tremor, palpitações e aumento da frequência de evacuações de fezes formadas. Alguns pacientes apresentam dor torácica, dispneia ao esforço e até mesmo paralisia periódica (Capítulo 393).

Os sinais de tireotoxicose incluem taquicardia de repouso, hipertensão sistólica com pressão do pulso alargada, pele úmida e quente com textura aveludada, onicólise (separação das unhas do leito ungueal) e olhar fixo com retardo palpebral (a esclera é visível entre a pálpebra superior e a margem superior da íris no olhar fixo para baixo). Com frequência, um sopro de fluxo sistólico é audível, e o impulso apical pode ser proeminente e acompanhado de fase ascendente vigorosa da carótida. Os achados neurológicos podem incluir comportamento inquieto e impaciente, fala oprimida, tremor das mãos, fraqueza dos músculos proximais e reflexos tendíneos profundos vigorosos. Os pacientes idosos podem apresentar "tireotoxicose apática", caracterizada por perda de peso ou fibrilação atrial na ausência de sinais e sintomas adrenérgicos.

Vários achados clínicos são sugestivos de uma causa subjacente específica. Na doença de Graves, a glândula apresenta aumento de tamanho difuso, com contorno liso ou ligeiramente lobulado, e pode estar associada a um frêmito palpável ou sopro audível. A orbitopatia (oftalmopatia) e a dermopatia tireoidianas também são exclusivas da doença de Graves. Na existência de bócio nodular tóxico, podem ser observados um ou mais nódulos distintos. Em comparação, na tireoidite subaguda, a glândula apresenta-se extremamente hipersensível, de consistência firme e, em

geral, modestamente aumentada. Uma história de gravidez recente sugere a possibilidade de tireoidite indolor. A exposição à amiodarona, a outros compostos contendo iodo, à interferona α, a inibidores dos pontos de controle imunológico ao sorafenibe, um inibidor da tirosinoquinase ou a preparações farmacológicas de hormônio tireoidiano sugere tireotoxicose desencadeada por esses agentes.

## DIAGNÓSTICO

### Achados laboratoriais

Em certas ocasiões, os pacientes apresentam poucos sinais ou sintomas de tireotoxicose, e os exames laboratoriais de rotina fornecem a primeira sugestão de tireotoxicose. Os pacientes tireotóxicos podem apresentar hipercalcemia ou hipercalciúria, aumento dos níveis de fosfatase alcalina, elevação modesta dos níveis de aminotransferase e níveis baixos ou em declínio do colesterol total e colesterol LDL. Os níveis de globulina de ligação dos hormônios sexuais, de ferritina e da enzima conversora de angiotensina estão frequentemente elevados. Normalmente, a eletrocardiografia revela taquicardia sinusal de repouso ou outra taquiarritmia atrial, em particular fibrilação atrial (Capítulo 58) com frequência ventricular rápida. Na tireotoxicose grave, a radiografia de tórax pode revelar cardiomegalia e insuficiência cardíaca de alto débito.

O diagnóstico é estabelecido por níveis elevados de $T_4$ livre em associação a um baixo nível de TSH (Figura 213.3). Entretanto, pacientes com tumores hipofisários secretores de TSH ou resistência isolada da hipófise ao hormônio tireoidiano não apresentarão níveis suprimidos de TSH. Os níveis de $T_4$ livre e $T_3$ definem a gravidade da tireotoxicose e podem sugerir a sua causa subjacente. Se apenas um hormônio (a $T_4$ livre ou a $T_3$) estiver elevado, são utilizados os termos toxicose por $T_4$ ou toxicose por $T_3$. Se o nível de TSH estiver suprimido, porém os níveis de $T_4$ livre e de $T_3$ estiverem normais, o paciente apresenta tireotoxicose leve ou subclínica.

## Causas específicas de tireotoxicose

## DOENÇA DE GRAVES

A doença de Graves é uma forma autoimune de hipertireoidismo, associada a oftalmopatia em cerca de 30% dos pacientes, dermopatia (também denominada "mixedema pré-tibial" em 1 a 3% dos pacientes) e hipocratismo digital (baqueteamento digital, em cerca de 0,1% dos pacientes).[14] A doença de Graves é

três a quatro vezes mais comum em mulheres do que em homens, e até 1 em cada 50 mulheres desenvolve doença de Graves durante a vida. A doença de Graves pode se manifestar em qualquer idade, porém o início é mais comumente observado entre 30 e 60 anos.

## BIOPATOLOGIA

O hipertireoidismo na doença de Graves resulta na produção de imunoglobulinas estimuladoras da tireoide, que se ligam ao receptor de TSH e o ativam, promovendo, assim, o crescimento da glândula tireoide, bem como a síntese e a secreção de hormônios tireoidianos. Os anticorpos estimuladores dos receptores de TSH estão presentes em mais de 95% dos pacientes, enquanto são encontrados anticorpos antiperoxidase tireoidiana e anticorpos antitireoglobulina em cerca de 50% dos casos. Embora a causa subjacente seja desconhecida, a maior incidência observada em gêmeos monozigóticos e em parentes de primeiro grau indicam uma predisposição genética. Os fatores potencialmente implicados no desencadeamento da doença de Graves incluem sexo feminino, tabagismo, alta ingestão dietética de iodo, eventos da vida estressantes e infecção, particularmente por *Yersinia enterocolitica* (Capítulo 296).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Além da tireotoxicose, os pacientes normalmente apresentam aumento difuso da glândula que está lisa e de consistência semelhante à borracha, com lobo piramidal definível e frêmito palpável ou sopro audível. A oftalmopatia tireoidiana desenvolve-se habitualmente nos primeiros 6 meses antes ou após o diagnóstico de hipertireoidismo, porém pode surgir muito tempo antes ou depois da apresentação inicial. Raramente, os pacientes podem apresentar achados típicos de doença oftalmológica tireoidiana, sem hipertireoidismo bioquímico ("doença de Graves eutireoidiana").

### Orbitopatia de Graves

A oftalmopatia de Graves caracteriza-se por proptose (também denominada exoftalmia; Capítulo 395), com inflamação e edema da gordura orbital e músculos extraoculares, retração palpebral, edema periorbital, edema conjuntival e congestão vascular episcleral.[15] A oftalmopatia é mais comum quando a doença de Graves é de duração mais longa e em pacientes tabagistas. Os indivíduos afetados normalmente percebem mudança na aparência de seus olhos, com ressecamento e irritação oculares, sensação de corpo estranho e, ironicamente, lacrimejamento

excessivo. A doença mais grave pode causar ceratite de exposição com ulceração da córnea, diplopia e visão turva. Ao exame físico, os pacientes podem apresentar olhar fixo, borda da esclera visível entre a pálpebra superior e a margem superior da íris durante o olhar fixo para baixo (retardo palpebral), inflamação conjuntival, edema periorbital e anormalidades da visão para cores, acuidade visual e até mesmo olhar conjugado (Figura 213.4). Os pacientes podem desenvolver diplopia e, raramente, compressão do nervo óptico, que pode ameaçar a visão e que constitui uma emergência oftalmológica.

O grau preciso de proptose pode ser medido com um exoftalmômetro. Foram desenvolvidas ferramentas clínicas, como o "escore de atividade clínica" para especificar e quantificar a extensão e a atividade da doença. A TC, a RM ou a ultrassonografia das órbitas podem confirmar o diagnóstico e diferenciá-la de outras causas de proptose bilateral e unilateral, incluindo miose e tumores orbitais, respectivamente.

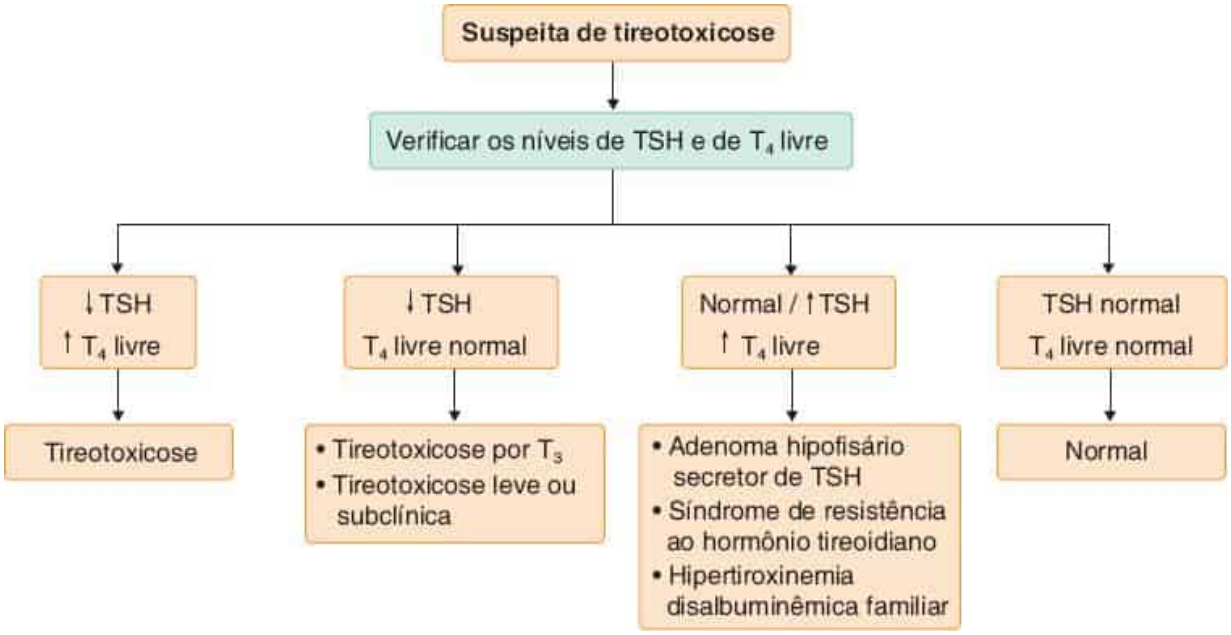


**FIGURA 213.3 Avaliação laboratorial de suspeita de tireotoxicose.** TSH = hormônio tireoestimulante.

**FIGURA 213.4** **Oftalmopatia de Graves. A.** Mulher de 59 anos com excesso de proptose, edema moderado das pálpebras e eritema com retração moderada da pálpebra, afetando todas as pálpebras. A quemose conjuntival (edema) e o eritema com edema bilateral das carúnculas, com prolapso da carúncula direita, são evidentes. **B.** Mulher de 40 anos com excesso de proptose, congestão bilateral mínima e quemose com eritema leve das pálpebras. Ao exame com lâmpada de fenda, ela também apresentou evidências de ceratoconjuntivite límbica superior moderada. (De Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:726-738. Copyright 2010, Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

## Dermopatia e hipocratismo digital de Graves

A dermopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial, que normalmente é sem cacifo, é um achado físico incomum, causado pela deposição de glicosaminoglicanos na derme e proliferação associada de fibroblastos. Os indivíduos afetados, que quase sempre exibem oftalmopatia concomitante, apresentam espessamento levemente pruriginoso da pele, semelhante a uma casca de laranja, que é mais proeminente ao longo das faces anteriores das tíbias e em outras áreas de traumatismo repetido e

aumento da pressão intradérmica, incluindo as faces dorsais dos pés e dedos das mãos e face extensora dos cotovelos. O diagnóstico pode ser confirmado por biopsia da pele. Do ponto de vista clínico, o hipocratismo digital tireoidiano parece semelhante ao baqueteamento digital observado na doença cardiopulmonar.

### História Natural

A doença de Graves sem tratamento é persistente e progressiva, porém até 25% dos pacientes apresentam remissões espontâneas. A probabilidade de remissão parece estar ligada a um declínio do título de anticorpos estimuladores dos receptores de TSH.

## ADENOMA TÓXICO

O adenoma tóxico é uma neoplasia quase sempre benigna da tireoide, que sintetiza de maneira autônoma e secreta quantidades excessivas de hormônio tireoidiano, independente da estimulação do TSH. Os adenomas são, em sua maioria, palpáveis no momento em que produzem tireotoxicose manifesta. Alguns são causados por mutações de genes somáticos, que ativam de maneira constitutiva o receptor de TSH. Sem tratamento, o hipertireoidismo persiste, exceto em raros casos de infarto hemorrágico espontâneo.

## BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

O bócio multinodular tóxico é composto de múltiplos nódulos que sintetizam de maneira autônoma e secretam quantidades excessivas de hormônio tireoidiano. Normalmente, o bócio é percebido com múltiplos nódulos tireoidianos palpáveis, porém pode ser difícil avaliar o tamanho do bócio, em razão da extensão subesternal. Os bócios multinodulares tóxicos tornam-se mais comuns com o avanço da idade. Em alguns pacientes eutireoidianos com bócios multinodulares preexistentes, o material de contraste radiológico contendo iodo pode induzir o hiperfuncionamento de nódulos previamente quiescentes, causando tireotoxicose.

## ADENOMA HIPOFISÁRIO SECRETOR DE TSH

Os adenomas hipofisários secretores de TSH representam menos de 1% do todos os tumores hipofisários funcionantes (Capítulo 211). Os pacientes apresentam as manifestações clínicas típicas da tireotoxicose, porém também apresentam habitualmente sinais e sintomas de secreção excessiva de outros hormônios adeno-hipofisários (hormônio de crescimento, prolactina ou ACTH) ou de pan-

hipopituitarismo. A chave para a suspeita dessa condição consiste, em geral, na identificação de um nível de TSH inapropriadamente não suprimido em um paciente com tireotoxicose. O diagnóstico pode ser confirmado por níveis elevados da subunidade α da glicoproteína da hipófise associada a massa selar no exame de imagem da hipófise.

## DIAGNÓSTICO

O tratamento da tireotoxicose é orientado pela sua causa específica.[16] A razão normal entre os níveis séricos de $T_3$ e de $T_4$ livre apresenta-se elevada na doença de Graves e no bócio nodular tóxico, em decorrência de aumento na secreção relativa de $T_3$ pela tireoide. Por outro lado, a razão entre $T_3$ e $T_4$ livre é mais baixa do que o normal em várias formas de tireoidite, visto que os níveis hormonais circulantes refletem a liberação das reservas de hormônios tireoidianos, que contêm maior proporção de $T_4$ em relação à $T_3$. O hipertireoidismo induzido por iodo também está associado a uma razão mais baixa entre $T_3$ e $T_4$ livre.

Os anticorpos estimuladores do receptor de TSH são patognomônicos da doença de Graves, e a sua existência exclui outras etiologias. Não é necessário medir esses anticorpos em pacientes com estigmas óbvios da doença de Graves (*i. e.*, orbitopatia, dermopatia); entretanto, podem ser muito úteis quando o diagnóstico não é clinicamente aparente.

A ultrassonografia da tireoide pode detectar nódulos tireoidianos solitários ou múltiplos. No Doppler, o fluxo sanguíneo pela tireoide está aumentado na doença de Graves e normal na tireoidite. Na cintilografia, a captação do marcador radioativo e a sua distribuição podem estabelecer um diagnóstico definitivo (Tabela 213.6). A radiografia e a TC do tórax podem ajudar a delinear a existência de bócio subesternal.

**Tabela 213.6** **Avaliação radiográfica da tireotoxicose suspeita.**

| ETIOLOGIA | CAPTAÇÃO DE IODO RADIOATIVO FRACIONADA EM 24 HORAS (%) | ASPECTO NA CINTILOGRAFIA DA TIREOIDE |
|---|---|---|
| Doença de Graves | 35 a 95 | Captação homogênea difusa e aumentada; lobo |

| | | |
|---|---|---|
| | | piramidal visível que se estende a partir do istmo |
| Adenoma tóxico | 20 a 60 | Foco solitário de captação intensa; supressão da captação no restante da tireoide |
| Bócio multinodular tóxico | 20 a 60 | Foco heterogêneo irregular de captação aumentada intercalado com regiões de captação diminuída |
| Tireoidite subaguda | 0 a 2 | Captação mínima a ausente |
| Tireoidite autoimune | 0 a 2 | Captação mínima a ausente; captação heterogênea irregular durante a recuperação |
| Hipertireoidismo induzido por iodo | 0 a 2 | Captação mínima a ausente |
| Intoxicação por hormônio tireoidiano exógeno | 0 a 2 | Captação mínima a ausente |
| Câncer de tireoide diferenciado metastático | 0 a 5 | Captação focal nas metástases |
| Adenoma hipofisário secretor de TSH | 30 a 80 | Captação homogênea difusa e aumentada |

TSH = hormônio tireoestimulante.

## TRATAMENTO

A seleção do tratamento mais efetivo para a tireotoxicose exige uma compreensão do processo fisiopatológico subjacente e da história natural.[17] Por exemplo, o bócio multinodular tóxico não sofre remissão e,

em geral, exige tratamento definitivo com iodo radioativo ou cirurgia; a tireoidite silenciosa subaguda desaparece espontaneamente e só exige tratamento sintomático paliativo (ver adiante). Na doença de Graves, a terapia sintomática proporciona melhora temporária enquanto os pacientes recebem tratamento primário com agentes antitireoidianos, iodo radioativo ou tireoidectomia cirúrgica total (Tabela 213.7).[17b]

## Tratamento sintomático: betabloqueadores

Os betabloqueadores, que ajudam a aliviar as manifestações simpaticomiméticas da tireotoxicose, independentemente da causa subjacente, conseguem, com frequência, proporcionar controle imediato do tremor, da ansiedade e das palpitações. Entretanto, outras características clínicas da tireotoxicose não respondem aos betabloqueadores (incluindo, fadiga, perda de peso e intolerância ao calor). Nos pacientes com tireotoxicose que apresentam taquicardia sinusal acentuada ou fibrilação atrial com rápida taxa de resposta ventricular, os betabloqueadores podem ser utilizados com agentes de controle da frequência. O propranolol em altas doses também inibe parcialmente a conversão extratireoidiana de $T_4$ em $T_3$, de modo que o seu uso pode ser particularmente benéfico em pacientes com tireotoxicose grave.

O propranolol pode ser iniciado em uma dose de 20 a 40 mg a cada 8 horas e, em seguida, aumentado até alcançar uma dose diária máxima de 240 mg, de acordo com as necessidades para controlar os sintomas. O propranolol de liberação sustentada ou os betabloqueadores de ação mais longa, como o metoprolol e o atenolol, também podem ser utilizados. Os betabloqueadores devem ser usados com cautela em pacientes com asma (Capítulo 81), doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 82), fenômeno de Raynaud (Capítulo 72) ou insuficiência cardíaca (Capítulo 53). O esmolol é uma opção parenteral de ação curta se o controle da frequência cardíaca for urgente em pacientes com insuficiência cardíaca tireotóxica. Os bloqueadores dos canais de cálcio, como o diltiazem, podem ser utilizados para controlar a frequência cardíaca em pacientes para os quais os betabloqueadores estão contraindicados.

Na tireotoxicose transitória (tireoidite subaguda, tireoidite silenciosa ou intoxicação por hormônio tireoidiano exógeno), a administração de um betabloqueador pode ser o único tratamento necessário. Entretanto, na doença de Graves e no bócio nodular tóxico, o alívio inicial imediato

proporcionado pelos betabloqueadores deve ser considerado como medida temporária até que o tratamento definitivo (p. ex., medicamentos antitireoidianos, terapia com iodo radioativo ou cirurgia curativa) reduza os níveis de hormônios tireoidianos.

## Medicamentos antitireoidianos

O metimazol, o carbimazol e a propiltiouracila inibem a biossíntese de hormônio tireoidiano por meio de inibição competitiva da organificação do iodo e acoplamento da iodotirosina. A propiltiouracila, mas não o metimazol nem o carbimazol, inibe a conversão da $T_4$ em $T_3$ nos tecidos periféricos. Esses agentes são utilizados no tratamento da tireotoxicose causada pela superprodução de hormônios tireoidianos. Como as tionamidas bloqueiam apenas a nova síntese de hormônios tireoidianos, as reservas glandulares de hormônio tireoidiano preexistente precisam ser exauridas antes que sejam totalmente efetivas. Isso pode exigir 3 a 8 semanas em pacientes com doença de Graves ou com bócio multinodular tóxico. Embora os medicamentos antitireoidianos possam proporcionar um controle a longo prazo do hipertireoidismo, eles são utilizados de modo mais apropriado quando existe a possibilidade de remissão da condição subjacente, como na doença de Graves, ou quando a tireotoxicose precisa ser atenuada antes do tratamento com iodo radioativo ou cirurgia.

O metimazol é o agente antitireoidiano mais amplamente usado. No hipertireoidismo leve a moderado, o metimazol é habitualmente iniciado em uma dose de 5 a 10 mg/dia, se o nível de $T_4$ livre for 1 a 1,5 vez o limite superior do normal; na dose de 10 a 20 mg/dia, se o nível de $T_4$ livre for 1,5 a 2 vezes o limite superior do normal; e uma dose de 30 a 40 mg/dia, se o nível de $T_4$ livre for 2 a 3 vezes o limite superior do normal. A dose pode ser aumentada até 120 mg/dia, se necessário. Tanto o metimazol como a propiltiouracila podem ser hepatotóxicos, contudo, as reações hepatotóxicas observadas com o uso de propiltiouracila podem ser mais graves, tornando-a uma opção de segunda linha. Por causa dos efeitos teratogênicos do metimazol, a propiltiouracila é preconizada no primeiro trimestre de gestantes com doença de Graves. A propiltiouracila também é a opção preferida para casos de crise tireotóxica por causa de sua capacidade de bloquear a conversão de $T_4$ em $T_3$. Esse agente também poderia ser aventado para pacientes que apresentam reações discretas ao metimazol (p. ex., erupções cutâneas, prurido) e não desejam cirurgia ou iodo radioativo. Nessa situação, entretanto, existe

um risco de aproximadamente 50% de reatividade cruzada entre o metimazol e a propiltiouracila.

O tratamento médico crônico é reservado, em geral, para pacientes que têm mais probabilidade de obter uma remissão (definida como a manutenção de um estado de eutireoidismo por 1 ano sem o uso de metimazol): pacientes com hipertireoidismo bioquímico leve, glândula tireoide pequena, baixos níveis de anticorpos estimuladores do receptor de TSH e ausência de oftalmopatia ativa. Em pacientes em uso de medicamentos antitireoidianos, a função da tireoide deve ser monitorada a cada 3 a 12 semanas, enquanto a dose estiver sendo ajustada. Os efeitos colaterais menores (febre, exantema, prurido e artralgia) são comuns. Observa-se o desenvolvimento de agranulocitose (Capítulo 158) em cerca de 0,2% dos pacientes, tipicamente nos primeiros 90 dias. A hepatotoxicidade induzida por fármacos (1/1.000 a 1/10.000 pacientes) pode exigir transplante de fígado. Como essas reações adversas graves são imprevisíveis e de início relativamente súbito, não se recomenda habitualmente o monitoramento das contagens hematológicas e provas de função hepática. Entretanto, os pacientes devem ser avisados, de preferência por escrito, sobre a necessidade de procurar assistência médica caso desenvolvam febre alta, faringite, icterícia ou dor abdominal.

## Iodo radioativo

Após administração oral, o iodo radioativo ($^{131}I$) concentra-se na glândula tireoide, onde destrói o tecido tireoidiano, podendo controlar de maneira efetiva a tireotoxicose, habitualmente nos primeiros 1 a 2 meses. Embora a dose possa ser calculada com base na captação fracionada de iodo radioativo no exame de imagem e no tamanho da glândula tireoide, uma dose fixa proporciona uma taxa de cura semelhante de cerca de 75%.

O efeito adverso mais comum do iodo radioativo consiste em exacerbação transitória da tireotoxicose, que pode ocorrer nas primeiras semanas após o tratamento, em consequência de tireoidite por radiação, e em 1 a 3 meses após o tratamento, em razão do agravamento da doença de Graves causado por aumento nos níveis de anticorpos estimuladores dos receptores de TSH. Após terapia com iodo radioativo, a função da tireoide deve ser avaliada a cada 4 a 8 semanas. Alguns pacientes podem apresentar hipotireoidismo leve a transitório, seguida de retorno do hipertireoidismo. Observa-se o desenvolvimento de

hipotireoidismo pós-ablativo em cerca de 50% dos pacientes nos primeiros 6 a 12 meses. O monitoramento da função da tireoide durante toda a vida do paciente é necessário, visto que os pacientes que permanecem eutireoidianos ou com hipertireoidismo leve após o primeiro ano desenvolvem subsequentemente hipotireoidismo pós-ablativo em uma taxa de cerca de 3% por ano. O risco de hipotireoidismo pós-ablativo é muito menor em pacientes com nódulos autônomos solitários ou com bócio nodular tóxico, visto que o tecido normal paranodular não concentra o iodo radioativo, em virtude da supressão dos níveis de TSH. Um nível de $FT_4$ abaixo da faixa normal, acompanhado de valor persistentemente baixo de TSH, também indica o desenvolvimento de hipotireoidismo, visto que a recuperação dos tireotrofos do hipertireoidismo prévio pode ser tardia. O tratamento imediato do hipotireoidismo pode limitar o agravamento da orbitopatia de Graves.

Na doença de Graves, a terapia com iodo radioativo pode agravar a oftalmopatia tireoidiana preexistente, de modo que o iodo radioativo está contraindicado para paciente que apresentam oftalmopatia moderada a grave ativa. O iodo radioativo também pode induzir oftalmopatia tireóidea sem pacientes sem alterações prévias. Em pacientes com comprometimento ocular mais leve, é possível prevenir exacerbações por meio de terapia com glicocorticoides (p. ex., prednisona, 40 mg/dia) no momento do tratamento, com redução gradual da dose ao longo de 2 a 3 meses.

Os pacientes tratados com iodo radioativo não apresentam risco aumentado de câncer de tireoide, infertilidade, aborto espontâneo ou filhos com defeitos congênitos.[17b] Todavia, as mulheres devem evitar a gravidez até confirmação do eutireoidismo 3 a 6 meses após o tratamento. Ainda há controvérsias quanto a associação da terapia com iodo radioativo e risco aumentado de outros processos malignos, contudo, muitos estudos não mostraram risco aumentado em comparação com terapia antitireóidea ou cirurgia.[17c]

## Outros medicamentos

O iodeto de potássio inibe transitoriamente a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano pela glândula e raramente é utilizado para acelerar a recuperação após tratamento com iodo radioativo, para preparar pacientes para a tireoidectomia e para intensificar outros tratamentos utilizados no controle da tireotoxicose grave (ver mais adiante). O iodeto

de potássio também pode controlar temporariamente o hipertireoidismo quando alergias graves impedem o uso de outros medicamentos.

## Cirurgia

Nos EUA, a tireoidectomia total raramente é indicada para a doença de Graves com hipertireoidismo, exceto quando terapia com iodo radioativo é contraindicada, quando há suspeita de neoplasia maligna em um nódulo da tireoide, ou quando a existência concomitante de hiperparatireoidismo também exige intervenção cirúrgica. Entretanto, pode constituir o tratamento de primeira linha se mulher com doença de Graves desejar engravidar e evitar o uso de medicamentos antitireoidianos durante a gravidez. A tireoidectomia é o tratamento de escolha para bócios multinodulares tóxicos que provoquem desfiguração estética ou sintomas compressivos. Antes da cirurgia, os pacientes devem alcançar um estado de eutireoidismo com metimazol.

## Situações específicas de tratamento

### Tratamento da oftalmopatia e dermopatia de Graves

A doença oftalmológica tireoidiana leve pode ser tratada com pomadas ou gotas hidratantes, óculos ou até mesmo fechando as pálpebras com fita adesiva para dormir. Nos casos mais graves, a terapia sistêmica com glicocorticoides em altas doses pode diminuir suficientemente a inflamação orbital, de modo que a irradiação orbital, que era recomendada no passado, não tem nenhum benefício complementar.[A5] O teprotumumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que inibe o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1, também reduz a proptose na oftalmopatia ativa.[A6] Em certas ocasiões, a cirurgia para descompressão das órbitas pode ser necessária para complicações persistentes da córnea, compressão do nervo óptico ou razões estéticas.[17d] A dermopatia infiltrativa pode responder aos glicocorticoides tópicos, porém os glicocorticoides intradérmicos ou sistêmicos, os análogos da somatostatina de ação longa e a cirurgia foram tentados nos casos de doença avançada.

### Gravidez

Em pacientes grávidas, a doença de Graves constitui quase sempre a causa subjacente do hipertireoidismo.[18] O diagnóstico exige uma cuidadosa avaliação dos sintomas, particularmente intolerância ao calor, palpitações e vômitos, que também ocorrem durante a gestação normal.

Na gravidez, os níveis de $T_4$ total estão elevados, em decorrência do aumento da globulina de ligação da tiroxina, e o nível de TSH pode estar suprimido no primeiro trimestre, em consequência da estimulação da tireoide mediada pela hCG. Se o hipertireoidismo for confirmado, os betabloqueadores só devem ser utilizados de modo transitório para os sintomas graves. A propiltiouracila pode causar malformações congênitas, porém constitui o medicamento preferido no primeiro trimestre, visto que o metimazol tem sido associado a defeitos congênitos mais graves. Entretanto, o metimazol é preferido depois do primeiro trimestre, em razão de seu melhor perfil de efeitos colaterais. Quando a doença de Graves é bem controlada com metimazol em doses baixas, o medicamento pode ser interrompido com monitoramento cuidadoso antes da concepção, com o objetivo de evitar o seu uso durante a gravidez. Como a doença de Graves muitas vezes sofre remissão no final da gravidez, a dose do medicamento antitireoidiano frequentemente pode ser reduzida ou até descontinuada. Os níveis de anticorpos estimuladores do receptor de TSH podem ser utilizados para estimar a probabilidade de desenvolvimento de doença de Graves neonatal no lactente.

**Hipertireoidismo subclínico e leve**

Os pacientes que apresentam hipertireoidismo leve ou subclínico (*i. e.*, nível de TSH suprimido, com níveis normais de $T_4$ livre e $T_3$) podem apresentar sintomas, particularmente perda mineral óssea (Capítulo 230) ou fibrilação atrial (Capítulo 58), podendo justificar a necessidade de tratamento. Entretanto, é menos claro se pacientes assintomáticos mais jovens com níveis de TSH modestamente suprimidos (p. ex., 0,1 a 0,5 mU/ℓ) necessitam de qualquer manejo além de monitoramento periódico.[19]

**Crise tireotóxica**

A crise tireotóxica (tempestade tireoidiana) é uma sequela rara, porém potencialmente fatal, de tireotoxicose sustentada e grave.[20] O maior risco é observado em pacientes que apresentam doença de Graves inadequadamente tratada, nos quais pode ser precipitada pela suspensão dos medicamentos, doença intercorrente, traumatismo, infecção, cirurgia, parto, meio de contraste radiológico ou tratamento com iodo radioativo. Os achados clínicos incluem febre, taquiarritmias atriais, insuficiência cardíaca, náuseas, vômitos, diarreia e crises convulsivas. Observa-se a ocorrência de agitação, psicose, *delirium* e

até mesmo coma. A identificação e o tratamento imediatos em contexto monitorado são cruciais. O tratamento deve incluir paracetamol, resfriamento externo, betabloqueadores, tionamidas, iodeto de potássio de glicocorticoides, bem como rápida avaliação e tratamento agressivo de quaisquer problemas clínicos subjacentes. O acréscimo de sequestradores de ácidos biliares pode reduzir os níveis de $T_4$ livre mais rapidamente do que os medicamentos antitireoidianos isolados. Os salicilatos estão contraindicados, visto que podem aumentar os níveis séricos de $T_4$ livre e $T_3$ ao deslocar os hormônios tireoidianos das proteínas de ligação. A plasmaférese também tem sido utilizada em pacientes em estado crítico que não respondem às terapias farmacológicas tradicionais.

**Tabela 213.7** **Tratamento da doença de Graves.**

| TRATAMENTO | DESFECHO |
|---|---|
| Medicamentos antitireoidianos: metimazol, carbimazol, propiltiouracila | Taxa de remissão de cerca de 50%; hipotireoidismo de ocorrência incomum |
| Iodo radioativo ($^{131}I$) | Taxa de cura de cerca de 75% (eutireoidismo ou hipotireoidismo) depois de uma dose; risco de até 80% de hipotireoidismo em 1 ano |
| Tireoidectomia total cirúrgica | Cura definitiva e hipotireoidismo universal, exceto em casos muito raros de tecido tireoidiano ectópico |

## TIREOIDITE

### Tireoidite subaguda (de Quervain)

#### BIOPATOLOGIA

Visto que a tireoidite subaguda ocorre, com frequência, após uma infecção das vias respiratórias superiores, acredita-se que seja causada por patógenos virais. Muitos vírus já foram implicados, inclusive vírus Coxsackie, vírus Epstein-Barr e, mais recentemente, SARS-CoV-2 (Capítulo 342.A).[20b] A liberação descontrolada de hormônio tireoidiano por uma glândula tireoide inflamada ou lesionada pode causar tireotoxicose transitória, que sofre resolução espontânea no decorrer de 2 a 8 semanas, quando já foi liberado o suprimento de hormônios armazenados. Em seguida, ocorre hipotireoidismo durante cerca de 1 mês, quando então há retorno da função normal da tireoide na maioria dos pacientes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, os pacientes apresentam dor localizada na glândula tireoide, embora possa se irradiar para a garganta, as orelhas ou a mandíbula. Os sintomas sistêmicos, incluindo febre, calafrios, sudorese e mal-estar, são comuns e, em certas ocasiões, podem dominar o quadro clínico. Normalmente, os pacientes apresentam sintomas de tireotoxicose transitória, seguida de hipotireoidismo transitório. Muitos pacientes relatam uma infecção respiratória superior antecedente. Ao exame, a glândula tireoide normalmente apresenta extrema sensibilidade, aumento modesto de tamanho e consistência lenhosa ou dura à palpação.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui tireoidite aguda (supurativa), hemorragia em um nódulo tireoidiano existente e rápido crescimento de câncer anaplásico ou infiltrativo de tireoide ou linfoma da tireoide.

### Achados laboratoriais

No início, os exames laboratoriais revelam evidências de tireotoxicose manifesta, com níveis de $T_4$ proporcionalmente mais elevados do que os níveis de $T_3$. A velocidade de hemossedimentação está elevada durante a fase aguda. Na cintilografia, a captação fracionada de iodo radioativo é de menos de 2% em 24 horas (ver Tabela 213.6).

## TRATAMENTO

O ácido acetilsalicílico em altas doses ou os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) podem tratar a dor da tireoide e os sintomas inflamatórios sistêmicos, enquanto os glicocorticoides são reservados para pacientes que não respondem (devendo a sua dose ser reduzida de maneira gradual ao longo de várias semanas para prevenir recidiva). Os sintomas transitórios de tireotoxicose respondem depois de 1 a 3 semanas de tratamento com betabloqueadores. O hipotireoidismo sintomático subsequente pode exigir tiroxina a curto prazo, porém geralmente não há necessidade de reposição de hormônio tireoidiano a longo prazo.

## Tireoidite silenciosa

### EPIDEMIOLOGIA

A tireoidite silenciosa (também conhecida como tireoidite indolor ou linfocítica) ocorre mais comumente em mulheres do que em homens, com pico de incidência aos 30 a 40 anos. Parece ser mais prevalente em áreas de alta captação de iodo.

### BIOPATOLOGIA

Essa inflamação indolor da glândula tireoide caracteriza-se por infiltração linfocítica difusa. Com base nesse achado e na existência de anticorpos antiperoxidase tireoidiana em cerca de 50% dos pacientes, acredita-se que essa condição seja autoimune. Tipicamente, a tireoidite silenciosa segue o mesmo curso trifásico da tireoidite subaguda com tireotoxicose transitória seguida de hipotireoidismo transitório e retorno final ao eutireoidismo. A fase tireotóxica pode ser reconhecida com menos frequência do que a fase de hipotireoidismo. Em certas ocasiões, o hipotireoidismo pode persistir. Cada uma dessas fases de disfunção tireoidiana pode ter duração variável de semanas a meses.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Pode-se suspeitar do diagnóstico de tireoidite silenciosa quando um paciente apresenta sintomas de hipotireoidismo precedidos de sintomas de hipertireoidismo. A glândula tireoide é de tamanho normal ou está modestamente aumentada, porém sem hipersensibilidade. O diagnóstico de tireoidite silenciosa pode ser estabelecido pelo achado de níveis de TSH suprimidos durante a fase tireotóxica, porém com

níveis elevados na fase de hipotireoidismo. A captação fracionada de iodo radioativo é muito baixa ou ausente durante a fase tireotóxica e, em seguida, normaliza-se com a recuperação da glândula (ver Tabela 213.6).

### TRATAMENTO

Com frequência, a tireoidite silenciosa pode ser tratada por meio de observação e tranquilização do paciente. Os sintomas de hipertireoidismo podem ser tratados com um ciclo de betabloqueadores, enquanto o hipotireoidismo manifesto necessita de reposição de tiroxina a curto prazo.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com tireoidite silenciosa retorna a um estado de eutireoidismo, porém 10 a 20% desenvolvem hipotireoidismo persistente. Podem ocorrer recidivas da tireoidite silenciosa em 5 a 10% dos pacientes.

# Tireoidite pós-parto

## EPIDEMIOLOGIA

A tireoidite pós-parte é definida com desenvolvimento de disfunção tireoidiana em mulher com estado prévio de eutireoidismo nos primeiros 12 meses após uma gravidez. Afeta 8 a 11% das mulheres nos primeiros 2 a 12 meses após o parto ou após um aborto. Os fatores predisponentes incluem história de episódios prévios de tireoidite pós-parto, diabetes melito tipo 1 e autoanticorpos antitireoidianos circulantes.

## BIOPATOLOGIA

A tireoidite pós-parto, que é uma condição autoimune caracterizada por infiltração linfocítica da glândula tireoide, é provavelmente uma forma de tireoidite silenciosa especificamente relacionada com a gravidez. A inflamação da glândula tireoide é indolor, mas pode causar tireotoxicose transitória, seguida de hipotireoidismo transitório ou persistente. Entretanto, o padrão de disfunção da tireoide pode ser muito variável, e algumas pacientes exibem o padrão trifásico clássico, enquanto outras apresentam apenas hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tireoidite pós-parto com frequência passa despercebido, visto que os sintomas tireotóxicos inespecíficos (p. ex., perda de peso, insônia, ansiedade) ou os sintomas de hipotireoidismo (p. ex., fadiga, depressão) são atribuídos ao estado pós-parto. A maioria das pacientes apresenta um pequeno bócio indolor. O diagnóstico pode ser confirmado ou excluído por nível de TSH suprimido durante a fase tireotóxica, seguido de níveis elevados de TSH durante a fase de hipotireoidismo. O tempo mediano de início das fases tireotóxica e de hipotireoidismo é de cerca de 13 e 19 meses após o parto, respectivamente. Cerca de 80% das pacientes apresentam anticorpos antiperoxidase tireoidiana, e essa condição precisa ser diferenciada da doença de Graves pós-parto, que pode ocorrer aproximadamente ao mesmo tempo, mas que está associada a anticorpos estimuladores dos receptores de TSH. A captação fracionada de iodo radioativo está ausente ou muito baixa no contexto da tireoidite pós-parto, enquanto está aumentada na doença de Graves ativa (ver Tabela 213.6).

### TRATAMENTO

Em geral, a tireoidite pós-parto pode ser tratada por meio de observação e tranquilização da paciente. Pode-se utilizar um ciclo de terapia com betabloqueadores para a tireotoxicose sintomática. O hipotireoidismo manifesto pode exigir reposição de tiroxina a curto prazo. O monitoramento da função da tireoide após recuperação é essencial, visto que pode haver necessidade de terapia com tiroxina se uma gravidez subsequente também for afetada por tireoidite pós-parto ou se ocorrer hipotireoidismo permanente.

## PROGNÓSTICO

Embora a maioria das pacientes se recupere do hipotireoidismo, estudos a longo prazo mostraram que cerca de 15 a 50% das pacientes com tireoidite pós-parto finalmente desenvolvem hipotireoidismo permanente. Além disso, as pacientes correm risco de 70% de tireoidite pós-parto recorrente após uma gravidez subsequente.

## Tireoidite aguda (supurativa)

A infecção da glândula tireoide é uma condição rara, que normalmente se manifesta com dor intensa da tireoide, febre e outras manifestações sistêmicas de infecção. A infecção bacteriana pode resultar da disseminação direta de bactérias da pele ou seio piriforme, ou de disseminação hematogênica (bactérias, micobactérias, fungos ou parasitas, particularmente *Pneumocystis jiroveci*) em indivíduos imunocomprometidos.

Ao exame físico, a febre está associada a eritema localizado e edema assimétrico da glândula tireoide que está hipersensível, quente e até mesmo flutuante. A ultrassonografia da glândula tireoide pode revelar a existência de abscesso, que pode ser aspirado para identificar o patógeno. Pode ser necessário que a antibioticoterapia imediata, guiada pela coloração de Gram e cultura do aspirado, seja acompanhada de drenagem cirúrgica de quaisquer abscessos.

## Outras formas de tireoidite

A amiodarona pode causar tireoidite indolor, que pode estar associada à tireotoxicose ou que pode levar à tireotoxicose induzida por iodo. A primeira deve ser tratada com glicocorticoides, enquanto a segunda exige fármacos antitireoidianos.[21,21b] A alfainterferona pode causar tireoidite indolor e tireotoxicose transitória, que precisa ser diferenciada da doença de Graves induzida por alfainterferona, visto que a primeira é tratada com betabloqueadores, enquanto a segunda exige medicamentos antitireoidianos.

A tireoidite ou *struma* de Riedel consiste em substituição fibrótica do tecido tireoidiano. A tireoide torna-se substancialmente aumentada, endurecida e fixa. A aderência e a infiltração das estruturas adjacentes podem causar sintomas compressivos locais. Alguns pacientes também apresentam fibrose mediastinal ou retroperitoneal (Capítulo 259), colangite esclerosante (Capítulo 146) ou pseudotumor orbital como parte do espectro de doenças relacionadas com a IgG4, que se caracterizam por fibroinflamação linfoplasmocítica (Capítulo 259). O diagnóstico exige biopsia aberta. Os glicocorticoides constituem a terapia de primeira linha, enquanto o tamoxifeno e o rituximabe são agentes de segunda linha. Infelizmente, a remoção cirúrgica é difícil ou impossível.

# BÓCIO

## DEFINIÇÃO

O bócio pode ser difuso ou nodular, atóxico ou tóxico (*i. e.*, associado à superprodução de hormônio tireoidiano) e benigno ou maligno.[22] Pode resultar da proliferação de tireócitos estimulados pelo TSH circulante ou por autoanticorpos estimuladores da tireoide, infiltração por células inflamatórias ou malignas ou neoplasia benigna ou maligna.

## EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo, a deficiência de iodo constitui a causa mais comum de bócio. Nos EUA, esses bócios são encontrados apenas em imigrantes de regiões com deficiência de iodo. Em pacientes mais jovens, o bócio diminuirá se for fornecida suplementação adequada de iodo, enquanto a suplementação de iodo em indivíduos de mais idade com bócios multinodulares deficientes em iodo não diminuirá o tamanho, mas pode provocar tireotoxicose.

## BIOPATOLOGIA

As mutações nos genes da tireoglobulina, da peroxidase tireoidiana, das dual oxidases (DuOx, também chamadas oxidases tireóideas [ThOx]) e da pendrina podem causar bócios multinodulares benignos ou adenomas. Os fármacos (p. ex., carbonato de lítio) que inibem a síntese de hormônio tireoidiano também podem levar ao bócio, porém a causa subjacente habitualmente não é conhecida em pacientes com suplementação normal de iodo.

A tireoidite autoimune pode causar bócio modesto, em decorrência da infiltração glandular com linfócitos, inflamação e fibrose. A tireoidite autoimune com hipotireoidismo resulta em aumento dos níveis de TSH, o que estimula ainda mais o aumento da glândula. Na doença de Graves, o aumento difuso da tireoide é estimulado por imunoglobulinas estimuladoras da tireoide. Outros tipos de tireoidite e neoplasias malignas também podem causar o desenvolvimento de bócio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

### Exame clínico

O aumento verdadeiro da glândula tireoide é confirmado por palpação, porém a realização de ultrassonografia pode ajudar a resolver qualquer incerteza. O histórico do paciente pode fornecer indícios sobre a deficiência de iodo. Os sintomas de hipotireoidismo sugerem tireoidite autoimune, enquanto a tireotoxicose sugere a existência de bócio multinodular tóxico ou doença de Graves. Os achados clínicos

podem levar à identificação de uma das várias formas de tireoidite (p. ex., dor na tireoidite subaguda ou pós-parto na tireoidite linfocítica).

Ao exame físico, a glândula deve ser medida, e deve-se avaliar qualquer evidência de desvio traqueal, linfadenopatia cervical ou distensão venosa. O aumento difuso é compatível com doença de Graves, tireoidite ou neoplasia difusamente infiltrativa. A nodularidade sugere um bócio multinodular benigno ou uma neoplasia maligna. A obstrução subtotal da abertura torácica pode ser diagnosticada se forem observados sinais de pletora facial e distensão venosa cervical quando o paciente eleva as mãos acima da cabeça com as mãos juntas (manobra de Pemberton).

### Achados laboratoriais

O nível de TSH determina a existência de hipotireoidismo primário ou de tireotoxicose. Os títulos elevados de anticorpos antiperoxidase tireoidiana podem confirmar a suspeita de tireoidite autoimune. Outros exames de sangue (p. ex., VHS para a tireoidite subaguda ou calcitonina para o câncer medular de tireoide) podem ser úteis quando o exame clínico sugere diagnósticos específicos.

### Exame de imagem

A US determina de maneira acurada se um bócio é difuso ou nodular, se está comprimindo outras estruturas cervicais ou se está associado a linfadenopatia. A US também é essencial para guiar a aspiração por agulha fina para o diagnóstico citológico. Quando o bócio se estende posteriormente ou abaixo da incisura esternal, a TC ou a RM podem ser necessárias para avaliação. Deve-se evitar o uso de meios de contraste radiológicos contendo iodo, visto que a carga de iodeto pode induzir hipertireoidismo em pacientes com bócios nodulares. A cintilografia com $^{123}$I consegue determinar o estado funcional da glândula, a causa do bócio e se massa mediastinal consiste realmente em tecido tireoidiano. Recomenda-se radiografia de tórax com esôfago contrastado (bário) em pacientes com sintomas de deglutição, e as provas de função pulmonar com alças fluxovolumétricas (Capítulo 79) estão indicadas se houver suspeita de compressão traqueal. A laringoscopia pode avaliar a função das pregas vocais se houver suspeita de comprometimento do nervo laríngeo recorrente.

## TRATAMENTO

Quando é possível excluir a possibilidade de disfunção tireoidiana e doença maligna, os bócios assintomáticos podem ser observados e

monitorados com US periódica. A supressão dos níveis de TSH com terapia com tiroxina não é recomendada porque diminui apenas minoria dos bócios e está associada aos riscos de tireotoxicose sintomática, fibrilação atrial e perda da mineralização óssea.

Com frequência, a cirurgia é preferida quando o bócio provoca complicações compressivas, particularmente se houver extensão subesternal do bócio ou agravamento agudo dos sintomas. Se a cirurgia for contraindicada, a terapia com iodo radioativo consegue reduzir as dimensões do bócio em 50%, em média, ao longo de 12 a 24 meses.

## NÓDULOS TIREOIDIANOS

Os nódulos tireoidianos são detectados por palpação em cerca de 6% das mulheres e em 2% dos homens,[23,24] porém a US de alta resolução identifica nódulo tireoidiano em até 75% de todos os adultos, particularmente mulheres. Embora a maioria represente pequenos nódulos adenomatoides benignos ou cistos, 5 a 10% dos nódulos tireoidianos são malignos. Com menos frequência, os nódulos tireoidianos representam problemas clínicos, visto que são hiperfuncionantes ou provocam sintomas compressivos locais ou insatisfação estética.

## DIAGNÓSTICO

### Manifestações clínicas

Um nódulo tireoidiano assintomático pode ser observado pelo paciente ou descoberto em um exame físico, mas também pode ser detectado de modo incidental em uma ultrassonografia de artéria carótida ou TC ou RM da coluna cervical. Sinais/sintomas locais de compressão ou invasão sugerem neoplasia maligna. Os exemplos incluem dor na parte inferior e anterior do pescoço, tosse ou dispneia (em razão da compressão traqueal), hemoptise (decorrente da invasão traqueal), disfonia (causada pelo encarceramento do nervo laríngeo recorrente) e disfagia ou odinofagia (decorrente da compressão esofágica). Deve-se suspeitar de adenoma tóxico se o paciente tiver evidências de tireotoxicose, enquanto sinais e sintomas de hipotireoidismo sugerem tireoidite autoimune. Os sinais e sintomas relacionados com metástases de câncer de tireoide incluem dor torácica, dispneia, dor óssea e achados neurológicos. Nódulos tireoidianos raros podem representar a disseminação metastática de um câncer primário de rim (Capítulo 187), cólon (Capítulo 184) ou de mama (Capítulo 188).

História pregressa de irradiação do pescoço na infância aumenta o risco de câncer de tireoide papilar. Os cânceres de tireoide medular têm forte predisposição genética. Deve-se considerar a possibilidade de câncer medular de tireoide se houver história pessoal ou familiar de síndromes de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM 2) diagnosticadas ou possíveis, incluindo hiperparatireoidismo e feocromocitoma (Capítulo 218). Outras síndromes genéticas associadas ao câncer de tireoide incluem a síndrome de Cowden e a polipose adenomatosa familiar (síndrome de Gardner; Capítulo 184).

## Exame físico

O exame físico de um nódulo tireoidiano deve definir se há dor à palpação, dimensões, consistência, textura de superfície e mobilidade. Textura dura, fixação, adenopatia ipsilateral ou paresia das pregas vocais sugerem neoplasia maligna. A multinodularidade indica um bócio nodular benigno, porém não é diagnóstica o suficiente para dispensar uma avaliação complementar. Além disso, o risco de um paciente apresentar câncer de tireoide é apenas marginalmente mais baixo quando existem múltiplos nódulos em comparação com um nódulo solitário.

## Achados laboratoriais

Os níveis de TSH conseguem identificar hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Se o nível de TSH estiver baixo ou indetectável, a cintilografia da tireoide consegue diagnosticar um adenoma tóxico autônomo benigno ou múltiplos nódulos funcionantes (ver Tabela 213.6). Se o nível de TSH estiver elevado, os títulos de anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) tireoidiana conseguem diagnosticar tireoidite autoimune. Se for considerada a possibilidade de NEM 2 ou câncer medular de tireoide familiar, deve-se determinar o nível de calcitonina.

## Exames de imagem

A ultrassonografia (US) da tireoide é de importância crítica para confirmar se a massa é um nódulo tireoidiano e, em seguida, definir suas dimensões, sua natureza cística ou sólida e a existência de mais de um nódulo.[25] Os nódulos que são mais de 50% císticos ou que apresentam aparência “espongiformes” raramente são malignos. Por outro lado, hipoecogenicidade, microcalcificações, irregularidade das margens dos nódulos, orientação “mais vertical do que larga” e adenopatia cervical sugerem a necessidade de avaliação complementar com biopsia aspirativa por agulha fina (Figura 213.5A).

A cintilografia, utilizando iodo radioativo ou pertecnetato de tecnécio, é apenas útil se o nível de TSH estiver suprimido. Nessa situação, a cintilografia pode

determinar se o nódulo é hiperfuncionante (hipercaptante) e, nesse caso, habitualmente não se faz biopsia.

## Avaliação invasiva

### *Biopsia aspirativa por agulha fina*

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassom constitui o método mais acurado para confirmar ou excluir uma neoplasia maligna quando um nódulo é acompanhado de níveis normais de TSH (Figura 213.5B). O tamanho do nódulo é relevante, porém menos importante do que suas características ultrassonográficas. Em geral, os nódulos com menos de 1 cm de diâmetro não necessitam de biopsia (ver Tabela 213.8).

Uma amostra de biopsia adequada pode ser acuradamente classificada em benigna, atípica, suspeita para neoplasia folicular, suspeita para neoplasia maligna ou maligna (Tabela 213.9). Uma classificação benigna é altamente acurada, com taxa de resultados falso-negativos de menos de 3% em amostras de biopsia guiadas por ultrassonografia. Além disso, o diagnóstico de neoplasia maligna por biopsia tipicamente tem uma taxa de resultados verdadeiro-positivos de 98%. Se uma biopsia for considerada suspeita para neoplasia maligna, cerca de 70% dos casos consistem em cânceres de tireoide quando se procede à ressecção.

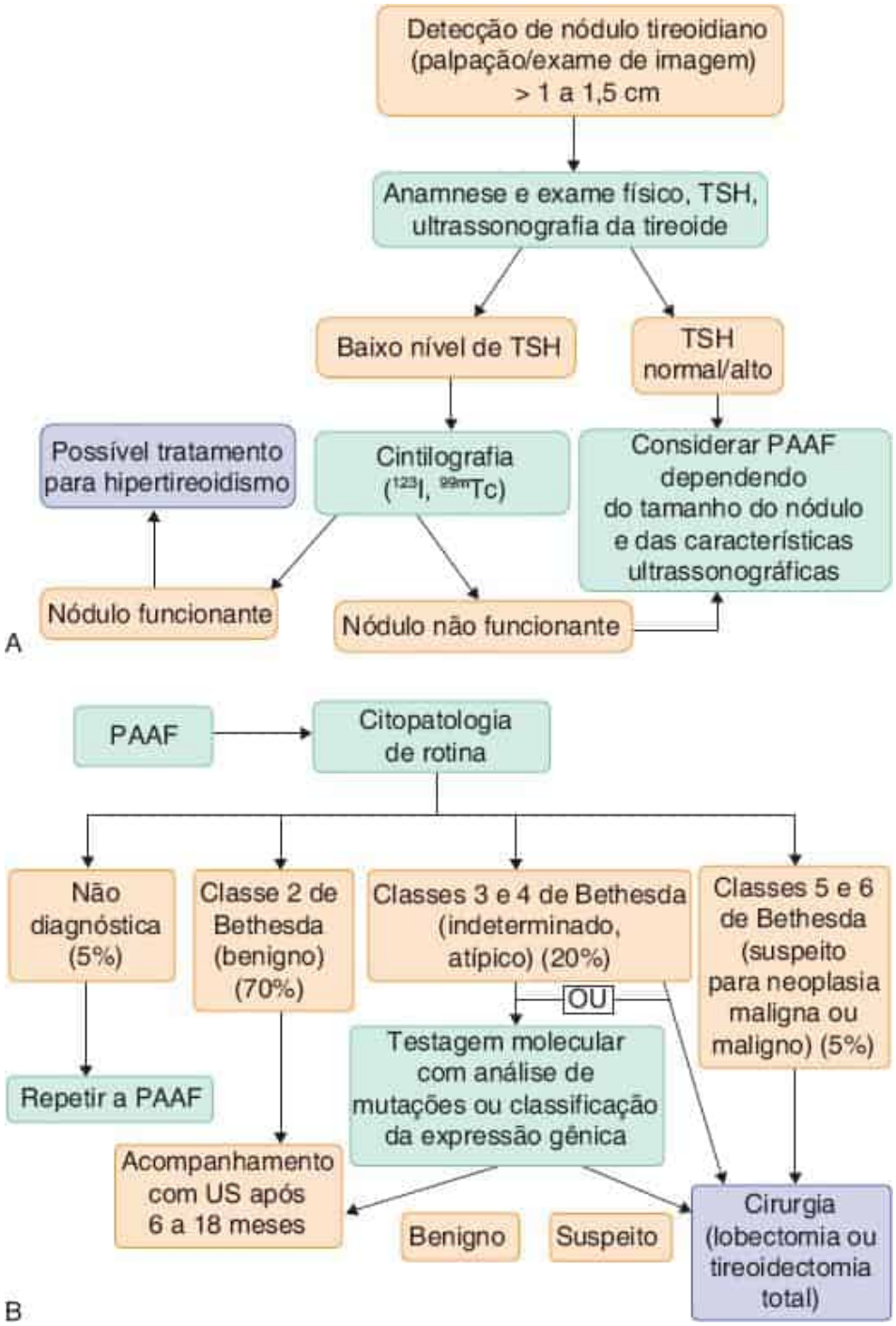


**FIGURA 213.5** **A.** Avaliação inicial de nódulo tireoidiano. TSH = hormônio tireoestimulante; US = ultrassonografia; $^{123}$I = iodo radioativo 123; $^{99m}$Tc = tecnécio 99m. **B.** Algoritmo para a avaliação de um nódulo tireoidiano por meio de biopsia aspirativa por agulha fina (PAAF). Nos nódulos indeterminados (classes 3 e 4 do sistema de Bethesda), as possíveis

estratégias consistem em cirurgia, tipicamente lobectomia diagnóstica, ou testagem molecular.

| Tabela 213.8 | Limiares de tamanho para a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulos da tireoide com base nas características da ultrassonografia. |
|---|---|
| **CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS** | **TAMANHO LIMIAR RECOMENDADO DOS NÓDULOS PARA PAAF** |
| Alta suspeita:<br>Hipoecoico E microcalcificações, configuração mais alta do que larga, margens irregulares | ≥ 1 cm |
| Suspeita intermediária:<br>Hipoecoico sem e com outras características suspeitas | ≥ 1 cm |
| Baixa suspeita:<br>Iso ou hiperecoico sem quaisquer características suspeitas | ≥ 1,5 cm |
| Suspeita muito baixa:<br>Espongiforme ou parcialmente cístico, sem nenhuma característica suspeita | > 2 cm ou considerar a não realização de PAAF |
| Benigno (cisto puro) | Não necessária |

Dados de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.

| Tabela 213.9 | Sistema de Bethesda para relatório citopatológico. | |
|---|---|---|
| **CLASSE** | **DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO** | **RISCO DE** |

| DE BETHESDA | | NEOPLASIA MALIGNA* |
|---|---|---|
| 2 | Benigno | 0 a 3% (1 a 10%) |
| 3 | Atipia de significado indeterminado | 14% (6 a 48%) |
| 4 | Suspeito para neoplasia folicular | 25% (14 a 34%) |
| 5 | Suspeito para neoplasia maligna | 70% (53 a 97%) |
| 6 | Maligno | 99% (94 a 100%) |

Categorias diagnósticas associadas ao risco de neoplasia maligna. Adaptada de Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-339. *O risco de neoplasia maligna é menor do que aquele apresentado para as Classes 3, 4 e 5, agora que a variante folicular encapsulada não invasiva de câncer papilífero de tireoide é considerada "não maligna" (ver texto). (Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid*. 2015;25:987-92.)

Cerca de 20% das biopsias fornecem material citológico adequado, porém indeterminado para diagnóstico. Embora os nódulos indeterminados sejam, em sua maioria, benignos, cerca de 15 a 25% consistem em carcinomas de tireoide. A repetição do exame possibilita o estabelecimento de um diagnóstico mais específico.

No caso de nódulos citologicamente indeterminados, dos quais cerca de 75% são histopatologicamente benignos,[26] os testes de diagnóstico molecular são úteis.[27,27b] Em um nódulo citologicamente indeterminado típico com probabilidade de câncer de tireoide de 20 a 35%, o valor preditivo negativo do teste oncogênico e do perfil de expressão gênica é de 90 a 95%. Em pacientes que não apresentam características clínicas de neoplasia maligna, particularmente mulheres de meia-idade ou idosas com glândulas multinodulares, nas quais a prevalência de neoplasia maligna é de 5% ou menos, a observação vigilante com ultrassonografia seriada constitui uma alternativa para o teste molecular.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A maioria dos nódulos tireoidianos assintomáticos e benignos na ultrassonografia ou citologia não cresce no decorrer dos 5 anos subsequentes, e raramente há desenvolvimento de câncer de tireoide.

Em consequência, pode-se recomendar uma observação conservadora, com reavaliação periódica por ultrassonografia. Pode ser aventada a repetição da biopsia se for detectado aumento (ou seja, aumento superior a 20% em duas de três dimensões) à observação. Deve-se proceder à ressecção cirúrgica de um nódulo citologicamente benigno apenas se causar sinais/sintomas compressivos ou desfiguração estética.

O diagnóstico definitivo de um nódulo suspeito frequentemente exige ressecção cirúrgica para exame histopatológico. A lobectomia unilateral, que resulta em menos complicações cirúrgicas e menor risco de hipotireoidismo pós-operatório, em comparação com a tireoidectomia completa, é tipicamente recomendada para diagnóstico definitivo e tratamento do nódulo. A ablação por radiofrequência está se tornando uma opção em muitos centros de tratamento.[27c] Em geral, a tireoidectomia total só é necessária quando se estabelece o diagnóstico de câncer de maior risco.

## CÂNCER DE TIREOIDE

Os cânceres da glândula tireoide variam desde microcarcinomas incidentais e inconsequentes até tumores anaplásicos agressivos e virtualmente intratáveis.[28,29] A U.S. Preventive Services Task Force recomenda que o rastreamento não seja feito para o câncer de tireoide.[30,31] Em geral, os cânceres de tireoide manifestam-se como nódulos tireoidianos assintomáticos, embora possam apresentar sintomas locais, ou com adenopatia cervical. Raramente, apresentam sinais ou sintomas metastáticos, como massa pulmonar ou dor óssea.

### Carcinomas papilífero e folicular (epiteliais ou diferenciados) de tireoide

Os cânceres papilífero e folicular de tireoide, que se originam do epitélio folicular, frequentemente conservam as características de tireócitos normais, incluindo capacidade de resposta ao TSH, produção de tireoglobulina e concentração de iodeto. Distinguem-se pelo seu aspecto histopatológico e pelos padrões característicos de progressão. O carcinoma de células de Hürthle é composto de tireócitos com citoplasma abundante repleto de mitocôndrias e comporta-se clinicamente como um câncer folicular de tireoide, embora tipicamente não tenha capacidade de concentrar o iodo.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, são diagnosticados cerca de 50.000 a 60.000 novos casos de câncer de tireoide a cada ano. O câncer de tireoide é três vezes mais comum em mulheres do que em homens (cerca de 21 *versus* 7 por 100.000), e a idade mediana por ocasião do diagnóstico é de 51 anos. A incidência do câncer de tireoide aumentou tanto nas mulheres quanto nos homens desde 2004, embora as taxas de incidência agora pareçam estar estabilizadas, com cerca de 52.000 novos casos por ano. Diversos fatores, incluindo agressividade no diagnóstico, podem explicar essa mudança na incidência do câncer de tireoide (e-Tabela 213.1). Os microcarcinomas papilíferos também constituem um achado patológico incidental comum e são observados em 10% das glândulas excisadas por outros medicamentos ou examinadas na necropsia. As taxas de mortalidade por câncer de tireoide (cerca de 0,5 por 100.000) são semelhantes em homens e mulheres, porém a porcentagem de mortes por câncer de tireoide aumenta com a idade e é mais elevada entre os 75 a 84 anos.

**e-Tabela 213.1** Fatores potencialmente responsáveis por mudanças na incidência de câncer de tireoide.

| ***AUMENTO DA INCIDÊNCIA*** | | ***DIMINUIÇÃO DA INCIDÊNCIA*** | |
|---|---|---|---|
| **VERDADEIROS*** | **APARENTES†** | **VERDADEIROS** | **APARENTES** |
| Aumento da exposição à radiação<br>• Diagnóstica<br>• Terapêutica<br>• Ambiental | Aumento da detecção em consequência de<br>• Maior uso das novas tecnologias diagnósticas<br>• Maior acesso aos cuidados clínicos<br>• Maior vigilância | Suficiência ou repleção de iodo§ | Redução da detecção em consequência de<br>• Interrupção dos programas de vigilância<br>• Detecção desencorajada da doença em estágio inicial |
| Aumento da exposição a | | Prevalência diminuída de | Reclassificação das variantes |

| | | |
|---|---|---|
| substâncias químicas<br>• Pesticidas<br>• Bifenis policlorados<br>• Dioxinas | mutações gênicas | foliculares encapsuladas de baixo grau do carcinoma papilífero de tireoide como neoplasia, em vez de carcinoma |
| Tendências da população<br>• Aumento da obesidade<br>• Aumento da resistência à insulina<br>• Diminuição do tabagismo<br>Deficiência de iodo‡<br>Aumento da prevalência de mutações pontuais (p. ex., *BRAF*, *RAS*) | Evidências de que a variante folicular encapsulada do carcinoma papilífero de tireoide é "não invasivo" | |

*Aumento na incidência de todos os carcinomas de tireoide, incluindo carcinomas avançados ou grandes. †Aumento da detecção de microcarcinomas de tireoide especificamente. ‡Aumento dos carcinomas foliculares e anaplásicos. §Diminuição dos carcinomas foliculares (aumento dos carcinomas papilíferos).

## BIOPATOLOGIA

A irradiação da glândula tireoide na infância e a exposição ao iodo radioativo após incidentes nucleares constituem fatores de risco para o câncer de tireoide. As mutações gênicas em *RET*/*PTC*, *RAS* e *BRAF* ativam as vias de sinalização da

MAP quinase e estão implicadas na patogenia e na progressão do câncer papilífero de tireoide.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O carcinoma papilífero de tireoide, que constitui a forma mais comum, responde por 90% dos casos. Na maioria dos casos, o carcinoma papilífero de tireoide é de crescimento lento, permanece confinado à glândula tireoide ou dissemina-se para linfonodos cervicais locais. Entretanto, os carcinomas papilíferos de tireoide podem ser mais agressivos, com extensão nos tecidos adjacentes, acometimento nodal extenso e disseminação metastática a distância, mais comumente para os pulmões. Os tumores agressivos são mais comuns em pacientes idosos e quando existem mutações gênicas específicas, como mutações *BRAF* e *TERT* combinadas.

Os carcinomas foliculares e de células de Hürthle da tireoide representam 9% dos casos de câncer de tireoide. A variante folicular encapsulada não invasiva do câncer papilífero de tireoide é agora considerada uma lesão não maligna. Quando esses tumores invadem apenas a cápsula, são *minimamente invasivos* e, em geral, comportam-se como carcinomas papilíferos de tireoide. Entretanto, se os carcinomas foliculares e de células de Hürthle invadirem a vasculatura, é mais provável a ocorrência de metástases, comumente para os pulmões e os ossos.

## TRATAMENTO

O tratamento do câncer de tireoide diferenciado exige cirurgia, seguida, seletivamente, de ablação do tecido tireoidiano remanescente com iodo radioativo.[32,32b] A tireoidectomia total ou quase total, com ou sem ressecção seletiva dos linfonodos com compartimento central, é, com frequência, o procedimento cirúrgico inicial apropriado e pode ser realizado com segurança em esquema ambulatorial por cirurgiões experientes.[A6b]. Entretanto, a lobectomia pode ser considerada em pacientes com tumores de menos de 4 cm confinados a um lobo da glândula tireoide e sem outros indicadores de prognóstico negativos, como acometimento dos linfonodos cervicais ou extensão extratireoidiana. A cirurgia de tireoide pode ser complicada por hipoparatireoidismo ou lesão do nervo laríngeo recorrente, que provoca rouquidão, se for unilateral, e obstrução das vias respiratórias, se for bilateral. Tradicionalmente, a justificativa para a cirurgia bilateral consiste na ocorrência frequente de doença bilateral no câncer papilífero de tireoide e no menor risco de recorrência após remoção bilateral da

glândula, de acordo com alguns estudos, mas nem todos eles. Além disso, pode-se obter maior acurácia na detecção de doença residual após a erradicação de todo o tecido tireoidiano normal remanescente. Diretrizes recentes sugeriram que a seleção da cirurgia inicial (tireoidectomia *versus* lobectomia) pode ser considerada de caso a caso, levando-se em consideração a extensão suspeita da doença, com base na ultrassonografia da tireoide e no mapeamento pré-operatório dos linfonodos cervicais, e probabilidade de realização de tratamento com iodo radioativo. A ultrassonografia do pescoço após a cirurgia e a tendência da concentração de tireoglobulina são ferramentas sensíveis para vigilância de pacientes submetidos a tireoidectomia total.

## Acompanhamento

Uma vez realizada a cirurgia, a terapia adjuvante com iodo radioativo aproveita as propriedades que as células do câncer de tireoide compartilham com o tecido tireoidiano normal, ou seja, a capacidade de acumular iodo e de responder à estimulação do TSH. No pós-operatório, a administração de $^{131}I$ após estimulação com TSH pode ser utilizada para a ablação da pequena quantidade de tecido tireoidiano normal que habitualmente permanece após tireoidectomia total. A tireoglobulina é um marcador tumoral mais específico, com nível basal essencialmente zero se tiver sido feita ablação de todo o tecido tireoidiano normal remanescente. Entretanto, a ablação remanescente não melhora a taxa de mortalidade na doença de baixo risco, que se aproxima de zero, e tampouco diminui as taxas de recorrência em indivíduos com câncer de tireoide de baixo risco. Por conseguinte, a terapia com iodo radioativo não é recomendada na maioria de pacientes com câncer de tireoide que apresentam baixo risco de doença. Embora o paciente possa ter níveis circulantes detectáveis de tireoglobulina e tecido tireoidiano residual detectável na ultrassonografia, essas medidas podem ser seguidas de alterações em seus respectivos valores basais. Quando se opta por lobectomia, o acompanhamento se baseia em ultrassonografia dos linfonodos ipsolaterais e do tecido tireóideo remanescente. Ensaios clínicos controlados, mas não randomizados, mostraram que o tratamento com iodo radioativo está associado a menor taxa de recorrência do tumor em pacientes com doença avançada (estágios III e IV) na apresentação (ver adiante). Estudos de algumas coortes também mostraram um aumento da sobrevida. A estimulação do tecido tireoidiano residual com TSH, que é essencial para uma terapia efetiva

com iodo radioativo, pode ser obtida por meio de suspensão temporária da terapia com hormônio tireoidiano para promover a produção endógena de TSH ou, com mais frequência, pela administração de tireotropina humana recombinante, que evita a morbidade do hipotireoidismo.

A terapia com tiroxina é necessária para todos os pacientes que foram submetidos à tireoidectomia total. Além da reposição de hormônio tireoidiano, a tiroxina pode ser ajustada para suprimir os níveis circulantes de TSH do paciente para a faixa baixa ou normal baixa, de modo a reduzir a probabilidade de recorrência do tumor. Na determinação do grau de supressão do nível de TSH, o risco de recorrência do câncer do paciente precisa ser ponderado contra as possíveis complicações tireotóxicas iatrogênicas, como perda mineral óssea em mulheres após a menopausa e fibrilação atrial em pacientes idosos. Quando os pacientes foram submetidos à lobectomia, pode não haver necessidade de reposição com tiroxina, visto que muitos pacientes apresentarão níveis séricos de TSH dentro da faixa apropriada (0,5 a 2 mU/ℓ).

O exame de imagem com iodo radioativo é útil precocemente após a tireoidectomia em pacientes para os quais se considera a terapia com iodo radioativo, visto que pode revelar a existência de doença metastática em linfonodos cervicais ou a distância. O exame de imagem com iodo radioativo após tratamento é sempre realizado para documentar áreas de afinidade pelo iodo radioativo. Os pacientes que foram submetidos à terapia com iodo radioativo habitualmente devem realizar pelo menos uma cintilografia diagnóstica adicional com iodo radioativo em 6 a 12 meses para documentar a ablação de regiões prévias de concentração de iodo radioativo. O monitoramento dos pacientes a longo prazo exige avaliação clínica periódica, determinação dos níveis séricos de tireoglobulina e ultrassonografia cervical. Clinicamente, os pacientes devem ser avaliados à procura de sintomas cervicais locais ou massas cervicais recorrentes, bem como para otimização da terapia com hormônio tireoidiano. Em pacientes tratados com iodo radioativo, que apresentam cintilografia diagnóstica negativa e valores de tireoglobulina estimulada no acompanhamento inicial e níveis indetectáveis de tireoglobulina subsequentemente com terapia supressora de TSH com hormônio tireoidiano, não há necessidade de exame adicional com iodo radioativo.

A maioria das “recorrências” de câncer de tireoide diferenciado representa, na realidade, uma doença persistente, normalmente nos linfonodos cervicais ou no leito tireoidiano. A ultrassonografia é particularmente útil no monitoramento pós-operatório de pacientes que apresentavam doença cervical extensa ou que apresentam níveis séricos de tireoglobulina persistentemente detectáveis. Se for efetuado um exame de imagem adicional de acompanhamento com iodo radioativo para identificar a possibilidade de recorrência da doença, quando esse exame for negativo, ele oferece pouca ou nenhuma vantagem em relação à medição dos níveis de tireoglobulina ou outro exame de imagem. As tendências nos níveis de tireoglobulina, avaliadas por meio do tempo de duplicação da tireoglobulina, são úteis para prever a progressão da doença, de modo análogo ao uso do tempo de duplicação da calcitonina para o monitoramento do câncer medular de tireoide (ver mais adiante). Infelizmente, o teste com tireoglobulina não é confiável nos 15 a 20% dos pacientes que apresentam autoanticorpos de tireoglobulina circulantes, que interferem no imunoensaio para tireoglobulina. Nesses pacientes, a tendência dos níveis de autoanticorpos de tireoglobulina pode ser informativa. A TC do tórax consegue detectar doença intratorácica se houver suspeita de recorrência fora do pescoço. Em pacientes com níveis substanciais detectáveis de tireoglobulina (> 10 ng/mℓ) e achados negativos em exames padrões de imagem, a PET-FDG consegue localizar doença residual em mais de 50% dos pacientes.

A doença cervical recorrente constitui habitualmente uma indicação para dissecção abrangente do compartimento cervical. As metástases a distância e não ressecáveis que exibem afinidade pelo iodo podem ser tratadas com doses repetidas de $^{131}$I. A irradiação com feixe externo pode proporcionar alívio sintomático nas metástases dos linfonodos hilares e ósseas. A cirurgia pode ser útil para locais isolados de doença metastática.

A quimioterapia convencional é de uso limitado no câncer de tireoide diferenciado metastático, porém os agentes direcionados especificamente para vias moleculares relevantes são promissores.[33] O sorafenibe e o lenvatinibe foram aprovados pela FDA para pacientes com câncer de tireoide diferenciado progressivo, que não responde aos tratamentos habituais, incluindo $^{131}$I. O sorafenibe (um inibidor oral dos receptores de fator de crescimento do endotélio vascular, dos receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas, RET e KIT) pode

duplicar a sobrevida sem progressão para quase 11 meses em pacientes com câncer de tireoide metastático.[A7] O lenvatinibe (um inibidor oral dos receptores do fator de crescimento do endotélio vascular, dos receptores do fator de crescimento dos fibroblastos, dos receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas, RET e KIT), em dose diária de 24 mg em ciclos de 28 dias, promove uma resposta pelo menos parcial em 65% dos pacientes e prolonga a sobrevida mediana sem progressão de 3,6 meses para 18,3 meses.[A8] Os inibidores de múltiplas quinases apresentam efeitos adversos significativos, incluindo hipertensão arterial sistêmica, diarreia, anorexia, náuseas, perda de peso e fadiga. Como são apenas tumoristáticos, a sua interrupção está associada à retomada do crescimento tumoral. Por conseguinte, as dimensões e o local das lesões metastáticas, a possibilidade de medidas terapêuticas locais e a idade e as comorbidades do paciente precisam ser considerados cuidadosamente antes de iniciar o tratamento.

## PROGNÓSTICO

O sistema de estadiamento TNM (tumor, linfonodo, metástase) é comumente utilizado para prever a sobrevida de pacientes com câncer de tireoide diferenciado. O tamanho do tumor, a extensão extratireoidiana, a extensão do acometimento dos linfonodos, a existência de doença metastática a distância e a idade dos pacientes constituem preditores importantes do desfecho (e-Tabela 213.2, e-Tabela 213.3). As taxas de sobrevida em 10 anos para pacientes com doença em estágio 1 e estágio 2 são, agora, de 99 e de mais de 95%, respectivamente. Entretanto, os tumores sofrem recorrência em até 5% dos pacientes com câncer de tireoide de baixo risco, de modo que é preciso monitorar todos os pacientes.

| e-Tabela 213.2 | Estadiamento TNM de câncer de tireoide diferenciado.* |
|---|---|
| **T, N, M** | **DESCRIÇÃO** |
| Tx | O tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Ausência de evidências de tumor primário |
| T1 | Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide |

| | |
|---|---|
| T1a | Tumor ≤ 1 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide |
| T1b | Tumor > 1 cm, porém ≤ 2 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide |
| T2 | Tumor > 2 cm, porém ≤ 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide |
| T3 | Tumor > 4 cm limitado à tireoide ou extensão extratireoidiana macroscópica com invasão apenas dos músculos infra-hióideos |
| T3a | Tumor > 4 cm limitado à tireoide |
| T3b | Extensão extratireoidiana macroscópica com invasão apenas dos músculos infra-hióideos (músculos esterno-hióideo, esternotireóideo ou omo-hióideo) por tumor de qualquer tamanho |
| T4 | Inclui extensão extratireoidiana macroscópica além dos músculos infra-hióideos |
| T4a | Extensão extratireóidea macroscópica com invasão dos tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente por tumor de qualquer tamanho |
| T4b | Extensão extratireoidiana macroscópica com invasão da fáscia pré-vertebral ou encarceramento da artéria carótida/vasos mediastinais, qualquer tamanho |
| N0 | Ausência de evidências de metástase para linfonodos regionais |
| N1 | Metástase para linfonodos cervicais/mediastinais superiores |
| N1a | Parte central do pescoço apenas (Nível VI, VII) |
| N1b | Parte lateral do pescoço (Nível I, II, III, IV, V) |

| | |
|---|---|
| M0 | Ausência de metástase a distância |
| M1 | Metástase a distância |

*Não incluindo cânceres de tireoide anaplásico ou medular

De Tarasova VD, Tuttle RM. Current management of low risk differentiated thyroid cancer and papillary microcarcinoma. *Clin Oncol.* 2017;29(5):290-29.

| **e-Tabela 213.3** | Estadiamento prognóstico de câncer de tireoide diferenciado* | | | |
|---|---|---|---|---|
| **QUANDO A IDADE POR OCASIÃO DO DIAGNÓSTICO É...** | **E T É...** | **E N É...** | **E M É...** | **LOGO, O GRUPO DE ESTÁGIO É...** |
| < 55 anos | Qualquer T | Qualquer N | M0 | I |
| | Qualquer T | Qualquer N | M1 | II |
| ≥ 55 anos | T1 | N0/NX | M0 | I |
| | T1 | N1 | M0 | II |
| | T2 | N0/NX | M0 | I |
| | T2 | N1 | M0 | II |
| | T3a/T3b | Qualquer N | M0 | II |
| | T4a | Qualquer N | M0 | III |
| | T4b | Qualquer N | M0 | IVA |
| | Qualquer T | Qualquer N | M1 | IVB |

*Não incluindo cânceres de tireoide anaplásico ou medular.

De Tarasova VD, Tuttle RM. Current management of low risk differentiated thyroid cancer and papillary microcarcinoma. *Clin Oncol.* 2017;29(5):290-297.

## Carcinoma medular de tireoide

Ao contrário do câncer de tireoide diferenciado, o câncer medular de tireoide origina-se das células parafoliculares ou C, que produzem calcitonina. Trata-se de uma neoplasia maligna rara, que representa cerca de 2% de todas as neoplasias malignas de tireoide. A idade média por ocasião do diagnóstico é de

aproximadamente 50 anos. O câncer medular de tireoide pode ser hereditário ou não hereditário. O câncer medular de tireoide hereditário, que representa cerca de 25% dos casos, está associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM2A e NEM2B; Capítulo 218) e a mutações no proto-oncogene *RET*. Tende a ser bilateral e multifocal. Os outros 75% de cânceres medulares de tireoide resultam de mutações esporádicas, que podem ocorrer no gene *RET*, e tipicamente estão associados a lesão unilateral.

Os pacientes com síndromes de neoplasia endócrina múltipla familiar (Capítulo 218) são frequentemente diagnosticados por meio de teste genético na fase pré-clínica da doença. Na síndrome de NEM2A mais comum, o câncer medular de tireoide normalmente ocorre na terceira década de vida, em comparação com a primeira década de vida em pacientes que apresentam a síndrome de NEM2B menos comum. A NEM2A pode ser acompanhada de feocromocitoma (Capítulo 215), doença de Hirschsprung (Capítulo 127) e hiperparatireoidismo (Capítulo 232), enquanto a NEM2B é acompanhada de feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinais e biotipo marfanoide (Capítulo 244). Tipicamente, os pacientes com câncer medular de tireoide não hereditário apresentam um nódulo tireoidiano e adenopatia cervical. Podem ocorrer sinais/sintomas de ruborização, diarreia e prurido quando os níveis circulantes de calcitonina estão acentuadamente elevados. Na apresentação, aproximadamente 35% dos tumores já se disseminaram para linfonodos cervicais, e 13% têm metástases a distância. Os níveis séricos de calcitonina são muito sensíveis e específicos para a confirmação do diagnóstico.[33b]

## TRATAMENTO

Uma vez diagnosticado o câncer medular de tireoide esporádico, o tratamento consiste em tireoidectomia total e dissecção de linfonodos do compartimento central. Pode-se considerar a dissecção dos compartimentos cervicais laterais, dependendo dos níveis de calcitonina. Em geral, recomenda-se a tireoidectomia antes dos 5 anos em pacientes com NEM2A e antes de 1 ano na NEM2B, embora essas recomendações possam ser modificadas, com base na mutação específica identificada. As concentrações séricas de calcitonina são utilizadas para monitoramento dos pacientes no pós-operatório, e o tempo de duplicação da calcitonina sérica proporciona um valioso indicador prognóstico de sobrevida. A elevação dos níveis de calcitonina deve levar à realização de exame de imagem do pescoço, tórax e abdome. A doença recorrente ou persistente é mais bem tratada com cirurgia. Entretanto, as opções de tratamento para doença não

ressecável ou avançada incluem radioterapia e terapia sistêmica com inibidores de multiquinase. Tanto o vandetanibe quanto o cabozantinibe são agentes aprovados para o tratamento do câncer medular de tireoide progressivo. Selpercatinibe é potencialmente útil como tratamento primário ou após o uso de vandetanibe ou cabozantinibe para pacientes com tumores RET -alterados.[33c]

## PROGNÓSTICO

O diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento bem-sucedido do câncer medular de tireoide. A sobrevida em 10 anos é de 100% para a doença em estágio I, em comparação com aproximadamente 20% no estágio IV.

## Carcinoma anaplásico de tireoide

O carcinoma anaplásico de tireoide é uma neoplasia maligna rara, histologicamente indiferenciada e, do ponto de vista clínico, agressiva, que surge tipicamente em pacientes idosos, dos quais cerca de 25% tiveram um câncer de tireoide diferenciado anterior. Esse câncer manifesta-se normalmente como massa de crescimento rápido na parte anterior ou lateral do pescoço, associada a dor, dor à palpação e sinais/sintomas compressivos, incluindo disfagia, disfonia e dispneia com estridor. A biopsia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da massa fornece habitualmente grandes células pleomórficas indiferenciadas, porém a biopsia cirúrgica aberta é algumas vezes necessária para confirmar o diagnóstico.

Na maioria dos casos, o câncer anaplásico de tireoide não pode ser totalmente ressecado, visto que já invadiu outras estruturas cervicais quando é diagnosticado. A cirurgia tem por objetivo a preservação das vias respiratórias. No caso de invasão esofágica, um tubo de gastrostomia percutânea é frequentemente necessário para assegurar nutrição adequada. Tipicamente, os pacientes sofrem recidiva em alguns meses e morrem em um período mediano de 3 a 7 meses.[34] Entretanto, foi relatada sobrevida global de 22 meses com terapia trimodal, incluindo cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (incluindo potencialmente terapia com alvo molecular e imunoterapia), em comparação com 6,5 meses com RT e quimioterapia apenas.

## Linfoma primário de tireoide

O linfoma (Capítulo 176), que raramente surge na glândula tireoide, representa, entretanto, 1 a 5% de todas as neoplasias malignas de tireoide. Tipicamente, ocorre em indivíduos idosos, com idade média de 66 anos por ocasião do diagnóstico. A

tireoidite de Hashimoto constitui o fator de risco mais forte para o linfoma primário de tireoide.

Tipicamente, o linfoma de tireoide manifesta-se como bócio difuso de rápido crescimento, com sinais/sintomas compressivos. Em geral, a biopsia aspirativa por agulha fina revela linfócitos abundantes, e a citometria de fluxo pode identificar linfócitos monoclonais, habitualmente células B. A biopsia cirúrgica é algumas vezes necessária para estabelecer o diagnóstico.

A maioria dos tumores responde à quimioterapia e à radioterapia com feixe externo (Capítulo 176). A cirurgia raramente está indicada, porém a compressão traqueal algumas vezes exige traqueostomia eletiva. As taxas de sobrevida sem doença variam, mas a doença em estágio inicial localizada na glândula tireoide está associada a uma taxa de sobrevida em 5 anos de mais de 85%.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1982-1990.

A2. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376:2534-2544.

A3. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320:1349-1359.

A3b. de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-thyroxine therapy for older adults with subclinical hypothyroidism and hypothyroid symptoms: secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;172:709-716.

A3c. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA.* 2019;1-11.

A4. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*. 2017;376:815-825.

A5. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:299-309.

A6. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:1748-1761.

A6b. Zhang Z, Xia F, Wang W, et al. Ambulatory thyroidectomy is safe and beneficial in papillary thyroid carcinoma: randomized controlled trial. *Head Neck.* 2021;43:1116-1121.

A7. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:319-328.

A8. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621-630.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther*. 2017;173:135-145.
2. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol*. 2018;237:R19-R34.
3. Iwen KA, Oelkrug R, Brabant G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *J Mol Endocrinol*. 2018;60:R157-R170.
4. Soh SB, Aw TC. Laboratory testing in thyroid conditions—pitfalls and clinical utility. *Ann Lab Med*. 2019;39:3-14.
5. Dighe M, Barr R, Bojunga J, et al. Thyroid ultrasound: state of the art part 1—thyroid ultrasound reporting and diffuse thyroid diseases. *Med Ultrason*. 2017;19:79-93.

5b. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105: 2068-2080.

6. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy —immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat*

*Rev Endocrinol*. 2017;13:195-207.

6b. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381:749-761.

7. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390:1550-1562.

8. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:259-269.

9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315-389.

10. Dhital R, Basnet S, Poudel DR. Impact of hypothyroidism on occurrence and outcome of acute coronary syndrome from the national inpatient sample. *Am J Cardiol*. 2017;120: 2160-2163.

10b. Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R287-R296.

10c. Carlé A, Faber J, Steffensen R, et al. Hypothyroid patients encoding combined MCT10 and DIO2 gene polymorphisms may prefer L-T3 + L-T4 combination treatment - data using a blind, randomized, clinical study. *Eur Thyroid J*. 2017;6:143-151.

10d. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola A, et al. Evidence based use of LT4/LT3 combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid*. 2021;31:156-182.

10e. Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? *Endocrine*. 2019;66:70-78.

11. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376:2556-2565.

11b. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019;322:153-160.

12. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225:R67-R81.

13. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of

hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-1421.

14. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552-1565.
15. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:142-150.
16. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388:906-918.
17. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA*. 2015;314: 2544-2554.

17b. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3704-3720.

17c. Kitahara CM, Preston DL, de Gonzalez AB, et al. Association of radioactive iodine, antithyroid drug, and surgical treatments with solid cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e209660.

17d. Jain AP, Jaru-Ampornpan P, Douglas RS. Thyroid eye disease: redefining its management-a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49:203-211.

18. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, et al. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:4-13.
19. Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2018;378:2411-2419.
20. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med*. 2015;30:131-140.

20b. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:1085-1090.

21. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126:333-341.

21b. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*.

2021;106:226-236.
22. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:357-373.
23. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*. 2018;319:914-924.
24. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:97-105.
25. Dighe M, Barr R, Bojunga J, et al. Thyroid ultrasound: state of the art. Part 2—focal thyroid lesions. *Med Ultrason*. 2017;19:195-210.
26. Roth MY, Witt RL, Steward DL. Molecular testing for thyroid nodules: review and current state. *Cancer*. 2018;124:888-898.
27. Eszlinger M, Lau L, Ghaznavi S, et al. Molecular profiling of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:415-424.
27b. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:70-77.
27c. Muhammad H, Santhanam P, Russell JO. Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. *Endocrine*. 2021;72:619-632.
28. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1054-1067.
29. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388:2783-2795.
30. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317:1882-1887.
31. Sosa JA, Duh QY, Doherty G. Striving for clarity about the best approach to thyroid cancer screening and treatment: is the pendulum swinging too far? *JAMA Surg*. 2017;152:721-722.
32. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid

Association Guidelines Task force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.

32b. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:176-188.

33. Naoum GE, Morkos M, Kim B, et al. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer*. 2018;17:1-15.

33b. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD010159.

33c. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020;383:825-835.

34. Tiedje V, Stuschke M, Weber F, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: review of treatment protocols. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25:R153-R161.

**Um homem de 84 anos apresenta nível elevado de TSH de 6,5 mU/ℓ (faixa de referência 0,5 a 4,5 mU/ℓ) em um rastreamento de rotina. O paciente estava anteriormente em boa saúde e sente-se totalmente bem. O exame físico é normal, incluindo a glândula tireoide, que não é palpável. Resultados dos exames laboratoriais repetidos 2 meses depois: $T_4$ livre = 1,1 ng/dℓ (0,8 a 1,8 ng/mℓ), TSH = 5,9 mU/ℓ. Os anticorpos antiperoxidase tireoidiana são negativos. Qual das seguintes afirmativas é correta sobre esse paciente?**

A. O nível de TSH nessa faixa está associado a aumento da taxa de mortalidade cardiovascular.

B. O tratamento com levotiroxina deve melhorar a qualidade de vida desse paciente.

C. O nível sérico anormal de TSH provavelmente é um artefato, decorrente da interferência no ensaio.

D. Os níveis de TSH estão normais para um octogenário.

Concluir questão

**Um homem de 59 anos começou a tomar nivolumabe (um inibidor dos pontos de verificação imunes) para tratamento do melanoma metastático. Cinco meses após iniciar o tratamento, o paciente apresentou náuseas, vômitos, fraqueza e fadiga. A princípio, houve suspeita de gastrenterite viral, porém foi constatado posteriormente o desenvolvimento de hipofisite e insuficiência suprarrenal secundária. O paciente foi tratado com hidrocortisona para a insuficiência suprarrenal secundária e apresentou resolução das náuseas e dos vômitos. Entretanto, continuou tendo fraqueza e fadiga. Houve suspeita de hipotireoidismo. Qual dos seguintes exames laboratoriais seria de maior utilidade para confirmação de hipotireoidismo nessa situação específica?**

A. RM da hipófise.

B. Nível sérico de TSH.

C. Nível de $T_4$ livre.

D. Anticorpos antiperoxidase tireoidiana.

Concluir questão

**Mulher de 30 anos desenvolve intolerância ao calor, palpitações, tremor e perda de peso de 4,5 kg, apesar de aumento na ingestão de alimentos. Há forte história familiar de hipotireoidismo e de hipertireoidismo. Ao exame físico, a frequência de pulso é de 100 bpm, e a paciente apresenta leve olhar fixo, porém sem proptose. A glândula tireoide, que está aumentada duas vezes em relação ao tamanho normal, é simétrica e de consistência elástica. Há tremor fino. As provas de função da tireoide fornecem os seguintes resultados: $T_4$ livre = 2,8 ng/dℓ (0,8 a 1,8 ng/dℓ), $T_3$ = 300 ng/dℓ (80 a 180 ng/dℓ) e TSH inferior a 0,02 mU/ℓ. Os títulos de anticorpos antirreceptor de TSH são positivos. A paciente começa a tomar atenolol, em uma dose de 50 mg/dia, com melhora dos sinais/sintomas adrenérgicos, e 1 semana depois, deseja discutir estratégias específicas para o tratamento da doença de Graves. Qual é o melhor tratamento específico para essa paciente?**

- A. Metimazol durante 12 a 18 meses para verificar se ocorre remissão.
- B. Terapia com iodo radioativo para induzir hipotireoidismo permanente.
- C. Tireoidectomia com hipotireoidismo permanente.
- D. Metimazol, iodo radioativo ou cirurgia.
- E. Nenhum tratamento específico, visto que pode ocorrer remissão espontânea da doença de Graves.

Concluir questão

**Foi identificado um nódulo tireoidiano direito de 1,5 cm em mulher de 60 anos após RM do pescoço. Ao exame físico, observa-se um nódulo da tireoide indefinido de consistência elástica, que corresponde ao nódulo visualizado no exame de imagem. As provas de função da tireoide são normais e a ultrassonografia da glândula revela um nódulo isoecoico de 1,6 cm com margem sonotransparente e fluxo principalmente periférico. A PAAF do nódulo fornece um resultado benigno (nódulo adenomatoide). Qual é o curso mais provável no acompanhamento dessa paciente ao longo dos próximos 3 a 5 anos?**

- A. Ocorrerá crescimento lento do nódulo.
- B. O nódulo permanecerá estável.
- C. Ocorrerá diminuição de tamanho do nódulo.
- D. Haverá necessidade de repetir a biopsia do nódulo, em razão do aumento de mais de 50% no volume.

Concluir questão

**O ginecologista de mulher de 29 anos detectou um nódulo da tireoide. A paciente foi encaminhada a um endocrinologista, que sugeriu a necessidade de avaliação complementar com exames laboratoriais, ultrassonografia da tireoide e, por fim, biopsia por aspiração com agulha fina do nódulo documentado de 1,8 cm. A PAAF revelou câncer papilífero de tireoide, e a paciente foi submetida a tireoidectomia. O exame histológico final revelou um carcinoma papilífero de tireoide de 2 cm no lobo direito. Não**

**havia invasão linfática ou vascular, extensão extratireoidiana nem acometimento dos linfonodos cervicais. Ao discutir o prognóstico dessa paciente, qual das seguintes afirmativas é verdadeira?**

- A. O risco de recorrência do câncer de tireoide dessa paciente é de 30%.
- B. O risco de morte por câncer de tireoide é de 5%.
- C. O risco de recorrência e de morte relacionada com o câncer de tireoide será reduzido por terapia com iodo radioativo.
- D. A paciente pode esperar ter uma duração de vida essencialmente normal.

Concluir questão

# 214

# CÓRTEX SUPRARRENAL

LYNNETTE K. NIEMAN

As glândulas suprarrenais pesam 6 a 8 g nos adultos (Figura 214.1). Cada uma contém um córtex, que produz hormônios esteroides, e uma medula, que sintetiza catecolaminas. As doenças da medula suprarrenal são discutidas no Capítulo 215. No córtex suprarrenal, a produção das três classes principais de esteroides ocorre em zonas específicas: (1) a camada mais externa, a zona glomerulosa, produz mineralocorticoides, principalmente aldosterona; (2) a camada intermediária, a zona fasciculada, produz glicocorticoides, principalmente cortisol; e (3) a camada mais interna, a zona reticular, produz "androgênios" suprarrenais, principalmente desidroepiandrosterona (DHEA) e seu conjugado sulfatado (DHEA-S) (Figura 214.2). Essa divisão reflete o fato de que certas enzimas fundamentais são restritas a zonas específicas, resultando na capacidade ou incapacidade em sintetizar os produtos finais específicos.

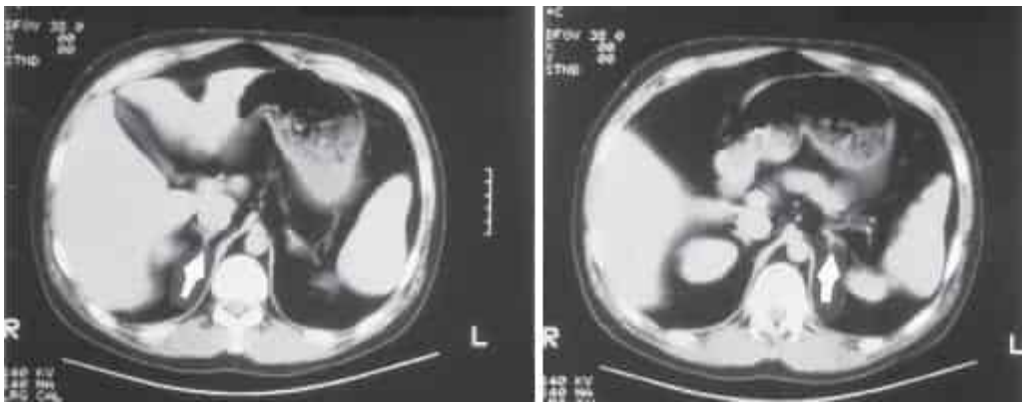


**FIGURA 214.1 Imagens de ressonância magnética do abdome, mostrando a posição e o tamanho relativo das glândulas suprarrenais normais.**

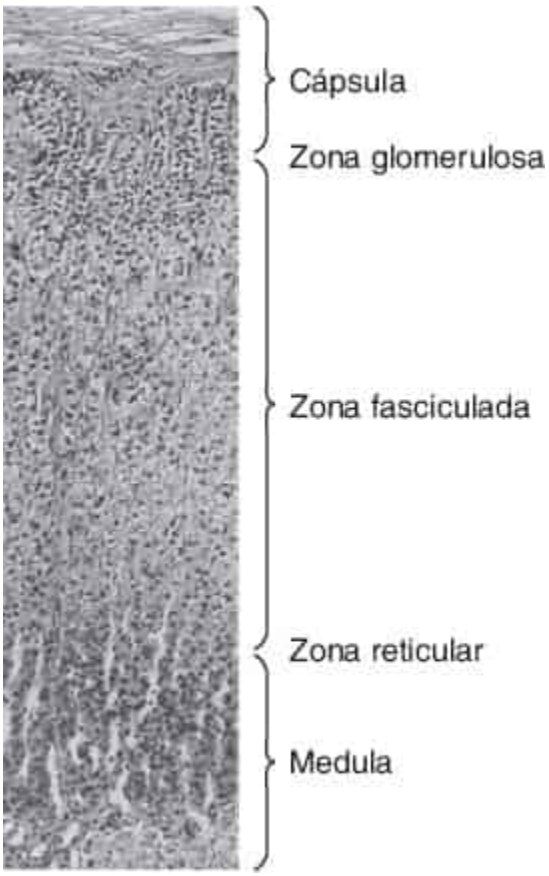


**FIGURA 214.2 Corte histológico através de uma glândula suprarrenal normal adulta, mostrando a progressão (de fora para dentro) da zona glomerulosa, zona fasciculada, zona reticular e medula.**

## FUNÇÃO

As ações e a regulação dessas classes de esteroides diferem. Os mineralocorticoides atuam por meio do receptor de mineralocorticoide renal[1] para promover a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Além dessa ação clássica, os mineralocorticoides exercem uma ação importante sobre o sistema vascular e podem exacerbar a síndrome metabólica. A secreção de aldosterona é estimulada principalmente pela hiperpotassemia e pela angiotensina II (que, por sua vez, é estimulada pela hipovolemia e pelo excesso de renina). Esses agentes aumentam a produção de aldosterona sintase para restaurar a homeostasia por meio dessa alça de

retroalimentação. A produção de aldosterona é estimulada em grau muito menor pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

O cortisol e outros glicocorticoides atuam por meio do receptor de glicocorticoide do tipo 2 e suas isoformas. As ações dessa classe de esteroides são muito mais amplas, incluindo efeitos sobre o processamento dos carboidratos, metabolismo dos lipídios e do cálcio e sistemas imune e nervoso. A produção de cortisol é regulada principalmente pelo ACTH, que é secretado de acordo com um ritmo circadiano em resposta ao hormônio de liberação de corticotropina (CRH), de modo que os níveis de cortisol são mais elevados pela manhã e caem para um valor mínimo em torno de meia-noite. O cortisol coordena a produção de ACTH por meio de retroalimentação negativa sobre a hipófise (ACTH) e o hipotálamo (CRH). A secreção de vasopressina também desempenha um papel na estimulação da liberação de ACTH.

A DHEA e o DHEA-S são os produtos mais abundantes da glândula suprarrenal. Exercem seus efeitos estrogênicos e androgênicos como pró-hormônios e são convertidos em estrogênios e em testosterona nos tecidos periféricos e ativam os receptores de androgênios e estrogênios. Não existe regulador conhecido da síntese de DHEA, porém a sua produção diminui com a idade.

## DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO SUPRARRENAL

Os distúrbios do córtex suprarrenal refletem, em sua maioria, superprodução ou subprodução dos produtos de uma única zona de biossíntese – cortisol, aldosterona, ou testosterona ou estrogênio (Figura 214.3). As hiperplasias suprarrenais congênitas constituem uma exceção e manifestam-se tanto na forma de superprodução quanto de subprodução. A secreção anormal é sugerida pelas características clínicas de cada distúrbio e reflete-se nos níveis plasmáticos ou urinários dos hormônios relevantes ou pelos consequentes aumentos ou diminuições nos sistemas de retroalimentação, que formam a base dos exames bioquímicos diagnósticos.

### Excesso de glicocorticoides: síndrome de Cushing

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome de Cushing é um complexo de sinais/sintomas que reflete a exposição excessiva dos tecidos ao cortisol. As características clássicas da síndrome de Cushing incluem ganho de peso, pletora, hipertensão arterial sistêmica e estrias (Tabela 214.1). Nem todos os pacientes apresentam todas as características; o número e a gravidade das características exibem uma correlação aproximada com a duração e a gravidade do hipercortisolismo. Tendo em vista que muitos dos sinais e sintomas são inespecíficos, o diagnóstico pode ser confundido com transtornos psiquiátricos, síndrome do ovário policístico, síndrome metabólica, obesidade simples, fibromialgia ou doença aguda. Entretanto, como o agravamento do hipercortisolismo pode precipitar hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose, infecções, transtornos psiquiátricos, comprometimento da cognição e hipercoagulabilidade,[1b] é importante identificar esse distúrbio passível de tratamento, de modo a prevenir suas morbidade e mortalidade associadas.[2]

As alterações do humor e da cognição constituem marcadores úteis do hipercortisolismo. Incluem irritabilidade, choro e inquietação; humor deprimido; diminuição da libido; insônia; ansiedade; e diminuição da concentração e comprometimento da memória.

## DIAGNÓSTICO

### Exame clínico

O rastreamento da síndrome de Cushing é, mais provavelmente, positivo quando existem sinais típicos de excesso de glicocorticoides, como distribuição anormal da gordura nas fossas supraclavicular e temporal, fraqueza muscular proximal, estrias púrpura largas (> 1 cm) e irritabilidade recente e diminuição da cognição e da memória a curto prazo.[3] A solicitação de exames complementares é indicada quando as manifestações clínicas progridem com o passar do tempo e em pacientes com massas suprarrenais detectadas de modo incidental em exames de imagem obtidos por motivos não relacionados (os denominados incidentalomas suprarrenais).[4] Por exemplo, a oligomenorreia é mais sugestiva de síndrome de Cushing se a mulher apresentou anteriormente menstruação regular. Uma série de sete

subtrações e lembrar o nome de três cidades (ou três objetos) são estratégias úteis para a identificação de déficits na cognição e na memória.

## Achados laboratoriais

A administração exógena de glicocorticoides deve ser excluída antes de proceder ao rastreamento de síndrome de Cushing endógena. Na ausência de estados de pseudo-Cushing (ver adiante), pelo menos dois resultados de testes de rastreamento diferentes devem ser anormais para estabelecer o diagnóstico.[4b] Os testes para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing não devem ser utilizados para o estabelecimento do diagnóstico. A Figura 214.4 apresenta o algoritmo recomendado pela Endocrine Society para exame de pacientes com suspeita de síndrome de Cushing.

**Tabela 214.1** **Frequência dos sinais e sintomas clínicos de síndrome de Cushing.**

| SINAL OU SINTOMA | PORCENTAGEM |
|---|---|
| Diminuição da libido em homens e mulheres | 100 |
| Obesidade ou ganho de peso | 97 |
| Pletora | 94 |
| Face redonda | 88 |
| Alterações menstruais | 84 |
| Hirsutismo | 81 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 74 |
| Equimoses | 62 |
| Letargia, depressão | 62 |
| Estrias | 56 |
| Fraqueza | 56 |

| | |
|---|---|
| Alterações eletrocardiográficas ou aterosclerose | 55 |
| Coxim gorduroso dorsocervical | 54 |
| Edema | 50 |
| Tolerância anormal à glicose | 50 |
| Osteopenia ou fratura | 50 |
| Cefaleia | 47 |
| Dorsalgia | 43 |
| Infecções recorrentes | 25 |
| Dor abdominal | 21 |
| Acne | 21 |
| Calvície em padrão feminino | 13 |

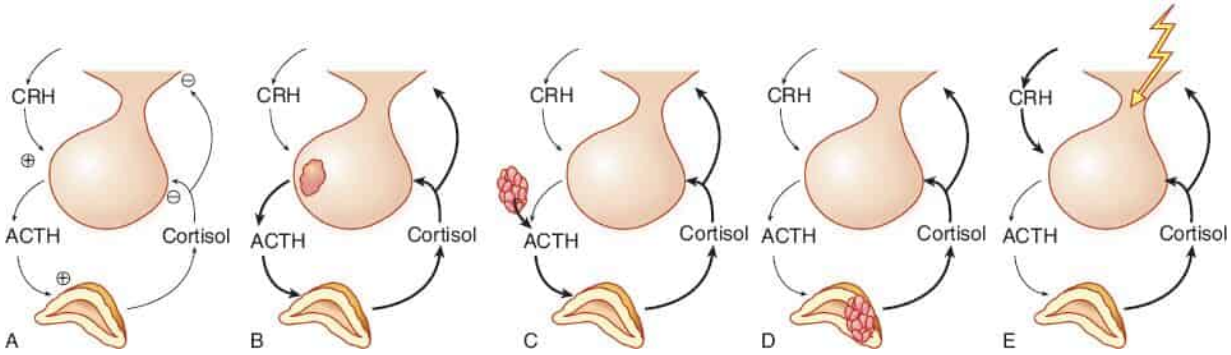


**FIGURA 214.3 Fisiologia do eixo suprarrenal na saúde, na síndrome de Cushing e nos estados de pseudo-Cushing. A.** Nos indivíduos saudáveis, a produção de cortisol é estimulada pelo aumento da liberação hipotalâmica do hormônio de liberação da corticotropina (CRH), que, em seguida, segue o seu trajeto pela haste hipofisária para estimular a secreção e a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pelos corticotropos. O ACTH circulante estimula a produção e a secreção de cortisol pela glândula suprarrenal. Em seguida, o cortisol atua por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa para inibir tanto o CRH quanto o ACTH. **B.** Na doença de Cushing, um tumor hipofisário libera quantidades excessivas de ACTH, resultando na secreção aumentada de cortisol pelas glândulas suprarrenais. **C.** Na secreção ectópica de ACTH, um tumor secretor de ACTH não hipofisário libera quantidades excessivas de ACTH, resultando em secreção aumentada de cortisol pelas glândulas suprarrenais. **D.** Nas formas suprarrenais independentes de ACTH da síndrome de Cushing, o tumor da suprarrenal libera de modo autônomo quantidades excessivas de cortisol. Em todas as formas da síndrome de Cushing, os efeitos de retroalimentação negativa do cortisol em excesso inibem a secreção endógena de CRH e de ACTH, de modo que os níveis circulantes de ACTH refletem o tumor subjacente (os níveis estão normais ou aumentados) ou a produção independente de cortisol (os níveis estão suprimidos). **E.** Nos estados de pseudo-

Cushing, a estimulação central aumenta a secreção de CRH, que, por sua vez, aumenta o ACTH e, portanto, a produção de cortisol. Nesse cenário, os efeitos de retroalimentação negativa do excesso de cortisol inibem a seção endógena de CRH e de ACTH, de modo que os níveis de cortisol estão, em última análise, reprimidos, embora em um nível aumentado.

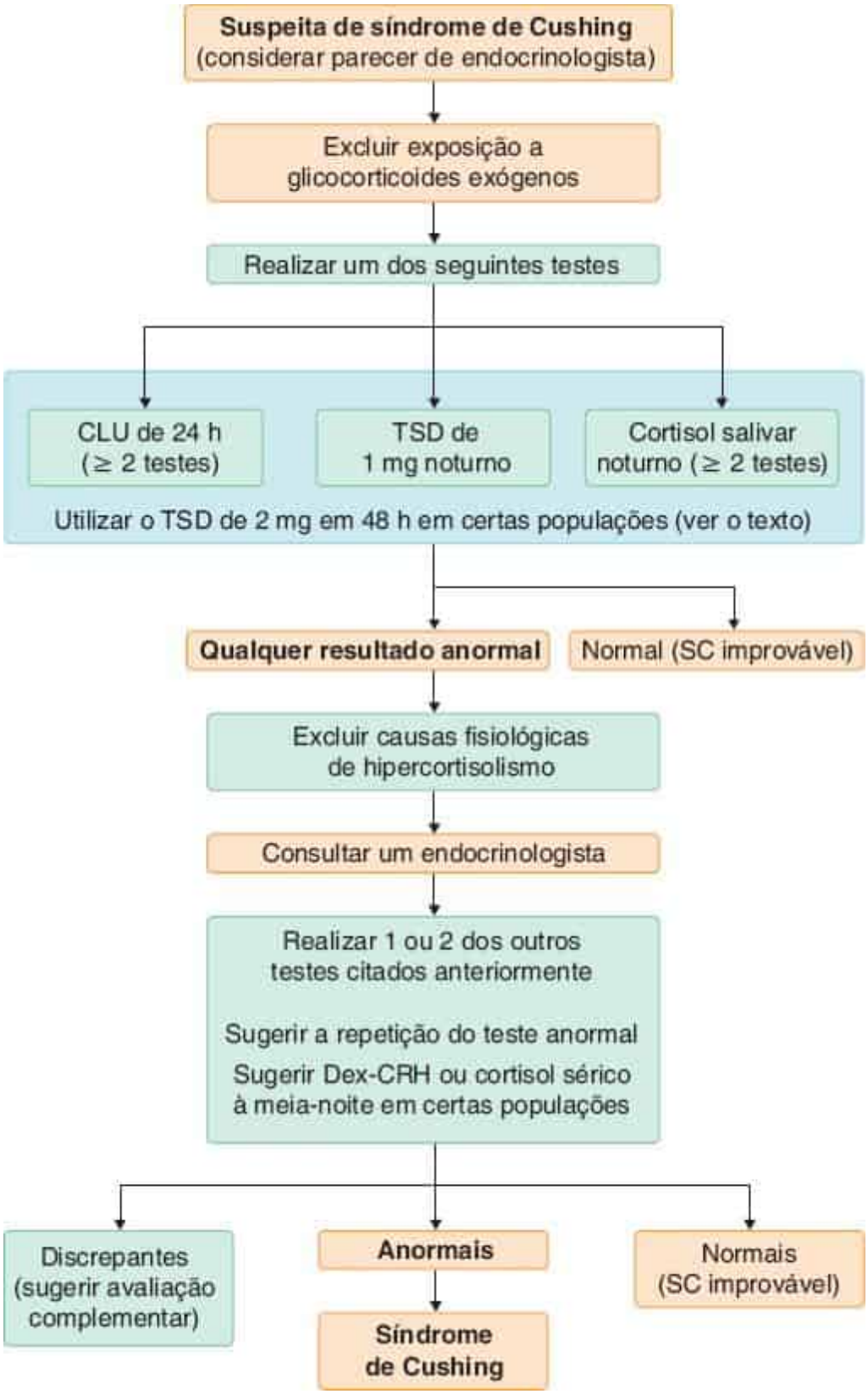
Suspeita de síndrome de Cushing
(considerar parecer de endocrinologista)
Excluir exposição a glicocorticoides exógenos
Realizar um dos seguintes testes
CLU de 24 h (≥ 2 testes)
TSD de 1 mg noturno
Cortisol salivar noturno (≥ 2 testes)
Utilizar o TSD de 2 mg em 48 h em certas populações (ver o texto)
Qualquer resultado anormal
Normal (SC improvável)
Excluir causas fisiológicas de hipercortisolismo
Consultar um endocrinologista
Realizar 1 ou 2 dos outros testes citados anteriormente
Sugerir a repetição do teste anormal
Sugerir Dex-CRH ou cortisol sérico à meia-noite em certas populações
Discrepantes (sugerir avaliação complementar)
Anormais
Normais (SC improvável)
Síndrome de Cushing

**FIGURA 214.4 Algoritmo para exame de pacientes com suspeita de síndrome de Cushing (SC).** Todas as instruções são recomendações, exceto aquelas precedidas por "sugerir". Os critérios diagnósticos que sugerem síndrome de Cushing incluem: cortisol livre urinário (CLU) superior à faixa normal para o ensaio, nível sérico de cortisol superior a 1,8 µg/dℓ (50 nmol/ℓ) após a administração de 1 mg de dexametasona (TSD de 1 mg) e cortisol salivar noturno superior a 145 ng/dℓ (4 nmol/ℓ). Dex-CRH = teste de dexametasona-hormônio de liberação da corticotropina; TSD = teste de supressão com dexametasona. (Reimpressa com autorização de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.)

## *Medições do cortisol na urina, saliva e soro*

A excreção de cortisol livre urinário (CLU) durante 24 horas é um teste de rastreamento satisfatório. Os padrões de referência consistem em técnicas de ensaio específicas de base estrutural, como a cromatografia líquida de alto desempenho e a espectrometria de massa em *tandem*. O limite superior normal desses testes é muito menor e mais específico do que os ensaios baseados em anticorpos, nos quais outros esteroides podem ter reação cruzada. Essa reatividade cruzada é uma vantagem no rastreamento do hipercortisolismo.

A excreção de CLU está elevada em cerca de 20% dos incidentalomas suprarrenais[5] e também pode estar aumentada nos denominados *estados de pseudo-Cushing*, incluindo transtornos psiquiátricos (depressão, transtorno de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo), dor crônica, exercício intenso, alcoolismo, diabetes melito não controlado e obesidade mórbida. Neste caso, a hipótese aventada é a de que as vias cerebrais superiores estimulam a liberação de CRH e a ativação de todo o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (ver Figura 214.3E). A inibição da liberação de CRH e ACTH hipofisário por retroalimentação negativa do cortisol restringe a hipercortisolúria resultante para menos de quatro vezes o normal. Por

conseguinte, não é possível diagnosticar a síndrome de Cushing com certeza, a não ser que os valores alcancem esse limiar. Por outro lado, pacientes com síndrome de Cushing podem apresentar excreção de CLU normal, devido ao hipercortisolismo leve ou intermitente ou metabolismo renal alterado do cortisol. Se o CLU estiver apenas levemente elevado, e as características clínicas forem mínimas, é melhor tratar qualquer estado de pseudo-Cushing e determinar mais uma vez a excreção de CLU, com a expectativa de que irá se normalizar. Como alternativa, se os valores do CLU forem normais, porém houver alta suspeita clínica, a determinação repetida pode revelar a existência de hipercortisolismo intermitente.

A mensuração do cortisol plasmático à meia-noite distingue os estados de pseudo-Cushing da síndrome de Cushing com acurácia diagnóstica de 95%; é necessário um nível superior a 7,5 μg/dℓ para estabelecer o diagnóstico de síndrome de Cushing. A mensuração do cortisol salivar ao deitar ou à meia-noite também funciona, é mais conveniente e pode ser o melhor teste de rastreamento em pacientes com hipercortisolismo leve ou intermitente.[6] Entretanto, os critérios para interpretação diferem, de modo que cada ensaio deve ser validado antes de ser utilizado com esse propósito.

## *Testes de supressão com dexametasona*

O teste de supressão com dexametasona é um exame de rastreamento simples que aproveita o efeito de retroalimentação negativa dos glicocorticoides na redução do ACTH (e, portanto, do cortisol sérico). Administra-se 1 mg de dexametasona VO, entre as 23 horas e meia-noite, e o cortisol plasmático é medido entre 8 e 9 horas da manhã seguinte. O teste apresenta uma taxa de resultados falso-negativos de 8% em pacientes com doença de Cushing e uma taxa de resultados falso-positivos de 30% em doença crônica, obesidade, transtornos psiquiátricos e indivíduos normais. Em consequência, a síndrome de Cushing não pode ser diagnosticada apenas com esse teste, a não ser que o resultado seja extremamente anormal.

O teste de supressão com 2 mg de dexametasona em 2 dias distingue pacientes com um estado de pseudo-Cushing se for utilizado um parâmetro de cortisol plasmático de menos de 1,4 ou 2,2 μg/dℓ. São administrados 500 μg de dexametasona VO a cada 6 horas, por oito doses, e determina-se o cortisol plasmático 2 horas após a última dose. O teste apresenta excelentes

sensibilidade (90 a 100%) e especificidade (97 a 100%) para distinguir a síndrome de Cushing, porém é de alto custo e exige uma excelente adesão do paciente. A administração subsequente imediata de CRH (1 mg/kg de peso corporal IV) e a determinação do cortisol 15 minutos depois aumentaram a sensibilidade e a especificidade para 100% em um estudo de pacientes de pequeno porte, com a utilização de valores acima de 1,4 μg/dℓ indicando síndrome de Cushing. Embora esse teste combinado de dexametasona-CRH tenha alta acurácia diagnóstica, ele apresenta as mesmas desvantagens do teste de supressão com dexametasona de 2 dias e o custo adicional do teste do CRH. Em virtude dessas desvantagens, esses testes habitualmente são reservados para pacientes com resultados ambíguos ou confusos em outros testes de rastreamento. Nos EUA o CRH é aprovado pela FDA para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. Seu uso no teste da dexametasona-CRH não tem indicação formal.

Qualquer teste com dexametasona pode fornecer resultados falsos em pacientes com depuração metabólica anormal do fármaco. Os agentes que induzem as enzimas CYP3A4 do citocromo P-450 (álcool etílico, rifampicina, fenitoína, fenobarbital) aumentam a depuração de dexametasona, enquanto a insuficiência renal ou hepática a diminui. A determinação do nível de dexametasona pode estabelecer se houve alteração da depuração.

## Diagnóstico diferencial

As causas da síndrome de Cushing endógena podem ser amplamente divididas em formas dependentes de ACTH (80%) e independentes de ACTH (20%) (Tabela 214.2). O hipercortisolismo em consequência de tumores suprarrenais de funcionamento autônomo suprime o ACTH, ao passo que, em distúrbios primários de excesso de ACTH, as glândulas suprarrenais respondem ao ACTH derivado do tumor. A concentração plasmática de ACTH estabelece a distinção entre essas causas. Em geral, o nível de ACTH é inferior a 10 pg/mℓ nos distúrbios suprarrenais primários, porém também é suprimido por esteroides exógenos, independentemente de serem prescritos de modo intencional (síndrome de Cushing iatrogênica) ou usados de maneira factícia. Os pacientes incluídos neste último grupo frequentemente foram submetidos a múltiplos procedimentos cirúrgicos e

não revelam que eles se autoadministram esteroides. Por conseguinte, os pacientes precisam ser questionados detalhadamente sobre a administração de esteroides exógenos, com o reconhecimento de que os esteroides parenterais, inalados ou tópicos podem todos eles causar excesso de glicocorticoides. Os pacientes com síndrome de Cushing endógena e baixas concentrações de ACTH devem ser submetidos a exames de imagens das glândulas suprarrenais para identificar o local de anormalidade suprarrenal. O tecido suprarrenal não autônomo sofre atrofia quando o suporte de ACTH é subnormal. Por esse motivo, as formas comuns de síndrome de Cushing independentes de ACTH – adenoma e carcinoma suprarrenais – manifestam-se na forma de massa suprarrenal unilateral, com atrofia do tecido adjacente e contralateral nas imagens de ressonância magnética ou tomografia computadorizada.

| **Tabela 214.2** | **Etiologia da síndrome de Cushing.** |
|---|---|
| **EXÓGENA** | **ENDÓGENA** |
| Causa mais comum de síndrome de Cushing:<br>Induzida por glicocorticoides ou ACTH<br>Pode ser factícia ou iatrogênica | Independente de ACTH – ativação suprarrenal autônoma (20% de todos os casos)<br>Adenoma suprarrenal (40 a 50%)<br>Carcinoma suprarrenal (40 a 50%)<br>Doença suprarrenal nodular pigmentada primária<br>Síndrome de McCune-Albright<br>Doença suprarrenal macronodular maciça<br>Induzida por polipeptídio inibitório gástrico ou alimentos<br>Dependente de ACTH – ativação suprarrenal por ACTH em excesso (80% |

| | |
|---|---|
| | de todos os casos) |
| | Adenoma corticotrópico (80%) |
| | Secreção de ACTH ectópico (20%) |
| | Secreção CRH ectópico (rara) |

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio de liberação da corticotropina.

As formas bilaterais de doença suprarrenal primária são raras e podem se manifestar com nódulos suprarrenais pequenos ou grandes. A doença suprarrenal nodular pigmentada primária ocorre principalmente em crianças e adultos jovens e caracteriza-se por glândulas suprarrenais de tamanho pequeno a normal contendo pequenos nódulos corticais de coloração preta-acastanhada (< 5 mm). Cerca da metade desses pacientes apresenta outras características, denominadas *complexo de Carney*, que frequentemente são herdadas como caráter autossômico dominante.[7] As características clínicas do complexo de Carney incluem mixomas da pele, mama e coração; pigmentação variegada, como lentigos e nevos azuis; e outras atividades endócrinas excessivas, como acromegalia e tumores testiculares. Alguns desses pacientes apresentam mutações, que produzem uma forma truncada da subunidade 1α da proteinoquinase A regulatória. O consequente aumento na ativação da proteinoquinase A pelo monofosfato de adenosina cíclico provavelmente possibilita a formação do tumor. Pode ocorrer hiperplasia nodular bilateral com síndrome de Cushing no contexto da *síndrome de McCune-Albright*, que acomete, em sua maior parte, lactentes e crianças. Em geral, a doença suprarrenal macronodular maciça em geral se manifesta após os 40 anos, com glândulas suprarrenais enormes e expressão aberrante de receptores "ilícitos" para vários ligantes (polipeptídio inibidor gástrico, beta-adrenérgico, vasopressina), que presumivelmente medeiam a produção autônoma de cortisol.

Um nível plasmático normal ou elevado de ACTH (> 15 pg/mℓ, 3,3 pmol/ℓ) é compatível com tumor produtor de ACTH. As concentrações intermediárias de ACTH entre 5 e 15 pg/mℓ (1,1 a 3,3 pmol/ℓ), em um ensaio tipo "sanduíche" de dois sítios, não são diagnósticas. Nesses pacientes, as respostas subótimas do cortisol à estimulação com CRH podem identificar a minoria dos casos de síndrome de Cushing independente de ACTH com níveis basais limítrofes de ACTH. Além disso,

um nível plasmático suprimido de DHEA-S sustenta o diagnóstico de um distúrbio independente de ACTH.

A doença de Cushing,[8] um adenoma hipofisário secretor de ACTH, constitui a causa mais comum de síndrome de Cushing (Capítulo 211). É mais comum em mulheres do que em homens (razão de 6:1), com idade média no início em torno da quarta década de vida. Pode ocorrer também secreção ectópica de ACTH por uma variedade de tumores neuroendócrinos, como mostra a Tabela 214.3.

A RM da hipófise revela tumor em apenas cerca de 40 a 50% dos pacientes com doença de Cushing, porém é solicitada de maneira rotineira para pacientes com doença dependente de ACTH para excluir a possibilidade de macroadenoma ou anatomia anormal antes de cateterismo do seio petroso ou cirurgia. Observa-se uma lesão hipofisária de menos de 6 mm em até 10% dos indivíduos saudáveis, de modo que esse achado nem sempre indica doença de Cushing. Os exames bioquímicos precisam ser realizados para distinguir entre as causas de síndrome de Cushing dependentes de ACTH; precisam ser efetuados depois de um período de 6 a 8 semanas de hipercortisolismo sustentado o suficiente para suprimir a função normal dos corticotropos.

**Tabela 214.3** **Incidência e tipos de tumores que causam a síndrome de secreção ectópica de ACTH.**

| TIPO DE TUMOR | PORCENTAGEM |
|---|---|
| Carcinoma de pulmão (de pequenas células) | 19 a 50 |
| Carcinoide de brônquio | 2 a 37 |
| Carcinoide de timo | 8 a 12 |
| Tumores pancreáticos, carcinoides e células das ilhotas | 4 a 12 |
| Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma | 5 a 12 |

| | |
|---|---|
| Carcinoma medular de tireoide | 0 a 5 |
| Diversos* | < 1 |

*Outros tumores que secretam ACTH incluem carcinoma de ovário, de próstata, de mama, de tireoide, renal, das glândulas salivares, dos testículos, da vesícula biliar, do esôfago e do apêndice; carcinoide gástrico e carcinoide renal; leucemia mieloblástica aguda; melanoma; carcinoma cloacogênico do canal anal. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

O cateterismo do seio petroso inferior é o melhor exame para distinguir entre uma fonte hipofisária e uma fonte ectópica de excesso de ACTH; no mundo inteiro, a sensibilidade e a especificidade globais são de cerca de 94%. O exame envolve o cateterismo de uma veia periférica e dos seios petrosos que drenam a hipófise; a determinação simultânea dos níveis de ACTH em cada local antes e 3, 5 e 10 minutos após a administração de CRH; e o cálculo da razão do ACTH central-periférico em cada momento. A obtenção de uma razão superior a 2 antes da administração de CHR ou de mais de 3 após a sua administração é compatível com doença de Cushing.

Embora seja acurado em mãos experientes, o cateterismo do seio petroso inferior apresenta um pequeno risco de acidente vascular encefálico, é de elevado custo e não está amplamente disponível. Outros exames, como o teste do CRH e o teste de supressão de dexametasona com 8 mg, podem ser úteis se ambas as respostas indicarem doença de Cushing. Nessa situação, a probabilidade da secreção ectópica de ACTH é baixa. Entretanto, o diagnóstico não é evidente se ambas as respostas forem negativas ou se forem mistas. (Os distúrbios da adeno-hipófise, incluindo doença de Cushing, são discutidos de modo detalhado no Capítulo 211.)

Quando os testes endócrinos sugerem secreção ectópica de ACTH, deve-se obter um exame de imagem para localizar o tumor. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do tórax constituem a melhor maneira de rastreamento inicial, visto que esses tumores estão localizados, com mais frequência, na cavidade torácica. A cintilografia com octreotida é um teste adjuvante útil. A mensuração de calcitonina e gastrina séricas e a dosagem dos níveis plasmáticos ou urinários de catecolaminas podem identificar a existência de carcinoma medular da tireoide, gastrinoma e feocromocitoma. O processo pode ser repetido a cada 6 a 12 meses; os tumores com produção ectópica de ACTH apresentam um espectro de

potencial maligno e o rastreamento anual deve continuar, independentemente do tratamento para o hipercortisolismo.

## TRATAMENTO

### Tratamento cirúrgico

O tratamento ideal para síndrome de Cushing consiste na ressecção cirúrgica da lesão produtora de ACTH ou de cortisol em excesso. Na síndrome de Cushing dependente de ACTH, se a ressecção cirúrgica não tiver sucesso ou não puder ser realizada, a suprarrenalectomia bilateral é uma opção.[9]

A ressecção transesfenoidal de um microadenoma constitui o tratamento ideal no paciente com doença de Cushing, com probabilidade de cura de até 90% nas mãos de um neurocirurgião experiente. Há menor probabilidade de resultado bem-sucedido se a cirurgia inicial não for curativa, em casos de recorrência e na existência de macroadenomas. Existem controvérsias sobre os critérios de remissão; embora um baixo nível de cortisol operatório seja alentador, isso não impede a recorrência posterior. Se houver recorrência, devem-se considerar uma ressecção adicional ou tratamento alternativo.

Os pacientes com secreção ectópica de ACTH podem ser curados se o tumor puder ser removido e não for metastático. Caso contrário, a opção consiste em suprarrenalectomia ou tratamento clínico (ver adiante). A suprarrenalectomia é apropriada quando o paciente for incapaz de tolerar a toxicidade medicamentosa, o custo ou os efeitos psicológicos adversos do tratamento clínico e o monitoramento a longo prazo; quando há necessidade de rápida correção do hipercortisolismo; ou quando as doses diárias máximas de cetoconazol (1.600 mg) e metirapona (2 g), administradas em combinação, não resultam em eucortisolemia do paciente.

As causas suprarrenais primárias não malignas da síndrome de Cushing são curadas por meio de ressecção do tecido

anormal. A laparoscopia constitui a conduta preferida. A cirurgia é a base do tratamento do câncer suprarrenal; podem ser necessárias múltiplas operações para ressecção das lesões primárias, recorrências locais e metástases hepáticas, torácicas e intracranianas. A terapia adrenolítica adjuvante com mitotano pode oferecer um benefício quimioterápico.

## Radioterapia

A radioterapia da hipófise, com tratamento adjuvante com inibidores da esteroidogênese para normalizar os níveis de cortisol, constitui uma boa opção para pacientes com doença de Cushing que não podem ser submetidos à cirurgia, para aqueles em que o risco de síndrome de Nelson (Capítulo 211) é considerado grande, e para aqueles com doença recorrente. Em geral, são administrados incrementos diários de 200 rad até uma dose total de 4.500 cGy. A desvantagem da radioterapia reside no tempo necessário para obter uma resposta completa – até 10 anos – e na possibilidade de desenvolvimento de hipopituitarismo. Existe menos experiência com a radiocirurgia de alta energia, como bisturi gama, que tem a vantagem de exigir apenas um ou dois tratamentos. A suprarrenalectomia é preferível se houver necessidade de rápida normalização do hipercortisolismo e se essa opção for escolhida por pacientes que possuam preocupações sobre o hipopituitarismo induzido por radiação e perda da função reprodutiva.

## Tratamento clínico

O tratamento clínico também pode ser utilizado em pacientes com tumores secretores de ACTH ectópico ou em combinação com a radioterapia da hipófise no tratamento da doença de Cushing.[9b]

O tratamento clínico com inibidores da esteroidogênese apenas é raramente apropriado para a doença de Cushing, visto que exige monitoramento rigoroso e ajuste da dose. A cabergolina e a pasireotida podem normalizar o CLU em cerca de 40% dos

pacientes.[A1] Dispõe-se de dados limitados sobre a eficácia a longo prazo de qualquer tratamento clínico na doença de Cushing.

Após ressecção completa, a recorrência do carcinoma adrenocortical é mais comum em pacientes que apresentavam tumor de maior tamanho, trombo tumoral venoso e marcador tumoral de proliferação Ki67.[10] No carcinoma adrenocortical avançado, as taxas de resposta e de sobrevida sem progressão, mas não de sobrevivência global, são significativamente melhores com a terapia de primeira linha que utiliza uma combinação de etoposídeo (100 mg/m$^2$ nos dias 2 a 4), doxorrubicina (40 mg/m$^2$ no dia 1) e cisplatina (40 mg/m$^2$ nos dias 3 e 4) mais mitotano oral (para obter níveis sanguíneos de 14 a 20 mg/ℓ) do que com o uso de estreptozocina com mitotano como tratamento de primeira linha, com taxas semelhantes de eventos tóxicos.[A2]

## Prognóstico

Os incidentalomas suprarrenais, com ou sem excesso leve da secreção de cortisol, apresentam prognóstico benigno.[10b] O crescimento médio ao longo de 4 anos ou mais é de apenas 2 mm, e a progressão clínica é rara.[10c] Por outro lado, pacientes com doença de Cushing apresentam um aumento de cerca de 2,5 vezes no risco de mortalidade. A principal causa é a doença cardiovascular,[10d] porém observa-se também um aumento no risco de infecções e suicídio.[10e]

## Excesso de mineralocorticoides

### DIAGNÓSTICO

Os pacientes com excesso de mineralocorticoides frequentemente apresentam poucos sintomas clínicos, com exceção de fadiga e fraqueza ou cãibras musculares relacionadas com a hipopotassemia. Com mais frequência, suspeita-se da condição devido à hipertensão, particularmente quando ocorrem em uma idade jovem em associação com hipopotassemia espontânea e se for difícil de controlar.[11] Acredita-se que a prevalência de

aldosteronismo primário em pacientes com hipertensão arterial sistêmica não é superior a cerca de 5%,[12] contudo, alguns estudos recentes sugerem que é mais elevada.[12b] O excesso de mineralocorticoides pode resultar de doença suprarrenal primária, na qual ocorre produção autônoma de aldosterona (ou outro mineralocorticoide) (e os níveis de renina são baixos),[13] ou pode ser devido a causas não suprarrenais em consequência de níveis elevados de renina, que estimulam a secreção de aldosterona. Estas últimas situações incluem estados de contração do volume intravascular arterial, como insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com ascite, diminuição do fluxo sanguíneo arterial renal e produção de renina por tumor (Tabela 214.4).

## EXCESSO DE MINERALOCORTICOIDE INDEPENDENTE DE RENINA

### DIAGNÓSTICO

Embora a maioria dessas condições resulte da produção excessiva de aldosterona por uma ou por ambas as glândulas suprarrenais, é preciso excluir a possibilidade de produção excessiva de outros mineralocorticoides ou de ativação constitutiva do canal de sódio renal. Nessas últimas condições, os níveis tanto de aldosterona quanto de renina estão baixos, resultando na denominada síndrome de excesso de mineralocorticoides aparente. Nesse contexto, a informação diagnóstica é obtida da anamnese (ingestão de alcaçuz) ou da dosagem de outros mineralocorticoides (ver Tabela 214.4).

O hiperaldosteronismo primário é diagnosticado quando existe um aumento da razão (> 20) da atividade entre a aldosterona e a renina plasmática pela manhã (Figura 214.5). Com a exceção assinalada na figura, um dos quatro testes (habitualmente a sobrecarga de sal) é utilizado para confirmar o hiperaldosteronismo primário pela demonstração da ausência de supressão da aldosterona.[14]

| Tabela | Causas do excesso de mineralocorticoides. |
|---|---|

## 214.4

### HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA BAIXA

Adenomas produtores de aldosterona (30 a 50%)

Hiperplasia bilateral da zona glomerulosa

Hiperaldosteronismo familiar

- Tipo 1: hiperaldosteronismo remediável com glicocorticoides – isso resulta da formação de um gene quimérico contendo a porção reguladora da 11β-hidroxilase (geralmente regulada pelo ACTH) e a região de síntese da aldosterona sintase; em consequência, o ACTH estimula a aldosterona sintase e, portanto, a produção de aldosterona
- Tipo 2: adenomas suprarrenais ou hiperplasia expressa em um padrão familiar
- Tipo 3: causado pelo gene *KCNJ5* mutante, frequentemente em indivíduos mais jovens e mais grave do que o tipo 2

Carcinoma suprarrenal produtor de aldosterona

Secreção ectópica de aldosterona (rara): rim, ovário

### HIPERALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA ALTA

Hipertensão renovascular e estenose aórtica

Uso de diuréticos

Tumores secretores de renina

Insuficiência cardíaca grave

### EXCESSO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES: ALDOSTERONA BAIXA, RENINA BAIXA

Ingestão de alcaçuz: o alcaçuz (em bala ou tabaco com sabor), que contém ácido glicirretínico (ou compostos semelhantes,

como carbenoxolona), inibe a 11β-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 renal, reduzindo a conversão do cortisol em cortisona e possibilitando a ação do cortisol em mineralocorticoide endógeno

Hipercortisolismo grave: mecanismo semelhante à ingestão de alcaçuz; acredita-se que os níveis muito altos de cortisol superem a capacidade da 11β-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 de converter o cortisol em cortisona no rim; em seguida, o próprio cortisol atua como potente mineralocorticoide

Síndrome de Liddle: a mutação do gene das subunidades β ou γ do canal de sódio do túbulo coletor leva a um aumento contínuo da reabsorção de sódio e excreção de potássio

Forma da hiperplasia suprarrenal congênita com deficiência de 11β-hidroxilase: ocorre acúmulo de 11-desoxicortisol, devido à incapacidade de sua conversão em cortisol

Forma da hiperplasia suprarrenal congênita com deficiência de 17-hidroxilase: aumento da desoxicorticosterona e corticosterona

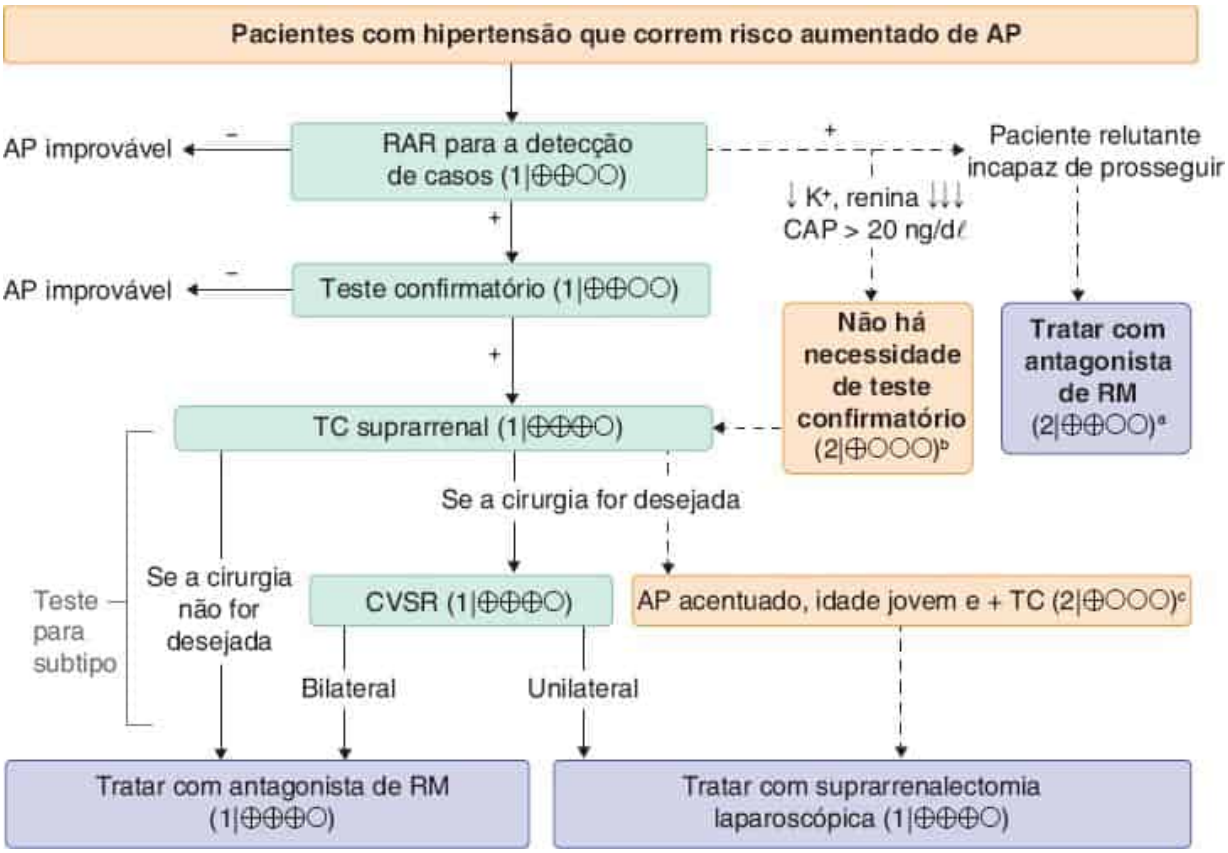


**FIGURA 214.5 Algoritmo para o diagnóstico e o tratamento do aldosteronismo primário (hiperaldosteronismo).** Os círculos com cruzes indicam a qualidade da evidência, de modo que ⊕○○○ indica evidência de qualidade muito baixa; ⊕⊕○○, de baixa qualidade; ⊕⊕⊕○, de qualidade moderada; e ⊕⊕⊕⊕, de alta qualidade. RAR = razão entre aldosterona e renina; CAP = concentração de aldosterona plasmática; CVSR = cateterismo venoso suprarrenal; TC = tomografia computadorizada; RM = receptor de mineralocorticoides; AP = aldosteronismo primário. (Reimpressa, com ligeira modificação do texto, de Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889-916.)

## Diagnóstico diferencial

Uma vez estabelecido o diagnóstico de excesso de mineralocorticoides dependente de aldosterona, é preciso diferenciar entre as duas causas suprarrenais mais comuns – hiperplasia e adenoma – após excluir raras causas potenciais de hiperaldosteronismo. Duas formas autossômicas dominantes raras de hiperaldosteronismo familiar são o tipo 1, um hiperaldosteronismo passível de supressão pelos glicocorticoides, e o tipo 2. O hiperaldosteronismo familiar tipo 1 é causado por troca genética do promotor do *CYP11B1* (11β-hidroxilase) pelo promotor de *CYP11B2* (aldosterona sintase), formando um gene quimérico, em que o ACTH estimula a aldosterona sintase. A sua existência deve ser suspeita no contexto de doença familiar, particularmente se houver história de eventos cardiovasculares de início precoce, e a confirmação é obtida por teste genético (ver http://www.brighamandwomens.org/Departments_and_Services/medicine/services/endocrine/Services/gra/default.aspx). A análise de uma família multiplex com hiperaldosteronismo familiar tipo 2 e 80 probandos adicionais com aldosteronismo de início precoce não resolvido revelou que oito desses pacientes tinham novas variantes heterozigotas do gene *CLCN2* que codifica um canal de cloreto regulado por voltagem, expresso nas células da zona glomerulosa da suprarrenal.[15]

Nas condições mais comuns, a tomografia computadorizada da suprarrenal pode revelar nódulos não funcionais e sugerir falsamente um adenoma. Entretanto, não se recomenda a realização de um teste complementar em um paciente com menos de 35 anos que apresente aldosteronismo acentuado e massa suprarrenal. As respostas a manobras fisiológicas, como a posição ortostática, e a sobrecarga de sal com sódio VO ou intravenosa tendem a ser preservadas em pacientes com hiperplasia, porém observa-se uma sobreposição significativa entre grupos de pacientes. O melhor exame diagnóstico envolve a mensuração do cortisol e da aldosterona em efluente venoso suprarrenal bilateral e em uma veia periférica antes e no decorrer da infusão de ACTH. O cortisol é utilizado para avaliar o posicionamento do cateter nas veias suprarrenais, visto que os níveis dos dois lados devem ser semelhantes. Na existência de adenoma, a razão entre aldosterona e cortisol em um lado é habitualmente pelo menos cinco vezes maior do que no outro lado, que pode ser semelhante à periferia,

indicando supressão. A hiperplasia bilateral tende a produzir valores semelhantes em cada lado.

### TRATAMENTO

O tratamento do hiperaldosteronismo primário consiste em ressecção laparoscópica ou robótica para adenomas.[16,16b] Em seguida, observa-se geralmente uma resolução da hipopotassemia, porém a hipertensão persiste em até 65% dos pacientes. Utiliza-se um antagonista dos mineralocorticoides, a espironolactona ou a eplerenona, no tratamento de pacientes incapazes de se submeter à cirurgia ou naqueles com hiperplasia. A eplerenona é um antagonista dos mineralocorticoides mais seletivos (com menos efeitos colaterais de disfunção sexual e ginecomastia, em comparação com a espironolactona). Um bloqueador dos canais de sódio (p. ex., amilorida) pode ser útil e os agentes anti-hipertensivos são mantidos, quando necessário.

## Excesso de androgênios

### DEFINIÇÃO

As mulheres com excesso de androgênios circulantes ou aumento da sensibilidade aos androgênios apresentam queixas de hirsutismo, acne e anovulação ou infertilidade. Quando testosterona é secretada em grande excesso, as mulheres podem sofrer virilização e podem apresentar tonalidade mais grave da voz, clitoromegalia, constituição corporal masculinizada e alopecia.

### DIAGNÓSTICO

As causas suprarrenais de hiperandrogenismo – hiperplasia suprarrenal congênita, doença de Cushing, câncer suprarrenal e adenoma suprarrenal produtor de androgênio – são incomuns. A maioria das pacientes não apresenta nenhuma causa bem definida (hirsutismo idiopático) ou tem

síndrome do ovário policístico. Raramente, os tumores ovarianos secretores de androgênios, a hiperprolactinemia, a resistência aos glicocorticoides e fármacos exógenos causam hiperandrogenismo. As pacientes com fonte suprarrenal de hiperandrogenismo habitualmente apresentam níveis séricos elevados de DHEA, DHEA-S ou androstenediona, diferentemente do excesso de testosterona que é mais típico de uma fonte ovariana. A DHEA e o DHEA-S são androgênios fracos, que podem ser convertidos localmente em testosterona nos folículos pilosos. Como os níveis de DHEA e DHEA-S declinam durante a vida adulta, esses valores precisam ser interpretados dentro das faixas de normalidade específicas para a idade. Embora a existência de tumor seja mais provável se o nível de DHEA-S for superior a 500 μg/dℓ ou se a testosterona for maior que 200 ng/mℓ, ele não é excluído na existência de níveis mais baixos.

O exame de imagem identifica quase todos os tumores suprarrenais, mas pode omitir um pequeno tumor intraovariano. O CLU pode estar elevado em pacientes com carcinoma suprarrenal virilizante ou doença de Cushing (ver anteriormente) e naqueles com resistência aos glicocorticoides. Por outro lado, os adenomas suprarrenais secretores de androgênios não apresentam excesso de glicocorticoides. Em mulheres com suspeita de formas não clássicas de hiperplasia suprarrenal congênita, é necessário medir os hormônios precursores e produtos antes e depois de ACTH para confirmar o diagnóstico.

## TRATAMENTO

O tratamento das causas suprarrenais de hiperandrogenismo varia de acordo com o distúrbio. A hiperplasia suprarrenal congênita clássica é tratada com glicocorticoides para normalizar o ACTH e, portanto, os níveis de androgênios (normalmente, dexametasona, 0,125 a 0,375 mg ao deitar). As formas não clássicas respondem bem a contraceptivos orais ou ao tratamento com antiandrogênio, sendo a dexametasona reservada para a indução da ovulação. A cirurgia com tratamento clínico adjuvante pode ser utilizada no carcinoma suprarrenal (ver anteriormente).

# Deficiência mista de mineralocorticoides e glicocorticoides: insuficiência suprarrenal

## BIOPATOLOGIA

### Insuficiência suprarrenal primária

#### *Destruição autoimune*

A destruição autoimune constitui a causa mais comum de insuficiência suprarrenal primária em países industrializados e pode ocorrer de maneira isolada ou, raramente, em associação a síndromes poliglandulares autoimunes. Essas síndromes tendem a manifestar-se na infância (tipo 1), em associação ao hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea, ou na idade adulta (tipo 2), em associação a diabetes melito dependente de insulina, doença autoimune da tireoide, alopecia areata ou vitiligo. As glândulas são pequenas ao exame de imagem.

#### *Adrenoleucodistrofia*

A adrenoleucodistrofia, uma condição ligada ao X rara (1 em 25.000), caracteriza-se por deficiência da proteína da adrenoleucodistrofia peroxissomal, que transporta derivados da acil coenzima A ativada nos peroxissomos, onde são reduzidos por betaoxidação. Essa deficiência resulta em acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no sistema nervoso central e em outros tecidos, com aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos $C_{26:0}$. A penetrância incompleta do defeito genético e o acúmulo variável de ácidos graxos de cadeia muito longa na glândula suprarrenal, no encéfalo, nos testículos e no fígado respondem pelos fenótipos clínicos, que diferem de acordo com a idade e apresentação.[17]

#### *Substituição do tecido suprarrenal*

As infecções causam cerca de 15% dos casos de insuficiência suprarrenal primária. As infecções típicas incluem tuberculose e doenças fúngicas sistêmicas (histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose), em que o

tecido suprarrenal é substituído por granulomas caseosos. As infecções oportunistas associadas à AIDS de estágio terminal, como citomegalovírus ou *Mycobacterium avium-intracellulare*, podem reduzir a função suprarrenal. O tecido suprarrenal pode ser substituído por metástases bilaterais (mais comumente, carcinoma primário de pulmão, mama, rim ou intestino) ou linfoma primário, embora a insuficiência suprarrenal seja incomum. A hemorragia intrassuprarrenal também pode levar a uma esteroidogênese insuficiente. Normalmente, a hemorragia ocorre em um paciente hospitalizado e estressado, submetido à anticoagulação profilática a longo prazo, e frequentemente é acompanhada de dor lombar. As glândulas suprarrenais tendem a apresentar um grande tamanho nos exames de imagem.

## *Hiperplasias suprarrenais congênitas*

As hiperplasias suprarrenais congênitas[18,18b] constituem um grupo distinto de doenças causadas por deficiência genética de uma das enzimas necessárias na esteroidogênese suprarrenal. Os pacientes com deficiência quase completa de uma enzima necessária para a síntese de cortisol apresentam, na lactância, insuficiência suprarrenal e crise perdedora de sal. Isso é mais problemático em pacientes com mutação no gene da 21-hidroxilase (*CYP21A2*) ou da 11β-hidroxilase (*CYP11B1*). O aumento dos níveis de ACTH causado pela deficiência de cortisol impulsiona as vias de esteroidogênese intactas, de modo que haja produção excessiva dos esteroides exatamente proximal ao bloqueio enzimático – 17-hidroxiprogesterona e 11-desoxicortisol, respectivamente, em deficiência de 21-hidroxilase e 11β-hidroxilase. Os níveis aumentados de esteroides precursores possibilitam o aumento da síntese de androgênios suprarrenais, de modo que as meninas gravemente afetadas podem ser virilizadas *in utero*. As meninas e mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita não clássica apresentam o distúrbio mais tarde. Essas pacientes exibem maior atividade enzimática, de modo que a produção de cortisol é adequada, porém os níveis aumentados de ACTH causam hiperandrogenismo.

## *Causas raras*

Outras causas raras de insuficiência suprarrenal primária incluem resistência ao ACTH, hipoplasia suprarrenal congênita, síndrome de Smith-Lemli-Opitz e amiloidose. Pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser submetidos a avaliação complementar para determinar a causa (Tabela 214.5). A detecção de anticorpos contra a 21-hidroxilase identifica quase todos os pacientes com doença idiopática. Em homens com resultados negativos, a mensuração dos níveis plasmáticos de ácidos graxos $C_{26:0}$ detectará a adrenoleucodistrofia. Em seu conjunto, essas estratégias identificam a causa em quase todos os pacientes adultos com insuficiência suprarrenal idiopática. Os pacientes com doença autoimune devem efetuar testes para pesquisa de outras deficiências endócrinas, e aqueles com adrenoleucodistrofia a necessitam de avaliação neurológica.

## Insuficiência suprarrenal secundária

### *Supressão do eixo hipofisário*

A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal por glicocorticoides exógenos ou endógenos constitui a causa mais comum de insuficiência suprarrenal secundária. Esse fenômeno depende da dose, da duração e do esquema de administração de glicocorticoides. Assim, a supressão suprarrenal é incomum com doses de "reposição" de glicocorticoides, que são aproximadamente equivalentes à produção diária (p. ex., doses diárias totais de 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisona ou 0,3 a 0,5 mg de dexametasona). Em doses mais altas, a supressão suprarrenal habitualmente só é observada depois de 3 semanas de administração, e uma única dose pela manhã causa menos supressão do que doses fracionadas administradas durante o dia. Quando os glicocorticoides em doses potencialmente supressivas são interrompidos, podem ocorrer sintomas de insuficiência suprarrenal nas primeiras 48 horas, e todo o eixo pode não se recuperar por um período de até 18 meses. Durante esse tempo, o paciente deve receber tratamento de reposição com glicocorticoides ou esteroides suplementares em momentos de estresse fisiológico, dependendo do grau de comprometimento (ver adiante). O uso crônico de opiáceos pode suprimir a secreção hipofisária de ACTH, porém a frequência de insuficiência suprarrenal franca parece ser incomum.

### *Lesões do hipotálamo ou da hipófise*

A insuficiência suprarrenal secundária também pode resultar de lesões estruturais do hipotálamo ou da hipófise que interferem na produção ou transporte de CRH ou na função dos corticotropos. Essas causas incluem tumores, traumatismo, destruição por distúrbios infiltrativos, irradiação e hipofisite linfocítica. Em geral, essas condições não são reversíveis. Os pacientes com insuficiência suprarrenal secundária não atribuída ao uso de glicocorticoides devem ser submetidos a exame de imagem da hipófise e do hipotálamo para excluir a possibilidade de lesão estrutural ou infiltrativa, bem como provas de outras funções hipofisárias, de modo a descartar deficiências adicionais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da insuficiência suprarrenal reflete a causa e a duração dessa condição incomum.[19b] A insuficiência suprarrenal primária acaba destruindo todo o córtex suprarrenal, com perda da atividade tanto glicocorticoide quanto mineralocorticoide. Por outro lado, a insuficiência suprarrenal secundária reflete incapacidade da unidade hipotalâmico-hipofisária em liberar CRH ou ACTH, reduzindo, assim, o suporte trófico para glândulas normais nos demais aspectos. Em consequência, apenas a produção de cortisol diminui, visto que a produção de mineralocorticoides não depende muito do ACTH (Figura 214.6).

**Tabela 214.5** **Causas de insuficiência suprarrenal e exames auxiliares.**

| CAUSAS ESPECÍFICAS | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS | EXAMES AUXILIARES ÚTEIS |
|---|---|---|
| Insuficiência suprarrenal primária | Hiperpigmentação, hipotensão ortostática | Hiperpotassemia, nível elevado de ACTH |
| Destruição | Causa mais comum | Existência de |

| | | |
|---|---|---|
| autoimune idiopática | (80%) nos países desenvolvidos; com ou sem outras endocrinopatias, conforme adiante | anticorpos contra a 21-hidroxilase; ao exame de imagem, as glândulas suprarrenais são pequenas |
| Insuficiência poliglandular tipo 1 | Hipoparatireoidismo, candidíase mucocutânea, vitiligo; idade < 20 anos | |
| Insuficiência poliglandular tipo 2 | Diabetes melito dependente de insulina, doença autoimune da tireoide, alopecia areata, vitiligo; idade > 40 anos | Ao exame de imagem, as glândulas suprarrenais são pequenas |
| Infecções: tuberculose, doenças fúngicas sistêmicas, infecções oportunistas associadas à AIDS (p. ex., citomegalovírus) | 15% dos pacientes em séries nos EUA | As glândulas suprarrenais tendem a ser grandes na TC e podem ser calcificadas |
| Lesões suprarrenais expansivas | Metástase de carcinoma de pulmão, mama, rim, intestino; linfoma ou | Glândulas suprarrenais de formato anormal na TC; evidência de hemorragia |

| | | |
|---|---|---|
| | hemorragia (uso de heparina) | |
| Suprarrenalectomia bilateral ou tratamento com inibidores da esteroidogênese | | O cetoconazol, o mitotano, a aminoglutetimida, o trilostano e a metirapona reduzem os níveis de cortisol |
| Adrenoleucodistrofia | Ligada ao X – rastreamento dos indivíduos de sexo masculino; na infância, distúrbios cognitivo e da marcha; em adultos, paraparesia espástica | A deficiência da acil-coenzima-A-sintase de cadeia muito longa peroxissomal leva a níveis plasmáticos elevados de ácidos graxos C26:0 |
| Insuficiência suprarrenal secundária | | |
| Supressão de eixo suprarrenal por glicocorticoides exógenos ou endógenos | História de medicamentos; história de síndrome de Cushing | As glândulas suprarrenais são pequenas ao exame de imagem |
| Lesões estruturais do hipotálamo e da hipófise (tumores, destruição por distúrbios | Outras deficiências hipofisárias | As glândulas suprarrenais são normais ou pequenas ao exame de |

| | |
|---|---|
| infiltrativos, irradiação e hipofisite linfocítica) | imagem; a RM ou a TC podem revelar lesão hipofisária ou hipotalâmica |
| Deficiência isolada de ACTH | |
| Traumatismo cranioencefálico | |

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

A apresentação clínica característica da insuficiência suprarrenal primária inclui hipotensão ortostática, agitação psicomotora, confusão, colapso circulatório, dor abdominal e febre.[20] Essas características são causadas, mais provavelmente, por hemorragia, metástase ou infecção aguda e podem levar à morte se não forem tratadas. Por outro lado, a anamnese e os achados clínicos típicos de insuficiência suprarrenal primária crônica incluem história mais longa de mal-estar, fadiga, anorexia, perda de peso, dor articular e lombar e escurecimento da pele (particularmente nas dobras das mãos, superfícies extensoras, cicatrizes recentes, mucosa bucal ou vaginal e mamilos). Os pacientes podem ter compulsão por sal e desenvolver preferências alimentares incomuns, como beber o líquido da conserva de picles. As características bioquímicas associadas das apresentações aguda e crônica incluem hiponatremia, hipoglicemia, hiperpotassemia, eosinofilia inexplicável e azotemia pré-renal leve.

A insuficiência suprarrenal secundária crônica manifesta-se de maneira semelhante, porém sem hiperpigmentação nem anormalidades dos mineralocorticoides.

## DIAGNÓSTICO

O exame de bioquímica confirma o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. A medição do cortisol sérico pela manhã é um teste de rastreamento barato,

porém relativamente insensível, para insuficiência suprarrenal em pacientes que não estão em estado agudo. O diagnóstico é praticamente excluído por níveis superiores a 19 μg/dℓ (524 nmol/ℓ), porém é provável se o valor for inferior a 3 μg/dℓ (83 nmol/ℓ). Entretanto, tanto os indivíduos saudáveis quanto os pacientes com insuficiência suprarrenal podem ter resultados indeterminados (3 a 19 μg/dℓ), que exigem avaliação adicional.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal aguda devem ser avaliados à procura de sepse, metástases suprarrenais e hemorragia. O exame de imagem das glândulas e outros testes podem revelar uma causa infecciosa. Na insuficiência suprarrenal aguda, o nível sérico de cortisol é, em geral, inapropriadamente normal ou subnormal no contexto de hipotensão, em que os níveis de cortisol estão bem acima de 18 μg/dℓ.

Há controvérsias sobre o melhor exame para diagnosticar a insuficiência suprarrenal crônica. Muitos utilizam a resposta do cortisol ao ACTH exógeno como exame de referência para a capacidade de esteroidogênese suprarrenal. No teste clássico, são administrados 250 μg de ACTH (1 a 24, cosintropina) IV a qualquer hora do dia. Essa dose de ACTH representa um estímulo máximo para a glândula suprarrenal, de modo que o nível sérico de cortisol determinado 30 a 60 minutos depois é superior a 18 μg/dℓ. Uma dose de 1 μg é igualmente boa para estabelecer o diagnóstico; entretanto, infelizmente, ambas as doses estão associadas a um risco substancial de resultados falso-negativos.[21] A obtenção de valores mais baixos indica insuficiência suprarrenal. A hipoglicemia induzida por insulina e a estimulação com metirapona foram propostas como testes mais adequados para pacientes com insuficiência suprarrenal secundária leve ou recente, que podem responder a doses farmacológicas de ACTH. Nenhum desses testes é ideal. Além disso, como não existe nenhuma formulação comercial de ACTH para testes em doses mais baixas, o produto precisa ser diluído no local, levando a preocupações sobre a acurácia da dose administrada e a validade dos resultados. A disponibilidade da metirapona é limitada nos EUA.

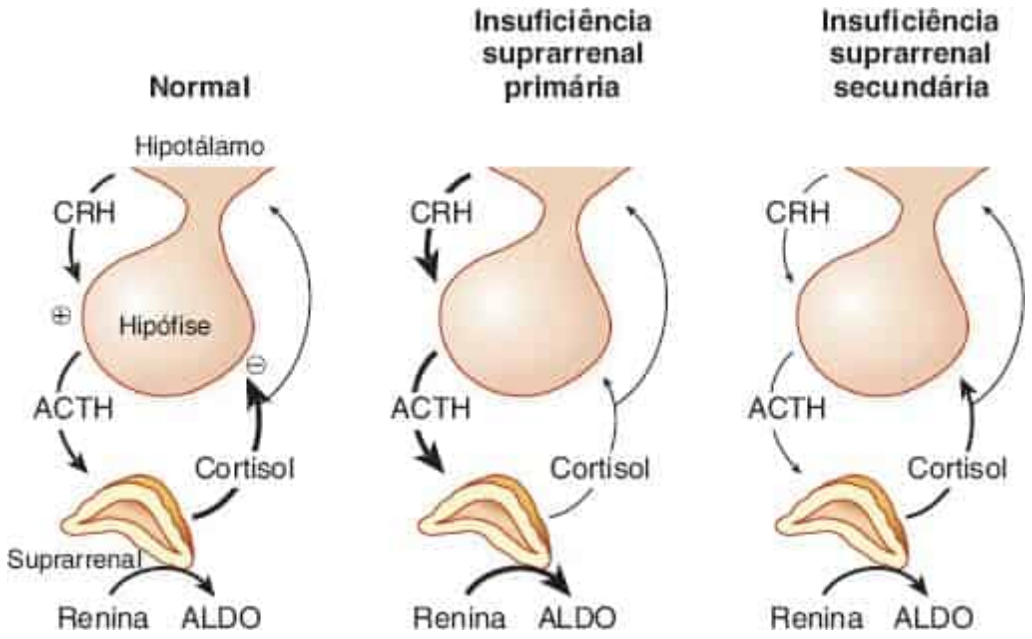


**FIGURA 214.6 Fisiologia do eixo suprarrenal na saúde, na insuficiência suprarrenal primária e na insuficiência suprarrenal secundária.** Nos *indivíduos saudáveis* (Normal), a produção de cortisol é estimulada pelo aumento da liberação hipotalâmica do hormônio de liberação da corticotropina (CRH), que, em seguida, segue o seu trajeto ao longo da haste hipofisária para estimular a secreção e a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pelos corticotropos. O ACTH circulante estimula a produção e a secreção de cortisol pela glândula suprarrenal. Em seguida, o cortisol atua em um mecanismo de retroalimentação negativa para inibir tanto o CRH quanto o ACTH. *Em pacientes com insuficiência suprarrenal primária*, a destruição ou a substituição de todo o córtex suprarrenal resulta em diminuição da secreção de cortisol, aldosterona e desidroepiandrosterona (DHEA, não mostrada) pelas glândulas suprarrenais. Em consequência da diminuição da retroalimentação negativa pelo cortisol, o hipotálamo e a hipófise normais aumentam a secreção de CRH e de ACTH. Os níveis diminuídos de aldosterona levam a aumento dos níveis de renina. *Em pacientes com insuficiência suprarrenal secundária*, a secreção

de ACTH ou de CRH está reduzida, devido à destruição ou à substituição do hipotálamo ou da hipófise, ou devido à ruptura da haste hipofisária. A estimulação diminuída a ACTH resulta em aumento da secreção de cortisol (e de DHEA, não mostrada) pelas glândulas suprarrenais. A produção de aldosterona é apenas levemente afetada pela estimulação do ACTH, e os níveis permanecem normais. O hipotálamo e a hipófise anormais não aumentam a secreção de CRH e de ACTH em resposta à retroalimentação negativa diminuída do cortisol.

A adrenoleucodistrofia cerebral, que se manifesta na infância, caracteriza-se por distúrbios cognitivos e de marcha; a forma adulta, a adrenomieloneuropatia, caracteriza-se por desmielinização da medula espinal e dos nervos periféricos. Em ambas as formas, o acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no córtex suprarrenal altera a função da membrana e inibe a transdução de sinais pelo ACTH. Como minoria substancial de pacientes em ambos os grupos apresentam inicialmente insuficiência suprarrenal, os meninos e homens jovens com insuficiência suprarrenal devem ser submetidos a rastreamento para adrenoleucodistrofia.

### Diagnóstico diferencial

A insuficiência suprarrenal primária e a secundária podem ser distinguidas pela determinação do nível plasmático de ACTH. Na insuficiência suprarrenal primária, os níveis de ACTH geralmente estão acima da faixa normal e podem ultrapassá-la antes que a resposta do cortisol à estimulação pelo ACTH exógeno seja subnormal. Além disso, a hiperpotassemia e os níveis elevados de renina são característicos da insuficiência suprarrenal primária, mas não da secundária, que é identificada por um nível de ACTH suprimido ou inapropriadamente normal.

## TRATAMENTO

### Insuficiência suprarrenal aguda

Nos casos de suspeita de insuficiência suprarrenal aguda, a hidrocortisona é o tratamento de escolha, visto que apresenta atividade tanto glicocorticoide quanto mineralocorticoide.[21b] O tratamento com solução salina intravenosa para expansão do volume, glicose para a hipoglicemia e hidrocortisona IV (100 mg) é iniciado imediatamente após a colocação de acesso intravenoso e coleta de sangue para documentação do nível de cortisol.

## Insuficiência suprarrenal crônica

O tratamento da insuficiência suprarrenal crônica[22] tem por objetivo fornecer uma reposição fisiológica de esteroides. A reposição de glicocorticoides é obtida pela administração de 10 a 12 mg/m$^2$ de hidrocortisona ao dia, em uma ou três doses orais, na tentativa de simular a variação fisiológica diurna das concentrações de cortisol. A hidrocortisona oferece a vantagem de sua apresentação em comprimidos de múltiplas doses, o que permite um ajuste fino e a divisão da dose diária. De maneira ideal, a dose da manhã é administrada imediatamente o mais cedo possível após o despertar; em indivíduos que sentem fadiga extrema pela manhã antes de o agente ser absorvido, a estratégia de tomar o medicamento 30 minutos antes de levantar da cama pode ser útil. Os dados sugerem que é preferível o uso de uma dose única ao dia em termos de função imunológica, ganho de peso e qualidade de vida.[A3] Embora muitos pacientes respondam de modo satisfatório a dose única, outros queixam-se de fadiga pronunciada à tarde e à noite. Para esses pacientes, pode ser útil um esquema em doses divididas, em que cerca de um terço da dose diária é administrado em torno de 16 horas ou em que são administradas duas doses à tarde.

Outros glicocorticoides podem ser utilizados na terapia de reposição diária. A prednisona, na dose de 5 a 7,5 mg/dia, tem a vantagem de meia-vida longa e pode ser particularmente útil em pacientes com fadiga à tarde ou à noite. A dexametasona pode ser utilizada; entretanto, devido ao metabolismo interpessoal variável, é difícil recomendar uma dose de reposição específica;

além disso, dispõe-se de poucas opções para doses fixas, tornando difícil o ajuste da dose.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser encorajados a salgar os alimentos e a não limitar o consumo de sal. Quase todos os pacientes também necessitam de um mineralocorticoide, como fludrocortisona, na dose de 50 a 300 µg/dia. A dose é ajustada até normalização da atividade da renina plasmática. Se não for administrado um mineralocorticoide, a dose de hidrocortisona ou de outro esteroide com atividade mineralocorticoide frequentemente é erroneamente aumentada para reduzir a sensação de “mal-estar”, a hiperpotassemia ou o desejo intenso de sal. Entretanto, se for administrada uma dose suprafisiológica, o paciente torna-se cushingoide.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária também apresentam níveis séricos diminuídos de DHEA. Há controvérsia sobre a sua reposição. Metanálise concluiu que não há evidências suficientes para respaldar o seu uso rotineiro nesses pacientes.

## Como assegurar a dose correta

### Orientação do paciente

Todos os pacientes em terapia de reposição crônica com glicocorticoides devem ser orientados sobre a necessidade de usar os medicamentos conforme prescrito, e que a não adesão ou a incapacidade de absorver a medicação levará a uma crise suprarrenal e, possivelmente, à morte. Devem utilizar pulseiras ou colares com informações médicas, que identifiquem essa exigência. É importante orientar os pacientes e suas famílias sobre o ajuste dos glicocorticoides durante condições de estresse fisiológico, incluindo a administração de emergência de glicocorticoide IM por meio de um *kit* contendo seringas pré-carregadas com esteroide injetável.

### Dosagem para estresse

A dose oral diária de glicocorticoide é habitualmente duplicada para condições fisiológicas “estressantes”, como febre, náuseas e

diarreia, embora se disponha de poucos dados para sustentar essa estratégia. Além disso, essa prática pode levar a um excesso crônico de medicação pelo paciente, devido à interpretação liberal do que constitui um estresse físico. Assim, as orientações sobre quando e como modificar a dose de esteroide devem ser reforçadas periodicamente, de preferência com material escrito, e é preciso ressaltar os perigos do uso excessivo de esteroides. Se o paciente estiver vomitando, apresentar diarreia intensa ou sofrer colapso, devem-se administrar glicocorticoides IM antes do transporte para uma instituição médica.

A dose de glicocorticoide é aumentada proporcionalmente à quantidade de estresse. Assim, durante situações de estresse máximo (p. ex., crise suprarrenal, cirurgia de grande porte, traumatismo, trabalho de parto e parto), estudos farmacológicos sugerem que uma injeção IV (*bolus*) inicial de 50 a 100 mg de hidrocortisona, seguida por infusão IV contínua de 200 mg em 24 horas, é a melhor cobertura para situações de alto estresse.[22b] A dose pode ser reduzida de maneira gradual em 50% por dia se o paciente estiver clinicamente estável. No caso de estresse mais moderado, como colecistectomia, são administrados 75 a 100 mg de hidrocortisona no dia da cirurgia, e a dose é reduzida mais rapidamente. Os pacientes submetidos a estresse mínimo, como extração dentária ou procedimentos cirúrgicos ortopédicos de curta duração, podem não necessitar de nenhuma suplementação adicional.

**Avaliação para assegurar a dosagem apropriada**

A avaliação clínica constitui a melhor maneira de julgar se a dose de glicocorticoide está correta. Os sinais/sintomas de insuficiência suprarrenal melhoram com a terapia adequada. O desenvolvimento de características cushingoides ou de osteopenia sugere reposição excessiva ou sutil, respectivamente, enquanto sinais/sintomas de insuficiência suprarrenal (fadiga, anorexia, perda de peso) sugerem reposição insuficiente. Nas mulheres, a reposição de DHEA aumenta os níveis de

testosterona, de modo que a ocorrência de hirsutismo, acne ou outros sinais de excesso de androgênios é sugestiva de reposição excessiva. Na insuficiência suprarrenal primária, a reposição hormonal adequada resulta em níveis plasmáticos de ACTH que diminuem, mas que permanecem elevados, na faixa de 100 a 200 pg/mℓ. Entretanto, os níveis de renina normalizam-se por completo e podem ser utilizados para avaliar a adequação da reposição de mineralocorticoides. Embora a hidrocortisona seja metabolizada a cortisol, os níveis plasmáticos de cortisol não devem ser utilizados para monitoramento da terapia, visto que a depuração da corrente sanguínea é rápida, e os níveis circulantes são baixos na maior parte do dia. O CLU não reflete a reposição adequada; o aumento dos níveis plasmáticos de cortisol após uma única dose diária pode ultrapassar a capacidade da globulina de ligação de corticosteroides, resultando em níveis urinários excessivos e superestimativa dos níveis integrados de cortisol.

## PROGNÓSTICO

Mesmo em pacientes com insuficiência suprarrenal crônica que receberam orientações, observa-se o desenvolvimento de crise suprarrenal em uma taxa de 8,3 crises por 100 pacientes-ano. As causas precipitantes comuns incluem infecção gastrintestinal, febre e estresse emocional (cerca de 20% dos casos), porém dor intensa, cirurgia, atividade física vigorosa, calor e gravidez constituem outros fatores precipitantes. Cerca de 6% das crises são fatais.[23]

## Deficiência de mineralocorticoides

O hipoaldosteronismo pode ser classificado em estado de renina normal baixo ou alto, com base na atividade da renina plasmática depois de 4 horas de postura ortostática. A deficiência de renina constitui a causa mais comum de hipoaldosteronismo e ocorre mais frequentemente em pacientes idosos com doença renal não oligúrica leve, que apresentam, com frequência, diabetes melito dependente de insulina e nefropatia potencialmente

diabética. A indometacina e outros inibidores da síntese de prostaglandinas, bem como a disfunção autônoma associada ao repouso prolongado ao leito, também podem resultar em hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Existem poucas características clínicas associadas à deficiência de mineralocorticoides; em consequência, suspeita-se habitualmente de sua existência quando os resultados laboratoriais revelam hiperpotassemia, hiponatremia e alcalose metabólica leve. Se a deficiência de glicocorticoides for excluída, o hipoaldosteronismo isolado é estabelecido se o nível de aldosterona circulante estiver inapropriadamente baixo.

Os estados de renina alta no hipoaldosteronismo incluem hiperplasias suprarrenais congênitas com deficiência de mineralocorticoides e insuficiência suprarrenal primária, quando tratada com reposição exclusiva de glicocorticoides.

O tratamento dessas condições envolve a reposição de sódio com pelo menos 10 mEq/kg/dia, o que equivale a aproximadamente 4 g de cloreto de sódio encontrados na dieta típica dos EUA. Para indivíduos que não mantêm essa dieta (frequentemente idosos ou jovens), pode-se administrar fludrocortisona nas mesmas doses utilizadas na insuficiência suprarrenal primária.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:17-26.

A2. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2189-2197.

A3. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal

insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:173-185.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuller PJ, Yang J, Young MJ. 30 years of the mineralocorticoid receptor: coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signaling diversity. *J Endocrinol*. 2017;234:T23-T34.

1b. Schernthaner-Reiter MH, Siess C, Micko A, et al. Acute and life-threatening complications in Cushing syndrome: prevalence, predictors, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2035-e2046.

2. Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:1451-1459.

3. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, et al. Screening for Cushing syndrome at the primary care level: what every general practitioner must know. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1-6.

4. Vaidya A, Hamrahian A, Bancos I, et al. The evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Pract*. 2019;25:178-192.

4b. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2081-2094.

5. Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2019;64:1-13.

6. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:161-168.

7. Bonnet-Serrano F, Bertherat J. Genetics of tumors of the adrenal cortex. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25:R131-R152.

8. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317: 516-524.
9. Sharma ST; AACE Adrenal Scientific Committee. An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome. *Endocr Pract*. 2017;23:726-737.
9b. Tritos NA. Adrenally directed medical therapies for Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:16-25.
10. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:841-849.
10b. Kebebew E. Adrenal incidentaloma. *N Engl J Med*. 2021;384:1542-1551.
10c. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171:107-116.
10d. Papakokkinou E, Olsson DS, Chantzichristos D, et al. Excess morbidity persists in patients with Cushing's disease during long-term remission: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2616-2624.
10e. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, et al. Overall and disease-specific mortality in patients with Cushing disease: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104: 2375-2384.
11. Mete O, Duan K. The many faces of primary aldosteronism and Cushing syndrome: a reflection of adrenocortical tumor heterogeneity. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-12.
12. Kayser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2826-2835.

12b. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173:10-20.

13. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary aldosteronism. *Circulation*. 2018;138:823-835.

14. William TA, Reincke M. Management of Endocrine Disease: diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol*. 2018;179:R19-R29.

15. Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloriode channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet*. 2018;50:349-354.

16. Colvin J, Krishnamurthy V, Jin J, et al. A comparison of robotic versus laparoscopic adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017;27:391-393.

16b. Turcu AF, Auchus R. Approach to the patient with primary aldosteronism: utility and limitations of adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1195-1208.

17. Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14: 94-105.

18. El-Maouche D, Arit W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390: 2194-2210.

18b. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*. 2020;383:1248-1261.

19. Gibb FW, Stewart A, Walker BR, Strachnan MW. Adrenal insufficiency in patients on long-term opioid analgesia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85:831-835.

19b. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021;397:613-629.

20. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency—recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:258-262.
21. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101: 427-434.
21b. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *N Engl J Med*. 2019;381:852-861.
22. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary adrenal insufficiency: managing mineralocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:376-387.
22b. Prete A, Taylor AE, Bancos I, et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2262-2274.
23. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100: 407-416.

**Mulher de 35 anos apresentou, ano passado, ganho de peso, insônia, diminuição da memória a curto prazo e depressão. Ela se queixa de que os sintomas estão piorando. Dois resultados do cortisol livre na urina (CLU) revelam um aumento de três vezes. A paciente toma lisinopril para tratamento da hipertensão de início recente. Qual é o próximo exame diagnóstico mais apropriado?**

○ A. Teste de supressão com 1 mg de dexametasona.

- B. Ressonância magnética da hipófise.
- C. Determinação dos níveis de hormônio adrenocorticotrófico.
- D. Outra determinação do CLU.
- E. Teste de dexametasona-hormônio de liberação da corticotropina.

Concluir questão

**Mulher de 32 anos com insuficiência suprarrenal primária idiopática diagnosticada queixa-se de fadiga recente e sensação de mal-estar. Esse quadro piorou ultimamente, quando passou a trabalhar mais ativamente na jardinagem e sente-se pior à tarde e à noite. Nega a ocorrência de tontura, anorexia, aumento da pigmentação ou alteração do peso corporal. Ao exame físico, a paciente pesa 56,5 kg e tem 1,60 metro de altura. A pressão arterial é de 110/75, e o pulso, de 86 sem hipotensão ortostática. Apresenta sulcos palmares pigmentados e alguma pigmentação bucal, que permaneceu inalterada desde a última consulta. Não há outras lesões cutâneas. Não tem aparência cushingoide, não há hipersensibilidade abdominal e o exame das articulações é normal. As únicas medicações consistem em hidrocortisona, 15 mg pela manhã e 5 mg à tarde, e fludrocortisona, 50 mg em dias alternados. Qual é a próxima etapa mais adequada?**

A. Medir o nível plasmático de renina.

B. Aumentar a dose de hidrocortisona à tarde para 10 mg.

C. Medir a excreção de cortisol livre urinário.

D. Acrescentar uma dose de hidrocortisona de 5 mg no final da tarde.

E. Medir o nível plasmático de ACTH antes da dose matinal de hidrocortisona.

Concluir questão

**Mulher de 30 anos chega ao serviço de emergência com início agudo de náuseas, vômitos, diarreia e tontura. A única medicação que toma é levotiroxina, 88 mg ao dia. Ao exame, a paciente apresenta hipotensão, taquicardia e tontura. Tem pele escura e não se observa nenhuma hiperpigmentação ao exame rápido. Queixa-se de dor abdominal e apresenta aumento dos sons intestinais. Está extremamente fraca, porém consegue movimentar todos os membros e responder às perguntas. A concentração de sódio é de 129 mEq/ℓ, a concentração de potássio, de 5,3 mEq/ℓ, e o nível sanguíneo de ureia de 40 mg/dℓ. Além de iniciar a reposição volêmica e efetuar uma avaliação à procura de sepse, que tratamento e exame devem ser solicitados imediatamente?**

A. Coletar uma amostra de sangue para dosagem do cortisol antes da administração de 100 mg de hidrocortisona IV.

B. Administrar 8 mg de dexametasona e efetuar um teste de estimulação do ACTH.

C. Determinar o nível de ACTH e administrar 100 mg de hidrocortisona IV.

D. Administrar 8 mg de dexametasona e adiar outros testes.

E. Administrar 100 mg de hidrocortisona IV e efetuar uma tomografia computadorizada das glândulas suprarrenais para avaliação de hemorragia.

Concluir questão

**Um homem de 50 anos é avaliado para hiperaldosteronismo decorrente de hipertensão de controle difícil. É saudável nos demais aspectos. A avaliação foi realizada durante o tratamento com agentes que não afetam os níveis de aldosterona ou de renina, e os resultados incluem razão entre aldosterona e renina de mais de 40 e ausência de supressão da aldosterona com uma carga de sal oral. A tomografia computadorizada das glândulas suprarrenais revela massa de 1 cm à direita, com densidade de 10 HU. Qual é a próxima etapa mais adequada?**

- A. Cateterismo venoso suprarrenal.
- B. Suprarrenalectomia laparoscópica direita.
- C. Tratamento com eplerenona.
- D. Revisão da TC para excluir a possibilidade de hiperplasia da glândula suprarrenal esquerda.
- E. Ablação da glândula suprarrenal por ultrassonografia.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos apresenta história de aumento do crescimento dos pelos corporais de 6 meses de duração. Antes dessa época, ela declara que tinha uma leve quantidade de pelos, porém agora ela precisa barbear o rosto diariamente. (Ela parou de se barbear há 3 dias, de modo que o crescimento dos pelos deve estar visível.) Apresentou apenas dois episódios de perda de sangue vaginal nesse período. A menstruação começou aos 13 anos e os ciclos menstruais são habitualmente regulares, ocorrendo a cada 30 a 45 dias. O crescimento dos pelos começou na adolescência e, até 6 meses atrás, era semelhante ao padrão de pelos da mãe e da irmã. Ela confessa sentir alguma irritabilidade recentemente e, provavelmente, teve um aumento do peso corporal de 2,2 kg. Ela sempre teve voz grave e não percebeu nenhuma**

**alteração recente. Tem uma filha de 3 anos. Foi capaz de manter seu exercício cardiovascular diário de 35 minutos de duração. Ao exame físico, o índice de massa corporal é de 30, a pressão arterial, de 125/85 mmHg, e o pulso, 82. O escore de Ferriman-Galway é de 17. A distribuição corporal da gordura é normal, com algum aumento da gordura corporal, e ela tem uma aparência "bem desenvolvida", porém não particularmente musculosa. Não tem recessão temporal dos cabelos, porém os cabelos do couro cabeludo são finos. Observa-se a existência de acne no tórax e nas costas. O índice do clitóris é de 100 mm. Os resultados laboratoriais incluem baixos níveis de hormônio luteinizante e hormônio foliculoestimulante, estradiol 150 pg/mℓ, sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) 653 ng/dℓ (faixa de referência, 4 a 332), e testosterona, 235 ng/dℓ. Essas anormalidades são confirmadas em um segundo conjunto de testes. Qual é a próxima etapa diagnóstica mais apropriada?**

- A. Obter uma TC das glândulas suprarrenais.
- B. Obter uma ultrassonografia dos ovários.
- C. Realizar um teste de supressão com 1 mg de dexametasona noturno.
- D. Determinar o nível de 17-hidroxiprogesterona pela manhã.
- E. Determinar o nível de androstenediona.

Concluir questão

215

# MEDULA SUPRARRENAL, CATECOLAMINAS E FEOCROMOCITOMA

WILLIAM F. YOUNG, JR.

## MEDULA SUPRARRENAL E CATECOLAMINAS

A medula suprarrenal ocupa a porção central da glândula suprarrenal. As células adrenomedulares são denominadas células cromafins (coram-se de marrom com sais de cromo). As células cromafins diferenciam-se no centro da glândula suprarrenal em resposta ao cortisol; algumas células cromafins migram para formar paragânglios. O maior aglomerado de células cromafins fora da medula suprarrenal encontra-se no nível da artéria mesentérica inferior e é designado como órgão de Zuckerkandl.

As *catecolaminas* são substâncias que contêm catecol (*o*-di-hidroxibenzeno) e uma cadeia lateral com um grupo amino – o núcleo catecol (Figura 215.1). A epinefrina é sintetizada e armazenada na medula suprarrenal e liberada na circulação sistêmica. A norepinefrina é sintetizada e armazenada não apenas na medula suprarrenal, mas também nos nervos simpáticos periféricos. A dopamina, a precursora da norepinefrina, é encontrada na medula suprarrenal e nos nervos simpáticos periféricos.

As catecolaminas exercem numerosas ações cardiovasculares e metabólicas, incluindo aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da contratilidade do miocárdio e da velocidade da condução cardíaca. Suas ações biológicas são mediadas por três tipos de receptores adrenérgicos específicos: α, β e DA; os subtipos desses receptores são $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta_1$, $\beta_2$, $\beta_3$, $DA_1$ e $DA_2$. O subtipo $\alpha_1$ é um receptor pós-sináptico, que medeia a contração vascular e do músculo liso; sua estimulação provoca

vasoconstrição e elevação da pressão arterial. Os receptores $\alpha_2$ estão localizados nas terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas e, quando ativados, inibem a liberação de norepinefrina; a sua estimulação provoca supressão do fluxo simpático central e diminuição da pressão arterial. A estimulação do receptor $\beta_1$ produz efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos sobre o coração, aumento da secreção de renina pelo rim e lipólise nos adipócitos, bem como broncodilatação, vasodilatação no músculo esquelético, glicogenólise e aumento da liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. O receptor $\beta_3$ regula o gasto energético e a lipólise. Os receptores $DA_1$ estão localizados na vasculatura encefálica, renal, mesentérica e coronariana, e a sua estimulação provoca vasodilatação nesses leitos vasculares. Os receptores $DA_2$ são pré-sinápticos e estão localizados nas terminações nervosas simpáticas, nos gânglios simpáticos e no encéfalo; a sua estimulação inibe a liberação de norepinefrina, a transmissão ganglionar e a liberação de prolactina.

As catecolaminas são sintetizadas a partir da tirosina por um processo de hidroxilação e descarboxilação (ver Figura 215.1). A tirosina provém do alimento ou é sintetizada a partir da fenilalanina no fígado e entra nos neurônios e nas células cromafins por transporte ativo. A tirosina é convertida a 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina hidroxilase, a etapa limitadora de velocidade na síntese das catecolaminas. A α-metil-*p*-tirosina (metirosina) é um inibidor da tirosina-hidroxilase, que pode ser utilizada terapeuticamente em pacientes que apresentam tumores secretores de catecolaminas. A L-aminoácido aromático descarboxilase catalisa a descarboxilação da dopa em dopamina. A dopamina é transportada ativamente para dentro das vesículas granuladas para ser hidroxilada a norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase. Essas reações ocorrem na vesícula sináptica dos neurônios adrenérgicos e nas células cromafins da medula suprarrenal. Na medula suprarrenal, a norepinefrina é liberada a partir dos grânulos no citoplasma, onde a feniletanolamina *N*-metiltransferase a converte em epinefrina. A expressão da feniletanolamina *N*-metiltransferase é regulada de maneira positiva pelos glicocorticoides. Por conseguinte, os tumores secretores de catecolaminas que secretam principalmente epinefrina estão localizados na medula suprarrenal. No

tecido medular normal das glândulas suprarrenais, cerca de 80% da catecolamina liberada consistem em epinefrina.

A meia-vida biológica das catecolaminas circulantes situa-se entre 10 e 100 segundos. Em consequência, as concentrações plasmáticas de catecolaminas exibem amplas flutuações. As catecolaminas são removidas da circulação por meio de recaptação pelas terminações nervosas simpáticas, ou por metabolismo através de duas vias enzimáticas (ver Figura 215.1), seguidos de conjugação com sulfato e excreção renal. Quase 90% das catecolaminas liberadas nas sinapses simpáticas são captadas localmente pelas terminações nervosas (captação 1). A captação 1 pode ser bloqueada pela cocaína, pelos antidepressivos tricíclicos e pela fenotiazina. Os tecidos extraneuronais também captam catecolaminas (captação 2). Essas catecolaminas são metabolizadas, em sua maioria, pela catecol-*O*-metiltransferase. A metanefrina e a normetanefrina são oxidadas pela monoamina oxidase a ácido vanililmandélico por meio de desaminação oxidativa. A monoamina oxidase também pode oxidar a epinefrina e a norepinefrina a ácido 3,4-di-hidroximandélico, que é então convertido pela catecol-*O*-metiltransferase em ácido vanililmandélico. Na vesícula de armazenamento, a norepinefrina é protegida do metabolismo pela monoamina oxidase. A monoamina oxidase e a catecol-*O*-metiltransferase metabolizam a dopamina a ácido homovanílico (ver Figura 215.1).

## FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

### DEFINIÇÃO

Os tumores secretores de catecolaminas que se originam de células cromafins da medula suprarrenal e dos gânglios simpáticos são denominados feocromocitomas e paragangliomas extrassuprarrenais secretores de catecolaminas, respectivamente. Como esses tumores têm apresentações clínicas semelhantes e são tratados com abordagens também semelhantes, muitos médicos utilizam o termo *feocromocitoma* para referir-se a ambas as entidades. Entretanto, a distinção entre feocromocitoma e paraganglioma é importante, visto que existem diferenças no risco de

neoplasias associadas, risco de transformação maligna e tipo de teste genético a ser considerado.[1,2]

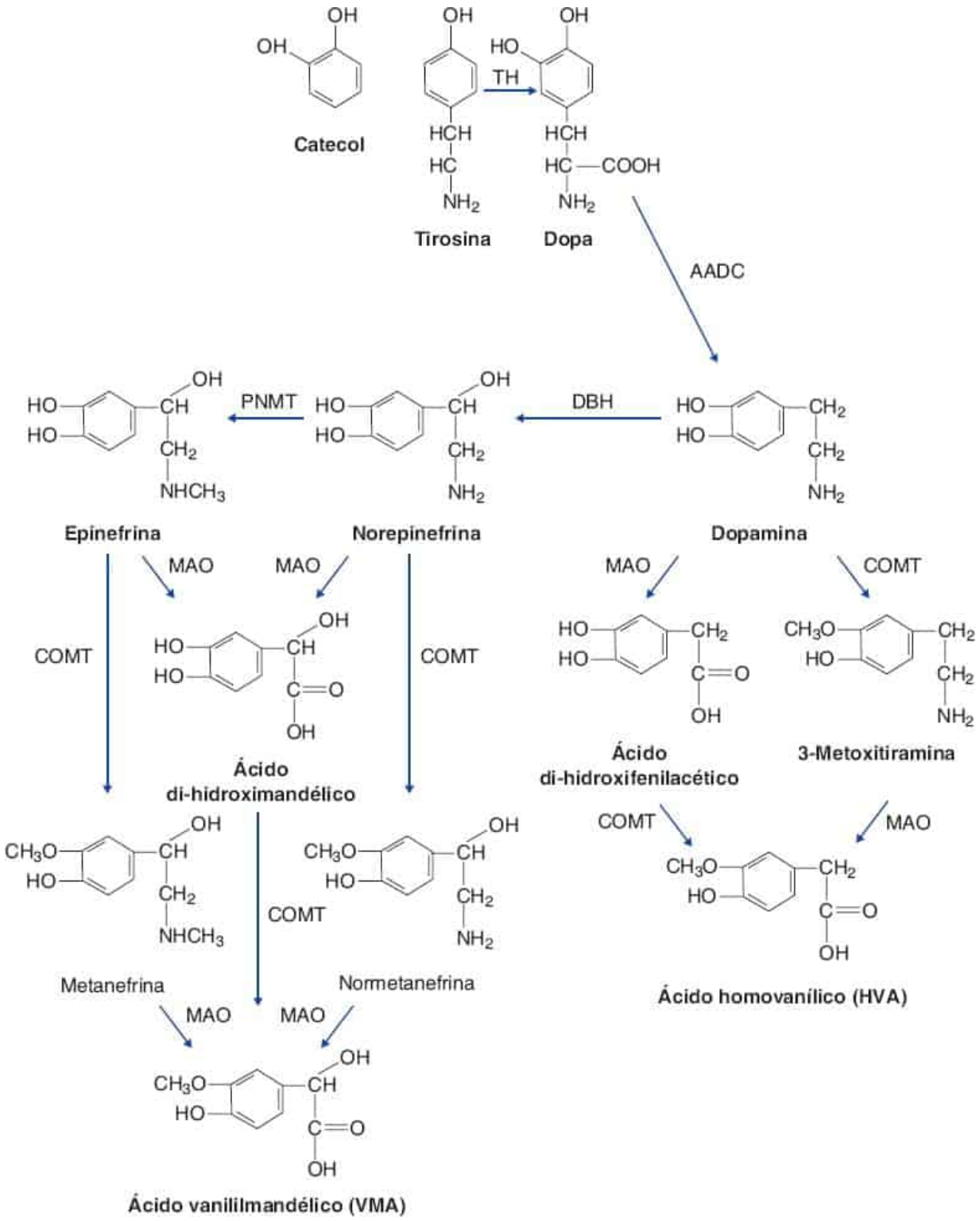


**FIGURA 215.1 Vias de biossíntese e metabólica das catecolaminas.** O termo *catecolamina* provém da estrutura catecol (*o*-di-hidroxibenzeno) e de uma cadeia lateral com grupo amino – o

núcleo do catecol (*parte superior à esquerda*). A tirosina é convertida em 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) na etapa limitadora de velocidade pela tirosina hidroxilase (TH). A L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) converte a dopa em dopamina. A dopamina é hidroxilada a norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase (DBH). A norepinefrina é convertida em epinefrina pela feniletanolamina *N*-metiltransferase (PNMT); o cortisol atua como cofator da PNMT e esta é a razão pela qual os feocromocitomas secretores de epinefrina estão quase exclusivamente localizados na medula suprarrenal. O metabolismo das catecolaminas ocorre por meio de duas vias enzimáticas. A catecol-*O*-metiltransferase (COMT) converte a epinefrina em metanefrina e a norepinefrina em normetanefrina por meio de meta-*O*-metilação. A metanefrina e a normetanefrina são oxidadas pela monoamina oxidase (MAO) a ácido vanililmandélico por desaminação oxidativa. A monoamina oxidase também pode oxidar a epinefrina e a norepinefrina a ácido di-hidroximandélico que, a seguir, é convertido pela catecol-*O*-metiltransferase em ácido vanililmandélico. A dopamina também é metabolizada pela monoamina oxidase e catecol-*O*-metiltransferase, com ácido homovanílico como metabólito final.

## EPIDEMIOLOGIA

Os tumores secretores de catecolaminas são raros; a incidência anual é de dois a oito casos por milhão de pessoas. Entretanto, é importante suspeitar, confirmar, localizar e ressecar esses tumores. A hipertensão arterial sistêmica associada é passível de cura com a retirada cirúrgica do tumor; existe um risco de paroxismo letal, e pelo menos 10% dos tumores são malignos. Cerca de 40% dos casos são familiares, de modo que a detecção desse tumor no probando pode levar a um diagnóstico precoce em outros membros da família. Entre 1991 e 2015, a incidência de tumores diagnosticados aumentou em aproximadamente cinco vezes por causa de

incidentalomas suprarrenais (Capítulo 214) encontrados em exames de imagem de pacientes assintomáticos ou com poucos sintomas.[2b]

## BIOPATOLOGIA

### Genética

Cerca de 40% dos pacientes com tumores secretores de catecolaminas apresentam mutações de linhagem germinativa (mutações herdadas, presentes em todas as células do corpo) em genes associados à doença genética.[3,3b] Normalmente, os tumores secretores de catecolaminas hereditários manifestam-se em uma idade mais jovem do que as neoplasias esporádicas. O feocromocitoma esporádico é habitualmente diagnosticado com base nos sintomas ou na sua descoberta incidental em exames de imagem, enquanto o feocromocitoma e o paraganglioma sindrômicos são, com frequência, diagnosticados mais precocemente no curso da doença, devido à vigilância bioquímica ou à realização de teste genético.

### *Neoplasia endócrina múltipla*

A neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2A é um distúrbio autossômico dominante (Capítulo 218). O fenótipo consiste em feocromocitoma suprarrenal em 50% (habitualmente bilateral, embora possa ser assíncrono), carcinoma medular da tireoide em 100%, hiperparatireoidismo em 20 a 30% e líquen amiloide cutâneo em 5%.[4] O carcinoma medular da tireoide é habitualmente detectado antes do feocromocitoma. Foram documentadas numerosas mutações ativadoras do proto-oncogene *RET* em indivíduos com NEM tipo 2A.

A NEM do tipo 2B também é um distúrbio autossômico dominante, que representa aproximadamente 5% de todos os casos de NEM tipo 2. O fenótipo consiste em feocromocitoma em 50% (habitualmente bilateral), carcinoma medular da tireoide agressivo em 100%, neuromas da mucosa (que normalmente acometem a língua, os lábios e as pálpebras) na maioria dos pacientes, espessamento dos nervos corneanos, ganglioneuromatose intestinal e hábito corporal marfanoide. Os tumores associados à NEM 2B

são causados por mutações no domínio intracelular da proteína RET, conforme descrito de maneira detalhada no Capítulo 218.

## *Doença de von Hippel-Lindau*

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é um distúrbio autossômico dominante, que se caracteriza por feocromocitoma (frequentemente bilateral), paraganglioma (na base do crânio, mediastinal, abdominal, pélvico), hemangioblastoma (que acomete o cerebelo, a medula espinal ou o tronco encefálico), angioma da retina, carcinoma de células renais de células claras, tumor neuroendócrino pancreático, tumor do saco endolinfático da orelha média, cistadenoma seroso do pâncreas e cistadenoma papilar do epidídimo e ligamento largo.[5] Ocorre feocromocitoma em cerca de 10 a 20% dos pacientes com doença de VHL. Quase 100% dos pacientes apresentam mutação gênica identificável (gene supressor de tumor VHL).[6] Certas mutações com sentido incorreto (*missense*) parecem estar associadas a uma apresentação da doença de VHL como "feocromocitoma isolado".

## *Neurofibromatose*

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é um distúrbio autossômico dominante, que se caracteriza por neurofibromas, múltiplas manchas café com leite, efélides (sardas) axilares e inguinais, hamartomas da íris (nódulos de Lisch), anormalidades ósseas, gliomas do sistema nervoso central, feocromocitoma e paraganglioma, macrocefalia e déficits cognitivos. A expressão dessas características é variável. Cerca de 3% dos pacientes com NF1 desenvolvem tumores secretores de catecolaminas; nesses pacientes, o tumor consiste habitualmente em um feocromocitoma suprarrenal benigno solitário, algumas vezes, feocromocitomas suprarrenais bilaterais e, raramente, paraganglioma abdominal.[7] O distúrbio é causado por mutações inativadoras de *NF1* (gene supressor de tumor *NF1*).

## *Paraganglioma familiar*

O paraganglioma familiar é um distúrbio autossômico dominante, que se caracteriza por paragangliomas localizados na base do crânio e no pescoço,

tórax, abdome e pelve. Na maioria dos casos, o paraganglioma familiar é causado por mutações nos genes das subunidades da succinato desidrogenase (SDH; succinato:ubiquinona oxidorredutase) (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHA*), que compõem porções do complexo mitocondrial II. Em pacientes com mutações de *SDHD*, a penetrância depende da origem paterna da mutação. Assim, a doença não se manifesta quando a mutação é herdada da mãe, porém exibe alta penetrância quando é herdada do pai. Esse fenômeno é conhecido como *imprinting* materno. São necessários múltiplos cofatores para a atividade normal do complexo da SHD, incluindo flavina adenina dinucleotídio (FAD) na subunidade SDH1. O FAD está ligado de modo covalente à Sdh1 e a deleção do *SDHAF2* provoca perda completa da ligação do cofator FAD (flavinação) de Sdh1. À semelhança de famílias com mutações *SDHD*, aquelas com mutações em *SDHAF2* também exibem *imprinting* materno e paragangliomas parassimpáticos, que tipicamente ocorrem na base do crânio e no pescoço. Os pacientes com mutações *SDHB* correm risco aumentado de paraganglioma maligno.

## Testes genéticos

Desde 1990, já foram relatados 15 genes diferentes de suscetibilidade para o feocromocitoma e o paraganglioma: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1*/*PHD2*, *KIF1B*, *SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX*, *HIF2A* e o gene *FH* que codifica a fumarato hidratase.[8]

Deve-se considerar a realização de testes genéticos quando um paciente apresenta um ou mais dos seguintes achados: paraganglioma, feocromocitomas suprarrenais bilaterais, feocromocitoma suprarrenal unilateral e história de feocromocitoma ou paraganglioma, feocromocitoma suprarrenal unilateral de início em uma idade jovem (antes dos 45 anos) ou outros achados clínicos sugestivos de um dos distúrbios sindrômicos anteriormente discutidos. O teste genético pode ser complexo; o exame realizado em um membro da família tem implicações para os parentes.[9,10] Recomenda-se o aconselhamento genético para ajudar as famílias a compreender as implicações dos resultados do exame genético; para coordenar a avaliação dos indivíduos com risco; e para ajudar as famílias a lidar com questões psicossociais que podem surgir antes, no decorrer e

depois dos exames. Uma lista de laboratórios de diagnóstico genético molecular clinicamente aprovados está disponível em www.genetests.org.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores secretores de catecolaminas ocorrem com frequência igual em homens e mulheres, principalmente nas terceira, quarta e quinta décadas de vida. Esses tumores são raros em crianças; quando descobertos, podem ser multifocais, extrassuprarrenais e metastáticos e podem estar associados a uma síndrome hereditária.[11] Quando existem sinais/sintomas, eles resultam dos efeitos farmacológicos das concentrações excessivas de catecolaminas circulantes (Tabela 215.1). A hipertensão arterial sistêmica resultante pode ser sustentada (em cerca da metade dos pacientes) ou paroxística (em cerca de um terço dos pacientes). Nos casos remanescentes, os pacientes apresentam pressão arterial normal. Podem ocorrer sinais/sintomas episódicos em crises ou paroxismos, que podem ser extremamente variáveis em sua apresentação, mas que tipicamente incluem batimentos cardíacos vigorosos, palidez, tremor, cefaleia e diaforese. A crise pode surgir com uma sensação de "aceleração" no tórax e de respiração curta, seguida de um batimento cardíaco "em pancada" no tórax, que tipicamente progride para cefaleia latejante. A vasoconstrição periférica com uma crise resulta em mãos e pés frios e palidez facial. O aumento da sensação de calor corporal e a sudorese são sintomas comuns que ocorrem próximo ao final da crise. As crises podem ser espontâneas ou podem ser precipitadas por mudança de postura, ansiedade, medicamentos (p. ex., metoclopramida, inibidores beta-adrenérgicos, agentes anestésicos, corticosteroides), exercício físico ou manobras que aumentem a pressão intra-abdominal (p. ex., mudanças de posição, levantar-se, defecação, exercício, colonoscopia, gravidez, traumatismo). Embora os tipos de crises experimentados pelos pacientes sejam altamente variáveis, as crises tendem a ser estereotipadas em cada paciente. As crises podem ocorrer diversas vezes/dia ou raramente, uma vez por mês. A duração típica da crise do feocromocitoma é de 15 a 20 minutos, mas pode ser muito mais curta ou ter uma duração de várias horas. O médico precisa reconhecer que a maioria dos pacientes com crises não apresenta feocromocitoma.

| Tabela 215.1 | Sinais e sintomas associados a tumores secretores de catecolaminas. |
|---|---|
| **RELACIONADOS COM A CRISE** | |
| Ansiedade e medo de morte iminente | |
| Cefaleia | |
| Diaforese | |
| Dispneia | |
| Dor epigástrica e torácica | |
| Hipertensão arterial sistêmica | |
| Náuseas e vômitos | |
| Palidez | |
| Palpitação (batimentos cardíacos vigorosos) | |
| Tremor | |
| **CRÔNICOS** | |
| Cefaleia | |
| Constipação intestinal (megacólon) | |
| Diaforese | |
| Dispneia | |
| Dor epigástrica e torácica | |
| Eritrocitose | |
| Fadiga | |
| Febre | |
| Fenômeno de Raynaud | |
| Hematúria indolor (associada a paraganglioma da bexiga) | |
| Hiperglicemia | |
| Hipertensão arterial sistêmica | |

| |
|---|
| Hipotensão ortostática |
| Insuficiência cardíaca congestiva – miocardiopatia dilatada ou hipertrófica |
| Livedo reticular |
| Mãos e pés frios |
| Palpitação (batimentos cardíacos vigorosos) |
| Perda de peso |
| Retinopatia grau II a IV |
| Sinais/sintomas dependentes da secreção de ectópica de hormônio (p. ex., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP) |
| Tremor |
| **NÃO TÍPICOS DE FEOCROMOCITOMA** |
| Rubor |

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio de liberação da corticotropina; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; PTH-RP = peptídio relacionado com o paratormônio; VIP = polipeptídio intestinal vasoativo. Modificada de Young WF Jr. Pheocromocitoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122-127.

A hiperglicemia de jejum e o diabetes melito são causados, em parte, pela inibição alfa-adrenérgica da liberação de insulina. Alguns dos hormônios cossecretados que podem dominar a apresentação clínica incluem corticotropina (síndrome de Cushing), peptídio relacionado ao paratormônio (hipercalcemia), vasopressina (síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético), peptídio intestinal vasoativo (diarreia aquosa) e hormônio de liberação do hormônio de crescimento (acromegalia) (Tabela 215.1). Miocardiopatia e insuficiência cardíaca congestiva são as apresentações sintomáticas do feocromocitoma que, com mais frequência, não são reconhecidas pelos médicos. A miocardiopatia, seja ela dilatada ou hipertrófica, pode ser totalmente reversível com a ressecção do tumor. Alguns pacientes com feocromocitoma podem ser assintomáticos, apesar dos níveis circulantes elevados de catecolaminas,

refletindo, provavelmente, a dessensibilização dos receptores adrenérgicos relacionada com a estimulação crônica.

Os feocromocitomas sintomáticos estão localizados nas glândulas suprarrenais, com diâmetro médio de 4,5 cm (Figura 215.2). Os paragangliomas são encontrados em locais onde há tecido cromafim: ao longo da cadeia simpática para-aórtica, no interior dos órgãos de Zuckerkandl (na origem da artéria mesentérica inferior), na parede da bexiga e ao longo da cadeia simpática no pescoço ou no mediastino. Os paragangliomas na base do crânio e na região do pescoço (p. ex., tumores de corpo carótico, tumores do glomo, quimiodectomas) originam-se habitualmente a partir do tecido parassimpático e normalmente não apresentam hipersecreção de catecolaminas e metanefrinas, enquanto os paragangliomas no mediastino, no abdome e na pelve originam-se habitualmente do tecido cromafim simpático e, em geral, hipersecretam catecolaminas e metanefrinas.

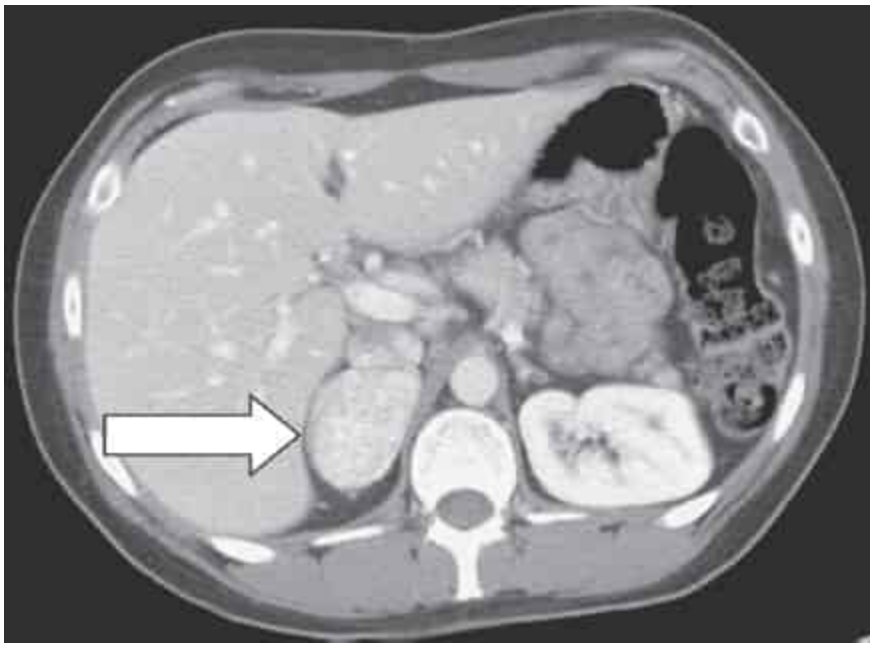

**FIGURA 215.2 Tomografia computadorizada com contraste do abdome de uma estudante de segundo ano de medicina, de 32 anos, com detecção periparto de feocromocitoma.** As metanefrinas plasmáticas fracionadas estavam anormais: metanefrina, 0,19 nmol/ℓ (normal, < 0,5 nmol/ℓ); normetanefrina, 28,6 nmol/ℓ (normal, < 0,9 nmol/ℓ). Os níveis na urina de 24 horas estavam anormais: norepinefrina, 781 μg (normal, < 170 μg); epinefrina, 2,4 μg (normal, < 35 μg); dopamina, 197 μg (normal, < 700 μg); metanefrina, 117 μg (normal, < 400 μg); normetanefrina, 8.760 μg (normal, < 900 μg). A imagem axial mostra massa suprarrenal direita com realce heterogêneo típico de 5 cm, compatível com feocromocitoma (*seta*). Após bloqueio α e beta-adrenérgico, um feocromocitoma de 5,3 × 5,0 × 2,0 cm, 40 g, foi removido laparoscopicamente.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

Os sinais e sintomas que podem levar o médico a investigar feocromocitoma podem ser causados por numerosos distúrbios. Esses distúrbios abrangem grande parte da clínica e incluem distúrbios endócrinos (p. ex., hipogonadismo primário), distúrbios cardiovasculares (p. ex., hipotensão ortostática primária), transtornos psicológicos (p. ex., transtorno do pânico), causas farmacológicas (p. ex., abstinência de inibidor adrenérgico), distúrbios neurológicos (p. ex., síndrome da taquicardia ortostática postural) e outros distúrbios (p. ex., doença dos mastócitos). Com efeito, a maioria dos pacientes que realizam exames à procura de feocromocitoma não apresentam essa condição. Além disso, as catecolaminas e metanefrinas fracionadas podem estar elevadas em diversos cenários clínicos: abstinência de medicamentos ou substâncias (p. ex., clonidina, álcool), qualquer doença aguda (p. ex., hemorragia subaracnóidea, enxaqueca, pré-eclâmpsia) e administração de numerosos fármacos e medicamentos (p. ex., antidepressivos tricíclicos, levodopa, cocaína, fenciclidina, dietilamida do ácido lisérgico [LSD], anfetaminas, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, isoproterenol) (Tabela 215.2).

Deve-se suspeitar de feocromocitoma em pacientes que apresentam um ou mais dos seguintes achados: crises hiperadrenérgicas (p. ex., episódios autolimitados de palpitações sem esforço, diaforese, cefaleia, tremor ou palidez); hipertensão resistente; síndrome familiar que predispõe a tumores secretores de catecolaminas (p. ex., NEM do tipo 2, NF1, doença de VHL); história familiar de feocromocitoma ou história de feocromocitoma ressecado e história atual de hipertensão recorrente ou de crises; massa suprarrenal descoberta de modo incidental com aumento da atenuação da TC pré-contraste de mais de 20 unidades Hounsfield (HU); hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito; resposta pressórica durante a anestesia, cirurgia ou angiografia; início de hipertensão em idade precoce (antes dos 20 anos) e miocardiopatia dilatada idiopática.

## Achados laboratoriais

O diagnóstico precisa ser confirmado bioquimicamente por meio de aumento das concentrações das metanefrinas fracionadas no plasma ou das catecolaminas e metanefrinas fracionadas em uma coleta de urina de 24

horas (Figura 215.3).[11b] Atualmente, a maioria dos laboratórios mede as catecolaminas fracionadas (dopamina, norepinefrina e epinefrina) e as metanefrinas fracionadas (metanefrina e normetanefrina) por meio de cromatografia líquida de alto desempenho, com detecção eletroquímica ou espectroscopia de massa em *tandem*.[12,13] Essas técnicas superaram os problemas da análise fluorométrica (p. ex., obtenção de resultados falso-positivos produzidos por alfametildopa, labetalol, sotalol e agentes de contraste em exames de imagens). Um dos métodos mais confiáveis para a identificação de tumores secretores de catecolaminas é a dosagem das metanefrinas e catecolaminas fracionadas em uma coleta de urina de 24 horas (sensibilidade de 98%; especificidade de 98%). Se a suspeita clínica for alta, as metanefrinas fracionadas plasmáticas também devem ser medidas. Alguns grupos defenderam a dosagem das metanefrinas fracionadas no plasma como exame de primeira linha para o feocromocitoma. O valor preditivo de um resultado negativo é extremamente alto, e o achado de níveis plasmáticos normais de metanefrinas fracionadas exclui a possibilidade de feocromocitoma, exceto em pacientes com doença pré-clínica inicial e naqueles com neoplasias estritamente secretoras de dopamina. O exame plasmático também é atraente, em virtude de sua simplicidade. Embora a dosagem das metanefrinas fracionadas plasmáticas tenha uma sensibilidade de 96 a 100%, a especificidade é fraca, de apenas de 85 a 89%; a especificidade cai para 77% em pacientes com mais de 60 anos. Foi estimado que 97% dos pacientes com hipertensão examinados em uma clínica de cuidados terciários, que apresentavam medições plasmáticas das metanefrinas fracionadas, não apresentavam feocromocitoma. Essa elevada taxa de resultados falso-positivos resulta em gastos excessivos com os cuidados de saúde, devido à realização subsequente de exames de imagem, e à realização de cirurgia potencialmente inapropriada. Por conseguinte, as metanefrinas plasmáticas fracionadas carecem da especificidade necessária para serem recomendadas como exame de primeira linha; essa dosagem é reservada para os casos em que o índice de suspeita for elevado. Entretanto, a determinação das metanefrinas fracionadas no plasma constitui um exame de primeira linha adequado para crianças, nas quais é difícil obter uma coleta de urina completa de 24 horas.

| Tabela 215.2 | Medicamentos passíveis de aumentar os níveis mensurados de catecolaminas e metanefrinas. |
|---|---|
| Antidepressivos tricíclicos (incluindo ciclobenzaprina) | |
| Levodopa | |
| Fármacos que contêm agonistas dos receptores adrenérgicos (p. ex., descongestionantes) | |
| Anfetaminas | |
| Buspirona e agentes antipsicóticos | |
| Inibidores da monoamina oxidase (inibidores da MAO) | |
| Proclorperazina | |
| Reserpina | |
| Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) | |
| Retirada de clonidina e outros fármacos | |
| Etanol | |

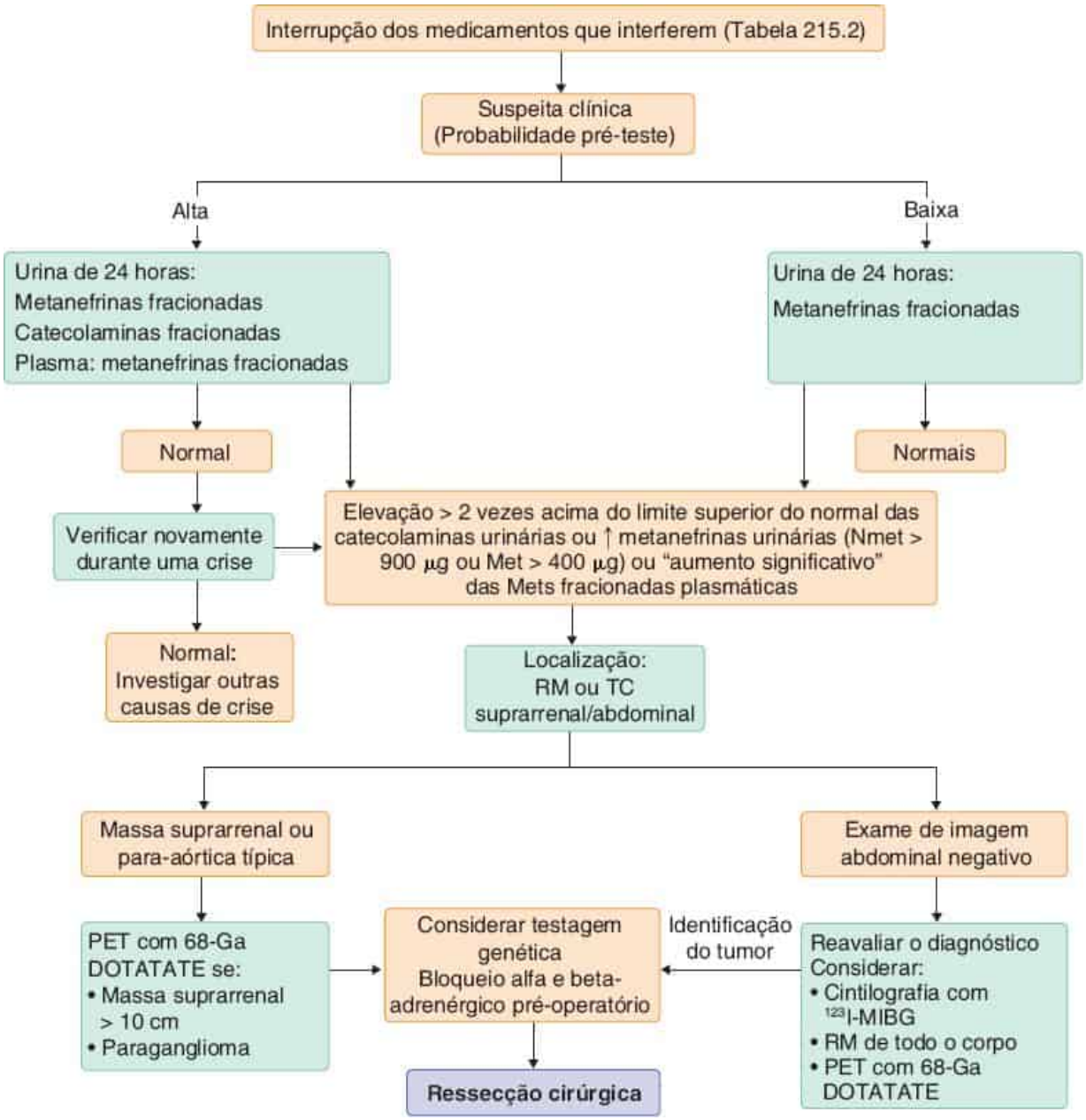


**FIGURA 215.3 Avaliação e tratamento de tumores secretores de catecolaminas.** A suspeita clínica é desencadeada pelos seguintes achados: sintomas paroxísticos (particularmente hipertensão); hipertensão que é intermitente, habitualmente lábil ou resistente a tratamento; história familiar de feocromocitoma ou condições associadas; ou massa suprarrenal descoberta de modo incidental. Os detalhes são discutidos no texto. TC = tomografia computadorizada; Ga-68 DOTATATE = gálio 68 1,4,7,10-tetra-

aziciclododecano-1,4,7,10-tetracético (DOTA)-octreotato; $^{123}$I-MIBG = $^{123}$I-metilodobenzilguanidina; Met = metanefrina; RM = ressonância magnética; Nmet = normetanefrina; PET = tomografia por emissão de pósitrons. (Modificada de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122.)

O índice de suspeita para o feocromocitoma deveria ser elevado (ver Figura 215.3) em pacientes com as situações clínicas descritas anteriormente e naqueles com massa suprarrenal descoberta de modo incidental, que apresentam características de imagem compatíveis com feocromocitoma. Incluem aumento da atenuação na TC pré-contraste (p. ex., > 20 HU), acentuado realce com meio de contraste intravenoso na TC, com *washout* lento do contraste, alta intensidade de sinal na imagem ponderada em T2 da RM, alterações císticas e hemorrágicas, bilateralidade e grande tamanho (> 4 cm) (ver adiante). Por outro lado, se o valor de atenuação da TC sem contraste for de 10 HU ou menos, a probabilidade de feocromocitoma é tão baixa que não há necessidade de obter os níveis de metanefrinas.

Embora seja preferível que os pacientes não recebam nenhuma medicação durante a avaliação diagnóstica, o tratamento com a maioria dos medicamentos pode ser mantido. Os antidepressivos tricíclicos interferem, com mais frequência, na interpretação das catecolaminas e das metanefrinas fracionadas. Para a detecção efetiva de tumores secretores de catecolaminas, o tratamento com antidepressivos tricíclicos e com outros agentes psicoativos relacionados na Tabela 215.2 deve ser reduzido de maneira gradual e interrompido pelo menos 2 semanas antes de qualquer avaliação hormonal. Além disso, a secreção de catecolaminas pode estar apropriadamente aumentada em situações de estresse físico ou de doença (p. ex., acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, apneia obstrutiva do sono). Por conseguinte, as circunstâncias clínicas nas quais as catecolaminas e as metanefrinas são medidas precisam ser avaliadas em cada caso.

## Exames de imagem

Os exames de localização só deveriam ser iniciados após confirmação do diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas pelos exames bioquímicos (ver Figura 215.3). Os exames de imagem assistidos por computador das glândulas suprarrenais e do abdome com TC ou RM devem constituir os primeiros exames de localização (sensibilidade de > 95%; especificidade de > 65%). Cerca de 85% desses tumores são encontrados nas glândulas suprarrenais, enquanto 95% ocorrem no abdome. Se os resultados do exame de imagem do abdome forem normais, indica-se a localização por PET com gálio 68 e ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético (DOTA)-octreotato (68-Ga DOTATATE PET) (ver Figura 215.3). A PET-TC com Ga-68 DOTATATE tem uma taxa de detecção de lesões de 96 a 98% e é superior à cintilografia com $^{123}$I metaiodobenzilguanidina ($^{123}$I-MIBG).[14–16] Se for detectado um feocromocitoma suprarrenal unilateral típico (< 10 cm) na TC ou na RM, a PET-TC com Ga-68 DOTATATE ou a cintilografia com $^{123}$I-MIBG são supérfluas. Se o feocromocitoma suprarrenal tiver mais de 10 cm de diâmetro, ou se for identificado um paraganglioma na TC ou na RM, a PET-TC com Ga-68 DOTATATE (análogo de somatostatina) ou a cintilografia com $^{123}$I-MIBG estão indicadas, visto que o paciente corre risco aumentado de doença maligna e de paragangliomas adicionais. A PET com Ga-68 DOTATATE PET e a PET com $^{18}$F-fluorodesoxiglicose são excelentes modalidades de imagem para a detecção de doença metastática.

Outros procedimentos de localização que podem ser utilizados, mas que raramente são necessários, incluem exame de imagem assistido por computador do tórax, da base do crânio e do pescoço (ver Figura 215.3). Devido aos acentuados gradientes entre as glândulas suprarrenais em pacientes sem feocromocitoma, o cateterismo venoso das suprarrenais para catecolaminas não é útil na investigação de feocromocitoma suprarrenal.

## TRATAMENTO

### Tratamento clínico

Em todos os pacientes com neoplasias secretoras de catecolaminas, indica-se alguma forma de preparação

farmacológica pré-operatória. Entretanto, nenhum ensaio clínico controlado e randomizado comparou as diferentes condutas. Os bloqueios alfa e beta-adrenérgico combinado é uma abordagem para controlar a pressão arterial e evitar crises hipertensivas intraoperatórias. O bloqueio alfa-adrenérgico deve ser iniciado 7 a 10 dias no pré-operatório para normalizar a pressão arterial e expandir o volume sanguíneo contraído. Indica-se uma duração mais prolongada do bloqueio alfa-adrenérgico pré-operatório em pacientes com infarto do miocárdio recente, miocardiopatia por catecolaminas e vasculite induzida por catecolaminas. A pressão arterial deve ser monitorada com o paciente na posição sentada e na posição ortostática, 2 vezes/dia. A pressão arterial-alvo deve ser inferior a 120/80 mmHg (na posição sentada), com pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg (na posição ortostática); ambas as metas devem ser modificadas com base na idade do paciente e na presença de doença comórbida. No segundo ou terceiro dia de bloqueio alfa-adrenérgico, os pacientes são incentivados a iniciar uma dieta com alto teor de sódio (≥ 5.000 mg/dia), devido à contração de volume induzida pelas catecolaminas e à ortostase associada ao bloqueio alfa-adrenérgico. Esse grau de expansão de volume é contraindicado nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal. Após a obtenção de um bloqueio alfa-adrenérgico adequado, inicia-se o bloqueio beta-adrenérgico se a frequência cardíaca média for superior a 80 bpm.

A fenoxibenzamina constitui o fármaco preferido para controlar a pressão arterial e a arritmia no pré-operatório.[17] Trata-se de um agente bloqueador alfa-adrenérgico inespecífico, irreversível e de ação prolongada. A dose inicial é de 10 mg, 1 ou 2 vezes/dia, e aumenta-se a dose em 10 a 20 mg, em doses fracionadas, a cada 2 ou 3 dias, quando necessário, para controlar a pressão arterial e as crises. A dose final de fenoxibenzamina é tipicamente entre 20 e 100 mg/dia. O agente bloqueador alfa-adrenérgico mais seletivo (doxazosina) parece ser quase tão efetivo em termos de

segurança cirúrgica[A1b] apesar de alguns dados preliminares em contrário.[18]

O antagonista beta-adrenérgico só deve ser administrado quando o bloqueio alfa-adrenérgico for efetivo; com bloqueio beta-adrenérgico isolado, a hipertensão arterial sistêmica pode ser mais grave, devido à ausência de oposição à estimulação alfa-adrenérgica. O bloqueio beta-adrenérgico pré-operatório está indicado para controlar a taquicardia associada tanto às concentrações elevadas de catecolaminas circulantes quanto ao bloqueio alfa-adrenérgico. O médico deve ter cautela se o paciente for asmático ou se apresentar insuficiência cardíaca congestiva. O excesso crônico de catecolaminas pode produzir miocardiopatia, que pode se tornar evidente com o início do bloqueio beta-adrenérgico, resultando em edema pulmonar agudo.[19] Por conseguinte, o bloqueador beta-adrenérgico deve ser administrado com cautela e em uma dose baixa. Outros agentes que podem ser utilizados no preparo do paciente com feocromocitoma para a cirurgia incluem α-metil-*p*-tirosina (metirosina) e bloqueadores dos canais de cálcio. Apear do tratamento, os pacientes normotensos com feocromocitoma apresentam instabilidade hemodinâmica peroperatória aproximadamente comparável àquela de pacientes hipertensos com feocromocitoma, e ambos diferem acentuadamente de pacientes sem feocromocitoma submetidos a cirurgia de glândula suprarrenal.[20] Podem ocorrer crises hipertensivas agudas antes ou no curso da cirurgia, e elas devem ser tratadas com nitroprusseto de sódio intravenoso, fentolamina ou nicardipino.

## Tratamento cirúrgico

O tratamento de escolha para o feocromocitoma consiste em ressecção cirúrgica completa. As taxas de sobrevivência cirúrgica são de 98 a 100% e dependem altamente da habilidade da equipe formada pelo endocrinologista, cirurgião endócrino e anestesiologista. O preparo farmacológico pré-operatório cuidadoso com fenoxibenzamina ou doxazosina é crucial para o

tratamento bem-sucedido. Os tumores secretores de catecolaminas são, em sua maioria, benignos e podem ser totalmente excisados. A excisão tumoral cura habitualmente a hipertensão.

O acesso laparoscópico da glândula suprarrenal é o procedimento de escolha para o feocromocitoma intrassuprarrenal solitário com menos de 8 cm de diâmetro. A experiência cirúrgica é fundamental para evitar a ruptura intraoperatória da cápsula do tumor. A suprarrenalectomia laparoscópica para o feocromocitoma deve ser convertida em suprarrenalectomia a céu aberto nos casos de dissecção difícil, invasão, aderências ou inexperiência do cirurgião. Um acesso cirúrgico abdominal na linha mediana anterior está indicado para os paragangliomas abdominais. Os paragangliomas do pescoço, do tórax e da bexiga exigem acessos especializados.

## Manejo das complicações

Pode ocorrer hipotensão durante e após a ressecção cirúrgica do feocromocitoma, e o seu tratamento consiste em líquidos e coloides e, a seguir, agentes vasopressores intravenosos, se necessário. A hipotensão pós-operatória é menos frequente em pacientes submetidos a bloqueio alfa-adrenérgico adequado e expansão do volume no pré-operatório. Se ambas as glândulas suprarrenais tiverem sido manipuladas durante a cirurgia, deve-se considerar a insuficiência adrenocortical como possível causa de hipotensão pós-operatória. Devido à possível ocorrência de hipoglicemia no período pós-operatório imediato, os níveis de glicemia devem ser monitorados, e os líquidos intravenosos devem conter glicose a 5%.

Aproximadamente 1 a 2 semanas após a cirurgia, as catecolaminas e as metanefrinas fracionadas devem ser medidas em uma coleta de amostra de urina de 24 horas. Se os níveis estiverem normais, a ressecção do feocromocitoma deve ser considerada completa. Os níveis elevados de catecolaminas e metanefrinas fracionadas, detectados no pós-operatório, são

compatíveis com tumor residual, devido a uma segunda lesão primária ou a metástases ocultas.

## PROGNÓSTICO

Aproximadamente 3% dos feocromocitomas recidivam 6 anos após aquilo que foi considerada uma cirurgia curativa.[20b] A excreção urinária de 24 horas de catecolaminas e metanefrinas fracionadas ou a determinação dos níveis plasmáticos de metanefrinas fracionadas devem ser verificadas anualmente, talvez durante toda a vida. Os exames bioquímicos anuais avaliam a possibilidade de doença metastática, a recorrência do tumor no leito suprarrenal ou o aparecimento tardio de múltiplos tumores primários. Não há necessidade de TC ou de RM de acompanhamento, a não ser que os níveis de metanefrinas ou de catecolaminas se tornem elevados, ou que o tumor original estivesse associado a excesso mínimo ou inexistente de catecolaminas ou metanefrinas.

## FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA METASTÁTICOS

A distinção entre tumores secretores de catecolaminas benignos e malignos é difícil com base nas características clínicas, bioquímicas ou histopatológicas; por conseguinte, a neoplasia maligna baseia-se na documentação de doença metastática (p. ex., para os linfonodos, o osso, o pulmão e o fígado). Observa-se o desenvolvimento de metástases dentro de um período mediano de 5,5 anos (faixa de 0,3 a 53,4 anos) a partir do diagnóstico inicial.[21] O médico deve avaliar a evolução da doença maligna e regular o nível de tratamento segundo a agressividade do comportamento do tumor. Para pacientes com atividade proliferativa muito baixa, é razoável adotar uma conduta expectante ou a prescrição de análogo de somatostatina de ação prolongada. Em outros casos a terapia pode ser guiada por imagens moleculares, com $^{177}$Lu-DOTATATE ou $^{131}$I-MIBG sendo recomendado como terapia inicial, dependendo dos achados.[21b]

As sobrevidas medianas total e doença-específica são 24,6 e 33,7 anos, respectivamente. Todavia, 13% dos pacientes morrem nos 5 anos seguintes ao diagnóstico. Sobrevida menor está correlacionada com sexo masculino, idade mais avançada por ocasião da detecção do tumor primário, metástases sincrônicas, tumor primário de dimensões maiores, níveis elevados de dopamina e não ter sido realizada ressecção do tumor primário.

## FEOCROMOCITOMA DURANTE A GRAVIDEZ

O feocromocitoma durante a gravidez pode provocar morte tanto do feto quanto da mãe. Em uma série de 249 gestações em 232 pacientes com feocromocitomas, o diagnóstico foi feito antes das gestações em 15% das pacientes (n = 37), durante a gravidez em 54% (n = 134) e após o parto em 31% (n = 78). A abordagem para o diagnóstico bioquímico é a mesma que a das pacientes não grávidas. A RM sem gadolínio constitui a modalidade de imagem preferida. A cintilografia com $^{123}$I-MIBG e a PET-TC com Ga-68 DOTATATE (análogo da somatostatina) estão contraindicadas.

O tratamento da crise hipertensiva é igual ao das pacientes não grávidas, exceto que é preciso evitar o uso de nitroprusseto. O preparo pré-operatório é o mesmo utilizado em pacientes não grávidas. Desfechos adversos estão associados a feocromocitoma não reconhecido durante a gravidez, localização abdominal ou pélvica do tumor e níveis de catecolaminas pelo menos 10 vezes acima do limite superior da normalidade. No caso de pacientes diagnosticadas durante a gravidez, a terapia com bloqueadores alfa-adrenérgicos foi associada a menos desfechos adversos, enquanto a cirurgia durante a gravidez não foi associada a desfechos melhores.[22]

A1. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM, et al. Efficacy of α-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2381-2391.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, et al. Pathology and genetics of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72:97-105.
2. Fishbein L, Wilkerson MD. Chromaffin cell biology: inferences from the Cancer Genome Atlas. *Cell Tissue Res*. 2018;372:339-346.

2b. Ebbehoj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and clinical presentation of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2251-e2261.

3. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, et al. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:233-247.

3b. Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. 2020;9:105-123.

4. Mucha L, Leidig-Bruckner G, Frank-Raue K, et al. Phaeochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: RET codon-specific penetrance and changes in management during the last four decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:320-326.
5. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23:e68-e75.
6. Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *J Endocrinol*

*Invest*. 2018;41:21-31.

7. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:141-149.
8. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: towards a molecular classification. *Endocr Rev*. 2017;38:489-515.
9. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:338-345.
10. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1109-1118.
11. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, et al. Characteristics of pediatric vs adult pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1122-1132.

11b. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-565.

12. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol*. 2019. [Epub ahead of print.]
13. Alrezk R, Suarez A, Tena I, et al. Update of pheochromocytoma syndromes: genetics, biochemical evaluation, and imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:1-13.

13b. Buitenwerf E, Berends AMA, van Asselt ADI, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to exclude pheochromocytoma: a systematic review, meta-analysis, and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:2040-2052.

14. Janssen I, Chen CC, Millo CM, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1784-1791.
15. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, et al. (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging*. 2016;16:1-12.
16. Kroiss AS. Current status of functional imaging in neuroblastoma, pheochromocytoma, and paraganglioma disease. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169:25-32.
17. Weingarten TN, Welch TL, Moore TL, et al. Preoperative levels of catecholamines and metanephrines and intraoperative hemodynamics of patients undergoing pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Urology*. 2017;100:131-138.
18. Randle RW, Balentine CJ, Pitt SC, et al. Selective versus non-selective a-blockade prior to laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:244-250.
19. Casey RT, Challis BG, Pitfield D, et al. Management of an acute catecholamine-induced cardiomyopathy and circulatory collapse: a multidisciplinary approach. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017:1-6.
20. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, et al. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:417-421.
20b. Holscher I, van den Berg TJ, Dreijerink KMA, et al. Recurrence rate of sporadic pheochromocytomas after curative adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:588-597.

21. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3296-3305.

21b. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1937-e1952.

22. Bancos I, Atkinson E, Eng C, et al. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicenre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:13-21.

**Uma classe efetiva de fármacos anti-hipertensivos pode basear-se em qual das seguintes características?**

- A. Agonistas dos receptores $\alpha_1$ pós-sinápticos.
- B. Agonistas dos receptores $\alpha_2$ pré-sinápticos.
- C. Ativadores da tirosina hidroxilase.
- D. Agonistas dos receptores $\beta_1$.
- E. Agonistas dos receptores $\beta_2$.

Concluir questão

**Sua paciente, que atualmente está grávida, apresenta mutação causadora de doença na subunidade D da succinato desidrogenase (*SDHD*). Ela quer saber se o filho herdará a mutação de *SDHD* e qual a probabilidade de**

**essa criança desenvolver um paraganglioma durante a sua vida? Você explica que, se o filho dela herdar a mutação *SDHD*, o risco de desenvolvimento de paraganglioma aproxima-se de:**

- A. 0%.
- B. 25%.
- C. 50%.
- D. 75%.
- E. 100%.

Concluir questão

**Em um paciente com massa suprarrenal descoberta de modo incidental, qual das seguintes características de imagem é compatível com feocromocitoma?**

- A. Ausência de realce na tomografia computadorizada (TC) com meio de contraste intravenoso.
- B. Baixa intensidade de sinal na ressonância magnética (RM) ponderada em T2.
- C. Massa homogênea com ausência de alterações císticas e hemorrágicas.

D. Aumento da atenuação da TC pré-contraste (p. ex., > 20 unidades Hounsfield).

E. Rápido *washout* do contraste, com mais de 50% em 10 minutos.

Concluir questão

**Os medicamentos e agentes que frequentemente aumentam os níveis medidos de catecolaminas e metanefrinas incluem:**

A. Inibidores beta-adrenérgicos.

B. Agonistas dos receptores $\alpha_2$ pré-sinápticos.

C. Inibidores da tirosina hidroxilase.

D. Antidepressivos tricíclicos.

E. Bloqueadores dos canais de cálcio.

Concluir questão

**No preparo de um paciente com feocromocitoma para cirurgia, qual das seguintes afirmativas é correta em relação ao bloqueio beta-adrenérgico?**

A. O antagonista beta-adrenérgico deve ser administrado antes de iniciar o bloqueador alfa-adrenérgico.

B. Está indicado para o controle da taquicardia associada às concentrações elevadas de catecolaminas circulantes e ao bloqueio alfa-adrenérgico.

C. A dose do antagonista beta-adrenérgico não é afetada pela asma ou pela insuficiência cardíaca congestiva nesse contexto singular de excesso de catecolaminas.

D. A dose do antagonista beta-adrenérgico deve ser titulada para uma frequência cardíaca de 50 bpm.

E. A dose do antagonista beta-adrenérgico deve ser titulada para uma pressão arterial sistólica de 100 mmHg.

Concluir questão

216

# DIABETES MELITO

JILL P. CRANDALL E HARRY SHAMOON

O diabetes melito[a] (DM) é um distúrbio crônico, que se caracteriza por regulação metabólica anormal, bem como pelo potencial de complicações vasculares e neuropáticas. O DM abrange um conjunto de distúrbios heterogêneos, que têm como característica diagnóstica comum a ocorrência de níveis elevados de glicemia; entretanto, conforme sugerido pelos estudos genéticos e moleculares, é provável que esse conjunto inclua muitas subcategorias e cada uma delas exige abordagens individualizadas de prevenção, diagnóstico e tratamento. Dependendo do contexto em que o paciente se apresenta, o DM pode ser uma condição aguda potencialmente fatal, um distúrbio associado à gravidez ou um distúrbio crônico de evolução gradual, associado a suas complicações secundárias, que podem ser, em última análise, mais debilitantes do que a hiperglicemia. Outros fatores tornam o DM um desafio clínico incomum, como a necessidade de participação ativa dos pacientes no seu tratamento, as apresentações variáveis ao longo do espectros e a apresentação clínica instável e em contínua evolução. Como a gravidade dos defeitos metabólicos subjacentes não permanece estática, o controle do DM exige sempre mudanças no tratamento, de acordo com o estágio da doença. Esses padrões de evolução são sobrepostos aos fenótipos na apresentação e dependem de inúmeros fatores, incluindo idade, sexo, raça, contexto social e outros.

Sabe-se agora que as complicações vasculares e neuropáticas relacionadas com o DM resultam do tratamento imperfeito dos distúrbios metabólicos, definidos principalmente pela hiperglicemia. Há também evidências de que fatores genéticos predisponham ou protejam os pacientes dos efeitos deletérios da hiperglicemia. Independentemente do subtipo específico de DM, todos têm em comum algum grau de deficiência de insulina. A deficiência de insulina pode ser absoluta, como no DM do tipo 1 (DM1), ou pode ser

relativa, com resistência à insulina coexistente, como no DM do tipo 2. A deficiência de insulina constitui o principal fator do comprometimento da homeostasia energética, enquanto a hiperglicemia desempenha o papel dominante nas complicações relacionadas com a doença. Ao longo dos últimos 40 anos, foram realizados grandes avanços na nossa compreensão do DM, com consequentes contribuições para o diagnóstico e o arsenal terapêutico.

## DEFINIÇÕES

Apesar da heterogeneidade dos fenótipos, é possível, de modo geral, classificar o DM em dois subgrupos principais: o tipo 1 (anteriormente designado como diabetes de início juvenil ou insulinodependente) e o tipo 2 (anteriormente designado como diabetes de início na idade adulta ou não insulinodependente). As principais características clínicas do tipo 1 e do tipo 2 são apresentadas na Tabela 216.1 e descritas de modo detalhado nas seções correspondentes, adiante.

Além dessas duas grandes categorias, o diabetes melito pode ocorrer em associação a outros distúrbios, com o uso de certos medicamentos ou, raramente, em consequência de mutação genética específica, o diabetes do tipo maturidade de início na juventude (MODY; do inglês, *maturity-onset diabetes of youth*).

## DIABETES MELITO ASSOCIADO A OUTROS DISTÚRBIOS OU SÍNDROMES

O DM pode ocorrer como parte de diversas síndromes hereditárias, incluindo as síndromes de Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Down e Wolfram, entre outras. Os defeitos genéticos e metabólicos envolvidos são heterogêneos, porém resultam habitualmente em comprometimento da função das células β. A obesidade (e a consequente resistência à insulina) associada a muitas dessas síndromes também contribui. As doenças do pâncreas exócrino, como pancreatite, câncer pancreático, hemocromatose e fibrose cística, podem ser acompanhadas de comprometimento da função endócrina do pâncreas, levando ao DM com deficiência de insulina. Diversas endocrinopatias que estão associadas à resistência à insulina, incluindo acromegalia, síndrome de

Cushing e feocromocitoma, podem resultar em tolerância à glicose prejudicada (pré-diabetes) ou diabetes franco em indivíduos predispostos. As infecções virais, como a rubéola congênita e o citomegalovírus, podem causar diabetes em consequência da destruição das células β. Por fim, a hiperglicemia pode estar associada ao uso de determinados fármacos, incluindo os que agravam a resistência à insulina (p. ex., glicocorticoides, ácido nicotínico, diuréticos tiazídicos) e os que comprometem a função das células β (p. ex., pentamidina, diazóxido, gamainterferona).

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA DIABETES MELITO

O DM é diagnosticado com base em um de vários critérios, incluindo concentração plasmática de glicose em jejum, concentração plasmática de glicose após a administração de uma carga de glicose padrão oral de 75 g (teste de tolerância à glicose oral) e porcentagem da hemoglobina glicada ($HbA_{1c}$) (Tabela 216.2). Na maioria dos casos, os resultados anormais exigem a realização de um exame confirmatório, porém o DM pode ser diagnosticado quando há hiperglicemia inequívoca (concentração plasmática de glicose casual > 200 mg/dℓ) e manifestações típicas de poliúria, polidipsia e perda de peso.

| Tabela 216.1 | Classificação do diabetes melito. | |
|---|---|---|
| | **TIPO 1** | **TIPO 2** |
| Idade de início | Infância ou início da idade adulta, porém pode manifestar-se em qualquer idade | Meia-idade ou mais tarde, porém pode se manifestar em crianças e adolescentes obesos |
| História familiar/fatores genéticos | Risco genético definido, porém a | Forte componente genético, poligênico |

| | | |
|---|---|---|
| | maioria dos casos é esporádica | na maioria dos casos |
| Deflagradores ambientais | Em grande parte, desconhecidos | Obesidade, sedentarismo |
| Necessidade de terapia com insulina | Universal | Variável |
| Frequência entre indivíduos com diabetes | 5 a 10% | Cerca de 90% |
| Distúrbios associados | Autoimunidade, particularmente da tireoide, outros distúrbios endócrinos | Hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico |

Como os níveis plasmáticos de glicose estendem-se em um *continuum*, a seleção de um limiar diagnóstico específico é, em alguns aspectos, arbitrária. Os critérios atuais baseiam-se no nível plasmático de glicose ou de $HbA_{1c}$ acima do qual o risco de complicações microvasculares específicas do DM (p. ex., retinopatia) está perceptivelmente aumentado. Em situações de alteração da renovação dos eritrócitos ou em certas hemoglobinopatias, a $HbA_{1c}$ pode não refletir de maneira acurada os níveis plasmáticos médios de glicose (ver seção mais adiante sobre hemoglobina glicada), e deve-se utilizar a medição direta da glicemia. Existem critérios de glicose separados para o diagnóstico do diabetes gestacional (ver seção sobre diabetes gestacional, nas manifestações clínicas de diabetes melito tipo 2).

Os estados de regulação prejudicada da glicose (pré-diabetes), que não preenchem os critérios para diabetes melito, também foram definidos (concentração de glicose em jejum de 100 a 125 mg/dℓ, concentração de glicose em 2 horas de 140 a 199 mg/dℓ ou nível de $HbA_{1c}$ de 5,7 a 6,4%). Os indivíduos nessas categorias correm risco aumentado de DM, porém nem

todos progredirão e alguns poderão reverter para a normalização da regulação da glicose. A tolerância prejudicada à glicose (concentração de glicose de 2 horas de 140 a 199 mg/dℓ no teste de tolerância à glicose oral) também tem sido associada a risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica, que pode ser independente do desenvolvimento futuro de DM.

## Hemoglobina glicada

As medições da hemoglobina glicada são clinicamente utilizadas desde a década de 1980 como meio de avaliar o controle glicêmico em pacientes com DM e, mais recentemente, para o diagnóstico de DM e de estados pré-diabéticos. Os níveis de hemoglobina glicada de > 7,4% ou < 5,6% estão associados a taxa de mortalidade elevada por todas as causas em pacientes com diabetes melito. Em indivíduos sem DM, o nível ideal situa-se entre 5,0 e 6,5%.[1b] A hemoglobina $A_{1c}$ ($HbA_{1c}$) é formada pela glicosilação não enzimática da hemoglobina, e a sua porcentagem reflete a exposição da molécula de hemoglobina A à glicose durante o tempo de vida dos eritrócitos circulantes (cerca de 120 dias). Por conseguinte, a $HbA_{1c}$ apresenta uma relação previsível (mas não linear) com os níveis plasmáticos médios de glicose durante os 3 a 4 meses precedentes, embora a exposição mais recente à glicose (nas 4 semanas precedentes) contribua relativamente mais para a glicosilação. A relação entre a $HbA_{1c}$ e os níveis médios de glicose foi inicialmente baseada em dados obtidos do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e, recentemente, foram atualizados com base em dados obtidos de estudos que utilizaram o monitoramento contínuo da glicemia em indivíduos ambulatoriais, incluindo aqueles com e sem DM (Tabela 216.3).

Embora sejam utilizados vários tipos diferentes de ensaios (p. ex., cromatografia de afinidade, imunoensaio) para medir a $HbA_{1c}$, os métodos têm sido, em sua maioria, harmonizados para um padrão comum e, em geral, permitem que os resultados de diferentes laboratórios sejam utilizados de forma intercambiável. Os resultados da $HbA_{1c}$ podem ser influenciados por vários fatores, incluindo condições que alterem a sobrevida dos eritrócitos (p. ex., anemia hemolítica) ou que causem interferência em um ensaio específico. Nessas situações, as medições da frutosamina (uma proteína sérica glicada) ou da albumina glicada, ambas as quais refletem os níveis médios de glicose

durante as 2 a 3 semanas precedentes, podem fornecer uma avaliação mais acurada dos níveis de glicose recentes. Entretanto, esses ensaios não foram tão bem padronizados, e a relação com os níveis plasmáticos médios de glicose está menos bem estabelecida.

**Tabela 216.2 Critérios diagnósticos para diabetes melito.**

| | NORMAL | PRÉ-DIABETES | DIABETES MELITO |
|---|---|---|---|
| Concentração de glicose em jejum (mg/dℓ) | < 100 | 100 a 125 | ≥ 126 |
| TTGO, concentração de glicose em 2 h (mg/dℓ) | < 140 | 140 a 199 | ≥ 200 |
| $HbA_{1c}$ (%) | < 5,7 | 5,7 a 6,4 | ≥ 6,5 |

TTGO = teste de tolerância à glicose oral. Modificada de American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes–2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-S27.

## BIOPATOLOGIA DO DIABETES MELITO

A Figura 216.1 fornece um resumo dos efeitos da deficiência de insulina sobre o metabolismo energético do corpo.

Devido ao papel dominante da insulina no metabolismo dos carboidratos, não é surpreendente que a sua disponibilidade e efetividade desempenhem um papel em todas as formas de diabetes. Entretanto, como muitos outros fatores diabetogênicos podem atuar, e como existe uma interdependência entre muitos desses mecanismos homeostáticos, apontar para as suas contribuições individuais em cada paciente é praticamente impossível.

A fisiologia normal da insulina é coordenada em uma dinâmica complexa envolvendo combustíveis metabólicos, neurotransmissores e outros hormônios. A insulina é sintetizada como pré-proinsulina nos ribossomos do retículo endoplasmático rugoso das células β das ilhotas pancreáticas e, em

seguida, é convertida em proinsulina, que, por sua vez, é transportada até o aparelho de Golgi, onde é acondicionada em grânulos secretores. A proinsulina é clivada em quantidades equimolares de insulina e de um segmento de conexão (peptídio C) nos grânulos secretores. A estimulação da secreção de insulina resulta na liberação de quantidades equimolares de insulina e de peptídio C (bem como de uma pequena quantidade de proinsulina) na veia porta do fígado. Enquanto uma grande proporção da insulina está ligada a seu receptor hepático e é metabolizada em sua "primeira passagem" pelo fígado, o peptídio C é muito menos propenso ao metabolismo hepático e fornece melhor reflexo da secreção de insulina, embora, do ponto de vista quantitativo, tenha utilidade limitada no diagnóstico clínico ou no tratamento do diabetes.

**Tabela 216.3** **Relação entre a $HbA_{1c}$ e os níveis médios estimados de glicose durante os 3 meses precedentes.**

| | ***NÍVEL MÉDIO ESTIMADO DE GLICOSE*** | |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **mg/dℓ** | **mmol/ℓ** |
| 5 | 97 | 5,4 |
| 6 | 126 | 7,0 |
| 7 | 154 | 8,6 |
| 8 | 183 | 10,2 |
| 9 | 212 | 11,8 |
| 10 | 240 | 13,4 |
| 11 | 269 | 14,9 |
| 12 | 298 | 16,5 |

De Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the $A_{1c}$ assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-1478.

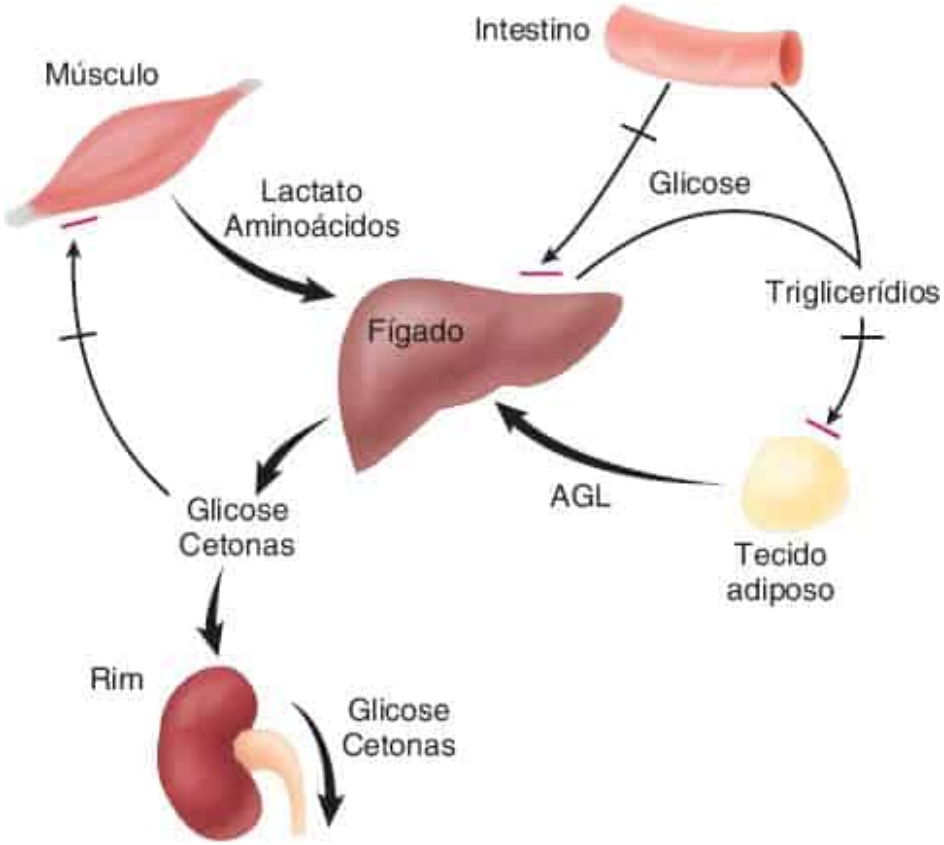


**FIGURA 216.1 Efeitos da deficiência de insulina sobre o metabolismo energético corporal.** A falta de insulina leva à mobilização de substratos para gliconeogênese e cetogênese a partir do músculo e do tecido adiposo, à produção acelerada de glicose e cetonas pelo fígado e ao comprometimento da remoção de combustíveis endógenos e exógenos pelos tecidos responsivos à insulina. Os resultados consistem em hiperglicemia grave e a hipercetonemia, que sobrepujam os mecanismos de remoção renal. AGL = ácidos graxos livres.

O principal regulador da secreção de insulina é a glicose. O processo de secreção da insulina pelas células β é mostrado de maneira esquemática na Figura 216.2. A glicose é captada pelas células β por meio do sistema do transportador de glicose GLUT2 e, em seguida, é fosforilada a glicose 6-fosfato por uma glicoquinase específica das ilhotas. Por conseguinte, a glicoquinase pode ser considerada como o "sensor de glicose" da célula β; a ocorrência de mutações nessa enzima pode levar a uma síndrome de diabetes

específica (MODY2); há evidências de seu papel em formas comuns de diabetes tipo 2. A conversão da glicose em glicose-6-fosfato resulta em aumento sequencial do trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP ($K_{ATP}$) na membrana da célula β, despolarização da membrana e influxo de cálcio, migração dos grânulos secretores de insulina na membrana celular e a sua fusão com a membrana e, por fim, liberação de insulina no líquido extracelular. O canal de $K_{ATP}$ é constituído pelo receptor de sulfonilureia 1 (SUR1) e por uma subunidade interna do canal de potássio, Kir6.2. As mutações no gene *SUR1* ou no gene *Kir6.2* levam à perda de atividade da $K_{ATP}$; em consequência, a célula é despolarizada, resultando em liberação crônica de insulina e em uma síndrome denominada *hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da lactância*. Foram também identificadas mutações em *Kir6.2* e *SUR1* em pacientes com diabetes melito neonatal permanente; nesses pacientes, o tratamento com sulfonilureia pode normalizar a secreção de insulina.

A magnitude da resposta secretora da insulina é determinada pelo nível de glicemia, bem como pela taxa e modo de entrada da glicose. Em comparação com a administração intravenosa de glicose, são produzidos níveis mais elevados de insulina quando a glicose é administrada por via oral, devido à liberação simultânea de incretinas derivadas do intestino, que incluem o peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP), ambos os quais aumentam a secreção de insulina. De fato, os fármacos que simulam ou que aumentam esse efeito de incretina são úteis no tratamento do diabetes tipo 2.

As elevações rápidas nos níveis de glicemia (p. ex., após a administração intravenosa de glicose) causam um pico de secreção de insulina, que alcança o seu valor máximo em poucos minutos e declina rapidamente (a denominada secreção de insulina de primeira fase). Com elevações mais persistentes da concentração plasmática de glicose, a secreção de insulina é sustentada (a denominada secreção de insulina de segunda fase). O indicador fisiopatológico mais precoce de função deficiente das células β pode ser a perda da secreção de insulina de primeira fase, que precede em anos o declínio da reserva secretora de insulina suficiente para resultar em intolerância à glicose ou diabetes.

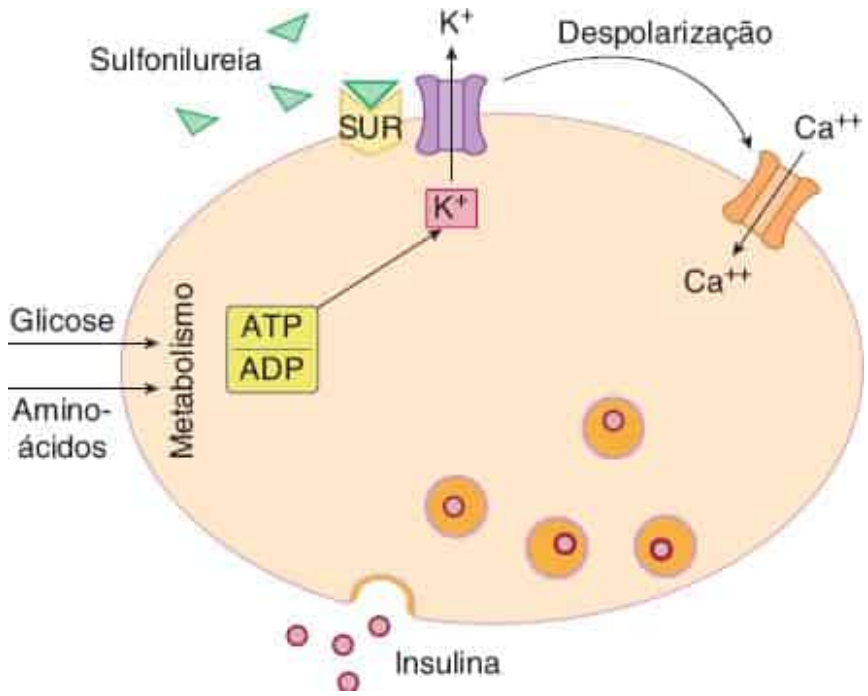


**FIGURA 216.2 Regulação da secreção de insulina por nutrientes.** A glicose é captada pela célula β por meio do transportador de glicose GLUT2 e é metabolizada (inicialmente por meio de fosforilação a glicose 6-fosfato pela glicoquinase). Isso leva a um aumento do ATP intracelular (e aumento da razão ATP/ADP citoplasmática), que provoca o fechamento do canal de potássio dependente de ATP, seguido de despolarização da membrana e abertura subsequente dos canais de cálcio regulados por voltagem. O influxo de cálcio mobiliza os grânulos secretores de insulina que se fundem com a membrana celular, liberando a insulina no líquido extracelular. O receptor de sulfonilureia 1 (SUR1) é um componente do canal de potássio dependente de ATP. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina.

## Ação da insulina

As ações da insulina sobre os seus principais órgãos-alvo (*i. e.*, músculo, gordura, fígado) apresentam efeitos complexos e coordenados sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios e são mediadas pela sua interação com o receptor de insulina. A sinalização do receptor de

insulina por meio do substrato do receptor de insulina 1 e da fosfatidilinositol 3-quinase é uma importante via na mediação do transporte de glicose estimulado pela insulina, notavelmente pela estimulação da translocação do transportador de glicose GLUT4 até a membrana celular. Essa via também é responsável pelos efeitos vasodilatadores da insulina (por meio do aumento da expressão da óxido nítrico sintetase endotelial) que podem contribuir para a utilização da glicose, aumentando a liberação de nutrientes nos tecidos. Os defeitos nessas vias de sinalização intracelulares constituem uma importante causa de comprometimento da ação da insulina, ou "resistência à insulina" (ver seção sobre ação da insulina prejudicada [resistência à insulina] em biopatologia do diabetes melito tipo 2).

As ações globais da insulina tendem a promover a captação e o armazenamento de nutrientes no estado alimentado e a liberação de nutrientes das reservas corporais em jejum, conforme resumido na Tabela 216.4.

No *período pós-prandial*, a elevação dos níveis de glicose desencadeia simultaneamente a secreção de insulina e suprime a liberação de glucagon. O consequente aumento da razão entre insulina e glucagon eleva a síntese hepática de glicogênio e inibe a liberação de glicose do fígado. A insulina estimula a captação de glicose pelo músculo esquelético e no tecido adiposo, promovendo a síntese de proteínas e triglicerídios. No *estado de jejum*, o declínio dos níveis de glicose inibe a liberação de insulina, aumentando, assim, a glicogenólise e a gliconeogênese e o consequente fornecimento de glicose na circulação. Nos estados de deficiência absoluta ou relativa de insulina, os níveis basais inadequados de insulina possibilitam a produção desenfreada de glicose hepática, o que resulta em hiperglicemia de jejum. A insulina inadequada no estado alimentado impede a captação periférica de glicose (predominantemente pelo músculo esquelético), contribuindo, assim, para a hiperglicemia pós-prandial. O comprometimento da supressão da produção hepática de glicose também contribui para a hiperglicemia pós-prandial em pacientes com diabetes (ver também seção sobre diabetes melito tipo 2).

## DIABETES MELITO TIPO 1

### Epidemiologia

O diabetes melito tipo 1 pode se manifestar em qualquer idade, porém normalmente aparece na infância, em particular em torno da época da puberdade. Entretanto, novos casos de diabetes tipo 1 podem aparecer em qualquer momento da vida, e, nos EUA, cerca de 30% dos pacientes são diagnosticados após a idade adulta jovem.[1]

No mundo inteiro, a incidência de diabetes melito tipo 1 varia de 50 a 100 vezes, com taxas mais elevadas em indivíduos de ascendência do norte da Europa. Ambos os sexos são igualmente afetados na infância, porém os homens são mais comumente afetados no início da vida adulta. A incidência do diabetes tipo 1 na infância está aumentando rapidamente em todas as populações, em particular na faixa etária de menos de 5 anos, com um tempo de duplicação de menos de 20 anos na Europa. Nos EUA, a incidência do diabetes tipo 1 entre os indivíduos jovens aumentou significativamente de maneira linear, de 1,8% por ano entre 2002 e 2012, particularmente entre jovens de grupos minoritários raciais e étnicos.[2] Essas tendências são consideradas mais adiante, nesta seção. A incidência crescente do diabetes tipo 1 sugere importante contribuição ambiental, porém o papel dos fatores patogênicos específicos permanece, em grande parte, incerto. A distinção entre diabetes tipo 1 e tipo 2 pode tornar-se indefinida posteriormente durante a vida, de modo que a verdadeira incidência cumulativa do distúrbio é desconhecida.

**Tabela 216.4** **Efeitos metabólicos da insulina.**

| EFEITO METABÓLICO | ESTIMULADO PELA INSULINA | INIBIDO PELA INSULINA |
|---|---|---|
| Metabolismo dos carboidratos | Transporte de glicose<br>Glicólise<br>Síntese de glicogênio | Degradação do glicogênio<br>Gliconeogênese |
| Metabolismo das proteínas | Transporte de aminoácidos | Degradação de proteínas |

| | | |
|---|---|---|
| | Síntese de proteínas | |
| Metabolismo dos lipídios | Captação dos triglicerídios<br>Lipogênese | Lipólise<br>Oxidação de ácidos graxos |

Na Europa, as taxas mais elevadas de diabetes na infância são encontradas na Escandinávia, com uma incidência em crianças do nascimento aos 14 anos que varia de 57 em 100.000 por ano na Finlândia a 4 por 100.000 na Macedônia. Nos EUA, a incidência anual global em jovens é de cerca 19 por 100.000. As taxas de prevalência são notavelmente diferentes entre grupos étnicos que vivem na mesma região geográfica, provavelmente em virtude de diferenças genéticas na suscetibilidade à doença. O diabetes de início precoce apresenta maior risco familiar, e os pais afetados têm mais tendência a transmitir diabetes tipo 1 à prole do que as mães afetadas, com risco de 6 a 9% e de 1 a 3%, respectivamente.

Tendo em vista que os EUA não dispõem de um registro de saúde sistemático, e que a sua população é multiétnica, as estimativas anteriores da prevalência e da incidência do diabetes tipo 1 foram baseadas em extrapolações de coortes limitadas. O estudo multicêntrico SEARCH for Diabetes in Youth (financiado pelos Centers for Disease Control and Prevention e pelo National Institutes of Health) examinou o diabetes entre crianças e adolescentes nos EUA. Durante o período de 2008 a 2009, estima-se que 18.436 pessoas com menos de 20 anos nos EUA tenham sido diagnosticadas com diabetes tipo 1, enquanto 5.089 pessoas com menos de 20 anos foram diagnosticadas com diabetes tipo 2. Nas crianças com menos de 10 anos, os novos casos de diabetes tipo 1 ultrapassaram de longe os do tipo 2 (22,2 por 100.000 por ano para o diabetes tipo 1 *versus* 0,8 por 100.000 para o diabetes tipo 2). Entre os jovens a partir de 10 anos, a taxa de novos casos de diabetes tipo 1 foi aproximadamente o dobro da taxa do tipo 2 (21,9 por 100.000 por ano para o diabetes tipo 1 *versus* 11,0 por 100.000 para o diabetes tipo 2). Os jovens brancos não hispânicos tiveram a maior taxa de novos casos de diabetes tipo 1 em todas as faixas etárias. As taxas de incidência do diabetes por idade e por raça/etnia estão resumidas na Figura 216.3.

O índice de massa corporal (IMC) elevado está associado a uma idade mais jovem por ocasião do diagnóstico de diabetes tipo 1, mas isso parece ser

o caso apenas em crianças que já apresentam comprometimento da função das células β. Além disso, o baixo peso ao nascer pode constituir um fator na aceleração do início do diabetes tipo 1, sugerindo que o ambiente intrauterino pode representar um importante determinante da idade no início do diabetes tipo 1.

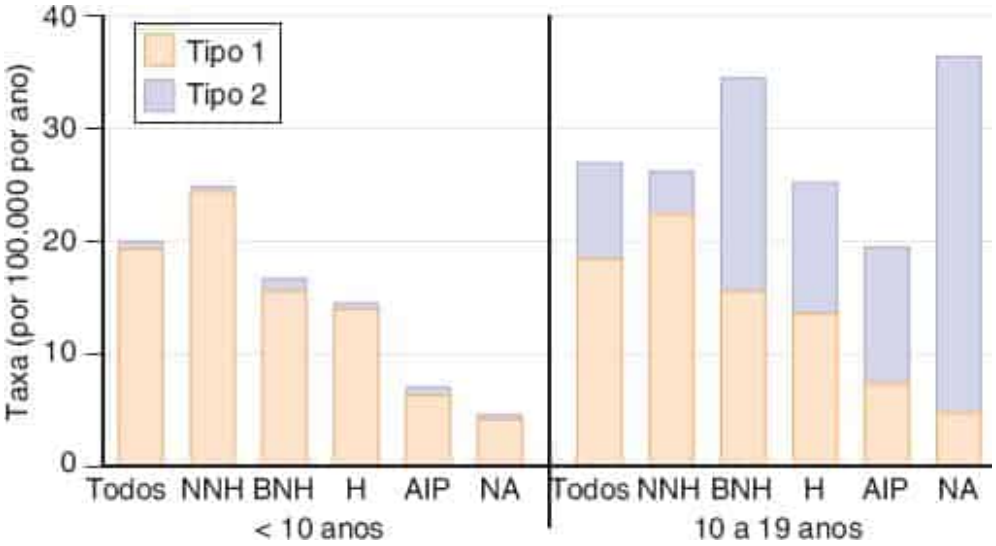


**FIGURA 216.3 Taxa de novos casos de diabetes tipo 1 e tipo 2 entre as pessoas com menos de 20 anos nos EUA, por idade e raça/etnia, 2008–2009.** NA = nativos americanos; AIP = americanos asiáticos/das ilhas do Pacífico; H = hispânicos/latinos; NNH = negros não hispânicos; BNH = brancos não hispânicos. (De Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014.* Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. Source: SEARCH for Diabetes in Youth Study.).

## Biopatologia

No diabetes tipo 1, uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e autoimunes tem como alvo seletivo as células β do pâncreas produtoras de insulina e, em última análise, provoca destruição dessas células. O papel dos fatores genéticos no diabetes tipo 1 já é reconhecido há muito tempo, enfatizado pelo agrupamento familiar com outros distúrbios endócrinos autoimunes[3] e pelas taxas de concordância entre gêmeos idênticos de 30 a

40%. Como essas taxas de concordância não são tão elevadas quanto no diabetes tipo 2 (*i. e.*, > 80%), os fatores ambientais claramente devem desempenhar um importante papel. Embora a existência de um fator desencadeante ambiental seja altamente provável no diabetes tipo 1, até mesmo gêmeos idênticos não expressam genes idênticos do receptor de células T e de imunoglobulinas; em consequência, não se pode esperar uma concordância total. Os irmãos que são idênticos com o probando em relação ao antígeno leucocitário humano (HLA) correm risco de 12 a 15% de desenvolver diabetes em torno dos 20 anos.

Embora muitos dos genes ligados ao diabetes tipo 1 ainda não tenham sido identificados, cerca de 60 são conhecidos.[4] Os genes HLA, que estão localizados no braço curto do cromossomo 6, contribuem com cerca de 50% da suscetibilidade genética para o diabetes tipo 1.[5] Dois haplótipos HLA da classe II, DR4-DQ8 e DR3-DQ2, estão presentes em cerca de 90% das crianças com diabetes tipo 1. O genótipo que contém os dois haplótipos está associado ao maior risco de diabetes (cerca de 5%) e é mais comumente observado na doença de início precoce. Em contrapartida, o haplótipo DR15-DQ6 é altamente protetor e é encontrado em apenas 1% das crianças com diabetes tipo 1, em comparação com 20% na população geral. Os haplótipos de suscetibilidade HLA estão hiper-representados no diabetes tipo 1 de início na vida adulta, porém com menor frequência do que no diabetes tipo 1 clássico juvenil. Outros genes provavelmente contribuem para a suscetibilidade genética ao diabetes tipo 1. Incluem o gene da insulina (no cromossomo 11) e vários outros *loci* associados a outras condições autoimunes, sugerindo a existência de vias comuns que predispõem à perda da autotolerância. Outro gene, *IFIH1*, localizado no cromossomo 2, codifica uma proteína envolvida na imunidade inata e desempenha um papel no reconhecimento dos genomas de RNA de determinados vírus. Foi sugerido que os altos níveis de IFIH1 possam provocar respostas imunes antivirais exageradas, que predispõem à autoimunidade. Muitos outros genes também foram implicados, ressaltando a natureza poligênica dessa doença.

Historicamente, as causas ambientais do diabetes tipo 1 concentraram-se nos vírus, devido a associações com pandemias sazonais de infecções e, raramente, devido ao isolamento de um patógeno específico. As epidemias de caxumba, rubéola e infecção pelo vírus Coxsackie foram associadas a um aumento da frequência do diabetes tipo 1. Além disso, foram relatados raros

exemplos específicos e convincentes de diabetes induzido por vírus. Entretanto, acredita-se que a lesão das células β mediada por vírus não seja responsável pela destruição maciça das células β, mas que possa desencadear uma resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos. Por conseguinte, os vírus podem conter moléculas que se assemelham a uma proteína das células β, e, assim, a infecção viral poderia anular a autotolerância e desencadear respostas autoimunes.

Foi reconhecido, há muito tempo, que cerca de 80% dos indivíduos com diabetes tipo 1 de início recente apresentam anticorpos dirigidos contra várias proteínas das células das ilhotas, incluindo insulina, ácido glutâmico descarboxilase (GAD65 e GAD67) e o antígeno 512 da proteína dos grânulos secretores das células das ilhotas (IA-2). Esses anticorpos biomarcadores têm sido ferramentas importantes para estudar o potencial de identificação e prevenção precoce da destruição total de células β em indivíduos suscetíveis ao diabetes tipo 1. A destruição das células β é mediada, em grande parte, por uma variedade de citocinas ou pela atividade direta dos linfócitos T, provocando apoptose ou destruição celular, embora as evidências tenham sugerido que os anticorpos dirigidos contra as ilhotas também podem desempenhar um papel. Os estudos patológicos realizados tanto em modelos animais quanto em seres humanos estabeleceram que os infiltrados de células inflamatórias nas ilhotas (denominados insulite), que são compostos de células T $CD8^+$ e $CD4^+$, macrófagos e células B, estão ligados ao aparecimento do diabetes. Com o passar do tempo, as ilhotas tornam-se totalmente desprovidas de células β e infiltrados inflamatórios; as células α, δ e do polipeptídio pancreático são mantidas intactas, ilustrando, assim, a especificidade do ataque autoimune contra as células β.

O papel fundamental das células T é sugerido por estudos envolvendo o transplante de pâncreas em gêmeos idênticos. Gêmeos monozigóticos com diabetes, que receberam transplantes de rim e de pâncreas de seu irmão não diabético geneticamente idêntico necessitam de pouca ou nenhuma imunossupressão terapêutica. Entretanto, esses pacientes acabam apresentando recidiva da insulite, com recorrência subsequente do diabetes. As evidências que implicam as células T na autoimunidade do diabetes também provêm de ensaios clínicos que utilizam fármacos imunossupressores. Os fármacos como a ciclosporina ou anticorpos dirigidos contra um componente do receptor de células T (anti-CD3) ou que alteram a

apresentação de antígenos pelas células B (anti-CD20) lentificam a progressão do diabetes de início recente, porém esse efeito não é sustentado se a imunossupressão for retirada.

## Manifestações clínicas

Foi claramente estabelecido que o diabetes tipo 1 apresenta uma longa fase pré-clínica, descrita de forma mais adequada na Figura 216.4. Por ocasião do diagnóstico clínico, cerca de 10 a 20% da massa original de células β podem ainda ser funcionais. Na maioria dos casos, a hiperglicemia manifesta (e a cetose, se estiver presente) pode ser precipitada por uma doença clínica não relacionada ou por estresse imposto a uma reserva das ilhotas já limitada, desencadeando, assim, as manifestações clínicas diagnósticas. Normalmente, a hiperglicemia sintomática, manifestada por poliúria, polidipsia, perda de peso e fadiga, ocorre de maneira abrupta na criança ou no adulto jovem saudáveis nos demais aspectos. Em minoria dos pacientes, a apresentação inicial pode consistir em cetoacidose diabética (CAD), que pode ocorrer se houver atraso no reconhecimento dos sintomas do diabetes. Enquanto a doença tem uma incidência aumentada nos meses de inverno, classicamente atribuída a infecções virais respiratórias, esse padrão sazonal pode resultar de hormônios contrarreguladores associados à doença, que impulsionam a hiperglicemia em indivíduos com função já comprometida das células β. De modo semelhante, a coincidência do diabetes tipo 1 com a puberdade foi atribuída à resistência à insulina associada a aumentos na secreção dos hormônios sexuais e do crescimento.

O diagnóstico do diabetes é estabelecido com base nos sintomas ou nos critérios de glicemia (ver Tabela 216.2). Raramente, efetua-se a medição dos anticorpos antiácido glutâmico descarboxilase, porém a determinação da etiologia do tipo 1 é, em geral, realizada em bases clínicas. Após o início da terapia com insulina e a estabilização dos níveis plasmáticos de glicose, o paciente pode passar por um período de várias semanas a meses de hiperglicemia relativamente fácil de controlar. Essa denominada fase de “lua de mel” do diabetes tipo 1 resulta da melhora do estresse subjacente, na existência de uma função das células β que ainda não declinou totalmente, e reflete a destruição grave, porém não total, das células β, com secreção contínua (porém reduzida) de insulina. Subsequentemente, o declínio contínuo e progressivo da produção de insulina geralmente leva a níveis indetectáveis

depois de alguns anos. Entretanto, com a disponibilidade de ensaios altamente sensíveis para o peptídio C, foram detectados baixos níveis de produção de insulina em alguns pacientes com diabetes tipo 1 de longa duração, que demonstram um controle glicêmico mais estável. Em pacientes com início de diabetes tipo 1 na idade adulta, a apresentação clínica pode seguir uma evolução mais indolente (o denominado diabetes autoimune latente em adultos), talvez devido ao declínio da massa de células β em um ritmo mais lento. Com efeito, o diabetes tipo 1 pode ser diagnosticado de modo incorreto como tipo 2 em muitos desses pacientes até que a progressão da deficiência de insulina revele o fenótipo de dependência completa e permanente de insulina.

## TRATAMENTO

A chave para o sucesso do tratamento do diabetes tipo 1 consiste em efetuar uma reposição fisiológica de insulina, ou seja, reproduzir a relação normal e estritamente regulada entre a glicose plasmática e a secreção de insulina. Embora a tecnologia atual possa apenas simular essa fisiologia normal, foram realizados progressos substanciais para possibilitar a manutenção de euglicemia relativa em muitos pacientes. O controle bem-sucedido da glicose exige um compromisso substancial por parte do paciente e do profissional de saúde.[6]

### Insulinoterapia

Todos os pacientes com diabetes tipo 1 necessitam de tratamento com insulina para sobreviver. A abordagem para a reposição de insulina no diabetes tipo 1 exige a consideração das necessidades de insulina basal (insulina necessária para manter a homeostasia no estado de jejum) e da insulina necessária para o influxo de nutrientes que ocorre com as refeições. Dispõe-se de diversas preparações de insulina, que diferem com base no padrão de absorção após injeção subcutânea. As preparações de insulina atualmente utilizadas são, em sua maioria, análogos da insulina humana, que foram modificados (em geral, modificando um ou mais aminoácidos), de modo a alterar a farmacocinética para acelerar ou retardar a absorção (Tabela 216.5).

Os pacientes com diabetes tipo 1 são tratados com uma insulina “basal” de ação longa e uma insulina “prandial” de ação mais curta na hora das refeições, por um esquema de múltiplas injeções diárias de insulina ou por uma bomba de infusão contínua de insulina subcutânea. Normalmente, a necessidade diária de insulina em pacientes com diabetes tipo 1 situa-se entre 0,3 e 1,0 unidade/kg/dia, sendo metade administrada na forma de insulina basal, e o restante, dividido em *bolus* antes das refeições. As doses de insulina prandial são determinadas pelo conteúdo de carboidratos da refeição, juntamente com um “fator de correção” se a glicose estiver elevada antes da refeição. Por exemplo, uma conduta comum consiste em administrar 1 unidade para cada 10 a 15 g de carboidrato na refeição, somada a um fator de correção de 1 unidade para diminuir a concentração plasmática de glicose em 20 a 50 mg/dℓ. Entretanto, as necessidades de insulina são influenciadas por diversos fatores (p. ex., idade, tamanho corporal, sensibilidade à insulina) e variam de maneira substancial entre os pacientes; por conseguinte, esses algoritmos precisam ser individualizados. Dispõe-se de vários aplicativos para celular e programas de computador para ajudar os pacientes com o cálculo da dose. A necessidade do paciente de monitorar a concentração de glicose no sangue, geralmente várias vezes por dia, é de importância crítica para o sucesso da reposição fisiológica de insulina (ver adiante).

Uma bomba de infusão subcutânea contínua de insulina, com análogo de insulina de ação curta, pode ser programada para liberar uma infusão basal e um *bolus* pré-prandial. A maioria das bombas de insulina contém um reservatório de insulina fixado por meio de tubo fino e flexível a um cateter muito pequeno, que é inserido SC pelo paciente e trocado a cada 2 ou 3 dias para evitar inflamação e fibrose locais, que podem interferir na absorção de insulina. A taxa de administração de insulina basal pode ser programada para variar ao longo do dia e pode ser particularmente útil para evitar a hiperglicemia associada ao “fenômeno do amanhecer” (elevação dos níveis de glicemia nas primeiras horas da manhã, que se acredita seja devido, em grande parte, à secreção aumentada de

hormônio de crescimento). A maioria das bombas de insulina pode ser programada para calcular as doses de insulina prandial, baseando-se no nível de glicose antes da refeição e no conteúdo de carboidratos da refeição, que são inseridos pelo paciente. Entretanto, em caso de mau funcionamento da bomba, pode haver desenvolvimento de descompensação metabólica, incluindo CAD, em algumas horas, visto que não há nenhum reservatório subcutâneo de insulina de ação longa. O uso bem-sucedido de uma bomba de insulina exige um paciente motivado e informado, juntamente com o apoio de uma equipe especializada em diabetes, incluindo um educador certificado de diabetes melito. A terapia com bomba de infusão pode ser utilizada com sucesso em crianças e adolescentes e está associada a taxas reduzidas de complicações agudas, incluindo hipoglicemia grave e CAD, em comparação com injeções de insulina.[7] Quando utilizada apropriadamente, a infusão subcutânea contínua de insulina proporciona aos pacientes flexibilidade máxima no estilo de vida e a melhor chance para alcançar níveis de glicemia quase normais.[A1] Mais recentemente, tornaram-se disponíveis sistemas de administração de insulina em alça fechada híbridos, em que um algoritmo de controle aumenta ou diminui de maneira autônoma ou contínua a administração subcutânea de insulina basal, com base nos níveis de glicose em tempo real registrados por um monitor contínuo de glicose (ver adiante). Esses sistemas podem melhorar o controle da glicose e reduzir a hipoglicemia, em comparação com o uso da bomba de insulina convencional.[A2,A2c]

Alguns pacientes que têm dificuldade em aderir a um esquema de injeções múltiplas ou de bomba de insulina podem ser tratados com combinações de insulina “bifásicas” pré-misturadas, como, por exemplo, uma mistura de NPH e insulina regular administrada 2 vezes/dia. Essa abordagem pode ser apropriada para pacientes com início recente de diabetes tipo 1 que ainda mantêm alguma produção endógena de insulina. Entretanto, na maioria dos pacientes, esse esquema raramente é ideal, visto que carece de flexibilidade e, com frequência, aumenta o risco de hipoglicemia.

## Tratamento com dieta e estilo de vida

No diabetes tipo 1, o foco do planejamento dietético concentra-se na estimativa acurada do conteúdo de carboidratos da refeição, de modo a possibilitar a dosagem adequada da insulina prandial. Isso pode ser obtido por meio da promoção da "consistência de carboidratos" de refeição para refeição e uso de uma dose de insulina pré-refeição relativamente fixa. Uma conduta mais flexível consiste em o paciente aprender a "contagem de carboidratos", que especifica uma dose de insulina por quantidade de carboidratos na refeição. Com qualquer uma dessas abordagens, os pacientes precisam monitorar o teor de nutrientes de suas refeições. Evitar doces concentrados e outras refeições ricas em carboidratos, incluindo aquelas com elevado "índice glicêmico", tende a facilitar a dosagem acurada da insulina e a minimizar as variações glicêmicas pós-prandiais. Diferentemente do diabetes tipo 2, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 não apresenta sobrepeso nem obesidade, e a restrição calórica não é necessária nem útil. Diversos padrões de alimentação são considerados aceitáveis, e as recomendações para uma dieta "saudável para o coração" (baixo teor de gorduras saturadas e colesterol) são as mesmas que aquelas para a população em geral.

## Automonitoramento da glicose

O controle bem-sucedido do diabetes tipo 1 exige automonitoramento consistente do nível de glicemia pelo paciente ou cuidados várias vezes ao dia. Os medidores portáteis pequenos com tiras descartáveis são fáceis de usar e razoavelmente acurados na maioria dos contextos de cuidados ambulatoriais. A realização frequente de testes (*i. e.*, antes das refeições e ao deitar) possibilita a dosagem apropriada da insulina prandial e a correção de hiperglicemia inesperada, bem como a detecção ou confirmação de hipoglicemia. Os medidores atuais, em sua maior parte, armazenam um grande número de leituras, que podem ser baixadas em um computador para análise pelo paciente e pela equipe de cuidados de saúde. Dispõe-se de monitores subcutâneos de glicose, que fornecem uma leitura contínua dos níveis de glicose intersticial e

que são mais comumente utilizados em associação com uma bomba de insulina. Esses monitores são de maior utilidade para determinar os padrões de glicose, e alguns podem ser programados para disparar um alarme quando o nível de glicose ultrapassar uma faixa predeterminada ou taxa de variação. A acurácia da tecnologia de monitoramento contínuo da glicose melhorou de modo substancial e permite que seja utilizada em vez da medida convencional do nível de glicemia para a tomada de decisões imediatas e uso em um sistema de circuito fechado com uma bomba de insulina. As evidências sugerem que a utilização do monitoramento contínuo da glicose, em comparação com os cuidados habituais, pode melhorar o controle glicêmico em muitos pacientes, incluindo aqueles que utilizam o tratamento convencional com injeções de insulina.[A3,A4] e pode reduzir o risco de hipoglicemia.[A4b,A4c]

Os pacientes com diabetes tipo 1 também devem ser instruídos para testar as cetonas urinárias (com tira reagente) em situações nas quais a concentração de glicose no sangue esteja inesperada ou persistentemente elevada, em particular se for acompanhada de sintomas sugestivos de CAD (ver seção sobre cetoacidose diabética em estados hiperglicêmicos nas complicações metabólicas agudas do diabetes). Quantidades pequenas ou mínimas de cetonas urinárias não são motivo de preocupação; entretanto, a presença de quantidades moderadas ou grandes pode indicar o início de CAD e deve levar o paciente a procurar assistência médica urgente.

## Transplante de pâncreas total e de células das ilhotas

O objetivo final de uma “cura” do diabetes tipo 1 poderia ser mais provavelmente alcançado por meio do transplante bem-sucedido de células β produtoras de insulina. O transplante de pâncreas total é realizado há mais de 3 décadas, com taxas de sobrevida do enxerto em 5 anos de cerca de 70%. Entretanto, a cirurgia é complicada, e é necessário imunossupressão durante toda a vida, como em qualquer transplante de órgão. Por essas razões, o transplante de pâncreas geralmente é reservado para pacientes que já têm ou irão receber simultaneamente um transplante de rim. Na ausência de

indicações para transplante renal, o transplante de pâncreas isolado pode ser considerado para pacientes que apresentam história de complicações metabólicas frequentes, agudas e graves (particularmente hipoglicemia grave) e problemas psicossociais graves e incapacitantes relacionados com a insulinoterapia. Os transplantes de células das ilhotas pancreáticas apresentam vantagens potenciais significativas sobre os transplantes de toda a glândula. Entretanto, no momento atual, o transplante de células das ilhotas é um procedimento experimental, que também exige imunossupressão sistêmica e é realizado apenas no contexto de estudos de pesquisa controlados.

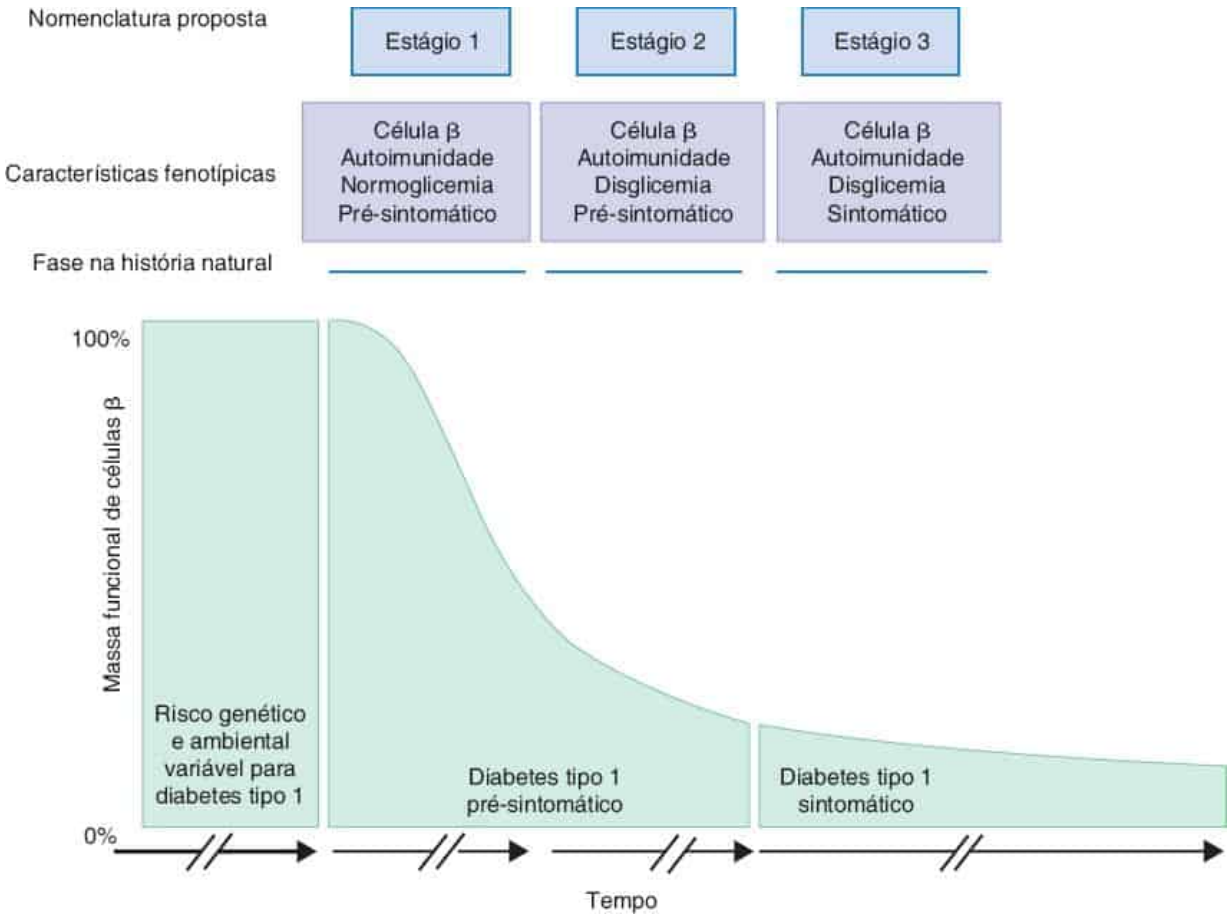


**FIGURA 216.4 Resumo da sequência de eventos que levam à perda de células β do pâncreas e, em última análise, à evolução clínica do diabetes tipo 1.** CAD = cetoacidose diabética. (De Insel RA, Dunne J, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* Oct 2015;38[10]:1964-1974.)

| **Tabela 216.5** | **Preparações de insulina.** | | |
|---|---|---|---|
| **TIPO DE INSULINA** | **TIPO DE AÇÃO** | **EFEITO MÁXIMO** | **DURAÇÃO DA AÇÃO** |
| **INSULINA BASAL** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Glargina | Aproximadamente 2 h | Nenhum | Aproximadamente 24 h |
| Detemir | Aproximadamente 2 h | 3 a 9 h | 6 a 24 h |
| Degludeca | Aproximadamente 2 h | Nenhum | Aproximadamente 40 h |
| NPH/NPL | Aproximadamente 2 h | 6 a 12 h | 14 a 24 h |
| **INSULINA PRANDIAL** | | | |
| Lispro, asparte, glulisina | 5 a 15 min | 45 a 75 min | 2 a 4 h |
| Regular | Aproximadamente 30 min | 2 a 4 h | 5 a 8 h |

NPH = protamina neutra de Hagedorn; NPL = lispro protemina neutra.

## Prevenção do diabetes tipo 1

Tendo em vista que o diabetes tipo 1 é uma doença imunologicamente mediada, foi suposto, há muito tempo, que a intervenção imune deveria alterar a sua história natural e, talvez, até mesmo preveni-lo por completo.[8] Além disso, a hereditariedade significativa do diabetes tipo 1 sugere que o tratamento só pode ser administrado a indivíduos suscetíveis, e a existência de biomarcadores conhecidos (anticorpos que refletem a atividade da doença, bem como os níveis de insulina ou de peptídio C que refletem a função das ilhotas) também dá credibilidade aos tratamentos imunológicos experimentais. Entretanto, infelizmente, o grande desafio para a maioria das intervenções imunológicas tem sido a sua falta de especificidade para a insulite imunomediada ou os riscos das repercussões da imunossupressão em indivíduos saudáveis nos demais aspectos. Tendo em vista a natureza experimental de todas as terapias testadas, apresentamos aqui apenas uma breve visão geral.

A prevenção do diabetes tipo 1 pode, teoricamente, ser realizada em três estágios: (1) em indivíduos suscetíveis, antes do aparecimento de evidências de ataque imune contra as células das ilhotas (prevenção primária); (2) em indivíduos não diabéticos que já apresentam evidências de ativação imune (anticorpos, defeitos da insulina) para evitar a progressão para o diabetes (prevenção secundária); e (3) em pacientes recém-diagnosticados, nos quais o objetivo é retardar o processo destrutivo das células β (prevenção terciária).

Um único ciclo de 14 dias de teplizumabe (um anticorpo monoclonal anti-CD3 não ligado ao receptor Fc) pode retardar a progressão para o diabetes tipo 1 clínico em parentes de alto risco de pacientes com diabetes tipo 1.[A4b] Atualmente, não há certeza de que essa terapia seja amplamente aplicável. Uma abordagem é evitar os supostos fatores desencadeantes ambientais de autoimunidade contra as ilhotas (p. ex., leite de vaca), e foi tentada a suplementação dietética com nutrientes capazes de diminuir a autoimunidade contra as ilhotas (p. ex., ácidos graxos ômega-3 ou vitamina D). Apesar dos resultados promissores de um estudo piloto, um ensaio clínico de grande porte de prevenção primária por meio de remoção do leite de vaca da dieta de lactentes não conseguiu reduzir o diabetes incidente ao longo de 11 anos de acompanhamento. Foram também realizados ensaios clínicos de prevenção secundária com insulina oral, inalada ou injetada e com nicotinamida, porém os resultados foram decepcionantes.[A5] Foram publicados vários estudos de prevenção terciária (*i. e.*, após o diagnóstico de diabetes). As intervenções imunes inespecíficas, como a ciclosporina, demonstram que a imunoterapia pode, de fato, preservar as células β de sua destruição contínua, porém não representa uma alternativa terapêutica aceitável, visto que preserva a função das células β apenas de modo transitório e está associada a um risco elevado de efeitos adversos, como nefropatia. Atualmente, os anticorpos anti-CD3 parecem ser mais promissores e estão sendo avaliados em ensaios clínicos.

## Prognóstico

Nessas últimas décadas, houve um progresso substancial na melhora do prognóstico de pacientes com diabetes tipo 1. Isso se deve, em grande parte, à adoção de um controle mais intensivo da glicose e de um tratamento não glicêmico mais efetivo dos estágios iniciais da doença renal e retinopatia. Os dados de acompanhamento a longo prazo da coorte do DCCT com tratamento intensivo mostraram que, depois de 30 anos de duração do diabetes, as taxas

de complicações graves foram substancialmente menores do que nos controles históricos, e menos de 1% apresentou cegueira, necessidade de substituição renal ou amputação em consequência do diabetes. Na Suécia, de 1998 a 2014, a mortalidade e a incidência de complicações cardiovasculares declinaram de maneira substancial entre indivíduos com diabetes tipo 1.[9,10] Na ausência de doença renal, a expectativa de vida para pacientes com diabetes tipo 1 nos EUA é comparável à da população em geral. Entretanto, a taxa de mortalidade de todos os pacientes com diabetes tipo 1 a partir de 35 anos é cerca de duas vezes mais alta do que a dos não diabéticos, mesmo se os níveis de $HbA_{1c}$ forem 6,9% ou menos, e torna-se progressivamente mais alta com níveis de $HbA_{1c}$ superiores a 7,9%. A análise de dados de hospitalização e registro nacionalmente representativos mostrou grandes reduções na incidência de um amplo espectro de complicações relacionadas com o diabetes entre 1985 e 2015 na população de adultos com diabetes nos EUA;[11] entretanto, apesar do declínio substancial nas taxas de complicações relacionadas com o diabetes nas últimas duas décadas, persiste ainda uma grande carga da doença, devido ao aumento contínuo na prevalência de diabetes.

## DIABETES TIPO 2

### Epidemiologia

O diabetes tipo 2 é uma das doenças crônicas mais comuns, que afeta mais de 30 milhões de pessoas nos EUA e um número estimado de 366 milhões no mundo inteiro.[12] Nos EUA, a prevalência do diabetes tipo 2 vem aumentando, de aproximadamente 3% da população em 1995, para mais de 9% em 2015.[13,14] Esse aumento deve-se, em parte, a desvios demográficos (*i. e.*, o envelhecimento da população); entretanto, as taxas de incidência também estão aumentando e acompanham o aumento do sobrepeso e da obesidade, bem como estilos de vida cada vez mais sedentários. Observa-se um padrão semelhante globalmente, com projeções de 550 milhões (cerca da metade não diagnosticada) afetados em 2030. Embora o diabetes tipo 2 seja cada vez mais reconhecido em adolescentes e adultos jovens obesos, a idade avançada continua sendo um importante fator de risco para o diabetes tipo 2. Mais de um quarto dos adultos a partir de 65 anos apresenta diabetes, e outros 50% têm níveis de glicose e de $HbA_{1c}$ na faixa alterada ou pré-diabética. Nos EUA,

o diabetes tipo 2 é mais comum em alguns grupos raciais e étnicos, com taxas de prevalência mais altas entre negros não hispânicos (18%), hispânicos (16%) e nativos americanos (16%) e taxas mais baixas entre brancos não hispânicos (9%). Os indivíduos do subcontinente indiano (*i. e.*, Índia, Paquistão, Bangladesh) e das ilhas do Pacífico (p. ex., Havaí, Nauru, Samoa) também apresentam altas taxas de diabetes tipo 2. Em geral, os homens e as mulheres apresentam prevalência aproximadamente igual de diabetes tipo 2.

## Biopatologia

O diabetes tipo 2 caracteriza-se por defeitos variáveis na secreção e na ação da insulina. O fenótipo metabólico subjacente do diabetes tipo 2 é distintamente heterogêneo entre indivíduos com a doença; alguns exibem um defeito mais pronunciado na secreção de insulina, enquanto outros têm maior resistência à ação da insulina. O perfil metabólico também varia em determinado paciente ao longo do tempo, à medida que a secreção de insulina declina progressivamente com a maior duração da doença. Apesar de ser heterogêneo, o diabetes tipo 2 caracteriza-se, em todos os casos, pela secreção inadequada de insulina para o nível de glicose prevalecente e o grau de sensibilidade à insulina.

## SECREÇÃO PREJUDICADA DE INSULINA

A deficiência relativa de insulina, que é característica do diabetes tipo 2, parece ser uma consequência de fatores tanto funcionais (*i. e.*, redução da responsividade aos secretagogos) quanto quantitativos (*i. e.*, redução da massa de células β). É difícil medir diretamente a capacidade secretora de insulina nos seres humanos; entretanto, estima-se que ocorram reduções da massa de células β de até 60% no diabetes tipo 2. Todavia, isso por si só não é suficiente para explicar a deficiência de insulina no diabetes tipo 2, conforme evidenciado pela observação de que 50% das pancreatectomias cirúrgicas não levam à hiperglicemia em indivíduos saudáveis nos demais aspectos. Os estudos clássicos em pacientes diabéticos demonstraram falha da secreção de insulina em resposta à glicose, porém resposta normal ao aminoácido arginina, fornecendo uma evidência adicional da existência de um defeito funcional específico de percepção da glicose. Foram também demonstradas anormalidades nos padrões pulsáteis e oscilatórios habituais da secreção de

insulina e biossíntese ineficiente de insulina no diabetes tipo 2. Por exemplo, o processamento peptídico anormal resulta em aumento da secreção de proinsulina intacta, que serve como biomarcador útil do risco de diabetes futuro. Ocorre também aumento do acúmulo de amiloide nas ilhotas diabéticas, podendo contribuir para o comprometimento da função secretora. Por fim, os defeitos das células β no diabetes tipo 2 parecem ser multifatoriais, em parte geneticamente determinados (ver adiante), mas também influenciados pela exposição ambiental, por exemplo, a níveis circulantes elevados de glicose (glicotoxicidade) e lipídios (lipotoxicidade). Além disso, os defeitos das células β não são estáticos e agravam-se com a duração crescente do diabetes.

## AÇÃO PREJUDICADA DA INSULINA (RESISTÊNCIA À INSULINA)

A resistência aos efeitos metabólicos da insulina também constitui uma característica, embora variável, do diabetes tipo 2. A hiperinsulinemia, que se acredita ser uma resposta compensatória à ação comprometida da insulina, pode ser demonstrada em pacientes com pré-diabetes e em muitos pacientes com diabetes tipo 2 estabelecido, particularmente no início de seu curso. Técnicas mais precisas para medir a ação da insulina (p. ex., o clampe hiperinsulinêmico euglicêmico) demonstraram resistência à ação da insulina principalmente nos tecidos periféricos (capacidade reduzida de estimular a captação de glicose no músculo e na gordura), mas também no fígado (redução da capacidade da insulina de suprimir a produção hepática de glicose). A resistência à insulina está estreitamente associada à obesidade (ver adiante), mas também possui determinantes genéticos, refletidos pela observação de que alguns pacientes obesos não apresentam resistência grave à insulina. Com frequência, a resistência à insulina ocorre como parte de um conjunto de características, denominado *síndrome metabólica*, que consiste em hipertensão, obesidade abdominal, dislipidemia, intolerância à glicose e aumento do risco cardiovascular. A resistência à insulina também constitui uma característica comum da síndrome do ovário policístico.

Existem múltiplos mecanismos moleculares que podem levar à resistência à ação fisiológica da insulina, incluindo defeitos pré-receptores (p. ex., molécula de insulina anormal) e receptores de insulina anormais (p. ex.,

devido a mutações gênicas). Entretanto, as formas comuns de resistência à insulina que ocorrem em associação ao diabetes tipo 2 resultam, em geral, de defeitos pós-receptores, isto é, de anormalidades na sinalização intracelular. Nos tecidos-alvo da insulina, a sinalização por meio da via da fosfatidilinositol 3-quinase é responsável pela translocação do transportador de glicose GLUT4, que é necessário para a captação de glicose no interior da célula. Foram descritos vários defeitos dessa via em seres humanos com resistência à insulina, incluindo anormalidades no substrato do receptor de insulina 1 e na proteinoquinase B/Akt2. Já foram identificadas algumas mutações de genes específicos associadas à resistência à insulina, porém a resistência à insulina também pode ser adquirida, em consequência de obesidade (ver adiante), aumentos dos ácidos graxos livres circulantes, determinados medicamentos (p. ex., os glicocorticoides, niacina) e estados inflamatórios.

As evidências da história natural e dos estudos de associação genética (ver adiante) indicam que os defeitos na ação ou na secreção de insulina podem permanecer clinicamente silenciosos. Por exemplo, a resistência à insulina pode induzir hiperinsulinemia compensatória, que, no início da evolução da doença, é suficiente para manter a euglicemia. Entretanto, em indivíduos com defeitos herdados ou adquiridos na função das células β, essa compensação acaba falhando e ocorre hiperglicemia. Visto de outra maneira, um defeito subclínico das células β pode permanecer silencioso enquanto a sensibilidade à insulina for normal, porém se manifesta como hiperglicemia quando surge resistência adquirida à insulina em consequência de ganho de peso, envelhecimento ou algum outro fator. Uma teoria unificadora que explica a coexistência de defeitos tanto na ação quanto na secreção de insulina é interessante, porém até o momento, incerta.

## GENÉTICA

As evidências de agregação familiar do DM2 são substanciais e apoiam a existência de uma importante influência genética. Um indivíduo com um dos genitores com DM2 corre um risco cumulativo de desenvolvimento de DM2 de cerca de 40%, com aumento do risco para aproximadamente 70% se ambos os progenitores estiverem afetados. Além disso, a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é elevada e alcança 70%. O maior risco de DM2 em determinados grupos raciais e étnicos também sustenta a existência de um

importante componente genético. A hereditariedade global do DM2 é estimada entre 25 e 50%, embora o gene ou genes específicos responsáveis, em última análise, por formas comuns de DM2 não tenham sido estabelecidos.[15]

## Mutações monogênicas ligadas ao fenótipo do DM2

Diversas síndromes, denominadas *diabetes do tipo maturidade de início na juventude* (MODY), caracterizadas por comprometimento da função das células β, foram identificadas e ligadas a mutações específicas de um único gene. Os fenótipos variam de acordo com a mutação, porém geralmente incluem o início precoce de hiperglicemia relativamente leve em crianças ou adultos jovens não obesos e um padrão de herança autossômico dominante. Embora essas síndromes não sejam comuns (representam 1 a 3% dos casos de diabetes no mundo inteiro), sua descoberta esclareceu o papel da função das células β nas formas mais comuns de DM2. O MODY 2 está associado à mutação da glicoquinase, que atua como sensor de glicose no interior das células β. Nesse caso, são necessários níveis mais elevados de glicose para estimular a liberação de insulina pela célula β. O MODY 3 deve-se à mutação do gene do fator nuclear hepático 1α, que está envolvido no desenvolvimento inicial do pâncreas e na regulação da expressão do gene da insulina. Outras formas de MODY (1, 4, 5, 6) são muito menos comuns e foram descritas apenas em algumas famílias (Tabela 216.6).

Outros exemplos de mutações monogênicas associadas a síndromes específicas de diabetes incluem mutações ativadoras de *KCNJ11* (que codifica uma porção do receptor de sulfonilureia das células β), que provoca DM neonatal grave, e do *WFS1*, que codifica uma proteína que está defeituosa na síndrome de Wolfram (diabetes insípido, diabetes melito, atrofia óptica e surdez).

## Diabetes melito do tipo 2 comum, poligênico

As formas comuns de DM2 são provavelmente poligênicas e multifatoriais e representam uma complexa interação de genes e ambiente. Nos últimos anos, foram identificados mais de 100 *loci* de risco genético para as formas comuns de DM2 por meio de estudos de associação genômica ampla (GWAS); entretanto, em seu conjunto, explicam menos de 15% da hereditariedade do

distúrbio. Com exceção de variantes raras que são exclusivas de grupos específicos, o gene com o efeito mais forte até o momento (*odds ratio* [OR] para diabetes, 1,4), é o *TCF7L2*, que está associado à redução da secreção de insulina, assim como a maioria das outras variantes gênicas reconhecidas. Outros incluem um transportador de zinco da célula β (ZnT-8; OR, 1,15), o receptor de sulfonilureia (*KCNJ11*; OR, 1,1) e o receptor de melatonina 1B (*MTNR1B*; OR, 1,10). Foi identificado menor número de variantes gênicas associadas à resistência à insulina, que incluem genes que codificam o receptor ativado por proliferador de peroxissomas γ (OR, 1,20) e o substrato do receptor de insulina 1 (OR, 1,10). Foi constatado que variantes de sequência no *SLC16A11*, um gene envolvido no metabolismo intracelular dos lipídios, é um alelo de risco relativamente comum (OR, 1,29) em populações mexicanas. O conhecimento atual sobre as variantes genéticas associadas ao risco de DM2 não é útil para a previsão da doença clínica e não oferece vantagem em relação a ferramentas clínicas simples baseadas em fatores de risco tradicionais.

Há evidências emergentes de que as alterações epigenéticas podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento do DM2. Os estudos epidemiológicos sugerem que a "programação metabólica" pode ocorrer *in utero*, em que tanto a inanição quanto a hipernutrição fetais predispõem ao diabetes na vida adulta. Um exemplo provém da experiência com os nativos americanos Pima, que apresentam prevalência extremamente elevada de DM2. Os filhos de mulheres que apresentaram diabetes gestacional apresentaram taxas mais elevadas de diabetes do adulto do que as crianças nascidas das mesmas mães antes de se tornarem diabéticas, sugerindo que a exposição intrauterina pode ter efeitos metabólicos de longa duração. Os estudos de metilação do DNA em modelos animais respaldam essa hipótese, porém os estudos amplos do epigenoma humano estão apenas sendo conduzidos agora. Por outro lado, a desnutrição materna está associada a diabetes na prole. O baixo peso ao nascer foi associado à predisposição a doença cardiovascular e diabetes na idade adulta. De acordo com a hipótese de Barker amplamente citada, a deficiência de nutrientes *in utero* (p. ex., devido a inanição materna ou insuficiência placentária) compromete o desenvolvimento do pâncreas endócrino, levando à produção inadequada de insulina posteriormente durante a vida.[16] Os dados disponíveis sugerem que a nutrição materna pode

desempenhar um importante papel na programação do metabolismo, resultando em aumento da suscetibilidade ao diabetes na idade adulta.

| Tabela 216.6 | Mutações monogênicas responsáveis pelas formas mais comuns de diabetes do tipo maturidade de início na juventude (MODY). | | |
|---|---|---|---|
| | **MUTAÇÃO** | **DEFEITO METABÓLICO** | **FENÓTIPO CLÍNICO** |
| MODY 2 | Glicoquinase | Diminuição da sensibilidade da célula β à glicose | Hiperglicemia não progressiva leve, que pode não exigir tratamento farmacológico; raras complicações do DM |
| MODY 3 | Fator nuclear hepático 1α | Regulação anormal da transcrição gênica da célula β | Hiperglicemia leve, que pode ser progressiva; glicosúria renal; aumento da sensibilidade aos fármacos sulfonilureia; suscetibilidade a complicações microvasculares |

## OBESIDADE

O sobrepeso ou a obesidade (Capítulo 207) aumenta de maneira substancial o risco de DM2 e, provavelmente, é responsável pelo acentuado aumento da prevalência de diabetes no decorrer dessas últimas décadas. Com efeito, o sobrepeso ou a obesidade é o único preditor clínico mais importante do DM2, particularmente em indivíduos jovens ou de meia-idade. A relação entre o IMC e o DM2 é linear, e pode-se observar um aumento do risco até mesmo na faixa de IMC definida como normal (< 25 kg/m$^2$). Os fatores relacionados, como sedentarismo e dieta (aumento do consumo de alimentos com elevada

carga glicêmica, aumento da gordura *trans* e saturada), também podem contribuir para o risco de diabetes, independentemente do IMC. A distribuição da gordura corporal também desempenha um importante papel, e a adiposidade visceral (avaliada pela circunferência abdominal ou pela razão cintura-quadril) constitui um fator de risco para diabetes particularmente forte em populações asiáticas, que tendem a desenvolver DM2 em um valor de IMC mais baixo do que alguns outros grupos raciais ou étnicos. O acúmulo ectópico de tecido adiposo no fígado, que frequentemente se manifesta como doença hepática gordurosa não alcoólica, também está fortemente associado ao risco aumentado de diabetes.

O aumento da massa de tecido adiposo prejudica a ação da insulina por diversos mecanismos propostos, incluindo alterações no metabolismo dos ácidos graxos, acúmulo de triglicerídios no fígado e inflamação sistêmica de baixo grau. Os macrófagos do tecido adiposo produzem citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral α e a interleucina-6, que podem interferir na sinalização da insulina. A obesidade também está associada a níveis reduzidos do peptídio derivado da gordura, a adiponectina, que apresenta propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina. O aumento dos ácidos graxos livres circulantes, que é característico dos estados obesos, pode interferir na ação da insulina sobre o músculo esquelético e o fígado, e o aumento dos lipídios intramiocelulares também está associado à resistência à insulina. Além disso, o acúmulo aumentado de lipídios nas ilhotas pancreáticas pode levar à secreção prejudicada de insulina. Curiosamente, alguns indivíduos obesos apresentam sensibilidade à insulina e metabolismo da glicose aparentemente normais, uma condição algumas vezes designada como paradoxo da obesidade. Os mecanismos que podem proteger um indivíduo dos efeitos diabetogênicos do excesso de adiposidade não são conhecidos, porém a aptidão cardiorrespiratória intacta pode desempenhar um papel.

## Manifestações clínicas

## DIABETES TIPO 2 TÍPICO

São observados os sintomas clássicos de hiperglicemia como poliúria, polidipsia e perda de peso, quando o limiar renal para reabsorção de glicose (cerca de 180 mg/dℓ) é ultrapassado, e ocorre glicosúria com diurese

osmótica. Por conseguinte, os pacientes podem apresentar concentração plasmática de glicose elevada, porém abaixo desse limiar, durante anos ou até mesmo décadas antes do aparecimento de sintomas específicos. Na era atual, muitos pacientes são diagnosticados com diabetes durante um rastreamento de rotina ou durante uma investigação de outro distúrbio (normalmente DCV). A apresentação inicial em alguns pacientes pode consistir em hiperglicemia descompensada grave, com desidratação profunda, desequilíbrio eletrolítico e níveis plasmáticos de glicose de 400 mg/dℓ ou mais, sendo os exemplos mais notáveis o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e a CAD (ver seções correspondentes, mais adiante).

Uma característica fundamental do diabetes tipo 2 reside no fato de que os defeitos metabólicos não são estáticos, mas tendem a se agravar com o tempo. Um paciente no início do curso do diabetes tipo 2 pode manter um controle aceitável da glicose com uma simples modificação dietética e perda de peso modesta. Para muitos pacientes, essas medidas isoladas falham com o passar do tempo, e tornam-se necessárias combinações de medicações orais e, com frequência, insulinoterapia para controlar os níveis de glicemia.

Embora a característica clínica que define o diabetes tipo 2 seja a hiperglicemia, são, na realidade, as complicações vasculares da doença que causam maiores morbidade e mortalidade. Em minoria de pacientes, a apresentação clínica inicial do diabetes pode consistir na presença de complicações microvasculares diabéticas (retinopatia, neuropatia, nefropatia), que habitualmente indicam muitos anos de hiperglicemia não reconhecida. O aspecto mais típico é o início insidioso de complicações microvasculares sintomáticas depois de muitos anos de diabetes, particularmente se for inadequadamente controlado.

## DIABETES ATÍPICO

A CAD pode constituir a apresentação clínica inicial em minoria de pacientes com DM2, que subsequentemente recuperam a função das células β e não necessitam de tratamento com insulina. Essa entidade, designada como DM2 propenso à cetose ou diabetes de Flatbush (em homenagem ao bairro na cidade de Nova York onde foi descrito pela primeira vez), parece ser mais comum entre afro-americanos e algumas outras minorias étnicas. Tipicamente, esses pacientes carecem de marcadores de autoimunidade das células β e apresentam uma forte história familiar de DM2. Quando o episódio inicial de

CAD é tratado e ocorre estabilização dos níveis de glicose, os pacientes podem ter remissões quase normoglicêmicas de muitos anos de duração. A patogenia dessa forma de diabetes ainda não foi esclarecida, porém foi proposta predisposição singular das células β à dessensibilização da glicose ("toxicidade de glicose").

## DIABETES GESTACIONAL

O diabetes que aparece pela primeira vez durante a gravidez e que normalmente regride depois do parto é denominado *diabetes gestacional* (Capítulo 226). Em geral, as mulheres que desenvolvem diabetes gestacional apresentam fatores de risco, incluindo sobrepeso ou obesidade, idade avançada (> 30 anos) e uma história familiar de DM2. A maioria desenvolverá DM2 permanente durante a vida. As alterações hormonais (aumentos do lactogênio placentário, estrogênio, progesterona) induzem resistência à insulina durante a gravidez e podem revelar defeitos latentes das células β em mulheres com predisposição. Os lactentes nascidos de mães com diabetes melito correm o risco de vários desfechos adversos, particularmente macrossomia, mas também nascimento pré-termo, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia. Atualmente, recomenda-se um rastreamento de rotina com teste de tolerância à glicose oral em todas as mulheres grávidas com 24 a 28 semanas de gestação. Como os níveis de glicose tendem a ser mais baixos do que no estado não grávido, foram desenvolvidos critérios separados para o diagnóstico de diabetes durante a gravidez. Incluem a existência de qualquer um dos seguintes critérios: concentração de glicose em jejum de 92 mg/dℓ ou mais; concentração de glicose de 180 mg/dℓ ou mais em 1 hora ou 153 mg/dℓ ou mais 2 horas após uma carga de glicose oral de 75 g. Foi constatado que o controle agressivo da glicemia reduz os desfechos adversos da gravidez, incluindo macrossomia e parto traumático, embora seus efeitos sobre os desfechos a longo prazo na prole não tenham sido estabelecidos. Recomenda-se a terapia nutricional para todas as mulheres com diabetes gestacional, com ênfase no consumo moderado de carboidratos e necessidade de evitar ganho de peso excessivo. Se a modificação da dieta não for adequada para manter a euglicemia, a insulina tem sido considerada, historicamente, como tratamento farmacológico de primeira linha para o diabetes gestacional. Os medicamentos antidiabéticos orais, incluindo gliburida e metformina, estão sendo cada vez mais utilizados no tratamento do diabetes gestacional, embora

a sua segurança a longo prazo não tenha sido estabelecida e não tenham sido aprovados para essa indicação pela Food and Drug Administration dos EUA. Um ensaio clínico de não inferioridade multicêntrico em mulheres com diabetes gestacional não conseguiu mostrar que o uso de gliburida, em comparação com insulina subcutânea, não resulta em maior frequência de complicações perinatais.[A6] Após o parto, as mulheres com diabetes gestacional devem continuar sendo observadas quanto ao desenvolvimento de DM2.

## TRATAMENTO

O tratamento efetivo do DM2 é excepcionalmente desafiador, visto que inclui o manejo dos fatores do estilo de vida (incluindo dieta, exercício físico e controle do peso), o uso de múltiplas medicações orais ou injetáveis, o automonitoramento do nível de glicemia e a vigilância e o tratamento das complicações diabéticas agudas e crônicas. A participação ativa do paciente nesse complexo programa é de importância crítica para o controle bem-sucedido do diabetes, e muitos pacientes beneficiam-se da participação em um programa de educação de automanejo do diabetes.

### Objetivos da terapia incluindo metas glicêmicas

Os principais objetivos do manejo do diabetes consistem em evitar a hiperglicemia e a hipoglicemia sintomáticas e em prevenir as complicações vasculares associadas ao diabetes (ver seção adiante sobre complicações vasculares crônicas). Foi constatado que o controle intensivo da glicemia (quase normoglicemia) reduz as complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes, talvez a DCV,[A6b] mas não a mortalidade.[A7,A8] A visão consensual atual é a de que a redução do nível de $HbA_{1c}$ para 7% ou menos constitui meta apropriada para a maioria dos pacientes com diabetes. Um controle glicêmico mais rigoroso (nível de $HbA_{1c}$ próximo à faixa normal) pode ser adequado em alguns indivíduos (p. ex., pacientes jovens com curta duração da doença), se for possível alcançá-lo sem hipoglicemia excessiva. Por outro lado, metas menos rigorosas podem ser adequadas em pacientes com vasculopatia estabelecida,

comorbidades significativas ou redução da expectativa de vida. As metas geralmente aceitas para os níveis de glicose em jejum e pós-prandial são de 80 a 130 mg/dℓ e menos de 180 mg/dℓ, respectivamente. As metas glicêmicas durante a gravidez são diferentes, em parte pelo fato de que os níveis plasmáticos de glicose estão normalmente mais baixos durante a gravidez e devido ao risco de desfechos fetais adversos até mesmo com hiperglicemia modesta (Tabela 216.7).

## Manejo da dieta e do estilo de vida

As recomendações dietéticas em pacientes com DM2 têm variado ao longo dos anos e, no passado, incluíam a abstinência estrita de açúcares e o uso de planos específicos de dieta (p. ex., “sistemas de troca”), que forneciam quantidades prescritas de carboidratos, gordura e proteínas. As abordagens atuais para a maioria dos pacientes concentram-se na restrição de calorias para alcançar e manter uma perda de peso modesta (cerca de 5 a 10% do peso corporal), no consumo moderado de carboidratos e na necessidade de evitar doces concentrados e alimentos ricos em gorduras saturadas e colesterol. A distribuição ideal de macronutrientes em pacientes com diabetes tipo 2 não foi estabelecida, e recomenda-se a individualização dos planos de nutrição, dependendo de vários fatores, como função renal, estado do peso corporal e preferência dos pacientes. As evidências sugerem que uma dieta com baixo teor de gordura e baixo teor de carboidratos (tipo Atkins) e uma dieta do tipo mediterrâneo podem ser efetivas para promover a perda de peso e melhorar o controle da glicose em pacientes com diabetes. O consumo moderado de álcool não é proibido, com a devida consideração da ingestão calórica (7 kcal/g) e do risco de hipoglicemia se o álcool for consumido sem alimento, particularmente em pacientes tratados com insulina. Deve-se considerar o encaminhamento a um nutricionista registrado em terapia médica nutricional para pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2 e para aqueles que não estejam alcançando as metas glicêmicas ou de peso.

O exercício físico regular constitui um componente importante e, com frequência, negligenciado do manejo do diabetes. Tanto o exercício aeróbico quanto o treinamento de resistência podem melhorar o controle da glicemia, mesmo na ausência de mudança significativa do peso. As recomendações atuais consistem em 150 minutos por semana, no mínimo, de atividade física de intensidade moderada, como caminhada rápida, ciclismo ou natação, e exercícios de fortalecimento muscular, 2 ou 3 vezes/semana. A avaliação do estado cardiovascular antes do início de um programa de exercício deve ser considerada em pacientes selecionados, porém não se recomenda um rastreamento de rotina (p. ex., com teste ergométrico) dos pacientes assintomáticos. Algumas complicações diabéticas podem exigir restrição de certas atividades. Por exemplo, em pacientes com retinopatia proliferativa, o exercício aeróbico ou de resistência vigoroso pode precipitar hemorragia ou descolamento da retina. A presença de perda sensitiva significativa devido à ocorrência de neuropatia periférica pode aumentar o risco de lesão do pé, incluindo ulceração da pele e destruição articular de Charcot. O uso de calçados apropriados e a inspeção cuidadosa dos pés são recomendados, e pode ser necessário evitar exercícios de levantamento de peso em pacientes de alto risco. Por fim, pode ocorrer hipoglicemia induzida pelo exercício em pacientes tratados com insulina ou com alguns secretagogos (*i. e.*, sulfonilureias), podendo exigir um ajuste do esquema de medicação ou o acréscimo de carboidratos antes do exercício.

## Cirurgia bariátrica

A perda de peso é considerada a base do tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, a maioria dos quais apresenta sobrepeso ou obesidade. Foi claramente demonstrado que a perda de peso melhora o controle glicêmico. Conforme esperado, os pacientes diabéticos que se submetem à cirurgia bariátrica (redução do peso) (Capítulo 207) também apresentam melhora do controle da glicose, que, em alguns casos, é dramática. Com frequência, a melhora da glicemia ocorre quase imediatamente após a cirurgia, antes da ocorrência de perda de peso significativa, e parece estar

relacionada com as alterações dos hormônios intestinais (incluindo o GLP-1 e GIP) ou metabolismo dos ácidos biliares. Contudo, em última instância, a melhor do controle glicêmico parece ser semelhante com perda ponderal similar, seja por reorientação alimentar ou cirurgia bariátrica.[16b] Muitos pacientes conseguem interromper a as medicações antidiabéticas, e foram relatadas taxas de remissão do diabetes de mais de 50%. Entre os pacientes obesos com diabetes tipo 2 não controlado, foi relatado que 3 anos de terapia clínica intensiva juntamente com cirurgia bariátrica resultam em controle glicêmico de um número significativamente maior de pacientes do que a terapia médica isolada; o peso corporal, o uso de medicações hipoglicemiantes e a qualidade de vida também mostraram resultados mais favoráveis em 5 anos nos grupos submetidos a cirurgia.[A9,A10]

## Tratamento farmacológico

Embora o controle de peso e a nutrição formem a base de um manejo efetivo, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 exige o uso de agentes farmacológicos, frequentemente múltiplos, para manter os níveis recomendados de controle glicêmico.

Durante as últimas duas décadas, várias classes novas de fármacos, tendo como alvo diferentes vias metabólicas, tornaram-se disponíveis para o tratamento do diabetes tipo 2. Os efeitos benéficos não glicêmicos demonstrados por alguns desses agentes mais novos modificaram a abordagem dos pacientes que têm ou correm risco de doença cardiovascular ou renal.[16c]

### Medicamentos de primeira linha

#### *Metformina*

A metformina, uma biguanida, é a medicação antidiabética mais amplamente utilizada e considerada como tratamento inicial preferido para pacientes com diabetes tipo 2. Acredita-se que os efeitos pleiotrópicos da metformina sejam mediados principalmente pela inibição do complexo 1 mitocondrial (*i. e.*, efeitos sobre a fosforilação oxidativa mitocondrial e a carga de energia celular) e, em parte, por meio da regulação da atividade da proteinoquinase

ativada pelo 5′ monofosfato de adenosina e do alvo de rapamicina em mamíferos. A metformina reduz os níveis de glicose principalmente por meio da supressão da produção hepática de glicose, mas também pode intensificar a sensibilidade à insulina (melhora da captação de glicose mediada pela insulina) e limitar a absorção intestinal de glicose. É comum a ocorrência de perda de peso modesta e sustentada (cerca de 2 a 4 kg) com a metformina. A metformina (dose inicial de 500 mg/dia e aumento progressivo até 2.000 mg/dia se a taxa de filtração glomerular [TFG] for superior a 30 ml/min/1,73 m2) é administrada por via oral, 2 vezes/dia, e dispõe-se de formas de liberação prolongada para dosagem 1 vez/dia. A hipoglicemia ocorre raramente ou nunca na monoterapia com metformina. O efeito adverso mais comum consiste em intolerância gastrintestinal (dispepsia, diarreia), que pode ser minimizada pela titulação lenta da dose. Foi também relatada a ocorrência de má absorção de vitamina $B_{12}$, levando à deficiência clínica dessa vitamina. A ocorrência de acidose láctica constitui o efeito adverso mais grave, embora raro, que ocorre quase exclusivamente em pacientes com insuficiência renal e outro fator precipitante, como sepse ou choque. A função renal deve ser monitorada periodicamente; a metformina precisa ser utilizada com cautela em indivíduos com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada de 45 mℓ/minuto ou menos e deve ser interrompida em caso de TFG estimada de 30 mℓ/minuto ou menos. A metformina comprovadamente reduziu a taxa de mortalidade cardiovascular e a taxa de mortalidade por todas as causas no U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), o que contribui para o seu interesse como agente de primeira linha. A metformina também tem sido utilizada na prevenção do DM e no tratamento da síndrome do ovário policístico.

***Tiazolidinedionas***

As tiazolidinedionas, que incluem a rosiglitazona e a pioglitazona, melhoram a captação de glicose mediada pela insulina e reduzem a produção hepática de glicose. Ligam-se a um receptor nuclear, o receptor ativado por proliferador de peroxissomas γ e, portanto, regulam a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo

de carboidratos e lipídios. A terapia com tiazolidinedionas tem efeitos pronunciados sobre o tecido adiposo, reduzindo a lipólise, aumentando a massa de gordura e induzindo redistribuição da gordura dos depósitos viscerais para os depósitos subcutâneos. Os aumentos da adiponectina circulante, uma adipocina com propriedades sensibilizadoras da insulina e anti-inflamatórias, também podem desempenhar um papel no efeito hipoglicemiante desses fármacos. As tiazolidinedionas são administradas por via oral, em uma dose única por dia. Os efeitos adversos comuns consistem em ganho de peso e retenção hídrica, incluindo precipitação ou agravamento da insuficiência cardíaca congestiva. Foi também relatado aumento de fraturas após a menopausa e aumento do risco de câncer de bexiga. A toxicidade cardiovascular potencial da rosiglitazona permanece controversa, e o seu uso foi restrito em muitos países; esses efeitos não foram observados com a pioglitazona.

## Secretagogos da insulina

### *Sulfonilureias*

A classe de secretagogos da insulina das sulfonilureias está entre os mais antigos fármacos antidiabéticos orais disponíveis. As sulfonilureias atualmente de uso comum incluem a glipizida, a gliburida e a glimepirida; as sulfonilureias mais antigas (clorpropamida, tolbutamida) ainda são algumas vezes utilizadas fora dos EUA. Seu mecanismo de ação consiste em sua ligação ao canal de potássio sensível ao ATP na membrana da célula β (em um local denominado *receptor de sulfonilureia*), resultando em despolarização da membrana e, por fim, liberação de insulina dos grânulos secretórios pré-formados. Por conseguinte, é necessária a presença de massa suficiente de células β intactas para a eficácia desses fármacos. As sulfonilureias podem ser utilizadas como monoterapia ou em combinação com outros fármacos. O principal efeito adverso das sulfonilureias reside no seu potencial de causar hipoglicemia, visto que a secreção de insulina ocorre independentemente dos níveis plasmáticos de glicose. É também comum haver ganho de peso modesto. Os resultados de um estudo

conduzido na década de 1970 (University Group Diabetes Program) sugeriram que as sulfonilureias podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e morte. Esses achados não foram confirmados em outros ensaios clínicos, porém a questão permanece controversa. Apesar disso, as sulfonilureias estão entre as medicações antidiabéticas mais utilizadas.

***Glinidas***

A repaglinida e a nateglinida são secretagogos da insulina não sulfonilureias quimicamente distintas, que também se ligam ao canal de potássio sensível ao ATP na membrana da célula β. O início e a duração de ação desses fármacos são muito mais curtos que os das sulfonilureias, e a frequência de hipoglicemia em jejum é menor. São administradas por via oral antes de cada refeição, tornando-as um pouco menos convenientes do que as medicações com dose única diária; entretanto, têm o potencial de proporcionar uma vantagem para pacientes com horários ou conteúdo das refeições inconsistentes.

***Terapias baseadas em incretinas/agonistas do GLP-1***

A exenatida, a liraglutida, a semaglutida, a dulaglutida e a lixisenatida são análogos da incretina endógena, GLP-1, e estimulam a secreção de insulina pela sua ligação aos receptores de GLP-1 nas células β. Esses fármacos aumentam a secreção de insulina estimulada pela glicose e, portanto, têm menos potencial de causar hipoglicemia do que as sulfonilureias e as glinidas. Além disso, suprimem a produção hepática de glicose (pela redução da secreção de glucagon), retardam o esvaziamento gástrico e suprimem o apetite, resultando em perda de peso modesta em muitos pacientes. Os agonistas do GLP-1 são administrados por injeção, 1 ou 2 vezes/dia, e dispõe-se também de uma formulação de ação longa para administração semanal. Os principais efeitos adversos consistem em intolerância gastrintestinal (náuseas e vômitos), que pode ser minimizada pela iniciação com uma dose baixa e titulação gradual. Em combinação com tratamento com insulina basal, esses agentes podem melhorar o controle glicêmico, sem aumentar a hipoglicemia, e, com frequência, induzem perda de

peso significativa.[A11,A12] A liraglutida (0,6 mg/dia na primeira semana, aumentando para até 1,8 mg/dia) também reduz a taxa de mortalidade por todas as causas em cerca de 15%, assim como o risco de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular encefálico (AVE) não fatal.[A13] A liraglutida, acrescentada aos cuidados habituais, também resultou em menor taxa de desenvolvimento e progressão da doença renal diabética, em comparação com placebo.[A14] De modo semelhante, a semaglutida administrada semanalmente (0,5 ou 1,0 mg), reduz significativamente a taxa de morte cardiovascular, o infarto do miocárdio não fatal, o AVE não fatal e, talvez, até mesmo a taxa de mortalidade global em pacientes com DM2 que correm alto risco cardiovascular.[A15,A15b] Foi também relatada melhora dos desfechos renais com o uso de semaglutida. Dulaglutida (0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg ou 4,5 mg/semana) também consegue reduzir os desfechos cardiovasculares adversos.[A15c] Como grupo, esses agentes reduzem as taxas de mortalidade cardiovascular e por todas as causas em aproximadamente 12%.[A15d] Eles também conseguem promover perda ponderal final de aproximadamente 6 pontos percentuais em pacientes obesos com DM2.[A15e] Foi constatado aumento do risco de pancreatite aguda com agonistas do GLP-1 (e inibidores de DPP-4; ver adiante), porém a magnitude do risco é incerta e exige pesquisas adicionais. Foi observado aumento da hiperplasia de células C e do câncer medular da tireoide em animais de laboratório, porém a relevância disso nos seres humanos não foi elucidada.

***Terapias baseadas em incretina/inibidores da DPP-4***

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), uma serinoprotease ubíqua, atuam na prevenção da degradação do GLP-1 endógeno, prolongando,assim, seus efeitos. Os inibidores da DPP-4, incluindo a sitagliptina (100 mg/dia), saxagliptina (2,5 a 5 mg/dia) e linagliptina (5 mg/dia), são administrados por via oral em dose única diária. À semelhança dos agonistas do GLP-1, esses fármacos raramente provocam hipoglicemia; entretanto, eles geralmente são neutros em relação ao peso e causam menos efeitos colaterais gastrintestinais. Em um ensaio clínico randomizado de grande porte de pacientes

com DCV preexistente, a sitagliptina não teve nenhum efeito sobre futuros eventos cardiovasculares.[A16] Metanálise de rede mostrou que o uso de agonistas do GLP-1 (ver anteriormente) ou de inibidores do SGLT2 (ver adiante) está associado a menor mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes tipo 2 do que os inibidores da DDP-4 ou placebo ou ausência de tratamento.[17] A preocupação sobre o risco potencial de pancreatite e de câncer medular de tireoide também foi levantada, porém não foi confirmada; entretanto, em uma pequena porcentagem de pacientes, podem ocorrer dor articular intensa e reações cutâneas (penfigoide bolhoso).

***Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2***

Canagliflozina (100 mg/dia antes da primeira refeição do dia, aumentando até 300 mg/dia em pacientes que precisam de controle glicêmico adicional), dapagliflozina (5 mg/dia pela manhã, aumentando para 10 mg em pacientes que precisam de controle glicêmico adicional), empagliflozina (10 mg/dia, aumentando para 25 mg/dia conforme a necessidade e a tolerância) e ertugliflozina (5 mg/dia e aumentando para 15 mg/dia caso seja necessário) são inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT 2) no túbulo renal proximal. Essa inibição impede a reabsorção da glicose filtrada e resulta em glicosúria, que é acompanhada de diurese osmótica leve, perda de peso modesta e redução da $HbA_{1c}$. O efeito adverso mais comum consiste em aumento das infecções genitais micóticas; foi também relatada a ocorrência de hiperpotassemia, infecções das vias urinárias e redução da pressão arterial. Outros efeitos adversos incluem risco aumentado de cetoacidose diabética[17b] e, no caso da canagliflozina, amputação de membro inferior. Em grandes estudos randomizados de pacientes com DM2 que corriam risco elevado de eventos cardiovasculares, a canagliflozina, a empagliflozina, a sotagliflozina e a dapagliflozina reduziram o número de morte por doença cardiovascular e por todas as causas em até 32% quando adicionadas aos cuidados padronizados, [A17-A17c,A18] sotagliflozina e dapagliflozina reduzir a taxa de mortalidade por todas as causas em até 30% em pacientes com DRC . [A18b,A18c] Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2

também reduzem o risco de hospitalização por causa de insuficiência cardíaca, com a dapagliflozina sendo eficaz em pacientes com e sem diabetes melito. [A18d] Ertugliflozinaa é, para fins de comparação, não inferior ao placebo em termos de desenvolvimento futuro de eventos cardiovasculares importantes em pacientes com DCV AS preexistente, mas não se mostrou superior. [A18e] Empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina parecem prevenir o declínio da função renal em pacientes com DCV AS ou em risco de DCV AS, embora a posologia de todos esses agentes é reduzida em pacientes com GFR <60 m ℓ /min/1,73 $m^2$ e especialmente quando a TFG GFR cai para <45 ou <30. Entre pacientes com evidências de DRC (albuminúria e/ou eTFG de 30 a 90 m ℓ /minuto), a canagliflozina pode reduzir em 30% o risco de desfechos renais adversos.[A19]

**Fármacos de segunda linha**

***Sulfonilureias***

A classe sulfonilureias de secretagogos de insulina é um dos agentes hipoglicemiantes orais mais antigos. As sulfonilureias em uso atual incluem glipizida, gliburida e glimepirida; sulfonilureias mais antigas (clorpropamida, tolbutamida) ainda são usados fora dos EUA. O mecanismo de ação consiste em ligação com o canal de potássio ATP-sensível na membrana das células beta das ilhotas pancreáticas (em um local denominado *receptor de sulfonilureia*), resultando em despolarização da membrana e, em última instância, liberação de insulina de grânulos secretores pré-formados. Portanto, é necessário que exista uma massa suficiente de células beta íntegras para a eficácia desses fármacos. As sulfonilureias podem ser prescritas como monoterapia ou em combinação com outros agentes. O principal efeito adverso das sulfonilureias é seu potencial de indução de hipoglicemia porque a secreção de insulina seja qual for o nível plasmático de glicose. Ganho ponderal modesto também é comum. Os resultados de um estudo realizado na década de 1970 (University Group Diabetes Program) sugerem que as sulfonilureias aumento o risco de eventos cardiovasculares e morte. Esses achados não foram confirmados em outros estudos, mas

ainda há controvérsias. Apesar disso, as sulfonilureias estão entre os agentes hipoglicemiantes mais utilizados.

***Glinidas***

Repaglinida (0,5 a 4 mg antes das refeições, não exceder 16 mg/dia) e nateglinida (120 mg 3 vezes/dia, 1 a 30 minutos antes das refeições) são secretagogos de insulina não sulfonilureia quimicamente distintos que também se ligam ao canal de potássio ATP-sensível na membrana das células beta. O início e a duração da ação são muito menores do que os das sulfonilureias e a frequência de hipoglicemia em jejum é menor. Repaglinida e nateglinida são administrados por via oral antes das refeições e isso os torna um pouco menos convenientes do que medicamentos de dose única diária, mas são potencialmente melhores para pacientes com horários alimentares inconsistentes.

***Tiazolidinedionas***

As tiazolidinedionas, que incluem rosiglitazona e pioglitazona, melhoram a captação de glicose mediada por insulina e reduzem a produção hepática de glicose. Elas se ligam a um receptor nuclear, receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ, e, assim, regulam a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo de carboidratos e lipídios. A terapia com tiazolidinedionas exerce efeitos significativos no tecido adiposo, reduzindo a lipólise, aumentando a massa de gordura e provocando redistribuição da gordura dos depósitos viscerais para os depósitos subcutâneos. A elevação dos níveis circulantes de adiponectina, uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras à insulina, também influenciaria o efeito hipoglicemiante desses fármacos. As tiazolidinedionas são administradas por via oral em dose única diária. Efeitos adversos comuns incluem ganho ponderal e retenção de líquido, inclusive precipitação ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva. Há também relatos de aumento de fraturas em mulheres após a menopausa e do risco de câncer de bexiga urinária. Os efeitos tóxicos cardiovasculares potenciais da rosiglitazona ainda são objeto de controvérsia e seu uso é

restringido em muitos países; esses efeitos não foram observados com a pioglitazona.

## Outros agentes farmacológicos

### *Inibidores do SGLT2*

A canagliflozina, a dapagliflozina e empagliflozina são inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) no túbulo renal proximal. Essa inibição impede a reabsorção da glicose filtrada e resulta em glicosúria, que é acompanhada de diurese osmótica leve e perda de peso modesta. O efeito adverso mais comum consiste em aumento das infecções genitais micóticas; foi também relatada a ocorrência de hiperpotassemia, infecções das vias urinárias e redução da pressão arterial. Outros efeitos adversos incluem aumento do risco de cetoacidose diabética e, no caso da canagliflozina, amputação das extremidades inferiores. Em ensaios clínicos randomizados de grande porte de pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco de eventos cardiovasculares, a empagliflozina e a dapagliflozina reduziram a mortalidade cardiovascular e a mortalidade por todas as causas em 32% quando acrescentadas aos cuidados padrões.[A17,A17b] Foi relatado um benefício cardiovascular semelhante com a canagliflozina, porém com maior risco de amputação, principalmente do hálux ou no nível dos metatarsos,[A18] e ambos os fármacos parecem impedir o declínio da função renal. Entre pacientes com evidências de DRC (albuminúria e/ou eTFG de 30 a 90 mℓ/minuto), a canagliflozina pode reduzir em 30% o risco de desfechos renais adversos.[A19]

### *Outros fármacos*

A acarbose e o miglitol são inibidores das enzimas alfaglicosidase do lúmen intestinal. São administradas com as refeições para retardar a absorção de carboidratos. Os efeitos colaterais gastrintestinais (p. ex., flatulência e distensão) são comuns e limitam o seu uso. A pranlintida, a bromocriptina e o colesevelam também foram aprovados para o tratamento do diabetes tipo 2. Entretanto, não são utilizados com frequência, devido aos efeitos colaterais e às propriedades modestas de redução da glicemia.

**Insulinoterapia**

O tratamento com insulina pode ser considerado em pacientes com diabetes tipo 2 em qualquer momento da evolução da doença, embora normalmente seja utilizado após o “fracasso” dos tratamentos orais ou de outros tratamentos não insulínicos. A insulina também pode constituir o tratamento preferido em situações específicas, como durante hospitalizações (particularmente no período peroperatório) ou na gravidez. Diferentemente dos pacientes com diabetes tipo 1, os pacientes com diabetes tipo 2 podem ser adequadamente controlados com insulina basal isoladamente ou em associação com outras medicações antidiabéticas. A insulina basal é utilizada com frequência em combinação com medicações orais (p. ex., metformina, inibidores da DPP-4) ou agonistas do GLP-1 (p. ex., exenatida, liraglutida). Entretanto, refletindo a heterogeneidade do diabetes tipo 2, alguns pacientes podem necessitar de reposição de insulina fisiológica, semelhante àquela utilizada no diabetes tipo 1, e a terapia com bomba de insulina constitui uma opção segura e valiosa em pacientes que, de outro modo, necessitam de múltiplas injeções diárias.[A20] As necessidades diárias de insulina tendem a ser mais altas em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com o tipo 1, refletindo a existência de resistência à insulina. O uso de preparações de insulina concentrada (degludeca 200 U, glargina 300 U, regular 500 U, lispro 200 U) podem ser úteis para pacientes resistentes à insulina que necessitam de doses de insulina superiores a 100 unidades por dia. Entre os pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco de eventos cardiovasculares (ECV), a degludeca não é inferior à glargina no que diz respeito à incidência de ECV importantes e reduz o risco de hipoglicemia sintomática. A insulina icodec é uma formulação experimental que é aplicada uma vez por semana e apresenta eficácia e segurança equivalentes às das formulações de uso diário.[A20b] A seção sobre insulinoterapia no diabetes tipo 1 (anteriormente) e a Tabela 216.5 fornecem informações sobre as preparações e os esquemas de insulina disponíveis.

**Cirurgia**

A cirurgia bariátrica (Capítulo 207) é mais bem-sucedida que a terapia farmacológica em casos de obesidade grave. Nesses pacientes a cirurgia também melhora o controle glicêmico em comparação com os medicamentos.[A20c]

## Algoritmos de tratamento

A utilização de esquemas de múltiplos fármacos é comum no diabetes tipo 2, e foram desenvolvidos algoritmos para guiar o tratamento. Existe um acordo generalizado de que a metformina deve constituir o tratamento inicial na maioria dos pacientes, e que fármacos subsequentes (quando necessários) são acrescentados, porém não substituem a metformina. A escolha de uma combinação específica de fármacos deveria ser influenciada por diversos fatores, incluindo eficácia, custo, perfil de efeitos colaterais (p. ex., hipoglicemia, ganho de peso) e as preferências do paciente (Figura 216.5). Com base em evidências de estudos clínicos, o uso preferencial de fármacos que sabidamente têm efeitos benéficos cardiovasculares ou renais deve ser considerado para pacientes com risco dessas condições ou que corram risco de apresentá-las, independentemente do nível de $HbA_{1c}$. Atualmente não se sabe se sabe se o uso dessas duas classes de fármacos terá efeito benéfico adicional em termos de desfechos cardiovasculares ou renais.

## Monitoramento metabólico

A avaliação contínua do controle glicêmico é necessária assegurar desfechos ótimos em pacientes com diabetes. A medição da $HbA_{1c}$, que reflete os níveis médios de glicose durante o período de 2 a 3 meses precedentes, deve ser realizada de maneira rotineira em todos os pacientes com diabetes, começando no momento do diagnóstico e, em seguida, periodicamente. Devem-se efetuar exames trimestrais em pacientes cuja terapia foi recentemente modificada ou que não estejam alcançando as metas glicêmicas. Os pacientes mais estáveis podem ser testados duas vezes por ano. O automonitoramento dos níveis de glicemia é recomendado para todos os pacientes que utilizam insulina e pode ser útil em qualquer paciente que esteja tentando alcançar a meta de controle da

glicose. O monitoramento do desenvolvimento de complicações vasculares é discutido na seção mais adiante sobre complicações vasculares crônicas.

## Manejo do paciente internado

O manejo dos níveis de glicemia durante a hospitalização é cada vez mais reconhecido como uma questão clínica importante, particularmente pelo fato de que 40 a 70% dos pacientes internados apresentam um diagnóstico concomitante de diabetes. Com frequência, o diabetes não é o motivo da admissão, e a atenção para o manejo da glicose é secundária a outros problemas médicos mais críticos. Entretanto, tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia estão associadas a desfechos adversos em pacientes hospitalizados, o que estimulou o desenvolvimento de algoritmos e diretrizes para o manejo da glicose no paciente internado, embora a base de evidência para sustentá-los seja limitada. Naturalmente, todos os pacientes com diabetes tipo 1 necessitam de uso contínuo de insulina durante a hospitalização.

### Pacientes em estado crítico

Após o entusiasmo inicial com o controle intensivo da glicose (manutenção de uma quase normoglicemia) em pacientes em estado crítico, evidências mais recentes sugerem que ele pode ser prejudicial, particularmente quando acompanhado de hipoglicemia.[A21] As diretrizes atuais recomendam a administração intravenosa de insulina a pacientes em estado crítico em ambientes de cuidados intensivos, com o objetivo de manter uma concentração plasmática de glicose entre 140 e 180 mg/dℓ. Recomenda-se a aplicação de protocolos de infusão padronizados, que incluem o monitoramento frequente da glicose.

### Pacientes que não estejam em estado crítico

A base de evidência que sustenta as diretrizes de tratamento específico em pacientes hospitalizados que não estão em estado crítico é fraca, visto que isso não foi estudado sistematicamente em ensaios clínicos randomizados. Entretanto, há um acordo de que a administração subcutânea de insulina constitui o tratamento

preferido para controlar a glicose na maioria dos pacientes hospitalizados (mas não em estado crítico) com diabetes. As metas geralmente aceitas são inferiores a 140 mg/dℓ para a concentração de glicose em jejum e abaixo de 180 mg/dℓ para a concentração de glicose aleatória ou pós-prandial, se isso puder ser conseguido com um risco mínimo de hipoglicemia. O estado do paciente precisa ser reavaliado com frequência, e as doses de insulina devem ser ajustadas, quando necessário, para manter a meta dos níveis de glicose. O uso de insulina basal (ver Tabela 216.5) é suficiente para muitos pacientes com diabetes tipo 2; entretanto, alguns podem exigir o acréscimo de doses prandiais ou corretivas de insulina de ação curta. Entretanto, a dependência prolongada de "escalas móveis" de insulina para controlar a hiperglicemia deve ser evitada, visto que raramente é bem-sucedida e está associada a risco aumentado de hipoglicemia. Em pacientes estáveis que estão fazendo refeições consistentes e para aqueles que estão perto de ter alta hospitalar, pode-se considerar a retomada das medicações habituais orais ou injetáveis não insulínicas. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 pode ser controlada com seu esquema habitual de injeção de insulina durante a internação, porém é necessário dispensar atenção extra para o risco de hipoglicemia em consequência de refeições omitidas ou atrasadas. O tratamento com bomba de insulina pode ser continuado durante a hospitalização se o paciente for capaz de manejar o seu uso e se o pessoal do hospital estiver familiarizado o suficiente com esta forma de tratamento.

| **Tabela 216.7** | **Alvos glicêmicos recomendados para adultos com diabetes melito.** | | |
|---|---|---|---|
| | **NÍVEL DE GLICOSE PRÉ-PRANDIAL** | **NÍVEL DE GLICOSE PÓS-PRANDIAL** | **$HbA_{1c}$** |
| Mulheres não | 80 a 130 mg/dℓ | < 180 mg/dℓ | < 7% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| grávidas | | | |
| Diabetes gestacional | ≤ 95 mg/dℓ | < 140 mg/dℓ (1 h após a refeição) ou < 120 mg/dℓ (2 h após a refeição) | – |
| Diabetes pré-gestacional | < 95 mg/dℓ | < 140 mg/dℓ (1 h após a refeição) ou < 120 mg/dℓ (2 h após a refeição) | 6 a 6,5% |

Modificada de American Diabetes Association standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.

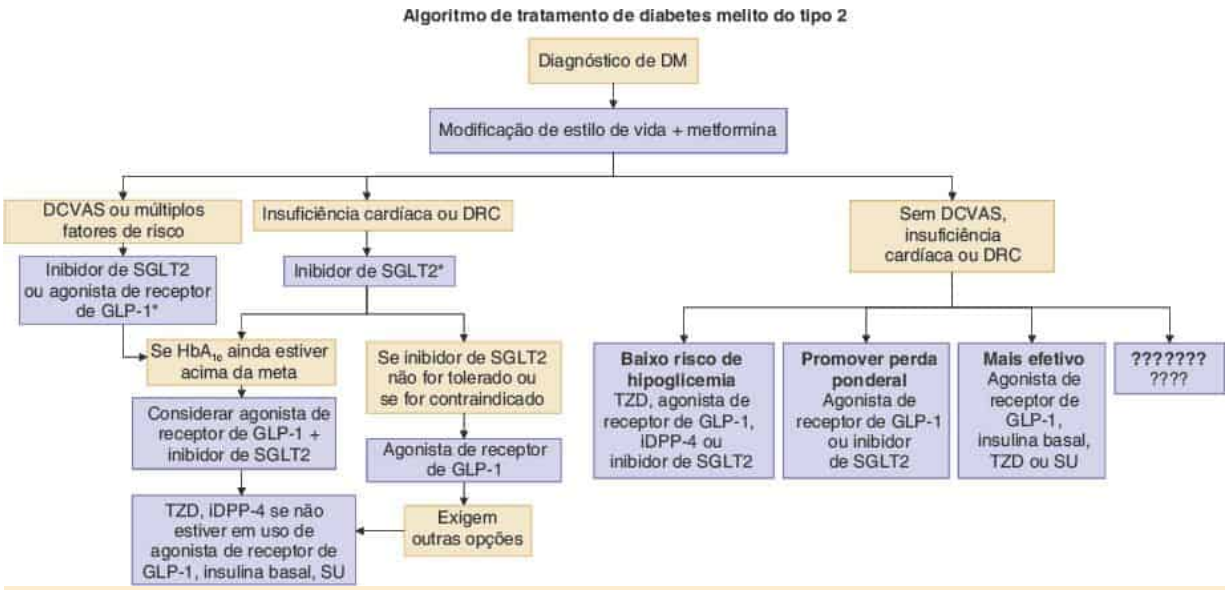


**FIGURA 216.5 Algoritmo para tratamento farmacológico de diabetes melito do tipo 2 (DM2).** DCVAS = doença cardiovascular aterosclerótica; DRC = doença renal crônica;
DCV = doença cardiovascular; DPP-4 = dipeptidil peptidase 4; iDPP-4 = inibidor de DPP-4; GLP-1 = peptídio glucagon-símile; SGLT-2 = cotransportador de sódio-glicose 2; SU = sulfonilureias; TZD = tiazolidinediona.
* Escolher fármaco com benefício comprovado para essa indicação (ver texto).
Dose baixa pode ser mais bem tolerada, embora seus efeitos na DCV sejam menos bem estudados.
Insulina degludeca ou glargina (100 U) tem segurança comprovada na DCV.
Escolher SU de geração mais nova para reduzir o risco de hipoglicemia; já foi constatado que glimepirida tem segurança cardiovascular semelhante à de iDDP-4.

## Prevenção do diabetes tipo 2

A carga substancial, tanto humana quanto social, que acompanha o diabetes tipo 2 e a dificuldade em tratá-lo de maneira efetiva uma vez desenvolvido

torna essa doença um alvo apropriado para a prevenção. Além disso, a existência de um estado definido de risco aumentado, o pré-diabetes (*i. e.*, tolerância à glicose prejudicada e alteração da glicose em jejum), possibilita a identificação de pacientes com mais probabilidade de se beneficiar. As intervenções que foram estudadas até hoje incluem mudança do estilo de vida (*i. e.*, perda de peso e exercício) e várias medicações antidiabéticas.[18]

## MUDANÇAS DO ESTILO DE VIDA

O estudo de maior porte e mais longo de prevenção do diabetes até esta data foi o Diabetes Prevention Program, conduzido nos EUA, que começou na década de 1990. Indivíduos com alto risco de diabetes tipo 2, com base na existência de sobrepeso ou obesidade e de hiperglicemia pré-diabética (concentração de glicose em jejum de 95 a 125 mg/dℓ e concentração de glicose em 2 horas de 140 a 199 mg/dℓ) foram aleatoriamente designados para um programa intensivo de estilo de vida ou um braço de medicação (metformina *versus* placebo) e observados por um período médio de 3 anos. A intervenção no estilo de vida ressaltou a necessidade de redução modesta do peso corporal (mínimo de 7% do peso corporal) com uma dieta com teor reduzido de gordura e hipocalórica e atividade física de intensidade moderada durante 150 minutos/semana. O diabetes incidente (determinado pelo teste de tolerância à glicose oral) foi reduzido em 58%, em comparação com placebo, embora a redução do risco tenha ligeiramente diminuído (34%) com o acompanhamento mais prolongado da coorte. A perda de peso bem-sucedida foi o principal preditor da prevenção de diabetes, em que cada quilograma de peso perdido reduz o risco de diabetes em 16%. Programas de manejo do peso dirigidos por assistência primária[A22] e uso de lorcasserina[A23] podem reduzir a hiperglicemia e levar à remissão do diabetes tipo 2. Foram relatados resultados semelhantes em outros estudos, incluindo o Finnish Diabetes Prevention Study. Mesmo entre indivíduos que não perderam peso, alcançar a meta da atividade física foi associado a menor risco de diabetes.

## MEDICAÇÃO

Várias classes de fármacos antidiabéticos foram estudadas para a prevenção do diabetes, incluindo a metformina, que reduziu o risco de diabetes em 31% no Diabetes Prevention Program. Em estudos de menor porte, o inibidor da

alfaglicosidase, a acarbose, produziu uma redução modesta do risco de diabetes (cerca de 25%). Foi também constatado que as tiazolidinedionas (p. ex., troglitazona e rosiglitazona) possuem efeitos de prevenção do diabetes, porém não são amplamente utilizadas para essa finalidade, devido a preocupações relacionadas com a sua segurança a longo prazo. A liraglutida, utilizada na dose aprovada para perda de peso (3 mg/dia) reduziu o diabetes incidente em 21% em pacientes com sobrepeso e pré-diabetes. Nenhum desses fármacos está aprovado pela Food and Drug Administration para prevenção do diabetes.

## RECOMENDAÇÕES

Tanto a modificação do estilo de vida quanto a metformina podem ser recomendadas para indivíduos com alto risco de diabetes.[A24] Os candidatos para prevenção incluem indivíduos com anormalidades definidas da glicose (tolerância à glicose diminuída, glicemia em jejum alterada) e aqueles com sobrepeso ou obesidade, juntamente com um fator de risco adicional, como história familiar de diabetes. O programa para a intervenção do estilo de vida utilizado no Diabetes Prevention Program está disponível *online* (http://www.bsc.gwu.edu/dpp/lifestyle/dpp_part.html) e tem sido amplamente implementado em contextos de comunidade, incluindo o YMCA. Tanto a modificação do estilo de vida quanto a metformina demonstraram ter efeitos positivos sobre os fatores de risco cardiovascular, porém ainda não foi determinado se as intervenções para prevenir o diabetes resultarão em taxas menores de complicações microvasculares ou macrovasculares.

## Rastreamento para diabetes tipo 2

Os indivíduos com fatores de risco para o diabetes tipo 2 devem ser considerados para rastreamento do diabetes e regulação prejudicada da glicose, embora não se tenha demonstrado que o rastreamento reduza a mortalidade subsequente.[19,20] Isso é particularmente importante, tendo em vista que a hiperglicemia já pode estar presente durante anos, sem quaisquer sintomas específicos, e que até 30% dos indivíduos com diabetes nos EUA não estão diagnosticados. O rastreamento também possibilita a identificação de indivíduos com pré-diabetes, que podem se beneficiar de intervenções de prevenção (Tabela 216.8).

O rastreamento do diabetes pode ser realizado com os níveis de $HbA_{1c}$, a concentração de glicose em jejum ou o teste de tolerância à glicose oral, e a escolha do teste depende do contexto clínico e da preferência do paciente. O rastreamento também deve ser considerado em crianças assintomáticas com IMC acima do percentil 85 para a idade e o sexo, juntamente com dois dos seguintes fatores de risco: história familiar de diabetes tipo 2, raça/etnia de alto risco ou evidências de resistência à insulina ou características associadas à resistência à insulina (acantose *nigricans*, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome do ovário policístico ou baixo peso ao nascer para a idade gestacional). As mulheres grávidas com fatores de risco para diabetes devem ser submetidas a rastreamento para diabetes não diagnosticado na primeira consulta pré-natal. De outro modo, deve-se realizar um teste de tolerância à glicose oral com 75 g com 24 a 28 semanas de gestação para detectar a presença de diabetes gestacional.

### Prognóstico

O diabetes tipo 2 é uma condição crônica e, na maioria dos casos, progressiva, com consequências potencialmente graves para a saúde. Entretanto, a doença também é extremamente sensível à modificação dos fatores nutricionais e de estilo de vida, que demonstraram ser efetivos tanto na prevenção quanto no tratamento do diabetes. Além disso, dispõe-se de várias classes de agentes anti-hiperglicêmicos efetivos. Há evidências substanciais de que a intervenção precoce com uma abordagem multifatorial para alcançar e manter o controle metabólico, juntamente com o controle agressivo dos fatores de risco para DCV, reduzirá de maneira substancial a carga de complicações do diabetes e produzirá melhora da qualidade de vida.

## COMPLICAÇÕES METABÓLICAS AGUDAS DO DIABETES

### Hipoglicemia

A hipoglicemia iatrogênica em indivíduos com diabetes constitui a causa mais frequente de baixos níveis de glicemia. A hipoglicemia (Capítulo 217) afeta a vida diária dos indivíduos com diabetes e pode ter efeito dramático na

qualidade de vida. Sua presença pode induzir um grande medo, impedir a atuação confortável nas atividades de rotina (p. ex., dirigir, dormir sem interrupção) e levar tanto o paciente quanto o médico a estabelecer metas glicêmicas mais altas e, portanto, agravar o controle metabólico. Por conseguinte, a hipoglicemia continua sendo um importante fator limitante no tratamento do diabetes, particularmente com o uso de insulina.[21]

| Tabela 216.8 | Critérios para rastreamento do diabetes em adultos assintomáticos. |
|---|---|

1. Sobrepeso ou obesidade (IMC > 25 kg/m$^2$), com um ou mais dos seguintes critérios:
   - Parente de primeiro grau com diabetes tipo 2
   - Raça/etnia de alto risco (p. ex., afro-americano, latino, nativo americano, asiático-americano, nativos das ilhas do Pacífico)
   - História de DCV
   - Hipertensão arterial
   - Nível de HDL colesterol < 35 mg/dℓ ou nível de triglicerídios > 250 mg/dℓ
   - Mulheres com síndrome do ovário policístico
   - Inatividade física
   - Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (p. ex., obesidade grave, acantose *nigricans*)

   O rastreamento deve começar aos 45 anos e deve ser repetido pelo menos a cada 3 anos.
2. Pacientes com pré-diabetes ($HbA_{1c}$ ≥ 5,7%, IGT ou IFG) devem ser testados anualmente.
3. As mulheres com história de diabetes gestacional devem ser testadas pelo menos a intervalos de 3 anos.

IMC = índice de massa corporal; HDL = lipoproteína de alta densidade; IFG = glicemia em jejum alterada; IGT = tolerância à glicose diminuída. Modificada de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S55-S64.

Enquanto os fármacos estimuladores da insulina (p. ex., sulfonilureias) e a insulina parenteral constituem as principais causas de hipoglicemia iatrogênica induzida por fármacos, os defeitos subjacentes em algumas partes da cascata contrarreguladora contribuem para a maior frequência e o potencial de morbidade e mortalidade da hipoglicemia em pacientes com diabetes. A resposta contrarreguladora normal à hipoglicemia e os sintomas adrenérgicos e neuroglicopênicos típicos da hipoglicemia são descritos no Capítulo 217.

O valor limiar da glicose plasmática que resulta em sintomas de hipoglicemia não é constante; é mais baixo após uma hipoglicemia antecedente recente e maior em pacientes com controle glicêmico inadequado. Entretanto, existe um consenso geral de que um nível de glicose automonitorado de 70 mg/dℓ ou menos constitui um valor que deve alertar o paciente ou o cuidador, independentemente da presença de sintomas. Foi estabelecido um sistema de classificação mais detalhado para descrever a hipoglicemia, que foi amplamente adotado em contextos de pesquisa (Tabela 216.9).

Entretanto, essas distinções não são comumente utilizadas na prática, e a gravidade dos sintomas é, com frequência, confundida com a gravidade do estado fisiológico prevalecente real. Assim, um paciente pode vivenciar sintomas intensos com um nível de glicose de 50 a 60 mg/dℓ, para o qual não há nenhuma evidência de comprometimento cognitivo ou perigo iminente, enquanto níveis plasmáticos de glicose potencialmente perigosos, na faixa de 20 a 40 mg/dℓ, podem passar despercebidos, devido à ausência de sintomas clássicos. Isso também possui implicações na epidemiologia da hipoglicemia; a maioria dos estudos determinou de maneira confiável apenas as taxas de hipoglicemia grave, visto que os outros episódios têm menos probabilidade de serem documentados. No diabetes tipo 1, o DCCT relatou 62 episódios de hipoglicemia grave por 100 pacientes-ano, porém o risco verdadeiro pode ser maior em contextos clínicos. Vários outros estudos relatam taxas iguais ou superiores a 35%, inclusive risco de 10% por ano de hipoglicemia grave o suficiente para provocar perda da consciência.[21b] Um episódio de hipoglicemia grave pode constituir a causa imediata de morte em pacientes com diabetes tipo 1, com taxas de mortalidade recentemente relatadas de 4 a 10%. Ainda não há certeza sobre a relação temporal entre a hipoglicemia e a morte e, embora os episódios prolongados de nível circulante muito baixo de glicose (< 15 mg/dℓ) possam causar morte encefálica, os episódios de hipoglicemia fatal

podem ser causados por outros mecanismos, como arritmias ventriculares. Os episódios de hipoglicemia grave são muito menos comuns em pacientes com diabetes tipo 2 (ver adiante).

Em pacientes com diabetes tratado, o início do evento hipoglicêmico resulta de um desequilíbrio entre os níveis de insulina prevalecentes e o estado fisiológico subjacente do indivíduo. Assim, até mesmo na ausência de superdosagem franca de insulina, determinados fatores, como refeições omitidas, exercício, perda de peso recente, consumo de álcool ou fármacos sensibilizadores da insulina criam esse desequilíbrio e podem colocar a concentração plasmática de glicose em uma trajetória descendente. Além disso, os sistemas contrarreguladores que normalmente impediriam o declínio da glicose para níveis perigosos podem estar comprometidos. Em pacientes com diabetes tipo 1, a liberação de glucagon durante a hipoglicemia pode se tornar comprometida logo após o início do diabetes, embora o glucagon ainda seja secretado em resposta a outros secretagogos, sugerindo a presença de um defeito funcional. A liberação de epinefrina durante a hipoglicemia também torna-se progressivamente defeituosa no diabetes tipo 1; não é desencadeada até que o nível plasmático de glicose seja mais baixo, e a concentração máxima de epinefrina liberada é significativamente reduzida. Essa diminuição da resposta da epinefrina durante a hipoglicemia é acompanhada de uma resposta neural autonômica atenuada, que resulta na síndrome clínica de *comprometimento da percepção da hipoglicemia*. Na ausência de sintomas autonômicos, a hipoglicemia leve pode evoluir sem ser percebida para fases mais avançadas e perigosas. Os pacientes que apresentam comprometimento da percepção da hipoglicemia e contrarregulação deficiente correm maior risco de desenvolvimento de hipoglicemia grave.

| **Tabela 216.9** | **Classificação da hipoglicemia iatrogênica em pacientes diabéticos tratados.** |
|---|---|
| | **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** |
| Hipoglicemia grave | Episódio com comprometimento neurocognitivo, que exige outra pessoa para a administração do tratamento |
| Hipoglicemia | Medição da concentração de glicose ≤ 70 mg/dℓ, |

| | |
|---|---|
| sintomática documentada | que coincida com os sintomas simpatossuprarrenais ou neurológicos. O episódio é tratado pelo próprio paciente |
| Hipoglicemia assintomática | Medição da concentração de glicose ≤ 70 mg/dℓ, porém sem sintomas concomitantes. A ausência de sintomas pode ser devida à falta de percepção da hipoglicemia ou a uma insuficiência autonômica associada à hipoglicemia |
| Pseudo-hipoglicemia | Sintomas típicos de hipoglicemia, porém com medições da concentração de glicose > 70 mg/dℓ. Os sintomas podem ser causados pelo reajuste do sistema contrarregulador no contexto do controle glicêmico precário crônico |

A *insuficiência autonômica associada à hipoglicemia* no diabetes tipo 1 resulta, aparentemente, de episódios antecedentes de hipoglicemia leve, que degradam ainda mais a resposta contrarreguladora. Em experimentos realizados em indivíduos sem diabetes, os episódios recorrentes ou recentes de hipoglicemia estão associados à redução das respostas autonômicas (epinefrina e norepinefrina), sintomáticas e funcionais cognitivas a episódios subsequentes de hipoglicemia, comprometendo os mecanismos de defesa endógenos e os sinais clínicos necessários para a detecção da hipoglicemia. Como os pacientes com diabetes tipo 1 já apresentam uma resposta contrarreguladora reduzida, a insuficiência autonômica associada à hipoglicemia pode desempenhar um papel no círculo vicioso de hipoglicemia, gerando hipoglicemia. Evitar rigorosamente a hipoglicemia constitui a única abordagem atual comprovada para melhorar a resposta da epinefrina e para reverter o comprometimento da percepção da hipoglicemia.

Em comparação com o diabetes tipo 1, o diabetes tipo 2 está associado a um risco muito menor de hipoglicemia. Entretanto, a hipoglicemia continua sendo um importante problema clínico nessa população de pacientes. Os episódios de hipoglicemia grave tornam-se progressivamente mais comuns em pacientes com maior duração do diabetes tipo 2, devido, em parte, à insuficiência progressiva das células β e à maior dependência dos tratamentos farmacológicos. O uso de sulfonilureias é responsável por uma proporção substancial de casos de hipoglicemia induzida por fármacos, e foram relatados

episódios graves caracterizados por coma com todos os agentes de uso comum. Outros agentes antidiabéticos, como a metformina, as tiazolidinedionas e os fármacos baseados na incretina, foram associados a riscos mensuráveis, porém menores, de hipoglicemia; entretanto, a hipoglicemia sintomática é rara, a não ser que esses fármacos sejam utilizados em combinação com a insulina. Os indivíduos idosos correm risco particularmente alto de hipoglicemia iatrogênica, visto que a intensidade dos sintomas adrenérgicos pode estar reduzida, e o comprometimento cognitivo induzido pela hipoglicemia pode ser maior.

## ABORDAGEM CLÍNICA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA HIPOGLICEMIA

Os pacientes com diabetes precisam estar bem informados sobre os sintomas de hipoglicemia e os fatores que predispõem à sua ocorrência: horários e conteúdo das refeições, exercício e decurso temporal esperado dos fármacos usados (particularmente a insulina). Os pacientes também devem estar cientes de que a acurácia de alguns glicosímetros de uso domiciliar e monitores contínuos da glicose pode ser reduzida na faixa da hipoglicemia, e que os sintomas simpatoadrenérgicos típicos podem diminuir durante os anos de diabetes. Deve-se avaliar cuidadosamente uma história de hipoglicemia recorrente, e tentativas devem ser feitas para determinar se o paciente apresentou eventos que não foram reconhecidos. Por exemplo, relatos de sudorese noturna inexplicável ou de estado mental obnubilado ao acordar pela manhã podem ser causados por hipoglicemia noturna e devem ser investigados.

A Tabela 216.10 fornece uma lista de vários fatores de risco para a hipoglicemia grave. Os pacientes que apresentam essas características exigem maior vigilância, tanto na seleção do esquema de tratamento quanto no reconhecimento e tratamento dos episódios agudos.

Os episódios leves ou moderados de hipoglicemia podem ser, em sua maioria, autotratados pela ingestão de carboidratos de ação rápida, como comprimidos de glicose, géis de glicose ou alimentos

(sucos, refrigerantes ou refeição). A quantidade sugerida de carboidratos a ser ingerida é de cerca de 15 g, uma quantidade que aumentará a concentração plasmática de glicose em cerca de 15 mg/dℓ. É importante assinalar que os alimentos ricos em gordura atrasam a absorção de glicose e, portanto, são menos efetivos. Se os níveis plasmáticos de glicose ainda estiverem abaixo de 70 mg/dℓ e se os sintomas não diminuírem depois de 15 minutos, o paciente deve consumir uma quantidade adicional de 15 g de carboidrato. Como a resposta glicêmica à glicose oral é relativamente transitória, recomenda-se a ingestão de um lanche ou de uma refeição logo após a correção da hipoglicemia.

O tratamento parenteral da hipoglicemia é recomendado se o paciente não quiser ou for incapaz de ingerir carboidratos (p. ex., devido ao comprometimento do estado mental), ou se o paciente tiver hipoglicemia induzida por sulfonilureias (que pode ser prolongada). A administração intravenosa de glicose (25 g) constitui o tratamento preferido da hipoglicemia. O glucagon parenteral (1 mg SC) é uma alternativa, particularmente em pacientes com diabetes tipo 1 que podem ter que ser tratados por membros da família em caso de hipoglicemia grave. Como o glucagon estimula a secreção de insulina, além de promover a produção de glicose, ele é menos efetivo em pacientes com diabetes tipo 2.

A hipoglicemia noturna pode representar um problema particular em pacientes com diabetes tipo 1. Pode ser assintomática e não suspeita, visto que a concentração plasmática de glicose raramente é medida durante a noite. Os fatores de risco para a hipoglicemia noturna incluem aumento da atividade física nas últimas 24 horas, determinados esquemas de insulina (p. ex., uso de insulina NPH ou regular), conteúdo das refeições (p. ex., quantidade de gordura) e consumo de bebidas alcoólicas. Além disso, o sono está associado à diminuição da resposta autonômica à hipoglicemia. Atualmente, as únicas abordagens práticas para a detecção de hipoglicemia noturna são o automonitoramento noturno regular (às 3 horas da manhã) ou o uso de monitores contínuos de glicose com disparo de alarme. Alguns pacientes com hipoglicemia noturna apresentam transtornos do sono, cefaleia matinal, fadiga crônica ou depressão.

As crianças, em particular, podem apresentar convulsões ou enurese. As estratégias para prevenir hipoglicemia noturna incluem fazer lanches de “ação longa” na hora de dormir (preparados com carboidratos de absorção lenta, como amido de milho cru) e monitoramento regular do nível de glicemia ao deitar, de modo que possam ser tomadas medidas corretivas (ingestão de carboidratos).

| Tabela 216.10 | Fatores de risco para hipoglicemia grave em pacientes com diabetes. |
|---|---|
| Idade jovem (crianças) | |
| Indivíduos idosos em uso de sulfonilureias ou insulina | |
| Alteração da consciência | |
| Uso de etanol | |
| Exercício intenso nas 24 h anteriores | |
| Hipoglicemia antecedente recente | |
| Uso de pentamidina, quinina ou betabloqueadores não seletivos | |
| Doenças concomitantes, como sepse ou insuficiência hepática, renal ou cardíaca | |
| Diabetes tipo 1 com história de hipoglicemia grave recorrente | |
| Melhora rápida e recente da $HbA_{1c}$ para a faixa normal | |

## Estados hiperglicêmicos

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) constituem as complicações hiperglicêmicas agudas mais graves do diabetes. A CAD está normalmente associada a estados de grave deficiência de insulina (*i. e.*, diabetes tipo 1). Pode também ocorrer raramente no diabetes tipo 2 em condições de estresse extremo, como infecção ou traumatismo importante, ou como apresentação de uma variante do diabetes tipo 2 (diabetes propenso à cetose ou diabetes de Flatbush). Por outro lado, o EHH normalmente ocorre em pacientes com diabetes tipo 2. Entretanto, a distinção entre os dois cenários clínicos é algumas vezes indistinta (p. ex., pacientes

com EHH podem apresentar cetose e acidose), e esses estados podem ser considerados como partes do espectro da descompensação metabólica grave. Apesar do tratamento agressivo, as taxas de mortalidade permanecem elevadas em ambas as condições e aproximam-se de 5% para CAD e de 15% para o EHH. A mortalidade está associada não apenas a extremos de idade (*i. e.*, os muito jovens e muito idosos) e a comorbidades, mas também, em particular, à gravidade da doença ou do evento precipitante. Por conseguinte, além da correção do desequilíbrio hidreletrolítico e da administração de insulina, o tratamento também inclui o reconhecimento imediato e o tratamento de qualquer doença ou evento precipitante. A Tabela 216.11 fornece uma lista de condições precipitantes comumente associadas à CAD e ao EHH.

## BIOPATOLOGIA

A patogenia da CAD e do EHH reflete as respectivas formas subjacentes de diabetes. As três características bioquímicas fundamentais da CAD – hiperglicemia, cetose e acidose – resultam dos efeitos combinados da deficiência de insulina circulante e do excesso de hormônios contrarreguladores. Esse ambiente hormonal promove a liberação de substratos do músculo (aminoácidos, lactato, piruvato) e do tecido adiposo (ácidos graxos livres, glicerol) no fígado, onde são convertidos em glicose ou em corpos cetônicos (β-hidroxibutirato, acetoacetato, acetona). A glicose e as cetonas são, assim, liberadas na circulação em taxas maiores do que a sua utilização, resultando em hiperglicemia grave (> 250 mg/dℓ), cetoacidose (pH arterial < 7,30) e diurese osmótica que promove desidratação e perda de eletrólitos. No EHH, apesar de elevações comparáveis do glucagon, a presença de alguma insulina endógena modula a cetose, embora a concentração plasmática de glicose normalmente ultrapasse 600 mg/dℓ no EHH, ao passo que, na CAD, é habitualmente superior a 250 mg/dℓ.

Em ambos os estados, a depleção de líquidos desempenha um importante papel, provocando elevações dramáticas da glicose circulante. Com efeito, a hiperosmolalidade que acompanha a CAD e o EHH está mais ligada ao nível de função neural e cognitiva do paciente, e o tratamento de ambas as condições depende da restauração do equilíbrio hídrico. Por fim, outros fatores foram invocados, incluindo outros hormônios (como epinefrina, hormônio de crescimento e cortisol), citocinas pró-inflamatórias (como o fator

de necrose tumoral α, a interleucina-1β, a interleucina-6 e a interleucina-8) e marcadores de peroxidação lipídica, bem como o inibidor do ativador do plasminogênio 1 e a proteína C reativa. Ainda não foi estabelecido com certeza se todos esses fatores constituem simplesmente *marcadores de estresse* refletindo o distúrbio do estado metabólico ou fatores patogênicos verdadeiros.

## Cetoacidose diabética

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A CAD (Capítulo 110) pode sinalizar o início do diabetes tipo 1, porém mudanças na prática médica no mundo desenvolvido durante as últimas décadas melhoraram o diagnóstico mais precoce de diabetes tipo 1 e, atualmente, a maioria dos casos infantis é detectada e tratada antes da ocorrência de cetoacidose. Por conseguinte, a CAD é observada com mais frequência em indivíduos com diabetes estabelecido, habitualmente no contexto de doenças coexistentes ou adesão precária ao tratamento. Por exemplo, um paciente pode ser incapaz de manter a hidratação adequada durante uma doença, como gastrenterite viral, e pode omitir erroneamente a insulina, devido à incapacidade de se alimentar. Um componente essencial de um programa de tratamento do diabetes é a educação sobre as regras para os "dias de doença", direcionada para a prevenção domiciliar da CAD (p. ex., monitoramento frequente da glicemia, teste das cetonas séricas ou urinárias, ingestão de líquidos, determinação da dose de insulina ou problemas de administração). Os fatores comportamentais podem estar envolvidos; alguns pacientes mais jovens podem omitir deliberadamente a insulina para promover a perda de peso ou para chamar a atenção a uma situação disfuncional no lar. Deve-se suspeitar dessas situações em casos de episódios recorrentes de CAD.

| Tabela 216.11 | Fatores precipitantes da cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. |
|---|---|
| **MAIS COMUNS** | |
| Tratamento inadequado com insulina ou não adesão ao tratamento | |
| Diabetes de início recente | |

| |
|---|
| Infecções |
| Infarto do miocárdio |
| **OUTROS FATORES PRECIPITANTES** |
| Acidente vascular encefálico |
| Embolia pulmonar aguda |
| Pancreatite aguda |
| Trombose intestinal ou mesentérica |
| Intoxicação por álcool |
| Endocrinopatias: síndrome de Cushing, tireotoxicose, acromegalia |
| Queimaduras graves, hipertermia, hipotermia |
| Fármacos e substâncias: clozapina, olanzapina, cocaína, lítio, simpaticomiméticos, corticosteroides, diuréticos tiazídicos, inibidores do SGLT-2 |

SGLT-2 = cotransportador de sódio-glicose 2.

Normalmente, a história clínica de CAD envolve deterioração durante várias horas a dias, com poliúria, polidipsia e outros sintomas progressivos de hiperglicemia. Outras características clínicas comuns consistem em fraqueza, letargia, náuseas e anorexia. A dor abdominal na parte superior e difusa na presença de CAD pode simular um abdome agudo. A redução da motilidade do trato gastrintestinal ou, em casos graves, o íleo paralítico podem contribuir ainda mais para a confusão diagnóstica. As náuseas e os vômitos são sintomas que indicam a necessidade de tratamento hospitalar, visto que eles impedem a ingestão oral de líquidos. Os achados físicos na CAD são principalmente secundários a desidratação, hiperosmolalidade e acidose; incluem ressecamento da pele e das mucosas, diminuição da pressão venosa jugular, taquicardia, hipotensão ortostática, depressão da função mental e respirações rápidas e profundas (respiração de Kussmaul).

## DIAGNÓSTICO

Na CAD, os níveis de glicose podem variar desde valores modestamente elevados até mais de 1.000 mg/dℓ, a concentração sérica de bicarbonato cai

para menos de 18 mEq/ℓ e há um hiato aniônico excessivo, que geralmente é proporcional à diminuição do nível sérico de bicarbonato (Tabela 216.12). A hipercloremia pode estar sobreposta se o paciente mantiver TFG adequada e for capaz de trocar cetoácidos por cloreto no rim. O grau de redução do pH arterial depende, em grande parte, da compensação respiratória. Nos casos leves, o pH pode variar de 7,20 a 7,30; nos casos graves, pode cair para menos de 7,00. Em certas ocasiões, um grau de alcalose metabólica sobreposta (p. ex., causada por vômitos ou pelo uso de diuréticos) pode obscurecer a verdadeira gravidade da cetoacidose. Essa possibilidade deve ser sugerida por um hiato aniônico desproporcional à queda do bicarbonato. Outras anormalidades laboratoriais comumente observadas na CAD incluem redução da concentração sérica de sódio (devido à hiperosmolaridade e ao consequente desvio osmótico da água intracelular para o espaço intravascular), azotemia pré-renal e elevação da amilase sérica. Esta última é habitualmente de origem não pancreática e pode levar a um diagnóstico errôneo de pancreatite. Podem existir concentrações normais, elevadas ou reduzidas de potássio, fosfato e magnésio quando a CAD é diagnosticada; entretanto, grandes déficits desses eletrólitos sempre acompanham a diurese osmótica e tornam-se rapidamente aparentes durante o curso do tratamento. A concentração sérica de triglicerídios está, com frequência, elevada, constituindo um reflexo da alteração do metabolismo dos lipídios no contexto da deficiência de insulina. Normalmente, a contagem de leucócitos está elevada; a hemoglobina e o hematócrito podem estar elevados, refletindo a contração do volume intravascular (hemoconcentração).

**Tabela 216.12** **Critérios diagnósticos para a cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).**

| CRITÉRIO | CAD LEVE | CAD MODERADA | CAD GRAVE | EHH |
|---|---|---|---|---|
| Concentração plasmática de glicose (mg/dℓ) | ≥ 250 | ≥ 250 | ≥ 250 | ≥ 600 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Osmolalidade sérica efetiva (mOsm/kg) | Variável | Variável | Variável | ≥ 320 |
| Cetonas urinárias ou séricas (reação do nitroprusseto) | Positiva | Positiva | Positiva | Negativa a pequena |
| pH arterial | 7,25 a 7,30 | 7,00 a 7,24 | < 7,00 | > 7,30 |
| Bicarbonato sérico (mEq/ℓ) | 15 a 18 | 10 a 15 | < 10 | > 15 |
| Hiato aniônico (mEq/ℓ) | > 10 | > 12 | > 12 | Variável, habitualmente < 12 |
| Estado mental típico | Alerta | Sonolento | Estupor ou coma | Estupor ou coma |

Deve-se dispensar atenção especial para a interpretação dos resultados das cetonas séricas ou urinárias. Como as medições quantitativas do β-hidroxibutirato e do acetoacetato não estão prontamente disponíveis, o diagnóstico rápido exige habitualmente uma avaliação qualitativa das cetonas séricas por meio da utilização de diluições séricas e tiras reagentes (p. ex., Ketostix®) ou comprimidos (p. ex., Acetest®), que dependem de uma reação do nitroprusseto com acetoacetato. Entretanto, a acetona reage fracamente com o nitroprusseto e o β-hidroxibutirato não reage de modo algum; por conseguinte, os resultados dos testes qualitativos para as cetonas podem ser erroneamente baixos. Além disso, devido à presença de acidose intracelular, os níveis de β-hidroxibutirato estão, com frequência, muito mais elevados do que os níveis de acetoacetato, o que pode ocultar ainda mais o verdadeiro grau de cetoacidose. Por outro lado, após o início da insulinoterapia, a reação do nitroprusseto pode dar a "falsa" impressão de cetoacidose sustentada por

várias horas ou até mesmo dias. Isso ocorre pelo fato de que a acetona não ácida é lentamente depurada da circulação; além disso, à medida que a acidose melhora, o β-hidroxibutirato é convertido a acetoacetato, dando a falsa impressão de que há agravamento da cetose.

## TRATAMENTO

A Figura 216.6 mostra um panorama geral do tratamento da CAD e do EHH.

Nas primeiras horas de tratamento, as principais considerações consistem em restaurar o volume intravascular, corrigir a hipoperfusão tecidual e restaurar a sensibilidade à insulina. Na CAD, podem existir grandes déficits de água corporal total (5 a 10 ℓ), sódio (5 a 10 mEq/kg) e outros eletrólitos (Capítulo 110). Essas perdas são ainda mais profundas no EHH, que normalmente se desenvolve durante um período mais longo. Embora a perda hídrica habitualmente exceda a perda de sódio, é quase sempre preferível começar a reposição hídrica com solução salina isotônica (solução de NaCl a 0,9%) para obter restauração eficiente do volume intravascular. Os esquemas de reposição hídrica variam, porém é comum administrar 1 ℓ de solução salina normal na primeira hora, seguida de infusão contínua de NaCl a 0,45% ou a 0,9%, dependendo da concentração sérica de sódio corrigida, do estado hemodinâmico do paciente e da avaliação clínica da perfusão tecidual. De modo semelhante, a velocidade de infusão (comumente 250 a 500 mℓ/hora) deve ser ajustada de acordo com as respostas bioquímicas e a idade e estado clínico do paciente (p. ex., oligúria ou DCV subjacente). Nas crianças, as soluções isotônicas são, em geral, preferidas, visto que têm menos probabilidade, em comparação com as soluções hipotônicas, de acelerar deslocamentos de água para dentro do espaço intracelular e contribuir para o edema cerebral. À medida que o nível de glicemia cai para menos de 250 mg/dℓ, deve-se acrescentar dextrose aos líquidos intravenosos, de modo a evitar o desenvolvimento subsequente de hipoglicemia induzida pela insulina, visto que a

administração contínua de insulina pode ser necessária para corrigir a acidemia persistente.

Embora a resistência à insulina esteja presente tanto na CAD quanto no EHH, não há necessidade de doses suprafisiológicas de insulina, que têm mais tendência a provocar hipopotassemia, hipofosfatemia e hipoglicemia retardada. Um esquema típico de reposição de insulina utiliza um *bolus* intravenoso de 0,1 U/kg de insulina de ação rápida (p. ex., regular), seguida posteriormente de 0,1 U/kg/hora. A administração intravenosa constitui a maneira mais previsível de fornecer insulina aos tecidos-alvo, particularmente em pacientes gravemente hipovolêmicos, com redução do fluxo sanguíneo periférico. Se a administração intravenosa não for possível, podem-se utilizar as vias de administração intramuscular ou subcutânea. É ideal se os níveis de glicemia caem em uma taxa constante e previsível (50 a 75 mg/dℓ/hora), de modo que é importante monitorar os níveis de glicemia a cada hora durante a insulinoterapia, a fim de assegurar uma taxa de declínio apropriada. Os níveis de glicemia não devem cair com muita rapidez, particularmente em crianças pequenas, nas quais a correção acelerada das concentrações plasmáticas de glicose tem sido associada a edema cerebral.

Após a obtenção de um nível de glicemia estável de 150 a 250 mg/dℓ, com a resolução da acidose com hiato aniônico, pode-se iniciar a administração subcutânea de insulina e a infusão intravenosa de insulina pode ser interrompida. Na CAD, é importante sobrepor as vias intravenosa e subcutânea durante pelo menos 1 a 2 horas, de modo a evitar a cetoacidose de rebote se houver uma queda repentina dos níveis de insulina. Após estabilização, e com a retomada da ingestão oral de alimentos, deve-se iniciar (ou retomar) o tratamento clínico a longo prazo com insulinas tanto de ação longa quanto de ação curta, para se aproximar do esquema ambulatorial desejado. Deve-se evitar uma “escala móvel de insulina regular” temporária, visto que essa terapia é reativa à hiperglicemia, e as oscilações da glicemia não permitirão uma alta segura do paciente. A dose e a frequência finais de insulina dependem de múltiplos fatores, incluindo peso corporal,

comorbidade, sensibilidade à insulina e efetividade de esquemas terapêuticos anteriores.

Em geral, há necessidade de reposição de potássio na CAD. A hipopotassemia manifesta pode resultar em fraqueza muscular, cãibras e náuseas; tanto a hiperpotassemia quanto a hipopotassemia estão associadas a arritmias cardíacas. Mesmo na ausência de hipopotassemia grave, os pacientes apresentam um déficit significativo de potássio corporal total (cerca de 3 a 7 mEq/kg), e os níveis séricos de potássio podem estar normais ou elevados, visto que a acidose e a insuficiência renal podem mascarar a deficiência de potássio. À medida que a insulina é infundida, o potássio move-se para o espaço intracelular, reduzindo ainda mais o potássio sérico para níveis que podem desencadear arritmias potencialmente fatais. Além disso, a reposição hídrica provoca a diluição extracelular do potássio, levando à melhora da perfusão renal e ao aumento da excreção urinária de potássio. Por conseguinte, a reposição de potássio deve ser iniciada tão logo se estabeleça que o paciente não tem insuficiência renal. Um nível baixo de potássio (< 3,5 mEq/ℓ) exige tratamento imediato com até 40 mEq/hora, enquanto níveis séricos “normais” (3,5 a 5,0 mEq/ℓ) exigem uma repleção menos agressiva de potássio (20 a 30 mEq/hora), pressupondo um débito urinário adequado. Em pacientes que possam ter perdido potássio por outras razões, como uso de diuréticos ou perda gastrintestinal, haverá necessidade de maior suplementação de potássio.

Na maioria dos pacientes com CAD leve a moderada, os cetoácidos são eliminados de maneira espontânea com medidas terapêuticas padrão, e não há necessidade de correção do pH com álcalis (como bicarbonato). A supressão da lipólise pela insulina reduz o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado e bloqueia a cetogênese, e os cetoácidos circulantes são então depurados ou oxidados, com regeneração subsequente do bicarbonato e restauração do pH arterial. Entretanto, nos casos de acidose grave (pH < 6,9 a 7,0), pode-se indicar a administração de bicarbonato, se o quadro clínico exigir isso (p. ex., hipotensão que não responde aos líquidos, disfunção cardíaca, exaustão respiratória).[22] A terapia

com bicarbonato deve ser utilizada com cautela e apenas nas doses mínimas necessárias para estabilizar o paciente, visto que pode provocar hipopotassemia. Além disso, ao produzir um súbito deslocamento para a esquerda da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, o bicarbonato pode comprometer o fornecimento de oxigênio aos tecidos. Por conseguinte, se for utilizada a terapia com álcalis, devem-se administrar pequenas quantidades lentamente: 50 mEq de $NaHCO_3$ durante 1 hora para um pH arterial de 6,9 a 7,0 e 100 mEq durante 2 horas para um pH abaixo de 6,9. Após a administração de bicarbonato, deve-se reavaliar o pH arterial (e os níveis séricos de potássio) a cada 2 horas, e deve-se interromper o tratamento com álcalis quando o pH aumentar acima de 7,0.

No contexto da CAD, as perdas de fosfato variam, em média, de 3 a 7 mmol/kg; as perdas de magnésio alcançam 1 a 2 mEq/kg. O fosfato é deslocado para o meio extracelular durante os estados hiperosmolares, de modo que os níveis séricos iniciais podem estar falsamente elevados e podem cair rapidamente durante o tratamento. Em geral, as complicações da hipofosfatemia ocorrem com níveis séricos inferiores a 1,0 mg/dℓ e consistem em fraqueza respiratória e da musculatura esquelética, comprometimento do desempenho sistólico cardíaco e anemia hemolítica. Deve-se efetuar a repleção de fosfato em pacientes com níveis séricos de fosfato inferiores a 1,0 mg/dℓ, bem como em pacientes com evidências de comprometimento cardíaco ou respiratório, hipoxia ou anemia hemolítica. Uma maneira efetiva de reposição de fosfato consiste em repor um terço à metade das perdas de potássio (conforme discutido anteriormente) na forma de fosfato de potássio. Na hipofosfatemia grave, pode ser necessária a administração intravenosa cuidadosa de pequenas quantidades adicionais de fosfato de potássio. Devido à ligação ao cálcio, a tetania hipocalcêmica pode complicar a terapia com fosfato, a não ser que sejam também fornecidos suplementos de magnésio; por essa razão, é necessário monitorar os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio durante qualquer infusão de fosfato.

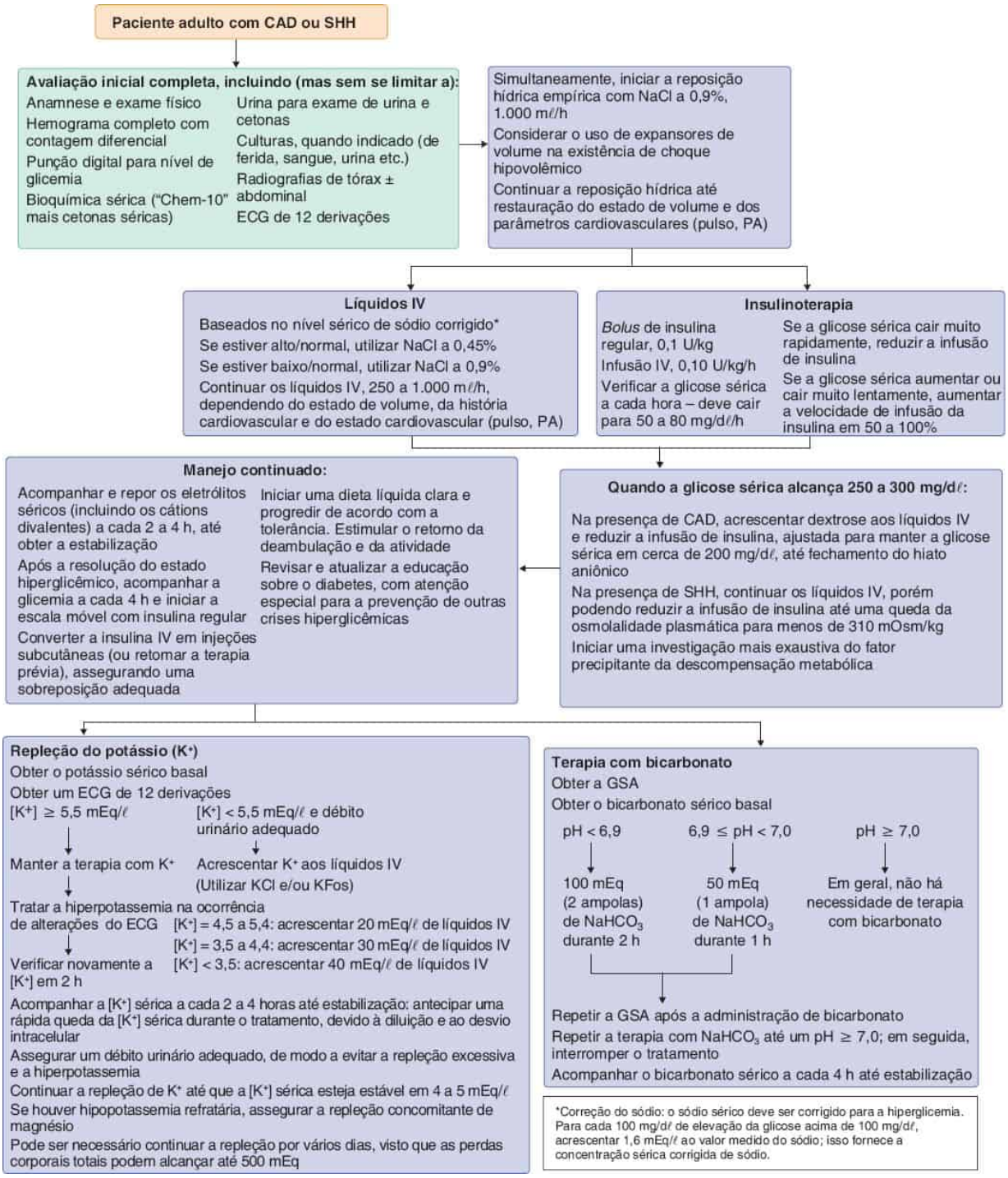


**FIGURA 216.6 Manejo da cetoacidose diabética (CAD) e da síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH).** GSA = gasometria arterial; PA = pressão arterial; ECG = eletrocardiograma; IV = via intravenosa.

## Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O estado metabólico anteriormente conhecido como estado hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico ou coma recebeu nova denominação de *síndrome hiperglicêmica hiperosmolar* (SHH) para ressaltar dois pontos importantes: (1) a cetose (e a acidose) podem, de fato, estar presentes em graus variáveis na SHH e (2) ocorrem alterações da consciência mais comumente na ausência de coma. De fato, apenas 10% dos pacientes com SHH apresentam coma franco, e uma porcentagem igual não exibe nenhum sinal de alteração do estado mental. Os principais fatores de risco para a SHH incluem idade mais avançada (a maioria dos casos é observada em pacientes com 65 anos ou mais) e comprometimento cognitivo (*i. e.*, capacidade prejudicada de reconhecer a sede ou obter acesso à água).

Como mostra a Tabela 216.12, as características essenciais da SHH consistem em hiperosmolaridade grave (> 320 mOsm/ℓ) e hiperglicemia (> 600 mg/dℓ). A hiperglicemia ocorre devido à incapacidade dos pacientes de ingerir líquidos o suficiente para acompanhar uma diurese osmótica vigorosa. O consequente comprometimento da função renal acaba reduzindo ainda mais a excreção de glicose pelo rim, levando a elevações acentuadas da glicemia, ultrapassando algumas vezes 1.000 mg/dℓ. Diferentemente da CAD, embora as concentrações de glicose estejam, em geral, mais altas, a acidose e a cetose graves habitualmente estão ausentes na SHH. Isso é explicado provavelmente pela existência de alguma capacidade secretora residual de insulina, que é suficiente para suprimir a lipólise e evitar uma produção significativa de cetoácidos. Alguns pacientes com diabetes tipo 2 com secreção de insulina endógena deprimida podem ser incapazes de suprimir por completo a produção de cetona na presença de hormônios contrarreguladores elevados produzidos pela doença física. Entretanto, como os pacientes com SHH apresentam concentrações mais altas de insulina na veia porta do fígado em comparação com pacientes com CAD, a produção de cetoácidos pelo fígado é quantitativamente menor, produzindo apenas acidose leve. Na SHH, na ausência de distúrbios acidobásicos concomitantes, o pH arterial raramente cai para menos de 7,30, e os níveis séricos de bicarbonato normalmente não diminuem para valores abaixo de 18 mEq/ℓ.

Na SHH, a gravidade clínica e os níveis de consciência geralmente exibem correlação com a gravidade e a duração da hiperosmolaridade. Os sinais clínicos indicam desidratação profunda; os sintomas gastrintestinais são observados com menos frequência do que na CAD. Pode haver uma variedade de anormalidades neurológicas frequentemente reversíveis, incluindo crises de grande mal ou focais, reflexos plantares extensores, afasia, déficits hemissensitivos ou motores e agravamento de uma síndrome mental orgânica preexistente. O quadro laboratorial é dominado pelos efeitos do diabetes não controlado e da desidratação; a função renal está comprometida, a hemoglobina e o hematócrito estão elevados e os resultados das provas de função hepática podem estar anormais, em virtude da esteatose hepática basal. Embora se possa esperar que a hiperglicemia grave reduza a concentração sérica medida de sódio, não é raro observar níveis de sódio normais ou até mesmo elevados, devido à gravidade da desidratação. A osmolaridade sérica pode ser medida diretamente ou estimada.

## TRATAMENTO

A abordagem ao tratamento da SHH assemelha-se à da CAD e exige o manejo agressivo dos líquidos e eletrólitos (ver Figura 216.6).[23] É importante ressaltar que os pacientes com SHH tendem a apresentar uma contração de volume mais pronunciada, e, por definição, a acidose não está presente ou é de grau mínimo. É importante proceder à reposição volêmica adequada do paciente antes da administração de insulina, visto que os desvios dos líquidos intracelulares que ocorrem à medida que os níveis de glicose diminuem podem agravar a perfusão tecidual sistêmica. Com efeito, os níveis de glicose habitualmente diminuem de maneira substancial com a hidratação isolada, em parte devido à melhora da perfusão renal, promovendo, assim, a glicosúria. Raramente, é necessária a coadministração de dextrose juntamente com a insulina, conforme recomendado em pacientes com CAD para possibilitar a depuração das cetonas e a resolução da acidose. Além disso, como a acidose recorrente é uma preocupação menor, os pacientes podem passar diretamente da infusão de insulina para injeções subcutâneas. Como a alteração do estado mental (e, em

alguns casos, o coma) constitui uma característica frequente da SHH, deve-se dispensar atenção para o estado respiratório e a proteção adequada das vias respiratórias. Deve-se efetuar uma pesquisa diligente da doença subjacente precipitante, tendo em mente que o paciente típico com SHH é idoso e pode apresentar DCV manifesta ou subclínica. A existência de comprometimento da função cardíaca, que também é mais comum entre indivíduos idosos, precisa ser considerada no manejo da reposição volêmica intravenosa.

Após a resolução do episódio de SHH, alguns pacientes podem finalmente ser controlados com agentes orais isoladamente. Entretanto, o desenvolvimento de SHH significa um grau substancial de deficiência de insulina. Em consequência, é sempre melhor prescrever injeções de insulina antes da alta do paciente e reservar a decisão sobre a adequação do uso de tratamentos sem insulina até que o progresso do paciente possa ser monitorado e reavaliado no ambiente ambulatorial.

## COMPLICAÇÕES VASCULARES CRÔNICAS

### Epidemiologia

A principal carga clínica associada ao diabetes de longa duração consiste no desenvolvimento de doença vascular, que inclui complicações microvasculares características (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e a aterosclerose acelerada de vasos de médio e grande calibre. O DM é a principal causa de insuficiência renal, amputações de membros inferiores não traumáticas e novos casos de cegueira em adultos nos EUA. O DM também é uma importante causa de doença da artéria coronária (DAC), insuficiência cardíaca e AVE e, nos EUA, é a sétima causa principal de morte. As complicações microvasculares estão diretamente ligadas com a hiperglicemia, e os principais fatores de risco consistem tanto na duração do DM quanto no grau de elevação da glicemia. Outros fatores, incluindo suscetibilidade genética, tabagismo e condições concomitantes, como hipertensão arterial, também contribuem para o risco de complicações (Figura 216.7). Ocorrem

complicações microvasculares no DM, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2; tendo em vista que a maioria dos pacientes com DM1 desenvolve a doença em uma idade mais jovem, eles podem enfrentar maior risco cumulativo de complicações durante a vida.

O papel central da hiperglicemia no desenvolvimento das complicações diabéticas já era suspeitado há muito tempo e, finalmente, foi confirmado pelo estudo de referência, DCCT, que foi publicado em 1993. Nesse estudo, 1.441 adolescentes e adultos jovens com diabetes tipo 1 foram aleatoriamente distribuídos para tratamento convencional destinado a evitar a hipoglicemia ou hiperglicemia sintomáticas (tratamento padrão no momento) ou para um grupo de tratamento experimental, desenhado para alcançar quase normoglicemia. O grupo experimental recebeu tratamento intensivo com múltiplas injeções diárias de insulina ou com o uso de uma bomba de insulina subcutânea contínua; automonitoramento frequente com determinações do nível de glicemia; e adoção de algoritmos detalhados para orientar o paciente a determinar a dose de insulina em resposta a refeições, glicose e exercício. Durante o estudo, os níveis médios de $HbA_{1c}$ foram de 7,2% no grupo intensivo, em comparação com 9% no grupo de tratamento convencional. Os resultados inequívocos do DCCT mostraram taxas substancialmente menores de retinopatia, nefropatia e neuropatia no grupo de tratamento intensivo e levaram a grandes mudanças na abordagem ao tratamento do diabetes nos EUA e no mundo inteiro. Os resultados do UKPDS, conduzido em uma coorte de pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2, confirmaram mais tarde os benefícios do controle glicêmico mais intensivo na prevenção de complicações microvasculares. Estes e outros estudos forneceram evidências convincentes de que a hiperglicemia constitui a força motriz por trás da doença microvascular diabética. Com efeito, os estudos de acompanhamento a longo prazo da coorte do DCCT mostraram que os benefícios observados no grupo de tratamento intensivo persistiram durante pelo menos uma década após a conclusão do estudo, mesmo após convergência dos níveis de $HbA_{1c}$ entre os dois grupos de tratamento, sugerindo que os mecanismos subjacentes às complicações microvasculares são condicionados pelo ambiente metabólico prevalecente.

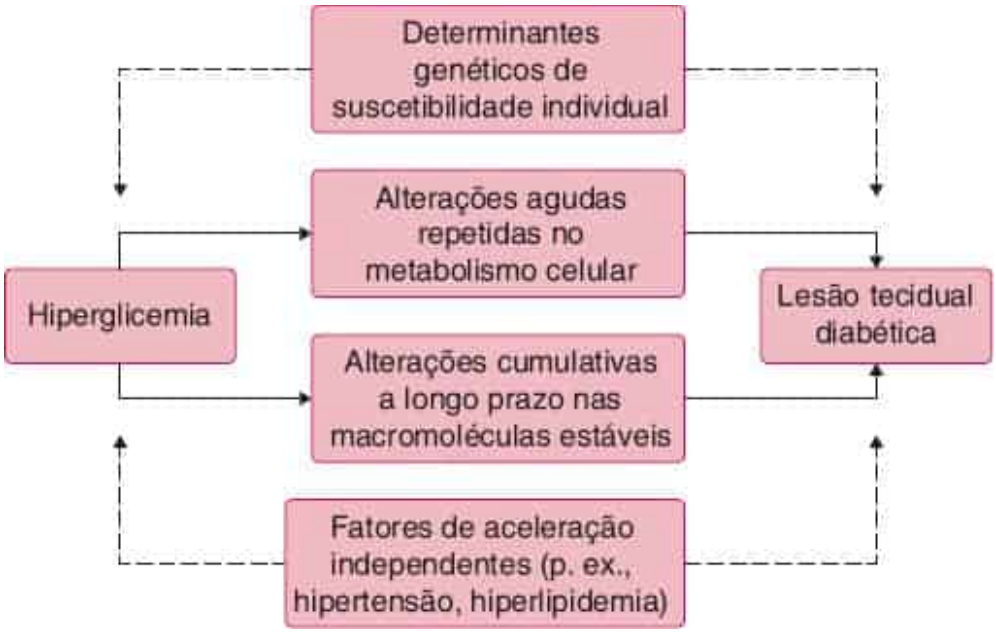


**FIGURA 216.7 Fatores relacionados com a patogenia das complicações do diabetes.** (De Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-1625.)

## Biopatologia

Os mecanismos celulares e moleculares que medeiam a lesão tecidual hiperglicêmica são complexos e ainda estão sendo elucidados. Atualmente, sabemos que estão envolvidas muitas vias inter-relacionadas, incluindo quatro que receberam maior atenção como mediadores fundamentais da vasculopatia (Figura 216.8).

## PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA

Os produtos finais da glicação avançada (AGE) constituem um grupo heterogêneo de compostos formados pela interação não enzimática da glicose com grupos amino nas proteínas. Esse processo ocorre continuamente *in vivo*, porém é acentuadamente acelerado na presença de hiperglicemia. Com efeito, o teste da $HbA_{1c}$ para monitorar o nível crônico de glicemia foi o resultado de observações da glicosilação de subfrações da hemoglobina adulta. Os níveis de AGE no soro e nos tecidos (p. ex., colágeno cutâneo) correlacionam-se com as complicações vasculares diabéticas e com os níveis médios de glicose

ao longo do tempo. Os AGE podem alterar as propriedades e a função das proteínas de vida longa, como o colágeno e a elastina, levando a rigidez vascular e aumentos da espessura da membrana basal. A ligação dos AGE a receptores específicos de superfície celular, particularmente nos macrófagos e nas células endoteliais, estimula assim a ativação de cascatas de sinalização, que promovem inflamação e estresse oxidativo. Por exemplo, essa interação ativa o fator de transcrição NF-κB, levando a múltiplas alterações patológicas na expressão gênica. Além disso, os AGE formados intracelularmente alteram a função de muitas proteínas celulares importantes. Os estudos realizados em modelos animais fornecem evidências robustas de que a formação de AGE é um processo essencial que medeia a lesão hiperglicêmica. Entretanto, até o momento, os estudos de compostos anti-AGE (p. ex., aminoguanidina) não conseguiram demonstrar a sua eficácia na prevenção ou na melhora das complicações diabéticas em seres humanos.

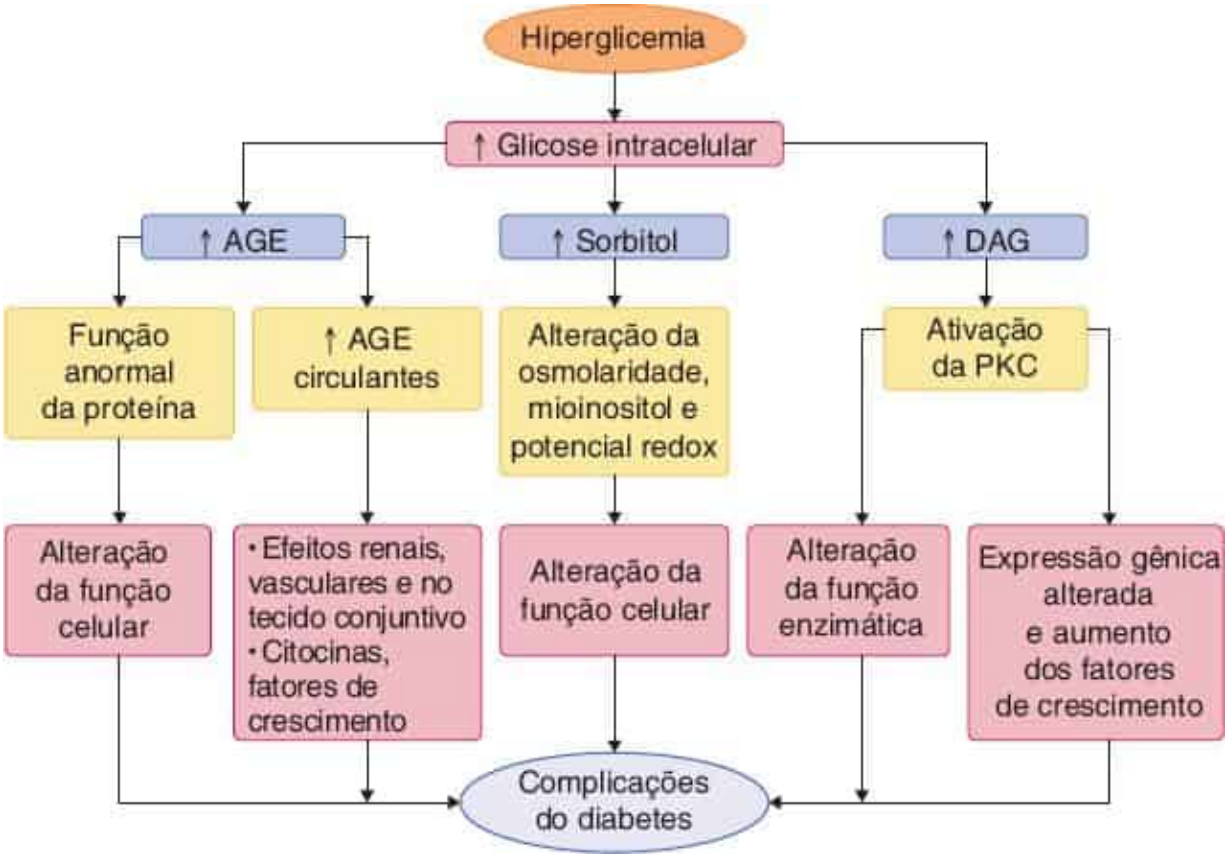


**FIGURA 216.8 Mecanismos propostos das complicações vasculares induzidas pela hiperglicemia.** Ver o texto para discussão. AGE = produtos finais da glicação avançada; DAG = diacilglicerol; PKC = proteinoquinase C.

## AUMENTO DO FLUXO DA VIA DOS POLIÓIS

O metabolismo da glicose pela via da aldose redutase é geralmente menor, visto que essa enzima apresenta baixa afinidade pela glicose. Entretanto, na presença de hiperglicemia intracelular (que tem mais probabilidade de ocorrer em tecidos incapazes de infrarregular a captação de glicose, como os neurônios e as células endoteliais), há um aumento do fluxo através dessa via, levando ao acúmulo de sorbitol osmoticamente ativo dentro da célula. Ocorre aumento da osmolaridade celular, juntamente com aumento do estresse redox, devido à depleção da forma reduzida do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio e glutationa reduzida. Os inibidores da aldose redutase foram propostos como estratégia terapêutica para reduzir as complicações diabéticas.

As evidências atuais obtidas de ensaios clínicos não sustentam o seu uso, porém isso continua sendo uma área de pesquisa ativa.

## ATIVAÇÃO DA PROTEINOQUINASE C

A hiperglicemia intracelular provoca aumento da síntese *de novo* de diacilglicerol, que é um importante ativador da família de enzimas da proteinoquinase C. A ativação da proteinoquinase C inicia uma complexa rede de sinalização intracelular, que altera a expressão gênica e resulta em aumento da angiogênese, vasoconstrição, permeabilidade vascular (pelo aumento do fator de crescimento endotelial vascular), ativação de citocinas e expansão da matriz extracelular. Essas alterações na função celular foram ligadas ao desenvolvimento de complicações microvasculares (particularmente retinopatia) e aterosclerose. Os inibidores de isoformas específicas da proteinoquinase C estão sendo estudados em ensaios clínicos como agentes específicos para a retinopatia diabética e o edema macular.

## AUMENTO DO FLUXO DA VIA DA HEXOSAMINA

Na presença de hiperglicemia e oxidação excessiva de ácidos graxos, há também um aumento do fluxo de glicose através da via da hexosamina, levando a aumentos da glicosamina 6-fosfato e, por fim, à modificação pós-traducional de determinadas proteínas citoplasmáticas e nucleares. Em associação a isso, são observados aumentos da expressão de genes-chave, incluindo os do fator de crescimento transformador ($\alpha$ e $\beta_1$) e do inibidor do ativador do plasminogênio 1, e inibição da atividade da óxido nítrico sintase endotelial. Embora a via tenha sido ligada a uma ação defeituosa da insulina, seu papel nas complicações específicas permanece incerto.

Essas vias múltiplas e complexas não são mutuamente exclusivas, porém estão interligadas e podem ter um processo antecedente comum, que consiste na produção excessiva de superóxido pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. O superóxido gera a produção de outras espécies reativas de oxigênio, que podem levar a danos celulares de diversas maneiras. Dados obtidos de modelos animais sustentam a possibilidade de que a correção da produção excessiva de superóxido induzida pelo diabetes tenha efeitos positivos a jusante sobre as diversas vias que levam à lesão tecidual

hiperglicêmica, porém esses dados precisam ser confirmados em estudos em seres humanos.

## Complicações microvasculares

## RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética (Capítulo 395) é uma complicação microvascular patognomônica e altamente prevalente, que afeta eventualmente mais de 50% dos pacientes com diabetes de longa duração, embora cause comprometimento da visão com menos frequência. A ocorrência de perda de visão devido à retinopatia diabética diminuiu nessas últimas décadas, devido ao melhor controle da glicose e da pressão arterial na população com diabetes. Entretanto, continua sendo uma importante causa de cegueira evitável, particularmente entre pacientes com controle metabólico inadequado. Os tecidos tanto vasculares quanto neurais na retina são afetados pela hiperglicemia crônica. As alterações precoces incluem perda das células de sustentação da retina (pericitos), espessamento da membrana basal e alterações do fluxo sanguíneo da retina. O dano aos capilares da retina provoca vazamento de proteínas, eritrócitos e lipídios, levando ao edema da retina. A hipoxia crônica da retina (devido à oclusão capilar) promove a neovascularização; esses novos vasos são anormais e propensos à ruptura. A hemorragia, a inflamação e a cicatrização da retina podem levar, em última análise, ao descolamento da retina por tração e perda permanente da visão (Tabela 216.13).

A retinopatia diabética pode ser detectada por fundoscopia dilatada, e os sinais precoces consistem na presença de microaneurismas, exsudatos e hemorragias intrarretinianas. Outros testes, incluindo angiografia com fluoresceína e tomografia de coerência óptica, são úteis para detectar anormalidades da permeabilidade vascular e edema macular, que podem ameaçar a visão. Recomenda-se o rastreamento regular por um especialista em cuidados oculares (oftalmologista ou optometrista) para todos os pacientes com diabetes, devido à possível presença de retinopatia significativa e com potencial de ameaçar a visão na ausência de quaisquer sintomas.[24] O rastreamento deve começar por ocasião do diagnóstico do diabetes em pacientes com diabetes tipo 2, visto que a hiperglicemia normalmente já está presente há vários anos antes de seu reconhecimento clínico. Nos pacientes

com diabetes tipo 1, o rastreamento pode começar 5 anos após o diagnóstico ou após a puberdade no diabetes de início na infância. Como a retinopatia pode progredir rapidamente durante a gravidez, o rastreamento e o acompanhamento devem ser mais agressivos durante esse período (Tabela 216.14).

À semelhança de outras complicações diabéticas, o controle intensivo da glicemia pode prevenir a retinopatia diabética, retardar a sua progressão e reduzir a necessidade de cirurgia ocular a longo prazo.[A25] Entretanto, apresenta efeitos limitados na doença avançada da retina. O controle da pressão arterial também é importante para evitar o agravamento da retinopatia; há algumas evidências de que os bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) possam ser particularmente benéficos.

O tratamento de retinopatia diabética (Capítulo 395) inclui a fotocoagulação a *laser*, que pode produzir ablação dos vasos anormais (reduzindo, assim, o risco de hemorragia) e tratar o edema macular.[24b] A fotocoagulação a *laser* pode ser focal (para tratamento do edema macular clinicamente significativo ou da retinopatia diabética não proliferativa) ou panretiniana (para o tratamento da retinopatia diabética não proliferativa grave ou da retinopatia diabética proliferativa). A vitrectomia é um procedimento cirúrgico para remover a hemorragia e o tecido cicatricial que obscurecem a visão. Os tratamentos não cirúrgicos incluem a injeção intravítrea de glicocorticoides ou anticorpos monoclonais antifator de crescimento endotelial vascular (p. ex., ranibizumabe) para o tratamento do edema macular.[A26] A eficácia estabelecida do tratamento da retinopatia, particularmente a fotocoagulação, ou a terapia anti-VEGF com sucesso equivalente,[A26b,A26c] na prevenção da perda da visão fornece uma forte justificativa para o rastreamento de rotina da retinopatia. Há evidências de que o tratamento com fenofibrato reduza a progressão da retinopatia, porém o medicamento não foi aprovado para essa indicação nos EUA. Além de seus efeitos bem conhecidos sobre o metabolismo dos lipídios, o fenofibrato parece ter propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e antioxidantes significativas, que são relevantes para a doença retiniana. A existência de retinopatia não é considerada uma contraindicação para o uso de ácido acetilsalicílico para a prevenção de DCV.

| Tabela | Classificação da retinopatia diabética. |
|---|---|

| 216.13 | |
|---|---|
| | **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** |
| RDNP leve | Pelo menos um microaneurisma |
| RDNP moderada | Microaneurismas, hemorragias intrarretinianas (machas), exsudatos moles, perolização venosa, anormalidades microvasculares intrarretinianas |
| RDNP grave | Hemorragias intrarretinianas mais extensas (> 20 em cada um dos quatro quadrantes) *ou* perolização venosa em pelo menos dois quadrantes *ou* anormalidades microvasculares intrarretinianas proeminentes |
| RDP | Neovascularização e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana; descolamento da retina por tração |
| Edema macular clinicamente significativo | Espessamento da retina ou exsudatos duros que se aproximam ou acometem o centro da mácula |

RDNP = retinopatia diabética não proliferativa; RDP = retinopatia diabética proliferativa.

| Tabela 216.14 | Intervalos recomendados para rastreamento da retinopatia diabética. | |
|---|---|---|
| **TIPO DE DIABETES** | **PRIMEIRO EXAME** | **ACOMPANHAMENTO** |
| Tipo 1 | 5 anos após o diagnóstico | Anual |
| Tipo 2 | Por ocasião do diagnóstico | Anual |
| Diabetes estabelecido durante a gravidez | Antes ou logo depois da concepção | Pelo menos a cada 3 meses |

Outros problemas oculares também afetam pacientes com diabetes. O erro refrativo transitório e osmoticamente induzido é comum, particularmente por ocasião do diagnóstico de diabetes; entretanto, ocorre resolução com o controle da glicose. As doenças oculares relacionadas com a idade, como cataratas e glaucoma, tendem a ocorrer em idades mais jovens entre pacientes diabéticos. A diplopia e outros distúrbios do olhar devido à mononeuropatia aguda que acomete os nervos cranianos (tipicamente III ou IV) também são mais comuns no diabetes.

## NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética (Capítulo 116) continua sendo a causa isolada mais comum de insuficiência renal terminal, responsável por até 50% dos casos nas sociedades ocidentais. Além disso, apesar dos avanços no manejo da glicose e da hipertensão arterial, a prevalência da doença renal crônica em pacientes com diabetes melito diminuiu pouco ou não teve nenhuma redução nessas últimas décadas. De modo global, 20 a 30% dos pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 desenvolvem evidências de nefropatia, embora menor número de pacientes com diabetes tipo 2 evolua para a doença renal terminal (DRT). Isso pode ser devido à mortalidade concorrente por DCV, com menos pacientes sobrevivendo à DRT. Entretanto, em virtude de sua frequência muito maior na população, a maioria dos pacientes com diabetes que procuram tratamento para DRT (diálise ou transplante) apresenta diabetes tipo 2.[25] O principal fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética é a duração e a gravidade da hiperglicemia, porém há evidências de variação na suscetibilidade genética. Por exemplo, os afro-americanos e os indivíduos com história familiar de doença renal diabética ou não diabética correm maior risco de nefropatia diabética. Foi amplamente relatado um polimorfismo de inserção/deleção no gene que codifica a enzima conversora da angiotensina (ECA) em associação a um aumento do risco de nefropatia diabética; entretanto, foram também identificadas variantes em genes envolvidos na via dos polióis, no metabolismo dos lipídios, nas citocinas inflamatórias, na angiogênese e no estresse oxidativo.

A nefropatia diabética desenvolve-se durante muitos anos a décadas, com um período “silencioso” prolongado antes da detecção clínica, seguido de progressão mais rápida para a doença renal manifesta (Capítulo 116). Na visão clássica, a característica fundamental da nefropatia diabética consiste no

desenvolvimento de proteinúria, que pode decorrer de alterações da permeabilidade da membrana basal glomerular e aumentos da pressão intraglomerular. A primeira evidência clínica de nefropatia incipiente consiste no desenvolvimento de albuminúria, que, do ponto de vista quantitativo, é menor no início (microalbuminúria, razão albumina-creatinina urinária de 30 a 300 mg/g) e que, em seguida, progride para a proteinúria franca, algumas vezes na faixa nefrótica (> 2 g/dia). Durante a fase de microalbuminúria, a TFG é preservada, porém começa a declinar paralelamente com o aumento da proteinúria, levando à DRT 5 a 15 anos após a primeira detecção de excreção anormal de albumina. Entretanto, evidências recentes sugerem que a doença renal crônica no diabetes é mais heterogênea do que se acreditava anteriormente, e alguns pacientes progridem para estágios avançados da doença renal crônica na ausência de albuminúria (Figura 216.9). A doença renal diabética sem albuminúria parece ter mais tendência a ocorrer em pacientes mais idosos com diabetes tipo 2 e pode refletir, em parte, a contribuição de múltiplos fatores de risco renais, incluindo hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia. Além disso, a microalbuminúria não progride de maneira inevitável, e alguns pacientes regridem para a faixa normal ou mantêm quantidades pequenas, porém estáveis, de albuminúria. Todavia, a albuminúria persistente e crescente constitui um marcador de alto risco de progressão para a nefropatia clínica. As alterações patológicas que são típicas da nefropatia diabética consistem em aumento da espessura da membrana basal glomerular e acúmulo aumentado de matriz extracelular, levando à expansão mesangial e à lesão nodular clássica Kimmelstiel-Wilson.

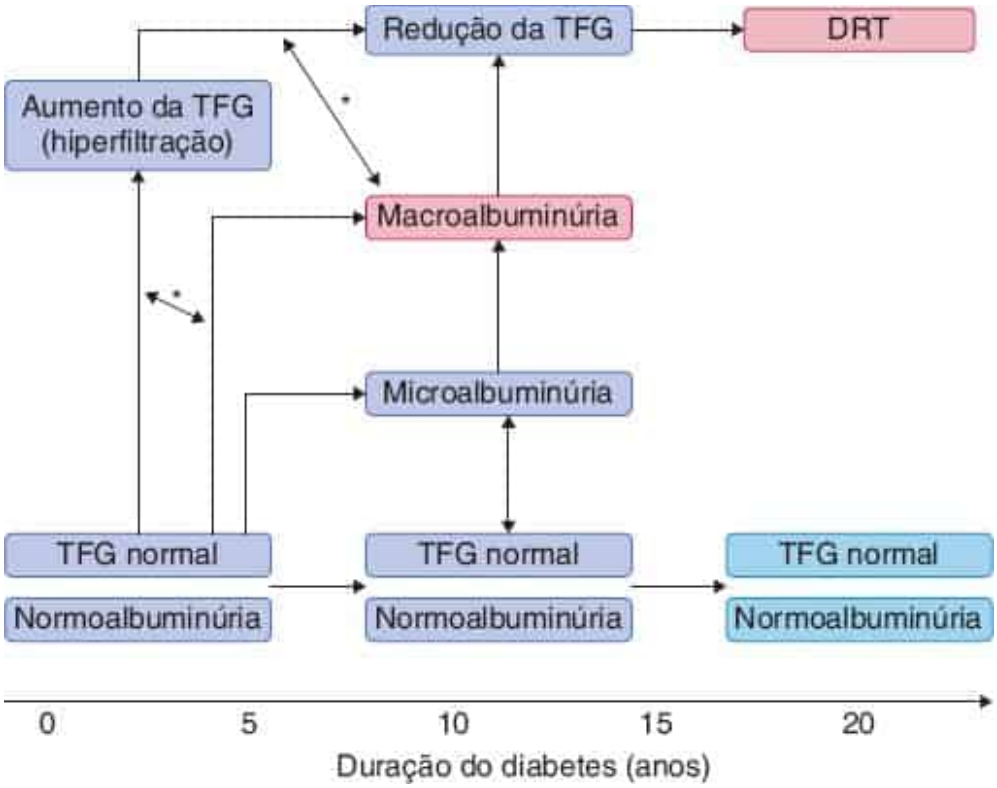


**FIGURA 216.9 Desenvolvimento da nefropatia diabética.** Ver o texto para discussão. TFG = taxa de filtração glomerular; DRT = doença renal terminal. *A TFG e a albuminúria podem progredir independentemente uma da outra, isto é, os pacientes podem apresentar microalbuminúria ou macroalbuminúria, embora a TFG esteja normal ou até mesmo ligeiramente elevada. Todavia, a macroalbuminúria está habitualmente associada à redução da TFG e constitui um forte risco para DRT progressiva. (De Boger CA, Sedor JR. GWAS of diabetic nephropathy: is the GENIE out of the bottle? *PLoS Genet.* 2012;8:e1002.)

Os pacientes com diabetes devem ser submetidos a rastreamento anual para comprometimento renal (Capítulo 116) por meio de determinação da albumina em uma amostra de urina, com imunoensaio sensível para detectar a presença de microalbuminúria, e pela medição do nível sérico de creatinina para o cálculo da TFG estimada. O achado de aumento moderado da razão albumina-creatinina urinária (30 a 300 mg de albumina por grama de creatinina) deve ser confirmado em dois de três testes repetidos, visto que os

aumentos transitórios não são incomuns, porém podem não ser clinicamente importantes. Os dados do DCCT e de outros estudos fornecem evidência forte de que o controle agressivo da glicemia é capaz de prevenir o desenvolvimento de nefropatia diabética e retardar a progressão da microalbuminúria. Entretanto, há poucas evidências de que o controle glicêmico possa modular o curso, quando já ocorreram albuminúria clínica (> 300 mg/dia) e declínio da TFG.

O controle intensivo da pressão arterial é central para o tratamento de pacientes com albuminúria (microalbuminúria ou clínica), de preferência por meio de bloqueio do SRA. Tanto os inibidores da ECA quanto os bloqueadores dos receptores de angiotensina demonstraram retardar a progressão da nefropatia diabética e são recomendados para pacientes com albuminúria, até mesmo na ausência de hipertensão. Apesar do entusiasmo inicial, o tratamento combinado com inibidor da ECA e bloqueador do receptor de angiotensina não é recomendado, devido às taxas elevadas de hiperpotassemia e lesão renal aguda. Em pacientes hipertensos, outros fármacos, como bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e betabloqueadores, podem ser utilizados como tratamento adicional, se necessário, para obter um controle adequado de pressão arterial.[A27] Há poucas evidências para sustentar o uso do bloqueio do SRA em pacientes diabéticos normotensos e com normoalbuminúria, embora possa haver uma justificativa terapêutica para o uso desses agentes em pacientes que sejam incapazes de obter um controle adequado da glicemia.

Como já foi mencionado, os inibidores de SGLT2 também conseguem alentecer a doença renal e são indicados para pacientes com albuminuria ou redução moderada da TFGe (ver Terapia Farmacológica).[A27b] Os agonistas de peptídio glucagon-símile 1 também são eficazes, mas são agentes de segunda linha para essa indicação. No passado, a restrição dietética de proteína era recomendada para pacientes com nefropatia; entretanto, os ensaios clínicos recentes foram incapazes de demonstrar qualquer efeito de uma dieta hipoproteica sobre a taxa de deterioração da TFG.

## NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia diabética (Capítulo 392) constitui uma complicação comum do diabetes, com prevalência cumulativa estimada de cerca de 50%. A neuropatia diabética pode se manifestar na forma de uma variedade de síndromes,

incluindo radiculoplexopatia e neuropatia autonômica, porém a forma mais comum é a polineuropatia simétrica distal (PSD) característica.[26] Apesar de sua alta prevalência, não existe nenhum sintoma neuropático ou lesão distintos específicos do diabetes, e a diferenciação da neuropatia diabética de outras causas pode ser problemática. À semelhança de outras complicações microvasculares, a etiologia da PSD é atribuída à hiperglicemia, conforme demonstrado pela acentuada redução de 60% da neuropatia no grupo de tratamento intensivo do estudo DCCT. Todavia, surgiu recentemente a possibilidade de que a patogenia da PSD possa diferir no diabetes tipo 2, com contribuição da dislipidemia e da resistência à insulina. A defesa desse ponto de vista provém dos resultados em grande parte negativos de neuropatia em ensaios clínicos de controle intensivo da glicose no diabetes tipo 2 (p. ex., ensaio clínico Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], estudo VA Cooperative) e da observação de que a prevalência da PSD já é maior no contexto do pré-diabetes e da síndrome metabólica.

As manifestações clínicas da PSD consistem em sintomas de dor, parestesias e dormência, que normalmente começam nos pés e progridem em direção mais proximal, exibindo uma distribuição de "meia e luva" (Capítulo 392). A perda da sensibilidade, que pode não ser percebida pelo paciente, constitui um importante fator de risco para quedas, devido à instabilidade da marcha. Podem ocorrer também ulceração, infecção não controlada e amputação, devido à mecânica alterada do pé e à incapacidade de perceber traumatismos repetitivos ou outras lesões do pé. Em alguns pacientes, a dor neuropática pode ser intensa e incapacitante, resultando em grande redução da qualidade de vida. A PSD pode ser diagnosticada pela presença de sintomas clássicos e pela perda da capacidade de perceber a pressão de um monofilamento de náilon (Semmes-Weinstein), comprometimento do sentido de vibração ou perda da sensação produzida por alfinetada. Outros testes, como estudos de condução nervosa ou eletromiografia, são algumas vezes indicados para diferenciar a PSD da radiculopatia. As opções atuais de tratamento limitam-se, em grande parte, ao controle dos fatores de risco metabólicos (*i. e.*, glicose, lipídios) e dos sintomas. Pode ser difícil aliviar a dor crônica da PSD. Os tratamentos disponíveis incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina e anticonvulsivantes (como gabapentina e pregabalina); os opioides não são especificamente úteis, e seu uso tem grande potencial de adicção.

Outras formas de lesão nervosa no diabetes (Capítulo 392) incluem neuropatia predominantemente de pequenas fibras, radiculoplexopatia (amiotrofia diabética), radiculopatia não compressiva e mononeurite múltipla. A neuropatia autonômica pode manifestar-se como gastroparesia (Capítulo 127),[26b] retenção urinária, disfunção erétil, disfunção sudomotora (normalmente anidrose das extremidades, com ou sem hiperidrose do tronco), arritmias cardíacas e distúrbios da motilidade intestinal (diarreia ou constipação intestinal diabética). A neuropatia autonômica cardíaca é uma forma particularmente grave de neuropatia autonômica diabética. As manifestações clínicas típicas da neuropatia autonômica cardíaca incluem taquicardia em repouso, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e alterações ortostáticas da pressão arterial. Os pacientes com neuropatia autonômica cardíaca correm alto risco de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita cardíaca.

## PÉ DIABÉTICO

A combinação de comprometimento sensitivo devido à neuropatia periférica com redução da perfusão tecidual, devido à aterosclerose de grandes vasos (doença arterial periférica) ou à disfunção microvascular pode resultar em ulceração, infecção e, por fim, amputação das extremidades inferiores. Um caso típico envolve o desenvolvimento de uma ulceração (frequentemente circundada pela formação de calo) na face plantar do pé, frequentemente abaixo das cabeças dos metatarsos.[27] A ulceração pode demorar a cicatrizar, devido ao traumatismo repetitivo provocado pela marcha e ao comprometimento do fluxo sanguíneo. A hiperglicemia também pode prejudicar a cicatrização de feridas, em virtude de efeitos sobre a migração e a função dos leucócitos. Na ausência da sensibilidade protetora, uma infecção pode deteriorar durante semanas e, por fim, invadir o osso, levando à osteomielite. A mecânica alterada do pé também pode levar a fraturas repetidas (e habitualmente não detectadas), que destroem a arquitetura normal do pé e resultam na deformidade clássica do pé de Charcot.

Em muitos pacientes, a amputação do pé constitui a complicação diabética mais temida; felizmente, pode ser evitada na maioria dos casos, porém exige vigilância por parte do paciente e da equipe de saúde. Deve-se efetuar um exame de rotina do pé, em particular nos pacientes que apresentam evidências de perda sensitiva, em todas as consultas médicas, e os pacientes devem ser

instruídos a inspecionar diariamente os pés à procura de rachaduras, fissuras, úlceras ou inflamação. Os pacientes devem evitar andar descalços (mesmo em casa) e devem utilizar uma cobertura protetora na rua (devendo evitar o uso de sandálias). É possível prevenir as lesões térmicas ao evitar o uso de almofadas de aquecimento ou bolsas de água quente nos pés. Deve-se considerar o encaminhamento a um especialista nos cuidados dos pés em pacientes com perda sensitiva, deformidade dos pés, formação extensa de calos e úlceras que não cicatrizam. As úlceras são tratadas por meio de desbridamento agressivo do tecido necrótico e antibióticos sistêmicos (guiados pela cultura do tecido infectado), se houver infecção. A "retirada da carga" de pressão pelo uso de calçados especiais, órteses ou aplicação de gesso de contato total pode ser necessária para permitir a cicatrização. Outros tratamentos incluem o uso de fator de crescimento derivado das plaquetas tópico, substitutos de pele obtidos por bioengenharia, oxigênio hiperbárico e terapia de feridas com pressão negativa, embora nenhuma dessas medidas tenha fornecido evidências conclusivas de eficácia na promoção da cicatrização das feridas.

## Outras condições associadas

Os pacientes com diabetes podem desenvolver diversas anormalidades eletrolíticas e ácido-básicas,[28] mesmo na ausência de cetoacidose ou hiperosmolaridade. Por exemplo, na acidose tubular renal tipo 4 (Capítulo 110), a hiperpotassemia pode exigir intervenções dietéticas e clínicas.

Embora não sejam tradicionalmente reconhecidos como complicações diabéticas, há diversos distúrbios que apresentam maior frequência ou gravidade em pacientes com diabetes e que exibem uma relação plausível ou estabelecida com a hiperglicemia. Incluem doença periodontal, doença de Alzheimer e distúrbios musculoesqueléticos, como mobilidade articular limitada, capsulite adesiva, contratura de Dupuytren e dedo em gatilho (tenossinovite do flexor). Acredita-se amplamente que os pacientes com diabetes mal controlado tenham um aumento da suscetibilidade à infecção, em particular por patógenos fúngicos. Foram descritos defeitos da função imune (comprometimento da quimiotaxia dos neutrófilos) no diabetes, porém ainda não está bem definido se isso ocorre no diabetes razoavelmente controlado ou se contribui para a infecção clínica. A incidência de fraturas osteoporóticas parece estar aumentada em mulheres com diabetes, apesar da densidade óssea normal ou até mesmo aumentada. Há também evidências emergentes de que a

frequência de alguns tipos de câncer (p. ex., pancreático, endometrial, colorretal, de mama) esteja aumentada entre indivíduos com diabetes.

## DOENÇA CARDIOVASCULAR NO DIABETES

A DCV aterosclerótica constitui a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes e contribui de maneira substancial para seus custos econômicos. As características clínicas e patológicas da DCV no diabetes não são, em geral, distinguíveis das que ocorrem em indivíduos não diabéticos; entretanto, manifestam-se em uma idade mais precoce, são mais agressivas e estão associadas a taxas de mortalidade duas a quatro vezes maiores nos pacientes com diabetes (Capítulo 46). Esse risco aumentado de DCV é válido para o diabetes tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, e a DCV no diabetes tipo 1 está fortemente associada à presença concomitante de doença renal. O diabetes também constitui um importante fator de risco para a doença vascular periférica e o AVE, o que acarreta maior risco de morte do que em pacientes não diabéticos.

### Biopatologia da doença cardiovascular no diabetes melito

A patogenia da DCV aterosclerótica no diabetes é complexa e multifatorial, em que vários mecanismos desempenham papéis essenciais. Os *fatores metabólicos*, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina, dislipidemia e aumento dos ácidos graxos livres circulantes, contribuem para a formação da placa aterosclerótica. Os aumentos na *oxidação* e na *glicoxidação* das lipoproteínas produzem aumento de sua aterogenicidade e potencializam a formação de células espumosas. A *disfunção endotelial*, um evento precoce no desenvolvimento da aterosclerose, foi descrita em associação a vários componentes da síndrome metabólica, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia. A *inflamação* sistêmica, que contribui para a formação acelerada da placa, está aumentada no diabetes e obesidade, em consequência do aumento da produção de citocinas pelo tecido adiposo. Por fim, o DM caracteriza-se por um estado *pró-trombótico*, devido ao aumento da reatividade plaquetária e a alterações dos fatores da coagulação, incluindo aumento dos níveis circulantes de fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio 1.

## Miocardiopatia e insuficiência cardíaca no diabetes melito

A miocardiopatia diabética é definida como alterações em estrutura e função cardíacas, que não são diretamente atribuíveis à DAC ou à hipertensão (Capítulos 52 e 53). Os aspectos característicos incluem hipertrofia cardíaca, disfunção ventricular esquerda (a diastólica pode preceder a sistólica) e alteração do metabolismo do miocárdio. O DM constitui um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, até mesmo na ausência de cardiopatia aterosclerótica. Por exemplo, no Framingham Heart Study, a frequência de insuficiência cardíaca foi duas vezes maior em homens diabéticos e cinco vezes maior em mulheres diabéticas, em comparação com controles da mesma idade, e persistiu apesar da correção para hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia e DAC. Acredita-se que o aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a formação de AGE contribuam para a fibrose e a rigidez do miocárdio, e a utilização alterada de substratos (uso preferencial de ácidos graxos livres) pode promover disfunção dos miócitos, em virtude da produção aumentada de espécies reativas de oxigênio e outros mecanismos. No estudo DCCT e Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), foram relatadas alterações características na estrutura e na função miocárdicas no DM, que foram relacionadas ao controle glicêmico a longo prazo.

## Prevenção da doença cardiovascular no diabetes melito

Recomenda-se o controle agressivo dos fatores de risco para DCV na maioria dos pacientes diabéticos, tendo em mente que o DM é considerado como risco equivalente de um infarto do miocárdio prévio pela maioria dos algoritmos de avaliação de risco (p. ex., escore de risco de Framingham, Adult Treatment Panel III Report of the National Cholesterol Education Program). A avaliação da pressão arterial, do perfil lipídico e do tabagismo deve ser incluída como parte dos cuidados de rotina do diabetes. A determinação dos alvos ideais para o controle dos fatores de risco tem sido objeto de vários ensaios clínicos randomizados de grande porte, que forneceram diretrizes de consenso.

# CONTROLE DA GLICEMIA

A hiperglicemia representa um importante risco para DCV aterosclerótica. Em estudos baseados em população, incluindo coortes de diabéticos e não

diabéticos, a $HbA_{1c}$ foi relatada como preditor independente da taxa de mortalidade por DCV e por todas as causas e, nos indivíduos com DM, cada 1% de aumento da $HbA_{1c}$ está associado à elevação de 30% da taxa de mortalidade por todas as causas e ao aumento de 40% da taxa de mortalidade por DCV. O estudo DCCT/EDIC forneceu evidências convincentes do benefício do controle intensivo da glicemia em pacientes com DM1, em que os eventos de DCV foram reduzidos em 58%. No diabetes melito do tipo 2, para fins de comparação, o controle intensivo da glicemia, seja por modificações no estilo de vida[A28] ou uso agressivo de medicamentos,[A29] não foi bem-sucedido.

O consenso[29] é que: (1) na era atual de tratamento efetivo de outros fatores de risco de DCV (*i. e.*, com estatinas, bloqueadores do SRA, antiagregantes plaquetários), os benefícios adicionais do controle glicêmico intensivo são, na melhor das hipóteses, modestos; (2) os pacientes com DM de longa duração ou com DCV estabelecida têm menos probabilidade de se beneficiar de redução intensiva da glicemia; (3) os benefícios da redução da glicemia na prevenção de complicações microvasculares proporcionam uma justificativa independente para o controle estrito da glicemia em muitos pacientes; e (4) as metas glicêmicas específicas devem ser individualizadas, de acordo com as características (p. ex., comorbidades, expectativa de vida, risco de hipoglicemia) e as preferências do paciente. Todavia, como já foi mencionado o uso de medicamentos específicos, sobretudo inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 mas também peptídios glucagon-símile 1, conseguem reduzir futuros eventos cardiovasculares independentemente de seus efeitos glicêmicos específicos (ver Terapia farmacológica).[29b]

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 70) é uma comorbidade comum no DM, que afeta a maioria dos pacientes com DM2 e que constitui um importante fator de risco modificável de DCV. Além disso, até mesmo nos estágios mais iniciais da nefropatia diabética (*i. e.*, microalbuminúria), a hipertensão é ainda mais acelerada. No DM1, a hipertensão resulta, em geral, de doença renal concomitante, com contribuição de ambas para o risco de DCV. A importância do controle da pressão arterial na redução de eventos de DCV e dos desfechos microvasculares em pacientes com diabetes foi estabelecida por vários ensaios clínicos de grande porte, incluindo o UKPDS,

o Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), o estudo Hypertension Optimal Treatment (HOT) e outros.[A30] Entretanto, a análise desses estudos e de outros ensaios clínicos não conseguiu fornecer evidências de melhora dos desfechos (*i. e.*, infarto do miocárdio ou taxa de mortalidade) com metas de pressão arterial sistólica de 130 mmHg ou menos.[A31] No ensaio clínico ACCORD, a meta de pressão arterial sistólica ainda mais agressiva, de menos de 120 mmHg, não demonstrou ter qualquer benefício adicional na redução de eventos de DCV. As diretrizes atuais da American Heart Association e do American College of Cardiology recomendam meta de pressão arterial inferior a 130/80 para a maioria dos pacientes, incluindo aqueles com diabetes. Outras diretrizes, incluindo as da American Diabetes Association (ADA), sugerem meta de pressão arterial inferior a 140/90 mmHg para pacientes com diabetes, porém com a recomendação adicional de que é possível considerar meta inferior em pacientes selecionados, se for possível alcançá-la sem carga excessiva de tratamento. Todavia, muitas dessas recomendações baseiam-se na opinião de especialistas, e não em evidências de ensaios clínicos randomizados, e continua havendo alguma incerteza.

A escolha do agente anti-hipertensivo também foi objeto de estudo considerável, que é complicado pelo fato de que muitos pacientes necessitarão de tratamento com dois ou mais fármacos para alcançar a meta da pressão arterial. Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina são, em geral, considerados como tratamento de primeira linha para pacientes com DM, em parte com base em seus benefícios protetores renais demonstrados. Além disso, os resultados de vários ensaios clínicos randomizados, incluindo o Heart Outcomes Protection Study (HOPE), o Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) e o Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), indicaram melhores desfechos cardiovasculares com inibidores da ECA, em comparação com outros fármacos anti-hipertensivos, embora este não tenha sido o caso para o UKPDS, em que os betabloqueadores foram igualmente efetivos. Os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos em baixa dose também são recomendados como terapia complementar, se necessário, para alcançar as metas de pressão arterial. Deve-se considerar o uso de betabloqueadores quando há DCV estabelecida, em virtude de seus benefícios comprovados em pacientes com infarto do miocárdio prévio e insuficiência cardíaca congestiva. Entretanto, os betabloqueadores devem ser utilizados com cautela em

pacientes com alto risco de hipoglicemia, visto que podem atenuar os sintomas de alerta autônomos associados a baixas concentrações de glicose. Foi relatado que tanto os betabloqueadores quanto os diuréticos tiazídicos aumentam o risco de desenvolvimento de DM, embora haja poucas evidências de deterioração significativa do controle glicêmico em pacientes diabéticos.

## DISLIPIDEMIA

A dislipidemia[b] característica do DM2 e dos estados de resistência à insulina, que inclui baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídios elevados e pequenas partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), é altamente aterogênica (Capítulo 195). As LDL também são propensas à modificação oxidativa no contexto de hiperglicemia, o que aumenta a sua aterogenicidade. Há evidências substanciais de ensaios clínicos para sustentar a redução dos níveis de LDL-colesterol com estatinas na maioria dos pacientes com DM com mais de 40 anos. Esses achados foram obtidos de ensaios clínicos limitados ao diabetes (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS]) e da análise de subgrupos de diabetes de ensaios clínicos de maior porte (Heart Protection Study), que relatam benefícios semelhantes do tratamento com estatinas para a DCV entre diabéticos e não diabéticos. As recomendações da ADA consistem em níveis-alvo de LDL inferiores a 100 mg/dℓ na maioria dos pacientes adultos com diabetes e inferiores a 70 mg/dℓ em pacientes diabéticos com DCV estabelecida ou com múltiplos fatores de risco. As diretrizes recentes da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC) concentraram-se na estratificação do risco de DCV para determinar a necessidade e a intensidade do tratamento com estatinas. Com essa abordagem, praticamente todos os pacientes com diabetes (de 40 a 75 anos) seriam candidatos ao tratamento com estatinas, independentemente do nível basal de LDL-colesterol. Os pacientes diabéticos com DCV aterosclerótica estabelecida ou com risco estimado em 10 anos de DCV superior a 7,5% deveriam receber tratamento com estatinas de alta intensidade (esquemas suficientes para reduzir o LDL-colesterol em > 50% a partir de um valor basal sem tratamento); todos os outros seriam considerados para tratamento de intensidade moderada (redução do LDL-colesterol de 30 a < 50%). A base de evidências para respaldar essas novas recomendações é considerada relativamente forte. Embora as diretrizes da ADA e AHA/ACC possam diferir

quanto à estrutura, as recomendações, em última análise, para a maioria dos pacientes com diabetes são semelhantes com qualquer uma das abordagens.

As observações recentes de vários ensaios (p. ex., JUPITER) e de estudos observacionais de coorte de um aumento no DM incidente com tratamento com estatinas geraram preocupação, embora o risco pareça ser de pequena magnitude (razão de risco, cerca de 1,2) e seja superado pelos benefícios substanciais de proteção contra a DCV.[30] Não foram relatados efeitos clinicamente relevantes das estatinas sobre o controle da glicemia em pacientes com DM estabelecido. Em pacientes intolerantes às estatinas, pode-se utilizar o ácido nicotínico (niacina), embora os ensaios clínicos de desfecho de DCV tenham sido decepcionantes, apesar de melhora substancial nos parâmetros lipídicos, incluindo redução do LDL-colesterol e aumento dos níveis de HDL-colesterol. Além disso, o ácido nicotínico pode agravar a resistência à insulina e o controle glicêmico em alguns pacientes. Os sequestradores de ácidos biliares, como o colesevelam ou a colestiramina, também podem ser utilizados, mas podem exacerbar a hipertrigliceridemia característica da dislipidemia diabética.

Ao contrário dos benefícios definitivos da redução de LDL, há menos evidências de que o tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia ou dos baixos níveis de HDL-colesterol reduza o risco de DCV. Isso pode ser devido, em parte, à menor eficácia dos fármacos disponíveis para alterar essas subfrações lipídicas. Os ensaios clínicos com derivados do fibrato (genfibrozila e fenofibrato) produziram resultados mistos e, no ensaio clínico ACCORD, a adição de fenofibrato a uma estatina não reduziu a taxa de eventos importantes de DCV, em comparação com a estatina isoladamente. Como a maioria das estatinas exerce algum efeito de redução dos triglicerídios, deve-se considerar o uso de uma dose máxima de estatina para pacientes com níveis elevados de triglicerídios. Os fatores no estilo de vida também são efetivos, incluindo perda de peso e modificação da dieta (dieta com baixo teor de gordura, abstenção de álcool). A suplementação com ácidos graxos ômega-3 pode reduzir os níveis de triglicerídios, porém ela não é efetiva para a prevenção primária de rotina de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos.[A32] O tratamento farmacológico (*i. e.*, com fibratos ou suplementos de óleo de peixe) da hipertrigliceridemia grave (nível de triglicerídios > 1.000 mg/dℓ) é indicado para prevenir a pancreatite aguda.

## TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

O tratamento profilático com baixas doses de AAS é amplamente utilizado para a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco (*i. e.*, pacientes com infarto do miocárdio ou AVE prévios), com reduções do risco relatadas de cerca de 12%. Em pacientes diabéticos, o AAS não é efetivo para a prevenção primária da doença cardiovascular e aumenta os eventos de sangramento.[A33] As diretrizes atuais recomendam o tratamento com AAS para pacientes diabéticos com evento prévio de DCV (prevenção secundária), porém não há certeza de que a prevenção primária seja benéfica, mesmo em pacientes com risco mais elevado, visto que os efeitos adversos potenciais de sangramento podem superar os benefícios potenciais. A dose ideal (equilibrando a prevenção de trombose com o risco de sangramento) do AAS não foi estabelecida e pode diferir de acordo com as características do paciente; entretanto, recomenda-se comumente uma dose de 75 a 162 mg/dia. Para pacientes de alto risco que não toleram o AAS, o clopidogrel constitui uma alternativa efetiva.

## TRATAMENTO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR ESTABELECIDA NO DIABETES MELITO

Em geral, o tratamento da DCV clinicamente estabelecida, incluindo síndromes coronarianas agudas e angina estável, é semelhante em pacientes diabéticos e não diabéticos. Há algumas evidências de que os sintomas isquêmicos possam ser menos intensos, atípicos ou ausentes em pacientes diabéticos, levando a taxas mais elevadas de infarto do miocárdico “silencioso”. Entretanto, uma estratégia de rastreamento de cardiopatia isquêmica, por meio de teste ergométrico, em pacientes assintomáticos não resultou em taxas mais baixas de eventos ou em melhora dos desfechos. Por conseguinte, as recomendações atuais consistem em rastreamento da DAC em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia.

Abordagem de tratamento clínico (incluindo modificação agressiva dos fatores de risco) é tão efetiva quanto a revascularização precoce em pacientes diabéticos com angina estável (Capítulo 62). Os pacientes diabéticos com doença em múltiplas artérias coronárias têm melhores desfechos (redução das

taxas de mortalidade por qualquer causa ou infarto do miocárdio não fatal) com a cirurgia de revascularização miocárdica, em comparação com a intervenção percutânea com stents de eluição de fármacos, embora os AVEs sejam mais frequentes no grupo cirúrgico.[A33b,A33c]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD005103.

A2. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392:1321-1329.

A2b. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1707-1717.

A2c. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397:208-219.

A3. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:371-378.

A4. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:379-387.

A4b. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2397-2406.

A4c. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with

type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:2388-2396.

A4d. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:603-613.

A5. The Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1891-1902.

A6. Senat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1773-1780.

A6b. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes—15-year follow-up. *N Engl J Med*. 2019;380:2215-2224.

A7. Hemmingsen B, Lunc S, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD008143.

A8. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197-2206.

A9. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:641-651.

A10. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:964-973.

A11. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228-2234.

A12. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:687-699.

A13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.

A14. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.

A15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.

A15b. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-851.

A15c. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121-130.

A15d. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020;41:3346-3358.

A15e. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, doubledummy, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:971-984.

A16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.

A17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

A17b. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536.

A17c. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-128.

A18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.

A18b. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.

A18c Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-139.

A18d. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

A18e. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425-1435.

A19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.

A20. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1265-1272.

A20b. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med.* 2020;383:2107-2116.

A20c. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397:293-304.

A21. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367:1108-1118.

A22. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541-551.

A23. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2269-2279.

A24. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:866-875.

A25. Aiello LP, Sun W, Das A, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722-1733.

A26. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.

A26b. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2193-2203.

A26c. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:1138-1148.

A27. Fried L, Emanuele N, Zhang J, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903.

A27b. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, et al. Microvascular benefits of new antidiabetic agents: a systematic review and network meta-analysis of kidney outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:1225-1234.

A28. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-154.

A29. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406.

A30. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.

A31. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:1-10.

A32. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540-1550.

A33. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-1539.

A33b. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet.* 2018;391:939-948.

A33c. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Stroke rates following surgical versus percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:386-398.

[a]N.R.T.: O Brasil é o 5º país em termos de incidência de DM no mundo, com 16,8 milhões de adultos (20 a 79 anos), perdendo apenas para China, Índia, EUA e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões (*Atlas do Diabetes* da International Diabetes Federation [IDF]).

[b]N.R.T.: Ver Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 em https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Li F-R, Zhang X-R, Zhong W-F, et al. Glycated hemoglobin and all-cause and cause-specific mortality among adults with and without diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3345-3354.

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449-2462.
2. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youth, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376:1419-1429.
3. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1132-1141.
4. Johnson MB, Cerosaletti K, Flanagan SE, et al. Genetic mechanisms highlight shared pathways for the pathogenesis of polygenic type 1 diabetes and monogenic autoimmune diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19:1-9.
5. Langenberg C, Lotta LA. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2463-2474.
6. Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2015;314:1052-1062.
7. Karges B, Schwandt MS, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs. insulin injection therapy with severe hypoglycaemia, ketoacidosis and glycemic control among

children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *JAMA*. 2017;318:1358-1366.

8. Simmons K, Gottlieb P, Michels A. Immune intervention and preservation of pancreatic beta cell function in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16:1-11.
9. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1407-1418.
10. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-486.
11. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet*. 2018;391:2430-2440.
12. Misra A, Gopalan H, Jayawardena R, et al. Diabetes in developing countries. *J Diabetes*. 2019;11:522-539.
13. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html. Accessed April 30, 2019.
14. Xu G, Liu B, Sun Y, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ*. 2018;362:1-7.
15. Morris AP. Progress in defining the genetic contribution to type 2 diabetes susceptibility. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:41-51.
16. Reddon H, Patel Y, Turcotte M, et al. Revisiting the evolutionary origins of obesity: lazy versus peppy-thrifty genotype hypothesis. *Obes Rev*. 2018;19:1525-1543.

16b. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:721-732.

16c. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: synopsis of the 2020 American Diabetes Association's standards of medical care in diabetes clinical guideline. *Ann Intern Med*. 2020;173:813-821.

17. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1580-1591.

17b. Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:417-425.

18. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S51-S54.

19. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:765-776.

20. Siu AL. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015;163:861-868.

21. Chamberlain JJ, Kalyani RR, Leal S, et al. Treatment of type 1 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med*. 2017;167:493-498.

21b Pinés Corrales PJ, Arias Lozano C, Jiménez Martínez C, et al. Prevalence of severe hypoglycemia in a cohort of patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr* (*Engl Ed*). 2021;68:47-52.

22. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372:546-554.

23. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*. 2017;101:587-606.

24. DCCT/EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1507-1516.

24b. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2020;382:1629-1637.

25. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:361-377.

26. Vinik AI. Clinical practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1455-1464.

26b. Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2021;384: 1742-1751.

27. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376:2367-2375.

28. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2015;373:548-559.

29. Chamberlain JJ, Johnson EL, Leal S, et al. Cardiovascular disease and risk management: review of the American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2018. *Ann Intern Med*. 2018;168:640-650.

29b. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;384:1248-1260.
30. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. *Postgrad Med*. 2017;129:430-435.

**Um homem de 51 anos tem diabetes melito do tipo 2 há 6 anos. A história patológica pregressa é significativa quanto à ocorrência de infecção crônica pelo vírus da hepatite C, doença renal crônica de estágio 3 e hospitalização recente em razão de hemorragia gastrintestinal alta. O paciente toma sulfonilureia para controle glicêmico e raramente verifica o nível de glicemia. A concentração plasmática de glicose em jejum no consultório é de 195 mg/dℓ e a $HbA_{1c}$ é de 6,8%. Qual é sua conclusão sobre o controle glicêmico desse paciente?**

A. A concentração média de glicose no sangue nesses últimos 3 meses é de aproximadamente 140 mg/dℓ.

B. O nível de $HbA_{1c}$ pode estar falsamente elevado, em razão de doença renal crônica.

C. O nível de $HbA_{1c}$ pode estar falsamente baixo, em razão de doença hepática.

D. Os níveis de $HbA_{1c}$ estão aumentados após perda aguda de sangue.

E. Os níveis de $HbA_{1c}$ são mais indicativos de concentração de glicose pós-prandial do que em jejum.

Concluir questão

**Mulher de 38 anos tem diabetes melito do tipo 1 desde os 12 anos. Manteve um controle excelente ($HbA_{1c}$ de 6,0%) com esquema de injeção basal/em *bolus*. Ela mede o nível de glicose 4 ou 5 vezes/dia, e a revisão de seus resultados mostra muitos níveis de glicose em 30 e 40. Entretanto, a paciente não está preocupada, visto que, nessas ocasiões, ela não apresenta sinais/sintomas. Ao ser indagada, ela admite que, recentemente, percebeu que estava "desligada" enquanto dirigia, resultando em pequeno acidente de trânsito. No que concerne à etiologia e ao tratamento da hipoglicemia nessa paciente:**

A. Ela se adaptou a uma baixa concentração de glicose no sangue, e não há necessidade de modificação do tratamento.

B. Ela apresenta perda da percepção de hipoglicemia, e é necessário aumentar o nível-alvo de $HbA_{1c}$.

C. Evitar estritamente a hipoglicemia tem pouco benefício na reversão da insuficiência autonômica associada à hipoglicemia.

D. Uma resposta excessiva dos hormônios contrarreguladores à hipoglicemia pode contribuir para a ausência de sintomas.

E. Deve-se considerar o tratamento com betabloqueadores.

Concluir questão

**A mãe leva o filho de 19 anos, que tem diabetes melito do tipo 1 e utiliza uma bomba de insulina, para consultá-lo e pedir encaminhamento a um nutricionista. Queixa-se de que o filho recusa a "dieta para diabetes" e frequentemente consome comida não saudável, incluindo *fast food* (hambúrgueres, batatas fritas, pizza) e sorvete. Preocupa-se também com o fato de que ele algumas vezes omite refeições, declarando que não está com fome. O índice de massa corporal do paciente é de 22, e os resultados laboratoriais recentes revelam $HbA_{1c}$ de 7,8%, colesterol de lipoproteína de baixa densidade de 95 e níveis normais de triglicerídios. Qual das seguintes recomendações dietéticas é mais apropriada para esse paciente?**

- A. Dieta de 1.800 calorias/dia da American Diabetes Association.
- B. Dieta com baixo teor de carboidrato.
- C. Dieta com baixo teor de proteínas.
- D. Dieta com baixo teor de gordura e rica em fibras.
- E. Um plano de refeições flexíveis "saudáveis para o coração", que limite os doces concentrados e enfatize o consumo de frutas e vegetais.

Concluir questão

**Mulher de 54 anos procura seu médico para tratamento de hipertensão arterial sistêmica. Teve diabetes gestacional na última gravidez, há 15 anos, e existe uma história familiar de diabetes melito do tipo 2 (mãe e irmão mais velho). O índice de massa corporal da paciente é de 36. A concentração de glicose em jejum é de 110 mg/dℓ, com $HbA_{1c}$ de 6,2%. Qual das seguintes abordagens demonstrou reduzir a progressão para o diabetes em pacientes de alto risco?**

- A. Perda de peso por meio de dieta com redução das calorias.
- B. Tratamento com metformina.
- C. Tratamento com acarbose.
- D. Cirurgia bariátrica.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Mulher de 28 anos com diabetes melito do tipo 1 desde os 12 anos está pretendendo engravidar. Atualmente, o nível de glicemia está razoavelmente bem controlado, embora admita que este não era o caso na adolescência e no início da segunda década de vida, quando o nível de $HbA_{1c}$**

**encontrava-se na faixa de 9 a 11%. A paciente apresenta retinopatia diabética não proliferativa leve, pressão arterial normal, razão de albumina-creatinina urinária de 25 mg/g e achados normais ao exame dos pés. Qual das seguintes afirmativas é verdadeira?**

A. A paciente deve adiar a gravidez até obter um controle glicêmico ótimo ($HbA_{1c}$ de aproximadamente 6,5%).

B. A paciente deve ser tratada com inibidor da enzima conversora de angiotensina para prevenir a progressão da doença renal durante a gravidez.

C. A progressão da retinopatia durante a gravidez provavelmente resultará em perda da visão.

D. O risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1 no filho é de 25 a 50%.

E. A paciente deve ser aconselhada a evitar a gravidez, em decorrência do risco de complicações tanto maternas quanto fetais.

Concluir questão

217

# HIPOGLICEMIA E DISTÚRBIOS DAS CÉLULAS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS

KHALID HUSSAIN

## DEFINIÇÕES

A hipoglicemia[a] é uma anormalidade bioquímica comum observada na prática clínica. Os distúrbios hipoglicêmicos são mais frequentes em recém-nascidos, em lactentes e em crianças, em comparação com adultos. A hipoglicemia, quando tratada de maneira inadequada, pode ter graves consequências, incluindo crises convulsivas, lesão cerebral permanente ou morte. Esse é particularmente o caso em recém-nascidos com formas persistentes de hipoglicemia, que correm alto risco de lesão cerebral em razão de atrasos no diagnóstico e no tratamento efetivo.

Os distúrbios hipoglicêmicos em recém-nascidos, lactentes e crianças diferem daqueles em adultos em vários aspectos importantes. Em primeiro lugar, são mais frequentemente decorrentes de distúrbios congênitos ou genéticos, como distúrbios da secreção de insulina, bem como várias doenças metabólicas e endócrinas. Em segundo lugar, durante o período de transição de 1 a 3 dias após o nascimento, é comum a ocorrência de baixas concentrações plasmáticas de glicose em recém-nascidos normais, o que torna difícil identificar a minoria que pode apresentar distúrbio genético persistente associado à hipoglicemia. A importância do reconhecimento e do tratamento precoces desses distúrbios hipoglicêmicos persistentes em recém-nascidos é enfatizada por relatos de deficiências do desenvolvimento, que poderiam ter sido evitadas por meio de reconhecimento e tratamento precoces e que ocorrem em 25 a 50% dos casos de hiperinsulinismo congênito.[1]

As recomendações atuais para adultos definem a hipoglicemia clínica como concentração plasmática (ou sérica) de glicose baixa o suficiente para causar sinais ou sintomas, incluindo comprometimento da função cerebral. Como as manifestações clínicas e os sintomas de hipoglicemia são inespecíficos, não é possível determinar uma concentração plasmática de glicose isolada que possa definir categoricamente a hipoglicemia. A concentração de glicose medida no plasma ou no soro pode estar baixa, em razão de um artefato (p. ex., quando a amostra de sangue é coletada em um tubo que não contém um inibidor da glicólise, e quando há atraso na separação do plasma ou soro dos elementos figurados).

Por isso, as diretrizes para adultos ressaltam o valor da tríade de Whipple para confirmar a hipoglicemia: (1) sinais e/ou sintomas compatíveis com hipoglicemia, (2) concentração plasmática de glicose medida baixa, e (3) resolução dos sinais e sintomas quando ocorre elevação das concentrações de glicose. Como os combustíveis circulantes, como os corpos cetônicos, podem ser utilizados pelo encéfalo, podem ocorrer concentrações plasmáticas mais baixas de glicose em indivíduos saudáveis, particularmente em mulheres e crianças, sem sinais ou sintomas durante o jejum prolongado. Recentemente, a Pediatric Endocrine Society (PES) recomendou diretrizes para a avaliação e o manejo da hipoglicemia persistente em recém-nascidos, lactentes e crianças.[2]

Este capítulo tem por objetivo descrever as alterações fisiológicas e bioquímicas associadas à manutenção de um nível de glicemia normal, analisar o papel dos hormônios contrarreguladores, rever os diferentes distúrbios hipoglicêmicos observados em adultos e crianças e, por fim, discutir as várias estratégias de tratamento.

## BIOPATOLOGIA

### Alterações fisiológicas e bioquímicas durante o jejum e o estado prandial

#### *Visão geral*

A concentração plasmática de glicose é regulada por um equilíbrio entre a produção e a utilização de glicose. A glicose origina-se de três fontes: (1)

absorção intestinal, que ocorre após a digestão dos carboidratos dietéticos; (2) glicogenólise, isto é, a degradação do glicogênio, que é a forma de armazenamento polimerizada da glicose; e (3) gliconeogênese, que consiste na formação de glicose a partir de precursores (lactato, piruvato, alanina, glutamina e glicerol). Normalmente, a taxa de influxo de glicose endógena na circulação e de efluxo de glicose da circulação para os tecidos dependentes de insulina (músculo esquelético, tecido adiposo e fígado) é regulada, de modo que, apesar dos períodos prandiais e de jejum, a concentração plasmática de glicose é mantida dentro de uma faixa relativamente estreita de 70 a 110 mg/dℓ (3,8 a 6 mmol/ℓ). A Figura 217.1 apresenta um resumo da fisiologia da glicose.

A glicose é um combustível metabólico obrigatório para o encéfalo em condições fisiológicas. Ao contrário de outros tecidos corporais, o encéfalo não consegue oxidar os ácidos graxos e tampouco consegue sintetizar/armazenar a glicose para uso posterior. Ele depende do suprimento contínuo de glicose a partir da circulação. Tendo em vista a importância vital da função cerebral e das circunstâncias anteriores, não é surpreendente que mecanismos fisiológicos tenham evoluído para a manutenção de concentrações plasmáticas normais de glicose.

## *Mudanças durante o jejum*

Durante o jejum, a produção basal de glicose pelo fígado (2,2 mg/kg/minuto em adultos saudáveis depois de um jejum noturno) corresponde precisamente à sua captação pelos vários tecidos corporais. Nos lactentes, essas taxas são muito mais elevadas (cerca de 6 mg/kg/minuto), em virtude de sua maior massa cerebral em relação ao peso corporal. O encéfalo é responsável por quase dois terços da utilização basal de glicose. O terço restante é utilizado pelos eritrócitos, pela medula renal e, em certo grau, pelo músculo e gordura.

A produção hepática de glicose resulta da combinação de glicogenólise e gliconeogênese. A produção endógena de glicose também tem a contribuição da gliconeogênese nos rins. A degradação do glicogênio hepático armazenado fornece uma fonte prontamente disponível de glicose livre. Entretanto, no adulto médio, esse processo só pode contribuir com um suprimento de menos de 8 horas de glicose livre. (Nos lactentes, ele pode

fornecer apenas 4 horas de glicose livre.) Tendo em vista essa capacidade limitada da glicogenólise, a gliconeogênese é muito importante na sustentação das reservas hepáticas de glicogênio durante o jejum noturno.

As principais enzimas envolvidas na gliconeogênese são a piruvato carboxilase, a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e a frutose 1,6-bifosfatase. O músculo e o tecido adiposo, que utilizam a glicose no estado prandial, respondem ao jejum prolongado por meio de redução da captação de glicose e obtenção das necessidades energéticas pela betaoxidação dos ácidos graxos. Além disso, por meio do processo de proteólise, o tecido muscular fornece aminoácidos ao fígado, que atuam como precursores gliconeogênicos para a formação efetiva de glicose. As alterações que ocorrem no ambiente hormonal durante o jejum (insulina suprimida e elevação dos hormônios contrarreguladores) estimulam a cetogênese. As cetonas tornam-se uma importante fonte de energia para o encéfalo quando a utilização de glicose pelo encéfalo diminui. Isso leva à redução da taxa de gliconeogênese necessária para manter a concentração plasmática de glicose e, portanto, à diminuição da perda de proteínas.

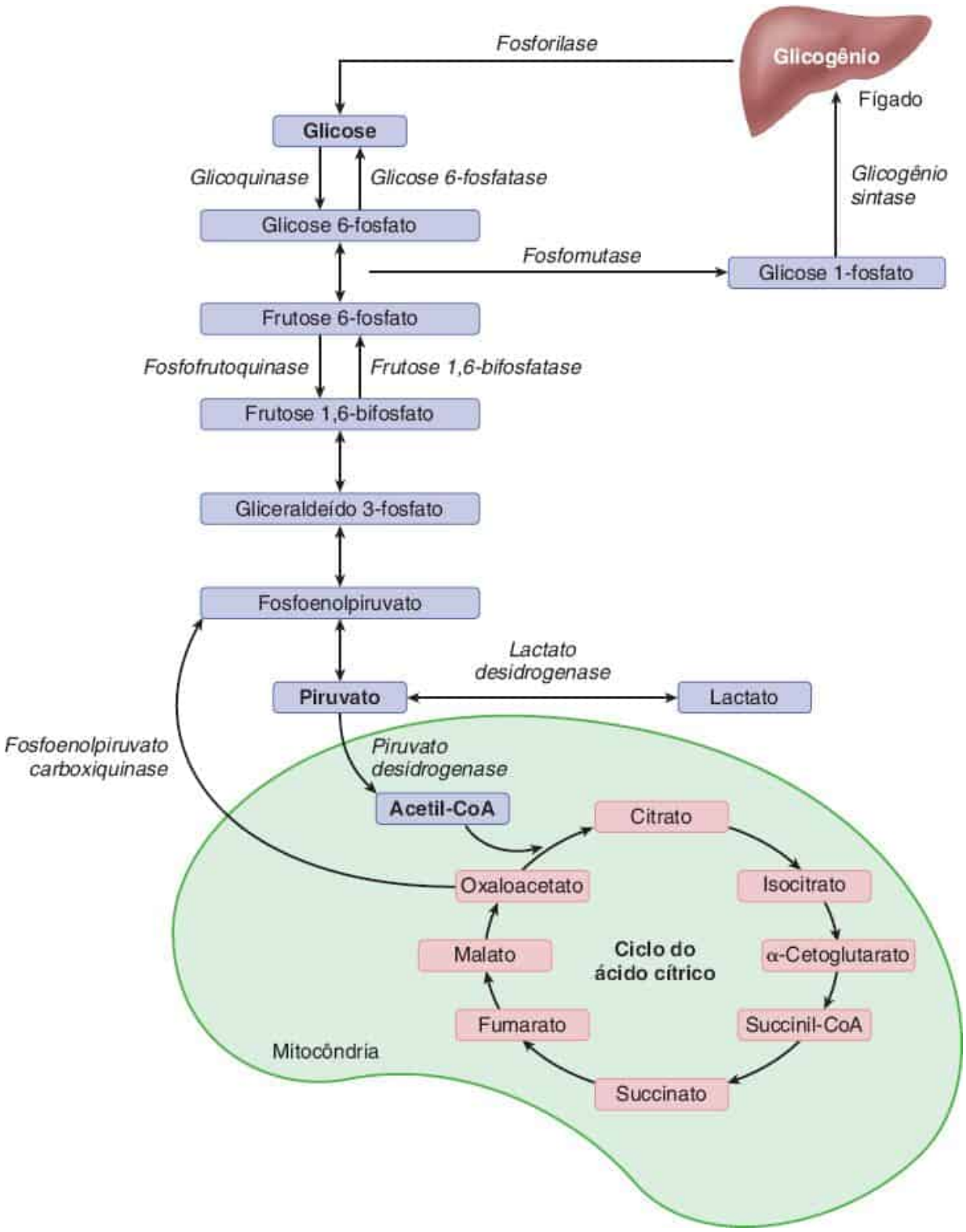


**FIGURA 217.1** **Esquema das vias bioquímicas envolvidas na fisiologia da glicose.**

## *Mudanças durante o estado prandial*

Depois de uma refeição, as concentrações plasmáticas de glicose aumentam, o que estimula a secreção de insulina pelas células β pancreáticas e suprime a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas. Essa mudança no ambiente hormonal desativa a produção hepática endógena de glicose e acelera a utilização da glicose pelo fígado, músculo e tecido adiposo. Em seguida, a concentração de glicose retorna de maneira gradual ao nível pós-absortivo, em que a produção endógena de glicose é igual à sua captação pelos tecidos periféricos.

## Respostas dos hormônios contrarreguladores à hipoglicemia

Os hormônios contrarreguladores desempenham um papel fundamental na manutenção da concentração plasmática de glicose normal. Durante a resposta dos hormônios contrarreguladores, a redução da concentração plasmática de glicose resultará em diminuição da secreção de insulina e aumento da secreção de glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol e hormônio de crescimento (GH). A secreção de glucagon aumenta rapidamente em resposta à redução dos níveis plasmáticos de glicose, e os estudos realizados mostraram que a resposta do glucagon constitui o principal mecanismo de defesa essencial contra a hipoglicemia aguda. O GH e o cortisol exercem numerosos efeitos sobre o metabolismo da glicose, incluindo aumento da taxa de gliconeogênese e antagonismo dos efeitos da insulina. Nos adultos, os limiares da glicemia para a ativação dos hormônios contrarreguladores da glicose, como o GH e o cortisol, situam-se dentro ou logo abaixo da concentração plasmática fisiológica de glicose e ligeiramente acima do limiar para o aparecimento de sintomas. Isso sugere que a secreção de GH e de cortisol aumente em resposta às concentrações plasmáticas de glicose dentro da faixa da normoglicemia, e esses aumentos são inversamente proporcionais ao valor mínimo da glicose plasmática. A Figura 217.2 apresenta um esquema do papel dos hormônios contrarreguladores.

A secreção de insulina pelas células β do pâncreas em indivíduos saudáveis é inibida quando a concentração plasmática de glicose cai abaixo de 72 mg/dℓ (4,0 mmol/ℓ). À medida que a secreção de insulina diminui, o efeito repressor da insulina sobre a função das células α do pâncreas é

removido, com consequente aumento rápido da secreção de glucagon. O glucagon atua sobre o fígado para aumentar a glicogenólise e a gliconeogênese hepáticas. Quando a concentração plasmática de glicose diminui ainda mais (cerca de 68 mg/dℓ [3,8 mmol/ℓ]), a epinefrina e a norepinefrina são liberadas pelas suprarrenais e a partir das terminações nervosas diretamente no líquido intersticial, suprimindo ainda mais a secreção de insulina, aumentando a secreção de glucagon e diminuindo a utilização periférica de glicose no músculo e aumentando a lipólise no tecido adiposo.

A ativação da contrarregulação depende da detecção efetiva de redução dos níveis plasmáticos de glicose. Isso é obtido por meio da integração complexa de vários sistemas sensores de glicose tanto na periferia quanto no sistema nervoso central. As flutuações que ocorrem nos níveis periféricos de glicose são detectadas por neurônios sensores de glicose na cavidade oral, no intestino, na veia porta/mesentérica (VPM) e glomo carótico. Os neurônios da VPM detectam alterações do nível de glicemia antes da passagem do intestino para o fígado. Essa informação é então transmitida por meio do nervo vago e medula espinal até o rombencéfalo e, em seguida, o hipotálamo. Além disso, o hipotálamo, em virtude de sua localização adjacente ao terceiro ventrículo e à eminência mediana, pode "coletar" fatores presentes na circulação periférica, incluindo a glicose, bem como hormônios, como a insulina e a leptina. Embora uma complexa rede de sensores de glicose tenha sido descrita no sistema nervoso central e perifericamente, o encéfalo parece desempenhar o papel predominante durante a hipoglicemia e, especificamente, a região ventromedial do hipotálamo (HVM). Os neurônios do HVM contêm os mesmos mecanismos sensores de glicose (p. ex., glicoquinase, canais de $K^+$ sensíveis ao ATP) daqueles encontrados nas células β do pâncreas.

Outras respostas incluem a secreção de GH e cortisol, que ocorre com uma concentração plasmática de glicose inferior a cerca de 66 mg/dℓ (cerca de 3,7 mmol/ℓ), constituindo os iniciadores da resposta adaptativa à hipoglicemia (p. ex., durante a inanição prolongada); as ações de elevação

da glicose são muito mais lentas no início (várias horas). Essas respostas hormonais estimulam a lipólise, a cetogênese e a gliconeogênese. São necessárias quantidades permissivas de cortisol e de GH para uma resposta hepática normal ao glucagon e à epinefrina. Nos indivíduos saudáveis, esse sistema assegura que a hipoglicemia raramente ocorra e que ela só se desenvolva durante a inanição ou esportes de extrema resistência. Os fármacos ou as doenças que inibem a secreção ou ação dos hormônios contrarreguladores predispõem os pacientes à hipoglicemia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas de hipoglicemia

Os sintomas de hipoglicemia refletem as respostas do encéfalo à diminuição do nível de glicemia; esses sintomas podem ser inespecíficos e vagos, particularmente durante o período da infância. As crianças e as pessoas com comprometimento da consciência podem não ser capazes de comunicar os sintomas de hipoglicemia. Os sintomas de hipoglicemia podem ser classificados em dois grupos principais: (1) os que surgem em consequência da privação de glicose do sistema nervoso central (neuroglicopênicos) e (2) os sintomas decorrentes da percepção de alterações fisiológicas causadas pela descarga simpaticossuprarrenal mediada pelo sistema nervoso central desencadeada pela hipoglicemia (neurogênicos ou autonômicos). Os sintomas neurogênicos da hipoglicemia constituem, em grande parte, o resultado da ativação neural simpática, em vez da ativação adrenomedular.

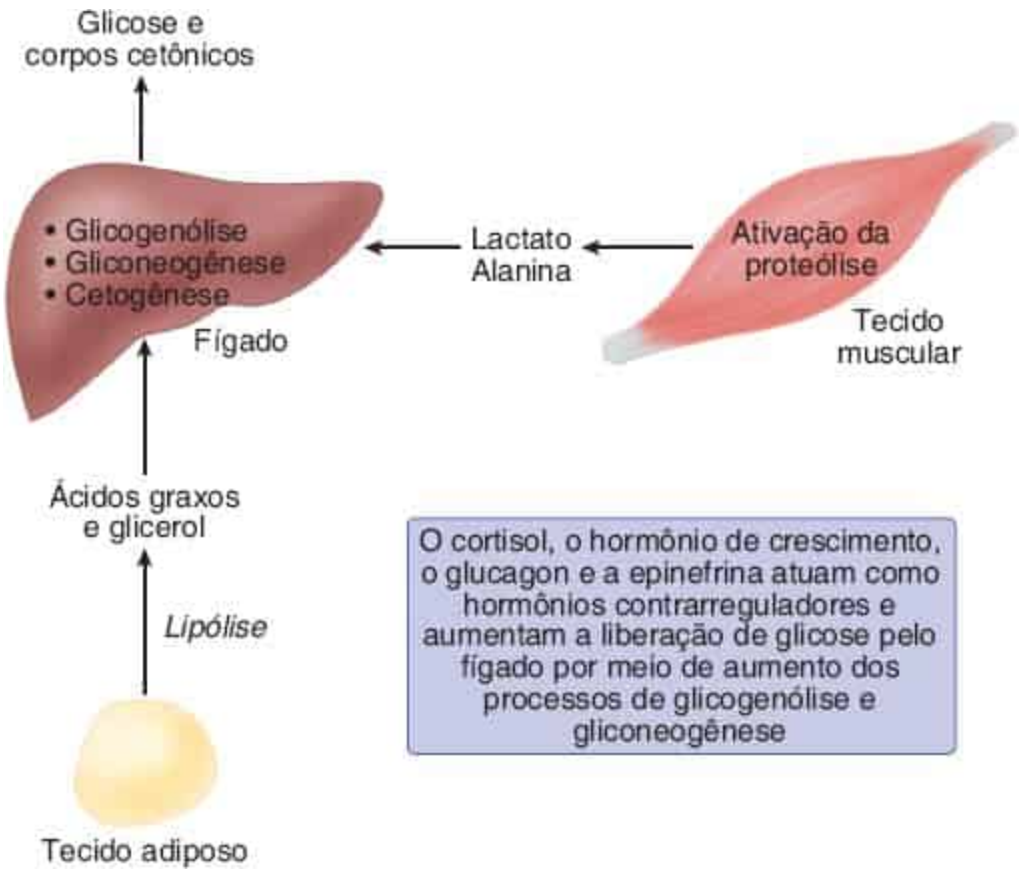


**FIGURA 217.2 Papel dos hormônios contrarreguladores, da glicogenólise, da gliconeogênese e da lipólise na fisiologia da glicose.**

Os sintomas neuroglicopênicos (p. ex., tontura, confusão, fadiga, dificuldade em falar, cefaleia, incapacidade de concentração, coma e convulsões) surgem em consequência da falha da função cerebral em si e são causados pelo fornecimento deficiente de glicose ao encéfalo. Os sintomas neurogênicos incluem respostas adrenérgicas (sintomas mediados por catecolaminas, como palpitações, tremor e ansiedade) e respostas colinérgicas (sintomas mediados pela acetilcolina, como sudorese, fome, parestesias). A percepção da hipoglicemia depende principalmente da percepção dos efeitos centrais e periféricos das respostas neurogênicas à hipoglicemia (em contraste com as neuroglicopênicas).

Em adultos não diabéticos, durante a hipoglicemia aguda induzida por insulina, os sinais/sintomas autônomos tornam-se evidentes em um limiar

de aproximadamente 60 mg/dℓ (3,3 mmol/ℓ), e o comprometimento da função cerebral, que se manifesta por sintomas neuroglicopênicos, ocorre em um limiar de cerca de 50 mg/dℓ (2,8 mmol/ℓ) no sangue venoso arterializado (os níveis venosos seriam mais baixos em cerca de 3 mg/dℓ [0,16 mmol/ℓ]). Todavia, em pacientes com hipoglicemia recorrente, os limiares glicêmicos para respostas à hipoglicemia são reajustados em uma concentração mais baixa de glicose plasmática. Os limiares de glicose para a ativação dos sintomas neuroglicopênicos e autonômicos em crianças não estão tão claramente definidos quanto aqueles em adultos. Os sinais e sintomas de hipoglicemia não são influenciados pela taxa de declínio da glicemia em indivíduos não diabéticos.

### Abordagem clínica do paciente com hipoglicemia

Os pilares para o estabelecimento de um diagnóstico consistem em cuidadosa anamnese, descrição dos sintomas, exame físico e abordagem sistemática passo a passo. Os sintomas de hipoglicemia podem ser muito inespecíficos, de modo que, em qualquer criança ou adulto sintomático, é preciso medir e documentar o nível de glicemia.

A relação de um episódio de hipoglicemia com a refeição mais recente pode ser importante para o diagnóstico. A hipoglicemia que ocorre logo após um jejum de curta duração (2 a 3 horas) pode ser sugestiva de hiperinsulinismo ou doença de depósito de glicogênio. A hipoglicemia que ocorre depois de um longo jejum (12 a 14 horas) pode sugerir um distúrbio da gliconeogênese. A hipoglicemia pós-prandial pode indicar galactosemia, intolerância hereditária à frutose, síndrome de esvaziamento rápido (*dumping*), insulinoma, síndrome autoimune de anticorpos anti-insulina e síndrome de hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma. Tanto em crianças quanto em adultos, é importante obter uma documentação bem definida da história de medicamentos.

## DIAGNÓSTICO

Após a anamnese e a conclusão do exame físico, é necessário efetuar um conjunto de exames apropriados para o diagnóstico. Esses exames podem

ser orientados no contexto das causas mais comuns de hipoglicemia, conforme relacionado na Tabela 217.1.

As recomendações atuais para adultos afirmam que a avaliação e o tratamento da hipoglicemia só devem ser realizados em pacientes nos quais se documenta a tríade de Whipple – sinais, sintomas ou ambos consistentes com hipoglicemia, baixa concentração plasmática de glicose e resolução desses sinais ou sintomas após elevação da concentração plasmática de glicose. Entretanto, isso não se aplica às crianças pelos motivos discutidos anteriormente.

### Causas de hipoglicemia

Hipoglicemia é mais comum em crianças do que em adultos e pode ter numerosas causas. A Tabela 217.1 fornece um resumo do diagnóstico diferencial da hipoglicemia.

## *Hipoglicemia decorrente da produção excessiva de hormônios*

A produção inapropriada e excessiva de determinados hormônios pode provocar hipoglicemia. As duas condições mais comuns associadas ao excesso de produção de hormônio são a hipoglicemia hiperinsulinêmica e a hipoglicemia de tumor de células não ilhotas ou IGF-2-oma (tumor secretor de fator de crescimento semelhante à insulina).[2b] A produção inapropriada de insulina pode levar à hipoglicemia de jejum ou à hipoglicemia pós-prandial.

## *Hipoglicemia hiperinsulinêmica*

A hiperglicemia hiperinsulinêmica abrange um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados pela secreção desregulada de insulina pelas células β do pâncreas. Na presença de hipoglicemia, os pacientes apresentam níveis séricos de insulina inapropriadamente detectáveis, baixos níveis de corpos cetônicos e ácidos graxos baixos e exibem resposta glicêmica ao glucagon.

### *Formas congênitas de hipoglicemia hiperinsulinêmica*

Em pacientes com formas congênitas de hipoglicemia hiperinsulinêmica, foram identificadas mutações em genes fundamentais (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK-1*, *PGM-1* e *UCP2*) que regulam a secreção de insulina.[3] As crianças com mutações inativadoras nos genes *ABCC8* e *KCNJ11* apresentam as formas mais graves de hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita, normalmente no período neonatal. A síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia, causada por mutações ativadoras no gene *GLUD1* e mutações ativadoras no gene *GCK*, levando à hipoglicemia hiperinsulinêmica, foi descrita tanto em adultos quanto em crianças. A hipoglicemia hiperinsulinêmica induzida por exercício, decorrente de mutações ativadoras no gene *SLC16A1*, também foi reconhecida em adultos.

## *Hipoglicemia hipoinsulinêmica hipocetótica com crescimento excessivo*

As mutações ativadoras nos genes *AKT2*, *AKT3* e *PIK3CA* levam à ativação autônoma da via de sinalização da insulina, porém sem insulina detectável no sangue. Essas condições estão associadas a várias manifestações de crescimento excessivo e, bioquimicamente, à hipoglicemia hipocetótica.[4]

### *Insulinoma*

O insulinoma constitui a causa mais comum de hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena em adultos. Os insulinomas apresentam a maior incidência nas quinta e sexta décadas de vida.[5] Os insulinomas são tumores secretores de insulina de origem pancreática, com incidência de 1 a 4 por milhão. Esses tumores são, em sua maioria (90%), benignos, solitários, intrapancreáticos e com menos de 2 cm de diâmetro. Classicamente, os sintomas tornam-se evidentes no estado de jejum ou após o exercício. Entretanto, sabe-se agora que o insulinoma também pode apresentar sintomas pós-prandiais. O diagnóstico baseia-se nos achados de níveis séricos anormais de insulina e peptídio C (bem como proinsulina) no momento da hipoglicemia de jejum. O insulinoma pode ocorrer isoladamente ou em associação com neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM 1), com prevalência durante a vida de 10% em adultos portadores de

mutações no gene *MEN1* (Capítulo 218). Cerca de 6% dos insulinomas ocorrem em pacientes com NEM 1 e a maioria é benigna; entretanto, 5 a 10% são malignos.[5b] Em alguns insulinomas esporádicos, ocorrem mutações somáticas recorrentes no gene *YY1*, e alguns insulinomas apresentam aumento da expressão da hexoquinase 1.

| **Tabela 217.1** | **Diagnóstico diferencial da hipoglicemia.*** |
|---|---|
| **HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA (INCLUSIVE PÓS-PRANDIAL)** | |
| Transitória: lactente de mãe diabética, asfixia perinatal, doença *rhesus*, retardo do crescimento intrauterino, síndrome de Beckwith-Wiedemann | |
| Congênita: *ABCC8*, *KCNJ11*, ***GCK***, *GDH*, *HADH*, *HNF4A*, *HNF1A*, ***SLC16A1***, ***UCP2***, ***HK-1***, ***PGM-1*** | |
| Síndrome de esvaziamento rápido (*dumping*) | |
| Anticorpos e mutações do receptor de insulina | |
| **Hipoglicemia hipoinsulinêmica hipocetótica com crescimento excessivo** | |
| Mutações ativadoras de *AKT2*, *AKT3* e *PIK3CA* | |
| **Insulinoma** | |
| **Hipoglicemia pancreatogênica sem insulinoma (adultos)** | |
| **Cirurgia de *bypass* gástrico para obesidade mórbida** | |
| **Hipoglicemia de tumor de células não ilhotas ou IGF-2-oma** | |
| **Síndrome autoimune de anticorpos anti-insulina** | |
| **Hipoglicemia factícia induzida por insulina** | |
| **DEFICIÊNCIA/RESISTÊNCIA HORMONAL** | |
| **Hormônio adrenocorticotrófico** | |

**Cortisol**

**Hormônio de crescimento (GH)**

Glucagon†

Epinefrina†

**DEFEITOS NA LIBERAÇÃO/ARMAZENAMENTO DO GLICOGÊNIO HEPÁTICO**

Doença de depósito do glicogênio: **deficiência de glicose 6-fosfatase**, **deficiência de amilo-1,6-glicosidase**, deficiência de fosforilase hepática, doença de depósito do glicogênio tipo 0

**DEFEITOS DA GLICONEOGÊNESE**

Deficiência de frutose-1,6-bifosfatase, deficiência de fosfoenolpiruvato carboxiquinase, deficiência de piruvato carboxilase

**METABOLISMO DA CARNITINA**

Deficiência de carnitina (primária e secundária)

Deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT 1 e 2)

Defeitos do transportador de carnitina

**OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS**

Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias médias (MCAD)

Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias muito longas (VLCAD)

Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias curtas (SCAD)

Deficiência de L-3-hidroxiacil-CoA de cadeias longas/curtas (L/SCHAD)

**DEFEITOS NA SÍNTESE/UTILIZAÇÃO DE CORPOS CETÔNICOS**

| |
|---|
| Deficiência de HMG-CoA sintase, deficiência de HMG-CoA liase |
| Deficiência de succinil-CoA: 3-oxoácido-CoA transferase (SCOT) |
| **CONDIÇÕES METABÓLICAS (MAIS COMUNS)** |
| Acidemias orgânicas (propiônica, metilmalônica) |
| Doença da urina em xarope de bordo, galactosemia, frutosemia, tirosinemia |
| Intolerância hereditária à frutose |
| Deficiências complexas da cadeia respiratória mitocondrial |
| Distúrbios congênitos da glicosilação (DCG) |
| **INDUZIDA POR FÁRMACOS** |
| Hipoglicemiantes orais |
| Insulina |
| Betabloqueadores |
| Salicilatos |
| Álcool etílico |
| Quinina |
| Haloperidol |
| Pentamidina |
| Levofloxacino |
| Metadona |
| Disopiramida |
| Indometacina |
| Cibenzolina |
| Gatifloxacino |
| **INDUZIDA POR TOXINA** |
| |

| |
|---|
| Lichia (fruta) |
| **CAUSAS DIVERSAS (MECANISMO[S] NÃO ESCLARECIDO[S])** |
| Hipoglicemia cetótica idiopática (diagnóstico de exclusão)<br>Infecções (sepse, malária), cardiopatia congênita |

*Os negritos indicam condições mais comum em adultos. † Ainda não foi relatada deficiência de glucagon ou epinefrina em seres humanos. HMG = 3-hidroxi-3-metilglutaril; IGF = fator do crescimento semelhante à insulina.

### *Hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial*

A hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial refere-se à hipoglicemia que ocorre poucas horas após a ingestão de uma refeição, secundária à secreção inapropriada de insulina em resposta a uma refeição. Se houver suspeita clínica de hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial, deve-se realizar um teste de tolerância à glicose oral (TTGO) ou um teste de provocação com refeição mista. (Ver adiante na seção Investigações para hipoglicemia.) Uma queda fisiológica do nível de glicemia observada no TTGO pode levar a um diagnóstico incorreto. Entretanto, a evidência bioquímica correspondente de hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena e os sintomas de neuroglicopenia durante um episódio de hipoglicemia ajudariam a distinguir entre hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial patológica e hipoglicemia reativa. Uma redução de mais de 108 mg/dℓ (6 mmol/ℓ) entre o pico e o valor mínimo da glicemia durante o TTGO tem sido utilizada como critério diagnóstico para síndrome de esvaziamento rápido do estômago (*dumping*) em adultos.

**Síndrome de esvaziamento rápido (*dumping*).** A síndrome de esvaziamento rápido do estômago (*dumping*) observada em crianças após fundoplicatura de Nissen é um exemplo clássico de hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial. O esvaziamento rápido de soluções hiperosmolares contendo carboidratos para o intestino delgado resulta em rápida absorção de glicose, hiperglicemia e hipoglicemia reativa. Essas crianças também tendem a apresentar secreção anormalmente exagerada de peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), o que pode contribuir para o aumento exagerado de insulina e para a hipoglicemia resultante.

**Síndrome autoimune de anticorpos anti-insulina.** A síndrome autoimune de anticorpos anti-insulina ou doença de Hirata é uma condição rara, caracterizada por hipoglicemia hiperinsulinêmica associada a títulos elevados de anticorpos contra a insulina endógena, na ausência de exposição prévia à insulina exógena.[6] A doença é extremamente rara nos países ocidentais. A síndrome autoimune de anticorpos anti-insulina afeta igualmente ambos os sexos e é observada, com mais frequência, em pacientes com mais de 40 anos. Acredita-se que a cinética de ligação da insulina endógena pelos anticorpos leve a níveis fisiologicamente inapropriados de insulina biodisponível, causando hiperglicemia ou hipoglicemia.

Nessa síndrome, os níveis de insulina estão acentuadamente elevados, em geral acima de 100 mU/ℓ. Depois de uma refeição ou carga de glicose, esses pacientes com frequência demonstram hiperglicemia inicial, seguida de hipoglicemia em algumas horas. A hiperglicemia é causada pelos anticorpos anti-insulina que se ligam à insulina secretada em resposta ao aumento dos níveis de glicemia após uma refeição. Essa ligação reduz a biodisponibilidade da insulina secretada aos receptores no fígado e nos tecidos periféricos, resultando em hiperglicemia e maior secreção de insulina. À medida que os níveis de glicemia começam a diminuir, e a secreção de insulina declina, a insulina ligada aos anticorpos é liberada, resultando em concentrações de insulina livre inadequadamente altas para a glicose sanguínea, causando hipoglicemia.

**Hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial em pacientes com mutações do receptor de insulina.** A hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial foi descrita em pacientes portadores de mutação heterozigota (Arg1174Gln) no gene do receptor de insulina. O hiperinsulinismo parece estar associado a diminuição da degradação de insulina, em vez de aumento de sua secreção, conforme evidenciado pelo aumento dos níveis séricos de insulina em jejum, apesar dos níveis séricos normais de peptídio C e da depuração reduzida de insulina exógena durante estudos de clampeamento.

**Hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial após cirurgia de bypass gástrico.** O uso crescente da derivação gástrica em Y de Roux para obesidade extrema (Capítulo 207) levou a relatos de hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial.[7] Isso está associado independentemente a

idade menor, maior perda de peso e maior função das células β e sensibilidade à insulina, mais não à massa de células β. Em uma revisão do registro Swedish Bariatric Surgery, a incidência de hospitalização para hipoglicemia em pacientes após *bypass* gástrico foi relatada em menos de 1%.

Já foram sugeridas várias explicações diferentes para entender a ocorrência de hipoglicemia após cirurgia de *bypass* gástrico. A nesidioblastose pancreática (aumento das células das ilhotas, brotamento de células β do epitélio ductal e ilhotas em aposição aos ductos) foi proposta como mecanismo subjacente desse distúrbio, porém isso permanece controverso. A hipoglicemia também pode ocorrer em razão de um efeito sobre o eixo enteroinsular induzido pelo desvio de nutrientes no intestino delgado.

O aumento da secreção de insulina pós-prandial envolve a secreção aumentada de peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e do polipeptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Os níveis de GLP-1 aumentam duas a cinco vezes após *bypass* gástrico. As elevações das incretinas tendem a ser observadas precocemente, até mesmo 2 dias após a derivação gástrica, e os níveis podem diminuir à medida que ocorrem perda de peso substancial e normalização da sensibilidade à insulina. Em pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial, os níveis elevados de GIP e de GLP-1 persistem por vários anos após a cirurgia.

O aumento da secreção pós-prandial de insulina pelas incretinas é mediado pela hipertrofia e hiperplasia das células das ilhotas do pâncreas. Tanto o GIP quanto o GLP-1 foram implicados no aumento da massa de células β pancreáticas em modelos de roedores. O GLP-1 regula o crescimento das ilhotas por meio da indução da expressão do fator de transcrição homeoboxe duodenopancreático 1 (PDX-1).

Foi constatada a hiperexpressão do receptor alfa de IGF-2 e IGF-1 (IGF1Rα) em tecido pancreático removido de pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial persistente após cirurgia de derivação gástrica, em comparação com controles. Esses achados sugerem que os fatores de crescimento desempenham um papel na hiperfunção das ilhotas observada em pacientes após derivação gástrica.

**Síndrome de hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma.** A síndrome de hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma (SHPNI) caracteriza-se por neuroglicopenia pós-prandial na presença de testes de jejum prolongado negativos e de estudos de localização peroperatória também negativos para insulinoma.[8] Todavia, em alguns pacientes, o teste de estimulação com cálcio arterial seletivo é positivo, e a histologia do pâncreas ressecado revela nesidioblastose. A base genética subjacente da SHPNI não é conhecida.

Esses pacientes são negativos para mutações de *ABCC8*/*KCNJ11* e, ao exame histológico, apresentam hipertrofia das ilhotas (conforme observado na hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita difusa).

Os estudos imuno-histológicos de tecido pancreático ressecado não conseguiram mostrar um aumento da taxa de proliferação das células β nem síntese ou processamento anormais da proinsulina ou amilina. Além disso, não foram obtidas quaisquer evidências de hiperexpressão dos fatores de diferenciação do pâncreas, PDX-1 e Nkx-6.1, nem do receptor sensor de cálcio (CaSR).

### *Hipoglicemia factícia induzida por insulina*

A hipoglicemia também pode ser induzida farmacologicamente, seja de modo intencional, como ferramenta diagnóstica, seja acidentalmente, como complicação do tratamento do diabetes melito, ou em consequência de intoxicação pela própria insulina ou por fármacos (p. ex., sulfonilureias) que estimulam a liberação de insulina. Sempre que surgir hipoglicemia grave com hiperinsulinismo documentado, deve-se considerar a possibilidade da síndrome de Munchausen por procuração em crianças. Deve-se suspeitar sempre da possibilidade de administração mal-intencionada de insulina ou de uma sulfonilureia oral em casos de início súbito de hipoglicemia em um indivíduo previamente saudável. No caso de administração de insulina, a pista na avaliação bioquímica consiste em elevação do nível de insulina acompanhada de nível normal de peptídio C.

## *Hipoglicemia por tumor de células não ilhotas ou IGF-2-oma*

A hipoglicemia por tumor de células não ilhotas ou IGF-2-oma refere-se à síndrome de hipoglicemia produzida ou associada a qualquer neoplasia que não seja um insulinoma. Em geral, esses tumores são de origem mesenquimal e epitelial (incluindo hepatomas, fibromas e fibrossarcomas). O mecanismo subjacente da hipoglicemia em quase todos os pacientes com essa síndrome consiste na superprodução de IGF-2 pelo tumor, que inclui IGF-2 maduro e formas de IGF-2 não totalmente processadas, designadas, em seu conjunto, como IGF-2 "grande".[9] Os peptídios relacionados com IGF-2 elevados simulam a hipoglicemia em jejum que caracteriza pacientes com tumores de células das ilhotas produtoras de insulina. Raramente, a elevação acentuada dos níveis de IGF-2 provoca alterações somáticas sugestivas de acromegalia. Tipicamente, os níveis elevados de IGF-2 estão associados a níveis plasmáticos suprimidos de insulina, IGF-1 e GH. Além disso, pode ocorrer hipoglicemia em decorrência de secreção paraneoplásica do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1).

## *Hipoglicemia decorrente de deficiência de hormônios*

A deficiência de glucagon e de epinefrina deve ser extremamente rara, visto que, até hoje, não foram descritos quaisquer defeitos humanos verdadeiros e geneticamente comprovados na deficiência de glucagon e epinefrina. A deficiência hormonal pode ocorrer de maneira isolada (p. ex., deficiência isolada de GH, de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] ou de cortisol) ou em associação a outros hormônios, conforme observado em pacientes com hipopituitarismo. A deficiência de GH e de cortisol leva à hipoglicemia pela redução da disponibilidade de substratos gliconeogênicos (diminuição da mobilização de gorduras e proteínas) e pela utilização aumentada de glicose, em decorrência do aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina na ausência desses dois hormônios.

O hipopituitarismo adquirido pode resultar de tumores (mais comumente craniofaringiomas), de radiação, infecção, hidrocefalia, anomalias vasculares e traumatismo. A doença de Addison (DA) resulta de hipofunção/disfunção do córtex suprarrenal, com produção deficiente de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios e com níveis elevados de ACTH e da atividade da renina plasmática (Capítulo 214). A DA autoimune constitui a forma etiológica mais frequente em pacientes adultos

e responde por cerca de 80% dos casos, seguida de DA pós-tuberculose em 10 a 15%; os 5% restantes devem-se a formas vasculares, neoplásicas ou genéticas raras.

Os marcadores de DA autoimune consistem em autoanticorpos contra o córtex suprarrenal (ACA) ou contra a 21-hidroxilase (21-OHAbs), que estão presentes por ocasião do diagnóstico em mais de 90% dos casos. Na DA autoimune, o córtex suprarrenal está infiltrado por linfócitos e plasmócitos, e as glândulas estão escleróticas e de volume reduzido. A DA autoimune ocorre principalmente em mulheres de meia-idade, isoladamente ou associada a outras doenças autoimunes (clínicas, subclínicas ou potenciais), dando origem a várias formas de síndrome poliglandular autoimune. A terapia de reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides salva a vida de pacientes com insuficiência suprarrenal crônica.

## *Hipoglicemia decorrente de defeitos na liberação/armazenamento do glicogênio hepático*

A deficiência de glicose 6-fosfatase (doença de depósito de glicogênio [DDG] do tipo I, doença de von Gierke) é a mais comum das doenças de depósito do glicogênio que causam hipoglicemia (Capítulo 196). A deficiência dessa enzima resulta na incapacidade de liberar glicose livre a partir da glicose 6-fosfato, com consequente hepatomegalia em razão do glicogênio armazenado. Essas crianças e adultos apresentam hipoglicemia recorrente associada a acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. As duas outras doenças de depósito do glicogênio que causam hipoglicemia são decorrentes de deficiências das enzimas amilo-1,6-glicosidase (DDG tipo III) e fosforilase hepática (DDG do tipo VI). As características clínicas e bioquímicas dos indivíduos com DDG-III são bastante heterogêneas.

## *Hipoglicemia decorrente de defeitos na gliconeogênese*

A gliconeogênese, ou formação de glicose a partir de lactato/piruvato, glicerol, glutamina e alanina principalmente, desempenha um papel essencial na manutenção da normoglicemia durante o jejum. Foram identificadas deficiências hereditárias em cada uma das quatro enzimas da

via glicolítico-gliconeogênica, que asseguram um fluxo unidirecional do piruvato para a glicose: piruvato carboxilase, fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), frutose 1,6-bifosfatase e glicose 6-fosfatase. A gliconeogênese pode ser essencialmente considerada como uma reversão da glicólise, porém com algumas diferenças importantes. Os pacientes com defeitos na gliconeogênese apresentam hipoglicemia e acidose láctica em jejum. A deficiência de piruvato carboxilase pode levar a uma apresentação clínica mais disseminada, com acidose láctica, grave deficiência intelectual e retardo do desenvolvimento e acidose tubular renal proximal.

## *Hipoglicemia decorrente de distúrbios do metabolismo da carnitina e defeitos de oxidação dos ácidos graxos*

Podem ocorrer consequências clínicas graves se a oxidação de ácidos graxos (OAG) estiver comprometida, incluindo convulsões hipoglicêmicas, lesão muscular, miocardiopatia, acidose metabólica e disfunção hepática. Os ácidos graxos são captados pelos hepatócitos e pelo músculo, onde são subsequentemente ativados a seus ésteres de coenzima A (CoA). Os distúrbios da OAG são individualmente raros; todavia, em seu conjunto, são comuns em razão do número de diferentes enzimas afetadas. Quando ocorrem defeitos na degradação de ácidos graxos, o excesso de intermediários de acilcarnitina acumula-se nos tecidos, incluindo o coração, o fígado e o músculo esquelético, podendo levar à disfunção orgânica. O desvio dos intermediários acil-CoA para a betaoxidação resulta em acúmulo de ácidos dicarboxílicos tóxicos. As acilcarnitinas que passam para o sangue fornecem um marcador para o diagnóstico.

A deficiência primária de carnitina é um distúrbio autossômico recessivo da oxidação dos ácidos graxos, que pode ocorrer em diferentes idades com hipoglicemia hipocetótica e miocardiopatia ou miopatia esquelética (Capítulo 194). Deve-se suspeitar dessa doença com base nos níveis plasmáticos reduzidos de carnitina, e a sua presença é confirmada pela medição do transporte de carnitina nos fibroblastos do paciente. O transporte da carnitina está acentuadamente reduzido (em geral < 5% do normal) nos fibroblastos de pacientes com deficiência primária de carnitina. Os pacientes com deficiência da isoforma hepática da carnitina

palmitiltransferase (CPT)-1 apresentam hipoglicemia hipocetótica no período neonatal.

O distúrbio mais comum de betaoxidação dos ácidos graxos é a deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias médias (MCAD), uma doença autossômica recessiva que se manifesta em crianças que tipicamente são assintomáticas, exceto durante períodos de jejum e estresse metabólico, habitualmente associado a uma doença viral, quando esses pacientes apresentam hipoglicemia não cetótica em jejum; se não for diagnosticada, 20 a 25% dos pacientes afetados morrem durante o primeiro episódio.

## *Doenças metabólicas*

A hipoglicemia também pode ser causada por diversas condições metabólicas (Capítulo 194), incluindo galactosemia, frutosemia, tirosinemia, acidemias orgânicas, doença da urina de xarope de bordo, acidúria glutárica tipo II e defeitos da cadeia respiratória mitocondrial. A intolerância hereditária à frutose, que é causada pela deficiência catalítica da aldolase B (frutose 1,6-fosfato aldolase), é uma condição hereditária recessiva, em que os homozigotos afetados desenvolvem hipoglicemia e sintomas abdominais graves após a ingestão de alimentos contendo frutose e açúcares relacionados. A ingestão continuada de açúcares nocivos leva a lesão hepática e renal e retardo do crescimento.

## *Tumores de células das ilhotas não insulinoma*

Os tumores de células das ilhotas representam um importante desafio para o médico, em virtude de suas múltiplas manifestações e letalidade potencial. Esses tumores podem ser clinicamente silenciosos ou ativos (funcionantes). O diagnóstico precoce é essencial e depende do reconhecimento das síndromes clínicas clássicas e variantes, seguido de confirmação de níveis elevados de peptídio por radioimunoensaio.[10] O glucagonoma, o gastrinoma, o VIPoma (VIP = peptídio intestinal vasoativo), o somatostatinoma e o ACTHoma são tumores funcionantes, que podem ocorrer isoladamente, mas que também fazem parte da síndrome de NEM 1 (Capítulo 218) e da doença de von Hippel-Lindau (Capítulo 389).

A medição dos marcadores tumorais fornece informações úteis para o acompanhamento e o tratamento de pacientes com tumores de células das ilhotas não insulinoma (tumores neuroendócrinos). Os marcadores tumorais atualmente utilizados são a enolase específica de neurônio (NSE) e a cromogranina A (CgA). A acurácia clínica desses biomarcadores depende do histotipo e da extensão da doença. Acredita-se que a CgA seja o marcador ideal para a maioria dos tumores neuroendócrinos, visto que é independente das características biológicas do tumor.

## *Glucagonoma*

Os glucagonomas são tumores de células α que, quando estão ativos, produzem uma síndrome caracterizada por eritema migratório necrolítico, diabetes melito, perda de peso, anemia, glossite, tromboembolismo, transtornos neuropsiquiátricos e hiperglucagonemia. A caracterização do tumor é feita por tomografia computadorizada (TC) e/ou ultrassonografia endoscópica pancreática e octreotida marcada com índio. O diagnóstico é estabelecido pela documentação da presença de hiperglucagonemia, cujos níveis diagnósticos são, em geral, acima de 500 pg/mℓ (normal, < 120). É importante lembrar que outras doenças também podem causar hiperglucagonemia, incluindo cirrose, pancreatite, diabetes melito, jejum prolongado, sepse, queimaduras, insuficiência renal, acromegalia e hiperglucagonemia familiar. A cirurgia constitui o principal componente do tratamento, em alguns casos em associação com quimioterapia.

## *Gastrinoma*

Os gastrinomas são tumores incomuns do sistema endócrino, que ocorrem no pâncreas e no duodeno. A produção excessiva do hormônio gastrina por esses tumores provoca aumento sustentado da secreção de ácido gástrico, levando a complicações de ulceração péptica, conhecidas como síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Os gastrinomas podem ocorrer de modo esporádico ou de acordo com um padrão familiar como componente da síndrome de NEM 1. Os gastrinomas têm o potencial de metastatizar para linfonodos regionais, para o fígado e outros locais distantes.

## *VIPoma*

O VIPoma é muito raro, e 80% desses tumores originam-se do pâncreas, principalmente da cauda. A maioria dos casos é esporádica. Cerca de 50 a 60% dos pacientes apresentam metástases por ocasião do estabelecimento do diagnóstico. A maioria dos pacientes tem diarreia aquosa secretora, resultando em distúrbios eletrolíticos, como hipopotassemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e acidose metabólica (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreática, síndrome WDHA). Ocorrem hipocloridria ou acloridria em 75% dos casos, em decorrência da inibição da produção de ácido gástrico pelo VIP. Além disso, pode ocorrer acidose hiperclorêmica em consequência dos baixos níveis de bicarbonato em razão da perda intestinal grave. Em certas ocasiões, pode-se observar a existência de hipercalcemia, intolerância à glicose e hipotensão. O nível de VIP está elevado em quase todos os casos, mas também pode estar normal entre os episódios de diarreia.

## *Somatostatinoma*

Os somatostatinomas são tumores neuroendócrinos raros, com incidência de 1 em 40 milhões. Esses tumores incomuns surgem predominantemente no pâncreas e no duodeno peripancreático, e, com frequência, os pacientes apresentam sintomas inespecíficos. Raramente, os pacientes têm síndrome de somatostatinoma (diabetes, cálculos biliares e esteatorreia) quando o tumor é secretor.

## *Hipoglicemia induzida por fármacos e toxinas*

Diversos fármacos foram associados à hipoglicemia (ver Tabela 217.1). Os mecanismos variam e, com exceção da insulina e dos agentes hipoglicemiantes orais, os riscos em cada indivíduo são muito baixos.

A fruta lichia de polpa branca foi implicada como causa de hipoglicemia grave em larga escala no estado de Bihar, na Índia. A provável causa é uma toxina da lichia, que provoca hipoglicemia em ratos. Foram relatadas doenças semelhantes em regiões de Bangladesh e Vietnã, onde crescem as lichias.[11]

## Investigações para a hipoglicemia

A partir da história clínica, da descrição dos sintomas e do exame físico, podem-se obter pistas importantes sobre a causa subjacente da hipoglicemia, e as investigações podem, então, ser individualizadas para a causa específica. Todavia, em alguns casos, a história clínica e o exame físico podem não fornecer nenhuma pista, e, nesses casos, o paciente deverá ser investigado mais extensivamente.

As tiras reagentes, em combinação com um medidor de reflectância, constituem o método mais comum de medição dos níveis de glicemia à beira do leito. Todavia, é importante lembrar que elas não devem ser utilizadas apenas como guia (visto que podem não ser acuradas), e a concentração de glicose no sangue deve ser sempre verificada no laboratório. O nível de glicemia no sangue total é aproximadamente 15% inferior aos níveis séricos de glicose, em razão do menor conteúdo de glicose e de água intracelular dos eritrócitos. As concentrações de glicose no sangue venoso são 10% inferiores às do sangue arterial. A amostra de sangue para determinação da glicose deve ser coletada em tubo de fluoreto para inibir a glicólise. Além disso, deve ser analisada imediatamente, visto que, até mesmo na presença de fluoreto, a concentração de glicose no sangue diminui com o passar do tempo.

Em uma situação ideal, o nível de glicemia deve ser medido no momento de um episódio espontâneo de hipoglicemia, e devem-se obter amostras para determinação da concentração plasmática de glicose, insulina, peptídio C, proinsulina e β-hidroxibutirato, e deve-se efetuar um rastreamento toxicológico para agentes hipoglicemiantes orais. A glicemia precisa ser considerada no contexto da economia energética total e tendo em vista as concentrações hormonais concomitantes. Entretanto, isso nem sempre é possível, e pode ser necessária a realização de outros exames nesses pacientes (p. ex., testes de jejum, refeição mista ou de provocação) para identificar a causa de hipoglicemia. Os vários testes utilizados para identificar a presença de hipoglicemia em adultos e crianças são descritos a seguir. A Tabela 217.2 apresenta as investigações basais de rotina que devem ser realizadas em crianças e adultos que apresentem hipoglicemia.

### *Testes em jejum*

Os testes em jejum controlados são procedimentos importantes para esclarecer a causa da hipoglicemia tanto em crianças quanto em adultos. Nos adultos, recomenda-se a realização de um jejum prolongado supervisionado (72 horas) de maneira padronizada (Tabela 217.3). Durante o jejum, se o paciente tiver quaisquer sinais ou sintomas de hipoglicemia, com nível de glicemia baixo documentado, o jejum deve ser interrompido. Atualmente, recomenda-se que o jejum não seja prolongado além de 72 horas se o paciente não tiver quaisquer sinais ou sintomas de hipoglicemia e nenhuma documentação de baixo nível de glicemia. O monitoramento para sinais ou sintomas de hipoglicemia durante o jejum é essencial, visto que os pacientes podem apresentar alguns sintomas, porém terem níveis séricos de glicose acima da faixa hipoglicêmica. Em algumas mulheres (altas e magras) e homens saudáveis, os níveis de glicemia podem baixar para 40 mg/dℓ (2,2 mmol/ℓ) durante o jejum prolongado. Alguns pacientes apresentam limiares glicêmicos mais baixos sem sinais ou sintomas de hipoglicemia.

| **Tabela 217.2** | **Investigações iniciais de rotina em pacientes com suspeita de hipoglicemia.** |
|---|---|
| **SANGUE** | **URINA** |
| Glicose | Cetonas |
| Insulina | Substâncias redutoras |
| Cortisol | Ácidos orgânicos |
| Lactato | |
| Hormônio de crescimento | |
| Ácidos graxos não esterificados | |
| 3β-hidroxibutirato | |

| |
|---|
| Carnitina (livre e total) |
| Acilcarnitina em sangue papel-filtro |
| Amônia |

| Tabela 217.3 | Protocolo para jejum de 72 horas em adultos. |
|---|---|

1. Iniciar o jejum a partir da última ingestão de uma refeição. Interromper todos os medicamentos passíveis de interferir no teste.
2. O paciente pode beber água durante o teste.
3. O paciente precisa ser ativo durante as horas de vigília.
4. Medir os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídio C e β-hidroxibutirato (na mesma amostra de punção venosa), a cada 6 h, até que o nível plasmático de glicose alcance 60 mg/dℓ (3,3 mM). Em seguida, medir a cada 1 a 2 h.
5. Interromper o jejum quando o nível plasmático de glicose alcançar 45 mg/dℓ (2,5 mM), e o paciente tiver sinais ou sintomas de hipoglicemia, ou quando o nível plasmático de glicose for de 55 mg/dℓ nos casos em que a tríade de Whipple tiver sido demonstrada anteriormente.
6. No final do jejum, medir os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídio C, β-hidroxibutirato e sulfonilureia (na mesma amostra de punção venosa). Em seguida, injetar 1 mg de glucagon IV e medir a glicose plasmática a cada 10 min, três vezes. Uma vez concluído o jejum, liberar o paciente para ele se alimentar normalmente.

Adaptada de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.

Em um paciente adulto em que foi demonstrada a tríade de Whipple, o jejum de 72 horas pode ser interrompido se a concentração plasmática de glicose for de 55 mg/dℓ (3 mmol/ℓ) ou menos. A interpretação dos níveis séricos de insulina, peptídio C e proinsulina durante o jejum de 72 horas depende da concentração plasmática de glicose concomitante. A secreção de insulina pelas células β do pâncreas torna-se indetectável em indivíduos saudáveis quando a concentração plasmática de glicose é reduzida para 55 mg/dℓ (3 mmol/ℓ). Os pacientes com insulinoma tornam-se, em sua maioria, hipoglicêmicos antes de 72 horas. Entretanto, é necessária a continuação do jejum por 72 horas para excluir a possibilidade de hipoglicemia orgânica.

Nos adultos, a hipoglicemia hiperinsulinêmica caracteriza-se por concentrações plasmáticas de insulina de 3 μU/mℓ ou mais (peptídio C de 200 pmol/ℓ ou mais e proinsulina de 5 pmol/ℓ ou mais). Os pacientes com insulinoma apresentam concentrações plasmáticas de insulina que raramente ultrapassam 100 μU/mℓ, e a presença de níveis plasmáticos de insulina superiores a 1.000 μU/mℓ sugerem a administração exógena de insulina ou a formação de anticorpos anti-insulina. No período da infância, qualquer insulina plasmática detectável na vigência de hipoglicemia é inapropriada e muito sugestiva de hipoglicemia hiperinsulinêmica.

A medição da concentração plasmática de β-hidroxibutirato é utilizada como marcador substituto da ação da insulina no final do jejum de 72 horas em adultos saudáveis e quando a tríade de Whipple é observada em pacientes durante um jejum diagnóstico. Em pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica, em virtude da ação supressiva da insulina sobre a cetogênese, as concentrações plasmáticas de β-hidroxibutirato são normalmente inferiores a 2,7 mmol/ℓ. Isso difere do observado em indivíduos saudáveis, que apresentam elevação progressiva da concentração de β-hidroxibutirato durante o teste de 72 horas. Se for documentado um valor superior a 2,7 mmol/ℓ em qualquer momento durante o jejum, o teste pode ser interrompido. No período da infância, não existe nenhum nível plasmático bem definido de β-hidroxibutirato que possa ser utilizado para confirmar a hipoglicemia hiperinsulinêmica.

Outro marcador útil da ação da insulina tanto em adultos quanto em crianças consiste no aumento da glicemia em resposta à injeção

intravenosa/intramuscular de glucagon (dose de 1 mg em adultos). Os pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica apresentarão reservas aumentadas de glicogênio, e a administração de glucagon resultará em glicogenólise. Uma resposta positiva é definida como aumento máximo, pelo menos 25 mg/dℓ (1,3 mmol/ℓ) maior do que o nível sérico de glicose terminal em jejum.

Durante o jejum prolongado de 72 horas, deve-se coletar também uma amostra de sangue para medição dos níveis plasmáticos de sulfonilureias e meglitinidas se o paciente desenvolver hipoglicemia. As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina e de peptídio C pelas células β do pâncreas, e o padrão bioquímico assemelha-se ao de um insulinoma.

## *Teste de refeição mista*

O teste de refeição mista é realizado em pacientes nos quais há relato sugestivo de sintomas neuroglicopênicos por até 5 horas após a ingestão de alimentos (Tabela 217.4). Um teste positivo é definido pelo início de sintomas neuroglicopênicos em associação a um nível de glicemia baixo documentado (p. ex., ≤ 50 mg/dℓ). Na hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial, os níveis plasmáticos de insulina e de peptídio C podem estar inapropriadamente elevados. São relatados sintomas neuroglicopênicos após uma refeição em pacientes com insulinoma, pacientes com SHPNI e em pacientes submetidos a cirurgia para obesidade.

A combinação de um teste de refeição mista positiva e de um jejum de 72 horas negativo pode ser observada em pacientes com insulinoma ou com SHPNI. O teste de tolerância à glicose oral de 5 horas não deve ser utilizado como único exame diagnóstico para hipoglicemia, visto que uma porcentagem substancial de indivíduos saudáveis apresenta concentração sérica de glicose de 50 mg/dℓ (2,7 mmol/ℓ) ou menos.

| Tabela 217.4 | Protocolo sugerido para o teste diagnóstico de refeição mista em adultos. |
|---|---|
| 1. Paciente em jejum durante a noite. Interromper todos os medicamentos passíveis de interferir no teste. | |

2. Utilizar uma refeição mista semelhante àquela que provoca sintomas no paciente.
3. Coletar amostras para determinação dos níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídio C e proinsulina antes da ingestão e a cada 30 min ao longo de 300 min após a ingestão da refeição.
4. Observar o paciente à procura de sinais e/ou sintomas de hipoglicemia e solicitar ao paciente que mantenha um registro escrito de todos os sintomas, a partir do momento do início da ingestão da refeição.
5. O teste da refeição mista deve ser interpretado com base nas concentrações plasmáticas de glicose medidas em laboratório, e não naquelas estimadas com monitor de glicose à beira do leito. Se for considerada a necessidade de tratamento antes de 300 min, em razão da ocorrência de sinais/sintomas graves, obter amostras para todas as seguintes medidas *antes* da administração de carboidratos: níveis plasmáticos de insulina, peptídio C e proinsulina (enviadas para análise apenas naquelas amostras em que a glicose plasmática for < 60 mg/dℓ [3,3 mmol/ℓ]), bem como medição dos agentes hipoglicemiantes orais. Se for demonstrada tríade de Whipple, é necessário também medir os anticorpos anti-insulina.

Adaptada de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.

## *Anticorpos anti-insulina*

Em pacientes com hipoglicemia autoimune induzida por anticorpos anti-insulina, os anticorpos anti-insulina podem ser monoclonais ou policlonais e podem estar presentes em títulos muito elevados, diferentemente dos títulos muito mais baixos observados no diabetes tratado com insulina. É importante pesquisar anticorpos anti-insulina, visto que até mesmo títulos baixos – que podem não ter nenhuma importância diagnóstica – podem causar resultados espúrios no ensaio da insulina. Tipicamente, ocorre hipoglicemia decorrente de síndrome de Hirata (síndrome autoimune à

insulina) no período de jejum; entretanto, pode ocorrer também no período pós-prandial.

## *Investigações radiológicas*

São utilizados procedimentos de imagem não invasivos, como a TC e a ressonância magnética (RM), quando tiver sido estabelecido um diagnóstico de insulinoma para localizar a fonte da secreção patológica de insulina. As modalidades invasivas, como a ultrassonografia endoscópica (USE) e a mostragem venosa com estimulação arterial (ASVS), são extremamente acuradas na localização pré-operatória de insulinomas e, com frequência, demonstraram ser superiores às técnicas de localização não invasivas. A palpação manual intraoperatória do pâncreas por um cirurgião experiente e a ultrassonografia intraoperatória constituem métodos sensíveis para estabelecer a localização dos insulinomas.

A sensibilidade da ultrassonografia transabdominal na localização de insulinomas é baixa (variando de 9 a 64%). Entretanto, os insulinomas exibem aspectos característicos quando são obtidas imagens por TC e RM, e a sensibilidade dessas técnicas é de 33 a 64% e 40 a 90%, respectivamente. Em geral, a sensibilidade e a especificidade da RM são superiores às da TC, bem como a detecção de extensões extrapancreáticas. Os insulinomas geralmente apresentam hipossinal nas imagens ponderadas em T1 e hipersinal nas imagens ponderadas em T2.

As modalidades invasivas, como a USE e a ASVS, mostraram ser altamente acuradas na localização pré-operatória de insulinomas e, com frequência, demonstraram ser superiores às técnicas de localização não invasivas. Atualmente, a USE constitui o exame de escolha na maioria dos centros ocidentais, com taxas de detecção relatadas de 86,6 a 92,3%.

A ASVS facilitou enormemente a localização precisa de insulinomas com menos de 2 cm, que frequentemente não conseguem ser localizados por técnicas não invasivas, como a ultrassonografia, a TC e a RM. Esse exame exige acesso a vasos intra-abdominais, incluindo veia hepática direita, artéria esplênica, artéria gastroduodenal e artéria mesentérica superior. Um aumento de duas a três vezes na concentração de insulina na veia hepática direita em resposta à injeção de cálcio em uma ou mais das

artérias que suprem o pâncreas sugere que a região irrigada por essa artéria abriga células β anormalmente funcionantes, em decorrência de insulinoma ou hipertrofia das ilhotas pancreáticas ou nesidioblastose. A injeção de cálcio estimula uma resposta rápida da insulina, do peptídio C e da proinsulina simultaneamente, e a magnitude do aumento tanto da insulina quanto do peptídio C parece exibir uma boa correlação com o grau de diferenciação das células tumorais.

Já foi constatado que os insulinomas expressam o GLP-1R em alta densidade, e foram realizados exames de imagem para GLP-1R em alguns pacientes para a localização de insulinomas.[12] A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com flúor 18-L-di-hidroxifenilalanina (18F-DOPA) também tem sido utilizada na localização de tumores neuroendócrinos. Em crianças com hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita, a PET 18F-DOPA/TC constitui o exame de referência para a localização de lesões focais antes da cirurgia. Foi constatada a utilidade da PET com 18F-DOPA em alguns pacientes com insulinoma que tiveram resultados negativos em TC, RM e ultrassonografia.

As respostas positivas à estimulação arterial seletiva com cálcio em alguns pacientes com SHPNI, apesar dos estudos de localização radiológicos negativos, estabelecem que essa técnica deve ser realizada em todos os adultos com hipoglicemia hiperinsulinêmica de etiologia desconhecida.

## *Teste de sensibilidade a proteínas/leucina*

Observa-se sensibilidade a proteínas em alguns pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita, em razão de mutações nos genes *ABCC8*/*KCNJ11*, *GDH* e *HADH*, que levam à hipoglicemia induzida por proteínas. Esses pacientes apresentam hipoglicemia grave em resposta a uma carga de proteína ou de leucina.

## *Teste ergométrico*

Em alguns pacientes, o exercício físico desencadeia secreção desregulada de insulina. Essa condição é designada como hiperinsulinismo induzido por exercício. Mutações ativadoras de promotor induzem a expressão do gene

*SLC16A1* nas células β, onde esse gene habitualmente não é transcrito, possibilitando a captação de piruvato e a liberação de insulina estimulada por piruvato, apesar do desenvolvimento de hipoglicemia. Esse grupo de pacientes é identificado por um teste de exercício físico.

### *Estudos genéticos*

Devem-se efetuar testes genéticos em crianças que foram diagnosticadas com hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita e outras causas de hipoglicemia passíveis de ter uma base genética. A mutação nos genes *ABCC8*/*KCNJ11* constitui a causa mais comum de hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita não responsiva a medidas clínicas. Todos os pacientes com insulinoma e com tumores de células das ilhotas não insulinoma devem ser testados para mutações nos genes *MEN1*/*YY1*.

## TRATAMENTO

O manejo correto da hipoglicemia dependerá da causa subjacente. Por conseguinte, o estabelecimento do diagnóstico correto é fundamentalmente importante.

### Manejo de emergência

O manejo agudo da hipoglicemia[13] envolve glicose por via oral se o paciente conseguir engolir,[A1b] em outros casos *bolus* de glicose intravenosa (em adultos, um *bolus* de glicose a 50%) para corrigir o nível de glicemia. Em crianças, utiliza-se um *bolus* de 2 mℓ/kg de glicose a 10%. Isso precisa ser seguido da infusão de soro glicosado (SG) a 10% para manter a normoglicemia. O glucagon pode ser utilizado no manejo de emergência da hipoglicemia (em caso de emergência, administrar 1 mg IM imediatamente). O glucagon pode causar hipoglicemia de rebote, de modo que é necessário monitorar o nível de glicemia do paciente após a administração de glucagon.

### Manejo das causas específicas de hipoglicemia

O manejo a longo prazo da hipoglicemia depende da causa subjacente. Apresentamos a seguir um resumo do manejo dos diferentes tipos de hipoglicemia.

**Hipoglicemia hiperinsulinêmica**

O diazóxido (5 a 20 mg/kg/dia administrado por via oral, 3 vezes/dia) constitui o tratamento clínico de primeira linha em crianças e adultos com hipoglicemia hiperinsulinêmica. A retenção hídrica constitui um importante efeito colateral. O diazóxido pode ser combinado com um diurético para reduzir o efeito colateral de retenção hídrica. Os tratamentos de segunda linha incluem o uso de octreotida (5 a 35 µg/kg/dia durante infusão ou injeção, 3 ou 4 vezes/dia) e glucagon (1 a 10 µg/kg/hora por infusão subcutânea ou intravenosa). Foi tentado o uso de inibidores do mTOR em alguns pacientes.

Para pacientes adultos com insulinoma, a pancreatectomia constitui o tratamento de escolha, com excelentes resultados a longo prazo.[13b] Entretanto, existem relatos de insulinoma em adultos que responderam ao tratamento com diazóxido e octreotida (incluindo octreotida de ação longa). Foi relatada a eficácia do everolimo, um inibidor de mTOR, no controle da hipoglicemia em pacientes com insulinomas malignos ou naqueles que não podem ser submetidos à ressecção cirúrgica. Os pacientes adultos com hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial após cirurgia de derivação gástrica podem ser tratados com diazóxido e octreotida; entretanto, alguns necessitarão de pancreatectomia. A síndrome autoimune por anticorpos anti-insulina responde ao tratamento com glicocorticoides, porém alguns pacientes responderam ao diazóxido e à octreotida. Os pacientes com hipoglicemia por tumores de células não ilhotas ou IGF-2-oma necessitarão de ressecção do tumor primário.

**Hipoglicemia decorrente de deficiências hormonais**

Os pacientes adultos e as crianças com deficiência de GH e de cortisol necessitam de terapia de reposição com GH recombinante e hidrocortisona (prednisolona), respectivamente. A

terapia de reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides pode salvar a vida de pacientes com insuficiência suprarrenal.

**Hipoglicemia decorrente de doenças de depósito do glicogênio**

Os pacientes com hipoglicemia decorrente de distúrbios de depósito e liberação do glicogênio hepático precisam evitar períodos prolongados de jejum. As crianças necessitam de alimentação contínua durante a noite. O amido de milho cru é comumente utilizado como fonte de liberação lenta de glicose e ajuda a prolongar o período de jejum.

**Hipoglicemia decorrente de defeitos na oxidação de ácidos graxos, distúrbios da gliconeogênese e distúrbios do metabolismo dos corpos cetônicos**

Princípios semelhantes aos já discutidos também se aplicam a esses pacientes. Todavia, os pacientes com distúrbios de oxidação dos ácidos graxos devem receber suplementação de carnitina.

Grau A **Recomendações de grau A**

A1b. De Buck E, Borra V, Carlson JN, et al. First aid glucose administration routes for symptomatic hypoglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD013283.

[a]N.R.T.: Ver Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020, em https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Stanley CA. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:815-826.
2. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine*. 2016;53:47-57.

2b. Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, et al. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig.* 2020;11:554-563.

3. Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:729-742.
4. Leiter SM, Parker VER, Welters A, et al. Hypoinsulinaemic, hypoketotic hypoglycaemia due to mosaic genetic activation of PI3-kinase. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:175-186.
5. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, et al. Characteristics and outcomes of 79 patients with an insulinoma: a nationwide retrospective study in Finland. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1-10.

5b. Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, et al. Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg.* 2021;221:437-447.

6. Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1715-1724.
7. Guarino D, Moriconi D, Mari A, et al. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62:178-186.
8. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R37-R47.
9. Fukuda I, Asai A, Nagamine T, et al. Levels of glucose-regulatory hormones in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia: including a review of the literature. *Endocr J*. 2017;64:719-726.
10. d'Herbomez M, Coppin L, Bauters C, et al. Biomarkers of neuroendocrine tumors. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74:669-679.
11. Shrivastava A, Kumar A, Thomas JD, et al. Association of acute toxic encephalopathy with litchi consumption in an outbreak in Muzaffarpur, India, 2014: a case-control study. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e458-e466.
12. Pattison DA, Hicks RJ. Molecular imaging in the investigation of hypoglycaemic syndromes and their management. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R203-R221.
13. Villani M, de Courten B, Zoungas S. Emergency treatment of hypoglycaemia: a guideline and evidence review. *Diabet Med*. 2017;34:1205-1211.
13b. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, et al. Long-term health-related quality of life in persons diagnosed with an insulinoma in Finland 1980-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:250-257.

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira em relação à fisiologia da glicose?**

- A. A insulina estimula a gliconeogênese.
- B. A glicogenólise ocorre predominantemente no rim.
- C. A lipólise depende da cetogênese.
- D. O glucagon estimula a glicogenólise.
- E. As células β do pâncreas interrompem a produção de insulina quando o nível de glicemia alcança 2,4 mmol/ℓ.

Concluir questão

**Na resposta dos hormônios contrarreguladores à hipoglicemia:**

- A. O hormônio de crescimento é o primeiro hormônio a aumentar em resposta à queda do nível de glicemia.
- B. Os níveis séricos de cortisol aumentam paralelamente ao glucagon.
- C. A epinefrina e a norepinefrina constituem a primeira linha de defesa contra a redução do nível de glicemia.
- D. As células delta do pâncreas produzem glucagon em resposta à hipoglicemia.

E. Os principais glicossensores para a hipoglicemia estão localizados no glomo carótico.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas *não* pertence à tríade de Whipple?**

A. Baixa concentração plasmática de glicose medida.

B. Sinais e/ou sinais compatíveis com hipoglicemia.

C. Ocorrência de quaisquer sinais e/ou sintomas durante a hipoglicemia.

D. Resolução dos sinais e sintomas quando as concentrações de glicose são corrigidas.

Concluir questão

218

# DISTÚRBIOS POLIGLANDULARES

LYNNETTE K. NIEMAN E ALLEN M. SPIEGEL

## DEFINIÇÃO E IMPORTÂNCIA CLÍNICA

As síndromes poliglandulares são distúrbios em que ocorrem disfunção e patologia de mais de uma glândula endócrina. Esses distúrbios podem ser classificados em (a) síndromes neoplásicas, nas quais há proliferação anormal de células endócrinas e, com frequência, mas nem sempre, hipersecreção hormonal, e (b) síndromes autoimunes, nas quais há evidências de destruição imune de células endócrinas, resultando frequentemente em hipofunção e redução da secreção hormonal. As síndromes poliglandulares tanto neoplásicas quanto autoimunes frequentemente apresentam manifestações não endócrinas que são relativamente específicas da síndrome.

Com poucas exceções, as síndromes poliglandulares são causadas por mutações de linhagem germinativa em genes reguladores do crescimento fundamentais (síndromes neoplásicas) ou em genes imunorreguladores (síndromes autoimunes).[1] É importante reconhecer esses distúrbios e diferenciá-los de doenças esporádicas de uma única glândula endócrina por várias razões. Em primeiro lugar, o reconhecimento de uma síndrome poliglandular específica deve alertar o médico sobre a necessidade de investigar outras manifestações endócrinas e extraendócrinas da síndrome. Embora alguns pacientes apresentem manifestações de várias glândulas endócrinas, alguns apresentam inicialmente apenas uma única glândula endócrina afetada. Nesses casos, é necessário obter uma história familiar detalhada e proceder ao rastreamento de outras manifestações endócrinas e extraendócrinas características. Em segundo lugar, o tratamento da doença poliglandular pode diferir do tratamento da doença de uma única glândula. Em terceiro lugar, em razão da base genética da maioria dessas síndromes, indica-se a obtenção de uma história familiar detalhada e, em alguns casos, o

rastreamento de outros membros da família para possibilitar a prevenção da doença nos indivíduos afetados.

Este capítulo discute os distúrbios poliglandulares mais bem caracterizados. Outros capítulos sobre a adeno-hipófise (Capítulo 211), a tireoide (Capítulo 213), o córtex suprarrenal (Capítulo 214), a medula suprarrenal (Capítulo 215), as ilhotas pancreáticas (Capítulos 217 e 219) e as paratireoides (Capítulo 232) devem ser consultados para uma discussão mais detalhada das doenças de cada glândula em particular.

## SÍNDROMES NEOPLÁSICAS

Seis síndromes neoplásicas distintas acometem mais de uma glândula endócrina. Incluem a neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM 1), a neoplasia endócrina múltipla dos tipos 2A (NEM 2) e 2B (algumas vezes designada como NEM 3), a neoplasia endócrina múltipla do tipo 4 (NEM 4), o complexo de Carney,[2] a doença de von Hippel-Lindau (VHL)[2b] e a síndrome de McCune-Albright (SMA) (Tabela 218.1).[3] Todas essas síndromes, com exceção da última, são causadas por mutações de linhagem germinativa heterozigotas e são herdadas de modo autossômico dominante. Os genes responsáveis pela NEM 1[4] e 4, pelo complexo de Carney e pela doença de von Hippel-Lindau atuam como genes supressores de tumor. As mutações de linhagem germinativa de perda de função em um alelo são seguidas de mutações somáticas, que inativam o segundo alelo normal, levando à tumorigênese. A base da expressão tecidual específica das manifestações tanto endócrinas quanto extraendócrinas dessas síndromes não está bem elucidada; entretanto, a natureza germinativa da mutação e a expressão do gene afetado em mais de uma glândula endócrina explica o aspecto poliglandular do distúrbio. Em contrapartida, as NEM 2A e 2B são causadas por mutações de linhagem germinativa ativadoras de um oncogene, *RET*. O padrão de expressão desse gene, envolvendo as células cromafins, ajuda a explicar as manifestações clínicas específicas. A síndrome de McCune-Albright é causada por mutação somática, em vez de germinativa, que ativa de maneira constitutiva o gene *GNAS* de expressão ubíqua. Essa mutação, que pode ocorrer no início da embriogênese, leva à formação desregulada de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) nas células

afetadas. A distribuição em mosaico resultante do gene mutante ajuda a explicar as manifestações pleotrópicas da doença.

Os pacientes com síndromes neoplásicas poliglandulares normalmente apresentam seus respectivos tumores endócrinos em uma idade mais jovem do que os pacientes com tumores endócrinos esporádicos de uma única glândula. O tratamento das síndromes neoplásicas poliglandulares, tanto no que se refere ao componente neoplásico quanto à hipersecreção hormonal, representa maior desafio do que o tratamento de tumores endócrinos individuais.[5] Nos distúrbios com alto risco de câncer fatal, como o câncer medular de tireoide na NEM 2, o diagnóstico genético precoce está indicado, bem como a retirada cirúrgica profilática da tireoide.[6] Em outros distúrbios, como a NEM 1 e o complexo de Carney, podem ser mais apropriadas abordagens menos agressivas, como ressecção seletiva do tumor e tratamento farmacológico para reduzir a hipersecreção hormonal. Pode-se encontrar uma discussão mais detalhada das características clínicas, do diagnóstico e do tratamento dessas síndromes neoplásicas em outros capítulos (NEM 1 no Capítulo 232; NEM 2 e 3 no Capítulo 219; síndrome de McCune-Albright nos Capítulos 220 e 222).

**Tabela 218.1** **Síndromes neoplásicas poliglandulares.**

| SÍNDROME | BASE GENÉTICA* | TUMORES ENDÓCRINOS | CARACTERÍSTICAS NÃO ENDÓCRINAS |
|---|---|---|---|
| NEM 1 | *MEN1* | Paratireoides<br>Adeno-hipófise<br>Ilhotas pancreáticas | Lipomas subcutâneos<br>Colagenomas cutâneos |
| NEM 2 (A e B) | *RET* | Câncer medular da tireoide<br>Feocromocitoma<br>Paratireoides (2A) | Neuromas mucosos (2B)<br>Megacólon (2B) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| NEM 4 | *CDNK1B* | Adeno-hipófise<br>Paratireoides | Tumores renais |
| Complexo de Carney | *PKAR1A* | Córtex suprarrenal<br>Adeno-hipófise<br>Tireoide | Mixomas atriais<br>Lentigo cutâneo<br>Nevos azuis |
| Doença de von Hippel-Lindau | *VHL* | Feocromocitoma<br>Ilhota pancreática | Câncer de células renais<br>Hemangioblastoma do SNC |
| Síndrome de McCune-Albright | *GNAS* (mosaico) | Tireoide<br>Adeno-hipófise<br>Córtex suprarrenal<br>Gônadas | Displasia fibrosa<br>Lesões cutâneas café com leite |

*Com exceção da síndrome de McCune-Albright, todas as síndromes são causadas por mutações de linhagem germinativa heterozigotas do gene listado e exibem herança autossômica dominante. SNC = sistema nervoso central.

## SÍNDROMES AUTOIMUNES

A doença autoimune específica de órgão, caracterizada por infiltração linfocítica e autoanticorpos contra órgãos específicos, resulta comumente em hipofunção endócrina. Entretanto, não raramente, aparecem distúrbios de mais de uma glândula endócrina em famílias ou em pacientes individuais. Os padrões característicos de apresentação da doença e da herança genética possibilitam a definição de duas síndromes com sobreposição das manifestações (Tabela 218.2).[7]

### Síndrome poliglandular autoimune do tipo 1

## DEFINIÇÃO

A síndrome poliglandular autoimune (SPA) do tipo 1 é uma doença rara, que também é conhecida como poliendocrinopatia autoimune, candidíase e síndrome de distrofia ectodérmica. Tipicamente, manifesta-se nos primeiros anos de vida.

## PATOGENIA

A SPA tipo 1 é um distúrbio autossômico recessivo causado por uma variedade de mutações inativadoras no gene que codifica o regulador autoimune 1 (AIRE-1),[8] que controla a expressão de autoantígenos pelas células epiteliais medulares do timo. Esses antígenos também são expressos em tecidos periféricos. Sua expressão no timo é importante para a seleção negativa (eliminação) das células T autorreativas, que está na base do desenvolvimento da auto tolerância. Essas células T autorreativas escapam para a periferia na ausência do AIRE e, se forem ativadas, induzem a destruição autoimune do tecido específico. O aparecimento de autoanticorpos contra órgãos específicos precede a manifestação da doença e antecipa o desenvolvimento de lesão específica do órgão-alvo. Entretanto, o papel desses anticorpos permanece desconhecido.

**Tabela 218.2** **Características clínicas das síndromes poliglandulares autoimunes.**

| CARACTERÍSTICA | TIPO 1 | TIPO 2 |
|---|---|---|
| Candidíase mucocutânea | Muito comum | Não observada |
| Hipoparatireoidismo | Comum | Raro |
| Doença de Addison | Comum | Comum |
| Hipogonadismo primário | Comum | Ocorre |
| Doença autoimune da tireoide | Rara | Comum |
| Diabetes melito | Ocorre | Comum |

| | | |
|---|---|---|
| autoimune | | |
| Hipofisite | Ocorre | Ocorre |
| Hepatite autoimune | Ocorre | Não observada |
| Anemia perniciosa | Ocorre | Ocorre |
| Vitiligo | Ocorre | Ocorre |
| Síndrome disabsortiva | Ocorre | Ocorre como doença celíaca |
| Alopecia | Comum | Ocorre |
| Miastenia *gravis* | Não observada | Ocorre |
| Ceratopatia | Comum | Não observada |
| Calcificação da membrana timpânica | Comum | Não observada |
| Herança | Autossômica recessiva | Associação ao HLA |
| Idade de início | Habitualmente na infância | Habitualmente na idade adulta |

HLA = antígeno leucocitário humano.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A candidíase mucocutânea (Capítulo 318) ocorre em praticamente todos os pacientes e, em geral, é a primeira manifestação da doença.[9] O hipoparatireoidismo e a doença de Addison são as manifestações endócrinas mais comuns; cada uma dessas doenças ocorre em 70 a 80% dos pacientes. Em geral, o hipoparatireoidismo precede a doença de Addison; tipicamente, ambas as doenças se manifestam antes dos 15 anos. A insuficiência ovariana prematura (observada em 60% das mulheres afetadas) manifesta-se habitualmente na forma de amenorreia secundária; a insuficiência testicular ocorre com menos frequência. Ocorre diabetes melito insulinodependente

(DMID) em 12% dos pacientes, habitualmente na idade adulta; o hipotireoidismo é incomum.

Além da candidíase mucocutânea, os componentes não endócrinos dessa síndrome incluem alopecia, vitiligo, complicações oculares (incluindo ceratite, blefarite, retinite, opacidades da córnea e ptose), ataxia cerebelar, hepatite autoimune, hipoplasia do esmalte dos dentes, calcificação da membrana timpânica, doença respiratória obstrutiva, distrofia ungueal que se correlaciona apenas levemente com candidíase franca, atrofia das células parietais e má absorção de vitamina $B_{12}$ e má absorção intestinal mais geral com esteatorreia. Em vários pacientes, foi observada asplenia, com corpúsculos de Howell-Jolly no esfregaço de sangue periférico (Capítulo 148). Cada um dos componentes da doença deve ser investigado quando qualquer paciente apresentar hipoparatireoidismo, insuficiência suprarrenal primária ou candidíase mucocutânea.

### TRATAMENTO

O hipoparatireoidismo é tratado, à semelhança da doença esporádica, com cálcio oral e 1,25-di-hidroxivitamina D, embora a má absorção intestinal variável possa representar um desafio terapêutico particular. O paratormônio (PTH) sintético 1-34 ou 1-84 é uma nova opção de tratamento.[10] A candidíase pode ser controlada de modo satisfatório com cetoconazol. O tratamento da insuficiência suprarrenal primária consiste em reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos distúrbios hormonais de expressão variável assemelha-se ao de seus correspondentes esporádicos. Quando o diagnóstico de SPA do tipo 1 é estabelecido, a investigação de outros componentes da síndrome pode possibilitar um diagnóstico mais precoce que, de outro modo, não seria instituído.

## Síndrome poliglandular autoimune dos tipos 2, 3 e 4

## PATOGENIA

As SPA dos tipos 2 e 3 são habitualmente herdadas em famílias com variantes características (normais) de genes que regulam a apresentação de antígenos aos linfócitos T e função subsequente dos linfócitos T. O *locus* genético mais comum associado a essa síndrome é o *locus* do antígeno leucocitário humano (HLA), particularmente os alelos B8, DR3 e DR4. As associações do HLA não fornecem absolutamente uma previsão da doença, até mesmo em gêmeos idênticos, de modo que fatores ambientais ou outros fatores genéticos devem influenciar a apresentação da doença. As variantes dos genes que codificam o antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), o alelo 5.1 do gene relacionado com a cadeia do MHC da classe I (MICA), o transdutor de sinal e ativador da transcrição 4 (STAT4), a proteína de ligação GATA 3 (GATA) e o gene BACH2[10b] também podem predispor à doença de Addison (SPA do tipo 2). O gene da proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22, que codifica a tirosina fosfatase linfoide, opõe-se à sinalização do receptor das células T ativadas. Uma variante desse gene é abundante em famílias com diabetes melito do tipo 1 e doença autoimune da tireoide. Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram numerosos genes associados ao diabetes melito do tipo 1 (DM1), que influenciam a responsividade imunológica. Parece provável que alguns desses genes demonstrarão ser relevantes na SPA dos tipos 2 e 3, porém isso ainda precisa ser avaliado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SPA do tipo 2 e a SPA do tipo 3 são consideravelmente mais comuns do que o tipo 1 e tipicamente se manifestam na quarta década de vida.[11] DMID e disfunção da tireoide, na forma de hipotireoidismo autoimune ou doença de Graves, são manifestações mais frequentes.[12] A doença de Addison (Capítulo 214) é o terceiro componente endócrino principal dessa síndrome. Quando presente, o distúrbio pode ser designado como SPA do tipo 3. Embora a maioria dos pacientes que apresentam diabetes melito autoimune e doença da tireoide tenha comprometimento clínico de apenas uma glândula, muitos pacientes com doença de Addison autoimune desenvolvem doença clinicamente evidente em outras glândulas endócrinas. Os componentes menos comuns da SPA dos tipos 2 ou 3 incluem hipogonadismo primário e

hipofisite. A anemia perniciosa, o vitiligo, a doença celíaca, a alopecia e a miastenia *gravis* (Capítulo 394) também estão associados a essa síndrome.

SPA tipo 4 é uma combinação de doenças endócrinas e autoimunes, incluindo diabetes dependente de insulina, anemia perniciosa, alopecia, vitiligo ou distúrbio da junção neuromuscular, mas sem doença de Addison, doença da tireoide ou hipoparatireoidismo. Uma proporção substancial desses pacientes também pode ter autoanticorpos positivos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (DAG).

Os anticorpos dirigidos contra órgãos específicos aparecem antes da doença clínica e indicam doença subsequente. Entretanto, o papel desses anticorpos na hipofunção de órgãos não foi estabelecido.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico de cada componente da SPA do tipo 2 e SPA do tipo 3 é o mesmo das versões esporádicas de cada componente.

## TRATAMENTO

O tratamento de cada componente dessa síndrome é idêntico ao tratamento de cada distúrbio isolado, embora seja necessário ter em mente o possível agrupamento das doenças durante a avaliação e o acompanhamento de todos os pacientes com distúrbio de cada componente individual. A terapia com hormônio tireoidiano pode precipitar sinais/sintomas de insuficiência suprarrenal em pacientes com ambos os distúrbios. Por conseguinte, uma anamnese detalhada (incluindo história familiar), o exame físico e um baixo limiar para exames laboratoriais específicos de insuficiência suprarrenal devem fazer parte da avaliação de todos os pacientes com hipotireoidismo autoimune. Além disso, combinações de hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal e hipogonadismo podem simular hipopituitarismo, embora os testes hormonais específicos (Capítulo 211) possam distinguir facilmente esses distúrbios. Como os múltiplos componentes da síndrome podem aparecer de maneira

assincrônica, indica-se uma avaliação periódica à procura do aparecimento precoce de componentes adicionais da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Agarwal SK. The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:T119-T134.
2. Stratakis CA. Hereditary syndromes predisposing to endocrine tumors and their skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:381-388.

2b. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. *Onco Targets Ther*. 2020;13:5669-5690.

3. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Res*. 2017;1-10.
4. Hyde SM, Cote GJ, Grubbs EG. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1/multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:491-502.
5. van Leeuwaarde RS, de Laat JM, Pieterman CRC, et al. The future: medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:T179-T193.
6. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:213-220.
7. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:91-98.

8. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102: 3546-3556.
9. Bruserud O, Oftedal BE, Landegren N, et al. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2975-2983.
10. Cusano NB, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:47-55.
10b. Fichna M, Żurawek M, Słomiński B, et al. Polymorphism in BACH2 gene is a marker of polyglandular autoimmunity. *Endocrine*. 2021. [Epub ahead of print.]
11. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:2543-2544.
12. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes*. 2015;6:67-79.

**Qual das seguintes síndromes neoplásicas poliglandulares *não* é causada por uma mutação de linhagem germinativa?**

- A. Síndrome de McCune-Albright.
- B. NEM 1.
- C. Complexo de Carney.
- D. Doença de von Hippel-Lindau.
- E. NEM 2.

Concluir questão

**Um homem de 25 anos com cálculos renais apresenta hipercalcemia associada a níveis elevados de PTH. Todas as seguintes etapas estão indicadas, *exceto*:**

A. Localização das glândulas paratireoides por meio de ultrassonografia e paratireoidectomia imediata.

B. Obter uma história familiar detalhada e considerar o rastreamento dos parentes de primeiro grau à procura de hipercalcemia.

C. Considerar a realização de exames à procura de lesões da adeno-hipófise e das ilhotas pancreáticas.

D. Fazer uma pesquisa do DNA de linhagem germinativa do paciente à procura de mutações do gene *MEN1*.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos com diabetes melito do tipo 1 e tireoidite de Hashimoto apresenta-se para acompanhamento de rotina. Não tem queixa específica, e o exame físico é normal, com exceção de uma pequena glândula tireoide. Que outro teste de rastreamento deve ser realizado para avaliar a função suprarrenal?**

A. Medição dos anticorpos antissuprarrenais.

B. Dosagem do cortisol sérico pela manhã.

C. Não há necessidade de rastreamento; não há probabilidade de insuficiência suprarrenal.

D. Teste de estimulação com ACTH sintético.

Concluir questão

**Uma paciente com insuficiência suprarrenal autoimune e diabetes melito do tipo 1 queixa-se de desconforto abdominal e diarreia ocasional, que são precipitados pela ingestão de alimento. Não apresenta ortostase, náuseas, vômitos ou dores articulares e, nos demais aspectos, sente-se bem, embora recentemente tenha tido uma perda de peso de 6,8 kg. Qual é a próxima etapa mais adequada?**

A. Considerar o aumento da dose de hidrocortisona para avaliar se isso representa deficiência sutil de glicocorticoides.

B. Medir o anticorpo antitransglutaminase tecidual (TTG) para excluir a possibilidade de doença celíaca.

C. Avaliar a motilidade gástrica à procura de gastroparesia.

D. Efetuar provas de função hepática para excluir a possibilidade de hepatite.

Concluir questão

**Uma jovem de 22 anos com síndrome poliglandular autoimune (SPA) do tipo 1 menciona, durante uma consulta de rotina, que ela está pensando em engravidar. Deseja saber se ela transmitirá o distúrbio ao filho e que testes genéticos precisam ser realizados. Ela não tem parentesco com o companheiro. Você a tranquiliza, explicando que é extremamente improvável que o filho tenha SPA 1, em razão de sua transmissão genética recessiva. Que outra informação você deve fornecer a esta paciente sobre o teste para o gene *AIRE*?**

A. Ela poderia realizar o teste para o gene *AIRE* para verificar se o filho será portador de mutação.

B. O companheiro da paciente poderia realizar o teste para o gene *AIRE* para verificar se o filho será portador de mutação.

C. A criança deve ser submetida a um teste para mutações do *AIRE* por ocasião do nascimento.

D. Não há necessidade de testagem genética.

Concluir questão

# 219 TUMORES NEUROENDÓCRINOS

EDWARD M. WOLIN E ROBERT T. JENSEN

## ASPECTOS GERAIS

### DEFINIÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) incluem os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) e TNE em outros locais, os quais, no passado, eram geralmente denominados tumores carcinoides.[1] Esses dois grupos de TNE apresentam muitas semelhanças, que serão discutidas em conjunto, bem como várias diferenças importantes, que serão consideradas separadamente.

### EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, a incidência de TNE aumentou 6,4 vezes de 1973 (1,09 por 100.000) a 2012 (6,98 por 100.000), com as maiores taxas observadas nos pulmões (1,5 por 100.000); 50% ocorrem no sistema digestório, 21% nos pulmões e 12% em local primário desconhecido.[2] Os TNEp são responsáveis por 1 a 10% de todos os tumores pancreáticos, com prevalência de 1 em 100.000 e com uma incidência anual de 1 a 4 por milhão, que também está aumentando. Entretanto, são identificados TNEp em 0,5 a 1,5% das necropsias. Em estudos recentes, os TNEp não funcionais (TNEp-NF) representaram 60 a 80% de todos os TNEp (Tabela 219.1). Entre os TNEp funcionais (TNEp-F) associados a síndromes clínicas, os insulinomas e os gastrinomas são os mais comuns, com incidência anual de 0,5 a 3 por milhão (ver Tabela 219.1). Em geral, os insulinomas e os gastrinomas são oito vezes mais frequentes do que os VIPomas, 17 vezes mais frequentes do que os glucagonomas e mais de 20 vezes mais do que os outros.

### BIOPATOLOGIA

#### Patologia/classificação

Os TNE originam-se do sistema neuroendócrino difuso, que está distribuído por todo o corpo. Todos os TNE compartilham características citológicas e eram antigamente denominados APUDomas (tumores de captação e descarboxilação de precursores amínicos [*a*mine *p*recursor *u*ptake and *d*ecarboxylation]). Embora se acreditasse originalmente que fossem de origem na crista neural, estudos atuais sustentam mais uma origem endodérmica. Do ponto de vista ultraestrutural, esses tumores apresentam grânulos eletrondensos que contêm múltiplos peptídios/aminas, enolase específica de neurônio, sinaptofisina e cromograninas. Ao exame histológico, caracterizam-se pela presença de pequenas células com núcleos uniformes e baixas taxas de figuras de mitose. A imunorreatividade para cromograninas no tumor é, atualmente, amplamente utilizada para identificar esses tumores como TNE. A natureza maligna só pode ser determinada de modo confiável pela demonstração da presença de doença metastática; os achados ao microscópio óptico ou ultraestruturais não conseguem estabelecer claramente um comportamento maligno.

**Tabela 219.1** Tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp).

| NOME DO TUMOR | NOME DA SÍNDROME | PRINCIPAIS SINAIS OU SINTOMAS | LOCALIZAÇÃO (%) | NEOPLAS MALIGNA (%) |
|---|---|---|---|---|
| **I. TNEp FUNCIONAL** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Gastrinoma | Síndrome de Zollinger-Ellison | Dor abdominal, diarreia, sintomas esofágicos | Pâncreas – 10 a 30<br>Duodeno – 70 a 90<br>Outras – 0 a 10 | 60 a 90 |
| Insulinoma | Insulinoma | Sintomas hipoglicêmicos | Pâncreas – 100 | 5 a 15 |
| Glucagonoma | Glucagonoma | Dermatite, diabetes/intolerância à glicose, perda de peso | Pâncreas – 100 | 60 |
| VIPoma | Verner-Morrison, cólera pancreática, WDHA | Diarreia aquosa intensa, hipopotassemia | Pâncreas – 90<br>Outras – 10 (tecido neural, suprarrenal, periganglionar) | 80 |
| Somatostatinoma | Somatostatinoma | Diabetes melito, colelitíase, diarreia | Pâncreas – 56<br>Duodeno/jejuno – 44 | 60 |
| GRFoma | GRFoma | Acromegalia | Pâncreas – 30<br>Pulmão – 54<br>Jejuno – 7<br>Outras – 13 (suprarrenal, intestino anterior, retroperitônio) | 30 |
| ACTHoma | ACTHoma | Síndrome de Cushing | Pâncreas – 4 a 16% de todos os casos de síndrome de Cushing ectópica | > 95 |
| TNEp como causa de síndrome carcinoide | TNEp como causa de síndrome carcinoide | Diarreia, rubor | Pâncreas – < 1% de todos os carcinoides | 60 a 90 |
| TNEp causador de hipercalcemia | TNEp causador de hipercalcemia | Sinais/sintomas de hipercalcemia | Pâncreas (causa rara de hipercalcemia) | > 85 |
| TNEp secretor de eritropoetina | TNEp secretor de eritropoetina | Policitemia | Pâncreas | Desconhec |
| TNEp secretor de renina | TNEp secretor de renina | Hipertensão arterial | Pâncreas | Desconhec |
| Síndrome de TNEp | TNEp secretor de | Masculinização, | Pâncreas | Desconhec |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| secretor de hormônio luteinizante | hormônio luteinizante | perda da libido | | |
| CCKoma | CCKoma | Diarreia, úlcera péptica, cálculos biliares | Pâncreas | Desconhec |
| TNEp secretor de enteroglucagon | TNEp secretor de enteroglucagon | Hipertrofia do intestino delgado | Pâncreas, renal, duodenal | Desconhec |
| TNEp secretor de IGF-2 ou GLP-1 | TNEp secretor de IGF-2 ou GLP-1 | Sintomas hipoglicêmicos | Pâncreas | Desconhec |
| **II. TNEp-NF** | | | | |
| NÃO FUNCIONAL/PPoma | NÃO FUNCIONAL/PPoma | Perda de peso, massa abdominal, hepatomegalia | Pâncreas – 100% | 60 a 90 |

CCKoma = TNE secretor de colecistocinina; GLP-1 = peptídio semelhante ao glucagon 1; IGF-2 = fator de crescimento semelhante à insulina 2; TNEp = tumor neuroendócrino pancreático; PP = polipeptídio pancreático; PPoma = TNE secretor de polipeptídio pancreático; PTHrP = peptídio relacionado ao paratormônio; WDHA = diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria.

Recentemente, foram desenvolvidos vários sistemas de classificação para estadiamento/determinação do grau dos TNE (OMS [Organização Mundial da Saúde], ENETs [European Neuroendocrine Tumor Society], AJCC/UICC [Union for International Cancer Control e American Joint Committee on Cancer]), e esses sistemas estão se tornando fundamentais para o tratamento de pacientes com TNE, visto que apresentam significado prognóstico e, em alguns casos, estão acoplados a diferentes abordagens terapêuticas. Esses sistemas de classificação utilizam a diferenciação (boa *versus* pouca), o tamanho do tumor, a invasão e a extensão. Os TNE são divididos em três graus, dependendo dos índices proliferativos, incluindo a taxa de mitose e a expressão de Ki-67.

### Patogenia molecular

A patogenia molecular dos TNE continua sendo, em grande parte, desconhecida e difere daquela dos tumores não endócrinos por raramente apresentar mutações de oncogenes comuns (*ras*, *fos*, *myc* etc.) e genes supressores de tumor comuns (*p53*,*rb*).[3] Numerosos estudos, que utilizam hibridização genômica comparativa, sequenciamento e *microarray*, mostraram que os TNEp, os TNE-GI e os TNE do pulmão apresentam uma patogenia molecular diferente.

Os TNEp apresentam, com mais frequência, perdas alélicas nos *loci* cromossômicos 1p, 1q, 3p, 11p e 22p, enquanto os TNE-GI têm perdas em 18q, 18p, 9p e 16q.[4] Os estudos de sequenciamento dos TNEp mostraram que 44% possuem mutações inativadoras do gene da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (*MEN1*); 43% têm mutações em genes que codificam duas subunidades de um complexo de transcrição/remodelagem de cromatina composto de DAXX (proteína associada ao domínio de morte) e ATRX (remodelador da cromatina ligado ao X da síndrome de alfatalassemia/deficiência mental); e 14% exibem mutações na via do mTOR. É comum haver mutações somáticas nos TNEp em quatro vias principais, incluindo genes envolvidos na remodelagem da cromatina, reparo do DNA, sinalização de mTOR e manutenção dos telômeros. Por outro lado, nos carcinoides do intestino delgado, estudos de sequenciamento demonstram baixa taxa de mutação, com mutações somáticas e deleções recorrentes em 8% no gene *CDKN1B*, o gene do inibidor da quinase dependente de ciclina que codifica p27. Estudos recentes sugerem que a desregulação epigenética pode desempenhar um importante papel na patogenia dos TNE.[4b]

Quatro distúrbios hereditários autossômicos dominantes estão associados à ocorrência de TNEp: (a) a NEM 1 (80 a 100% desenvolvem TNEp), (b) a doença de von Hippel-Lindau (VHL; 10 a 17% apresentam TNEp), (c) a doença de von Recklinghausen (neurofibromatose-1 [NF-1]; 12% desenvolvem somatostatinomas duodenais); e

(d) esclerose tuberosa (< 1% desenvolve TNEp). As síndromes familiares associadas a TNE-GI/pulmonares (carcinoides) são incomuns.[5]

### Localização do tumor

Para avaliar a localização primária e a extensão de um TNE, o estudo inicial para localização do tumor consiste, em geral, em exame de imagem de corte transversal, como tomografia computadorizada (TC) trifásica ou ressonância magnética (RM) com meio de contraste, em virtude de sua disponibilidade disseminada. Mais de 90% dos TNE bem diferenciados exibem hiperexpressão de um dos cinco subtipos de receptores de somatostatina (sst1-5), dos quais o sst2 é o mais frequentemente hiperexpresso (> 80%). O exame de imagem do receptor de somatostatina (SRI), que utiliza análogos da somatostatina marcados radioativamente, com alta afinidade pelo sst2, é, hoje, a modalidade de imagem mais sensível para os TNE.[6] A TC por emissão de fóton único (SPECT) é utilizada com mais frequência para SRI, após a injeção de índio-111 [ácido dietilenodiamina pentacético-de-fenilalanina-1] octreotida ou análogos da somatostatina marcados com $^{68}$Ga-DOTA (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetracético), com tomografia por emissão de pósitrons combinada com TC (PET/TC) ou RM (PET/RM). Mais recentemente, a SRI com análogos da somatostatina marcados com $^{68}$Ga foi aprovada nos EUA, e numerosos estudos mostraram a sua maior sensibilidade, em comparação com a SRI com análogos da somatostatina marcada com $^{111}$In, e maior sensibilidade do que o exame de imagem de corte transversal. Os estudos endoscópicos são particularmente importantes para a localização de TNE duodenais, gástricos e retais. A ultrassonografia endoscópica é amplamente utilizada na localização de TNEp e na avaliação da profundidade de penetração dos TNE gástricos e retais.

## TUMORES NEUROENDÓCRINOS ESPECÍFICOS

### Tumores neuroendócrinos pancreáticos

#### DEFINIÇÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) são também denominados tumores de células das ilhotas; entretanto, como a célula de origem da maioria desses tumores não é conhecida, prefere-se o termo geral *TNEp*. Todavia, esse termo também é incorreto, visto que os TNEp podem ocorrer fora do pâncreas. As síndromes de TNEp estabelecidas estão relacionadas na Tabela 219.1 e compreendem 16 tipos de TNEp funcionais, que provocam síndromes clínicas específicas, e TNEp não funcionais.[6b] O TNEp não funcional também é um termo errôneo, visto que esses tumores secretam múltiplos peptídios (cromogranina, polipeptídio pancreático [PP] etc.), porém sem causar uma síndrome clínica específica. Várias das síndromes de TNEp funcionais são muito raras (menos de 5 casos relatados), incluindo TNEp que secretam renina, eritropoetina, enteroglucagon, hormônio luteinizante e colecistocinina (CCKoma) (ver Tabela 219.1), bem como TNEp secretores de GLP-1 e IGF-2, que causam hipoglicemia (2 casos). Além disso, foram relatados TNEp que sintetizam neurotensina, calcitonina e grelina, porém não foram estabelecidas, em geral, síndromes distintas relacionadas com esses tumores.

#### BIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Com exceção dos insulinomas, os TNEp são, com frequência, malignos (> 50%). Em consequência, os pacientes com TNEp funcionais enfrentam dois problemas relacionados com o tratamento: o estado de excesso precisa ser controlado e o tratamento precisa ser direcionado contra o próprio tumor, em virtude de sua natureza maligna. A ressecção cirúrgica resolveria ambos os problemas; todavia, infelizmente, os pacientes em muitos casos apresentam doença avançada não ressecável.

### Síndromes de tumores neuroendócrinos pancreáticos funcionais (TNEp-F)

### Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas)

#### DEFINIÇÃO

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma síndrome clínica causada por um tumor neuroendócrino secretor de gastrina, que habitualmente está localizado no pâncreas ou no duodeno e que se caracteriza por sinais e sintomas clínicos decorrentes da hipersecreção de ácido gástrico (úlcera péptica, diarreia, doença de refluxo esofágico).[7,8]

## BIOPATOLOGIA

Atualmente, os gastrinomas são encontrados no duodeno (80 a 100%) com mais frequência do que no pâncreas (0 a 20%). Em geral, os gastrinomas duodenais são pequenos (< 1 cm), enquanto os gastrinomas pancreáticos são, em geral, maiores. Em certas ocasiões, a SZE resulta de um gastrinoma localizado no hilo esplênico, no mesentério ou no estômago, ou apenas em um linfonodo ou ovário. Foram relatados gastrinomas extrapancreáticos que produzem SZE no coração e no câncer de pulmão de pequenas células.

A gastrina estimula as células parietais a secretar ácido e possui um efeito de crescimento sobre a mucosa gástrica. Por conseguinte, a hipergastrinemia crônica leva a um aumento da espessura da mucosa gástrica, pregas gástricas proeminentes e aumento do número de células parietais e células do tipo enterocromafim gástrica. Os pacientes com gastrinomas apresentam aumento da secreção de ácido basal e máxima pelo estômago. *Helicobacter pylori* não parece ser importante na patogenia da doença ulcerosa na SZE, diferentemente da situação observada nas úlceras pépticas comuns (Capítulo 130). A diarreia é comum, visto que o grande volume de secreção de ácido gástrico leva a um dano estrutural ao intestino delgado (inflamação, vilosidades rombas, edema), interferência no transporte de gordura, inativação da lipase pancreática e precipitação de ácidos biliares. Esses mesmos mecanismos, se forem prolongados, podem provocar esteatorreia. Se a hipersecreção ácida for controlada, haverá interrupção da diarreia.

Cerca de 20 a 25% dos pacientes com SZE apresentam NEM1 (NEM1/SZE) (Capítulo 130). Esses pacientes possuem hiperplasia ou tumores de múltiplas glândulas endócrinas (hiperplasia das paratireoides [> 90%], tumores hipofisários [60%]). Em pacientes com NEM1/SZE, 80 a 95% dos gastrinomas estão localizados no duodeno. Com frequência, esses tumores são pequenos (< 0,5 cm), quase sempre múltiplos e, em 40 a 60% dos casos, associados a metástases para linfonodos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SZE é diagnosticada, com mais frequência, entre 35 e 65 anos; entretanto, tem sido relatada tanto em crianças quanto em indivíduos idosos. O sintoma mais comum (> 80%) consiste em dor abdominal causada por uma úlcera péptica. A maior parte das úlceras ocorre no duodeno (> 85%); todavia, em certas ocasiões, ocorre na área pós-bulbar, no jejuno ou no estômago ou apresenta múltiplas localizações. No início, a dor assemelha-se habitualmente àquela de pacientes com úlcera péptica típica (Capítulo 130). Entretanto, com o passar do tempo, os sintomas tornam-se persistentes e, em geral, respondem de modo precário aos tratamentos destinados a eliminar o *H. pylori* e a doses convencionais de antagonistas do receptor de histamina 2, bem como aos tratamentos cirúrgicos hoje raramente utilizados para a doença ulcerosa. Por outro lado, os sintomas na maioria dos pacientes com SZE são frequentemente controlados por doses convencionais de inibidores da bomba de prótons (IBP) (p. ex., omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol).

A pirose também é comum (20%). A diarreia (60 a 70%) ocorre com frequência e pode constituir o primeiro sintoma (10 a 20%). Na NEM1, a SZE é a síndrome de TNEp funcional mais comum (54%), embora os pacientes normalmente desenvolvam a princípio cálculos renais relacionados com a hipercalcemia em decorrência do hiperparatireoidismo associado, ou apresentem níveis elevados de prolactina, devido a tumores hipofisários que só mais tarde se desenvolvem. Entretanto, os estudos mostram que 20 a 40% dos pacientes com NEM1/SZE apresentam inicialmente sintomas de SZE.

Quase todos os sintomas iniciais da SZE resultam dos efeitos da hipersecreção ácida; todavia, em uma fase mais avançada da doença, os pacientes podem ter sintomas relacionados com o tumor. Aproximadamente um terço dos pacientes exibe doença hepática metastática na apresentação, porém menos de 20% dos outros pacientes desenvolvem doença metastática para o fígado durante um período de acompanhamento de 10 anos.

Até 5% dos pacientes com SZE desenvolvem síndrome de Cushing ectópica (Capítulo 214), devido à secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pelo gastrinoma. Em geral, esses pacientes apresentam gastrinoma metastático no fígado e SZE sem NEM1 e prognóstico sombrio.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar da SZE em todo paciente em que a doença ulcerosa péptica (DUP) é acompanhada de diarreia, é recorrente, não cicatriza com o tratamento, não está associada à infecção por *H. pylori*, está associada a alguma complicação (sangramento, obstrução, estenose esofágica), é múltipla ou ocorre em locais incomuns ou está associada a um tumor pancreático. Deve-se suspeitar também da SZE em pacientes que apresentam diarreia secretória crônica (Capítulo 131), bem como nos casos em que a DUP está associada a pregas gástricas grandes, história familiar/pessoal de nefrolitíase/endocrinopatia ou achado de hipercalcemia, hipergastrinemia ou hipersecreção gástrica.

Nos casos de suspeita, o exame inicial consiste na determinação do nível sérico de gastrina em jejum, que está elevado em 99 a 100% dos pacientes com SZE. Após a realização desse exame, as outras etapas para o estabelecimento do diagnóstico são controversas. Estudos recentes relatam que até 60% dos ensaios comerciais para gastrina não são confiáveis (superestimativa/subestimativa do valor verdadeiro), de modo que é necessário utilizar um ensaio confiável.[9] Além da SZE, outras causas de hipergastrinemia em jejum incluem aquelas associadas à hipercloridria (antro retido, hiperfunção/hiperplasia do antro, insuficiência renal, infecções por *H. pylori*) e aquelas associadas à hipocloridria/acloridria (hipergastrinemia fisiológica), devido à anemia perniciosa, gastrite atrófica ou uso de inibidores da bomba de prótons (IBP). Todas as diretrizes recomendam que, se o nível sérico de gastrina estiver elevado, é necessário determinar o pH gástrico em jejum. Se o nível sérico de gastrina for superior a 1.000 pg/mℓ (normal < 100), e o pH gástrico for inferior a 2,0, o paciente quase certamente tem SZE; cerca de 40% dos pacientes apresentam essa associação. Se o nível de gastrina estiver aumentado menos de 10 vezes, e o pH gástrico for inferior a 2,0, é necessário obter o débito de ácido basal (DAB) e um teste de secretina. O DAB está aumentado em pacientes com SZE, e mais de 95% apresentam DAB acima de 15 mEq/h na ausência de cirurgia redutora de ácido gástrico prévia, e 94% têm um teste de secretina positivo (estimulando um aumento de > 120 pg/mℓ da gastrina sérica). Como a maioria dos pacientes, quando inicialmente examinados, já recebeu tratamento com IBP, que apresentam longa duração de ação, esses fármacos devem ser interrompidos por até 1 semana, se possível, para assegurar que a hipergastrinemia não seja causada pelo próprio fármaco. A interrupção do IBP em um paciente com SZE não diagnosticada pode levar a complicações de DUP, razão pela qual essa conduta é controversa e não é realizada por muitos médicos. Quando realizada, precisa ser feita com cautela, e é melhor consultar um grupo especializado no estabelecimento do diagnóstico.

### Diagnóstico diferencial

Um teste de secretina positivo exclui a possibilidade de outras causas de hipergastrinemia e hipercloridria passíveis de simular a SZE. Não são relatados resultados falso-positivos, exceto em pacientes com acloridria, e, portanto, o teste não é confiável se o paciente estiver tomando IBP. Em todos os pacientes com SZE, a avaliação precisa excluir a possibilidade de síndrome de NEM1 por meio de pesquisa de outras endocrinopatias e avaliação da história familiar.

## TRATAMENTO

### Tratamento clínico

Os pacientes necessitam de tratamento clínico direcionado para o controle da hipersecreção de ácido gástrico e, se possível, de tratamento cirúrgico para a retirada do gastrinoma. Os IBP constituem atualmente os fármacos de escolha. Em virtude de sua longa duração de ação, a hipersecreção ácida pode ser controlada em quase todos os pacientes com uma ou duas doses ao dia. A dose inicial recomendada de omeprazol é de 60 mg, 1 vez/dia. Em 30% dos pacientes, são necessárias doses mais altas, particularmente em pacientes com doença complicada (NEM1), cirurgia gástrica prévia ou história de refluxo esofágico grave. Com o passar do tempo, a dose de omeprazol pode ser reduzida na maioria dos pacientes com doença não complicada para 20 a 40 mg/dia. Os pacientes precisam ser tratados indefinidamente, a não ser que sejam curados com tratamento cirúrgico. Em geral, a terapia a longo prazo é segura, e os pacientes têm sido tratados por até 20 anos com omeprazol sem perda da eficácia, embora possa ocorrer redução dos níveis de vitamina $B_{12}$. Os antagonistas dos receptores de histamina 2 também são efetivos, porém são

necessárias doses altas e frequentes (a cada 4 a 6 horas). Os análogos da somatostatina de ação longa também podem controlar a hipersecreção ácida, porém são raramente usados, devido à necessidade de administração parenteral, enquanto os IBP são efetivos com doses orais.[10] A gastrectomia total, o tratamento clássico, é agora realizada apenas em pacientes que não podem ou que não irão tomar medicamentos antissecretores orais. A vagotomia seletiva reduz a secreção de ácido, porém muitos pacientes continuam necessitando de uma dose baixa de fármaco, e esse procedimento é, atualmente, raramente realizado. Deve-se efetuar uma paratireoidectomia em pacientes com NEM1 com hiperparatireoidismo e SZE, visto que esse procedimento diminui a secreção ácida e aumenta a sensibilidade aos fármacos antissecretores.

### Tratamento cirúrgico

Recomenda-se a exploração cirúrgica para cura em todos os pacientes na ausência de metástases hepáticas não ressecáveis, NEM1 ou condições clínicas complicantes que limitem a expectativa de vida. Os tumores são encontrados por cirurgiões endócrinos experientes em 95% dos pacientes na cirurgia. A ressecção cirúrgica diminui a taxa de metástases, aumenta a sobrevida e resulta em uma taxa de cura em 5 anos de 30 a 40%. Na exploração, a duodenotomia é essencial para a localização de pequenos gastrinomas duodenais, assim como o uso de ultrassonografia operatória para a identificação e o estadiamento de pequenos tumores pancreáticos. Os pacientes com gastrinoma metastático no fígado apresentam prognóstico sombrio, com taxa de sobrevida em 5 anos de 30%. O tratamento cirúrgico de pacientes com NEM1/SZE é controverso, visto que 80 a 90% apresentam múltiplos tumores duodenais pequenos, e 50 a 60% têm metástases para linfonodos, de modo que a cura não é possível sem ressecção extensa (habitualmente cirurgia de Whipple). Os pacientes com NEM1/SZE com tumor localizado em exame de imagem, que apresenta menos de 2 a 2,5 cm, apresentam prognóstico excelente sem cirurgia. Por conseguinte, a maioria das diretrizes recomenda apenas a cirurgia nesses casos.[11]

### Doença metastática

Se a doença metastática for passível de ressecção, deve-se considerar a cirurgia (5 a 15% dos casos). O tratamento complementar da doença metastática é considerado posteriormente.

## PROGNÓSTICO

Cerca de 25% dos gastrinomas exibem crescimento agressivo. O desenvolvimento de metástases hepáticas constitui o preditor de prognóstico mais importante. Grau ou estágio avançado do gastrinoma, tumor primário grande, tumor pancreático, metástases ósseas, desenvolvimento de síndrome de Cushing ectópica ou elevado nível de gastrina em jejum estão associados a um crescimento agressivo.

# Glucagonomas

## DEFINIÇÃO

Os glucagonomas são tumores neuroendócrinos do pâncreas com secreção ectópica de glucagon, causando uma síndrome específica.

## BIOPATOLOGIA

A intolerância à glicose é explicada pela hipersecreção de glucagon. A origem exata do exantema (eritema migratório necrolítico, ver adiante) não está esclarecida; alguns estudos relataram que a infusão prolongada de glucagon pode causar as lesões cutâneas características. Foi sugerido um papel para a possível deficiência de zinco, devido à semelhança do exantema com aquele observado na deficiência de zinco (acrodermatite enteropática), e visto que o exantema melhora em alguns pacientes aos quais se administra zinco. Acredita-se que a hipoaminoacidemia seja secundária ao efeito do glucagon sobre o metabolismo dos aminoácidos, alterando a

gliconeogênese. A emaciação e a perda de peso constituem partes intrínsecas da síndrome do glucagonoma, e estudos recentes sugerem que uma nova substância anoréxica distinta do glucagon pode ser responsável.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais características clínicas consistem em dermatite distinta (eritema migratório necrolítico [EMN], observado em 70 a 90% dos casos) (Figura 219.1), diabetes melito e intolerância à glicose (40 a 90%), perda de peso (70 a 96%), anemia (30 a 85%), hipoaminoacidemia (80 a 90%) com deficiência de ácidos graxos essenciais, tromboembolismo (10 a 25%), diarreia (15 a 30%) e transtornos psiquiátricos (0 a 20%).[12] Em geral, o EMN acomete áreas intertriginosas e periorificiais, particularmente na virilha e nas nádegas. O EMN é inicialmente eritematoso, torna-se elevado e desenvolve bolhas centrais, cujos ápices se desprendem, com formação de crosta nas áreas erodidas. Ocorre cicatrização com hiperpigmentação.

## DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de níveis plasmáticos elevados de glucagon, acompanhados de sinais e sintomas. Os níveis normais são de 150 a 200 pg/mℓ; em pacientes com glucagonomas, os níveis são habitualmente (> 90%) superiores a 1.000 pg/mℓ. Todavia, em alguns estudos recentes, até 40% dos pacientes apresentam níveis plasmáticos mais baixos de glucagon. Ocorre também aumento dos níveis plasmáticos de glucagon na insuficiência renal, na pancreatite aguda, no hipercorticismo, nas doenças hepáticas, na doença celíaca, na ocorrência de estresse intenso e no jejum prolongado; em pacientes tratados com danazol; e na hiperglucagonemia familiar. Nessas condições, os níveis são habitualmente inferiores a 500 pg/mℓ, exceto em pacientes com doenças hepáticas ou naqueles com hiperglucagonemia familiar. O EMN não é específico do glucagonoma e também é observado na síndrome do intestino curto, nas síndromes mielodisplásicas, na desnutrição, na hepatite B, na cirrose, na doença celíaca, em outras neoplasias malignas, na doença inflamatória intestinal e em deficiências nutricionais. Foram descritas duas novas síndromes relacionadas com o glucagonoma: (1) a doença de Mahvash (caracterizada por mutações no gene do receptor de glucagon, hiperplasia das células secretoras de glucagon, hiperglucagonemia, porém sem sintomas da síndrome do glucagonoma) e (2) adenomatose das células secretoras de glucagon (caracterizada por hiperplasia das células de glucagon e sintomas ocasionais simulando a síndrome do glucagonoma).

**FIGURA 219.1 Paciente com glucagonoma e o exantema característico (eritema migratório necrolítico).** O exantema acomete habitualmente áreas intertriginosas e periorificiais e exibe vários estágios de eritema e formação de crostas. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London. Mosby; 2003.)

Em geral, os glucagonomas são grandes quando descobertos (tamanho médio, 5 a 10 cm) e, com mais frequência, ocorrem na cauda do pâncreas (> 50%). É comum a existência de metástases hepáticas por ocasião do diagnóstico (45 a 80%).

**TRATAMENTO**

A administração subcutânea (mensal) de um análogo da somatostatina sintético de ação longa, a octreotida (octreotida [LAR]/lanreotida), controla e exantema em 80% dos pacientes e melhora a perda de peso, a diarreia e a hipoaminoacidemia; entretanto, em geral, não melhora o diabetes melito.[12b] A suplementação de zinco e as infusões de aminoácidos ou de ácidos graxos ou de ambos podem diminuir a intensidade do exantema. Após a localização do tumor, prefere-se a ressecção cirúrgica; até mesmo a citorredução do tumor metastático pode ser benéfica. Na doença avançada, o tratamento assemelha-se ao descrito para outros TNEp avançados não ressecáveis, conforme discutido mais adiante.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico atualmente é, em grande parte, determinado pelo crescimento do tumor, visto que os sintomas de excesso de glucagon podem ser, em sua maior parte, controlados por análogos da somatostatina. Isso é particularmente verdadeiro para os glucagonomas. Em muitas séries, mais de 50 a 80% apresentam metástases na apresentação, e os pacientes habitualmente manifestam a doença tardiamente, como grandes tumores primários. A taxa de sobrevida média em 5 anos é de 50%; entretanto, foi relatada uma extensa sobrevida (> 15 anos) em alguns pacientes que receberam tratamento com análogos da somatostatina e outros tratamentos direcionados para os tumores.

# VIPomas

## DEFINIÇÃO

A síndrome do VIPoma, também denominada síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreática e síndrome WDHA (diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria), resulta de um tumor neuroendócrino, localizado habitualmente no pâncreas, com secreção ectópica de polipeptídio intestinal vasoativo (VIP).[13]

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Nos adultos, os VIPomas são encontrados no pâncreas em 80 a 90%; raros casos resultam de carcinoides intestinais, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas e feocromocitomas. Em crianças com menos de 10 anos e, raramente, em adultos, a síndrome do VIPoma é causada por ganglioneuromas ou ganglioneuroblastomas em locais extrapancreáticos. Em geral, os VIPomas são grandes e solitários; 50 a 75% ocorrem na cauda do pâncreas, e 40 a 70% apresentam metástases por ocasião do diagnóstico. Com frequência, os VIPomas secretam tanto VIP quanto o peptídio histidina metionina, porém o VIP é responsável pelos sintomas. O VIP é um poderoso estimulante da secreção do intestino delgado e intestino grosso que provoca as manifestações clínicas características. O VIP também causa relaxamento do músculo liso GI, o que pode contribuir para as alças dilatadas de intestino que são comuns nessa síndrome, bem como pela vesícula biliar atônica dilatada. Acredita-se que a hipocloridria resulte do efeito inibitório do VIP sobre a secreção de ácido gástrico; o rubor está relacionado com os efeitos vasodilatadores do VIP, e a hipoglicemia é causada pelo efeito glicogenolítico desse peptídio. O mecanismo da hipercalcemia ainda não foi esclarecido.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal característica clínica consiste em diarreia aquosa volumosa e intensa (> 1 ℓ/dia) em todos os casos, que é secretória e que ocorre durante o jejum. É comum a ocorrência de hipopotassemia (67 a 100%) e de desidratação (83%) devido ao volume da diarreia. A acloridria é observada apenas em certas ocasiões, porém ocorre

habitualmente hipocloridria (34 a 72% dos casos). Observa-se a ocorrência de rubor em 20% dos pacientes, hipoglicemia em 25 a 50% e hipercalcemia em 41 a 50%. A esteatorreia é incomum (16%) apesar do volume da diarreia.

## DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A diarreia dos VIPomas caracteriza-se pela sua persistência durante o jejum e pelo seu grande volume (> 3 ℓ/dia em 70 a 80% dos casos); o diagnóstico é excluído quando o volume de fezes em jejum é inferior a 700 mℓ/dia. Para diferenciar os VIPomas de outras causas de diarreia volumosa em jejum, é necessário determinar os níveis plasmáticos de VIP em jejum. Na maioria dos laboratórios, o valor normal é de menos de 190 pg/mℓ, e verificam-se níveis elevados em 90 a 100% dos pacientes. O diagnóstico diferencial de diarreia volumosa em jejum (> 700 mℓ/dia) inclui a SZE, a hiperplasia difusa de células das ilhotas, o uso sub-reptício de laxantes, a síndrome de cólera pseudopancreática e, raramente, a infecção pelo HIV (Capítulo 366). Os níveis séricos de gastrina identificam os pacientes com SZE, e os níveis plasmáticos de VIP estão normais na maioria dos pacientes que fazem uso abusivo de laxantes, em 82% dos pacientes com hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas e em pacientes com diarreia secretória induzida pelo HIV.

### TRATAMENTO

Os sintomas causados pelo VIP são inicialmente controlados em mais de 85% dos pacientes pela administração de octreotida em doses diárias (50 a 400 µg, 1 a 3 vezes/dia) ou por injeções mensais de uma forma de depósito (octreotida [LAR]/lanreotida); entretanto, pode ser necessário aumento das doses com o passar do tempo. Antes da disponibilidade da octreotida, havia um pequeno número de pacientes que respondia a uma variedade de agentes, incluindo prednisona em altas doses (60 a 100 mg/dia; 40 a 50%), clonidina, carbonato de lítio, indometacina, loperamida, metoclopramida e fenotiazinas. Após a realização de exames para a localização do tumor, deve-se tentar a ressecção cirúrgica se for possível retirar todo o tumor visível; entretanto, mais de 50% dos pacientes apresentam metástases hepáticas generalizadas por ocasião do diagnóstico, de modo que a ressecção completa pode não ser possível. Em pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento assemelha-se ao de outros TNEp avançados não ressecáveis (discutidos adiante).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico é, agora, determinado em grande parte pelo crescimento do próprio tumor, visto que os sintomas de excesso de VIP podem ser controlados, em sua maior parte, por análogos da somatostatina. A taxa de sobrevida média em 5 anos é de 50 a 70%.

# Somatostatinomas

## DEFINIÇÃO E BIOPATOLOGIA

Os somatostatinomas são tumores neuroendócrinos que ocorrem principalmente no pâncreas ou na parte superior do intestino delgado e que apresentam secreção ectópica de somatostatina. No sistema digestório, a somatostatina inibe a secreção de ácido gástrico basal e estimulada, a secreção pancreática, a absorção intestinal de aminoácidos, a contratilidade da bexiga e a liberação de numerosos hormônios, incluindo a colecistocinina e a gastrina. Os somatostatinomas pancreáticos ocorrem na cabeça do pâncreas em 60 a 80% dos casos; 70 a 92% já apresentam metástases por ocasião do diagnóstico, e eles habitualmente são grandes (5 cm, em média) e solitários. Por outro lado, os somatostatinomas duodenais são menores (2,4 cm em média), frequentemente associados a corpos psamomatosos ao exame histológico (11%) e, com menos frequência, apresentam metástases por ocasião do diagnóstico (30 a 40%).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos casos relatados, os somatostatinomas são diagnosticados histologicamente como tumores neuroendócrinos que apresentam imunorreatividade semelhante à somatostatina e não estão associados a uma síndrome clínica distinta (a síndrome de somatostatinoma). A síndrome do somatostatinoma consiste em diabetes melito, doença da vesícula biliar, diarreia, esteatorreia e perda de peso. Em 60% dos casos, os somatostatinomas ocorrem no pâncreas, e 40% são encontrados no duodeno ou no jejuno.

A síndrome do somatostatinoma ocorre muito mais comumente em pacientes com somatostatinomas pancreáticos do que duodenais ou intestinais. Os somatostatinomas duodenais são observados em até 10% dos pacientes com doença de von Recklinghausen e, em geral, são assintomáticos.

## DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em geral, os somatostatinomas são descobertos de modo incidental, particularmente durante a laparotomia exploradora ou colecistectomia, durante a endoscopia ou em exames de imagem. A presença de corpos psamomatosos ao exame histológico de um tumor neuroendócrino duodenal ou de qualquer lesão duodenal em pacientes com doença de von Recklinghausen deve levantar a suspeita de somatostatinoma duodenal. O diagnóstico de síndrome de somatostatinoma exige a demonstração de aumento das concentrações de imunorreatividade semelhante à somatostatina no plasma e no tumor ressecado. Entretanto, outros tumores fora do pâncreas ou do intestino, como câncer de pulmão de pequenas células, carcinoma medular da tireoide, feocromocitomas e paragangliomas, também podem apresentar concentrações elevadas de imunorreatividade semelhante à somatostatina. Pode-se obter uma imagem dos somatostatinomas por meio de cintilografia do receptor de somatostatina ou, se necessário, outros exames de imagem convencionais para avaliar a localização do tumor.

### TRATAMENTO

O tratamento com octreotida ou lanreotida pode melhorar os sintomas. A cirurgia, quando possível, deve ser realizada. Em pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento assemelha-se ao de outros TNEp avançados não ressecáveis (discutidos mais adiante).

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com somatostatinomas intestinais, que raramente causam a síndrome do somatostatinoma e que são menos malignos, apresentam um excelente prognóstico (taxa de sobrevida em 5 anos > 80%), enquanto aqueles com somatostatinomas pancreáticos, que frequentemente causam a síndrome de somatostatinoma e se manifestam com doença metastática (> 70%), apresentam taxa de sobrevida em 5 anos muito reduzida (< 50%).

# GRFomas

## DEFINIÇÃO

Os GRFomas são tumores neuroendócrinos que podem se originar no pâncreas, mas que também ocorrem em outros locais extrapancreáticos e que apresentam liberação ectópica do fator de liberação do hormônio de crescimento (GRF). O GRF causa acromegalia, que é clinicamente indistinguível daquela causada por um adenoma hipofisário.

## BIOPATOLOGIA

Os GRFomas ocorrem mais comumente no pulmão (54%). A maior parte do restante acomete o sistema digestório, incluindo 30% no pâncreas. Em geral, os GRFomas pancreáticos são grandes (6 cm em média), 39% apresentam metástases por ocasião do diagnóstico, 40% ocorrem em combinação com a SZE e 33% são observados em pacientes com NEM1.

## DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os GRFomas constituem uma causa incomum de acromegalia. Em um estudo, ocorreram em nove de 177 pacientes não selecionados com acromegalia. Entretanto, deve-se suspeitar da presença de GRFoma em todo paciente com acromegalia e queixas abdominais, com acromegalia, porém sem tumor hipofisário (Capítulo 211), ou com acromegalia e hiperprolactinemia (que é observada em 70% dos GRFomas). As características intra-abdominais dos GRFomas resultam das metástases. O diagnóstico é confirmado por um ensaio plasmático para GRF e hormônio de crescimento.

### TRATAMENTO

Os efeitos do GRF podem ser controlados com octreotida ou lanreotida em mais de 90% dos pacientes. O tratamento deve ser direcionado especificamente para o GRFoma, conforme descrito para os outros TNEp mais comuns. Em pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento assemelha-se àquele de outros TNEp avançados não ressecáveis (discutidos mais adiante).

# Tumores neuroendócrinos pancreáticos não funcionais

## DEFINIÇÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos não funcionais (TNEp-NF) são tumores neuroendócrinos, que se originam no pâncreas e que não secretam peptídios ou que secretam produtos que não produzem sintomas clínicos.[14]

## BIOPATOLOGIA

Os TNEp-NF com frequência secretam peptídios não funcionais, incluindo cromogranina A (100%), polipeptídio pancreático (60%) e as subunidades α (40%) e β da gonadotropina coriônica humana. Do ponto de vista imunocitoquímico, até mesmo porcentagens maiores desses tumores contêm esses peptídios, bem como insulina (50%), glucagon (30%) e somatostatina (13%).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em séries mais antigas, os TNEp-NF frequentemente só eram diagnosticados em estágios avançados da doença, após o paciente apresentar sinais ou sintomas de doença metastática e após uma biopsia de fígado revelar TNEp metastático. Em séries mais recentes, uma porcentagem cada vez maior de TNEp-NF é encontrada de modo incidental durante a pesquisa de sintomas não relacionados ou durante um rastreamento. Nesses pacientes, quaisquer sinais ou sintomas resultam do tumor em si e incluem dor abdominal (36 a 56%), massa abdominal ou hepatoesplenomegalia (8 a 40%), perda de peso ou caquexia (8 a 46%) e icterícia (27 a 40%).

## DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve-se suspeitar da presença de TNEp-NF em todo paciente com sobrevida longa (> 5 anos) após um diagnóstico de adenocarcinoma pancreático metastático. Em séries mais antigas de pacientes sintomáticos, os tumores primários eram grandes (70% mediam > 5 cm), e as metástases hepáticas eram frequentes (38 a 62%) na apresentação, ao passo que, em séries mais recentes de pacientes assintomáticos, os TNEp-NF detectados de forma incidental frequentemente têm menos de 2 cm e não há metástases. Os níveis plasmáticos elevados de cromogranina A ou polipeptídio pancreático ou uma cintilografia positiva do receptor de somatostatina constituem uma forte evidência de que massa pancreática consiste em TNEp. A neoplasia maligna correlaciona-se com invasão vascular/perineural, um índice de proliferação de mais de 2%, taxa de mitose superior a 2, tamanho de pelo menos 4 cm, penetração capsular, atipia nuclear, ausência de receptores de progesterona e presença de imunorreatividade da calcitonina no tumor.

**TRATAMENTO**

A sobrevida é melhor em pacientes com tumores menores, pacientes assintomáticos na apresentação, pacientes sem metástases e aqueles nos quais é possível efetuar a ressecção cirúrgica.

Deve-se realizar uma ressecção cirúrgica, sempre que possível, em pacientes com TNEp-NF de mais de 2 a 3 cm, se houver compressão dos ductos ou se o tumor for de maior grau. O papel da cirurgia nos TNEp-NF com menos de 2 a 2,5 cm é controverso, e algumas autoridades recomendam a observação com reavaliação, e outros, a realização de cirurgia.[15] Em pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento assemelha-se àquele descrito mais adiante para outros TNEp avançados não ressecáveis.

## PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevida global em 5 anos varia em diferentes séries, de 30 a mais de 90%, porém depende extremamente da extensão da doença por ocasião do diagnóstico, com taxas de sobrevida de 96% em pacientes sem metástases na apresentação, caindo para 30 a 50% na presença de doença metastática.

### ACTHomas e outros tumores incomuns

Os TNEp com secreção ectópica de ACTH são responsáveis por 4 a 16% dos casos de síndrome de Cushing ectópica.[16] A síndrome de Cushing (Capítulo 214) ocorre em 5% de todos os casos de SZE; todavia, em pacientes com SZE esporádica, trata-se de uma característica tardia, que ocorre com doença hepática metastática. Seu desenvolvimento está associado a um prognóstico sombrio, e a resposta à quimioterapia é, em geral, precária; entretanto, alguns pacientes beneficiam-se do uso de análogos de somatostatina de ação longa (octreotida, lanreotida).

A hipercalcemia paraneoplásica (Capítulo 169) pode resultar de um TNEp que libera peptídio relacionado com o paratormônio ou uma substância hipercalcêmica desconhecida. Em geral, os tumores são grandes, com doença hepática metastática por ocasião do diagnóstico. Os análogos da somatostatina podem ajudar a controlar a hipercalcemia; entretanto, a cirurgia, a quimioterapia, a embolização hepática e a quimioembolização constituem os pilares do tratamento.

Os TNEp que causam síndrome carcinoide (ver adiante) são habitualmente grandes, e 68 a 88% são malignos. A octreotida pode controlar os sintomas, e o inibidor da triptofano hidrolase 1 recém-aprovado nos EUA, o telotristate, pode ser útil no controle da diarreia. A cirurgia, a quimioterapia, a embolização hepática, a quimioembolização ou a terapia com alvos moleculares (everolimo, sunitinibe) podem ser úteis.

Um único caso de TNEp que secretou renina manifestou-se na forma de hipertensão grave; o tumor foi localizado com cintilografia do receptor de somatostatina, e houve melhora significativa dos sintomas do paciente após a ressecção do tumor. Foi descrito um único caso de TNEp secretor de eritropoetina, resultando em policitemia, e também houve um único caso de TNEp secretor de IGF-II ou GLP-1, causando hipoglicemia. Foram descritos dois casos sintomáticos de TNEp que secretavam hormônio luteinizante; ocorreu virilização na paciente, enquanto o paciente do sexo masculino apresentou aumento da acne e exantema. Nesses dois casos, os tumores foram ressecáveis, e houve melhora dos sintomas no pós-operatório. Foi descrito um único caso de TNEp secretor de colecistocinina (CCKoma), e o paciente apresentou DUP, doença da vesícula biliar, diarreia e perda de peso. Foi também descrito um caso de TNEp secretor de enteroglucagon, que causou hipertrofia do intestino delgado.

### Tumores neuroendócrinos do sistema digestório e do tórax (carcinoides, não TNEp)

Esses TNE bem diferenciados, também denominados carcinoides, ocorrem com mais frequência no sistema digestório (cerca de 25% no intestino delgado, 15% no reto, 10% no apêndice e 5% no estômago) e no pulmão (30%), porém também podem ser observados em muitos outros órgãos.[17]

### Tumores neuroendócrinos do estômago

Os TNE gástricos ocorrem em vários subtipos, com fisiopatologia, história natural e tratamento diferentes.[18,19] O TNE gástrico tipo 1 (carcinoide) surge no corpo e no fundo do estômago na existência de gastrite atrófica autoimune. Trata-se do tipo mais comum, que responde por 80% dos casos.

Nas lesões do tipo 1, a gastrina está acentuadamente elevada, devido à ausência de retroalimentação negativa do ácido gástrico, e não pelo fato de os tumores secretarem gastrina. A alta concentração de gastrina estimula a proliferação de células neuroendócrinas gástricas semelhantes às células enterocromafins (ECL) no corpo e no fundo gástricos, resultando em hiperplasia das células neuroendócrinas e pequenas lesões neuroendócrinas multifocais, que, em certas ocasiões, progridem para carcinoides gástricos tipo 1. Em geral, esses TNE são de baixo grau e têm baixo potencial metastático quando o seu tamanho não alcança 2 cm e são habitualmente removidos por via endoscópica. Os TNE multifocais com múltiplas recorrências podem ser tratados por meio de antrectomia laparoscópica para normalizar o nível de gastrina, causando regressão do TNE e hiperplasia neuroendócrina.

Os TNE do tipo 2, que estão associados à síndrome de Zollinger-Ellison com NEM1, representam apenas cerca de 5% dos TNE gástricos, tornando-os, assim, o tipo menos comum. Esses tumores são quase sempre multifocais. Diferentemente do tipo 1, que também está associado a níveis elevados de gastrina, a mucosa gástrica exibe hipertrofia, em vez de atrofia. As lesões do tipo 2 são habitualmente pequenas e de agressividade baixa a intermediária e são mais bem tratadas por meio de excisão endoscópica.

O TNE tipo 3 é o TNE gástrico esporádico. Em comparação com os TNE tipos 1 e 2, os tumores do tipo 3 não estão associados a hipergastrinemia e, em geral, são de maior estágio/grau, resultando em prognóstico mais sombrio. Podem produzir uma síndrome carcinoide atípica. Na maioria dos casos, os pacientes necessitam de gastrectomia parcial, como no adenocarcinoma do estômago.

## Tumores neuroendócrinos do intestino delgado e do ceco

Os pacientes com TNE do intestino delgado e ceco podem apresentar sintomas relacionados com a massa tumoral e sintomas causados pelos peptídios biologicamente ativos que são liberados no sistema circulatório (p. ex., síndrome carcinoide).[20,21] Os tumores primários abdominais ou metástases podem causar dor abdominal e até mesmo obstrução intestinal, devido ao crescimento do tumor e à desmoplasia associada. O tumor primário pode raramente causar sangramento GI. As metástases hepáticas maciças podem provocar hepatomegalia palpável. O ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), a serotonina, a cromogranina A, a pancreastatina e a neurocinina A constituem biomarcadores frequentemente medidos.

Os TNE do intestino delgado surgem, em sua maioria, a 60 cm da válvula ileocecal, e cerca de 25% exibem múltiplos focos primários no intestino delgado. Os tumores localizados devem ser tratados por meio de hemicolectomia direita ou ressecção do segmento acometido do intestino delgado, dependendo da localização. O potencial metastático aumenta com o tamanho, de menos de 5% nos tumores com menos de 1 cm até aproximadamente 50% em tumores com mais de 2 cm. Na presença de metástases, a sobrevida global em 5 anos varia de 40 a 85%, e a sobrevida em 10 anos, de 40 a 60%.

Os carcinoides duodenais podem produzir vários tipos de síndromes hormonais. Os gastrinomas duodenais podem ser esporádicos ou podem ocorrer na existência de NEM1, quando estão frequentemente associados à SZE. Nos casos associados à NEM1, pode-se observar a hiperplasia das células G de fundo. Os somatostatinomas duodenais podem estar associados a corpos psamomatosos e à neurofibromatose do tipo 1. O TNE duodenal não funcional pode ainda produzir calcitonina e serotonina. Os TNE da ampola apresentam potencial metastático mesmo quando pequenos e também estão associados à neurofibromatose. Esses tumores são tratados por meio de ressecção endoscópica, quando possível, embora os tumores maiores e mais agressivos, particularmente os da ampola, possam exigir uma ressecção de Whipple modificada.

## Tumores neuroendócrinos do apêndice

Com frequência, os TNE do apêndice são descobertos de modo incidental por ocasião de apendicectomia simples. Se tiverem menos de 2 cm de diâmetro e se não exibirem características patológicas desfavoráveis, o prognóstico é excelente, e não há necessidade de cirurgia adicional. Entretanto, se esses tumores tiverem mais de 2 cm, deve-se efetuar uma hemicolectomia direita. O carcinoide de células caliciformes (CCC) contém tanto elementos carcinoides quanto elementos de adenocarcinoma. Esses tumores originam-se mais comumente no apêndice e, em

virtude de sua natureza agressiva, devem ser tratados por meio de hemicolectomia direita, mesmo quando medem menos de 2 cm de diâmetro. Esses tumores podem ocorrer como massas sólidas de CCC, como os tumores mucinosos, podendo levar ao pseudomixoma peritoneal, ou como adenocarcinoma, que cresce mais do que o CCC. Os CCC devem ser diferenciados dos *carcinoides tubulares*, que frequentemente apresentam mucina focal, mas que têm prognóstico excelente e são tratados como TNE apendiculares habituais, em vez de CCC.

## Tumores neuroendócrinos do reto

Os TNE do intestino posterior originam-se no cólon distal e reto e quase nunca estão associados a síndromes funcionais.[22] Com frequência, são detectados na colonoscopia de rastreamento e, se tiverem menos de 2 cm, podem ser tratados por meio de ressecção da mucosa endoscópica ou excisão transretal, com baixo risco de recorrência. Entretanto, se medirem mais de 2 cm e forem de grau histológico maior, é necessária uma ressecção anterior baixa do reto ou uma ressecção posterior anterior do reto, e o risco de metástases é superior a 50%. Os carcinomas adenoneuroendócrinos mistos também podem ocorrer raramente no cólon e contêm elementos neuroendócrinos e de adenocarcinoma de alto grau, que devem ser diferenciados do adenocarcinoma de alto grau do reto com diferenciação neuroendócrina (que não é um tumor neuroendócrino).

## Tumores neuroendócrinos do pulmão

Os TNE do pulmão (carcinoides brônquicos) constituem 1 a 2% das neoplasias malignas de pulmão (Capítulo 182) em adultos e representam 20 a 30% dos casos de TNE.[23] A incidência anual é de 1,35 por 100.000/ano. Não existe nenhuma relação definida com o tabagismo. Entre os TNE de pulmão, 90% são esporádicos, 5% estão associados à NEM1 e casos esporádicos originam-se de hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares idiopáticas difusas (DIPNECH). Existe um predomínio de indivíduos do sexo feminino, de 5:1. O carcinoide típico apresenta uma contagem mitótica de menos de 2 por 10 campos de grande aumento, na ausência de necrose. O carcinoide atípico (de grau intermediário) tem uma contagem mitótica de 2 a 20 por 10 campos de grande aumento e/ou necrose focal. O estadiamento é exatamente igual ao do câncer de pulmão (Capítulo 182). A síndrome carcinoide (ver adiante) com produção de serotonina ocorre em menos de 10% dos casos, mas pode ser grave, até mesmo na ausência de doença metastática. O rubor atípico mediado pela histamina, que pode durar mais de 30 minutos, é vermelho-vivo e pode acometer os membros e a parte superior do tronco; a sua ocorrência está associada a sudorese, lacrimejamento, sibilos e sensação de queimação e, algumas vezes, rosácea. A síndrome de Cushing por secreção de ACTH ou CRH ocorre em menos de 5% dos pacientes com tumores carcinoides de pulmão e pode-se obter uma cura pela ressecção do tumor localizado. A suprarrenalectomia bilateral laparoscópica constitui o tratamento de escolha, se for causada por TNE não ressecável ou metastático, visto que o tratamento clínico é, em geral, inadequado. A acromegalia em consequência da produção ectópica de GHRH que pode ocorrer no TNE brônquico e, com frequência, responde a análogos da somatostatina ou à citorredução cirúrgica.

A DIPNECH caracteriza-se por infiltração do parênquima pulmonar com células neuroendócrinas e pequenas tumorações benignas (*tumorlets*; < 0,5 mm), podendo levar ao desenvolvimento de TNE de pulmão bilateral multifocal. Ao longo de muitos anos, pode levar a bronquiectasia, fibrose intersticial e bronquiolite obliterante. A TC do tórax, que normalmente revela numerosos nódulos pulmonares menores do que 1 cm, deve ser repetida a cada 6 meses, juntamente com provas de função pulmonar, incluindo capacidade de difusão. Deve-se evitar a tentação de cirurgia radical, de modo a preservar a maior quantidade possível de parênquima pulmonar. Se o paciente se tornar sintomático em consequência da doença progressiva, pode-se considerar a terapia com análogo da somatostatina.

### TRATAMENTO

Deve-se evitar a tentação de cirurgia radical, de modo a preservar a maior quantidade possível de parênquima pulmonar. Se o paciente se tornar sintomático em consequência da doença progressiva, pode-se considerar a terapia com análogo da somatostatina.

A cirurgia constitui o tratamento de escolha da doença localizada. A citorredução a *laser* endoscópica pode ser útil para permitir a recuperação da pneumonia obstrutiva distal e possibilitar uma ressecção mais conservadora. Na ausência de doença localmente avançada, a ressecção em manga com frequência pode ser realizada com perda mínima de tecido pulmonar funcional. A

cirurgia laparoscópica videoassistida (Capítulo 93) é recomendada para lobectomia e linfadenectomia para estadiamento acurado e para maximizar a chance de cura.

### Tumores neuroendócrinos do timo

O TNE do timo é uma neoplasia rara, com incidência anual de 0,02 por 100.000 por ano, responsável por 2% de todos os tumores mediastinais e por 5% das lesões do timo. Os casos são, em sua maioria, esporádicos, porém 25% estão associados à NEM1. Podem ocorrer síndromes funcionais, incluindo síndrome de Cushing e acromegalia, como nos TNE de pulmão. Os critérios para a determinação do grau patológico são os mesmos que para o TNE de pulmão. Não existe nenhum sistema de estadiamento aceito, porém os TNE de timo são habitualmente divididos em três grupos: encapsulados, invasivos e metastáticos. A apresentação tardia com invasão de estruturas vitais é comum, e a ressecção completa constitui o único procedimento curativo possível. É importante proceder a um cuidadoso estadiamento pré-operatório. A cirurgia definitiva, que normalmente exige esternotomia mediana e dissecção dos linfonodos mediastinais, e que pode exigir circulação extracorpórea comparada cardioplégica, não deve ser realizada se houver metástase extratorácica significativa ou se o paciente não for bom candidato à cirurgia.

## SÍNDROME CARCINOIDE

A *síndrome carcinoide* desenvolve-se quando mediadores neuroendócrinos liberados por TNE, mais comumente TNE metastáticos que se originam do intestino delgado, causam sinais e sintomas sistêmicos.[24,25] Os sinais/sintomas consistem em rubor episódico, diarreia, sibilos, taquicardia e flutuações da pressão arterial. Pode haver desenvolvimento posterior de fibrose intraperitoneal e retroperitoneal, bem como fibrose endomiocárdica, levando à valvopatia cardíaca. Cerca de 8 a 35% de todos os TNE desenvolvem síndrome carcinoide, mais comumente TNE que se originam do intestino delgado, com metástase hepática. Os TNE do intestino anterior (p. ex., brônquicos, gástricos, pancreáticos e tímicos) e os TNE do intestino posterior raramente causam síndrome carcinoide. A síndrome carcinoide resulta da produção de substâncias biologicamente ativas pelas células do TNE, incluindo serotonina, taquicininas, histamina e prostaglandinas. Com frequência, os carcinoides do intestino anterior produzem uma síndrome carcinoide atípica, devido à liberação de 5-hidroxitriptofano, em vez de serotonina.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A diarreia de tipo secretório é manifestação importante da síndrome carcinoide. Tipicamente, o volume das fezes é de mais de 1 ℓ/dia, e a diarreia persiste em jejum (quando são administrados líquidos intravenosos). Não há *hiato osmótico* quando a osmolalidade das fezes é medida. O rubor da síndrome carcinoide envolve ataques de vermelhidão da pele sem sudorese, que pode estar associada a sensação de queimação, calor e vermelhidão da face do pescoço, estendendo-se, algumas vezes, até o tronco e o abdome. O rubor é causado por vasodilatadores produzidos pelo tumor, que aumentam o fluxo sanguíneo para a pele. Ocorrem manifestações psiquiátricas da deficiência de triptofano quando uma grande porcentagem do triptofano dietético é desviado para produzir serotonina, resultando em menos triptofano para a formação de ácido nicotínico e proteína. Pelagra (deficiência de ácido nicotínico) pode ocorrer quando a excreção urinária de 5-HIAA é superior a 100 mg/dia em consequência desse desvio.

A doença cardíaca carcinoide consiste em fibrose endomiocárdica causada pela serotonina.[26] Tipicamente, o nível de serotonina ultrapassa 1.000 pg/mℓ e a excreção urinária de 5-HIAA é de mais de 57 mg/24 horas. As manifestações de fibrose cardíaca incluem comumente regurgitação da valva tricúspide (65%), regurgitação da valva pulmonar (20%) e doença restritiva miocárdica do ventrículo direito; entretanto, cerca de 10% dos pacientes podem desenvolver comprometimento cardíaco esquerdo. Os sinais/sintomas de insuficiência cardíaca direita incluem edema das pernas e do abdome, dispneia e fadiga. Com frequência, o diagnóstico é facilmente estabelecido por ecocardiografia.

A fibrose intraperitoneal e retroperitoneal também resulta dos níveis elevados de serotonina na síndrome carcinoide. Esse desenvolvimento provoca fibrose intensa na cavidade peritoneal, levando à obstrução intestinal

em cerca de 50% dos pacientes, bem como oclusão dos vasos mesentéricos e isquemia intestinal. A fibrose retroperitoneal pode causar obstrução ureteral.

A crise carcinoide é um ataque de rubor intenso e sustentado, com comprometimento hemodinâmico e broncoconstrição potencialmente fatais, que é precipitado por anestesia, cirurgia, necrose tumoral ou infusão de catecolaminas. Outras manifestações incluem fadiga generalizada, broncoconstrição, taquicardia, rosácea e miopatia proximal.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar a síndrome carcinoide na existência de pelo menos uma manifestação clínica em pacientes com TNE comprovado por biopsia. A característica diagnóstica consiste em aumento da excreção urinária de 5-HIAA. Normalmente, a excreção urinária de 5-HIAA não ultrapassa 6 a 10 mg/dia quando os pacientes seguem uma dieta com baixo teor de serotonina e evitam medicamentos que elevam falsamente os níveis de 5-HIAA antes da coleta de urina. Nessas circunstâncias, a excreção urinária de 5-HIAA igual ou superior a 25 mg/dia estabelece habitualmente o diagnóstico de síndrome carcinoide. Além disso, podem ser encontrados níveis de 9 a 25 mg/dia em pacientes com vômitos, obstrução intestinal aguda ou espru não tropical. A medição do nível plasmático de 5-HIAA em jejum, sem a necessidade de dieta com baixo teor de serotonina ou coleta de urina de 24 horas, tornou-se agora disponível. O nível plasmático de cromogranina A e múltiplos outros marcadores frequentemente estão elevados no TNE e em algumas condições não malignas, porém nenhum é diagnóstico de síndrome carcinoide.

### TRATAMENTO

O tratamento da síndrome carcinoide é iniciado com um análogo da somatostatina. [A1] A octreotida produz uma redução de 50% na excreção de 5-HIAA e pode diminuir drasticamente a frequência e a intensidade da diarreia e do rubor.[26b] Recomenda-se que o tratamento com octreotida seja iniciado por via subcutânea, a cada 8 horas, com aumento da dose tão rapidamente quanto tolerado pelo paciente, de 50 para 300 mg, 3 vezes/dia. Nesse momento, pode-se iniciar a octreotida (LAR), 20 a 30 mg IM, a cada 4 semanas (ou lanreotida, 40 a 60 mg/mês). Para manter um nível sanguíneo terapêutico no estado de equilíbrio dinâmico, os pacientes devem manter a dose subcutânea por até 2 semanas após iniciar o tratamento com análogos da somatostatina de ação longa. O etiltelotristato, na dose de 250 mg VO, 2 vezes/dia, [A2] reduz em 40% o nível de 5-HIAA, resultando em acentuada diminuição da diarreia da síndrome carcinoide (em associação à terapia continuada com análogo da somatostatina), se a diarreia for inadequadamente controlada pela terapia isolada com análogo da somatostatina. A redução do volume de células tumorais produtoras de hormônio por cirurgia, embolização ou ablação da metástase hepática também constitui um importante componente do controle da síndrome carcinoide a longo prazo. O tratamento sistêmico com agentes biológicos, como everolimo, a radioterapia com receptor peptídico ou a interferona também podem melhorar os sinais/sintomas da síndrome carcinoide.

Diuréticos são úteis para cardiopatia carcinoide, contudo, mais de 80% dos pacientes morrem em 4 a 5 anos se não for realizada substituição valvar. A taxa de sobrevida em 4 anos de pacientes submetidos a troca de valvas tricúspide e pulmonar danificadas é de 50%. Próteses valvares biológicas podem desenvolver fibrose carcinoide, mas próteses valvares mecânicas exigem o uso de anticoagulação por toda a vida, portanto, a escolha da terapia precisa ser individualizada. Resultados melhores da substituição valvar ocorrem quando não há elevação maciça dos níveis de serotonina, o paciente tem menos de 60 anos de idade e a função do músculo cardíaca ainda é boa (Capítulo 66).

## PRINCÍPIOS DE CONTROLE DE CRESCIMENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS METASTÁTICOS

Além de cogitar a realização de cirurgia para remover o tumor primário e a instituição de abordagens hormonais para controlar os sinais/sintomas, é preciso dar atenção especial a disseminação local, regional e distante de tumores neuroendócrinos. Muitas dessas abordagens são comuns a diferentes tipos de tumores específicos.

## TRATAMENTO

### Cirurgia de citorredução primária/terapia regional/transplante de fígado

Se for possível remover cirurgicamente pelo menos 90% das metástases, pode-se obter melhora da sobrevida e dos sintomas de secreção hormonal.[26c] A colecistectomia no momento da cirurgia abdominal evita a colelitíase em consequência do tratamento com análogos da somatostatina e torna mais segura a embolização hepática subsequente. O tumor primário deve ser removido com a síndrome carcinoide causada por TNE ileojejunais, de modo a prevenir ou tratar a obstrução intestinal, o sangramento e outras complicações locais. A metástase hepática pode ser tratada com ablação das lesões com menos de 4 cm de diâmetro por radiofrequência ou micro-ondas, com inserção de sonda na metástase durante a cirurgia ou sob orientação da TC , com obliteração do tumor por meio de calor localizado. A eletroporação irreversível, a radiocirurgia estereotáxica, a injeção de álcool e outras técnicas localmente destrutivas também ajudar a reduzir o volume das metástases hepáticas. Pode-se obter destruição excelente das metástases hepáticas por meio de embolização, visto que o seu suprimento sanguíneo provém da artéria hepática. Quando a metástase hepática é demasiado extensa para essas técnicas, pode-se utilizar a embolização transcateter da artéria hepática para o seu controle. A embolização da artéria hepática deve consistir em embolização suave ou quimioembolização, mas não em radioembolização no tratamento do TNE, visto que esta última parece aumentar o risco de doença hepática induzida por radiação quando a radioterapia com receptor peptídico é utilizada subsequentemente. Em certas ocasiões, efetua-se o transplante de fígado em pacientes com sintomas refratários, cuja doença metastática se limite ao fígado.

### Terapia com análogos da somatostatina

A somatostatina é um hormônio peptídico, que medeia seus efeitos inibitórios sobre a secreção de hormônio e o crescimento do tumor por meio de sua ligação a receptores de somatostatina de superfície celular específicos, acoplados à proteína G.27 Os análogos da somatostatina, a octreotida e a lanreotida, possuem meia-vida mais longa do que a somatostatina e ligam-se preferencialmente ao receptor de subtipo 2, o receptor mais responsável pelo controle da proliferação e secreção celulares, e constituem um tratamento efetivo para tumores neuroendócrinos pancreáticos e gastrintestinais. [A3] Em um ensaio clínico, 85 pacientes com TNE do intestino delgado localmente inoperável ou metastático foram randomizados para tratamento com octreotida (LAR) 30 mg por mês, ou placebo. O tempo mediano de progressão do tumor foi significativamente mais longo com a octreotida, em comparação com placebo (14,3 versus 6 meses), independentemente da presença ou não de síndrome carcinoide. O ensaio clínico de fase 3 randomizado, de porte muito maior, [A4] com lanreotida versus placebo, conhecido como ensaio clínico CLARINET , estabeleceu a lanreotida como terapia de primeira linha efetiva em pacientes com TNE metastático que expressavam receptores de somatostatina. No estudo CLARINET , 204 pacientes com TNE de origem GI ou pancreática não funcionais, de grau 1 ou 2, foram aleatoriamente designados para 120 mg de lanreotida ($n$ = 101) ou placebo ($n$ = 103), a cada 4 semanas, durante 96 semanas. A sobrevida sem progressão (SSP) foi superior a 96 semanas no grupo da lanreotida versus 18 meses para placebo quando os dados foram publicados dentro de 2 anos. O acompanhamento mais prolongado no ensaio clínico de extensão aberto com lanreotida demonstrou SSP em tempo real efetiva de 38,5 meses. O prolongamento da SSP foi significativo, independentemente do grau 1 ou 2 do TNE, de tumor metastático ou localmente avançado e da carga tumoral hepática alta ou baixa. A lanreotida reduziu o risco de progressão do tumor ou de morte em 53%.

### Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídio

A terapia com radionuclídeo para receptor de peptídio (PRRT ) utiliza a ligação de um análogo da somatostatina marcado radioativamente ao receptor de somatostatina para irradiar seletivamente locais de metástase com lesão mínima dos tecidos normais adjacentes. O ensaio clínico NETTER -1 de fase 3 [A5] randomizou pacientes com tumores carcinoides avançados do intestino médio, que se

tornaram resistentes ao tratamento com doses máximas aprovadas pela FDA de um análogo de somatostatina para receber PRRT com 20 mCi de 177Lu-Dotatate, a cada 8 semanas × 4 mais 30 mg de octreotida intramuscular, a cada 28 dias, ou apenas 60 mg IM de octreotida, a cada 28 dias. A SSP aumentou de 8,4 meses no braço sem PRRT para uma SSP mediana ainda não alcançada no braço de PRRT , embora estimada em pelo menos 40 meses (P < 0,0001). Uma análise interina sugeriu aumento da taxa de sobrevida global de 3 para 18%. A PRRT com 177Lu-Dotatate, conforme utilizado nesse ensaio clínico com aminoácidos protetores dos néfrons, demonstrou ter um perfil de segurança favorável, sem nefrotoxicidade de grau 3 a 4 e mielotoxicidade de grau 3 a 4 de 1%. Em múltiplos ensaios clínicos de fase 2, a PRRT demonstrou ter eficácia semelhante no controle tumoral de TNE que se originam do sistema digestório, do pâncreas e do pulmão. Há previsão de que a PRRT desempenhará um importante papel no tratamento de indivíduos com TNE que progridem com terapia com análogos da somatostatina, que apresentam ligação de alta afinidade e alta especificidade de análogo da somatostatina ao tumor, conforme demonstrado por cintilografia do receptor de somatostatina (p. ex., PET com 68Ga-Dotatate).

## Terapia direcionada para PI3K/Akt/mTOR

Várias observações apontam para a inibição do mTOR como abordagem lógica do tratamento do TNE pancreático. [A6] O TNE pancreático ocorre frequentemente quando há defeitos no gene *TSC2* (cujo produto proteico inibe a ativação do mTOR ) e quando há perda do gene *NF1* (que regula a atividade do mTOR ). Os TNEp esporádicos coexpressam o IGF-1 e o receptor de IGF-1 (IGF-1R), ativando a via de PI3K-mTOR . Os TNE pancreáticos apresentam infrarregulação dos genes *TSC2* e *PTEN* (reguladores negativos da via de PI3K/Akt/mTOR ). Isso levou ao ensaio clínico de fase 3 de 410 pacientes (RADIANT-3), [A7] que randomizou pacientes com TNE pancreáticos progressivos avançados para tratamento com inibidor do mTOR , o everolimo, 10 mg/dia VO, *versus* placebo. O everolimo aumentou a SSP de 5,4 para 11,4 meses (P < 0,0001). O ensaio clínico RADIANT-4 [A8] mostrou um aumento semelhante da SSP (3,9 para 11 meses) em TNE que se originam do sistema digestório e do pulmão, levando à aprovação de todas essas indicações pela Food and Drug Administration (FDA).

## Agentes antiangiogênicos

Os tumores neuroendócrinos são altamente vasculares e podem ser controlados com agentes antiangiogênicos. O sunitinibe é um inibidor da tirosinoquinase oral, que inibe VEGFR, PDGFR, KIT, FLT 3 e RET .28 Um ensaio clínico de fase 3 [A9] de 159 pacientes com TNE pancreático progressivo randomizou pacientes para tratamento com sunitinibe, 37,5 mg/dia versus placebo. A SSP foi de 11,4 meses no grupo do sunitinibe versus 5,5 meses para placebo, levando à aprovação do fármaco pela FDA para tratamento do TNE pancreático. Os efeitos tóxicos significativos (menos de 10%) consistiram em neutropenia, hipertensão arterial sistêmica, dor abdominal, diarreia, hipoglicemia e síndrome mão-pé. Surufatinibe (outro inibidor de tirosinoquinase oral) também consegue prolongar a sobrevida mediana em aproximadamente 7,3 meses dos cânceres neuroendócrinos pancreáticos [A9b] e em cerca de 5,5 meses no caso de cânceres neuroendócrinos extrapancreáticos. [A9c] O cabozantanibe, outro TKI direcionado para receptores de VEGF, MET , AXL e RET , mostrou ser promissor no TNE pancreático, e o pazopanibe, nos tumores carcinoides. O bevacizumabe mais everolimo versus everolimo foram estudados no TNE pancreático, enquanto o bevacizumabe mais octreotida (LAR) versus alfainterferona mais octreotida (LAR) foram estudados no carcinoide. [A10] Em ambos os casos, o bevacizumabe melhorou a taxa de resposta, mas não a SSP, razão pela qual não constitui atualmente a terapia recomendada.

## Quimioterapia

A quimioterapia citotóxica apresenta uma baixa taxa de resposta nos TNE que se originam fora do pâncreas. [29] Entretanto, os TNE pancreáticos tratados com combinações de estreptozotocina (com doxorrubicina, ciclofosfamida ou 5-fluoruracila [5-FU]) tiveram taxa de resposta relatadas de até 70%. A associação de dois fármacos citotóxicos orais, a temozolomida mais capecitabina, parece exercer atividade semelhante no TNE pancreático, e são aguardados os resultados de um ensaio clínico de

fase 3 recentemente concluído de temozolomida, com ou sem capecitabina. Nos TNE pouco diferenciados de grau G3, a quimioterapia com etoposídeo e análogos da cisplatina apresenta uma taxa de resposta de 30 a 70%, porém habitualmente de curta duração.

### Imunoterapia

Em pacientes com TNE refratário avançado, randomizados para tratamento com octreotida (LAR) mais interferona alfa-2 ou bevacizumabe, não foi observada nenhuma diferença da SSP entre os dois grupos, indicando atividade antitumoral semelhante. Como os inibidores do ponto de checagem direcionados para PD-1 demonstraram ser efetivos no controle do carcinoma de pulmão de pequenas células pouco diferenciados, vários estudos estão agora em andamento para avaliar esses fármacos no TNE.

### Resumo da abordagem clínica ao tratamento

As opções para tratamento dos carcinoides intestinais incluem análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida), everolimo, alfainterferona, PRRT , observação, telotristate para a síndrome carcinoide e participação em ensaios clínicos.[30,31] As opções para os TNE pancreáticos consistem em análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida), everolimo, sunitinibe, temozolomida mais capecitabina, estreptozotocina mais 5-FU, PRRT , observação e ensaios clínicos. O tratamento deve ser iniciado urgentemente se a carga tumoral for maciça com sinais/sintomas relacionados à massa, tumor funcional não controlado, comprometimento da função hepática, tumor pouco diferenciado ou de alto grau ou rápido crescimento no exame de imagem.32 Em contrapartida, existe pouca urgência no tratamento quando os tumores forem de pequeno volume, baixo grau e assintomáticos. A cirurgia sempre é uma opção quando o TNE locorregional ou metastático for ressecável. A metástase hepática dominante pode ser potencialmente tratada com embolização da artéria hepática, ablação ou metastasectomia. O TNE metastático que progride com análogo da somatostatina ou exame de imagem com receptor de somatostatina positivo pode ser tratado com PRRT . Os agentes biológicos sistêmicos e a quimioterapia são úteis em casos selecionados, conforme relacionado no início desta seção.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment(ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Pract*. 2016;22:1068-1080.

A2. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:14-23.

A3. Kaderli RM, Spanjol M, Kollár A, et al. Therapeutic options for neuroendocrine tumors: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5:480-489.

A4. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:224-233.

A5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125-135.

A6. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome(RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378:2005-2012.

A7. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.

A8. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-977.

A9. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501-513.

A9b. Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANETp): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21: 1489-1499.

A9c. Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANETep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1500-1512.

A10. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon Alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*. 2017;35:1695-1703.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:487-507.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3:1335-1342.
3. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, et al. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumors(NET). *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R315-R334.
4. Stalberg P, Westin G, Thirlwell C. Genetics and epigenetics in small intestinal neuroendocrine tumours. *J Intern Med*. 2016;280:584-594.

4b. Hackeng WM, Dreijerink KMA, de Leng WWJ, et al. Genome methylation accurately predicts neuroendocrine tumor origin: an online tool. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1341-1350.

5. Carrera S, Sancho A, Azkona E, et al. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017;15:1-9.
6. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:15-24.

6b. Hopper AD, Jalal M, Munir A. Recent advances in the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:269-274.

7. De Angelis C, Cortegoso Valdivia P, et al. Diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome in 2018. *Minerva Endocrinol*. 2018;43:212-220.
8. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103:153-171.
9. Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:669-677.
10. Norton JA, Foster DS, Ito T, et al. Gastrinomas: medical or surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:577-601.
11. Jensen RT, Norton JA. Treatment of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: some clarity but continued controversy. *Pancreas*. 2017;46:589-594.
12. Song X, Zheng S, Yang G, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. *Oncol Lett*. 2018;15:2749-2755.

12b. Ito T, Jensen RT. Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22: 685-693.

13. Belei OA, Heredea ER, Boeriu E, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58:371-376.

14. Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2015;21:9512-9525.
15. Bar-Moshe Y, Mazeh H, Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: surgery or observation? *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9:153-161.
16. Hayes AR, Grossman AB. The ectopic adrenocorticotropic hormone1 syndrome: rarely easy, always challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:409-425.
17. Gluckman CR, Metz DC. Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:1-7.
18. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119-124.
19. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103:125-138.
20. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas*. 2017;46:715-731.
21. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2017;46:707-714.
22. Ramage JK, de Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:139-143.
23. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol*. 2017;12:425-436.
24. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status, and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25:22-35.
25 Beri N, Farid A, Galkin M, et al. Diagnostic dilemma: carcinoid syndrome. *Am J Med*. 2018;131: e405-e407.
26. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69: 1288-1304.
26b. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol*. 2020;2020:1-12.
26c. Tran CG, Sherman SK, Chandrasekharan C, et al. Surgical management of neuroendocrine tumor liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2021;30:39-55.
27. Michael M, Garcia-Carbonero R, Weber MM, et al. The antiproliferative role of lanreotide in controlling growth of neuroendocrine tumors: a systematic review. *Oncologist*. 2017;22: 272-285.
28. Chan DL, Segelov E, Singh S. Everolimus in the management of metastatic neuroendocrine tumours. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:132-141.
29. Liu IH, Kunz PL. Biologics in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:457-465.
30. Krug S, Gress TM, Michl P, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2017;96:67-75.
31. Uri I, Avniel-Polak S, Gross DJ, Grozinsky-Glasberg S. Update in the therapy of advanced neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18:1-19.

32. Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, et al. Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:404-415.

# 220

# DESENVOLVIMENTO E IDENTIDADE SEXUAIS

PERRIN C. WHITE

## DEFINIÇÃO

Neste capítulo, são analisados os conceitos subjacentes à avaliação inicial e ao tratamento de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS). Por definição, esses indivíduos carecem de concordância em vários aspectos do gênero. Incluem o sexo cromossômico (46,XX, 46,XY ou outro), o sexo gonadal ou reprodutivo (ovários, tubas uterinas e útero *versus* testículos, glândulas seminais, próstata e ductos ejaculatórios), sexo genital (vagina e clitóris *versus* escroto e pênis) e comportamento específico do gênero.[1] Dependendo do sexo cromossômico, os pacientes podem ser classificados, em sua maioria, como homens 46,XY incompletamente masculinizados, mulheres 46,XX virilizadas e pacientes com anormalidades dos cromossomos sexuais, como aqueles que apresentam disgenesia gonadal mista. (No passado, os pacientes 46,XY e 46,XX com DDS eram conhecidos como pseudo-hermafroditas masculino e feminino, respectivamente, porém esses termos não são mais empregados.) Muitas condições podem causar DDS (Tabela 220.1).

### Diferenciação sexual normal

#### *Diferenciação gonadal*

Nas 4ª a 5ª semanas de gestação, os primórdios gonadais (cristas gonadais) desenvolvem-se a partir do epitélio celômico, acima da superfície medial dos mesonefros (rins primitivos; Figura 220.1). Essas gônadas primitivas são idênticas em ambos os sexos. As células germinativas formam-se com 3

a 4 semanas de gestação e migram através do mesentério intestinal até as gônadas nesse estágio bipotencial inicial. O direcionamento das células germinativas para a gametogênese masculina ou feminina depende, em grande parte, do ambiente gerado pelas células somáticas circundantes, e não de fatores intrínsecos às células germinativas.

Durante a sétima semana, as gônadas masculinas XY começam a se diferenciar sob a influência de genes de determinação do testículo.[2] O primeiro a ser expresso é o *SRY*, o principal gene do cromossomo Y que controla a diferenciação masculina, que inicia o desenvolvimento das células de Sertoli pelo aumento da expressão do fator de transcrição SOX9. As células de Sertoli circundam as células germinativas para formar os cordões testiculares, que nutrem as células germinativas primordiais e as direcionam na via da gametogênese masculina. O recrutamento de células endoteliais leva ao desenvolvimento de uma vascularização específica dos testículos, que é necessária para a organização normal do testículo.

As células esteroidogênicas desenvolvem-se a partir do mesonefro e migram para o córtex suprarrenal e o testículo em desenvolvimento com 8 semanas. Nos testículos, transformam-se em células de Leydig, que secretam a testosterona necessária para o desenvolvimento genital masculino subsequente. No primeiro trimestre, a secreção de testosterona é controlada principalmente pela gonadotropina coriônica humana (hCG); subsequentemente, necessita do hormônio luteinizante (LH) secretado pela adeno-hipófise do feto.

Os ovários são reconhecíveis com aproximadamente 10 semanas. As moléculas de sinalização WNT4 e RSPO1 desempenham um papel ativo no desenvolvimento do ovário, estabilizando a expressão extracelular de betacatenina e reprimindo a expressão de genes específicos do testículo e desenvolvimento vascular. O fator de transcrição FOXL2 também é necessário para o desenvolvimento ovariano.[3] As células germinativas no ovário continuam na primeira prófase da meiose, começando com 12 semanas de gestação e continuando até o sétimo mês de gestação.

## *Desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos e femininos internos*

O sistema genital origina-se do mesoderma intermediário. O sistema genital masculino desenvolve-se a partir dos ductos mesonéfricos (de Wolff), enquanto o sistema genital feminino desenvolve-se a partir dos ductos paramesonéfricos (de Müller) (Figura 220.2) Ambos os conjuntos de ductos estão presentes nos embriões normais.

O desenvolvimento das estruturas wolffianas ou müllerianas depende da existência ou não de testículos com atividade normal, respectivamente. As células de Sertoli começam a secretar o hormônio antimülleriano (também denominado substância inibidora mülleriana) quando os testículos se diferenciam.[4] A expressão do hormônio antimülleriano é controlada por diversos fatores de transcrição, incluindo SOX9. O SF1 e o WT1 (*locus* do tumor de Wilms) atuam de modo sinérgico para promover a transcrição, enquanto o DAX1 antagoniza essa ação. O efeito global do hormônio antimülleriano consiste em induzir a regressão das estruturas müllerianas entre 8 e 12 semanas de gestação. Na sua ausência, o desenvolvimento dos ductos müllerianos prossegue e ocorre formação das estruturas femininas internas (tubas uterinas, útero, colo do útero e parte superior da vagina).

O desenvolvimento das estruturas derivadas dos ductos de Wolff, incluindo o epidídimo, o ducto deferente, os ductos ejaculatórios e os túbulos seminíferos, necessita de altas concentrações locais de testosterona, que são secretadas pelas células de Leydig do testículo, começando aproximadamente com 7 semanas de gestação. Na ausência de testosterona, os ductos de Wolff regridem. Os níveis de testosterona na circulação são insuficientes para o desenvolvimento das estruturas wolffianas. Por conseguinte, em condições nas quais as gônadas se desenvolvem de modo assimétrico (p. ex., distúrbios ovotesticulares do desenvolvimento sexual ou disgenesia gonadal mista, ver adiante), as estruturas wolffianas também se desenvolvem assimetricamente. O desenvolvimento das estruturas wolffianas exige um receptor de androgênio intacto.

## *Desenvolvimento dos órgãos genitais externos*

As estruturas genitais externas também são bipotenciais no início da gestação e consistem em tubérculo genital, pregas genitais (posteriormente, pregas uretrolabiais) e protuberância genital (posteriormente, pregas labioescrotais) (ver Figura 220.2). A diferenciação em órgãos genitais

masculinos ocorre aproximadamente com 8 a 14 semanas de gestação, sob a influência da di-hidrotestosterona, que deve interagir com um receptor de androgênio intacto. O tubérculo genital transforma-se na glande do pênis; as pregas genitais fundem-se para formar o corpo do pênis e a parte peniana da uretra, enquanto as pregas labioescrotais (derivadas da protuberância genital) fundem-se para formar o escroto. Na ausência de androgênios, essas estruturas transformam-se em clitóris, lábios menores e lábios maiores do pudendo, respectivamente.

| **Tabela 220.1** | **Distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS).*** |
|---|---|
| **VIRILIZAÇÃO OU REVERSÃO SEXUAL EM MULHERES XX** | |
| Formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) | |
| Deficiência de 21-hidroxilase (1:16.000 nascidos vivos) [*CYP21A2*]: formas perdedoras de sal e virilizantes simples | |
| Deficiência de 11β-hidroxilase [*CYP11B1*] | |
| Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase [HSD3B2] | |
| Deficiência de citocromo P-450 oxidorredutase (também apresenta um efeito materno) [*POR*] | |
| Androgênios maternos ou exógenos | |
| Fármacos (danazol, progestinas) | |
| Luteoma | |
| Deficiência de aromatase [*CYP19A1*] | |
| Mutações do fator de transcrição | |
| Mutações em genes que afetam a diferenciação das gônadas | |
| *SRY* (translocação para X) | |
| *SOX9* (duplicação) | |
| *SOX3* (duplicação) | |
| *SOX10* (duplicação) | |

- *WT1* (síndrome de Denys-Drash)
- *NR5A1* (a mutação Arg92Trp causa DDS ovotesticular)
- *FOXL2* (insuficiência ovariana associada a blefarofimose, ptose e epicanto inverso; BPES)
- *RSPO1*
- *WNT4*

Estrutural/idiopática

**SUBVIRILIZAÇÃO OU REVERSÃO SEXUAL EM HOMENS XY**

Defeitos de biossíntese

- Hiperplasia suprarrenal lipoide [*STAR*]
- 17α-hidroxilase/17,20 liase [*CYP17A1*]
- 3β-hidroxiesteroide desidrogenase [HSD3B2]
- 17-cetosteroide redutase [*HSD17B3*]
- 5α-redutase [*SRD5A2*]
- Deficiência de citocromo P-450 oxidorredutase [*POR*]
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1:20.000) [*DHCR7*]

Insensibilidade aos androgênios (1:20.000) [*AR*]: completa ou parcial

Insensibilidade ao hormônio luteinizante [*LHR*]

Mutações em genes que afetam a diferenciação das gônadas

- *SRY*
- *SOX9* (displasia campomélica)
- NR5A1 (fator esteroidogênico 1; algumas vezes associada à hipoplasia suprarrenal)
- *WT1* (síndromes WAGR e de Denys-Drash)
- Duplicações *NR0B1* (*DAX1*) ou *WNT4*
- *DHH* (associada à neuropatia periférica)

ATRX (alfatalassemia ligada ao X e deficiência intelectual)

*GATA4*

*ZFPM2* (*FOG2*)

*MAP3K1*

*HHAT*

*DMRT1*

Exposição a inibidores da 5α-redutase, outros disruptores endócrinos

**MICROPÊNIS**

Pan-hipopituitarismo (deficiência combinada de hormônios hipofisários) [*PROP1*, *FGF8*, *PROKR2*, *WDR1*]

Displasia septo-óptica [*HESX1*, *FGFR1*]

Hipogonadismo hipogonadotrópico isolado [*GNRH1*, *GNRHR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3*, *TACR3*]

Outras síndromes, incluindo hipogonadismo hipogonadotrópico

Síndrome de Kallmann [KAL1, AXL, FEZF1, HS6TS1, NSMF, OL14RD, PROK2, SEMA3A, SEMA7A]

Síndrome de Prader-Willi [deleção do cromossomo 15q11 paterno]

Hipoplasia suprarrenal congênita [*NR0B1* (*DAX1*)]

Complexo CHARGE (colobomas, defeitos cardíacos, atresia de cóana, retardo do crescimento, anomalias genitais, defeitos das orelhas ou surdez) [*CHD7*]

Síndrome de Dandy-Walker (hipoplasia do verme do cerebelo e dilatação cística do quarto ventrículo) [FGF17]

Deficiência de leptina e dos receptores de leptina (obesidade grave) [*LEP*, *LEPR*]

Deficiência de pró-proteína convertase 1/3 (obesidade e endocrinopatia devido ao comprometimento no processamento

de pró-hormônios) [*PCSK1*]

Deficiências poliendócrinas e polineuropatia [*DMXL2*]

Síndrome de Gordon-Holmes (ataxia cerebelar e neurodegeneração de início na idade adulta) [RNF216, OTUD4, PNPLA6]

Síndrome de Waardenburg (anormalidades pigmentares dos cabelos, da pele e dos olhos; perda auditiva neurossensorial congênita) [*SOX10*]

Testículos evanescentes (que também podem causar genitália ambígua)

**OUTRAS SÍNDROMES QUE AFETAM OS SISTEMAS GENITAIS**

Aneuploidia cromossômica

Síndrome de Turner (1:2.500): 45,X; mosaicos 45,X/46,XX; 46,XXr; 46,XXq–

Síndrome de Klinefelter (1:1.000): 47,XXY

Disgenesia gonadal mista (1:20.000): 45,X/46,XY; 45,X/47,XXY

Outras: trissomia do 13, trissomia do 18, triploidia, 4p–, 13q–

Síndrome de persistência de ducto mülleriano (ducto paramesonéfrico) em homens XY

Tipo 1 [*AMH*]

Tipo 2 [*AMHR2*]

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) (1:6.000)

*As frequências de doenças relativamente comuns (pelo menos 1:20.000) estão indicadas entre parênteses. Quando foram identificadas mutações genéticas causadoras, o *locus* afetado é assinalado entre colchetes. WAGR = tumor de Wilms, aniridia, anormalidades geniturinárias ou gonadoblastoma e deficiência intelectual.

## Esteroidogênese gonadal e suprarrenal normal

Muitas formas de ambiguidade genital resultam de defeitos na biossíntese de esteroides nos testículos ou no córtex suprarrenal, ou do metabolismo defeituoso de esteroides na placenta ou em tecidos-alvo (Figura 220.3 e e-Figura 220.1).

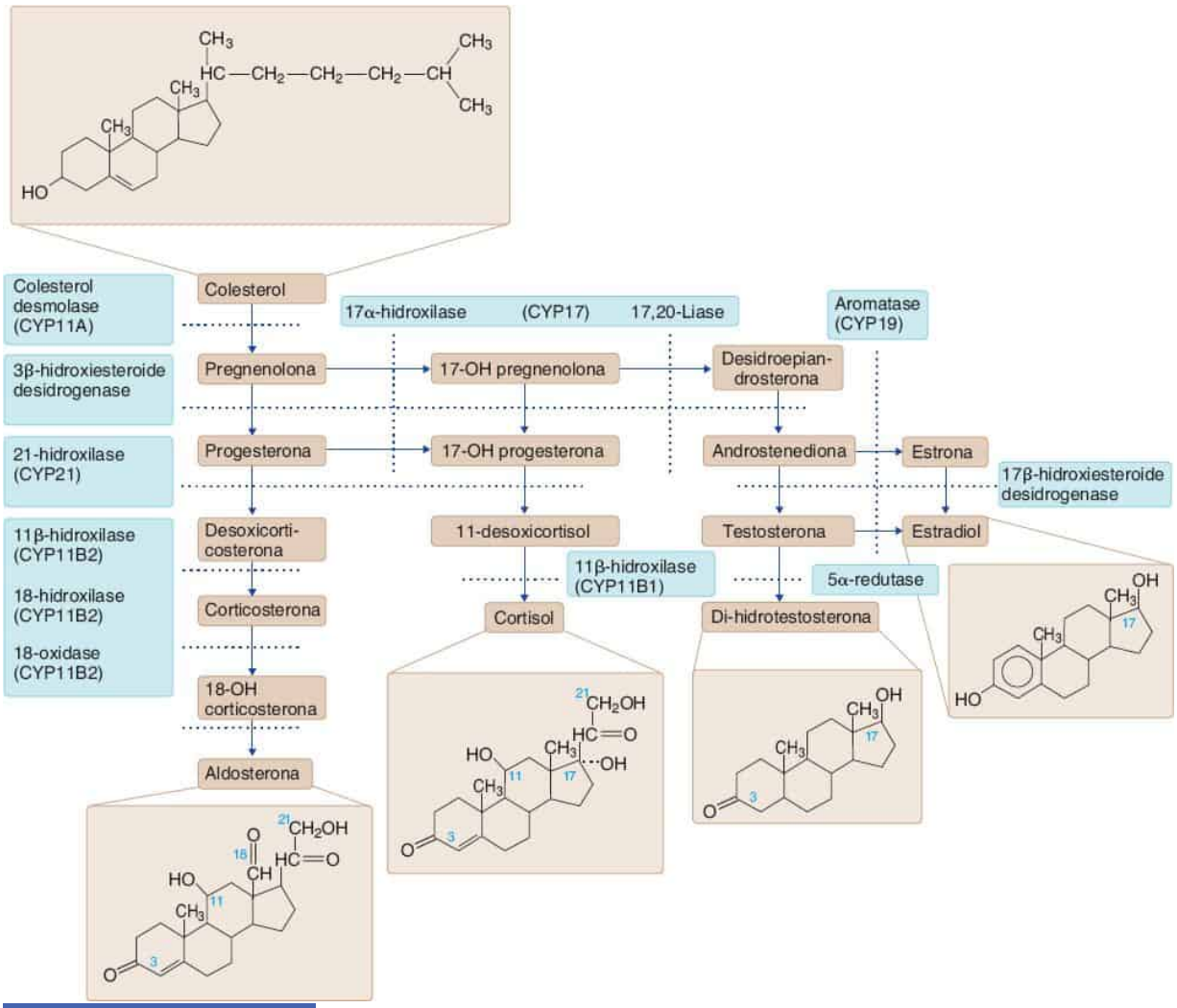


**E.FIGURA 220.1** **Esteroidogênese.** As vias para a síntese de progesterona e mineralocorticoides (aldosterona), de glicocorticoides (cortisol), de androgênios (testosterona e di-hidrotestosterona) e de estrogênios (estradiol) estão dispostas da esquerda para a direita. São mostradas as estruturas planares do colesterol e dos produtos finais de cada uma das vias. As atividades enzimáticas que catalisam cada bioconversão estão dentro de caixas. Para as atividades mediadas por subgrupos específicos de citocromo P-450, o nome sistemático da enzima (CYP, seguido de um número) é fornecido entre parênteses. CYP11B2 e CYP17 apresentam múltiplas atividades.

A biossíntese de esteroides nos testículos e nas glândulas suprarrenais começa com a importação de colesterol nas mitocôndrias, um processo altamente regulado, que é controlado, em grande parte, pela proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR). Os níveis da proteína StAR são controlados nas glândulas suprarrenais pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e nos testículos pela hCG durante o primeiro trimestre e pelo LH mais tarde na gestação.

Nas mitocôndrias, a cadeia lateral do colesterol é clivada entre os carbonos 20 e 22 pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (colesterol desmolase, CYP11A), uma enzima do citocromo P-450. O produto é a pregnenolona, que é transportada até o retículo endoplasmático. Alguma pregnenolona é convertida pela 17α-hidroxilase (CYP17) em 17-hidroxipregnenolona. Tanto a 17-hidroxipregnenolona quanto a pregnenolona restante são convertidas pela 3β-hidroxisteroide desidrogenase (HSD3B2) em 17-hidroxiprogesterona e progesterona, respectivamente. A cadeia lateral da 17-hidroxipregnenolona é clivada pela atividade de 17,20-liase da CYP17 em desidroepiandrosterona (DHEA). A DHEA também pode ser convertida em androstenediona pela HSD3B2.

Todas as etapas precedentes podem ocorrer no córtex suprarrenal, nas células de Leydig do testículo e (depois da puberdade) nas células da teca dos folículos ovarianos. As etapas subsequentes de biossíntese são específicas em diferentes glândulas. No córtex suprarrenal, a 17-hidroxiprogesterona é convertida pela 21-hidroxilase (CYP21, também denominada CYP21A2, uma P-450 microssomal) em 11-desoxicortisol, que é então convertido na mitocôndria em cortisol pela 11β-hidroxilase (CYP11B1). Além disso, a progesterona é convertida em desoxicorticosterona pela CYP21, que é então convertida em aldosterona pela aldosterona sintase (CYP11B2).

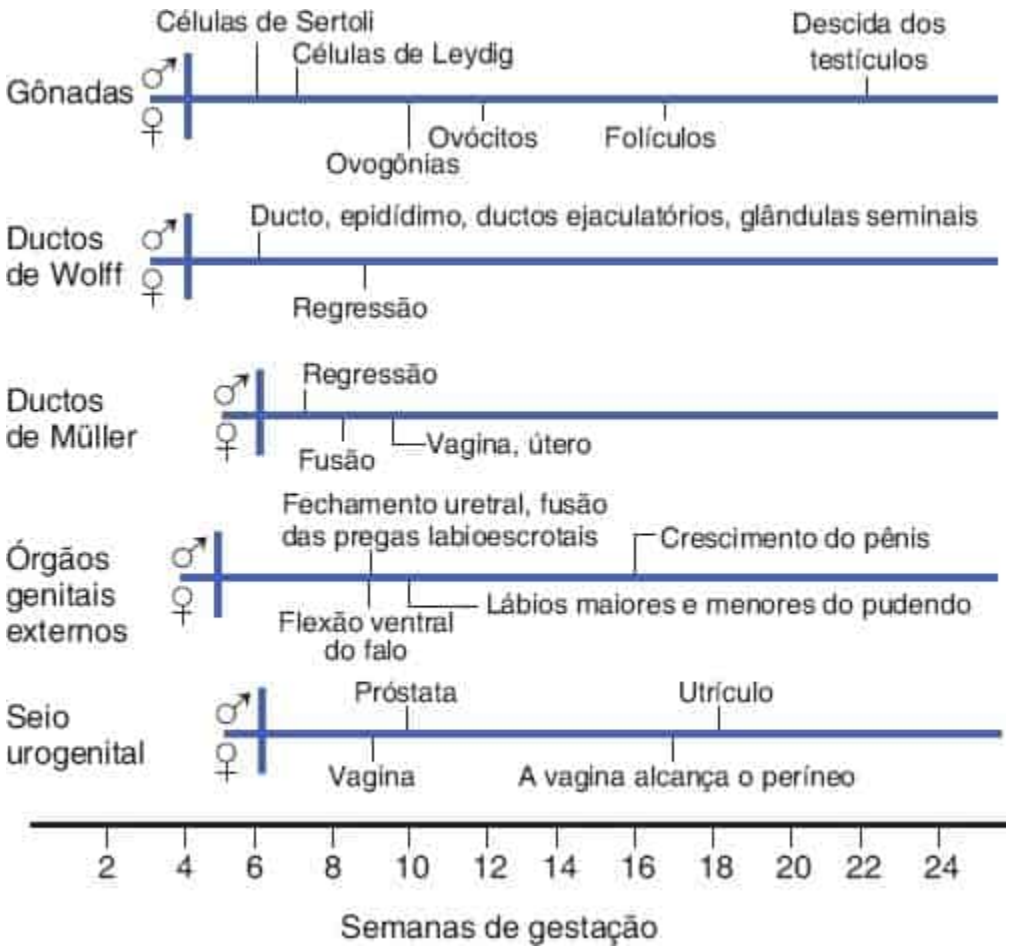


**FIGURA 220.1 Sequência temporal da diferenciação sexual pré-natal em fetos do sexo masculino e do sexo feminino.** (Modificada de Barthold JS, Gonzalez R. Intersex states. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

Nas células de Leydig dos testículos, a androstenediona é convertida em testosterona pela 17-cetosteroide redutase (17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 [HSD17B3]); a mesma reação ocorre nas células da teca do ovário, catalisada pela 17β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 1 (HSD17B1). Nas células da granulosa do ovário (após a puberdade), a androstenediona e a testosterona são convertidas pela aromatase (CYP19) em estrona e estradiol, respectivamente. Na pele dos órgãos genitais masculinos externos, a esteroide 5α-redutase (SRD5A2) converte a testosterona em um androgênio mais potente, a di-hidrotestosterona.

A placenta é um tecido que também sintetiza e metaboliza esteroides; apresenta alta atividade esteroide sulfatase que converte o sulfato de DHEA da glândula suprarrenal do feto de volta em DHEA. Em seguida, a DHEA é convertida sucessivamente pela 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD3B1) e pela aromatase (CYP19) em androstenediona e estrona, respectivamente, que são então convertidas em estradiol pela HSD17B1.

## DEFEITOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

### Defeitos da esteroidogênese

#### BIOPATOLOGIA

A ambiguidade genital em mulheres XX resulta habitualmente da exposição a níveis excessivos de androgênios. A HSRC virilizante, que constitui a causa mais comum de ambiguidade genital em recém-nascidas, ocorre em 1 em 16.000 nascidos vivos.

Em contrapartida, a deficiência grave de androgênios no início da gestação resulta em órgãos genitais externos ambíguos ou aspecto feminino em recém-nascidos do sexo masculino. Em geral, não existem estruturas müllerianas, como o útero, o colo do útero e a parte superior da vagina porque os testículos secretam a substância inibidora mülleriana. Por conseguinte, os indivíduos com essas condições apresentam vagina curta que termina em bolsa cega.

#### HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

A síntese inadequada de cortisol constitui o defeito fundamental em pacientes com qualquer forma de HSRC (ver Figura 220.3 e e-Figura 220.1).[5] A síntese ineficiente de cortisol sinaliza para o hipotálamo e a hipófise a aumentarem o hormônio de liberação da corticotropina e o ACTH, respectivamente (Capítulo 210). Em consequência, as glândulas suprarrenais tornam-se hiperplásicas e os precursores esteroides acumulam-se proximalmente ao bloqueio na biossíntese. Em algumas condições, esses precursores são convertidos em androgênios.

## Órgãos genitais internos

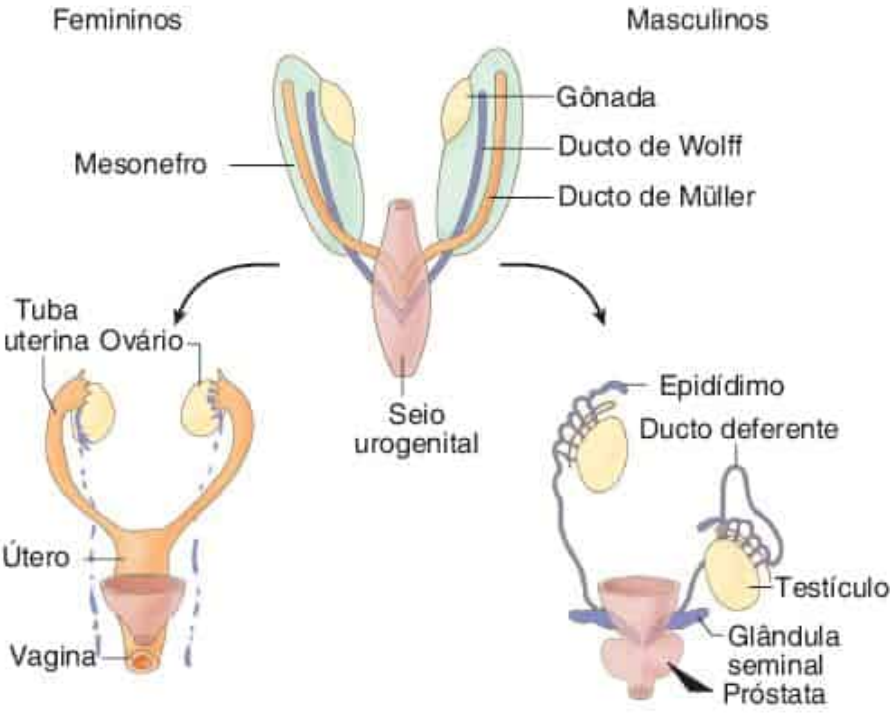


## Órgãos genitais externos

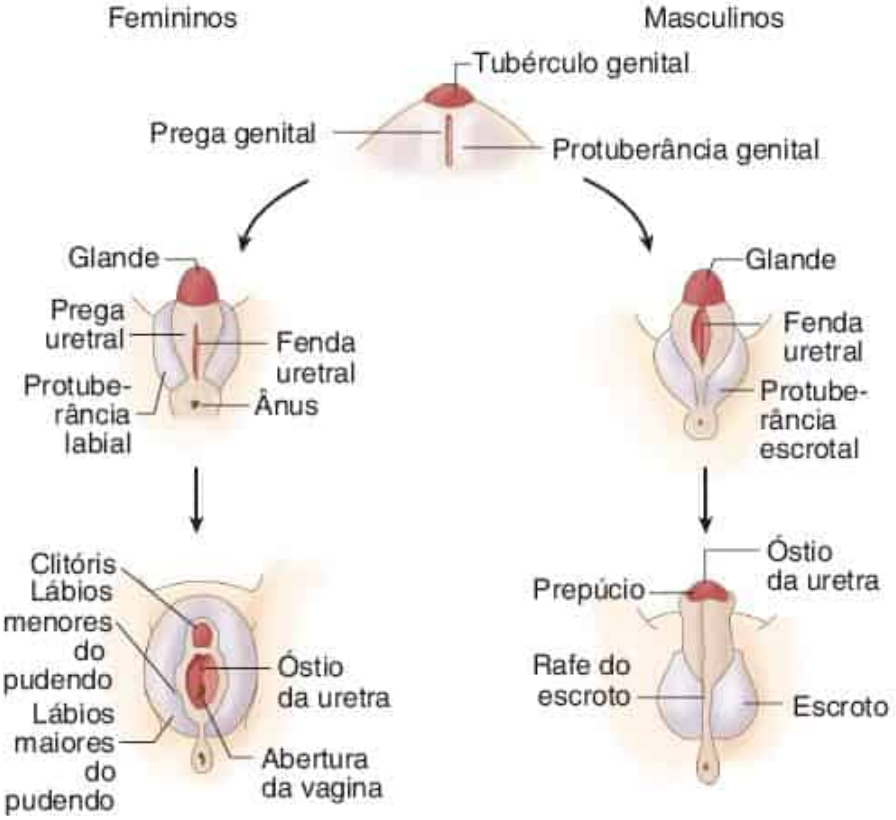

**FIGURA 220.2 Diferenciação dos órgãos genitais internos e externos do feto humano.** (Modificada de Griffen JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology.* New York: Oxford University Press; 1996.)

## Hiperplasia lipoide

A hiperplasia lipoide resulta de mutações no gene *STAR*. O colesterol não é importado de modo eficiente nas mitocôndrias e, portanto, acumula-se nas células. A biossíntese de esteroides está substancialmente reduzida, devido à ausência de substratos, e o acúmulo de lipídios mata rapidamente as células que realizam a síntese de esteroides tanto nas glândulas suprarrenais quanto nos testículos. Em consequência, os homens afetados nascem com fenótipo feminino, porque não conseguem sintetizar testosterona. As mulheres afetadas podem apresentar puberdade espontânea transitória, visto que as células da granulosa do ovário humano não sintetizam hormônios esteroides (e, portanto, não acumulam colesterol) até a puberdade. Ambos os sexos apresentam insuficiência suprarrenal e não sintetizam cortisol nem aldosterona.

## Deficiência de 17α-hidroxilase/17,20 liase

A ocorrência de mutações graves no gene *CYP17* impede a síntese de qualquer hormônio sexual.[6] Os homens afetados apresentam órgãos genitais externos de aspecto feminino, porém não têm estruturas müllerianas, visto que os testículos sintetizam hormônio antimülleriano. As mulheres afetadas permanecem sexualmente infantis se não for instituída reposição hormonal. A ocorrência de mutações leves resulta em genitália ambígua em homens. Embora a síntese de cortisol também seja abolida, mesmo indivíduos gravemente afetados conseguem sintetizar corticosterona, um glicocorticoide ativo, bem como aldosterona. Por conseguinte, esses pacientes não desenvolvem insuficiência suprarrenal. Por outro lado, eles secretam quantidades excessivas de desoxicorticosterona, que apresenta atividade mineralocorticoide, e, portanto, são propensos a desenvolver hipertensão arterial sistêmica.

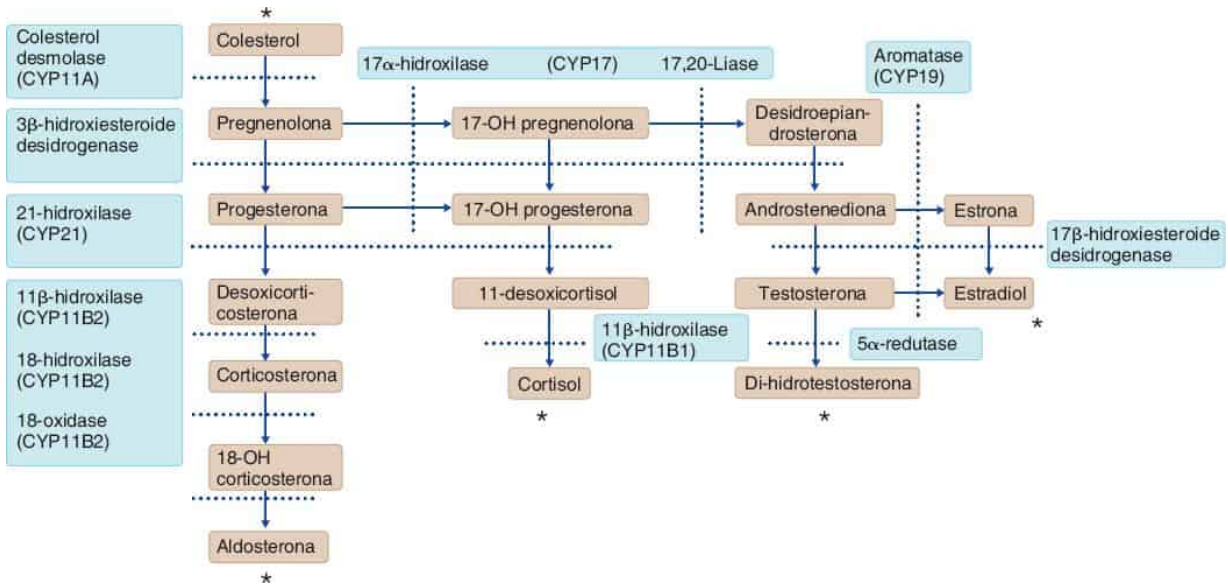


**FIGURA 220.3** **Esteroidogênese.** As vias de síntese de progesterona e mineralocorticoides (aldosterona), glicocorticoides (cortisol), androgênios (testosterona e di-hidrotestosterona) e estrogênios (estradiol) estão dispostas da esquerda para a direita. As atividades enzimáticas que catalisam cada bioconversão estão escritas nas caixas. Para as atividades mediadas por subgrupos específicos de citocromos P-450, o nome sistemático da enzima (CYP, seguido de um número) é indicado entre parênteses. CYP11B2 e CYP17 apresentam atividades múltiplas. (Para uma versão ampliada dessa imagem, incluindo estruturas planares do colesterol e dos produtos finais de cada via, ver e-Figura 220.1.)

Embora a maioria das mutações em *CYP17* afete as atividades tanto da hidroxilase quanto da liase, mutações raras influenciam apenas a atividade da liase. Além disso, as mutações em outros genes além do *CYP17* podem exibir o mesmo fenótipo da deficiência de 17,20-liase (*i. e.*, síntese deficiente de androgênios, com síntese normal de cortisol). Incluem uma proteína de transferência de elétrons acessória, o citocromo $b_5$, e mutações nos genes de duas aldo-cetorredutases, AKR1C2 e AKR1C4. Essas isoenzimas AKR1C normalmente catalisam a atividade da 3α-hidroxiesteroide desidrogenase, que possibilita a síntese do androgênio

potente, a di-hidrotestosterona, por meio de uma via de biossíntese alternativa, que não inclui a testosterona como intermediário.

## Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase

A ocorrência de mutações graves no gene *HSD3B2* impede a síntese de aldosterona, de cortisol, de testosterona e de estrogênios. Como a DHEA, um androgênio fraco, é sintetizada e secretada em altos níveis, ocorre algum grau de crescimento peniano. Assim, os homens afetados apresentam genitália extremamente ambígua, enquanto as mulheres afetadas apresentam clitorimegalia. Ambos os sexos desenvolvem insuficiência suprarrenal se não forem tratados.

Como muitas crianças com adrenarca prematura (desenvolvimento precoce de pelos axilares e púbicos) e muitas mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) apresentam níveis elevados de DHEA, já se acreditou que esses indivíduos poderiam ter uma forma leve de deficiência de HSD3B2. Entretanto, mutações no *HSD3B2* raramente são encontradas, se o forem, nesses indivíduos, que, em vez disso, apresentam desequilíbrio nos níveis relativos de atividade de HSD3B2 e CYP17 no córtex suprarrenal.

## Deficiência de 21-hidroxilase

Mais de 90% dos casos de HSRC são causados pela deficiência de 21-hidroxilase, em consequência de mutações no gene *CYP21* (ou *CYP21A2*).[7] O gene *CYP21* e um pseudogene altamente homólogo, o *CYP21P* (ou *CYP21A1P*), estão localizados dentro do complexo principal de histocompatibilidade no cromossomo 6p21.3, uma região genômica notável pela alta taxa de recombinação. Mais de 90% de todas as mutações resultam de recombinação intergênica entre o *CYP21* e o *CYP21P*. A maior parte consiste em transferências de mutações deletérias do *CYP21P* para o *CYP21*, enquanto 20% consistem em deleções efetivas de *CYP21* em consequência de um *crossing-over* meiótico desigual.

Em pacientes com deficiência de 21-hidroxilase, as glândulas suprarrenais produzem 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona e progesterona em excesso, as quais são ainda metabolizadas a DHEA e

androstenediona. Uma vez secretadas, essas substâncias são ainda metabolizadas a androgênios ativos (testosterona e di-hidrotestosterona) e, em menor grau, a estrogênios (estrona e estradiol).

A secreção suprarrenal excessiva de precursores de androgênios não afeta de modo significativo a diferenciação sexual masculina. Nas mulheres afetadas, o seio urogenital está em processo de septação quando a glândula suprarrenal fetal começa a produzir androgênios em excesso, que atuam para evitar a formação dos canais vaginal e uretral separados. Outros androgênios de origem suprarrenal interagem com os receptores de androgênios na pele genital e induzem aumento de tamanho do clitóris, promovem a fusão das pregas labiais e causam migração rostral do orifício uretral/perineal vaginal. Entretanto, as estruturas wolffianas internas, como a próstata e os ductos espermáticos, habitualmente não são virilizadas, presumivelmente pelo fato de que o desenvolvimento dos ductos de Wolff exige concentrações locais acentuadamente mais altas de testosterona do que os órgãos genitais externos. Entretanto, as pacientes gravemente afetadas apresentam, em certas ocasiões, algum desenvolvimento de estruturas genitais internas tipicamente masculinas.

Por conseguinte, o resultado típico em meninas gravemente afetadas consiste em órgãos genitais externos ambíguos ou de aspecto masculino, com hipospadias perineais e pênis curvo congênito (*chordee*), porém sem testículos palpáveis (Figura 220.4). Com frequência, a gravidade da virilização é quantificada utilizando uma escala de cinco pontos desenvolvida por Prader (Figura 220.5). O grau de ambiguidade genital em mulheres com HSRC clássica está correlacionado com a gravidade do comprometimento enzimático conferido pelas mutações em cada paciente.

A maioria dos pacientes (75%) não consegue sintetizar aldosterona suficiente para manter o equilíbrio do sódio, e esses indivíduos são denominados *perdedores de sal*. Esses pacientes têm predisposição à desidratação hiponatrêmica episódica e potencialmente fatal. Os pacientes com produção suficiente de aldosterona para evitar a perda de sal e que apresentam sinais de virilização pré-natal e/ou acentuado aumento da produção de substratos hormonais da 21-hidroxilase (p. ex., 17-hidroxiprogesterona) são denominados *virilizantes simples*.

## Deficiência de 11β-hidroxilase

Os pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase apresentam mutações no gene *CYP11B1*; apresentam níveis elevados de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol, bem como precursores mais precoces do cortisol, como a 17-hidroxiprogesterona. Esses pacientes secretam androgênios suprarrenais em excesso, com consequências semelhantes àquelas observadas na deficiência de 21-hidroxilase. Entretanto, os pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase sintetizam normalmente aldosterona e não apresentam problemas relacionados com a perda de sal. Em vez disso, tendem a se tornar hipertensos em consequência dos níveis elevados de desoxicorticosterona e seus metabólitos.

## DEFEITOS NA BIOSSÍNTESE DE ANDROGÊNIOS

A hiperplasia lipoide, a deficiência de 17-hidroxilase/17,20 liase e a deficiência de HSD3B2 afetam a biossíntese tanto dos corticosteroides quanto dos hormônios sexuais. Em contrapartida, dois defeitos enzimáticos afetam apenas a biossíntese de androgênios. Apresentam fenótipos semelhantes. Os homens afetados nascem com genitália ambígua, porém virilizam na puberdade e, com frequência, redesignam-se como indivíduos do gênero masculino caso tenham sido criados como mulheres. Esses indivíduos não apresentam estruturas müllerianas em consequência da secreção de hormônio antimülleriano pelos testículos.

**FIGURA 220.4 Órgãos genitais externos virilizados em uma recém-nascida com hiperplasia suprarrenal congênita causada por deficiência de 21-hidroxilase.** Não há gônadas no escroto.

## Deficiência de 17-cetosteroide redutase (17-hidroxiesteroide desidrogenase 3)

Esse distúrbio é causado por mutações no gene *HSD17B3*.[8] Embora a testosterona não seja bem sintetizada, a androstenediona, um androgênio ativo, é sintetizada. Como várias outras isoenzimas apresentam atividade de 17-cetosteroide redutase em outros tecidos, ocorre invariavelmente a síntese de alguma testosterona, em particular na puberdade, quando os níveis circulantes de androstenediona aumentam.

## Deficiência de 5α-redutase

Os pacientes com deficiência de 5α-redutase em consequência de mutações no gene *SRD5A2* sintetizam quantidades totalmente normais de testosterona, porém são incapazes de sintetizar quantidades adequadas de di-hidrotestosterona, o androgênio mais potente de ocorrência natural.[9] Essa enzima não é expressa em altos níveis nos testículos (os níveis circulantes de di-hidrotestosterona são relativamente baixos); em vez disso, é expressa na pele genital. As estruturas wolffianas internas não necessitam dessa enzima e estão intactas; na puberdade, os níveis elevados de testosterona induzem crescimento significativo do pênis na ausência de atividade da 5α-redutase.

## OUTROS DEFEITOS DA ESTEROIDOGÊNESE

### Deficiência de aromatase

As mutações no gene *CYP19* causam deficiência de aromatase tanto no feto quanto na placenta. A placenta converte normalmente o sulfato de DHEA em androstenediona e testosterona, porém não consegue converter esses androgênios em estrona e estradiol. Esses androgênios acumulam-se na circulação tanto fetal quanto materna e provocam virilização da mãe e do feto acometido, se ele for do sexo feminino. Os recém-nascidos do sexo masculino afetados apresentam fenótipo normal. As pacientes afetadas sofrem ainda mais virilização na puberdade se não forem tratadas. A ausência de atividade da aromatase nos ossos leva a estatura alta em ambos os sexos (visto que os estrogênios são necessários para o fechamento das placas de crescimento) e, posteriormente, à osteoporose.

### Deficiência de citocromo P-450 oxidorredutase

Essa deficiência é uma forma da síndrome de Antley-Bixler, que se caracteriza por anomalias esqueléticas e craniossinostoses; a maioria dos pacientes também apresenta genitália ambígua associada a mutações no gene *POR*.[10] A síndrome de Antley-Bixler sem anormalidades genitais é causada por mutações no gene do receptor de *FGF* (*FGFR2*).

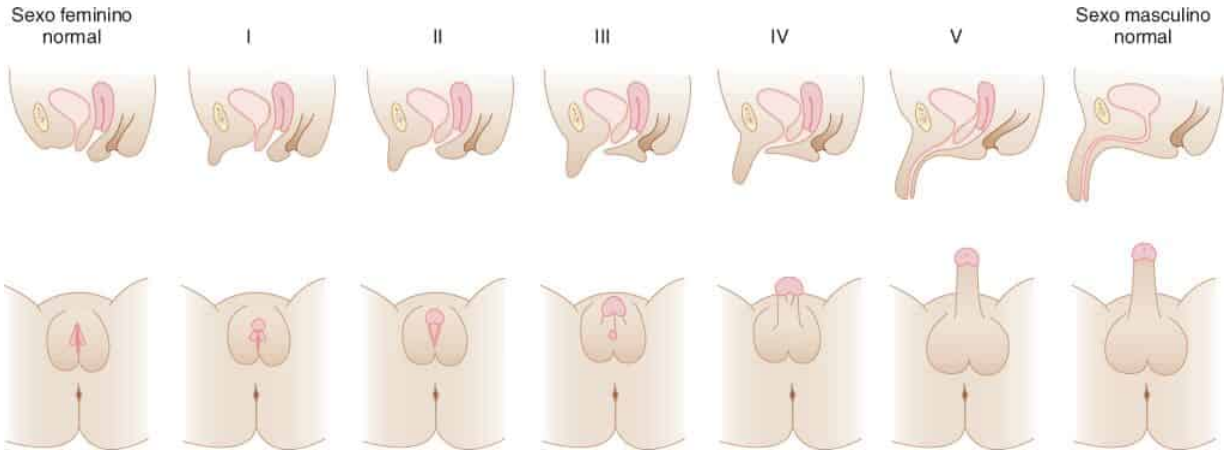


**FIGURA 220.5 Diferenciação anormal do seio urogenital e dos órgãos genitais externos.** As representações esquemáticas da anatomia normal do sexo feminino e do sexo masculino estão de cada lado de uma série de esquemas que ilustram diferentes graus de virilização do sexo feminino, classificados com o uso da escala desenvolvida por Prader. O útero (*sombreado*) persiste em mulheres virilizadas, mesmo quando os órgãos genitais externos têm aspecto totalmente masculino (grau V de Prader). (Modificada de Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediatr Acta.* 1954;9:231-248.)

Como esse distúrbio afeta a atividade de todos os subgrupos de citocromo P-450 microssomais, a deficiência completa de citocromo P-450 oxidorredutase (POR) é letal, e as mutações identificadas em seres humanos produzem POR com atividade parcial. As mutações de *POR* provocam anomalias esqueléticas ao interferir na síntese de colesterol. A ambiguidade genital é causada por vários mecanismos. A atividade diminuída de 17α-hidroxilase/17,20 liase (CYP17) afeta a síntese de androgênios e leva à subvirilização de homens. Por outro lado, a atividade diminuída da 21-hidroxilase (CYP21) pode virilizar mulheres afetadas. Essas duas deficiências também podem causar insuficiência suprarrenal. Por fim, a diminuição da atividade da aromatase placentária (CYP19) viriliza tanto a mãe quanto o feto afetado (se for do sexo feminino).

### Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Esse distúrbio relativamente frequente (1 em 20.000 indivíduos da Europa setentrional) da etapa final da biossíntese do colesterol (conversão a partir do 7-desidrocolesterol) é causado por mutações no gene *DHCR7* que codifica a 7-desidrocolesterol redutase. A síndrome caracteriza-se por múltiplas anomalias congênitas, incluindo tamanho pequeno para a idade gestacional, baixa estatura, microcefalia, retardo mental, comportamento agressivo, convulsões, hipotonia, polidactilia, fenda palatina, defeitos cardíacos, hipoplasia pulmonar e anomalias renais. Os homens apresentam genitália ambígua. A variação na gravidade clínica é ampla e depende da natureza das mutações. Os mecanismos patogênicos envolvidos na genitália ambígua podem incluir o fornecimento insuficiente de colesterol para a biossíntese de hormônios esteroides ou os efeitos tóxicos do precursor, o 7-desidrocolesterol, sobre as células esteroidogênicas.

## CONDIÇÕES MATERNAS QUE AFETAM O FETO

### LUTEOMA DA GRAVIDEZ

Os luteomas constituem as causas mais comuns de virilização materna durante a gravidez. Com frequência, são bilaterais. Embora muitos luteomas sejam descobertos de modo incidental durante a cesariana ou na laqueadura tubária pós-parto, 25% das mães sofrem virilização durante a segunda metade da gestação, e metade das recém-nascidas dessas mulheres também exibe sinais de virilização, mais tipicamente clitorimegalia e fusão labial. Em geral, a regressão espontânea do luteoma começa alguns dias depois do parto.

### EXPOSIÇÃO A FÁRMACOS

Dependendo do agente, a exposição materna a fármacos afeta fetos tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino. Os fetos do sexo feminino podem apresentar virilização devido a androgênios como a 19-nor-testosterona ou progestinas administrados para evitar um aborto espontâneo. Mulheres expostas a inibidores da 5α-redutase, como a finasterida, podem dar à luz

recém-nascidos subvirilizados. O fluconazol, um agente antifúngico, inibe muitas enzimas do citocromo P-450 e pode causar uma condição muito semelhante à síndrome de Antley-Bixler.

O estrogênio sintético, o dietilestilbestrol (DES), foi utilizado há várias décadas para prevenção de aborto espontâneo (na verdade, não era efetivo para esse propósito). Os fetos do sexo masculino expostos a esse agente *in utero* nasceram com hipoplasia testicular, criptorquia, hipospadias e/ou microfalo. Os fetos do sexo feminino apresentaram anormalidades uterinas, cervicais e vaginais, bem como aumento do risco de adenocarcinoma de células claras da vagina. Tendo em vista que muitos casos de ambiguidade genital são idiopáticos, é provável que outros disruptores endócrinos no ambiente ainda não tenham sido identificados.

## SÍNDROMES DE INSENSIBILIDADE A HORMÔNIOS E OUTRAS DEFICIÊNCIAS HORMONAIS

### INSENSIBILIDADE A ANDROGÊNIOS

Normalmente, os homens têm apenas uma cópia do gene do receptor de androgênio (AR) ligado ao X.[11] Assim, uma única mutação consegue inativar por completo o receptor em homens e levar a insensibilidade completa aos androgênios (anteriormente denominada *síndrome de feminização testicular*).[12] Trata-se de uma das formas mais frequentes de distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XY, que ocorre em cerca de 1 em 20.000 nascidos vivos do sexo masculino.

Os pacientes com a forma completa de insensibilidade a androgênios apresentam órgãos genitais femininos externos normais. A não ser que haja suspeita com base no conhecimento prévio do cariótipo do recém-nascido, a condição raramente é descoberta antes da puberdade, a não ser que os testículos sejam palpáveis na virilha ou nos lábios do pudendo ao exame de rotina. Como os testículos secretam hormônio antimülleriano, não há estruturas müllerianas, incluindo útero, tubas uterinas e colo do útero. Em consequência, a vagina é habitualmente curta e termina em fundo cego. Também não há estruturas wolffianas. Os testículos podem estar localizados no abdome ou nos lábios maiores do pudendo e não apresentam

espermatogênese. Os níveis de hormônio antimülleriano estão elevados durante o primeiro ano de vida e (se os testículos não forem removidos) após a puberdade. Os níveis de testosterona e de LH no primeiro ano de vida e na puberdade estão elevados, devido à regulação por retroalimentação defeituosa causada pela resistência aos androgênios no nível do hipotálamo.

Na puberdade, os pelos púbicos e axilares são escassos ou inexistentes. A testosterona pode ser aromatizada a estradiol pela CYP19 na gordura mamária e os receptores de estrogênios não são afetados nessa condição. Por conseguinte, o desenvolvimento mamário é o de uma mulher normal.

A insensibilidade parcial a androgênios (síndrome de Reifenstein) caracteriza-se por um grau variável de ambiguidade genital, e ocorrem tanto virilização quanto desenvolvimento das mamas na puberdade. Além disso, pode ocorrer insensibilidade leve a androgênios com fenótipo masculino, com ginecomastia e infertilidade como únicas manifestações. As mutações no receptor de androgênios não são detectadas em muitos casos leves, o que pode resultar de defeitos em outros fatores de transcrição que afetam as ações do receptor.

## AGENESIA DAS CÉLULAS DE LEYDIG

A agenesia ou hipoplasia das células de Leydig constitui uma síndrome autossômica recessiva rara causada por mutações no gene *LHGCR*, que codifica o receptor de LH. Sem a estimulação do LH (ou da hCG no início da gestação), as células de Leydig não sofrem diferenciação normal e não secretam testosterona. Em consequência, os lactentes do sexo masculino afetados nascem com órgãos genitais externos de aspecto feminino ou ambíguos. As estruturas müllerianas estão ausentes, devido à secreção não afetada de hormônios antimüllerianos pelas células de Sertoli. Os níveis de LH estão elevados na lactância e na puberdade e respondem normalmente ao hormônio de liberação das gonadotropinas, enquanto os níveis de testosterona estão baixos e não respondem à estimulação pela hCG. As mulheres afetadas apresentam fenótipo normal, mas podem ter oligomenorreia em consequência de disfunção ovariana primária.

## SÍNDROME DA PERSISTÊNCIA DO DUCTO MÜLLERIANO

A síndrome da persistência do ducto mülleriano (PMDS) é uma condição autossômica recessiva rara, que resulta de mutações nos genes do hormônio antimülleriano (PMDS do tipo I) ou do receptor do hormônio antimülleriano (gene *AMHR2*, PMDS do tipo II).[13] As duas distinguem-se clinicamente por níveis baixos ou ausentes de hormônio antimülleriano em pacientes com mutações desse hormônio e por níveis de hormônio antimülleriano na faixa normal alta em indivíduos com mutações do receptor de hormônio antimülleriano.

Os homens afetados apresentam secreção normal de testosterona e, portanto, têm órgãos genitais externos e estruturas wolffianas normais. Entretanto, a falta de ação do hormônio antimülleriano impede a regressão de estruturas müllerianas, de modo que esses pacientes também retêm o útero e as tubas uterinas. Com frequência, essas estruturas estão muito próximas do ducto deferente. As estruturas müllerianas são habitualmente arrastadas para dentro do canal inguinal pelos testículos descendentes. Entretanto, essas estruturas tipicamente impedem a descida dos testículos para o escroto e provocam, assim, hérnias inguinais bilaterais (com o útero de um lado) e criptorquidia bilateral ou, em certas ocasiões, unilateral. Em geral, essa condição só é descoberta na cirurgia. A fertilidade em pacientes afetados pode ser normal ou prejudicada, com aumento do risco de doença maligna no(s) testículo(s) que permanecem no abdome.

## HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

As deficiências mais leves ou de aparecimento mais tardio da biossíntese de androgênios (depois de 13 a 14 semanas) possibilitam a fusão completa das pregas labioescrotais e o posicionamento normal do meato uretral, porém o crescimento subsequente do pênis é subótimo. Esses indivíduos apresentam micropênis. A causa mais comum consiste na ausência de secreção de gonadotropina (especificamente, LH); até mesmo quando não há LH, o desenvolvimento masculino inicial é normal, visto que a secreção de testosterona é controlada principalmente pela hCG durante o primeiro trimestre.

Pode ocorrer secreção deficiente de LH e de FSH quando os neurônios, que normalmente secretam o hormônio de liberação das gonadotropinas, não migram para o hipotálamo. Essa condição, denominada *síndrome de Kallmann*,[14] está mais frequentemente ligada ao X e resulta de mutações no gene *KAL1*, embora muitos outros genes tenham sido implicados (ver Tabela 220.1). Com frequência, essa síndrome está associada a hiposmia ou anosmia. Outras condições que afetam o desenvolvimento hipotalâmico e que causam hipogonadismo hipogonadotrópico incluem a *síndrome de Prader-Willi*, que resulta de deleções paternas, defeitos de metilação e dissomia uniparental materna dos *loci* impressos no cromossomo 15q12.[15] As crianças com essa síndrome têm aspecto característico, que consiste em diâmetro bitemporal estreito, olhos amendoados com inclinação antimongoloide e mãos e pés pequenos. Tipicamente, recém-nascidos/lactentes apresentam acentuada hipotonia, com atraso moderado subsequente do desenvolvimento e crescimento somático lento. Ocorre obesidade hipotalâmica durante a infância. Os pacientes com hipoplasia suprarrenal congênita em consequência de mutações no fator de transcrição DAX1 apresentam desenvolvimento defeituoso do hipotálamo ventromedial e consequente hipogonadismo hipogonadotrópico associado à insuficiência suprarrenal, que normalmente se manifesta com deficiência de aldosterona e perda de sal. O fator esteroidogênico 1 (SF-1), que é codificado pelo gene *NR5A1*, é um receptor nuclear órfão de importância fundamental para o desenvolvimento e a função das glândulas suprarrenais, das gônadas, dos gonadotropos hipofisários, do núcleo ventromedial do hipotálamo e da diferenciação sexual masculina. Já foram identificadas mutações nulas heterozigotas ou mutações mais leves homozigotas, principalmente em homens 46,XY subvirilizados e mulheres 46,XX com insuficiência ovariana prematura. Apenas uma minoria desses indivíduos apresenta insuficiência suprarrenal.

O hipogonadismo hipogonadotrópico frequentemente resulta da falha de desenvolvimento de toda a adeno-hipófise ou de populações celulares específicas no seu interior.[16] As anormalidades da hipófise podem estar associadas a outros defeitos da linha mediana, incluindo hipoplasia dos nervos ópticos e do septo pelúcido, uma condição denominada *displasia septo-óptica*. As deficiências associadas da hipófise podem incluir o GH, o

ACTH e o TSH. Essas deficiências podem se manifestar no período neonatal, na forma de hipoglicemia ou hipotireoidismo (detectados por programas de rastreamento de recém-nascidos). A disfunção do nervo óptico, cuja detecção é difícil por exames de rotina no período neonatal, causa nistagmo errante característico após alguns meses de idade.

Embora o pan-hipopituitarismo seja, com mais frequência, esporádico, foram documentadas mutações em fatores de transcrição que controlam o desenvolvimento da hipófise (Capítulo 211), particularmente PROP1, e a displasia septo-óptica tem sido associada a mutações no gene *HESX*. Raramente, mutações no gene que codifica a subunidade β do LH promovem um fenótipo semelhante ao hipogonadismo hipogonadotrópico.

## OUTRAS CONDIÇÕES GENÉTICAS

### ANEUPLOIDIA DOS CROMOSSOMOS SEXUAIS

#### Síndrome de Turner

As pacientes com síndrome de Turner apresentam órgãos genitais femininos externos normais e útero e tubas uterinas normais, porém apresentam ovários em fita disgenéticos.[17,18] A maioria dos fetos com síndrome de Turner é abortada espontaneamente, porém a incidência de nascidos vivos é de cerca de 1 em 2.500. Classicamente, o cariótipo é 45,X, porém muitas pacientes mantêm um segundo cromossomo X anormal ou até mesmo um fragmento de um cromossomo Y sem *SRY*. Outros pacientes consistem em mosaicos para células 46,XX e 45,X e apresentam fenótipos relativamente leves.

As pacientes não tratadas têm baixa estatura. Muitas apresentam características dismórficas típicas, incluindo linfedema do pescoço ao nascer, pescoço alado, baixa linha posterior de implantação do cabelo, aumento do ângulo de carga dos braços, tórax em escudo com mamilos bem separados, baixa implantação das orelhas e micrognatia. Tipicamente, as pacientes apresentam amenorreia primária e são inférteis; todavia, em certas ocasiões, apresentam menarca seguida por insuficiência ovariana prematura. A terapia com estrogênio pode melhorar de maneira

significativa a densidade óssea, porém ainda não foi esclarecido se reduz as fraturas ou melhora o desfecho a longo prazo.[A1,19,20,20b]

## Síndrome de Klinefelter

Nessa condição, os homens apresentam desenvolvimento normal do pênis e do escroto, porém os testículos são pequenos e de consistência firme. Os pacientes tendem a ser altos. Na adolescência, é frequente a ocorrência de ginecomastia. Existem sinais de deficiência de testosterona nos adultos mais afetados, e a maioria apresenta azoospermia. O cariótipo habitual é 47,XXY. Os achados hormonais incluem níveis elevados de gonadotropinas e concentração sérica diminuída de testosterona. A síndrome de Klinefelter é um distúrbio comum que ocorre em 1 em 500 a 1.000 homens.[21]

## Disgenesia gonadal mista

A disgenesia gonadal mista, que é uma causa frequente de ambiguidade sexual, ocorre em aproximadamente 1 em cada 20.000 nascidos vivos.[22] Em geral, o cariótipo é um mosaico 45,X/46,XY. As características anatomopatológicas gonadais podem variar, desde fitas fibrosas indistinguíveis daquelas da síndrome de Turner até testículos de desenvolvimento normal e fenótipo masculino normal. Tipicamente, os pacientes apresentam um testículo de um dos lados e uma fita fibrosa do outro. Alguns pacientes apresentam fenótipo semelhante ao de Turner. Há habitualmente uma tuba uterina no lado da gônada em fita. A função das células de Leydig, avaliada pela resposta da testosterona à hCG, e a função das células de Sertoli, avaliada pelos níveis séricos de hormônio antimülleriano, variam de precárias a normais.

# SÍNDROME DO HOMEM XX

Homens com um cariótipo 46,XX apresentam órgãos genitais masculinos externos e internos normais; entretanto, assemelham-se a pacientes com síndrome de Klinefelter, visto que apresentam testículos pequenos, azoospermia e infertilidade. A translocação do gene *SRY* para o cromossomo X é detectada em 75 a 90% dos casos esporádicos; isso pode

ocorrer devido à localização do gene muito próxima da região pseudoautossômica, onde os braços curtos dos cromossomos X e Y são homólogos, e a recombinação meiótica é possível. A duplicação do fator de transcrição *SOX9* pode ser responsável por alguns casos familiares de reversão sexual XX.

## SÍNDROME DA MULHER XY

As pacientes com disgenesia gonadal XY pura (síndrome de Swyer) têm fenótipo feminino normal, incluindo útero e tuba uterina, mas têm gônadas em fita. Essas pacientes não apresentam malformações semelhantes às pacientes com síndrome de Turner e alcançam altura normal. Já foram identificadas mutações no gene *SRY* em 15% dos casos. Ao contrário das pacientes 45,X com síndrome de Turner, essas pacientes correm risco aumentado de gonadoblastoma.

Fenótipos semelhantes resultam da duplicação da região do cromossomo X que contém o gene *DAX1*, da duplicação do gene *WNT4* ou de haploinsuficiência do fator de transcrição SF1 (ver anteriormente). A reversão sexual XY também pode resultar de mutações no fator de transcrição SOX9, que estão associadas à displasia campomélica, uma forma de nanismo. As mutações em *DHH* causam disgenesia gonadal XY, que está associada à neuropatia periférica.

Alguns pacientes 46,XY com ausência de gônadas apresentam graus variáveis de ambiguidade sexual e não têm derivados müllerianos. A implicação de que algum tecido testicular era funcional pelo menos até a 10ª semana de gestação e que, subsequentemente, sofreu regressão levou à denominação de *síndrome de regressão testicular fetal*. A regressão testicular pode ocorrer no final da gestação ou até mesmo no período pós-natal; esses homens totalmente virilizados apresentam anorquia isolada.

## ATRESIA VAGINAL

A *síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser* refere-se à aplasia do útero e da parte superior da vagina, sendo encontrada em cerca de 1 em 5.000 mulheres. Em aproximadamente um terço dos casos, a síndrome ocorre com outras anormalidades, incluindo aplasia renal unilateral e

displasia dos somitos cervicotorácicos (associação de MURCS). A base genética não é conhecida na maioria dos casos. Raros indivíduos afetados apresentam mutações heterozigotas em *WNT4*; em geral, esses indivíduos exibem sinais clínicos e bioquímicos de excesso de androgênios.

## DISTÚRBIO DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL OVOTESTICULAR (HERMAFRODITISMO VERDADEIRO)

O DDS ovotesticular (hermafroditismo verdadeiro), raro e habitualmente esporádico, é definido como a coexistência de túbulos seminíferos e folículos ovarianos. A maioria dos pacientes apresenta uma anomalia ovotesticular com ovário ou com testículo no lado oposto; a gônada no escroto é habitualmente um testículo, mas pode ser um ovoteste.

A genitália é habitualmente ambígua, porém pode parecer totalmente masculina ou feminina. A anatomia dos órgãos genitais internos depende da natureza das gônadas, particularmente se elas secretam hormônio antimülleriano. Em 90% dos casos é encontrado útero ou um corno uterino. A resposta da testosterona à hCG é variável, e os níveis de hormônio antimülleriano estão habitualmente baixos. A maioria dos indivíduos apresenta desenvolvimento das mamas, ovulação e até mesmo menstruação na puberdade; a gestação e um parto bem-sucedido são possíveis se a remoção seletiva do tecido testicular for viável. A não ser que o sexo de criação da criança já tenha sido escolhido, a designação do gênero masculino deve ser restrita a pacientes sem útero e com tecido testicular descido, visto que este último é habitualmente disgenético e propenso à degeneração maligna. A maioria dos pacientes com distúrbio do desenvolvimento sexual ovotesticular apresenta cariótipo 46,XX. Apesar do tecido testicular, esses pacientes habitualmente não têm *SRY*. Alguns pacientes em diferentes grupos étnicos e locais exibem mutação específica em NR5A1, Arg92Trp.

## MANEJO DE INDIVÍDUOS COM DDS: PAPEL DO GÊNERO E IDENTIDADE

A influência da exposição pré-natal a esteroides sexuais sobre a personalidade é motivo de controvérsia.[23] Considerando-se essa questão, é importante distinguir o papel do gênero, a orientação sexual e a identidade de gênero.

## Papel do gênero

O papel do gênero[a] refere-se a comportamentos estereotipados de gênero, como a escolha de brinquedos pelas crianças pequenas. Por exemplo, os pais de meninas pequenas com HSRC frequentemente relatam que as filhas preferem brincar com caminhões, em lugar de bonecas, e tendem a ser masculinizadas mais tarde na infância. Ocorre frequentemente diminuição de interesse no comportamento materno, começando com brincadeiras raras com bonecas no início da infância e estendendo-se para falta de interesse na criação de filhos em meninas de mais idade e mulheres.[24]

## Orientação sexual

A orientação sexual refere-se a preferências homossexuais *versus* heterossexuais. Em muitos estudos, uma minoria significativa de mulheres com HSRC é ativamente homossexual ou bissexual ou apresenta maior tendência a fantasias homoeróticas. Essas características ocorrem com mais frequência em mulheres com a forma perdedora de sal da deficiência de 21-hidroxilase, sugerindo que constituem uma consequência da exposição pré-natal do encéfalo aos androgênios. Entretanto, a maioria dos homens e mulheres homossexuais não apresenta anormalidade endocrinológica identificável.

## Identidade de gênero

A identidade de gênero refere-se à autoidentificação como homem ou mulher. A autorredesignação do gênero de volta ao sexo masculino tem sido relatada em casos de pacientes do sexo masculino que sofreram traumatismo peniano ou apresentavam extrofia da bexiga, que foram criados como meninas. Isso também pode ocorrer em pacientes 46,XY com DDS criados como meninas, particularmente nos casos de deficiência de

5α-redutase ou de 17-cetosteroide redutase, em que o encéfalo do feto foi exposto a níveis circulantes elevados de androgênios. A autorredesignação para o sexo masculino é incomum em mulheres com HSRC. Quando ocorre, pode ser relacionada com demora na definição do gênero ou cirurgia genital ou com a supressão inadequada dos androgênios suprarrenais com terapia com glicocorticoides.

Raramente, os indivíduos transgênero apresentam anormalidades hormonais identificáveis; os mecanismos não hormonais que governam a identidade de gênero não são bem compreendidos. Os distúrbios de identidade de gênero têm muito mais probabilidade de ocorrer em ambos os gêmeos idênticos do que em gêmeos fraternos, sugerindo um elevado grau de hereditariedade. Os estudos neuroanatômicos sugerem que o núcleo basal da estria terminal é maior em homens e homens trans (transexuais femininos para masculinos) e menor em mulheres e mulheres trans (transexuais masculinos para femininos). Já foram identificados achados semelhantes por RM envolvendo outras regiões cerebrais sexualmente dimórficas. Por conseguinte, o distúrbio de identidade de gênero pode ser considerado um distúrbio do desenvolvimento sexual limitado ao encéfalo.

## DIAGNÓSTICO

O manejo de um recém-nascido com genitália ambígua representa um desafio difícil para a equipe médica.[25] É importante evitar a designação do sexo até que se possam reunir informações diagnósticas. Em geral, os resultados dos exames podem ser obtidos em 24 a 48 horas, e os pais podem ser orientados sobre o sexo cromossômico e gonadal, bem como sobre a anatomia das estruturas sexuais internas da criança.

Além disso, o médico precisa ter em mente que os DDS podem estar associados a anormalidades bioquímicas ou anatômicas potencialmente fatais. Em particular, a causa mais comum de genitália externa extremamente masculinizada no sexo feminino, a forma perdedora de sal da HSRC, que resulta da deficiência da enzima esteroide 21-hidroxilase, pode causar hiponatremia, hiperpotassemia, hipovolemia e choque. Por outro lado, os homens com genitália ambígua podem apresentar hiperplasia suprarrenal lipoide ou uma forma perdedora de sal da deficiência de 3β-

hidroxisteroide desidrogenase (HSD3B2). Os homens com micropênis podem apresentar pan-hipopituitarismo; neste caso, correm risco de hipoglicemia e hiponatremia significativas, em consequência dos baixos níveis de cortisol (devido ao nível baixo de ACTH) e de GH, ou podem apresentar hipoplasia suprarrenal congênita e, nesse caso, apresentam insuficiência suprarrenal. Por fim, pacientes com genitália ambígua correm risco aumentado de anomalias renais, ou apresentam síndromes cromossômicas com outras anomalias associadas.

## Anamnese

A história gestacional deve concentrar-se na possível exposição a agentes passíveis de interferir na diferenciação sexual normal. Para um lactente do sexo feminino com genitália virilizada, incluem agentes progestacionais, enquanto a mãe de um lactente do sexo masculino com genitália incompletamente masculinizada pode ter sido exposta a um inibidor da 5α-redutase por intermédio do parceiro que utilizou esse agente para tratamento da calvície de padrão masculino ou aumento de tamanho da próstata. Deve-se determinar se a amniocentese e a cariotipagem foram realizadas. Uma história familiar deve revelar casos semelhantes de ambiguidade genital ou casos de morte súbita, que podem levantar a suspeita de HSRC com perda de sal não diagnosticada ou hipoplasia suprarrenal congênita.

## Exame físico

O exame físico deve documentar o tamanho do falo (clitóris ou pênis), o grau de curvatura do pênis (curva ventral do falo) e a extensão da fusão das pregas labioescrotais. Deve-se identificar o meato uretral, e é preciso realizar palpação à procura das gônadas nos canais inguinais e nos lábios do pudendo ou no escroto. A criptorquidia bilateral, mesmo se for um achado isolado em um paciente com fenótipo masculino, deve sempre levar à investigação de possível DDS.

## Avaliação bioquímica da mulher virilizada

Os exames diagnósticos mínimos devem incluir a medição dos níveis séricos basais de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona.

De preferência, deve-se obter um perfil completo dos hormônios adrenocorticais antes e 1 hora depois da estimulação do córtex suprarrenal com 125 a 250 μg de cosintropina ($ACTH_{1-24}$). Esses ensaios devem ser adiados até depois das primeiras 24 horas de vida. Eles identificam defeitos potenciais na esteroidogênese suprarrenal (*i. e.*, hiperplasia suprarrenal congênita). A deficiência de 21-hidroxilase é identificada por elevações da 17-hidroxiprogesterona, enquanto os níveis de 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona estão elevados na deficiência de 11β-hidroxilase.

## Avaliação bioquímica do homem subvirilizado

Em pacientes 46,XY com DDS, é necessário avaliar a função das suprarrenais e das gônadas, bem como o metabolismo extragonadal dos androgênios. Em relação aos defeitos suprarrenais, a 11-desoxicorticosterona e a razão entre pregnenolona e 17-hidroxipregnenolona estão elevadas na deficiência de 17α-hidroxilase; a 17-hidroxipregnenolona e a DHEA estão elevadas na deficiência de HSD3B2 e todos os esteroides estão baixos na hiperplasia lipoide.

Os defeitos na esteroidogênese gonadal são mais bem avaliados após estimulação com hCG (1.500 UI por via intramuscular nos dias 1, 3 e 5, com coleta de amostra de sangue no dia 6). Entretanto, as deficiências de 17-hidroxilase e de HSD3B2 afetam tanto as gônadas quanto o córtex suprarrenal e, portanto, são frequentemente diagnosticadas pelo teste de estimulação com cosintropina. A observação de baixos níveis de todos os precursores androgênicos sugere hiperplasia lipoide, deficiência de 17α-hidroxilase/17,20 liase ou um defeito generalizado da função testicular, como a síndrome dos testículos evanescentes (síndrome de regressão testicular) ou insensibilidade às gonadotropinas. Uma alta razão entre androstenediona e testosterona indica deficiência de 17-cetosteroide redutase (HSD17B3), enquanto uma razão elevada entre testosterona e di-hidrotestosterona é diagnóstica de deficiência de 5α-redutase. Deve-se suspeitar do diagnóstico de síndrome de insensibilidade a androgênios quando um paciente 46,XY tiver órgãos genitais externos ambíguos ou de aspecto feminino, apesar dos níveis circulantes normais ou elevados de testosterona e di-hidrotestosterona.

### Biopsias das gônadas

Pacientes com disgenesia gonadal mista, DDS ovotesticular ou diagnósticos indefinidos devem ser submetidos a biopsias bilaterais das gônadas (a histologia das duas gônadas com frequência não é idêntica). As gônadas disgenéticas apresentam alto potencial de transformação maligna e, em geral, precisam ser removidas na infância.

## TRATAMENTO

### Manejo clínico inicial

Pacientes com HSRC em consequência de deficiência 21-hidroxilase ou de HSD3B2, ou aqueles com hiperplasia lipoide ou hipoplasia suprarrenal congênita necessitam de reposição de glicocorticoides e de mineralocorticoides, habitualmente com hidrocortisona (15 a 20 mg/m$^2$/dia em doses fracionadas) e fludrocortisona (habitualmente 0,1 mg/dia, porém até 0,4 mg/dia em recém-nascidos com crises de perda de sal). Os recém-nascidos com perda de sal grave podem necessitar de suplementação com cloreto de sódio (≤ 8 mEq/kg/dia). Pacientes com deficiências de 11β-hidroxilase ou 17α-hidroxilase apresentam biossíntese normal de aldosterona e, em geral, necessitam apenas de glicocorticoides. Os pacientes com pan-hipopituitarismo habitualmente necessitam de tratamento com hidrocortisona, tiroxina e hormônio de crescimento.

Todos os recém-nascidos do sexo masculino com genitália ambígua ou micropênis, para os quais se contemple a criação como meninos, devem ser submetidos a uma prova terapêutica de 3 ou 4 meses com injeções de testosterona de depósito (25 mg) mensalmente para tentar aumentar o tamanho do pênis durante o primeiro ano de vida. Esse tratamento pode melhorar a aceitabilidade social da genitália mais tarde na infância e na adolescência e pode tornar a cirurgia reconstrutiva mais fácil. Nos casos de suspeita de insensibilidade parcial aos androgênios, esse tratamento também documenta o grau de responsividade do

paciente aos androgênios e, portanto, pode fornecer informações úteis sobre a viabilidade de criar o indivíduo como menino. Nessas circunstâncias, podem-se utilizar doses mais altas de testosterona (75 mg a cada 4 semanas).

## Considerações relacionadas com a determinação do sexo

Em grandes centros médicos, uma equipe multiprofissional formada por um neonatologista, um endocrinologista pediátrico, um urologista e, de preferência, um assistente social experiente e/ou um psiquiatra ou psicólogo infantil deve analisar prontamente os dados do diagnóstico inicial e fazer uma recomendação à família quanto ao sexo de criação e quanto a quaisquer tratamentos clínicos ou cirúrgicos. Essas recomendações devem ser baseadas tanto no conhecimento atual do desenvolvimento psicossexual em indivíduos com DDS quanto na viabilidade de um tratamento cirúrgico (ver adiante).

Em geral, a designação de sexo recomendada deve ser a do sexo genético/gonadal, se por nenhuma outra razão além de manter a possibilidade de função reprodutiva. Isso é particularmente válido para recém-nascidas com HSRC que apresentam estruturas genitais internas normais e potencial de gravidez. Uma exceção pode ser considerada em recém-nascido geneticamente do sexo feminino com órgãos genitais de aspecto totalmente masculino, em particular se a criança tiver sido criada como menino por mais de alguns meses. Essas crianças precisam ser castradas na puberdade para evitar a feminização.

Por outro lado, recém-nascidos com sexo masculino genético e órgãos genitais externos com aspecto completamente feminino (em geral, devido à síndrome de insensibilidade completa aos androgênios, mas também observados nos defeitos graves da biossíntese de testosterona) devem ser criados como mulheres, visto que a possibilidade de reconstrução da genitália masculina é mínima. Entretanto, os recém-nascidos do sexo masculino com deficiência de 17-cetosteroide redutase ou de 5α-redutase

habitualmente devem ser criados como meninos, visto que apresentam níveis normais de androstenediona ou testosterona, respectivamente, e, com frequência, sofrem virilização significativa na puberdade. Com efeito, muitos desses pacientes se redefinem como homens quando passam a ter conhecimento do diagnóstico. As mesmas considerações são válidas para homens com biossíntese normal de testosterona, que sofrem traumatismo peniano ou que apresentam anormalidades anatômicas, como extrofia da bexiga.

As recomendações para a designação do sexo são, até certo ponto, específicas da cultura. Em culturas que valorizam os meninos em detrimento das meninas, os pais podem demonstrar forte resistência em criar uma recém-nascida com genitália ambígua como uma menina, e muitas meninas com órgãos genitais externos acentuadamente virilizados serão criadas como meninos.

## Tratamento cirúrgico

### Cirurgia para genitália ambígua

Como, quando e se é preciso intervir cirurgicamente no tratamento das anomalias genitais constituem objetos de debate contínuo.[26,27] Alguns pacientes adultos com DDS são infelizes com a sua designação de gênero ou com os desfechos cirúrgicos. Alguns médicos defendem adiar a cirurgia genital estética até que o indivíduo afetado seja capaz de fornecer um consentimento informado, mantendo, assim, todas as opções em aberto se o paciente adulto desejar ter função sexual com genitália anormal, cuja sensação, entretanto, não foi diminuída com a cirurgia, ou se decidir redefinir o seu gênero. Não se deve confundir recusar ou adiar a cirurgia com criar a criança com um gênero indeterminado, um conceito atualmente fora do convencional. A opção de adiar a cirurgia sempre deve ser apresentada como parte do processo do consentimento informado.

A maior mudança na prática, em comparação com as últimas décadas, provavelmente esteja relacionada com recém-nascidos do sexo masculino que apresentam órgãos genitais externos ambíguos (mas não totalmente femininos). Os médicos têm muito menos tendência a recomendar que esses pacientes sejam criados como mulheres, visto que atualmente se reconhece que muitos desses pacientes se redefinem como homens na puberdade. Por conseguinte, a genitália ambígua nesses pacientes raramente deve ser “corrigida” para o sexo feminino. Por outro lado, as técnicas cirúrgicas para reparo de hipospadias progrediram de maneira significativa, e a reconstrução da genitália masculina é tentada com mais frequência, sobretudo se o recém-nascido/lactente responder a um curso de testosterona com aumento significativo do pênis.

Pode ser necessário que a cirurgia para mulheres com genitália ambígua com correção de aumento de clitóris, ausência do vestíbulo da vagina e seio urogenital. O clitóris normalmente é proeminente em muitas recém-nascidas/lactentes. Mesmo quando aumentado em uma menina HSRC virilizante, pode-se evitar o crescimento do clitóris por meio de supressão adequada dos androgênios suprarrenais com glicocorticoides, de modo que se tornará menos proeminente à medida que a paciente cresce. Assim, a clitorimegalia leve a moderada frequentemente é mais bem controlada sem cirurgia. Quando se tenta a clitoroplastia, é preciso ter em mente o importante papel da sensibilidade do clitóris na resposta sexual feminina. Essa cirurgia só deve ser realizada por profissionais experientes com rigorosa atenção para a preservação da inervação do clitóris.

Ainda não há consenso sobre a melhor idade para a vaginoplastia. Embora muitos cirurgiões defendam a realização de um primeiro procedimento no primeiro ano de vida, é difícil manter um vestíbulo da vagina funcionalmente adequado na ausência de exposição ao estrogênio e dilatação mecânica (com dilatadores ou por meio de relação sexual), e muitas pacientes necessitam de nova operação quando alcançam a idade adulta

jovem. Por outro lado, muitas mulheres com atresia da parte superior da vagina (devido às síndromes de insensibilidade completa a androgênios ou de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) podem utilizar dilatadores para alongar a vagina, sem a necessidade de cirurgia.

Há poucos estudos longitudinais de grande porte comparando os desfechos de pacientes submetidas à cirurgia genital precoce com os desfechos daquelas que não foram submetidas à cirurgia ou que tiveram a cirurgia realizada na adolescência. De acordo com um levantamento de autoavaliação em mulheres sexualmente ativas com HSRC submetidas à cirurgia genital, a maioria consegue manter relações sexuais satisfatórias. Devido aos progressos nos esquemas de tratamento cirúrgico e clínico nos últimos anos, maior número de mulheres com HSRC tem concebido de maneira espontânea e com sucesso, com gestações a termo e parto bem-sucedido.

Em geral, o reparo das hipospadias é iniciado no primeiro ano de vida, após tratamento com testosterona (se for necessário para aumentar o tamanho do pênis). Dependendo do grau das hipospadias, pode ser necessário mais de um procedimento cirúrgico.

**Remoção dos testículos intra-abdominais em pacientes 46,XY com DDS**

Os testículos intra-abdominais correm risco crescente de transformação maligna com o passar do tempo. Em um menino com criptorquidia que tenha sido criado como homem, a orquiopexia deve ser realizada o mais rápido possível; isso também aumenta ao máximo a possibilidade de fertilidade, desde que a condição subjacente não a comprometa. As gônadas disgenéticas que não possam ser trazidas até o escroto devem ser removidas logo após o diagnóstico, visto que o risco de transformação maligna na infância é relativamente alto.

Existe uma falta de consenso em relação aos testículos não disgenéticos em recém-nascidos/lactentes do sexo masculino

genético com grave subvirilização, cujos pais planejam criar como meninas. Em pacientes com insensibilidade aos androgênios completa ou com defeitos completos na biossíntese de testosterona, não existe a possibilidade de fertilidade, de modo que não parece haver motivo para manter os testículos. Por outro lado, o risco de transformação maligna nessas gônadas é baixo antes da puberdade, e os pacientes com insensibilidade completa aos androgênios podem apresentar desenvolvimento espontâneo das mamas na puberdade. Nessa ocasião, os próprios pacientes podem consentir ou concordar com a realização de gonadectomia, que habitualmente pode ser efetuada por laparoscopia. Isso é de importância particular em pacientes geneticamente masculinos com insensibilidade parcial a androgênios ou com defeitos incompletos na biossíntese de testosterona, visto que esses pacientes podem desejar assumir um papel sexual masculino.

Pacientes com síndrome de persistência do ducto mülleriano têm potencial reduzido, porém ainda apreciável, de fertilidade, e a virilização não é afetada. Por conseguinte, os testículos só devem ser removidos se não for possível levá-los para o escroto. Como as estruturas müllerianas e wolffianas são muito próximas nesses pacientes, a excisão cirúrgica do útero e das tubas uterinas pode resultar em dano isquêmico e/ou traumático do ducto deferente e dos testículos; assim, a salpingectomia e a histerectomia estão indicadas apenas para pacientes cujas estruturas müllerianas limitam o posicionamento intraescrotal dos testículos.

O espaço deste capítulo não possibilita uma discussão extensa do manejo cirúrgico dos adultos transgênero; as opções para mulheres transexuais (transgênero) incluem genitoplastia e, para aqueles que não receberam tratamento hormonal durante a adolescência (ver seção adiante), aumento das mamas, contorno corporal e cirurgia facial e/ou laríngea para produzir um aspecto mais feminino. Os homens transexuais (transgênero) frequentemente desejam a cirurgia de redução das mamas ou mastectomia completa.

## Tratamento dos indivíduos transgênero

### Crianças e adolescentes

Os indivíduos transgênero devem ser tratados por equipes multiprofissionais que possam fornecer avaliação e suporte psicossociais.[28–30,30b] As crianças pré-puberais não necessitam de manejo clínico. A maioria dessas crianças não mantém sua identificação com o sexo oposto, embora muitas se tornem homossexuais quando se tornam adultos. As crianças persistentemente transgênero podem desenvolver disforia de gênero significativa (sofrimento no funcionamento de seu gênero designado ao nascimento) quando a puberdade começa e correm risco aumentado de autolesão e suicídio com a progressão da adolescência. Se possível, essas crianças devem ser autorizadas a atuar de acordo com o papel do gênero desejado.[30c] O padrão atual de cuidados em muitos centros para crianças que viveram em um papel transgênero durante pelo menos 6 meses consiste em adiar a progressão puberal até a metade da adolescência (em torno de 16 anos) com o uso de agonistas do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH), como injeções de leuprorrelina de depósito ou implantes de histrelina. Essa conduta impede o desenvolvimento das características sexuais secundárias que podem causar angústia ao paciente e que podem representar barreiras estéticas ao funcionamento do gênero desejado e não designado ao nascimento. Incluem crescimento das mamas, alargamento do quadril e distribuição adiposa ginecoide em indivíduos de gênero designado ao nascimento como feminino ou aumento do pênis, pelos faciais e corporais, aumento da laringe e voz grave e mandíbula proeminente em indivíduos de gênero designado ao nascimento como masculino.

Evidências crescentes sugerem que a transição social, clínica e cirúrgica[30d] de gênero reduz a angústia que acompanha a incongruência entre o sexo designado ao nascimento e o gênero identificado. Quando o gênero desejado é confirmado pelo

paciente (p. ex., vivendo plenamente esse papel durante pelo menos 1 ano), o tratamento pode ser iniciado com os hormônios sexuais apropriados. Esse tratamento, administrado em altas doses, por si só tem a capacidade de suprimir a secreção de gonadotropinas, e o agonista do GnRH pode ser interrompido. Os homens transexuais podem ser tratados com testosterona de depósito, enquanto as mulheres transexuais podem ser tratadas com formas parenterais de estradiol. Deve-se evitar o uso de preparações orais de estrogênio orais, visto que elas tendem a aumentar a produção de fatores da coagulação pelo fígado e, portanto, aumentam o risco de tromboembolismo.

### Adultos

O tratamento médico de adultos transgênero segue os mesmos princípios do tratamento de adolescentes, exceto que, como as características sexuais secundárias já se desenvolveram, não há necessidade de tratamento prolongado com agonistas do GnRH. Entretanto, a continuação desse tratamento em mulheres transexuais possibilita o uso de doses de estradiol muito mais baixas, com redução concomitante dos riscos associados ao tratamento com estrogênio em alta dose. Entretanto, o custo representa uma barreira para o uso prolongado de agonistas do GnRH. O tratamento hormonal de indivíduos transgênero pode influenciar os resultados dos exames laboratoriais. Por exemplo, homens trans podem desenvolver eritrocitose[30f] e níveis detectáveis de antígeno prostático-específico.[30g]

## Apoio psicossocial

As famílias de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual devem ser avaliadas quanto à sua saúde emocional, inicialmente pelo pediatra e/ou endocrinologista pediátrico.[31,32,32b] Os pais devem receber aconselhamento psicológico logo após o estabelecimento do diagnóstico. A avaliação intermitente do funcionamento familiar é uma ferramenta útil para prever futuros problemas. Durante o desenvolvimento das crianças, elas devem ser repetidamente informadas sobre a sua condição pelos pais e

por médicos de maneira sensível e apropriada para a idade. Quando é instituída psicoterapia, os médicos e os profissionais da saúde mental devem manter comunicação entre si, de modo que estejam cientes do estado do paciente e de sua família. Infelizmente, muitos locais não apresentam profissionais de saúde mental com experiência no aconselhamento de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual e suas famílias.

Embora o desenvolvimento psicossexual de indivíduos com distúrbios do desenvolvimento sexual não possa ser previsto com absoluta certeza, as famílias dos pacientes devem receber aconselhamento antecipado. Por exemplo, o aconselhamento dos pais de meninas afetadas com hiperplasia suprarrenal congênita deve abordar a alta probabilidade de essas meninas exibirem comportamento masculinizado e preferências por brincadeiras masculinas. O endocrinologista e/ou o profissional de saúde mental (dependendo da especialização e da experiência) que cuidam de adolescentes com distúrbios do desenvolvimento sexual devem avaliar a orientação sexual, tanto fantasiada quanto real. Por exemplo, algumas mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita sentem-se mais confortáveis como homossexuais; esses indivíduos devem receber apoio psicossocial apropriado. Os pacientes adultos também devem ser informados sobre a existência de grupos de defesa relevantes.

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:366-375.

[a]N.R.T.: Ver https://www.endocrino.org.br/10-coisas-sobre-identidade-de-genero/, da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2021).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:158-180.
2. Bashamboo A, Eozenou C, Rojo S, et al. Anomalies in human sex determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet*. 2017;91:143-156.
3. Eid W, Biason-Lauber A. Why boys will be boys and girls will be girls: human sex development and its defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108:365-379.
4. Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F. Anti-Müllerian hormone: genetic and environmental effects. *Clin Chim Acta*. 2018;476:123-129.
5. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017;390: 2194-2210.
6. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):71-78.
7. Concolino P, Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of CYP21A2 gene. *Mol Diagn Ther*. 2018;22:261-280.
8. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17beta-hydroxysteroid

dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):79-85.

9. Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, et al. Steroid 5α-reductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;163:206-211.
10. Burkhard FZ, Parween S, Udhane SS, et al. P450 Oxidoreductase deficiency: analysis of mutations and polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):38-50.
11. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:569-580.
12. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62:227-235.
13. Picard JY, Cate RL, Racine C, et al. The persistent Mullerian duct syndrome: an update based upon a personal experience of 157 cases. *Sex Dev*. 2017;11:109-125.
14. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol*. 2018;178: 23-32.
15. Gold JA, Mahmoud R, Cassidy SB, et al. Comparison of perinatal factors in deletion versus uniparental disomy in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176:1161-1165.
16. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:547-564.

17. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, et al. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:65-72.
18. Shankar RK, Backeljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9:33-40.
19. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:366-375.
20. Zaiem F, Alahdab F, Al NA, et al. Oral versus transdermal estrogen in Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017;23:408-421.
20b. Viuff MH, Berglund A, Juul S, et al. Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:468-478.
21. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135-144.
22. Colindres JV, Axelrad M, McCullough L, et al. Evidence-based management of patients with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis and male sex assignment: from infancy to adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016;13:585-601.
23. Bramble MS, Lipson A, Vashist N, et al. Effects of chromosomal sex and hormonal influences on shaping sex differences in brain and behavior: lessons from cases of disorders of sex development. *J Neurosci Res*. 2017;95:65-74.
24. Wisniewski A, Aston CE. A cross-section study of the ontogeny of gender roles in women with DSD. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11:27-35.
25. Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a

consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:415-429.

26. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? *J Pediatr Urol*. 2016;12:139-149.
27. Zurada A, Salandy S, Roberts W, et al. The evolution of transgender surgery. *Clin Anat*. 2018;31:878-886.
28. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, et al. Endocrinology of transgender medicine. *Endocr Rev.* 2019;40:97-117.
29. Lopez X, Marinkovic M, Eimicke T, et al. Statement on gender-affirmative approach to care from the pediatric endocrine society special interest group on transgender health. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:475-480.
30. Tangpricha V, Hannema SE, Irwig MS, et al. 2017 American Association of Clinical Endocrinologists/Endocrine Society update on transgender medicine: case discussions. *Endocr Pract*. 2017;23:1430-1436.

30b. Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. *N Engl J Med*. 2019;381:2451-2460.

30c. Slagstad K. The political nature of sex — transgender in the history of medicine. *N Engl J Med*. 2021;384:1070-1074.

30d. Almazan AN, Keuroghlian AS. Association between gender-affirming surgeries and mental health outcomes. *JAMA Surg*. 2021;156:611-618.

30e. Libman H, Safer JD, Siegel JR, et al. Caring for the transgender patient: grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2020;172:202-209.

30f. Madsen MC, van Dijk D, Wiepjes CM, et al. Erythrocytosis in a large cohort of trans men using testosterone: a long-term follow-up study on prevalence, determinants, and exposure years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1710-1717.

30g. Cheung AS, Lim HY, Cook T, et al. Approach to interpreting common laboratory pathology tests in transgender individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:893-901.
31. Wisniewski AB. Psychosocial implications of disorders of sex devedopment treatment for parents. *Curr Opin Urol*. 2017;27:11-13.
32. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:90-102.
32b. Walch A, Davidge-Pitts C, Safer JD, et al. Proper care of transgender and gender diverse persons in the setting of proposed discrimination: a policy perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:305-308.

**São palpadas massas inguinais bilaterais no exame de rotina de um recém-nascido do sexo feminino. Há um orifício vaginal pérvio. O cariótipo é 46,XY. Qual dos seguintes distúrbios *não* é uma possibilidade nessa criança?**

- A. Insensibilidade completa a androgênios.
- B. Deficiência de 17-hidroxilase.
- C. Deficiência de 11β-hidroxilase.
- D. Deficiência de 5α-redutase.
- E. Deficiência de 17-cetosteroide redutase.

Concluir questão

**Um menino de 8 anos apresenta hérnias inguinais bilaterais de criptorquidia bilateral. O pênis e o escroto estão normais. Durante a cirurgia, foram encontrados útero e tuba uterina no canal inguinal esquerdo; após concluir a cirurgia, o cirurgião entra em contato com você, o endocrinologista de plantão. Qual dos seguintes genes tem *mais probabilidade* de estar afetado nesse paciente?**

- A. AMHR2 (receptor do hormônio antimülleriano).
- B. CYP21A2 (esteroide 21-hidroxilase).
- C. SRY (região Y de determinação do sexo).
- D. SF1 (fator esteroidogênico 1).
- E. LHGCR (receptor do hormônio luteinizante).

Concluir questão

**Uma paciente de 15 anos procura o médico para avaliação de amenorreia primária. Tem mamas em estágio 5 na classificação de Tanner e distribuição feminina adulta dos pelos púbicos e axilares. Não há massas inguinais nem nos lábios do pudendo. A ultrassonografia revela ovários na posição normal, porém ausência de útero. Qual é o cariótipo e o diagnóstico *mais prováveis* dessa paciente?**

- A. 46,XY; síndrome de insensibilidade completa a androgênios.

- B. Mosaico 45,X/46,XX; síndrome de Turner.
- C. 46,XY; deficiência de 17,20 liase.
- D. 46,XX; síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
- E. 46,XX; síndrome de Kallman.

Concluir questão

**Um menino de 13 anos é levado a seu consultório pelos pais porque insiste que é, na verdade, uma menina. O paciente tem esse sentimento desde que consegue se lembrar, porém isso está lhe causando sofrimento crescente atualmente (início da adolescência). Insiste em usar vestidos ou roupas unissex sempre que possível. Ao exame, encontra-se no 50º percentil para altura e peso para meninos de sua idade. Tem pelos macios no lábio superior, pelos axilares, pênis normalmente formado com óstio da uretra na ponta da glande, testículos bilateralmente descidos de 4 mℓ, pelos púbicos no estágio 2 de Tanner e 1 cm de tecido glandular firme sob cada papila mamária. Qual seria a única avaliação mais informativa nesse momento?**

- A. Consulta psicológica.
- B. Cariótipo.

C. Níveis séricos de desidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona.

D. FSH e LH.

E. Estradiol.

Concluir questão

**Você é chamado na unidade de terapia intensiva neonatal para avaliar um recém-nascido a termo de 2.300 g com genitália ambígua. O recém-nascido desenvolveu angústia respiratória no parto e, neste momento, está intubado. Você recebe a informação de que foi encontrada fenda palatina por ocasião da intubação. Um sopro holossistólico áspero de grau 3/6 é audível. O recém-nascido apresenta polidactilia bilateral. O pênis é pequeno, e o óstio da uretra está localizado na base do corpo do pênis. Há um escroto bífido; as gônadas são palpáveis bilateralmente nos canais inguinais. Qual dos seguintes exames laboratoriais *mais provavelmente* estabelecerá o diagnóstico?**

A. 17-hidroxiprogesterona e androstenediona.

B. Testosterona e di-hidrotestosterona.

C. Androstenediona e testosterona.

D. 11-desoxicortisol e cortisol.

E. 7-desidrocolesterol e colesterol.

Concluir questão

221

# TESTÍCULOS, HIPOGONADISMO MASCULINO, INFERTILIDADE E DISFUNÇÃO SEXUAL

RONALD S. SWERDLOFF E CHRISTINA WANG

## FISIOLOGIA

O testículo é um órgão bifuncional, que atua como local de síntese de esteroides sexuais (*i. e.*, testosterona) e de produção de espermatozoides no homem. Os androgênios e seus metabólitos (incluindo estrogênios) também atuam sobre órgãos não reprodutores e desempenham papéis essenciais nos músculos, no tecido adiposo, nos ossos, no metabolismo e nas funções do encéfalo.

O eixo reprodutivo masculino consiste em seis componentes principais: (1) o sistema nervoso central (SNC) extra-hipotalâmico, (2) o hipotálamo, (3) a hipófise, (4) os testículos, (5) os órgãos-alvo sensíveis aos esteroides sexuais e (6) os locais de transporte e metabolismo dos androgênios (Figura 221.1). Os componentes desse sistema funcionam de maneira integrada para controlar as concentrações de esteroides gonadais circulantes necessárias ao desenvolvimento e às funções sexuais masculinas normais e aos efeitos metabólicos mediados pelos androgênios e estrogênios em órgãos-alvo de importância crítica. O eixo reprodutor também é responsável pelo desenvolvimento e pela maturação das células germinativas normais. Os órgãos sexuais acessórios, incluindo os epidídimos, as glândulas seminais e a próstata, são importantes para a maturação dos espermatozoides (epidídimo) e a produção de líquido seminal. Para assegurar a fertilidade masculina, é necessário um sistema anatomicamente funcional de transporte dos espermatozoides e ejaculação.

## Função hipotalâmico-hipofisária

Tanto o LH quanto o FSH consistem em duas subunidades (a e b). Ambas as subunidades são necessárias para a atividade biológica; as subunidades podem ser detectadas no soro e podem estar aumentadas em determinadas condições patológicas (p. ex., elevações da subunidade a em adenomas hipofisários secretores de gonadotropinas). LH tem meia-vida mais curta que o FSH. A regulação da secreção de LH e de FSH por retroalimentação também ocorre na hipófise, e a síntese ou liberação de ambas as gonadotropinas são inibidas pela testosterona, pela DHT e pelos estrogênios. O peptídio testicular circulante, a inibina, que é produzida pelas células de Sertoli, também inibe seletivamente o FSH. O LH e o FSH atuam por meio de receptores de superfície celular específicos situados nas células de Leydig e de Sertoli, respectivamente.

O hipotálamo é responsável pela secreção pulsátil normal do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) (Capítulo 211). A liberação pulsátil do GnRH fornece os sinais para o momento apropriado da liberação de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH), que ocorre a cada 60 a 90 minutos nos homens. A secreção de GnRH é regulada principalmente por neurônios de kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy) no hipotálamo, por *feedback* negativo a partir dos níveis circulantes de testosterona e estradiol e pelos níveis circulantes de hormônios peptídicos, como a prolactina e a leptina (Capítulo 210). A testosterona ou seus produtos metabólicos (*i. e.*, o estradiol e a di-hidrotestosterona [DHT]) inibem a secreção e a liberação de GnRH, LH e FSH. A prolactina também é um potente inibidor da secreção de GnRH.

## Testosterona

O testículo é um órgão complexo que consiste em: (1) túbulos seminíferos que contêm células de Sertoli e células germinativas e (2) o interstício, que contém as células secretoras de esteroides (células de Leydig). As células de Leydig sintetizam hormônios esteroides sob a regulação do LH. Os

receptores de LH presentes na superfície celular das células de Leydig levam à ativação da biossíntese de esteroides, mediada pela proteína G, pela adenilciclase e pelo monofosfato de adenosina cíclico.

A testosterona é o principal hormônio masculino secretado pelos testículos; em homens adultos, a produção é de cerca de 5 a 10 mg/dia. A síntese de testosterona ocorre nos testículos humanos por meio da via $\Delta^4$ ou da via predominante $\Delta^5$. As etapas enzimáticas que limitam a velocidade do processo são a proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) induzível pelo LH e a proteína de translocação, que converte o colesterol em pregnenolona pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol, P450SCC (Figura 221.2).

A testosterona circula principalmente ligada a duas proteínas plasmáticas: a globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) e a albumina. Em homens adultos jovens, cerca de 54% da testosterona estão ligados à albumina, 44% estão ligados à SHBG e 2 a 3% estão na forma livre. A testosterona biodisponível refere-se à soma da testosterona ligada à albumina e testosterona livre e é medida pela separação da testosterona ligada à SHBG da testosterona total. Os níveis séricos de SHBG estão elevados nos estados hiperestrogênicos, no hipertireoidismo, no envelhecimento, no tratamento com fenitoína, na anorexia nervosa e no estresse prolongado. Os níveis de SHBG estão reduzidos nos estados hiperandrogênicos (endógenos e exógenos, como no tratamento com androgênios), na obesidade, na acromegalia e no hipotireoidismo. Na maioria dos casos, a medição dos níveis séricos de testosterona total fornece um suporte bioquímico para o diagnóstico de deficiência de testosterona. Entretanto, em condições com níveis anormais de SHBG, a medição da testosterona total pode ser enganosa, e a medição da testosterona não ligada à SHBG possibilita melhor interpretação dos níveis de testosterona ativa. Isso pode ser efetuado pela medição direta de testosterona livre por meio do método de diálise em equilíbrio, medição da testosterona biodisponível ou cálculo da testosterona livre por fórmulas que exigem as concentrações séricas de testosterona e de SHBG. A maioria das diretrizes não recomenda a medição da testosterona livre por um método “direto” ou de deslocamento de análogo, devido à falta de acurácia detectável para um padrão.[1]

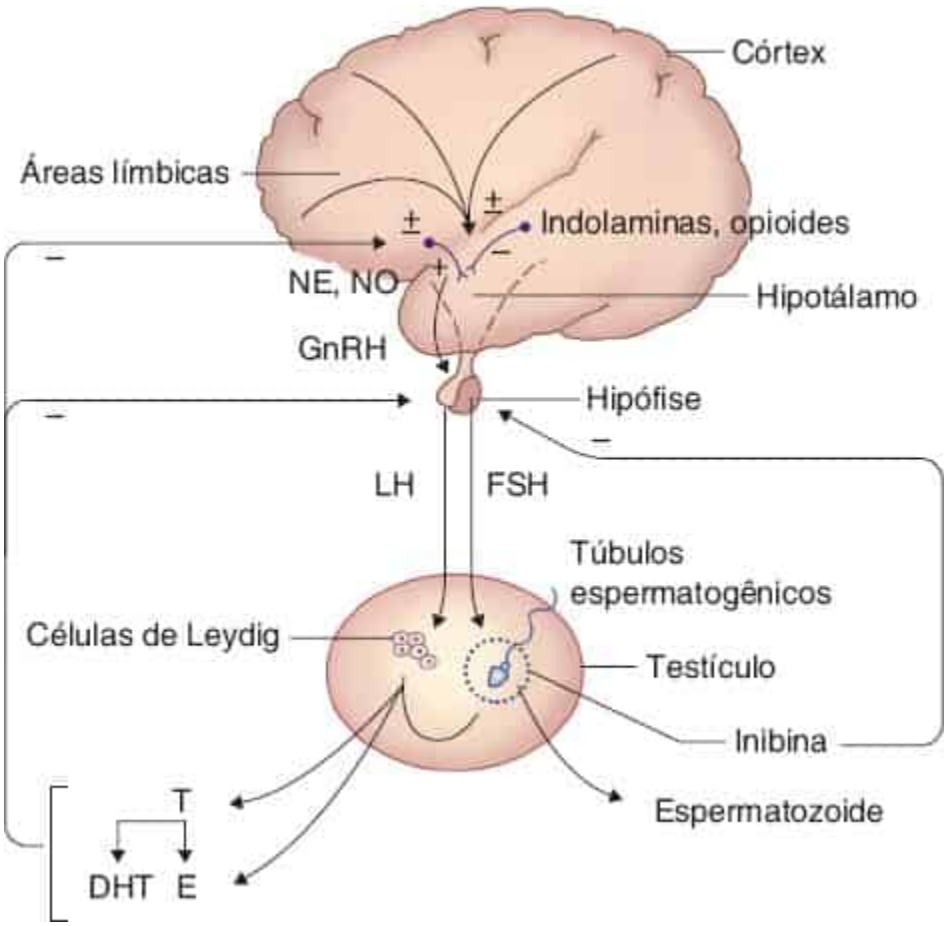


**FIGURA 221.1 O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal no homem.** DHT = di-hidrotestosterona; E = estrogênio; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio de liberação das gonadotropinas; LH = hormônio luteinizante; NE = norepinefrina; NO = óxido nítrico; T = testosterona.

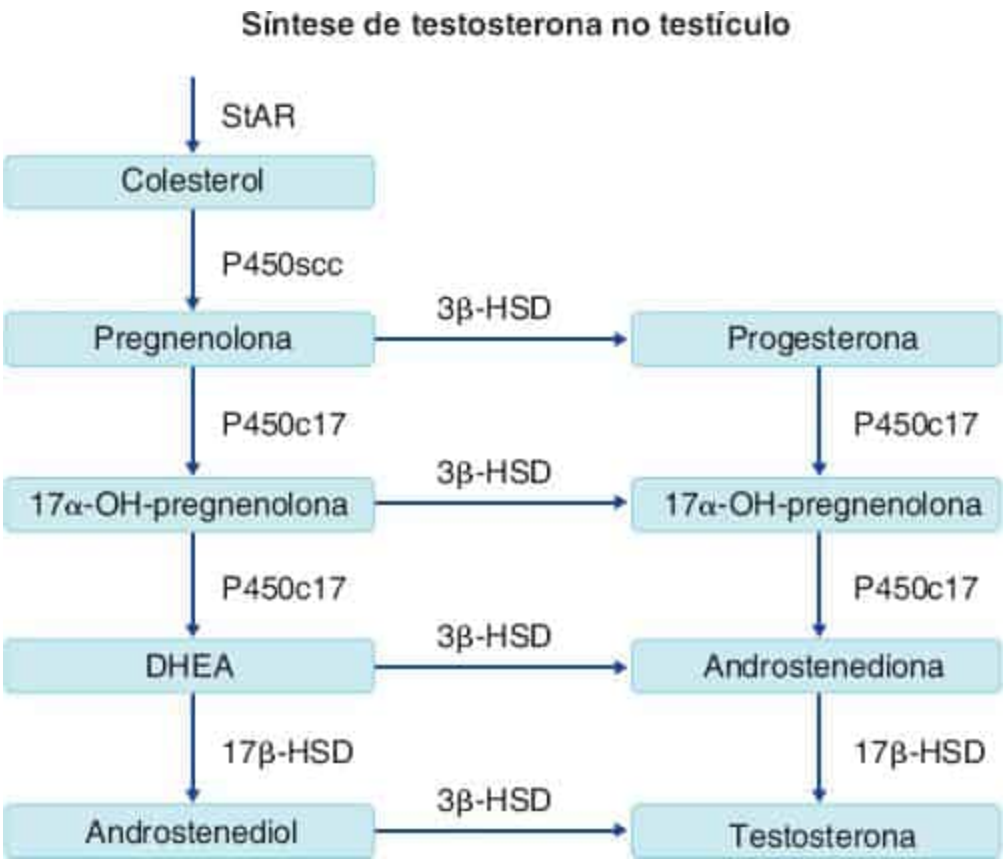


**FIGURA 221.2 A proteína reguladora aguda esteroidogênica (*StAR*) mobiliza o colesterol das reservas celulares para as mitocôndrias.** Vias esteroidogênicas intratesticulares para a síntese de testosterona. Embora ambas as vias $\Delta^5$ (*à esquerda*) e $\Delta^4$ (*à direita*) existam, a via $\Delta^5$ predomina nos testículos. DHEA = desidroepiandrosterona; HSD = hidroxiesteroide-desidrogenase.

A testosterona exerce seus efeitos por meio de ação direta ou após a sua conversão em DHT por duas isoenzimas separadas da 5α-redutase (1 e 2) ou em estradiol pela enzima aromatase (Figura 221.3). Tanto a testosterona quanto a DHT ligam-se eficientemente ao receptor de androgênios. Diferentes tecidos apresentam coativadores ou coinibidores, que modificam a ação do complexo androgênio-receptor, proporcionando seletividade ao tecido e amplificação. A testosterona também pode atuar como precursor do estradiol, notavelmente no osso e no tecido adiposo. Após conversão, o estrogênio liga-se aos receptores de estrogênio (α ou β) para induzir seus

efeitos. Vários órgãos-alvo diferem em suas concentrações ou atividade da isoenzima 5α-redutase e da aromatase. Os defeitos congênitos e adquiridos nessas duas enzimas, bem como nos receptores de estrogênio e de androgênio, resultam em síndromes distintas com fenótipos característicos, que consistem em experimentos na natureza e fornecem uma compreensão das ações dos receptores e das atividades enzimáticas específicas (Capítulo 220).

## Espermatogênese

O compartimento espermatogênico do testículo é constituído pelas células de Sertoli e células germinativas, que interagem intimamente com o compartimento intersticial. As células de Sertoli estabelecem uma ponte no espaço entre a membrana basal e o lúmen dos túbulos. Constituem o alvo da estimulação da espermatogênese pelos androgênios e pelo FSH e também constituem a fonte de numerosos reguladores parácrinos da espermatogênese (p. ex., inibina, activina, fatores de crescimento, citocinas).

O desenvolvimento e a maturação das células germinativas dependem do meio hormonal (FSH) e parácrino (testosterona) apropriado. Tanto a testosterona quanto o FSH estimulam a progressão das espermatogônias em espermatozoides maduros, limitam a quantidade de morte (apoptose) de células germinativas e regulam a liberação de espermatozoides do epitélio germinativo.

Uma vez concluída a espermatogênese, os espermatozoides maduros são liberados no sistema excretor e seguem o seu trajeto pela rede testicular e epidídimo, onde se tornam funcionalmente maduros e adquirem a capacidade de fertilização antes de atravessar o ducto deferente. O líquido seminal adquire constituintes das glândulas seminais, da próstata e das glândulas bulbouretrais antes da ejaculação.

## Função sexual e fisiologia da ereção

A função sexual no homem exige desejo sexual normal (libido) e capacidade de ereção, ejaculação e orgasmo. O processo é complexo, envolvendo ações cognitivas, sensitivas, hormonais, neuronais autônomas e

vasculares penianas integradas para a sua função normal. Podem ocorrer defeitos em múltiplos níveis.

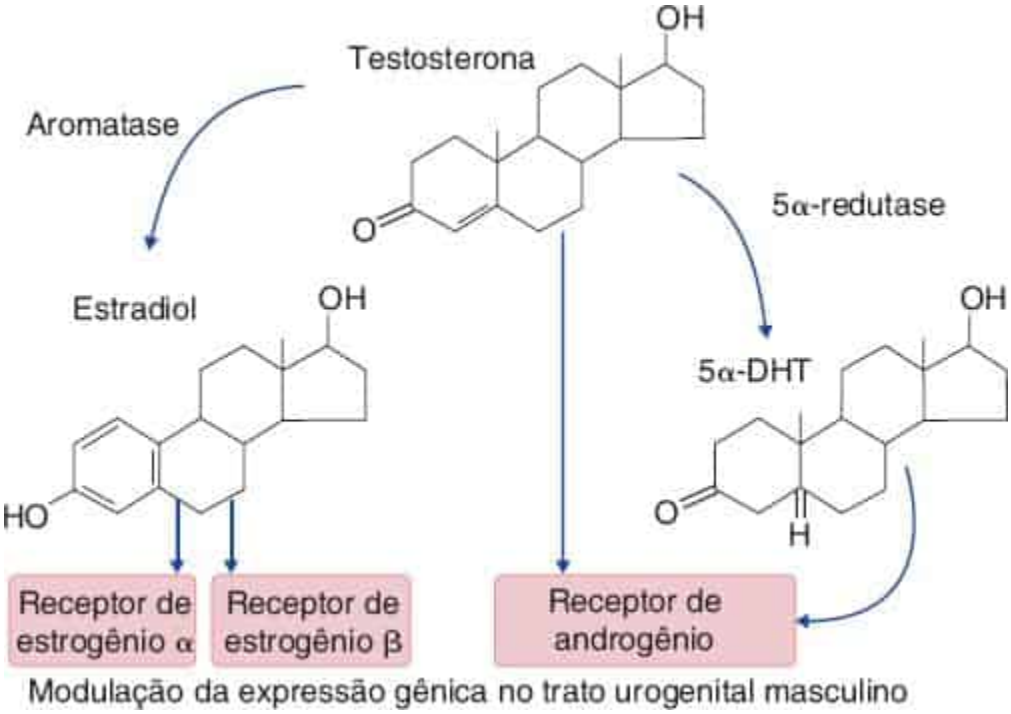


**FIGURA 221.3 A ação da testosterona é mediada diretamente (receptor de androgênios), após conversão em estradiol (receptor de estrogênios α ou β) ou após conversão em di-hidrotestosterona (DHT; receptor de androgênios).** (De Kuiper GCJM, Carlquist M, Gustafsson JA. Estrogen is a male and female hormone. *Sci Med.* 1998;5:36-45.)

O encéfalo é o centro de integração do sistema de resposta sexual. Processa os estímulos sensitivos e sinais hormonais para criar a mensagem neuronal hipotalâmica que atravessa a medula espinal até os tratos de saída simpáticos e parassimpáticos sacrais de T9-12. Os nervos do plexo autônomo não adrenérgico, não colinérgico, iniciam a vasodilatação da circulação arterial cavernosa e sinusoides dos corpos cavernosos do pênis por meio da liberação de vasodilatadores locais (p. ex., óxido nítrico e peptídio intestinal vasoativo) a partir do endotélio vascular e das células musculares lisas dos sinusoides (Figura 221.4). O óxido nítrico produz

dilatação do músculo liso por meio da geração de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) e da modificação do fluxo de cálcio. Os mecanismos neurogênicos que levam à vasodilatação de arteríolas e sinusoides cavernosos resultam em rápido aumento do fluxo sanguíneo do pênis e expansão dos canais vasculares; isso, por sua vez, inibe o retorno venoso por meio da compressão dos canais venosos contra a túnica albugínea e limita a drenagem venosa.

O principal efeito da testosterona sobre a função erétil é aumentar a libido. A testosterona também aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintase do pênis e potencializa o crescimento das células musculares lisas. O desejo e a fantasia sexuais são muito sensíveis à testosterona, o que explica a preservação da capacidade erétil em muitos homens com deficiência parcial de androgênio.

## Fisiologia no desenvolvimento e no envelhecimento

### Desenvolvimento do eixo reprodutor durante a infância e a puberdade

#### *Adrenarca e puberdade*

A adrenarca ocorre aproximadamente aos 7 ou 8 anos, quando a zona reticular da glândula suprarrenal sofre maturação e secreta androgênios suprarrenais, incluindo androstenediona, desidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (DHEA-S). O processo encontra-se sob o controle do hormônio adrenocorticotrófico, e não do LH ou do FSH. A androstenediona e a DHEA são pré-hormônios androgênicos, e o surto de crescimento pré-puberal e o desenvolvimento dos pelos púbicos e axilares são mediados pela conversão desses precursores em testosterona e DHT nos tecidos periféricos.

O início da puberdade é determinado por um aumento no padrão pulsátil da secreção hipotalâmica de GnRH. Os pulsos secretores de GnRH são sincronizados pelo aumento da secreção de kisspeptina e neurocinina B/dinorfina (KNDy) pelos neurônios hipotalâmicos. Esse processo caracteriza-se por surtos noturnos de secreção de LH. Com o avanço da puberdade, a sensibilidade de retroalimentação do hipotálamo e da hipófise

aos esteroides circulantes diminui, aumentando, assim, a secreção de gonadotropinas. As concentrações crescentes de testosterona intratesticular e de FSH circulante estimulam as células de Sertoli a produzir fatores que levam à maturação da espermatogênese. À medida que a espermatogênese avança, o primeiro sinal de puberdade é marcado pelo aumento de tamanho dos testículos de 3 a 5 mℓ no início da puberdade para 15 a 35 mℓ na idade adulta. Os eventos extratesticulares nos órgãos-alvo durante a puberdade são, em sua maioria, secundários à elevação dos níveis de testosterona e seus produtos metabólicos (DHT e estradiol) (Tabela 221.1). O pênis e o escroto crescem e tornam-se pigmentados. Há aumento progressivo dos pelos faciais, axilares, torácicos, abdominais, púbicos e das coxas; os cabelos na parte frontal do couro cabeludo regridem, e a voz engrossa. O desenvolvimento dos pelos genitais e sexuais e a regressão dos cabelos da parte temporal do couro cabeludo exigem a presença de DHT. Os níveis elevados de esteroides sexuais resultam em fechamento das epífises, de modo que o indivíduo alcança a estatura adulta.

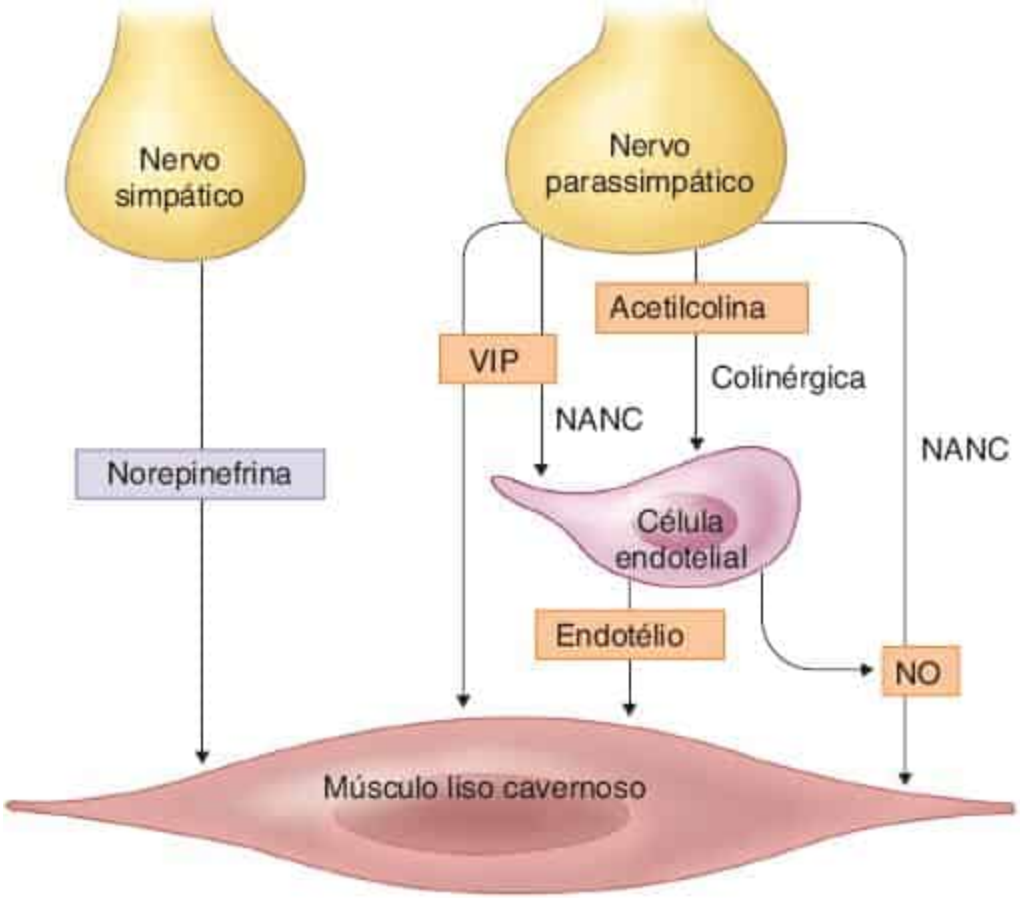


**FIGURA 221.4 A interação das vias neuronais colinérgicas, adrenérgicas e não adrenérgicas não colinérgicas (*NANC*) e a sua contribuição para a contração e a dilatação do músculo liso do pênis (*setas*).** NO = óxido nítrico; VIP = polipeptídio intestinal vasoativo. (De Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A, eds. *Campbell's Urology,* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1164.)

## *Aberrações relacionadas com o momento de ocorrência da puberdade*

A puberdade tardia, que é mais comum nos meninos do que nas meninas, é habitualmente definida quando o desenvolvimento sexual ainda não começou aos 14 anos. A maioria dos meninos com desenvolvimento tardio

apresenta distúrbio hipotalâmico-hipofisário funcional e história familiar de puberdade tardia; por fim, alcançam a maturação sexual completa. Uma vez iniciada, a puberdade é normalmente concluída em 4,5 anos. Existem muitas outras causas de puberdade tardia, incluindo genética, fármacos, doenças crônicas e doenças do hipotálamo e da hipófise. A documentação cuidadosa de alterações físicas e a determinação das concentrações séricas de LH, FSH e testosterona podem fornecer indícios valiosos sobre o início da puberdade. O aumento do tamanho testicular para mais de 3 mℓ anuncia habitualmente outros sinais de início da puberdade. A investigação e a avaliação para hiposmia ou anosmia e outros defeitos da linha mediana podem indicar uma variante comum de hipogonadismo hipogonadotrópico congênito (síndrome de Kallmann). A decisão quanto à instituição precoce do tratamento depende do grau percebido de estresse psicológico associado ao atraso de maturação. A principal preocupação está relacionada com a fusão precoce das epífises induzida pelo tratamento com testosterona, o que compromete a altura ideal; entretanto, com dosagem criteriosa e monitoramento da idade óssea, isso é incomum. Nos meninos adolescentes com puberdade tardia e baixos níveis de gonadotropinas, utiliza-se a interrupção periódica do tratamento para determinar a ocorrência de puberdade espontânea. Muitos homens adultos diagnosticados e tratados quando adolescentes para um suposto diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico alcançam a função reprodutora normal quando interrompem a terapia.

| **Tabela 221.1** | **Estágios puberais em meninos.** | |
|---|---|---|
| **ESTÁGIO/IDADE (ANOS)** | **PELOS PÚBICOS** | **ÓRGÃOS GENITAIS** |
| I | Ausência de pelos púbicos | Pênis, testículos e escroto infantis (testículos 5,0 ± 3,6 cm3) |
| II 11,7 ± 1,3 | Pelos esparsos, | Aumento do escroto |

| | | |
|---|---|---|
| | levemente pigmentados, em grande parte na base do pênis | com formação inicial de pregas e pigmentação; os testículos começam a aumentar de tamanho (6,7 ± 3,5 cm3) |
| III 13,2 ± 0,8 | Os pelos tornam-se ásperos, mais escuros, mais enrolados e compridos | O pênis cresceu em comprimento e diâmetro; os testículos medem agora 14,7 ± 6,3 cm3; o escroto está mais enrugado |
| IV 14,7 ± 1,1 | Os pelos têm as características dos pelos do adulto, porém a sua distribuição não inclui a face medial das coxas | Maior aumento do pênis, com desenvolvimento da glande; maior aumento do escroto e testículos (20,1 ± 6,2 cm3) |
| V 15,5 ± 0,7 | Os pelos são do tipo adulto e estendem-se até as coxas | O pênis e o escroto estão totalmente adultos; testículos de 29,3 ± 9,1 cm3 |

Modificada de Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23. Daniel WA Jr, Feinstein RA. Howard-Peebles P, et al. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatrics.* 1982: 101:1010-2.

A puberdade precoce em meninos é definida como o início do desenvolvimento puberal (características sexuais secundárias) antes dos 9 anos. A precocidade sexual pode ser ainda classificada em subcategorias, como puberdade precoce isossexual verdadeira ou central e pseudopuberdade precoce (periférica). A puberdade precoce central ou

verdadeira está associada a aumentos da secreção de LH e de FSH estimulada pelo GnRH (de origem hipotalâmico-hipofisária), enquanto a pseudopuberdade precoce não depende da estimulação da secreção de LH e de FSH pelo GnRH. A puberdade precoce central em meninos está frequentemente associada a uma doença do SNC (em dois terços dos casos), incluindo tumores no hipotálamo, cistos, condições inflamatórias e distúrbios convulsivos. Os achados diagnósticos incluem precocidade sexual, elevação inapropriada dos níveis séricos de LH e elevações associadas dos níveis de testosterona. A ressonância magnética pode localizar a maioria das lesões. Outra causa da puberdade precoce central consiste nos germinomas secretores de gonadotropina coriônica humana (tumores testiculares, hepáticos, hipotalâmicos ou da glândula pineal). A pseudopuberdade precoce caracteriza-se por aumento da testosterona com níveis suprimidos de LH. As causas de puberdade pseudoprecoce incluem hiperplasia suprarrenal virilizante congênita, neoplasias testiculares secretoras de testosterona. Mutações constitutivamente ativas do receptor de LH resultam em secreção descontrolada de testosterona (testotoxicose). O tratamento da puberdade precoce verdadeira consiste na remoção ou correção (com cirurgia ou radioterapia) da lesão do SNC, se possível, e em tratamento com análogos de GnRH para suprimir temporariamente a secreção de LH e de FSH. O tratamento da pseudopuberdade precoce depende da causa, porém inclui glicocorticoides para a hiperplasia suprarrenal virilizante congênita e cetoconazol (para suprimir a esteroidogênese), com ou sem antiandrogênios (p. ex., espironolactona, flutamida).

## Senescência masculina: diminuição da testosterona e de outros hormônios anabólicos

### *Deficiência de testosterona no idoso*

As concentrações sanguíneas de testosterona e de pré-hormônios androgênicos (p. ex., DHEA, DHEA-S) estão significativamente mais baixas em homens idosos do que em homens adultos jovens.[2] Os níveis séricos de testosterona total e de testosterona livre diminuem de maneira progressiva com a idade (Figura 221.5). O declínio percentual nos níveis séricos de testosterona foi estimado em até 1 a 2% por ano, embora

avaliações mais recentes realizadas no European Male Aging Study mostrem um declínio mais gradual.[3] Os níveis séricos de SHBG também aumentam com a idade nos homens, resultando em maior porcentagem de testosterona circulante ligada firmemente e, portanto, em declínio mais acentuado da testosterona livre com o envelhecimento. A obesidade reduz os níveis séricos de testosterona e de SHBG e afeta o declínio da testosterona e da testosterona livre com a idade (Figura 221.5). Em homens entre 40 e 70 anos, a taxa de prevalência bruta de deficiência de testosterona sintomática foi estimada em cerca de 2 a 6%. Os baixos níveis de testosterona estão associados a comorbidades, como obesidade, síndrome metabólica, uso crônico de substâncias (p. ex., opioides), e os sintomas mais comuns associados a baixos níveis de testosterona total ou testosterona livre em homens idosos são sexuais.

Muitos dos efeitos dos baixos níveis de testosterona em homens idosos assemelham-se aos observados em homens mais jovens com hipogonadismo. Esses efeitos consistem em diminuição da libido, da função erétil, da massa e da força musculares e da massa óssea e em comprometimento do humor e da sensação de bem-estar. Os homens idosos apresentam aumento da gordura corporal, particularmente da gordura visceral. Há considerável controvérsia sobre o fato de o hipogonadismo associado à idade ser uma condição patológica ou fisiológica.

## *Deficiência de androgênios suprarrenais em homens idosos*

Em mulheres e em homens idosos, foi constatado um acentuado declínio dos níveis circulantes de androgênios suprarrenais, particularmente DHEA e DHEA-S. Os níveis séricos de DHEA e DHEA-S alcançam um pico aproximadamente na terceira década de vida e, em seguida, declinam em cerca de 2% por ano, resultando em níveis de 10 a 20% dos valores basais aos 80 anos. A DHEA é um precursor de androgênios, como testosterona e DHT.

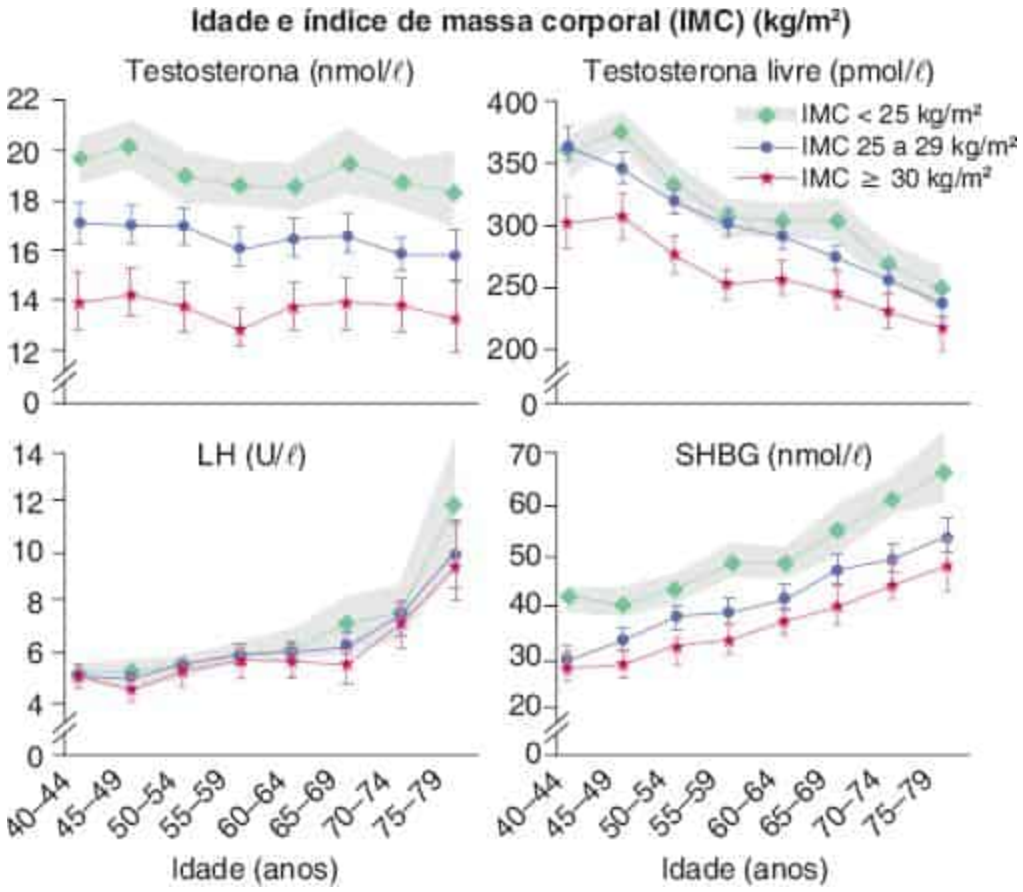


**FIGURA 221.5 Relação entre a idade, o IMC e os hormônios.** A coorte foi estratificada de acordo com o IMC em três grupos: sem obesidade (IMC < 25 kg/m$^2$), sobrepeso (IMC 25 a 30 kg/m$^2$) e obesidade (IMC > 30 kg/m$^2$). Os níveis médios de testosterona (T) total e livre e de SHBG (IC de 95% na área sombreada e linhas verticais) foram significativamente mais baixos no grupo com sobrepeso e obesidade em todas as idades, em comparação como grupo não obeso. As tendências da T total e SHBG com a idade nas três categorias de IMC foram semelhantes (indicando a ausência de interação do IMC com a idade); a tendência da T livre com a idade no grupo obeso foi menos acentuada do que nos outros dois grupos (indicando interação do IMC com a idade). O nível médio de LH não foi significativamente diferente entre os três grupos na idade mediana dos 60 anos. O nível de LH foi mais elevado no grupo sem

obesidade com mais de 70 anos, em comparação com os grupos de sobrepeso e obesidade, devido a uma interação negativa de IMC e idade. (Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2737-2745.)

## HIPOGONADISMO MASCULINO

### DEFINIÇÃO

O hipogonadismo (deficiência de androgênios) é diagnosticado em homens com sinais e sintomas consistentes e com níveis circulantes de testosterona comprovadamente baixos. A maioria dos homens com deficiência mais grave de androgênios apresenta concentrações intratesticulares de testosterona muito baixas e infertilidade. O hipogonadismo primário indica que a anormalidade se origina no testículo; caracteriza-se por níveis séricos aumentados de LH e de FSH. O hipogonadismo secundário indica a existência de um defeito no hipotálamo ou na hipófise, resultando em diminuição das gonadotropinas (LH, FSH ou ambos).[4] Ocorre hipogonadismo primário e secundário combinado no envelhecimento e em diversas doenças sistêmicas, como alcoolismo, doença hepática, síndrome metabólica, DM2, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hemocromatose e doença falciforme. A obesidade leva a baixos níveis de testosterona total e testosterona livre. São observadas reduções maiores do nível de testosterona total, visto que a obesidade não apenas diminui a secreção de testosterona, mas também reduz os níveis de SHBG. Pode ocorrer diminuição da ação dos androgênios com níveis normais ou elevados de testosterona, simulando uma deficiência de androgênios, em pacientes com defeitos dos receptores de androgênios (resistência aos androgênios), anormalidades de sinalização pós-receptor e incapacidade de converter a testosterona em seu metabólito ativo, a DHT (anormalidades da 5α-redutase).

Muitas das causas de hipogonadismo primário e secundário estão relacionadas nas Tabelas 221.2 e 221.3 (ver também Capítulo 220).

## Hipogonadismo testicular primário

O hipogonadismo primário refere-se a uma condição de deficiência de androgênios, com ou sem infertilidade, em que o processo patológico reside no testículo. A Tabela 221.2 fornece uma lista das causas comuns.

| Tabela 221.2 | Causas de insuficiência testicular primária e resistência de órgãos-alvo. |
|---|---|
| Distúrbios congênitos | |
| Distúrbios cromossômicos | |
| Síndrome de Klinefelter e síndromes relacionadas (p. ex., indivíduos do sexo masculino XXY, XXY/XY, XYY, XX) | |
| Defeitos das enzimas de biossíntese da testosterona | |
| Distrofia miotônica | |
| Distúrbios do desenvolvimento | |
| Síndrome de dietilestilbestrol pré-natal | |
| Criptorquidia | |
| Defeitos adquiridos | |
| Orquite | |
| Caxumba e outros vírus | |
| Doença granulomatosa (p. ex., tuberculose, hanseníase) | |
| Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana | |
| Doença infiltrativa (p. ex., hemocromatose, amiloidose) | |
| Lesões cirúrgicas, traumáticas, torção do testículo | |
| Irradiação | |

| |
|---|
| Toxinas (p. ex., álcool, fungicidas, inseticidas, metais pesados, óleo de algodão, DDT, outros “disruptores endócrinos” ambientais) |
| Fármacos |
| Agentes citotóxicos |
| Inibidores da síntese de testosterona e antiandrogênios (p. ex., cetoconazol, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona) |
| Etanol, opioides, outras substâncias recreativas |
| Insuficiência testicular autoimune |
| Isolada |
| Associados a outros distúrbios de órgãos específicos (p. ex., doença de Addison, tireoidite de Hashimoto, diabetes melito insulinodependente) |
| Síndrome de resistência aos androgênios |
| Deficiência da 5α-redutase |
| Doenças sistêmicas* (p. ex., cirrose, insuficiência renal crônica, doença falciforme, síndrome de imunodeficiência adquirida, amiloidose) |
| Envelhecimento* |

*As doenças sistêmicas e o envelhecimento produzem um padrão misto de disfunção testicular e hipotalâmico-hipofisária.

| Tabela 221.3 | Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico. |
|---|---|
| **IDIOPÁTICO OU CONGÊNITO** | |
| Deficiência isolada de hormônio de liberação das gonadotropinas | |
| Com anosmia (síndrome de Kallmann) | |

Com outras anormalidades (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal)

Deficiência parcial de hormônio de liberação das gonadotropinas (síndrome do eunuco fértil)

Deficiência múltipla de hormônios hipotalâmicos e hipofisários

Hipoplasia ou aplasia hipofisária

**ADQUIRIDA**

Lesão cerebral traumática, após cirurgia ou irradiação

Neoplasia

Adenoma hipofisário (prolactinoma, outros tumores funcionais e não funcionais)

Craniofaringioma, germinoma, glioma, leucemia, linfoma

Infarto hipofisário, aneurisma de artéria carótida

Doenças infiltrativas e infecciosas do hipotálamo e da hipófise (sarcoidose, tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sífilis, abscesso, histiocitose X, hemocromatose)

Hipofisite autoimune

Envelhecimento e doenças sistêmicas*

Obesidade

Desnutrição

Anorexia nervosa, inanição, insuficiência renal, insuficiência hepática

Hormônios exógenos e fármacos

Antiandrogênios, estrogênios e antiestrogênios, progestógenos, glicocorticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, hiperprolactinemia induzida por fármacos (metoclopramida, ansiolíticos, anti-hipertensivos)

*O envelhecimento e as doenças sistêmicas produzem um padrão misto de disfunção central e testicular.

## DEFEITOS CONGÊNITOS

O defeito congênito mais comum deve-se a anormalidades cromossômicas (síndrome de Klinefelter), e translocações cromossômicas que são as causas principais de infertilidade masculina congênita (Tabela 221.2 e Capítulo 220).

## DEFEITOS ADQUIRIDOS

### Caxumba, orquite, hanseníase, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e hemocromatose

Após a puberdade, a caxumba (Capítulo 345) está associada à orquite clínica em 25% dos casos, e 60% dos pacientes afetados tornam-se estéreis. Durante a orquite aguda, os testículos apresentam-se inflamados, dolorosos e tumefeitos. Isso é seguido por redução gradual do tamanho. Os testículos podem readquirir o seu tamanho e funções normais ou podem atrofiar. Os defeitos da espermatogênese ocorrem com mais frequência e mais precocemente do que a disfunção das células de Leydig. Por conseguinte, os pacientes com infertilidade pós-orquítica podem apresentar níveis normais de testosterona e de LH, com níveis séricos elevados de FSH. Com o passar do tempo, podem surgir elevações nos níveis de LH e redução dos níveis de séricos de testosterona. A hanseníase (Capítulo 310) também pode causar orquite e insuficiência gonadal. Com frequência, a infecção pelo HIV está associada ao hipogonadismo, que pode ser hipogonadotrópico ou hipergonadotrópico. A hemocromatose (Capítulo 201) pode afetar o hipotálamo e a hipófise, além de atuar diretamente no testículo. Homens podem apresentar hipogonadismo hipogonadotrópico funcional causado por exercício ou perda de peso excessivos.[4b]

### Traumatismo

A posição exposta dos testículos no escroto os torna particularmente suscetíveis à lesão, que pode exigir intervenção cirúrgica em caráter de emergência para prevenir atrofia permanente dos testículos. A lesão cirúrgica durante a cirurgia de escroto para hérnia, varicocele e vasectomia pode resultar em dano testicular permanente.

## Irradiação

A exposição dos testículos à irradiação no tratamento de doenças malignas produz lesão das células germinativas testiculares e, com menos frequência, dano às células de Leydig.

## FÁRMACOS, SUBSTÂNCIAS E TOXINAS

A quimioterapia, em particular com agentes alquilantes, como a ciclofosfamida e o bussulfano, frequentemente leva ao dano irreversível das células germinativas. Os metais pesados (chumbo, cádmio) e o óleo de algodão (gossipol) provocam dano às células germinativas. As células de Leydig são relativamente menos suscetíveis à maioria dos agentes quimioterápicos do que as células de Sertoli e as células germinativas. Alguns medicamentos podem interferir na biossíntese de testosterona (p. ex., cetoconazol, espironolactona) ou na sua ação (p. ex., ciproterona, flutamida). O etanol, independentemente de seu papel como causador de doença hepática, inibe a biossíntese de testosterona. A maconha, a heroína, a metadona, o acetato de medroxiprogesterona, outras progestinas e os estrogênios reduzem os níveis de testosterona, principalmente por meio da diminuição do LH. O tratamento clínico com androgênios, como a testosterona e a DHT, e os esteroides anabólicos sintéticos ou seu uso ilícito (p. ex., em atletas e fisiculturistas) reduzem os níveis séricos de LH e FSH e as contagens de espermatozoides. Os níveis séricos de testosterona tornam-se baixos após o uso de DHT e de agentes anabólicos sintéticos. As toxinas ambientais, como os fungicidas e os inseticidas (p. ex., DBCP, metabólitos do DDT, vinclozolina) e os subprodutos da indústria de plásticos (p. ex., ftalatos, bisfenol A), são denominados "disruptores endócrinos", visto que essas substâncias químicas podem ter efeitos estrogênicos e antiandrogênicos fracos, e foi constatado que provocam disgenesia testicular em filhotes machos, quando administrados em grandes doses a roedores fêmeas grávidas. Os dados que associam os "disruptores endócrinos" à disfunção reprodutiva masculina nos seres humanos provém principalmente de estudos de associações e não provam uma causalidade.[5]

## INSUFICIÊNCIA TESTICULAR AUTOIMUNE

Podem ocorrer anticorpos dirigidos contra a fração microssomal das células de Leydig como distúrbio isolado ou como parte de um distúrbio multiglandular (Capítulo 218) que acomete, em graus variáveis, a tireoide, a hipófise, as glândulas suprarrenais, o pâncreas e outros órgãos.

## RESISTÊNCIA AOS ANDROGÊNIOS (DEFICIÊNCIA DE ÓRGÃOS-ALVO SENSÍVEIS AOS ANDROGÊNIOS)

Determinadas condições apresentam fenótipos clínicos que simulam a deficiência de testosterona na ausência de redução dos níveis de testosterona. Esses estados de resistência aos androgênios podem ser induzidos por fármacos (antiandrogênios) ou por defeitos genéticos no receptor de androgênios, defeitos congênitos ou adquiridos de sinalização pós-receptor de androgênios ou deficiência de 5α-redutase (Capítulo 220).

### Hipogonadismo associado a doenças sistêmicas

Ocorrem anormalidades do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular em diversas doenças sistêmicas, incluindo insuficiência hepática, insuficiência renal, desnutrição grave, anemia falciforme, doença maligna avançada, obesidade grave, síndrome metabólica, DM2, fibrose cística e amiloidose, bem como em indivíduos submetidos a hemodiálise crônica. Os efeitos da cirrose hepática sobre a função testicular são complexos e podem estar associados aos efeitos tóxicos diretos do consumo contínuo de álcool ou podem ser independentes deles. Ginecomastia, atrofia testicular e disfunção erétil constituem sinais concomitantes de cirrose. Em 50% dos casos, ocorre diminuição da espermatogênese, com fibrose peritubular. Em geral, os níveis de estradiol estão elevados. Isso resulta em aumento da razão entre os níveis séricos de estradiol e testosterona, frequentemente associado à ginecomastia. Na anemia falciforme e na talassemia maior, os meninos podem apresentar comprometimento da maturação sexual, e os homens, com frequência, são inférteis. Diabetes melito e obesidade constituem dois fatores importantes no hipogonadismo.[6] Dados recentes mostram que o DM2 está associado a baixos níveis sanguíneos de testosterona, principalmente em consequência da disfunção hipotalâmico-hipofisária; a

diminuição dos níveis séricos de testosterona está correlacionada com o grau de hiperglicemia.

## Insuficiência gonadal secundária (hipogonadismo hipogonadotrópico)

## HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO CONGÊNITO

O hipogonadismo hipogonadotrópico representa deficiência na secreção de gonadotropinas (LH e FSH), devido a uma anormalidade intrínseca ou funcional do hipotálamo ou da hipófise (ver anteriormente e no Capítulo 220). O hipogonadismo hipogonadotrópico congênito é causado or mutações de genes que regulam a migração de neurônios GnRH (p. ex., síndrome de Kallmann, na qual o hipogonadismo está associado a anosmia ou hiposmia e outras anomalias) ou secreção de GnRH.[6b] As anormalidades na liberação de kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy) pelos neurônios hipotalâmicos e as deficiências de receptores surgiram como importante causa de deficiência de GnRH. Esses distúrbios resultam em disfunção secundária das células de Leydig (ver Tabela 221.3). As manifestações clínicas dependem da idade do paciente no início do distúrbio.

## DISTÚRBIOS HIPOGONADOTRÓPICOS ADQUIRIDOS E DISTÚRBIOS FUNCIONAIS

### Anorexia nervosa e perda de peso

A anorexia nervosa (Capítulo 206) e perda de peso são exemplos de defeitos funcionais que resultam em baixos níveis séricos de testosterona. Os homens e as mulheres com anorexia nervosa apresentam manifestações de hipogonadismo hipogonadotrópico. A inanição também pode reduzir a secreção de gonadotropinas. O exercício vigoroso exerce efeitos mínimos sobre a função testicular nos homens.

### Estresse e doença

O estresse intenso (p. ex., cirurgia, traumatismo) e doença sistêmica também reduzem os níveis de gonadotropinas e de testosterona. Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários orgânicos incluem lesões neoplásicas, granulomatosas, infiltrativas e pós-traumáticas na região do hipotálamo e da hipófise.

## Tumores hipofisários

Os prolactinomas manifestam-se de maneira diferente em homens e mulheres (Capítulo 211). Nos homens, esses tumores são habitualmente grandes (> 1 cm de diâmetro; macroadenomas) por ocasião em que são detectados. Os homens com macroadenomas secretores de prolactina geralmente apresentam hipogonadismo, disfunção erétil e manifestações visuais em consequência de extensão suprasselar. Nos tumores pequenos, o hipogonadismo hipogonadotrópico pode ser devido aos efeitos supressores sobre o GnRH anteriormente descritos; entretanto, nos tumores grandes, pode resultar também de um efeito expansivo que provoca dano aos gonadotrofos não neoplásicos.

Os grandes tumores hipofisários não secretores de prolactina (hormônio de crescimento, hormônio adrenocorticotrófico, glicopeptídio e célula nula) também podem produzir insuficiência de gonadotropinas, em consequência do dano à hipófise adjacente normal (Capítulo 211), resultando em diminuição dos níveis séricos de LH e de testosterona.

## Hipofisite autoimune

Na hipofisite autoimune há comprometimento da hipófise e/ou do infundíbulo, resultando em aumento das dimensões da hipófise que pode involuir espontaneamente ou exigir tratamento farmacológico da inflamação para evitar hipogonadismo hipogonadotrópico. A imunoterapia de câncer com inibidores de pontos de controle imunológicos (Capítulo 169) pode induzir hipofisite, resultando em insuficiência suprarrenal, tireóidea e gonadal secundária. A recuperação de hipogonadismo central é mais comum do que a recuperação de insuficiência suprarrenal ou tireoidea.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DO HIPOGONADISMO

O diagnóstico baseia-se nos sinais e sintomas clínicos e na redução dos níveis séricos de testosterona. A faixa de referência da testosterona sérica total em uma população de homens adultos jovens varia em diferentes laboratórios e populações. A faixa normal harmonizada em uma população saudável sem obesidade de homens europeus e americanos de quatro estudos de coortes de grande porte, de 19 a 39 anos, é de 264 a 916 ng/dℓ.

### Anamnese

A anamnese deve concentrar-se no descenso testicular, desenvolvimento puberal, frequência do barbear, alterações dos pelos corporais e doenças sistêmicas atuais e anteriores. Uma história sexual completa deve incluir alterações da libido, das funções erétil e ejaculatória, frequência de masturbação, atividade sexual e fertilidade (inclusive as de parceiras(os) atuais e anteriores). Devem-se obter informações sobre a ocorrência de orquite anterior, queixas sinopulmonares, infecções sexualmente transmissíveis, vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções geniturinárias e procedimentos cirúrgicos anteriores, passíveis de afetar o sistema reprodutor (p. ex., vasectomia, reparo de hérnia, prostatectomia, ligadura de varicocele). A história social deve incluir tabagismo e etilismo. A história de medicamentos e substâncias autoprescritas inclui substâncias psicoativas, opioides, esteroides anabólicos, uso de glicocorticoides, inibidores da 5α-redutase e tratamentos psiquiátricos, anti-hipertensivos, antiandrogênicos, citotóxicos e de medicina alternativa, toxinas ambientais e exposição ao calor (incluindo saunas e banheiras de hidromassagem) e irradiação.

### Exame físico

O exame físico geral é complementado pelas medidas de altura e envergadura; caracterização da distribuição dos pelos faciais, púbicos e corporais; presença de acne e rugas faciais; exame das mamas à procura de ginecomastia; avaliação da massa muscular e adiposidade; medida do comprimento do pênis e localização do meato uretral; exame da próstata por

toque retal; e avaliação do campo visual se houver suspeita de hipogonadismo secundário. O exame do escroto deve incluir avaliação da fusão na linha mediana (p. ex., escroto bífido, hipospadias); tamanho e consistência dos testículos; pesquisa de massas intratesticulares; anormalidades do epidídimo; presença bilateral do ducto deferente; e varicocele, hidrocele ou hérnias. Em geral o volume testicular normal é superior a 15 mℓ. Os homens asiáticos apresentam tamanho testicular médio ligeiramente menor. Em geral, diminuição do volume testicular indica redução no número de células espermatogênicas, visto que os túbulos seminíferos representam mais de 80% do volume testicular.

## Exames laboratoriais

Devido à existência de um acentuado ritmo diurno da secreção de testosterona nos homens jovens (mais elevada pela manhã), a testosterona, o LH e o FSH são determinados rotineiramente em amostras de sangue coletadas pela manhã. Existe uma ampla faixa de valores de referência desses hormônios, devido, em parte, à variabilidade das medições, mas também influenciada pelos critérios de seleção da população de referência. Os laboratórios dos hospitais têm utilizado, em sua maioria, métodos de imunoensaio para medir o nível sérico de testosterona, e esses métodos podem carecer de precisão para baixos níveis séricos de testosterona. Estudos recentes sugerem que os métodos que utilizam a cromatografia de líquido ou gasosa e a espectrometria de massa fornecem resultados mais acurados, até mesmo na presença de níveis séricos muito baixos de testosterona. Os Centers for Disease Control (CDC) desenvolveram um sistema externo para harmonizar as medições laboratoriais com um método padronizado validado.

As medições da testosterona total podem constituir indicadores errôneos do estado secretor das células de Leydig em condições nas quais os níveis de SHBG estão anormais (ver seção anterior). Nessas circunstâncias, pode ser útil recorrer à medição da testosterona livre (por um método de diálise de equilíbrio), testosterona biodisponível (que consiste na testosterona livre mais a testosterona ligada à albumina) ou testosterona livre calculada (pelas medições da testosterona total e SHBG).

Os níveis elevados de LH e de FSH distinguem o hipogonadismo primário do secundário (ambos apresentam baixos níveis séricos de testosterona); entretanto, muitos homens idosos com baixos níveis séricos de testosterona apresentam concentração normal de LH. Os níveis séricos de prolactina devem ser medidos em todos os casos de baixos níveis de testosterona, casos de baixos níveis de LH (hipogonadismo hipogonadotrópico) e em homens com lesões expansivas da hipófise diagnosticadas ou com galactorreia. A DHT é medida em casos de diferenciação anormal dos órgãos genitais e quando há suspeita de deficiência de 5α-redutase. Deve-se medir o nível sérico de estradiol em casos de ginecomastia. Pode ser necessária a avaliação de outros precursores e produtos da testosterona em circunstâncias especiais, incluindo suspeita de defeitos enzimáticos congênitos. A análise do sêmen (espermograma) é o *padrão de referência* do exame laboratorial para infertilidade masculina.

As seguintes regras sobre a medição da testosterona sérica aplicam-se à maioria dos homens jovens e de meia-idade com suspeita de hipogonadismo. Se o nível sérico de testosterona total pela manhã estiver repetidamente abaixo de 230 ng/dℓ (8 nmol/ℓ), e se o paciente apresentar sinais ou sintomas compatíveis com estado de baixo nível de testosterona, hipogonadismo é provável e indica-se a reposição com testosterona. Se o nível sérico de testosterona estiver entre 230 e 320 ng/dℓ, com níveis séricos normais de LH, o paciente pode ou não apresentar hipogonadismo clínico, e a reposição de androgênios pode não melhorar os sinais/sintomas (p. ex., disfunção sexual). Por conseguinte, quando o nível sérico de testosterona total é limítrofe, e o LH não está aumentado, indica-se uma das medições de testosterona bioativa (p. ex., testosterona livre). As diretrizes para homens com mais de 60 anos são menos bem definidas. Como os níveis de SHBG estão, com frequência, elevados, os níveis de testosterona total podem superestimar as formas biologicamente ativas. Um nível sérico de testosterona total acima de 350 a 400 ng/dℓ indica que o hipogonadismo é muito improvável como causa dos sintomas, e o médico deve investigar outras etiologias para explicar os sintomas.

## TRATAMENTO

## Indicações

A principal indicação clínica para tratamento com reposição com androgênios é o hipogonadismo masculino (Tabela 221.4).[6c] Em cerca de 10% dos homens com hipogonadismo idiopático revertido por meio de tratamento com testosterona, a reversão é mantida após a interrupção do tratamento. Isso sugere que alguns pacientes com baixo nível sérico de testosterona podem apresentar uma causa transitória da deficiência.

Os efeitos benéficos da reposição de testosterona foram demonstrados em homens idosos com níveis séricos relativamente baixos de testosterona. A terapia de reposição com testosterona (até 3 anos) diminui a massa de gordura, aumenta a massa corporal magra, melhora a força e aumenta a densidade mineral óssea (DMO) em homens idosos.[A1] O tratamento com gel de testosterona suficiente para elevar os níveis séricos de testosterona para a faixa média normal de homens jovens melhora a atividade sexual, a libido, a função erétil e o humor,[A2–A3, A3b] corrige a anemia inexplicável[A4] e aumenta a DMO e a força.[A5] O efeito sobre a atividade física é modesto, na melhor das hipóteses, e não se observa nenhuma melhora na cognição.[A6] Os homens tratados com testosterona apresentam aumento significativo do volume da placa não calcificada por angiotomografia coronariana,[A7] porém não houve aumento dos eventos adversos cardiovasculares ao longo de menos de 3 anos, aproximadamente, de duração dos vários ensaios clínicos randomizados.[A8] Entretanto, em estudos de coorte com acompanhamento de maior duração, os dados de risco cardiovascular são menos claros.[7–9] A terapia de reposição com testosterona não parece afetar os sinais/sintomas das vias urinárias inferiores.[A9]

Atualmente, o tratamento com testosterona não é recomendado para melhorar a energia, a vitalidade, a função física ou a cognição.[9b,9c] Não é preconizado para homens idosos com câncer de próstata ou suspeita dele, com insuficiência

cardíaca moderada a grave, apneia do sono grave não corrigida ou massa eritrocitária elevada.[10–12] Deve-se efetuar um toque retal, determinar o nível de antígeno prostático específico, e os sintomas de obstrução grave do sistema urinário devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com testosterona.

Em homens idosos com deficiência de DHEA, a administração oral de DHEA aumenta as concentrações séricas de DHEA e DHEA-S até níveis encontrados em homens jovens. Todavia, os níveis séricos de testosterona não se modificam, e os pacientes não apresentam efeitos benéficos relatados sobre a qualidade de vida, a função sexual, o humor, a composição corporal e a capacidade de atividade física.[A10]

As contraindicações absolutas para terapia de reposição com androgênio incluem carcinoma da próstata e da mama masculina. Os androgênios devem ser utilizados com cautela em homens idosos com próstata aumentada e sintomas urinários, hematócrito elevado e distúrbios respiratórios relacionados com o sono.

## Sistema de administração de testosterona

A Tabela 221.5 apresenta os diversos métodos de administração do tratamento com testosterona.

Os ésteres de testosterona, como as injeções de enantato (ou cipionato) de testosterona, são amplamente utilizados nos EUA e no mundo inteiro. A dose recomendada é de 150 a 200 mg IM, uma vez a cada 2 a 3 semanas. Estudos mais recentes mostraram que esses ésteres de testosterona de ação média longa podem ser administrados por via subcutânea (SC) semanalmente, produzindo níveis de testosterona mais estáveis em comparação com as injeções intramusculares. As injeções de undecanoato de testosterona, em doses de 750 mg administradas a cada 10 semanas ou 1.000 mg a cada 12 semanas, constituem a terapia de reposição de testosterona preferida em muitas partes do mundo, mas não nos EUA, devido às exigências regulamentares de um período de observação por cerca de 30 minutos após a injeção para episódios de tosse.

Os androgênios 17α-alquilados modificados (metiltestosterona e muitos esteroides anabólicos), que estão disponíveis em preparações orais, não são recomendados para reposição de androgênios. Esses agentes podem levar a anormalidades da função hepática, acentuada redução do colesterol das lipoproteínas de alta densidade e elevação dos níveis de colesterol total, em comparação com os ésteres de testosterona. Recentemente, as cápsulas de undecanoato de testosterona oral foram aprovadas pela FDA nos EUA.[12b] As cápsulas, que contêm 158 a 396 mg de undecanoato de testosterona em um sistema de fornecimento do fármaco autoemulsificante, devem ser tomadas 2 vezes/dia com alimento. A liberação transbucal de testosterona por meio de comprimidos mucoadesivos (30 mg aplicados 2 vezes/dia) resulta em níveis de testosterona na faixa fisiológica por meio de sua absorção direta na circulação sistêmica, evitando, assim, os efeitos de primeira passagem do fígado. Os comprimidos podem ser desalojados da membrana mucosa bucal.

Implantes de testosterona cristalina estão disponíveis para tratamento crônico do hipogonadismo. Os níveis séricos de testosterona são mantidos na faixa fisiológica por 4 a 6 meses, dependendo do número de implantes inseridos SC. Os implantes não são habitualmente utilizados, porém estão ganhando alguma popularidade entre urologistas nos EUA; são amplamente utilizados na Austrália e no Reino Unido.

Nos EUA, dispõe-se, há 15 anos, da administração de testosterona transdérmica por meio de adesivos e géis cutâneos. Os adesivos não escrotais liberam 5 mg/dia de testosterona, que representa a taxa de produção fisiológica. Esses adesivos proporcionam níveis de testosterona dentro da faixa normal, porém apresentam incidência elevada de irritabilidade cutânea (vermelhidão, edema e formação de vesículas). Foram desenvolvidos géis/loção de testosterona hidroalcoólicos e não alcoólicos para aplicação transdérmica, que passaram a constituir as formulações de testosterona mais amplamente utilizadas nos EUA. A dose habitual é de 50 a 100 mg de gel de testosterona a

1, 1,62 e 2%, aplicados diariamente à pele, fornecendo 5 a 10 mg de testosterona ao corpo. A administração transdérmica resulta em uma concentração sérica mais consistente e provoca pouca irritação cutânea. É possível haver transferência da testosterona do usuário para outra pessoa durante o uso rotineiro, e isso pode ser uma preocupação se houver contato próximo com a pele de mulheres e crianças. É necessário utilizar roupas de proteção ou tomar um banho para evitar a transferência de testosterona por meio de contato pele a pele.

A Tabela 221.6 mostra os benefícios e os efeitos colaterais potenciais do tratamento com androgênios. Em homens com hipogonadismo, a reposição de androgênio leva ao desenvolvimento e à manutenção das características sexuais secundárias. A testosterona exerce efeitos anabólicos importantes sobre o músculo e o osso e melhora tanto a libido quanto a disfunção sexual. Apresenta menos efeito sobre a disfunção erétil. Não exerce efeito significativo a curto prazo sobre a próstata, porém aumenta o seu volume em cerca de 4,5 mℓ em média após 12 meses de tratamento com gel de testosterona.[13]

| **Tabela 221.4** | **Indicações para terapia com androgênios.** |
|---|---|
| Deficiência de androgênios (hipogonadismo) (sinais, sintomas e baixo nível de testosterona) | |
| Microfalo (neonatal) | |
| Puberdade tardia em meninos | |
| Edema angioneurótico | |
| Outros usos possíveis ou em fase de investigação | |
| Contracepção hormonal masculina | |
| Sarcopenia associada ao câncer, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, infecção crônica, fragilidade em mulheres e homens idosos | |

Distúrbio sexual hipoativo após a menopausa

| Tabela 221.5 | Preparações de androgênios. | |
|---|---|---|
| **VIA DE ADMINISTRAÇÃO** | **PREPARAÇÃO** | **DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO** |
| Oral* | Undecanoato de testosterona | 158 a 396 mg VO, 2 ou 3 vezes/dia com alimento |
| Bucal | Testosterona transbucal, comprimidos mucoadesivos | 30 mg, 2 vezes/dia |
| Injeção | Enantato e cipionato de testosterona | 100 mg/semana IM ou 150 a 200 mg IM a cada 2 semanas<br>50 a 100 mg/semana SC |
| | Undecanoato de testosterona | 750 a 1.000 mg IM, a cada 10 a 12 semanas |
| Implante | Implantes de testosterona | Implantes de 75 mg (nos EUA), 6 a 10 implantes inseridos, uma vez a cada 4 a 6 meses |
| Transdérmica | Adesivo não escrotal | Dois adesivos, cada um liberando 2,5 mg de testosterona/dia; ou um adesivo liberando 5 mg de testosterona/dia<br>Um adesivo liberando 5 mg de testosterona/dia |

| | | |
|---|---|---|
| Gel transdérmico | Gel para uso tópico | Gel de 1 a 2% aplicado 1 vez/dia, liberando 50 a 100 mg de testosterona na pele e 5 a 10 mg no corpo |

*Os androgênios 17α-alquilados orais modificados, como metiltestosterona, fluoximesterona, oximetolona, estanozolol e oxandrolona, não são recomendados para o tratamento de estados de deficiência androgênica, devido ao potencial hepatotóxico e aos efeitos adversos sobre os lipídios séricos. IM = intramuscular; VO = via oral; SC = via subcutânea.

## INFERTILIDADE MASCULINA

### DEFINIÇÃO

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal engravidar depois de pelo menos 1 ano de relações sexuais frequentes sem proteção. Se não tiver ocorrido gravidez depois de 3 anos, é mais provável que a infertilidade persista se não for instituído tratamento clínico.

### EPIDEMIOLOGIA

Os estudos realizados nos EUA e na Europa mostraram prevalência de infertilidade em 1 ano em 15% dos casais. A prevalência nos países em desenvolvimento tende a ser maior, devido à maior prevalência de infecção do sistema genital. Entre os casos de subfertilidade, 30 a 35% podem ser atribuídos a fatores predominantemente femininos, 25 a 30%, a fatores masculinos; e 25 a 30% a problemas em ambos os parceiros.

**Tabela 221.6** **Terapia com androgênios: riscos *versus* benefícios.**

| BENEFÍCIOS | RISCOS |
|---|---|
| Desenvolvimento ou manutenção de características sexuais secundárias | Retenção de líquidos<br>Ginecomastia |

| | |
|---|---|
| Aumento da libido e da função sexual | Acne, pele oleosa |
| Aumento da força e da massa musculares | Aumento do hematócrito, eritrocitose |
| Aumento da densidade mineral óssea | Diminuição do HDL-colesterol (os agentes orais produzem mais efeito) |
| Melhora da anemia | Apneia do sono |
| Diminuição da gordura corporal e visceral | Comportamento agressivo (?) |
| Melhora do humor | Doença da próstata |
| Efeito sobre a cognição (?) | Hiperplasia prostática benigna (?) |
| Efeito sobre a vitalidade e a qualidade de vida (?) | Carcinoma de próstata (agravamento do câncer existente) |
| Diminuição do risco de doença cardiovascular (estudos epidemiológicos); sem benefícios/risco em estudos clínicos | Aumento dos eventos adversos cardiovasculares em um estudo de homens idosos com fragilidade e com múltiplas comorbidades |

## BIOPATOLOGIA

Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários constituem causas infrequentes de infertilidade masculina e são discutidos na seção sobre hipogonadismo e deficiência de androgênios. Os distúrbios testiculares constituem a causa identificável mais frequente de infertilidade (ver Tabela 221.2). O epidídimo é a principal localização de maturação dos espermatozoides e lumicrina secretada por células germinativas parece ser crítica para esse

processo. Alterações nessas vias podem explicar muitos casos de infertilidade masculina e agentes com esses efeitos poderiam vir a se tornar contraceptivos masculinos.[13b] Graças ao advento do sequenciamento gênico, pelo menos 20% a 30% dos casos de infertilidade masculina podem atualmente ser atribuídos a causas genéticas. As microdeleções do cromossomo Y estão sendo cada vez mais reconhecidas como causa genética de azoospermia e de oligozoospermia grave. Até 25% dos homens inférteis apresentam microdeleções no braço longo do cromossomo Y, muitas das quais estão mapeadas na região Yq11 do cromossomo, que é denominada fator de azoospermia (AZF). As mutações nas regiões a e b do AZF estão associadas à azoospermia, enquanto as mutações na região c do AZF podem estar associadas a oligozoospermia. A deleção gr/gr remove um grande segmento do gene de AZFc e representa um fator de risco significativo de oligozoospermia em algumas populações, mas não em todas elas. Foram descritas mutações no gene 11 expresso no testículo (*TEX11*) e em outros genes, como NR5A1 e DMRT1, que constituem uma causa comum de parada da meiose e azoospermia em homens inférteis.[14,15] Os defeitos do cromossomo Y são transmissíveis a filhos do sexo masculino se os casos forem tratados com sucesso por TRA. Por conseguinte, devem-se efetuar um teste genético e aconselhamento antes de considerar o uso de tecnologias, como injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). A existência de uma varicocele reduz a fertilidade masculina, talvez por lesão do epitélio dos túbulos seminíferos.

## DIAGNÓSTICO

A abordagem ao diagnóstico de um casal com infertilidade deve consistir no tratamento tanto do homem quanto da mulher (Figuras 221.6 e 221.7).[15b-15d] É preciso realizar exame cuidadoso dos testículos para descartar a possibilidade de varicocele.

O exame do ejaculado constitui a base para a investigação de um homem infértil (Tabela 221.7). As amostras de sêmen são coletadas no consultório ou em casa, de preferência após 2 a 7 dias de abstinência de atividade ejaculatória. Os valores de referência geralmente aceitos para o espermograma são fornecidos na Tabela 221.8. A concentração normal de

espermatozoides é superior a 15 milhões/mℓ, com um número total de espermatozoides de mais de 39 milhões por ejaculado; entretanto, homens com contagens mais baixas de espermatozoides podem ser férteis. Mais de 40% dos espermatozoides devem ser móveis, e mais de 32% devem demonstrar um padrão de motilidade progressivo. Com base em critérios estritos para a avaliação da morfologia dos espermatozoides, a porcentagem de formas morfologicamente normais deve ser superior a 4%. Existe uma considerável sobreposição na qualidade do sêmen de homens férteis e subférteis. A baixa concentração de espermatozoides ou a morfologia precária dos espermatozoides estão associadas a menor probabilidade de concepção normal da parceira. Em pacientes com resultados anormais do espermograma, indica-se a medição dos níveis séricos de FSH, de LH e de testosterona (ver Figura 221.6). Em geral, os níveis elevados de FSH indicam dano grave ao epitélio germinativo. A diminuição dos níveis séricos de inibina B também reflete função inadequada das células de Sertoli e pode indicar disfunção espermatogênica. A elevação das concentrações séricas de LH e de FSH, juntamente com um baixo nível sérico de testosterona, indica insuficiência pantesticular, levando ao hipogonadismo e à infertilidade. As baixas concentrações séricas de FSH, de LH e de testosterona sugerem disfunção hipotalâmico-hipofisária; é preciso medir o nível sérico de prolactina, e podem ser necessárias investigações complementares. A baixa concentração de espermatozoides e níveis suprimidos de LH, com níveis séricos elevados, normais ou baixos de testosterona (na ausência de manifestações clínicas de deficiência de androgênios), podem sugerir o uso de androgênios exógenos. O padrão hormonal na insensibilidade aos androgênios (uma causa incomum de infertilidade masculina) consiste em elevação dos níveis de LH, níveis normais de FSH e níveis séricos normais altos a elevados de testosterona. Os parâmetros hormonais normais em homens com azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado) e testículos de tamanho normal podem sugerir obstrução congênita ou adquirida do epidídimo ou do ducto deferente.

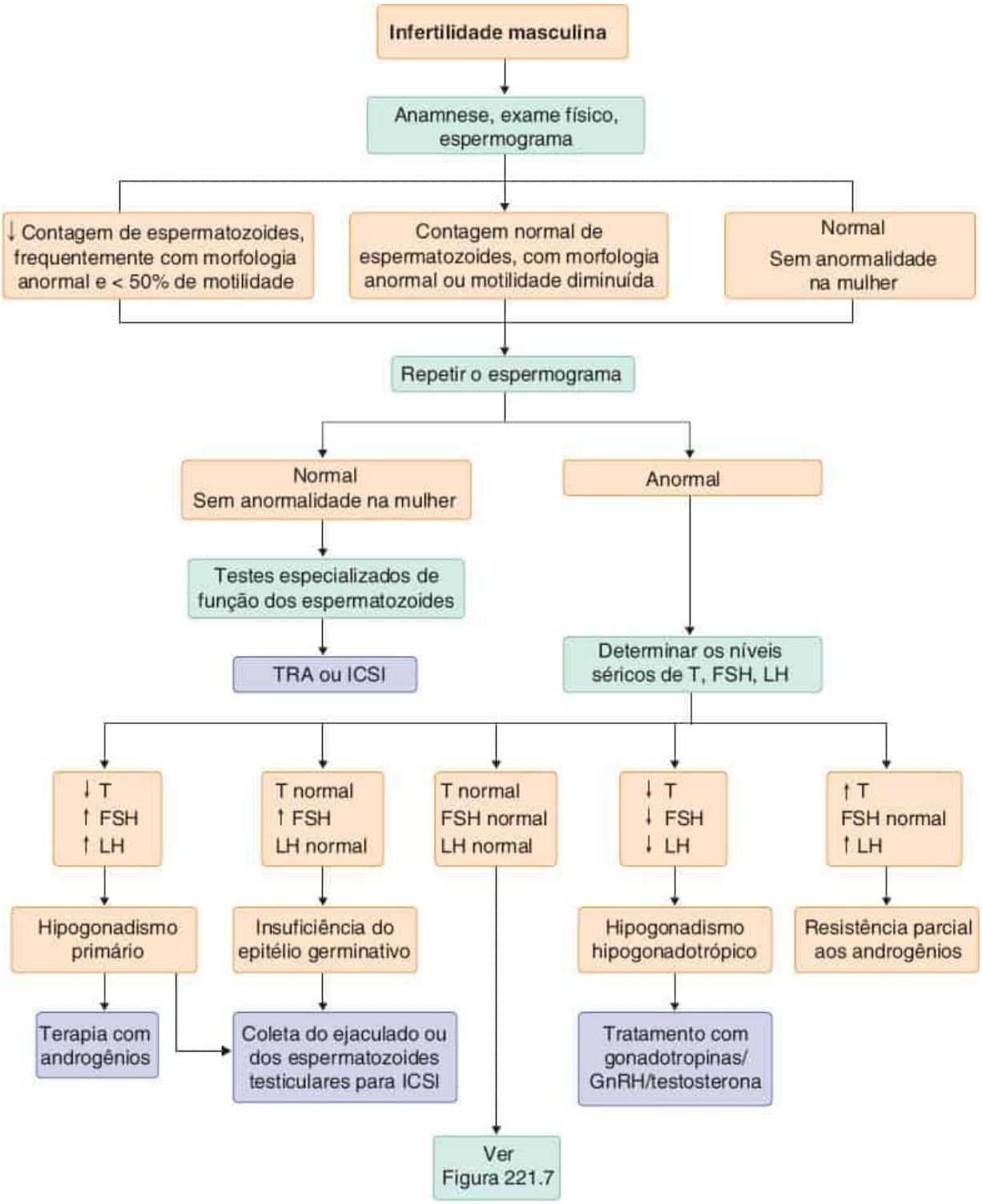


**FIGURA 221.6 Abordagem algorítmica para o diagnóstico e o tratamento da infertilidade masculina.** TRA = tecnologia de reprodução assistida; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH =

hormônio de liberação das gonadotropinas; ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; LH = hormônio luteinizante sérico; T = testosterona sérica.

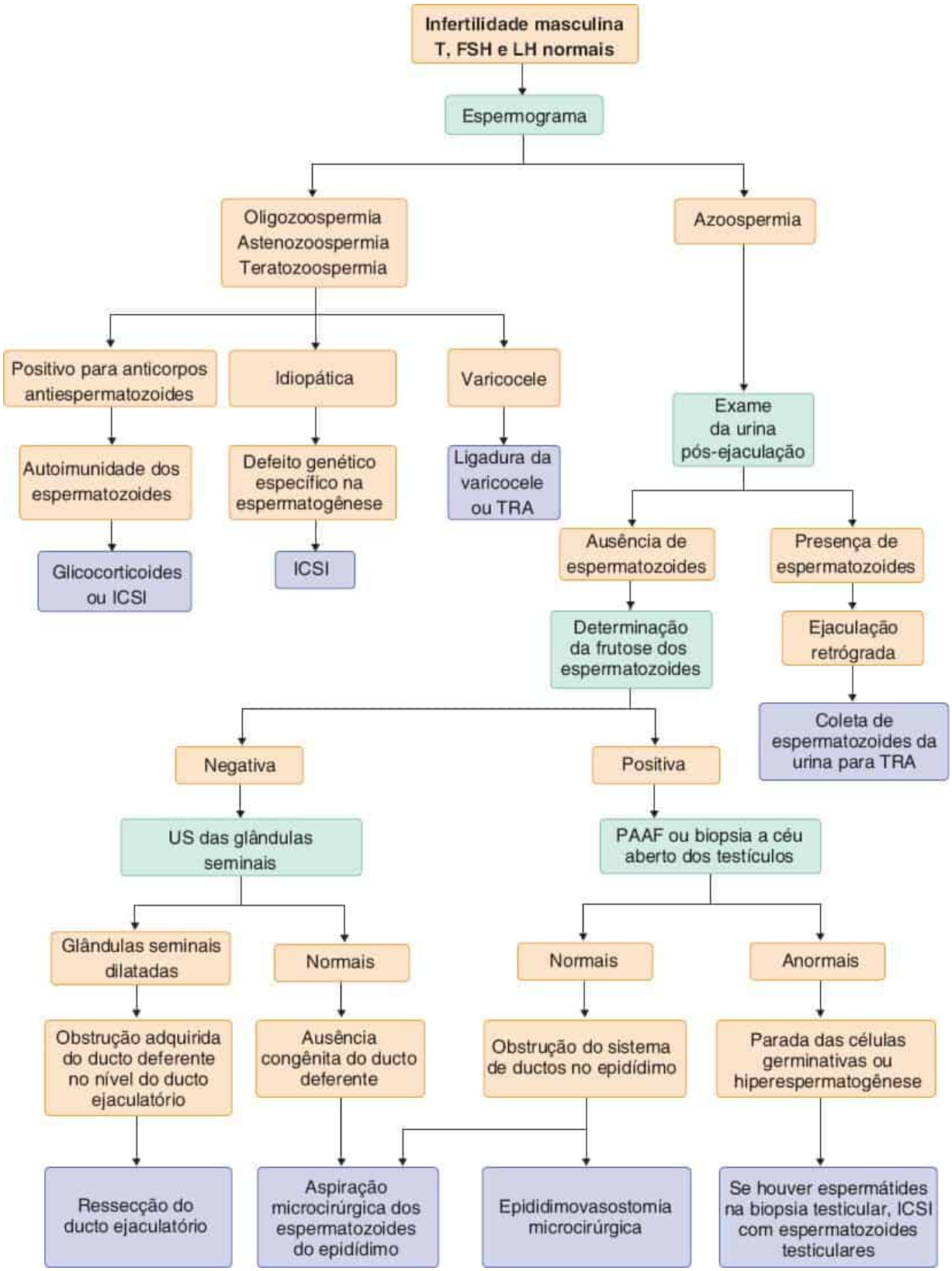
Infertilidade masculina
T, FSH e LH normais
Espermograma
Oligozoospermia
Astenozoospermia
Teratozoospermia
Azoospermia
Positivo para anticorpos antiespermatozoides
Idiopática
Varicocele
Exame da urina pós-ejaculação
Autoimunidade dos espermatozoides
Defeito genético específico na espermatogênese
Ligadura da varicocele ou TRA
Glicocorticoides ou ICSI
ICSI
Ausência de espermatozoides
Presença de espermatozoides
Determinação da frutose dos espermatozoides
Ejaculação retrógrada
Coleta de espermatozoides da urina para TRA
Negativa
Positiva
US das glândulas seminais
PAAF ou biopsia a céu aberto dos testículos
Glândulas seminais dilatadas
Normais
Normais
Anormais
Obstrução adquirida do ducto deferente no nível do ducto ejaculatório
Ausência congênita do ducto deferente
Obstrução do sistema de ductos no epidídimo
Parada das células germinativas ou hiperespermatogênese
Ressecção do ducto ejaculatório
Aspiração microcirúrgica dos espermatozoides do epidídimo
Epididimovasostomia microcirúrgica
Se houver espermátides na biopsia testicular, ICSI com espermatozoides testiculares

**FIGURA 221.7 Abordagem algorítmica para o diagnóstico e o tratamento da infertilidade masculina em pacientes com concentrações séricas normais de hormônios.** TRA = tecnologia reprodutiva assistida; FSH = hormônio foliculoestimulante; ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; LH = hormônio luteinizante sérico; T = testosterona sérica; US = ultrassonografia; PAAF = punção aspirativa por agulha fina.

**Tabela 221.7 Infertilidade masculina: exames laboratoriais básicos.**

| ANÁLISES DO SÊMEN | ANÁLISES HORMONAIS (EM PACIENTES COM ANÁLISES DO SÊMEN ANORMAIS) |
|---|---|
| Volume, pH | Nível sérico de hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculoestimulante (FSH) |
| Microscopia: aglutinação, resíduos | Testosterona sérica |
| Espermatozoides: concentração, motilidade, morfologia, vitalidade | Se os níveis de LH e de testosterona estiverem baixos, prolactina sérica |
| Leucócitos | |
| Células germinativas imaturas | |
| Autoanticorpos antiespermatozoides (espermatozoides e bioquímica do sêmen, provas de função dos espermatozoides) | |

**Tabela 221.8 Análise do sêmen (espermograma): faixa de referência a partir de homens férteis.***

| PARÂMETRO | FAIXA DE REFERÊNCIA |
|---|---|
| Volume do sêmen | > 1,5 mℓ |
| Espermatozoides | |
| Concentração | > 15 milhões/mℓ |
| Contagem total | > 39 milhões/ejaculado |
| Motilidade | > 40% móveis |
| | > 32% progressivamente móveis |
| Morfologia | > 4% normais† |
| Vitalidade (vivos) | > 58% |
| Leucócitos | < 1 milhão/mℓ |

*Foram escolhidos homens cujas parceiras engravidaram em 12 meses ou menos para fornecer distribuições de referência de parâmetros do sêmen. †Esse valor baseia-se em critérios estritos para avaliar a morfologia dos espermatozoides em estudos que utilizam a fertilização *in vitro* como parâmetro clínico.

## TRATAMENTO

Uma abordagem algorítmica ao tratamento da infertilidade masculina está ilustrada nas Figuras 221.6 e 221.7. A correção da varicocele parece corrigir a fertilidade e vale a pena ser feita, mesmo que não resulte em fertilidade.[15e] Caso contrário, princípios de manejo da infertilidade masculina podem ser resumidos conforme descrito a seguir. (1) Os homens com oligozoospermia de leve a moderada, com ou sem diminuição da motilidade dos espermatozoides e com algum comprometimento da motilidade, são subférteis, em vez de inférteis. Podem ocorrer gestações espontâneas nesse grupo. (2) O tratamento farmacológico confiável é limitado a 1 a 2% dos homens inférteis com insuficiência de gonadotropinas. (3) As tecnologias de

reprodução assistida, incluindo fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides, aumentaram drasticamente as taxas de gravidez. (4) Na infertilidade por fatores masculinos, pode ocorrer azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado) com obstrução do sistema ejaculatório. Nesses pacientes, a fertilização *in vitro* e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides, após extração percutânea de espermatozoides do epidídimo ou extração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo, são altamente bem-sucedidas. (5) A azoospermia que resulta do comprometimento da espermatogênese pode não ser um estado de esterilidade, visto que espermatozoides podem ser encontrados nos testículos. A extração microcirúrgica dos espermatozoides dos testículos, seguida de injeção intracitoplasmática de espermatozoides, pode ser realizada com sucesso, até mesmo em pacientes com síndrome de Klinefelter.

## DISFUNÇÃO SEXUAL

A disfunção sexual pode ser dividida em quatro categorias principais: (1) perda do desejo (libido), (2) disfunção erétil, (3) insuficiência ejaculatória e (4) estados anorgásmicos.

### Diminuição da libido

A perda da libido refere-se à diminuição do interesse, da iniciativa e da frequência sexuais, bem como da intensidade das respostas a estímulos eróticos internos ou externos. Os fatores causais incluem fatores psicogênicos, doença do SNC, deficiência de androgênios e resistência a esses hormônios e efeitos colaterais de medicações (p. ex., anti-hipertensivos, psicotrópicos, álcool etílico, narcóticos, bloqueadores da dopamina, antiandrogênios e, possivelmente, inibidores da 5α-redutase). A testosterona total e a testosterona livre estão associadas de maneira consistente, mas não muito fortemente, ao desejo sexual, função erétil e atividade sexual em homens de mais idade sintomáticos,[16,17] e o tratamento

com testosterona melhora o desejo sexual em homens idosos sintomáticos com deficiência de testosterona.

O tratamento é direcionado para o mecanismo causal.

## Insuficiência ejaculatória e comprometimento do orgasmo

A insuficiência ejaculatória refere-se à ausência ou à redução de emissão de sêmen ou ao comprometimento da contração ejaculatória. Em geral, está associada a condições neurológicas e à terapia farmacológica. O estado anorgásmico é uma condição desagradável, porém relativamente incomum, em homens nos quais o processo normal de ereção e de ejaculação ocorre na ausência da sensação subjetiva de prazer iniciada no momento da emissão e ejaculação. A ejaculação prematura é a forma mais comum de disfunção sexual masculina. As estimativas de sua prevalência variam, mas uma estimativa razoável parece ser de 25 a 30%. O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (2013) define a ejaculação prematura como ejaculação que ocorre em aproximadamente 1 minuto após a penetração, antes de a pessoa desejá-la em 75% das ocasiões, durante pelo menos 6 meses, e que causa sofrimento pessoal. A biopatologia da ejaculação prematura não é conhecida. Pode estar associada a angústia acentuada ou dificuldades interpessoais e não representa um efeito direto do abuso de substâncias psicoativas, como abstinência de opiáceos. O diagnóstico baseia-se principalmente na história sexual e inclui a avaliação do tempo de latência ejaculatório, percepção de controle, angústia e dificuldade interpessoal. O tratamento de primeira linha consiste em inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou inibidor do transportador de serotonina (p. ex., 60 mg de dapoxetina ou 15 mg de clomipramina sempre que necessário),[A11] juntamente com terapia comportamental e aconselhamento sobre relacionamento. Metanálise do acréscimo de um inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5) a um ISRS demonstra melhor efeito do que um ISRS isoladamente no prolongamento do tempo de latência antes da ejaculação.[18] Cremes anestésicos tópicos podem ser utilizados como alternativa.[19]

# Disfunção erétil

## DEFINIÇÃO

A disfunção erétil pode ser definida como incapacidade de um homem de obter rigidez suficiente para possibilitar o coito de duração adequada para satisfazer a si próprio e à(ao) parceira(o).

## EPIDEMIOLOGIA

As estimativas atuais sugerem que 10 a 15% de todos os homens norte-americanos sofrem de disfunção erétil, com aumento progressivo da incidência à medida que o homem envelhece. Os dados do Massachusetts Aging Study relatam que 52% dos homens de 40 a 70 anos apresentam algum grau de disfunção erétil. A prevalência da disfunção erétil é ainda maior em homens com diabetes melito do tipo 2 e após prostatectomia radical para o câncer de próstata. Nos EUA e na Europa, os estudos epidemiológicos realizados em homens entre 50 e 80 anos indicam que a disfunção erétil está associada a sinais/sintomas obstrutivos das vias urinárias inferiores/hiperplasia prostática benigna.

## BIOPATOLOGIA

As causas de disfunção erétil são numerosas; todavia, em geral, podem ser classificadas da seguinte maneira: vasculogênicas, psicológicas, endócrinas, neurológicas, iatrogênicas (após prostatectomia radical), relacionadas com fármacos, doença sistêmica e envelhecimento. A disfunção erétil é comum em homens idosos, apesar de níveis séricos normais de testosterona; esse efeito parece resultar do comprometimento da capacidade vasodilatadora do pênis, em consequência de disfunção endotelial. A diminuição da atividade nervosa não adrenérgica não colinérgica e a redução da produção de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais resultam em diminuição do relaxamento do músculo liso cavernoso, redução do enchimento dos sinusoides cavernosos e compressão diminuída do plexo venoso contra a túnica, levando à falência da ereção. Os homens que apresentam disfunção erétil compartilham fatores de risco comuns com a doença cardiovascular

(tabagismo, obesidade, síndrome metabólica, hiperlipidemia e diabetes melito do tipo 2). As evidências disponíveis indicam que os homens com disfunção erétil leve devem ser avaliados para doença cardiovascular, particularmente na presença de outros fatores de risco. Um estudo farmacoepidemiológico retrospectivo mostrou que a prescrição de inibidores da PDE-5 não estimulou a avaliação dos riscos cardiovasculares e que isso pode representar uma oportunidade perdida para a intervenção precoce visando à prevenção da doença cardiovascular.[20]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da disfunção erétil baseia-se principalmente na anamnese (sobretudo história patológica pregressa clínica e sexual detalhada do paciente e de sua[seu] parceira[o]), quando disponível. A história pode revelar a causa subjacente, como uso de medicação (Tabela 221.9) ou outros distúrbios comuns associados à disfunção erétil. O exame físico deve concentrar-se nos sistemas geniturinário, circulatório, endócrino e neurológico. O exame da próstata é importante, visto que a disfunção erétil está comumente associada à hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática. Os exames laboratoriais devem incluir a determinação da testosterona sérica pela manhã e, quando indicado, o antígeno prostático específico (PSA), a glicose em jejum (ou hemoglobina $A_{1c}$) e o colesterol. Raramente, há necessidade de exames diagnósticos específicos.

## TRATAMENTO

O tratamento da disfunção erétil consiste em identificar a causa e tratá-la.[21] Os sinais/sintomas podem ser tratados de maneira efetiva pela administração oral de inibidores da fosfodiesterase-5 seletivos penianos (sildenafila, vardenafila, tadalafila), que apresentam eficácia semelhante.[A11b, 22] A Figura 221.8 apresenta um algoritmo de tratamento para disfunção erétil. As intervenções no estilo de vida reduzem a obesidade e melhoram a função erétil. Após prostatectomia radical, a reabilitação peniana precoce com inibidores da PDE-5 contribui para a recuperação da

disfunção erétil.[A12] Em pacientes com deficiência de androgênios (concentração sérica de testosterona inferior a 275 ng/dℓ e sintomas que sugiram deficiência de testosterona), a função sexual responde moderadamente bem ao gel de testosterona, que também pode ter algum benefício na melhora do humor e dos sintomas depressivos, mas não da vitalidade ou da distância de deambulação. A deficiência de androgênios combinada com a diminuição da libido e da capacidade de resposta peniana, em consequência do comprometimento da atividade da enzima óxido nítrico sintase, pode ser comum em homens idosos. Com a disponibilidade de medicamentos vasodilatadores penianos efetivos para assegurar capacidade erétil, as queixas de diminuição da libido podem ser tratadas de maneira efetiva por suplementação de androgênios.

## Tratamento clínico

Medicamentos orais

Os inibidores orais e seletivos da cGMP fosfodiesterase-5 (a principal fosfodiesterase encontrada no tecido cavernoso do pênis) são efetivos em pelo menos 60% dos homens. A inibição da fosfodiesterase-5 produz persistência do cGMP normalmente estimulado (sexualmente) nos corpos cavernosos, resultando em tumescência e rigidez prolongadas. Os pacientes com diabetes melito, com lesões da medula espinal e submetidos a cirurgia de próstata e irradiação pélvica também são beneficiados, porém com uma taxa de resposta ligeiramente mais baixa. A dose inicial habitual de sildenafila é de 50 mg, com incrementos de 25 mg até alcançar 100 mg. Em virtude de seu mecanismo de ação, a sildenafila é utilizada quando necessária, com administração recomendada de 20 a 60 minutos antes de uma relação sexual. Dois outros inibidores potentes da fosfodiesterase-5 (vardenafila e tadalafila) são amplamente utilizados no tratamento da disfunção erétil e parecem ser igualmente efetivos. A vardenafila (5, 10 e 20 mg) apresenta duração de ação relativamente mais longa (4 a 6 horas), enquanto a tadalafila (10 ou 20 mg) tem ação ainda mais

prolongada (até 36 horas). Os ensaios randomizados e controlados mostraram que a administração diária de tadalafila (5 mg) melhorou a função erétil, em comparação com o tratamento quando necessário. A dose diária de tadalafila é bem tolerada e efetiva. Por conseguinte, uma dose diária inicial de 2,5 mg de tadalafila pode constituir uma alternativa para a administração quando necessário, se forem esperadas relações sexuais mas frequentes – por exemplo, mais de 2 vezes/semana. Os homens com hipogonadismo que apresentam disfunção erétil e libido baixa podem se beneficiar do tratamento combinado com testosterona e inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5). Entretanto, a adição de testosterona à sildenafila não promove melhora adicional da disfunção erétil. Os inibidores da PDE-5 não devem ser administrados com nitratos, visto que o acúmulo de cGMP pode resultar em redução da pressão arterial e hipotensão. Os inibidores da PDE-5 também podem interagir com agentes anti-hipertensivos, incluindo os alfabloqueadores, resultando em hipotensão ortostática.

Injeção intracavernosa

O tratamento de segunda linha da disfunção erétil envolve a injeção intracavernosa de vasodilatadores, como a prostaglandina $E_1$ (alprostadil), isoladamente ou com outros vasodilatadores (papaverina, fentolamina). Esses medicamentos são injetados no espaço cavernoso com uma agulha de calibre 27 a 30 e podem ser úteis em homens que são refratários aos agentes orais. Os principais efeitos colaterais das injeções penianas consistem em dor e fibrose cavernosa, que habitualmente regride após a interrupção das injeções. A ocorrência de fibrose da túnica é sugestiva de doença de Peyronie precoce, e as injeções devem ser interrompidas. Acredita-se que o supositório intrauretral de prostaglandina $E_1$, alprostadil, atue localmente nos corpos cavernosos como agente vasodilatador. O supositório é aparentemente bem-sucedido na melhora da função erétil em 30 a 66% dos casos.

## Próteses penianas

A implantação cirúrgica de próteses penianas, que incluem dispositivos infláveis e maleáveis, constitui a terceira linha de tratamento para homens que preferem uma solução permanente do seu problema ou para aqueles que não respondem a outras terapias. (Adaptada de Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, et al. Erectile dysfunction. *BMJ.* 2014;348:g129.)

| Tabela 221.9 | Fármacos comumente associados à disfunção erétil. |
|---|---|
| **ANTIDEPRESSIVOS** | |
| Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) | |
| Antidepressivos tricíclicos | |
| Inibidores da monoamina oxidase (IMAO) | |
| **ANTI-HIPERTENSIVOS** | |
| Betabloqueadores | |
| Verapamil | |
| Clonidina | |
| **FÁRMACOS CARDÍACOS** | |
| Amiodarona | |
| Digoxina | |
| **DIURÉTICOS** | |
| Tiazídicos | |
| Espironolactona | |
| **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE HISTAMINA 2** | |
| | |

| |
|---|
| Cimetidina |
| Ranitidina |
| **AGENTES HORMONAIS** |
| Corticosteroides |
| Antiandrogênios (flutamida, acetato de ciproterona) |
| Agonistas do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (leuprorrelina, gosserrelina) |
| Inibidores da 5α-redutase |

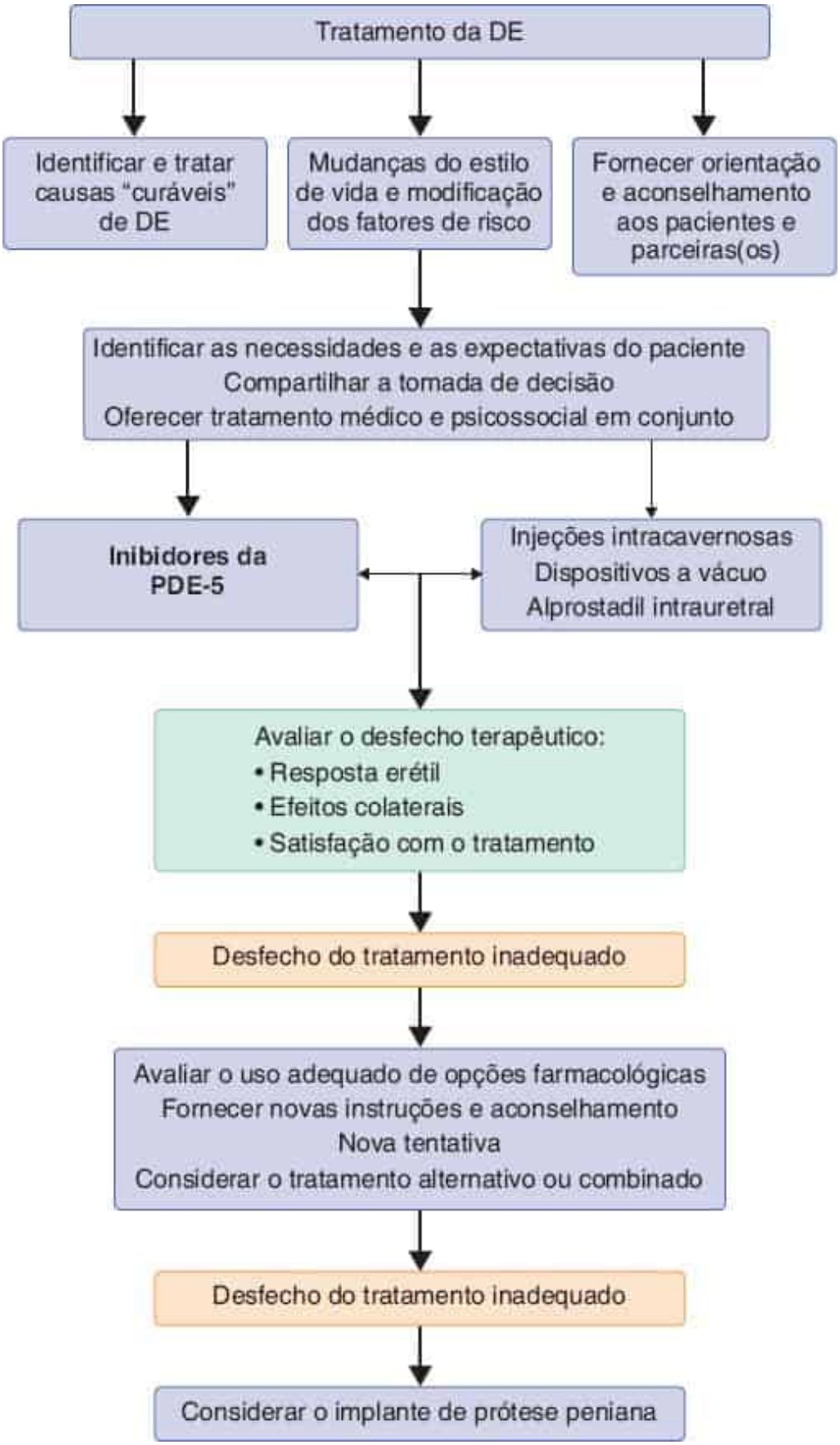
Tratamento da DE
Identificar e tratar causas "curáveis" de DE
Mudanças do estilo de vida e modificação dos fatores de risco
Fornecer orientação e aconselhamento aos pacientes e parceiras(os)
Identificar as necessidades e as expectativas do paciente
Compartilhar a tomada de decisão
Oferecer tratamento médico e psicossocial em conjunto
Inibidores da PDE-5
Injeções intracavernosas
Dispositivos a vácuo
Alprostadil intrauretral
Avaliar o desfecho terapêutico:
• Resposta erétil
• Efeitos colaterais
• Satisfação com o tratamento
Desfecho do tratamento inadequado
Avaliar o uso adequado de opções farmacológicas
Fornecer novas instruções e aconselhamento
Nova tentativa
Considerar o tratamento alternativo ou combinado
Desfecho do tratamento inadequado
Considerar o implante de prótese peniana

**FIGURA 221.8 Algoritmo do tratamento da disfunção erétil (*DE*).** PDE-5 = GMP cíclico fosfodiesterase-5. (Reimpressa com autorização de Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010;57:804-814. 2015 update: http://uroweb.org/guideline/male-sexualdysfunction/. Acessado em 26 de março de 2015.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:570-581.

A2. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:611-624.

A3. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3096-3104.

A3b. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and safety of testosterone treatment in men: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:105-118.

A4. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:480-490.

A5. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:471-479.

A6. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low

testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017;317:717-727.

A7. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317:708-716.

A8. Rastrelli G, Dicuio M, Reismann Y, et al. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:617-625.

A9. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1745-1754.

A10. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3615-3626.

A11. Kim SW, Choi JB, Kim SJ, et al. Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel-grouped clinical study. *Int J Impot Res*. 2018;30:65-70.

A11b. Kim KS, Chung JH, Lee SW. Randomized controlled trials on erectile dysfunction: quality assessment and relevant clinical impact (2007-2018). *Int J Impot Res*. 2020;32:213-220.

A12. Jo JK, Jeong SJ, Oh JJ, et al. Effect of starting penile rehabilitation with sildenafil immediately after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy on erectile function recovery: a prospective randomized trial. *J Urol*. 2018;199:1600-1606.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society

clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715-1744.

2. Dhindsa SS, Irwig MS, Wyne K. Gonadopenia and aging in men. *Endocr Pract*. 2018;24:375-385.
3. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, et al. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1161-1173.
4. Eendebak RJAH, Ahern T, Swiecicka A, et al. Elevated luteinizing hormone despite normal testosterone levels in older men—natural history, risk factors and clinical features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:479-490.

4b. Dwyer AA, Chavan NR, Lewkowitz-Shpuntoff H, et al. Functional hypogonadotropic hypogonadism in men: underlying neuroendocrine mechanisms and natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3403-3414.

5. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36:E1-E150.
6. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89:11-21.

6b. Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, et al. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:103-119.

6c. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020;8:970-987.

7. Elkhoury FF, Rambhatla A, Mills JN, et al. Cardiovascular health, erectile dysfunction, and testosterone replacement:

controversies and correlations. *Urology*. 2017;110:1-8.

8. Elsherbiny A, Tricomi M, Bhatt D, et al. State-of-the-art: a review of cardiovascular effects of testosterone replacement therapy in adult males. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:1-8.
9. Corona G, Rastrelli G, Reisman Y, et al. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:277-292.

9b. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a Clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;172:126-133.

9c. Corona G, Torres LO, Maggi M. Testosterone therapy: what we have learned from trials. *J Sex Med*. 2020;17:447-460.

10. Sigalos JT, Pastuszak AW, Khera M. Hypogonadism: therapeutic risks, benefits, and outcomes. *Med Clin North Am*. 2018;102:361-372.
11. Yeap BB, Wu FCW. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:56-65.
12. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715-1744.

12b. Swerdloff RS, Wang C, White WB, et al. A new oral testosterone undecanoate formulation restores testosterone to normal concentrations in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2515-2531.

13. Dias JP, Melvin D, Shardell M, et al. Effects of transdermal testosterone gel or an aromatase inhibitor on prostate volume in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1865-1871.

13b. Lord T, Oatley JM. Testicular-borne factors affect sperm fertility. *Science*. 2020;368: 1053-1054.

14. Tuttelmann F, Ruckert C, Ropke A. Disorders of spermatogenesis: perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. *Med Genet*. 2018;30:12-20.

15. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Ropke A, et al. X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med*. 2015;372:2097-2107.

15b. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*. 2021;115:54-61.

15c. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021;115:62-69.

15d. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397:319-333.

15e. Persad E, O'Loughlin CA, Kaur S, et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD000479.

16. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Association of sex hormones with sexual function, vitality, and physical function of symptomatic older men with low testosterone levels at baseline in the testosterone trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1146-1155.

17. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2647-2657.

18. Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for premature ejaculation:

a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2017;3:119-129.

19. Martyn-St James M, Cooper K, Ren K, et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2016;13:114-123.
20. Skeldon SC, Cheng L, Morgan SG, et al. Erectile dysfunction medications and treatment for cardiometabolic risk factors: a pharmacoepidemiologic study. *J Sex Med*. 2017;14:1597-1605.
21. Hackett G, Kirby M, Wylie K, et al. British Society for Sexual Medicine guidelines on the management of erectile dysfunction in men—2017. *J Sex Med*. 2018;15:430-457.
22. Gong B, Ma M, Xie W, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1731-1740.

**Um homem de 22 anos procura seu médico de atenção primária com diminuição da libido e perda das ereções matinais. Recentemente, sofreu fratura de baixo impacto da tíbia direita. Sua altura é de 185 cm, com peso de 104 kg. Os exames laboratoriais incluíram a testosterona sérica de 96 ng/dℓ em uma amostra obtida às 16 horas e LH sérico de 1,0 mUI/mℓ. Qual das seguintes informações *não* é necessária na avaliação desse paciente?**

- A. DXA do quadril e da coluna.
- B. Cariótipo para avaliação da síndrome de Klinefelter.

C. Nível sérico de prolactina.

D. Repetir a medição da testosterona sérica em amostra obtida entre 7 e 10 horas.

E. RM da sela turca, com e sem gadolínio.

Concluir questão

**Um homem de 37 anos procurou o médico de atenção primária com queixa de incapacidade de engravidar a esposa. Estão casados há 3 anos. Ela tem 27 anos, não toma contraceptivos e tem períodos menstruais regulares. Nunca teve gravidez anterior. O espermograma revelou ausência de espermatozoides no ejaculado, com volume de 3 mℓ. Esse paciente apresenta um nível sérico de testosterona de 240 ng/dℓ e níveis séricos de LH e de FSH 2 a 3 vezes acima da faixa superior de referência. O cariótipo é XXY. A recomendação mais apropriada seria:**

A. Encaminhamento a uma clínica que dispõe de tecnologia de reprodução assistida, incluindo consulta urológica para possibilidade de extração de espermatozoides testiculares e injeção intracitoplasmática de espermatozoides em óvulos obtidos da esposa.

B. RM da sela turca.

C. Tratamento com hCG e FSH.

D. Tratamento com clomifeno.

E. Repetir o cariótipo.

Concluir questão

**Um homem de 75 anos queixa-se de disfunção erétil (DE). A libido está levemente diminuída. O paciente já sofreu dois infartos do miocárdio e está sendo tratado com bloqueador dos canais de cálcio para hipertensão arterial sistêmica. Nega a ocorrência de angina, porém parece estar com dispneia quando sobre dois lances de escada. O nível sérico de testosterona em amostra obtida pela manhã é de 380 ng/dℓ, com níveis séricos de LH e de FSH dentro da faixa normal. O melhor tratamento de primeira linha consiste em:**

A. Testosterona transdérmica para aumentar o nível sérico de testosterona acima de 500 ng/dℓ.

B. Inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5).

C. Betabloqueador para reduzir os níveis de estresse do pênis.

D. Avaliação cardiológica.

E. Encaminhamento a um psicólogo para avaliação de disfunção erétil psicogênica.

Concluir questão

**Um homem de 82 anos apresenta diminuição da libido e da força muscular e osteopenia na DXA. Tem forte história familiar de câncer de próstata. O nível sérico de testosterona é de 300 ng/dℓ, com testosterona livre por diálise de equilíbrio abaixo da faixa de referência. O nível sérico de LH encontra-se na faixa normal alta. O PSA é de 7 ng/mℓ. A melhor estratégia consiste em:**

- A. Tratar com inibidor da 5α-redutase.
- B. Tratar com testosterona para reverter a manifestação do hipogonadismo.
- C. Encaminhar a um urologista para avaliação da próstata.
- D. Tratar com inibidor da aromatase para reduzir os níveis de estradiol.
- E. Ignorar as queixas do paciente, visto que elas são normais e aceitáveis para a idade.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos com obesidade queixa-se de baixa libido. O nível sérico de testosterona, medido por**

**cromatografia líquida com espectrometria de massa em *tandem*, é de 190 ng/dℓ. O nível sérico de LH está acima da faixa de referência para homens adultos. O médico decide tratar o paciente com reposição de testosterona para hipogonadismo. Qual dos seguintes eventos adversos é observado mais comumente?**

- A. Elevação do LDL-colesterol.
- B. Anemia.
- C. Hipercalcemia.
- D. Priapismo.
- E. Eritrocitose.

Concluir questão

222

# OVÁRIOS E DESENVOLVIMENTO PUBERAL

WILLIAM H. CATHERINO

## DEFINIÇÃO

Os ovários ou gônadas femininas liberam, de modo episódico, gametas femininos (ovócitos ou oócitos) e secretam hormônios esteroides sexuais, principalmente androstenediona, estradiol e progesterona. Os ovócitos são liberados apenas durante os anos férteis da vida adulta, quando a secreção de esteroides sexuais também é maior, porém os ovários são fisiologicamente ativos por toda a vida.

Os esteroides sexuais afetam o crescimento, a diferenciação e a função de uma variedade de tecidos e de órgãos em todo o corpo; por conseguinte, a ocorrência de anormalidades dos ovários e da secreção de esteroides sexuais deve ser reconhecida por todos os médicos. Uma abordagem racional ao diagnóstico e tratamento dos distúrbios reprodutivos em mulheres exige conhecimento das funções dos ovários e de sua unidade mais importante, o folículo, durante toda a vida.

### Função dos ovários na infância e na puberdade

#### *Mudanças físicas na puberdade*

A puberdade estende-se desde os primeiros sinais de maturação sexual até alcançar a maturidade física, mental e emocional. As mudanças da puberdade nas meninas resultam, direta ou indiretamente, da maturação da unidade hipotálamo-hipófise-ovariana (HHO).[1] A puberdade humana caracteriza-se, em do ponto de vista hormonal, por um reajuste da alça de retroalimentação negativa dos esteroides gonadais, pelo estabelecimento de

novos ritmos circadianos e ultradianos (frequentes) das gonadotropinas e pela aquisição, na mulher, de uma alça de retroalimentação positiva de estrogênio, que controla o ciclo menstrual como expressões interdependentes das gonadotropinas e dos esteroides ovarianos. Nas meninas, o desenvolvimento puberal ocorre, em geral, entre 7 e 14 anos. A idade de início e a taxa de evolução durante a puberdade são variáveis e dependem de fatores genéticos, socioeconômicos, nutricionais, físicos e psicológicos. Parece que existem diferenças raciais no início do desenvolvimento puberal. Nos EUA, o desenvolvimento começa mais cedo em meninas afro-americanas do que em meninas brancas.

As mudanças físicas ocorrem de acordo com uma sequência ordenada durante um período definido na puberdade (Figura 222.1). A formação do botão mamário nas meninas constitui habitualmente a primeira mudança da puberdade, seguida, pouco depois, pelo aparecimento dos pelos púbicos, com ocorrência da menarca no final do desenvolvimento puberal. O período desde o aparecimento das mamas (idade média de 10,0 anos em meninas brancas e 8,9 anos em afro-americanas) até a menarca é de 2 anos. O desenvolvimento das mamas resulta do aumento da produção ovariana de estrogênio, e os pelos púbicos e axilares resultam do aumento na produção de androgênios. Os estrogênios também são necessários para o crescimento dos pelos púbicos.

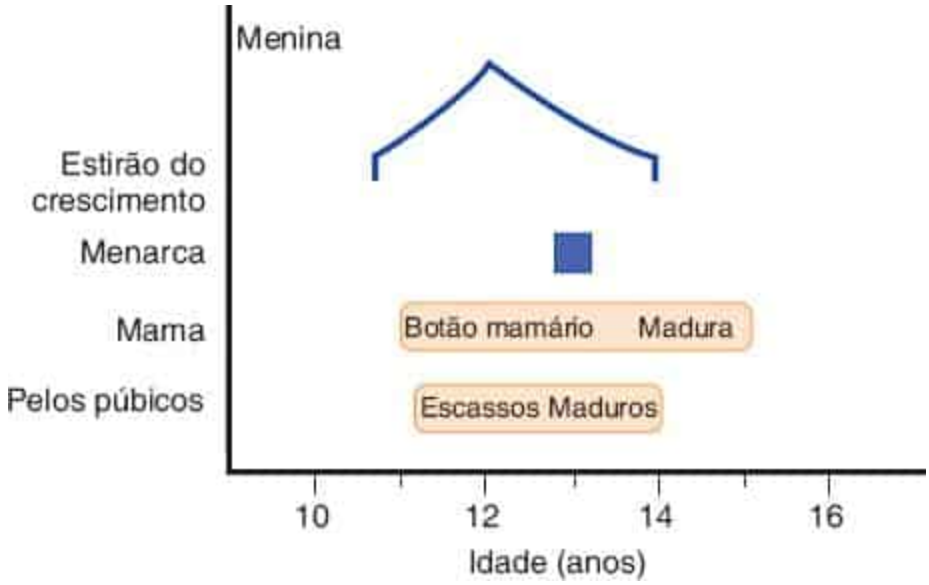


**FIGURA 222.1 Sequência temporal dos eventos na menina "média" durante a puberdade.** (De Rebar RW. Practical evaluation of hormonal status. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:710.)

Os esteroides sexuais ovarianos associam-se ao hormônio de crescimento (GH) e aos androgênios suprarrenais para produzir o estirão do crescimento na adolescência.[2] A velocidade máxima de crescimento é alcançada relativamente cedo, e há pouco crescimento depois da menarca. Foi estimado que mais de 50 genes participam na determinação da altura final do adulto. Atualmente, ficou claro que o estrogênio, e não a testosterona, é o principal hormônio mediador do crescimento ósseo puberal tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. A massa corporal magra, a massa óssea e a gordura corporal são iguais em meninos e meninas pré-puberais; entretanto, com a maturidade, as mulheres apresentam duas vezes mais gordura corporal do que os homens e menos massa corporal magra e massa óssea, em consequência de diferença na secreção de esteroides sexuais. Os estrogênios são necessários para a formação, a mineralização e a maturação normais dos ossos. Existem padrões bem estabelecidos para determinar se a idade óssea é apropriada para a idade cronológica,

normalmente por meio de análise de radiografias dos ossos do punho. As deficiências de estrogênio retardam a idade óssea em relação à idade cronológica, enquanto os excessos a avançam.[3]

## *Alterações hormonais*

Os ovários funcionam até mesmo no início da infância. Normalmente, há baixos níveis de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH), e esses níveis aumentam se os ovários forem removidos antes da puberdade, exatamente como ocorre mais tarde na vida, o que indica a notável sensibilidade da unidade hipotalâmico-hipofisária a níveis circulantes extremamente baixos de esteroides sexuais. À medida que se aproxima a puberdade, há redução progressiva da sensibilidade da unidade hipotalâmico-hipofisária aos esteroides sexuais, levando a aumento da secreção de gonadotropinas hipofisárias, estimulação da produção de esteroides sexuais e desenvolvimento das características sexuais secundárias. O aumento da secreção de LH e de FSH ocorre inicialmente à noite, durante o sono, e está associado ao aumento da secreção de estradiol na manhã seguinte (Figura 222.2). À semelhança da maioria dos hormônios, o LH e o FSH são secretados de maneira episódica ou pulsátil, e não de modo contínuo. No final da puberdade, a secreção de LH e de FSH está aumentada durante todo o período de 24 horas, exceto durante a fase folicular inicial, quando ainda ocorrem elevações noturnas. Os níveis basais de estradiol, o principal estrogênio secretado pelos ovários, aumentam ao longo da puberdade. Pode ser necessária *massa corporal crítica* para a retroalimentação positiva dos estrogênios e para a ovulação. Durante os primeiros 2 anos após a menarca, até 90% dos ciclos menstruais podem ser anovulatórios, devido a atraso na sincronização do eixo HHO.

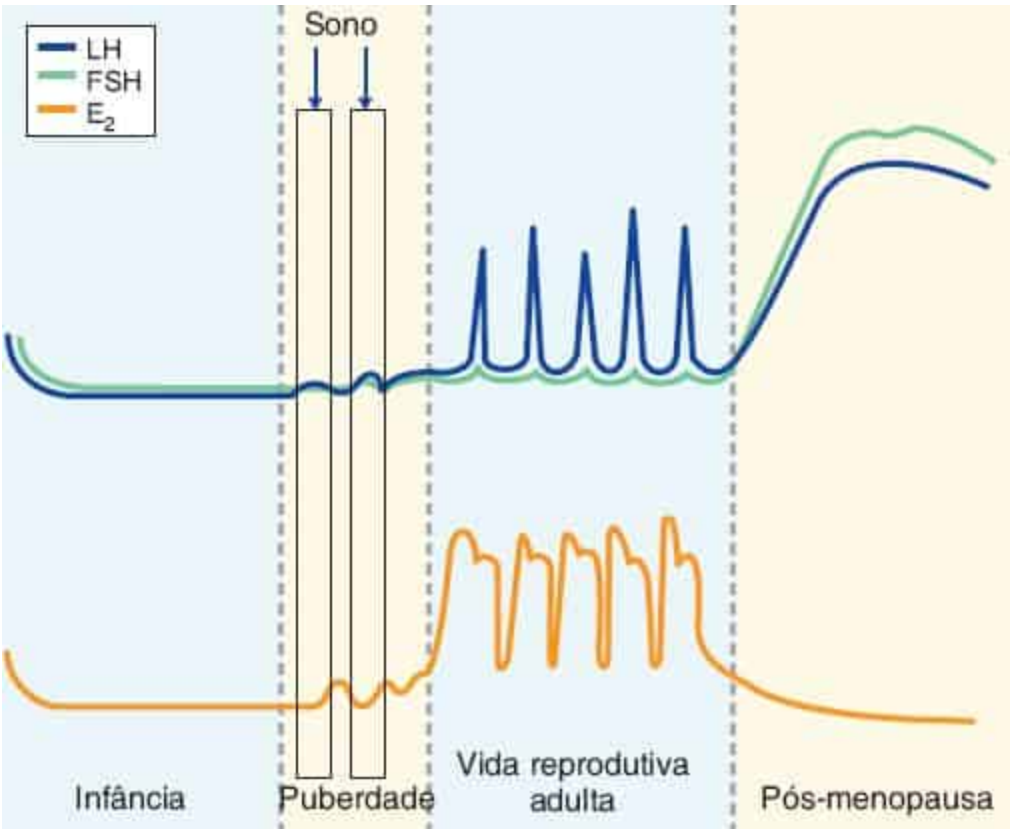


**FIGURA 222.2 Os padrões de mudança das concentrações do hormônio luteinizante (LH), do hormônio foliculoestimulante (FSH) e do estradiol ($E_2$) no sangue periférico ao longo da vida da mulher.** A figura não mostra que tanto o LH quanto o FSH são secretados de maneira pulsátil. O período puberal foi expandido para ilustrar os aumentos associados ao sono do LH e do FSH, seguidos de elevações matinais de $E_2$, que são observados durante a puberdade. (Reimpressa, com autorização, de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry Inc.)

## *Cistos ovarianos e massas anexiais*

O crescimento folicular, que resulta em um cisto ovariano, é um achado esperado durante os anos férteis. Entretanto, o achado de massas palpáveis antes ou depois dos anos férteis exige uma investigação detalhada para excluir a possibilidade de vários tipos de câncer. A massa pélvica durante os

anos férteis pode representar um cisto ovariano, mas também pode consistir em endometrioma, fibroma ovariano, gravidez intrauterina, gravidez ectópica, fibroide (mioma) uterino, abscesso tubo-ovariano, cisto peritubário ou, menos provavelmente, câncer de ovário ou de tuba uterina.[4] A anamnese, o exame físico, o teste de gravidez e a ultrassonografia da pelve devem auxiliar no diagnóstico diferencial. O CA-125 durante os anos férteis é inespecífico e não deve ser utilizado para excluir a possibilidade de câncer de ovário. São encontradas lesões anexiais detectadas de maneira incidental em cerca de 4 a 5% das mulheres que fazem tomografia computadorizada (TC) e em 9 a 10% das que realizam uma ultrassonografia. A maioria dessas massas é benigna, e a ressonância magnética (RM) possibilita a redução das taxas de ressecção ou ooforectomia para lesões benignas.[5]

## ANORMALIDADES NO DESENVOLVIMENTO PUBERAL

As anormalidades do desenvolvimento puberal[6] podem ser divididas em quatro grandes categorias (Tabela 222.1):[6b]

1. A *puberdade precoce* representa qualquer alteração puberal antes dos 9 anos em meninas brancas e antes dos 8 anos em meninas afro-americanas. Ainda é motivo de controvérsia. Alguns médicos acreditam que a avaliação só se justifique se o desenvolvimento puberal começar antes dos 7 anos em meninas brancas e antes dos 6 anos nas afro-americanas. Um consenso pode envolver o cuidadoso rastreamento por meio de anamnese e exame físico de meninas com puberdade de início precoce, à procura de sintomas do sistema nervoso central (SNC), problemas comportamentais e quaisquer outros achados anormais que possam justificar uma avaliação complementar. Quanto mais próximo o desenvolvimento puberal começar em relação à idade média de início da puberdade, menor a probabilidade de ter uma base patológica. O desenvolvimento precoce é isossexual quando é comum para o sexo fenotípico do indivíduo e heterossexual, quando o desenvolvimento é característico do sexo oposto. A puberdade precoce verdadeira ou central deve-se à maturação prematura do eixo hipotalâmico-

hipofisário. Na ausência de aumento da atividade hipotalâmico-hipofisária, ocorre pseudopuberdade precoce.

2. A *puberdade tardia* (ou *interrompida*) é definida como ausência de características sexuais secundárias até os 13 anos, ausência de menarca até os 16 anos ou passagem de 5 anos ou mais desde o desenvolvimento do botão mamário até a menarca.
3. O *desenvolvimento puberal assincrônico* ocorre quando há desvio do padrão normal do desenvolvimento puberal.
4. O *desenvolvimento puberal heterossexual* ocorre no momento apropriado, porém apresenta algumas características do sexo oposto.

## Puberdade precoce

### DIAGNÓSTICO

A incidência global da puberdade precoce foi estimada em 1 em cada 5.000 a 10.000 crianças.[7] Cerca de 10 vezes mais meninas do que meninos são afetadas.

#### Diagnóstico diferencial

A sequência temporal de aparecimento dos sinais e sintomas de excesso de hormônios esteroides é mais importante. A *puberdade precoce isossexual incompleta* refere-se ao desenvolvimento prematuro de apenas uma única característica puberal. Se houver formação do botão mamário antes dos 8 anos, na ausência de qualquer outro tipo de desenvolvimento, o diagnóstico pode ser *telarca prematura*. Acredita-se que a telarca prematura seja devido a aumentos transitórios na secreção de estrogênios ou a um aumento da sensibilidade das mamas às pequenas quantidades de estrogênios circulantes presentes antes da puberdade. Cistos ovarianos simples são encontrados em algumas meninas com esse distúrbio, o que pode resultar, em alguns casos, da mesma anormalidade genética encontrada em meninas com síndrome de McCune-Albright (Capítulos 211 e 234). Se os pelos púbicos ou axilares se desenvolverem isoladamente e persistirem, é preciso considerar pubarca e adrenarca prematuras. Essas anormalidades estão

associadas a discreto aumento da secreção de androgênios suprarrenais, mas não à clitorimegalia ou outros sinais de virilização. Essas síndromes não necessitam de tratamento e as meninas afetadas começam tipicamente a apresentar puberdade verdadeira na idade habitual. É necessário acompanhamento cuidadoso para diferenciar esses distúrbios da puberdade precoce verdadeira.

| Tabela 222.1 | Anormalidades do desenvolvimento puberal. |
|---|---|

**DESENVOLVIMENTO PRECOCE**

- Precocidade isossexual
  - Precocidade sexual incompleta
    - Telarca prematura
    - Pubarca prematura
    - Adrenarca prematura
  - Puberdade precoce verdadeira (central)
    - Idiopática (constitucional)
    - Devido a lesões do sistema nervoso central
    - Hipotireoidismo primário
    - Síndrome de Silver-Russell
  - Pseudopuberdade precoce (de origem periférica)
    - Neoplasias de ovário
    - Neoplasias suprarrenais
    - Iatrogênica (preparações contendo estrogênios)
    - Neoplasias secretoras de gonadotropina coriônica humana distintas dos tumores do sistema nervoso central e de ovário
    - Síndrome de McCune-Albright

Precocidade heterossexual

- Neoplasias de ovário
- Neoplasias suprarrenais
- Hiperplasia suprarrenal congênita
- Outros distúrbios raros da diferenciação sexual

**DESENVOLVIMENTO PUBERAL TARDIO***

Anormalidades anatômicas

- Agenesia ou disgenesia mülleriana (síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser)
- Obstrução da parte distal do sistema genital
  - Septo vaginal transverso
  - Hímen imperfurado
  - Agenesia vaginal

Hipogonadismo hipergonadotrópico (FSH > 30 a 40 mUI/mℓ)

- Disgenesia gonadal
  - Com estigmas da síndrome de Turner
  - Pura (46,XX ou 46,XY)
  - Mista
- Insuficiência ovariana com desenvolvimento normal dos ovários
  - Distúrbios genéticos
  - Doenças autoimunes
  - Defeitos dos receptores de gonadotropinas ou pós-receptores (síndrome do ovário resistente ou de Savage?)
  - Defeitos enzimáticos (deficiência de 17α-hidroxilase, galactosemia)
  - Causas físicas: irradiação, agentes quimioterápicos, agentes virais

- Idiopática

Hipogonadismo hipogonadotrópico ou normogonadotrópico (LH e FSH < 10 mUI/mℓ, ou LH e FSH 6 a 25 mUI/mℓ, com pelo menos um deles > 10 mUI/mℓ)

- Deficiência isolada de gonadotropinas
  - Em associação a defeitos da linha média (síndrome de Kallmann)
  - Independente de distúrbios associados
- Neoplasias do eixo hipotalâmico-hipofisário
  - Craniofaringiomas
  - Tumores da hipófise
  - Outras
- Processos infiltrativos (histiocitose do tipo Langerhans)
- Hipopituitarismo idiopático
- Formas de amenorreia “hipotalâmicas”
  - Psicogênica
  - Associada a exercício
  - Associada a desnutrição
  - Anorexia nervosa
- Distúrbios diversos
  - Síndrome de Prader-Labhart-Willi
  - Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
  - Hipotireoidismo primário
- Puberdade tardia constitucional

**DESENVOLVIMENTO PUBERAL ASSINCRÔNICO**

Formas incompletas de insensibilidade aos androgênios

Formas completas de insensibilidade aos androgênios

| DESENVOLVIMENTO PUBERAL HETEROSSEXUAL |
| --- |
| Síndrome do ovário policístico |
| Hiperplasia suprarrenal congênita (pseudo-hermafroditismo feminino) |
| Deficiência de 21-hidroxilase |
| Deficiência de 11β-hidroxilase |
| Deficiência de 3β-ol-hidroxiesteroide desidrogenase |
| Pseudo-hermafroditismo masculino devido à deficiência de 5α-redutase |
| Pseudo-hermafroditismo masculino devido à insensibilidade parcial a androgênios |
| Disgenesia gonadal mista |
| Neoplasias produtoras de androgênios |
| Ovarianas |
| Suprarrenais |
| Síndrome de Cushing |

*Sem desenvolvimento aos 13 anos, ausência de menarca aos 15 anos ou passagem de ≥ 5 anos da formação do botão mamário sem menarca. FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante.

Quando o desenvolvimento precoce é isossexual, a finalidade da avaliação é determinar se a causa é central (puberdade precoce verdadeira) ou periférica, caso em que se deve considerar a possibilidade de puberdade precoce ou pseudopuberdade precoce independente do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH). Um interrogatório cuidadoso da paciente e de seus pais pode revelar a ingestão ou absorção inadvertidas de esteroides sexuais (iatrogênica ou factícia). Até 20% dos indivíduos com puberdade precoce verdadeira apresentam uma das várias doenças cerebrais orgânicas, incluindo qualquer uma de várias neoplasias, esclerose tuberosa, neurofibromatose, encefalite, meningite, malformações vasculares e hidrocefalia. Devido à gravidade das lesões intracranianas, as meninas com

puberdade precoce precisam efetuar uma avaliação radiológica do SNC, mais efetivamente por RM. Entretanto, em pelo menos 75% das meninas com puberdade precoce verdadeira, não se identifica nenhuma causa (idiopática ou constitucional).

O exame físico também fornece informações importantes sobre a causa do desenvolvimento precoce. Manchas café com leite na pele, assimetria facial, displasia fibrosa poliostótica e outras anormalidades esqueléticas, déficits de nervos cranianos e múltiplos cistos foliculares ovarianos sugerem a síndrome de McCune-Albright (Capítulos 211 e 234) em uma menina com desenvolvimento precoce. Sabe-se atualmente que diversos clones de células nas glândulas endócrinas de meninas com esse distúrbio funcionam de maneira autônoma em relação à produção de monofosfato de adenosina cíclico, em consequência de mutação no éxon 8 da subunidade α da proteína G. Essa mesma mutação provavelmente é responsável pelas lesões ósseas e pela hiperpigmentação café com leite. De modo semelhante, outras células endócrinas podem ser afetadas e levar ao desenvolvimento de adenomas hipofisários (habitualmente secretores de GH), hipertireoidismo e, raramente, hiperplasia suprarrenal.

Os estudos sobre as causas da puberdade precoce estão no seu início, porém sabe-se que uma molécula, a kisspeptina, está envolvida no desenvolvimento puberal. A kisspeptina e seu receptor GPR54 são reguladores essenciais da secreção de gonadotropinas induzida pelo GnRH e do início puberal. A ativação resulta em estimulação do eixo HHO, e níveis elevados de kisspeptina estão associados à puberdade precoce. Além disso, as mutações com perda de função da kisspeptina resultam em hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico idiopático.

O exame abdominal e do reto podem revelar a existência de massa, sugerindo um tumor suprarrenal ou ovariano. Como os cistos ovarianos palpáveis raramente se desenvolvem antes da ovulação na puberdade precoce verdadeira, a existência de massa não confirma o diagnóstico de pseudopuberdade precoce.

Quando o sangramento vaginal constitui o único sinal de desenvolvimento, deve-se suspeitar do diagnóstico de precocidade sexual. Nessa faixa etária, as causas comuns de sangramento consistem em irritação, devido a infecção vaginal ou corpo estranho, agressão sexual,

prolapso do meato uretral e ingestão de medicamentos que contenham estrogênio (mais comumente, contraceptivos orais). A neoplasia vaginal ou cervical também é uma possibilidade rara. Por conseguinte, o sangramento vaginal exige um exame da vagina, que, com frequência, é mais bem realizado com a paciente sob anestesia, antes de proceder a uma avaliação complementar.

A precocidade heterossexual em uma menina aparentemente pré-puberal quase sempre é devida à hiperplasia suprarrenal congênita ou a uma neoplasia suprarrenal ou ovariana secretora de androgênios. Só raramente é preciso considerar outro distúrbio de diferenciação sexual (Capítulo 220). É importante examinar cuidadosamente os órgãos genitais externos, visto que a hiperplasia suprarrenal congênita está habitualmente associada a algum grau de ambiguidade sexual.

O excesso de androgênios produzido de forma endógena pelas glândulas suprarrenais anormais do feto *in utero* ou por difusão da mãe para o feto através da placenta pode virilizar os órgãos genitais externos e resultar em pseudo-hermafroditismo feminino. A magnitude da virilização varia desde apenas aumento do clitóris até ambiguidade sexual suficiente para dificultar a identificação do gênero.

A secreção materna excessiva de androgênios, tipicamente por uma neoplasia ovariana ou suprarrenal, pode levar à virilização de um feto do sexo feminino. Isso ocorre muito raramente, devido à grande capacidade da placenta de aromatizar os androgênios de ocorrência natural em estrogênios. A virilização de um feto do sexo feminino é muito mais provável se a gestante tiver ingerido esteroides sintéticos com propriedades androgênicas, visto que os componentes sintéticos geralmente não podem ser aromatizados.

A secreção excessiva de androgênios que começa *in utero* está habitualmente associada à síntese defeituosa de cortisol. Em consequência, a secreção hipofisária de corticotropina aumenta, resultando em hiperplasia suprarrenal congênita e secreção excessiva de androgênios. Os três defeitos enzimáticos diferentes na via da esteroidogênese que podem levar à virilização do feto feminino são descritos no Capítulo 220. A forma mais comum de hiperplasia suprarrenal congênita é a deficiência de 21-hidroxilase, que é responsável pelo distúrbio em mais de 90% dos

indivíduos afetados. O defeito pode variar desde deficiência parcial até deficiência completa da enzima.

## Exames diagnósticos

### *Dosagem dos hormônios peptídicos e esteroides*

O aumento dos níveis de gonadotropina coriônica humana (hCG) imunorreativa pode sugerir uma neoplasia secretora de hCG, mais comumente um teratoma ovariano ou disgerminoma.[8] Nesses casos, a hCG, que é antigênica e biologicamente semelhante ao LH, estimula a secreção ovariana de esteroides e o desenvolvimento de pseudopuberdade. Como até mesmo os imunoensaios específicos do LH revelam alguma reatividade cruzada com a hCG, os valores do LH sérico podem estar elevados em indivíduos com tumores secretores de hCG. A hCG imunorreativa está sempre elevada na existência desses tumores. Os níveis e as razões de FSH e de LH típicos da puberdade, diferentemente das meninas pré-púberes, ajudam no diagnóstico de puberdade precoce verdadeira. Podem-se utilizar coletas programadas de urina, em vez de amostras de sangue, para medir a secreção de gonadotropinas, se necessário. O uso de GnRH exógeno para estimular a secreção endógena de LH e de FSH pode ajudar a diferenciar a puberdade precoce dependente de gonadotropinas daquela independente de gonadotropinas e é considerado como o *padrão de referência* no diagnóstico de puberdade precoce central. Se não houver disponibilidade de GnRH, pode-se utilizar um análogo do GnRH. Níveis circulantes excessivamente elevados de estrogênio (> 100 pg de estradiol) sugerem uma neoplasia produtora de estrogênios ou um cisto ovariano funcional. Níveis séricos elevados de testosterona sugerem uma fonte ovariana de androgênios em excesso em meninas com desenvolvimento heterossexual, enquanto os níveis elevados de desidroepiandrosterona ou seu sulfato (os principais precursores dos 17-cetoesteroides) sugerem uma fonte suprarrenal. O achado de níveis séricos elevados de 17-hidroxiprogesterona implica hiperplasia suprarrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase, enquanto níveis elevados de 11-desoxicortisol no soro indicam deficiência de 11β-hidroxilase (Capítulo 220). Na hiperplasia suprarrenal congênita, esses níveis hormonais devem diminuir imediatamente após a

administração de doses supressivas de dexametasona. A supressão em resposta aos corticoides exógenos ocorre de maneira muito menos consistente em indivíduos com adenomas e carcinomas do córtex suprarrenal (Capítulo 214) e, raramente, em pacientes com neoplasias de ovário secretoras de androgênios.

### *Outros estudos*

O exame de imagem do SNC é o exame mais importante nos casos de puberdade precoce verdadeira ou se houver quaisquer déficits neurológicos. A ultrassonografia das glândulas suprarrenais e dos ovários ou a tomografia computadorizada (TC) das glândulas suprarrenais podem estar indicadas para confirmar as suspeitas clínicas. Em meninas com neoplasias ovarianas ou suprarrenais, o tumor quase sempre pode ser localizado em radiografias. O cateterismo das veias ováricas e suprarrenais e as medições dos esteroides efluentes de cada glândula só devem ser considerados quando a TC, a ultrassonografia ou a RM não conseguirem identificar uma neoplasia suspeita. A estimativa radiográfica da idade óssea também está indicada e serve como ferramenta útil para acompanhar os resultados do tratamento.

## TRATAMENTO

O tratamento da puberdade precoce deve ser iniciado imediatamente para que a altura final da paciente não seja comprometida, em consequência do fechamento prematuro das epífises induzido pelos esteroides sexuais e para prevenir ou atenuar transtornos emocionais na paciente e em seus pais.[9–11]

Os análogos do GnRH são, atualmente, o tratamento preferido para suprimir a secreção de gonadotropinas; além disso, evitam a maturação óssea precoce. Não foi realizado ensaio clínico randomizado, porém há um reconhecimento universal de que os análogos do GnRH aumentam a altura adulta final em meninas que apresentam o distúrbio antes dos 6 anos. Duas questões não resolvidas consistem em estabelecer se é necessário ou não iniciar o tratamento com análogos de GnRH em meninas entre 6 e

8 anos e em que idade é preciso interromper o tratamento. Além disso, alguns dados sugerem que os contraceptivos orais ou a metformina podem melhorar o hirsutismo e a oligomenorreia nos anos da adolescência.[12] Os análogos não são efetivos em crianças com síndrome de McCune-Albright, e o cetoconazol e a testolactona só foram marginalmente bem-sucedidos. O acetato de medroxiprogesterona de depósito aquoso (100 a 200 mg IM, a cada 2 a 4 semanas) também pode ser utilizado para suprimir a secreção de gonadotropinas; todavia, o fármaco nem sempre evita o fechamento prematuro das epífises e a baixa estatura resultante.

Os indivíduos com neoplasias do SNC ou secretoras de esteroides devem ser submetidos a tratamento apropriado para a lesão específica. As meninas com hiperplasia suprarrenal congênita são adequadamente tratadas com glicocorticoides (mais mineralocorticoides, quando indicado), conforme descrito no Capítulo 220.

## Puberdade tardia

As meninas que não apresentam evidências de telarca aos 13 anos ou que não têm menarca aos 15 anos têm puberdade tardia e devem ser avaliadas.[13] A insuficiência ovariana, a ausência congênita de útero e de vagina e o retardo constitucional são responsáveis por cerca de dois terços dos casos em grandes séries. Devido à ansiedade gerada pela puberdade tardia, indica-se sempre alguma avaliação, independentemente da idade da paciente.

Quando o desenvolvimento puberal progride normalmente, mas não ocorre menstruação, deve-se considerar a possibilidade de uma anormalidade do sistema genital. As malformações congênitas dos ductos de Müller são incomuns e ocorrem em 0,02% de todas as mulheres. A maioria não causa amenorreia, e muitas não comprometem a reprodução. As anomalias associadas à amenorreia variam quanto à sua gravidade, desde hímen imperfurado até aplasia completa de todos os derivados do ducto de Müller, com atresia vaginal. Embora a aplasia geralmente envolva todos os derivados müllerianos, os defeitos podem acometer apenas a parte

distal do sistema genital. Ocorrem agregados familiares dos distúrbios mais comuns de diferenciação mülleriana em mulheres – aplasia mülleriana e fusão mülleriana incompleta –, que são mais bem explicados por herança poligênica ou multifatorial. Os genes *HOX*, uma família de genes reguladores que codificam fatores de transcrição, são essenciais para o desenvolvimento adequado dos ductos de Müller.

A existência de uma anomalia do ducto de Müller é sugerida por (1) níveis séricos normais de gonadotropinas e esteroides, (2) via de saída anormal, (3) história de dor abdominal cíclica, com ou sem massa palpável e (4) desenvolvimento normal das características sexuais secundárias. A função ovariana normal ainda induz o crescimento do endométrio e descamação após a menarca, se o útero for normal. Entretanto, quando não existe uma via de saída normal, o efluente menstrual é retido e pode ou não escapar para a cavidade abdominal. O efluente livre na cavidade abdominal pode causar endometriose. O efluente, quando restrito à cavidade uterina, causa hematometra e uma grande massa abdominal. Na ausência de massa ou de dor cíclica, indica-se a cariotipagem em meninas com evidências de sistema genital anormal, de modo a excluir a possibilidade de distúrbios de diferenciação sexual (Capítulo 220). Entretanto, esses distúrbios quase nunca ocorrem em associação ao desenvolvimento puberal totalmente normal. Em meninas com cariótipo normal e anomalia do sistema genital, deve-se efetuar um exame com anestesia e laparoscopia diagnóstica, de modo a delinear a extensão do defeito. Quando a anormalidade consiste em hímen imperfurado ou septo vaginal transverso apenas, pode-se efetuar a restauração cirúrgica de forma relativamente simples. Não devem ser feitas tentativas para proporcionar uma via de saída para o útero, se não houver colo do útero, devido ao alto risco de infecção pélvica recorrente. Mesmo quando existe colo do útero funcional, é improvável a construção de uma via de saída que possibilite uma gravidez bem-sucedida. Uma vagina funcional pode ser construída cirurgicamente ou pelo uso diário de dilatadores cada vez maiores. Para evitar a retração e a formação de fibrose, a cirurgia deve ser adiada até que a paciente esteja decidida a utilizar dilatadores diariamente ou esteja prestes a se tornar sexualmente ativa.

Outras causas de puberdade tardia e amenorreia primária são as mesmas que as que provocam amenorreia em mulheres de mais idade (Capítulo

223).[14] Quando não se identifica nenhuma causa aparente de atraso do desenvolvimento, a puberdade tardia constitucional pode ser considerada como diagnóstico de exclusão.[15] Uma história familiar forte de maturação tardia sustenta essa suposição. Podem ser administradas pequenas doses de estrogênio para induzir algum desenvolvimento puberal, porém isso pode obscurecer uma causa patológica do atraso e comprometer o crescimento linear e a altura final.

## Desenvolvimento puberal assincrônico

O desenvolvimento puberal assincrônico é característico do pseudo-hermafroditismo masculino, devido à insensibilidade aos androgênios, particularmente feminização testicular completa. Essa síndrome de insensibilidade aos androgênios é herdada como traço recessivo ligado ao X ou como traço autossômico dominante limitado ao sexo. Apesar dos testículos intra-abdominais ou inguinais, há falha completa da virilização. Os indivíduos afetados desenvolvem mamas (porém apenas no estágio 3 de Tanner) e biotipo feminino típico com genitália feminina não ambígua, porém na ausência de estruturas femininas internas e, em geral, apenas uma vagina encurtada e com extremidade cega. Há desenvolvimento de poucos (ou nenhum) pelos púbicos e axilares. Nesses indivíduos, o cariótipo é 46,XY. Os níveis circulantes de testosterona são equivalentes ou superiores aos encontrados em homens normais, os níveis de LH estão elevados e os níveis de FSH são normais, em comparação com os de mulheres que menstruam. Para uma descrição mais detalhada, veja o Capítulo 220.

## Desenvolvimento puberal heterossexual

## SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A síndrome do ovário policístico (SOP), que é a causa mais comum de desenvolvimento puberal heterossexual, está associada ao desenvolvimento de algumas características sexuais secundárias masculinas na idade normal da puberdade.[16] Ocorre feminização nas meninas afetadas, que desenvolvem mamas normais e constituição feminina típica; entretanto, ocorre também masculinização (em contrapartida, as meninas com hiperplasia suprarrenal

congênita geralmente apresentam pouco ou nenhum desenvolvimento feminino na puberdade). A SOP, que é uma síndrome heterogênea, manifesta-se tipicamente na puberdade ou perto de sua ocorrência, com hirsutismo e menstruação irregular a partir do momento da menarca. Muitas meninas que desenvolvem SOP apresentam sobrepeso na infância, e a obesidade é, obviamente, um fator de risco. Atualmente, parece que muitas meninas que desenvolvem SOP apresentam alterações na sinalização da insulina.[17] A menarca é tardia em alguns casos, de modo que as mulheres jovens podem apresentar amenorreia primária. Os níveis basais de LH tendem a estar ligeiramente elevados em talvez dois terços dos casos, e observa-se elevação moderada dos níveis circulantes de todos os androgênios.[17b] É também comum algum grau de resistência à insulina, e a hipercolesterolemia pode predispor à doença cardiovascular posteriormente na vida. Isso é discutido com mais detalhes no Capítulo 223.

## HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

A hiperplasia suprarrenal congênita é, geralmente, diagnosticada antes da puberdade, e a pseudopuberdade precoce heterossexual é típica.[18],[18b] Entretanto, se o defeito for leve e se as alterações dos órgãos genitais externos forem mínimas, pode ocorrer masculinização na idade esperada da puberdade. Essa forma atenuada ou não clássica de deficiência de 21-hidroxilase parece ocorrer em famílias com forte histórico de hirsutismo. Em geral, as meninas afetadas exibem alguma desfeminização, com achatamento das mamas, hirsutismo intenso, estatura relativamente baixa e obesidade. Para uma descrição mais detalhada, ver Capítulo 220.

## DISGENESIA GONADAL MISTA

Disgenesia gonadal mista refere-se ao desenvolvimento gonadal assimétrico, com um tumor de células germinativas ou um testículo de um lado e uma gônada rudimentar em fita indiferenciada ou ausência de gônada, do outro lado.[19] O grau de virilização genital antes da puberdade é variável nesse distúrbio raro. A maioria dos indivíduos é criada como meninas, nas quais ocorre virilização na puberdade; alguns indivíduos também apresentam desenvolvimento de mamas. Em geral, os indivíduos

afetados apresentam um cariótipo mosaico, sendo 45,X/46,XY o mais comum. A baixa estatura e outros estigmas associados a um cariótipo 45,X na síndrome de Turner são menos comuns em pacientes com tumores do que em pacientes com testículos. A gonadectomia está indicada para todos os indivíduos com cromossomo Y, de modo a eliminar o aumento do potencial neoplásico dessas gônadas disgenéticas, bem como para todos os pacientes nos quais ocorra virilização na puberdade, de modo a remover a fonte de androgênio. A terapia de reposição com estrogênio é justificada após a gonadectomia. Outras causas de pseudo-hermafroditismo masculino associadas a desenvolvimento puberal heterossexual são descritas no Capítulo 220.

## OUTRAS CAUSAS

Em raros casos ocorre uma neoplasia suprarrenal produtora de androgênios ou síndrome de Cushing durante os anos de puberdade, levando ao desenvolvimento heterossexual (Capítulo 214).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2018;48:37-49.
2. Castellano JM, Tena-Sempere M. Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20:1181-1193.
3. Almeide M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017;97:135-187.
4. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician*. 2016;93:676-681.

5. Masch WR, Daye D, Lee SI. MR imaging for incidental adnexal mass characterization. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25:521-543.
6. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, et al. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2017;96:590-599.
6b. Hansen AB, Wøjdemann D, Renault CH, et al. Diagnosis of endocrine disease: sex steroid action in adolescence: too much, too little; too early, too late. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:R17-R28.
7. Leka-Emiri S, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest*. 2017;90:789-802.
8. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, et al. Management of endocrine disease: long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:R79-R87.
9. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of peripheral precocious puberty. *Endocr Dev*. 2016;29:230-239.
10. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2015;17:273-281.
11. Durá-Travé T, Ortega Pérez M, Ahmed-Mohamed L, et al. Central precocious puberty in girls: diagnostic study and auxological response to triptorelin treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019; 66:410-416.
12. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, et al. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:1-14.
13. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal

timing. *Ann Clin Biochem*. 2017;54:20-32.

14. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, et al. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed.* 2019;90:149-157.
15. Varimo T, Miettinen PJ, Känsäkoski J, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod*. 2017;32:147-153.
16. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:103-114.
17. Tola EN, Yalcin SE, Dugan N. The predictive effect of inflammatory markers and lipid accumulation product index on clinical symptoms associated with polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents and younger aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:168-172.

17b. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18:72.

18. Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:520-534.

18b. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*. 2020;383:1248-1261.

19. Makhija D, Shah H, Tiwari C, et al. Mixed gonadal dysgenesis with an unusual “inverted” Y chromosome. *Dev Period Med*. 2016;20:178-180.

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o desenvolvimento puberal?**

A. Caracteriza-se pelo reajuste da alça de retroalimentação positiva dos esteroides gonadais.

B. O desenvolvimento das mamas e dos pelos púbicos resulta da produção ovariana crescente de estrogênio.

C. A testosterona é o principal hormônio mediador do crescimento ósseo puberal nos meninos.

D. Os ovários pré-puberais produzem esteroides sexuais.

E. Os ovários produzem baixos níveis de desoxicorticosterona e androstenediona.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é verdadeira sobre os cistos ovarianos?**

A. A identificação de um cisto ovariano é um achado preocupante, que exige investigação.

B. Massas palpáveis em criança ou mulher após a menopausa *não* são crescimentos foliculares.

C. Os cistos ovarianos identificados radiologicamente exigem consulta ginecológica.

D. A gravidez ectópica pode ser diagnosticada de modo definitivo por ultrassonografia.

E. O CA-125 é utilizado para o diagnóstico de câncer de ovário em todas as mulheres com massas pélvicas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a puberdade precoce?**

A. É necessária uma investigação diagnóstica se a puberdade começar antes de 8 anos.

B. É mais comum em meninos do que em meninas.

C. A adrenarca prematura exige diagnóstico e tratamento.

D. A doença cerebral orgânica é uma causa comum de puberdade precoce verdadeira.

E. Na maioria das meninas, é possível identificar a causa de puberdade precoce verdadeira.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a puberdade tardia?**

A. É definida como ausência de telarca aos 13 anos ou de menarca aos 15 anos.

B. O atraso constitucional é diagnosticado em menos de 5% dos casos.

C. A avaliação não está indicada até 15 anos.

D. A maioria das anomalias congênitas dos ductos de Müller causa amenorreia.

E. As mutações do gene *HOX* são suficientes para afetar o desenvolvimento do trato mülleriano.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a síndrome do ovário policístico?**

A. Trata-se de uma causa rara de desenvolvimento puberal heterossexual.

B. Começa comumente na terceira década de vida.

C. Está comumente associada à ovulação de mais de um ovócito por ciclo.

D. A obesidade é um critério diagnóstico para a síndrome do ovário policístico (SOP).

E. As anormalidades na sinalização da insulina são comuns.

Concluir questão

223

# ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA E INFERTILIDADE

WILLIAM H. CATHERINO

## O CICLO MENSTRUAL NORMAL

### Endométrio

O endométrio sofre alterações histológicas e citológicas, que culminam com o sangramento menstrual, quando o corpo-lúteo deixa de secretar progesterona (Figura 223.1). Em seguida, a camada basal do endométrio regenera a camada superficial de células epiteliais compactas que revestem a cavidade uterina e uma camada intermediária ou esponjosa. Ambas as camadas superficiais são eliminadas durante a menstruação. As glândulas endometriais proliferam sob a influência do estrogênio, e ocorre espessamento da mucosa. Na fase lútea, as glândulas tornam-se espiraladas e secretoras, com aumento da vascularização e edema do estroma. Quando os níveis de estradiol e progesterona diminuem, o estroma torna-se edemaciado e ocorre necrose do endométrio e dos vasos sanguíneos, com consequente sangramento. A liberação local de prostaglandinas pode desencadear vasospasmo com necrose isquêmica e contrações uterinas que acompanham o fluxo menstrual. Os inibidores da prostaglandina sintetase podem aliviar as cólicas menstruais. As alterações histológicas são características; por conseguinte, podem-se utilizar biopsias de endométrio para caracterizar o estágio do ciclo e para avaliar a resposta do tecido aos esteroides gonadais.

### Colo do útero e muco cervical

Durante a fase folicular, a vascularização, a congestão e o edema cervicais aumentam em consequência do estrogênio. O muco cervical aumenta em quantidade (10 a 30 vezes) e na sua elasticidade. O denominado padrão “em folhas de samambaia” (cristalização) torna-se proeminente. A progesterona estimula o espessamento do muco cervical e a perda de elasticidade e capacidade de cristalização. Essas características são úteis na avaliação do estágio do ciclo e na quantidade de estrogênio existente.

## Vagina

O estrogênio em baixo nível está associado a um epitélio vaginal pálido e fino. À medida que o estrogênio aumenta, o número de células epiteliais cornificadas também aumenta. Subsequentemente, a progesterona diminui a porcentagem de células cornificadas e aumenta o número de células pré-cornificadas intermediárias. Há também um aumento de restos celulares e aglomeração de células descamadas liberadas. As alterações histológicas no epitélio vaginal constituem indicadores sensíveis do estado do estrogênio.

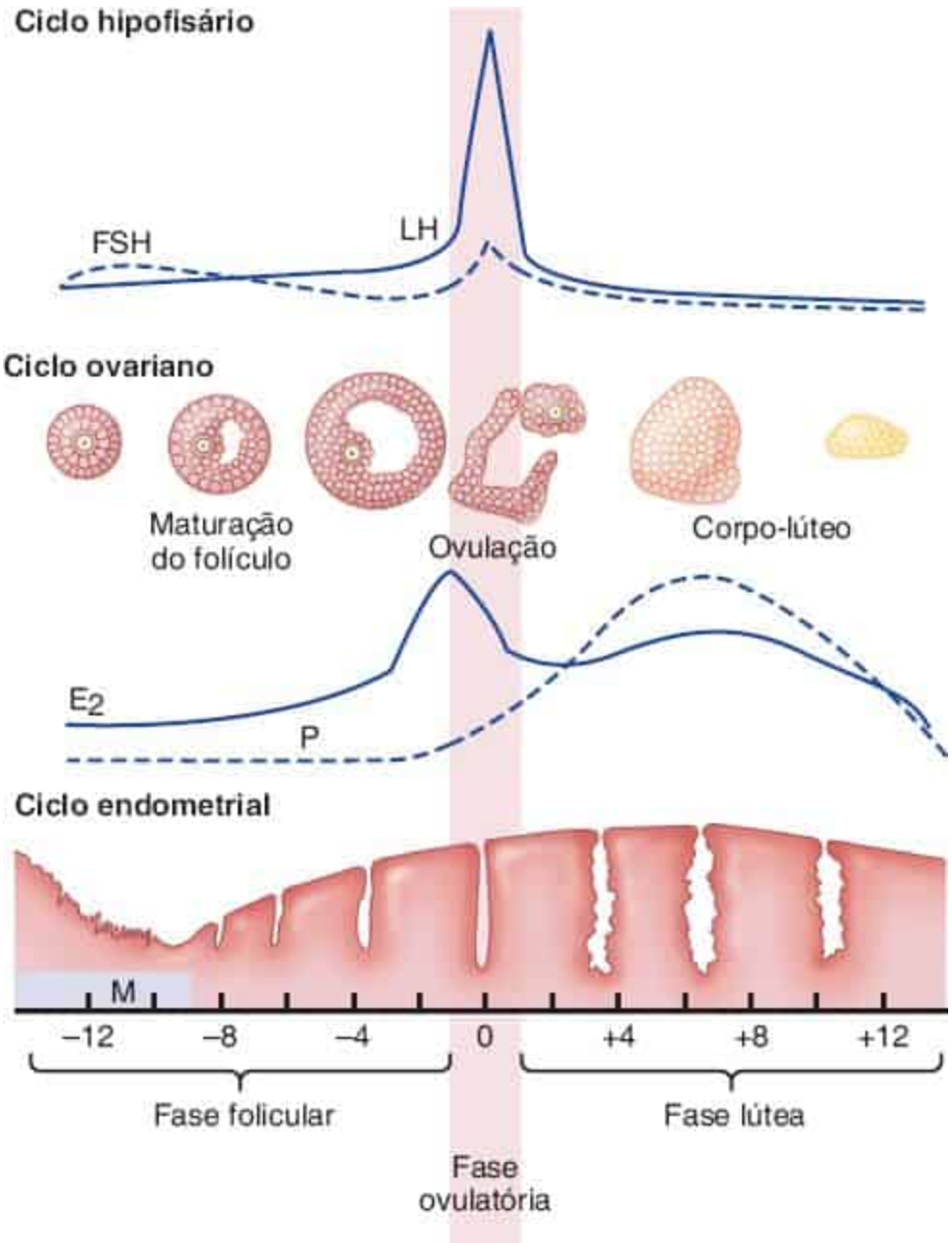


**FIGURA 223.1 As alterações cíclicas idealizadas que são observadas nas gonadotropinas, no estradiol ($E_2$), na progesterona (P) e no endométrio uterino durante o ciclo menstrual normal.** Os dados estão concentrados no dia de pico do hormônio luteinizante (LH) (dia 0). Os dias de sangramento menstrual estão indicados por M. FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante. (De Endocrine and

Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

## Ovário

Os ovários produzem um único folículo de Graaf dominante, que cresce e se desenvolve até o estágio pré-ovulatório durante a fase folicular. Esse processo é induzido pela ação combinada do foliculoestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) sobre a parede do folículo, aumentando a biossíntese de estradiol. O pico de LH atua sobre o folículo pré-ovulatório, causando a secreção do ovócito maduro passível de fertilização. Após a ovulação, a parede do folículo transforma-se no corpo-lúteo, que produz progesterona e estradiol. Se não houver implantação, o corpo lúteo sofre luteólise e interrompe a produção de hormônio. Na fase lútea tardia, ocorre desenvolvimento de outro folículo dominante, e um novo ciclo menstrual começa.

## Cronologia da foliculogênese

O folículo pré-ovulatório começa o seu desenvolvimento quando um folículo primordial é recrutado para o reservatório de folículos em crescimento. Existem duas fases principais da foliculogênese: os períodos pré-antral (independente de gonadotropinas) e antral (dependente de gonadotropinas) (ver Figura 223.1). A primeira fase caracteriza-se pelo crescimento do ovócito e pela proliferação da granulosa. A foliculogênese pré-antral prossegue lentamente, necessitando de pelo menos 300 dias. Durante a segunda fase, as células da granulosa e da teca proliferam, e ocorre aumento do antro. O folículo de Graaf aumenta relativamente rápido enquanto se desenvolve. O folículo de Graaf maduro que sofrerá ovulação necessita de 40 a 50 dias para completar a fase antral.

## Seleção

O folículo dominante é selecionado a partir de um grupo no final da fase lútea do ciclo menstrual anterior. O folículo selecionado necessita de 20 dias para se desenvolver até a fase ovulatória.

Pouco depois da fase lútea média do ciclo, as células da granulosa exibem um acentuado aumento na sua taxa de mitose. A primeira indicação de seleção é a observação de que as células da granulosa continuam se dividindo em uma taxa elevada. Em consequência da elevada taxa sustentada de mitose e do acúmulo progressivo de líquido folicular, o folículo dominante sofre um notável crescimento. O aumento dos níveis plasmáticos de FSH, que começa no fim da fase lútea e prossegue na fase folicular inicial, induz a seleção do folículo. A concentração de FSH no líquido folicular do folículo saudável (dominante) aumenta, porém, esse aumento não ocorre nos folículos atrésicos não dominantes. A maneira pela qual esse aumento seletivo do FSH é controlado permanece desconhecida. Mais de 99,9% de todos os folículos não são selecionados e sofrem atresia.

## Ovulação

No ponto médio do ciclo menstrual, os picos pré-ovulatórios de LH e de FSH atuam sobre o folículo pré-ovulatório para iniciar os eventos que levam à ovulação (ver Figura 223.1). O pico de LH induz a maturação meiótica, um processo que converte o ovócito em um ovo fertilizável interrompido na segunda metáfase meiótica. Durante a maturação meiótica, as células da granulosa que estão próximas ao ovócito são estimuladas pelo FSH e sofrem expansão do *cumulus* (Figura 223.2). Trata-se de um pré-requisito para a captação do ovócito e seu transporte pelo oviduto. O pico de LH também estimula a produção de enzimas proteolíticas na proximidade do suposto estigma. Esse processo exige a estimulação da progesterona e das prostaglandinas pelo LH, que são obrigatórias para a formação do estigma. Depois de 36 horas, o óvulo fertilizável e as células do *cumulus* circundantes são secretados através do estigma (ver Figura 223.1). Um nível sérico de progesterona superior a 3 ng/mℓ 1 semana antes da menstruação é provavelmente diagnóstico de ovulação.[1]

## Luteogênese

A ovulação provoca alterações nas células da granulosa e da teca do folículo ovulado, que resultam em aumento da produção de progesterona e de estradiol durante a primeira semana da fase lútea. Esse evento,

denominado *luteinização*, é importante para a formação e o desenvolvimento de um endométrio secretor. Três mecanismos fisiológicos principais são responsáveis pela luteinização: a remoção de inibidores da luteinização, a secreção de LH pela hipófise e a liberação de níveis elevados de colesterol. A indução de proteína reguladora aguda da esteroidogênese, StAR, do P450c22 e da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase nas células luteínicas da granulosa leva à produção de progesterona pelo corpo-lúteo. O mecanismo de duas células e duas gonadotropinas é responsável pela produção de estradiol. Se não houver implantação, o corpo-lúteo inicia a luteólise, levando à redução da progesterona e do estradiol e à apoptose. Quando ocorre a luteólise, outro folículo dominante é selecionado, e um novo ciclo menstrual começa.

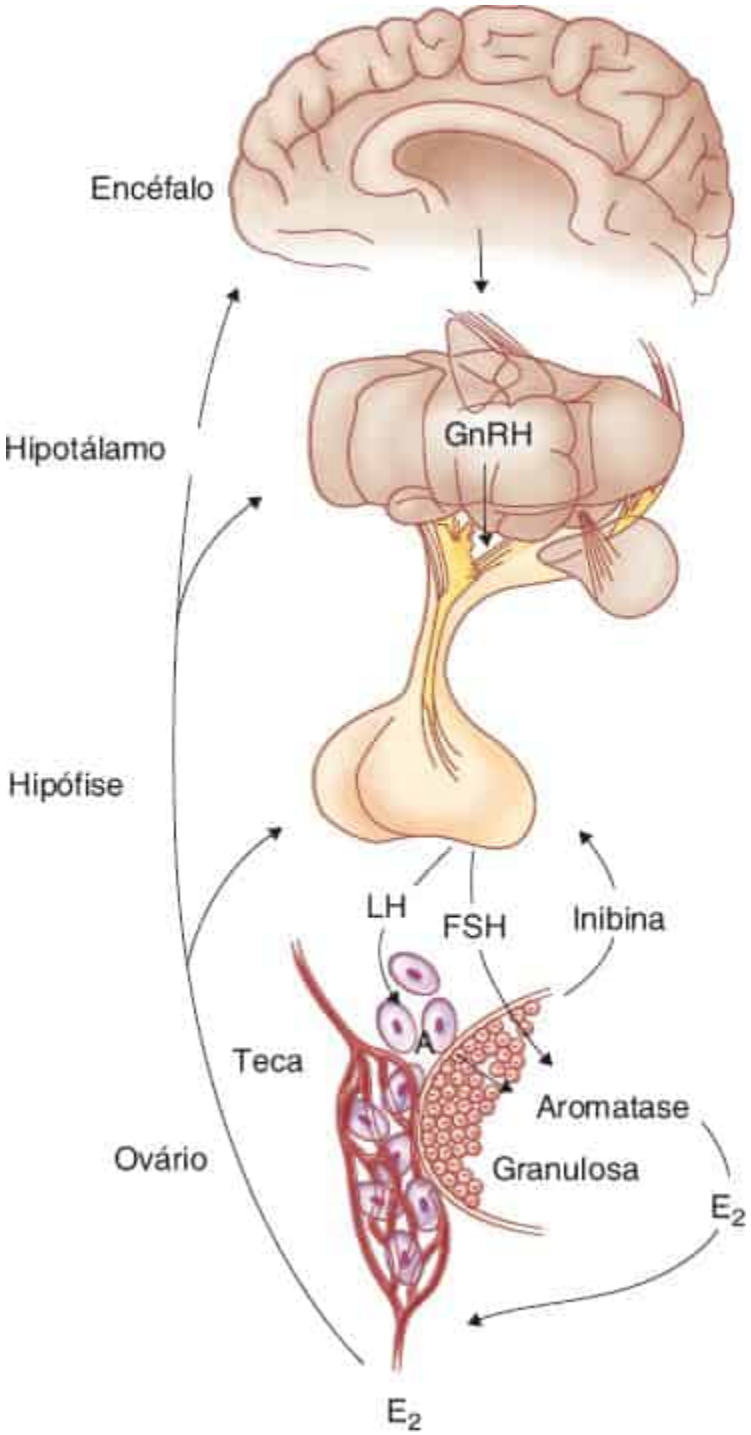


**FIGURA 223.2 O eixo hipotálamo-hipófise-ovário na regulação da maturação folicular e esteroidogênese.** A = androgênios; $E_2$ = estradiol; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio de liberação das gonadotropinas; LH = hormônio luteinizante. (Modificada de Endocrine and Metabolism Continuing Education

Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

# ANORMALIDADES DOS ANOS REPRODUTIVOS

## Dismenorreia e endometriose

### DEFINIÇÃO

A *dismenorreia*, definida como a ocorrência de menstruação dolorosa, afeta cerca de 50% das mulheres pós-puberais e pode ser classificada em primária ou secundária. A *endometriose*, que pode resultar em dismenorreia, infertilidade e dispareunia (*i. e.*, a relação sexual dolorosa), refere-se à ocorrência ectópica de tecido endometrial, mais comumente na cavidade abdominal, porém algumas vezes em cicatrizes cirúrgicas, na vulva, no umbigo e em outros locais.

### BIOPATOLOGIA

A dismenorreia primária só ocorre em ciclos ovulatórios. As prostaglandinas produzem dismenorreia ao desencadear contrações uterinas exageradas e dolorosas e ao produzir isquemia miometrial. Os sintomas sistêmicos associados consistem em náuseas, diarreia, cefaleia e alterações emocionais. Na dismenorreia secundária, existe uma causa patológica, sendo a endometriose a mais comum. Outras causas incluem doença inflamatória pélvica; anormalidades congênitas, como atresia de parte do sistema genital distal e duplicação cística dos ductos paramesonéfricos; e estenose cervical. Os estudos realizados sugeriram a possibilidade de que a dor da endometriose seja causada pelas fibras nervosas dentro do endométrio ectópico.

### TRATAMENTO

São utilizados inibidores da prostaglandina sintetase, como naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenâmico e indometacina, para tratar a dismenorreia primária.[A1] Se a dismenorreia persistir, o acréscimo de um contraceptivo oral para inibir a ovulação e limitar a liberação de prostaglandinas é geralmente efetivo. Quando a dor pélvica permanece intratável, justifica-se uma avaliação adicional.[2] Se a avaliação completa do sistema digestório e do sistema urinário não revelar uma causa definitiva, pode-se indicar a realização de um exame sob anestesia e laparoscopia diagnóstica.

Se a endometriose for diagnosticada na laparoscopia, o tratamento varia de acordo com a gravidade da doença e os objetivos da paciente em relação à fertilidade.[3,3b] É possível cauterizar os implantes ou lisar as aderências. Os dados disponíveis não demonstram benefícios da excisão em comparação à ablação por ocasião do diagnóstico inicial como conduta preferida para controlar os sinais/sintomas. A partir desse momento, os esforços devem ser direcionados para o tratamento clínico da endometriose, sendo a cirurgia adicional adiada até que a infertilidade (se houver) se manifeste. O tratamento clínico pode consistir em supressão contínua com contraceptivos orais,[A2] progestinas (orais, injetáveis ou implantáveis)[A3] ou análogos do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) ou danazol durante 3 a 6 meses. Atualmente, os análogos do GnRH[A4,A5,A5b] constituem a forma de terapia farmacológica supressora mais utilizada.[4] Depois de um ciclo de tratamento, o uso de agentes contraceptivos orais provavelmente deve ser continuado até que a paciente deseje a fertilidade. A ressecção cirúrgica conservadora do tecido endometriótico quase sempre deve ser adiada até que seja estabelecido como causa de infertilidade. Entretanto, a cirurgia pode ser necessária em caso de dor intensa contínua, endometriose grave ou cistos ovarianos grandes contendo endometriose (endometriomas). Se os sinais/sintomas persistirem apesar do tratamento adequado, ou se houver suspeita de sobreposição psicológica, pode-se indicar uma avaliação

psiquiátrica. Entretanto, é preciso eliminar em primeiro lugar as causas clínicas de dismenorreia.

## Síndrome pré-menstrual

### DEFINIÇÃO

A *síndrome pré-menstrual* (SPM), também conhecida como *tensão pré-menstrual*, é um complexo de sintomas físicos e emocionais, que ocorrem repetidamente de maneira cíclica antes da menstruação e que diminuem ou desaparecem com a menstruação.[5]

### DIAGNÓSTICO

Tipicamente, os sintomas cíclicos são intensos o suficiente para interferir em alguns aspectos da vida. Atualmente, acredita-se que mais de 150 sintomas diferentes variem com o ciclo menstrual (Tabela 223.1). As estimativas da prevalência da SPM variam de 25 a 100%. O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* classifica a SPM grave como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). Na maioria das mulheres, a SPM é apenas desagradável; a SPM grave (ou TDPM) provoca graves dificuldades em 3 a 5% das mulheres em idade reprodutiva. O diagnóstico de SPM e de TDPM é mais bem estabelecido solicitando às pacientes afetadas que mantenham registros diários prospectivos dos sintomas durante um período de 2 a 3 meses. Quando esses registros são examinados, constata-se que menos de 50% das mulheres que se queixam de SPM apresentam a síndrome.

A maioria das mulheres procura ajuda para a SPM em torno dos 30 anos, depois de 10 anos ou mais de sintomas. Muitas relatam que os sintomas surgiram na menarca; cerca da metade declara que os sintomas apareceram depois do parto. Com frequência, as pacientes relatam que a gravidade e a duração dos sintomas aumentam após cada gravidez sucessiva e tornam-se mais intensos com o avanço da idade. As mulheres com SPM grave e de longa duração quase sempre descrevem reações psicológicas associadas, incluindo dificuldades sociais, como discórdia conjugal,

dificuldade relacionada com os filhos, dificuldade em manter amizades e isolamento das atividades sociais.

| Tabela 223.1 | Sintomas comuns da síndrome pré-menstrual cíclica. |
|---|---|
| **SINTOMAS SOMÁTICOS** | |
| Acne | Ganho de peso |
| Cefaleia | Ingurgitamento e hipersensibilidade das mamas |
| Constipação intestinal ou diarreia | Intolerância ao álcool |
| Distensão abdominal | Perda da destreza |
| Edema periférico | |
| **SINTOMAS EMOCIONAIS E MENTAIS** | |
| Alteração da libido | Hostilidade |
| Ansiedade | Incapacidade de concentração |
| Ataques de pânico | Insônia |
| Aumento do apetite | Irritabilidade |
| Depressão | Isolamento de outras pessoas |
| Desejo insaciável de alimento (particularmente sal e açúcar) | Letargia |
| Fadiga | Paranoia |
| Flutuações do humor | Violência contra si mesmo e contra outros |

## TRATAMENTO

## Medidas gerais

A causa da SPM permanece desconhecida, e as pacientes devem ser informadas de que não existe nenhum tratamento que tenha sido efetivo em todos os casos. As mulheres com sintomas pré-menstruais leves com frequência se beneficiam de mudanças simples no estilo de vida, incluindo exercício aeróbico leve diariamente; redução do consumo de bebidas que contenham cafeína, sal e açúcar refinado, particularmente na fase lútea; redução do estresse e repouso adequado.

## Tratamento médico

As mulheres com SPM mais graves podem se beneficiar de um tratamento sintomático.[6] Os contraceptivos orais usados de modo contínuo apresentam benefício terapêutico inconsistente, porém geralmente positivo,[7] embora se tenha constatado que drospirenona/etinilestradiol de modo intermitente, em um esquema de 21-7, apresenta eficácia comparável ao contraceptivo oral combinado de uso contínuo.[A6] A bromocriptina (em geral, 2,5 mg, 2 vezes/dia) ou o danazol (100 a 400 mg/dia em duas doses fracionadas) podem ser administrados continuamente para alívio da mastalgia (dor nas mamas), embora esse uso não esteja relacionado nas orientações do fabricante nem aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), e a sua eficácia não tenha sido documentada por ensaios clínicos randomizados rigorosos. Os inibidores da prostaglandina sintetase podem ajudar a reduzir a dismenorreia e podem aliviar a cefaleia. Os sedativos leves e os tranquilizantes podem ajudar a diminuir a insônia e a ansiedade. Baixas doses de fluoxetina (10 a 20 mg) e outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina, quando administrados diariamente ou nas últimas 2 semanas de cada ciclo menstrual, são altamente efetivos na redução dos sintomas emocionais associados à SPM.[A7] Os diuréticos leves (particularmente a espironolactona em doses até 100 mg, cada manhã) podem ser benéficos no alívio do edema cíclico.

A progesterona natural, administrada na forma de supositórios vaginais, tem sido utilizada, porém os resultados de ensaios clínicos duplos-cegos e controlados por placebo não demonstraram nenhuma eficácia.[8] De modo semelhante, o valor de grandes quantidades de múltiplas vitaminas ou do óleo de prímula, que contém o ácido graxo essencial, ácido gamalinolênico, um precursor das prostaglandinas, é inconsistente.

### Tratamento cirúrgico

Como a SPM exige a ocorrência da ovulação cíclica, a ooforectomia é, em certas ocasiões, considerada para pacientes com sintomas particularmente intratáveis. Entretanto, a ooforectomia pode criar novos problemas relacionados com a deficiência de estrogênio em mulheres com SPM tratadas dessa forma permanente. Vários ensaios clínicos que utilizaram um agonista de GnRH juntamente com esteroides exógenos descreveram que essa conduta reduz a SPM. Não foi ainda determinado se esse tratamento pode ser utilizado em longo prazo.

## Sangramento uterino anormal

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

Como há considerável confusão em relação à terminologia de sangramento uterino anormal, é importante definir exatamente o que está sendo incluído em qualquer outro termo empregado além de *sangramento uterino anormal*.[9] O sangramento pós-menarca em adolescentes, secundário à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (resultando em anovulação), responde por cerca de 20% dos casos, enquanto o

sangramento da perimenopausa em consequência da insuficiência ovariana incipiente constitui mais de metade.

As causas de sangramento uterino anormal nos anos reprodutivos incluem complicações do uso de contraceptivos orais; complicações da gravidez, particularmente ameaça de aborto, abortos incompletos ou retidos e gravidez ectópica; distúrbios da coagulação, mais comumente púrpura trombocitopênica idiopática e doença de von Willebrand; e doença pélvica, como pólipos intrauterinos, leiomiomas e tumores da vagina e do colo do útero. Pode ocorrer adenocarcinoma de células claras da vagina ou do colo do útero em mulheres que foram expostas ao dietilestilbestrol durante a vida fetal. As mulheres afetadas também podem apresentar anormalidades congênitas da parte superior da vagina, do colo do útero e do útero. As mulheres com histórico de exposição ao dietilestilbestrol devem ser tranquilizadas sobre o fato de que a incidência de transformação maligna é extremamente baixa. O traumatismo (provocado por coito ou outra causa), os corpos estranhos, as doenças sistêmicas, incluindo diversas endocrinopatias (como diabetes melito, hipotireoidismo e hipertireoidismo, síndrome de Cushing e doença de Addison), a leucemia e a doença renal também podem estar associados a sangramento anormal como manifestação inicial.

O sangramento uterino anormal sem causa genital ou extragenital orgânica demonstrável (75% dos casos) está associado, com mais frequência, à anovulação e é adequadamente denominado *sangramento anovulatório* (algumas vezes denominado *disfuncional*). A maioria dos casos de sangramento anovulatório deve-se à suspensão de estrogênio ou sangramento inesperado por estrogênio. Em mulheres anovulatórias, o estrogênio estimula o endométrio sem oposição pela progesterona. O endométrio prolifera, torna-se mais espesso e pode ser eliminado de modo irregular. O sangramento anovulatório tende a ocorrer em intervalos menos frequentes, enquanto as lesões orgânicas tendem a causar sangramento com maior frequência do que a menstruação cíclica.

## Avaliação clínica

Todos os casos de sangramento anormal devem ser avaliados, começando com uma anamnese completa que enfatize a quantidade e a duração da

perda de sangue. O mapeamento prospectivo dos dias em que ocorre sangramento pode ser necessário para avaliar o padrão de sangramento. Deve-se excluir sempre a possibilidade de complicações da gravidez ou diátese hemorrágica.

Os achados do exame físico (incluindo exame de Papanicolaou) são normais no sangramento anovulatório, com exceção de sinais de anemia nos casos mais graves. Os exames laboratoriais devem incluir um hemograma completo, contagem de plaquetas, coagulograma, incluindo rastreamento da doença de von Willebrand, provas de função da tireoide e concentração de glicose no sangue em jejum. O sangramento anovulatório precisa ser um diagnóstico de exclusão, e o seu tratamento depende da idade da paciente e da extensão do sangramento. Deve-se obter uma amostra de endométrio por biopsia ou por dilatação e curetagem em todas as mulheres com mais de 35 anos e naquelas com risco aumentado de carcinoma de endométrio, devido ao sangramento anovulatório prolongado.

## TRATAMENTO

Até mesmo o sangramento profuso em mulheres anovulatórias com estabilidade hemodinâmica quase sempre pode ser tratado com sucesso pela administração de uma combinação de contraceptivo oral a cada 6 horas, durante 5 a 7 dias, embora esse uso não esteja listado nas orientações do fabricante nem aprovado pela FDA. O sangramento deve cessar em 24 horas, porém as pacientes devem ser avisadas para esperar a ocorrência de sangramento abundante 2 a 4 dias após a interrupção do tratamento. Se a anemia for profunda, pode ser necessária uma transfusão de sangue. Se o sangramento continuar apesar do tratamento, pode-se efetuar uma curetagem. A recorrência pode ser evitada pela administração de agentes contraceptivos orais combinados ciclicamente se a gravidez não for desejada. Se a paciente desejar engravidar, a ovulação pode ser induzida.

Os episódios agudos de sangramento anovulatório também podem ser tratados com estrogênios conjugados administrados

por via intravenosa (25 mg a cada 4 horas, por até três doses) até cessar o sangramento, embora esse uso não esteja listado nas orientações do fabricante nem aprovado pela FDA. A terapia com progestinas (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg VO, durante 10 dias) deve ser iniciada simultaneamente. Ocorre sangramento inesperado após a interrupção do tratamento, e a paciente pode ser então tratada com agentes contraceptivos orais durante pelo menos três ciclos.

Em mulheres com sangramento anovulatório sem episódio de sangramento profuso, pode-se fornecer um tratamento com agentes contraceptivos cíclicos orais ou progestina, a não ser que a gravidez seja desejada, caso em que é preciso induzir a ovulação.

A ablação do endométrio por qualquer um de vários métodos está sendo cada vez mais utilizada no tratamento do sangramento persistente. Todavia, a ablação não é 100% efetiva, e o manejo clínico continua sendo a terapia de primeira linha para a maioria das mulheres. A histerectomia pode ser uma escolha apropriada para um pequeno número de mulheres.

## Amenorreia

### DEFINIÇÃO

A amenorreia refere-se à ausência de menstruação por 3 meses ou mais em mulheres com menstruação anterior (amenorreia secundária) ou à ausência da menarca até os 15 anos, independentemente da existência ou não de características sexuais secundárias (amenorreia primária).

### BIOPATOLOGIA

Se existir uma via de saída genital intacta, e não houver doença primária do útero, a amenorreia constitui um sinal de incapacidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário de produzir ciclicamente os hormônios necessários para a menstruação. A amenorreia é fisiológica na menina pré-puberal, durante a

gravidez, no início da lactação e após a menopausa. Em qualquer outro momento, ela é patológica e exige avaliação. O uso do termo *amenorreia pós-pílula* para se referir à ausência de retorno da menstruação nos primeiros 3 meses após a interrupção de contraceptivos orais é inadequado. As mulheres assim afetadas devem ser avaliadas da mesma maneira que qualquer outra mulher com amenorreia. De modo semelhante, as mulheres cuja menstruação ocorre em intervalos infrequentes de mais de 40 dias ou que apresentam menos de nove menstruações por ano, uma condição denominada *oligomenorreia*, devem ser avaliadas de maneira idêntica às mulheres com amenorreia.

## DIAGNÓSTICO

### Avaliação clínica

Em pacientes com amenorreia, até mesmo anormalidades hormonais sutis podem levar ao aparecimento de sinais e sintomas. O desenvolvimento das mamas indica exposição aos estrogênios, enquanto a existência de pelos púbicos e axilares indica estimulação androgênica.

As pacientes devem ser questionadas, particularmente de forma detalhada, sobre evidências de transtornos psicológicos, hábitos alimentares e exercício físico,[10] estilo de vida, estresses ambientais,[11] história familiar de anomalias genéticas, crescimento e desenvolvimento anormais e sinais de hiperandrogenismo, incluindo hirsutismo, calvície temporal, engrossamento da voz, aumento da massa muscular, clitorimegalia; aumento da libido e sinais de desfeminização, como redução do tamanho das mamas e atrofia vaginal. Pesquisar ocorrência de galactorreia. Deve-se investigar também se existem sinais/sintomas de disfunção da tireoide e das glândulas suprarrenais (Capítulos 213, 214 e 215).

O exame físico deve concentrar-se na avaliação das dimensões e constituição do corpo, extensão e distribuição dos pelos corporais, desenvolvimento e secreções da mama e órgãos genitais. Em mulheres adultas normais, a envergadura é semelhante à altura; em mulheres hipogonadais, a envergadura geralmente é mais de 5 cm maior do que a altura. A distribuição e a quantidade dos pelos corporais devem ser

consideradas com base na história familiar. A extensão do hirsutismo deve ser registrada, de preferência por fotografias. Outros sinais de virilização devem ser procurados com cuidado. O desenvolvimento da mama deve ser classificado de acordo com o método de Tanner (Tabela 223.2).[12] A secreção da mama deve ser avaliada pela aplicação de pressão às mamas enquanto a paciente está sentada. Qualquer secreção deve ser examinada ao microscópio à procura de glóbulos de gordura perfeitamente redondos de tamanho variável, que indicam galactorreia. Por fim, a genitália feminina deve ser cuidadosamente examinada, visto que ela constitui um indicador sensível do meio hormonal. Deve-se observar o estágio de Tanner de desenvolvimento dos pelos púbicos (ver Tabela 223.2).

Como a sensibilidade da genitália aos androgênios diminui desde cedo no desenvolvimento do feto, a magnitude da virilização é importante. A fusão dos lábios do pudendo e o aumento do clitóris, com ou sem formação de uretra peniana, são observados em mulheres expostas aos androgênios durante os primeiros 3 meses de desenvolvimento fetal (Capítulo 220). Clitorimegalia significativa na ausência de outros sinais de ambiguidade sexual e associada a outros sinais de virilização exige uma acentuada estimulação androgênica e implica fortemente uma neoplasia secretora de androgênios. O desenvolvimento dos lábios menores do pudendo em mulheres pós-puberais indica a influência dos estrogênios. Devem-se investigar anomalias francas da parte distal do sistema genital e evidências de obstrução ao fluxo do sangue menstrual. Sob a influência do estrogênio, a mucosa vaginal modifica-se durante a maturação sexual, passando de um tecido com aparência vermelho-brilhante com secreções esparsas e finas para uma superfície rugosa cinza-rosa fosca com secreções espessas e copiosas.

| Tabela 223.2 | Critérios para distinguir os estágios 1 a 5 de Tanner durante maturação puberal. | |
|---|---|---|
| **ESTÁGIO DE TANNER** | **MAMA** | **PELOS PÚBICOS** |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| 1 (Pré-puberal) | Ausência de tecido glandular palpável ou de pigmentação de aréola; apenas elevação da aréola | Ausência de pelos púbicos; apenas pelos do tipo velo finos e curtos |
| 2 | Tecido glandular palpável com elevação da mama e da aréola na forma de um pequeno montículo; aumento do diâmetro da aréola | Pelos terminais esparsos, longos e pigmentados, principalmente ao longo dos lábios maiores do pudendo |
| 3 | Aumento adicional, sem separação da mama e aréola; embora esteja com pigmentação mais escura, a aréola ainda é pálida e imatura; as papilas geralmente estão no plano médio do tecido mamário ou acima quando a pessoa está sentada ereta | Pelos escuros, grosseiros e crespos, que se estendem esparsamente sobre o monte do púbis |
| 4 | Montículo secundário da aréola e da papila acima da mama | Pelos do tipo adulto, abundantes, porém limitados ao monte do púbis e lábios do pudendo |
| 5 (Adulto) | Recessão da aréola para o contorno da mama; desenvolvimento das glândulas de Montgomery e ductos na aréola; maior pigmentação da aréola; papilas geralmente abaixo do | Pelos do tipo adulto em quantidade e distribuição; disseminação para as faces internas das coxas na |

| | | |
|---|---|---|
| | plano médio do tecido mamário quando a pessoa está sentada ereta; maturação independente do tamanho da mama | maioria dos grupos raciais |

Dados de Ross GT. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985:206; Speroff L, Glass RH, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983:377; e Kustin J, Rebar RW. Menstrual disorders in the adolescent age group. *Primary Care.* 1987;14:139-166.

A anamnese e o exame físico rapidamente diferenciam as várias causas de amenorreia (Tabela 223.3). Os diversos distúrbios de diferenciação sexual (DDS) e as outras causas anatômicas frequentemente são aparentes na inspeção. Deve-se identificar obstrução da parte distal do sistema genital por ocasião do exame pélvico, mesmo se a anormalidade específica não for óbvia. Os estigmas físicos da síndrome de Turner, discutidos mais adiante, em geral tornam o diagnóstico simples. Qualquer ambiguidade sexual indica a necessidade de análise cromossômica e medição dos níveis de 17α-hidroxiprogesterona para excluir a possibilidade de hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC). Gravidez e doença trofoblástica gestacional podem ser diagnosticadas pela medição da gonadotropina coriônica humana (hCG). É preciso considerar a possibilidade de sinequias intrauterinas ou aderências (síndrome de Asherman) em mulheres nas quais a amenorreia se desenvolve após curetagem ou endometrite. A endometrite tuberculosa, particularmente em mulheres mais jovens, também pode levar a esse distúrbio. Sem medições hormonais, pode ser impossível distinguir entre mulheres com anovulação crônica, nas quais a função hipotálamo-hipófise-ovariana não está coordenada o suficiente para produzir ovulação cíclica, e aquelas com insuficiência ovariana. Todavia, é geralmente possível ter uma impressão clínica sobre a causa da amenorreia. Pode-se observar se a paciente apresenta desenvolvimento completo, incompleto ou ausente das características sexuais secundárias. O achado de pelos corporais em excesso ou de galactorreia é uma evidência clínica da patogenia da amenorreia. Os sinais e sintomas de disfunção suprarrenal ou tireoidiana também podem ser importantes. A administração de uma progestina (tipicamente acetato de

medroxiprogesterona, 5 a 10 mg VO, durante 5 a 10 dias, ou progesterona em veículo oleoso, 100 mg IM) tem sido defendida para avaliar o nível de estrogênio endógeno. Entretanto, esse teste possui valor limitado, visto que quase 50% das mulheres jovens com insuficiência ovariana prematura apresentam sangramento por retirada em resposta à progestina.

| Tabela 223.3 | Causas de amenorreia. |
|---|---|
| **CAUSAS ANATÔMICAS** | |
| Gravidez | |
| Vários distúrbios de diferenciação sexual | |
| Obstrução da parte distal do sistema genital (agenesia ou disgenesia mülleriana) | |
| Disgenesia gonadal* | |
| Ambiguidade dos órgãos genitais externos (pseudo-hermafroditismo masculino e feminino) | |
| Aderências intrauterinas (síndrome de Asherman) | |
| Doença trofoblástica gestacional | |
| **ANOVULAÇÃO CRÔNICA** | |
| Devido à disfunção do SNC-hipotálamo-hipófise | |
| Com retroalimentação inapropriada dos esteroides (p. ex., síndrome do ovário policístico) | |
| Devido a distúrbios da tireoide ou das glândulas suprarrenais | |
| **INSUFICIÊNCIA OVARIANA** | |
| Menopausa | |
| Anormalidades genéticas | |
| Causas físicas e ambientais (p. ex., agentes quimioterápicos, irradiação) | |

| |
|---|
| Distúrbios autoimunes |
| Idiopática |

*A disgenesia gonadal pode ser considerada como distúrbio da diferenciação sexual e como forma de "insuficiência" gonadal. SNC = sistema nervoso central.

Para verificar se a via de saída está intacta, administra-se um estrogênio ativo por via oral, como 2,5 mg de estrogênio conjugado diariamente, durante 21 dias, com 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona VO nos últimos 5 a 10 dias. Deve ocorrer sangramento por retirada se o endométrio for normal. Contudo, pode haver necessidade de histerossalpingografia e histeroscopia para o diagnóstico da síndrome de Asherman, visto que algumas pacientes com endométrio normal podem não apresentar sangramento por retirada, devido à obstrução do colo do útero por tecido cicatricial.

## Achados laboratoriais

Os níveis basais de FSH, prolactina e hormônio tireoestimulante (TSH) devem ser medidos em todas as mulheres com amenorreia e com oligomenorreia para confirmar a impressão clínica (Figura 223.3).

Níveis aumentados de TSH, com ou sem elevação associada dos níveis de prolactina, implicam hipotireoidismo primário, e indica-se investigação complementar para esse distúrbio (Capítulo 213). Embora o hipotireoidismo resulte comumente em anovulação, amenorreia só é observada em algumas mulheres com hipotireoidismo. Podem ocorrer também menorragia e oligomenorreia. Os imunoensaios sensíveis para TSH possibilitam também a identificação de mulheres com hipertireoidismo, visto que os níveis de TSH estão suprimidos nessas mulheres.

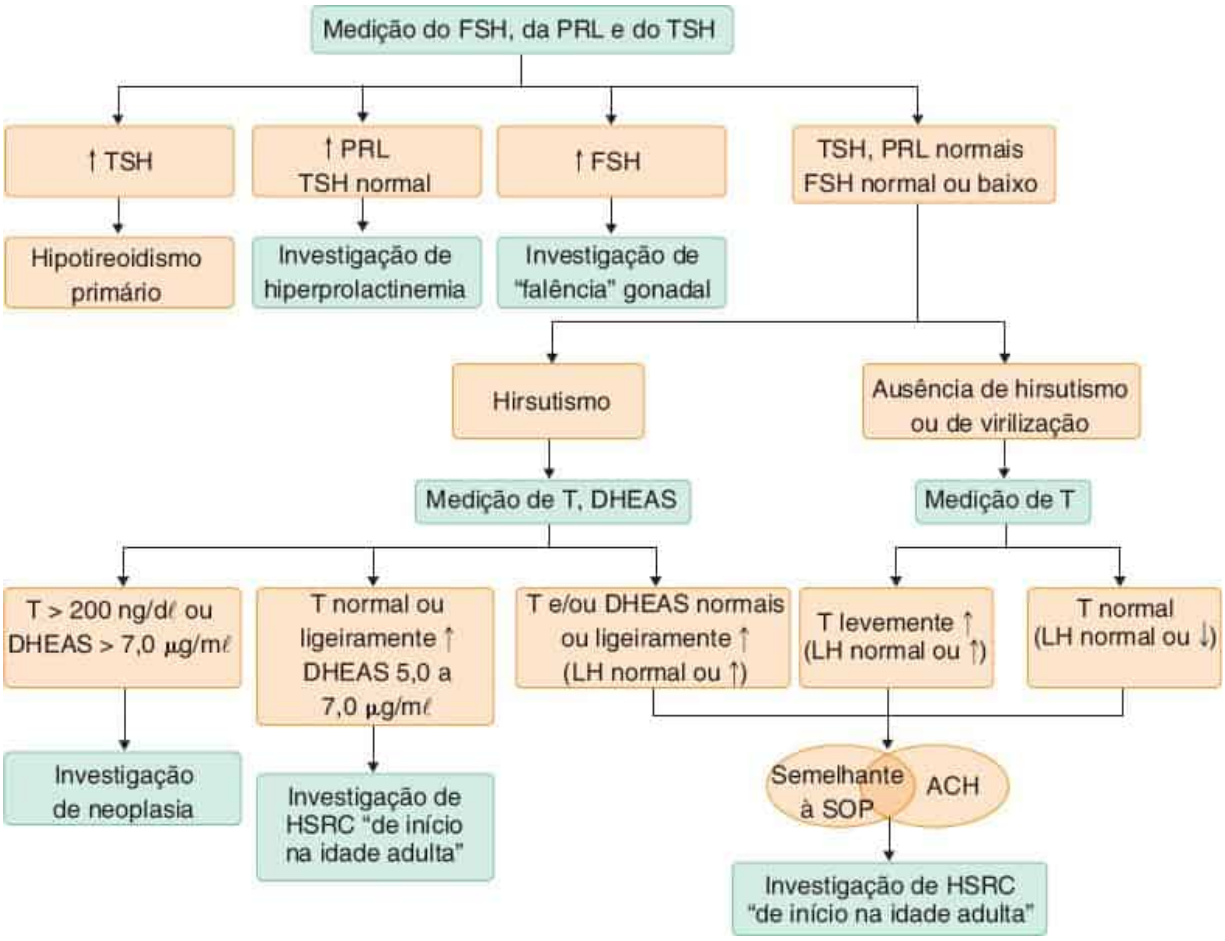


**FIGURA 223.3** **Avaliação bioquímica da amenorreia.** Esse esquema precisa ser considerado como auxiliar na avaliação clínica da paciente. Ver texto para detalhes. HSRC = hiperplasia suprarrenal congênita; DHEAS = sulfato de desidroepiandrosterona; FSH = hormônio foliculoestimulante; ACH = anovulação crônica hipotalâmica; LH = hormônio luteinizante; SOP = síndrome do ovário policístico; PRL = prolactina; T = testosterona; TSH = hormônio tireoestimulante.

Se houver elevação mínima da concentração de prolactina, e o nível de TSH for normal, a determinação da concentração de prolactina deve ser repetida antes de investigação mais meticulosa, visto que os níveis de prolactina são aumentados por estímulos estressantes inespecíficos, sono e

ingestão de alimentos. Os níveis de prolactina podem estar elevados em até um terço das mulheres com amenorreia.

A elevação dos níveis de FSH (geralmente acima de 30 mUI/mℓ) implica insuficiência ovariana e exige avaliação complementar. Deve-se pensar em insuficiência ovariana incipiente em toda mulher com níveis basais de FSH de 15 mUI/mℓ ou mais, exceto durante a salva de LH na metade do ciclo. Muitos médicos acreditam que a avaliação cromossômica esteja indicada para todos os indivíduos com níveis elevados de FSH antes dos 40 anos e que certamente está indicada se a amenorreia hipergonadotrópica começar antes dos 30 anos.

Se os níveis de FSH estiverem baixos ou normais, a medição dos níveis de testosterona total pode ser útil, existindo ou não evidências de hirsutismo ou virilização. As mulheres com hiperandrogenismo não precisam apresentar hirsutismo, visto que algumas exibem insensibilidade relativa dos folículos pilosos aos androgênios. Níveis discretamente elevados de testosterona (e, talvez, também de sulfato de desidroepiandrosterona) sugerem a síndrome do ovário policístico (SOP). Entretanto, os níveis circulantes totais de androgênios não precisam estar elevados, visto que ocorrem alterações na taxa de depuração metabólica e na globulina de ligação dos hormônios sexuais na SOP. Em consequência, alguns médicos preferem medir os níveis circulantes de testosterona livre.

Os níveis circulantes de LH e de FSH podem ajudar na diferenciação da SOP da disfunção hipotalâmico-hipofisária. Com frequência, os níveis de LH estão elevados na SOP, de modo que a razão entre LH e FSH está aumentada; entretanto, os níveis de LH podem ser idênticos aos observados em mulheres normais na fase folicular. Por outro lado, os níveis de LH e de FSH estão normais ou discretamente reduzidos na disfunção hipotalâmico-hipofisária. Observa-se alguma sobreposição entre as mulheres com distúrbios “semelhantes à síndrome do ovário policístico” e aquelas com disfunção hipotalâmico-hipofisária. A avaliação radiográfica da sela turca está indicada em todas as mulheres com amenorreia nas quais os níveis de LH e de FSH estejam consistentemente baixos (ambos inferiores a 10 mUI/mℓ) para excluir a possibilidade de neoplasia hipofisária ou para-hipofisária (Capítulo 211). Outras funções hipofisárias devem ser avaliadas em qualquer mulher com comprometimento significativo da secreção de LH

e de FSH. Os níveis de testosterona total e de sulfato de desidroepiandrosterona devem ser medidos em mulheres com hirsutismo ou com virilização. Níveis de testosterona superiores a 200 ng/dℓ devem levar à investigação de neoplasia produtora de androgênios, mais provavelmente de origem ovariana. Níveis de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) superiores a 7,0 μg/mℓ devem levar à investigação de uma neoplasia suprarrenal, e os níveis entre 5,0 e 7,0 μg/mℓ devem levar à investigação de hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) de início na idade adulta (Capítulo 220).

## Amenorreia hipergonadotrópica (insuficiência ovariana presuntiva, hipogonadismo primário, insuficiência ovariana primária)

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

A insuficiência gonadal pode começar a qualquer momento durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal e pode resultar de muitas causas. Normalmente, os ovários falham na menopausa, quando praticamente nenhum folículo funcional permanece. Entretanto, pode ocorrer perda prematura de ovócitos antes dos 40 anos, levando à insuficiência ovariana prematura. Os níveis circulantes de gonadotropinas aumentam sempre que houver insuficiência ovariana, devido à diminuição da retroalimentação negativa do estrogênio para a unidade hipotálamo-hipófise.

## BIOPATOLOGIA

Existem várias causas que levam à insuficiência ovariana prematura, incluindo causas genéticas (uma lista crescente que inclui anormalidades cariotípicas, mutações de um único gene e herança poligênica multifatorial complexa), causas físicas e ambientais e distúrbios autoimunes. Além disso, existem famílias nas quais a menopausa começa mais cedo do que a idade esperada, sem causas patológicas.

### Anormalidades genéticas

Diversas condições patológicas com gônadas disgenéticas envolvem níveis elevados de gonadotropinas e amenorreia, bem como anormalidades do cromossomo X. O termo *disgenesia gonadal* refere-se a indivíduos com gônadas em fita indiferenciadas, sem associação a estigmas extragonadais ou aberrações dos cromossomos sexuais. Como os indivíduos com disgenesia gonadal possuem o complemento normal de ovócitos com 20 semanas fetal, porém praticamente nenhum por ocasião do nascimento, esse distúrbio constitui uma forma de insuficiência ovariana prematura.

## *Síndrome de Turner*

A síndrome de Turner (ver também Capítulo 220) descreve pacientes com gônadas em fita, constituídas de estroma fibroso e quatro características fundamentais: fenótipo feminino; infantilismo sexual; baixa estatura e diversas anormalidades físicas, incluindo, algumas vezes, pescoço alado, implantação baixa das orelhas, múltiplos nevos pigmentados, cílios duplos, micrognatia, epicanto, tórax em escudo com microtelia, quartos metacarpais curtos, aumento do ângulo de carga dos braços e determinados defeitos renais e cardiovasculares (mais comumente coarctação da aorta e estenose aórtica). Algumas vezes, o diagnóstico é estabelecido por ocasião do nascimento, devido a linfedema inexplicável das mãos e dos pés. A síndrome está associada à anormalidade do número ou da morfologia dos cromossomos sexuais ou de ambos. Com mais frequência, o segundo cromossomo sexual está ausente (45,X). A síndrome de Turner é o distúrbio cromossômico único mais comum nos seres humanos, porém ocorre aborto de mais de 95% desses fetos, e a incidência em recém-nascidos é de aproximadamente 1 em 3.000 a 5.000. Ocorrem também quebras cromossômicas e mosaicismo. Em indivíduos com mosaicismo que apresentam uma linhagem celular 46,XX normal, um número suficiente de folículos pode persistir após o nascimento para iniciar as mudanças da puberdade e para induzir ovulação, de modo que a gravidez seja possível. Deleções do gene *SHOX* ligado ao cromossomo X explicam muitas das características esqueléticas dismórficas que são observadas, incluindo a baixa estatura. Acredita-se que o número de achados fenotípicos esteja relacionado com a porcentagem de células que são 45,X. Pode haver

também um efeito de *imprinting* com a variação do fenótipo sendo explicada, em parte, pela origem parental do cromossomo X remanescente.

## *Disgenesia gonadal pura*

*Disgenesia gonadal pura* é o termo utilizado para referir-se a indivíduos de fenótipo feminino com gônadas em fita, que apresentam estatura normal e não têm nenhum dos estigmas associados à síndrome de Turner. Esses indivíduos possuem um cariótipo de 46,XX ou 46,XY. O defeito de 46,XX pode ser herdado como traço autossômico recessivo, e 10% apresentam surdez nervosa associada. O defeito do 46,XY pode ser herdado como traço recessivo ligado ao X, e ocorre clitorimegalia em 10 a 15% e desenvolvimento de tumores gonadais em 25% se as gônadas não forem removidas.

## *Mutações no cromossomo X associadas à insuficiência ovariana prematura*

Atualmente, são reconhecidas diversas regiões do cromossomo X com mutações em genes que podem resultar em insuficiência ovariana prematura. O gene da deficiência intelectual (*FMR1*) da síndrome do X frágil tem interesse particular. Mais de 5% das mulheres com insuficiência ovariana prematura espontânea 46,XX apresentam mutações do gene *FMR1*. Esse risco aumenta se houver história familiar de insuficiência ovariana prematura. Uma história familiar de síndrome do X frágil, retardo mental inexplicável, demência, atraso de desenvolvimento de uma criança ou síndrome de tremor-ataxia justifica a realização de aconselhamento genético. Sabe-se que as mutações no gene *FMR1* estão associadas a um distúrbio neurodegenerativo. As mulheres com mutações no gene *FMR1* correm risco de ter um filho com retardo mental e podem ser uma dentre 6 a 8% das mulheres com insuficiência ovariana prematura que concebem espontaneamente. No gene *FMR1*, ocorre uma sequência de repetição de CGG, em que o normal é de até 60 repetições. A expansão para mais de 200 repetições leva à síndrome do X frágil, em que o nível elevado de repetições provoca hipermetilação do promotor do gene e silenciamento do gene. As portadoras da permutação apresentam um número de repetições

intermediário instável (*i. e.*, 60 a 199) e predisposição à insuficiência ovariana prematura.

## *Trissomia do X*

A trissomia do X (cariótipo 46,XXX) também está associada à menopausa prematura, embora muitas dessas mulheres tenham vida reprodutiva normal. A menopausa prematura também pode ocorrer em mulheres com mosaicismos que apresentam linhagens celulares com cromossomos X em excesso. Quando ocorrem anormalidades gonadais em mulheres com excesso de cromossomos X, elas parecem ocorrer após a diferenciação ovariana, de modo que é possível que haja alguma função ovariana. Essas mulheres desenvolvem amenorreia secundária e insuficiência ovariana prematura.

## *Alterações genéticas conhecidas de genes específicos*

Em meninas com a síndrome rara de deficiência de 17α-hidroxilase que envolvendo o *p450c17*, que sobrevivem até a idade esperada da puberdade, ocorrem infantilismo sexual e amenorreia primária juntamente com níveis elevados de gonadotropinas (ver também Capítulo 220). Defeitos nas enzimas 20,22-liase (*p450scc*) ou aromatase (*p450arom*) também podem levar à insuficiência ovariana. As mulheres com galactosemia também apresentam insuficiência ovariana no início da vida, mesmo quando se introduz uma dieta restrita em galactose nos primeiros meses de vida.

As mutações de vários genes autossômicos resultam em insuficiência ovariana prematura. Nessa lista crescente, estão incluídas as mutações que envolvem o *FSHR* (o gene receptor de FSH), o *FOXL2* (um fator de transcrição *forkhead* associado à síndrome da blefarofimose-ptose-epicanto inverso), o *INHA* (o gene da inibina α), o *E1F2B* (uma família de genes associados a leucodistrofia do sistema nervoso central e insuficiência ovariana), o *PMM2* (o gene da fosfomanomutase), o *GALT* (o gene da galactose-1-fosfato-uridiltransferase) e o *AIRE* (que leva à síndrome de poliendocrinopatia-candidíase-distrofia ectodérmica autoimune). A distrofia miotônica (Capítulo 393) é causada por mutação de repetição tripla autossômica, à semelhança da síndrome do X frágil, que está igualmente

associada à perda prematura de células germinativas do ovário. A lista de mutações associadas à insuficiência ovariana precoce continua aumentando à medida que se determina a função de mais genes.

### *Mutações envolvendo os hormônios reprodutivos, seus receptores e ação*

A síndrome do ovário resistente (de Savage) ocorre em mulheres jovens com amenorreia que apresentam níveis periféricos elevados de gonadotropina, folículos normais (embora imaturos) presentes na biopsia de ovário, cariótipo 46,XX sem evidências de mosaicismo, desenvolvimento completo das características sexuais secundárias e resistência ovariana à estimulação com gonadotropinas menopáusica humana ou hipofisária. Pelo menos algumas dessas mulheres apresentam mutações no receptor de FSH. É provavelmente inapropriado utilizar o termo "síndrome do ovário resistente", visto que esse distúrbio heterogêneo é, provavelmente, consequente a várias mutações genéticas.

## Outras causas

### *Físicas e ambientais*

Radioterapia e agentes quimioterápicos utilizados em várias doenças malignas também podem causar insuficiência ovariana prematura. A ovulação e a menstruação cíclica retornam em algumas dessas pacientes, mesmo após intervalos prolongados de amenorreia hipergonadotrópica associada a sinais e sintomas de hipoestrogenismo profundo. Em geral, quanto mais jovem for a paciente no momento do tratamento, menor é a probabilidade de apresentar insuficiência ovariana permanente após a conclusão do tratamento. Raramente, a caxumba afeta os ovários e provoca insuficiência ovariana.

### *Distúrbios autoimunes*

Pode ocorrer insuficiência ovariana prematura em associação a vários distúrbios autoimunes. A síndrome mais conhecida (síndrome poliglandular autoimune tipo 1) consiste em hipoadrenalismo, hipoparatireoidismo e

candidíase mucocutânea, juntamente com insuficiência ovariana (Capítulo 218). O teste para detecção de anticorpos contra as glândulas suprarrenais por meio de imunofluorescência indireta identifica os 4% das mulheres com insuficiência ovariana prematura espontânea que apresentam autoimunidade celular esteroidogênica e que correm risco de insuficiência suprarrenal. Tireoidite é a anormalidade mais comumente associada. Em alguns casos, foram identificados anticorpos contra o receptor de FSH. Devido a essas associações, é obrigatório descartar a possibilidade de outras endocrinopatias potencialmente fatais em mulheres jovens com amenorreia hipergonadotrópica.

## TRATAMENTO

As mulheres com amenorreia hipergonadotrópica e insuficiência ovariana devem ser tratadas de maneira idêntica, independentemente da existência ou não de sinais de hipoestrogenismo ou do desejo de engravidar. Indicam-se o aconselhamento e apoio psicológico para mulheres nas quais se estabelece o diagnóstico de insuficiência ovariana prematura. A biopsia de ovário não está indicada para documentar a existência de folículos, visto que é possível obter uma amostra de apenas uma pequena porção de cada ovário, e visto que a gravidez fez com que fossem obtidas amostras de biopsia desprovidas de folículos. A reposição de estrogênio é justificada para evitar a perda óssea acelerada que ocorre comprovadamente em mulheres afetadas (Capítulo 230). O estrogênio deve ser administrado de modo sequencial com uma progestina para evitar a hiperplasia do endométrio. As mulheres jovens com falência ovariana podem exigir duas vezes mais estrogênio do que as mulheres na pós-menopausa para alívio dos sinais e sintomas de hipoestrogenismo. De maneira inexplicável, as mulheres com insuficiência ovariana prematura podem conceber enquanto estão tomando estrogênio exógeno, mesmo na forma de agentes contraceptivos orais, na mesma taxa do que as que não tomam

estrogênio, de modo que é preciso discutir contracepção de barreira se a gravidez não for desejada.

As mulheres com amenorreia hipergonadotrópica raramente conseguem engravidar. Ainda não foi esclarecido por que a gravidez raramente pode ocorrer nessas mulheres, porém a taxa de gravidez e parto é de 6 a 8%. O tratamento da infertilidade de mulheres jovens com amenorreia hipergonadotrópica envolve reposição hormonal para reproduzir o ciclo menstrual normal e transferência de embriões por meio de ovócitos doados. Atualmente, o uso de ovócitos de doadoras para gravidez em mulheres com disgenesia gonadal é objeto de debate, visto que foi documentado um acentuado aumento na incidência de ruptura da aorta durante a gravidez secundária à necrose medial. As mulheres com síndrome de Turner que contemplam uma gravidez devem ser orientadas sobre os riscos.

## ANOVULAÇÃO CRÔNICA

A anovulação crônica, a forma mais frequente de amenorreia encontrada em mulheres em idade fértil, implica persistência de folículos ovarianos funcionais e possibilidade de induzir ovulação cíclica com tratamento apropriado (Tabela 223.4). É necessário determinar a causa da anovulação. As bases fisiopatológicas de várias formas de anovulação são desconhecidas, porém a anovulação pode ser interrompida de maneira transitória por indução inespecífica da ovulação na maioria das mulheres afetadas. A anovulação pode resultar em amenorreia ou em menstruação irregular (em geral, menos frequente).

### Anovulação crônica hipotalâmica

#### DEFINIÇÃO

A anovulação crônica hipotalâmica (ACH) representa um grupo heterogêneo de distúrbios com manifestações semelhantes. Estresse emocional e físico, exercício físico excessivo, deficiências nutricionais,

perda de peso, redução da gordura corporal e outros fatores não reconhecidos contribuem em proporções variáveis para a anovulação. As mulheres com ACH têm achados neuroanatômicos normais.

## ANOREXIA NERVOSA

As mulheres com amenorreia e perda de peso significativa devem ser examinadas quanto à possibilidade de anorexia nervosa (Capítulo 206).

## HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO ISOLADO

Os indivíduos afetados apresentam ausência de desenvolvimento puberal espontâneo. A maioria tem deficiência de GnRH funcional, porém alguns exibem anormalidades da deficiência de gonadotropinas localizadas na hipófise.

| Tabela 223.4 | Causas da anovulação crônica. |
|---|---|
| Anovulação crônica de origem hipotalâmico-hipofisária | |
| Anovulação crônica hipotalâmica | |
| Psicogênica | |
| Associada ao exercício | |
| Associada a dieta, perda de peso ou desnutrição | |
| Anorexia nervosa e bulimia | |
| Pseudociese | |
| Formas de hipogonadismo hipogonadotrópico isolado (idiopático) (incluindo síndrome de Kallmann) | |
| Devido a dano ao eixo hipotálamo-hipófise | |
| Tumores hipofisários e para-hipofisários | |
| Síndrome da sela vazia | |
| Após cirurgia | |

- Após irradiação
- Após traumatismo
- Após infecção
- Após infarto
- Hipopituitarismo idiopático
- Disfunção ou falência hipotalâmico-hipofisária com hiperprolactinemia (múltiplas causas)
- Devido a doenças sistêmicas

Anovulação crônica, devido à retroalimentação inapropriada (*i. e.*, síndrome do ovário policístico)

- Produção excessiva de estrogênio extraglandular (i. e., obesidade)
- Tamponamento anormal envolvendo a globulina ligadora dos hormônios sexuais (incluindo doença hepática)
- Excesso de androgênio funcional (suprarrenal ou ovariano)
- Neoplasias produtoras de androgênios ou de estrogênios
- Neoplasias produtoras de gonadotropina coriônica

Anovulação crônica devido a outros distúrbios endócrinos e metabólicos

- Hiperfunção suprarrenal
  - Síndrome de Cushing
  - Hiperplasia suprarrenal congênita (pseudo-hermafroditismo feminino)
- Disfunção da tireoide
  - Hipertireoidismo
  - Hipotireoidismo
- Prolactina ou excesso de hormônio de crescimento
  - Disfunção hipotalâmica

Disfunção hipofisária (microadenomas e macroadenomas)

Induzida por fármacos

Desnutrição

A síndrome de Kallmann é uma doença familiar que consiste em deficiência de gonadotropinas, anosmia ou hiposmia e cegueira para cores nos homens ou, mais raramente, nas mulheres (Capítulo 210). Na necropsia, observa-se agenesia parcial ou completa do bulbo olfatório, o que explica o uso do termo *displasia olfatogenital*. Ocorre também deficiência isolada de gonadotropinas na ausência de anosmia. O infantilismo sexual com constituição eunucoide constitui a característica fundamental clínica desse distúrbio, porém pode ocorrer desenvolvimento moderado das mamas. Os níveis circulantes de LH e de FSH estão baixos, porém quase sempre detectáveis. A indução da ovulação exige o uso de gonadotropinas e hCG exógenas ou GnRH pulsátil. A terapia de reposição com estrogênio está indicada para essas mulheres até que a gravidez seja desejada. Pode não ser possível distinguir entre deficiência isolada parcial de gonadotropinas e ACH funcional em todos os casos.

## HIPOPITUITARISMO

O hipopituitarismo pode ser óbvio na inspeção rápida ou pode ser sutil o suficiente para exigir exame endócrino (Capítulo 211). A apresentação clínica depende da idade de início, da causa e do estado nutricional do indivíduo. A falha de desenvolvimento das características sexuais secundárias sempre deve levantar a questão de hipopituitarismo. A ovulação pode ser induzida com sucesso pelo uso de gonadotropinas exógenas, quando a gravidez for desejada, e após tratamento apropriado do hipopituitarismo. Indica-se o tratamento de reposição com estrogênio.

## HIPERPROLACTINEMIA

A galactorreia associada à hiperprolactinemia, independentemente da causa, quase sempre ocorre em associação com amenorreia causada por disfunção ou falência hipotalâmico-hipofisária. A secreção excessiva de prolactina pode ser causada por muitas condições (Capítulo 211). É preciso excluir a

possibilidade de prolactinoma. Em certas ocasiões, pode-se observar hirsutismo em associação a amenorreia-galactorreia e hiperprolactinemia. Níveis elevados dos androgênios suprarrenais, desidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de desidroepiandrosterona podem ser observados e podem ser responsáveis pelos ovários de tipo policístico presentes em algumas mulheres com hiperprolactinemia.

## FALÊNCIA DA UNIDADE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE

A unidade hipotálamo-hipófise também pode não funcionar normalmente em diversas doenças sistêmicas estressantes e debilitantes, que interferem no crescimento e no desenvolvimento somáticos. Os exemplos mais proeminentes incluem insuficiência renal crônica, doença hepática e diabetes melito.

## DIAGNÓSTICO

A interrupção abrupta das menstruações em mulheres com menos de 30 anos que não apresentam anormalidades anatômicas do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e sem outros distúrbios endócrinos sugere um diagnóstico de ACH. As mulheres afetadas tendem a ser brilhantes, educadas e envolvidas em ocupações intelectuais e podem fornecer uma história de problemas psicossexuais e trauma socioambiental. A ACH caracteriza-se por níveis baixos anormais de gonadotropinas e hipoestrogenismo relativo. Raramente, entretanto, as mulheres afetadas apresentam sinais e sintomas de deficiência de estrogênio. É importante excluir a possibilidade de lesão central como a causa do hipogonadismo hipogonadotrópico em mulheres que parecem ter ACH.

## TRATAMENTO

O aconselhamento psicológico ou a mudança no estilo de vida, particularmente em mulheres envolvidas em programas de exercícios vigorosos, podem ser efetivos na indução da ovulação cíclica e menstruação em mulheres com ACH funcional. A terapia cognitivo-comportamental é efetiva em uma proporção de

mulheres com ACH funcional. Nas mulheres que desejam engravidar, a ovulação também pode ser induzida pela administração de citrato de clomifeno (50 a 100 mg/dia durante 5 dias, começando no terceiro ao quinto dia do sangramento por retirada). O tratamento com gonadotropinas exógenas para induzir a maturação folicular, seguido de hCG para induzir a ruptura folicular, pode ser efetivo em mulheres que não ovulam em resposta ao clomifeno. Tendo em vista que as mulheres com ACH apresentam baixos níveis circulantes de leptina, os pesquisadores têm administrado leptina recombinante e documentaram que a ovulação pode retornar em algumas mulheres afetadas. Devido à natureza heterogênea da doença, não é surpreendente que a leptina exógena não seja efetiva em todas as mulheres.

A maioria dos médicos defende o uso de esteroides gonadais exógenos para evitar a osteoporose. Um esquema pode consistir em estrogênios conjugados ou esterificados orais diariamente (0,625 a 1,25 mg), etinilestradiol (20 μg) ou estradiol 17β-micronizado (1 a 2 mg) ou estradiol 17β-transdérmico (0,05 a 0,10 mg) diariamente, com acréscimo de acetato de medroxiprogesterona (5 a 10 mg) VO nos primeiros 12 a 14 dias de cada mês. As mulheres sexualmente ativas podem tomar agentes contraceptivos orais como alternativa. Se o tratamento com esteroides for administrado, as pacientes precisam ser informadas de que provavelmente haverá amenorreia quando o tratamento for interrompido. Outros médicos acreditam que apenas uma observação periódica é indicada, com recomendação de métodos de contracepção de barreira para o controle da fertilidade. Deve-se assegurar ingestão adequada de cálcio, independentemente da terapia. A contracepção é necessária para as mulheres sexualmente ativas com ACH, visto que o defeito funcional é leve nesses distúrbios, e pode ocorrer resolução espontânea a qualquer momento, com ovulação antes de qualquer episódio de menstruação.

## Anovulação crônica relacionada com retroalimentação inapropriada

## SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

### DEFINIÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio heterogêneo, no qual existe uma considerável variabilidade clínica e bioquímica entre os indivíduos afetados.[13] Atualmente, aventa-se a possibilidade de SOP em mulheres com dois dos seguintes critérios: (1) oligo-ovulação ou anovulação, (2) hiperandrogenismo ou (3) ovário policístico na ultrassonografia e nas quais outras etiologias tenham sido eliminadas. A SOP é o distúrbio clássico em que a amenorreia ou oligomenorreia resultam de retroalimentação inapropriada dos esteroides gonadais dos ovários.[14]

### BIOPATOLOGIA

As evidências atuais sugerem que a unidade hipotálamo-hipófise está intacta, e que um distúrbio funcional, talvez envolvendo fatores de crescimento semelhantes à insulina, como IGF-I no ovário, resulta em secreção anormal de gonadotropinas. A SOP caracteriza-se por resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. Foi constatada a ocorrência de resistência à insulina em mulheres afetadas de muitos grupos raciais e étnicos, implicando que exista uma característica universal, e que pode haver um defeito comum. Há evidências cada vez mais numerosas de anormalidades genéticas específicas em algumas mulheres com SOP.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora as pacientes geralmente apresentem amenorreia, hirsutismo e obesidade, as mulheres afetadas podem, na verdade, queixar-se de sangramento uterino irregular e abundante, podem não apresentar hirsutismo e podem ter peso normal. O excesso de androgênios de qualquer fonte ou a conversão extraglandular aumentada de androgênios em estrogênios podem levar aos achados típicos da SOP. Nesse grupo estão

incluídos distúrbios diversos como síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congênita leve, tumores virilizantes de origem suprarrenal ou ovariana, hipertireoidismo e hipotireoidismo, obesidade e SOP primária sem outra causa reconhecível.

Na síndrome primária, a irregularidade menstrual, a obesidade leve e o hirsutismo começam durante a puberdade e, tipicamente, tornam-se mais graves com o passar do tempo, embora haja evidências crescentes de melhora nos anos que antecedem a menopausa. A obesidade isoladamente pode levar a uma síndrome semelhante ao ovário policístico, com ampla variação do grau de obesidade necessário para causar anovulação. O aumento na prevalência da obesidade está levando a um aumento da prevalência da SOP. Todas essas pacientes são bem estrogenizadas, independentemente de apresentarem amenorreia primária ou secundária ou sangramento disfuncional. As concentrações de LH tendem a estar elevadas, com níveis relativamente baixos e constantes de FSH; entretanto, ambos podem estar na faixa normal para a fase folicular do ciclo menstrual. Os níveis da maioria dos androgênios circulantes, particularmente a testosterona, tendem a ser levemente elevados.

## DIAGNÓSTICO

Uma conferência de consenso em Rotterdam, em 2003, concluiu que, após a exclusão de outras etiologias, são necessários dois dos seguintes três fatores para o diagnóstico de SOP: (1) hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), (2) oligo-ovulação ou anovulação, (3) ovários policísticos na ultrassonografia ou na cirurgia.

Essa definição é confusa para os médicos, visto que ela implica que as mulheres com hirsutismo que apresentam ovários policísticos na ultrassonografia, que ovulam regularmente, devem ser consideradas como portadoras de SOP. Além disso, é evidente que podem ser identificados ovários policísticos na ultrassonografia de mulheres normais. Em qualquer caso, o objetivo da avaliação diagnóstica é excluir quaisquer causas (como neoplasias) que exijam tratamento definitivo. O hirsutismo deve ser avaliado, conforme descrito de modo detalhado no Capítulo 413.

Um subgrupo de mulheres particular e gravemente afetado apresenta obesidade pronunciada, anovulação, intolerância à glicose leve com níveis elevados de insulina circulante, acantose *nigricans*, hiperuricemia, hirsutismo grave e níveis circulantes elevados de androgênios. Essas mulheres apresentam hipertecose dos ovários, em que as células produtoras de androgênios nas regiões do estroma, hilo e teca aumentam acentuadamente em número. A hipertecose provavelmente deve ser vista como parte do espectro de distúrbios que constituem a SOP.

## TRATAMENTO

Em geral, as pacientes necessitam de tratamento para o hirsutismo, para a indução da ovulação se a gravidez for desejada e para a prevenção de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio induzidos por estrogênio. Não existe nenhum tratamento ideal; a abordagem terapêutica precisa ser individualizada. Os riscos de síndrome metabólica, de doença cardiovascular e de diabetes melito estão aumentados em mulheres com SOP, pelo menos, em parte, devido ao aumento dos androgênios e da resistência à insulina. Além disso, muitas mulheres apresentam níveis elevados de colesterol.

### Tratamento clínico

Na mulher com anovulação que não deseja gravidez e que não apresenta hirsutismo, o tratamento com administração intermitente de progestina (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg VO, durante 10 a 14 dias de cada mês) ou contraceptivos orais pode resultar em redução do risco aumentado de carcinoma de endométrio na mulher com estrogênio sem oposição. Todas as mulheres que recebem a administração intermitente de progestina devem ser avisadas sobre a necessidade de contracepção efetiva se forem sexualmente ativas, visto que esses agentes não inibem a ovulação quando são administrados de modo intermitente.

A melhora da sensibilidade à insulina em mulheres com ovários policísticos, por meio de mudanças de estilo de vida (p. ex., exercício e dieta) ou por meio de intervenção farmacológica, resulta consistentemente em melhora nas anormalidades reprodutivas e metabólicas. Pode ocorrer a retomada da ovulação em até 60 a 70% das mulheres afetadas.[15]

As experiências maiores e mais longas publicadas com qualquer agente capaz de melhorar a sensibilidade à insulina na SOP foram com a metformina, uma biguanida que atua principalmente por meio da supressão da gliconeogênese hepática e que também melhora a sensibilidade à insulina. Seu uso na SOP leva a reduções dos níveis de insulina e de androgênios e ao restabelecimento dos ciclos menstruais em algumas mulheres. Doses fracionadas de 1.500 a 2.000 mg/dia demonstraram ser efetivas.

Alguns médicos defendem a administração de metformina a todas as mulheres com ovários policísticos, enquanto outros a administram apenas àquelas que apresentam resistência à insulina documentada. Alguns médicos também defendem a administração de metformina inicialmente a mulheres que desejam engravidar e, em seguida, acrescentem um fármaco para induzir a ovulação se a metformina for ineficaz. Esses agentes não são aprovados para uso em mulheres grávidas nem para a indução da ovulação.

## Tratamento considerando a gravidez

Os contraceptivos orais constituem a terapia de primeira linha para a mulher anovulatória com hirsutismo, que não deseja engravidar; esses agentes oferecem proteção contra a hiperplasia endometrial. Em mulheres com SOP que desejam engravidar, o citrato de clomifeno ou o letrozol podem ser utilizados para induzir a ovulação.[A8,A9] O letrozol não está aprovado para esse uso pela FDA, porém um ensaio clínico randomizado multicêntrico, de grande porte, demonstrou a sua superioridade em relação ao clomifeno em mulheres obesas com SOP. Cerca de 75 a 80%

engravidam com esse tratamento. Além dos agentes que induzem sensibilização à insulina, outros métodos possíveis de indução da ovulação incluem o uso de gonadotropinas exógenas e hCG, bem como cirurgia de ovário laparoscópica com múltiplas punções do ovário por diatermia ou *laser*. Um ensaio clínico de grande porte documentou que o citrato de clomifeno é mais efetivo do que a metformina na indução da ovulação e que ele resulta em gravidez; não foi constatada nenhuma melhora adicional quando os dois fármacos foram utilizados de forma concomitante.[16]

### Tratamento cirúrgico

A cirurgia laparoscópica de ovário pode possibilitar a ovulação unifolicular ou torná-la mais fácil para indução clínica; entretanto, aumenta o risco de desenvolvimento de aderências do ovário (que levam à infertilidade). Pode ser bem-sucedida em um pequeno subgrupo de mulheres com SOP que estejam geograficamente afastadas de cuidados médicos adequados.

## Anovulação crônica relacionada com outros distúrbios endócrinos e metabólicos

A hiperfunção suprarrenal parece causar anovulação crônica ao induzir uma síndrome semelhante à síndrome do ovário policístico (SOP), secundária ao aumento da secreção de androgênios suprarrenais. Tanto o hipertireoidismo quanto o hipotireoidismo estão associados a vários distúrbios menstruais, incluindo sangramento uterino disfuncional e amenorreia, em consequência de alterações no metabolismo dos androgênios e dos estrogênios. Por sua vez, essas alterações metabólicas resultam em retroalimentação inapropriada de esteroides e anovulação crônica.

# INFERTILIDADE

## DEFINIÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a *infertilidade* como "doença do sistema genital, definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez clínica depois de 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas". *Esterilidade* refere-se à incapacidade total de reprodução. Nos EUA, mais de 10% dos casais procuram assistência médica em razão de infertilidade.

Os requisitos para que ocorra gravidez são vários:

- O homem precisa produzir um número adequado de espermatozoides móveis e normais
- O homem precisa ser capaz de ejacular os espermatozoides por um sistema de ductos pérvios
- Os espermatozoides têm de ser capazes de atravessar um sistema genital feminino desobstruído
- A mulher precisa ovular e liberar um óvulo
- O espermatozoide tem de ser capaz de fertilizar o óvulo
- O oócito secundário fertilizado tem de ser capaz de se desenvolver e de se implantar no endométrio adequadamente preparado.

Em cerca de 40% dos casos, a infertilidade é causada pelo homem (Tabela 223.5). Em um terço dos casais, mais de uma causa contribui para a infertilidade.

A idade de fertilidade máxima na mulher é 25 anos. Em mulheres nulíparas dessa idade, o tempo médio durante o qual ocorrem relações sexuais desprotegidas até a concepção é de 5,3 meses. Nas mulheres que já tiveram filhos, a duração média de relações sexuais até a concepção é de 2,7 meses. O desempenho reprodutivo dos casais é influenciado pela idade dos parceiros do sexo feminino e masculino, pela frequência de relações sexuais e pelo tempo durante o qual o casal vem tentando conceber. Há declínio do desempenho reprodutivo de homens e mulheres depois dos 25 anos.

| Tabela 223.5 | Causas de infertilidade e sua incidência aproximada. |
|---|---|
| Fatores masculinos (40%) | |
| Diminuição da produção de espermatozoides | |

- Varicocele
- Insuficiência testicular
- Disfunções endócrinas
- Criptorquidia
- Estresse, tabagismo, cafeína, nicotina, substâncias psicoativas

- Obstrução ductal
  - Epidídimo (após infecção)
  - Ausência congênita do ducto deferente
  - Ducto ejaculatório (após infecção)
  - Após vasectomia
- Incapacidade de liberar espermatozoides na vagina
  - Distúrbios ejaculatórios
  - Hipospadias
  - Problemas sexuais (i. e., impotência), clínicos ou psicológicos
- Sêmen anormal
  - Infecção
  - Volume anormal
  - Viscosidade anormal
- Fatores imunológicos
  - Anticorpos imobilizadores de espermatozoides
  - Anticorpos aglutinadores de espermatozoides

Fatores femininos

- Doenças da tuba uterina (20 a 30%)
  - Doença inflamatória pélvica ou infecção puerperal
  - Anomalias congênitas
  - Endometriose

- Secundária à peritonite anterior de origem não genital
- Amenorreia e anovulação (15%)
- Distúrbios ovulatórios menores (< 5%)
- Fatores do colo do útero e do útero (10%)
  - Leiomiomas e pólipos
  - Anomalias uterinas
  - Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)
  - Destruição das glândulas endocervicais (após cirurgia ou após infecção)
- Fatores vaginais (< 5%)
  - Ausência congênita da vagina
  - Hímen imperfurado
  - Vaginismo
  - Vaginite
- Fatores imunológicos (< 5%)
  - Anticorpos imobilizadores de espermatozoides
  - Anticorpos aglutinadores de espermatozoides
- Fatores nutricionais e metabólicos (5%)
  - Distúrbios da tireoide
  - Diabetes melito
  - Distúrbios nutricionais graves

Idiopática ou inexplicada (< 10%)

## DIAGNÓSTICO

Os casais que se queixam de infertilidade merecem avaliação, independentemente da duração da infertilidade. A avaliação é justificada

em todas as mulheres depois de 12 meses e em mulheres de 35 anos ou mais depois de 6 meses de relações sexuais regulares desprotegidas.

A avaliação começa com uma anamnese detalhada obtida de ambos os parceiros e com exames físicos de ambos. Se possível, o casal deve ser avaliado junto. Cada parceiro deve ser questionado junto e separadamente, visto que as entrevistas separadas podem revelar informações que não seriam reveladas na presença do parceiro.

A avaliação inicial da infertilidade inclui avaliação de sêmen (espermograma); documentação da ovulação pela temperatura corporal basal, determinação dos níveis séricos de progesterona 6 a 8 dias antes da menstruação, nível sérico de hormônio tireoidiano ou (raramente) biopsia de endométrio menos de 3 dias antes do início da menstruação; e avaliação do sistema genital feminino por meio de histerossalpingografia ou histerossonografia. A laparoscopia de diagnóstico com instilação de corante na tuba uterina pode ser realizada se os resultados de todos os exames anteriores forem normais, visto que foi constatado que 30 a 50% das mulheres apresentam endometriose ou doença tubária na avaliação cirúrgica; por outro lado, pacientes com achados iniciais normais podem ser simplesmente tratadas como se tivessem infertilidade idiopática.

## TRATAMENTO

O tratamento tem de ser definido com base nos achados da avaliação da infertilidade. As anormalidades dos espermatozoides são distúrbios de tratamento difícil. A baixa contagem de espermatozoides ou a mobilidade deficiente são mais bem tratadas por inseminação artificial ou fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de um único espermatozoide viável em cada ovócito. A obstrução das tubas uterinas pode ser aliviada por intervenção cirúrgica, porém as taxas de sucesso são, com frequência, maiores com a fertilização *in vitro*. A endometriose que causa infertilidade pode ser tratada por cirurgia ou pelo uso de vários fármacos supressores, conforme indicado; entretanto, aqui também, a fertilização *in vitro* pode estar indicada.

A indução da ovulação constitui um dos tratamentos de maior sucesso quando realizada em mulheres anovulatórias. A indução da ovulação nunca deve ser tentada até a exclusão ou o tratamento de distúrbios graves que impeçam a gravidez. Além disso, a indução da ovulação não deve ser utilizada em mulheres com falência ovariana, visto que elas não respondem à indução da ovulação.

O citrato de clomifeno é o agente que habitualmente induz ovulação com mais facilidade. O clomifeno deve ser utilizado em mulheres sem hiperprolactinemia, que tenham a capacidade de liberar LH e FSH. Um ciclo típico de terapia com clomifeno é iniciado no terceiro ao quinto dia após o sangramento uterino espontâneo ou induzido. A dose inicial é de 50 mg/dia, durante 5 dias. O clomifeno parece atuar como antiestrogênio e estimula a secreção de gonadotropinas pela hipófise para iniciar o desenvolvimento folicular. Se a ovulação não for obtida no primeiro ciclo de tratamento, aumenta-se a dosagem diária para 100 mg. Se a ovulação ainda não for alcançada, a dosagem é aumentada de maneira sequencial, em incrementos de 50 mg até alcançar uma dose máxima de 200 a 250 mg/dia, durante 5 dias. A dose mais elevada deve ser continuada por 3 a 6 meses antes de a paciente ser considerada como não responsiva ao clomifeno. A dose de fármaco e o tempo durante o qual pode ser utilizado, conforme sugerido aqui, são maiores do que os recomendados pelos fabricantes e pela FDA, porém estão de acordo com as séries publicadas. Apesar da ausência de aprovação pela FDA, o letrozol está sendo utilizado cada vez mais em lugar do clomifeno. Em um ensaio clínico randomizado, a estimulação do ovário com letrozol foi equivalente àquela do clomifeno, porém resultou em uma frequência ligeiramente menor de gestação múltipla e também em menor frequência de nascidos vivos, em comparação com o tratamento com gonadotropina.[A10,A11]

A salva ovulatória de LH pode ocorrer 5 a 12 dias (7 dias, em média) após a conclusão do último dia de tratamento com clomifeno. Os casais são aconselhados a manter relações

sexuais em dias alternados durante esse intervalo. A ovulação pode ser documentada pelo monitoramento das alterações da temperatura corporal basal ou, de preferência, pela medição dos níveis séricos de progesterona 14 dias após a última dose de clomifeno. A menstruação deve ocorrer depois de 3 semanas. O sangramento por retirada com progestina pode ser induzido se a paciente não apresentar menstruação com 4 semanas de tratamento, ou se o nível sérico de hCG indicar que ela não esteja grávida. O exame de urina para determinar salva de LH também pode ser útil na determinação do momento da ovulação.

Alguns médicos administram 5.000 a 10.000 UI de hCG IM 7 dias após o último dia de tratamento com clomifeno para induzir a ovulação, porém não foi constatado que essa abordagem aumente a efetividade. Entretanto, a administração de hCG realmente determina o momento da ovulação e pode ser útil em determinados casais. Pode-se esperar a ocorrência de ovulação aproximadamente 36 horas após a administração de hCG.

Quando as pacientes são adequadamente selecionadas, ocorre ovulação em 75 a 80%, e pode-se esperar que 40 a 50% engravidem. Pode-se esperar cerca de 15% de gestações em cada ciclo ovulatório. A taxa de gravidez múltipla é de cerca de 8%, e quase todas as gestações são de gêmeos. Não há aumento da incidência de anomalias congênitas.

Os efeitos colaterais do clomifeno são incomuns e raramente graves. Os efeitos colaterais mais graves consistem em rubor vasomotor (10%), desconforto abdominal (5%), hipersensibilidade das mamas (2%), náuseas e vômitos (2%), sintomas visuais (1,5%) e cefaleia (1%). Pode ocorrer aumento do ovário, embora isso seja raro (5%). Tem havido preocupação sobre a possibilidade de o clomifeno aumentar o risco de câncer epitelial de ovário. A maioria das evidências indica agora que o clomifeno não aumenta esse risco.

O acréscimo de dexametasona, 0,5 mg VO ao deitar, para embotar a secreção noturna do ACTH, pode ser útil em mulheres com hiperandrogenismo que não ovulem em resposta ao

clomifeno. Outras mulheres que não respondem ao clomifeno necessitam tipicamente de gonadotropinas exógenas e hCG ou, talvez, de GnRH pulsátil para induzir a ovulação.

Tanto a bromocriptina quanto a cabergolina são efetivas na indução da ovulação em mulheres com hiperprolactinemia. O fármaco deve ser interrompido uma vez confirmada a gravidez. São obtidas menstruações ovulatórias e gravidez em cerca de 80% das pacientes com galactorreia e hiperprolactinemia. As mulheres com tumores hipofisários secretores de prolactina permanecem, em sua maioria, assintomáticas durante a gravidez. É raro que uma pacientes com microadenoma ou com macroadenoma desenvolva algum problema relacionado com o tumor que afete a mãe ou o feto durante a gravidez. O monitoramento durante a gravidez deve consistir apenas em questionar a paciente sobre o aparecimento de sintomas visuais e cefaleias. Avaliação formal dos campos visuais e TC ou RM devem ser efetuadas em toda paciente que tenha sintomas sugestivos. Em geral, os sintomas desaparecem com a instituição do tratamento com agonista da dopamina. Não foi relatado efeito adverso dos agonistas da dopamina em fetos ou gestações. Surgiu a preocupação de que os agonistas da dopamina derivados do *ergot*, nas altas doses utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, possam aumentar o risco de regurgitação das valvas cardíacas. Embora não haja evidências de risco em mulheres tratadas com doses muito menores para hiperprolactinemia, elas devem ser orientadas sobre esse possível efeito colateral.

Na atualidade, dispõe-se de várias preparações de gonadotropinas purificadas e sintéticas obtidas por engenharia bioquímica para uso na indução da ovulação. As preparações sintéticas consistem totalmente em FSH, enquanto a maioria das preparações purificadas também contém algum LH. Tipicamente, cada frasco contém 75 UI de gonadotropina. Os indivíduos com deficiência de gonadotropinas necessitam de uma formulação que contenha LH. As gonadotropinas exógenas são tipicamente

administradas em doses de dois a quatro frascos (IM ou SC, dependendo da formulação), durante 5 a 12 dias, para obter o desenvolvimento folicular, conforme monitorado por ultrassonografia e pelas concentrações de estradiol no soro ou na urina; a hCG, 5.000 a 10.000 UI, é administrada em dose intramuscular única quando a maturação folicular se tornar evidente. A hCG deve ser interrompida se houver maturação simultânea de mais de três folículos. Atualmente, análogos do GnRH estão sendo utilizados para suprimir a atividade folicular endógena antes do início da terapia com gonadotropinas exógenas, sendo o seu uso mantido até a administração de hCG a mulheres de mais idade e àquelas com resposta deficiente às gonadotropinas exógenas. O uso dos análogos exige a administração de doses maiores de gonadotropinas exógenas. Entretanto, as taxas de sucesso parecem ser um pouco melhores com essa terapia combinada. Devido ao custo e à taxa de complicações, deve-se efetuar uma avaliação completa para excluir a possibilidade de outras causas de infertilidade antes do uso de gonadotropinas exógenas e hCG. A ovulação pode ser induzida em quase 100% das pacientes, porém ocorre gravidez em apenas 50 a 70%. Não há aumento do risco de anomalias congênitas com o uso de gonadotropinas exógenas e hCG. A taxa de gravidez múltipla com gonadotropinas exógenas e hCG aproxima-se de 30%, com 5% de trigêmeos ou mais.

A hiperestimulação ovariana (*síndrome de hiperestimulação ovariana* ou SHO) constitui o principal efeito colateral, que pode ser potencialmente fatal. Os ovários aumentam acentuadamente, e existem múltiplos cistos foliculares, edema do estroma e múltiplos corpos-lúteos. Há desvio de líquido do espaço intravascular para a cavidade abdominal, com consequentes hipovolemia e hemoconcentração. A causa da ascite não é conhecida. As complicações mais graves da SHO podem incluir tromboembolismo, insuficiência renal, síndrome de angústia respiratória do adulto e hemorragia em consequência de ruptura do ovário. O tratamento é conservador, com monitoramento do

equilíbrio hidreletrolítico. Exames pélvicos não devem ser realizados por receio de ruptura dos ovários. Em geral, ocorre resolução lenta da hiperestimulação durante cerca de 7 dias, embora essa duração possa ser maior se o ciclo resultar em gravidez.

O citrato de clomifeno ou as gonadotropinas exógenas, juntamente com inseminação intrauterina de espermatozoides, podem ser utilizados em mulheres com infertilidade inexplicável, na forma da denominada hiperestimulação ovariana controlada (HOC). A intenção é estimular a ovulação de vários ovócitos, porém as gestações múltiplas (algumas vezes de alta ordem) constituem um risco significativo. Em um ensaio clínico randomizado foi observado que o risco de gestação múltipla e os custos são reduzidos se a HOC com gonadotropinas não for utilizada e se as pacientes forem direcionadas imediatamente para tratamento com fertilização *in vitro*.

## Tecnologias de reprodução assistida

As tecnologias de reprodução assistida, nas quais, por definição, tanto os óvulos quanto os espermatozoides são manipulados fora do corpo, estão sendo utilizadas comumente para o tratamento de casais inférteis com doença tubária, endometriose, oligospermia e azoospermia, anticorpos antiespermatozoides e infertilidade inexplicada. O procedimento consiste em fertilização *in vitro* e diversas variantes. A fertilização *in vitro* envolve hiperestimulação ovariana, recuperação de ovócitos, fertilização, cultura de embriões e sua transferência. A hiperestimulação ovariana com citrato de clomifeno e gonadotropinas exógenas, gonadotropinas isoladamente ou um agonista ou antagonista do GnRH mais gonadotropinas normalmente resulta em amadurecimento de 1 a 20 ovócitos, dependendo da idade da paciente e da “reserva” ovariana. Quando o crescimento folicular é julgado suficiente por meio de ultrassonografia, a hCG é administrada para induzir maturação folicular final. Cerca de 34 horas após a administração de hCG, os ovócitos são recuperados por punção direta com

agulha de cada folículo, habitualmente por via transvaginal com orientação do ultrassom. Em seguida, os ovócitos são inseminados *in vitro* com espermatozoides lavados, ou um único espermatozoide é injetado diretamente em um único ovo (a denominada injeção intracitoplasmática de espermatozoide). Os embriões são cultivados durante cerca de 40 a 120 horas, quando um ou mais desses embriões são então transferidos para a cavidade uterina. Os embriões podem ser cultivados até o estágio de blastocisto (120 horas) antes de sua transferência. Embriões adicionais podem ser congelados em nitrogênio líquido para transferência em um ciclo natural subsequente. A taxa de sucesso depende mais da idade da mulher. Nos EUA, a porcentagem de ciclos que resultam em nascidos vivos varia de 40,1% em mulheres com menos de 35 anos a 12,2% em mulheres de 41 a 42 anos. Cerca de 30% são gêmeos, e 1% consiste em trigêmeos ou múltiplos de ordem superior. Para mulheres com infertilidade inexplicada, pode-se efetuar inseminação intrauterina com estimulação ovariana como alternativa à fertilização *in vitro*. A inseminação intrauterina com estimulação ovariana é um tratamento seguro e efetivo para mulheres com infertilidade inexplicada e prognóstico desfavorável para concepção natural.[A12]

Atualmente, é possível investigar anormalidades genéticas nas primeiras semanas de vida intrauterina por biopsia do trofectoderma de um embrião *in vitro* e testá-lo por meio de sequenciamento de nova geração para identificar aneuploidia ou mutações causadoras de doenças familiares conhecidas.[17] A identificação de embriões normais e anormais possibilita que apenas os embriões normais sejam transferidos em famílias com anormalidades genéticas reconhecidas e testáveis. Além disso, os futuros pais podem se submeter a rastreamento antes da concepção para identificar doenças para as quais cada um deles seja portador autossômico recessivo de centenas de síndromes. O diagnóstico genético pré-implantação dessas doenças pode ser então estabelecido para selecionar embriões não afetados.[18]

## PREVENÇÃO

Para mulheres que precisam de tratamentos que podem impactar a fertilidade, como quimioterapia para câncer (Capítulo 169), as técnicas de preservação da fertilidade conseguem, com frequência, resultar em filhos biológicos.[18b]

# FUNÇÃO E DISFUNÇÃO SEXUAIS

## Função sexual

### DEFINIÇÃO

Historicamente, as respostas sexuais têm sido divididas em quatro fases: excitação, platô, orgasmo e resolução. Com o estímulo e a excitação sexuais, a vasocongestão e a tensão muscular aumentam de maneira progressiva, principalmente na região genital, que se manifesta por lubrificação vaginal na mulher. A lubrificação deve-se à formação de transudato na vagina. A excitação sexual é iniciada por vários estímulos sexuais psicogênicos ou somatogênicos e tem de ser reforçada para resultar em orgasmo. Com a estimulação contínua, a fase de excitação aumenta de intensidade até uma fase de platô, durante a qual é mantido um elevado estado de interesse sexual. A fase de platô pode ser curta ou longa, e é a partir dessa fase que o indivíduo pode passar para o orgasmo. A fase orgásmica tende a ser breve e caracteriza-se por uma rápida liberação da vasocongestão e tensão muscular desenvolvidas. A liberação orgásmica é também conhecida como clímax, devido ao pico de intensidade psicológica e física alcançada, e há sensação concomitante de satisfação. Secreções copiosas e transudato podem fluir durante o orgasmo nas mulheres. Durante essas fases, ocorrem respostas genitais e extragenitais características. Os estrogênios amplificam as respostas sexuais, porém estas podem ocorrer em mulheres com deficiência de estrogênio. Essas alterações nas mulheres são observadas nas mamas e na região pudenda e são variáveis de um ciclo de resposta para outro. Em algumas mulheres, a excitação passa rapidamente pelo platô até o orgasmo, e o orgasmo é explosivo e acompanhado de

vocalização e contrações involuntárias dos músculos esqueléticos pélvicos. Em outras mulheres, as respostas são lentas, de amplitude controlada e de longa duração. Em algumas mulheres, o orgasmo nunca ocorre; em muitas, é intermitentemente ausente.

O foco sensorial somático que possibilita a liberação orgásmica é variável e pode incluir estimulação das mamas, da vagina ou do clitóris. O aspecto psicológico do coito pode envolver concentração no parceiro atual ou no ato ou fantasias sobre outras épocas e pessoas. Embora os orgasmos possam variar na sua intensidade fisiológica, o que é importante é a satisfação psicológica. A satisfação para homens e mulheres pode ser obtida sem orgasmo.

Muitos médicos têm observado diversas limitações desse ciclo de resposta sexual humana tradicional. Muitos médicos e pesquisadores consideram o ciclo como circular, em que estímulos de diferentes tipos levam à excitação. Os médicos nesse campo agora estenderam essa teoria para incluir o desejo e a excitação. As mulheres procuram experiências sexuais para intimidade, bem como para gratificação sexual. As mulheres podem ser receptivas ou podem buscar estímulos sexuais para aumentar a intimidade. Os fatores biológicos e psicológicos contribuem para o processamento desses estímulos e podem intensificar a excitação e o desejo simultaneamente.

## Disfunção sexual

As mulheres podem procurar uma consulta devido a distúrbios na excitação sexual ou orgasmo normais.[19,20] Essa disfunção sexual pode ser decorrente de distúrbios orgânicos ou funcionais.

Diversas doenças que afetam a função neurológica, incluindo diabetes melito e esclerose múltipla, impedem a excitação sexual. Os distúrbios pélvicos locais podem ter o mesmo efeito, como a endometriose e a vaginite, que causam dispareunia e levam à evitação sexual. A deficiência de estrogênio com consequente atrofia vaginal e dispareunia é uma causa relativamente comum de disfunção sexual. As doenças sistêmicas debilitantes, como a doença maligna, também influenciam indiretamente a função sexual.

Em muitos casos, a causa da disfunção sexual é psicológica, e a intervenção psicológica pode ter sucesso.[A13] Por exemplo, o vaginismo envolve contrações involuntárias dos músculos que circundam o vestíbulo da vagina e levam à dispareunia. Trata-se de uma resposta condicionada gerada por uma experiência sexual traumática real ou imaginária anterior. Sentimentos de culpa (causados por incesto ou estupro, por exemplo), de inadequação (causados por histerectomia ou mastectomia) ou de depressão ou ansiedade podem provocar incapacidade de excitação. A incapacidade de alcançar o orgasmo pode ser vista como uma disfunção, se a mulher estiver frustrada ou insatisfeita.

## TRATAMENTO

O tratamento da disfunção sexual deve eliminar as causas funcionais e proporcionar à paciente, muitas vezes juntamente com o seu parceiro, aconselhamento psicológico adequado.[21] A modificação do comportamento é efetiva no tratamento de muitas mulheres com disfunção sexual psicológica. Em um ensaio clínico randomizado, a satisfação sexual autorrelatada aumentou em mulheres tratadas com testosterona. Entretanto, as orientações quanto à posologia não estão bem definidas, e o tratamento não pode ser considerado padrão com base nas evidências atuais.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD001751.

A2. Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD001019.

A3. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*.

2015;292:523-529.

A4. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD009590.

A5. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377:28-40.

A5b. Samy A, Taher A, Sileem SA, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50:101798.

A6. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, et al. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017;34:908-914.

A7. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001396.

A8. Liu C, Feng C, Huang W, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:872-876.

A9. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systemic review network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:1-11.

A10. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained fertility. *N Engl J Med*. 2015;373:1230-1240.

A11. Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, et al. Letrozole compared with clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2019;133: 437-444.

A12. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018;391:441-450.

A13. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, Munder T, et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*. 2013;42: 915-33.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prior JC, Naess M, Langhammer A, et al. Ovulation prevalence in women with spontaneous normal-length menstrual cycles—a population based cohort from HUNT3, Norway. *PLoS ONE*. 2015;10:1-14.
2. Ryan SA. The treatment of dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64:331-342.
3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:659-667.

3b. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382: 1244-1256.

4. Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. *JAMA*. 2015;313: 296-297.
5. Appleton SM. Premenstrual syndrome: evidence-based evaluation and treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61:52-61.
6. Reid RL, Soares CN. Premenstrual dysphoric disorder: contemporary diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:215-223.
7. Takeda T, Kondo A, Koga S, et al. Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: open-label pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1584-1590.
8. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment. *Curr Psychiatry Rep*.

2015;17:87.
9. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal uterine bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:51-61.
10. Berz K, McCambridge T. Amenorrhea in the female athlete: what to do and when to worry. *Pediatr Ann*. 2016;45:e97-e102.
11. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1413-1439.
12. Terry MB, Keegan THM, Houghton LC, et al. Pubertal development in girls by breast cancer family history: the LEGACY girls cohort. *Breast Cancer Res*. 2017;19:1-11.
13. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:270-284.
14. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome in adult women. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:450-457.
15. Christianson MS, Wu H, Zhao Y, et al. Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:401-406.
16. McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375:54-64.
17. Kane SC, Willats E, Bezerra Maia E, et al. Pre-implantation genetic screening techniques: implications for clinical prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40:241-254.
18. Sallevelt SCEH, de Koning B, Szklarczyk R, et al. A comprehensive strategy for exome-based preconception

carrier screening. *Genet Med*. 2017;19:583-592.

18b. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22:e45-e56.

19. Dawson ML, Shah NM, Rinko RC, et al. The evaluation and management of female sexual dysfunction. *J Fam Pract*. 2017;66:722-728.

20. Lou WJ, Chen B, Zhu L, et al. Prevalence and factors associated with female sexual dysfunction in Beijing, China. *Chin Med J*. 2017;130:1389-1394.

21. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female sexual dysfunction. *Psychiatr Clin North Am*. 2017;40:267-284.

**No que concerne ao ciclo menstrual:**

A. A retirada da progesterona resulta em sangramento menstrual.

B. Os inibidores da enzima prostaglandina sintetase atuam ao iniciar vasospasmo no endométrio.

C. O estrogênio estimula o espessamento e a perda de elasticidade do muco cervical.

D. O estrogênio inibe a proliferação das células epiteliais cornificadas.

E. Os folículos antrais ovarianos são independentes do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH).

Concluir questão

**No que concerne à dismenorreia:**

A. Sua ocorrência é rara em mulheres pós-puberais.

B. Pode ser causada por endometriose, que consiste em crescimento de tecido endometrial no útero.

C. As prostaglandinas induzem isquemia miometrial.

D. Pode ser tratada cirurgicamente na maioria dos casos.

E. Os contraceptivos orais são preferíveis à cirurgia quando a mulher deseja manter a fertilidade.

Concluir questão

**No que concerne à amenorreia:**

A. É normal que haja atraso dos ciclos menstruais durante até 3 meses após a interrupção dos contraceptivos orais.

B. Em mulheres com hipogonadismo, a envergadura é 5 cm maior do que a altura.

C. A fusão dos lábios do pudendo e o aumento do clitóris ocorrem em razão do androgênio na exposição durante o terceiro trimestre.

D. A síndrome de Turner é um exemplo de hipogonadismo hipogonadotrópico.

E. O tratamento com progestinas é utilizado para verificar a integridade da via de saída.

Concluir questão

**No que concerne à infertilidade:**

A. O nível sérico de progesterona deve ser determinado no dia 3 do ciclo menstrual.

B. Clomifeno é o tratamento de escolha para mulheres com hipogonadismo hipogonadotrópico.

C. A dexametasona é uma alternativa aceitável para indução da ovulação.

D. As gonadotropinas induzem ovulação por meio de estimulação da liberação de FSH e LH pela hipófise.

E. Doenças não suspeitas podem ser tratadas antes da gravidez.

Concluir questão

**No que concerne à disfunção sexual:**

A. A lubrificação vaginal deve-se à formação de exsudato na vagina.

B. A deficiência de estrogênio é uma causa muito rara de dispareunia.

C. O vaginismo envolve contrações involuntárias dos músculos que circundam o vestíbulo da vagina.

D. A flibanserina é um tratamento efetivo para a dispareunia.

E. A testosterona é o tratamento padrão da disfunção sexual.

Concluir questão

# SEÇÃO 20

## SAÚDE DAS MULHERES


**224** ABORDAGEM À SAÚDE DAS MULHERES

**225** CONTRACEPÇÃO

**226** CONDIÇÕES CLÍNICAS COMUNS NA GRAVIDEZ

**227** MENOPAUSA

**228** VIOLÊNCIA POR PARCEIRO ÍNTIMO

224

# ABORDAGEM À SAÚDE DAS MULHERES

KAREN M. FREUND

Uma abordagem ao cuidado das mulheres deve ir além da compreensão das diferenças na incidência de doenças entre homens e mulheres. Os médicos precisam levar em conta o impacto das diferenças de sexo (aquelas baseadas nas diferenças genéticas e hormonais) e diferenças de gêneros (aquelas atribuíveis aos papéis que homens e mulheres desempenham na sociedade). As decisões terapêuticas devem levar em consideração as diferenças genéticas e ambientais na apresentação da doença e a efetividade das opções terapêuticas, o estágio da vida fértil da paciente, as comorbidades e os contextos sociais e culturais de cuidados. As evidências empíricas sobre o cuidado de saúde prestado às mulheres se expandiram desde 1994, quando os National Institutes of Health (NIH) exigiram a inclusão de mulheres como participantes de pesquisas. O aumento do número de mulheres participando em pesquisa clínica, juntamente com iniciativas do Office on Research and Women's Health, levou a uma ampla expansão de conhecimento; entretanto, existe uma necessidade contínua para análises específicas de gênero de dados para avaliar o impacto de qualquer intervenção terapêutica. O requisito dos NIH de que tanto a pesquisa básica quanto a clínica abordem sexo como uma variável biológica expandirá nossa base de conhecimento.

## GRUPOS DE VIDA ÚTIL

Muitas condições importantes de saúde da mulher estão ligadas ao contexto social, psicológico e biológico em determinadas faixas etárias e estágios de vida.[1b] Ao considerar os cuidados preventivos e as causas comuns de morte e morbidade, esses estágios de vida útil fornecem um contexto para organizar os cuidados (Tabela 224.1).

Para a maioria das mulheres, a faixa etária entre 15 e 44 anos é marcada por transições sociais na estrutura familiar, como formar sua própria família e criar seus filhos, e entrar na força de trabalho. As taxas de mortalidade são baixas e as consultas de saúde podem se concentrar em decisões comportamentais que irão influenciar o risco de doenças futuras, como aquelas pertencentes ao comportamento sexual, tabagismo, etilismo, uso de substâncias psicoativas, dieta e exercícios físicos. As principais causas de morbidade incluem lesões intencionais e não intencionais, incluindo violência interpessoal (Capítulo 228) e acidentes de veículos motorizados. A infecção pelo HIV é uma das principais causas de morbidade e morte nessa faixa etária. Depressão e ansiedade são comuns nessa fase e

em todos os estágios de vida. Questões reprodutivas são consideradas na maioria das decisões terapêuticas.

A meia-idade (entre 45 e 65 anos) continua a ser influenciada por decisões comportamentais, especialmente dieta, prática de exercícios físicos, etilismo e uso de substâncias psicoativas. O contexto social inclui mudanças de papéis conforme os filhos atingem a idade adulta; as responsabilidades passam a ser com filhos dependentes e possivelmente netos, bem como pais idosos. A transição da menopausa pode ser acompanhada por novas preocupações sintomáticas. Causas comuns de morbidade, incluindo diabetes melito e obesidade, agora refletem decisões comportamentais anteriores. Câncer é a principal causa de morte.

Distúrbios em mulheres idosas (mais de 65 anos) podem ocorrer no contexto de perda de função e independência, e porque as mulheres geralmente sobrevivem aos seus parceiros masculinos, elas são mais propensas nessa fase de vida a serem solteiras e possivelmente mais isoladas. Doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte, seguida por câncer, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pneumonia. A perda de independência está relacionada a declínio cognitivo, osteoartrite, fraturas osteoporóticas e incontinência.

## DISPARIDADES DE SAÚDE ENTRE MULHERES

É fundamental considerar as diferenças raciais e étnicas nos desfechos para a maioria das causas comuns de morte e morbidade ao abordar as condições de saúde das mulheres. Mulheres americanas de minorias raciais ou étnicas, incluindo aquelas de ascendência africana (sejam nascidas nos EUA ou no exterior), mulheres de muitos países da Ásia e das Ilhas do Pacífico, nativas americanas e mulheres de origem latina, compartilham desfechos piores para uma ampla variedade de condições. Esse achado de desfechos piores em muitos grupos étnicos e raciais diversos não está relacionado com diferenças genéticas específicas nessas populações e aponta para determinantes sociais de saúde. Dados estão se acumulando sobre os benefícios do rastreamento de determinantes sociais de saúde (renda, escolaridade, violência, moradia, insegurança alimentar, entre outros). O fato de pertencer a minorias raciais e étnicas está correlacionado com escolaridade mais baixa, renda menor, residência em bairros com maior criminalidade e mais riscos ambientais para a saúde, menor acesso ao seguro-saúde abrangente, e menor acesso a cuidados mesmo quando segurados. Recomendações comuns para a promoção da saúde, incluindo uma dieta com baixos teores de gorduras animais e açúcares processados, mas rica em grãos integrais, frutas, nozes e vegetais, junto com exercícios regulares, como caminhar, pode ser difícil de seguir em bairros de alta criminalidade ou naqueles sem mercados que ofereçam uma variedade de opções de alimentos nutritivos e acessíveis. Barreiras ao acesso aos cuidados de saúde e baixa adesão à terapia médica são mais comuns em mulheres de baixa renda. Por exemplo, elas podem ter dificuldade de agendar consultas que não interfiram em seus horários de trabalho ou folgas não remuneradas de empregos de escritório ou prestação de serviços. A necessidade de cuidar de filhos ou idosos dependentes interfere na capacidade

da mulher de atender às suas próprias necessidades de saúde sobretudo durante momentos de tensão como a pandemia de COVID-19.[1c] Baixo letramento em saúde[a] e barreiras culturais complicam ainda mais o acesso aos cuidados de saúde (Capítulo 4).

**Tabela 224.1** **Questões importantes para as mulheres ao longo da vida.**

| | ***IDADES*** | | |
|---|---|---|---|
| **QUESTÃO** | ***15 a 44 anos*** | ***45 a 65 anos*** | ***+65 anos*** |
| Questões comportamentais | Comportamentos de risco<br>Comportamento sexual<br>Tabagismo<br>Etilismo e uso de substâncias psicoativas<br>Exercícios<br>Dieta | Comportamentos de risco<br>Tabagismo<br>Etilismo e uso de substâncias psicoativas<br>Exercícios<br>Dieta | Comportamentos de risco<br>Tabagismo<br>Exercícios |
| Papéis sociais | Entrada na força de trabalho<br>Transições de relacionamento<br>Maternidade | Cuidar de várias gerações<br>Transições em família e ambientes de trabalho | Perdas e isolamento social |
| Problemas reprodutivos | Problemas de saúde reprodutiva | Transição da menopausa | |
| Lesão | Violência interpessoal intencional e não intencional<br>Acidentes de veículos motorizados | | Quedas |
| Causas comuns de morte e | Depressão<br>Ansiedade | Câncer<br>Obesidade | Doença cardiovascular |

| | | | |
|---|---|---|---|
| morbidade | Infecção pelo HIV/AIDS | Diabetes melito<br>Depressão<br>Ansiedade | Câncer<br>Declínio cognitivo<br>Osteoporose<br>Osteoartrite<br>Incontinência<br>Depressão<br>Ansiedade |

## CAUSAS COMUNS DE MORTE EM MULHERES

### Doença cardiovascular

Doença cardiovascular (DCV; Capítulo 46) é a principal causa global de morte em mulheres. No entanto, considerando que a DCV relacionada à morte ocorre com maior frequência em mulheres com mais de 65 anos, seu impacto é frequentemente sub-reconhecido ou subestimado. A etnicidade racial[b] é muito importante no risco de DCV; mulheres afro-americanas apresentam taxas mais elevadas de DCV e morte por DCV do que qualquer outro grupo racial ou étnico, e mulheres latinas e asiáticas também apresentam taxas mais altas de DCV e morte por DCV do que as populações brancas.

Existe um lapso de 10 anos na incidência de DCV em mulheres em comparação com os homens entre 40 e 70 anos; ou seja, uma mulher de 65 anos corre risco semelhante a um homem de 55 anos. Não há aumento abrupto do risco de DCV em mulheres na menopausa, sugerindo que as alterações da menopausa em termos dos níveis de estrogênio ou progesterona não contribuem para essa diferença de sexo. Além disso, ensaios clínicos randomizados confirmaram que a terapia hormonal em mulheres não previne DCV e não é indicada para a prevenção de DCV.[A1] A reanálise da Women's Health Initiative confirmou o aumento de risco para DCV *com* terapia hormonal, mesmo quando o tratamento é iniciado nos 10 anos seguintes à menopausa. No entanto, a terapia de estrógeno ou estrogênio mais progestina apresenta efeitos complexos sistêmicos, e suas taxas efetivas de desfechos adversos quando usadas para a prevenção de doenças crônicas podem variar de acordo com o perfil de fator de risco de cada mulher. Portanto, uma abordagem de estratificação de risco individualizada tem sido preconizada para mulheres que sejam candidatas potenciais à terapia hormonal por outras indicações.[1] Houve alguma controvérsia sobre o impacto da suplementação de cálcio para a saúde óssea no aumento de risco para infarto agudo do miocárdio, mas não mortes por DCV. No entanto, a maioria dos estudos observacionais não encontrou uma associação nas mulheres, e as suplementações de cálcio e vitamina D ainda são recomendadas para mulheres independentemente do risco de DCV (Capítulo 230). Outros fatores de risco para DCV em mulheres são os mesmos daqueles detectados em homens: lipídios elevados, sedentarismo, obesidade, tabagismo,

hipertensão arterial e diabetes melito. Mulheres com diabetes melito correm o mesmo risco de DCV que homens diabéticos da mesma idade.

No entanto, existem disparidades notáveis no ônus da cardiopatia isquêmica em alguns grupos de mulheres, especialmente aquelas que estão em desvantagem em decorrência de raça, etnicidade, nível de renda e nível de escolaridade. Por exemplo, considerando que os índices de tabagismo nos coortes atuais de mulheres jovens continuam a aumentar, o tabagismo continua a ser um importante fator de risco comportamental para DCV, especialmente em mulheres mais jovens, nativas americanas e mulheres com baixas rendas e baixa escolaridade. A incidência de muitos fatores de risco conhecidos, incluindo obesidade, hipertensão arterial e hipercolesterolemia é maior nas mulheres afro-americanas do que em mulheres brancas. Além disso, dados sugerem que as mulheres apresentam menos probabilidade de receber terapia de redução do fator de risco, refletindo inércia causada pela falta de percepção dos médicos e das pacientes do risco de doença cardíaca.

A apresentação de doença da artéria coronária (DAC) em mulheres difere daquela evidenciada nos homens. Embora a dor torácica seja o sintoma mais comum em mulheres, dor atípica e não cardíaca é a apresentação mais frequente em mulheres do que em homens, e poucas mulheres relatam sensação de aperto ou pressão típica no tórax.[2] Por esse e outros motivos ocorrem atrasos na busca e no fornecimento de cuidados de emergência em todas as etapas desde a saída da residência até a chegada ao hospital para mulheres em comparação com os homens, o que pode limitar algumas opções terapêuticas e aumentar a gravidade das complicações da doença, incluindo insuficiência cardíaca congestiva.

As diretrizes atuais para o tratamento de dislipidemia (Capítulo 195) baseiam-se no risco de 10 anos de DCV, bem como nos níveis absolutos de lipídios de maneira isolada.[3] Embora essas diretrizes não sejam específicas de gênero, elas salientam que o foco no risco geral evita o tratamento excessivo de mulheres mais jovens com baixo risco e evita o subtratamento daquelas com nível mais baixo de lipoproteína de baixa densidade (LDL)-C, mas com risco muito maior de DCV. A terapia de alta intensidade com estatina é recomendada para mulheres com doença vascular clínica com menos de 75 anos, e para a prevenção primária para mulheres com risco calculado de 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica superior a 7,5%.

O tratamento médico é semelhante para homens e mulheres com síndromes coronarianas agudas, incluindo angina instável e infarto agudo do miocárdio (Capítulo 63).[4,5] O uso de ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), heparina, terapia trombolítica e recomendações para testes não invasivos são os mesmos para mulheres e homens. Dados de ensaios controlados randomizados revelam que mulheres de baixo risco com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST não se beneficiam de revascularização precoce e que o manejo clínico é indicado.

## Diabetes melito do tipo 2

As taxas de DM2 (Capítulo 216) continuam a aumentar, com risco maior das mulheres com sobrepeso ou obesidade e fisicamente inativas. As taxas são mais elevadas em muitos grupos raciais ou étnicos do que nas mulheres brancas, incluindo afro-americanas, asiáticas, nativas americanas e latinas. Ensaios clínicos não randomizados até o momento em populações de risco baixo a moderado revelaram benefício sobre a mortalidade do rastreamento, e a maioria das diretrizes não recomenda atualmente o rastreamento universal. O rastreamento de mulheres para fatores de risco conhecidos (p. ex., hipertensão [pressão arterial > 130/85 mmHg], obesidade, história familiar) é recomendado por alguns autores. Populações asiáticas apresentam taxas mais elevadas de diabetes melito em um índice de massa corporal mais baixo (IMC) do que outros grupos, incitando a American Diabetes Association a recomendar rastreamento para DM com um IMC superior a 23. Para mulheres que desenvolveram diabetes gestacional (Capítulo 226), o risco de desenvolver DM2 mais tarde ao longo da vida aumenta cinco vezes; desse modo, o rastreamento com hemoglobina $A_{1c}$ 6 a 12 semanas pós-parto e a cada 3 anos posteriormente é recomendada por alguns autores.

A incidência de diabetes melito está aumentando nas mulheres em idades mais jovens, com implicações perinatais significativas. A discussão em andamento sobre controle de fertilidade e planejamento familiar é fundamental para as mulheres diabéticas em idade fértil. O controle glicêmico restrito antes da concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez é fundamental para reduzir o risco de anomalias congênitas, e é importante posteriormente na gravidez para reduzir o risco para eventos fetais adversos, incluindo macrossomia (grande para a idade gestacional) e nascimento prematuro (Capítulo 226). Preferencialmente, as mulheres que planejam uma gravidez devem mudar de agentes orais para insulina, com monitoramento doméstico de glicose para controle rígido (Tabela 224.2).

## Câncer

Câncer é a principal causa de morte em mulheres com 40 a 65 anos, e é a principal causa de anos de vida perdidos em mulheres com menos de 65 anos. O câncer de mama (Capítulo 188) é o tipo mais comum de câncer e a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres, embora a maioria das mulheres que desenvolvem câncer de mama sobreviva. Estudos indicam que muitas mulheres superestimam significativamente seu risco pessoal para a doença. A falta de entendimento da causa da maioria dos cânceres de mama e as limitações das modalidades de imagens usadas para rastreamento têm dificultado os esforços de controle do câncer de mama. Dados recentes sugerindo sobrediagnóstico de câncer de mama, sobretudo em mulheres de 40 a 50 anos, têm despertado um interesse crescente na tomada de decisão compartilhada em relação ao rastreamento nessa faixa etária.[6] Após décadas de aumento na incidência de câncer de mama nos EUA, as taxas apresentaram queda na década passada. A causa desse declínio não está definida; o uso reduzido de terapia hormonal pós-menopausa e as reduções recentes das taxas de rastreamento têm sido considerados. Em mulheres que são portadoras conhecidas das

mutações *BRCA1* e *BRCA2*, estimativas agora podem ser feitas para riscos específicos de idade para câncer de mama, de ovário e de mama contralateral.[7]

Atualmente o câncer pulmonar (Capítulo 182) é a principal causa de morte por câncer em mulheres, e as taxas continuam a aumentar, proporcionalmente ao número de mulheres que começaram a fumar nas décadas de 1940 e 1950 e taxas mais baixas de abandono de tabagismo em mulheres comparando-se com os homens. A maioria dos cânceres pulmonares estão relacionados ao tabagismo, embora as mulheres sejam mais suscetíveis do que os homens para ter cânceres pulmonares que não estão relacionados ao tabaco. Tomografia torácica de baixa dosagem demonstrou reduzir a morte por câncer pulmonar nos pacientes com histórico de fumar mais de 30 pacotes por ano que ainda sejam fumantes ou que tenham parado de fumar nos últimos 15 anos; os danos ainda sejam exames falso-positivos e um possível sobrediagnóstico.[A2] O National Lung Screening Trial encontrou um benefício limítrofe significativamente maior do rastreamento em mulheres do que em homens. Considerando os dados do rastreamento, os esforços para o abandono do tabagismo continuam a ser recomendados como a estratégia mais efetiva para prevenir o câncer pulmonar.

**Tabela 224.2 Medicamentos preferidos para mulheres em idade fértil.**

| CONDIÇÕES COMUNS EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL | É CRUCIAL SABER | MEDICAMENTOS OU GRUPOS DE MEDICAMENTOS PREFERIDOS |
|---|---|---|
| Depressão | É preciso considerar os efeitos de depressão não tratada na mãe e na criança | Evitar medicamentos mais novos quando os medicamentos mais antigos com mais informações estiverem disponíveis<br>ISRSs geralmente são considerados seguros; a fluoxetina apresenta mais dados de segurança |
| Ansiedade | Comumente associada com depressão em mulheres | Benzodiazepínicos são geralmente considerados seguros |
| DRGE | Não há dados sobre os efeitos prejudiciais dos bloqueadores H2 | Antiácidos contendo cálcio são terapia de primeira |

| | | |
|---|---|---|
| | ou IBPs<br>Misoprostol é contraindicado; pode causar aborto, morte fetal, anomalias congênitas | linha<br>Bloqueadores $H_2$ são preferidos sobre IBPs |
| Acne | Isotretinoína oral e tazaroteno são contraindicados em razão dos defeitos congênitos | A maioria dos outros agentes tópicos é considerada das classes B e C |
| Asma | Dados abrangentes sobre segurança e categorias comuns de medicamentos: as taxas de benefícios excedem em muito o risco no tratamento de mulheres | Inaladores de corticosteroides<br>Prednisona sistêmica para crises asmáticas<br>Broncodilatadores de curta e longa ação |
| Distúrbios convulsivos | Dificuldade para separar os efeitos da medicação dos efeitos de convulsão no desenvolvimento fetal<br>Todos os agentes associados com algum aumento de risco para anormalidade fetal (4 a 8%, com 1 a 2% na população geral). Valproato e fenobarbital com riscos mais elevados | Monoterapia nas doses mais baixas recomendadas<br>Evitar alterações da medicação no primeiro trimestre<br>Suplementação em folato no período preconcepção |
| Hipertensão arterial sistêmica (não pré-eclâmpsia) | IECA e BRAs são contraindicados na gravidez; possivelmente associados com anomalias cardiovasculares e neurológicas no primeiro trimestre; podem causar anormalidades na hemodinâmica renal no terceiro trimestre<br>A maioria dos dados sugere que os diuréticos tiazídicos sejam seguros se o uso for estável antes da gravidez | Betabloqueadores, especialmente labetalol e metildopa são escolhas de primeira linha<br>Bloqueadores do canal de cálcio também são seguros |
| Dislipidemia | Os níveis de lipídios circulantes são elevados com a gravidez e a | Sem medicamentos durante a gravidez; |

| | | |
|---|---|---|
| | amamentação | preferencialmente, interromper as estatinas antes da concepção |
| Analgésicos para manejo de febre e dor | Controvérsia sobre a possibilidade de AINEs aumentarem ligeiramente o risco para aborto no primeiro trimestre | Paracetamol é preferido; AAS também é considerado seguro |
| Cefaleia | Controvérsia sobre a possibilidade de AINEs aumentarem ligeiramente o risco para aborto no primeiro trimestre | Paracetamol é preferido; AAS também é considerado seguro |
| Diabetes melito | Sulfonilureias de primeira geração são contraindicadas na gravidez; podem causar hiperinsulinemia fetal e defeitos congênitos | Conversão para insulina durante o período planejado de preconcepção<br>Insulina, metformina e gliburida são preferidas para mulheres em idade fértil |
| Condições autoimunes | É necessário avaliar os benefícios do uso de imunossupressores contra os riscos potenciais para a mãe e a criança<br>Metotrexato é contraindicado na gravidez porque induz aborto<br>Dados limitados sobre os inibidores TNF-alfa e IL-17; os dados disponíveis indicam a transferência mínima de IgG através da placenta e ausência de defeitos congênitos ou de parto prematuro | Prednisona geralmente considerada segura na gravidez<br>Azatioprina, sulfassalazina, ciclosporina e hidroxicloroquina são geralmente preferidas, se necessário |
| Controle do tabagismo | O tabagismo (cigarros) exerce efeitos nocivos conhecidos no feto<br>Em um ensaio clínico controlado randomizado pequeno, a reposição de nicotina foi | Tentar primeiro abordagens não farmacológicas para abandono<br>Período curto de reposição de nicotina |

| | | |
|---|---|---|
| | associada com níveis reduzidos de nicotina e melhora dos desfechos do parto<br>A bupropiona está associada com alguns relatos de anomalias fetais | provavelmente melhor para o feto do que fumar |
| Doença do ovário policístico | Metformina consegue restaurar os ciclos ovulatórios; usar com contracepção | |
| Infecções bacterianas | Tetraciclinas se acumulam nos ossos e dentes fetais<br>Sulfonamidas aumentam o risco de defeitos do tubo neural com uso no primeiro trimestre e *kernicterus* com uso no terceiro trimestre<br>Trimetoprima interfere no metabolismo de ácido fólico<br>Estreptomicina e canamicina estão associadas com surdez bilateral | Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, azitromicina são consideradas seguras |

AAS = ácido acetilsalicílico; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; DRGE = doença de refluxo gastresofágico; IL-17 = interleucina-17; AINE = anti-inflamatório não esteroide; IBP = inibidor da bomba de prótons; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; TNF = fator de necrose tumoral.

O câncer colorretal (Capítulo 184) apresenta incidência semelhante em mulheres e homens. A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) usando um teste imunoquímico fecal com ou sem retossigmoidoscopia ou colonoscopia é efetiva na detecção de lesões pré-cancerosas, possibilitando, desse modo, a redução dos índices de novos cânceres e da doença em estágio avançado. As taxas de rastreamento das mulheres são inferiores às dos homens, mas nenhum atingiu as metas da Healthy People 2020 para esse rastreamento preventivo efetivo.

O câncer de ovário (Capítulo 189) é relativamente raro, com 21.500 casos nos EUA anualmente, mas a taxa de mortalidade é alta em razão de sua apresentação em estágios avançados na maioria dos casos. Dor abdominal inferior ou pélvica, sintomas urinários e alterações do ritmo intestinal são inespecíficos e comuns em muitas mulheres, limitando a capacidade para detectar esse câncer em um estágio inicial. Não há exame de rastreamento efetivo para mulheres em risco médio, e o exame pélvico para fins de rastreamento não é mais recomendado para mulheres assintomáticas.[8] O CA-125 apresenta baixa sensibilidade e baixa especificidade. O acompanhamento original e a longo prazo do braço de

rastreamento do câncer de ovário do ensaio clínico de PLCO (Próstata, Pulmão, Colorretal, Ovário), atualmente com média de acompanhamento de 14,7 anos, não demonstrou benefício sobre a mortalidade do rastreamento.[A3] O UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) randomizou 202.638 mulheres e encontrou uma redução não significativa de 15% da taxa de mortalidade a partir do rastreamento multimodal com ultrassonografia e CA-125, com redução significativa de 20% da taxa de mortalidade após média de 11 anos ao remover os casos prevalentes.[A4] Considerando esses resultados não definitivos, aguardamos um acompanhamento mais longo dos ensaios clínicos antes de recomendar o rastreamento.

O maior avanço recente na prevenção de câncer é o desenvolvimento de vacinas contra a maioria dos subtipos carcinogênicos de papilomavírus humano (HPV) associado com câncer do colo do útero (Capítulos 189 e 349)[A5] e câncer anal. A vacina apresenta potencial para reduzir a morbidade significativa causada pelo manejo de lesões pré-malignas, incluindo o risco para insuficiência cervical e trabalho de parto prematuro. As taxas de vacinação nos EUA permanecem baixas, sobretudo nas minorias. Apesar disso, existem evidências da redução de prevalência do HPV desde que a vacina se tornou disponível. Embora a preocupação de aprovação tácita, resultando no aumento da atividade sexual de adolescentes jovens, ter sido citada pelos pais como motivo para atrasar a vacinação, as evidências não demonstram que essa preocupação tenha fundamentos. As diretrizes sugerem atualmente a postergação do esfregaço de Papanicolaou em mulheres até a idade de 21 anos e aumentar o intervalo dos esfregaços para 2 anos em mulheres com 20 a 29 anos e para 3 a 5 anos em mulheres com 30 anos ou mais se os exames anteriores não demonstrarem nenhum subtipo de HPV e a sorologia for negativa para esse vírus.[9] Os esfregaços de Papanicolaou não são recomendados para mulheres após histerectomia para indicações não malignas, ou para mulheres com idade superior a 65 anos com esfregaço recente adequado e nenhum fator de risco.

## Osteoporose

A fratura de colo do fêmur decorrente de osteoporose (Capítulo 230) é uma das principais causas de incapacidade, perda de independência e morte em mulheres idosas. A prevenção da osteoporose pela ingestão de cálcio e vitamina D e exercícios de sustentação de peso começa na puberdade e se estende durante a idade adulta. As mulheres precisam ingerir 1.000 mg/dia de cálcio, aumentando para 1.300 mg na puberdade e amamentação e 1.200 mg após a menopausa, a fim de manter a força estrutural dos ossos. A vitamina D é um elemento necessário para a absorção de cálcio (Capítulo 205), e está disponível via exposição direta à luz solar ou com suplementação de vitamina D do leite (não a maioria dos outros laticínios) e alguns sucos. Dados epidemiológicos sugerem a deficiência generalizada de vitamina D em mulheres nos EUA. Essa condição é atribuída aos baixos níveis de reposição alimentar, redução da exposição ao sol com o uso de protetores solares e a falta de produção de vitamina D na pele (mesmo com exposição ao sol) no hemisfério norte durante os meses de inverno. O rastreamento com um único nível sérico basal de 25-hidroxivitamina D pode fornecer às mulheres informações úteis sobre a adequação de suas

dietas, com níveis acima de 20 ng/mℓ sendo considerados suficientes ou ideais. A reposição diária de vitamina D de 600 UI é recomendada para mulheres, com 800 UI sendo recomendadas após 70 anos.

Embora não existam dados de desfecho a longo prazo sobre os benefícios do rastreamento por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) (densitometria óssea DEXA), a maioria das diretrizes recomenda esse exame para mulheres com 65 anos e para mulheres com 50 a 65 anos que apresentem um fator de risco (tabagismo, história familiar, índice de massa corporal < 22 ou etilismo). Um algoritmo da Organização Mundial da Saúde para avaliar riscos para fratura óssea com base na DXA e fatores de risco individuais está disponível e pode orientar a tomada de decisão sobre terapia preventiva.[10] Terapia com estrogênio a longo prazo não é recomendada para a prevenção da osteoporose. As complicações da terapia com bisfosfonatos incluem erosões gastresofágicas, evitáveis na maioria das mulheres pela prescrição de doses semanais com o estômago vazio enquanto permanecem sentadas com as costas retas por 30 minutos. Osteonecrose mandibular, uma condição rara e debilitante (Capítulo 234), foi observada em mulheres com e sem fatores de risco, como doença dentária. Raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, apresenta os benefícios de prevenir a osteoporose enquanto reduz o risco de câncer de mama sem aumentar o risco de DCV; tem sido subutilizado como agente preventivo. O paratormônio (PTH) é o único agente associado com aumento da densidade óssea, e os dados preliminares sugerem que esse hormônio promoveu benefício maior nas mulheres que não usaram bisfosfonatos; agentes antiabsortivos incluindo os bisfosfonatos são recomendados após completar 2 anos de tratamento para manter a força óssea obtida.

## CAUSAS COMUNS DE MORBIDADE EM MULHERES

### Obesidade

As taxas de obesidade continuam aumentando, e a prevalência de obesidade é mais elevada nas mulheres do que nos homens, sobretudo nas mulheres de minorias e de baixa renda (Capítulo 207). As taxas de aumento da obesidade em mulheres dobraram de 17% em 1976-80 para 36,5% em 2011-14. A redução do consumo de calorias e o aumento da produção calórica com exercícios aeróbicos são estratégias de curto e longo prazos. Estudos sugerem que nenhuma dieta isolada é superior às outras, e muitas estratégias comuns de dietas podem reduzir o peso. O aumento da atividade durante o período de uma rotina diária é tão efetivo como intervalos mais curtos de atividades mais extenuantes. Os programas mais efetivos incluem uma combinação de terapia comportamental, individualmente ou em grupos, para abordar os padrões de comportamento na ingestão de alimentos e com dieta e exercícios. Metas de perda de peso de 0,45 kg a 0,91 kg por semana e perda total de 5 a 10% de peso corporal são objetivos realistas. Mesmo as alterações modestas no peso e os aumentos moderados na atividade física reduzem as taxas de morbidade e mortalidade em uma base populacional.

As modificações da dieta e a prática de exercícios físicos são difíceis para muitas pessoas se adequarem por uma ampla variedade de motivos. O ambiente físico pode não ser favorável à atividade física em razão da natureza sedentária da maioria dos locais de trabalho, da falta de áreas seguras para exercícios e das características do desenho arquitetônico, como a falta de acesso fácil a escadas em vez de elevadores. O consumo de alimentos processados e de *fast foods*, hipercalóricos e com baixo teor nutricional, aumentam o risco de obesidade.

Atualmente não existem intervenções com base em evidências para apoiar a redução de peso no cenário de uma breve consulta médica. A maioria das diretrizes se concentra na avaliação do IMC em todas as mulheres e recomenda redução de peso com restrição alimentar e exercícios, incluindo terapia comportamental para dar suporte a essas alterações de comportamento. A retenção excessiva de peso no pós-parto (≥ 4,5 kg acima do peso pré-gravidez 6 a 12 meses após o parto) também ocorre de maneira proporcional em mulheres de minorias e de baixa renda e está associada com risco igualmente elevado de complicações como diabetes melito e doença cardiovascular. Em contraste às diretrizes gerais atuais de tratamento da obesidade que enfatizam intervenções intensivas e pessoais para afetar a modificação do estilo de vida, foi demonstrado que o manejo específico da retenção de peso no pós-parto é mais efetivo usando métodos remotos baseados na internet.[A6]

Orlistate e sibutramina são medicamentos aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) com eficácia moderada na redução de peso, que devem ser usados juntamente com um programa de exercícios e dieta, e não apenas como terapia única. Para mulheres obesas com IMC superior a 40, ou para aquelas com IMC superior a 35 e comorbidades importantes como diabetes melito, apneia do sono ou osteoartrite, cirurgia bariátrica (Capítulo 207) é indicada após outros métodos de perda de peso terem falhado. A cirurgia bariátrica promove efeitos benéficos de curto e longo prazos em várias comorbidades e redução da taxa de mortalidade em decorrência de melhorias nas comorbidades. Um fator fundamental para o sucesso dessa intervenção é a abordagem da equipe, com avaliação psicológica e programas de dietas e exercícios iniciando antes da cirurgia e prosseguindo no período pós-cirúrgico. O manejo da obesidade em geral é discutido em detalhes no Capítulo 207.

## Depressão

Depressão grave e outros transtornos relacionados, incluindo distimia, predominam em mulheres (Capítulo 406). Várias ferramentas de rastreamento já foram desenvolvidas para identificar depressão. Mulheres com depressão apresentam alta probabilidade de chamar a atenção do sistema de saúde. Depressão é uma comorbidade significativa em muitas condições clínicas crônicas, e é também uma complicação incapacitante, mas tratável, do período pós-parto.[11] Queixas somáticas são uma apresentação comum de transtornos depressivos. É provável que médicos de todas as especialidades atendam pacientes com sintomas inexplicáveis, como dor torácica, cefaleia, dor abdominal e outras queixas. É

fundamental considerar depressão como um diagnóstico primário ou secundário e tratar a depressão como parte do plano geral de manejo.

## Transtornos de ansiedade

Os transtornos de ansiedade também predominam em mulheres. Esses transtornos coexistem comumente com transtornos depressivos. Transtornos de ansiedade, incluindo transtorno de estresse pós-traumático, podem ser uma consequência de violência contra mulheres, que muitas vezes permanecem não identificados (Capítulo 228). Os benzodiazepínicos demonstraram ser seguros e efetivos em ensaios de uso a curto prazo. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e terapias cognitivas comportamentais são efetivos no manejo a longo prazo de transtornos de ansiedade.

## Osteoartrite

Osteoartrite (Capítulo 246) é uma das causas mais comuns de morbidade e limitação do estado funcional, especialmente com a idade das mulheres. Avaliação de dor e estado funcional constitui o cerne do manejo das pacientes. Fisioterapia e terapia ocupacional para restaurar o estado funcional são cruciais. Artroplastia (Capítulo 260) deve ser considerada e recomendada quando o estado funcional interferir nas atividades da vida diária (AVDs), e os cuidados de suporte e outras estratégias de manejo dos sintomas não forem efetivos.

## Tabagismo

O tabagismo, mais comumente cigarros, continua a ser uma das principais causas evitáveis de morbidade e morte em mulheres (Capítulo 29). Embora tenha havido muito progresso nos esforços para o abandono do tabagismo, mulheres de baixa renda e mulheres mais jovens continuam a começar a fumar e não param de fumar em taxas elevadas. Os profissionais de saúde conseguem atingir taxas de abandono do tabagismo de 1 a 2% indagando a todos os pacientes sobre tabagismo e fazendo uma declaração simples encorajando os fumantes a parar de fumar. Ganhos adicionais do abandono do tabagismo são possíveis com orientação direcionada, o que envolve avaliar o estágio de disposição do paciente para mudar e fornecer orientação relevante para aquele estágio.

A reposição de nicotina é igualmente efetiva em mulheres e homens. Fumantes com dependência fisiológica de nicotina (aqueles que fumam mais do que um maço diariamente ou fumam nos 20 minutos seguintes ao despertar) tiram o máximo proveito da reposição de nicotina. Muitas mulheres relatam o ganho de peso como a principal barreira para a interrupção do tabagismo. O Capítulo 29 descreve em detalhes as abordagens para abandono do tabagismo.

## Etilismo e uso de substâncias psicoativas

A dependência de álcool etílico é estimada em 5% das mulheres; no entanto, essa condição é pouco reconhecida na prática clínica (Capítulo 30). Está bem estabelecido que

quantidades mais baixas de álcool etílico causam doenças hepáticas relacionadas ao álcool e outras doenças em mulheres em comparação com os homens, e aumento de risco para câncer de mama. Também preocupante é a frequência do consumo excessivo de álcool (definido como quatro bebidas ou mais por vez) por mulheres, com relatos de que uma em cada oito mulheres ingere álcool com esse padrão, com risco de mau julgamento em segurança pessoal.

As mulheres têm, em geral, taxas mais baixas de abuso de substâncias psicoativas do que os homens, e as mulheres representam cerca de metade das mortes relacionadas com opioides.[12] Homens e mulheres apresentam taxas semelhantes de uso sem indicação clínica de medicamentos narcóticos (cerca de 2% da população), um problema que mais que dobrou na década passada, e as mortes por *overdose* de narcóticos aumentaram cinco vezes em mulheres no mesmo período de tempo. As recomendações atuais incluem treinamento específico para todos os médicos; além disso, todos os pacientes não oncológicos para os quais são prescritos narcóticos por mais de 30 dias devem fazer parte de um programa de narcóticos, com formulário de consentimento livre e esclarecido assinado sobre riscos e benefícios, acordo para obter medicamentos de um único medico (ou unidade de saúde), e acordo para monitoramento, incluindo contagens aleatórias de comprimidos e testes de drogas para detectar o medicamento prescrito e a ausência de outros medicamentos.

O abuso e a dependência de álcool etílico e o abuso e a dependência de substâncias psicoativas são descritos e discutidos em detalhes nos Capítulos 30 e 31, respectivamente.

## Incontinência

A incontinência urinária (Capítulo 23) é uma causa frequentemente negligenciada de limitação significativa do estado funcional em mulheres de meia-idade e idosas. Até 50% das mulheres afetadas subnotificam seus médicos e alteram seus estilos de vida para se adaptar à condição, incluindo a redução da ingestão de líquido, evitando atividades que agravem a incontinência e restringindo viagens quando o acesso a banheiros for incerto. Existem duas categorias amplas de incontinência – incontinência urinária de estresse e incontinência urinária de urgência – embora as mulheres apresentem comumente aspectos de ambos os tipos. A incontinência de estresse é definida como extravasamento quando há elevação da pressão intra-abdominal, como ocorre com espirros ou tosse, bem como ao correr ou caminhar. Os motivos mais comuns são a flacidez do assoalho pélvico, muitas vezes decorrente de partos vaginais. Os exercícios de Kegel são recomendados frequentemente, mas apresentam valor limitado. Vários procedimentos cirúrgicos estão disponíveis para tratar essa condição.

Procedimentos menos invasivos são tentados em primeiro lugar, incluindo a adaptação de um pessário vaginal ou injeções periuretrais com materiais biodegradáveis como o colágeno ou com materiais não biodegradáveis. A incontinência de urgência, descrita como instabilidade do músculo detrusor, resulta na urgência para o esvaziamento vesical com baixos volumes. Medicamentos anticolinérgicos e o treinamento da bexiga são medidas efetivas. A avaliação urodinâmica deve ser considerada se a anamnese não identificar

claramente uma causa. A incontinência urinária é discutida com maiores detalhes no Capítulo 23.

### Infecção pelo HIV

Os fatores de risco para infecção pelo HIV em mulheres são o contato heterossexual em 80% de novos casos e uso de drogas injetáveis em 20%. O HIV continua a afetar as mulheres das minorias de modo desproporcional, com 61% de casos incidentes ocorrendo em mulheres afro-americanas. As taxas de incidência permanecem mais baixas em mulheres do que em homens, com apenas 27% de casos incidentes afetando mulheres; esse processo ocorre em grande parte pelo fato de que o contato sexual (homens que fazem sexo com homens) continua a representar 72% de novos casos em homens. No entanto, o número absoluto de novas infecções de contato heterossexual é duas vezes mais alto nas mulheres do que nos homens. Mulheres com infecção pelo HIV/AIDS ainda têm sobrevida pior do que os homens, apesar da disponibilidade das terapias antirretrovirais. Não há dados de efetividade diferenciada da terapia por gênero, e não existem recomendações específicas por gênero no tocante à cronologia e ao tipo de terapia antirretroviral. Alguns dados sugerem que as mulheres tenham menos probabilidade do que os homens de aderir a um esquema de terapia antirretroviral. A diferença de gênero na adesão à terapia foi associada a cuidar de crianças dependentes em um estudo, sugerindo que a função de cuidar das mulheres pode ser uma barreira para seus próprios cuidados. Displasia e câncer do ânus e do colo do útero são mais comuns em mulheres com infecção pelo HIV do que nas mulheres HIV-negativas. Desse modo, os esfregaços anuais de Papanicolaou são recomendados para todas as mulheres com infecção pelo HIV, mesmo na ausência de resultados positivos para HPV. Não há evidências suficientes para apoiar o rastreamento anal à procura de displasia, mas os médicos devem estar cientes do risco aumentado e realizar um exame externo à procura de evidências de lesões.

A profilaxia e o manejo das complicações da infecção pelo HIV/AIDS são discutidos em detalhes no Capítulo 365, e outros aspectos da infecção pelo HIV/AIDS são comentados em capítulos individuais na Seção XXV.

## QUESTÕES DE SAÚDE REPRODUTIVA

Todos os médicos que atendem mulheres em idade fértil devem considerar as implicações reprodutivas de decisões preventivas e terapêuticas. Como metade de todas as gestações nos EUA não são planejadas, os médicos devem perguntar rotineiramente sobre as práticas anticoncepcionais e considerar essa questão em seus planos de cuidados.

Todos os médicos do atendimento primário devem estar confortáveis no aconselhamento de pacientes sobre as escolhas de contraceptivos e prescrição de contraceptivos orais. As contraindicações absolutas para contraceptivos orais são história pregressa pessoal de DCV, doença tromboembólica, enxaqueca com aura e câncer ginecológico ou de mama. História familiar de câncer não é considerada contraindicação; na realidade, os dados sugerem que o uso de contraceptivos orais reduz o risco para câncer

de endométrio e de ovário. O tabagismo associado ao uso de contraceptivos orais aumenta o risco para eventos tromboembólicos em todas as mulheres, mas especialmente naquelas com mais de 30 anos. O uso de contraceptivos orais é considerado seguro em mulheres não fumantes até a menopausa. Apesar de o fator V de Leiden e outras trombofilias (Capítulo 73) estarem associados a aumento de risco para a trombose venosa profunda (TVP) nas usuárias de contraceptivos orais, o risco absoluto para qualquer mulher é ainda muito baixo; desse modo, o rastreamento de rotina para essa e outras trombofilias genéticas não é indicado. Hipertensão arterial sistêmica preexistente é uma contraindicação relativa para o uso de contraceptivos orais. Algumas mulheres desenvolvem pressões arteriais elevadas com contraceptivos orais; desse modo, a pressão arterial deve ser monitorada em 3 meses após o início do uso do medicamento e depois pelo menos anualmente.

Aborto inseguro e autoinduzido tem de ser evitado.[12b] Felizmente, passou a ser considerado seguro o aborto medicamentoso implementado por médicos do atendimento primário com apoio adequado. O esquema baseado em evidências é aprovado pela FDA para uso até 63 dias de gestação, empregando mifepristona 200 mg VO para uma dose única, seguida por 800 μg de misoprostol VO 24 a 72 horas posteriormente. Estudos recentes demonstraram a segurança desse medicamento, mesmo como telemedicina com aconselhamento, mas sem administração observada. As taxas de sucesso variam de 94 a 98%; as taxas de complicações são semelhantes para o aborto cirúrgico e incluem sangramento exigindo transfusão de sangue em 0,05% dos casos, e infecções raras, geralmente com métodos não baseados em evidências. As mulheres devem ser orientadas sobre os efeitos colaterais, incluindo náuseas e dor abdominal, com sangramento e expulsão de produtos de concepção geralmente após o misoprostol. Nos EUA os médicos devem revisar as leis de cada estado: médicos devem estar habilitados para prescrever mifepristona. Alguns locais exigem que o protocolo original seja usado e tenha regulamentos adicionais relativos às orientações.

Os médicos devem considerar as implicações reprodutivas de todos os medicamentos crônicos em mulheres em idade fértil (Capítulo 226). Considerando que os efeitos teratogênicos de medicamentos podem ocorrer durante o primeiro trimestre de gravidez e antes de uma avaliação obstétrica inicial, o princípio ao escolher medicamentos de uso crônico para mulheres em idade fértil é selecionar aqueles com o maior perfil de segurança durante o primeiro trimestre da gravidez. A Tabela 224.2 especifica as categorias e recomendações de medicamentos comuns para uso na gravidez.

Os medicamentos antidepressivos merecem atenção especial em razão dos dados conflitantes sobre seu uso na gravidez.[13] Alguns relatos iniciais sugerem que os antidepressivos, especialmente a paroxetina, foram associados com defeitos congênitos e nascimento prematuro. No entanto, em estudos que são capazes de avaliar se as prescrições foram seguidas ou não e levam em consideração a gravidade da depressão e outros fatores de risco de defeitos congênitos, especificamente o tabagismo, os riscos de antidepressivos não são maiores do que na população geral. Pode haver um aumento de risco de hemorragia pós-parto com o uso de ISRSs. Para mulheres que não desejam tomar nenhum medicamento durante a gravidez, a recomendação é reduzir gradualmente a dosagem ao

longo de várias semanas e não parar abruptamente de tomar o medicamento. O risco da depressão não tratada durante a gravidez e o risco de depressão pós-parto para a mulher e o recém-nascido/lactente são consideráveis. Portanto, o rastreamento de depressão é muito importante.[14] As metas do tratamento devem ser a prescrição adequada e até mesmo aumento da dose para prevenir o agravamento da depressão durante esse período e realizar vigilância rigorosa das mulheres, verificando se elas interrompem ou não a administração dos medicamentos antidepressivos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.

A2. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245-254.

A3. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol*. 2016;143:270-275.

A4. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:945-956.

A5. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.

A6. Phelan S, Hagobian T, Brannen A, et al. Effect of an internet-based program on weight loss for low-income postpartum women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2381-2391.

[a]N.R.T.: Letramento em saúde geralmente refere-se à capacidade dos indivíduos de acessar e utilizar informações de saúde para tomar decisões de saúde adequadas e manter a saúde básica. Esse conceito também pode ser entendido como a capacidade de ler e agir sobre as informações obtidas, bem como a capacidade de comunicar as necessidades de saúde para o médico e, por último, a capacidade de escutar e entender as instruções recebidas.

[b]N.R.T.: Segundo a Sociologia, etnicidade é o fenômeno social e contínuo de transmissão cultural, resultante de exposição, contato e prática com a etnia em que se está imerso. A etnicidade é a conscientização de pertencer a uma etnia.

[c]N.R.T.: No Brasil o aborto é abordado no Código Penal (artigos 124 a 128) e, à exceção dos casos de risco à vida da gestante, estupro e feto anencéfalo, o aborto é crime. A ministra da Saúde, Nísia Trindade, revogou a portaria de 2020 que previa o aviso à polícia para realização de aborto legal. A revogação foi assinada em 13 de janeiro de 2023 e foi publicada em 16 de janeiro de 2023 no Diário Oficial da União (ver https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-13-de-13-de-janeiro-de-2023-457959944).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41:247-252.

1b. Stuenkel CA, Manson JE. Women's health – traversing medicine and public policy. *N Engl J Med*. 2021;384:2073-2076.

1c. Bruno B, Shalowitz DI, Arora KS. Ethical challenges for women's healthcare highlighted by the COVID-19 pandemic. *J Med Ethics*. 2021;47:69-72.

2. Wada H, Miyauchi K, Daida H. Gender differences in the clinical features and outcomes of patients with coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:127-133.

3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation*. 2019;139:e1046-e1081.

4. Legato MJ, Johnson PA, Manson JE. Consideration of sex differences in medicine to improve health care and patient outcomes. *JAMA*. 2016;316:1865-1866.

5. Rosen SE, Henry S, Bond R, et al. Sex-specific disparities in risk factors for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:1-11.

6. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:1615-1634.

7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers.

*JAMA*. 2017;317:2402-2416.
8. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for gynecologic conditions with pelvic examination: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317:947-953.
9. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-686.
10. FRAX WHO Risk Assessment Tool. http://www.shef.ac.uk/FRAX/. Accessed March 13, 2019.
11. Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2016;375:2177-2186.
12. Kiang MV, Basu S, Chen J, et al. Assessment of changes in the geographical distribution of opioid-related mortality across the United States by opioid type, 1999-2016. *JAMA Netw Open.* 2019;2:1-10.

12b. Harris LH, Grossman D. Complications of unsafe and self-managed abortion. *N Engl J Med*. 2020;382:1029-1040.

13. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ*. 2016;532:1-15.
14. O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, et al. Primary care screening for and treatment of depression in pregnant and postpartum women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:388-406.

**Qual das seguintes opções é o motivo para considerar teratogenicidade de medicamento em mulheres de 30 anos que não estejam grávidas?**

A. Metade das gestações nos EUA não é planejada, colocando o feto em risco.

B. Muitos medicamentos têm meia-vida longa e podem afetar o feto mesmo se o uso for interrompido no momento da concepção.

C. Quase todos os medicamentos são conhecidos como sendo inseguros no primeiro trimestre de gravidez.

D. Mulheres na faixa dos 30 anos apresentam menos probabilidade do que as mulheres mais jovens para identificar que estão grávidas nas primeiras semanas de gestação.

Concluir questão

**A solicitação de mamografia de rastreamento para mulheres de 40 a 49 anos deve ser uma tomada de decisão compartilhada por causa de todos os fatores, exceto qual das seguintes opções?**

A. Câncer de mama é menos comum do que o câncer de pulmão nessa faixa etária.

B. Diagnóstico abrangente de câncer de mama pode resultar na detecção de cânceres que não exigem tratamento.

C. Mulheres na faixa dos 40 anos apresentam taxa mais elevada de resultados falso-positivos nos exames de rastreamento do que mulheres com idade superior a 50 anos.

D. As mulheres tendem a superestimar o risco de câncer de mama e se beneficiam da orientação e discussão de riscos e benefícios.

Concluir questão

**Tratamento de uma síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST) em mulheres deve diferir dos homens em qual das seguintes opções?**

A. O tratamento clínico é preferível à revascularização em mulheres, mas não em homens.

B. Teste não invasivo não é recomendado em mulheres.

C. Ácido acetilsalicílico não é indicado para tratamento emergente de SCASST por causa do risco de sangramento.

D. Betabloqueadores devem ser evitados por causa do aumento de risco para insuficiência cardíaca congestiva.

E. As metas de tratamento são níveis de LDL-colesterol inferiores a 120 mg/dℓ.

Concluir questão

**Mulher em uso de fluoxetina para depressão agora está planejando uma gravidez. Na orientação dela, qual das seguintes opções você poderia indicar?**

A. Se possível, ela deve mudar para sertralina.

B. Ela deve aguardar até que o teste de gravidez dê positivo, e então parar a medicação.

C. Um aumento na dose deve ser considerado se os sintomas depressivos piorarem na gravidez.

D. Para evitar anormalidades fetais, ela deve interromper a medicação antes de tentar a concepção.

Concluir questão

**O rastreamento do etilismo em mulheres deve considerar todos os fatores exceto qual das seguintes opções?**

A. O consumo excessivo de álcool é comum em mulheres.

B. Mulheres mais jovens apresentam um limite na ingestão de álcool (quantidade e duração) para complicações que é inferior àquele evidenciado pelos homens.

C. As mulheres desenvolvem complicações decorrentes do abuso do álcool com menor ingestão por períodos mais curtos.

D. Os índices de dependência do álcool em mulheres são de aproximadamente 5%.

Concluir questão

**O esquema baseado em evidências para o aborto medicinal:**[a]

A. Está aprovado para uso até 49 dias de gestação.

B. É contraindicado em pacientes com asma.

C. Inclui uma dose única oral de 200 mg de mifepristona, seguida por 800 mg de misoprostol VO 24 a 72 horas depois.

D. Apresenta um índice de sucesso de 85 a 90%.

Concluir questão

[a]N.R.T.: Essa conduta constitui crime no Brasil.

# CONTRACEPÇÃO

BEVERLY WINIKOFF E DANIEL GROSSMAN

## USO DE CONTRACEPTIVOS

A contracepção possibilita que mulheres e homens evitem a fertilidade não desejada ao prevenir a gravidez. Os métodos podem ser classificados de muitas maneiras diferentes. Alguns esquemas de classificação se baseiam nos mecanismos (p. ex., barreiras para o encontro de espermatozoides e óvulos *versus* métodos que evitam a ovulação); outras categorias enfatizam a cronologia de uso (no momento da relação sexual *versus* uso contínuo); outras classificações se concentram na permanência do método (esterilização, pretendida como um método permanente; métodos de longa ação que duram anos; e métodos de curta duração, que dependem do comportamento do usuário periodicamente, a cada dia, ou a cada exposição à gravidez). Existem vantagens e desvantagens de cada método contraceptivo.[1,2] Essas vantagens e desvantagens devem ser explicadas integralmente, de modo que o indivíduo ou o casal escolha o mais aceitável que se adapte aos seus estilos de vida, bem-estar psicológico[2b] e, portanto, será usado de maneira mais efetiva. Considerando que as contraindicações clínicas para métodos individuais são raras nas mulheres jovens, na maioria dos casos a escolha do método contraceptivo depende mais das preferências do usuário.[a]

Nos EUA, cerca de 61 milhões de mulheres estão na faixa etária fértil (15 a 44 anos), e aproximadamente 38 milhões (62%) estão usando um método de contracepção. Do restante, a maioria era estéril de maneira não contraceptiva (cerca de 3%), grávida ou tentando engravidar (9,5%), ou nunca foi sexualmente ativa ou sem atividade sexual recente (19%). Cerca de 8% das mulheres eram sexualmente ativas nos 3 meses anteriores, mas não estavam usando um método de contracepção. Cerca de 45% das

gestações nos EUA são imprevistas, o que significa que são mal programadas ou indesejadas,[3] e mais da metade dessas gestações ocorrem em mulheres que não estão utilizando métodos de contracepção.[4]

Nos EUA, entre 2011 e 2013, os métodos mais comuns de prevenção de gravidez foram os contraceptivos orais (COs) e a esterilização feminina, usados por 16,0% e 15,5% das mulheres com 15 a 44 anos, respectivamente.[5] O uso de contracepção reversível de longa duração aumentou rapidamente nos últimos anos, com 6,4% relatando o uso do dispositivo intrauterino (DIU) e 0,8% usando o implante. Outros métodos relatados incluem preservativos masculinos (9,4%), esterilização masculina (5,1%), progestina injetável (2,8%) e anel ou adesivo contraceptivo (1,6%). O procedimento de coito interrompido foi relatado por 3,0% em 2011 a 2013. Entre 1982 e 2013, houve redução acentuada do uso de diafragma e aumento do uso de preservativos.

## Gravidez não intencional e o uso de contraceptivos

Após anos de estagnação, dados recentes indicam redução significativa da gravidez não intencional, provavelmente em razão da melhoria do uso de contracepção. Dos 6,1 milhões de gestações que ocorreram nos EUA em 2011 (os dados mais recentes disponíveis), 45% foram não intencionais; em 2008, 51% foram não intencionais. Os dados indicam que 95% das gestações não intencionais ocorreram em mulheres que não usam contracepção (54%) ou usam o método de contracepção de maneira inadequada (41%). Nos últimos anos, as taxas de gravidez na adolescência diminuíram, e mulheres na faixa etária de 18 a 24 anos apresentam as taxas mais elevadas de gravidez não intencional. Mulheres pobres e as que não são casadas e vivem com um companheiro apresentam taxas mais elevadas de gravidez não intencional em comparação com mulheres com rendimentos mais elevados e aquelas casadas ou que não vivem com um companheiro. A pesquisa identificou vários fatores associados ao não uso de contracepção ou falhas no uso, incluindo efeitos adversos (experimentados e temidos), a não preferência de um método, ou razões pessoais e religiosas, e barreiras para o acesso, incluindo a dificuldade para obter uma prescrição ou com o método por si só, e o custo elevado de um método.

Embora haja certamente uma necessidade para desenvolver métodos contraceptivos novos com menos efeitos adversos, bem como métodos para homens, muito mais poderia ser feito para melhorar o acesso para a gama completa de métodos existentes em nível de baixo custo ou sem nenhuma despesa. As mulheres apresentam preferências diferentes no que se refere aos métodos contraceptivos, e combinar essas preferências com o método mais adequado é um papel fundamental do médico assistente.

## Uso perfeito *versus* uso típico

O "uso perfeito" e o "uso típico" são abordagens diferentes para caracterizar a eficácia dos vários métodos contraceptivos. O *uso perfeito* se refere ao uso do método como pretendido e cobrindo todos os atos de exposição à gravidez. Desse modo, para métodos dependentes do(a) usuário(a), como comprimidos orais ou preservativos, por exemplo, essa medida pode ser aplicada somente a situações em que o(a) usuário(a) utiliza de modo confiável o método todo dia ou em cada ato de relação sexual. O uso perfeito é a medida de máxima eficácia possível do método. O *uso típico*, por outro lado, é a medida de quão efetivos são os métodos quando usados como um grupo de pessoas em estudo realmente os usa. Essas taxas podem ser consideravelmente mais baixas do que as taxas de uso perfeito, especialmente se houver a possibilidade de não usar o método em toda relação sexual ou de não usar o método como é pretendido. Métodos usados no momento da relação sexual apresentam taxas mais elevadas de falha do que os contraceptivos orais (COs), implantes, injeções, DIUs e esterilização. DIUs, implantes e esterilização apresentam taxas mais baixas de falhas do que os COs, adesivos e injeções, porque esses métodos agem por um longo período, e não há nada que a usuária precise fazer. A Tabela 225.1 ilustra as diferenças nas taxas de falha entre os métodos de contracepção sob condições de uso perfeito e de uso típico.

As taxas de falha cumulativas dos métodos de longa duração são baixas. A efetividade da contracepção reversível de longa duração é superior à efetividade dos COs, adesivos ou anéis e não apresenta alterações em adolescentes e mulheres jovens. As taxas de falha cumulativas de todos os tipos de esterilização tubária são de 1,31% durante os cinco primeiros anos após o procedimento e 1,85% após 10 anos; as taxas são mais elevadas para

a fulguração tubária e mais baixas para a ressecção segmentar. A taxa de gravidez cumulativa por 5 anos de uso do DIU com levonorgestrel (LNG) é 0,5%, e para 10 anos de uso do DIU de cobre T380 é 1,7%.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborou um gráfico que representa perfeitamente as taxas de falha verdadeiras do uso (típico) da maioria dos contraceptivos, dividindo-os em três classes principais de efetividade (Figura 225.1).

## Contraindicações, riscos e benefícios

A maioria dos contraceptivos pode ser usada pela maioria das pessoas, mas algumas condições ou medicamentos concomitantes são considerados contraindicações para uso. Os U.S. Centers for Disease Control and Prevention desenvolveram critérios clínicos de elegibilidade baseados em evidências para o uso de contraceptivos, fundamentados em um documento semelhante elaborado pela OMS.[6,7] Os critérios clínicos de elegibilidade classificam condições ou medicamentos em quatro grupos para cada método contraceptivo: 1 – nenhuma restrição de uso; 2 – as vantagens do uso geralmente superam os riscos teóricos ou comprovados; 3 – os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens de usar o método; e 4 – a condição representa um risco inaceitável para a saúde se o método for usado. Para condições que representem contraindicações relativas (categoria 3), é importante reconhecer que a gravidez pode ser arriscada, e se o método for a melhor escolha para evitar uma gravidez não intencional, pode valer a pena o risco.

Além da prevenção da gravidez indesejada, muitos métodos contraceptivos apresentam benefícios adicionais. Alguns dos benefícios não contraceptivos mais importantes incluem o risco reduzido de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras infecções sexualmente transmitidas (ISTs) com o uso de preservativos masculinos e femininos, bem como a redução da dismenorreia e da menorragia associadas com o uso de contraceptivos hormonais combinados.

# TIPOS DE CONTRACEPTIVOS

## Métodos naturais

Métodos que dependem da infertilidade natural em diferentes momentos do ciclo menstrual ou vital são denominados com frequência de métodos "naturais". Esses métodos não são realmente mais naturais do que os outros métodos, porque envolvem interrupções no desejo "natural" de intimidade sexual; no entanto, esses métodos não dependem de uma tecnologia externa específica para criar um estado de baixo potencial de fertilidade. Considerando que o espermatozoide masculino consegue sobreviver 5 dias no sistema genital feminino e os óvulos femininos têm uma vida útil de apenas 24 horas, a janela para a fertilização é de apenas 5 a 6 dias por mês. Em teoria, se os casais evitarem relações sexuais desprotegidas nesses 5 a 6 dias, o potencial para gravidez é significativamente reduzido. O método do calendário conta os dias do ciclo para prever os dias férteis e inférteis, e o método sintotérmico depende do calendário mais os sinais biológicos de ovulação iminente (alterações do muco vaginal) e da própria ovulação (aumento na temperatura corporal basal) para aumentar a previsão de dias "seguros" para a relação sexual. A amamentação no período pós-parto também diminui a fertilidade, e é considerada outro método natural de contracepção. A amamentação exclusiva durante os seis primeiros meses após o nascimento fornece um bom nível de proteção contra a gravidez. No entanto, após o lactente completar 6 meses ou se outros alimentos além do leite materno se tornarem parte da alimentação do lactente, então a mulher correrá risco muito maior de ovulação e possível gravidez.

Coito interrompido, quando o pênis é removido da vagina antes da ejaculação, é um método usado comumente, com até 60% das mulheres relatando já ter recorrido a esse método. Embora o coito interrompido possa ser efetivo com o uso perfeito, com taxa de gravidez de apenas 4% no primeiro ano de uso, a falha é muito mais comum no uso típico. Um estudo relatou que das mulheres nos EUA na faixa de 15 a 24 anos usando o coito interrompido como método primário, 21% apresentaram uma gravidez indesejada, que foi uma taxa de gravidez significativamente mais elevada do que a das usuárias de outros métodos contraceptivos.

## Barreiras

Métodos de barreira são assim denominados porque o mecanismo de ação é estabelecer uma barreira química e física entre o óvulo e o espermatozoide de modo que a fertilização não seja possível. Os métodos de barreira incluem espermicidas, diafragma e preservativos masculinos e femininos, entre outros.

| **Tabela 225.1** | **Porcentagem de mulheres apresentando gravidez não intencional durante o primeiro ano de uso típico e o primeiro ano de uso perfeito de contracepção e a porcentagem de uso contínuo no final do primeiro ano – EUA.** | | |
|---|---|---|---|
| | ***MULHERES APRESENTANDO GRAVIDEZ NÃO INTENCIONAL DURANTE O PRIMEIRO ANO DE USO (%)*** | | **MULHERES COM USO CONTÍNUO NO PRIMEIRO ANO (%)‡** |
| **MÉTODO** | **USO TÍPICO*** | **USO PERFEITO†** | |
| Nenhum método§ | 85 | 85 | – |
| Espermicidas‖ | 28 | 18 | 42 |
| Métodos baseados na percepção da fertilidade¶ | 24 | – | 47 |
| Métodos de dias padrão | – | 5 | – |
| Método de 2 dias | – | 4 | – |
| Método de ovulação | – | 3 | – |
| Método sintotérmico | – | 0,4 | – |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Coito interrompido | 22 | 4 | 46 |
| Esponja | | | |
| Mulher que já deu à luz | 24 | 20 | 36 |
| Mulher nulípara | 12 | 9 | – |
| Preservativo** | | | |
| Feminino | 21 | 5 | 41 |
| Masculino | 18 | 2 | 43 |
| Diafragma†† | 12 | 6 | 57 |
| COs combinados e COs só de progestógeno | 9 | 0,3 | 67 |
| Adesivo transdérmico de norelgestromina e etinilestradiol | 9 | 0,3 | 67 |
| Anel vaginal com etonogestrel e etinilestradiol | 9 | 0,3 | 67 |
| Medroxiprogesterona subcutânea | 6 | 0,2 | 56 |
| Dispositivos intrauterinos | | | |
| DIU contendo cobre | 0,8 | 0,6 | 78 |
| DIU com levonorgestrel | 0,2 | 0,2 | 80 |
| Implante de etonogestrel | 0,05 | 0,05 | 84 |
| Esterilização feminina | 0,5 | 0,5 | 100 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Esterilização masculina | 0,15 | 0,10 | 100 |
| Método de amenorreia lactacional‡‡ | – | – | – |

*Em casais típicos que iniciam o uso de um método (não necessariamente pela primeira vez), a porcentagem que apresenta uma gravidez acidental durante o primeiro ano caso não tenham interrompido o uso por qualquer outra razão. Estimativas da probabilidade de gravidez durante o primeiro ano de uso típico para espermicidas e diafragma foram coletadas do 1995 National Survey Growth (NSFG) e corrigidas para subnotificações de aborto; estimativas para os métodos baseados na percepção da fertilidade, coito interrompido, preservativo masculino, COs e medroxiprogesterona subcutânea são obtidas do NSFG 1995-2002 corrigidas para subnotificações de aborto.

†Em casais que iniciam o uso de um método (não necessariamente pela primeira vez) e que usam adequadamente (de modo consistente e correto), a porcentagem que apresenta uma gravidez acidental durante o primeiro ano se não interromperem o uso por qualquer outra razão.

‡Entre casais que tentam evitar a gravidez, a porcentagem que continua a usar o método durante 1 ano.

§As porcentagens de gestantes na segunda e na terceira colunas são baseadas nos dados de populações nas quais a contracepção não é usada e as mulheres que interrompem o uso da contracepção ficam grávidas. Nessas populações, aproximadamente 89% engravidam em 1 ano. Essa estimativa foi pouco reduzida (para 85%) para representar a porcentagem que engravidaria em 1 ano nas mulheres que não dependem de métodos reversíveis de contracepção se elas abandonassem totalmente a contracepção.

‖Espumas, cremes, géis, supositórios vaginais e filme vaginal.

¶A ovulação e os métodos de 2 dias são baseados na avaliação do muco cervical. O método de dias padrão evita a relação sexual no ciclo de 8 a 19 dias. O método sintotérmico é um método de verificação dupla baseado na avaliação do muco cervical para determinar o primeiro dia fértil e a avalição do muco cervical e da temperatura corporal para determinar o último dia fértil.

**Sem espermicidas.

††Com creme ou gel espermicida.

‡‡Este é um método de contracepção temporário extremamente efetivo. No entanto, para manter a proteção efetiva contra a gravidez, outro método de contracepção deve ser usado tão logo a menstruação recomece, a frequência de duração da amamentação seja reduzida, mamadeiras sejam introduzidas ou o lactente atinja 6 meses.

Adaptada de Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83:397-404.

## Espermicidas

Todos os agentes espermicidas contêm um surfactante (nos EUA e no Brasil, esse produto químico é o nonoxinol-9) que imobiliza ou mata o

espermatozoide no contato. Os produtos espermicidas estão disponíveis em espumas, cremes e supositórios vaginais que devem ser colocados na vagina antes de cada ato sexual – e reaplicados mesmo que os atos sexuais sigam imediatamente um após o outro. A efetividade do uso típico de espermicidas como anticoncepcional único está entre as mais baixas dos métodos modernos (cerca de 28% de mulheres usando o método relatam gravidez não intencional durante 1 ano de uso). Não há aumento de risco de defeitos congênitos na prole das mulheres que engravidam usando espermicidas.

## Diafragma

O diafragma é um dispositivo de látex ou silicone em forma de cúpula com uma borda flexível que isola o sistema genital superior do contato com o sêmen depositado. Geralmente é usado com um espermicida aplicado dentro e ao redor da borda. Os diafragmas tradicionais devem ser ajustados pelo ginecologista usando o maior tamanho que não cause desconforto ou pressão indevida na vagina. Um novo diafragma de silicone denominado Caya® foi aprovado recentemente pela FDA, e está disponível em um tamanho único que se ajusta às mulheres que apresentam o tamanho entre 65 mm e 80 mm, que abrange a maioria das mulheres. A mulher deve inserir o diafragma antes de cada ato de relação sexual. Esse dispositivo deve ser deixado no local durante 6 horas após a relação sexual, porém não deve ser deixado no local durante mais de 24 horas, considerando que o dispositivo pode causar ulceração do epitélio vaginal. Atualmente, o diafragma é mais efetivo do que outros métodos de barreira (12% de taxa de gravidez não desejada no primeiro ano de uso) e fornece proteção contraceptiva quase semelhante à dos contraceptivos orais utilizados atualmente. O tamanho do diafragma para qualquer mulher pode se alterar após um parto, aborto espontâneo ou aborto induzido após 14 semanas, cirurgia abdominal ou pélvica, ou alteração substancial no peso. O diafragma pode fornecer a mesma proteção contra gonorreia e infecção por *Chlamydia*, mas não contra HIV e herpes-vírus. O preservativo é recomendado se a infecção for uma preocupação. As usuárias de diafragma apresentam aumento de risco para infecções urinárias.

## Preservativo masculino

O preservativo masculino, denominado também de preservativo externo, é um dos mais antigos contraceptivos conhecidos. É seguro, fácil de usar, e amplamente disponível. A versão moderna é uma capa elástica de látex ou plástico que se ajusta sobre o pênis ereto e coleta o sêmen ejaculado durante a relação sexual. É a maneira mais efetiva para prevenir a transmissão de infecções (incluindo HIV) durante o sexo, e pode ser usada durante a relação sexual vaginal, oral ou anal. Entretanto, os preservativos de membrana natural (feitos de intestino de ovelha) não previnem as ISTs. Os preservativos podem ser usados para proteção contra infecções mesmo se outro método for usado para proteção contra a gravidez. Se o preservativo for usado de modo isolado para a contracepção, no uso típico cerca de 18% das mulheres apresentaram uma gravidez não desejada em 1 ano. Para a proteção ideal, o preservativo deve ser usado em cada ato sexual e exige a participação ativa do homem. Lubrificantes contendo produtos à base de óleo podem enfraquecer os preservativos de látex e não devem ser usados com esses preservativos; lubrificantes à base de água (geleia K-Y é um deles) são seguros para uso. O preservativo masculino não causa efeitos adversos, exceto possível irritação ou alergia.

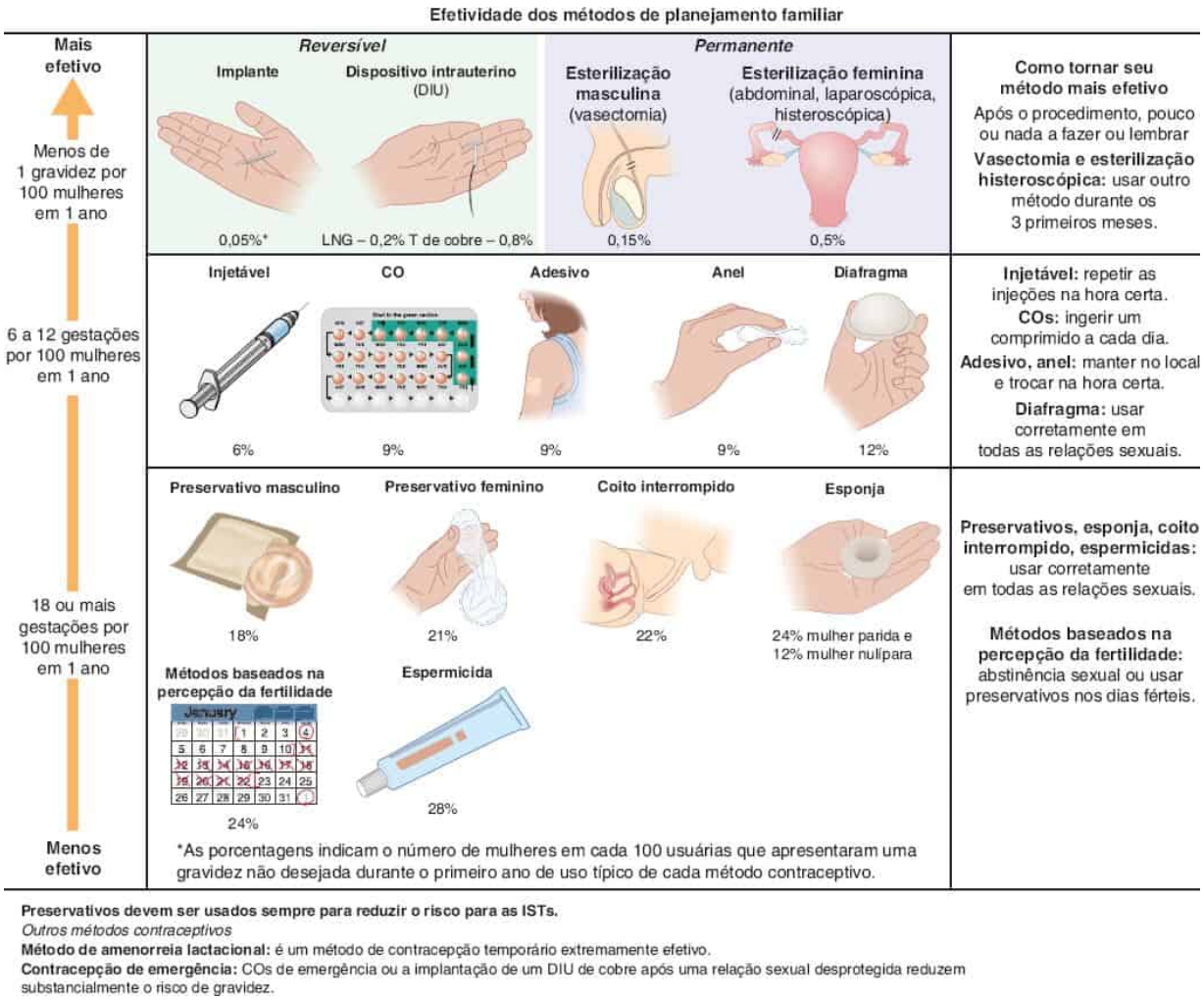


**FIGURA 225.1 Gráfico detalhado da efetividade dos métodos de planejamento familiar com instruções específicas.** COs = contraceptivos orais; LNG = levonorgestrel. (Adaptada de World Health Organization [WHO] Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs [CCP], Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers.* 2011 updates. Baltimore, Geneva: CCP and WHO; 2011, e Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397-404.)

## Preservativo feminino

O preservativo feminino, também denominado de preservativo interno, é uma bolsa pré-lubrificada macia e larga com dois anéis flexíveis de poliuretano, um em cada extremidade. O anel menor na extremidade fechada é bem inserido na vagina, criando uma barreira para o esperma. O anel maior permanece fora da vagina, cobrindo a vulva e fornecendo proteção adicional. O preservativo feminino pode ser inserido antes do início da atividade sexual e deixado durante um período mais longo do que o preservativo masculino após ocorrer a ejaculação. Considerando que o poliuretano é mais resistente do que o látex usado na maioria dos preservativos masculinos, o preservativo feminino apresenta menor probabilidade de ruptura. O poliuretano e o látex evitam a transmissão de vírus e devem reduzir o risco de adquirir infecção pelo HIV.

## Contracepção hormonal (esteroides)

A contracepção usando hormônios esteroides está disponível desde a década de 1960. O uso de hormônios (ou derivados/análogos de hormônios) que ocorrem naturalmente no ciclo reprodutivo feminino pode alterar o sistema genital para que a ovulação não ocorra ou para que fatores físicos (tais como a produção de muco, motilidade tubária e espessura endometrial) que aumentam a probabilidade de fertilização ou implantação sejam alterados. Todas as formulações hormonais modernas são feitas de esteroides sintéticos. Os hormônios são uma combinação de um estrogênio e uma progestina ou, em algumas formulações, uma progestina isolada. Existem dois tipos principais de progestinas sintéticas: derivados de 19-nortestosterona (que são usados nos COs) e derivados de 17α-acetoxiprogesterona (pregnanos). Os pregnanos estão relacionados estruturalmente à progesterona e são usados nos contraceptivos injetáveis, mas não são usados em contraceptivos orais.

Após a interrupção dos contraceptivos hormonais, a taxa de retorno da fertilidade é discretamente inferior para as usuárias de contraceptivos orais do que para as usuárias de métodos de barreira – embora o retorno da fertilidade seja mais rápido do que para as usuárias de medroxiprogesterona subcutânea. Os COs não causam infertilidade permanente nem afetam de maneira adversa as gestações que ocorram após a interrupção desses

contraceptivos. Contraceptivos orais não são teratogênicos se forem ingeridos acidentalmente durante a gravidez.

Do ponto de vista das usuárias, as principais diferenças são a via de administração, a duração da ação, o quanto de atenção a usuária precisa dedicar à administração do medicamento e os efeitos adversos. Todos esses métodos são muito efetivos, e se forem usados de maneira adequada apresentam taxas muito baixas de gravidez. Mesmo com uso típico, estão entre os métodos mais eficazes, embora com a exceção dos implantes, esses métodos são menos efetivos do que a esterilização ou o DIU. Desses métodos o mais comumente utilizado é o contraceptivo oral (CO) ("a pílula"), que também foi o primeiro contraceptivo hormonal e o mais amplamente usado em todo o planeta.

Atualmente, as abordagens hormonais para contracepção masculina não mostraram eficácia e segurança suficientes. medicamentos não hormonais estão sendo investigadas, mas ainda não estão disponíveis.[7b]

## Contraceptivos orais

Existem três tipos principais de formulações de contraceptivos orais (COs): combinação de dose fixa, combinação fásica e progestina diária. As formulações combinadas são as mais amplamente usadas e prescritas. Essas formulações consistem em comprimidos contendo um estrogênio e uma progestina administrados geralmente de modo contínuo durante 3 semanas. Em geral não são administrados esteroides na quarta semana. Três tipos de COs fornecem comprimidos ativos para 24 dias, com 4 dias de comprimidos inativos. Outros tipos fornecem comprimidos ativos durante 84 dias seguidos por 7 dias sem comprimidos ativos ou com uma dose baixa de estrogênio para possibilitar o sangramento de privação. O endométrio geralmente começa a descamar 1 a 3 dias após interromper a ingestão de esteroides, causando o sangramento de privação, que em geral dura 3 a 4 dias (e que as usuárias interpretam como sangramento menstrual). A perda de sangue uterino com o uso de COs é em média cerca de 25 mℓ por ciclo, menos do que a média de 35 mℓ para os ciclos ovulatórios.

Três estrogênios (etinilestradiol e seu éter 3-metílico, mestranol, bem como uma formulação de valerato de estradiol) são usados nos COs combinados. Esses estrogênios são combinados com um de dois tipos

principais de 19-nortestosterona progestinas – estranos e gonanos – os quais apresentam atividade androgênica. Os estranos usados atualmente em vários COs são a noretindrona e seus acetatos, acetato de noretindrona e diacetato de etinodiol. Os gonanos apresentam atividade progestacional maior por unidade de peso do que os estranos, e desse modo uma dose menor dessas progestinas é usada nas formulações de COs. Outra progestina que está estruturalmente relacionada à espironolactona foi formulada em um CO. Essa progestina é denominada drospirenona e apresenta ações antimineralocorticoide e antiandrogênica, bem como atividade progestacional sem atividade androgênica. Existem também formulações diárias apenas de progestina que incluem noretindrona, norgestrel, LNG ou desogestrel.

COs combinados, que contêm estrogênio e progestina, inibem de maneira consistente a salva de gonadotrofina no meio do ciclo menstrual e, desse modo, evitam a ovulação. A formulação contendo apenas uma progestina apresenta uma dose mais baixa desse hormônio do que os agentes combinados e não inibe de modo adequado a ovulação, mesmo com a administração diária. Os COs contendo apenas desogestrel (progestina) parecem inibir de modo mais consistente a ovulação do que outras formulações que contêm apenas uma progestina. Tanto os COs combinados como as formulações contendo apenas progestina atuam também no muco cervical e na motilidade tubária para interferir com o transporte dos espermatozoides. As progestinas também modificam o endométrio de modo que, se ocorrer fertilização, a implantação é impedida. Para a efetividade dos contraceptivos ser mantida com as formulações combinadas é importante que o intervalo sem hormônios seja limitado a não mais do que 7 dias. Esse procedimento se torna mais fácil de lembrar pela inclusão de comprimidos placebo na embalagem. Ciclos contínuos ou estendidos de COs combinados são uma opção igualmente segura para mulheres que preferem esses contraceptivos orais.[A1]

## *Efeitos adversos*

Os esteroides sintéticos nas formulações de COs apresentam muitos efeitos metabólicos além de suas ações contraceptivas. Esses efeitos podem causar os efeitos adversos mais comuns e menos graves, bem como complicações

raras e sérias. A magnitude desses efeitos está relacionada diretamente à dosagem e à potência dos esteroides nas formulações.

Os sintomas mais frequentes produzidos pelo componente estrogênio incluem náuseas, aumento da sensibilidade mamária e retenção de líquido (distensão abdominal). As progestinas podem provocar efeitos androgênicos, tais como ganho de peso, acne e depressão. Considerando que os estrogênios reduzem a produção de sebo, as mulheres que apresentam acne podem sentir melhora em seus sintomas. Estrogênio insuficiente, progestina demais ou uma combinação de ambos pode resultar em sangramento não programado (intracíclico ou metrorragia). Isso é mais comum com formulações contendo 20 μg de estrogênio do que com aquelas contendo 30 a 35 μg e apresenta aumento nas mulheres tabagistas (cigarros). A redução do intervalo sem pílula para 3 a 4 dias pode diminuir a incidência de sangramento não programado com formulações de baixo estrogênio.

Os estrogênios sintéticos usados nos COs causam aumento da produção hepática de várias proteínas. Algumas das proteínas que são aumentadas pelo etinilestradiol, tais como os fatores V, VIII e X e fibrinogênio, têm potencial de aumentar a incidência de trombose (verificar posteriormente), e os níveis de angiotensinogênio, podendo elevar a pressão arterial em algumas usuárias. A incidência de trombose venosa e arterial é mais elevada com as formulações de estrogênio de 50 μg do que com aquelas com 20 a 35 μg de estrogênio. A pressão arterial deve ser monitorada em todas as usuárias de COs combinados e o medicamento descontinuado se houver elevação clinicamente significativa. As progestinas não afetam a síntese das proteínas, exceto para reduzir os níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais.

As formulações com alto teor de progestina exercem efeito adverso no perfil lipídico. No entanto, o estrogênio apresenta um efeito benéfico na parede arterial e nos lipídios séricos e, desse modo, as usuárias desses agentes não apresentam aumento de risco para doença cardiovascular. As formulações combinadas mais novas com menos progestinas androgênicas exercem efeito mais favorável no perfil lipídico. O efeito dos COs no metabolismo da glicose está relacionado diretamente à potência da dose e ao tipo de progestina. Embora as formulações com alto teor de progestina

causem resistência periférica à insulina, as formulações com baixo teor de progestina atualmente não alteram de maneira significativa os níveis de glicose, insulina ou glucagon após uma carga de glicose.

## *Complicações e fatores de risco*

### *Trombose*

A taxa básica de trombose venosa e embolia em mulheres em idade fértil é aproximadamente 3 por 10.000 mulheres-ano. A taxa de trombose em mulheres em idade fértil que não estão grávidas ou usando COs é de 1,9 a 2,7 por 10.000 mulheres-ano. Diretrizes baseadas em evidências para risco de tromboembolismo venoso com contracepção hormonal combinada foram publicadas em 2017 pela American Society for Reproductive Medicine.[8] Nas usuárias de COs, o risco relativo (RR) é de 3,5 (intervalo de confiança de 95%, 2,9 a 4,3) comparado com as não usuárias, mas menos do que a taxa de 5 a 20 por 10.000 mulheres-ano que ocorre em associação com a gravidez.[A2] O risco para trombose venosa e embolia é maior para mulheres que usam COs com 50 µg de etinilestradiol do que para as usuárias de 30 a 35 µg de etinilestradiol. Se houver um estado hipercoagulável hereditário (Capítulo 73), o risco de trombose venosa aumenta várias vezes. O rastreamento de deficiências de coagulação antes de ser iniciado um CO não é recomendado, a menos que a paciente tenha história pessoal ou familiar significativa de eventos trombóticos. Mulheres com condições trombogênicas adquiridas ou hereditárias não devem usar contraceptivos esteroides contendo estrogênio em comprimidos, anéis ou adesivos, considerando que cada um desses agentes tem efeitos trombogênicos. Alguns estudos epidemiológicos revelaram que o risco de tromboembolismo venoso é maior em mulheres que utilizam COs com progestinas mais novas e menos androgênicas do que os COs contendo LNG com a mesma dose de estrogênio. No entanto, outros estudos têm relatado que o risco é semelhante com as formulações[9] contendo esses dois tipos de progestina. Esses estudos são todos observacionais, portanto, sujeitos a vieses.

### *Infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico*

Infarto agudo do miocárdio (IAM) é raro nas mulheres em idade fértil, com uma taxa de 10,1 por 100.000 pessoas-ano em uma coorte dinamarquesa recente. Embora os riscos absolutos de IAM e acidente vascular encefálico (AVE) trombótico associados como uso de contracepção hormonal tenham sido considerados baixos, o risco aumentou por um fator de 0,9 a 1,7 com os COs que incluíram etinilestradiol em uma dose de 20 μg e por um fator de 1,3 a 2,3 com aqueles que incluíram etinilestradiol em uma dose de 30 a 40 μg, com diferenças relativamente pequenas no risco de acordo com o tipo de progesterona. O uso de COs com doses elevadas por tabagistas (cigarros) aumenta o risco de IAM em cerca de 10 vezes. Desse modo, COs combinados não devem ser prescritos para mulheres com idade superior a 35 anos que fumem cigarros ou usem formas alternativas de nicotina. Estudos epidemiológicos indicam que o uso de COs de baixas doses por mulheres não fumantes sem hipertensão arterial sistêmica não está associado com o aumento significativo da incidência de IAM ou AVE hemorrágico ou trombótico.

### *Cânceres do sistema genital*

Uma análise de dados epidemiológicos mundiais em 1988 demonstrou que o risco de diagnóstico de câncer de mama aumentou em cerca de 25% em mulheres jovens usuárias de COs, mas esse aumento de risco deixava de existir 10 anos ou mais após a interrupção do uso de contraceptivos orais. Um estudo de coorte muito grande na Grã-Bretanha de usuárias de COs e de não usuárias de mesma idade foi iniciado em 1968. Os dados acumulados até 2004 demonstraram uma incidência semelhante de câncer de mama em ambos os grupos. Mais recentemente, um estudo de coorte prospectivo de âmbito nacional muito maior, envolvendo todas as mulheres na Dinamarca entre 15 e 49 anos (1,8 milhão de mulheres), seguidas em média por 10,9 anos de modo semelhante aos dados epidemiológicos mundiais observou um risco 20% maior de câncer de mama nas usuárias de COs atuais ou que haviam usado recentemente contraceptivos hormonais do que aquelas que nunca tinham usado esse método de contracepção, neste caso, usando formulações contemporâneas em vez de mais antigas, frequentemente com doses mais altas.[10,11] O risco aumentou com a duração

maior de uso. No entanto, os aumentos absolutos no risco foram pequenos.[11b]

Vários estudos relataram que o uso de COs por mulheres com história familiar de câncer de mama não aumenta o risco para desenvolvimento de dessa patologia tumoral.

Os dados epidemiológicos são conflitantes no que se refere ao uso de COs e o risco para câncer de colo uterino invasivo ou neoplasia intraepitelial cervical.[12] A maioria dos estudos bem controlados indica que não há alteração no risco para a neoplasia intraepitelial cervical com o uso de COs. Estudos que realmente indicam aumento de risco são frequentemente confundidos pela falta de informações sobre o uso de preservativos. Independentemente disso, esses estudos indicam que o risco diminui com o intervalo desde o último uso.

Vários estudos demonstraram que o uso de COs apresenta um efeito protetor contra o câncer de endométrio. Além disso, a redução no risco persiste durante muitos anos após a interrupção do uso de COs. Esse efeito protetor está relacionado à duração de uso, passando de uma redução de 20% com 1 ano de uso para uma redução de 60% com 4 anos de uso. O nível de proteção diminui com o tempo após a interrupção do uso de contraceptivos orais.

Além disso, os COs reduzem o risco de desenvolvimento de câncer epitelial de ovário, bem como de cânceres com baixo potencial maligno. A magnitude da redução no risco está relacionada diretamente à duração do uso de COs, passando de uma redução de 40% com 4 anos de uso para uma redução de 60% com 12 anos de uso. O efeito protetor continua por pelo menos 20 anos após o término do uso de COs. Como ocorre com o câncer endometrial, o efeito protetor ocorre somente em mulheres de baixa paridade (menos de quatro), que se encontram em maior risco para esse tipo de câncer.

Estudos relataram que os COs reduzem de maneira significativa o risco de desenvolvimento de câncer colorretal em cerca de 20%, bem como o risco de neoplasias malignas hematológicas.

### *Adenoma hepatocelular benigno*

O desenvolvimento de um adenoma hepatocelular benigno foi uma ocorrência rara em usuárias a longo prazo de altas doses de contraceptivos orais contendo mestranol, mas essa incidência não aumentou pelo uso de COs com etinilestradiol. Não há aumento de risco para câncer hepático associado com o uso de contraceptivos orais.

## *Contraindicações*

Contraceptivos orais podem ser prescritos para a maioria das mulheres em idade fértil.[13] De acordo com os critérios clínicos de elegibilidade dos EUA para uso de contraceptivos, adaptados dos critérios da OMS, várias condições são consideradas contraindicações absolutas para o uso de contraceptivos hormonais combinados (categoria 4), incluindo fumar 15 cigarros ou mais por dia, idade igual ou superior a 35 anos e hipertensão arterial grave, entre outras. Não existem evidências de que indivíduos com prolapso assintomático da valva mitral devam evitar o uso de COs. Enxaqueca sem aura também não é uma contraindicação para o uso de contraceptivos orais, mas se houver aura, contraceptivos orais combinados não devem ser prescritos em razão de um possível risco de AVE. O uso de contraceptivos orais não aumenta o risco para desenvolvimento de melanoma ou adenomas hipofisários secretores de prolactina.

## *Manejo dos contraceptivos orais*

Se a mulher saudável não apresentar contraindicações para o uso de COs, não é necessário realizar exames laboratoriais, incluindo citologia cervical, antes do uso desse tipo de contracepção. Um exame pélvico não é necessário. O início da utilização dos COs no dia da consulta está associado com o melhor uso a longo prazo do método. Não há motivo para descontinuar o uso do contraceptivo oral, a menos que a gravidez seja desejada. A interrupção intermitente é desnecessária e coloca as mulheres em risco de uma gravidez não desejada.

Embora os esteroides sexuais sintéticos possam retardar a biotransformação de determinados medicamentos (p. ex., fenazona e meperidina) como resultado da competição de substratos, essa interferência em geral não é importante clinicamente. No entanto, alguns medicamentos

interferem clinicamente na ação dos COs pela indução de enzimas hepáticas que convertem os esteroides para metabólitos mais polares e menos biologicamente ativos. Esses medicamentos incluem barbituratos, sulfonamidas, ciclofosfamida, griseofulvina e rifampicina. Há uma alta incidência de falhas dos COs em mulheres medicadas com rifampicina, bem como com a griseofulvina sistêmica, e nenhum dos dois medicamentos deve ser administrado concomitantemente com os COs. Produtos contendo *Hypericum perforatum* reduzem a efetividade contraceptiva e causam sangramento não programado (intracíclico ou metrorragia). As mulheres em tratamento com determinados medicamentos para epilepsia devem ser tratadas com formulações de 50 μg de estrogênio, considerando que muitos medicamentos antiepilépticos reduzem os níveis de etinilestradiol e causam sangramento intracíclico, que pode causar a interrupção prematura do uso dos COs.

Levando em consideração os vários benefícios de saúde, incluindo a redução no risco para câncer do endométrio e de ovário e a indução de sangramento uterino cíclico regular, o uso dos COs pode prosseguir até a menopausa em mulheres normotensas, não fumantes e sem contraindicações.

Uma questão clínica comum é o que fazer se um comprimido for esquecido. A recomendação padrão para os COs combinados é deglutir o primeiro comprimido esquecido o mais rápido possível e deglutir os outros comprimidos no tempo normal, mesmo que signifique deglutir dois comprimidos no mesmo dia. Se dois ou mais comprimidos forem esquecidos, tomar o comprimido esquecido mais recente o mais rápido possível, continuar tomando os outros comprimidos no tempo normal, mesmo que isso signifique ingerir dois ou mais comprimidos no mesmo dia e usar um método de contracepção alternativo (p. ex., preservativos) ou evitar a relação sexual até que os COs tenham sido tomados durante pelo menos 7 dias consecutivos. Se os comprimidos forem esquecidos na última semana do ciclo (terceira semana), omitir o intervalo sem hormônio e iniciar uma nova embalagem no próximo dia. A contracepção de emergência deve ser considerada. Vômitos e diarreia por até 48 horas devem ser considerados como uma pílula esquecida; vômitos e diarreia durante mais de 48 horas devem ser tratados como dois ou mais

comprimidos esquecidos. Para COs somente de progestina contendo noretindrona, o comprimido é considerado "esquecido" se estiver com mais de 3 horas de atraso.

## Contracepção de emergência

Agora existe uma maneira de as mulheres evitarem a gravidez, mesmo após atos sexuais desprotegidos. O método é denominado *contracepção de emergência,* considerando que esse método deve ser usado o quanto antes possível após a relação sexual desprotegida.[14] Uma formulação de 1.500 µg (1,5 mg) de LNG (levonorgestrel) em um único comprimido previne aproximadamente 85% das gestações esperadas, se for utilizado nas 72 horas seguintes ao ato sexual.[15] Outro agente aprovado pela FDA para a contracepção de emergência é o acetato de ulipristal, um modulador seletivo dos receptores de progesterona administrado como uma dose única de 30 mg. Esse agente é mais efetivo do que o LNG e é efetivo por até 5 dias após a relação sexual.[A2,A3] Outra opção é a inserção imediata de um dispositivo intrauterino de cobre (verificar posteriormente), que praticamente elimina o risco de gravidez.

## Contraceptivos esteroides intravaginais e transdérmicos

### *Adesivo transdérmico*

Nos EUA há um contraceptivo transdérmico que contém estrogênio e progesterona.[b] O adesivo tem uma área de 20 $cm^2$ que libera 150 µg de norelgestromina, o metabólito ativo de norgestimato, e 35 µg de estinilestradiol diariamente. Esse adesivo pode ser aplicado nas nádegas, na parte inferior do abdome, parte superior do braço ou parte superior do tronco (mas não nas mamas). O adesivo deve ser removido após 7 dias e um novo adesivo aplicado em uma área diferente da pele. A mulher que usa esse método utiliza três adesivos sequencialmente, um a cada 7 dias. Após a remoção do terceiro adesivo, a mulher aguarda 7 dias antes de aplicar outro adesivo, desse modo simulando o ciclo combinado de CO de 28 dias (21 dias de hormônio, seguidos por 7 dias livres de hormônio, durante os quais ocorre o sangramento de privação). Considerando que o adesivo não exige atenção diária, a adesão ao uso do adesivo é um pouco maior do que com os

COs. A eficácia contraceptiva, os padrões de sangramento e os efeitos adversos são semelhantes aos associados com os COs, e as contraindicações são semelhantes. Embora a efetividade do adesivo possa diminuir nas mulheres pesando mais de 90 kg, não parece haver associação entre risco de gravidez e o índice de massa corporal (IMC). Para todos os contraceptivos hormonais combinados, um IMC de 30 $kg/m^2$ ou maior é considerado categoria 2 (os benefícios do uso superam os riscos potenciais) segundo os critérios clínicos de elegibilidade.

## *Anel intravaginal*

Outra opção para contracepção hormonal não oral é o anel vaginal, que é comercializado no Brasil com o nome NuvaRing®. Esse anel macio e flexível tem 58 mm de diâmetro e 4 mm de espessura. Esse anel é composto por copolímero de etileno vinil acetato e estearato de magnésio e contém etonogestrel progesterona, o principal metabólito de desogestrel, e etinilestradiol. O anel é inserido e removido pela própria usuária. Não existe uma posição ou colocação "errada" do anel, desde que esteja na vagina. Cada anel é deixado no local por 3 semanas; após esse período o anel é removido por 1 semana para possibilitar sangramento de privação. A cada dia, 120 μg de etonogestrel e 15 μg de etinilestradiol são liberados do anel, e sangramento com o anel no local é raro. A eficácia contraceptiva e os efeitos adversos são semelhantes aos dos COs combinados, assim como as contraindicações. As mulheres podem manter o anel no local durante a relação sexual, ou o anel pode ser removido com segurança por 3 horas e depois reinserido. Os tampões também podem ser usados simultaneamente com o anel sem afetar a eficácia.

### Contraceptivos esteroides injetáveis

## *Componentes e uso*

Embora vários tipos de formulações esteroides injetáveis estejam em uso para contracepção em todo o mundo, atualmente a única formulação injetável disponível nos EUA é o acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA).[c] A formulação inicial desse contraceptivo foi administrada como uma injeção intramuscular de 1 mℓ de suspensão aquosa

contendo 150 mg de acetato de medroxiprogesterona cristalino uma vez a cada 3 meses. Há também uma formulação que é administrada por via subcutânea (DMPA-SC)[d] que contém 104 mg de DMPA em 0,65 mℓ de solução. Essa formulação de dose mais baixa apresenta concentração máxima de acetato de medroxiprogesterona mais baixa do que a formulação de DMPA e longa duração de ação que suprime a ovulação durante pelo menos 13 semanas e não é afetada pela massa corporal. A formulação para a administração subcutânea possibilita a autoinjeção pelas usuárias. Outros contraceptivos injetáveis incluem o enantato de noretindrona, administrado em uma dose de 200 mg a cada 2 meses, e várias injeções uma vez por mês de combinações de diferentes progesteronas e estrogênios.

O DMPA apresenta taxa de falha baixa, 0,1% em 1 ano e 0,4% em 2 anos. A principal ação do DMPA é a inibição da ovulação, e alentece também o transporte de espermatozoides pelo espessamento do muco cervical. Com o DMPA e DMPA-SC, os níveis séricos de medroxiprogesterona aumentam rapidamente para níveis sanguíneos contraceptivos efetivos (> 0,5 ng/mℓ) nas 24 h seguintes à injeção. Com DMPA, os níveis de medroxiprogesterona estabilizam-se por aproximadamente 3 meses, e após esse período ocorre declínio gradual até que os níveis se tornem indetectáveis 7 a 9 meses após a injeção. Com o DMPA-SC, os níveis de medroxiprogesterona declinam constantemente após o pico inicial e alcançam 0,2 ng/mℓ 3 a 4 meses após a injeção.

## *Efeitos adversos*

Com ambas as formulações, os níveis médios do estradiol endógeno permanecem acima da faixa pós-menopausa (40 a 60 pg/mℓ) e não ocorrem sinais/sintomas da deficiência de estrogênio. Embora o DMPA possa reduzir a densidade mineral óssea durante o uso, não é necessário medir a densidade mineral óssea nem prescrever agentes antirreabsortivos ósseos para as usuárias de DMPA, considerando que a perda óssea é temporária e reversível após a interrupção do DMPA.

Levando em consideração a defasagem de tempo para eliminar o DMPA da circulação, a retomada da ovulação é retardada por um período variável após a última injeção. Pode levar até 1 ano para os ciclos ovulatórios

retornarem. Após esse atraso inicial, a fecundidade recomeça em uma taxa semelhante a encontrada após a interrupção da barreira contraceptiva.

O principal efeito do DMPA é a interrupção completa do ciclo menstrual. Considerando que essa formulação contém apenas progesterona, sem um estrogênio, a integridade endometrial não é mantida, e geralmente sangramento uterino leve ocorre em intervalos irregulares e imprevisíveis. Conforme a duração da terapia aumenta, a incidência de sangramento frequente declina constantemente e a incidência de amenorreia aumenta de maneira contínua de modo que, no final de 2 anos, 70% das usuárias estão amenorreicas. Levando em consideração que o principal motivo para descontinuar todos os contraceptivos injetáveis de progesterona é a irregularidade menstrual, vários medicamentos injetáveis combinados de progesterona-estrogênio que são administrados uma vez mensalmente e provocam sangramento regular de privação foram desenvolvidos, mas esses medicamentos não estão disponíveis nos EUA.

A maioria das usuárias de DMPA ganha 1,5 a 4 kg no primeiro ano de uso e continua a ganhar peso posteriormente. Considerando que não há estrogênio no DMPA, seu uso não causa hipertensão arterial sistêmica nem tromboembolismo. O uso de DMPA está associado com redução das convulsões nas mulheres com epilepsia, bem como redução das crises dolorosas nas mulheres com anemia falciforme.

## Implantes subdérmicos

### *Componentes e uso*

O único implante subdérmico[16] disponível atualmente nos EUA é uma haste única de acetato de vinil etileno de 4 cm por 2 mm contendo 68 μg de etonogestrel, o metabólito ativo de desogestrel.[e] Esse dispositivo fornece contracepção efetiva durante 3 anos. A haste é embalada em um aplicador descartável e não exige incisão na pele para inserção, apenas para remoção. A ovulação é inibida pelos níveis circulantes de etonogestrel e nenhuma gravidez foi relatada em três grandes ensaios clínicos. Como ocorre com outros implantes apenas de progesterona, o sangramento irregular é a queixa clínica mais comum. Considerando que os implantes não são dependentes das usuárias, as taxas de falha do uso típico e do uso perfeito

são idênticas e muito baixas, tornando esse método essencialmente tão efetivo como os DIUs e a esterilização. Outro implante subdérmico, Jadelle®,[f] consiste em duas hastes de 4,3 cm cada contendo 75 mg de LNG, é aprovado pela FDA e promove 5 anos de contracepção; ainda não está disponível nos EUA.

## Dispositivos intrauterinos

Duas opções para contracepção intrauterina estão disponíveis nos EUA: o DIU contendo cobre e o sistema intrauterino LNG (SIU-LNG). Ambos os métodos são extremamente efetivos, com taxas de falha com uso perfeito e com uso típico inferiores a 1%.

O DIU T380A de cobre é aprovado para uso nos EUA por 10 anos e mantém seus níveis elevados de efetividade durante pelo menos 12 anos. O SIU-LNG está aprovado pela FDA para 5 anos de uso e libera uma dose de 20 μg de LNG do dispositivo na cavidade endometrial todos os dias. Esse processo causa atrofia do revestimento endometrial, o que reduz acentuadamente o volume de sangramento uterino, e está aprovado pela FDA para tratar menorragia. Um DIU mais recente contendo LNG é menor e projetado para uso em mulheres nulíparas; esse dispositivo libera até 14 μg de LNG e está aprovado pela FDA para 3 anos de uso.

O principal mecanismo de ação para o DIU de cobre é espermicida. O efeito é causado por uma resposta leucocitária estéril provocada pelo cobre, bem como pelo DIU de plástico. O DIU com LNG atua principalmente pela prevenção do transporte de espermatozoides através do muco cervical e, desse modo, evita a fertilização do óvulo. Além disso, algumas mulheres não ovulam em decorrência da absorção sistêmica do LNG. Após a remoção de cada tipo de DIU, a reação inflamatória desaparece rapidamente, e a retomada da fertilidade é imediata.

A principal diferença entre os dois tipos de DIU é o padrão de sangramento menstrual. Com o DIU de cobre, as mulheres geralmente continuam a ter um ciclo menstrual regular, que pode estar associado com mais dor e sangramento mais intenso. Com o DIU de LNG, sangramento irregular é comum nos primeiros 4 a 6 meses de uso mas, após esse período, a maioria das mulheres desenvolve amenorreia.

Ambos os DIUs podem ser facilmente inseridos por um ginecologista habilitado. Rotineiramente não são necessários exames especiais antes da implantação, e se for razoavelmente certo que a mulher não esteja grávida, o DIU pode ser inserido no mesmo dia em que ela faz a solicitação. Não é necessário esperar pelo ciclo menstrual seguinte. Quase todas as mulheres, incluindo as nulíparas e as jovens, são consideradas boas candidatas para o DIU. A perfuração uterina é uma complicação rara de implantação do DIU, ocorrendo em menos de 0,1% dos casos. A expulsão espontânea do DIU após a implantação é também rara e ocorre em menos de 5% das pacientes. Um DIU pode ser implantado com segurança imediatamente após um parto ou aborto, embora a taxa de expulsão seja um pouco mais alta.[A4]

O desenvolvimento de salpingite aguda mais de 1 mês após a implantação do DIU é decorrente de infecção por um patógeno transmitido sexualmente e não está relacionado ao dispositivo. Todas as infecções do sistema genital superior relacionadas ao DIU ocorrem apenas durante o processo de inserção. Se houver suspeita clínica de que exista cervicite, um teste endocervical para *Chlamydia* e *Neisseria gonorrhoeae* deve ser realizado e a inserção postergada até que sejam obtidos resultados negativos. Não é recomendado administrar antibióticos rotineiramente com a inserção do DIU.

## Esterilização

Considerando as laqueaduras tubárias nas mulheres e a vasectomia nos homens, a esterilização é o método contraceptivo mais comum usado por casais nos EUA. A esterilização feminina pode ser realizada pela via transabdominal, como no momento da cesariana; através de uma incisão de minilaparotomia no pós-parto imediato; por via laparoscópica ou histeroscópica. A laqueadura tubária por via laparoscópica e a esterilização por via histeroscópica podem ser realizadas como procedimentos ambulatoriais. A oclusão tubária histeroscópica usando o dispositivo Essure® exige avaliação por histerossalpingografia 3 meses após o procedimento para confirmar a oclusão tubária. Desde dezembro de 2018, o dispositivo Essure® não é mais vendido nos EUA. A salpingectomia é outra opção que é tão segura e efetiva quanto a laqueadura tubária.[A4b]

A vasectomia é um procedimento ambulatorial simples que pode ser realizado usando anestesia local. Embora muitos homens estejam preocupados com a possibilidade dos efeitos desse procedimento, a função sexual não é afetada pela vasectomia. Muitas vezes existem programas que apoiam os serviços contraceptivos para mulheres de baixa renda, mas com frequência é mais difícil para homens de baixa renda o acesso à vasectomia.

## Aborto induzido farmacologicamente[g]

Mifepristona foi o primeiro medicamento estabelecido para a interrupção precoce da gravidez sem um procedimento médico. Mifepristona para a interrupção da gravidez agora está registrada em mais de 60 países e é usada para a maioria das interrupções voluntárias da gravidez em vários países na Europa.[17] Nos EUA a mifepristona, uma antiprogestina sintética, foi liberada para venda no ano 2000 e aprovada pela FDA para ser usada com misoprostol, uma prostaglandina sintética $E_1$ análoga, para interrupção de gestações no início do primeiro trimestre. O uso dessa terapia combinada tem aumentado a cada ano. Em 2014, a mifepristona seguida por misoprostol foi usada em 45% de todas as interrupções voluntárias de gravidez antes de 9 semanas de gestação.

Essa terapia pode ser fornecida como um serviço totalmente ambulatorial; portanto, é usada por muitos tipos de profissionais de saúde, incluindo médicos de família e médicos de medicina interna, parteiras e enfermeiros. Os padrões de prestação de serviços evoluíram com experiência, possibilitando um tratamento muito mais centralizado na mulher, com a paciente podendo decidir onde estar quando tomar o medicamento e com quem.

Com base em uma bula revisada e aprovada pela FDA em março de 2016, vários aspectos da experiência de aborto induzido foram oficialmente alterados em conformidade com as melhores práticas médicas pesquisadas. O esquema atual recomendado, de acordo com a FDA, é um comprimido de 200 mg de mifepristona seguido 24 a 48 horas posteriormente por quatro comprimidos de 200 μg de misoprostol (800 μg no total) colocados entre a gengiva e a face interna da bochecha. A terapia é recomendada para a interrupção da gravidez 70 dias após a data da última menstruação (DUM).

As mulheres podem tomar os medicamentos em casa ou tomar o primeiro comprimido no ambulatório.

O tratamento com esse esquema de aborto induzido é muito bem-sucedido, com aproximadamente 97% de eficácia (definida como não realização de curetagem a vácuo). A eficácia é ligeiramente maior se for usado precocemente. Os principais efeitos colaterais são cólicas uterinas e sangramento (que são de fato os principais efeitos do tratamento), bem como ocorrência menos frequente de náuseas, vômitos e diarreia. Os eventos adversos graves são bastante raros e pertencem principalmente a duas categorias: consequências de sangramento excessivo (p. ex., transfusão de sangue e/ou conclusão cirúrgica do aborto) ou infecção, que é ainda mais rara. Complicações importantes ocorrem em aproximadamente 0,3% dos casos. O risco de morte das usuárias desse método é de 0,00063%, 14 vezes mais baixo do que o risco associado com nascimento vivo.

Nos EUA, o acesso à mifepristona é possível apenas por meio de receita médica. A mifepristona não pode ser prescrita e obtida em farmácias como a maioria dos medicamentos. Em vez disso, os médicos precisam solicitar comprimidos do distribuidor e dispensá-los às mulheres que desejam usar esse tratamento. Outros países, como o Canadá, tornaram o acesso mais semelhante à aquisição de outros medicamentos prescritos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Edelman A, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD004695.

A2. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trails. *Contraception*. 2011;84:35-39.

A3. Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD001324.

A4. Hohmann HL, Reeves MF, Chen BA, et al. Immediate versus delayed insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device

following dilation and evacuation: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2012;85:240-245.

A4b. Mills K, Marchand G, Sainz K, et al. Salpingectomy vs tubal ligation for sterilization: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:258-265.e4.

[a]N.R.T.: No Brasil, ver *Manual de Anticoncepção*, 2015, da FEBRASGO.

[b]N.R.T.: No Brasil, é comercializado com o nome Evra®: adesivo transdérmico com 6,00 mg de norelgestromina e 0,60 mg de etinilestradiol, em embalagem com três adesivos embalados individualmente em sachês de papel aluminizado e polietileno.

[c]N.R.T.: No Brasil, é comercializado com o nome de Depo-Provera®. É um anticoncepcional injetável de ação prolongada, que deve ser administrado em intervalos de 12 a 13 semanas – no máximo a cada 13 semanas (91 dias). Se passados mais de 91 dias da última aplicação, é preciso descartar a possibilidade de gravidez por exame de sangue antes de realizar uma nova aplicação IM.

[d]N.R.T.: Comercializada no Brasil com o nome Depo-Provera® Subcutâneo.

[e]N.R.T.: Comercializado no Brasil com o nome de Implanon NXT®, que é um implante não biodegradável e radiopaco contendo etonogestrel, disponível em um aplicador inovador descartável e estéril para uso subdérmico. O etonogestrel é o metabólito biologicamente ativo do desogestrel, um progestógeno amplamente utilizado em anticoncepcionais orais. É estruturalmente derivado da 19-nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo.

[f]N.R.T.: Esse implante é encontrado no Brasil com o mesmo nome.

[g]N.R.T.: No Brasil o Código Penal considera, em seu artigo 124, crime contra a vida provocar aborto em si mesma ou consentir que outrem o provoque, especificando as penalizações até o artigo 127. Já o artigo 128 isenta de pena o aborto necessário – quando é a única opção para salvar a vida da mulher ou quando a gestação decorre de estupro, desde que a mulher deseje se submeter ao procedimento e este seja realizado por médico.

Em 2012 o Supremo Tribunal Federal decidiu que mulheres com fetos anencefálicos também têm direito a abortar. O Conselho Federal de Medicina publicou na época resolução em que descreveu o diagnóstico de anencefalia para esses casos de antecipação terapêutica do parto. Contudo, os abortamentos por malformações incompatíveis com a vida ainda não estão garantidos por lei.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. Canadian contraception consensus (part 2 of 4). *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37:1033-1039.
2. Tracy EE. Contraception: menarche to menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44: 143-158.

2b. McCloskey LR, Wisner KL, Cattan MK, et al. Contraception for women with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*.

2021;178:247-255.

3. Finer LB, Zolna MR. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med*. 2016;374:843-852.
4. Fact sheet. Unintended pregnancy in the United States. Guttmacher Inst. 2016; https://www.guttmacher.org/fact-sheet/unintended-pregnancy-united-states#1. Accessed October 28, 2020.
5. Daniels K, Daugherty J, Jones J, et al. Current contraceptive use and variation by selected characteristics among women aged 15–44: United States, 2011–2013. *Natl Health Stat Report*. 2015;85:1-14.
6. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(RR–3):1-104.
7. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(RR–4):1-66.

7b. Amory JK. Development of novel male contraceptives. *Clin Transl Sci*. 2020;13:228-237.

8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107: 43-51.
9. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141: 287-294.
10. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:2228-2239.

11. Barriga P, Vanhauwaert P, Porcile A. Hormonal contraception and risk of breast cancer: a critical look. *Gynecol Endocrinol*. 2019:1-3.
11b. Bonfiglio R, Di Pietro ML. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: state of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:11-18.
12. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:580.e1-580.e9.
13. ACOG practice bulletin no. 206 summary: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2019;133:396-399.
14. Raymond EG, Cleland K. Clinical practice. Emergency contraception. *N Engl J Med*. 2015;372:1342-1348.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 152: emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 2015;126:e1-e11.
16. Curtis KM, Peipert JF. Long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2017;376: 461-468.
17. Ho PC. Development of medical termination of pregnancy: a review. *BJOG*. 2017;124: 1942-1947.

**Mulher nulípara de 34 anos que solicitava contracepção apresentou pressão arterial de 165/90 mmHg. Por outro lado, seu rastreamento para contraindicações clínicas é negativo. Quais métodos contraceptivos não seriam adequados para ela?**

- A. Contraceptivos orais apenas de progesterona (COPs).
- B. Contraceptivos orais combinados (COCs).
- C. DIU de cobre.
- D. Implante subdérmico de etonogestrel.
- E. Sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU-LNG).

Concluir questão

**O que você poderia orientar à mulher que procura proteção contra uma relação sexual desprotegida 60 horas antes da consulta médica?**

- A. Implantação de um DIU de cobre.
- B. Método regular de contracepção.
- C. Contracepção de emergência (CE) ulipristal.
- D. Contracepção de emergência com levonorgestrel se outras alternativas não estiverem prontamente disponíveis para ela.
- E. Todas as recomendações mencionadas anteriormente.

Concluir questão

**Mulher liga para seu consultório dizendo que tomou o último contraceptivo oral combinado (COC) 3 dias atrás, na terceira semana da embalagem do produto. Ela estava viajando e perdeu a embalagem dos comprimidos, e agora está retornando para casa. A paciente teve relações sexuais ontem e anteontem, ambas as vezes usando um preservativo masculino, mas observou que o preservativo rompeu ontem. O que você aconselharia a ela?**

- A. Iniciar o uso de uma nova embalagem de CO imediatamente.
- B. Tomar dois comprimidos hoje e amanhã.
- C. Usar preservativos nos próximos 7 dias.
- D. Tomar contracepção de emergência.
- E. A, C, e D.

Concluir questão

**Qual método contraceptivo você poderia recomendar para a mulher que está em busca de proteção contra infecção sexualmente transmissível (IST) e gravidez e que deseja usar apenas um método?**

- A. Contraceptivos orais combinados.
- B. DIU contendo progesterona.

C. Preservativo feminino.

D. Preservativo masculino.

E. Espermicidas.

Concluir questão

**A mulher recebeu a inserção de um DIU de cobre há 3 semanas e se queixa que não pode sentir os fios em sua vagina. No exame com o espéculo, os fios não são visíveis. Na ultrassonografia pélvica, uma estrutura linear ecogênica brilhante é observada na cavidade uterina. Os sinais vitais e o exame físico da paciente estão normais. Qual é o diagnóstico adequado e a próxima etapa?**

A. O DIU está colocado corretamente, mas os fios retraíram para a cavidade uterina. Garantir a ela que o DIU será efetivo; nenhuma ação adicional é necessária.

B. O DIU perfurou o útero. A paciente deve ser submetida à remoção laparoscópica do DIU deslocado.

C. O DIU está deslocado. Deve ser removido e recolocado para ser efetivo.

Concluir questão

# 226 CONDIÇÕES CLÍNICAS COMUNS NA GRAVIDEZ

KAREN ROSENE-MONTELLA

Existem 62 milhões de mulheres em idade fértil nos EUA, 85% das quais darão à luz até os 44 anos. A maioria dessas mulheres não terá obtido serviços preventivos de saúde em nenhum ano, e mais da metade das gestações não serão planejadas ou intencionais. Pelo menos 25% engravidam e têm uma doença clínica crônica, e mais da metade terá sobrepeso ou obesidade, tornando o papel do internista fundamental na saúde materna. No Confidential Enquiry mais recente sobre mortalidade materna no Reino Unido, mais da metade de todas as mulheres que morreram de causas diretas ou indiretas apresentavam sobrepeso ou obesidade, e mais de 15% de todas as mortes foram de mulheres com obesidade mórbida. Dezesseis por cento das gestantes apresentam depressão no período perinatal, e as taxas de depressão são ainda maiores em pessoas com doenças crônicas, como diabetes melito (DM) e asma.

Até as gestantes serem atendidas por seus obstetras, a maioria das principais anormalidades teratogênicas já ocorreram (Figura 226.1), e a janela de oportunidade para entrar na gravidez com uma doença quiescente, no perfil de medicação mais seguro possível, pode ter passado. Por esse motivo, os internistas que cuidam de mulheres em idade fértil têm uma responsabilidade única de fornecer cuidados preconcepção no momento quando as intervenções serão de benefício máximo para o feto e para a mãe. A Tabela 226.1 descreve as intervenções de preconceptivas para mulheres com doenças clínicas crônicas.

Os princípios básicos envolvidos nos cuidados de gestantes com distúrbios clínicos são revisados neste capítulo, seguidos por uma discussão mais detalhada de determinadas condições clínicas, selecionados em razão de sua contribuição para a mortalidade materna ou pela frequência em que ocorrem.

## PRINCÍPIOS BÁSICOS

A gravidez está associada com alterações fisiológicas importantes, mas normais, que têm impacto no diagnóstico e no tratamento dos estágios das doenças e da farmacocinética da maioria dos medicamentos (Tabela 226.2). As alterações fisiológicas necessárias durante a gravidez podem estressar a capacidade da mulher de se adaptar, sobretudo se houver uma doença subjacente. A resposta da mulher à gravidez frequentemente desmascara doenças ou prevê risco futuro, de modo que a gravidez é uma oportunidade para identificar mulheres em risco para outras doenças não relacionadas à gravidez.[1b] Por exemplo, o diabetes gestacional é preditivo de aumento de risco para diabetes melito do tipo 2 (DM2); a pré-eclâmpsia é preditiva de aumento de risco de cardiopatia isquêmica e acidente vascular encefálico (AVE); e trombose, perda fetal tardia ou pré-eclâmpsia podem desmascarar uma trombofilia subjacente.

| Tabela 226.1 | Intervenções preconceptivas para mulheres com doenças clínicas. |
|---|---|
| **DIABETES MELITO DO TIPO 1 E DO TIPO 2** | |
| Discutir a importância da hemoglobina A1c normal antes da concepção e a importância de usar contracepção até que seja alcançada | |
| Avaliar se existem complicações microvasculares | |
| Obter remissão da retinopatia proliferativa | |
| Enfatizar a necessidade de descontinuar o IECA após o primeiro período menstrual ausente | |
| Descontinuar as tiazolidinedionas e estatinas | |

Considerar mudança para terapia de insulina no caso de pacientes com DM2 que faziam uso de agentes orais, a menos que usem metformina para a indução de ovulação na SOP

Discutir a provável necessidade para reduzir a dose de insulina no primeiro trimestre da gravidez

**DOENÇA DA TIREOIDE**

Rastreamento de hipotireoidismo nas mulheres que correm risco

Normalizar TSH e $T_4$ livre antes da gravidez

Orientar as mulheres que tomam levotiroxina sobre a necessidade de aumentar a dose logo após a concepção

Diagnosticar a causa de hipertireoidismo e considerar terapia ablativa para mulheres com a doença de Graves exigindo altas doses de PTU

**HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA/DOENÇA RENAL**

Eliminar as causas secundárias de hipertensão arterial sistêmica, se necessário

Avaliar a extensão do comprometimento do órgão-alvo

Quantificar TFG e proteinúria

Discutir os medicamentos de escolha para hipertensão arterial e substituir o IECA

Discutir o risco de pré-eclâmpsia sobreposta e usar baixas doses de AAS para mulheres com risco significativo de pré-eclâmpsia

**DOENÇA TROMBOEMBÓLICA**

Considerar investigação de trombofilias congênitas ou adquiridas em mulheres com desfecho obstétrico adverso anterior ou história familiar

Discutir os riscos da varfarina na gravidez, necessidade de interromper a varfarina na 4ª à 6ª semana de gestação, e conversão para heparina não fracionada ou com baixo peso molecular

Discutir as opções para contraceptivos orais combinados

**EPILEPSIA**

Determinar se se é possível suspender a medicação antiepiléptica

Considerar a monoterapia com o agente mais efetivo na dose mais baixa possível

Prescrever folato (1 a 4 mg/dia)

Discutir a possível inefetividade de contraceptivos em baixa dose com administração concomitante de fenobarbital, fenitoína e carbamazepina

Considerar a interrupção do valproato

**DOENÇA CARDÍACA**

Obter ecocardiografia basal se houver suspeita de doença congênita, lesão estenótica ou hipertensão pulmonar

Investigar DAC em mulheres com múltiplos fatores de risco

**ASMA**

Verificar o plano de ação da paciente para asma e usar o medidor de fluxo máximo

Discutir a segurança relativa de todos os medicamentos, exceto os modificadores dos leucotrienos

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DOENÇA AUTOIMUNE**

Investigar doença renal e cardiopulmonar e anticorpos antifosfolipídio, anti-Ro e anti-La

Evitar a gravidez se a doença estiver ativa

Discutir a segurança relativa da maioria dos imunossupressores

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; TFG = taxa de filtração glomerular; SOP = síndrome do ovário policístico; PTU = propiltiouracila; $T_4$ = tiroxina; TSH = hormônio tireoestimulante; TEV = tromboembolismo venoso; AAS = ácido acetilsalicílico; DAC = doença da artéria coronária.

De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

O bem-estar fetal depende do bem-estar materno. Embora muitas vezes seja considerado haver uma dicotomia entre as necessidades maternas e fetais, essas necessidades geralmente são as mesmas. O feto é dependente da perfusão, oxigenação e nutrição maternas. Desse modo, mais danos podem ser causados pela retenção dos tratamentos e investigações necessários às gestantes do que fornecê-los. Sintomas não investigados resultam em progressão de doença não tratada, e doença materna não tratada compromete a segurança, o crescimento e o desenvolvimento fetais. A principal causa de exacerbações de asma e convulsões durante a gravidez é a interrupção repentina de medicamentos, expondo o feto a hipoxemia e acidose em um esforço de proteger o feto da exposição aos medicamentos. Uma análise populacional de prescrições de medicamentos para asma na Holanda revelou que as prescrições para medicamentos de controle especial diminuíram 30% nos primeiros meses de gravidez. No U.K. Confidential Enquiry, em mais da metade dos casos de morte materna por embolia pulmonar, a falha em fazer o diagnóstico foi decorrente do medo infundado de que os exames complementares seriam prejudiciais ao feto. A maioria dos exames de imagem pode ser realizada com segurança na gravidez. Os efeitos de radiação no útero dependem da idade gestacional em exposição e o nível de exposição. As recomendações sobre a exposição fetal da National Commission on Radiation Protection estão resumidas na Tabela 226.3. A exposição à radiação durantes exames complementares específicos é apresentada na Tabela 226.4.

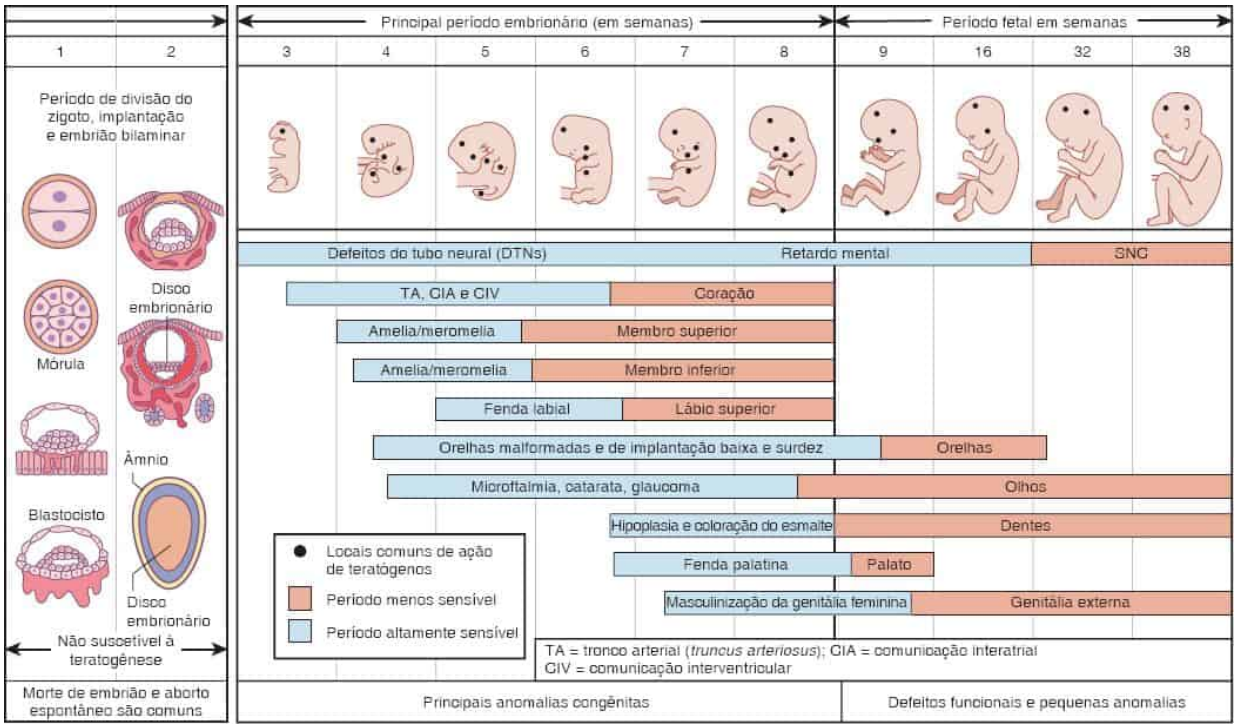


**FIGURA 226.1 O desenvolvimento do feto.** SNC = sistema nervoso central. (De Moore K. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* Philadelphia: WB Saunders; 1982, com permissão de Annals of Internal Medicine.).

**Tabela 226.2 Alterações fisiológicas normais na gravidez.**

| CARDÍACAS |
| --- |
| O débito cardíaco aumenta 40% |
| O volume sanguíneo aumenta 30 a 50% |
| A frequência cardíaca aumenta 10 a 20 bpm |
| A pressão arterial cai 10 a 15 mmHg |
| Alterações de ECG relacionadas a tórax alargado, dextrorrotação cardíaca, elevação do diafragma |
| **PULMONARES** |
| Hiperemia das vias respiratórias superiores e hiperatividade glandular levando a aumento de edema e friabilidade |
| Congestão nasal, rinite gestacional, ronco |
| Manejo difícil das vias respiratórias e intubação malsucedida |
| Aumento da ventilação minuto (em decorrência do aumento do volume corrente, não da frequência respiratória, que permanece inalterada), que resulta em alcalose respiratória relativa (pH 7,4 a 7,45) |
| $Pao_2$ normal 100 a 105 mmHg |
| $Paco_2$ normal 28 a 32 mmHg |
| **RENAIS** |
| Aumento da TFG para 150 a 180 mℓ/minuto/1,73 $m^2$ |
| Concentração sérica normal da creatinina < 0,8 mg/dℓ |
| Aumento da excreção renal de bicarbonato, limitando a capacidade de tamponamento em pacientes que se tornam acidóticas |
| Redução da pressão oncótica |
| **ALTERAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA** |
| Aumento da depuração renal e hepática de medicamentos |
| Absorção alterada |
| Alteração da ligação proteica |
| Aumento do volume de distribuição |

ECG = eletrocardiograma; TFG = taxa de filtração glomerular.
Essas alterações fisiológicas geralmente progridem durante a gestação.

O efeito dos agentes de contraste está relacionado à biodisponibilidade de iodo, e há preocupação com o impacto na tireoide fetal. A disponibilidade de iodo é extremamente baixa, e as exposições de dose única, mesmo se forem altas, são improváveis de serem prejudiciais. Desse modo, os agentes de contraste podem ser usados quando necessário. Existem dados limitados sobre o gadolínio; portanto, a recomendação atual é evitar a exposição ao gadolínio, se possível.

A prescrição de medicamentos para gestantes exige uma análise racional de risco-benefício e um bom entendimento das indicações maternas. É útil ver o tratamento como justificável ou não justificável em vez de seguro ou não seguro. É importante considerar se a condição é autolimitada ou inofensiva, quais serão as consequências maternas e fetais de interromper a medicação, e os dados de segurança para o medicamento. As classificações da Food and Drug Administration (FDA) podem levar a equívocos e, muitas vezes, não incluem os dados adequados para uma análise apropriada de risco-benefício.

| Tabela 226.3 | Recomendações relativas às exposições na gravidez da National Commission on Radiation Protection (NCRP). |
| --- | --- |

| EXPOSIÇÃO TOTAL DURANTE A GRAVIDEZ (rad) | RECOMENDAÇÕES DA NCRP |
|---|---|
| ≤ 5 | Aceitável; baixa probabilidade de problemas |
| 5 a 10 | Baixo risco para problemas |
| 10 a 15 (em ≤ 8 semanas de gestação) | Risco mais elevado; consideração de interrupção |
| > 15 | Interrupção de gravidez recomendada |

De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

**Tabela 226.4** **Exposição à radiação.**

| EXAME | EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO (rad) |
|---|---|
| Radiografia torácica | < 0,001 |
| Cintilografia pulmonar | 0,01 a 0,02 ventilação |
| | 0,01 a 0,03 perfusão |
| Angiografia pulmonar | < 0,050 por via braquial<br>0,2 a 0,3 por via femoral |
| Angiografia por TC | 0,2 a 0,3 |
| Ultrassonografia | Nenhuma |
| RM, ARM, VRM | Nenhuma |
| SEED | 0,1 |
| Seriografia da coluna lombar | 0,9 |
| Enema de bário | 1 |
| Urografia excretora completa | 0,5 |
| TC da cabeça | < 0,01 |
| TC do abdome | 2,0 a 3,0 |

TC = tomografia computadorizada; ARM = angiografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; VRM = venografia por ressonância magnética; SEED = seriografia esôfago-estômago-duodeno.

Recentemente, a FDA eliminou as classificações em favor de uma linguagem descritiva por esse motivo. Recursos como o Teratology Information Service, disponível em http://depts.washington.edu/terisweb/teris, oferecem informações mais completas.

A lista de teratógenos humanos conhecidos é pequena e inclui varfarina, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, lítio, talidomida, penicilamina, isotretinoína, metotrexato, acetazolamida e os agentes antiepilépticos fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e ácido valproico. Dos agentes antiepilépticos, o valproato tem os dados mais significativos, e é o único medicamento antiepiléptico cuja interrupção durante a gravidez é recomendada se houver uma alternativa efetiva. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) devem ser incluídos nesta lista com base em dados confirmando que a exposição do primeiro trimestre está associada com agenesia renal fetal e insuficiência renal. As tetraciclinas devem ser evitadas em razão dos efeitos posteriores nos dentes e ossos fetais.

# DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GRAVIDEZ

## DEFINIÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica na gravidez é definida como níveis de pressão arterial (PA) iguais ou superiores a 140/90 mmHg. É definida como hipertensão crônica quando for anterior à gravidez, diagnosticada antes da 20ª semana de gestação ou persistir após o parto. Hipertensão tardia ou gestacional transitória ocorre próxima do termo e regride após o parto na ausência de quaisquer outros sinais ou sintomas de pré-eclâmpsia.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão arterial crônica é a condição clínica mais comum em mulheres em idade fértil. A incidência está aumentando paralelamente ao aumento na obesidade, resistência à insulina e gestações em mulheres com idade superior a 30 anos. A hipertensão complica 5 a 8% das gestações e está associada com um risco de 20% para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

## BIOPATOLOGIA

A pressão arterial sistêmica diminui em 10 a 15 mmHg durante a gravidez normal, com uma queda maior da PA diastólica do que da PA sistólica, provavelmente em decorrência da sensibilidade reduzida à angiotensina II que foi demonstrada em gestantes. A pressão arterial começa a cair no primeiro trimestre, alcançando o valor mais baixo no final do segundo trimestre e retornando aos níveis basais no termo. Essa redução pode ser exagerada em mulheres com hipertensão crônica, tornando o diagnóstico de hipertensão crônica difícil durante a gravidez e afetando as considerações diagnósticas e terapêuticas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipertensão depende simplesmente da aferição da pressão arterial (PA), na posição sentada com o braço no mesmo nível do coração, com achado de 149/90 mmHg ou mais elevada em duas ocasiões com 6 horas de intervalo. Posteriormente na gravidez, a compressão da veia cava inferior pelo útero grávido pode diminuir a PA substancialmente no decúbito dorsal; portanto, é fundamental aferir a PA materna na posição sentada. A avaliação inicial deve documentar os danos a órgãos-alvo (como hipertrofia ventricular esquerda), doença renal (concentração de creatinina, urinálise e concentração de potássio) e retinopatia para que sejam estabelecidos dados basais. A consideração de causas secundárias é necessária nessa população jovem (Capítulo 70), mas o diagnóstico de causas secundárias de hipertensão é complicado pelas alterações normais relativas à gravidez. O diagnóstico da síndrome de Cushing é complicado pela elevação dos níveis de cortisol e a produção placentária de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio liberador de corticotropina, de modo que o melhor exame laboratorial é a medição de cortisol livre na urina de 24 horas com maiores intervalos de referência específicos da gravidez. O hiperaldosteronismo primário (Capítulo 214) também pode ser difícil de diagnosticar em razão das elevações normais relativas à gravidez na atividade da renina plasmática e aldosterona, e porque a progesterona melhora os efeitos hipertensivos e caliuréticos da aldosterona. O hiperaldosteronismo primário deve ser fortemente considerado em qualquer paciente com hipertensão arterial crônica na qual haja elevação acentuada na PA perto do termo ou após o parto. O feocromocitoma (Capítulo 215) está associado com taxas de mortalidade materna e fetal mais elevadas, em grande parte em decorrência do retardo no diagnóstico. Ressonância magnética e angiografia por ressonância magnética (que não exigem gadolínio) podem ser usadas com segurança na gravidez para avaliar as glândulas suprarrenais e artérias renais.

## TRATAMENTO

Pacientes recebendo terapia medicamentosa anteriormente com frequência conseguem interromper os anti-hipertensivos e reiniciar quando a PA alcançar gradualmente os valores pré-gravidez perto do termo. É difícil determinar se a elevação da PA representa um retorno fisiológico normal aos níveis tensionais prévios ou o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Exames laboratoriais basais pré-eclâmpsia (verificar adiante), acompanhamento muito rigoroso e colaboração com o obstetra da

paciente são necessários. Pacientes com bom controle da PA podem preferir a continuidade dos medicamentos seguros ou mudar para outro esquema terapêutico. Os medicamentos para os quais há grau A de evidências de eficácia e segurança são a metildopa e o labetalol (Tabela 226.5). Nifedipino, hidralazina e outros betabloqueadores, especialmente aqueles com atividade simpatomimética intrínseca, também têm sido estudados e são agentes aceitáveis de segunda e terceira linhas.

A posologia deve levar em consideração o aumento da depuração renal e hepática e o aumento do volume de distribuição, que pode exigir doses mais elevadas ou intervalos de administração reduzidos durante a gravidez. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) devem ser descontinuados por ocasião do diagnóstico de gravidez, considerando a sua teratogenicidade e sua associação com a agenesia renal fetal e neonatal e a insuficiência renal mesmo quando usados mais tarde na gestação.

A meta da terapia anti-hipertensiva na gravidez não está definida. Em um ensaio clínico randomizado, não houve diferença significativa no risco para aborto espontâneo, cuidado neonatal de alto nível, complicações maternas gerais com controle rígido da pressão arterial (PA diastólica-alvo, 85 mmHg) comparada com o controle menos rígido (PA diastólica-alvo, 100 mmHg), embora o controle menos rígido tenha sido associado com um risco significativamente mais elevado para hipertensão materna grave.[A1] As recomendações de consenso mais atuais, que abordam as preocupações fetais e a segurança materna a curto prazo apenas, recomendam manter a PA abaixo de 160/100 mmHg. Considerando os dados maternos a longo prazo, a maioria dos centros prefere manter a PA materna, especialmente em pacientes com diabetes ou doença renal, abaixo de 140/90 mmHg. As recomendações de consenso concordam que manter a PA acima de 120/80 mmHg é necessário para preservar a perfusão placentária. Não há evidências de que a restrição de sal ou mudanças na dieta alimentar melhorem o controle da PA na gravidez, e perda de peso não é recomendada. Da mesma forma, não há evidências de que o controle da PA reduza o risco para a pré-eclâmpsia. É importante obter exames laboratoriais basais de pré-eclâmpsia (hemograma completo com contagem de plaquetas, concentração de creatinina, nível de ácido úrico, nível de aspartato transaminase, urinálise) em todas as pacientes com hipertensão, considerando os 20% de risco para pré-eclâmpsia, e baixas dosagens de AAS e suplementação de cálcio devem ser consideradas para prevenir pré-eclâmpsia (verificar posteriormente). O monitoramento com ultrassonografia seriada do crescimento e volume do líquido amniótico, cardiotocografia basal (aceleração da frequência cardíaca fetal em resposta ao movimento) 1 ou 2 vezes/semana após 32 semanas, e consideração de velocimetria de fluxo Doppler são recomendados.

A maioria dos anti-hipertensivos é segura para a amamentação, o que deve ser incentivado. Hidroclorotiazida, alfametildopa, nifedipino, acebutolol e metoprolol são todos aprovados pela American Academy of Pediatrics. Não há evidências de que as hidroclorotiazidas afetem o volume de leite. Há evidências de que o propranolol e o atenolol se concentrem no leite materno; desse modo, devem ser evitados. Enalapril e captopril são os IECAs preferidos para lactantes, mas é prudente postergar os IECAs nas primeiras semanas de vida do recém-nascido e para as mães de prematuros, considerando os dados adversos na gravidez.

**Tabela 226.5** ***Odds ratios* para complicações fetais e maternas: 1995-2008.**

| | *DIABETES PRÉ-GESTACIONAL* | | *DOENÇA RENAL CRÔNICA* | | *DOI* |
|---|---|---|---|---|---|
| **VARIÁVEL** | **COM HIPERTENSÃO CRÔNICA** | **SEM HIPERTENSÃO CRÔNICA** | **COM HIPERTENSÃO CRÔNICA** | **SEM HIPERTENSÃO CRÔNICA** | **COM HIPERT CRÔNIC** |
| **DESFECHOS FETAIS** | | | | | |
| Natimorto* | 4,30 (3,81 a | 3,05 (2,88 a | 7,29 (5,59 a | 1,74 (1,51 a | 7,42 (5, |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 4,85) | 3,23) | 9,52) | 2,02) | 10,25) |
| Crescimento fetal reduzido* | 2,66 (2,40 a 2,94) | 1,20 (1,14 a 1,27) | 7,94 (6,67 a 9,44) | 2,29 (2,12 a 2,49) | 7,99 (6, 9,91) |
| Parto espontâneo < 37 semanas de gestação* | 4,88 (4,63 a 5,15) | 2,90 (2,83 a 2,98) | 8,60 (7,64 a 9,67) | 2,25 (2,15 a 2,35) | 7,19 (6, 8,30) |
| **DESFECHOS MATERNOS** | | | | | |
| Pré-eclâmpsia* | 13,96 (13,29 a 14,66) | 3,80 (3,69 a 3,91) | 27,87 (24,85 a 31,25) | 3,28 (3,10 a 3,47) | 17,41 (1 20,09) |
| AVE/complicações cerebrovasculares* | 7,14 (4,90 a 10,40) | 1,85 (1,41 a 2,44) | 13,73 (6,63 a 28,44) | 3,52 (2,34 a 5,31) | 23,00 (1 46,14) |
| Insuficiência renal aguda* | 35,41 (28,39 a 44,16) | 4,43 (3,57 a 5,48) | 253,4 (199,5 a 321,9) | 62,40 (54,37 a 71,63) | 191,5 (1 259,4) |
| Edema pulmonar* | 11,97 (7,86 a 18,24) | 4,01 (3,07 a 5,25) | 23,29 (10,32 a 52,56) | 9,06 (5,84 a 14,06) | 15,52 (4 48,95) |
| Ventilação* | 11,87 (9,22 a 15,26) | 3,34 (2,80 a 4,00) | 19,29 (11,36 a 32,76) | 8,25 (6,43 a 10,60) | 26,20 (1 45,63) |
| Parto cesariano† | 5,75 (5,46 a 6,05) | 3,33 (3,26 a 3.41) | 5,73 (5,03 a 6,53) | 1,74 (1,68 a 1,81) | 4,38 (3, 5,12) |
| Tempo de permanência > 6 dias‡ | 14,74 (13,68 a 15,89) | 5,34 (5,09 a 5,60) | 42,16 (36,78 a 48,32) | 6,52 (6,12 a 6,95) | 30,29 (2 36,04) |
| Mortalidade no hospital* | 6,02 (2,71 a 13,40) | 2,58 (1,59 a 4,17) | 27,02 (8,72 a 83,73) | 6,88 (3,56 a 13,29) | 88,81 (4 188,2) |

Para cada análise, o grupo de referência foi representado por admissões de parto sem hipertensão crônica e sem comorbidade significativa. As internações com hipertensão crônica mas sem comorbidade de interesse foram incluídas como um grupo em cada análise. Em razão da semelhança das estimativas de associação nesses grupos àqueles obtidos ao analisar o efeito da hipertensão arterial crônica geral, os resultados não são demonstrados. AVE = acidente vascular encefálico.

*Ajustado para nascimento múltiplo, ano de estudo, plano de saúde, região e idade.

†Ajustado para parto cesariano anterior, nascimento múltiplo, ano de estudo, plano de saúde, região e idade.

‡Ajustado para estado por ocasião da alta, condição de admissão, nascimento múltiplo, ano de estudo, plano de saúde, região e idade.

De Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:134.e1-134.e8, 2012.

## PROGNÓSTICO

A hipertensão aumenta o risco de descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e bebês com baixo peso ao nascer. No entanto, o principal risco é a contribuição para o risco de pré-eclâmpsia e o aumento associado das taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, a hipertensão crônica em pacientes com outras comorbidades, incluindo DM, doença renal, colagenoses e distúrbios da tireoide, aumentam significativamente o risco para complicações maternas e fetais (verificar a Tabela 226.5).

Mulheres que desenvolvem hipertensão arterial sistêmica durante a gravidez correm maior de desenvolver hipertensão crônica e doença cardiovascular,[1c] mesmo que a pressão arterial (PA) normalize no pós-parto.

## PRÉ-ECLÂMPSIA

## DEFINIÇÃO

Pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico, definido anteriormente como hipertensão arterial e proteinúria. Com base na observação de que a pré-eclâmpsia está frequentemente presente na ausência de proteinúria, a definição foi revisada em 2013. Agora é definida como PA igual ou superior a 140/90 mmHg, acompanhada por anormalidades listadas na seção sobre "Diagnóstico" posteriormente. Quando é diagnosticada em uma paciente com hipertensão crônica preexistente é denominada hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia sobreposta.

Uma razão proteína/creatinina na urina de pelo menos 0,3 pode ser usada em vez da urina de 24 horas, que era exigida anteriormente para demonstrar proteinúria. Edema e hiper-reflexia não são mais considerados critérios diagnósticos, e o aumento de 30 mmHg na PA sistólica ou de 15 mmHg na PA diastólica foram retirados dos critérios para hipertensão. Pré-eclâmpsia grave é definida como um dos seguintes sintomas ou sinais com pré-eclâmpsia: PA sistólica de 160 mmHg ou mais elevada, ou PA diastólica igual ou superior a 110 mmHg; edema pulmonar; oligúria (< 400 mℓ em 24 horas); cefaleias persistentes; dor epigástrica ou função hepática prejudicada; trombocitopenia; ou RCIU.

## EPIDEMIOLOGIA

A pré-eclâmpsia complica 6 a 8% das gestações em todo o mundo. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia é uma das principais causas de morte materna no mundo em desenvolvimento e continua a contribuir para a taxa de mortalidade materna nos EUA, apesar da disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos e anticonvulsivantes. Nos EUA a pré-eclâmpsia é considerada responsável por 15% dos partos prematuros e 17,6% das mortes maternas. Em todo o mundo, estima-se que a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia sejam responsáveis por aproximadamente 14% das mortes maternas por ano (50.000 a 75.000).

Mulheres primigestas e multigestas com novos parceiros correm maior risco, sugerindo um papel para antígenos paternos. Além disso, os fatores de risco incluem história pregressa de pré-eclâmpsia, raça negra, diabetes ou resistência à insulina, obesidade, lúpus eritematoso sistêmico (LES), especialmente quando houver anticorpos antifosfolipídio, doença renal, hipertensão arterial, trombofilia, obesidade, gravidez molar, gestação múltipla e extremos etários (menor de 20 anos ou maior de 40 anos). Hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia é também mais provável em doadoras de rins do que em não doadoras compatíveis.[2]

## BIOPATOLOGIA

A pré-eclâmpsia é um distúrbio de placentação anormal que se inicia na gestação, bem antes que suas manifestações sejam clinicamente perceptíveis. Alguns dados sugerem uma associação com a apoproteína fetal nível L1.[3] Na gravidez normal, as artérias espiraladas uterinas são submetidas à remodelação quando elas são invadidas pelas células citotrofoblásticas fetais, resultando em uma troca de receptor de adesão de células com características de células epiteliais para células com o fenótipo de células endoteliais. Esse processo conduz à transformação de vasos sanguíneos uterinos maternos anteriormente estreitos e de alta resistência em vasos sanguíneos dilatados de alta capacitância. As porções proximais das artérias espiraladas são dilatadas ainda mais pelos efeitos hormonais de estrogênio e progesterona, resultando em aumento geral no fluxo sanguíneo uterino de 45 mℓ/minuto durante a menstruação para 750 mℓ/minuto no parto. Na pré-eclâmpsia, essa troca de células não ocorre, e a única invasão superficial das células fetais na vasculatura materna resulta em perfusão placentária limitada. Conforme a gravidez progride, a placentação anormal provoca hipoxia e isquemia relativas, considerando que esse fluxo sanguíneo uterino comprometido não consegue acompanhar as crescentes demandas do feto e da placenta. O resultado é a disfunção endotelial difusa que é manifestada como a síndrome clínica de pré-eclâmpsia (Figura 226.2). Na pré-eclâmpsia grave pode ocorrer disfunção ventricular esquerda e direita.[4]

Um trabalho recente sobre o mecanismo potencial da disfunção endotelial que está subjacente a esse estado da doença se concentrou no desequilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos, decorrentes de estudos que mostram concentrações elevadas de tirosinoquinase 1 solúvel FMS-símile no plasma de mulheres com pré-eclâmpsia. Essa proteína impede a interação do fator de crescimento placentário e do fator de crescimento endotelial vascular com os receptores endoteliais, incluindo a disfunção endotelial. Um derivado de placenta

solúvel transformador do correceptor do fator-β de crescimento, endoglina solúvel, é elevado no soro de pacientes com pré-eclâmpsia, induzindo permeabilidade vascular e hipertensão; o grau de elevação se correlaciona com a gravidade da doença, e os níveis caem após o parto. Fatores adicionais que estão sendo estudados atualmente incluem trofoblasto ADAM12 e marcadores de angiogênese, proteína plasmática A associada à gravidez, proteína placentária 13 e fator de crescimento placentário. Até o momento, nenhum modelo preditivo definitivo foi estabelecido. Os estudos atuais para abordar a causa e o mecanismo ligando a pré-eclâmpsia e o risco para doença cardiovascular estão em andamento e se direcionam para a disfunção endotelial.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pré-eclâmpsia depende do achado de PA de 140/90 mmHg ou mais elevada, acompanhada por proteinúria de mais de 300 mg/24 horas, contagem plaquetária < 100.000, creatinina > 1,1 ou a duplicação da linha basal, anormalidade nas provas de função hepática mais de duas vezes o limite superior, edema pulmonar normal ou distúrbio cerebral ou visual de início recente após a 20ª semana de gestação em uma paciente antes normotensa.[4b] A eclâmpsia é diagnosticada quando uma paciente com pré-eclâmpsia tem uma convulsão. A síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) (Capítulo 163) é provavelmente a forma mais grave de pré-eclâmpsia. O diagnóstico de pré-eclâmpsia grave depende dos critérios listados anteriormente.

A avaliação do diagnóstico deve incluir anamnese meticulosa, indagando sobre cefaleia, queixas visuais, dor epigástrica, ganho de peso, edema e revisão da presença de fatores de risco. O exame físico deve incluir exame neurológico cuidadoso, verificação de alterações fundoscópicas (vasospasmo retiniano, edema ou hemorragia) ou hiper-reflexia, e exame para quaisquer achados focais sugestivos de efeito expansivo, dor à palpação do fígado e edema. Os exames laboratoriais para pré-eclâmpsia incluem hemograma completo com contagem de plaquetas, razão proteína/creatinina na urina ou proteinúria de 12 horas, provas de função hepática, concentração de creatinina e nível de ácido úrico. A avaliação adicional inclui cardiotocografia e monitoramento materno rigoroso para consequências potencialmente fatais, como hipertensão arterial grave, convulsões, edema pulmonar, hemorragia cerebral, infarto ou ruptura hepática, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal.

Atualmente o diagnóstico depende do desenvolvimento da síndrome clínica completa, mas o diagnóstico precoce pode ser possível com base em biomarcadores. É provável que um modelo combinado que considera a endoglina solúvel, tirosinoquinase 1 solúvel FMS-símile, proteína plasmática A associada à gravidez, ADAM12 (gene) e concentrações séricas do fator de crescimento placentário venha a ser melhor instrumento de previsão antes de 20 semanas de gestação do que qualquer marcador individual. Uma razão igual ou inferior a 38 de tirosinoquinase 1 FMS-símile/fator de crescimento placentário prevê com acurácia a ausência de pré-eclâmpsia a curto prazo em mulheres nas quais a síndrome é suspeita clinicamente.[5]

O diagnóstico diferencial de cada manifestação individual de pré-eclâmpsia é amplo; desse modo, o diagnóstico se concentra no conjunto de sinais e sintomas que sugerem pré-eclâmpsia. As condições clínicas que podem assemelhar-se à pré-eclâmpsia incluem LES com nefrite (Capítulo 250), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) (Capítulo 163). A diferenciação de pré-eclâmpsia de uma exacerbação de LES com nefrite (Capítulo 250) é difícil considerando que ambas as doenças podem causar hipertensão arterial, proteinúria, trombocitopenia e aumento na concentração sérica de creatinina. As características do diagnóstico diferencial que favorecem o LES incluem a queda dos níveis de complemento sérico, aumento de anticorpos anti-DNA e manifestações extrarrenais de LES como erupção cutânea e artralgias. A proteinúria e a hipertensão arterial na pré-eclâmpsia têm maior probabilidade de início súbito.

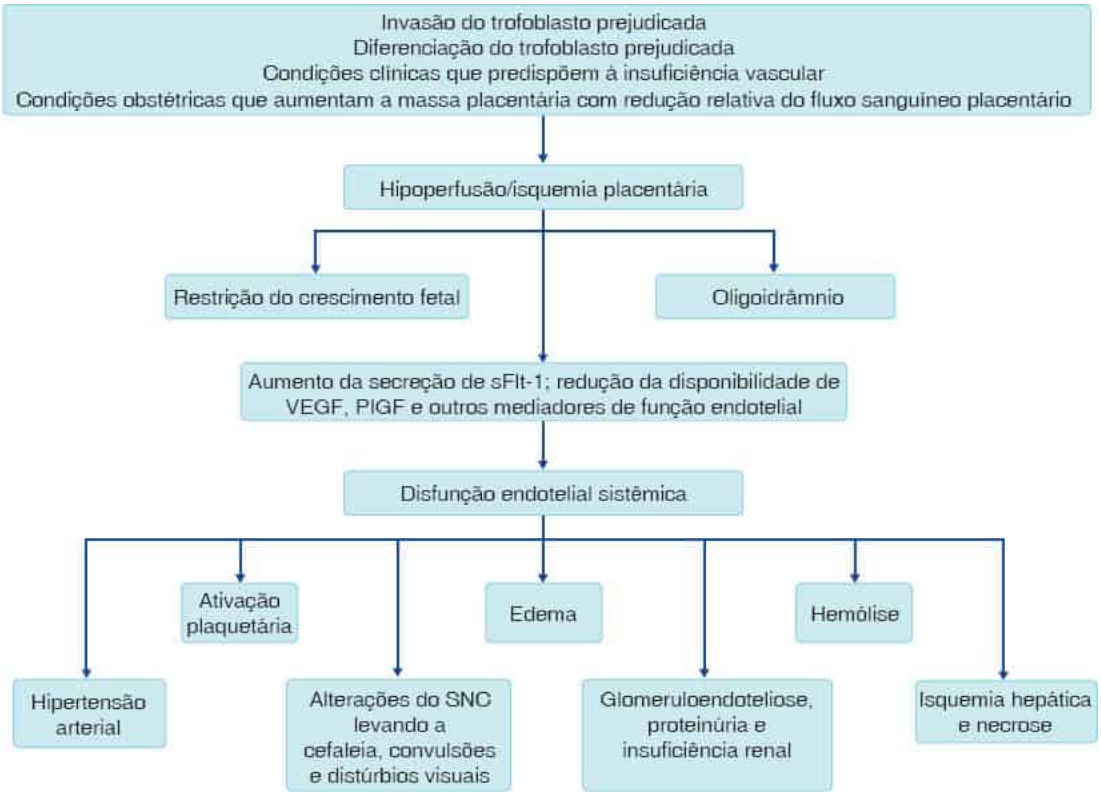


**FIGURA 226.2 Modelo para a patogênese de pré-eclâmpsia.** SNC = sistema nervoso central; PIGF = fator de crescimento placentário; sFlt-1 = tirosinoquinase solúvel FMS-símile; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular. (De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.)

## TRATAMENTO

O único tratamento conhecido de pré-eclâmpsia é o parto assim que for obstetricamente viável. Os desfechos são melhores com o parto imediato após 36 semanas de gestação, mas os cuidados expectantes podem ser preferidos entre 24 e 36 semanas de gestação.[A2] No entanto, a pré-eclâmpsia pode ser manifestada no pós-parto, e tanto a pré-eclâmpsia como a eclâmpsia já foram relatadas até 21 dias após o parto. O manejo da pré-eclâmpsia inclui o tratamento de hipertensão arterial sistêmica, profilaxia de convulsão e limitação de líquido em decorrência de risco de edema pulmonar.[6] O tratamento de hipertensão grave na pré-eclâmpsia é revisado na Tabela 226.6. O sulfato de magnésio é recomendado como tratamento de primeira linha de eclâmpsia, bem como para a profilaxia contra eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave e não grave.[A3] A fenitoína e os benzodiazepínicos não devem ser usados para a profilaxia ou tratamento da eclâmpsia, a menos que haja uma contraindicação para o sulfato de magnésio ou este não seja efetivo. Há evidências de dois ensaios clínicos controlados randomizados de que o magnésio seja superior à fenitoína para a prevenção de convulsões primárias e recorrentes na eclâmpsia.

O tratamento de convulsões agudas na eclâmpsia inclui proteção das vias respiratórias, monitoramento fetal, magnésio, controle da PA e benzodiazepínicos conforme for necessário para interromper convulsões plenamente. O tratamento de hipertensão arterial grave está especificado na Tabela 226.6.

Manifestações maternas graves de pré-eclâmpsia que justificam parto prematuro incluem convulsão, insuficiência renal, hipertensão grave, trombocitopenia grave ou hemólise, elevação dos níveis séricos de aspartato transaminase ou alanina transaminase em mais de duas a três vezes o

normal, edema pulmonar, hemorragia retiniana e outros sintomas sugestivos de falha orgânica terminal (cefaleia, distúrbio visual, dor epigástrica ou no quadrante superior direito do abdome). Indicações fetais para o parto podem incluir restrição de crescimento intrauterino (RCIU), oligoidrâmnio, cardiotocografia não tranquilizadora. Mulheres com pré-eclâmpsia antes de 34 semanas de gestação devem receber um corticosteroide que cruze a placenta, como betametasona ou dexametasona, para acelerar a maturação pulmonar fetal.

## PREVENÇÃO

Ensaios clínicos múltiplos de anti-hipertensivos, suplementação de antioxidantes com vitaminas C e E, magnésio, proteína ou restrição de sal, óleo de peixe e outras alterações nutricionais falharam na prevenção da pré-eclâmpsia. Baixas doses de AAS em populações de alto risco são a única intervenção com dados para apoiar um efeito positivo. Baixas doses de ácido acetilsalicílico (< 100 mg/dia) diminuem o risco para pré-eclâmpsia e mortes fetais e neonatais[A4,A5] e são preferidas para todas as pacientes com fatores de risco para pré-eclâmpsia. Ensaios clínicos de suplementação de cálcio tiveram resultados conflitantes, mas considerando a relação inversa entre a ingestão de cálcio na dieta e a PA na população em geral, a suplementação de cálcio de pelo menos 1 g/dia é recomendada para mulheres com baixa ingestão dietética de cálcio (< 600 mg/dia). Uma alternativa para suplementação seria aumentar o cálcio na dieta pela ingestão de três ou quatro porções por dia de produtos lácteos (considerando 250 a 300 mg de cálcio por porção). Alguns dados sugerem que a metformina reduz o risco de pré-eclâmpsia em gestantes obesas.[A5b]

## PROGNÓSTICO

Mulheres que tiveram pré-eclâmpsia apresentam aumento de risco para doença cardíaca, AVE e morte cardiovascular. Pré-eclâmpsia é também um marcador de aumento de risco para doença renal em estágio terminal. Um ano após o parto, pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia observadas longitudinalmente revelaram evidências de aumento de resistência à insulina, níveis mais altos de PA e níveis séricos mais elevados de colesterol e triglicerídeos, que são as primeiras manifestações da síndrome metabólica. Em um estudo, os riscos de 10, 30 anos e ao longo da vida para o desenvolvimento de doença cardiovascular comparados com mulheres que não tiveram pré-eclâmpsia foram de 18,2% *versus* 1,7%, 31,3% *versus* 5,1% e 41,4% *versus* 17,8% em controles correspondentes, respectivamente. Não está claro se existe patogênese compartilhada, desmascaramento de doença já estabelecida ou contribuição para o desenvolvimento de doenças. É possível que a função endotelial anormal preexistente predisponha à doença vascular e renal posteriormente na vida, e é, na verdade, a mesma anormalidade que perturba a implantação, resultando em pré-eclâmpsia e perda fetal. Também é possível que a própria eclâmpsia contribua para o desenvolvimento posterior da doença.

**Tabela 226.6** **Tratamento de hipertensão grave em pacientes com pré-eclâmpsia.**

| MEDICAÇÃO | INÍCIO E DURAÇÃO DA AÇÃO | DOSAGEM AGUDA PARA HIPERTENSÃO GRAVE | DOSE DE MANUTENÇÃO |
|---|---|---|---|
| Labetalol | Início da ação em 5 a 10 min | Administrado como uma série de bolus até a PA alcançar o nível desejado: 10 mg IV rápida; a seguir, em 10 min, 20 mg IV rápida; a seguir, em 10 min, 40 mg IV rápida; a seguir, em 10 min, 80 mg IV rápida; a seguir, em 10 min, 80 mg IV rápida, até | 100 a 200 mg VO, 2 a 3 vezes/dia (100 a 600 mg, 2 a 3 vezes/dia; máximo 2.400 mg/dia)<br>Infusão IV 0,5 a 2,0 mg/minuto (labetalol apresenta-se em frascos-ampla de 100 mg/20 mℓ)<br>Colocar 5 frascos-ampola (100 mℓ) em 150 mℓ de líquido IV (SG5%, RL ou SF) para obter uma solução de 2 mg/mℓ; iniciar em 15 mℓ/hora (0,5 mg/minuto); |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | um total da dose de não mais do que 300 mg<br>Seguir com labetalol VO ou em gotas | titular até 60 mℓ/hora (2 mg/minuto) |
| Nifedipino | Início da ação em < 30 min<br>Duração de 4 a 5 h | 10 a 20 mg VO a cada 30 min até um máximo de 50 mg | 10 a 20 mg VO, 3 vezes/dia de nifedipino de curta duração ou 30 a 120 mg, 1 vez/dia da formulação de ação prolongada |
| Hidralazina | A ação começa em 10 a 20 min<br>Duração de 3 a 6 h | 2,5 a 10 mg IV a cada 30 min | Iniciar com 10 mg VO, 4 vezes/dia; pode aumentar gradualmente para 50 mg VO, 4 vezes/dia |

PA = pressão arterial; SG5% = soro glicosado a 5% RL = Ringer com lactato (solução); SF = soro fisiológico.
De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

A continuidade dos cuidados além de 6 semanas após o parto é fortemente recomendada. Mulheres com história pregressa de pré-eclâmpsia grave devem ser submetidas a rastreamento para hipertensão arterial preexistente, doença renal subjacente, trombofilia e, possivelmente, causas secundárias de hipertensão. Devem ser informadas também do risco de pré-eclâmpsia em gestações subsequentes, especialmente se o intervalo de nascimento for inferior a 2 anos ou mais de 10 anos. Mulheres que estão com sobrepeso devem ser orientadas a normalizar o índice de massa corporal antes de outra gravidez e para reduzir o risco a longo prazo. Mulheres com hipertensão preexistente e aquelas cuja PA normalize-se são suscetíveis de se beneficiar de uma avaliação geral do risco cardiovascular que inclua um perfil lipídico, abandono do tabagismo e intervenções precoces para reduzir o risco.

## TROMBOSE VENOSA PROFUNDA, EMBOLIA PULMONAR E TROMBOFILIA

A embolia pulmonar (EP) é uma das principais causas clínicas de morte materna no mundo desenvolvido. Esse evento foi responsável por 30% de mortes maternas diretas no U.K. Confidential Enquiry mais recente. Apesar dos melhores esforços, as taxas de mortalidade por EP na gravidez não foram alteradas em mais de duas décadas, e a incidência de EP nos EUA está aumentando, provavelmente em decorrência do aumento da obesidade e das cesarianas. As estratégias atuais para reduzir o risco de EP devem abordar o uso generalizado de profilaxia adequada, detecção precoce de tromboembolismo venoso (TEV) e terapia rápida, segura e efetiva (Capítulos 73 e 74).

### EPIDEMIOLOGIA

Mais da metade dos eventos de TEV em mulheres com idade inferior a 40 anos ocorrem em associação com a gravidez. O tromboembolismo venoso é 10 vezes mais comum em gestantes do que em não grávidas de idade comparável. Esse evento ocorre em 5 a 12 das 10.000 gestações antes do parto e em 3 a 7 das 10.000 gestações pós-parto. O risco para TEV com gravidez aumenta quando existem fatores de risco adicionais, incluindo repouso prolongado no leito, pré-eclâmpsia, já ter três ou mais filhos, tabagismo, obesidade, tromboflebite superficial anterior, TEV anterior, trombofilia e história familiar de TEV.

### BIOPATOLOGIA

Gravidez é um estado hipercoagulável (Capítulo 73) caracterizado pela estase venosa, desequilíbrio pró-trombótico materno em que a ativação do sistema de coagulação excede a resposta fibrinolítica progressivamente durante o curso da gravidez e ruptura endotelial. A estase venosa resulta da vasodilatação induzida pela progesterona precocemente na gravidez e aumentada posteriormente pelos efeitos compressivos do útero grávido. A compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita (síndrome de May-Thurner, uma anomalia que

tem sido observada em 20% da população adulta em geral)[7] aumenta ainda mais a estase venosa à esquerda, o que pode explicar o achado de mais de 90% dos casos de trombose venosa profunda (TVP) na gravidez que ocorrem na perna esquerda. O dano endotelial ocorre com pré-eclâmpsia e com parto vaginal e operatório, contribuindo ainda mais para o risco de TEV.

### Trombofilias genéticas e adquiridas

História familiar positiva para TEV (possivelmente um marcador para trombofilia) ou uma trombofilia conhecida aumenta de forma significativa o risco de TEV durante a gravidez (Capítulo 73). As trombofilias genéticas mais bem descritas incluem deficiências na proteína C, proteína S e antitrombina III, as quais parecem ter herança autossômica dominante com penetrância variável, e a presença do fator V de Leiden de mutações de um único gene e protrombina G202010. Desses, os homozigotos deficientes de antitrombina (raro) e heterozigotos compostos apresentam o risco mais elevado para TEV na gravidez. As trombofilias também têm sido associadas com complicações obstétricas em alguns estudos, incluindo RCIU, ruptura, aborto precoce e tardio e pré-eclâmpsia (precoce, grave ou recorrente). A síndrome dos anticorpos antifosfolipídio é a principal trombofilia adquirida para a qual existem dados convincentes sobre gravidez apoiando uma ligação com o risco de trombose e complicações obstétricas. O boletim técnico mais recente do American College of Obstetricians and Gynecologists e as diretrizes do American College of Chest Physicians recomendam contra a profilaxia para a prevenção de desfechos adversos na gravidez quando as pacientes têm trombofilias diferentes da síndrome dos anticorpos antifosfolipídio.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TEV durante a gravidez é complicado pelas alterações fisiológicas normais relacionadas à gravidez e a relutância em usar imagens de diagnóstico na gravidez.[8] Os sinais clínicos não são confiáveis, e o edema das pernas e as queixas de dispneia são comuns durante a gravidez, tornando difícil decidir quando investigar o TEV. O achado de que 90% dos casos de TVP (trombose venosa profunda) ocorrem na perna esquerda levou à observação de que a combinação de sintomas na perna esquerda, a diferença de circunferência da panturrilha de 2 cm ou mais e a manifestação no primeiro trimestre (quando o edema da pele provavelmente é menor) é extremamente preditiva de TVP. A maioria das TVPs ocorre antes do parto, e os eventos são uniformemente distribuídos ao longo da gestação. A maioria das EPs (embolias pulmonares) fatais em muitos estudos ocorre no período pós-parto, de modo que é necessária vigilância durante um período prolongado após o parto. O diagnóstico de TVP requer ultrassonografia compressiva que inclui as veias ilíacas e a veia cava inferior no nível do fígado (Capítulo 74). Também é necessária a ultrassonografia por compressão repetida se os resultados do estudo forem normais, mas houver alta probabilidade pré-teste e sintomas contínuos. Em pacientes com suspeita de trombose ilíaca ou pélvica e resultados normais na ultrassonografia, são recomendadas ressonância magnética ou venografia por ressonância magnética.

O diagnóstico de EP (embolia pulmonar) é ainda mais problemático, considerando a frequência de dispneia, a probabilidade de oxigenação normal em pacientes jovens sem doença cardiopulmonar subjacente e a natureza mais invasiva dos exames complementares.[8b] A gasometria arterial não é útil; o gradiente A-a estava normal em 60% das gestantes com EP documentada em uma revisão retrospectiva realizada em dois centros.

A exposição à radiação do exame de imagem necessário para o diagnóstico de EP é bem abaixo daquela permitida pela National Commission on Radiation Protection (verificar a Tabela 226.3); desse modo, o exame nunca deve ser negado por preocupação com a exposição fetal. A cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) é ainda o exame complementar de escolha na maioria dos centros fora dos EUA. Apresenta melhor validação na gravidez, não envolve a administração de material de contraste e tem bom valor preditivo negativo em cintilografias normais e em cintilografias de baixa probabilidade quando é pareado com estudos relacionados às pernas. Se for usada cintilografia V/Q, é preciso compreender que há um risco significativo de EP em pacientes com cintilografias interpretadas como “intermediárias” e “indeterminadas”; portanto, outros exames são necessários nesses casos. Angiotomografia computadorizada substituiu a cintilografia V/Q na maioria dos centros nos EUA com base em seu uso na população não grávida. A técnica é dependente do volume plasmático e do débito cardíaco, os quais aumentam durante a gravidez. Esse processo pode levar à opacificação deficiente dos vasos, causando artefatos para serem interpretados como defeitos de preenchimento, ou à falha para visualizar coágulos; desse modo, a técnica deve ser ajustada para a gravidez. É um exame sensível e custo-efetivo que oferece um diagnóstico alternativo em 25 a 40% dos casos, e é preferido se houver uma anormalidade na

radiografia torácica. É bem tolerado e apresenta um tempo de apneia mais curto do que as cintilografias V/Q, e assim é preferido em pacientes instáveis, especialmente se houver suspeita de um diagnóstico alternativo. A angiotomografia computadorizada expõe a mama materna em 2 a 3,5 rad, e a exposição da mama a 1 rad aumenta o risco de câncer de mama ao longo da vida em 13%. O uso de protetores de mamas reduz essa exposição em cerca de 50% sem comprometer a integridade do teste; desse modo, os protetores mamários são fortemente recomendados.

O papel do teste de dímero D na gravidez ainda não foi elucidado porque o dímero D é elevado durante a gravidez normal. Pode ter alguma utilidade em razão de seu valor preditivo negativo, mas os estudos são inadequados para recomendar seu uso neste momento.

### TRATAMENTO

A segurança de heparina não fracionada (HNF) e de heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Capítulo 76) para o feto é bem estabelecida[8c] no entanto, a HBPM é agora o medicamento de escolha para o tratamento e a prevenção de TEV.[9,9b] A varfarina é um teratógeno que atravessa a placenta e tem sido associada com sangramento fetal e anormalidades do sistema nervoso central posteriormente na gestação, de modo que não é usada para essa indicação na gravidez. O tratamento inicial de TEV na gestante consiste em HNF seguida por HNF subcutânea ou HBPM, ou uma dose ajustada inicial de HBPM que depois é mantida; as duas opções são aceitáveis.

A HBPM causa uma incidência muito menor de trombocitopenia induzida por heparina do que a HNF (Capítulo 163), e também menos osteoporose; desse modo, considerando a exposição prolongada durante a gravidez, é o agente preferido. As diretrizes de consenso de 2012 do American College of Chest Physicians recomendam a HBPM como o agente preferido na gravidez. A mesma conferência de consenso sugere limitar o uso do fondaparinux e dos inibidores diretos de trombina parenteral a pacientes com reações alérgicas graves à heparina (p. ex., trombocitopenia induzida por heparina) que não possam receber danaparoide. O uso de anticoagulantes orais diretos (contra o fator Xa ou trombina) não é recomendado (Tabela 226.7). A HBPM apresenta maior biodisponibilidade, mas a facilidade da administração na gravidez é atenuada pela necessidade de duas doses diárias e monitoramento frequente. Os requisitos de dosagem aumentam com a progressão da gravidez, de modo que é necessário seguir os níveis de anti-Xa. Considerando que a HBPM apresenta reversibilidade limitada com a protamina e tendo em vista que essa heparina tem sido associada com hematomas epidurais em pacientes não grávidas que receberam anestesia espinal ou epidural, alguns centros recomendam a troca para HNF em 34 a 36 semanas, embora diretrizes recentes não apoiem essa mudança. Esse fato dá às pacientes a opção de anestesia epidural para o parto e, no caso de um parto de emergência antes de realizar a anticoagulação, a HNF pode ser revertida com protamina. As recomendações de tratamento específico estão especificadas na Tabela 226.8.

## PREVENÇÃO

O risco global de recorrência para TEV durante a gravidez varia de 5 a 20%, dependendo, em parte, das circunstâncias do coágulo índice. As pacientes de maior risco para recorrência incluem aquelas com TEV idiopático prévio (enquanto não grávidas) ou TEV secundário que ocorreu durante uma gravidez anterior ou enquanto estava tomando contraceptivos orais, e pacientes com história pregressa positiva de trombofilia ou história familiar de trombofilia. As trombofilias com maior risco de recorrência são a síndrome de anticorpos antifosfolipídio e homozigosidade ou heterozigosidade composta por mais de uma mutação e deficiência de antitrombina.

Infelizmente, ensaios clínicos de profilaxia *antes do parto* com HBPM não revelou redução no TEV, aborto espontâneo ou complicações da gravidez mediadas pela placenta em mulheres com trombofilia e com alto risco para essas complicações;[A6] além disso, esse procedimento foi associado a um aumento de risco para sangramento leve.[A7] No entanto, pacientes com a síndrome de anticorpos antifosfolipídio e aborto espontâneo anterior não foram bem estudadas e ainda recebem recomendação de profilaxia antes do parto.

As diretrizes de consenso do American College of Chest Physicians (verificar a Tabela 226.8) sugerem vigilância com a tromboprofilaxia pós-parto em pacientes sem história familiar de trombofilia nas quais o TEV anterior ocorreu em associação com um fator de risco transitório além da gravidez ou o uso de contraceptivo oral. A profilaxia antes do parto é recomendada pela maioria dos centros nos EUA para pacientes com TVP idiopática ou relacionada a estrógenos e para pacientes com risco aumentado de trombofilias. Quando a profilaxia é instituída, ela deve ser mantida durante pelo menos 6 a 8 semanas após o parto, quando as alterações hemostáticas da gravidez retornam aos valores pré-gestacionais. Grupos adicionais que devem ser considerados para a tromboprofilaxia são as pacientes que foram submetidas à cesariana, especialmente se elas tiveram um fator de risco adicional para TEV, e as pacientes em repouso prolongado. Pacientes recebendo profilaxia contínua ou doses de tratamento pós-parto têm a opção de alterar para a varfarina, que também é segura para lactantes.

## PROGNÓSTICO

TEV durante a gravidez pode ser a primeira manifestação de um estado hipercoagulável, considerando que a gravidez atua como um "teste de estresse" para trombofilia. Cinquenta por cento dos episódios iniciais de TEV em mulheres com idade inferior a 40 anos ocorrem durante a gravidez. Uma avaliação de trombofilia é indicada para todas as pacientes que apresentam TEV durante a gravidez para analisar o risco materno e familiar a longo prazo e orientar futuras recomendações de profilaxia secundária. Pacientes com trombofilia identificada e desfecho adverso da gravidez correm risco de desfecho semelhante em uma gravidez subsequente; desse modo, devem ser orientadas sobre esse risco e consideradas para tromboprofilaxia.

Pacientes que tiveram TVP durante a gravidez correm alto risco de síndrome pós-flebítica e insuficiência venosa. Dois ensaios clínicos controlados randomizados demonstraram redução de 50% de risco nos sintomas da síndrome pós-trombótica quando meias de compressão foram usadas nos 30 dias seguintes ao diagnóstico, e continuaram esse uso durante um período mínimo de 1 ano após o diagnóstico.

## ASMA

A manutenção do controle adequado da asma durante a gravidez é importante para os desfechos materno e fetal. A asma pode estar associada com aumento da taxa de mortalidade perinatal, nascimento prematuro, RCIU, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. Asma bem controlada reduz a probabilidade desses desfechos adversos, de modo que é mais seguro para a mãe e o feto tratar a asma materna do que permitir a ocorrência de exacerbações (Capítulo 81).

**Tabela 226.7** **Segurança e farmacocinética de anticoagulantes na gravidez.**

| | HNF | HBPM | HEPARINOIDES SEMISSINTÉTICOS (DANAPAROIDE) | HEPARINAS SINTÉTICAS E INIBIDOR DO FATOR Xa (FONDAPARINUX, RIVAROXABANA) | INB TRO (HIR REC |
|---|---|---|---|---|---|
| Monitoramento | TTPa | Nível de anti-Xa | Nível de anti-Xa | Nível anti-Xa | TTP |
| Meia-vida | 1,5 h | Enoxaparina: 4,5 a 7 h<br>Tinzaparina: 3 a 4 h<br>Dalteparina: 3 a 5 h<br>Todas prolongadas na | 24 h<br>Prolongada na insuficiência renal grave | 17 a 21 h<br>Prolongada na insuficiência renal grave | Lep<br>Biva<br>Des<br>Tod na re |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | insuficiência renal | | | |
| Liberação | Fígado, sistema reticuloendotelial | Fígado 40% excreção urinária | Plasma<br>Excreção urinária | Metabolismo desconhecido<br>Excreção urinária | Lep<br>me<br>de<br>48<br>uri<br>Biva<br>(8<br>uri<br>Des |
| Segurança | Não cruza a placenta<br>Nenhum risco conhecido para teratogenicidade | Enoxaparina, tinzaparina e dalteparina: não parecem cruzar a placenta e não são consideradas no aumento de risco para defeitos de nascimento de acordo com estudos em animais e alguns resultados de estudos em humanos | Não estão mais disponíveis nos EUA<br>Muitos relatos de casos do uso de danaparoides na gravidez em várias dosagens e duração revelaram resultados bem-sucedidos na gravidez | Fondaparinux: com base em estudos experimentais em animais, o uso de fondaparinux na gravidez não é considerado como aumentando o risco para malformações. Pequenas quantidades cruzam a placenta, mas a importância clínica desse processo é desconhecida. Recomendado apenas se houver reação alérgica grave para HBPM em pacientes que não podem receber danaparoides<br>Rivaroxabana: aborto espontâneo pós-implantação, aumento de toxicidade fetal e complicações hemorrágicas maternas foram observados em estudos realizados em | Lep<br>ba<br>ex<br>an<br>co<br>es<br>po<br>ris<br>ma<br>co<br>en<br>co<br>lep<br>pla<br>Re<br>do<br>fá<br>vá<br>gr<br>re<br>ad<br>re<br>ex<br>Biva<br>ho<br>es<br>ep<br>de<br>co<br>cri<br>de<br>tra<br>biv<br>du<br>Des<br>te<br>fo<br>en<br>re<br>an |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | animais. Não há estudos adequados e bem controlados em humanos. | |
| Lactação | Segura | Enoxaparina: excreções no leite desconhecidas<br>Tinzaparina, dalteparina: não existem dados disponíveis | Poucos ou nenhum danaparoide aparece no leite materno e provavelmente poderia ser inativado no estômago da criança | Fondaparinux: aparece no leite de ratos. Possíveis efeitos adversos de exposição através do leite não foram descritos<br>Rivaroxabana: não existem dados disponíveis | Lep rel us lac ev Nã no<br>Biva de ex dis |
| Administração | SC e IV | SC e IV | SC e IV | Fondaparinux: IV<br>Rivaroxabana: VO | IV |

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; RNI = razão normalizada internacional; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada.

De Mazer J, Zouein J, Bourjeily G. Treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *US Respir Dis.* 2012;8:30-35.

**Tabela 226.8** **Tratamento de tromboembolismo venoso na gravidez: antigoaculação antes do parto.**

| | ***PROFILAXIA*** | | ***PROFILAXIA AGRESSIVA*** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **MEDICAMENTO** | ***Primeiras 20 semanas*** | ***20 a 37 semanas*** | ***Primeiras 20 semanas*** | ***20 semanas até o termo*** | **TRATAMENTO COMPLETO** |
| Dalteparina | 5.000 U/dia | 5.000 U a cada 12 h | 100 U/kg/dia | 100 U/kg/dia | 100 U/kg a cada 12 h ou 200 U/kg a cada 24 h com monitoramento de anti-Xa |
| Enoxaparina | 40 mg/dia | 30 a 40 mg a cada 12 h | 1 mg/kg/dia | 1 mg/kg/dia | 1 mg/kg a cada 12 h com monitoramento de anti-Xa |
| Tinzaparina | 3.500 a 4.500 U/dia | 3.500 a 4.500 U/dia | 88 U/kg/dia | 88 U/kg/dia | 88 U/kg a cada 12 h ou 175 UI/kg a cada 24 h com monitoramento de anti-Xa |
| Heparina | Alternativa se HBPM for inviável: 750 U, 2 vezes/dia nas primeiras 20 semanas; | | Alternativa se HBPM for inviável: 10.000 U 2 | | Ajustada para anti-Xa de 0,35 a 0,67 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 10.000 U, 2 vezes/dia nas semanas 20 a 37 | vezes/dia para atingir o nível de 0,1 a 0,3 U/ml de anti-Xa | (no intervalo) com injeções SC a cada 12 h |

HBPM = heparina de baixo peso molecular; SC = via subcutânea.
Modificada de Bourjeily G, Rosene-Montella K, eds. Venous thromboembolism in pregnancy. In: *Pulmonary Problems in Pregnancy, Respiratory Medicine.* New York: Humana Press; 2009.

## EPIDEMIOLOGIA

Asma é a doença respiratória mais comum na gravidez. Essa doença afeta 3,7 a 8,4% das gestações nos EUA e 12 a 13% das gestações na Austrália e Reino Unido. Nos EUA, aproximadamente 10% das mulheres em idade fértil têm asma, e as taxas de asma relatadas durante o trabalho de parto e parto dobraram durante a última década.

### Efeito da gravidez na asma

A evolução da asma na gravidez é imprevisível, e a maioria dos estudos descobriu que um terço das pacientes melhora, um terço piora e um terço permanece da mesma forma. O preditor mais provável em qualquer paciente individual é sua trajetória durante uma gravidez anterior. Na maior parte dos estudos, a maioria das exacerbações ocorreu entre 17 e 32 semanas, com alguma melhora relatada até a 36ª semana de gestação. Pacientes com asma leve passam bem durante o trabalho de parto e parto, mas quase 50% das pacientes com asma grave pioram durante o trabalho de parto e parto. Fatores de risco para as exacerbações incluem asma grave, adesão insatisfatória aos medicamentos (especialmente os corticosteroides por inalação), obesidade, infecções virais, rinite, refluxo gastresofágico, e cuidado pré-natal deficiente. Os índices mais elevados de morbidade e mortalidade são relatados em pacientes afro-americanas.

### Efeito da asma na gravidez

A gravidez e o desfecho perinatal melhoram quando a asma é bem controlada. A asma mal controlada aumenta o risco de aborto espontâneo, baixo peso de nascimento, RCIU e cesariana. Parto prematuro, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia também têm sido associados com o controle deficiente da asma, mas não está definido como os esteroides sistêmicos contribuem para essas complicações. Os esteroides sistêmicos têm sido associados a aumento de risco de ruptura prematura de membranas, pré-eclâmpsia, prematuridade e baixo peso de nascimento e diabetes gestacional. Um estudo retrospectivo sugeriu que algumas complicações aumentam mesmo em pacientes com asma leve ou asma em bom controle.

## BIOPATOLOGIA

As alterações fisiológicas normais da gravidez contribuem para variações na gravidade da asma. Fatores que contribuem para o agravamento da asma incluem doença do refluxo gastresofágico (DREG) e rinite ou sinusite, que são comuns durante a gravidez. O refluxo gastresofágico pode ser manifestado inicialmente durante a gravidez ou piorar em pacientes com refluxo preexistente em razão dos efeitos hormonais e mecânicos. A progesterona atua como dilatador da musculatura lisa que reduz a pressão do esfíncter esofágico inferior e contribui para o esvaziamento gástrico tardio. Mais tarde na gestação, o aumento uterino contribui ainda mais para o deslocamento gástrico e o aumento do refluxo. Rinite e sinusite contribuem evidentemente para as exacerbações da asma em pacientes não grávidas. Rinite gestacional relacionada aos efeitos hormonais ocorre na maioria das gestantes, e seu comportamento parece paralelo ao da asma. A sinusite bacteriana é cinco a seis vezes mais comum na gravidez e deve ser tratada agressivamente.

Os efeitos hormonais nas vias respiratórias podem contribuir também para a condição da asma. Há aumento progressivo dos níveis séricos de cortisol e estradiol, que afeta a qualidade de produção de muco, e na progesterona, que reduz a contratilidade da musculatura lisa e, desse modo, causa dilatação das vias respiratórias e melhora a ventilação por minuto. Fatores imunológicos durante a gravidez normal também podem contribuir para a evolução da asma. Há supressão de imunidade mediada por células, com um ambiente predominante de $T_H2$ e alta interleucina-5 e RNA mensageiro do fator de necrose tumoral. Em mulheres grávidas com asma (não

recebendo terapia de corticosteroides por inalação), a razão $T_H2/T_H1$ é ainda mais elevada, contribuindo possivelmente para exacerbações.

O mecanismo pelo qual as exacerbações de asma afetam o desfecho perinatal está relacionado provavelmente à hipoxia materna crônica, com consequente disfunção placentária e fluxo uteroplacentário reduzido, que contribui para a redução do crescimento fetal. A asma mal controlada aumenta em 2,5 vezes a ocorrência de baixo peso ao nascer. A isquemia placentária na asma, especialmente na doença que foi mal controlada antes da concepção, é provavelmente o elo para um aumento de risco para a pré-eclâmpsia. Placentas de mulheres com asma revelam alteração na resposta aos vasodilatadores e constritores *in vitro*, semelhante à resposta observada na pré-eclâmpsia.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de asma durante a gravidez é o mesmo como no estado não gestacional (Capítulo 81): volume expiratório forçado normal em 1 segundo ($VEF_1$)/capacidade vital forçada nas provas de função pulmonar basais com uma fisiologia obstrutiva durante exacerbações que é reversível espontaneamente ou com medicamentos. A hiper-responsividade das vias respiratórias, conforme demonstrado por um desafio de metacolina causando queda de 20% do $VEF_1$ em relação ao valor basal, também é útil para o diagnóstico na gravidez. A gravidade da asma na gravidez é classificada da mesma forma que em pacientes não grávidas pela nova classificação de gravidade de asma que incorpora o uso de beta-agonistas de curta ação. A nova classificação inclui o nível de comprometimento (frequência diurna e noturna, qualidade de vida e interferência com as atividades normais, função pulmonar) e o risco de exacerbações baseadas na frequência e na gravidade antes das exacerbações.

### Diagnóstico diferencial

Dispneia de gravidez é uma condição que ocorre com frequência mais tarde na gravidez e é caracterizada por percepção aumentada do trabalho respiratório que é perturbadora para muitas pacientes. Não é, provavelmente, aguda, ocorre menos com repouso e não deve interferir nas atividades diárias normais. A dispneia da gravidez não deve ser acompanhada por aumento da frequência respiratória, sibilos ou hipoxia. É importante considerar edema pulmonar sempre que uma gestante reclamar de dispneia (Capítulo 53). Causas de edema pulmonar relacionadas à gravidez e a síndrome da insuficiência respiratória aguda incluem tocolíticos (medicamentos que alentecem as contrações), pré-eclâmpsia, aspiração gástrica, embolia de líquido amniótico, sepse (relacionada a pielonefrite, corioamnionite, endometrite, aborto séptico), descolamento de placenta e hemorragia obstétrica.

Causas cardíacas devem ser suspeitas quando o edema pulmonar se manifesta na época de volume sanguíneo máximo (28 a 32 semanas), quando é mais provável que valvopatia oculta (Capítulo 66) seja desmascarada. As considerações cardíacas adicionais são miocardiopatia periparto, pré-eclâmpsia e cardiopatia isquêmica, que na gravidez também pode ser causada por dissecção coronária.

## TRATAMENTO

O manejo da asma durante a gravidez não difere muito daquele realizado para a paciente não grávida (Capítulo 81).[10] No entanto, a pressão arterial normal de dióxido de carbono ($Pa_{CO}2$) na gravidez é 28 a 32 mmHg, de modo que uma gestante taquipneica com $PaCO_2$ acima dessa faixa pode estar em insuficiência respiratória iminente. A ventilação minuto na gravidez aumenta por um acréscimo no volume corrente, porém a frequência respiratória se mantém inalterada durante a gravidez; portanto, taquipneia sempre é um achado anormal.

A meta da terapia para asma durante a gravidez é manter o controle adequado para garantir a saúde materna e fetal. É sempre mais seguro tratar as gestantes asmáticas com medicamentos específicos para essa doença do que permitir que manifestem sintomas e exacerbações.[A8] O monitoramento cuidadoso durante todas as consultas pré-natais, preferivelmente com espirometria, e terapia intensificada são necessários para o controle da asma materna e para garantir a oxigenação adequada do feto. A saturação do oxigênio arterial materno deve ser mantida em 95% ou mais, ou a pressão arterial de oxigênio ($Pa_O2$) deve ser mantida em 80 mmHg ou mais, para manter a oxigenação fetal. A e-Figura 226.1 especifica a classificação de asma e os cuidados para as gestantes com asma. As recomendações mais detalhadas para o tratamento domiciliar e para a

hospitalização e os cuidados de emergência para gestantes podem ser encontrados no *National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report for Managing Asthma During Pregnancy.*

| Gravidade da classificação: manifestações clínicas antes do tratamento ou controle adequado | | | Medicamentos necessários para manter o controle a longo prazo |
|---|---|---|---|
| | Sintomas/dia / Sintomas/noite | FEM ou $VEF_1$ / Variabilidade do FEM | **Medicamentos diários** |
| **Passo 4 Grave Persistente** | Contínuo / Frequente | ≤ 60% / > 30% | • Tratamento preferido:<br>–Corticosteroide inalado de alta dose<br>E<br>–Agonista $\beta_2$ inalado de longa ação<br>E, se necessário,<br>–Corticosteroides de longa ação na forma de comprimidos ou xarope (2 mg/kg/dia, geralmente não exceder 60 mg/dia). (Realizar tentativas repetidas para reduzir o corticosteroide sistêmico e manter o controle com corticosteroide inalado de alta dosagem.) |
| | | | • Tratamento alternativo:<br>–Corticosteroide inalado em altas doses<br>E<br>–Teofilina de liberação prolongada até concentração sérica de 5 a 12 μg/mℓ. |
| **Passo 3 Moderado Persistente** | Diariamente / > 1 noite/semana | > 60 a < 80% / > 30% | • Tratamento preferido:<br>QUALQUER UM<br>–Corticosteroide inalado em baixas doses e agonista $\beta_2$ inalado de longa ação<br>OU<br>–Corticosteroide inalado em dose média<br>Se necessário (especialmente em pacientes com exacerbações graves recorrentes):<br>–Corticosteroide inalado de dose média e agonista $\beta_2$ inalado de longa ação |
| | | | • Tratamento alternativo:<br>–Corticosteroide inalado em baixas doses e teofilina ou antagonista de receptor de leucotrieno<br>Se necessário:<br>–Corticosteroide inalado em dose média e teofilina ou antagonista de receptor de leucotrieno |
| **Passo 2 Leve Persistente** | > 2 dias/semana, mas < diariamente / ≤ 2 noites/mês | ≥ 80% / 20 a 30% | • Tratamento preferido:<br>–Corticosteroide inalado em baixas doses |
| | | | • Tratamento alternativo (listado alfabeticamente): antagonista de receptor de leucotrieno, cromoglicato OU teofilina de liberação prolongada até a concentração sérica de 5 a 12 μg/mℓ |
| **Passo 1 Leve Intermitente** | ≤ 2 dias/semana / ≤ 2 noites/mês | ≥ 80% / < 20% | Não é necessária medicação diária |
| | | | • Podem ocorrer exacerbações graves, separadas por períodos longos de função pulmonar normal e nenhum sintoma. Um período de corticosteroide sistêmico é recomendado |
| **Alívio rápido para todas as pacientes** | • Broncodilatador de curta ação: 2 a 4 *puffs* do agonista $\beta_2$ inalado de curta ação conforme necessário para os sintomas<br>• A intensidade do tratamento dependerá da gravidade da exacerbação: até 3 tratamentos em intervalos de 20 minutos ou um tratamento com um único nebulizador se for necessário. Um período de corticosteroide sistêmico pode ser necessário<br>• Uso de agonista $\beta_2$ inalado de curta ação > 2 vezes em 1 semana na asma intermitente (diariamente, ou aumento do uso na asma persistente) indica a necessidade para iniciar (aumentar) a terapia de controle a longo prazo. | | |

**E.FIGURA 226.1 Abordagem passo a passo para o tratamento da asma durante a gravidez e a lactação.** Essa abordagem visa auxiliar, não substituir, a tomada de decisão clínica para atender às necessidades individuais das pacientes. As recomendações são especificadas a seguir. Ganhar o controle o mais rápido possível, considerando um período curto de corticosteroides sistêmicos e em seguida reduzir para o mínimo de medicamento necessário para manter o controle. Minimizar o uso de agonistas $\beta_2$ inalados de curta ação.[‡] Fornecer orientação sobre autotratamento e fatores de controle ambiental que agravam a asma (p. ex., alergênios, irritantes). Encaminhar para pneumologista se houver dificuldades para o controle da asma ou se forem necessários os cuidados do passo 4. O encaminhamento pode ser considerado se o passo 3 for necessário. *Existem mais dados sobre o uso da budesonida durante a gravidez do que sobre o uso de outros corticosteroides por inalação. [†]Existem poucos dados sobre o uso de agonistas de receptores de leucotrienos em humanos durante a gravidez, embora haja dados animadores sobre animais. [‡]Existem mais dados sobre o uso de salbutamol durante a gravidez do que sobre o uso de outros agonistas $\beta_2$ inalados de curta ação. $VEF_1$ = volume expiratório forçado em 1 segundo; FEM = fluxo expiratório máximo. (De National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report on Managing Asthma

during Pregnancy. *Recommendations for Pharmacologic Treatment–Update 2004. NIH Publication No. 05-5236.* U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; March 2005.)

Salbutamol é o beta-agonista de curta ação preferido em razão do seu excelente perfil de segurança e da maioria dos dados relacionados à segurança durante a gravidez humana. Corticosteroides inalados são os medicamentos preferidos para o controle a longo prazo. Budesonida é o corticosteroide inalado preferido em razão do número de dados tranquilizadores sobre seu uso em gestantes. Entretanto, não existem dados adversos sobre outros corticosteroides por inalação. Os dados sobre a segurança e a efetividade de beta-agonistas de longa ação durante a gravidez são limitados, embora seja razoável supor que esses medicamentos possuem um perfil de segurança semelhante àquele evidenciado pelo salbutamol. Salmeterol é o agente preferido, com base apenas na sua maior disponibilidade e na ausência de relatos de eventos adversos nas gestações expostas. Cromoglicato apresenta um excelente perfil de segurança, mas possui efetividade limitada em comparação com corticosteroides inalados.

Poucos relatórios publicados estão disponíveis sobre o uso de agonistas de receptores de leucotrienos durante a gravidez; entretanto, dados de segurança animal são tranquilizadores. As diretrizes atuais não recomendam agonistas de receptores de leucotrienos em razão dos dados limitados, a menos que a asma da paciente tenha sido bem controlada com esse tipo de medicamento antes da gravidez.

Corticosteroides intranasais são recomendados para o tratamento de rinite alérgica, tendo em vista seu efeito sistêmico limitado. Os atuais anti-histamínicos não sedativos de escolha são loratadina e cetirizina.

As pacientes em risco de asma fatal são aquelas com boa resposta aos broncodilatadores, excesso de confiança em broncodilatadores de curta ação, variação circadiana acentuada da função pulmonar, história pregressa de hospitalização ou intubação e uso frequente de esteroides sistêmicos. Existem considerações específicas baseadas na fisiologia da gravidez em gestantes que precisam de intubação das vias respiratórias. Gestantes apresentam capacidade residual funcional e reserva de oxigênio baixas, resposta mais profunda aos sedativos, edema das vias respiratórias e vias respiratórias maiores. A falha de intubação é muito maior em gestantes; portanto, a intubação deve ser realizada pelo profissional mais experiente disponível.

A amamentação deve ser incentivada em todas as pacientes com asma, considerando que existem evidências de que esse procedimento diminui a atopia dessa doença na prole. Os dados são conflitantes no que diz respeito ao desenvolvimento de asma na prole.

## DIABETES MELITO

O DM afeta 1,85 milhão de mulheres em idade fértil, e estima-se que o manejo preconceptivo poderia reduzir o risco para 113.000 nascimentos por ano (Capítulo 216). Todas as mulheres em idade fértil com DM devem ser orientadas sobre a relação entre o controle da glicose e as anomalias congênitas. A hiperglicemia é um teratógeno, e a incidência de anomalias congênitas está diretamente relacionada ao nível de hemoglobina $A_{1c}$ na concepção (Figura 226.3). A taxa de anomalia atingiu 11% nas mulheres sem cuidados preconceptivos, incluindo anomalias cardíacas, defeitos do tubo neural (DTNs) e agenesia sacral. A contribuição mais importante que um médico internista pode dar para a prevenção de anomalias congênitas é abordar o risco de gravidez com todas as mulheres em idade fértil com DM. A responsabilidade de normalizar a hemoglobina $A_{1c}$ antes da concepção é do clínico geral; após a gravidez ser diagnosticada e a paciente ser examinada por seu obstetra, os efeitos teratogênicos da glicose já ocorreram.

### DEFINIÇÃO

O diabetes melito gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose que ocorre primeiramente ou é identificada pela primeira vez durante a gravidez. O diabetes melito do tipo 1 (DM1) ou do tipo 2 (DM2) em uma gestante é denominado diabetes preexistente ou pré-gestacional.

## EPIDEMIOLOGIA

A frequência do DMG está aumentando nos EUA; atualmente ocorre em 4 a 14% de todas as gestações, dependendo das características da paciente. A epidemia de DM2 tem resultado em prevalência mais elevada em pessoas mais jovens; nos EUA houve um aumento de 70% na prevalência de DM no grupo de 30 a 39 anos contra 33% no geral. A proporção de mulheres com diabetes pré-gestacional do tipo 2/tipo 1 aumentou também de 26% em 1980 para 65% em 2000, e ainda está aumentando. As taxas de morbidade e mortalidade perinatais associadas com o DM2 são pelo menos tão grandes quanto aquelas associadas com o DM1 durante a gravidez.

## BIOPATOLOGIA

O DM1 é causado por destruição autoimune de células beta pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina. Noventa por cento dos casos são diagnosticados antes dos 25 anos e estão, com frequência, associados com outras doenças autoimunes ou história familiar de doença autoimune, incluindo distúrbios da tireoide, doença de Addison e doença celíaca. O DM2 faz parte da síndrome metabólica, que inclui resistência à insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidade abdominal e hipertensão arterial sistêmica com aterosclerose prematura; essa doença provavelmente possui um componente genético. O DMG também pode ser manifestação da síndrome metabólica, revelado pelo estado de resistência à insulina da gravidez. Pacientes com DMG apresentam uma chance de 50% para o desenvolvimento de DM2 nos 5 a 10 anos subsequentes e um risco a longo prazo de aproximadamente 70%.

Gravidez é um estado de fome acelerada e resistência acentuada à insulina. Níveis mais baixos de glicose em jejum são observados no início do primeiro trimestre, e hipoglicemia noturna é comum. Há embotamento da percepção de hipoglicemia em decorrência da diminuição da liberação de epinefrina e norepinefrina, com quedas na concentração de glicose no sangue e aumento da cetogênese, resultando em aumento de risco para a cetoacidose diabética. As necessidades de insulina podem diminuir 20% em 7 a 12 semanas, mas depois aumentam gradualmente mais tarde na gestação, de modo que as doses de insulina necessitam ser aumentadas em 16 semanas de gestação. A resistência acentuada à insulina está relacionada aos níveis elevados de cortisol, prolactina, lactogênio placentário humano e hormônio de crescimento placentário humano. A sensibilidade à insulina é reduzida em cerca de 50% no terceiro trimestre, resultando em aumento de insulina sérica e níveis de glicose pós-prandial, explicando o momento do início do DMG.

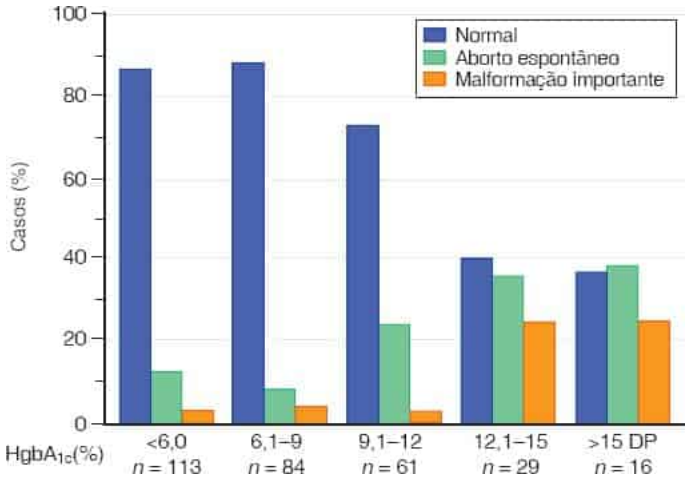


**FIGURA 226.3 Relação entre hemoglobina $A_{1c}$ ($HgbA_{1c}$), anomalias congênitas e aborto espontâneo.**

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de diabetes pré-gestacional é baseado na descoberta de um nível sanguíneo de glicose superior a 125 mg/dℓ ou um nível de glicose no sangue de 2 horas ou aleatório de 200 mg/dℓ ou mais. A American Diabetes Association (ADA) recentemente incluiu um nível de hemoglobina $A_{1c}$ de 6,5% ou superior como um critério diagnóstico alternativo aceitável. o diagnóstico de diabetes gestacional com base nos resultados de glicemia após uma dose oral de 75 g de glicose é tão válido quanto o diagnóstico baseado em teste de duas etapas com uma primeira dose de 50 g de glicose (glicemia maior ou igual a 140 mg/dℓ) seguido por teste de tolerância oral com 100 g após 3 horas em termos de previsão de complicações perinatais e maternas.[A8b] Os resultados positivos poderão ser representados por qualquer um dos seguintes testes: jejum, 95 mg/dℓ ou mais; 1 hora, 180 mg/dℓ; 2 horas, 155 mg/dℓ; e 3 horas, 140 mg/dℓ. Pode ser difícil distinguir entre DMG e DM2 que não foi diagnosticado antes da gravidez. Níveis elevados de glicose em jejum antes de 24 semanas de gestação e hemoglobina $A_{1c}$ elevada são fatores sugestivos de diabetes tipo 2. Qualquer diabetes diagnosticado durante a gravidez é denominado DMG; se persistir no período pós-parto é reclassificado como DM2.

## TRATAMENTO

As recomendações nutricionais são de 30 kcal/kg, com 40 a 50% de carboidratos, divididos em três refeições e três lanches. Os exercícios aeróbicos reduzem a resistência à insulina e os níveis de glicose materna, e podem ser um auxiliar efetivo na dieta de pacientes com DMG. O ajuste de medicamentos deve incluir a interrupção dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) e estatinas e a instituição de folato e vitaminas pré-natais. Uma avaliação da condição basal de todas as pacientes com diabetes deve incluir hemoglobina $A_{1c}$, exame oftalmológico, eletrocardiograma, avaliação da excreção de proteína na urina, concentração de creatinina sérica e nível do hormônio estimulador da tireoide. Estudos laboratoriais de pré-eclâmpsia basal também são recomendados.

O plano de avaliação fetal inclui ultrassonografia para confirmar datas e viabilidade; esse procedimento é realizado pelo provedor de cuidados obstétricos da paciente. Também é realizado rastreamento pré-natal no segundo trimestre, procurando por marcadores séricos sugestivos de DTNs ou síndrome de Down; translucência nucal por ultrassonografia e uma ultrassonografia de nível 2 para avaliar anomalias congênitas e um ecocardiograma fetal.

### Controle da glicemia

A meta do tratamento para o diabetes pré-gestacional é o melhor nível possível de hemoglobina $A_{1c}$, sem hipoglicemia excessiva.[11] Esse resultado é obtido pelos ajustes frequentes de insulina e o automonitoramento da glicemia pelo menos 4 vezes/dia. As metas específicas para o DMG e o diabetes pré-gestacional são a concentração de glicose em jejum de 65 a 95 mg/dℓ, concentração de glicose pós-prandial de 1 hora de menos de 140 mg/dℓ, e concentração de glicose de 2 horas de menos de 120 mg/dℓ. Esse resultado é alcançado melhor pelo monitoramento contínuo da glicemia,[A9] seja por bomba de insulina ou pelo uso de doses múltiplas de insulina, incluindo insulina basal, intermediária e de longa ação, com insulina de ação rápida em *bolus* pré-prandial para cobrir a carga de carboidratos prevista.[11b] Esse esquema exige o automonitoramento da glicemia 6 ou 7 vezes/dia, de modo que pode ser difícil cumprir. Além disso, o risco para hipoglicemia grave pode limitar esses alvos glicêmicos, especialmente em mulheres com diabetes tipo 1. A vigilância extrema é necessária para evitar hipoglicemia grave, particularmente nas 7ª a 12ª semanas, quando as necessidades de insulina são as mais baixas durante a gravidez. Em pacientes com diminuição da percepção de hipoglicemia, o risco de hipoglicemia noturna é significativo, e os parceiros das pacientes devem ser orientados sobre esse risco.

Análogos da insulina estão sendo usados com maior frequência. Dos análogos de ação rápida, existem dados de que a insulina lispro não cruza a placenta; ainda não há dados sobre a insulina asparte. Embora a insulina glargina de longa ação esteja sendo usada na gravidez, sua transferência placentária não é conhecida, e há preocupações teóricas sobre sua ligação ao receptor do fator de crescimento semelhante à insulina e seu potencial mitogênico.

Dos agentes orais para os quais existem dados, a gliburida é segura e eficaz em mulheres com DMG, e é mais eficaz do que a metformina nesse cenário.[A10] Os agentes orais são menos úteis quando há resistência significativa à insulina e DM2, de modo que a insulina continua a ser o "padrão-ouro" nesse grupo. A metformina não parece aumentar o risco de anomalias congênitas ou aborto espontâneo, mas cruza a placenta. Mulheres com a síndrome do ovário policístico (SOP) tratada com metformina podem recuperar a fertilidade e devem ser orientadas para usar métodos de contracepção. Ensaios clínicos recentes apoiam a segurança da metformina no segundo e no terceiro trimestres da gravidez. Nos EUA, a metformina ainda não é recomendada para o tratamento do DM2 na gravidez ou do DMG. Existem dados inadequados de meglitinidas e glitazonas durante a gravidez.

### Monitoramento materno e fetal

Durante a gravidez são necessários o aumento da vigilância e a avaliação contínua para o desenvolvimento de complicações, incluindo hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, agravamento da nefropatia e retinopatia. As incidências de retinopatia em mulheres com DM1 e DM2 são de 34 a 50% e 3 a 5%, respectivamente. A nefropatia é detectada em 4% das gestantes diabéticas e está associada com aumento das taxas de morbidade maternal e perinatal. A maioria dos estudos concorda que a gravidez acelera a progressão da nefropatia, mas a reversibilidade dessa complicação não está definida. A maioria dos estudos revela agravamento da retinopatia nas gestantes semelhante ao que ocorre durante o mesmo período em pacientes não grávidas. O nível de gravidade da retinopatia antes da gravidez é mais preditivo de agravamento durante a gravidez, e o tratamento é recomendado antes da concepção.

### Trabalho de parto e parto

Durante o trabalho de parto e o parto, é necessário um controle rigoroso da glicemia para evitar hipoglicemia neonatal decorrente de hiperinsulinemia no nascimento. A meta é manter os níveis da glicose sérica de 72 a 144 mg/dℓ. O uso de gotejamento de insulina com infusão de glicose durante o trabalho de parto ativo é recomendado. Logo após o parto, as necessidades de insulina caem para os níveis da pré-gravidez. A necessidade de insulina deve ser de metade a dois terços dos requisitos pré-gravidez, com uma necessidade ainda menor encontrada em lactantes.

### Considerações pós-parto

Quinze a 25% das gestantes com DM1 desenvolvem tireoidite pós-parto, de modo que todas as pacientes necessitam de medições pós-parto do hormônio tireoestimulante (TSH) e um período de acompanhamento de 6 meses. Outras recomendações pós-parto são para reiniciar os IECAs e monitorar rigorosamente infecções. É importante discutir a prevenção do DM na prole e abordar a contracepção. É mais importante recomendar um método contraceptivo eficaz que seja aceitável pela paciente. Os estrogênios orais podem aumentar os triglicerídios, e os contraceptivos orais (COs) e injetáveis contendo apenas progesterona podem aumentar a resistência à insulina. Contraceptivos orais combinados em doses baixas e dispositivo intrauterino de liberação de progestina parecem ter pouco efeito na glicose.

A insulina é aceitável para lactantes, e os dados limitados sugerem que a gliburida e a metformina também sejam medicamentos seguros. Um pequeno estudo revelou que a gliburida não é excretada no leite materno e que a metformina é excretada em uma quantidade pequena que provavelmente não é clinicamente significativa.

## PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

As complicações maternas do DM podem ser afetadas pela gravidez e podem afetar a evolução da gravidez. Pacientes com nefropatia manifestam aumento da proteinúria e risco de progressão de doença renal, especialmente se a concentração de creatinina sérica for superior a 1,4 mg/dℓ. Há aumento de risco para hipertensão que é observado em 30% das pacientes durante o primeiro trimestre e em 75% das pacientes no terceiro trimestre. A neuropatia autônoma pode se agravar, considerando que se manifesta como agravamento da gastroparesia,

hipotensão ortostática e redução da percepção de hipoglicemia. Pacientes com DM de longa data podem necessitar de avaliação para cardiopatia isquêmica, o que pode prejudicar a capacidade do coração de atender às demandas cardiovasculares da gravidez. As gestantes também correm risco de hiperlipidemia e pré-eclâmpsia. O DM aumenta o risco de parto operatório e para infecções, as mais comuns das quais são ferimentos, trato urinário e respiratório.

A cetoacidose diabética pode ser precipitada pelo uso de esteroides para a maturidade pulmonar fetal, hiperêmese, infecção e descumprimento dos esquemas de insulina. A acidose pode ocorrer mais rapidamente e em níveis mais baixos de glicose em gestantes do que em pacientes não grávidas. Há taxa de mortalidade fetal elevada associada com a cetoacidose diabética (9 a 10%), e as pacientes devem ser monitoradas em UTI.

### Efeitos fetais e neonatais

Há risco aumentado de aborto espontâneo, perda fetal, anomalias congênitas, pré-eclâmpsia e parto prematuro em pacientes com diabetes (Figura 226.4). O controle glicêmico insatisfatório durante a gravidez, especialmente no DM2 e DMG, está associado também com a macrossomia (recém-nascido pesando > 4.000 g) e hipertrofia do septo interventricular fetal. O controle insatisfatório também está associado com os efeitos de doença vascular materna e doença renal e cetoacidose, que incluem perda fetal, pré-eclâmpsia e baixo peso no nascimento. Um estudo salientando as diferenças nas causas de perda da gravidez em mães com DM1 e DM2 comparou a histologia placentária de pacientes com DM1 e DM2 e detectou aumento dos infartos histológicos no DM2, sugerindo uma causa vascular em vez de glicêmica das complicações da gravidez e sinais de desenvolvimento anormal de placentas de pacientes com DM1.

As complicações neonatais incluem síndrome do desconforto respiratório (SDR), hipoglicemia, hipocalcemia, hipertrofia cardíaca, hiperbilirrubinemia e policitemia. O risco para hipoglicemia pode ser melhorado pelo controle cuidadoso da concentração de glicose materna durante o trabalho de parto e parto. A normalização da concentração de glicose materna previne hiperinsulinemia no feto e atenua o risco de hipoglicemia neonatal.

### Efeitos maternos

DMG é um marcador de DM2; 50% das pacientes desenvolverão DM2 em 7 a 10 anos, e em geral, 70% desenvolverão a doença. As pacientes que tiveram DMG necessitaram de exames direcionados na visita de 6 semanas após o parto, rastreamento anual e recomendações para a modificação do estilo de vida para reduzir o risco cardiovascular. Os filhos das pacientes com DMG e DM2 correm risco aumentado de obesidade e intolerância à glicose.

## DOENÇA HEPÁTICA NA GRAVIDEZ

Doença hepática detectada durante a gravidez pode ser exclusiva da gravidez, pode representar doença hepática subjacente desmascarada durante a gravidez ou pode ter se desenvolvido durante a gravidez.[12] A maioria dos resultados das provas de função hepática não é alterada pela gravidez, com a exceção de elevação dos níveis de fosfatase alcalina (que é produzida pela placenta) de fibrinogênio e redução dos níveis séricos de albumina.

A Tabela 226.9 apresenta as doenças hepáticas relacionadas à gravidez. Essa discussão salienta as doenças exclusivas da gravidez e aquelas doenças para as quais existem considerações específicas de tratamento durante a gravidez.

### Doenças hepáticas exclusivas da gravidez

### COLESTASE INTRA-HEPÁTICA DA GRAVIDEZ (COLESTASE OBSTÉTRICA)

#### DIAGNÓSTICO

A colestase intra-hepática da gravidez (CIHG) ou colestase obstétrica afeta 0,5 a 2% das gestantes, embora na Bolívia e no Chile sejam observadas taxas de 4 a 28%. A CIHG se manifesta mais comumente no final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre da gravidez com prurido intenso acompanhado por elevação dos níveis séricos de ácidos biliares e, muitas vezes, das transaminases e do tempo de protrombina (TP). A CIHG é, provavelmente, uma doença metabólica de etiologia multifatorial caracterizada na maioria dos casos por variação genética nos

transportadores e receptores biliares que regulam a homeostase dos ácidos biliares. A CIHG é mais comum nas pacientes com hepatite C subjacente, de modo que é importante realizar o rastreamento de todas as pacientes com sorologia para hepatite C. A CIHG está associada com trabalho de parto prematuro, coloração do mecônio, hipoxia fetal e morte fetal repentina.

| Tabela 226.9 | Doenças hepáticas e gravidez. |
|---|---|
| **EXCLUSIVAS DA GRAVIDEZ** | |
| Esteatose hepática aguda da gravidez | |
| Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) | |
| Hiperêmese gravídica | |
| Colestase intra-hepática da gravidez (CIHG) | |
| Pré-eclâmpsia e eclâmpsia | |
| **INCIDÊNCIA AUMENTADA DURANTE A GRAVIDEZ** | |
| Síndrome de Budd-Chiari | |
| Hepatoxicidade fármaco-induzida | |
| Cálculos biliares | |
| Transplante de fígado | |
| Sepse | |
| Hepatite viral | |
| **CONDIÇÃO SUBJACENTE QUE PODE SER REVELADA** | |
| Hepatite autoimune | |
| Cirrose | |
| Hepatites B e C | |
| Cirrose biliar primária | |
| Colangite esclerosante primária | |
| Doença de Wilson | |

Modificada de Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2012; 16:247-269.

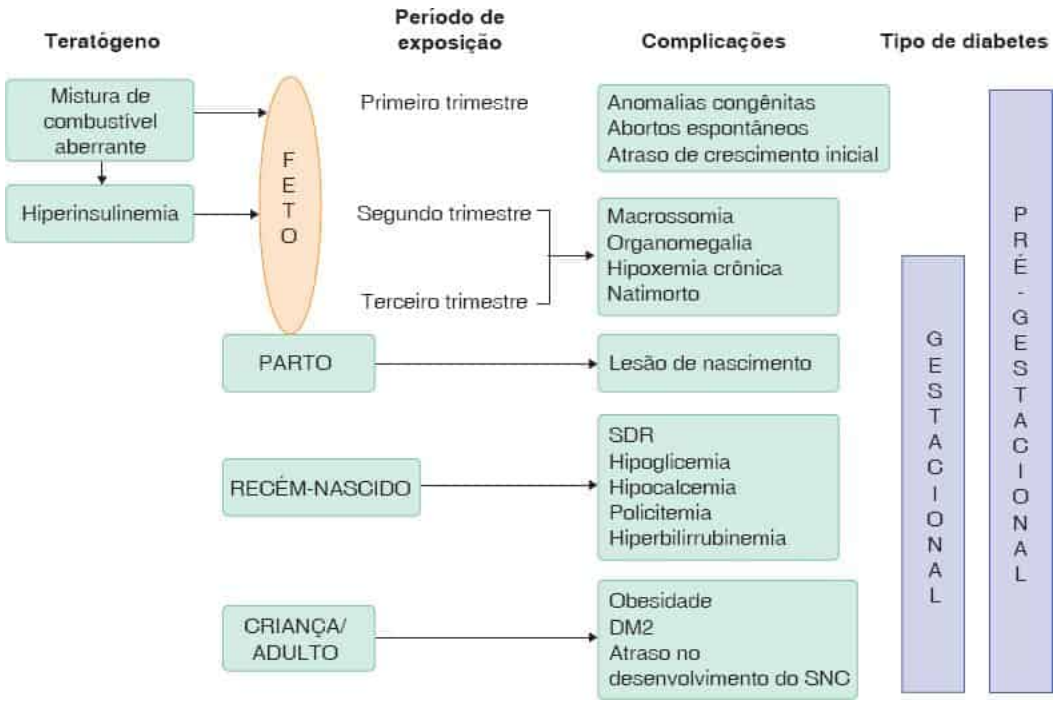


**FIGURA 226.4 Efeitos fetais, neonatais e na infância de exposição à hiperglicemia.** SNC = sistema nervoso central; SDR = síndrome de desconforto respiratório; DM2 = diabetes melito do tipo 2.

**TRATAMENTO**

Considerando que nenhum exame pré-natal consegue prever aquelas pacientes em risco de perda fetal, as diretrizes de consenso recomendam o parto na 37ª a 38ª semanas de gestação em pacientes com elevação significativa dos níveis séricos de ácidos biliares (≥ 40 μmol/ℓ). O tratamento de escolha consiste em ácido ursodesoxicólico em 10 a 15 mg/kg que promove melhora sintomática e bioquímica. Não há estudos que demonstrem um efeito benéfico no desfecho da gravidez.

## PRÉ-ECLÂMPSIA E ECLÂMPSIA

Conforme discutido anteriormente, a pré-eclâmpsia pode estar associada com anormalidades hepáticas, incluindo edema e infarto hepático, hematoma subcapsular, laceração hepática e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia).

## HIPERÊMESE GRAVÍDICA

Hiperêmese gravídica, definida como náuseas e vômitos persistentes graves na gravidez com perda de peso, cetose ou desidratação, pode estar associada com elevações das transaminases em 50 a 60% dos casos.

**TRATAMENTO**

O tratamento é de suporte com reidratação, antieméticos e reposição de vitaminas, com frequência exigindo hospitalização. A reposição com líquidos orais muitas vezes pode ser realizada, considerando que os cateteres intravenosos de longa permanência têm sido associados com risco significativo para trombose e infecções. A hiperêmese gravídica geralmente é uma condição reversível, sem dano hepático permanente.

## ESTEATOSE HEPÁTICA AGUDA DA GRAVIDEZ

### DIAGNÓSTICO

A esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG) é uma condição rara com frequência estimada de 5 casos por 100.000 gestações. A EHAG se manifesta mais comumente no terceiro trimestre da gravidez e no período pós-parto; na sua forma mais grave pode estar associada com insuficiência hepática aguda e necessidade para transplante de fígado. As taxas de mortalidade materna foram consideradas anteriormente em torno de 20%, mas um estudo recente do Reino Unido detectou taxas de mortalidade materna de 2% e perinatal de 11%. Os critérios de Swansea foram validados recentemente como ferramenta para o diagnóstico da EHAG (Tabela 226.10).

### PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade materna foi estimada em 18%. A EHAG está associada com um defeito hereditário na betaoxidação mitocondrial de ácidos graxos. O defeito resulta no acúmulo de metabólitos tóxicos produzidos pelo feto e placenta que, após entrar na circulação materna, são depositados no fígado materno. O diagnóstico é clínico, baseado nos achados descritos na Tabela 226.10. As anormalidades da função hepática podem ser graves e hipoglicemia é um sinal prognóstico ruim. Qualquer pessoa com evidências de insuficiência hepática deve ser examinada em um centro de transplante o mais rápido possível.

| Tabela 226.10 | Critérios diagnósticos de Swansea para esteatose hepática aguda da gravidez. |
|---|---|

Seis ou mais das seguintes manifestações na ausência de outra explicação:

- Vômitos
- Dor abdominal
- Polidipsia/poliúria
- Encefalopatia
- Bilirrubina elevada
- Hipoglicemia
- Urato elevado
- Leucocitose
- Ascite ou fígado brilhante na ultrassonografia
- Transaminases elevadas
- Amônia elevada
- Insuficiência renal
- Coagulopatia
- Esteatose microvesicular ou biopsia hepática

De Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002; 51:876-880.

## Doença hepática preexistente ou de início recente durante a gravidez

A maior importância do reconhecimento de doença hepática na gravidez é para a saúde materna e para aquelas doenças nas quais a falta de tratamento resulta em uma alta taxa de transmissão vertical para o feto ou recém-nascido.

## HEPATITE VIRAL

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) (Capítulo 139) tornou-se uma condição cada vez mais importante e prevalente na gravidez; as taxas de transmissão vertical do HCV de mãe para filho são de 5 a 10% e atingem 22% quando há coinfecção pelo HIV. Novas diretrizes de rastreamento levarão a um rastreamento mais universal nessa faixa etária. A modalidade de parto não tem impacto nas taxas de transmissão vertical. Quanto mais elevada a carga viral e quanto maior a duração das membranas rompidas, maior o risco para transmissão. É muito mais provável que a infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) e pelo herpes-vírus simples (HSV) seja grave em gestantes. Essa infecção, sobretudo no terceiro trimestre da gravidez, pode estar associada com doença fulminante e altas taxas de mortalidade materna e perinatal. Todas as gestantes com o início recente de hepatite também devem ser submetidas a rastreamento para citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV).

**TRATAMENTO**

Todas as gestantes nos EUA são submetidas a rastreamento para o vírus da hepatite B (HBV) com pesquisa do antígeno de superfície da hepatite B (Capítulo 139). Todos os recém-nascidos de mulheres positivas são tratados com imunoglobulina humana anti-hepatite B nas 12 horas após o parto e recebem a primeira dose da vacina HBV por ocasião do nascimento. Esse esquema é menos efetivo em mães com alta carga viral ou na presença de hepatite B e positividade do antígeno.

Os riscos fetais envolvidos no uso de interferona durante a gravidez superam seus benefícios. Todos os medicamentos anti-HBV orais utilizados atualmente (incluindo lamivudina, entecavir e adefovir) são classificados pela FDA como categoria C na gravidez, exceto telbivudina e tenofovir, que são medicamentos de categoria B na gravidez. A transmissão vertical de HCV ocorre, mas os dados que apoiam as recomendações para a prevenção são limitados. A ribavirina e a interferona são contraindicadas durante a gravidez.

## DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

A doença hepática crônica pode estar associada com anovulação, amenorreia e infertilidade. Desse modo, é raro ver gestantes com descompensação hepática significativa e cirrose. Pacientes com hipertensão portal, hepatite autoimune, doença de Wilson, massas hepáticas e transplante de fígado bem-sucedido deverão ser observadas durante a gravidez.

**TRATAMENTO**

O manejo dessas pacientes demanda conhecimento da evolução de suas condições durante a gravidez e o reconhecimento da importância de continuar o tratamento pré-gravidez.

A hipertensão portal (Capítulo 144) de qualquer causa será afetada pelo aumento do volume de sangue durante a gravidez, exigindo acompanhamento cuidadoso e tratamento de varizes esofágicas e aneurisma da artéria esplênica. Os betabloqueadores devem ser mantidos e uma endoscopia basal deve ser realizada precocemente com o propósito de laqueadura das varizes maiores.

A hepatite autoimune (Capítulo 140) melhora consideravelmente com a imunossupressão, de modo que muitas mulheres recuperam a fertilidade com o tratamento. A imunossupressão com esteroides e azatioprina deve prosseguir para evitar recidiva e progressão da doença. A colestase associada com a cirrose biliar primária pode ser tratada com o ácido ursodesoxicólico conforme especificado para colestase intra-hepática da gravidez.

Como as mulheres com hepatite autoimune, as pacientes com doença de Wilson tratada (Capítulo 200) recuperam a fertilidade. A terapia de quelação deve ser mantida, considerando que a interrupção está associada com aumentos acentuados dos níveis de cobre e pode levar à insuficiência hepática fulminante.

As massas hepáticas são mais comumente adenomas benignos, hiperplasia nodular focal ou hemangiomas em mulheres em idade fértil. O acompanhamento cuidadoso dessas massas sensíveis aos estrógenos é importante, porque aumento e hemorragia podem ser complicações da gravidez.

## RESUMO

Mulheres em idade fértil com condições clínicas crônicas se beneficiam de forma acentuada da orientação preconceptiva e das intervenções que abordam o controle das suas doenças e a segurança de seus medicamentos. Pacientes com doenças clínicas agudas ou crônicas necessitam de uma equipe multiprofissional que entenda os riscos maternos e fetais relacionados à doença subjacente e à doença não tratada. A gravidez é uma janela de oportunidade para abordar a saúde materna, e a resposta materna para a gravidez pode ser preditiva de risco futuro. A consulta pós-parto de 6 semanas, em vez de ser o final dos cuidados da gravidez, deve representar o início dos cuidados de saúde a longo prazo de uma mulher.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1b. Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ*. 2019;364:89-103.

A1. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407-417.

A2. Churchill D, Duley L, Thornton JG, et al. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD003106.

A3. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:1282-1291.

A4. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-622.

A5. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:695-703.

A5b. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374:434-443.

A6. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127:1650-1655.

A7. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1673-1683.

A8. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD010660.

A8b. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, et al. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. *N Engl J Med*. 2021;384:895-904.

A9. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:2347-2359.

A10. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:55-59.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG practice bulletin no. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:211-214.

1b. Ahn R, Gonzalez GP, Anderson B, et al. Initiatives to reduce maternal mortality and severe maternal morbidity in the United States: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020;173:S3-S10.

1c. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2743-2754.

2. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med*. 2015;372:124-133.
3. Reidy KJ, Hjorten RC, Simpson CL, et al. Fetal-not maternal-APOL1 genotype associated with risk for preeclampsia in those with African ancestry. *Am J Hum Genet*. 2018;103: 367-376.
4. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1-11.
4b. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1690-1702.
5. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:plGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13-22.
6. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387:999-1011.
7. Sedhai YR, Golamari R, Salei A, et al. May-Thurner syndrome. *Am J Med Sci*. 2018;355: 510-514.
8. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2019;380:1139-1149.
8b. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2128-2141.
8c. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37:27-40.
9. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45:103-118.
9b. Linnemann B, Seelbach-Goebel B, Heimerl S, et al. How do we treat pregnancy-related venous thromboembolism? *Hamostaseologie*. 2020;40:54-63.
10. Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. Asthma during pregnancy: exacerbations, management, and health outcomes for mother and infant. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:160-173.
11. Mukerji G, Feig DS. Pharmacological management of gestational diabetes mellitus. *Drugs*. 2017;77:1723-1732.
11b. Buschur EO, Polsky S. Type 1 diabetes: management in women from preconception topostpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:952-967.
12. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:933-945.

**Mulher de 30 anos, Gesta1Para0, está na 36ª semana de gravidez e procura assistência médica por causa de dor no quadrante superior direito do abdome. Ela nega náuseas, vômitos, alteração da cor da urina ou das fezes ou modificação da dor com a alimentação. No entanto, refere cefaleia contínua e "manchas" na visão. Os achados nos exames laboratoriais foram nível sérico de aspartato aminotransferase (AST) de 82 (limite de referência superior = 40), nível de hemoglobinaa de 14,3, concentração de creatinina de 1,0 e contagem de plaquetas de 100.000. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Colelitíase.
- B. Hepatite aguda.

C. Colestase da gravidez.

D. Pré-eclâmpsia.

E. Síndrome de enxaqueca.

Concluir questão

**Você está atendendo uma paciente de 36 anos com história de diabetes melito do tipo 2 (DM2) há 6 anos. Ela tem feito uso errático de metformina, 500 mg/dia, e insulina basal. A paciente nunca engravidou, mas está considerando a possibilidade de formar uma família. Qual é a orientação mais importante que você pode dar a ela?**

A. Ela não tem mais idade para iniciar uma família.

B. Ela precisa atingir a normoglicemia e normalizar o nível de hemoglobina $A_{1c}$ antes de engravidar.

C. Ela precisará manter controle rígido do diabetes durante a gravidez; portanto, ela deve marcar uma consulta assim que tiver um resultado positivo no teste de gravidez.

D. Ela precisa fazer exame oftalmológico antes da gravidez.

E. Ela deve procurar um nefrologista para avaliar a função renal antes da gravidez.

Concluir questão

**Mulher de 24 anos, Gesta2Para1, que você acompanha por causa de asma, marca consulta na 14ª semana de gestação. Ela refere agravamento do quadro asmático, precisando usar a medicação inalatória de resgate 2 ou 3 vezes/dia e episódios de despertar noturno. A paciente nega dor torácica, infecção recente das vias respiratórias superiores, refluxo gastresofágico ou novas exposições. Qual é a causa mais provável da exacerbação da asma dessa gestante?**

A. Os efeitos normais da gravidez.

B. A sobrecarga de trabalho e o aumento de consumo de oxigênio associados com a gravidez.

C. Ela suspendeu o uso do esteroide inalatório e a medicação de controle por causa de preocupação com os efeitos fetais dos medicamentos.

D. Ela reduziu a prática de exercícios físicos.

E. O estresse do trabalho, da gravidez e da privação de sono.

Concluir questão

**Mulher de 28 anos, primigesta, que se encontra na 8ª semana de gestação, procura assistência médica em razão de dor na perna esquerda. Ela foi avaliada no pronto-socorro local e retornou recentemente de uma viagem de carro de 2.200 km. A paciente foi orientada a usar anti-inflamatórios não esteroides e elevar a perna esquerda. Ela se queixa de náuseas e vômitos significativos durante a gravidez. Os achados no exame físico são benignos, com edema mínimo na panturrilha esquerda. Qual deve ser a recomendação para essa paciente?**

- A. Radiografia da perna esquerda (do joelho ao tornozelo).
- B. Ultrassonografia com Doppler da perna esquerda para descartar trombose venosa profunda (TVP).
- C. Reduzir a prática de exercícios físicos, sobretudo exercícios aeróbicos.
- D. Pesquisar síndrome das pernas inquietas associada à gravidez.
- E. Encorajar reidratação oral para desidratação.

Concluir questão

**Mulher de 32 anos com bom estado de saúde, exceto por hipertensão arterial crônica, informa que está planejando engravidar o mais cedo possível. A pressão arterial dela está bem controlada com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA); a paciente não tem lesão de órgãos-alvo e a pressão arterial (PA) no momento da consulta é 116/80 mmHg. Ela gostaria de saber qual seria a recomendação terapêutica para a hipertensão arterial durante a gravidez.**

- A. Manter o esquema medicamentoso atual.
- B. Suspender a medicação agora na antecipação da gravidez.
- C. Manter a medicação atual até o diagnóstico de gravidez, então suspender o IECA e monitorar a PA. Se for necessário um anti-hipertensivo, usar labetalol.
- D. Orientar que o risco de pré-eclâmpsia é tão alto que não seria recomendável engravidar.
- E. Trocar a medicação agora para um agente mais seguro para a gravidez.

Concluir questão

227

# MENOPAUSA

NANETTE SANTORO E GENEVIEVE NEAL-PERRY

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A *menopausa* é definida como a cessação permanente da menstruação e é a culminação de um processo de envelhecimento reprodutivo que ocorre tipicamente na quinta à sexta décadas de vida, com idade mediana de 52,5 anos. A menopausa é, tipicamente, definida como amenorreia durante um período mínimo de 12 meses. No entanto, essa definição depende de a mulher ter ciclos menstruais com algum grau de regularidade. Mulheres que estão com 45 anos ou mais apresentam 90% de probabilidade de nunca mais ter outro ciclo menstrual após um período de 12 meses de amenorreia. Por outro lado, mulheres mais jovens apresentam probabilidade substancialmente maior de ter menstruações subsequentes. O último ciclo menstrual (UCM) é precedido, mais frequentemente, por vários anos de instabilidade na ciclicidade menstrual e secreção de hormônios; esse processo é denominado transição da menopausa e geralmente tem a duração de 4 anos, com uma ampla variação sobre essa média.[1] As mulheres mais jovens que entram nessa transição tendem a ter mais sintomas e duração mais longa, enquanto aquelas que entram nessa fase mais tarde na vida apresentam maior probabilidade de ter uma transição mais rápida para o UCM.

Inúmeros fatores influenciam a cronologia do UCM em cada mulher. Fatores genéticos e familiares são dados importantes – conhecer a idade da mãe da paciente por ocasião do UCM é um forte indicador de quando ela provavelmente terá seu próprio UCM. Os fatores genéticos, ambientais, raciais/étnicos e ginecológicos conhecidos associados com o momento do UCM estão resumidos na Tabela 227.1.

*A transição da menopausa* se refere aos processos de envelhecimento reprodutivo que envolvem alteração do ciclo menstrual, irregularidade menstrual e ruptura dos padrões hormonais reprodutivos normais e mecanismos de *feedback* que caracterizam os ciclos férteis de mulheres entre 40 e 50 anos.[2] Os padrões de produção de hormônios reprodutivos são alterados de modo que os ciclos se tornam mais curtos, mais esporádicos e a produção de progesterona diminui. Os níveis do hormônio foliculoestimulante (FSH) se elevam esporadicamente porque o reservatório folicular remanescente (reserva ovariana) exige cada vez mais estimulação para produzir um folículo pré-ovulatório. Por fim, o FSH não consegue manter a foliculogênese e a menstruação se torna irregular. Como a reserva ovariana aumenta e diminui durante esse período de transição, os ciclos não são interrompidos abruptamente. Em vez disso, os ciclos ovulatórios e anovulatórios geralmente se alternam de modo aleatório. Esse processo resulta em flutuações hormonais que podem ser debilitantes para muitas mulheres. Desse modo, os sintomas da menopausa não aparecem simplesmente com o UCM, ocorrendo em geral durante toda a transição, embora possam ser intensificados com o passar do tempo durante a transição. Em muitas mulheres os sintomas surgem no início da transição da menopausa e pioram no final da transição durante o período pós-menopausa inicial. Os estágios do envelhecimento reprodutivo são apresentados na Tabela 227.2.

**Tabela 227.1** **Alguns fatores conhecidos que influenciam a idade na menopausa.**

| FATOR | DIREÇÃO | GRAU |
|---|---|---|
| **GENÉTICO/FAMILIAR** | | |
| *CYP3A4* e *CYP1B1* | Menopausa precoce | Interação com tabagismo |
| *MSH6* | Menopausa precoce | Reparo do emparelhamento errôneo do DNA |

| | | |
|---|---|---|
| *MCM8* | Menopausa precoce | |
| Polimorfismo de PvuII RE | Menopausa precoce, histerectomia | 6 meses |
| Síndrome de Turner mosaico | Menopausa precoce | Variável |
| X frágil | Menopausa precoce | Variável |
| **AMBIENTAL** | | |
| EDCs | Menopausa precoce | 1,8 a 3,8 anos |
| Grandes altitudes | Menopausa precoce | 1 a 1,5 ano |
| **ESTILO DE VIDA** | | |
| Tabagismo | Menopausa precoce | 1 a 2 anos |
| Baixo nível socioeconômico | Menopausa precoce | 1 a 2 anos |
| Uso de contraceptivo oral | Menopausa tardia | 6 meses |
| **RACIAL/ÉTNICO** | | |
| Afro-americanas | Menopausa precoce* | 2 anos |
| Etnicidade hispânica | Menopausa precoce | 2 anos |
| Etnicidade asiática | Menopausa tardia | 1 a 2 anos |
| **CARACTERÍSTICAS MENSTRUAIS** | | |
| Ciclos mais curtos (< 26 dias) | Menopausa precoce | 1,4 ano |
| Paridade mais alta | Menopausa tardia | |

*Relativa às mulheres caucasianas.
EDCs = produtos químicos desreguladores endócrinos; RE = receptor de estrógeno.

A *determinação da proximidade de uma mulher de seu UCM* tem implicações importantes para a saúde geral de várias maneiras. A mulher com UCM precoce passará um período maior da sua vida em um estado de deficiência relativa de estrogênio, que terá consequências na sua saúde óssea e pode ter consequências também para sua saúde cardiovascular. Mulheres com UCMs tardios são mais propensas para doenças relacionadas ao estrogênio, tais como cânceres de mama e de endométrio. Mulheres que ainda não manifestaram 12 meses de amenorreia podem desejar saber quando podem interromper com segurança o uso de contracepção. Finalmente, mulheres que sejam sintomáticas podem querer ter a capacidade de prever a provável duração de seus sintomas.

Infelizmente, não existe um exame complementar definitivo que consiga prever o UCM de modo infalível. No entanto, o nível sérico do hormônio antimülleriano (AMH), um peptídio da família do fator transformador de crescimento beta sintetizado pelas células granulosas, é um representante confiável da reserva ovariana.[2b] Se o nível de AMH estiver baixo, isso ajuda a fazer uma estimativa da cronologia do UCM. Outras medidas, como o FSH ou as inibinas, em geral não são recomendadas para esse propósito, em parte porque – ao contrário do AMH – os níveis desses hormônios (FSH ou inibinas) flutuam durante todo o ciclo menstrual.

As diretrizes atuais para o manejo da menopausa concordam que apenas tratamento sintomático é indicado para essa transição normal da vida. Portanto, a parte remanescente deste capítulo será direcionada para os sintomas comuns da menopausa, a efetividade dos tratamentos hormonais e não hormonais e o equilíbrio de riscos e benefícios do tratamento que facilitam a tomada de decisão compartilhada com as pacientes.

## CONSEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS E TRANSIÇÃO DA MENOPAUSA

O cérebro é rico em receptores de estrogênios (REs) e especula-se que a sinalização do RE medeie múltiplos processos-chave no sistema nervoso central (SNC), incluindo, mas não se limitando a, efeitos neurotróficos e neuroproteção.[3] Menopausa e avanço da idade impõem efeitos adversos no SNC.

Estudos em seres humanos e em não humanos demonstram as diferenças sexuais na estrutura e na função do hipocampo e no lobo temporal que se acredita estarem relacionadas às diferenças nos efeitos organizacionais e ativacionais do estradiol no desempenho da memória. Especula-se que diferenças estruturais mediadas pelo estrogênio no hipotálamo sejam traduzidas em função executiva superior nas mulheres. Consequentemente, ansiedade e alterações de humor são mais comuns em mulheres na perimenopausa e nas mulheres que entraram recentemente na menopausa, sobretudo aquelas com história pregressa de disfunção do humor.[4,5] O hipogonadismo da menopausa seria um motivo para as mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa precoce frequentemente se queixarem de perda de memória e de incapacidade de se concentrar. No entanto, estudos em mulheres na menopausa relatam resultados conflitantes no tocante aos benefícios da terapia hormonal na atenção e nas funções executivas, memória de trabalho espacial e não espacial, bem como memória verbal.[6] Além disso, muitas dessas funções executivas se recuperam espontaneamente alguns anos após a menopausa. Por último, as mudanças relacionadas à idade em esteroides derivados do cérebro são consideradas responsáveis pelo aumento da incidência de demência.

A *saúde óssea* é afetada significativamente pelos esteroides gonadais.[7] Durante a transição da menopausa, as concentrações séricas de estradiol e estrona diminuem até 90%. Esse processo é acompanhado por um período de perda óssea acelerada e progressiva. A sinalização reduzida de estrogênio na menopausa interrompe o equilíbrio do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (κβ) (aumentado) e das concentrações de osteoprotegerina (reduzidas); o efeito final é aumento da atividade osteoclástica, reabsorção óssea acelerada e taxas atenuadas de remodelagem óssea. Consequentemente, os marcadores de formação e reabsorção óssea estão aumentados significativamente no soro e na urina de mulheres na menopausa. As alterações da densidade mineral óssea (DMO) são iniciadas lentamente durante a perimenopausa precoce. Com o advento da pós-menopausa precoce, a perda da DMO acelera, com taxas anuais de perda de aproximadamente 1,8 a 2,3% na coluna vertebral e 1,0 a 1,4% no colo do fêmur e até 30% de perda óssea trabecular e 10% de perda óssea cortical ao longo dos 6 a 10 anos abrangendo a perimenopausa e o período inicial da menopausa. A fisiologia óssea alterada resulta em aumento de risco para a osteoporose e taxas de fratura de 50 a 100% mais altas. O estrogênio atenua a perda óssea de forma dose-dependente.

*Ganho ponderal e alteração da distribuição de gordura* são queixas comuns das mulheres na perimenopausa e na menopausa e transcendem a condição socioeconômica e a raça. As mulheres de meia-idade tendem a ganhar aproximadamente 0,68 kg. É importante salientar que o tecido adiposo, um órgão endócrino, expressa receptores de estrogênio e especula-se que o estrogênio aumente a lipólise de adipócitos. Desse modo, é razoável teorizar que a menopausa impulsiona alterações fisiopatológicas do tecido adiposo.

O aumento da adiposidade central,[8] um estado fisiológico que é caracterizado por inflamação crônica de baixo grau, também é uma queixa comum das mulheres de meia-idade. A adiposidade central/metabólica está associada com síndrome metabólica e maior risco de mortalidade geral com um aumento de risco quatro vezes maior de morte cardiovascular. Além disso, mulheres obesas na perimenopausa e nos primeiros anos após a menopausa se queixam de fogacho (ondas de calor) mais intenso e frequente, bem como disfunção sexual. As alterações na distribuição de gordura contribuem, em parte, para o risco aumentado de eventos cardiovasculares em mulheres na menopausa.

## SINTOMAS DA MENOPAUSA

Embora existam muitos sintomas relatados pelas mulheres durante a menopausa, é um desafio distinguir as manifestações relacionadas ao envelhecimento daquelas referentes à menopausa. Existem quatro sintomas fundamentais que são considerados como diretamente relacionados à menopausa, com base na associação desses sintomas com a transição e a capacidade de serem tratados com hormônios; consistem em sintomas vasomotores/ondas de calor, ressecamento vaginal, transtornos do sono e transtornos do humor/cognitivos.[8b, 8c]

| Tabela 227.2 | Estadiamento do envelhecimento reprodutivo.[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| **ESTÁGIO** | **REPRODUTIVO (−5 a −3)** | **TRANSIÇÃO DA MENOPAUSA (−2 a −1)** | | **PÓS-MENOPAUSA (+1 a +2)** |
| Subdivisões | Precoce, pico, tardio | Precoce (−2) | Tardio (−1) | Precoce, tardio |
| Faixas etárias (aproximadas) | 13 a 47 | 47 a 49 | 49 a 52 | 50+ |
| Menstruação | Quase sempre regular | Discreta irregularidade | ≥ 60 a 364 dias de amenorreia | Amenorreia |
| Características hormonais | FSH – baixo (aumenta esporadicamente no estágio −3)<br>AMH – alto | FSH esporadicamente elevado<br>AMH – normal a baixo | FSH mais consistentemente elevado<br>AMH – baixo | FSH consistentemente elevado (> 25 UI/ℓ)<br>AMH – indetectável |

O diagrama depura as evidências do paradigma STRAW (Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. *J Clin Endocrinol Meta*. 2012; 97:1159-1168) em um breve item atribuível para ajudar a "posicionar" as mulheres ao longo da transição para a menopausa. Estágio 0 é o último ciclo menstrual (UCM). Marcos clinicamente úteis estão relacionados principalmente à regularidade menstrual. FSH pode ser usado como teste confirmatório quando o contexto clínico não estiver definido. Ensaios de AMH mais novos e altamente sensíveis possibilitam a distinção entre os estágios −1 e +1.
ANH = hormônio antimülleriano; FSH = hormônio foliculoestimulante.

*Sintomas vasomotores* (SVM) são um dos sintomas cardinais da menopausa e são manifestados por até 80% das mulheres. Em um estudo multiétnico de coorte longitudinal da transição da menopausa, constatou-se que os SVM tinham uma duração mediana de 7,4 anos, com persistência média após o UCM de 4,5 anos.[9]

Entretanto, o histórico clínico adicional pode ajudar a prever a duração dos SVM com maior precisão. É importante descobrir quando os SVM surgiram e sua cronologia em relação à menopausa porque as mulheres que manifestam esses sintomas mais cedo terão um período mais longo de SVM e algumas mulheres apresentam SVM por mais de uma década. Aproximadamente 50% das mulheres cujos SVM surgiram antes do período de transição para a menopausa terão SVM persistentes durante 10 anos ou mais após o UCM. As mulheres afro-americanas apresentam também maior probabilidade de ter SVM persistentes do que as mulheres de outros grupos raciais/étnicos; cerca de 40% relatam SVM persistentes durante 10 anos ou mais após o UCM. Fatores adicionais que podem resultar em SVM mais duradouros incluem escolaridade mais baixa, maior estresse percebido, sensibilidade aos sintomas, sintomas de transtorno depressivo maior e existência de ansiedade no momento do primeiro relato de SVM. Finalmente, embora um índice de massa corporal mais alto (IMC) nos primeiros anos após a menopausa esteja associado com SVM mais intensos, o IMC maior por ocasião da menopausa tardia está associado com menos SVM. A tomada de decisão compartilhada sobre o tipo e a duração do tratamento pode ser facilitada se esses fatores adicionais forem levados em conta.[10]

*Ressecamento vaginal, dispareunia e sintomas urogenitais* são menos comuns do que SVM, mas ainda amplamente prevalentes. Dependendo da amostra do estudo e como essas manifestações são questionadas, entre 25 e 57% de mulheres na menopausa relatam sintomas de atrofia urogenital. Há evidências de que esses sintomas sejam tratados inadequadamente. A terminologia mais recente inclui sintomas de ressecamento vaginal independentemente da relação sexual, dispareunia e sintomas urinários associados sob o termo *síndrome geniturinária da menopausa* (SGM). As mulheres podem relatar ressecamento, irritação crônica ou sensação de queimação na vagina e na vulva; as mulheres sexualmente ativas relatam falta de lubrificação com tentativa de relação sexual, dor durante a relação sexual ou sangramento após a relação sexual. Polaciuria, uretrite e infecções urinárias frequentes também podem ocorrer. Acredita-se que todos esses sintomas sejam consequentes a hipogonadismo e ausência de exposição do epitélio vaginal e do sistema urinário ao estrogênio. Ao contrário

dos SVM, os sintomas da SGM não regridem espontaneamente ao longo do tempo. Portanto, o tratamento deve ser prescrito por períodos prolongados.

*Transtornos do sono* são mais comuns nas mulheres, mas também pioram com a idade. Portanto, é um desafio diferenciar entre as alterações relativas ao envelhecimento em comparação com a menopausa. Embora alguns estudos epidemiológicos indiquem que a transição da menopausa agrave transtornos do sono preexistentes e esteja associada a sono ruim, outros observaram pouco efeito independente da insuficiência ovariana no sono, exceto por um pequeno subgrupo vulnerável de mulheres que já apresentavam transtornos do sono. Estudos de mulheres na pré-menopausa que receberam um agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) para provocar redução abrupta do estrogênio indicaram alterações significativas no sono, relacionadas em grande parte à medição subjetiva e menos objetiva de ondas de calor noturnas. Os SVM parecem mediar a interrupção do sono em mulheres na transição da menopausa, em parte pelo incitamento de despertares noturnos. Estudos da arquitetura do sono em mulheres na menopausa demonstram transtornos do sono mais significativos na segunda metade da noite, em associação com comprometimento do sono REM (movimento rápido dos olhos).

Uma complexidade adicional na atribuição dos transtornos do sono à menopausa é a possibilidade de existirem transtornos do sono adquiridos concomitantes. Esses transtornos incluem a apneia do sono e a síndrome das pernas inquietas (SPI) (Capítulo 377). A apneia do sono é diagnosticada por uma avaliação do sono durante a noite. Tipicamente, a testagem por questionário é realizada primeiro para identificar mulheres com histórico de ronco, sonolência diurna e menor percepção do descanso a partir do sono. Os critérios diagnósticos da SPI incluem (1) urgência irresistível para mover as pernas; (2) sintomas que ocorrem em repouso; (3) urgência aliviada pelo movimento; e (4) sintomas que atingem seu máximo à noite ou à tarde. A insônia pode surgir no período da transição para a menopausa, mas também pode ser de longa duração. Mulheres de 35 anos ou mais que apresentam insônia exibem taxas mais elevadas de persistência da mesma. A Tabela 227.3 fornece critérios sucintos de avaliação diagnóstica de transtornos comuns do sono.

*Transtornos disfóricos estão associados com a passagem para a menopausa* de uma forma complexa. A supressão abrupta do estrogênio usando um agonista GnRH em mulheres na pré-menopausa resulta em deterioração do humor.[11] Sintomas depressivos estão associados com ondas de calor (fogacho) noturnas e interrupção do sono, indicando a correlação significação de sono e humor. Múltiplos estudos de coorte identificaram a transição tardia como um período de vulnerabilidade para depressão nas mulheres de meia-idade. É duas a quatro vezes mais provável que as mulheres manifestem depressão maior de aparecimento recente durante a transição para a menopausa do que no período da perimenopausa ou após o UCM. A ansiedade concomitante e as ondas de calor são preditores de depressão maior durante esse período da vida. Embora os níveis absolutos de hormônios não estejam claramente associados com a depressão maior ou sintomas depressivos, a maior variabilidade do FSH, do hormônio luteinizante e do estradiol tem sido associada aos sintomas depressivos.

## TRATAMENTO DE SINTOMAS DA MENOPAUSA

As opções hormonais devem ser reservadas para mulheres com SVM que comprometam a qualidade de vida.[11b] As terapias hormonais incluem estradiol, estrogênios e, quando as mulheres têm útero, progestina. Os riscos e efeitos colaterais da terapia hormonal são modulados pela via de administração, pela formulação hormonal, pela idade, pelo período de tempo transcorrido desde o UCM e pela existência ou não de útero, bem como morbidades coexistentes tais como doença cardiovascular, demência e diabetes melito.[12,13]

A ocorrência de *neoplasia uterina* aumenta em condições de exposição crônica ao estrogênio sem oposição em mulheres com o útero intacto. Portanto, a indicação primária da terapia de progesterona durante a menopausa é a prevenção de hiperplasia endometrial induzida pelo estradiol e câncer. Entre as progestinas comumente prescritas estão acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona e progestina micronizada (progesterona nativa). A progestina administrada de modo contínuo ou sequencial fornece proteção endometrial adequada. No entanto, existe controvérsia sobre se a progestina micronizada protege o útero tão efetivamente quanto a progestina sintética.

Risco de *câncer de mama* e terapia hormonal da menopausa são relatados tanto no ensaio clínico de controle randomizado como nos estudos observacionais. Diferentes tipos de formulações hormonais da menopausa, a

duração da terapia e o período em que a terapia hormonal da menopausa é iniciado podem modificar e aumentar o risco para o câncer de mama.

- *Terapia combinada de estrogênio e progestina na menopausa:* vários estudos epidemiológicos relataram que a adição de progestina ao estrogênio aumenta o risco de câncer de mama em comparação com o estrogênio administrado de forma isolada
  - O estudo Women's Health Initiative (WHI) relatou aumento de risco de câncer de mama invasivo no grupo que recebeu estrogênios equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona em comparação com o grupo que recebeu placebo e o grupo que recebeu apenas estrogênios equinos conjugados. Um aumento não significativo foi observado primeiro após 3 anos, tornou-se significativo após 5 anos ou mais e permaneceu elevado em 13 anos no estudo pós-intervenção.[A1] O risco de câncer de mama se traduziu em um caso adicional por 1.000 usuárias ou 9 casos adicionais por 10.000 pessoas-ano. Os casos de câncer de mama se agruparam em mulheres que usaram terapia da menopausa antes da randomização. Esses dados sugerem uma ligação entre a duração do tratamento e a progestina com o aumento de risco para o câncer de mama

**Tabela 227.3 Critérios diagnósticos de transtornos do sono.**

| SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS | APNEIA DO SONO | INSÔNIA |
|---|---|---|
| Urgência irresistível para mover as pernas | Avaliação do sono durante a noite geralmente necessária | Dificuldade para adormecer/manter o sono pelo menos 3 noites/semana |
| Sintomas prevalentes em repouso | Ronco, episódios de apneia | Insomnia Sverity Index |
| Urgência aliviada pelo movimento das pernas | Epworth Sleepiness Scale | Pittsburgh Sleep Quality Index |
| Sintomas máximos à noite ou à tarde | | Uso de medicamento para promover o sono |

Os critérios para a síndrome das pernas inquietas são descritos e podem ser obtidos na anamnese. Para a apneia do sono, um teste durante a noite geralmente é necessário para iniciar o tratamento; para a apneia do sono e insônia, os instrumentos de investigação sugeridos podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico.

  - O estudo de coorte French E3N, que investigou a associação da formulação hormonal para menopausa com risco para câncer de mama em 80.377 mulheres após a menopausa, detectou que o risco para o câncer de mama foi significativamente maior em mulheres que usaram uma progestina em vez de progesterona ou didrogesterona e em mulheres que relataram mais de 5 anos de uso de hormônio para menopausa
- *Terapia da menopausa apenas com estrogênio:* a terapia hormonal da menopausa apenas com estrogênio revelou desfechos mistos em termos de risco para câncer de mama
  - No estudo Women's Health Initiative (WHI), em comparação com mulheres designadas para o grupo placebo, não houve aumento de risco para câncer de mama invasivo em mulheres designadas somente para estrogênios equinos conjugados. Em vez disso, em comparação com mulheres que foram previamente expostas à terapia hormonal, as mulheres designadas para o grupo que recebeu estrogênios equinos conjugados revelaram redução significativa de risco para câncer de mama invasivo. Esse achado é consistente com o Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial para a prevenção de reinfarto, um estudo clínico controlado e randomizado elaborado para determinar o efeito do estradiol sem oposição em todas as causas de morte e incidência de câncer.[A2] Essas descobertas contrastam com um grande estudo retrospectivo finlandês elaborado para determinar se o risco da terapia apenas com estrogênio no câncer de mama variou de acordo com a dose, o componente e a via de administração. O estudo finlandês detectou que o estradiol oral bem como o transdérmico durante 6 meses a menos de 5 anos não

foi associado com câncer de mama. No entanto, o risco se alterou com mais de 5 anos de terapia e foi equivalente às formulações oral e transdérmica de estradiol. Os investigadores relataram também que nem o estriol nem o estradiol vaginal foram associados com o câncer de mama.

## Terapia hormonal e idade afetam o risco de doenças cardiovasculares

As mulheres na pré-menopausa correm risco reduzido de eventos cardiovasculares em comparação com homens da mesma idade e mulheres após a menopausa,[13b,13c] sugerindo que o estradiol medeie a cardioproteção observada nas mulheres antes da menopausa. No entanto, estudos observacionais e ensaios clínicos não apoiaram de maneira uniforme a hipótese de que a terapia hormonal foi cardioprotetora.

Em 1985 o Nurses' Health Study (NHS), um amplo estudo prospectivo observacional, publicou resultados após 4 anos de estudo sugerindo que a terapia hormonal foi cadioprotetora após a menopausa. Por outro lado, o estudo Framingham relatou efeitos adversos da terapia hormonal em doenças cardiovasculares. No entanto, o estudo de 10 anos de acompanhamento do NHS em 1991 confirmou a descoberta original de que a terapia hormonal foi cardioprotetora. Posteriormente ao NHS e ao Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), um ensaio clínico que investigou os benefícios cardioprotetores da terapia hormonal não conseguiu gerar dados que sustentassem a hipótese de que os estrogênios sejam cardioprotetores.[13d]

O estudo Women's Health Initiative (WHI), o maior estudo duplo-cego randomizado controlado, avaliou a hipótese de que a terapia hormonal fosse cardioprotetora após a menopausa. O ramo do estudo WHI que recebeu terapia hormonal combinada foi interrompido prematuramente após 5,2 anos porque o estudo detectou o aumento das *hazard ratios* (razões de risco) para cardiopatia isquêmica (1,29), câncer de mama (1,26), acidente vascular encefálico (AVE) (1,41) e embolia pulmonar (2,13). Além disso, as mulheres do grupo que recebeu terapia hormonal apresentaram aumento do risco de disfunção cognitiva, redução de doença óssea e de câncer gastrintestinal.[A3] No entanto, o acompanhamento a longo prazo não revelou diferenças na taxa de mortalidade global em 18 anos.[A4] Além disso, o risco de câncer de mama foi 22% menor com estrogênio em mulheres histerectomizadas em comparação com o risco aumentado associado a hormonoterapia combinada em mulheres com útero.[A4b] Embora o WHI tenha mudado todo o panorama da medicina da menopausa, muitos investigadores levantaram preocupações sobre a aplicabilidade dos achados porque a idade média das mulheres era superior a 60 anos, e a menopausa de muitas participantes do estudo havia ocorrido há mais de 10 anos. Além disso, esse grupo etário de mulheres não representa a população primária de pacientes que usa ou solicita terapia hormonal, ou seja, mulheres na perimenopausa. Consequentemente, foi realizada uma análise secundária dos dados do WHI comparando placebo com estrogênio de forma isolada, e o estudo sugeriu 19 eventos cardiovasculares a menos por 10.000 pessoas-ano em mulheres com 50 a 59 anos em comparação com 51 eventos cardiovasculares a mais por 10.000 pessoas-ano em mulheres com 70 a 79 anos. Essas observações conduziram a dois estudos elaborados para determinar se o tempo transcorrido desde a menopausa afetou a capacidade da terapia hormonal atenuar o risco de eventos cardiovasculares, uma hipótese conhecida como a hipótese de cronologia

- *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS): foi um ensaio clínico randomizado de 728 mulheres com idades de 42 a 58 anos e 6 a 36 meses desde a menopausa. KEEPS foi elaborado para determinar se existe uma janela crítica de tempo antes que o risco cardiovascular aumente ou diminua pela terapia hormonal. As pacientes foram tratadas com estrogênios equinos conjugados, estradiol transdérmico ou placebo com progestina micronizada sequencial ou placebo durante 4 anos. Os resultados iniciais sugerem manejo adequado de sintomas vasomotores sem aumento da incidência de tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares ou câncer de mama ou endometrial. Os investigadores também não detectaram progressão acelerada da espessura das camadas íntima-média da artéria carótida ou cálcio coronariano. O acompanhamento futuro de estudos dessa coorte fornecerá mais informações sobre a importância do momento da terapia hormonal
- *Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE): foi um estudo duplo-cego, randomizado de 5 anos com 643 mulheres na pós-menopausa elaborado para determinar se o desfecho cardiovascular após a terapia hormonal reflete o período de tempo transcorrido (inferior a 6 anos ou superior a 10 anos) após a menopausa quando o tratamento é iniciado.[A5] A idade mediana dos dois grupos de participantes foi de 55,4 e 63,6 anos. De modo semelhante ao KEEPS, os desfechos primários e secundários foram as alterações da espessura das camadas íntima-média da carótida e o cálcio coronariano ao longo do tratamento. As participantes foram

tratadas com 1 mg de estradiol e progesterona vaginal sequencial (45 mg) ou placebo. Em comparação com placebo, a terapia hormonal da menopausa foi associada com a redução da progressão da aterosclerose subclínica (espessura das camadas íntima-média da artéria carótida) quando a terapia foi iniciada nos primeiros 6 anos após a menopausa. Por outro lado, quando a terapia hormonal foi iniciada mais de 10 anos após a menopausa não houve benefícios.[A6] Esses estudos são provocativos em sua sugestão de que a terapia hormonal pode proporcionar um benefício cardioprotetor. No entanto, são necessários estudos adicionais para confirmar os desfechos sugeridos.

## EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS

O risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) com o uso de estrogênio oral é bem documentado. Além disso, o risco de TEV aumenta nas mulheres que usam estrogênio e progestina combinados ou terapia hormonal apenas com estrogênio. O risco de tromboembolismo aumenta com o avanço da idade e está relacionado à via de administração e à dose de estradiol. Quando administrado por via oral, o estrogênio entra na circulação êntero-hepática e aumenta a produção de proteínas hepáticas envolvidas na coagulação e associadas com a inflamação. Os efeitos da primeira passagem de estrogênio no fígado muito provavelmente explicam por que a metanálise de estudos observacionais é muito sugestiva de risco aumentado de TEV associado à administração oral em comparação com o estrogênio transdérmico. Os eventos de TEV tendem a ocorrer no primeiro ano de terapia hormonal, e o risco é amplificado se houver um fator de risco associado como obesidade ou trombofilia. Igualmente relevante, a progestina modula também o risco de TEV; o risco de TEV não é afetado de forma significativa pela progesterona micronizada, acetato de medroxiprogesterona ou noretindrona, mas é aumentado por derivados norpregnanos.

O risco de AVE isquêmico aumenta com o uso de terapia hormonal. O risco de AVE aumenta com o uso de estrogênio oral e em mulheres que apresentam trombofilia.

## DISFUNÇÃO COGNITIVA

Estudos observacionais investigando o efeito da terapia hormonal na cognição sugeriram que a terapia hormonal foi benéfica para a função cognitiva. Por outro lado, o WHI Memory Study relatou um aumento na incidência de demência em mulheres acima de 65 anos que iniciaram a terapia hormonal. Risco de redução da função cognitiva global foi observado quando mulheres com 50 a 55 anos iniciaram a terapia hormonal. No entanto, ensaios clínicos como KEEPS e ELITE[A2] sugerem que a terapia hormonal administrada em mulheres mais jovens na menopausa precoce não afeta de forma adversa a função cognitiva.

## SINTOMAS VAGINAIS E TERAPIA TÓPICA

Os tratamentos tópicos envolvendo apenas estrogênio, ou dois tratamentos não estrogênicos aprovados pela U.S Food and Drug Administration (FDA) agora estão disponíveis.[14] Ao contrário das ondas de calor, os sintomas de atrofia vaginal, incluindo a irritação do sistema urinário, prurido e sensação de queimação vaginais e dispareunia (referidos coletivamente como síndrome geniturinária da menopausa [SGM]), não diminuem ao longo do tempo.[A7,A8] Portanto, tratamento prolongado é necessário para preservar a qualidade de vida. A Tabela 227.4 apresenta as formas comuns de tratamento local com estrogênio. Ospemifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio com propriedades de estimulação do receptor de estrogênio beta, está disponível como tratamento não estrogênico; no entanto, é administrado sistemicamente. Desidroepiandrosterona (DHEA) também foi aprovada recentemente pela FDA para uso vaginal para tratar dispareunia. Estudos não controlados recentes levantaram a possibilidade de que laserterapia da vagina promova alívio dos sintomas da SGM;[15] ainda não há informações suficientes para recomendar essa abordagem.

### Uso prolongado da terapia hormonal

As mulheres que usam a terapia hormonal combinada de estrogênio e progestina durante mais de 5,6 anos demonstraram risco aumentado de câncer de mama invasivo na coorte de WHI. As mulheres que continuam a usar além de 4 a 5 anos devem ser monitoradas cuidadosamente. No entanto, para muitas mulheres saudáveis, os

hormônios não precisam ser descontinuados desde que haja uma indicação clínica. Isso é especialmente verdadeiro para mulheres que estejam se aproximando de 5 a 10 anos de terapia hormonal e continuem a apresentar sintomas significativos. Para essas mulheres poderiam ser tentadas as opções não hormonais (revisadas posteriormente); se os efeitos não forem satisfatórios, terapia hormonal prolongada pode ser necessária para preservar a qualidade de vida.

| Tabela 227.4 | Terapia farmacológica não hormonal para fogacho. | | |
|---|---|---|---|
| **MEDICAÇÃO** | **DOSES DIÁRIAS USUAIS** | **EFICÁCIA RELATIVA†** | **EFEITOS COLATERAIS** |
| Citalopram | 20 a 40 mg | 50% | Náuseas, sonolência ou insônia, xerostomia, dispepsia |
| Clonidina | Transdérmica: 0,1 a 0,2 mg<br>Oral: 0,1 a 0,3 mg | 30% | Xerostomia, hipotensão ortostática, tontura |
| Desvenlafaxina | 100 a 150 mg | 60% | Náuseas, xerostomia, insônia/sonolência, constipação intestinal, hipertensão arterial sistêmica, disfunção sexual |
| Escitalopram | 10 a -20 mg | 50% | Náuseas, insônia, cefaleia, disfunção sexual |
| Fluoxetina | 10 a 20 mg | 50% | Náuseas, insônia, cefaleia, disfunção sexual |
| Gabapentina | 100 a 900 mg | 60% | Sonolência, tontura, ganho de peso |
| Mesilato de paroxetina* | 7,5 mg | 30% | Náuseas, insônia, cefaleia, disfunção sexual |
| Venlafaxina | 37,5 a 150 mg | 60% | Náuseas/vômitos, anorexia, xerostomia, disfunção sexual, hipertensão arterial sistêmica |

*Aprovado pela Food and Drug Administration.

†Eficácia relativa: efetividade estimada em comparação com estrogênio.

## Interrupção da terapia hormonal

Muitas mulheres optam por interromper os hormônios após o pior dos sintomas da menopausa ter diminuído. Os sintomas parecem ser subjetivamente piores no ano anterior ao UCM e até 2 anos depois. Para a maioria das mulheres, as doses hormonais podem ser reduzidas, seja diminuindo lentamente a dose dos hormônios ou interrompendo abruptamente o uso dos mesmos. Existem evidências limitadas sugerindo que a estratégia de redução lenta da medicação seja menos perturbadora, mas não leva necessariamente a uma proporção maior de mulheres que interrompem com sucesso a terapia hormonal. No entanto, uma pequena proporção de mulheres, estimada em 3 a 15%, apresentará sintomas significativos persistentes e necessitará de hormônios contínuos ou alternativas não hormonais.

*O manejo não hormonal dos sintomas da menopausa* pode incluir métodos comportamentais, não farmacológicos e farmacológicos. Para sintomas leves a moderados, as abordagens comportamentais e não

farmacológicas são preferidas. No entanto, para os sintomas mais graves é provável que o tratamento farmacológico seja necessário.

## Abordagens comportamentais e não farmacológicas para as ondas de calor

1. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem eficácia demonstrada no controle do fogacho em mulheres com câncer de mama.[A9,A10] Uma redução de aproximadamente 50% na "classificação subjetiva" do fogacho foi observada no grupo de intervenção em comparação com o padrão basal e *versus* uma redução de aproximadamente 15% no grupo de comparação (mulheres que receberam cuidados habituais em seis sessões de TCC). Em razão de seu potencial insignificante de danos, essa terapia pode ser prontamente recomendada. Essa intervenção é limitada aos programas que apresentam um terapeuta treinado em TCC.
2. As mulheres podem apresentar fogacho desencadeado pela ingestão de cafeína ou álcool etílico e podem modificar o consumo em conformidade. A redução da temperatura ambiente e o uso de camadas de roupas para acomodar mudanças repentinas na percepção de calor também pode ser útil, porém essas recomendações não estão fundamentadas em evidências clínicas.[16]
3. A acupuntura apresenta algumas evidências para eficácia, mas nem todos os ensaios clínicos demonstraram benefícios.[A11]
4. A perda de peso demonstrou alguma eficácia em estudos piloto e observacionais.
5. Ioga, exercícios e o consumo de *Cimicifuga racemosa* e ácidos graxos de ômega-3 não se mostraram efetivos em diversos ensaios clínicos randomizados.

Existem muitos medicamentos de prescrição não hormonais que podem ser usados para tratar as ondas de calor em mulheres que não possam ou não queiram usar hormônios. Embora muitos desses tratamentos sejam apoiados por ensaios clínicos randomizados e bem conduzidos, apenas o mesilato de paroxetina é aprovado pela FDA para prescrição. A Tabela 227.4 resume os tratamentos não hormonais conhecidos para fogacho com as evidências de apoio disponíveis, juntamente com a situação atual de aprovação da FDA.

Para os sintomas vaginais ou a SGM existem menos opções. Os tratamentos não hormonais que são recomendados incluem hidratantes vaginais (que devem ser usados regularmente para serem efetivos) e lubrificantes vaginais, que são úteis especificamente durante a relação sexual. Pouca atenção foi dada à composição exata desses produtos, que são de venda livre. Uma revisão recente recomendou que as mulheres procurem produtos que tenham pH balanceado (ou seja, relativamente ácidos) com osmolalidade fisiológica.[17]

O tratamento não hormonal dos transtornos disfóricos inclui psicoterapia e antidepressivos, com ou sem ansiolíticos associados, se necessário. Para os transtornos disfóricos moderados a graves, a terapia hormonal não deve ser a primeira opção.

A dificuldade para dormir pode ser tratada de maneira comportamental. Um ensaio clínico recente de TCC baseada em contatos telefônicos com mulheres na menopausa indicou que 84% das mulheres com insônia moderada no rastreamento melhoraram para a faixa sem insônia após o tratamento.[A12] Existem vários aplicativos de *smartphone* para ajudar a paciente a implementar o tratamento. Para as pacientes que desejarem usar medicamentos de venda livre, difenidramina ou hidroxizina em doses baixas facilitam o início do sono. Melatonina em doses baixas é efetiva na redução da latência do início do sono, embora não haja ensaios clínicos de alta qualidade disponíveis sobre mulheres na menopausa. Uma ampla variedade de hipnóticos e agonistas dos receptores de melatonina estão disponíveis para o tratamento de transtornos do sono; uma revisão abrangente está além do escopo deste capítulo. O uso criterioso e a curto prazo desses agentes pode ser benéfico para as mulheres no climatério.

Transtornos de humor e sono costumam estar interligados, e o tratamento que aborda uma dessas condições provavelmente afetará a outra. Para tornar essas condições ainda mais complexas, fogacho ou sudorese noturna que interrompem o sono podem ser fatores contribuintes para deteriorações do humor e do sono. Um pequeno ensaio clínico recente comparando venlafaxina e citalopram observou um efeito relativamente maior do citalopram na redução do fogacho, mas um efeito um pouco mais acentuado da venlafaxina na melhora da depressão.[A13] Pode ser difícil separar esses fatores contribuintes sobrepostos para o transtorno disfórico em um cenário clínico. Quando os sintomas são compostos ou sobrepostos, em vez de usar vários agentes específicos para os transtornos disfóricos, os transtornos do sono e as ondas de calor, se possível, uma breve prova

terapêutica hormonal é o modo mais efetivo para determinar quais sintomas são dependentes da transição da menopausa e quais não são dependentes.

## RESUMO

Menopausa é um fenômeno que ocorre em todas as mulheres, e a experiência varia de mulher para mulher. A menopausa e a perda coincidente de esteroides gonodais influenciam significativamente múltiplos sistemas de órgãos, resultando em risco aumentado de morbidades como osteoporose, demência e doenças cardíacas. Ensaios clínicos observacionais e randomizados sugerem que o risco de morbidade aumenta com o avanço da idade e o tempo transcorrido desde o início da menopausa. Além disso, os riscos e benefícios da terapia hormonal variam de acordo com os sistemas de órgãos, com a formulação da terapia hormonal e com o período de tempo desde o UCM. Ensaios clínicos observacionais bem como randomizados sugerem também que a terapia hormonal, quando administrada nos primeiros 5 anos do final da menopausa, atenua alguns, mas não todos os efeitos adversos do hipogonadismo relacionado à menopausa.

Os sintomas mais comumente associados com a menopausa incluem ondas de calor (fogacho), transtornos do sono, transtornos do humor e síndrome geniturinária da menopausa (SGM), que melhoram prontamente com a terapia hormonal. No entanto, o medo dos hormônios resultou em subtratamento generalizado dos sintomas e proliferação de tratamentos populares, mas não rigorosamente testados, tais como hormônios compostos personalizados, pastilhas e uma grande variedade de fitoterápicos. Os médicos devem avaliar os sintomas das pacientes e oferecer o tratamento de acordo com as evidências, com reavaliação periódica da necessidade de tratamento. Embora o tratamento das ondas de calor, dos transtornos do sono e dos transtornos disfóricos muito provavelmente deixe de ser necessário ao longo do tempo, uma minoria de mulheres continuará a apresentar sintomas significativos e precisará de tratamento prolongado, com reposição hormonal ou alternativas não hormonais. Os sintomas da SGM são de longa duração; portanto, tratamento prolongado é necessário.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2015;1:296-305.

A2. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG*. 2014;121:700-705.

A3. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;318:2234-2249.

A4. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318:927-938.

A4b. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324:369-380.

A5. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-260.

A6. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-1231.

A7. Archer DF, Kimble TD, Lin FDY, et al. A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27:231-237.

A8. Kroll R, Archer DF, Lin Y, et al. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause*. 2018;25:133-138.

A9. Ayers B, Smith M, Hellier J, et al. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause*. 2012;19:749-759.

A10. Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:309-318.

A11. Ee C, Xue C, Chondros P, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:146-154.

A12. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:913-920.

A13. Davari-Tanha F, Soleymani-Farsani M, Asadi M, et al. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:1007-1013.

[a]N.R.T.: O Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) é um sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo estabelecido em 2001; 10 anos depois, foi feito o STRAW +10. O novo estadiamento é dividido em sete estágios e não é necessário que todas as fases ocorram; se ocorrerem, podem não seguir a sequência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24:142-149.
2. Santoro N, Crawford SL, El Khoudary SR, et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing the menopause: study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:2218-2229.

2b. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, et al. Antimullerian hormone and impending menopause in late reproductive age: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e1862-e1871.

3. Marin R, Diaz M. Estrogen interactions with lipid rafts related to neuroprotection. Impact of brain ageing and menopause. *Front Neurosci*. 2018;12:1-18.
4. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:714-726.
5. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12:1-25.
6. Gervais NJ, Mong JA, Lacreuse A. Ovarian hormones, sleep and cognition across the adult female lifespan: an integrated perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2017;47:134-153.
7. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. Bone health during the menopause transition and beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45:695-708.
8. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel)*. 2016;4:1-16.

8b. Santoro N, Johnson J. Diagnosing the onset of menopause. *JAMA*. 2019;322:775-776.

8c. Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1-15.

9. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175:531-539.
10. Reynolds EE, Bates C, Richardson M, et al. Should this patient receive hormone therapy for her menopausal symptoms? Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2018;168:203-209.
11. Joffe H, Crawford SL, Freeman MP, et al. Independent contributions of nocturnal hot flashes and sleep disturbance to depression in estrogen-deprived women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3847-3855.

11b. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2020;382: 446-455.

12. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force

recommendation statement. *JAMA*. 2017;318:2224-2233.

13. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2018;25:1362-1387.

13b. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322:2411-2421.

13c. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e506-e532.

13d. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: the role of formulation, dose, and route of delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1245-1254.

14. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, et al. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019:1-15.

15. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, et al. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;103:78-88.

16. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22:1155-1172, quiz 73-4.

17. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19:151-161.

228

# VIOLÊNCIA POR PARCEIRO ÍNTIMO

GENE FEDER E HARRIET L. MACMILLAN

Gene Feder e Harriet L. Macmillan

## DEFINIÇÃO

A violência por parceiro íntimo (VPI)[a] é definida como qualquer comportamento dentro de um relacionamento íntimo ou ex-relacionamento que cause danos físicos, psicológicos ou sexuais.[1] Esse processo inclui agressão física como tapas, chutes e socos; violência psicológica, como intimidação ou humilhação constante; vários tipos de comportamento de controle, como isolamento da família e amigos, movimentos de monitoramento, controle financeiro e acesso restrito a serviços; e violência sexual, incluindo relação sexual forçada e outras coerções sexuais. A prevalência vitalícia de atos violentos isolados dentro do relacionamento é comparável para homens e mulheres, mas repetida violência coercitiva, sexual ou física grave é perpetrada amplamente contra mulheres por homens. VPI ocorre também em relacionamentos entre pessoas do mesmo sexo;[2,3] embora as evidências das pesquisas sobre as consequências na saúde de VPI e os cuidados de sobreviventes evidenciem o confinamento direcionado às mulheres nos relacionamentos heterossexuais, existe um aumento de evidências de tipos semelhantes de danos.

Historicamente, existe o estereótipo de um agressor do sexo masculino que usa violência significativa, repetida e unilateral contra uma vítima do sexo feminino não violenta. Agora é reconhecido que a *violência bilateral* é uma forma comum de VPI, mesmo que o ônus esmagador de morbidade e mortalidade relacionada à VPI seja sofrido pelas mulheres. A violência bilateral, algumas vezes referida como *violência comum de casal,* é considerada menos grave do que o padrão de abuso conhecido como *espancamento* ou *terrorismo íntimo* – uma forma grave e crescente de VPI caracterizada por ameaças, aterrorização, várias formas de maus-tratos e controle de comportamento por parte do agressor. A pesquisa atual sugere que as mulheres raramente submetem os homens ao espancamento.

VPI é um fator de risco para uma ampla variação de condições clínicas e psiquiátricas que exige resposta clínica e de saúde pública. No entanto, a violência perpetrada por um parceiro íntimo ou ex-parceiro é essencialmente uma violação dos direitos humanos e um problema psicossocial evitável que necessita ser abordado por políticas sociais e educacionais.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da VPI contra mulheres apresenta variações internacionais, mas é universalmente elevada em comparação às condições clínicas como diabetes melito e asma.[3b] Uma síntese de 151 pesquisas em 81 países em todo o mundo relatou que quase um terço (30%) de todas as mulheres que estiveram em um relacionamento foram submetidas à violência física ou sexual por seus parceiros íntimos. Em algumas regiões, 38% das mulheres sofreram violência por parte dos parceiros íntimos. Uma revisão sistemática mais recente salienta um aumento de risco de VPI nas mulheres das comunidades de povos originais.[4] Nos EUA, estima-se que 10% das mortes violentas são consequentes a violência por parceiro íntimo.[4b] Outra revisão sistemática, que incluiu dados de 66 países, concluiu que um em sete homicídios são cometidos globalmente por um parceiro íntimo. Esse número é seis vezes mais elevado para homicídios femininos em comparação com os homicídios masculinos.[5] Durante a pandemia de COVID-19 (Capítulo 342A) as taxas de violência por parceiro íntimo aumentaram em até 80%.[5b]

### Causalidade

Várias teorias sobre as causas de VPI foram propostas ao longo dos anos. A teoria de aprendizagem sugere que VPI é um comportamento aprendido. O fato de que os perpetradores do sexo masculino e as vítimas do sexo feminino apresentam maior probabilidade de relatar histórias de exposição à violência na infância apoiam essa teoria. No entanto, a maioria dos indivíduos expostos à violência na infância não comete violência quando adultos, e nem todos os abusadores têm história pregressa de maus-tratos. Além disso, a ligação entre famílias disfuncionais em geral, incluindo negligência, e VPI na idade adulta sugere que o efeito não é simplesmente modelar um comportamento abusivo. A exposição à rejeição ou à negligência dos pais está associada com os efeitos adversos no desenvolvimento intrapessoal (p. ex., autoestima insatisfatória) e interpessoal, que estão associados com VPI.

Uma perspectiva feminista entende a VPI contra mulheres como uma forma de controle coercitivo enraizado na estrutura patriarcal da sociedade, refletindo a desigualdade persistente nas relações econômicas e sociais entre homens e mulheres. Essa perspectiva é apoiada pela descoberta de que a VPI parece ser

menos comum em sociedades mais democráticas e economicamente menos polarizadas. Apesar de a VPI ocorrer com maior frequência quando há apoio para a autoridade masculina na família e as mulheres têm menos acesso à segurança econômica, não está claro por que alguns indivíduos são mais propensos a serem violentos nessas condições do que outros.

No tocante à teoria psicológica, existem visões conflitantes sobre a associação entre VPI e psicopatologia. Alguns pesquisadores argumentam que homens abusivos apresentam déficits em um ou mais mecanismos de enfrentamento, controle da raiva e habilidades de comunicação, enquanto outros sugerem que a VPI resulte de padrões disfuncionais de interação dos parceiros. Como os tipos de VPI não são os mesmos para todos os casais, provavelmente existem muitas causas para sua ocorrência. A maioria das pesquisas aborda fatores associados com o aumento de risco de homens que abusam de mulheres (Tabela 228.1); no entanto, não se tem conhecimento sobre qual é a extensão desses fatores considerados causais em estudos transversais.

Uma estrutura explicativa que pode orientar a pesquisa etiológica e de intervenção na VPI (e outros problemas de saúde pública) é o modelo ecológico. Esse modelo tenta integrar evidências nos fatores individuais (genéticos e ao longo da vida), familiares, comunitários e socioeconômicos estruturais. O modelo ecológico recentemente se desenvolveu ainda mais para incorporar o impacto da globalização na violência contra mulheres.[6]

**Tabela 228.1** **Fatores associados ao risco de um homem abusar de sua parceira.**

| INDIVIDUAL | RELAÇÃO | COMUNIDADE | SOCIAL |
|---|---|---|---|
| Idade jovem | Família pobre | Fracas sanções da comunidade contra a violência praticada pelo parceiro íntimo | Normas tradicionais de gênero |
| Consumo excessivo de álcool etílico | Instabilidade conjugal | Pobreza | Normas sociais que apoiam a violência |
| Depressão | Conflito matrimonial | Desigualdade econômica | |
| Transtornos de personalidade | Dominância masculina | Baixo capital social | |
| Baixa escolaridade | Estresse econômico | | |
| Baixa renda | | | |

Exposição à violência na infância

Adaptada da WHO (OMS). *Relatório Mundial sobre Violência e Saúde.* Geneva: WHO; 2002.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das pesquisas que examinam as manifestações clínicas associadas com a VPI tem se concentrado em mulheres. No entanto, estudos recentes de vítimas do sexo masculino sugerem que os homens também correm risco aumentado em virtude de problemas de saúde, bem como lesões e distúrbios crônicos de saúde física e emocional.[7,8]

Pacientes raramente apresentam uma queixa principal de VPI. As lesões são a manifestação mais evidente; um médico deve suspeitar de VPI se houver várias lesões, quando o relato das lesões não for compatível com o exame físico e se houver atraso na procura de assistência médica para as lesões. Pacientes expostos à violência física podem apresentar lesões que variam de abrasões menores a traumatismos potencialmente fatais. Embora possa haver sobreposição de lesões resultantes de VPI e lesões decorrentes de outras causas, as primeiras envolvem especificamente traumatismo na cabeça, na face e no pescoço, enquanto as outras são mais predominantes nos membros. Múltiplas lesões faciais são sugestivas de VPI em vez de outras causas, e aquelas que são mais específicas para VPI incluem fraturas do complexo zigomático, fraturas do assoalho orbital (*blow-out*) e membrana timpânica perfurada.[8b] Embora as lesões faciais sejam as mais comumente associadas com VPI, elas têm baixa especificidade. As lesões musculoesqueléticas são consideradas o segundo tipo mais comum de lesões, incluindo entorses, fraturas e luxações. Traumatismos contusos dos antebraços devem levantar suspeita de VPI, porque ocorrem quando a vítima tenta bloquear o golpe.

Vítimas de VPI apresentam, com frequência, múltiplos mecanismos de lesão; ser atingido pela mão é o mais comum, seguido pelo uso de um objeto doméstico. Lesões por armas como facas e revólveres são muito menos comuns (< 1%) mas estão associadas a risco mais elevado de morte. Estrangulamento ocorre também com frequência, mas pouco se sabe sobre os tipos de manifestações clínicas que resultam dessa forma de VPI. Outras lesões que levantam suspeitas de VPI incluem fraturas da coluna ou tronco, mordidas, puxões de cabelo e feridas abertas. As vítimas de abuso sexual podem apresentar sinais de traumatismo na área genital, mas a agressão sexual está associada com sinais de lesão em menos de um terço dos casos.

A maioria das vítimas de VPI que procura unidades de saúde não apresenta sinais evidentes de traumatismo, exibindo vários problemas de saúde física e mental sobrepostos. Uma paciente apresentando sinais vagos e sintomas ou queixas somáticas crônicas, incluindo dor, sugere a possibilidade de VPI. Outros comportamentos que sugerem VPI incluem o atraso na procura de cuidados médicos ou vários cancelamentos de consultas médicas ou um parceiro sempre na consulta.

Não existem revisões sistemáticas de estudos sobre as consequências gerais da VPI para a saúde física, mas uma visão geral dos estudos relatou o aumento das taxas de condições físicas crônicas, especialmente distúrbios ginecológicos, gastrintestinais e do sistema nervoso, embora a maioria dos estudos fosse pequena e mal ajustada para os fatores de risco. As revisões sistemáticas e as metanálises revelaram associação entre a violência contra mulheres e seus diagnósticos de câncer[9] e risco cardiovascular,[10] o último incluindo relações significativas para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e doença cardíaca autorrelatada. No entanto, uma relação de causa e efeito entre a VPI e essas condições médicas não foram estabelecidas. Também foi detectado que mulheres com história pregressa de maus-tratos, especialmente violência física ou sexual, apresentam maior probabilidade de manifestar dor crônica e sintomas inespecíficos, embora uma associação entre maus-tratos e vários sintomas físicos seja encontrada também em mulheres que foram submetidas a maus-tratos emocionais sem maus-tratos físicos. Um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 24.097 mulheres em 10 países relatou associações significativas entre experiências de vida de violência do parceiro e saúde precária autorrelatada e problemas específicos de saúde nas 4 semanas anteriores, tais como dificuldade para andar, dificuldade com as atividades diárias, dor, perda de memória, tontura e corrimento vaginal. Outras condições físicas que devem levantar suspeita de VPI incluem sintomas ginecológicos ou gastrintestinais crônicos, tais como dor pélvica crônica ou síndrome do intestino irritável. No entanto, não se deve presumir que exista uma associação específica entre os distúrbios funcionais como a síndrome do intestino irritável ou fibromialgia além do maior relato de síndromes físicas em geral. A VPI está associada com um aumento de risco para infecções sexualmente transmitidas (ISTs) incluindo o papilomavírus humano (HPV).

A exposição a qualquer tipo de VPI pode estar associada com uma ampla gama de sintomas emocionais e comportamentais; depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) são as duas condições emocionais mais comumente associadas, embora transtornos de ansiedade e abuso de substâncias psicoativas também estejam associados com a VPI (Capítulo 369). No estudo da OMS, mulheres que relataram VPI pelo menos uma vez em suas vidas relataram três a quatro vezes mais

sofrimento emocional, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio do que as mulheres não abusadas. Existem fortes evidências de aumento de risco para depressão, ansiedade, abuso de substâncias psicoativas e TEPT. Metanálise examinando a associação entre VPI contra mulheres adultas e condições depressivas detectou um aumento de 2 a 3 vezes no risco de transtorno depressivo maior e 1,5 a 2 vezes de aumento de risco de depressão pós-parto e sintomas depressivos elevados. O desenho transversal da maioria dos estudos impede conclusões definitivas sobre o papel causal da VPI nessas condições, mas os poucos estudos longitudinais publicados mostram o início ou o agravamento da depressão, TEPT e abuso de substâncias psicoativas *após* a VPI, com algumas evidências para o aumento da vulnerabilidade à VPI entre mulheres com problemas de saúde mental preexistentes.

Gestantes merecem especial atenção porque a VPI pode ameaçar a saúde da mãe e do feto. É mais provável que os padrões de lesões durante a gravidez sejam centrais, incluindo traumatismo contuso no crânio, no tronco, no abdome, nas mamas e na genitália.[11] O abuso direcionado ao abdome pode levar a desfechos ruins na gravidez e morte perinatal. Uma revisão sistemática de 50 estudos observacionais detectou associação entre a VPI na gravidez e o nascimento pré-termo e recém-nascidos de baixo peso; não existem evidências claras de risco aumentado de retardo do crescimento intrauterino.[12]

Além disso, existe um reconhecimento crescente de que a exposição de crianças à VPI revela associação significativa com problemas de internalização e externalização, incluindo sintomas de trauma, atraso de desenvolvimento, problemas educacionais e condições de saúde mental a longo prazo.

Embora a VPI contra mulheres tenda a ser estudada separadamente da violência contra crianças e outras formas de violência interpessoal, um estudo importante demonstrou agora cruzamentos significativos entre esses processos de violência que devem ter implicações para os programas de saúde, políticas e pesquisas no futuro.[13] O United Nations Multi-Country Study on Men and Violence na Ásia e no Pacífico descobriu um ciclo de abuso, com o abuso de crianças levando a aumento de violência contra mulheres e maus-tratos adicionais a crianças, o que por sua vez aumenta o risco de violência adulta.[14]

## Identificação

Embora algumas diretrizes recomendem o rastreamento universal de VPI,[15] uma revisão sistemática confirmou os achados de estudos anteriores concluindo que, apesar de esse rastreamento aumentar a identificação de mulheres com VPI, não melhorou comprovadamente os desfechos de saúde das mulheres nem reduziu a

ocorrência de VPI.[A1] Entretanto, é importante estar alerta aos sinais e sintomas associados com a VPI, incluindo aqueles associados com a ampla gama de condições de saúde física e mental mencionadas anteriormente, e os médicos precisam ter um baixo limiar para perguntar sobre maus-tratos. Os indicadores que sugerem uma probabilidade maior de VPI incluem sintomas de depressão, somatização e TEPT na paciente e um histórico de abuso de álcool ou drogas e desemprego no parceiro do sexo masculino (ou ex-parceiro). É importante, quando perguntar sobre a exposição à VPI, fazer isso em particular, sem mais ninguém presente, incluindo uma criança (com mais de 1 ano) ou parceiro. Se a pergunta ou resposta for ouvida, pode colocar o(a) paciente em risco de VPI adicional. Metanálise de estudos qualitativos de expectativas e experiências de mulheres relatou que, quando o tópico VPI é abordado, as pacientes querem um questionamento imparcial, compassivo e atencioso. As mulheres querem ser questionadas sobre a VPI com confidencialidade garantida, mas não querem ser pressionadas a divulgar a VPI. No entanto, em algumas jurisdições a divulgação da VPI quando uma paciente tem crianças em casa pode levar a relatórios obrigatórios para os serviços de proteção à criança. É importante que as pacientes sejam avisadas sobre os limites de confidencialidade antes de serem indagadas sobre a VPI.

As possíveis perguntas a serem feitas se houver suspeita de VPI incluem o seguinte: (1) Algumas vezes parceiros ou ex-parceiros usam força física. Isso já aconteceu com você? (2) Você já se sentiu humilhada ou emocionalmente ameaçada por seu parceiro ou ex-parceiro? (3) Você está com medo agora ou já teve medo de seu parceiro ou ex-parceiro? (4) Você já foi fisicamente ameaçada ou ferida por seu parceiro ou ex-parceiro? (5) Você foi forçada a ter qualquer tipo de atividade sexual por seu parceiro ou ex-parceiro? (6) Seu parceiro ou ex-parceiro já tentou controlar seu comportamento, por exemplo, controlar aonde você vai ou quem você vê?

A resposta clínica inicial quando a VPI é identificada deve incluir a validação da experiência (p. ex., todo mundo merece se sentir seguro em casa), a afirmação de que a violência é inaceitável e a expressão de apoio. O médico precisa reconhecer a complexidade da VPI e respeitar as preocupações e decisões individuais da paciente. A análise deve incluir uma avaliação de segurança; a paciente deve ser indagada se é seguro para ela (ou ele ou qualquer criança) voltar para casa. A seguir estão exemplos de considerações de segurança; (1) A frequência ou a gravidade da violência tem aumentado? (2) O parceiro ou ex-parceiro está obcecado pela paciente? (3) Quão segura(o) ela (ele) se sente? (4) O parceiro ou ex-parceiro tem uma arma ou acesso a uma? (5) Ela (ele) foi ameaçada(o) com uma arma? Embora uma discussão geral de violência armada esteja além do escopo desta seção, a posse de armas de fogo em casa está associada a risco aumentado de homicídio associado

com VPI. Outro indicador de homicídio doméstico são ameaças de violência mortal.

Também tem sido observado que os médicos de cuidados primários muitas vezes interagem com pacientes masculinos que cometem VPI e estão, portanto, em uma função potencial de intervir.[16] Se um homem revelar perpetração de VPI, os médicos devem avaliar a letalidade, a disposição para mudar o comportamento e comorbidades que possam afetar o tratamento, tais como abuso de substâncias psicoativas e doença mental. Encaminhamentos para um terapeuta qualificado ou programa de intervenção para agressores devem ser oferecidos, mas a exigência para divulgar a VPI depende das jurisdições locais.

## TRATAMENTO

A resposta inicial dos médicos à divulgação da VPI por pacientes do sexo feminino, seja esta espontânea ou em resposta a uma pergunta do médico, é fundamental para obter confiança e é a base para o controle posterior. VPI é uma condição extremamente estigmatizada, semelhante a uma IST ou abuso de substâncias psicoativas, com a dimensão complementar de risco de danos adicionais por quebra de confidencialidade. Metanálise de 25 estudos qualitativos de experiências e expectativas de mulheres (847 informantes) relatou mensagens consistentes sobre como os médicos podem responder adequadamente à revelação. Antes de questionar, eles devem entender o problema, incluindo o conhecimento sobre os serviços disponíveis na comunidade e os sistemas adequados de encaminhamento; garantir que o ambiente clínico seja favorável, acolhedor e não ameaçador; colocar brochuras e cartazes no ambiente clínico; tentar a garantia da continuidade dos cuidados; informar as vítimas de abuso sobre questões de privacidade, segurança e confidencialidade; estar alerta para os sinais de maus-tratos e levantar o assunto quando indicado; usar habilidades de comunicação verbal e não verbal para desenvolver confiança; e ser compassivo, solidário e respeitoso com as mulheres que sofreram abuso. *Quando o tópico VPI for levantado,* os médicos devem ser imparciais, compassivos e cuidadosos quando questionarem sobre maus-tratos; estar confiante e confortável perguntando sobre violência doméstica; não pressionar as mulheres a revelar as agressões, porque simplesmente levantar o assunto pode ser útil para mulheres; perguntar sobre maus-tratos ao longo de várias entrevistas porque a mulher pode revelá-los em uma data posterior; garantir que o ambiente seja privado e confidencial; e dar

tempo. *A resposta imediata à divulgação* deve ser imparcial, com compaixão, apoio e transmissão de crenças de experiências; reconhecer a complexidade do problema e respeitar as preocupações e decisões exclusivas da mulher; priorizar as necessidades identificadas pela mulher e ajudar a garantir que as necessidades sociais e psicológicas sejam atendidas; reservar um tempo para ouvir, fornecer informações e oferecer referências para ajuda especializada; validar suas experiências, desafiar suposições e fornecer incentivo; e responder a quaisquer preocupações sobre segurança. *A resposta em interações posteriores deve ser paciente e de suporte,* possibilitando que ela progrida em seu próprio ritmo terapêutico; entender a cronicidade do problema e fornecer acompanhamento e suporte contínuos; respeitar os desejos da mulher e não pressionar na tomada de qualquer decisão; não fazer julgamentos se a mulher não seguir o encaminhamento imediatamente; e conceder uma oportunidade para as mulheres que sofreram maus-tratos para divulgar esses episódios em uma data posterior.

Além de sua resposta inicial e gerenciamento das sequelas clínicas dos maus-tratos, a maioria dos generalistas não tem experiência nem capacidade para atender às necessidades específicas de mulheres submetidas à VPI, que incluem necessidades legais, financeiras, de habitação e de segurança. Um passo fundamental, especialmente no contexto de violência atual ou recente, é a oferta de encaminhamento para algum tipo de serviço especializado. Dois tipos principais de serviços foram avaliados: programas de defesa e intervenções psicológicas (individuais ou em grupo). Geralmente os defensores se envolvem com clientes individuais que estão sofrendo abusos, com a meta de promover empoderamento e estabelecer uma ligação com serviços da comunidade. As principais atividades de defesa incluem o fornecimento de orientação jurídica, habitacional e financeira; facilitar o acesso aos recursos da comunidade, como refúgios (abrigos, casas seguras) e alojamentos de emergência; e fornecimento de orientações de planejamento de segurança. Os defensores podem fornecer também suporte contínuo e orientação informal. Uma revisão Cochrane de 13 ensaios clínicos randomizados (2.141 participantes) de defesa contra violência doméstica concluiu que ocorreram alguns benefícios físicos e psicossociais da defesa, exceto a incerteza sobre a magnitude do benefício, o impacto da gravidade dos maus-tratos e a aplicabilidade para as mulheres que estejam recebendo orientação jurídica localmente ou encaminhadas de centros de saúde.[A2] Apenas dois dos estudos

tiveram participantes encaminhadas de centros de saúde. Os médicos devem ser capazes de encaminhar as pacientes para serviços especializados em VPI, e são mais propensos a perguntar sobre maus-tratos se tiverem o suporte desses serviços. Se esses serviços não estiverem disponíveis de imediato, abrigos e refúgios muitas vezes fornecem esses tipos de serviços para mulheres em residências e em regime de extensão.

Uma ampla variedade de intervenções psicológicas demonstrou melhorias nos resultados psicológicos, incluindo depressão, TEPT e autoestima. Ensaios clínicos de terapia cognitiva individual baseada em intervenções para mulheres com TEPT que não estão mais sofrendo violência revelaram evidências razoáveis para essa intervenção, mas esse procedimento não pode ser extrapolado para mulheres que ainda estão em um relacionamento abusivo.[A3,A4] Todos os estudos do grupo de intervenções psicológicas demonstraram melhorias em um ou mais desfechos da saúde mental, mas com exceção de um estudo, foram mal conduzidos. Consequentemente, a efetividade desse tipo de intervenção permanece incerta, sobretudo para mulheres que ainda estão vivenciando VPI, embora os tratamentos direcionados ao trauma revelem pelo menos alguma promessa de redução dos sintomas.

Embora a avaliação e o tratamento do agressor devam ser realizados por profissionais com experiência nessa área, pode ser útil para os profissionais de saúde em geral estarem cientes dos efeitos do tratamento, conforme observado anteriormente. As evidências do tratamento do agressor são díspares, com ensaios clínicos controlados randomizados geralmente indicando pouco ou nenhum benefício ou dano potencial (ou seja, aumento da reincidência),[A5] enquanto outros desenhos de estudo com acompanhamentos mais longos sugerem que as intervenções cognitivo-comportamentais com ênfase nas relações de gênero sejam efetivas na redução da violência. Até o momento as evidências são insuficientes para recomendar um tratamento específico para aqueles que cometem VPI. Existem poucas evidências experimentais para terapia de casais e a incerteza da adequação e segurança quando existe VPI em um relacionamento. Um ensaio clínico em uma população militar demonstrou alguma redução na violência adicional, mas esse estudo excluiu casais nos quais o homem foi violento nos últimos 6 meses.[A6] A maioria dos autores adverte que esses programas de terapia de casal não são seguros para muitas mulheres que sofrem maus-tratos, especialmente aquelas que vivenciam “o

terrorismo íntimo". Além disso, quando os agressores são inscritos nos programas de tratamento, é importante que as mulheres recebam defesa e apoio simultâneos. Existem algumas evidências sugerindo que ordens de proteção civil permanentes, mas não temporárias, sejam efetivas na redução da violência futura.

Com a VPI agora identificada claramente como um problema de saúde, há um reconhecimento crescente da necessidade de orientação de todos os profissionais de saúde que atendem pacientes expostos à VPI. Duas revisões sistemáticas – uma direcionada aos médicos[A7] e a segunda com direcionamento para outros profissionais de saúde[A8] – detectaram algumas melhorias no conhecimento e nas atitudes e, em menor grau, habilidades e comportamentos, mas não existem evidências até o momento do efeito desse treinamento nos desfechos dos pacientes.

## PREVENÇÃO

A partir de uma perspectiva de saúde pública, a prevenção primária de VPI é uma prioridade, embora a maioria das pesquisas disponíveis se concentre na resposta aos cuidados de saúde de sobreviventes da VPI, seja enquanto a mulher ainda está exposta aos maus-tratos (prevenção secundária) ou quando ela está enfrentando problemas de saúde a longo prazo associados com a VPI (prevenção terciária).

Esforços voltados para a prevenção primária de VPI por meio de programas educacionais geralmente se concentram em mudanças de atitude, conhecimento, habilidades ou autorrelatos de violência no namoro (relacionamento). Nenhum estudo até o momento mensurou os resultados de saúde física ou emocional. Metanálise que avaliou a eficácia de intervenções voltadas para a prevenção da violência no namoro ou relacionamento na adolescência e em adultos jovens (essa violência é considerada muitas vezes um precursor de VPI na idade adulta) concluiu que não houve evidências de que as intervenções efetivamente melhoraram as atitudes, os comportamentos ou as habilidades relativas à violência no relacionamento ou reduziram os episódios de violência no relacionamento.[A9]

Não há evidências de ensaios clínicos da efetividade das intervenções fornecidas em ambientes de medicina geral com a meta de prevenção secundária. Uma revisão sistemática concluiu que não existem evidências suficientes para determinar a efetividade de intervenções na prevenção de VPI contra gestantes.[A10] No entanto, um programa de defesa e empoderamento em clínicas pré-natais reduziu a violência psicológica e física, e um programa para gestantes afro-

americanas baseado em sessões de orientação individual reduziu a violência e melhorou os desfechos na gravidez.[A11] Em um ambiente de medicina da família australiano, houve benefício ambíguo em termos de saúde mental e segurança de uma breve intervenção de aconselhamento prestado por médicos.[A12] Fora dos ambientes de cuidados da saúde, a defesa intensiva (12 horas ou mais de duração) pode reduzir o abuso físico entre mulheres deixando os abrigos ou refúgios após 12 a 24 meses de acompanhamento, mas não para um acompanhamento mais curto ou mais longo. Existem evidências de que um programa de treinamento e suporte para médicos de cuidados primários melhore a identificação de mulheres que estejam enfrentando abuso e o encaminhamento aos serviços de defesa.[A13] A OMS publicou diretrizes para os cuidados da saúde em resposta à VPI com recomendações ligadas à base de evidências atuais.[17] A Tabela 228.2 especifica as principais recomendações relativas à prevenção da VPI e o tratamento de condições associadas com a exposição à VPI. Particularmente notável é a recomendação de treinamento dos profissionais de saúde no suporte de primeira linha para mulheres que revelaram a VPI e as recomendações contra rastreamento e relatórios obrigatórios.

**Tabela 228.2** **Resumo de recomendações selecionadas de violência por parceiro íntimo pela Organização Mundial de Saúde (OMS).[b]**

| CATEGORIA | RECOMENDAÇÃO | QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS | FORÇA DA RECOMENDAÇÃO |
|---|---|---|---|
| Cuidado centrado na mulher | Mulheres que revelam qualquer forma de violência por um parceiro íntimo (ou outro membro da família) devem receber apoio imediato dos médicos, no mínimo. Se os médicos não puderem fornecer | Indireta | Forte (ou sólida) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | esse suporte de primeira linha, eles devem garantir que outra pessoa (de sua unidade de saúde ou outro de fácil acesso) esteja imediatamente disponível para fazê-lo | | |
| Identificação de sobreviventes | Rastreamento universal não é recomendado | Baixa-moderada | Condicional |
| | Indagar sobre a exposição à VPI quando avaliar as condições que possam ser causadas ou complicadas pelos maus-tratos | Indireta | Forte (ou sólida) |
| | Informações por escrito sobre a VPI devem estar disponíveis em todos os ambientes de cuidados da saúde | Evidências não relevantes | Condicional |
| Atendimento às sobreviventes | Mulheres com transtornos mentais diagnosticados ou preexistentes ou relacionados à | Indireta | Forte (ou sólida) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | VPI devem receber cuidados de saúde mental prestados por profissionais de saúde com um bom entendimento da violência contra as mulheres | | |
| | TCC ou dessensibilização do movimento ocular e intervenções de reprocessamento fornecidas por profissionais da saúde com um bom entendimento da violência contra mulheres devem ser oferecidas às mulheres com TEPT que não estejam mais enfrentando violência | Baixa-moderada | Forte (ou sólida) |
| | Mulheres que passaram pelo menos uma noite em um abrigo, refúgio ou casa segura devem receber um programa estruturado de | Baixa | Condicional |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | defesa, apoio e/ou capacitação | | |
| | Gestantes devem receber aconselhamento de empoderamento de breve a média duração (por profissionais da saúde mental com treinamento específico em VPI) e defesa/apoio de VPI, incluindo um componente de segurança | Baixa | Condicional |
| | Para crianças expostas à VPI em casa, deve ser oferecida intervenção psicoterapêutica | Moderada | Condicional |
| Treinamento de médicos | Treinamento em nível de pré-qualificação no apoio de primeira linha para mulheres que sofreram VPI deve ser dado aos profissionais de saúde (sobretudo médicos, | Muito baixa | Forte (ou sólida) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | enfermeiras e parteiras) | | |
| | Médicos que atendem mulheres devem receber treinamento em serviço integrado com treinamento em manejo de violência sexual | Baixa-moderada | Forte (ou sólida) |
| Política de saúde | Os cuidados para mulheres que enfrentam a VPI devem estar integrados nos serviços de saúde existentes em vez de um serviço independente | Muito baixa | Forte (ou sólida) |
| Relatórios obrigatórios | Relatórios obrigatórios para a polícia por médicos não são recomendáveis; os médicos devem se oferecer para relatar o incidente para as autoridades adequadas (incluindo a polícia) se a mulher estiver de acordo e ciente dos seus direitos | Muito baixa | Forte (ou sólida) |

VPI = violência por parceiro íntimo; TCC = terapia cognitivo-comportamental; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático.
Reproduzida de Feder G, Wathen CN, MacMillan HL. An evidence-based response to intimate partner violence: WHO guidelines. *JAMA* 2013;310:479-480.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da VPI com e sem intervenção é incerto. Os ensaios clínicos de intervenção têm pequenas amostras e curto acompanhamento, e a maioria apresenta atrito substancial de participantes. No que diz respeito à "história natural" da condição envolvida, estudos de coorte são raros e estudos transversais são potencialmente enganosos. Em um acompanhamento de 3 anos de participantes que receberam uma intervenção advocatícia após deixar um abrigo, 36% foram agredidas pelo parceiro original ou por um novo parceiro nos 6 meses antes da entrevista. A diferença na revitimização em 2 anos entre a intervenção e os grupos de controle não persiste, mas ainda havia uma diferença significativa na qualidade de vida e apoio social nas mulheres recebendo a defesa de direitos. Em um estudo de coorte nos EUA, 37% dos participantes ainda estavam sofrendo maus-tratos após 3 anos e meio.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Feltner C, Wallace I, Berkman N, et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1688-1701.

A2. Rivas C, Ramsay J, Sadowski L, et al. Advocacy interventions to reduce or eliminate violence and promote the physical and psychosocial well-being of women who experience intimate partner abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD005043.

A3. Tirado-Muñoz J, Gilchrist G, Farre M, et al. The efficacy of cognitive behavioural therapy and advocacy interventions for women who have experienced intimate partner violence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:567-586.

A4. Arroyo K, Lundahl B, Butters R, et al. Short-term interventions for survivors of intimate partner violence: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Violence Abuse*. 2017;18:155-171.

A5. Nesset MB, Lara-Cabrera ML, Dalsbo TK, et al. Cognitive behavioural group therapy for male perpetrators of intimate partner violence: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2019;19:1-13.

A6. Taft CT, Creech SK, Gallagher MW, et al. Strength at Home couples program to prevent military partner violence: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84:935-945.

A7. Zaher E, Keogh K, Ratnapalan S. Effect of domestic violence training: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2014;60:618-624.

A8. Sawyer S, Coles J, Williams A, et al. A systematic review of intimate partner violence educational interventions delivered to allied health care practitioners. *Med Educ*. 2016;50:1107-1121.

A9. Fellmeth GL, Heffernan C, Nurse J, et al. Educational and skills-based interventions for preventing relationship and dating violence in adolescents and young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004534.

A10. Jahanfar S, Janssen PA, Howard LM, et al. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD009414.

A11. Kiely M, El-Mohandes AA, El-Khorazaty MN, et al. An integrated intervention to reduce intimate partner violence in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:273-283.

A12. Hegarty K, O'Doherty L, Taft A, et al. Screening and counselling in the primary care setting for women who have experienced intimate partner violence (WEAVE): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:249-258.

A13. Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and Referral to Improve Safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1788-1795.

[a]N.R.T.: Ver *Políticas públicas no enfrentamento da violência por parceiro íntimo*, 2018, da Universidade Federal de Santa Catarina em https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/13952/1/MOOC-PoliticasPublicas-violencia.pdf.

[b]N.R.T.: No Brasil, ver Norma técnica atenção humanizada às pessoas em situação de violência sexual com registro de informações e coleta de vestígios em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_pessoas_violencia_sexual_norma_tecnica.pdf.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Miller E, McCaw B. Intimate partner violence. *N Engl J Med*. 2019;380:850-857.
2. Gehring KS, Vaske JC. Out in the open: the consequences of intimate partner violence for victims in same-sex and opposite-sex relationships. *J Interpers Violence*. 2017;32:3669-3692.
3. Rollé L, Giardina G, Caldarera AM, et al. When intimate partner violence meets same sex couples: a review of same sex intimate partner violence. *Front Psychol*. 2018;9:1-13.

3b. Coll CVN, Ewerling F, García-Moreno C, et al. Intimate partner violence in 46 low-income and middle-income countries: an appraisal of the most vulnerable groups of women using national health surveys. *BMJ Glob Health*. 2020;5:1-10.

4. Chmielowska M, Fuhr DC. Intimate partner violence and mental ill health among global populations of Indigenous women: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017;52:689-704.

4b. Kafka JM, Moracco KE, Young BR, et al. Fatalities related to intimate partner violence: towards a comprehensive perspective. *Inj Prev*. 2021;27:137-144.

5. Velopulos CG, Carmichael H, Zakrison TL, et al. Comparison of male and female victims of intimate partner homicide and bidirectionality—an analysis of the National Violent Death Reporting System. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87:331-336.

5b. Gosangi B, Park H, Thomas R, et al. Exacerbation of physical intimate partner violence during COVID-19 pandemic. *Radiology*. 2021;298:E38-E45.

6. Fulu E, Miedema S. Violence against women: globalizing the integrated ecological model. *Violence Against Women*. 2015;21:1431-1455.
7. Hester M, Ferrari G, Jones SK, et al. Occurrence and impact of negative behaviour, including domestic violence and abuse, in men attending UK primary care health clinics: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2015;5:1-10.
8. Bacchus LJ, Buller AM, Ferrari G, et al. Occurrence and impact of domestic violence and abuse in gay and bisexual men: a cross sectional survey. *Int J STD AIDS*. 2017;28:16-27.
8b. Loder RT, Momper L. Demographics and fracture patterns of patients presenting to US emergency departments for intimate partner violence. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020;4:1-12.
9. Reingle Gonzalez JM, Jetelina KK, Olague S, et al. Violence against women increases cancer diagnosis: result from a meta-analytic review. *Prev Med*. 2018;114:168-179.
10. O'Neill A, Scovelle AJ. Intimate partner violence perpetration and cardiovascular risk: a systematic review. *Prev Med Rep*. 2018;31:10-19.
11. Chisholm CA, Bullock L, Ferguson JEJ 2nd. Intimate partner violence and pregnancy: epidemiology and impact. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217:141-144.
12. Donovan BM, Spracklen CN, Schweizer ML, et al. Intimate partner violence during pregnancy and the risk for adverse infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123:1289-1299.
13. Fry DA, Elliott SP. Understanding the linkages between violence against women and violence against children. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e472-e473.
14. Fulu E, Meidema S, Roselli T, et al. Pathways between childhood trauma, intimate partner violence, and harsh parenting: finding from the UN Multi-Country Study on Men and Violence in Asia and the Pacific. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e512-e522.
15. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: US Preventive

Services Task Force Final recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1678-1687.

15b. MacMillan HL, Kimber M, Stewart DE. Intimate partner violence: recognizing and responding safely. *JAMA*. 2020;324:1201-1202.

16. Penti B, Timmons J, Adms D. The role of the physician when a patient discloses intimate partner violence perpetration: a literature review. *J Am Board Fam Med*. 2018;31:635-644.

17. World Health Organization. Responding to Intimate Partner Violence and Sexual Violence Against Women: WHO Clinical and Policy Guidelines. Geneva: WHO; 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85240/1/9789241548595_eng.pdf. Accessed May 8, 2019.

**Mulher de 25 anos procura o pronto-socorro por causa de uma equimose no olho esquerdo. A paciente está acompanhada de outra mulher, que ela informa ser uma amiga. A paciente explica que foi atingida no olho enquanto jogava beisebol. A amiga insiste em ficar com a paciente enquanto a anamnese inicial é feita pelo enfermeiro. Qual das seguintes opções seria a recomendação mais apropriada?**

A. Deve-se pedir gentilmente que a amiga deixe o recinto durante a anamnese, possibilitando a investigação da possibilidade de violência por parceiro íntimo.

B. Deve-se, primeiro, perguntar à paciente se ela deseja que a amiga permaneça no recinto e, se ela concordar, ela deve ser questionada quanto à possibilidade de violência por parceiro íntimo.

C. A paciente deve ser questionada se a amiga é um parceiro íntimo; se não for, é aceitável proceder à investigação da possibilidade de violência por parceiro íntimo na presença da amiga.

D. Como a paciente está acompanhada por uma amiga, é importante não investigar a possibilidade de violência por parceiro íntimo por causa do sigilo.

E. Como a paciente tem uma explicação plausível para a equimose no olho e não há evidências para rastreamento universal, não deve ser feita investigação da possibilidade de violência por parceiro íntimo.

Concluir questão

**Uma gestante de 17 anos procura o médico de família para conversar sobre seus planos para a gravidez. Durante a consulta, ela revela que o namorado, de 20 anos, já a ameaçou fisicamente duas vezes antes de ela engravidar. Qual das seguintes opções seria a abordagem mais apropriada para o médico de família?**

A. Perguntar se a paciente já foi agredida fisicamente pelo namorado; se a resposta for negativa, recomendar terapia de casal.

B. Orientar a paciente que o risco de agressão provavelmente aumentará durante a gravidez e recomendar que ela abandone o parceiro.

C. Dar à paciente a oportunidade de verbalizar suas preocupações em um ritmo que seja confortável para ela.

D. Explicar para a paciente que isso cria um risco significativo para a criança no futuro e não é seguro manter esse relacionamento.

E. Explicar para a paciente que é melhor que ela retorne outro dia para conversar com mais detalhes sobre o assunto.

Concluir questão

**Mulher de 56 anos é uma paciente nova no ambulatório. Na primeira consulta, ela informa depressão recorrente há 16 anos. Durante a anamnese, o médico de família questiona se ela já sofreu maus-tratos. A paciente revela ter medo do marido há anos; ele é extremamente controlador e, ocasionalmente, é violento fisicamente. Qual das seguintes opções é a resposta inicial mais apropriada do médico a essa revelação?**

- A. “A senhora já pensou em abandonar seu marido?”
- B. “A senhora já pensou em fazer terapia de casal?”
- C. “Existe algo que a senhora poderia fazer de modo diferente para que ele ficasse menos agressivo?”
- D. “Isso é realmente muito difícil para a senhora; eu posso ajudar a encontrar suporte.”
- E. “Isso é muito assustador; a senhora deseja que eu fale com ele?”

Concluir questão

**Uma equipe de saúde está elaborando uma política para casos de violência por parceiro íntimo que deve incluir:**

- A. Um protocolo de rastreamento anual de maus-tratos para todas as pacientes.

B. Uma notificação compulsória de todos os casos graves de maus-tratos para ser entregue a autoridade policial.

C. Registro dos maus-tratos no prontuário da vítima e do agressor.

D. Um programa de treinamento sobre violência por parceiro íntimo de toda a equipe de saúde que inclua encaminhamento para suporte às vítimas.

Concluir questão

# SEÇÃO 21

# DOENÇAS DO METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL


**229** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA

**230** OSTEOPOROSE

**231** OSTEOMALACIA E RAQUITISMO

**232** GLÂNDULAS PARATIREOIDES, HIPERCALCEMIA E HIPOCALCEMIA

**233** DOENÇA DE PAGET ÓSSEA

**234** OSTEONECROSE, OSTEOSCLEROSE/HIPEROSTOSE E OUTRAS AFECÇÕES ÓSSEAS

229

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA

THOMAS J. WEBER

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese

Os pacientes com doença óssea metabólica podem se apresentar ao médico de várias maneiras, desde assintomáticos até dor musculoesquelética incapacitante, dependendo da natureza do distúrbio subjacente. As condições mais comuns, osteoporose e hiperparatireoidismo primário, abrangem um espectro clínico que varia de assintomático (diagnosticado pela baixa densidade óssea e cálcio sérico elevado, respectivamente) a doença grave (fraturas e dor óssea).[1,2] As condições menos comuns, como osteomalacia, têm apresentações mais previsíveis. Na osteoporose, as fraturas dos ossos longos (úmero, parte distal do antebraço, fêmur e tíbia) são claramente evidentes, enquanto fraturas em outros locais (vértebras, costelas, pelve) podem não ser clinicamente aparentes (ver mais adiante e Capítulo 230). Os pacientes com osteomalacia podem se queixar de dor nos ossos profundos, embora muitas vezes seja difícil para eles distinguir essa dor da mialgia. Eles também podem relatar fraqueza muscular proximal que prejudica a capacidade de subir escadas. A deficiência de vitamina D, a causa mais comum de osteomalacia, também provoca queixas ósseas e musculares semelhantes. A osteomalacia induzida por tumor é um distúrbio paraneoplásico causado pela secreção ectópica do fator de crescimento de fibroblasto 23 (Capítulo 231).[2b] No hiperparatireoidismo, a fadiga autorrelatada ou induzida é uma queixa comum, junto com comprometimento discreto da cognição e da memória. Relato de

nefrolitíase recorrente é uma característica do hiperparatireoidismo primário sintomático. Os pacientes com hipofosfatasia geralmente apresentam dor musculoesquelética e história pregressa de fraturas.[3]

## Exame físico

Os pacientes podem apresentar sinais físicos de sua condição esquelética. A perda de altura de mais de 5 cm a partir de um valor máximo autorrelatado, medida acurada com um estadiômetro calibrado, pode sugerir fraturas de vértebras por compressão, que são clinicamente silenciosas em até 75% dos pacientes. Pode haver cifose torácica correspondente e dor à palpação ou percussão sobre o processo espinhoso pode sugerir uma fratura vertebral recente. A cifose torácica também se acompanha de características físicas quantificáveis, incluindo redução e aumento das distâncias da costela à pelve e da parede ao occipúcio, respectivamente, que podem ser acompanhadas clinicamente em pacientes e predizer significativamente a existência de fraturas vertebrais. O método para medir a distância entre a costela e a pelve é ilustrado na Figura 229.1. A distância entre a parede e o occipúcio é o espaço entre a parede e o osso occipital na cabeça quando um paciente fica de pé, com o calcanhar, as nádegas e as costas contra a parede: ela reflete o grau de cifose. Os pacientes também podem apresentar sinais de causas secundárias de osteoporose (p. ex., esclera azul na osteogênese imperfeita, bócio e proptose no hipertireoidismo, pletora facial e estrias roxas na síndrome de Cushing). Os pacientes com doença de Paget podem apresentar deformidade esquelética e calor nos locais afetados. Os pacientes com osteomalacia frequentemente apresentam dor à palpação sobre a tíbia ou outros ossos longos em decorrência da expansão do espaço subperiosteal por osteoide submineralizado com irritação do nervo periosteal resultante. Esses pacientes também podem ter marcha com base alargada e "bamboleante" em razão da dor. Os pacientes com hiperparatireoidismo podem ter dor à palpação nos flancos se houver nefrolitíase ativa e raramente apresentam calcificação corneana se a hipercalcemia for grave e duradoura. Esses pacientes raramente apresentam um adenoma de glândula paratireoide palpável. Se existente, no entanto, um diagnóstico de carcinoma da glândula paratireoide deve ser considerado.

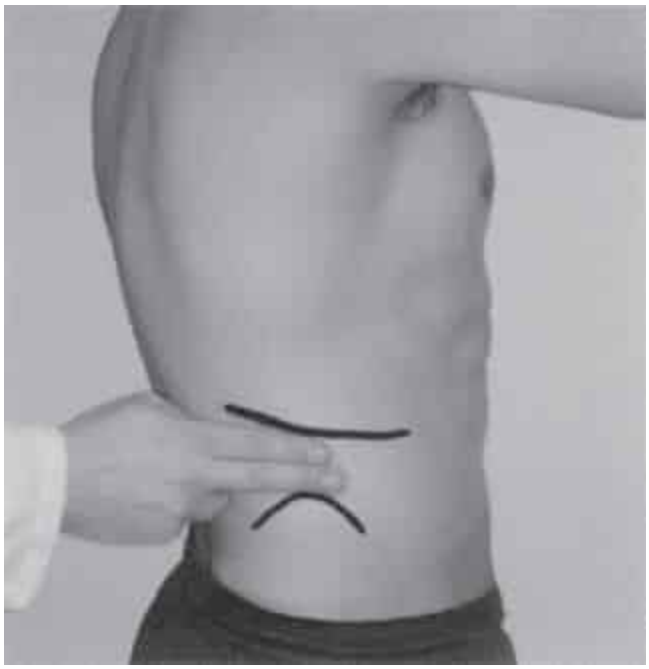

**FIGURA 229.1 Método de avaliação da distância costela-pelve.** Enquanto está de pé atrás do paciente, o examinador segura as mãos verticalmente e as posiciona no espaço entre a margem inferior das costelas e a superfície superior da pelve na linha axilar média. A distância vertical é então medida em dedos transversos.

## Investigações laboratoriais e radiológicas

Os estudos laboratoriais são um complemento útil na avaliação da doença óssea metabólica, embora sua especificidade dependa um pouco da doença em questão. Em particular, os estudos realizados na investigação da osteoporose geralmente não são apenas diagnósticos, mas dão suporte a etiologias secundárias que contribuem para a perda óssea. Os exemplos incluem o hormônio tireoestimulante (TSH), 25(OH)D e níveis de testosterona (Tabela 229.1). Além dessa investigação superficial, outros exames também podem ser necessários conforme indicado clinicamente e em indivíduos com maior déficit de densidade óssea na absorciometria por raios X de dupla energia (DEXA) do que o esperado para a idade (ver mais adiante e Capítulo 230).[4] Em contrapartida, o diagnóstico de outras condições é mais seguro com base em estudos bioquímicos anormais, como a fosfatase alcalina (elevada na doença de Paget e deprimida na

hipofosfatasia), o fósforo sérico (anormal em distúrbios do metabolismo 5 do fator de crescimento de fibroblastos 23) e o paratormônio (PTH está elevado no hiperparatireoidismo). Estudos mais sofisticados que visam a um diagnóstico específico devem ser baseados na anamnese e no exame físico (p. ex., testagem genética para hipofosfatasia ou osteogênese imperfeita). Os marcadores de renovação óssea, que são produtos celulares da formação e da reabsorção ósseas que podem ser medidos no sangue e na urina dos pacientes, fornecem informações não invasivas sobre a renovação esquelética (ou seja, alta ou baixa), mas não podem ser usados para fins de diagnóstico. Eles também apresentam variabilidade biológica e de medição inaceitável que impede sua utilidade clínica neste momento.

Os estudos radiológicos são essenciais para o diagnóstico e o tratamento desses pacientes. Como o evento clínico mais comum é a fratura, radiografias simples dos locais do esqueleto envolvidos são frequentemente indicadas. É importante notar que as radiografias são relativamente insensíveis na identificação de fraturas por estresse e, além disso, as alterações nas radiografias podem ser encontradas horas ou dias após a fratura. Portanto, modalidades adicionais e mais sensíveis podem ser empregadas, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética, para confirmar uma fratura. Esses estudos também revelam padrões característicos de envolvimento esquelético em certas condições (p. ex., doença de Paget). A cintilografia óssea de corpo inteiro com o radioisótopo tecnécio-99m é o exame mais sensível para identificar um processo esquelético ativo, mas não é específica quanto à natureza do processo subjacente (p. ex., fratura, infecção, malignidade). Talvez mais amplamente utilizada e crítica para o tratamento da osteoporose é a determinação da densidade mineral óssea (DMO), geralmente por DEXA. Conforme detalhado no Capítulo 230, a DEXA é um exame não invasivo de baixa radiação da coluna vertebral, da parte proximal do fêmur e da parte distal do antebraço que pode ser usado para fazer avaliações seriadas da probabilidade de fratura futura[6] e para identificar e subsequentemente acompanhar a resposta à terapias farmacológicas ou conservadoras. Finalmente, embora raramente necessária, a biopsia óssea transcortical da crista ilíaca marcada com tetraciclina, com subsequente análise histomorfométrica, pode ser útil no manejo dos pacientes. A biopsia óssea,

que geralmente é realizada por um cirurgião ortopédico sob sedação consciente, pode ser indicada para orientar o manejo em pacientes com fragilidade óssea excessiva que não possa ser adequadamente caracterizada por meios não invasivos (p. ex., pacientes com osteodistrofia renal, suspeita de osteomalacia, fraturas com DMO normal por DEXA).

| Tabela 229.1 | Investigação laboratorial da osteoporose. |
|---|---|
| **TODOS OS PACIENTES COM OSTEOPOROSE/OSTEOPENIA** | **CONFORME INDICADO CLINICAMENTE** |
| Creatinina sérica, cálcio, proteína total, albumina, fósforo, fosfatase alcalina, provas de função hepática | Eletroforese de proteínas séricas e urinárias (SPEP e UPEP) (se a razão proteína total/albumina for > 2,0) |
| Hemograma completo | Paratormônio intacto |
| Hormônio tireoestimulante | Cortisol na urina de 24 h |
| Cálcio e creatinina na urina de 24 h | Painel celíaco (anticorpos antigliadina/antiendomísio) |
| 25(OH)D sérica | Testosterona matinal em jejum (homens) |

## TRATAMENTO

O manejo de pacientes com doença óssea metabólica geralmente é direcionado pelo processo mórbido, embora haja alguns aspectos unificadores do tratamento. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D, geralmente por meio de uma combinação de dieta e suplementos, é recomendada para pacientes com osteoporose. A vitamina D em alta dosagem é indicada para osteomalacia relacionada a níveis baixos de vitamina D. O fósforo

em combinação com análogos da vitamina D (ou seja, calcitriol) é necessário para curar a osteomalacia e viabilizar o crescimento longitudinal normal em crianças e adolescentes e para promover a mineralização e curar fraturas por estresse em adultos com certas condições osteomalácicas (p. ex., raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e tumor induzido por osteomalacia). A sustentação de peso e exercícios resistidos também são recomendados para pacientes com osteoporose,[5b] embora o parecer do fisioterapeuta possa ser indicado em pacientes com alto risco de fratura (fraturas anteriores, quedas frequentes). Bisfosfonatos orais e parenterais constituem a terapia de primeira linha para pacientes com osteoporose e doença de Paget, em razão do efeito anticatabólico da excessiva reabsorção óssea osteoclástica subjacente a essas doenças. Além disso, outros medicamentos antirreabsortivos, como raloxifeno e denosumabe, são aprovados pela FDA para o tratamento da osteoporose.[5c] Os bisfosfonatos e o denosumabe parenterais também são efetivos no combate a doenças ósseas relacionadas a processos malignos (p. ex., câncer de mama metastático, mieloma múltiplo). Finalmente, os agentes anabólicos ósseos teriparatida e abaloparatida, que são o paratormônio recombinante e os análogos peptídicos relacionados ao paratormônio, respectivamente, são úteis no aumento da densidade óssea e na redução do risco de fratura em pacientes com osteoporose grave, definida como DMO muito baixa, alto risco de fratura e/ou fraturas múltiplas. Os fármacos mais novos em desenvolvimento direcionados para alvos identificados mais recentemente da fisiologia óssea (p. ex., a via Wnt[5d] na formação óssea), bem como distúrbios específicos em doenças menos comuns (p. ex., anticorpo monoclonal anti-FGF-23 na hipofosfatemia ligada ao X), sem dúvida melhorarão ainda mais o manejo de pacientes com doença óssea metabólica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-262.
2. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168-178.
2b. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:128-142.
3. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, et al. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: results from two patient-reported surveys. *Metabolism*. 2016;65:1522-1530.
4. Yedavally-Yellayi S, Ho AM, Patalinghug EM. Update on osteoporosis. *Prim Care*. 2019;46:175-190.
5. Gonciulea AR, Jan De Beur SM. Fibroblast growth factor 23-mediated bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:19-39.
6. Leslie WD, Brennan-Olsen SL, Morin SN, et al. Fracture prediction from repeat BMD measurements in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2016;27:203-210.
6b. Smith C, Tacey A, Mesinovic J, et al. The effects of acute exercise on bone turnover markers in middle-aged and older adults: a systematic review. *Bone*. 2021;143:115766.
6c. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178:1891-1906.
6d. El-Gazzar A, Högler W. Mechanisms of bone fragility: from osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:625.

230

# OSTEOPOROSE

THOMAS J. WEBER

## DEFINIÇÃO

A osteoporose é definida como um distúrbio esquelético caracterizado pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo a risco aumentado de fratura. Os resultados clínicos pertinentes desta doença incluem fraturas, dor óssea, perda de altura e deformidade física. Esta definição foi desenvolvida pelo National Institutes of Health, em 2000, para ajudar os médicos a diagnosticar e tratar melhor os pacientes com a doença. O conceito de resistência óssea é fundamental para compreender o distúrbio, porque os pacientes que sofrem uma fratura osteoporótica ou por fragilidade podem ou não ter osteoporose pelos critérios de densidade mineral óssea (DMO). A Organização Mundial da Saúde OMS) define a *osteoporose* como a DMO que é igual ou maior que 2 desvios padrões (DP) abaixo daquela presente em um indivíduo médio no pico de massa óssea (geralmente com idade entre 20 e 30 anos, dependendo do local do esqueleto medido). No entanto, está bem estabelecido que a maioria das fraturas por fragilidade, que são definidas como fraturas que ocorrem a partir da energia transmitida por uma queda a partir da altura em pé ou menor, ocorrem em indivíduos que apresentam DMO baixa (*osteopenia*) ou mesmo normal. (Osteopenia, ou baixa densidade óssea, é definida como a DMO entre −1,0 e −2,5 DP abaixo da média normal para um indivíduo jovem.) Essa observação é consistente com a falta de um limite de DMO específico para fratura. Dadas essas observações, fica claro que outros fatores também devem influenciar significativamente o risco de fratura. Certamente, quedas e lesões traumáticas são um fator de risco independente e significativo para fraturas. Excluindo quedas e traumatismo, no entanto, até o momento, os estudos também identificaram fatores qualitativos que são essenciais para a resistência óssea, incluindo microarquitetura esquelética, renovação óssea, acúmulo de danos (p. ex., microfraturas) e padrão ou grau de

mineralização. Novas tecnologias estão atualmente em desenvolvimento para melhorar nossa compreensão a respeito de como essas mudanças qualitativas no osso comprometem a força esquelética, incluindo a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) e a imagem de ressonância magnética (IRM) de alta resolução (Figura 230.1).[1] Embora promissoras, essas técnicas mais recentes não estão amplamente disponíveis. Mais importante, elas não melhoraram a previsão de fraturas até agora em relação aos fatores de risco conhecidos e à DMO. De fato, a disponibilidade e a ampla aplicação de ferramentas de previsão de fratura baseadas na internet, como FRAX®, que incorporam fatores de risco clínicos aditivos e independentes para fratura com ou sem DMO do colo femoral, são atualmente usadas para identificar indivíduos em risco e com maior probabilidade de se beneficiarem de tratamento para prevenir fraturas por fragilidade.

## EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente metade das mulheres brancas desenvolverá uma fratura relacionada à osteoporose durante a vida,[2] o que é maior do que o risco de câncer de mama, ataque cardíaco e derrame combinados. Além disso, um em cada cinco homens também sofrerá fraturas. Mais de 2 milhões de fraturas ocorrem anualmente nos EUA, a um custo direto total estimado de US$ 17 bilhões. Quase três quartos deles ocorrem em mulheres, com a maioria afetando mulheres brancas. No entanto, não há exclusões étnicas para o desenvolvimento do transtorno. O local mais comum de fratura osteoporótica é a coluna vertebral, sendo responsável por mais de 750 mil fraturas anualmente. As fraturas do fêmur proximal, que desproporcionalmente conferem um custo maior do que outras fraturas osteoporóticas, respondem por 14% das fraturas incidentes, mas quase três quartos dos custos. Os locais adicionais de fratura incluem antebraço distal, úmero proximal e pelve, com os dois últimos ocorrendo mais comumente em idosos. O risco de fratura aumenta acentuadamente com a idade, embora o padrão de risco de fratura seja diferente de acordo com a localização do esqueleto. O risco de fraturas de Colles aumenta até meados dos 60 anos e, em seguida, estabiliza, enquanto o risco de fraturas de quadril aumenta exponencialmente em mulheres após os 65 anos. O risco de fratura vertebral aumenta mais cedo do que no quadril, embora muitas fraturas da coluna vertebral não sejam clinicamente aparentes e

só sejam identificadas por meio de avaliação radiográfica. Embora clinicamente silenciosas, essas fraturas conferem um risco independente significativo para fraturas futuras, particularmente se forem de ocorrência recente. Aos homens também é atribuído um aumento independentemente da idade no risco de fratura, embora o aumento na incidência geralmente fique pelo menos 5 a 10 anos atrás das mulheres (Figura 230.2). A razão para a diferença baseada no gênero na incidência de fraturas provavelmente está relacionada às diferenças anatômicas. Especificamente, embora homens e mulheres tenham densidade óssea volumétrica semelhante em determinado local do esqueleto, o tamanho do osso é maior nos homens do que nas mulheres e confere uma proteção mecânica independente contra fratura. No entanto, a contribuição independentemente da idade para o risco de fratura necessariamente prediz maior morbidade e custo relacionado à osteoporose em homens mais velhos, bem como em mulheres, com um aumento apenas nos EUA até o ano de 2025 para mais de 3 milhões de fraturas, com taxa anual associada ao custo de US$ 25,3 bilhões. Apesar dessas previsões calamitosas, dados recentes sugerem que menos de um terço das mulheres que sofrem uma fratura de quadril por traumatismo de baixo impacto se submetem à medição da massa óssea ou iniciam o tratamento farmacológico antifratura, ressaltando a necessidade de melhora significativa na prestação de cuidados para a osteoporose.[3]

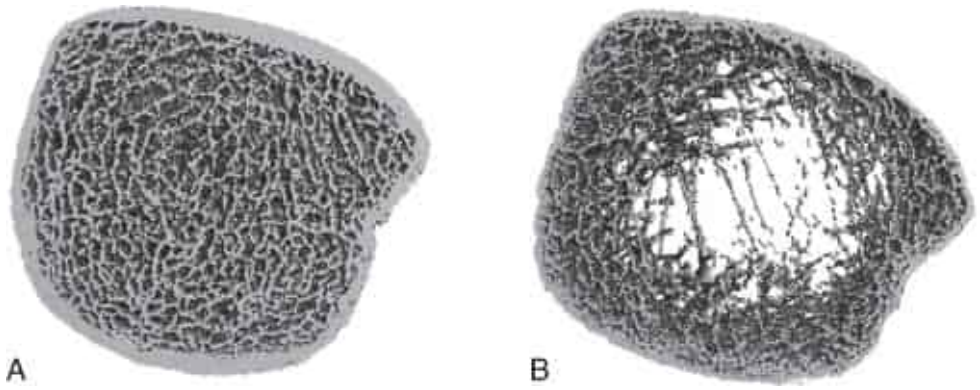


**FIGURA 230.1 Tomografia computadorizada periférica de alta resolução (Xtreme CT) da tíbia distal em indivíduos com densidade mineral óssea normal (A) e osteoporose grave (B).** A deterioração na arquitetura trabecular com número trabecular reduzido, afinamento trabecular, espaçamento trabecular aumentado, afinamento cortical generalizado e porosidade cortical aumentada é facilmente apreciável no indivíduo osteoporótico. (De Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine*. 2012;42:39-51.)

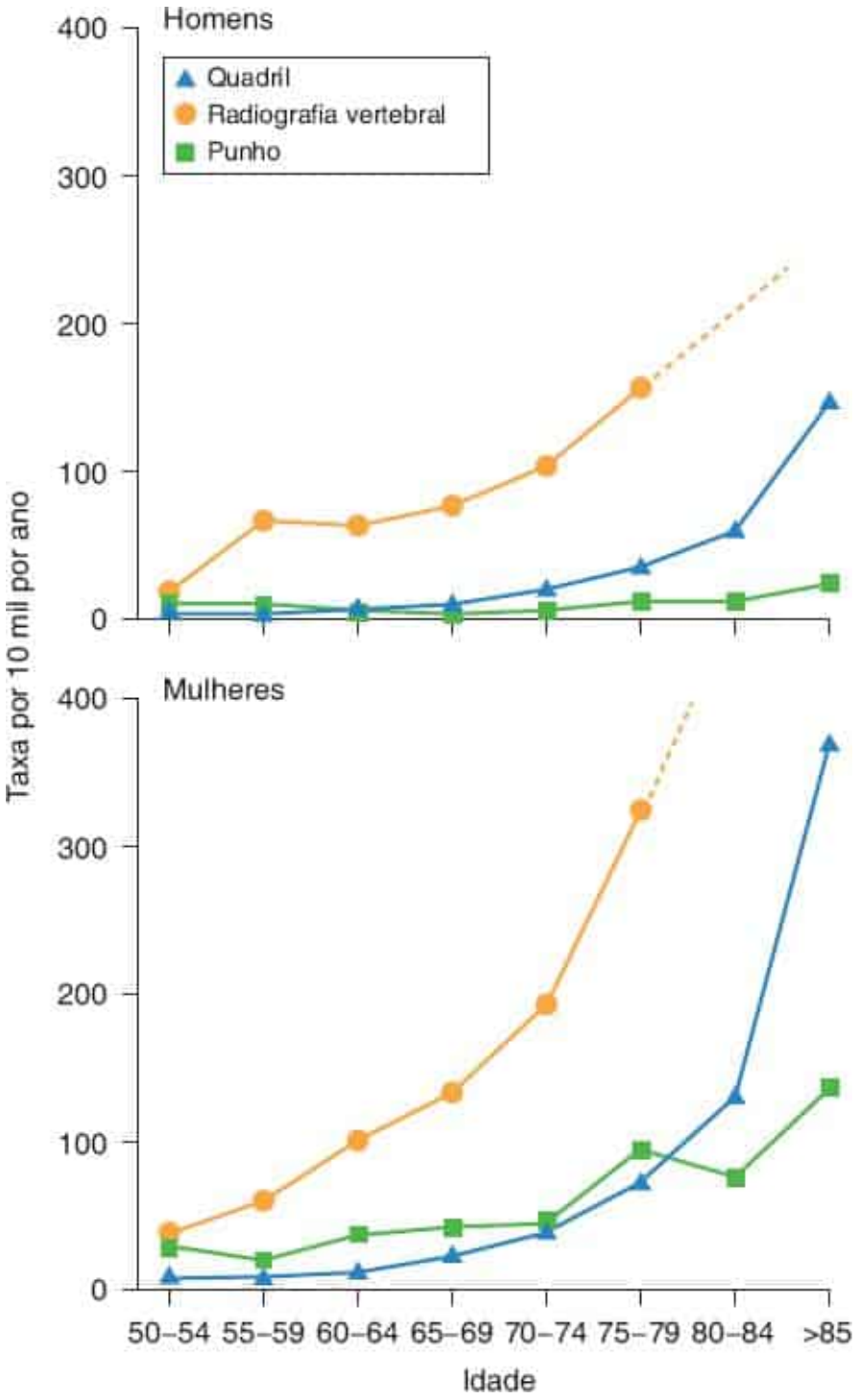


**FIGURA 230.2 Incidência específica por idade e sexo de fraturas radiográficas vertebrais, de quadril e do antebraço distal.** (Dados derivados a partir de European Prospective Osteoporosis Study and

General Practice Research Database; a partir de Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367:2010-2018.)

Também existem diferenças étnicas e geográficas significativas na taxa de fraturas osteoporóticas. Os afro-americanos têm risco menor de fratura osteoporótica ao longo da vida – aproximadamente a metade dos brancos. As diferenças no tamanho do osso, a microarquitetura óssea (trabéculas mais espessas em negros), composição corporal, absorção de cálcio na juventude e expectativa de vida são razões potenciais para essa observação. Os asiático-americanos e hispânicos têm um risco de fratura intermediário entre o de brancos e negros, apesar de o primeiro ter uma DMO que geralmente se aproxima à dos brancos. Na verdade, o risco de fratura de quadril em homens e mulheres de origem asiática dos EUA é igual ou inferior ao de negros no mesmo país. Os dados dos EUA também são consistentes com a experiência global, porque as taxas de fratura de quadril na China são menores do que as observadas nos EUA, apesar da densidade óssea semelhante no quadril. As diferenças na geometria do quadril, atividade física e dieta têm sido propostas como possíveis explicações. Apesar disso, as taxas de fratura de quadril têm realmente aumentado no Extremo Oriente, enquanto diminuem nos EUA por motivos ainda não comprovados. Mudar os padrões de nutrição e atividade física pode ser responsável pela primeira observação, embora a última permaneça até agora inexplicada. Com base nos dados mais recentes, no entanto, há evidências de que o declínio observado nas taxas de fratura de quadril nos EUA se estabilizou, talvez, em parte, em razão dos declínios concomitantes na DMO do colo do fêmur.[4]

## BIOPATOLOGIA

### Fisiologia óssea normal

A DMO em adultos é determinada pela magnitude da aquisição óssea durante a adolescência e a idade adulta jovem e a taxa de perda óssea que se segue. Esses processos são geralmente chamados de modelagem e remodelação óssea, respectivamente. Os fatores hereditários, incluindo gênero e etnia, são responsáveis por 60 a 80% da variabilidade no desenvolvimento do esqueleto, incluindo pico de massa óssea, tamanho e geometria óssea, embora a nutrição, o estilo de vida e outros fatores também tenham impacto significativo. O pico

de massa óssea é alcançado na maioria dos indivíduos por volta dos 20 anos e difere no tempo de acordo com a localização do esqueleto (idades de 18 a 20 anos para o fêmur proximal, 25 a 30 anos para a coluna). A modelagem do esqueleto ocorre durante esse período e representa um verdadeiro aumento da massa óssea e do tamanho do osso por meio da ossificação endocondral do esqueleto axial e aposição periosteal do esqueleto apendicular.

Para compreender melhor a fisiopatologia subjacente da osteoporose, deve-se primeiramente apreciar o conceito de remodelação óssea. A remodelação esquelética é um processo finamente orquestrado de reabsorção óssea e subsequente formação. É uma função fisiológica necessária que resulta no reparo do osso danificado e na redistribuição do esqueleto para se adaptar às mudanças no estresse mecânico e fornecer cálcio para a circulação sistêmica para processos celulares críticos. As evidências recentes sugerem que o osteócito, responsável por 90 a 95% de todas as células ósseas, é a célula crítica que regula a reabsorção e a formação. Os osteócitos são derivados de osteoblastos, que estão incorporados na matriz óssea. Durante essa fase de maturação, essa célula "osteoide-osteócito" secreta e calcifica ativamente o material da matriz óssea. Além disso, os osteócitos maduros dentro do osso contêm processos dendríticos que podem regular diretamente o recrutamento de osteoblastos e a formação óssea. Estudos recentes também sugerem que os osteócitos maduros podem formar um novo osso dentro de suas lacunas. Além disso, os osteócitos produzem proteínas que regulam a mineralização, incluindo fatores positivos (PHEX, DMP-1) e negativos (FGF-23).

Os osteócitos também regulam a reabsorção óssea, tanto diretamente, por meio da apoptose próxima às microfissuras esqueléticas ou danos por fadiga com necessidade de reparo, quanto indiretamente, a partir do aumento do pré-osteoblasto ou do desenvolvimento das células estromais mesenquimais. (As células mesenquimais do estroma também podem se desenvolver em adipócitos, condrócitos e células musculares, dependendo dos estímulos de desenvolvimento.) Esses eventos resultam em produção, expressão e liberação de citocinas críticas para o recrutamento e desenvolvimento de osteoclastos, incluindo interleucina-1 (IL-1), IL-6, osteoprotegerina (OPG) e ativador do receptor do fator nuclear-κB ligante (RANKL). O receptor cognato para RANKL, RANK, é expresso na superfície do osteoclasto em desenvolvimento e maduro, que, por sua vez, é um derivado de células da linhagem monócito-macrófago. O RANKL é um determinante crítico do recrutamento, desenvolvimento e sobrevivência de osteoclastos, de modo que a interrupção

da sinalização de RANKL resulta em distúrbios da densidade óssea com alta fragilidade (p. ex., osteopetrose). A OPG, que também é produzida por pré-osteoblastos, é um receptor chamariz para RANK que se liga a RANKL, impedindo a ligação de RANKL a RANK e, portanto, servindo como um supressor endógeno da função dos osteoclastos. Em essência, RANKL/OPG representam um paradigma *yin/yang*, no qual a biologia dos osteoclastos e a reabsorção óssea são reguladas e controladas de forma intrincada (e-Figura 230.1).

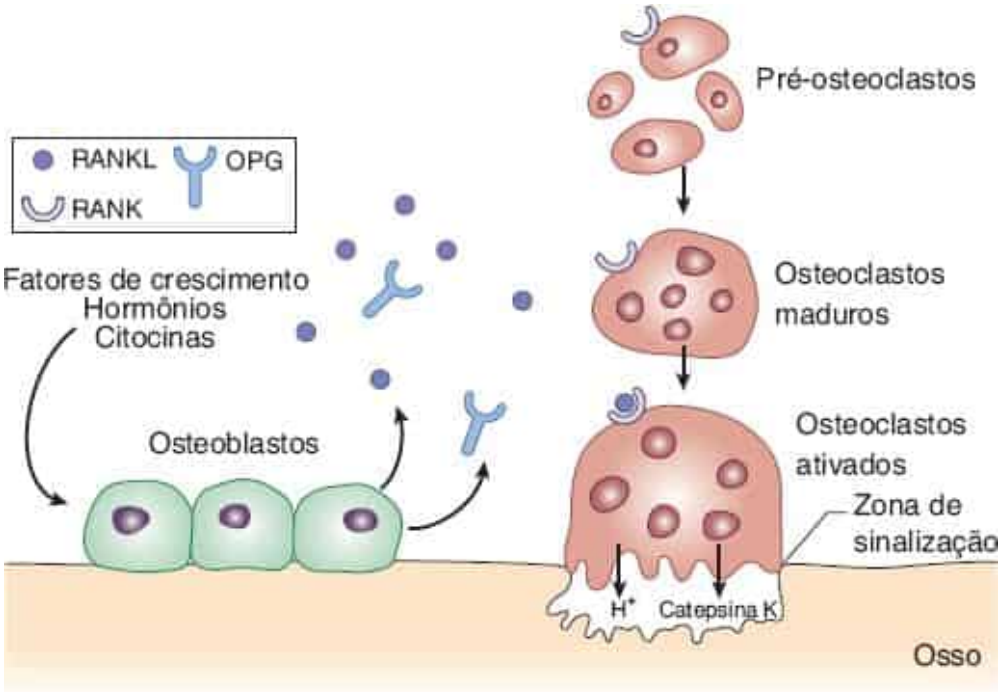


**E.FIGURA 230.1 O RANKL expresso pelas células da linhagem dos osteoblastos liga-se ao RANK na superfície dos pré-osteoclastos e osteoclastos maduros, resultando no aumento da reabsorção óssea por meio de aumento na diferenciação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos.** A osteoprotegerina (OPG) é um "receptor competitivo", também produzido pelos osteoblastos, que se liga ao RANKL, impedindo a ligação do RANKL ao RANK e, assim, inibindo a reabsorção óssea osteoclástica. É o equilíbrio de RANKL e OPG que determina a taxa final de reabsorção óssea. (Modificada de Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:631-638.)

## Fatores que afetam o pico da massa óssea e a remodelação

Conforme mencionado, o pico de massa óssea é alcançado na terceira década. Estudos longitudinais em crianças e adolescentes sugerem que fatores hormonais, nutricionais e genéticos são importantes nesse processo. A influência hereditária é o determinante mais importante e, até o momento, o

menos bem compreendido. O hormônio de crescimento e os hormônios sexuais desempenham papéis críticos no crescimento do esqueleto apendicular (ossos longos) e axial (vértebras), com o primeiro amadurecendo mais cedo do que o último (fim da puberdade *versus* idade adulta jovem). Os homens têm ossos maiores como resultado da maior expansão periosteal do osso (superfície externa do osso) em relação ao que ocorre nas mulheres. As evidências atuais apoiam um efeito positivo do exercício e da carga sobre o tamanho ósseo e a densidade mineral, embora um benefício potencial antifratura subsequente mais tarde na vida adulta não esteja provado. Má nutrição e doenças concomitantes também podem afetar o acúmulo ósseo, principalmente por meio de atraso no início e progressão da puberdade, embora os estudos apoiem um potencial de crescimento de "recuperação", que depende do grau de agressão e do momento da resolução.

Embora todos esses fatores sejam importantes, os fatores genéticos parecem ser responsáveis por 60 a 80% da variação no pico de DMO. Os estudos de associação do genoma identificaram 62 *loci* distintos, que estão significativamente associados à DMO. Além disso, tornou-se claro que a determinação genética da DMO é relativamente específica do sítio esquelético (e-Figura 230.2).[5] Três conhecidas vias obrigatórias do metabolismo ósseo foram identificadas por estudos de associação do genoma: Wnt, RANK-RANKL-OPG e ossificação endocondral. O caminho RANK foi discutido anteriormente. A via de sinalização Wnt é obrigatória para a formação óssea, em razão de seu papel na proliferação e diferenciação dos osteoblastos. A ossificação endocondral, um processo que envolve a placa de crescimento da cartilagem e subsequente ossificação do esqueleto cartilaginoso, é dependente de fatores de transcrição (SOX6, RUNX2) e proteínas (peptídios relacionados ao hormônio da paratireoide, sialoproteína 2 óssea e osteopontina), que são necessários para o desenvolvimento da placa de crescimento da cartilagem, mineralização da matriz óssea e diferenciação de osteoblastos. Todas as três vias agora são alvo de tratamentos existentes e em desenvolvimento para a osteoporose.

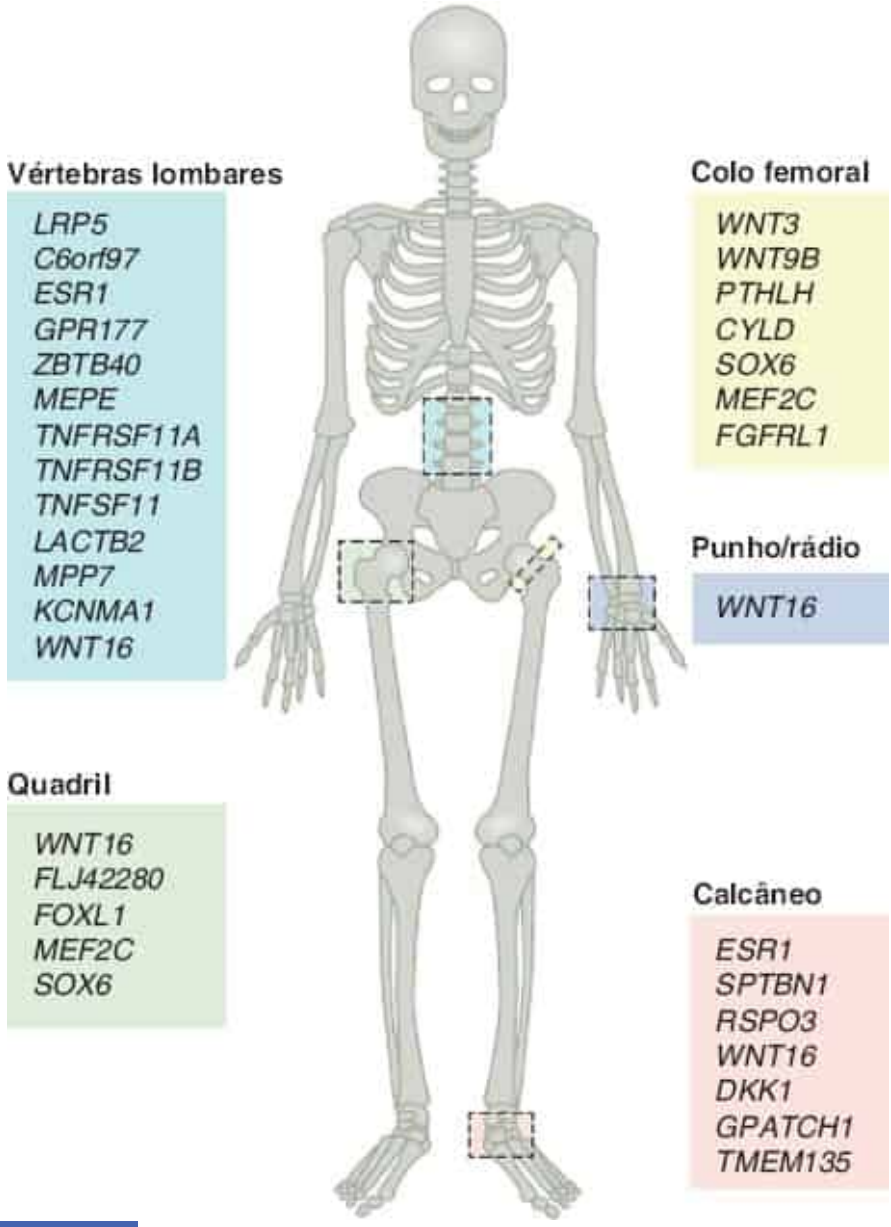


**E.FIGURA 230.2 Os genes mais importantes ligados à variação da densidade mineral óssea (DMO).** Estes são os genes-chave identificados até o momento em vários estudos de associação do genoma para a DMO em vários locais do esqueleto: coluna lombar, quadril, punho ou rádio, calcanhar e colo do fêmur. (De Karasik D, Rivadeneira F, Johnson ML. The genetics of bone mass and susceptibility to bone diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:323-34.)

Embora melhor entendimento das influências genéticas no aumento da massa óssea e na perda subsequente seja extremamente necessário, talvez seja mais importante estender essas análises ao resultado clínico pertinente nessa doença – a fratura. Isso é ainda mais apoiado dada a variação inexplicada significativa anteriormente descrita entre a DMO e o risco de fratura. Infelizmente, esse trabalho até agora produziu resultados decepcionantes, provavelmente, em parte, porque a herdabilidade do risco de fratura diminui significativamente com o envelhecimento. Além disso, as contribuições de variantes genéticas individuais para o risco de fratura são muito pequenas e potencialmente falsamente negativas quando estudadas. De fato, apesar das evidências preliminares de que o perfil genético simulado usando um grande número de variantes poderia aumentar o valor discriminatório dos modelos de previsão de fratura existentes e reestratificar significativamente os indivíduos que precisam ou não de terapias antifratura, dados mais recentes sugerem um benefício marginal adicional além de DMO, idade, altura e peso.

Em adultos, a remodelação óssea é um processo fisiológico por meio do qual ocorrem o reparo esquelético e a adaptação às mudanças no estresse biomecânico. O ciclo de remodelação óssea ocorre na unidade multicelular básica que, por sua vez, é composta de osteoclastos de reabsorção óssea, osteoblastos formadores de osso, células de revestimento ósseo e osteócitos embutidos e é o aparelho que facilita a remodelação (e-Figura 230.3). Após os 30 anos, esse processo é razoavelmente compatível, resultando em taxas de perda óssea de apenas 0,3 a 0,5% ao ano, da terceira até a quinta década de vida. À medida que os indivíduos envelhecem, as incompatibilidades na remodelação óssea, seja em decorrência de formação reduzida, maior reabsorção ou uma combinação de ambas, resultam em maiores taxas de perda óssea. Mudanças biológicas, como menopausa e envelhecimento, doenças sistêmicas, vícios pessoais e medicamentos (principalmente os glicocorticoides), podem contribuir para esse desequilíbrio. Além disso, há evidências de que fatores genéticos influenciam as taxas de perda óssea e fratura,[6] mesmo que as informações atuais não sejam adequadas para um verdadeiro perfil genético.[7]

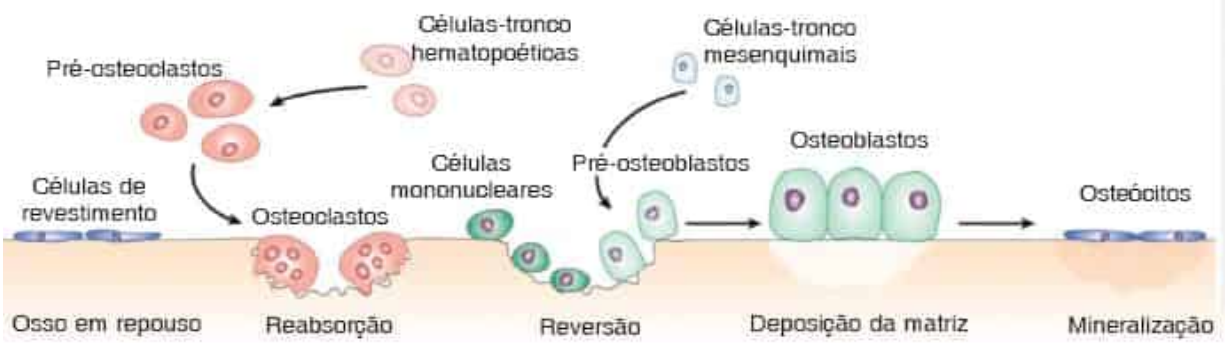


**E.FIGURA 230.3 Unidade multicelular básica (BMU) movendo-se através do tecido ósseo**. Primeiros 10 a 20 osteoclastos reabsorvem tecidos senis ou lesionados; em seguida, eles recrutam de 1.000 a 2.000 osteoblastos, que produzem uma nova matriz óssea. A BMU se move a uma velocidade de 20 a 40 mm/dia e sobrevive por até 6 meses. (De Kapinas K, Delany AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:220.)

## Mecanismos de perda óssea

### *Perda óssea "natural" e relacionada ao envelhecimento*

A taxa de perda óssea líquida acelera durante as últimas décadas em razão de uma série de fatores. Talvez mais importante para as mulheres, as taxas de perda óssea aumentam substancialmente na perimenopausa e nos primeiros anos da pós-menopausa, chegando a perdas de 1 a 5% ao ano. Infelizmente, atualmente não há marcadores biológicos que ajudem a determinar quais mulheres *a priori* são "perdedoras rápidas". A perda óssea é mais lenta em mulheres obesas, provavelmente em decorrência de níveis mais elevados de estrogênio assegurados pela produção por meio da aromatização no tecido adiposo. Um declínio no estrogênio circulante é o principal responsável pela perda óssea após a menopausa natural e cirúrgica, que é mediada principalmente por regulação positiva de citocinas (mais notavelmente RANKL) e aumento resultante em número, atividade e profundidade dos locais de reabsorção óssea mediados por osteoclastos. Além disso, a produção de OPG é diminuída, amplificando ainda mais a reabsorção óssea, embora a reposição de estrogênio possa restaurar a produção de OPG enquanto reduz a expressão de RANKL e, assim, ajudar a mitigar a perda óssea durante esse período. Embora a reabsorção e a formação óssea ocorram sequencialmente

durante esse período, a reabsorção ultrapassa a formação em razão da potencialização da primeira, auxiliada pela liberação de citocinas solúveis, resultando em desacoplamento significativo da remodelação óssea e perda óssea acelerada. Felizmente, esta fase de rápida perda óssea é normalmente limitada a 5 a 7 anos na maioria das mulheres. Por fim, há evidências emergentes para a regulação do acoplamento entre formação e reabsorção óssea por outros fatores no microambiente ósseo (p. ex., fator de crescimento transformador-β1, esfingosina 1-fosfato) que poderiam ser explorados terapeuticamente para benefício esquelético no futuro.

A evidência atual aponta para um papel fundamental na perda óssea para níveis reduzidos de estrogênio em homens, talvez em virtude da redução da atividade da aromatase no tecido adiposo. O declínio dos níveis circulantes do fator de crescimento semelhante à insulina I também ocorre com o envelhecimento, o que pode inibir a produção de células estromais mesenquimais e pré-osteoblastos, além de limitar a expansão óssea periosteal. Este último é um processo adaptativo normal ao envelhecimento, que aumenta o tamanho dos ossos, mais nos homens do que nas mulheres, atenuando um pouco o aumento observado no risco de fratura com o envelhecimento. A perda óssea nas últimas décadas também é causada por níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]-vitamina D), relacionados à exposição solar restrita e capacidade reduzida de gerar pré-vitamina D na pele com o envelhecimento, bem como ingestão limitada de vitamina D e cálcio. De fato, mais de 75% dos indivíduos nos EUA são deficientes ou insuficientes em vitamina D (25[OH]-vitamina D < 30 ng/mℓ). A baixa vitamina D resulta em hiperparatireoidismo secundário, que acelera a perda óssea cortical, bem como provavelmente aumenta o risco de quedas. O aumento da adiposidade da medula óssea também está inversa e significativamente correlacionado com a perda óssea relacionada ao envelhecimento. Esse processo provavelmente reduz a formação óssea por meio da produção de menos precursores de osteoblastos, que compartilham uma linhagem comum de células-tronco mesenquimais com os adipócitos. Também é, provavelmente, o resultado da ativação aumentada do receptor nuclear do ativador do proliferador de peroxissoma (PPARG), que compromete as células-tronco em direção aos adipócitos e longe da diferenciação de osteoblastos. Além disso, as adipocinas

derivadas de gordura (adiponectina e leptina) podem afetar negativamente a remodelação óssea, desequilibrando a relação osso/gordura, reduzindo a formação óssea, exacerbando ainda mais a perda óssea. Por fim, a perda de peso e a massa muscular (sarcopenia) está associada à perda óssea, com evidências de um fator comum recentemente identificado (miostatina), que pode fornecer informações sobre essa interação músculo-osso.

### *Causas secundárias e impacto clínico da perda óssea*

A perda óssea também ocorre como resultado de processos secundários, como doenças e medicamentos. Na verdade, esses processos são identificáveis em mais de um quarto dos indivíduos com osteoporose e podem ser mais prováveis com graus maiores de déficit esquelético. Uma lista de causas secundárias de osteoporose, usando uma abordagem baseada em sistemas, é detalhada na Tabela 230.1. Como esperado, distúrbios endócrinos, incluindo hipogonadismo e síndrome de Cushing, predominam. No entanto, a perda óssea em várias condições é mediada indiretamente por efeitos colaterais no metabolismo da vitamina D (p. ex., má absorção, doença hepática crônica) e é o caso também com certos medicamentos (fármacos antiepilépticos fenitoína e fenobarbital). No caso de deficiência de vitamina D, a submineralização do osso pode confundir o quadro clínico de perda óssea (Capítulo 231) e deve ser considerada, primeiro, antes do início dos medicamentos ativos para os ossos (ver mais adiante). Raramente, as doenças malignas podem ser a principal causa da osteoporose, sendo o melhor exemplo o mieloma múltiplo (Capítulo 178). O mieloma causa perda óssea por meio do desacoplamento da reabsorção e formação óssea. Os medicamentos também causam perda óssea por meio da ativação osteoclástica e da inibição osteoblástica. A redução da formação óssea é o mecanismo pelo qual os glicocorticoides causam perda óssea, tanto por meio da administração exógena quanto da superprodução endógena.[8] Trabalhos anteriores confirmaram a redução da função e sobrevivência dos osteoblastos e dos osteócitos como o principal mecanismo da osteoporose induzida por glicocorticoides. A anorexia nervosa provavelmente interfere no efeito anabólico do fator de crescimento semelhante à insulina I sobre os ossos. O excesso de álcool parece suprimir a função dos osteoblastos, talvez direta e indiretamente por meio da desnutrição associada, mas também pode causar perda óssea por hipogonadismo, o que resulta em renovação óssea acelerada. Por fim, doenças do tecido conjuntivo, relativamente raras, como osteogênese imperfeita e síndrome de Marfan, aumentam a fragilidade esquelética em razão

de distúrbios na matriz esquelética e integridade mecânica, em vez da remodelação óssea alterada.

O impacto clínico resultante da perda óssea e a persistência do efeito dependem de uma série de fatores, tanto potencialmente modificáveis quanto não modificáveis. A idade em que ocorre a perda óssea (p. ex., adulto jovem × 80 anos) afeta a capacidade de recuperar a DMO com resolução ou tratamento da condição (pessoas mais jovens têm recuperação mais robusta em comparação com pessoas idosas) e também parece determinar a resposta a condições de reabsorção óssea acelerada (p. ex., imobilização) ou formação óssea reduzida (p. ex., glicocorticoides). Hipotética, e paralelamente a essa observação, a resposta da DMO ao tratamento geralmente é mais pronunciada em indivíduos com taxas mais altas de renovação óssea, provavelmente refletindo, em certa medida, um "preenchimento" do espaço de remodelação óssea. O estágio da menopausa nas mulheres também influencia a taxa de perda óssea, conforme descrito anteriormente, com maiores taxas de declínio ocorrendo nos primeiros 5 a 7 anos após a cessação da menstruação (Capítulo 227). A deficiência concomitante de vitamina D e o hiperparatireoidismo secundário resultante também potencializam as taxas de perda de DMO, particularmente em idosos; acredita-se que este seja o principal fator que contribui para o aumento da incidência de fratura de quadril nesse grupo. O uso excessivo de tabaco e álcool também pode acelerar a perda óssea, em razão de efeitos globais que incluem redução dos hormônios sexuais, alteração do metabolismo do cálcio e perda de peso e fragilidade, resultando em remodelação óssea desacoplada. Portanto, uma apreciação distinta do contexto clínico é crítica para definir uma abordagem apropriada de diagnóstico e tratamento para pacientes com osteoporose.

| Tabela 230.1 | Causas secundárias da osteoporose. |
|---|---|
| **ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS** | |
| Hipogonadismo: feminino e masculino | |
| Hipercortisolismo: endógeno e exógeno | |
| Hipertireoidismo | |
| Hiperparatireoidismo | |

Hipercalciúria idiopática

Diabetes melito: tipo 1 e tipo 2

**ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS E GASTRINTESTINAIS**

Má absorção: doença celíaca, desvio gastrintestinal

Deficiência de vitamina D

Cirrose (incluindo cirrose biliar primária)

Insuficiência pancreática

Doença inflamatória intestinal

Fibrose cística

Anorexia nervosa, bulimia

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E ONCOLÓGICAS**

Mieloma múltiplo

Anemia hemolítica

Hemoglobinopatias: talassemia, célula falciforme

Neoplasias mieloproliferativas

Metástases esqueléticas

Doença de Pompe

Mastocitose

**ALTERAÇÕES DO TECIDO CONJUNTIVO E METABÓLICAS**

Osteogênese imperfeita

Síndrome de Ehlers-Danlos

Síndrome de Marfan

Homocistinúria

Doença de Gaucher

Doença de Pompe

**MEDICAMENTOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS**

| |
|---|
| Glicocorticoides |
| Inibidores de aromatase |
| Tiroxina (excessiva) |
| Antiepilépticos |
| Heparina |
| Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) |
| Acetato de medroxiprogesterona |
| Imunossupressores: tacrolimo, ciclosporina |
| Quimioterapia |
| Inibidores seletivos da recaptação de serotonina* |
| Inibidores da bomba de prótons* |
| Tiazolidinedionas* |
| Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2* |
| Álcool |
| **DIVERSOS** |
| Artrite reumatoide |
| Imobilização |
| Osteoporose juvenil |
| Osteoporose associada à gravidez |

*Quando associados entre si.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Historicamente, a osteoporose era diagnosticada em um indivíduo que apresentava traumatismo de baixo impacto ou fratura por fragilidade, geralmente das vértebras ou do quadril. As imagens clássicas de mulheres com a chamada "corcunda de viúva" ou deformidade cifótica eram representações comuns da doença. Atualmente, no entanto, a doença é apreciada tanto por suas manifestações clínicas quanto subclínicas, em decorrência do advento dos testes de densidade óssea e da constatação de que muitas fraturas vertebrais são

clinicamente silenciosas. Essa abordagem é semelhante aos paradigmas que identificam um marcador substituto para o diagnóstico e a estratificação de risco, como hipertensão para acidente vascular encefálico (AVE) e hiperlipidemia para infarto agudo do miocárdio (IAM).

Uma história de fratura por fragilidade é fortemente sugestiva de osteoporose, embora haja evidências de que uma história de fraturas por traumatismo de alto impacto também identifique indivíduos com baixa DMO e aqueles com maior risco de fraturas por traumatismo de baixo impacto. A National Osteoporosis Foundation (NOF) considera as fraturas da coluna vertebral, do fêmur proximal, do antebraço distal e do úmero proximal como "principais" fraturas osteoporóticas, embora outros locais do esqueleto também sejam propensos a fraturas por fragilidade. Isso inclui a pelve, as costelas e a tíbia proximal, embora haja controvérsias sobre se as fraturas do tornozelo devem ser consideradas como tal. As fraturas da coluna vertebral geralmente ocorrem na região torácica média até a região lombar inferior, com maior frequência em T11 a L2.[9] Os pacientes frequentemente apresentam-se após uma queda ou um evento de carregamento com flexão espinal, no qual podem ouvir um "estalo" e reclamar de dor aguda na linha média, que pode irradiar para os flancos. Os pacientes também podem apresentar queixas de "cansaço" nas costas, que melhora com a posição sentada ou deitada. Este sintoma está provavelmente relacionado a fraqueza paravertebral ou espasmo da curvatura anormal da coluna vertebral, que ocorre com a compressão vertebral crônica. A dor nas costas pode comumente estar relacionada a outra patologia, como doença degenerativa do disco e da coluna, que está concomitantemente presente. É importante notar isso porque a baixa massa óssea por si só não causa dor, a menos que seja decorrente da osteomalacia (ver mais adiante). As fraturas vertebrais também podem ocorrer sem sintomas agudos, conforme observado posteriormente. Em contraste, os eventos de fratura não vertebral são sempre clinicamente evidentes. As fraturas de quadril geralmente ocorrem com quedas, embora raramente possam ocorrer com força limitada, como torção.

O exame físico também pode indicar a presença de osteoporose e fraturas associadas, bem como potencialmente identificar processos secundários subjacentes que contribuem para a doença. Perda de altura medida, confirmada ao se usar um dispositivo calibrado, como um estadiômetro, de mais de 4 cm desde a altura máxima de adulto jovem, é sugestiva de fraturas vertebrais anteriores. A perda de altura também ocorre com a escoliose e o

envelhecimento (aproximadamente 0,8 cm de altura é perdido por década após os 50 anos). Uma deformidade cifótica da coluna torácica superior pode estar presente, embora seja importante distingui-la da lordose cervical acentuada com proeminência associada da T1. A dor espinal à palpação e à percussão pode ocorrer com uma fratura por compressão vertebral aguda. Sensibilidade palpável nos ossos longos pode sugerir osteomalacia subjacente, em razão da expansão periosteal e irritação do nervo. A redução da distância costela-pelve e o aumento da distância da parede occipital também estão relacionados com fraturas vertebrais.

Além da história e do exame físico, os achados radiológicos podem identificar a presença de osteoporose, às vezes um tanto disfarçadamente. Radiografias simples podem detectar a perda óssea por meio da acentuação das estrias verticais nas radiografias da coluna, que representam a perda das trabéculas horizontais, embora isso geralmente indique perda de DMO de, pelo menos, 25% ou mais. Podem estar presentes cifose e fraturas por compressão, e os pacientes muitas vezes desconhecem as deformidades porque quase três quartos dessas fraturas ocorrem sem dor aguda. Além disso, o relato radiológico dessas fraturas é inconsistente, sugerindo que, se possível, o clínico deve revisar as radiografias de tórax laterais digitalizadas e até mesmo as radiografias de reconhecimento laterais, frequentemente disponíveis a partir da tomografia computadorizada (TC) para identificar essas fraturas (Figura 230.3). Isso é fundamental para o manejo ideal, dado o risco anteriormente mencionado conferido por fraturas anteriores em eventos de fraturas futuras. O grau de fratura por compressão também é importante, porque fraturas mais graves (> 25% de perda de altura vertebral) parecem prever melhor as fraturas futuras, assim como as fraturas não vertebrais. Quando houver suspeita de fraturas recentes, a TC e a IRM podem ser utilizadas, visto que as radiografias simples têm menor sensibilidade de forma aguda e nas fraturas por estresse. A IRM também pode ser usada para definir uma fratura vertebral com inchaço e edema persistentes com base nas características de T2, potencialmente identificando pacientes que poderiam se beneficiar com a vertebroplastia ou cifoplastia (ver mais adiante). Por fim, a cintilografia óssea de corpo inteiro é o teste mais sensível para fratura, mas pode ser falsamente positiva em decorrência de inflamação, infecção ou tumor, e geralmente é positiva por 6 a 12 meses após o evento da fratura.

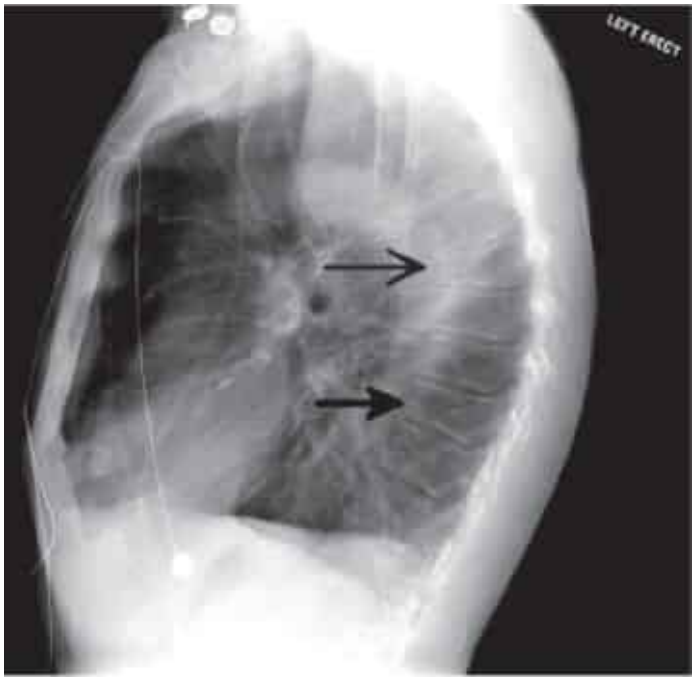


**FIGURA 230.3 Fraturas incidentais por compressão vertebral na radiografia de tórax.** Radiografia lateral do tórax de um homem de 74 anos estudado para tosse. Nenhuma anormalidade pulmonar relevante foi observada na radiografia frontal (não mostrada). O exame da coluna torácica mostra a presença de uma fratura de compressão em cunha anterior leve de T9 (*seta grossa*) e fratura em cunha anterior moderada de T6 (*seta fina*). Nenhuma das fraturas foi relatada no laudo radiográfico.

## DIAGNÓSTICO

Embora uma fratura por fragilidade recente seja uma base razoável para o diagnóstico de osteoporose, outras condições esqueléticas também devem ser consideradas, incluindo osteomalacias hereditárias e adquiridas e fratura patológica decorrente de malignidade. Esses distúrbios podem frequentemente ser distinguidos pela história e pelo exame físico, embora investigações adicionais possam ser necessárias. Essa distinção é crítica porque as terapias podem diferir muito entre os distúrbios. A maioria dos pacientes com osteoporose é diagnosticada com base na medição da DMO, geralmente por absorciometria de raios X de dupla energia.[10] A absorciometria de raios X de dupla energia é a medida radiológica de baixa radiação da densidade óssea da

área (g/cm$^2$) de coluna lombar, fêmur proximal e rádio distal. A osteoporose pode ser diagnosticada se a DMO de uma mulher na pós-menopausa ou homem com mais de 50 anos for mais de 2,5 DP abaixo da média para indivíduos jovens normais (pontuação T ≤ −2,5 DP). A pontuação AT entre −1 e −2,5 DP é considerada baixa densidade óssea ou osteopenia, e uma pontuação Z (DMO compatível com a idade) em mulheres na pré-menopausa e homens com menos de 50 anos que é mais de 2 DP abaixo da média para indivíduos com idade semelhante é considerada baixa densidade óssea para a idade. A DMO é um preditor independente de risco de fratura, de forma que o risco relativo de fratura aumenta em 1,5 a 2 vezes para cada redução de 1 DP na pontuação T. Além disso, o risco de fratura aumenta exponencialmente abaixo de um escore T de −2,5 DP. Além disso, a DMO do colo femoral pode ser usada em modelos de previsão de fratura, como FRAX®, para definir o risco de um indivíduo para fratura subsequente (ver mais adiante). Além da absorciometria de raios X de dupla energia, outras modalidades também são usadas para diagnosticar a osteoporose, incluindo TC quantitativa da coluna (TC quantitativa) e punho e tíbia (TC quantitativa periférica), absorciometria de raios X de dupla energia do dedo e ultrassonografia do calcâneo ou punho. A medição da DMO por todas essas técnicas demonstrou prever fraturas em todo o mundo, semelhante à absorciometria de raios X de dupla energia. A TC quantitativa e a TC quantitativa periférica fornecem informações adicionais sobre os compartimentos ósseos corticais e trabeculares, mas são acompanhadas por maior exposição à radiação e menor reprodutibilidade em comparação com a absorciometria de raios X de dupla energia. A ultrassonografia é livre de radiação e fácil de operar, mas é menos sensível no diagnóstico da osteoporose e não mede a mudança de forma confiável em resposta à idade ou ao tratamento, o que o torna útil como modalidade de rastreamento, mas não para o cuidado longitudinal. Por fim, o desenvolvimento contínuo de ferramentas de imagem adicionais (HRpQCT e mIRM) pode refinar ainda mais o risco de fraturas por fragilidade.

Embora a absorciometria de raios X de dupla energia seja uma ferramenta de diagnóstico eficaz, várias limitações e advertências potenciais precisam ser consideradas pelo clínico. Em primeiro lugar, a absorciometria de raios X de dupla energia não consegue distinguir entre baixa densidade óssea e matriz óssea submineralizada, a última que ocorre em osteomalacia (Capítulo 231). A DMO também pode ser bastante díspar entre as regiões, talvez em mais de um terço dos indivíduos. Esta inconsistência resulta de uma série de fatores,

incluindo diferenças na composição óssea (predominantemente osso trabecular na coluna e osso cortical em um terço do rádio), com variações resultantes nas taxas de perda óssea decorrente de envelhecimento e doença (perda óssea vertebral com menopausa e uso de glicocorticoides × perda óssea cortical no hiperparatireoidismo). As alterações degenerativas em razão do envelhecimento, como osteoartrite facetária e calcificação aórtica, podem aumentar artificialmente o valor da DMO da coluna. Dadas essas considerações, um local esquelético mais baixo deve ser usado para o diagnóstico. Por fim, a DMO deve ser medida longitudinalmente na mesma máquina de absorciometria de raios X de energia dupla, se possível, em razão das diferenças entre máquinas e entre fabricantes, que podem confundir a capacidade de medir validamente a mudança ao longo do tempo. Apesar dessas ressalvas, a absorciometria de raios X de dupla energia continua sendo o melhor método para diagnosticar e controlar a osteoporose por meio de testes de densidade óssea.

Apesar de sua utilidade, a densidade óssea tem sido historicamente limitada na previsão ideal do risco de fratura em pacientes individuais.[11] Além disso, a DMO não leva em consideração os fatores clínicos que predizem de forma independente a fratura. Sob esta premissa, foram desenvolvidos modelos de previsão de fratura que combinam DMO e fatores de risco para estratificar melhor o risco de fratura. O mais conhecido e mais amplamente utilizado desses modelos de previsão é o FRAX®. O FRAX® foi desenvolvido pela OMS em colaboração com fundações nacionais e internacionais de osteoporose como um algoritmo de computador baseado na internet, que define o risco em 10 anos de uma pessoa para fratura no quadril e osteoporótica principal (quadril, coluna clínica, antebraço e úmero proximal, todos combinados). O modelo usa dados específicos de cada país sobre fatores de risco clínicos e DMO do colo do fêmur para calcular a probabilidade de fratura e está disponível como uma ferramenta baseada na web, que pode ser usada por médicos com seus pacientes para auxiliar na tomada de decisões informadas sobre o manejo da osteoporose (http://www.shef.ac.uk/FRAX®/). Uma ferramenta FRAX® modificada também está disponível para definir o risco de fratura osteoporótica principal em indivíduos com DMO de coluna lombar muito mais baixa do que a DMO do fêmur proximal. O FRAX® também pode ser usado para definir os limites de diagnóstico e tratamento recomendados para o país. Um exemplo disso é a orientação da National Osteoporosis Foundation, de que os riscos em 10 anos iguais ou superiores a 3 e 20% para o

risco de fratura de quadril e fratura maior, respectivamente, justificam a consideração do tratamento farmacológico, baseado em análises de custo-benefício nos EUA. Além disso, o número necessário para tratamento (NNT) pode ser determinado para informar os pacientes sobre seus riscos e benefícios esperados do tratamento (p. ex., o uso de bisfosfonatos reduz aproximadamente o risco de fratura de quadril pela metade, ou de 10 para 5%, com NNT de 1/0,05 ou 20 pacientes tratados para prevenir uma fratura de quadril). Apesar de sua utilidade e facilidade de uso, o FRAX® tem limitações. Elas incluem a incapacidade de usar pacientes que não sejam virgens de tratamento, ausência de histórico de queda/risco de queda no modelo e uso de fatores de risco clínicos fixos. A Declaração de Recomendação atualizada de 2018 sobre rastreamento da osteoporose[12,13] revisou seu endosso de 2011 do FRAX® para identificar candidatas para rastreamento em mulheres com idade entre 50 e 64 anos (jovens na pós-menopausa) em vista de os estudos publicados neste intervalo terem constatado que o FRAX® é inferior a outras ferramentas no rastreamento deste grupo. A U.S. Preventive Services Task Force, de 2018, agora recomenda que o rastreamento de mulheres com menos de 65 anos para osteoporose deve usar uma série de ferramentas formais de avaliação de risco clínico, incluindo FRAX®, a Estimativa Simples Calculada de Risco de Osteoporose (SCORE) e a Ferramenta de Autoavaliação da Osteoporose (OST). As modificações foram sugeridas para as diretrizes mais recentes, incluindo o ajuste da pontuação FRAX® para cima ou para baixo, com base na dose de glicocorticoide. Além disso, embora calculadoras de risco de fratura que incorporam risco de queda estejam disponíveis (p. ex., do Garvan Institute), elas não incluem o risco competitivo de mortalidade como o FRAX®. Como tal, o FRAX® deve ser visto como uma ferramenta complementar à DMO na melhor definição do risco de fratura de uma pessoa e sua candidatura para intervenção farmacológica.[14] Finalmente, evidências recentes sugerem que o uso de Trabecular Bone Score com FRAX®, que é uma medida substituta do índice textural da arquitetura óssea, que pode ser realizada ao mesmo tempo que a absorciometria de raios X de dupla energia, pode prever melhor o risco para fraturas osteoporóticas maiores e do quadril calculadas por FRAX® (Figura 230.4).[15]

Por fim, todos os pacientes que apresentam osteoporose requerem uma avaliação de causas secundárias de perda óssea, dado que 20 a 25% das mulheres e talvez uma porção ainda maior dos homens terão etiologias adicionais identificáveis que podem contribuir para a perda óssea (Tabela

230.1). A maioria dos pacientes deverá realizar estudos rotineiros de química, hematologia e tireoide como parte do exame anual. O nível de 25(OH)-vitamina D deve ser medido em todos os pacientes por várias razões, conforme discutido anteriormente. Investigações adicionais também podem ser consideradas, conforme orientado por anamnese e exame físico. Além disso, maior grau de déficit de DMO (ou seja, menor pontuação Z) indica a necessidade de testes mais extensos em decorrência de maior probabilidade de causas secundárias estarem presentes. Os marcadores de remodelação óssea são produtos séricos e urinários da formação ou reabsorção óssea, que também podem ser utilizados para auxiliar no manejo. Os testes disponíveis incluem fosfatase alcalina específica óssea, osteocalcina, propeptídio aminoterminal de procolágeno tipo I e propeptídio carboxiterminal de procolágeno tipo I como marcadores de formação, e peptídios C- e N-terminais séricos e urinários de colágeno tipo I como marcadores de reabsorção, entre outros.[16] Seu uso é baseado em estudos que mostram que a alta renovação óssea aumenta o risco de fratura independente da DMO. Além disso, a redução do risco de fratura se correlaciona bem com a redução na renovação óssea com base em ensaios clínicos com agentes anticatabólicos. No entanto, sua utilidade clínica foi moderada até agora por vários problemas. Em primeiro lugar, há uma variabilidade biológica significativa em razão de fatores não modificáveis (p. ex., idade, sexo, doença comórbida subjacente, medicamentos) e modificáveis (p. ex., hora do dia, ingestão de alimentos, presença de fratura) que limitam a capacidade de detectar mudanças significativas ao longo do tempo em um paciente individual. Em segundo lugar, o processamento ideal da amostra é necessário para resultados e interpretação válidos. Finalmente, e talvez em parte secundariamente a essas questões e outras, as evidências até o momento não demonstram benefício significativo dos marcadores de renovação óssea em pacientes individuais em prever com segurança o aumento da densidade óssea, a redução do risco de fratura ou custo-benefício por meio do *feedback* do paciente e melhoria da adesão. Portanto, atualmente, os marcadores de remodelação óssea não devem ser usados na prática clínica de rotina, embora possam ajudar a informar o manejo em casos mais complicados de doença óssea metabólica.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

## Cálcio

A ingestão adequada de cálcio é crítica para o acúmulo e a manutenção ideais da DMO. A suplementação de cálcio tem impacto estatisticamente significante na DMO (modestamente melhorada em 1 a 2%), mas faltam evidências de uma redução definitiva no risco de fratura de quadril e não vertebral quando administrada sem vitamina D no momento.[A1] Dado o aumento estabelecido na taxa de nefrolitíase e um possível, embora não comprovado, aumento potencial de eventos cardíacos não fatais com suplementação de cálcio em dose mais alta, parece prudente recomendar que adultos com osteoporose obtenham 1.200 a 1.500 mg de cálcio de uma combinação de suplementos e fontes dietéticas. Em apoio a essa abordagem, metanálise recente e diretrizes resultantes não apoiaram a restrição de uso de suplementos de cálcio com base em questões cardiovasculares.[17]

## Vitamina D

Os níveis circulantes adequados de 25(OH)-vitamina D são necessários para a absorção intestinal ideal de cálcio e acúmulo e manutenção esquelética. Apesar disso, uma proporção significativa de crianças e adultos têm níveis de vitamina D que seriam considerados insuficientes (ou seja, 25(OH)-vitamina D < 20 ng/mℓ). Dados em adultos com osteopenia e osteoporose confirmam um benefício da suplementação de vitamina D para a redução do risco de fratura,[A2] embora o efeito dependa da população de pacientes e da quantidade de suplementação. As doses de 400 a 800 UI de vitamina D combinadas com 1.000 mg de cálcio reduzem o risco de fratura de quadril em mulheres na pós-menopausa e homens com 65 anos ou mais, embora o benefício seja menos certo para indivíduos que vivem na comunidade do que para aqueles em centros de assistência à vida.[A3] Embora alguns dados sugiram que um nível de 25(OH)-vitamina D de pelo menos 30 ng/mℓ seja necessário para reduzir o risco de fratura de quadril, há uma controvérsia considerável se um nível de vitamina D acima de 30 ng/mℓ reduza o risco geral para fratura.[A4]

Em comparação, a vitamina D de rotina (com ou sem suplementação de cálcio) não parece prevenir quedas ou fraturas em adultos residentes na comunidade sem osteoporose, deficiência de vitamina D ou fraturas anteriores.[A5,A6] Embora análogos da vitamina D ativada, como calcitriol e alfacalcidiol, tenham demonstrado reduzir o risco de fratura, eles geralmente não são indicados com base no risco inaceitável de hipercalcemia. As exceções ao uso de análogos da vitamina D são, possivelmente, pacientes com doença renal crônica nos estágios 3 e 4, em que o tratamento do hiperparatireoidismo secundário pode fornecer benefício esquelético.

## Exercício e estilo de vida

A atividade física também é um elemento crítico do controle da osteoporose, que pode ser inferido indiretamente com base nos efeitos profundos conhecidos da força gravitacional diminuída (*i. e.*, imobilização, paraplegia, ausência de peso no espaço) na indução da perda óssea.[A7] A atividade física provavelmente também confere benefícios adicionais por meio do aumento da força muscular, melhora do estado cardiovascular e redução do risco de queda. Metanálise confirmou um benefício modesto do exercício na coluna lombar (diferença média = 0,85%) e DMO trocantérica (diferença média = 1,03%) em mulheres pós-menopáusicas em comparação com o placebo, embora não tenha mostrado alterações significativas na DMO da região do colo femoral ou quadril total.[A8] No entanto, até o momento, os estudos não confirmaram melhora na resistência óssea com exercício neste grupo de pacientes. Os estudos envolvendo homens de meia-idade e idosos são muito mais limitados em número e qualidade, embora evidências preliminares sugiram que o treinamento de resistência com ou sem atividades de carga de impacto tem o maior benefício da DMO. É importante ressaltar que, embora nenhum dos estudos mencionados tenha demonstrado um benefício claro da antifratura do exercício, há dados abundantes de que várias intervenções de exercícios direcionados reduzem o risco de queda (*Tai Chi*) ou a taxa e o risco de queda (programas de exercícios em grupo e em casa), que é o evento mais provável em pacientes mais velhos que sofrem uma

fratura osteoporótica (Capítulo 22). Por fim, a modificação de estilos de vida aberrantes também é indicada em pacientes com osteoporose, especialmente a cessação do tabagismo e a moderação da ingestão de cafeína, bebidas carbonatadas e álcool. No entanto, faltam dados sobre se eles reduzem o risco geral de fratura.

## Medicamentos

Há evidências robustas de que o tratamento farmacológico reduza significativamente o risco de fratura osteoporótica de maneira clinicamente significativa e com boa relação custo-benefício.[18-18c] Os medicamentos aprovados para a osteoporose podem ser classificados com base em seu mecanismo de ação: anticatabólico (ou seja, antirreabsortivo) e anabólico (ou seja, construção óssea).[18d,18e]

### Agentes anticatabólicos

Os medicamentos anticatabólicos (ou antirreabsortivos) inibem recrutamento, função e/ou sobrevivência dos osteoclastos, resultando em reduções na renovação do esqueleto e na perda óssea. Esses agentes, a depender da potência e persistência do efeito ósseo, reduzem o número de novos locais de ativação (unidades multicelulares básicas) e o espaço de remodelação óssea, melhorando a DMO ao mesmo tempo que fortalecem a microestrutura esquelética e reduzem o risco de fratura.

#### *Bisfosfonatos*

Os bisfosfonatos são os medicamentos mais amplamente prescritos e usados para o tratamento da osteoporose, decorrente, em grande parte, da boa tolerabilidade e da capacidade de dosá-los com pouca frequência (de 1 vez/semana a uma vez por ano, dependendo do medicamento). Os bisfosfonatos são análogos de engenharia química do pirofosfato de molécula de ocorrência natural, em que um carbono é substituído por um oxigênio. Como resultado, os bisfosfonatos têm afinidade extremamente alta para os cristais de hidroxiapatita dentro do osso. Após a incorporação no osso, os bisfosfonatos são absorvidos pelos osteoclastos e, a partir daí,

inibem fixação, função e sobrevivência celular. As moléculas da cadeia lateral de carbono determinam amplamente a afinidade esquelética e a potência do efeito dos bisfosfonatos. O bisfosfonato etidronato de primeira geração, que não é aprovado nos EUA para o tratamento da osteoporose, é o agente menos potente da classe. Também deve ser administrado de maneira interrompida por 2 semanas a cada 3 meses em razão do potencial de causar osteomalacia focal e pode causar sintomas gastrintestinais inferiores (ou seja, dor abdominal e diarreia). No entanto, demonstrou reduzir o risco de fraturas vertebrais, mas não de fraturas não vertebrais nem do quadril.

Três bisfosfonatos orais foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e estão atualmente disponíveis nos EUA: alendronato, risedronato e ibandronato, em ordem de tempo desde a aprovação inicial da FDA. Todos os três medicamentos também estão disponíveis como preparações genéricas, embora existam algumas diferenças entre o medicamento de referência e os genéricos no que diz respeito aos excipientes inativos. Os bisfosfonatos orais podem ser administrados 1 vez/semana (alendronato e risedronato) ou 1 vez/mês (risedronato e ibandronato), em jejum pela manhã apenas com água, e o paciente deve permanecer em jejum na posição sentada ou em pé por 30 a 60 minutos após a administração da dose. Recentemente, foi aprovada uma formulação de liberação prolongada de risedronato, que pode ser tomada imediatamente após o café da manhã. O efeito colateral mais comum é a precipitação ou o agravamento do refluxo gastresofágico, embora a maioria dos pacientes tolere os medicamentos sem dificuldade. À luz deste efeito colateral e um risco potencial de irritação e ulceração esofágica, esses medicamentos são contraindicados em pacientes com distúrbios funcionais ou anatômicos do trânsito esofágico (ou seja, estenose esofágica, acalasia). Todos os três medicamentos reduzem significativamente o risco de fraturas vertebrais, embora existam evidências de alta resistência para redução do risco de fratura não vertebral e de quadril para o alendronato e o risedronato, mas não para o ibandronato (Tabela 230.2).[A9] Por fim, e talvez o mais

importante, os estudos confirmam uma resposta persistente à DMO e provável benefício antifratura após 5 anos de tratamento.

Os bisfosfonatos parenterais também estão aprovados e disponíveis para o tratamento da osteoporose, embora devam ser considerados de segunda linha em relação aos bisfosfonatos orais com base na avaliação geral de risco-benefício na maioria dos pacientes com osteoporose. Eles podem ser considerados para uso em pacientes com contraindicações aos bisfosfonatos orais (p. ex., doença esofágica, incapacidade de sentar-se na posição vertical e/ou jejum após a dose), baixa adesão documentada ou esperada aos bisfosfonatos orais ou falha em responder aos bisfosfonatos orais ou outro tratamento aprovado pela FDA (com fraturas recorrentes e DMO em declínio). O ácido zoledrônico, 5 mg, 1 vez/ano, e o ibandronato, 3 mg a cada 3 meses, podem ser administrados, embora evidências de alta intensidade favoreçam o uso de ácido zoledrônico, dado seu efeito inequívoco sobre coluna, quadril e redução do risco de fratura não vertebral em mulheres e homens.[A10,A10b] bem como redução da taxa de mortalidade. O ácido zoledrônico também demonstrou reduzir a mortalidade em mulheres e homens após uma fratura de quadril por traumatismo de baixo impacto, embora o mecanismo do benefício na mortalidade seja desconhecido. A DMO permanece estável e o efeito antifratura provavelmente persiste por 3 anos após três a seis doses anuais de ácido zoledrônico.[A11,A12] Além disso, o zoledronato reduz significativamente o risco de fraturas por fragilidade vertebral e não vertebral em mulheres idosas com osteopenia que não preencham os critérios para osteoporose.[A13]

Ambos os bisfosfonatos intravenosos estão associados a uma probabilidade de aproximadamente 15 a 20% de reação semelhante à gripe, normalmente consistindo em febre, artralgias e mialgias, geralmente limitada à primeira infusão e com duração de 24 a 48 horas, embora os sintomas que duram semanas a meses raramente tenham sido relatados à FDA. Ambos os fármacos também conferem um risco maior de cicatrização retardada do osso exposto na cavidade oral, em comparação com os bisfosfonatos orais (ver adiante).

Os efeitos adversos raros e consideravelmente mais graves foram associados aos bisfosfonatos orais e intravenosos. A osteonecrose da mandíbula (Capítulo 234), que é definida como osso exposto na cavidade oral por mais de 8 semanas após um procedimento odontológico invasivo (p. ex., extração de dente, implante dentário) ou perda espontânea de dente, ocorre em cerca de 1 em 10 mil a 100 mil pacientes tratados com bisfosfonatos orais, embora provavelmente ocorra em 1 em 1.000 a 10 mil em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos com osteoporose. As evidências atuais sugerem que a formação de biofilme microbiano em uma superfície óssea acelular, talvez facilitada por bisfosfonatos e o medicamento não bisfosfonato denosumabe (ver adiante), pode ser atuante no desenvolvimento desse distúrbio. Dessa forma, os pacientes em uso de bisfosfonatos intravenosos devem manter higiene oral ideal e considerar uma pausa dos bisfosfonatos ou retardo da dose se procedimentos orais invasivos forem planejados. As fraturas femorais atípicas também foram descritas recentemente em pacientes em terapia a longo prazo com bisfosfonatos, geralmente após 5 anos ou mais de tratamento.[18f] Os pacientes normalmente apresentam dor prodrômica na coxa ou na virilha, que pode se referir a uma fratura por estresse de um córtex femoral lateral espessado, inferior ao trocanter maior. Essas fraturas podem ser de natureza bilateral e podem ser identificadas radiograficamente com filmes simples, ressonância magnética ou tomografia computadorizada. O novo *software* de absorciometria de raios X de dupla energia permite a identificação de alterações características no fêmur (espessamento cortical, reação periosteal, pico medial) que podem ajudar a identificar melhor os pacientes com risco para essas fraturas. Esses pacientes correm o risco de sofrer fraturas graves, oblíquas e traumatismos de baixo impacto, que frequentemente representam reparos ortopédicos e desafios de cura. Felizmente, a prevalência estimada de fraturas femorais atípicas é baixa (cerca de 1 em 5 mil a 10 mil). No entanto, as manifestações graves de osteonecrose da mandíbula e fraturas femorais atípicas tornam prudente que os médicos considerem um período de suspensão do uso de bisfosfonatos, particularmente dada a forte evidência de

benefício contínuo na descontinuação após 3 a 5 anos de terapia contínua (3 anos para intravenosa e 5 anos para oral).[19]

***Moduladores seletivos do receptor de estrogênio***

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio são compostos que se ligam ao receptor de estrogênio e, assim, influenciam os ossos e a biologia reprodutiva. Assim como acontece com o estrogênio (ver adiante), os moduladores seletivos do receptor de estrogênio são agentes anticatabólicos nos ossos, agindo por meio de redução nas citocinas (RANKL, fator de necrose tumoral-α) que engendram a ativação e a função dos osteoclastos. O raloxifeno foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na menopausa, embora o tamoxifeno, medicamento para câncer de mama, provavelmente tenha benefícios para o esqueleto também. Ambos os fármacos têm efeitos antiestrogênicos na mama e são aprovados pela FDA para a prevenção do câncer de mama em pacientes de alto risco. O raloxifeno reduz o risco de fraturas vertebrais em aproximadamente 30 a 50%, mas não reduz o risco de fraturas de quadril e não vertebrais. Este perfil antifratura o posiciona como uma alternativa aos bisfosfonatos em mulheres na pós-menopausa com osteopenia e um risco relativamente baixo de fraturas de quadril e outras fraturas não vertebrais. Os efeitos colaterais mais comuns incluem fogachos e cãibras nas pernas em cerca de 10 a 15% e cerca de 5% dos pacientes, respectivamente. Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio também aumentam o risco de trombose venosa profunda, com risco absoluto de cerca de 1 em 400, semelhante ao observado com a terapia de reposição hormonal de estrogênio oral. O raloxifeno também foi associado a um risco aumentado de AVE fatal em mulheres com risco basal mais elevado para AVE, provavelmente impedindo sua consideração geral em mulheres com mais de 65 anos. Mais recentemente, um segundo modulador seletivo do receptor de estrogênio (bazedoxifeno) mostrou reduzir o risco de fratura vertebral em 42% e está disponível em combinação com 0,45 mg de estrogênios conjugados para profilaxia da osteoporose.[A14]

***Estrogênio***

O tratamento de reposição de estrogênio, isoladamente ou em combinação com progesterona em mulheres com útero intacto, tem sido historicamente um agente de linha de frente no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas (Capítulo 227). A terapia de reposição de estrogênio previne a perda óssea se administrada a mulheres na menopausa e aumenta significativamente a DMO em aproximadamente 3 a 5% em mulheres na idade da menopausa. Embora doses mais baixas de estrogênio possam ter benefícios para o esqueleto, doses mais padronizadas de estrogênio (0,625 mg de estrogênio equino conjugado e 1 mg de etinilestradiol) se mostraram eficazes. A terapia com estrogênio a longo prazo reduz o risco de todas as fraturas clínicas em cerca de 27%, com base nas evidências disponíveis de qualidade moderada.[A15] O tratamento de reposição de estrogênio também é o agente mais eficaz disponível para o tratamento dos sintomas vasomotores. Apesar desses dados, a terapia de reposição hormonal está associada a um risco aumentado de AVE (aumento de 34%), e o uso de terapia de reposição hormonal combinada contínua confere um risco global inaceitável maior do que o benefício em mulheres que iniciam a terapia de reposição hormonal, com base nos resultados da Woman's Health Initiative. Esses resultados, no entanto, podem não ser aplicáveis à população mais jovem na pós-menopausa, com base nas diferenças no risco cardiovascular, embora atualmente faltem dados que confirmem isso. Tanto o tratamento de reposição de estrogênio quanto a terapia de reposição hormonal também estão associados a um aumento de duas a três vezes no risco de doença tromboembólica venosa. Portanto, a terapia de reposição de estrogênio/terapia de reposição hormonal é geralmente recomendada apenas para mulheres na pós-menopausa com risco significativo de fratura para as quais outras terapias antifratura são inadequadas.

***Denosumabe***

Conforme detalhado anteriormente, o aumento da ativação dos osteoclastos por meio da via RANKL é um mecanismo-chave a partir do qual a perda óssea ocorre na menopausa e em outras condições osteoporóticas. Intuitivamente, uma terapia que visasse esse

processo diretamente seria desejável. O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano para RANKL, que é aprovado pela FDA para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens, bem como para indivíduos com câncer de mama e de próstata, para reduzir a perda óssea associada à terapia de privação hormonal. É administrado duas vezes por ano como uma injeção subcutânea na clínica e reduz claramente o risco de fraturas da coluna vertebral, quadril e não vertebrais em mulheres e homens,[A16] com melhora significativamente maior na densidade mineral óssea em comparação com os bisfosfonatos.[A16b] O denosumabe não sofre metabolismo hepático ou renal e, portanto, pode ser potencialmente usado em pacientes com disfunção renal mais avançada, ao contrário dos bisfosfonatos. Em contraste com os bisfosfonatos, é reversível, de forma que ocorre uma grande perda óssea após a interrupção do medicamento. Na verdade, há evidências emergentes de que podem ocorrer fraturas de “rebote” em alguns indivíduos se o denosumabe for descontinuado sem mudança para uma terapia antifratura alternativa.[20] As evidências atuais apoiam a instituição de um bisfosfonato oral ou IV 6 meses após a última dose de denosumabe, embora a duração maior (mais de 2,5 anos) do uso de denosumabe confere maior risco de perda óssea apesar da terapia antirreabsortiva.[20b] Os estudos recentes também sugerem fortemente que a teriparatida (ver informações sobre o medicamento mais adiante) não deve ser usada após a terapia com denosumabe, com base na resposta de DMO subótima. O denosumabe é bem tolerado em estudos clínicos, embora uma incidência mais alta de doenças de pele (eczema e erisipela) e infecções, incluindo infecções graves que exigiram hospitalização, tenha sido observada em indivíduos tratados com fármacos em comparação com placebo. Portanto, o medicamento provavelmente não é adequado para pacientes em terapia imunossupressora, que apresentam maior risco basal de infecção.

**Agentes anabólicos**

Embora os fármacos anticatabólicos sejam eficazes em retardar a perda óssea e reduzir o risco de fratura, os anabolizantes ou

“construtores de ossos” seriam os preferidos. A teriparatida é um análogo do hormônio da paratireoide humana recombinante, que abrange os aminoácidos 1 a 34 e foi aprovado pela FDA em 2002. Autoadministrada através de uma injeção subcutânea 1 vez/dia, a teriparatida é verdadeiramente anabólica com base em aumentos robustos na densidade óssea (cerca de 10% acima 2 anos na coluna lombar) e formação óssea conforme determinado por biopsias ósseas e outros estudos de imagem sofisticados. Mais importante, a teriparatida reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em aproximadamente dois terços e metade, respectivamente. Como a reabsorção óssea aumenta junto com a formação óssea, a perda óssea geralmente ocorre com a interrupção da terapia, necessitando o início de um medicamento ósseo anticatabólico para preservar o aumento da DMO, facilitado pela teriparatida. Por fim, embora seja plausível considerar que uma combinação de teriparatida e um medicamento anticatabólico seja mais benéfica do que qualquer um dos medicamentos isoladamente, as evidências de estudos controlados randomizados até o momento não conseguiram confirmar isso. Estudos recentes, no entanto, sugerem que a combinação de teriparatida e denosumabe pode ter um efeito verdadeiramente sinérgico na DMO.

A teriparatida é mais cara do que outros tratamentos para a osteoporose, embora seja geralmente coberta por seguro-saúde em pacientes com osteoporose grave (com base em DMO e/ou risco de fratura) e que não tolerem ou tenham contraindicações a outros agentes antifratura. O medicamento é geralmente bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais comuns tonturas e cãibras nas pernas. A teriparatida tem um alerta em bula, com base no fato de que estudos de toxicologia em ratos revelaram aumento no risco de osteossarcoma em animais tratados com doses suprafarmacológicas da substância, particularmente em animais em crescimento. Diante disso, o medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam risco basal mais elevado para osteossarcoma, incluindo pacientes com doença de Paget e radioterapia terapêutica anterior, bem como indivíduos mais jovens com epífises abertas. Felizmente, a taxa observada de osteossarcoma em pacientes tratados com teriparatida foi significativamente menor do que o esperado na

população em geral desde que o medicamento foi aprovado em 2002.

## Outras terapias e considerações de tratamento

### Terapias atualmente disponíveis e emergentes

Recentemente aprovada em 2017, a abaloparatida (um ativador seletivo do receptor do hormônio da paratireoide tipo 1; administrado como 80 µg/dia SC), mostrou ser tão eficaz quanto a teriparatida para reduzir o risco de fratura em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, com menos tratamento associado à hipercalcemia.[A17] Semelhante à teriparatida, é potencialmente associada a um risco mais elevado de osteossarcoma com base em dados de toxicologia em ratos. A calcitonina nasal foi aprovada pela FDA e estava disponível no momento em que este livro foi escrito para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, embora seja amplamente considerado o agente antifratura mais fraco com base no benefício da fratura vertebral marginal. Além disso, estudos recentes em humanos sugeriram uma possível ligação com o câncer, potencialmente limitando ainda mais sua utilidade clínica e futura disponibilidade nos EUA. O ranelato de estrôncio é aprovado na Europa para o tratamento da osteoporose e pode ter um duplo efeito pró-formacional sobre os ossos. Foi demonstrado que reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, bem como de fraturas osteoporóticas clínicas.[A18] Não está disponível para uso nos EUA, e formas alternativas de sais de estrôncio não podem ser consideradas eficazes também. Além disso, a DMO por absorciometria de raios X de dupla energia não pode ser seguida em pacientes que recebem estrôncio em razão de aumentos artificiais na DMO relacionados à incorporação do sal de estrôncio ao osso.

Terapias emergentes no horizonte provavelmente fornecerão ferramentas adicionais para tratar esta doença debilitante, incluindo novas terapias anabólicas (p. ex., anticorpo esclerostina). A esclerostina é um inibidor natural da via Wnt e da formação óssea, e estudos clínicos confirmam um aumento significativo na DMO e uma redução de 75% no risco de fraturas vertebrais osteoporóticas com romosozumabe (um anticorpo monoclonal que se liga à esclerostina

em uma dose de 210 mg SC mensalmente durante 1 ano).[A19,A20] Ao contrário da teriparatida, a inibição da esclerostina não parece estimular a reabsorção óssea, potencialmente proporcionando ganhos maiores e mais persistentes na DMO.

**Osteoporose masculina e induzida por glicocorticoides**

Conforme detalhado anteriormente, os glicocorticoides são a principal causa e a etiologia mais comum da osteoporose secundária relacionada a medicamentos. Os glicocorticoides são prescritos para uma série de condições inflamatórias comuns, geralmente de maneira crônica e prolongada. Eles são supressores potentes da formação óssea e, em doses mais altas, provavelmente aumentam a reabsorção óssea, principalmente por meio de supressão central da produção de esteroides sexuais. Esse "desacoplamento" resultante da remodelação óssea (*turnover* ósseo) pode resultar em declínios dramáticos na DMO nos primeiros 6 meses após o início da terapia. Além da perda óssea, há boas evidências para apoiar que os indivíduos em uso de glicocorticoides podem sofrer fraturas em um nível mais alto de DMO em comparação com pacientes não tratados com glicocorticoides. As taxas de fratura também aumentam com doses de prednisona tão baixas quanto 2,5 mg/dia, embora o aumento do risco pareça ser atenuado com a descontinuação dos glicocorticoides. A abordagem do tratamento para a osteoporose induzida por glicocorticoides é semelhante à osteoporose em geral, com a exceção de que devem ser feitas tentativas para reduzir a dose de esteroide para tão baixa quanto a doença subjacente tratada permitir.[21] O cálcio e a vitamina D são adjuvantes importantes, mas insuficientes para prevenir a perda óssea ou fraturas. Embora não seja claramente baseada em evidências, a reposição de esteroides sexuais deficientes é uma estratégia razoável em indivíduos mais jovens com menor risco de fratura. Os bisfosfonatos alendronato, risedronato e ácido zoledrônico são aprovados pela FDA para osteoporose induzida por glicocorticoides em mulheres e homens.[A21] Todavia, dados sugerem que o uso de denosumabe ou teriparatida é superior ao uso de bisfosfonatos para esse propósito.[A21b] Por exemplo, 60 mg de denosumabe por via subcutânea a cada 6 meses é superior a 5 mg diários de risedronato

VO em 12 meses por seus efeitos na DMO em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoides.[A22] Teriparatida, que visa mais diretamente a inibição de osteoblastos que é o mecanismo primário de perda óssea na osteoporose induzida por glicocorticoides, é superior ao alendronato na melhora da DMO e na redução do risco de fraturas vertebrais nessa situação.[A23] Teriparitida não deve ser usada por mais de 24 meses por causa de considerações de segurança.

A osteoporose masculina tem sido historicamente subvalorizada e subestimada por médicos e pacientes de cuidados primários, embora os dados atuais apoiem um distúrbio significativamente mais prevalente e clinicamente significativo. Mais de 2 milhões de homens nos EUA têm osteoporose, e um em cada quatro homens com mais de 50 anos sofrerá uma fratura por fragilidade no restante da vida. Aproximadamente 30% das fraturas vertebrais e de quadril combinadas ocorrem em homens, e essas são as fraturas mais comuns em homens mais velhos. Além disso, os homens têm mortalidade substancialmente maior após fratura de quadril em comparação com mulheres. Como nas mulheres, envelhecimento, baixo peso corporal e fraturas prévias por fragilidade são preditores independentes de fratura. Em alguma contradição com as mulheres, entretanto, a osteoporose em homens é mais comumente multifatorial na etiologia, com as causas secundárias mais comuns sendo o excesso de glicocorticoides, hipogonadismo e uso excessivo de álcool. Apesar dessas associações e outras (tabagismo recente, história de quedas), não há, no momento, evidências suficientes para justificar o uso de um teste específico ou estratégia de rastreamento para identificar homens com maior risco de fratura. A investigação laboratorial da osteoporose masculina é semelhante à das mulheres, com exceção do nível de testosterona em jejum matinal. A osteoporose idiopática também pode ocorrer principalmente em homens mais jovens, sem causa identificável. Os fatores genéticos podem ser importantes nesses homens, com estudos sugerindo uma associação com produção e níveis circulantes mais baixos de estrogênio. Como nas mulheres, o tratamento primário da osteoporose masculina visa mudanças no estilo de vida, nutrição adequada (cálcio e vitamina D) e exercícios.

Os bisfosfonatos (orais e intravenosos), denosumabe e teriparatida são todos eficazes na melhora da DMO em homens, embora metanálise recente tenha confirmado a eficácia antifratura vertebral e possivelmente para fraturas não vertebrais com bisfosfonatos isolados, enquanto a eficácia antifratura de não bisfosfonatos em homens permanece não confirmada.[A24] Embora mais limitado em escopo, a eficácia antifratura parece evidente para denosumabe em homens com câncer de próstata em terapia de privação de androgênio. A verdadeira eficácia antifratura para os outros agentes e cenários clínicos é menos convincente ou ausente, com base na escassez de dados de ensaios clínicos randomizados, embora isso não deva ser interpretado como uma razão para não tratar. A reposição de testosterona em homens com hipogonadismo bioquímico significativo (escore T total < 200 ng/dℓ) melhora a densidade óssea, embora faltem dados sobre a redução do risco de fratura. Em homens mais velhos (> 50 anos) com um risco substancial de fratura com base na anamnese e nos fatores de risco, a reposição de andrógenos deve ser considerada como segunda linha atrás das outras terapias mencionadas, com base nos dados gerais de risco-benefício e falta de fratura.

**Vertebroplastia, cifoplastia e vibração de baixa intensidade**

Embora muitas vezes clinicamente silenciosas, as fraturas vertebrais podem causar dor nas costas aguda e intensa. Além disso, até um terço das fraturas vertebrais permanecem cronicamente doloridas, talvez relacionadas à cicatrização incompleta ou à instabilidade da fratura. Nas últimas duas décadas, a vertebroplastia e a cifoplastia foram desenvolvidas e avançadas para reduzir a morbidade associada às fraturas agudas da coluna vertebral. Esses procedimentos invasivos introduzem, através dos pedículos espinais, uma substância semelhante ao cimento (polimetilmetacrilato) ao corpo vertebral comprimido, com (cifoplastia) ou sem (vertebroplastia) o uso de balões infláveis infundidos com solução salina, que permitem alguns milímetros de elevação das placas vertebrais finais. Os ensaios clínicos randomizados iniciais sugeriram um benefício da vertebroplastia sobre o manejo conservador em pacientes com fraturas vertebrais agudas, embora

metanálise recente de dados em nível de paciente de dois ensaios clínicos randomizados não tenha confirmado esse achado,[A25] e ensaios controlados por simulação mostram resultados conflitantes mesmo que o procedimento seja realizado logo após a fratura aguda.[A26,A27]

A vibração de baixa intensidade também está sob investigação ativa como uma intervenção anticatabólica e possivelmente anabólica para a osteoporose. Os estudos em animais usando vibração de baixa intensidade parecem mostrar osteoblastos aumentados e desenvolvimento de osteoclastos dificultado, assim, “acoplando” a remodelação óssea. Os estudos clínicos sugerem um benefício modesto, mas significante, na DMO em mulheres na pós-menopausa e outros grupos (crianças com paralisia cerebral, adultos em repouso prolongado na cama), embora um ensaio randomizado controlado por placebo, mais recente, não tenha mostrado efeito na DMO ou nos marcadores de renovação óssea em indivíduos mais velhos.[A28] Mais estudos são claramente necessários para confirmar o verdadeiro benefício clínico e, idealmente, o benefício antifratura desta intervenção.

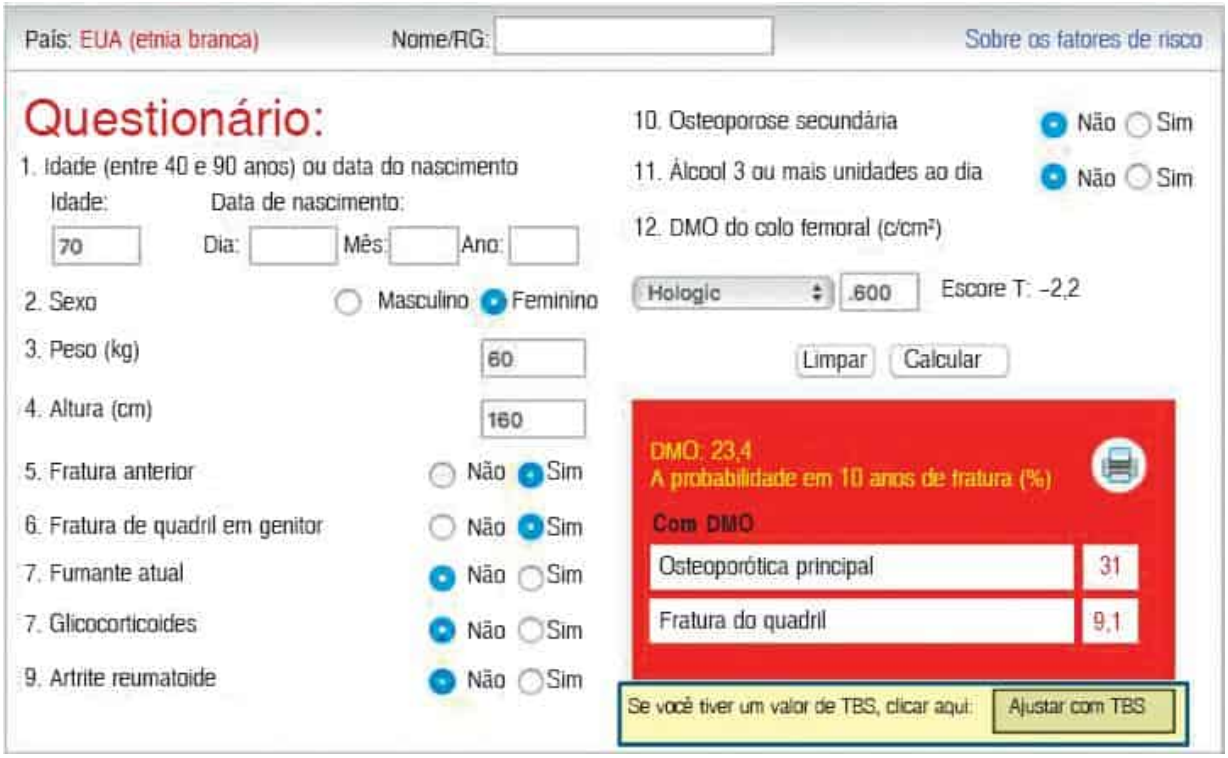


**FIGURA 230.4 A ferramenta FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX) é um aplicativo *online* de estimativa de risco de fratura, que pode ser usado para determinar o risco individual de um paciente em 10 anos para fratura de quadril e grande fratura osteoporótica (quadril, coluna clínica, antebraço distal e úmero proximal).** Ele também pode ser usado com o Trabecular Bone Score do paciente (TBS iNsight) para analisar a quantidade e a qualidade da matriz óssea e acrescentar acurácia significativa à estimativa FRAX para o risco de fratura.

| **Tabela 230.2** | **Força de evidência para a redução de risco de tipos de fratura com farmacoterapia em mulheres com osteoporose pós-menopausa.** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ***LOCAIS ESQUELÉTICOS DE FRATURA*** | | | |
| | **VERTEBRAL** | **NÃO VERTEBRAL** | **QUADRIL** | **PUNHO** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Alendronato | • • • | • • • | • • • | • |
| Ibandronato | • • • | • • | • | \| |
| Risedronato | • • • | • • • | • • • | • |
| Zoledronato | • • • | • • • | • • • | \| |
| Denosumabe | • • • | • • • | • • • | \| |
| Romosozumabe | • • • | • • • | • • | \| |
| Teriparatida | • • • | • • | • | \| |
| Raloxifeno | • • • | \| | \| | \| |
| Bazedoxifeno* | • • • | \| | \| | \| |
| Abaloparatida* | • • • | • • | \| | \| |

*Com base na revisão do autor de dados de ensaios clínicos.

Legenda do símbolo de força de evidência: | = força de evidência insuficiente; • = baixa força de evidências; • • = força de evidência moderada; • • • = alta força de evidência.

Adaptada com permissão de Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(4 Suppl B):S1-S15, discussion S13.

## PROGNÓSTICO

A carga imposta pela doença osteoporótica, que acomete pacientes individuais e a sociedade como um todo, pode ser significativamente mitigada por meio de uma combinação de intervenções diagnósticas, preventivas e terapêuticas. Embora não haja uma "cura" verdadeira para a osteoporose, as farmacoterapias atuais reduzem o risco de fratura aproximadamente pela metade. Essa redução é crítica, porque há evidências robustas que sugerem um aumento independente na mortalidade após uma fratura osteoporótica, incluindo fraturas de coluna, úmero, tíbia, pelve e fêmur proximal. Além disso, os dados disponíveis, principalmente de ensaios clínicos randomizados com bisfosfonatos, confirmam uma redução estatisticamente significativa na mortalidade com o tratamento farmacológico da osteoporose, embora o mecanismo desse efeito seja desconhecido. Os dados também indicam que os

aumentos relacionados ao tratamento na DMO estão associados à redução do risco de fraturas subsequentes.[22] Esses dados reforçam ainda mais a importância de identificar e tratar pacientes com osteoporose.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:2466-2482.

A2. Cesareo R, Iozzino M, D'Onofrio L, et al. Effectiveness and safety of calcium and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. *Minerva Endocrinol*. 2015;40:231-237.

A3. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD000227.

A4. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1612-1621.

A5. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1600-1612.

A6. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:847-858.

A7. Xu J, Lombardi G, Jiao W, et al. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med*. 2016;46:1165-1182.

A8. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD000333.

A9. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility

fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016;89:52-58.

A10. Chen L, Wang G, Zheng F, et al. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2015;26:2355-2363.

A10b. He B, Zhao JQ, Zhang MZ, et al. Zoledronic acid and fracture risk: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:1564-1573.

A11. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:243-254.

A12. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30:934-944.

A13. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379:2407-2416.

A14. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*. 2015;22:806-813.

A15. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.

A16. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1335-1342.

A16b. Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of denosumab and bisphosphonates in patients with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1753-1765.

A17. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with

osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:722-733.

A18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX. *Osteoporos Int*. 2011;22:2347-2355.

A19. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417-1427.

A20. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375:1532-1543.

A21. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001347.

A21b. Ding L, Hu J, Wang D, et al. Efficacy and safety of first- and second-line drugs to prevent glucocorticoid-induced fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:600-613.

A22. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:445-454.

A23. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2122-2128.

A24. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:490-495.

A25. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:1-11.

A26. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1408-1416.

A27. Firanescu CE, de Vries J, Lodder P, et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression

fractures (VERTOS IV): randomised sham controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;361:1-9.

A28. Kiel DP, Hannan MT, Barton BA, et al. Low-magnitude mechanical stimulation to improve bone density in persons of advanced age: a randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1319-1328.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerri S, Mercatelli D, Aparisi Gomez MP, et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8:60-85.
2. Cauley JA. Osteoporosis: fracture epidemiology update 2016. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:150-156.
3. Gillespie CW, Morin PE. Osteoporosis-related health services utilization following first hip fracture among a cohort of privately-insured women in the United States, 2008-2014: an observational study. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1052-1061.
4. Looker AC, Sarafrazi Isfahani N, Fan B, et al. Trends in osteoporosis and low bone mass in older US adults, 2005-2006 through 2013-2014. *Osteoporos Int*. 2017;28:1979-1988.
5. Karasik D, Rivadeneira F, Johnson ML. The genetics of bone mass and susceptibility to bone diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:323-334.
6. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet*. 2019;51:258-266.
7. Eriksson J, Evans DS, Nielson CM, et al. Limited clinical utility of a genetic risk score for the prediction of fracture risk in elderly subjects. *J Bone Miner Res*. 2015;30:184-194.
8. Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis: new insights into the pathophysiology and treatments. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17:1-7.

9. Sánchez-Riera L, Wilson N. Fragility fractures & their impact on older people. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:169-191.
10. Choksi P, Jepsen KJ, Clines GA. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:1-39.
11. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364-376.
12. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:2521-2531.
13. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018;319:2532-2551.
14. Gourlay ML, Overman RA, Fine JP, et al. Time to clinically relevant fracture risk scores in postmenopausal women. *Am J Med*. 2017;130:862. e815-e823.
15. Silva BC, Leslie WD. Trabecular bone score: a new DXA-derived measurement for fracture risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:153-180.
16. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:908-923.
17. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med*. 2016;165:867-868.
18. Burns RB, Rosen H, Berry S, et al. How would you manage this patient with osteoporosis? Grand rounds discussion from Beth

Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2018;168:801-808.

18b. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1595-1622.

18c. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178:1891-1906.

18d. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1623-1630.

18e. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:587-594.

18f. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020;383:743-753.

19. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31:16-35.

20. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1291-1296.

20b. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:264-281.

21. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2547-2556.
22. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, et al. Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: a registry-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;165:465-472.

**Mulher de 60 anos se apresenta ao médico para discutir seus resultados recentes de densidade óssea e opções de tratamento. Ela tratou hipertensão e tem história de fibrilação atrial, bem como artrite reumatoide, para a qual toma infliximabe. A história familiar chama a atenção por uma fratura de quadril em sua mãe após uma queda aos 65 anos. Ela bebe socialmente e não fuma. Seu exame físico está normal, incluindo apenas 1 polegada de perda de altura em relação ao seu máximo adulto jovem. O exame da coluna revela curvatura normal, sem cifose, distância normal da costela à pelve de 3 dedos e 0 dedo da parede até o occipital. Os estudos laboratoriais são normais, incluindo o nível de 25(OH)-vitamina D. A densidade óssea da absorciometria de raios X de dupla energia revela escores T da coluna lombar, do colo do fêmur e do quadril total de −2,5, −3,0 e −2,7 DP, respectivamente. Suas estimativas FRAX de 10 anos de fratura osteoporótica maior e de quadril são 5,6 e 29%, respectivamente. Qual é a melhor recomendação de tratamento para essa paciente?**

- A. Suplementação de cálcio e vitamina D apenas.
- B. Terapia de reposição hormonal.

- C. Raloxifeno.
- D. Bisfosfonato oral.
- E. Denosumabe.

Concluir questão

**Mulher de 65 anos apresenta 6 meses de dor progressiva nos membros inferiores e descreve dificuldade em subir escadas em razão de dor e fraqueza. Ela também traz um recente teste externo de densidade óssea por absorciometria de raios X de dupla energia, que mostra escores T e Z do quadril total de −4,5 e −2,5 DP, respectivamente. Ela não tem histórico de fraturas por fragilidade. A história médica pregressa é notável para hipertensão e síndrome do intestino irritável (SII) de longa data. Ela toma 600 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D diariamente, e não toma nenhum outro medicamento. A história familiar é negativa para osteoporose ou fratura de quadril dos pais. Ela não fuma nem consome bebida alcoólica. O exame físico é notável pela sensibilidade à palpação na parte média da tíbia bilateralmente. Ela também tem marcha não antálgica de base ampla. Qual é a próxima melhor escolha para seu controle do esqueleto?**

- A. Dobrar a ingestão diária de cálcio e vitamina D.
- B. Medir o nível sérico de 25(OH)-vitamina D.
- C. Começar um bisfosfonato oral.

D. Medir o nível de telopeptídio C sérico em jejum (CTx).

E. Iniciar a terapia com teriparatida.

Concluir questão

**Um homem de 81 anos foi internado após uma queda e fratura de baixo impacto do fêmur proximal. Sua história é notável para doença de Parkinson tratada com terapia com agonista da dopamina. No exame físico, o paciente apresenta leve tremor de repouso enquanto está deitado na cama. Investigações laboratoriais não revelam causas secundárias de osteoporose, incluindo um nível de 25(OH)-vitamina D de 30 ng/mℓ e testosterona de 300 ng/dℓ. O paciente tem função renal e cálcio normais. O paciente é submetido a um reparo operatório com sucesso. Após a alta, o paciente passa por 4 semanas de reabilitação hospitalar. Qual é a escolha mais definitiva para o acompanhamento ósseo metabólico desse paciente?**

A. Iniciar a suplementação de cálcio e vitamina D.

B. Aumentar a terapia com agonistas da dopamina para a doença de Parkinson.

C. Administrar ácido zoledrônico, 5 mg por via intravenosa.

D. Iniciar a terapia de reposição de testosterona.

E. Prescrever ergocalciferol 50.000 UI, 1 vez/semana.

Concluir questão

**Mulher branca de 55 anos apresenta-se ao médico com dor intensa no meio das costas após uma queda de costas enquanto caminhava. Sua história é notável por um diagnóstico recente de polimialgia reumática, para a qual ela tomou prednisona 10 mg/dia nos últimos 6 meses. A paciente tem osteopenia conhecida, com escores T de coluna lombar, e colo femoral do quadril total de −2,0, −1,8 e −0,8 DP, respectivamente. O exame físico é notável pela sensibilidade à palpação e percussão na coluna torácica inferior. As radiografias simples da coluna toracolombar revelam uma nova fratura por compressão anterior moderada (35%) em T11. A investigação laboratorial, incluindo 25(OH), está dentro dos limites normais. Além de continuar com o cálcio e a vitamina D que a paciente está tomando atualmente, qual é a escolha farmacológica mais apropriada para o tratamento no momento?**

- A. Vitamina D 50.000 UI, 1 vez/semana.
- B. Alendronato 70 mg, 1 vez/semana.
- C. Risedronato 150 mg, 1 vez/mês.
- D. Teriparatida 20 μg SC, diariamente.
- E. Denosumabe 60 mg SC, a cada 6 meses.

Concluir questão

**Um homem de 70 anos apresenta dor aguda no meio das costas após levantar um saco de terra durante a jardinagem, há 8 semanas. Embora significativa, sua dor está melhorando. Seu histórico médico é notável por conhecido hipogonadismo masculino, em razão de orquite por caxumba na casa dos 20 anos, embora ele não tome testosterona em virtude de hipertrofia benigna da próstata grave. Ele toma 600 mg de cálcio, 2 vezes/dia e 1.000 UI de vitamina D, 1 vez/dia. No exame físico, ele apresenta leve sensibilidade a palpação e percussão na coluna torácica média. As investigações laboratoriais não são reveladoras, incluindo um nível de 25(OH) de 45 ng/mℓ. O estudo da densidade óssea por absorciometria de raios X de dupla energia confirma a osteoporose com escore T da coluna lombar de −3 DP, embora os escores T do colo femoral e do quadril total sejam normais. As radiografias da coluna torácica revelam uma nova fratura por compressão bicôncava grave (50%) em T8, sem aparente alargamento dos pedículos. Além de prescrever alendronato, qual das alternativas a seguir é o melhor tratamento adjunto para esse paciente?**

A. Terapia analgésica e encaminhamento para fisioterapia para consulta pós-fratura.

B. Prescrição de um colete espinal que o paciente deve usar por 6 meses.

- C. Vertebroplastia percutânea.
- D. Uso de calcitonina nasal por 1 ano.
- E. Nenhuma intervenção adicional é necessária neste momento.

Concluir questão

**Mulher de 65 anos se apresenta ao médico para discutir seus resultados recentes de densidade óssea e opções de tratamento. Ela foi tratada com alendronato 70 mg semanalmente por 5 anos, período durante o qual ela experimentou um aumento de 8,5 e 4,5% na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e do quadril total direito (DMO), respectivamente. Ela vem tratando a hipertensão arterial, mas está bem nos demais aspectos. A história familiar é negativa para osteoporose e para história dos pais de fratura de quadril. Ela não consome bebidas alcoólicas e não fuma. Seu peso tem se mantido estável nos últimos 10 anos. Seu exame físico está normal, incluindo apenas 1 polegada de perda de altura em relação ao seu máximo adulto jovem. O exame da coluna vertebral revela curvatura normal, sem cifose, distância normal da costela à pelve de 2 dedos da largura e 1 dedo de largura da parede ao occipital. Os estudos laboratoriais são normais, incluindo o nível de 25(OH)-vitamina D. A densidade óssea por absorciometria de raios X de dupla energia revela escores T da coluna lombar, do colo do fêmur e do quadril total de −1,8, −2,2 e −2,3 DP, respectivamente. Seus escores T no**

**início da terapia com alendronato foram −2,6, −2,6 e −2,5 DP, respectivamente. Além de continuar com a suplementação de cálcio e vitamina D, qual é a melhor recomendação de tratamento para essa mulher?**

- A. Continuar a terapia com alendronato.
- B. Mudar para terapia com teriparatida.
- C. Parar a terapia com alendronato e verificar novamente a DMO em 1 a 2 anos.
- D. Mudar para um bisfosfonato oral alternativo.
- E. Mudar para terapia intravenosa com ácido zoledrônico.

Concluir questão

**Mulher de 75 anos se apresenta à clínica com histórico de osteoporose. Especificamente, ela foi diagnosticada aos 69 anos, quando apresentou dor lombar aguda após uma queda no nível do solo. As radiografias revelaram fraturas por compressão moderada na coluna lombar. Depois de completar uma investigação secundária para osteoporose, ela foi colocada em terapia com denosumabe a cada 6 meses, à luz de uma história de doença de refluxo esofágico grave, que requer dilatação esofágica e impedindo o uso de bisfosfonatos orais. Ela agora está completando 6 anos de terapia com denosumabe e deseja uma opinião médica a respeito do tratamento da osteoporose. Além disso, ela está preocupada**

**com a continuação da terapia com denosumabe, em razão de suas apreensões sobre a exposição a longo prazo e potenciais efeitos adversos. Sua anamnese é normal. Ao exame físico, ela apresenta curva lordótica lombar achatada, com proeminência vertebral em L2 e L3. A distância da costela à pelve é reduzida em ½ dedo de largura bilateralmente. A distância da parede ao occipital é de 1 dedo. O restante de seu exame não é digno de nota. Os estudos de laboratório, incluindo painel químico, hormônio estimulador da tireoide e 25(OH)-vitamina D estão dentro dos limites normais. O estudo da densidade mineral óssea mostra osteoporose, com escore T da coluna lombar de −3,5 DP e com escores T do colo do fêmur direito e quadril total de −2,9 e −2,5 DP, respectivamente. Em comparação com a densidade óssea basal 6 meses antes, a coluna lombar e a densidade mineral óssea do quadril total melhoraram significativamente em 9,5 e 6,8%, respectivamente. Dada a história clínica dela, qual é a sua recomendação em relação ao manejo farmacológico da osteoporose?**

- A. Parar a terapia com denosumabe.
- B. Trocar o denosumabe por um bisfosfonato oral.
- C. Trocar denosumabe por raloxifeno.
- D. Trocar o denosumabe pela terapia anual com ácido zoledrônico.
- E. Trocar denosumabe para terapia com teriparatida.

Concluir questão

# 231 OSTEOMALACIA E RAQUITISMO

ROBERT S. WEINSTEIN

## DEFINIÇÃO

O raquitismo não pode mais ser considerado uma doença histórica limitada a países em desenvolvimento ou a pessoas pobres. O recente aumento da migração para a Europa e os EUA foi acompanhado por um ressurgimento de doenças por deficiências, e a deficiência de vitamina D é particularmente prevalente.[1] A função primária da vitamina D é fornecer níveis adequados de cálcio e fósforo,[2] aumentando sua absorção intestinal, disponibilizando-os para a mineralização normal do osso e da cartilagem epifisária. O raquitismo ocorre em crianças em crescimento e tanto a placa de crescimento cartilaginosa quanto o osso são afetados, causando deformidades características. A osteomalacia ocorre depois que o crescimento cessa e as manifestações são mais sutis e frequentemente esquecidas. A mineralização normal requer a disponibilidade de cálcio e fósforo suficientes, a presença de colágeno ósseo normal, a ausência de inibidores da mineralização e uma quantidade adequada de atividade da fosfatase alcalina óssea. Os defeitos nesses requisitos são a causa da maioria das formas de osteomalacia. A deficiência de vitamina D isolada tem sido tradicionalmente incriminada como a causa da osteomalacia, mas, hoje, evidências consideráveis indicam que a mineralização anormal associada à deficiência de vitamina D se deve a cálcio e fósforo inadequados, e não à ausência de um efeito direto da vitamina D nas células ósseas. O tratamento ideal requer a identificação precisa da etiologia da mineralização anormal (Tabela 231.1). No entanto, depois que um diagnóstico correto é feito, o tratamento muitas vezes é gratificante.

## EPIDEMIOLOGIA

O raquitismo nutricional continua sendo um problema em evolução e multifatorial em todo o mundo.[3,4] Cerca de 25% das mulheres nos EUA têm níveis de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mℓ (os valores adequados são maiores que 30 ng/mℓ), e 8% têm níveis abaixo de 12 ng/mℓ, indicando que, pelo menos, a mineralização óssea prejudicada pode ser um fator de confusão no tratamento da osteoporose e, na pior das hipóteses, a osteomalacia é o diagnóstico correto (mineralização defeituosa) em vez da osteoporose (quantidade reduzida de osso normalmente mineralizado). A osteomalacia e a deficiência de vitamina D devem ser excluídas antes da administração dos medicamentos antirreabsortivos usados para a osteoporose pós-menopausa. Isso é particularmente importante antes do uso de zoledronato ou denosumabe. A deficiência de vitamina D é mais comum em idosos não afluentes, especialmente durante o inverno em latitudes mais polares. A osteomalacia pode ocorrer com dietas autoimpostas, evitando produtos lácteos e peixes, ou em veganos. A deficiência de vitamina D também é comumente encontrada em pacientes internados e em mulheres na pós-menopausa com fratura aguda de quadril. Os imigrantes de regiões tropicais correm um risco particularmente alto em razão da pele mais escura, movimento para climas mais temperados, roupas que cobrem o corpo inteiro e cosméticos que bloqueiam a luz solar, vida em ambientes fechados e escolhas alimentares (cereais com alto teor de fitato ou farinhas que se ligam ao cálcio [como a usada no pão indiano *chapatti*] e evitar produtos lácteos). A prevalência de osteomalacia em razão da deficiência de vitamina D varia com a fonte de referência. O distúrbio é muito mais frequente quando os pacientes são encaminhados a geriatras, gastroenterologistas (a osteomalacia pode

ser encontrada em até 30% dos pacientes com cirurgia gástrica ou *bypass* para obesidade), lares de idosos ou ortopedistas preocupados com lesões simétricas ou fraturas que não cicatrizam.

| Tabela 231.1 | Causas da osteomalacia. |
|---|---|
| **DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D** | |
| Privação alimentar e falta de exposição solar | |
| **MÁ-ABSORÇÃO DA VITAMINA D** | |
| Pós-gastrectomia | |
| Bypass gástrico para obesidade | |
| Enteropatia por glúten | |
| Doença inflamatória intestinal | |
| Insuficiência pancreática | |
| Tratamento com colestiramina | |
| Uso abusivo de laxativos | |
| Fitatos em alguns cereais e pão ázimo (*chapatti*) | |
| **1α-HIDROXILAÇÃO DA 25-HIDROXIVITAMINA D PREJUDICADA** | |
| Doença renal crônica | |
| Hipofosfatemia ligada ao X | |
| Osteomalacia induzida por tumor | |
| Raquitismo dependente de vitamina D tipo I | |
| **RESPOSTA DO ÓRGÃO-ALVO À 1,25-DI-HIDROXIVITAMINA D PREJUDICADA** | |
| Raquitismo dependente de vitamina D tipo II | |
| **HIPOFOSFATEMIA** | |
| Hipofosfatemia ligada ao X | |
| Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante | |
| Osteomalacia induzida por tumor | |
| Osteomalacia induzida por antiácido | |
| Acidose metabólica crônica | |
| Síndrome de Fanconi | |
| Paraproteinemia | |
| Sacarato de óxido de ferro | |
| Tenofovir ou adefovir | |
| Cádmio | |
| **INIBIDORES DE MINERALIZAÇÃO** | |
| | |

Etidronato
Fluoreto
Alumínio
Ferro
Hipofosfatasia

## BIOPATOLOGIA

A mineralização anormal característica da osteomalacia é decorrente da deposição mineral retardada ou interrompida na matriz orgânica do osso (osteoide) em razão de um ou mais dos defeitos mencionados anteriormente. No entanto, os osteoblastos continuam a produzir osteoide que, então, acumula-se em quantidades excessivas. Histologicamente, a largura do osteoide pode ficar dramaticamente aumentada (Figura 231.1). Dependendo da extensão do atraso da mineralização, a osteomalacia evidente pode levar muitos anos para se desenvolver. Após a normalização dos níveis séricos de cálcio e fósforo, a consolidação óssea pode levar pelo menos 6 a 18 meses.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da osteomalacia depende de três manifestações sobrepostas: aquelas decorrentes do distúrbio subjacente, como doença gastrintestinal ou cirurgia (ressecção gástrica ou *bypass* para obesidade, doença celíaca e má absorção intestinal são especialmente problemáticas); aquelas decorrentes da hipocalcemia ou hipofosfatemia; e aquelas diretamente decorrentes da doença óssea. Os sinais e sintomas mais comuns são dores na pelve e nas pernas, fraqueza muscular e sensibilidade óssea. Quando os joelhos estão envolvidos e a ressonância magnética (RM) revela aumento do sinal em T2, a osteomalacia pode ser confundida com a osteonecrose espontânea do joelho. Uma verificação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina revelará o diagnóstico correto. A dor óssea geralmente é inespecífica e mal localizada. Em decorrência da escassez de descobertas, as dores costumam ser atribuídas a reumatismo ou neurose. Eles podem piorar à noite e após movimentos bruscos, como virar na cama ou passar da posição sentada para a de pé. A dor é pior quando suporta o peso corporal, resultando em marcha característica de pés achatados, sem molejo e cambaleante, agravada pela fraqueza muscular proximal. O andar é conhecido como "andar de pinguim". Os pacientes podem reclamar que só conseguem subir escadas puxando-se para cima com o corrimão ou levantar-se de uma cadeira ou vaso sanitário usando as mãos para empurrar. A diminuição da força é geralmente muito maior do que o grau de perda muscular. As fasciculações estão ausentes e os reflexos tendinosos e a sensibilidade permanecem normais. Os músculos bulbar, facial e ocular são sempre poupados. No entanto, a fraqueza muscular é conspicuamente leve ou ausente quando a osteomalacia é decorrente de hipofosfatemia ligada ao X (XLH, a forma hereditária mais comum de osteomalacia hipofosfatêmica [a prevalência é de 1:20 mil]), mas é profunda, muitas vezes exigindo uma cadeira de rodas no raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e na osteomalacia induzida por tumor. No entanto, todos os três distúrbios são decorrentes do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) aumentado (ou inapropriado para o fosfato sérico baixo) causando fosfatúria excessiva e inibição da enzima 1α-hidroxilase. A hipofosfatemia é intensificada pelos níveis inadequadamente baixos de 1,25-di-hidroxivitamina D. Na XLH, a história familiar é positiva e a apresentação típica é a baixa estatura com deformidade na perna. O raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante é caracterizado por história familiar positiva, remissões espontâneas, fadiga e fraqueza abruptas, fraturas, dor óssea e abscessos dentais recorrentes. Esse distúrbio pode ser desencadeado por deficiência de ferro. A osteomalacia induzida por tumor é uma forma rara de osteomalacia adquirida, paraneoplásica e hipofosfatêmica, em razão de um tumor mesenquimal benigno pequeno e frequentemente difícil de encontrar.[5] A osteomalacia

induzida por tumor merece consideração em adultos que se apresentam com hipofosfatemia, com pouca ou nenhuma deformidade e sem história familiar de doença esquelética. No entanto, se a história familiar for vaga ou ausente, o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante pode se mascarar como osteomalacia induzida por tumor, mas os níveis séricos de FGF-23 são geralmente muito mais elevados na osteomalacia induzida por tumor do que no raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. A síndrome de Fanconi está incluída no diagnóstico diferencial, mas, nessa doença, a hipofosfatemia é acompanhada por hipopotassemia, glicosúria e acidose hiperclorêmica.

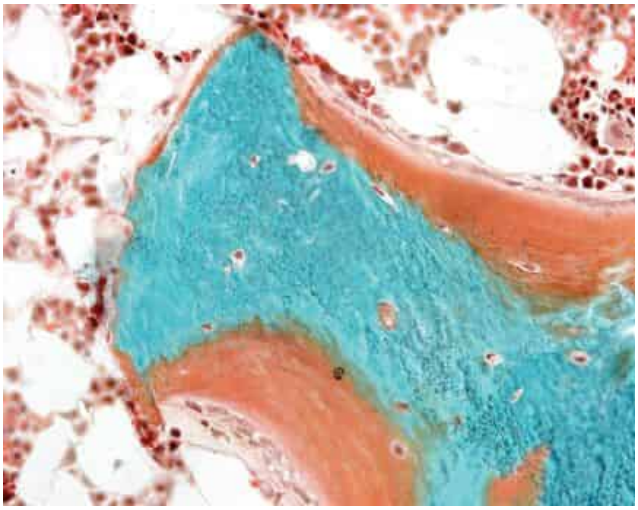

**FIGURA 231.1 Uma amostra de biopsia óssea não descalcificada mostra os osteoides abundantes e osteoblastos achatados característicos da osteomalacia.** (Normalmente, o osso mineralizado parece azul e o osteoide é carmim.)

Na osteomalacia, a sensibilidade óssea muitas vezes pode ser provocada pela compressão da caixa torácica ou pressão em tíbias, punhos, ramos púbicos ou cristas ilíacas. A hipocalcemia geralmente é leve a moderada, mas raramente pode ser grave o suficiente para se manifestar com parestesias na ponta dos dedos, cãibras musculares, sinal de Chvostek ou Trousseau positivo ou convulsões. Se a osteomalacia for confundida com osteoporose e o tratamento for iniciado com um bisfosfonato ou denosumabe, o paciente pode apresentar parestesias, cãibras musculares e palpitações de início recente. Esse cenário não incomum ocorre porque o tratamento antirreabsortivo interfere na mobilização do cálcio do osso pelo hormônio da paratireoide (PTH), agravando a hipocalcemia. O hiperparatireoidismo secundário também piora a hipofosfatemia pelo efeito do PTH na excreção renal, ao mesmo tempo que a absorção intestinal é prejudicada e a mobilização do osso é bloqueada.

## DIAGNÓSTICO

As alterações bioquímicas dependem do estágio da doença e de sua etiologia. Na deficiência de vitamina D, a hipofosfatemia precede e é mais grave do que a hipocalcemia em razão do hiperparatireoidismo secundário (Capítulo 232), que geralmente acompanha o distúrbio quando ocorre a osteomalacia. No entanto, não está claro por que alguns pacientes não demonstram níveis aumentados de PTH quando estão com deficiência grave de vitamina D. Na má absorção, a hipomagnesemia pode contribuir para a hipocalcemia ao prejudicar a secreção de PTH, e a hipoalbuminemia pode levar a um diagnóstico falso de hipocalcemia. A atividade aumentada da fosfatase alcalina sérica está classicamente associada à osteomalacia decorrente de deficiência de vitamina D, mas geralmente não é um indício precoce. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D são frequentemente menores que 10 a 15 ng/mℓ. Em contraste, os

níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D estão geralmente elevados em razão do hiperparatireoidismo secundário concomitante e geralmente não contribuem para o diagnóstico de osteomalacia. No entanto, na condição autossômica recessiva rara de um receptor de vitamina D defeituoso (raquitismo dependente da vitamina D tipo II), os níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D e PTH podem estar extraordinariamente elevados (ver Tabela 231.1). Essa condição é caracterizada por consanguinidade, alopecia e hipocalcemia de início precoce. Em outro distúrbio autossômico recessivo raro com 1α-hidroxilação defeituosa da 25-hidroxivitamina D (raquitismo dependente da vitamina D tipo I), os níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D podem ser indetectáveis. Esse distúrbio também é caracterizado por consanguinidade e hipocalcemia de início precoce. Um padrão bastante diferente ocorre com a doença hereditária hipofosfatasia: 25-hidroxivitamina D e cálcio séricos estão normais, o fósforo está normal-alto ou ligeiramente elevado e a atividade da fosfatase alcalina está abaixo da faixa normal de idade.[6] Essa doença é causada por deficiência da isoenzima tecidual não específica (fígado, osso e rim) da fosfatase alcalina, que normalmente evita o acúmulo extracelular de pirofosfato inorgânico. Se a atividade da fosfatase alcalina é deficiente e o pirofosfato inorgânico se acumula adjacente ao osso, a mineralização é inibida. A forma adulta da doença pode se manifestar com osteomalacia leve ou grave. A doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado (condrocalcinose) está frequentemente associada.

Em qualquer forma de osteomalacia, os achados radiográficos podem ser sutis ou ausentes, e apenas margens borradas do osso esponjoso com córtices finos podem ser observadas. A presença de bandas radiolúcidas delgadas (2 a 3 mm), bilateralmente simétricas, conhecidas como pseudofraturas (Figura 231.2), encontradas perpendiculares à superfície periosteal nas costelas, ramos púbico e isquiático, colo do fêmur, metatarsos e abaixo da glenoide fossa na borda externa das escápulas, é geralmente considerada ser patognomônico de osteomalacia. No entanto, esse achado radiográfico pode ser visto em distúrbios sem osteoide excessivo. As características distintivas das pseudofraturas na osteomalacia são a ausência de calo ou esclerose adjacente e a ausência de um evento desencadeante. Normalmente, há pelo menos duas ou três dessas fraturas com ao menos uma na costela, ramos púbicos ou fêmures, e indícios bioquímicos (hipocalcemia e hipofosfatemia) estão presentes. Se o que parece ser uma pseudofratura for acompanhada por cálcio sérico normal, fósforo e atividade de fosfatase alcalina, a osteomalacia é improvável. As pseudofraturas mostram captação aumentada na cintilografia óssea (Figura 231.3) e podem levar a uma pesquisa inadequada de malignidade. As pseudofraturas localizam-se tipicamente na cortical medial dos ossos longos e devem ser diferenciadas das fraturas femorais atípicas, que se localizam na cortical lateral com espessamento cortical e bico cortical. Ambos podem ocorrer em pacientes recebendo tratamento com bisfosfonatos. As pseudofraturas femorais subtrocantéricas também podem ocorrer no córtex lateral na hipofosfatasia. Na doença de Paget, o estresse cortical ou fraturas de fissura podem se assemelhar a pseudofraturas, mas têm predileção pelos aspectos anteriores de fêmur ou tíbia arqueados. Em contraste com a osteomalacia, o osso circundante tem uma aparência radiográfica distintamente anormal. Na osteomalacia, os escores T da densidade mineral óssea são frequentemente –3 ou –4, com os escores T da densidade diafisária radial mais baixos do que aqueles da coluna lombar e do fêmur proximal total.

**FIGURA 231.2 Evidência radiográfica de uma pseudofratura do colo do fêmur é suspeita de osteomalacia (*seta*).**

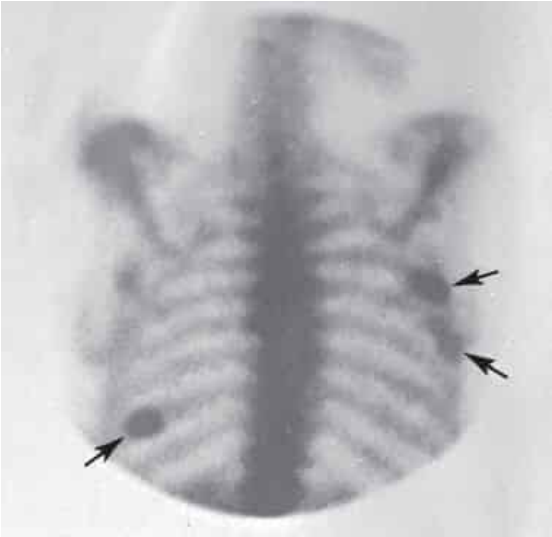

**FIGURA 231.3 Na osteomalacia, o aumento focal da captação de radionuclídeo em uma cintilografia óssea pode sugerir erroneamente doença metastática (*setas*).**

Embora os achados clínicos, radiográficos e bioquímicos característicos possam sugerir osteomalacia, a ausência desses achados não pode excluir o diagnóstico. A biopsia óssea é necessária para estabelecer a presença inequívoca de osteomalacia (Figura 231.1). No entanto, isso raramente é necessário, a menos que o paciente tenha doença incomumente dolorosa ou perda progressiva de densidade óssea e os resultados do exame físico, radiografias e achados bioquímicos sejam ambíguos. Quando a biopsia é necessária, a melhor solução é encaminhar o paciente a um centro de histomorfometria óssea. Isso garante a comunicação satisfatória entre o clínico, o operador e o

patologista e é o melhor seguro contra amostras incompletas, quebradas, fragmentadas ou acidentalmente descalcificadas.

Várias causas presumidas de osteomalacia (fármacos anticonvulsivantes, acidose metabólica sem hipofosfatemia, pseudo-hipoparatireoidismo e insuficiência renal crônica) não demonstraram acúmulo de osteoide em decorrência da mineralização retardada e representam principalmente hiperparatireoidismo secundário. Os pacientes com síndrome nefrótica perdem albumina e metabólitos da vitamina D na urina, mas seus níveis séricos de cálcio ionizado e PTH são normais e a doença óssea metabólica em adultos com síndrome nefrótica está ausente. As elevações inexplicáveis da atividade da fosfatase alcalina sérica são geralmente decorrentes de fármacos (p. ex., anticonvulsivantes, esteroides anabolizantes, fenotiazinas ou antibióticos) ou doença óssea de Paget (Capítulo 233). Essas possibilidades podem ser distinguidas pela medição da fosfatase alcalina óssea sérica por imunoensaio, embora haja até 15 a 20% de reatividade cruzada com a fosfatase alcalina hepática. A determinação da isoenzima por fracionamento por calor não é útil. A contribuição óssea também pode ser estimada a partir da concentração de propeptídio aminoterminal do procolágeno tipo I sérico. No entanto, o aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica raramente é a única pista bioquímica para a osteomalacia em um paciente com desconforto esquelético.

## TRATAMENTO

A compreensão do tratamento da osteomalacia é facilitada pela divisão da doença em três subgrupos. O primeiro subgrupo é a osteomalacia decorrente de distúrbios na absorção ou metabolismo da vitamina D; a segunda é a osteomalacia decorrente de hipofosfatemia crônica. O cádmio, o tenofovir ou adefovir podem induzir a síndrome de Fanconi e causar osteomalacia em decorrência de hipofosfatemia resultante. A maioria dos pacientes com osteomalacia estará nesses dois primeiros subgrupos. Recentemente, um anticorpo anti-FGF-23 (burosumabe) tornou-se disponível para crianças[7] e adultos[7b] com hipofosfatemia ligada ao X.[A1] O terceiro subgrupo inclui a osteomalacia causada por inibidores da mineralização como o etidronato (o primeiro bisfosfonato oral, agora raramente usado na América do Norte), altas doses de flúor (em galões de chá a granel), acúmulo de uma carga esquelética de alumínio a partir da água usada para diálise ou como um contaminante em soluções usadas para nutrição parenteral (agora raramente vista), sobrecarga de ferro como na talassemia e hipofosfatasia. Na hipofosfatasia, a terapia de reposição enzimática direcionada para o osso (asfotase alfa) vem demostrando ser eficaz em adultos.[8] As medidas gerais permanecem importantes e incluem aconselhamento nutricional de rotina e prevenção de perda óssea adicional em razão de osteoporose pós-menopausa ou deficiência de vitamina D. A terapia com altas doses de vitamina D na hipofosfatasia causou nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal e deve ser evitada.

### Osteomalacia decorrente de distúrbios da vitamina D

Anemia ferropriva, hipocalcemia, perda de peso, glossite ou erupção cutânea e desconforto ósseo em um paciente com baixa densidade mineral óssea apontam para doença celíaca (Capítulo 131), mesmo sem sintomas gastrintestinais. Esses pacientes também podem ter níveis séricos de 25-hidroxivitamina D persistentemente baixos, apesar da suplementação de vitamina D em altas doses. Esse cenário sugere a necessidade de testar a imunoglobulina A antiendomísio e os anticorpos da transglutaminase tecidual. O aconselhamento sobre nutrição e exposição ao sol, descontinuação de medicamentos, adesão a uma dieta sem glúten e reposição de enzimas pancreáticas podem curar o defeito de mineralização em alguns pacientes com doença leve, sem a necessidade de tratamento

adicional. A terapia com colestiramina para colestase ou abuso de laxantes também pode causar má absorção e resistência aos suplementos de vitamina D.

Os pacientes com doença grave requerem suplementação de vitamina D[9] e cálcio. Uma dose de ataque acelera a recuperação e depende do nível sérico de 25-hidroxivitamina D, conforme mostrado na Tabela 231.2. Embora a suplementação de vitamina $D_3$ possa ser um pouco mais potente do que a $D_2$, as diferenças não são clinicamente importantes com as doses recomendadas para osteomalacia. Em razão de doses farmacológicas de qualquer preparação de vitamina D apresentarem o risco de intoxicação por vitamina D, os aumentos na dose devem ser feitos com cuidado. O intervalo entre os aumentos na dosagem deve ser pelo menos o tempo necessário para atingir os efeitos máximos mais cerca de 50%. No entanto, a experiência com as doses fornecidas na Tabela 231.2 indica que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D raramente atingem 80 a 100 ng/mℓ. A intoxicação por vitamina D é improvável, mesmo com níveis de 150 ng/mℓ. O objetivo é elevar o nível sérico de 25-hidroxivitamina D bem acima de 30 ng/mℓ e reduzir a concentração elevada de PTH ao normal, sem hipercalcemia ou hipercalciúria. A excreção urinária de cálcio deve ser monitorada após o tratamento normalizar o nível de cálcio sérico. A relação cálcio/creatinina urinária (mg/mg) deve ser mantida abaixo de 0,22. Cerca de 1 a 1,5 g por dia de cálcio elementar oral é uma dose inicial razoável, dependendo do grau de má absorção (Tabela 231.3). As doses pequenas e frequentes (três vezes/dia) são mais eficazes e toleráveis do que menos doses mais elevadas, e a capacidade de absorção dos suplementos de cálcio é aumentada com as refeições.

Em pacientes com má absorção, as necessidades de vitamina D podem ser elevadas durante os períodos de aumento da diarreia, e o calcitriol pode ser mais fácil para esses pacientes. Seu rápido início de ação e desaparecimento após a interrupção aumenta a segurança do tratamento, embora a um custo maior (Tabela 231.2). O uso de calcitriol requer muito cuidado para evitar hipercalcemia e hipercalciúria. Cálcio, fósforo, potássio, magnésio e multivitaminas também podem ser benéficos em pacientes com má absorção (Tabela 231.4; ver Tabela 231.3). Raros pacientes não toleram nenhuma forma de vitamina D oral, e as preparações parenterais de calciferol disponíveis na América do Norte são ineficazes. Esses pacientes podem melhorar, embora não sejam restaurados ao normal, com o uso de tratamentos semanais com camas de bronzeamento em áreas corporais normalmente não expostas ao sol, na tentativa de minimizar o risco de câncer de pele induzido pelo sol (Capítulo 193). O calcitriol é o fármaco de escolha em pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo I. Em pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II e sensibilidade diminuída do receptor à 1,25-di-hidroxivitamina D, as doses extraordinariamente altas de calcitriol podem superar parcialmente o defeito. Se o tratamento oral falhar, as infusões noturnas de cálcio e fósforo foram bem-sucedidas, fornecendo evidências adicionais de que a osteomalacia é decorrente de cálcio e fósforo inadequados, e não a um defeito no metabolismo da vitamina D.

Um aumento na atividade da fosfatase alcalina sérica (o “surto” de cura) e um pequeno aumento nos níveis de cálcio sérico e urinário são os primeiros sinais de tratamento eficaz. Depois disso, o nível de atividade da fosfatase alcalina sérica cai progressivamente conforme ocorre a cura. No início da terapia, os níveis séricos de cálcio devem ser medidos a cada 2 a 3 semanas. Se hipoalbuminemia estiver presente, as determinações de cálcio ionizado sérico ou os valores de cálcio ajustados para albumina são úteis. Quando o tratamento parecer estabilizado, as determinações repetidas em intervalos de 6 a 8 semanas são geralmente suficientes, mas mesmo com o tratamento a longo prazo, as medições devem ser realizadas pelo menos três vezes por ano. Em alguns pacientes com

osteomalacia grave, a dor óssea e as parestesias podem aumentar e os níveis de cálcio sérico diminuem durante as primeiras semanas de terapia. Isso se deve ao aumento da avidez do esqueleto por minerais durante a cicatrização e indica a necessidade de suplementação adicional de cálcio.

### Osteomalacia decorrente de hipofosfatemia

A terapia da hipofosfatemia crônica visa manter as concentrações normais de fósforo sérico sem induzir hiperparatireoidismo secundário ou nefrocalcinose.[10] Essa tarefa consideravelmente difícil requer doses divididas de suplementos de fósforo e calcitriol para aumentar a absorção de fósforo e cálcio e prevenir o aumento resultante no PTH. Lamentavelmente, esse esquema costuma ser mal tolerado, causando diarreia, hiperparatireoidismo secundário ou terciário, nefrocalcinose ou nefrolitíase. Portanto, o início da terapia não deve ser superior a 250 mg de fósforo elementar 4 vezes/dia e 0,25 a 0,5 µg de calcitriol 2 vezes/dia, avançado lentamente. A revisão do laboratório deve ocorrer dentro de 3 a 4 semanas para determinar a tendência dos valores. Se o fósforo sérico não tiver mudado ou tiver diminuído e o nível de PTH aumentado, avançar o calcitriol em vez do fósforo. Caso contrário, o hiperparatireoidismo secundário induzido por fósforo resultará em rápida excreção do fósforo e também causará a doença óssea adicional de hiperparatireoidismo (Capítulo 232). Exames de ultrassonografia renal inicial e anual são necessários para reconhecer a nefrocalcinose ou nefrolitíase precoce.

A osteomalacia induzida por tumor também é tratada com suplementação de fósforo e calcitriol até que o tumor possa ser localizado e ressecado.[10b] A ressecção completa desses tumores resulta na cura da osteomalacia, mas são notoriamente difíceis de encontrar. Informações recentes encorajadoras sugerem que até 60% desses tumores indescritíveis podem ser localizados usando cintilografia com octreotida de tecnécio-99m ou gálio-68 conjugado a análogos de peptídio de somatostatina ou com tomografia de emissão de pósitrons de fluorodesoxiglicose-18/tomografia computadorizada.[11] Se o tumor permanecer evasivo e o tratamento com fósforo e calcitriol não for tolerado, o anticorpo anti-FGF-23 (burosumabe) pode ser útil.[11b,11c] O agonista do receptor sensível ao cálcio, cinacalcete (30 mg/dia), foi adicionado ao fósforo e ao calcitriol usados no tratamento da osteomalacia induzida por tumor, quando as doses dos suplementos de fósforo forem intoleráveis. Isso causa hipoparatireoidismo induzido clinicamente e aumento no nível de fósforo sérico, apesar do FGF-23 elevado, permitindo, assim, a redução na suplementação de fósforo. Pode ocorrer hipercalciúria com queda do PTH associada ao tratamento com calcitriol, sendo necessária a adição de uma pequena dose de hidroclorotiazida. A excreção urinária de cálcio e a creatinina sérica devem ser monitoradas.

**Tabela 231.2** **Preparações de vitamina D para o tratamento da osteomalacia nos EUA.**

| | VITAMINA $D_2$ (ERGOCALCIFEROL) | VITAMINA $D_3$ (COLECALCIFEROL) | CALCITRIOL† [$1,25(OH)_2D_3$] |
|---|---|---|---|
| Nome comercial | Drisdol® e outros* | Bio-Tech™ D3-50™ | Rocaltrol® |
| Forma de dosagem | Cápsulas: 50 mil U = 1,25 mg | Cápsulas: 50 mil U = 1,25 mg | Cápsulas: 0,25 e 0,50 µg |
| Carga da dose: | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Se 25(OH)-vitamina D = 20 a 30 ng/mℓ | 50 mil U uma vez/semana por 10 semanas‡ e uma vez/mês depois (ou 2 mil unidades/dia) | 50 mil U uma vez/semana por 10 semanas‡ e uma vez/mês depois (ou 2 mil unidades/dia) | |
| Se 25(OH)-vitamina D = 10 a 20 ng/mℓ | 50 mil U 2 vezes/semana por 10 semanas‡ e 2 vezes/mês depois | 50 mil UI 2 vezes/semana por 10 semanas‡ e 2 vezes/mês depois | |
| Se 25(OH)-vitamina D = < 10 ng/mℓ | 50 mil U 3 vezes/semana por 10 semanas‡ e 3 vezes/mês depois | 50 mil U 3 vezes/semana por 10 semanas‡ e 3 vezes/mês depois | |
| Dosagem em casos resistentes | Até 50 mil unidades/dia | Até 50 mil unidades/dia | 2 a 8 µg/dia |
| Momento de alcançar os efeitos máximos | 4 a 10 semanas | 4 a 10 semanas | 3 a 7 dias |
| Persistência dos efeitos após a cessação | 6 a 30 semanas | 6 a 30 semanas | 3 a 4 dias |
| Custo | US$ 203/100 cápsulas de gel | US$ 20,70/100 cápsulas | US$ 120,95/100 cápsulas de calcitriol genérico de 0,25 µg<br>US$ 91,86/100 cápsulas de Rocaltrol® de 0,25 µg<br>US$ 193,38/100 cápsulas de calcitriol genérico de 0,5 µg<br>US$ 294/100 cápsulas de Rocaltrol® de 0,5 µg<br>US$ 179/15 mℓ (1 µg/mℓ) calcitriol solução oral genérica<br>US$ 235,20/15 mℓ (1 µg/mℓ) de |

| | |
|---|---|
| | Rocaltrol® solução oral |

*As cápsulas em gel são melhores, uma vez que as cápsulas convencionais podem ser difíceis de deglutir.

†O calcitriol é reservado para pacientes com elevação persistente do hormônio da paratireoide, apesar da normalização do nível sérico de 25-hidroxivitamina D. A hipercalcemia e a hipercalciúria devem ser evitadas.

‡Se não > 30 ng/mℓ após 10 semanas, excluir má absorção, doença celíaca e abandono do tratamento. Os tratamentos semanais de bronzeamento artificial podem ser usados se a terapia com vitaminas orais falhar ou a mudança para o calcitriol, mais caro, pode ser necessária.

**Tabela 231.3 Preparações de cálcio para tratamento de osteomalacia.**

| PREPARAÇÃO | PERCENTUAL DE CÁLCIO ELEMENTAR | QUANTIDADE DE CÁLCIO ELEMENTAR NA DOSE SUGERIDA | CUSTO POR MÊS DO TRATAMENTO |
|---|---|---|---|
| Comprimidos de 600 mg de carbonato de cálcio | 40 | 4 comprimidos = 960 mg | US$ 5 |
| TUMS® Ultra 1.000 mg (mastigável) | 40 | 2 comprimidos = 800 mg | US$ 5 |
| Citracal® de liberação lenta 1.200 mg (85% carbonato de cálcio e 15% citrato de cálcio) mais 1.000 unidades de vitamina D | | 4 comprimidos = 892 mg | US$ 7 |

**Tabela 231.4 Preparações de fosfato para tratamento da osteomalacia nos EUA.**

| PREPARAÇÃO | CONTEÚDO DE FÓSFORO (mg/cap. ou comp.) | CONTEÚDO DE SÓDIO (mEq/cap. ou comp.) | CONTEÚDO DE POTÁSSIO (mEq/cap. ou comp.) | QUANTIDADE QUE CONTÉM1 g DE FÓSFORO ELEMENTAR | CUSTO |
|---|---|---|---|---|---|
| Neutra-Phos® | 250 | 7 | 7 | 4 caps.* | |
| Phos-NaK® | 250 | 7 | 7 | 4 sachês* | US$ 39/100 sachês |
| Neutra-Phos-K® | 250 | 0 | 14 | 4 caps.* | |
| K-Phos® Neutro | 250 | 13 | 1,1 | 4 comprimidos | US$ 72/100 comprimidos |
| K-Phos® Original | 114 | 0 | 3,7 | 9 comprimidos | US$ 52/100 comprimidos |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Phospha® 250 Neutral | 250 | 13 | 1,1 | 4 comprimidos | US$ 91/100 comprimidos |
| K-Phos® No 2 | 250 | 5,8 | 2,3 | 4 comprimidos | US$ 99/100 comprimidos |

*Cada cápsula é reconstituída com pelo menos 75 mℓ de água, suco de fruta ou refrigerante tipo cola. A cápsula ou sachê de dose unitária contém o concentrado em pó e não deve ser engolido sem diluir. As preparações em pó são mais baratas. cap. = cápsula; comp. = comprimido.

## PREVENÇÃO

O raquitismo nutricional e a osteomalacia são comuns em populações de pele escura e migrantes, e sua incidência global está aumentando em decorrência de mudanças na demografia da população, falhas em políticas de prevenção e estratégias de implementação inadequadas. As populações de alto risco requerem suplementação vitalícia e fortificação alimentar com vitamina D ou cálcio. As orientações sobre a suplementação de vitamina D devem ajudar a prevenir a osteomalacia causada pela deficiência de vitamina D, mas isso tem se mostrado difícil porque os suplementos de venda livre de rotina podem ser insuficientes e a adesão aos suplementos nutricionais é pequena. A dosagem ideal de suplementação de vitamina D não está clara, mas a maioria dos problemas ósseos e minerais são evitados por 50 mil unidades de colecalciferol administradas uma vez por mês (ou 1.600 a 2.000 unidades por dia). Exceções notáveis ocorrem em pacientes com doença celíaca, cirurgia gástrica ou derivação para obesidade, que geralmente requerem quantidades muito maiores (Tabela 231.2). Em pacientes com osteomalacia decorrente de hipofosfatemia, a necessidade de suplementação de fósforo pode ser vitalícia (Tabela 231.4).

## PROGNÓSTICO

A resposta ao tratamento adequado na maioria das formas de osteomalacia costuma ser excelente. As melhorias na dor óssea e na fraqueza muscular geralmente ocorrem em 2 ou 3 meses e a cura das lesões esqueléticas em 6 a 18 meses. Dependendo da quantidade de excesso de matriz osteoide, as determinações repetidas da densidade mineral óssea podem mostrar ganhos de até 20% na coluna lombar e no fêmur proximal total. No entanto, a densidade óssea na diáfise radial pode não melhorar em razão de perda irreversível de osso cortical resultante do hiperparatireoidismo secundário prolongado. Além disso, se houver diminuição do volume ósseo, além do excesso de matriz osteoide, a recuperação do esqueleto pode ser incompleta, resultando em osteoporose residual. No entanto, deve-se ter muito cuidado antes de adicionar um agente antirreabsorção. A adição de medicamentos para a osteoporose deve aguardar a normalização da atividade sérica de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. A melhora da densidade óssea com o tratamento da osteomalacia pode continuar por até 1 ano.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-GFG23 antibody in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1383-1393.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allgrove J, Shaw NJ. A practical approach to vitamin D deficiency and rickets. *Endocr Dev*. 2015;28:119-133.
2. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66: 179-207.
3. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, et al. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37:84-98.
4. Uday S, Hogler W. Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:293-302.
5. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-19.
6. Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:398-416.
7. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1987-1998.

7b. Fukumoto S. FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment. *J Mol Endocrinol*. 2021;66:R57-R65.

8. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2017;122:4-17.
9. Reid IR. Vitamin D effect on bone mineral density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:935-945.
10. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, et al. X-linked hypophosphatemia: management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*. 2019;86:731-738.

10b. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:128-142.

11. El-Maouche D, Sadowski SM, Papdakis GZ, et al. 68Ga-DOTATATE for tumor localization in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3575-3581.

11b. Carpenter TO, Miller PD, Weber TJ, et al. OR29-06 Burosumab improves biochemical, skeletal, and clinical features of tumor-induced osteomalacia syndrome. *J Endocr Soc*. 2020;4:OR29-06.

11c. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2021;36:627-635.

# 232

# GLÂNDULAS PARATIREOIDES, HIPERCALCEMIA E HIPOCALCEMIA

RAJESH V. THAKKER

## METABOLISMO DO CÁLCIO

Um corpo adulto saudável tem um total de 1 kg de cálcio; cerca de 99% deste estão presentes na estrutura cristalina do mineral ósseo e menos de 1% está na forma solúvel nos compartimentos dos líquidos extracelular e intracelular. No compartimento do líquido extracelular (LEC), cerca de metade do cálcio total é ionizado e o restante é principalmente ligado à albumina ou complexado com contraíons. O cálcio ionizado no LEC desempenha um papel importante em muitas vias fisiológicas, incluindo contração muscular, secreção de neurotransmissores e hormônios, e vias de coagulação. As concentrações de cálcio sérico ionizado variam de 4,65 a 5,25 mg/dℓ (1,16 a 1,31 mmol/ℓ), e a concentração de cálcio sérico total varia de 8,5 a 10,5 mg/dℓ (2,12 a 2,62 mmol/ℓ).[1] No entanto, a proporção usual de 2:1 do cálcio total para o ionizado pode ser alterada por distúrbios como acidose metabólica, que reduz a ligação do cálcio por proteínas, ou por mudanças na concentração de proteínas, causadas por cirrose, desidratação, estase venosa ou mieloma múltiplo. Em vista disso, as concentrações de cálcio sérico total são ajustadas/"corrigidas" para uma concentração de albumina de referência: o valor real do cálcio sérico total é ajustado adicionando ou subtraindo 0,8 mg/dℓ (0,016 mmol/ℓ) para cada 1 g/dℓ (1 g/ℓ) de albumina abaixo ou acima de uma concentração de albumina de referência de 4 g/dℓ (40 g/ℓ), respectivamente.

O controle do cálcio corporal envolve o equilíbrio entre as quantidades que são absorvidas do intestino, depositadas no osso e nas células e excretadas pelos rins (Figura 232.1). Esse equilíbrio delicado, envolvendo três órgãos, está principalmente sob o controle do hormônio da paratireoide (PTH), que é sintetizado e secretado pelas glândulas paratireoides. A hipocalcemia leva à secreção aumentada de PTH, enquanto a hipercalcemia resulta em secreção diminuída de PTH. A regulação do cálcio extracelular ocorre por meio de interações complexas (Figura 232.2) nos órgãos-alvo do principal hormônio regulador do cálcio (PTH) e vitamina D e seus metabólitos ativos, 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$-vitamina D).

## GLÂNDULAS PARATIREOIDES, HORMÔNIO DA PARATIREOIDE, GENE *PTH* E AÇÕES DO HORMÔNIO DA PARATIREOIDE

### Glândulas paratireoides

Geralmente, há quatro glândulas paratireoides, localizadas próximo aos polos superior e inferior dos lobos da glândula tireoide. As paratireoides superiores são derivadas da endoderme da quarta bolsa faríngea embrionária, e as paratireoides inferiores são derivadas com o timo da endoderme da terceira bolsa faríngea. As glândulas paratireoides extras são comumente encontradas em locais aberrantes ao longo desse caminho de migração e, também, dentro do timo e da tireoide. As células da paratireoide expressam um receptor acoplado à proteína G (GPCR), conhecido como *receptor sensível ao cálcio* (CaSR), que detecta mudanças no cálcio extracelular e leva a alterações nas secreções de PTH.[2,3] Por exemplo, a ativação do CaSR, que também é expresso nas células tubulares renais como resultado de concentrações elevadas de cálcio extracelular, causa a estimulação dependente da proteína G da atividade da fosfolipase C por meio de Gαq e Gα11, o que leva ao acúmulo de inositol 1,4,5-trisfosfato e aumento das concentrações intracelulares de cálcio. Essas alterações, por sua vez, levam à redução das concentrações circulantes de PTH e ao aumento da excreção urinária de cálcio. Os distúrbios das glândulas paratireoides podem causar hipercalcemia ou hipocalcemia, e podem ser classificados de acordo como surjam a partir de um excesso de PTH, sua deficiência ou insensibilidade aos seus efeitos (Tabela 232.1; Figura 232.2).

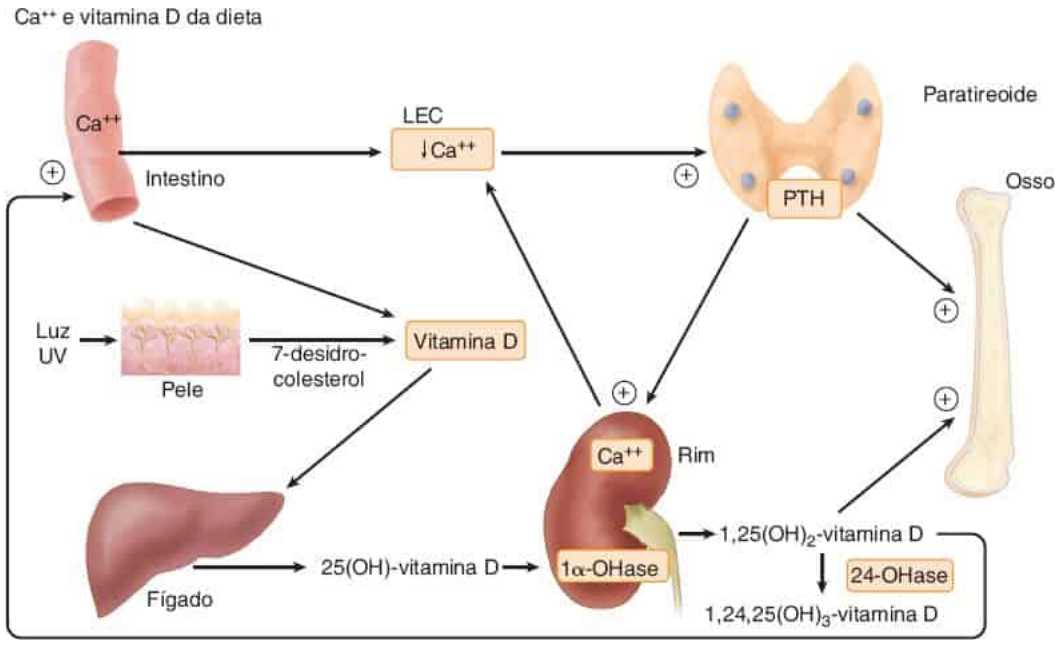


**FIGURA 232.1 Regulação do cálcio ($Ca^{2+}$) do líquido extracelular (LEC) pela ação do hormônio da paratireoide (PTH) nos rins, ossos e intestino.** A diminuição do $Ca^{2+}$ no LCE é detectada pelo receptor sensível ao cálcio (Figura 232.2), levando a aumento na secreção de PTH e redução na degradação do PTH. O PTH circulante aumentado atua, de forma predominante, diretamente nos rins e nos ossos que apresentam o receptor de PTH (PTHR) (Figura 232.2). Os efeitos esqueléticos do PTH são aumentar (+) a reabsorção óssea osteoclástica. No entanto, como os osteoclastos não têm PTHRs, essa ação é mediada pelos osteoblastos, que têm PTHRs e, em resposta, liberam citocinas e fatores que, por sua vez, ativam os osteoclastos. No rim, o PTH estimula (+) a 1α-hidroxilase (1α-OHase) para aumentar a conversão de 25-hidroxivitamina D [25(OH)-vitamina D] no metabólito ativo 1,25-di-hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2$-vitamina D]. Além disso, o PTH aumenta (+) a reabsorção de $Ca^{2+}$ do túbulo distal renal e inibe a reabsorção de fosfato do túbulo proximal, levando a hipercalcemia e hipofosfatemia. O PTH também inibe a atividade do contratransportador $Na^+/K^+$, $H^+$ e a reabsorção de bicarbonato, causando uma leve acidose hiperclorêmica. A $1,25(OH)_2$-vitamina D elevada atua no intestino para aumentar (+) a absorção de cálcio e fosfato da dieta. É importante notar que o PTH não parece ter uma ação direta no intestino. Assim, em resposta à hipocalcemia e ao aumento da secreção de PTH, todas essas ações diretas e indiretas do PTH no rim, osso e intestino ajudarão a aumentar o $Ca^{2+}$ do LEC que, por sua vez, atuará por meio do receptor sensível ao cálcio para diminuir a secreção de PTH. (De Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner HH. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

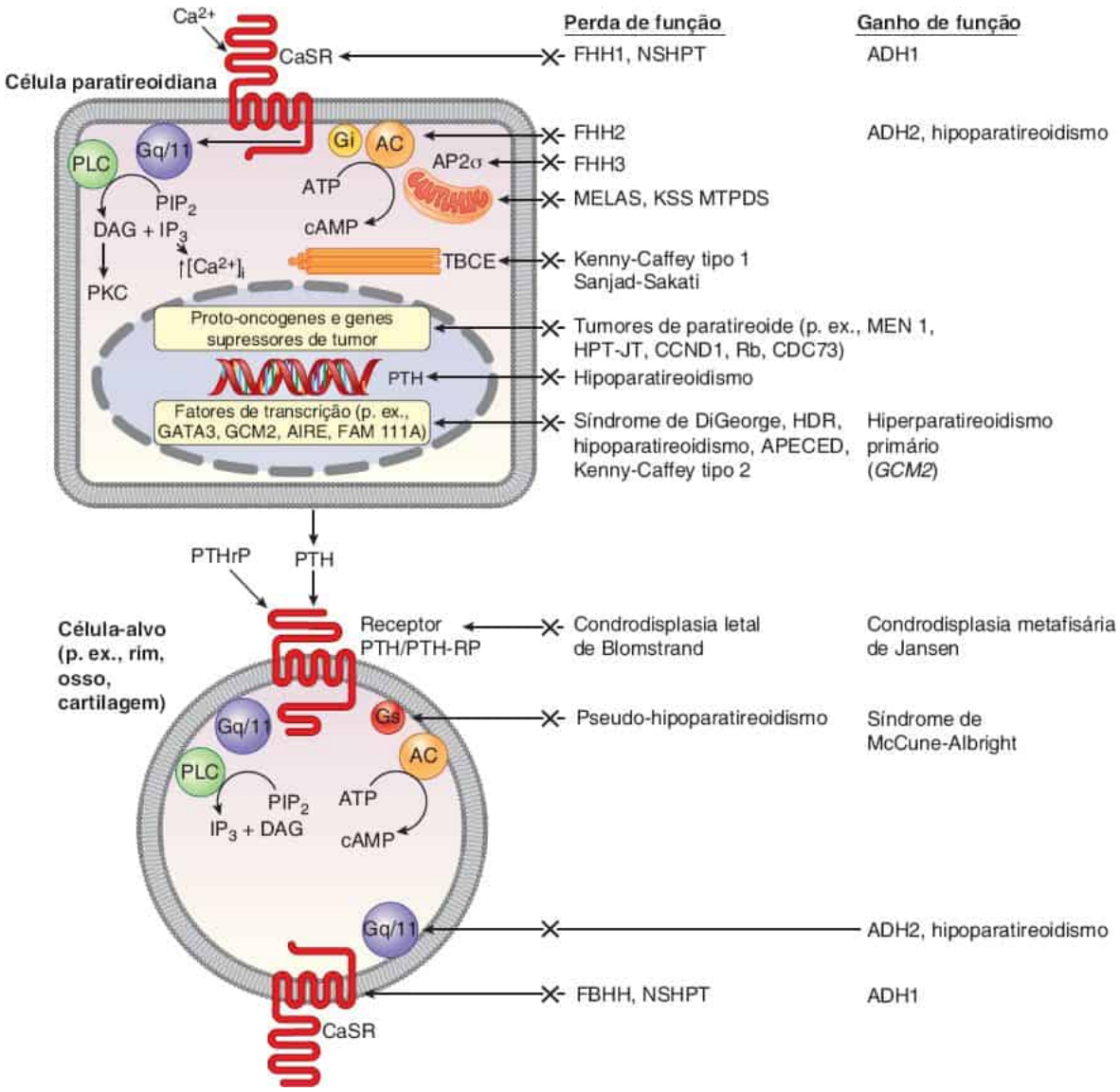


**FIGURA 232.2 Representação esquemática de alguns dos componentes envolvidos na homeostase do cálcio.** As alterações no cálcio extracelular são detectadas pelo receptor sensível ao cálcio (CaSR), que é um receptor acoplado à proteína G de 1.078 aminoácidos. O receptor PTH/PTH-RP, que medeia as ações de PTH e PTH-RP, também é um receptor acoplado à proteína G. Assim, $Ca^{2+}$, PTH e PTH-RP envolvem vias de sinalização acopladas à proteína G, e a interação com seus receptores específicos pode levar à ativação de Gs, Gi e Gq/α11, respectivamente. A Gs estimula a adenilciclase (AC), que catalisa a formação de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). A Gi inibe a atividade AC. O cAMP estimula a proteinoquinase A (PKA), que fosforila substratos específicos para células. A ativação de Gq/α11 estimula a fosfolipase C (PLC), que catalisa a hidrólise do difosfoinositol ($PIP_2$) em trifosfoinositol ($IP_3$), que aumenta o cálcio intracelular e o diacilglicerol (DAG), ativando a proteinoquinase C (PKC). Esses sinais proximais modulam as vias a jusante, que resultam em efeitos fisiológicos específicos. As mutações de perda e ganho de função em vários genes, mostradas com seus respectivos locais de ação à direita, foram identificadas em distúrbios específicos da homeostase do cálcio (ver também Tabela 232.1). (De Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that

affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

## Hormônio da paratireoide e o gene *PTH*

O PTH é um peptídio de 84 aminoácidos codificado pelo gene *PTH*, localizado no cromossomo 11p15. O peptídio PTH maduro é secretado pelas células principais da paratireoide como um peptídio de 84 aminoácidos; entretanto, quando o mRNA do *PTH* é traduzido pela primeira vez, é como se fosse um peptídio pré-pró-PTH. A sequência "pré" consiste em um peptídio sinal de 25 aminoácidos (sequência líder), que é responsável por direcionar o peptídio nascente para o retículo endoplasmático, para ser embalado para secreção da célula. A sequência "pró" tem 6 aminoácidos de comprimento e, embora sua função seja menos bem definida do que a da sequência "pré", também é essencial para o processamento e a secreção corretos do PTH. Depois que o peptídio PTH maduro de 84 aminoácidos é secretado pela célula da paratireoide, ele é eliminado da circulação com meia-vida curta de cerca de 2 minutos, por captação hepática não saturável e excreção renal.

## Ações do hormônio da paratireoide

O PTH compartilha um receptor com o peptídio relacionado ao PTH (PTH-RP); este receptor PTH/PTH-RP (Figura 232.2) é membro de um subgrupo da família de receptores acoplados à proteína G. Os receptores PTH/PTH-RP são expressos nos rins e nos ossos, nos quais o PTH é seu agonista predominante e, portanto, o PTH atua diretamente nas células renais e ósseas e indiretamente nas células intestinais (Figura 232.1) para aumentar a reabsorção renal de cálcio, liberar o cálcio armazenado nos ossos para o LEC e aumentar a absorção intestinal de cálcio, respectivamente. A expressão do receptor PTH/PTH-RP também ocorre em cérebro, coração, pele, pulmão, fígado e testículos, onde medeia as ações do PTH-RP. As mutações envolvendo os genes que codificam essas proteínas e esses receptores nessa via reguladora do cálcio (Figura 232.2) estão associadas a distúrbios hipercalcêmicos e hipocalcêmicos (Tabela 232.1).

**Tabela 232.1** **Doenças das glândulas paratireoides e suas localizações cromossômicas.**

| ANORMALIDADE METABÓLICA | DOENÇA | HERANÇA | GENE/PRODUTO GÊNICO | LOCAL CROMOSSÔMICO |
|---|---|---|---|---|
| **HIPERCALCEMIA** | | | | |
| | Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 | Autossômica dominante | Menin | 11q13 |
| | Neoplasia endócrina múltipla tipos 2 e 3 | Autossômica dominante | *RET* | 10q11.2 |
| | Neoplasia endócrina múltipla tipo 4 | Autossômica dominante | *CDNK1B* | 12p13.1 |
| | Hiperparatireoidismo hereditário e tumores de mandíbula (HPT-JT) | Autossômica dominante | *CDC73*<br>Parafibromina | 1q31.2 |
| | Hiperparatireoidismo familiar isolado | Autossômica dominante | Menin, *CDC73*, *CaSR*<br>*GCMB* | 11q13, 1q31.2, 3q21.1, 6p24.2 |
| | Hiperparatireoidismo esporádico | Esporádica | *PRAD1/CCND1, PTH*<br>Retinoblastoma | 11q13, 11p15<br>13q14<br>1p32-pter |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Desconhecido | |
| | Carcinoma de paratireoide | Autossômica dominante ou esporádica | Parafibromina<br>Retinoblastoma | 1q31.2<br>13q14 |
| | Hipercalcemia benigna familiar (FBH)<br>FBH1<br>FBH2<br>FBH3 | Autossômica dominante<br>Autossômica dominante<br>Autossômica dominante | *CaSR*<br>Gα11<br>*AP2S1* | 3q21.1<br>19p13<br>19q13 |
| | Hiperparatireoidismo grave neonatal (NSHPT) | Autossômica dominante ou esporádica | *CaSR* | 3q21.1 |
| | Doença de Jansen | Autossômica dominante | Receptor PTHR/PTH-RP | 3p21.3 |
| | Síndrome de Williams | Autossômica dominante | *Elastin, LIMK* (e outros genes) | 7q11.23 |
| | Hipercalcemia infantil | Autossômica recessiva | *CYP24A* | 20q13.2-q13.3 |
| | Síndrome de McCune-Albright | Mutações durante o desenvolvimento embrionário inicial? | Gsα | 20q13.3 |
| **HIPOCALCEMIA** | | | | |
| | Hipoparatireoidismo isolado | Autossômica dominante<br>Autossômica recessiva<br>Recessiva ligado ao X | *PTH, GCMB*<br>*PTH, GCMB*<br>*SOX3* | 11p15*<br>11p15*, 6p24.2<br>Xq26-27 |
| | Hipocalcemia autossômica dominante tipo 1 (ADH1) | Autossômica dominante | *CaSR* | 3q21.1 |
| | Hipocalcemia autossômica dominante tipo 2 (ADH2) | Autossômica dominante | *Gα11* | 19p13 |
| | Hipoparatireoidismo associado à síndrome autoimune | Autossômica recessiva | *AIRE-1* | 21q22.3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| poliglandular (APECED) | | | |
| Hipoparatireoidismo associado a Kearns-Sayre e MELAS | Materna | Genoma mitocondrial | |
| Hipoparatireoidismo associado a síndromes congênitas complexas | | | |
| Síndrome de DiGeorge tipo 1 | Autossômica dominante | *TBX1* | 22q11.2 |
| Síndrome de DiGeorge tipo 2 | Autossômica dominante | *NEBL* | 10p14.p13 |
| Síndrome HDR | Autossômica dominante | *GATA3* | 10p15 |
| Condrodisplasia letal de Blomstrand | Autossômica recessiva | PTHR/receptor PTH-RP | 3p21.3 |
| Síndrome de Kenney-Caffey tipo 1, síndrome de Sanjad-Sakati | Autossômica dominante | *TBCE* | 1q42.3 |
| Síndrome de Kenney-Caffey tipo 2 | Autossômica recessiva | *FAMIIA* | 11q12.1 |
| Síndrome de Barakat | Autossômica recessiva† | Desconhecido | ? |
| Linfedema | Autossômica recessiva | Desconhecido | ? |
| Nefropatia, surdez nervosa | Autossômica dominante† | Desconhecido | ? |
| Surdez nervosa sem displasia renal | Autossômica dominante | Desconhecido | ? |
| Pseudo-hipoparatireoidismo (tipo 1a) | Autossômica dominante com impressão paterna | *GNAS éxons 1 a 3* | 20q13.3 |
| Pseudo-hipoparatireoidismo (tipo 1b) | Autossômica dominante com impressão paterna | *Deleção a montante de GNAS* | 20q13.3 |

HDR = hipoparatireoidismo, surdez e displasia renal; MELAS = encefalopatia mitocondrial, episódios semelhantes a AVE e acidose láctica; ? = local desconhecido.

*Mutações do gene PTH são identificadas apenas em algumas famílias.
†Herança mais provável.

### Ações renais

O cálcio é absorvido pelos rins em vários locais e por diferentes mecanismos, que incluem o transporte paracelular passivo ou transcelular ativo, ao longo do túbulo renal. As ações renais do PTH são (1) estimular a atividade da 1α-hidroxilase da célula tubular proximal; (2) aumentar a reabsorção de cálcio pelas células do túbulo distal, conectando os túbulos e a espessa alça ascendente de Henle (TAL); e (3) inibir a reabsorção de fosfato pelas células tubulares proximais (Figura 232.1). O PTH aumenta a formação de $1,25(OH)_2$-vitamina D biologicamente ativa a partir de seu precursor 25(OH)-D, estimulando a atividade da 1α-hidroxilase renal e inibindo a 24-hidroxilase, que metaboliza $1,25(OH)_2$-vitamina D para a forma inativa $24,25(OH)_2$-vitamina D (Figura 232.1). O PTH regula a reabsorção de cálcio pelas células tubulares distais, regulando positivamente a expressão do potencial receptor transitório vaniloide 5 (TRPV5), promovendo a entrada de cálcio na célula e aumentando a expressão de calbindina-D28K para aumentar a reabsorção transcelular de cálcio por meio do aumento da proteção de íons $Ca^{2+}$ subapicais. Na TAL, o PTH pode aumentar o transporte transcelular ativo de cálcio, bem como o transporte paracelular de cálcio, majorando o gradiente de voltagem transepitelial. O transporte de fosfato nas células tubulares proximais é mediado pelos cotransportadores de fosfato de sódio da membrana luminal 2a e 2c (NPT2a e NPT2c), e as ações do PTH levam à internalização e degradação de NPT2a e NPT2c, resultando na diminuição da reabsorção de fosfato.

### Ações esqueléticas

O PTH atua diretamente nos osteoblastos e indiretamente nos osteoclastos para elevar seu número e atividade, aumentando a renovação óssea e a liberação do cálcio armazenado. Assim, o PTH aumenta o tamanho do conjunto de precursores de osteoblastos, aumenta a atividade de formação óssea de osteoblastos maduros e estimula os osteoblastos a liberar citocinas, como o fator estimulador de colônias 1 e o receptor ativador do fator nuclear-κB (NF-κB) ligante (RANKL), que estimulam a formação de novos osteoclastos e ativam os osteoclastos maduros. O PTH também inibe a produção de osteoprotegerina (OPG) pelos osteoblastos, que é um receptor-chamariz solúvel para RANKL, que inibe o desenvolvimento de osteoclastos. O transporte de cálcio envolve TRPV4 e TRPV5 nas células ósseas; o TRPV4 regula as concentrações intracelulares de cálcio em osteoblastos e osteoclastos, enquanto o TRPV5, expresso em osteoclastos, participa da remoção da matriz mineral óssea. O resultado líquido das elevações persistentes do PTH está ligado a um aumento na atividade dos osteoclastos mais do que na atividade dos osteoblastos, liberando, assim, os estoques de cálcio para o LEC (Figura 232.1).

### Ações intestinais

O cálcio é absorvido por todo o intestino por vias paracelulares passivas e vias transcelulares ativas, que envolvem TRPV6 e calbindina D9K. O PTH exerce ações indiretas na absorção intestinal de cálcio, aumentando as concentrações circulantes de $1,25(OH)_2$-vitamina D (Figura 232.1). As concentrações aumentadas de $1,25(OH)_2$-vitamina D aumentam a expressão de TRPV6, o que facilita a entrada aumentada de cálcio na célula a partir do lúmen e a expressão de calbindina citosólica D9K, facilitando o transporte transcelular de cálcio.

## HIPERCALCEMIA

### DEFINIÇÃO

A *hipercalcemia* é definida como uma concentração de cálcio sérico superior a 2 desvios padrões (DP) acima da média normal, e isso geralmente é um cálcio sérico total acima de 10,5 mg/dℓ (2,62 mmol/ℓ) e um cálcio sérico ionizado acima de 5,25 mg/dℓ (1,31 mmol/ℓ). Não existe um sistema de classificação formal para definir a gravidade da hipercalcemia, mas a hipercalcemia leve, moderada e grave é geralmente considerada para concentrações de cálcio sérico total inferiores a 12 mg/dℓ (3 mmol/ℓ), entre 12 e 14 mg/dℓ (3 a 3,5 mmol/ℓ) e superior a 14 mg/dℓ (3,50 mmol/ℓ), respectivamente.

## BIOPATOLOGIA

A hipercalcemia pode surgir por um de três mecanismos: aumento da reabsorção óssea, aumento da absorção gastrintestinal de cálcio e diminuição da excreção renal de cálcio (Figura 232.1). Por exemplo, as metástases ósseas líticas causam aumento da reabsorção óssea; os diuréticos tiazídicos levam à diminuição da excreção de cálcio; e o PTH excessivo aumentará direta ou indiretamente a produção de 1,25$(OH)_2$-vitamina D, estimulará a reabsorção óssea e a absorção de cálcio do intestino e dos túbulos renais. As causas da hipercalcemia podem ser classificadas de acordo com as concentrações séricas de PTH elevadas (ou seja, hiperparatireoidismo primário ou terciário decorrente de tumores da paratireoide) ou reduzidas (em razão de produção excessiva de PTH-RP por câncer; defeito no receptor de PTH, por exemplo, o receptor de PTH/PTH-RP; produção em excesso de mediadores a jusante, por exemplo, 1,25$(OH)_2$-vitamina D; ou ponto de ajuste alterado no receptor de detecção de cálcio) (Tabela 232.2; Figura 232.2). O hiperparatireoidismo primário e malignidade são as causas mais comuns e são responsáveis por mais de 90% dos pacientes com hipercalcemia. Um histórico clínico detalhado e o exame físico geralmente ajudam a diferenciar entre esses dois diagnósticos. No hiperparatireoidismo primário, a hipercalcemia é frequentemente menor que 12 mg/dℓ (3 mmol/ℓ), assintomática e pode estar presente por meses ou anos. Se sintomas, como nefrolitíase, forem observados, eles geralmente estarão presentes por vários meses. No entanto, na malignidade, os pacientes geralmente estão gravemente enfermos, frequentemente com sintomas neurológicos; a hipercalcemia é superior a 12 mg/dℓ (3 mmol/ℓ); e o câncer (p. ex., pulmão, mama ou mieloma) é frequentemente aparente. A hipercalcemia por outras causas que não o hiperparatireoidismo primário ou malignidade também pode ocorrer (Tabela 232.2) e uma história detalhada (p. ex., para ingestão de vitamina D, medicamentos, doença renal) e exame (p. ex., para tireotoxicose, doença adrenal, doenças granulomatosas), juntamente com investigações apropriadas (Tabela 232.3; Figura 232.3),[4] são essenciais para estabelecer o diagnóstico.

| Tabela 232.2 | Causas de hipercalcemia. |
|---|---|

| |
|---|
| **NÍVEIS ELEVADOS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE** |
| Hiperparatireoidismo primário* (adenoma, hiperplasia ou carcinoma): não familiar ou familiar (p. ex., NEM 1, NEM 2, HPT-JT, HFI) |
| Hiperparatireoidismo terciário (hiperplasia ou adenoma na insuficiência renal crônica) |
| **NÍVEIS BAIXOS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE** |
| Malignidade* |
| Primária |
| • Peptídio relacionado ao hormônio da paratireoide (PTH-RP): carcinoma de pulmão, esôfago, célula renal, ovário e bexiga |
| • Excesso de produção de 1,25$(OH)_2$-vitamina D (linfoma) |
| Secundária |
| • Metástases ósseas líticas* (mieloma múltiplo* e carcinoma de mama*) |
| • Outra localização, fatores ectópicos (p. ex., citocinas) |
| Excesso de vitamina D |
| Toxicidade exógena da vitamina D pelo composto D original, 25$(OH)_2$-vitamina $D_3$ ou 1,25$(OH)_2$-vitamina $D_3$ em preparações de vitaminas, óleo de fígado de bacalhau, medicamentos fitoterápicos |
| Produção endógena de 25(OH)-vitamina $D_3$ – síndrome de Williams |
| Produção endógena de 1,25$(OH)_2$-vitamina $D_3$, por exemplo, distúrbios granulomatosos (sarcoidose, HIV, TB, histoplasmose, coccidioidomicose, hanseníase), linfoma e hipercalcemia infantil |
| Fármacos |
| Diuréticos tiazídicos |

| |
|---|
| Lítio |
| Nutrição parenteral total |
| Estrogênios/antiestrogênios, testosterona |
| Síndrome do leite-álcali |
| Toxicidade da vitamina A |
| Intoxicação por alumínio (na insuficiência renal crônica) |
| Aminofilina |
| Doenças endócrinas não paratireoides |
| Tireotoxicose |
| Feocromocitoma |
| Insuficiência adrenal aguda |
| Tumor produtor de hormônio polipeptídico intestinal vasoativo (VIPoma) |
| Imobilização |
| **NÍVEIS INADEQUADOS DO HORMÔNIO DA PARATIREOIDE DECORRENTES DE ALTERAÇÃO DO PONTO DE AJUSTE** |
| Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (FBH ou FHH) tipos 1 a 3 |

*Causas mais comuns.

HFI = hiperparatireoidismo familiar isolado; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HPT-JT = hiperparatireoidismo com tumores de mandíbula; NEM = neoplasia endócrina múltipla; TB = tuberculose.

| **Tabela 232.3** | **Investigações preliminares para hipercalcemia.** |
|---|---|
| **SANGUE** | |
| × 2 a 3 estimativas de cálcio sérico, fosfato, albumina, ureia e eletrólitos, creatinina, fosfatase alcalina, testes de função hepática | |
| Hormônio da paratireoide | |
| Hemograma completo | |
| Tira de proteína eletroforética, eletroforese de proteína sérica e imunofixação | |
| 25(OH)-vitamina $D_3$ (e se indicado, 1,25[OH]2-vitamina $D_3$) | |
| Testes de função tireoidiana | |
| Magnésio | |
| Peptídio relacionado ao hormônio da paratireoide (se houver suspeita de malignidade) | |
| **URINA** | |
| × 2 a 3 estimativas de cálcio urinário de 24 h e depuração de creatinina e taxas de depuração | |
| Imagem | |
| Radiografia do tórax | |
| Radiografia das mãos | |
| Ultrassonografia dos rins | |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica da hipercalcemia varia desde uma anormalidade bioquímica leve, assintomática, detectada durante o rastreamento de rotina até uma emergência médica com risco à vida. Em geral, a presença ou a ausência de sintomas se correlaciona com a gravidade e a rapidez do início da hipercalcemia. Assim, os sintomas geralmente não se desenvolvem quando o cálcio sérico está abaixo de 12 mg/dℓ (3 mmol/ℓ) e estão invariavelmente presentes quando a hipercalcemia excede 14 mg/dℓ (3,5 mmol/ℓ). No entanto, existe uma variabilidade considerável e alguns pacientes podem ser sintomáticos, com hipercalcemia leve. Embora existam muitas causas de hipercalcemia (Tabela 232.2), os sinais e sintomas de hipercalcemia são semelhantes, independentemente da etiologia. Na verdade, as manifestações clínicas da hipercalcemia envolvem vários sistemas de órgãos, que incluem os sistemas renal, musculoesquelético, digestório, neurológico e circulatório (Tabela 232.4), e muitos deles foram referidos como "gemidos, murmúrio, dores e cálculos." As investigações devem ser direcionadas a confirmar a presença de hipercalcemia e estabelecer a causa (Tabelas 232.3 e 232.5).

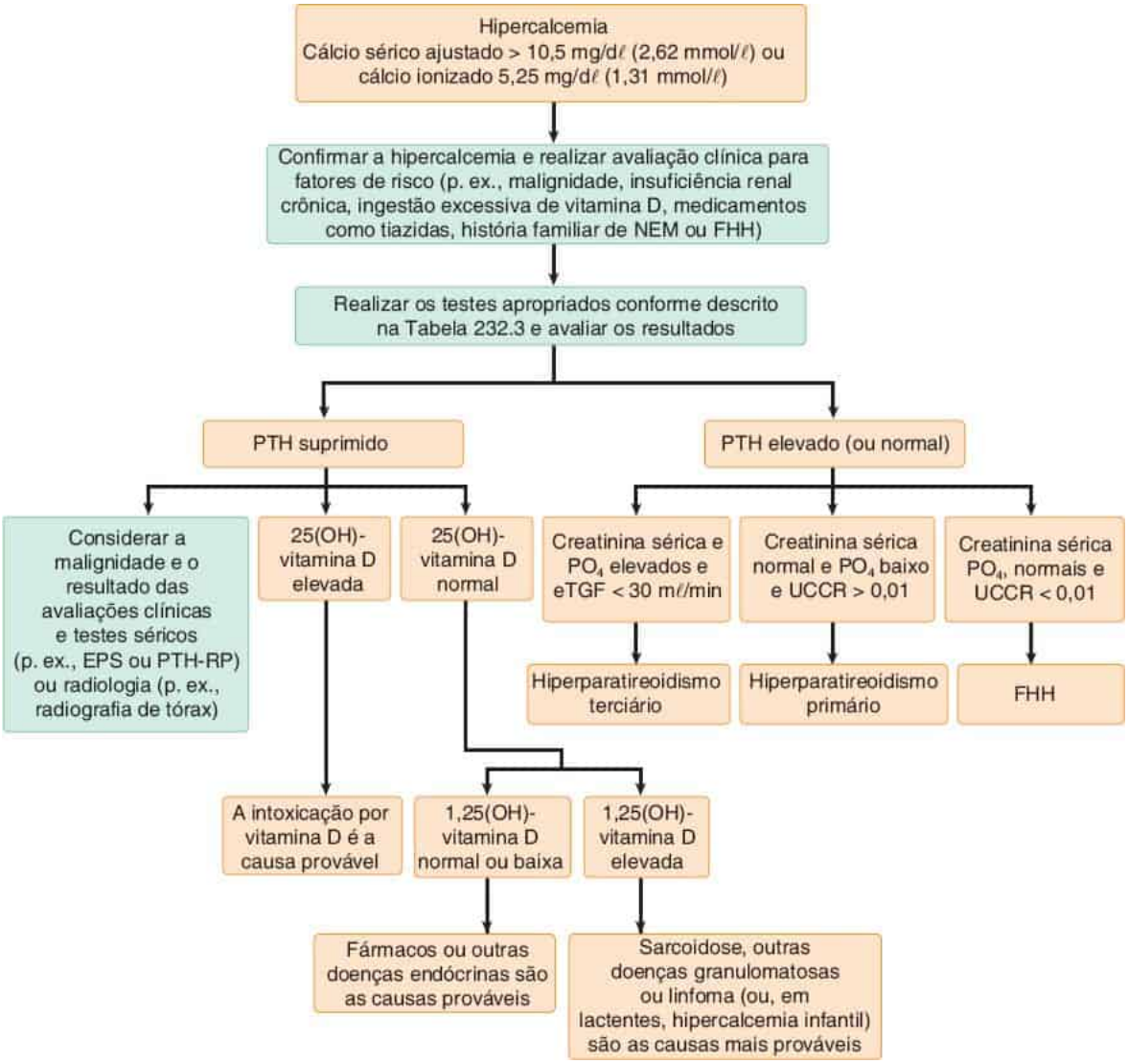


**FIGURA 232.3 Abordagem clínica para investigação das causas da hipercalcemia.** $1,25(OH)_2$-vitamina D = 1,25-di-hidroxivitamina D; 25(OH)-vitamina D = 25-hidroxivitamina D; eTGF = taxa de filtração glomerular estimada; EPS = tira eletroforética (eletroforese de proteínas séricas); FHH = hipercalcemia hipocalciúrica familiar; NEM = neoplasia endócrina múltipla; PTH = hormônio da paratireoide; PTH-RP = peptídio relacionado ao hormônio da paratireoide; UCCR = taxa de depuração de cálcio urinário de 24 horas para depuração de creatinina.

| Tabela 232.4 | Características clínicas da hipercalcemia. |
|---|---|

| |
|---|
| Renais |
| Cálculos (nefrolitíase) e nefrocalcinose, poliúria, polidipsia |
| Musculoesqueléticas |
| Dor óssea, osteopenia, fraturas, fraqueza muscular, especialmente miopatia proximal |
| Gastrintestinais |
| Náuseas, vômitos, falta de apetite, constipação intestinal, úlceras pépticas e pancreatite |
| Neurológicas |
| Cansaço, letargia, incapacidade de concentração, aumento da sonolência, depressão, confusão, coma |
| Cardíacas |
| Bradicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, arritmias, intervalo QT diminuído |

## TRATAMENTO

O tratamento da hipercalcemia depende da gravidade da hipercalcemia e da presença de sintomas.[5] Assim, os pacientes assintomáticos com hipercalcemia leve geralmente não precisam de tratamento urgente, enquanto os pacientes com hipercalcemia grave necessitam de tratamento independentemente dos sintomas, e os pacientes com hipercalcemia moderada necessitam de tratamento urgente se fossem sintomáticos. Antes de instituir o tratamento, é sempre importante considerar as causas subjacentes (Tabela 232.2) e iniciar investigações (Tabela 232.3). Além disso, medicamentos como tiazidas e compostos de vitamina D, que causam hipercalcemia, devem ser descontinuados e, se apropriado, restringir o cálcio na dieta.

O tratamento agudo da hipercalcemia envolve medidas gerais para aumentar a hidratação e a diurese, e medidas específicas com o uso de medicamentos para reduzir o cálcio sérico. A desidratação decorrente de sintomas hipercalcêmicos, como anorexia, náuseas, vômito e poliúria em razão de concentração urinária defeituosa, é muito comum, e os pacientes podem necessitar de 5 a 10 ℓ de cloreto de sódio a 0,9% em um período de 24 a 48 horas. Essa hidratação vigorosa com solução salina normal pode diminuir o cálcio sérico em 1 a 3 mg/dℓ (0,25 a 0,75 mmol/ℓ). A solução salina aumenta a excreção urinária de cálcio, elevando a filtração glomerular e reduzindo a reabsorção tubular renal proximal e distal de cálcio e sódio. Essa diurese salina pode precisar de terapia adjuvante com um diurético de alça (p. ex., furosemida, 10 a 20 mg) conforme necessário para controlar complicações em razão da sobrecarga de volume, especialmente em pacientes idosos e naqueles com função cardiovascular e renal prejudicada. Observe que o uso excessivo de furosemida antes que o volume intravascular tenha sido restaurado com solução salina normal intravenosa pode piorar a hipercalcemia, por exacerbar a depleção de volume. A diurese salina pode levar à hipopotassemia, à hipomagnesemia e ao desequilíbrio eletrolítico, que precisará de correção.

Se a diurese salina não for bem-sucedida, principalmente se a hipercalcemia for muito grave, serão necessárias medidas mais específicas, como diálise ou medicamentos. Os medicamentos de escolha são o pamidronato e o ácido zoledrônico, que são bisfosfonatos potentes, mas não devem ser usados se a hipercalcemia for decorrente de hiperparatireoidismo primário ou terciário. Os tratamentos recomendados são administrar pamidronato (15 a 60 mg, dependendo da concentração de cálcio sérico, em uma única infusão IV ou em doses divididas, dependendo da função renal e respostas, durante 2 a 4 dias; máximo de 90 mg por curso de tratamento) ou ácido zoledrônico (4 mg como uma única infusão IV). Outros bisfosfonatos (p. ex., etidronato e clodronato) e outros agentes, como mitramicina, calcitonina e nitrato de gálio, também foram usados no passado. A terapia com glicocorticoides (p. ex., hidrocortisona, 120 mg/dia em três doses divididas, em adultos) é particularmente eficaz quando a hipercalcemia é mediada pelas ações de 1,25$(OH)_2$-vitamina D, por

exemplo, em doença granulomatosa, linfoma ou mieloma. A diálise com dialisato de cálcio baixo ou zero deve ser considerada se esses tratamentos não forem eficazes ou se o paciente tiver insuficiência renal. Quando o tratamento agudo da hipercalcemia for concluído, o tratamento apropriado para a causa subjacente deve ser realizado.

| Tabela 232.5 | Resumo das diretrizes para cirurgia da paratireoide em pacientes com hiperparatireoidismo primário. |
|---|---|

Cirurgia* recomendada se o paciente atender a qualquer um dos seguintes critérios:

- Cálcio sérico > 1 mg/dℓ (0,25 mmol/ℓ) acima do limite superior do normal
- Qualquer complicação do hiperparatireoidismo primário (p. ex., nefrolitíase, nefrocalcinose ou erosões ósseas de osteíte fibrosa cística)
- Um episódio de hiperparatireoidismo primário agudo com hipercalcemia com risco à vida
- Hipercalciúria acentuada (> 10 mmol/ℓ por 24 h ou > 400 mg/24 h) e aumento do risco de cálculos pela análise bioquímica de risco de cálculos
- Redução significativa na depuração da creatinina (ou seja, < 60 mℓ/min)
- Redução na densidade mineral óssea (ou seja, pontuação T < –2,5, na coluna lombar, quadril total, colo do fêmur ou terço distal do rádio e/ou fratura vertebral anterior)
- Idade < 50 anos

*A cirurgia também é indicada em pacientes para os quais a vigilância médica não é desejada nem possível.

Modificada de Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561-3569.

## HIPERPARATIREOIDISMO

### DEFINIÇÃO

O hiperparatireoidismo é caracterizado por altas concentrações de PTH imunorreativo sérico, e três tipos, referidos como primário, secundário e terciário, são reconhecidos. Os tipos primário e terciário estão associados à hipercalcemia (Tabela 232.2), enquanto o hiperparatireoidismo secundário está associado à hipocalcemia (ver adiante). O hiperparatireoidismo primário geralmente ocorre como uma endocrinopatia não sindrômica isolada e menos comumente como parte de distúrbios sindrômicos complexos, como a neoplasia endócrina múltipla (NEM) e o hiperparatireoidismo com tumores de mandíbula (HPT-JT). As formas sindrômicas e não sindrômicas de hiperparatireoidismo primário também podem ocorrer como doenças hereditárias (ou seja, familiares), geralmente autossômicas dominantes, ou podem ocorrer como doenças não familiares (ou seja, esporádicas). O hiperparatireoidismo terciário geralmente surge em associação com a insuficiência renal crônica.

## Hiperparatireoidismo primário

### EPIDEMIOLOGIA

O hiperparatireoidismo primário, que afeta 3 em cada 1.000 adultos, é uma das duas causas mais comuns de hipercalcemia e é decorrente de secreção excessiva de PTH de um ou mais tumores da paratireoide. Estudos estimam que a prevalência global de tumores da paratireoide seja de 4 milhões. O hiperparatireoidismo primário geralmente ocorre como uma endocrinopatia não sindrômica isolada, entre as idades de 40 e 65 anos, e é três vezes mais comum em mulheres do que em homens.

### BIOPATOLOGIA

Oitenta por cento dos pacientes com hiperparatireoidismo primário terão um adenoma de paratireoide solitário e 15 a 20% dos pacientes terão hiperplasia envolvendo todas as quatro glândulas paratireoides. O carcinoma da paratireoide ocorre em menos de 0,5% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário. As causas subjacentes do hiperparatireoidismo primário são amplamente desconhecidas. No entanto, mais de 10% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário clinicamente não familiar, que ocorre antes dos 45 anos, têm mutação da linhagem germinativa em 1 de 12 genes, incluindo os de NEM 1 (*MEN1*), ciclo de divisão celular 73 (*CDC73*) e CaSR. Além disso, estudos de adenomas da paratireoides esporádicos não familiares demonstraram que 35 a 50% apresentam mutação somática do gene *MEN1*; 15% têm hiperexpressão de ciclina D1; e mais de 85% têm uma anormalidade na via Wnt/betacatenina.[6,7]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Muitos pacientes com hiperparatireoidismo primário são assintomáticos, e a hipercalcemia, geralmente leve, é detectada ao acaso no momento do rastreamento bioquímico por outros motivos.[8] No entanto, é importante observar que quase metade dos pacientes apresenta sintomas neuromusculares sutis, como fadiga e fraqueza, e isso se torna aparente apenas em retrospecto após uma paratireoidectomia bem-sucedida.

A hipercalcemia sintomática (Tabela 232.4) afeta predominantemente os sistemas esquelético, renal e digestório; úlceras pépticas e pancreatite podem se desenvolver. As alterações esqueléticas da osteíte fibrosa cística decorrente de reabsorção subperiosteal das falanges distais, estreitamento das clavículas distais, aparência de sal e pimenta do crânio, cistos ósseos e tumores marrons dos ossos longos são agora identificados em menos de 5% de pacientes. No entanto, a osteopenia, avaliada pela densidade mineral óssea (DMO), ocorre em 25% dos pacientes. A doença por cálculo renal (nefrolitíase e nefrocalcinose) ocorre em 20% dos pacientes e a hipercalciúria ocorre em 30% dos pacientes; o comprometimento renal pode complicar esta doença.

## DIAGNÓSTICO

Na presença de hipercalcemia, o achado de concentrações elevadas de PTH circulante estabelece o diagnóstico, porque o PTH está elevado em aproximadamente 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, que invariavelmente apresentam hipercalcemia (Figura 232.3).[8b] No entanto, é importante certificar-se de que os ensaios imunorradiométricos (IRMA) e imunoquimiluminométricos (ICMA) para PTH estejam sendo usados para medir a molécula intacta, em vez dos radioimunoensaios mais antigos, que não eram tão confiáveis. Os outros únicos distúrbios hipercalcêmicos nos quais o PTH pode ocasionalmente estar elevado são aqueles relacionados à hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (FBH ou FHH), imobilização ou uso de lítio ou tiazídicos (Tabela 232.2). Um histórico cuidadoso e o acesso ao uso de fármacos ajudam a excluir as últimas possibilidades.[9] A hipercalcemia do hiperparatireoidismo primário, ao contrário da malignidade ou da doença granulomatosa, geralmente não é suprimível por um curso de 10 dias de hidrocortisona oral (120 mg/dia administrados em três doses divididas). Esse teste, conhecido como teste de supressão de esteroides, foi usado anteriormente para diferenciar o hiperparatireoidismo primário de outras causas de hipercalcemia; no entanto, com o advento de testes de PTH mais confiáveis, esse teste raramente é utilizado atualmente. Cerca de um terço dos pacientes com hiperparatireoidismo primário têm um nível baixo de fosfato sérico (Figura 232.3) e, nos outros, está na faixa inferior do normal. Além disso, alguns pacientes apresentam um pequeno aumento na concentração de cloreto sérico e diminuição concomitante na concentração de bicarbonato. A atividade da fosfatase alcalina sérica pode estar elevada em alguns pacientes, e a excreção urinária de cálcio está aumentada em 30% dos pacientes. A concentração circulante de $1,25(OH)_2$-vitamina D está elevada em alguns pacientes com hiperparatireoidismo primário, embora não tenha valor diagnóstico porque também está elevada em outros distúrbios hipercalcêmicos, como sarcoidose e linfomas (Figura 232.3). A concentração sérica de 25(OH)-vitamina D está dentro da faixa normal. A varredura densitométrica é útil na detecção de alterações esqueléticas precoces. Os pacientes com hiperparatireoidismo primário desenvolvem densidades minerais ósseas reduzidas (osteopenia) principalmente do osso cortical (p. ex., terço distal do antebraço) em vez do osso esponjoso (p. ex., coluna lombar). Os ossos do quadril, que são uma mistura igual de osso cortical e esponjoso, mostram reduções intermediárias na DMO. No geral, o risco de fraturas ósseas em pacientes com hiperparatireoidismo primário leve é semelhante ao de controles normais compatíveis. No entanto, a paratireoidectomia bem-sucedida leva a um aumento na DMO em um período de 6 a 12 meses, e isso continua por até 10 anos. De fato, as medições de DMO são usadas na avaliação de

pacientes com hiperparatireoidismo primário e na decisão sobre o manejo conservador em oposição ao cirúrgico (Tabela 232.5).

A localização pré-operatória para definir os locais dos tumores da paratireoide pode ser realizada.[10] Os exames não invasivos consistem em ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e cintilografia com tecnécio-99m sestamibi. A cintilografia com sestamibi tornou-se o melhor e mais conveniente teste de localização; pode ser realizado com técnicas de TC (p. ex., tomografia computadorizada por emissão de fóton único [SPECT]) para produzir imagem tridimensional com maior resolução anatômica. É importante notar que há uma incidência apreciável de taxas de falso-positivo com todos os procedimentos de localização não invasivos; portanto, uma confirmação usando dois métodos é preferível. Os testes de localização invasivos consistem em arteriografia e amostragem venosa para PTH nas veias que drenam a região tireoidiana. Esses testes são demorados, caros, difíceis e dependem da habilidade do radiologista. Geralmente esses testes de localização pré-operatórios são indicados para pacientes que já passaram por cirurgia cervical anterior. No entanto, seu papel em pacientes que não foram submetidos à cirurgia anterior ainda não foi estabelecido e, no momento, as preferências e a experiência das equipes médicas, radiológicas e cirúrgicas locais normalmente determinam o uso de procedimentos de amostragem venosa.

## TRATAMENTO

A história natural do hiperparatireoidismo primário na maioria dos pacientes é progredir lentamente ou não progredir. Por exemplo, entre os pacientes assintomáticos, apenas 25% têm doença progressiva, que geralmente se manifesta como diminuição da densidade mineral óssea durante um período de 10 anos. Isso gerou uma controvérsia com relação às indicações para cirurgia, e as diretrizes foram fornecidas pelo Quarto Workshop Internacional (2013) sobre o tratamento do hiperparatireoidismo primário assintomático (Tabela 232.5) e pela American Association of Endocrine Surgeons (AAES).[11] No entanto, essas diretrizes podem não influenciar exclusivamente a decisão a favor ou contra a cirurgia, e uma avaliação cuidadosa e a avaliação dos riscos e benefícios é considerada pela maioria das equipes médicas e cirúrgicas em conjunto com o paciente.

A vigilância ativa é tão boa quanto a paratireoidectomia para pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático A1b e até mesmo pacientes discretamente sintomáticos parecem evoluir bem com o manejo clínico por uma década.[A1c] Os pacientes que não são submetidos à paratireoidectomia (p. ex., aqueles com hiperparatireoidismo primário assintomático) devem ser avaliados clinicamente e também monitorados para cálcio sérico, creatinina e taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em intervalos de 12 meses; DMO em três locais, em intervalos de 1 a 3 anos com raios X, ou avaliação de fratura vertebral da coluna vertebral se houver perda de altura ou dor nas costas e se houver suspeita de nefrolitíase, avaliações apropriadas de coleta de urina de 24 horas e imagens renais.[5] Além disso, as seguintes diretrizes médicas são recomendadas para pacientes com hiperparatireoidismo primário.[12] Primeiro, eles devem evitar a desidratação e permanecer ambulantes. Em segundo lugar, a deficiência de vitamina D deve ser corrigida e a 25-hidroxivitamina D sérica deve ser mantida acima de 50 nmol/ℓ. Terceiro, a ingestão alimentar de cálcio deve ser normal; limitar a ingestão alimentar não é recomendado. Quarto, os diuréticos tiazídicos e os remédios fitoterápicos e tônicos, que possam conter vitamina D ou vitamina A, devem ser evitados. Os medicamentos que têm sido usados para o tratamento do hiperparatireoidismo primário incluem fosfato oral, estrogênios ou moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) em mulheres na pós-menopausa; bisfosfonatos; e o calcimimético cinacalcete. O fosfato não é usado em razão da preocupação de que possa promover a calcificação ectópica dos tecidos moles. Os estrogênios e SERMs (p. ex., raloxifeno) aumentam a densidade óssea em mulheres na pós-menopausa com hiperparatireoidismo primário, mas eles têm apenas pequenos efeitos nas concentrações séricas de cálcio e PTH. Os bisfosfonatos (p. ex., alendronato) inibem a reabsorção óssea e melhoram a DMO na coluna lombar, sem alterar as concentrações séricas de cálcio e PTH. O colecalciferol em altas doses diárias (70 mg ou 2.800 U) também pode diminuir o PTH e melhorar a densidade óssea quando usado por 6 meses antes e após a paratireoidectomia.[A1] No entanto, esses efeitos não são sustentados. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o cinacalcete foi eficaz na redução das concentrações séricas de cálcio para valores normais, com reduções

modestas nos níveis de PTH em pacientes com hiperparatireoidismo primário.[A2] Esses efeitos foram mantidos com tratamento a longo prazo, sem efeitos adversos relevantes. No entanto, a DMO nos pacientes tratados permaneceu inalterada, embora tenha havido redução nos marcadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea. O uso de cinacalcete é aprovado para pacientes adultos (maiores de 18 anos), que tenham hipercalcemia grave decorrente do hiperparatireoidismo primário e não possam se submeter à paratireoidectomia, ou tenham hipercalcemia decorrente de carcinoma de paratireoide inoperável, ou estejam em diálise por hiperparatireoidismo. O uso desses fármacos deve ser ditado pelos objetivos do tratamento. Por exemplo, a terapia com bisfosfonatos deve ser escolhida se o objetivo for aumentar a DMO, e cinacalcete deve ser escolhido se o objetivo for reduzir as concentrações de cálcio sérico. Foi relatado que o uso combinado de cinacalcete e alendronato, por um estudo, normaliza a hipercalcemia e melhora a DMO em pacientes com hiperparatireoidismo primário.

A paratireoidectomia, que é a cura definitiva, é um procedimento geralmente bem-sucedido e seguro se realizada por um cirurgião experiente. Também houve grandes avanços na cirurgia que facilitaram uma abordagem cirúrgica a ser realizada sob anestesia local, em oposição à geral. Um exemplo disso é o uso de paratireoidectomia minimamente invasiva (MIP) em paciente com doença da glândula, que foi localizada com sucesso pelo uso combinado de cintilografia de sestamibi e ultrassonografia. A cirurgia é recomendada para pacientes sintomáticos e para aqueles que apresentam complicações esqueléticas e renais (Tabela 232.5). As complicações da cirurgia da paratireoide incluem danos ao nervo laríngeo recorrente e hipoparatireoidismo permanente. A decisão de recomendar a cirurgia pode ser difícil em pacientes assintomáticos, que podem constituir mais de 50% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário. A história natural do hiperparatireoidismo primário na maioria dos pacientes é progredir lentamente ou não progredir. Por exemplo, entre os pacientes assintomáticos, apenas 25% têm doença progressiva, que geralmente se manifesta como diminuição da densidade mineral óssea durante um período de 10 anos. Isso gerou uma controvérsia com relação às indicações para cirurgia, e as diretrizes foram fornecidas pelo Quarto Workshop Internacional (2013) sobre o tratamento do hiperparatireoidismo primário assintomático (Tabela 232.5) e pela American Association of Endocrine Surgeons (AAES).[11] No entanto, essas diretrizes podem não influenciar exclusivamente a decisão a favor ou contra a cirurgia, e uma avaliação cuidadosa e a avaliação dos riscos e benefícios é considerada pela maioria das equipes médicas e cirúrgicas em conjunto com o paciente.

## HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO FAMILIAR

O hiperparatireoidismo primário é mais frequentemente encontrado como um transtorno não familiar (esporádico). No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário têm uma forma hereditária que pode ser parte das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) 1, NEM 2, NEM 3 e NEM 4 ou parte da síndrome HPT-JT (ver adiante). Além disso, o hiperparatireoidismo primário hereditário pode se desenvolver como uma endocrinopatia solitária, e isso também foi referido como hiperparatireoidismo familiar isolado (HFI). Os pacientes com essas formas familiares de hiperparatireoidismo primário, incluindo as síndromes NEM, têm diferenças importantes em relação aos que desenvolvem formas não familiares; estes incluem idade mais precoce de início (20 a 25 anos *versus* 55 anos) e uma proporção igual entre homens e mulheres (1:1 *versus* 1:3). Além disso, as síndromes NEM estão associadas à ocorrência de múltiplos tumores da paratireoide em vez dos adenomas da paratireoide solitários tipicamente encontrados na forma esporádica, e o HPT-JT está associado à ocorrência de carcinoma da paratireoide em 15% dos pacientes. Isso tem implicações para o tratamento de tumores da paratireoide em pacientes com esses distúrbios. Assim, a paratireoidectomia minimamente invasiva é uma abordagem inadequada em pacientes com NEM em razão da doença poliglandular, e os pacientes com HPT-JT provavelmente precisarão de cirurgia mais precoce em decorrência de maior risco de carcinoma da paratireoide. As investigações das formas hereditárias e esporádicas de HPT primário ajudaram a identificar alguns dos genes e regiões cromossômicas que estão envolvidos na etiologia dos tumores da paratireoide (Tabela 232.1 e Figura 232.2). O HFI foi relatado em vários parentes, e alguns mostraram abrigar mutações nos genes *MEN1*, *CDC73*, *GCM2* ou *CaSR*.[13] As síndromes familiares associadas a NEM 1, NEM 2, NEM 3 e NEM 4 são revisadas em detalhes no Capítulo 218.

## HIPERPARATIREOIDISMO – SÍNDROME DO TUMOR DA MAXILA

A síndrome HPT-JT é uma doença autossômica dominante, caracterizada pela ocorrência de tumores da paratireoide, que podem ser carcinomas em aproximadamente 15% dos pacientes e fibromas ossificantes, que costumam afetar a maxila ou mandíbula. Além disso, alguns pacientes também podem desenvolver tumores de Wilms, cistos renais, hamartomas renais, adenomas corticais renais, carcinomas papilares de células renais, tumores uterinos que podem ser malignos, adenocarcinomas pancreáticos, tumores testiculares mistos de células germinativas com um componente principal de seminoma e adenomas das células de Hurthle da tireoide. As mutações no gene *CDC73*, que está localizado no cromossomo 1q31.2 e codifica uma proteína de 531 aminoácidos, a parafibromina, causa HPT-JT.[14] A parafibromina está associada ao homólogo humano do complexo proteico Paf1, que interage com a RNA polimerase II. Como parte desse complexo de proteínas, a parafibromina pode regular eventos pós-transcricionais e a modificação de histonas. Os pacientes com carcinomas não familiares da paratireoide frequentemente apresentam mutações germinativas *CDC73*.

## HIPERPARATIREOIDISMO URÊMICO

### BIOPATOLOGIA

Os níveis séricos de PTH aumentam em resposta à hipocalcemia e esse hiperparatireoidismo secundário geralmente se resolve com o tratamento da causa subjacente da hipocalcemia (Tabela 232.6). No entanto, na insuficiência renal crônica (Capítulo 121), o hiperparatireoidismo secundário pode persistir por mais tempo e, eventualmente, as células da paratireoide ganham uma função autônoma, secretando PTH excessivo, apesar da hipercalcemia; esse estado é conhecido como hiperparatireoidismo terciário (Tabela 232.2). A causa da progressão da hiperplasia secundária precoce, presumivelmente policlonal, das paratireoides para os tumores tardios, presumivelmente monoclonais, não é compreendida e parece envolver genes diferentes daqueles envolvidos nas etiologias das formas esporádicas e familiares de hiperparatireoidismo primário (Tabela 232.2).

| Tabela 232.6 | Causas da hipocalcemia. |
|---|---|
| **BAIXOS NÍVEIS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE (HIPOPARATIREOIDISMO)** | |
| Agenesia das paratireoides | |
| Isolada ou parte de anomalia de desenvolvimento complexa (p. ex., síndrome de DiGeorge) | |
| Destruição das paratireoides | |
| Cirurgia* | |
| Radiação | |
| Infiltração por metástases ou doença sistêmica (p. ex., hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, doença de Wilson, talassemia) | |
| Autoimune | |
| Isolada | |
| Poliglandular (tipo 1) | |
| Função das paratireoides reduzida (ou seja, secreção de hormônio da paratireoide) | |
| Defeitos no gene do hormônio da paratireoide | |
| Hipomagnesemia* | |
| Hipocalcemia neonatal (pode estar associada à hipercalcemia materna) | |
| Doença da fome óssea (pós-paratireoidectomia) | |
| Receptor de detecção de cálcio ou mutações em Gα11 | |
| **NÍVEIS ALTOS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE (HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO)** | |

Deficiência de vitamina D*

- Como resultado de deficiência nutricional,* má absorção,* doença hepática ou defeitos no receptor de vitamina D
- Produção inadequada de vitamina D ativa (1,25$(OH)_2$-vitamina D) como resultado de insuficiência renal crônica*

Resistência à vitamina D (raquitismo)

- Como resultado de disfunção tubular renal (síndrome de Fanconi) ou defeitos no receptor da vitamina D

Resistência ao hormônio da paratireoide (p. ex., pseudo-hipoparatireoidismo, hipomagnesemia)

Fármacos e outras substâncias

- Quelantes de cálcio (p. ex., transfusões de sangue com citrato, fosfato – o leite de vaca é rico em fosfato)
- Inibidores da reabsorção óssea (p. ex., bisfosfonatos, calcitonina, plicamicina)
- Metabolismo alterado da vitamina D (p. ex., fenitoína, cetoconazol)
- Foscarnete

Diversos

- Pancreatite aguda
- Rabdomiólise aguda
- Lise massiva de tumor
- Metástases osteoblásticas (p. ex., carcinoma de próstata ou mamário)
- Síndrome do choque tóxico
- Hiperventilação

*Causas mais comuns.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICASE TRATAMENTO

Na insuficiência renal crônica (Capítulo 121), a retenção de fosfato e a produção diminuída de 1,25$(OH)_2$-vitamina D resultam em hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário. Esta combinação de anormalidades bioquímicas resulta em uma doença óssea grave, que apresenta características combinadas de hiperparatireoidismo e deficiência de vitamina D (*i. e.*, osteomalacia). Assim, na osteodistrofia renal, as erosões ósseas e a osteomalacia são observadas simultaneamente. O tratamento se baseia na correção da hipocalcemia, por exemplo, com administração oral de sais de cálcio, que também melhora a hiperfosfatemia por quelação do fosfato no intestino, e com calcitriol (1,25$(OH)_2$-vitamina D). O uso do aglutinante de fosfato mais apropriado não está bem estabelecido, mas é claro que compostos contendo alumínio devem ser evitados. O alumínio nessas preparações e como um contaminante das soluções de diálise contribuiu no passado recente para a doença óssea osteomalácica e outros aspectos da toxicidade do metal em pacientes com insuficiência renal (p. ex., anemia hipocrômica e encefalopatia). O tratamento precoce do distúrbio metabólico prevenirá ou retardará o início do hiperparatireoidismo secundário grave e do hiperparatireoidismo terciário, que requer paratireoidectomia. Para os pacientes com insuficiência renal em estágio terminal e em diálise, o cinacalcete, o ativador alostérico do CaSR, pode ser usado para tratar o hiperparatireoidismo secundário grave. O cinacalcete reduzirá as concentrações de PTH e também pode ter um efeito antiproliferativo,[15] mas a paratireoidectomia subtotal é melhor do que cinacalcete para controlar a hipercalcemia em receptores de aloenxerto renal.[A3]

## TRANSTORNOS E SÍNDROMES ASSOCIADAS À HIPERCALCEMIA

## Causas endócrinas de hipercalcemia além do hiperparatireoidismo

Vários distúrbios não paratireoidianos (Tabela 232.2) estão associados à hipercalcemia e incluem tireotoxicose, feocromocitoma, doença de Addison, tumor produtor de hormônio polipeptídico intestinal vasoativo (VIPomas), hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, doença de Jansen e síndrome de Williams.

## TIREOTOXICOSE

A hipercalcemia leve (< 12 mg/dℓ, ou 3 mmol/ℓ) frequentemente acompanha a tireotoxicose, o que leva ao aumento da renovação e reabsorção óssea. A hipercalcemia pode responder ao tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos.

## HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA BENIGNA FAMILIAR

A hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) é geneticamente heterogênea, com três variantes relatadas – FHH1, FHH2 e FHH3 –, cujos *loci* estão nos cromossomos 3q21.1, 19p e 19q13, respectivamente (Tabela 232.1). A FHH1 é decorrente de mutações de perda de função em heterozigose do CaSR, que é um GPCR que sinaliza através de Gαq e Gα11. O receptor humano sensível ao cálcio (CaSR), um GPCR de superfície celular de 1.078 aminoácidos codificado pelo gene *CaSR*, localizado no cromossomo 3q21.1, é expresso nas células da paratireoide, células da tireoide e rim (ver Figura 232.2). Aproximadamente dois terços das famílias com FHH têm mutações heterozigóticas únicas do CaSR, e estudos de expressão dessas mutações demonstraram uma perda da função CaSR, em que há aumento no ponto de ajuste dependente do íon cálcio para a liberação de PTH da célula paratireoide. A FHH2 é decorrente de mutações de perda de função na subunidade da proteína G α11 (Gα11) (Figura 232.2), que diminuem a sensibilidade das células que expressam o CaSR, provavelmente por prejudicar a liberação de difosfato de guanosina. Essas mutações de perda de função do Ga11 podem ocorrer em menos de 5% dos pacientes com FHH.

A FHH3 é decorrente de mutações de perda de função da subunidade sigma (AP2σ) da proteína adaptadora 2 (AP2) (Figura 232.2). A AP2 é um componente central das vesículas revestidas com clatrina (CCVs) e é fundamental na endocitose mediada por clatrina, que internaliza os constituintes da membrana plasmática, como os GPCRs. A AP2 é um heterotetrâmero das subunidades α, β, μ e σ e liga a clatrina às membranas das vesículas e liga-se a motivos baseados em tirosina e dileucina de proteínas de carga associadas à membrana. As mutações AP2σ associadas à FHH3, que envolvem um resíduo Arg15, que forma contatos importantes com os motivos baseados em dileucina das proteínas de carga CCV, resultam em sensibilidade diminuída das células que expressam CaSR ao cálcio extracelular e endocitose CaSR reduzida, provavelmente por meio da perda de interação com um motivo baseado em dileucina CaSR C-terminal, cuja interrupção também diminui a sinalização intracelular. Essas mutações de perda de função AP2σ ocorrem em mais de 5% dos pacientes com FHH. FHH1, FHH2 e FHH3 têm características clínicas semelhantes e, portanto, a análise genética é necessária para identificar as mutações relevantes. No entanto, a hipercalcemia em pacientes com FHH3 pode ser mais grave e sintomática do que em pacientes com FHH1, e o cinacalcete pode corrigir a hipercalcemia em pacientes com FHH3 com melhora dos sintomas.

A hipercalcemia benigna familiar (FBH), também referida como hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), é uma doença autossômica dominante caracterizada pela hipercalcemia assintomática vitalícia em associação com a excreção urinária de cálcio inadequadamente baixa (ou seja, taxa de depuração de cálcio para depuração de creatinina [CCR] < 0,01) e concentrações normais de PTH circulante em 80% dos pacientes. A hipermagnesemia também está tipicamente presente. Embora a maioria dos pacientes com FBH seja assintomática, a condrocalcinose e a pancreatite aguda foram ocasionalmente observadas. Os pacientes com FHH foram diagnosticados erroneamente como tendo hiperparatireoidismo primário porque 20% dos pacientes com FHH podem ter concentrações plasmáticas elevadas de PTH. Além disso, 20% dos pacientes com FHH podem ter um CCR maior que 0,01 e, portanto, ser indistinguíveis de pacientes com hiperparatireoidismo primário. Além disso, baixos CCRs são observados em pacientes com hiperparatireoidismo primário que tenham deficiência de vitamina D ou insuficiência renal ou sejam de origem afro-americana. É importante distinguir os pacientes com FHH

daqueles com hiperparatireoidismo primário, porque a hipercalcemia em FHH é geralmente benigna e não resulta em sequelas (Tabela 232.4). Além disso, a paratireoidectomia não corrige a hipercalcemia na FHH. A análise mutacional pode ajudar na identificação de pacientes com FHH daqueles com hiperparatireoidismo primário.

## HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA AUTOIMUNE

Alguns pacientes que apresentam as características clínicas de FHH1, mas não de mutações CaSR, podem ter hipercalcemia hipocalciúrica autoimune (AHH).[16] Esses pacientes podem ter múltiplas manifestações clínicas autoimunes, incluindo anticorpos antitireoidianos, antigliadina ou antiendomísio. Esses pacientes mostraram ter anticorpos circulantes para o domínio extracelular do CaSR. Os autoanticorpos ligados ao CaSR estimulam a liberação de PTH de células dispersas da paratireoide humana *in vitro*, provavelmente por inibir a ativação do CaSR pelo cálcio extracelular. Os efeitos do tratamento com glicocorticoides têm sido variáveis, com a hipercalcemia respondendo em um paciente, mas não em outro. Assim, AHH é um distúrbio de detecção de cálcio extracelular que deve ser considerado em pacientes com FHH1 que não apresentam mutações em CaSR.

## HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO GRAVE NEONATAL

O hiperparatireoidismo primário grave neonatal (HPTGN) é definido como hipercalcemia sintomática com manifestações esqueléticas de hiperparatireoidismo nos primeiros 6 meses de vida. As crianças com HPTGN frequentemente apresentam-se nos primeiros dias ou semanas de vida com deficiência de crescimento, desidratação, hipotonia, constipação intestinal, deformidades da caixa torácica e fraturas múltiplas decorrentes da submineralização óssea. Elas frequentemente apresentam hipercalcemia com risco à vida e requerem paratireoidectomia urgente, que corrige a hipercalcemia dependente de PTH e a desmineralização óssea. O cinacalcete foi relatado como eficaz na redução da hipercalcemia de algumas crianças com HPTGN. FBH ou FHH é decorrente de mutações inativadoras heterozigotas do CaSR, e HPTGN é frequentemente associado com mutações CaSR homozigotas inativadoras quando as crianças são filhos de pais consanguíneos com FHH1 (Figura 232.2). No entanto, HPTGN também foi observado em crianças das quais um dos pais tinha FBH clinicamente aparente, e muitos outros pacientes com HPTGN parecem ser esporádicos; ou seja, ambos os pais têm concentrações normais de cálcio sérico. Em tais pacientes com HPTGN com mutações CaSR heterozigóticas, o CaSR mutante pode exercer uma ação negativa dominante no CaSR normal.

## SÍNDROME DE WILLIAMS

A síndrome de Williams é uma doença autossômica dominante, caracterizada por estenose aórtica supravalvar, fácies semelhante a elfos, retardo psicomotor e hipercalcemia infantil. A anormalidade subjacente que causa hipercalcemia, que afeta 5 a 50% dos pacientes, permanece desconhecida, mas o metabolismo anormal de $1,25(OH)_2$-vitamina $D_3$ e a diminuição da produção de calcitonina foram implicados, embora nenhuma anormalidade tenha sido consistentemente demonstrada. A hemizigosidade para uma microdeleção do cromossomo 7q11.23 envolvendo os genes *ELASTIN* e *LIM-KINASE*, o que pode explicar as respectivas características cardiovasculares e neurológicas, foi relatada em pacientes com síndrome de Williams. No entanto, o gene do receptor de calcitonina, localizado no cromossomo 7q21 e próximo à região deletada na síndrome de Williams, não esteve envolvido na deleção encontrada em quatro pacientes com síndrome de Williams, indicando que é improvável que esteja implicado na hipercalcemia dessas crianças. É provável que outro gene, ainda não caracterizado, que está dentro dessa região contígua deletada esteja envolvido para explicar as anormalidades do metabolismo do cálcio.

## HIPERCALCEMIA INFANTIL

A hipercalcemia infantil está associada ao déficit de crescimento e é caracterizada por hipercalcemia grave, hipercalciúria e nefrocalcinose e concentrações elevadas de $1,25(OH)_2$-vitamina D circulantes. Alguns indivíduos com esse distúrbio têm mutações homozigotas ou heterozigotas compostas do gene que codifica a enzima 24-hidroxilase (CYP24A1), que metaboliza a forma ativa $1,25(OH)_2$-vitamina D para a forma inativa 1,24, $25(OH)_3$-vitamina D (Figura 232.1).

## Malignidade

A hipercalcemia pode ocorrer em 20 a 30% dos pacientes com malignidade, e isso geralmente é decorrente do aumento da reabsorção óssea, que pode ser diretamente resultante de metástases esqueléticas ou indiretamente decorrente da produção tumoral de um fator humoral, que estimula a reabsorção óssea osteoclástica.[17] Os cânceres que tipicamente metastatizam para produzir lesões ósseas líticas são os de mama, linfomas ou mieloma múltiplo (Tabela 232.2). A osteólise associada, mediada pelo recrutamento e ativação de osteoclastos, envolve citocinas. O denosumabe, um anticorpo monoclonal neutralizante humanizado para RANKL, pode ser usado para prevenir o recrutamento e ativação de osteoclastos e a hipercalcemia resultante. Os cânceres que são tipicamente associados à hipercalcemia humoral de malignidade (HHM) são carcinomas escamosos do pulmão, esôfago, colo do útero, vulva, pele, cabeça ou pescoço, mas outros tipos – de rim, bexiga, ovário e mama – podem também ocorrer. A HHM é responsável por até 80% dos pacientes com hipercalcemia associada à malignidade. O fator mais comum que causa a HHM é o PTH-RP, que pode ser medido no soro por imunoensaio. No entanto, esses ensaios são relativamente insensíveis e a falha em detectar o PTH-RP sérico não exclui o diagnóstico de HHM. Os pacientes com HHM geralmente apresentam hipercalcemia associada a níveis séricos de PTH mais baixos ou indetectáveis, hipercalcemia acentuada e nível plasmático reduzido de 1,25$(OH)_2$-vitamina D. A terapia de HHM visa (1) reduzir a carga tumoral por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia; (2) redução da reabsorção óssea osteoclástica pelo uso de denosumabe, bisfosfonatos[A4,A5] (p. ex., zoledronato) ou calcitonina; e (3) aumento da depuração renal de cálcio por meio de diurese salina.

## Doenças granulomatosas

Vários distúrbios granulomatosos estão associados à hipercalcemia (Tabela 232.2) e isso está invariavelmente associado a concentrações circulantes elevadas de 1,25$(OH)_2$-vitamina D, que é decorrente de síntese extrarrenal. A sarcoidose é o distúrbio granulomatoso mais frequentemente encontrado associado à hipercalcemia; 10% dos pacientes com sarcoidose apresentam hipercalcemia e cerca da metade torna-se hipercalciúrica. O achado de atividade elevada da enzima conversora de angiotensina (ECA) pode ajudar a confirmar o diagnóstico. Os glicocorticoides (p. ex., 40 a 60 mg de prednisolona diariamente) diminuem a produção de 1,25$(OH)_2$-vitamina D e restauram a concentração de cálcio ao normal. Falha em atingir concentrações normais de cálcio sérico dentro de 10 dias de terapia com glicocorticoides (p. ex., hidrocortisona, 40 mg, 3 vezes/dia), o teste de supressão de esteroides, deve sugerir a coexistência de outra causa para a hipercalcemia, como hiperparatireoidismo primário ou malignidade.

## Fármacos

Vários medicamentos (Tabela 232.2) podem causar hipercalcemia por mecanismos diferentes. Os compostos contendo vitaminas D e A são comuns e frequentemente estão associados à hipercalcemia. O uso de diuréticos tiazídicos está normalmente associado à hipercalcemia. A hipercalcemia parece ser geralmente de origem renal, uma vez que as tiazidas aumentam a reabsorção tubular renal distal de cálcio. A hipercalcemia reverte rapidamente com a descontinuação do medicamento.

A síndrome do leite-álcali foi descrita pela primeira vez na década de 1930, geralmente no contexto do tratamento da úlcera com grandes quantidades de leite juntamente com bicarbonato de sódio. Hoje, o agente responsável geralmente é o carbonato de cálcio, embora o consumo de grandes quantidades de laticínios (leite, queijo e iogurte) ainda possa contribuir. As características clássicas incluem hipercalcemia moderada a grave com alcalose e insuficiência renal. A quantidade de cálcio ingerida por pacientes com essa síndrome costuma ser de 5 a 15 g/dia. O tratamento consiste em (1) interromper a ingestão dos compostos e antiácidos que contenham cálcio, (2) reidratação e (3) diurese salina.

# HIPOCALCEMIA

## DEFINIÇÃO

A hipocalcemia é definida como a concentração sérica de cálcio abaixo do limite inferior da faixa normal, sendo geralmente o cálcio sérico ionizado abaixo de 4,65 mg/dℓ (1,16 mmol/ℓ) e o cálcio sérico total abaixo de 8,5

mg/dℓ (2,12 mmol/ℓ). A hipocalcemia leve é definida como o cálcio sérico total de 8 a 8,5 mg/dℓ (2 a 2,12 mmol/ℓ) e a hipocalcemia grave como o cálcio sérico total abaixo de 7,6 mg/dℓ (1,9 mmol/ℓ).

## BIOPATOLOGIA

A hipocalcemia (Tabela 232.6) pode ser classificada por causa, de acordo com a apresentação das concentrações séricas de PTH – se baixas (distúrbios associados à hipofunção da paratireoide) ou altas (distúrbios associados ao hiperparatireoidismo secundário). A hipocalcemia é mais comumente causada por hipoparatireoidismo, uma deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, insuficiência renal aguda ou crônica ou hipomagnesemia. As doenças hipocalcêmicas (Tabela 232.6) podem surgir em razão da destruição das glândulas paratireoides, falha no desenvolvimento da glândula paratireoide ou redução da secreção de PTH ou ações mediadas por PTH nos tecidos-alvo. Assim, essas doenças podem ser classificadas como decorrentes de deficiência de PTH, defeito no receptor de PTH (*i. e.*, o receptor PTH/PTH-RP) ou insensibilidade ao PTH causada por defeitos a jusante do receptor PTH/PTH-RP (Figura 232.2). As doenças também podem ser classificadas como parte dos distúrbios associados à hipofunção da paratireoide, das anormalidades do CaSR ou dos distúrbios associados ao pseudo-hipoparatireoidismo.[18]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica da hipocalcemia varia de uma anormalidade bioquímica assintomática a uma condição grave com risco à vida.[19] Na hipocalcemia leve, os pacientes podem ser assintomáticos. Aqueles com hipocalcemia mais grave e a longo prazo podem desenvolver sintomas agudos de irritabilidade neuromuscular (Tabela 232.7), calcificação ectópica (p. ex., nos núcleos da base, que podem estar associados a sintomas neurológicos extrapiramidais), catarata subcapsular, papiledema e dentição anormal. As investigações devem ser direcionadas a confirmar a presença de hipocalcemia e estabelecer a causa (Figura 232.4).

No hipoparatireoidismo, o cálcio sérico é baixo, o fosfato é alto e o PTH é indetectável; a função renal e as concentrações dos metabólitos 25-hidroxi e 1,25-di-hidroxi da vitamina D estão geralmente normais (Figura 232.4). As características do pseudo-hipoparatireoidismo são semelhantes às do hipoparatireoidismo, exceto pelo PTH, que está acentuadamente aumentado. Na insuficiência renal crônica, que é a causa mais comum de hipocalcemia, o fosfato está alto e a fosfatase alcalina, a creatinina e o PTH estão elevados; 25(OH)-vitamina $D_3$ está normal e a $1,25(OH)_2$-vitamina $D_3$ está baixa (Figura 232.1). Na osteomalacia por deficiência de vitamina D, cálcio sérico e fosfato estão baixos, fosfatase alcalina e PTH estão elevados, a função renal está normal e a 1,25(OH)-vitamina $D_3$ está baixa (Figura 232.4). A causa artefactual mais frequente de hipocalcemia é a hipoalbuminemia, como ocorre na doença hepática ou na síndrome nefrótica.

| Tabela 232.7 | Características clínicas hipocalcêmicas de irritabilidade neuromuscular. |
|---|---|
| Parestesia, geralmente dos dedos das mãos e dos pés e regiões circum-orais | |
| Tetania, espasmo carpopedal, cãibras musculares | |
| Sinal de Chvostek* | |
| Sinal de Trousseau† | |
| Convulsões de todos os tipos (ou seja, focal ou pequeno mal, grande mal ou síncope) | |
| Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma | |
| Laringospasmo | |
| Broncospasmo | |

*O sinal de Chvostek é a contração dos músculos circum-orais em resposta ao toque suave do nervo facial imediatamente anterior à orelha; pode estar presente em 10% dos indivíduos normais.

†O sinal de Trousseau é o espasmo do carpo provocado pela inflação de um manguito de pressão arterial a 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente por 3 minutos.

## TRATAMENTO

### Hipocalcemia aguda

O tratamento da hipocalcemia aguda depende da gravidade da hipocalcemia, da rapidez com que se desenvolveu e do grau de irritabilidade neuromuscular (Tabela 232.7). O tratamento deve ser administrado a pacientes sintomáticos (p. ex., com convulsões ou tetania) e pacientes assintomáticos com cálcio sérico inferior a 7,6 mg/dℓ (1,90 mmol/ℓ), que apresentam alto risco de desenvolver complicações. O tratamento preferencial para hipocalcemia sintomática aguda é gliconato de cálcio, 10 mℓ 10% p/v (2,20 mmol de cálcio) intravenoso, diluído em 50 mℓ de dextrose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% e administrado por injeção lenta (> 5 minutos); isso pode ser repetido, se necessário, para controlar os sintomas. As concentrações séricas de cálcio devem ser avaliadas regularmente. A hipocalcemia persistente pode ser controlada de forma aguda pela administração de uma infusão de gliconato de cálcio – por exemplo, diluir 10 ampolas de gliconato de cálcio, 10 mℓ 10% p/v (22 mmol de cálcio), em 1 ℓ de dextrose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, iniciar a infusão em 50 mℓ/h e titular para manter concentrações séricas de cálcio na faixa normal. Geralmente, 1,2 a 1,6 mg/kg (0,3 a 0,4 mmol/kg) de cálcio elementar infundido durante 4 a 6 horas aumenta o cálcio sérico em 2 a 3 mg/dℓ (0,5 a 0,75 mmol/ℓ). Se houver probabilidade de persistência da hipocalcemia, a terapia oral com vitamina D (ver adiante) também deve ser administrada. Em pacientes hipocalcêmicos que também sejam hipomagnesêmicos, a hipomagnesemia deve ser corrigida antes que a hipocalcemia remeta. Isso pode ocorrer no período pós-paratireoidectomia ou em pacientes com má absorção grave, por exemplo, aqueles com doença celíaca estabelecida (Capítulo 131).

### Hipocalcemia crônica

Os dois principais agentes disponíveis para o tratamento da hipocalcemia crônica (a longo prazo) são o cálcio suplementar, cerca de 10 a 20 mmol de cálcio a cada 6 a 12 horas, e preparações de vitamina D. Os pacientes com hipoparatireoidismo raramente requerem suplementos de cálcio após os estágios iniciais de estabilização com vitamina D. Uma variedade de preparações de vitamina D tem sido utilizada. Estas incluem vitamina $D_3$ (colecalciferol) ou vitamina $D_2$ (ergocalciferol), 10 mil a 50 mil unidades (0,25 a 1,25 mg/dia); di-hidrotaquisterol (atualmente pouco usado), 0,25 a 1,25 mg/dia; alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol), 0,25 a 1 μg/dia; e calcitriol (1,25-di-hidroxicolecalciferol), 0,25 a 2 μg/dia. Em crianças, essas preparações são prescritas em doses baseadas no peso corporal. O colecalciferol e o ergocalciferol são as preparações menos caras, mas têm a duração de ação mais longa e podem resultar em toxicidade prolongada; entretanto, são as preparações de escolha para o tratamento da hipocalcemia associada à deficiência de vitamina D (Tabela 232.6). As outras preparações, que não requerem a 1α-hidroxilação renal, têm a vantagem de meia-vida mais curta e, portanto, minimizam o risco de toxicidade. Para tratamento de hipocalcemia decorrente de hipoparatireoidismo ou insuficiência renal crônica, o calcitriol é o fármaco de escolha porque é o metabólito ativo e, ao contrário do alfacalcidol, não requer 25-hidroxilação hepática. O monitoramento próximo (em intervalos de cerca de 1 a 2 semanas) das concentrações de cálcio no soro e na urina do paciente é necessário inicialmente, e o acompanhamento em intervalos de 3 a 6 meses é apropriado uma vez que a estabilização seja alcançada. O objetivo é evitar hipercalcemia, hipercalciúria, nefrolitíase e insuficiência renal. Deve-se notar que a hipercalciúria pode ocorrer na ausência de hipercalcemia. Foi relatado que o uso de PTH (1-84) em pacientes com hipoparatireoidismo está associado à melhora nos índices bioquímicos e esqueléticos, bem como na saúde mental e física.[20,21]

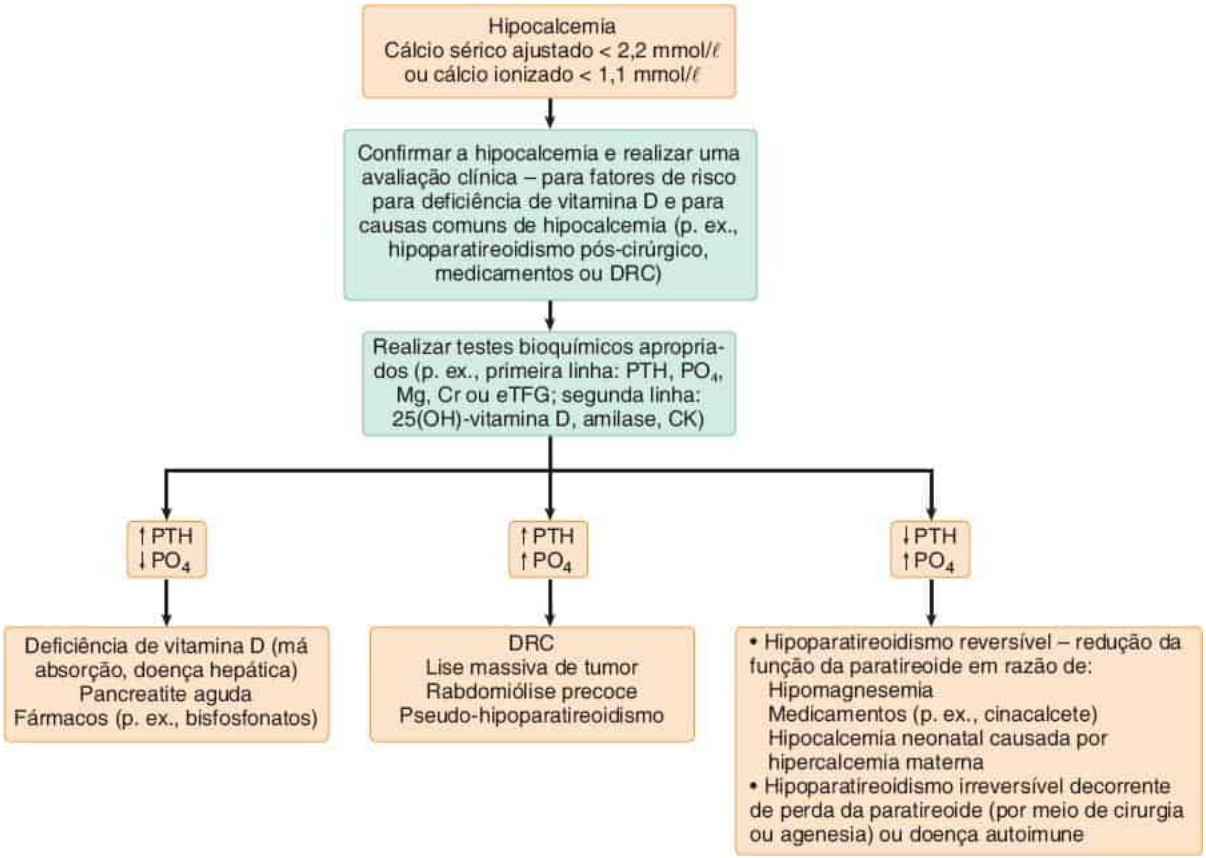


**FIGURA 232.4 Abordagem clínica para investigação das causas da hipocalcemia.** 25(OH)-vitamina D = 25-hidroxivitamina D; CK = creatinoquinase; DRC = doença renal crônica; Cr = creatinina; eTFG = taxa de filtração glomerular estimada; PTH = hormônio da paratireoide.

## HIPOPARATIREOIDISMO

O hipoparatireoidismo é caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia, que são o resultado de deficiência na secreção ou ação do PTH.[22,23,23b] A incidência de hipoparatireoidismo é de aproximadamente 0,8 por 100 mil pessoas-ano, com uma prevalência estimada em 22 a 37 por 100 mil pessoas-ano.

## BIOPATOLOGIA

A causa mais comum de hipoparatireoidismo é o hipoparatireoidismo pós-cirúrgico. O hipoparatireoidismo também pode resultar da agenesia (p. ex., síndrome de DiGeorge) ou destruição das glândulas paratireoides (p. ex., doenças autoimunes), da secreção reduzida de PTH (p. ex., hipocalcemia neonatal ou hipomagnesemia) ou de resistência ao PTH, que pode ocorrer como um distúrbio primário (p. ex., pseudo-hipoparatireoidismo) ou secundário (hipomagnesemia) (Tabela 232.6). Além disso, o hipoparatireoidismo pode ocorrer como um distúrbio sindrômico hereditário (Tabela 232.1), que pode ser parte de um defeito congênito complexo (p. ex., síndrome de DiGeorge) ou parte de uma síndrome poliglandular autoimune ((Tabela 232.6 e Figura 232.2). O hipoparatireoidismo também pode ocorrer como uma endocrinopatia solitária não sindrômica, que tem sido referida como hipoparatireoidismo idiopático ou isolado. Foram estabelecidas ocorrências familiares de hipoparatireoidismo isolado com heranças autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao X.[24]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com hipoparatireoidismo podem apresentar sintomas e sinais de hipocalcemia aguda ou crônica, conforme descrito anteriormente. O diagnóstico requer medição precisa do PTH. As concentrações séricas de PTH imunorreativo são baixas ou indetectáveis, apesar da presença de hipocalcemia. As concentrações de $1,25(OH)_2$-vitamina $D_3$ estão geralmente na faixa baixo-normal a baixo, mas a atividade da fosfatase alcalina está normal (Figura 232.4). A excreção urinária diária de cálcio pode ser reduzida, embora a excreção fracionada de cálcio esteja invariavelmente aumentada.

**TRATAMENTO**

Os principais tratamentos para a hipocalcemia por hipoparatireoidismo são as preparações de vitamina D e cálcio suplementar, conforme descrito anteriormente. O PTH humano recombinante (1-84) – rhPTH – foi aprovado pela FDA, dos EUA, para o tratamento de pacientes cuja hipocalcemia é refratária ao tratamento com preparações de vitamina D e suplementos de cálcio. O tratamento com rhPTH em uma dose de 50 µg, 1 vez/dia, pode fornecer uma abordagem específica para o manejo com doses reduzidas de cálcio e vitamina D.[25] As doses devem ser tituladas a cada 4 semanas, com o objetivo de reduzir os suplementos orais de cálcio para tão baixo quanto 500 mg/dia e descontinuar os suplementos de vitamina D, mantendo o cálcio sérico dentro da faixa normal baixa. Depois de atingida uma dose estável, os níveis séricos de cálcio e fosfato devem ser monitorados a cada 3 a 6 meses e a excreção urinária de cálcio, pelo menos uma vez ao ano.

## Causas específicas de hipoparatireoidismo

## HIPOPARATIREOIDISMO ISOLADO

O hipoparatireoidismo isolado pode ser herdado ou adquirido por lesão das paratireoides na cirurgia, por infiltração de metástases ou por doença sistêmica (Tabela 232.6).

## Formas adquiridas de hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo pode ocorrer após a cirurgia cervical, após irradiação ou em decorrência da infiltração por metástases ou doença sistêmica, como hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, doença de Wilson ou talassemia (Tabela 232.6). O dano cirúrgico às paratireoides ocorre mais comumente depois de o esvaziamento cervical radical, como ocorre para tratamento de carcinoma de laringe ou esôfago, após a ressecção total da tireoide ou depois de repetidas paratireoidectomias para neoplasia poliglandular (p. ex., em NEM 1 ou NEM 2, discutidas anteriormente). Os sintomas hipocalcêmicos começam 12 a 24 horas após a cirurgia e podem necessitar de tratamento com cálcio oral ou intravenoso. A função da paratireoide frequentemente retorna, mas a hipocalcemia persistente requer tratamento com preparações de vitamina D.

O hipoparatireoidismo neonatal, resultando em hipocalcemia, pode ocorrer no recém-nascido da mãe com hipercalcemia causada por hiperparatireoidismo primário (Tabela 232.6). A hipercalcemia materna resulta no aumento da oferta de cálcio ao feto, e essa hipercalcemia fetal suprime a secreção de PTH fetal. No pós-parto, as paratireoides suprimidas do recém-nascido são incapazes de manter a normocalcemia. O distúrbio geralmente é autolimitado, mas ocasionalmente pode ser necessário terapia. Além disso, a alimentação de recém-nascidos com leite de vaca, que tem um alto teor de fosfato, pode resultar em hipocalcemia em algumas crianças.

O hipoparatireoidismo funcional pode resultar de hipomagnesemia grave (< 0,4 mmol/ℓ), que pode ser decorrente de um distúrbio de má absorção intestinal grave (p. ex., doença de Crohn) ou um distúrbio tubular renal (Tabela 232.6). Está associada ao hipoparatireoidismo porque o magnésio é necessário para a liberação do PTH da glândula paratireoide e também para a ação do PTH por meio da adenilciclase. O cloreto de magnésio, 35 a 50 mmol IV em 1 ℓ de glicose a 5% ou outra solução isotônica administrada em 12 a 24 horas, pode ser necessário repetidamente para restaurar a normomagnesemia.

## Hipoparatireoidismo hereditário

Os pacientes com formas hereditárias de hipoparatireoidismo podem desenvolver convulsões hipocalcêmicas nos períodos neonatal ou infantil e requerem tratamento vitalício com preparações orais de vitamina D, como calcitriol.

Foram observadas heranças autossômicas dominantes, autossômicas recessivas e recessivas ligadas ao X para hipoparatireoidismo (Tabela 232.1). Algumas das formas autossômicas são decorrentes de mutações no gene *PTH*, no *CaSR* (ver mais adiante), na subunidade *Gα11* (ver mais adiante) e no fator de transcrição *GCMB* (células gliais sem B). As formas ligadas ao X provavelmente alteram a regulação de *SOX3* (Figura 232.4).

### *Hipocalcemia autossômica dominante tipo 1 e tipo 2*

A hipocalcemia autossômica dominante tipo 1 (ADH1) é caracterizada por hipocalcemia leve ou grave ao longo da vida em associação com concentrações séricas normais de PTH em cerca de 40% dos pacientes ou baixas concentrações séricas de PTH em cerca de 60% dos pacientes. As concentrações séricas de fosfato e magnésio podem ser elevadas ou baixas, respectivamente. Aproximadamente 50% dos pacientes com ADH1 têm hipocalcemia assintomática e os 50% restantes podem apresentar parestesia, cãibras musculares, espasmos carpopedais e convulsões, que podem estar associadas a uma doença febril. Além disso, cerca de 10% dos pacientes com ADH1 podem ter hipercalciúria absoluta, que pode estar associada a nefrocalcinose e cálculos renais em 35% dos pacientes. As preparações de vitamina D e a suplementação de cálcio para corrigir a hipocalcemia podem piorar a hipercalciúria e levar ao comprometimento renal. Os núcleos da base ou a calcificação ectópica podem ser encontrados em mais de 35% dos pacientes. Cerca de 20% dos pacientes com ADH1 não têm história familiar relatada anteriormente, porque novamente têm mutações. A ADH1 é decorrente de mutações de ganho de função do *CaSR* (Tabela 232.1 e Figura 232.2). A ADH2 é decorrente de mutações de ganho de função da subunidade *G*α11, e os pacientes com ADH2 parecem ter características clínicas semelhantes às dos pacientes com ADH1.

## SÍNDROMES COMPLEXAS ASSOCIADAS AO HIPOPARATIREOIDISMO

O hipoparatireoidismo pode ocorrer como parte de uma síndrome complexa, que pode estar associada a uma anomalia congênita do desenvolvimento ou a uma síndrome autoimune. As anomalias congênitas do desenvolvimento associadas ao hipoparatireoidismo, que ocorrem em 1 em 4 mil nascidos vivos, incluem síndrome de DiGeorge, hipoparatireoidismo, surdez e síndrome de anomalias renais (HDR), síndrome de Kenney-Caffey e Barakat, e também síndromes associadas a linfedema ou transtornos dismórficos e falha de crescimento (Tabela 232.1 e Figura 232.2).

### Hipoparatireoidismo poliglandular autoimune

O hipoparatireoidismo poliglandular autoimune compreende hipoparatireoidismo, doença de Addison, candidíase e dois ou três dos seguintes: diabetes melito tipo 1, hipogonadismo primário, doença autoimune da tireoide, anemia perniciosa, hepatite crônica ativa, esteatorreia (má absorção), alopecia (global ou areata) e vitiligo. O distúrbio também foi referido como síndrome de poliendocrinopatia autoimune candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) ou síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (Tabela 232.1). Os anticorpos dirigidos contra as glândulas suprarrenais, tireoides e paratireoides são detectados no soro de alguns pacientes. A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 é caracterizada por insuficiência suprarrenal, diabetes melito tipo 1 e doença da tireoide e não envolve hipoparatireoidismo. A APECED, que tem uma herança autossômica recessiva, tem alta incidência na Finlândia e entre os judeus iranianos. O gene *APECED*, localizado no cromossomo 21q22.3, codifica uma proteína de 545 aminoácidos, que contém motivos associados a um fator de transcrição e inclui dois motivos de dedo de zinco, uma região rica em prolina e três motivos LXXLL. O gene é conhecido como *AIRE* (regulador autoimune) (Figura 232.2). Quatro mutações em *AIRE* são comumente encontradas em famílias APECED e provavelmente abolem a atividade da ubiquitina ligase E3 da proteína AIRE1. Foi demonstrado que AIRE1 regula a eliminação de células T específicas de órgãos no timo e é provável que a APECED seja causada por uma falha deste mecanismo especializado de deleção de células T proibidas e estabelecimento de tolerância imunológica.

### Hipoparatireoidismo adquirido autoimune

Vinte por cento dos pacientes que adquiriram hipoparatireoidismo (HA) em associação com hipotireoidismo autoimune têm autoanticorpos para o domínio extracelular do CaSR (Tabela 232.1 e Figura 232.2). Os autoanticorpos CaSR não persistem por muito tempo; 72% dos pacientes que tinham HA por menos de 5 anos tinham autoanticorpos CaSR detectáveis, enquanto apenas 14% dos pacientes com HA por mais de 5 anos tinham

tais autoanticorpos. A maioria dos pacientes com autoanticorpos CaSR era do sexo feminino, achado semelhante ao encontrado em outras doenças mediadas por autoanticorpos. De fato, alguns pacientes com hipoparatireoidismo adquirido também apresentam características da síndrome poliglandular autoimune tipo 1. Os epítopos para os anticorpos anti-CaSR estão localizados no terminal N do domínio extracelular do receptor. Esses achados estabelecem que o CaSR é um autoantígeno no hipoparatireoidismo adquirido.

## Síndrome de DiGeorge

Os pacientes com a síndrome de DiGeorge sofrem de hipoparatireoidismo neonatal, imunodeficiência de células T, defeitos cardíacos congênitos e deformidades da orelha, nariz e boca (p. ex., lábio leporino e/ou palato). As crianças com síndrome de DiGeorge frequentemente morrem de infecções relacionadas à imunodeficiência. O distúrbio surge de uma falha congênita no desenvolvimento dos derivados da terceira e quarta bolsas faríngeas com ausência ou hipoplasia resultante das paratireoides e do timo. A maioria dos casos é esporádica, mas uma herança autossômica dominante da síndrome de DiGeorge foi observada, e uma associação entre a síndrome e uma translocação desequilibrada e deleções envolvendo o cromossomo 22q11.2 também foi relatada (Tabela 232.1). Em alguns pacientes, as deleções de outro *locus* no cromossomo 10p13-p14 têm sido observadas em associação com a síndrome de DiGeorge, e isso é referido como DGS2, enquanto os pacientes com as deleções 22q11.2 são referidos como tendo DGS1. Os estudos da região deletada de DGS1 no cromossomo 22q11.2 revelaram quatro genes (*RNEX40*, *NEX2.2-NEX3*, *UDFIL* e *TBX1*) envolvidos. No entanto, mutações pontuais em pacientes DGS1 foram detectadas apenas no gene *TBX1*, e *TBX1* é agora considerado o gene que causa DGS1 (Tabela 232.1 e Figura 232.2). *TBX1* codifica um fator de transcrição de ligação ao DNA da família T-BOX, que é conhecido por ter um papel importante na organogênese e na formação de padrões. O gene *TBX1* é excluído em aproximadamente 96% de todos os pacientes DGS1, e alguns daqueles sem deleções têm mutações em *TBX1*.

## PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO

Os pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo (PHP), que pode ser herdado como um distúrbio autossômico dominante, são caracterizados por hipocalcemia e hiperfosfatemia em razão de resistência ao PTH em vez de deficiência de PTH (Tabela 232.6).[26] Cinco variantes, que fazem parte de um grupo de distúrbios de sinalização de PTH/PTH-RP inativadores (iPPSDs),[27] são reconhecidas com base em características bioquímicas e somáticas (Tabela 232.8), e três delas – PHP tipo 1a (PHP 1a), PHP tipo 1b (PHP 1b) e peseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP) – serão revisados com mais detalhes. Os pacientes com PHP 1a exibem resistência ao PTH (hipocalcemia, hiperfosfatemia, PTH sérico elevado e ausência de aumento sérico e urinário do cAMP e fosfato urinário após infusão intravenosa de PTH humano), juntamente com as características de osteodistrofia hereditária de Albright (AHO), que inclui baixa estatura, obesidade, calcificação subcutânea, retardo mental, fácies arredondada, hipoplasia dentária e braquidactilia (*i. e.*, encurtamento dos metacarpos, particularmente do terceiro, quarto e quinto). Além da braquidactilia, outras anormalidades esqueléticas dos ossos longos e encurtamento dos metatarsos podem ocorrer. Os pacientes com PHP 1b exibem apenas resistência ao PTH e não apresentam as características somáticas de AHO, enquanto os pacientes com PPHP apresentam as características somáticas de AHO na ausência de resistência ao PTH. A ausência de um aumento normal na excreção urinária de cAMP após infusão de PTH em PHP 1a indica defeito em algum local do sistema receptor de PTH-adenilciclase (Figura 232.2). Esse sistema receptor é regulado por pelo menos duas proteínas G, uma das quais estimula (Gsα) e outra inibe (Giα) a atividade da enzima ligada à membrana que catalisa a formação do segundo mensageiro intracelular cAMP. Os pacientes com PHP 1a também podem apresentar resistência a outros hormônios, como o hormônio estimulador da tireoide, o hormônio foliculoestimulante e o hormônio luteinizante, que agem por meio dos GPCRs. As mutações de inativação do gene Gsα (referido como *GNAS1*), que está localizado no cromossomo 20q13.2, foram identificadas em pacientes com PHP 1a e PPHP (Tabela 232.1 e Figura 232.2). No entanto, as mutações *GNAS1* não explicam totalmente os fenótipos PHP 1a ou PPHP, e estudos de PHP 1a e PPHP que ocorreram na mesma família revelaram que a resistência hormonal é impressa pelos pais. Assim, o PHP 1a ocorre em uma criança apenas quando a mutação é herdada da mãe afetada com PHP 1a ou PPHP; e PPHP ocorre em uma criança apenas quando a mutação é herdada do pai afetado com PHP 1a ou PPHP. O PHP 1b é decorrente de deleções localizadas a montante do gene *GNAS1*. Além disso, em indivíduos afetados, a deleção envolve o alelo materno, enquanto sua ocorrência no alelo paterno resulta em portadores saudáveis não afetados. Isso é consistente com a impressão parental da anormalidade *GNAS1* que causa o PHP 1b.

| Tabela 232.8 | Características clínicas, bioquímicas e genéticas dos distúrbios hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO | | | | |
| | HIPOPARATIREOIDISMO | PHP 1a | PPHP | PHP 1b | PHP 1c | PHP 2 |
| Manifestações AHO | Não | Sim | Sim | Não | Sim | Não |
| Cálcio sérico | ↓ | ↓ | N | ↓ | ↓ | ↓ |
| $PO_4$ sérico | ↑ | ↑ | N | ↑ | ↑ | ↑ |
| PTH sérico | ↓ | ↑ | N | ↑ | ↑ | ↑ |
| Resposta ao PTH: | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| cAMP urinário* (teste de Chase-Aurbach) | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| $PO_4$ urinário (teste de Ellsworth-Howard) | | | | | | |
| Atividade de Gsα | N | ↓ | ↓ | N | N | N |
| Hereditariedade | AD, AR, X | AD | AD | AD | AD | Esporádico |
| Defeito molecular | PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, outros | *GNAS1* | *GNAS1* | *GNAS1*† | ?Adenilciclase | ?alvos do cAMP |
| Outra resistência hormonal | Não | Sim | Não | Não | Sim | Não |

↓ = diminuído; ↑ = aumentado; ? = presumido, mas não provado; AD = autossômico dominante; AHO = osteodistrofia hereditária de Albright; AR = autossômico recessivo; N = normal; PHP = pseudoparatireoidismo; PPHP = pseudopseudo-hipoparatireoidismo; PTH = hormônio da paratireoide; X = vinculado ao X.

*As respostas plasmáticas de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) são semelhantes às do cAMP urinário.

†Envolve exclusões localizadas a montante de GNAS1.

A1. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1072-1080.

A1b. Anagnostis P, Vaitsi K, Veneti S, et al. Efficacy of parathyroidectomy compared with active surveillance in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled studies. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:1127-1137.

A1c. Pretorius M, Lundstam K, Hellstrom M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res*. 2021;36:3-11.

A2. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E9-E18.
A3. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2487-2494.
A4. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*. 2014;22:679-687.
A5. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer*. 2015;51:1467-1475.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:639-656.
2. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:1-9.
3. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2016;57:R127-R142.
4. Goltzman D. Nonparathyroid hypercalcemia. *Front Horm Res*. 2019;51:77-90.
5. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:1-9.
6. Simonds WF. Genetics of hyperparathyroidism, including parathyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:405-418.
7. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat*. 2017;38:1621-1648.
8. Turner JJO. Hypercalcaemia—presentation and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:270-273.
8b. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *JAMA*. 2020;323:1186-1187.
9. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168-178.
10. Sethi N, England RJA. Parathyroid surgery: from inception to the modern day. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78:333-337.
11. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;150:959-968.
12. Cetani F, Saponaro F, Marcocci C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:821-835.
13. Guan B, Welch JM, Sapp JC, et al. GCM2-activating mutations in familial isolated hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet*. 2016;99:1034-1044.
14. Rubinstein JC, Majumdar SK, Laskin W, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome associated with large-scale 1q31 deletion. *J Endocr Soc*. 2017;1:926-930.
15. Howles SA, Hannan FM, Babinsky VN, et al. Cinacalcet for symptomatic hypercalcemia caused by AP2S1 mutations. *N Engl J Med*. 2016;374:1396-1398.

16. Song L, Liu L, Miller RT, et al. Glucocorticoid-responsive lymphocytic parathyroiditis and hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor: a case report and literature review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:K1-K6.
17. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016;12:426-432.
18. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2284-2299.
19. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;51:109-126.
20. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2313-2324.
21. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine*. 2017;55:273-282.
22. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-21.
23. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7:1-7.
23b. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019;380:1738-1747.
24. DeLellis RA, Mangray S. Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Histopathology*. 2018;72:117-132.
25. Khan AA, Koch C, Van Uum SHM, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:1-22.
26. Cianferotti L, Brandi ML. Pseudohypoparathyroidism. *Minerva Endocrinol*. 2018;43: 156-167.
27. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:P1-P17.

**Qual das afirmações a seguir é verdadeira para as ações do hormônio da paratireoide (PTH)?**

- A. Atua diretamente nas células renais, ósseas e intestinais.
- B. Atua diretamente nas células renais e indiretamente nas células ósseas e intestinais.
- C. Atua diretamente nas células renais e ósseas e indiretamente nas células intestinais.
- D. Não tem ações diretas nas células renais, ósseas e intestinais.
- E. Atua por meio de um receptor de tirosinoquinase.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não é causa de hipercalcemia?**

- A. Doenças granulomatosas.
- B. Mutação de perda de função do receptor de PTH.

C. Autoimunidade.

D. Hiperatividade da 1a-hidroxilase renal.

E. Mieloma.

Concluir questão

**Quais das seguintes afirmações são recomendações para cirurgia de paratireoide em pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático?**

A. Cálcio sérico > 1 mg/dℓ (0,25 mmol/ℓ) acima do limite superior normal.

B. Redução da densidade mineral óssea pelo escore T < −2,5 DP.

C. Redução na depuração da creatinina abaixo de 60 mℓ/min.

D. Hipercalciúria acentuada (> 400 mg por 24 horas, > 9 mmol/ℓ por 24 horas).

E. Idade < 50 anos.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações a respeito dos tumores da paratireoide na síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) é falsa?**

A. Na NEM 1, os tumores da paratireoide ocorrem com igual frequência em homens e mulheres.

B. Na NEM 2b (NEM 3), os tumores da paratireoide são uma ocorrência rara.

C. Na NEM 1, a cirurgia minimamente invasiva não é uma abordagem adequada em razão da alta ocorrência de múltiplos tumores da paratireoide.

D. Pacientes com NEM 2a têm maior risco de desenvolver carcinomas de paratireoide.

E. Os tumores da paratireoide ocorrem em mais de 95% dos pacientes com NEM 1.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não é causa de hipocalcemia?**

A. Distúrbios de resistência à vitamina D.

B. Hiperparatireoidismo secundário.

- C. Insuficiência suprarrenal.
- D. Autoimunidade.
- E. Pancreatite aguda.

Concluir questão

233

# DOENÇA DE PAGET ÓSSEA

STUART H. RALSTON

## DEFINIÇÃO

A doença de Paget óssea é um distúrbio focal do esqueleto, caracterizado por remodelação óssea aumentada e desorganizada. Os ossos afetados aumentam de tamanho, tornam-se deformados e apresentam risco aumentado de fraturas patológicas.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da doença de Paget é de cerca de 1% no Reino Unido. Também é comum na Europa Ocidental e em pessoas de ascendência europeia que migraram para outras partes do mundo. A doença de Paget é rara em escandinavos, africanos e asiáticos. Acredita-se que essas diferenças tenham uma base genética, ocorrendo como resultado de mutações fundadoras no noroeste da Europa, muitos séculos atrás, com subsequente disseminação para o resto do mundo a partir da emigração. A incidência da doença de Paget aumenta com a idade; no Reino Unido, a incidência é de 0,3 a 0,5 por 10 mil pessoas-ano na faixa etária de 55 a 59 anos, mas dobra de frequência a cada década subsequente para atingir uma incidência de 5,4 por 10 mil pessoas-ano em mulheres e 7,6 por 10 mil pessoas-ano em homens com 85 anos ou mais. A prevalência e a gravidade da doença de Paget diminuíram em muitos países nos últimos 25 anos.[1,1b] Os mecanismos não são claros, mas as explicações sugeridas incluem influxo de migrantes de áreas de baixa prevalência em algumas populações, nutrição melhorada, estilo de vida mais sedentário com redução de lesões esqueléticas e exposição reduzida a infecções.

## BIOPATOLOGIA

A suscetibilidade à doença de Paget é fortemente influenciada por fatores genéticos, mas os fatores ambientais também são importantes.[2] A importância da genética é enfatizada pelo fato de que entre 15 e 40% dos pacientes têm história familiar positiva e que o risco de desenvolver doença de Paget em um parente de primeiro grau de um paciente é cerca de sete vezes maior do que na população geral. Em muitas famílias, a doença é transmitida de maneira autossômica dominante, embora a penetrância seja incompleta. O gene de suscetibilidade mais importante para a doença de Paget clássica é o *SQSTM1*.[2b] As mutações de *SQSTM1* estão presentes em até 40% dos pacientes com história familiar e 5 a 10% das pessoas sem história familiar. O gene *SQSTM1* codifica uma proteína chamada p62, que está envolvida na regulação da transdução de sinal a jusante do ativador do receptor do fator nuclear κB (RANK), que desempenha um papel crítico na regulação da osteoclastogênese quando ativado pelo ligante RANK (RANKL) (Figura 233.1). As mutações causadoras da doença agrupam-se no domínio associado à ubiquitina e têm o efeito de aumentar a sinalização do fator nuclear κB (NFκB) e estimular a osteoclastogênese por mecanismos complexos, que são revisados em detalhes em outros textos. Os estudos de associação do genoma identificaram sete outros *loci* que predispõem à doença de Paget, que individualmente aumentam o risco entre 1,4 e 1,7 vez.[3] Esses *loci* têm efeitos aditivos, de modo que os indivíduos que carregam vários alelos predisponentes têm um risco substancialmente aumentado de desenvolver a doença de Paget. Muitos estão próximos a genes que desempenham papéis importantes na função dos osteoclastos, incluindo *CSF1*, que codifica o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF); *TNFRSF11A*, que codifica RANK; *TM7SF4*, que codifica DC-STAMP; *OPTN*, que codifica a optineurina; e *RIN3*, que codifica um fator de troca da guanina, expresso em osteoclastos (Figura 233.1). Também foram descritas várias doenças hereditárias raras com características clínicas que se sobrepõem às da doença de Paget.[4] Elas incluem a osteólise expansiva familiar e as síndromes relacionadas causadas por mutações que afetam o peptídio sinal de RANK; a doença de Paget juvenil causada por mutações de perda de função que afetam a osteoprotegerina; proteinopatias multissistêmicas causadas por mutações em *VCP*, *hnRNPA2B1* e *hnRNPA1*,

nas quais a doença de Paget pode ser acompanhada por demência, miopatia ou esclerose lateral amiotrófica; e uma síndrome em que a doença de Paget é acompanhada por tumores de células gigantes e que é causada por mutações no gene *ZNF687*, que codifica uma proteína relacionada ao zinco, cuja função ainda não é completamente compreendida.

O osso normalmente é renovado e reparado de maneira ordenada e rigidamente regulada por meio do processo de remodelação óssea. A remodelação óssea está altamente anormal na doença de Paget. Os osteoclastos estão aumentados em número e tamanho e estão hipernucleados. Alguns contêm corpos de inclusão nuclear. Originalmente pensou-se que se tratava de nucleocapsídios de paramixovírus, mas estudos mais recentes sugerem que eles podem ser agregados de proteínas não degradadas causadas por defeitos na via da autofagia. A formação óssea está acentuadamente aumentada e a quantidade de osso novo que se forma excede a que foi removida pela atividade dos osteoclastos, causando aumento e deformidade dos ossos afetados (Figura 233.2). O osso recém-formado está depositado de forma desorganizada e apresenta resistência mecânica prejudicada. Outras características incluem aumento da vascularização e fibrose da medula. A natureza focal da doença de Paget permanece um enigma. As explicações sugeridas incluem a ocorrência de mutações somáticas nos ossos afetados, que aumentam localmente a atividade dos osteoclastos, ou carga mecânica excessiva ou lesões esqueléticas no início da vida, que, por causar microtraumatismos, agem como foco para aumentos localizados na remodelação óssea.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Estima-se que entre 7 e 16% dos pacientes com doença de Paget procurem atendimento médico, mas o modo de apresentação nesses pacientes é altamente variável. Cerca de 20% não apresentam sintomas e, nesses indivíduos, a doença de Paget é detectada como resultado de aumento da fosfatase alcalina sérica (ALP) ou radiografia anormal em pessoas que estão sendo investigadas por outro motivo. No restante, são observados sintomas atribuíveis à doença de Paget. A mais comum é a dor, que pode ser decorrente do aumento da renovação óssea ou de uma complicação como

osteoartrite, estenose espinal, pseudofraturas, crânio aumentado, arqueamento de ossos longos ou síndromes de compressão nervosa. A surdez pode ocorrer em pacientes com envolvimento do crânio, mas geralmente é condutiva e não decorrente da compressão do nervo vestibulococlear. O osteossarcoma ocorre em menos de 0,5% dos casos, mas deve ser suspeitado em pacientes que apresentam aumento repentino da dor óssea ou inchaço de um local afetado. Outras complicações raras incluem hidrocefalia obstrutiva, insuficiência cardíaca de alto débito e hipercalcemia em pacientes imobilizados. O risco de doença cardiovascular é maior em pacientes com doença de Paget em comparação com controles pareados por idade e sexo, provavelmente em razão de um aumento da prevalência de calcificação vascular. A maioria dos pacientes não apresenta sinais clínicos, mas alguns apresentam deformidade óssea (Figura 233.2) ou calor da pele que recobre um osso afetado.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente pode ser feito por radiografia, que mostra as características típicas da osteólise focal com espessamento do padrão trabecular, expansão óssea e espessamento cortical (Figura 233.2). Ocasionalmente, a doença pode ser de natureza predominantemente lítica (Figura 233.2). A maneira mais sensível de definir a extensão da doença de Paget é uma cintilografia óssea com radionuclídeo, na qual a captação do traçador é intensamente aumentada nos locais afetados (Figura 233.2).[5,5b] Imagens com ressonância magnética e tomografia computadorizada não são geralmente necessárias, a menos que haja suspeita de complicações como estenose espinal ou osteossarcoma. Os exames laboratoriais devem incluir avaliação da função renal, cálcio, albumina, níveis da ALP e 25(OH)-vitamina D. A função hepática deve ser avaliada para descartar a possibilidade de que as elevações da ALP sejam de origem hepática. Normalmente, a doença de Paget se apresenta com elevação na ALP com bioquímicas normais, mas níveis normais da ALP não excluem o diagnóstico. A deficiência de vitamina D é um achado comum, mas provavelmente reflete o fato de que a doença de Paget afeta predominantemente pessoas mais velhas, nas quais a deficiência de vitamina D é prevalente. Os marcadores especializados, como a ALP

específica do osso ou propeptídio N-terminal do procolágeno tipo 1, podem ser úteis em pacientes com doença hepática coexistente, mas não oferecem nenhuma vantagem sobre a ALP total no diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento. A análise de marcadores genéticos está sendo explorada na previsão de pessoas em risco de desenvolver a doença de Paget,[6] mas o teste genético para suscetibilidade geralmente não é realizado na prática clínica de rotina.

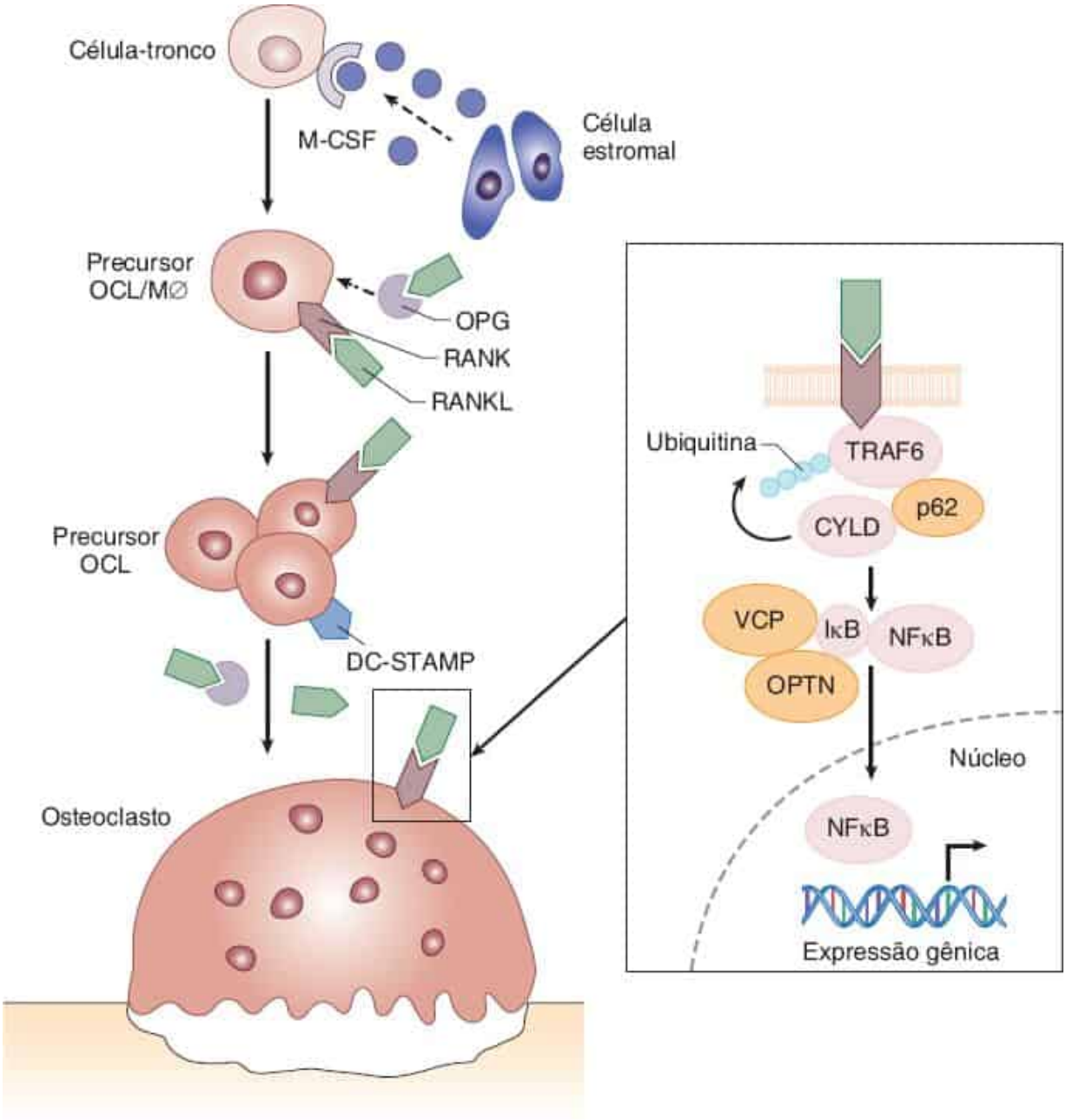


**FIGURA 233.1 Reguladores da disfunção dos osteoclastos na doença de Paget.** Algumas das moléculas-chave que vêm sendo implicadas na patogênese da doença de Paget estão ilustradas. O fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) codificado por *CSF1* é necessário para a diferenciação das células-tronco para a linhagem osteoclastos/macrófagos (OCL/MØ). A diferenciação e a atividade dos osteoclastos são aumentadas quando RANK

(codificado por *TNFRSF11A*) é ativado por RANKL, mas inibido por OPG (codificado por *TNFRSF11B*). A fusão de precursores de osteoclastos para formar osteoclastos requer DC-STAMP (codificado por *TM7SF4*). Dentro da célula (inserção), p62 (codificado por *SQSTM1*) é necessário para a transdução de sinal a jusante do receptor RANK e também está envolvido na regulação da autofagia. Ambos VCP (codificado por *VCP*) e OPTN (codificado por *OPTN*) também desempenham papel na regulação da sinalização de NFκB e autofagia.

O diagnóstico diferencial inclui hiperostose frontal interna (uma condição benigna caracterizada por osteosclerose dos ossos frontais do crânio), displasia fibrosa, artrosteíte pustulosa (que pode se manifestar com lesões osteoscleróticas e osteolíticas mistas da clavícula e costelas) e metástases osteoscleróticas, particularmente de carcinoma da próstata. Normalmente, a doença de Paget pode ser diferenciada dessas condições bioquimicamente e por meio de imagens, mas, ocasionalmente, a biopsia de um local afetado pode ser necessária.

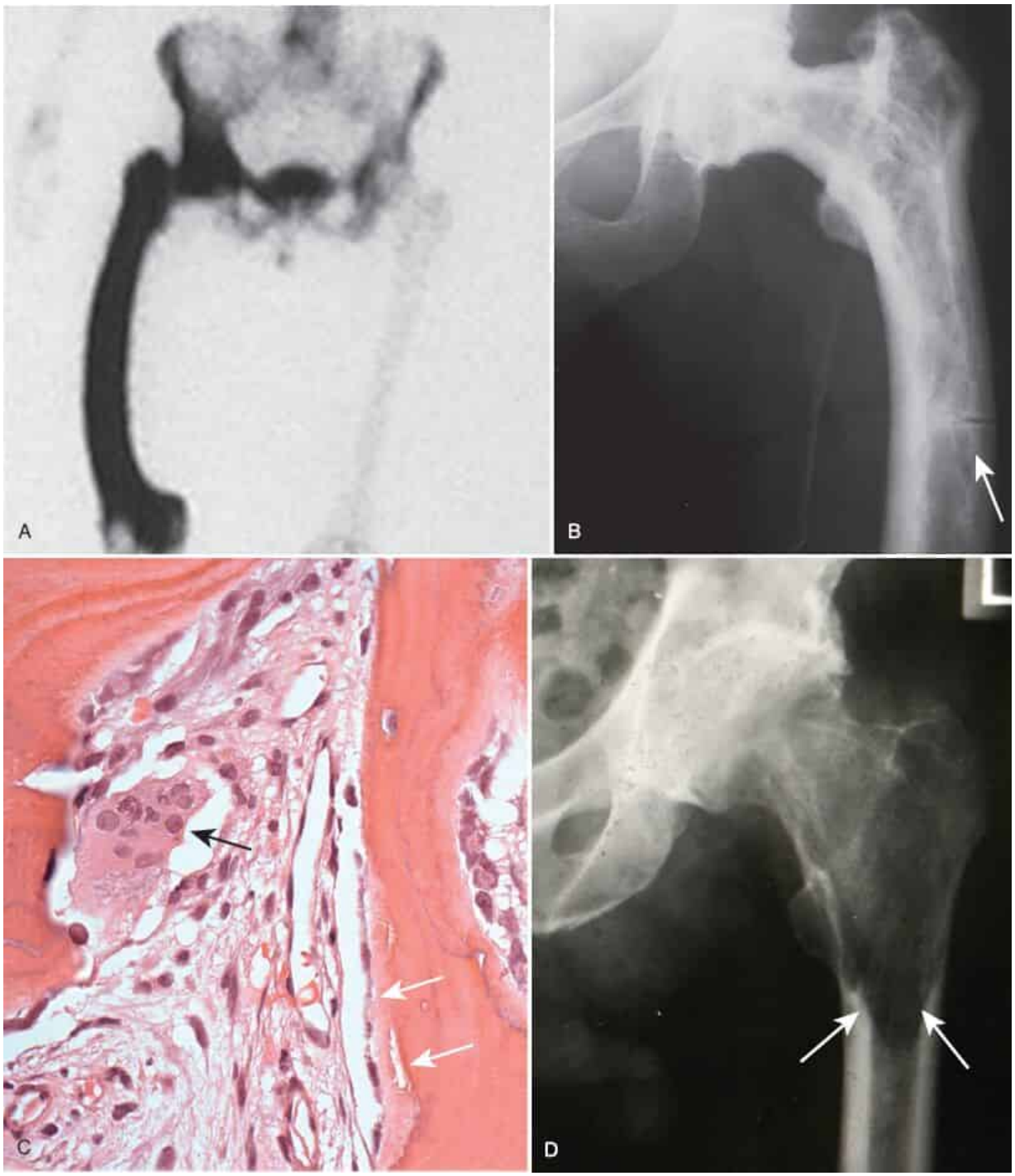


**FIGURA 233.2 Características radiográficas e histológicas da doença de Paget. A.** Imagem de cintilografia óssea com radionuclídeo mostrando intensa captação do traçador, típica da doença de Paget do osso, afetando o fêmur direito. **B.** Radiografia de um fêmur esquerdo afetado mostrando expansão óssea com

área osteolíticas/osteoscleróticas mistas e perda do padrão trabecular normal. Uma pseudofratura é visível no córtex lateral (*seta*). **C.** Características histológicas de uma seção corada com hematoxilina e eosina. Um grande osteoclasto é visível (*seta preta*) próximo a uma área de neoformação óssea (*setas brancas*). Há extensa fibrose medular. Linhas irregulares de cimento típicas de tecido ósseo são aparentes à direita da seção. **D.** Doença de Paget predominantemente lítica do fêmur esquerdo. A área lítica envolve a região transtrocantérica e estende-se para baixo na diáfise femoral (*setas brancas*).

## TRATAMENTO

A indicação mais comum para o tratamento clínico da doença de Paget é a dor óssea localizada no local afetado.[7,8] A dor óssea pode ser causada pelo aumento da atividade metabólica, mas outras causas podem ser cirúrgicas, como síndromes de compressão nervosa, pseudofraturas, osteoartrite secundária e outras doenças musculoesqueléticas. Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do paciente para decidir sobre o tratamento mais adequado. A dor óssea causada pelo aumento da atividade metabólica está situada no local afetado e geralmente é acompanhada por nível elevado de ALP. É comum encontrar pacientes nos quais a dor ocorre na presença de osteoartrite, deformidade óssea ou outras condições musculoesqueléticas coexistentes. Nesses casos, pode ser difícil ter certeza sobre a origem da dor, e muitos médicos fazem uma experiência terapêutica com bifosfonatos para auxiliar no diagnóstico. Se a dor responder, presume-se que seja decorrente de aumento da atividade metabólica; caso contrário, uma avaliação adicional deve ser realizada para identificar a causa e tratar o paciente de forma adequada. As pseudofraturas representam um problema de gerenciamento distinto. Essas são áreas de osteólise focal, que atravessam o córtex lateral dos ossos que sustentam o peso dos

membros inferiores. Alguns permanecem estáveis por períodos prolongados sem causar sintomas, outros regridem espontaneamente e outros progridem para fratura patológica, frequentemente em associação com aumento localizado da dor no local afetado.

## Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da dor que se pensa ser decorrente de aumento da atividade metabólica, e há fortes evidências de que eles sejam mais eficazes do que o placebo na melhora da dor óssea na doença de Paget. Vários bisfosfonatos são licenciados para o tratamento da doença de Paget (Tabela 233.1), mas os bisfosfonatos contendo nitrogênio (aminobifosfonatos) são agora usados quase exclusivamente em preferência aos bisfosfonatos mais antigos em razão de sua maior potência na supressão dos níveis da ALP.

Existem dados limitados comparando diferentes aminobisfosfonatos, mas o ácido zoledrônico foi considerado superior ao pamidronato e ao risedronato na redução da ALP.[8b] Os ensaios clínicos randomizados também sugerem que o alívio da dor com ácido zoledrônico é superior ao pamidronato e risedronato.[A1] Um ensaio comparativo de uma única infusão de 5 mg de ácido zoledrônico com risedronato oral 30 mg/dia durante 2 meses mostrou que aqueles randomizados para ácido zoledrônico tiveram maior melhora em alguns domínios da qualidade de vida relacionada à saúde, mas as diferenças entre os grupos foram pequenas (1 a 2 pontos) e abaixo do limiar de 5 pontos, que é considerado clinicamente significativo.[A2] Um acompanhamento a longo prazo desse estudo mostrou que o efeito supressor do ácido zoledrônico sobre a ALP durou em alguns casos até 6,5 anos, significativamente mais do que com o risedronato.

Outro ensaio randomizado com seguimento médio de 3 anos comparou os efeitos de administrar ciclos repetidos de bisfosfonatos com o objetivo de normalizar a ALP (tratamento

intensivo), com terapia voltada principalmente para o controle dos sintomas (terapia sintomática) na doença de Paget. Isso não mostrou diferença na resposta de dor, qualidade de vida ou complicações entre os grupos. Em uma extensão de 3 anos deste estudo,[A3,A4] em que o ácido zoledrônico foi o tratamento de escolha no grupo de tratamento intensivo, não houve benefício clínico da terapia intensiva com bisfosfonatos e esse estudo mostrou uma tendência não estatisticamente significante para um risco aumentado de fraturas e procedimentos ortopédicos com o tratamento intensivo. Isso indica que tentar restaurar a ALP ao normal com bisfosfonatos potentes não confere nenhum benefício clínico sobre o tratamento direcionado por sintomas em pacientes com doença de Paget estabelecida.

Após o início da terapia com bisfosfonatos, os níveis da ALP começam a cair em cerca de 10 dias e atingem um nadir entre 3 e 6 meses. Os níveis da ALP podem permanecer suprimidos por muitos meses ou anos depois, principalmente com ácido zoledrônico. Os sintomas podem melhorar enquanto os níveis da ALP ainda estão caindo, e boas respostas clínicas são frequentemente observadas em pacientes cujos níveis da ALP não voltaram ao normal. Por outro lado, os sintomas podem reaparecer antes que os valores da ALP tornem-se novamente elevados.

Os bisfosfonatos intravenosos podem causar dor óssea transitória, mialgia, cefaleia, náuseas, pirexia e fadiga em 1 a 3 dias após a infusão em cerca de 25% dos casos (resposta de fase aguda). Esses sintomas podem ser amenizados pelo paracetamol administrado antes e por alguns dias após a infusão, mas quase sempre diminuem em 7 dias, mesmo sem tratamento. A resposta de fase aguda é muito menos comum após a segunda infusão e as subsequentes. Pode ocorrer hipocalcemia, particularmente em pacientes com elevações substanciais na remodelação óssea e deficiência de vitamina D. O risco pode ser minimizado corrigindo-se a deficiência de vitamina D antes do tratamento e fornecendo

suplementos de cálcio e vitamina D nas primeiras 1 ou 2 semanas após a infusão.

Os pacientes que tomam bisfosfonatos orais devem jejuar antes da dosagem e por pelo menos 30 minutos depois para atingir a absorção adequada. O efeito adverso mais comum é a dispepsia. Outros efeitos colaterais raros dos bisfosfonatos incluem uveíte, erupções cutâneas, fibrilação atrial e osteonecrose da mandíbula, bem como fraturas subtrocantéricas atípicas. Os bisfosfonatos podem causar lesão renal e são contraindicados em pacientes com insuficiência renal significativa.

## Outros tratamentos medicamentosos

Analgésicos, fármacos anti-inflamatórios e agentes antineuropáticos são frequentemente necessários em pacientes com doença de Paget, particularmente quando há osteoartrite ou síndrome de compressão nervosa coexistente. A calcitonina pode melhorar a dor óssea em decorrência da atividade metabólica na doença de Paget, mas raramente é usada, exceto em pacientes para os quais os bisfosfonatos são contraindicados. Os efeitos adversos, como náuseas e rubor, podem ser problemáticos e pode haver resistência em razão da formação de anticorpos neutralizantes. Os relatórios anedóticos sugerem que o inibidor de osteoclastos denosumabe também pode ser eficaz na redução dos níveis da ALP na doença óssea de Paget,[9] mas não é licenciado nem recomendado para esta indicação.

## Tratamentos não farmacológicos

Abordagens não farmacológicas (acupuntura, fisioterapia, hidroterapia e estimulação elétrica nervosa transcutânea) são frequentemente usadas para controlar a dor, mas sua eficácia não foi investigada especificamente em estudos controlados. A experiência clínica sugere que problemas específicos, como encurtamento e deformidade de membros, podem ser ajudados por aparelhos e dispositivos como bengalas e saltos para sapatos.

## Monitoramento da atividade da doença e efeitos do tratamento

A atividade metabólica e a resposta ao tratamento são tipicamente avaliadas pela medição da ALP, mas os níveis podem ser normais em pacientes com doença localizada que é metabolicamente ativa. Novos cursos de tratamento devem ser considerados em pacientes com dor recorrente ou persistente nos quais os níveis da ALP permanecem ou aumentam.

## Cirurgia

A cirurgia ortopédica pode ser necessária para o tratamento de osteoartrite coexistente, pseudofraturas, fraturas, deformidade óssea e estenose espinal. A osteotomia é realizada com pouca frequência, mas análises de pequenas séries de casos relataram bons resultados. A cirurgia é necessária com muito mais frequência para reparar fraturas e substituir as articulações afetadas pela osteoartrite. O tratamento cirúrgico da doença de Paget pode ser tecnicamente desafiador em decorrência de deformidade, osteos-clerose e aumento da vascularização, mas as evidências de séries de casos indicam que as fraturas através do osso pagético cicatrizam normalmente, exceto quando afetam o fêmur proximal, e que a cirurgia de substituição da articulação tem bom resultado. Foi sugerido que um bisfosfonato deve ser administrado antes da cirurgia ortopédica e espinal com o objetivo de reduzir a perda de sangue operatória, mas não há nenhuma evidência robusta para sugerir que isso seja eficaz.[8] Há uma preocupação teórica de que a terapia prévia com bisfosfonato possa prejudicar a consolidação da fratura e reparo ósseo, mas há poucas evidências que sugiram que este seja um problema na prática clínica. A cirurgia ortopédica também pode ser necessária em pacientes que desenvolvem osteossarcoma, mas o prognóstico é ruim, mesmo com tratamento cirúrgico agressivo.

| Tabela | Bisfosfonatos usados no tratamento da doença |
|---|---|

| 233.1 | de Paget. | |
|---|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **DOSE** | **EFEITOS ADVERSOS COMUNS** |
| **ORAL** | | |
| Risedronato | 30 mg/dia VO por 2 meses | Dispepsia, esofagite |
| Ácido alendrônico† | 40 mg/dia VO por 6 meses | Dispepsia, esofagite |
| **INTRAVENOSO** | | |
| Pamidronato | 180 mg IV em doses divididas, normalmente 60 mg em 3 dias consecutivos | Resposta de fase aguda, hipocalcemia |
| Ácido zoledrônico | 5 mg IV | Resposta de fase aguda, hipocalcemia |

† Não licenciado no Reino Unido ou na Europa para a doença de Paget. O pamidronato e o risedronato devem ser evitados se taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) < 30; ácido zoledrônico e ácido alendrônico devem ser evitados se eTFG < 35.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da doença de Paget é altamente variável. Alguns pacientes permanecem completamente sem sintomas ao longo da vida, mas aqueles que apresentam manifestações clínicas frequentemente têm complicações e uma redução significativa na qualidade de vida. Embora os bisfosfonatos modernos sejam altamente eficazes na supressão da renovação óssea na doença de Paget, eles ainda não mostraram alterar a história natural da doença ou prevenir complicações.[8] A gravidade e a extensão da doença

podem ser previstas por genotipagem para mutações *SQSTM1* e outros alelos de risco, e estudos estão atualmente em andamento para determinar se o teste pode ser combinado com a terapia profilática com bisfosfonatos para prevenir ou retardar o início da doença.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Corral-Gudino L, Tan A, del Pino Montes J, et al. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD004956.

A2. Reid IR, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2261-2270.

A3. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Randomised trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:20-31.

A4. Tan A, Goodman K, Walker A, et al. Long-term randomized trial of intensive versus symptomatic management in paget's disease of bone: the PRISM-EZ study. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1165-1173.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism.* 2018;80:5-14.

1b. Cook MJ, Pye SR, Lunt M, et al. Incidence of Paget's disease of bone in the UK: evidence of a continuing decline. *Rheumatology* (Oxford). 2021. [Epub ahead of print.]

2. Gennari L, Rendina D, Falchetti A, et al. Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:483-500.

2b. Makaram NS, Ralston SH. Genetic Determinants of Paget's disease of bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:327-337.

3. Ralston SH, Taylor JP. Rare inherited forms of Paget's disease and related syndromes. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:501-516.
4. Divisato G, Formicola D, Esposito T, et al. ZNF687 mutations in severe Paget disease of bone associated with giant cell tumor. *Am J Hum Genet*. 2016;98:275-286.
5. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:657-668.
5b. Singer FR. The evaluation and treatment of Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Rhematol*. 2020;34:101506.
6. Guay-Belanger S, Simonyan D, Bureau A, et al. Development of a molecular test of Paget's disease of bone. *Bone*. 2016;84:213-2219.
7. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. *J Bone Miner Res*. 2019. [Epub ahead of print.]
8. Kravets I. Paget's disease of bone: diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2018;131:1298-1303.
8b. Reid IR. Management of Paget's disease of bone. *Osteoporos Int*. 2020;31:827-837.
9. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Eagleton C. Treatment of Paget's disease of bone with denosumab: case report and literature review. *Calcif Tissue Int*. 2016;99:322-325.

**Um homem de 75 anos previamente saudável se apresenta ao seu médico de atenção primária com dor no quadril esquerdo, que piora ao caminhar. A investigação sistemática não é digna de nota, mas o exame revela dor e redução na amplitude do movimento do quadril esquerdo. A radiografia mostra lesões osteoescleróticos-osteolíticas**

**mistas na hemipelve direita com expansão do osso ilíaco. Osteófitos e estreitamento do espaço articular são observados no quadril esquerdo. A hematologia de rotina, ureia, eletrólitos, cálcio, fosfato e testes de função hepática são normais, mas a fosfatase alcalina está elevada em 200 µ/ℓ (intervalo de referência, 40 a 125). A 25(OH)-vitamina D sérica está 35 nmol/ℓ e o hormônio da paratireoide está 7 ng/ℓ (normal, 2 a 12). Qual é a causa mais provável da dor no quadril?**

- A. Doença de Paget da pelve.
- B. Osteoartrite do quadril.
- C. Osteomalacia.
- D. Osteoporose.
- E. Câncer de próstata.

Concluir questão

**Um homem de 47 anos com doença de Paget conhecida na tíbia esquerda apresenta dor localizada na face anterior da tíbia afetada. No exame físico, há deformidade leve da tíbia no lado esquerdo, com calor da pele cobrindo a tíbia. A hematologia e a bioquímica são normais, incluindo a fosfatase alcalina, que está 105 (intervalo de referência, 40 a 125). Qual é o tratamento mais adequado?**

A. Paracetamol.

B. Osteotomia cirúrgica da tíbia para corrigir a deformidade.

C. Amitriptilina.

D. Ácido zoledrônico intravenoso, 5 mg IV anualmente por 3 anos.

E. Ácido zoledrônico intravenoso, 5 mg IV.

Concluir questão

**Mulher de 62 anos apresenta história de 5 anos de dor musculoesquelética afetando a região lombar, ambos os ombros, quadris, pescoço e cabeça. Ela relata que seu pai e seu irmão mais velho têm histórico de doença de Paget. A hematologia de rotina, ureia, eletrólitos, cálcio, fosfato e testes de função hepática são normais, mas a fosfatase alcalina está elevada em 2.350 μ/ℓ (intervalo de referência, 40 a 125). Uma radiografia da pelve mostra alterações típicas da doença de Paget. Qual seria a investigação mais adequada para determinar a extensão da doença?**

A. Imagem por ressonância magnética (IRM) da coluna.

B. Tomografia computadorizada (TC) do abdome, tórax e pelve.

C. Fosfatase alcalina óssea sérica específica.

D. Cintilografia óssea com radionuclídeos.

E. Radiografia do crânio, ombros e coluna cervical.

Concluir questão

**Um homem de 75 anos apresenta dor na região lombar, que, ao caminhar, piora gradualmente e começa a irradiar para as nádegas. Uma radiografia lateral da coluna lombar mostra lesões osteoscleróticos-osteolíticas mistas nas vértebras 2, 3 e 4 lombares, com expansão de todas as três vértebras. A hematologia de rotina, ureia, eletrólitos, cálcio, fosfato e testes de função hepática são normais, mas a fosfatase alcalina está elevada em 350 μ/ℓ (intervalo de referência, 40 a 125). Quais outras investigações seriam úteis para determinar a causa da dor?**

A. IRM da coluna lombar.

B. Radiografia anteroposterior da coluna.

C. Cintilografia óssea com radionuclídeos.

D. Peptídio 1N de procolágeno sérico (PINP).

E. Tomografia computadorizada (TC) da coluna lombar.

Concluir questão

**Um homem de 54 anos cai e sofre uma lesão no tornozelo direito. Uma radiografia é obtida para excluir fratura. Nenhuma evidência de fratura foi encontrada, mas alterações consistentes com a doença de Paget inicial são observadas, afetando a parte superior da tíbia direita. Na avaliação clínica 6 semanas após a lesão, o paciente havia se recuperado totalmente e não apresentava sintomas. A bioquímica e a hematologia de rotina são normais. Qual seria a opção de tratamento baseada em evidências mais apropriada para este paciente?**

A. Terapia profilática com ácido zoledrônico intravenoso a cada 3 anos, durante os próximos 10 anos, para prevenir a progressão da doença.

B. Terapia profilática com alendronato oral 70 mg, 1 vez/semana a longo prazo, para prevenir a progressão da doença.

C. Observação cuidadosa com radiografias repetidas anualmente, seguida de tratamento com ácido zoledrônico, 5 mg IV, se as radiografias mostrarem sinais de progressão.

D. Remoção cirúrgica da parte superior da tíbia com substituição total do joelho.

E. Observação em intervalos periódicos com início do tratamento com bisfosfonatos, caso os sintomas que sugerem doença de Paget se desenvolvam.

Concluir questão

# 234

# OSTEONECROSE, OSTEOSCLEROSE/ HIPEROSTOSE E OUTRAS AFECÇÕES ÓSSEAS

MICHAEL P. WHYTE

## OSTEONECROSE

### DEFINIÇÃO

A *osteonecrose* (necrose óssea asséptica, avascular ou isquêmica) refere-se ao infarto esquelético. Os infartos ósseos podem ser assintomáticos, causar desconforto autolimitado ou gerar colapso doloroso do osso subarticular, que leva à destruição da articulação.

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Muitas condições estão associadas à osteonecrose (Tabela 234.1). Em adultos, as causas mais comuns são fratura prévia do quadril, osteomielite, diálise renal, uso abusivo de bebida alcoólica e terapia a longo prazo com glicocorticoides.[1]

O infarto esquelético pode resultar na destruição dos vasos sanguíneos (p. ex., luxação da articulação, fratura), obstrução (p. ex., tromboêmbolos, doença falciforme, embolia gordurosa, doença da descompressão) ou, hipoteticamente, compressão da expansão local do tecido adiposo (p. ex., uso abusivo de bebida alcoólica, tratamento com glicocorticoides, diabetes melito). No entanto, os sintomas podem não ocorrer a menos que, semanas depois, a reabsorção do osso morto durante o reparo do esqueleto leve a uma fratura patológica. Algumas partes do esqueleto (frequentemente

subarticulares) são predispostas à osteonecrose, mas elas diferem para processos traumáticos e não traumáticos e para crianças e adultos. A *osteocondrose* refere-se à necrose dos centros de ossificação; mais de 50 tipos epônimos foram registrados. A suscetibilidade das crianças à osteocondrose e sua patogênese são pouco conhecidas. Em todas as idades, entretanto, a cabeça femoral é especialmente propensa a infarto. A osteonecrose não traumática comumente afeta a cabeça umeral, os côndilos femorais, a extremidade distal da tíbia e o tálus. Embora a patogênese seja incerta, a administração de potentes agentes antirreabsortivos ósseos, especialmente para pacientes com doença maligna e agentes antiangiogênicos foi associada à osteonecrose da mandíbula (Figura 234.1).[2,2b]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor ocorre de forma aguda se houver fratura óssea. A artralgia crônica resulta de tecido necrótico descamado e da destruição articular.

## DIAGNÓSTICO

A ressonância magnética (RM), que demonstra edema da medula óssea, é especialmente sensível para a detecção de osteonecrose precoce.[2c] A cintilografia óssea revela a reconstituição esquelética com ou sem fratura. Relativamente tardia no processo patológico, as radiografias mostram primeiramente áreas irregulares de osteopenia e osteosclerose que refletem o reparo esquelético. Uma radiotransparência (imagem radiolúcida) subcondral linear (sinal crescente) indica o colapso ósseo.

## TRATAMENTO

Para o membro afetado, é aconselhável não suportar o próprio peso. A descompressão por inserção de trefina é usada em alguns locais. Pode ser necessário artrotomia para remover detritos, osteotomia transposicional, artroplastia ou substituição da articulação.[2d] Os tratamentos clínicos para osteonecrose da

mandíbula têm sido insuficientes,[A1,3] mas a ressecção cirúrgica pode ser benéfica.[4,4b]

| Tabela 234.1 | Causas de necrose isquêmica de cartilagem e osso. |
|---|---|
| Endócrina/metabólica | |
| Uso abusivo de bebida alcoólica | |
| Terapia com glicocorticoide | |
| Síndrome de Cushing | |
| Diabetes melito | |
| Hiperuricemia | |
| Osteomalacia | |
| Hiperlipidemia | |
| Terapia antirreabsortiva óssea (osteonecrose da mandíbula) | |
| Agentes antiangiogênicos | |
| Doenças do armazenamento (p. ex., doença de Gaucher) | |
| Hemoglobinopatias (p. ex., anemia falciforme) | |
| Traumatismo (p. ex., luxação, fratura) | |
| Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) | |
| Síndrome de descompressão | |
| Doenças vasculares do colágeno | |
| Irradiação | |
| Pancreatite | |
| Transplante de órgão | |
| Hemodiálise | |
| Queimaduras | |
| Coagulação intravascular | |

Idiopática, familiar

Gravidez

**FIGURA 234.1 O osso morto exposto caracteriza a osteonecrose da mandíbula.**

## OSTEOSCLEROSE/HIPEROSTOSE

Muitas condições estão associadas a evidências radiográficas de densidade óssea aumentada. As displasias esqueléticas, distúrbios metabólicos e vários outros distúrbios podem causar aumentos generalizados ou focais na massa óssea (Tabela 234.2). As aberrações no crescimento esquelético, modelagem (formato) ou remodelação (renovação) podem ser as culpadas. A *osteosclerose* refere-se ao espessamento do osso trabecular (esponjoso).[5] A *hiperostose* descreve o alargamento do osso cortical (compacto). Os aumentos no osso trabecular, osso cortical ou ambos podem incrementar a densidade esquelética. A maioria das displasias pode ser diagnosticada por análise de mutação genética.

## Osteosclerose

Distúrbios neoplásicos, hematológicos e metabólicos podem, preferencialmente, esclerosar o osso trabecular, porque ele aloja a medula e remodela mais rapidamente do que o osso cortical.

## *FIBROGENESIS IMPERFECTA OSSIUM*

### DEFINIÇÃO

Essa condição rara, geralmente esporádica, apresenta osteopenia generalizada, mas o espessamento das trabéculas restantes a coloca entre os distúrbios que manifestam a osteosclerose.

### BIOPATOLOGIA

A causa é desconhecida, mas possivelmente genética. A formação óssea subperiosteal e a síntese de colágeno em tecidos não ósseos parecem normais.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor esquelética intratável costuma começar gradualmente durante a meia-idade ou mais tarde e aumenta rapidamente com um curso debilitante e eventual imobilidade. As fraturas espontâneas são uma complicação importante. O exame físico revela sensibilidade óssea acentuada.

### DIAGNÓSTICO

Na radiografia, apenas o crânio é poupado. Inicialmente, são observados osteopenia e aparência ligeiramente anormal do osso trabecular. Posteriormente, as alterações sugerem osteomalacia. As articulações corticomedulares tornam-se indistintas à medida que o osso compacto é substituído por um padrão esponjoso anormal. A osteopenia generalizada faz com que o osso esponjoso remanescente apareça grosso e denso em um

padrão de rede de pesca com áreas líticas e escleróticas mistas. A atividade da fosfatase alcalina sérica está aumentada.

A lesão esquelética é uma forma localizada de osteomalacia que varia consideravelmente em gravidade de área para área.

## Hiperostose

## DISPLASIA DIAFISÁRIA PROGRESSIVA (DOENÇA DE CAMURATI-ENGELMANN)

### BIOPATOLOGIA

A displasia diafisária progressiva afeta todas as raças e é herdada como um traço autossômico dominante com expressividade variável. A formação de um novo osso envolve gradualmente as superfícies do periósteo e do endósteo da diáfise de ossos longos. Em pacientes com doença grave, a osteosclerose também afeta o esqueleto axial. As mutações alteram o gene que codifica o fator de crescimento transformador-β1. A diferenciação do osteoblasto pode ser desarranjada.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Durante a infância, nota-se a marcha manca ou andar cambaleante. A distrofia muscular pode ser diagnosticada erroneamente. Os indivíduos gravemente afetados podem ter um hábito corporal característico, apresentando a cabeça aumentada com testa proeminente, proptose e membros finos com pouca gordura subcutânea ou massa muscular e ossos sensíveis e espessos. Podem ocorrer paralisia dos nervos cranianos e aumento da pressão intracraniana. Alguns pacientes apresentam hepatoesplenomegalia e fenômeno de Raynaud. Os sintomas podem desaparecer após a puberdade.

| Tabela 234.2 | Distúrbios que causam ossos densos. |
|---|---|

| DISPLASIAS |
| --- |
| Disosteosclerose |
| Displasia craniodiafisária |
| Displasia craniometafisária |
| Displasia diafisária progressiva (doença de Engelmann) |
| Displasia frontometafisária |
| Displasia metafisária (doença de Pyle) |
| Displasia oculo-dento-óssea |
| Displasia trico-dento-óssea |
| Distrofia óssea esclerosante mista |
| Doença de Paget juvenil |
| Hiperostose cortical infantil (doença de Caffey) |
| Hiperostose endosteal |
| Doença de van Buchem |
| Esclerosteose (tipos 1 e 2) |
| Tipo Worth (ativação de LRP5 e LRP6) |
| Melorreostose |
| Osteodisplasia de Melnick-Needles |
| Osteopatia estriada |
| Osteopetrose (vários tipos) |
| Osteopoiquilose |
| Osteosclerose central com displasia ectodérmica |
| Picnodisostose |
| Síndrome de Lenz-Majewski |
| **CONDIÇÕES METABÓLICAS** |
| Deficiência de anidrase carbônica II |

Envenenamento por metal pesado

Fluorose

Hiperparatireoidismo, hipoparatireoidismo, pseudo-hipoparatireoidismo

Hipervitaminose A, D

Osteodistrofia renal

Osteosclerose associada à hepatite C

Raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia (vários tipos)

Síndrome do leite-álcali

**OUTRAS ALTERAÇÕES**

Doença de Erdheim-Chester

Doença óssea de Paget

Esclerose tuberosa

*Fibrogenesis imperfecta ossium*

Linfoma

Mastocitose

Metástases esqueléticas

Mielofibrose

Mieloma múltiplo

Osteomalacia axial

Osteomielite

Osteonecrose

Radiação ionizante

Sarcoidose

## DIAGNÓSTICO

A hiperostose irregular da diáfise dos principais ossos longos desenvolve-se lentamente como resultado da formação de novo osso periosteal e endosteal. O fêmur e a tíbia são os mais comumente afetados. As metáfises podem estar envolvidas. A idade de início, a taxa de progressão e a gravidade são variáveis. Os achados clínicos, radiográficos e de cintilografia óssea geralmente são concordantes. A atividade da fosfatase alcalina sérica, os marcadores bioquímicos da renovação óssea e a taxa de sedimentação de eritrócitos podem estar elevadas. O estudo histopatológico revela tecido ósseo recém-formado, que amadurece e torna-se incorporado à cortical óssea. A microscopia eletrônica do músculo pode mostrar alterações miopáticas e anormalidades vasculares.

### TRATAMENTO

O tratamento com glicocorticoides (geralmente uma dose baixa de prednisona em dias alternados) pode aliviar a dor óssea e pode normalizar a histologia esquelética. Bisfosfonatos ou losartana às vezes parecem úteis.

## HIPEROSTOSE ENDOSTEAL

### BIOPATOLOGIA

As esclerosteose (hiperostose generalizada com sindactilia) tipos 1 e 2 e a doença de van Buchem são as formas mais graves da hiperostose endosteal. A esclerosteose é causada por mutações inibidoras nos genes *SOST* e *LRP4*. A doença de van Buchem envolve uma deleção a jusante do *SOST*. O aumento da atividade dos osteoblastos em decorrência da ação prejudicada da esclerostina, com falha dos osteoclastos em compensar o aumento da formação óssea, leva a alterações esqueléticas.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A esclerosteose afeta principalmente pessoas de ascendência holandesa. A distribuição entre gêneros parece igual. Os pacientes são altos e pesados

desde a infância, têm mandíbula quadrada proeminente, são surdos e apresentam paralisia do nervo facial decorrente da compressão dos nervos cranianos. A pressão intracraniana elevada e a cefaleia podem refletir a pequena cavidade craniana, que pode encurtar a expectativa de vida. A doença de van Buchem causa aumento assimétrico progressivo da mandíbula durante a puberdade. Os pacientes podem não apresentar sintomas ou, desde a infância, podem apresentar paralisia do nervo facial recorrente, surdez e atrofia óptica em razão do estreitamento do forame craniano. Os ossos longos podem doer com a pressão aplicada, mas são fortes.

### DIAGNÓSTICO

Na esclerostose, o esqueleto é radiograficamente normal na primeira infância. A sindactilia congênita envolve os tecidos moles e ósseo no tipo 1 *versus* 2, respectivamente. O espessamento ósseo progressivo alarga o crânio e causa prognatismo. A osteosclerose também envolve base do crânio, ossos faciais, vértebras, pélvis e costelas. O espessamento endosteal alarga homogeneamente os córtices diafisários e estreita os canais medulares. A tomografia computadorizada demonstrou fusão dos ossículos e estreitamento dos canais auditivos internos e aquedutos cocleares. A atividade da fosfatase alcalina sérica pode estar ampliada com o aumento da formação óssea.

### TRATAMENTO

A descompressão cirúrgica do forame estreitado pode aliviar as paralisias dos nervos cranianos. A craniectomia pode ser necessária.

## PAQUIDERMOPERIOSTOSE

### BIOPATOLOGIA

A paquidermoperiostose (osteoartropatia hipertrófica, primária ou idiopática) apresenta baqueteamento digital, hiperidrose com espessamento da pele (especialmente da face) e neoformação óssea periostal, mais proeminentemente nas extremidades distais dos membros. Nem todos os pacientes manifestam todas as três características principais. As mutações de perda de função são encontradas no gene que codifica a 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase na forma autossômica recessiva. A herança autossômica dominante também é reconhecida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os homens parecem mais afetados do que as mulheres, e os negros mais comumente do que os brancos. Os sintomas geralmente começam durante a adolescência, intensificam-se durante a década seguinte, mas depois se tornam quiescentes. A artralgia e a fadiga são comuns. A rigidez e a mobilidade limitada ocorrem tanto no esqueleto apendicular quanto no axial. O baqueteamento digital, com aumento progressivo e lento das mãos e pés, resulta em uma aparência de pata. As alterações cutâneas incluem espessamento, sulcos, depressões e oleosidade, especialmente do couro cabeludo e da face.

## DIAGNÓSTICO

A periostite engrossa as porções distais da tíbia, fíbula, rádio e ulna. O baqueteamento digital é óbvio e pode ocorrer acro-osteólise. A proliferação periosteal é exuberante, com textura irregular, e frequentemente envolve as epífises, enquanto a osteoartropatia hipertrófica secundária (pulmonar ou não) geralmente causa uma reação periosteal lisa e ondulante. A anquilose das articulações, especialmente nas mãos e nos pés, pode incomodar os pacientes mais velhos. A varredura óssea revela absorção regular simétrica ao longo das margens corticais dos ossos longos, especialmente nas pernas – o sinal de dupla faixa.

## TRATAMENTO

Os pacientes com derrames sinoviais dolorosos podem responder a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. As contraturas ou a compressão neurovascular por lesões osteoscleróticas podem exigir intervenção cirúrgica.

## Osteosclerose com hiperostose

## OSTEOPETROSE

### DEFINIÇÃO

A osteopetrose (doença do osso de mármore) é um grupo de doenças raras com massa óssea elevada em razão da falta de formação ou ação de osteoclastos durante o crescimento.[6] Existem duas categorias clínicas principais: o tipo autossômico recessivo ou "maligno", que geralmente resulta em morte na primeira infância se não for tratado; e o tipo autossômico dominante ou "benigno" (doença de Albers-Schönberg), que causa complicações menores. Os tipos autossômicos recessivos também podem apresentar gravidade intermediária, doença do armazenamento neuronal ou acidose tubular renal com calcificação cerebral decorrente da deficiência de anidrase carbônica II. A osteopetrose induzida por bisfosfonato foi relatada.

### PATOGENIA

O gene defeituoso que causa a osteopetrose autossômica dominante codifica um canal de cloreto importante para os osteoclastos liberarem ácido clorídrico. As mutações bialélicas nesse gene, ou aquelas que codificam componentes de uma bomba vacuolar de hidrogênio ($H^+$), resultam em osteopetrose maligna. A deficiência da anidrase carbônica II é causada por mutações desativadoras no gene que codifica essa isoenzima. Os casos autossômicos recessivos especialmente raros envolvem osteoclastogênese deficiente de mutações de perda de função dentro dos genes para o ativador do receptor do fator nuclear κB (RANK) ou seu ligante (RANKL).

Estudos histopatológicos mostram que todas as formas verdadeiras de osteopetrose apresentam profunda deficiência da ação dos osteoclastos. A camada esponjosa primária incrustada no osso (cartilagem calcificada depositada durante a formação do osso endocondral) persiste longe das placas de crescimento e constitui o achado patognomônico. A reabsorção óssea endosteal defeituosa prejudica a formação do espaço medular. A remodelação do esqueleto quiescente leva a fragilidade óssea em decorrência da diminuição da interconexão de ósteons, conversão retardada do osso imaturo (tecido) em osso maduro (compacto) e falha na cicatrização das microfissuras. A doença de armazenamento neuronal (ceroide-lipofuscina) pode refletir um defeito lisossomal. A produção deficiente de superóxido (necessária para a reabsorção óssea) tem sido considerada um fator patogenético.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A osteopetrose maligna pode se apresentar durante a infância como "obstrução" dos seios nasais a partir do mastoide e paranasais subdesenvolvidos. Os pequenos forames cranianos podem causar paralisia do nervo óptico, oculomotor ou facial. A falta de crescimento, dentição atrasada e fraturas são comuns. O hiperesplenismo e a infecção recorrente, hematomas e sangramento refletem a mieloftise. Baixa estatura, cabeça grande, protuberância frontal, nistagmo, hepatoesplenomegalia e genuvalgo são características físicas descobertas. As crianças não tratadas geralmente morrem durante a primeira década de vida por conta de hemorragia, pneumonia, anemia grave ou sepse. A osteopetrose benigna pode causar fratura, paralisia facial, surdez, osteomielite mandibular, insuficiência da medula óssea, visão prejudicada, retardo psicomotor, síndrome do túnel do carpo ou osteoartrite. A deficiência da anidrase carbônica II pode levar a déficit de crescimento, fratura, atraso no desenvolvimento, subnormalidade mental e baixa estatura. A calcificação cerebral se desenvolve durante a infância, mas a modelagem esquelética defeituosa e a osteosclerose podem se resolver. As acidoses tubular renal proximal e distal foram descritas.

## DIAGNÓSTICO

Um aumento generalizado na densidade óssea aparente é a marca radiográfica da osteopetrose. Na doença grave, os defeitos de modelagem nos ossos longos produzem uma deformidade em "frasco de Erlenmeyer" (Figura 234.2). Faixas densas e lúcidas alternadas ocorrem comumente nas metáfises e na pelve. O crânio geralmente é espesso e denso, especialmente na base, e os seios paranasal e mastoide estão subpneumatizados. As vértebras podem mostrar, em uma vista lateral, uma configuração de "osso dentro do osso" (endo-osso) ou esclerose de placa terminal causando uma aparência de *camisa de rúgbi*. A cintilografia esquelética pode revelar fraturas e osteomielite. A ressonância magnética ajuda a monitorar a resposta ao transplante de medula óssea.

Os níveis séricos de fosfatase ácida e creatinoquinase (isoenzima cerebral) estão frequentemente aumentados. Na osteopetrose maligna, a hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário e concentrações séricas elevadas de calcitriol podem acompanhar as alterações radiográficas que se assemelham ao raquitismo. Na osteopetrose benigna, os índices bioquímicos da homeostase mineral estão geralmente normais, embora os níveis séricos do hormônio da paratireoide e da isoenzima lactato desidrogenase possam estar elevados.

## TRATAMENTO

Como a patogênese molecular, o prognóstico e o tratamento dos mais de 10 tipos de osteopetrose podem ser diferentes; o diagnóstico preciso é crucial.[7] A análise da mutação disponível comercialmente pode delinear a maioria dos pacientes. Para a forma maligna, o uso imediato do transplante de medula óssea com antígeno leucocitário humano idêntico para fornecer osteoclastos funcionais beneficiou notavelmente apenas algumas crianças. As dietas deficientes em cálcio foram tentadas, mas podem ser limitadas por hipocalcemia e raquitismo e têm eficácia incerta. Esperava-se que as doses farmacológicas de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina $D_3$) administradas por via oral, junto com a restrição de cálcio na dieta (para prevenir a hipercalciúria e a hipercalcemia), estimulassem a atividade dos osteoclastos. A

prednisona isolada ou com uma dieta com baixo teor de cálcio e fosfato às vezes pode ser eficaz. A terapia com glicocorticoides ou interferona-gama humana, que se acredita aumentar a produção de superóxido, estabiliza a pancitopenia e a hepatoesplenomegalia. A oxigenação hiperbárica ajuda a tratar a osteomielite. A descompressão cirúrgica dos nervos óptico e facial pode ser benéfica.

**FIGURA 234.2** **Osteopetrose.** A radiografia anteroposterior da extremidade distal do fêmur mostra uma região metadiafisária alargada, com bandas densas e brilhantes alternadas características. (De Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.)

## HIPEROSTOSE ESQUELÉTICA IDIOPÁTICA DIFUSA

Essa condição é discutida no Capítulo 257.

## PICNODISOSTOSE

### EPIDEMIOLOGIA

Acredita-se que a picnodisostose tenha afetado o pintor impressionista francês Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901). A maioria das descrições veio da Europa e dos EUA, mas o distúrbio parece ser especialmente comum no Japão.

### BIOPATOLOGIA

Esta condição autossômica recessiva é causada por mutações de perda de função em *CTSK*, o gene que codifica a catepsina K. Consequentemente, a degradação do colágeno ósseo e a renovação do esqueleto são diminuídas. Em condrócitos e osteoblastos, inclusões foram descritas.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características vistas durante a primeira infância incluem crânio relativamente grande, proeminência fronto-occipital, proptose, esclera azulada, nariz pontiagudo, queixo pequeno, ângulo mandibular obtuso, palato arqueado, má oclusão dentária com retenção de dentes decíduos e baixa estatura desproporcional. As suturas cranianas permanecem abertas. Os dedos são curtos e tortos em decorrência de acro-osteoide ou aplasia das falanges terminais, e as mãos são pequenas e quadradas. As fraturas repetidas causam deformidade no joelho. O retardo mental ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes. A altura adulta varia de 130 a 150 cm. A expectativa de vida pode ser reduzida por infecções respiratórias recorrentes e insuficiência cardíaca direita com obstrução crônica das vias respiratórias superiores secundária à micrognatia.

### DIAGNÓSTICO

A osteosclerose é uniforme, aparecendo pela primeira vez na infância e aumentando com a idade. Os defeitos da modelagem esquelética não distorcem a formação dos ossos longos, mas parecem ter córtices espessos decorrentes de canais medulares estreitos. As clavículas são frágeis e hipoplásicas em seus segmentos laterais. A calvária e a base do crânio são escleróticas, as cristas orbitais são densas e os ossos wormianos estão presentes.

**TRATAMENTO**

Nenhum tratamento clínico está disponível. As fraturas dos ossos longos geralmente se curam de maneira satisfatória. A fixação interna dos ossos longos é excelente por conta de seu estreito espaço medular e sua rigidez. A extração dentária é difícil. A osteomielite da mandíbula pode exigir terapia antibiótica, cirúrgica ou hiperbárica.

## OSTEOSCLEROSE ASSOCIADA À HEPATITE C

Raramente, membros doloridos e sensíveis se desenvolvem em indivíduos infectados com o vírus da hepatite C. Os estudos radiográficos revelam aumento generalizado acentuado na massa óssea da osteosclerose e hiperostose. As perturbações no sistema do fator de crescimento semelhante à insulina podem explicar a formação óssea aumentada. A terapia com calcitonina ou bisfosfonato para diminuir a renovação óssea ou o tratamento antiviral tem beneficiado alguns pacientes.

## Osteosclerose/hiperostose focal

## OSTEOPOIQUILOSE

A osteopoiquilose ("ossos espinhosos"), transmitida como um traço autossômico dominante altamente penetrante, é geralmente uma curiosidade radiográfica em razão de mutação desativadora do gene *LEMD3*. As lesões ósseas geralmente são assintomáticas. No entanto, o diagnóstico incorreto pode levar à confusão com condições graves, incluindo doença metastática.[8]

Alguns pacientes têm nevos do tecido conjuntivo chamados *dermatofibrose lenticularis disseminata* (ou síndrome de Buschke-Ollendorff). No exame radiológico, numerosos focos pequenos, redondos ou ovais de esclerose óssea aparecem no osso esponjoso nas regiões metaepifisárias dos ossos tubulares, tarsais, carpais e pélvicos.

## OSTEOPATIA ESTRIADA

Essa é geralmente uma curiosidade autossômica dominante de estriações lineares assintomáticas nas regiões metafisárias dos ossos longos e no ílio. No entanto, dois distúrbios dominantes ligados ao X, clinicamente importantes, com osteopatia estriada afetam predominantemente mulheres: osteopatia estriada com esclerose craniana decorrente de mutação do gene *WTX* e osteopatia estriada com áreas lineares generalizadas de hipoplasia dérmica e vários defeitos ósseos nos membros decorrentes da mutação do gene *PORCN* (síndrome de Goltz).

## MELORREOSTOSE

### DEFINIÇÃO

A melorreostose é um distúrbio esporádico que apresenta alterações ósseas, muitas vezes com a aparência de cera que escorre de uma vela. Nenhuma base mendeliana foi estabelecida. A distribuição anatômica sugere um defeito segmentar pós-zigótico, com evidência agora de mutação *KRAS*, *MAP2K1* ou *SMAD3* em alguns pacientes.[9,10]

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O envolvimento de um único membro é comum; a doença bilateral é geralmente assimétrica. Alterações cutâneas sobre os ossos afetados são comuns (p. ex., áreas semelhantes ao escleroderma linear e hipertricose) e frequentemente aparecem antes da hiperostose. Os sintomas geralmente começam durante a infância, com dor e rigidez como as principais queixas. As articulações podem ficar contraídas e deformadas em decorrência do osso ectópico. A desigualdade no comprimento das pernas resulta de

contraturas de tecidos moles e fusão prematura de epífises. As alterações esqueléticas parecem progredir mais rapidamente durante a infância. Durante a vida adulta, a melorreostose pode ou não se espalhar gradualmente, mas a dor é especialmente comum.

### DIAGNÓSTICO

Como visto radiograficamente, a hiperostose periosteal e endosteal irregular, densa, excêntrica, afeta um único osso ou vários ossos adjacentes. Os membros inferiores são os mais comumente envolvidos. O espessamento endosteal predomina durante a primeira e segunda infância, e a neoformação óssea periosteal é proeminente durante a idade adulta. Pode ocorrer formação óssea ectópica, principalmente perto das articulações.

### TRATAMENTO

A correção cirúrgica das contraturas pode ser útil.

## DISTROFIA ÓSSEA ESCLEROSANTE MISTA

Esse é um distúrbio tipicamente esporádico, que apresenta combinações enigmáticas de osteopoiquilose, osteopatia estriada, melorreostose, esclerose craniana e outras aberrações esqueléticas em um indivíduo. As complicações derivam de tipos específicos de osteosclerose ou hiperostose, como paralisia dos nervos com esclerose craniana e dor óssea com melorreostose.

# OUTRAS ALTERAÇÕES ÓSSEAS

## DISPLASIA FIBROSA

Esse distúrbio esporádico do desenvolvimento apresenta uma ou mais lesões fibrosas expansivas dentro do osso. A doença poliostótica geralmente é observada antes dos 10 anos; a doença monostótica começa na adolescência ou no início da idade adulta. A *síndrome de McCune-Albright*

se refere à displasia fibrosa poliostótica, manchas tipo café com leite (Figura 234.3) e hiperfunção endócrina.[11]

## BIOPATOLOGIA

A displasia fibrosa e a síndrome de McCune-Albright (Capítulos 211 e 218) são causadas pelo mosaicismo pós-zigótico de mutação ativadora no gene que codifica a subunidade α da subunidade do receptor/proteína G de acoplamento da adenilciclase, *GNAS*. O osso imperfeito é formado porque as células mesenquimais não se diferenciam totalmente em osteoblastos.

**FIGURA 234.3** **Síndrome de McCune-Albright.** Manchas pigmentadas café com leite com bordas irregulares ("costas de Maine"). (De Whyte MP. Metabolic and dysplastic disorders. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* New York: Raven Press; 1992.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A displasia fibrosa monostótica é mais comum que a doença poliostótica. O crânio e os ossos longos são afetados na maioria das vezes. As lesões esqueléticas podem deformar ossos, causar fraturas e, ocasionalmente, prender nervos. A degeneração sarcomatosa é rara (< 1%), mas geralmente ocorre nos ossos faciais ou no fêmur e é mais frequente na doença poliostótica. A gravidez pode reativar lesões quiescentes. A síndrome de McCune-Albright geralmente causa puberdade pseudoprecoce em meninas. Menos comumente, observa-se puberdade pseudoprecoce em meninos. Também pode haver tireotoxicose, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperprolactinemia ou hiperparatireoidismo. Em alguns pacientes, a perda renal de fosfato adquirida causa raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia (Capítulos 211 e 232).

## DIAGNÓSTICO

As lesões esqueléticas têm aparência radiográfica característica logo no início. Nos ossos longos, elas são encontradas na metáfise ou diáfise, geralmente são bem definidas com córtex finos e têm uma aparência de vidro fosco (Figura 234.4). Com o envelhecimento, os defeitos podem se tornar lobulados, com áreas trabeculadas radiolucentes.

### TRATAMENTO

Na doença leve, as lesões ósseas podem não se expandir. Em casos graves, os defeitos podem progredir e novos podem aparecer durante a infância. A cura espontânea não ocorre, mas as fraturas patológicas geralmente curam bem. As fraturas por estresse, entretanto, podem ser difíceis de detectar e tratar. Quando o crânio está envolvido, a compressão do nervo pode exigir intervenção cirúrgica. Na síndrome de McCune-Albright, a pesquisa e o controle farmacológico das endocrinopatias associadas são importantes. O tratamento antirreabsortivo ósseo ajudou alguns pacientes.

## EXOSTOSES MÚLTIPLAS HEREDITÁRIAS

Esse distúrbio autossômico dominante, relativamente comum e altamente penetrante, apresenta excrescências ósseas irregulares que se projetam de metáfises expandidas.[12] mutações foram identificadas nos genes *EXT1* e *EXT2*. As exostoses osteocartilaginosas surgem das placas de crescimento e aumentam de tamanho até que o crescimento linear cesse. As lesões podem se desprender do osso parental. Sua estrutura é relativamente normal, com córtex externo e camada esponjosa interna. A deficiência resulta principalmente de discrepâncias no comprimento dos membros quando o crescimento ósseo linear sofre à custa da expansão transversal. A compressão dos nervos, da medula espinal ou do sistema vascular ocorre ocasionalmente. A degeneração sarcomatosa (0,5 a 2% dos pacientes) deve ser suspeitada quando uma exostose aumenta rapidamente, especialmente em um adulto.

**FIGURA 234.4 Displasia fibrosa.** Lesão expansiva característica com aspecto em vidro fosco provocou o afilamento do córtex na diáfise média da fíbula. (De Whyte MP. Fibrous dysplasia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.)

## ENCONDROMATOSE (DISCONDROPLASIA, DOENÇA DE OLLIER)

Esse distúrbio esporádico apresenta massas cartilaginosas dentro do osso trabecular, que surgem das placas de crescimento.[13] Inicia na infância com edema localizado e interfere no crescimento ósseo linear. Após a puberdade, cessa a expansão das massas de cartilagem e essas lesões podem ser substituídas por osso maduro. Os encondromas aparecem radiograficamente como defeitos lucentes em ossos planos ou em metáfises de ossos tubulares, frequentemente com pontilhado calcificado central.

Quando a encondromatose ocorre junto com múltiplos hemangiomas (síndrome de Maffucci), os encondromas ou hemangiomas sofrem transformação maligna em 15% dos casos. A doença de Ollier e a síndrome de Maffucci são causadas por mutações do mosaico somático nos genes *IDH1* e *IDH2*.

## ACONDROPLASIA

As condrodistrofias são distúrbios do crescimento da cartilagem que resultam em baixa estatura desproporcional. A acondroplasia é a mais comum.[14] Ocorre mutação de ganho de função no gene que codifica o receptor do fator de crescimento de fibroblastos tipo 3; 80% dos casos representam novas mutações autossômicas dominantes, que são mais prevalentes com o aumento da idade paterna. Os ossos tubulares curtos se formam em razão de ossificação endocondral anormal nos membros. No condrocrânio membranoso, a ossificação não é perturbada; portanto, a abóbada do crânio é normal. No entanto, a base do crânio e o forame magno são pequenos. A cabeça é grande, com protuberância frontal e hipoplasia mediana da face. A lordose lombar é muito exagerada e o canal espinal se estreita dos segmentos superiores para os inferiores da coluna vertebral. Esse distúrbio é revelado radiograficamente por uma distância interpediculada decrescente. O comprimento do tronco é relativamente normal, mas os membros apresentam encurtamento rizomélico (na raiz do membro) e as mãos apresentam configuração de tridente. Os ossos longos parecem maciços em razão de sua largura desproporcionalmente normal. As placas de crescimento não são totalmente desorganizadas e os condrócitos parecem normais. As complicações podem incluir hidrocefalia e compressão do tronco encefálico, medula espinal ou raízes nervosas. O impacto mínimo de um disco ou osteófito no pequeno canal espinal pode causar distúrbios neurológicos. Vosoritida subcutânea (um análogo biológico do peptídio natriurético do tipo C em fase de investigação, na dose 15 mcg/kg uma vez ao dia) consegue promover crescimento nas crianças com acondroplasia,[A1b] mas não são conhecidos os efeitos adversos em longo prazo potenciais e seus possíveis efeitos na altura do adulto. Apesar desses problemas, a acondroplasia é compatível com uma boa saúde e uma expectativa de vida normal.

## Recomendações de grau A

A1. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008455.

A1b. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396:684-692.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bergman J, Nordstrom A, Nordstrom P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019;30:965-973.
2. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the jaw. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:584-595.

2b. Kun-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: update and current management. *Morphologie*. 2021;105:170-187.

2c. Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Translat*. 2020;21:100-110.

2d. Massin P. Treatments of avascular osteonecrosis of the hip: current treatments. *Morphologie*. 2021;105:120-126.

3. Ristow O, Ruckschloss T, Muller M, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47:491-499.

4. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3-23.

4b. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37:2270-2290.

5. Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:707-723.

6. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102: 3111-3123.

7. Teti A, Econs MJ. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone*. 2017;102:50-59.

8. Ng C, Schwartzman L, Moadel R, et al. Osteopoikilosis: a benign condition with the appearance of metastatic bone disease. *J Clin Oncol*. 2015;33:e77-e78.

9. Whyte MP, Griffith M, Trani L, et al. Melorheostosis: exome sequencing of an associated dermatosis implicates postzygotic mosaicism of mutated KRAS. *Bone*. 2017;101:145-155.

10. Kang H, Jha S, Deng Z, et al. Somatic activating mutations in MAP2K1 cause melorheostosis. *Nat Commun*. 2018;9:1-12.

11. Boyce AM, Turner A, Watts L, et al. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos*. 2017;12:1-6.

12. Pacifici M. Hereditary multiple exostoses: new insights into pathogenesis, clinical complications, and potential treatments. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:142-152.

13. Kumar A, Jain VK, Bharadwaj M, et al. Ollier disease: pathogenesis, diagnosis, and management. *Orthopedics*.

2015;38:e497-e506.
14. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14: 1-49.

# SEÇÃO 22

# DOENÇAS ALÉRGICAS E IMUNOLOGIA CLÍNICA


**235** ABORDAGEM DO PACIENTE COM DOENÇA ALÉRGICA OU IMUNE

**236** IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

**237** URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

**238** ANAFILAXIA SISTÊMICA, ALERGIA ALIMENTAR E ALERGIA A PICADAS DE INSETOS

**239** ALERGIA A MEDICAMENTOS

**240** MASTOCITOSE

# 235 ABORDAGEM DO PACIENTE COM DOENÇA ALÉRGICA OU IMUNE

KARI C. NADEAU

As doenças alérgicas e os distúrbios do sistema imune afetam vários sistemas de órgãos. Neste capítulo, são analisadas abordagens aos distúrbios alérgicos comuns e imunodeficiências primárias (IDPs). Os distúrbios específicos são discutidos de modo detalhado nos próximos capítulos.

## DOENÇA ALÉRGICA

### DEFINIÇÃO

As doenças caracterizadas por hipersensibilidade do sistema imune e reações inapropriadas a substâncias comuns do meio ambiente, dos alimentos e de fármacos são denominadas *doenças alérgicas.* No indivíduo sensibilizado, alimentos comuns (p. ex., amendoim, leite, ovos), partículas transportadas pelo ar (p. ex., pólen de gramínea, pelos de gato), fármacos (p. ex., ácido acetilsalicílico, penicilina), picadas de insetos (p. ex., abelhas, vespas) ou outras substâncias (p. ex., látex, corantes) podem desencadear uma reação alérgica. As reações podem variar desde leves a graves e ser potencialmente fatais, podendo ocorrer sintomas em um ou mais órgãos por meio de contato da pele, inalação, ingestão de alergênios, picadas ou injeções. A prevalência das doenças alérgicas aumentou nessas últimas décadas. Apesar de a genética desempenhar um papel na sua etiologia, as hipóteses atuais atribuem os aumentos observados ao aprimoramento da higiene, ao aumento da exposição a poluentes ambientais e a alterações da dieta e do estilo de vida.

As doenças alérgicas podem ser classificadas com base nos órgãos afetados, no tipo de alergênio causador, no tempo necessário para o aparecimento dos sintomas após exposição a alergênios e nos mecanismos efetores subjacentes. As reações alérgicas podem ser imediatas (minutos a 1 ou 2 horas) ou tardias (horas ou dias). Com base nos mecanismos efetores, as alergias são frequentemente classificadas como doenças alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE), mistas mediadas por células e IgE e não mediadas por IgE. Embora essa classificação seja uma simplificação

excessiva das complexidades associadas às doenças alérgicas, no momento atual, é crucial para o diagnóstico e o tratamento.[1] As doenças mediadas por IgE são mais bem caracterizadas e as doenças alérgicas associadas com níveis elevados de IgE são denominadas *doenças atópicas.* A Tabela 235.1 fornece detalhes das principais doenças alérgicas mediadas por IgE, mistas mediadas por IgE e células e não mediadas por IgE, juntamente com a sua prevalência, os principais sintomas e exemplos de alergênios causais.

## BIOPATOLOGIA

Os mecanismos subjacentes às alergias mediadas por IgE são os mais bem compreendidos. Os pacientes com reações alérgicas mediadas por IgE sofrem uma fase de sensibilização inicial, durante a qual são produzidos anticorpos IgE que reconhecem um alergênio específico e que se ligam a receptores FcεRI de alta afinidade nos mastócitos ou basófilos. A exposição posterior a alergênios pode levar à ligação cruzada de anticorpos IgE, com desgranulação subsequente dos mastócitos ou basófilos.[2] A fase de sensibilização inicial ocorre quando são produzidas citocinas epiteliais interleucina-25 (IL-25), IL-33 e linfopoetina estromal do timo em resposta ao aumento da permeabilidade ao alergênio causado pela perda da integridade da barreira epitelial. Essas citocinas possibilitam a diferenciação de linfócitos T *naïve* em linfócitos $T_H2$ e a suprarregulação das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e mudança de classe de IgE por linfócitos B. A desgranulação dos mastócitos e dos basófilos leva à liberação de histamina e de outros mediadores químicos inflamatórios (citocinas, interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas) no tecido circundante, causando vários efeitos sistêmicos, como vasodilatação, secreção mucosa, infiltração eosinofílica tecidual e contração do músculo liso (Figura 235.1). As reações não mediadas por IgE são pouco definidas e, em geral, são mediadas por linfócitos T.

### Endótipos e fenótipos

As diferenças nas respostas ao tratamento de indivíduos com características clínicas semelhantes (fenótipo) reforçam a heterogeneidade das doenças alérgicas e a necessidade de uma classificação complementar, baseada em características mecânicas comuns. Esses subtipos são denominados *endótipos* e caracterizam-se por um mecanismo fisiopatológico distinto. Os recentes avanços em métodos de alto rendimento (p. ex., estudos de associação genômica ampla, RNA-Seq, citometria por tempo de voo, sequenciamento do 16S rRNA), a análise de grande volume de dados e a bioinformática possibilitaram uma melhor compreensão das mudanças moleculares que ocorrem com a sensibilização a alergênios e estimularam as pesquisas na procura de melhores marcadores diagnósticos e prognósticos e tratamentos. Essas tecnologias

estão abrindo caminho para melhor classificação dos pacientes com base nos fenótipos e endótipos, medicina de precisão e cuidados personalizados.[3]

## EPIDEMIOLOGIA

### Alergia alimentar

A alergia alimentar é uma reação imune desencadeada por substâncias alimentares comuns.[4] A exposição a quantidades muito pequenas de alimentos alergênicos pode desencadear sinais/sintomas clínicos em um ou mais órgãos, cuja gravidade varia de leve a potencialmente fatal. A prevalência das alergias alimentares está aumentando, e o padrão atual de cuidados consiste em evitar alergênios alimentares e proceder ao tratamento das reações sistêmicas graves com epinefrina. A imunoterapia demonstrou ser promissora em ensaios clínicos, porém as preocupações quanto à segurança e a recorrência da sensibilidade a alergênios depois de um período de interrupção do tratamento precisam ser consideradas antes que possa se tornar uma terapia dominante. Em geral, as reações alérgicas ocorrem nos primeiros minutos a 2 horas após a ingestão do alergênio causal. A síndrome da alergia oral é uma alergia alimentar que exige sensibilização prévia a um alergênio inalante de reação cruzada. Sintomas comuns consistem em prurido dos lábios, da língua e da boca. Esofagite eosinofílica (ver Capítulo 129), síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares, proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar e enteropatia induzida por proteína alimentar estão entre os distúrbios nos quais a alergia alimentar tem participação.

### Alergia a medicamentos

As reações alérgicas a medicamentos representam um importante problema de saúde pública. As reações farmacológicas mediadas por reações imunológicas (anticorpos ou linfócitos T específicos) podem ocorrer imediatamente após a exposição ao medicamento ou podem ser tardias, podem afetar um ou vários órgãos e podem ser leves, graves ou potencialmente fatais. A investigação cuidadosa da exposição, da cronologia das reações e dos sintomas clínicos pode ajudar a determinar a alergia farmacológica causal, visto que não se existe exame complementar definitivo para confirmação de alergia a medicamentos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de alergia a medicamentos incluem idade (adultos jovens e de meia-idade), gênero (mulheres), polimorfismos genéticos (p. ex., antígeno leucocitário humano) e determinadas infecções virais (p. ex., HIV, vírus Epstein-Barr). Outros fatores incluem aumento da frequência de exposição e doses elevadas prolongadas, via de administração intravenosa ou intramuscular, peso molecular elevado do medicamento e fármacos que atuam como haptenos de proteínas teciduais ou do sangue.

## Alergia ambiental

Os alergênios ambientais internos e externos podem sensibilizar ou exacerbar uma doença alérgica (rinite alérgica, conjuntivite alérgica e asma alérgica) por meio de mecanismos mediados por IgE. Os principais aeroalergênios internos são derivados de ácaros da poeira, baratas, fumaça de cigarro, pelos de animais (p. ex., cães, gatos, camundongos) e mofo. Os poluentes gerados a partir de escapamento de *diesel*, fogões a gás, lareiras ou aquecedores também podem exacerbar as alergias e a asma. As crianças que vivem perto de rodovias principais têm mais tendência a ser afetadas.[5]

## Alergia ocupacional

Diversas substâncias utilizadas em diferentes ocupações podem levar ao desenvolvimento de doenças alérgicas que afetam o sistema respiratório e a pele. Exemplos incluem compostos de baixo peso molecular (corantes, isocianatos, metais) e alto peso molecular (látex, farinha). Altos níveis recorrentes de exposição constituem o determinante mais importante na sensibilização de indivíduos a alergênios ocupacionais.

**Tabela 235.1** **Alergias comuns mediadas por IgE, mistas (mediadas por IgE e por células) e não mediadas por IgE.**

| DOENÇA | PREVALÊNCIA | PRINCIPAIS SINTOMAS | EXEMPLOS DE ALERGÊNIOS CAUSAIS |
|---|---|---|---|
| **ALERGIAS MEDIADAS POR IgE** | | | |
| Síndrome da alergia oral (síndrome de pólen-alimento) | 1 a 12,2% (crianças) | Início rápido, formigamento e prurido dos lábios, da boca e da orofaringe. Edema de faringe em casos graves | Frutas e vegetais frescos, comumente observada em indivíduos com alergia a bétula, ambrósia ou pólen de gramínea |
| Alergia alimentar | 8% (crianças), 5% (adultos) | De início rápido, com dor abdominal, | Alergênios alimentares (p. ex., ovo, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | vômitos, urticária, sibilos, dispneia. Anafilaxia nos casos graves | amendoim, leite) |
| Anafilaxia | 0,3 a 5,1% | De início rápido, progressiva, envolvendo múltiplos órgãos. Rápida progressão para colapso cardiovascular e/ou respiratório nos casos graves | Alimentos (p. ex., amendoim, frutos do mar), medicamentos, picadas de insetos |
| Dermatite atópica | 12,98% (crianças), 7,2 a 10,2% (adultos) | Prurido, infecção por *Staphylococcus aureus,* liquenificação, xerose, escoriações | Alimentos, aeroalergênios, irritantes exógenos (p. ex., lã, sabão) |
| Conjuntivite alérgica aguda, sazonal e perene | 10 a 30% | Conjuntivite, edema palpebral, secreção aquosa, prurido ocular, hiperemia conjuntival | Aeroalergênios |
| Asma alérgica | 7,3% | Sensação de constrição torácica, dispneia, sibilos | Pelos de animais, mofo, ácaros da poeira doméstica |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Rinite alérgica | 10 a 40% (crianças), 10 a 20% (adultos) | Espirros, rinorreia, lacrimejamento | Ácaros da poeira doméstica, pólen de gramíneas, pólen de árvore, pelos de animais |
| **ALERGIAS MISTAS MEDIADAS POR IgE E NÃO MEDIADAS POR IgE** | | | |
| Distúrbios GI eosinofílicos (esofagite eosinofílica, colite eosinofílica; gastrite eosinofílica; gastrenterite eosinofílica) | Esofagite eosinofílica: 5 a 10/10.000<br>Colite eosinofílica: 2,1 por 100.000<br>Gastrenterite eosinofílica: 5,1/100.000 | Os sinais/sintomas dependem da região e da natureza da infiltração eosinofílica (mucosa, muscular ou serosa) e podem incluir náuseas, disfagia, vômitos, atraso do crescimento, dor epigástrica, impactação de alimento, inflamação de algumas ou de todas as regiões do sistema digestório | Leite, ovo, trigo, soja, amendoim |
| Urticária (aguda e crônica) e angioedema | Urticária aguda: 20% da população geral<br>Urticária crônica: 5 a 40% dos pacientes com | Prurido e lesões cutâneas eritematosas elevadas | Aeroalergênios, alimentos, infecções, picadas de insetos ou medicamentos. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | urticária apresentam angioedema | | Muitos casos são idiopáticos |
| CCA e CCV | CCV: 3,2/10.000 da população<br>CCA: 20 a 40% dos pacientes com DA | Os sinais/sintomas clínicos na CCA e na CCV podem incluir fotofobia e lacrimejamento, além da ocorrência comum de prurido e sensação e areia nos olhos, conforme observado na alergia ocular. Muco viscoso, papilas gigantes e pontos de Trantas também são achados frequentes. Pacientes com CCA apresentam DA concomitante | Alergênios ambientais |
| **ALERGIAS NÃO MEDIADAS POR IgE** | | | |
| Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (SEIPA)[a] | 0,34% (mediada por leite de vaca) | Vômitos, diarreia e atraso do crescimento | Leite, soja |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar (PAIPA) | 0,16 a 64% dos lactentes com sangramento retal isolado | Sangramento retal | Leite de vaca |
| Enteropatia induzida por proteína alimentar (EIPA) | Prevalência desconhecida | Esteatorreia por má absorção, diarreia e atraso do crescimento | Proteínas do leite de vaca e proteínas da soja |
| Dermatite de contato | Variações significativas com o alergênio causal | Inflamação, erupção cutânea e bolhas | Carvalho venenoso, níquel |

DA = dermatite atópica; CCA = ceratoconjuntivite atópica; GI = gastrintestinal; CCV = ceratoconjuntivite vernal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As doenças alérgicas afetam diferentes órgãos, como nariz, pulmões, olhos, sistema digestório ou pele. Os sinais/sintomas podem ser limitados a um ou mais órgãos ou, como no caso da anafilaxia, podem ser sistêmicos. Além disso, a mesma sensibilização alérgica pode manifestar-se de maneiras diferentes em momentos distintos no indivíduo. O conceito de marcha atópica foi apresentado para descrever a relação temporal da progressão natural e comumente observada dos distúrbios atópicos, da dermatite atópica em lactentes para a rinite alérgica, a alergia alimentar e a asma alérgica em crianças e adultos.

### Pele

Os distúrbios alérgicos que acometem a pele incluem angioedema, urticária (aguda e crônica) e dermatite (atópica e de contato). Os sinais/sintomas de urticária e de angioedema consistem em prurido e lesões cutâneas eritematosas, elevadas e transitórias, cujo tamanho varia desde alguns milímetros até vários centímetros. A urticária aguda é definida como a recorrência de lesões por um período de até 6 semanas, enquanto a urticária crônica é definida como a recorrência de lesões ao longo de mais de 6 semanas. A urticária aguda pode ser desencadeada por aeroalergênios, alimentos, infecções, picadas de insetos ou medicamentos. Os casos idiopáticos de urticária crônica representam 80 a 90% dos casos.[6] A ocorrência concomitante de angioedema com urticária é comum e observada principalmente na

face, nos lábios, na boca, nas vias respiratórias superiores e na genitália. Os sinais/sintomas de urticária aguda ou angioedema surgem rapidamente (frequentemente em poucos minutos); entretanto, mesmo sem tratamento, as lesões urticariformes individuais regridem tipicamente em 1 a 24 horas. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) tornou-se a principal causa de angioedema adquirido, e os indivíduos de ascendência afro-americana correm maior risco. A urticária é causada por mecanismos mediados e não mediados por IgE. Além disso, já foram detectados anticorpos contra IgE e o receptor de IgE de alta afinidade em alguns pacientes, indicando um componente autoimune; todavia, a importância clínica desses autoanticorpos não está bem esclarecida. A tireoidite de Hashimoto tem sido associada à urticária crônica, e, em 10 a 30% desses pacientes, foram detectados anticorpos antitireoidianos.[7]

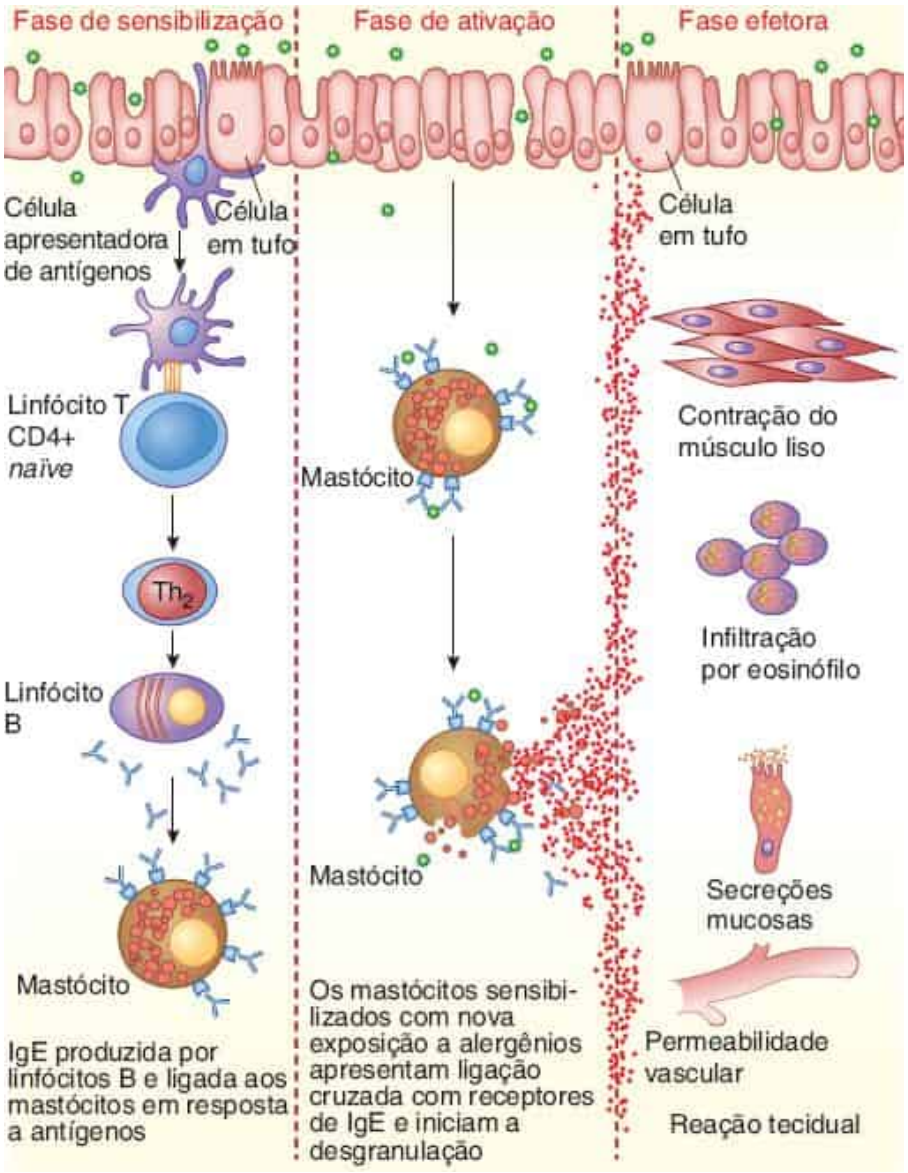


**FIGURA 235.1 Mecanismo da doença alérgica mediada por imunoglobulina E.** A coluna da direita ilustra os vários efeitos sistêmicos das reações alérgicas mediadas por IgE, incluindo contração do músculo liso, infiltração eosinofílica dos tecidos, secreção de muco e vasodilatação com permeabilidade vascular.

A dermatite atópica é uma doença mediada por IgE, que é comum em lactentes e crianças. O risco aumentado dessa doença foi associado à mutação no gene da filagrina, um gene essencial para a função da barreira cutânea. Mutações de perda de função da filagrina foram encontradas em até 30% dos pacientes com dermatite atópica. Foi observado aumento da colonização por *Staphylococcus aureus* em mais

de 90% dos pacientes com dermatite atópica, podendo levar a infecções secundárias. Nos indivíduos, a dermatite atópica frequentemente precede o desenvolvimento de outras doenças atópicas. Além disso, sua gravidade está correlacionada com o risco aumentado de asma e de outras doenças atópicas. Embora 20% das crianças com dermatite atópica leve desenvolvam asma, mais de 60% com dermatite atópica grave apresentam asma.[8]

A dermatite de contato alérgica é uma doença cutânea comum. Pode ser causada por contato direto, partículas transportadas pelo ar, vapores ou luz. Os alergênios que medeiam a dermatite de contato alérgica geralmente consistem em substâncias de baixo peso molecular, que se combinam com proteínas da pele para formar alergênios completos. Exemplos incluem metais (p. ex., níquel), plantas (p. ex., carvalho venenoso) ou medicamentos (p. ex., neomicina). Trata-se de uma reação não relacionada a IgE, mediada por linfócitos T do tipo tardio a substâncias comuns. A ocorrência de recidiva é comum, mesmo com evitação prolongada do alergênio. O teste de contato (*patch testing*) é o *padrão-ouro* para o diagnóstico.

## Olhos

A conjuntivite alérgica ocular inclui a conjuntivite alérgica sazonal, a conjuntivite alérgica perene, a ceratoconjuntivite vernal e a ceratoconjuntivite atópica (ver Capítulo 395). A conjuntivite alérgica sazonal e a conjuntivite alérgica perene são mediadas por IgE, provocando uma resposta imediata ou precoce (em questão de minutos). A ativação adicional de quimiocinas leva a reações mediadas de fase tardia. Entretanto, a ceratoconjuntivite vernal e a ceratoconjuntivite atópica parecem ser mediadas tanto pela IgE quanto por vias celulares não relacionadas a IgE.

As alergias oculares podem ser causadas por numerosos fatores, como exposição a poluentes atmosféricos, insetos (baratas e ácaros de poeira doméstica), pelos de animais de estimação ou pólen. A conjuntivite alérgica sazonal e a conjuntivite alérgica perene afetam principalmente a conjuntiva e, possivelmente, as pálpebras. Na ceratoconjuntivite vernal e ceratoconjuntivite atópica, a córnea também é afetada, e existe a possibilidade de comprometimento da visão. Na conjuntivite alérgica sazonal e na conjuntivite alérgica perene, é comum a ocorrência de prurido, vermelhidão e edema da conjuntiva, juntamente com lacrimejamento e secreção de muco branco. Uma das principais características da ceratoconjuntivite vernal é o achado de papilas gigantes (de vários milímetros de diâmetro) na conjuntiva tarsal superior, que podem ser facilmente observadas na face inferior da pálpebra superior. Outros sintomas incluem secreção de muco viscoso, pontos de Trantas (agregados de células epiteliais e eosinófilos, que aparecem como nódulos mucoides e gelatinosos na parte superior do limbo da pálpebra), enrugamento das pálpebras inferiores e formação de pseudomembrana na pálpebra superior. Além disso, pode ocorrer ceratite pontilhada na parte central da córnea, levando à formação de placa acinzentada, fibrose da córnea

e comprometimento visual. Pode haver também fotofobia. Na ceratoconjuntivite atópica, também podem ser observadas papilas gigantes e pontos de Tantras, semelhantes aos encontrados na ceratoconjuntivite vernal. Entretanto, os pacientes com ceratoconjuntivite atópica geralmente são de mais idade (30 a 50 anos) do que os pacientes que apresentam ceratoconjuntivite vernal (10 anos ou menos) e, com frequência, têm dermatite atópica concomitante ou história familiar positiva de atopia. A ceratoconjuntivite atópica e a ceratoconjuntivite vernal são duas a três vezes mais prováveis em homens do que em mulheres.

## Vias respiratórias superiores

A rinite alérgica afeta as vias respiratórias superiores e pode ser sazonal ou perene. Os sinais/sintomas consistem em espirros, prurido nasal, obstrução do fluxo de ar nasal e secreção nasal. Na rinite alérgica sazonal, os sintomas habitualmente ocorrem na primavera, verão ou outono e, em geral, estão associados ao pólen de árvores, gramíneas e ervas daninhas. A contagem e o tipo de pólen variam de acordo com a região geográfica. Mesmo em uma região específica, mudanças nos padrões climáticos podem causar variações anuais na contagem de pólen e na prevalência geral e gravidade da rinite alérgica. Na rinite alérgica perene, deve-se considerar a exposição a poluentes atmosféricos internos e externos, pelos de animais, baratas, ácaros de poeira doméstica, bolores e outras substâncias. Em alguns indivíduos, pode haver sobreposição de alergias sazonais, resultando em sintomas perenes. Quarenta por cento dos indivíduos com rinite alérgica acabam desenvolvendo asma.[9] Como a asma e a rinite alérgica frequentemente ocorrem no mesmo paciente, uma hipótese é a de que ambas constituem manifestações diferentes da mesma doença.

## Vias respiratórias inferiores

O fenótipo de asma mais comum é a asma alérgica, uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias. Caracteriza-se pela contração dos músculos lisos das vias respiratórias, sibilos, tosse e dispneia com exposição a alergênios causais. Acredita-se que tanto a suscetibilidade genética quanto a exposição a alergênios participam na patogenia da doença. Exemplos de alergênios incluem poluentes do ar, vírus respiratórios, fumaça de tabaco, medicamentos, endotoxinas, pólen, pelos de animais, baratas, ácaros de poeira doméstica e alimentos. a IgE desempenha um papel central na fisiopatologia da asma alérgica e tem sido implicada nas fases tanto precoce (sibilos, dispneia, sensação de constrição torácica e tosse) quanto tardia (infiltração inflamatória, broncoconstrição e remodelação tecidual). O sucesso das terapias anti-IgE na redução das exacerbações da asma ressaltou ainda mais o papel fundamental da IgE na asma alérgica.[10]

As doenças associadas à asma alérgica incluem granulomatose eosinofílica com poliangiite (ver Capítulo 161), anteriormente conhecida como síndrome de Churg-

Strauss e aspergilose broncopulmonar alérgica (ver Capítulo 319). A granulomatose eosinofílica com poliangiite é uma doença alérgica rara, que também afeta as vias respiratórias inferiores. A asma é observada em 95 a 100% dos pacientes que apresentam granulomatose eosinofílica com poliangiite e, em geral, a precede em muitos anos.[11] Caracteriza-se geralmente por uma fase alérgica com asma e rinossinusite, uma fase eosinofílica com hipereosinofilia nos pulmões e em outros órgãos e granulomatose eosinofílica vasculítica com uma fase de poliangiite, levando ao comprometimento do fluxo sanguíneo e dano aos tecidos e órgãos. Acredita-se que seja mediada por mecanismos não IgE. Diversos estudos mostraram que ela se desenvolve após tratamento com anti-IgE em pacientes com asma grave, nos quais a sua presença pode ser desmascarada quando os corticosteroides são reduzidos gradualmente. Os critérios diagnósticos para aspergilose broncopulmonar alérgica incluem a presença de asma ou de fibrose cística, com deterioração da função pulmonar, teste cutâneo positivo para *Aspergillus* sp., nível sérico total de IgE de pelo menos 416 UI/mℓ, aumento dos anticorpos IgE e IgG específicos contra *Aspergillus* sp. e infiltrados na radiografia de tórax.

## Sistema digestório

As doenças inflamatórias alérgicas que afetam o sistema digestório incluem doenças gastrintestinais eosinofílicas, síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar, proctocolite alérgica induzida por proteínas alimentares e enteropatia por proteínas alimentares. Todas as três condições consistem em distúrbios alérgicos alimentares gastrintestinais não mediados por IgE. Todos os três surgem tipicamente no primeiro ano de vida e são desencadeados mais comumente pela proteína do leite de vaca. Os sinais/sintomas da síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar incluem vômitos, letargia e desidratação. Os pacientes com proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar apresentam fezes sanguinolentas e com muco. Observa-se a ocorrência de diarreia, má absorção e atraso do crescimento na enteropatia por proteínas alimentares. Essas doenças têm prognóstico favorável, e a maioria regride com 3 a 5 anos. As doenças gastrintestinais eosinofílicas são de natureza inflamatória e os eosinófilos infiltram o intestino. A fisiopatologia indica mecanismos mistos, ou seja, mediados por IgE e não mediados por IgE.

A esofagite eosinofílica (ver Capítulo 129) é a mais comum e bem caracterizada das doenças gastrintestinais eosinofílicas. Trata-se de um distúrbio inflamatório do esôfago. Os sinais/sintomas consistem em náuseas, disfagia, vômitos, atraso do crescimento, dor epigástrica, impactação de alimento e inflamação do esôfago. Os pacientes com esofagite eosinofílica apresentam, com frequência, comorbidades atópicas, como rinite alérgica, asma, alergia alimentar e dermatite atópica. O diagnóstico é confirmado quando uma biopsia de esôfago revela pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento.[12] A esofagite eosinofílica é uma alergia

alimentar, e as dietas de eliminação, que excluem os alergênios causais da dieta, mostram-se efetivas na redução e na eliminação dos sintomas.

A gastrite eosinofílica (ver Capítulo 161), a colite eosinofílica (ver Capítulo 161) e a gastrenterite eosinofílica (ver Capítulo 161) são raras e, com frequência, são encontradas em pacientes com história pregressa de atopia.[13] Nos três distúrbios é encontrado aumento do número de eosinófilos nas biopsias gastrintestinais. Os sintomas variam com base na região do sistema digestório afetada e de acordo com a extensão da infiltração eosinofílica (mucosa, muscular ou serosa). Em casos raros, há ascite eosinofílica com infiltração eosinofílica na túnica serosa.

### Vascular

A anafilaxia constitui uma reação sistêmica grave a alergênios e tem início rápido (em segundos a minutos) e, nos casos graves, pode progredir rapidamente para colapso cardiovascular e/ou respiratório poucos minutos após o início. A anafilaxia está associada a manifestações cutâneas (rubor, urticária e angioedema), pulmonares (asma, edema de laringe), cardíacas (arritmia), vasculares (hipotensão, perda de líquido extravascular), gastrintestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia) e inespecíficas (gosto metálico, sensação de morte iminente). Os fatores desencadeantes comuns incluem picadas de insetos, medicamentos e alergênios alimentares. Além dos mecanismos relacionados com a IgE, os mecanismos não relacionados a IgE, como imunocomplexos de IgG, complemento, neuropeptídios, opiáceos e meios de contraste radiológicos, também desempenham um papel.[14] Os pacientes que apresentam níveis basais elevados de triptase sérica correm risco aumentado de anafilaxia, particularmente após uma picada de inseto. Em todos os pacientes, deve-se medir a triptase basal como acompanhamento de um episódio anafilático; se forem obtidos níveis elevados, deve-se efetuar uma avaliação complementar para distúrbios de mastócitos ocultos.

O angioedema hereditário é uma doença genética rara, que se caracteriza por episódios espontâneos de edema subcutâneo e submucoso da face, dos lábios, da cavidade oral, da laringe e do sistema digestório. É potencialmente fatal, e os indivíduos afetados correm risco de angioedema laríngeo e asfixia. É causado por diminuições do nível ou da função da proteína inibidora de C1 e superprodução de bradicinina. A duração típica dos episódios é de 3 dias.[15]

## DIAGNÓSTICO

A alergia é uma doença imune sistêmica, e deve-se utilizar uma abordagem multifocal ao examinar um paciente com suspeita de alergia. Como muitas das doenças apresentam subtipos heterogêneos distintos, deve-se utilizar uma abordagem de medicina de precisão para o diagnóstico e tratamento personalizados. O diagnóstico

final de alergia deve ser baseado nas correlações entre os dados da anamnese do paciente, os sinais/sintomas clínicos e os resultados dos exames laboratoriais.

## Anamnese do paciente

Uma anamnese acurada do paciente constitui o primeiro passo crucial no diagnóstico de doença alérgica. Uma história familiar de doença atópica aumenta o risco de doença alérgica. A anamnese do paciente deve incluir a natureza dos sintomas (frequência e gravidade) e possíveis exposições a alergênios, como exposições a alergênios sazonais (p. ex., pólen de árvores ou de gramíneas), perenes (p. ex., ácaros de poeira, baratas), alimentos (p. ex., amendoim, nozes, ovos, frutas cruas), ambientais (p. ex., animais de estimação, poluentes, baratas, bolores, fungos), medicamentosas (p. ex., penicilina) e ocupacionais (p. ex., farinha, látex, tintas). A Tabela 235.2 apresenta detalhes dos sintomas comuns e abordagens de tratamento.

## Exame físico

A pele deve ser examinada à procura de possível urticária (ver Figura 411.1 no Capítulo 411), angioedema ou dermatite atópica (ver Tabela 411.4 no Capítulo 411). Tipicamente, as lesões urticariformes consistem em pequenas pápulas rosadas, elevadas e irregulares e podem estar associadas a angioedema. As lesões angioedematosas são encontradas com mais frequência na face e nas áreas acrais. A dermatite atópica é proeminente no tronco e na face durante a lactância, e observa-se uma distribuição típica nas áreas de flexão na infância. Os sinais de dermatite atópica incluem pápulas nas regiões flexurais dos membros superiores e inferiores, espessamento da pele devido à hiperqueratinização, escoriações e liquenificação. Os pacientes com urticária devem ser testados para dermatografismo.

Os olhos devem ser examinados à procura de sinais de produção excessiva de lágrimas, congestão e edema da conjuntiva palpebral e edema ou escurecimento dos tecidos periorbitais. *Papilas em paralelepípedo* podem ser observadas.

**Tabela 235.2** **Doenças alérgicas: sinais/sintomas e abordagens terapêuticas.**

| SINAIS/SINTOMAS | ABORDAGEM TERAPÊUTICA |
|---|---|
| Cutâneos: prurido, exantema | Anti-histamínico $H_1$ |
| Oculares: sensação de areia, prurido | Anti-histamínico $H_1$ tópico ou agente estabilizador dos mastócitos |
| Vias respiratórias superiores: prurido | Corticosteroide tópico, anti- |

| | |
|---|---|
| no palato, rinorreia clara, espirros, obstrução nasal | histamínico $H_1$ oral, antagonista do receptor de leucotrienos, anti-histamínico $H_1$ nasal tópico |
| Vias respiratórias inferiores: sibilos, tosse, dispneia | Agonista $\beta_2$, corticosteroide inalado, agonista $\beta_2$ inalado, antagonista do receptor de leucotrienos, metilxantina oral, corticosteroide por via parenteral, anti-imunoglobulina E parenteral |
| Gastrintestinal: náuseas, vômitos, dor em caráter de cólica | Epinefrina (se forem causados por anafilaxia), corticosteroide oral, cromoglicato oral |

A inspeção interna da mucosa nasal deve concentrar-se em desvios ou perfurações do septo nasal, perviedade nasal, pólipos ou corpos estranhos, aspecto da mucosa e existência e natureza das secreções. Com frequência, observa-se redução da permeabilidade nasal causada pelo edema das conchas nasais inferiores. Nos pacientes alérgicos, a mucosa nasal está tipicamente pálida, aquosa, edemaciada e azulada, e as secreções são claras e de natureza aquosa a mucoide.

Em pacientes com asma aguda, o exame clínico pode ajudar a detectar sibilos, expiração prolongada, taquipneia e dispneia. As extremidades devem ser examinadas à procura de cianose. Pode-se observar a ocorrência de hiperinsuflação crônica (tórax de diâmetro aumentado ou em barril) na asma crônica. Sibilos, quando unilaterais, são sugestivos de corpo estranho ou tumor. Os sibilos podem ser auscultados apenas durante a expiração (asma leve ou moderada) ou durante a inspiração e a expiração (asma grave), ou não são auscultados (quando o fluxo de ar está substancialmente limitado ou quando afeta predominantemente as pequenas vias respiratórias).

A anafilaxia é um evento sistêmico, que afeta muitos órgãos. Em geral, os sinais de anafilaxia incluem rubor, urticária e angioedema. Os pacientes podem apresentar rouquidão causada pela obstrução das vias respiratórias superiores em consequência de angioedema da língua, orofaringe ou laringe ou sibilos secundários à asma. Outros sinais/sintomas podem incluir prurido, sensação de constrição torácica, tosse, sibilos, rinite, espirros, congestão, rinorreia, dor abdominal, cólica uterina, urgência ou incontinência urinária e fecal, náuseas, vômitos e diarreia. Os pacientes podem apresentar hipoxia, e a anafilaxia com hipotensão pode indicar choque (ver Capítulo 98) e colapso cardiovascular.

## Avaliação laboratorial

As medições de IgE específica para alergênios (sIgE) constituem a ferramenta diagnóstica mais comum para alergia. As medições de IgE total têm utilidade limitada para o diagnóstico de pacientes com doença alérgica. A obtenção de valores normais de IgE total não descarta doença alérgica, e podem ser encontradas concentrações elevadas em fumantes e em várias outras doenças, além da alergia.[15b] Todavia, em alguns casos, como a aspergilose broncopulmonar alérgica, os níveis séricos de IgE refletem a gravidade da doença ou o risco de uma exacerbação.

A sIgE pode ser medida por exames de sangue *in vitro* ou testes *in vivo* (teste de puntura e teste intradérmico).[15c] Os alergênios específicos testados na sIgE devem se basear na anamnese e nas exposições ambientais do paciente. No teste de puntura, efetua-se uma pequena perfuração na epiderme (habitualmente no antebraço ou na parte superior do dorso) com uma lanceta ou agulha para possibilitar a penetração do alergênio. No teste cutâneo intradérmico, injeta-se uma pequena quantidade do alergênio suspeito sob a superfície da pele. Embora os estudos realizados indiquem que o teste intradérmico é mais sensível e reproduzível, ele é menos comum do que o teste de puntura, devido a preocupações relacionadas com a segurança e o conforto do paciente. Depois de cerca de 15 a 30 minutos de introdução do alergênio, obtém-se o diâmetro máximo da pápula e do eritema, e os resultados são comparados com controles positivos (histamina) e negativos (solução salina). As contraindicações incluem indivíduos com alto risco de anafilaxia, certas doenças da pele, como dermografismo, urticária, mastocitose cutânea e pele afetada por dermatite atópica. Os medicamentos passíveis de afetar os resultados do teste com puntura quando tomados concomitantemente incluem anti-histamínicos (incluindo formas tópicas), antidepressivos tricíclicos, omalizumabe e esteroides tópicos na área do teste.[16] Os IECAs e os betabloqueadores não interferem nos resultados do teste de puntura, mas podem ser problemáticos se ocorrer anafilaxia, exigindo tratamento.

Vários testes *in vitro* inovadores e de alto rendimento para medir a sIgE foram recentemente comercializados, e esses testes podem ser utilizados em associação com testes de sIgE *in vivo* para confirmação adicional de um diagnóstico de alergia. Entretanto, ambas as medições *in vitro* e *in vivo* da sIgE estão associadas a altas taxas de resultados falso-positivos e apenas indicam sensibilização ao alergênio, em vez de alergia clinicamente significativa. Para alguns tipos de alergia, como a alergia alimentar mediada por IgE, as exposições a alimentos (sobretudo exposição alimentar duplo-cega e controlada por placebo) podem levar a um diagnóstico definitivo. O teste deve ser realizado apenas em ambientes cuidadosamente supervisionados, devido ao risco de reações graves.

Os testes não IgE incluem testes de inalação e testes de contato. O teste de inalação de alergênios ou produtos químicos específicos pode ajudar a diagnosticar alergia ou asma ocupacional (ver Capítulo 87). Os testes de contato são utilizados para o diagnóstico de dermatite de contato. Adesivos contendo substâncias potencialmente

alergênicas (p. ex., corantes, látex, metais) são aplicados no dorso do paciente por cerca de 48 horas, e efetua-se uma leitura depois de 72 a 96 horas.

### *Outros exames complementares nas doenças alérgicas*

As radiografias de tórax podem ser úteis para determinar tumor, hiperinsuflação ou bronquiectasia (indicando a possibilidade de aspergilose broncopulmonar alérgica). Em pacientes com asma, tanto o fluxo de ar quanto os volumes podem determinar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento. Deve-se avaliar a resposta brônquica a um agonista $\beta_2$-adrenérgico ou a um agente anticolinérgico de ação curta em indivíduos com broncoconstrição, de modo a determinar a reversibilidade da broncoconstrição. A ausência de desenvolvimento de broncoconstrição utilizando metacolina ou histamina como deflagradores fala contra o diagnóstico de asma. Outro exame para a inflamação das vias respiratórias que está sendo atualmente utilizado é a medição do óxido nítrico exalado.

A triptase sérica, uma protease específica dos mastócitos, constitui atualmente o melhor marcador biológico de anafilaxia. Entretanto, em virtude de sua meia-vida sérica curta de 2 horas, os níveis de triptase devem ser medidos próximo ao início da anafilaxia.

Dois novos testes são atualmente utilizados em ambientes de pesquisa. O diagnóstico com base em componentes mede a sIgE utilizando componentes de alergênios purificados ou recombinantes, como Ara h2 de amendoim. O teste de ativação dos basófilos mede os níveis de proteínas de superfície (CD63 e CD203c) que são expressas em resposta à estimulação com proteínas alergênicas.

## DOENÇAS IMUNES

As imunodeficiências primárias (IDPs) (ver Capítulo 236) são doenças genéticas raras com defeitos em um ou mais componentes do sistema imune. As IDPs caracterizam-se por incidência aumentada de infecções e doenças autoimunes. Já foram descobertas mais de 250 IDPs;[17] entretanto, a maioria é de ocorrência rara. O International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, em 2015, classificou as IDPs em (1) imunodeficiências que afetam as imunidades celular e humoral; (2) imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas; (3) deficiências predominantemente de anticorpos; (4) doenças por desregulação imune; (5) defeitos congênitos do número de fagócitos e/ou de sua função; (6) defeitos nas imunidades intrínseca e inata; (7) distúrbios autoinflamatórios; (8) deficiências do complemento e (9) fenocópias de IDP.[18]

Nos EUA, a prevalência de IDP tem sido estimada em cerca de 1 em cada 1.200 pessoas. Os distúrbios de anticorpos, que são os mais comuns, constituem metade ou

dois terços de todas as IDPs. Dessas IDPs, os distúrbios por deficiência de IgA são os mais comuns (cerca de 30%). Os distúrbios combinados de linfócitos B e T, os defeitos fagocíticos (anormalidades dos neutrófilos ou dos monócitos) e os distúrbios do complemento representam, respectivamente, 9 a 10,5%, 8,5 a 12,5% e 2 a 3% de todas as IDPs.

## DIAGNÓSTICO

A apresentação da IDP (ver Capítulo 236) é bastante variável (Tabela 235.3). Deve-se suspeitar de IDP em pacientes que apresentam infecções recorrentes, persistentes, graves ou incomuns. A gravidade está habitualmente correlacionada com uma idade mais jovem de início.

### Anamnese e exame físico

A anamnese do paciente pode ajudar a levantar suspeita e reconhecer a necessidade de exames especializados complementares. Os sinais/sintomas clínicos são aqueles frequentemente observados nos cuidados de rotina e podem não ser reconhecidos em ambientes de cuidados primários. Muitas IDPs são hereditárias. A anamnese do paciente deve incluir detalhes de infecções (idade de início, número, local e tipo das infecções), incluindo história familiar de infecções frequentes e outras anormalidades, visto que podem fornecer indícios do distúrbio subjacente.

### Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais são essenciais para o diagnóstico de distúrbios imunes primários. O hemograma, incluindo contagem total de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos (linfócitos T, linfócitos B e células natural *killer* [NK]), as citocinas produzidas por linfócitos T ativados e a determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM) podem ajudar no diagnóstico de suspeita de imunodeficiência. Com frequência, linfopenia significativa é o primeiro indício de imunodeficiência de linfócitos T. Níveis reduzidos de anticorpos podem indicar distúrbios por imunodeficiência de linfócitos B e anticorpos. Entretanto, outros exames que medem os títulos de anticorpos específicos em resposta a estímulos definidos (p. ex., vacinações, toxoide tetânico ou pneumococo) podem ser úteis em pacientes que apresentam infecções frequentes e níveis limítrofes de imunoglobulinas.

| Tabela 235.3 | Achados clínicos tipicamente associados a tipos comuns de imunodeficiências primárias. | | |
|---|---|---|---|
| DISTÚRBIOS DE | DEFEITOS IMUNES | DEFICIÊNCIAS DO | DISFUNÇÃO DOS |

| DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS | CELULARES | COMPLEMENTO | NEUTRÓFILOS |
|---|---|---|---|
| Início após dos 6 meses | Início antes dos 6 meses | Infecção bacteriana recorrente | Separação tardia do cordão umbilical |
| Infecção respiratória recorrente | Infecção viral, fúngica ou parasitária (oportunista) recorrente | Infecção por *Neisseria* recorrente (deficiência dos componentes tardios) | Leucocitose neutrofílica persistente |
| Infecção por bactérias, sobretudo microrganismos encapsulados | Respostas cutâneas de hipersensibilidade tardia defeituosas | Distúrbio reumático associado (sobretudo lúpus eritematoso sistêmico) | Gengivite ou periodontite recorrentes ou persistentes |
| Ausência de iso-hemaglutininas | Má absorção ou diarreia | | Infecção bacteriana recorrente com formação de granuloma |

Quando houver suspeita de defeitos dos neutrófilos, o teste do nitroazul de tetrazólio ou o teste de resposta à di-hidrorrodamina podem ajudar no diagnóstico. O rastreamento padrão para deficiências do sistema complemento é o ensaio do complemento hemolítico total ou $CH_{50}$. O $AH_{50}$ também pode ser utilizado para rastreamento de anormalidades do complemento na via alternativa.

As radiografias de tórax podem detectar sombras tímicas e escavação e alargamento da junção costocondral, o que pode ajudar no diagnóstico de certos distúrbios dos linfócitos T. Uma ultrassonografia do abdome consegue determinar anormalidades no tamanho do baço.

[a]N.R.T.: Ver Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 – Parte 1 – Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia em http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=851.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:984-997.
2. Sampath V, Tupa D, Graham MT, et al. Deciphering the black box of food allergy mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:21-27.
3. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72:1006-1021.
4. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1920-1928.e11.
5. Jalbert I, Golebiowski B. Environmental aeroallergens and allergic rhino-conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:476-481.
6. Schaefer P. Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95:717-724.
7. Berghi NO. Immunological mechanisms implicated in the pathogenesis of chronic urticaria and Hashimoto thyroiditis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017;16:358-366.
8. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278:116-130.
9. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372: 456-463.

10. Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, et al. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2015;24:594-601.
11. Navarro-Mendoza EP, Tobon GJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: newer therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:23-31.
12. Wen T, Rothenberg ME. Clinical applications of the eosinophilic esophagitis diagnostic panel. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:108-114.
13. Gonsalves N. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:272-285.
14. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, et al. Anaphylaxis. *Chest*. 2018;153:528-543.
15. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:513-525.

15b. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100080.

15c. Grobman L, Kitsen J, Mortazavi D, et al. Correlation of skin prick testing to environmental allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:378-384.e2.

16. Tourlas K, Burman D. Allergy testing. *Prim Care*. 2016;43:363-374.
17. Starr SP. Immunology update: primary immunodeficiency diseases. *FP Essent*. 2016;450: 35-53.
18. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696-726.

# 236 IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

Desde as descrições dos primeiros defeitos imunes genéticos, a imunodeficiência combinada grave (IDCG) e a agamaglobulinemia ligada ao X (ALX), na década de 1940, houve uma expansão exponencial do número de defeitos primários conhecidos (atualmente, há mais de 330). Para acompanhar esse ritmo, a International Union of Immunological Societies vem compilando, a cada 2 anos, os defeitos conhecidos em categorias gerais[1] (Tabela 236.1). As síndromes autoinflamatórias são discutidas no Capítulo 245. Os distúrbios do complemento e dos fagócitos são descritos com mais detalhes nos Capítulos 44 e 160, respectivamente. Este capítulo apresenta nossa compreensão atual dos defeitos imunes primários, com ênfase nos defeitos imunes primários encontrados em adultos.

| Tabela 236.1 | Categorias de imunodeficiência primária (IDP). |
|---|---|
| Deficiências combinadas de linfócitos T e B | |
| Defeitos definidos combinados com características sindrômicas | |
| Deficiências de anticorpos | |
| Distúrbios do complemento | |
| Defeitos fagocíticos | |
| Síndromes de desregulação imune | |
| Defeitos autoinflamatórios | |
| Defeitos da imunidade intrínseca e inata | |

## ABORDAGEM À AVALIAÇÃO DO SISTEMA IMUNE

O número e os tipos de imunodeficiências dificultam o reconhecimento dos fenótipos clínicos,[2] resultando, em alguns casos, em diagnóstico tardio. Em geral, o espectro dos defeitos imunes varia com a idade do paciente. Os defeitos dos linfócitos T e B, dos fagócitos, desregulação imune e defeitos da imunidade inata são comumente reconhecidos nos primeiros anos de vida, enquanto os defeitos do complemento e da produção de anticorpos e as doenças autoinflamatórias são mais característicos de adolescentes e adultos. Entretanto, existem muitas exceções a essa generalização. Além disso, mesmo se um defeito imune tiver sido diagnosticado na infância, o tratamento adequado possibilita que um número cada vez maior desses pacientes sejam atendidos por internistas e especialistas em adultos.[3]

Na maioria dos pacientes, a primeira manifestação de defeito imune consiste em uma série de infecções relativamente comuns, acometendo, em particular, o sistema respiratório. Essas infecções incluem sinusite crônica, otite e pneumonia bacteriana. Nos adultos com defeitos imunes, as infecções tendem a ser de maior duração, exigem ciclos adicionais de antibióticos e tendem a recidivar. As infecções também podem levar a outras complicações ou procedimentos, como empiema após pneumonia bacteriana ou necessidade de colocação de tubos de miringotomia em um adulto com otite crônica. Em lactentes e crianças, as infecções crônicas levam à falta de apetite e atraso do crescimento; nos adultos, pode ocorrer alguma perda de peso, embora seja menos evidente. Devido à falta de imunidade, o herpes-zóster (ver Capítulo 351) é relativamente comum em pacientes com defeitos de linfócitos T ou com deficiência de anticorpos. Outras apresentações clínicas comuns incluem infecções gastrintestinais agudas por microrganismos característicos, como *Giardia* (ver Capítulo 330), e doenças inflamatórias intestinais crônicas, que levam a má absorção e perda de peso, simulando a doença de Crohn (ver

Capítulos 131 e 132). Neste capítulo, os defeitos imunes primários são divididos em tópicos, conforme relacionado na Tabela 236.1. A Tabela 236.2 fornece as diretrizes gerais para a abordagem da avaliação laboratorial dos principais defeitos imunes, com base nas apresentações clínicas. A Figura 236.1 apresenta um fluxograma geral da investigação dos defeitos imunes que se manifestam com infecção, porém já foram publicados fluxogramas mais detalhados, baseados em fenótipos clínicos extensos.[4] (Há uma atualização em aplicativo em https://play.google.com/store/apps/details?id=com.horiyasoft.pidclassification e https://itunes.apple.com/us/app/pid-phenotypical-diagnosis/id1160729399?mt=8)

Embora a suscetibilidade à infecção seja manifestação comum dos defeitos imunes, o reconhecimento dos defeitos moleculares que levam a síndromes de desregulação imune, incluindo distúrbios autoinflamatórios e interferonopatias, ampliou nosso conhecimento das funções imunológicas normais, resultando em avanços terapêuticos aplicáveis a outras doenças com base no sistema imune. Outro grande avanço foi a observação de que algumas mutações no sistema imune inato criam suscetibilidade a determinados patógenos, possibilitando o rastreamento em larga escala de populações, com base no fenótipo de infecção. Embora painéis genéticos selecionados possibilitem a determinação das causas genéticas, o sequenciamento genômico de alto rendimento tornou-se economicamente prático. Esses métodos conseguem identificar um diagnóstico molecular provável em até 40% dos probandos não relacionados por meio de fenótipos característicos selecionados, influenciando o manejo em quase 25% das famílias.[5] Com o advento dos testes genéticos e o seu uso na medicina clínica, há uma identificação cada vez maior de genes autossômicos dominantes com penetrância variável. Além disso, é também evidente que a ocorrência de defeitos no mesmo gene pode levar a uma perda ou ganho de função.

**Tabela 236.2** **Apresentação clínica e avaliação do sistema imune.**

| APRESENTAÇÃO CLÍNICA | DEFEITOS | DEFEITOS IMUNES | CONDIÇÕES | EXAMES LABORATORIAI |
|---|---|---|---|---|
| Infecções bacterianas, virais ou fúngicas recorrentes ou crônicas<br>Infecções oportunistas | Imunidade mediada por células | Destruição comprometida de microrganismos intracelulares<br>Comprometimento da imunidade viral<br>Hipogamaglobulinemia | IDCG e outras síndromes combinadas | Contagem absoluta de linfócitos<br>Contagem de linfócitos T e subgrupos de linfócitos T<br>Teste de proliferação par função dos linfócitos T |
| Infecções bacterianas<br>Infecções virais<br>Autoimunidade<br>Doenças inflamatórias<br>Enteropatia<br>Giardíase | Linfócitos B | Hipogamaglobulinemia<br>Comprometimento da destruição das bactérias<br>Comprometimento da eliminação de vírus ou toxinas<br>Autoimunidade | Hipogamaglobulinemia<br>Agamaglobulinemia<br>Deficiência de IgA<br>IDVC<br>Defeitos de subclasses de IgG<br>Deficiência de anticorpos | Contagem de células B<br>Nível sérico de IgG, IgA e IgM<br>Teste para anticorpos (p. ex., tétano, difteria)<br>Desafio com vacina e testagem de anticorpos (vacina pneumocócica) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Infecções bacterianas<br>Suscetibilidade à doença meningocócica<br>Autoimunidade<br>Angioedema | Complemento | Comprometimento da opsonização<br>Comprometimento da destruição das bactérias<br>Ausência de eliminação de imunocomplexos | Deficiência de C2 do complemento<br>Outros defeitos do complemento<br>AEH | $CH_{50}$<br>$AH_{50}$<br>Medição dos componentes individuais<br>Proteína inibidora de C1 e função |
| Infecções bacterianas<br>Cicatrização deficiente da pele<br>Infecções fúngicas<br>Estomatite<br>Doença periodontal | Células fagocíticas | Comprometimento da mobilização dos neutrófilos<br>Comprometimento da opsonização<br>Destruição das bactérias | Neutropenia crônica<br>Neutropenia cíclica<br>Neutropenia autoimune<br>DAL<br>DGC | Contagem absoluta de neutrófilos<br>Avaliação do surt oxidativo dos neutrófilos pelo teste de di-hidrorrodamina por citometria d fluxo<br>Exame do esfregaço de sangue<br>Anticorpos antineutrófilos |

DGC = doença granulomatosa crônica; IDCV = Imunodeficiência comum variável; AEH = angioedema hereditário; DAL = deficiência de adesão dos leucócitos; IDCG = imunodeficiência combinada grave.

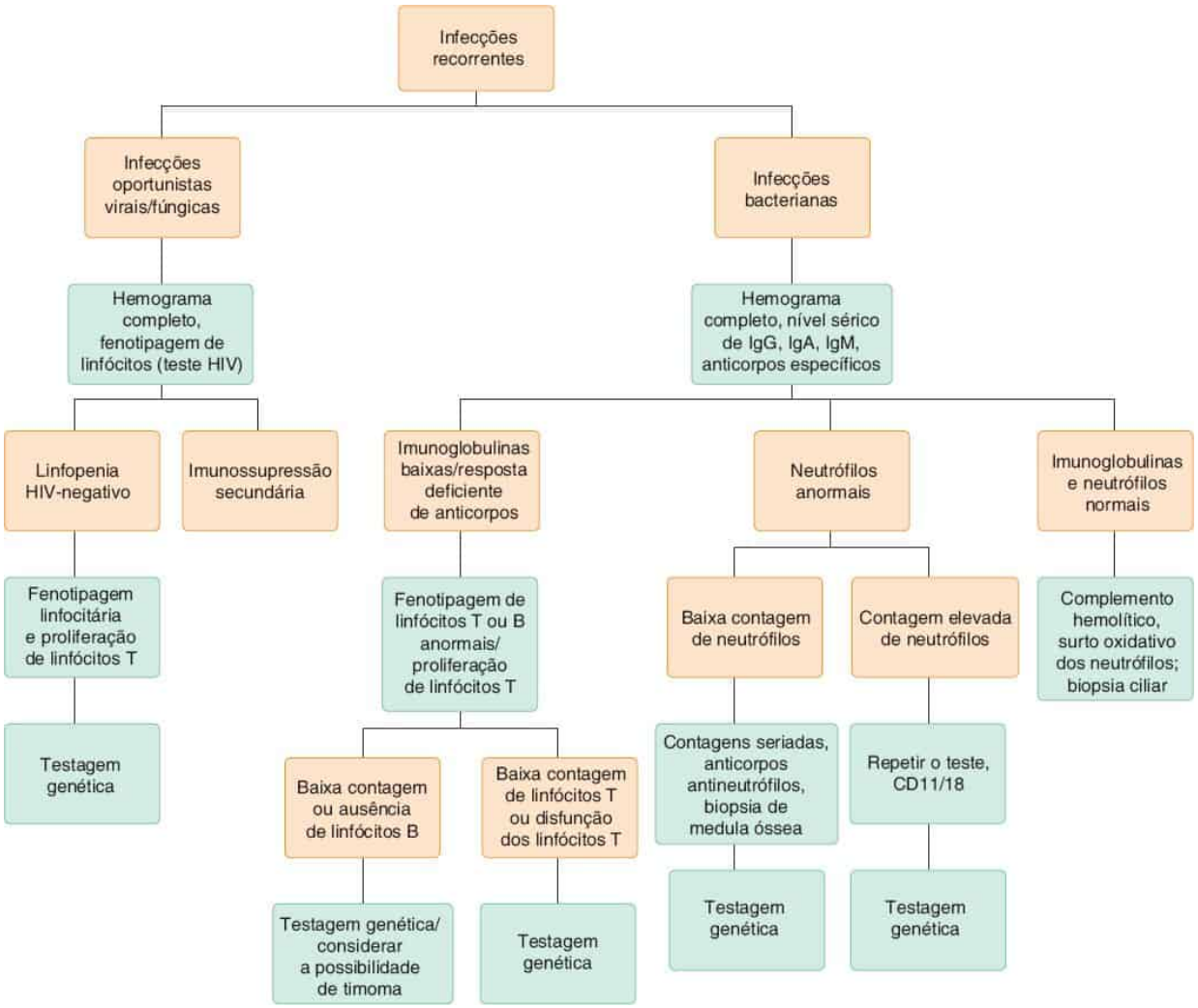


**FIGURA 236.1 Avaliação dos defeitos imunes que apresentam infecções recorrentes.**

## DEFEITOS COMBINADOS GRAVES DOS LINFÓCITOS T E B

### DEFINIÇÃO

Nas imunodeficiências combinadas há comprometimento significativo dos compartimentos de linfócitos T e B. Com início precoce e a natureza grave desses defeitos, esse grupo abrange todas as formas de imunodeficiência combinada grave (IDCG) e outras síndromes, nas quais tanto os linfócitos T quanto os linfócitos B do sistema imune estão acentuadamente anormais. Recentemente, o reconhecimento cada vez maior de várias síndromes menos graves que afetam tanto os linfócitos T quanto os linfócitos B, bem como as células natural *killer* e células da linhagem mieloide, expandiu bastante esse grupo de defeitos. Com frequência, esses distúrbios incluem outras características inflamatórias, como autoimunidade e perda da função reguladora dos linfócitos T.

### EPIDEMIOLOGIA

Como resultado do rastreamento neonatal para IDCG, que começou em 2009 e é realizado em todos os recém-nascidos dos EUA até o momento, a incidência de IDCG foi submetida a uma revisão decrescente, da estimativa de 1:100.000 há alguns anos para cerca de 1:54.000.[6] Algumas dessas formas graves estão listadas na e-Tabela 236.1.

| e-Tabela 236.1 | Exemplos de imunodeficiências combinadas graves. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **TIPO DE IDCG** | **GENES** | **HERANÇA** | **CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS** | **DOENÇA E COMPLICAÇÕES** |
| Defeitos da recombinação V(D)J | RAG1, RAG2<br>Artemis<br>*DCLREIC*<br>DNA-PKcs | AR | Contagens muito baixas de linfócitos, com perda de linfócitos T e B; hipogamaglobulinemia | Infecções graves, atraso do crescimento; as versões “de escape” podem apresentar linfócitos T autorreativos (síndrome de Omenn) |
| Deficiência de adenosina desaminase | Adenosina desaminase | AR | Contagens variavelmente baixas de linfócitos, com perda de linfócitos T e B; além disso, contagem diminuída de células NK; hipogamaglobulinemia | Infecções graves, atraso do crescimento; frequentemente com anormalidade da junção costocondral, alterações neurológicas, comprometimento auditivo, manifestações pulmonares e hepáticas |
| IDCG ligada ao X | Cadeia g comum dos receptores de citocinas | LX | Contagens baixas de linfócitos, com perda de linfócitos T; presença de linfócitos B; acentuada redução da contagem de células NK; hipogamaglobulinemia | Infecções graves, atraso do crescimento; os casos de “escape” podem apresentar baixas contagens de linfócitos T ou de células NK ou síndrome de Omenn |
| Deficiência de JAK3 | *JAK3* | AR | Contagens baixas de linfócitos, com perda de linfócitos T; presença de linfócitos B; hipogamaglobulinemia | Infecções graves, atraso do crescimento; os casos de “escape” podem apresentar contagens variáveis de linfócitos T ou células NK |
| Deficiência de IL-7 | Cadeia alfa do receptor de IL-7 | AR | Contagens baixas de linfócitos, com perda de linfócitos T; presença de linfócitos B; células NK normais; hipogamaglobulinemia | Infecções graves, atraso do crescimento; os casos de “escape” podem apresentar contagens baixas de linfócitos T ou células NK ou síndrome de Omenn |
| Defeitos das cadeias do | Mutações das cadeias γ, ε e ξ | AR | Contagens baixas de linfócitos, em razão de perda de linfócitos T; | Infecções graves, atraso do crescimento; os casos de “escape” |

| | | |
|---|---|---|
| receptor de linfócitos T | contagem normal de linfócitos B e células NK; hipogamaglobulinemia | podem apresentar contagens baixas de linfócitos T ou células NK ou síndrome de Omenn |

AR = autossômica recessiva; DNA-PKcs = subunidades catalíticas da proteinoquinase dependente de DNA; IL-7 = interleucina-7; JAK3 = Janus quinase 3; NK = *natural killer*; IDCG = imunodeficiência combinada grave; LX = ligada ao X. Artemis é o produto de *DCLREIC*.

## BIOPATOLOGIA E GENÉTICA

A característica essencial dos defeitos combinados é a eliminação ou comprometimento significativo do desenvolvimento dos linfócitos T, levando, na maioria dos casos, a linfopenia profunda. Os lactentes com defeitos que afetam a formação de receptores de linfócitos T e de linfócitos B, como defeitos dos genes ativadores da recombinase, *RAG1* e *RAG2*, que afetam a recombinação VDJ, apresentam poucos linfócitos T e B, ou mesmo nenhum linfócito. De modo semelhante, outros defeitos de recombinação do DNA ou genes de reparo (ARTEMIS, o produto de *DCLREIC*, e DNA-PKcs) exibem um fenótipo semelhante. Quando não existe imunidade de linfócitos T, linfócitos B podem ser encontrados, porém não são funcionais. Este é o caso observado em uma das formas mais comuns de IDCG (ligada ao X), devido a mutações na cadeia γ das citocinas, o componente de sinalização essencial de seis receptores de citocinas: interleucina (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Os defeitos no gene *JAK3*, *downstream* da cadeia γ da citocina, ou do próprio receptor de IL-7 levam a um perfil imunológico semelhante.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com a perda dos dois ramos essenciais do sistema imune adaptativo, os recém-nascidos/lactentes com imunodeficiências combinadas apresentam infecções graves e recorrentes causadas por bactérias, vírus e fungos. Outras características comuns consistem em diarreia, dermatite e atraso do crescimento. Do ponto de vista clínico, a maioria dos pacientes manifesta a doença antes de 3 meses, porém um número significativo de lactentes tem apresentação mais tardia, embora habitualmente no primeiro ano de vida. Sem intervenção, a IDCG resulta comumente em infecções graves e morte aos 2 anos. Em alguns casos, o defeito imune é tal que alguns linfócitos T conseguem se desenvolver, porém essas células são, com frequência, autorreativas; esses casos são frequentemente designados como IDCG com "extravasamento". Quando a apresentação desses casos inclui erupções cutâneas e evidências de autoimunidade, o diagnóstico de síndrome de Omenn é estabelecido nesses lactentes.

## DIAGNÓSTICO

Atualmente, a maioria dos estados norte-americanos realiza rastreamento neonatal sensível e específico, baseado no DNA, para a IDCG, que utiliza amostras de sangue seco em papel de filtro (teste de Guthrie) para determinar se a assinatura do número normal de linfócitos T que migram do timo do lactente (círculos de excisão de linfócitos T ou TRECS), levando ao rápido reconhecimento clínico e tratamento apropriado. Enquanto os recém-nascidos normalmente têm uma contagem absoluta média ≥ 4.000 linfócitos/μℓ, a maioria dos lactentes com IDCG apresenta linfopenia significativa. A primeira etapa após o rastreamento de recém-nascidos que indica número baixo ou ausente de TREC consiste em painel de citometria de fluxo utilizado para enumerar linfócitos T, linfócitos B e células natural *killer* (NK). Isso também sugere que genes sejam responsáveis. Testagem genética adicional é frequentemente realizada, porém abordagens de transplante de células-tronco também precisam ser iniciadas. Observe que as formas menos graves de imunodeficiência combinada (e-Tabela 236.2) não são identificadas por meio de rastreamento neonatal, devido ao desenvolvimento de alguns linfócitos T.

**e-Tabela 236.2** Exemplos de imunodeficiência combinadas menos graves.

| TIPO DE IDCG | GENES | HERANÇA | CARACTERÍTICAS LABORATORIAIS | DOENÇA E COMPLICAÇÕES |
|---|---|---|---|---|
| Deficiência | *TAP1,* | AR | Nível baixo de CD8, CD4 | Vasculite, pioderma |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| de MHC da classe I | *TAP2; TAPBP; b2M* | | normal, ausência de MHC I nos linfócitos | gangrenoso, doença granulomatosa |
| Deficiência de MHC da classe II | *CIITA; RFXANK* | AR | Contagens baixas de linfócitos CD4<br>Ausência de expressão do MHC II nos linfócitos | Atraso do crescimento, infecções respiratórias e gastrintestinais, doença hepática/biliar |
| Deficiência de ZAP-70 | *ZAP-70* | AR | Baixa contagem de CD8, CD4 normal, mas com função deficiente | Pode haver desregulação imune, autoimunidade |
| Deficiência de DOCK8 | *DOCK8* | AR | Baixos níveis de IgM, níveis normais a elevados de IgG e IgA, nível elevado de IgE; função insatisfatória de Treg | Contagens baixas de células NK com função deficiente, eosinofilia, infecções recorrentes, infecções cutâneas virais, fúngicas e estafilocócicas, eczema e alergia a alimentos, cânceres induzidos por vírus |
| Deficiência de DOCK2 | *DOCK2* | AR | Contagens baixas de linfócitos; linfócitos T, linfócitos B e células NK deficientes | Infecções bacterianas e virais invasivas de início precoce |

AR = autossômica recessiva; *CIITA* = transativador do complexo principal de histocompatibilidade da classe II; DOCK = dedicador do gene de citocinese; MHC = complexo principal de histocompatibilidade; NK = *natural killer*; *RFXANK* = proteína contendo anquirina associada ao fator regulador X; TAP = transportador de peptídio antigênico; *TAPBP* = proteína de ligação TAP; ZAP-70 = proteinoquinase associada à cadeia zeta 70.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Sem reconstituição imunológica, os lactentes com formas graves de imunodeficiência grave morrem, de modo que o reconhecimento imediato é essencial. A reconstituição precoce com células-tronco de medula óssea ou de sangue periférico mobilizado compatíveis para antígeno leucocitário humano (HLA) é obrigatória. Quando o diagnóstico é estabelecido precocemente, e ainda não ocorreram infecções graves, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH; Capítulo 168) tende a ser curativo em 90% dos casos selecionados.[7] Em outros casos, a terapia gênica, que foi desenvolvida como método para corrigir as próprias células-tronco do paciente, tem sido utilizada em várias imunodeficiências primárias, incluindo algumas formas de IDCG (p. ex., consequente a deficiência de adenosina desaminase) e síndrome de Wiskott-Aldrich.[8,8b] Em lactentes com IDCG , a terapia gênica com vetor lentiviral, combinada com condicionamento com bussulfano de baixa exposição, pode resultar em enxerto de múltiplas linhagens, reconstituição de linfócitos T e linfócitos B funcionais e normalização das contagens de células *killer* (NK) naturais durante pelo menos 16 meses, com efeitos colaterais de baixo grau.[8c] Mais recentemente, novos métodos de edição de genes, que possibilitam o reparo e a expressão do gene endógeno sob a influência de controles reguladores normais, são outra opção.[9]

## DEFEITOS COMBINADOS DE CÉLULAS T E CÉLULAS B MENOS GRAVES

Além das formas graves de IDCG, vários outros defeitos genéticos também comprometem os linfócitos T e B, porém o rastreamento dos recém-nascidos não identifica esses lactentes, porque o número de linfócitos T não está comprometido o suficiente. Nessas formas, além das infecções, o fenótipo é estendido para incluir atopia, infecções virais graves, autoimunidade e, em alguns casos, câncer (ver e-Tabela 236.2).

## DEFINIÇÃO

Exemplos desses defeitos incluem síndromes nas quais não há expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe I ou da classe II (algumas vezes denominadas síndromes do linfócito desnudo). Outros defeitos de sinalização dos linfócitos T (como Zap-70) e síndromes que resultam de defeitos do citoesqueleto de actina, que impedem a ativação dos linfócitos T, incluindo o dedicador de proteínas da citocinese, DOCK2 e DOCK8.[10]

## DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como as formas mais graves de imunodeficiência combinada, essas síndromes levam a defeitos dos compartimentos de linfócitos T e de linfócitos B, e os lactentes apresentam infecções bacterianas, virais ou fúngicas graves e recorrentes, diarreia, dermatite e, em geral, atraso do crescimento. Algumas dessas síndromes têm manifestações clínicas singulares, conforme mostrado na e-Tabela 236.2. Um exemplo notável, com doença tópica e nível elevado de imunoglobulina E (IgE), é a deficiência de DOCK8, que foi reconhecida pela primeira vez em indivíduos com síndrome de hiper-IgE autossômica recessiva.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O manejo dos outros defeitos combinados é mais complexo, porém o transplante hematopoético constitui, no momento atual, a única medida curativa.

## DEFEITOS COMBINADOS COM CARACTERÍSTICAS SINDRÔMICAS

Outro grupo de defeitos imunes combinados é aquele que apresenta características sistêmicas distintas, além das anormalidades óbvias do sistema imune (Tabela 236.3). As mais conhecidas são a síndrome de Wiskott-Aldrich, a ataxia-telangiectasia, a síndrome de DiGeorge, a síndrome de hiperimunoglobulina E (Buckley-Job), a hipoplasia de cartilagem-cabelo, a displasia ectodérmica com imunodeficiência e a deficiência de purina nucleosídio fosforilase (PNP). Essas condições são distintas umas das outras e são discutidas separadamente.

**Tabela 236.3** **Exemplos de defeitos combinados da imunidade com características sindrômicas.**

| TIPO | GENES | HERANÇA | CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS | ALTERAÇÃO FUNÇÃO |
|---|---|---|---|---|
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | *WAS* | LX | Trombocitopenia, plaquetas pequenas | Comprometim de ativação celular e mobilidade |
| Ataxia-telangiectasia | *ATM* | AR | Alguns casos apresentam deficiência de IgA; defeitos da IgG e linfopenia em outros casos | Comprometim do reparo de quebra de fit dupla |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial/síndrome de deleção do cromossomo 22q11.2 | Deleção de 22q11.2; raramente uma deleção em 10p | *De novo* (a maioria dos casos) ou AD | Linfopenia; baixa contagem de linfócitos T; deleção grande no cromossomo 22 na hibridização *in situ* por fluorescência | Comprometim da imunidad linfócitos T |
| Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Buckley-Job) | *STAT3* | AD | Eosinofilia, nível elevado de IgE | Perda da ativa normal das citocinas; IL- deficiente |
| Hipoplasia de cartilagem-cabelo | *RMRP* | AR | Linfopenia, baixa contagem de linfócitos T | Processamen RNA mitoco |
| Displasia ectodérmica com imunodeficiência (DE-ID) | *IKBGK* (NEMO) | LX | Diminuição da IgG e da IgA, elevação da IgM, respostas deficientes de anticorpos específicos, ausência de anticorpo contra antígenos polissacarídicos | Contagem no de linfócitos comprometi da ativação BCR, baixa memória e linfócitos B mudança de isótipo |
| Deficiência de purina nucleosídio fosforilase (PNP) | *PNP* | AR | Perda progressiva dos linfócitos T | Níveis normai baixos de imunoglobul |

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; ATR = ataxia-telangiectasia mutada; BCR = receptor de linfócitos B; IL = interleucina; NEMO = modulador essencial de NF-κB; PNP = purina nucleosídio fosforilase; RMRP = componente da endorribonuclease de processamento do RNA mitocondrial; STAT3 = transdutor de sinal e ativador da transcrição 3; WASP = proteína de Wiskott-Aldrich; LX = ligado ao cromossomo X.

## Síndrome de Wiskott-Aldrich

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma doença recessiva ligada ao X, que se caracteriza por eczema, trombocitopenia e imunodeficiência. A SWA é rara, com incidência estimada em 1 a 10 casos por um milhão de homens. Não se conhece a existência de diferenças étnicas.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SWA é herdada como doença ligada ao X, e as principais manifestações no início da infância consistem em eczema, trombocitopenia crônica, levando algumas vezes à diarreia sanguinolenta, e imunodeficiência com infecções recorrentes. Não raramente, ocorre doença autoimune ou doença inflamatória, incluindo anemia hemolítica autoimune, esplenomegalia, artrite, doença inflamatória intestinal e vasculite. Há aumento bem-definido na incidência de linfoma na SWA. A síndrome é causada por mutações no gene *WAS*, que codifica a proteína denominada WASP, uma proteína de arcabouço citoplasmática intracelular, que é importante na ativação e na mobilidade de todas as células sanguíneas. A proteína WASP está envolvida na polimerização de actina e no estabelecimento de uma interface entre as células imunes (sinapse imune). Dependendo, em parte, da localização da mutação no gene *WAS*, são conhecidas versões mais leves, levando à trombocitopenia ligada ao X em algumas coortes. Outra versão muito mais rara leva à neutropenia ligada ao X.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é habitualmente estabelecido nos primeiros anos de vida em homens com manifestações características de eczema com trombocitopenia, que levam à ocorrência de petéquias. Tipicamente, os níveis de IgM estão baixos, enquanto os de IgA (e, algumas vezes, de IgE) estão aumentados. As dimensões das plaquetas são menores que o normal, e a retração do coágulo é deficiente. A história familiar pode incluir parentes do sexo masculino com SWA ou trombocitopenia. O diagnóstico pode ser sugerido pela ausência da proteína WAS, detectada por citometria de fluxo em laboratórios de referência; todavia, o diagnóstico definitivo exige testagem genética.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As estratégias de tratamento na SWA são diversas e, em geral, consideradas caso a caso. O manejo conservador consiste em antibióticos profiláticos, imunização com vacinas polissacarídicas conjugadas e imunoglobulina intravenosa ou subcutânea em pacientes com infecções repetidas. Quando existe eczema, são utilizadas medidas padronizadas (ver Capítulo 409). Em caso de trombocitopenia significativa (ver Capítulo 163), a esplenectomia tem sido realizada, porém é desencorajada, visto que a sepse pós-esplenectomia permanente representa um risco significativo. Nesses indivíduos, a profilaxia antibiótica é obrigatória durante toda a vida. Mais recentemente eltrombopague e romiplostim, que são agentes trombopoéticos, foram usados com efeitos benéficos.[11,11b] As transfusões de plaquetas devem ser reservadas para casos de sangramentos ativo que não podem ser tratados com métodos habituais (p. ex., ácido aminocaproico) e evitadas quando se considera o transplante. Pode ser difícil controlar a autoimunidade, e a imunossupressão deve ser utilizada com precaução. O tratamento dos linfomas consiste no uso de esquemas padronizados (ver Capítulo 176).

O prognóstico na SWA é extremamente variável. Alguns pacientes apresentam trombocitopenia leve, que leva a sangramentos nasais ocasionais, enquanto outros indivíduos têm doença inflamatória ou outras complicações que exigem tratamento médico adicional e, algumas vezes, intensivo. O TCTH (ver Capítulo 168) oferece uma cura, porém é mais bem realizado precocemente e exige tipagem cuidadosa e protocolos padronizados. Ensaios clínicos com terapia gênica também estão em andamento.

## Ataxia-telangiectasia

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A ataxia-telangiectasia (AT) é uma doença neurodegenerativa rara, que leva à atrofia cerebelar, telangiectasia cutânea e defeitos imunes. Estima-se que a AT ocorra em 1 em 40.000 a 100.000 indivíduos, porém é mais comum em populações isoladas selecionadas. Ambos os sexos são igualmente afetados.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A AT é causada por mutações recessivas no gene que codifica a proteína ATM, que é importante tanto na divisão celular quanto no reparo do DNA. Com a perda da proteína ATM, não pode haver reparo da quebra do DNA, resultando em morte celular. As manifestações clínicas consistem em dificuldade progressiva na deambulação, com início de ataxia em torno dos 5 anos. Observa-se o desenvolvimento de telangiectasias cutâneas na conjuntiva bulbar e atrás das orelhas. Os defeitos imunes incluem deficiência de IgA, defeitos das subclasses de IgG e defeitos celulares, que levam a infecções pulmonares recorrentes e dano pulmonar em alguns casos. Os indivíduos com AT exibem radiossensibilidade, e é comum o desenvolvimento de linfomas com o avançar da idade.

## DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo fenótipo clínico característico, associado a um aumento da alfafetoproteína no sangue. A radiossensibilidade pode ser avaliada *in vitro* em linhagens celulares de fibroblastos. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo sequenciamento do gene *ATM*.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da AT inclui medidas de suporte fornecidas pela equipe médica e fisioterapia, quando necessário.[12] A expectativa de vida de indivíduos com AT varia acentuadamente, porém a maioria sobrevive até o início da idade adulta.

# Síndrome de DiGeorge

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de DiGeorge é um defeito autossômico dominante e constitui um dos membros da síndrome da deleção do 22q11.2, que inclui a síndrome velocardiofacial, a síndrome de anomalia facial e conotruncal, aplasia congênita do timo e a hipoplasia do timo.[13] A síndrome de DiGeorge é um dos defeitos imunológicos mais comuns, estimada em 1:4.000. Ambos os sexos são igualmente afetados.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora seja classificada como defeito imune, devido a hipoplasia ou aplasia do timo, os pacientes com síndrome de DiGeorge também tendem a apresentar doença cardíaca congênita, defeitos de fechamento da faringe ou fenda palatina, face característica, hipocalcemia devido à insuficiência das glândulas paratireoides e incapacidade de aprendizagem. Os defeitos cardíacos mais comuns incluem tetralogia de Fallot, arco da aorta interrompido, comunicação interventricular, anéis vasculares e retorno anômalo das artérias braquiais. A mnemônica CATCH-22 tem sido utilizada: condições cardíacas, anomalias da face, aplasia do timo, fenda palatina e hipocalcemia. Quando há perda de tecido do timo, há comprometimento leve a moderado da imunidade celular, levando a infecções recorrentes. A hipogamaglobulinemia não é incomum e pode estar associada a citopenias autoimunes, particularmente trombocitopenia.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da síndrome de DiGeorge na maioria dos pacientes baseia-se no teste genético com hibridação *in situ* por fluorescência, que detecta a perda do segmento do gene 22q11.2 ou, mais raramente, uma perda de 10 p14-

p13. Entretanto, cerca de 10% dos indivíduos não apresentam defeito gênico, porém exibem a síndrome devido ao diabetes melito materno, síndrome alcoólica fetal ou exposição pré-natal à isotretinoína.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da síndrome de DiGeorge baseia-se em necessidades individuais e pode exigir cirurgia cardíaca, reparo de fenda palatina e suplementação de cálcio e de vitamina D se houver hipocalcemia. Alguns indivíduos apresentam hipotireoidismo, exigindo suplementação com hormônio tireoidiano. O defeito imune na síndrome de DiGeorge varia amplamente, desde perda completa do desenvolvimento do timo, sem linfócitos T circulantes, até contagens normais de linfócitos T. Na maioria dos casos, ocorre hipoplasia do timo, e, embora o nível de células T possa ser subnormal para a idade, a função dos linfócitos T permanece intacta, de modo que não há necessidade de tratamento específico (síndrome de DiGeorge parcial), visto que as infecções tendem a estar mais relacionadas com anormalidades anatômicas do que com a hipofunção dos linfócitos T.[13b] A suspensão das vacinas de vírus vivos pode não ser necessária, visto que os relatos de efeitos adversos são raros, e a proteção obtida provavelmente supera qualquer risco. Em caso de perda completa do timo, o transplante de timo[14] pode proporcionar reconstituição suficiente. Na maioria dos indivíduos, o prognóstico depende dos problemas médicos concomitantes, como resultados da cirurgia cardíaca, reparo cirúrgico da fenda palatina, manejo das dificuldades de deglutição e recursos para aumentar a força muscular e superar as dificuldades da fala e da aprendizagem. Na maioria dos casos, o defeito dos linfócitos T é um componente menor e é provável que a expectativa de vida seja normal; entretanto, com o avanço da idade, a autoimunidade pode se tornar mais proeminente.

## Síndrome de hiperimunoglobulina E

### DEFINIÇÃO

A síndrome de hiperimunoglobulina E (SHIE), também denominada síndrome de Buckley-Job, é uma síndrome de imunodeficiência caracterizada por eczema, abscessos cutâneos e pulmonares, articulações hiperextensíveis e fraturas ósseas recorrentes, traços faciais grosseiros característicos, eosinofilia e níveis séricos elevados de IgE.

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SHIE é um defeito autossômico dominante que resulta de mutações no gene *STAT3*, que codifica um fator de transcrição, um transdutor de sinal e um ativador da transcrição 3. Após a ativação por citocinas e fatores de crescimento selecionados, a proteína STAT3 é fosforilada e translocada para o núcleo da célula. Embora a perda da sinalização de STAT3 afete muitos processos celulares, a síndrome em si é, com frequência, clinicamente reconhecível devido aos achados clínicos característicos de eczema, furúnculos cutâneos recorrentes, traços faciais incomuns com nariz tubular, pneumonias com formação de cistos, frequentemente por *S. aureus*, e nível sérico elevado de IgE. Outras manifestações comuns incluem erupção cutânea no período neonatal; candidíase mucocutânea; e anormalidades esqueléticas, como escoliose, osteoporose, fraturas com traumatismo mínimo e queda tardia da dentição primária. Já foram encontradas características da SHIE em alguns pacientes com defeitos autossômicos recessivos raros em genes que codificam a tirosinoquinase 2 (Tyk2) e o dedicador de citocinese 8 (DOCK8); todavia, em ambos, as infecções virais também são proeminentes.

### DIAGNÓSTICO

Pode-se suspeitar fortemente do diagnóstico em bases clínicas, porém foi constatado que um sistema de escore útil, composto de um conjunto de características clínicas e laboratoriais ajuda na discriminação entre os indivíduos com hiperimunoglobulina E e outros indivíduos com níveis séricos elevados de IgE, por exemplo, indivíduos com atopia grave. Os níveis de IgE podem variar de 1.000 a 40.000 UI ou mais; algumas referências assinalam que os

níveis de IgE podem se normalizar em indivíduos idosos. A eosinofilia é comum. Entretanto, o diagnóstico definitivo é mais bem confirmado pela identificação de mutação *STAT3*.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe tratamento definitivo para a SHIE. Devido à propensão a infecções estafilocócicas, é comum utilizar a profilaxia com antibióticos apropriados (sulfametoxazol-trimetoprima, 5 mg/kg/dia, dividida em 2 vezes/dia, juntamente com antifúngicos orais, como o itraconazol (100 mg/dia em pacientes com menos de 13 anos ou peso < 50 kg; 200 mg/dia para aqueles com mais de 13 anos ou com peso > 50 kg). A drenagem cirúrgica dos abscessos também é importante, porém a cicatrização de feridas pode ser deficiente. Os cuidados da pele para o eczema podem incluir banhos de alvejante para reduzir a carga bacteriana e anti-histamínicos para controlar o prurido. A otimização dos níveis de cálcio e de vitamina D pode ser útil para fortalecer os ossos. A SHIE é uma doença permanente, e as infecções ou outras complicações exigem cuidados individuais. Com o aumento da idade, é provável haver agravamento da disfunção respiratória. Relatos recentes assinalam a ocorrência de anormalidades vasculares, particularmente arteriais, cuja definição é importante.

## Hipoplasia de cartilagem-cabelo

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A hipoplasia de cartilagem-cabelo (HCC) é uma forma autossômica recessiva rara de nanismo com membros curtos, associada a imunodeficiência celular variável. Na população da comunidade Amish, a HCC afeta 1 em cada 1.300 nascidos vivos; para os de ascendência finlandesa, a incidência é de cerca de 1 em 20.000. Mutação pontual comum do gene é prevalente nas populações particularmente afetadas.

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O defeito genético na HCC reside no gene *RMRP*, que codifica o RNA em uma endorribonuclease de processamento do RNA mitocondrial, que ajuda na cópia do DNA mitocondrial e processamento do RNA ribossômico. Na HCC, o RNA codificado é instável, levando à displasia do esqueleto, cabelos escassos e doença por deficiência predominante de linfócitos T. Por motivos que ainda não estão esclarecidos, o defeito celular é variado, incluindo desde leve comprometimento da imunidade até defeitos graves que exigem TCTH (ver Capítulo 168). Outras características clínicas da HCC incluem baixa estatura, anemia, autoimunidade, doença celíaca, doença de Hirschsprung e vários tipos de câncer, incluindo o linfoma.[15]

### DIAGNÓSTICO

Pode-se suspeitar do diagnóstico pelos padrões de herança e fenótipo clínico; entretanto, o diagnóstico definitivo é estabelecido por meio de sequenciamento genético do gene *RMRP*.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Em pacientes com graves defeitos dos linfócitos T e infecções (essencialmente com fenótipo de IDCG), sugerindo comprometimento significativo do sistema imune, o TCTH é necessário (ver Capítulo 168). Além do defeito celular, o tratamento é direcionado para os outros problemas clínicos que se manifestam. O prognóstico da HCC é variado e depende da magnitude do defeito celular, dos tratamentos necessários e das complicações clínicas associadas. Tendo em vista a acentuada variabilidade do defeito, pode-se alcançar uma expectativa de vida normal.

## DEFEITOS DOS ANTICORPOS

### DEFINIÇÃO

Os defeitos dos anticorpos devem-se à perda do desenvolvimento de linfócitos B, perda da produção de um ou mais dos isótipos de imunoglobulina (Ig) ou perda da produção de anticorpos funcionais.

### EPIDEMIOLOGIA

Como um grupo, os defeitos dos anticorpos constituem os defeitos imunes mais prevalentes e são encontrados em pacientes de todas as idades. A deficiência seletiva de IgA é mais comum em pacientes brancos, porém a incidência varia de acordo com a população estudada, de 1:400 a mais de 1:10.000. A deficiência de IgA é encontrada em 1:400 na Finlândia, porém é muito menos comum em afro-americanos ou asiáticos (1:14.000 ou menos). A imunodeficiência comum variável (IDCV) tem incidência estimada de 1 em 50.000; os defeitos das subclasses de IgG ou de anticorpos seletivos também são comuns, porém a incidência não é conhecida.

### BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Enquanto as causas genéticas foram elucidadas em muitas das formas combinadas de imunodeficiência, os genes ainda não são conhecidos em muitos dos defeitos comuns de células B (Tabela 236.4). Os defeitos dos anticorpos podem ser considerados em três formas principais: não há linfócitos B; existem linfócitos B, porém não há produção de um ou mais isótipos de imunoglobulina; e os linfócitos B e os níveis de imunoglobulina são normais, porém as imunoglobulinas produzidas não são funcionais.

#### Ausência de linfócitos B como causa de agamaglobulinemia

##### *Defeitos genéticos do receptor de célula B ou das vias de sinalização*

O primeiro defeito grave de anticorpos descrito foi a forma da agamaglobulinemia ligada ao X (ALX). O gene afetado, uma tirosinoquinase (BTK), localizado no cromossomo X, é essencial para a sinalização a jusante do receptor de células B. Na ausência desses sinais, os linfócitos B não sobrevivem, resultando em hipogamaglobulinemia profunda. A incidência dessa doença é de cerca de 1 em 100.000. As principais manifestações clínicas aparecem no primeiro ano de vida, porém os homens podem chamar a atenção clínica mais tarde, em alguns casos só na segunda década de vida. Enquanto a herança ligada ao X é uma característica central, a história familiar pode ou não ser positiva, devido a mutações *de novo*. As infecções são habitualmente bacterianas, em geral por microrganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e espécies de *Pseudomonas*. Foi observada, há muito tempo, uma propensão particular a infecções por *Mycoplasma* na ALX, que podem ocorrer nas articulações e no sistema urinário e cujo diagnóstico pode ser difícil, visto que as técnicas de cultura apropriadas não estão amplamente disponíveis.

Além da ALX, existem outras formas genéticas de agamaglobulinemia. Trata-se de defeitos gênicos do próprio receptor de linfócitos B, como a cadeia pesada μ, o substituto da cadeia leve λ5, Igα e Igβ. De modo semelhante, mutações em proteínas de sinalização imediatamente a jusante do receptor de células B levam ao mesmo desfecho, com perda de todos os linfócitos B. Como esses genes não estão localizados no cromossomo X, esses defeitos, apesar de raros, são encontrados em ambos os sexos.

#### Síndrome de Good

Um caso especial de agamaglobulinemia com perda de linfócitos B em adultos consiste em um defeito imune pouco compreendido, associado a timomas (síndrome de Good). Parece constituir um defeito imune secundário, porém a sua inclusão aqui é importante, visto que a perda de linfócitos B, com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia, leva a muitas das mesmas manifestações infecciosas que outros defeitos profundos dos anticorpos. A síndrome de Good, apesar de rara, ocorre em adultos, mais frequentemente depois dos 40 anos. Observa-se incidência aumentada de infecções oportunistas, como *Pneumocystis jiroveci*, infecções por *Candida* com acometimento das unhas ou outro acometimento cutâneo, infecções virais, autoimunidade e complicações

inflamatórias, como líquen plano. A conexão entre timoma, perda da função dos linfócitos B e infecções incomuns permanece indefinida.

### Hipogamaglobulinemia com presença de linfócitos B

## *Imunodeficiência comum variável (IDCV)*

Os pacientes com IDCV apresentam graus variáveis de hipogamaglobulinemia, que incluem desde perda quase total de imunoglobulinas até reduções mais modestas da IgG e IgA ou IgM.[16] Do ponto de vista clínico, a IDCV é um distúrbio notável, visto que é relativamente comum (1:25.000 a 1:50.000), tem início mais tardio do que outros defeitos imunes (em geral, entre 20 e 40 anos) e tem uma apresentação clínica altamente heterogênea. Os atrasos no diagnóstico são comuns. Antes do estabelecimento do diagnóstico, cerca de 80% dos indivíduos com IDCV terão apresentado um ou mais episódios de pneumonia, levando algumas vezes ao empiema.[16b] Ao longo do tempo, pode-se observar o desenvolvimento de bronquiectasia. As espécies de bactérias mais comumente encontradas incluem *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* e espécies de *Mycoplasma*. O sistema digestório não raramente é acometido; pode ser infeccioso (p. ex., *Giardia*, *Campylobacter*, norovírus) ou inflamatório, incluindo hiperplasia linfoide e formas de doença inflamatória intestinal, que levam à má absorção. Todavia, uma biopsia demonstrará perda de plasmócitos na mucosa gastrintestinal. Cerca de 25% dos indivíduos com IDCV apresentam condições autoimunes, como trombocitopenia, anemia hemolítica, acloridria, anemia perniciosa e doença granulomatosa em órgãos linfoides, pulmões, encéfalo ou pele, sugerindo sarcoidose. Do ponto de vista clínico, a linfadenopatia é comum, e ocorre esplenomegalia em 28% dos casos. Há também aumento na incidência de doença maligna, habitualmente linfomas de células B, porém outros tipos de câncer também parecem ser mais comuns na IDCV. Foi identificado um número crescente de genes que levam à perda da função dos linfócitos B e fenótipo de IDCV. Isso é particularmente válido em aproximadamente 30% dos indivíduos com IDCV que apresentam complicações inflamatórias ou autoimunes; são encontrados genes causadores em até 32% dos casos.[17] (ver Tabela 236.4). Entretanto, a maioria dos indivíduos com hipogamaglobulinemia não tem defeito gênico conhecido.

**Tabela 236.4** **Exemplos de defeitos de anticorpos.**

| TIPO | GENES | HERANÇA | CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS | DOENÇA E COMPLICAÇÕES |
|---|---|---|---|---|
| **AUSÊNCIA DE LINFÓCITOS B: REDUÇÕES SIGNIFICATIVAS DE IgG, IgA E IgM** | | | | |
| Agamaglobulinemia ligada ao X | *BTK* | LX | A IgG, a IgA e a IgM estão muito baixas ou ausentes | Infecções bacterianas graves |
| Formas autossômicas de agamaglobulinemia | Defeitos do receptor de células B ou de suas vias de sinalização; λ5, Igα, Igβ | AR | A IgG, a IgA e a IgM estão muito baixas ou ausentes | Infecções bacterianas graves |
| Síndrome de Good | Desconhecidos | Desconhecida | Linfócitos B em pequeno número ou ausentes; hipogamaglobulinemia variável | Associação a timoma; podem ocorrer infecções oportunistas |
| **EXISTEM LINFÓCITOS B, MAS COM BAIXOS NÍVEIS SÉRICOS DE IgG, IgA E/OU IgM** | | | | |
| Imunodeficiência comum variável | Desconhecidos | Desconhecida | Baixos níveis de IgG, IgA e/ou IgM | Infecções bacterianas, autoimunidade, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | outras complicações inflamatórias |
| Defeitos dos receptores de linfócitos B | *CD19*, *CD81*, *CD20*, *CD21* *TACI*, *BAFFr*, *TWEAK* | AR, AD e esporádica | Baixos níveis de IgG, IgA e/ou IgM | Infecções recorrentes |
| Defeitos de sinalização, ativação e/ou regulação | *ICOS*, *NFKb1*, *NFKb2*; *PI3KCD*; *CTLA4*, *IKAROS*, *LRBA*, *STAT3* etc. | AR, AD com penetrância variável; esporádica | Níveis variavelmente baixos de IgG, IgA e/ou IgM; defeitos de anticorpos. Aumento da IgM em *PI3KCD* | Infecções recorrentes e autoimunidade; expressão clínica variável |
| **EXISTEM LINFÓCITOS B: REDUÇÃO SIGNIFICATIVA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IgG E IgA, MAS NÍVEL NORMAL OU ELEVADO DE IgM** | | | | |
| Síndrome de hiper-IgM ligada ao X | *CD40* | LX | Diminuição de IgG e IgA; IgM pode estar normal ou aumentada; contagem de linfócitos B pode estar normal ou aumentada | Infecções bacterianas e oportunistas, neutropenia, doença autoimune |
| Deficiência de CD40 | *CD40* | AR | Níveis baixos de IgG e IgA; níveis normais ou elevados de IgM | Infecções bacterianas e oportunistas, neutropenia, doenças autoimunes |
| Defeitos na recombinação do DNA | *AID* e *UNG* | AR | Níveis diminuídos de IgG e IgA; nível elevado de IgM | Infecções bacterianas; aumento dos linfonodos e dos centros germinativos |
| **EXISTEM LINFÓCITOS B: DEFICIÊNCIAS DE ISÓTIPOS** | | | | |
| Deficiência seletiva de IgA | Desconhecidos | Desconhecida | Ausência de IgA | Habitualmente assintomática; as alergias e a autoimunidade podem ser mais comuns |
| Deficiência de IgA com subclasses de IgG | Desconhecidos | Desconhecida | Diminuição da IgA com diminuição de uma ou mais subclasses de IgG (habitualmente IgG2/4) | Infecções em alguns casos com perda de anticorpos |
| Deficiência de | Desconhecidos | Desconhecida | Redução em uma ou | Assintomática em |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| subclasses de IgG | | | mais subclasses de IgG | muitos casos; infecções em alguns casos com perda de anticorpos |
| **EXISTEM LINFÓCITOS B: NÍVEIS NORMAIS DE IgG, IgA E IgM** | | | | |
| Deficiência de anticorpos | Desconhecidos | Desconhecida | Imunoglobulinas séricas normais, mas sem resposta às vacinas de antígenos de proteínas ou de carboidratos ou vacinas | Pode levar a infecções recorrentes |

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; BAFF-R = receptor do fator ativador de linfócitos B; *Btk* = tirosinoquinase de Bruton; CTLA4 = proteína associada aos linfócitos T citotóxicos 4; ICOS = coestimulador de células T induzível; LRBA = proteína de ancoragem semelhante a *LPS responsive beige*; *PI3KCD* = subunidade catalítica delta da fosfatidilinositol 4,5-bifosfato 3-quinase; STAT3 = transdutor de sinal e ativador da transcrição 3; TACI = ativador transmembrana e interação CAML; TWEAK = membro da superfamília de ligantes do fator de necrose tumoral 12; LX = ligada ao X.

## *Síndromes de hiperimunoglobulina M*

As síndromes de hiperimunoglobulina M (hiper-IgM) consistem em defeitos nos quais há uma perda de mudança de isótipos, isto é, enquanto as células B produzem IgM, elas não secretam IgG ou IgA. A forma prototípica é a versão ligada ao X, em que um receptor de ativação de linfócitos T essencial, o ligante CD40 codificado no cromossomo X, não existe ou não é funcional. As mutações no gene de seu receptor parceiro, o CD40 nos linfócitos B, levam a um defeito semelhante. Vários outros distúrbios genéticos resultam em fenótipo imunológico semelhante, incluindo defeitos do gene para a enzima citidina desaminase induzida por ativação (*AICDA*) e uracila-DNA glicosilase, ambas as quais são importantes para a recombinação do DNA. As complicações das síndromes de hiper-IgM incluem infecções bacterianas, autoimunidade e enteropatia semelhante à IDCV, mas também pneumonia por *P. jiroveci*, neutropenia e tipos incomuns de câncer.[18] Foi observada predileção por infecções por *Cryptosporidium* na síndrome de hiper-IgM ligada ao X, que infelizmente pode levar à doença hepática irreversível. Dois outros defeitos gênicos podem apresentar aumento dos níveis séricos de IgM: *PI3KCD* e, conforme já assinalado na Tabela 236.3, NEMO (*IKBKG*).

## *Deficiência seletiva de IgA*

A deficiência seletiva de IgA (IgA < 7 mg/dℓ, com outros isótipos normais) é o mais comum dos distúrbios de imunodeficiência primária, porém os indivíduos são, em sua maioria, assintomáticos. A ausência de infecções na maioria desses indivíduos é geralmente atribuída à sobreposição e ao papel compensatório de outras funções imunes, porém esse processo não está claramente elucidado. Entretanto, ocorrem alergias, autoimunidade, aumento dos níveis séricos de IgE, asma, artrite reumatoide, intolerância ao glúten e doença inflamatória intestinal com mais frequência em indivíduos com deficiência seletiva de IgA do que em outras populações. Presumivelmente devido à perda da IgA secretora, podem ocorrer infecções por *Giardia* (ver Capítulo 330). Os tratamentos utilizados em indivíduos com deficiência de IgA baseiam-se nas condições clínicas observadas. Alguns indivíduos com deficiência de IgA apresentam deficiência de IgG2 e IgG4, com perda de anticorpos antibacterianos, resultando em infecções graves e, em alguns casos, em doença pulmonar crônica.[19]

## *Defeitos das subclasses de IgG*

Outra imunodeficiência variável é representada por defeitos da subclasse da IgG. A incidência desses defeitos é difícil de determinar, em parte devido à variação das faixas normais dos laboratórios. As consequências clínicas dependem da magnitude de perda de função dos anticorpos. Embora existam diferenças estruturais nos isótipos de IgG, seus papéis funcionais exibem uma considerável sobreposição; assim, a importância dos defeitos de isótipos pode ser controversa, particularmente se a perda de anticorpo não for demonstrável. Nos adultos, a deficiência de

IgG3 parece constituir a mais comum, porém é provável que não tenha nenhum significado. Entretanto, os baixos níveis de IgG2 ou IgG4, que são observados com mais frequência em indivíduos com deficiência seletiva de IgA, podem resultar em deficiência substancial da produção de anticorpos, particularmente contra antígenos de carboidratos, como aqueles contidos na vacina pneumocócica.

### Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais

O defeito genericamente descrito denominado *deficiência de anticorpos com imunoglobulinas séricas normais*, também designado como *deficiência de anticorpos específicos*, é mais complexo e heterogêneo.[20] A incidência não é conhecida; todas as idades são afetadas; todavia, em geral, crianças com menos de 5 anos não estão incluídas porque ocorre a resolução de formas transitórias de imunodeficiência fisiológica. Embora existam linfócitos B, e os níveis de IgG, IgA e IgM sejam normais, esses indivíduos não produzem níveis protetores de anticorpos séricos após exposição a uma infecção ou após vacinação com vacinas de proteína ou carboidratos. Nos casos mais graves, até mesmo imunógenos fortes, como as vacinas contra herpes-zóster ou tétano, não são efetivos; nos casos mais leves, a vacina pneumocócica não resulta em títulos de anticorpos considerados suficientes para proporcionar proteção.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos defeitos de anticorpos baseia-se nos exames laboratoriais de contagem de linfócitos B, níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) e avaliação de um painel de respostas a vacinas para determinar os níveis de anticorpos funcionais. Se não houver linfócitos B, e os níveis de imunoglobulinas estiverem muito baixos, não há necessidade de testes complementares de anticorpos. Em um homem jovem com história familiar de homens com imunodeficiência, o diagnóstico de ALX ou de hiper-IgM pode ser investigado por citometria de fluxo (para determinar o número de células B para ALX) ou por testes genéticos (hiper-IgM). Em indivíduos de mais idade (em geral, com mais de 45 anos), deve-se investigar timoma por TC de tórax, que pode revelar massa no mediastino. A maioria dos indivíduos com hipogamaglobulinemia apresentará linfócitos B no sangue periférico e certa concentração de IgG, IgA ou IgM no soro. Nesses casos, a perda de anticorpos funcionais deve ser investigada por laboratórios comerciais para determinar se é possível detectar títulos protetores de anticorpos contra antígenos de vacinas (*i. e.*, tétano, difteria, *H. influenzae* e pneumococos). Em alguns casos, é necessária revacinação para determinar se ocorre uma resposta (mais uma vez testada em 4 a 6 semanas). A maioria das autoridades no assunto utiliza faixas de referência protetoras estipuladas pelo laboratório para vacinas de proteínas e para vacinação pneumocócica, habitualmente 1,3 μg/mℓ para sorotipos individuais. Quando são encontrados níveis elevados de linfócitos B em adultos, deve-se considerar a possibilidade de expansão clonal de linfócitos B (p. ex., leucemia linfocítica crônica). Em indivíduos com defeitos das subclasses de IgG ou com níveis normais de imunoglobulinas, recomenda-se também o uso de um painel de titulação de anticorpos para obter uma compreensão clara da imunocompetência ou de imunodeficiência. Com frequência, utiliza-se a testagem genética para definir os causadores quando o aconselhamento genético é importante, ou para orientar decisões terapêuticas quando há complicações autoimunes ou inflamatórias.

## TRATAMENTO

O tratamento essencial dos defeitos significativos de anticorpos IgG consiste na administração de imunoglobulina intravenosa ou subcutânea, habitualmente em doses de 400 a 600 mg/kg de peso corporal por mês. Em geral, as formulações intravenosas são administradas a cada 3 ou 4 semanas, e as formas subcutâneas, 1 vez/semana, 1 vez a cada 15 dias ou 1 vez/mês, dependendo do produto e do peso corporal. Não há necessidade de acessos (*ports*) de demora, e o seu uso é desencorajado. A maioria dos pacientes também necessita de ciclos ocasionais de antibióticos, que são escolhidos com base nos resultados de cultura, com intervalos determinados pelos eventos clínicos. Como muitos indivíduos com defeitos de anticorpos já apresentaram um ou mais episódios de pneumonia, a função pulmonar pode estar anormal, e podem ser necessários antibióticos de modo intermitente ou profiláticos; todavia, não há consenso sobre o uso dos medicamentos, dose ou intervalos entre as doses. Na Tabela 236.4, os defeitos que exigem reposição de IgG são aqueles em que não há linfócitos B (ALX, outras agamaglobulinemias, síndromes de hiper-IgM, defeitos de

subclasses de IgG com perda demonstrável de função dos anticorpos e alguns casos de perda de anticorpos com imunoglobulinas normais). Os indivíduos com deficiência de IgA não necessitam de reposição de imunoglobulinas, a não ser que haja perda evidente de anticorpos funcionais. Por motivos que ainda não foram esclarecidos, alguns dos defeitos de anticorpos apresentam incidência aumentada de complicações autoimunes ou inflamatórias. Esses casos exigem tratamentos comumente prescritos para indivíduos imunocompetentes, porém com minimização dos ciclos de agentes imunossupressores. As citopenias imunes podem ser tratadas com rituximabe com algum sucesso; deve-se evitar a esplenectomia.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos indivíduos com defeitos de anticorpos é variável e depende do grau do defeito, da resposta ao tratamento, da ocorrência ou não de dano aos órgãos e do desenvolvimento de outras complicações. Os indivíduos com perda de células B apresentam um defeito puro de células B; quando diagnosticados e tratados precocemente com imunoglobulina em quantidade suficiente, o prognóstico parece ser excelente. Os indivíduos com deficiência seletiva de IgA podem ser indistinguíveis de seus pares saudáveis da mesma idade. Os pacientes com IDCG têm graus variáveis de hipogamaglobulinemia, que incluem desde perda quase total de imunoglobulinas até reduções mais modestas da IgG e IgA ou IgM. Pacientes com reduções mais modestas, frequentemente apresentam outras complicações, em alguns casos devido ao atraso no estabelecimento do diagnóstico até a ocorrência de lesão pulmonar ou outro tipo de lesão. As citopenias autoimunes podem ser tratadas com rituximabe, porém a doença pulmonar intersticial crônica, a hiperplasia linfoide e a enteropatia gastrintestinal podem ser difíceis de tratar, resultando em aumento da morbidade. A melhora da sobrevida em relação ao passado é provavelmente global na IDCG, porém as complicações inflamatórias ainda representam um desafio adicional. Nos indivíduos com defeitos de subclasses IgG ou deficiência de anticorpos, com reconstituição imunológica, se necessário, não se espera nenhum aumento da morbidade ou mortalidade.

# DISTÚRBIOS DO COMPLEMENTO

## DEFINIÇÃO

O sistema complemento consiste em uma rede de proteínas que amplificam e controlam muitas ações do sistema imune. Em geral, o sistema complemento é considerado como tendo três ramos principais: a via clássica, a via alternativa e a via da lectina. As deficiências de componentes individuais levam a um aumento da suscetibilidade às infecções, à autoimunidade e a doenças inflamatórias (Tabela 236.5). Para maiores detalhes sobre estes distúrbios, ver Capítulo 44.

## EPIDEMIOLOGIA

A deficiência de C2 do complemento é encontrada em 1:10.000 indivíduos brancos e, em geral, naqueles com haplótipo conservado do complexo principal de histocompatibilidade, devido a um defeito de fundador; mais de 95% dos indivíduos com deficiência de C2 são homozigóticos para a mesma mutação de C2. Os outros defeitos de componentes do complemento são raros, porém encontrados em uma distribuição desigual em determinadas populações. A deficiência de C6 é mais comum em pessoas de ascendência africana, e a deficiência de C9, em asiáticos, com incidência estimada de 0,036% a 0,095%. Os distúrbios dos componentes dessas vias são discutidos aqui; a deficiência do inibidor de C1 é discutida separadamente.

**Tabela 236.5** **Exemplos de defeitos do complemento.**

| TIPO | GENES | HERANÇA | CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS | ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO | DOENÇA E COMPLICAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| Deficiência de C1q, | *C1qA*, *C1qB*, | AR | Ausência de atividade hemolítica | Perda da ativação precoce do | Infecções bacterianas; |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C1r, C1s | *C1qC*, *C1r*, *C1s* | | de $CH_{50}$ | complemento; comprometimento da dissolução de imunocomplexos; comprometimento da eliminação de células apoptóticas | síndrome semelhante ao LES, doença reumatoide, doenças autoimunes múltiplas, infecções |
| Deficiência de C4 | *C4A* e *C4B* | AR | Ausência de atividade hemolítica de $CH_{50}$ | Perda da ativação precoce do complemento | Infecções bacterianas |
| Deficiência de C2 | *C2* | AR | Ausência de atividade hemolítica de $CH_{50}$ | Perda da ativação precoce do complemento | Infecções bacterianas; síndrome semelhante ao LES, vasculite, aterosclerose precoce, polimiosite, glomerulonefrite |
| Deficiência de C3 | *C3* | AR | Ausência de atividade hemolítica de $CH_{50}$ | Perda das vias clássica e alternativa de ativação do complemento | Infecções piogênicas potencialmente fatais; doença semelhante ao LES; glomerulonefrite; síndrome hemolítico-urêmica atípica |
| Deficiência de C5, C6, C7, C8 | *C5* | AR | Ausência de atividade hemolítica de $CH_{50}$ | Perda de ativação do complemento | Infecções por *Neisseria*, LES |
| Deficiência de C9 | *C9* | AR | Redução da atividade hemolítica de $CH_{50}$ e $AP_{50}$ | Perda parcial da ativação do complemento | Algumas infecções por *Neisseria* |
| Deficiência do inibidor de C1 | *Inibidor de C1* | AD | Ativação do complemento; baixos níveis de C4 e C2 | Perda da regulação das atividades do C1 do complemento | Angioedema |

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

## BIOPATOLOGIA

A via clássica é desencadeada pela interação da parte Fc de um anticorpo IgG1, IgG2, IgG3 ou IgM com C1q, que posteriormente recruta C1r, C1s, C2 e C3, levando à ativação de C4, C5, C6, C7, C8 e C9, com consequente lise das (discutida no Capítulo 44). Como a opsonização das bactérias é essencial para a função dos anticorpos, os pacientes com esses defeitos apresentam infecções semelhantes àquelas de indivíduos com perda de imunoglobulina. A via alternativa é ativada de maneira independente de anticorpo e envolve a opsonização das

bactérias, com participação subsequente de C3 e da via alternativa. A via da lectina inclui outras proteínas séricas de ligação, que revestem as bactérias ou os fungos, levando à ativação do complemento a jusante e à montagem do complexo de ataque da membrana, os componentes C7, C8 e C9 responsáveis pela lise microbiana. Os genes do sistema complemento estão localizados em muitos cromossomos, e, em geral, os defeitos são herdados de modo autossômico recessivo, com a exceção de defeitos da properdina ligada ao X. Além das três vias de ativação, o sistema complemento também inclui um número ainda maior de proteínas de controle que, quando geneticamente defeituosas, também levam a infecções graves, à síndrome hemolítico-urêmica, à eclâmpsia grave, à glomerulonefrite, à trombose e à degeneração macular, que estão fora do escopo deste capítulo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando há perda genética das vias clássica e alternativa, é provável a ocorrência de infecções bacterianas graves; isso é particularmente verdadeiro em indivíduos que apresentam defeitos de C3, que está situado na convergência das três vias. Por motivos que ainda não foram esclarecidos, com a perda de C6,[20b] C7, C8 e C9 ou da properdina, as infecções por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Neisseria meningitidis* são mais comuns. O papel desempenhado pelas proteínas do complemento na regulação imunológica é mais complexo, porém igualmente potente. Com a perda dos componentes iniciais do sistema clássico, C1q, C1r, C1s, C2 e C4, a autoimunidade, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico, é comum;[20c] estima-se que essa complicação ocorra em 93% dos indivíduos com defeitos de C1q e em 75% nos indivíduos com defeitos de C4. O complemento é importante para eliminar os imunocomplexos e, possivelmente, as células apoptóticas, explicando potencialmente essa observação.

## DIAGNÓSTICO

As deficiências do complemento são diagnosticadas por meio de análise do complemento hemolítico sérico total ($CH_{50}$) e do complemento hemolítico da via alternativa ($AP_{50}$). O $CH_{50}$ testa as deficiências na via clássica ao determinar se o soro do paciente tem a capacidade de lisar eritrócitos de carneiro revestidos com anticorpos; essa capacidade será igual a zero se as proteínas da via clássica estiverem defeituosas. O $AP_{50}$ testa a atividade da via alternativa. Outros testes habitualmente incluem a medição e a determinação da função das proteínas séricas individuais do complemento, de modo a definir o diagnóstico mais aplicável. (Observe que o motivo mais comum de obtenção de baixos níveis de $CH_{50}$ e $AP_{50}$ é a manipulação inadequada da amostra de sangue.)

### TRATAMENTO

Não existe tratamento para as deficiências do complemento. Embora a perda desses componentes clássicos tenha graves consequências clínicas, em particular no caso de C2, mas também de C4 e C5–C9, pode não haver relato de doença. A antibioticoterapia imediata para as infecções agudas e o controle da autoimunidade são medidas importantes. Entretanto, as imunizações periódicas com vacinas contra doença pneumocócica, *H. influenzae* e doença meningocócica podem ser úteis para reforçar os títulos de anticorpos, de modo a aumentar a eliminação das bactérias.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos defeitos do complemento é extremamente variável, devido às complicações clínicas; além disso, a maioria desses defeitos foi observada em indivíduos saudáveis. Entretanto, no caso de defeitos da via clássica, o reconhecimento e o tratamento imediato das infecções bacterianas e, possivelmente, a vacinação preventiva com vacinas adequadas seriam importantes. O prognóstico para indivíduos com autoimunidade dependerá da manifestação da doença e da resposta ao tratamento. Enquanto a deficiência de C2 é, com frequência, vista como habitualmente assintomática, alguns dados sugerem uma incidência maior de doença cardíaca aterosclerótica prematura.

# DEFICIÊNCIA DO INIBIDOR DE C1

A biopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento da deficiência do inibidor de C1 (C1 INH) são discutidos de modo detalhado no Capítulo 237. O diagnóstico de deficiência de C1 INH é sugerido por uma história de ataques recorrentes de angioedema ou, em alguns casos (25%), episódios de dor abdominal recorrente devido ao edema.

## DEFEITOS DOS FAGÓCITOS

### DEFINIÇÃO

As anormalidades do sistema fagocitário são descritas de modo detalhado nos Capítulos 158 e 160. São classificadas como neutropenia, morfologia anormal dos neutrófilos, defeitos da adesão e migração das células ou deficiência na destruição microbiana (e-Tabela 236.3). Nessa tabela, são apresentados exemplos dos principais defeitos fagocíticos.

**e-Tabela 236.3** Exemplos de defeitos fagocíticos.

| TIPO | GENES | HERANÇA | CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS | ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO | DOENÇA COMPLI |
|---|---|---|---|---|---|
| **DEFEITOS DA DIFERENCIAÇÃO DOS NEUTRÓFILOS** | | | | | |
| Neutropenia congênita grave | *ELANE*, *GFI1*, *HAX1*; *G6PC3*; *VPS45*; *G6PT1*; *WAS*; *LAMTOR2*; *TAZ*; *COH1*<br>*USB1*; *JAGN1*; *CLPB*; *CSF3R*; *SMARCD2* | AD, LX ou AR | Neutropenia | Comprometimento da diferenciação mieloide | Suscetibi infecçõ mielodi caracte sindrôm alguns |
| Neutropenia cíclica | *ELANE* | AR | Neutropenia a intervalo de 21 dias | Diferenciação mieloide comprometida e cíclica | Suscetíve infecçõ interval periodo |
| **DEFEITOS DE MOTILIDADE** | | | | | |
| Deficiência de adesão dos leucócitos (tipos 1 a 3) | *ITGB2, CD18; SLC35C1; FERMT3 (KINDLIN)* | AR | Leucocitose | Comprometimento da aderência e quimiotaxia dos neutrófilos | Separaçã cordão tipo 1; u cutânea cicatriz deficier feridas, periodo |
| Deficiência de | *RAC2* | AD | Leucocitose | Comprometimento | Cicatriza |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Rac 2 | | | | da aderência, quimiotaxia, produção de $O_2$ | deficier ferida |
| Síndrome de Shwanchman-Diamond | *SBDS* | AR | Pancitopenia | Comprometimento da quimiotaxia | Insuficiêr pancrea exócrin condro risco de leucem |
| Síndrome de Chédiak-Higashi | *LYST* | AR | Neutrófilos com inclusões gigantes; cabelos: agregados de pigmento | Comprometimento da quimiotaxia | Albinism infecçõ recorre encefal primária início ta aument risco de |
| **DEFEITOS DO SURTO RESPIRATÓRIO** | | | | | |
| Doença granulomatosa crônica | gp97phox<br>p47phox<br>p22phox<br>p67phox<br>p40phox | LX, AR | Contagens normais ou elevadas de neutrófilos, porém perda do surto respiratório | Comprometimento da destruição bacteriana | Suscetív infecçõ bacteria fúngica |

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; *CD18*; *SLC35C1* = família de carreadores de solutos 35; *CLPB* = homólogo ClpB; *COH1* = síndrome de Cohen; *CSF3R* = receptor do fator de estimulação de colônias 3; *ELANE* = elastase; *FERMT3* = homólogo da família da fermitina 3; *G6PC* = subunidade catalítica da glicose 6-fosfatase 3; *G6PT1* = transporte de glicose 6-fosfato; *GFI1* = repressor transcricional 1 independente de fatores do crescimento; *HAX1* = proteína X-1 associada a HCLS1; *ITGB2* = subunidade beta 2 da integrina; *JAGN1* = homólogo jagunal 1; *LAMTOR2* = adaptador endossomal/lisssomal tardio; *LYST* = regulador do tráfego lisossomal; *RAC2* = C3 relacionado a Ras; *SBDS* = síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond; *SMARCD2* = associado à matriz relacionada com SWI/SNF; *TAZ* = tafazina; *USB1* = fosfodiesterase 1 da biogênese U6 SnRNA; *VPS45* = homólogo 45 de seleção de proteína vacuolar; *WAS* = síndrome de Wiskott-Aldrich; LX = ligada ao X.

## EPIDEMIOLOGIA

Os defeitos genéticos que comprometem o desenvolvimento, a adesão, a locomoção ou a capacidade de destruição intracelular são raros. A anormalidade genética mais comum é a doença granulomatosa crônica (DGC), com incidência estimada de 1:100.000 a 1:200.000.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os neutrófilos circulantes são atraídos para os locais de inflamação por componentes do complemento C5a, quimiocinas e subprodutos bacterianos, porém o seu trajeto até esses locais exige migração através dos capilares e dentro dos tecidos. As doenças mais conhecidas em que ocorre comprometimento da adesão dos neutrófilos são os defeitos de adesão dos leucócitos (DAL tipos 1, 2 e 3). Outros defeitos de motilidade dos neutrófilos incluem periodontite juvenil, síndrome de Shwachman-Diamond e a síndrome de Chédiak-Higashi.

Cerca de dois terços dos pacientes com DGC são do sexo masculino, visto que apresentam defeitos no gene ligado ao X que codifica gp91$^{phox}$. Os defeitos autossômicos em p47$^{phox}$ são a forma seguinte mais comum, ocorrem em 20% dos pacientes e, com frequência, são causados pela mesma deleção. Outras formas autossômicas resultam de defeitos no gene que codifica as subunidades p22$^{phox}$ ou p67$^{phox}$ (cerca de 5% cada uma delas).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os distúrbios genéticos dos neutrófilos exibem associações clínicas específicas: atraso da separação do cordão umbilical e cicatrização deficiente de feridas no DAL-1; atraso de crescimento, deficiência intelectual e grupo sanguíneo Bombaim no DAL-2; defeitos de condução nos nervos periféricos, diluição pigmentar com albinismo oculocutâneo parcial, equimoses fáceis e risco de doença hemofagocítica na síndrome de Chédiak-Higashi; e insuficiência pancreática (má absorção de gordura), falha do crescimento e anormalidades esqueléticas na síndrome de Shwachman-Diamond. Tanto na síndrome de Shwachman-Diamond quanto nas neutropenias congênitas graves, há risco de desenvolvimento de doença mielodisplásica e leucemia.

As manifestações clínicas da DGC consistem habitualmente em infecções bacterianas ou fúngicas. Em geral, os homens com a forma ligada ao X manifestam a doença na primeira década de vida, enquanto indivíduos com formas autossômicas podem ter início mais tardio dos sinais/sintomas (na segunda década de vida). Independentemente da causa genética, a maioria dos pacientes com DGC apresenta um ou mais episódios de pneumonia; as causas mais comuns de infecção consistem em *Staphylococcus*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella*, *Aspergillus*, *Serratia* e espécies de *Nocardia*. As manifestações clínicas comuns incluem linfadenite aguda ou crônica, colite que leva à diarreia recorrente, abscesso hepático por *Staphylococcus*, osteomielite e abscesso retal. Os pacientes com DGC também são propensos a infecções por microrganismos incomuns, como, por exemplo, *Chromobacterium violaceum*, *Trichosporon inkin*, *Francisella philomiragia* e *Granulibacter bethesdensis*. Por esse motivo, a exposição à água ou a materiais vegetais em decomposição (compostagem, adubação verde) contaminados representa um risco significativo para indivíduos com DGC.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial de neutropenia é apresentado na Tabela 158.4; o diagnóstico genético de síndromes de neutropenia congênitas, na Tabela 158.5; e uma abordagem diagnóstica à suspeita de defeitos fagocíticos, na Tabela 160.4.

## TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com neutropenia é discutido no Capítulo 158.

# SÍNDROMES DE DESREGULAÇÃO IMUNE

Essas doenças principalmente monogênicas apresentam em comum proliferação linfoide, ativação imune e complicações inflamatórias ou autoimunes. Incluem as doenças de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) (ver Capítulo 160), as síndromes linfoproliferativas ligadas à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectópica (APECED), síndromes linfoproliferativas autoimunes (SLPA), defeitos dos linfócitos T reguladores e defeitos imunes que levam à doença inflamatória intestinal grave de início precoce (Tabela 236.6).

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência estimada das síndromes genéticas de LHH é de 1:50.000; a incidência da doença linfoproliferativa ligada ao X é de 1 a 3 em 1.000.000; e a incidência de APECED apresenta-se elevada na Finlândia (1 em 25.000) e em sardos e judeus iranianos (1 em 9.000), porém é muito mais rara nas demais populações. A incidência de SLPA e de defeitos dos linfócitos T reguladores é desconhecida.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LHH é uma forma de ativação imune extrema e potencialmente fatal. É discutida com mais detalhe na seção sobre linfo-histiocitose hemofagocítica e síndrome de ativação dos macrófagos no Capítulo 160. Existem duas formas: a forma genética, devido a mutações em genes que controlam a citotoxicidade celular; e a forma secundária, devido a doenças virais agudas, ativação autoimune ou doença maligna subjacente. A forma familiar é um distúrbio autossômico recessivo heterogêneo, devido a mutações em um dos cinco genes essenciais para o

controle da citotoxicidade dos linfócitos T. A ativação imune leva à expansão de linfócitos T citotóxicos e macrófagos inadequadamente controlados, levando à liberação de interferona-γ (IFN-γ), IL-1, IL-6 e IL-10. Os pacientes apresentam febre alta, citopenias, disfunção hepática, coagulopatia e, algumas vezes, sintomas neurológicos. A LHH pode ser fatal, a não ser que seja tratada com medidas agressivas, e pode exigir a realização de TCTH (ver Capítulo 168). As síndromes de ativação imune acelerada que comportam risco à vida também são características de outros defeitos genéticos que comprometem a citotoxicidade, como a síndrome de Chédiak-Higashi.

Os defeitos monogênicos que levam ao comprometimento da imunidade ao EBV produzem outro grupo de síndromes de desregulação imune.[21] A primeira síndrome descrita (e a mais comum, 70 a 80%) é o distúrbio proliferativo ligado ao X (PLX), devido a mutações do gene ligado ao X *SH2D1A*, que codifica o gene *SAP*, uma proteína associada à molécula de ativação linfocítica de sinalização (SLAM). Outras causas genéticas para a perda de controle do EBV resultam de mutações em *XIAP* (20 a 30%) ou, raramente, em *ITK CD27*, *MAGT1* ou *CD70*. *XLP*, *XIAP* e *MAGT1* estão no cromossomo X; os outros defeitos são herdados como traços autossômicos recessivos. Em cada caso, a infecção pelo EBV provoca uma doença aguda com linfoproliferação, hipogamaglobulinemia progressiva, porém variável e linfoma nos defeitos de *XLP*, *ITP* e *CD27*. Um tema unificador dessas síndromes é a perda de função das células T-NK, um subgrupo de linfócitos T importante na imunidade viral.

Um membro singular das doenças de desregulação imune genéticas é a APECED ou síndrome poliglandular autoimune do tipo 1 (ver Capítulo 218). Embora o quadro clínico seja habitualmente consequente a doenças endócrinas (hipoparatireoidismo, doença de Addison, hipogonadismo e amenorreia secundária), a doença é causada pela perda de reconhecimento de autoantígenos pelo timo, devido a mutações no gene regulador autoimune (*AIRE*). Candidíase mucocutânea crônica é comum, provavelmente devido aos anticorpos anticitocinas circulantes (interferona e IL-17). O fator de transcrição codificado pelo gene *AIRE*, encontrado nas células epiteliais do timo, está envolvido na seleção negativa precoce das células com potencial autoimune. Do ponto de vista clínico, a candidíase cutânea ou o defeito endócrino podem constituir o primeiro sinal da síndrome; por motivos que ainda não foram esclarecidos, diarreia crônica com má absorção também é comum. Outras complicações autoimunes podem incluir hepatite, alopecia, vitiligo, diabetes melito, anemia e anemia perniciosa.

**Tabela 236.6** **Exemplos de doenças de desregulação imune.**

| TIPO | GENES | HERANÇA | CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS | ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO | DOE COM |
|---|---|---|---|---|---|
| Síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica familiar | *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *FAAP24* | AR, AD | Anemia, neutropenia, trombocitopenia, função hepática anormal, níveis elevados de ferritina e receptor de IL-2 sérico, hemofagocitose na medula óssea e no fígado | Diminuição até ausência de células NK e de atividade citotóxica | Febre hep cito hist hem doe em |
| Síndrome de Chédiak-Higashi | *LYST* | AR | Neutrófilos com inclusões gigantes; cabelos: agregados de pigmento | Comprometimento da quimiotaxia | Albini infe enc de i aum linfo |
| Síndromes linfoproliferativas | *SAP*, *XIAP*, *ITK*, *CD27*, *CTPS1*, | LX, AR | Infecção pelo vírus Epstein-Barr; diminuição da | Perda da função das células T-NK, resultando em | Manif imu |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (suscetibilidade ao EBV) | *CD70*, *RASGRP1*, *MAGT1* | | ativação das células NK e LTC CD8+; deficiência de células T-NK; anemia; hipogamaglobulinemia em alguns casos | comprometimento do controle viral | des infe Eps linfo linfo |
| Poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) | *AIRE* | AR | Disfunção endócrina; hepatite | Perda da autotolerância do timo | Autoi ao hipo hipo diab disf e go cutâ |
| Síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) | *FAS*, *ligante de FAS*; *Caspase 10*; *Caspase 8*, *KRAS*; *NRAS* | AD | Aumento de linfócitos T duplo-negativos (CD4–/CD8–), elevação do nível sérico da vitamina $B_{12}$ | Defeito da apoptose dos linfócitos | Esple linfa cito aum linfo |
| Defeitos genéticos das células T reguladoras | *FOXP3*, *CD25*, *CTLA4*, *LRBA*, *STAT3* (*GOF*) *BACH2*, *STAT5B* e *STAT1*; *STAT5b* | LX, AR | Autoimunidade, diabetes melito, anemia, eosinofilia, níveis séricos elevados de IgE em alguns casos | Ausência (ou comprometimento da função) dos linfócitos T reguladores CD4+, CD25+, FOXP3+ (Tregs) | Enter ecz mel pre ane tron elev |
| Desregulação imune levando à colite | IL-10, *IL-10Ra, IL-10Rb*, *NFAT5* | AR, AD | Painéis de linfócitos normais | Defeitos da resposta imune a micróbios residentes | DII gr sinc reco |

AD = autossômica dominante; *AIRE* = regulador autoimune; AR = autossômica recessiva; *BACH2* = domínio BTB e homólogo CNC 2; LTC = linfócito T citotóxico; *CTLA4* = proteína associada ao linfócito T citotóxico 4; *CTPS1* = CTP sintase 1; EBV = vírus Epstein-Barr; *FAAP24* = proteína associada ao complexo do cerne da anemia de Fanconi 24; *FAS* = receptor de morte de superfície celular Fas; *FOXP3 = Forkhead box P3*; DII = doença intestinal inflamatória; IL = interleucina; *ITK* = quinase de células T induzível por IL-2; *KRAS* = proto-oncogene KRAS; *LRBA* = proteína de ancoragem *LPS responsive beige-like*; *LYST* = regulador do tráfego lisossomal; *MAGT1* = transportador de magnésio 1; *NFAT5* = fator nuclear de linfócitos T ativados; *NRAS* = proto-oncogene NRAS; *PRF1* = perforina; *RASGRP1* = proteína de liberação de RAS guanil 1; *SAP* = proteína associada a SLAM; *STAT1* = transdutor de sinal e ativador da transcrição 1; *STAT3* (*ganho de função*) = transdutor de sinal e ativador da transcrição 3; *STAT5B* = transdutor de sinal e ativador da transcrição 5B; *STX11* = sintaxina 11; *STXBP2* = proteína de ligação de sintaxina 2; *UNC13D* = homólogo de Unc-13 D; *XIAP* = inibidor da apoptose ligado ao X; LX = ligada ao X.

Os defeitos da apoptose dos linfócitos levam a outra forma de desregulação imune; nesses indivíduos, devido à morte prejudicada dos linfócitos, observa-se aumento dos linfonodos e do baço, e ocorrem condições de autoimunidade, particularmente trombocitopenia autoimune e anemia hemolítica. Em seu conjunto, essas condições são comumente designadas como síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA). Desses defeitos, os mais comuns resultam de mutações autossômicas dominantes no gene *FAS*, que codifica o importante receptor de morte FAS, e, com menos frequência, o ligante FAS.[22] Ambos são dominantes, porém apresentam penetrância variável. Formas muito menos comuns de linfoproliferação autoimune resultam de mutações na caspase 8 ou 10

ou, até mesmo mais raramente, nos oncogenes *KRAS* e *NRAS* ou na proteinoquinase Cδ. Além disso, mutações em genes somáticos podem simular a apresentação clínica das formas congênitas.

Os defeitos dos linfócitos T reguladores constituem o membro final desse conjunto de defeitos genéticos que levam à perda da regulação. O primeiro a ser descrito foi a síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X (IPEX), uma doença geralmente letal em homens, caracterizada por diabetes melito insulinodependente e de início precoce, enteropatia com diarreia intensa e dermatite semelhante ao eczema.[23] Outras manifestações incluem anemia, trombocitopenia e neutropenia, bem como doença autoimune hepática ou renal. Em geral, o defeito é produzido por mutações do gene da proteína *forkhead box* 3 (*FOXP3*) no cromossomo X, um gene essencial para ao desenvolvimento de linfócitos T reguladores. Entretanto, outros defeitos genéticos podem levar a uma síndrome clínica semelhante.

## DIAGNÓSTICO

Pode-se suspeitar do diagnóstico dessas síndromes a partir das manifestações clínicas, da história familiar e dos exames laboratoriais; todavia, é necessária a validação genética para o diagnóstico definitivo.

### TRATAMENTO

Nas doenças de LHH e síndromes relacionadas, há necessidade de imunossupressão imediata segundo protocolos estabelecidos e cuidados intensivos de suporte (ver Capítulo 160). Nas formas genéticas, o TCTH (ver Capítulo 168) é frequentemente necessário. As síndromes linfoproliferativas associadas ao EBV são semelhantes no que diz respeito ao tratamento, em que há necessidade de cuidados de suporte imediatos, e o transplante é potencialmente curativo. O rituximabe tem sido utilizado nesses defeitos para reduzir o número de linfócitos B e a carga do EBV se ocorrer infecção. O tratamento das citopenias na SLPA inclui corticosteroides, rapamicina, micofenolato e outros agentes. Por motivos que ainda não foram esclarecidos, o rituximabe pode levar à hipogamaglobulinemia permanente na SLPA, e deve-se evitar a esplenectomia. Em geral, os pacientes com APECED necessitam de manejo endócrino e, possivelmente, nutricional, bem como de tratamento para a candidíase cutânea. Nos defeitos dos linfócitos T reguladores consequentes a mutações em IPEX, o TCTH constitui a única medida curativa.

## PROGNÓSTICO

As doenças de desregulação imune têm prognóstico variado. Nas síndromes de LHH genéticas, doenças linfoproliferativas relacionadas com o EBV e IPEX, há necessidade de reconstituição imunológica. Devido ao amplo espectro de manifestações na SLPA e APECED, o tratamento dos problemas clínicos pode ser suficiente.

# DEFEITOS DA IMUNIDADE INATA QUE LEVAM A INFECÇÕES ESPECÍFICAS

## DEFINIÇÃO

Ao contrário do sistema imune adaptativo (em que há necessidade de exposição prévia para formar a memória imunológica; Capítulo 40), muitos componentes do sistema imune atuam rapidamente sem pré-exposição. Esses componentes do sistema imune inato (ver Capítulo 39) incluem, por exemplo, o complemento, células fagocitárias e células *natural killer*. O rastreamento de grandes populações para determinadas doenças microbianas revelou vários defeitos novos da imunidade inata. Alguns desses defeitos são discutidos aqui (Tabela 236.7).

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os defeitos da imunidade inata que causam infecções selecionadas parecem ser raros, e a incidência não é conhecida. A displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência, uma síndrome causada por mutações no gene *IKBKG*, que codifica o modulador essencial do fator nuclear κB (NF-κB) (NEMO), é uma doença ligada ao X, que foi inicialmente incluída na categoria das síndromes de hiper-IgM. Entretanto, o fenótipo verdadeiro é

amplo, devido ao comprometimento de NEMO, que é essencial para as vias de sinalização das citocinas e dos receptores *toll-like*. A disfunção desse gene leva a infecções bacterianas graves e a doenças por micobactérias, bem como às características de displasia ectodérmica: cabelos escassos, desenvolvimento anormal dos dentes e ausência de glândulas sudoríparas. Já foram reconhecidos vários defeitos genéticos dos receptores *toll-like* e suas vias de sinalização, por exemplo, defeitos autossômicos recessivos em *IRAK4* e *MyD88*, ambos os quais levam a infecções pneumocócicas e estafilocócicas graves. Por outro lado, os defeitos da via TLR3 levam a encefalite precoce por herpes-vírus simples (HSV). Os distúrbios genéticos que levam à candidíase mucocutânea crônica são, do ponto de vista clínico, muito mais heterogêneos. Esses defeitos podem ser autossômicos dominantes ou recessivos e resultam em onicomicose simples em alguns casos até infecções fúngicas invasivas em outros. Pacientes de qualquer idade podem apresentar defeitos nessas vias. A patogenia de algumas delas inclui genes que interrompem a via da dectina-1. A dectina-1 é um receptor de lectina de superfície, que reconhece o glicana β1-3 dos fungos; a ocorrência de mutações a jusante em *CARD9* compromete a secreção de IL-17A, IL-17F e IL-22, isto é, citocinas que são essenciais na eliminação dos fungos.

Uma categoria separada e única de defeitos inatos é constituída pelas mutações de citocinas/receptores, que comprometem as funções das citocinas IL-12, IL-23 e IFN-γ, que são necessárias para o controle de infecções micobacterianas e de outras infecções intracelulares, como salmonelose. Infecções micobacterianas crônicas também podem ocorrer em pacientes com mutações autossômicas recessivas no gene do transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (*STAT1*),[24] um gene *downstream* dos receptores de IFN-γ e IFN-α. Entretanto, como as funções de ambas as citocinas estão comprometidas, esses pacientes também podem apresentar infecções virais ou fúngicas graves. As mutações dominantes (ativadoras) em *STAT1* podem levar à candidíase cutânea simples em alguns casos ou a desfechos clínicos mais complexos em outros. A síndrome da deficiência GATA2 é mais complexa;[25] nesta condição, também o desenvolvimento de doença micobacteriana, embora outros microrganismos (papilomavírus, fungos) e complicações graves (citopenias, mielodisplasia, proteinose alveolar pulmonar, edema periférico) sejam mais significativos. Embora os defeitos de *GATA2* são herdados como traço dominante, membros da mesma família com as mesmas mutações podem apresentar manifestações clínicas muito diferentes.

**Tabela 236.7** **Exemplos de doenças de imunidade inata.**

| DOENÇA | GENES | HERANÇA | CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS | ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO | CARACTERÍS ASSOCIADAS |
|---|---|---|---|---|---|
| Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência | *IKBKG, (NEMO), IKBA* | LX, AD | Hipogamaglobulinemia variável com aumento da IgM em alguns casos; ausência de resposta dos anticorpos a polissacarídios | Via de sinalização de NF-κB defeituosa | Infecções bacterianas micobacteria displasia ectodérmica de cabelo/pe intolerância calor devido perda das glândulas sudoríparas, anormalidad dentárias |
| IRAK4, MYD88 | *IRAK4, MYD88, IRAK1, TIRAP* | AR, LX | Comprometimento das respostas das citocinas a ativadores de receptores *toll* | Via de sinalização de TIR-IRAK defeituosa | Infecções bacterianas, particularme *Staphylococ S. pneumon* |
| Encefalite por herpes-vírus simples | *TLR3* *UNC93B1* | AD AR | Comprometimento das respostas das | Defeito na indução de | Encefalite pel herpes-vírus simples 1 (H |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *TRAF3, TRIF, (TICAM1), TBK1, IRF3* | | citocinas a ativadores de TLR3 | IFN-α, IFN-β e IFN-γ | |
| Predisposição a doenças fúngicas | *CARD9* | AR | Culturas para fungos positivas | Defeito na via de sinalização de CARD9 | Candidíase in e outras doe fúngicas |
| Candidíase mucocutânea crônica | *IL17RA* *IL17F* *STAT1* *AIRE* *ACT1* | AR, AD | Culturas para fungos positivas | Defeito nas vias de sinalização de IL-17R | Candidíase mucocutâne |
| Deficiência dos receptores de IL-12, IL-23 | *IL12RB* *IL12* *IL23* | AR | Culturas para micobactérias positivas | Defeito na ligação e sinalização do receptor de citocinas | Infecções por micobactéria *Salmonella* |
| Deficiência dos receptores de IFN-γ 1 e 2 | *IFNGR1* *IFNGR2* | AR | Culturas para micobactérias positivas | Defeito na ligação e sinalização do IFN-γ | Infecções por micobactéria salmonelas |
| Deficiência de GATA2 | *GATA2* | AR, AD | Citopenia de múltiplas linhagens; contagem muito baixa de monócitos | | Infecções por micobactéria papilomavíru histoplasmo proteinose a mas também mielodisplas leucemias |

AD = autossômica dominante; *AIRE* = regulador autoimune; AR = autossômica recessiva; *GATA2* = membro da família GATA de fatores de transcrição em dedo de zinco; IFN = interferona; *IFNGR1* = cadeia (alfa) de ligação de ligante do receptor de gamainterferona; *IFNFR2* = cadeia (beta) de ligação de ligante do receptor de gamainterferona; *IKBA* = inibidor alfa de NF-kappa-B; IL = interleucina; *IL12* = interleucina 12; *IL12RB* = receptor B de interleucina 12; *IL17* = interleucina 17; *IL17R* = receptor de interleucina 17; *IL17RA* = receptor A de interleucina 17; *IRAK1* = receptor de interleucina 1 associado à quinase 1; *IRAK4* = receptor de interleucina 1 associado à quinase 4; *IRF3* = fator regulador de interferona 3; *MYD88* = proteína de resposta primária da diferenciação mieloide; *IKBKG* (*NEMO*) = modulador essencial de NF-kappa-B; NF-κB = fator nuclear κB; *STAT1* = transdutor de sinal e ativador da transcrição 1; *TBK1* = quinase de ligação de TANK 1; TIR = receptor intracitoplasmático *toll* e de IL-1; *TIRAP* = proteína adaptadora contendo domínio de TIR; TLR = receptor *toll-like*; *TLR3* = receptor *toll* 3; *TRAF3* = fator associado ao receptor de TNF 3; *TRIF* (*TICAM1*) = interferona-β indutora de adaptador contendo o domínio TIR; *UNC93B1* = homólogo Unc-93 B1; LX = ligada ao X.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos defeitos inatos baseia-se, inicialmente, na exclusão de outras causas e, em seguida, é confirmado por testes genéticos. A história familiar é útil; entretanto, em pacientes com mutações no *STAT1* ou *GATA2*, embora seja provável uma herança dominante, a extrema variedade de fenótipos clínicos pode obscurecer o seu reconhecimento fácil.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento dos defeitos inatos inclui a prescrição de agentes antimicrobianos para eliminar as infecções ativas e, provavelmente, terapia profilática relevante de maneira contínua. Nos defeitos mais graves, é necessário TCTH (ver Capítulo 168).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38:96-128.
2. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1763-1770.
3. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, et al. Advances in the care of primary immunodeficiencies (PIDs): from birth to adulthood. *J Clin Immunol*. 2017;37:452-460.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35:727-738.
5. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:232-245.
6. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, et al. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:733-742.
7. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, et al. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood*. 2018;131:917-931.
8. Thrasher AJ, Williams DA. Evolving gene therapy in primary immunodeficiency. *Mol Ther*. 2017;25:1132-1141.

8b. Kohn DB, Booth C, Shaw KL, et al. Autologous ex vivo lentiviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2021;384:2002-2013.

8c. Mamcarz E, Zhou S, Lockey T, et al. Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1. *N Engl J Med*. 2019;380:1525-1534.

9. Kohn DB, Kuo CY. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: from gene addition to gene editing. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:726-732.
10. Dimitrova D, Freeman AF. Current status of dedicator of cytokinesis-associated immunodeficiency: DOCK8 and DOCK2. *Dermatol Clin*. 2017;35:11-19.
11. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL 3rd, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood*. 2015;126:1367-1378.

11b. Khoreva A, Abramova I, Deripapa E, et al. Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott-Aldrich syndrome. Br J Haematol. 2021;192:366-374.

12. van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:680-689.
13. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, et al. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173:2366-2372.

13b. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood*. 2019;133: 2586-

2596.
14. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1660-1670.
15. Kostjukovits S, Klemetti P, Valta H, et al. Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:612-614.
16. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:38-59.
16b. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: case studies. Blood. 2019;134:1787-1795.
17. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, et al. Genetic diagnosis using whole exome sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016;7:1-9.
18. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndromes: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019;198:19-30.
19. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, et al. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017;85:3-12.
20. Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballow M. Specific antibody deficiency: controversies in diagnosis and management. *Front Immunol*. 2017;8:1-11.
20b. Rauscher CK, Fajt ML, Bryk J, et al. Clinical implications of C6 complement component deficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:386-388.
20c. Defendi F, Thielens NM, Clavarino G, et al. The immunopathology of complement proteins and innate immunity in autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:229-251.
21. Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med*. 2017;214:269-283.
22. Rieux-Laucat F, Magerus-Chatinet A, Neven B. The autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective FAS or FAS-ligand functions. *J Clin Immunol*. 2018;38:558-568.
23. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1417:5-22.
24. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127:3154-3164.
25. Gonzalez-Lara MF, Wisniowski-Yanez A, Perez-Patrigeon S, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia and GATA2 deficiency: expanding the spectrum of the disease. *J Infect*. 2017;74:425-427.

# 237 URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

STEPHEN C. DRESKIN

Stephen C. Dreskin

## URTICÁRIA

A urticária caracteriza-se por pápulas pruriginosas, edematosas e eritematosas, que embranquecem à pressão, são redondas ou ovais, possuem centros pálidos e elevados e medem vários milímetros a alguns centímetros; são transitórias, com duração de poucos minutos a vários dias (Figura 237.1).[1] O angioedema aparece como edema firme sem cacifo, tipicamente sem margens bem definidas e sem eritema. O angioedema pode ser acompanhado de sensação de queimação, pressão ou dolorimento, porém sem prurido. Distingue-se dos outros estados edematosos pelo acometimento frequente dos lábios, da língua, das pálpebras, das mãos, dos pés e dos órgãos genitais e pela sua rara ocorrência em áreas mais baixas do corpo. Os episódios (sintomas diários ou quase diariamente) de urticária ou angioedema recorrente durante um período de menos de 6 semanas são considerados agudos, enquanto os de maior duração são crônicos. Tipicamente, os pacientes apresentam urticária isolada ou urticária com angioedema. Raramente, os pacientes só apresentam angioedema, e isso torna-se um dilema diagnóstico, visto que o angioedema como achado isolado pode ser devido à ativação dos mastócitos (denominado angioedema idiopático, espontâneo ou histaminérgico), ou pode ser devido à ativação do sistema de cininas (ver mais adiante). Os termos *urticária* e *urticária/angioedema* são utilizados indistintamente aqui para referir-se a doenças caracterizadas por urticária ou edema, em que ocorre ativação dos mastócitos.

## EPIDEMIOLOGIA

Urticária/angioedema ocorre em 15 a 25% dos indivíduos em algum momento durante a vida, acometendo homens e mulheres e todas as raças. Urticária aguda é mais comum em adultos jovens e crianças. Urticária crônica é mais comum em adultos, afetando as mulheres mais frequentemente (75% dos casos) do que os homens, e tem graves consequências adversas na qualidade de vida.[2,3]

## BIOPATOLOGIA

Os mastócitos, as principais células efetoras na urticária/angioedema, são encontrados em grandes números por todo o corpo, sobretudo no tecido subcutâneo. Após ativação dos mastócitos, ocorre rápida liberação (< 10 minutos) de histamina, leucotrieno $C_4$ e prostaglandina $D_2$, levando a vasodilatação, extravasamento subcutâneo e intradérmico de plasma das vênulas pós-capilares e prurido. Além disso, há produção e secreção retardadas (4 a 8 horas) de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α, a interleucina-4 e a interleucina-5, resultando em infiltrado inflamatório e perpetuação das lesões de maior duração. O angioedema é formado por extravasamento semelhante de líquido, não superficialmente na pele, porém em locais dérmicos e subdérmicos mais profundos.

**FIGURA 237.1 Urticária extensa.** Muitas apresentações são mais sutis. (De Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 6th ed. London: Mosby; 2001.)

Os episódios de urticária aguda/angioedema agudo são, em sua maioria, causados por reações de hipersensibilidade imediata a fármacos ou a alimentos, ou resultam de processos inflamatórios iniciados por doenças virais. Os medicamentos mais comuns que causam urticária aguda/angioedema incluem as penicilinas, as sulfonamidas, os relaxantes musculares, os diuréticos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), embora qualquer fármaco que atue como hapteno possa desencadear uma resposta alérgica (ver Capítulo 239). Os alimentos alergênicos predominantes para crianças são leite, ovos e amendoim, e, para adultos,

amendoins, nozes, peixes e frutos do mar, embora também possa ocorrer sensibilização a muitos outros alimentos. Esses alergênios estabelecem ligações cruzadas com a imunoglobulina (Ig) E ligada ao receptor de alta afinidade de IgE (FcεRI) levando à ativação dos mastócitos. Alguns medicamentos (p. ex., opioides, vancomicina e AINEs) e meios de contraste radiológicos podem ativar os mastócitos por um mecanismo independente de IgE (pseudoalérgico). A ingestão de peixe contaminado por bactérias que produzem histamina provoca urticária como parte de uma reação tóxica à histamina (escombrotoxicose).

O maior subgrupo de urticária crônica/angioedema é a urticária idiopática, responsável por cerca de 70 a 80% dos casos. Recentemente, houve empenho para substituir o termo *urticária idiopática crônica* pelo termo mais descritivo de *urticária espontânea crônica.* Esses pacientes apresentam sintomas na ausência de um fator físico desencadeante específico, exposição a alergênio ou doença coexistente. Metade dos pacientes com urticária espontânea apresenta evidências de autoimunidade, com base no achado de anticorpos IgE, que podem estabelecer ligações cruzadas com FcεRI ou anticorpos antitireoide. Alguns especialistas consideram que esses pacientes apresentam uma entidade distinta, denominada urticária autoimune, enquanto outros consideram que eles apresentam urticária idiopática com evidências de autoimunidade.[4]

Estímulos físicos ativam os mastócitos por mecanismos desconhecidos e são responsáveis por cerca de 20 a 30% dos casos de urticária crônica. A urticária física mais comum é o dermografismo (também denominado dermatografismo), em que vergões podem ser "escritos na pele" por meio de simples fricção ou coçadura. A urticária colinérgica é uma urticária física em que o fator desencadeante que leva à ativação dos mastócitos está relacionado com estímulos colinérgicos que ocorrem após exposição ao calor ou após exercício. Outros estímulos físicos podem causar urticária, incluindo frio, radiação solar, pressão, vibração e água. A urticária induzida pelo frio precisa ser distinguida das síndromes de febre periódica associada à criopirina (ver adiante e Capítulo 245).

Em aproximadamente 1 a 2% dos pacientes com urticária crônica/angioedema, os sinais/sintomas parecem ser causados pela ingestão de substâncias (p. ex., alimentos, medicamentos, suplementos dietéticos),

por contato (p. ex., sabões, detergentes, cosméticos, produtos para cabelos ou unhas, látex), infecções concomitantes, alterações hormonais ou doenças sistêmicas. Um alimento precisa ser consumido com regularidade para causar urticária crônica. Parasitas multicelulares (p. ex., os que causam estrongiloidíase ou filariose) induzem fortes respostas mediadas pela IgE e constituem causas importantes de urticária crônica em áreas endêmicas. A urticária crônica/angioedema pode estar associada a exacerbações de doenças reumáticas, outros distúrbios autoimunes (incluindo tireoidite de Hashimoto) ou neoplasias. É extremamente improvável que uma neoplasia oculta seja a causa de urticária crônica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com frequência, os pacientes relatam que a primeira sensação de urticária consiste em prurido de localização incerta, que rapidamente progride para as lesões típicas da urticária. Grupos de vergões frequentemente surgem juntos durante um curto período de tempo, e os episódios de urticária podem surgir em ondas, começando várias vezes durante o dia. Os pacientes com urticária colinérgica habitualmente têm uma apresentação clínica distinta, que se caracteriza por lesões urticariformes difusas, puntiformes e intensamente pruriginosas após esforço suficiente para causar sudorese. Uma pesquisa de autoavaliação de qualidade de vida dos pacientes com urticária crônica revelou um comprometimento significativo em termos de perda do sono, fadiga e desconforto emocional. O angioedema pode originar-se próximo a um vergão ou pode aparecer de forma independente em outras partes do corpo. Os sintomas variam desde um desconforto mínimo até uma intensa sensação de pressão e podem levar ao desenvolvimento de outros sintomas, como dispneia intensa se houver comprometimento das vias respiratórias superiores. Raramente, os pacientes relatam o aparecimento de angioedema 4 a 6 horas após compressão local, uma condição denominada urticária por compressão tardia, que é debilitante e, com frequência, de tratamento difícil.

## DIAGNÓSTICO

O primeiro episódio de urticária aguda/angioedema pode ocorrer na ausência de um estímulo identificável. Se a erupção ocorrer 5 a 30 minutos após a ingestão de um medicamento ou de alimento, o paciente frequentemente consegue identificar a associação. Se um médico for consultado, a melhor abordagem é obter uma anamnese cuidadosa, com atenção para substâncias ingeridas, contatos e doenças intercorrentes. Medicamentos desnecessários e suplementos alimentares devem ser interrompidos, e qualquer medicamento iniciados recentemente deve ser substituído por um agente estruturalmente diferente. Na maioria dos casos, não se identifica nenhum agente causador, e a urticária é tratada de modo sintomático (ver discussão adiante) durante vários dias ou semanas antes de sua resolução espontânea. A maioria das diretrizes recomenda apenas um hemograma completo com contagem diferencial, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) como exames laboratoriais iniciais na avaliação de um paciente com urticária crônica.[5]

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de urticária crônica/angioedema inclui os subgrupos de urticária discutidos anteriormente: idiopática, autoimune, física, mediada por ingestão e associada a uma variedade de doenças sistêmicas.[6] Outras condições que podem ser confundidas com urticária crônica/angioedema incluem prurido difuso complicado por dermografismo, distúrbios de ruborização, vasculite urticariforme, urticária pigmentosa, mastocitose sistêmica, anafilaxia induzida por exercício, anafilaxia associada a alimentos, anafilaxia idiopática, angioedema hereditário, angioedema adquirido, angioedema associado a inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), síndrome hipereosinofílica, lúpus eritematoso sistêmico, doença autoinflamatória e erupção polimorfa da gravidez; essas condições simulam a urticária[7] (Tabela 237.1).

| Tabela 237.1 | Classificação da urticária e do angioedema. |
|---|---|
| I. Urticária/angioedema agudos | |
| A. Reações de hipersensibilidade | |

1. Alergia a fármacos
2. Alergia alimentar
3. Alergia a insetos

B. Idiopáticos

C. Reações pseudoalérgicas
1. Fármacos
2. Meio de contraste radiológico

D. Reações tóxicas

E. Imunocomplexos
1. Doença do soro
2. Relacionados com transfusão
3. Pós-virais

II. Urticária/angioedema crônicos

A. Idiopáticos
1. Associados a autoanticorpos
a. Antirreceptor IgE (FcεRI)
b. Anti-IgE
c. Anticorpo antitireoide
d. Outros
2. Não associados a autoanticorpos

B. Físicos
1. Dermografismo
2. Colinérgicos
3. Compressão tardia
4. Solar
5. Ao frio

6. Vibratório
7. Aquagênico

C. Imunocomplexos
1. Vasculite urticariforme
2. Associados a doenças do colágeno

III. Urticária pigmentosa e mastocitose sistêmica

IV. Angioedema relacionado com o complemento e mediado por cininas

A. Angioedema hereditário

B. Angioedema adquirido

C. Angioedema induzido por inibidor da enzima conversora de angiotensina

D. Angioedema induzido por inibidor da renina

IgE = imunoglobulina E.

Aproximadamente 95% dos pacientes com urticária/angioedema não reagem à ingestão de substâncias e não têm outra doença que possa causar urticária. Entretanto, é algumas vezes difícil para o paciente (e para alguns médicos) aceitar esse fato, motivando a realização de uma investigação extensa, invasiva, dispendiosa e desnecessária. O melhor "teste" para identificar pacientes com uma causa subjacente específica (*i. e.*, agente desencadeante físico, doença autoimune, alergênio ou doença sistêmica) consiste na obtenção de uma anamnese cuidadosa e detalhada e na realização de um exame físico por um dermatologista.

Um bom começo é excluir possíveis fatores desencadeantes físicos. Dispõe-se de exames específicos para estabelecer o diagnóstico da maioria das urticárias físicas, incluindo teste de dermografismo e exposição da pele ao calor, gelo, vibração, pressão, radiação ultravioleta ou água. A urticária ao frio deve ser diferenciada das síndromes de febre periódica associada à criopirina, que se caracterizam por um exantema papular (e não urticária) induzido pelo frio e que agora são classificadas na família das síndromes de

febres periódicas hereditárias. A urticária solar precisa ser diferenciada de outros tipos de fotossensibilidade, incluindo anormalidades metabólicas (p. ex., porfiria eritrogênica) e fotossensibilidade devido a fármacos.

Embora os alimentos e os medicamentos constituam causas infrequentes de urticária crônica, muitos pacientes concentram-se na possibilidade de substâncias ingeridas e não se tranquilizam até que essas causas sejam descartadas. À semelhança da avaliação da urticária aguda, o paciente deve interromper todos os suplementos alimentares e os medicamentos que não sejam absolutamente necessários e, se possível, substituir os medicamentos essenciais por compostos estruturalmente não relacionados. Em seguida, o paciente mantém um diário de alimentos para identificar os alimentos suspeitos que possam ser eliminados. Alguns alergologistas utilizam testes cutâneos com alimentos para identificar "suspeitos" (ver Capítulo 238), porém essa abordagem não está comprovada. É preciso suspender anti-histamínicos e outros medicamentos utilizados para controlar a urticária. Se houver resolução da urticária, é fundamental reintroduzir os alimentos de forma controlada, de modo a identificar o alimento específico causador da urticária e reiniciar uma dieta saudável.

As infecções crônicas, incluindo sinusite, abscesso dentário, infecção gástrica por *Helicobacter pylori,* colecistite, onicomicose e tinha do pé, têm sido associadas à urticária. Relatos de casos indicam a resolução da urticária após o tratamento dessas infecções, embora não haja comprovação de uma associação.

A avaliação laboratorial de um paciente com urticária típica sempre deve incluir um hemograma completo com contagem diferencial, painel metabólico básico, enzimas hepáticas e exame de urina. Os especialistas não concordam plenamente sobre a necessidade de outros exames laboratoriais. Os níveis de hormônio tireoestimulante e de anticorpos antitireoidianos podem ser medidos em pacientes aparentemente eutireóideos para rastreamento de tireoidite de Hashimoto subclínica. Em pacientes com anamnese sugestivo, podem ser solicitados testes cutâneos para hipersensibilidade imediata. Alguns especialistas não solicitam nenhum exame de rastreamento. Com a maior disponibilidade de exames *in vitro* para autoanticorpos anti-FcεRI, alguns especialistas realizam esse teste. A obtenção de uma resposta positiva para autoanticorpos anti-FcεRI é

útil, visto que isso garante ao paciente que a urticária está sendo desencadeada por um processo interno, e não é causada pela ingestão de substância ou por alguma doença oculta. Outros exames só devem ser solicitados em decorrência de achados positivos na anamnese e no exame físico.[8]

Embora não seja rotineiramente indicada, a biopsia de pele pode fornecer informações úteis. A indicação mais comum para esse procedimento consiste em excluir a possibilidade de vasculite urticariforme, quando a urticária é mais dolorosa do que pruriginosa, estende-se por mais de 24 horas ou deixa a pele despigmentada. O achado de destruição vascular, necrose fibrinoide e deposição de imunocomplexos no exame microscópico (incluindo imunofluorescência) deve levar a considerar as causas específicas de vasculite urticariforme (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) e o rápido início de tratamento mais agressivo.

Os distúrbios primários de mastócitos (ver Capítulo 240) manifestam-se raramente como urticária crônica. A mastocitose sistêmica é uma condição muito rara, que se caracteriza por números aumentados de mastócitos atípicos na medula óssea, na pele e em outros órgãos. O angioedema hereditário, o angioedema adquirido e o angioedema associado a inibidores da ECA são discutidos posteriormente neste capítulo. Em resumo, essas síndromes caracterizam-se por edema episódico sem urticária e são mais bem identificadas por uma anamnese cuidadosa, exame físico e avaliação laboratorial específica. A Figura 237.2 fornece um resumo de uma abordagem à avaliação e tratamento de pacientes com urticária ou angioedema.

## TRATAMENTO

A urticária aguda é habitualmente autolimitada e responde bem a anti-histamínicos do tipo histamina$_1$ ($H_1$). Os anti-histamínicos atuam melhor se forem tomados de modo profilático do que após a liberação da histamina e a sua ligação ao receptor. Com frequência, o paciente se automedica ou recebe uma prescrição de difenidramina (25 a 50 mg a cada 6 horas) ou hidroxizina (25 a 50 mg a cada 6 horas), porém pode apresentar sedação

significativa. Os anti-histamínicos de segunda geração, como a cetirizina (10 mg ao deitar), a fexofenadina (180 mg/dia) e a loratadina (10 mg/dia), provocam sedação mínima, são muito mais bem tolerados e podem ser efetivos. Em certas ocasiões, justifica-se um ciclo de curta duração de corticosteroides para controlar os sintomas graves, contudo, corticosteroides por via IV não são benéficos.[A1b] A epinefrina (0,3 ml de uma solução 1:1.000 IM) reverte rapidamente (porém de modo transitório) os sinais e sintomas de urticária e angioedema. Os pacientes que já apresentaram angioedema ou anafilaxia potencialmente fatais devem ter acesso imediato à epinefrina autoinjetável e conhecer suas indicações, administração e breve duração de ação. Os betabloqueadores não apenas agravam a urticária, mas também podem interferir na ação da epinefrina. Os AINEs e a codeína podem levar à ativação dos mastócitos independente de IgE. Esses medicamentos devem ser interrompidos, se isso for clinicamente seguro.

No caso da urticária/angioedema crônicos, múltiplos estudos randomizados e controlados por placebo mostraram a eficácia dos anti-histamínicos tanto sedativos quanto de baixa sedação.[A1] Os anti-histamínicos de segunda geração são comumente utilizados até quatro vezes a dose padrão.[A2-A2c] Se houver necessidade de utilizar anti-histamínicos sedativos, a doxepina (10 a 100 mg ao deitar) é mais efetiva do que a difenidramina, porém o seu uso pode ser limitado pela sedação significativa produzida e pela sua tendência a estimular o apetite, resultando em ganho de peso significativo.

Cerca de 15% dos receptores de histamina na pele são do subtipo $H_2$. Os antagonistas dos receptores $H_2$ isoladamente não são efetivos. Entretanto, uma metanálise de quatro estudos, com um total de 144 indivíduos, demonstrou que esses fármacos são efetivos quando combinados com antagonistas dos receptores $H_1$.[A3] Por conseguinte, o acréscimo de um anti-histamínico $H_2$, como a ranitidina (150 mg, 2 vezes/dia) ou a famotidina (20 mg, 2

vezes/dia), proporciona um adjuvante lógico à terapia com anti-histamínicos $H_1$, fornecendo um benefício clínico adicional.

Com frequência, os sintomas persistem, apesar do uso de doses máximas ou supramáximas de anti-histamínicos.[9] Isso não é surpreendente, tendo em vista o número de mediadores vasoativos e prurigênicos liberados pelos mastócitos, dos quais a histamina é apenas um deles. Medicamentos antileucotrienos, como o montelucaste (10 mg/dia) ou o zafirlucaste (20 mg, 2 vezes/dia), podem ser adicionados aos anti-histamínicos com algum sucesso. Os sinais/sintomas particularmente graves podem exigir o uso de corticosteroides sistêmicos (prednisona, 10 a 60 mg/dia) para obter um controle sintomático, porém a forte preocupação acerca dos efeitos colaterais limita a sua utilidade. O omalizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à IgE e a inativa,[10] administrado na dose de 300 mg SC, a cada 4 semanas) demonstrou ser efetivo em pacientes com urticária espontânea crônica que não responderam a doses padrão e até mesmo máximas de anti-histamínicos de baixa sedação em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de grande porte.[A4,A5] O ligelizumabe (72 mg SC, a cada 4 semanas), que é um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado de alta afinidade, pode proporcionar uma resolução completa dos sintomas em cerca de 45% desses pacientes e parece ser igualmente seguro e mais eficaz quando comparado com o omalizumabe.[A5b]

Alguns dados sugerem que a erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* consegue reduzir a taxa de recorrência de urticária espontânea crônica.[A5c] Os sinais/sintomas refratários têm sido tratados com uma ampla variedade de outros medicamentos. Acredita-se que alguns desses fármacos (agentes adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio) diminuem a capacidade de liberação de mediadores pelos mastócitos. Outros medicamentos incluem anti-inflamatórios (hidroxicloroquina, sulfassalazina, dapsona, colchicina), imunomoduladores (ciclosporina, tacrolimo, micofenolato) ou antimetabólicos (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato). A ciclosporina (4 mg/kg/dia) demonstrou ser efetiva

em um estudo paralelo, randomizado e controlado por placebo de 30 pacientes com urticária autoimune. Outros tratamentos para a urticária crônica autoimune refratária incluem imunoglobulina intravenosa e plasmaférese.

## PREVENÇÃO

É essencial encorajar os pacientes com urticária crônica a aceitar a cronicidade da doença e a se concentrar na obtenção de um controle sintomático razoável com tratamentos efetivos que produzam os menores efeitos colaterais. Muitos pacientes com urticária física podem aprender a evitar ou a minimizar os fatores desencadeantes. Os poucos pacientes cuja urticária crônica é uma característica de doença sistêmica podem obter alívio se a doença subjacente for adequadamente tratada. Um excelente exemplo é a urticária crônica observada em pacientes com doença da tireoide clinicamente aparente, que frequentemente sofre resolução quando a doença tireoidiana é tratada. Em muitos pacientes, é possível identificar outros fatores que exacerbam seus sintomas específicos, incluindo estresse ou ansiedade, flutuações hormonais, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINEs e agentes que causam vasodilatação cutânea (p. ex., álcool etílico, banhos quentes de banheira ou chuveiro, exercício, cama de água aquecida). O estresse psicossocial é comumente relatado como fator que agrava os sintomas. Um mecanismo bioquímico plausível consiste provavelmente em aumento da liberação de neuropeptídios cutâneos conhecidos pela sua capacidade de reduzir o limiar de desgranulação dos mastócitos.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico para a maioria dos pacientes com urticária/angioedema crônicos é excelente. Ocorre resolução espontânea em 12 meses em 50% dos pacientes e em 5 anos em mais 20%. Entretanto, 10 a 20% dos pacientes, particularmente aqueles com urticária física ou autoimune, continuam apresentando sintomas por até 20 anos. Os pacientes que tiveram um episódio de urticária crônica que persistiu por meses ou anos e, em

seguida, desapareceu podem sofrer uma ou mais recorrências semelhantes posteriormente durante a vida.

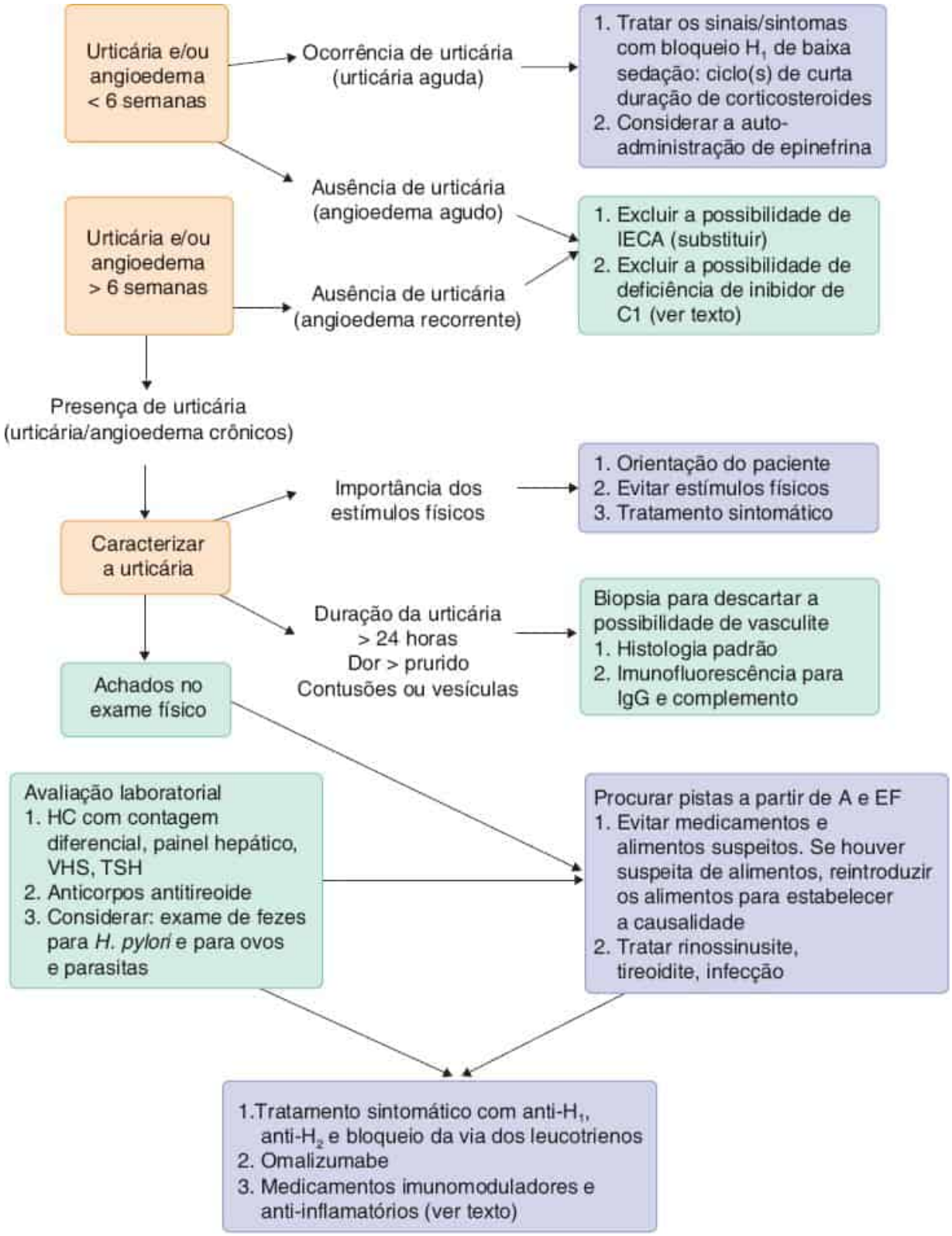


**FIGURA 237.2 Avaliação e tratamento da urticária/angioedema.** O tratamento da urticária com ou sem angioedema (AE) pode ser

semelhante. Entretanto, o tratamento do AE sem urticária depende da causa. Se o AE for causado por um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), é necessário interromper a medicação. O tratamento do AE causado por deficiência ou disfunção do inibidor de C1 (C1 INH) é discutido no texto. O AE idiopático frequentemente responde aos tratamentos descritos para a urticária/angioedema. HC = hemograma completo; VHS = velocidade de hemossedimentação; A e EF = anamnese e exame físico; $H_1$ = antagonista do receptor de histamina 1; $H_2$ = antagonista do receptor de histamina 2; IgE = imunoglobulina E; IgG = imunoglobulina G; TSH = hormônio tireoestimulante.

## NO FUTURO

A atual tendência no tratamento da urticária/angioedema é começar com anti-histamínicos de baixa sedação e agentes antileucotrienos para bloquear as ações dos mediadores produzidos pelos mastócitos. Se esses medicamentos não tiverem sucesso, os pacientes são tratados com omalizumabe. Aqueles que não respondem ao omalizumabe são tratados com medicamentos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Alguns agentes em fase de desenvolvimento para a asma e a rinite podem ser úteis no tratamento da urticária/angioedema, incluindo inibidores da 5-lipo-oxigenase, antagonistas dos receptores de prostaglandina $D_2$ e anti-histamínicos não sedativos mais potentes. Os fármacos que diminuem a sensibilidade dos mastócitos à desgranulação, como os inibidores da fosfodiesterase 4 e os inibidores da tirosinoquinase, também podem desempenhar um papel no tratamento dessa condição. Embora não se acredite que a urticária/angioedema crônicos sejam uma doença mediada por IgE, conforme assinalado anteriormente, o omalizumabe (anti-IgE) demonstrou ser muito efetivo. Isso pode ser devido a efeitos inesperados da IgE sobre a ativação dos mastócitos. Esse achado poderia ter impacto significativo em futuras terapias.

# ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO E DOENÇAS RELACIONADAS

## DEFINIÇÃO

O angioedema hereditário e doenças relacionadas caracterizam-se por ataques recorrentes de angioedema mediados por peptídios vasoativos, como a bradicinina.[11]

## EPIDEMIOLOGIA

O angioedema hereditário afeta cerca de 1 em 50.000 pessoas. Trata-se de uma doença autossômica dominante que, portanto, afeta 50% da descendência de ambos os sexos. Com frequência, obtém-se um relato de várias gerações com essa doença, porém ocorrem novas mutações, e não é raro que a história familiar seja negativa. O angioedema adquirido é mais raro e afeta indivíduos de mais idade que frequentemente apresentam gamopatia monoclonal ou uma doença maligna, como linfoma. O angioedema associado a IECA ocorre em menos de 1% dos pacientes tratados e pode ser fatal.[12]

## BIOPATOLOGIA

O angioedema hereditário e o angioedema adquirido são causados por baixos níveis ou por uma função anormal de uma proteína reguladora no plasma, o inibidor de C1 (deficiência de C1 INH), que controla o sistema complemento, a via fibrinolítica e a via geradora de cininas.[13,13b] Devido à presença de um gene normal, os níveis de C1 INH são detectáveis; todavia, devido ao gene anormal, esses níveis não são suficientes para controlar a geração de cininas. A enzima C1 esterase, quando ativada, cliva dois produtos do complemento, C4 e C2. Sem inibição apropriada, isso leva a baixos níveis de C4 e C2 circulantes. O C1 INH também é um modulador de importância crítica da via da bradicinina, e a diminuição de sua função leva a níveis elevados de bradicinina. A produção aumentada de bradicinina, e não o aumento de mediadores provenientes dos mastócitos ou

ativação do complemento, leva ao extravasamento capilar e consequente angioedema. As alterações nos níveis de C4 e C2, apesar de não serem importantes no mecanismo fisiopatológico da doença, são úteis para o diagnóstico.

No angioedema hereditário do tipo I (85% dos pacientes), o gene anormal não produz C1 INH. No angioedema hereditário do tipo II (15%), uma proteína C1 INH antigenicamente detectável é produzida, porém não é funcional. No angioedema hereditário tipo III (muito raro), existe C1 INH funcional, porém há uma anormalidade ainda a ser definida na geração de compostos vasoativos. No angioedema adquirido, fatores desconhecidos ativam o C1 e diminuem a atividade de C1 INH no plasma, ou ocorre produção de um autoanticorpo contra C1 INH, que interfere na sua função.[14] O angioedema associado a IECA é causado pela inibição não intencional da enzima que inativa a bradicinina; a via do complemento não é afetada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As crianças com angioedema hereditário podem apresentar episódios pouco depois do nascimento, que tendem a ser leves. Na maioria dos pacientes, a gravidade dos episódios piora na puberdade, com episódios de edema que podem afetar qualquer superfície externa do corpo, incluindo os órgãos genitais. As superfícies mucosas também são afetadas, e os pacientes podem apresentar edema potencialmente fatal da úvula e da parte posterior da faringe, levando à asfixia. O edema da submucosa do sistema digestório pode causar sinais/sintomas de *abdome agudo*, levando à realização desnecessária de laparotomia exploradora. Cerca da metade dos pacientes relata que o traumatismo, sobretudo aquele associado à pressão local, precipita um ataque, e cerca da metade também observa maior frequência de ataques durante períodos de estresse emocional. Os ataques em pacientes com angioedema adquirido assemelham-se clinicamente aos de pacientes com angioedema hereditário. Em pacientes em uso de IECA, o angioedema pode se manifestar como edema grave ou, simplesmente, como tosse crônica que começa dias ou meses após a instituição da terapia com IECA.

## DIAGNÓSTICO

Os melhores exames para sustentar o diagnóstico de angioedema hereditário ou de angioedema adquirido incluem determinações dos níveis de C1 INH, função de C1 INH e níveis de C4, sobretudo durante um episódio. As características diferenciais do angioedema adquirido incluem início mais tardio na vida e existência de doença maligna ou paraproteinemia. Todavia, além dos baixos níveis de C2 e C4, os pacientes com angioedema adquirido podem apresentar depressão profunda do nível de C1, uma proteína que está comumente normal no angioedema hereditário. Os pacientes com angioedema associado a IECA podem apresentar manifestações nas primeiras horas após o início da terapia ou depois de muitos meses e até mesmo anos. O angioedema observado na urticária/angioedema é distinto, visto que está habitualmente associado a uma erupção urticariforme pruriginosa, os exames laboratoriais são normais, não há história de tratamento com IECA e ele responde aos anti-histamínicos, esteroides e epinefrina.

## TRATAMENTO

Nos EUA, o manejo atual do angioedema hereditário inclui tratamento profilático tratamento SOS centrado no paciente dos episódios.

### Episódios agudos de angioedema hereditário

O concentrado de C1 INH purificado a partir de plasma humano (20 unidades/kg IV), um inibidor da C1 esterase recombinante humano purificado a partir do leite de coelhos transgênicos (geneticamente modificados) (50 U/kg IV),[A6] o icatibanto,[A7,A8] um antagonista do receptor de bradicinina 2 (30 mg SC) e a ecalantida,[A9] um inibidor da calicreína (30 mg SC)[A10] estão todos aprovados pela FDA para o tratamento dos episódios agudos de angioedema hereditário.

Se esses medicamentos não estiverem disponíveis, o tratamento do angioedema das vias respiratórias deve incluir epinefrina racêmica (1:1.000) aplicada nas vias respiratórias por

nebulização e por injeções intramusculares (0,2 a 0,3 mℓ de 1:1.000 em intervalos de 20 a 30 minutos). O acréscimo de um anti-histamínico para fins de sedação pode ser útil. Os médicos devem estar preparados para a realização de intubação nasotraqueal, de preferência no centro cirúrgico, em condições nas quais seja possível realizar uma traqueostomia, se for necessário. Os episódios agudos podem ser interrompidos pela administração de 2 unidades de plasma fresco congelado (PFC) para fornecer o C1 INH ausente; todavia, em raras ocasiões, os pacientes apresentam mais edema, refletindo, presumivelmente, a disponibilidade aumentada de substratos para a geração de cininas. Por conseguinte, embora o PFC possa ser útil no tratamento de ataques agudos sem risco à vida, ele não é recomendado para o edema de laringe potencialmente fatal.

## Tratamento do angioedema hereditário a longo prazo

O concentrado de C1 INH (1.000 unidades IV, a cada 3 a 4 dias) está aprovado pela FDA para tratamento a longo prazo. Muitos pacientes com doença relativamente leve ou ataques infrequentes são tratados com terapia “quando necessário” (SOS) com C1 INH, icatibanto ou ecalantida (ver anteriormente).[15] Os androgênios atenuados, como o danazol (50 a 200 mg até 2 vezes/dia), aumentam a produção de C1 INH e produzem uma acentuada melhora dos sintomas em pacientes com angioedema hereditário. Os efeitos colaterais masculinizantes são habitualmente leves, mas podem ser problemáticos. Em um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo, foi demonstrado que a administração profilática de androgênios, concentrado de C1 INH[A11] ou inibidor da C1 esterase[A12] reduz significativamente o número de ataques agudos. Os androgênios estão absolutamente contraindicados durante a gravidez.

## Profilaxia

Os pacientes devem ser tratados profilaticamente antes de procedimentos odontológicos ou outros procedimentos que

envolvam traumatismo do tecido. Os pacientes tratados com androgênios atenuados, agentes antifibrinolíticos, PFC (2 unidades IV) ou concentrado de C1 INH (500 unidades SC) apresentam menos ataques.

Os inibidores da calicreína plasmática oferecem a promessa de eficácia para profilaxia no angioedema hereditário. Em um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo, de pequeno porte, o lanadelumabe, um inibidor monoclonal da calicreína plasmática, foi administrado a pacientes com angioedema hereditário em duas injeções subcutâneas, com intervalo de 14 dias, para doses totais de 30 mg, 100 mg, 300 mg ou 400 mg, e comparado com injeções de placebo. O lanadelumabe nas doses de 300 mg e 400 mg reduziu a clivagem do cininogênio de alto peso molecular no plasma e também diminuiu a frequência de ataques.[A13] Um inibidor da calicreína plasmática VO foi administrado 1 vez/dia a pacientes com angioedema hereditário em doses crescentes ou como placebo; em uma dose de 125 mg ou mais, esse medicamento reduziu os ataques de angioedema ao longo de um período de 28 dias.[A14] De modo semelhante, a reposição do inibidor de C1 com uma preparação subcutânea demonstrou ser promissora como agente profilático no angioedema hereditário. Em um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo, uma preparação nanofiltrada de inibidor de C1 ou placebo foi autoadministrado por via subcutânea, 2 vezes/semana, em um desenho cruzado envolvendo dois períodos de tratamento de 16 semanas. Nos pacientes, o uso profilático do inibidor de C1 reduziu de modo considerável a frequência de ataques agudos.[A15]

## Angioedema adquirido

O tratamento do angioedema adquirido assemelha-se ao do angioedema hereditário, porém o tratamento definitivo exige melhora da doença subjacente.

## Angioedema associado a IECA

O tratamento do angioedema associado ao uso de um IECA consiste em anti-histamínicos e/ou epinefrina, quando apropriado, e interrupção do IECA. Em um ensaio clínico randomizado de icatibanto, um antagonista seletivo do receptor de bradicinina B2 administrado por via subcutânea, o edema em pacientes com angioedema induzido por IECA apresenta resolução mais rápida do que com a terapia combinada com glicocorticoide e anti-histamínico.[A16]

O inibidor direto da renina, o alisquireno, também está associado a risco significativo de angioedema. Raramente, os pacientes continuam apresentando angioedema episódico quando o IECA é substituído por um bloqueador do receptor de angiotensina. Esses pacientes têm mais tendência a apresentar angioedema idiopático ou persistência do angioedema devido ao IECA do que do angioedema devido ao bloqueador do receptor de angiotensina.

## PROGNÓSTICO

O desfecho a longo prazo de pacientes com angioedema hereditário depende, em grande parte, do fenótipo da doença (frequência de episódios de edema de laringe), da capacidade do paciente de tolerar androgênios atenuados e do acesso do paciente ao concentrado de C1 INH, icatibanto ou ecalantida. O uso repetido desses medicamentos para episódios agudos recorrentes parece ser seguro e efetivo.[16] Para a maioria dos pacientes, a expectativa de vida deve ser normal. Em geral, ocorre resolução do angioedema adquirido com o tratamento da doença subjacente, porém o prognóstico final depende da natureza dessa doença. O angioedema associado ao uso de um IECA pode ser fatal, porém habitualmente desaparece após a retirada do medicamento.

## NO FUTURO

Nesses últimos anos, houve um enorme progresso na disponibilidade de medicamentos para o angioedema hereditário. No futuro próximo, o foco

será a terapia personalizada para cada paciente individualmente, bem como o controle dos custos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:710-716.

A1b. Palungwachira P, Vilaisri K, Musikatavorn K, et al. A randomized controlled trial of adding intravenous corticosteroids to H1 antihistamines in patients with acute urticaria. *Am J Emerg-Med*. 2021;42:192-197.

A2. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153-1165.

A2b. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose second-generation antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a network metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:956-970.e57.

A2c. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:672-679.

A3. Fedorowicz Z, van Zuren EJ, Hu N. Histamine $H_2$-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008596.

A4. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.

A5. Dressler C, Werner RN, Eisert L, et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1726-1734.

A5b. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2019;381:1321-1332.

A5c. Watanabe J, Shimamoto J, Kotani K. The effects of antibiotics for Helicobacter pylori eradication or dapsone on chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021;10:156.

A6. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:163-169.

A7. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-541.

A8. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:529-537.

A9. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-531.

A10. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2014;65:204-213.

A11. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513-522.

A12. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017;390:1595-1602.

A13. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376:717-728.

A14. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379:352-362.

A15. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376:1131-1140.

A16. Baş M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372:418-425.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med*. 2017;45:725-735.
2. Maurer M, Vena GA, Cassano N, et al. Current and future therapies for treating chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1131-1139.
3. Saini SS, Kaplan AP. Chronic spontaneous urticarial: the devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1097-1106.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-1414.

4b. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. Cold urticaria - what we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76:1077-1094.

5. Shahzad Mustafa S, Sánchez-Borges M. Chronic urticarial: comparisons of US, European, and Asian guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:1-7.
6. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:149-158.

7. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticarial: urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1162-1170.
8. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1119-1130.
9. Curto-Barredo L, Giménez-Arnau AM. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154:444-456.
10. Ugert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*. 2015;173: 404-415.
11. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med*. 2016;48:256-267.
12. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, et al. ACE inhibitor-induced angioedema: a review. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:55.
13. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2349-2351.
13b. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136-1148.
14. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and acquired angioedema: heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:126-135.
15. Zuraw BL, Christiansen SC. How we manage persons with hereditary angioedema. *Br J Haematol*. 2016;173:831-843.
16. Bork K. A decade of change: recent developments in pharmacotherapy of hereditary angioedema (HAE). *Clini Rev*

*Allergy Immunol*. 2016;51:183-192.

**Mulher de 27 anos acorda com urticária e aparece em seu consultório no mesmo dia para uma consulta urgente. No exame físico, ela não apresenta sofrimento agudo, porém tem múltiplas pápulas pruriginosas elevadas que empalidecem à pressão. O primeiro medicamento que você deve prescrever é:**

- A. Anti-histamínico $H_1$ de primeira geração.
- B. Anti-histamínico $H_1$ de segunda geração.
- C. Anti-histamínico $H_2$.
- D. Inibidor da via dos leucotrienos.
- E. Corticosteroide.

Concluir questão

**Um homem de 45 anos apresentou urticária diariamente durante 8 semanas. Uma combinação de anti-histamínicos ($H_1$ e $H_2$) em altas doses mais prednisona, 20 mg/dia, controla a urticária. Qual é o próximo passo?**

- A. Solicitar exames para descobrir o alimento agressor.

B. Continuar a prednisona após uma discussão sobre os possíveis efeitos colaterais.

C. Explicar a importância de aderir aos medicamentos prescritos.

D. Discutir o acréscimo do agente biológico, omalizumabe.

E. Iniciar investigação diagnóstica para lúpus eritematoso sistêmico.

Concluir questão

**Um jovem de 20 anos aparece no serviço de emergência com dor abdominal aguda. Ele já apresentou esse quadro clínico anteriormente, sem diagnóstico definitivo. O exame agora revela um abdome doloroso à palpação e distendido, sem sons intestinais. Qual é o próximo passo?**

A. Laparotomia.

B. Apendicectomia.

C. Narcóticos.

D. Alta em razão de simulação.

E. Obter história pessoal e história familiar detalhadas.

Concluir questão

**Um homem de 50 anos é diagnosticado com angioedema hereditário. Foi intubado duas vezes e apresenta episódios menores de edema mensalmente. Uma prova terapêutica com androgênio atenuado resultou em acne grave. As opções terapêuticas agora incluem:**

- A. Tratamento profilático com concentrado de inibidor de C1, 2 vezes/semana.
- B. Inibidor de C1 SOS.
- C. Icatibanto SOS.
- D. Ecalantida sob demanda.
- E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**Menina de 10 anos apresenta exantema urticariforme que ocorre quando fica exposta ao tempo frio. Um questionamento mais detalhado revela que isso algumas vezes está associado a mialgias e artralgias, e que vários parentes de primeiro grau têm queixas semelhantes. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Urticária espontânea crônica.
- B. Urticária colinérgica.

- C. Urticária a frio familiar.
- D. Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio.
- E. Lúpus eritematoso sistêmico.

**Concluir questão**

238

# ANAFILAXIA SISTÊMICA, ALERGIA ALIMENTAR E ALERGIA A PICADAS DE INSETOS

LAWRENCE B. SCHWARTZ

## DEFINIÇÃO

A anafilaxia sistêmica ocorre quando os mastócitos e, possivelmente, os basófilos secretam mediadores com poderosas atividades vasoativas e de contração da musculatura lisa, desencadeando uma resposta sistêmica.[1] Embora os mastócitos presentes em qualquer sistema de órgãos possam estar envolvidos, dependendo da distribuição do estímulo indutor, os principais alvos são constituídos pelos sistemas circulatório, cutâneo, respiratório e digestório – locais onde os mastócitos são encontrados em quantidades mais abundantes. Há anafilaxia sistêmica quando essas células são ativadas a secretar mediadores, como a histamina, por alergênios multivalentes que se ligam à imunoglobulina E (IgE) e provocam sua agregação, bem como a receptores de IgE de alta afinidade (FcεRI) na superfície dessas células, causando a secreção de mediadores e a reação clássica de hipersensibilidade imediata.

## EPIDEMIOLOGIA

As avaliações da incidência anual de anafilaxia sistêmica e da prevalência dos indivíduos que correm risco de desenvolvê-la são complicadas, em virtude da falta de precisão das medidas diagnósticas. Nos EUA, cerca de 1.500 a 2.000 mortes por ano são atribuídas à anafilaxia sistêmica. Em adultos, sua incidência ao longo da vida é estimada em 2 a 8%, com base em uma pesquisa randomizada não enviesada de adultos, realizada por

telefone público em 2011, e 82% ou mais de médicos que relataram ter testemunhado casos de anafilaxia sistêmica em sua prática clínica, incluindo alergologistas/imunologistas, emergencistas, clínicos gerais e pediatras.[2] Em crianças, nas quais a alergia alimentar é mais comum, é possível que a incidência de anafilaxia seja mais alta. São presentes os sintomas respiratórios ou cutâneos em mais de 50% dos casos, enquanto sintomas cardiovasculares, neurológicos ou gastrintestinais são reconhecidos em menos de 50%. Medicamentos, picadas de insetos e alimentos constituem o fator desencadeante mais comum,[2b] seguidos de alergênios ambientais e exposição ao látex, porém a causa é desconhecida em alguns casos (Tabela 238.1). Cerca de 50% das reações ocorrem em casa, 14%, em estabelecimentos de saúde e 6 a 7%, na residência de outra pessoa, no trabalho ou em um restaurante. Os antibióticos e os meios de contraste radiológicos são os fatores desencadeantes mais comuns nos hospitais. No período peroperatório, as reações anafiláticas sistêmicas acontecem com uma frequência de 1 em 2.000 a 10.000, sendo que os relaxantes musculares e os antibióticos constituem os medicamentos mais comuns. Entretanto, a exposição ao látex, os agentes de indução anestésica, a clorexidina e outros fármacos também podem ser os responsáveis.[3]

Anafilaxia a alimentos e picadas de insetos são responsáveis por cerca de 100 mortes por ano. A maioria das reações anafiláticas fatais à inoculação de proteínas de veneno começa nos primeiros 30 minutos após a picada.[4] Grande parte das reações alimentares, das picadas de insetos fatais e de muitas reações a medicamentos são precedidas de uma reação leve de hipersensibilidade imediata ao mesmo alergênio. O reconhecimento desses eventos anteriores como um importante fator de risco para uma futura anafilaxia fatal deve levar à implementação de um plano de ação para prevenir essas reações, bem como lidar com elas. Idade avançada e mastocitose concomitante também são importantes preditores de risco aumentado de anafilaxia grave.[5]

| Tabela 238.1 | Causas de anafilaxia sistêmica. |
|---|---|
| **MEDIADA POR IgE** | **NÃO MEDIADA POR IgE** |

| | |
|---|---|
| Picadas de insetos | Ácido acetilsalicílico |
| Alimentos (com ou sem exercício) | Meios de contraste radiológicos |
| Medicamentos | Exercício, frio, calor, vibração, pressão |
| Látex | Narcóticos (exceto a fentanila) |
| Extratos de alergênios | Vancomicina |
| | Autoimune |
| | Anafilatoxinas do complemento |
| | Neuropeptídios |
| | Idiopática |

IgE = imunoglobulina E.

Algum tipo de alergia alimentar é relatado pelo próprio adulto em 19% dos casos e tende a estar presente em até 11%; todavia, apenas cerca de 50% desses casos de alergia são classificados como graves.[6] A maioria das crianças perde sua sensibilidade alérgica a leite de vaca, ovo, trigo ou soja em torno dos 5 anos, enquanto a sensibilidade a amendoins, nozes ou frutos do mar normalmente é duradoura. Aproximadamente 20% das crianças perdem a sensibilidade aos amendoins na idade escolar, mas uma pequena porção desses indivíduos readquire a sensibilidade a amendoins posteriormente na vida – particularmente quando continuam a evitar o seu consumo.

O látex provoca anafilaxia em um grupo pequeno, porém significativo de indivíduos, particularmente pacientes que foram submetidos a múltiplos procedimentos cirúrgicos no início da vida – como aqueles com espinha bífida, anomalias congênitas do trato urinário ou indivíduos com exposição posterior frequente durante a vida, como os profissionais de saúde.[7] As estimativas da prevalência da hipersensibilidade ao látex variam de 1 a 6% na população geral e alcança cerca de 10% entre profissionais da área de saúde regularmente expostos. Ao longo de um período de 5 anos, a Food and Drug Administration (FDA) reuniu aproximadamente 1.100 relatos de anafilaxia induzida por látex, incluindo 15 mortes. A eliminação de luvas de látex com talco e a disponibilidade de luvas de nitrilo ou polivinil sem látex

diminuíram a prevalência desse problema entre profissionais de saúde. A hipersensibilidade de contato é diagnosticada pelo teste de contato (*patch testing*) e a hipersensibilidade imediata, por testes de IgE específica contra látex realizados *in vitro*.

## BIOPATOLOGIA

### Etiologia

Os mediadores produzidos pelos mastócitos e basófilos ativados iniciam muitos dos sinais e sintomas de anafilaxia. Essas células expressam de modo constitutivo o receptor de alta afinidade de IgE, o FcεRI, em sua superfície celular, permitindo que elas estejam sempre armadas com IgE antígeno-específica, bem como possam ser ativadas por antígenos que provocam agregação de complexos IgE:FcεRI. As intervenções terapêuticas têm por objetivo prevenir a ativação dessas células ou bloquear a produção ou as ações de seus mediadores. Outras células – além dos mastócitos e dos basófilos – também participam provavelmente da anafilaxia sistêmica, particularmente as que expressam o FcεRI induzível, como eosinófilos, monócitos, células apresentadoras de antígenos e células epiteliais, afetando, desse modo, a intensidade, a duração ou o caráter das reações anafiláticas.

A maior parte da ativação dos mastócitos dependente de IgE ocorre em sítios locais e resulta em doença localizada – como conjuntivite alérgica, rinite ou asma, que ocorre quando alergênios se depositam sobre a superfície mucosa correspondente de um indivíduo sensibilizado e se difundem no tecido onde residem os mastócitos. A anafilaxia sistêmica presumivelmente exige a distribuição sistêmica do alergênio (ou de agonista não alergênio) para ativar os mastócitos presentes em locais distantes. Entretanto, a ativação do sistema de contato por produtos dos mastócitos, como heparina ou triptase, resultando em produção de bradicinina, também pode intensificar a gravidade da anafilaxia. O metabolismo prejudicado do mediador dos mastócitos – o fator de ativação das plaquetas – pode aumentar a gravidade. A ativação dos mastócitos em locais perivasculares deve ter efeito máximo sobre as respostas vasculares. Além disso, a

capacidade de resposta de vários sistemas de órgãos aos mediadores dos mastócitos pode variar.

## Alergênios

Os alergênios são, em sua maioria, proteínas ou glicoproteínas que atuam como antígenos completos, em que pelo menos dois epítopos são reconhecidos por diferentes anticorpos IgE, sendo, portanto, capazes de agregar a IgE em um indivíduo sensibilizado. A atividade de protease de alguns alergênios, como Der p1 dos ácaros da poeira de casa, pode facilitar sua penetração e alergenicidade nas mucosas. Outros têm domínios de ligação de lipídios, como Der p2, que aumentam sua potência antigênica. Reações anafiláticas ao cetuximabe, um anticorpo monoclonal IgG humanizado, podem ocorrer com a primeira exposição, devido à IgE do hospedeiro dirigida contra um componente carboidrato não humano, a galactose-alfa-1,3-galactose (alfagal), que foi produzido pela célula de hibridoma animal e conjugado com o anticorpo IgG durante sua expressão. A sensibilização à IgE antialfagal é desencadeada por picadas do carrapato-estrela, que é mais comum no sudeste dos EUA. Esses indivíduos sensibilizados também apresentam reações anafiláticas tardias – 3 a 7 horas após a ingestão de carnes vermelhas contendo alfagal – talvez devido à biotransformação dos alergênios monovalentes em alergênios alfagal polivalentes durante a digestão. Diferentemente dos antígenos completos, a maioria dos medicamentos atua como haptenos. Ligam-se de forma covalente a proteínas endógenas na circulação, nos tecidos ou nas células, aparecendo como alergênios multivalentes capazes de agregar e se ligar ao complexo IgE:FcεRI para ativar os mastócitos.

A exposição a um alergênio precisa levar à sensibilização para que ocorra uma reação de hipersensibilidade imediata. Esse processo, que leva pelo menos 1 semana, envolve o processamento do antígeno por células apresentadoras de antígenos. Em seguida, elas apresentam os antígenos peptídicos às células $T_H2$ (linfócitos T auxiliares), que, por sua vez, fornecem instruções a células B alergênio-específicas para mudar a produção de IgM ou IgG alergênio-específicas para IgE. A produção de IL-4 ou de IL-3 por células $T_H2$ e a ligação do ligante CD40 das células $T_H2$ à célula B CD40 são essenciais para essa mudança de classe de anticorpos.

Em consequência, a anafilaxia não ocorre com a primeira exposição a um alergênio (fase de sensibilização), visto que o antígeno provavelmente não está mais presente no momento que a IgE antígeno-específica é produzida, todavia pode ocorrer em exposições subsequentes.

## *Alimentos*

A maioria dos casos de anafilaxia induzida por alimentos em crianças acontece em resposta a ovo, amendoim, leite de vaca, trigo ou soja, enquanto os amendoins, as nozes e os frutos do mar são responsáveis pela maioria das reações observadas em adultos.[8] As reações a sementes, como as de gergelim, estão adquirindo maior importância e vários alimentos diferentes demonstraram ser alergênios importantes em determinados indivíduos. Alguns pacientes apresentam a síndrome da alergia oral, que normalmente ocorre em indivíduos sensíveis a alergênios de pólen, em que a IgE do indivíduo dirigida contra o pólen de ambrósia apresenta reações cruzadas com o melão ou em que a IgE dirigida contra pólen de bétula reage com o pêssego ou a maçã. Esses epítopos de alergênios alimentares normalmente são conformacionais (em vez de lineares) e são destruídos com mais facilidade pelo calor (cozimento), pelo ácido no estômago ou por proteases no intestino – de modo que raramente há progressão para reações sistêmicas.

A anafilaxia induzida por exercício associada à alergia alimentar ocorre quando um indivíduo sensibilizado pratica exercícios físicos por várias horas após ingerir o alimento ao qual é sensível, mas não quando o alimento é ingerido na ausência de exercício. O camarão e o trigo são mais frequentemente implicados.[9] O exercício parece aumentar a permeabilidade intestinal a antígenos alimentares, que, em seguida, entram na circulação sistêmica. O ácido acetilsalicílico, os agentes anti-inflamatórios não esteroides e o álcool também atuam aumentando a permeabilidade intestinal, bem como podem contribuir para o desencadeamento de anafilaxia induzida por alimento. Recomenda-se evitar os alimentos implicados entre 4 e 6 horas antes da prática de exercício físico.

## *Veneno de picadas de insetos*

As famílias da ordem Hymenoptera, principais responsáveis por reações anafiláticas desencadeadas pelo veneno da picada, incluem Apidae (abelhas comuns e mamangaba), Vespidae (vespão, vespa do gênero *Vespula* [vespa germânica] e *Polistes fuscatus*) e Formicidae (formigas-lava-pés). Os principais alergênios das abelhas incluem a fosfolipase $A_2$ (Api m 1), a hialuronidase (Api m 2) e a melitina (Api m 4). As proteínas do veneno da mamangaba exibem reatividade imunológica cruzada com as das abelhas, porém carecem de melitina. Os venenos dos vespídeos apresentam reação cruzada entre eles próprios e incluem a fosfolipase e a hialuronidase; esse último alergênio apresenta reação cruzada com a hialuronidase das abelhas. O veneno das formigas-lava-pés contém vários alcaloides – que não são alergênicos, mas produzem pústulas estéreis – e várias proteínas alergênicas, que apresentam reação cruzada com alergênios de vespídeos, como fosfolipase e alergênios do veneno de escorpião. Um indivíduo pode exibir uma reação anafilática com a primeira exposição a uma picada de inseto caso tenha sido anteriormente sensibilizado a um veneno de reação cruzada de outro inseto. Os alergênios de insetos que picam da ordem Diptera (pernilongos, mosquitos, mosquitos-pólvora, moscas) são de origem salivar e não apresentam reação cruzada com alergênios de venenos dos Hymenoptera. A anafilaxia a essas proteínas salivares parece ser incomum, mas a obtenção de dados epidemiológicos precisos é problemática – visto que as pessoas com frequência não percebem a picada de um mosquito – e ainda não se dispõe de reagentes diagnósticos comerciais de alta qualidade.

## *Látex*

As proteínas alergênicas do látex são derivadas da seringueira, *Hevea brasiliensis.* A dermatite irritativa constitui a reação de contato mais frequente e não envolve a imunidade adquirida. A hipersensibilidade de contato – que resulta da imunidade celular a substâncias químicas haptênicas utilizadas no processamento do látex – uma reação local semelhante àquela causada pela hera venenosa – que pode surgir 1 dia após a exposição de um indivíduo sensibilizado. Por outro lado, a hipersensibilidade imediata dependente de IgE ocorre contra proteínas do látex, observada pelas vias de exposição cutânea (materiais elásticos),

mucosa ou intravascular (cateteres), oral (balões) e respiratória (luvas de látex com talco), produzindo sinais e sintomas em questão de minutos. Ocorrem reações cruzadas mediadas por IgE entre alergênios do látex e aqueles encontrados em determinados alimentos frescos, como banana, castanha, abacate, kiwi, pêssego, pimentão e tomate – de modo que pode ser necessário que o indivíduo evite o consumo desses alimentos.

## *Vacinas*

A anafilaxia sistêmica a vacinas é rara e ocorre em cerca de 1,31 a cada 1 milhão de indivíduos.[10] A anafilaxia à vacina influenza – que ocorre em cerca de 1,3 a 1,9 a cada 1 milhão de indivíduos – não parece estar relacionada com uma história de alergia a ovo. Na verdade, a anafilaxia desencadeada por vacina pode estar relacionada à sensibilidade a uma variedade de componentes da vacina.

## Agonistas não dependentes de IgE

Muitos dos ativadores não dependentes de IgE dos mastócitos não precisam ser processados, assim como podem induzir uma resposta com a primeira exposição. Esses ativadores incluem meios de contraste radiológicos, a maioria dos narcóticos, com exceção da fentanila, e a vancomicina. A dose, a velocidade de administração e as variações individuais na reatividade são determinantes da gravidade. No caso de contrastes radiológicos, aqueles com baixa força iônica e iso-osmolaridade têm menos tendência a induzir uma reação sistêmica do que aqueles com alta força iônica e hiperosmolaridade. A vancomicina produz um evento de ativação dos mastócitos não dependente de IgE, conhecido como "síndrome do homem vermelho", que normalmente consiste em rubor pruriginoso, todavia sem comprometimento cardiovascular, a não ser que seja infundida com muita rapidez. Em geral, essas reações podem ser evitadas pela redução da velocidade de administração do antibiótico, reduzindo, assim, os níveis máximos.

Os ativadores endógenos dos mastócitos incluem neuropeptídios, como a substância P, a neurocinina A, o peptídio relacionado ao gene da calcitonina, as defensinas e as anafilatoxinas do complemento C3a e C5a.

Embora C3a e C5a tenham seus próprios receptores nos mastócitos, as neurocininas, a vancomicina e os narcóticos ativam um receptor acoplado à proteína G, seletivamente, expresso nos mastócitos – denominado receptor acoplado à proteína G relacionado com Mas X2 (MRGPCR-X2) – causando secreção de histamina.

## *Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides*

Normalmente, a hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico se manifesta por uma reação respiratória com broncospasmo, congestão nasal e rinorreia ou por uma reação cardiovascular com hipotensão e urticária – embora algumas vezes ocorra sobreposição, incluindo sinais e sintomas gastrintestinais. Na maioria dos casos, essas reações parecem ser mediadas farmacologicamente (e não pela IgE) e, nos indivíduos sensibilizados, elas podem ocorrer em resposta a qualquer um dos inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX1). Ainda que os inibidores da COX1 possam desviar o metabolismo do ácido araquidônico para a via da lipo-oxigenase, ainda não foi identificado um mecanismo passível de explicar a ativação dos mastócitos. Os inibidores seletivos da COX2 parecem ser seguros em pacientes asmáticos com intolerância ao ácido acetilsalicílico, mas nem sempre no sistema circulatório. Com menos frequência, ocorre sensibilidade a apenas um dos medicamentos dessa classe – um indício da participação da IgE dirigida contra um único componente químico desse medicamento específico.

## *Estímulos físicos*

Em certos indivíduos, determinados estímulos físicos podem precipitar urticária ou anafilaxia sistêmica. Podem ocorrer episódios em resposta ao exercício, ao calor, à radiação solar, à vibração, à pressão ou ao frio. A anafilaxia dependente do exercício está algumas vezes associada à ingestão de qualquer alimento, independentemente da documentação ou não de sensibilidade ao alimento, bem como ocorre nas primeiras horas após a ingestão e pode ser evitada ao retardar a realização do exercício por várias horas após o consumo do alimento. Em alguns casos de urticária familiar

desencadeada por frio ou vibração, foram encontrados defeitos genéticos.[11,12]

## Autoimunidade, mutações ativadoras de Kit e alfatriptasemia hereditária

Alguns pacientes apresentam surtos espontâneos de anafilaxia, sem qualquer estímulo exógeno óbvio. Pacientes com mastocitose sistêmica (ver Capítulo 240) ou com alfatriptasemia hereditária são particularmente propensos à anafilaxia sistêmica, talvez pelo fato de que apresentam um número excessivo de mastócitos. Eles abrigam mutação ativadora somaticamente adquirida de Kit tirosinoquinase, que inicia seu estado de ativação ou um aumento do número de cópias em *TPSAB1* quando esse gene codifica a alfatriptase, respectivamente. Um corolário disso é que a anafilaxia sistêmica à picada de um inseto da ordem Hymenoptera pode constituir manifestação de apresentação dessas condições, principalmente se o nível sérico basal de triptase estiver elevado.[13–15] Um distúrbio relacionado – a síndrome de ativação dos mastócitos – inclui pacientes com doença clonal de mastócitos, refletida por essas mesmas mutações Kit ou alfatriptasemia hereditária, que apresentam surtos recorrentes de anafilaxia, mas não preenchem os critérios diagnósticos para mastocitose sistêmica. A alfatriptasemia hereditária, um distúrbio autossômico dominante, manifesta-se com níveis séricos elevados de triptase (8 a 100 ng/mℓ), além de sinais e sintomas em múltiplos órgãos, incluindo rubor cutâneo, prurido e urticária vibratória, disautonomia com síndrome do intestino irritável, articulações hiperextensíveis, anafilaxia e/ou retenção da dentição primária. Outra síndrome autossômica dominante de urticária causada por vibração ou atrito resulta de mutação ativadora no receptor de adesão acoplado à proteína G E2.

Sabe-se que alguns casos de urticária crônica estão associados aos anticorpos IgG e IgM contra o FcεRI ou à IgE. É possível que a ativação do sistema complemento atue de modo sinérgico com a agregação de FcεRI para ativar preferencialmente os mastócitos na pele ou nas paredes dos vasos sanguíneos, onde expressam receptores de C5a e C3a, em oposição à maioria dos mastócitos no pulmão que carecem desses receptores. A anafilaxia autoimune mediada por progesterona – ou anafilaxia catamenial

– tende a ocorrer imediatamente antes da menstruação e pode responder a intervenções clínicas ou cirúrgicas que a evitam. Os mastócitos humanos também expressam o receptor IgG de baixa afinidade, FcγRIIa, que, quando agregado por imunocomplexos de IgG, é capaz de ativar os mastócitos, podendo contribuir para alguns episódios de anafilaxia.[16]

## Fisiopatologia

Os mastócitos participam tanto da imunidade adquirida quanto da imunidade inata, originam-se a partir de progenitores na medula óssea e completam seu desenvolvimento nos tecidos periféricos, principalmente sob a influência do fator de células-tronco – o ligante para o receptor de tirosinoquinase denominado Kit. Os mastócitos, que apresentam IgE específica de alergênio, são ativados por alergênios multivalentes, que se ligam à IgE e agregam FcεRI em sua superfície celular. Esse processo pode ser importante na defesa contra certos microrganismos, como helmintos, que desencadeiam uma resposta intensa da IgE, ou contra toxinas proteicas, que são destruídas por proteases dos mastócitos.[17] Os mastócitos expostos a interferona-gama são capazes de processar o antígeno e apresentá-lo às células T.[18] Continua havendo controvérsias sobre o fato de os mastócitos humanos terem ou não um papel importante e não redundante nesses processos biológicos e imunológicos. No entanto, sua função central na hipersensibilidade imediata é evidente.

Os mediadores liberados pelos mastócitos incluem mediadores pré-formados e armazenados em grânulos secretores. Alguns deles são preferencial ou exclusivamente produzidos por mastócitos, produtos lipídicos e proteicos recém-gerados, que não são biomarcadores seletivos dos mastócitos e incluem metabólitos do ácido araquidônico, além de uma variedade de citocinas e quimiocinas. A histamina – que é formada a partir da histidina pela histidina descarboxilase – é a única amina biogênica armazenada nos grânulos secretores dos mastócitos e basófilos humanos, porém ela é também produzida por outros tipos de células. A histamina liberada pelos mastócitos ou basófilos sofre difusão livre e interage com os

receptores $H_1$, $H_2$, $H_3$ e $H_4$. A ativação dos receptores $H_1$ encontrados nas células endoteliais, nas células musculares lisas e nos nervos sensitivos provoca contração da musculatura lisa brônquica e gastrintestinal, relaxamento do músculo liso vascular, aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares, vasoconstrição das artérias coronárias e prurido – sinais e sintomas frequentemente associados à anafilaxia sistêmica. No sistema nervoso central (SNC), o bloqueio dos receptores $H_1$ parece causar sonolência. Além de modular as respostas inflamatórias e vasculares, a estimulação dos receptores $H_2$ presentes nas células parietais gástricas pode aumentar a produção de ácido no estômago, levando ao desenvolvimento de doença ulcerosa péptica se houver elevação crônica dos níveis de histamina, como na mastocitose sistêmica. Os receptores $H_3$ são encontrados principalmente nas células do SNC. Os receptores $H_4$ – que são encontrados na maioria das células inflamatórias hematopoéticas – podem modular certos aspectos da inflamação, como o recrutamento dos eosinófilos e o prurido. A histamina, após ser secretada pelos mastócitos e basófilos, é rapidamente metabolizada em metil-histamina inativa e ácido metilimidazol acético.

A prostaglandina $D_2$ ($PGD_2$) – que é o principal produto do ácido araquidônico catalisado pela COX e secretado pelos mastócitos ativados – não é produzida pelos basófilos; além disso, liga-se aos receptores acoplados à proteína G, CRTH2 e DP. Tanto a COX1 quanto a COX2 estão envolvidas na produção de $PGD_2$ pelos mastócitos e são bloqueadas pelo ácido acetilsalicílico e por outros anti-inflamatórios não esteroides. O leucotrieno $C_4$ ($LTC_4$) é secretado pelos mastócitos e basófilos após sua formação a partir do ácido araquidônico e da glutationa 5-lipo-oxigenase, da proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase e da LTC sintase. A conversão em $LTD_4$ e $LTE_4$, que também são bioativos, ocorre no espaço extracelular. Esses leucotrienos sulfidopeptídicos se ligam aos receptores acoplados à proteína G de cisteinil leucotrieno 1 ($CysLT_1$) e $CysLT_2$. O $LTE_4$ pode ter afinidade seletiva pelo gpr99, receptor P2Y. Os leucotrienos sulfidopeptídicos diminuem a contratilidade cardíaca, bem como estimulam a broncoconstrição, a secreção de muco, o recrutamento dos eosinófilos, a permeabilidade vascular, a vasoconstrição das artérias coronárias e artérias periféricas, a vasodilatação das vênulas, além de uma resposta cutânea de

pápula e eritema em queimação. Os antagonistas $CysLT_1$ (montelucaste, zafirlucaste) – mas não de $CysLT_2$ – e um inibidor da 5-lipo-oxigenase (zileutona) estão atualmente disponíveis para pacientes com asma.

O fator de ativação das plaquetas (PAF) – gerado a partir da 2-liso-glicero-3-fosforilcolina pela introdução de um grupo acetila no carbono sn-2 do glicerol pela acetiltransferase – ativa as plaquetas, aumenta a vasodilatação e a permeabilidade vascular, assim como provoca constrição do músculo liso, causando broncospasmo. O PAF é produzido por mastócitos e basófilos, bem como por outros tipos de células. Na anafilaxia sistêmica grave induzida por alimentos, foram relatados níveis elevados de PAF e baixos níveis de PAF acetil-hidrolase circulante, que inativa o PAF pela remoção da acetila. A esfingosina-1-fosfato (S1P) – gerada a partir da esfingosina por esfingosina quinases em mastócitos ativados e em outros tipos de células – pode afetar a resposta vascular durante a anafilaxia sistêmica.

Os mastócitos constituem a principal fonte de heparina proteoglicano e certas proteases. Todos expressam α/β-triptases, assim como um subgrupo também expressa quinase, carboxipeptidase A3 de mastócito e catepsina G – como os neutrófilos e monócitos. Os mastócitos que só expressam triptases são denominados células $MC_T$, o principal tipo de mastócito nos pulmões, e os que também expressam as outras proteases são denominados células $MC_{TC}$, o principal tipo de mastócito na pele e nas paredes dos vasos sanguíneos, onde eles expressam CD88 (receptor de C5a), receptor de C3a e MRGPCR-X2. Os basófilos são relativamente deficientes nessas proteases, porém também expressam CD88.

As citocinas (fator de necrose tumoral α [TNF-α]; interleucina [IL]-4, -5, -6, -8, -13 e -16; fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF]; fator de crescimento dos fibroblastos básico [bFGF]; fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF]) e as quimiocinas (IL-8, proteína quimiotática de monócito 1, proteína inflamatória de monócito 1α) representam outra dimensão dos mediadores secretados pelos mastócitos e basófilos. Apesar de não serem seletivamente produzidos por essas células, seu potencial vasoativo e inflamatório pode afetar a gravidade, o caráter e a duração da anafilaxia.

## DIAGNÓSTICO

A anafilaxia sistêmica pode ser diagnosticada clinicamente em tempo real por critérios consensuais, delineados na Figura 238.1.[19] O início agudo e concomitante de sinais cutâneos de hipersensibilidade imediata, juntamente a hipotensão ou comprometimento respiratório na ausência aparente de exposição ao alergênio; o rápido início de sinais de hipersensibilidade envolvendo pelo menos dois órgãos entre os sistemas cutâneo, digestório, respiratório e circulatório após exposição a um alergênio provável; ou o rápido início de hipotensão após exposição a um alergênio conhecido pode ser utilizado para estabelecer o diagnóstico de anafilaxia sistêmica. A IgE antígeno-específica, que indica sensibilização, é medida com precisão no laboratório ou por testes cutâneos. A realização desses testes deve aguardar pelo menos 2 semanas após o evento anafilático a fim de evitar a obtenção de resultados falso-negativos. A sensibilização à IgE é necessária, mas não o suficiente para o diagnóstico de doença alérgica, visto que muitos indivíduos sensibilizados a um aeroalergênio – particularmente na presença de baixo nível de IgE antígeno-específica – não apresentam sintomas quando expostos. Quando a alergia alimentar é suspeita, mas não confirmada pelo teste de IgE, podem ser efetuadas provocações orais com alimentos, utilizando protocolos para minimizar o risco de anafilaxia sistêmica grave.[19b] As reações alérgicas a alimentos que envolvem a IgE devem ser diferenciadas de uma variedade de outros tipos de reações adversas, incluindo intolerância à lactose (devido à deficiência de lactase), enterocolite induzida por alimentos (respostas das células T ao leite de vaca, soja ou grãos) e doença celíaca (resposta das células T ao glúten presente no trigo e em outros grãos).

Um aumento do nível de triptase (acima do valor basal) em amostra de soro da fase aguda – que apresenta um pico 30 a 90 minutos após o aparecimento de sinais ou sintomas de anafilaxia e, em seguida, declina com uma meia-vida de cerca de 2 horas – indica a ocorrência de ativação mastocitária. Um aumento do nível de triptase em amostra de soro de fase aguda (coletada 30 min a 4 horas após o início clínico) de pelo menos 2 + 1,2 × o nível sérico basal (coletado antes do início ou pelo menos 24 horas após a resolução de todos os sinais e sintomas clínicos) é considerado clinicamente significativo. A elevação da magnitude tem uma correlação

com a gravidade clínica – isto é, hipotensão – na anafilaxia experimental mediada por picada de inseto. Embora um aumento do nível sérico total de triptase seja bastante específico de anafilaxia, a sensibilidade é baixa para a detecção de anafilaxia desencadeada pela ingestão de alimentos ou, em geral, se a gravidade anafilática for modesta (sem hipotensão) ou local (edema de laringe) – ou se a amostra de fase aguda foi coletada fora do tempo ideal. Se há existência de vias anafiláticas dependentes de IgE que não envolvem a ativação dos mastócitos, mas, em vez disso, envolvem a ativação de basófilos, isso é desconhecido. Entretanto, ela tem sido considerada para a anafilaxia desencadeada pela ingestão de alergênios alimentares. Os níveis séricos basais de triptase são estáveis em indivíduos saudáveis, refletindo fatores genéticos, em vez de ambientais, bem como variam de 1 a 11 ng/mℓ. São observados níveis basais acima de 20 ng/mℓ na maioria dos pacientes com mastocitose sistêmica (ver Capítulo 240), representando um critério menor para esse diagnóstico, assim como níveis acima de 8 ng/mℓ em todos os pacientes diagnosticados até hoje com alfatriptasemia hereditária. Os níveis basais elevados de triptase também parecem aumentar o risco para episódios espontâneos ou deflagrados por picada de inseto de anafilaxia sistêmica, provavelmente devido à maior prevalência de um distúrbio de mastócitos clonais, com mutação ativadora de c-kit ou um aumento do número de cópias do gene que codifica a alfatriptase.[19c]

A histamina plasmática, em virtude de seu rápido metabolismo, não é tão prática quanto a triptase sérica ou plasmática na detecção de anafilaxia. No entanto, os níveis urinários de N-metil-histamina também são capazes de refletir os níveis globais de histamina liberada, acumulando-se na urina durante a anafilaxia e permanecendo armazenada na bexiga até a micção. Todavia, os níveis são afetados por alimentos ingeridos que contêm histamina, por bactérias da mucosa produtoras de histamina e pela variabilidade do metabolismo da histamina. A prostaglandina $D_2$ ($PGD_2$) e o leucotrieno $C_4$ ($LTC_4$) – mediadores do ácido araquidônico que são sintetizados por vários tipos de células, incluindo os mastócitos ativados – são rapidamente metabolizados a PGF2α e $LTE_4$, respectivamente, e os níveis urinários ou séricos desses metabólitos podem estar elevados na urina formada durante a anafilaxia.

Os baixos níveis séricos de fator de ativação das plaquetas (PAF) acetil-hidrolase – que metaboliza o PAF – e da enzima conversora de angiotensina (ECA) – que metaboliza a bradicinina – foram associados à anafilaxia sistêmica mais grave induzida por alimentos. Ainda não foi determinado se o metabolismo lento do PAF e da bradicinina poderia permitir que esses mediadores desempenhassem uma função nessas reações, assim como se terapias específicas para mediadores fossem clinicamente úteis nessas reações.

## Diagnóstico diferencial

A anafilaxia deve ser distinguida de uma variedade de distúrbios com apresentações superpostas. A síncope vasovagal provoca diaforese, náuseas, hipotensão e bradicardia, porém sem urticária e taquicardia. Os distúrbios que apresentam rubor podem ser benignos e não relacionados à anafilaxia ou podem constituir manifestação de condições patológicas, como: síndrome carcinoide (que normalmente não está associada à urticária e à hipotensão profunda), feocromocitoma (que causa episódios de hipertensão) ou VIPomas (que provocam rubor facial e diarreia volumosa com hipopotassemia, porém sem episódios de hipotensão nem urticária). Os ataques de pânico e a disfunção das pregas vocais podem representar um desafio para sua diferenciação da anafilaxia, particularmente baseando-se apenas na anamnese; entretanto, eles precisam ser considerados. Os episódios agudos de angioedema causados pela deficiência do inibidor de C1 esterase não estão associados ao prurido nem à urticária, evoluem mais lentamente e persistem por mais tempo do que os episódios de anafilaxia. Devido à ativação do complemento ou à ativação do sistema de contato, pode ocorrer choque com a produção de anafilatoxinas do complemento, levando à geração de bradicinina, sem envolver a ativação dos mastócitos. A escombroidose ocorre 5 a 60 minutos após a ingestão de histamina, normalmente presente em peixes inadequadamente armazenados, e manifesta-se com rubor, palpitações, cefaleia e sintomas gastrintestinais. O distúrbio dura várias horas, mas tanto sua duração quanto sua gravidade dependem da quantidade de histamina ingerida. Em geral, ele responde a anti-histamínicos dos receptores $H_1$ e $H_2$, no entanto, em certas ocasiões, exige a administração de epinefrina e hidratação intravenosa. A doença do

soro, várias síndromes de ativação celular, o choque séptico mediado por endotoxina e as síndromes de choque tóxico mediado por superantígenos se manifestam com febre, que não é característica da anafilaxia em si. Além disso, é necessário considerar a hipoglicemia, as crises convulsivas e os eventos pulmonares ou cardíacos primários. Em alguns casos, a anafilaxia sistêmica pode provocar outro distúrbio, por exemplo, infarto do miocárdio, com níveis elevados de triptase e troponina em soro de fase aguda.

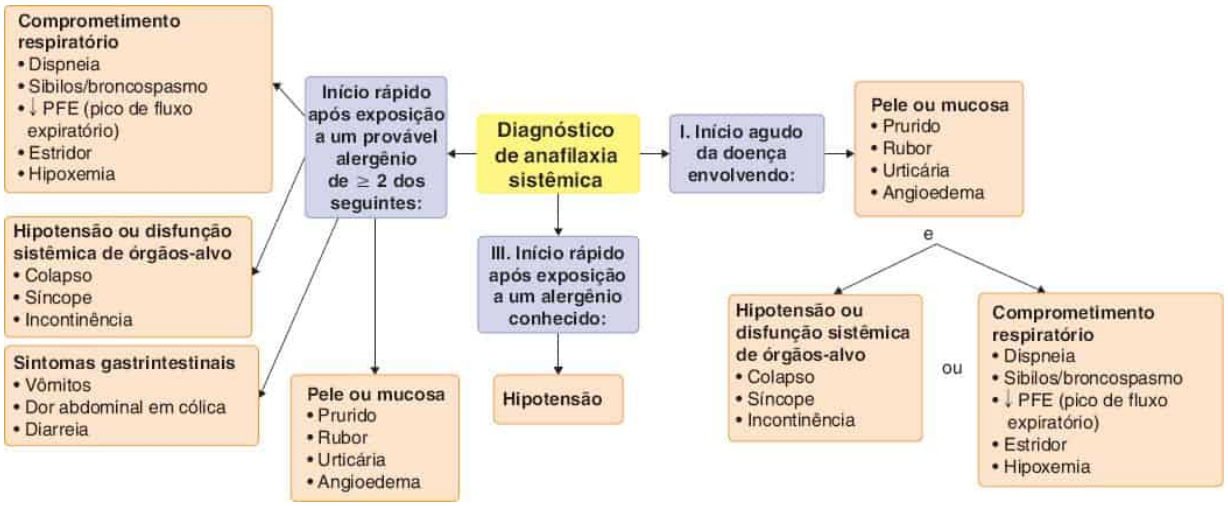


**FIGURA 238.1 Diagnóstico clínico da anafilaxia sistêmica.** O início agudo de anafilaxia sistêmica na ausência aparente de exposição a alergênio significa que os sinais e os sintomas, uma vez iniciados, desenvolvem-se em questão de minutos a 1 hora, enquanto o início rápido após exposição a um alergênio provável ou conhecido significa que esses sinais e sintomas começam a ocorrer em poucos minutos a várias horas após essa exposição. (De Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report–second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391-397.)

A mastocitose sistêmica (ver Capítulo 240) e a alfatriptasemia hereditária são condições importantes a considerar no contexto da

anafilaxia.[20] Em adultos com mastocitose, a mutação ativadora somática no gene de Kit nos progenitores dos mastócitos resulta em acúmulo mastocitário, particularmente na medula óssea e na pele, aumentando o risco de anafilaxia. A alfatriptasemia hereditária é um distúrbio autossômico dominante associado a um aumento no número de cópias de *TPSAB1* quando esse gene codifica a alfatriptase. Ambos os distúrbios podem ser diagnosticados com precisão por meio de testes genéticos específicos e podem se apresentar com anafilaxia sistêmica – principalmente quando espontânea ou induzida pela picada de inseto. Os exames complementares para mastocitose sistêmica são discutidos de maneira detalhada no Capítulo 240.

## TRATAMENTO

### Agudo

Os desfechos fatais na anafilaxia resultam principalmente de constrição das vias respiratórias ou de hipotensão. Logo, o tratamento agudo da anafilaxia sistêmica exige uma avaliação da perviedade das vias respiratórias, da pressão arterial e do estado hemodinâmico (Figura 238.2).[20b] Pode haver necessidade de intubação, traqueostomia, expansores de volume ou vasopressores. Os pacientes que apresentam quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão devem ser imediatamente colocados em posição de decúbito com os membros inferiores ligeiramente elevados, o que pode prevenir a progressão ao choque anafilático ou ao que foi denominado *síndrome do ventrículo vazio* em exames *post mortem* – visto que quase todas as mortes por anafilaxia e hipotensão são precedidas de síncope, que ocorre na posição sentada ou ortostática. A epinefrina administrada por via intramuscular na coxa (0,2 a 0,5 mg em adultos e 0,01 mg/kg até 0,3 mg, em crianças, com dose repetida a cada 5 a 30 minutos, quando indicado) constitui o fármaco mais efetivo – e quanto mais precocemente for administrada durante o curso de uma reação anafilática, melhor o resultado. Como alternativa, pode-se

considerar a administração intravenosa calibrada de uma solução de epinefrina (solução de 1 mg/100 mℓ, começando com 30 a 100 mℓ/h), titulada para a menor velocidade efetiva de infusão. A epinefrina relaxa o músculo liso dos brônquios, bem como melhora o tônus e a permeabilidade vasculares, contrabalançando, assim, o broncospasmo, a hipotensão e o edema tecidual. Mesmo que não haja nenhuma contraindicação absoluta para seu uso no tratamento da anafilaxia sistêmica, os benefícios da epinefrina precisam ser avaliados em relação às suas desvantagens em indivíduos idosos e pacientes com: doença vascular encefálica ou da artéria coronária, hipertensão, diabetes melito, hipertireoidismo, miocardiopatia ou glaucoma de ângulo fechado – nos quais pode haver precipitação de eventos adversos, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou edema pulmonar. Ademais, os pacientes em uso de um betabloqueador, particularmente quando não seletivo, podem ser resistentes à epinefrina; nesse caso, pode-se administrar glucagon (1 mg por via intravenosa [IV] ou 1 a 5 mg/h IV) ou vasopressina (5 a 40 UI IV). O oxigênio deve ser administrado por cânula nasal. Os broncodilatadores inalados podem aliviar o broncospasmo; além disso, a administração parenteral de anti-histamínicos dos receptores $H_1$ (difenidramina, 1 a 2 mg/kg, até 50 mg) e dos receptores $H_2$ (ranitidina, 300 mg IV, durante 5 minutos) pode evitar a progressão da urticária e do prurido, porém não é provável que revertam a hipotensão ou o edema tecidual. Não há evidências para respaldar o uso de glicocorticoides no tratamento da anafilaxia e, no serviço de emergência, esses fármacos não parecem afetar a taxa de recidiva.[A1]

## PREVENÇÃO

Os pacientes que já tiveram uma reação anafilática correm maior risco de sofrer outro episódio. Esses indivíduos devem utilizar uma pulseira de alerta médica, carregar um autoinjetor de epinefrina e devem ser instruídos sobre seu uso. Recomenda-se evitar o uso de betabloqueadores não

específicos e inibidores da ECA, visto que eles podem piorar a gravidade de um episódio de anafilaxia; ademais, os betabloqueadores podem interferir no tratamento com epinefrina. Em indivíduos com anafilaxia recorrente, o uso profilático de anti-histamínicos dos receptores $H_1$ e $H_2$ é benéfico. Teoricamente, um antagonista dos leucotrienos e um inibidor da ciclo-oxigenase devem proporcionar um benefício profilático adicional. Deve-se considerar o uso de ciclosporina A (≤ 5 mg/kg/dia) nos casos difíceis de anafilaxia recorrente, em virtude de sua capacidade de inibir a ativação dos mastócitos (p. ex., na urticária crônica).[21] Foi relatada a utilidade do omalizumabe, que neutraliza a IgE livre, no controle da urticária, anafilaxia e reações à imunoterapia em pacientes com mastocitose, porém esse fármaco atualmente só está aprovado pela FDA para casos inadequadamente controlados de asma ou urticária crônica. Os glicocorticoides não inibem a ativação dos mastócitos *in vitro* nem as respostas de pápula/eritema imediatas a testes cutâneos de alergênios *in vivo*; além disso, o possível benefício em pacientes selecionados com a anafilaxia recorrente não tem base científica.

As síndromes anafiláticas específicas apresentam considerações singulares. Palforzia® (imunoterapia oral derivada de amendoim na dose diária de 300 mg) é aprovada pela FDA para casos de alergia a amendoim com base em dados que mostram sua capacidade de tornar crianças e adolescentes tolerantes a pelo menos 600 mg de amendoim.[A2] Contudo, induzem eventos adversos cutâneos, respiratórios e gastrintestinal. Assim, a tomada de decisão quanto a sua prescrição tem de ser individualizada. A terapia anti-IgE (omalizumabe; ver no Capítulo 81 a posologia baseada no peso corporal e nos níveis de IgE) em pessoas alérgicas a amendoim eleva o limiar de ingestão de amendoim necessária para provocar uma reação alérgica e reduz o risco de reações durante a imunoterapia oral, mas ainda não foi aprovada pela FDA para essas indicações.[A2b,A2c] A alergia ao veneno de insetos pode ser tratada com imunoterapia a veneno, que diminui drasticamente o risco de anafilaxia a futuras picadas.[A3] As reações a meios de contraste radiológicos podem ser evitadas ou atenuadas por meio da administração prévia de anti-histamínicos dos receptores $H_1$ e $H_2$. Os pacientes hipersensíveis à penicilina geralmente devem evitar os antibióticos betalactâmicos, todavia podem ser dessensibilizados se houver

necessidade premente de um antibiótico dessa classe (p. ex., penicilina no tratamento da neurossífilis). Contudo, a dessensibilização é temporária e, uma vez eliminado o medicamento, a sensibilidade tende a voltar. Todavia, a maioria das pessoas com história de alergia à penicilina ou à amoxicilina perde sua sensibilidade, o que pode ser determinado por testes cutâneos e teste provocativo oral. A anafilaxia catamenial pode responder ao análogo do hormônio de liberação das gonadotrofinas, à ooforectomia ou aos estrogênios conjugados. Os pacientes com mastocitose sistêmica, além das medidas farmacológicas profiláticas, devem evitar o uso de agonistas diretos dos mastócitos, como vancomicina e a maioria dos narcóticos, com exceção da fentanila. Os pacientes asmáticos com intolerância ao ácido acetilsalicílico e pólipos nasais podem ser dessensibilizados e colocados a uma dose diária para manter o estado de dessensibilização, resultando, assim, em melhor controle da asma, regressão dos pólipos e redução da hiposmia. Os indivíduos com alergia alimentar e ao látex devem evitar o agente desencadeante – embora dados sobre a alergia alimentar sustentem o uso de terapia de neutralização com anti-IgE ou imunoterapia oral para protegê-lo contra exposições inadvertidas a alergênios alimentares; ademais, a ingestão de amendoins por crianças com risco de desenvolver doença alérgica a amendoins pode prevenir o desenvolvimento de alergia na maioria delas.[A4] Pesquisas futuras deverão levar a intervenções terapêuticas mais efetivas para obtenção de uma tolerância clínica de maior duração.

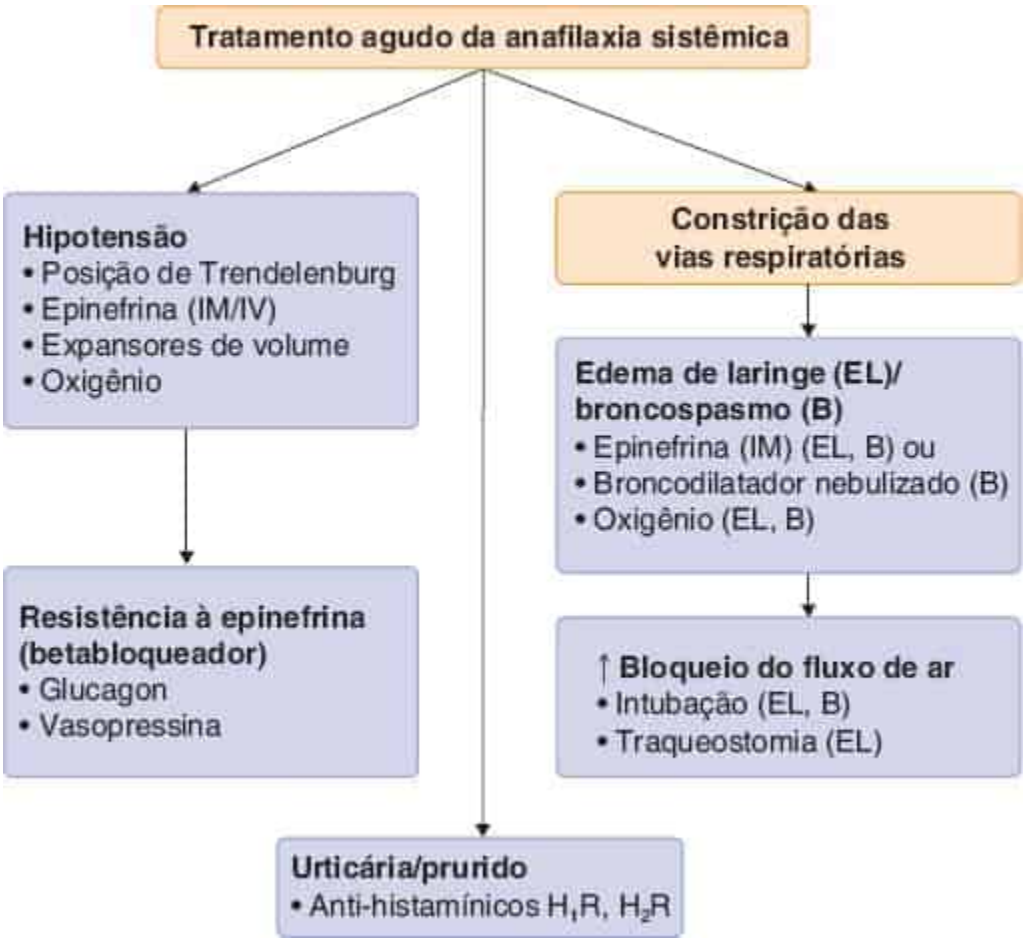


**FIGURA 238.2 Tratamento agudo da anafilaxia sistêmica.** B = broncospasmo; $H_1R$ = receptor de histamina $H_1$; $H_2R$ = receptor de histamina $H_2$; IM = intramuscular; EL = edema de laringe.

## NO FUTURO

As pesquisas contínuas deverão fornecer instrumentos diagnósticos mais precisos para definir diferentes vias de anafilaxia sistêmica, indicando os tipos de células e as vias bioquímicas envolvidas, revelando, desse modo, tratamentos mais apropriados. Haverá melhor compreensão dos preditores de risco anafilático. Em consequência, serão desenvolvidas intervenções que reduzam o risco – incluindo melhores esquemas de dessensibilização – e sejam capazes de reverter mais efetivamente os sinais e os sintomas desse distúrbio potencialmente fatal.

## Recomendações de grau A

A1. Grunau BE, Wiens MO, Rowe BH, et al. Emergency department corticosteroid use for allergy or anaphylaxis is not associated with decreased relapses. *Ann Emerg Med*. 2015;66:381-389.

A2. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 Oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2018;379:1991-2001.

A2b. Sampson HA, Leung DYM, Burks AW, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1309-1310.

A2c. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:873-881.

A3. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008838.

A4. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803-813.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:20.
2. Altman AM, Camargo CA Jr, Simons FE, et al. Anaphylaxis in America: a national physician survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:830-833.

2b. Poziomkowska-Gęsicka I, Kurek M. Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the anaphylaxis registry in West Pomerania Province in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1-16.

3. Hsu Blatman KS, Hepner DL. Current knowledge and management of hypersensitivity to perioperative drugs and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:587-592.
4. Alfaya Arias T, Soriano Gomis V, Soto Mera T, et al. Key issues in hymenoptera venom allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:19-31.
5. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a sever reaction in anaphylaxis: an analysis of data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73:1322-1330.
6. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2:1-14.
7. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58:138-144.
8. Jones SM, Burks AW. Food allergy. *N Engl J Med*. 2017;377:1168-1176.
9. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:283-288.
10. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:868-878.
11. Boyden SE, Desai A, Cruse G, et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*. 2016;374:656-663.
12. Gaudinski MR, Milner JD. Atopic dermatitis and allergic urticaria: cutaneous manifestations of immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:1-10.

13. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera allergy and mast cell activation syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:1-9.
14. Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:483-495.
15. Sabato V, Chovanec J, Faber M, et al. First identification of an inherited TPSAB1 quintuplication in a patient with clonal mast cell disease. *J Clin Immunol*. 2018;38:457-459.
16. Gillis CM, Jonsson F, Mancardi DA, et al. Mechanisms of anaphylaxis in human low-affinity IgG receptor locus knock-in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1253-1265.
17. Mukai K, Tsai M, Starkl P, et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol*. 2016;38:581-603.
18. Lotfi-Emran S, Ward BR, Le QT, et al. Human mast cells present antigen to autologous $CD4^+$ T Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:311-321.
19. Lieberman P, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:341-384.
19b. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, et al. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:71-80.
19c. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:622-632.
20. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res*. 2017;77:1261-1270.

20b Krishnaswamy G. Critical care management of the patient with anaphylaxis: a concise definitive review. Crit Care Med. 2021;49:838-857.

21. Seth S, Khan DA. The comparative safety of multiple alternative agents in refractory chronic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:165-170.

**Mulher de 35 anos com diagnóstico de neurossífilis evitou o uso de penicilinas durante 30 anos em razão de um episódio de anafilaxia à penicilina ocorrido no início da infância. Qual seria a melhor opção clínica?**

- A. Iniciar o tratamento com um tipo diferente de penicilina.
- B. Iniciar o tratamento com penicilina G.
- C. Efetuar um teste de alergia à penicilina e, se positivo, administrar pré-tratamento com anti-histamínicos $H_1R$ e $H_2R$ e iniciar o tratamento com penicilina G.
- D. Efetuar um teste de alergia à penicilina e, se positivo, administrar um pré-tratamento com glicocorticoide e anti-histamínicos $H_1R$ e $H_2R$; em seguida, iniciar o tratamento com penicilina G.
- E. Efetuar um teste de alergia à penicilina e, se positivo, proceder à dessensibilização da penicilina G e, em seguida, iniciar o tratamento com esse antibiótico.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos, que gosta de fazer caminhadas na Trilha dos Apalaches, em Virgínia e Carolina do Norte, janta às 20 horas e o cardápio consiste em coquetel de camarão, salada com nozes, prato principal com legumes, batatas e pernil de cordeiro, com duas taças de vinho tinto e, como sobremesa, fruta fresca com licor. Às 23 horas, ele se deita e às 2 horas da manhã, acorda com prurido e urgência fecal. Ao se dirigir ao banheiro, ele desmaia e cai. No serviço de emergência, apresenta hipotensão, taquicardia e urticária. O fator desencadeante mais provável desse evento é:**

- A. Contaminantes antibióticos na carne.
- B. Alergênios proteicos das nozes.
- C. Alergênio proteico de tropomiosina no camarão.
- D. Alergênios proteicos de banana.
- E. Carboidrato alfagal na carne.

Concluir questão

**A vancomicina, quando infundida com muita rapidez, provoca anafilaxia sistêmica ao ativar os mastócitos por meio de qual dos seguintes receptores?**

- A. FcγRIII.
- B. Receptor acoplado à proteína G relacionado a Mas X2.
- C. FcεRI.
- D. FcγRIIa.
- E. CD88 (C5aR).

Concluir questão

**A mastocitose, um distúrbio de mastócitos clonais que aumenta o risco de anafilaxia, deve ser suspeita se houver elevação dos níveis séricos basais de qual das seguintes opções (*i. e.*, soro obtido de um paciente quando estava assintomático durante pelo menos 24 horas)?**

- A. Bradicinina.
- B. Metanefrina.
- C. Triptase.
- D. Serotonina.

E. C5a.

Concluir questão

**Seu paciente de 25 anos teve anafilaxia desencadeada pela ingestão de ovos há 3 anos e apresentou teste positivo para alergia ao ovo. Embora a vacina influenza inativada tenha sido tolerada antes desse evento, nenhuma vacina foi administrada desde a reação desencadeada pelos ovos. Quando for a época da vacina influenza anual, qual o melhor conselho você deve dar ao seu paciente?**

A. A vacina influenza trivalente inativada é segura para pessoas com alergia ao ovo.

B. A vacina influenza trivalente inativada está contraindicada.

C. A dessensibilização ao ovo deverá tornar a vacina influenza trivalente inativada segura.

D. A vacina influenza trivalente inativada deve ser administrada após pré-tratamento com glicocorticosteroides e anti-histamínicos $H_1R$ e $H_2R$.

E. É obrigatório administrar uma vacina influenza recombinante.

Concluir questão

239

# ALERGIA A MEDICAMENTOS

LESLIE C. GRAMMER

## DEFINIÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAM) são reconhecidas como um importante problema de saúde pública, visto que elas resultam em morbidade e mortalidade. Uma RAM é definida pela Organização Mundial da Saúde como uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre em doses habitualmente prescritas para seres humanos. A definição farmacológica clássica das RAMs por Rawlins e Thompson as separa em dois tipos principais: as reações do tipo A, que são previsíveis e dependentes da dose; e as reações do tipo B, que são imprevisíveis e não dependem da dose. As reações do tipo B são responsáveis por 10 a 25% de todas as RAMs e incluem a alergia a medicamentos. O Comitê de Revisão de Nomenclatura da Organização Mundial da Saúde define a *alergia a medicamentos* como uma reação de hipersensibilidade para a qual um mecanismo imunológico definido, seja um processo mediado por células B (anticorpos) ou mediado por células T, é documentado. A maioria dos estudos epidemiológicos publicados refere-se às RAMs em geral, e não especificamente à alergia a medicamentos, visto que a demonstração dos mecanismos mediados por células B ou por células T específicos é frequentemente difícil, e o agente imunológico responsável pode ser um metabólito do medicamento.

## EPIDEMIOLOGIA

A alergia a medicamentos é responsável por mortalidade, morbidade e custos socioeconômicos significativos, que provavelmente são subestimados. Os dados atuais precisam ser avaliados com cuidado, visto

que eles envolvem diferentes populações, definições de RAM e alergia medicamentosa e metodologias, particularmente no que concerne à análise dos dados. O Boston Collaborative Drug Surveillance Program reuniu informações sobre todas as RAMs observadas em 4.031 pacientes hospitalizados durante um período de 6 meses. Foi relatada uma incidência de 6,1%, das quais 42% consistiram em reações graves; 1% dessas reações graves levou à morte do paciente. Utilizando um sistema de detecção automática em um hospital de Salt Lake City, foram identificadas 731 RAMs entre 36.653 pacientes internados. Convém ressaltar que apenas 12,3% desses casos foram relatados por médicos do hospital. Em uma metanálise de 33 estudos prospectivos realizados nos EUA, no período de 1966 a 1996, foi constatado que 15% dos pacientes hospitalizados apresentaram RAM e que a frequência de internação hospitalar relacionada com o uso de medicamentos variou de 3 a 6%. A maioria dos outros estudos subsequentes forneceu dados semelhantes. As informações epidemiológicas sobre alergias medicamentosas em indivíduos não hospitalizados e na população em geral são ainda mais limitadas e restritas principalmente a estudos de antibióticos.

Os médicos de atenção primária fazem, com frequência, o primeiro contato com um paciente não hospitalizado com suspeita de reação adversa a medicamento. Por conseguinte, eles desempenham um papel essencial na decisão de descartar o diagnóstico ou encaminhar o paciente para exames complementares. Ter uma abordagem diagnóstica estruturada para distinguir entre reações de hipersensibilidade e reações sem hipersensibilidade pode evitar reações que comportam risco à vida e, ao mesmo tempo, reduzir o sobrediagnóstico frequente de hipersensibilidade a medicamentos.[1]

## Fatores de risco

Foram identificados alguns fatores de risco no desenvolvimento da alergia medicamentosa. Determinados fármacos causam reações adversas mais comumente, enquanto outros são responsáveis por reações mais graves (Tabela 239.1). A dosagem e a via de administração de um medicamento também podem ser fatores de risco; a administração repetida e intermitente de um medicamento pode ser mais sensibilizante do que a terapia

ininterrupta. As substâncias que têm mais tendência a causar anafilaxia intraoperatória são agentes bloqueadores neuromusculares, antibióticos (particularmente betalactâmicos), látex e opioides.[2] A alergia a medicamentos é relatada, com mais frequência, em mulheres e em pacientes com infecção pelo HIV ou com reativação de alguns herpes-vírus. Alguns grupos étnicos parecem ser mais propensos a determinadas RAMs. Por exemplo, os americanos brancos correm maior risco de reações de hipersensibilidade ao abacavir, um inibidor da transcriptase reversa, do que outros grupos étnicos. Na alergia medicamentosa causada por inibidores da enzima conversora de angiotensina, os afro-americanos constituem a população mais vulnerável. Há indivíduos que apresentam hipersensibilidade a múltiplos medicamentos (HMM), uma síndrome que ocorre em consequência da estimulação excessiva das células T e que se caracteriza por reações de hipersensibilidade prolongadas a diversos medicamentos.[3] Quanto ao mecanismo envolvido, deve-se assinalar que a ativação das células T caracterizada pela expressão de $PD1^+/CD38^+$ nos linfócitos T $CD4^+$ pode ser encontrada na circulação de pacientes com HMM durante muitos anos.

| Tabela 239.1 | Medicamentos frequentemente implicados em reações alérgicas a medicamentos. |
|---|---|
| Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides | |
| Agentes anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina) | |
| Agentes biológicos (anticorpos monoclonais, como antifator de necrose tumoral e outros produtos proteicos de DNA recombinante) | |
| Agentes quimioterápicos (platina, doxorrubicina, taxanos) | |
| Alopurinol | |
| Antibióticos (betalactâmicos, sulfas, nitrofuranos) | |
| Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) | |
| Antipsicóticos | |

Antissoros (antitoxinas, antivirais)

Bloqueadores neuromusculares (rocurônio, succinilcolina)

Enzimas (l-asparaginase, estreptoquinase, quimopapaína)

Fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina)

Fármacos antituberculose (isoniazida, rifampicina)

Meios de contraste radiológicos

Opioides

Vacinas (proteína do ovo, gelatina)

Nos EUA, cerca de 10% dos indivíduos que procuram assistência médica apresentam histórico de alergia à penicilina.[4] Entretanto, se forem testados com um painel apropriado de testes cutâneos,[4b] menos de 10% desses indivíduos seriam considerados portadores de hipersensibilidade à penicilina.[4c,4d] Os relatos excessivos de alergia à penicilina representam um considerável obstáculo no gerenciamento dos agentes antimicrobianos, com implicações importantes, incluindo maior resistência a antimicrobianos, aumento do custo dos cuidados e maior tempo de internação.[5,5b] Os indivíduos com histórico positivo e resultados negativos dos testes cutâneos toleram os antibióticos do tipo penicilina tão bem quanto a população geral com histórico negativo; além disso, existe uma taxa muito baixa de ressensibilização.

## BIOPATOLOGIA

As reações de hipersensibilidade a fármacos podem ser classificadas de acordo com o tipo de reação imunológica.[5c] A resposta imunológica a qualquer antígeno pode ser diversa, e a reação resultante pode ser complexa; os medicamentos não constituem uma exceção. A Tabela 239.1 fornece uma lista dos medicamentos que causam alergia significativa mais frequentemente.

Em sua maioria, os agentes farmacológicos são estruturas simples, com massa molecular inferior a 1.000 Da. Sozinhos, são incapazes de induzir respostas imunológicas de hipersensibilidade. Entretanto, a maioria desses

medicamentos tem a capacidade de se ligar de maneira covalente a proteínas, formando complexos hapteno-carreador, em que o agente de baixo peso molecular atua como hapteno e a proteína como carreador. Os complexos hapteno-carreador podem induzir respostas imunológicas, cuja maior parte é dirigida contra o hapteno. Além dos medicamentos de baixo peso molecular que atuam como haptenos, há evidências de que eles podem ativar receptores imunes por meio de sua ligação direta a eles.[6]

A penicilina é um exemplo bem conhecido de agente de baixo peso molecular. A benzilpenicilina tem massa molecular de aproximadamente 300 Da e é metabolizada em um hapteno peniciloil. O componente peniciloil, que constitui cerca de 95% de todos os metabólitos da penicilina, é referido como determinante principal, visto que é o principal metabólito em termos de quantidade. Ele tem sido conjugado com poli-D-lisina para formar a peniciloil-polilisina, que agora está disponível comercialmente como Pre-Pen® (ALK-Abelló, Round Rock, TX) para teste cutâneo. Os outros 5% dos metabólitos da penicilina são designados como determinantes menores. Embora estejam presentes em menores quantidades, esses determinantes causam, na verdade, a maioria das reações anafiláticas de tipo imediato, enquanto o determinante principal está associado a reações mais tardias e menos graves. Os reagentes de determinantes menores nunca foram comercializados nos EUA. O teste cutâneo para penicilina não é amplamente utilizado por médicos dos EUA; anualmente, são vendidas apenas 40.000 doses do determinante principal.

Diferentemente dos fármacos simples de baixo peso molecular, os agentes terapêuticos que consistem em proteínas com massa molecular superior a 5.000 Da podem ser reconhecidos pelo sistema imune humano e resultar em sensibilização e reações de hipersensibilidade em caso de exposição subsequente. Como essas proteínas são antígenos completos, elas podem ser utilizadas como reagentes em testes cutâneos ou como antígenos ou alergênios em ensaios *in vitro*. Entre os reagentes proteicos terapêuticos capazes de causar hipersensibilidade, destacam-se a globulina antitimócito (de coelho ou equina), a estreptoquinase, o látex e determinadas vacinas, como toxoide tetânico. Os agentes biológicos, incluindo os anticorpos monoclonais, constituem causas cada vez mais reconhecidas de hipersensibilidade a medicamentos. Conforme previsto, os anticorpos

murinos são mais imunogênicos, seguidos dos anticorpos monoclonais quiméricos e, em seguida, humanizados. Inesperadamente, diversas proteínas recombinantes humanas, incluindo a insulina e anticorpos monoclonais totalmente humanizados, podem causar reações de hipersensibilidade. Além das reações de hipersensibilidade, agentes biológicos, como anticorpos monoclonais, podem causar outras reações imunológicas (ver Capítulo 33). Uma dessas reações é a *síndrome de liberação de citocinas,* na qual níveis elevados de citocinas resultam em sintomas sistêmicos, incluindo febre, artralgia e extravasamento capilar; a interleucina-2 é o agente biológico com o qual essa síndrome foi descrita originalmente. O desequilíbrio imune representa outra reação imunológica, exemplificada pela terapia com antifator de necrose tumoral, que resulta em desregulação imune, com aumento da suscetibilidade à infecção ou autoimunidade.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da alergia a medicamentos frequentemente incluem um componente dermatológico (ver Capítulo 411). De acordo com as estimativas, 80 a 90% das alergias medicamentosas resultam em uma das seguintes manifestações cutâneas: erupção exantemática ou morbiliforme; urticária e/ou angioedema; dermatite de contato; erupção medicamentosa fixa; erupção semelhante ao eritema multiforme; ou fotossensibilidade.[7] As reações cutâneas adversas graves[8,9] são, em geral, induzidas por medicamentos e abrangem: as condições de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;[10] reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também conhecida como síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos; e pustulose exantemática generalizada aguda. A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), também denominada síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamento, normalmente se manifesta com exantema maculopapular (ver Capítulo 411), febre e nível elevado de alanina aminotransferase; cerca de 75% dos casos de DRESS estão relacionados a medicamentos anticonvulsivantes.[11] Essas condições, apesar de sua raridade, provocam morbidade significativa e até mesmo mortalidade, razão pela qual é

importante que o médico reconheça imediatamente reações adversas cutâneas graves e suspenda os medicamentos implicados. Algumas características das reações adversas cutâneas graves que as diferenciam de reações cutâneas não graves incluem o comprometimento de outros órgãos (p. ex., fígado, rins); febre; eosinofilia; comprometimento das mucosas; e lesões dolorosas, bolhosas ou pustulosas.[12]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de alergia medicamentosa pode ser simples se um paciente iniciou recentemente um tratamento com um único agente que reconhecidamente causa hipersensibilidade, como um antibiótico betalactâmico. Por outro lado, no paciente hospitalizado, em quem múltiplos medicamentos são iniciados e interrompidos, a identificação do medicamento agressor pode ser difícil, exigindo uma anamnese completa e detalhada, juntamente com exame físico. Exige também manifestações clínicas compatíveis e relações temporais. Os exames *in vitro* raramente são úteis do ponto de vista clínico. Os testes *in vivo,* como os testes cutâneos e doses provocativas, podem ser indicados em algumas situações.

### Diagnóstico diferencial

Para distinguir a alergia medicamentosa de outras RAM, vários critérios são úteis. As reações alérgicas ocorrem em uma fração muito pequena de indivíduos que recebem o medicamento, e elas não podem ser previstas. Os efeitos clínicos observados não se assemelham às ações farmacológicas conhecidas do medicamento. Na ausência de exposição prévia ao fármaco, os sintomas alérgicos ou de hipersensibilidade raramente aparecem antes de 1 semana de terapia contínua. Em geral, os medicamentos utilizados de maneira consistente durante vários meses ou mais raramente são os responsáveis.

Com frequência, a alergia medicamentosa assemelha-se a outras reações alérgicas ou de hipersensibilidade, como anafilaxia, urticária e reações semelhantes à doença do soro. Embora a maioria das reações medicamentosas tenha manifestações cutâneas, algumas acometem apenas outros sistemas de órgãos, produzindo, por exemplo, infiltrados pulmonares

com eosinofilia, hepatite e nefrite intersticial aguda. A Tabela 239.2 fornece uma lista de medicamentos que causam reações em órgãos específicos. Foram identificados anticorpos específicos contra fármacos ou receptores de células T que reagem com os medicamentos suspeitos ou seus metabólitos relevantes. À semelhança das RAMs em geral, a reação frequentemente desaparece após a interrupção do medicamento. Entretanto, uma reação de hipersensibilidade pode persistir ou até mesmo se intensificar em virtude da formação de metabólitos do fármaco, que atuam como haptenos e ligam-se a proteínas carreadoras, como a albumina sérica humana.

## TRATAMENTO

### Tratamentos baseados em evidências

Existe uma escassez de informações baseadas em evidências sobre a alergia medicamentosa, uma doença que geralmente é iatrogênica.[13] Um estudo avaliou pacientes com HIV que anteriormente tiveram reação adversa ao cotrimoxazol; foi concluído que a dessensibilização resultou em menos reações adversas e menos interrupções do tratamento em pacientes com histórico de hipersensibilidade leve ou moderada. Um segundo estudo, que avaliou o tratamento da necrólise epidérmica tóxica, concluiu que não existem ensaios clínicos controlados e randomizados das terapias mais comumente utilizadas (*i. e.*, esteroides sistêmicos, ciclosporina, imunoglobulina intravenosa).

Existem diretrizes clínicas publicadas para o manejo das reações de hipersensibilidade relacionadas com infusões, causadas pela administração de quimioterapia ou terapia biológica. Essas diretrizes foram desenvolvidas como parte de uma iniciativa de melhora do desempenho e levaram a uma abordagem padronizada do manejo e relato das RAMs.

| Tabela | Reações em órgãos específicos e |
|---|---|

| 239.2 | medicamentos envolvidos. |
|---|---|
| **REAÇÃO** | **MEDICAMENTO E/OU SUBSTÂNCIA ENVOLVIDOS** |
| **MANIFESTAÇÕES PULMONARES** | |
| Infiltrados pulmonares com eosinofilia | Minociclina, nitrofurantoína |
| Pneumonite e fibrose | Bleomicina, amiodarona |
| Edema pulmonar não cardiogênico | Hidroclorotiazida, cocaína, heroína, metadona |
| **MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES** | |
| Lúpus induzido por fármacos | Hidralazina, procainamida |
| **CITOPENIAS IMUNES INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS** | |
| Trombocitopenia | Quinidina, sais de ouro, sulfonamidas, heparina |
| Anemia hemolítica | Penicilina, metildopa |
| Agranulocitose | Sulfonamidas, propiltiouracila, quinidina, procainamida, fenitoína |
| **MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS** | |
| Colestase | Ácido aminossalicílico, dapsona |
| Dano hepatocelular | Fenotiazinas, |

| | |
|---|---|
| | eritromicina |
| Padrão misto | Halotano, isoniazida, diclofenaco |
| | Fenitoína, sulfonamidas |
| **MANIFESTAÇÕES RENAIS** | |
| Síndrome nefrótica | Sais de ouro, captopril, AINEs, penicilamina |
| Nefrite intersticial aguda | Antibióticos betalactâmicos, AINEs, sulfonamidas |
| **MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA LINFOIDE** | |
| Pseudolinfoma | Fenitoína, lamotrigina |
| Síndrome semelhante à mononucleose infecciosa | Ácido aminossalicílico, dapsona |
| **MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS** | Sulfonamidas, antibióticos betalactâmicos |
| **MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS** | |
| Neurite periférica | Colchicina, nitrofurantoína, sulfonamidas |

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

## PREVENÇÃO

Embora o desfecho das RAMs seja, em geral, favorável, a prevenção é a meta óbvia. O médico só deve prescrever medicações quando clinicamente apropriadas e, se possível, deve evitar medicamentos reconhecidos pela sua

capacidade de desencadear reações de hipersensibilidade significativas (ver Tabela 239.1). Antes de iniciar um medicamento, o paciente deve ser indagado acerca de RAMs anteriores ao mesmo medicamento ou a outros medicamentos farmacologicamente relacionados. Quando apropriado, a administração oral é provavelmente preferível à administração parenteral; a anafilaxia é menos provável, assim como a sensibilização. Dispõe-se de protocolos para testes cutâneos a antissoros estranhos e para o manejo das reações de hipersensibilidade a medicamentos (p. ex., pré-medicação, dose de teste, dessensibilização).[14] A Figura 239.1 fornece um algoritmo geral.

O risco de reação anafilática a um medicamento, como a penicilina, é uma função de história de início, gravidade e proximidade (Tabela 239.3). Se o indivíduo sofreu uma reação imediata, de início rápido, que envolveu sinais ou sintomas potencialmente fatais e cuja ocorrência foi relativamente recente, ele corre alto risco de reação anafilática grave com uma exposição subsequente.

Mesmo com um resultado negativo do teste cutâneo Pre-Pen®, um paciente pode ter reatividade contra determinantes menores; por conseguinte, a abordagem a um paciente que necessita de um antibiótico betalactâmico depende do risco, conforme relacionado na Tabela 239.3. Os riscos e os benefícios devem ser discutidos e documentados detalhadamente. Em um indivíduo de alto risco, pode-se administrar com cautela uma dose de teste. Caso ocorra uma reação, pode-se considerar a dessensibilização se os riscos clínicos e os benefícios forem justificados.

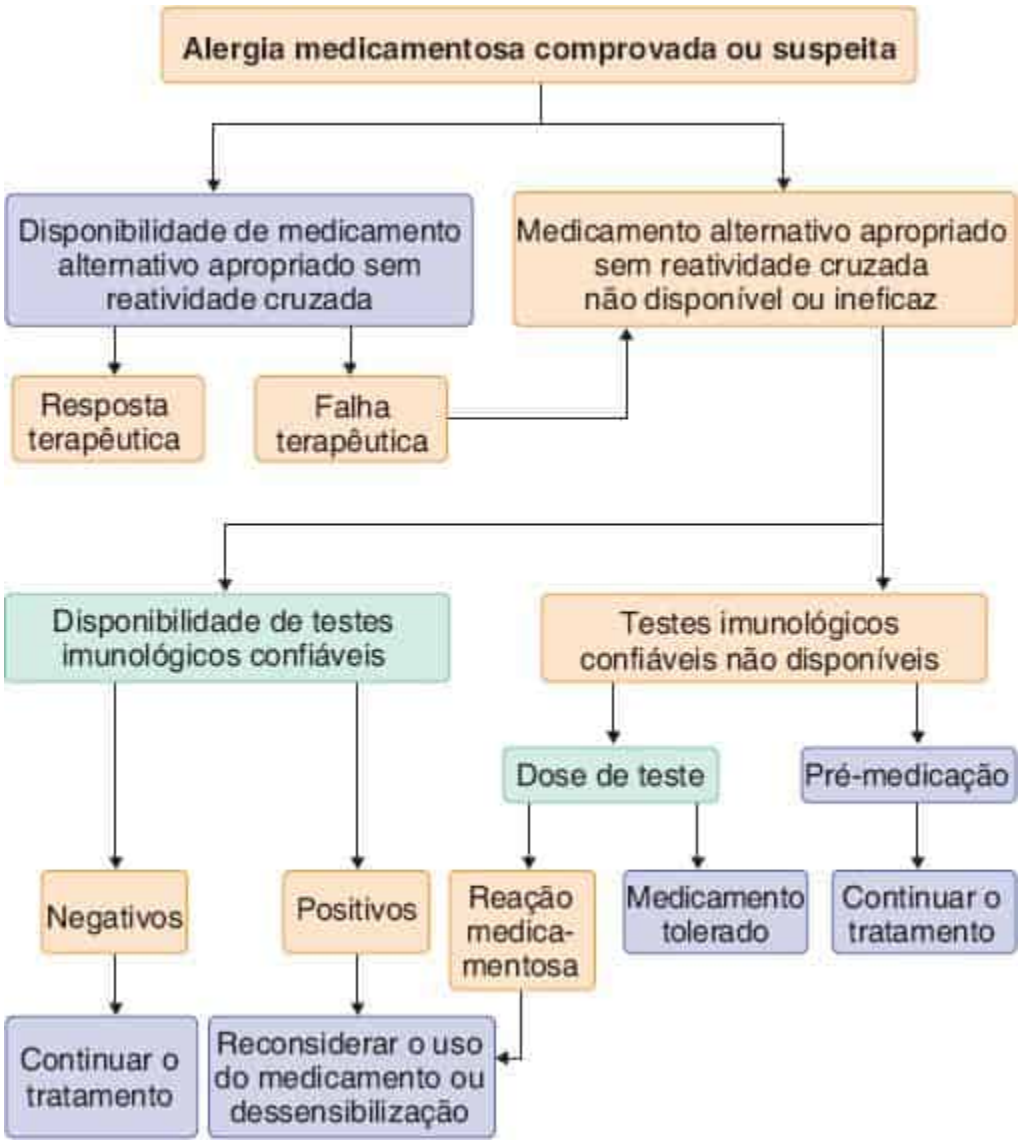


**FIGURA 239.1 Diretrizes para o tratamento de pacientes com histórico de alergia medicamentosa.** Em pacientes com suspeita ou diagnóstico de alergia a medicamentos, a primeira opção consiste em administrar um medicamento adequado sem reação cruzada. Se esse medicamento não estiver disponível, ou se o paciente não responder a ele, a avaliação complementar baseia-se na disponibilidade de um teste imunológico confiável para detectar a hipersensibilidade ao fármaco.

**Tabela** **Risco de reação anafilática à penicilina ou a**

| 239.3 | outros agentes farmacoterapêuticos. | |
|---|---|---|
| **FATOR** | **BAIXO RISCO** | **ALTO RISCO** |
| Início da reação anterior | > 24 h | < 30 min |
| Sinais e sintomas de reação anterior | Erupção morbiliforme<br>Urticária isoladamente | Sintomas que comportam risco à vida: hipotensão, angioedema das vias respiratórias superiores, broncospasmo |
| Tempo decorrido desde a reação anterior | > 20 anos | < 1 ano |

## PROGNÓSTICO

Muitas alergias a medicamentos envolvem erupções cutâneas, que são autolimitadas e desaparecem pouco depois da interrupção do agente desencadeador. Entretanto, ocorrem reações graves e que comportam risco à vida em aproximadamente 1 em cada 1.000 internados. As reações adversas cutâneas graves têm tendência particular a causar morbidade e mortalidade. Em 1998, a taxa de mortalidade de pacientes do Medicare hospitalizados foi 20% maior que a taxa de mortalidade de indivíduos que apresentaram RAM. A proporção de RAMs que consistiram em reações alérgicas não foi determinada nesse estudo, mas pode ser estimada em cerca de um quinto dos pacientes.

Ocorre resolução da maioria das reações medicamentosas; entretanto, podem ser observadas recidivas vários dias ou semanas após a interrupção do medicamento desencadeador, particularmente no caso de carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, sulfassalazina, alopurinol e agentes antivirais. Nesses casos, os corticosteroides podem ser benéficos.[15]

O choque anafilático é uma das reações mais graves associadas à alergia medicamentosa (ver Capítulo 238).[16] Em geral, o choque anafilático é mediado pela imunoglobulina E (IgE), mas pode ocorrer com reações não mediadas por IgE a determinados medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroides ou meios de contraste radiológicos. Nos EUA, estima-se que cerca de 1.500 pessoas morram anualmente em decorrência de anafilaxia por medicamentos. No Reino Unido, os medicamentos constituem a principal causa de anafilaxias fatais.

## NO FUTURO

A farmacogenômica será um importante método de identificação de indivíduos com risco de apresentar uma reação alérgica significativa a determinado medicamento.[17] A genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) pode identificar indivíduos que correm risco aumentado de hipersensibilidade a medicamentos. Por exemplo, os indivíduos com HLA-B*5701 correm maior risco de reação de hipersensibilidade medicamentosa ao abacavir, um inibidor da transcriptase do HIV. Reações adversas cutâneas graves ao alopurinol estão altamente associadas ao marcador genético HLA-B*5801. Em pacientes de ascendência asiática, o HLA-B*1508 está altamente associado ao desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson se a carbamazepina for prescrita. Ainda não se sabe por que essa variante genética não constitui um fator de risco em pacientes de ascendência africana ou europeia. Outros métodos pelos quais os indivíduos suscetíveis podem ser identificados incluem polimorfismos em genes para moléculas de reconhecimento imune, enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos e sistemas de reparo de produtos de adição macromoleculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doña I, Caubet JC, Brockow K, et al. An EAACI task force report: recognizing the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:1-12.

2. Tacquard C, Collane O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2001 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:290-299.
3. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, et al. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172:129-138.
4. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321:188-199.
4b. Sousa-Pinto B, Tarrio I, Blumenthal KG, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:296-308.
4c. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, et al. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393:183-198.
4d. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019;381:2338-2351.
5. Jones BM, Bland CM. Penicillin skin testing as an antimicrobial stewardship initiative. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74:232-237.
5b. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, et al. Penicillin allergy testing is cost-saving: an economic evaluation study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:924-938.
5c. Dykewicz MS, Lam JK. Drug hypersensitivity reactions. *Med Clin North Am*. 2020;104:109-128.
6. Garon SL, Pavlos RK, White KD, et al. Pharmacogenomics of off-target adverse drug reactions. *Br J Pharmacol*. 2017;83:1896-1911.
7. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity-an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019;42:827-847.

8. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996-2011.
9. Alvarado SA, Muñoz-Mendoza D, Bahna SL. High-risk drug rashes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:552-560.
10. Lerch M, Mainetti C, Terzioli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:147-176.
11. Musette P, Janela B. New insights into drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1-7.
12. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:1-9.
13. Wickner PG, Hong D. Immediate drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:49.
14. Macy E, Romano A, Khan D. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:577-586.
15. Tan SC, Chan GY. Relapsing drug-induced hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:333-338.
16. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:629-641.
17. Fricke-Galindo I, Llerena A, López-López M. An update on HLA alleles associated with adverse drug reactions. *Drug Metab Pers Ther*. 2017;32:73-87.

**Qual dos seguintes medicamentos tem *mais* probabilidade de causar hipersensibilidade medicamentosa?**

- A. Anticorpo anti-CD3 monoclonal murino.
- B. Insulina humana.
- C. Anticorpo anti-CD20 monoclonal quimérico.
- D. Anticorpo humanizado contra o fator de necrose tumoral.
- E. Anticorpo humano contra o fator de necrose tumoral.

Concluir questão

**Qual das seguintes características clínicas está *menos* relacionada com uma reação adversa cutânea grave (RACG) a um medicamento?**

- A. Lesões bolhosas.
- B. Lesões dolorosas.
- C. Lesões pruriginosas.
- D. Lesões pustulosas.

Concluir questão

**Um paciente em uso de múltiplos medicamentos desenvolve nefrite intersticial aguda com resultados normais no exame de pele. Qual dos seguintes medicamentos é o culpado mais provável?**

- A. Propranolol.
- B. Fenitoína.
- C. Colchicina.
- D. Ampicilina.

Concluir questão

**A genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) tem sido útil na identificação de indivíduos com risco aumentado de hipersensibilidade a qual dos seguintes medicamentos?**

- A. Amoxicilina.
- B. Minociclina.
- C. Ganciclovir.
- D. Abacavir.

Concluir questão

**Entre as seguintes opções, qual é o fator de risco *mais* significativo para a alergia a medicamentos?**

- A. Sexo masculino.
- B. Infecção pelo HIV.
- C. Atopia.
- D. Genótipo HLA-B27.

Concluir questão

240

# MASTOCITOSE

CEM AKIN

## DEFINIÇÃO

A mastocitose é um grupo heterogêneo de distúrbios, que se caracterizam pelo acúmulo patológico de mastócitos em tecidos como a pele e a medula óssea. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), com base na apresentação clínica e nos achados histopatológicos, existem sete categorias distintas de mastocitose (Tabela 240.1).[1] O termo *mastocitose cutânea* refere-se à doença de pele isolada, sem evidências de comprometimento de órgãos internos, enquanto o termo *mastocitose sistêmica* descreve o distúrbio quando acomete órgãos internos (mais comumente a medula óssea), com ou sem doença cutânea.

## EPIDEMIOLOGIA

A mastocitose pode ser diagnosticada em qualquer idade.[2] As formas de início pediátrico e de início no adulto distinguem-se com base na idade do paciente por ocasião do diagnóstico inicial. Essas formas exibem diferenças na sua evolução clínica, patologia molecular e prognóstico. O cenário clínico mais comum que leva ao diagnóstico na população pediátrica consiste em uma criança que apresenta lesões da pele da mastocitose cutânea durante o primeiro ano de vida. É mais provável que os pacientes com lesões cutâneas de início mais tardio apresentem mastocitose sistêmica, assim como a maioria dos pacientes com mastocitose de início na vida adulta. A doença já foi diagnosticada em todos os grupos étnicos. As estimativas da prevalência de pacientes com mastocitose cutânea em clínicas dermatológicas variam de 1 em 500 a 1 em 8.000. A prevalência da mastocitose sistêmica é mais difícil de estimar, visto que o diagnóstico

exige biopsia do tecido acometido e um elevado grau de suspeita clínica, sobretudo quando não existem lesões cutâneas. É provável que a mastocitose sistêmica seja subdiagnosticada, tendo em vista o fato de que não há achados ao exame físico nem anormalidades hematológicas ou laboratoriais de bioquímica especificamente associados à doença. Em consequência, após o início dos sintomas em muitos pacientes, não é incomum haver um atraso de vários anos até o estabelecimento do diagnóstico de mastocitose. A doença é esporádica, embora raros casos de ocorrência familiar tenham sido descritos.

## BIOPATOLOGIA

### Patogenia

A patogenia da mastocitose envolve o acúmulo de mastócitos nos tecidos, com liberação de mediadores pelos mastócitos ativados. A principal razão para o aumento no número de mastócitos nos tecidos parece consistir na apoptose defeituosa, mais do que em proliferação descontrolada. É raro observar um aumento da atividade mitótica em amostras de biopsia obtidas de pacientes com mastocitose, e, na maioria dos pacientes, a doença segue um curso indolente. O microambiente tecidual e a alteração da quimiotaxia também podem contribuir para a carga final de mastócitos teciduais.

### Genética

Os mastócitos surgem a partir de progenitores hematopoéticos (ver Capítulo 147). A mastocitose sistêmica está associada a mutações pontuais somáticas com ganho de função no gene *KIT* (anteriormente denominado *c-kit*) da célula progenitora dos mastócitos, levando à expansão neoplásica clonal dos mastócitos. O gene *KIT* codifica um receptor transmembranar (Kit), cuja porção intracelular atua como uma enzima tirosinoquinase. A porção extracelular do Kit liga-se a uma citocina, o fator de célula-tronco (SCF ou ligante de Kit). A interação de SCF e Kit proporciona o único estímulo mais importante para o crescimento e a diferenciação dos mastócitos a partir de suas células progenitoras. Em condições fisiológicas, o SCF homodimérico liga-se a duas moléculas do receptor Kit e estabelece ligações cruzadas,

levando à autofosforilação dos aminoácidos de tirosina da porção intracelular da molécula de Kit. Por sua vez, os resíduos de tirosina fosforilados atuam como locais de acoplamento para moléculas adaptadoras a montante e de transdução de sinais, que regulam a diferenciação, a proliferação, a quimiotaxia e a ativação funcional dos mastócitos.

| Tabela 240.1 | Classificação da mastocitose de acordo com a Organização Mundial da Saúde. |
|---|---|
| Mastocitose cutânea | |
| Mastocitose sistêmica indolente | |
| Mastocitose latente sistêmica | |
| Mastocitose sistêmica com neoplasia hematológica associada (NHA) | |
| Mastocitose sistêmica agressiva | |
| Leucemia de mastócitos | |
| Sarcoma de mastócitos | |

De Horny HP, Akin C, Arber, DA, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press; 2017:60-69.

A mutação mais comum relatada na mastocitose[3,4] envolve o códon 816 do *KIT* (localizado no éxon 17), resultando na substituição de um ácido aspártico por um resíduo de valina (D816V) na proteína Kit, com consequente autofosforilação independente do ligante. A mutação D816V foi demonstrada em mastócitos de lesões da pele ou do tecido da medula óssea de mais de 90% dos adultos e de cerca de 40% dos pacientes pediátricos com mastocitose. Outros 40% de pacientes pediátricos são portadores de mutações *KIT* em outros éxons, mais comumente nos éxons 8 e 9. As mutações *KIT* podem ser demonstradas em linhagens hematopoéticas diferentes dos mastócitos em variantes avançadas de mastocitose sistêmica, à semelhança do comprometimento de múltiplas linhagens observado em neoplasias mieloproliferativas (ver Capítulo 157). A sensibilidade para a detecção da mutação é muito maior quando um

tecido de lesão, como a medula óssea ou a pele, é analisado em comparação com o sangue periférico. Outros fatores patogênicos, alguns dos quais ainda não foram esclarecidos, parecem ser responsáveis pelo fenótipo final da doença, visto que o achado isolado da mutação D816V *KIT* não explica a notável heterogeneidade da apresentação clínica e do prognóstico da doença. Aberrações moleculares em *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1* e *DNMT3A* têm sido as outras mutações identificadas com mais frequência em formas avançadas de mastocitose sistêmica. Na mastocitose sistêmica avançada, a maioria dos pacientes apresenta três ou mais mutações.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas

Os sintomas de mastocitose estão principalmente relacionados com a liberação de mediadores dos mastócitos e, raramente, com a infiltração destrutiva dessas células nos tecidos ou consequência de uma neoplasia hematológica associada (NHA). A ativação dos mastócitos[5] resulta na liberação de vários mediadores pré-formados, que são armazenados nos grânulos dessas células, em síntese *de novo* de leucotrienos sulfidopeptídicos, como o $LTC_4$ e prostaglandinas (principalmente $PGD_2$) dos lipídios de membrana, e em síntese de citocinas. Os mediadores pré-formados armazenados nos grânulos dos mastócitos incluem histamina, proteases, como triptase, quimase e carboxipeptidase A, e proteoglicanos, como sulfato de heparina e de condroitina. Os mediadores vasoativos, como a histamina, o $LTC_4$ e a $PGD_2$, em tecidos locais ou distantes, causam vasodilatação, podendo levar ao aparecimento de rubor, taquicardia, hipotensão, pré-síncope e síncope. A histamina também causa prurido e estimula a hipersecreção de ácido gástrico pelas células parietais. Os mastócitos constituem fontes ricas de citocinas. Foram encontrados níveis séricos elevados do fator de necrose tumoral α e da interleucina-6 em pacientes com mastocitose, que podem contribuir para o processo fisiopatológico da fadiga e da osteoporose acelerada observadas em alguns pacientes. Categorias raras e agressivas de mastocitose podem estar associadas a extensa infiltração destrutiva dos mastócitos em tecidos como

os trato gastrintestinal, o que pode resultar em má absorção, e o fígado, o que pode causar fibrose porta associada à hipertensão portal.

Podem ocorrer ativação dos mastócitos e liberação de mediadores após fatores desencadeantes, como mudanças de temperatura (p. ex., banhos de chuveiro quentes), exercício, ingestão de álcool etílico ou alimentos condimentados, estresse emocional, picadas de insetos e exposição a certos fármacos (como analgésicos opioides, AINEs ou relaxantes musculares), e, algumas vezes, de maneira espontânea, sem deflagrador evidente. A prevalência de doença atópica em pacientes com mastocitose assemelha-se àquela observada na população em geral, e o nível sérico de imunoglobulina E (IgE) é, com frequência, baixo. Entretanto, os pacientes com sensibilidade anafilática a alergênios de himenópteros (p. ex., abelhas, marimbondos, mamangavas, vespas, formigas) parecem ter uma incidência desproporcionalmente alta de mastocitose.

A mastocitose é uma doença com manifestações clínicas variáveis.[6] Embora a única queixa de alguns pacientes seja o aspecto estético das lesões da urticária pigmentosa (Figura 240.1), outros sofrem de episódios frequentes de instabilidade vascular ou apresentam doença hematológica potencialmente fatal. Em geral, os pacientes com mastocitose pertencem a uma de duas categorias amplas, de acordo com o local de comprometimento: pacientes com doença cutânea isolada ou aqueles com doença sistêmica, com ou sem comprometimento cutâneo. A mastocitose cutânea (*i. e.*, a doença limitada à pele, na ausência de comprometimento de órgãos internos) é comumente diagnosticada em crianças no primeiro ano de vida, enquanto a mastocitose sistêmica é mais diagnosticada em adultos por meio de biopsia e aspirado de medula óssea.

## Manifestações cutâneas

As lesões cutâneas maculopapulares da urticária pigmentosa (conhecida como mastocitose cutânea maculopapular) constituem as manifestações mais comuns da mastocitose cutânea (Figura 240.1). Elas também são observadas em 50 a 90% dos pacientes com mastocitose sistêmica, dependendo da categoria de doença. As lesões da urticária pigmentosa, cuja aparência é notavelmente diferente daquelas da urticária, são fixas, de coloração castanha a salmão, e variam de tamanho de alguns milímetros a

vários centímetros. São observadas mais proeminentemente no tronco e nos membros e tendem a poupar o rosto e as áreas da pele expostas ao sol, embora possa ocorrer comprometimento facial e do couro cabeludo em crianças. Pode ocorrer formação de bolhas das lesões em crianças, principalmente nos primeiros 3 anos de vida. Em geral, as lesões não são pruriginosas em repouso, mas pode haver urticária após exposição a diversos fatores desencadeantes (ver Biopatologia). Muitos pacientes observam que as lesões cutâneas se tornam mais proeminentes após exposição ao calor ou após irritação física, como a provocada por fricção. As lesões podem concentrar-se em áreas da pele propensas à irritação, como as axilas e a região inguinal.

As apresentações incomuns da mastocitose cutânea incluem mastocitomas e mastocitose cutânea difusa. Os mastocitomas são tumores de mastócitos benignos e, em geral, solitários, embora se tenha constatado que, em alguns casos, eles precedem as lesões da urticária pigmentosa. Ocorrem quase exclusivamente em crianças, e a irritação física da lesão pode resultar em rubor generalizado e outros sinais/sintomas de liberação de mediadores dos mastócitos. A mastocitose cutânea difusa é outra forma de acometimento cutâneo, que é observada exclusivamente em crianças. Caracteriza-se pelo espessamento difuso da pele e dos anexos, com aparência de casca de laranja, na ausência de lesões individuais de urticária pigmentosa. A telangiectasia macular eruptiva *perstans* (TMEP) é uma forma rara de mastocitose cutânea, que se caracteriza por máculas telangiectásicas difusas. Como as lesões da TMEP são geralmente observadas na urticária pigmentosa, argumenta-se sobre o fato de a TMEP representar uma forma distinta de mastocitose cutânea.

Os pacientes com mastocitose cutânea podem apresentar outros sinais/sintomas, como dor abdominal, diarreia e rubor.

## Manifestações sistêmicas

Os sinais/sintomas causados pela desgranulação dos mastócitos podem ser experimentados como episódios breves, recorrentes e autolimitados com manifestações em múltiplos órgãos, ou como queixas crônicas durante um período prolongado de tempo. Um episódio típico de desgranulação dos mastócitos pode consistir, de maneira variável, em rubor, hiperemia

conjuntival, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia, taquicardia e tontura. Podem ocorrer sinais/sintomas de ativação dos mastócitos (ou *síndromes de ativação dos mastócitos*) em outras condições além da mastocitose (ver Capítulo 238), nas quais a ativação dos mastócitos constitui um processo reativo secundário a estímulos gerados por outro processo patológico. Pode haver desenvolvimento de hipotensão, e o episódio pode, em alguns pacientes, progredir até a perda total de consciência. Por conseguinte, deve-se considerar a possibilidade de mastocitose em todos os pacientes com anafilaxia recorrente antes que se possa estabelecer um diagnóstico de anafilaxia idiopática. A triptase, uma protease armazenada nos grânulos dos mastócitos, pode estar elevada acima dos níveis basais do paciente no soro ou no plasma se for medida nas primeiras 4 horas após o início do episódio em pacientes com suspeita de desgranulação dos mastócitos ou anafilaxia, independentemente da causa. Angioedema, urticária e sibilos são incomuns na mastocitose. O rubor acomete habitualmente a face e a área superior do tórax. Um fator desencadeante consistente pode ser identificado em apenas um pequeno número de pacientes (ver Biopatologia). Em geral, os episódios duram 30 minutos a algumas horas. Os episódios hipotensivos podem ser potencialmente fatais, sobretudo quando existem comorbidades, como doença cardíaca ou pulmonar. Deve-se suspeitar de mastocitose sistêmica em todos os pacientes com reações sistêmicas a picadas de himenópteros, particularmente as que envolvem síncope hipotensiva ou quase síncope.

**FIGURA 240.1 Urticária pigmentosa.**

## *Sintomas gastrintestinais*

São observados sintomas gastrintestinais em mais de 50% dos pacientes com mastocitose. Podem ocorrer dor epigástrica, cólica na parte inferior do abdome, náuseas, vômitos ou diarreia episodicamente no contexto de um episódio agudo de desgranulação dos mastócitos ou de forma crônica. A hipersecreção de ácido gástrico induzida pela histamina derivada dos mastócitos pode levar à esofagite, gastrite e úlcera péptica, embora as medidas do débito de ácido basal tenham demonstrado uma acentuada variabilidade em diferentes estudos, desde hipersecreção na faixa observada na síndrome de Zollinger-Ellison até acloridria. Em radiografias ou avaliações endoscópicas, pode-se observar edema da mucosa, espessamento das pregas mucosas gástricas ou duodenais ou lesões nodulares. Pode ocorrer diarreia alternando com constipação intestinal. A diarreia persistente e intensa pode ser complicada por má absorção clinicamente significativa em pacientes com mastocitose sistêmica grave. Hematoquezia, hematêmese e melena são manifestações incomuns, que devem levar a avaliação endoscópica imediata para excluir a possibilidade de doença coexistente. Os mastócitos são constituintes normais da lâmina própria da mucosa gastrintestinal, e o seu número pode estar aumentado em estados inflamatórios que afetam o sistema digestório. Entretanto, a quantificação dos mastócitos em amostras de biopsia gastrintestinal geralmente não demonstra ser útil, e deve-se evitar o diagnóstico de doença mastocitária por biopsia gastrintestinal, baseado unicamente no aumento do número de mastócitos, sem evidências de outros critérios da OMS. Hepatomegalia leve a moderada, com ou sem anormalidades nos níveis séricos de transaminases, é encontrada, embora hipertensão portal e ascite sejam raras e indiquem categorias avançadas de mastocitose. Em alguns pacientes, foram relatados icterícia e achados na colangiografia semelhantes aos da colangite esclerosante primária.

## *Sintomas musculoesqueléticos*

A dor musculoesquelética é comum em pacientes com mastocitose e é causada principalmente por dor nos tecidos moles, à semelhança da fibromialgia. Osteoporose acelerada é observada em um subgrupo de

pacientes, sobretudo aqueles que apresentam outros fatores de risco, como mulheres após a menopausa, ou os que recebem tratamento com glicocorticoides. Fraturas por compressão patológicas e outras fraturas por fragilidade devido ao comprometimento ósseo podem constituir o achado inicial em alguns pacientes.[7] Recomenda-se a densitometria óssea como parte da avaliação padrão de mulheres com mastocitose e de qualquer paciente com história de fraturas patológicas. Foram relatadas anormalidades radiológicas em até 75% dos pacientes com mastocitose. Além da osteoporose generalizada, os exames ósseos podem revelar uma mistura de lesões escleróticas ou líticas, e a cintilografia esquelética pode mostrar captação focal ou difusa do marcador radioativo.

### *Manifestações hematológicas*

Foram observadas anormalidades do sangue periférico em até 50% dos pacientes com mastocitose sistêmica. Anemia normocítica normocrômica leve é a anormalidade mais comum, seguida por trombocitopenia, eosinofilia, monocitose e leucopenia. A eosinofilia na mastocitose raramente provoca dano orgânico, conforme observado na leucemia eosinofílica crônica ou na síndrome hipereosinofílica idiopática (ver Capítulo 161). É importante diferenciar um distúrbio eosinofílico primário da mastocitose com eosinofilia. Alguns casos de leucemia eosinofílica crônica estão associados ao gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA* e respondem ao imatinibe, enquanto a mastocitose sistêmica está associada a mutações pontuais no códon 816 do gene *KIT*, que confere resistência a esse fármaco.

Em cerca de 20% dos pacientes com mastocitose sistêmica, foram relatadas evidências de outra doença hematológica clonal não mastocitária. As neoplasias hematológicas clonais não mastocitárias associadas à mastocitose são, em geral, de natureza mieloide (neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas ou leucemias mieloides), mas também podem envolver distúrbios linfoproliferativos, como linfomas, mielomas e leucemias linfocíticas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e a classificação da mastocitose são realizados de acordo com as diretrizes publicadas pela OMS.[7b] A Figura 240.2 apresenta um algoritmo sugerido para o diagnóstico de mastocitose.

## Mastocitose cutânea

O diagnóstico da mastocitose cutânea é estabelecido pela observação de lesões maculopapulares hiperpigmentadas típicas da urticária pigmentosa e é confirmado por biopsia de pele, que revela infiltração de mastócitos na parte superior da derme, particularmente em locais perivasculares. Pode-se observar um pequeno aumento no número de mastócitos em doenças inflamatórias e neoplásicas da pele, e deve-se evitar o diagnóstico de mastocitose cutânea por biopsia de pele cega ou biopsia de uma lesão que não exibe o aspecto típico da urticária pigmentosa. Uma reação localizada de pápulas e eritema localizada, limitada à pele lesionada, que surge poucos minutos após fricção ou arranhadura da pele, é conhecida como sinal de Darier. Nos adultos, o diagnóstico de urticária pigmentosa deve sempre levar à investigação de uma possível mastocitose sistêmica.

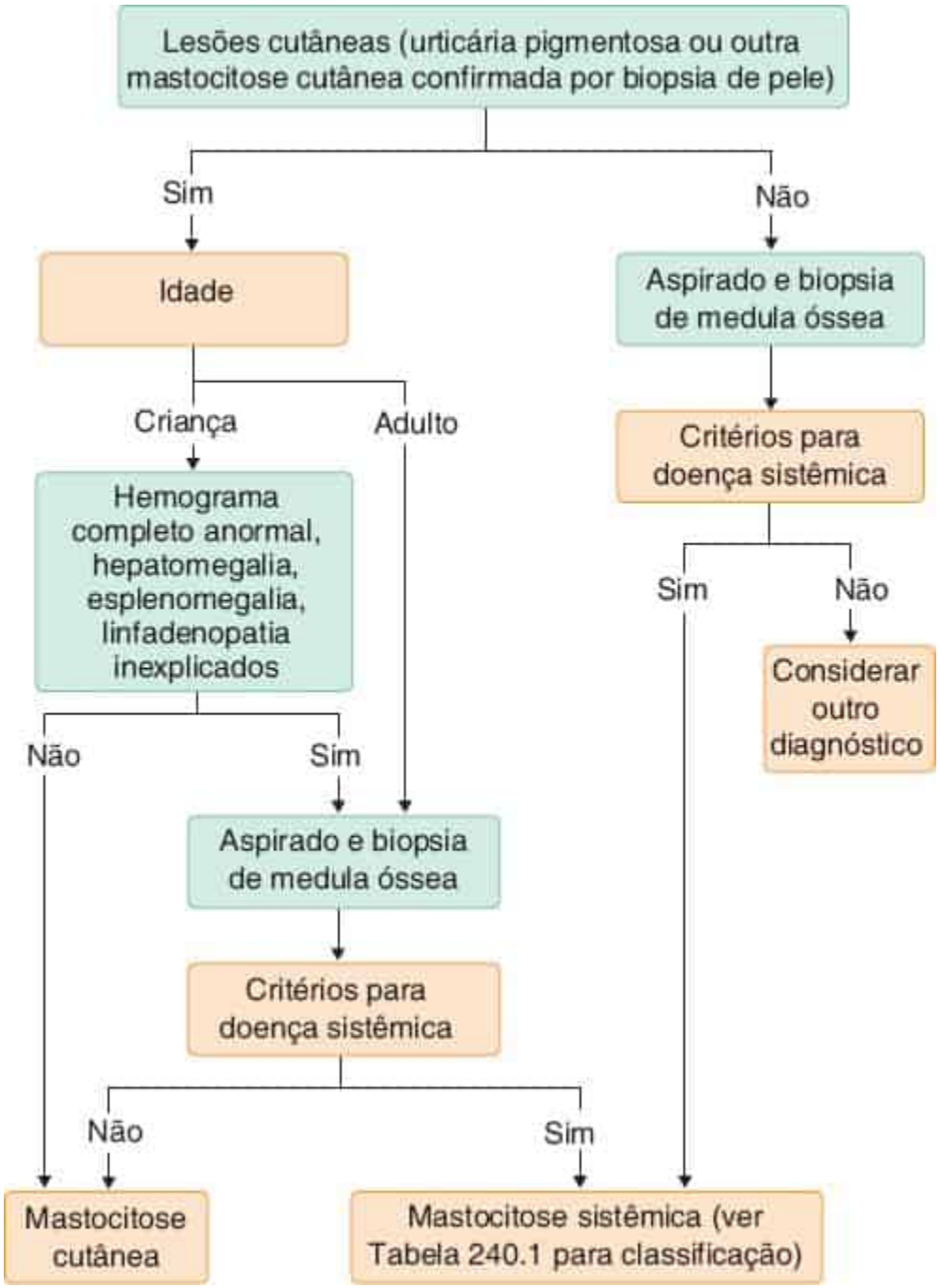


**FIGURA 240.2 Algoritmo sugerido para diagnóstico de mastocitose.**

## Mastocitose sistêmica

### *Biopsia*

A aspiração e a biopsia de medula óssea constituem os procedimentos diagnósticos recomendados para pesquisar critérios diagnósticos da OMS para a doença sistêmica (ver adiante). Esse procedimento é recomendado para todos os pacientes com urticária pigmentosa de início na vida adulta, pacientes com sinais/sintomas recorrentes sugestivos de desgranulação dos mastócitos (como rubor e hipotensão acompanhados de queixas abdominais), pacientes com osteoporose inexplicada e pacientes com suspeita de doença hematológica (ver Manifestações clínicas). Quando as lesões surgem no primeiro ano de vida, habitualmente não é necessário fazer biopsia de medula óssea, a não ser que haja hemogramas anormais, linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia. As crianças com lesões cutâneas de início tardio (sobretudo aquelas com morfologia uniforme, em contraste com lesões polimórficas de vários tamanhos) e as que apresentam persistência da mastocitose cutânea maculopapular até a idade adulta devem ser consideradas para avaliação diagnóstica de doença sistêmica.

## *Critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde*

As diretrizes da OMS para o diagnóstico de mastocitose sistêmica consistem em um critério maior e quatro critérios menores (Tabela 240.2). O critério maior e pelo menos um critério menor ou a demonstração de três critérios menores na ausência do critério maior são necessários para o estabelecimento do diagnóstico de mastocitose sistêmica e sua diferenciação da hiperplasia mastocitária reativa. O critério diagnóstico maior consiste no achado de agregados densos e multifocais de 15 ou mais mastócitos em corte de biopsia de medula óssea ou de tecido extracutâneo (Figura 240.3A). Esses agrupamentos são observados, com frequência, ao redor de vasos sanguíneos ou próximos às trabéculas ósseas em cortes de biopsia de medula óssea. A coloração imuno-histoquímica para triptase e CD117 constitui o método recomendado parar a visualização dos mastócitos. A coloração de rotina pela hematoxilina e eosina ou a coloração metacromática, como azul de toluidina, não são sensíveis o suficiente para demonstrar infiltrados sutis de mastócitos ou características morfológicas anormais dessas células nos infiltrados em cortes de biopsia de medula óssea descalcificados.

A morfologia dos mastócitos na medula óssea fornece indícios importantes para o diagnóstico de mastocitose sistêmica. Com frequência, os mastócitos da medula óssea na mastocitose sistêmica exibem morfologia atípica, como formato alongado (fusiforme), hipogranularidade e núcleo excêntrico ou lobulado (Figura 240.3B). Esses mastócitos atípicos são habitualmente observados em estreita associação com espículas de medula óssea no esfregaço de aspirado. Os mastócitos na leucemia de mastócitos podem exibir granulação muito esparsa.

A análise por citometria de fluxo dos mastócitos em um aspirado de medula óssea, quando realizada de maneira adequada, constitui uma técnica diagnóstica sensível. A porcentagem média de mastócitos em um aspirado de medula óssea saudável é de cerca de 0,02% e não ultrapassa 1% na maioria dos pacientes com mastocitose. Por conseguinte, para uma visualização correta da população de mastócitos, o número total de células analisadas por citometria de fluxo deve ser significativamente mais alto do que aqueles em outras avaliações mais rotineiras (p. ex., fenotipagem de leucemia). O achado característico de mastocitose sistêmica na citometria de fluxo consiste na expressão aberrante de CD25, com ou sem CD2 nos mastócitos $CD117^{+}$. O CD25 é mais sensível do que o CD2, visto que este último pode estar ausente ou pode estar fracamente expresso em alguns casos de mastocitose avançada. A expressão aberrante de CD25 também pode ser demonstrada por coloração imuno-histoquímica de amostras de biopsia da medula óssea.[8] O nível sérico de triptase pode estar elevado em pacientes com mastocitose.[9] Os imunoensaios para triptase atualmente disponíveis no comércio medem os níveis de triptase total, ou seja, a soma da triptase madura e seus precursores de triptase. A enzima triptase madura é uma serinoprotease armazenada nos grânulos dos mastócitos e que sofre elevação transitória no soro ou no plasma após episódios de desgranulação dos mastócitos, como na anafilaxia. Por outro lado, as proenzimas precursoras da triptase (pró-triptases α e β) são secretadas de modo constitutivo para fora da célula, e seus níveis séricos basais correlacionam-se com a carga de mastócitos. O nível sérico mediano de triptase em uma população saudável é de aproximadamente 5 ng/mℓ. Um nível sérico de triptase acima de 20 ng/mℓ levanta a suspeita de mastocitose sistêmica no contexto clínico apropriado. Um nível normal de triptase não exclui a

possibilidade de diagnóstico de mastocitose, e níveis elevados podem ser encontrados em outras condições, como alfatriptasemia hereditária, síndromes mielodisplásicas, leucemias mieloides agudas, leucemia eosinofílica crônicas e insuficiência renal crônica. Os metabólitos da histamina, como a *N*-metil-histamina, e a prostaglandina $D_2$ podem estar elevados em uma amostra de urina de 24 horas, porém não são mais sensíveis nem mais específicos do que a medição basal da triptase sérica na mastocitose.

| **Tabela 240.2** | **Critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde para mastocitose sistêmica.** |
|---|---|
| **MAIOR** | |
| Infiltrados densos e multifocais de mastócitos, que consistem em 15 ou mais mastócitos em agregados, detectados em cortes de medula óssea e/ou outros órgãos extracutâneos, confirmados por imuno-histoquímica para triptase ou outros corantes especiais | |
| **MENORES** | |
| a. Mais de 25% dos mastócitos no infiltrado em cortes de biopsia ou esfregaços de aspirado de medula óssea com configuração fusiforme ou morfologia atípica | |
| b. Detecção de mutação pontual no códon 816 de KIT na medula óssea, no sangue ou em outros órgãos extracutâneos | |
| c. Expressão de CD25 com ou sem CD2 pelos mastócitos na medula óssea, no sangue ou em órgãos extracutâneos | |
| d. Elevação persistente da triptase total sérica > 20 ng/mℓ* | |

*Critério não válido se houver um distúrbio mieloide clonal associado.

O diagnóstico exige pelo menos 1 critério maior mais 1 critério menor *ou* 3 critérios menores.

De Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420-1427.

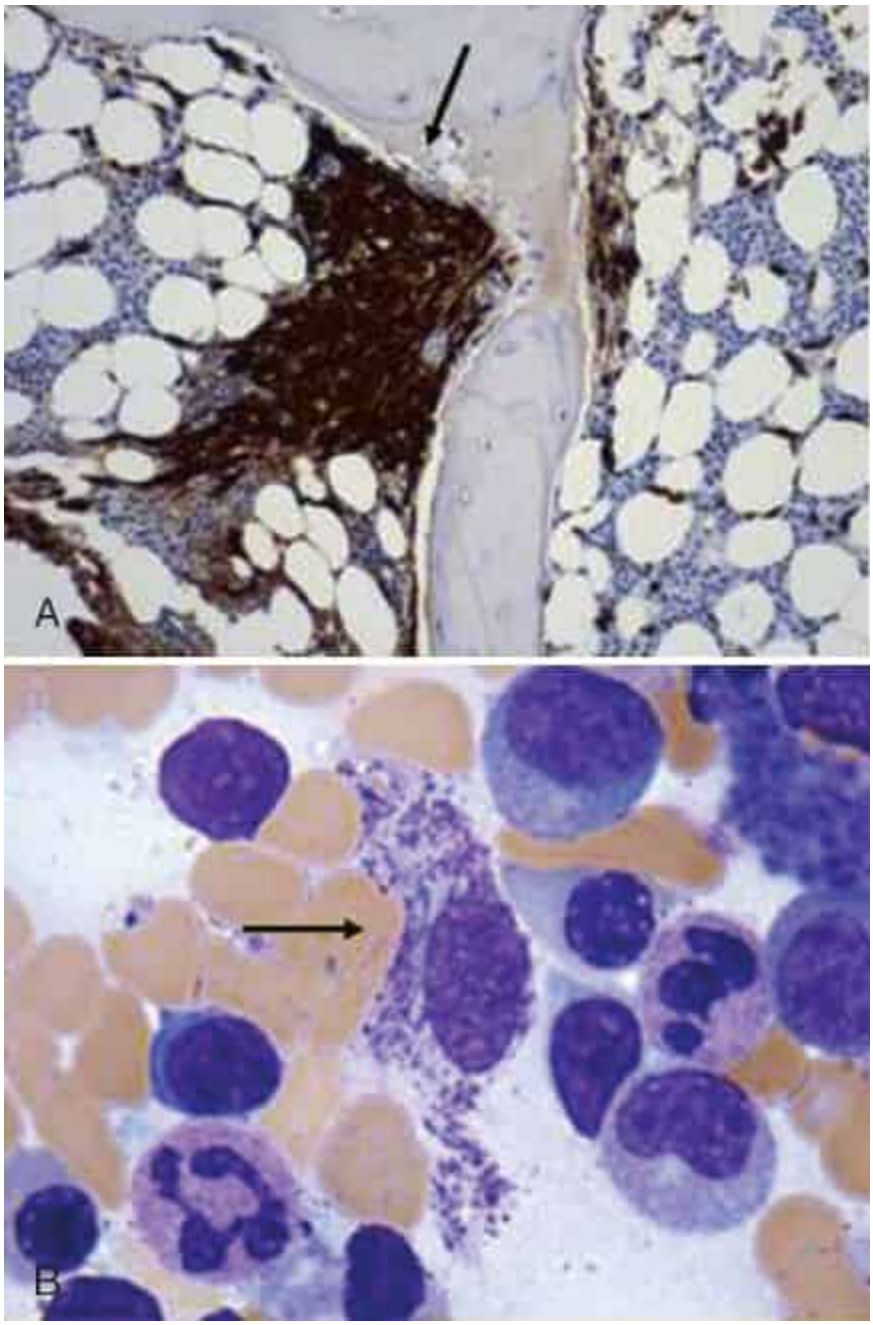


**FIGURA 240.3 Achados diagnósticos em amostra e esfregaço de aspirado de medula óssea. A.** Agregados característicos de mastócitos na coloração para triptase (critério maior) em corte de biopsia (*seta*). **B.** Mastócitos com configuração fusiforme atípica em esfregaço de aspirado (*seta*).

A demonstração de mutação no códon 816 do *KIT* (D816V) pode ser necessária para preencher os critérios diagnósticos em pacientes que carecem do critério maior (ver Biopatologia).[10] O exame dos tecidos lesionados, como pele e medula óssea, proporciona maior sensibilidade. Foram detectadas mutações no códon 816 de *KIT* em uma variedade de outras doenças neoplásicas, como leucemias mieloides agudas com fator de ligação do núcleo, linfomas sinonasais e seminomas, além da mastocitose.

Foi descrita uma variante histológica rara, com agrupamento de mastócitos redondos maduros sem expressão de CD25, denominada mastocitose sistêmica bem diferenciada. Em geral, esses pacientes apresentam história de mastocitose de início na infância, sem a mutação D816V *KIT* e, portanto, podem responder ao imatinibe, diferentemente daqueles com mastocitose sistêmica típica que apresentam a mutação D816V (ver Tratamento).

## *Categorias da doença de acordo com a Organização Mundial da Saúde*

Cada paciente com diagnóstico de mastocitose deve ser incluído em uma categoria da doença, de acordo com a classificação da OMS (ver Tabela 240.1).[11] A *mastocitose cutânea*, na ausência de comprometimento da medula óssea e dos órgãos internos, é a categoria mais comum em pacientes com doença de início infantil.

A mastocitose sistêmica é dividida nas categorias de mastocitose sistêmica indolente, mastocitose sistêmica latente, mastocitose sistêmica com neoplasia hematológica associada (MS-NHA), mastocitose sistêmica agressiva e leucemia de mastócitos. A Figura 240.4 apresenta um algoritmo para a classificação da mastocitose sistêmica. A *mastocitose sistêmica indolente* é a categoria mais comum em adultos. Os pacientes incluídos nessa categoria apresentam habitualmente expectativa de vida normal, em comparação com a população geral da mesma idade, embora tenham sintomas relacionados com a liberação de mediadores de mastócitos. A mastocitose sistêmica indolente segue uma evolução persistente, porém é incomum haver progressão para uma categoria mais avançada (< 5% dos casos). A *MS-NHA* constitui a segunda categoria mais comum em adultos, e

a doença hematológica não mastocitária é habitualmente diagnosticada por ocasião do diagnóstico de mastocitose. Por conseguinte, as amostras de biopsia e aspirado de medula óssea devem ser cuidadosamente avaliadas à procura de outra doença hematológica em todo paciente com diagnóstico recente de mastocitose sistêmica. A *mastocitose sistêmica agressiva* é uma categoria rara, que se caracteriza por disfunção orgânica em consequência da infiltração destrutiva pelos mastócitos. A mastocitose sistêmica agressiva pode acometer os sistemas hematopoético, digestório e esquelético na forma de citopenias, hiperesplenismo, disabsorção com perda de peso, hepatomegalia com hipertensão portal e ascite, bem como grandes lesões osteolíticas com fraturas patológicas; essas características constituem os chamados denominados achados C, conforme definidos pelos critérios da OMS. A *mastocitose sistêmica latente* descreve pacientes com alta carga de mastócitos, evidenciada por dois ou mais achados B (infiltração de mais de 30% por mastócitos na biopsia de medula óssea ou triptase > 200 ng/mℓ; sinais de displasia ou mieloproliferação sem preencher os critérios de NHA; hepatomegalia ou esplenomegalia sem disfunção hepática ou hiperesplenismo) na ausência de achados C ou de leucemia de mastócitos. A *leucemia de mastócitos* caracteriza-se por 10% ou mais de mastócitos na circulação periférica ou por 20% ou mais de mastócitos nos esfregaços de aspirado de medula óssea ou ambos. Para diagnosticar a leucemia de mastócitos, deve-se avaliar a porcentagem de mastócitos nos esfregaços de aspirado de medula óssea em uma área da lâmina distante o suficiente das espículas. O *sarcoma de mastócitos* é um diagnóstico raro e caracteriza-se por um tumor de mastócitos sólido, maligno e invasivo.

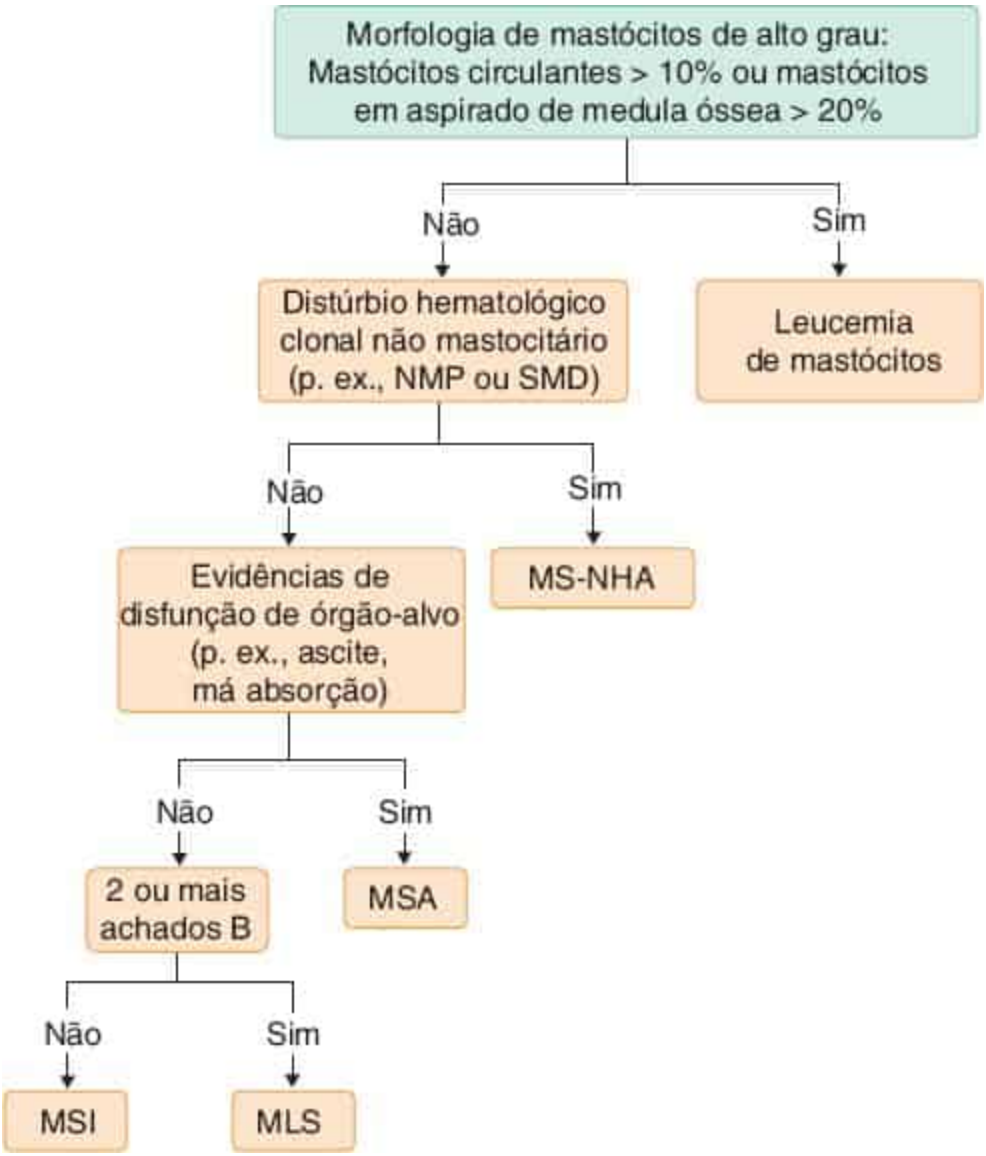


**FIGURA 240.4 Algoritmo para classificação da mastocitose sistêmica.** MSA = mastocitose sistêmica agressiva; MSI = mastocitose sistêmica indolente; SMD = síndromes mielodisplásicas. NMP = neoplasias mieloproliferativas; MS-NHA = mastocitose sistêmica com neoplasia hematológica associada; MLS = mastocitose latente sistêmica.

Existe um subgrupo de pacientes com anafilaxia idiopática recorrente ou induzida por alergênios de himenópteros que apresenta evidências de mastócitos clonais portadores da mutação D816V *KIT* ou expressão

aberrante do CD25, sem preencher por completo os critérios diagnósticos da OMS e sem exibir as lesões cutâneas da urticária pigmentosa. Esses pacientes são provisoriamente descritos como portadores de uma síndrome de ativação de mastócitos monoclonais.

## TRATAMENTO

A principal meta do tratamento em todas as categorias de mastocitose é o controle dos sinais/sintomas. A redução do número de mastócitos só é considerada nas categorias da doença com prognóstico sombrio (*i. e.*, MS-NHA, mastocitose sistêmica agressiva, leucemia de mastócitos e sarcoma de mastócitos).[12,12b] As modalidades atuais de tratamento não demonstraram modificar a evolução natural da doença.

### Tratamento clínico

Os adultos com mastocitose cutânea ou sistêmica indolente são tratados de modo sintomático. O prurido na mastocitose responde habitualmente a doses de anti-histamínicos bloqueadores do receptor de histamina 1, como loratadina (10 mg/dia), fexofenadina (180 mg com água, diariamente) ou cetirizina (5 a 10 mg/dia).[13] Essas doses podem ser aumentadas para 2 vezes/dia, se necessário, em pacientes sintomáticos. Anti-histamínicos sedativos, como a hidroxizina (25 mg, 3 vezes/dia) ou a difenidramina, podem ser utilizados ao deitar. A fotoquimioterapia (psoraleno oral mais ultravioleta A) ou a fototerapia podem ser úteis em pacientes que apresentam prurido refratário; promove melhora sintomática e redução temporária das lesões cutâneas pigmentadas em até 50% dos pacientes. Os efeitos colaterais da fototerapia, incluindo aumento do risco de câncer de pele, devem ser considerados quando se planeja esse tratamento.

Os anti-histamínicos bloqueadores do receptor de histamina 2, como a ranitidina (150 mg, 2 vezes/dia) ou a famotidina (20 mg, 1 ou 2 vezes/dia), são habitualmente prescritos como tratamento de primeira linha para pacientes com queixas gastrintestinais, como

pirose, náuseas e dor abdominal. O duplo antagonista dos receptores $H_1$ e de serotonina, a cipro-heptadina (4 mg, 3 vezes/dia), pode ser utilizado para a diarreia, o rubor ou as cefaleias. Podem-se acrescentar inibidores da bomba de prótons em pacientes cujos sintomas abdominais são refratários aos bloqueadores dos receptores de histamina 2. Cromoglicato de sódio oral (dose para adultos, 200 mg, 4 vezes/dia) tem sido efetivo na redução da dor abdominal, da diarreia, das náuseas, dos vômitos e do prurido em vários estudos, porém os efeitos benéficos mostram-se variáveis entre pacientes. Por fim, glicocorticoides sistêmicos em doses baixas a moderadas podem ser benéficas em casos incomuns de mastocitose agressiva que se manifestam com diarreia recalcitrante associada à má absorção ou hepatomegalia com ascite.

Acredita-se que os cisteinil-leucotrienos, como o $LTC_4$, que são produzidos após a ativação dos mastócitos, contribuam para os sinais/sintomas da mastocitose. Por conseguinte, fármacos que têm como alvo a síntese ou a ligação de leucotrienos a seus receptores são habitualmente acrescentados aos esquemas de tratamento de pacientes que obtêm alívio subótimo do prurido e da dor abdominal com o uso de bloqueadores dos receptores de histamina. Por exemplo, o montelucaste (10 mg/dia) ou a zileutona podem ser úteis quando utilizados em associação com antagonistas dos receptores $H_1$ e $H_2$. Os pacientes devem ser alertados sobre os efeitos colaterais psiquiátricos.

Deve-se considerar a epinefrina para autoadministração em todos os pacientes, mesmo se não houver relato de episódios hipotensivos ou anafiláticos que resultaram em pré-síncope ou síncope em consequência da desgranulação aguda dos mastócitos. Esses episódios devem ser tratados da mesma maneira que a anafilaxia sistêmica (ver Capítulo 238).

Em um ensaio clínico randomizado, foi constatado que o masitinibe, um inibidor de KIT e LYN quinase, é um agente efetivo e bem tolerado para o tratamento da mastocitose sistêmica indolente ou latente gravemente sintomática.[A1] Entretanto, a taxa

de resposta, em termos de 75% de melhora em relação aos valores basais, é inferior a 20%. O omalizumabe (um anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado) demonstrou ser benéfico na redução dos sinais/sintomas recorrentes de ativação dos mastócitos e anafiláticos em relatos de casos.

**Terapia citorredutora**

Em geral, a terapia citorredutora, é considerada para as variantes agressivas da doença associadas a um prognóstico sombrio. Alguns pacientes com episódios recorrentes e potencialmente fatais de liberação de mediadores dos mastócitos, que não respondem à terapia convencional, também podem ser candidatos à terapia citorredutora após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. As abordagens à terapia citorredutora da mastocitose incluem inibidores da tirosinoquinase,[14] interferona alfa-2b e cladribina, um análogo nucleosídio. Nenhuma forma de terapia citorredutora comprovadamente promove remissão completa.

A maioria dos pacientes com mastocitose apresenta mutação D816V *KIT*, que confere resistência ao imatinibe, de modo que esses pacientes não são candidatos apropriados a esse tratamento. A midostaurina (100 mg, 2 vezes/dia), que inibe a mutação condutora D816V *KIT* comum, produziu uma taxa de resposta de 60% em pacientes com mastocitose sistêmica avançada, incluindo leucemia de mastócitos.[15,15b] Em virtude de seu perfil de toxicidade favorável, a midostaurina está surgindo como terapia de primeira linha em pacientes que necessitam de citorredução. Para a leucemia de mastócitos é habitualmente prescrita poliquimioterapia, à semelhança da leucemia mieloide aguda (ver Capítulo 173), embora ainda não tenham sido identificados esquemas de tratamento bem-sucedidos. O imatinibe, um inibidor da tirosinoquinase com atividade contra *KIT* de tipo selvagem, *PDGFR* e *abl*, foi efetivo em um pequeno número de pacientes sem mutação D816V *KIT* ou com o gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*, que se manifesta com leucemia

eosinofílica crônica (ver Capítulo 161), com aumento modesto dos mastócitos da medula óssea.

Foi relatado que a interferona alfa-2b (0,5 a 5 milhões de unidades, 3 a 5 vezes/semana), isoladamente ou com prednisona, melhora, em parte, as anormalidades clínicas e laboratoriais em cerca de 50% dos pacientes com mastocitose sistêmica agressiva, pacientes com osteoporose e fraturas patológicas e pacientes com anafilaxia recorrente recalcitrante, embora as remissões histopatológicas e moleculares completas pareçam ser raras. A interferona alfa é difícil de ser tolerada, em virtude de seus numerosos efeitos colaterais, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe, dor óssea e depressão.

A cladribina é um análogo de purina sintético (0,14 mg/kg na forma de infusão IV ou SC, nos dias 1 a 5; a dose é repetida em 4 a 12 semanas, até 1 a 9 ciclos). Em uma série, a cladribina foi efetiva na mastocitose indolente e agressiva, com taxa de resposta global de 22%. Entretanto, seu uso está associado a um elevado risco de linfopenia, neutropenia e infecções oportunistas.[16]

## Tratamentos auxiliares e outros tratamentos

Um importante coadjuvante do tratamento farmacológico dos sinais/sintomas é evitar os fatores desencadeantes da desgranulação dos mastócitos. Esses fatores exibem notável variação individual entre pacientes com mastocitose sistêmica (ver Biopatologia), e a história clínica individual pode ser útil para a sua identificação. A anestesia geral e a cirurgia representam um risco adicional em pacientes com mastocitose, visto que vários agentes que são utilizados no peroperatório, como relaxantes musculares, analgésicos opioides e AINEs, podem induzir desgranulação aguda dos mastócitos. Devem-se obter registros de cirurgia e anestesia anteriores, quando disponíveis, e deve-se estabelecer uma estratégia apropriada para o manejo anestésico do paciente, com estreita comunicação entre o paciente, o anestesiologista, o cirurgião e um alergista.

Os distúrbios hematológicos clonais não mastocitários que estão associados à mastocitose devem ser tratados de acordo com as diretrizes de padrões de cuidados para esses distúrbios, independentemente do achado de mastocitose. O transplante de células-tronco hematopoéticas (ver Capítulo 168) produziu resultados variáveis no tratamento da mastocitose, e foram relatados casos esporádicos resultando em remissão completa.

Recomenda-se a imunoterapia com extratos de alergênios para pacientes com história de reações sistêmicas a himenópteros, que apresentam evidências de sensibilização mediada por IgE (por meio de teste hematológico ou cutâneo de alergia). A maioria dos especialistas recomenda que a duração da terapia seja indefinida, devido ao relato de casos fatais após a interrupção da imunoterapia.

Em virtude da alta prevalência de osteoporose e de fraturas ósseas patológicas na mastocitose, a densitometria óssea deve ser considerada procedimento diagnóstico padrão em pacientes adultos com mastocitose. Se for detectada osteoporose, ela deve ser tratada segundo recomendações padronizadas (ver Capítulo 230).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da mastocitose varia de acordo com a categoria da doença. Pelo menos 50% dos pacientes com mastocitose cutânea de início pediátrico apresentam resolução completa da doença na adolescência, e a grande maioria dos pacientes restantes apresenta melhora ou desaparecimento das lesões cutâneas. A mastocitose sistêmica indolente é uma doença persistente, com prognóstico satisfatório, sem diminuição da expectativa de vida, e é raro haver progressão para uma categoria mais agressiva da doença. Já foram relatados fatores associados a um prognóstico sombrio, tais como ausência de urticária pigmentosa, idade mais avançada por ocasião do aparecimento dos sinais/sintomas, níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LDH) ou fosfatase alcalina, trombocitopenia, anemia, anormalidades no esfregaço de sangue periférico e detecção da

mutação D816V *KIT* no sangue periférico.[17] O prognóstico da MS-NHA é determinado pelo prognóstico do distúrbio hematológico associado. A mastocitose sistêmica agressiva e a leucemia de mastócitos apresentam prognóstico sombrio, com tempos de sobrevida medianos de menos de 3 anos e menos de 1 ano, respectivamente.

A1. Lortholary O, Chandesris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:612-620.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420-1427.
2. Maric I, Sun X. Advances in diagnosis of mastocytosis and hypereosinophilic syndrome. *Semin Hematol*. 2019;56:22-29.
3. Molderings GJ. The genetic basis of mast cell activation disease—looking through a glass darkly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:75-89.
4. Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a molecular point of view. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:397-411.
5. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:349-355.
6. Chen M, Kim A, Zuraw B, et al. Mast cell disorders: protean manifestations and treatment responses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:128-130.

7. Degboé Y, Eischen M, Nigon D, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 2017;105:219-225.

7b. Tzankov A, Duncavage E, Craig FE, et al. Mastocytosis. *Am J Clin Pathol*. 2021;155: 239-266.

8. Cortazar JM, Dorfman DM. Mast cell disease assessment by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med*. 2017;37:869-878.

9. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94:363-377.

10. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:1500-1537.

11. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res*. 2017;77:1261-1270.

12. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018;180:11-23.

12b. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:508-525.

13. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med*. 2015;373:163-172.

14. Fletcher L, Borate U. Novel approaches for systemic mastocytosis. *Curr Opin Hematol*. 2019;26:112-118.

15. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374:2530-2541.

15b. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020;135:1365-1376.

16. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126:1009-1016.
17. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, et al. *KIT* D816V-mutated bone marrow mesenchymal stem cells in indolent systemic mastocytosis are associated with disease progression. *Blood*. 2016;127:761-768.

**Qual dos seguintes marcadores é expresso de maneira aberrante pelos mastócitos em pacientes com mastocitose sistêmica?**

- A. CD25.
- B. CD117 (Kit).
- C. Receptor de IgE de alta afinidade.
- D. CD45.

Concluir questão

**Recentemente, uma jovem de 25 anos foi diagnosticada com mastocitose sistêmica por meio de biopsia de medula óssea. Não foi observada outra doença hematológica. A paciente apresenta prurido cutâneo em clima quente e cólica abdominal ocasional, porém é assintomática nos demais aspectos. A análise para mutação *KIT* revela**

**mutação D816V na medula óssea. Qual das seguintes abordagens constitui o tratamento mais apropriado?**

- A. Imatinibe.
- B. Anti-histamínicos $H_1$ e $H_2$.
- C. Prednisona.
- D. Alfainterferona.
- E. Transplante de medula óssea.

Concluir questão

**Um agricultor de 35 anos, com história de mastocitose de 10 anos de duração, que é saudável nos demais aspectos, apresentou recentemente anafilaxia com breve perda da consciência após ter sido picado por uma abelha. O teste cutâneo confirmou alergia a picadas de abelhas. Qual é o próximo passo mais adequado no manejo da alergia desse paciente a picadas de abelhas?**

- A. A imunoterapia com alergênios de himenópteros não é recomendada, pelo risco aumentado de reações à imunoterapia, em virtude da mastocitose.
- B. Recomendar a imunoterapia com alergênios de himenópteros durante 5 anos.

C. Recomendar a imunoterapia com alergênios de himenópteros por período de tempo indefinido.

D. Confirmar os resultados do teste cutâneo com exame de sangue antes de recomendar a imunoterapia.

Concluir questão

**Qual dos seguintes pacientes é candidato à terapia com imatinibe?**

A. Paciente de 30 anos com mastocitose sistêmica indolente de início na idade adulta, com mutação D816V *KIT*, que permanece sintomático, apesar do tratamento sintomático.

B. Paciente de 30 anos com mastocitose sistêmica de início na idade adulta, com sintomas ocasionais durante a terapia sintomática; o exame de sangue periférico é negativo para a mutação D816V *KIT*.

C. Paciente de 60 anos com mastocitose sistêmica, esplenomegalia e pancitopenia; exame de sangue periférico e de medula óssea positivo para mutação D816V *KIT*.

D. Paciente de 40 anos com mastocitose cutânea de início infantil, que persistiu até a idade adulta; recentemente, o paciente desenvolveu esplenomegalia progressiva e anemia; a análise mutacional da medula óssea revela mutação no éxon 8 de *KIT*.

Concluir questão

**Qual das seguintes medições de mediador dos mastócitos levanta a maior suspeita de mastocitose?**

A. Nível de triptase de 50 ng/mℓ em um paciente com anafilaxia peroperatória, obtido 1 hora depois do evento.

B. Nível basal de triptase de 90 ng/mℓ em um paciente que apresenta episódios anafiláticos recorrentes de etiologia incerta.

C. Nível urinário elevado de *N*-metil-histamina em um paciente com rubor inexplicado recorrente.

D. Nível urinário elevado de prostaglandina $D_2$ em um paciente com diarreia crônica e osteoporose.

Concluir questão

# SEÇÃO 23

## § DOENÇAS REUMÁTICAS


**241** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA REUMÁTICA

**242** EXAMES LABORATORIAIS NAS DOENÇAS REUMÁTICAS

**243** EXAMES DE IMAGEM NAS DOENÇAS REUMÁTICAS

**244** DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO TECIDO CONJUNTIVO

**245** DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS SISTÊMICAS

**246** OSTEOARTRITE

**247** BURSITE, TENDINITE E OUTROS DISTÚRBIOS PERIARTICULARES E MEDICINA ESPORTIVA

**248** ARTRITE REUMATOIDE

**249** ESPONDILOARTROPATIAS

**250** LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

**251** ESCLEROSE SISTÊMICA (ESCLERODERMA)

**252** SÍNDROME DE SJÖGREN

**253** MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

**254** VASCULITES SISTÊMICAS

**255** ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES E POLIMIALGIA REUMÁTICA

**256** INFECÇÕES DE BOLSAS, ARTICULAÇÕES E OSSOS

**257** DOENÇAS POR DEPÓSITO DE CRISTAIS

**258** FIBROMIALGIA, SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA E DOR MIOFASCIAL

**259** DOENÇAS SISTÊMICAS NAS QUAIS A ARTRITE É UMA CARACTERÍSTICA

**260** TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DOENÇAS ARTICULARES

# 241 ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA REUMÁTICA

VIVIAN P. BYKERK E MARY K. CROW

As doenças reumáticas são comuns e são uma causa importante de redução na qualidade de vida, de aumento nas comorbidades e de redução na expectativa de vida. Elas implicam uma sobrecarga socioeconômica significativa e exigem experiência por parte dos médicos que atendem esses pacientes. Este capítulo fornece uma estrutura para abordar a avaliação de pacientes que apresentam sinais e sintomas que sugerem uma doença reumática. Utiliza-se uma abordagem algorítmica que possibilita ao médico integrar características apresentadas, atributos do paciente e estruturas anatômicas, juntamente com exames diagnósticos, para o desenvolvimento de um plano diagnóstico e terapêutico.

## DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO

As doenças reumáticas são distúrbios do tecido conjuntivo em que a inflamação geral ou localizada frequentemente se manifesta como dor atribuível às articulações periféricas, coluna vertebral ou músculos e tecidos moles relacionados. Características sistêmicas como rigidez, febre ou perda de peso e uma infinidade de características não musculoesqueléticas, variando de erupções cutâneas a disfunção renal, costumam acompanhar as doenças reumáticas. Na maior parte dos casos, compreende-se a patologia básica subjacente, embora isso se aplique menos aos distúrbios dolorosos que aparecem isoladamente ou acompanhando uma doença reumática (Capítulo 27). Na maior parte dos distúrbios reumáticos, os processos moleculares subjacentes que supostamente são desencadeados por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis conduzem a padrões específicos de doença do tecido conjuntivo, constituindo o fenótipo clínico de determinada doença reumática. Pesquisas estão em andamento para definir mais precisamente a fisiopatologia molecular única de cada uma dessas doenças.[1–3] De maneira ampla, as doenças reumáticas são organizadas entre aquelas que são majoritariamente degenerativas, com a inflamação ocorrendo secundariamente, e aquelas em que a inflamação é a via primária que leva às características da doença. Por fim, a patogênese pode ser mediada por respostas imunes aberrantes ou como resultado de anormalidades metabólicas.

### Histopatologia

As doenças reumáticas também são frequentemente chamadas de *doenças do tecido conjuntivo,* porque esse tecido é o alvo mais frequente dos processos inflamatórios e/ou autoimunes. O tecido conjuntivo, o tecido mais abundante no corpo, fornece suporte e conecta outros tecidos e órgãos; nele estão amplamente distribuídos células e mediadores do sistema imune. Juntas, essas características explicam a natureza frequentemente sistêmica das doenças reumáticas. Os tecidos conjuntivos frouxo e denso incluem componentes celulares e a matriz extracelular. O tecido conjuntivo frouxo preenche os espaços entre as bainhas musculares, envolve os vasos sanguíneos e linfáticos e contém fibroblastos que sintetizam fibras colágenas. Inclui as fibras reticulares que fornecem o esqueleto das células musculares, nervos e capilares. O tecido conjuntivo denso dá suporte aos tecidos moles do corpo e inclui mais fibras colágenas e menos células. É encontrado na derme, nas cápsulas articulares, na cartilagem, no osso e na fáscia dos músculos; forma tendões, ligamentos e pontos de conexão onde se inserem no osso (aponeurose). As células incluídas no tecido conjuntivo podem ser migratórias, como mastócitos ou macrófagos, ou células residentes, como fibroblastos, fibrócitos e células reticulares. Os fibroblastos são responsáveis pela síntese de colágeno, fibras reticulares elásticas e substância fundamental da matriz extracelular, incluindo líquidos teciduais e fibras colágenas. É importante ressaltar que o tecido conjuntivo é integrado às células associadas ao sistema de defesa do corpo: linfócitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas e eosinófilos. A proximidade do tecido conjuntivo com o vasos sanguíneos e células do sistema imune fornece o

cenário para um grupo de distúrbios que são mediados por déficits na regulação do sistema imune e perturbações no sistema vascular.

### Classificação das doenças reumáticas

São descritos mais de 100 tipos de doenças reumáticas. Embora se considere que as doenças reumáticas sejam baseadas principalmente em um de dois processos abrangentes (degenerativos ou inflamatórios), elas podem ser subdivididas da seguinte maneira (também descrita na Tabela 241.1): (1) aquelas associadas à degeneração dos tecidos conjuntivos (Capítulo 246) atribuível a (a) traumatismo, (b) desequilíbrios estruturais/mecânicos ou (c) morte precoce inerente de componentes celulares; (2) aquelas associadas à autoimunidade sistêmica, frequentemente associadas a autoanticorpos mensuráveis que podem se manifestar principalmente com (a) sinovite, (b) envolvimento generalizado de órgãos, (c) vasos sanguíneos inflamados (vasculite) ou (d) inflamação do músculo (miosite); (3) outras doenças inflamatórias do tecido conjuntivo envolvendo tecidos mais densos, não associadas à formação de autoanticorpos e, portanto, denominadas *doenças reumáticas soronegativas* ou *espondiloartropatias* (Capítulo 249); (4) doenças nas quais a inflamação da vasculatura (vasculite), particularmente das artérias de pequeno, médio ou grosso calibre, é a característica predominante (Capítulo 254); (5) doenças autoinflamatórias (Capítulo 245) que podem estar associadas a deposição de cristais ou mutações genéticas envolvendo as vias das citocinas; e (6) síndromes dolorosas que muitas vezes devem ser consideradas no contexto dessas doenças, algumas das quais parecem ser comórbidas e intimamente relacionadas com a doença reumática subjacente, como a dor difusa associada à síndrome de Sjögren, a hipermobilidade do tecido conjuntivo ou aquelas síndromes dolorosas regionais que estão anatomicamente ligadas a alterações mecânicas. Para os pacientes com síndromes dolorosas generalizadas (Capítulo 27), é necessário fazer uma investigação para excluir doença do tecido conjuntivo. Cada vez mais estão sendo identificados genótipos associados a doenças que se enquadram em cada uma dessas categorias, e, em alguns casos, vias imunológicas específicas estão possibilitando o agrupamento de um conjunto de doenças reumáticas antes consideradas mais distintas.

**Tabela 241.1** **Doenças reumáticas comuns classificadas de maneira ampla de acordo com a patogênese.**

| DOENÇAS DEGENERATIVAS DE OSSOS E ARTICULAÇÕES | DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES | ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS | DOENÇAS REUMÁTICAS VASCULARES | DOENÇAS AUTOINFLAM |
|---|---|---|---|---|
| Osteoartrite | Artrite reumatoide | Espondilite anquilosante | Vasculite associada a ANCA | Doença de Stil tardio |
| HEID | Lúpus eritematoso sistêmico | Artrite psoriásica | Vasculite da artéria temporal | Doenças de cr |
| Doença degenerativa discal | Síndrome de Sjögren | Artrite reativa | Polimialgia reumática | Síndromes de periódica pec |
| Estenose espinal | Miopatias inflamatórias (polimiosite, dermatomiosite) | Artrite enteropática | Doença de Behçet | |
| Osteoporose | Esclerose | | | |

| | |
|---|---|
| | sistêmica |

*O único distúrbio doloroso que não foi associado majoritariamente à inflamação.
ANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; HEID = hiperostose esclerosante idiopática difusa (também ligada a fatores metabólicos, incluindo hormônio do crescimento elevado).

Existem condições que mimetizam doenças reumáticas, e os médicos devem considerá-las ao avaliar um paciente com uma possível doença reumática. Por exemplo, artropatias e síndromes semelhantes à doença reumática podem ocorrer em ambientes tanto de infecção quanto de malignidade (Capítulo 259). Os fenômenos autoimunes estão cada vez mais sendo reconhecidos no cenário de malignidade[4] ou como consequência do tratamento de doenças malignas com inibidores de *checkpoint* imunológico.[5,6] Deve-se estar atento a cada necessidade a ser considerada na avaliação de um paciente com possível doença reumática.

Nenhuma classificação de doença reumática é capaz de explicar completamente a sua gênese. No entanto, considerá-las em um esquema de classificação pode ajudar na abordagem de um paciente no qual esses distúrbios estejam sendo considerados (ver Tabela 241.1).

## EPIDEMIOLOGIA

Embora as doenças do tecido conjuntivo em geral possam ser categorizadas conforme observado na Tabela 241.1, em adultos há seis doenças reumáticas prototípicas que são mais frequentemente avaliadas e tratadas por reumatologistas: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, espondiloartropatias (principalmente espondilite anquilosante), síndrome de Sjögren e vasculite. Essas doenças são onipresentes e, em sua maioria, têm incidência e prevalência semelhantes em todo o mundo (Tabela 241.2). Cada uma está associada a aberrações imunes características e mecanismos de dano inflamatório, embora a causa e os motivos da cronicidade ainda permaneçam desconhecidos. As doenças reumáticas autoimunes também estão entre as principais causas de morte e morbidade no mundo industrial, em parte relacionadas com as comorbidades associadas, principalmente doenças cardiovasculares. Elas incorrem em uma carga socioeconômica significativa. Evidências crescentes apontam para riscos à sua gênese relacionados com fatores ambientais, fatores socioeconômicos e exposição a agentes infecciosos, radiação ultravioleta e poluentes. O fumo, em particular, tem sido associado a um risco aumentado de LES e artrite reumatoide em indivíduos geneticamente suscetíveis nas culturas ocidentais. Os efeitos da migração elucidam alguns desses riscos. Por exemplo, os africanos que migram para longe de suas origens ambientais e culturais nativas parecem ter maior suscetibilidade ao LES. Além disso, os relatórios relacionaram as exposições ocupacionais, como pó de sílica, mercúrio, pesticidas, solventes e metais, a um risco aumentado de LES e artrite reumatoide.

Em alguns casos, agrupamentos geográficos de uma doença autoimune rara indicam determinantes genéticos específicos. Por exemplo, na esclerose sistêmica, relataram-se maiores incidência, prevalência e taxas de mortalidade em populações negras em comparação com populações brancas; observou-se prevalência mais alta no sul da Europa, particularmente na Itália (prevalência de 7 a 33 por 100 mil). Além disso, fatores sociais e demográficos podem contribuir para a epidemiologia das doenças reumáticas. Por exemplo, a prevalência de LES é relatada como muito alta na Geórgia, EUA, enquanto a espondilite anquilosante é rara em regiões endêmicas de malária onde os genótipos HLA-B27 são raros. As artropatias inflamatórias, incluindo a artrite reumatoide e a espondilite anquilosante, têm prevalência mais alta em populações nativas da América do Norte.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os profissionais da atenção primária e de hospitais frequentemente são os primeiros a avaliar um paciente com uma doença reumática em evolução e precisam estar atentos às características iniciais para fazer um diagnóstico oportuno. Em muitos casos, as manifestações iniciais podem sinalizar uma condição com risco à vida ou aos órgãos. A avaliação dos sintomas constitucionais, sistêmicos e articulares deve sempre incluir as doenças reumáticas no diagnóstico diferencial.

### Sintomas articulares como característica inicial comum

Quase todas as doenças reumáticas podem apresentar sintomas relacionados com as articulações como uma característica significativa e frequente. Isso pode incluir sintomas de dor, rigidez, inchaço e eritema, ou todos esses sintomas, como no caso de doenças autoinflamatórias, como a gota ou a pseudogota. O padrão de envolvimento articular, particularmente a duração e o momento dos sintomas máximos, pode ajudar o profissional de saúde a diagnosticar pacientes que apresentam espondiloartropatias ou alguma artrite inflamatória, independentemente da classificação patogenética. Por exemplo, a dor nas articulações que piora pela manhã, está associada à rigidez prolongada e melhora com a atividade, é uma apresentação clássica da dor inflamatória. Em contraste, a dor que piora com a atividade, melhora com o repouso e está associada a um período muito curto de rigidez indica que provavelmente há uma etiologia degenerativa. A localização fornece uma pista para uma classificação ampla. Os pacientes que relatam "dor em tudo" podem ter uma síndrome dolorosa primária. No entanto, a dor com um padrão inflamatório localizado na coluna vertebral ou em uma êntese (local de inserção de ligamento) tem maior probabilidade de indicar espondiloartropatia soronegativa. Em um paciente que apresenta um padrão inflamatório de sintomas envolvendo predominantemente as pequenas articulações das mãos e dos pés sugere-se uma das doenças reumáticas autoimunes associadas à presença de anticorpo antinuclear (ANA), fator reumatoide (FR) ou anticorpos antiproteínas citrulinadas (ACPA). Assim, o padrão de envolvimento articular é essencial para a avaliação e o diagnóstico de qualquer doença reumática.

### Manifestações clínicas não específicas

Todas as doenças reumáticas podem estar associadas ao envolvimento articular. No entanto, os sintomas articulares nem sempre estão presentes em muitas dessas doenças. Portanto, é importante um conhecimento prático dos padrões de manifestações clínicas não específicas da doença. Febre ou manifestações cutâneas, incluindo erupções cutâneas, são comuns na vasculite e na apresentação inicial do LES. A síndrome *sicca* é característica da síndrome de Sjögren. Tanto a síndrome de Sjögren quanto a inflamação dos vasos sanguíneos podem ocorrer simultaneamente em pacientes com LES. Características sistêmicas, como mialgias ou fadiga, são comuns a quase todas as doenças reumáticas, independentemente de sua classificação, enquanto a fraqueza verdadeira pode ser a única queixa da miopatia inflamatória. O envolvimento renal é comum nas doenças autoimunes sistêmicas soropositivas e na vasculite e pode se manifestar com anasarca se a proteinúria for grave ou prolongada. Consequentemente, deve-se identificar características específicas e não específicas associadas às várias doenças do tecido conjuntivo para desenvolver corretamente um diagnóstico diferencial que se enquadre na classificação descrita na Tabela 241.1. As características podem evoluir sequencialmente ao longo do tempo; assim, frequentemente se deve considerar doenças reumáticas de mais de uma categoria em um paciente cuja doença ainda não se manifestou totalmente antes do diagnóstico, deixando o paciente com o rótulo de uma doença do tecido conjuntivo inespecífica ou indiferenciada. A maior parte das doenças reumáticas tem critérios de classificação específicos. Quando estes ainda não são atendidos, as características são consideradas no contexto das classificações gerais, e nesse ínterim pode-se usar termos como *poliartrite inflamatória indiferenciada* ou *espondiloartropatia indiferenciada* para auxiliar no diagnóstico e no tratamento. Quando a doença de um paciente ainda não foi diagnosticada, os exames e o monitoramento ao longo do tempo, conforme indicado na Figura 241.1, podem ajudar a identificar uma doença reumática emergente.

**Tabela 241.2** **Prevalência* e incidência mundial de doenças reumáticas associadas à autoimunidade.**

| DOENÇA | AMÉRICA DO NORTE | AMÉRICA CENTRAL | AMÉRICA DO SUL | EUROPA | ORIENTE MÉDIO | ÁSIA | ÁFRICA SUBSAA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Artrite reumatoide | 600 a 1.000 (40) | 400 a 2.000 | 100 a 500 | 200 a 900 (2 a 7) | 200 a 1.500 | 100 a 800 (40 a 90) | Rara a 9 |
| Lúpus eritematoso sistêmico | 20 a 60 (2 a 7) | 50 a 60 (5) | N/A | 20 a 70 (2 a 7) | N/A | 20 a 70 (3) | Raro |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Esclerose sistêmica | 13 a 28 | N/A | N/A | < 10 a 15 (< 2) | N/A | < 10 | N/A |
| Espondiloartropatia (principalmente espondilite anquilosante) | 50 a 130 (7) | N/A | N/A | 100 a 850 (2 a 9) | 500 | 10 a 240 | Raro |
| Síndrome de Sjögren | 320 (4) | N/A | N/A | 200 a 600 (4 a 5) | N/A | 330 a 700 (China) | N/A |

*Prevalência (incidência anual) por 100.000 por regiões do mundo.

Dados de Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):468-476; e Chaaya M, Slim ZN, Habib RR, et al. High burden of rheumatic diseases in Lebanon: a COPCORD study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(2):136-143.

### Manifestações cutâneas

Embora as manifestações cutâneas sejam frequentes em pacientes com doenças autoimunes soropositivas, principalmente o LES, elas podem ser achados importantes em todas as doenças autoimunes. Uma erupção purpúrica pode indicar vasculite, e erupções cutâneas envolvendo regiões extensoras específicas são comuns na dermatomiosite. Em casos de LES ou dermatomiosite, as erupções cutâneas são desencadeadas ou agravadas pela exposição à luz ultravioleta e tendem a ocorrer em áreas fotoexpostas. Erupções cutâneas de origem vasculítica podem indicar uma doença autoimune, como o LES, ou uma doença vascular inflamatória, como a vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Elas tendem permanecer por dias e geralmente são palpáveis, e uma biopsia de tecido das lesões é muito útil no diagnóstico. As erupções cutâneas podem ser transitórias. Na doença de Still do adulto (uma forma adulta de artrite inflamatória sistêmica classificada como uma doença autoinflamatória), os pacientes apresentam febre aguda diária, com pico ao final do dia, associada a uma erupção cutânea esfolada evanescente de cor salmão que dura apenas 1 a 2 horas. A localização específica de uma erupção na pele ajuda no diagnóstico. Uma erupção na face que poupa as dobras nasolabiais é clássica do LES. Uma erupção cutânea que não poupa as dobras nasolabiais sugere rosácea. A psoríase está quase sempre presente na artrite psoriásica (uma variante de espondiloartropatia). Embora a psoríase frequentemente seja disseminada, envolvendo superfícies extensoras, ela poderá passar despercebida se houver muito poucas lesões ou se as lesões estiverem localizadas em áreas que não sejam facilmente vistas (regiões intertriginosas, como orelha, umbigo, sulcos nas nádegas ou couro cabeludo) ou se envolver apenas as unhas. A erupção cutânea da psoríase pode ser observada em qualquer uma das variantes de espondiloartropatia. Ocasionalmente, a artrite reumatoide se manifesta com nódulos nas superfícies extensoras ou erupções cutâneas nas mesmas áreas, mas isso é cada vez mais raro. No entanto, a presença de nódulos sobre as superfícies extensoras também pode indicar tofos gotosos. Na esclerose sistêmica, pode-se observar enrijecimento distal da pele, telangiectasias e úlceras digitais. Estes também devem ser procurados em caso de síndrome de Raynaud, caracterizada por espasmo vascular nas mãos.

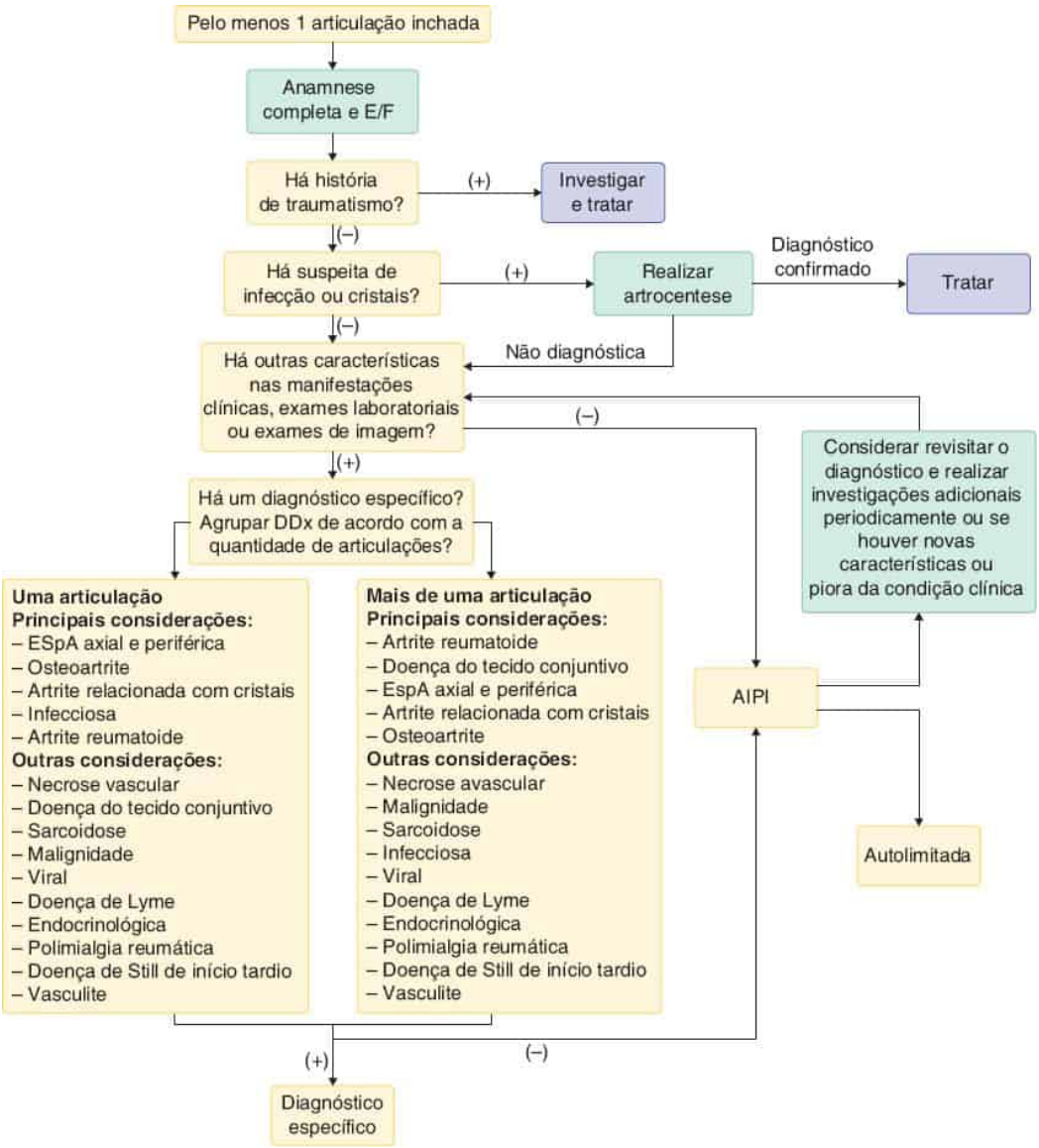


**FIGURA 241.1 Algoritmo para identificação de artrite inflamatória periférica indiferenciada.** Investigações mínimas recomendadas em todos os pacientes: fator reumatoide e/ou anticorpos antiproteínas citrulinadas, velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa, hemograma completo e radiografias das articulações afetadas. DDx = diagnóstico diferencial; E/F = exame físico; ESpA = espondiloartrite; AIPI = artrite inflamatória periférica indiferenciada. (De Hazlewood G, Alethaha D, Carmona L, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:54-58.)

### Padrão de início das doenças reumáticas por categoria

A maior parte das doenças reumáticas aparece espontaneamente e, com frequência, de maneira insidiosa ou com início subagudo. Nem todas manifestarão todas as características típicas no momento da apresentação inicial, e um diagnóstico pode levar algum tempo para ser feito conforme as características definidoras se manifestam. Quase todas as doenças reumáticas tiveram critérios de classificação publicados que explicam as características típicas e específicas da doença (estes são detalhados em outros capítulos). Embora os critérios de classificação em geral sejam publicados para garantir o recrutamento homogêneo de participantes em estudos de pesquisa, eles também podem ajudar no diagnóstico. No entanto, em pacientes específicos o diagnóstico pode ser feito mesmo sem

preencher todos os critérios de classificação, porque algumas características de doenças reumáticas são altamente específicas e não estão associadas a outras doenças. Por exemplo, o LES é a única doença que se manifesta com uma erupção malar clássica e um autoanticorpo específico, anti-Sm, no soro.

A história natural de cada doença reumática está relacionada com a gravidade das manifestações, com os órgãos adicionais específicos que são envolvidos e com o desenvolvimento de comorbidades. A artrite reumatoide pode se manifestar com uma ou duas articulações inchadas ou dor no antepé. No entanto, quando o paciente tem um título alto de anticorpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), um autoanticorpo associado ao desenvolvimento de doença articular erosiva, o diagnóstico pode ser feito rapidamente e o tratamento iniciado precocemente. As doenças reumáticas autoimunes e vasculares estão associadas a alta morbidade e mortalidade quando não tratadas, e são necessários esforços para investigar todas as manifestações precocemente.

## *Doenças reumáticas degenerativas*

As doenças reumáticas degenerativas comumente se referem àquelas associadas ao avanço da idade. A doença articular degenerativa geralmente inclui a osteoartrite e a doença degenerativa discal. A doença articular degenerativa é anunciada por ruptura das estruturas colágenas articulares (cartilagem ou discos intervertebrais) e desenvolvimento de hipertrofia óssea. Ainda há controvérsia quanto ao que ocorre primeiro. À medida que as estruturas colágenas se degradam, comumente ocorre inflamação associada. A dor resultante de várias causas contribui para a imobilidade, comorbidades secundárias e a incapacidade. A doença articular degenerativa representa, de longe, a mais comum das doenças reumáticas e é descrita em detalhes no Capítulo 246. Em geral, essas doenças não estão associadas a erupções cutâneas nem sintomas constitucionais inespecíficos.

## *Doenças reumáticas autoimunes*

Essas doenças incluem o LES, a artrite reumatoide, a esclerose sistêmica, a síndrome de Sjögren primária, a miosite inflamatória idiopática e as vasculites sistêmicas. Envolvem múltiplos sistemas de órgãos e, portanto, são heterogêneas nas manifestações clínicas. Cada sintoma que se manifesta está associado a sinais específicos e deve ser posteriormente caracterizado com investigações adicionais (Tabela 241.3), incluindo a medição de autoanticorpos séricos característicos. As especificidades de autoanticorpos definidas são capazes de discernir subtipos de doenças reumáticas (Capítulo 242; Tabela 241.3). Muitas dessas doenças afetam mais as mulheres do que os homens. Isso é mais notável no LES (Capítulo 250), que afeta de 8 a 10 mulheres para cada homem e geralmente começa na idade reprodutiva. Conforme observado, manifestações cutâneas, síndrome *sicca* (xerostomia e xeroftalmia), ulceração da mucosa, febre, alopecia e fenômeno de Raynaud são comuns e frequentemente descritos pelos pacientes. Estes ocorrem isoladamente ou em adição aos sintomas que afetam as articulações e os músculos. A artrite reumatoide (Capítulo 248) tem uma proporção de mulheres para homens de aproximadamente 3:1 e geralmente tem seu início nas últimas décadas da idade adulta, com sinovite simétrica de pequenas-médias articulações como apresentação clássica. A rigidez da pele é a marca registrada da esclerose sistêmica (Capítulo 251), geralmente chamada de esclerodermia, que tipicamente envolve as extremidades. As manifestações cutâneas iniciais incluem inchaço dos dedos, seguido por rigidez das mãos e, por fim, rigidez da pele. O fenômeno de Raynaud, embora não seja específico da esclerose sistêmica, frequentemente precede seu início, muitas vezes em muitos anos. A rigidez da pele pode envolver a face, os braços e, no caso da esclerose sistêmica difusa, o tronco, as costas e as pernas. Quando as características das doenças reumáticas manifestam o fenótipo clássico, fazer o diagnóstico é simples. O diagnóstico é mais desafiador quando as características iniciais apresentadas ocorrem em mais de uma doença. Por exemplo, os sintomas da síndrome *sicca*, que são o protótipo da síndrome de Sjögren primária (Capítulo 252) e estão associados a padrões de autoanticorpos específicos da doença de Sjögren, podem ocorrer simultaneamente no LES e na artrite reumatoide. As vasculites autoimunes e o LES podem compartilhar manifestações em sistemas de órgãos semelhantes, incluindo aquelas envolvendo os pulmões, os rins, a pele e o sistema nervoso. Uma ou mais de certas características, incluindo distúrbios constitucionais como fadiga, febre, perda de peso, artralgia, artrite e mialgias, são comumente observadas em quase todas as doenças reumáticas. A sobreposição de sintomas expande o diagnóstico diferencial, e uma distinção clara muitas vezes não é imediatamente aparente, mesmo depois de testes sorológicos. A biopsia tecidual pode ajudar a fornecer uma resposta definitiva.

## *Espondiloartropatias*

A espondilite anquilosante (Capítulo 249), que se manifesta com doença da coluna vertebral e fusão espinal precoce, é mais comum em homens do que em mulheres. A doença em mulheres pode se manifestar de maneira mais atípica, com sintomas cervicais ou toracolombares entre as manifestações primárias. A sacroileíte é a marca registrada desta doença. A localização dos sintomas no pescoço e na coluna toracolombar, nas articulações sacroilíacas e nas grandes articulações dos membros superiores e inferiores pode ser usada para diferenciar a espondilite anquilosante da artrite reumatoide. A típica presença de lesões cutâneas psoriásicas em pacientes com artrite psoriásica pode ser uma característica distintiva da artrite reumatoide. A inflamação da coluna vertebral também pode estar associada à doença inflamatória intestinal, não raramente na coluna média ou superior, em oposição às articulações sacroilíacas.

### *Formas de vasculite*

Existem muitas síndromes de vasculite, que geralmente são agrupadas de acordo com o tamanho do vaso (Capítulo 254). Algumas são classificadas como tal, embora nem sempre se prove que sejam de origem vascular. A polimialgia reumática (Capítulo 255) é uma doença reumática inflamatória comum em idosos e compartilha muitas características patogenéticas e epidemiológicas com a arterite de células gigantes, uma forma de vasculite de início em idade mais avançada.[7] Os pacientes se queixam de dores ao redor do pescoço e envolvimento bilateral do ombro e da cintura pélvica, junto com rigidez significativa que é mais problemática pela manhã. O início dos sintomas pode ser abrupto ou insidioso durante semanas a meses. O diagnóstico da polimialgia reumática é principalmente clínico. Os critérios de classificação diagnóstica recentes são baseados nas manifestações clínicas típicas e evidências laboratoriais de reagentes de fase aguda. Condições que mimetizam a polimialgia reumática podem incluir a artrite reumatoide de início em idosos; portanto, pode-se indicar a realização de testes para descartá-la. Ao considerar a polimialgia reumática, é importante incluir a arterite de células gigantes no diagnóstico diferencial, principalmente quando os reagentes de fase aguda estão muito elevados ou quanto há sintomas ou manifestações não musculoesqueléticas. Frequentemente, envolvem inflamação das artérias temporais. É necessário um alto índice de suspeita de inflamação da artéria temporal ou doença de grandes vasos envolvendo a aorta porque as consequências clínicas da inflamação vascular associada na arterite de células gigantes podem ser prejudiciais, às vezes levando a cegueira ou acidente vascular encefálico, ou a destruição vascular mais grave e isquemia de órgão, o que pode ser fatal.

| Tabela 241.3 | Características clínicas e pistas para facilitar o diagnóstico em cada categoria de doença reumática. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **DOENÇAS DEGENERATIVAS DE OSSOS E ARTICULAÇÕES** | **DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES** | **ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS** | **DOENÇAS REUMÁTICAS VASCULARES** | **DOENÇAS AUTOINFLA** |
| Investigar em caso de sintomas persistentes de dor > 6 semanas ou falha em medidas conservadoras (fisioterapia, paracetamol, AINE)<br>Se houver risco de perda óssea e possível fratura por fragilidade, considerar osteoporose | Frequentemente associada a dor e/ou inchaço articular inflamatório, com ou sem sintomas constitucionais e envolvimento de outros órgãos<br>Realizar testes de ANA, FR, VHS, PCR | Considerar se houver psoríase ou se a dor nas costas tiver características inflamatórias; considerar quando houver características não articulares associadas conhecidas (p. ex., uveíte, doença inflamatória intestinal, uretrite, entesite, dactilite) | Considerar sempre que houver infarto tecidual ou se houver erupções vasculíticas, hemorragia pulmonar ou síndromes renais agudas ou subagudas | Todos podem febre<br>Em crianças, geralmente síndromes determinada geneticame mediadas p interleucina-α<br>Em adultos, c as doenças |

| ABORDAGEM INICIAL DE INVESTIGAÇÃO PARA CONFIRMAR SUSPEITA DE DOENÇA REUMÁTI | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Exames de imagem da região específica associada à dor persistente (considerar exames de imagem adicionais em áreas que possam estar irradiando a dor)<br>Se houver preocupação quanto à osteoporose, realizar DMO e investigar usando exames laboratoriais, incluindo cálcio, 25(OH)D e/ou PTH para começar a avaliação à procura de doenças ósseas metabólicas | As investigações devem visar especificamente às doenças das quais se suspeita<br>O teste específico deve incluir CPK se houver fraqueza ou mialgia; anti-CCP (ACPA) e FR se houver sinovite; ANA no rastreamento à procura de doenças reumáticas; e dsDNA, C3, C4, ENA se houver sintomas de LES ou *sicca* | Exames de imagem das articulações sacroilíacas (SI) (radiografias se houver sintomas de longa data, ressonância magnética se de início mais recente)<br>Teste de HLA-B27 se a dor inflamatória nas costas ou dor SI for mais predominante, se houver alta suspeita clínica de dor inflamatória nas costas, mas os exames de imagem forem negativos | Os exames laboratoriais devem incluir ANCA<br>Anti-PR3<br>Anti-MPO<br>Reagentes de fase aguda (VHS, PCR)<br>Amostragem de tecidos de órgãos envolvidos para facilitar a classificação fisiopatológica | Em caso de s doenças de realizar aspi líquido sinov e examiná-l microscopia polarizada |

ACPA = anticorpos antiproteínas citrulinadas; ANA = anticorpos antinucleares; ANCA = anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-CCP = anticorpos antipeptídio citrulinado cíclico; anti-MPO = antimieloperoxidase; anti-PR3 = antiproteinase-3; DMO = varredura de densidade mineral óssea; CPK = creatinina fosfoquinase; PCR = proteína C reativa; dsDNA = anti-DNA de cadeia dupla; ENA = anticorpos contra antígenos nucleares extraíveis (p. ex., Ro, La, Sm, RNP, Scl70, Jo-1); VHS = velocidade de hemossedimentação; RMN = ressonância magnética; AINE = anti-inflamatórios não esteroides; FR = fator reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico; TNF-α = fator de necrose tumoral-α; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; PTH = paratormônio.

### *Doenças autoinflamatórias*

As doenças autoinflamatórias raras são baseadas em mutações em genes envolvidos nas vias inflamatórias. Elas são mais comumente diagnosticadas em crianças e são abordadas em detalhes no Capítulo 245. Gota (Capítulo 257) é a doença autoinflamatória mais comum e prototípica, ocorrendo com mais frequência em homens de meia-idade e mais velhos, e está aumentando em prevalência. Articulações extremamente doloridas e eritema e inchaço periarticular são as suas características. Pode haver tofos, que podem ser confundidos com nódulos reumatoides. Níveis séricos elevados de ácido úrico estão associados à gota, embora os níveis possam diminuir durante ataques agudos.

### *Dor e síndromes dolorosas*

A dor (ver também Capítulo 27) é um sintoma comum e inespecífico, mas muito importante, essencial em quase todas as doenças reumáticas. A dor é a principal característica de apresentação da doença articular relatada pelos pacientes. Deve-se levantar sua localização, distribuição e padrões, juntamente com características temporais, gatilhos, características migratórias ou de alívio e história prévia de trauma físico ou psicológico. Nas síndromes

dolorosas regionais, a distribuição da dor é a chave para o diagnóstico. Dor difusa sem evidência de patologia subjacente associada a níveis desordenados de fadiga, dificuldade de enfrentamento e descrições intrincadamente detalhadas da dor usando analogias pitorescas anunciam fibromialgia (Capítulo 258). A fibromialgia é definida pela dor generalizada envolvendo os lados direito e esquerdo e as extremidades superiores e inferiores, bem como o pescoço e as costas. A maior parte das síndromes dolorosas são síndromes dolorosas regionais. Por exemplo, uma síndrome dolorosa regional relacionada com uma síndrome mecânica do ombro e do pescoço fará com que o paciente tenha dor no pescoço e no ombro envolvidos, mas também no trapézio, na parte superior do tórax, na axila e na parte superior e/ou inferior do braço e da mão. Uma grande proporção de pacientes que apresentam dor musculoesquelética terá dor regional relacionada com desequilíbrios musculares, fatores posturais com ou sem artrite degenerativa subjacente, tendinopatia ou entesopatia. Por exemplo, síndromes dolorosas na região do trapézio, cuja dor irradia ao membro superior até o deltoide e até mesmo o antebraço, podem ser multifatoriais e estar associadas a uma combinação de espasmo muscular, artrite degenerativa subjacente na coluna cervical ou pinçamento do manguito rotador, não raramente relacionado com atividades repetitivas. Dor em uma extremidade distal após traumatismo ou cirurgia, associada a uma extremidade fria e brilhante, é sugestiva de síndrome dolorosa regional complexa. A sua etiologia se tornará aparente com a obtenção de anamnese detalhada das características da dor, juntamente com antecedentes de saúde, exame físico e exclusão de "sinais de alerta" ou fatores que indiquem uma patologia subjacente específica a um órgão relacionado a partir do qual a dor pode ser referida. A dor no cenário de uma história de malignidade deve sugerir a possibilidade de metástases. Uma picada de carrapato pode indicar doença de Lyme anterior. Observam-se distribuições que respeitam dermátomos na hérnia de disco ou no herpes. A maior parte das síndromes dolorosas requer uma avaliação clínica completa antes de se estabelecer um diagnóstico definitivo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

É necessária uma anamnese abrangente para realizar a avaliação de um paciente com doença reumática. Além de considerar a idade e o sexo, a história pessoal do paciente – incluindo estado civil, ocupação e fatores psicossociais – ajuda a elucidar o diagnóstico, o prognóstico e as opções de tratamento. Pistas úteis para fazer o diagnóstico de algumas das doenças reumáticas estão resumidas na Tabela 241.3.

A avaliação dos sinais e sintomas clínicos é a base do diagnóstico. A maior parte dos distúrbios reumáticos se manifesta com sintomas que envolvem, ou parecem envolver, as articulações. Isso pode ser limitado à dor envolvendo uma articulação específica ou grupo de articulações ou estruturas periarticulares. Consultar o paciente para determinar o padrão dos sintomas – seja dor, inchaço ou rigidez associada às articulações – é a chave para estreitar o diagnóstico diferencial de uma doença reumática. Deve-se avaliar os sintomas articulares quanto a características inflamatórias, como rigidez prolongada, dor em repouso, ou características não inflamatórias e mecânicas, como instabilidade ou fraqueza, travamento ou piora nos sintomas com o uso. O padrão de envolvimento articular – majoritariamente de pequenas articulações das mãos, punho e pés; grandes articulações como cotovelos, joelhos, tornozelos ou articulações proximais (ombros ou quadris); ou envolvimento espinal – posteriormente apontará para um diagnóstico específico. Além disso, questões relacionadas com doenças recentes, viagens, exposição a possíveis patógenos infecciosos e presença ou ausência de características sistêmicas como febre, fadiga ou perda de peso fornecerão pistas importantes. A apreciação dos sinais e sintomas que indicam características extra-articulares, particularmente manifestações cutâneas, pulmonares, renais, neurológicas ou vasculares, guiará o diagnóstico diferencial, e investigações adicionais ajudarão a determinar o diagnóstico definitivo, bem como o prognóstico e a intensidade necessária do tratamento.

A presença de uma doença reumática pode estar associada a manifestações comórbidas não relacionadas com o tecido conjuntivo. Por exemplo, o infarto agudo do miocárdio é mais comum em muitos pacientes com doenças reumáticas. A imobilidade ou fatores relacionados com o tratamento que levam à obesidade podem aumentar o risco de diabetes e degeneração das articulações de membros inferiores.

### Fatores da história de saúde que contribuem para o diagnóstico e o prognóstico

#### *Idade e gênero*

Algumas doenças reumáticas em geral se manifestam na infância. Isso inclui distúrbios de origem genética, como hemofilia associada à artrite, e uma série de condições autoinflamatórias que são, por definição, doenças infantis. A artrite idiopática juvenil se refere às formas de artrite nas quais o início ocorre antes dos 16 anos. Doenças

reumáticas autoimunes e doenças reumáticas inflamatórias, como espondiloartropatias, artrite reumatoide e LES, podem começar na idade adulta jovem; as doenças degenerativas, como a osteoartrite, raramente começam na idade adulta jovem e mais frequentemente começam a se manifestar no meio para o fim da meia-idade. O pico de início da artrite reumatoide se dá na meia-idade, embora o início possa ocorrer em praticamente qualquer época da vida. Os idosos são mais propensos à osteoartrite e à polimialgia reumática, mas esta última tem um amplo diagnóstico diferencial e deve ser considerada em todas as idades. As doenças autoimunes são mais comuns em mulheres, enquanto as espondiloartropatias podem ser igualmente comuns em homens e mulheres. A artrite gotosa é mais comum em homens e raramente acomete mulheres antes da menopausa.

### *Ocupação e lazer*

As atividades ocupacionais e recreativas podem dar origem a tensões físicas e psicológicas. As demandas ocupacionais de um paciente precisam ser compreendidas, principalmente quando atividades repetitivas puderem contribuir para o desenvolvimento de doenças articulares degenerativas ou para síndromes dolorosas regionais. Da mesma maneira, o traumatismo decorrente de esportes, incluindo lesões anteriores, pode ser um contribuinte significativo para doenças articulares degenerativas.

### *História familiar*

É importante obter uma história familiar completa porque doenças autoimunes, espondiloartropatias e gota ocorrem com incidência aumentada entre indivíduos da mesma família. É comum ver linhagens familiares nas quais diferentes formas de autoimunidade ocorrem em toda a família. Isso não significa que toda doença autoimune tenha herdabilidade específica. Além disso, a osteoartrite generalizada envolvendo as mãos e outras articulações comumente ocorre em distribuição familiar.

### *Uso concomitante de medicamentos*

Os medicamentos concomitantes podem contribuir para a gênese de uma doença reumática. Por exemplo, os diuréticos podem aumentar a hiperuricemia e o risco de artrite gotosa. A minociclina pode estar associada a manifestações semelhantes ao lúpus. Os antibióticos da classe das fluoroquinolonas foram associados a entesopatias. Deve-se considerar o histórico completo de medicamentos na avaliação de pacientes com doenças reumáticas.

### *Hábitos e circunstâncias sociais*

O tabagismo tem sido cada vez mais associado à artrite reumatoide e ao LES. Além disso, condições socioeconômicas precárias e o estresse psicossocial ou físico podem contribuir para a gravidade dos sintomas e devem ser considerados no planejamento das estratégias de manejo. Da mesma maneira, pacientes de origens étnicas e culturais diferentes podem ter diferenças em sua capacidade de descrever os sintomas e nas preferências quanto às opções de tratamento.

### *Início e evolução dos sintomas*

O conhecimento do padrão de início, da localização e da evolução dos sintomas é essencial para se fazer um diagnóstico preciso de uma doença reumática. Sintomas que se desenvolvem ao longo de horas a dias geralmente sugerem um processo inflamatório ou possivelmente infeccioso ou traumático. Quando persistem por mais de 6 semanas, o início dos sintomas é considerado subagudo e a doença, crônica. No início da apresentação de algumas doenças reumáticas, os sintomas podem ser intermitentes ou palindrômicos antes de se tornarem constantes. Durante o curso de investigação, deve-se considerar se o início súbito de dor e inchaço nas articulações, particularmente envolvendo uma ou poucas articulações, é decorrente de uma etiologia infecciosa ou por cristais.

### *Dor e rigidez*

A avaliação da dor deve incluir uma descrição de seu início, constância/cronicidade, gravidade, qualidade, fatores que a desencadeiam ou melhoram e localização e irradiação da dor. A rigidez, frequentemente descrita como um retesamento ou associada a dificuldade de movimento ou função, deve ser determinada em termos de localização

(p. ex., ocorre em uma articulação específica ou é mais difusa) e momento e duração (p. ex., ocorre depois de um período de repouso). A rigidez que desaparece em 10 a 15 minutos é mais característica da osteoartrite. Na doença inflamatória, a rigidez costuma durar mais tempo, em geral pelo menos 1 hora e até o dia todo.

### *Envolvimento articular*

A distribuição do envolvimento articular é a chave para se fazer o diagnóstico de uma doença reumática. Monoartrite descreve sintomas em uma única articulação; oligoartrite (ou pauciartrite) refere-se a sintomas em duas a quatro articulações; e poliartrite indica o envolvimento de pelo menos cinco articulações. A artrite periférica envolve uma extremidade, enquanto o envolvimento da coluna vertebral é denominado doença axial. A doença articular periférica simétrica, em oposição à assimétrica, é mais comumente associada a distúrbios reumáticos autoimunes, enquanto a artrite assimétrica pode estar associada a espondiloartropatias ou osteoartrite. Da mesma maneira, o envolvimento predominantemente de pequenas articulações é mais típico na artrite reumatoide ou no LES, enquanto o envolvimento de grandes articulações é clássico nas espondiloartropatias. Além disso, a presença associada de entesite e sintomas axiais anunciam uma espondiloartropatia. Sintomas articulares ou da coluna vertebral decorrentes de causas inflamatórias geralmente incluem predominância de sintomas pela manhã, associação à rigidez de mais de 60 minutos, piora ao repouso e melhora ao longo do dia e às atividades. Os sintomas articulares ou da coluna vertebral associados à doença articular degenerativa geralmente pioram com a atividade, costumam piorar no final do dia, estão associados à rigidez e geralmente desaparecem rapidamente em 15 a 30 minutos. A dor articular geralmente é sentida nas articulações (as exceções incluem dor no ombro, sentida sobre o deltoide, e dor no quadril, sentida na virilha). A dor nas articulações de causas degenerativas ou inflamatórias pode variar em gravidade. A maior parte dos pacientes descreve a dor nas articulações como incômoda e raramente a classifica como superior a 8/10 em uma escala de gravidade crescente. A dor relacionada com síndromes dolorosas miofasciais localizadas, incluindo tendinopatias e entesopatias, pode ser descrita como sendo próxima às articulações e que piora com movimentos específicos. Em indivíduos com síndromes dolorosas generalizadas, a dor frequentemente é classificada como muito forte (10/10) e mal localizada, envolvendo as regiões superior e inferior do corpo, com descrições que reforçam a gravidade da dor ("como se um caminhão tivesse me atropelado").

Também é importante distinguir entre artralgia (dor articular subjetiva sem sinais objetivos) e artrite, em que a dor e regiões sensíveis estão associadas a sinais objetivos de inchaço e calor articular (sinovite), deformidade ou limitação do movimento. Deve-se identificar achados objetivos no exame físico para que seja feito um diagnóstico de artrite.

### *Função*

A função comumente está comprometida em pacientes com doença reumática. Embora possa estar relacionada com a fadiga ou fraqueza muscular, no caso de doenças reumáticas em que não há comprometimento articular, o mais comum é o comprometimento funcional relacionado com o comprometimento articular. Deve-se avaliar a função em termos da capacidade do paciente de realizar atividades de vida diária, trabalho e participação. Existem questionários validados para avaliar a função a fim de identificar limitações funcionais.

## Exame físico

### *Conceitos essenciais*

Há maior compreensão da base ontogênica, celular e molecular de padrões específicos de envolvimento das articulações e sistemas de órgãos afetados que tendem a se associar a cada classe de doença reumática.[8] Com a sua familiaridade, o exame físico aprimora rapidamente o processo diagnóstico. É necessário um exame completo realizado por um médico para identificar e classificar uma doença reumática. Isso deve incluir a avaliação dos sintomas constitucionais, como temperatura, índice de massa corporal, humor, comportamentos de dor, marcha e postura, bem como exame órgão-específico do couro cabeludo, pele, olhos, sistema linfático, sistema circulatório, pulmões, abdome, articulações, coluna vertebral e músculos esqueléticos. Um exame sistemático das articulações é fundamental para o exame de doenças reumáticas e deve incluir todas as regiões, comparando os lados direito e esquerdo. Deve-se determinar o padrão de envolvimento articular, incluindo a simetria e o envolvimento axial *versus* periférico. O uso de um diagrama articular (homúnculo) ajuda a rastrear o envolvimento articular. O exame

da articulação deve incluir a documentação da presença ou ausência de regiões sensíveis, atrofia periarticular, eritema, edema, limitação da amplitude de movimento (ADM), locais de cirurgia e traumatismos anteriores e deformidade articular, possibilitando a comparação ao longo do tempo e entre diferentes examinadores. O uso de uma abordagem sistemática de quatro etapas para o exame das articulações viabiliza o exame completo. Este deve incluir (1) inspeção (procurando por assimetria, eritema, inchaço e deformidade), (2) palpação (presença de regiões sensíveis, especificamente na interlinha articular, calor, espessamento e derrame sinovial, hipertrofia óssea e crepitação), (3) ADM (ativa e passiva de cada articulação) e (4) testes especiais específicos para cada articulação ou região. Um exame completo também deve considerar manifestações extra-articulares relevantes.

## *Exemplos de achados musculoesqueléticos que ajudam a classificar uma doença reumática*

Ao considerar o exame das articulações, um achado de vermelhidão (eritema) pode indicar inflamação mais aguda e/ou grave. A presença de eritema é mais comumente observada no caso de infecção ou artrite cristalina (autoinflamatória). O calor nas articulações também indica inflamação subjacente. Edema articular, um sinal definitivo de inflamação articular ou artrite, pode indicar derrame articular (excesso de líquido sinovial) ou espessamento sinovial, sugerindo um processo inflamatório ativo envolvendo aumento de vascularização, recrutamento celular e transudato e edema na membrana sinovial (sinovite). Todas as doenças reumáticas, exceto síndromes dolorosas de origem neurológica específicas, podem apresentar sinovite. O espessamento ósseo palpável ao redor de uma articulação, particularmente nas articulações interfalângicas distais ou proximais ou nas primeiras articulações metacarpais, é decorrente da reação e proliferação óssea ou osteófitos, característicos da osteoartrite. Os examinadores devem palpar à procura de crepitação, que parece uma sensação de rangido sob a mão do examinador durante o movimento articular ativo ou passivo. Uma crepitação fina ou aveludada pode indicar sinovite proliferativa crônica, enquanto a crepitação grosseira pode indicar rugosidade da superfície da cartilagem ou perda completa da cartilagem hialina com o osso se movendo sobre o osso. O resultado final de qualquer processo artrítico crônico levará à degeneração articular primária ou secundária e se manifestará como perda de cartilagem ou hipertrofia óssea. Em algumas doenças, como artrite reumatoide, artrite psoriásica ou artropatia de Jaccoud (uma forma de artropatia deformante relacionada com o LES), a deformidade ocorre como resultado de subluxação ou contratura articular relacionada com as forças da natureza sobre cápsulas articulares enfraquecidas, frouxas e distendidas e ligamentos e tendões frouxos como consequência do inchaço crônico da sinovite. Normalmente, a atrofia muscular ocorre em torno das articulações artríticas e contribui para a sensação de fraqueza ou instabilidade. A cartilagem interarticular torna-se mais sujeita à ruptura.

## *Avaliação da amplitude de movimento*

Deve-se analisar tanto a ADM ativa quanto passiva para avaliar a função articular. Em geral, a ADM ativa é primeiramente avaliada pedindo-se ao paciente que demonstre a ADM completa de uma articulação; a ADM ativa requer força, inervação, função muscular e tendínea e mobilidade articular intactas. A ADM passiva é avaliada pelo examinador e, em grande parte, analisa a mobilidade articular ou, em alguns casos, o pinçamento de um ligamento ou tendão. A avaliação inicial da ADM ativa possibilita ao examinador analisar potenciais áreas de dor e onde examinar com cuidado. Se a mobilidade for total na ADM passiva, pode-se considerar outras causas para a perda da mobilidade.

### Estabelecimento do diagnóstico

Os achados de anamnese e exame físico abrangentes, juntamente com um conjunto apropriado de investigações, podem ser usados para orientar o diagnóstico. A Tabela 241.3 e a Figura 241.1 informam o fenótipo clínico típico de uma doença reumática, com o diagnóstico baseado nas classificações gerais da Tabela 241.1. Ao usar esse algoritmo e os padrões e achados indicados na Tabela 241.3, os médicos podem aprimorar um diagnóstico diferencial e, então, investigar para confirmar o diagnóstico em suspeição.

### Exames laboratoriais e de imagem nas doenças reumáticas

Identificar recursos laboratoriais (Capítulo 242) ou de imagem específicos pode respaldar um diagnóstico e auxiliar na classificação específica de uma doença reumática.[9] Por exemplo, um teste de anticorpo antinuclear

positivo é inespecífico,[10,11] mas testar ANCA ou realizar exames de imagem da árvore vascular de uma área envolvida podem ser fundamentais para estabelecer o diagnóstico em pacientes com vasculite. [12] Da mesma maneira, nas espondiloartropatias soronegativas, são essenciais os exames de imagem das articulações sacroilíacas com radiografias, quando os sintomas são sustentados, ou exames de ressonância magnética (RM), se a doença for de início mais recente. Radiografias e ressonâncias magnéticas de áreas articulares específicas na doença articular degenerativa não apenas ajudam a estabelecer o diagnóstico, mas também auxiliam no estadiamento da doença. No caso da artrite reumatoide, o teste do fator reumatoide e ACPA é essencial. Ao considerar outras doenças reumáticas sistêmicas soropositivas prototípicas, a lista de potenciais autoanticorpos é muito mais longa. Dependendo do grau de dificuldade em se fazer o diagnóstico ou avaliar a extensão da doença e o envolvimento de órgãos associados, muitos autoanticorpos podem ser considerados para teste. Deve-se observar que nenhum exame isolado deve ser usado para diagnosticar uma doença reumática, mas os exames devem respaldar o diagnóstico.

## TRATAMENTO

As abordagens de tratamento para cada doença reumática serão destacadas em detalhes nos próximos capítulos. As abordagens terapêuticas para doenças reumáticas degenerativas se concentram no controle dos sintomas de dor com fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou analgésicos. Modalidades físicas, fortalecimento muscular e incentivo à atividade física são partes essenciais do controle da artrite degenerativa; às vezes, injeções de glicocorticoides ou outros agentes podem controlar os sintomas. Quando as abordagens conservadoras falham, é necessária cirurgia ortopédica. No entanto, a abordagem das doenças reumáticas inflamatórias e sistêmicas geralmente requer terapias mais intensas ou imunomoduladoras. Os glicocorticoides são um componente importante dos regimes de tratamento, principalmente quando os órgãos estão sob risco de danos, quando outros agentes demoram para se tornar totalmente eficazes e em situações em que não há opções alternativas de tratamento. No entanto, os glicocorticoides não são isentos de riscos, e estes devem ser discutidos para cada paciente. Dependendo da doença, as terapias poupadoras de glicocorticoides geralmente são iniciadas precocemente, com a potência adaptada à gravidade e ao risco da doença em si, ao mesmo tempo que se consideram outras comorbidades do paciente e outros medicamentos em uso. Por exemplo, pacientes com LES que apresentam apenas erupção cutânea ou sinovite podem precisar de um agente relativamente fraco, a hidroxicloroquina, enquanto pacientes com doença renal podem precisar de micofenolato de mofetila, ciclofosfamida ou outras terapias imunomodulatórias parenterais para tratar com efetividade essa manifestação da doença. Da mesma maneira, na artrite reumatoide, os pacientes que apresentam níveis elevados de ACPA e contagem elevada de articulações inchadas, com erosões observadas em radiografias basais de mãos e pés, são candidatos a doses crescentes de metotrexato com ou sem outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença e uso prévio de medicamentos biológicos ou sintéticos direcionados ao alvo, conforme descrito no Capítulo 33. Mais detalhes sobre abordagens específicas e uso de terapias poupadoras de glicocorticoides são apresentados nos capítulos que tratam de cada doença reumática. O pensamento atual é usar glicocorticoides como terapia de transição, com um plano para reduzi-los o mais rápido possível e usá-los novamente apenas nas exacerbações da doença.

## RESUMO

Um amplo conjunto de classificações de doenças reumáticas pode fornecer um panorama para consideração de uma infinidade de doenças reumáticas possíveis. Quando as classificações são baseadas em mecanismos patogênicos, bem como características clínicas, isso facilita a identificação de sinais e sintomas específicos e orienta uma nova linha de investigação. Embora nem todas as doenças reumáticas se enquadrem nessa classificação, uma análise sistemática e direcionada acelerará a determinação do diagnóstico correto do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barturen G, Alarcon-Riquelme ME. SLE redefined on the basis of molecular pathways. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:291-305.
2. Tavakolpour S. Towards personalized medicine for patients with autoimmune diseases: opportunities and challenges. *Immunol Lett*. 2017;190:130-138.
3. Orr C, Vireira-Sousa E, Boyle DL, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:463-475.
4. Wu J, Li X, Song W, et al. The roles and applications of autoantibodies in progression, diagnosis, treatment and prognosis of human malignant tumours. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1270-1281.
5. Yoest JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *Immunotargets Ther*. 2017;6:73-82.
6. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:393-398.
7. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:578-592.
8. Ospelt C, Frank-Bertoncelj M. Why location matters—site-specific factors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:433-442.
9. Suresh E. Laboratory tests in rheumatology: a rational approach. *Cleve Clin J Med*. 2019;86:198-210.
10. Fatemi G, Kermani TA. Clinical significance of a positive antinuclear antibody test. *JAMA*. 2015;314:827-828.
11. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases—diagnostic and clinical implications. *Reumatologia*. 2018;56:243-248.
12. Bui VL, Kermani TA. Clinical significance of a positive antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) test. *JAMA*. 2016;316:984-985.

**No exame físico, qual das seguintes categorias de doença reumática, quando ativa, tipicamente *não* está associada a sinais inflamatórios de sinovite?**

- A. Doenças autoimunes sistêmicas.
- B. Doenças degenerativas dos ossos e das articulações.
- C. Síndromes dolorosas.
- D. Espondiloartropatias soronegativas.
- E. Por definição, todas estão associadas à sinovite.

Concluir questão

**Mulher de 65 anos chega com queixas de dor crescente nos dedos e nas mãos. Ela afirma que tem rigidez matinal nessas regiões, que tende a se resolver em 10 a 15 minutos depois do início das atividades. Não há outros sintomas reumáticos ou sistêmicos, e o exame físico**

**das mãos é completamente normal. Qual das alternativas a seguir é o diagnóstico clínico mais provável?**

- A. Osteoartrite.
- B. Artrite reumatoide.
- C. Fibromialgia.
- D. Esclerodermia/esclerose sistêmica.
- E. Lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não seria considerada um fator importante na redução da quantidade de diagnósticos diferenciais em um paciente com dor articular inflamatória?**

- A. Ocupação e atividades recreativas.
- B. Idade e sexo.
- C. Uso de medicação concomitante.
- D. História familiar.
- E. Origem geográfica global.

Concluir questão

242

# EXAMES LABORATORIAIS NAS DOENÇAS REUMÁTICAS

DAVID S. PISETSKY

As doenças reumáticas são um grupo heterogêneo de condições que envolvem inflamação e danos ao sistema musculoesquelético e também a outros órgãos. Essas condições variam de dores musculares e articulares leves e difusas a insuficiência renal e acidente vascular encefálico graves e com risco à vida. Embora as doenças reumáticas tenham origens diversas, a etiologia frequentemente envolve distúrbios imunes. Portanto, a abordagem diagnóstica envolve exames laboratoriais para avaliar distúrbios funcionais de órgãos específicos e sua relação com a inflamação e a autoimunidade.

Os exames laboratoriais em pacientes com suspeita de doença reumática envolvem a determinação de biomarcadores dos seguintes tipos: antecedentes (risco de doença), rastreamento (doença subclínica), diagnóstico (doença evidente), estadiamento (gravidade ou atividade da doença) e prognóstico (curso da doença, resposta ao tratamento, terapia de monitoramento). Desses testes, alguns são úteis em todos os contextos. Em razão da crescente eficácia do tratamento para doenças como a artrite reumatoide (AR), uma avaliação laboratorial precoce pode ser importante para melhorar os desfechos, identificando indivíduos que apresentam sintomas ainda incipientes (p. ex., artralgias) que podem representar as primeiras manifestações de uma doença; o rastreamento sorológico também pode ser útil na identificação de indivíduos em risco de doença (p. ex., irmãos ou parentes de primeiro grau). Além disso, os exames laboratoriais são essenciais na análise de prognóstico das diversas doenças reumáticas, na avaliação de suas atividades de doença, bem como dos danos de atividades prévias e dos efeitos deletérios dos tratamentos.

## MARCADORES DA INFLAMAÇÃO

Em muitos pacientes, o objetivo inicial da avaliação é determinar a presença de inflamação. A inflamação consiste na resposta do corpo à lesão e é caracterizada

por uma cascata de eventos celulares e moleculares que surgem independentemente do estímulo ou do local (Capítulo 42). A resposta imediata a estímulos inflamatórios é chamada de *resposta de fase aguda* e inclui um conjunto de proteínas produzidas principalmente no fígado em resposta a citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e a IL-1. Essas citocinas são produzidas por macrófagos e células dendríticas após a estimulação de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) que incluem tanto os receptores *toll-like* (TLRs) quanto outros sistemas de detecção não TLR. Os RRPs reconhecem produtos bacterianos e virais intracelulares e extracelulares, bem como moléculas grandes e pequenas (p. ex., trifosfato de adenosina, ácido úrico) liberadas pelas células danificadas. Esses receptores acionam um sistema denominado *inflamassoma*; o resultado é a estimulação da imunidade inata (Capítulos 40 e 42). Das proteínas de fase aguda, a proteína C reativa (CRP) tem recebido mais atenção como marcador da inflamação. A CRP é um membro da família pentraxina; embora sua função não seja totalmente conhecida, sua capacidade de se ligar à fosfocolina sugere uma função necrófaga para eliminar produtos bacterianos ou células danificadas e, assim, atenuar as consequências de uma infecção ou lesão tecidual. Outras moléculas, como a proteína amiloide sérica (SAP), o fibrinogênio e o complemento, também têm elevações marcantes em seus níveis durante a resposta de fase aguda, indicando um amplo esforço de defesa do hospedeiro.

O nível de CRP fornece uma medida inespecífica, mas muito útil da inflamação; é capaz de transmitir informações para a categorização de um processo clínico (p. ex., artrite inflamatória *versus* não inflamatória), bem como para a avaliação da atividade da doença ou prognóstico (p. ex., atividade da AR ou probabilidade de erosão articular). A vantagem de medir a CRP sérica, em vez das citocinas, é que os níveis de CRP são muito mais elevados. Além disso, os níveis de CRP permanecem elevados por um período mais longo (dias) do que as citocinas; estas podem aparecer apenas temporariamente no sangue. Embora o teste de CRP seja comumente realizado para avaliar o risco de aterosclerose (presumivelmente em razão da íntima relação fisiopatológica entre inflamação e aterogênese), a aplicação desse rastreamento em um paciente com uma condição inflamatória deve levar em consideração os vários determinantes desse marcador.[1]

Outro exame laboratorial simples que reflete a resposta de fase aguda é a velocidade de hemossedimentação (VHS). Neste teste, o sangue anticoagulado é coletado em um tubo longo e fino e deixado secar sob a influência da gravidade por 1 hora. A extensão de queda do sangue depende de vários fatores, incluindo a concentração de proteínas séricas, como imunoglobulinas e fibrinogênio como

reagentes de fase aguda. A velocidade de hemossedimentação é inespecífica no que diz respeito à associação com doenças e também depende da idade e do sexo do indivíduo. Além da CRP e da VHS, outros exames laboratoriais simples (p. ex., hemograma completo) podem refletir uma inflamação em andamento. Por exemplo, pacientes com inflamação frequentemente apresentam leucocitose ou trombocitose, provavelmente refletindo a ação de citocinas e outros mediadores, incluindo glicocorticoides, durante esse processo. Com a inflamação crônica também pode ocorrer a anemia da doença crônica. A esse respeito, no lúpus eritematoso sistêmico (LES), linfopenia, trombocitopenia e valores baixos de CRP costumam caracterizar a doença ativa, sendo a discordância entre os achados laboratoriais e clínicos uma pista para o diagnóstico.

## EXAME LABORATORIAL DA DOENÇA MUSCULOESQUELÉTICA

A manifestação mais comum da doença musculoesquelética é a dor nas articulações e ao redor delas, associada a comprometimento funcional. Coletivamente, as doenças que causam inflamação articular são chamadas de artrite. Contudo, a extensão da inflamação nessas doenças varia acentuadamente; algumas formas de osteoartrite (Capítulo 246) mostram apenas evidências limitadas de inflamação local ou sistêmica.

A artrite pode ser caracterizada por quantidade e tamanho das articulações afetadas, simetria e envolvimento de articulações axiais e periféricas. Para cada padrão (p. ex., poliartrite crônica), uma questão-chave no diagnóstico diz respeito ao seu lugar no espectro da artrite inflamatória *versus* não inflamatória. Além disso, embora muitas doenças possam causar artrite, sua prevalência varia enormemente, sendo a osteoartrite ou doença articular degenerativa a forma mais comum de artrite não inflamatória e a AR a forma mais comum de artrite inflamatória.

O diagnóstico diferencial de artrite é baseado em anamnese e exame físico abrangentes para avaliar os sintomas que sugerem inflamação (p. ex., rigidez matinal e fadiga), a presença de sinovite e os resultados dos exames laboratoriais indicativos de inflamação. Destes testes, a VHS e a CRP são indicadores inespecíficos de inflamação. Contudo, dependendo do estágio da doença e do tratamento prévio a que foi submetido o paciente, tanto a CRP quanto a VHS podem não estar elevadas no momento da avaliação inicial porque muitos tratamentos, especialmente aqueles direcionados contra citocinas, podem reduzir a resposta de fase aguda. Dois testes de autoanticorpos, fator reumatoide (FR) e

anticorpos antiproteínas citrulinadas, fornecem informações diagnósticas mais específicas. Dada a demografia da artrite inflamatória, o teste de anticorpos antinucleares (ANA) também costuma fazer parte dessa avaliação.

## Fator reumatoide

O FR compreende uma família de anticorpos específicos que se ligam à molécula de imunoglobulina G (IgG), reagindo com determinantes antigênicos que são provavelmente de origem conformacional na porção Fc. Os FRs IgM são os mais abundantes desses anticorpos e os mais fáceis de medir. Para essa métrica são utilizados ensaios de aglutinação de hemácias ou esferas de látex revestidas com IgG. Mais recentemente, têm sido usados ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) e nefelometria para detectar FR de modo ainda mais sensível e específico.

Os FRs ocorrem em aproximadamente 60 a 80 % dos pacientes com AR (Capítulo 248) e representam um critério para a classificação ou diagnóstico desta doença.[2] Além disso, altos níveis de FR estão frequentemente associados a pior prognóstico, à ocorrência de erosão articular conforme medida por radiografias e à deformidade. Apesar dessas associações, o FR ocorre no soro de pacientes com uma ampla gama de doenças autoimunes e inflamatórias, bem como em indivíduos normais, especialmente com a idade (Tabela 242.1). Como resultado, a especificidade de 94% do teste para AR resulta em um valor preditivo positivo (a proporção de indivíduos com teste positivo que têm AR) de apenas cerca de 20 a 35%.[3] A frequente ocorrência de FR pode refletir sua etiologia e papel nas respostas imunes inatas em promover a ligação da IgG ao antígeno por ligação cruzada à porção Fc.

**Tabela 242.1** **Doenças reumáticas e condições não reumáticas associadas a um fator reumatoide positivo.**

| DOENÇAS | FREQUÊNCIA |
|---|---|
| Artrite reumatoide | 50 a 90% |
| Lúpus eritematoso sistêmico | 15 a 35% |
| Síndrome de Sjögren | 75 a 95% |
| Esclerose sistêmica | 20 a 30% |

| | |
|---|---|
| Polimiosite/dermatomiosite | 5 a 10% |
| Crioglobulinemia | 40 a 100% |
| Doença mista do tecido conjuntivo | 50 a 60% |
| Envelhecimento (> 70 anos) | 10 a 25% |
| Infecção | 25 a 50% |
| Endocardite bacteriana | 15 a 40% |
| Doença hepática | 8% |
| Tuberculose | Até 13% |
| Sífilis | 20 a 90% |
| Doenças parasitárias | 5 a 58% |
| Hanseníase | 15 a 65% |
| Infecção viral | |
| Doença pulmonar | 3 a 33% |
| Sarcoidose | 10 a 50% |
| Fibrose pulmonar intersticial | 30 a 50% |
| Silicose | 30% |
| Asbestose | |
| Doenças diversas | 45 a 70% |
| Cirrose biliar primária | 5 a 25% |
| Malignidade | |

Modificada de Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91:530.

## Anticorpos antiproteínas citrulinadas

Os anticorpos antiproteínas citrulinadas são outras especificidades de autoanticorpos importantes no diagnóstico da AR (Capítulo 248). A citrulina é a modificação pós-translacional do aminoácido arginina que resulta da desaminação. Essa reação química é catalisada pela enzima peptidilarginina desiminase (PAD) e pode ocorrer no contexto de inflamação; a função dessa modificação é

desconhecida. A citrulinação pode afetar muitas proteínas diferentes, criando sítios antigênicos em proteínas que incluem a vimentina, a enolase e a filagrina.[4]

Embora os anticorpos sejam direcionados a resíduos citrulinados em proteínas intactas, eles podem ser medidos usando peptídios sintéticos contendo citrulina. Dentre esses antígenos sintéticos, um peptídio contendo citrulina com estrutura cíclica fornece ensaios sensíveis e específicos em um formato ELISA. Os anticorpos direcionados contra esse tipo de antígeno são conhecidos como anti-CCP (peptídio citrulinado cíclico) e podem ser formalmente distinguidos dos anticorpos contra as proteínas citrulinadas propriamente ditas (ACPA, ou anticorpos antiproteína citrulinada). O termo *anti-CCP* é comumente usado para essas especificidades, embora não seja formalmente sinônimo de ACPA. O ACPA pode ser avaliado por uma variedade de técnicas analíticas usando como antígenos tanto proteínas modificadas quanto arranjos de peptídios. Para a detecção de anticorpos anti-CCP, a formulação dos peptídios mudou ao longo dos anos, conforme designado pela geração do ensaio. Além disso, entre os ensaios disponíveis comercialmente, os resultados podem variar, tornando importante conhecer as características de realização dos testes ao interpretar seus resultados.

Os anticorpos anti-CCP estão altamente associados à AR e representam um critério na classificação de pacientes com essa doença.[5] Dependendo do ensaio, esses anticorpos são observados em 60 a 70% dos pacientes com AR e raramente naqueles com outras formas de artrite inflamatória. Um fato importante é que os anticorpos anti-CCP podem estar presentes antes do início de outros sinais e sintomas de AR, sugerindo sua utilidade para o rastreamento à procura de pacientes em risco. Além disso, em pacientes com artralgias sem evidências de sinovite ao exame, a presença de anti-CCP pode predizer o desenvolvimento de artrite subsequente. Assim, em razão da especificidade do anti-CCP para a AR, a presença desses anticorpos em pacientes com sinais e sintomas precoces da doença pode indicar o diagnóstico de AR e possibilitar o início do tratamento antes que a doença se manifeste totalmente. A esse respeito, embora a AR possa ocorrer na ausência de anticorpos anti-CCP, a presença desses anticorpos pode definir subgrupos de doenças que diferem em etiologia, curso clínico e resposta ao tratamento.

## Análise do líquido articular

A análise do líquido articular pode fornecer dados decisivos na avaliação da artrite e, em alguns casos, um diagnóstico definitivo. Essa análise é essencial no cenário de monoartrite aguda para investigar a possibilidade de infecção; para formas crônicas de artrite, deve-se analisar o líquido articular se houver incerteza em

relação ao diagnóstico e envolvimento desproporcional de uma dada articulação. A aspiração articular é um procedimento estéril realizado com anestésico local. Embora o líquido também possa ser submetido a testes para avaliar a viscosidade e o teor de mucina, tem-se como mais informativas a contagem de células, a análise da presença de cristais, a avaliação após coloração do material e a realização de culturas específicas em busca de potencial agente infeccioso.

Com base na contagem de células, os líquidos articulares podem ser classificados em quatro tipos principais: não inflamatórios, inflamatórios, sépticos e hemorrágicos. Um líquido não inflamatório tem menos de 2.000 células/μℓ, com predominância de células mononucleares. Um líquido inflamatório tem mais de 2.000 células/μℓ, com 50.000 células/μℓ frequentemente usado como o limite superior para esse tipo de líquido. Em um líquido inflamatório, predominam células polimorfonucleares. Um líquido séptico é um líquido inflamatório em que a cultura ou coloração para microrganismos demonstra infecção. A suspeita de infecção é especialmente alta para líquidos com contagens de células superiores a 50.000/μℓ. No entanto, a artrite induzida por cristais pode produzir contagens de células dessa magnitude, e um líquido infectado pode ter contagens abaixo desse nível. Os líquidos hemorrágicos têm predomínio de eritrócitos que podem se aproximar do encontrado no sangue.

No cenário da monoartrite aguda, a doença induzida por cristais é muito mais comum do que uma infecção, com a presença de cristais demonstrada por microscopia de polarização. Com essa técnica, os cristais de urato monossódico da gota aparecem em forma de agulha e são negativamente birrefringentes. Em uma análise microscópica cuidadosa, cristais de urato e pirofosfato de cálcio coexistem em uma única articulação em cerca de 2,5% dos casos de artrite de cristal.[6] Em contraste, os cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado na pseudogota têm formato romboidal e são fracamente positivos para birrefringência. A infecção pode coexistir com a doença induzida por cristais, necessitando de avaliação microbiológica mesmo quando são encontrados cristais. Líquidos hemorrágicos também podem resultar de infecção, embora sua presença sugira malignidade ou traumatismo. A Figura 242.1 fornece um algoritmo para a análise do líquido articular.

Dependendo dos achados clínicos e dos resultados dos exames laboratoriais iniciais, pode-se realizar outros exames para investigar possibilidades diagnósticas menos comuns, como doença metabólica ou malignidade. A avaliação laboratorial da artrite inflamatória também pode incluir testes sorológicos à procura de infecções, como doença de Lyme, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite.

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA DOENÇA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

Entre as doenças reumáticas, algumas causam manifestações que ameaçam os órgãos e a vida. Essas doenças podem ter como componente e queixa a artrite, embora a proeminência de manifestações extra-articulares, principalmente por se desenvolverem ao longo do tempo e envolverem órgãos como o rim, aponte para sua natureza sistêmica. Essas doenças podem ser categorizadas com base em achados clínicos, sorológicos e patológicos, com a presença de vasculite, independentemente do tamanho dos vasos sanguíneos, fornecendo uma característica unificadora na classificação da doença.

Utilizam-se os termos *doença do tecido conjuntivo (DTC)* e *doença vascular do colágeno* para denotar um grupo de doenças que inclui a AR, o LES, a síndrome de Sjögren, a polimiosite, a dermatomiosite e a esclerose sistêmica progressiva. As doenças nesse grupo podem ter características clínicas comuns, principalmente no início do curso, quando suas manifestações podem ser semelhantes. Nesse estágio da doença, a condição pode ser chamada de *DTC indiferenciada*, com marcadores sorológicos às vezes preditivos do eventual diagnóstico.

### Anticorpos antinucleares

A expressão de anticorpos contra componentes do núcleo da célula (anticorpos antinucleares ou ANA) é característica da DTC e é atualmente critério obrigatório na classificação do LES, embora ainda seja possível o diagnóstico na sua ausência em raras situações (Capítulo 250).[7] A positividade para ANA também é observada em 90 a 95% dos pacientes com esclerose sistêmica (Capítulo 251).[8] Esses anticorpos têm como alvo uma série de macromoléculas nucleares, incluindo DNA, RNA e proteínas, bem como complexos de proteínas e ácido nucleico. Esses antígenos são expressos de maneira ubíqua nas células e atendem a processos essenciais relacionados com estrutura cromossômica, divisão celular, transcrição e translação. A base para a antigenicidade dessas moléculas é desconhecida, embora o DNA e o RNA tenham atividade imune intrínseca e possam estimular a produção de citocinas por meio de sua ação nos RRP TLR e não TLR, especialmente quando na forma de complexos imunes. Além disso, esses antígenos podem sofrer modificação pós-translacional, bem como reações de clivagem enzimática durante a morte celular, talvez aumentando sua imunogenicidade.

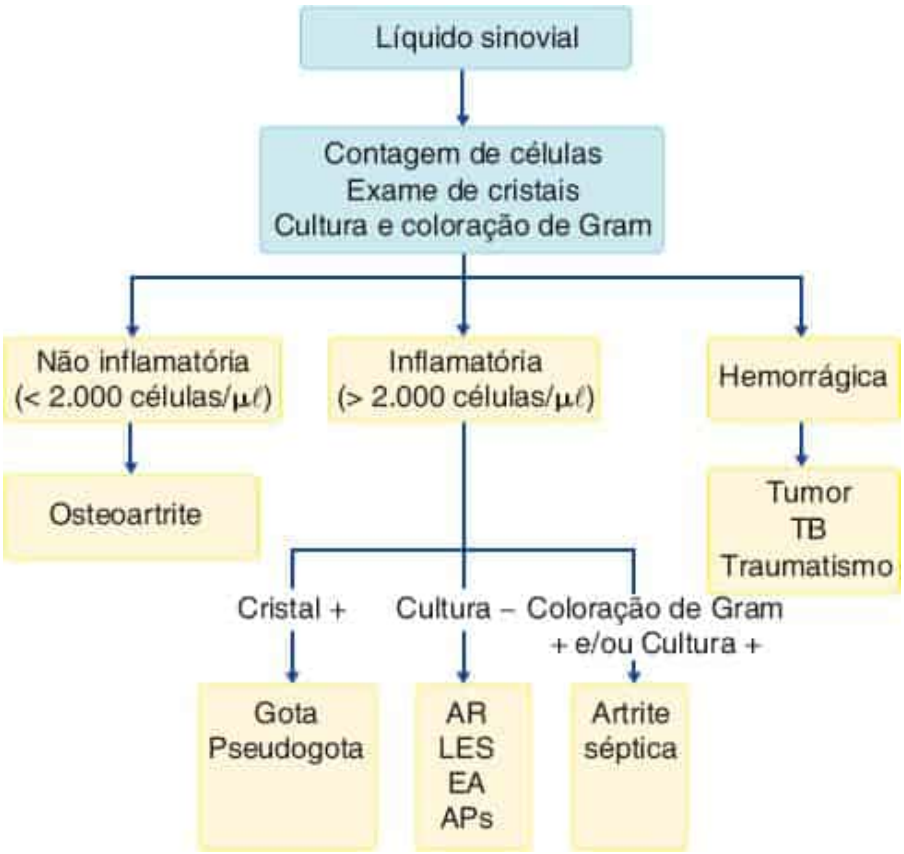


**FIGURA 242.1 Algoritmo para análise do líquido articular.** Indicam-se exemplos de artrite inflamatória, embora muitas condições possam produzir esses achados. EA = espondilite anquilosante; APs = artrite psoriásica; AR = artrite reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico; TB = tuberculose.

Frequentemente se avalia o ANA por ensaios de imunofluorescência (IF) em que o soro de um indivíduo é incubado com cultura de células teciduais (p. ex., células HEp2) fixadas em uma lâmina de vidro. A ligação do anticorpo é revelada por microscopia de fluorescência depois de incubação da lâmina com um reagente anti-imunoglobulina fluorescente. Descrevem-se os resultados em termos do padrão de fluorescência, bem como do título final do soro em que pode ser observada fluorescência. Os padrões de ligação diferem dependendo da localização do alvo macromolecular, embora alguns padrões predominem. Esses padrões incluem, por exemplo, nuclear homogêneo e pontilhado, ou nucleolar; além disso, os testes de ANA são capazes de detectar anticorpos contra antígenos citoplasmáticos. A Tabela 242.2 apresenta uma lista dos principais padrões de ANA, com seus padrões e associações a doenças.

Uma importante limitação dos testes de ANA diz respeito à frequência de reatividade positiva do soro de indivíduos saudáveis que carecem de evidência de DTC. Dependendo do título para rastreamento, o soro de até 20% dos indivíduos normais expressa reatividade no teste IF ANA.[9] A base dessa reatividade, que ocorre mais comumente em mulheres do que em homens, não é bem compreendida, embora possa refletir uma predisposição à autoimunidade que ocorre na ausência de outros distúrbios imunopatológicos para o desenvolvimento completo de DTC. Como o teste de ANA frequentemente é realizado para avaliar queixas inespecíficas, como artralgias, fadiga e febre, um teste positivo deve ser interpretado com cautela e não usado como prova de DTC na ausência de achados clínicos ou laboratoriais correlativos.

Como o alvo molecular de muitos ANAs é atualmente conhecido, tornou-se possível transpassar essa etapa de rastreamento e já realizar o teste de anticorpos individuais por ELISA ou abordagens baseadas no LINE. Além disso, os ensaios multiplex fornecem avaliação simultânea de anticorpos contra uma limitada especificidade e, portanto, podem falhar na detecção de certos ANA. Embora os ensaios multiplex sejam operacionalmente mais fáceis de realizar do que o teste de ANA convencional por coloração imunofluorescente, em situações clínicas, o ensaio IF continua sendo um importante exame laboratorial para avaliação do paciente e pode ser usado para verificar os resultados de um ensaio multiplex.

Entre as muitas especificidades dos ANA agora identificadas, apenas algumas são analisadas rotineiramente em razão do seu valor para o diagnóstico e prognóstico. Em determinadas DTC, o diagnóstico pode ser facilmente determinado a partir de achados clínicos ou outros exames laboratoriais. Nesses casos, a determinação de ANA fornece informações confirmatórias, bem como pistas para a ocorrência de certas manifestações clínicas.

## Anticorpos anti-DNA

Anticorpos contra o DNA (anti-DNA) são marcadores sorológicos do LES e representam um critério na classificação de pacientes com essa doença (Capítulo 250).[10] Esses anticorpos se ligam a locais de DNA de fita simples (ss) e fita dupla (ds), embora os anticorpos anti-dsDNA sejam mais específicos para LES e, portanto, medidos rotineiramente. Embora esses anticorpos possam se ligar ao DNA livre, o DNA na célula ocorre em associação a histonas, formando uma estrutura chamada *nucleossomo*, com DNA enrolado em torno de um núcleo de histona. O anti-DNA pode, portanto, ser considerado um subgrupo de anticorpos contra nucleossomos, com os nucleossomos provavelmente servindo como o antígeno condutor a essa resposta.

As determinações de anti-DNA, além de seu valor no diagnóstico, podem servir como um índice de atividade da doença. A associação com a atividade da doença parece mais forte com a glomerulonefrite, provavelmente em razão do papel dos complexos imunes DNA–anti-DNA na imunopatogênese. A associação de anticorpos anti-DNA com outras manifestações da doença é menos certa, limitando o uso desse marcador como medida geral da atividade da doença. A presença de anti-DNA pode, no entanto, ser importante na avaliação da probabilidade de resposta a terapias como o belimumabe (anti-BLyS ou anti-BAFF), um agente indicado para o tratamento de pacientes com doença ativa, conforme evidenciado pela presença de anticorpos anti-DNA ou um teste positivo para ANA.[11]

| **Tabela 242.2** | **Anticorpos antinucleares específicos e doenças reumáticas.** | | |
|---|---|---|---|
| **PADRÃO DE DOENÇA** | **ANTICORPO** | **ANTÍGENO** | **ASSOCIAÇÃO** |
| Homogêneo | Anti-histonas | Histonas H1, H2A, H2B, H3, H4 | Lúpus induzido por fármaco (> 95%) |
| Halo | Anti-DNA de dupla fita | DNA de dupla fita | LES (50%) |
| Pontilhado | Anti-Sm | Proteínas snRNP | LES (30%) |
| | Anti-U1-RNP | Proteínas snRNP U1 | LES (30%); DMTC (> 95%) |
| | Anti-Ro (SS-A) | Proteínas formando complexos com pequenos RNAs Y1-Y5 | LES (30%); síndrome de Sjögren (70 a 80%) |
| | Anti-La (SS-B) | Proteína simples mais transcrito da RNA polimerase III | LES (15%); síndrome de Sjögren (50 a 70%) |
| | Anti-Ku | Proteína de ligação ao DNA | LES (10%) |
| | Anti-SCL-70 | DNA topoisomerase I | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | ESP (40 a 70%); CREST (10 a 20%) |
| Nucleolar | Anti-PM-Scl<br>Anti-Mi-2<br>Anti-RNA polimerase | Complexo de proteínas nucleolares<br>Complexo de proteínas nucleares<br>Subunidades de RNA polimerase I | ESP (3%); PM (8%)<br>DM (15 a 20%)<br>ESP (4%) |
| Célula em divisão | Anticentrômero<br>Antígeno nuclear de proliferação celular | Centrômero/proteína do cinetocoro<br>Proteína auxiliar da DNA polimerase δ | CREST (80%); ESP (30%)<br>LES (3%) |
| Citoplasmática | Anti-Jo-1<br>Anti-PL-7<br>Anti-PL-12<br>Anti-SRP<br>Antiproteína P ribossômica | Histidil RNAt-sintetase<br>Treonil RNAt-sintetase<br>Alanil RNAt-sintetase<br>Partícula de reconhecimento de sinal<br>Grande subunidade ribossômica | DPI na PM/DM (18 a 25%)<br>PM/DM (3%)<br>PM (4%)<br>PM/DM (3%)<br>LES (10%) |

CREST = calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia; DM = dermatomiosite; DPI = doença pulmonar intersticial; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; PM = polimiosite; ESP = esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia difusa); LES = lúpus eritematoso sistêmico; snRNP = pequena ribonucleoproteína nuclear; RNAt = RNA transportador.

Pode-se usar diversas abordagens imunoquímicas para detectar anticorpos anti-DNA. Os ensaios variam em relação ao espectro de anticorpos anti-DNA detectados e os resultados entre os ensaios podem não se correlacionar. No entanto, para cada ensaio, a faixa dinâmica para teste é grande. Com o tratamento e a quiescência da doença, os anticorpos anti-DNA podem essencialmente

desaparecer; nos surtos, os níveis podem aumentar expressivamente. Essa propriedade distingue os anticorpos anti-DNA de outros ANA no LES, cujos níveis tendem a ser mais consistentes ao longo do tempo.

Como ocorre com outros ANA, o aparecimento de anticorpos anti-DNA no soro pode preceder outras manifestações de LES, sugerindo vigilância se esses anticorpos estiverem presentes em pacientes que apresentam sintomas que sugiram uma DTC, mas carecem de outras evidências para estabelecer um diagnóstico firme.

## Outros anticorpos antinucleares

Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP são especificidades relacionadas que comumente ocorrem juntas no soro de pacientes com LES, um fenômeno denominado *ligação*. Esses anticorpos se ligam a proteínas em partículas subcelulares chamadas snRNP (pequenas ribonucleoproteínas nucleares) que são compostas por um conjunto de proteínas e RNA ricos em uridina. Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP diferem na especificidade da proteína e na capacidade de causar imunoprecipitação das moléculas de RNA ligadas. Os anticorpos anti-Sm ocorrem apenas em pacientes com LES e representam um marcador sorológico para a classificação da doença. Em contraste, os anticorpos anti-RNP podem aparecer no soro de pacientes com outras manifestações clínicas e, na ausência de anti-Sm, podem caracterizar pacientes com características de DTC sobrepostas, chamadas de DTC mistas ou DMTC. No LES, as frequências de anticorpos anti-Sm e anti-RNP variam entre os grupos raciais e étnicos, embora uma associação clara com manifestações clínicas específicas não tenha sido estabelecida.

Anticorpos anti-Ro e anti-La (ou anti-SS-A e anti-SS-B), por sua vez, são direcionados aos complexos proteína-RNA que estão envolvidos no metabolismo celular do RNA. Existem duas formas de Ro. Ro60 é um complexo RNA-proteína, enquanto Ro52 é uma proteína conhecida como TRIM22. Os anticorpos anti-Ro e anti-La são expressos mais amplamente em pacientes com DTC e aparecem no soro de pacientes com LES, AR e síndrome de Sjögren, entre outros. A avaliação desses anticorpos é importante em razão de sua associação com a síndrome do lúpus neonatal, que resulta da passagem transplacentária de anticorpos e causa bloqueio cardíaco congênito, bem como erupção cutânea no neonato. Embora tanto o Sm/RNP quanto o Ro/La sejam complexos de proteínas e RNA, esses anticorpos parecem ser expressos por diferentes subgrupos de pacientes, sugerindo mecanismos distintos de indução e associações clínicas. Embora os ANA sejam direcionados a antígenos onipresentes, eles são expressos em padrões específicos de doenças e podem mostrar associação com manifestações específicas de órgãos

específicos. Essas associações incluem anticorpos antiproteína P ribossômica no envolvimento do sistema nervoso central no LES, anticorpos anti-DNA topoisomerase 1 (anti-SCL-70) na esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia difusa), anticorpos contra centrômeros na síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) e anticorpos contra a histidil RNAt-sintetase (anti-Jo-1) na doença pulmonar intersticial na esclerodermia (Capítulo 251). Nas miopatias inflamatórias, a presença de certos autoanticorpos pode estar associada a padrões específicos de doença, com anticorpos contra a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase presente em uma síndrome de miosite necrosante; a síndrome pode ocorrer em pacientes tratados com estatinas, que podem inibir a enzima.[12]

Além de sua associação com manifestações específicas da doença, anticorpos contra proteínas de ligação a DNA e RNA, como Sm e RNP, podem contribuir para a desregulação imune geral em pacientes com doença autoimune em razão da sua formação de complexos imunes contendo DNA ou RNA. Esses complexos podem estimular a produção de interferona tipo 1, disparando sensores de ácido nucleico TLR e não TLR, bem como outros receptores celulares (p. ex., receptores Fc). Como os imunoensaios de interferona com soros de pacientes são limitados, a presença de interferona é mais claramente observada no padrão de expressão gênica conhecido como assinatura de interferona nas células do sangue periférico. Essa assinatura pode ser avaliada por ensaios de *microarray* e medição de conjuntos mais limitados de moléculas de RNA mensageiro. Como os anticorpos contra proteínas de ligação a RNA em particular podem promover esse padrão, o ensaio sorológico desses ANA pode possibilitar a avaliação da probabilidade de distúrbios imunes específicos e não específicos.

## *Anticorpos contra fosfolipídios*

Originalmente definidos por seus efeitos em testes de clonagem *in vitro*, os anticorpos contra fosfolipídios (APL) estão associados à trombose *in vivo* e foram denominados *anticoagulantes lúpicos* (ACL).[13] Pacientes com esses anticorpos apresentam uma condição clínica, denominada *síndrome do anticorpo antifosfolipídio*,[14] caracterizada por trombose arterial ou venosa, trombocitopenia e abortos espontâneos no primeiro trimestre (Capítulo 73). Essa síndrome pode ocorrer por si só ou no contexto de LES, em que pode contribuir para a aceleração da aterosclerose, acidente vascular encefálico prematuro e infarto agudo do miocárdio. A avaliação laboratorial dessa condição envolve testes específicos para anticorpos contra fosfolipídios e proteínas relacionadas, bem como ensaios funcionais de clonagem. Como a expressão desses anticorpos pode variar ao longo

do tempo, o teste deve ser realizado em mais de uma ocasião com pelo menos 6 semanas de intervalo. Além disso, os resultados dos ensaios imunoquímicos e funcionais podem não ser congruentes, provavelmente relacionados com a heterogeneidade dos anticorpos.

A sorologia dos APL é complicada porque está relacionada com a natureza dos alvos antigênicos, bem como à heterogeneidade entre os pacientes. Esses antígenos incluem fosfolipídios, como a cardiolipina. A cardiolipina, no entanto, pode se ligar à proteína $\beta_2$-glicoproteína 1, que também é um alvo para anticorpos nessa condição. A avaliação sorológica envolve, portanto, ensaios com um complexo de cardiolipina e $\beta_2$-glicoproteína 1, bem como $\beta_2$-glicoproteína em um formato ELISA usando reagentes para medir IgG, IgA e IgM, embora a associação entre anticorpos e trombose pareça mais forte com anticorpos IgG. Na interpretação desses ensaios, é importante conhecer os valores de corte usados para definir a positividade.

Os ensaios funcionais para ACL envolvem testes direcionados à inibição da clonagem *in vitro* (p. ex., tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de veneno de víbora de Russell diluído), reconhecendo a discordância entre a trombose *in vivo* e a anticoagulação *in vitro*. Os ensaios funcionais para detectar ACL envolvem uma etapa de mistura na qual o plasma do paciente é misturado ao plasma normal para determinar a presença de um inibidor (*i. e.*, um anticorpo) em oposição a um estado de deficiência. Os mecanismos pelos quais anticorpos contra fosfolipídios e proteínas relacionadas podem causar trombose *in vivo* são desconhecidos, embora esses anticorpos possam interagir com a superfície das células (p. ex., endotélio) promovendo um estado pró-trombótico. A melhor maneira de avaliar a probabilidade da síndrome é considerar os resultados do ensaio no contexto de cada paciente.

## *Complemento*

A avaliação do sistema complemento pode fornecer informações valiosas em relação à atividade de doenças nas quais a deposição de imunocomplexos pode promover inflamação e lesão tecidual (Capítulo 44).[15] Esse sistema envolve uma grande quantidade de proteínas que funcionam em cascatas de enzimas para produzir produtos de degradação que amplificam as reações imunes e promovem a destruição ou remoção de organismos estranhos, bem como de células danificadas. No contexto do LES e em certas formas de vasculite e glomerulonefrite, os complexos imunes ativam o complemento, que pode ser medido em termos de nível de complemento total, níveis de C3 e C4 e níveis de fragmentos de complemento ligados aos glóbulos vermelhos. As proteínas do sistema

complemento são reagentes de fase aguda e podem aumentar com a inflamação, incluindo doença ativa. De modo corresponde, níveis baixos podem refletir deficiência de complemento hereditária ou variações na quantidade de cópias, em vez de consumo; a deficiência genética de C1q, por exemplo, está altamente associada ao LES.

## *Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos*

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)[16,17] são autoanticorpos que reagem aos determinantes no neutrófilo e ocorrem de maneira proeminente em pacientes com certas formas de vasculite necrosante ou glomerulonefrite rapidamente progressiva. Refletindo a sorologia, as condições têm sido chamadas de vasculite associada a ANCA (AAV). Distinguiram-se duas formas principais de ANCA com base nos antígenos alvo e padrão de coloração de imunofluorescência de neutrófilos fixos: PR3-ANCA (C-ANCA), que reage com a proteinase-3 (PR3), e MPO-ANCA (P-ANCA), que reage com a mieloperoxidase (MPO). Por imunofluorescência, o PR3-ANCA mostra coloração no citoplasma; a coloração por MPO-ANCA localiza-se na área perinuclear. Os ANCA podem ocorrer em outras condições, incluindo uma síndrome imune resultante do medicamento levamisol, que é usado como adulterante na cocaína.

Na avaliação da doença inflamatória multissistêmica grave, o teste de ANCA é importante para avaliar as possibilidades diagnósticas. Os ANCA ocorrem em associação com várias manifestações clínicas em pacientes com AAV e ajudam a definir padrões de envolvimento clínico em termos de envolvimento de sistemas de órgãos, bem como histopatologia (p. ex., presença de inflamação granulomatosa).[18,19] O PR3-ANCA ocorre comumente em pacientes com granulomatose com poliangiite (GPA, antes chamada de granulomatose de Wegener), bem como granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA, antes chamada de doença de Churg-Strauss); o MPO-ANCA marca o curso da vasculite causada por poliangiite microscópica. Embora haja sobreposição entre a sorologia e as características clínicas, o PR3-ANCA ocorre comumente em pacientes com doença das vias respiratórias superiores, enquanto o MPO-ANCA é comum em pacientes com doença renal rapidamente progressiva (Capítulo 254).

Em pacientes com glomerulonefrite associada a ANCA, o rim não apresenta evidências de depósitos imunes, conforme indicado pela ausência de coloração para imunoglobulinas ou complemento. A doença renal desse tipo é denominada glomerulonefrite pauci-imune. Embora o teste de ANCA seja útil no diagnóstico inicial, seu papel na avaliação da atividade da doença é menos certo. Ocasionalmente, em pacientes que estejam gravemente enfermos e não sejam

capazes de tolerar uma biopsia pulmonar ou renal, a presença de ANCA pode ser usada como evidência preliminar para o diagnóstico a fim de possibilitar o início da terapia imunossupressora. O teste de ANCA também é útil para avaliar a probabilidade de recidiva porque os pacientes que expressam PR3-ANCA parecem estar em risco de doença recorrente.

## Crioglobulinas

As crioglobulinas são imunoglobulinas séricas que precipitam no frio e podem mediar a doença pela deposição de tecido.[20] Detecta-se a presença de uma crioglobulina permitindo que o sangue coletado quente permaneça frio entre 2 e 4°C por 1 ou mais dias. Depois da centrifugação, mede-se a quantidade de crioprecipitado, que é expressa como um criócrito. Na fase pré-analítica, é importante que o sangue permaneça a uma temperatura de 37°C durante todas as etapas.[21]

A análise subsequente do crioprecipitado por ensaios imunoquímicos possibilita a determinação de seus componentes. As crioglobulinas podem ser classificadas em três tipos principais com base em sua composição: (1) simples ou tipo I; (2) misto, tipo II; e (3) misto, tipo III. Uma crioglobulina tipo I consiste em apenas uma imunoglobulina monoclonal que precipita no frio. Uma crioglobulina de tipo misto contém FR ligados a IgG policlonal formando um complexo imune. Nas crioglobulinas do tipo II, o FR IgM é monoclonal, e no tipo III, o FR IgM é policlonal.

As crioglobulinas do tipo I ocorrem em pacientes com doenças linfoproliferativas, como macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo ou linfoma linfocítico crônico (Capítulos 174 e 178). Em contraste, os pacientes com crioglobulinas mistas podem apresentar uma ampla gama de sinais e sintomas resultantes da vasculite. Essas manifestações incluem púrpura (um sinal de vasculite leucocitoclástica), fraqueza, artrite e neuropatia, representando uma síndrome conhecida como crioglobulinemia mista essencial. A maior parte dos pacientes com essa condição apresenta infecção pelo vírus da hepatite C, com componentes virais presentes nos complexos. Esses pacientes apresentam evidências sorológicas dessa infecção, bem como manifestações atribuíveis à doença hepática subjacente. Como no caso de outras DTC e doenças inflamatórias sistêmicas, a avaliação de pacientes com *crioglobulinemia mista essencial* exige atenção ao paciente como um todo e ao impacto da doença em vários órgãos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. George MD, Giles JT, Katz PP, et al. The impact of obesity and adiposity on inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69: 1789-1798.
2. Derksen VF, Ajeganova S, Trouw LA, et al. Rheumatoid arthritis phenotype at presentation differs depending on the number of autoantibodies present. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:716-720.
3. Miller A, Nightingale AL, Sammon CJ, et al. Estimating the diagnostic accuracy of rheumatoid factor in UK primary care: a study using the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1882-1889.
4. Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:60-75.
5. van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1184-1190.
6. Heselden EL, Freemont AJ. Synovial fluid findings and demographic analysis of patients with coexistent intra-articular monosodium urate and calcium pyrophosphate crystals. *J Clin Rheumatol*. 2016;22:68-70.
7. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing: misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:495-502.
8. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, et al. Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. [Epub ahead of print.]
9. Fatemi G, Kermani TA. Clinical significance of a positive antinuclear antibody test. *JAMA*. 2015;314:827-828.
10. Qu C, Zhang J, Zhang X, et al. Value of combined detection of anti-nuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody and C3, C4 complements in the clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med*. 2019;17:1390-1394.
11. Pisetsky DS, Rovin BH, Lipsky PE. New perspectives in rheumatology: biomarkers as entry criteria for clinical trials of new

therapies for systemic lupus erythematosus: the example of antinuclear antibodies and anti-DNA. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:487-493.

12. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:1-19.
13. Gupta A, Johnson DH, Nagalla S. Antiphospholipid antibodies. *JAMA*. 2017;318:959-960.
14. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-2021.
15. Birmingham DJ, Hebert LA. The complement system in lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 2015;35:444-454.
16. Romero-Sanchez C, Benavides-Solarte M, Galindo-Ibanez I, et al. Frequency of positive ANCA test in a population with clinical symptoms suggestive of autoimmune disease and the interference of ANA in its interpretation. *Rheumatol Clin*. 2019. [Epub ahead of print.]
17. Csernok E, Mahrhold J, Hellmich B. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): recent methodological advances-lead to new consensus recommendations for ANCA detection. *J Imunol Methods*. 2018;456:1-6.
18. Bui VL, Kermani TA. Clinical significance of a positive antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) test. *JAMA*. 2016;316:984-985.
19. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis: clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:570-579.
20. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins: an update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev*. 2018;17:457-464.
21. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129:289-298.

**Qual dos anticorpos a seguir é um critério de classificação para o lúpus eritematoso sistêmico?**

- A. Anti-La.
- B. Anti-Ro.
- C. Anti-RNP.
- D. Anti-Sm.
- E. Antiproteína P ribossômica.

Concluir questão

**Qual é o alvo antigênico dos fatores reumatoides?**

- A. Cadeia leve lambda.
- B. Cadeia leve kappa.
- C. Anticorpo Fc.
- D. Anticorpo Fab.
- E. Anticorpo F(ab′)2.

Concluir questão

**Citrulina é a modificação pós-translacional de qual aminoácido?**

- A. Arginina.

- B. Lisina.
- C. Asparagina.
- D. Ácido aspártico.
- E. Ácido glutâmico.

Concluir questão

**Anticorpos contra centrômeros ocorrem mais comumente em qual das seguintes doenças?**

- A. Esclerose sistêmica progressiva.
- B. Síndrome CREST.
- C. Polimiosite.
- D. Dermatomiosite.
- E. Síndrome de Sjögren.

Concluir questão

**Qual dos anticorpos a seguir produz coloração de halo pelo ensaio de imunofluorescência indireta para anticorpos antinucleares?**

- A. Anti-Sm.
- B. Anti-RNP.

- C. Anti-DNA.
- D. Anti-Jo1.
- E. Anti-Ro.

Concluir questão

243

# EXAMES DE IMAGEM NAS DOENÇAS REUMÁTICAS

RONALD S. ADLER

Historicamente, os distúrbios reumáticos têm sido bem caracterizados pelos exames de imagem convencionais. Na medida em que esses distúrbios frequentemente se manifestam em distribuições características e apresentam alterações específicas no esqueleto apendicular e/ou axial e tecidos moles adjacentes, a avaliação radiográfica tem sido suficiente para caracterizar as anormalidades, bem como para fornecer uma quantidade relativamente pequena de possibilidades diferenciais quanto à doença específica. O exemplo mais bem estudado é a artrite reumatoide (AR), em que envolvimento simétrico das articulações metacarpofalângicas, estreitamento uniforme do espaço articular, osteopenia periarticular e erosões justarticulares ao longo das "áreas desnudas" são patognomônicos.

O desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para as artrites inflamatórias, os chamados fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), e estratégias condroprotetoras no caso da osteoartrite requerem métodos para diagnosticar essas doenças em um estágio anterior, caracterizar o grau de inflamação e fornecer métrica útil para avaliar a resposta terapêutica (Capítulos 32 e 33). Na verdade, tornou-se necessário avaliar possíveis anormalidades nas articulações e nos tecidos moles antes do dano tecidual irreversível, quando os achados radiográficos ainda não são anormais. Felizmente, a necessidade de obter um diagnóstico precoce tem um paralelo com os avanços nos exames de imagem. A ultrassonografia e a ressonância magnética (RM) suplantaram amplamente a avaliação radiográfica convencional na investigação por imagem de pacientes com suspeita de distúrbios reumatológicos e radiografias negativas. Tem sido aplicado o termo *imagem molecular*, particularmente no caso da ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET), na medida em que essas modalidades refletem o ambiente tecidual ou atividade metabólica locais.[1,2]

## AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

A avaliação radiográfica é um dos primeiros exames solicitados para pacientes com suspeita de um distúrbio reumatológico. Na era digital atual, as radiografias analógicas convencionais foram amplamente substituídas pela radiografia computadorizada. As imagens geralmente são exibidas em estações de trabalho com monitores de alta resolução no contexto de um sistema de arquivamento de imagens (PACS). As radiografias digitais

são de alta resolução espacial, mas contraste relativamente baixo dos tecidos moles. Essas imagens são passíveis de uma variedade de esquemas de processamento de imagem, resultando em definição aprimorada das superfícies corticais e do osso esponjoso, o que pode ser útil na exibição de erosões sutis.

É importante reconhecer que as radiografias são imagens de projeção. Para detectar uma anormalidade, pode ser necessário visualizar uma articulação ou outra estrutura em um ângulo específico. Por exemplo, erosões sutis podem ser aparentes apenas quando vistas tangencialmente, em oposição a uma incidência frontal. Portanto, é necessário ter protocolos de imagem específicos para exibir de maneira ideal a articulação, a superfície cortical ou a estrutura de tecidos moles. A maior parte das avaliações radiográficas contém pelo menos duas projeções ortogonais. Pode ser necessária a adição de uma incidência oblíqua ou outra projeção especializada para abordar uma questão clínica específica.

A natureza e a distribuição do estreitamento do espaço articular, a presença de osteopenia, a formação de osso novo, o edema de tecidos moles, a calcificação de tecidos moles, a condrocalcinose, a presença e a natureza de erosões e a avaliação do desalinhamento articular podem possibilitar um diagnóstico específico, bem como ajudar a determinar a gravidade da doença (Figura 243.1). Por exemplo, a presença de uma erosão justarticular que se estenda sobre uma área adjacente de edema de tecidos moles levemente hiperdensa no cenário de mineralização óssea normal com manutenção do espaço articular adjacente é diagnóstica de gota, em contraste com a AR observada anteriormente. As artrites soronegativas, como a artrite psoriásica, têm uma aparência característica nas pequenas articulações das mãos e dos pés, com predileção por articulações distais, assimetria e neoformação óssea aposicional.

A Tabela 243.1 resume algumas características de várias doenças mais comuns que podem ser encontradas na prática clínica.

Por fim, as radiografias fornecem um meio direto para a localização da agulha durante procedimentos percutâneos, predominantemente infiltrações articulares, aspirações e algumas biopsias. Isso geralmente é realizado durante a produção de imagens em tempo real (fluoroscopia), com disparos curtos de raios X de baixa intensidade aprimorados por um intensificador de imagem. A infiltração intra-articular sob orientação fluoroscópica fornece um meio conveniente para garantir a deposição intra-articular do agente terapêutico ou para realizar aspiração diagnóstica. A localização intra-articular é verificada pela injeção de uma pequena quantidade de material de contraste iodado convencional. Pode-se usar a artrografia com orientação fluoroscópica como ferramenta diagnóstica primária, mas essa aplicação foi amplamente substituída pela injeção intra-articular de contraste seguida por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética.

**FIGURA 243.1** **Três mãos com diagnósticos diferentes. A. Gota.** Radiografia da mão esquerda mostrando múltiplos nódulos densos de tecidos moles (n) com múltiplas pequenas erosões afetando o processo estiloide ulnar, o osso piramidal e o quinto metacarpal. Uma grande erosão (*seta*) na quinta articulação interfalângica distal (IFD) mostra a formação óssea que se estende circunferencialmente em torno do depósito tofáceo adjacente típico de uma borda saliente. A mineralização óssea e os espaços articulares estão preservados. **B. Artrite reumatoide (AR).** Há desvio ulnar da segunda à quinta articulações metacarpofalângicas (MCF), com perda uniforme do espaço articular envolvendo as articulações MCF e o carpo. Há uma leve translação ulnar do carpo. As articulações IFD estão poupadas. Há presença de desmineralização periarticular com pequenas erosões ao longo do aspecto radiodorsal da segunda (*seta*) articulação MCF. L = esquerda (*left*). **C. Osteoartrite.** Edema de tecidos moles afetando o terceiro dígito com estreitamento do espaço articular e osteófitos, afetando as articulações IFD, terceira e quinta articulações interfalângicas proximais (IFP), articulação basal do polegar e articulação escafoide-trapézio-trapezoide. Há alterações císticas subcondrais na terceira articulação IFP com caráter erosivo (*seta*). A mineralização está preservada e os espaços articulares radiocarpais e MCF estão preservados.

| Tabela 243.1 | Características radiográficas que distinguem diversas doenças reumáticas comuns. |
|---|---|

| CONDIÇÃO | LOCAIS COMUNS | DISTRIBUIÇÃO | CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS |
|---|---|---|---|
| Artrite reumatoide | Mãos: MCF, IFP; punhos: intercarpal, ARUD, processo estiloide ulnar; pés: quinta MTF; coluna cervical (atlantoaxial, apofisária) | Bilateral, simétrica, poliarticular | Osteopenia justarticular, edema periarticular, subluxações (p. ex., ulnar, volar), perda de espaço articular uniforme, erosões (áreas nuas) |
| Osteoartrite (primária) | Mãos (IFD), punhos (articulação basal, ETT), pés (primeira MTF), quadris (superolateral), joelhos (medial), coluna vertebral (discos, faceta ou apofisária, uncovertebral) | Simétricas, articulações que recebem descarga de peso | Densidade normal ou aumentada, perda de espaço articular não uniforme, esclerose subcondral, cistos, formação óssea (osteófitos)<br>Coluna vertebral: estreitamento do espaço discal, esclerose da placa terminal e formação óssea |
| Artrite psoriásica | Mãos (IFD, tufos terminais), pés (articulações IF), ênteses (calcaneoplantar, posterior), coluna vertebral, articulações SI | Assimétrica (raio único), poliarticular, segmentar (intervertebral, apofisária) | Densidade normal ou aumentada, formação de osso periosteal, edema de tecidos moles, anquilose (articulações SI), hiperostose espessa na coluna vertebral (sindesmófitos não marginais), erosões justarticulares e periarticulares |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Espondilite anquilosante | Coluna vertebral, articulações SI, articulações fibrosas (sínfise púbica), ênteses (origem dos adutores), articulações rizomélicas (quadris, ombros) | Simétrica, contínua (pode afetar toda a coluna vertebral: coluna em bambu) | Densidade normal ou aumentada, erosões (coluna vertebral: quadrada, cantos claros) com formação óssea sobreposta (anquilose: SI, sindesmófitos finos [marginais]) |
| Gota | Pés (primeira MTF), outras articulações acometidas, cotovelo, joelho, retropé | Assimétrica, superfícies extensoras (cotovelo), articulações anormais (p. ex., articulações osteoartríticas) | Espaço articular normal, densidade normal ou aumentada, nódulos de tecidos moles densos (tofos), erosões para-articulares e subcondrais com formação óssea ao longo dos tofos (borda saliente) |
| DDPC | Mãos (segunda, terceira MCF), punhos (radiocarpal, FCT), joelhos (compartimento lateral e patelofemoral, meniscos) | Articulações simétricas, fibrocartilaginosas | Densidade normal ou aumentada, formação óssea hipertrófica, cistos subcondrais ou periarticulares, condrocalcinose (hialina, fibrocartilagem), calcificação periarticular, peritendínea, periligamentar |
| Infecção | Qualquer articulação (piogênica, TB) | Monoarticular (majoritariamente), qualquer articulação | Piogênica: osteopenia (dias), espaço articular aumentado |

| | | |
|---|---|---|
| | | (inicialmente), perda de espaço articular (desenvolvimento rápido), inchaço dos tecidos moles, erosões – ambos os lados da articulação, sequestro, periostite |
| | | TB: espaço articular e mineralização podem estar preservados; erosões justarticulares |
| | | Coluna vertebral: perda de espaço discal e erosão da placa terminal |

DDPC = doença de deposição de pirofosfato de cálcio; IFD = interfalângica distal; ARUD = articulação radioulnar distal; IF = interfalângica; MCF = metacarpofalângica; MTF = metatarsofalângica; IFP = interfalângica proximal; SI = sacroilíaca; ETT = escafoide-trapézio-trapezoide; TB = tuberculose; FCT = fibrocartilagem triangular.

Em alguns procedimentos, pode-se preferir a TC, dependendo da localização da anormalidade. As principais desvantagens da fluoroscopia estão relacionadas com o uso de radiação ionizante e pouco contraste de tecidos moles. Este último torna-se importante com a colocação da agulha perto de estruturas neurovasculares que podem ser comprometidas pelo posicionamento incorreto da agulha. A TC possibilita maior controle sobre a colocação da agulha, ao custo de maiores níveis de exposição à radiação. A ultrassonografia substituiu a fluoroscopia e a TC em muitos procedimentos percutâneos. A ressonância magnética fornece outro método para a realização de uma variedade de procedimentos sem a necessidade de radiação ionizante. Essas opções serão discutidas em mais detalhes a seguir.

## TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC fornece um mapa bidimensional da atenuação tecidual obtido de fonte(s) externa(s) de raios X localizada(s) em um *gantry* (ou pórtico) giratório, cuja radiação é detectada por uma série de detectores opostos à fonte. A geração atual de tomógrafos emprega vários detectores (16, 32, 64, e assim por diante), possibilitando a rápida aquisição de imagens

que podem ser exibidas em um único plano em tempo real (fluoroscopia por TC) ou como aquisições contíguas ou sobrepostas de uma seção extremamente fina no plano axial. As imagens adquiridas podem ser reconstruídas em vários planos com elementos de resolução (*voxels*) equivalentes (isotrópicos) ou como uma renderização tridimensional. Os dados das imagens geralmente são obtidos com o *scanner* operando em modo helicoidal (conforme o indivíduo é avançado continuamente enquanto os dados são obtidos), possibilitando aquisições rápidas. Tradicionalmente realiza-se a reconstrução das imagens usando uma técnica conhecida como retroprojeção filtrada. As técnicas mais modernas envolvem a reconstrução iterativa, que é um método promissor para conseguir redução significativa nos tempos de reconstrução das imagens, bem como redução na dose de radiação. Alguns *scanners* usam fontes de energia dupla, aproveitando as diferenças nas características de atenuação dos diversos tecidos em energias diferentes. Esta característica tem recebido maior atenção no caso da gota, possibilitando um diagnóstico definitivo com maior sensibilidade na descrição de depósitos tofáceos, mesmo em locais anatômicos não propícios a radiografias ou ultrassonografias. [3]

A TC possibilita melhor avaliação do osso trabecular e cortical, fornecendo um excelente meio para avaliar fraturas e erosões, nova formação óssea (p. ex., calo de fratura) e artrite degenerativa ou inflamatória. A mineralização de tecidos moles também pode ser bem caracterizada, fornecendo informações importantes quanto à sua etiologia. As articulações que são difíceis de avaliar nas radiografias, incluindo as articulações sacroilíaca, temporomandibular, do punho e esternoclavicular, são bem visualizadas na TC (Figura 243.2).

A TC geralmente apresenta contraste ruim em tecidos moles. No entanto, ainda é muito útil na realização de vários procedimentos guiados em razão da sua natureza tomográfica e capacidade de aquisição rápida de imagens. Pode-se obter contraste melhor dos tecidos moles com o uso de material de contraste iodado. Vários tumores de tecidos moles, sinovite inflamatória e processos infecciosos exibem realce patológico após a administração de contraste. A TC também pode ser usada para produzir imagens angiográficas (ATC) quando usada em combinação com contraste, fornecendo detalhes requintados da doença vascular central e periférica, também em pacientes com suspeita de vasculite. Esses agentes são tipicamente administrados por via intravenosa (IV), seguindo características de intensificação bem definidas. A ATC se tornou o método preferencial na avaliação de pacientes com suspeita de embolia pulmonar. Da mesma maneira, pode-se usar agentes de contraste para melhorar o contraste intra-articular (artrografia por TC), atualmente o método preferencial na avaliação de distúrbios internos no pós-operatório de ombro, joelho e outros, e em pacientes que são incapazes de se submeter à ressonância magnética (p. ex., aqueles com claustrofobia, clipes de aneurisma ou marca-passos cardíacos). A imagem das anormalidades de cartilagens e tecidos moles em geral depende da inibição patológica do material de contraste, indicativa de degeneração ou laceração. Uma limitação dessa abordagem reside no fato de que algumas anormalidades podem permanecer ocultas. Um exemplo é a incapacidade de detectar uma laceração do manguito rotador do lado bursal após a artrografia por TC de ombro.

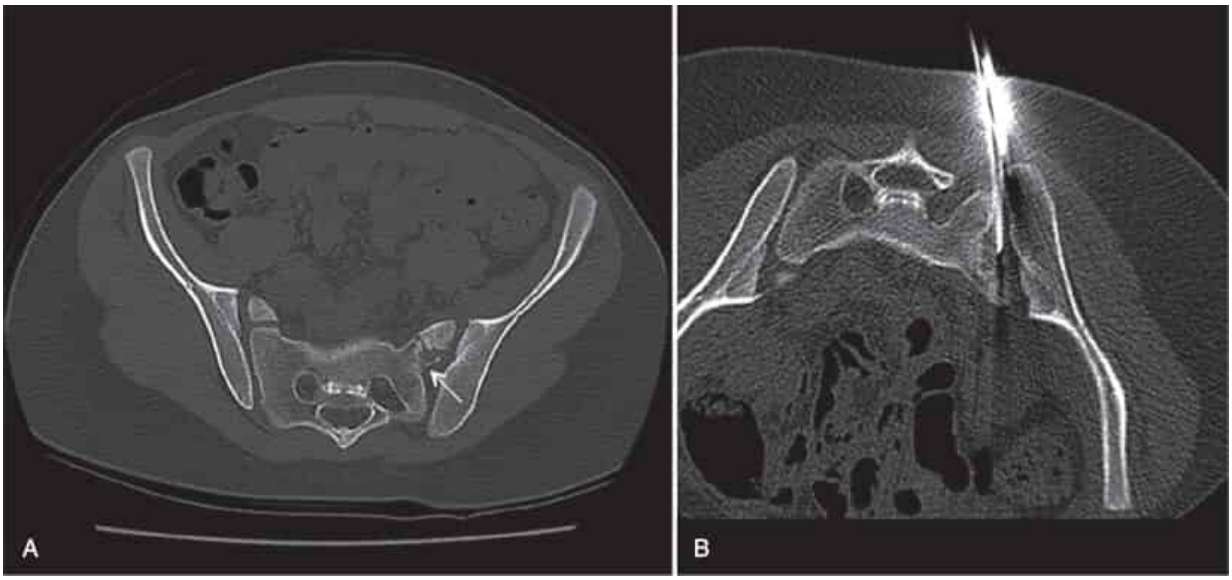


**FIGURA 243.2 Sacroileíte infecciosa em um menino de 12 anos com história de 2 semanas de dor nas costas e no quadril esquerdo. A.** Imagem axial de tomografia computadorizada (TC) da pelve no nível das articulações sacroilíacas (SI), com janela óssea. Há uma assimetria clara nas duas articulações SI, com a esquerda parecendo mais irregular. As margens corticais da asa sacral esquerda são menos distintas, e há um fragmento ósseo isolado (*seta*) circundado por partes moles com suspeita de sequestro. **B.** A aspiração guiada por TC da articulação SI esquerda confirmou a origem infecciosa.

A dose de radiação da TC pode ser alta, especialmente com o uso de *scanners* mais modernos. Isso é mais significativo quando se busca minimizar a exposição, como em crianças, exigindo protocolos projetados especificamente para a população pediátrica. Novas técnicas de reconstrução iterativa de imagem, bem como amostragem esparsa (detecção comprimida), podem possibilitar a redução da dose compensatória. O uso IV de agentes de contraste iodados é contraindicado em pacientes com função renal prejudicada ou com história de reação alérgica. Agentes não iônicos podem diminuir os riscos associados, mas ainda devem ser usados com cautela.

## ULTRASSONOGRAFIA

As imagens de ultrassonografia aproveitam as vantagens da velocidade do som quase uniforme e das características de atenuação previsíveis da propagação do som em tecidos moles. As frequências diagnósticas usadas na ultrassonografia musculoesquelética variam de aproximadamente 5 a 20 mega-hertz (MHz). As imagens são formadas por uma técnica de pulso-eco, em que um transdutor produz uma série de pulsos de curta duração (com duração da ordem de microssegundos) e então entra em um modo de recepção no qual as informações da imagem são adquiridas e processadas. Em geral, as imagens anatômicas

derivam de superfícies especulares cujas dimensões excedem o comprimento de onda do ultrassom; o ruído inerente (*speckle*) no interior da imagem deriva de pequenos dispersores, menores que o elemento de resolução do transdutor. Os aparelhos de ultrassonografia modernos contêm vários métodos para reduzir ruídos *speckle* na imagem, resultando em uma representação mais anatômica dos tecidos moles. A aquisição e o processamento rápidos das imagens possibilitam que a ultrassonografia seja realizada em tempo real (aproximadamente 30 quadros por segundo). A ultrassonografia também é útil para avaliação do fluxo sanguíneo, com a qual se podem obter estimativas da velocidade do fluxo por meio da equação Doppler. As informações de Doppler são normalmente relatadas pela estimativa contínua da velocidade em uma profundidade específica (Doppler espectral) ou por meio de um mapa bidimensional codificado em cores (Doppler em cores ou *power* Doppler).

O uso da ultrassonografia em pacientes com doenças reumáticas é muito atraente. Não há radiação ionizante e é em tempo real, barato, relativamente portátil e bem tolerado. Historicamente, no entanto, a ultrassonografia desempenhou apenas um papel limitado na avaliação diagnóstica e no tratamento de pacientes com suspeita de anormalidades musculoesqueléticas, sendo usada para diferenciar massas cheias de líquido de sólidas. A detecção de um cisto de Baker no joelho ou a presença de um derrame articular constituem duas aplicações principais. Também houve aplicação limitada da ultrassonografia para realizar biopsias e aspirações guiadas por imagem. Nos EUA em particular, o desenvolvimento da ressonância magnética limitou ainda mais as aplicações musculoesqueléticas da ultrassonografia.

Com o desenvolvimento de transdutores lineares de alta frequência de peças pequenas, novos recursos de imagem dos *scanners* de ultrassom e a evolução de uma nova classe de unidades de ultrassom compactas e portáteis (*laptop*) com excelente qualidade de imagem, o papel da ultrassonografia mudou expressivamente nos últimos anos.[4,5] Essas novas aplicações são paralelas ao desenvolvimento de novas classes de DMARD para as quais o diagnóstico de sinovite inflamatória antes da destruição da articulação é um pré-requisito.

A atual geração de *scanners* de ultrassom possibilita o exame das pequenas articulações das mãos e dos pés, possibilitando a detecção precoce da sinovite (Figura 243.3). Em geral, utiliza-se um transdutor linear de 10 MHz ou de frequência superior. O deslocamento da cápsula articular por tecido mole hipoecoico (escuro) que exibe vascularização no Doppler à pressão direta do transdutor é característico, possibilitando a diferenciação entre sinovite e derrame. Além da detecção de sinovite, a ultrassonografia tem se mostrado mais sensível do que as radiografias convencionais na detecção de erosões. As erosões aparecem como descontinuidades irregulares discretas nas normalmente lisas superfícies corticais refletoras hiperecogênicas (claras), frequentemente observadas em continuidade com o tecido mole inflamatório adjacente. Existe alguma variação no aparecimento de sinovite entre as várias artrites. A distribuição, a presença ou a falta de simetria e outros achados concomitantes podem ser necessários para obter um diagnóstico específico.

O nível de vascularização na imagem de fluxo em cores pode refletir uma inflamação ativa, correlacionando-se com parâmetros clínicos e bioquímicos. Normalmente se usa uma imagem paramétrica que codifica o deslocamento (Doppler colorido) ou a amplitude média (*power* Doppler) do Doppler como um mapa Doppler padrão. Ambos os mapas podem ser usados para detectar níveis anormais de vascularização. Enquanto o *power* Doppler fornece medida indireta da quantidade de dispersores móveis no interior da região que está sendo digitalizada, o Doppler colorido fornece um mapa da velocidade e, portanto, está mais sujeito a artefatos (dependência do ângulo e erros de amostragem). Quando combinada com imagens de fluxo em cores, pode-se estimar a atividade da sinovite. Os agentes de contraste para a ultrassonografia podem representar o fluxo capilar, resultando em sensibilidade de detecção significativamente melhorada da inflamação sinovial, sendo amplamente usados na Europa. Eles constituem agentes de microbolhas encerrados em uma concha de lipídios ou polissacarídeos que pode ser instilada como *bolus* ou infusão constante, com a concha sendo metabolizada pelo fígado e o gás expirado pelos pulmões. Esses agentes têm meia-vida biológica da ordem de minutos e são mais adequados para examinar as articulações-alvo. No momento, os agentes de contraste receberam a aprovação do Food and Drug Administration dos EUA apenas para aplicações cardiovasculares e abdominais e, portanto, podem ser usados apenas de maneira não regulamentar para a avaliação da sinovite.

A cartilagem articular e a fibrocartilagem têm aparências características na ultrassonografia. Enquanto a primeira aparece como uma faixa fina hipoecoica paralela à superfície articular, a fibrocartilagem tem aparência hiperecoica. A condrocalcinose aparece como focos hiperecogênicos discretos no interior da substância da cartilagem, caso em que sua presença é sugestiva de doença de deposição de pirofosfato de cálcio. A calcificação ao longo da margem da cartilagem articular dá origem ao sinal de duplo contorno visto na gota.

Os tendões e músculos têm aparências características na ultrassonografia. Pode-se diagnosticar tendinose, rupturas de tendão, edema ou inflamação muscular, atrofia e lacerações. A ultrassonografia é muito sensível, embora não específica, para a detecção de pequenas quantidades de calcificação ou ossificação. É um método excelente para avaliar a peritendinite ou periartrite calcificada e fornecer orientações para o tratamento. A distensão anormal por líquido das estruturas revestidas por sinóvia pode ser avaliada e tratada sob orientação ultrassonográfica. A ultrassonografia é uma excelente modalidade para fornecer orientação por imagem para a aspiração terapêutica e injeção de pequenas e grandes articulações, bainhas de tendão e cistos (p. ex., bolsas, gânglios, cistos paralabrais, hematomas, abscessos) (Figura 243.4). A capacidade de realização em tempo real da ultrassonografia é útil para evidenciar a presença de subluxações, avaliar ressaltos dolorosos, documentar a distribuição do material injetado e avaliar aderências. A ultrassonografia é considerada o método preferencial para detectar corpos estranhos. As novas técnicas de ultrassonografia fornecem um mapa das propriedades mecânicas dos tecidos moles, também conhecido como elastografia por ultrassom (USE). Essas técnicas se enquadram em duas categorias, a elastografia baseada na compressão ou por ondas de

cisalhamento. A primeira emprega o rastreamento de ruídos *speckle* para estimar a tensão do tecido local depois de compressão externa mínima do tecido que está sendo examinado, produzindo, assim, um mapa de deformação codificado por cor ou mapa da dureza dos tecidos. O último método emprega uma onda de cisalhamento produzida por uma fonte externa ou pelo próprio transdutor, sendo a velocidade da onda de cisalhamento uma medida indireta do módulo de Young local; pode-se então produzir um mapa codificado por cores ou uma estimativa quantitativa da velocidade da onda de cisalhamento local ou módulo de elasticidade. Ambas as técnicas fornecem informações sobre alterações nas propriedades mecânicas dos tendões e músculos em uma variedade de estados degenerativos, traumáticos e reparativos. Por exemplo, a infiltração de gordura resultante de distúrbios miopáticos crônicos produz alterações mensuráveis no módulo de elasticidade muscular local.

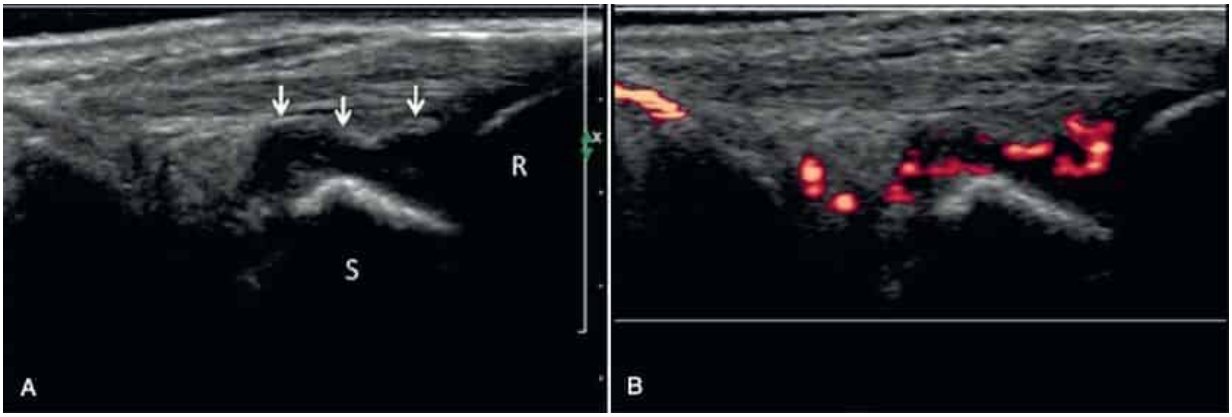


**FIGURA 243.3 Sinovite na ultrassonografia em uma paciente com radiografias de mão normais. A.** Imagem de ultrassonografia em escala de cinza obtida ao longo da face dorsal da articulação radioescafoide mostra tecido mole hipoecoico (*setas*) distendendo o recesso dorsal. As margens corticais do escafoide (S) e do rádio (R) aparecem como reflexos claros no ultrassom. **B.** Imagem de *power* Doppler mostra a vascularização acentuada (tons vermelhos) dos tecidos moles ilustrando o nível de atividade da doença.

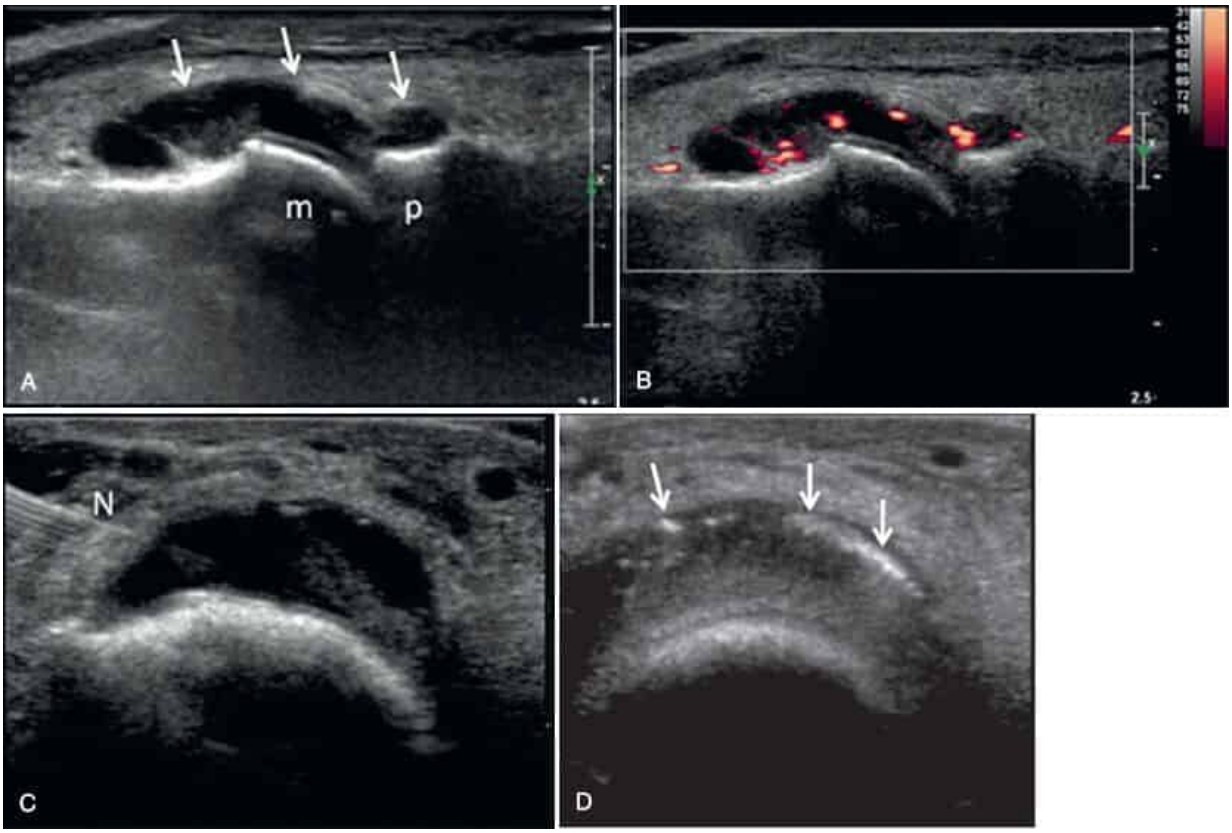


**FIGURA 243.4 Terapia guiada por ultrassom na primeira articulação metatarsofalângica (MTF) de uma paciente com dor e edema. A.** Imagem longitudinal em escala de cinza do recesso dorsal da primeira articulação MTF. Líquidos e tecidos moles distendem a cápsula articular (*setas*). Marcaram-se na imagem o metatarsal (m) e a falange proximal (p). Observe que uma fina faixa hipoecoica (escura) encontra-se paralela à superfície da cabeça do metatarsal, correspondendo à cartilagem articular sobreposta. **B.** O aumento da vascularização (tons vermelhos) mostrado na imagem de *power* Doppler no interior do recesso dorsal reflete o nível de atividade da doença. **C.** Imagem de ultrassom transversal em escala de cinza mostra uma agulha (N) no interior do recesso dorsal distendido de onde várias gotas de líquido sinovial foram aspiradas, seguido por infiltração terapêutica. **D.** A ultrassonografia transversal pós-injeção mostra ecos de baixo nível (pequenos focos ecogênicos no interior do recesso dorsal) e microbolhas (*setas*) no interior da cápsula articular distendida pelo material injetado. As microbolhas se agregam ao longo da porção não dependente da cápsula articular distendida, enquanto o material injetado tende a se assentar na porção profunda da articulação.

Os nervos também têm uma aparência característica na ultrassonografia. Em um corte transversal, um nervo frequentemente tem uma aparência de "cacho de uvas" ou "favo de mel"; os fascículos nervosos têm uma aparência hipoecoica e são circundados por gordura epineural interna e externa hiperecogênica. No eixo longo, os nervos exibem uma aparência característica de "trilha de bonde". A ultrassonografia tem se mostrado útil no diagnóstico e tratamento da síndrome do túnel do carpo e da síndrome do túnel cubital. É uma modalidade excelente para avaliar a presença de neuromas pós-traumáticos ou pós-cirúrgicos e interdigitais e para fornecer orientação de imagem para o tratamento, incluindo injeções terapêuticas, bloqueios de nervos e terapia ablativa.

Apesar de a ultrassonografia ser bem adequada para avaliar estruturas superficiais, é menos favorável para avaliar estruturas profundas. A frequência e a penetração estão reciprocamente relacionadas: quanto maior a frequência, melhor a resolução axial, mas pior o grau de penetração. Um transdutor linear de 15 MHz funcionaria bem na mão, mas não no quadril. O exame de um quadril pode exigir um transdutor de 5 MHz e um transdutor com geometria curva, com qualidade de imagem reduzida. A gordura abdominal excessiva pode limitar ainda mais a penetração acústica e distorcer o feixe de ultrassom, limitando a qualidade da imagem. A ultrassonografia diagnóstica não penetra no osso, resultando em acesso acústico limitado às estruturas articulares. Em alguns casos, o contraste dos tecidos moles pode ser ruim. Um examinador inexperiente pode ter dificuldade para diferenciar ligamentos e inserções tendíneas das estruturas fibrogordurosas adjacentes.

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A abundância natural de hidrogênio nos sistemas biológicos e uma propriedade inerente do hidrogênio, chamada *spin*, formam a base da ressonância magnética convencional. Quando colocados em um campo magnético forte, os prótons tendem a se alinhar ao longo da direção do campo. As intensidades do campo magnético são especificadas como tesla (T) e podem ser variáveis entre os *scanners* clínicos. A maior parte dos *scanners* em uso clínico varia entre 1 e 3. A aplicação de um pulso de radiofrequência (RF) a um sistema de prótons induz os *spins* a girarem para longe da direção do campo, durante o qual eles precessam em torno da direção do campo magnético em uma frequência característica, chamada frequência de Larmor. Quando o pulso de RF é desligado, os *spins* relaxam em direção ao seu estado inicial determinado por dois tempos de relaxamento dependentes do tecido, T1 e T2, que variam com a intensidade do campo. Junto com a densidade de prótons, T1 (também conhecido como relaxamento rede-*spin*) e T2 (ou tempo de relaxamento transversal) são os principais determinantes da intensidade do sinal. A imagem pode enfatizar as características T1 ou T2 do tecido, impactando o contraste do tecido. Aplicando um sistema de bobinas de gradiente, pode-se codificar espacialmente a distribuição das frequências de Larmor de maneira eficaz. Tecidos diferentes têm aparência variada, muitas vezes com base no teor de gordura e água, refletidos por seus tempos de relaxamento T1 e T2 inerentes. A morfologia do tecido frequentemente é caracterizada por

sua aparência em imagens ponderadas em T1 ou de densidade de prótons: tendão, músculo, gordura, medula, osso cortical, articular e fibrocartilagem têm aparências características. Muitos estados patológicos, alternativamente, são caracterizados por aumento da água móvel ou alongamento efetivo de T2. Os exemplos incluem edema de tecidos moles, infiltrados inflamatórios e neoplasias (Figura 243.5). Imagens que enfatizam o contraste T2 são, portanto, úteis para evidenciar a maior parte dos estados patológicos. Utilizam-se mapas seletivos de T2 para caracterizar o estado da cartilagem articular na doença degenerativa inicial. Pode-se avaliar outras propriedades específicas da cartilagem que se relacionam com o teor de água, teor de glicosaminoglicano (GAG) e integridade da arquitetura de colágeno usando T2 e outros mapas paramétricos que podem ser derivados dos dados de RM (Figura 243.6).

Medidas e imagens paramétricas do coeficiente de difusão aparente (CDA) fornecem um método para quantificar o edema de tecidos moles presente em estados inflamatórios e podem ajudar a diferenciar a inflamação tecidual de outras potenciais fontes de contraste T2 aumentado.[6] A perda de difusão restritiva também foi empregada como métrica quantitativa e ferramenta de imagem para avaliar a degradação do colágeno na cartilagem articular que ocorre na osteoartrite inicial.[7] Esta última utiliza uma técnica conhecida como imagem por tensor de difusão (DTI) para estimar a perda de assimetria nos coeficientes de difusão axial *versus* radial presente após uma lesão de cartilagem; mostrou-se que se correlaciona com as alterações no teor de proteoglicanos e arquitetura alterada do colágeno.

O contraste amplamente utilizado nos exames de ressonância magnética é um sal hidrofílico neutro do quelato de gadolínio, o gadolínio-ácido dietilenotriamina-penta-acético (Gd-DTPA). O gadolínio pode ser injetado IV ou diretamente na articulação. A injeção IV (artrografia por ressonância magnética indireta) transporta o contraste via sistema vascular às áreas de hiperemia e inflamação (Figura 243.7). Pode ser usado para avaliação da atividade sinovial em doenças inflamatórias das articulações. O gadolínio é absorvido pela sinóvia inflamada e é capaz de evidenciar um *pannus* espessado. A inclinação da curva de intensidade de sinal-tempo inicial fornece uma medida da perfusão tecidual e pode quantificar a atividade inflamatória. O material de contraste excretado no líquido sinovial fornece uma excelente representação das estruturas intra-articulares e pode ser usado no lugar de técnicas artrográficas diretas. Na cartilagem depletada de GAG, pode haver captação tardia de contraste na cartilagem, que normalmente seria inibida pelas moléculas de GAG carregadas negativamente.

Pacientes com doença renal que recebem injeção IV de gadolínio podem desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) (ver Capítulo 251). Quando o rim não é capaz de remover suficientemente o gadolínio, ele causa fibrose de muitos tecidos, incluindo a pele, os músculos, o coração, os nervos e a pleura. Até o momento, a FSN foi observada apenas em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica que receberam gadolínio IV. As alterações na pele da FSN geralmente são bilaterais e simétricas, envolvendo, principalmente, as extremidades e o tronco. Essas alterações podem mimetizar a esclerose sistêmica, mas, ao contrário dessa doença, o rosto geralmente é poupado. Se a função renal

melhorar, as lesões cutâneas podem se estabilizar ou melhorar, embora em alguns pacientes o processo progrida, afetando a mobilidade e causando dor intensa.

A injeção de gadolínio diluído na articulação (artrografia por RM direta) é útil para delinear estruturas e determinar se há dano morfológico. A injeção geralmente é realizada sob orientação fluoroscópica ou ultrassonográfica. Essa técnica é particularmente eficaz para a visualização de pequenas estruturas, como o lábio glenoidal ou glenoumeral, se não houver derrame articular. Também é útil para evidenciar o colapso das estruturas de tecidos moles que normalmente impedem a comunicação entre os compartimentos articulares, como o manguito rotador, a fibrocartilagem triangular do punho e ligamentos nas várias articulações. As técnicas mais recentes que possibilitam a aquisição de imagens em tempo quase real, bem como o desenvolvimento de agulhas compatíveis com RM, agora possibilitam que uma variedade de procedimentos percutâneos seja realizada diretamente sob a orientação da RM.

## CINTILOGRAFIA

A cintilografia por natureza representa imagens fisiológicas porque deriva da marcação de substâncias de ocorrência fisiológica com um radionuclídeo emissor de radiação gama e usa detectores na forma de câmeras gama dispostas em uma configuração plana ou circunferencial para determinar a distribuição dos radionuclídeos no interior do tecido. A cintilografia pode fornecer uma avaliação global da captação anormal do marcador ou pode ser realizada usando uma abordagem direcionada (Figura 243.8). As imagens geralmente fornecem alto contraste de tecido, mas são de resolução espacial relativamente baixa. Os agentes comumente empregados variam de glóbulos vermelhos marcados para avaliar o fluxo sanguíneo; agentes que refletem o metabolismo ósseo (difosfato de metileno tecnécio-99m [Tc-MDP]); agentes que refletem o metabolismo da glicose (18-flúor desoxiglicose [18-FDG]), no caso da PET; e agentes que se concentram em locais de inflamação, como glóbulos brancos autólogos marcados com $^{111}$In (índio) e $^{67}$Ga-citrato (gálio). As aplicações clínicas incluem a detecção de uma variedade de doenças malignas, osteomielite, infecção de enxerto vascular, doença infecciosa multifocal, doenças inflamatórias como a AR, vasculite, doença inflamatória intestinal, sarcoidose, febre de origem desconhecida e infecção de próteses articulares.

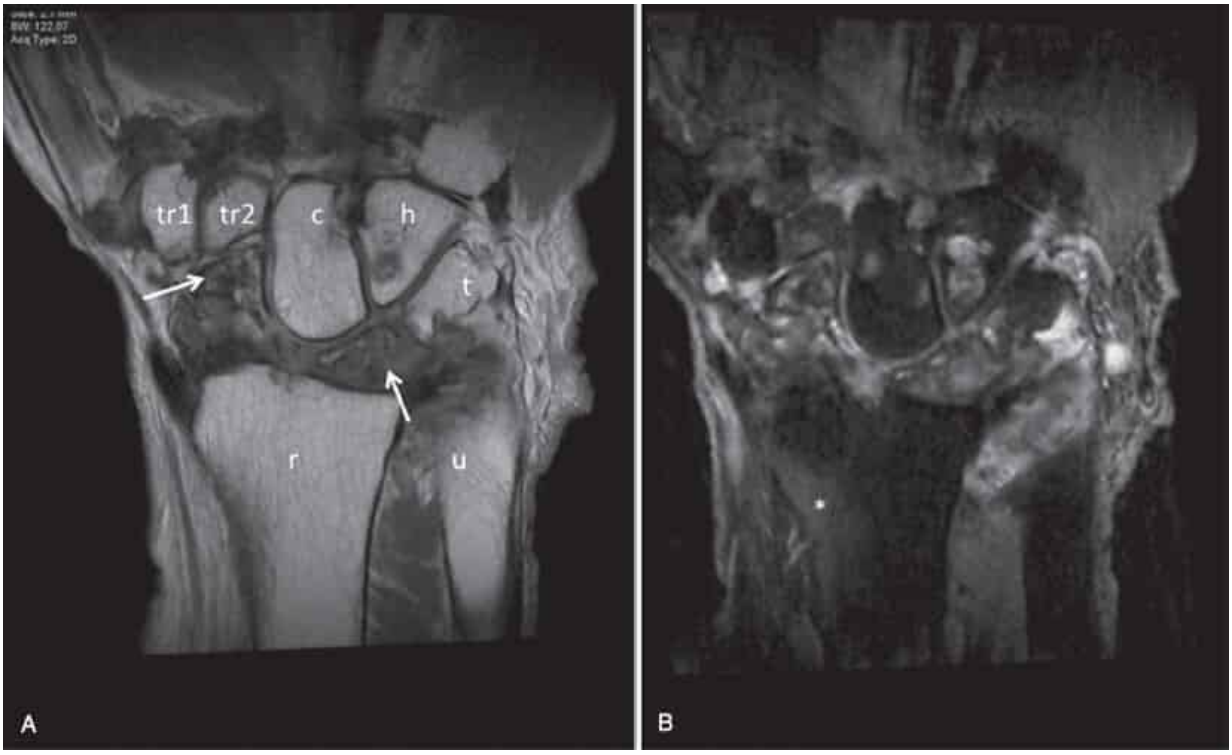


**FIGURA 243.5 Ressonância magnética do punho direito em uma paciente com artrite reumatoide avançada. A.** Imagem coronal ponderada na densidade de próton mostra a perda do sinal normalmente claro da medula no interior dos ossos escafoide e semilunar (*setas*). O escafoide proximal apresenta erosão e o semilunar parece deformado, translocado e volarmente inclinado (não mostrado), dando origem à sua aparência triangular. A ulna distal (u) é mal visualizada em razão de uma grande erosão. O material de intensidade intermediária (aparência cinza-escura) no interior do carpo e da articulação radioulnar distal é difícil de separar da ulna distal, do semilunar e do escafoide. Rotularam-se na imagem o piramidal (t), o hamato (h), o trapézio (tr1) e o trapezoide (tr2), o capitato (c) e o rádio (r). **B.** Imagem coronal sensível a líquidos enfatizando o tempo de relaxamento T2 mostra aumento na intensidade do sinal (claro) no interior do *pannus* inflamatório, compatível com aumento da água móvel associado à inflamação. O aumento da intensidade do sinal é evidente no semilunar, no escafoide e na ulna distal, incluindo áreas focais no interior da fileira distal dos ossos do carpo, correspondendo a pequenas erosões. O sinal aumentado difuso no interior do rádio distal provavelmente reflete um edema medular reativo (*asterisco*).

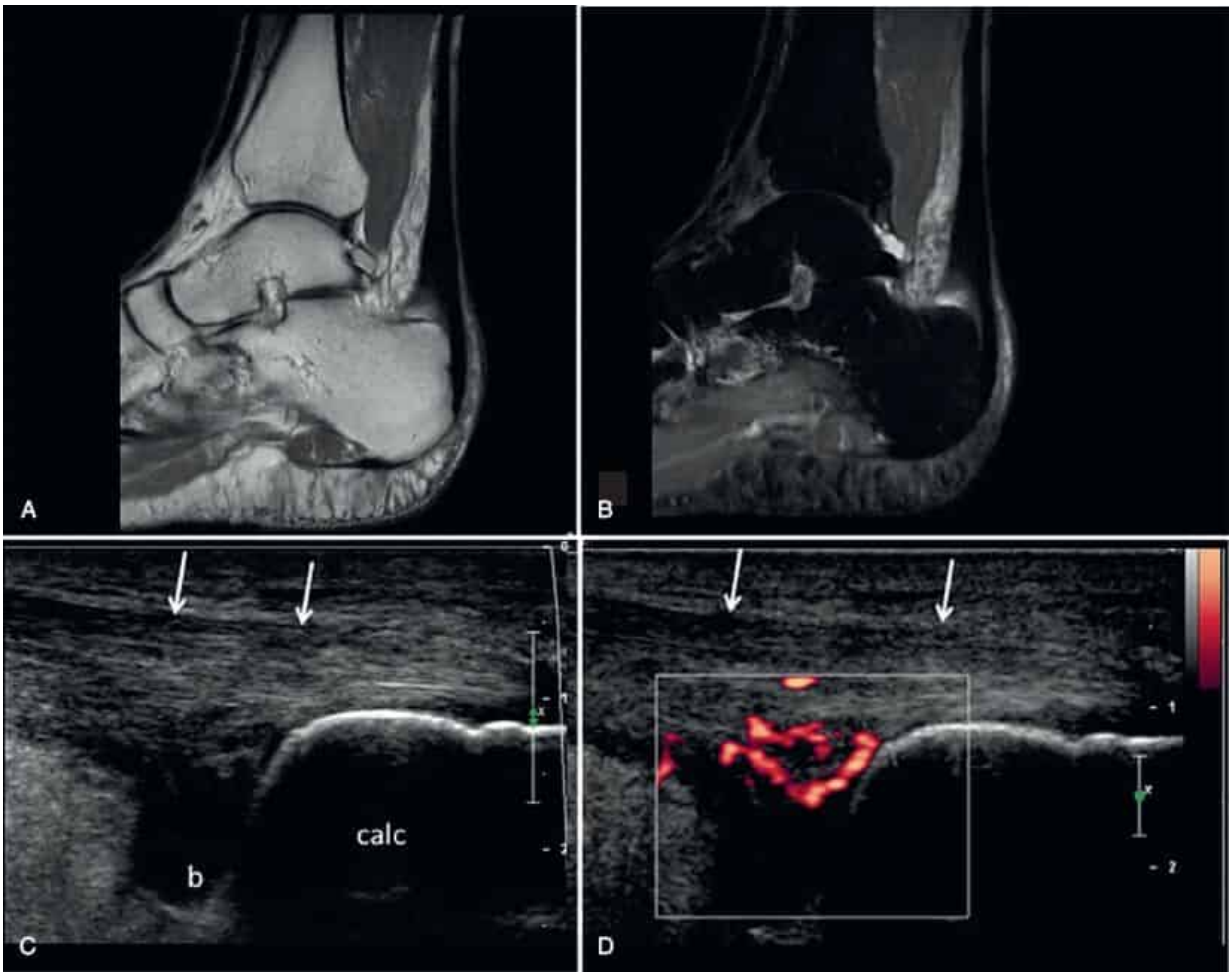


**FIGURA 243.6 Imagem dos tecidos moles em um paciente com dor retrocalcânea evidenciando a natureza complementar entre a ressonância magnética e a ultrassonografia. A.** A imagem sagital ponderada na densidade de próton enfatiza os detalhes anatômicos, enquanto a imagem sensível ao líquido **(B)** mostra o espessamento e o aumento da intensidade do sinal no interior do tendão calcâneo distal refletindo tendinose, bursite retrocalcânea ou ruptura da superfície profunda do tendão. O aumento na intensidade do sinal circundante (áreas claras) no interior dos tecidos moles adjacentes reflete o edema de tecidos moles contíguo. **C.** Imagens em escala de cinza do eixo longo e *power* Doppler **(D)** do mesmo paciente obtidas quando o paciente realizou injeção terapêutica guiada por ultrassom. O tendão (*setas*) não é homogêneo. A coleção hipoecoica proeminente profunda ao tendão é compatível com bursite retrocalcânea (b). Há um aumento proeminente da vascularização na imagem de *power* Doppler na margem da bolsa e do tendão. Rotulou-se na imagem o calcâneo (calc).

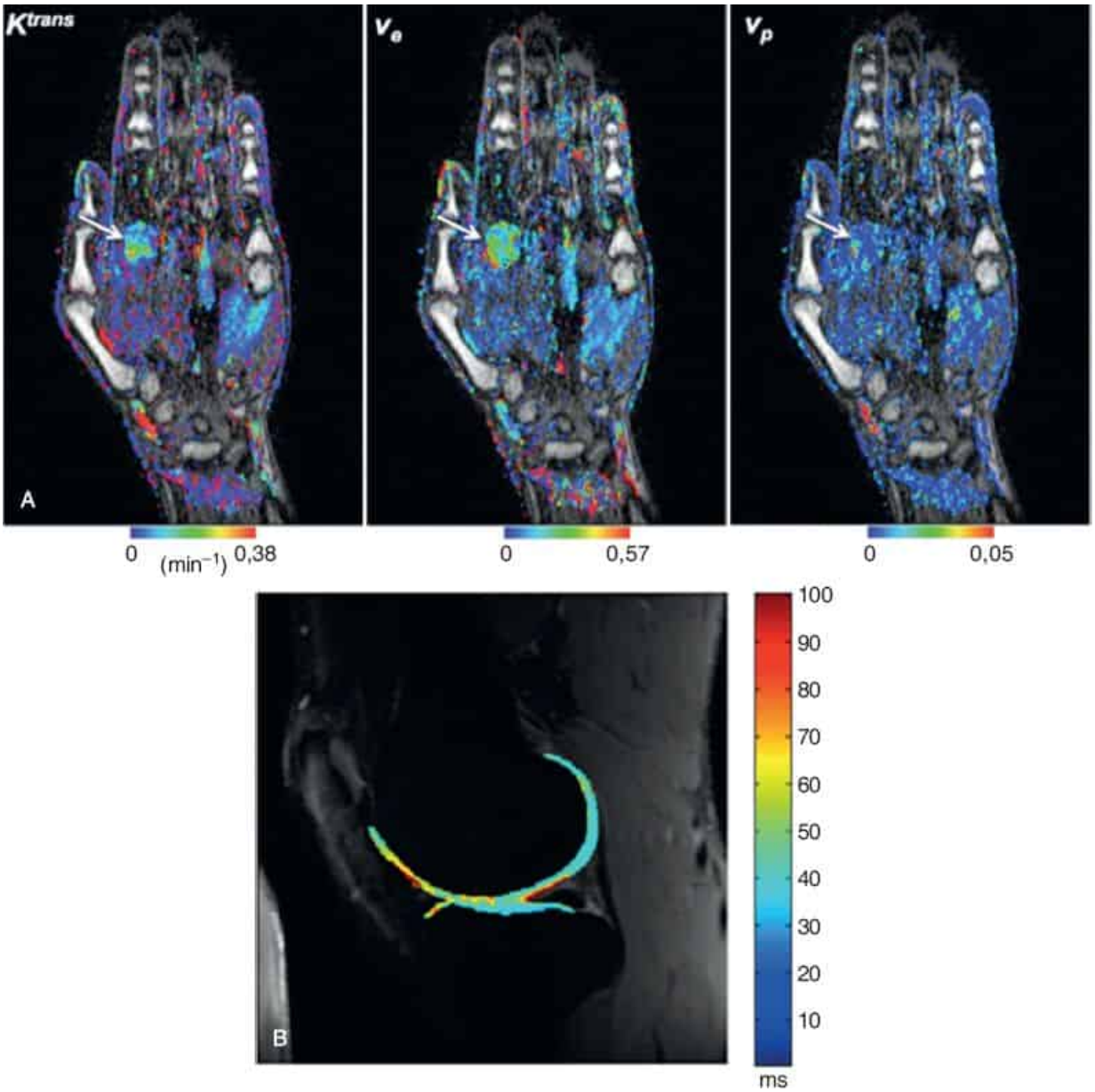


**FIGURA 243.7** **Imagem de ressonância magnética funcional. A.** Imagem paramétrica derivada do ajuste de um modelo de dois compartimentos de tecidos moles e realce sinovial seguinte à administração IV de material de contraste. Exibem-se três parâmetros extraídos das curvas de tempo-intensidade como imagens paramétricas: $K^{trans}$ (*esquerda*) fornece medida da troca de contraste nos tecidos moles extravasculares; $V_e$ (*centro*) e $V_p$ (*direita*) refletem os volumes de distribuição relativos para o espaço extravascular e plasma, respectivamente. As *setas* representam uma região de aumento do volume sinovial e realce na segunda articulação metacarpofalângica. Os valores aumentados de $K^{trans}$ e $V_e$ ilustram o aumento da permeabilidade vascular no local da inflamação. (Impressa

com permissão do Dr. Luis Beltran.) **B.** Mapa sagital com ponderação em T2 do joelho no qual o relaxamento T2 relativo é codificado por cores, mostrando regiões de valores mais altos de T2 da cartilagem no côndilo femoral e no platô tibial. Isso reflete alterações na arquitetura do colágeno da cartilagem e teor de água e, possivelmente, osteoartrite precoce. (Impressa com permissão do Dr. Gregory Chang.)

A medicina nuclear tradicional envolve o uso de emissões de fóton gama único como um produto da desintegração nuclear. As informações podem ser exibidas usando imagens planas por meio de uma única (ou múltipla) câmera *pinhole* ou exibidas tomograficamente de maneira semelhante à TC (TC de emissão de fóton único [SPECT]). A cintilografia óssea emprega Tc-MDP como marcador radioativo. O isótopo vai para áreas de alta renovação óssea e fluxo vascular, bem como para áreas de deposição óssea ou de cálcio. Realizam-se varreduras ósseas trifásicas em intervalos diferentes após a injeção, refletindo a fase vascular inicial, a fase intermediária do acúmulo de sangue e a fase tardia. Cada fase possibilita maior caracterização do processo da doença. Observa-se captação anormal do marcador em áreas de inflamação, infecção, neoplasia, osteonecrose e fratura. A varredura é mais útil para identificar a localização das lesões no interior do esqueleto, mas não é específica.

A PET usa a aparência de dois raios gama 511-KEV produzidos simultaneamente após a aniquilação de um par de pósitrons e elétrons para localizar a distribuição do radionuclídeo. A detecção quase simultânea dos fótons (contagem de coincidência) fornece uma estimativa da concentração do marcador. Os *scanners* PET mais modernos são frequentemente usados em combinação com a TC ou RM para obter um registro espacial aprimorado, possibilitar estimativas precisas da atenuação de tecidos moles, fornecer imagens anatômicas de alta qualidade e quantificar a atividade metabólica.[8] A PET por TC ou a PET por RM combinadas fornecem imagens de alta resolução da atividade metabólica anormal e podem, por fim, fornecer mapas mais definitivos da atividade inflamatória em pacientes com doença reumática. Os primeiros resultados até o momento têm sido promissores e devem fornecer uma avaliação sensível da resposta aos DMARD em pacientes com artrite inflamatória.

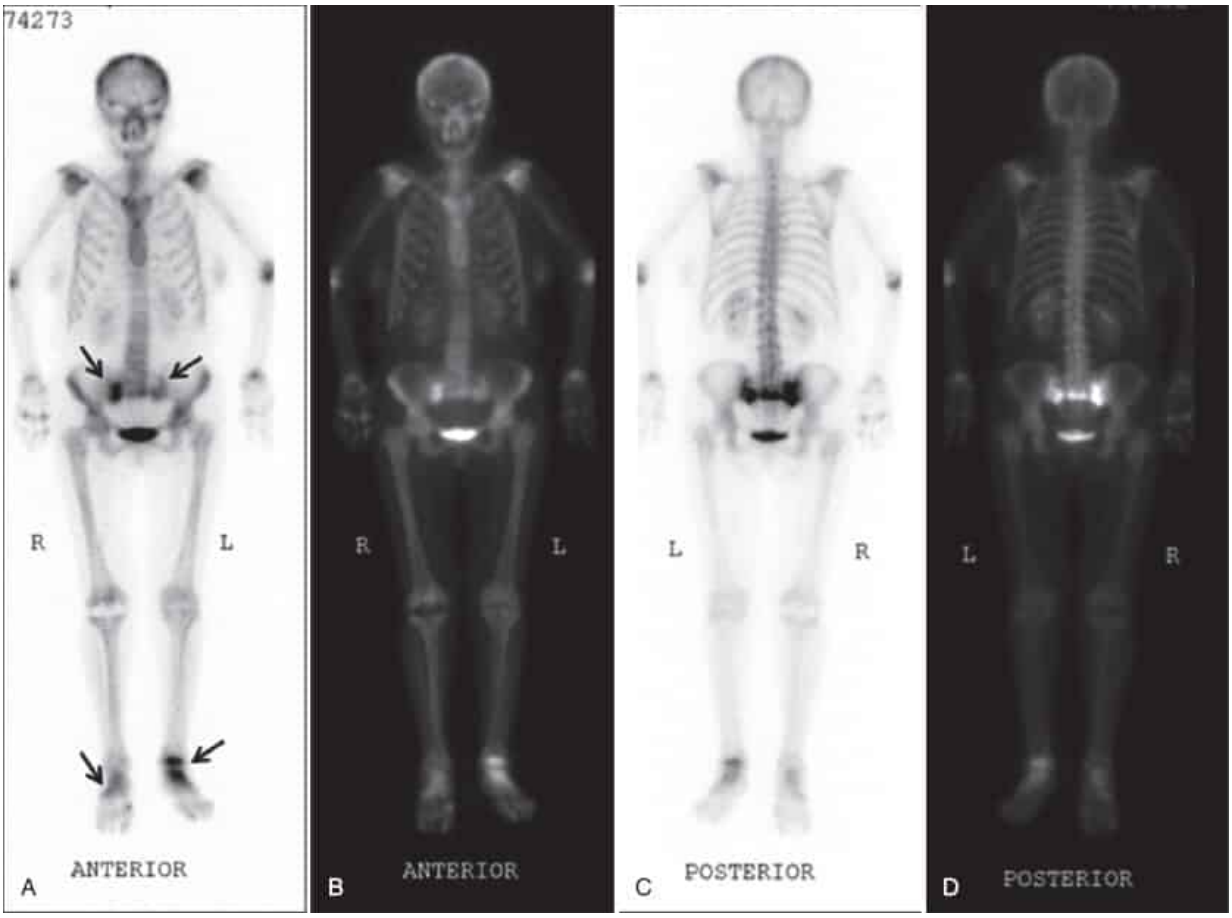


**FIGURA 243.8 Cintilografia óssea retilínea em um paciente com dor nas costas. A, B,** Imagens anteriores e **(C, D)** posteriores em fase atrasada do esqueleto axial e apendicular mostram captação aumentada do marcador na região da asa sacral, tornozelo esquerdo e mediopé direito (*setas*). As radiografias de acompanhamento confirmaram a presença de fraturas da asa sacral bilateral. Observe que o acúmulo central do marcador no local em que se espera encontrar a bexiga urinária é normal. A varredura óssea fornece um método sensível, mas não específico, para avaliar o esqueleto apendicular e axial. Neste paciente, o aumento da captação nos pés foi atribuído à alteração degenerativa. L = esquerda; R = direita.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jamar F, Versari A, Galli F, et al. Molecular imaging of inflammatory arthritis and related disorders. *Semin Nucl Med*. 2018;48:277-290.
2. Barile A, Arrigoni F, Bruno F, et al. Computed tomography and MR imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:997-1007.

3. Garner HW, Wessell DE. Current status of ultrasound and dual-energy computed tomography in the evaluation of gout. *Rheumatol Int*. 2018;38:1339-1344.
4. Forney MC, Delzell PB. Musculoskeletal ultrasonography basics. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:283-300.
5. Möller I, Janta I, Backhaus M, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1974-1979.
6. Rubin DA. MRI and ultrasound of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. I. Imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2019. [Epub ahead of print.]
7. Hayashi D, Roemer FW, Jarraya M, et al. Imaging in osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1085-1102.
8. Sollini M, Berchiolli R, Kirienko M, et al. PET/MRI in infection and inflammation. *Semin Nucl Med*. 2018;48:225-241.

**Com relação às imagens na gota, as seguintes afirmações são verdadeiras:**

A. A presença de erosões articulares periarticulares e nódulos de tecidos moles é patognomônica.

B. A osteopenia é marca registrada da doença.

C. A tomografia computadorizada de dupla energia pode ser útil para avaliar a extensão da doença.

D. A condrocalcinose tem uma aparência ultrassonográfica característica nesses pacientes.

E. B e D estão corretas.

Concluir questão

**Um paciente apresenta dor no punho radial que se estende proximalmente até o antebraço. Quais exames de imagem avaliam as**

**possíveis etiologias?**

- A. Radiografias isoladamente devem ser suficientes.
- B. RM.
- C. Ultrassonografia.
- D. A e B estão corretas.
- E. B e C estão corretas.

Concluir questão

**Suspeita-se que o paciente tenha sacroileíte. Qual(is) exame(s) de imagem seria(m) apropriado(s) para avaliar o paciente?**

- A. Radiografias das articulações SI.
- B. Tomografia computadorizada.
- C. Cintilografia nuclear (cintilografia óssea).
- D. Ressonância magnética.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um paciente tem dor no ombro e relata uma história de luxação prévia. Há uma anormalidade equívoca na cabeça do úmero na avaliação radiográfica. Qual exame adicional deve ser considerado?**

- A. Ultrassom para descartar ruptura do manguito rotador.
- B. Tomografia computadorizada sem contraste.

C. Radiografias especializadas adicionais para avaliar a escápula.

D. Artrografia por RM direta.

E. Cintilografia nuclear.

Concluir questão

**Está sendo considerada a introdução de tratamento com DMARD em um paciente com artrite reumatoide inicial. Todos os exames de imagem a seguir podem avaliar o nível de atividade da doença e a resposta ao tratamento, *exceto*:**

A. Exame com $^{18}$FDG.

B. Radiografias das mãos e dos punhos.

C. Ultrassonografia em escala de cinza com *power* Doppler.

D. RM com gadolínio.

E. RM paramétrica de volumes de distribuição de contraste no espaço extravascular.

Concluir questão

# 244

# DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO TECIDO CONJUNTIVO

REED E. PYERITZ

## MUCOPOLISSACARIDOSES

### DEFINIÇÃO

Os proteoglicanos são componentes onipresentes da matriz extracelular e das superfícies das células, e estão entre as maiores e mais complexas moléculas humanas. Eles consistem em um núcleo de proteína ao qual estão ligados covalentemente glicosaminoglicanos (GAGs; previamente denominados mucopolissacarídeos) de vários tipos: sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano e sulfato de condroitina. Durante a degradação normal, essas quatro moléculas poliméricas são clivadas de seu núcleo de proteína nos lisossomos; em seguida, tanto elas quanto o hialuronano (um GAG sem um núcleo de proteína) são catabolizados nos lisossomos de forma gradual por diversas enzimas. Defeitos genéticos em qualquer uma delas levam ao acúmulo de metabólitos dos GAGs nos lisossomos com intensa ruptura da fisiologia celular. Os fenótipos resultantes de deficiências nessas enzimas catabólicas são denominados *mucopolissacaridoses* e classificados em sete tipos (Tabela 244.1).[1] Vários outros transtornos do armazenamento, denominados *mucolipidoses*, são causados por um defeito genético na modificação pós-traducional das enzimas lisossomais e compartilham características das mucopolissacaridoses.

### EPIDEMIOLOGIA

Todos os transtornos das mucopolissacaridoses são raros, com incidência de um ou menos casos por 100 mil nascimentos, sem predileção étnica.

### BIOPATOLOGIA

Com exceção da mucopolissacaridose II (síndrome de Hunter), que é ligada ao cromossomo X, todos esses transtornos são autossômicos recessivos. Todas as mucopolissacaridoses são causadas pela deficiência de uma única enzima lisossomal responsável por uma etapa específica do metabolismo dos GAGs, que prossegue normalmente até a etapa que requer a enzima defeituosa, quando a continuação do metabolismo normal é interrompida. Embora ocorra um grau menor de degradação inespecífica, resultando na excreção urinária do GAG clivado que pode ser útil no diagnóstico, o acúmulo deste nos lisossomos de células de origem mesenquimal, no endotélio e, na maior parte dos casos, nos neurônios causa disfunção celular e repercussão clínica generalizada e progressiva. As enzimas lisossomais são direcionadas aos lisossomos pela adição pós-traducional de manose 6-fosfato. A deficiência da fosfotransferase que catalisa a primeira etapa dessa reação resulta na incapacidade de catabolizar quaisquer moléculas de GAG. As enzimas catabólicas, que normalmente seriam transportadas para os lisossomos, são então secretadas pela célula e encontradas em concentrações anormalmente altas no plasma, constituindo um potencial alvo para testes diagnósticos para as mucolipidoses.

#### Patologia

Todas as manifestações patológicas das mucopolissacaridoses e mucolipidoses pioram com a idade, estando algumas presentes desde os estágios iniciais de desenvolvimento. As características anatômicas macroscópicas são hepatoesplenomegalia, alterações esqueléticas importantes (denominadas *disostose múltipla*)[2] que resultam em baixa estatura e deformidade da caixa torácica, espessamento e estreitamento das vias respiratórias e artérias e características faciais grosseiras. Embora o atraso intelectual seja uma característica proeminente em algumas dessas condições, pode-se evidenciar no encéfalo apenas ventriculomegalia secundária à hidrocefalia comunicante.

À microscopia, as células mesenquimais mostram um citoplasma repleto de vacúolos aparentemente vazios; estes são lisossomos dos quais os GAGs foram removidos pela fixação. As células cultivadas do paciente evidenciam lisossomos muito aumentados, repletos de material granular. Na forma grave de mucolipidose, há inclusões densas, que deram origem ao nome comum *doença das células I*.

**Tabela 244.1 Mucopolissacaridoses e mucolipidoses.**

| TIPO | EPÔNIMO OU NOME COMUM | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | HERANÇA | OMIM* | DEFEITO ENZIMÁTICO |
|---|---|---|---|---|---|
| MPS IH | Síndrome de Hurler | DM e baixa estatura; AI; opacidade da córnea; HS; cardiopatia; morte na infância | AR | 252800 | α-l-iduronidase |
| MPS IS | Síndrome de Scheie | Fácies grosseira; articulações rígidas, opacidade da córnea; valvopatia aórtica; inteligência e expectativa de vida normais | AR | 252800 | a-l-iduronidase |
| MPS II | Síndrome de Hunter | Forma grave: fácies grosseira, DM e baixa estatura, HS; AI; sem opacidade da córnea; morte no final da adolescência. Forma leve: fácies grosseira, baixa estatura; inteligência normal; sobrevida até a idade adulta | LX | 309900 | Iduronato sulfatase |
| MPS IIIA | Sanfilippo A | AI grave e hiperatividade; alterações somáticas leves | AR | 252900 | Heparano *N*-sulfatase |
| MPS IIIB | Sanfilippo B | Igual à MPS IIIA | AR | 252920 | α-*N*-acetilglucosaminidase |
| MPS IIIC | Sanfilippo C | Igual à MPS IIIA | AR | 252930 | Acetil-coenzima A: α-glucosaminida acetiltransferase |
| MPS IIID | Sanfilippo D | Igual à MPS IIIA | AR | 252940 | *N*-acetilglucosamina 6-sulfatase |
| MPS IVA | Morquio A | Baixa estatura e displasia esquelética distinta com hipoplasia odontoide e mielopatia; opacidade da córnea; inteligência normal; valvopatia cardíaca | AR | 253000 | Galactose 6-sulfatase |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MPS IVB | Morquio B | Igual à MPS IVA | AR | 253010 | β-galactosidase |
| MPS VI | Maroteaux-Lamy | DM e baixa estatura; opacidade da córnea; inteligência normal; estenose aórtica; inclusões de leucócitos; hidrocefalia na forma grave | AR | 253200 | *N*-acetilgalactosamina |
| MPS VII | Síndrome de Sly | DM; HS; amplamente variável, incluindo AI | AR | 253220 | β-glicuronidase |
| MPS IX | – | Baixa estatura; massas de tecidos moles periarticulares | AR | 601492 | Hialuronidase |
| ML II | Doença das células I | Semelhante, porém mais grave do que a MPS IH, com inclusões celulares; sem mucopolissacaridúria | AR | 252500 | UDP-*N*-acetilglucosamina: enzima lisossomal<br>*N*-acetilglucosaminil-1-fosfotransferase |
| ML III | Polidistrofia pseudo-Hurler | Baixa estatura e DM leve; articulações rígidas, AI leve; sobrevida até a idade adulta | AR | 252500 | Mesmo que ML II, artropatia, fácies grosseira; variável, porém mais leve |

*Entradas na Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AI = atraso intelectual; AR = autossômica recessiva; DM = disostose múltipla; HS = hepatosplenomegalia; UDP = difosfato de uridina; LX = ligada ao cromossomo X.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cada um dos transtornos descritos na Tabela 244.1 apresenta um amplo espectro de gravidade clínica, o qual levou a uma classificação que dá a impressão de haver transtornos separados dentro de alguns dos tipos de mucopolissacaridoses e mucolipidoses, mas estes representam os extremos desse espectro. Sem tratamento, alguns dos transtornos resultam em morte na adolescência (síndrome de Hurler, síndrome de Hunter grave, mucolipidose II), mas outros são, em geral, compatíveis com a sobrevida até a idade adulta; esse último grupo de doenças será enfatizado aqui.

O extremo mais brando do espectro da mucopolissacaridose I, a síndrome de Scheie, pode não ser diagnosticado até a idade adulta; os pacientes apresentam rigidez articular, opacidade da córnea e glaucoma, síndrome do túnel do carpo e valvopatia aórtica. A estatura e a inteligência não são afetadas. Os principais riscos à saúde são o envolvimento valvar, o espessamento das meninges, que pode resultar em mielopatia, e o espessamento das vias respiratórias superiores, que pode levar a sintomas obstrutivos e apneia do sono.

A forma mais branda de mucopolissacaridose II, a síndrome de Hunter, distingue-se das demais por ser ligada ao cromossomo X (afetando quase exclusivamente homens) e pela discreta opacidade da córnea. Mielopatia cervical, doença obstrutiva das vias respiratórias e *cor pulmonale* são preocupações importantes. É comum haver perda auditiva de condução e neurossensorial combinada.

Nem a mucopolissacaridose IV (síndrome de Morquio) nem a mucopolissacaridose VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) afetam a inteligência. Ambas costumam estar associadas a alterações esqueléticas graves, distintas à radiografia, mas produzem problemas semelhantes de cifoescoliose, *pectus carinatum*, doença pulmonar restritiva, baixa estatura grave e degeneração articular. A mielopatia cervical resultante de espessamento da dura-

máter é comum a ambos os transtornos e é acentuada pela hipoplasia odontoide na mucopolissacaridose IV. O espessamento das valvas mitral e aórtica pode levar a grave disfunção, que exigiria sua substituição. A anestesia geral é especialmente perigosa devido ao estreitamento das vias respiratórias superiores e médias e da instabilidade cervical.

Os pacientes com mucolipidose III (polidistrofia pseudo-Hurler) assemelham-se àqueles com mucopolissacaridose VI, mas geralmente apresentam atraso intelectual leve a moderado. A regurgitação aórtica é comum.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

Antes que a maior parte das características clínicas tenha progredido, o diagnóstico dessas condições é difícil em crianças pequenas, mas deve ser considerado em qualquer pessoa com hepatoesplenomegalia e características faciais grosseiras. A avaliação requer análise da árvore genealógica, exame oftalmológico, avaliação radiológica óssea, ecocardiografia e exame de urina à procura de excreção de GAGs. Quase sempre a mucopolissacaridose específica é evidente nas radiografias, pela presença ou ausência de opacidade da córnea e pelo padrão de mucopolissacaridúria. A análise enzimática dos leucócitos confirma o diagnóstico. Pacientes com mucolipidoses não apresentam mucopolissacaridúria, mas elevação acentuada em todas as enzimas lisossomais catabólicas dos GAGs no plasma.

## TRATAMENTO

Derivação ventriculoperitoneal pode ser necessária se a pressão intracraniana estiver elevada. É essencial atenção especial aos problemas auditivos e visuais ao longo da vida. Muitos adultos com mucopolissacaridose ou mucolipidose necessitam de cirurgia para a síndrome do túnel do carpo. Cirurgia cardíaca para valvopatia ou doença coronária pode ser necessária. Toda anestesia geral é de alto risco devido ao estreitamento das vias respiratórias, e, no caso da mucopolissacaridose IV, da instabilidade atlantoaxial. Em pacientes que continuam a deambular, a artroplastia seletiva pode ser benéfica. Em razão da morbidade associada à deformidade da caixa torácica, deve-se considerar a estabilização da deformidade da coluna vertebral antes que ela se torne grave.

Está sendo estudada a reposição por infusão intravenosa da enzima deficiente para a maior parte das mucopolissacaridoses.[3] A laronidase foi aprovada nos EUA para o tratamento da mucopolissacaridose I. Uma infusão a cada 2 semanas durante 1 ano em pacientes adolescentes e adultos resultou em redução substancial na hepatoesplenomegalia e melhora modesta da função pulmonar, da apneia do sono e da mobilidade articular. Ainda não se sabe se a instituição precoce desse tratamento em crianças pequenas modula o atraso intelectual na variante Hurler da mucopolissacaridose I. A galsulfase foi aprovada para o tratamento da mucopolissacaridose VI, na qual predominam problemas somáticos em vez de neurológicos. Tentou-se o transplante de medula óssea em muitas das mucopolissacaridoses,[4] com sucesso variável. Quanto mais cedo ocorrer o transplante, melhor será o desfecho em termos de problemas somáticos, mas não da prevenção do atraso intelectual. As recomendações atuais baseadas em consenso na Europa exigem o transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com síndrome de Hurler antes dos 2,5 anos. A reposição enzimática deve ser iniciada em todos os pacientes, quando diagnosticada. A terapia gênica foi bem-sucedida em um modelo de camundongo da síndrome de Hunter, fornecendo, assim, uma prova de conceito para o tratamento de pacientes com síndrome de Hunter com déficit cognitivo.[5]

# SÍNDROME DE MARFAN

## DEFINIÇÃO

A síndrome de Marfan é um distúrbio pleiotrópico com herança autossômica dominante causado por defeitos no principal componente da microfibrila extracelular, a grande glicoproteína fibrilina-1.[6] As manifestações da doença ocorrem em vários sistemas, acometendo, em especial, os olhos, o esqueleto, o coração, a aorta, o pulmão e o tegumento. As características notáveis incluem deslocamento do cristalino ocular, estatura alta com membros e dedos particularmente longos, deformidade da caixa torácica por *pectus carinatum* ou *excavatum* com curvatura anormal da coluna vertebral, prolapso das valvas mitral e tricúspide, dilatação do seio da aorta e predisposição a dissecção aórtica, pneumotórax espontâneo, estrias anormais da pele, hérnias e ectasia dural. Se não tratados, os pacientes costumam morrer antes dos 30 ou 40 anos por dissecção aórtica ou insuficiência cardíaca congestiva.

## EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de Marfan é uma doença mendeliana comum, com incidência estimada de cerca de 1 a cada 5 mil nascimentos, e encontrada em todo o mundo, sem predileção étnica ou geográfica.

## BIOPATOLOGIA

### Patogênese

Mutações no *FBN1*, mapeadas no cromossomo humano 15q21.1 que codifica a fibrilina-1, causa a síndrome de Marfan e transtornos do tecido conjuntivo relacionados. Encontraram-se mais de 1.500 mutações distintas, poucas das quais com ocorrência em mais de uma família. Os pacientes são heterozigotos para as mutações no *FBN1*, daí a herança autossômica dominante. As microfibrilas extracelulares são polímeros de muitas moléculas de fibrilina-1 e estão onipresentes na matriz extracelular da maior parte dos tecidos. A proteína de ligação ao fator de transformação do crescimento-β (TGF-β, *transforming growth factor*-β) latente, que mantém a citocina inativa, apresenta notável homologia com regiões da fibrilina. Anormalidades na qualidade ou na quantidade de microfibrilas interrompem a sinalização normal pelo TGF-β, especialmente durante o desenvolvimento embrionário e crescimento pós-natal. Estudos em camundongos projetados para abrigar mutações humanas no *FBN1* mostraram que a sinalização excessiva do TGF-β causa septação pulmonar anormal (o precursor do pneumotórax), crescimento ósseo, prolapso de valva atrioventricular esquerda, hipoplasia muscular e dilatação aórtica. Essa mudança fundamental na compreensão da patogênese da síndrome de Marfan sugeriu novas terapias, como com pequenas moléculas que afetam a atividade do TGF-β ou sua posterior sinalização.

As características da síndrome de Marfan são bastante variáveis, mesmo entre parentes que compartilham a mesma mutação no *FBN1*. Essa variabilidade persiste depois de considerados os efeitos da idade. Por motivos desconhecidos, os homens tendem a ser acometidos de maneira mais grave.

### Patologia

As características da síndrome de Marfan dependem da idade. Alguns lactentes com acometimento grave apresentam características flagrantes e muitas vezes morrem de regurgitação mitral e insuficiência cardíaca, apesar de tratamento agressivo. No outro extremo do espectro clínico, a síndrome de Marfan se confunde com vários distúrbios relacionados, e os pacientes podem não procurar atendimento médico, muito menos receber um diagnóstico definitivo, até a idade adulta.

Nenhuma das alterações patológicas macro ou microscópicas é específica da síndrome de Marfan. A degeneração medial da parede aórtica, caracterizada por desarranjo e fragmentação das fibras elásticas e aumento de proteoglicanos (muitas vezes inadequadamente denominada *necrose medial cística*), também pode ser encontrada em outras doenças e em indivíduos idosos com hipertensão arterial. A dissecção aórtica (Capítulo 69) geralmente começa logo acima da valva aórtica (tipo A) e, com frequência, progride até a bifurcação. A morte, em geral, resulta de dissecção retrógrada e hemopericárdio. Cerca de 10% das dissecções começam na aorta torácica descendente (tipo B).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O cristalino tende a se deslocar superiormente e, em geral, as zônulas oculares permanecem intactas. A retina apresenta maior risco de descolamento, especialmente em pacientes com miopia de alto grau. Os ossos tubulares

apresentam crescimento excessivo, sendo responsáveis por estatura desproporcional (dolicostenomelia), dedos longos (aracnodactilia) e deformidade esternal. Os ligamentos podem ser frouxos, causando escoliose e hipermobilidade articular. De maneira alternativa, as contraturas congênitas são comuns, especialmente dos cotovelos. O palato normalmente é muito arqueado e a dentição pode ser apinhada e com má oclusão. Observa-se prolapso da valva atrioventricular esquerda em cerca de 80% dos casos, e os folhetos valvares tornam-se progressivamente espessados (mixomatosos na análise histopatológica). O anel mitral pode se dilatar e calcificar. A dilatação da raiz aórtica se inicia no seio da aorta e progride com a idade, embora em velocidades bastante variáveis (Capítulos 61 e 69).[7,8] A maior parte dos homens com síndrome de Marfan apresenta dimensão da raiz aórtica acima do limite superior de normalidade para a área de superfície corporal por volta da adolescência. Algumas mulheres apresentam progressão mais lenta e podem ter um diâmetro de raiz próximo ao limite superior de normalidade já na idade adulta. Em geral, a dilatação não envolve a aorta ascendente distal. O pneumotórax espontâneo, resultante da ruptura de bolhas apicais, ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Estrias de estiramentos (estrias atróficas) se dão em áreas de tensão flexural, como nos ombros, nas mamas e na região lombar. O canal neural na região lombossacra está dilatado na maior parte dos indivíduos com síndrome de Marfan, o que pode ser visível em radiografias simples, especialmente se o forame neural estiver aumentado. Os exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética possibilitam o diagnóstico e devem ser realizados em pacientes com dor nas costas e sintomas radiculares. A ectasia dural progride com a idade; grandes meningoceles anteriores na pelve são manifestação grave. Cistos simples no fígado e nos rins são comuns, mais frequentes com o aumento da idade e raramente causam problemas. A apneia do sono ocorre com maior frequência em adultos.[9]

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

As condições que se sobrepõem clínica e geneticamente à síndrome de Marfan incluem o aneurisma da aorta familiar, a ectopia lenticular familiar, o prolapso da valva *m*itral (ou prolapso da valva atrioventricular esquerda), a dilatação *a*órtica leve, e*s*trias, o fenótipo relacionado com o e*s*queleto (MASS; inclui muitas famílias com síndrome de prolapso da valva atrioventricular esquerda) e a síndrome de Loeys-Dietz. Como a maior parte dessas condições é diagnosticada clinicamente, a diferenciação entre elas é arbitrária. É essencial obter uma anamnese familiar detalhada para esse processo, uma vez que o teste genético molecular tem papel limitado. No entanto, se a mutação no *FBN1* for conhecida em uma família, pode-se usar com efetividade a análise de DNA para o diagnóstico pré-sintomático ou pré-natal. A síndrome de Loeys-Dietz, que está associada a tortuosidade arterial generalizada e suscetibilidade à dissecção, é causada por mutação em algum dos dois receptores para o TGF-β – *TGFBR1* e *TGFBR2* –, havendo a possibilidade de realizar clinicamente uma análise molecular. A maior parte das mutações no *TGFBR1* e no *TGFBR2* não causa a síndrome de Loeys-Dietz, mas predispõe ao aneurisma e à dissecção torácica familiar.

Questiona-se mais comumente o diagnóstico de síndrome de Marfan em adolescentes altos e magros com várias características esqueléticas menores, miopia e aspirações atléticas. Um exame oftalmológico detalhado com a dilatação completa da pupila e um ecocardiograma transtorácico são componentes essenciais da avaliação. Se os resultados desses testes forem negativos e ninguém na família tiver histórico de síndrome de Marfan ou dissecção da aorta, o paciente provavelmente pode ser tranquilizado.[10]

## TRATAMENTO

Todos os pacientes devem ser examinados pelo menos uma vez ao ano por um clínico geral. A maior parte dos pacientes requer consulta oftalmológica e cardiológica anual e ortopédica conforme necessário por problemas específicos. A subluxação do cristalino costuma exigir correção cirúrgica.[11] Vários estudos, mas apenas um ensaio clínico randomizado, apoiam o uso profilático de bloqueadores beta-adrenérgicos desde cedo para diminuir a taxa de dilatação da raiz aórtica e proteger contra a dissecção aórtica. Com base em estudos com camundongos Marfan, ensaios clínicos em humanos estão estudando tratamentos que interferem no excesso de sinalização por meio de vias mediadas pelo TGF-β. Um grande ensaio clínico europeu sugeriu benefício da losartana, um bloqueador do receptor da angiotensina, na velocidade da dilatação da raiz da aorta,[A1]

mas outros três não encontraram nenhum benefício desse medicamento quando comparado ao atenolol.[A2-A4] O reparo cirúrgico profilático da raiz da aorta apresentou o maior impacto em benefício. O enxerto composto, envolvendo uma valva protética em um tubo de dácron e o implante das artérias coronárias no enxerto, foi a primeira abordagem a produzir uma sobrevida significativamente melhor nesses pacientes. Mais recentemente, a substituição do aneurisma e a preservação da valva da aorta nativa mostraram-se promissoras e devem ser consideradas em primeiro lugar.[12] Em adultos, deve-se considerar a realização de uma cirurgia da raiz da aorta quando o diâmetro máximo da aorta alcançar 45 mm; história familiar de dissecção aórtica impele reparo mais precoce (Capítulo 61).

## PROGNÓSTICO

A expectativa de vida dos indivíduos com síndrome de Marfan melhorou de maneira acentuada, a ponto de muitos pacientes poderem esperar sobrevida até uma idade avançada. Alguns dados sugerem que a dissecção da aorta e a morte cardiovascular têm maior probabilidade de ocorrer em pacientes com haploinsuficiência *FBN1* com expressão do alelo não mutado do que naqueles sem mutações dominantes nos quais a fibrilina-1 anormal codificada pelo alelo mutado interage com a fibrilina-1 normal codificada pelo alelo normal.[13]

# SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

## DEFINIÇÃO

As síndromes de Ehlers-Danlos são clinicamente variáveis e geneticamente heterogêneas. Os diagnósticos ainda se baseiam amplamente no exame à beira do leito. Os temas unificadores entre esses distúrbios são fragilidade dos tecidos, hipermobilidade articular e hiperextensibilidade da pele.[14]

## EPIDEMIOLOGIA

Não existem dados precisos, mas uma incidência de cerca de 1 em 5 mil nascimentos é uma estimativa razoável de quantos indivíduos se qualificam para um dos diagnósticos de síndrome de Ehlers-Danlos. Cada tipo representa uma espécie de espectro clínico, com a extremidade branda se fundindo com o que pode ser considerado uma variação normal. Assim como os critérios diagnósticos são arbitrários, qualquer determinação de prevalência com base em critérios fenotípicos também o seria. A extensão em que a variação normal na hipermobilidade articular, na elasticidade da pele e na fragilidade tecidual representa a variação genética nos *loci* que codificam o colágeno ou outros genes da matriz extracelular requer pesquisas consideráveis.

## BIOPATOLOGIA

### Patogênese

Defeitos no colágeno e em outras proteínas na matriz extracelular de vários tecidos são subjacentes a todas as formas de síndrome de Ehlers-Danlos elucidadas até o momento. Mutações específicas ocorrem em uma variedade de genes, com o efeito de alterar a estrutura, a síntese, as modificações pós-translacionais ou a estabilidade dos colágenos envolvidos. Os defeitos moleculares conhecidos estão listados na Tabela 244.2.

### Patologia

Poucos achados na avaliação patológica de rotina distinguem os vários tipos de síndrome de Ehlers-Danlos ou mesmo os tipos específicos do normal. Há diminuição da espessura da derme em alguns tipos, especialmente no vascular, no qual há redução da espessura das paredes das artérias. À microscopia eletrônica, os tipos clássico, hipermóvel e cifoscoliótico têm fibras colágenas anormais, especialmente quando vistos em corte transversal (fibra com diâmetro variável e quase sempre aumentado, com contornos irregulares). No tipo vascular, alguns pacientes

apresentam retículo endoplasmático dilatado, compatível com secreção aberrante de moléculas de colágeno tipo III.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características principais e secundárias de cada síndrome de Ehlers-Danlos são detalhadas na Tabela 244.2. Lactentes com a síndrome de Ehlers-Danlos clássica em geral nascem por volta de 4 a 8 semanas pré-termo, em razão da ruptura das membranas fetais. O diagnóstico dos tipos vascular e cifoescoliótico é importante em razão das suas características cardiovasculares. O tipo vascular, previamente denominado *síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV*, é caracterizado pela ruptura espontânea de grandes artérias e órgãos ocos, especialmente o colo intestinal e o útero, e pneumotórax. Como esses eventos acarretam morbidade considerável, a expectativa de vida é reduzida, em média, em mais da metade. Durante a gestação, as mulheres com esse tipo de síndrome de Ehlers-Danlos são especialmente vulneráveis à ruptura das artérias principais e do útero. No tipo cifoescoliótico, podem ocorrer dilatação da raiz da aorta e regurgitação aórtica. Pacientes com a maior parte dos tipos da síndrome de Ehlers-Danlos são propensos a desenvolver prolapso da valva atrioventricular esquerda, e a progressão para regurgitação mitral (Capítulo 66) ocorre com mais frequência do que na forma comum de prolapso da valva atrioventricular esquerda.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

Ao se atentar com cuidado às características clínicas mostradas na Tabela 244.2 e utilizar exames laboratoriais de modo criterioso, pode-se diferenciar entre os vários tipos definidos de síndrome de Ehlers-Danlos, com a necessidade de exclusão de muitas outras síndromes específicas.

O tipo cifoescoliótico da síndrome de Ehlers-Danlos em lactentes compartilha algumas características com a síndrome de Marfan grave. Os pacientes com síndrome de Larsen podem se assemelhar aos com o tipo artrocalásico da síndrome de Ehlers-Danlos. A redundância da pele e a perda de elasticidade do tipo dermatosparáxico da síndrome de Ehlers-Danlos são reminiscentes da *cutis laxa* autossômica dominante, que não está associada à equimose fácil nem à fragilidade tecidual.

A decisão mais difícil é se um paciente deve ser diagnosticado com alguma síndrome de Ehlers-Danlos,[15] uma vez que aqueles indivíduos que apresentam apenas hipermobilidade articular sem alterações cutâneas não devem receber tal diagnóstico; um diagnóstico de hipermobilidade articular familiar pode ser mais apropriado. A instabilidade articular familiar envolve predisposição à luxação das grandes articulações, o que é raro na maior parte dos tipos de síndrome de Ehlers-Danlos, exceto no artrocalásico.

**Tabela 244.2** **Síndromes de Ehlers-Danlos.**

| TIPO | NOME ANTIGO | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | HERANÇA | OMIM† | DEFEITO MOLECULAR |
|---|---|---|---|---|---|
| Clássico | SED I e II | Hipermobilidade articular; hiperextensibilidade da pele; cicatrizes atróficas; pele lisa e aveludada; nódulos esferoides subcutâneos | AD | 130000<br>130010 | Estrutura do colágeno tipo V causada por mutações no *COL5A1* ou *COL5A2* |
| Hipermobilidade | SED III | Hipermobilidade articular; alguma hiperextensibilidade da pele, com ou | AD<br>AR | 130020<br>225320 | ?<br>Tenascina-X (TNX) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | sem textura lisa e aveludada | | | |
| Vascular | SED IV | Pele fina; equimoses fáceis; nariz achatado; acrogeria; ruptura de artérias de grosso e médio calibre, útero e intestino grosso | AD | 130050<br>(225350)<br>(225360) | Deficiência no colágeno tipo III (*COL3A1*) |
| Cifoescoliótico | SED VI | Hipermobilidade articular; ruptura congênita progressiva; escoliose; fragilidade escleral com ruptura do bulbo do olho; fragilidade tecidual, dilatação aórtica, PVAE | AR | 225400 | Deficiência de lisil hidroxilase |
| Artrocalásico | SED VII A | Hipermobilidade articular grave, com subluxações, luxação congênita do quadril; e hiperextensibilidade da pele; fragilidade tecidual | AD | 130060 | Sem clivagem aminoterminal do procolágeno tipo I causada por mutações no *COL1A1* ou *COL1A2* |
| Dermatosparáxico | SED VII C | Fragilidade cutânea grave; diminuição da elasticidade da pele, equimose fácil; hérnias; ruptura prematura das membranas fetais | AR | 225410 | Sem clivagem aminoterminal do procolágeno tipo I causada por deficiência de peptidase |
| Tipos não classificados | SED V<br>SED VIII<br>SED X<br>SED XI<br>SED IX<br>SED, forma progeroide | Características clássicas<br>Características clássicas e doença periodontal<br>Características clássicas leves, PVAE<br>Instabilidade articular<br>Características clássicas; cornos occipitais | LX<br>AD<br>?<br>AD<br>LX<br>AR | 305200<br>130080<br>225310<br>147900<br>309400<br>130700 | ?<br>?<br>?<br>?<br>Alélico à síndrome de Menkes<br>Deficiência de galactosiltransferase I |

| | |
|---|---|
| | Características clássicas e envelhecimento prematuro |

*Listadas em ordem de importância diagnóstica.

†Entradas na Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; SED = síndrome de Ehlers-Danlos; PVAE = prolapso da valva atrioventricular esquerda; LX = ligada ao cromossomo X.

### TRATAMENTO

O tratamento da maior parte dos problemas de pele e articulações deve ser conservador e preventivo. As suturas devem ser feitas com extrema atenção, de modo a aproximar as margens e evitar tensões; suturas removíveis devem ser deixadas no local pelo dobro do tempo usual. A maior parte dos casos de hipermobilidade articular e dor na síndrome de Ehlers-Danlos não requer tratamento cirúrgico. Em geral, fisioterapia voltada ao fortalecimento dos músculos que fornecem suporte aos ligamentos frouxos costuma ser benéfica. Todos os pacientes devem receber aconselhamento genético em relação ao modo de herança e ao risco de ter filhos acometidos pela síndrome de Ehlers-Danlos. Há uma possibilidade de diagnóstico pré-natal para todos os tipos dessa síndrome, com defeitos moleculares ou bioquímicos definidos.

O tipo vascular da síndrome de Ehlers-Danlos requer cuidados cirúrgicos especiais; as artérias rompidas são difíceis de reparar em razão da acentuada fragilidade vascular. Cirurgiões vasculares experientes estão tendo algum sucesso com o reparo profilático de vasos considerados em risco de dissecção ou ruptura. Um ensaio clínico sugeriu melhores desfechos com o uso profilático de bloqueadores beta-adrenérgicos.[A5] A ruptura do intestino é uma emergência cirúrgica. Como o risco de ruptura uterina e vascular é especialmente alto durante a gestação em mulheres com o tipo vascular, deve-se avisá-las de que há um risco substancial de morte relacionada com a gestação e o parto. Além disso, aconselhar os pacientes a evitar esportes de contato e a tratar agressivamente as elevações da pressão arterial, bem como evitar arteriografias e acessos arteriais, se possível. O rastreamento bioquímico e genético tem o potencial de tranquilizar os parentes em risco ao descobrirem que não apresentam um defeito no colágeno tipo III.

O tipo cifoescoliótico da síndrome de Ehlers-Danlos pode melhorar com grandes doses de vitamina C (1 a 4 g/dia), porque o ascorbato é um cofator da enzima deficiente. Nenhum outro tratamento metabólico ou genético é eficaz nos outros tipos de síndrome de Ehlers-Danlos.

## SÍNDROMES DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

### DEFINIÇÃO

O heterogêneo grupo de doenças denominado *osteogênese imperfeita* inclui, em uma extremidade do espectro de gravidade, um tipo letal no período pré-natal ou neonatal e, na outra, características leves que dificultam a distinção dos indivíduos acometidos da população em geral.[16,17] A característica unificadora é a osteopenia hereditária (osso insuficiente), com defeitos primários na matriz proteica do osso e de outros tecidos. Todas as síndromes clínicas envolvem osteoporose com risco de fratura (Capítulo 230).

### EPIDEMIOLOGIA

Nenhum estudo epidemiológico detalhado foi realizado, e as formas mais leves de osteogênese imperfeita tipo I fundem-se com os fenótipos de osteoporose familiar, suscetibilidade a fraturas e hipermobilidade articular encontrados na população em geral. Uma estimativa bruta da prevalência geral de osteogênese imperfeita é de 1 a

2 por 20 mil nascimentos. A forma letal neonatal (tipo II), quase sempre causada por mutação nova em um gameta de um dos pais, tem incidência de cerca de 1 em 50 mil nascimentos.

## BIOPATOLOGIA

### Patogênese

A maior parte dos pacientes nos quais foram encontradas mutações apresenta, em geral, defeitos nos dois genes que codificam as cadeias de pró-colágeno do colágeno tipo I: *COL1A1* e *COL1A2*. O colágeno tipo I é composto por duas cadeias de pró-colágeno α1 (I) e uma α2 (I); a fibra madura requer considerável modificação pós-traducional, que ocorre de maneira apropriada apenas se as três cadeias de pró-colágeno se entrelaçarem, formando uma tripla hélice, que é perfeita e finalizada na velocidade certa. A mutação que afete a formação da tripla hélice, como a substituição de um dos resíduos mandatórios da glicina, que ocorre a cada terceira posição, também tem efeitos adversos nas modificações que tornam a molécula capaz de formar fibras maduras efetivas. Como consequência, uma única alteração nos nucleotídios que resulta em mutação *missense* pode ter efeitos profundos na matriz extracelular e produzir uma condição grave. De maneira alternativa, e à primeira vista paradoxalmente, a mutação que elimine um alelo inteiro, ou pelo menos a produção de qualquer produto capaz de se entrelaçar com as cadeias normais de pró-colágeno, tem um efeito muito mais leve na matriz extracelular e na gravidade da osteogênese imperfeita. Exemplos das classes mais comuns de mutações são mostrados na Tabela 244.3. Descreveram-se centenas de mutações. Pacientes com mutações em *COL1A1* ou *COL1A2* são heterozigotos e, portanto, os tipos mais comuns de osteogênese imperfeita são hereditários como traços autossômicos dominantes. Várias formas autossômicas recessivas de osteogênese imperfeita ocorrem em razão de mutações em genes que codificam enzimas que processam o colágeno tipo I em fibrilas maduras.

**Tabela 244.3** **Osteogênese imperfeita.**

| TIPO | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | HERANÇA | OMIM* | DEFEITOS BÁSICOS |
|---|---|---|---|---|
| I | Fraturas em quantidade variável; pouca deformidade; estatura normal ou quase normal; esclera azul; perda auditiva comum, mas nem sempre presente; DI incomum | AD | 166200 | Normalmente, um alelo *COL1A1* não funcional |
| II | Letal no período intrauterino ou logo após o nascimento; muitas fraturas ao nascimento, tipicamente envolvendo as costelas (podem ter aparência “em contas”) e outros ossos longos; calvária pequena; hipertensão pulmonar | AD<br>AR | 166210<br>259400 | COL1A1 ou COL1A2: substituição de resíduos de glicil; ocasionalmente, deleções de uma porção do domínio da tripla hélice.<br>Deleção no COL1A2 mais um alelo não funcionante |
| III | Fraturas são comuns, mas os ossos longos se deformam de maneira progressiva, com início no período intrauterino; estatura acentuadamente reduzida; esclera | AD<br>AR (rara) | 259420<br>259440 | Substituição de um único aminoácido<br>Duas mutações no *COL1A1* e/ou no |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | geralmente azul, mas torna-se mais clara com a idade; DI e perda auditiva são comuns | | | *COL1A2* (raramente) |
| IV | Fraturas são comuns; estatura geralmente reduzida; deformidade óssea é comum, mas raramente é grave; matiz escleral normal a acinzentada; perda auditiva variável; DI é comum | AD | 166220<br>166240 | Mutações pontuais no *COL1A1* ou no *COL1A2*<br>Mutações com salto de éxon no *COL1A2* |
| V | Semelhante ao tipo IV, sem DI nem esclera azul; as fraturas desenvolvem calo hiperplásico; calcificação da membrana interóssea entre o rádio e a ulna | AD | 610967 | ? |
| VI | Semelhante ao tipo IV, sem DI, esclera azul nem ossos wormianos; há excesso de osteoide no osso | ? | 610968 | ? |
| VII | Semelhante aos tipos II ou III, com fraturas ao nascimento, esclera azul, sem DI; presença de encurtamento de membro rizomélico e coxa vara | AR | 610682 | Mutações no *CRTAP* |
| VIII | Semelhante aos tipos II ou III, com fraturas ao nascimento | AR | 610915 | Mutações no *LEPRE1* |
| IX | Semelhante aos tipos II ou III, com fraturas ao nascimento | AR | 259440 | Mutações no *PPIB* |

*Entradas na Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; DI = dentinogênese imperfeita.

### Patologia

Além da patologia macroscópica associada às manifestações clínicas, a mais característica é uma redução primária na matriz óssea com submineralização secundária.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais características fenotípicas da osteogênese imperfeita são mostradas na Tabela 244.3. Entre os tipos mais comuns, o mais grave é o tipo II, seguido, em ordem decrescente, dos tipos III, IV e I. No tipo II, os lactentes nascem mortos ou morrem logo após o nascimento de insuficiência pulmonar secundária ao tórax pequeno, que, em geral, está comprometido por inúmeras fraturas de costelas. Alguns lactentes sobrevivem por, pelo menos, alguns anos, mas requerem enorme atenção às necessidades clínicas.

A osteogênese imperfeita tipo III pode ser confundida com o tipo II ao nascimento, mas a sobrevida isoladamente ajuda a fazer a distinção. A deformidade óssea é pronunciada e não necessariamente causada por fraturas. A mobilidade é prejudicada e a maior parte dos pacientes precisa de uma cadeira de rodas desde cedo. A estatura pode estar gravemente comprometida. Em razão da deformidade progressiva da coluna vertebral e das fraturas de costelas, a doença pulmonar restritiva é um problema comum com o passar dos anos; muitos morrem de complicações pulmonares. A impressão basilar que causa compressão do tronco encefálico e da junção craniocervical pode produzir apneia central do sono, cefaleia e sinais do neurônio motor superior.

Pacientes com osteogênese imperfeita tipo IV apresentam, em geral, estatura reduzida, alguma deformidade óssea e dentes anormais, que são opalescentes e se desgastam com facilidade (dentinogênese imperfeita). Como na

osteogênese imperfeita tipo I, a tendência à fratura é maior na infância e diminui com a adolescência. Uma característica distintiva da osteogênese imperfeita tipo IV é a tonalidade normal da esclera.

A osteogênese imperfeita tipo I é provavelmente a forma mais comum e está associada a uma tonalidade azulada ou cinza-azulada da esclera. Os indivíduos que, além da osteogênese imperfeita tipo I, também têm dentinogênese imperfeita tendem a ter problemas esqueléticos mais graves. O risco de fratura diminui durante a idade adulta, mas reaparece como uma grande preocupação nas mulheres após a menopausa. A deficiência auditiva em todas as formas de osteogênese imperfeita é comum e relacionada com a idade, sendo rara antes da adolescência. Os déficits são de forma mista ou predominantemente condutiva.

As formas recessivas de osteogênese imperfeita (tipos VI a IX) variam em gravidade do tipo IV ao II e podem ter achados radiológicos ou histopatológicos distintos.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

A variedade de possibilidades diagnósticas em um indivíduo com múltiplas fraturas depende muito da idade. Na infância, é necessário excluir condições genéticas, hipofosfatasia, osteocondrodisplasias graves (p. ex., acondrogênese e formas de displasia espondiloepifisária) e síndrome de Menkes ao considerar um diagnóstico de osteogênese imperfeita tipo II ou III. As características radiográficas eventualmente acabam sendo completamente diagnósticas, mas o neonatologista costuma precisar chegar a uma resposta definitiva em pouco tempo. A análise dos níveis séricos de fosfatase alcalina e cobre pode ser útil. Na infância, a situação mais comum que leva à consideração de uma forma leve de osteogênese imperfeita inclui os maus-tratos à criança. Nessa situação, o padrão de fratura, em geral, é distinto, devendo a mineralização óssea ser normal se a criança for objeto de traumatismo não acidental ou acidental repetido. A matiz escleral anormal, a dentinogênese imperfeita e os ossos wormianos (microfraturas ao longo das suturas cranianas) apoiam o diagnóstico de osteogênese imperfeita. Os sistemas legais e de proteção à criança costumam solicitar a exclusão de osteogênese imperfeita por meio da análise da produção de colágeno por fibroblastos cutâneos cultivados ou de DNA à procura de mutação.

Em crianças mais velhas, deve-se considerar um transtorno de osteoporose juvenil idiopática em todo paciente atendido inicialmente com fraturas repetidas. Muitas osteocondrodisplasias estão associadas a baixa estatura, deformidade esquelética e tendência à fratura. A picnodisostose e a osteopetrose estão associadas a ossos escleróticos em vez de osteoporóticos. Na idade adulta, a osteoporose de início precoce pode ser confundida com a osteogênese imperfeita (Capítulo 230). Mutações no colágeno tipo I também causam osteoporose familiar e os fenótipos esqueléticos se fundem; os pacientes com osteogênese imperfeita verdadeira podem apresentar anormalidades esclerais, auditivas ou dentais e anamnese familiar positiva.

A análise das enzimas específicas defeituosas nas formas recessivas da osteogênese imperfeita é útil para estabelecer o diagnóstico e possibilitar o aconselhamento reprodutivo e o diagnóstico pré-natal, se desejado.

## TRATAMENTO

O tratamento das complicações esqueléticas depende muito das abordagens ortopédicas, fisioterapêuticas e de terapia ocupacional. O risedronato (2,5 ou 5 mg/dia) aumenta a densidade mineral óssea e reduz as fraturas iniciais e recorrentes em crianças com osteogênese imperfeita.[A6,A7] As metas a longo prazo são que o paciente mantenha a função e a independência como indivíduo. Esses objetivos podem ser promovidos em alguns pacientes pelo uso criterioso de hastes intramedulares nos ossos longos das pernas; se a mobilidade e, principalmente, a deambulação puderem ser mantidas, pode-se evitar a desmineralização associada à inatividade.

Os pais não acometidos de uma criança com osteogênese imperfeita e todos os indivíduos acometidos devem receber aconselhamento genético. Para os pais de uma criança com osteogênese imperfeita tipo II, a possibilidade de mosaicismo germinativo (que está bem documentado nessa condição) não deve ser esquecida. Se um dos pais tiver mutação “nova” em um dos genes do pró-colágeno tipo I e várias células gonadais carregarem essa mutação, não se deve desprezar o risco de recorrência em filhos futuros. Se a mutação na criança acometida puder ser

definida, o risco de recorrência pode ser quantificado (por meio da análise molecular do esperma) se a mutação tiver surgido no pai.

## PSEUDOXANTOMA ELÁSTICO

### DEFINIÇÃO

O pseudoxantoma elástico é uma doença hereditária do tecido conjuntivo com manifestações pleiotrópicas onde quer que sejam encontradas fibras elásticas, mas principalmente na pele, nos olhos e na vasculatura.[18] Em média, a expectativa de vida é reduzida, em razão de predisposição ao infarto agudo do miocárdio e à hemorragia gastrintestinal.

### EPIDEMIOLOGIA

A frequência exata do pseudoxantoma elástico é desconhecida, mas provavelmente a condição é subdiagnosticada. Aproximações grosseiras sugerem uma prevalência de 1 em 25 mil a 100 mil nascimentos. Homens e mulheres são igualmente acometidos, embora as últimas tenham maior propensão a procurar atendimento médico por preocupação com as alterações de pele.

### BIOPATOLOGIA

#### Patogênese

Na maior parte das famílias, o pseudoxantoma elástico ocorre como característica autossômica recessiva, o que significa que, dada a ocorrência relativamente pequena em irmãos, muitos pacientes não terão parentes acometidos. A herança autossômica dominante aparente pode refletir a expressão em heterozigotos ocasionais. O gene para o pseudoxantoma elástico foi mapeado no cromossomo humano 16, que codifica um dos transportadores do cassete de ligação com o trifosfato de adenosina (ATP) (*ABCC6*). Em razão da característica histopatológica proeminente de calcificação do tecido elástico, esse gene pode ser importante na homeostase do cálcio. Não está claro, entretanto, se a calcificação é um fenômeno primário ou secundário no pseudoxantoma elástico.

#### Patologia

A característica distintiva do pseudoxantoma elástico – e uma pista diagnóstica importante – é o achado histopatológico de fibras elásticas hiperproliferadas na derme média, as quais se fragmentam, se aglomeram e se calcificam. Desenvolve-se uma esclerose arteriolar na camada média das artérias e arteríolas musculares; o lúmen pode tornar-se progressiva e concentricamente estreito. De maneira alternativa, podem-se formar microaneurismas. Ocorre espessamento do endocárdio, especialmente nos átrios, em alguns pacientes. No olho, a lâmina basilar da coroide calcifica-se e fragmenta-se.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em razão da natureza pleiotrópica do pseudoxantoma elástico, inicialmente profissionais de qualquer especialidade médica podem suspeitar do diagnóstico, especialmente dermatologistas, oftalmologistas, cardiologistas e gastroenterologistas. A condição ganha esse nome em razão do aspecto dermatológico de pápulas amareladas que aparecem em áreas de estresse flexural – especialmente no pescoço, na virilha e nas fossas poplítea e cubital –, nas regiões periumbilicais e na mucosa bucal. A aparência da pele acometida foi comparada à de uma "galinha depenada". Com o tempo, as áreas acometidas coalescem e se espessam.

As alterações no olho começam como um padrão generalizado, sutil e mosqueado na retina (casca de laranja) e progridem para as estrias angioides características.[19] As últimas alterações não são específicas para o pseudoxantoma elástico e podem ser vistas no diabetes melito, na doença falciforme e em uma variedade de outras condições. As estrias representam rupturas na lâmina basilar da coroide, uma lâmina elástica que fica entre a

vasculatura retiniana e a coroide. Hemorragias espontâneas, especialmente aquelas que envolvem a mácula, levam à perda progressiva da visão.

O envolvimento de artérias de diversos calibres leva a problemas decorrentes da oclusão e da hemorragia.[20] O risco ao longo da vida de hemorragia gastrintestinal grave em qualquer local, sobretudo no estômago, é de cerca de 10%. A hipertensão arterial é relativamente comum, em parte pelo envolvimento da vasculatura renal. A oclusão progressiva das artérias periféricas leva à ausência de pulsos; isquemia acral é rara em razão do desenvolvimento de vascularização colateral. O risco de acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, angina abdominal e claudicação intermitente é aumentado, independentemente de outros fatores de risco. Os adultos comumente apresentam prejuízo na função ventricular esquerda.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

O sequenciamento total do exoma é uma forma eficiente e sensível de fazer o diagnóstico.[21] Descreveu-se uma forma adquirida de pseudoxantoma elástico de etiologia também obscura. É difícil diferenciar essa forma de um caso esporádico em uma família, em razão da heterozigosidade dos pais, mas tende a acometer apenas a pele. Como sugerido pelo nome, as características cutâneas do pseudoxantoma elástico precisam ser diferenciadas daquelas do xantoma verdadeiro, que resulta de um distúrbio do metabolismo lipídico (Capítulo 195). As manifestações dermatológicas precisam ser diferenciadas daquelas do elastoma de Miescher, dos nevos de tecido elástico (síndrome de Buschke-Ollendorff) e da elastose solar.

## TRATAMENTO

Não há cura nem meio de prevenir o pseudoxantoma elástico. Em muitos casos, a atenção cuidadosa às características oculares por um especialista em retina com experiência em pseudoxantoma elástico pode adiar, mas não evitar, a perda da visão. O risco de hemorragia gastrintestinal sugere que os pacientes devem evitar irritantes gástricos, como ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides e álcool em excesso. Deve-se, além de verificar regularmente as fezes à procura de sangue oculto, com a possível realização de uma angiografia para detectar a origem do sangramento, controlar agressivamente todos os fatores de risco convencionais para aterosclerose. As queixas de dor torácica devem levar a uma investigação rigorosa à procura de doença da artéria coronária. A angioplastia não foi relatada como eficaz e as lesões coronarianas tendem a ser difusas. Realizou-se cirurgia de revascularização do miocárdio, mas os resultados a longo prazo não foram relatados. Teoricamente, pode ser vantajoso usar enxertos de veia em vez de artéria mamária interna para a revascularização. O enrugamento excessivo e o pseudoxantoma nas áreas expostas podem ser amenizados pela cirurgia plástica.

## NO FUTURO

Cada um desses transtornos impõe considerações especiais ao diagnóstico clínico, à utilidade dos testes moleculares, ao aconselhamento genético e ao tratamento. Nos distúrbios de armazenamento, a utilidade clínica da terapia de reposição enzimática vem sendo ativamente buscada por várias empresas farmacêuticas. Para várias das outras condições, a terapia com células-tronco somáticas parece promissora, mas está a anos de distância do uso clínico rotineiro. Na síndrome de Marfan, estão sendo realizados ensaios clínicos com fármacos que modulam a atividade do TGF-β. Além disso, o tratamento conservador rigoroso de indivíduos detectados como de alto risco para complicações cardiovasculares, esqueléticas e oculares continua sendo fundamental.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3491-3500.

A2. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:2061-2071.
A3. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2160-2166.
A4. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, et al. Losartan versus atenolol for prevention of aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1613-1618.
A5. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective, randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476-1484.
A6. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424-1432.
A7. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD005088.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peracha H, Sawamato K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: diagnosis and prognosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2018;125:18-37.
2. James RA, Singh-Grewal D, Lee SJ, et al. Lysosomal storage disorders: a review of the musculoskeletal features. *J Paediatr Child Health*. 2016;52:262-271.
3. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-18.
4. Boelens JJ, van Hasselt PM. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics*. 2016;47:285-292.
5. Motas S, Haurigot V, Garcia M, et al. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JCI Insight*. 2016;1:1-19.
6. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591:279-291.
7. Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:595-598.
8. Plichta RP, Glower DD, Hughes GC. Valvular disease in Marfan syndrome: surgical considerations and management. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:1-9.
9. Gaisl T, Bratton DJ, Kohler M. The impact of obstructive sleep apnoea on the aorta. *Eur Respir J*. 2015;46:532-544.
10. Albuquerque EV, Scalco RC, Jorge AA. Management of endocrine disease: diagnostic and therapeutic approach to tall stature. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:R339-R353.
11. Esfandiari H, Ansari S, Mohammad-Rabei H, et al. Management strategies of ocular abnormalities in patients with Marfan syndrome: current perspective. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14:71-77.
12. David TE, David CM, Manlhiot C, et al. Outcomes of aortic valve-sparing operations in Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1445-1453.
13. Franken R, Groenink M, de Waard V, et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J*. 2016;37:3285-3290.
14. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child*. 2015;100:57-61.

15. Henneton P, Albuisson J, Adham S, et al. Accuracy of clinical diagnostic criteria for patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome in a tertiary referral centre. *Circ Genom Precis Med*. 2019.
16. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387:1657-1671.
17. Palomo T, Viaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:381-388.
18. Tsang SH, Sharma T. Inborn errors of metabolism: pseudoxanthoma elasticum. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:187-189.
19. Roach ES, Islam MP. Pseudoxanthoma elasticum. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:215-221.
20. Kranenburg G, Visseren FLJ, de Borst GJ, et al. Arterial stiffening and thickening in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Atherosclerosis*. 2018;270:160-165.
21. Hosen MJ, Van Nieuwerburgh F, Steyaert W, et al. Efficiency of exome sequencing for the molecular diagnosis of pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol*. 2015;135:992-998.

**A síndrome de osteogênese imperfeita (OI) apresenta:**

- A. Heterogeneidade intergênica.
- B. Heterogeneidade intragênica.
- C. Expressão variável.
- D. Pleiotropia.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não é uma característica comum da síndrome de Marfan?**

- A. Malformação arteriovenosa pulmonar.
- B. Dilatação da raiz da aorta.
- C. Prolapso da valva atrioventricular esquerda.
- D. Dilatação da artéria pulmonar.
- E. Dissecção da aorta.

Concluir questão

**A hipertensão arterial é uma característica relativamente comum em qual síndrome?**

- A. Osteogênese imperfeita.

- B. Síndrome de Hurler.
- C. Síndrome de Marfan.
- D. Síndrome de Ehlers-Danlos vascular.
- E. Pseudoxantoma elástico.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir não é uma abordagem aceita atualmente para o tratamento da síndrome de Marfan?**

- A. Cirurgia profilática da raiz da aorta.
- B. Restrição de exercícios.
- C. Ecocardiografia anual.
- D. Terapia gênica.
- E. Bloqueadores beta-adrenérgicos crônicos.

Concluir questão

**Se não for oferecido tratamento, qual das seguintes condições está associada a melhor prognóstico?**

- A. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hipermobilidade.
- B. Osteogênese imperfeita tipo II.
- C. Síndrome de Marfan.
- D. Síndrome de Hurler.
- E. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular.

Concluir questão

245

# DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS SISTÊMICAS

RICHARD M. SIEGEL E DANIEL L. KASTNER

## DEFINIÇÃO

O grupo das doenças autoinflamatórias sistêmicas (Tabela 245.1) é caracterizado por inflamação aparentemente sem motivo, sem evidência de altos títulos de autoanticorpos patogênicos ou de linfócitos T antígeno-específicos. Isso, portanto, as distingue das doenças autoimunes mais clássicas.[1] As primeiras condições reconhecidas como autoinflamatórias foram as febres recorrentes hereditárias, um grupo de distúrbios mendelianos caracterizados por graus episódicos ou flutuantes de febre e inflamação localizada. O escopo das doenças autoinflamatórias foi ampliado de modo a incluir outras doenças hereditárias, como aquelas em que predomina a inflamação purulenta ou granulomatosa, e distúrbios hereditários do sistema complemento (Capítulo 44).[2,3] Além disso, em várias condições autoinflamatórias, algumas das quais se manifestam na infância e outras ocorrem mais tarde na vida, há uma complexa interação de suscetibilidades genéticas e fatores ambientais. Essas doenças incluem a artrite idiopática juvenil de início sistêmico (doença de Still), doença de Behçet e, até mesmo, artrites cristalinas. Avanços recentes na genética e fisiopatologia das doenças autoinflamatórias hereditárias sugerem que essas condições sejam erros congênitos da imunidade inata, a parte filogeneticamente mais primitiva do sistema imune que usa a membrana da linha germinativa e receptores intracelulares expressos em granulócitos e macrófagos para montar a primeira linha de defesa do corpo contra patógenos (Capítulos 39 e 42). As síndromes autoinflamatórias podem ser agrupadas pelas principais citocinas patogênicas e vias inflamatórias que estão desreguladas e podem ser alvos de terapias eficazes.[3b] Dessa forma, podem ser divididas entre aquelas induzidas pela interleucina-1 (IL-1), interferonas tipo I e ativação da via de sinalização inflamatória NF-κB. Em outras doenças, como a recentemente descrita deficiência de adenosina desaminase 2 (DADA2), as terapias têm se mostrado eficazes empiricamente, mesmo antes de as vias de sinalização patogênicas terem sido elaboradas.

## SÍNDROMES DE FEBRE PERIÓDICA RELACIONADAS COM A INTERLEUCINA-1

As doenças autoinflamatórias associadas à IL-1 estão ligadas por expressão acentuadamente aumentada ou resposta celular excessiva a esta citocina e resolução dos sintomas com bloqueadores da IL-1. A interleucina-1α e a interleucina-1β (IL-1α e IL-1β) são citocinas estruturalmente relacionadas liberadas pelas células em resposta a uma série de estímulos inflamatórios, como lipopolissacarídeos. Elas medeiam as respostas inflamatórias ligando-se a um receptor comum que está presente na superfície de uma ampla variedade de tipos de células e sinalizando a ativação de genes inflamatórios por meio do complexo de fator de transcrição do fator nuclear kappa B (NF-κB). A IL-1 faz parte de uma família maior de citocinas, que inclui a IL-18, a IL-33 e a IL-36, que se ligam a receptores relacionados e compartilham a propriedade de não ter um peptídio de sinal característico que normalmente direciona as citocinas às vesículas secretoras. Por isso, as citocinas da família da IL-1 podem ser secretadas apenas por células mortas ou moribundas, atuando como marcadores moleculares do estresse celular, que podem desencadear respostas inflamatórias benéficas à infecção e à lesão. A IL-1β e a IL-18 são únicas por não serem biologicamente ativas até serem clivadas pela protease caspase-1, que também cliva a gasdermina D intracelular, induzindo a uma forma inflamatória de morte celular conhecida como piroptose. A caspase-1 é, por sua vez, ativada em complexos de proteínas citoplasmáticas contendo várias proteínas sensitivas, como a NLRP3 e a proteína adaptadora ASC. Esses complexos são chamados de inflamassomas, em razão da sua capacidade de desencadear a inflamação mediada pela IL-1. As doenças autoinflamatórias descritas a seguir são causadas por mutações em genes que codificam proteínas que processam ou detectam a IL-1 ou afetam esse processo indiretamente.

## Febre familiar do Mediterrâneo

### DEFINIÇÃO

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença hereditária recessiva que normalmente se manifesta com episódios de 12 a 72 horas de febre e inflamação localizada serosa, sinovial ou cutânea. Entre as crises, os pacientes geralmente se sentem completamente bem, embora evidências bioquímicas de inflamação possam permanecer. Alguns pacientes eventualmente desenvolvem amiloidose sistêmica. Antes da identificação do gene causador, a FFM era definida exclusivamente com evidências clínicas; as características clínicas continuam sendo uma parte importante do diagnóstico, porque alguns pacientes com doença típica têm apenas uma, ou às vezes nenhuma, mutação demonstrável no *MEFV*, o único gene causador conhecido.

### EPIDEMIOLOGIA

A FFM é mais comum em indivíduos de ascendência judaica, árabe, armênia, turca e italiana. A frequência de portadores assintomáticos de uma única mutação do *MEFV* nessas populações chega a 1 em 5, um achado que sugere uma vantagem seletiva para heterozigotos. Com o teste genético, a FFM é agora frequentemente reconhecida tanto em populações de judeus asquenaze (Europa Oriental) quanto não asquenaze, bem como em populações mediterrâneas que antes não estavam sob risco. Registraram-se indivíduos com a mutação com sintomas típicos em todo o mundo. A FFM geralmente se manifesta na infância, às vezes até na primeira infância, embora aproximadamente 10% dos pacientes tenham sua primeira crise quando adultos; em raros casos, a FFM ocorre pela primeira vez em indivíduos com mais de 40 anos.

### BIOPATOLOGIA

O *MEFV*, o gene responsável pela FFM, foi identificado por clonagem posicional em 1997. Ele codifica uma proteína de 781 aminoácidos denominada pirina (ou marenostrina). Esta proteína é expressa em granulócitos, monócitos e células dendríticas, bem como em células peritoneais, sinoviais e fibroblastos dérmicos. Os 92 aminoácidos N-terminais da pirina são o protótipo de um motivo, o domínio PYRIN, que está envolvido nas interações proteína-proteína; este domínio define uma família de mais de 20 proteínas humanas, incluindo a própria pirina, envolvidas na regulação da produção de citocinas (particularmente a família da IL-1), ativação do NF-κB e morte celular. A maior parte das mutações patogênicas associadas à FFM na pirina residem no domínio C-terminal codificado pelo éxon 10 do *MEFV*. Descreveu-se uma quantidade ainda maior de variantes de significado desconhecido em pacientes específicos com um espectro de fenótipos inflamatórios. Alguns pacientes com manifestações clínicas semelhantes à FFM apresentaram mutações na pirina em apenas um alelo. A montagem de inflamassomas contendo pirina é ativada por toxinas bacterianas que inativam a GTPase RhoA, incluindo toxinas derivadas de espécies dos gêneros *Clostridium*, *Yersinia* e *Vibrio*.[4] O RhoA inativa a pirina induzindo à fosforilação da pirina em resíduos de serina N-terminais, o que leva ao sequestro de pirina por proteínas 14-3-3 e à inibição da capacidade da pirina de promover o processamento da citocina IL-1β. Essas descobertas identificaram um papel fisiológico para a pirina na defesa do hospedeiro contra bactérias, e como as mutações associadas à FFM no *MEFV* tornam a pirina resistente à inativação mediada pelo RhoA, isso forneceu um mecanismo para a secreção aumentada de IL-1β por células que abrigam mutações na pirina associadas com a FFM.[5] Essas descobertas também sugerem que o aumento da resistência a infecções bacterianas pandêmicas, como a *Yersinia pestis* (o agente da peste em humanos), pode explicar as frequências extraordinariamente altas de portadores de FFM em certas populações. Evidências adicionais para a importância da fosforilação da pirina na regulação da produção de IL-1β vieram da identificação de mutações em um dos locais de fosforilação da pirina associadas a uma síndrome de autoinflamação e dermatose neutrofílica de início precoce grave (PAAND).[6,7]

| Tabela 245.1 | Doenças autoinflamatórias sistêmicas: uma lista parcial. | | |
|---|---|---|---|
| **DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS HEREDITÁRIAS** | **HERANÇA** | **GENES OU FATORES DE RISCO** | **OMIM*** |
| **DOENÇAS RELACIONADAS COM A INTERLEUCINA-1-BETA** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Febre familiar do Mediterrâneo (FFM) | Autossômica recessiva | *MEFV*† | 249100 |
| Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) | Autossômica dominante | TNFRSF1A† | 142680 |
| Síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica (SHID) | Autossômica recessiva | MVK† | 260920 |
| Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)/síndrome de Muckle-Wells (SMW)/síndrome autoinflamatória associada ao frio (FCAS) | Autossômica dominante/*de novo* | NLRP3 (previamente CIAS1)† | 607115<br>191900<br>120100 |
| Síndrome de Schnitzler | Esporádica | Mutações de mosaico no *NLRP3* (algumas) | |
| Carcinoma palmoplantar múltiplo de autocura | Autossômica dominante | *NLRP1* | 606636 |
| Queratose liquenoide crônica familiar | | | |
| Autoinflamação com artrite e disqueratose | | | |
| Deficiência de antagonista do receptor de interleucina-1 (DIRA) | Autossômica recessiva | IL1RN† | 612852 |
| Deficiência de antagonista do IL-36R (DITRA) | Autossômica recessiva | IL36RN† | 605507 |
| **SÍNDROMES AUTOINFLAMATÓRIAS RELACIONADAS COM A INTERFERONA (INTERFERONOPATIAS)** | | | |
| Síndrome de Aicardi-Goutières | Autossômica recessiva ou autossômica dominante | *TREX1, RNASEH2A, 2B, 2C*<br>*SAMHD1 ADAR (DRADA)*<br>*IFIH1 (MDA5)* | 225750 |
| Vasculopatia associada a STING com início na infância (SAVI) | Autossômica recessiva | *TMEM173* | 612374 |
| Dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e temperatura elevada (CANDLE), síndrome de Nakajo-Nishimura, síndrome JMP | Autossômica recessiva | PSMB8, genes que codificam outras subunidades de proteassoma† | 256040 |
| **SÍNDROMES AUTOINFLAMATÓRIAS RELACIONADAS COM O NF-KAPPA-B** | | | |
| Síndrome de haploinsuficiência de A20 (HA20) | Autossômica dominante | TNFAIP3† | 191163 |
| Deficiência de OTULINA | Autossômica recessiva | FAM105B (OTULIN)† | 615712 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Imunodeficiência e doença autoinflamatória associada a mutações NEMO C-terminal | Ligadas ao cromossomo X | *IKBKG* | 300248 |
| Imunodeficiência, autoinflamação e amilopectinose | Autossômica recessiva | *HOIL1/RBCK1, HOIP/RNF31* | 610924<br>612487 |
| Poliartrite inflamatória de início pediátrico | Autossômica dominante (*de novo*) | *Myd88* | 602170 |
| **DISTÚRBIOS GRANULOMATOSOS** | | | |
| Sarcoidose de início precoce/síndrome de Blau | Esporádica, autossômica dominante | NOD2/CARD15† | 186580, 605956 |
| Doença de Crohn | Herança complexa | *NOD/CARD15*† | 266600 |
| **DISTÚRBIOS DO COMPLEMENTO** | | | |
| Angioedema hereditário | Autossômica dominante | *C1NH* | 106100 |
| Enteropatia perdedora de proteína de início precoce e trombose, linfangiectasia intestinal e inflamação intestinal | Autossômica recessiva | *CD55* | 125240 |
| Síndrome hemolítico-urêmica | Autossômica dominante, esporádica | CFH (fator H do complemento) | 235400 |
| Degeneração macular relacionada com a idade | Herança complexa | CFH (fator H do complemento) | 603075 |
| **OUTRAS SÍNDROMES AUTOINFLAMATÓRIAS** | | | |
| Deficiência de ADA2 (DADA2) | Autossômica recessiva | ADA2† | 607575 |
| Síndrome de febre periódica com estomatite aftosa, faringite e adenopatia cervical (PFAPA) | Idiopática | – | – |
| Doença autoinflamatória associada a mutações no *NLRC4* | Autossômica dominante | NLRC4 | 606831 |
| Artrite idiopática juvenil de início sistêmico (SOJIA)/doença de Still de início na idade adulta | Herança complexa | *HLA-DRB1*11, LACC1, IL6,* polimorfismos *MIF* | 604302 |
| Doença de Behçet | Herança complexa | HLA-B*51, polimorfismos em *IL10, IL23R, CCR1, STAT4, KLRC4, ERAP1, MEFV, TLR4, IL1A-IL1B,* | 109650 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *IRF8, CEPB-PTPN1, ADO-EGR2, RIPK2, LACC1, FUT2* | |
| Síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA) | Autossômica dominante | *PSTPIP1*† | 604416 |
| Osteomielite multifocal recorrente crônica (CRMO) | Esporádica, autossômica recessiva | LPIN2,† quando associada a anemia diseritropoética congênita (síndrome de Majeed) | 259680 |
| Síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO) | Idiopática | – | – |
| Artropatias cristalinas | Herança complexa | *SLC2A9/GLUT9, ABCG2* | – |

*Online Mendelian Inheritance in Man, um catálogo *online* de distúrbios genéticos, disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM. Acesso em: 29 set. 2014.

†Uma lista atualizada das mutações associadas a doenças está disponível *online* em http://FFM.igh.cnrs.fr/infevers. Acesso em: 7 jan. 2018.

SAG https://www.nature.com/articles/nri3850

HOIP http://mirror.omim.org/entry/612487?search=HOIP&highlight=hoip#1

HOIL-1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104095

OTULIN https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27523608

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559085

ADA2 = adenosina desaminase 2; A20 = proteína 3 induzida pelo TNF-γ; JMP = contraturas articulares, atrofia muscular, anemia microcítica, lipodistrofia induzida por paniculite; NEMO = modulador essencial NF-κB.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Episódios de FFM são mais apropriadamente denominados recorrentes do que periódicos. Alguns pacientes associam as crises com episódios de estresse psicológico ou esforço físico. As mulheres em idade fértil às vezes têm suas crises com a menstruação, com remissões durante a gestação. Alguns pacientes desconhecem a presença de febre durante as crises, mas quase sempre ela é observada quando procurada. O envolvimento seroso na FFM geralmente é peritoneal ou pleural. As crises abdominais são as mais frequentes e podem variar de um leve desconforto à peritonite franca, com rigidez em forma de placa, sensibilidade direta e à descompressão, e níveis hidroaéreos nas radiografias do abdome com o paciente em pé. Independentemente da gravidade da crise abdominal, a constipação intestinal é muito mais comum do que a diarreia. Se for realizada uma laparotomia ou laparoscopia durante uma crise, pode-se encontrar uma pequena quantidade de exsudato estéril rico em leucócitos polimorfonucleares. Exceto pela inflamação serosa, o apêndice é normal. Crises abdominais repetidas podem causar aderências peritoneais, mas a ascite é rara. A pleurisia, geralmente unilateral, pode acompanhar a dor abdominal ou pode ocorrer de maneira independente. Os achados físicos, se presentes, podem incluir sons respiratórios diminuídos e atrito pleural, enquanto as radiografias de tórax podem mostrar um pequeno derrame ou atelectasia. Com as crises sucessivas, pode ocorrer espessamento pleural. Relatou-se o envolvimento pericárdico sintomático não urêmico na FFM, mas ele é raro.

Em adultos, a artrite da FFM geralmente se manifesta com um envolvimento monoarticular do joelho, do quadril ou do tornozelo. As crises de artrite podem persistir por até 1 semana em cada episódio. Em crianças, pode ocorrer envolvimento oligoarticular ou poliarticular. Às vezes, há grandes derrames articulares, e o líquido sinovial pode conter até 100.000 leucócitos/mℓ. Aproximadamente 5% dos pacientes que não são tratados com colchicina profilática desenvolvem artrite crônica (geralmente do quadril ou do joelho), frequentemente necessitando de cirurgia de artroplastia. Independentemente do tratamento com colchicina ou do *status* de antígeno leucocitário humano específico (HLA-B27), alguns pacientes com FFM desenvolvem sacroileíte. A artralgia sem artrite franca é comum na FFM.

As manifestações cutâneas da FFM tendem a ser menos comuns do que o envolvimento seroso ou sinovial. A lesão cutânea característica da FFM é o eritema erisipeloide, uma área eritematosa demarcada dolorosa observada com mais frequência na parte inferior da perna, tornozelo ou dorso do pé. Essa erupção pode ocorrer de maneira independente ou pode acompanhar um episódio de artrite. Histologicamente, observa-se um infiltrado celular perivascular misto. Outras manifestações agudas da FFM incluem inflamação escrotal unilateral (a túnica vaginal é um remanescente embriológico da membrana peritoneal) e mialgia, seja com febre ou, especialmente em crianças, sem febre e induzida por exercícios vigorosos. Várias formas de vasculite também foram associadas à FFM; a púrpura de Henoch-Schönlein pode ocorrer em crianças com FFM; menos frequentemente, observa-se poliarterite nodosa.

## COMPLICAÇÕES

Antes do uso disseminado da profilaxia com colchicina, a amiloidose AA sistêmica (Capítulo 179) era uma complicação frequente da FFM; a condição era causada pela deposição ectópica de um fragmento mal dobrado de amiloide A sérico (SAA), um reagente de fase aguda, no trato gastrintestinal, rins, baço, pulmão, testículos e suprarrenais. Má absorção e proteinúria nefrótica que leva à insuficiência renal são as manifestações mais comuns da amiloidose AA. A cardiomiopatia é menos comum, e a neuropatia e a artropatia são raras. Identificaram-se vários fatores de risco para o desenvolvimento de amiloidose na FFM, incluindo diagnóstico tardio de FFM, abandono da colchicina, sexo masculino e genótipos específicos dos genes *MEFV* e *SAA*. A amiloidose na FFM é menos comum nos EUA do que no Oriente Médio. Os aspirados de gordura abdominal são muito menos sensíveis do que a biopsia retal ou renal na detecção da amiloidose da FFM. O último procedimento pode ser preferido, em razão do crescente reconhecimento da doença glomerular não amiloide na FFM. Com o diagnóstico precoce, a supressão agressiva da resposta de fase aguda com colchicina ou agentes adjuvantes pode levar à melhora, mas para pacientes com insuficiência renal, prefere-se o transplante renal precoce.

## DIAGNÓSTICO

Com base em um modelo recessivo simples de herança, deve-se identificar duas mutações no *MEFV*, em *trans*, para estabelecer o diagnóstico genético da FFM. No entanto, a interpretação do teste genético é complicada por alelos complexos que consistem em várias combinações de mutações em *cis*, bem como pelas observações de que até um terço dos pacientes com FFM clinicamente típica têm apenas uma mutação demonstrável no *MEFV*, e alguns os pacientes com doença típica não têm mutações identificáveis no *MEFV*. Essas duas últimas descobertas sugerem que, em algumas circunstâncias, uma mutação do *MEFV* pode ser suficiente para os sintomas ou que existem genes adicionais para a FFM.

Por essas razões, os dados clínicos continuam sendo uma parte essencial do diagnóstico da FFM, e os testes genéticos desempenham um papel auxiliar em contextos nos quais a experiência clínica é limitada.[8] Os critérios clínicos enfatizam a duração da crise (12 a 72 horas); a recorrência dos sintomas (três ou mais episódios); a febre documentada (temperatura retal > 38°C); manifestações dolorosas no abdome, tórax, articulações ou pele; e a ausência de outros fatores causais. O diagnóstico diferencial inclui outras síndromes febris hereditárias recorrentes (Tabela 245.2), bem como outras condições específicas do contexto clínico. Em pacientes com dor abdominal recorrente, as considerações incluem distúrbios ginecológicos, porfiria (Capítulo 199; que pode ser distinguida por hipertensão arterial durante as crises, herança dominante e porfirinas na urina) e angioedema hereditário (Capítulo 237; que geralmente não causa febre). A síndrome de febre periódica com estomatite aftosa, faringite e adenopatia cervical é provavelmente a causa mais comum de febre recorrente inexplicada em crianças e também deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Em pacientes que manifestam principalmente monoartrite recorrente, a aspiração articular para realização de culturas e busca por cristais pode ajudar a excluir artrites bacterianas e cristalinas. A doença de Still em crianças (artrite juvenil idiopática de início sistêmico) e adultos (doença de Still de início tardio) também é considerada no diagnóstico diferencial. A doença de Still de início tardio[9] (ver Tabela 245.1) é uma condição autoinflamatória incomum de causa desconhecida que não é considerada hereditária. É caracterizada por febre aguda, erupção cutânea maculopapular rosa-salmão evanescente, artrite e leucocitose neutrofílica. Pode ser clinicamente distinguida da FFM pelo padrão de febre (cotidiana intermitente na doença de Still *versus* episódios discretos na FFM), padrão de artrite (poliartrite crônica *versus* monoartrite intermitente), envolvimento cutâneo característico (erupção cutânea evanescente *versus* eritema erisipeloide) e presença de linfadenopatia (mais comum na doença de Still).

## TRATAMENTO

A base para o tratamento da FFM é a colchicina oral diária, que pode prevenir crises agudas de FFM e o desenvolvimento de amiloidose sistêmica.[A1] Embora a colchicina tenha sido usada como um medicamento anti-inflamatório desde os tempos antigos e sua eficácia específica na FFM tenha sido descoberta empiricamente, novas descobertas sobre a regulação negativa da pirina pela RhoA GTPase podem explicar seu mecanismo de ação na FFM. Como consequência de sua capacidade de despolimerizar microtúbulos, a colchicina ativa a RhoA, provavelmente pela liberação do fator de troca de nucleotídio de guanina RhoA GEF-H1 pelos microtúbulos. O RhoA ativado leva ao aumento da fosforilação da pirina, inativando sua função pró-inflamatória, mesmo em células com mutações da pirina associadas à FFM.

Em adultos, a dose terapêutica é de 1,0 a 1,8 mg/dia. Quase 90% dos pacientes notam melhora significativa com essa dose. Os principais efeitos colaterais são gastrintestinais e, em geral, podem ser minimizados aumentando gradualmente a dosagem e evitando produtos lácteos em pacientes que desenvolvem intolerância à lactose. A maior parte dos especialistas continua prescrevendo colchicina para pacientes durante a gestação, com a recomendação de que seja realizada a amniocentese para excluir a trissomia do cromossomo 21, para a qual pode haver um risco ligeiramente aumentado. O uso de colchicina em mulheres lactantes é considerado seguro. Se for o caso, a colchicina intravenosa deve ser usada com extrema cautela na FFM, porque foi relatada toxicidade fatal em pacientes que já receberam colchicina oral e recebem o fármaco IV.

Os inibidores da IL-1 geralmente são eficazes em pacientes que respondem mal à colchicina ou que não toleram doses terapêuticas.[A2] O canaquinumabe, um anticorpo anti-IL-1β humana recombinante, foi recentemente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da FFM em adultos e crianças. Em um ensaio randomizado controlado por placebo em pacientes com FFM geneticamente confirmada resistente à colchicina, deficiência de mevalonato quinase ou TRAPS no momento de uma crise, o uso de canaquinumabe, 150 mg SC, com a opção de injeção complementar na mesma dose, foi considerado eficaz no controle e prevenção de crises.[A3]

**Tabela 245.2** **Características clínicas de doenças autoinflamatórias selecionadas.**

| CARACTERÍSTICA CLÍNICA | FFM | TRAPS | SHID | FCAS/SMW/NOMI |
|---|---|---|---|---|
| Etnia típica | Árabes, armênios, italianos, judeus, turcos | Qualquer etnia | Holandesa, outras do norte da Europa | Europa |
| Idade de início | Infância ou adulta | Infância ou adulta | Infância, especialmente ligada a imunizações | Infância ou adulta (FCAS)<br>Infância (SMW)<br>Infância (NOMID) |
| Duração da crise | 12 a 72 h | Dias a semanas | 3 a 7 dias | 12 a 24 h (FCAS)<br>1 a 2 dias (SMW)<br>Contínua, com erup (NOMID) |
| Envolvimento abdominal | Peritonite estéril, constipação | Dor intensa, vômito, peritonite | Peritonite estéril, diarreia, | Náuseas (FCAS)<br>Dor abdominal (SM |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | intestinal > diarreia | | raramente constipação intestinal | Incomum (NOMID) |
| Crises pleuríticas | Comuns | Comuns | Raras | Raras (SMW, NOM |
| Envolvimento ósseo/articular | Monoartrite, raramente artrite prolongada no joelho ou no quadril | Artrite em grandes articulações, artralgia | Artralgia, poliartrite simétrica | Poliartralgia (FCAS SMW)<br>Oligoartrite (SMW)<br>Baqueteamento dig (SMW, NOMID)<br>Supercrescimento epifisário, contratu artrite intermitente crônica (NOMID) |
| Erupções cutâneas | Eritema erisipeloide na perna, tornozelo, pé | Erupções cutâneas migratórias, mialgia subjacente | Erupções cutâneas maculopapulares difusas, urticária | Erupção cutânea urticariforme (indu pelo frio na FCAS |
| Envolvimento hematológico | Esplenomegalia, linfadenopatia ocasional | Esplenomegalia, linfadenopatia ocasional | Adenopatia cervical em crianças | Hepatoesplenomeg adenopatia (NOM rara na SMW) |
| Envolvimento neurológico | Meningite asséptica? | Controverso | Cefaleia | Cefaleia (FCAS)<br>Surdez neurossens (SMW, NOMID)<br>Meningite asséptica crônica, deficiênci intelectual (NOMI |
| Envolvimento oftalmológico | Raro | Conjuntivite, edema periorbital, raramente uveíte | Incomum | Conjuntivite (todos)<br>Uveíte (SMW, NOM<br>Perda progressiva visão NOMID) |
| Vasculite | Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), poliarterite nodosa | PHS, vasculite linfocítica | Vasculite cutânea é comum, raramente PHS | Não observada<br>Ocasionalmente na NOMID |
| Amiloidose sistêmica | Risco depende dos genótipos *MEFV* e *SAA*; mais comum no Oriente Médio | Ocorre em aproximadamente 10% dos casos; risco aumentado em caso de mutações na cisteína | Rara | Rara (FCAS)<br>2 a 5% (SMW)<br>Pode se desenvolv idade adulta (NO |
| | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Autoanticorpos | Geralmente não encontrados | Geralmente não encontrados | Geralmente não encontrados | Geralmente não encontrados |
| Tratamentos eficazes | Colchicina, bloqueador da IL-1 | Bloqueador da IL-1<br>Etanercepte | Bloqueador da IL-1 | Bloqueador da IL-1 |

## Hiperimunoglobulinemia D com síndrome de febre periódica (deficiência de mevalonato quinase)

A síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica (SHID) foi descrita pela primeira vez em 1984 como uma doença semelhante à FFM observada em seis pacientes de ascendência holandesa. Além da diferença de etnia, uma distinção fundamental foi a observação de níveis extremamente elevados de imunoglobulina D (IgD) no soro desses pacientes, o que levou à nomenclatura SHID. A SHID é agora reconhecida em uma distribuição étnica mais ampla, embora os europeus do norte ainda predominem. No geral, a SHID ainda é bastante rara. Estudos familiares documentaram herança autossômica recessiva. Os níveis elevados de IgD observados na SHID parecem ser um epifenômeno e não se correlacionam com a gravidade da doença, seja entre pacientes ou em determinado paciente ao longo do tempo, embora a IgD possa contribuir para a liberação de citocinas pró-inflamatórias *in vitro*. Em 1999, descobriu-se que pacientes com SHID apresentavam mutações no *MVK*. Esse gene codifica a enzima mevalonato quinase, envolvida na biossíntese de colesterol e isoprenos não esteróis.[10,11] A atividade enzimática nos pacientes é marcadamente reduzida, mas não ausente. Dados recentes ligam a deficiência de isoprenoide resultante de mutações no *MVK* às manifestações da SHID e fazem uma conexão interessante com a FFM e outras doenças autoinflamatórias relacionadas com a IL-1. A prenilação reduzida inativa a GTPase RhoA, anulando sua regulação negativa do inflamassoma da pirina, resultando em aumento da produção de IL-1β. A IL-1β e o aumento da temperatura corporal podem diminuir ainda mais a atividade enzimática da mevalonato quinase, criando assim um círculo vicioso no qual a infecção ou imunização pode precipitar crises de SHID. Uma das características clínicas bem conhecidas da SHID é a provocação de crises pelas imunizações. Outras características clínicas distintas incluem idade de início muito precoce (idade média de 6 meses), duração das crises intermediária entre a FFM e a TRAPS (3 a 7 dias), linfadenopatia cervical proeminente durante as crises, envolvimento poliarticular, erupção cutânea maculopapular difusa, predominância de diarreia sobre a constipação intestinal com crises abdominais e infrequência de crises pleuríticas ou amiloidose sistêmica.

Pode-se estabelecer o diagnóstico de SHID em um paciente com episódios recorrentes de febre e achados associados típicos, documentando duas mutações no *MVK* ou níveis urinários elevados de ácido mevalônico, o substrato da mevalonato quinase, durante as crises. Aproximadamente 10% dos pacientes com doença típica apresentam apenas uma única mutação identificável no *MVK*. Como níveis de IgD modestamente aumentados podem ser encontrados em outras condições inflamatórias e até 20% dos pacientes (particularmente crianças) com febres recorrentes típicas e mutações no *MVK* podem ter níveis séricos de IgD normais, os níveis de IgD por si sós não são uma ferramenta de diagnóstico confiável. Consequentemente, alguns especialistas preferem o termo *deficiência de mevalonato quinase* (MKD) ao denotar essa doença. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou corticosteroides algumas vezes são úteis no tratamento das manifestações artríticas da SHID. A colchicina em geral não é eficaz. Os inibidores da IL-1 normalmente são eficazes na SHID e, recentemente, a FDA aprovou o canaquinumabe para o tratamento desse distúrbio. Os pacientes com SHID têm expectativa de vida normal, e as crises podem se tornar um pouco menos frequentes na idade adulta.

## Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral

### DEFINIÇÃO

Em todo o mundo, a síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS) é a segunda síndrome febril hereditária recorrente mais frequentemente diagnosticada, sendo a FFM a primeira. A TRAPS é definida por episódios recorrentes de febre e inflamação localizada, em muitos aspectos se assemelhando à FFM, mas diferindo em detalhes importantes (citados posteriormente). É causada por mutações no gene *TNFRSF1A*, que codifica o receptor 55 kDa para o TNF (TNFR1, p55, CD120a). Apesar de um teste genético

positivo não ser necessário para diagnosticar a FFM, o diagnóstico de TRAPS requer a identificação de mutação no receptor de TNF. Uma das primeiras famílias bem caracterizadas com o que mais tarde foi definido como TRAPS era de ascendência irlandesa, e a condição foi denominada febre hibérnica familiar (Hibérnia é a denominação latina e poética para a ilha que abriga as duas Irlandas) para enfatizar a origem étnica e as diferenças clínicas em relação à FFM. No entanto, com a descoberta de mutações no receptor de TNF em famílias de outras linhagens, propôs-se a nomenclatura etnicamente neutra TRAPS.

## BIOPATOLOGIA

O receptor p55 do TNF compreende quatro domínios extracelulares ricos em cisteína, uma região transmembranar e um domínio de morte intracelular. Até o momento, quase todas as mutações de codificação descritas estão nos domínios extracelulares e aproximadamente um terço são substituições *missense* de resíduos de cisteína que abolem ligações dissulfeto altamente conservadas. A descrição inicial do TRAPS documentou um defeito na clivagem do ectodomínio induzido por ativação do receptor p55 em pacientes com a mutação C52F no *TNFRSF1A*, possivelmente levando a um defeito na homeostase por diminuição da regulação negativa dos receptores de membrana e diminuição da liberação de moléculas receptoras solúveis potencialmente antagonistas. No entanto, nem todas as mutações no *TNFR1* associadas à TRAPS exibem esse defeito de liberação. Estudos recentes indicam um quadro patogenético mais complexo, com as mutações extracelulares causando tráfego defeituoso e acúmulo intracelular da proteína TNFR1 mutante. A sinalização espontânea e, possivelmente, a ativação da resposta da proteína desdobrada leva à produção de espécies reativas de oxigênio mitocondriais, ativação constitutiva de proteína ativada por mitogênio (MAP) quinases e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por células mieloides que abrigam o receptor mutante. [12,13]

## DIAGNÓSTICO

Embora seja necessário teste genético para o diagnóstico de TRAPS, certas pistas clínicas podem ajudar a distinguir a TRAPS da FFM. Isso inclui a etnia (a FFM é observada predominantemente em populações do Mediterrâneo e do Oriente Médio, enquanto a TRAPS tem uma distribuição mais ampla), o modo de herança (autossômico recessivo na FFM, dominante na TRAPS) e a duração das crises, que tende a ser mais longa na TRAPS e às vezes se aproxima de sintomas contínuos. As erupções cutâneas na FFM são tipicamente eritemas erisipeloides no membro inferior, enquanto os pacientes com TRAPS costumam apresentam erupção cutânea eritematosa distinta, frequentemente com mialgia subjacente, que pode migrar para o tronco ou centrifugamente para os membros. O envolvimento ocular, com edema periorbital, conjuntivite e, ocasionalmente, até uveíte, é observado na TRAPS, mas não na FFM. Por fim, enquanto a colchicina é muito mais eficaz do que os corticosteroides na FFM, o oposto é verdadeiro na TRAPS. No entanto, além da diferença na duração e suscetibilidade à intervenção farmacológica, as manifestações abdominais, pleurais, sinoviais e mesmo escrotais das duas doenças são bastante semelhantes. A idade normal de início da TRAPS também é na infância, e a amiloidose AA sistêmica é observada em aproximadamente 10% dos pacientes não tratados com TRAPS. Como na FFM, a expectativa de vida na TRAPS é normal em pacientes cuja doença não é complicada pela amiloidose.

Conforme citado anteriormente, o diagnóstico de TRAPS é estabelecido pela identificação de mutações no *TNFRSF1A* em um contexto clínico apropriado. Uma variante, a substituição da glutamina por arginina no resíduo 92 (R92Q), está presente em mais de 1% dos indivíduos com ascendência europeia e pode estar associada a um espectro mais amplo de sintomas do que é tipicamente visto na TRAPS, incluindo artrite inflamatória precoce ou, em alguns casos, nenhum sintoma. A substituição da lisina por prolina no resíduo 46 (P46L) foi descrita em pacientes afro-americanos com TRAPS e está associada a um defeito na liberação do receptor, mas também é observada entre controles saudáveis da África Ocidental. Esses achados estabelecem uma "zona cinzenta" para o diagnóstico de TRAPS e enfatizam o potencial papel dos polimorfismos nos genes da febre recorrente em outros fenótipos inflamatórios mais comuns.

## TRATAMENTO

O tratamento da TRAPS depende da frequência e da gravidade das crises.[14] Pacientes com episódios relativamente pouco frequentes e leves podem responder aos AINE. Pacientes com crises

mais graves que ocorrem com pouca frequência podem ser tratados com corticosteroides, embora possam ser necessárias doses crescentes conforme os episódios se tornam mais frequentes e as toxicidades podem se tornar limitantes. Para pacientes com crises graves que ocorrem uma vez por mês ou em maior frequência, pode-se justificar o tratamento com etanercepte, a proteína de fusão solúvel do receptor p75 do TNF com o fragmento Fc. Este pode ser um efeito único do etanercepte, porque há evidências anedóticas de que os anticorpos monoclonais contra o TNF podem, na verdade, exacerbar o TRAPS. Condizente com um modelo que implica uma regulação positiva de componentes do inflamassoma NLRP3 pela sinalização inflamatória aberrante na TRAPS, os inibidores da IL-1 também foram considerados altamente eficazes na TRAPS, e o canaquinumabe recentemente obteve aprovação dos órgãos regulatórios para esta indicação depois que um ensaio clínico randomizado demonstrou eficácia no controle das crises (ver seção Tratamento na FFM).

## Síndromes periódicas associadas à criopirina: as criopirinopatias

A proteína mutada nos três distúrbios é a NLRP3, um componente crítico do inflamassoma NLRP3 epônimo, que serve como um arcabouço intracelular para o processamento de IL-1β. O nome alternativo desta proteína, criopirina, refere-se ao seu domínio aminoterminal PIRINA, a base para uma relação estrutural e funcional com a proteína mutada na FFM. Acredita-se que as mutações da criopirina associadas à doença diminuam o limiar para ativação do inflamassoma, aumentando, assim, a produção de IL-1β. A descoberta de que o inflamassoma NLRP3 também é necessário para a produção de IL-1β em resposta a formas cristalinas de urato monossódico e pirofosfato de cálcio conectou a fisiopatologia dessas doenças autoinflamatórias raras à artrite induzida por cristais (Capítulo 257), que compartilha algumas características clínicas com as doenças autoinflamatórias, como crises episódicas e autolimitadas.

Três doenças febris recorrentes raras, que geralmente surgem no início da vida, foram associadas a mutações no *NLRP3* (antigamente chamado de *CIAS1*). Este gene codifica uma proteína denominada criopirina, NLRP3, NALP3, PYPAF1 ou CATERPILLER 1.1, um componente-chave do inflamassoma NLRP3 que ativa a caspase-1. Esses distúrbios são conhecidos como criopirinopatias ou síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS). O fenótipo clínico menos grave é a síndrome autoinflamatória associada ao frio (FCAS; antes chamada de urticária familiar por frio), que é de herança dominante e é notável por crises de calafrios, febre, cefaleia, erupção cutânea urticariforme difusa, artralgia e conjuntivite precipitada por exposição generalizada ao frio. A amiloidose é rara na FCAS. A síndrome de Muckle-Wells (SMW) é de gravidade intermediária, e também é de herança dominante. Nesta síndrome, episódios de calafrios, febre, erupção urticariforme, dor nos membros e artrite ocorrem independentemente da exposição ao frio. A perda auditiva neurossensorial é comum na SMW e pode ocorrer amiloidose sistêmica. O fenótipo mais grave associado ao *NLRP3* é a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), conhecida na Europa como síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA). Em geral é esporádica, em razão da redução da aptidão reprodutiva da maior parte dos indivíduos afetados. Febre e sintomas constitucionais ocorrem quase diariamente, muitas vezes desde o nascimento. Observa-se erupção cutânea urticariforme generalizada, uma artropatia peculiar caracterizada por supercrescimento epifisário dos ossos longos e envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Este inclui meningite asséptica crônica, uveíte e inflamação coclear, que pode levar à deficiência intelectual, cegueira e surdez. Nas três criopirinopatias, a erupção cutânea não é uma urticária verdadeira porque há um infiltrado neutrofílico em vez de mastócitos e os níveis séricos de histamina são normais.

Como há pacientes com FCAS, SMW e NOMID/CINCA sem mutações de linha germinativa no *NLRP3* demonstráveis, esses diagnósticos permanecem clínicos, embora o teste genético sirva como um adjunto valioso e tenha aumentado muito o reconhecimento das três condições. O sequenciamento detalhado identificou mutações somáticas no *NLRP3* em alguns pacientes com sintomas consistentes com CAPS que são negativos para mutações no teste genético padrão. Além disso, foram relatadas síndromes de sobreposição intermediárias entre a FCAS e a SMW e a NOMID/CINCA. O NLRP3 é apenas um de uma série de inflamassomas nucleados por outros membros da família do gene NLR. Mutações de ganho de função no *NLRP1*, que codifica um membro da família NLR com expressão proeminente na pele, são a base de um espectro de doenças caracterizadas por lesões cutâneas

queratóticas, artrite, inflamação sistêmica e carcinomas palmoplantares de autocura.[15] Relataram-se mutações de ganho de função no *NLRC4*, outro membro da família NLR intracelular, em pacientes com um espectro de sintomas que varia de uma doença semelhante a FCAS à doença inflamatória grave com enterocolite de início na infância e síndrome de ativação macrofágica. A IL-18, uma citocina relacionada com a IL-1 que também é processada intracelularmente por inflamassomas NLR, é particularmente elevada em pacientes com mutações no *NLRC4*. Os bloqueadores da IL-18 foram bem-sucedidos na melhora dos sintomas em um indivíduo gravemente afetado resistente a outros tratamentos.[16]

**TRATAMENTO**

O bloqueio com anacinra, um antagonista do receptor de IL-1 recombinante, é eficaz no controle da febre e dos reagentes de fase aguda das três criopirinopatias. A análise longitudinal de uma grande série de casos feita pelo National Institutes of Health norte-americano mostrou que o tratamento a longo prazo com anacinra diminuiu acentuadamente a inflamação do SNC e os danos aos órgãos-alvo na NOMID/CINCA. Isso levou à aprovação regulamentar de anacinra para o tratamento dessa condição nos EUA e na Europa. Estudos mais recentes também documentaram a eficácia do rilonacepte, outro bloqueador da IL-1 solúvel, e do canaquinumabe na FCAS e na SMW. Os dois últimos agentes podem ser menos eficazes contra a NOMID/CINCA em razão da penetração reduzida no SNC.

### Deficiências dos antagonistas do receptor da IL-1 e IL-36

A deficiência dos antagonistas do receptor da IL-1 (DIRA) é caracterizada pelo início neonatal de erupção cutânea pustular, osteomielite multifocal, periostite e, raramente, vasculite. A febre não é um achado proeminente, embora os reagentes de fase aguda estejam marcadamente elevados. A DIRA é causada por mutações de perda de função de herança recessiva no *IL1RN*, que codifica o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra). Os pacientes geralmente manifestam a condição nas duas primeiras semanas de vida, com lesões cutâneas que variam de grupos discretos de pústulas a pustulose grave generalizada ou lesões ictiosiformes. O exame histológico mostra infiltrados neutrofílicos extensos na derme e na epiderme. Os achados radiográficos típicos incluem lesões osteolíticas multifocais, elevação periosteal dos ossos longos, ossificação heterotópica dos fêmures proximais e alargamento das extremidades anteriores das costelas. As biopsias ósseas mostram osteomielite purulenta estéril, fibrose e esclerose. Na DIRA, a falta de IL-1Ra leva à sinalização sem oposição da IL-1β e da IL-1α, enquanto nas criopirinopatias as mutações no *NLRP3* levam à ativação do inflamassoma e ao aumento da produção de IL-1β. Os pacientes com DIRA mostram resposta expressiva à anacinra, uma forma recombinante da proteína que lhes falta.

Mutações de perda de função no IL36RN, que codificam uma proteína que tem função semelhante à IL1RA no bloqueio da atividade do membro IL-36 da família da IL-1, estão associadas à herança autossômica recessiva de uma síndrome denominada DITRA (deficiência do antagonista do receptor da IL-36). Esta é caracterizada por psoríase pustulosa generalizada, febres periódicas e elevação dos marcadores inflamatórios sistêmicos.

## INTERFERONOPATIAS: DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS À INTERFERONA TIPO I

As interferonopatias são um grupo de síndromes hereditárias caracterizadas por inflamação sistêmica que compartilham a expressão gênica induzida pela interferona tipo I voltada a genes e citocinas.[17] Embora uma ampla variedade de lesões genéticas possa causar essas doenças, a indução comum dessa via de sinalização de citocinas aumentou as esperanças de que os bloqueadores de interferonas tipo I ou da sinalização da interferona possam ser benéficos para esses pacientes. Essas doenças mimetizam alguns aspectos do estado antiviral e das síndromes de infecção congênita sem a ocorrência de um patógeno conhecido. Também fazem um contraponto interessante ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e à síndrome de Sjögren, doenças autoimunes poligênicas em que a expressão gênica induzida pela interferona tipo I também é vista no sangue periférico. Ao contrário da maior parte das outras síndromes autoinflamatórias, pode-se encontrar autoanticorpos em algumas interferonopatias do tipo I, colocando-os no espectro entre as doenças autoinflamatórias e autoimunes.

## Síndrome de Aicardi-Goutières e doenças associadas

Uma síndrome neonatal caracterizada por disfunção neurológica grave e pleocitose do LCS, a síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) foi inicialmente associada a mutações no gene *TREX1* que codifica uma exonuclease de DNA 3′-5′. A definição dessa síndrome se expandiu de modo a abranger mutações em vários outros genes associados a modificação ou detecção de DNA ou RNA; início tardio depois de 1 ano em alguns pacientes, particularmente naqueles com mutações no *IFIH1* ou no *ADAR*; e características extracerebrais, como glaucoma, hipotireoidismo e doença inflamatória intestinal. Certas características, como eritema pérnio (*frieiras*), lesões inflamatórias vasculares induzidas pelo frio nas mãos e pés, se sobrepõem àquelas vistas no lúpus pediátrico. Um pequeno grupo de pacientes com SAG atende aos critérios clínicos para LES.

## Síndromes autoinflamatórias associadas a proteassoma

Foi descrita uma constelação de doenças associadas a mutações recessivas de perda de função no *PSMB8*, que codifica a subunidade β5i do proteassoma, também conhecida como LMP7. Uma síndrome autossômica recessiva em adultos caracterizada por febres recorrentes, lipodistrofia progressiva, contraturas articulares e manifestações cardíacas foi associada a mutações *missense* homozigotas no *PSMB8*.[18] Constatou-se que pacientes com uma síndrome denominada CANDLE (dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e temperatura elevada) têm mutações homozigóticas *missense* e *nonsense* no *PSMB8*, com alguns pacientes tendo apenas uma mutação conhecida no *PSMB8*, ou mutações compostas com outras subunidades de proteassoma.[19] Ainda não está claro se essas síndromes representam doenças idênticas relacionadas com a perda de função da β5i. A subunidade do proteassoma β5i é uma das subunidades que são induzidas nas células imunes por meio de estímulos imunes, como as interferonas, alterando o proteassoma de modo que ele processe de maneira mais eficiente os peptídios para a apresentação do antígeno aos linfócitos T. No entanto, não há indicação de um componente de linfócitos T nesta doença. Estudos mostraram que a subunidade β5i do proteassoma pode ser expressa em células não imunes, como os adipócitos. Uma assinatura transcricional marcante da interferona, semelhante à observada no LES, foi observada em células sanguíneas circulantes de pacientes com CANDLE. A degradação defeituosa de proteínas nas células sem β5i pode resultar no acúmulo de proteínas ubiquitinadas, que de alguma maneira desencadeia a produção de interferona, ou a deficiência de PSMB8 pode aumentar a sinalização da interferona ao estabilizar componentes da maquinaria de transdução de sinal da interferona que são negativamente regulados pela degradação de proteassoma-ubiquitina. Qualquer que seja o mecanismo, a ligação à hiperatividade da interferona sugere que o bloqueio das interferonas com anticorpos ou inibidores da transdução do sinal da interferona possa ser eficaz no tratamento da CANDLE e, possivelmente, de outras síndromes autoinflamatórias associadas a proteassomas (PRAAS).

# DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS À ATIVAÇÃO DO NF-κB

Embora a família NF-κB de fatores de transcrição tenha sido uma das primeiras a ser descrita como transdutora de sinais extracelulares na indução da expressão de genes inflamatórios, até recentemente, nenhuma mutação nesta via era conhecida por causar doença autoinflamatória em humanos. As mutações de perda de função no *IKBKG*, que codifica o NEMO (modulador essencial NF-kappa-B), um componente estrutural do complexo I-κB quinase (IKK), causa uma síndrome de imunodeficiência ligada ao cromossomo X e mutações hereditárias no *TNFRSF13B*. Este gene codifica o TACI, um membro da família do gene do receptor de citocinas da família TNF que causa alguns casos de imunodeficiência comum variável. Mais recentemente, descreveu-se uma série de familiares com mutações de perda de função heterozigótica no *TNFAIP3.* Este codifica a proteína A20, que regula negativamente a indução do NF-κB por meio da promoção da ubiquitinação ligada ao K48 e a degradação de componentes intracelulares dos complexos de sinalização de receptor da família do TNF, como o RIP1.[20] Nessas famílias, os indivíduos com tais mutações desenvolvem sintomas com algumas características da doença de Behçet, como úlceras orais e genitais, uveíte e abscessos na pele. A hiperindução bioquímica do NF-κB e a produção de citocinas inflamatórias por estímulos como LPS e TNF podem ser observadas em células mieloides do sangue periférico desses pacientes. Mutações no *IKBKG* que levam a truncamentos no NEMO que são incapazes de se ligar ao A20 também podem causar doenças inflamatórias, além da imunodeficiência resultante de defeitos em outras funções do NEMO. Recentemente, descreveu-se o caso de um paciente com uma mutação de ganho de função *de novo* no gene *MYD88* que codifica a proteína de transdução de sinal Myd88 que apresentava

poliartrite destrutiva grave de início pediátrico.[21] Essa mutação é semelhante àquelas observadas em mutações ativadoras somáticas associadas ao linfoma. A Myd88 ativa o NF-κB derivado dos receptores TLR e IL-1, e as células desse paciente mostram aumento da ativação do NF-κB e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Esses achados e outras síndromes listadas na Tabela 245.1 validaram o papel do NF-κB e do A20 na regulação de respostas inflamatórias clinicamente relevantes e apontam para a necessidade de melhores agentes terapêuticos que possam regular com efetividade a ativação do NF-κB em doenças genéticas e adquiridas em que esta via esteja hiperativa.

## OUTRAS DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS SISTÊMICAS HEREDITÁRIAS

### Síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne

A síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA) é uma doença autoinflamatória rara, predominantemente hereditária, caracterizada por episódios intermitentes de artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso e acne cística grave. É causada por mutações no gene que codifica a proteína 1 que interage com a prolinosserino-treonina fosfatase (PSTPIP1), também conhecida como CD2BP1. A PSTPIP1 é uma proteína do citoesqueleto que interage com outras proteínas envolvidas na resposta imune, incluindo a CD2; a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP); uma fosfatase denominada PTP-EFST; e a pirina, a proteína da FFM. As mutações da PAPA anulam a ligação da PSTPIP1 à PTP-EFST, levando à hiperfosforilação da PSTPIP1 e a um aumento da ligação à pirina. Tanto em pacientes quanto em linhas de células, esse achado está associado ao aumento acentuado da produção de IL-1β. No início da vida, a PAPA tende a se manifestar com artrite piogênica monoarticular ou pauciarticular, às vezes induzida por traumatismo. Na ausência de tratamento, a artrite pode progredir para lesões articulares graves e anquilose. Quando os pacientes alcançam a puberdade, as manifestações cutâneas começam a predominar, incluindo a acne cística desfigurante. Também pode-se desenvolver patergia, e o pioderma gangrenoso extenso pode exigir opioides para o controle da dor. O diagnóstico da síndrome PAPA é feito documentando mutações no *PSTPIP1* no contexto clínico apropriado. Utilizaram-se altas doses de corticosteroides na PAPA, com sucesso variável, e os pacientes com artrite às vezes requerem aspiração, corticosteroides intra-articulares ou drenagem aberta. As abordagens investigacionais mais recentes para a síndrome PAPA se concentram no uso de inibidores de citocinas direcionados. Evidências anedóticas apoiam o uso de anacinra ou canaquinumabe para a artrite e de anticorpos monoclonais anti-TNF para o pioderma gangrenoso da PAPA.

### Artrite inflamatória granulomatosa, dermatite e uveíte (síndrome de Blau)

A síndrome de Blau é uma doença rara, de herança dominante, marcada pelas seguintes características: sinovite granulomatosa de início precoce frequentemente complicada pela formação de cisto e camptodactilia (contraturas em flexão dos dedos e artelhos); uveíte granulomatosa anterior e posterior, às vezes causando descolamento de retina, glaucoma, catarata e cegueira; e uma erupção papular intermitente com granulomas não caseosos. Em geral não há envolvimento pulmonar ou outro envolvimento visceral. No entanto, observa-se envolvimento hepático e esplênico na sarcoidose de início precoce (Capítulo 89), que é fenotipicamente bastante semelhante à síndrome de Blau. Tanto a síndrome de Blau quanto alguns casos de sarcoidose de início precoce são causados por mutações no *NOD2/CARD15*. Variantes distintas de *NOD2/CARD15* foram associadas à suscetibilidade à doença de Crohn, que se manifesta como uma inflamação granulomatosa do trato gastrintestinal (Capítulo 132). A proteína codificada por este gene é considerada um sensor intracelular de produtos bacterianos. As mutações associadas à doença de Crohn na região de repetição da proteína rica em leucina e de ligação ao ligante podem alterar as respostas a produtos bacterianos no trato gastrintestinal de modo a causar inflamação. As mutações da síndrome de Blau no domínio de ligação de nucleotídios podem levar à inflamação extraintestinal constitutiva. Os corticosteroides tópicos e sistêmicos são atualmente a base para o tratamento da síndrome de Blau. Existem relatos de casos sobre a eficácia dos inibidores de TNF e IL-1 nessa doença.

### Deficiência de ADA2 (DADA2)

Esta síndrome caracterizada por febre, acidentes vasculares encefálicos de início precoce e vasculopatia ou vasculite franca mimetizando a poliarterite nodosa é causada por mutações autossômicas recessivas no *ADA2* (antes *CECR1*), que codifica a adenosina desaminase 2 (ADA2).[22] Embora compartilhe atividade enzimática com a

adenosina desaminase intracelular codificada pelo gene ADA, o *ADA2* não é necessário para o desenvolvimento de linfócitos e os pacientes com DADA2 inicialmente não apresentam imunodeficiência combinada grave (SCID), como ocorre na deficiência de ADA. A ADA2 é uma proteína secretada no espaço extracelular. Estudos funcionais descobriram que a ADA2 atua no desenvolvimento vascular e na regulação da diferenciação de macrófagos. Embora essa doença em geral seja diagnosticada na infância, ela deve ser considerada no diagnóstico diferencial de adultos jovens com acidente vascular encefálico lacunar inexplicável e/ou lesões vasculíticas cutâneas. Como ADA2 é expressa por células mieloides, o transplante de medula óssea pode ser terapêutico e os inibidores do TNF também demonstraram eficácia na prevenção de acidentes vasculares encefálicos recorrentes, embora os mecanismos subjacentes ainda não sejam claros.[23]

## NOVAS SÍNDROMES AUTOINFLAMATÓRIAS E PROMESSA DE SEQUENCIAMENTO DO EXOMA COMPLETO

Nos últimos anos tem se observado uma grande aceleração no ritmo de descoberta de novas doenças inflamatórias mendelianas como resultado da disponibilidade de sequenciamento do exoma completo. Este possibilita a identificação imparcial de mutações causadoras de doenças em sequências de codificação de proteínas, embora se deva observar que a descrição clínica precisa dessas síndromes é tão importante quanto as ferramentas genéticas para a identificação de novas síndromes.[23b] Essas descobertas confirmaram o papel de produtos gênicos na inflamação humana; estes produtos foram identificados em sistemas de modelos animais e identificaram novos genes e proteínas que antes não se sabia estarem envolvidos na regulação da inflamação. Técnicas de sequenciamento detalhado mais sensíveis também possibilitaram a descoberta de mutações em mosaico subgenômicas no *NLRP3* e no *TNFRSF1A*, que causam síndromes semelhantes ou relacionadas àquelas associadas a mutações *de novo* ou hereditárias nesses genes. Por exemplo, mutações em mosaico no *NLRP3* são responsáveis por alguns casos de criopirinopatias que foram consideradas *negativas* para essas mutações na análise de sequenciamento de exoma completo padrão. Também encontraram-se mutações no *NLRP3* de baixa porcentagem na síndrome de Schnitzler, que é caracterizada por gamopatia monoclonal, lesões cutâneas neutrofílicas semelhantes às das criopirinopatias e inflamação sistêmica.[24] Casos de síndromes inflamatórias de início precoce aparentemente esporádicas muitas vezes se revelaram decorrentes de mutações *de novo* em uma criança quando examinada comparativamente ao DNA dos pais. Por exemplo, mutações hereditárias de ganho de função no *CARD14*, que codifica uma proteína adaptadora no sensor imune inato, causam psoríase familiar herdada de maneira dominante. A mutação *de novo* de ganho de função mais grave no mesmo gene causa psoríase pustulosa grave de início na infância. Mutações recessivas no *HOIL1/RBCK1* que prejudicam a adição de cadeias lineares de ubiquitina aos complexos de sinalização de receptor causam uma síndrome complexa marcada por autoinflamação e imunodeficiência e deposição de glicogênio intramuscular. Mutações de ganho de função no *PLCG2*, que codifica a fosfolipase Cγ2, uma enzima com funções essenciais no receptor de linfócitos B e sinalização do receptor Fc, causam uma síndrome autoinflamatória hereditária dominante caracterizada por lesões cutâneas com bolhas, bronquiolite, artralgia, inflamação ocular e enterocolite na ausência de autoanticorpos.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644-651.

A2. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:533-541.

A3. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908-1919.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, et al. Autoinflammatory diseases: state of the art. *Presse Med*. 2019;48:e25-e48.

2. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:3-14.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18: 832-842.
3b. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1025-1032.
4. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016;17:914-921.
5. Chung LK, Park YH, Zheng Y, et al. The Yersinia virulence factor YopM hijacks host kinases to inhibit type III effector-triggered activation of the pyrin inflammasome. *Cell Host Microbe*. 2016;20:296-306.
6. Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*. 2016;8:1-10.
7. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al. A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2085-2094.
8. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, et al. An international Delphi survey for the definition of new classification criteria for familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome. *J Rheumatol*. 2019;46:429-436.
9. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, et al. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1016-1023.
10. van der Meer JW, Simon A. The challenge of autoinflammatory syndromes: with an emphasis on hyper-IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:ii23-ii29.
11. Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, et al. National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol*. 2018;1-7.
12. Borghini S, Ferrera D, Prigione I, et al. Gene expression profile in TNF receptor-associated periodic syndrome reveals constitutively enhanced pathways and new players in the underlying inflammation. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S121-S128.
13. Rigante D, Frediani B, Cantarini L. A comprehensive overview of the hereditary periodic fever syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:446-453.
14. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1636-1644.
15. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell*. 2016;167:187-202.
16. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1698-1701.
17. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:429-440.
18. Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, et al. Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. *Stem Cell Reports*. 2018;10:1835-1850.
19. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*. 2015;125: 4196-4211.

20. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*. 2016;48: 67-73.
21. Sikora KA, Bennett JR, Vyncke L, et al. Germline gain-of-function myeloid differentiation primary response gene-88 (MYD88) mutation in a child with severe arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1943-1947.
22. Moens L, Hershfield M, Arts K, et al. Human adenosine deaminase 2 deficiency: a multi-faceted inborn error of immunity. *Immunol Rev*. 2019;287:62-72.
23. Ombrello AK, Qin J, Hoffman PM, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. *N Engl J Med*. 2019;380:1582-1584.
23b. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, et al. Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78: 1405-1411.
24. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, et al. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:561-564.

246

# OSTEOARTRITE

VIRGINIA BYERS KRAUS E TONIA L. VINCENT

## DEFINIÇÃO

A osteoartrite (OA) manifesta-se em muitas formas fenotípicas e pode envolver qualquer articulação do corpo. Embora seja a forma mais prevalente de artrite, ela foi comparada a uma coleção de doenças órfãs em razão da heterogeneidade das apresentações.[1] Os padrões de envolvimento articular característicos são reconhecíveis e frequentemente podem fornecer pistas para etiologias específicas da doença (Tabela 246.1). Por exemplo, há evidências claras de um subgrupo poliarticular de OA de mão em mulheres. Existem três determinantes principais do padrão de envolvimento poliarticular: simetria, agrupamento por linha e agrupamento por raio. Também há indicações de que anormalidades morfométricas sutis do quadril, como profundidade e forma acetabular e morfometria da cabeça femoral, podem aumentar o risco de OA do quadril.[2] Estima-se que pelo menos metade da suscetibilidade às várias formas principais de OA (coluna, mãos, joelhos, quadril) na população seja explicada por fatores genéticos. Em contraste, qualquer articulação pode desenvolver OA como consequência de uma lesão grave ou uso excessivo repetitivo. Embora os aspectos radiográficos característicos (estreitamento do espaço articular e osteófitos) tenham sido aceitos há muito tempo como condição *sine qua non* da OA, um longo estágio pré-radiográfico é agora reconhecido. Isso levou a um novo enfoque no processo de doença, relacionado com os endotipos subjacentes e mecanismos biopatológicos distintos. Apesar dos diferentes padrões de envolvimento articular, o estágio final da OA representa uma patologia comum.

| Tabela 246.1 | Padrões distintos reconhecidos de osteoartrite. | |
|---|---|---|
| **ARTICULAÇÃO** | **MANIFESTAÇÃO COMUM** | **VARIAÇÕES INFORMATIVAS** |
| Joelho | Dominante medial: idiopático ou relacionado com uma lesão | Dominante lateral: relacionado com uma lesão |
| Quadril | Perda de cartilagem central (medial, concêntrico) em mulheres, comumente bilateralmente, associada a OA de mão, com menor tendência a progredir | No polo superolateral em homens, unilateral e progressiva |
| Mão | OA nodal generalizada – “artrite da menopausa” envolvendo múltiplas articulações dos dedos e predominando em mulheres | Predisposição à OA de joelho, quadril e coluna vertebral; subgrupo erosivo* |
| Tornozelo | Relacionada com uma lesão | Aumento do risco de OA do tornozelo contralateral ao joelho com OA |

| | |
|---|---|
| Coluna vertebral | Coluna lombar e cervical associada a OA da mão |

*Frequentemente se observa erosão na osteoartrite (OA) da mão quando o método de detecção é sensível, por exemplo, com exame de imagem por ressonância magnética.
Informações parcialmente retiradas de Doherty M, ed. *Color Atlas and Text of Osteoarthritis*. Barcelona: Wolfe Publishing; 1994.

Apesar da sua prevalência, a OA atraiu uma atenção relativamente modesta de pesquisas nas últimas décadas em comparação com as artrites autoimunes. Isso contribuiu para a perpetuação de uma série de paradigmas não construtivos, como "a OA é decorrente do desgaste das superfícies articulares", "a OA é uma consequência inevitável do envelhecimento", "as articulações que não recebem descarga de peso não adquirem OA verdadeira" e "as articulações danificadas não têm a capacidade de se regenerar". Nos últimos anos, tem ocorrido grande progresso no entendimento da fisiopatologia das doenças. Em um esforço para aprofundar a compreensão da fisiopatologia da OA, para facilitar a comunicação em toda a área e para ajudar a avançar nas pesquisas e no desenvolvimento de medicamentos para a OA, a Osteoartrite Research Society International (OARSI) apoiou uma iniciativa para criar uma definição biopatológica da OA. A definição atual é a seguinte: "A osteoartrite é um distúrbio que envolve articulações móveis caracterizado por estresse celular e degradação da matriz extracelular iniciada por micro e macrolesões que ativam respostas de reparo mal adaptivas, incluindo vias pró-inflamatórias da imunidade inata. A doença manifesta-se primeiro como um desarranjo molecular (metabolismo anormal do tecido articular) seguido por desarranjos anatômicos e/ou fisiológicos (caracterizados por degradação da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos, inflamação articular e perda da função articular normal), que pode culminar em doença."[3] A definição proposta não pretendia distinguir um paciente exclusivamente com OA de pacientes com outras formas de artrite, mas sim estimular avanços científicos e servir como arcabouço para definir fenótipos e endótipos moleculares de OA.

# EPIDEMIOLOGIA

## Prevalência e sobrecarga social

Entre as aproximadamente 100 doenças artríticas diferentes, a OA é a mais prevalente. Afeta mais de 320 milhões de indivíduos globalmente, incluindo cerca de 30,8 milhões de adultos nos EUA (13,4% da população civil adulta dos EUA).[4] Como as estimativas de acometimento global consideram apenas a OA de quadril e de joelho, e não a OA em outros locais, é altamente provável que o real ônus da OA tenha sido subestimado. As estimativas também podem ser conservadoras porque não levam em consideração a tendência atual de aumento da obesidade, que contribui para a OA, e o envelhecimento da sociedade, um dos principais contribuintes para o aumento da prevalência de OA. Estimativas recentes sugerem que a prevalência de artrite nos EUA também foi substancialmente subestimada, especialmente entre adultos com menos de 65 anos, em razão da baixa sensibilidade da única pergunta do rastreamento realizado pelo National Health Interview Survey sobre se havia artrite diagnosticada por um médico.[5] Como a OA é de longe a mais prevalente de todas as artrites, esses achados ressaltam o grande impacto subestimado da OA na população dos EUA e, por analogia, em todo o mundo.

## Osteoartrite como uma doença grave

A OA tem todas as características de uma doença grave. A OA de membros inferiores é a principal causa de comprometimento da mobilidade em idosos nos EUA. A deficiência e a perda da função associadas à OA são maiores nas mulheres, naquelas com níveis de escolaridade mais baixos, nas socialmente desfavorecidas e nas que dependem para sua subsistência de trabalhos manuais, de trabalhos que envolvem descarga de peso ou de atividades que são realizadas em posições que envolvem caminhar ou dobrar os joelhos. A dor da artrite é uma das principais barreiras para a manutenção da atividade física. Quanto mais grave a incapacidade de caminhar, maior o risco de morte, principalmente decorrente de doenças cardiovasculares. No geral, a OA do joelho está associada a um risco 1,55 vez maior de mortalidade por todas as causas em comparação com a população em geral.

## BIOPATOLOGIA

A OA é a doença mais antiga conhecida, afetando desde hominídeos antigos há milhões de anos a humanos modernos. Algumas articulações são comumente afetadas, enquanto outras raramente são acometidas. Uma perspectiva evolucionária atribui o padrão de envolvimento das articulações na OA generalizada ao fato de que algumas articulações passaram por mudanças evolutivas rápidas e recentes e são mal projetadas para lidar com as novas tensões mecânicas impostas sobre elas.

### Fatores mecânicos

Os fatores mecânicos são os agentes etiológicos mais importantes no desenvolvimento da OA. A epidemiologia é convincente: lesão articular mecânica ou uso excessivo, desalinhamento articular e displasia são fortes fatores de risco independentes para o desenvolvimento de doenças, mesmo em indivíduos jovens. Os condrócitos têm vários mecanismos de mecanossensibilização e podem perceber cargas acima de um limite definido como prejudiciais. À medida que envelhecemos, nossa capacidade de reduzir o impacto da carga articular durante as atividades normais diminui, em razão da perda de massa muscular (p. ex., força do quadríceps femoral no joelho), perda dos reflexos de marcha e tempos de resposta insatisfatórios. *In vitro*, limiares de tensão acima de 10% a 0,5 Hz por 12 horas de carga levam a uma predominância de catabolismo na cartilagem. Em essência, a OA ocorrerá quando cargas anormais passam por uma articulação normal ou quando cargas normais são experimentadas por uma articulação que perdeu seus mecanismos mecanoprotetores (Tabela 246.2), apontando para o "princípio de Cachinhos Dourados" com relação à carga que é específica do contexto (Figura 246.1). Essa compreensão do papel principal da mecanossensibilização por condrócitos na etiologia da OA se encaixa bem no ditado tradicional de que OA é uma doença "de dentro para fora", em contraste com a artrite reumatoide, que é uma doença "de fora para dentro" (com origem na sinovite).

| Tabela 246.2 | Etiologias mecânicas da osteoartrite. |
|---|---|

| CARGA ANORMAL EM UMA ARTICULAÇÃO NORMAL | CARGA NORMAL EM UMA ARTICULAÇÃO NÃO PROTEGIDA |
|---|---|
| Traumatismo articular direto<br>Obesidade<br>Carga ocupacional repetitiva, por exemplo, “costas do mineiro de carvão”, “polegar do colhedor de algodão”<br>Desalinhamento das articulações, por exemplo, deformidades em valgo e varo | Envelhecimento por perda de suporte muscular e reflexos de marcha<br>Condrodisplasia decorrente de formato articular mal adaptativo e tecidos articulares enfraquecidos<br>Desestabilização da articulação, como, por exemplo, por ligamento cruzado anterior rompido, laceração meniscal<br>Cartilagem enfraquecida por artrite prévia, como, por exemplo, por gota, artrite reumatoide, sepse (antigamente chamada de *osteoartrite secundária*) |

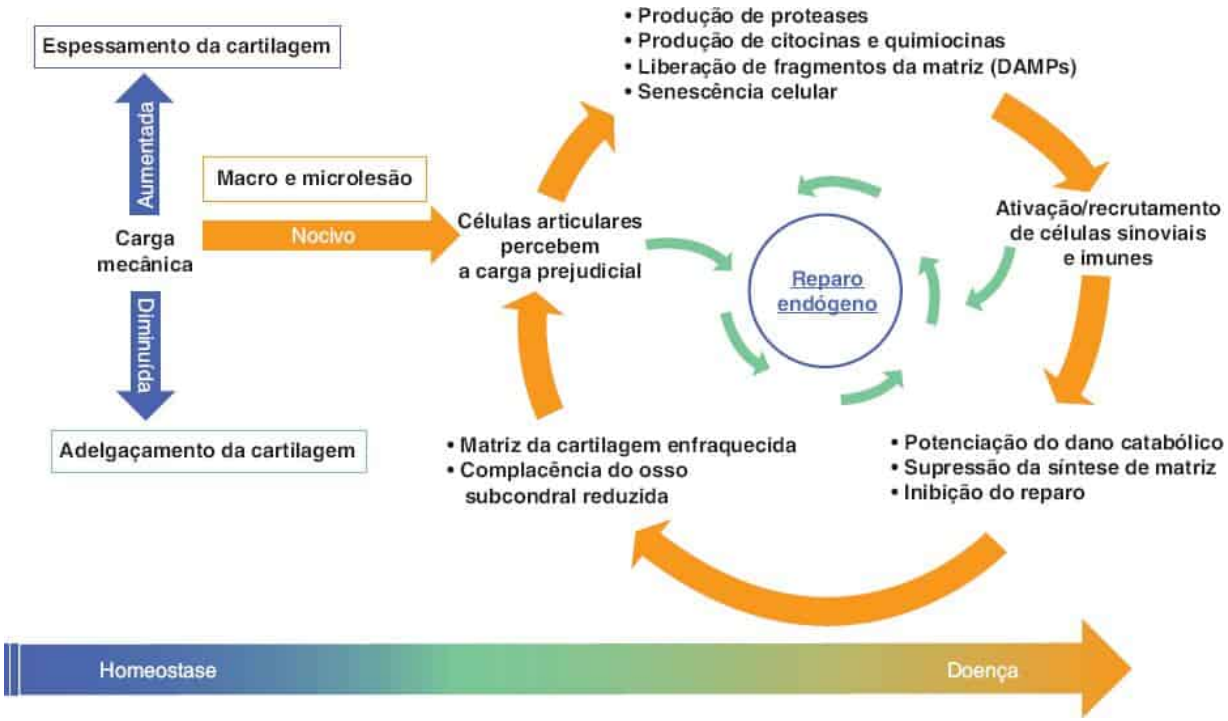


**FIGURA 246.1 Ciclo vicioso de inflamação estéril induzida mecanicamente na osteoartrite.**

Por outro lado, as articulações imobilizadas não desenvolvem OA. Isso é evidente em indivíduos que experimentaram um acidente vascular encefálico (Figura 246.2) ou poliomielite anterior, bem como em estudos com animais em que o engessamento dos membros após a indução da doença interrompe seu desenvolvimento. É importante ressaltar que a carga mais significativa vem da ação do músculo através da articulação, e não do peso, e isso explica por que a OA afeta articulações dos membros superiores, como os dedos, e por que eles também são protegidos pela imobilidade (ver Figura 246.2). Pode-se observar limiares de carga percebida em estudos de dosagem de exercício em roedores; o aumento modesto do exercício aumenta a espessura da cartilagem, o que condiz com uma resposta hipertrófica do tecido, mas o exercício forçado em esteira leva à degradação da cartilagem e à doença.[6]

## Envelhecimento

A idade é um fator de risco muito forte para doenças. A contribuição da idade para a OA ocorre em vários níveis. Provavelmente, o impacto mais

importante vem da perda de suporte muscular mecanoprotetor nas articulações com o envelhecimento (mencionado anteriormente). Também é o caso de os tecidos da articulação se tornarem mais rígidos em razão do aumento da reticulação da matriz, e isso muda a maneira como as células articulares são capazes de responder à carga mecânica tanto fisiológica quanto prejudicial. O envelhecimento celular também altera o fenótipo metabólico da célula, tornando-a mais suscetível a danos induzidos por radicais livres e levando à morte celular ou à senescência celular. Essas características provavelmente contribuem para a redução no potencial de regeneração com a idade.

## Fatores genéticos

Os fatores genéticos desempenham um papel importante no risco porque a OA é altamente hereditária. Embora existam formas monogênicas raras de OA (frequentemente associadas à condrodisplasia – formação articular anormal), suas formas mais comuns são complexas, ou seja, poligênicas envolvendo vários genes, cada uma contribuindo com baixo risco de doença.[7] Embora se acredite que as *etiologias genéticas* sejam responsáveis por até 60% dos casos de OA de quadril, 39 a 65% da OA de mãos e joelhos e 70% da OA de coluna vertebral, estima-se que apenas 22,5% das causas hereditárias de OA tenham sido descobertas até o momento em estudos de associação de todo o genoma para OA, que analisou 77.052 casos e 378.169 controles.[8] Estudos de associação genômica ampla na OA de grandes articulações identificaram mais de 60 genes candidatos que alcançam significância genômica ampla, embora a relevância clínica de cada um deles ainda deva ser determinada; alguns deles podem acabar sendo genes que determinam o formato da articulação que desenvolve a doença, em vez de vias que podem ser modificáveis; no entanto, certas vias fortes estão surgindo (p. ex., membros da via de sinalização do TGF-beta da família TGF-beta). Em geral, os fatores genéticos envolvidos no risco de OA muitas vezes agem modulando a regulação do gene e podem ser caracterizados por polimorfismos que levam a diferenças transcricionais – chamadas de *desequilíbrio de expressão alélica* – em que um alelo produz menos transcrições do que o outro.[9]

**FIGURA 246.2 Osteoartrite (OA) assimétrica em uma paciente com hemiparesia do lado esquerdo.** Isso mostra que as articulações imóveis não desenvolvem OA.

## Fatores metabólicos

Os fatores metabólicos influenciam o risco de OA. Ainda não se sabe se a "OA metabólica" existe como uma entidade específica. Essa terminologia é aplicada de várias maneiras às características associadas à síndrome metabólica (obesidade, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial). A epidemiologia parece mostrar que o índice de massa corporal (IMC) sozinho é responsável pelo aumento do risco neste grupo, embora a hipertensão arterial também possa ser um fator de risco independente.[10] A *obesidade* contribui para o risco de doença por meio da sobrecarga mecânica, bem como do suporte muscular articular deficiente decorrente do comportamento sedentário. Apesar do baixo IMC, idosos em Pequim, China, tiveram prevalência igual (homens) ou maior (mulheres) de OA radiográfica e sintomática do joelho em comparação com indivíduos da coorte de Framingham, Massachusetts; isso aponta para fatores genéticos e ambientais (como exercícios de agachamento ou atividade física pesada) como fundamento dessas diferenças. A adiposidade também está associada ao aumento da inflamação sistêmica impulsionada, em parte, por citocinas inflamatórias, as chamadas adipocinas, que são produzidas por adipócitos.[11]

Esse componente inflamatório sistêmico da obesidade parece estar ligado ao microbioma e à capacidade de fatores pró-inflamatórios relacionados com o microbioma, como os lipopolissacarídios, de evitar a eliminação por um fígado gorduroso. Assim, a presença de doença hepática gordurosa não alcoólica pode ser melhor indicador dos efeitos inflamatórios adversos da obesidade em comparação com o IMC isoladamente.

### Sexo

O sexo influencia a incidência radiográfica e sintomática de OA, que é mais comum em mulheres após a menopausa. Essa associação está praticamente ausente antes da menopausa, indicando que os hormônios sexuais femininos protegem as articulações da OA. A OA da mão, em particular, tem um pico de incidência próximo à menopausa em mulheres.

## Fisiopatologia molecular: do laboratório à beira do leito

### *Papel das proteases na osteoartrite*

O achado de fragmentos específicos de agrecan no líquido sinovial da OA foi a primeira indicação de que as proteases eram importantes na fisiopatologia da OA. Embora várias metaloproteinases de matriz (MMPs) tenham sido, até então, caracterizadas, os fragmentos na articulação não pareciam se assemelhar aos produzidos por MMPs conhecidos, e foi cunhado o termo *agrecanase*. Em 1999, identificou-se a primeira agrecanase, a ADAMTS5 (*disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 5*). A subsequente demonstração de que os camundongos deficientes em ADAMTS5 eram protegidos da OA induzida cirurgicamente forneceu evidências definitivas de que a OA era uma doença potencialmente alvo. Os inibidores da agrecanase foram deixados de lado, mas recentemente houve um novo interesse por essa enzima como um alvo terapêutico para a OA. Os efeitos colaterais indesejados foram parcialmente culpados, assim como o desafio de levar esses tipos de fármacos para ensaios clínicos na ausência de bons biomarcadores da doença.

### *Mecanobiologia na osteoartrite*

A descoberta de proteases como alvos na doença pareceu, a princípio, estar em conflito com a forte etiologia mecânica. No entanto, a observação de que as células da cartilagem e da sinóvia poderiam induzir proteases em resposta à lesão mecânica forneceu um mecanismo para explicar como a carga mecânica anormal poderia provocar a doença. Isso também pode explicar como a eliminação dos condrócitos da superfície também bloqueia o desenvolvimento de OA após a lesão. Em camundongos, a imobilização da articulação após a indução de OA não apenas protege as articulações da perda de cartilagem como também anula a regulação positiva dos genes catabólicos.[12] Uma série de vias intracelulares são ativadas em resposta à lesão mecânica, conduzindo tanto a respostas reparativas quanto degradativas. Os mecanismos incluem a liberação de fatores de crescimento da matriz da cartilagem em resposta à lesão tecidual e à ativação de receptores mecanossensíveis na superfície celular (e-Figura 246.1). Uma vez que a matriz da cartilagem é enfraquecida pela atividade proteolítica, mesmo uma carga não prejudicial pode então ser percebida como prejudicial pelo condrócito, iniciando um ciclo crônico de degradação da matriz induzida mecanicamente (Figura 246.1).

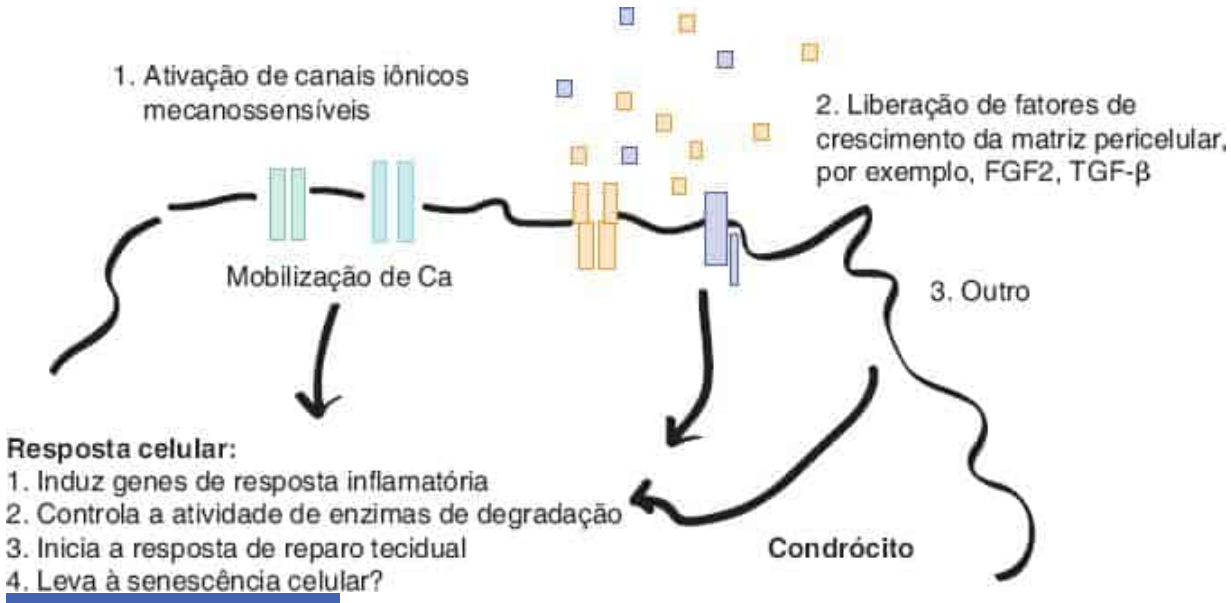


**E.FIGURA 246.1 Esquema mostrando os mecanismos de ativação e resposta celular do condrócito à lesão mecânica.** FGF2 = fator de crescimento de fibroblastos 2; TGF-β = fator de crescimento transformador-β.

## *Citocinas inflamatórias na osteoartrite*

A *inflamação* é reconhecida como uma característica principal da OA, embora ainda seja debatido se ela é uma causa ou consequência da doença. Exames de imagem sensíveis (por ultrassonografia, ressonância magnética [RM] e etarfolatida que identifica os locais com macrófagos ativados) mostram inflamação (derrames e espessamento sinovial) na maior parte (cerca de 75%) dos joelhos com OA radiográfica. A sinovite com derrame e a sinovite de Hoffa (inflamação do coxim adiposo intra-articular) detectados por RM predizem um risco três vezes maior de OA radiográfica incidental em 1 ano. Ao contrário da artrite reumatoide, a OA, como muitas outras doenças crônicas, envolve o sistema imune inato. Todos os fatores discutidos anteriormente sugerem um robusto modelo, envolvendo toda a articulação, de falha na resposta de cicatrização da ferida que integra o papel-chave da mecânica como um fator de incitação e a resposta imune inata de cicatrização de feridas e inflamação como um processo perpetuador (ver e-Figura 246.1). Uma resposta normal de cicatrização da ferida envolve uma fase inicial de autodesbridamento, seguida por uma fase de

proliferação celular e remodelação fibrótica da ferida. Uma articulação com OA ativa parece estar em um estado perpétuo de autodesbridamento, com macrófagos assumindo funções duplas de fenótipos pró e anti-inflamatórios (M1 e M2) simultaneamente. Linhagens de camundongos com menos suscetibilidade à OA após a lesão apresentam resposta inflamatória atenuada. Sabe-se que as citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), são potentes indutores da atividade proteolítica em condrócitos e são capazes de provocar a degradação do colágeno tipo II e proteoglicanos em explantes de cartilagem *in vitro*. Contudo, até o momento, há poucas evidências provenientes de estudos com camundongos *knockout* ou ensaios clínicos de que a IL-1β, IL-1α ou TNF-α impulsionem a quebra de cartilagem *in vivo*.

## *Senescência na osteoartrite*

A senescência celular é um conjunto de fenótipos celulares que frequentemente coexistem em um ambiente de estresse celular. A senescência, uma característica principal bem estabelecida do envelhecimento, é um estado biológico no qual as células perderam a capacidade de se dividir, mas permanecem metabolicamente ativas; elas produzem proteínas secretoras associadas à senescência (SASPs), que têm funções pró-inflamatórias e citotóxicas. Além da senescência replicativa (por encurtamento do telômero), o conceito de senescência celular agora foi expandido de modo a incluir a senescência prematura (por estresse celular). Os senolíticos estão sendo explorados como antiartríticos; evidências preliminares sugerem que remover as células senescentes e aliviar o controle do *checkpoint* celular (por meio da eliminação de p21) são estratégias promissoras com base na diminuição da suscetibilidade à OA pós-traumática e na capacidade de transformar uma linhagem de camundongos que não cicatriza em uma que cicatriza acerca da regeneração de feridas de orelha, respectivamente.

## *Regeneração da cartilagem articular na osteoartrite*

A incidência e a progressão da OA são decorrentes dos efeitos líquidos da ruptura e do reparo das articulações em resposta a mecanismos adversos e

eventos de micro e macrolesões. Embora por muito tempo se tenha acreditado que a cartilagem não tinha capacidade de reparo inata, observa-se regeneração da cartilagem em pacientes com OA submetidos a procedimentos nos quais o estresse mecânico anormal na articulação é corrigido ou removido temporariamente. Exemplos disso incluem a osteotomia tibial alta e a distração da articulação, um procedimento no qual a articulação com OA é mantida rígida e sob tensão por uma estrutura de metal externa fixada no osso acima e abaixo da articulação. Ambos os procedimentos demonstram crescimento da cartilagem articular na RM e melhora clínica sustentada. A lesão também pode desencadear uma resposta de reparo tecidual em razão da liberação de fatores de crescimento da matriz e recrutamento de células progenitoras intra e extra-articulares. A capacidade de reparo é afetada por genética, localização da articulação, profundidade da lesão da cartilagem, idade e inflamação (tanto positiva quanto negativamente de acordo com o fenótipo inflamatório).

Assim como os humanos, as linhagens de camundongos diferem em sua suscetibilidade à OA subsequente à lesão articular. O reparo de lesões cartilaginosas focais no camundongo mostra dependência genética e da idade. As análises de uma variedade de linhagens de camundongos que cicatrizam e que não cicatrizam selecionados mostram uma variedade de fenótipos associados à regeneração e correlação entre a capacidade de cicatrização das cartilagens da orelha e do joelho; genes que representam o reparo do DNA e as vias de sinalização Wnt estão relacionados com o fenótipo regenerativo, sugerindo a existência de mecanismos subjacentes para a regeneração que afetam significativamente a suscetibilidade à OA. A evidência direta de uma capacidade inata de reparo da cartilagem também é fornecida por análises do teor de proteínas modificadas pós-translacionalmente (indicativo de formas de proteínas “mais velhas”, com longo tempo de residência *in vivo*) da cartilagem em relação às suas formas nativas não modificadas (indicativo de formas de proteínas “mais jovens”, sintetizadas mais recentemente *in vivo*); em comparação com a cartilagem saudável, a proporção de OA é caracterizada por uma capacidade regenerativa específica do local (tornozelo > joelho > quadril) com formas de proteína mais velhas/mais jovens.[13] A importância clínica do reparo endógeno na patogênese da OA também é respaldada pelo conhecimento de

que as variantes polimórficas no GDF5, TGFβ1 (bem como outros membros da família) e FGF18 (e seu receptor FGFR3) surgiram do recente estudo de associação genômica ampla descrito anteriormente e de que a perda de mecanismos de defesa contra o estresse, como a autofagia, estão associados a um risco aumentado de OA.[14] Isso aponta para a possibilidade de que a doença seja decorrente de uma falha no reparo e na regeneração, em vez da degradação aumentada. Além disso, os mecanismos que levam ao reparo da cartilagem provavelmente envolvem a liberação induzida pela lesão de fatores de crescimento ligados à matriz que contribuem para o recrutamento e diferenciação de células progenitoras mesenquimais locais. A administração intra-articular de fator de crescimento de fibroblasto 18 (FGF18) para promover a regeneração da cartilagem na OA está em ensaio clínico e mostra sucesso inicial.

A carga mecânica tem consequências tanto mecanoadaptativas (homeostáticas) quanto patogênicas na articulação. A redução na carga levará a afinamento reversível ou atrofia da cartilagem. O aumento da carga em uma articulação saudável causará aumento no volume da cartilagem. Em contraste, micro ou macrolesões (carga mecânica que excede um limite de lesão definido) desencadeiam uma cascata de eventos impulsionados pelas células articulares (condrócitos, sinoviócitos, osteócitos) para incitar uma resposta de lesão inflamatória estéril do tecido, incluindo a produção e a ativação de enzimas degradantes da matriz. A subsequente remodelação tecidual leva ao enfraquecimento da cartilagem e à redução da complacência óssea; essa perda de proteção significa que mesmo uma carga fisiológica é percebida como prejudicial. Quando o processo catabólico supera a resposta de reparo endógeno (que difere conforme o local da articulação), o ciclo continua (e-Figura 246.1).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Curso clínico

A OA tem sido tradicionalmente identificada por duas alterações radiográficas características principais das articulações; estes são o estreitamento do espaço articular, que representa a erosão da cartilagem

decorrente do catabolismo da matriz extracelular, e a formação de osteófitos, que representa uma resposta anabólica da cartilagem (condrófito) que ossifica (Figura 246.3). Essas duas características radiográficas principais são frequentemente avaliadas usando os critérios de Kellgren e Lawrence de 1957 (ver legenda da Figura 246.3) ou geralmente alguma variação deles. No entanto, como acontece com muitas outras doenças crônicas, como a osteoporose, a OA também tem uma longa fase "silenciosa", durante a qual a cartilagem articular aneural faz a transição de um tecido articular saudável para um estado de doença envolvendo todo o órgão articular (ver Figura 246.3) e que é reconhecível como anormalidades em uma radiografia. As taxas de progressão variam de acordo com o local da articulação. Portanto, é provável que a progressão de OA subclínica para clinicamente manifesta seja influenciada por fatores mecânicos, biológicos, de desenvolvimento e genéticos. A reclassificação da doença – de uma entidade puramente radiográfica para um processo de doença que inclui estágios moleculares, pré-radiográficos e radiográficos – fornece um cenário suscetível ao desenvolvimento de estratégias de prevenção primárias (para a pré-doença), secundárias (para a doença inicial) e terciárias (para a doença tardia).

## Sintomas clínicos (doença)

Os sintomas de doença da OA são multifacetados e incluem dor nas articulações e/ou dor em repouso ou durante o uso ou movimento, perda do movimento e função normal das articulações, rigidez matinal de curta duração (< 30 minutos) e rigidez após o desuso das articulações, como ao ficar sentado (fenômeno de "gel"), e surtos de doença geralmente intermitentes, localizados. Em contraste com a artrite reumatoide, fadiga profunda, febre e fraqueza generalizada são raros na OA. A dor é uma característica complexa da doença, que tem componentes biológicos, psicológicos e sociais. Os princípios gerais de orientação em relação à dor (Capítulo 27) sugerem associação da dor ao uso com uma etiologia mecânica ou entesopática, da dor em repouso com a inflamação e da dor à noite com a hipertensão intraóssea em razão do edema ósseo e sobrecarga no contexto de perda do "acolchoamento" normal da cartilagem ou função mecânica na OA. A rigidez é explicada de maneira convincente pelo

acúmulo de fragmentos de hialuronana (HA), produzidos por espécies reativas de oxigênio em uma articulação inflamada, nas camadas profundas da sinóvia artrítica, removendo água do interior do tecido sinovial e diminuindo a complacência tecidual. O movimento articular mobiliza fragmentos de HA do tecido para a cavidade articular e sangue, com hidratação concomitante do tecido sinovial e melhora na rigidez articular. Na OA, os fragmentos de HA são mobilizados de maneira razoavelmente rápida com o movimento articular, tipicamente resultando na resolução da rigidez em 30 minutos, em contraste com uma articulação gravemente inflamada pela artrite reumatoide em que a rigidez pode perdurar por várias horas.

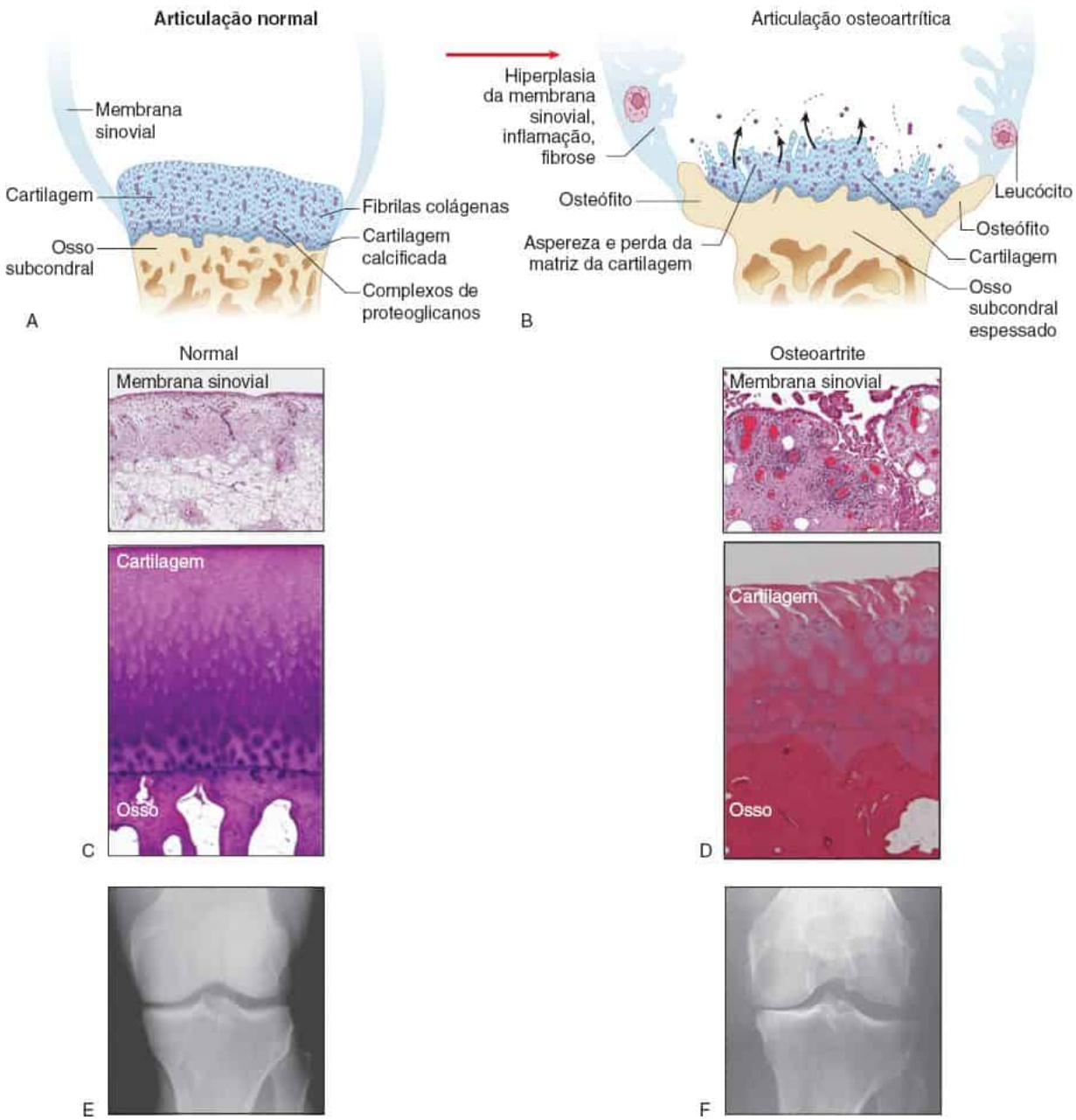


**FIGURA 246.3 Características patológicas dos tecidos articulares osteoartríticos. A.** Características de uma articulação sinovial normal no adulto. A cartilagem articular de um adulto saudável é caracterizada por superfície lisa e matriz extracelular (MEC) composta por uma rede fibrilar de colágeno tipo II e grandes complexos de proteoglicanos. A MEC é produzida e mantida pelos componentes celulares da cartilagem, os condrócitos. O osso

subcondral consiste em uma fina camada cortical e osso trabecular subjacente. A membrana sinovial reveste a cápsula articular e se conecta à interface do osso da cartilagem. No estado normal, consiste em uma camada de revestimento com uma ou duas células de espessura, com tecido conjuntivo vascularizado frouxo subjacente. **B.** Alterações típicas nos tecidos observadas na osteoartrite (OA). As atividades enzimáticas (ADAMTS4,5 e MMP-13 em particular) clivam os proteoglicanos e os componentes do colágeno da MEC, levando à perda dessas moléculas da matriz. Conforme o processo avança, a cartilagem articular se afina e fibrila e, eventualmente, observam-se fissuras até o osso subjacente. Simultaneamente, observa-se uma resposta de remodelação no osso. Ocorre espessamento da camada cortical do osso subcondral e aparece novo crescimento ósseo nas margens na forma de osteófitos. As alterações da membrana sinovial observadas em pacientes com OA incluem hiperplasia da camada de revestimento, inflamação na forma de infiltração de leucócitos e fibrose, que pode ser observada em vários graus. Fotomicrografias de tecidos articulares humanos mostrando essas características são representadas em **C** (tecidos normais) e **D** (tecidos com OA). (**C e D**, Cortesia de Edward F. DiCarlo, MD, Hospital for Special Surgery, New York, NY.) **E** e **F.** Características radiográficas da articulação osteoartrítica. Imagem inicial do paciente (**E**) *versus* 3 anos depois (**F**) mostrando características típicas da progressão da OA, incluindo o desenvolvimento de estreitamento do espaço articular medial e osteófitos (crescimento do esporão) nas margens articulares. O sistema de classificação clássico de Kellgren & Lawrence pontua as radiografias em 5 categorias (pontuações de 0 a 4) da seguinte maneira: 0 = sem osteoartrite; 1 = pequeno osteófito de significado duvidoso; 2 = osteófito(s) definido(s), possível estreitamento do

espaço articular; 3 = osteófitos múltiplos, estreitamento definido do espaço articular, alguma esclerose subcondral e possível deformidade das extremidades ósseas; 4 = grandes osteófitos, estreitamento acentuado do espaço articular, esclerose grave do osso subcondral e deformidade definitiva das extremidades ósseas.

## Sinais clínicos (doença)

No exame físico da articulação, pode-se observar uma série de características da doença, incluindo aumento ósseo secundário à formação de condrófitos e/ou osteófitos, articulação sensível à palpação, amplitude de movimento limitada, crepitação (a sensação de raspagem do articulação sentida sob a mão do examinador), desalinhamento e/ou instabilidade da articulação, atrofia do músculo adjacente a uma articulação envolvida em razão da imobilização e/ou desuso decorrente da dor, sinovite caracterizada por vários graus de calor, derrame (inchaço da articulação) e espessamento sinovial.

Ao considerar as manifestações clínicas da OA, é muito importante perceber que a piora e as exacerbações da doença são fásicas. Vários estudos demonstraram que as anormalidades moleculares (p. ex., N-telopeptídio do colágeno tipo II ou CTXII e proteína da matriz oligomérica da cartilagem) indicativas de catabolismo elevado da cartilagem predizem a piora da OA radiográfica.[15] Com base em uma síntese de 34 estudos, estima-se que o risco anual de progressão radiográfica (em pelo menos um grau Kellgren-Lawrence) é de 5,6 ± 4,9%. A OA nodal de mão fornece um exemplo interessante da natureza fásica da doença e do processo de doença da OA. As articulações da mão afetadas estão mais quentes do que o normal no início da OA radiográfica; com a maior gravidade da OA, as temperaturas da superfície articular diminuem. Esses dados apoiam o conceito de que a OA digital progride em fases com variação dinâmica de um processo inflamatório. O papel do uso nas manifestações clínicas da doença é ilustrado ao contrário; ou seja, a OA de mão assimétrica em um paciente com acidente vascular encefálico, com ausência de OA no lado afetado pela condição neurológica (ver Figura 246.2).

## Biomarcadores moleculares (doença)

A evidência mais forte da existência de um estágio de doença puramente molecular da OA é fornecida pela sequência de alterações de biomarcadores e alterações articulares patológicas observadas após uma lesão articular importante. Imediatamente após um grande traumatismo articular, como a ruptura do ligamento cruzado anterior, liberam-se grandes quantidades de constituintes da cartilagem no líquido sinovial. Em 6 semanas depois de uma lesão aguda, o perfil dos biomarcadores do líquido sinovial prediz 50% dos indivíduos que estão em uma trajetória de OA definida por perda de proteoglicanos e colágeno na RM.[16] Anormalidades anatômicas progressivas, detectáveis por RM (mapeamento T2 e T1 rho) são evidentes começando 6 meses após a lesão e piorando ao longo dos 2 anos e meio subsequentes. Em contraste, uma vez que a dor e o inchaço iniciais diminuem, e apesar da degradação contínua da cartilagem observada na RM, normalmente há um período de "lua de mel" durante o qual os indivíduos experimentam pouca doença e frequentemente retornam aos esportes.[17] No entanto, 2 anos depois da lesão articular, alguns indivíduos não mantêm mais um estado de sintomas aceitável para o paciente (PASS). A incapacidade de manter um PASS satisfatório 2 anos após a lesão é predita por um perfil de biomarcador de líquido sinovial pró-inflamatório precoce (6 semanas após a lesão) (caracterizado por concentrações mais altas de IL-1α); essas observações fornecem uma justificativa para o estudo de marcadores moleculares precoces como potenciais indicadores de estágio para o desfecho clínico após a lesão e podem identificar alvos para prevenir manifestações anatômicas (estruturais) e de doença (sintomáticos) da OA.

A observação prolongada de coortes de lesão mostra, às vezes, décadas de alterações moleculares subclínicas e pré-radiográficas antes do desenvolvimento de anormalidades anatômicas (radiográficas) da OA. É interessante observar que essas anormalidades sorológicas refletem degradação e renovação do tecido articular (fragmentos de agrecan, fragmentos de colágeno, alta renovação óssea) em oposição aos achados laboratoriais tipicamente associados a artrites autoimunes, como alta velocidade de hemossedimentação, fator reumatoide ou título de anticorpos antinucleares.

## DIAGNÓSTICO

A contagem de células no líquido sinovial da OA geralmente varia de 50 a 2.000 leucócitos/μℓ. Contagens mais altas de leucócitos no líquido sinovial se correlacionam com OA mais grave e sinovite na RM; além disso, identificam uma articulação com probabilidade de experimentar maior redução da dor no joelho após uma injeção intra-articular de esteroides.[18] Podem ocorrer contagens de leucócitos no líquido sinovial de até 65.000 a 100.000/μℓ na ausência de infecção em associação com a doença do cristal de pirofosfato de cálcio di-hidratado (pseudogota) que pode acompanhar a OA; no entanto, contagens elevadas de leucócitos no líquido sinovial na OA devem levar à investigação imediata à procura de infecção. Como os constituintes moleculares da cartilagem diferem pelo local da articulação e pela profundidade da cartilagem, o líquido sinovial e, possivelmente, as medidas de biomarcadores séricos de componentes da matriz da cartilagem específicos, liberados como resultado de processos relacionados com a OA, podem ser indicadores diagnósticos e prognósticos promissores do estágio de OA de articulações específicas.

### Exames de imagem da doença articular

Agora é possível avaliar a fisiologia das articulações. Em contraste com as medidas puramente anatômicas (um "instantâneo no tempo") fornecidas pela ultrassonografia e RM clássicas da articulação, várias modalidades de imagem funcional fornecem informações em relação à fisiologia articular; estas incluem a RM com difusão do sódio-23 e a tomografia por emissão de pósitrons (PET),[19,20] testes de RM com imagens antes e depois de carga dinâmica da articulação, PET-RM,[21] varredura de etarfolatídeo mostrando macrófagos ativados cuja presença na OA é característica de articulações sintomáticas e em progressão ativa,[22] e cintilografia óssea refletindo locais de alta renovação óssea e, especificamente, a formação de osso novo na OA, característica de articulações em progressão ativa.

### Correlação entre enfermidade aguda e doença

A relação entre as características da enfermidade aguda e da doença é altamente variável. A correlação radiográfica entre enfermidade aguda e

doença anatômica é relativamente ruim, embora o controle da variação interpaciente melhore a correlação entre a dor e o estreitamento do espaço articular; ao fazer isso, há uma relação dose-resposta entre a gravidade da OA radiográfica do joelho e a dor no joelho, que é mais forte no caso de estreitamento do espaço articular do que quanto há osteófitos.[23] A falta de correlação em outros estudos é parcialmente decorrente das etiologias heterogêneas da enfermidade aguda na OA (p. ex., componentes biológicos e psicossociais estão envolvidos na percepção da dor), a falta de sensibilidade na detecção de características da doença das radiografias e a classificação incorreta em razão da natureza intermitente dos sintomas de OA. Com a radiografia, é possível apenas visualizar indiretamente a patologia da cartilagem meniscal e articular como perda do espaço articular. Em contraste, com a RM visualiza-se diretamente a cartilagem articular e meniscal. Como os osteófitos são formados a partir de condrófitos (invisíveis nas radiografias), essa importante característica anatômica da OA é identificada pela RM antes de ser visível na radiografia. Embora o limiar de doença que está associado à enfermidade aguda seja desconhecido, há uma associação consistente e forte da dor da OA com a patologia articular, incluindo sinovite, edema de medula óssea e perda de cartilagem identificada por vários meios.[24] Isso mostra que a doença é um determinante clinicamente importante da enfermidade aguda da OA.

## TRATAMENTO

Os tratamentos conservadores básicos ou essenciais para a OA são não farmacológicos. Incluem exercícios em solo e aquáticos, treinamento de força muscular, controle de peso, dispositivos de assistência para ajudar o paciente a realizar as atividades de vida diária, modalidades térmicas e talas e imobilizadores articulares.[25] Com base na análise científica do relatório sobre atividade física e saúde de 2018 realizado pelo Secretary of Health and Human Services dos EUA (atualizado a cada década) em indivíduos com OA de membros inferiores, a atividade física proporciona alívio da dor, melhora da função física e melhora da qualidade de vida sem a preocupação de piorar a condição em exposições inferiores a

10 mil passos por dia. Os benefícios mensuráveis da atividade física parecem persistir por períodos de até 6 meses após a interrupção de determinado programa. O exercício aumenta a lipoproteína de alta densidade que ajuda a remover lipopolissacarídios e, pela pressurização dinâmica de líquidos, fornece nutrição à cartilagem, que é avascular.

As recomendações de consenso endossam condicionalmente tratamentos adicionais com base na relação risco-benefício e nas comorbidades do paciente; este grupo de tratamentos inclui analgésicos como paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides orais e tópicos (AINE),[26] opioides (como tramadol) e agentes intra-articulares, como esteroides e hialuronatos, embora o benefício desses vários tratamentos seja limitado.[A1] Por exemplo, um ensaio clínico randomizado da eficácia de medicamentos opioides *versus* não opioides (paracetamol, AINE) para a dor crônica nas costas, quadris ou joelhos em pacientes com OA descobriu que o tratamento com opioides não era superior ao tratamento com fármacos não opioides na melhora da dor relacionada com a função ao longo de 12 meses.[A2] A idade avançada também é uma contraindicação ao uso de opioides. Glucosamina, condroitina e acupuntura são terapias seguras e populares, mas nenhuma delas retardou substancialmente a degeneração articular em estudos custeados de maneira independente.[A2b]

Como a presença de comorbidades – como história de doença cardiovascular, renal e/ou úlcera gastrintestinal – limita o uso dos tratamentos para a OA existentes, como AINE orais, uma opção é utilizar inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX2). Em um ensaio clínico randomizado, o celecoxibe (um inibidor da COX2 a 200 mg/dia) conferiu um risco semelhante ou menor de eventos adversos cardiovasculares, gastrintestinais e renais em comparação com o tratamento com AINE COX1/COX2 não específicos, como ibuprofeno ou naproxeno.[A3] Em um ensaio clínico que testou a eficácia dos esteroides intra-articulares na OA, 2 anos de triancinolona intra-articular, em comparação com solução salina intra-articular para OA de joelho, resultou em perda

significativamente maior de volume da cartilagem e nenhuma diferença significativa na dor de joelho.[A4] No entanto, um estudo multinacional de 24 semanas, controlado por placebo, que analisou a injeção intra-articular de uma formulação de triancinolona acetonida de liberação prolongada com base em microesferas em comparação com solução salina placebo em pacientes com OA de joelho mostrou redução clinicamente significativa na dor na semana 12 (o ponto final primário do estudo).[A5] A injeção intra-articular de anacinra, um antagonista do receptor de IL-1 humano modificado, foi considerada bem tolerada como uma dose única de 50 mg ou 150 mg, mas não foi associada a melhorias nos sintomas de OA em comparação com o placebo.

Embora o diagnóstico e a intervenção precoces na OA melhorem a probabilidade de modificação da doença e, portanto, reduzam os custos médicos, a morbidade e a incapacidade, atualmente não há medicamentos aprovados que possam prevenir, interromper ou restringir a progressão da OA. Em um ensaio clínico randomizado, a hidroxicloroquina não foi mais eficaz do que o placebo no alívio da dor em pacientes com dor moderada a intensa nas mãos e OA radiográfica.[A6] A última opção de tratamento disponível atualmente é a cirúrgica, incluindo distração articular (terapia emergente), osteotomia e artroplastia (Capítulo 260).[27,28] Infelizmente, submeter-se a uma artroplastia não equivale a remissão ou reversão da deficiência, mas está associado à diminuição na gravidade da doença na articulação substituída; até 30% dos indivíduos continuam sentindo dor e incapacidade depois da artroplastia total da articulação, e um em cada cinco requer uma artroplastia em outra articulação em 2 anos. Em um ensaio clínico randomizado, os pacientes com OA de joelho que eram elegíveis para a artroplastia unilateral do joelho, o tratamento com artroplastia do joelho foi associado a maior quantidade de eventos adversos graves do que o tratamento não cirúrgico, e a maior parte dos pacientes designados para receber exclusivamente tratamento conservador

não foi submetido a uma artroplastia total do joelho durante o período de seguimento de 12 meses.[A7] A cirurgia também refletiu disparidades raciais, com pacientes negros sendo menos propensos a se submeter a uma artroplastia total do joelho do que pacientes brancos, apesar de pior dor e função basal no joelho nos primeiros. A eficácia da cirurgia artroscópica é limitada, com alguma melhora comumente observada em 3 meses, mas pouca melhora em 2 anos.[A8]

## Abordagens almejadas para o futuro

Como a OA estabelecida é uma doença crônica, provavelmente é necessária a administração intermitente de agentes de ação prolongada ou administração crônica de agentes de ação rápida. Em apoio adicional a este conceito, o antagonista do receptor de IL-1 intra-articular para a OA de joelho forneceu um breve (até 4 dias) alívio da dor, mas não além da sua conhecida meia-vida intra-articular curta (4 horas). A entrada de fármacos e moléculas na cavidade articular pela circulação sistêmica depende do tamanho (através das arteríolas e vênulas na sinóvia) e aumenta com a inflamação sinovial em razão do aumento da permeabilidade vascular. No entanto, a saída do fármaco e da molécula da cavidade articular é independente do tamanho e se dá de maneira rápida por meio dos vasos linfáticos sinoviais, bem como dos capilares (no caso de moléculas pequenas); taxas aumentadas de saída ocorrem na inflamação sinovial em razão do aumento do fluxo linfático. As meias-vidas intra-articulares das substâncias no interior das articulações variam de 1 a 4 horas para AINEs e esteroides solúveis a 26,3 horas para o ácido hialurônico não reticulado (peso molecular $3 \times 10^6$ Da). Esse problema de rápida eliminação dos fármacos da articulação tem sido a motivação para o desenvolvimento de estratégias para melhorar a eficácia dos fármacos intra-articulares com base no aumento do tempo de residência dos fármacos nas articulações; as estratégias atuais para prolongar os efeitos do tratamento incluem, para citar alguns exemplos, o uso de nanopartículas

(esteroides), reticulação molecular (hialuronanos), entrega baseada em células (TGF-β1) e direcionamento da expressão gênica e diferenciação condrogênica (inibição da sinalização Wnt) (e-Tabela 246.1).[29] Por exemplo, a injeção intra-articular de esprifermina, que é um fator de crescimento de fibroblasto humano recombinante, pode aumentar a espessura da cartilagem femorotibial, mas sem benefícios clínicos óbvios.[A8b]

**e-Tabela 246.1** Agentes intra-articulares já aprovados ou em ensaios clínicos em seres humanos atualmente.

| CLASSE DE FÁRMACO | EXEMPLO |
|---|---|
| Esteroides | Triancinolona acetonida em uma formulação poli(ácido láctico-coglicólico) (PLGA) à base de microesferas de liberação prolongada (FX006; e Zilretta® aprovado pela FDA) tem um tempo de permanência intra-articular prolongado (média, 18,9 dias, com concentrações variáveis, mas quantificáveis, mensuráveis por 16 semanas pós-injeção) *versus* a suspensão cristalina padrão (média, 2,5 dias, com concentrações quantificáveis mensuráveis até 6 semanas) |
| Viscossuplementos | Vários agentes aprovados pela FDA com meia-vida de 13 h a 9 dias; formulações de hialuronano reticulado têm tempos de permanência intra-articular mais elevados, mas têm probabilidade |

| | |
|---|---|
| | duas vezes maior de causar reações adversas locais e surtos pós-injeção em comparação com o hialuronano de peso molecular intermediário ou baixo |
| Fatores de crescimento | A terapia genética mediada por células com fator de crescimento de transformação-β1 (TGF-β1) atualmente em testes em humanos consiste em condrócitos geneticamente modificados viralmente transduzidos com TGF-β1 (GECTGF-β1, atualmente em testes) administrados em mistura de 3:1 de condrócitos humanos alogênicos normais e condrócitos humanos transduzidos com o gene TGF-β1 humano que são irradiados antes da administração para se tornarem incapazes de replicação; a injeção está associada a inflamação articular, artralgia e derrame em até 28% dos pacientes |
| Inibidor de sinalização Wnt | O inibidor do Wnt SM04690 (atualmente em testes em humanos) faz com que as células-tronco mesenquimais humanas se diferenciem em condrócitos e reduz a expressão do gene da metaloproteinase *in vitro*; mostra resultados promissores em um modelo de lesão de osteoartrite em roedores |
| | |

| | |
|---|---|
| FGF18 | O fator de crescimento anabólico injetado na articulação do joelho mostra aumento da espessura da cartilagem e redução da perda de cartilagem por ressonância magnética em um estudo de fase III |

FDA = Food and Drug Administration.

Provavelmente será necessária a identificação de pacientes com um fenótipo inflamatório para determinar adequadamente a viabilidade de terapias anticitocinas para a OA. A experiência recente com uma imunoglobulina de domínio duplo variável anti-IL-1α/β (ABT-981), administrada sistemicamente a humanos, mostrou que o subgrupo de pacientes com grande carga de osteófitos teve menor taxa de resposta ao placebo e maior proporção de resposta ao tratamento em relação ao placebo. Isso sugere que a identificação do subgrupo correto de indivíduos para receber uma classe específica de agentes possa melhorar o desfecho geral. Uma estratégia de inibição de citocinas "ajustável" ou sob demanda também está em desenvolvimento; esta estratégia depende de promotores inflamatórios conduzidos por citocinas para ativar inibidores apropriados para o estímulo inflamatório específico, produzindo, assim, uma resposta anti-inflamatória dinâmica modulada pelas condições variáveis do meio inflamatório. Ainda não se decidiu em relação às citocinas da família da IL-6; os resultados de estudos pré-clínicos *in vivo* da IL-6 em camundongos *knockout* são conflitantes. Um ensaio clínico atual está avaliando os efeitos de um antagonista do receptor de IL-6 (tocilizumabe) em pacientes com OA refratária da mão. Outras abordagens terapêuticas sob investigação incluem a neutralização do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos.

*Senescência celular e autofagia* é um estado de interrupção da proliferação em resposta ao estresse celular. É caracterizada por alterações na morfologia celular e secreção de SASPs, como IL-6, IL-8 e fator de crescimento endotelial vascular. Embora os condrócitos não sejam células altamente proliferativas, é provável que a senescência contribua para a redução relacionada com a idade no reparo tecidual e possa ser

parcialmente responsável pela condução do catabolismo dos tecidos. Estratégias que visam e removem células senescentes, chamadas senolíticas, têm se mostrado promissoras em modelos murinos de OA.[30] O aumento da senescência com a idade frequentemente é associado à redução na autofagia – o processo pelo qual organelas celulares disfuncionais são destruídas. Promover a autofagia para manter a célula saudável também pode ser passível de direcionamento terapêutico.

### *Neutralização do fator de crescimento do nervo (NGF)*

As causas da dor na OA permanecem surpreendentemente difíceis de elucidar. Descreveram-se correlatos de dor para a maior parte das patologias na articulação com OA, incluindo sinovite, edema ósseo e perda de cartilagem. O alvo molecular mais convincente até o momento é o *fator de crescimento do nervo* (NGF), um fator neurotrófico que sensibiliza as fibras de dor. Os estudos em humanos e em murinos *in vivo* demonstram o poder analgésico da *neutralização do NGF*. O NGF é regulado por processos inflamatórios, tanto pelo TGF-β quanto por lesão mecânica direta da cartilagem, podendo ser expresso por diversos tecidos da articulação. Essa classe de inibidores está associada à OA rapidamente progressiva em 1 a 2% dos pacientes tratados. Por exemplo, o tanezumabe pode reduzir a dor e melhorar a função, mas à custa de um risco aumentado de osteoartrite rapidamente progressiva e da necessidade de artroplastia da articulação.[A8c] Esses eventos adversos estão relacionados com a dose e associados à administração concomitante de AINEs, sugerindo que esses eventos adversos possam representar um fenômeno da articulação de Charcot (artropatia neuropática).

## PREVENÇÃO

Nenhum medicamento foi capaz de prevenir o desenvolvimento da OA ou alterar sua progressão. No entanto, a perda de peso reduz o risco de desenvolver OA radiográfica ou sintomas de OA, e muitas vezes pode reduzir a dor em pacientes que já têm OA.[A8d] O exercício pode promover a perda de peso e, às vezes, reduz a dor. O condicionamento adequado é

fundamental, e está comprovado que reduz as lesões nos joelhos entre jogadoras de futebol.[A8e]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320:2564-2579.

A2. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:872-882.

A2b. Roman-Blas JA, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O, et al. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: a six-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69: 77-85.

A3. Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, et al. Differences in safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with osteoarthritis and patients with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:537-546.

A4. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1967-1975.

A5. Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, et al. Effects of a single intra-articular injection of a microsphere formulation of triamcinolone acetonide on knee osteoarthritis pain: a double-blinded, randomized, placebo-controlled, multinational study. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100: 666-677.

A6. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand

osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168:385-395.

A7. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al. A randomized, controlled trial of total knee replacement. *N Engl J Med*. 2015;373:1597-1606.

A8. Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Buchbinder R, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2017;7:1-12.

A8b. Hochberg MC, Guermazi A, Guehring H, et al. Effect of intra-articular sprifermin vs placebo on femorotibial joint cartilage thickness in patients with osteoarthritis: the FORWARD randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1360-1370.

A8c. Schnitzer TJ, Easton R, Pang S, et al. Effect of tanezumab on joint pain, physical function, and patient global assessment of osteoarthritis among patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:37-48.

A8d. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1263-1273.

A8e. Steffen K, Emery CA, Romiti M, et al. High adherence to a neuromuscular injury prevention programme (FIFA 11+) improves functional balance and reduces injury risk in Canadian youth female football players: a cluster randomised trial. *Br J Sports Med*. 2013;47:794-802.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roman-Blas JA, Bizzi E, Largo R, et al. An update on the up and coming therapies to treat osteoarthritis, a multifaceted disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1745-1756.
2. Lindner C, Thiagarajah S, Wilkinson JM, et al. Investigation of association between hip osteoarthritis susceptibility loci and

radiographic proximal femur shape. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2076-2084.

3. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:1233-1241.
4. Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, et al. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:574-580.
5. Jafarzadeh SR, Felson DT. Updated estimates suggest a much higher prevalence of arthritis in United States adults than previous ones. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:185-192.
6. Bricca A, Juhl CB, Grodzinsky AJ, et al. Impact of a daily exercise dose on knee joint cartilage—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in healthy animals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:1223-1237.
7. Cibrian Uhalte E, Wilkinson JM, Southam L, et al. Pathways to understanding the genomic aetiology of osteoarthritis. *Hum Mol Genet*. 2017;26:R193-R201.
8. Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat Genet*. 2019;51: 230-236.
9. Loughlin J. Genetic contribution to osteoarthritis development: current state of evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:284-288.
10. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, et al. Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1194-1203.

11. Azamar-Llamas D, Hernandez-Molina G, Ramos-Avalos B, et al. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1-26.
12. McCulloch K, Litherland GJ, Rai TS. Cellular senescence in osteoarthritis pathology. *Aging Cell*. 2017;16:210-218.
13. Hsueh M-F, Onnerfjord P, Bolognesi M, et al. Differential cartilage turnover along the human lower limb revealed by protein deamidation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(suppl 1):S32-S32.
14. Watt FE, Paterson E, Freidin A, et al. Acute molecular changes in synovial fluid following human knee injury: association with early clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68: 2129-2140.
15. Kraus VB, Collins JE, Hargrove D, et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76: 186-195.
16. Amano K, Huebner JL, Stabler TV, et al. Synovial fluid profile at the time of anterior cruciate ligament reconstruction and its association with cartilage matrix composition 3 years after surgery. *Am J Sports Med*. 2018;46:890-899.
17. Lattermann C, Conley CE, Johnson DL, et al. Select biomarkers on the day of anterior cruciate ligament reconstruction predict poor patient-reported outcomes at 2-year follow-up: a pilot study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-9.
18. McCabe PS, Parkes MJ, Maricar N, et al. Brief report: synovial fluid white blood cell count in knee osteoarthritis: association with structural findings and treatment response. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:103-107.
19. Roemer FW, Kwoh CK, Hayashi D, et al. The role of radiography and MRI for eligibility assessment in DMOAD

trials of knee OA. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:372-380.
20. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging of osteoarthritis: recent research developments and future perspective. *Br J Radiol*. 2019;14:17-29.
21. Kogan F, Fan AP, Monu U, et al. Quantitative imaging of bone-cartilage interactions in ACL-injured patients with PET-MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26:790-796.
22. Kraus VB, McDaniel G, Huebner JL, et al. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:1613-1621.
23. Wang X, Oo WM, Linklater JM. What is the role of imaging in the clinical diagnosis of osteoarthritis and disease management? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:iv51-iv60.
24. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:1-4.
25. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393:1745-1759.
26. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:16-24.
27. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392:1672-1682.
28. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392:1662-1671.
29. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:77-90.
30. Jeon OH, Kim C, Laberge RM, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic

osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med*. 2017;23:775-781.

# 247

# BURSITE, TENDINITE E OUTROS DISTÚRBIOS PERIARTICULARES E MEDICINA ESPORTIVA

JOSEPH J. BIUNDO

## DEFINIÇÃO

Existe uma série de síndromes musculoesqueléticas dolorosas, por vezes incapacitantes, que não são de origem articular, mas de tendões e bursas (bolsas na Terminologia Anatômica Oficial). Essas condições são chamadas por vários nomes, além de *tendinite* e *bursite*, incluindo os termos *reumatismo não articular, doenças dos tecidos moles, síndromes dolorosas reumáticas regionais, síndromes de uso excessivo* e *síndromes de uso repetitivo* (Tabelas 247.1 e 247.2). Essas entidades quase sempre são ignoradas, diagnosticadas de modo errôneo como artrite ou atribuídas ao processo de envelhecimento; o reconhecimento da existência dessas condições e o conhecimento da anatomia musculoesquelética básica (Figuras 247.1 e 247.2) são os requisitos fundamentais para o diagnóstico.[1] Esse conhecimento é associado a técnicas de diagnóstico físico breves, mas específicas. O diagnóstico preciso e o tratamento bem-sucedido dessas condições são gratificantes para o médico, porque muitos indivíduos podem obter o alívio das síndromes dolorosas crônicas.

| Tabela 247.1 | Condições musculoesqueléticas por etiologia. | |
|---|---|---|
| **TENDINITE** | **RUPTURA TENDÍNEA** | **BURSITE** |

| | | |
|---|---|---|
| Manguito rotador | Manguito rotador | Subacromial |
| Bicipital | Bicipital | Olecraniana |
| Flexores | Quadríceps femoral | Trocantérica |
| De Quervain | Patelar | Isquiática |
| Patelar | Tibial posterior | Iliopectínea |
| Tibial posterior | Calcânea | Anserina |
| Calcânea | | Pré-patelar |
| Epicondilite | | Calcânea |

| **Tabela 247.2** | **Condições de tendinite e bursite por região.** |
|---|---|
| **OMBRO** | |
| Tendinite do manguito rotador<br>Laceração do manguito rotador<br>Tendinite bicipital<br>Bursite subacromial<br>Capsulite adesiva | |
| **COTOVELO** | |
| Bursite do olécrano<br>Epicondilite medial<br>Epicondilite lateral | |
| **PUNHO E MÃO** | |
| Tenossinovite de De Quervain<br>Tenossinovite dos flexores | |

| |
|---|
| Cisto sinovial |
| **QUADRIL** |
| Bursite trocantérica<br>Bursite iliopectínea<br>Bursite isquiática<br>Coccidinia |
| **JOELHO** |
| Bursite pré-patelar<br>Bursite anserina<br>Cisto poplíteo (cisto de Baker)<br>Tendinite patelar<br>Laceração do tendão patelar/quadríceps femoral |
| **TORNOZELO E PÉ** |
| Tendinite calcânea<br>Laceração do tendão calcâneo<br>Tendinite do tibial posterior<br>Laceração do tendão do tibial posterior<br>Bursite calcânea<br>Fascite plantar |

Utilizam-se vários termos para se referir às lesões tendíneas, que podem ser confusos. O principal usado é *tendinite*, mas *tendinose* tem sido proposto como a terminologia correta, porque há alterações degenerativas no tendão, mas muito poucas células inflamatórias. Além disso, ocorrem degeneração gordurosa mucoide e características hialinas nessas síndromes tendíneas. Essas condições tendíneas são descritas por alguns como *tendinopatia*, porque o uso desse termo evita a necessidade de decidir se a inflamação é um elemento em questão. Além disso, os tendões podem se

*romper* ou *lacerar*, parcial ou completamente. O termo *insuficiência tendínea* é usado quando o tendão está estirado ou rompido, parcial ou completamente. Os termos *tenossinovite* e *peritendinite* referem-se a uma resposta inflamatória da bainha sinovial tendínea ou da região peritendínea, respectivamente. A tendinite pode ocorrer quando o tendão sofre repetidamente mais carga do que pode suportar, o que pode resultar de cargas excessivamente altas em tendões normais ou de cargas normais em tendões degenerados. Além da carga e da repetitividade, as alterações tendíneas decorrentes da imobilidade e do envelhecimento podem influenciar, assim como o uso de certos medicamentos, como fluoroquinolonas e corticosteroides.[2]

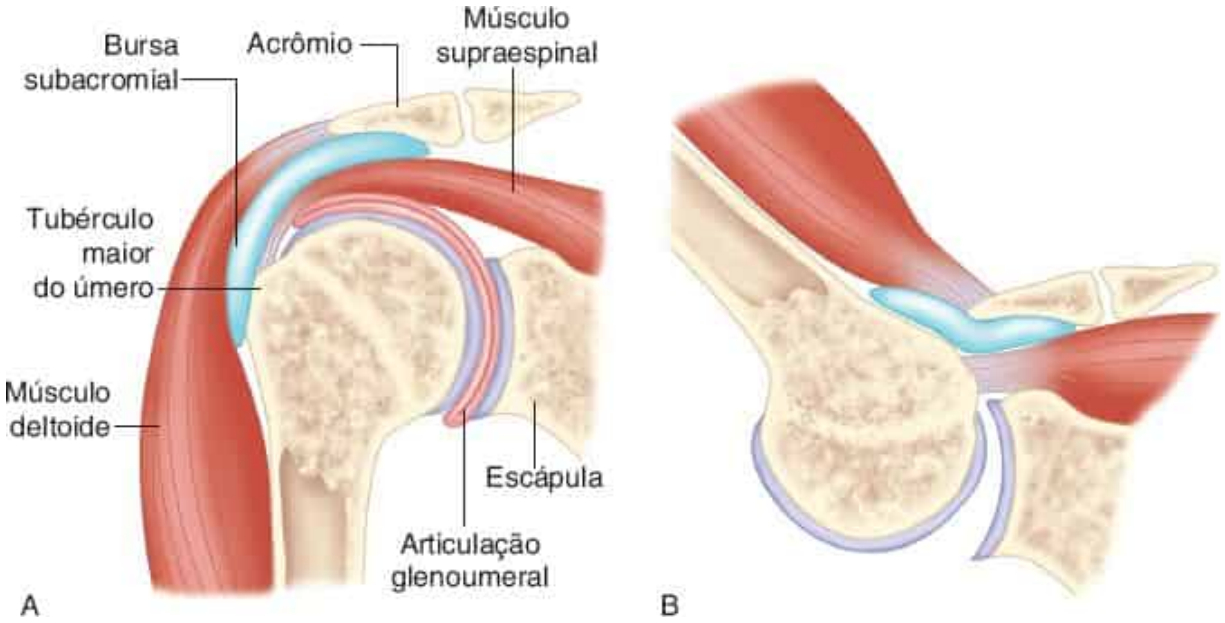


**FIGURA 247.1 Relação da bursa subacromial (mostrada em *azul*) com o músculo supraespinal e o acrômio. A.** Na posição de adução do úmero, para mostrar esta bursa mais claramente, ela está em *azul*. A membrana sinovial da articulação glenoumeral não é mostrada. **B.** Na posição de abdução do úmero, o acrômio colide com a bursa subacromial e a inserção do tendão do supraespinal. (De Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints,* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:65.

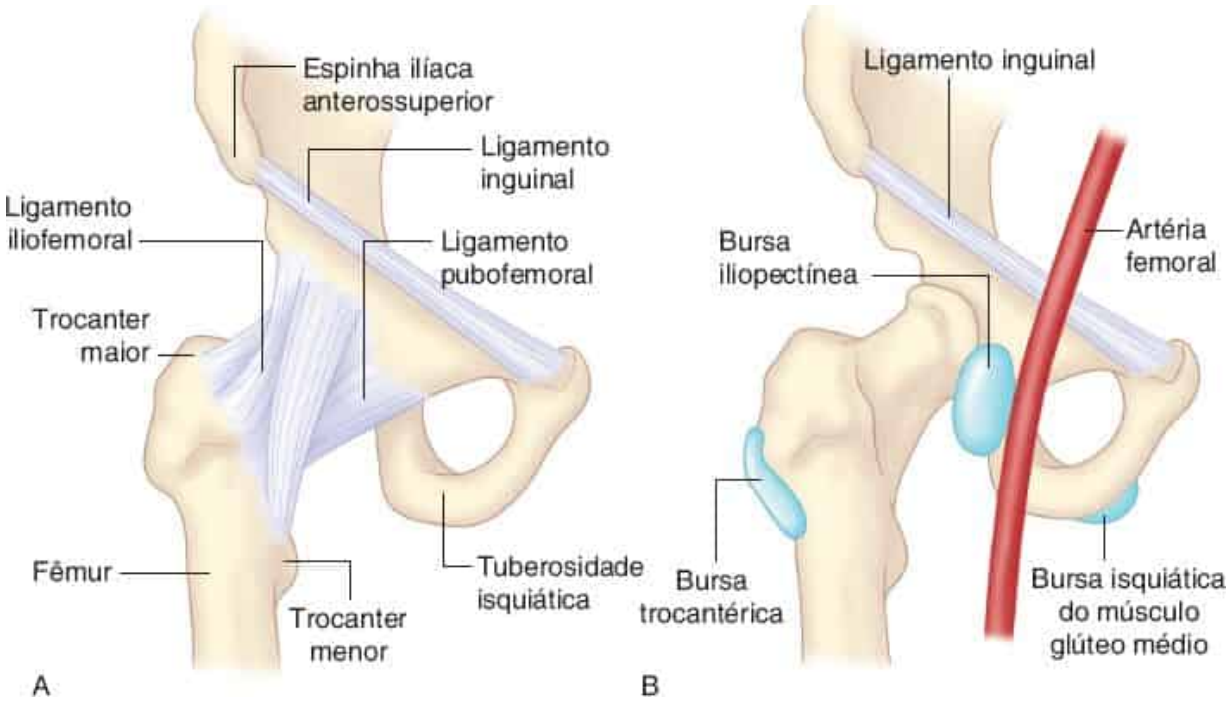


**FIGURA 247.2 Anatomia musculoesquelética do quadril. A.** Aspecto anterior da articulação do quadril e das estruturas ósseas. **B.** Relação das bursas iliopectínea, trocantérica e isquiática do músculo glúteo médio isoladas (mostradas em *azul*) e a articulação do quadril e estruturas adjacentes. (De Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints,* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:183.)

As bursas ou bolsas sinoviais são sacos fechados revestidos por membrana sinovial e servem como acolchoamento. Elas estão localizadas entre um tendão e um osso, um tendão e um tendão ou um osso e a pele, possibilitando o deslizamento suave entre essas estruturas. Uma bursa, que normalmente tem uma pequena quantidade de líquido bursal, pode inflamar, em razão de traumatismo ou uso excessivo, ou infeccionar, produzindo bursite. Quando isso ocorre, pode haver inchaço e dor na região da bursa.

## EPIDEMIOLOGIA

É alta a incidência das síndromes não articulares de bursite e tendinite. Elas são mais comuns do que a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso

sistêmico (LES). Por exemplo, a incidência de dor no ombro, em grande parte decorrente da tendinite ou da laceração do manguito rotador, foi de aproximadamente 20% em uma população com mais de 70 anos.

## DIAGNÓSTICO

É necessária uma anamnese precisa para identificar as condições presentes, uma vez que mais de uma síndrome pode ocorrer concomitantemente. O conhecimento prático da anatomia regional e uma abordagem que use um diagnóstico diferencial regional ajudarão na determinação de um diagnóstico específico. Deve-se realizar um exame neuromusculoesquelético completo, enfatizando a palpação cuidadosa, a amplitude de movimento (ADM) passiva e a ADM ativa isolada ou, às vezes, resistida. Devem-se considerar causas sistêmicas e infecciosas. A ultrassonografia diagnóstica está se tornando cada vez mais útil na confirmação de um diagnóstico musculoesquelético.[3] A ressonância magnética por vezes também é útil para confirmar um diagnóstico.

## TRATAMENTO

O tratamento das tendinites e bursites inclui o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), repouso relativo do local lesionado, exercícios de alongamento e fortalecimento, massagem de fricção, uso de modalidades terapêuticas (calor, gelo e ultrassom terapêutico), imobilização, injeções de corticosteroides[A1] e cirurgia. Deve-se realizar o manejo abrangente dessas síndromes regionais, em vez de utilizar apenas medicamentos orais. Devem-se avaliar aspectos causais e aconselhar a modificação da atividade conforme necessário. Os objetivos do exercício terapêutico são aumentar a flexibilidade, por meio do alongamento, e a força muscular, mediante exercícios resistidos, e melhorar a resistência muscular por meio de algum regime repetitivo. Deve-se ter cuidado ao aplicar injeções de corticosteroides: não no tendão propriamente dito, mas sim na bainha peritendínea. A solução injetada deve ser

colocada abaixo do tecido subcutâneo, para evitar a atrofia da pele e da gordura subcutânea, e as injeções não devem ser administradas com muita frequência, para evitar a possibilidade de enfraquecimento e ruptura do tendão. Pode-se melhorar a precisão das injeções com o uso concomitante de ultrassonografia diagnóstica para auxiliar na determinação da localização correta da agulha. Além disso, podem-se usar injeções guiadas por fluoroscopia para aumentar a precisão.

## LESÕES NA MEDICINA ESPORTIVA

Existe uma sobreposição entre as condições de tendinite e bursite que comumente ocorrem associadas e aquelas atribuídas a lesões esportivas (Tabela 247.3). Por exemplo, a epicondilite lateral, quase sempre chamada de *cotovelo de tenista*, ocorre mais comumente em razão de causas não relacionadas com esportes. Em contraste, a síndrome do trato iliotibial costuma estar associada à prática esportiva. Outras entidades que ocorrem com mais frequência em associação aos esportes incluem lesões ligamentares do joelho, tendinite patelar, entorse de tornozelo, *turf toe* (lesão do aspecto plantar do complexo ligamentar da primeira articulação metatarsofalângica [MTF]) e separações acromioclaviculares. Em ambas as categorias, é importante conhecer a anatomia e a biomecânica da condição para melhor diagnosticar e tratar o problema. Lesões relacionadas com o esporte se beneficiam do tratamento clássico RICE, que consiste em *r*epouso, gelo (do inglês, i*ce*), *c*ompressão e *e*levação. Frequentemente são usados anti-inflamatórios e analgésicos. No entanto, há menos uso de injeções de corticosteroide em lesões desportivas do que em casos rotineiros de tendinite e bursite.

## DISTÚRBIOS DA REGIÃO DO OMBRO

A dor no ombro é uma das queixas musculoesqueléticas mais comuns em indivíduos com mais de 40 anos. Em indivíduos mais jovens, lesões desportivas são uma fonte frequente dessa dor.[4]

A tendinite do manguito rotador, ou síndrome do impacto, é a causa mais comum de dor no ombro.[5] A tendinite (e não a bursite) é a causa primária da dor, mas em alguns casos há envolvimento secundário da bursa subacromial. A condição pode ser aguda ou crônica e pode ou não estar associada a depósitos calcários no tendão. O principal achado é a dor no manguito rotador à abdução ativa, especialmente entre 60 e 120°, e às vezes ao abaixar o braço. Em casos mais graves, a dor pode começar no início da abdução e continuar ao longo da ADM. Normalmente, a tendinite crônica do manguito rotador se manifesta como dor no ombro, em geral sobre a parte acromial do músculo deltoide; ocorre com vários movimentos, especialmente com a abdução e a rotação medial. Outros sintomas incluem dificuldade para se vestir e dor noturna em razão da dificuldade de posicionar os ombros. Os achados físicos incluem dor e perda da abdução e rotação medial ativa, menos dor ao movimento passivo do que no ativo, área sensível no local de inserção do supraespinal e sinal de impacto positivo (Figura 247.3), o sinal de Neer, no qual há dor diante da elevação forçada do membro avaliado. As causas da tendinite do manguito rotador são multifatoriais, mas o uso excessivo relativo está comumente implicado, especialmente em atividades com o braço acima da cabeça que causem impacto no manguito rotador. O tratamento consiste em repouso e modalidades terapêuticas, como compressas quentes, ultrassom terapêutico ou crioterapia, com exercícios de ADM específicos assim que tolerados.[6] Os AINEs costumam ser benéficos, mas o tratamento mais frequente é a injeção de um corticosteroide de depósito[A2] na bursa subacromial, cujo assoalho é contíguo com o manguito rotador. O ácido dissódico etilenodiaminotetracético (EDTA), administrado por fonoforese e mesoterapia em pacientes com tendinite calcária do ombro, mostrou ser eficaz na redução da dor, melhora na função do ombro e desaparecimento de calcificações. A terapia extracorpórea por ondas de choque também pode ser benéfica para a tendinite calcificada crônica.[A3,A4]

| Tabela 247.3 | Condições adicionais relacionadas com esportes. |
|---|---|
| **OMBRO** | |

Separação acromioclavicular

Laceração do lábio glenoidal (lesão SLAP)

Instabilidade glenoumeral com luxação

**COTOVELO**

Tendinopatia do tríceps braquial

Cotovelo da liga infantil (apofisite)

Tendinite distal do bíceps braquial

**PUNHO E MÃO**

Polegar do guarda-caça (polegar do esquiador)

Dedo em martelo (dedo do jogador de beisebol)

Tendinite do extensor ulnar do carpo

Ruptura do tendão do flexor profundo dos dedos

Lesão da fibrocartilagem triangular

**QUADRIL**

Estiramentos dos adutores (estiramento na virilha)

Ponteiro do quadril (*hip pointer*)

Estiramento dos isquiotibiais (músculos posteriores de coxa)

**JOELHO**

Laceração do ligamento cruzado anterior

Laceração do ligamento cruzado posterior

Ruptura/entorse do ligamento colateral medial

Ruptura/entorse do ligamento colateral lateral

Tendinite poplítea

Lacerações dos meniscos medial e lateral

Tendinite patelar

Síndrome do trato iliotibial

**TORNOZELO E PÉ**

Entorse de tornozelo

*Turf toe*

Fratura por estresse

Na laceração do manguito rotador, em geral identifica-se prontamente ruptura aguda após traumatismo, que pode ser sobreposto a um manguito já degenerado e, possivelmente, até parcialmente lacerado. Em casos de traumatismo que resulte em ruptura do manguito rotador, deve-se considerar também a fratura da cabeça do úmero e a luxação da articulação. No entanto, a maior parte dos pacientes com laceração não se lembra de nenhum traumatismo. Nesses casos, a degeneração do manguito rotador ocorre gradualmente, resultando em uma ruptura completa. As rupturas do manguito rotador são classificadas como pequenas (≤ 1 cm), médias (1 a 3 cm), grandes (3 a 5 cm) ou maciças (> 5 cm). Dor no ombro, fraqueza na abdução e perda de movimento ocorrem em vários graus, variando de dor intensa e fraqueza leve a nenhuma dor e fraqueza acentuada. Em pacientes com rupturas grandes ou maciças, pode haver um sinal de braço caído positivo, com incapacidade de manter ativamente o ombro a 90° de abdução passiva. Pequenas rupturas completas e incompletas do manguito rotador são tratadas de maneira conservadora com repouso, fisioterapia e AINEs. Embora seu papel ainda não tenha sido estabelecido por estudos detalhados, a injeção subacromial de um corticosteroide pode aliviar a dor. O reparo cirúrgico pode ser indicado para pacientes mais jovens.

A tendinite bicipital se manifesta com dor, mais frequentemente na região anterior do ombro e, ocasionalmente, de maneira mais difusa. A dor pode ser aguda, mas geralmente é crônica e está relacionada com o impacto do tendão do bíceps braquial no acrômio. Há tenossinovite da cabeça longa do bíceps, e o tendão pode estar desgastado e fibrótico. A palpação sobre o sulco bicipital revela área sensível localizada. Deve-se comparar a resposta do paciente com aquela à palpação do lado oposto (*i. e.*, tendão não sensível). Em alguns casos, a dor pode ser reproduzida sobre o tendão bicipital pela supinação do antebraço contra resistência (sinal de Yergason),

flexão do ombro contra resistência (teste de velocidade) ou extensão do ombro. O tratamento da tendinite bicipital consiste em repouso, compressas quentes, ultrassom terapêutico e, à medida que a dor diminui, exercícios passivos e, em seguida, ativos de ADM. Os AINEs podem ser úteis e, ocasionalmente, a injeção cuidadosa de uma pequena quantidade de corticosteroide na bainha tendínea pode ser benéfica. A ruptura do tendão do bíceps braquial pode ocorrer na borda superior do sulco bicipital, produzindo um alargamento bulboso característico da metade lateral do ventre muscular.

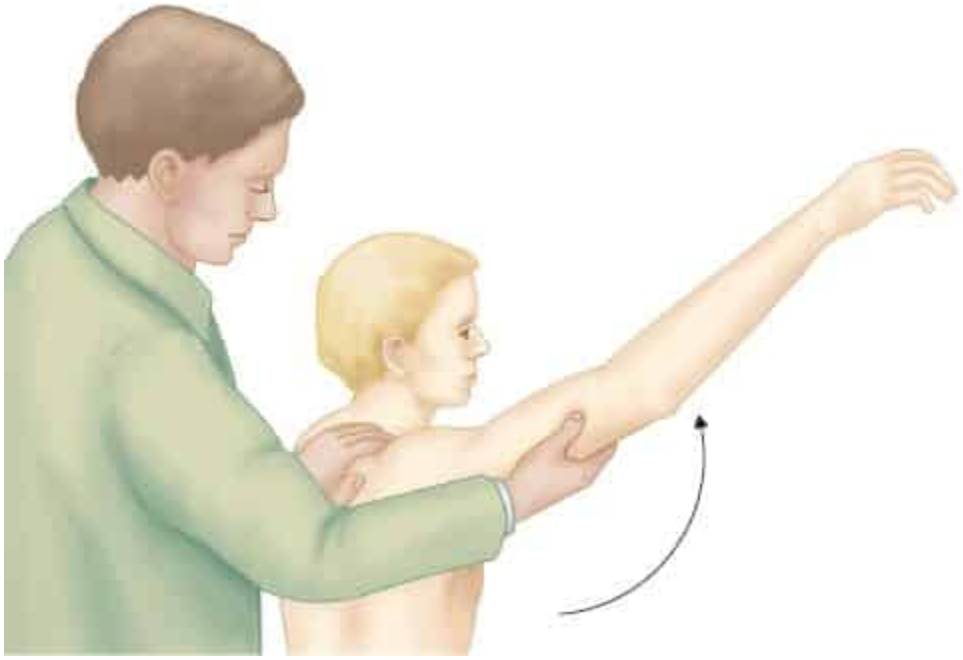

**FIGURA 247.3 O sinal de impacto é obtido pela elevação anterior forçada do braço.** A dor ocorre quando a tuberosidade maior do úmero colide com o acrômio. A mão do examinador impede a rotação escapular. Essa manobra pode ser positiva em outras doenças periarticulares. (De Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop.* 1983;173:70-77.)

A capsulite adesiva (ombro congelado) está associada a dor e área sensível generalizadas e perda grave do movimento ativo e passivo em todos os planos. É rara antes dos 40 anos, mas pode ocorrer secundariamente a qualquer tipo de problema no ombro. No entanto, nem

todo ombro rígido e dolorido é necessariamente uma capsulite adesiva. Artrites inflamatórias e diabetes podem causar essa condição. Fatores adicionais, como imobilidade, baixo limiar de dor, depressão e negligência ou tratamento inicial impróprio, também favorecem o desenvolvimento de ombro congelado. Muitos casos, entretanto, são idiopáticos. A cápsula articular adere ao colo anatômico e a prega axilar se liga a si mesma, causando restrição do movimento. A cápsula torna-se espessa e contraída. A artrografia pode ajudar a confirmar esse diagnóstico, ao mostrar diminuição no volume da cápsula articular do ombro. Esteroides orais melhoram a dor e a amplitude de movimento a curto prazo, mas um ombro congelado provavelmente é mais bem tratado com um programa abrangente envolvendo AINEs e injeções de corticosteroide na articulação glenoumeral e na bursa subacromial. A fisioterapia consiste em compressas de gelo, ultrassom terapêutico, estimulação elétrica nervosa transcutânea e exercícios leves de ADM, começando com exercícios pendulares e escalada na parede com os dedos e progredindo para exercícios de ADM ativa e fortalecimento. Um ombro congelado pode perdurar por 9 a 12 meses. Na duração prolongada, pode-se considerar a manipulação do ombro sob anestesia.

## DISTÚRBIOS DA REGIÃO DO COTOVELO

A bursite do olécrano ocorre com frequência e envolve a bursa subcutânea do olécrano, seja secundária a traumatismo, seja como uma condição idiopática. A bursa caracteristicamente encontra-se inchada e sensível à pressão, mas a dor pode ser mínima e geralmente não há perda de movimento. A aspiração pode produzir um líquido claro ou tingido de sangue, com baixa viscosidade ou um líquido grosseiramente hemorrágico. A bursite inflamatória de olécrano pode ser causada por gota, AR ou doença de depósito de pirofosfato de cálcio, além das causas infecciosas. A aspiração isolada e a proteção contra traumatismos são, de modo geral, suficientes para resolver a condição. Pode-se injetar uma pequena dose de corticosteroide na bursa, quando excluída infecção. Na bursite séptica do olécrano, o eritema localizado é a principal pista. Costuma-se encontrar também calor, dor e cultura positiva.

A epicondilite lateral, ou cotovelo de tenista, é uma condição comum em indivíduos que usam demais os braços.[7,8] Uma região sensível localizada diretamente acima ou ligeiramente anterior ao epicôndilo lateral é a principal característica desse transtorno. A dor pode ocorrer durante apertos de mão, ao levantar uma valise ou em outras atividades semelhantes. Provavelmente menos de 10% dos pacientes efetivamente adquirem uma epicondilite lateral ao jogar tênis. Trabalho e atividades recreativas, incluindo jardinagem e atletismo, são as causas usuais. Patologicamente, a condição consiste em degeneração do tendão extensor comum, sobretudo do tendão do extensor radial curto do carpo. O tratamento visa alterar as atividades e prevenir o uso excessivo da musculatura do antebraço. Bolsas de gelo, calor e AINEs têm alguns benefícios. Pode-se usar também uma cinta de antebraço. Uma injeção local de corticosteroide com uma agulha de calibre 25 sobre o epicôndilo lateral costuma produzir alívio inicial satisfatório. O fortalecimento isométrico é importante como parte inicial de um programa de reabilitação.

A epicondilite medial, ou cotovelo de golfista, que envolve principalmente o flexor radial do carpo, é menos comum e menos incapacitante do que a epicondilite lateral. Há dor local e uma área sensível sobre o epicôndilo medial; a resistência à flexão do punho exacerba a dor.

## DISTÚRBIOS DO PUNHO E DA MÃO

Um cisto sinovial é uma coleção cística que surge de uma articulação ou bainha tendínea e ocorre mais comumente no dorso do punho. É revestido por sinóvia e contém um líquido espesso e gelatinoso. Os cistos sinoviais do punho parecem se desenvolver de forma secundária a traumatismos ou extensões repetitivas do punho. Normalmente, o único sintoma é o inchaço, mas os maiores ocasionalmente produzem desconforto à extensão do punho.

A tenossinovite de De Quervain pode resultar de atividades repetitivas que envolvem a realização de movimentos de pinça com o polegar, ao mesmo tempo que se move o punho. Os sintomas são dor, região sensível e, ocasionalmente, inchaço sobre o processo estiloide do rádio. Os achados patológicos incluem inflamação e estreitamento da bainha tendínea ao redor

do abdutor longo do polegar e do extensor curto do polegar. Em geral, encontra-se um resultado positivo no teste de Finkelstein; a dor aumenta quando o polegar é curvado sobre a palma da mão e os dedos são flexionados sobre o polegar enquanto o examinador desvia passivamente o punho em direção ao lado ulnar. No entanto, esse teste também pode ser positivo em pacientes com osteoartrite (OA) da primeira articulação carpometacarpal e deve ser diferenciado dessa condição comum. O tratamento envolve imobilização, injeção local de corticosteroide (Figura 247.4) e AINEs, conforme indicado. Em raros casos, é necessária a remoção cirúrgica da bainha sinovial inflamada.

A tenossinovite dos flexores palmares consiste na inflamação das bainhas dos tendões dos flexores superficiais e profundos dos dedos, no aspecto palmar. Embora extremamente comum, muitas vezes não é reconhecida. A dor na palma da mão é sentida à flexão dos dedos, mas em alguns casos a dor irradia para as articulações interfalângica proximal (IFP) e metacarpofalângica (MCF) no aspecto dorsal, enganando o examinador. O diagnóstico é feito pela palpação e identificação de região sensível localizada e inchaço das bainhas dos tendões no aspecto palmar. Os dedos médio e indicador são os mais comumente envolvidos, mas os dedos anular e mínimo também podem ser acometidos. Pode-se, com frequência, palpar um nódulo composto por tecido fibroso na palma da mão, imediatamente proximal à articulação MCF no aspecto palmar. O nódulo interfere no deslizamento normal do tendão e pode causar um estímulo ou bloqueio, que pode ser intermitente e produzir sensação de desconforto. Envolvimento semelhante pode ocorrer no tendão do flexor do polegar. A causa mais comum é o traumatismo por uso excessivo das mãos em razão da preensão com tração aumentada nos tendões flexores. Pode ser parte de condições inflamatórias, como AR, artrite psoriásica ou doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio. É visto frequentemente em conjunto com a OA das mãos. Em geral, a injeção de um esteroide de longa duração na bainha tendínea alivia o problema, embora possa ser necessária cirurgia na bainha tendínea em casos persistentes.

O polegar do guarda-caça (polegar do esquiador) é causado por traumatismo no polegar, resultando em instabilidade da primeira articulação MCF. Essa instabilidade se deve à frouxidão ou à ruptura do ligamento

colateral ulnar. É tratada por imobilização, mas pode ser necessário reparo cirúrgico.

A avulsão do tendão flexor profundo dos dedos pode resultar de traumatismo, geralmente no futebol americano, quando um jogador agarra a camisa do oponente. A falange distal, geralmente a quarta, é hiperestendida, enquanto o flexor profundo dos dedos se contrai ao máximo. A avulsão do tendão resulta na incapacidade de flexionar a falange distal desse dedo. É necessário cirurgia para corrigir o problema.

**FIGURA 247.4 Injeção para a tenossinovite de De Quervain.**

## DISTÚRBIOS DA REGIÃO DO QUADRIL

Embora a bursite trocantérica seja comum, não é diagnosticada com frequência. Ela ocorre predominantemente em indivíduos de meia-idade a idosos e um pouco mais frequentemente em mulheres. O principal sintoma é dor na área trocantérica e na lateral da coxa. A deambulação, a realização de diversos movimentos do quadril e o ato de deitar sobre o quadril envolvido podem intensificar a dor. O início pode ser agudo, porém é mais frequentemente gradual, com sintomas que duram meses. Em casos crônicos, o paciente pode não conseguir localizar ou descrever a dor de

maneira adequada, ou o médico pode não notar os sintomas nem os interpretar de maneira correta. Ocasionalmente, a dor tem uma característica pseudorradiculopática, irradiando para a face lateral da coxa.[9] Em alguns casos, a dor é tão intensa que o paciente não consegue deambular e se queixa de dor difusa em toda a coxa. A melhor maneira de diagnosticar a bursite trocantérica é palpar a área trocantérica e detectar uma área sensível pontual. Além da dor específica à pressão profunda sobre o trocanter, podem-se observar outros pontos sensíveis em todo o aspecto lateral dos músculos da coxa. A dor pode piorar à rotação lateral e à abdução contra resistência. Embora a bursite tenha sido historicamente descrita como o problema principal, a condição pode, na verdade, surgir nas inserções dos tendões dos glúteos médio e mínimo. Traumatismo local e degeneração influenciam na patogênese, levando a tendinose e/ou rupturas do tendão. As condições que podem contribuir para a bursite trocantérica, aparentemente por adicionar estresse à área, incluem a OA da coluna lombar ou do quadril, a discrepância no comprimento da perna e a escoliose. O tratamento consiste em injeção local de corticosteroide de depósito usando-se uma agulha de calibre 22 e 3,5 polegadas para garantir que a área bursal seja alcançada (Figura 247.5). AINEs, perda de peso e exercícios de fortalecimento e alongamento do músculo glúteo médio e do trato iliotibial ajudam no tratamento.

A coccidinia se manifesta por dor na região do cóccix, quando da aplicação de pressão, principalmente ao se sentar. O paciente se contorce, deslocando o peso de uma nádega para outra a fim de aliviar a pressão e a consequente dor, e muitas vezes escolhe se sentar em uma almofada. Os sintomas podem ser crônicos e graves. A condição pode estar relacionada com uma queda sobre o cóccix, sentar-se abruptamente sobre uma cadeira rígida ou algum traumatismo relacionado com o cóccix. No entanto, às vezes não é possível detectar uma causa óbvia. As mulheres são acometidas com muito mais frequência, talvez porque a lordose que quase sempre nelas ocorre exponha o cóccix a mais traumatismos. O diagnóstico é confirmado pelo achado de área sensível localizada sobre o cóccix à palpação. Pode-se realizar uma radiografia simples para excluir uma fratura ou luxação do cóccix. O tratamento com injeção local de 1 mℓ de corticosteroide de ação prolongada e 2 mℓ de solução de lidocaína a 2% costuma ser muito eficaz.

A natureza exata da patologia da coccidinia não foi estudada, mas se presume que seja uma contusão óssea.

Na bursite iliopectínea, há dor na virilha e na região anterior da coxa, que piora à hiperextensão passiva do quadril e às vezes à flexão, principalmente resistida. Há uma área sensível palpável sobre a bursa envolvida. O paciente pode segurar o quadril em flexão e rotação lateral para eliminar a dor e claudicar para evitar a hiperextensão do quadril. A bursa iliopectínea encontra-se atrás do músculo iliopsoas, anterior à articulação do quadril e lateral aos vasos femorais. Ela se comunica com o quadril em 15% dos casos. O diagnóstico é mais evidente se for observada massa cística (aproximadamente 30% dos casos); entretanto, primeiro devem-se excluir outras causas de edema cístico na área femoral. Uma lesão bursal pode causar obstrução venosa femoral ou compressão do nervo femoral. Como na maior parte dos casos de bursite, traumatismo agudo ou recorrente e condições inflamatórias, como a AR, podem causar *bursite iliopectínea*. A tendinite do iliopsoas pode se sobrepor à bursite ou ocorrer independentemente em um quadro clínico semelhante. O diagnóstico é confirmado por radiografia simples com injeção de contraste na bursa ou por ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Em geral, a bursite iliopectínea/tendinite do iliopsoas responde ao tratamento conservador, incluindo fisioterapia e injeções de corticosteroide. Em caso de envolvimento recorrente, pode ser necessária a excisão da bursa.

**FIGURA 247.5 Injeção para a bursite trocantérica.**

A bursite isquiática ou isquioglútea é causada por traumatismo ou por sentar-se por muito tempo em superfícies duras. A dor costuma ser intensa quando se está sentado ou deitado. Os músculos posteriores da coxa (isquiotibiais) originam-se da tuberosidade isquiática, e a bursa isquiática do músculo glúteo médio encontra-se superficialmente à tuberosidade. Como a bursa é superficial à tuberosidade, separando o glúteo máximo da tuberosidade, a dor pode irradiar para baixo, na parte posterior da coxa. Observa-se uma área pontual sensível sobre a tuberosidade isquiática. Uso de almofadas, alongamento dos isquiotibiais e injeção local de corticosteroide são úteis.

## DISTÚRBIOS DA REGIÃO DO JOELHO

A bursite anserina é observada predominantemente em mulheres com sobrepeso, de meia-idade a idosas, com pernas grandes e OA dos joelhos. Os sintomas são dor e área sensível na face medial do joelho, aproximadamente 5 cm abaixo da margem articular, com a piora da dor ao subir escadas. A pata de ganso (em latim, *pes anserinus*) é composta pelos tendões conjugados dos músculos sartório, grácil e semitendíneo. A bursa se estende entre os tendões acima e o ligamento colateral tibial. A tendinite

desses tendões é a causa predominante da síndrome, em vez da bursite. O diagnóstico é feito elicitando-se uma delicada área sensível na área da bursa. A bursite anserina quase sempre passa despercebida, porque comumente ocorre em associação à OA de joelho, que, quando presente, é a causa presumida da dor; entretanto, em alguns casos de envolvimento duplo, a bursite anserina é a principal fonte de dor. O tratamento consiste em repouso, alongamento dos músculos adutores e quadríceps femoral e injeção de corticosteroide na bursa e no local de inserção do tendão.

A bursite pré-patelar se manifesta como um inchaço superficial à patela e resulta de traumatismo, como ajoelhar-se com frequência, a que se dá o nome de *joelho de empregada doméstica*. A bursa pré-patelar encontra-se anterior à metade inferior da patela e à metade superior do ligamento patelar. Em geral, a dor é leve, a menos que seja aplicada pressão diretamente sobre a bursa. A bursa infrapatelar, que fica entre o ligamento patelar e a tíbia, também está sujeita a traumatismo e edema. A bursite pré-patelar crônica pode ser tratada protegendo-se o joelho do traumatismo irritante.

A tendinite patelar (joelho do saltador) é observada predominantemente em atletas que realizam atividades, como corrida repetitiva, salto ou chute. Há dor e área sensível no tendão patelar.

A síndrome do trato iliotibial se manifesta com dor na lateral do joelho causada pela fricção entre o trato iliotibial e o côndilo femoral lateral. É uma lesão por uso excessivo, observada em corredores, ciclistas e outros atletas que realizam atividades repetitivas de flexão do joelho.

Como os cistos poplíteos, também conhecidos como cistos de Baker, não são incomuns, o médico deve estar bem ciente da possibilidade da dissecção ou da ruptura deles. Um inchaço cístico atrás do joelho, sem ou com desconforto leve, pode ser o único achado inicial. Com a distensão adicional do cisto, no entanto, ele se torna mais facilmente perceptível e há mais desconforto, sobretudo na flexão ou extensão total. O cisto é mais bem visualizado quando o paciente está em pé e é examinado por trás. Qualquer condição do joelho que leve o derrame sinovial pode evoluir para um cisto poplíteo, mais comumente secundário à AR, à OA ou a desarranjos internos do joelho. Existem alguns casos relatados secundários à gota e à artrite reativa. Pode ocorrer uma síndrome de pseudotromboflebite como resultado

da dissecção do cisto na panturrilha ou de sua ruptura efetiva. Os achados incluem inchaço difuso da panturrilha, dor e, às vezes, eritema e edema do tornozelo. Uma ultrassonografia ou artrografia do joelho confirma tanto o cisto quanto a possível dissecção ou ruptura.[10] Um cisto relacionado com artrite inflamatória é tratado com injeção de um corticosteroide de depósito na articulação do joelho e, possivelmente, no próprio cisto, o que, em geral, resolve o problema. Se ele resultar de OA ou um desarranjo interno do joelho, geralmente é necessário reparo cirúrgico da lesão articular subjacente para prevenir a sua recorrência.

Na região do joelho, podem ocorrer rupturas tendíneas. A ruptura do tendão do quadríceps femoral ocorre em aproximadamente 50% das vezes; nos outros casos, a ruptura se dá no tendão patelar. A ruptura do tendão do quadríceps femoral geralmente é causada por contrações violentas repentinas desse músculo quando o joelho é flexionado. Pode ocorrer hemartrose da articulação do joelho. Pacientes com insuficiência renal crônica, AR, hiperparatireoidismo ou gota e aqueles com LES em uso de esteroides apresentam rupturas espontâneas do tendão do quadríceps femoral. O paciente sente dor aguda repentina e não consegue estender a perna. A radiografia pode mostrar patela alta. Em geral, o tendão está degenerado e quase sempre é indicado reparo cirúrgico. A ruptura do tendão patelar está associada a um episódio específico de traumatismo, traumatismo repetitivo decorrente de atividades esportivas e doenças sistêmicas.

As rupturas meniscais são causas comuns de “travamento” e dor nos joelhos. O exame físico pode mostrar dor, com ou sem cliques, quando o quadril e o joelho são flexionados a 90°. A ressonância magnética é o exame diagnóstico de escolha. A fisioterapia costuma ser tão eficaz quanto a cirurgia,[A5-A7] mesmo para pacientes que se queixam de travamento ou bloqueio ocasional do joelho.[A8] A injeção intra-articular de células-tronco mesenquimais tem benefício limitado, se houver algum.[A9] Rupturas isoladas dos ligamentos colaterais medial e lateral do joelho muitas vezes podem ser tratadas sem cirurgia, mas as rupturas dos ligamentos cruzados geralmente necessitam dela.[10b]

## DISTÚRBIOS DA REGIÃO DO TORNOZELO E DOS PÉS

A tendinite calcânea resulta, em geral, de traumatismo, hiperatividade esportiva ou calçados inadequados com um contraforte de calcanhar rígido, mas também pode ser causada por condições inflamatórias, como espondilite anquilosante, artrite reativa, gota, AR e doença de deposição de cristal de pirofosfato de cálcio di-hidratado.[11] Dor, inchaço e sensibilidade ocorrem sobre a região do tendão calcâneo em sua inserção e na sua área proximal. Pode haver crepitação ao movimento e dor à dorsiflexão. O tratamento inclui AINEs, repouso, correções do calçado, palmilha com elevação do calcanhar, alongamentos e, por vezes, uma tala com leve flexão plantar. A injeção local de plasma rico em plaquetas (PRP) tem se tornado um tratamento cada vez mais utilizado para a liberação de fatores de crescimento nos tendões degenerados;[12] no entanto, ensaios clínicos randomizados mais recentes controlados por placebo para o tratamento da tendinite calcânea crônica e outras tendinopatias descobriram que as injeções de PRP são ineficazes para melhorar a dor e a atividade.[A10] O tendão calcâneo é vulnerável à ruptura quando com tendinite, e o tratamento com injeção de corticosteroide poderia aumentar essa possibilidade.

A ruptura do tendão calcâneo é bem conhecida e ocorre com um início súbito de dor durante a dorsiflexão forçada. Pode-se ouvir um estalo audível, seguido de dificuldade para andar e ficar na ponta dos pés. Em geral, desenvolvem-se inchaço e edema na área. O diagnóstico pode ser feito com o teste de Thompson, no qual o paciente se ajoelha em uma cadeira com os pés além da borda e o examinador comprime a panturrilha e empurra em direção ao joelho. Normalmente, isso produz flexão plantar, mas em um tendão rompido não ocorre flexão plantar. A ruptura do tendão calcâneo geralmente ocorre durante eventos desportivos ou por traumatismo decorrente de saltos ou quedas. O tendão é mais propenso a lacerar em indivíduos com doença preexistente do tendão calcâneo e naqueles que fazem uso de corticosteroides. Deve ser realizada consulta ortopédica, podendo-se selecionar imobilização ou cirurgia, dependendo da situação.

Na entorse de tornozelo aguda e grave, um aparelho gessado abaixo do joelho ou bota imobilizadora produz recuperação mais rápida do que uma bandagem de compressão tubular, mas não há diferença nos desfechos em 9 meses. A fascite plantar, observada principalmente em indivíduos entre 40 e 60 anos, é caracterizada por dor na área plantar do calcanhar. O início pode ser gradual ou ocorrer por traumatismo ou uso excessivo em alguma atividade, como atletismo, caminhada prolongada, uso de sapatos inadequados ou golpes no calcanhar com alguma força. A fascite plantar pode ser idiopática; também é provável que esteja presente em pacientes mais jovens com espondiloartrites (Capítulo 249). A dor caracteristicamente ocorre pela manhã ao levantar e é mais forte durante os primeiros passos. Depois de melhora inicial, a dor pode piorar no final do dia, especialmente depois de ficar em pé ou caminhar por muito tempo. A dor é em ardência, incômoda e, ocasionalmente, lancinante. A palpação tipicamente revela uma área sensível anteromedialmente no tubérculo medial do calcâneo, na origem da fáscia plantar. O tratamento inclui repouso relativo com redução das atividades estressantes, AINEs, uso de palmilha com acolchoamento no calcanhar ou órtese de calcanhar, suporte do arco plantar e alongamento do cordão do calcanhar e da fáscia plantar. Uma injeção local de corticosteroide, usando uma agulha de calibre 25, costuma ser útil.

Na tendinite do tibial posterior, observa-se dor e área sensível imediatamente posterior ao maléolo medial; pode ser causada por traumatismo, pronação excessiva, AR ou espondiloartropatia. A extensão e a flexão podem ser normais, mas há dor à inversão resistida ou à eversão passiva. O desconforto geralmente piora depois da atividade atlética, podendo haver inchaço e área sensível localizada. Em geral, o tratamento inclui repouso, AINEs e, possivelmente, uma injeção local de corticosteroide. Às vezes é necessária a imobilização com uma tala.

A ruptura do tendão do tibial posterior, que não é comumente reconhecida, é uma causa de pé plano progressivo. Pode resultar de traumatismo, degeneração crônica do tendão ou AR. Pode-se observar um início insidioso de dor e área sensível ao longo do curso do tendão imediatamente distal ao maléolo medial, com inchaço medial ao retropé. A deformidade unilateral de retropé valgo e a abdução do antepé são achados importantes. A abdução do antepé pode ser mais bem visualizada por trás;

mais dedos são vistos dessa posição do que seriam observados normalmente. O resultado do teste de elevação de um calcanhar é positivo quando o paciente é incapaz de ficar sobre a planta do pé afetado enquanto o pé contralateral está fora do chão. O tratamento costuma incluir repouso, AINEs e, possivelmente, uma órtese. Por vezes, é indicado reparo cirúrgico do tendão. As manifestações de bursite retrocalcânea incluem dor na parte posterior do calcanhar, área sensível anteriormente ao tendão calcâneo e dor à dorsiflexão. Há edema local, com abaulamento nos aspectos medial e lateral do tendão. A bursite calcânea, também chamada de bursite subcutânea calcânea, pode coexistir com a tendinite calcânea, sendo difícil, ocasionalmente, distinguir entre as duas condições. A bursite calcânea pode ser secundária à AR, à espondilite, à artrite reativa, à gota ou ao traumatismo.

O *turf toe* é uma lesão do hálux originalmente descrita durante partidas em grama artificial. Resulta da hiperextensão da primeira MTF quando um pé fixo dorsiflexionado é forçado contra o solo. O ligamento capsular plantar pode sofrer entorse ou se romper.

A fratura por estresse também é conhecida como fratura de marcha ou fratura por fadiga, porque foi associada pela primeira vez à fratura espontânea após longas marchas em recrutas do exército. Dor, edema, área sensível e, ocasionalmente, eritema se desenvolvem na área do metatarsal, em geral sem qualquer história clara de traumatismo. Contudo, em alguns casos, quando questionado, o paciente é capaz de identificar o episódio de dor espontânea relacionado com o início da fratura. O colo do segundo osso metatarsal é mais frequentemente envolvido, mas o terceiro metatarsal também é um local de fratura, que é menos comumente vista no quarto e quinto metatarsais. Além de marchas prolongadas, outros eventos desportivos que envolvem uso excessivo, incluindo corridas, são causas comuns. As fraturas por estresse podem ser vistas em pacientes com AR e em idosos. A dificuldade em diagnosticar fraturas por estresse é que as radiografias iniciais geralmente não mostram anormalidades ou, no máximo, apenas uma linha de fratura tênue. A radiografia repetida várias semanas depois mostra a consolidação com formação de calo. A cintilografia óssea auxilia no diagnóstico precoce de fraturas por estresse, mostrando aumento da captação no local de fratura. Em geral, essas fraturas

se consolidam de maneira espontânea, e o repouso e o enfaixamento do pé são úteis. Ocasionalmente é necessário um aparelho gessado.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376:1751-1767.

A2. Rhon DI, Boyles RB, Cleland JA. One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:161-169.

A3. Wu YC, Tsai WC, Tu YK, et al. Comparative effectiveness of nonoperative treatments for chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:1678-1692.

A4. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:542-549.

A5. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2013;368:1675-1684.

A6. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515-2524.

A7. Kise NJ, Risberg MA, Stensrud S, et al. Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. *BMJ*. 2016;354:i3740.

A8. Sihvonen R, Englund M, Turkiewicz A, et al. Mechanical symptoms and arthroscopic partial meniscectomy in patients with degenerative

meniscus tear: a secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:449-455.

A9. Kim SH, Ha CW, Park YB, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139:971-980.

A10. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD010071.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villasenor-Ovies P, Navarro-Zarra JE, Saavedra MA, et al. A survey of anatomical items relevant to the practice of rheumatology: upper extremity, head, neck spine, and general concepts. *Clin Rheumatol*. 2016;35:3025-3030.
2. Bolon B. Mini-review: toxic tendinopathy. *Toxicol Pathol*. 2017;45:834-837.
3. Sconfienza LM, Alabano D, Allen G, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound updated in 2017 by European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR) consensus. *Eur Radiol*. 2018;28:5338-5351.
4. Allen GM. The diagnosis and management of shoulder pain. *J Ultrason*. 2018;18:234-239.
5. Huegel J, Williams AA, Soslowsky LJ. Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:1-9.
6. Whittle S, Buchbinder R. In the clinic. Rotator cuff disease. *Ann Intern Med*. 2015;162:ITC1-ITC15.
7. Shillito M, Soong M, Martin N. Radiographic and clinical analysis of lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am*. 2017;42:436-442.

8. Kani K, Porrino J, Dahiya N, et al. Visualization of the soft tissues at the lateral and medial epicondyles of the elbow. *PMR*. 2017;533-539.
9. Zibis AH, Mitrousias VD, Klontzas ME, et al. Great trochanter bursitis vs sciatica, a diagnostic-anatomic trap: differential diagnosis and brief review of the literature. *Eur Spine J*. 2018;27:1509-1516.
10. Shah A, James SL, Davies AM, et al. A diagnostic approach to popliteal fossa masses. *Clin Radiol*. 2017;72:323-337.
10b. Musahl V, Karlsson J. Anterior cruciate ligament tear. *N Engl J Med*. 2019;380:2341-2348.
11. van der Vlist AC, Breda SJ, Oei EHG, et al. Clinical risk factors for Achilles tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2019;53:1352-1361.
12. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, et al. Platelet-rich plasma. *Clin Sports Med*. 2019;38: 17-44.

**Uma senhora de 78 anos relata desconforto recorrente no pescoço que irradia para ambos os ombros há vários anos. A paciente teve uma queda sobre o braço direito estendido. Ela relata dor no ombro direito e fraqueza ao usá-lo. No pronto-socorro, descobriu-se que ela sentia alguma dor ao movimento passivo e não conseguia abduzir ativamente o ombro direito. A paciente apresentou um sinal de braço caído positivo no ombro direito, mas não no esquerdo. Todos os reflexos tendíneos profundos do membro superior estavam normais. Qual das alternativas a seguir é o diagnóstico *mais provável*?**

A. Tendinite do manguito rotador é o principal diagnóstico.

B. O exame radiográfico do úmero do lado lesado não é indicado neste caso, porque lesões tendíneas não são visualizadas em radiografias simples de ombro.

C. Tendinite bicipital é o diagnóstico provável.

D. Uma laceração do manguito rotador se encaixa melhor como diagnóstico.

E. Hérnia de disco da coluna cervical é o diagnóstico mais provável, com base na anamnese de dor no pescoço e fraqueza no braço.

Concluir questão

**Um agente de seguros de 51 anos, cujo *hobby* é lidar com madeira, queixa-se de dores na mão direita que perduram por aproximadamente 4 meses. Ele vinha trabalhando mais com madeira durante esse período, até que a dor nas mãos começou a limitar essa atividade. Ao exame, não havia nódulos de Heberden nas articulações interfalângicas distais; a articulação interfalângica proximal e a metacarpofalângica não estavam doloridas nem inchadas. Havia uma região moderada a intensamente sensível à palpação no aspecto palmar do segundo e terceiro ossos metacarpais, com a detecção de**

**um pouco de inchaço nesses locais. Observou-se crepitação à palpação durante a flexão desses dois dedos. Qual das alternativas a seguir é o diagnóstico *mais provável*?**

A. Como a artrite reumatoide é um diagnóstico provável, deve-se realizar exame do fator reumatoide, anticorpos antinucleares e radiografias das mãos.

B. Em razão da idade, ele provavelmente tem osteoartrite de mão.

C. Ele se encaixa no quadro de tenossinovite dos flexores palmares.

D. Uma radiculopatia C7 explicaria melhor a dor nessa parte da mão.

E. O uso excessivo das mãos causou uma síndrome do túnel do carpo.

Concluir questão

**Um violoncelista profissional de 48 anos, cujo *hobby* é jardinagem, apresenta história de 4 meses de dor no ombro direito, que ocorre em vários movimentos do ombro e com alguma limitação de movimento. Ele também relata dor noturna quando na cama. Ao exame físico, a dor limita a abdução ativa até 90°. Observa-se menos dor à abdução passiva, e o paciente apresenta 180° de abdução. O sinal do braço caído é negativo, mas há dor à rotação**

**medial ativa do ombro. Não há crepitação. Qual das alternativas a seguir é o diagnóstico *mais provável*?**

- A. Tendinite do manguito rotador é o diagnóstico mais provável.
- B. Ruptura do manguito rotador é o que mais bem se encaixa nesse quadro clínico.
- C. Ruptura do tendão do bíceps braquial é o diagnóstico, porque o sinal do braço caído é negativo.
- D. Capsulite adesiva (ombro congelado) é o diagnóstico.
- E. OA de ombro (articulação glenoumeral) é o diagnóstico provável, e é necessária uma radiografia simples de ombro para confirmá-lo.

Concluir questão

**Mulher de 76 anos com história conhecida de OA moderada de ambos os joelhos e um menisco medial direito parcialmente lacerado sentiu dor no joelho direito depois de se abaixar para limpar algo do chão. No dia seguinte, a paciente sentiu desconforto e sensação de plenitude atrás do joelho direito e inchaço na perna e no tornozelo. Ela conseguia deambular, mas claudicava, tendo sido atendida naquele dia por seu médico de atenção primária para avaliação. Qual das alternativas a seguir é o *melhor* curso de ação?**

A. Começar o tratamento com heparina ou enoxaparina para trombose venosa profunda.

B. Administrar prednisona oral por 5 dias em dose gradual para uma crise aguda de OA do joelho.

C. Realizar uma nova radiografia dos joelhos, nas incidências anteroposterior e lateral da perna envolvida.

D. Em razão dos sintomas agudos do joelho, administrar colchicina para uma possível crise aguda de gota.

E. Realizar uma ultrassonografia com Doppler da perna direita à procura de trombose venosa profunda e uma ultrassonografia do joelho direito para identificar um cisto de Baker dissecado, causando um quadro de pseudotromboflebite.

Concluir questão

**Um homem moderadamente obeso de 52 anos se queixa de dor no pé direito há aproximadamente 4 meses. A dor piorou recentemente e ele teve que interromper as caminhadas que fazia para se exercitar. A dor é descrita como sendo mais no retropé e particularmente forte quando ele se levanta da cama pela manhã. Ele não apresenta história de gota ou outra artrite, exceto um pouco de dor nas costas. Ao exame físico, não há edema articular. O paciente tem pés cavos e uma região sensível**

**na superfície plantar do retropé. Os músculos da panturrilha também estão tensos. Quais são o diagnóstico *mais provável* e/ou o *melhor* curso de avaliação e tratamento?**

A. Solicitar uma ressonância magnética do pé ou cintilografia óssea com tecnécio à procura de uma possível fratura por estresse.

B. Injetar um esteroide no calcâneo, porque esse é o melhor tratamento inicial para a dor no calcanhar.

C. Fazer um diagnóstico provisório de fascite plantar, tratar com analgésicos, alongamento da panturrilha e fáscia plantar e usar uma almofada de calcanhar como tratamento inicial.

D. Avaliar o nível sérico de ácido úrico e iniciar o tratamento com colchicina.

E. Solicitar uma consulta ortopédica à procura de possível ruptura do tendão calcâneo.

Concluir questão

248

# ARTRITE REUMATOIDE

IAIN MCINNES E JAMES R. O'DELL

## DEFINIÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistêmica crônica de etiologia desconhecida que afeta principalmente os tecidos sinoviais. É relativamente comum, com prevalência de pouco menos de 1% em adultos em todo o mundo. A artrite reumatoide reduz a sobrevida e afeta significativamente a qualidade de vida de muitos pacientes.[1] Essencialmente, todos os pacientes apresentam algumas características sistêmicas, como fadiga, febre baixa, anemia e elevações dos reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação [VHS] ou proteína C reativa [CRP]). Acredita-se que essa inflamação sistêmica seja responsável por uma variedade de condições comórbidas coexistentes, incluindo a doença cardiovascular, a osteoporose, a disfunção cognitiva e doença psiquiátrica e o câncer. [2] No entanto, o principal alvo da artrite reumatoide é a articulação. Os tecidos sinoviais se proliferam de maneira descontrolada, resultando em produção excessiva de líquido, destruição da cartilagem, erosão do osso marginal e ruptura mecânica dos tendões e ligamentos. Esses danos indicam incapacidade a longo prazo e aumento da mortalidade.

Nas últimas duas décadas, o tratamento da artrite reumatoide mudou drasticamente. As estratégias terapêuticas atuais devem resultar em mais de 50% dos pacientes alcançando remissões clínicas com o tratamento com fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), DMARDs biológicos e DMARDs sintéticos direcionados usados como monoterapia ou em combinação e de acordo com uma rigorosa estratégia de tratamento "*treat-to-target*" (tratamento visando à meta absoluta).

## EPIDEMIOLOGIA

A artrite reumatoide é uma doença global com prevalência geográfica variável de 0,5 a 1% dos adultos. Por motivos ainda não esclarecidos, a prevalência nas mulheres antes da menopausa é cerca de três vezes maior do que nos homens. A artrite reumatoide pode ocorrer em qualquer idade. No geral, a incidência anual de artrite reumatoide é de aproximadamente 40 por 100 mil em mulheres e cerca da metade em homens. Como a artrite reumatoide é uma doença permanente e sua incidência aumenta ou é estável com a idade, a prevalência de artrite reumatoide cresce a cada década. A incidência de artrite reumatoide pode estar diminuindo, embora as razões para isso não sejam claras. As variações geográficas na prevalência e no fenótipo podem ser consideráveis. Mais notavelmente, descreveram-se coortes da zona rural da Nigéria em que nenhum indivíduo era afetado pela artrite reumatoide (embora o viés de averiguação de casos precise ser excluído); em contraste, encontrou-se

uma prevalência de 5% em alguns estudos nas tribos indígenas norte-americanas Chippewa, Yakima e Inuíte. Esses fenótipos extremos ainda são mal compreendidos, mas provavelmente refletirão o impacto da genética, do microbioma gastrintestinal ou respiratório ou de outras influências ambientais. O estudo detalhado dessas populações está ampliando a visão sobre a patogênese da doença.

## BIOPATOLOGIA

### Genética

Uma combinação de estudos de associação de genes candidatos, estudos com gêmeos e estudos de associação genômica ampla (GWAS) estabeleceu um forte componente genético para o risco de desenvolver artrite reumatoide e a gravidade da doença.[3] Estudos com gêmeos revelam uma taxa de concordância de aproximadamente 12 a 15% para gêmeos monozigóticos e 2 a 5% para gêmeos dizigóticos. Cita-se uma herdabilidade de cerca de 60%, com valores mais baixos em pacientes soronegativos.

Em populações europeias, norte-americanas e recentemente asiáticas, os GWAS, combinados com subsequentes análises do metagenoma, demonstram que a artrite reumatoide é uma doença poligênica. A maior parte dos mais de 100 polimorfismos de nucleotídio único (PNUs) informativos identificados até o momento implicam genes imunes, indicativos de uma etiologia imune primária da doença *a priori*. Cerca de 40% do risco genético se acumula na região HLA. Certos alelos HLA-DR (p. ex., DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101, DRB*1402) se associam a um risco aumentado de desenvolver artrite reumatoide e, posteriormente, progredir para uma doença mais grave. As regiões hipervariáveis nas moléculas DR são particularmente importantes para o reconhecimento do antígeno, ligando-se a peptídios antigênicos e apresentando-os ao receptor de linfócitos T (RLT). A sequência de aminoácidos das cadeias DRβ1 associadas à doença compartilham um *motif* estrutural comum, denominado *epítopo compartilhado* (e-Tabela 248.1).

**e-Tabela 248.1** Associações de antígenos leucocitários humanos com a artrite reumatoide.

| ***TIPOS DE HLA (ALELOS) E MÉTODOS DE DETECÇÃO*** | | | ***SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS DA TERCEIRA REGIÃO HIPERVARIÁVEL*** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ALOANTISSOROS (DR)** | **MLC (DW)** | **DNA (DRB1)** | **70** | **71** | **72** | **73** | **74** | **GRUPOS ÉTNICOS MAIS COMUNS** |
| **ASSOCIADOS À AR** | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DR4 | Dw4 | *0401 | Q | K | R | A | A | Brancos (Europa ocidental) |
| DR4 | Dw14 | *0404 | | R | | | | Brancos (Europa ocidental) |
| DR4 | Dw15 | *0405 | | R | | | | Japoneses, chineses |
| DR1 | Dw1 | *0101 | | R | | | | Indianos, israelenses |
| DR6 (14) | Dw16 | *0102 | | R | | | | Americanos nativos yakima |
| DR10 | | *1001 | R | R | | | | Espanhóis, gregos, israelenses |
| **NÃO ASSOCIADOS À AR** | | | | | | | | |
| DR4 | Dw10 | *0402 | D | E | | | | Brancos (Europa oriental) |
| DR4 | Dw13 | *0403 | | R | | | E | Polinésios |
| DR2 | Dw2 | *1501 | D | A | | | | Brancos |
| DR3 | Dw3 | *0301 | | | | G | R | Brancos |

A = alanina; D = ácido aspártico; E = ácido glutâmico; HLA = antígeno leucocitário humano; K = lisina; MLC = culturas mistas de leucócitos; Q = glutamina; R = arginina; * = o mesmo aminoácido nessa posição que para DRB1*0401.

Peptídios derivados de proteínas modificadas pós-translacionalmente (p. ex., via citrulinação, acetilação, carbamilação) podem se ligar com avidez alterada ao epítopo compartilhado, fornecendo um potencial mecanismo pelo qual esse fator genético pode mediar o risco de doença no nível molecular. Assim, a ligação alterada de tais peptídios à molécula HLA (expressa em células dendríticas ou linfócitos B) pode alterar a dinâmica das interações HLA-RLT e, assim, conferir perda de autotolerância aos linfócitos T (autorreativos) inadequadamente ativados por esse engajamento anormal do receptor.

Muitos outros genes relacionados com o sistema imune estão agora implicados e acrescentam uma profundidade considerável à compreensão das vias patogenéticas. Embora PNUs individuais geralmente exibam contribuição modesta ao risco (*odds ratios* de aproximadamente 1,05 a 1,2 vez), eles podem, no entanto, conferir um impacto funcional significativo. Os genes de risco podem ser definidos de maneira útil com base em sua contribuição para os compartimentos do sistema imune funcional. PNUs associados à **imunidade adaptativa** incluem um polimorfismo funcional na proteína tirosinofosfatase, não receptora 22 (*PTPN22*), que foi associado, de maneira reprodutível, à artrite reumatoide e a uma série de outras doenças autoimunes, incluindo o diabetes tipo 1, o lúpus eritematoso sistêmico, a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto. Os receptores de coestimulação, CTLA, CD28, CD40, e a proteinoquinase de sinal TYK2 foram igualmente associados à doença. Estes podem alterar a manutenção dos mecanismos de tolerância tímica central ou periférica, ou podem conferir desfechos quantitativos e funcionais alterados de interações entre linfócitos T, linfócitos B e outras células apresentadoras de antígenos com potencial aumentado para o surgimento de autoimunidade. Recentemente, foi reconhecida uma associação com a peptidil arginase desiminase (PAD). Como essa enzima converte a arginina em citrulina, isso aumenta a possibilidade de um risco geneticamente predisposto conferido por meio da produção aumentada de um importante autoantígeno da artrite reumatoide. Também se identificaram vias que regulam as vias **imunes inatas** (p. ex., *TRAF1-C5, STAT4, TNF-AIP3, IRAK1*) junto com vias relacionadas com a migração celular (*ELMO1*) e o desenvolvimento fetal (*LBH*). Vários PNUs identificam citocinas ou *loci* codificadores de receptores de citocinas, incluindo o TNF, IL-6R.

Por fim, há um interesse crescente no papel da epigenética no risco de doenças e, especialmente, em sua propagação. Assim, surgiram padrões alterados de metilação do DNA, modificação de histonas (p. ex., via acetilação) e de expressão de microRNA que se associam ao aumento ou à perpetuação da inflamação. Estes foram mais bem definidos em sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (p. ex., metilação diferencial e, portanto, encontrou-se expressão do gene particularmente para vias relacionadas com o crescimento e diferenciação celular). Recentemente, a presença de microRNAs expressos diferencialmente também atraiu a atenção em células de linhagem mieloide, linfócitos T e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos. Por exemplo, a desregulação de miR146 e miR155 promove citocinas e vias inflamatórias em macrófagos.

## Etiologia

Cada vez mais evidências reforçam um papel substancial de fatores ambientais, incluindo tabagismo, outras exposições pulmonares (p. ex., sílica), obesidade, deficiência de vitamina D e menor escolaridade como fatores de aumento do risco de artrite reumatoide. Baixos níveis de ingestão de álcool podem ser protetores (Figura 248.1). O tabagismo, em particular, tem sido associado a um aumento significativo no risco de desenvolver artrite reumatoide, mas isso é verdade apenas para a doença positiva para anticorpos antiproteína citrulinada (AAPC), especialmente aqueles que têm o epítopo compartilhado. A indução de alterações epigenéticas pelo tabagismo fornece a explicação mais provável para essa ligação etiológica. Gatilhos infecciosos também estão implicados, como *Mycobacteria*, *Streptococcus*,

*Mycoplasma*, *Escherichia coli, Helicobacter pylori* e vírus (rubéola, Epstein-Barr, parvovírus). Os mecanismos pelos quais as infecções causam doenças são mal compreendidos. A febre reumática (Capítulo 274) e a artrite reativa (Capítulo 249) são exemplos básicos. A artrite reativa, em particular, pode ocorrer depois de um de uma miríade de gatilhos infecciosos diferentes, mas específicos, apresentados em determinado local no corpo (p. ex., o trato gastrintestinal ou geniturinário) em um contexto genético de predisposição, na maior parte dos casos HLA-B27. Nessa síndrome, a idade e o sexo, e, portanto, a maturidade do sistema imune, podem ser essenciais para o desenvolvimento da doença clínica, que ocorre principalmente entre as idades de 15 e 40 anos nos homens. Mais recentemente, a artrite de Lyme (Capítulo 305) é um exemplo de síndrome artrítica para a qual um gatilho infeccioso foi claramente demonstrado. Existem muitos outros exemplos em modelos animais de artrite, incluindo a artrite induzida por micobactérias e estreptococos. Atualmente, o maior interesse reside no papel do microbioma na indução da artrite reumatoide. Estudos do microbioma gastrintestinal e oral (o último particularmente na doença periodontal) identificaram uma disbiose associada à artrite reumatoide inicial. Microrganismos específicos (p. ex., *P. gingivalis, P. coprie, A. actinomycetemcomitans*) foram implicados. Ainda não se sabe se isso opera por mimetismo molecular, homeostase imune alterada (o trato GI é uma área vital para a manutenção da tolerância imune periférica) ou estimulação direta da função imune (p. ex., por meio de citrulinação aumentada).

**FIGURA 248.1 Início da artrite reumatoide (AR).** HLA = antígeno leucocitário humano.

Por fim, o uso de anticoncepcionais orais tem sido associado à diminuição na incidência de artrite reumatoide. Como o efeito parece ser mais forte para anticoncepcionais orais com alto teor de estrogênio, postula-se que o estrogênio seja o responsável por esse efeito protetor.

Estudos que tentaram abordar a questão do uso de estrogênio na pós-menopausa e seu efeito na artrite reumatoide chegaram a resultados conflitantes.

## Patogênese e patologia tecidual

A patogênese geral da artrite reumatoide permanece desconhecida. Considerando o exposto, o melhor modelo atual é descrito a seguir. Os primeiros sinais de inflamação frequentemente ocorrem no pulmão: foram relatadas TCs de alta resolução anormais em pacientes com pré-AR. A citrulinação da mucosa pulmonar é aumentada, talvez refletindo o tabagismo ou outros irritantes pulmonares. Observa-se aumento da inflamação local, que sustenta a ativação inicial dos linfócitos B e, em seguida, dos linfócitos T, com a consequente "quebra de tolerância" a autoproteínas modificadas pós-translacionalmente. Eventos semelhantes na mucosa oral, na doença periodontal ou, possivelmente, no trato gastrintestinal também podem contribuir em alguns subgrupos de pacientes. As propriedades físico-químicas desses peptídios derivados de autoproteínas que conferem uma ativação imune aumentada presumivelmente surgem na arquitetura genética descrita anteriormente e especialmente na estrutura do epítopo compartilhado. Segue-se uma fase clínica pré-articular ("Pré-AR") que pode durar até vários anos, durante a qual o fator reumatoide e os autoanticorpos contra proteínas modificadas pós-translacionalmente (AAPM), particularmente anticorpos antiproteínas citrulinadas (AAPC), aumentam em título e têm especificidade cada vez mais ampla (disseminação do epítopo). Os AAPC, por exemplo, são capazes de reconhecer resíduos citrulinados em uma variedade de autoproteínas (p. ex., colágeno tipo II, vimentina, alfaenolase, fibronectina, fibrinogênio e histonas). As anormalidades, portanto, parecem representar uma ampla falha em regular a homeostase imune, em vez de haver um (auto)antígeno individual responsável pela doença em geral. Um autoantígeno pode, entretanto, atuar como um gatilho. Paralelamente, são detectados níveis elevados de citocinas e quimiocinas séricas, indicativos de níveis aumentados generalizados de inflamação sistêmica, juntamente com dismetabolismo lipídico. Biopsias do tecido sinovial durante essa fase pré-AR são essencialmente normais, de acordo com sua natureza sistêmica.

Depois disso, ocorre um evento de transição que anuncia o início da artrite detectável clinicamente. A doença sistêmica fica localizada na articulação. Esse processo é mal definido.[4] Observa-se que AAPC específicos são mais amplos (eles se expandem durante a pré-AR) e as concentrações de citocinas são mais altas imediatamente antes do início da doença (AR iminente). Postulou-se que os mecanismos de concentração articular incluem alterações precoces na vascularização sinovial, deposição de complexos imunes, suprimento neurológico alterado, infecção local e microtraumatismo. Uma sofisticada ideia recente considera um AAPC específico para a vimentina citrulinada se ligando e ativando osteoclastos, levando, então, à erosão óssea local e dor, além da liberação de quimiocinas, particularmente a IL-8. Esta última pode iniciar o recrutamento das células sinoviais.

A artrite reumatoide estabelecida está associada ao desenvolvimento de um denso infiltrado celular sinovial que tem algum grau de organização (Figura 248.2). Forma-se uma camada de revestimento que tem profundidade de 4 a 8 células, incluindo macrófagos e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (SSF). A área intersticial contém uma grande quantidade de linfócitos T, linfócitos B, células plasmáticas, mastócitos e SSF. Em alguns

pacientes, formam-se agregados linfocíticos (centros germinativos ectópicos) que conferem pior prognóstico clínico. Provavelmente, eles atuam como fonte de produção de autoanticorpos. Intrigantes estudos de biopsia prospectiva identificaram aparências sinoviais discretas em subgrupos de pacientes; descreveram-se os patótipos mieloide, linfocítico e fibroblástico em nível transcricional e histológico. Esses patótipos podem representar endótipos clinicamente discretos que, no futuro, poderiam definir biomarcadores úteis para determinar as escolhas ideais de terapias-alvo imunes.

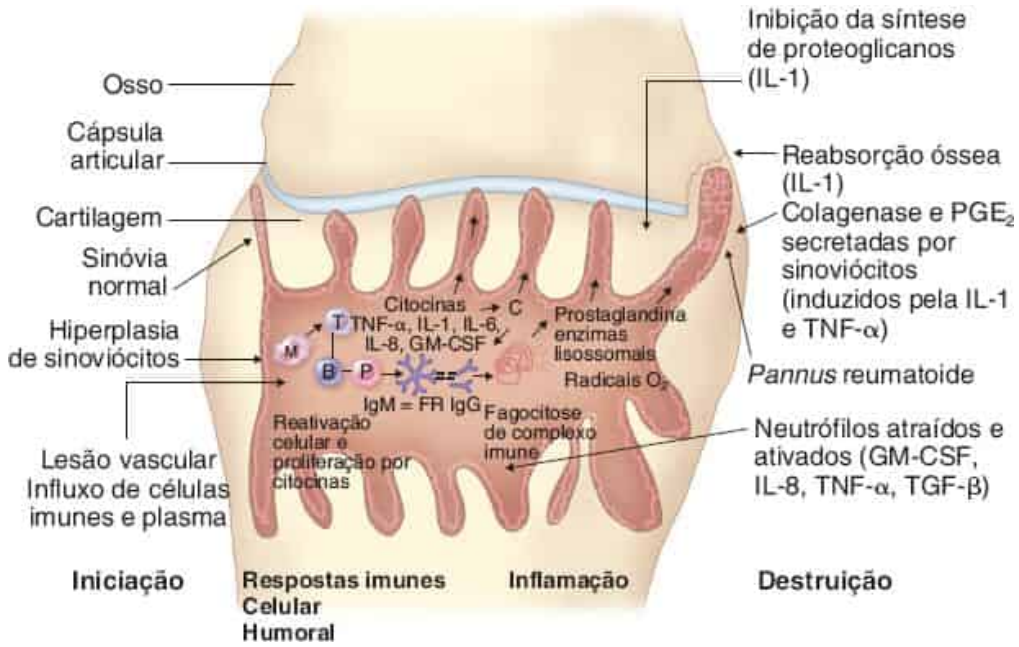


**FIGURA 248.2 Eventos envolvidos na patogênese da sinovite reumatoide (progredindo da *esquerda para a direita*).** B = linfócito B; C = complemento; GM-CSF = fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos; IgG, IgM = imunoglobulina G, M; IL = interleucina; M = macrófago; P = célula plasmática; $PGE_2$ = prostaglandina $E_2$; FR = fator reumatoide; T = linfócito T; TGF-β = fator de crescimento transformador-β; TNF-α = fator de necrose tumoral-α.

A resposta dos linfócitos T sinoviais é principalmente do tipo $T_H1$ e $T_H17$. Os linfócitos T são ativados via antígeno apresentado de maneira dependente de CD28/CD80/86 por macrófagos, linfócitos B ou SSF, pelo meio local de citocinas (p. ex., IL-7, IL-15, TNF, IL-6) ou por ativação celular cognata por meio do contato celular com macrófagos. O abatacepte, que bloqueia a coestimulação, medeia seus efeitos pela interferência em algumas dessas vias. Os linfócitos T secretam citocinas (p. ex., IL-17 e GM-CSF) que levam à proliferação sinovial adicional. A fonte predominante de citocinas sinoviais é composta, entretanto, por macrófagos, mastócitos e SSF. Citocinas derivadas de macrófagos, particularmente a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), desempenham papéis centrais neste processo inflamatório em andamento. O TNF e a IL-6, em particular, parecem ter dominância funcional hierárquica, refletida no direcionamento terapêutico bem-sucedido

(p. ex., inibidores do TNF, tocilizumabe e inibidores da JAK) e proporcional aos seus perfis funcionais, que incluem ativação de leucócitos, ativação endotelial, angiogênese ou ativação de osteoclastos.

O sistema imune humoral também atua, o que se percebe pelo sucesso do tratamento com rituximabe. O fator reumatoide (FR) e a presença de AAPC se correlacionam com uma doença mais grave, que inclui erosões ósseas e com a presença de características extra-articulares. O FR e o AAPC provavelmente têm um papel patológico. Via formação de complexo imune, ou talvez atuando isoladamente, eles aumentam a ativação do complemento, promovem a ativação de macrófagos para liberar enzimas lisossomais, cininas, prostanoides e radicais livres de oxigênio/nitrogênio via ligação ao receptor Fc (FcR) e podem ativar osteoclastos. Os AAPC também ativam macrófagos via *cross-talk* TLR/FcR mediado pela fibronectina citrulinada.

O dano articular é causado principalmente por SSF e osteoclastos. Os SSF são células parcialmente transformadas, com um perfil epigenético distinto, que exibem independência de ancoragem, perda de inibição de contato, proliferação de baixo grau e expressão de TLR, tornando-as imunologicamente competentes para detectar danos teciduais. Eles liberam prostanoides, citocinas, quimiocinas e metaloproteinases de matriz (MMP), como MMP1, MMP3 e MMP13, desproporcionalmente à liberação de inibidores teciduais de MMP (TIMP). Em consequência, o SSF promove dano à cartilagem; essa área local de dano tecidual é conhecida como *junção cartilagem-pannus*. Macrófagos e mastócitos também podem contribuir para esse processo local. O dano ósseo requer células com capacidade de acidificar o meio local – a maturação e a ativação dos osteoclastos é uma característica localizada da sinóvia da artrite reumatoide, surgindo como consequência da atividade do RANKL, IL-1, TNF e IL-17. Assim, os osteoclastos ativados localizam-se no osso periarticular e na medula óssea adjacente, levando às erosões características detectadas na radiografia simples. O processo inflamatório subjacente à erosão é detectado como "edema ósseo" na RM. A sinovite resulta, portanto, da destruição da cartilagem do osso marginal e no estiramento ou ruptura da cápsula articular ou dos tendões e ligamentos. O dano está diretamente relacionado com a incapacidade.

Por fim, a inflamação generalizada promove comorbidades sistêmicas. Propõe-se que citocinas circulantes e complexos imunes ativem o endotélio e acelerem a aterosclerose, podendo provocar osteoporose sistêmica e podendo causar comprometimento cognitivo, fadiga e manifestações psiquiátricas francas (p. ex., depressão). A inibição de tais processos deve reduzir as comorbidades na prática clínica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Manifestações articulares

A artrite reumatoide pode afetar qualquer articulação sinovial (diartrodial) (Figura 248.3). Mais comumente, a doença clinicamente aparente começa nas articulações metacarpofalângica (MCF), interfalângica proximal (IFP) e metatarsofalângica (MTF), seguida pelos punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadris e ombros, aproximadamente

nessa ordem. O tratamento precoce limita as articulações envolvidas. Menos comumente, e geralmente mais tarde, a artrite reumatoide pode envolver as articulações temporomandibular, cricoaritenoide e esternoclavicular. A artrite reumatoide pode acometer a parte superior da coluna cervical, particularmente a articulação C1-C2 (e-Figura 248.1), mas, ao contrário das espondiloartropatias (Capítulo 249), raramente acomete o restante da coluna vertebral. Os pacientes também apresentam risco aumentado de osteoporose (Capítulo 230), e esse risco deve ser considerado e tratado precocemente.

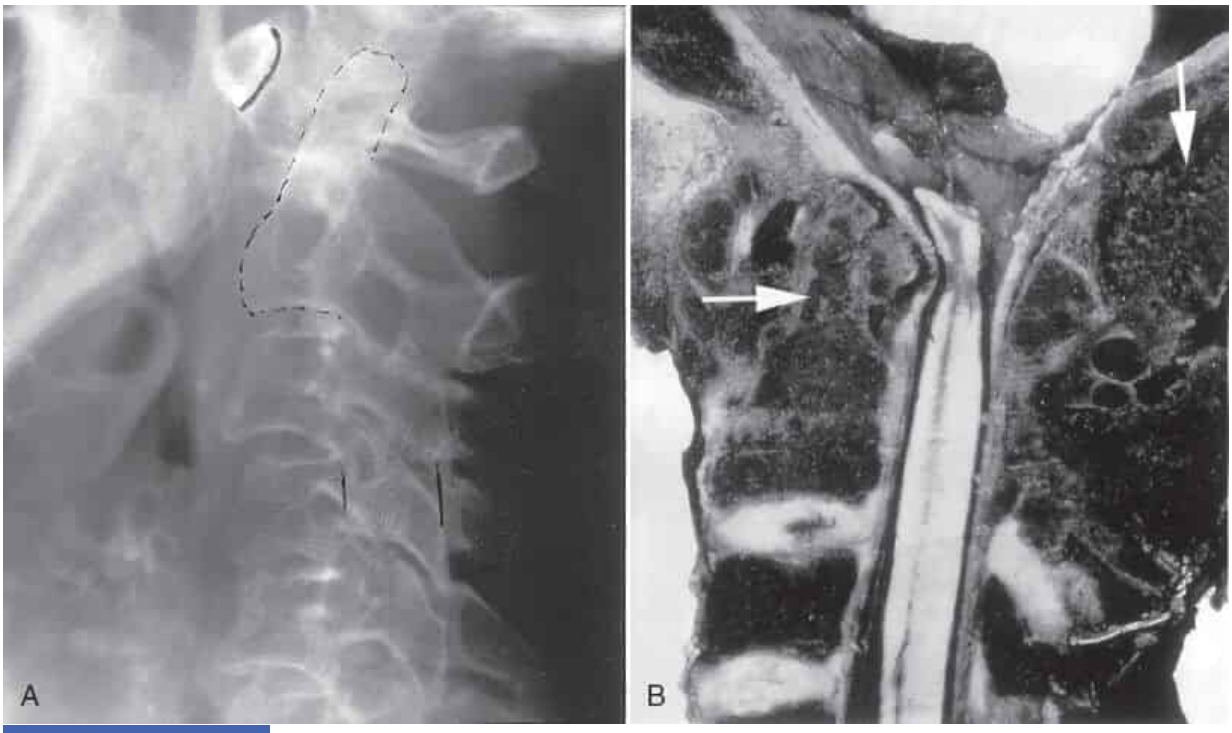


**E.FIGURA 248.1 Subluxação da coluna cervical em pacientes com artrite reumatoide. A.** Em uma radiografia lateral da coluna cervical, o corpo de C2 e seu processo odontoide são indicados por *linhas tracejadas* e a face posterior do segmento anterior de C1 é indicada por uma *linha contínua*. Em condições normais, um espaço de apenas 2 a 3 mm separa C1 de C2. O espaço entre C1 e o processo odontoide de C2 está acentuadamente aumentado, indicativo de subluxação de C1 e C2. **B.** Incidência lateral de um espécime patológico de um paciente que morreu de subluxação C1-C2. A *seta horizontal* mostra o processo odontoide que subluxou posteriormente, comprimindo gravemente e quase rompendo a medula espinal. A *seta vertical* mostra um enxerto ósseo colocado posteriormente na tentativa de evitar a subluxação. Abaixo da *seta*, observa-se uma área não cicatrizada ao longo do enxerto ósseo e, abaixo dela, ainda há uma sutura de fixação com fio.

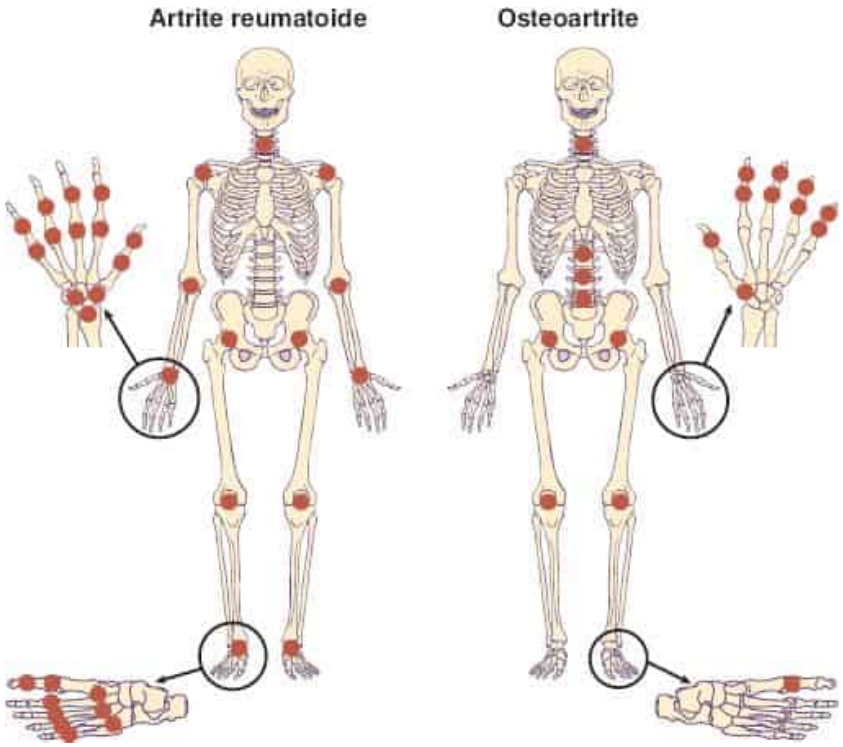


**FIGURA 248.3 Distribuição das articulações envolvidas nas duas formas mais comuns de artrite: artrite reumatoide e osteoartrite.** Mostram-se *círculos pretos* sobre as articulações envolvidas.

## *Mãos*

As mãos são um importante local de envolvimento; uma proporção significativa da incapacidade causada pela artrite reumatoide se deve a danos e disfunções das mãos. Normalmente, a doença começa com inchaço das articulações IFP e MCF. As articulações interfalângicas distais (IFD) quase nunca são acometidas; o envolvimento significativo das articulações IFD deve sugerir a possibilidade de um diagnóstico diferente (ou seja, osteoartrite ou artrite psoriásica). A Figura 248.4 ilustra o desvio ulnar clássico das articulações MCF e deformidades em pescoço de cisne (hiperextensão das articulações IFP) que são comumente vistas na doença tardia. Também ocorrem deformidades em botoeira (ou casa de botão) como resultado da hiperflexão das articulações IFP. Se a doença clínica permanecer ativa, a função da mão se deteriora. A perda repentina da função de dedos individuais pode ocorrer como resultado da ruptura tendínea, que requer a experiência de um cirurgião de mão para ser reparada.

## *Pés*

Os pés, particularmente as articulações MTF, são envolvidos precocemente na maior parte dos pacientes. Erosões radiográficas ocorrem pelo menos tão cedo nos pés quanto nas mãos. A subluxação dos artelhos é comum e leva ao duplo problema de ruptura da pele e úlceras na parte superior dos artelhos e desalinhamento das cabeças MTF. A deambulação dolorosa se

desenvolve em razão do deslocamento dos coxins de amortecimento que geralmente protegem as cabeças das articulações MTF.

### *Punhos*

As articulações dos punhos são acometidas na maior parte dos pacientes com artrite reumatoide. O desvio radial é a regra, e os pacientes com comprometimento grave podem progredir para subluxação volar. Mesmo no início do curso da doença, a proliferação sinovial no punho e ao redor dele pode comprimir o nervo mediano, causando uma síndrome do túnel do carpo (Figura 248.5). Posteriormente, essa proliferação sinovial pode invadir os tendões e levar à ruptura, mais comumente dos tendões extensores.

### *Grandes articulações*

O envolvimento de joelhos, tornozelos, cotovelos, quadris e ombros é comum. Caracteristicamente, toda a superfície articular é acometida de maneira simétrica. A artrite reumatoide é simétrica não apenas de um lado ao outro do corpo, mas também no interior da articulação em si. No caso do joelho (Figura 248.6A), os compartimentos medial e lateral estão ambos gravemente estreitados. Em contraste, pacientes com osteoartrite (Figura 248.6B) podem apresentar envolvimento de apenas um compartimento do joelho.

**FIGURA 248.4 Artrite reumatoide avançada grave das mãos.** Há inchaço maciço dos tendões na superfície dorsal de ambos os punhos, perda muscular grave, desvio ulnar das articulações metacarpofalângicas e deformidade em pescoço de cisne dos dedos. (Extraída de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os cistos sinoviais podem ocorrer ao redor de qualquer articulação (grandes ou pequenas) e, ocasionalmente, se manifestam como massas moles e flutuantes que representam desafios

diagnósticos. Quando o joelho produz líquido sinovial em excesso, este pode se acumular na fossa poplítea (cisto poplíteo ou de Baker) (e-Figura 248.2). Esses cistos podem comprimir o nervo, artéria ou veias poplíteas. Os cistos de Baker podem dissecar nos tecidos da panturrilha (geralmente posteriormente) ou podem se romper. A dissecção pode produzir apenas sintomas menores, como uma sensação de plenitude; a ruptura do cisto com extravasamento de seu conteúdo inflamatório produz dor e edema significativos e pode ser confundida com uma tromboflebite, a chamada síndrome de pseudotromboflebite. A ultrassonografia da fossa poplítea e da panturrilha é útil para estabelecer o diagnóstico correto e descartar tromboflebite, que pode ser precipitada por cistos poplíteos. O tratamento do cisto poplíteo ou de qualquer outro cisto deve ser direcionado à interrupção do processo inflamatório, inicialmente com uma injeção intra-articular de corticosteroides na articulação envolvida.

**E.FIGURA 248.2 Artrograma com agente de radiocontraste injetado no joelho.** O corante flui para o espaço poplíteo e, através de um canal estreito, para um grande cisto sinovial (cisto de Baker) que dissecou para os tecidos moles da panturrilha.

**FIGURA 248.5** **Síndrome do túnel do carpo.** Distribuição da dor e/ou parestesia (*área sombreada*) quando o nervo mediano é comprimido por um inchaço no punho (túnel do carpo).

**FIGURA 248.6 Radiografias de joelhos nas duas formas mais comuns de artrite: artrite reumatoide e osteoartrite. A.** Envolvimento grave na artrite reumatoide, com perda simétrica quase completa do espaço articular nos compartimentos medial e lateral, mas com pouca esclerose subcondral ou formação de osteófito. **B.** Osteoartrite típica, com perda grave quase total do espaço articular de um compartimento e espaço articular normal ou até aumentado no outro compartimento. Observe também a esclerose subcondral significativa na área envolvida, típica da osteoartrite.

## *Pescoço*

Embora a maior parte do esqueleto axial seja poupado na artrite reumatoide, a coluna cervical comumente é acometida, particularmente a articulação C1-C2. Erosões ósseas e danos ligamentares podem ocorrer nesta área e podem levar à subluxação (ver e-Figura 248.1). Na maior parte dos casos, a subluxação em C1-C2 é pequena e sem sintomas associados; pacientes e cuidadores precisam apenas ser cautelosos e evitar forçar ativamente o pescoço em posições de flexão. Ocasionalmente, a subluxação em C1-C2 é grave e leva ao comprometimento da medula cervical com sintomas neurológicos e, em alguns casos, morte. Se for planejada cirurgia para um paciente com artrite reumatoide de longa data, deve-se realizar radiografias pré-operatórias em flexão e extensão da coluna cervical procurando por subluxação significativa.

## *Outras articulações*

Onde quer que haja tecido sinovial, a artrite reumatoide pode causar problemas. As articulações temporomandibular, cricoaritenóidea e esternoclavicular são exemplos de outras articulações que podem estar envolvidas. A articulação cricoaritenóidea é responsável pela

abdução e adução das cordas vocais. O envolvimento desta articulação pode causar sensação de plenitude na garganta, rouquidão e, raramente, quando as cordas estão essencialmente fundidas em posição fechada, uma síndrome de dificuldade respiratória aguda com ou sem estridor. Nesta última situação, uma traqueotomia emergencial pode salvar a vida do paciente.

### Manifestações extra-articulares

As características sistêmicas da artrite reumatoide, como fadiga, perda de peso e febre leve, ocorrem com frequência. Como com todas as outras características extra-articulares, elas são mais comuns nos pacientes que são positivos para fator reumatoide (FR) ou anticorpos AAPC ou ambos (Tabela 248.1) e respondem ao tratamento.

## *Pele*

Observam-se nódulos subcutâneos em aproximadamente 20% dos pacientes com artrite reumatoide, quase exclusivamente naqueles que são FR ou AAPC-positivos. Pacientes com nódulos soronegativos devem ser examinados cuidadosamente à procura de um diagnóstico diferente, como gota tofácea crônica. Os nódulos podem ocorrer em quase qualquer lugar (p. ex., pulmões, coração, olhos), mas desenvolvem-se mais comumente por via subcutânea nas superfícies extensoras (particularmente nos antebraços) (Figura 248.7), nas articulações ou nos pontos de pressão excessiva. Os nódulos reumatoides são firmes ao exame, geralmente não são dolorosos, têm um quadro histológico característico e acredita-se que sejam iniciados pela vasculite de pequenos vasos. Descreveu-se uma síndrome de aumento da nodulose, apesar do bom controle da doença articular, associado ao tratamento com metotrexato (Figura 248.8).

A vasculite de pequenos vasos,[5] que se manifesta com infartos digitais ou vasculite leucocitoclástica, pode ocorrer na artrite reumatoide (Figura 248.9) e deve levar a um tratamento mais agressivo com DMARD. Também pode ser observada uma vasculite de artérias pequenas e médias que é indistinguível da poliarterite nodosa e requer terapia sistêmica agressiva. Por fim, o pioderma gangrenoso ocorre com frequência aumentada em associação com a artrite reumatoide.

| Tabela 248.1 | Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide. |
|---|---|
| Cutâneas | Nódulos, fragilidade, vasculite, pioderma gangrenoso |
| Cardíacas | Pericardite, aterosclerose prematuram vasculite, doença valvar e nódulos nos anéis valvares |
| Pulmonares | Derrames pleurais, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante, nódulos reumatoides, vasculite |
| Oftálmicas | Ceratoconjuntivite seca, episclerite, esclerite, escleromalacia perfurante, ceratopatia ulcerativa periférica |

| | |
|---|---|
| Neurológicas | Neuropatia por encarceramento, mielopatia cervical, mononeurite múltipla (vasculite), neuropatia periférica |
| Hematopoéticas | Anemia, trombocitose, linfadenopatia, síndrome de Felty, síndrome dos linfócitos granulares grandes |
| Renais | Amiloidose, vasculite |
| Óssea | Osteopenia |

### *Envolvimento cardiovascular*

O envolvimento cardíaco diretamente relacionado com a artrite reumatoide é incomum; no entanto, os pacientes com artrite reumatoide têm um aumento significativo na morbidade e na mortalidade por doença da artéria coronária e insuficiência cardíaca. Metanálise de estudos observacionais mostrou que o risco de doença cardiovascular incidental aumenta em 48% em pacientes com artrite reumatoide em comparação com a população em geral. As razões não são claras, mas a inflamação crônica parece ser a causa principal, sobreposta à prevalência de fatores de risco convencionais (p. ex., tabagismo, obesidade). Alguns dos medicamentos usados para tratar a artrite reumatoide, como os glicocorticoides, e um estilo de vida sedentário podem ser fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de doença da artéria coronária. Derrames pericárdicos são comuns (50% pela ecocardiografia), mas geralmente são assintomáticos. Raramente, a doença pericárdica de longa duração pode resultar em pericardite fibrinosa, e os pacientes podem manifestar clinicamente uma pericardite constritiva (Capítulo 68). Uma coorte populacional inicial de pacientes com artrite reumatoide de Olmstead County, Minnesota, mostrou um aumento na incidência de tromboembolismo venoso em comparação com os controles.

**FIGURA 248.7 Nódulos reumatoides.** Observam-se grandes nódulos reumatoides em localização clássica ao longo da face extensora do antebraço e na bursa olecraniana.

**FIGURA 248.8** **Nódulos reumatoides.** Nesta paciente, estão presentes múltiplos nódulos reumatoides sobre as articulações. Em alguns casos, os nódulos podem dominar o quadro clínico. Pode-se observá-los raramente como efeito colateral do tratamento com metotrexato.

**FIGURA 248.9** **Vasculite de pequenos vasos.** Ambas as figuras ilustram casos de vasculite reumatoide com pequenos infartos marrons em palmas e dedos na artrite reumatoide crônica. (Cortesia do Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

## *Manifestações pulmonares*

As manifestações pulmonares incluem derrames pleurais, nódulos reumatoides e doença pulmonar parenquimatosa. Os derrames pleurais ocorrem mais comumente em homens e geralmente são pequenos e assintomáticos. É interessante observar que o líquido pleural na artrite reumatoide é caracterizado por baixos níveis de glicose e baixo pH e, portanto, às vezes pode ser confundido com um empiema. Nódulos reumatoides podem ocorrer no pulmão, especialmente em homens (Figura 248.10); geralmente são sólidos, mas podem calcificar, cavitar ou infeccionar. Raramente, os nódulos pulmonares se rompem e produzem pneumotórax. Se os pacientes com artrite reumatoide forem expostos a pó de carvão ou sílica, podem ocorrer densidades nodulares difusas (síndrome de Caplan). Pode ser difícil

diferenciar nódulos reumatoides do câncer de pulmão, principalmente se a lesão for solitária. Portanto, a presença de nódulos pulmonares em um paciente com artrite reumatoide deve incitar uma avaliação diagnóstica agressiva.

Observa-se fibrose intersticial difusa na artrite reumatoide, que em raros casos pode ocorrer antes das manifestações articulares. Pode progredir para uma aparência de favo de mel na radiografia, com aumento da dispneia. Raramente, pode-se observar bronquiolite obliterante, com ou sem pneumonia em organização.

## *Manifestações oftalmológicas*

A manifestação ocular mais comum da artrite reumatoide é a ceratoconjuntivite seca (olhos secos) da síndrome de Sjögren secundária (Capítulo 252). Os pacientes podem ter xerostomia (boca seca) associada, edema da glândula parótida ou, ocasionalmente, linfadenopatia. Também pode ocorrer esclerite, que pode ser dolorosa, com progressão para adelgaçamento da esclera; ao exame físico, nota-se pigmentação profunda. Pode haver então progressão para perfuração da esclera (escleromalacia perfurante). Raramente, a tendinite dos músculos oblíquos superiores pode resultar em visão dupla (síndrome de Brown).

## *Manifestações neurológicas*

As síndromes de encarceramento de nervos periféricos, incluindo a síndrome do túnel do carpo (nervo mediano no punho) e a síndrome do túnel do tarso (nervo tibial anterior no tornozelo), são comuns na artrite reumatoide. A vasculite pode causar neuropatia em "meia e luva" ou mononeurite múltipla, ambas as quais podem exigir terapia agressiva. Subluxações em C1-C2 podem produzir mielopatia (e-Figura 248.1). Descreveram-se nódulos reumatoides no sistema nervoso central, mas estes são raros e geralmente assintomáticos.

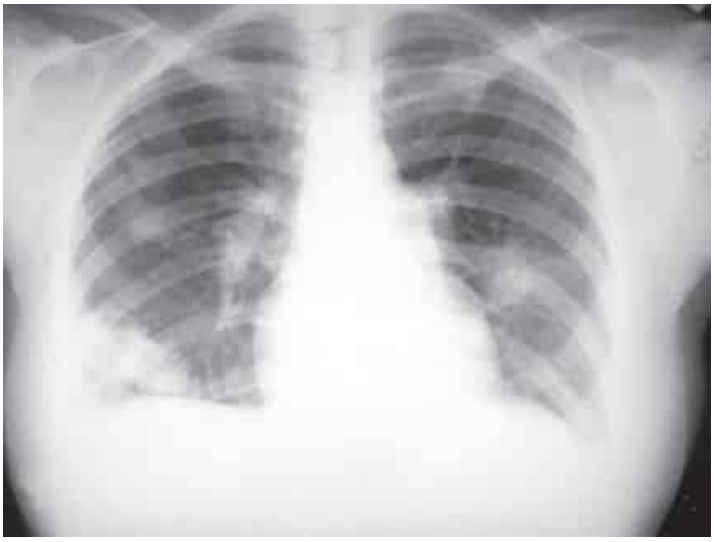

**FIGURA 248.10 Nódulos reumatoides no pulmão.** A radiografia de tórax demonstra nódulos reumatoides discretos nos lobos inferiores direito e esquerdo. (Cortesia do Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

## *Síndrome de Felty*

A síndrome de Felty consiste na tríade de artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia. Essa complicação é observada em pacientes com doença FR/AAPC-positiva grave e pode ser acompanhada por hepatomegalia, trombocitopenia, linfadenopatia e febre. A maior parte dos pacientes com síndrome de Felty não requer tratamento especial; em vez disso, o tratamento deve ser direcionado à artrite reumatoide grave e, quando isso é feito, os leucócitos melhoram. Se houver neutropenia grave (Capítulo 158) (< 500 células/μℓ) acompanhada por infecções bacterianas recorrentes ou úlceras de perna crônicas que não cicatrizam, a esplenectomia pode, em raros casos, ser indicada.

Alguns pacientes que antes se acreditava terem síndrome de Felty apresentam contagens de leucócitos periféricos dominadas por grandes linfócitos granulares com ausência quase completa de neutrófilos. Essa condição é conhecida como *síndrome dos linfócitos granulares grandes (LGL)* e é considerada um distúrbio linfoproliferativo de baixo grau caracterizado pela proliferação clonal de linfócitos granulares grandes. No contexto de artrite reumatoide ou Sjögren, essa síndrome tem um bom prognóstico, com a neutropenia frequentemente respondendo expressivamente aos tratamentos, particularmente ao metotrexato.

## Curso clínico

Embora as manifestações sejam variáveis, a maior parte dos pacientes com artrite reumatoide tem o início insidioso de dor, rigidez ou inchaço em várias pequenas articulações ao longo de semanas a meses. Também pode haver características sistêmicas como fadiga, febre baixa e perda de peso. Menos comumente, o início pode ser repentino, ocorrendo quase de um dia para outro, ou os pacientes podem apresentar monoartrite ou oligoartrite persistente por períodos prolongados antes de manifestar o padrão mais típico de envolvimento articular. Em casos raros, particularmente os homens desenvolvem características extra-articulares de artrite reumatoide, especialmente doença pulmonar, antes que os problemas articulares apareçam.

A distribuição das articulações envolvidas é uma pista essencial para o diagnóstico subjacente. As articulações envolvidas na apresentação são variáveis; normalmente, os sintomas começam nas pequenas articulações das mãos (articulações IFP e MCF) e nos artelhos (articulações MTF). É importante ressaltar que a artrite reumatoide geralmente poupa as articulações IFD e as pequenas articulações dos artelhos (Figura 248.3). Mais tarde, ela se "move", ou como diriam alguns "metastatiza", de maneira aditiva, para articulações maiores: punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadris e ombros (aproximadamente nesta ordem). Embora a história de sintomas articulares do paciente (artralgia) seja importante, o diagnóstico de artrite reumatoide requer a presença de inflamação (inchaço, calor ou ambos) no exame das articulações.

A rigidez matinal é uma característica marcante da artrite inflamatória e uma característica proeminente da artrite reumatoide. Os pacientes apresentam seu pior estado característico pela manhã ou depois de longos períodos de descanso. Essa rigidez nas articulações e ao redor delas geralmente perdura por horas, e quantificá-la é uma forma de

medir a melhora. A rigidez é aliviada pelo calor e pela atividade, e reduzir ou eliminar a rigidez articular é um objetivo claro do tratamento.

## DIAGNÓSTICO

Todos os paradigmas de tratamento atuais para a artrite reumatoide enfatizam o uso precoce e agressivo de DMARDs. Portanto, a importância do diagnóstico precoce preciso não pode ser subestimada. Não há um único achado patognomônico no exame físico ou laboratorial. Em vez disso, o diagnóstico da artrite reumatoide requer uma coleção de características da anamnese e do exame físico, bem como um médico alerta e informado.

### Classificação

Atualmente existem dois sistemas de classificação para a artrite reumatoide: um projetado para uso na prática clínica e outro para estudos (Tabela 248.2). Embora elaborados para a classificação, esses critérios também são amplamente usados como auxiliares diagnósticos. Na classificação clínica mais antiga, os cinco primeiros critérios são clínicos; em outras palavras, eles são estabelecidos pelo exame físico ou conversando com o paciente. Apenas os dois últimos critérios requerem exames laboratoriais ou radiografias. Os quatro primeiros critérios devem estar presentes por pelo menos 6 semanas antes que seja feito um diagnóstico de artrite reumatoide. Essa advertência é importante porque uma série de condições, incluindo muitas síndromes relacionadas com vírus, podem causar poliartrite autolimitada que parece idêntica à artrite reumatoide, incluindo, às vezes, a presença de FR. Essas condições geralmente perduram por apenas 2 a 3 semanas. Os critérios do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism para artrite reumatoide não requerem 6 semanas de doença e dão peso significativo à presença de FR de alto título ou positividade de AAPC.[6] A presença de anticorpos AAPC, mesmo nas primeiras semanas de uma artrite inflamatória, é fortemente sugestiva de artrite reumatoide agressiva em curso.[7] Os critérios de classificação de 2010 da iniciativa colaborativa do American College of Rheumatology e European League Against Rheumatism são mostrados na e-Figura 248.3.

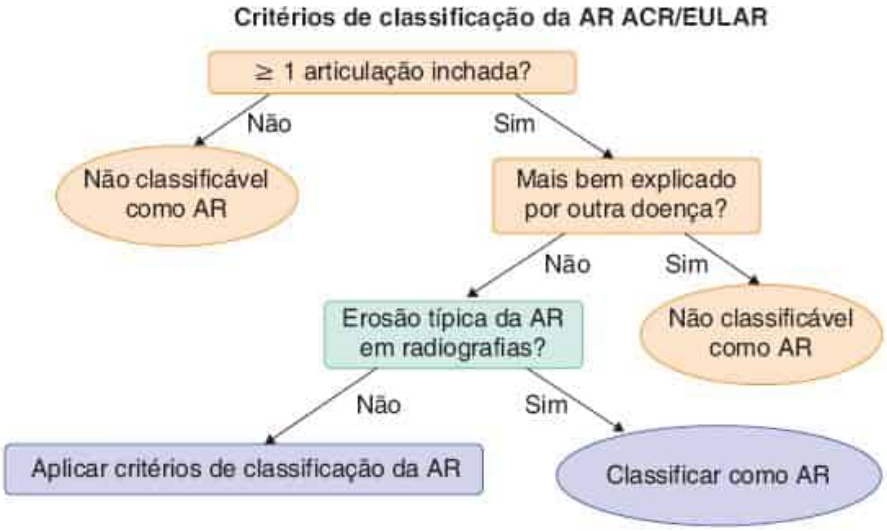


| Envolvimento articular (0 a 5) | |
|---|---|
| 1 articulação média-grande | 0 |
| 2 a 10 articulações médias-grandes | 1 |
| 1 a 3 pequenas articulações | 2 |
| 4 a 10 pequenas articulações | 3 |
| > 10 articulações (pelo menos uma articulação pequena) | 5 |
| **Sorologia (0 a 3)** | |
| FR negativo e AAPC negativo | 0 |
| FR ou AAPC positivo em baixos títulos | 2 |
| FR ou AAPC positivo em altos títulos | 3 |
| **Duração da sinovite (0 a 1)** | |
| < 6 semanas | 0 |
| ≥ 6 semanas | 1 |
| **Reagentes de fase aguda (0 a 1)** | |
| PCR normal e VHS normal | 0 |
| PCR anormal ou VHS anormal | 1 |

Pontuação ≥ 6 indica "AR definitiva"

Baixo +: > 1 e ≤ 3 × LSN
Alto +: > 3 × LSN

**Articulações médias/grandes**
Joelho, quadril, ombros, cotovelo e tornozelo

**Pequenas articulações**
IFP, MCF, punhos e MTF

**E.FIGURA 248.3 Critérios de classificação da artrite reumatoide (AR) do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR).** Os critérios de classificação são apresentados como um fluxograma para a tomada de decisão inicial e também em forma de tabela para calcular os critérios de classificação da artrite reumatoide (AR) do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR). AAPC = anticorpo antiproteína citrulinada; CRP = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação; MCF = articulação metacarpofalângica; MTF = articulação metatarsofalângica; IFP = articulação interfalângica proximal; AR = artrite reumatoide; FR = fator reumatoide; LSN = limite superior de normalidade. (De Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria.

An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-2581.)

### Achados laboratoriais

Historicamente, a anormalidade laboratorial mais característica é a presença de fator reumatoide (FR), que é encontrado em aproximadamente 75% dos pacientes. O FR é um anticorpo que reconhece a porção Fc da imunoglobulina G como seu antígeno. A presença de FR está fortemente associada à doença articular mais grave, bem como a essencialmente todas as características extra-articulares discutidas anteriormente. É importante ressaltar que o FR é visto em associação com muitas outras doenças além da artrite reumatoide, particularmente em processos de doenças que induzem à estimulação crônica do sistema imune (Tabela 248.3). O AAPC (o anticorpo antiproteínas modificadas [AAPM] mais comumente detectado), encontrado em aproximadamente 70% dos pacientes com artrite reumatoide, tem alta especificidade (93 a 98%) e pode estar presente anos antes do diagnóstico da doença clínica. Eles estão associados a doenças erosivas agressivas. Aproximadamente 15% dos pacientes com artrite reumatoide são negativos para FR e AAPC (soronegativos). A artrite reumatoide está associada a muitos outros autoanticorpos além dos AAPM, incluindo anticorpos antinucleares (aproximadamente 30%) e anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos, particularmente do tipo perinuclear (aproximadamente 30%) (Capítulo 242).

| Tabela 248.2 | Critérios de classificação para artrite reumatoide.* |
|---|---|
| Rigidez matinal (≥ 1 h) | |
| Edema (tecidos moles) de três ou mais articulações | |
| Edema (tecidos moles) das articulações das mãos (IFP, MCF ou punho) | |
| Edema simétrico (tecidos moles) | |
| Nódulos subcutâneos | |
| Fator reumatoide sérico | |
| Erosões e/ou osteopenia periarticular nas articulações da mão ou do punho vistas na radiografia | |

*Os critérios 1 a 4 devem estar continuamente presentes por 6 semanas ou mais, e os critérios 2 a 5 devem ser observados por um médico. Uma classificação de artrite reumatoide requer que 4 dos 7 critérios sejam atendidos.
MCF = metacarpofalângica; IFP = interfalângica proximal.

| Tabela 248.3 | Diagnóstico diferencial da artrite reumatoide. | |
|---|---|---|
| **DISTÚRBIO** | **NÓDULOS SUBCUTÂNEOS** | **FATOR REUMATOIDE** |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Artrite viral (hepatites B e C, parvovírus, rubéola, outros) | − | ± |
| Endocardite bacteriana | ± | + |
| Febre reumática | + | − |
| Sarcoidose | + | + |
| Artrite reativa | − | − |
| Artrite psoriásica | − | − |
| Lúpus eritematoso sistêmico | ± | + |
| Síndrome de Sjögren primária | − | + |
| Gota tofácea crônica | + | − |
| Doença do pirofosfato de cálcio | − | − |
| Polimialgia reumática | − | − |
| Osteoartrite (erosiva) | − | − |

− = ausente; + = frequentemente presente; ± = ocasionalmente presente.

A maior parte dos pacientes com artrite reumatoide tem anemia da doença crônica (ou anemia da inflamação crônica), e o grau é proporcional à atividade da doença (Capítulo 149). A terapia que controla a doença normaliza os níveis de hemoglobina. Outras causas de anemia também devem ser consideradas na artrite reumatoide, particularmente a anemia por deficiência de ferro por perda de sangue gastrintestinal. A trombocitose é comum, com a contagem de plaquetas voltando ao normal à medida que a inflamação é controlada. Os reagentes de fase aguda, como os níveis de VHS e PCR, são paralelos à atividade da doença, e sua elevação persistente indica um prognóstico ruim em termos de destruição articular e mortalidade. A contagem de glóbulos brancos pode estar elevada, normal ou, no caso da síndrome de Felty, deprimida. A eosinofilia está presente em alguns pacientes com artrite reumatoide.

O líquido sinovial na artrite reumatoide é caracterizado por contagens de leucócitos na faixa de 5.000 a 100.000/μℓ, com aproximadamente dois terços das células sendo leucócitos polimorfonucleares. Não há achados do líquido sinovial que sejam patognomônicos da artrite reumatoide.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico preciso da artrite reumatoide no início de seu curso, embora desafiador, é essencial para que os pacientes se beneficiem ao máximo das intervenções terapêuticas. Uma vez que a doença esteja presente e ativa por anos e ocorram as deformidades e alterações

radiográficas características, o diagnóstico é muito óbvio. Depois que a artrite reumatoide progride até esse ponto, as deformidades podem não ser mais passíveis de tratamento clínico.

Muitas doenças podem mimetizar a artrite reumatoide (Tabela 248.3). No início do curso da doença, é preciso considerar as síndromes virais autolimitadas, especialmente as hepatites B e C, o parvovírus, a rubéola (infecção ou vacinação) e o vírus Epstein-Barr. A qualquer momento, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite psoriásica e a artrite reativa podem representar desafios ao diagnóstico diferencial. No caso desses três mimetizadores, é essencial realizar anamnese e exames direcionados para elucidar suas características clínicas associadas, como erupções cutâneas, úlceras orais, alterações nas unhas, dactilite, uretrite e envolvimento renal, pulmonar, gastrintestinal ou oftalmológico. Especialmente em pacientes idosos com artrite reumatoide de início repentino, deve-se considerar a sinovite simétrica FR-negativa em remissão com edema compressível (a chamada síndrome RS3PE) e síndromes paraneoplásicas. A gota tofácea crônica também pode mimetizar uma artrite reumatoide nodular grave. O hipotireoidismo não só causa muitas manifestações reumáticas, mas também comumente ocorre em conjunto com a artrite reumatoide e, portanto, deve ser considerado.

## TRATAMENTO

### Medidas gerais

A artrite reumatoide é um processo de doença permanente, que não tem cura conhecida; o diagnóstico é feito com base em critérios clínicos e existem muitas opções diferentes de tratamento. Esses fatores ampliam a importância da relação médico-paciente e valorizam o ofício, bem como os conhecimentos em medicina. O atendimento ideal ao paciente requer interações efetivas e contínuas entre médicos generalistas e reumatologistas e, em alguns casos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e cirurgiões ortopédicos.[A1] Em razão da natureza grave da doença, do rápido surgimento de novos tratamentos e da necessidade de especialização no monitoramento desses tratamentos, todos os pacientes com artrite reumatoide devem ser avaliados precocemente e acompanhados atentamente por um reumatologista.

O objetivo do tratamento, que é alcançar a remissão da doença (Tabela 248.4) ou uma atividade da doença muito baixa, deve sempre ser mantido em mente.[8] Quando a artrite reumatoide é tratada precocemente, a remissão é possível em mais de 50% dos pacientes e a baixa atividade da doença, em pelo menos outros 35%. No entanto, a resposta continuada requer o uso contínuo de DMARDs. Essencialmente, todos os pacientes com artrite reumatoide devem ser tratados com DMARDs.[9] Em muitos pacientes, são necessárias combinações de diferentes DMARDs (convencionais e biológicos) para um controle ideal.[A2] O tratamento deve ser escalonado rapidamente de modo a garantir a supressão máxima da doença enquanto minimiza custos e toxicidade. Pacientes com artrite reumatoide devem ser orientados em relação a sua doença e seu tratamento. Os

pacientes devem ter a oportunidade de passar um tempo com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais para aprender exercícios de amplitude de movimento, métodos de proteção articular e dispositivos de assistência.

## Tratamento conservador

Usam-se três tipos de tratamento conservador para a artrite reumatoide: AINE, glicocorticoides e DMARDs (convencionais e biológicos)[10] (Tabela 248.5). A terapia inicial deve sempre incluir um DMARD.

### Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINE são importantes pelo alívio sintomático que proporcionam; no entanto, desempenham apenas um papel menor na alteração do processo da doença subjacente. Portanto, os AINE devem ser usados raramente, ou nunca, para tratar a artrite reumatoide sem o uso concomitante de DMARD. Muitos médicos perdem um tempo valioso mudando de um AINE para outro antes de iniciar o tratamento com DMARD.

Muito tem sido escrito sobre a toxicidade gastrintestinal dos AINE; essas preocupações são particularmente relevantes para pacientes com artrite reumatoide, que geralmente apresentam fatores de risco significativos, incluindo a idade e o uso concomitante de esteroides. Portanto, os agentes seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX2) têm sido uma escolha popular para pacientes com artrite reumatoide. A evidência que liga esses agentes ao aumento da toxicidade cardiovascular é, entretanto, particularmente preocupante em pacientes com artrite reumatoide, que já apresentam um alto risco de infarto agudo do miocárdio. Em um ensaio clínico randomizado, um AINE seletivo inibidor da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), o celecoxibe, foi comparado a dois AINEs não seletivos, o naproxeno e o ibuprofeno, em pacientes com artrite reumatoide e osteoartrite; o celecoxibe foi considerado não inferior em relação aos desfechos cardiovasculares.[A3] Se forem usados agentes seletivos inibidores da COX2, eles devem ser mantidos em uma dose baixa. Deve-se considerar a profilaxia com ácido acetilsalicílico em baixas doses, mas esse tratamento pode aumentar a toxicidade gastrintestinal dos AINEs. Deve-se considerar o uso concomitante de misoprostol ou inibidores da bomba de prótons em todos os pacientes com artrite reumatoide que estejam em uso de AINE. Além disso, deve-se ter em mente o potencial dos AINEs de diminuir o fluxo sanguíneo renal e aumentar a pressão arterial.

### Glicocorticoides

Os glicocorticoides têm desempenhado um papel significativo no tratamento da artrite reumatoide por mais de meio século (Capítulo 32). Na verdade, foi escolhida para ser a primeira doença tratada com este novo tratamento. Como ocorreu com o primeiro paciente tratado em 1948, os glicocorticoides são expressiva e rapidamente eficazes em pacientes com artrite reumatoide. Os glicocorticoides não são úteis apenas para a melhora sintomática, mas também diminuem significativamente a progressão radiográfica da artrite reumatoide. No

entanto, as toxicidades do tratamento a longo prazo são extensas e potencialmente devastadoras, e, por isso, o uso ideal desses medicamentos requer a compreensão de vários princípios (Tabela 248.6).

Os glicocorticoides permanecem entre os tratamentos anti-inflamatórios mais potentes disponíveis; por esse motivo, e em razão de seu rápido início de ação, eles são idealmente adequados para ajudar a controlar a inflamação na artrite reumatoide enquanto os DMARDs, de ação muito mais lenta, começam a surtir efeito. A prednisona, o glicocorticoide mais comumente usado, raramente deve ser administrada em doses superiores a 10 mg/dia para tratar manifestações articulares da artrite reumatoide. No início do tratamento à base de metotrexato, a adição de prednisona na dose de 10 mg/dia reduz o dano erosivo nas articulações, a atividade da doença, a incapacidade física e o uso de terapia biológica em 2 anos. A dose deve ser gradualmente reduzida à dose eficaz mais baixa, e deve-se ajustar o tratamento concomitante com DMARD para tornar isso possível. Os glicocorticoides raramente, ou nunca, devem ser usados sem tratamento concomitante com DMARD. O paradigma é interromper a inflamação rapidamente com glicocorticoides e, em seguida, reduzi-los à medida que o DMARD faz efeito ("terapia de ponte"). O objetivo claro é fazer com que todos os pacientes parem de receber ou recebam doses muito baixas de glicocorticoides, com a doença sendo controlada por DMARD. Em todos os pacientes que recebem glicocorticoides, deve-se tomar medidas fortes para prevenir a osteoporose. Os bisfosfonatos demonstraram ser particularmente eficazes a esse respeito, mas são contraindicados em mulheres em idade fértil. Podem ser necessárias doses mais altas de glicocorticoides para tratar manifestações extra-articulares, especialmente a vasculite e a esclerite.

**Fármacos antirreumáticos modificadores da doença**

Os DMARDs são um grupo de medicamentos que têm a capacidade de interromper o processo de doença na sinóvia e modificar ou alterar o potencial incapacitante da artrite reumatoide.[11] Esses medicamentos também podem interromper ou retardar a progressão radiográfica da doença.

***Fármacos antirreumáticos modificadores da doença convencionais***

Incluídos neste grupo de medicamentos estão o metotrexato, a sulfassalazina, o ouro, os antimaláricos (hidroxicloroquina e outros), a leflunomida, a azatioprina, a minociclina, o tofacitinibe e o baracitinibe). É extremamente importante que os médicos e pacientes entendam que os DMARDs convencionais levam de 2 a 6 meses para exercer seu efeito máximo e todos requerem algum monitoramento (Tabela 248.7). O monitoramento dos níveis séricos de agentes biológicos pode ser especialmente útil em pacientes em remissão, porque níveis séricos mais elevados predizem um período mais longo sem recidiva.[12] Outras medidas, como o tratamento com glicocorticoides, podem ser necessárias para controlar a doença enquanto os DMARDs estão começando a fazer efeito.

Esses DMARDs demonstraram ser eficazes no tratamento da artrite reumatoide precoce e mais avançada. Até que pesquisas adicionais elucidem os fatores que possibilitam a seleção da melhor terapia inicial para cada paciente, a escolha dependerá das preocupações do paciente e do médico em relação à toxicidade e das questões de monitoramento, bem como da atividade da doença e da presença de comorbidades. A questão crítica não é qual DMARD iniciar primeiro, mas sim iniciar o tratamento com DMARD no início do processo da doença.

***Metotrexato***

Metotrexato deve ser o DMARD inicial para a maior parte dos pacientes; é de baixo custo, raramente causa toxicidade grave e, quando usado em combinação, faz com que essencialmente todos os outros DMARDs atuem melhor.[A4] O metotrexato é contraindicado na gestação e em pacientes com insuficiência renal significativa. O metotrexato é muito eficaz na redução da progressão radiográfica e geralmente é administrado por via oral em doses que variam de 5 a 30 mg em uma dose única semanal. Essa administração 1 vez/semana é digna de destaque; a experiência prévia com tratamento diário na psoríase demonstrou a importância de dar tempo para o fígado se recuperar entre as doses. A absorção oral do metotrexato é variável; as injeções subcutâneas de metotrexato são frequentemente eficazes quando o tratamento oral não é, e devem ser fortemente consideradas antes de se desistir do metotrexato. Os efeitos colaterais do metotrexato incluem úlceras orais, náuseas, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea e pneumonite. Com exceção da pneumonite, essas toxicidades respondem a ajustes na dose. Deve-se fazer o monitoramento de hemogramas e exames de sangue da função hepática (albumina e aspartato aminotransaminase [AST] ou alanina aminotransferase [ALT]) a cada 3 meses, com ajustes na dose de metotrexato conforme necessário. A função renal é essencial para a depuração do metotrexato; pacientes antes estáveis podem apresentar toxicidades graves se a função renal piorar. A pneumonite, embora rara, é menos previsível e pode ser fatal, principalmente se o metotrexato não for interrompido ou se reiniciado. O ácido fólico, 1 a 4 mg/dia, pode diminuir significativamente a maior parte das toxicidades do metotrexato sem interferir em sua eficácia. Se o metotrexato sozinho não controlar suficientemente a doença, ele será combinado com outros DMARDs.[A5] O metotrexato em combinação com virtualmente qualquer outro DMARD (convencional ou biológico) demonstrou ser mais eficaz do que qualquer medicamento tomado isoladamente.

***Leflunomida***

A leflunomida, um antagonista da pirimidina, tem meia-vida muito longa e é mais comumente iniciada na dose de 10 a 20 mg/dia VO. A diarreia é a toxicidade mais comum e responde à redução da dose. São frequentemente utilizadas doses de leflunomida de 10 a 20 mg, 3 a 7 vezes/semana. Além disso, em razão da meia-vida longa e do potencial teratogênico da leflunomida, deve-se avaliar os níveis

séricos das mulheres que desejam engravidar e que receberam leflunomida anteriormente, mesmo que o tratamento tenha sido interrompido há anos. Se ocorrer toxicidade ou se uma gestação estiver sendo considerada, a leflunomida pode ser rapidamente eliminada do corpo por tratamento com colestiramina. Deve-se fazer o monitoramento laboratorial à procura de toxicidade hematológica e hepática durante o tratamento com leflunomida, conforme recomendado para o metotrexato.

***Fármacos antimaláricos***

Os fármacos antimaláricos hidroxicloroquina e cloroquina são frequentemente usados para tratar a artrite reumatoide. Eles têm a menor toxicidade dentre os DMARDs e não requerem monitoramento por exames de sangue. Recomenda-se o monitoramento anual por um oftalmologista depois de 5 anos de tratamento para detectar quaisquer sinais de toxicidade retinal (raro). A hidroxicloroquina é a preparação mais comumente usada e é administrada por via oral em doses de 200 a 400 mg/dia (5 mg/kg). Esses medicamentos são frequentemente usados em combinação com outros DMARDs, particularmente o metotrexato. A hidroxicloroquina diminui os níveis de colesterol, melhora a função do HDL e, recentemente, demonstrou diminuir a incidência de diabetes em pacientes com artrite reumatoide.

***Sulfassalazina***

A sulfassalazina é um tratamento eficaz quando administrado em doses de 1 a 3 g/dia. Recomenda-se o monitoramento de hemogramas, principalmente de leucócitos, nos primeiros 6 meses. Sulfassalazina e hidroxicloroquina são frequentemente combinadas com metotrexato, um regime conhecido como terapia tripla, que demonstrou ter eficácia igual à combinação de um inibidor de TNF e metotrexato e é muito mais barato.

***Minociclina***

A minociclina, na dose de 100 mg, 2 vezes/dia, é um tratamento eficaz para a artrite reumatoide, particularmente quando usada no início da doença positiva para FR. A terapia crônica (> 2 anos) com minociclina pode levar à hiperpigmentação cutânea que reverte quando o medicamento é interrompido. A minociclina também foi associada ao lúpus induzido por fármacos.

***Tofacitinibe***

O tofacitinibe foi o primeiro inibidor da JAK quinase a ser aprovado para uso na artrite reumatoide. É administrado por via oral na dose de 5 mg, 2 vezes/dia; deve-se monitorar hemogramas completos e testes de função hepática. As preocupações adicionais com a toxicidade incluem infecções, incluindo tuberculose, doenças malignas e reativação do herpes-zóster. O tofacitinibe demonstrou ser eficaz como a terapia inicial com DMARD[A6] quando combinado com metotrexato em pacientes que tiveram respostas incompletas ao metotrexato e em pacientes que não tiveram sucesso com inibidores do TNF.

Outro inibidor da JAK é o baricitinibe. Em relatos iniciais em pacientes cuja artrite reumatoide não respondeu a um DMARD, ela mostrou um efeito benéfico consistente em comparação com o placebo.[A7] Além disso, o baricitinibe é melhor do que o placebo ou o adalimumabe para os pacientes que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato.[A8] Os medicamentos emergentes têm como alvo distintos membros da família JAK (nomeadamente JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2). Por exemplo, o upadacitinibe (15 ou 30 mg por semana)[A9-A10] é eficaz como monoterapia ou quando adicionado a outros DMARDs; o filgotinibe (100 a 200 mg/dia) é eficaz, pelo menos a curto prazo, em pacientes que apresentam resposta inadequada ou intolerância a outros DMARDs.[A10c]

***Fármacos antirreumáticos modificadores da doença biológicos***

As citocinas, mais notavelmente o TNF-α, a IL-1 e a IL-6, desempenham um papel central na fisiopatologia da artrite reumatoide (Capítulo 42). Esse entendimento levou ao desenvolvimento e uso clínico de agentes biológicos direcionados contra TNF-α (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe), IL-1 (anacinra) e IL-6 (tocilizumabe e sarilumabe). Além disso, os anticorpos monoclonais que depletam os linfócitos B (anti-CD20, rituximabe)[A11] e que bloqueiam o segundo sinal para ativação dos linfócitos T (abatacepte) são tratamentos eficazes para a artrite reumatoide. Todos os pacientes com artrite reumatoide que recebem terapia biológica devem ser monitorados por um reumatologista, e seus médicos devem estar cientes do risco de infecções, que frequentemente são atípicas.[13] Todos os agentes biológicos, quando combinados com o metotrexato, mostraram diminuir a atividade da doença e retardar a progressão radiográfica em pacientes com doença ativa, apesar do metotrexato.[A12] O tratamento precoce com tocilizumabe mais metotrexato demonstrou resultar em maiores benefícios clínicos, funcionais e radiográficos sustentáveis do que o metotrexato sozinho, com segurança e tolerabilidade aceitáveis, na artrite reumatoide erosiva inicial. O sirucumabe, que é outro agente anti-IL-6, também pode se tornar um agente útil em pacientes que são refratários ao tratamento com anti-TNF.[A13]

No entanto, os medicamentos biológicos de dose padrão e de altas doses (com ou sem DMARDs tradicionais) estão associados a aumento nas infecções graves.[A14] Os agentes biológicos também não devem ser usados em combinação uns com os outros porque aumentam significativamente o risco de infecções (ver Capítulo 33).

## Ordem de tratamento na artrite reumatoide

Vários ensaios clínicos randomizados duplos-cegos elucidaram a ordem de tratamento na artrite reumatoide. O estudo Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis (TEAR) mostrou que a terapia inicial com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide de mau prognóstico não foi inferior em 2 anos às combinações iniciais tanto de DMARDs convencionais quanto da combinação de metotrexato com etanercepte.[A15] O estudo Rheumatoid Arthritis: Comparison

of Active Therapies (RACAT) também mostrou que, nos pacientes que obtêm controle com metotrexato isoladamente, a estratégia de adicionar inicialmente sulfassalazina e hidroxicloroquina ao metotrexato (terapia tripla) não foi inferior à adição de etanercepte ao metotrexato.[A16] Pacientes que não obtêm controle com metotrexato e outros tratamentos convencionais podem alcançar benefícios equivalentes, sem diferença demonstrável na prevenção de lesão articular, tanto com fármacos modificadores da doença convencionais quanto com agentes biológicos.[A17] Portanto, em razão das enormes vantagens econômicas, o paciente com artrite reumatoide típica deve receber inicialmente monoterapia com metotrexato e, se não for alcançado controle depois de 3 a 6 meses com doses máximas de metotrexato, o paciente deve avançar para a terapia tripla. Se o paciente não conseguir o controle adequado após 3 a 6 meses em terapia tripla, deve-se adicionar um inibidor de TNF ou outro medicamento biológico ao metotrexato.[14] Entre os pacientes cuja artrite reumatoide foi tratada anteriormente com medicamentos anti-TNF, mas que apresentaram uma resposta inadequada à terapia primária, um agente biológico não TNF é mais eficaz em alcançar uma resposta boa ou moderada do que um segundo medicamento anti-TNF.[A18]

## Tratamento de condições subjacentes

O tratamento ideal do paciente com artrite reumatoide requer o reconhecimento das comorbidades associadas, incluindo um risco aumentado de morte cardiovascular, osteoporose, infecções (especialmente pneumonia) e certos tipos de câncer, como linfomas e cânceres de pulmão.

### Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares estão sendo reconhecidas como a causa de grande parte do excesso de mortalidade na artrite reumatoide. Vários fatores contribuem para essa mortalidade, incluindo o estilo de vida sedentário e o tratamento com glicocorticoides. No entanto, identificou-se uma forte associação entre a inflamação crônica e a doença cardiovascular, e é provável que este seja o fator mais significativo. As terapias que controlam a artrite reumatoide mais precocemente e melhor podem reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular. Demonstrou-se que tanto o metotrexato quanto os inibidores do TNF diminuem significativamente a mortalidade cardiovascular. Os médicos devem considerar a artrite reumatoide um fator de risco para doenças cardiovasculares e devem tratar agressivamente outros fatores de risco cardiovascular (Capítulo 45).

### Outras doenças associadas

A osteoporose é comum em pacientes com artrite reumatoide, e o tratamento precoce resulta em dividendos a longo prazo. Pacientes com artrite reumatoide apresentam risco aumentado de infecções, e algumas formas de tratamento potencializam ainda mais esse risco. Deve-se orientar o paciente a procurar atendimento médico precoce, mesmo para sintomas menores sugestivos de infecção, especialmente se estiverem recebendo terapia biológica. Todos os

pacientes com artrite reumatoide devem receber uma vacina pneumocócica, vacinas anuais contra influenza (Capítulo 15) e uma das vacinas contra herpes-zóster. Finalmente, os pacientes com artrite reumatoide têm um risco aumentado de linfoma. Ocasionalmente, os linfomas de linfócitos B estão associados à imunossupressão e regridem após a suspensão da imunossupressão. Pacientes com artrite reumatoide têm risco significativamente menor de desenvolver câncer de colo intestinal, provavelmente em razão da inibição crônica da COX pelos AINEs.

| Tabela 248.4 | Chaves para otimizar o desfecho do tratamento da artrite reumatoide. |
|---|---|

| |
|---|
| Diagnóstico precoce e preciso |
| Tratamento precoce com DMARD |
| Esforçar-se para alcançar a remissão em todos os pacientes |
| Monitorar cuidadosamente as toxicidades do tratamento |
| Considerar e tratar comorbidades* |

*Condições comórbidas importantes incluem a doença cardiovascular, a suscetibilidade aumentada a infecções e a osteoporose.
DMARD = fármaco antirreumático modificador da doença.

| Tabela 248.5 | Opções de tratamento para a artrite reumatoide. |
|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **DOSE** |
| **FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES*** | |
| Celecoxibe | 100 mg VO, 2 vezes/dia ou 200 mg VO, diariamente |
| Diclofenaco/misoprostol | 50 mg/200 mg VO, 2 a 4 vezes/dia |
| Etodolaco | 300 mg VO, 2 ou 3 vezes diariamente; ou 400 ou 500 mg VO, 2 vezes/dia |
| Ibuprofeno | 800 mg VO, 3 vezes/dia |
| Cetoprofeno | 75 mg VO, 3 vezes/dia; ou 50 mg VO, 4 vezes/dia |
| Naproxeno | 500 mg VO, 2 vezes/dia |
| Naproxeno/esomeprazol | 375 mg/20 mg ou 500 mg/20 mg VO, 2 vezes/dia |
| Tolmetina | 400 mg VO, 3 vezes/dia |
| **GLICOCORTICOIDES*** | |

| | |
|---|---|
| Prednisona | 5 a 10 mg VO, 1 vez/dia |
| **FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA (DMARDs)** | |
| **DMARDs convencionais** | |
| Hidroxicloroquina | 200 a 400 mg VO, diariamente (5 mg/kg) |
| Leflunomida | 10 a 20 mg VO, 1 vez/dia |
| Metotrexato | 7,5 a 25 mg VO,† 1 vez/semana (VO ou SC) |
| Sulfassalazina | 500 mg VO, 1 ou 2 vezes/dia nas primeiras 2 semanas; em seguida, 2 g por dia em duas doses divididas uniformemente |
| Tofacitinibe | 5 mg VO, 2 vezes/dia |
| Azatioprina | 1 mg/kg (50 a 100 mg) VO, como dose única ou 2 vezes/dia; pode ser aumentada até 2,5 mg/kg |
| Minociclina | 100 mg VO, 2 vezes/dia |
| **DMARDs biológicos** | |
| Abatacepte | 500 a 1.000‡ mg IV, nas semanas 0, 2 e 4, depois todas as semanas 4§ |
| Adalimumabe | 40 mg SC, a cada 2 semanas |
| Certolizumabe | 400 mg SC, nas semanas 2 e 4, seguidos de 200 mg em semanas alternadas |
| Etanercepte | 50 mg SC, 1 vez/semana |
| Golimumabe | 50 mg SC, uma vez por mês¶ |
| Infliximabe | Em conjunto com metotrexato, 3 a 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, então a cada 4 a 8 semanas |
| Rituximabe | Em combinação com metotrexato, duas infusões intravenosas de 1.000 mg separadas por 2 semanas (um curso) a cada 16 a 24 semanas |
| Tocilizumabe | 4 mg/kg IV a cada 4 semanas seguidos por 8 mg/kg a cada 4 semanas** |

*O tratamento inicial deve sempre incluir um DMARD; ver texto. †Pode ser administrado por via SC para reduzir os efeitos colaterais e quando forem necessárias doses mais altas.

‡500 mg se < 60 kg; 750 mg se 60 a 100 kg; 1.000 mg se > 100 kg. §Pode ser administrado SC 1 vez/semana, com ou sem

uma dose de carga intravenosa. ¶Pode ser administrado IV em uma dose de 2 mg/kg nas semanas 0 e 4, então a cada 8 semanas. **Pode ser administrado SC em uma dose inicial de 162 mg em semanas alternadas se < 100 kg, ou 162 mg a cada semana se > 100 kg.
DMARD = fármaco antirreumático modificador da doença; VO = via oral; IV = via intravenosa; SC = via subcutânea.

| Tabela 248.6 | Diretrizes para o uso de glicocorticoides. |
|---|---|

Evitar o uso de glicocorticoides sem DMARD

A prednisona em doses acima de 10 mg/dia raramente é indicada para a doença articular

Reduzir à menor dose eficaz

Usar como "terapia de ponte" até que o tratamento com DMARD seja eficaz

Lembrar da profilaxia contra osteoporose

DMARD = fármaco antirreumático modificador da doença.

| Tabela 248.7 | Ressalvas para o monitoramento do tratamento com fármacos antirreumáticos modificadores da doença.* |
|---|---|
| **MEDICAMENTO** | **RESSALVAS** |
| Prednisona | Usar como ponte até que o tratamento com DMARD seja eficaz. Profilaxia para osteoporose? (ver Tabela 248.6) |
| Hidroxicloroquina | Manter a dosagem inferior a 5,0 mg/kg/dia. Exame oftalmológico anual feito por oftalmologista depois de 5 anos de terapia |
| Sulfassalazina | HC à procura de neutropenia, inicialmente a cada mês, depois a cada 6 meses |
| Metotrexato | HC e SGOT/SGPT a cada 8 a 12 semanas quando a dose estiver estável. Muitas toxicidades respondem ao ácido fólico ou a uma pequena redução na dose. Se houver pneumonite, parar e não reiniciar. A diminuição da função renal pode precipitar toxicidades. Contraindicação absoluta na gravidez |
| Leflunomida | HC e SGOT/SGPT a cada 4 a 8 semanas; meia-vida longa pode exigir washout utilizando colestiramina; contraindicação absoluta na gravidez |
| Inibidores do TNF | Se houver febre ou sintomas infecciosos de qualquer tipo, parar até que os sintomas desapareçam; trabalhar agressivamente e tratar possíveis infecções. Pode |

| | |
|---|---|
| | precipitar uma insuficiência cardíaca congestiva, síndromes desmielinizantes ou síndromes semelhantes ao lúpus |

*Pacientes em uso de DMARDs, convencionais e biológicos, devem ser monitorados por um reumatologista.
HC = hemograma completo; DMARD = fármaco antirreumático modificador da doença; SGOT = glutamato-oxaloacetato transaminase sérica (aspartato aminotransferase); SGPT = glutamato-piruvato transaminase sérica (alanina aminotransferase); TNF = fator de necrose tumoral.

## PROGNÓSTICO

A artrite reumatoide não é uma doença benigna e não se limita às articulações. Uma vez estabelecida, é uma doença progressiva permanente que produz morbidade significativa na maior parte dos pacientes e mortalidade prematura em muitos. No entanto, a mortalidade por todas as causas em pacientes com artrite reumatoide agora é semelhante à da população em geral.[15]

Estudos mais antigos detectaram que 50% dos pacientes tiveram de parar de trabalhar após 10 anos (aproximadamente 10 vezes a taxa média). Em comparação, um estudo de coorte recente mostrou que o uso agressivo de agentes modificadores da doença e agentes biológicos, se necessário, está associado a reduções substanciais na incapacidade. Portanto, a terapia precoce com DMARD é essencial. Embora haja poucos dados a longo prazo, as informações atuais sugerem fortemente que os pacientes têm a oportunidade de se beneficiar muito se os novos princípios de tratamento forem praticados.

Pacientes que são FR ou AAPC positivos e aqueles que são positivos para o epítopo compartilhado têm um pior prognóstico, com mais erosões e mais doença extra-articular (ver e-Tabela 248.1). O *locus* HLA-DRB1, que está associado à suscetibilidade à doença, também pode estar associado à gravidade radiológica, à mortalidade e à resposta ao tratamento.[16] Quando são encontradas deformidades no exame ou erosões na radiografia, o dano é amplamente irreversível. As erosões geralmente ocorrem nos primeiros 1 a 2 anos, e a taxa de dano radiográfico pode ser reduzida com o tratamento precoce.

## NO FUTURO

Avanços significativos no tratamento eficaz da artrite reumatoide vieram da compreensão do desequilíbrio de citocinas que acompanha essa doença. Muitas pesquisas estão focadas no desenvolvimento de produtos biológicos para modular esse equilíbrio. Continua sendo uma necessidade crítica a existência de um termostato de citocinas que titule o equilíbrio de citocinas desejado para controlar a doença sem alterar as funções imunológicas críticas.

Mesmo com os tratamentos existentes, muitas opções eficazes diferentes estão disponíveis para a artrite reumatoide. O desafio para o médico é escolher a opção certa para cada paciente. Atualmente, poucos dados estão disponíveis para auxiliar nessa escolha, e o estabelecimento de parâmetros, genéticos ou não, que possibilitariam a seleção da melhor opção inicial para cada paciente seria um grande avanço. Nesse sentido, a opção de adotar os princípios da medicina de precisão é muito atraente. Por fim, a elucidação do gatilho ou

gatilhos para a artrite reumatoide pode possibilitar o desenvolvimento de estratégias para prevenir o aparecimento da doença clínica.

## Recomendações de grau A


A1. Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:421-429.

A2. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1113-1136.

A3. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375:2519-2529.

A4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD000957.

A5. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-2835.

A6. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-2386.

A7. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:900-908.

A8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:652-662.

A9. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2513-2524.

A10. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2503-2512.

A10b. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393:2303-2311.

A10c. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to

disease-modifying antirheumatic drug therapy: the FINCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:315-325.

A11. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388:239-247.

A12. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516-528.

A13. Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:1206-1217.

A14. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243-1252.

A15. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985-1994.

A16. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307-318.

A17. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:1-9.

A18. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1172-1180.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-23.
2. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:1-17.
3. Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:199-209.
4. Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:1-14.

5. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:63-70.
6. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. 2018;4:11-17.
7. Schett G. The role of ACPAs in at-risk individuals: early targeting of the bone and joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:53-58.
8. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320:1360-1372.
9. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1102-1107.
10. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038.
11. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170:ITC1-ITC16.
12. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018;38:975-983.
13. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, et al. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:905-910.
14. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-977.
15. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, et al. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1057-1063.
16. Viatte S, Plant D, Han B, et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA*. 2015;313:1645-1656.

**Mulher de 32 anos refere 3 semanas de inchaço simétrico e rigidez em suas articulações IFP e MCF. O resultado de teste laboratorial mais útil para estabelecer um diagnóstico de AR nesta paciente seria:**

- A. VHS de 65 mm/hora.
- B. FR de 120 UI (normal < 40).
- C. AAPC de 87 (normal < 20).
- D. ANA positivo.

Concluir questão

**Um advogado de 40 anos é diagnosticado com artrite reumatoide positiva para FR e AAPC. Seu risco de mortalidade aumenta, e ele tem maior probabilidade de morrer de qual das seguintes causas?**

- A. Linfoma.
- B. Fibrose pulmonar por AR.
- C. Infecções relacionadas com a AR e seus tratamentos.
- D. Doença da artéria coronária.

Concluir questão

**Uma contadora de 28 anos com AR está considerando outra gravidez. As razões para preocupações quanto à concepção e à saúde do feto durante o primeiro trimestre de gestação incluem qual das seguintes?**

- A. Ela atualmente está tomando 5 mg de prednisona.
- B. Ela atualmente está tomando sulfassalazina.

C. Ela tem um histórico de tratamento com leflunomida.

D. Ela está tomando naproxeno 500 mg.

Concluir questão

**Mulher de 52 anos com AR tratada com metotrexato e adalimumabe chega ao pronto-socorro com febre, tosse e falta de ar crescente. Uma radiografia de tórax mostra infiltrados irregulares difusos. Você:**

A. Interna, interrompe o adalimumabe e administra antibióticos de amplo espectro.

B. Interna, suspende o adalimumabe e o metotrexato e investiga agressivamente etiologias infecciosas e inflamatórias.

C. Trata-a para pneumonia adquirida na comunidade.

D. Interna, suspende o adalimumabe e investiga agressivamente uma etiologia infecciosa.

Concluir questão

**Um carpinteiro de 55 anos foi recentemente diagnosticado com AR. Seu histórico médico inclui diabetes tipo II há 15 anos. O hemograma completo mostra anemia de baixo grau com índices normais de eritrócitos; $HbA_{1c}$ de 7 e creatinina de 2,1. A urinálise mostra proteinúria 3+. Os exames laboratoriais estão normais. A terapia inicial com DMARD apropriada seria:**

A. Ciclosporina.

B. Hidroxicloroquina.

C. Metotrexato.

D. Sulfassalazina.

Concluir questão

# 249 ESPONDILOARTROPATIAS

ROBERT D. INMAN

## CARACTERÍSTICAS COMUNS DAS ESPONDILOARTRITES

### DEFINIÇÃO

As espondiloartrites englobam um grupo de síndromes clínicas que estão relacionadas em termos de manifestações da doença e suscetibilidade genética. Os subgrupos clínicos mais comumente reconhecidos são a espondilite anquilosante, a artrite reativa, a artrite psoriásica e a artrite enteropática (Figura 249.1). Além disso, um número considerável de pacientes não se enquadra em nenhuma dessas categorias diagnósticas distintas, compartilhando algumas das características clínicas comuns descritas neste capítulo. Esta síndrome é denominada *espondiloartrite indiferenciada*; com o tempo, ela pode evoluir para um padrão clássico, como espondilite anquilosante, ou pode manter esse padrão indiferenciado nos exames de acompanhamento a longo prazo.

### BIOPATOLOGIA

Estudos familiares envolvendo vários indivíduos com espondiloartrite enfatizaram algumas das características comuns entre os quatro subgrupos distintos. A impressão de tais estudos é que existe uma via comum compartilhada de suscetibilidade imunogenética, com outras influências genéticas e ambientais que levam a subgrupos clínicos característicos. Assim, a artrite enteropática pode ocorrer em uma dessas famílias, mas em outra família a doença pode ser uma artrite psoriásica. Nesse sentido, os subgrupos de espondiloartrite parecem *breed true* (ou seja, dois genitores com um dado fenótipo têm prole com esse mesmo fenótipo). Deve-se reconhecer, entretanto, que algumas características clínicas distintas podem ser muito semelhantes em suas manifestações (p. ex., psoríase gutata e ceratodermia blenorrágica), dificultando a simples discriminação.

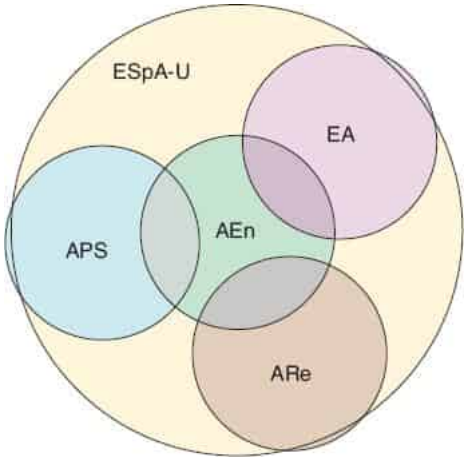


**FIGURA 249.1 Relações esquemáticas entre os diferentes subgrupos de espondiloartrites (ESpA).** A espondilite anquilosante (EA), considerada a ESpA clássica, engloba as características essenciais dessa família de doenças. A EA pode se sobrepor à artrite psoriásica (APS), à artrite enteropática (AEn) ou à artrite reativa (ARe). Muitos pacientes manifestam características clínicas de ESpA que não atendem aos critérios diagnósticos para nenhum dos quatro subgrupos definidos. Esses casos são denominados *ESpA indiferenciada* (ESpA-U).

## Suscetibilidade genética

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC), no braço curto do cromossomo 6 dos seres humanos, é uma das regiões mais polimórficas do genoma humano. Isto é particularmente verdadeiro para o *locus* B, que constitui parte dos genes MHC de classe I neste complexo. Já foram detectados mais de 200 alelos diferentes neste *locus*, dos quais o B27 é apenas um. Tal como acontece com todos os alelos HLA, há expressão codominante de genes do *locus* B, de modo que a maioria dos indivíduos B27-positivos é heterozigota para o *locus* B. Parece haver pouca importância clínica ou prognóstica associada ao, menos comum, estado homozigoto B27. O papel convencional dos HLAs de classe I é apresentar um peptídio processado ao receptor de linfócitos T de um linfócito T citotóxico $CD8^+$ específico, iniciando, assim, uma resposta imune contra o patógeno do qual esse peptídio foi derivado por proteólise intracelular e processamento. Essa função dá aos HLA um papel essencial na defesa do hospedeiro contra patógenos, e a heterogeneidade das respostas imunes celulares é considerada uma vantagem para uma espécie (como a humana) com extenso polimorfismo em uma região do genoma. Essa ideia levou ao conceito de que as doenças infecciosas geram polimorfismos alélicos no MHC. Tal hipótese postula uma vantagem seletiva nas extensas capacidades de ligação ao peptídio conferidas por diferentes alelos do *locus* B, como parece ser o caso da associação do HLA-B27 com uma resposta imune mais robusta à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV).

Estudos recentes sobre a associação genômica ampla na espondilite anquilosante identificaram marcadores genéticos adicionais de suscetibilidade para espondilite anquilosante. Os polimorfismos no gene IL-23R estão associados à espondilite anquilosante, e essas variantes são as mesmas observadas na doença inflamatória intestinal e na psoríase.[1] Assim, a convergência clínica dessas diferentes doenças, bem conhecida pelos médicos, parece agora ter um elemento genético comum. Polimorfismos no gene da aminopeptidase do retículo endoplasmático (*ERAP*) constituem o fator de risco genético mais forte para espondilite anquilosante depois do HLA-B27; a associação com a espondilite anquilosante é restrita a pacientes com espondilite anquilosante HLA-B27+, sugerindo uma interação gene-gene. ERAP é fundamental no corte de peptídios no retículo endoplasmático antes de carrear esses complexos peptídicos em uma molécula de MHC de classe I nascente. Este achado continua atribuindo um papel central à apresentação do peptídio MHC de classe I na patogênese da espondilite anquilosante. Com a maior quantidade estudada, a lista de genes candidatos que conferem suscetibilidade à espondilite anquilosante agora se estendeu para mais de 20, mas a *odds ratio* de qualquer gene é modesta, com a notável exceção do HLA-B27.

Sabe-se que o HLA está fortemente associado à espondilartrite, mas a prevalência do HLA-B27 varia amplamente entre diferentes grupos raciais e étnicos ao redor do mundo. Está virtualmente ausente nas populações aborígines da Austrália, ocorre em 1% da população do Japão, em 7% nos países do norte da Europa e em 50% em algumas tribos nativas do oeste do Canadá. A interação genética ambiental que pode ser responsável pela expansão ou restrição deste gene em populações humanas é desconhecida, mas algumas evidências indicam que o B27 confere uma resposta do hospedeiro mais efetiva a alguns vírus, como o HCV. Esta variabilidade tem impacto prático para o médico. Como o risco relativo conferido por um gene reflete a prevalência do gene em indivíduos afetados *versus* sua prevalência na população normal, o risco relativo de espondilartrite é maior em uma população em que o gene é incomum (p. ex., Japão) do que em uma população em que o B27 é mais comum (p. ex., Escandinávia). Na população branca da América do Norte, a prevalência do gene é de aproximadamente 7%. Portanto, há uma taxa de 7% de *falso-positivo* se alguém tentar usar o gene como um marcador diagnóstico para decifrar a causa de lombalgia crônica em uma população não selecionada de pacientes. Em contraste, 90% dos pacientes com espondilite anquilosante são B27-positivos; portanto, há uma taxa de 10% de *falso-negativo* quando o teste é usado para diagnóstico. O fator crucial é a probabilidade pré-teste. Em um paciente com lombalgia crônica de caráter claramente inflamatório, a adição de positividade ao B27 se combina para fortalecer a probabilidade de que a espondilite anquilosante seja a responsável pelo problema nas costas. A existência de manifestações extra-articulares distintas (p. ex., uveíte) aumenta ainda mais essa probabilidade.

Acredita-se que a prevalência de espondilite anquilosante em várias partes do mundo seja muito semelhante à prevalência de B27 nessa população e, em geral, esse padrão é válido. O que introduz complexidade neste conceito

é o reconhecimento de que existem mais de 30 subtipos de B27. O HLA-B2705 é considerado o subtipo primordial, com variabilidade se desenvolvendo ao longo do tempo com base em alterações no DNA genômico. Alguns subtipos, notadamente o B2706 e o B2709, não parecem conferir maior suscetibilidade ao desenvolvimento de espondilite anquilosante. Essa observação levou a uma busca por "peptídios artritogênicos" que são apresentados pelos subtipos associados à doença, como B2705 e B2704, mas não pelos subtipos não associados à doença. Até o momento, não foi demonstrada qualquer relação simples de suscetibilidade a peptídio, mas esta é uma pista importante para o papel patogênico do B27, e estudos estão em andamento para explorar essa relação. Estudos recentes sugeriram que certos subtipos de B27 têm interações específicas com o ERAP, o que pode alterar fundamentalmente a estrutura e a função do MHC.

Já foram realizadas outras ações para definir o mecanismo pelo qual o B27 confere suscetibilidade à doença, além de exclusivamente apresentar um peptídio artritogênico aos linfócitos T. De acordo com a teoria do mimetismo molecular, pode ocorrer uma resposta autoimune a uma infecção se a resposta imune contra o patógeno tiver uma reação cruzada com os antígenos do hospedeiro. Há um grau de homologia de sequência entre o B27 e várias bactérias entéricas gram-negativas candidatas, e há evidências de anticorpos monoclonais de reação cruzada, mas a importância de tal homologia para a patogênese da doença permanece não resolvida. Também foi argumentado que o B27 é distinto em sua propensão a se enovelar incorretamente no retículo endoplasmático, o que pode induzir uma cascata pró-inflamatória chamada de resposta a proteínas mal enoveladas. Além disso, o B27 pode ter uma tendência distinta a formar homodímeros de cadeia pesada na superfície da célula, e as possíveis consequências dessa alteração para a resposta imune estão sob investigação. Também houve investigação sobre a alteração das interações patógeno-hospedeiro primárias, como modulação da invasão do patógeno, replicação intracelular e depuração. No entanto, estes estudos não demonstraram qualquer relação definitiva específica a um alelo.

Em ratos transgênicos B27, o desenvolvimento espontâneo de uma doença que é notavelmente semelhante à espondilartrite humana apoiou a noção de que o próprio B27 seja o fator genético crítico na patogênese da doença. Esses animais demonstram doença semelhante à doença de Crohn no sistema digestório, espondilite, artrite periférica, uveíte e alterações psoriasiformes na pele e nas unhas. De interesse, se esses animais forem criados em um ambiente livre de germes, há redução acentuada nas doenças articulares e intestinais, implicando uma inter-relação dinâmica entre os fatores deflagradores (gatilhos) microbianos e os genes do hospedeiro de base que parece recapitular a situação vista clinicamente.

Estudos de rastreamento genômico amplo de famílias multiplex[a] com espondiloartrite, particularmente espondilite anquilosante, estão em andamento em vários países para identificar outros genes envolvidos na predisposição a essas doenças. A associação mais forte de espondiloartrite até o momento ainda é com o complexo HLA; portanto, pelo menos na espondilite anquilosante familiar, o B27 pode até certo ponto ser necessário (mas não suficiente) para conferir suscetibilidade à doença. Estudos de RM em indivíduos B27-positivos assintomáticos indicam que há uma prevalência de sacroileíte muito maior do que previamente reconhecido; os estudos continuam tentando definir essa prevalência e, na verdade, definir a prevalência de espondiloartrites na população em geral. Alguns pesquisadores concluíram que as espondiloartrites são tão comuns quanto a artrite reumatoide.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Existem várias características comuns nos subgrupos clínicos de espondiloartrite que servem tanto para ligá-los como para distingui-los do outro grande contribuinte para a poliartrite crônica – a artrite reumatoide (Capítulo 248).[2] A espondiloartrite tem uma forte predileção pela coluna vertebral, em particular pelas articulações sacroilíacas. Existe uma tendência compartilhada para a formação de osso novo em locais de inflamação crônica, com anquilose articular como consequência. Quando há artrite periférica, ela comumente ocorre no membro inferior e de modo assimétrico. Há predileção pelo envolvimento dos locais de inserção do tendão no osso (ênteses); portanto, a entesite é uma das manifestações clínicas mais específicas das espondiloartrites. As teorias que postulam a base para o envolvimento desse órgão-alvo invocaram fatores biomecânicos, inervação, vascularização local e mediadores inflamatórios derivados da medula óssea, mas o mecanismo preciso permanece incompletamente definido. Seja qual for o motivo, a inflamação na ênteses e no osso subcondral contíguo é uma

característica dessa forma de artrite, e o aspecto dessa inflamação na ressonância magnética (RM) é distinto o suficiente para ser cada vez mais usado para fins diagnósticos, particularmente quando as radiografias não são diagnósticas. A predileção pela inflamação ocular, particularmente a uveíte anterior aguda, é uma característica comum das espondiloartrites. Aliás, alguns pesquisadores consideram a uveíte anterior uma característica das espondiloartrites em si, porque ela pode ocorrer na mesma população suscetível de pacientes, mesmo na ausência de envolvimento articular, e pode ter uma predisposição genética única. Por fim, todos os subgrupos de espondiloartrite têm uma associação com o alelo HLA B27 de classe I, com a força da associação variando um pouco entre eles. Associações de risco genético mais recentes, como *IL23R*, que são compartilhadas entre as espondiloartrites, a artrite psoriásica e a doença inflamatória intestinal, vinculam ainda mais os subgrupos clínicos de espondiloartrite.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos (Tabela 249.1 [Critérios da Assessment Spondyloarthritis International Society, ASAS]) enfatizam as características clínicas comuns – a saber, dor inflamatória na coluna vertebral ou sinovite assimétrica em membros inferiores. Várias características distintas diferenciam as espondiloartrites da artrite reumatoide, a outra principal contribuinte para o diagnóstico diferencial da poliartrite crônica (Tabela 249.2). Os exames de imagem frequentemente são essenciais para se fazer um diagnóstico de espondiloartrite axial ou espondiloartrite periférica, monitorar a inflamação e os danos, predizer o desfecho, determinar a resposta ao tratamento e detectar fraturas e osteoporose da coluna vertebral.[3] Essas características incluem predileção por sexo, associação HLA, padrão de envolvimento articular e presença de fator reumatoide, que se torna a distinção sorológica entre a doença soropositiva (artrite reumatoide) e a doença soronegativa (espondiloartrite).[4]

No nível da histopatologia articular, os locais de inflamação crônica na artrite reumatoide estão associados a erosões, mas na espondiloartrite tais locais estão associados à formação de osso novo. Essa distinção sugere uma diferença fundamental no perfil de citocinas no microambiente da articulação, mas essa questão não foi resolvida, e os mediadores da neo-ossificação aguardam identificação. A desregulação da via wnt/betacatenina é fundamental no processo de anquilose. A histopatologia sinovial na espondiloartrite é caracterizada por numerosos neutrófilos, macrófagos e hipervascularidade, enquanto na artrite reumatoide as características proeminentes são agregados linfoides, células dendríticas, hiperplasia das células de revestimento e proteínas citrulinadas. Essas diferenças sugerem que as espondiloartrites reflitam uma alteração fundamental na imunidade inata, enquanto a artrite reumatoide reflete desregulação da imunidade adaptativa.

**Tabela 249.1 Critérios de classificação da ASAS para espondiloartrite axial.**

| Sacroileíte* | HLA-B27 |
|---|---|
| *Mais* OU | *Mais* |
| ≥ 1 característica de ESpA† | ≥ 2 outras características de ESpA† |
| *Sacroileíte (radiografia ou RM) | †Características da ESpA: |
| • Sacroileíte radiográfica definitiva de acordo com os critérios modificados de Nova York (ver Tabela 249.3)<br>*Ou*<br>• Inflamação ativa (aguda) na ressonância magnética altamente sugestiva de sacroileíte associada com ESpA | • DLI<br>• Artrite<br>• Entesite (calcanhar)<br>• Dactilite<br>• Psoríase<br>• Doença de Crohn/colite ulcerativa<br>• Boa resposta a AINEs<br>• História familiar de ESpA<br>• PCR elevada<br>• HLA-827 |

ASAS = Assessment in Spondyloarthritis International Society; PCR = proteína C reativa; DLI = dor lombar inflamatória; RM = ressonância magnética; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; ESpA = espondiloartrite.

## SUBGRUPOS CLÍNICOS DAS ESPONDILARTROPATIAS

### Espondilite anquilosante

#### EPIDEMIOLOGIA

A espondilite anquilosante é a doença inflamatória mais comum do esqueleto axial. O seguinte é uma regra prática útil: a espondilite anquilosante ocorre em 0,2% da população geral, em 2% da população B27-positiva e em 20% dos indivíduos B27-positivos com um membro da família afetado.[5] Há preponderância masculina na doença, com a razão homem:mulher variando de 2,5:1 a 5:1; no entanto, estudos epidemiológicos recentes encontraram maior envolvimento feminino do que indicavam as estimativas anteriores. A base para a diferença de gênero não foi resolvida. Sustenta-se, no entanto, que a espondilite anquilosante seja sub-reconhecida em mulheres, talvez em razão do acometimento axial mais brando e do início da doença mais tardio, mas diagnósticos alternativos de dor pélvica e lombar em mulheres podem dificultar o reconhecimento clínico da doença.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A espondilite anquilosante geralmente surge no adulto jovem, mas os sintomas podem começar na adolescência ou antes disso. Até 15% das crianças com artrite idiopática juvenil são classificadas como tendo espondilite anquilosante juvenil. Essas crianças podem ter um padrão pauciarticular, com predileção pelas articulações do tarso e, frequentemente, queixas vertebrais mínimas. Durante a adolescência, há uma prevalência crescente de sacroileíte radiográfica, com uma proporção significativa de pacientes manifestando essa característica ao final da adolescência. No outro extremo do espectro de idade, um pequeno número de pacientes com espondilite anquilosante de início tardio pode ter sacroileíte e oligoartrite. O envolvimento axial e o envolvimento assimétrico dos membros inferiores podem servir para diferenciar esses pacientes daqueles com artrite reumatoide de início tardio, embora possa haver sobreposição de características clínicas. Estudos recentes indicam que a velocidade de progressão radiográfica pode ser menor na espondilite anquilosante de início juvenil do que na espondilite anquilosante de início na idade adulta.

A manifestação clássica da espondilite anquilosante é o aparecimento de lombalgia que persiste por mais de 3 meses, é acompanhada por rigidez matinal e geralmente melhora com exercícios, mas não com repouso (Tabela 249.3). Alguns estudos incluiriam uma resposta à terapia com AINE como uma característica adicional que diferencia a espondilite anquilosante da lombalgia mecânica. A lombalgia que desperta o paciente do sono frequentemente é um indício de processo inflamatório que pode ter sido erroneamente diagnosticada como doença degenerativa discal, sendo esta última uma causa muito mais comum de dor lombar na população em geral. A dor geralmente ocorre na região das articulações sacroilíacas, com ou sem leve irradiação para a região das nádegas. As dores médio-torácica e cervical, principalmente à noite, são menos comuns, mas sugerem fortemente processo inflamatório. A fadiga também é um sintoma sugestivo e frequentemente uma grande preocupação para o paciente jovem típico do sexo masculino, que tem alvo funcional elevado em termos de esportes e recreação. Se a inflamação for controlada de maneira inadequada, ocorre piora da rigidez que pode persistir durante a maior parte do dia, bem como perda progressiva da mobilidade e da flexibilidade.

**Tabela 249.2** Diagnóstico diferencial da poliartrite crônica.

| CARACTERÍSTICA | ARTRITE REUMATOIDE | ESPONDILITE ANQUILOSANTE | ARTRITE ENTEROPÁTICA | ARTRITE PSORIÁSICA | ARTRITE REATIVA |
|---|---|---|---|---|---|
| Razão homem:mulher | 1:3 | 3:1 | 1:1 | 1:1 | 10:1 |
| Associação com | DR4 | B27 | B27 (axial) | B27 (axial) | B27 |

| HLA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Padrão articular | Simétrico, periférico | Axial | Axial e periférico | Axial e assimétrico, periférico | Axial e assimét perifério |
| Sacroilíaca | 0 | Simétrica | Simétrica | Assimétrica | Assimétri |
| Sindesmófitos | 0 | Regular, marginal | Regular, marginal | Grosseiro, não marginal | Grosseiro não margina |
| Olho | Esclerite | Irite | +/– | 0 | Irite e conjunti |
| Pele | Vasculite | 0 | 0 | Psoríase | Ceratode |
| Fator reumatoide | > 80% | 0 | 0 | 0 | 0 |

HLA = antígeno leucocitário humano.

Oligoartrite periférica é observada em até 30% dos pacientes com espondilite anquilosante. Tipicamente, é uma oligoartrite assimétrica com predileção pelos membros inferiores. É importante questionar em relação a tendinite concomitante ou prévia (p. ex., tendinite calcânea) ou dor no calcanhar (p. ex., fascite plantar), porque isso pode refletir uma entesite que faz parte do quadro clínico. O envolvimento do quadril pode ocorrer em qualquer momento da evolução da espondilite anquilosante e pode ocorrer destruição articular. Uma contratura em flexão do quadril sobre esta base pode contribuir para aumentar a postura curvada ao levantar e ao caminhar, o que pode ser atribuído ao envolvimento da coluna vertebral na doença.

As características extra-articulares mais comumente envolvem o olho. O envolvimento ocular pode ocorrer em até 40% dos pacientes com espondilite anquilosante, mais tipicamente uveíte anterior aguda (irite). A uveíte frequentemente se manifesta como um leve comprometimento da acuidade visual, acompanhada de fotofobia e dor ocular. Tipicamente, é unilateral e recorrente. A doença inflamatória intestinal e a psoríase ocorrem em aproximadamente 10% das coortes de espondilite anquilosante. Manifestações menos comuns incluem insuficiência aórtica, defeitos de condução cardíaca e fibrose pulmonar.

| Tabela 249.3 | Critérios de Nova York modificados para espondilite anquilosante (1984). |
|---|---|
| **CRITÉRIOS CLÍNICOS** | |
| Dor lombar e rigidez por > 3 meses que melhoram com o exercício, mas não são aliviadas pelo repouso | |
| Limitação do movimento da coluna lombar nos planos sagital e frontal | |
| Limitação da expansibilidade torácica | |
| **CRITÉRIOS RADIOLÓGICOS** | |
| Sacroileíte: grau ≥ 2 bilateral ou grau 3 ou 4 unilateral | |
| **CLASSIFICAÇÃO** | |
| Definir EA se o critério radiológico estiver associado a pelo menos uma variável clínica | |
| EA provável se: | |
| Os três critérios clínicos forem encontrados | |
| O critério radiológico estiver presente sem os critérios clínicos | |

EA = espondilite anquilosante.

## DIAGNÓSTICO

### Exame físico

O exame físico da coluna vertebral caracteristicamente indica movimento restrito, que nos estágios iniciais pode refletir, em parte, um espasmo muscular paravertebral; nos estágios tardios, reflete a anquilose das articulações zigapofisárias e a formação de pontes pelos sindesmófitos nos corpos vertebrais. A flexão anterior do tronco é restrita e pode ser monitorada pelo teste de Schober. Este teste é usado para medir a mobilidade na parte inferior das costas: com o paciente em pé, faz-se uma marca na primeira vértebra lombar e em um ponto 10 cm acima dela. Na flexão frontal máxima, a distância entre as marcas é medida novamente. Em caso de mobilidade normal da coluna vertebral, a distância em flexão registrada deve ser de 15 cm, ou seja, há um incremento de 5 cm. O envolvimento torácico é medido pela expansibilidade torácica, com a circunferência torácica na inspiração máxima sendo mais de 5 cm maior do que a circunferência na expiração máxima. As alterações na mobilidade cervical podem ser medidas como a distância do occipúcio à parede, posicionando os calcanhares do paciente contra a parede enquanto ele tenta tocar a parte de trás da cabeça na parede. A mobilidade espinal restrita no início do curso da doença pode ser mais bem detectada pela flexão lateral da coluna, medida como a diferença na distância dedo-chão quando em pé ereto em comparação com a flexão lateral máxima. A inflamação na articulação sacroilíaca pode ser refletida pela sensibilidade da interlinha articular à pressão direta ou pelo teste de FABERE (de *F*lexão, *AB*dução, *R*otação lateral e *E*xtensão) ou manobra de Gaenslen. No primeiro caso, o paciente fica em decúbito dorsal enquanto o examinador flexiona e roda lateralmente o quadril. No último, o examinador estende o quadril, deixando a perna balançar para fora da maca de exame. Em ambos os casos, o estresse colocado sobre a articulação sacroilíaca pode reproduzir a dor nas costas se sua origem for este local.

### Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais na avaliação da dor inflamatória nas costas são relativamente inespecíficos. A VHS e a PCR geralmente estão elevadas, mas os níveis normais não excluem uma dor inflamatória nas costas e o grau de elevação geralmente é menor do que seria observado na artrite reumatoide aguda. Pode-se observar anemia da doença crônica se a condição for de longa data. O HLA-B27 raramente é o fator definitivo para o diagnóstico, e as taxas de falso-positivo e falso-negativo já foram discutidas; no entanto, no contexto de sintomas característicos nas costas, o teste tem sensibilidade e especificidade razoavelmente altas.

### Exames de imagem

A avaliação radiográfica é importante para a confirmação da doença, mas no início do curso pode não haver alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas. Nestes casos, se o médico tiver um alto índice de suspeita, a ressonância magnética pode melhorar a sensibilidade da radiografia simples porque as alterações inflamatórias observadas na ressonância magnética precedem as alterações radiográficas. Ao solicitar radiografias, pode-se pedir incidências específicas das articulações sacroilíacas. Uma radiografia anteroposterior pélvica de rotina geralmente é a radiografia diagnóstica padrão. Os achados clássicos são alterações bilaterais nas articulações sacroilíacas (Figura 249.2). As anormalidades incluem erosões na interlinha articular, pseudoalargamento, esclerose subcondral e, por fim, anquilose, que reflete a substituição óssea completa das articulações sacroilíacas.

**FIGURA 249.2 Sacroileíte bilateralmente simétrica na espondilite anquilosante.**

As radiografias da coluna vertebral podem revelar corpos vertebrais quadrados (perda da concavidade anterior normal da vértebra lombar) e "cantos brilhantes" (esclerose subcondral na borda superior do corpo vertebral), sendo que ambos são manifestações da entesite. Sindesmófitos, que representam a ponte marginal das vértebras (Figuras 249.3 e 249.4), em algum momento se desenvolvem e tornam o diagnóstico claro. Como a anquilose das articulações apofisárias pode ocorrer sem a formação de sindesmófitos, é importante avaliar as articulações posteriores nas incidências laterais da coluna lombossacra, bem como a margem anterior das vértebras. Por fim, as mudanças podem resultar em uma "coluna em bambu", assim chamada porque os sindesmófitos em ponte podem mimetizar a aparência de um bambu. Reconhece-se agora que a osteoporose (Capítulo 230) é uma característica importante da espondilite anquilosante, provavelmente refletindo tanto a inflamação crônica local quanto a carga biomecânica anormal das vértebras à medida que a doença progride.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de espondilite anquilosante inclui o seguinte: *osteitis condensans ilii* (osteíte condensante ilíaca); hiperostose esquelética idiopática difusa (HEID; Capítulo 243); síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteomielite (SAPHO); e alguns estados hiperostóticos induzidos (intoxicação por vitamina A, fluorose). A formação de osso novo ocorre na doença degenerativa discal, mas a aparência horizontal volumosa dos osteófitos geralmente é facilmente distinguida da dos sindesmófitos, e o estreitamento do espaço discal não é uma característica da espondilite anquilosante. A osteoartrite da articulação sacroilíaca foi recentemente reconhecida como tendo uma prevalência mais alta do que previamente acreditava-se.

O curso clínico e a gravidade da espondilite anquilosante são altamente variáveis. Dor nas costas inflamatória e rigidez dominam o quadro nos estágios iniciais, enquanto dor crônica e deformidade podem se desenvolver com o tempo. Tanto na fase inicial como na fase tardia da doença pode haver um impacto significativo na incapacidade para o trabalho e na qualidade de vida. Em apenas uma minoria de pacientes, a imagem completa de coluna em bambu por fim se desenvolve, mas há poucas variáveis que possam ajudar de maneira confiável no prognóstico do curso. Atualmente, o preditor mais forte da formação de novos sindesmófitos é a presença de sindesmófitos no início da doença. Em pacientes com espondilite anquilosante nos quais se desenvolve uma nova dor espinal refratária, deve-se considerar se há uma fratura intervertebral, que pode ocorrer após traumatismo mínimo.

Complicações tardias adicionais podem incluir síndrome da cauda equina, fraturas por compressão osteoporótica, espondilodiscite e doença pulmonar restritiva.

## Artrite reativa

### DEFINIÇÃO

A artrite reativa é uma artrite asséptica que ocorre subsequentemente a uma infecção extra-articular, mais tipicamente do trato GI ou GU. [6] No trato GI, os principais patógenos são *Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri* e *Campylobacter jejuni*. No trato GU, a *Chlamydia trachomatis* é o agressor mais comum.

**FIGURA 249.3** À *esquerda*, espondilite lombar na espondilite anquilosante, com sindesmófitos em ponte marginais simétricos e calcificação do ligamento espinal. *À direita,* Sindesmófitos volumosos, não marginais e assimétricos da artrite reativa com espondilite lombar.

**FIGURA 249.4** **Homem de 34 anos que tem espondilite anquilosante há 9 anos e dor no pescoço.** A radiografia mostra estreitamento das articulações apofisárias C2-C3 posteriormente e sindesmófitos marginais em ponte anterior que se estendem de C2 a C5.

## EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira incidência e prevalência da ARe não estão bem definidas. Em epidemias envolvendo *Salmonella* (Capítulo 292) ou *Yersinia* (Capítulo 296), estima-se que a artrite reativa se desenvolva em 2 a 7% dos indivíduos infectados, mas em até 20% dos indivíduos B27-positivos infectados. Em tais estudos epidêmicos, o B27 confere risco não apenas para o aparecimento de artrite, mas também para o envolvimento axial e cronicidade. Variantes genéticas no receptor *toll*-like 2 (TLR-2) estão associadas à artrite reativa aguda, implicando, assim, a imunidade inata do hospedeiro como sendo um fator central na artrite reativa. A variabilidade na taxa de artrite reativa é determinada pela heterogeneidade das coortes relatadas, o que introduz variáveis de confusão das diferentes origens genéticas na população e diferentes espécies de patógenos. Mesmo no contexto de um surto epidêmico de fonte pontual, o inóculo varia amplamente entre os indivíduos expostos, e a composição genética da população em risco (p. ex., a prevalência de B27) pode diferir muito entre os diferentes estudos. A averiguação do caso e o risco relativo são ainda mais difíceis de determinar para a artrite reativa pós-*Chlamydia*. Adultos jovens nos EUA têm uma alta prevalência de portadores assintomáticos de *Chlamydia* no trato GU, e pode ser difícil estabelecer uma ligação causal entre a *Chlamydia* e a sinovite. No entanto, é com a *Chlamydia* que a artrite reativa tem sido mais intensamente estudada.

## BIOPATOLOGIA

Embora os estudos de imunofluorescência tenham identificado antígenos bacterianos nas articulações de pacientes com artrite reativa depois de infecções GI e GU, é principalmente na artrite reativa pós-*Chlamydia* que os resultados dos estudos de reação em cadeia da polimerase em tecidos sinoviais foram mais consistentemente positivos, sugerindo que a *Chlamydia* viável possa persistir nas articulações desses pacientes, embora em um estado metabolicamente alterado.

Normalmente, o início da artrite ocorre 1 a 3 semanas após a infecção GI ou GU, mas os detalhes temporais costumam ser difíceis de definir com precisão.

Embora a definição de artrite asséptica após uma infecção extra-articular possa incluir uma ampla gama de patógenos (p. ex., *Chlamydia pneumoniae*), locais de infecção (p. ex., faringite estreptocócica) e tipos de infecções (p. ex., infecções por *Giardia* do trato gastrintestinal), esses contextos clínicos em geral não foram incluídos na categoria de artrite reativa. Eles não têm as outras características clínicas associadas ao grupo de doenças da espondiloartrite e não têm associação com o B27.

## DIAGNÓSTICO

O padrão de envolvimento articular na artrite reativa é de oligoartrite assimétrica com predileção pelo membro inferior, um padrão compartilhado pela maior parte das síndromes de espondiloartrite. A entesite pode se manifestar como tendinite calcânea ou fascite plantar. Também pode ser vista dactilite, que surge como dedos em salsicha. A dactilite é o resultado final de alterações inflamatórias que afetam a cápsula articular, as ênteses, as estruturas periarticulares e o osso periosteal. A sacroileíte pode ser observada na fase aguda, mas as alterações radiográficas são vistas principalmente em pacientes com evolução mais crônica.

Quando a artrite reativa é acompanhada por determinadas manifestações extra-articulares, como uretrite, conjuntivite ou lesões mucocutâneas, o termo *síndrome de Reiter* tem sido aplicado historicamente, mas não é mais de uso comum. A uretrite pode se manifestar como disúria ou descarga, e a erupção como balanite circinada, que inclui vesículas ou ulcerações superficiais na glande do pênis. Ulcerações linguais ou orais indolores também podem ser observadas. O fato de a cervicite ser menos sintomática pode ser parcialmente responsável pelo subdiagnóstico em mulheres. A manifestação cutânea clássica da artrite reativa é a ceratodermia blenorrágica, uma erupção papuloescamosa indolor nas palmas das mãos ou plantas dos pés (Figura 249.5). Ocasionalmente, pode ser observada distrofia ungueal com depressões e onicólise ou queratose subungueal. A conjuntivite pode ser bilateral e dolorosa; em contraste, a uveíte anterior aguda que também pode ser vista nesse contexto tende a ser menos dolorosa e unilateral.

**FIGURA 249.5 Ceratodermia blenorrágica dos pés na artrite reativa.**

As alterações radiográficas da artrite reativa podem ser observadas nas articulações periféricas envolvidas, com os achados iniciais consistindo em edema tecidual e osteopenia justarticular. Áreas de periostite e neoformação óssea podem se desenvolver nas articulações periféricas. Quando são observadas mudanças nas articulações sacroilíacas, elas são tipicamente assimétricas (Figura 249.6), em contraste com o padrão simétrico visto na espondilite anquilosante. Na fase crônica, pode haver desenvolvimento de sindesmófitos, mas eles são descritos como formações assimétricas volumosas, não marginais, que diferem dos sindesmófitos clássicos da espondilite anquilosante. A frequência com que a artrite reativa evolui para espondilite anquilosante genuína não foi determinada definitivamente.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial mais importante nessas artropatias reativas é a artrite séptica. Tanto *Yersinia* quanto *Salmonella* podem causar artrite séptica; portanto, sempre que possível, uma cultura apropriada do líquido sinovial deve preceder o diagnóstico de artrite reativa. A evolução da artrite reativa é variável e há poucos marcadores prognósticos disponíveis para o médico prever a evolução em um caso específico. A maior parte dos pacientes tem um episódio inicial com duração de 2 a 3 meses, mas a sinovite pode persistir por 1 ano ou mais. Em um acompanhamento de 5 anos de uma coorte de origem pontual de artrite reativa pós-*Salmonella*, 20% dos pacientes apresentaram doença inflamatória articular e 30% dos pacientes mostraram algum grau de incapacidade funcional 5 anos depois do início da doença.

## ARTRITE REATIVA E VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Pode-se observar uma forma agressiva de espondiloartrite em pacientes que estão concomitantemente infectados com HIV. Não há aumento da frequência de artrite reativa em pacientes com HIV, mas o HIV pode alterar o curso dessas artropatias, com tendência a doença articular mais agressiva e refratária. Pode-se observar doença cutânea e articular agressiva em pacientes nos quais a artrite psoriásica se desenvolve no contexto de infecção pelo HIV. A maior parte dos pacientes norte-americanos com a constelação de artrite reativa com HIV são B27-positivos, mas estudos de pacientes comparáveis na África encontraram um componente B27 negativo considerável em tais pacientes. A artrite nesses pacientes se enquadra em dois padrões clínicos: (1) poliartrite assimétrica aditiva ou (2) oligoartrite intermitente que afeta mais comumente os membros inferiores. Esses pacientes podem apresentar entesite, fascite, conjuntivite e uretrite. Pode ocorrer sacroileíte, embora a formação extensa de sindesmófitos vertebrais não seja comum.

**FIGURA 249.6 Sacroileíte bilateralmente assimétrica na artrite reativa.** Observam-se erosões, pseudoalargamento e esclerose ileal.

**Tabela 249.4 Artrite enteropática.**

| CARACTERÍSTICA | ARTRITE PERIFÉRICA | SACROILEÍTE, ESPONDILITE |
|---|---|---|
| **DOENÇA DE CROHN** | | |
| Frequência na doença de Crohn | 10 a 20% | 2 a 7% |
| Associada a HLA-B27 | Não | Sim |
| Padrão | Transitório, simétrico | Crônico |
| Evolução | Relacionada com a atividade da doença de Crohn | Não relacionada com a atividade da doença de Crohn |
| Efeito da cirurgia | Remissão da artrite incomum | Sem efeito |
| Efeito da terapia com anti-TNF | Efetiva | Efetiva |
| **COLITE ULCERATIVA** | | |
| Frequência na colite ulcerativa | 5 a 10% | 2 a 7% |
| Associada a HLA-B27 | Não | Sim |
| Padrão | Transitório | Crônico |
| Curso | Mais comum na pancolite do que na proctite; relacionado com a atividade da colite ulcerativa | Não relacionado |
| Efeito da cirurgia | Remissão da artrite | Sem efeito |

HLA = antígeno leucocitário humano; TNF = fator de necrose tumoral.

## Artrite enteropática

### DEFINIÇÃO

A artrite enteropática refere-se à artrite associada à doença de Crohn ou à colite ulcerativa (Capítulo 132; Tabela 249.4).

### BIOPATOLOGIA

A associação de inflamação intestinal e artrite é apoiada por estudos ileocolonoscópicos nos quais a inflamação subclínica do intestino foi demonstrada em doenças que abrangem todo o espectro das espondiloartrites. A avaliação histológica mostra que as alterações da ileíte aguda são observadas na artrite reativa pós-disentérica, enquanto as alterações inflamatórias crônicas são mais prováveis de serem observadas em pacientes com espondilite anquilosante. A permeabilidade intestinal alterada, com aumento da bacteriemia ou antigenemia, pode fornecer a conexão em ambos os casos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Todas as manifestações extraenterais, incluindo a artrite, ocorrem mais comumente na doença de Crohn do que na colite ulcerativa. A artrite periférica ocorre em 10 a 20% dos pacientes com doença de Crohn e em 2 a 7% dos pacientes com colite ulcerativa. Esse padrão de artrite ocorre mais comumente em pacientes com outras características extraenterais (p. ex., eritema nodoso, irite). É tipicamente uma poliartrite inflamatória não erosiva, predominantemente de grandes articulações. Em geral, a atividade clínica da artrite periférica é paralela à atividade da inflamação intestinal, e as medidas que controlam a doença gastrintestinal também controlam a doença articular. A artrite periférica da artrite enteropática não está associada ao B27.

Em contraste, a sacroileíte ou a espondilite da artrite enteropática seguem um padrão no qual a inflamação das articulações aumenta e diminui independentemente da inflamação intestinal. A doença axial ocorre em 2 a 7% dos pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa. HLA-B27 é encontrado em 50% dos pacientes com artrite axial. A evolução tende a ser crônica, ao contrário do caráter transitório da artrite periférica.

### DIAGNÓSTICO

É importante reconhecer que as manifestações musculoesqueléticas da artrite enteropática podem preceder quaisquer sintomas ou sinais gastrintestinais. Por outro lado, a diarreia que precede o início da artrite periférica ou axial em um paciente jovem pode representar um patógeno de origem alimentar (p. ex., *Salmonella*, *Yersinia*), com artrite reativa secundária como doença inflamatória intestinal e artrite enteropática associada. Na avaliação inicial desse paciente, é importante realizar coproculturas detalhadas e completas. Se os sinais/sintomas gastrintestinais persistirem, frequentemente é necessária colonoscopia para confirmar o diagnóstico.

## Artrite psoriásica

### EPIDEMIOLOGIA

Um em cada cinco pacientes com psoríase também tem artrite psoriásica.[7] Embora a maioria dos casos surja em pacientes com doença cutânea estabelecida, alguns pacientes (principalmente crianças) têm artrite que antecede o aparecimento das lesões cutâneas. Embora a extensão da doença cutânea psoriásica esteja mal correlacionada com o desenvolvimento de artrite, o risco de artrite psoriásica aumenta com uma história familiar de espondiloartrite. A idade de início pode variar de 30 a 55 anos, com igual predileção da doença por mulheres e homens. A espondilite psoriásica tem uma ligeira preponderância masculina. Grandes estudos prospectivos também sugerem que a obesidade seja um fator de risco significativo para a artrite psoriásica.

### BIOPATOLOGIA

As associações genéticas com a artrite psoriásica são complexas. A própria psoríase está associada a vários *loci* HLA; relataram-se alguns alelos B, mas o elemento dominante é o HLA-Cw6. O HLA-B39 e o HLA-B27 foram associados a sacroileíte e envolvimento axial. Nenhum agente etiológico foi comprovado na artrite psoriásica, embora alguns pesquisadores tenham proposto que o processo da doença representa uma artrite reativa em resposta a bactérias cutâneas. A histopatologia da sinovite da artrite psoriásica é comparável à das outras formas de espondiloartrite, com a ausência de produção local de imunoglobulina e fator reumatoide diferenciando esta doença da artrite reumatoide.[8] Há potencial para osteólise agressiva, anquilose fibrosa e formação de osso novo heterotópico que ocorre na artrite psoriásica. Como já foi mencionado, a coexistência de HIV e artrite psoriásica parece preparar o terreno para a evolução agressiva de destruição articular em alguns pacientes. Pacientes com artrite psoriásica podem apresentar comprometimento físico substancial.[9]

## DIAGNÓSTICO

A artrite psoriásica tem manifestações e evolução variáveis, mas já foram identificados vários padrões clínicos em coortes de pacientes monitorados prospectivamente.[10] Os subgrupos clínicos não são mutuamente exclusivos, nem são estáticos ao longo do tempo. A forma mais comum, que afeta de 30 a 50% dos pacientes, é uma oligoartrite assimétrica que compromete grandes e pequenas articulações. A dactilite, que surge como dedos em salsicha, pode ser vista nos dedos das mãos e dos pés e, na verdade, é uma entesite. No segundo subgrupo, há direcionamento seletivo para as articulações interfalângicas distais (IFD), observado em 10 a 15% dos pacientes. Essas alterações estão fortemente associadas à distrofia ungueal, cujas características são onicólise, queratose subungueal, corrosão e manchas semelhantes a gotas de óleo (Figura 249.7). O terceiro subgrupo (15 a 30% dos pacientes) tem poliartrite simétrica que mimetiza a artrite reumatoide de várias maneiras, exceto pela ausência de nódulos reumatoides e fator reumatoide. A quarta variante clínica é a espondilite psoriásica, que ocorre em 20% dos pacientes; 50% desses são B27-positivos. Por fim, a artrite mutilante (5% dos pacientes) é destrutiva e erosiva, comprometendo grandes e pequenas articulações, e pode estar associada a deformidades graves e incapacidade significativa.

**FIGURA 249.7 Depressões ungueais na psoríase.** As fossetas são mais bem-definidas e regulares em comparação às que afetam a lâmina ungueal na dermatite.

As alterações radiográficas na artrite psoriásica envolvem edema tecidual (particularmente no caso de dactilite), erosões e periostite. O envolvimento axial pode levar ao aparecimento de sacroileíte assimétrica com sindesmófitos que são volumosos, assimétricos e não marginais. A deformidade clássica em forma de "lápis na xícara" pode ser observada em pacientes com doença da articulação interfalângica distal (IFD) ou artrite mutilante. Acrosteólise é observada em minoria de pacientes e reflete um processo erosivo agressivo.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de artrite psoriásica depende do achado de alterações típicas da pele ou das unhas em associação a uma das variantes articulares descritas previamente. O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas pode incluir dermatite seborreica, eczema disidrótico, infecção fúngica, ceratodermia blenorrágica e pustulose palmoplantar.

## Espondiloartrite indiferenciada

Apesar da avaliação clínica e radiográfica cuidadosa, um número substancial de pacientes não se enquadra em um dos subgrupos diagnósticos clássicos de espondiloartrite descritos previamente. Frequentemente, esses pacientes são definidos como tendo espondiloartrite indiferenciada com entesite periférica, artrite ou sacroileíte assimétrica, ou irite na ausência de infecção antecedente identificável ou doença inflamatória intestinal concomitante ou psoríase. A história natural da espondiloartrite indiferenciada não foi bem definida, e a heterogeneidade dos casos e os dilemas diagnósticos comprometem uma abordagem sistemática ou multicêntrica do problema. Quando a evolução clínica é examinada, vários pacientes acabam atendendo aos critérios diagnósticos para espondilite anquilosante, mas muitos mantêm um padrão distinto de espondiloartrite indiferenciada por períodos prolongados.

## TRATAMENTO

### Medidas gerais

A espondiloartrite demanda uma abordagem global para o seu manejo em que as orientações ao paciente são cruciais.[11] Como o início típico é no adulto jovem, esses pacientes podem sentir frustração ou depressão significativa se sua artrite aguda evoluir para uma doença crônica que prejudique significativamente sua capacidade funcional e qualidade de vida. O médico que trata de pacientes com espondiloartrite deve estar ciente de que esses aspectos psicossociais são uma parte importante dos encargos da doença. Da mesma maneira, pode haver implicações importantes para o local de trabalho, especialmente se o trabalho exigir flexão ou torção vertebral significativa. É importante incluir as demandas mecânicas do local de trabalho na avaliação global de pacientes com espondiloartrite.

O exercício é uma parte importante do plano de tratamento para pacientes com espondilite anquilosante.[12] Em geral, deve-se evitar esportes de alto impacto, enquanto a natação é um exercício ideal. Deve-se enfatizar a prática de alongamentos para manter a mobilidade e a manutenção da postura, e um fisioterapeuta experiente pode ajudar muito na instrução de exercícios diários aos pacientes. Viagens longas de carro ou avião devem incluir alongamentos periódicos. Deve-se incentivar ao paciente que durma em decúbito dorsal em vez de curvado em decúbito lateral. Deve-se enfatizar exercícios de respiração profunda e evitar o tabagismo.

Uma importante área de preocupação para os pacientes é o prognóstico, porque a espondiloartrite, particularmente a artrite reativa, geralmente ocorre em indivíduos jovens e ativos para os quais a atividade atlética é uma prioridade. Há um reconhecimento geral de que a artrite reativa tem maior propensão à cronicidade do que se considerava previamente, e isso deve moderar uma projeção excessivamente otimista da história natural da doença. No acompanhamento de 5 anos de uma coorte de pacientes com artrite reativa induzida por *Salmonella*, dois terços continuavam tendo queixas subjetivas e um terço tinha alterações objetivas em suas articulações. A variabilidade do prognóstico para o grande grupo de pacientes incluídos no grupo da espondiloartrite indiferenciada é surpreendente. No momento, faltam preditores confiáveis de progressão em pacientes com esse agrupamento heterogêneo de características articulares e extra-articulares.

### Tratamento conservador

#### Anti-inflamatórios não esteroides

Em geral, a inflamação articular na espondiloartrite melhora significativamente após a introdução de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Indometacina e diclofenaco (até 150 mg/dia em doses divididas) ou naproxeno (até 1.000 mg/dia em doses divididas) geralmente são bem tolerados por essa população.[A1] Esses agentes devem ser usados com cautela na artrite enteropática em razão da preocupação com a exacerbação de uma possível doença inflamatória intestinal subjacente. No caso da espondilite anquilosante, a meta do tratamento anti-inflamatório é obter alívio suficiente da dor e da rigidez para possibilitar a realização de um programa ativo e sustentado de exercícios e atividades físicas para manter a postura e melhorar a qualidade de vida. Alguns estudos sugeriram que os AINEs têm capacidade de modificar a doença, mas esse efeito parece estar restrito aos

pacientes com elevação na proteína C reativa (PCR) ou na velocidade de hemossedimentação (VHS).

### Terapias biológicas

O atuação das citocinas imunomoduladoras na patogênese da espondiloartrite permaneceu sem solução, mas o advento dos agentes biológicos mudou o panorama da espondiloartrite. Agentes biológicos como anticorpos monoclonais anti-TNF-α (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe) ou o receptor solúvel de TNF (etanercepte) têm sido usados no tratamento da espondiloartrite. Até o momento, esses cinco agentes anti-TNF foram comparativamente efetivos em testes na espondilite anquilosante e na artrite psoriásica.[A2] Esses estudos em geral relataram resposta imediata em medidas de desfecho clínico e em indicadores laboratoriais de inflamação, e os exames de ressonância magnética mostraram melhora na inflamação local nas articulações sacroilíacas e na coluna vertebral. Os tratamentos anti-TNF foram bem tolerados, sem incidência significativa de eventos adversos graves, mas os pacientes parecem ter recaídas quando o tratamento é interrompido. Em pacientes cuja espondiloartrite axial não radiográfica ativa entrou em remissão sustentada com adalimumabe, a terapia continuada reduziu as crises subsequentes em comparação com a suspensão do tratamento.[A3] A experiência com o tratamento a longo prazo com agentes anti-TNF tem sido encorajadora no que diz respeito à persistência do efeito terapêutico e à infrequência de eventos adversos tardios.[A4] Esses agentes biológicos também mostraram retardar a progressão radiográfica.[13] Outras potenciais alternativas aprovadas pela FDA para a espondilite anquilosante incluem os inibidores da interleucina-17A secuquinumabe (administrado IV 10 mg/kg nas semanas 0, 2 e 4, seguido de 150 mg ou 75 mg SC a cada 4 semanas; começando na semana 8) e ixequizumabe (80 mg SC a cada 2 ou 4 semanas); cada um deles reduz significativamente os sinais de espondilite anquilosante.[A5,A6] Filgotinibe (um inibidor oral da Janus quinase, na dose diária de 200 mg durante 12 semanas) é uma potencial opção promissora.[A7]

### Corticosteroides

A resposta à injeção intra-articular de esteroides nas articulações periféricas de pacientes com espondiloartrite muitas vezes não é tão drástica ou sustentada como naqueles com artrite reumatoide. A injeção de corticosteroide nas articulações sacroilíacas geralmente é realizada sob orientação de exame de imagem (fluoroscopia ou tomografia computadorizada [TC]). Um estudo descobriu que essas injeções resultaram em uma boa resposta em 79% dos pacientes e que a melhora pode persistir por muitos meses. Corticosteroides sistêmicos (VO ou protocolo de *bolus* IV) geralmente não são recomendados, mas têm sido usados para crises sintomáticas graves, apesar de poucos estudos controlados para validar sua efetividade. A meta deve ser a redução imediata da dose quando o controle sintomático for alcançado. O reconhecimento de que a osteoporose (Capítulo 230) é um problema significativo na espondilite anquilosante fornece um impulso adicional para o uso moderado de corticosteroides. Os esteroides tópicos geralmente são efetivos para o tratamento de manifestações cutâneas e mucosas da artrite reativa. Para a uveíte, a aplicação tópica de colírios de corticosteroides é um componente integral do manejo e o tratamento deve ser monitorado em conjunto com um oftalmologista.[14]

## Fármacos

### Sulfassalazina

Ensaios clínicos randomizados controlados por placebo forneceram algum suporte para o uso de sulfassalazina, principalmente na artrite psoriásica. Realizaram-se três estudos multicêntricos duplos-cegos randomizados de 36 semanas em pacientes com espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite reativa, respectivamente, a fim de comparar a sulfassalazina (2 g/dia) com o placebo em cada caso. Uma análise desses estudos estratificou os pacientes em portadores de doença axial e portadores de doença periférica. Em pacientes com acometimento apenas axial, os critérios de resposta foram atendidos igualmente no grupo sulfassalazina e no grupo placebo. Em pacientes com artrite periférica, observaram-se respostas significativamente superiores com a sulfassalazina: 59% do grupo sulfassalazina e 43% do grupo placebo responderam ($p < 0,0005$).[A8] Esses achados são úteis para orientar a seleção de pacientes para tratamento com sulfassalazina. Um estudo recente

comparando a sulfassalazina com o etanercepte na espondilite anquilosante demonstrou a superioridade da terapia com inibidor do fator de necrose tumoral (TNF) em relação à melhora sintomática, bem como nas evidências de inflamação na RM.

**Metotrexato**

Simultaneamente ao uso generalizado de metotrexato em pacientes com artrite reumatoide, metotrexato tem sido cada vez mais usado em pacientes com espondiloartrite, mas as respostas têm sido boas apenas na doença articular periférica. Não há evidências de que o metotrexato seja eficaz para a inflamação espinal característica da espondilite anquilosante, nem há evidências de que o metotrexato modifique a evolução do envolvimento axial na espondilite anquilosante. A experiência com a terapia a longo prazo com metotrexato em pacientes com artrite psoriásica aumentou, embora poucos ensaios clínicos randomizados tenham sido realizados. Pode ser necessário acompanhamento prolongado para determinar se o metotrexato tem um efeito preservador das articulações na artrite psoriásica.

### Antibioticoterapia

O conceito atual da patogênese da artrite reativa postula que uma infecção bacteriana, geralmente gastrintestinal (GI) ou geniturinária (GU), é o evento desencadeador em um hospedeiro imunogeneticamente suscetível. Para os outros subgrupos de espondiloartrite, há evidências menos convincentes de que a infecção desempenhe um papel causal. É uma boa prática clínica tratar qualquer uretrite por clamídia comprovada por cultura em conjunto com o tratamento do parceiro sexual. Para essa indicação, uma dose única de 1 g de azitromicina é tão efetiva quanto a doxiciclina 100 mg 2 vezes/dia, durante 7 dias. O papel dos antibióticos no manejo da artrite reativa tem sido controverso na artrite reativa,[A9] mas o tratamento com rifampicina/azitromicina ou rifampicina/doxiciclina pode ser útil para a artrite reativa induzida por *Chlamydia*.[A10]

## ABORDAGEM A ESPONDILOARTROPATIAS ESPECÍFICAS

### Espondilite anquilosante

As diretrizes de consenso do American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network podem ajudar a orientar a terapia farmacológica (Tabela 249.5).[15]

### Artrite psoriásica

Os pacientes recebem tipicamente tratamento agressivo para psoríase (Capítulo 409), e o controle rígido da inflamação melhora significativamente os desfechos.[A11] O advento dos agentes biológicos teve um grande impacto no tratamento da artrite psoriásica. Os agentes anti-TNF foram estudados mais extensivamente, indicando a eficácia do infliximabe, do etanercepte, do adalimumabe e do golimumabe.[16] Por exemplo, o tratamento da artrite psoriásica com golimumabe subcutâneo (50 mg a 100 mg a cada 4 semanas) inibe a progressão dos danos estruturais, com eficácia clínica e segurança continuadas por 1 ano.[A12,A12b]

Outros agentes biológicos aprovados pela FDA também podem ser eficazes. O ustequinumabe (um anticorpo monoclonal contra a interleucina-12/23) é seguro, bem tolerado e reduz a extensão e a gravidade da psoríase, assim como o guselcumabe (um anticorpo monoclonal contra a subunidade P19 da interleucina-23, administrado a 100 mg SC nas semanas 0 e 4, 12, 20 e 28 e, a seguir, a cada 8 semanas).[A13] O brodalumabe, um anticorpo monoclonal humano contra o receptor A da interleucina-17 (IL17RA), melhora significativamente as taxas de resposta nos pacientes com artrite psoriásica.[A14] O secuquinumabe (10 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 4, seguido por 150 mg ou 75 mg SC a cada 4 semanas)[A15] é outra alternativa. Em pacientes cuja artrite psoriásica respondeu inadequadamente aos inibidores do TNF, o tofacitinibe (um inibidor oral da Janus quinase na dose de 5 mg ou 10 mg 2 vezes/dia) é mais efetivo do que o placebo por 3 meses na redução da atividade da doença.[A16] O filgotinibe (um inibidor da Janus quinase na dose de 200 mg/dia VO por 16 semanas) é uma potencial opção futura.[A17]

Como abordagem geral, os anti-inflamatórios não esteroides são recomendados para aliviar os sinais e sintomas musculoesqueléticos. O tratamento com fármacos modificadores da doença – como metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida – é recomendado em pacientes com edema articular, dano estrutural na vigência de inflamação ou manifestações extra-articulares clinicamente relevantes. Os agentes anti-TNF são recomendados para pacientes com entesite ou dactilite ativa e resposta insuficiente a outros medicamentos. Se o primeiro anti-TNF não for bem-sucedido, ele deve ser trocado por outro agente. Os anticorpos antirreceptor da interleucina-17 e outros agentes mais novos atualmente são, em geral, reservados a pacientes pouco responsivos a outras modalidades.

| Tabela 249.5 | Recomendações de tratamento para as espondiloartropatias. |
|---|---|
| Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) sob demanda (e cronicamente apenas se necessário) | |
| Se houver resposta inadequada às tentativas de dois AINEs diferentes, adicionar um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-α e tentar interromper os AINEs se a resposta for boa; as opções são: | |
| etanercepte (50 mg SC, 1 vez/semana) | |
| infliximabe* (5 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6, depois a cada 6 ou 8 semanas)† | |
| adalimumabe* (40 mg SC, a cada 2 semanas) | |
| golimumabe* (50 mg SC, 1 vez por mês) | |
| certolizumabe (400 mg SC inicialmente e em 2 e 4 semanas, seguido por 200 mg em semanas alternadas ou 400 mg a cada 4 semanas) | |
| Se não houver resposta às tentativas de dois inibidores do TNF-α diferentes ou contraindicação para usá-los, adicionar um fármaco antirreumático de ação lenta | |
| sulfassalazina (2 a 3 g VO diariamente em doses divididas uniformemente com intervalos de dosagem não superiores a 8 h) ou | |
| metotrexato (10 a 25 mg, 1 vez/semana) para artrite psoriásica e artrite enteropática | |
| O tratamento a curto prazo com injeção local de corticosteroides é útil, mas corticosteroides sistêmicos não são recomendados | |

*Preferido ao etanercepte em pacientes com doença inflamatória intestinal.

†6 semanas para espondilite anquilosante; 8 semanas para artrite psoriásica.

Adaptada de Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:282-298.

## Artrite reativa

O tratamento da artrite reativa começa com o tratamento da infecção desencadeadora. Por exemplo, em pacientes PCR-positivos para *C. trachomatis* ou *C. pneumoniae* no sangue ou no líquido articular, um ciclo de 6 meses de terapia combinada com rifampicina (300 mg/dia) mais doxiciclina (200 mg/dia) ou azitromicina (500 mg/dia seguido por 5 dias de 2 a 500 mg, 1 vez/semana) produz resposta em 63% dos pacientes (*versus* 22% com placebo), e observa-se remissão completa em 20% dos casos (*versus* 0% com placebo). Para a espondiloartrite, as injeções de AINEs e glicocorticoides são efetivas. Em casos mais graves, a sulfassalazina costuma ser efetiva se for iniciada nos primeiros 3 meses. As terapias biológicas são frequentemente usadas na espondiloartrite HLA-B27 positiva crônica, embora sua eficácia não seja comprovada, especialmente porque cerca de 50% dos pacientes se recuperam em cerca de 6 meses.

## Artrite enteropática

Para a artrite enteropática, a sulfassalazina é mais útil na colite ulcerativa do que na doença de Crohn (Capítulo 132), enquanto o oposto geralmente é verdadeiro para o metotrexato. Os inibidores do TNF-α (ver Tabela 249.5) são efetivos na espondiloartrite relacionada com a colite ulcerativa e com a doença de Crohn.[17] Demonstrou-se que

uma abordagem multidisciplinar melhora o manejo da doença reumática em pacientes com doença inflamatória intestinal, possibilitando um cuidado mais abrangente.[18]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD010952.

A2. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD005468.

A3. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392:134-144.

A4. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol*. 2014;41:2034-2040.

A5. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-2548.

A6. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2441-2451.

A7. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2378-2387.

A8. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1543-1551.

A9. Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2013;40:916-928.

A10. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1298-1307.

A11. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489-2498.

A12. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2504-2517.

A12b. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:610-616.

A13. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018;391:2213-2224.

A14. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-2306.

A15. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-1339.

A16. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525-1536.

A17. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2367-2377.

[a]N.R.T.: *Multiplex* refere-se a famílias nas quais múltiplos indivíduos são afetados por uma doença específica, enquanto *simplex* refere-se a famílias nas quais apenas um indivíduo tem uma doença específica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Brown MA, Wordsworth BP. Genetics in ankylosing spondylitis—current state of the art and translation into clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:763-776.
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:2563-2574.
3. Khmelinskii N, Regel A, Baraliakos X. The role of imaging in diagnosing axial spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-11.
4. Duba AS, Mathew SD. The seronegative spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45:271-287.
5. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, et al. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018;670:15-21.
6. Schmitt SK. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:265-277.
7. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:251-265.
8. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391:2273-2284.
9. Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: importance and challenges. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:436-448.
10. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-970.
11. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510.
12. Zão A, Cantista P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2017;37:1979-1990.
13. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391: 2285-2294.
14. Gupta N, Agarwal A. Management of uveitis in spondyloarthropathy: current trends. *Perm J*. 2018;22:1-19.
15. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:282-298.
16. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:5-32.
17. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:65-77.
18. Conigliaro P, Chimenti MS, Ascolani M, et al. Impact of a multidisciplinary approach in enteropathic spondyloarthritis patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15:184-190.


**Um homem de 28 anos relata lombalgia e artrite intermitente nos membros inferiores há 2 anos. O exame físico mostra tendinite calcânea bilateral e dor à pressão direta das**

**articulações sacroilíacas. Qual das alternativas a seguir não apoiaria o diagnóstico de espondiloartrite?**

- A. Achado de HLA-B27.
- B. História de uveíte anterior.
- C. Fator reumatoide positivo.
- D. Proteína C reativa elevada.
- E. História de doença inflamatória intestinal.

Concluir questão

**Um homem de 32 anos apresenta dor e edema em um tornozelo e um joelho. A anamnese revela que ele retornou recentemente de uma viagem à América do Sul e apresentou diarreia que agora está melhorando. Ele negou inflamação nos olhos ou lesões na pele. O exame físico confirmou dor à palpação e edema no tornozelo e no joelho. O próximo exame complementar apropriado seria qual dos seguintes?**

- A. Aspiração do edema do joelho e cultura do líquido sinovial.
- B. Iniciar um curso de antibióticos de amplo espectro.
- C. Radiografias da coluna lombar e cervical.
- D. Pesquisa de anticorpos antinucleares no sangue.
- E. Iniciar um teste empírico com metotrexato.

Concluir questão

**Um homem de 30 anos apresenta lombalgia de evolução progressiva. Na anamnese foi constatado que a dor existe há 3 anos e sua intensidade está aumentando. É caracterizada por rigidez matinal, dor noturna e melhora modesta com exercícios físicos. Ele inicialmente notou melhora com AINE, mas posteriormente esse efeito desapareceu e ele tentou dois outros AINEs sem efeito. O exame físico revela limitação na flexão anterior da coluna lombar. Uma radiografia (incidência AP) da pelve revela alterações erosivas bilaterais nas articulações sacroilíacas. Uma radiografia em incidência lateral da coluna lombar revela vários corpos vertebrais quadrados. A próxima etapa no tratamento farmacológico dessa condição é qual das seguintes?**

- A. Metotrexato.

B. Leflunomida.

C. Sulfassalazina.

D. Agentes biológicos inibidores do TNF.

E. Azatioprina.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos com espondilite anquilosante (EA) está sob seus cuidados. Ela é HLA-B27-positiva e não apresenta características extra-articulares associadas à lombalgia. Seus sintomas foram controlados com AINE, em combinação com fisioterapia e exercícios. Ela tem um filho de 8 anos e está perguntando sobre as perspectivas de saúde atuais e futuras da criança. Qual das alternativas a seguir seria aconselhável nessa circunstância?**

A. Deve-se verificar se o filho é positivo para HLA-B27.

B. A mãe deve ser informada de que a probabilidade de seu filho desenvolver EA é inferior a 10%.

C. O filho deve ser orientado a evitar esportes e atividades físicas.

D. AINEs preventivos em baixas doses devem ser prescritos para o filho.

E. O filho deve ser aconselhado a evitar viagens ao exterior para não contrair patógenos transmitidos por alimentos.

Concluir questão

**Uma paciente de 19 anos desenvolveu dor e edema em um joelho ao longo de 7 dias. Nega traumatismo e não há lesões cutâneas ou queixas oculares associadas. A paciente relata que acaba de voltar de uma viagem ao exterior com a família e teve um episódio de diarreia durante a viagem. Um questionamento posterior revela que ela teve dois episódios anteriores de diarreia no último ano, cada um associado a cólicas abdominais, mas em cada ocasião a diarreia foi autolimitada e ela não procurou atendimento médico. Qual das alternativas a seguir não seria uma próxima etapa apropriada no manejo dessa paciente?**

A. Encaminhamento para um gastroenterologista para realização de ileocolonoscopia.

B. Cultura de uma amostra de fezes.

C. Aspiração do joelho e cultura do líquido sinovial.

D. Verificar a hemoglobina e a VHS.

E. Instituir um curso de 2 semanas de ciprofloxacino.

Concluir questão

250

# LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

MARY K. CROW

## DEFINIÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que resulta de lesão tecidual mediada pelo sistema imune. As manifestações do LES podem envolver a pele, as articulações, os rins, o sistema nervoso central (SNC), o sistema circulatório, as membranas serosas e os sistemas hematológico e imune. A doença é altamente heterogênea e polimórfica, com pacientes manifestando combinações variáveis de características clínicas. Na maior parte dos pacientes com LES, a doença é caracterizada por um curso clínico crescente e decrescente, embora alguns demonstrem um padrão de atividade crônica. Os gatilhos moleculares da doença não são conhecidos, mas a patogênese envolve a produção de autoanticorpos específicos contra ácidos nucleicos e proteínas de ligação a ácidos nucleicos. Os imunocomplexos, juntamente com as células do sistema imune e mediadores solúveis, produzem inflamação e danos aos tecidos. As abordagens terapêuticas, em geral, envolvem imunossupressão, embora promissores agentes biológicos direcionados a mecanismos moleculares específicos estejam em desenvolvimento.

## EPIDEMIOLOGIA

Uma característica notável do LES é que ele ocorre com muito mais frequência em mulheres do que em homens. Como a tireoidite de Hashimoto e a síndrome de Sjögren, a proporção entre mulheres e homens é de aproximadamente 8:1 a 10:1 em adultos, e a maior parte dos casos é diagnosticada entre as idades de 15 e 44 anos. Em crianças e mulheres com mais de 55 anos, a proporção é mais próxima de 2:1. A prevalência de LES

nos EUA é estimada em aproximadamente 62,2 a 84,8 por 100 mil, e a incidência de novos casos é de 4,6 a 5,6 por 100 mil por ano.[1,2] Prevalência, gravidade e características da doença diferem entre os diferentes grupos étnicos; o LES é três a quatro vezes mais prevalente em mulheres afro-americanas e nativas americanas do que em mulheres brancas.[3] A gravidade da doença também é maior em indivíduos hispânicos do que em brancos, embora os dados de populações hispânicas sejam menos abundantes.[4] Os asiáticos também podem apresentar prevalência da doença mais alta do que os brancos. Estudos do lúpus em populações minoritárias indicam que os fatores socioeconômicos são os principais contribuintes para o aumento da prevalência e da gravidade da doença em afro-americanos e hispano-americanos.

## BIOPATOLOGIA

A compreensão atual da patogênese do lúpus incorpora papéis para a suscetibilidade genética com base em um modelo de acerto cumulativo envolvendo múltiplos genes;[5] gatilhos ambientais, incluindo infecção microbiana, luz solar e certos medicamentos; e disfunções do sistema imune. Avanços recentes na imunologia chamaram a atenção para os mecanismos responsáveis pela ativação do sistema imune inato.[6] Pelo menos algumas das contribuições genéticas e ambientais para o lúpus podem promover a ativação do sistema imune inato e, subsequentemente, da autoimunidade. Outros podem contribuir para a inflamação e danos aos tecidos. A indução de respostas de estresse celular, incluindo modificação oxidativa de proteínas celulares, é de interesse atual como um mecanismo que liga os gatilhos ambientais à função imune alterada.

Modelos murinos provaram ser úteis na identificação de genes que podem contribuir para a suscetibilidade ao lúpus ou definir padrões de doença. A produção de autoanticorpos característicos do LES e o desenvolvimento de nefrite e morte acelerada foram demonstrados em diversas cepas murinas nas quais os genes do sistema imune foram modificados. Na maior parte dos casos, não foi observada nenhuma alteração nos genes humanos homólogos. A facilidade de indução da doença semelhante ao lúpus em modelos murinos sugere que existam

inúmeras vias patogênicas possíveis que possam levar às manifestações clínicas da doença. Um mecanismo imune proeminente envolve componentes da resposta imune à infecção viral, particularmente a resposta da interferona tipo I, que estão associados ao lúpus em ambos os sistemas, murino e humano, e provavelmente são importantes na patogênese da doença.[7]

## Genética

A alta concordância da doença em gêmeos monozigóticos (24%) sugere que o sistema genético exerce um papel importante na suscetibilidade ao lúpus. Mutações raras em genes que codificam componentes da via do complemento, incluindo C1q, C2 e C4A, contribuem para o aumento da suscetibilidade ou gravidade do lúpus. A produção prejudicada desses componentes iniciais do complemento pode diminuir a depuração de células apoptóticas, aumentando, assim, o agregado de autoantígenos disponíveis ou diminuindo a solubilidade dos complexos imunes. A presença de antígenos leucocitários humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) dos alelos de classe II do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*) (HLA)-DR3 (DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01) e HLA-DR15 (DRB1*15:01/03-DQA1*01:02-DQB1*06:01) são as de maior risco para desenvolvimento de LES, e esses alelos de classe II estão associados à produção de autoanticorpos específicos. Um grande estudo de associação genômica ampla (GWAS, *genome-wide association study*) transancestral de indivíduos com ancestrais europeus, africanos e hispânicos ameríndios identificou 80 polimorfismos de nucleotídio único não HLA associados ao LES com significância estatística ($p < 0,001$) em metanálise. Algumas associações com um alto nível de significância foram relacionadas com a ancestralidade (e-Tabela 250.1).[8,9] Variantes polimórficas em componentes das vias do receptor *toll-like* (TLR, *toll-like receptor*) que regulam a produção de interferona tipo I, incluindo o fator regulador de interferona 5 (*IRF5*, *interferon regulatory factor 5*) e *IRF7*, estão associados ao diagnóstico de LES e ao aumento da atividade da interferona plasmática em algumas populações. Os polimorfismos nos genes do receptor Fc *FCGR2A* e *FCGR3A* foram associados à nefrite do LES, possivelmente com base na eliminação

alterada de complexos imunes. Variantes do gene *PTPN22*, que codifica uma fosfatase que regula a ativação dos linfócitos T, também estão associadas ao LES. Os GWASs identificaram variações nos reguladores da ativação do sistema imune inato (p. ex., *TNFAIP3, ITGAM, IFIH1*) e em moléculas de sinalização importantes na ativação de linfócitos (p. ex., *STAT4*, *BANK1* e *BLK*). Mutações raras em genes que codificam proteínas que regulam a integridade e a degradação do ácido nucleico, incluindo *TREX1*, que codifica uma DNase; *SAMHD1*, uma trifosfoidrolase; *RNASEH2A*, *B* e *C*; e *ADAR*, uma adenosina desaminase específica de RNA, foram documentados em alguns pacientes com um transtorno semelhante ao lúpus, denominado síndrome de Aicardi-Goutieres, caracterizada por lesões cutâneas, doença do SNC, autoanticorpos e altos níveis de interferona.[10] As mutações nesses genes também foram documentadas em raros pacientes com LES e forneceram novos *insights* sobre a provável contribuição dos ácidos nucleicos endógenos para a ativação do sistema imune inato e a patogênese do lúpus.[11] Os dados disponíveis sugerem um tema comum: os genes associados ao lúpus conferem ativação aumentada ou regulação prejudicada das respostas imunes inatas ou adaptativas, com aumento da interferona tipo I frequentemente observado em associação com o genótipo de risco.

| **e-Tabela 250.1** | Regiões genômicas não HLA associadas ao lúpus eritematoso sistêmico.[7] |
|---|---|
| **GENE*** | **PROTEÍNA** |
| **EUROPEU** | |
| *ATG5* | |
| *BANK1* | Autofagia relacionada com a proteína 5 |
| *BLK* | Proteína de esqueleto de células B com repetições de anquirina 1 |

| | |
|---|---|
| *CLEC16A* | Tirosinoquinase específica para linfócitos B |
| *DEF6* | Domínio de lectina tipo C contendo 16A |
| *DGKQ* | DEF6, fator de troca de nucleotídio guanina |
| *ETS1* | Diacilglicerol quinase teta |
| *FCGR2A* | ETS proto-oncogene 1 |
| *GRB2* | Fragmento Fc do receptor de IgG IIa |
| *GTF2I* | Proteína 2 ligada ao receptor do fator de crescimento |
| *IFIH1* | Fator geral de transcrição IIi |
| *IKZF1* | Interferona induzida com helicase C domínio 1 |
| *IKZF3* | Família IKAROS dedo de zinco 1 |
| *IL10* | Família IKAROS dedo de zinco 3 |
| *IL12A* | Interleucina 10 |
| *IRF5* | Interleucina 12A |
| *IRF7* | Fator regulador de interferona 5 |
| *IRF8* | Fator regulador de interferona 7 |
| *ITGAM* | Fator regulador de interferona 8 |
| *JAZF1* | Subunidade alfa M da integrina |

| | |
|---|---|
| *MSRA* | JAZF dedo de zinco 1 |
| *NMNAT2* | Metionina sulfóxido redutase A |
| *OLIG3* | Nucleotídio de nicotinamida adenililtransferase 2 |
| *PKIA* | Fator de transcrição de oligodendrócitos 3 |
| *PTPN22* | Inibidor alfa de proteinoquinase dependente de cAMP |
| *PTTG1-MIR146A* | Proteína tirosinofosfatase não receptor tipo 22 |
| *PXK* | Transformador de tumor hipofisário 1 |
| *SLC15A4* | Serinoquinase/treoninoquinase contendo domínio PX |
| *SLC17A4* | Membro 4 da família 15 de carreadores de soluto |
| *STAT4* | Membro 4 da família 17 de carreadores de soluto |
| *TMEM39A* | Transdutor de sinal e ativador da transcrição 4 |
| *TIMMDC1* | Proteína transmembrana 39A-translocase da membrana mitocondrial interna |
| *TNFAIP3* | Domínio da membrana mitocondrial contendo 1 |

| | |
|---|---|
| *TNFSF4* | Proteína 3/A20 induzida por TNF-α |
| *TNIP1* | Membro 4 da superfamília TNF/ligante Ox40 |
| *TYK2* | Proteína 1 que interage com TNFAIP3 |
| *UBE2L3* | Tirosinoquinase 2 |
| *WDFY4* | Enzima de conjugação de ubiquitina E2 L3 |
| **AFRICANO** | |
| *BLK* | Tirosinoquinase específica para linfócitos B |
| *IRF5* | Fator regulador de interferona 5 |
| *ITGAM* | Subunidade alfa M da integrina |
| *PLAT* | Ativador de plasminogênio tipo tecidual |
| *PTTG1* | Transformador de tumor hipofisário 1 |
| **HISPÂNICO** | |
| *CLEC16A* | Domínio lectina do tipo C contendo 16A |
| *GALC* | Galactosilceramidase |
| *IRF5* | Fator regulador da interferona 5 |
| *ITGAM* | Subunidade alfa M da integrina |
| *NCF2* | Fator citosólico de neutrófilos 2 |

| | |
|---|---|
| *TNIP1* | Proteína 1 que interage com TNFAIP3 |
| *STAT4* | Transdutor de sinal e ativador da transcrição 4 |

*Os genes listados têm valor de $p < 5 \times 10^{-8}$.

cAMP = adenosina 3',5'-monofosfato cíclico; HLA = antígenos leucocitários humanos.

De Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunninghame Graham DS, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2017 Jul 17;8:1-18.

## Gatilhos ambientais

Estudaram-se várias classes de potenciais gatilhos ambientais para o lúpus.[12] Embora a preponderância feminina do LES implique um papel para fatores hormonais na doença, conceitos recentes descrevem uma contribuição da modificação epigenética ou dos efeitos da dosagem do cromossomo X como responsáveis por pelo menos parte da desproporção entre os sexos. Postulou-se um papel para gatilhos microbianos, particularmente a infecção por vírus, consistente com os sintomas constitucionais que costumam caracterizar o estágio inicial da doença. O vírus Epstein-Barr atraiu particular interesse entre os investigadores, porque a frequência de infecção prévia em pacientes com LES é significativamente maior do que na população geral (99% *versus* 94%). A evidência de exposição a outros vírus, incluindo citomegalovírus, é equivalente entre pacientes com LES e controles saudáveis. Dados recentes relacionam genes ortólogos do Ro60 humano, um alvo comum dos autoanticorpos lúpicos, a bactérias comensais, e demonstram reatividade cruzada de clones de linfócitos T específicos de Ro humano com Ro60 derivado de bactérias.[13] A exposição à luz ultravioleta é um gatilho bem descrito de crises de atividade de lúpus. Os possíveis mecanismos incluem danos ao DNA e indução de respostas de estresse celular e de apoptose de células da pele, que resultam na concentração de ácidos nucleicos e proteínas associadas em bolhas de membrana celular que podem ser processadas por células apresentadoras de antígeno. Os dados também apoiam uma associação entre o uso atual de tabaco e os anticorpos anti-DNA de cadeia dupla e a atividade da doença lúpica. Certos medicamentos, incluindo a procainamida e a hidralazina, podem induzir uma síndrome semelhante ao lúpus, com a diminuição dos

sintomas, em geral, após a interrupção do uso do fármaco. Esses agentes podem promover a desmetilação do DNA, alterando, assim, a expressão gênica e potencialmente aumentando a disponibilidade de DNA imunoestimulador. Os antibióticos sulfa foram relatados como indutores de crises de lúpus em alguns pacientes. A administração de interferona-α recombinante a pacientes com neoplasias hematológicas ou infecção por hepatite C foi também associada à indução de uma síndrome semelhante ao lúpus. Além disso, os agentes antifator de necrose tumoral induziram autoanticorpos lúpicos e, ocasionalmente, lúpus clínico em pacientes com artrite reumatoide.

## Gatilhos imunológicos

Fatores genéticos e ambientais que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de LES são propensos a atuar no sistema imune, induzindo autoimunidade e consequente inflamação e dano tecidual.[14] Além de mecanismos que aumentam a disponibilidade de autoantígenos (como a luz ultravioleta), a expressão alterada de produtos gênicos que medeiam ou regulam a apoptose, ou a depuração prejudicada de detritos apoptóticos, resulta na ativação generalizada do sistema imune e contribui para a autoimunidade no lúpus. Paralelamente aos eventos responsáveis pelas respostas imunes eficazes dirigidas a micróbios exógenos, a autoimunidade que ocorre em pacientes com LES provavelmente exigirá a ativação das respostas imunes inata e adaptativa. O sistema imune inato (Capítulo 39) reconhece padrões moleculares comuns expressos no micróbio e aumenta a capacidade da célula apresentadora de antígeno e a elaboração bem-sucedida de uma resposta imune adaptativa específica ao antígeno. A caracterização da família TLR de receptores de reconhecimento de padrões proporcionou uma nova compreensão dos mecanismos pelos quais o sistema imune inato é ativado por estímulos exógenos e endógenos, incluindo complexos imunes que contêm ácido nucleico, e pelos quais ele promove a indução de uma resposta imune adaptativa autodirigida (Capítulo 40).

## Interferona tipo I

Estudos de expressão gênica em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com LES usando *microarray* e tecnologia de sequenciamento de RNA demonstraram uma "assinatura" ampla e sustentada de transcritos de genes induzidos por interferona tipo I que refletem a ativação do sistema imune inato. A interferona-α (IFN-α), com outras IFNs tipo I (p. ex., IFN-β, IFN-ω), pode ser responsável por muitas das alterações imunes observadas no LES e é identificada como um alvo terapêutico promissor. Postula-se que os imunocomplexos que contêm DNA ou RNA induzam a produção de interferona tipo I no LES. O DNA ou RNA desmetilado rico em CpG, associado a proteínas de ligação de ácido nucleico, pode ativar células dendríticas plasmocitoides e outras células do sistema imune por meio de TLRs e, assim, resultar na produção de interferona tipo I (IFN-α ou IFN-β) e outras citocinas pró-inflamatórias (e-Figura 250.1). A detecção de RNA ou DNA intracelular por sensores de ácido nucleico citosólico representa outra potencial via molecular que leva à produção de interferona tipo I. Diversos efeitos da interferona tipo I na função do sistema imune são consistentes com as respostas imunes alteradas observadas em pacientes com LES, incluindo maturação de células dendríticas, aumento da mudança de classe de imunoglobulina para isótipos de imunoglobulina maduros (imunoglobulina G [IgG] e IgA), indução de mediadores solúveis que aumentam a diferenciação de linfócitos B e as respostas inflamatórias, como o estimulador de linfócitos B (BLyS, *B-lymphocyte stimulator*) e o IFN-γ, e a modulação de programas de linfócitos T efetores. A indução de um microambiente imunoestimulador pelo IFN-α pode apoiar o desenvolvimento de uma resposta imune humoral direcionada a autoantígenos, particularmente partículas intracelulares que contêm ácido nucleico e proteínas de ligação a ele. Não se sabe por que alguns indivíduos iniciam a ativação do sistema imune dirigida a autoantígenos e outros, não. Além de seus efeitos sobre a função do sistema imune, a interferona tipo I tem sido associada à alteração da função das células endoteliais e da função microglial no encéfalo, e pode contribuir para o desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica e doença do SNC em pacientes com lúpus.[15,16]

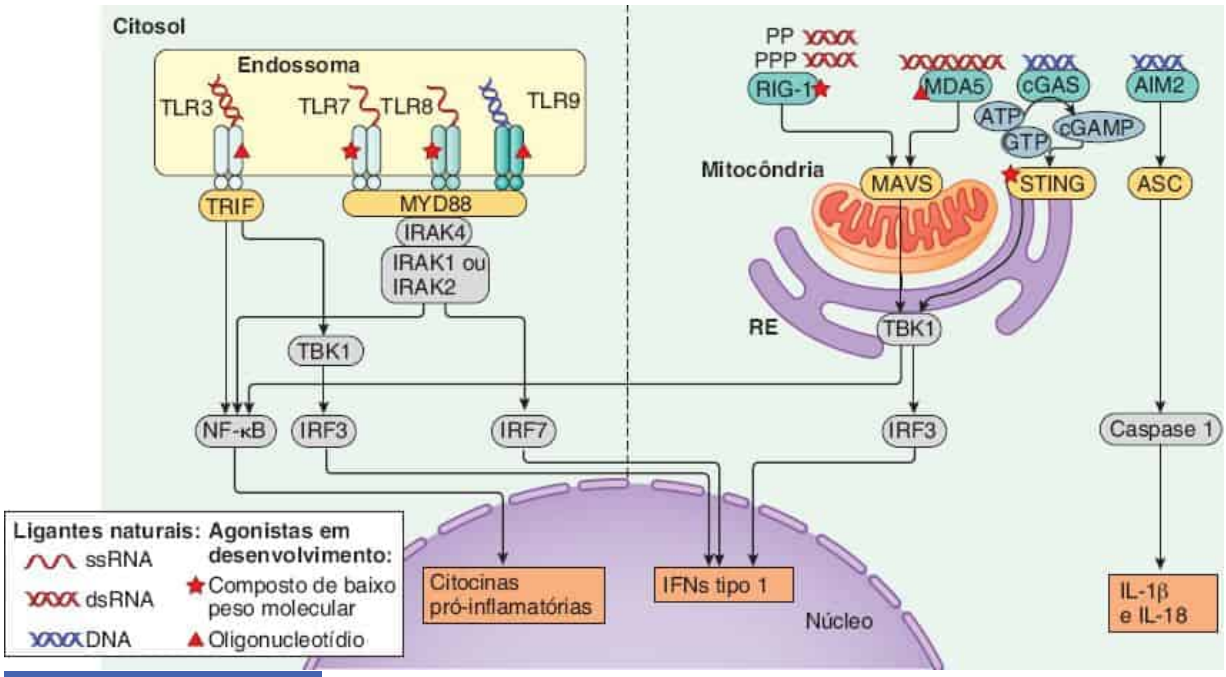


**E.FIGURA 250.1 Modelo para indução da ativação do sistema imune inato no lúpus eritematoso sistêmico.** Os estímulos exógenos e endógenos podem induzir a ativação do receptor *toll-like* (TLR) e do sensor de ácido nucleico citosólico e, assim, resultar em uma nova transcrição de gene. Entre os potenciais ligantes endógenos, estão os complexos imunes que contêm DNA ou RNA ou componentes derivados da matriz e DNA ou RNA citosólico. Os ligantes do TLR desencadeiam a ativação de adaptadores intracelulares, incluindo a interferona-b indutora do adaptador que contém o domínio TIR (Trif), a molécula adaptadora relacionada com o Trif (TRAM), a proteína adaptadora que contém o domínio TIR (TIRAP) ou a proteína de resposta primária de diferenciação mieloide 88 (myD88), e induzem a transcrição de interferonas tipo I ou citocinas inflamatórias. O RNA citosólico ativa o RIG-I ou o MDA5, que sinalizam por meio do MAVS e do TBK1. O DNA citosólico ativa o cGAS, que sinaliza por meio do cGAMP, do STING e do TBK1. Ambas as vias podem induzir a transcrição da

interferona tipo I. Essas interferonas medeiam diversos efeitos sobre as células do sistema imune, incluindo a maturação de células dendríticas, o aumento da troca de classe de imunoglobulina (Ig) e a indução de citocinas que promovem autoimunidade e inflamação, incluindo estimulador de linfócitos B (BLyS), interleucina-10 (IL-10), interferona-γ e quimiocinas. ds = fita dupla; RE = retículo endoplasmático; ss = fita simples. (De Junt T, Barchet W. Translating nucleic acid-sensing pathways into therapies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:529-44.)

## Autoanticorpos

Os autoanticorpos mais característicos do lúpus têm como alvo as partículas intracelulares que contêm ácido nucleico e proteínas de ligação a ele. Compreender a importância da indução dessas especificidades de autoanticorpos específicos pode fornecer pistas para a etiologia do LES. Uma análise do espectro de autoanticorpos presentes no soro de indivíduos nos quais o LES é posteriormente diagnosticado sugeriu que autoanticorpos reativos a certas proteínas de ligação ao RNA, incluindo a proteína Ro, ocorrem no início do estágio pré-clínico da doença, juntamente com um teste de anticorpo antinuclear (ANA) positivo. Estes costumam ser seguidos de anticorpos anti-DNA de cadeia dupla e, por fim, do desenvolvimento de anticorpos específicos contra as proteínas espliceossomais Smith (Sm) e ribonucleoproteína (RNP) aproximadamente no momento do diagnóstico (Figura 250.1). Essas observações sugerem que os indivíduos que demonstram progressão de anticorpos direcionados contra o RNA para aqueles direcionados contra o DNA e proteínas espliceossomais são aqueles nos quais se desenvolve autoimunidade suficiente para manifestar sintomas clínicos. Aproximadamente um terço dos pacientes com LES apresenta autoanticorpos reativos com fosfolipídios ou proteínas associadas a eles, particularmente a $\beta_2$-glicoproteína I. Essas especificidades de autoanticorpos também podem estar presentes independentemente do LES na síndrome do anticorpo antifosfolipídio primário (Capítulo 162).

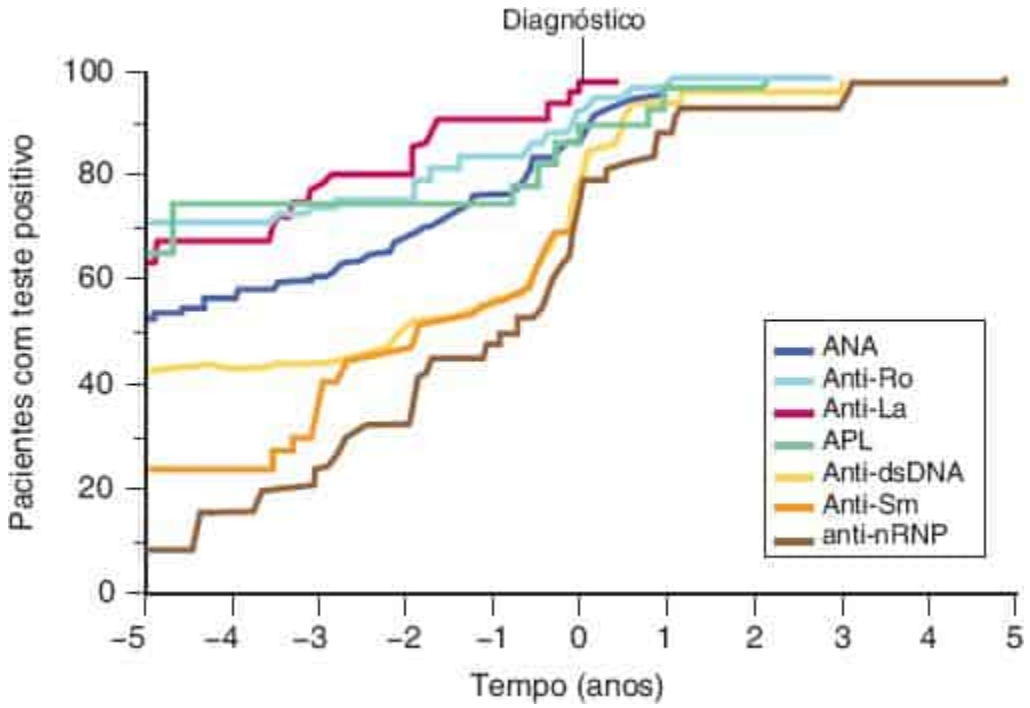


**FIGURA 250.1 Proporção de pacientes com testes de anticorpos positivos no momento do diagnóstico ou ao surgimento da primeira manifestação clínica de lúpus eritematoso sistêmico (LES).** Para cada autoanticorpo, foi avaliada a proporção de pacientes com teste positivo no momento do diagnóstico ou ao surgimento do primeiro critério clínico. Nas análises do tempo desde o desenvolvimento do anticorpo até o diagnóstico de LES, os anticorpos antinucleares (ANA) apareceram significativamente antes dos anticorpos anti-Sm e da ribonucleoproteína antinuclear (anti-nRNP), mas não significativamente antes dos anticorpos anti-Ro, anti-La, antifosfolipídio (APL) ou anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA). (De Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:16.)

**Complexos imunes e complemento**

Os danos aos tecidos e aos órgãos pelo LES são mediados pela deposição ou formação *in situ* de complexos imunes e subsequente ativação do complemento e inflamação. O sistema complemento (Capítulo 44), composto por mais de 30 proteínas que atuam em conjunto para proteger o hospedeiro contra organismos invasores, inicia a inflamação e a lesão tecidual. A ativação do complemento promove a quimiotaxia das células inflamatórias e produz fragmentos proteolíticos que aumentam a fagocitose por neutrófilos e monócitos. A via clássica do complemento é ativada quando os anticorpos se ligam ao antígeno e produzem efetores potentes. Os mecanismos de ativação de vias alternativas diferem por serem iniciados pela ligação de componentes do complemento ativados de maneira espontânea às superfícies dos patógenos ou dos próprios tecidos. C3a, uma anafilatoxina que se liga a receptores em leucócitos e outras células, causa ativação e liberação de mediadores inflamatórios. C5a é uma potente molécula inflamatória solúvel, anafilatóxica e quimiotática que promove o recrutamento e a ativação de neutrófilos e monócitos e medeia a ativação da célula endotelial por meio de seu receptor. A liberação de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio é um mecanismo adicional que contribui para o dano tecidual.

Os tecidos-alvo da atividade do sistema imune no lúpus incluem a pele, onde os complexos imunes e o complemento são depositados em um padrão linear (conforme demonstrado no teste da banda lúpica, no qual os anticorpos depositados são identificados por uma etiqueta fluorescente), os glomérulos e as valvas cardíacas. Os anticorpos que reagem com os neurônios do hipocampo no encéfalo podem mediar a morte excitotóxica. Os mecanismos imunológicos e inflamatórios responsáveis pela vasculopatia do lúpus são multifatoriais e não estão claramente definidos. O dano microvascular é observado nas artérias esplênicas e é caracterizado pelo padrão típico de “casca de cebola” de deposição concêntrica de tecido conjuntivo. Além do dano vascular mediado pela inflamação, a trombose, incluindo microtrombos, contribui para a isquemia e necrose celular no encéfalo e em outros órgãos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

## Sinais e sintomas

### *Sintomas constitucionais*

O LES, uma doença que envolve praticamente todos os componentes do sistema imune, pode ser acompanhado por sintomas constitucionais semelhantes aos observados no contexto de uma infecção microbiana. Fadiga, cefaleia, perda de peso e febre são comuns, em associação a artralgias generalizadas, mialgias e linfadenopatia. O nível de atividade do lúpus geralmente segue um padrão de crises e remissões, embora alguns pacientes mantenham a doença ativa por períodos prolongados. É importante realizar um monitoramento detalhado para determinar se há desenvolvimento das principais doenças do sistema de órgãos, a fim de garantir ajustes oportunos no tratamento clínico.

### *Pele e mucosas*

A pele e as mucosas são acometidas na maior parte dos pacientes com lúpus (Tabela 250.1). A erupção cutânea eritematosa facial com distribuição em "asa de borboleta" nas proeminências malar e nasal, poupando os sulcos nasolabiais, é a erupção cutânea clássica do LES, observada em 30 a 60% dos pacientes (Figura 250.2). A erupção cutânea em "asa de borboleta" costuma ser desencadeada pela exposição ao sol, mas a fotossensibilidade também pode ser demonstrada de maneira difusa em outras áreas do corpo.

As lesões cutâneas discoides consistem em placas eritematosas com cicatrizes centrais e podem ser recobertas por escamas. Essas lesões são vistas em aproximadamente 25% dos pacientes, com envolvimento do couro cabeludo ou da face e das orelhas, e podem estar associadas à alopecia. Pode haver lesões discoides na ausência de manifestações sistêmicas de LES (lúpus discoide). Além da alopecia cicatricial do lúpus discoide, a alopecia mais transitória pode ser um sinal clínico de aumento da atividade da doença e está associada à apoptose das células do folículo piloso.

A inflamação da derme profunda e da gordura subcutânea pode resultar em paniculite lúpica, com nódulos firmes e dolorosos que, às vezes, aderem à epiderme, causando irregularidades na pele superficial. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo é observado em áreas expostas ao sol e pode

envolver placas eritematosas ou lesões psoriasiformes. Está associado a autoanticorpos antiproteína Ro (SSA) de ligação ao RNA. As ulcerações da mucosa, principalmente da mucosa bucal e do palato superior, são decorrentes da mucosite e típicas do LES. Manifestações de vasculopatia também são comuns nessa doença, incluindo espasmo arteriolar ou infartos nas pregas ungueais, um padrão rendado difuso sobre a pele descrito como livedo reticular e lesões petéquio-purpúricas ou urticariformes nas extremidades. A vasculopatia no LES costuma estar associada à presença de anticorpos antifosfolipídios.

## *Sistema musculoesquelético*

Artralgias e artrite não erosiva estão entre as características clínicas mais comuns do LES, sendo experimentadas por mais de 85% dos pacientes. As articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas da mão são mais comumente sintomáticas, juntamente com os joelhos e os punhos. Em alguns pacientes (aproximadamente 10%), podem ocorrer deformidades resultantes de danos ao tecido periarticular, uma condição denominada *artropatia de Jaccoud*. O uso maciço de corticosteroides em muitos pacientes com lúpus pode ser acompanhado pelo desenvolvimento de osteoporose, incluindo fraturas osteoporóticas ou osteonecrose, mais comumente dos quadris, embora a vasculopatia subjacente também possa contribuir para o dano articular.

**Tabela 250.1** **Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico.**

| MANIFESTAÇÃO | FREQUÊNCIA APROXIMADA (%) |
|---|---|
| Cutânea | 88 |
| Artrite/artralgias | 76 |
| Neuropsiquiátrica | 66 |
| Pleurisia/pericardite | 63 |

| | |
|---|---|
| Anemia | 57 |
| Fenômeno de Raynaud | 44 |
| Vasculite | 43 |
| Aterosclerose | 37 |
| Nefrite | 31 |
| Trombocitopenia | 30 |
| Neuropatia sensorimotora | 28 |
| Valvopatia | 18 |
| Hemorragia alveolar pulmonar | 12 |
| Pancreatite | 10 |
| Miosite | 5 |
| Miocardite | 5 |

Em raros casos, observa-se inflamação dos músculos com creatinofosfoquinase elevada no LES, podendo-se observar miopatia como consequência do tratamento com corticosteroides. A fibromialgia, caracterizada por quadro de dor generalizada, comumente acompanha o LES e pode contribuir para a fadiga e a depressão.

## *Sistema renal*

É comum o envolvimento renal no LES (Capítulo 113), com o acometimento de 74% dos pacientes em algum momento do curso da doença, e é um indicador de mau prognóstico. Em geral, a doença renal é atribuída à deposição de complexos imunes circulantes ou à formação *in situ* desses complexos nos glomérulos, resultando na ativação do complemento e no subsequente recrutamento de células inflamatórias. Além

de inflamação glomerular, necrose e cicatrizes, a doença renal é caracterizada por lesões vasculares, incluindo microangiopatia trombótica e vasculite extraglomerular. A doença tubulointersticial, incluindo infiltração do interstício por células mononucleares, atrofia tubular e fibrose intersticial, tem sido cada vez mais reconhecida como estando associada a um mau prognóstico para nefrite persistente e sobrevida renal.[17] A hipertensão arterial pode ser uma consequência do envolvimento renal significativo.

FIGURA 250.2 **Figura 250.2 Eritema malar em paciente com lúpus eritematoso sistêmico.** Observe que o eritema não ultrapassa a prega nasolabial. (De Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology.* 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

A maior parte dos casos de nefrite lúpica apresenta um quadro imunopatológico complexo, mas, em geral, o padrão da doença renal reflete o local de deposição das imunoglobulinas e a qualidade dos mecanismos efetores que induzem. A deposição mesangial de imunoglobulina induz a

proliferação de células mesangiais e está associada à hematúria microscópica e à proteinúria leve (Figura 250.3). A deposição subendotelial de complexos imunes resulta em inflamação proliferativa e exsudativa, juntamente com hematúria, proteinúria leve a moderada e taxa de filtração glomerular reduzida. A deposição subepitelial de complexos imunes adjacentes aos podócitos e ao longo da membrana basal glomerular pode resultar em nefrite membranosa com proteinúria de faixa nefrótica. Além disso, os anticorpos antifosfolipídios podem favorecer o desenvolvimento de lesões vasculares trombóticas ou inflamatórias dentro ou fora dos glomérulos.

Uma classificação da Organização Mundial da Saúde das lesões de nefrite lúpica foi publicada pela primeira vez em 1975, com revisões subsequentes. Essas classificações foram revisadas e rigorosamente reexaminadas nos critérios revisados da International Society of Nephrology e da Renal Pathology Society para glomerulonefrite (GN) lúpica publicados em 2004, com revisão adicional em 2018[18] (Tabela 113.7 no Capítulo 113 e também e-Tabela 250.2). As GNs de classes I e II envolvem deposição mesangial de complexos imunes (classe I sem e classe II com hipercelularidade mesangial); a classe III descreve uma GN focal, ou seja, que envolve menos de 50% dos glomérulos totais; a classe IV inclui GN difusa, que envolve 50% ou mais dos glomérulos; a classe V designa nefrite lúpica membranosa; e a classe VI é caracterizada por lesões escleróticas avançadas. As classes III e IV apresentam subdivisões para lesões ativas e escleróticas, e a classe IV atualmente também apresenta subdivisões quanto ao envolvimento segmentar e global. Recomendações recentes dessas sociedades incluem a eliminação das subdivisões IV-S e IV-G e a substituição das designações ativa e crônica para lesões de classe III/IV com aplicação de índices de atividade e cronicidade para todas as classes. Elas também sugerem a eliminação do termo “proliferação endocapilar” e estão considerando uma definição mais apropriada de hipercelularidade endocapilar. A validação dos critérios de classificação revisados candidatos é planejada por esses grupos. O diagnóstico patológico deve incluir descrições de doença tubulointersticial e vascular, bem como envolvimento glomerular. Várias lesões patológicas renais observadas em pacientes com LES não incluídas no esquema de classificação para GN

lúpica incluem a podocitopatia lúpica, a glomerulopatia colapsante e a microangiopatia trombótica, esta última frequentemente associada à síndrome antifosfolipídio.

| **e-Tabela 250.2** | Classificação da nefrite lúpica de 2004 da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society. |
|---|---|
| Classe I | **Nefrite lúpica mesangial mínima**<br>Glomérulos normais à microscopia óptica, mas com depósitos imunes à imunofluorescência |
| Classe II | **Nefrite lúpica mesangial proliferativa**<br>Hipercelularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial à microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais visíveis à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, mas não à microscopia óptica |
| Classe III | **Nefrite lúpica focal***<br>Glomerulonefrite focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo < 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais, com ou sem alterações mesangiais |
| Classe III (A) | Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa focal |
| Classe III (A/C) | Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa focal e esclerosante |

| | |
|---|---|
| Classe III (C) | Lesões inativas crônicas com cicatrizes glomerulares: nefrite lúpica esclerosante focal |
| Classe IV | **Nefrite lúpica difusa**[†]<br>Glomerulonefrite difusa ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar<br>Envolvendo ≥ 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. Esta classe é dividida em difusa segmentar (IV-S), na qual ≥ 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares, e em difusa global (IV-G), na qual ≥ 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões globais. Segmentar é definido como uma lesão glomerular que envolve menos de metade do tufo glomerular. Esta classe inclui casos com depósitos difusos em alça de arame, com pouca ou nenhuma proliferação glomerular |
| Classe IV-S (A) | Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa |
| Classe IV-G (A) | Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa global difusa |
| Classe IV-S (A/C) | Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa e esclerosante<br>Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa global difusa e esclerosante |
| Classe IV-S (C) | Lesões inativas crônicas com cicatrizes: |

| | |
|---|---|
| | nefrite lúpica esclerosante segmentar difusa |
| Classe IV-G (C) | Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica esclerosante global difusa |
| Classe V | **Nefrite lúpica membranosa**<br>Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à microscopia óptica, à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais<br>A nefrite lúpica de classe V pode ocorrer em combinação com a classe III ou IV, caso em que ambas serão diagnosticadas<br>A nefrite lúpica de classe V mostra esclerose avançada |
| Classe VI | **Nefrite lúpica com esclerose avançada**<br>≥ 90% dos glomérulos globalmente esclerosados sem atividade residual |

*Indica a proporção de glomérulos com lesões ativas e escleróticas.

†Indica a proporção de glomérulos com necrose fibrinoide e/ou crescentes celulares.

De Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-250.

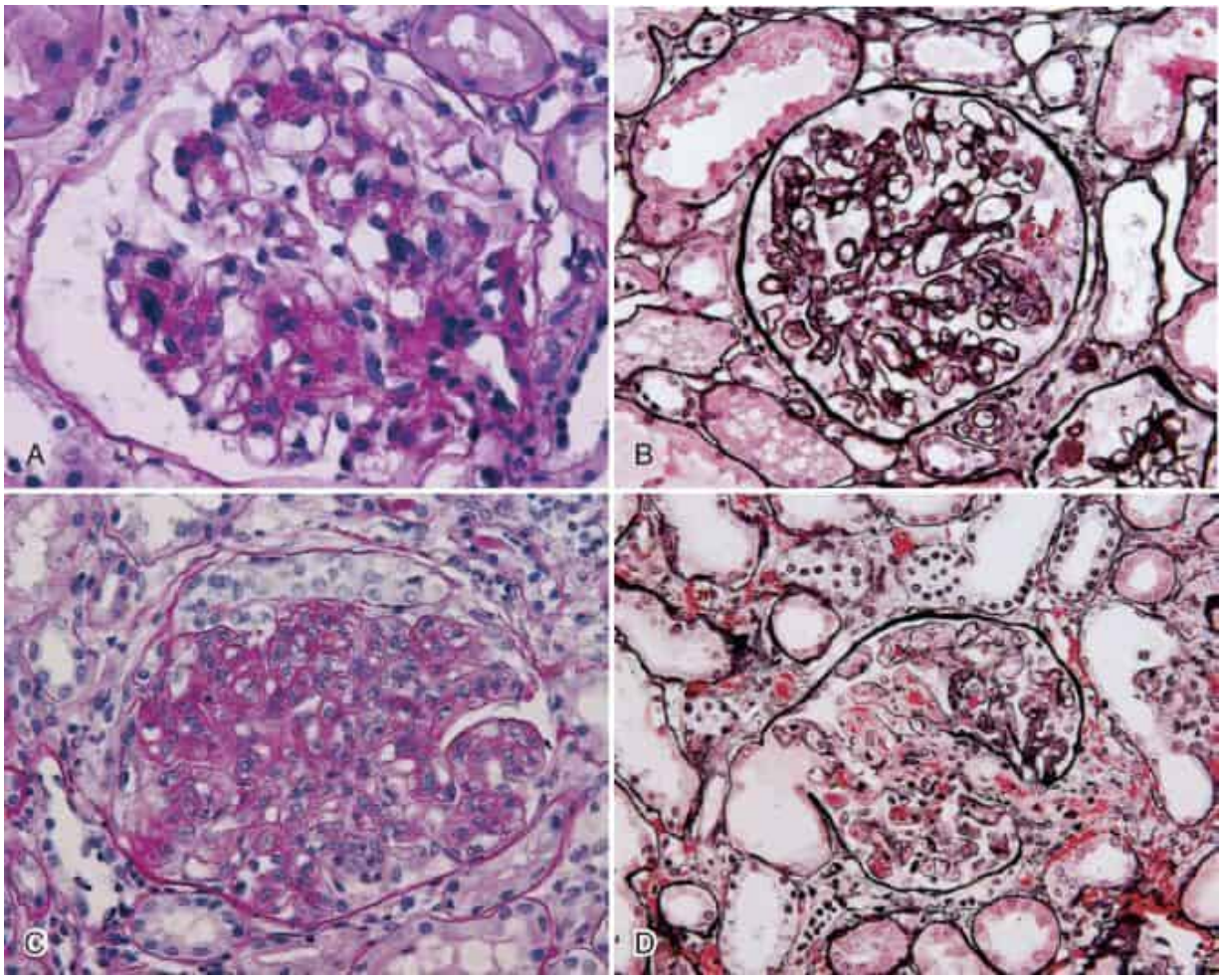


**FIGURA 250.3 Histopatologia da nefrite lúpica. A.** Nefrite lúpica de classe II. A imagem de microscopia óptica de um glomérulo mostra hipercelularidade mesangial leve (ácido periódico de Schiff). **B.** Nefrite lúpica de classe III (A). Imagem de microscopia óptica mostrando um glomérulo com hipercelularidade endocapilar segmentar, hipercelularidade mesangial, espessamento da parede capilar e necrose capilar segmentar precoce (prata metenamina). **C.** Nefrite lúpica de classe IV-G (A/C). Um glomérulo manifesta proliferação endocapilar global, influxo de leucócitos e corpos apoptóticos, contornos duplos, formação de crescente com transformação tubular, esclerose precoce e ruptura da cápsula glomerular (ácido periódico de Schiff). **D.** Microangiopatia trombótica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico e anticoagulante

lúpico circulante. Um glomérulo mostra trombose capilar e arteriolar grave, edema e necrose das células endoteliais, influxo de neutrófilos e estase de eritrócitos. Não foi encontrado nenhum sinal de depósito imune (prata metenamina). (De Wenning JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241.)

O prognóstico da doença de classes I e II geralmente é bom, ao contrário da classe IV, a forma mais comum de nefrite lúpica e com o pior prognóstico, principalmente quando o nível de creatinina sérica está elevado no momento do diagnóstico. A nefrite de classe V ocorre em 10 a 20% dos pacientes; a implicação para o desfecho a longo prazo depende do grau de proteinúria, com a proteinúria leve tendo um bom prognóstico e a síndrome nefrótica com edema crônico um prognóstico mais negativo. Deve-se observar que as veias renais podem ocasionalmente apresentar trombose, o que também contribui para a síndrome nefrótica. Essa complicação pode ser avaliada por uma ultrassonografia renal com Doppler (Capítulo 113).

## *Sistema cardiovascular*

A pericardite e os nódulos valvares estiveram entre as primeiras manifestações clínicas descritas no LES. Atualmente, é reconhecido que a doença aterosclerótica prematura representa um contribuinte significativo para a morbidade e mortalidade em pacientes com LES. A pericardite (Capítulo 68) é a manifestação cardíaca mais comum, por vezes reconhecida apenas em exames de imagem ou na necropsia. É um componente da serosite generalizada, que costuma ser uma característica do LES e está associada a autoanticorpos locais e complexos imunes. A pericardite geralmente se manifesta como dor torácica subesternal, que melhora com a inclinação para a frente e pode ser exacerbada pela inspiração ou tosse. Os sintomas e derrames associados à pericardite respondem bem ao tratamento com corticosteroides em doses moderadas (20 a 30 mg/dia de prednisona).

As anormalidades valvares estruturais no LES variam de nódulos estéreis (originalmente descritos por Libman e Sacks) a espessamento valvar inespecífico (Capítulo 66). Os nódulos são imóveis e geralmente localizados no lado atrial da valva atrioventricular esquerda e, ocasionalmente, no lado arterial da valva da aorta. Lesões no lado direito são raras. Essas mudanças estruturais podem, em alguns casos, resultar em regurgitação valvar. Embora nódulos valvares sejam detectados na maior parte dos pacientes com LES na necropsia, a valvopatia clinicamente significativa é muito menos comum (1 a 18%). As lesões valvares verrucosas de Libman e Sacks são provavelmente de natureza inflamatória e podem estar associadas à presença de anticorpos antifosfolipídios.

A aterosclerose prematura e acelerada é prevalente em pacientes com lúpus, tendo sido documentada placa carotídea aterosclerótica pré-clínica em 37% dos pacientes com LES, em oposição a 15% dos controles pareados por idade e sexo. Os fatores de risco cardiovascular tradicionais se aplicam, mas o diagnóstico de LES é, por si só, um fator de risco significativo para aterosclerose prematura (Capítulo 62). Entre os mecanismos relacionados com o lúpus que conferem risco adicional de aterosclerose, o IFN-α e a modificação oxidativa de proteínas associadas a lipídios contribuem para o acúmulo de dano vascular.[19] A mortalidade por aterosclerose pode ser até 10 vezes maior em pacientes com LES do que em controles pareados por idade e sexo.

Embora não seja específico do LES, o fenômeno de Raynaud (Capítulo 72), caracterizado por vasospasmo episódico e oclusão das artérias digitais em resposta ao frio e ao estresse emocional, é uma característica em até 60% dos pacientes com LES e contribui para a dor e, às vezes, necrose das extremidades distais dos membros. A apresentação dos dedos classicamente muda da palidez para cianose e, então, para rubor, conforme a perfusão vascular se torna prejudicada, resultando, então, em reperfusão. Além disso, pequenas artérias, arteríolas e capilares podem ser afetados por vasculite e necrose fibrinoide, com manifestações clínicas que incluem telangiectasias periungueais, dor abdominal e sintomas neuropsiquiátricos.

## *Sistema pulmonar*

A pleurite, a manifestação mais frequente de envolvimento pulmonar no LES, ocorre em cerca de 30% dos pacientes em algum momento do curso da doença, caracterizada por dor à respiração e derrames exsudativos (Capítulo 92). A doença parenquimatosa é menos comum, mas pode se basear em vários mecanismos distintos, incluindo pneumonite na ausência de infecção documentada e, ocasionalmente, envolvendo hemorragia alveolar (em até 12% dos pacientes), embolia pulmonar secundária a trombose venosa profunda ou hipertensão pulmonar com aumento na resistência pulmonar e capacidade de difusão prejudicada.

## *Envolvimento neuropsiquiátrico*

As características clínicas do LES que envolvem o sistema nervoso incluem manifestações neurológicas e psiquiátricas.[20] Os sistemas nervosos central e periférico podem ser afetados pela doença. O American College of Rheumatology identificou 19 síndromes neuropsiquiátricas que podem estar associadas ao LES, tendo a validação desses achados neuropsiquiátricos sido comprovada em vários estudos independentes. Nesses pacientes, as manifestações mais comuns provavelmente atribuíveis à cerebrite do LES incluem disfunção cognitiva, presente em 17 a 66% dos indivíduos com LES; psicose ou transtorno de humor, o primeiro relatado em até 8%; doença cerebrovascular em 5 a 18%; e convulsões, presentes em 6 a 51%. As cefaleias também são comuns. Embora nenhuma dessas manifestações do SNC seja encontrada exclusivamente no LES, a atividade global da doença no LES está associada a manifestações neuropsiquiátricas concomitantes atribuíveis a ele.

A avaliação das alterações neuropsiquiátricas do lúpus depende de anamnese e exames físico e laboratorial detalhados e, em alguns casos, exames de imagem e análise do líquido cefalorraquidiano para descartar infecções. A ressonância magnética é útil para detectar anormalidades intracranianas, vistas em 19 a 70% dos pacientes, e incluem lesões da substância branca, infarto cerebral, trombose do seio venoso e, às vezes, atrofia. Pode-se realizar uma angiografia por ressonância magnética e uma espectroscopia por ressonância magnética para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral ou o metabolismo neuronal.

O envolvimento dos nervos cranianos e ocular, provavelmente decorrente da vasculopatia e da isquemia focal, às vezes pode afetar a visão. O exame oftalmológico da retina pode revelar manchas algodonosas como resultado da isquemia ou necrose retiniana. Embora rara, a mielite transversa, frequentemente associada a anticorpos antifosfolipídios, pode ter consequências devastadoras, incluindo paraplegia. As neuropatias sensorimotoras, quase sempre assimétricas, são mais comuns (até 28%) e se baseiam em danos às pequenas fibras nervosas por vasculopatia das pequenas artérias que as irrigam.

Semelhantemente ao que ocorre na nefrite lúpica, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas manifestações neuropsiquiátricas do LES são diversos e complexos. Dados recentes sugerem que autoanticorpos com reatividade cruzada com receptores de glutamato da superfície da célula neuronal e DNA podem mediar a morte excitotóxica de neurônios; propõe-se que contribuam para a disfunção cognitiva. Os anticorpos direcionados contra a proteína P ribossômica também foram associados ao lúpus neuropsiquiátrico, e os anticorpos antifosfolipídios podem contribuir para um estado pró-coagulante, trombose vascular e isquemia cerebral. A vasculopatia cerebral foi claramente demonstrada por estudos angiográficos e patológicos. A vasculopatia não inflamatória de pequenos vasos é a lesão mais comum e pode estar associada a microinfartos. Mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas interleucina-6 (IL-6) e o IFN-α, e metaloproteinases de matriz também podem contribuir para as manifestações neuropsiquiátricas do LES. Dados recentes de estudos de lúpus murino indicam que a IFN-α medeia a ativação microglial e a poda sináptica excessiva, um possível mecanismo para a disfunção cognitiva em pacientes com LES.

## *Sistema gastrintestinal*

Embora incomum, a vasculite do trato gastrintestinal ou do mesentério pode resultar em dor e necrose intestinal. Menos comum que a pleurite e a pericardite, a peritonite pode se manifestar como um derrame peritoneal e dor abdominal. A pancreatite ocorre em menos de 10% dos pacientes, mas também pode ser causada por doença vascular. A hepatite lupoide, uma síndrome que recebeu esse nome em razão da presença de ANA positivos

em pacientes com hepatite crônica ativa, é um nome impróprio, porque transaminases elevadas raramente são vistas em pacientes com lúpus.

## *Linfadenopatia*

Cerca de um terço dos pacientes com LES demonstra linfadenopatia difusa em algum momento durante o curso da doença. Em geral, os nódulos não são doloridos e, por vezes, considera-se o linfoma no diagnóstico diferencial. A biopsia geralmente revela hiperplasia folicular, embora alguns achados histopatológicos pareçam semelhantes à linfadenite histiocítica necrosante, uma característica da doença de Kikuchi-Fujimoto, uma síndrome autolimitada caracterizada por febre e linfadenopatia. Estudos multicêntricos recentes determinaram a frequência de neoplasias em pacientes com LES e encontraram um aumento significativo nas neoplasias hematológicas, particularmente o linfoma não Hodgkin. A esplenomegalia é ocasionalmente observada no LES, e a doença do baço é caracterizada por uma histologia clássica de "casca de cebola", que aparece como círculos concêntricos de matriz de colágeno ao redor das artérias e arteríolas esplênicas.

## *Sistema hematológico*

Além das especificidades de autoanticorpos bastante singulares para o LES (anti-DNA, anti-Sm), também são comuns aqueles que têm como alvo cada um dos elementos celulares do sangue. A anemia, presente em cerca de 50% dos pacientes, é multifatorial e pode estar associada a um teste de Coombs positivo ou hemólise microangiopática (Capítulo 151) ou refletir uma doença crônica (normocrômica, normocítica) (Capítulo 149). Observa-se leucopenia, particularmente linfopenia, com a contagem de linfócitos diminuindo no contexto de atividade da doença aumentada. Foram descritos anticorpos que se ligam a linfócitos e neutrófilos; a tendência aumentada dos linfócitos de sofrer apoptose espontânea pode contribuir para a linfopenia. A púrpura trombocitopênica idiopática (Capítulo 163) pode ser manifestação precoce do LES, e a trombocitopenia induzida por autoanticorpos antiplaquetários pode, em alguns casos, levar a um risco de hemorragia potencialmente fatal. Autoanticorpos para fatores de coagulação

também podem ocorrer e contribuir para a formação de coágulos prejudicada e hemorragia.

## *Lúpus gestacional e lúpus neonatal*

Tem-se debatido se a gestação aumenta a probabilidade de exacerbação do lúpus, com divergências neste tópico apresentadas por diferentes pesquisadores. No entanto, dados abundantes indicam que pacientes com LES têm piores desfechos fetais do que indivíduos saudáveis.[21] Há maior frequência de hipertensão gestacional, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal em pacientes com LES, que podem levar a aborto espontâneo ou parto prematuro. A pré-eclâmpsia pode contribuir para um desfecho desfavorável tanto para a mãe quanto para o feto e pode ser difícil de distinguir de atividade lúpica associada à nefrite.

O lúpus neonatal é uma entidade distinta que pode ocorrer em lactentes de mães com ou sem diagnóstico de LES.[22] A síndrome é caracterizada por lesões cutâneas e bloqueio cardíaco congênito no lactente e pela presença de anticorpos contra proteínas de ligação ao RNA anti-Ro (SSA) e/ou anti-La (SSB) na mãe. A taxa de mortalidade em lactentes com bloqueio cardíaco congênito é de 15 a 31%. Amostras de necropsia demonstraram a deposição de IgG anti-Ro no coração fetal, indicativo de transferência transplacentária de autoanticorpo materno e tecido conjuntivo denso envolvendo o sistema de condução. É apropriado realizar o teste pré-natal de mães com lúpus para determinar a presença de anticorpos anti-Ro e anti-La, e um monitoramento detalhado com ecocardiografia fetal começando na 16ª semana de gestação pode detectar defeitos de condução. Os corticosteroides fluorados, como a dexametasona, têm sido eficazes na reversão do bloqueio cardíaco em alguns casos. O papel da hidroxicloroquina na prevenção das manifestações do lúpus neonatal está sendo investigado.

## *Síndrome do anticorpo antifosfolipídio*

Os anticorpos antifosfolipídios representam uma classe distinta de autoanticorpos observados em cerca de um terço dos pacientes com LES, mas também podem estar presentes em indivíduos que não apresentam um

diagnóstico dessa doença (Capítulo 162). Embora esses anticorpos tenham sido inicialmente considerados específicos para fosfolipídios expostos em membranas celulares, particularmente após "inverter" as membranas de células apoptóticas, dados extensos apoiam a reatividade primária deles com proteínas de ligação a fosfolipídios, particularmente a $\beta_2$-glicoproteína I. Seja no antifosfolipídio primário, seja no LES, os anticorpos antifosfolipídios têm sido associados a tromboses venosas e arteriais.[23] Além das tromboses vasculares, as manifestações clínicas da síndrome antifosfolipídio incluem doença glomerular microangiopática trombótica, lesões valvares, livedo reticular, trombocitopenia, anemia hemolítica e doença do SNC. Dados recentes indicam que esses autoanticorpos podem contribuir para abortos e restrição do crescimento fetal, ligando-se à placenta, ativando o sistema complemento e induzindo a inflamação. A síndrome antifosfolipídio catastrófica, desencadeada pelo início agudo de trombose multissistêmica (três ou mais órgãos), é resistente ao tratamento com anticoagulação e fatal em aproximadamente 50% dos casos.[24]

## DIAGNÓSTICO

### Classificação

Uma anamnese meticulosa com revisão detalhada dos sistemas e fatores desencadeantes, bem como da história familiar, é essencial para levantar a suspeita de um diagnóstico de LES.[25] Os critérios para a classificação de pacientes com essa doença foram revisados pela European League Against Rheumatism e pelo American College of Rheumatology em 2019 (Tabela 250.2). Os critérios requerem um título positivo de ANA e, em seguida, ponderam 10 outras características que abrangem as várias manifestações do LES. Nos testes de validação, essa abordagem tem sensibilidade de 96% e especificidade de 93% para o diagnóstico de LES realizado por especialistas.[25b]

| Tabela 250.2 | Critérios de classificação para lúpus eritematoso sistêmico (LES). |
|---|---|

| CONSIDERAR LES | | | |
|---|---|---|---|
| ↓ | | | |
| Título de ANA ≥ 1:80 → Se ausente, não é LES | | | |
| ↓ | | | |
| **CRITÉRIOS ADICIONAIS*** **(em cada domínio, contar apenas o critério de maior ponderação)** | | | |
| **ACHADOSCLÍNICOS** | **PONTOS** | **ACHADOS LABORATORIAIS** | **PONTOS** |
| **Sintomas constitucionais** | | **Anticorpos antifosfolipídios** | |
| Febre | 2 | Anticorpos anticardiolipina OU<br>anticorpos anti-$\beta_2$ GPI OU<br>anticoagulante lúpico | 2 |
| **Sintomas neuropsiquiátricos** | | **Proteínas do complemento** | |
| *Delirium* | 2 | C3 baixo OU C4 baixo | 3 |
| Psicose | 3 | C3 baixo E C4 baixo | 4 |
| Convulsões | 5 | **Anticorpos específicos do LES** | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Sinais mucocutâneos** | | Anticorpo† antidsDNA OU anticorpo anti-Smith | 6 |
| Alopecia não cicatricial | 2 | **Anormalidades hematológicas** | |
| Úlceras orais | 2 | Leucopenia | 3 |
| Lúpus cutâneo subagudo OU discoide | 4 | Trombocitopenia | 4 |
| Lúpus cutâneo agudo | 6 | Hemólise autoimune | 4 |
| **Sinais musculoesqueléticos** | | **Anormalidades renais** | |
| Envolvimento articular | 6 | Proteinúria > 0,5 g/24 h | 4 |
| **Anormalidades serosas** | | Biopsia renal: nefrite lúpica classe II ou V | 8 |
| Derrame pleural ou pericárdico | 5 | Biopsia renal: nefrite lúpica classe III ou IV | 10 |
| Pericardite aguda | 6 | | |
| ↓ | | | |
| **Diagnosticar LES se escore ≥ 10 pontos** | | | |

*Critérios adicionais devem ser contados se presentes em ≥ 1 ocasião e se o paciente não tiver uma explicação mais provável para isso do que o LES. †Teste com especificidade de 90% em relação a controles de doença relevantes.

anti-$\beta_2$ GPI = anti-$\beta_2$-glicoproteína I; anti-dsDNA = anti-DNA de cadeia dupla; ANA = anticorpos antinucleares.
Adaptada de Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400-1412.

Como fármacos podem desencadear uma síndrome semelhante ao lúpus, deve-se obter a anamnese detalhada dos medicamentos utilizados. Procainamida e hidralazina apresentam maior risco para o desenvolvimento de lúpus, ao contrário da quinidina, da isoniazida, da minociclina e da IFN-α recombinante, que mostram menor risco. No início dos sintomas clínicos, o diagnóstico de LES pode ser incerto, porque muitas das manifestações sistêmicas do lúpus podem simular outras condições, sobretudo infecções virais ou malignidade, e apenas alguns dos sintomas clínicos típicos podem estar evidentes em determinado momento. Características importantes do LES são sua natureza multissistêmica e seus autoanticorpos característicos. O diagnóstico diferencial do LES inclui outras doenças reumáticas, como artrite reumatoide e vasculite; infecções, incluindo artrite gonocócica, parvovírus B19 e mononucleose; doença inflamatória intestinal; púrpura trombocitopênica trombótica; reações a fármacos; e neoplasias, particularmente o linfoma.[26] Deve-se reconhecer que as manifestações clínicas do lúpus podem se sobrepor às de outras doenças reumáticas autoimunes e evoluir com o tempo. Muitos fatores genéticos, ambientais e imunológicos associados ao lúpus também estão associados a outras doenças autoimunes sistêmicas, geralmente contribuindo para um quadro clínico complexo.

## Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais podem ser muito úteis no apoio ao diagnóstico de LES. Todos os elementos celulares do sangue podem ser afetados pelo lúpus; portanto, o hemograma completo é um exame essencial que auxilia no diagnóstico e no tratamento. Um tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado pode indicar a presença de anticorpos antifosfolipídios patogênicos (Capítulo 162). Esses anticorpos também estão associados ao resultado falso-positivo no teste sorológico para sífilis, uma observação essencialmente de interesse histórico.

A avaliação da doença renal no LES inclui exame de urina com análise microscópica do sedimento urinário, níveis séricos de ureia e creatinina e coleta de urina de 24 horas (ou, de maneira alternativa, relação proteína/creatinina na urina) para estimativa da depuração de proteína e de creatinina. Níveis séricos baixos de albumina seriam compatíveis com proteinúria persistente e GN membranosa, enquanto cilindros eritrocitários e leucocitários no sedimento urinário sugerem GN proliferativa. Embora, em geral, uma biopsia renal seja realizada apenas quando o resultado puder influenciar as decisões terapêuticas, a classificação patológica das características da doença renal pode fornecer informações prognósticas.

A velocidade de hemossedimentação (VHS), embora seja um indicador muito inespecífico de inflamação sistêmica, quase sempre é monitorada e, em muitos pacientes, pode fornecer uma indicação da atividade da doença. Curiosamente, a proteína C reativa, um reagente de fase aguda, é relativamente pouco informativa no LES, porque costuma ser baixa em comparação à VHS medida na mesma ocasião.

A análise e o monitoramento dos testes sorológicos característicos do lúpus podem apoiar vigorosamente o diagnóstico de LES e, em alguns casos, ajudar na avaliação da atividade da doença. O teste de ANA, que é positivo em praticamente todos os pacientes e não precisa ser repetido após ter sido documentado como positivo (Tabela 250.3), é considerado comumente um requisito para o diagnóstico. Anticorpos anti-DNA de cadeia dupla são comuns no LES; alguns estudos descobriram que o monitoramento de seu título pode ser útil na avaliação da atividade da nefrite lúpica. Autoanticorpos específicos contra proteínas que se associam a ácidos nucleicos em partículas intracelulares estão presentes em muitos pacientes e podem favorecer o diagnóstico de LES. Os anticorpos anti-Sm são altamente específicos para LES e, com os anticorpos anti-RNP, reagem com a partícula espliceossomo. Os anticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB) são específicos para proteínas em uma partícula que contém RNA e são comuns em pacientes com síndrome de Sjögren e em mães de lactentes com lúpus neonatal, além de serem característicos do LES. É útil documentar a presença de anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e anti-La quando o diagnóstico de LES está sendo feito, mas os títulos desses

autoanticorpos não são vantajosos no monitoramento da atividade da doença.

As proteínas do sistema complemento são ativadas por complexos imunes, como os que se formam em pacientes com LES. Os produtos de ativação que resultam da clivagem enzimática dos componentes do complemento promovem a inflamação diretamente pela ligação aos receptores de superfície celular nos fagócitos mononucleares e indiretamente pela ação de agentes quimiotáticos para recrutar células inflamatórias. Normalmente detectam-se níveis séricos diminuídos de dois dos componentes do complemento mais estáveis – C3 e C4 –, indicadores quase sempre de aumento do consumo desses componentes e aumento da atividade da doença. Alguns laboratórios também usam a medida funcional da atividade do complemento hemolítico total ($CH_{50}$).

**Tabela 250.3 Autoanticorpos associados ao lúpus eritematoso sistêmico.**

| ANTÍGENO-ALVO | FREQUÊNCIA APROXIMADA |
|---|---|
| Antígenos nucleares (ANA) | 99 |
| DNA de cadeia dupla | 70 |
| Antígeno nuclear Sm | 38 |
| RNP (U1-RNP) | 33 |
| Ro (SSA) | 49 |
| La (SSB) | 35 |
| Fosfolipídios | 21 |
| P ribossômico | 10 |

Mesmo com as diretrizes atuais de consenso, é o quadro global, fornecido por anamnese detalhada, exame físico e dados de exames de sangue, urina e sorologia, que apoia o diagnóstico de LES. Existe uma

considerável heterogeneidade entre os pacientes e diferentes combinações de características clínicas qualificarão determinado indivíduo. Como acontece com muitas doenças sistêmicas, a infecção e algumas neoplasias podem ter um quadro semelhante e devem ser incluídas no diagnóstico diferencial até que o diagnóstico de LES seja definitivo.

## TRATAMENTO

Embora o conhecimento atual dos fatores de risco genéticos para o LES não seja suficiente para predizer aqueles nos quais a doença se desenvolverá, depois de estabelecido o diagnóstico, aconselhamento regular e orientações são fundamentais para o tratamento de pacientes com LES. Estes devem ser orientados a evitar desencadeadores conhecidos de exacerbação da doença, como a luz ultravioleta, e ser instruídos quanto à necessidade de repouso adequado. A gestação deve ser empreendida com cautela e com monitoramento detalhado. As pacientes com lúpus podem ser informadas de que os dados indicam que os anticoncepcionais orais não contribuem para as exacerbações da doença.[A1]

### Tratamento clínico convencional

As manifestações clínicas do lúpus que não envolvam os principais sistemas de órgãos costumam ser tratadas com anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides em baixas doses e antimaláricos. Corticosteroides (Capítulo 32) são agentes imunossupressores que modulam muitas funções de linfócitos e monócitos, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias.[26b] A prednisona oral, em doses que variam de 5 a 30 mg/dia, é eficaz no tratamento de sintomas constitucionais, artralgias, pericardite e pleurite e doenças de pele. Corticosteroides tópicos algumas vezes são aplicados em lesões cutâneas. Embora eficazes, os corticosteroides também apresentam toxicidades que aumentam a morbidade associada ao lúpus. A ampla imunossupressão mediada por esses fármacos contribui para a

suscetibilidade à infecção, que é uma característica inerente do LES. Osteonecrose, fraturas osteoporóticas, catarata subcapsular posterior, diabetes, miopatia, hipertensão arterial, hipoadrenalismo e distúrbio emocional são efeitos deletérios adicionais dos corticosteroides.

Os agentes antimaláricos, mais comumente a hidroxicloroquina, administrada na dose de 200 a 400 mg/dia, são usados há muito tempo para controlar o envolvimento da pele e as artralgias e hoje em dia são empregados de modo rotineiro na maior parte dos pacientes com lúpus. Um importante estudo canadense que demonstrou aumento na frequência de crises da doença em pacientes que descontinuaram a hidroxicloroquina contribuiu para seu uso recente no lúpus em uma ampla gama de manifestações clínicas. A hidroxicloroquina tem sido associada a uma diminuição na incidência de trombose, um mecanismo que pode afetar a vasculopatia e as lesões em órgãos-alvo. Um potencial mecanismo de ação adicional envolve a via TLR, responsável pela ativação da resposta imune inata. Os efeitos dos agentes antimaláricos na acidificação das vesículas intracelulares, onde os TLRs se associam aos seus ligantes, podem inibir a ativação de células imunes mediada por ácidos nucleicos estimuladores. Os antimaláricos são bem tolerados. Como, em casos raros, podem causar toxicidade ocular, os exames oftalmológicos devem preceder o início da terapia e ser repetidos a cada 6 a 12 meses a partir de então.

## Tratamento de doenças graves nos sistemas de órgãos

Na doença mais grave, particularmente na nefrite ativa, na doença do SNC ou na vasculite sistêmica, prednisona 60 mg/dia ou 1 g de metilprednisolona intravenosa administrada diariamente por 3 dias pode, por vezes, alcançar o controle da atividade da doença. Em muitas situações, são necessárias terapias imunossupressoras, citotóxicas ou biológicas adicionais. Como a nefrite lúpica é a manifestação clínica grave nos sistemas de

órgãos mais comum do LES, é útil um algoritmo com as descrições das diretrizes para o tratamento clínico dessa doença, desenvolvido por um painel de força-tarefa montado pelo American College of Rheumatology (Figura 250.4). Uma abordagem semelhante pode ser aplicada a outros surtos de doenças clínicas graves. As crises de lúpus que envolvem descompensação rápida da função renal, doença do SNC (incluindo convulsões, acidente vascular encefálico ou psicose) ou vasculite ou vasculopatia disseminada podem ser fatais e devem ser reconhecidas e tratadas de maneira precoce e agressiva. Atenção cuidadosa ao monitoramento de infecções simultâneas ou superpostas é uma prioridade importante durante o manejo de uma crise grave de lúpus; distinguir a sepse do lúpus ativo ou da síndrome antifosfolipídio catastrófica pode ser um desafio particular. Em geral, a ciclofosfamida pode ser adicionada à terapia com corticosteroides em altas doses no contexto de exacerbação grave,[A2] embora o micofenolato de mofetila tenha sido mais usado em situações nas quais o médico ou o paciente desejam evitar as potenciais toxicidades associadas à ciclofosfamida.[A3] Por exemplo, a terapia com múltiplos alvos, que consiste em tacrolimo (4 mg/dia), micofenolato de mofetila (1 g/dia) e prednisona oral, fornece eficácia superior em comparação à ciclofosfamida intravenosa como terapia de indução para a nefrite lúpica.[A4] Ensaios clínicos randomizados controlados investigaram opções para manter a melhora nos pacientes que respondem à terapia de indução no contexto de exacerbação da nefrite lúpica, com dados atuais favorecendo o micofenolato de mofetila em detrimento da azatioprina.[A5] O agente biológico belimumabe, um anticorpo monoclonal reativo com BLyS, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento do LES positivo para autoanticorpos em associação ao tratamento-padrão;[A6] contudo, o belimumabe ainda não foi documentado como eficaz em pacientes com nefrite lúpica ou outras manifestações graves do lúpus. O teste com agentes terapêuticos candidatos adicionais é promissor, incluindo ensaios clínicos de fase II positivos para um anticorpo monoclonal contra

o receptor de interferona tipo I,[A7] um anticorpo monoclonal que inibe a IL-12 e a IL-23 e um inibidor da Janus quinase. Agentes terapêuticos adicionais começaram a ser submetidos a testes clínicos. Os agentes usados no tratamento do lúpus são analisados a seguir.

## Agentes imunossupressores

### Agentes alquilantes

Aproximadamente 33% dos pacientes com lúpus recebem terapia citotóxica durante o curso da doença. A ciclofosfamida é um agente citotóxico que tem sido um dos tratamentos mais confiáveis e estudados para manifestações graves do lúpus, particularmente na nefrite lúpica e no envolvimento do SNC. Na década de 1980, estudos realizados pelos National Institutes of Health recomendaram um regime-padrão de ciclofosfamida, 0,5 a 1 g/m$^2$ de área de superfície corporal, administrada por via intravenosa mensal durante 6 meses, seguida de doses trimestrais durante 2 anos. A ciclofosfamida geralmente é administrada com prednisona oral em doses graduais ou, às vezes, com metilprednisolona em pulsos. Embora esse regime seja quase sempre eficaz no controle da GN, não foi demonstrado que a sobrevida geral do paciente tenha aumentado, e a ciclofosfamida em altas doses está associada a uma toxicidade significativa, incluindo citopenia, infecção e insuficiência gonadal. Um regime terapêutico modificado para administração de ciclofosfamida, denominado “regime Euro-Lúpus”, inclui 500 mg administrados por via intravenosa a cada 2 semanas por seis doses, seguido de azatioprina. Essa abordagem oferece eficácia a longo prazo comparável ao regime de altas doses de ciclofosfamida e é superior na manutenção da reserva ovariana.[27] Metanálise recente de ensaios clínicos randomizados de terapias para a nefrite lúpica foi globalmente inconclusiva, mas sugeriu que o micofenolato de mofetila (MMF), os inibidores da calcineurina ou uma combinação destes foram eficazes na indução da remissão em comparação à ciclofosfamida

intravenosa, e que o MMF é a terapia de manutenção mais eficaz.[A8] A ciclofosfamida tem contraindicação relativa na gestação.

**Inibidores da síntese de purinas**

A azatioprina tem sido usada para o tratamento da nefrite lúpica e como agente poupador de esteroides no LES há muitos anos. A azatioprina inibe não só a síntese de DNA, como também as principais vias de sinalização nos linfócitos T, sendo comumente administrada em doses de 2 a 3 mg/kg/dia, na forma de comprimido. As toxicidades da azatioprina afetam a medula óssea (e resultam em citopenias), bem como o fígado, ocasionalmente resultando em elevação persistente de transaminases. Seu uso, em casos raros, está associado ao linfoma não Hodgkin (Capítulo 176), tendo sido utilizada com segurança em gestantes.

O MMF é um inibidor que se liga à isoforma da inosina monofosfato desidrogenase, que medeia a síntese de purinas em linfócitos ativados. Ele tem um bom histórico de utilidade na inibição da rejeição de aloenxertos. Ensaios clínicos recentes compararam o MMF com a ciclofosfamida intravenosa em baixas doses para a terapia de indução na nefrite lúpica; os resultados demonstraram equivalência entre o MMF e a ciclofosfamida em pacientes com nefrite lúpica, embora alguns com doença aguda ativa tenham sido excluídos.[A9] Em um ensaio clínico randomizado, o MMF (1 g, 2 vezes/dia) foi mais eficaz do que a azatioprina para o tratamento de manutenção da nefrite lúpica, com taxas de falha do tratamento reduzidas de 32 para 16%.[A10] Como a ciclofosfamida, o MMF não deve ser usado na gestação.

**Metotrexato**

O metotrexato é um antagonista do folato comumente usado na artrite reumatoide. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, do metotrexato oral (15 a 25 mg/semana por 6 meses) no LES controlou a doença e possibilitou a redução gradual da prednisona. As manifestações clínicas mais responsivas foram cutâneas e articulares.

## Terapias auxiliares e outras

### Gamaglobulina intravenosa

Embora dados positivos de ensaios clínicos controlados da gamaglobulina intravenosa não estejam disponíveis, relatos de casos e a experiência clínica indicam que a administração de frações de IgG agrupadas pode, por vezes, ser eficaz em obter o controle da atividade da doença lúpica refratária a outras terapias. Um regime comum inclui 2 g/kg em doses divididas, em um período de 3 a 5 dias. Vários mecanismos têm sido propostos para essa terapia, incluindo bloqueio dos receptores Fc, modulação da função linfocitária por meio de receptores Fc, aumento do catabolismo de imunoglobulinas patogênicas e ações do anticorpo anti-idiótipo, que é um componente da IgG administrada.

### Plasmaférese

A remoção de anticorpos patogênicos e complexos imunes é o objetivo da plasmaférese, mas existem poucos dados que apoiem a utilidade dessa terapia. No entanto, a plasmaférese tem sido ocasionalmente útil a pacientes com lúpus com complicações com risco à vida nos quais as manifestações clínicas possam ser claramente atribuídas a autoanticorpos patogênicos. Em particular, ela tem sido eficaz nos casos de púrpura trombocitopênica trombótica associada ao LES (Capítulo 163).

### Terapias biológicas

As terapias biológicas (Capítulo 33) estão sendo ativamente investigadas em ensaios clínicos, mas apenas um agente foi bem-sucedido ainda nos estudos de fase III. O belimumabe, um anticorpo monoclonal, bloqueia a sobrevivência dos linfócitos B e o sinal de diferenciação. Em um primeiro estudo, com uma dose de 1 mg/kg ou 10 mg/kg IV nos dias 1 e 28 e, em seguida, a cada 28 dias durante 48 semanas, o belimumabe reduziu a atividade da doença, de acordo com medidas validadas e com a avaliação global do médico, e diminuiu os níveis séricos de autoanticorpos.

Em um segundo estudo, o belimumabe, em uma dose de 10 mg/kg, administrada por via intravenosa nos dias 0, 14 e 28 e, em seguida, a cada 28 dias, por 72 semanas, regime esse o atualmente recomendado, adicionado à terapia-padrão, melhorou de maneira significativa a taxa de resposta, a atividade da doença e as crises graves de atividade e foi, em geral, bem tolerado no LES.[A11] Os contextos clínicos mais apropriados para o uso de belimumabe, que foi aprovado pela FDA, serão determinados por ensaios clínicos futuros e pela experiência clínica. Agentes adicionais sob investigação têm como alvo linfócitos B, a ativação de linfócitos T e citocinas.[28]

O rituximabe, um anticorpo monoclonal específico contra a molécula de superfície do linfócito B CD20, está aprovado para uso em linfomas de linfócitos B e tem sido usado em alguns pacientes com LES que respondem mal a outras terapias. O rituximabe depleta os linfócitos B, muitas vezes por muitos meses, e pode ainda limitar a ativação dos linfócitos T, eliminando os linfócitos B ativados que podem servir como células apresentadoras de antígeno. No entanto, estudos clínicos controlados do rituximabe no lúpus não mostraram eficácia. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo de fase III em pacientes com nefrite lúpica proliferativa ativa, a terapia com rituximabe levou a mais respondedores e maiores reduções nos níveis de DNA de cadeia dupla e C3/C4, mas não melhorou os desfechos clínicos após 1 ano de tratamento.[A12] No entanto, o rituximabe é cada vez mais usado em pacientes com nefrite lúpica ou citopenias refratárias às terapias mais convencionais.[29]

Outros agentes que bloqueiam a sobrevivência dos linfócitos B e fatores de diferenciação ou que têm como alvo moléculas de superfície dos linfócitos B estão em estudo. Os alvos dos linfócitos T incluem os ligantes CD28 e CD40 (CD154), uma molécula de superfície dos linfócitos T envolvida no apoio à diferenciação de linfócitos B. O bloqueio da ativação dos linfócitos T pelo CTLA4-Ig, um inibidor solúvel da ligação do CD28, ou a

inibição da interação do ligante CD40-CD40 pode inibir a diferenciação dos linfócitos B no centro germinativo. Anticorpos monoclonais específicos contra o receptor de IFN tipo I ou para subtipos de IFN tipo I estão em estudo. Inibidores de pequenas moléculas de moléculas sinalizadoras estão em desenvolvimento, podendo os inibidores da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos ser úteis no controle da atividade da doença lúpica.[30]

## Terapias adjuvantes

Além de controlar a autoimunidade e a inflamação no LES, é essencial monitorar a hipertensão arterial de maneira adequada quando ela ocorre. Naqueles com nefrite lúpica, o tratamento com um inibidor da angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina reduz a pressão intraglomerular e, então, a proteinúria. Em pacientes com anamnese de trombose, que, em geral, apresentam anticorpos antifosfolipídios, recomenda-se a varfarina a longo prazo. O potencial uso de estatinas no lúpus é de interesse, porque esses agentes têm efeitos anti-inflamatórios e redutores de lipídios, mas as estatinas ainda não se mostraram eficazes no controle da atividade da doença lúpica em estudos controlados. No lúpus, o valor da suplementação com vitamina D e ácidos graxos ômega-3, como óleo de *krill*, está em estudo.

## No futuro

Avanços recentes na imunologia básica, associados à caracterização molecular e clínica detalhada de coortes de pacientes com LES, chamaram a atenção para o papel que fatores semelhantes aos adjuvantes desempenham na ativação da resposta imune inata por meio de TLRs. Os gatilhos primários dessa resposta não são conhecidos, mas muitos dados apoiam a produção de interferona tipo I como uma consequência importante da ativação imune a exercer um impacto em muitos aspectos da função dos linfócitos, provavelmente incluindo a indução de respostas imunes específicas do autoantígeno. Além das terapias biológicas atualmente em estudo que visam aos linfócitos T e B,

terapias futuras podem ser projetadas para inibir a ativação do TLR, sinalizando componentes pré-TLRs, sensores citoplasmáticos de ácidos nucleicos estimuladores ou a própria interferona tipo I. O reconhecimento de que o sistema complemento contribui de maneira essencial para a inflamação desencadeada por anticorpos antifosfolipídios, bem como por complexos imunes, fornece alvos adicionais que podem ser inibidos terapeuticamente e limitar os danos aos tecidos. A investigação contínua dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para a suscetibilidade à doença pode possibilitar a identificação de indivíduos em risco de desenvolver LES e elucidar os estímulos primários que levam à autoimunidade. A identificação de biomarcadores informativos que reflitam ou mesmo predigam surtos da doença melhoraria o tratamento clínico de pacientes com lúpus.

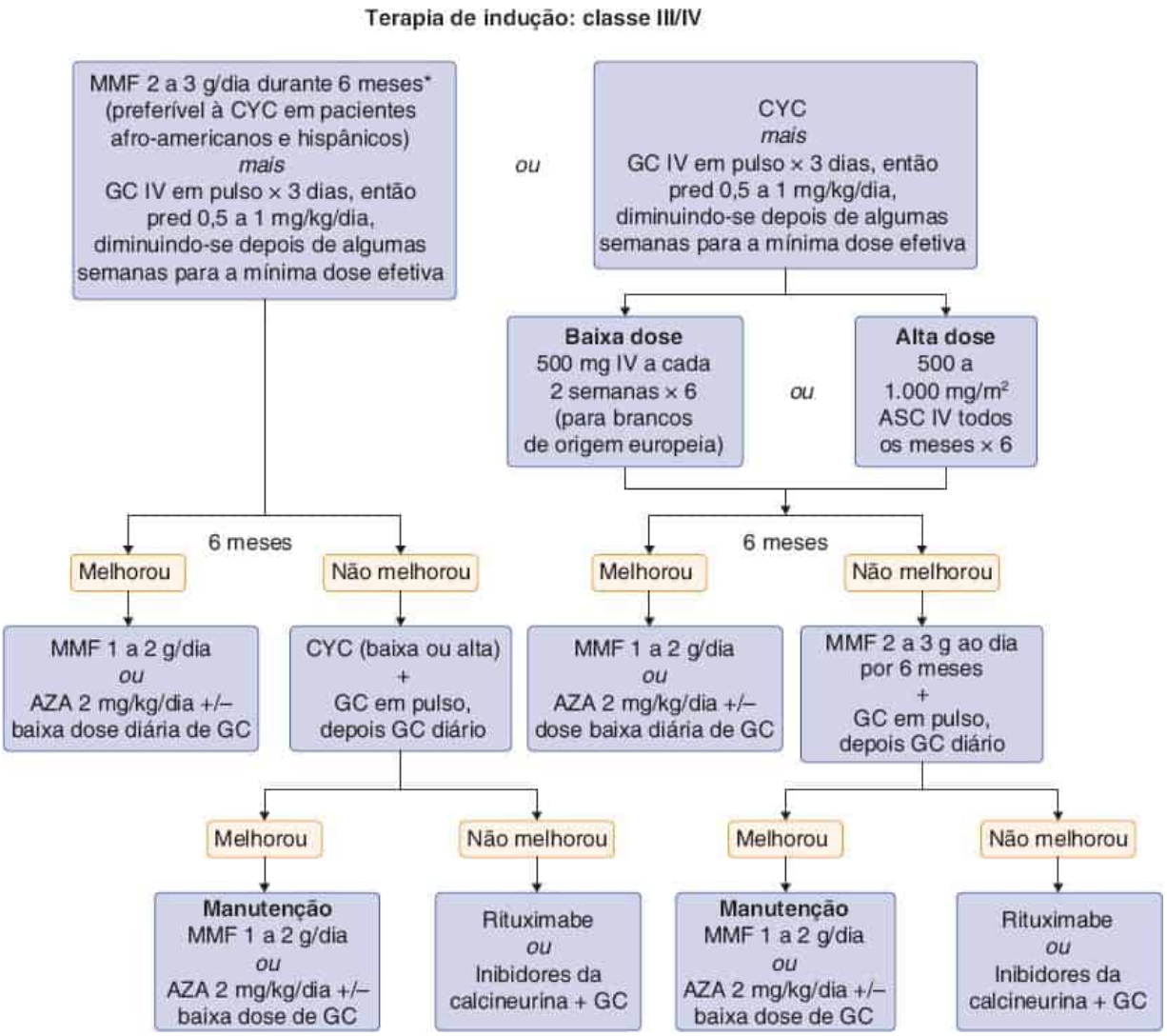


**FIGURA 250.4 Algoritmo para terapia de indução na nefrite lúpica.** Diretrizes desenvolvidas pelo Painel de força-tarefa do American College of Rheumatology para o tratamento da nefrite lúpica classe III/IV. Consulte a referência 29 para obter diretrizes para o manejo da nefrite lúpica classe III/IV com crescentes e nefrite lúpica membranosa classe V sem alterações proliferativas nem proteinúria nefrótica. *O Painel de força-tarefa preferiu o MMF à CYC em pacientes que desejam preservar a fertilidade. ASC = área de superfície corporal; AZA = azatioprina; CYC = ciclofosfamida; GC = glicocorticoide; IV = intravenoso; MMF = micofenolato de mofetila; pred = prednisona. (De Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.

American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res [Hoboken].* 2012;64:797-808.)

## PROGNÓSTICO

Embora a sobrevida de pacientes com diagnóstico de LES seja boa, o lúpus continua sendo uma doença potencialmente fatal. O LES demonstra um padrão bimodal com relação às mortes: no primeiro ano, elas são atribuíveis ao lúpus ativo e à infecção; e as tardias, à doença cardiovascular aterosclerótica. Estudos de coorte recentes estimaram taxas de sobrevida em 5 anos maiores que 90%, com a melhora no tratamento clínico provavelmente contribuindo para melhores desfechos, ao contrário de estudos anteriores, e taxas de sobrevida de 85% em 10 anos. No entanto, depois de estabelecido o diagnóstico de LES, a remissão prolongada é rara. De 702 pacientes registrados em uma clínica de lúpus no Canadá, 6,5% alcançaram remissão completa (pontuação 0 no *SLE Disease Activity Index*) e apenas 1,7% mantiveram remissão por, pelo menos, 5 anos sem tratamento. A presença de qualquer lesão permanente de órgão no primeiro ano após o diagnóstico de LES está associada a pior sobrevida em 10 anos (em comparação a uma taxa de 75% *versus* 95% naqueles sem lesão permanente de órgão). Com relação ao desfecho renal, um nível elevado de creatinina sérica no momento do diagnóstico foi relacionado com um desfecho adverso.

Estudos recentes de populações minoritárias nos EUA indicaram que os preditores de alta atividade da doença lúpica incluem etnias hispano-texanas e afro-americanas, falta de seguro de saúde e baixo suporte social. Miscigenação africana e os anticorpos anti-DNA de cadeia dupla também predisseram altos níveis de atividade da doença, assim como sua atividade prévia.

Dados de um estudo multicêntrico com quase 10 mil pacientes apoiaram um risco aumentado de malignidades hematológicas em pacientes com LES, particularmente linfoma não Hodgkin. Os fatores prognósticos para um desfecho fetal adverso em gestantes com lúpus são a doença renal e a hipertensão arterial maternas.

A1. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:1-11.

A2. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crus D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-64.

A3. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083-2089.

A4. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:18-26.

A5. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1575-1582.

A6. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-731.

A7. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:376-386.

A8. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:324-336.

A9. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89:235-242.

A10. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886-1895.

A11. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-3930.

A12. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215-1226.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in San Francisco County, California: the California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1996-2005.
2. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: the Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2006-2017.
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:144-150.
4. Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Molineros J, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin

America: a commentary. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:436-440.

5. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunninghame Graham DS, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017;8:1-18.
6. Hajishengallis G, Lambris JD. More than complementing Tolls: complement-Toll-like receptor synergy and crosstalk in innate immunity and inflammation. *Immunol Rev*. 2016;274: 233-244.
7. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393.
8. Alarcón-Riquelme ME. New attempts to define and clarify lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21:1-7.
9. Leffers HCB, Lange T, Collins C, et al. The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2019;21:1-7.
10. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J Mol Med*. 2016;94:1111-1127.
11. Crowl JT, Gray EE, Pestal K, et al. Intracellular nucleic acid detection in autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:313-336.
12. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:497-505.
13. Greiling TM, Dehner C, Chen X, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci Transl Med*. 2018;10:1-15.
14. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-21.

15. Mohan S, Barsalou J, Bradley TJ, et al. Endothelial progenitor cell phenotype and function are impaired in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2257-2262.
16. Bialas AR, Presumey J, Das A, et al. Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature*. 2017;546:539-543.
17. Clark MR, Trotter K, Chang A. The pathogenesis and therapeutic implications of tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 2015;35:455-464.
18. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93:789-796.
19. Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:468-476.
20. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, et al. Review: nervous system disease in systemic lupus erythematosus: current status and future directions. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:33-42.
21. Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, et al. What to expect when expecting with systemic lupus erythematosus (SLE): a population-based study of maternal and fetal outcomes in SLE and pre-SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:988-994.
22. Izmirly P, Saxena A, Buyon JP. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:467-472.
23. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody positive patients: results from Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and

International Networking (APS ACTION) clinical database and repository. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:134-141.

24. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, et al. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:365-374.
25. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.

25b. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1151-1159.

26. Chasset F, Richez C, Martin T, et al. Rare diseases that mimic systemic lupus erythematosus (lupus mimickers). *Joint Bone Spine*. 2019;86:165-171.

26b. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393:2332-2343.

27. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief report: the Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-Müllerian hormone. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1267-1271.
28. Touma Z, Gladman DD. Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. *Lupus Sci Med*. 2017;4:1-11.
29. Goswami RP, Sircar G, Sit H, et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate versus rituximab in lupus nephritis remission induction: a historical head-to-head comparative study. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:28-35.

30. Lai ZW, Kelly R, Winans T, et al. Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2018;391:1186-1196.

**Dados de estudos de associação genômica ampla identificam variações genéticas que codificam a seguinte proteína como associada a um diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES):**

- A. CD40.
- B. Fator regulador de interferona 5 (IRF5).
- C. Interferona-γ.
- D. Interleucina-17.
- E. Adiponectina.

Concluir questão

**Fatores ambientais podem desencadear o início ou a exacerbação do LES. Um mecanismo pelo qual o lúpus induzido por fármacos pode ser desencadeado é por meio de:**

- A. Indução de linfócitos T reguladores.
- B. Danos aos podócitos renais.

- C. Desmetilação do DNA.
- D. Aumento da proteinúria.
- E. Hemólise.

Concluir questão

**As manifestações clínicas do lúpus podem incluir:**

- A. Convulsões.
- B. Insuficiência renal.
- C. Infarto agudo do miocárdio.
- D. Pericardite.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Autoanticorpos específicos contra o seguinte antígeno são específicos para o LES:**

- A. Ro.
- B. Centrômero.
- C. Ribonucleoproteína (RNP).

- D. Scl70.
- E. Smith (Sm).

Concluir questão

**Qual agente terapêutico é adequado para a terapia de indução e manutenção para a nefrite lúpica de classe III ou IV?**

- A. Terapia de pulso intravenoso com glicocorticoide.
- B. Azatioprina.
- C. Ciclofosfamida.
- D. Micofenolato de mofetila.
- E. Rituximabe.

Concluir questão

# 251

# ESCLEROSE SISTÊMICA (ESCLERODERMA)

JOHN VARGA

## DEFINIÇÃO

A *esclerose sistêmica*, originalmente denominada *esclerodermia*, é uma doença autoimune crônica de causa desconhecida, associada a consideráveis morbidade e mortalidade. A doença mostra heterogeneidade clínica importante, tem manifestações clínicas multifacetadas e pode seguir um curso estável, indolente ou rapidamente progressivo.[1] As principais características da esclerose sistêmica são o espessamento e o endurecimento da pele (esclerodermia), mas os pulmões, o trato gastrintestinal, os rins e o coração também podem ser afetados. Nos estágios iniciais da doença, evidências de inflamação, autoimunidade e disfunção vascular são proeminentes. Com o tempo, ocorrem alterações estruturais progressivas e irreversíveis nos vasos sanguíneos de pequeno calibre e fibrose em múltiplos órgãos. Não há cura ou terapia modificadora da doença aprovada para a esclerose sistêmica. No entanto, as estratégias de tratamento atuais frequentemente são eficazes no controle dos sintomas, retardando a progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e prolongando a sobrevida. A presença de esclerodermia (pele rígida) distingue a esclerose sistêmica de outras doenças autoimunes e reumáticas, mas o endurecimento da pele também se manifesta de maneira proeminente em formas localizadas de esclerodermia, bem como em condições semelhantes à esclerodermia, síndromes paraneoplásicas e diversos transtornos não relacionados (Tabela 251.1).

### Classificação

## *Esclerose sistêmica*

Uma classificação amplamente usada para a esclerose sistêmica divide os pacientes em dois subgrupos: esclerose sistêmica cutânea difusa e esclerose sistêmica cutânea limitada. Esses dois subgrupos são definidos pelo padrão de envolvimento da pele, história natural de evolução e manifestações clínicas e laboratoriais associadas (Tabela 251.2). Na esclerose sistêmica cutânea limitada, o envolvimento da pele é restrito às extremidades distais e à face. A esclerose sistêmica cutânea difusa é caracterizada pelo envolvimento da pele proximal aos cotovelos e aos joelhos, incluindo o tronco. Em pacientes com esclerose sistêmica cutânea limitada, o fenômeno de Raynaud comumente precede outras manifestações da doença, e o envolvimento da pele é indolente e limitado. Em contraste com a esclerose sistêmica cutânea limitada, a esclerose sistêmica cutânea difusa é, em geral, rapidamente progressiva e pode ser complicada por fibrose pulmonar precoce e crise renal esclerodérmica, com hipertensão arterial acelerada e insuficiência renal aguda. A constelação de calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia (esclerodermia dos dedos) e telangiectasia em um subgrupo de pacientes com esclerose sistêmica cutânea limitada é denominada *síndrome CREST*. O fenômeno de Raynaud e outros achados clínicos e laboratoriais característicos da esclerose sistêmica na ausência de espessamento cutâneo óbvio são a principal característica da esclerose sistêmica *sine* esclerodermia.

## *Doença mista do tecido conjuntivo*

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é uma síndrome de sobreposição caracterizada por características de lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e miosite, todas ocorrendo no mesmo paciente. Na fase inicial, a maior parte dos pacientes apresenta fenômeno de Raynaud associado a edema das mãos e evidência de doença muscular inflamatória. Com o tempo, esses pacientes manifestam sequencialmente outras características de doenças do tecido conjuntivo, incluindo pericardite, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, neuropatia e hipertensão arterial pulmonar. Não há artrite erosiva. Por outro lado, alguns pacientes desenvolvem envolvimento renal agudo semelhante à crise renal

esclerodérmica. No estágio inicial desse distúrbio, pode ser difícil predizer se o paciente progredirá para o desenvolvimento de uma doença distinta do tecido conjuntivo, como esclerose sistêmica ou lúpus eritematoso sistêmico. Uma característica principal do diagnóstico de DMTC é a presença de especificidade de autoanticorpos contra a proteína ribonuclear U1 (U1-RNP, *U1-ribonuclear protein*), quase sempre em títulos muito altos. Em geral, os pacientes com DMTC têm um prognóstico melhor do que aqueles com esclerose sistêmica.

| **Tabela 251.1** | **Condições que podem estar associadas ao endurecimento da pele semelhante ao que ocorre na esclerodermia.** |
|---|---|
| Esclerose sistêmica (ES) | |
| ES cutânea limitada | |
| ES cutânea difusa | |
| Esclerodermia localizada | |
| Morfeia (placas, gutata, generalizada) | |
| Esclerodermia linear, “golpe de sabre” | |
| Morfeia pan-esclerótica | |
| Síndromes paraneoplásicas | |
| Escleredema e escleredema diabético | |
| Escleromixedema (mucinose papular) | |
| Síndrome fibrosante nefrogênica (fibrose sistêmica nefrogênica) | |
| Doença do enxerto versus hospedeiro crônica | |
| Fascite difusa com eosinofilia (doença de Shulman, fascite eosinofílica) | |
| Síndrome de eosinofilia-mialgia | |
| Condições semelhantes à esclerodermia associadas à exposição química | |

- Doença induzida por cloreto de vinila, outros solventes
- Fibrose cutânea induzida por pentazocina
- Outras associações de fármacos

| Tabela 251.2 | Classificação da esclerose sistêmica. | |
|---|---|---|
| **CARACTERÍSTICAS TÍPICAS** | **ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA LIMITADA** | **ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA DIFUSA** |
| Endurecimento da pele | Limitado aos dedos, distal aos cotovelos e à face; progressão lenta | Difuso: dedos, extremidades, rosto, tronco; progressão rápida; atrito tendíneo |
| Fenômeno de Raynaud | Precede o envolvimento da pele; frequentemente grave; associado à isquemia crítica | Início ocorre coincidente com o envolvimento da pele ou subsequente a ele |
| Fibrose pulmonar | Ocasional, raramente grave | Frequente, precoce, pode ser progressiva e grave |
| Hipertensão arterial pulmonar | Frequente, tardia, pode ser isolada | Ocasional, comumente em associação com fibrose pulmonar |
| Crise renal esclerodérmica | Muito rara | Ocorre em até 15% dos casos; precoce |

| | | |
|---|---|---|
| Calcinose cutânea | Frequente, proeminente | Rara |
| Autoanticorpos característicos | Anticentrômero | Antitopoisomerase-I (Scl-70), anti-RNA polimerase III |

### Esclerodermia localizada

A esclerodermia localizada refere-se a uma família de doenças cutâneas relativamente benignas caracterizadas por áreas discretas de endurecimento da pele na ausência de fenômeno de Raynaud ou envolvimento sistêmico.[2] A pele com lesão é descolorida e endurecida e, histologicamente, pode ser indistinguível da esclerose sistêmica. A esclerodermia localizada tem várias formas distintas. Quando ocorre na forma de manchas únicas ou múltiplas de endurecimento, é denominada morfeia. Quando essas manchas se aglutinam, a condição é chamada de morfeia generalizada. As lesões geralmente têm distribuição assimétrica e poupam os dedos. O endurecimento pode seguir uma distribuição linear, mais comumente nos membros inferiores (esclerodermia linear). Em crianças, a esclerodermia linear pode ser complicada por retardo de crescimento e contraturas articulares. Uma variante rara, porém grave, com endurecimento cutâneo extenso, incapacitante e resistente ao tratamento, mas sem envolvimento significativo de órgãos internos, é chamada morfeia pan-esclerótica.

## EPIDEMIOLOGIA

A esclerose sistêmica é uma doença esporádica com distribuição mundial. É considerada uma doença órfã nos EUA, com incidência de 9 a 19 casos por milhão por ano. Como outras doenças do tecido conjuntivo, a esclerose sistêmica mostra uma preferência acentuada pelo sexo feminino, principalmente na idade fértil. O pico de idade de início é de 40 a 60 anos tanto para a forma cutânea limitada como para a forma difusa. Os afro-americanos têm incidência maior e idade mais precoce de início da doença em comparação aos brancos, sendo mais propensos a ter a forma cutânea

difusa da esclerose sistêmica, associada a envolvimento pulmonar intersticial e a pior prognóstico.

## Etiologia e exposições ambientais e ocupacionais

Embora a causa da esclerose sistêmica seja desconhecida, comumente é atribuída a uma interação de fatores ambientais e suscetibilidade genética. Os gatilhos ambientais suspeitos incluem exposições ocupacionais, alimentares, clínicas e de estilo de vida.

As exposições ocupacionais provisoriamente associadas à esclerose sistêmica incluem sílica (em mineradores), cloreto de polivinila, resinas epóxi e hidrocarbonetos aromáticos, incluindo tolueno e tricloroetileno. Certos medicamentos, incluindo a bleomicina, a pentazocina, a terapia de reposição hormonal, a cocaína e os inibidores do apetite, foram anedoticamente associados à esclerose sistêmica ou à hipertensão arterial pulmonar. Além disso, embora estudos anteriores tenham sugerido uma possível associação entre esclerose sistêmica e implantes mamários de silicone, as investigações epidemiológicas em grande escala não conseguiram estabelecer um risco aumentado.

## Fatores genéticos

Uma contribuição genética para a suscetibilidade à esclerose sistêmica é indicada pelo fato de que 1,6% dos pacientes têm um parente de primeiro grau com esclerose sistêmica, uma taxa de prevalência substancialmente maior do que na população em geral. Na verdade, uma história familiar é o mais forte fator de risco identificado para esclerose sistêmica. Além disso, os pacientes com esclerose sistêmica são mais propensos a ter parentes de primeiro grau com fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, bem como outras doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla, artrite reumatoide e tireoidite. Estudos de associação genômica ampla e de genes candidatos identificaram associação significativa da esclerose sistêmica com múltiplos *loci* de antígenos leucocitários humanos (HLA, *human leukocyte antigen*). Os *loci* não HLA associados incluem *STAT4, IRF4, PTPN22, TNFAIP3, TNIP-1, IRAK1, CD247* e *BANK1*, cada um deles codificando genes envolvidos na regulação imune ou autoimunidade. Notavelmente, a maior parte desses alelos de risco não é exclusiva da

esclerose sistêmica e também está ligada a outras doenças autoimunes, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico.

## BIOPATOLOGIA

As manifestações clínicas e patológicas multiformes da esclerose sistêmica refletem uma complexa biologia subjacente que abrange três processos patomecânicos cardinais inter-relacionados: autoimunidade e inflamação, lesão e obliteração vascular e fibrose e acúmulo excessivo de matriz em vários tecidos e órgãos (Figura 251.1).

### Patologia

A característica patológica distintiva da esclerose sistêmica é a constelação de perda capilar (rarefação) e a coexistência de vasculopatia obliterativa com fibrose na maior parte dos órgãos. Na doença em estágio inicial, pode-se observar inflamação perivascular antes mesmo do surgimento de fibrose. A lesão vascular é caracterizada por proliferação da íntima das artérias de pequeno e médio calibres, resultando em estreitamento e obliteração luminal,[3] e comumente é complicada por ativação plaquetária e hipercoagulabilidade. Na esclerose sistêmica em estágio avançado, a fibrose é proeminente na pele, nos pulmões, no trato gastrintestinal, no coração, nas bainhas tendíneas, no tecido perifascicular ao redor do músculo esquelético e em alguns órgãos endócrinos, como a glândula tireoide. O acúmulo de tecido conjuntivo rico em colágenos fibrilares, fibronectina, proteína da matriz oligomérica da cartilagem e proteoglicanos altera a arquitetura normal, resultando em comprometimento funcional dos órgãos acometidos.

Na pele, a deposição de colágeno dérmico causa obliteração dos folículos pilosos, das glândulas sudoríparas e de outros anexos. A fibrose invade a camada adiposa subjacente com aprisionamento de adipócitos e desaparecimento da camada de gordura. A epiderme está atrófica e as redes de projeções do epitélio na pele, nos tecidos conjuntivos subjacentes e nas membranas mucosas, responsáveis por proteger os tecidos de cisalhamento, são apagadas. Na doença em estágio avançado, há escassez de endotélio vascular e linfático. Nos pulmões, o interstício e os espaços alveolares são infiltrados com células inflamatórias no início da doença. Com a

progressão, a fibrose intersticial e o dano vascular, frequentemente coexistindo nas mesmas lesões, dominam o quadro patológico. O padrão histológico mais comum na doença pulmonar associada à esclerose sistêmica é a pneumonite intersticial inespecífica. O espessamento progressivo dos septos alveolares resulta em obliteração dos espaços aéreos, faveolamento e perda dos vasos sanguíneos pulmonares.

O espessamento da íntima das artérias pulmonares de pequeno calibre (Figura 251.2), mais bem observado com a coloração da elastina, é a base da hipertensão arterial pulmonar (Capítulo 75). Essas lesões vasculares se assemelham àquelas da hipertensão arterial pulmonar idiopática, embora distintas, mas as lesões plexiformes marcantes são incomuns na esclerose sistêmica.[4] No trato gastrintestinal, as alterações patológicas podem ser encontradas em qualquer ponto, da boca ao reto.[5,6] Fibrose da lâmina própria e da submucosa com atrofia das camadas musculares são proeminentes na parte inferior do esôfago, enquanto o músculo estriado no terço superior do esôfago geralmente é poupado (Capítulo 129). A substituição da arquitetura intestinal normal leva à atividade peristáltica desordenada, com refluxo gastresofágico e dismotilidade, gastroparesia e obstrução do intestino delgado. O refluxo crônico pode ser complicado por inflamação esofágica, ulcerações, formação de estenose e metaplasia de Barrett.

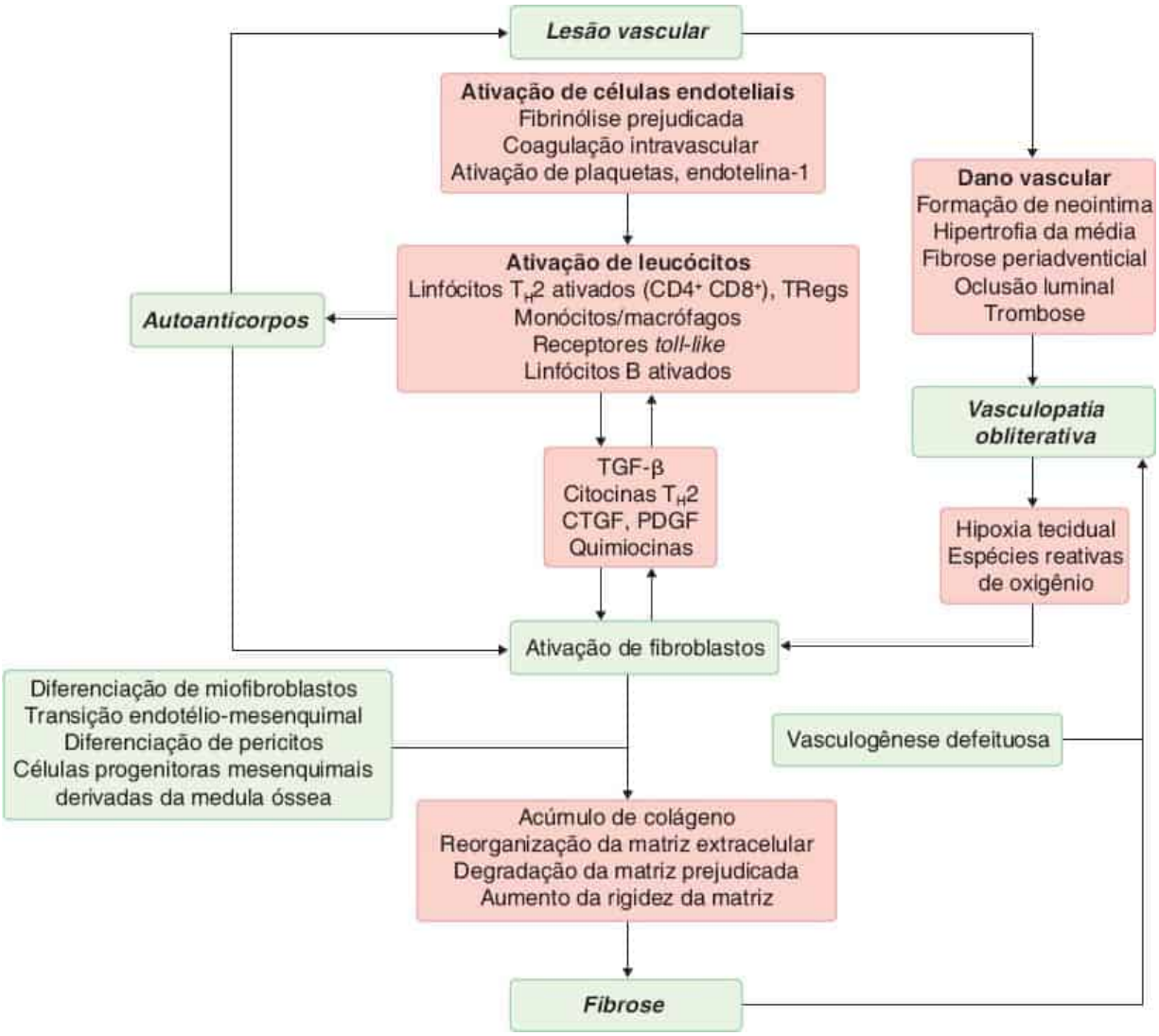


**FIGURA 251.1 Patogênese tripartida da esclerose sistêmica: vasculopatia, autoimunidade, fibrose.** A lesão endotelial inicial em um indivíduo geneticamente suscetível é potencialmente o evento primário da patogênese da doença. A lesão leva a danos vasculares, inflamação e autoimunidade. As respostas inflamatórias e imunes produzem citocinas e fatores de crescimento que iniciam a ativação de fibroblastos, resultando em remodelação da matriz e fibrose intratável. Vasculopatia, perda de microvasculatura e fluxo sanguíneo reduzido resultam em isquemia e produção de espécies reativas de oxigênio, que contribuem para o dano vascular, a fibrose tecidual e a atrofia, agravando-os ainda mais. CTGF = fator de

crescimento do tecido conjuntivo; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF-β = fator de crescimento transformador-β.

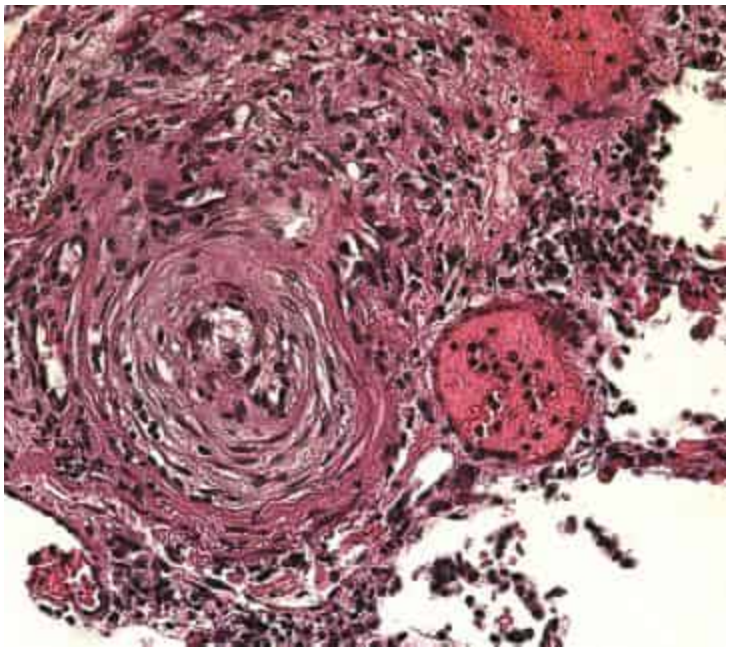

**FIGURA 251.2 Vasculopatia obliterativa da artéria pulmonar.** Hiperplasia intimal marcante e estreitamento do lúmen de uma artéria pulmonar de pequeno calibre, coexistindo com fibrose pulmonar intersticial em um paciente com esclerose sistêmica cutânea difusa.

## Modelos animais de doença

Embora nenhum modelo animal único replique totalmente a biopatologia tripartida imune-vascular-fibrótica da esclerose sistêmica, alguns camundongos geneticamente modificados e aqueles submetidos à provocação química ou imune exibem características específicas da doença. Camundongos com pele rígida (Tsk1) desenvolvem de maneira espontânea endurecimento difuso da pele e fibrose, com espessamento proeminente da

hipoderme. O fenótipo é decorrente de mutação de duplicação na fibrilina-1, um componente das microfibrilas extracelulares. As microfibrilas fornecem uma estrutura para as fibras de elastina, mas também controlam o armazenamento e a atividade do fator de crescimento transformador-β (TGF-β) e outras moléculas reguladoras. Mutações no gene da fibrilina-1 também estão na base da síndrome de Marfan. Em camundongos, podem-se induzir alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia e à fibrose de órgãos por injeção subcutânea de bleomicina, TGF-β, angiotensina II ou HOCl, ou por transplante de medula óssea ou células do baço HLA-incompatíveis. Cada vez mais, usam-se modificações genéticas-alvo para criar novos modelos animais para dissecar as vias moleculares e celulares na fibrose e para a descoberta e avaliação pré-clínica de novas terapias. Por exemplo, camundongos transgênicos com TGF-β constitutivo, fator de crescimento do tecido conjuntivo [CTGF, *connective tissue growth factor*], fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF], Fra-2 ou sinalização Wnt10 espontaneamente desenvolvem mudanças semelhantes à esclerodermia em múltiplos órgãos e servem como valiosas ferramentas experimentais.

Alterações patológicas no coração são comuns na esclerose sistêmica, com envolvimento do miocárdio e do pericárdio.[7] As lesões microvasculares características incluem hipertrofia intimal concêntrica e estreitamento luminal. A necrose da banda de contração refletindo uma lesão de isquemia-reperfusão é proeminente e pode ser acompanhada por fibrose miocárdica irregular. Nos rins, ocorrem lesões não inflamatórias nas artérias interlobulares. A crise renal esclerodérmica[8] (Capítulo 116) está associada a alterações marcantes nas pequenas artérias renais, com reduplicação da lâmina elástica, proliferação acentuada da íntima e estreitamento concêntrico do lúmen (casca de cebola), quase sempre acompanhada por trombose e hemólise microangiopática.

## Fisiopatologia tripartida: vasculopatia, desregulação imune e fibrose

### *Vasculopatia*

A lesão vascular precoce afeta principalmente artérias de pequeno e médio calibres e as arteríolas em múltiplos leitos vasculares. A lesão endotelial vascular inicial pode ser causada por vírus ou outros agentes infecciosos, radicais livres de oxigênio, fatores citotóxicos circulantes, ativação do complemento ou autoanticorpos. A lesão de células endoteliais e apoptose resultam em um desequilíbrio entre moléculas vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclina) e vasoconstritoras (endotelina-1) derivadas do endotélio, permeabilidade vascular e regulação positiva de moléculas de adesão com diapedese de leucócitos transendoteliais. O aumento da reatividade das plaquetas, a ativação da coagulação intravascular, a fibrinólise defeituosa e a trombose resultante comprometem ainda mais a função vascular. Os pequenos vasos sanguíneos mostram hiperplasia da íntima com espessamento e reduplicação da membrana basal. No meio vascular, as células miointimais proliferam, enquanto as camadas adventícias desenvolvem fibrose; o resultado líquido é a obliteração de capilares, arteríolas e até mesmo de grandes vasos, com fluxo sanguíneo prejudicado e isquemia tecidual disseminada. A isquemia-reperfusão recorrente está associada à produção de espécies reativas de oxigênio que danificam ainda mais o endotélio.

## *Fenômeno de Raynaud*

A complicação vascular mais precoce e comum da esclerose sistêmica é o fenômeno de Raynaud[9,10] (ver também Capítulo 72), que reflete a regulação térmica anormal do fluxo sanguíneo e pode preceder outras manifestações da doença em anos. O fenômeno de Raynaud na esclerose sistêmica é caracterizado por alterações do sistema nervoso autônomo e periférico que levam à produção prejudicada de peptídio relacionado com o gene da calcitonina pelos nervos aferentes sensitivos e a uma sensibilidade aumentada dos receptores $\alpha_2$-adrenérgicos nas células do músculo liso vascular. Em contraste com o fenômeno de Raynaud *primário* (chamado de doença de Raynaud), uma condição comum e relativamente benigna, o fenômeno de Raynaud *secundário* é, em geral, progressivo e quase sempre complicado por remodelação vascular, com mudanças estruturais irreversíveis que resultam em dano tecidual.

## Inflamação e autoimunidade

### *Imunidade celular*

A desregulação imune é uma característica que a esclerose sistêmica compartilha com outras doenças autoimunes. No início da doença, linfócitos T ativados, linfócitos B, células dendríticas e monócitos-macrófagos se acumulam nos tecidos lesionais.

Os linfócitos T $CD4^+$ que se infiltram nos tecidos lesionais exibem assinaturas restritas do receptor TcR indicativas de sua expansão oligoclonal em resposta a antígenos desconhecidos. Os linfócitos T mostram polarização $T_H2$ com secreção de interleucinas (IL)-4, IL-13 e IL-21 e baixos níveis de interferona (IFN)-γ. As citocinas $T_H2$ induzem o TGF-β e promovem a síntese de colágeno e outras moléculas da matriz extracelular.[11] Níveis aumentados de IL-17 detectados no soro sugerem que as células $T_H17$ têm um papel na esclerose sistêmica. Embora a frequência de linfócitos T reguladores positivos para FOXP3 (Tregs) seja elevada, sua função imunossupressora parece estar defeituosa. As células dendríticas mieloides mostram secreção anormalmente alta de citocinas inflamatórias e quimiocinas, como CXCL. Os macrófagos podem ser proeminentes na pele afetada e nos pulmões no início da doença e mostram evidências de ativação alternativa. As respostas imunes inatas aberrantes em células dendríticas e fibroblastos do estroma podem ser desencadeadas e perpetuadas por ácidos nucleicos e macromoléculas de matriz associados ao dano por meio de receptores *toll-like*. A expressão elevada de genes regulados pela interferona tipo I (assinatura de IFN) na esclerose sistêmica é consistente com a ativação imune inata e pode contribuir para a lesão vascular.

### *Autoanticorpos e linfócitos B*

Além dos anticorpos antinucleares detectados em praticamente todos os pacientes com esclerose sistêmica, uma série de autoanticorpos altamente específicos da doença e mutuamente exclusivos ocorre na esclerose sistêmica e tem utilidade clínica bem estabelecida na doença como marcadores diagnósticos e prognósticos (Tabela 251.3). Autoanticorpos específicos da esclerose sistêmica são comumente direcionados contra

proteínas intracelulares, como topoisomerase-I, centrômero e RNA polimerases I e III. Identificaram-se na esclerose sistêmica autoanticorpos direcionados contra células endoteliais ou que reconhecem receptores da superfície celular (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*], receptor da angiotensina II e receptor da endotelina-1), que podem contribuir diretamente para a lesão vascular ou fibrose tecidual. Os linfócitos B estão implicados na mediação dos componentes autoimunes e fibróticos da esclerose sistêmica. Além da produção de anticorpos, os linfócitos B também apresentam antígeno, produzem IL-6 e outras citocinas profibróticas e modulam a função de linfócitos T e células dendríticas.

| **Tabela 251.3** | **Autoanticorpos característicos na esclerose sistêmica.** | |
|---|---|---|
| **AUTOANTICORPOS (FREQUÊNCIA NA ES)** | **SUBGRUPO ES** | **ASSOCIAÇÃO CLÍNICA** |
| Topoisomerase-I (10 a 40%) | Cutânea difusa (menos comumente limitada) | Atrito tendíneo, DPI, envolvimento cardíaco, crise renal esclerodérmica; HAP isolada (rara) |
| Anticentrômero (15 a 40%) | Cutânea limitada | Isquemia digital, calcinose cutânea, HAP isolada, CBP; DPI grave e crise renal esclerodérmica (raras) |
| RNA polimerase III (4 a 25%) | Cutânea difusa | Envolvimento extenso da pele; atrito tendíneo, crise renal esclerodérmica, risco |

| | | |
|---|---|---|
| | | aumentado de neoplasia |
| U3-RNP/fibrilarina (1 a 5%) | Cutânea difusa | HAP, DPI, miosite |
| Th/To (1 a 7%) | Cutânea limitada | DPI, HAP isolada |
| PM/Scl (0 a 6%) | Cutânea limitada | Calcinose, miosite, artrite |
| U1-RNP (5 a 35%) | DMTC | HAP grave, miosite |

CBP = cirrose biliar primária; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; DPI = doença pulmonar intersticial; ES = esclerose sistêmica; HAP = hipertensão arterial pulmonar.

### Fibrose

A fibrose da pele e de vários órgãos internos distingue a esclerose sistêmica de outras doenças reumáticas. A fibrose é caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular rígida e rica em colágeno elaborada por fibroblastos e miofibroblastos, com substituição da arquitetura normal do tecido.

## *Células efetoras na fibrose*

Os miofibroblastos são células mesenquimais semelhantes a células musculares lisas com propriedades contráteis e biossintéticas que normalmente aparecem transitoriamente em feridas para promover a cicatrização por meio da produção de colágeno e TGF-β e da contração da matriz extracelular circundante. Na esclerose sistêmica, os miofibroblastos ativados se acumulam no tecido lesional em razão de uma de três vias: (1) ativação *in situ* de fibroblastos residentes quiescentes; (2) transdiferenciação de células epiteliais lesadas, pericitos de células endoteliais; ou (3) por migração e diferenciação terminal de células progenitoras monocíticas derivadas da medula óssea.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

## Aspectos gerais

Vários órgãos podem ser afetados em pacientes com esclerose sistêmica, mas a frequência, o ritmo e a gravidade relativos mostram uma variabilidade considerável de um paciente para outro. Pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa caracteristicamente desenvolvem endurecimento cutâneo extenso e rigidez articular associada ao envolvimento precoce de órgãos internos. Em contraste, os pacientes com esclerose sistêmica cutânea limitada comumente apresentam fenômeno de Raynaud de longa data, alterações cutâneas limitadas e progressão insidiosa de doença de órgãos internos. No entanto, muitos deles desafiam uma subclassificação fácil ou mostram sobreposição de características típicas da esclerose sistêmica coexistindo com evidências clínicas e laboratoriais de outra doença autoimune, como polimiosite, síndrome de Sjögren, poliartrite inflamatória ou lúpus eritematoso sistêmico.[12]

## Manifestações clínicas iniciais

### *Esclerose sistêmica cutânea difusa*

Em geral, pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa manifestam-se inicialmente com edema de tecidos moles e *puffy fingers* (inchaço nos dedos das mãos), com eritema e prurido, quase sempre acompanhados de fadiga, rigidez, fraqueza muscular e síndrome do túnel do carpo. O fenômeno de Raynaud pode não estar presente até mais tarde no curso da doença. Nas semanas a meses seguintes, a fase inflamatória edemaciada evolui para uma fase "fibrótica" crônica, com endurecimento da pele acompanhado por hiperpigmentação, perda dos pelos corporais, pele seca e sudorese prejudicada. O avanço das alterações cutâneas comumente anuncia o início do envolvimento de órgãos internos, que é mais rapidamente progressivo durante os primeiros 4 anos a partir do início da doença. Depois disso, o risco de envolvimento de novos órgãos diminui.

### *Esclerose sistêmica cutânea limitada*

No caso da esclerose sistêmica cutânea limitada, o diagnóstico geralmente é feito em um estágio posterior da doença. Esses pacientes relatam história de fenômeno de Raynaud de longa data, às vezes complicado por ulcerações

isquêmicas nas pontas dos dedos. O curso da doença é indolente, com progressão insidiosa de refluxo gastresofágico, telangiectasia mucocutânea ou calcinose. As manifestações vasculares tendem a ser mais pronunciadas na esclerose sistêmica cutânea limitada em comparação à esclerose sistêmica cutânea difusa, ao passo que a crise renal esclerodérmica é incomum.

## Envolvimento de órgãos

### *Pele*

O espessamento da pele normalmente começa nos dedos e, em geral, é precedido por *puffy fingers* e *puffy hands* (dedos e mãos inchados).[13] O envolvimento da pele normalmente avança em um padrão centrípeto a partir das extremidades distais. A pele pode ficar hiperpigmentada, mas os indivíduos de pele escura podem desenvolver alterações do tipo "sal e pimenta" semelhante ao vitiligo, mais proeminentes no couro cabeludo, na parte superior das costas e no tórax. A obliteração das glândulas écrinas e sebáceas diminui a sudorese e a secreção de óleo, causando ressecamento e prurido na pele. As alterações faciais incluem nariz em forma de bico, afinamento e retração dos lábios, rugas finas (sulcos radiais) ao redor da boca e, ocasionalmente, fácies em forma de máscara, em razão da mobilidade reduzida das pálpebras, das bochechas e da boca (Figura 251.3). A diminuição da abertura oral (microstomia) é comum e pode interferir na alimentação e na higiene oral.

Na esclerose sistêmica de longa data, a pele é atrófica e presa ao tecido subcutâneo. As telangiectasias decorrentes da dilatação das vênulas pós-capilares na derme superior são proeminentes na face, nas mãos, nos lábios e na mucosa oral. Rupturas por impacto repetitivo da pele atrófica levam a ulcerações dolorosas e não cicatrizantes nas superfícies extensoras das articulações interfalângicas, pontas dos dedos e proeminências ósseas, como cotovelos e maléolos. As ulcerações isquêmicas, por sua vez, mais localizadas nas pontas dos dedos e extremidades distais, têm cicatrização lenta, tornam-se secundariamente infectadas e dão origem a "fossetas" digitais patognomônicas. A perda isquêmica de tecidos moles das pontas dos dedos pode se associar ainda à reabsorção óssea das falanges terminais (acro-osteólise) (Figura 251.4).

A calcinose da pele e dos tecidos moles é comum. Os depósitos de compostos por cristais de hidroxiapatita de cálcio podem se apresentar em diversos tamanhos, variando de pequenas lesões pontilhadas a grandes massas conglomeradas. Podem ser visualizados com facilidade em radiografias simples, mas são mais precisamente localizados e medidos com imagens de tomografia computadorizada de dupla energia (Figura 251.5).

Os locais em que costuma haver calcinose cutânea incluem mãos (pontas dos dedos), superfícies extensoras dos antebraços e bursas do olécrano e pré-patelar. Os depósitos calcários podem ulcerar através da pele sobrejacente, produzindo drenagem de material branco calcário, dor e inflamação local, e podem se tornar secundariamente infectados.

## *Fenômeno de Raynaud*

O fenômeno de Raynaud (Capítulo 72) é um evento vasospástico episódico que praticamente ocorre em todos os pacientes com esclerose sistêmica.[14] As crises típicas começam com palidez (vasoconstrição), seguida de cianose (isquemia) e eritema (reperfusão), comumente desencadeadas pela exposição ao frio ou ao estresse emocional. O fenômeno de Raynaud primário (denominado doença de Raynaud) é uma condição benigna que representa uma resposta fisiológica exagerada ao frio. Ocorre em 3 a 5% da população e é mais frequente em mulheres. O fenômeno de Raynaud secundário ocorre na esclerose sistêmica, mas também pode complicar outras doenças do tecido conjuntivo, bem como condições hematológicas, endócrinas e transtornos ocupacionais. Ele também ocorre com o uso de fármacos betabloqueadores e agentes quimioterápicos, como cisplatina e bleomicina.

Distinguir o Raynaud primário do secundário pode representar um desafio. Em geral, o Raynaud secundário se desenvolve em uma idade mais avançada (> 30 anos) e tende a ser mais grave. A capilaroscopia ungueal é um exame não invasivo que pode ser realizado à beira do leito, utilizada para visualização de capilares cutâneos periféricos com o uso do oftalmoscópio ou de outra lente de aumento. Pacientes com fenômeno de Raynaud primário apresentam capilares ungueais com aparência fisiológica, ou seja, alças vasculares paralelas regularmente espaçadas, enquanto na esclerose sistêmica os capilares são distorcidos com alças alargadas e

irregulares, lúmen dilatado, áreas de “perda” vascular e micro-hemorragias (Figura 251.4A).

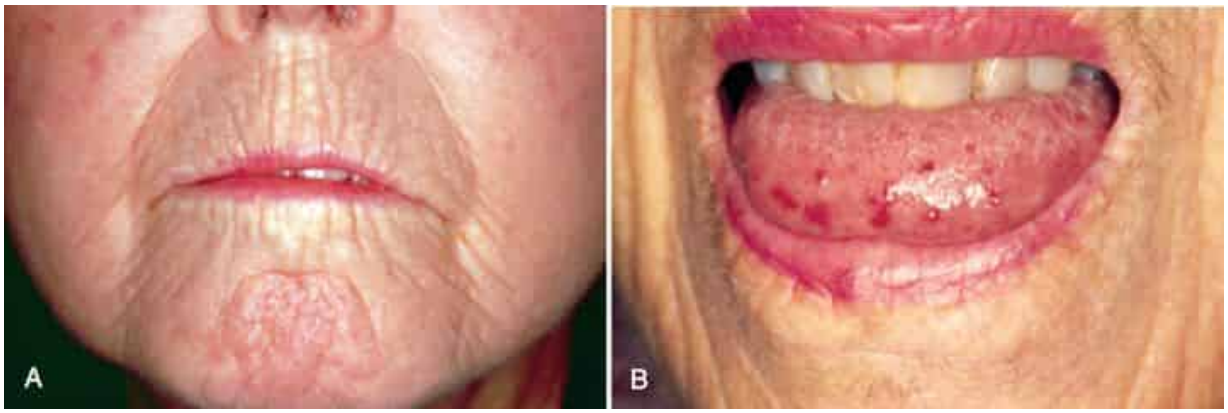


**FIGURA 251.3 Características faciais na esclerose sistêmica. A.** Sulcos periorais. Observe as linhas verticais ao redor da boca em paciente com esclerose sistêmica cutânea difusa. **B.** Telangiectasia nos lábios e na língua em paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada de longa data.

**FIGURA 251.4 Complicações vasculares da esclerose sistêmica nos dedos. A.** Alterações microvasculares da prega ungueal. **B.** Infarto digital. Necrose nitidamente demarcada da ponta do dedo em paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada associada a fenômeno de Raynaud grave. **C.** Ulceração e corrosão da ponta do dedo.

**FIGURA 251.5 Calcinose cutânea na esclerose sistêmica.** Imagem de tomografia computadorizada de dupla energia da mão de mulher de 56 anos com esclerose sistêmica cutânea limitada de longa data. Observe a calcificação ao longo da polpa distal do dedo indicador, estendendo-se focalmente até a pele. Outro depósito calcificado ao longo da superfície palmar da cabeça da falange média do dedo médio. (Cortesia do Dr. Imran Omar.)

## *Envolvimento gastrintestinal*

O envolvimento do trato gastrintestinal é muito comum tanto na esclerose sistêmica cutânea limitada como na esclerose sistêmica cutânea difusa. Um quadro patológico de atrofia do músculo liso e vasculopatia obliterante de pequenos vasos com ou sem fibrose é visto em toda a extensão do trato gastrintestinal, contribuindo para a atividade peristáltica alterada e consequentes complicações. O envolvimento intestinal grave pode estar associado à desnutrição e apresenta alta mortalidade.

### *Trato gastrintestinal superior*

As manifestações orofaríngeas da esclerose sistêmica incluem xerostomia, abertura oral reduzida, doença periodontal e reabsorção dos côndilos mandibulares. O frênulo da língua pode estar encurtado. O refluxo gastresofágico está associado a azia, regurgitação e disfagia; entretanto, em alguns pacientes com esclerose sistêmica, também pode ser assintomático (Capítulo 129). A redução da pressão do esfíncter esofágico inferior costuma coexistir com a eliminação esofágica prejudicada do conteúdo gástrico, refluído em razão da motilidade diminuída no esôfago distal. O esvaziamento gástrico retardado agrava ainda mais o problema. Na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, o esôfago está dilatado e mostra ar intraluminal. A endoscopia pode mostrar esofagite erosiva grave em pacientes com sintomas mínimos de refluxo. Estenoses esofágicas e esôfago de Barrett (Capítulo 129) podem complicar o refluxo de longa data. Rouquidão e tosse crônica ou pigarro são comuns e podem ser manifestações extraesofágicas da doença do refluxo gastresofágico. Além disso, a microaspiração recorrente do conteúdo gástrico pode agravar a doença pulmonar intersticial subjacente. Ocasionalmente, observa-se na esclerose sistêmica uma doença pulmonar intersticial distinta chamada fibrose centrolobular, que está associada à dilatação esofágica e ao refluxo gastresofágico crônico.

### *Estômago*

A gastroparesia e o retardo do esvaziamento gástrico se manifestam como saciedade precoce, distensão abdominal e sintomas de refluxo agravados. A

ectasia vascular gástrica ou "estômago em melancia" se desenvolve em 5% dos pacientes e é mais comum naqueles com um anticorpo anti-RNA polimerase III. Na endoscopia, observaram-se dobras mucosas longitudinais paralelas, que lembram as listras de uma melancia, no antro gástrico. As características histológicas dos capilares mucosos dilatados e trombosados e da displasia fibromuscular da lâmina própria representam a microangiopatia característica da esclerose sistêmica. Pacientes com ectasia vascular gástrica podem ter sangramento gastrintestinal recorrente e apresentar anemia por deficiência de ferro inexplicada.

### *Trato gastrintestinal inferior*

A motilidade do intestino delgado prejudicada na esclerose sistêmica pode causar diarreia crônica em razão do sobrecrescimento bacteriano. A má absorção de gordura e proteína, a deficiência de vitaminas $B_{12}$ e D e a desnutrição estão associadas à alta mortalidade. A má absorção é diagnosticada pelo teste do hidrogênio expirado ou teste da 14C-D-xilose, e os níveis séricos de pré-albumina (transtirretina) são úteis para monitorar a desnutrição (Capítulo 131). A motricidade intestinal alterada também pode causar pseudo-obstrução intestinal recorrente com dor abdominal aguda, náuseas e vômitos. Diferenciar a pseudo-obstrução, que responde aos cuidados de suporte e suplementação intravenosa, da obstrução intestinal mecânica é um desafio diagnóstico. O envolvimento colônico e anorretal causa constipação intestinal, prolapso retal e incontinência fecal e é fonte de muito sofrimento. Na doença em estágio avançado, as saculações colônicas com boca larga podem causar perfuração e sangramento. Um achado radiológico ocasional é a pneumatose cistoide intestinal decorrente do aprisionamento de ar na parede intestinal. A ruptura dessas lesões pode causar pneumoperitônio. Embora o fígado raramente seja afetado pela esclerose sistêmica, a cirrose biliar primária, associada a anticorpos antimitocondriais, pode complicar a esclerose sistêmica cutânea limitada.

## *Envolvimento pulmonar*

Existem duas formas principais de envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica: doença pulmonar intersticial e hipertensão arterial pulmonar, com

muitos pacientes desenvolvendo ambas as condições. Manifestações pulmonares menos frequentes incluem pneumonite por aspiração levando à complicação de um refluxo gastresofágico, hemorragia alveolar, bronquiolite obliterativa, alterações pleurais, doença ventilatória restritiva decorrente da fibrose da parede torácica, pneumotórax espontâneo e toxicidade pulmonar induzida por fármacos. Há aumento da incidência de câncer de pulmão, sobretudo carcinoma broncoalveolar.

### *Doença pulmonar intersticial*

A doença pulmonar intersticial (Capítulo 86) na esclerose sistêmica pode permanecer assintomática até estar bastante avançada.[15] Os sintomas manifestados mais frequentes são dispneia aos esforços, fadiga e tolerância reduzida aos exercícios. Pode haver tosse seca crônica. O exame físico pode revelar crepitações em "velcro" nas bases pulmonares. O teste de função pulmonar (Capítulo 79) é um método comumente usado para detectar doença pulmonar intersticial precoce, mas parece ser menos sensível do que a imagem radiológica usando-se TCAR. As anormalidades da função pulmonar mais comuns são as reduções na capacidade vital forçada (CVF) ou na capacidade de difusão de respiração única ($DL_{CO}$). No entanto, uma redução na $DL_{CO}$ que seja significativamente desproporcional à redução na CVF (relação CVF/$DL_{CO}$ > 1,6) sugere doença vascular pulmonar.

Podem-se encontrar evidências de doença pulmonar intersticial em quase todos os pacientes com esclerose sistêmica, que é clinicamente significativa em até 50% deles. Os fatores de risco incluem sexo masculino, raça afro-americana, envolvimento difuso da pele, refluxo gastresofágico grave e presença de autoanticorpos topoisomerase-I. A progressão mais rápida da doença pulmonar intersticial ocorre nos primeiros 3 anos após o início da doença.

A radiografia simples de tórax é relativamente insensível para a detecção de doença pulmonar intersticial precoce. Em contraste, a TCAR é altamente sensível (Capítulo 78). Os achados proeminentes na TCAR na esclerose sistêmica incluem opacidades intersticiais reticulares, predominantemente na periferia do lobo inferior, isoladas ou em combinação com opacificação em vidro fosco. Achados adicionais incluem linfadenopatia mediastinal e, raramente, faveolamento. A extensão da

doença pulmonar na TCAR inicial se correlaciona com a progressão e o prognóstico da doença pulmonar intersticial e pode fornecer informações úteis em relação à necessidade de iniciar tratamento. A lavagem broncoalveolar (Capítulo 79) por vezes é necessária para descartar infecções, enquanto a biopsia pulmonar geralmente é indicada apenas se houver suspeita de câncer de pulmão.

### *Hipertensão arterial pulmonar*

Aproximadamente 15% dos pacientes com esclerose sistêmica desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, definida como uma pressão arterial pulmonar média em repouso de 25 mm Hg ou mais, com uma pressão capilar pulmonar em cunha de 15 mm Hg ou menos (Capítulo 75). No contexto de esclerose sistêmica, a hipertensão arterial pulmonar pode ser uma anormalidade isolada (Organização Mundial da Saúde [OMS] grupo I) ou coexistir com a doença pulmonar intersticial (OMS grupo III). Embora a história natural da hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistêmica seja variável, os pacientes seguem um curso progressivo, com desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita e aumento da mortalidade. Os fatores de risco incluem doença cutânea limitada, idade avançada ao início da doença, fenômeno de Raynaud grave, numerosas telangiectasias cutâneas e positividade para autoanticorpos anticentrômero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina), Th/To, B23 ou $\beta_2$-glicoproteína I.

Os sintomas iniciais da hipertensão arterial pulmonar são dispneia aos esforços e redução na capacidade de exercício, mas a doença em estágio inicial costuma ser clinicamente silenciosa. Com a progressão, podem surgir angina, síncope e sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita. O exame físico mostra taquipneia, uma bulha cardíaca $B_2$ pulmonar proeminente, impulso do ventrículo direito palpável, pressão venosa jugular elevada e edema de extremidades. O aumento das pressões sistólicas arteriais pulmonares (PSAPs), especialmente quando acima de 35 a 40 mmHg (determinadas pelo ecocardiograma Doppler), sugere a presença de hipertensão arterial pulmonar, assim como uma redução isolada da $D_{LCO}$ ou uma relação CVF/$D_{LCO}$ acima de 1,6. O cateterismo cardíaco direito é quase sempre necessário para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, avaliar sua gravidade e a função ventricular de maneira mais

precisa. Os níveis séricos de peptídio natriurético encefálico N-terminal (NT-pro-BNP, *N-terminal brain natriuretic peptide*) estão elevados na hipertensão arterial pulmonar e se correlacionam com a gravidade e a sobrevida.

## Envolvimento renal

A crise renal esclerodérmica é uma complicação aguda incomum, mas potencialmente fatal, da esclerose sistêmica, mas também ocorre doença renal crônica e indolente.

### Crise renal esclerodérmica

A crise renal esclerodérmica, a complicação mais temida da esclerose sistêmica, ocorre em 10 a 15% dos pacientes, quase invariavelmente dentro de 4 anos após o início da doença.[16] Antes do advento dos fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) na década de 1980, a crise renal esclerodérmica era fatal em quase a totalidade dos casos, frequentemente dentro de poucas semanas. Acredita-se que a lesão vascular típica da doença desencadeie vasculopatia obliterativa e estreitamento luminal nas artérias arqueadas do rim de modo acelerado. A redução progressiva do fluxo sanguíneo renal, agravada pelo vasospasmo, leva à hiperplasia justaglomerular e ao aumento da secreção de renina, com maior vasoconstrição renal, resultando em um círculo vicioso que culmina em hipertensão arterial acelerada e insuficiência renal oligúrica (Capítulos 70 e 116).

A crise renal esclerodérmica é uma emergência médica. Embora os pacientes tipicamente apresentem um início abrupto de hipertensão arterial e insuficiência renal progressiva, em alguns casos a pressão arterial permanece normal ou apenas modestamente elevada. A crise renal normotensiva está associada a um desfecho mais desfavorável, possivelmente por maior dificuldade diagnóstica. Encefalopatia ou retinopatia hipertensivas, pericardite e arritmias podem complicar a crise renal esclerodérmica. O exame de urina mostra proteinúria leve, cilindros granulares e hematúria microscópica. A trombocitopenia e a hemólise microangiopática com eritrócitos fragmentados podem, por vezes, levar

erroneamente ao diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 163). Em muitos pacientes, a insuficiência renal oligúrica se desenvolve ao longo de algumas semanas. A biopsia renal pode ser útil para o diagnóstico e prognóstico, mas as lesões características de proliferação da íntima e da média e estreitamento luminal são indistinguíveis das alterações da hipertensão arterial acelerada.

Além da doença em estágio inicial, os fatores de risco para a crise renal esclerodérmica incluem envolvimento cutâneo extenso ou rapidamente progressivo e presença de atrito tendíneo, etnia afro-americana, sexo masculino e positividade para anticorpos anti-RNA polimerases I e III. Em contraste, a presença de anticorpo anticentrômero sinaliza um baixo risco de crise renal esclerodérmica. Derrame pericárdico, anemia de início recente e trombocitopenia podem ser prenúncios de crise renal esclerodérmica iminente, e a história de uso recente de corticosteroides está associada a um risco mais de 10 vezes maior. Em consequência, pacientes com esclerose sistêmica com doença cutânea precoce e progressiva e outros fatores de risco devem ser aconselhados a automonitorar a pressão arterial diariamente. Nesses pacientes, os corticosteroides devem ser usados apenas quando absolutamente necessários e em baixas doses.

Uma vez que a crise renal esclerodérmica se instale, a hospitalização e a introdução imediata de inibidores da ECA de ação rápida são essenciais. O objetivo é alcançar o controle adequado da pressão arterial antes do início da insuficiência renal. Apesar da intervenção oportuna, mais da metade dos pacientes com crise renal esclerodérmica necessita de hemodiálise, embora alguns, por fim, recuperem função renal suficiente para poder interromper a hemodiálise. Oligúria ou nível de creatinina sérica superior a 3 mg/dℓ na apresentação prediz um desfecho desfavorável. O uso "profilático" de inibidores da ECA na esclerose sistêmica não demonstrou prevenir ou melhorar os desfechos em crises renais futuras; portanto, não é recomendado o emprego deles para essa indicação.

### *Doença renal crônica*

As biopsias renais em pacientes com esclerose sistêmica comumente mostram alterações crônicas, incluindo reduplicação de fibras elásticas, glomérulos esclerosados, atrofia tubular e fibrose intersticial. Em um

estudo, detectou-se função renal anormal ou proteinúria em mais de um terço dos pacientes, nenhum dos quais progrediu para doença renal em estágio terminal. Raramente, ocorre glomerulonefrite associada a pesquisa positiva de autoanticorpos sugestivos de lúpus eritematoso sistêmico ou de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

## *Envolvimento cardíaco*

Embora quase sempre detectado por meio de ferramentas diagnósticas sensíveis, o envolvimento cardíaco na esclerose sistêmica costuma ser clinicamente silencioso[17] e observado com mais frequência em pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa; em geral, ele se desenvolve no início do curso da doença e é um fator de mau prognóstico. O endocárdio, o miocárdio e o pericárdio podem ser afetados isoladamente ou em combinação. As manifestações clínicas incluem taquiarritmias, anormalidades de condução, insuficiência valvar, insuficiência cardíaca diastólica e derrame pericárdico. A hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, bem como o envolvimento pulmonar e renal, também afeta o coração. A ecocardiografia convencional tem baixa sensibilidade para detectar envolvimento cardíaco associado à esclerose sistêmica. Em contraste, a ecocardiografia com Doppler tecidual, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e, especialmente, a ressonância magnética do coração revelam uma alta prevalência de anormalidades miocárdicas na esclerose sistêmica. Os achados comuns incluem relaxamento ventricular anormal e defeitos de perfusão reversíveis. Na esclerose sistêmica, um nível sérico elevado de NT-pro-BNP é um marcador sensível para o aumento da pressão da artéria pulmonar, mas também pode indicar envolvimento cardíaco primário. A miocardite pode se desenvolver em associação à inflamação muscular. O derrame pericárdico se desenvolve em mais de 15% dos pacientes, mas nem sempre é clinicamente significativo.

## *Complicações musculoesqueléticas*

A síndrome do túnel do carpo (Capítulo 392) pode ser manifestação inicial da esclerose sistêmica. A mobilidade articular é progressivamente

prejudicada, sobretudo nas mãos. Grandes contraturas articulares podem ser acompanhadas por atritos tendíneos audíveis ou palpáveis, causados por fibrose e adesão das bainhas tendíneas e dos planos fasciais na articulação afetada. A presença de atrito tendíneo quase sempre indica doença agressiva. A inflamação articular franca é incomum na esclerose sistêmica; no entanto, pode ocorrer poliartrite erosiva nas mãos. A fraqueza muscular pode ser um sinal de descondicionamento, atrofia por desuso e desnutrição. Pode ser observada miosite inflamatória, indistinguível de polimiosite idiopática (Capítulo 253), geralmente no início da doença. A miopatia não inflamatória caracterizada por atrofia e fibrose na ausência de níveis elevados de enzimas musculares é comum na doença tardia. A reabsorção óssea afeta os segmentos distais das falanges terminais (acro-osteólise), os côndilos mandibulares e as porções distais de costelas e clavículas.

## *Outras manifestações clínicas*

Além da microangiopatia, pode haver envolvimento de vasos sanguíneos maiores (> 100 μm) na esclerose sistêmica. As manifestações incluem oclusão das artérias digital e ulnar, levando a ulcerações isquêmicas e até perda de dedos ou membros. Estudos epidemiológicos indicam risco aumentado de doença da artéria coronária em pacientes com esclerose sistêmica. Olhos e boca secos são comuns na esclerose sistêmica, mas, em contraste com a síndrome de Sjögren (Capítulo 252), a biopsia da glândula salivar, nesses casos, mostra fibrose em vez de infiltração linfocítica focal. O hipotireoidismo decorrente da fibrose tireoidiana é comum e pode estar associado a autoanticorpos antitireoidianos. Embora o sistema nervoso central geralmente seja poupado na esclerose sistêmica, pode ocorrer neuropatia autonômica, bem como uma neuropatia primariamente sensorial do nervo trigêmeo decorrente de fibrose ou vasculopatia. A gestação em mulheres com esclerose sistêmica ativa foi associada a um aumento da taxa de desfechos fetais adversos. Além disso, o envolvimento cardiopulmonar pode piorar durante a gestação e ocorrer crise renal esclerodérmica. A incapacidade de alcançar ou manter a ereção peniana em razão de insuficiência vascular e fibrose é frequente e pode ser manifestação da doença em homens com esclerose sistêmica.

### *Esclerose sistêmica e câncer*

Pacientes com esclerose sistêmica têm um risco aumentado de câncer.[18] Neles, o câncer de pulmão e o adenocarcinoma esofágico normalmente ocorrem no contexto de doença pulmonar intersticial de longa data ou doença do refluxo gastresofágico, podendo a inflamação crônica e o dano tecidual ser fatores que contribuem para tal. Em contraste, carcinoma de mama, de pulmão e de ovário e linfoma na esclerose sistêmica tendem a ocorrer em estreita associação temporal com o início da esclerose sistêmica e quase sempre estão associados a anticorpos anti-RNA polimerase III. Nesses casos, a esclerose sistêmica pode representar uma síndrome paraneoplásica desencadeada pela resposta imune antitumoral.

## DIAGNÓSTICO

O endurecimento da pele nos dedos ou mais proximalmente em membros, associado ao fenômeno de Raynaud, e manifestações orgânicas viscerais características geralmente são suficientes para estabelecer o diagnóstico de esclerose sistêmica, embora essas características possam estar ausentes em pacientes com doença em estágio inicial. Critérios padronizados para o diagnóstico da esclerose sistêmica foram desenvolvidos e validados e apresentam alto grau de especificidade e sensibilidade. Raramente é necessária a biopsia da pele com excisão de espessura total com fins diagnósticos para descartar mimetizadores da esclerodermia, como escleredema, escleromixedema ou morfeia pan-esclerótica (ver Tabela 251.1). A doença de Raynaud primária é diferenciada da esclerose sistêmica pela presença de capilares ungueais de aparência normal e ausência de autoanticorpos. O diagnóstico de esclerose sistêmica pode ser difícil nos estágios iniciais da doença, porque os sintomas e achados iniciais geralmente são inespecíficos e podem ser confundidos com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, miosite ou doença indiferenciada do tecido conjuntivo. Alguns raros pacientes com esclerose sistêmica apresentam hipertensão arterial acelerada ou sangramento gastrintestinal causado por “estômago em melancia” como a manifestação inicial da doença, o que pode representar um desafio diagnóstico.

## Características laboratoriais

A anemia é comum em pacientes com esclerose sistêmica; pode refletir uma inflamação crônica, sangramento gastrintestinal por ectasia vascular gástrica, gastrite erosiva ou esofagite crônica ou deficiência de folato e vitamina $B_{12}$ decorrente do supercrescimento bacteriano do intestino delgado e má absorção. A anemia hemolítica microangiopática (Capítulo 151) causada por trauma mecânico e fragmentação de eritrócitos na microvasculatura danificada é uma característica laboratorial da crise renal esclerodérmica. Em contraste com outras doenças do tecido conjuntivo, a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa mostram, em geral, apenas uma elevação modesta. O monitoramento dos níveis séricos de pré-albumina e vitamina K é útil em pacientes com supercrescimento bacteriano no intestino delgado e má absorção.

Os autoanticorpos antinucleares estão presentes em praticamente todos os pacientes com esclerose sistêmica e podem ser detectados no momento do início da doença ou até mesmo antes disso. Os autoanticorpos específicos para esclerose sistêmica são descritos na Tabela 251.3. O anticorpo anticentrômero está associado à hipertensão arterial pulmonar, ao passo que envolvimento cardíaco significativo, fibrose pulmonar ou crise renal esclerodérmica ocorrem apenas raramente nesses pacientes. A positividade para anticorpo topoisomerase-I (anti-Scl70) está associada à fibrose pulmonar e à redução da sobrevida, ao passo que pacientes positivos para anticorpo anticentrômero têm melhor sobrevida em comparação àqueles sem ele. Os anticorpos contra a RNA polimerase III estão associados a um risco aumentado de crise renal esclerodérmica. Os anticorpos contra a $\beta_2$-glicoproteína I não são específicos, mas, na esclerose sistêmica, identificam um risco aumentado de isquemia crítica.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Com exceção dos inibidores da ECA usados para a crise renal esclerodérmica, até o momento nenhuma terapia mostrou alterar de maneira significativa a história natural da esclerose sistêmica e nenhuma foi aprovada especificamente para essa indicação. Em contraste, os tratamentos que se baseiam em órgãos são

comumente eficazes no alívio dos sintomas e na desaceleração da progressão dos danos cumulativos aos órgãos. O tratamento deve ser adaptado às necessidades exclusivas de cada paciente.[19] Em razão da acentuada variabilidade nas manifestações clínicas, é fundamental uma avaliação inicial completa e individualizada. O manejo ideal deve ser orientado pelos seguintes princípios: diagnóstico imediato, classificação e estratificação de risco precisas, reconhecimento e avaliação precoce de complicações nos órgãos e monitoramento a longo prazo da progressão, atividade da doença e resposta à terapia. O manejo das complicações da doença deve ser proativo, com rastreamento regular e início de intervenção apropriada na primeira oportunidade possível. Dada a natureza multissistêmica da esclerose sistêmica, o ideal é que seja utilizada uma abordagem de gerenciamento por uma equipe integrada, normalmente em centros médicos especializados. A equipe deve incorporar médicos especialistas apropriados e facilitar o cuidado holístico coordenado do paciente.

## Terapia modificadora da doença

### Agentes imunossupressores

Os agentes imunossupressores, muitas vezes altamente eficazes em outras doenças do tecido conjuntivo, em geral têm mostrado benefício modesto ou mesmo nenhum na esclerose sistêmica. Os corticosteroides aliviam a rigidez, a fadiga e a dor no estágio inicial da doença, mas não retardam a progressão dela e estão associados a um risco aumentado de crise renal esclerodérmica. Portanto, os corticosteroides devem ser evitados, se possível; quando absolutamente necessários, devem ser administrados na dose mais baixa possível e apenas por breves períodos.

A ciclofosfamida demonstrou reduzir a progressão da doença pulmonar intersticial sintomática na esclerose sistêmica inicial.[A1] Em comparação ao placebo, os pacientes tratados com ciclofosfamida oral mostraram estabilização e, raramente, melhora modesta nos sintomas respiratórios, função pulmonar e

anormalidades na TCAR de tórax após 1 ano de tratamento, mas esses benefícios duraram pouco. O uso de ciclofosfamida na esclerose sistêmica precisa ser balanceado em relação aos seus potenciais efeitos colaterais, incluindo supressão da medula óssea, infecções oportunistas, cistite hemorrágica, câncer de bexiga e falência ovariana prematura. O rituximabe é uma alternativa igualmente eficaz e segura.[A2]

Em pequenos ensaios clínicos, o metotrexato foi associado a melhora modesta no envolvimento da pele. O micofenolato de mofetila demonstrou melhorar o envolvimento da pele e estabilizar a doença pulmonar, bem como a ciclofosfamida, e foi bem tolerado em um ensaio clínico randomizado controlado.[A3] Há algum suporte na literatura para o uso de agentes imunomoduladores, incluindo tocilizumabe, imunoglobulina intravenosa e fotoforese extracorpórea para o tratamento da esclerose sistêmica. Estudos recentes sugerem que o rituximabe pode ser eficaz na melhora do envolvimento cutâneo e pulmonar.

Em pacientes com esclerose sistêmica grave que não respondem a outros tratamentos (Capítulo 168), o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas melhora a sobrevida livre de eventos a longo prazo, apesar de um potencial aumento da mortalidade relacionada com o tratamento no primeiro ano.[A4] Mais recentemente em um ensaio clínico, adultos com esclerose sistêmica grave foram randomizados para serem submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas autólogas mieloablativas (36 pacientes) ou para receber imunossupressão com ciclofosfamida por meio de infusões por 12 meses (39 pacientes). A taxa de sobrevida livre de eventos em 54 meses foi de 79% no grupo de transplante e 50% no grupo de ciclofosfamida ($p = 0,02$); aos 72 meses, foi de 74 contra 47% ($p = 0,03$). A sobrevida global em 72 meses também favoreceu o transplante (86% *versus* 51%, $p = 0,02$). A mortalidade relacionada com o tratamento no grupo de transplante foi de 3% aos 54 meses e 6% aos 72 meses, em comparação a 0% no grupo da ciclofosfamida.[A5] Em razão das potenciais morbidade e

mortalidade envolvidas e de seu custo substancial, o transplante de células-tronco hematopoéticas é atualmente considerado apenas para pacientes com esclerose sistêmica cuidadosamente selecionados, que apresentam doença agressiva ou que não respondem aos demais tratamentos.

### Terapia antifibrótica

Como a fibrose tecidual causa danos progressivos e irreversíveis aos órgãos, os medicamentos que bloqueiam ou retardam o processo fibrótico representam uma abordagem racional de tratamento. Inibidores de pequenas moléculas de tirosinoquinase usados em doenças malignas (p. ex., imatinibe, nilotinibe e dasatinibe) bloqueiam a sinalização pelo TGF-β e PDGF e, assim, evitam respostas fibróticas *in vitro* e *in vivo*.[17] O medicamento antifibrótico nintedanibe, que é útil na fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 92), também pode diminuir a taxa de declínio na capacidade vital forçada de pacientes com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica em cerca de 45% dos casos, mas não altera outras manifestações da doença.[A5b] Em comparação, a minociclina, a bosentana, a relaxina, a interferona-γ e os inibidores do fator de necrose tumoral são agentes supostamente antifibróticos, mas que não mostraram benefício significativo em ensaios clínicos na esclerose sistêmica.

## Tratamento de complicações de órgãos específicos

### Complicações gastrintestinais

Como o refluxo gastresofágico significativo pode ser assintomático, todos os pacientes com esclerose sistêmica devem ser tratados para essa complicação. Pode ser necessário administrar inibidores da bomba de prótons em doses relativamente altas e por períodos prolongados, e os pacientes devem ser instruídos a elevar a cabeceira do leito e a fazer pequenas refeições frequentes. O sangramento gastrintestinal recorrente em razão da ectasia vascular gástrica pode ser tratado com *laser* ou fotocoagulação com plasma de argônio. O

supercrescimento bacteriano em razão da hipomotilidade do intestino delgado causa inchaço e diarreia e pode ocasionar má absorção, perda de peso e desnutrição. O tratamento com ciclos curtos de antibióticos de amplo espectro rotativos, como metronidazol, eritromicina e tetraciclina, às vezes pode erradicar o supercrescimento bacteriano. No entanto, muitos pacientes apresentam recidiva quando os antibióticos são interrompidos. Em pacientes com desnutrição, mas com função do intestino delgado intacta, a nutrição enteral por meio de uma jejunostomia pode ser eficaz. Em outros, pode ser indicada nutrição parenteral total. A hipomotilidade refratária do intestino delgado pode responder às injeções subcutâneas de octreotida. As complicações anorretais podem responder à neuromodulação sacral.

**Terapia vascular e fenômeno de Raynaud**

O objetivo da terapia vascular na esclerose sistêmica é reduzir a frequência e a duração dos episódios vasospásticos, prevenir e aumentar a cicatrização de complicações isquêmicas e retardar a progressão da vasculopatia obliterativa. Os pacientes devem vestir roupas quentes, minimizar a exposição ao frio e evitar fármacos que possam precipitar ou exacerbar os episódios de vasospasmo. Bloqueadores dos canais de cálcio, como nifedipino e diltiazem, são comumente usados para o fenômeno de Raynaud, mas apresentam apenas benefício moderado, sendo o uso deles quase sempre limitado pelos efeitos colaterais (palpitações, edema dependente, tontura). Os bloqueadores do receptor da angiotensina II, como a losartana, geralmente são eficazes e bem tolerados. Pacientes com fenômeno de Raynaud grave requerem bloqueadores do receptor $\alpha_1$-adrenérgico (p. ex., prazosina), inibidores da 5-fosfodiesterase (p. ex., sildenafila), nitroglicerina tópica, injeções de toxina botulínica intradigital ou prostaglandinas intravenosas. O ácido acetilsalicílico e o dipiridamol em baixas doses previnem a ativação plaquetária e podem atuar como agentes adjuvantes, mas devem ser usados

com cautela em razão do risco de sangramento de lesões da ectasia vascular gástrica.

O antagonista do receptor da endotelina-1 bosentana reduz o desenvolvimento de novas úlceras isquêmicas,[A6] e a sildenafila pode promover a cicatrização da úlcera.[A7] Pacientes com ulcerações isquêmicas dos dedos podem precisar de desbridamento cirúrgico, especialmente se houver tecido necrótico. A terapia empírica a longo prazo com estatinas e antioxidantes pode retardar a progressão do dano vascular.

**Hipertensão arterial pulmonar**

Todos os pacientes com esclerose sistêmica devem ser rastreados à procura de hipertensão pulmonar na avaliação inicial e aqueles com alto risco, anualmente. O tratamento da hipertensão pulmonar sintomática deve ser iniciado com um antagonista do receptor da endotelina-1 ou um inibidor da 5-fosfodiesterase. Quando apropriado, podem-se usar diuréticos, anticoagulação oral, digoxina e suplementação de oxigênio. Se a resposta clínica for inadequada, podem-se usar inibidores da 5-fosfodiesterase em combinação com antagonistas do receptor da endotelina-1. Os análogos da prostaciclina podem ser administrados por via intravenosa, por infusão subcutânea contínua ou por inalações frequentes. O transplante pulmonar continua sendo uma opção para pacientes selecionados com hipertensão pulmonar associada à esclerose sistêmica ou à doença pulmonar intersticial não responsivos ao tratamento farmacológico.

**Tratamento e prevenção da crise renal esclerodérmica**

É essencial o reconhecimento imediato da crise renal esclerodérmica precoce ou iminente. Como os pacientes com esclerose sistêmica em estágio inicial e envolvimento progressivo da pele apresentam maior risco, eles devem ser instruídos a monitorar a pressão arterial diariamente e relatar alterações significativas de imediato. Os corticosteroides devem ser usados apenas quando absolutamente necessários e nas doses mais

baixas possíveis. Quando ocorre crise renal esclerodérmica, os pacientes devem ser hospitalizados e o tratamento com inibidores da ECA de ação rápida deve ser iniciado imediatamente para alcançar a normalização imediata da pressão arterial. Não há evidências de que o uso “profilático” de inibidores da ECA possa prevenir o desenvolvimento de crise renal esclerodérmica ou melhorar a gravidade dela. Embora até dois terços dos pacientes que desenvolvem crise renal necessitem de diálise, pode ocorrer recuperação tardia da função renal. O transplante de rim é apropriado para pacientes incapazes de interromper a diálise depois de 2 anos. A sobrevida com o transplante renal na esclerose sistêmica é comparável àquela em outras doenças do tecido conjuntivo, e a recorrência da crise renal esclerodérmica no enxerto renal é rara.

***Cuidados com a pele***

O envolvimento da pele na esclerose sistêmica inicial é inflamatório e pode responder a anti-histamínicos sistêmicos (para controle de prurido) ou corticosteroides em baixas doses a curto prazo. Em razão do risco aumentado de crise renal esclerodérmica, a pressão arterial deve ser monitorada cuidadosamente. Ciclofosfamida, metotrexato, D-penicilamina e micofenolato foram associados a melhora modesta no endurecimento da pele na esclerose sistêmica em estágio inicial.[20] A secura da pele pode ser tratada com o uso de pomadas hidrofílicas e óleos de banho emolientes. As úlceras nas pontas dos dedos devem ser protegidas com curativo oclusivo, a fim de promover a cicatrização e prevenir infecções. As úlceras cutâneas infectadas são tratadas com antibióticos tópicos ou orais e podem necessitar de desbridamento cirúrgico. Nenhum tratamento clínico demonstrou ser eficaz na prevenção da calcificação dos tecidos moles ou na promoção de sua dissolução, sendo o tratamento cirúrgico e a litotripsia apenas ocasionalmente eficazes.

## PROGNÓSTICO E HISTÓRIA NATURAL

Pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa têm um curso da doença mais rapidamente progressivo, maior envolvimento de órgãos internos e prognóstico geralmente pior em comparação àqueles com esclerose sistêmica cutânea limitada. No entanto, é difícil predizer o desfecho da doença.

Os primeiros sintomas inflamatórios da esclerose sistêmica cutânea difusa, como fadiga, edema, artralgia e prurido, comumente retrocedem depois de 2 a 4 anos. O espessamento da pele tipicamente alcança um platô, seguido de regressão lenta, que caracteristicamente ocorre em ordem inversa ao envolvimento inicial, com amolecimento no tronco seguido das extremidades proximais e, por fim, distais. A esclerodactilia e as contraturas dos dedos geralmente não se resolvem. Pode ocorrer recidiva ou recorrência do espessamento da pele. O envolvimento de órgãos viscerais se desenvolve e progride mais rapidamente durante os 2 a 4 anos iniciais da doença. Raramente ocorre o envolvimento de novos órgãos uma vez que o envolvimento da pele tenha alcançado um platô. Da mesma maneira, a crise renal esclerodérmica ocorre quase invariavelmente nos primeiros 4 anos da doença. Em pacientes com esclerose sistêmica cutânea limitada, o fenômeno de Raynaud pode preceder outras manifestações da doença em anos ou mesmo décadas, e complicações de órgãos viscerais, como hipertensão pulmonar e cirrose biliar primária, geralmente ocorrem no final do curso da doença.

As taxas de mortalidade padronizadas (TMPs), ajustadas para idade e sexo em pacientes com esclerose sistêmica, variaram de 1,05 a 5,40 entre os estudos, mas foi determinada uma TMP geral 2,72 mais alta do que na população em geral.[21] A taxa de sobrevida em 10 anos é de 55% para pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa e 75% para aqueles com esclerose sistêmica cutânea limitada. A sobrevida se correlaciona com a extensão do envolvimento da pele, que representa um substituto para o envolvimento de órgãos viscerais. As principais causas de morte são fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, envolvimento renal e gastrintestinal grave e doença cardíaca. Os marcadores de mau prognóstico incluem sexo masculino, etnia afro-americana, idade avançada ao início da doença, baixo índice de massa corporal, espessamento da pele extenso com envolvimento troncular e evidência de envolvimento significativo ou progressivo de

órgãos viscerais. Autoanticorpos antitopoisomerase-I ou ausência de anticorpos anticentrômero são marcadores de mau prognóstico. Em um estudo, pacientes com esclerose sistêmica que apresentavam envolvimento da pele extenso, capacidade vital inferior a 55% do predito, envolvimento gastrintestinal significativo e envolvimento cardíaco clinicamente evidente ou crise renal esclerodérmica tiveram uma sobrevida em 10 anos inferior a 40%. A gravidade da hipertensão pulmonar está correlacionada com a mortalidade, e os pacientes com esclerose sistêmica com pressão arterial pulmonar média de 45 mmHg ou mais tiveram uma taxa de sobrevida em 3 anos de 33%. Na crise renal esclerodérmica, a terapia com inibidores da ECA teve um efeito drástico na sobrevida, aumentando de menos de 10% em 1 ano na era pré-inibidores da ECA para sobrevida em 3 anos acima de 70% atualmente.

O tópico de doenças relacionadas com a imunoglobulina (Ig) G4 é discutido no Capítulo 259.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD010908.

A2. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2106-2113.

A3. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-719.

A4. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-2498.

A5. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. SCOT study investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation in severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35-47.

A5b. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518-2528.

A6. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:32-38.

A7. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1009-1015.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685-1699.
2. Tratenberg M, Gutwein F, Rao V, et al. Localized scleroderma: a clinical review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13:86-92.
3. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:774-786.
4. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017;26:1-6.
5. Sakkas LI, Simopoulou T, Daoussis D, et al. Intestinal involvement in systemic sclerosis: a clinical review. *Dig Dis Sci*. 2018;63:834-844.
6. Denazas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic

sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:165-170.

7. Rangarajan V, Matiasz R, Freed BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:574-584.
8. Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: state of the art. *Autoimmun Rev*. 2018;17:882-889.
9. Cutolo M, Smith V, Furst DE, et al. Points to consider—Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl 5):v45-v48.
10. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2016;375:556-565.
11. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195:310-321.
12. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1401-1424.
13. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, et al. Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:306-336.
14. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, et al. ESVM guidelines—the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *VASA*. 2017;46:413-423.
15. Das A, Kumar A, Arrossi AV, et al. Scleroderma-related interstitial lung disease: principles of management. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:357-367.
16. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:678-691.

17. Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: diagnostic tools and evaluation methods. *Cardiol Rev*. 2019;27:73-79.
18. Dolcino M, Pelosi A, Fiore FF, et al. Gene profiling in patients with systemic sclerosis reveals the presence of oncogenic gene signatures. *Front Immunol*. 2018;9:1-20.
19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-1339.
20. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1207-1218.
21. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, et al. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatol Int*. 2018;38:1847-1858.

**Qual dos seguintes itens não contribui para a patogênese da esclerose sistêmica (ES)?**

- A. Remodelação da parede vascular.
- B. Fibrose tecidual.
- C. Vasculite.
- D. Linfócitos T.
- E. Hipoxia.

Concluir questão

**Qual é um autoanticorpo característico visto em pacientes com ES?**

- A. Anticentrômero.
- B. Anti-CCP.
- C. Anti-histona.
- D. Antifosfolipídio.
- E. Anti-Smith.

Concluir questão

**Qual é o principal fator na morbidade da ES?**

- A. Glomerulonefrite.
- B. Episclerite.
- C. Amiloidose.
- D. Hipertensão pulmonar.
- E. Infarto intestinal.

Concluir questão

**Em pacientes com doença pulmonar associada à ES, a biopsia pulmonar pode mostrar:**

- A. Faveolamento.
- B. Fibrose intersticial.
- C. Acúmulo de células plasmáticas.
- D. Proliferação da íntima de pequenos vasos.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual dos medicamentos a seguir pode contribuir para o desencadeamento da crise renal esclerodérmica?**

- A. AINEs.
- B. Glicocorticoides.
- C. Micofenolato.
- D. Rituximabe.
- E. Penicilamina.

Concluir questão

252

# SÍNDROME DE SJÖGREN

XAVIER MARIETTE E GAETANE NOCTURNE

## DEFINIÇÃO

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por produção de autoanticorpos e infiltrados linfocíticos das glândulas salivares e lacrimais, que levam à xerostomia e à xeroftalmia. Pode ser encontrada isoladamente (síndrome de Sjögren primária) ou na presença de outras doenças autoimunes sistêmicas (síndrome de Sjögren secundária), como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, miosite inflamatória e esclerose sistêmica.[1] A síndrome de Sjögren, enquanto secundária – por exemplo, no contexto da artrite reumatoide –, geralmente ocorre muitos anos depois do diagnóstico da doença de base e se manifesta principalmente por ceratoconjuntivite seca; manifestações sistêmicas são bastante incomuns. As manifestações locais e de síndrome *sicca da síndrome de Sjögren* secundária, no entanto, se assemelham muito às da síndrome de Sjögren primária.

## EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de Sjögren primária é uma doença comum que afeta 0,1 a 0,6% da população feminina adulta em geral.[2,3] Foi relatada uma prevalência mais alta da doença (0,5 a 2%), o que deve ser considerado com cautela, porque a prevalência de síndrome de Sjögren relatada depende dos critérios de classificação usados nos vários estudos, e a prevalência de sintomas de secura na população em geral é alta. Por outro lado, em estudos recentes com critérios estritos, foi encontrada uma prevalência mais baixa: 1,02 por 10 mil adultos.[4] A síndrome de Sjögren primária tem preferência pelo sexo

feminino (proporção mulher:homem de pelo menos 9:1). O pico de idade da doença ocorre após a menopausa, por volta dos 50 anos.

## BIOPATOLOGIA

Os últimos anos testemunharam grandes avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Vários estudos têm confirmado o papel da imunidade inata, genética e ativação de linfócitos B e a relação entre anormalidades neles.

Demonstrou-se a presença de uma assinatura de interferona (IFN) (a expressão de genes induzíveis pela IFN tipo 1) tanto nas glândulas salivares quanto no sangue. As células dendríticas plasmocitoides, as células profissionais que secretam IFN tipo 1, estão presentes nas glândulas. Genes dependentes do IFN tipo 2 podem ser superexpressos nas glândulas salivares. As células *natural killer* (NK), outro ator da imunidade inata capaz de secretar IFN tipo 2, estão presentes nas glândulas salivares dos pacientes e desempenham um papel importante na doença.

De acordo com essa assinatura de IFN, múltiplos agentes virais foram incriminados como fatores etiológicos tanto para o desenvolvimento quanto para a modulação da síndrome de Sjögren; estes incluem o vírus Epstein-Barr, o retrovírus e o vírus Coxsackie, mas em todos os casos os dados permanecem controversos.

A genética da síndrome de Sjögren primária[5] é agora mais bem compreendida com os relatórios de dois estudos de associação genômica ampla (GWASs). Como em outras doenças autoimunes sistêmicas, o antígeno leucocitário humano (HLA) é a região mais importante associada à doença, especialmente o HLA-DR3-DQ1 em pacientes com autoanticorpos.

Outros genes associados à doença estão envolvidos na resposta da IFN. Estes incluem o fator regulador de interferona 5 (*IRF5*), um fator de transcrição fundamental na via da IFN tipo 1; o transdutor de sinal e ativador da transcrição 4 (*STAT4*); e a interleucina 12A (*IL12A*), envolvida na via da IFN tipo 2. Outros genes associados à doença são o *TNIP1*, que desempenha um papel no controle da ativação do fator nuclear (NF)-κB, e o *CXCR5*, envolvido na formação do centro germinativo.

A presença de centros germinativos ectópicos nas glândulas salivares mostra a importância da ativação de linfócitos B na síndrome de Sjögren primária, podendo diferentes citocinas explicá-la. Vários estudos analisaram o papel do BAFF (fator ativador de linfócitos B da família do fator de necrose tumoral [TNF]), uma citocina que promove a maturação, a proliferação e a sobrevivência dos linfócitos B. Foi demonstrado que o BAFF está aumentado no soro e nas glândulas salivares de pacientes com síndrome de Sjögren primária. Curiosamente, o BAFF pode ser secretado pelas células epiteliais das glândulas salivares, o alvo da autoimunidade, depois de estimulação pelo sistema imune inato (IFN tipo 1 ou 2, ou infecções virais). Assim, é provável que essa citocina seja um elo entre a imunidade inata e a autoimunidade.

O contexto hipotético atual para o desenvolvimento da síndrome de Sjögren primária baseia-se na ativação sucessiva dos sistemas imune inato e adaptativo (Figura 252.1). Fatores ambientais, como infecções virais ou desequilíbrio hormonal, podem atuar no estágio inicial da doença, ativando células epiteliais. Essa ativação de células epiteliais é promovida em pacientes que carregam fatores de suscetibilidade nos genes para as proteínas da via da IFN. Esses pacientes apresentam um maior grau de ativação da via da IFN, o que leva a superprodução de BAFF, ativação de linfócitos T[6] e secreção de autoanticorpos, principalmente em pacientes predispostos. Esses autoanticorpos constituem complexos imunes que participam da manutenção da produção de IFN-α. Em conjunto, essas etapas promovem um círculo vicioso de ativação do sistema imune que leva a dano tecidual.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Glandulares

A diminuição da secreção de saliva resulta em xerostomia e aumento da incidência de infecções orais, friabilidade da mucosa e cárie dentária em razão da perda da capacidade lubrificante, tamponante e antimicrobiana da saliva.[7,8] Infecções fúngicas (principalmente candidíase) também são comuns. Também pode ocorrer aumento da glândula salivar parótida ou

outra glândula salivar importante. Contudo, o aumento persistente deve ser acompanhado cuidadosamente para excluir uma superinfecção bacteriana e, mais importante, o desenvolvimento de linfoma.

O fluxo lacrimal diminuído e a composição lacrimal prejudicada levam a danos nos epitélios da córnea e da conjuntiva, uma condição conhecida como ceratoconjuntivite seca. Como resultado dessa enfermidade, os pacientes com síndrome de Sjögren podem experimentar sensação de corpo estranho, fragilidade, irritação, fotossensibilidade e secreções espessas em forma de corda no canto interno do olho, todas levando a aumento do desconforto e, possivelmente, a deficiência visual, com considerável incapacidade funcional. Além disso, as complicações oculares incluem ulceração e cicatrizes na córnea, ceratite bacteriana e infecções da pálpebra que requerem cuidados e tratamento oftalmológico contínuos.

## Sistêmicas

Além das características de secura, as manifestações sistêmicas ocorrem em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com síndrome de Sjögren primária.[9,10] É importante notar que tem sido cada vez mais reconhecido que as manifestações extraglandulares da síndrome de Sjögren podem ser divididas em dois tipos principais, de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente. Assim, a infiltração linfocítica do epitélio de órgãos que não as glândulas exócrinas (p. ex., células epiteliais renais, hepáticas e brônquicas) resulta em nefrite intersticial, colangite autoimune e bronquiolite obstrutiva, respectivamente. Essas características clínicas aparecem de maneira precoce e geralmente têm um curso benigno. Por outro lado, a deposição de imunocomplexos como resultado da hiper-reatividade dos linfócitos B em curso pode dar origem às manifestações extraepiteliais – púrpura palpável, glomerulonefrite, pneumonite intersticial e neuropatia periférica –, que estão ligadas ao aumento da morbidade e ao risco de desenvolvimento de linfoma. As principais manifestações sistêmicas estão listadas na Tabela 252.1. A neuropatia periférica pode ocorrer por meio de vários mecanismos. Pode haver vasculite com crioglobulinemia, causando sintomas sensitivos e motores. Mais frequentemente, há neuropatia sensorial pura, às vezes puramente atáxica e às vezes na forma de neuropatia de pequenas fibras. Essa última entidade é

difícil de diagnosticar, porque os exames clínico e eletromiográfico são normais. O diagnóstico pode ser feito por biopsia da pele mostrando rarefação de pequenas fibras sensitivas.

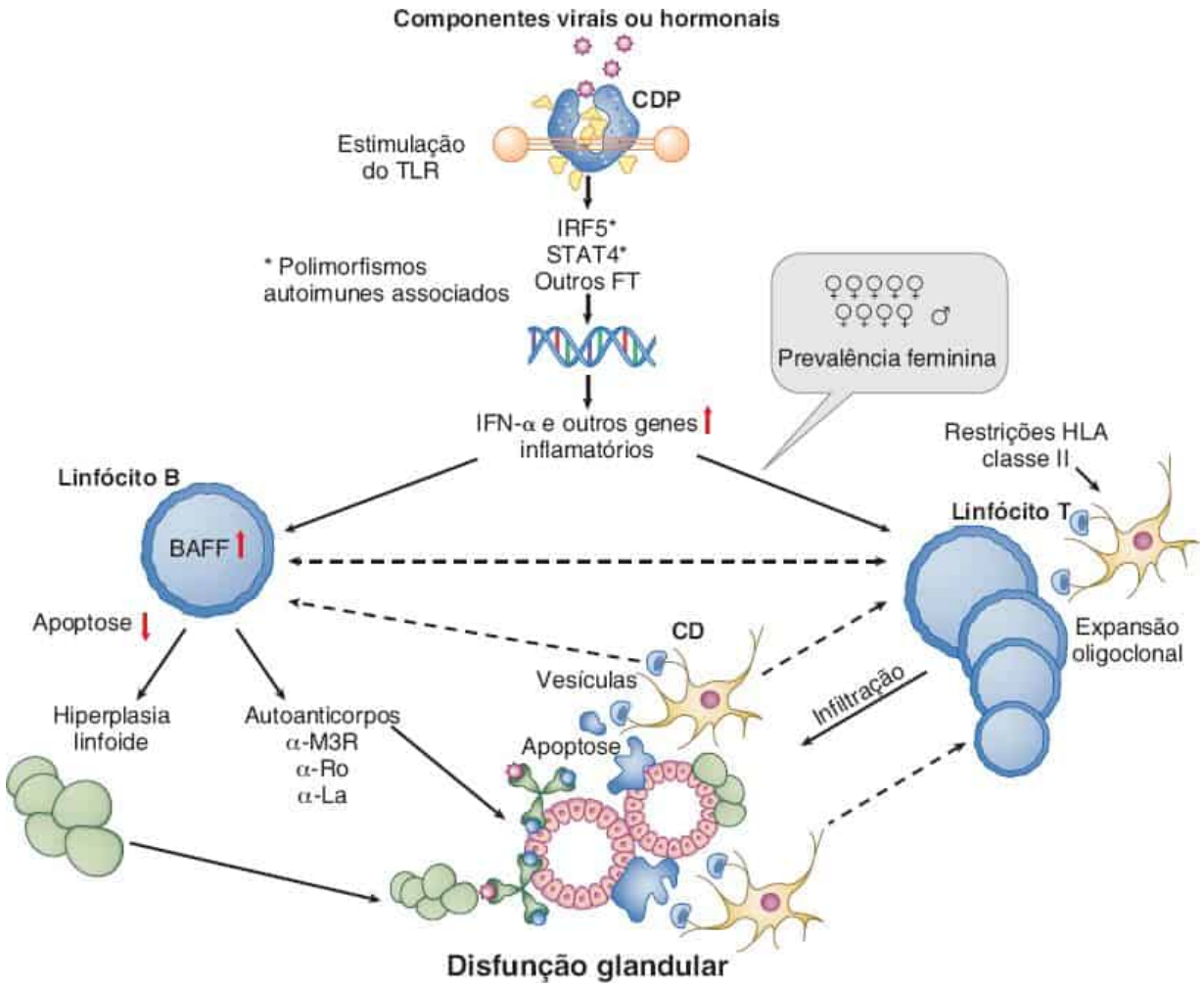


**FIGURA 252.1 Cenário hipotético para o desenvolvimento da síndrome de Sjögren primária.** Um fator ambiental (p. ex., um vírus) causa a ativação da célula epitelial e da célula dendrítica (CD). As CDs plasmocitoides também são ativadas por complexos imunes, promovendo a ativação da via da interferona (IFN), o que leva à superprodução de BAFF e à ativação de linfócitos B e T. A ativação de linfócitos B leva à produção de autoanticorpos no interior de estruturas semelhantes a centros germinativos. A interleucina-12 secretada pelas CDs mieloides leva à ativação de células *natural killer* e linfócitos T auxiliares do tipo 1, que promovem dano tecidual e produção de IFN-γ. As IFNs-α e γ aumentam a secreção de BAFF. As células epiteliais liberam autoantígenos que

participam da formação de complexos imunes e perpetuam o círculo vicioso de superativação do sistema imune. BAFF = fator ativador de linfócitos B da família do fator de necrose tumoral; CDP = célula dendrítica plasmocitoide; FT = fatores de transcrição; IRF5 = fator regulador de interferona 5; STAT4 = transdutor de sinal e ativador da transcrição 4; TLR = receptores *toll-like*.

## Síndrome de Sjögren e linfomas não Hodgkin

A ativação policlonal crônica de linfócitos B está comumente presente na síndrome de Sjögren primária, o que pode explicar por que essa doença autoimune tem a associação mais forte com o desenvolvimento de linfoma de linfócitos B (risco relativo, 15 a 20). Estudos mais recentes estimaram esse risco relativo como sendo mais baixo: 6 na Dinamarca e na Suécia, 7 em Taiwan e 9 na Noruega.

Os linfomas que complicam a síndrome de Sjögren primária têm características específicas (Capítulo 176).[11,12] Eles são, em sua maior parte, linfomas não Hodgkin de linfócitos B, com predominância de tipo histológico de baixo grau de zona marginal. A localização na mucosa é predominante, notavelmente como linfomas de tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Curiosamente, os linfomas quase sempre se desenvolvem em órgãos em que a síndrome de Sjögren primária é ativa, como as glândulas salivares.

No contexto da síndrome de Sjögren, a ativação crônica autoimune de linfócitos B desempenha um papel principal no processo de linfomagênese, estando os preditores do desenvolvimento de linfoma identificados na síndrome de Sjögren primária de acordo com esse fenômeno. Os principais preditores clínicos são edema permanente das glândulas salivares, esplenomegalia, linfadenopatia e púrpura palpável. Os principais preditores biológicos são positividade do fator reumatoide (FR), crioglobulinemia, linfopenia (especialmente linfopenia CD4), baixos níveis de complemento e um componente monoclonal no soro ou na urina. Três novos fatores preditivos para o desenvolvimento de linfoma foram descritos recentemente: (1) a presença de centros germinativos ectópicos foram associados à ocorrência de linfoma em pacientes com síndrome de Sjögren

primária; (2) demonstração de que os níveis de BAFF estão aumentados em pacientes com síndrome de Sjögren primária com linfoma atual ou prévio em comparação a pacientes sem linfoma; e (3) anormalidades do gene *TNFAIP3* que codifica para a proteína A20 e regula a ativação do NF-κB, encontrada em até 77% dos linfomas MALT, complicando a síndrome de Sjögren primária. Em metade dos casos, as mutações ou deleções do *TNFAIP3* ocorrem nas células do linfoma; nos outros 50%, envolvem mutações na linha germinativa do *TNFAIP3* com consequências funcionais.

| **Tabela 252.1** | **Manifestações extraglandulares da síndrome de Sjögren primária.** |
|---|---|
| **SINTOMAS CONSTITUCIONAIS** | |
| Fadiga | |
| Febre baixa | |
| **PELE E VASCULAR** | |
| Vasculite de pequenos vasos | |
| Púrpura palpável | |
| Fenômeno de Raynaud | |
| Reações de fotossensibilidade semelhantes às do lúpus eritematoso sistêmico cutâneo subagudo | |
| Xerose | |
| **VIAS RESPIRATÓRIAS SUPERIORES E INFERIORES** | |
| Sialoadenite ou parotidite piogênica | |
| Pneumonite ou fibrose intersticial | |
| Bronquite crônica | |
| Bronquiectasia | |
| Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização | |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | |

| MUSCULOSQUELÉTICAS |
| --- |
| Poliartralgia, poliartrite |
| Miopatia, polimiosite |
| **RENAIS** |
| Acidose tubular renal tipo I |
| Nefrite intersticial tubular |
| Glomerulonefrite associada a crioglobulinemia |
| **NEUROLÓGICAS** |
| Neuropatia sensorial motora periférica |
| Neuropatia sensorial pura (incluindo neuropatia atáxica pura) |
| Neuropatia sensitiva de pequenas fibras |
| Lesões focais semelhantes à esclerose múltipla |
| Disfunção medular, incluindo mielite transversa |
| **HEPATOBILIARES** |
| Colangite biliar primária autoimune |
| **NEOPLASIAS** |
| Linfadenopatia, linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) |

## Achados laboratoriais

O achado sorológico mais comum na síndrome de Sjögren primária é a hipergamaglobulinemia. As gamaglobulinas elevadas contêm vários autoanticorpos direcionados contra antígenos não específicos de órgãos,[13] como FR e anticorpos antinucleares (ANA).[14] Os anticorpos antinúcleo específicos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La estão presentes em 60 a 80% e 30 a 40% dos pacientes, respectivamente, e o anti-SSB/La jamais está presente

sem o anti-SSA/Ro. É importante notar que a presença de anti-SSA/Ro, possivelmente com anti-SSB/La, pode mediar o bloqueio cardíaco completo de recém-nascidos em razão do mimetismo cruzado entre antígenos miocárdicos fetais específicos e epítopos do complexo SSA/Ro-SSB/La.

Quase sempre há anemia da inflamação crônica e velocidades de hemossedimentação elevadas (em razão da hipergamaglobulinemia), enquanto os níveis de proteína C reativa costumam estar dentro dos limites normais. Também podem ocorrer citopenias (mais frequentemente linfopenia e neutropenia). No contexto de nefrite intersticial, a presença de acidose hipopotassêmica e hiperclorêmica pode revelar acidose tubular renal distal.

Pode-se detectar imunoglobulina monoclonal em 10 a 15% dos pacientes com síndrome de Sjögren, dependendo da técnica utilizada. Aproximadamente 20% dos pacientes com essa síndrome apresentam crioglobulinas no soro. Os níveis de complemento podem estar diminuídos, especialmente C4, que pode ser determinado geneticamente ou ser secundário ao consumo (nos complexos imunes ou na crioglobulinemia).

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

A definição de síndrome de Sjögren primária padeceu por muito tempo com a ausência de critérios diagnósticos precisos e baseados em consenso. Isso é importante, porque os principais sintomas dos pacientes (secura, fadiga e dor) são frequentes na população em geral. Eles podem ser causados por vários medicamentos (Tabela 252.2), ansiedade e/ou depressão, outras comorbidades ou envelhecimento (Tabela 252.3). A sarcoidose pode simular o quadro clínico da síndrome de Sjögren. No entanto, na sarcoidose, a biopsia das glândulas salivares menores revela granulomas não caseosos, com ausência, em geral, dos autoanticorpos. Outros mimetizadores da síndrome de Sjögren incluem doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica, amiloidose, infecção por vírus – como o HIV, o vírus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), o vírus da hepatite C – e doença relacionada com a imunoglobulina G4 (IgG4) (Capítulo 259). A última

doença é importante no diagnóstico diferencial da síndrome de Sjögren. Envolve mais frequentemente homens com aumento da glândula salivar ou lacrimal (anteriormente chamada de síndrome de Mikulicz) com prévia doença autoimune específica de órgão (como pancreatite autoimune) sem anticorpos anti-SSA/SSB. Os sintomas de secura sem infiltrado linfoide salivar e sem anticorpos anti-SSA/SSB podem fazer parte da síndrome da fibromialgia (Capítulo 258), sendo propostos vários acrônimos para designar esses pacientes: síndrome de polialgia astenia *sicca* ou síndrome de olhos e boca secos. As artralgias e a artrite às vezes também podem simular artrite reumatoide (Capítulo 248).[15]

**Tabela 252.2** **Fármacos e toxinas que podem diminuir as secreções lacrimal e salivar.**

| EFEITO FORTE | EFEITO MODERADO |
|---|---|
| Atropina, fármacos antiparkinsonianos atropínicos, fármacos anti-histamínicos anticolinérgicos | Bloqueadores beta-adrenérgicos |
| Antidepressivos: imipramina (amitriptilina) e inibidores da monoamina oxidase | Bloqueadores alfa-adrenérgicos |
| Neurolépticos | Bloqueadores dos canais de cálcio |
| Morfina, codeína, tramadol | Benzodiazepínicos |
| Toxina botulínica tipo A | Inibidores da recaptação de serotonina (efeito muito leve) |
| Antiarrítmicos de classe IA (disopiramida) | Fármacos anti-histamínicos histamina-1 |
| Isotretinoína | Diuréticos |
| Toxinas e fármacos psicotrópicos: tabaco, *ecstasy*, *cannabis*, cocaína | Alguns fármacos antirretrovirais |

| Tabela 252.3 | Diferentes causas dos sintomas de secura. |
|---|---|
| Fármacos, particularmente agentes psicotrópicos (ver Tabela 252.2) | |
| Envelhecimento, deficiência de estrogênio pós-menopausa | |
| Uso prolongado de lentes de contato | |
| Fibromialgia e síndrome da fadiga crônica | |
| Síndromes ansiodepressivas | |
| Radioterapia de cabeça e pescoço | |
| Diabetes (não controlado) | |
| Hiperlipidemia grave | |
| Amiloidose | |
| Sarcoidose | |
| Linfoma | |
| Doença do enxerto versus hospedeiro | |
| Algumas infecções virais (HIV, HCV, HTVL-1) | |
| Sialoadenite relacionada com a IgG4 | |
| Síndrome de Sjögren | |

HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTVL-1 = vírus linfocítico T humano-1; IgG4 = imunoglobulina G4.

## Critérios diagnósticos

O acordo internacional estabeleceu uma definição da síndrome de Sjögren com base nos critérios do American-European Consensus Group (AECG), que requerem a presença de infiltrados linfocíticos focais em glândulas salivares menores, com uma contagem de focos de 1 ou mais, ou autoanticorpos anti-SSA/SSB (Tabela 252.4). Um novo conjunto de critérios preliminares para a classificação da síndrome de Sjögren foi proposto por um painel de consenso de especialistas (American College of Rheumatology [ACR]-Sjögren International Collaborative Clinical Alliance

[SICCA]).[16] De acordo com esses critérios, a classificação de um indivíduo como portador de síndrome de Sjögren primária requer a presença de dois de três dos seguintes itens objetivos: (1) um teste sérico positivo para anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB, ou FR e ANA positivos (título > 1:320); (2) presença de ceratoconjuntivite seca, definida por pontuação de coloração ocular superior a 3; e (3) presença de sialoadenite linfocítica focal, definida por uma contagem de focos de 1 foco/4 $mm^2$ ou mais em uma biopsia de glândula salivar labial.

| **Tabela 252.4** | **Critérios de classificação de 2016 da síndrome de Sjögren primária do ACR/EULAR SS.*** | |
|---|---|---|
| **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO** | **ITEM** | **ESCORE** |
| • Pelo menos um sintoma de xeroftalmia ou xerostomia (com base nas questões AECG), *ou* | Contagem de focos ≥ 1 | 3 |
| • Suspeita de SS pelo questionário ESSDAI (pelo menos um domínio com item positivo) | Ac anti-SSA+ | 3 |
| | Escore de coloração ocular ≥ 5 | 1 |
| | Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 min | 1 |
| | Fluxo salivar não estimulado ≤ 0,1 mℓ/min | 1 |
| | **Total** | **9** |
| **CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE SS** | | |
| **Caso SS primária definido por pontuação ≥ 4** | | |
| Baseado em consenso de 98% entre os especialistas clínicos | | |
| *Nota:* | | |

- Critérios de exclusão semelhantes aos critérios do AECG e ACR, exceto linfoma prévio e infecção por HCV curada
- Pacientes em uso de fármacos anticolinérgicos devem ser avaliados pelo escore de coloração ocular, pelo teste de Schirmer e pelo FSNE depois de um intervalo suficiente sem esses medicamentos

*Critérios de Classificação para Síndrome de Sjögren Primária de 2016 do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome.
AECG = American-European Consensus Group; Anti-SSA = anticorpo anti-Ro; ESSDAI = EULAR Sjögren's Syndrome (SS) Disease Activity Index; FSNE = fluxo salivar total não estimulado; HCV = vírus da hepatite C.
Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9-16.

## Avaliação da atividade da doença

Um grupo internacional de especialistas criou recentemente um escore de atividade da síndrome de Sjögren sob a égide da European League Against Rheumatism (EULAR), com o desenvolvimento de dois índices: (1) um questionário administrado pelo paciente para avaliar características subjetivas, o EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index, baseado em três pontuações analógicas visuais diferentes: secura, fadiga e dor nos membros; e (2) um índice de atividade sistêmica para avaliar complicações sistêmicas, o EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index. O último índice compreende 12 domínios, com três ou quatro níveis de atividade em cada um deles. A determinação do limiar de atividade moderada, bem como da mínima melhora clinicamente relevante, está em andamento, com o objetivo de basear os critérios de inclusão e desfechos primários de ensaios clínicos futuros nos níveis do EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index.

Os achados ultrassonográficos nas glândulas salivares maiores se correlacionam com a xerostomia e a xeroftalmia subjetiva e objetiva e com características autoimunes sistêmicas em pacientes com síndrome de

Sjögren primária. A ultrassonografia também pode ser útil para avaliações de acompanhamento.[17]

## TRATAMENTO

### Tratamento sintomático

Os agonistas muscarínicos (cloridrato de pilocarpina e, mais recentemente, cloridrato de cevimelina) são eficazes no tratamento de características relacionadas com a secura (xerostomia e, em menor extensão, xeroftalmia).[A1,A2] A ciclosporina tópica na forma de colírio (0,05%) também foi eficaz para a xeroftalmia moderada ou grave e a inflamação em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, assim como colírios de butirato de clobetasona a 0,1%.[A3] Medidas ambientais (evitar sistemas de aquecimento de ar ou ar condicionado forte demais, uso de um umidificador, óculos apropriados para proteger os olhos da evaporação por fluxo de ar) e "meios paliativos" (gomas de mascar sem açúcar, beber água regularmente, repositores salivares) podem ser úteis. Exames odontológicos regulares e higiene bucal são cruciais para reduzir problemas de saúde bucal subsequentes (*i. e.*, cáries e doenças periodontais associadas à xerostomia). Para tratar a dor, analgésicos simples devem ser usados primeiro, particularmente paracetamol, que não causa ressecamento.

### Fármacos imunomoduladores

Até o momento, nenhum fármaco imunomodulador se mostrou eficaz na síndrome de Sjögren primária.[18] As manifestações orgânicas graves da síndrome de Sjögren primária devem ser tratadas de acordo com as modalidades de tratamento usadas no lúpus eritematoso sistêmico ou em outras doenças do tecido conjuntivo. Ensaios clínicos randomizados avaliaram a hidroxicloroquina na síndrome de Sjögren primária e não conseguiram demonstrar nenhuma eficácia clínica.[A4] Apesar

desses resultados negativos nos desfechos clínicos, a hidroxicloroquina quase sempre é usada na síndrome de Sjögren primária, especialmente para tratar a artralgia com ou sem sinovite ou púrpura. São necessários ensaios clínicos controlados para avaliar o uso do metotrexato, da leflunomida, do micofenolato de sódio, da azatioprina e da ciclosporina. A imunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) tem sido usada no tratamento de neuropatias sensorimotoras associadas à síndrome de Sjögren ou neuropatia sensorial não atáxica sem qualquer vasculite necrosante.

### Agentes biológicos

Ensaios clínicos randomizados utilizando infliximabe e etanercepte não mostraram nenhuma eficácia dos agentes bloqueadores do TNF na síndrome de Sjögren primária em um desfecho primário composto, incluindo dor nos membros, fadiga e escalas visuais analógicas de secura. Ter como alvo os linfócitos B parece ser uma estratégia promissora na síndrome de Sjögren primária.[19] Embora registros de coorte e vários ensaios clínicos randomizados tenham relatado pelo menos alguma eficácia a curto prazo com o uso do rituximabe (um anticorpo monoclonal anti-CD20),[A5,A6] outros ensaios clínicos e uma metanálise não mostraram nenhum benefício.[A7,A8] O rituximabe pode ser útil em casos de inchaço parotídeo persistente ou complicações sistêmicas, especialmente na vasculite induzida por crioglobulinemia. Os dados também são inconclusivos em relação ao belimumabe (um anticorpo monoclonal anti-BAFF).

## NO FUTURO

A síndrome de Sjögren é um modelo de doença autoimune, porque pode ser primária ou associada a outras doenças autoimunes; ela representa autoimunidade, em que o risco de linfoma é mais importante e em que foi encontrado um risco aumentado de doença cardiovascular e cerebrovascular em uma revisão sistemática e metanálise. A síndrome de Sjögren é uma

doença autoimune para a qual o tecido-alvo da autoimunidade é o mais facilmente disponível, sendo necessária a biopsia labial para o diagnóstico. O progresso recente na fisiopatologia enfatizou uma série de semelhanças com o lúpus eritematoso sistêmico que apoiam a consideração da síndrome de Sjögren como uma forma de lúpus das mucosas. Mesmo que os mecanismos patogenéticos da doença permaneçam amplamente desconhecidos, melhor conhecimento dos mecanismos efetores possibilitará a identificação de novos alvos para terapia futura. Além disso, com os escores de atividade compostos validados (EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index e EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index),[20] agora há ferramentas para iniciar novos ensaios clínicos com novos medicamentos para essa doença que vão melhorar a má qualidade de vida atualmente a ela associada.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Hamad A, Lodi G, Porter S, et al. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25:1027-1047.

A2. Shih KC, Lun CN, Jhanji V, et al. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjögren syndrome. *J Inflamm (Lond)*. 2017;14:1-11.

A3. Aragona P, Spinella R, Rania L, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:368-376.

A4. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjögren's syndrome? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:1-13.

A5. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:960-968.

A6. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:233-242.

A7. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1440-1450.

A8. Letaief H, Lukas C, Barnetche T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018;85:15-22.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Alani H, Henty JR, Thompson NL, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018;47:141-154.
2. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:189-220.
3. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983-1989.
4. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in a US population-based cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1612-1616.
5. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017;182:41-47.
6. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:133-145.
7. Bhattarai KR, Junjappa R, Handigund M, et al. The imprint of salivary secretion in autoimmune disorders and related pathological conditions. *Autoimmun Rev*. 2018;17:376-390.

8. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-939.
9. Goules AV, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2016;15:695-703.
10. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-20.
11. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, et al. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-7.
12. Vasaitis L, Nordmark G, Theander E, et al. Comparison of patients with and without pre-existing lymphoma at diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2018;1-6.
13. Tong L, Koh V, Thong BY. Review of autoantigens in Sjögren's syndrome: an update. *J Inflamm Res*. 2017;10:97-105.
14. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2018;27:32-35.
15. Mirouse A, Seror R, Vicaut E, et al. Arthritis in primary Sjögren's syndrome: characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2019;18:9-14.
16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:9-16.
17. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, et al. Latest advances in ultrasound assessment of salivary glands in Sjögren syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2018;24:218-223.

18. Romão VC, Talarico R, Scire CA, et al. Sjögren's syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018;4:1-8.
19. Andreu Sanchez JL, Fernandez Castro M, Del Campo Fontecha PD, et al. SER recommendations on the use of biological drugs in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin*. 2019. [Epub ahead of print.]
20. Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10:39-54.

**Mulher de 59 anos é encaminhada ao seu consultório com queixa de xerostomia, olhos arregalados e erupção cutânea em ambas as pernas. O exame físico revela aumento unilateral da parótida e uma erupção purpúrica nos membros inferiores. A história médica pregressa não é digna de nota. Entre os exames diagnósticos a seguir, qual é o mais útil para determinar o diagnóstico de síndrome de Sjögren?**

- A. Níveis de complemento.
- B. Crioglobulinas.
- C. Eletroforese de proteínas séricas.
- D. Fluxo salivar.
- E. Anticorpos anti-Ro/SSA.

Concluir questão

**Mulher de 55 anos apresenta dor leve nas mãos, bem como xeroftalmia e xerostomia há 10 anos. O exame dela revela coloração ocular positiva para ambos os olhos, revelando ceratoconjuntivite seca, anticorpos anti-Ro/SSA positivos e sorologia para vírus da hepatite C e HIV-negativos. Os testes adicionais incluíram hemograma completo, revelando linfopenia com níveis normais de hemoglobina e contagem de plaquetas. Também foram detectados crioglobulinemia monoclonal mista e baixos níveis de C4. Qual das afirmações a seguir é verdadeira?**

A. A paciente preenche tanto os critérios do American/European Consensus Group (AECG) de 2002 quanto os critérios preliminares do ACR/SICCA de 2012 para SS primária (SSp).

B. A paciente atende apenas aos critérios da AECG de 2002 para SSp.

C. Uma biopsia de glândula salivar menor é obrigatória para classificar a paciente como portadora de SS, de acordo com os critérios do grupo AECG de 2002 para SSp.

D. Uma biopsia de glândula salivar menor é obrigatória para classificar a paciente como portadora de SS, de acordo com os critérios preliminares do ACR/SICCA de 2012 para SSp.

E. A paciente tem síndrome de polialgia *sicca* astenia.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir é a melhor opção para melhorar a xeroftalmia de um paciente?**

A. Metotrexato.

B. Pilocarpina.

C. Hidroxicloroquina.

D. Ciclosporina na forma de colírio ocular.

E. Infliximabe.

Concluir questão

**Qual das seguintes características *não* é considerada um preditor adverso para o desenvolvimento de linfoma na síndrome de Sjögren?**

A. Presença de esplenomegalia.

B. Presença de púrpura.

C. Taxa de fluxo salivar inferior a 1 mℓ/15 minutos.

- D. Presença de aumento persistente da glândula parótida.
- E. Presença de linfopenia CD4.

Concluir questão

**Mulher de 55 anos é encaminhada ao seu setor com queixa de polissinovite e púrpura palpável. Ela atende aos critérios da AECG de 2002 para síndrome de Sjögren. Qual dos seguintes tratamentos você recomendaria para tratar essas manifestações sistêmicas?**

- A. Infliximabe.
- B. Imunoglobulina intravenosa (IVIG).
- C. Pilocarpina.
- D. Rituximabe.
- E. Ciclofosfamida.

Concluir questão

253

# MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

STEVEN A. GREENBERG

## ASPECTOS GERAIS

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de distúrbios adquiridos nos quais se acredita que o sistema imune desempenhe um papel patogênico importante.[1] Embora alguns distúrbios genéticos que afetam os músculos também tenham envolvimento significativo do sistema imune e o padrão de tratamento inclua terapia imunossupressora (p. ex., tratamento da distrofia muscular de Duchenne com corticosteroides), esses distúrbios genéticos não são classificados como miopatias inflamatórias. Os quatro subtipos principais de miopatia inflamatória são a dermatomiosite, a polimiosite, a miopatia necrosante imunomediada e a miosite de corpos de inclusão (também chamada de miosite de corpos de inclusão esporádica). Esses distúrbios têm características clínicas, patológicas e fisiopatologia distintas (Tabela 253.1). Enquanto a dermatomiosite e a polimiosite têm sido descritas na literatura médica há mais de 100 anos, a miopatia necrosante imunomediada e a miosite de corpos de inclusão só foram definidas como síndromes distintas da polimiosite nas últimas décadas.

A classificação original das miopatias inflamatórias (também chamadas coletivamente de *miosite*)[2] foi desenvolvida em 1975 (classificação de Bohan e Peter). Desde então, houve muito progresso com a descoberta de autoanticorpos *específicos* da miosite e *associados* à miosite, melhorias na definição de suas características morfológicas e histopatológicas e refinamento das distinções fenotípicas entre as diferentes miopatias inflamatórias. Esses desenvolvimentos exigiram os novos critérios diagnósticos e de classificação da European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology de 2017 para miopatias inflamatórias juvenis e adultas e seus principais subgrupos.[3–5]

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de dermatomiosite foi estimada em 100 a 210 casos por milhão de pessoas. A prevalência estimada de polimiosite é confundida por frequentes diagnósticos errados de miosite de corpos de inclusão e distrofias musculares como polimiosite. Tradicionalmente, a polimiosite tem sido considerada mais prevalente (70 casos por milhão), mas estudos comparativos com atenção à miosite de corpos de inclusão encontraram prevalência de polimiosite de 35 casos por milhão, aproximadamente metade da prevalência da miosite de corpos de inclusão, que é de 70 casos por milhão. A miosite de corpos de inclusão é a doença muscular adquirida mais comum após os 50 anos.[6] A prevalência de miopatia necrosante imunomediada é desconhecida.[7]

A dermatomiosite tem picos bifásicos de prevalência na infância (7 a 15 anos) e na meia-idade (30 a 50 anos), enquanto a polimiosite alcança o pico de prevalência na meia-idade. A miosite de corpos de inclusão raramente é diagnosticada antes dos 40 anos e é mais comum após os 50. A dermatomiosite e a polimiosite têm predominância no sexo feminino; a miosite de corpos de inclusão tem predomínio masculino. A etnia e a distribuição mundial influenciam o desenvolvimento das várias miopatias inflamatórias.

## BIOPATOLOGIA

A fisiopatologia dos vários tipos de miopatia inflamatória é mal compreendida. Esses distúrbios compartilham a presença de lesões musculares causadas pelo sistema imune. Grande parte da teoria da fisiopatologia desses distúrbios vem do exame microscópico de biopsias musculares e das patologias distintas desses distúrbios (Figura 253.1).

A patologia muscular da dermatomiosite envolve a perda de vasos sanguíneos e lesão das miofibras nas bordas dos fascículos musculares (*i. e.*, atrofia perifascicular; ver Figura 253.1). A relação dessas duas características entre si é incerta, mas se postulou que se deve a uma lesão primária nos capilares musculares, seguida de lesão isquêmica nas miofibras. Uma visão alternativa é que um fator comum fere tanto as miofibras quanto os capilares. A patologia da pele mostra características análogas às do músculo, com dermatite de interface, que consiste em lesão da camada basal dos queratinócitos.

Muitas evidências apontam para a dermatomiosite mediada pela família das citocinas da interferona tipo 1, consistindo principalmente em interferonas (IFNs)-α e β. Estudos de amostras de pele e músculo na dermatomiosite mostram regulação positiva importante de transcritos e proteínas induzíveis pelo

IFN tipo 1 exclusivamente na dermatomiosite entre as doenças musculares, de maneira semelhante ao que ocorre com o lúpus eritematoso sistêmico entre as doenças de pele. A presença de autoanticorpos em alguns pacientes com dermatomiosite, como anticorpos contra a proteína induzível por IFN tipo 1 MDA5, é de significado incerto, mas parece que provavelmente é decorrente de uma reação imune a proteínas que normalmente não são expressas em níveis elevados ou expostas ao sistema imune.[8] As associações paraneoplásicas da dermatomiosite sugerem que, nesses pacientes, uma reação imune contra uma malignidade subjacente resulta, de maneira cruzada, em lesões perceptíveis no músculo e na pele.

| **Tabela 253.1** | **Classificação das miopatias inflamatórias.** | | |
|---|---|---|---|
| **DISTÚRBIO** | **FAIXA ETÁRIA** | **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** | **PATOLOGIA MUSCULAR TÍPICA** |
| Dermatomiosite | Formas juvenil e adulta | Fraqueza proximal e acometimento de pele | Inflamação perimisial e perivascular, atrofia perifascicular |
| Polimiosite | Adulta (rara na infância) | Fraqueza proximal | Inflamação endomisial com invasão não necrótica das fibras musculares |
| Miopatia necrosante imunomediada | Adulta | Fraqueza proximal | Fibras musculares necróticas multifocais |
| Miosite de corpos de inclusão | Adulta > 40 anos | Fraqueza proeminente do quadríceps femoral | Inflamação endomisial com invasão não |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | e do flexor dos dedos; tratamento refratário | necrótica das fibras musculares associada a vacúolos marginados |
| Síndromes de sobreposição | Adulta | Miosite associada a doença definida do tecido conjuntivo | Inflamação não específica |
| Outros (miosite granulomatosa, miosite eosinofílica) | Todas as idades | Fraqueza proximal ou distal | Específica para o tipo (p. ex., granulomas presentes na miosite granulomatosa) |

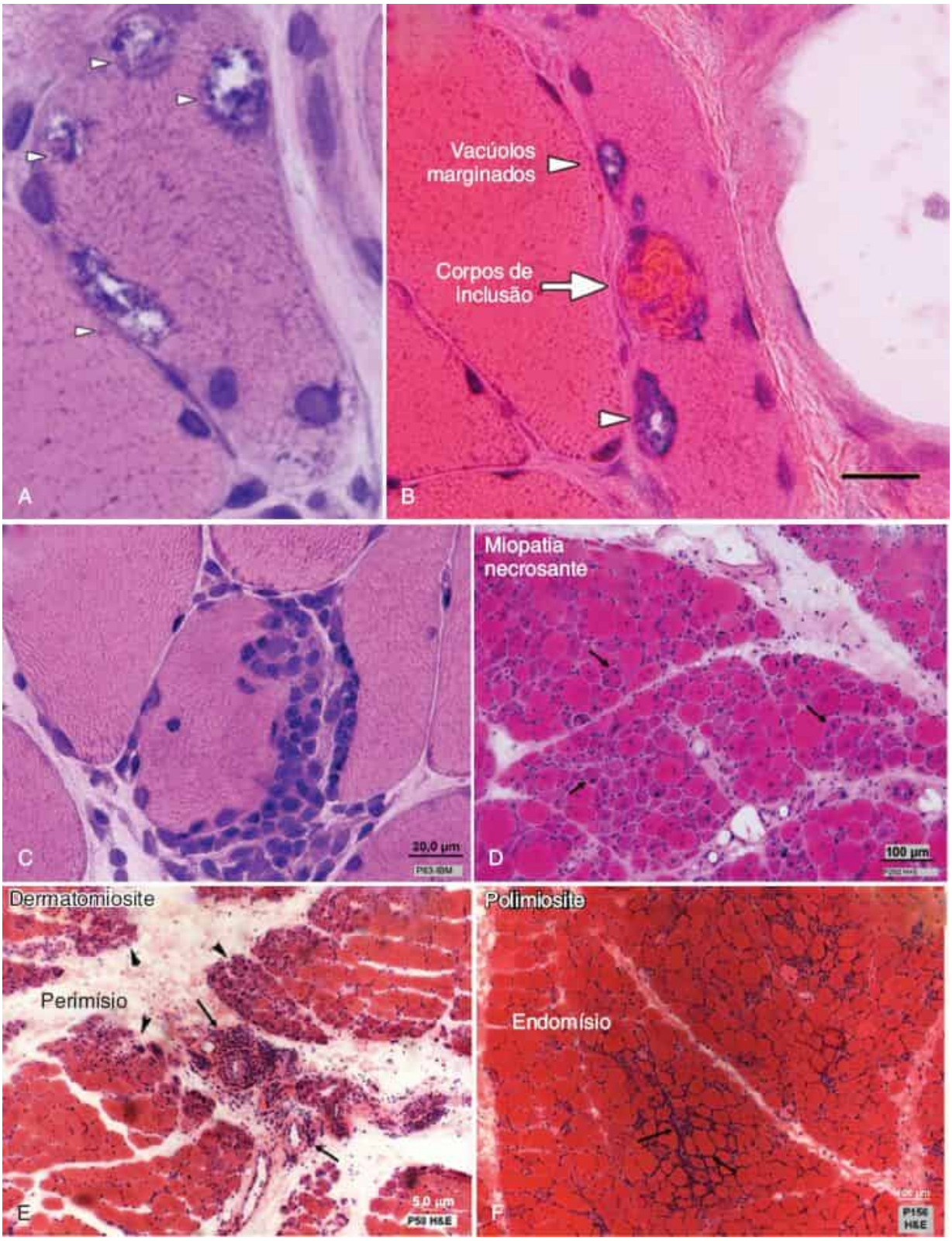


**FIGURA 253.1** **Patologias das miopatias inflamatórias. A** e **B.** Vacúolos marginados (*pontas de seta*) na miosite de corpos de inclusão

(MCI). **C.** Invasão de fibra muscular não necrótica na MCI. **D.** Miofibras necróticas e regenerantes dispersas na miopatia necrosante imunomediada. **E.** Inflamação perivascular e perimisial (*setas*), com atrofia perifascicular (*pontas de seta*) na dermatomiosite. **F.** Inflamação endomisial na polimiosite. (Com permissão da Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

Como a polimiosite é um grupo diverso de distúrbios, os mecanismos envolvidos provavelmente são variados. Patologicamente, há uma aparente invasão das fibras musculares por células do sistema imune adaptativo (linfócitos T) que parecem ser controladas por antígenos, de modo que uma hipótese favorecida é a da autoimunidade mediada por linfócitos T citotóxicos dirigida contra um alvo desconhecido. Os antígenos visados nesse processo e a causa fundamental são desconhecidos.

A miopatia necrosante imunomediada também é um distúrbio mal compreendido.[9] Também pode ser paraneoplásico, sugerindo reações cruzadas do sistema imune com a malignidade subjacente e com antígenos musculares. Mais comumente, a miopatia necrosante imunomediada ocorre em associação ao tratamento com estatinas. A identificação de autoanticorpos contra o alvo das estatinas, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR), na maior parte dos pacientes que desenvolvem miopatia necrosante imunomediada em associação ao uso de estatina sugere que a suprarregulação de HMGCR no músculo é diretamente tóxica para o músculo e desencadeia uma reação imune contra ele. Também foram identificados autoanticorpos antipartícula de reconhecimento de sinal (SRP) em alguns pacientes com miopatia necrosante imunomediada. Os três subtipos distintos de miopatia necrosante imunomediada incluem a miopatia anti-SRP, a miopatia anti-HMGCR e a miopatia negativa para autoanticorpos.[10]

A patogênese da miosite de corpos de inclusão é complexa. Observaram-se duas patologias duplas: degeneração de miofibras e de mionúcleos em particular, evidente como formação de vacúolos marginados (ver Figura 253.1A e B) e envolvimento do sistema imune.[11] Relatou-se o acúmulo de mais de 75 proteínas diferentes em agregados sarcoplasmáticos em uma pequena porcentagem de miofibras na miosite de corpos de inclusão, o que deu origem a uma série de hipóteses de toxicidade molecular nas quais se teoriza que determinados agregados de proteína específicos são prejudiciais às miofibras.

O envolvimento do sistema imune na miosite de corpos de inclusão é notável, porque, enquanto a maior parte das outras formas de miopatia inflamatória geralmente responde a tratamentos imunomoduladores, a miosite de corpos de inclusão é refratária ao tratamento. Isso é particularmente notável porque a miosite de corpos de inclusão tem a maior evidência de todas as miopatias inflamatórias de um envolvimento altamente refinado do sistema imune adaptativo impulsionado por antígenos. A patologia mostra infiltrados inflamatórios muito crônicos e frequentemente marcados, mas variáveis, de linfócitos T, células dendríticas mieloides e células plasmáticas no músculo. Estudos dos receptores de linfócitos T sugeriram fortemente que a autoimunidade dos linfócitos T é impulsionada por um ou mais antígenos específicos, embora a identidade de qualquer um deles seja desconhecida.

Estudos de uma via de linfócitos B na miosite de corpos de inclusão levaram à identificação de um autoanticorpo altamente específico para a miosite de corpos de inclusão entre as doenças musculares. Os autoanticorpos circulantes contra uma proteína muscular de 43-kDa foram identificados como 5'-nucleotidase 1A citoplasmática (cN1A; NT5C1A). cN1A é a nucleotidase mais abundante no músculo esquelético envolvida no metabolismo dos ácidos nucleicos. Os autoanticorpos anti-cN1A séricos estão presentes em 50 a 70% dos pacientes com miosite de corpos de inclusão, dependendo dos ensaios e dos pontos de corte usados, e são altamente específicos para miosite de corpos de inclusão (> 90 a 95%) entre as doenças musculares. O papel do exame de sangue à procura de autoanticorpos anti-cN1A no diagnóstico e tratamento de pacientes com suspeita de miosite de corpos de inclusão está sendo definido, potencialmente encurtando o tempo até o diagnóstico, reduzindo a taxa de diagnóstico incorreto e evitando uma biopsia muscular mais invasiva em alguns pacientes.

Sugeriu-se uma base genética para a miosite de corpos de inclusão por sua associação significativa com o alelo MHC de classe II HLA-DRB1*03:01.[12]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Considera-se o diagnóstico de miopatia inflamatória quando o paciente apresenta fraqueza proximal ou distal sem sintomas sensitivos ou em pacientes com lesões cutâneas características da dermatomiosite. Com menos frequência, níveis elevados de creatinoquinase (CK) assintomáticos levam ao diagnóstico de miopatia inflamatória.[13] A maior parte dos pacientes com dermatomiosite,

polimiosite ou miopatia necrosante imunomediada apresenta fraqueza proximal subaguda dos braços e das pernas que progride ao longo de meses, embora essas doenças possam se manifestar de maneira aguda. A miosite de corpos de inclusão apresenta-se mais tarde na vida; em geral, seus sintomas incluem fraqueza lentamente progressiva dos extensores de joelho e flexores de dedos. Características diagnósticas mais específicas desses distúrbios são consideradas individualmente (Tabela 253.2). A maior parte dos pacientes é submetida à biopsia muscular ou de pele no caso de suspeita de dermatomiosite, como parte da avaliação diagnóstica.

## Dermatomiosite

Os pacientes com dermatomiosite apresentam, de modo geral, lesões cutâneas características ou fraqueza muscular.[14,15] As características cutâneas praticamente patognomônicas são erupção cutânea em heliotrópio, eritema macular periorbital violáceo, às vezes com edema, e pápulas de Gottron, pápulas violáceas sobre o dorso das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas das mãos (Figura 253.2). Outros sinais sugestivos incluem telangiectasias periungueais e capilares trombosados, poiquilodermia sobre áreas fotoexpostas, como parte superior das costas (*sinal do xale*), alopecia sem cicatrizes e calcificação subcutânea. O prurido proeminente também é uma característica comum da dermatomiosite. Nela, a fraqueza muscular é menos específica, ocorrendo em um padrão indistinguível de muitas outras doenças musculares.

Exames laboratoriais úteis para a avaliação da suspeita de dermatomiosite incluem níveis séricos de CK (embora possa estar normal ou mesmo abaixo do limite inferior de normalidade em pacientes com doença altamente ativa) e testes de autoanticorpos associados à dermatomiosite (p. ex., anti-Jo-1, anti-Mi2 e anti-MDA5). Alguns pacientes apresentam níveis séricos anormais de aldolase, mas normais de CK. A biopsia de pele mostrando dermatite de interface pobre em células apoia o diagnóstico de dermatomiosite. A biopsia muscular mostrando inflamação perimisial e perivascular também dá suporte ao seu diagnóstico, enquanto a presença de atrofia perifascicular em uma biopsia muscular é patognomônica para dermatomiosite. Como essa doença está associada à malignidade, devem-se realizar exames laboratoriais e radiológicos apropriados à procura de malignidade subjacente em todos os pacientes recém-diagnosticados. As doenças malignas associadas à dermatomiosite mais comuns tendem a refletir as taxas gerais de câncer por idade e sexo na população do paciente específico (*i. e.*, câncer de mama, pulmão e colorretal nos países

ocidentais; câncer nasofaríngeo nas populações asiáticas). Essa observação apoia a ideia da dermatomiosite como um processo paraneoplásico que pode se desenvolver em praticamente qualquer tipo de câncer.

| **Tabela 253.2** | **Critérios clínicos diagnósticos para miopatias inflamatórias.** |
|---|---|
| **DISTÚRBIO** | **DIAGNÓSTICO** |
| Dermatomiosite | 1. Envolvimento da pele diagnóstico (erupção cutânea em heliotrópio, pápulas de Gottron) *OU* achado diagnóstico de atrofia perifascicular na biopsia muscular *OU*<br>2. Todos os seguintes:<br>• Envolvimento sugestivo da pele<br>• Fraqueza proximal ou distal subaguda ou crônica<br>• Biopsia muscular mostrando inflamação perimisial ou perivascular sem características que sugiram outro distúrbio (p. ex., inflamação endomisial, vacúolos marginados) *OU* biopsia de pele mostrando dermatite de interface juntamente com exclusão clínica de lúpus eritematoso sistêmico |
| Polimiosite | Todos os seguintes:<br>1. Fraqueza proximal subaguda ou crônica<br>2. Níveis séricos elevados de creatinoquinase (CK)<br>3. Biopsia muscular mostrando invasão por inflamação endomisial<br>4. Resposta à imunoterapia *OU* consideração apropriada e exclusão de distrofias |

| | |
|---|---|
| | musculares de cintura-membro e miosite de corpos de inclusão |
| Miopatia necrosante imunomediada | Ambos os seguintes:<br>1. Fraqueza proximal subaguda ou crônica<br>2. Biopsia muscular mostrando miopatia necrosante, com miofibras necróticas ou em regeneração dispersas e ausência de inflamação além da invasão por macrófagos da fibra muscular necrótica |
| Miosite de corpos de inclusão | Todos os seguintes:<br>1. Adulto > 40 anos<br>2. Fraqueza em flexores de dedos ou quadríceps femoral<br>3. Biopsia muscular mostrando inflamação endomisial *OU* a presença de autoanticorpos anti-cN1A séricos<br>4. Biopsia muscular mostrando vacúolos marginados *OU* invasão de fibras musculares não necróticas *OU* presença de autoanticorpos anti-cN1A séricos |

cNIA = 5′-nucleotidase 1A citoplasmática.

**FIGURA 253.2** **Achados clínicos na dermatomiosite. A.** Pápulas elevadas eritematosas a violáceas recobrindo as articulações metacarpais e interfalângicas, conhecidas como pápulas de Gottron. Estes são considerados os principais achados na dermatomiosite. **B.** Supercrescimento cuticular e alterações capilares periungueais, que incluem vasos sanguíneos dilatados e tortuosos com áreas de atrofia, telangiectasia, perda de vasos e formação de alça espessa ao longo do leito ungueal. **C.** Eritema e edema mínimo envolvendo as pálpebras superiores, com eventual telangiectasia, conhecido como erupção cutânea em heliotrópio. **D.** Calcificação subcutânea em erupção através da pele (*ponta de seta*), vista clinicamente e na radiografia.

Os critérios clínicos diagnósticos estão descritos na Tabela 253.2. As características clínicas da fraqueza muscular na dermatomiosite são totalmente

inespecíficas, sem nenhum padrão particular indicativo de dermatomiosite em comparação a outras doenças musculares. Na prática, certos achados clínicos dermatológicos (erupção cutânea em heliotrópio, pápulas de Gottron) ou achados da biopsia muscular (atrofia perifascicular) são considerados quase patognomônicos para dermatomiosite.

## Polimiosite

Historicamente, o diagnóstico de polimiosite costuma ser problemático, com muitos pacientes com distrofias musculares de cintura-membro e miosite de corpos de inclusão confirmadas geneticamente erroneamente diagnosticados como portadores de polimiosite. Os critérios de 1975 para polimiosite frequentemente citados possibilitam o diagnóstico de polimiosite "definitiva" sem biopsia muscular. Na prática clínica atual, os principais critérios para o diagnóstico de polimiosite são fraqueza proximal subaguda, níveis séricos elevados de CK e biopsia muscular mostrando inflamação endomisial sem características sugestivas de outro diagnóstico, como miosite de corpos de inclusão (ver Tabela 253.2). Pacientes com doenças definidas do tecido conjuntivo, como síndrome de Sjögren ou doença mista do tecido conjuntivo, têm "síndromes de sobreposição", quase sempre também classificadas como polimiosite.[16] Historicamente, pacientes com miopatia necrosante imunomediada têm sido classificados como portadores de polimiosite, mas são cada vez mais classificados separadamente. Os pacientes com miosite de corpos de inclusão costumam ser diagnosticados de maneira errônea como portadores de polimiosite em razão da falta de apreciação da fraqueza dos flexores de dedos característica da miosite de corpos de inclusão e porque as biopsias musculares mostram inflamação endomisial. A presença de autoanticorpos, como o anti-Jo-1, argumenta mais a favor da polimiosite do que da miosite de corpos de inclusão, embora eles também possam ser observados na dermatomiosite.

## Miopatia necrosante imunomediada

A miopatia necrosante imunomediada tem sido cada vez mais separada da categoria de polimiosite. A fraqueza proximal aguda ou subaguda indistinguível daquela da polimiosite ou da dermatomiosite e níveis séricos elevados de CK são inespecíficos, mas uma biopsia muscular mostrando miofibras necróticas ou em regeneração dispersas, sem inflamação além da invasão por macrófagos dessas miofibras necróticas é típica da miopatia necrosante imunomediada. A presença de anticorpos anti-HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

redutase) ou anti-SRP (partícula de reconhecimento de sinal) sugere miopatia necrosante imunomediada, que, particularmente quando associada a anticorpos anti-SRP, pode ser paraneoplásica, devendo-se considerar a realização de avaliação laboratorial e radiológica à procura de malignidade.

## Miosite de corpos de inclusão

A miosite de corpos de inclusão tem manifestações clínicas distintas das outras miopatias inflamatórias.[17] A fraqueza observada nessa doença sempre progride de maneira lenta, ao contrário da fraqueza aguda ou subaguda mais comumente vista em outras formas de miopatias inflamatórias. Os critérios clínicos diagnósticos são mostrados na Tabela 253.2. A miosite de corpos de inclusão tem alta taxa de diagnóstico incorreto, estimada em aproximadamente 50% dos pacientes, e os sintomas raramente estão presentes antes dos 40 anos e mais comumente ocorrem após os 50. A distribuição da fraqueza é, em geral, nos flexores dos dedos ou no quadríceps femoral, e não nos braços proximais (abdução de ombro) ou nas coxas proximais (flexão de quadril), mais típico da polimiosite ou da dermatomiosite. A miosite de corpos de inclusão é uma doença muscular altamente atrofiante;[18] a perda de volume na parte anterior medial e lateral das coxas e antebraços ventrais é característica. Os pacientes apresentam dificuldade para caminhar, dobrar os joelhos ou fraqueza à preensão manual. O diagnóstico de miosite de corpos de inclusão pode ser altamente suspeito nesses pacientes de idade apropriada e nos achados no exame físico de atrofia do quadríceps femoral e fraqueza dos flexores de dedos, especialmente do flexor profundo dos dedos, responsável pela flexão das extremidades distais dos dedos. O exame da força dessas extremidades distais, que precisa ser feito em um dedo de cada vez, costuma ser a abordagem mais útil para o diagnóstico de miosite de corpos de inclusão.

Os níveis séricos de CK estão normais ou modestamente elevados (normalmente menos de cinco vezes o limite superior de normalidade). Um autoanticorpo sérico, o anti-cN1A (também denominado anti-NT5C1A), parece altamente específico para a miosite de corpos de inclusão entre as doenças musculares e pode ter valor diagnóstico. A maior parte dos pacientes é submetida à biopsia muscular, cujas características típicas são a presença de vacúolos marginados na coloração com hematoxilina e eosina (H&E) e com tricrômico de Gomori, juntamente com inflamação endomisial ou invasão de fibras musculares não necróticas. Colorações imuno-histoquímicas que detectam p62 ou TDP-43 são de valor diagnóstico altamente específico adicional.

## TRATAMENTO

Em geral, a maior parte dos pacientes com dermatomiosite, polimiosite e miopatia necrosante imunomediada responde a terapias imunomoduladoras, enquanto aqueles com miosite de corpos de inclusão são quase universalmente refratários. Uma abordagem geral para o tratamento é mostrada na Figura 253.3.

### Tratamento da dermatomiosite e da polimiosite

A maior parte dos pacientes com envolvimento muscular da dermatomiosite e da polimiosite são tratados com corticosteroides e respondem a eles.[19,20] A dosagem tipicamente inclui prednisona a 1 mg/kg/dia por via oral (VO) até que ocorra melhora significativa (tipicamente em 1 a 3 meses), seguido de redução gradual para 10 mg/dia/mês. Os agentes de segunda linha incluem metotrexato, azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina intravenosa e são usados por duas razões: eles podem ter um perfil de efeitos colaterais melhor do que doses crônicas mais altas de corticosteroides e ser necessários para pacientes cujas respostas sejam insuficientes aos corticosteroides isolados. Uma importante decisão é iniciar agentes de segunda linha concomitantemente com o tratamento inicial com corticosteroides ou esperar para ver a menor dose de corticosteroides que oferece controle satisfatório e, então, adicionar agentes de segunda linha apenas se a dose de corticosteroides não puder ser reduzida de maneira suficiente. Assim, na primeira abordagem, pode-se introduzir concomitantemente prednisona 60 mg/dia e metotrexato 7,5 mg VO, semanalmente, e a dose de metotrexato é semanalmente aumentada para 15 a 20 mg VO. Uma vez obtida melhora substancial, a dose de prednisona pode ser gradualmente reduzida ao longo de 3 a 6 meses. A estabilidade com o uso de apenas metotrexato seria então seguida de uma redução gradual da dose. Para pacientes com manifestações iniciais graves, a combinação de corticosteroides e imunoglobulina intravenosa periódica (1 g/kg a cada 2 semanas) pode oferecer melhor chance de melhora mais rápida.

Vários ensaios clínicos randomizados controlados por placebo não mostraram benefícios no tratamento da dermatomiosite ou polimiosite.[A1,A2] Esses estudos quase sempre utilizaram os critérios de

Bohan e Peter para o diagnóstico, o que pode resultar na inclusão de pacientes com distrofias musculares de cintura-membro e miosite de corpos de inclusão diagnosticados de maneira errônea como portadores de polimiosite. No único estudo maior, que usou rituximabe, todos os indivíduos receberam o fármaco ativo, mas foi realizada comparação entre os grupos que receberam o medicamento "mais cedo" ou "mais tarde" (8 semanas depois), não tendo sido encontrada nenhuma diferença significativa.[A3]

### Tratamento da miosite de corpos de inclusão

Nenhuma terapia demonstrou eficácia para a miosite de corpos de inclusão, com resultados negativos para a prednisona, a imunoglobulina intravenosa, o metotrexato, a globulina antitimócito, o etanercepte, a interferona-β e o alentuzumabe. O manejo atual de pacientes com miosite de corpos de inclusão é de suporte, envolvendo evitar quedas e o uso de suportes de tornozelo e dispositivos de assistência à marcha. A transferência de tendão tem sido realizada para melhorar a função da mão.

## PROGNÓSTICO

A maior parte dos pacientes adultos com dermatomiosite, polimiosite e miopatia necrosante imunomediada associada à estatina tem um bom prognóstico, mas precisa de terapia imunomoduladora de longa data. Muitos pacientes com dermatomiosite juvenil podem apresentar remissão de longa data ou cura com tratamento inicial agressivo. Aqueles com miopatia necrosante imunomediada associada a anti-SRP podem ter doença grave e de difícil tratamento. Os pacientes com miosite de corpos de inclusão apresentam um curso de progressão lenta, com uma série de casos mostrando um tempo médio até a perda da deambulação de 12 anos.

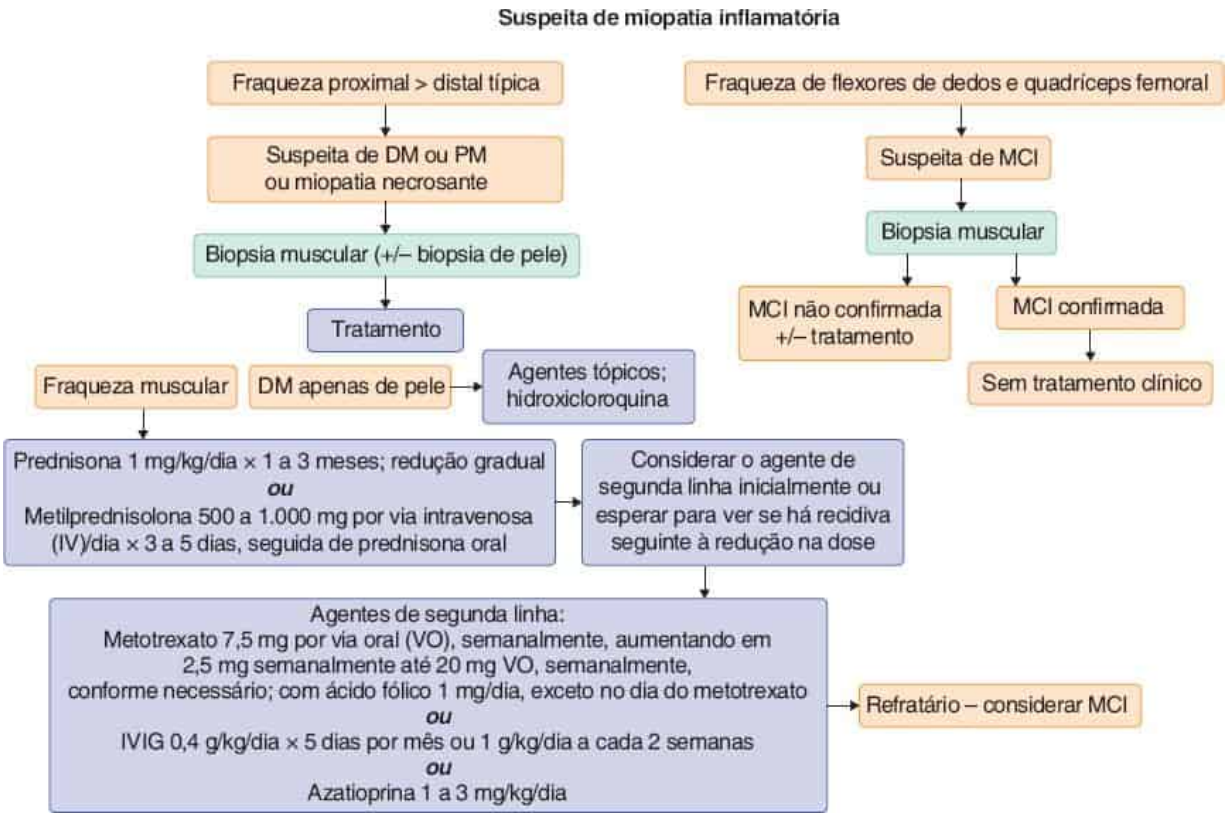


**FIGURA 253.3 Abordagem para o tratamento da suspeita de miopatia inflamatória.** DM = dermatomiosite; IVIG = imunoglobulina intravenosa; MCI = miosite de corpos de inclusão; PM = polimiosite. (Com permissão da Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003643.

A2. Vermaak E, Tansley SL, McHugh NJ. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015;34:2809-2095.

A3. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-324.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Malik A, Hayat G, Kalia JS, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. *Front Neurol*. 2016;7:1-19.
2. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:290-302.
3. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1955-1964.
4. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:269-278.
5. Leclair V, Lundberg IE. New myositis classification criteria—what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-8.
6. Jabari D, Vedanarayanan VV, Barohn RJ, et al. Update on inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-8.
7. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:50-63.
8. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, et al. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:1-17.
9. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-10.
10. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group, et al. 224th ENMC International Workshop: clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies. Zandvoort, The Netherlands, 14-October 16, 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:87-99.

11. Herbelet S, De Bleecker JL. Immune checkpoint failures in inflammatory myopathies: an overview. *Autoimmun Rev*. 2018;17:746-754.
12. Britson KA, Yang SY, Lloyd TE. New developments in the genetics of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-8.
13. Jones J, Wortmann R. Idiopathic inflammatory myopathies-a review. *Clin Rheumatol*. 2015;34:839-844.
14. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:337-356.
15. Concha JSS, Patsatsi A, Marshak-Rothstein A, et al. Advances in cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis: a report from the 4th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus—an ongoing need for international consensus and collaborations. *J Invest Dermatol*. 2019;139:270-276.
16. Lepreux S, Hainfellner JA, Vital A. Idiopathic inflammatory myopathies overlapping with systemic diseases. *Clin Neuropathol*. 2018;37:6-15.
17. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019. [Epub ahead of print.]
18. Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, et al. Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation. *Front Physiol*. 2018;9:1-14.
19. de Souza FHC, de Araujo DB, Vilela VS, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol*. 2019;59:6.
20. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol*. 2019;46:e1-e18.

**Um homem de 65 anos desenvolveu dificuldade para se levantar da cadeira que piorou lentamente, com relato de dobradura dos joelhos ao caminhar, resultando em várias quedas. A biopsia muscular mostrou inflamação endomisial e vacúolos marginados. O diagnóstico correto é:**

- A. Polimiosite.
- B. Dermatomiosite.
- C. Miosite de corpos de inclusão.
- D. Miopatia necrosante imunomediada.
- E. Síndrome de sobreposição.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos desenvolveu fraqueza proximal e erupção cutânea papular violácea no dorso das mãos. Pode-se esperar que uma biopsia de pele mostre qual característica e leve a qual diagnóstico?**

- A. Vasculite linfocitoclástica E polimiosite.
- B. Dermatite de interface E dermatomiosite.
- C. Granulomas E miosite granulomatosa.
- D. Células necróticas E miopatia necrosante.
- E. Células necróticas E dermatomiosite.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos com fraqueza proximal e níveis séricos de creatinoquinase (CK) ligeiramente elevados é diagnosticado com polimiosite e tratado com prednisona em altas doses de 80 mg/dia durante vários meses, antes da redução lenta da prednisona para 30 mg/dia no sexto mês. Os níveis séricos de creatinoquinase melhoraram, mas não houve melhora na força e ele parece ligeiramente mais fraco. Qual afirmação provavelmente é verdadeira?**

- A. Ele tem polimiosite refratária e precisa de terapia mais agressiva.
- B. Ele desenvolveu miopatia por esteroides, além da polimiosite.
- C. Deve-se considerar o diagnóstico de polimiosite, e ele pode ser submetido a uma segunda biopsia muscular ou a um exame de sangue diagnóstico à procura de autoanticorpos anti-cN1A como a próxima etapa.
- D. Deve-se considerar o diagnóstico de polimiosite; ele pode ter miosite de corpos de inclusão ou uma distrofia muscular de cintura-membro.
- E. C e D.

Concluir questão

**Qual síndrome pode ser paraneoplásica e deve levar a uma investigação completa à procura de malignidade subjacente?**

- A. Dermatomiosite.
- B. Polimiosite.
- C. Miosite de corpos de inclusão.
- D. Miosite granulomatosa.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Níveis séricos de CK normais em um paciente com fraqueza muscular proximal exclui o diagnóstico de:**

- A. Dermatomiosite.
- B. Miosite de corpos de inclusão.
- C. Distrofia muscular.
- D. Miosite granulomatosa.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

# 254 VASCULITES SISTÊMICAS

JOHN H. STONE

## DEFINIÇÃO

As vasculites são um grupo heterogêneo de doenças ligadas pelo achado comum de inflamação destrutiva no interior das paredes dos vasos sanguíneos. O esquema de nomenclatura mais atual identifica pelo menos 27 formas diferentes de vasculite primária (Tabela 254.1). As principais formas de vasculite serão discutidas neste capítulo.

## CLASSIFICAÇÃO

### Classificação pelo calibre do vaso

A etiologia da maior parte das formas de vasculite permanece desconhecida, e existem lacunas importantes na compreensão que se tem dos processos fisiopatológicos. A base mais válida para a classificação das vasculites é o calibre dos vasos sanguíneos predominantemente envolvidos. As vasculites são inicialmente categorizadas de acordo com o calibre dos vasos afetados, se majoritariamente grosso, médio ou pequeno (Tabela 254.2). Consideram-se grandes vasos a aorta, seus ramos primários e qualquer vaso que não esteja localizado dentro de um órgão, como um músculo, rim, nervo ou pele. Os vasos de médio porte, ao contrário, consistem nas principais artérias viscerais e seus ramos. (Assim, a artéria renal é considerada um grande vaso, mas seus ramos intrarrenais – as artérias interlobares e arqueadas – são vasos de médio calibre.) Por fim, os pequenos vasos incluem as artérias intraparenquimatosas menores, bem como as arteríolas, os capilares e as vênulas.

A vasculite de vasos médios e mesmo a vasculite de grandes vasos também podem afetar pequenas artérias. No entanto, a vasculite de grandes vasos afeta as grandes artérias com mais frequência do que a vasculite de vasos médios ou pequenos; a vasculite de vasos médios afeta predominantemente as artérias de médio calibre, e a vasculite de pequenos vasos afeta predominantemente arteríolas, capilares e vênulas.

### Considerações adicionais na classificação

Diversas outras considerações além do calibre dos vasos sanguíneos são relevantes para a classificação da vasculite (ver Tabela 254.2). Estas são (1) a idade, o sexo e a origem étnica do paciente; (2) o tropismo por órgãos específicos; (3) a presença ou ausência de inflamação granulomatosa; (4) a participação de complexos imunes no processo fisiopatológico; e (5) a detecção no soro do paciente de autoanticorpos característicos, como anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Idade, diferenças de sexo e variação étnica são discutidas posteriormente na seção Epidemiologia. Os tropismos por órgão desses transtornos são ilustrados pelos exemplos a seguir. Enquanto a vasculite associada à imunoglobulina (Ig) A (VIgA, também conhecida como púrpura de Henoch-Schönlein) normalmente afeta a pele, as articulações, os rins e o trato gastrintestinal (GI), a granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente chamada de granulomatose de Wegener) classicamente acomete as vias respiratórias superiores, os pulmões e os rins. Em contraste com a VIgA e a GPA, a síndrome de Cogan acomete os olhos, o aparelho audiovestibular da orelha interna e (em 10 a 15% dos casos) as grandes artérias.

| Tabela 254.1 | Nomenclatura das vasculites adotada pela International Chapel Hill Consensus Conference de 2012. |
|---|---|
| **VASCULITE DE GRANDES VASOS** | |
| Arterite de Takayasu | |

| |
|---|
| Arterite de células gigantes |
| **VASCULITE DE VASOS MÉDIOS** |
| Poliarterite nodosa<br>Doença de Kawasaki<br>Doença de Buerger * |
| **VASCULITE DE PEQUENOS VASOS** |
| Vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)<br>Poliangiite microscópica<br>Granulomatose com poliangiite (antes granulomatose de Wegener)<br>Granulomatose eosinofílica com poliangiite (antes síndrome de Churg-Strauss)<br>Vasculite de pequenos vasos mediada por complexos imunes<br>Doença por anticorpo antimembrana basal glomerular<br>Vasculite crioglobulinêmica<br>Vasculite associada à imunoglobulina (Ig) A (púrpura de Henoch-Schönlein)<br>Vasculite urticariforme hipocomplementêmica |
| **VASCULITE DE VASOS VARIÁVEIS** |
| Síndrome de Behçet<br>Síndrome de Cogan |
| **VASCULITE DE ÓRGÃO ÚNICO** |
| Vasculite leucocitoclástica cutânea<br>Arterite cutânea<br>Angiite primária do sistema nervoso central<br>Aortite isolada |
| **VASCULITE ASSOCIADA À DOENÇA SISTÊMICA** |
| Vasculite lúpica<br>Vasculite reumatoide<br>Vasculite associada à sarcoidose (sarcoide)<br>Outras (p. ex., aortite associada à IgG4) |
| **VASCULITE ASSOCIADA A ETIOLOGIA PROVÁVEL** |
| Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C<br>Vasculite associada ao vírus da hepatite B<br>Aortite associada à sífilis<br>Vasculite de complexo imune associada a fármaco<br>Vasculite associada a ANCA associada a fármaco<br>Vasculite associada ao câncer<br>Outras |

*A doença de Buerger (tromboangiite obliterante) nem sempre é considerada uma forma primária de vasculite e não foi incluída nesta declaração de consenso sobre nomenclatura. De Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of

Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.

| Tabela 254.2 | Considerações na classificação da vasculite sistêmica. |
|---|---|
| Calibre dos vasos sanguíneos predominantemente afetados | |
| Características epidemiológicas: | |
| Idade | |
| Sexo | |
| Etnia | |
| Padrão de acometimento de órgãos | |
| Características patológicas: | |
| Inflamação granulomatosa | |
| Deposição de complexo imune *versus* histopatologia "pauci-imune" | |
| Presença de ANCA no soro | |

ANCA = anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

A presença ou ausência de inflamação granulomatosa é um elemento crucial para o diagnóstico e a classificação da vasculite. A inflamação granulomatosa implica uma pequena quantidade de vasculites que apresentam essa característica, incluindo a GPA, a arterite de células gigantes, a arterite de Takayasu e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA; síndrome de Churg-Strauss).

Os complexos imunes são essenciais para o mecanismo fisiopatológico de algumas modalidades de vasculite de vasos de pequeno e médio calibre. Complexos de IgA1, por exemplo, são encontrados na VIgA. Complexos imunes constituídos por IgG, IgM, componentes do complemento e o vírion da hepatite C caracterizam a maior parte dos casos de crioglobulinemia mista. Em contraste, os tipos "pauci-imunes" de vasculite de vasos de pequeno e médio calibre, como GPA e poliangiite microscópica, têm pouca deposição de imunoglobulina ou complemento nos tecidos afetados. Muitos, mas não todos os pacientes com formas de vasculite pauci-imune, são ANCA-positivos.

## EPIDEMIOLOGIA

As características epidemiológicas das formas individuais de vasculite sistêmica variam enormemente de acordo com a geografia (Tabela 254.3). Isso pode refletir influências genéticas, variação nas exposições ambientais e outros fatores de risco de doenças desconhecidos. Por exemplo, enquanto a síndrome de Behçet é rara em norte-americanos, afetando apenas 1 pessoa a cada 300.000, aproximadamente, essa condição é centenas de vezes mais comum entre habitantes de países que fazem fronteira com a antiga Rota da Seda. Da mesma maneira, embora a arterite de Takayasu seja rara nos EUA – na ordem de 3 novos casos por milhão de indivíduos por ano – relata-se que esta doença é a causa mais comum de estenose da artéria renal na Índia, onde a incidência pode ser tão alta quanto 200 a 300 por milhão por ano.

A idade é uma consideração importante na epidemiologia da vasculite. Oitenta por cento dos pacientes com doença de Kawasaki têm menos de 5 anos. Em contraste, a arterite de células gigantes quase nunca ocorre em pacientes com menos de 50 anos, e a idade média dos indivíduos com essa doença é de 72 anos. A idade também pode ter um impacto na gravidade e no desfecho da doença. Na VIgA, a esmagadora maioria dos casos em crianças (que representam 90% de todos os casos) tem cursos autolimitados, resolvendo-se dentro de algumas semanas. Em adultos, entretanto, a VIgA tem maior probabilidade de cronicidade e mau desfecho renal.

A distribuição entre os sexos varia em muitas formas de vasculite. A doença de Buerger é a única forma de vasculite com predominância masculina marcante. A maior prevalência de tabagismo entre os homens na maior parte das sociedades provavelmente explica essa predileção. Em contraste, a arterite de Takayasu tem uma tendência avassaladora de ocorrer em mulheres (uma proporção de 9:1 de mulheres para homens). As formas pauci-imunes de vasculite, como GPA, GEPA e poliangiite microscópica, ocorrem em homens e mulheres em

frequências aproximadamente iguais, mas a expressão fenotípica dessas condições pode ser afetada tanto pela idade quanto pelo sexo.

O elo mais forte entre um único gene e a vasculite é a associação do HLA-B51 com a síndrome de Behçet. Na síndrome de Behçet, 80% dos pacientes asiáticos têm o gene HLA-B51. A prevalência de HLA-B51 é significativamente maior entre pacientes com síndrome de Behçet no Japão do que entre indivíduos controle sem a doença (55% *versus* < 15%). Entre os casos esporádicos da síndrome de Behçet envolvendo brancos nos EUA, entretanto, o HLA-B51 ocorre em menos de 15% dos casos.[a]

Com exceção da doença de Buerger e o tabagismo, não foi confirmada qualquer associação definitiva entre a doença e as exposições ambientais ou ocupacionais. Associações foram relatadas, mas não confirmadas, entre exposições à sílica e alguns tipos de vasculite pauci-imune. Estudos de potenciais associações entre exposições de qualquer tipo e vasculite, no entanto, são frequentemente complicados por dificuldades em obter medições confiáveis dos níveis de exposição relevante, a probabilidade de viés de memória entre os pacientes que são diagnosticados com vasculite e a escolha de grupos controle apropriados.

## BIOPATOLOGIA

A Tabela 254.4 ilustra as características patológicas de tipos específicos de vasculite. Características patológicas específicas são discutidas nas subseções de cada doença. O tipo de infiltrado de células inflamatórias na vasculite é independente do calibre dos vasos sanguíneos envolvidos. Infiltrados celulares mistos na vasculite são a regra, e não a exceção, e os padrões histopatológicos de vasculite podem incluir leucocitoclasia (degranulação e destruição de neutrófilos no interior das paredes dos vasos sanguíneos), achados granulomatosos (com ou sem células gigantes), infiltrados linfoplasmocitários, graus variados de infiltração eosinofílica, necrose e combinações de todos esses achados.

**Tabela 254.3 Epidemiologia de vasculites específicas.**

| DOENÇA | ESTADOS UNIDOS | OUTROS PAÍSES | IDADE, SEXO E PREDISPOSIÇÕES ÉTNICAS |
|---|---|---|---|
| Arterite de células gigantes | Incidência: 240/milhão (Condado de Olmsted, MN) | 220 a 270/milhão (países escandinavos) | Idade > 50 anos, idade média 72 anos; mulheres 3:1; originários do norte da Europa |
| Arterite de Takayasu | Incidência: 3/milhão | 200 a 300/milhão (Índia) | Idade < 40 anos; mulheres 9:1; Ásia |
| Síndrome de Behçet | Prevalência: 3/milhão | 3.000/milhão (Turquia) | Países da Rota da Seda |
| Poliarterite nodosa | Incidência: 7/milhão | 7/milhão (Espanha) | Ligeira predominância masculina |
| Doença de Kawasaki | Incidência: 100/milhão* | 900/milhão (Japão) | Crianças de origem asiática |
| Granulomatose de Wegener† | Incidência: 4/milhão | 8,5/milhão (Reino Unido) | Brancos >> negros |

*Entre crianças menores de 5 anos. †Agora denominada granulomatose com poliangiite.

Gonzalez-Gay MA, Garica-Porrua C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Clin North Am.* 2001;27:729-749.

**Tabela 254.4 Características patológicas de tipos específicos de vasculite.**

| | ARTERITE DE TAKAYASU | POLIARTERITE NODOSA | GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE | GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA | PÚ HE SC |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **(GRANULOMATOSE DE WEGENER)** | **COM POLIANGIITE*** | |
| Vasos envolvidos | Artérias elásticas (grosso calibre) ou musculares (médio calibre) | Artérias musculares de pequeno e médio calibre | Artérias e veias de pequeno calibre; às vezes vasos de médio calibre | Artérias e veias de pequeno calibre; às vezes vasos de médio calibre | Ca e |
| Envolvimento de órgão | Aorta, arco e ramos principais da aorta e artérias pulmonares | Pele, nervos periféricos, trato gastrintestinal e outras vísceras | Trato respiratório superior, pulmões, rins, pele, olhos | Trato respiratório superior, pulmões, coração, nervos periféricos | Pe tr g ri |
| Tipo de vasculite e células inflamatórias | Granulomatosa com algumas células gigantes; fibrose nos estágios crônicos | Necrosante, com infiltrado celular misto | Necrosante ou granulomatosa (ou ambos); infiltrado celular misto mais eosinófilos ocasionais | Necrosante ou granulomatosa (ou ambos); eosinófilos proeminentes e outros infiltrados mistos | Leu c li e v d n a |

*Anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss.

## FISIOPATOLOGIA

Alguns mecanismos fisiopatológicos são comuns a muitas modalidades diferentes de vasculite, independentemente do calibre dos vasos sanguíneos predominantemente acometidos. Há deposição de complexos imunes, por exemplo, em vários tipos de vasculite que envolvem vasos sanguíneos de médio e pequeno porte. Nesta seção, os conceitos gerais relacionados com a patogênese das vasculites de grandes vasos serão discutidos separadamente daqueles das vasculites de vasos de médio e pequeno calibre.

### Vasculites de grosso calibre

O processo patológico na vasculite de grandes vasos parece começar na adventícia. Tanto na arterite de Takayasu quanto na arterite de células gigantes, uma grande quantidade de linfócitos T ativados é encontrada no interior das paredes arteriais inflamadas, centralizando-se na adventícia. Na arterite de Takayasu, a maior parte desses linfócitos T parece ser do subtipo $CD8^+$. As evidências atuais são de que as funções citotóxicas dessas células, mediadas pela perforina e pela granzima B, contribuem para o dano às células do músculo liso nessa doença. As respostas dos linfócitos T $CD4^+$ na arterite de Takayasu não foram bem definidas.

Na arterite de células gigantes (Capítulo 255), há muitas evidências agora de uma doença induzida por antígenos, com o local dos eventos de reconhecimento imune sendo a adventícia. Os linfócitos T $CD4^+$ que secretam interferona (IFN)-γ parecem ser recrutados para a adventícia por antígeno(s) específico(s), cuja identidade permanece desconhecida. Acredita-se que os linfócitos T que orquestram a inflamação transmural e os antígenos incitantes alcancem a adventícia por meio dos vasos dos vasos (*vasa vasorum*). Subsequentemente, os sinais de linfócitos T da adventícia estimulam macrófagos e células gigantes multinucleadas a elaborar uma série de mediadores posteriormente, incluindo metaloproteinases e fator de crescimento derivado de plaquetas. A interleucina (IL)-6, conhecida por ser uma citocina crucial na arterite de células gigantes e provavelmente na arterite de Takayasu, é produzida por macrófagos que residem na parede do vaso sanguíneo. Os resultados dessa cascata inflamatória são inflamação granulomatosa, destruição da lâmina elástica interna, hiperplasia da parede arterial, proliferação de células musculares lisas, espessamento da íntima, oclusão vascular e, em alguns casos, enfraquecimento da parede do vaso, levando a dilatação e formação de aneurisma. As metaloproteinases da matriz

parecem desempenhar papéis importantes na destruição da lâmina elástica interna, danos a outros tecidos vasculares e enfraquecimento da parede arterial.

### Vasculites de vasos de médio e pequeno calibre

Vários mecanismos fisiopatológicos diferentes estão operando entre as vasculites de vasos de médio e pequeno calibre. Em muitos casos, os mecanismos descritos nas seções a seguir se sobrepõem.

## *Lesão vascular mediada por complexo imune*

A lesão tecidual mediada por complexo imune não produz uma única síndrome clínica, mas se aplica a muitas modalidades de vasculite e se sobrepõe a lesões causadas por outros mecanismos imunológicos. Diversas variáveis influenciam a lesão mediada por complexos imunes, incluindo as propriedades físicas dos complexos imunes (p. ex., seu calibre), a capacidade dos complexos imunes de ativar o complemento, a proporção antígeno-anticorpo e as características hemodinâmicas de leitos vasculares específicos. Os complexos imunes participam do processo fisiopatológico de algumas modalidades de vasculite de vasos de médio e pequeno calibre, incluindo a poliarterite nodosa, a crioglobulinemia, a VIgA, a vasculite leucocitoclástica cutânea e a vasculite reumatoide.

## *Papel dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos*

Os ANCA são direcionados contra antígenos que residem nos grânulos primários dos neutrófilos e monócitos. Dois tipos de ANCA são relevantes para a vasculite: (1) aqueles dirigidos contra a proteinase 3 (PR3), conhecidos como PR3-ANCA; e (2) aqueles dirigidos contra a mieloperoxidase (MPO), denominados MPO-ANCA. O ANCA interage com citocinas, neutrófilos, monócitos e outros elementos do sistema imune para amplificar a inflamação em curso em determinadas modalidades de vasculite. Uma característica marcante e ainda inexplicada da vasculite associada a ANCA (VAA) é que os pacientes com formas primárias dessas condições quase nunca têm anticorpos contra PR3 e MPO. Apesar da especificidade desses anticorpos, no entanto, as evidências de um papel principal do ANCA na etiologia da doença humana ainda são tênues.

Na GPA, a regulação anormal de citocinas interage com a produção de ANCA para alimentar a resposta inflamatória. Citocinas $T_H1$, como interferona (IFN)-γ, interleucina (IL)-12 e fator de necrose tumoral (TNF), parecem desempenhar papéis importantes. Sob a direção da IL-12, os linfócitos T $CD4^+$ de pacientes com GPA produzem níveis elevados de TNF, e as células mononucleares do sangue periférico secretam quantidades aumentadas de IFN-γ. Os níveis séricos de receptores solúveis para o TNF são elevados em pacientes com GPA ativo e se normalizam com a indução da remissão. A iniciação *in vitro* de neutrófilos ativados com TNF aumenta significativamente a capacidade do ANCA de estimular a degranulação de neutrófilos. Apesar da forte justificativa para estratégias anti-TNF na GPA, no entanto, um ensaio clínico randomizado com etanercepte não mostrou eficácia na manutenção da remissão da doença.

A depleção de linfócitos B é uma abordagem mais eficaz para o tratamento da VAA. A eficácia dessa estratégia de tratamento provavelmente está relacionada com a remoção de várias funções dos linfócitos B além de sua evolução para células plasmáticas e a produção de ANCA. Essas outras funções incluem a produção de citocinas, a apresentação de antígeno e a interferência entre linfócitos B-linfócitos T.

## *Modelo de superantígeno*

O grau de ativação imune na doença de Kawasaki e a natureza aguda, mas geralmente autolimitada, dessa doença implicam um potencial papel para os superantígenos. Superantígenos são proteínas produzidas por patógenos microbianos (p. ex., *Staphylococcus aureus* ou espécies de *Streptococcus*) que são capazes de estimular grandes populações de linfócitos T de maneira irrestrita pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II. Os superantígenos ligam-se diretamente a resíduos de aminoácidos conservados fora do sulco de ligação ao antígeno nas moléculas de MHC de classe II, estimulando, assim, seletivamente os linfócitos T que expressam segmentos de genes variáveis de cadeia β específicos. Por meio da ligação deste complexo MHC-superantígeno com seus receptores cognatos de linfócitos T, até 20% dos linfócitos circulantes podem ser ativados, levando a um derramamento potencialmente enorme de citocinas. Com relação à etiologia da doença de Kawasaki, deu-se atenção substancial à toxina 1 da síndrome do choque tóxico, uma exotoxina produzida pelo *S. aureus*. Também se postulou que os superantígenos atuem na suscetibilidade a surtos da doença na GPA. O transporte nasal de *S.*

*aureus* e superantígenos associados a esses organismos foi associado a maior probabilidade de surtos de doença em alguns estudos.

### *Anticorpos anticélulas endoteliais*

Os anticorpos anticélulas endoteliais podem induzir a lesão e a lise das células endoteliais por meio da citotoxicidade mediada pelo complemento ou citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Demonstrou-se que ambos os mecanismos causam lesão endotelial em ensaios *in vitro* empregando soro de pacientes com vasculite sistêmica. A capacidade desses anticorpos de danificar as células endoteliais é um argumento atraente para seu potencial papel nas formas de vasculite nas quais o endotélio é o foco da inflamação (em oposição às camadas mais externas da parede do vaso). No entanto, a verdadeira relevância dos anticorpos anticélulas endoteliais para a doença humana e sua importância no contexto mais amplo de outros mecanismos de doença permanecem obscuros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Vasculites de vasos de grosso calibre

### *Arterite de Takayasu*

A arterite de Takayasu (Capítulo 69) afeta a aorta e seus ramos principais. Em contraste com a aterosclerose, que é caracterizada por lesões focais irregulares, as lesões da arterite de Takayasu são estenoses longas, lisas e cônicas (e-Figura 254.1). As artérias mais comumente envolvidas são as artérias subclávia e braquiocefálica. A arterite de Takayasu foi denominada “doença sem pulso” em razão da sua capacidade de obliterar os pulsos periféricos (principalmente nos membros superiores). Em resposta ao estreitamento gradual das artérias principais, desenvolve-se circulação colateral exuberante ao longo do tempo, tornando extremamente rara a perda de dedos ou membros por isquemia. O extenso desenvolvimento de circulação colateral geralmente torna desnecessária qualquer tentativa de revascularizar estenoses de ramos aórticos primários, como a artéria subclávia. A circulação pulmonar é acometida em aproximadamente 50% dos casos de arterite de Takayasu.

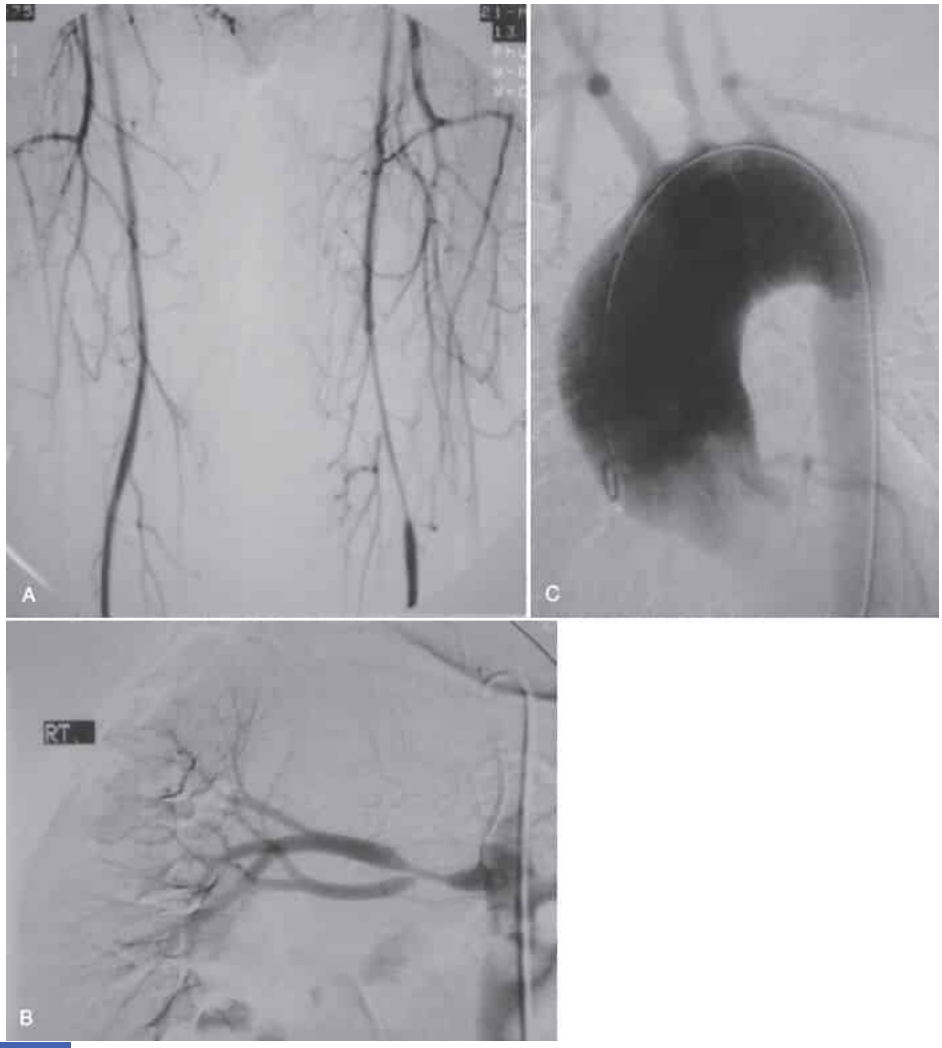


**E.FIGURA 254.1 Doença de grandes vasos na arterite de Takayasu.** Afilamento longo e liso na artéria femoral comum esquerda (**A**) e na artéria renal direita (**B**). Dilatação da parte ascendente da aorta (**C**). A insuficiência aórtica exigiu substituição da valva da aorta e substituição da parte ascendente da aorta por um enxerto de Gore-Tex®.

Pacientes com estreitamento grave dos vasos do arco da aorta que irrigam a cabeça podem desenvolver retinopatia de Takayasu, a retinopatia hipotensiva que leva à neovascularização originalmente descrita por Takayasu. Em contraste, os pacientes com hipertensão prolongada associada à estenose da artéria renal demonstram as características oculares clássicas da hipertensão: "fiação de cobre" e múltiplos infartos retinais. Esta complicação é particularmente difícil de diagnosticar[1] e perigosa porque estreitamentos vasculares de grandes artérias para os braços e pernas frequentemente levam a subestimações da verdadeira pressão aórtica central. O envolvimento da arterite de Takayasu na parte ascendente da aorta pode causar dilatação da aorta, insuficiência aórtica, formação de aneurisma e ruptura da aorta.

## TRATAMENTO

Para pacientes com sintomas e sinais acentuados de fase inflamatória, os glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg/dia) geralmente são eficazes no controle da doença. A toxicidade de altas doses de glicocorticoides em mulheres jovens, no entanto, exige a consideração precoce de agentes alternativos.[2] A inibição da IL-6, que se mostrou altamente eficaz na arterite de células gigantes,[A1]

também parece ser eficaz na arterite de Takayasu. Os pacientes podem ser tratados com tocilizumabe, administrado IV (8 mg/kg por mês) ou SC (162 mg por semana). Após o início do tocilizumabe, a prednisona deve ser gradualmente reduzida para doses baixas (10 mg/dia ou menos) dentro de 3 meses e, por fim, descontinuada totalmente, se possível. A duração ideal do tocilizumabe na arterite de Takayasu é incerta. Pode ser considerada a redução gradual (para 4 mg/kg IV a cada mês ou 162 mg SC a cada 2 semanas) depois de 1 ano. As imagens de grandes vasos podem ser úteis para orientar as decisões em relação à duração do tratamento. Cerca de 50% dos pacientes apresentarão recidiva em 10 anos;[3] portanto, alguns pacientes com arterite de Takayasu podem precisar de tratamento crônico com tocilizumabe mais (possivelmente) glicocorticoides em baixas doses.

### *Arterite de células gigantes*

A arterite de células gigantes é o outro tipo primário de vasculite, que envolve artérias muito maiores do que as vasculites de qualquer outra categoria.[4] Essa doença é discutida em detalhes no Capítulo 255.

## Vasculites de vasos de médio calibre

### *Poliarterite nodosa*

A poliarterite nodosa tem predileção notável por certos órgãos, particularmente a pele, os nervos periféricos, o trato gastrintestinal e os rins.[5] Essa doença geralmente começa com sintomas inespecíficos, como mal-estar, fadiga, febre, mialgias e artralgias. Os sinais evidentes de vasculite podem não ocorrer até semanas ou meses após o início dos primeiros sintomas. As lesões cutâneas da poliarterite nodosa incluem livedo reticular, nódulos subcutâneos, úlceras e gangrena digital. A maioria dos pacientes com poliarterite nodosa (> 80% em algumas séries) tem neuropatia vasculítica, tipicamente no padrão de mononeurite múltipla.

A manifestação GI clássica da poliarterite nodosa é a “angina intestinal”, a ocorrência de dor abdominal pós-prandial. A poliarterite nodosa também pode afetar órgãos individuais do trato GI, como a vesícula biliar ou o apêndice, manifestando-se como colecistite ou apendicite, respectivamente. A manifestação renal típica da poliarterite nodosa é o envolvimento vasculítico das artérias intrarrenais de calibre médio, levando a hipertensão mediada pela renina e infartos renais. Lesões cardíacas, que geralmente permanecem subclínicas, podem levar a infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva. A poliarterite nodosa geralmente poupa os pulmões.

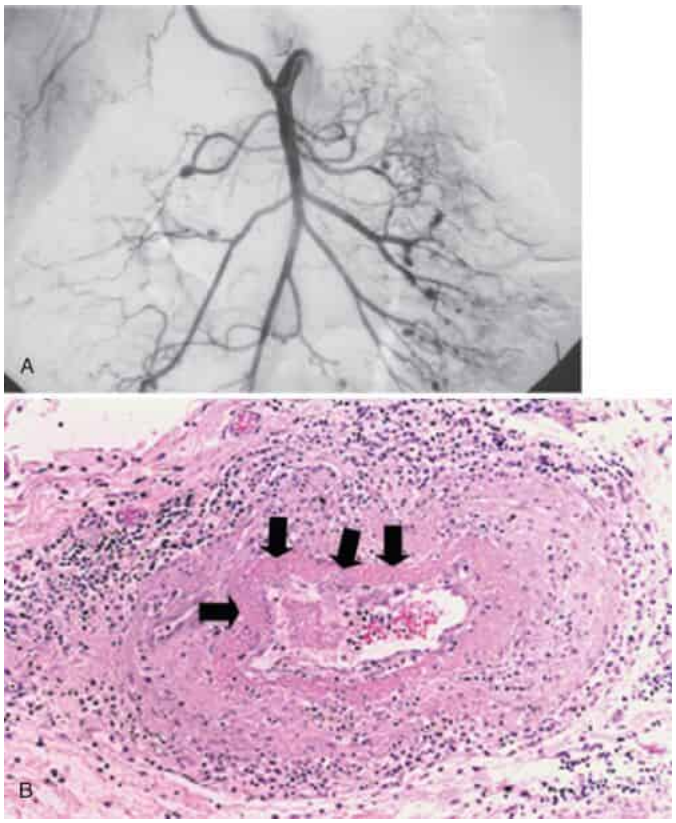


**FIGURA 254.1 Vasculite de artérias de médio calibre na poliarterite nodosa. A.** Angiografia mesentérica mostrando vários aneurismas em artérias de médio calibre. **B.** Necrose fibrinoide (*setas*) na artéria jejunal de um paciente que precisou de ressecção cirúrgica de intestino necrótico.

O diagnóstico de poliarterite nodosa requer uma biopsia tecidual ou um angiograma mostrando microaneurismas (Figura 254.1).[6] Biopsias simultâneas de nervos e músculos (p. ex., nervo sural e músculo gastrocnêmio) são de alto rendimento em caso de suspeita clínica de neuropatia vasculítica. Os sintomas sugestivos de neuropatia podem ser confirmados por estudos eletrodiagnósticos mostrando uma neuropatia axonal sensorimotora, geralmente em um padrão de mononeurite múltipla. As alterações patológicas da poliarterite nodosa limitam-se à circulação arterial, e as lesões são segmentares, favorecendo os pontos de ramificação das artérias. Em amostras patológicas macroscópicas, podem-se observar protuberâncias aneurismáticas da parede arterial. Cortes histológicos revelam infiltração e destruição da parede dos vasos sanguíneos por células inflamatórias, acompanhadas por necrose fibrinoide. Não há inflamação granulomatosa.

## TRATAMENTO

Os regimes terapêuticos envolvendo entecavir ou tenofovir combinados com plasmaférese e cursos de glicocorticoides a curto prazo (duas semanas) melhoraram substancialmente o tratamento da poliarterite nodosa associada ao vírus da hepatite B (VHB). Em razão do uso crescente da vacina contra o VHB, no entanto, menos de 10% dos casos de poliarterite nodosa estão agora associados a infecções por VHB. Pacientes com poliarterite nodosa idiopática e envolvimento de vários órgãos requerem tratamento com altas doses de glicocorticoide inicialmente. Aproximadamente metade dos pacientes com poliarterite nodosa idiopática alcançam remissão ou cura com altas doses de glicocorticoides isoladamente. Casos graves da doença afetando múltiplos órgãos, particularmente neuropatia vasculítica, devem ser tratados com ciclofosfamida (2 mg/kg/dia, ajustados à disfunção renal). Para pacientes com poliarterite nodosa idiopática limitada à pele, os inibidores do fator de necrose tumoral podem ser agentes poupadores de glicocorticoides eficazes. A maioria dos

pacientes com poliarterite nodosa idiopática ou associada ao VHB por fim consegue a cura de sua doença.

### *Doença de Kawasaki*

A doença de Kawasaki ocorre exclusivamente em crianças pequenas. Em razão de seus achados mucocutâneos marcantes e linfadenopatia, a doença de Kawasaki também é conhecida como síndrome do linfonodo mucocutâneo. As características da doença de Kawasaki incluem febre alta, adenopatia cervical, congestão conjuntival, eritema bucal, proeminência das papilas da língua ("língua em morango"), erupção cutânea polimorfa, eritema das palmas das mãos e plantas dos pés e descamação da pele da ponta dos dedos que ocorre dias até semanas depois da doença.[7,8] Em sua acuidade e gravidade, a doença de Kawasaki se assemelha à síndrome do choque tóxico e à escarlatina, ambas mediadas por superantígenos (ver Fisiopatologia).

Em um pequeno grupo de pacientes com doença de Kawasaki, a panvasculite nos vasos coronarianos leva a complicações cardíacas agudas. A arterite coronariana leva ao estreitamento do lúmen do vaso pela migração de células miointimais da mídia através da lâmina elástica interna fragmentada. As complicações diretas incluem dilatação aneurismática e trombose das artérias coronárias, levando a infarto agudo do miocárdio e, possivelmente, à morte (em 1 a 2% dos pacientes com doença de Kawasaki durante a doença aguda). A mortalidade tardia por infarto agudo do miocárdio pode ocorrer pela trombose de aneurismas da artéria coronária formados durante o estágio inflamatório inicial. Esses infartos agudos do miocárdio foram relatados em indivíduos de meia-idade com doenças febris consistentes com a doença de Kawasaki na infância.

**TRATAMENTO**

O regime terapêutico recomendado na doença de Kawasaki é a combinação de imunoglobulina intravenosa (IVIG; 400 mg/kg/dia em 4 dias consecutivos) e ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/dia, reduzido para 3 a 5 mg/kg/dia após a resolução da febre). A IVIG previne a formação de aneurismas coronarianos na maioria dos casos.[9] Para pacientes que não respondem à IVIG, a combinação de IVIG mais ciclosporina (5 mg/kg por 5 dias) é melhor do que a IVIG isolada.[A3] Os glicocorticoides são reservados à terapia de salvamento de pacientes cujo tratamento com IVIG e ácido acetilsalicílico falhou.[A4]

### *Doença de Buerger*

A doença de Buerger, também conhecida como tromboangiite obliterante (Capítulo 72), não é considerada um tipo primário de vasculite e não foi incluída na declaração de consenso mais recente para nomenclatura. A doença de Buerger tem uma associação notavelmente forte, embora pouco compreendida, com o tabagismo. Em suma, não ocorre na ausência de exposição ao tabaco. Os vasos afetados pela doença de Buerger são as artérias e veias distais de médio calibre, principalmente os vasos na altura dos tornozelos e dos punhos. A doença é caracterizada por obliterações trombóticas que começam distalmente e prosseguem proximalmente. A doença de Buerger tende a ser de natureza segmentar, envolvendo 5 a 10 cm de comprimento dos vasos sanguíneos. A obliteração arterial leva ao desenvolvimento de vasos colaterais com aspecto de "saca-rolhas" na angiografia. A oclusão vascular na doença de Buerger frequentemente leva à perda de dedos e, se o tabagismo persistir, à perda de grandes quantidades de tecido (p. ex., mãos ou pés). Apesar do intenso envolvimento das extremidades na doença de Buerger, quase nunca há doença dos órgãos internos.

**TRATAMENTO**

A abstenção completa do tabaco é essencial para o tratamento da doença de Buerger. A não interrupção do fumo está associada a um aumento expressivo no risco de perda de membros por amputação. Nenhuma outra intervenção terapêutica, incluindo glicocorticoides e anticoagulação, tem efeitos radicais na doença de Buerger.

## Vasculites de vasos de pequeno calibre

### *Vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos*

#### *Granulomatose com poliangiite*

A GPA clássica (antes chamada de granulomatose de Wegener) envolve o trato respiratório superior, os pulmões e os rins. Características distintivas também podem ocorrer nos olhos, nas orelhas e em outros órgãos. As três características patológicas da GPA são (1) inflamação granulomatosa no trato respiratório superior ou inferior, (2) vasculite necrosante que afeta artérias ou veias e (3) glomerulonefrite segmentar associada a necrose e trombose de alças capilares, com ou sem lesões granulomatosas.

Aproximadamente 90% dos pacientes com GPA têm envolvimento nasal, incluindo crostas, sangramento e obstrução. A inflamação cartilaginosa pode causar perfuração do septo nasal e colapso da ponte nasal (deformidade de "nariz em sela"). A doença sinusal erosiva e a estenose subglótica (estreitamento da traqueia logo abaixo das cordas vocais) são altamente características da GPA.

Tanto a perda auditiva condutiva quanto a neurossensorial podem ocorrer na GPA, embora as lesões condutivas causadas por doenças da orelha média sejam mais comuns. Massas orbitárias ("pseudotumores" que se desenvolvem atrás do olho), esclerite e ceratite ulcerativa periférica são as lesões oculares mais perigosas. Episclerite e conjuntivite também ocorrem. Uveíte é rara. As manifestações clínicas da GPA no pulmão variam de nódulos assintomáticos a hemorragia alveolar fulminante. Os achados radiográficos mais comuns são infiltrados pulmonares, nódulos e lesões cavitárias. A doença das vias respiratórias de grosso calibre que causa estreitamento brônquico é um diagnóstico desafiador, pois os pacientes apresentam poucos sintomas até que a doença esteja avançada.

As manifestações clínicas da doença renal na GPA geralmente incluem glomerulonefrite rapidamente progressiva: hematúria, cilindros eritrocitários e proteinúria (geralmente não nefrótica). Sem terapia apropriada, a doença renal em estágio terminal pode ocorrer em semanas.

Sessenta por cento dos pacientes com GPA apresentam sintomas musculoesqueléticos durante o curso da doença. A queixa apresentada geralmente inclui artralgias ou oligoartrite de natureza migratória. As lesões cutâneas na GPA incluem toda a gama de lesões associadas à vasculite cutânea, incluindo a púrpura (Figura 254.2). Nódulos cutâneos sobre as superfícies extensoras das articulações, particularmente o cotovelo, podem mimetizar nódulos reumatoides. Essas lesões são conhecidas como granulomas cutâneos extravasculares necrosantes ou lesões de Churg-Strauss. A inflamação meníngea, que se manifesta com cefaleias, neuropatias cranianas e um quadro clínico compatível com meningite crônica, talvez seja a manifestação mais comum da GPA no sistema nervoso central (SNC). A mononeurite múltipla pode afetar o sistema nervoso periférico.

A GPA é o protótipo das condições associadas ao ANCA.[10] Aproximadamente 75 a 80% dos pacientes com GPA têm anticorpos direcionados contra a proteinase 3 (PR3), que levam à presença de coloração citoplasmática (C-ANCA) no teste de imunofluorescência do soro contra neutrófilos humanos. Outros 10 a 15% apresentam anticorpos dirigidos contra a mieloperoxidase (MPO), que causam coloração perinuclear na imunofluorescência. Uma amostra de ensaio ANCA negativo não exclui GPA, porque uma minoria substancial de pacientes é ANCA-negativa. Os títulos de ANCA não se correlacionam precisamente com a atividade da doença e, na verdade, em geral não devem ser usados como o único guia para o tratamento.

**FIGURA 254.2 Vasculite cutânea de pequenos vasos mostrando lesões purpúricas palpáveis com necrose e crostas.**

**TRATAMENTO**

As manifestações da GPA que constituem ameaças imediatas à função de um órgão vital ou à vida do paciente requerem tratamento urgente.[11] Do final da década de 1960 até 2010, a combinação de ciclofosfamida (2 mg/kg VO ao dia) e altas doses de glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg VO/dia, diminuída ao longo de 6 a 12 meses) foi o tratamento padrão para a GPA. A administração intermitente de ciclofosfamida por infusão IV também é eficaz na indução da remissão. No entanto, um ensaio clínico multicêntrico que comparou o rituximabe à ciclofosfamida em pacientes com GPA ou poliangiite microscópica demonstrou que o rituximabe (375 mg/m$^2$ por semana vezes quatro) é pelo menos tão eficaz quanto o regime convencional.[A5,A6] O rituximabe parece ser mais eficaz para pacientes com VAA que apresentam crises da doença. Um regime de dosagem alternativo de rituximabe, 1 g vezes dois separados por 2 semanas, também pode ser eficaz.[12] Formas limitadas de GPA podem responder à combinação de metotrexato (até 25 mg/semana) e glicocorticoides, mas agora o rituximabe também é frequentemente empregado nesse cenário. O rituximabe (p. ex., 500 mg a cada 6 meses) é mais eficaz do que a azatioprina em manter a remissão em pacientes que demonstram tendência a surtos.[A7] Em pacientes com doença renal em estágio terminal, o transplante renal pode reduzir substancialmente a mortalidade subsequente.[13]

### *Poliangiite microscópica*

A poliangiite microscópica é caracterizada por (1) vasculite necrosante não granulomatosa com poucos ou nenhum depósito imune, (2) envolvimento de vasos sanguíneos de pequeno calibre (e possivelmente médio) na circulação arterial ou venosa e (3) tropismo para os rins e os pulmões. Muitos casos de vasculite de pequenos vasos antes considerados como poliarterite nodosa são agora mais apropriadamente classificados como poliangiite microscópica. Em contraste com a poliarterite nodosa, uma condição ANCA-negativa, 70% dos pacientes com poliangiite microscópica são ANCA-positivos. Assim, a poliangiite microscópica é considerada uma modalidade de VAA. Os ANCA na poliangiite microscópica geralmente são direcionados contra a mieloperoxidase, levando a um padrão perinuclear de coloração no teste de imunofluorescência (P-ANCA). A poliangiite microscópica não é caracterizada por inflamação granulomatosa, e os sintomas do trato respiratório superior, se presentes, são muito mais leves do que aqueles associados à GPA.

**TRATAMENTO**

A abordagem para o tratamento da poliangiite microscópica é semelhante ao tratamento da GPA. A combinação de rituximabe e glicocorticoides é o regime de tratamento preferencial para a maioria dos pacientes com poliangiite microscópica.

### *Granulomatose eosinofílica com poliangiite*

A GEPA (antes chamada de síndrome de Churg-Strauss) é uma forma rica em eosinófilos de inflamação granulomatosa que envolve o trato respiratório e outros órgãos. A doença está associada à vasculite necrosante de vasos de pequeno a médio calibre. Duas características da GEPA são a asma e a eosinofilia. Descreveram-se várias fases da GEPA:

- Uma fase prodrômica caracterizada pela presença de doença alérgica (geralmente asma ou rinite alérgica), que pode durar de meses a muitos anos
- Uma fase de infiltração eosinofílica nos tecidos, na qual pode ocorrer eosinofilia periférica notavelmente alta e infiltração tecidual por eosinófilos no pulmão, no trato gastrintestinal e em outros tecidos
- Uma fase vasculítica em que a vasculite necrosante sistêmica afeta uma ampla variedade de órgãos, que vão desde o coração e pulmões até nervos periféricos e pele

**TRATAMENTO**

Pacientes com doença leve podem ser tratados com prednisona. A adição de mepolizumabe, 300 mg SC a cada mês, também demonstrou ter um papel importante em poupar glicocorticoides.[A8] Pacientes com evidência de envolvimento neurológico, cardíaco, renal ou gastrintestinal devem ser tratados com ciclofosfamida ou rituximabe[14] além de glicocorticoides. Embora remissões clínicas sejam alcançadas em mais de 90% dos pacientes com GEPA, a maioria dos pacientes é incapaz de interromper totalmente os glicocorticoides (principalmente em razão dos sintomas de asma) e 25% dos pacientes apresentam recorrências da doença. Na maioria dos casos, as recorrências são anunciadas pelo retorno da eosinofilia. Aproximadamente 50% dos casos de GEPA estão associados ao ANCA, geralmente direcionado contra a mieloperoxidase, mas a porcentagem pode ser maior entre os pacientes não tratados.

## *Vasculites mediadas por complexo imune*

### *Doença por anticorpo antimembrana basal glomerular*

A doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG) é uma vasculite que afeta os capilares glomerulares, capilares pulmonares ou ambos, acompanhada pela deposição de autoanticorpos antimembrana basal no interior das membranas basais. A doença anti-MBG é discutida em detalhes em outro capítulo (Capítulo 113).

### *Vasculite associada à imunoglobulina A/púrpura de Henoch-Schönlein*

A vasculite associada à IgA (VIgA) é caracterizada por púrpura não trombocitopênica, artrite, dor abdominal e glomerulonefrite. Os achados histopatológicos são aqueles da vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA. A VIgA pode se desenvolver em qualquer idade, mas 80 a 90% dos casos ocorrem em crianças. Embora a causa seja desconhecida, a variação sazonal da doença e o fato de que dois terços dos pacientes com VIgA experimentam doenças agudas do trato respiratório superior prévias sugerem um gatilho infeccioso na maioria dos casos. O diagnóstico de VIgA pode ser confirmado apenas pela demonstração de deposição de IgA no interior e ao redor das paredes dos vasos sanguíneos.

O paciente com VIgA clássica apresenta início agudo de febre, púrpura palpável nos membros inferiores e nádegas, dor abdominal, artrite e hematúria. O médico deve estar alerta para a possibilidade de VIgA, mesmo quando apenas partes da síndrome estão presentes. A maioria dos pacientes com VIgA, especialmente crianças, tem doença autolimitada que dura em média 4 semanas.

**TRATAMENTO**

Os glicocorticoides melhoram os sintomas gastrintestinais, articulares e cutâneos em muitos casos, mas alguns pacientes respondem surpreendentemente mal às doses convencionais de glicocorticoides, mesmo em doses da ordem de 40 a 60 mg/dia. Evidências anedóticas sugerem que glicocorticoides em pulso (p. ex., metilprednisolona 500 a 1.000 mg/dia vezes três doses) podem abortar episódios persistentes de VIgA. A eficácia dos glicocorticoides na glomerulonefrite associada a essa condição é controversa. Estudos não controlados sugerem que pulsos de metilprednisolona (1 g/dia por três doses), seguidos de prednisona oral combinada com azatioprina ou micofenolato de mofetila podem ser úteis na glomerulonefrite grave associada à VIgA.

### *Vasculite urticariforme hipocomplementêmica*

São conhecidos pelo menos três subtipos de vasculite urticariforme: (1) normocomplementêmica, uma forma geralmente idiopática e benigna (que pode ser vista como manifestação da vasculite leucocitoclástica cutânea); (2) hipocomplementêmica, uma forma frequentemente associada a uma doença inflamatória sistêmica; e (3) síndrome da vasculite urticariforme hipocomplementêmica (SVUH), uma condição potencialmente grave geralmente associada a autoanticorpos contra a região semelhante ao colágeno do C1q. A maioria dos pacientes com o subtipo hipocomplementêmico tem um distúrbio sistêmico subjacente, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250) ou síndrome de Sjögren (Capítulo 252). Muitos pacientes com SVUH têm "precipitinas" C1q, autoanticorpos IgG para a região semelhante ao colágeno do C1q que desencadeia a via clássica de ativação do complemento. O papel dos anticorpos anti-C1q na patogênese da doença permanece obscuro.

As lesões da vasculite urticariforme devem ser diferenciadas da urticária idiopática crônica, muito mais comum (Capítulos 237 e 411). Ao contrário da urticária idiopática, as lesões da vasculite urticariforme perduram por mais de 48 horas, frequentemente têm um componente purpúrico (ou seja, não branqueiam) e remitem com a hiperpigmentação pós-inflamatória. Na vasculite urticariforme, as lesões associadas à vasculite costumam ser acompanhadas de ardência ou queimação. A vasculite urticariforme afeta os capilares e vênulas pós-capilares, mostrando vasculite leucocitoclástica à microscopia óptica. Os estudos de imunofluorescência direta revelam a deposição de imunoglobulina e complemento nos vasos sanguíneos, ou ao seu redor, da derme superior ou da junção dermoepidérmica.

**TRATAMENTO**

Pacientes com vasculite urticariforme cujos níveis de complemento sérico permanecem normais durante as crises geralmente apresentam doença autolimitada e requerem pouca terapia. Outros casos, especialmente a SVUH, podem causar envolvimento potencialmente letal dos pulmões ou outros órgãos e requerem períodos de imunossupressão intensiva. As decisões de tratamento na SVUH devem ser individualizadas de acordo com a condição clínica do paciente.

### *Crioglobulinemia*

As crioglobulinas são anticorpos que precipitam do soro sob condições de frio e ressolubilizam ao reaquecimento.[15] As crioglobulinas são classificadas nos tipos I, II e III com base na presença de monoclonalidade e atividade do fator reumatoide (a capacidade de se ligar à porção Fc da IgG). As crioglobulinas do tipo I, que são monoclonais, mas não têm atividade do fator reumatoide, estão associadas a certas neoplasias malignas hematopoéticas (p. ex., mieloma múltiplo) e frequentemente levam a hiperviscosidade em vez de vasculite (Capítulo 178). Em contraste, as crioglobulinas dos tipos II e III podem estar associadas à vasculite sistêmica envolvendo vasos sanguíneos de pequeno calibre (e, frequentemente, de calibre médio). A vasculite resulta da deposição de complexos imunes contendo crioglobulina no interior das paredes dos vasos sanguíneos e da ativação do complemento.

As crioglobulinas dos tipos II e III são denominadas *crioglobulinas mistas* porque consistem em complexos de anticorpos IgG e IgM. Os componentes IgM nas crioglobulinemias de tipo II e tipo III apresentam atividade do fator reumatoide (*i. e.*, os testes para fator reumatoide são positivos, indicando ligação do anticorpo IgM à porção

Fc da IgG). Enquanto o componente IgM na crioglobulina tipo II é monoclonal, o IgM na crioglobulina tipo III é policlonal. Noventa por cento dos pacientes com vasculite secundária a crioglobulinas mistas são hipocomplementêmicos, com níveis de C4 caracteristicamente mais deprimidos do que C3. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é responsável por pelo menos 80% dos casos de vasculite associada a crioglobulinas mistas.[16]

**TRATAMENTO**

A terapia ideal para a maioria dos casos de vasculite crioglobulinêmica é o tratamento bem-sucedido da infecção por HCV subjacente. Para pacientes crioglobulinêmicos com doença relativamente leve (p. ex., lesões purpúricas frequentes, úlceras cutâneas superficiais), cursos curtos de prednisona seguidos pela instituição de terapia eficaz para HCV podem ser suficientes. Para pacientes com úlceras cutâneas graves, mononeurite múltipla, glomerulonefrite ou outras manifestações de doença grave, podem ser indicados glicocorticoides, rituximabe e, possivelmente, um ciclo curto de plasmaférese.

### Vasculites de vasos variáveis

As vasculites de vasos variáveis não afetam um tipo predominante de vaso, mas podem afetar vasos de qualquer calibre (pequeno, médio e grande) e de qualquer tipo (artérias, veias e capilares).

## *Síndrome de Cogan*

A combinação de doença inflamatória ocular e disfunção vestibuloauditiva é a condição essencial para a síndrome de Cogan.[17] Além da doença inflamatória dos olhos e das orelhas, até 15% dos pacientes com síndrome de Cogan apresentam vasculite envolvendo vasos sanguíneos de médio a grosso calibre. Embora as manifestações oculares variem, as manifestações clássicas incluem a combinação de ceratite intersticial e perda auditiva neurossensorial. A síndrome de Cogan pode aparecer primeiro nos olhos ou nas orelhas. Embora tenham sido descritos intervalos de 1 a 2 anos entre o início da doença em um órgão e o aparecimento da doença no outro, o tempo entre as manifestações da doença nesses órgãos geralmente é apenas uma questão de meses. Os pacientes geralmente apresentam fotofobia e visão embaçada, às vezes acompanhada simultaneamente por disfunção auditiva ou vestibular. A doença vascular associada à síndrome de Cogan permanece mal descrita, mas geralmente envolve os ramos primários da aorta torácica ou abdominal.

**TRATAMENTO**

A perda auditiva neurossensorial de progressão rápida requer terapia precoce e agressiva com altas doses de glicocorticoides sistêmicos. Alguns otorrinolaringologistas também realizam injeções intratimpânicas de glicocorticoides. Ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e agentes biológicos, como inibidores da necrose tumoral ou rituximabe, podem ser considerados para pacientes com respostas subótimas aos glicocorticoides que ainda têm audição recuperável. No entanto, as tentativas de tratamento são iniciadas tarde demais em alguns pacientes, e é importante perceber quando o risco de imunossupressão adicional ultrapassa a probabilidade de benefício a longo prazo. Muitos pacientes com síndrome de Cogan tornam-se candidatos ao implante coclear.

## *Síndrome de Behçet*

A síndrome de Behçet pode afetar vasos de pequeno, médio e grosso calibre na circulação venosa ou arterial.[18] As lesões mais típicas na síndrome de Behçet são mucocutâneas, refletindo o envolvimento de pequenos vasos sanguíneos. A tríade de úlceras bucais recorrentes, úlceras genitais e inflamação ocular é a manifestação clássica. Os critérios do International Study Group for Behçet Syndrome para o diagnóstico consistem em uma manifestação necessária – ulceração oral recorrente – mais pelo menos duas das seguintes: ulceração genital recorrente, lesões oculares ou cutâneas características, ou uma reação de patergia (ver mais adiante). No entanto, a síndrome de Behçet envolve muitas manifestações não incluídas nesses critérios. Além disso, as úlceras orais não

são invariavelmente a primeira manifestação da doença, de modo que se deve considerar o diagnóstico de síndrome de Behçet na ocorrência de características da doença de outra maneira altamente distintivas (p. ex., pan-uveíte bilateral).

As complicações de grandes vasos da síndrome de Behçet podem incluir aneurismas nos sistemas arteriais pulmonar e sistêmico. As complicações venosas incluem tromboses do sistema venoso profundo, veia cava, veia porta do fígado e seios da dura-máter. A patergia – o desenvolvimento de pústulas nos locais de picadas de agulhas estéreis – é uma característica distintiva em muitos pacientes com a síndrome de Behçet, particularmente aqueles de origem turca. A artrite da síndrome de Behçet é uma artrite não deformante, oligoarticular e assimétrica de grandes articulações. As lesões gastrintestinais na síndrome de Behçet geralmente consistem em ulcerações do íleo distal ou ceco. A doença de Crohn (Capítulo 132), que pode causar úlceras genitais e também doenças do trato gastrintestinal, pode ser particularmente difícil de distinguir da síndrome de Behçet.

**TRATAMENTO**

Os glicocorticoides em baixas doses são eficazes para a doença mucocutânea irredutível e podem ter melhor perfil de efeitos colaterais do que outros medicamentos usados para esse fim (p. ex., talidomida). Cursos intermitentes de glicocorticoides durante períodos específicos de atividade da doença mucocutânea podem ser suficientes para pacientes com doença leve.[19] O apremilaste, um inibidor da fosfodiesterase 4 oral (a 30 mg, 2 vezes/dia durante 12 semanas), é eficaz no tratamento de úlceras orais.[A9,A9b] A colchicina é frequentemente considerada para a doença mucocutânea, mas sua eficácia é duvidosa.

A doença grave em qualquer sistema de órgãos sempre requer terapia inicial com altas doses de prednisona (p. ex., 1 mg/kg/dia). A inibição do TNF com infliximabe (5 mg/kg IV a cada 4 a 6 semanas) ou adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas) é o tratamento preferencial para pacientes com as formas mais graves de uveíte ou meningoencefalite.

### Vasculites de um único órgão específicas

A vasculite de um único órgão é definida como a vasculite em vasos de qualquer tipo ou calibre de um único órgão, na ausência de quaisquer características (p. ex., ANCA) que sugiram um dos tipos sistêmicos de vasculite.

## *Vasculite leucocitoclástica cutânea*

A vasculite leucocitoclástica cutânea também foi denominada *vasculite de hipersensibilidade*. Vasculite leucocitoclástica cutânea é o nome preferido porque não há hipersensibilidade nem alergia em muitos casos. Pode haver história de exposição a novos medicamentos ou infecções. A deposição de complexos imunes é central para o processo fisiopatológico. Embora ocasionalmente esteja associada à sinovite, não há outros sinais de envolvimento sistêmico.

As lesões cutâneas na vasculite leucocitoclástica cutânea ocorrem em "safras", coincidindo com algum período de tempo decorrido após a exposição ao antígeno incitante. O tempo normal entre a exposição e o início da vasculite clinicamente evidente é de 10 a 14 dias. As lesões geralmente ocorrem primeiro em regiões dependentes, como nos membros inferiores ou nas nádegas. As erupções cutâneas podem ser assintomáticas, mas geralmente são acompanhadas por sensação de queimação ou formigamento.

**TRATAMENTO**

As chaves para o tratamento da vasculite leucocitoclástica cutânea incluem (1) exclusão de qualquer tipo subjacente de vasculite que possa causar envolvimento subclínico de outros órgãos e (2) remoção de qualquer agente (p. ex., um medicamento) que possa ter desencadeado a vasculite. Para pacientes nos quais possa ser identificado um precipitante, a eliminação do agente agressor geralmente leva à resolução da vasculite em dias ou semanas. O tipo, a intensidade e a duração do tratamento para a vasculite leucocitoclástica cutânea são baseados no grau de gravidade da doença. Os casos leves podem ser tratados simplesmente com elevação da perna, anti-$H_1$ ou prednisona em

baixas doses. Para a doença persistente não associada à necrose cutânea, pode-se tentar colchicina, hidroxicloroquina ou dapsona. Para casos graves, indicam-se altas doses de glicocorticoides para suprimir rapidamente a inflamação e prevenir ulcerações da pele.

## *Angiite do sistema nervoso central*

A vasculite do SNC[20] inclui duas categorias principais de doença, uma das quais não é uma vasculite verdadeira. Essas condições são a angiite primária do SNC (APSNC) e a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR). O diagnóstico e o tratamento dessas duas condições diferem muito. As características clínicas, radiológicas e patológicas da APSNC e da SVCR são mostradas na Tabela 254.5.

### *Angiite primária do sistema nervoso central*

A APSNC tipicamente se desenvolve de maneira subaguda, com a evolução de acidentes vasculares encefálicos multifocais, encefalopatia, cefaleia e outras características clínicas ao longo de meses. A cefaleia costuma ser o primeiro sintoma. À medida que a condição progride, a maior parte dos pacientes desenvolve letargia, confusão mental e perda de memória. Alguns pacientes desenvolvem acidentes vasculares encefálicos multifocais, convulsões, evidência de aumento da pressão intracraniana ou mielopatia. Os resultados dos exames laboratoriais de rotina (p. ex., velocidade de hemossedimentação) frequentemente são normais na APSNC. A punção lombar demonstra anormalidades do líquido cerebrospinal em aproximadamente 80% dos casos, geralmente monocitose modesta e proteína aumentada. As punções lombares devem ser realizadas em todos os pacientes nos quais o diagnóstico de APSNC é considerado seriamente. Embora os achados na punção lombar de pacientes com APSNC sejam inespecíficos, uma punção lombar normal argumenta contra a APSNC, e o procedimento frequentemente identifica mimetizadores importantes da APSNC, como infecções ou malignidade.

**Tabela 254.5** **Angiite primária do sistema nervoso central (APSNC) *versus* síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR).**

| | APSNC | SVCR |
|---|---|---|
| Proporção mulher:homem | 1:1 | 2 a 3:1 |
| Início | Subagudo (semanas a meses) | Súbito (segundos a minutos) |
| Cefaleia | Insidiosa, incômoda | “Em trovoada” |
| Achados típicos na punção lombar | Anormal em 50 a 80%: pleocitose linfocítica; proteína elevada | Normal |
| Achados típicos na RM | Infartos multifocais subagudos | Normal<br>Infartos fronteiriços em minoria de pacientes |
| Achados angiográficos típicos | Normal em até 40% dos casos<br>Quando presentes, características angiográficas anormais não podem ser distinguidas da SVCR | Estenoses/dilatações multifocais |
| Utilidade da biopsia cerebral | Sensibilidade razoável em pacientes adequadamente selecionados<br>Importante para excluir mimetizadores da doença | Pouca ou nenhuma utilidade<br>Útil se a situação clínica confusa atrapalhar a diferenciação entre APSNC e mimetizadores da APSNC |

RM = ressonância magnética.

A ressonância magnética (RM) é a modalidade de exame de imagem essencial na APSNC. Em razão da natureza subaguda da doença, os exames de RM revelam infartos multifocais do SNC na maior parte dos casos. Acidentes vasculares encefálicos, lesões hemorrágicas e lesões de massa geralmente ocorrem em mais de um território vascular. Uma RM cerebral normal é um forte argumento contra o diagnóstico de APSNC. A angiografia é menos útil na avaliação de pacientes com APSNC por duas razões principais. Em primeiro lugar, o calibre dos vasos sanguíneos envolvidos na APSNC frequentemente é muito pequeno para o vaso ser visualizado de maneira adequada, mesmo por angiografia convencional. A taxa de angiografia falso-negativa na APSNC é da ordem de 35%. Em segundo lugar, a anormalidade "clássica" de cordão de contas na angiografia, produzida pelo estreitamento arterial segmentar alternando com dilatações, é inespecífica e pode ser mimetizada perfeitamente por uma série de condições não vasculíticas (a mais comum das quais é a SVCR). Nenhum padrão angiográfico é patognomônico para a APSNC, e há uma tendência significativa para o diagnóstico excessivo de "vasculite" apenas com base na angiografia. Uma RM cerebral normal no contexto de um angiograma anormal sugere SVCR, não APSNC.

Quando empregada em pacientes apropriadamente selecionados, cuja história e estudos radiológicos sugerem APSNC, a biopsia cerebral está associada a valores preditivos positivos e negativos razoáveis e frequentemente identifica mimetizadores da APSNC importantes.

**TRATAMENTO**

Prednisona e ciclofosfamida são apropriados para o tratamento de pacientes que apresentam resultados anormais na biopsia cerebral. São recomendados cursos de tratamento de 6 a 12 meses.

### *Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível*

A SVCR provavelmente é muito mais comum que a APSNC. O tratamento excessivo de pacientes com SVCR que são erroneamente diagnosticados como tendo APSNC leva a uma morbidade substancial. Oitenta por cento dos pacientes com SVCR são mulheres.

Uma anamnese detalhada é a parte mais importante da avaliação. Em contraste com o curso subagudo que tipifica a APSNC, a SVCR geralmente começa de maneira mais drástica, com uma cefaleia "em trovoada".[21] Em comparação com a APSNC, os sinais neurológicos são menos graves na SVCR (p. ex., a encefalopatia é menos comum). A SVCR frequentemente ocorre no contexto de precipitantes associados ao vasospasmo, como no pós-parto ou após o uso de agentes vasoativos, como descongestionantes nasais e drogas recreativas.

A punção lombar geralmente é normal na SVCR, e a RM do cérebro normalmente não mostra infartos multifocais do SNC, com exceção dos infartos fronteiriços mencionados anteriormente. Os achados angiográficos típicos na SVCR – estreitamento e perolização vascular – geralmente são indistinguíveis daqueles da APSNC e de condições que mimetizam a APSNC. O estreitamento vascular multifocal é particularmente característico da SVCR. A característica angiográfica mais distinta da SVCR é que as anormalidades são completamente reversíveis, geralmente em 4 a 8 semanas. Essas anormalidades no SVCR são causadas por vasospasmo, e não por vasculite verdadeira. Na avaliação de pacientes com potencial SVCR, uma estratégia que pode estabelecer o diagnóstico é um angiograma de acompanhamento 4 a 8 semanas após o primeiro. As anormalidades angiográficas decorrentes da SVCR se resolverão neste intervalo.

**TRATAMENTO**

Várias abordagens para o tratamento da SVCR são razoáveis. Primeiro, pode-se optar pela espera vigilante. Não está claro se a imunossupressão é necessária ou útil. Além disso, as tentativas de tratar o vasospasmo com bloqueadores dos canais de cálcio podem levar a um fenômeno de roubo vascular, que pode causar danos. Em segundo lugar, como frequentemente é difícil não fazer nada por um paciente com doença do SNC possivelmente grave, podem-se tentar bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipino 30 mg, 3 vezes/dia). Terceiro, em razão da frequente incerteza diagnóstica no momento da apresentação, alguns médicos optam por tratar empiricamente com

glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg/dia) por 1 mês, com redução gradual ao longo de algumas semanas. Quarto, combinações de bloqueadores dos canais de cálcio e glicocorticoides também são razoáveis. A terapia citotóxica não é indicada na SVCR.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

As principais categorias de doenças que podem mimetizar uma vasculite são apresentadas na Tabela 254.6. Certas características do caso de um paciente devem levantar a suspeita diagnóstica de vasculite. Em primeiro lugar, a maior parte dos casos de vasculite não começa repentinamente, mas se desenrola de maneira subaguda ao longo de semanas ou meses. Em segundo lugar, a dor geralmente é uma característica proeminente da vasculite, resultante de artrite ou artralgias, mialgias, cefaleias, neuropatia, infarto testicular, isquemia digital, sinusite, otalgia, dor nas costas (causada por inflamação aórtica), dor abdominal pós-prandial (causada por vasculite mesentérica) ou outras manifestações da doença. Terceiro, os sinais de inflamação como febre, erupção cutânea, perda de peso e níveis elevados de reagentes de fase aguda são altamente característicos. Por fim, o envolvimento de múltiplos sistemas de órgãos é a regra na vasculite.

O diagnóstico de vasculite deve ser estabelecido por biopsia do órgão envolvido, sempre que possível. Os diagnósticos baseados apenas na angiografia apresentam muitas potenciais armadilhas, conforme discutido nas seções sobre a APSNC e a SVCR. Achados angiográficos que são "compatíveis com vasculite" devem ser interpretados no contexto adequado. Diversas outras doenças, de aterosclerose a vasospasmo e feocromocitoma, podem mimetizar a aparência angiográfica da vasculite. A vasculite sistêmica também pode ser mimetizada por dois ou mais problemas clínicos comuns ou complicações de tratamento que ocorrem simultaneamente no mesmo paciente. Por fim, no topo do diagnóstico diferencial de qualquer modalidade individual de vasculite estão outros tipos de vasculite. Por exemplo, isquemia digital e hemorragia em estilhaços podem ser secundárias à poliarterite nodosa idiopática. Elas também podem ser causadas por poliarterite nodosa associada à infecção por HBV, GPA, GEPA, poliangiite microscópica, crioglobulinemia, doença de Buerger ou algum outro tipo de vasculite. Como as intervenções apropriadas para essas condições variam amplamente, uma distinção cuidadosa entre essas potenciais etiologias é essencial.

| Tabela 254.6 | Principais categorias de doença no diagnóstico diferencial das vasculites. |
|---|---|
| Outras formas de vasculite | |
| Ocorrência simultânea de problemas clínicos comuns no mesmo paciente | |
| Infecções | |
| Bacteriana, viral, micobacteriana, fúngica | |
| Processos oclusivos | |
| Estados de hipercoagulabilidade | |
| Vasculopatia livedoide (atrofia branca) | |
| Doença ateroembólica | |
| Neoplasias malignas | |
| Linfoma (incluindo granulomatose linfomatoide) | |
| Doença de Castleman | |
| Amiloidose | |
| Paraproteinemias | |
| Doenças do tecido conjuntivo | |
| Lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo | |
| Esclerose sistêmica | |

Artrite reumatoide

Diversos

Mixoma atrial

Calcifilaxia

Displasia fibromuscular

Dermatoses neutrofílicas

Pioderma gangrenoso

Sarcoidose

Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível

## TRATAMENTO

As abordagens de tratamento atuais para vasculites específicas são descritas nas "Manifestações clínicas" de cada doença. Aspectos gerais relacionados com o tratamento são abordados aqui.

A intensidade do tratamento em pacientes com vasculite deve ser guiada pelo grau de atividade da doença. Especificamente, o tratamento da vasculite deve ser baseado não apenas nos resultados anormais de exames laboratoriais, mas também em evidências claras de doença ativa. Além disso, a intensidade do tratamento deve ser adaptada ao tipo de vasculite. Enquanto a arterite de células gigantes responde a altas doses de glicocorticoides na maior parte dos casos, a GPA, por exemplo, quase sempre requer um agente adicional (rituximabe, ciclofosfamida ou metotrexato) para o controle da doença. Em contraste, apesar da maneira drástica como às vezes se manifestam, a maior parte dos casos de vasculite por IgA e vasculite leucocitoclástica cutânea não requer nenhum tratamento imunossupressor.

As terapias convencionais, como glicocorticoides, agentes imunomoduladores e fármacos citotóxicos, induzem remissões e controlam a vasculite na maior parte dos casos. Além disso, em alguns casos – uma porcentagem variável, dependendo do tipo de vasculite – a doença é curável. Infelizmente, os tratamentos para a vasculite têm um enorme potencial de toxicidade. O monitoramento regular da medula óssea e da função renal e hepática dos pacientes é essencial para evitar a toxicidade induzida pelo tratamento. A profilaxia contra infecções oportunistas, particularmente a pneumonia por *Pneumocystis* (Capítulo 321), é uma parte importante de muitos regimes de tratamento da vasculite. Durante a redução gradual dos fármacos imunossupressores, os surtos de doença são comuns em muitos tipos de vasculite.

Um erro comum é tratar pacientes com altas doses de agentes imunossupressores por muito tempo. O uso mais apropriado de medicamentos como a ciclofosfamida e os glicocorticoides é induzir a remissão o mais rápido possível com regimes de tratamento agressivos precoces e, então, converter os pacientes para tratamentos mais seguros para a manutenção da remissão. O rituximabe está substituindo a ciclofosfamida como fármaco preferencial para algumas modalidades de vasculite, particularmente a VAA. Pacientes com VAA que demonstram tendência a surtos são frequentemente tratados novamente com rituximabe (500 mg ou 1 g) a cada 4 a 6 meses, pelo menos até que sejam alcançados longos períodos de controle da doença.

## PROGNÓSTICO

Supondo que o diagnóstico seja feito antes que o paciente se torne catastroficamente enfermo, o prognóstico na vasculite sistêmica é determinado em grande parte pelas respostas a quatro perguntas:

1. O diagnóstico foi estabelecido antes da ocorrência de danos graves irreversíveis em órgãos?
2. O tratamento agressivo (mas com a dosagem adequada) foi iniciado em tempo hábil?
3. Houve monitoramento atento durante o tratamento e foram tomadas medidas específicas para evitar a toxicidade induzida por fármacos (p. ex., infecção oportunista)?

4. Os medicamentos potencialmente tóxicos que induziam à remissão foram interrompidos em um momento apropriado e substituídos por medicamentos menos perigosos (ou o tratamento foi totalmente interrompido)?

Na maior parte dos tipos de vasculite, os fatores que determinam as remissões livres de medicamentos a longo prazo permanecem mal compreendidos. A probabilidade de obter remissões sustentadas após a interrupção de todos os medicamentos (ou cura) varia de acordo com o tipo específico de vasculite.

## NO FUTURO

Modelos da doença animais convincentes, laboratoriais e de ocorrência natural, combinados com as associações conhecidas entre HBV, HCV e vasculite em humanos, sugerem que podem ser estabelecidas ligações adicionais entre a infecção e a vasculite sistêmica no futuro. Avanços importantes foram feitos na descrição das vias de citocinas e quimiocinas que atuam na inflamação vascular, mas intervenções anticitocinas relevantes ainda precisam ser definidas para terapias clínicas. A depleção de linfócitos B está emergindo rapidamente como o tratamento preferencial para algumas modalidades de vasculite grave. As estratégias de inibição da IL-6 agora também desempenham um papel importante nas vasculites de vasos de grosso calibre. São necessários estudos adicionais para definir o espectro completo da utilidade clínica desses e de outros agentes biológicos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.

A2. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:348-354.

A3. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1128-1137.

A4. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011188.

A5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-232.

A6. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

A7. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780.

A8. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932.

A9. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015;372:1510-1518.

A9b. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:1918-1928.

[a]N.R.T: Na população brasileira, o HLA-B51 foi encontrado em 30,1% dos pacientes com Behçet e em 15,5% do grupo controle saudável (p = 0,003). [Belem JMFM, Fraga AM, Andrade LEC, de Souza AWS. HLA-B*51 and its main subtypes in Brazilian patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 127(5):53-59.]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104:558-565.
2. Barra L, Yang G, Pagnoux C, et al. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17:683-693.
3. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation*. 2017;136:1114-1122.
4. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, et al. What is the current evidence for disease subsets in giant cell arteritis? *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1366-1376.
5. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:33-46.
6. Karadag O, Jayne DJ. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111:135-142.
7. Sosa T, Brower L, Divanovic A. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *JAMA Pediatr*. 2019;173:278.
8. Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:63-73.
9. Liu YC, Lin MT, Wang JK, et al. State-of-the-art acute phase management of Kawasaki disease after 2017 scientific statement from the American Heart Association. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:543-552.
10. Lamprecht P, Kerstein A, Klapa S, et al. Pathogenetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Front Immunol*. 2018;9:1-10.
11. Lynch JP 3rd, Derhovanessian A, Tazelaar H, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:434-458.
12. Cornec D, Kabat BF, Mills JR, et al. Pharmacokinetics of rituximab and clinical outcomes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:639-650.
13. Wallace ZS, Wallwork R, Zhang Y, et al. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: data from the United States Renal Data System. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1333-1338.
14. Raffray L, Guillevin L. Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review. *Drugs*. 2018;78:809-821.
15. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins: an update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev*. 2018;17:457-464.
16. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget*. 2017;8:41764-41777.
17. Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, et al. Cogan syndrome: characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1219-1223.

18. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17:567-575.
19. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-818.
20. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS vasculitis: an approach to differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-7.
21. Cappelen-Smith C, Calic Z, Cordato D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: recognition and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:1-15.

**A terapia imunossupressora é conhecida por ser inútil para qual doença associada à inflamação vascular?**

- A. Doença de Buerger (tromboangiite obliterante).
- B. Granulomatose com poliangiite (antes chamada de granulomatose de Wegener).
- C. Vasculite associada à IgA (púrpura de Henoch-Schönlein).
- D. Arterite de células gigantes.
- E. Crioglobulinemia mista.

Concluir questão

**Qual tipo de vasculite sistêmica tem maior probabilidade de se manifestar com um pseudotumor orbital?**

- A. Arterite de Takayasu.
- B. Granulomatose com poliangiite (antes chamada de granulomatose de Wegener).
- C. Poliangiite microscópica.
- D. Poliarterite nodosa.
- E. Síndrome de Behçet.

Concluir questão

**Um homem de 24 anos do Líbano apresenta múltiplas úlceras aftosas, eritema ocular bilateral, nódulos eritematosos sensíveis na parte anterior das pernas e trombose venosa profunda. Um exame oftalmológico revela uveíte bilateral grave afetando os compartimentos anterior e posterior do olho. Além da instituição de tratamento com**

**anticoagulantes e glicocorticoides, qual a conduta mais adequada para o tratamento da doença neste momento?**

A. Ciclofosfamida intravenosa.

B. Azatioprina.

C. Imunoglobulina intravenosa.

D. Inibição do fator de necrose tumoral.

E. Depleção dos linfócitos B.

Concluir questão

**Mulher de 32 anos chega para atendimento com a pior cefaleia de sua vida, que começou abruptamente, 1 dia depois do parto de um menino saudável. O parto ocorreu seguinte a uma gravidez sem intercorrências. A paciente não tem história de enxaqueca e sua história de saúde pregressa é normal. A pressão arterial da paciente é de 140/90 mmHg, e, embora seu exame neurológico indique uma condição não focal, a gravidade da cefaleia requer uma tomografia computadorizada (TC) do cérebro. O exame foi negativo para hemorragia intracraniana, e a cefaleia remitiu após aproximadamente 24 horas, período em que foi profundamente incapacitante.**
**Aproximadamente 18 horas depois, a cefaleia voltou, aumentando novamente para um crescendo dentro de alguns minutos após o início. Foi realizada nova TC de crânio, que resultou negativa, e também foi realizada uma punção lombar, revelando pressão de abertura normal, 1 leucócito/mℓ (100% linfócitos) e níveis de proteína do líquido cerebrospinal de 40 mg/dℓ (normal de 30 a 50 mg/dℓ). A cefaleia melhorou após o tratamento com narcóticos 24 horas por dia, mas piorou novamente no terceiro dia pós-parto. O exame de imagem por ressonância magnética foi negativo para hemorragia, infartos cerebrais e massas, mas um angiograma cerebral de quatro vasos mostra áreas alternadas de estreitamento e dilatação vascular (perolização) em múltiplas distribuições vasculares.**
**Qual é a intervenção mais adequada para esta paciente agora?**

A. Controle mais rígido da pressão arterial, com transferência para a unidade de terapia intensiva para tratamento com nitroprussiato de sódio.

B. Adição de ácido acetilsalicílico infantil à terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular.

C. Metilprednisolona em pulso (1.000 mg/dia durante 3 dias) seguida de prednisona 60 mg/dia e ciclofosfamida 100 mg/dia.

- D. Nifedipino 30 mg 3 vezes/dia.
- E. Prosseguir para biopsia cerebral.

Concluir questão

**Um menino de 4 anos apresenta 3 dias de doença febril com temperaturas de mais de 40°C. O exame físico revelou língua eritematosa em "morango", lábios inchados e uma erupção macular rosada no tronco. Há também linfadenopatia cervical e axilar sensível e edema difuso das extremidades distais superiores e inferiores. Qual tratamento é indicado imediatamente para prevenir a ocorrência de aneurismas coronarianos?**

- A. Imunoglobulina intravenosa.
- B. Terapia com ácido acetilsalicílico em altas doses.
- C. Metilprednisolona em pulso.
- D. Troca de plasma.
- E. Anticoagulação com heparina.

Concluir questão

255

# ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES E POLIMIALGIA REUMÁTICA

ROBERT SPIERA

## DEFINIÇÃO

A polimialgia reumática (PMR) e a arterite temporal, também chamada de arterite de células gigantes (ACG), são doenças inflamatórias sistêmicas associadas de etiologia desconhecida que representam um espectro que vai desde dores e incômodos proximais graves e sintomas constitucionais a uma vasculite granulomatosa oclusiva de vasos de médio e grosso calibres que pode levar à cegueira permanente ou a danos em outros órgãos e tecidos. Esses distúrbios ocorrem principalmente em pacientes com mais de 50 anos, mais em mulheres do que em homens. São deflagrados por mecanismos imunes induzidos por antígenos, mediados por células ($T_H1$), que podem estar associados a marcadores genéticos específicos, e são altamente responsivos a corticosteroides.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, a incidência média anual de PMR é de 52,5 por 100 mil pacientes com 50 anos ou mais e aumenta com a idade. A prevalência é de aproximadamente 0,5 a 0,7%. Internacionalmente, essa frequência varia, com a ocorrência de taxas mais altas nos países escandinavos.[1,2] A incidência e a prevalência de ACG são aproximadamente um terço das da PMR.

## BIOPATOLOGIA

Na ACG, os tecidos contêm os produtos de linfócitos T interferona-γ e interleucina (IL)-2 e os produtos de macrófagos IL-1β, IL-6 e fator de crescimento transformador-β. No tecido vascular na PMR, encontram-se transcritos para o fator de crescimento transformador-β, IL-1 e IL-2, mas não para a interferona-γ. Pacientes com ACG que apresentam febre de origem desconhecida, sem sintomas isquêmicos, como perda visual, têm baixos níveis de interferona-γ. As artérias que expressam altos níveis de interferona-γ normalmente apresentam células gigantes multinucleadas; essas células removem detritos e secretam citocinas que estimulam a hiperplasia da íntima e levam à angiogênese. Também foram encontradas células $T_H17$ produtoras de IL-17 no tecido vascular envolvido e no sangue periférico de pacientes com ACG não tratada, mas que desaparecem rapidamente com a instituição do tratamento com corticosteroides, enquanto as células $T_H1$ são mais persistentes, indicando a possibilidade de que mais de um gatilho antigênico possa estar envolvido.

A adventícia é considerada o centro imune na patogênese da ACG, em que os receptores *toll-like* (TLRs) são altamente expressos em células dendríticas e macrófagos de tecidos residentes. Com a ajuda de moléculas de adesão, macrófagos e linfócitos T entram na parede do vaso através dos vasos dos vasos (*vasa vasorum*), entrando em contato com um antígeno estimulador. Nesse local, é provável que a proliferação clonal de linfócitos T $CD4^+$ seja desencadeada pela apresentação de antígenos desconhecidos por células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos CD4 ativados produzem interferona-γ, que atrai macrófagos para a parede arterial. Alguns desses macrófagos se fundem na íntima-média, formando células gigantes multinucleadas. Essas células produzem fator de crescimento endotelial vascular, que desencadeia a neovascularização, tanto na junção íntima-média quanto no nível dos *vasa vasorum*, brotando da adventícia para a média. Os eventos imunes subsequentes levam a uma topografia característica de células mononucleares em toda a parede do vaso. Os produtos das células gigantes e macrófagos na junção íntima-média incluem a colagenase e o óxido nítrico, que provavelmente contribuem para o dano tecidual. O impacto patológico das citocinas leva não apenas ao dano da

média característico, mas também à hiperplasia da íntima significativa que, eventualmente, se não tratada, pode causar estreitamento luminal e isquemia tecidual.

Na ACG, um infiltrado inflamatório transmural (envolvendo todas as camadas do vaso), composto por células predominantemente mononucleares e comumente com células gigantes, é encontrado nas artérias temporais superficiais, bem como em outras artérias de grosso e médio calibres. Em pacientes idosos, a fragmentação da elástica interna é característica e ajuda a diferenciar essa lesão vascular daquela da aterosclerose. Com frequência, macrófagos que contêm fragmentos de tecido elástico são encontrados na junção íntima-média, o centro histológico do processo inflamatório. Como mencionado previamente, as técnicas imunoquímicas demonstram diferentes padrões de células e seus produtos pró-inflamatórios e pró-fibróticos na adventícia, na média e na íntima. A proliferação da íntima pode ser proeminente e levar ao estreitamento luminal. A necrose fibrinoide, uma característica histológica comum na poliarterite nodosa, não é observada na ACG.

A etiologia da PMR e da ACG é desconhecida, mas ambas apresentam agregação familiar, têm uma associação genética com o antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR4 e demonstraram polimorfismo de sequência codificado na região hipervariável do gene *HLA-DRβ1*04*. Outras associações genéticas têm sido sugeridas, incluindo polimorfismos que podem ser vistos com maior frequência em pacientes com a doença. Postulou-se a existência de gatilhos infecciosos para a ACG. O antígeno do vírus varicela-zóster foi detectado em biopsias da artéria temporal de pacientes com ACG.[3] Encontrou-se uma quantidade abundante de DNA bacteriano e viral na parede arterial de pacientes com ACG usando técnicas avançadas de imagem de DNA. A doença em pacientes geneticamente predispostos também pode ser desencadeada por antígenos endógenos, como a elastina, e as manifestações inflamatórias são dirigidas por padrões específicos de citocinas mediadas por células, associadas ao $T_H1$. A produção de citocinas pelas células mononucleares nos tecidos envolvidos parece influenciar o fenótipo clínico.

Na PMR, a inflamação das células mononucleares pode ser encontrada não apenas nas articulações proximais, como os ombros, mas também nos

tendões, nas bursas e nos tecidos moles circundantes, compatíveis com entesite. Embora possa haver dores musculares, não é encontrada inflamação muscular.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A PMR e a ACG são doenças inflamatórias sistêmicas que ocorrem principalmente em pacientes com mais de 50 anos, mais em mulheres do que em homens (2:1), predominantemente em brancos e particularmente incomuns em afro-americanos. As características compartilhadas dos dois distúrbios incluem sintomas constitucionais significativos causados por citocinas, como febre, fadiga e perda de peso, bem como velocidade de hemossedimentação (VHS) acentuadamente elevada, anemia e trombocitose. A característica musculoesquelética chave da PMR é a presença de dor, incômodo e rigidez matinal (que pode, até mesmo, perdurar o dia todo); esses sintomas são proximais, graves e simétricos no pescoço e nas cinturas escapular e pélvica. Cinquenta por cento dos pacientes com ACG compartilham essa síndrome de dor proximal característica. Podem-se observar síndrome do túnel do carpo e sinovite de mão e joelho em pacientes com PMR, mas as manifestações gerais permanecem predominantemente proximais, ao contrário da artrite reumatoide, em que predomina a sinovite distal. Embora os pacientes com PMR possam parecer ter fraqueza muscular proximal, isso é invariavelmente decorrente da dor, e não da inflamação muscular (Tabela 255.1). Os exames de ressonância magnética e ultrassonografia[4,5] em pacientes com PMR têm confirmado a presença de inflamação das estruturas sinoviais extra-articulares, em particular da bursa subacromial e subdeltóidea nos ombros.

Os sinais e sintomas específicos da ACG são mais bem avaliados nos contextos anatômicos e fisiológicos. A ACG afeta, de preferência, certos vasos sanguíneos, incluindo os ramos da artéria carótida externa, a artéria oftálmica e, em particular, seus ramos, as artérias ciliares posteriores e as grandes artérias que emergem do arco da aorta e da aorta abdominal. Cefaleia e dor no couro cabeludo provavelmente são os sintomas mais frequentes, ocorrendo em 50 a 75% dos pacientes. A cefaleia costuma ser a

primeira manifestação da ACG e é descrita como enfadonha, intensa e constante; não responde a analgésicos simples e persiste durante a noite. Classicamente, os pacientes se queixam de cefaleias temporais persistentes e proeminentes, mas também podem ocorrer dores occipitais. Pode ocorrer dor na orelha, no pavilhão auricular ou na glândula parótida secundariamente ao envolvimento da artéria auricular posterior. Claudicação mandibular e dor decorrente da isquemia do músculo masseter à mastigação ocorrem em 50% dos pacientes. O envolvimento das artérias lingual e maxilar pode causar dor na mandíbula ou na língua ao mastigar ou falar. A artéria temporal superficial pode se tornar tortuosa, proeminente, nodular ou sensível, mas esses achados não são invariáveis, e uma artéria temporal anormal pode ser encontrada na biopsia em vasos que parecem normais. É importante observar que uma tosse seca e não produtiva pode ser uma característica da doença, que muitas vezes pode fazer o médico deixar de considerar a ACG e suspeitar de uma causa respiratória infecciosa ou neoplásica para os sintomas. Raramente, pode ocorrer mononeurite múltipla ou perda auditiva neurossensorial, mas isso deve levar o médico a considerar outras vasculites possíveis, como a vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) ou a poliarterite nodosa.

Sintomas fixos ou intermitentes relacionados com o envolvimento vasculítico das artérias oftálmicas e seus ramos são os mais temidos nessa doença e exigem intervenção terapêutica imediata. Esses sintomas estão relacionados com o estreitamento vascular decorrente da inflamação ativa e do vasospasmo mediado pela lesão endotelial. A diminuição da visão secundária à arterite é a consequência séria mais comum da ACG, ocorrendo em 20 a 50% dos pacientes que procuram um oftalmologista e o sintoma apresentado por 60% dos com o distúrbio que desenvolvem perda visual. Uma anamnese detalhada da maior parte dos pacientes que apresentam perda visual “súbita” revela que cefaleia, sintomas constitucionais e PMR prévia ocorreram em aproximadamente 40% dos pacientes. Mesmo a evolução da perda visual quase sempre é escalonada, com amaurose fugaz em 10% e um defeito de campo parcial evoluindo para cegueira completa ao longo de dias. Se a ACG não for tratada, o segundo olho pode ser envolvido em 1 a 2 semanas. As artérias ciliares posteriores são as mais frequentemente envolvidas; assim, a neuropatia óptica

isquêmica anterior (NOIA) é a lesão mais comum, podendo ser facilmente determinada pelo oftalmologista. A oclusão da artéria central da retina e de seus ramos é incomum; assim, exsudatos, hemorragias e vasculite franca são infrequentes. Cinco por cento dos pacientes com ACG podem apresentar diplopia ou ptose, que pode preceder a perda visual. A anormalidade visual final pode ser um composto de muitos eventos isquêmicos que ocorrem juntos no nervo óptico, nos músculos extraoculares, no quiasma óptico e no próprio encéfalo. Como a ACG envolve principalmente artérias que contêm lâmina elástica, com o desaparecimento desta dos vasos à medida que eles perfuram a dura-máter, lesões intracerebrais, como acidentes vasculares encefálicos, são incomuns, mas não impossíveis.

| Tabela 255.1 | Arterite de células gigantes: características clínicas. |
|---|---|
| **INFLAMATÓRIAS** | |
| Polimialgia reumática: sintomas constitucionais | |
| Febre | |
| Perda de peso | |
| Fadiga | |
| Anormalidades laboratoriais | |
| Hematológicas: anemia, trombocitose | |
| Elevação na velocidade de hemossedimentação, na proteína C reativa | |
| **ISQUÊMICAS** | |
| Oftalmológicas | |
| Diplopia | |
| Amaurose fugaz | |
| Perda da visão fixa | |

- Cegueira total
- Sintomas cranianos
  - Cefaleia
  - Claudicação da mandíbula
  - Sensibilidade no couro cabeludo
  - Necrose do couro cabeludo ou lingual (rara)
- Acidentes vasculares encefálicos
- Doença de vasos de grosso calibre
  - Claudicação da perna ou do braço
  - Pulsos diminuídos, assimetria da pressão arterial
  - Aneurismas da aorta

**COMPLICAÇÕES TARDIAS**

- Aneurismas da aorta
  - Aorta torácica
  - Aorta abdominal
- Complicações com corticosteroides
  - Osteoporose
  - Fraturas
  - Catarata

O envolvimento de artérias de grosso calibre mais comumente se manifesta como claudicação de braço ou perna; manifestações mais raras incluem acidente vascular encefálico, síndrome do roubo da subclávia, infarto intestinal e aneurisma aórtico sintomático. Assim, pode haver uma arterite subclínica que requeira monitoramento a longo prazo. Há uma percepção emergente de que alguns pacientes idosos diagnosticados como portadores de ACG podem manifestar uma doença de grandes vasos que se assemelha clinicamente à arterite de Takayasu, com uma escassez de sintomas isquêmicos cranianos, mas frequentemente com a presença de

sintomas semelhantes aos da PMR. Por outro lado, em pacientes que apresentam a ACG típica, com sintomas cranianos e biopsia da artéria temporal positiva, a doença de grandes vasos com espessamento da parede aórtica é marcadamente mais frequente, mesmo no início do curso da doença.

A PMR e a ACG tratadas com corticosteroides são doenças autolimitadas, que duram 1 a 2 anos na maior parte dos pacientes. No entanto, um subgrupo de pacientes com ambos os distúrbios pode ter doença inflamatória ativa, manifestada por sintomas persistentes e sinais no exame de sangue indicando inflamação ativa por 7 a 10 anos. Digno de nota é o fato de que os aneurismas torácicos com células gigantes no tecido podem se desenvolver até 15 anos depois do diagnóstico, do tratamento bem-sucedido e da suspensão dos corticosteroides. A incidência de aneurismas torácicos e aórticos é marcadamente maior em pacientes com história prévia de ACG presumivelmente tratada com sucesso do que em controles da mesma idade. Em estudos de aneurismas de aorta reparados, encontraram-se achados patológicos consistentes com ACG em aproximadamente 2 a 4% dos espécimes de indivíduos sem arterite previamente reconhecida ou suspeita.

Na maior parte dos estudos, as taxas de sobrevida para pacientes com PMR e ACG são semelhantes às de indivíduos não afetados da mesma idade. No entanto, um estudo mostrou que a sobrevida diminuiu em um grupo de pacientes com ACG que apresentava perda visual permanente e necessitou de mais de 10 mg de prednisona ao dia por 6 meses. Isso provavelmente apoia a experiência de que a morbidade e a mortalidade são causadas por complicações relacionadas com o tratamento com corticosteroides nesse grupo de idosos de alto risco com muitas comorbidades.

## DIAGNÓSTICO

Os diagnósticos de PMR e ACG baseiam-se em achados clínicos; os exames laboratoriais e a biopsia da artéria temporal fornecem apoio, mas não são diagnósticos (Figura 255.1).[6,7] Nenhum médico deve aguardar um achado anormal na biopsia da artéria temporal ou exigir a presença de uma

VHS elevada antes de fazer o diagnóstico definitivo de ACG no contexto de um quadro clínico característico. Dito isso, a principal característica laboratorial da PMR e da ACG é a elevação nos reagentes de fase aguda estimulados pela interleucina (IL)-6, como a VHS e a proteína C reativa. A VHS é, em geral, superior a 50 mm/hora e pode exceder 100 mm/hora. A VHS abaixo dos 20 ou 30, entretanto, não exclui o diagnóstico de PMR ou ACG se outras características clínicas estiverem presentes, especialmente se o paciente já estiver em uso de corticosteroides.

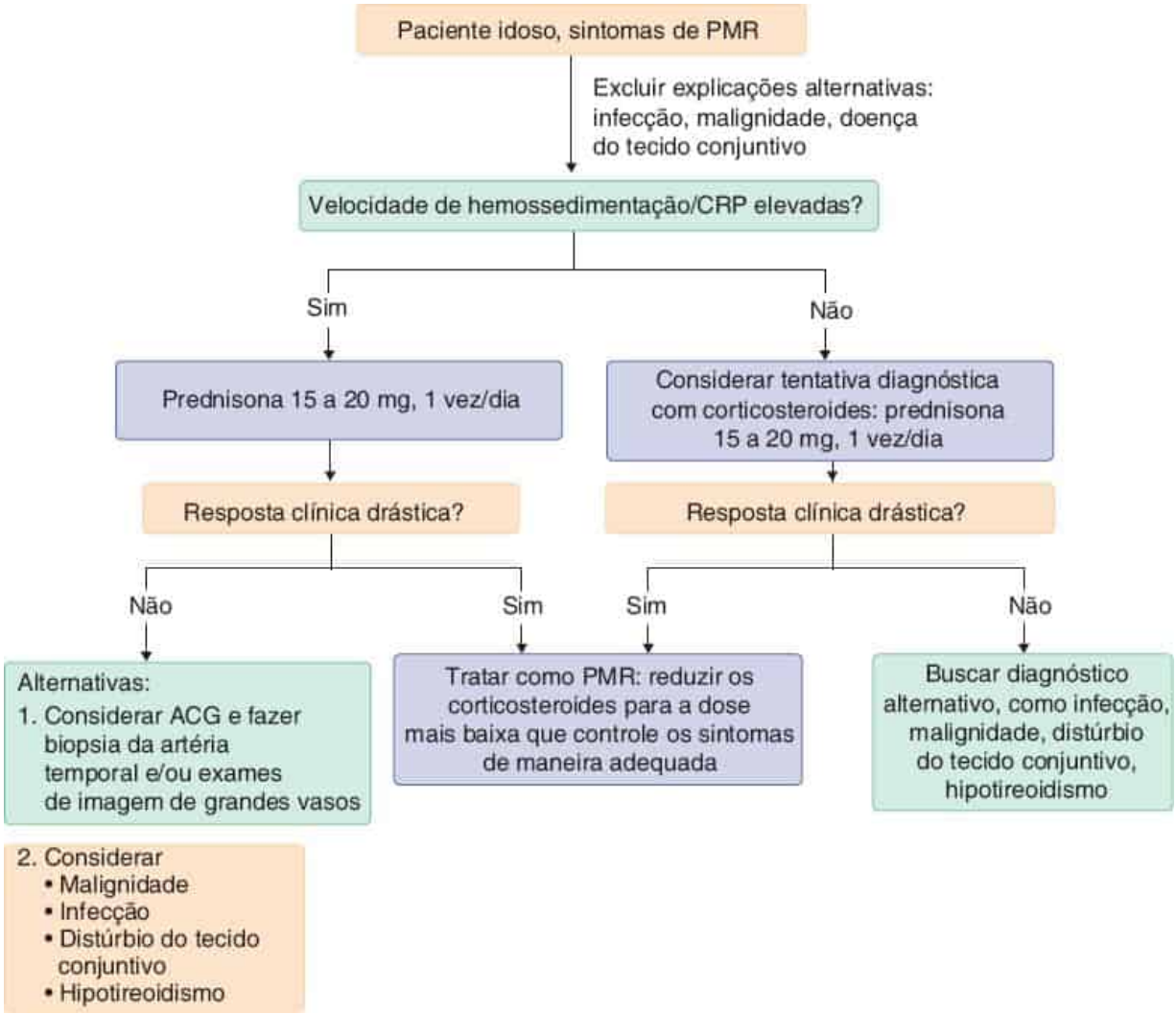


**FIGURA 255.1 Algoritmo diagnóstico para a polimialgia reumática (PMR).** ACG = arterite de células gigantes; CRP = proteína C reativa.

Anemia normocítica, normocrômica e trombocitose ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com ambas as doenças e são excelentes guias para o estado de inflamação. Tanto na PMR quanto na ACG, a frequência de fator reumatoide, anticorpo antinuclear, ANCA, proteínas monoclonais e crioglobulinas não é maior do que em indivíduos-controle da mesma idade, e o complemento não é reduzido. A atividade da fosfatase alcalina pode estar elevada em um terço dos pacientes, principalmente naqueles com ACG. Embora esses testes não sejam indicados na PMR e na ACG, as enzimas musculares e a eletromiografia são normais e a biopsia muscular mostra atrofia das fibras do tipo II, mas sem inflamação.

## Avaliação da artéria temporal superficial

Sensibilidade, nodularidade e pulsação diminuída da artéria temporal são achados típicos no exame físico de um paciente com ACG. A ultrassonografia duplex em cores tem sido usada como uma ferramenta diagnóstica não invasiva adjuvante na ACG. Um halo hipoecoico ao redor da artéria temporal superficial foi relatado em 73% dos pacientes com ACG comprovada por biopsia. O halo, representando edema na parede arterial, foi observado bilateralmente em um subgrupo significativo de pacientes e desapareceu em média de 16 dias depois do início dos corticosteroides em um estudo. Nesse estudo, a presença do halo teve sensibilidade de 73% e 100% específica para ACG. Contudo, outros grupos não foram capazes de reproduzir essa experiência, descobrindo que a ultrassonografia Doppler não é mais sensível ou específica do que o exame físico em pacientes com suspeita da doença. Os achados de estenose ou oclusão das artérias temporais por ultrassonografia Doppler também foram reconhecidos como modestamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de ACG em alguns estudos. A dependência do operador continua sendo um desafio para o uso mais difundido dessa modalidade diagnóstica. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) utilizando fluorodesoxiglicose [18F] pode ser útil na identificação de inflamação de grandes vasos sugestiva de ACG, mas não é útil na avaliação das artérias temporais em si, em razão do calibre relativamente pequeno e da alta captação de fundo nessa área. A angiografia convencional raramente é usada no diagnóstico de ACG.

Alguns estudos sugeriram que a ressonância magnética/angiografia por ressonância magnética pode ser modalidade diagnóstica não invasiva útil. Podem-se visualizar as artérias cranianas superficiais e identificar alterações inflamatórias murais e estreitamento luminal. Pode-se também avaliar o envolvimento de grandes vasos. Estudos sugeriram que a ressonância magnética/angiografia por ressonância magnética têm sensibilidades e especificidades semelhantes às da biopsia no diagnóstico de ACG. No entanto, a biopsia da artéria temporal continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico da ACG; dada a acessibilidade relativamente fácil da artéria e a morbidade potencialmente significativa do tratamento da ACG, a confirmação histológica é benéfica na maior parte dos casos.

Embora a biopsia da artéria temporal continue sendo um importante teste diagnóstico para a ACG, devem-se fazer algumas advertências. Em primeiro lugar, em um paciente em que o diagnóstico clínico seja provável, deve-se instituir o tratamento com corticosteroides imediatamente, sem esperar pelos resultados da biopsia. Em segundo lugar, em razão da natureza ignorada das lesões inflamatórias patológicas na parede do vaso, até 20 a 30% das amostras de biopsia podem ser normais, apesar da probabilidade avassaladora de diagnóstico de ACG. Como a biopsia é útil para confirmar o diagnóstico de ACG, em que altas doses de corticosteroides são usadas, fornecem-se as diretrizes a seguir. Pacientes com PMR pura e sem sinais ou sintomas de ACG não precisam de uma biopsia. No entanto, como 10% desses pacientes podem desenvolver manifestações clínicas de ACG no próximo ano, eles devem ser instruídos a relatar esses sintomas imediatamente. Quando a ACG for provável, deve-se realizar uma biopsia ambulatorial no lado sintomático da cabeça, de preferência incluindo áreas inflamadas com sensibilidade ou nodularidade e incorporando 2 a 3 cm de vaso. Devem-se requisitar várias seções do vaso, em razão da natureza segmentar do processo de doença. Alguns reumatologistas solicitam biopsias bilaterais de rotina, o que pode aumentar a probabilidade de obter um achado anormal em até 5%, enquanto outros realizam uma biopsia contralateral se a primeira amostra for normal. Os achados diagnósticos da biopsia continuam presentes por até 2 a 4 semanas depois de o diagnóstico clínico ser feito e o tratamento com corticosteroides

instituído, podendo ser observados até mesmo meses depois do início do tratamento.

## Diagnóstico diferencial

A natureza sistêmica desses distúrbios e o fato de ocorrerem em pessoas idosas exigem um exame diagnóstico detalhado para evitar que uma neoplasia maligna ou infecção importante passe despercebida e, possivelmente, para evitar tratar os pacientes de maneira inadequada com corticosteroides em altas doses. Isso é verdade na PMR, porque não há teste diagnóstico, e na ACG, porque os achados da biopsia na ACG podem ser normais em caso de vasculite ativa que ameace a visão. As infecções que devem ser consideradas e descartadas se clinicamente apropriado incluem a tuberculose, a endocardite e as hepatites B e C. Neoplasias malignas, como linfoma e mieloma múltiplo, podem simular a PMR, e uma avaliação à procura de cânceres apropriados para a idade é sempre indicada nessa faixa etária. Doenças autoimunes, como artrite reumatoide de início na idade avançada e lúpus eritematoso sistêmico, bem como dermatomiosite e outros tipos de vasculite, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e classificadas por meio da utilização de informações clínicas e testes sorológicos. Há suporte para o conceito de que a artrite reumatoide de início na idade avançada é o mesmo distúrbio que a PMR com fator reumatoide negativo, foco mais proximal de inflamação das articulações e boa resposta à prednisona em baixas doses. A distinção pode ser semântica, porque nenhum dos distúrbios tende a evoluir para artrite erosiva. Um curso clínico mais prolongado, entretanto, quase sempre é observado em pacientes nos quais a sinovite distal é uma característica proeminente, os quais são classificados como portadores de artrite reumatoide de início na idade avançada. A PMR e a ACG devem sempre ser consideradas no contexto de febre de origem desconhecida, porque os sinais e sintomas podem estar ocultos ou a história incompleta.

## TRATAMENTO

Tanto a PMR quanto a ACG são altamente responsivas aos corticosteroides, que são o tratamento de escolha.[8] Essa resposta

é tão característica que a melhora imediata e drástica nos sintomas da PMR e da ACG em 1 a 3 dias após a instituição dos corticosteroides apoia o diagnóstico. Por outro lado, a ausência de melhora rápida e significativa nos sinais, sintomas e função dentro de 5 a 7 dias deve levar o médico a suspeitar da impressão inicial e considerar um diagnóstico alternativo (p. ex., tumor ou infecção) ou a presença de ACG em pacientes com PMR, o que pode exigir uma dose maior de corticosteroides. Como a carga inflamatória dos dois distúrbios é diferente, empregam-se doses diferentes de corticosteroides no início do tratamento. Enquanto a PMR geralmente responde a 15 mg de prednisona ao dia, a ACG requer, em geral, 40 a 60 mg de prednisona ao dia em doses divididas ou doses mais altas se houver ameaça ou presença de lesão em órgãos ou tecidos. Na ACG, se houver sintomas visuais como perda fixa ou amaurose fugaz, o paciente deve ser tratado com metilprednisolona intravenosa em altas doses, que variam de 40 mg a cada 8 h a 1 g/dia durante 3 dias, seguido de altas doses de corticosteroides orais em doses divididas.

Dentro de 2 a 3 dias seguintes à instituição de corticosteroides, a maior parte dos sintomas de PMR ou ACG desaparece rapidamente, e os pacientes descrevem melhora milagrosa.[9] A dose de corticosteroide é então mantida por 2 a 3 semanas, durante as quais os valores de VHS, proteína C reativa, hemoglobina e contagens de plaquetas se normalizam. Institui-se, então, a redução dos corticosteroides, guiada pela resposta clínica. Na PMR, a redução geralmente é de 1 mg a cada 7 a 10 dias; na ACG, a redução é de 5 a 10 mg a cada 7 a 10 dias. Nesta, em geral não é recomendado o uso de esquemas de corticosteroides em dias alternados para minimizar os efeitos colaterais desses fármacos, porque ensaios clínicos randomizados controlados demonstraram taxas mais altas de falha do tratamento com esquemas de dosagem em dias alternados. É importante que a redução gradual seja guiada principalmente pelos achados clínicos (p. ex., rigidez, cefaleia,

fadiga na PMR) e que o nível de elevação da VHS seja considerado dentro desse contexto clínico. Jamais se deve “perseguir uma VHS ideal”, porque o paciente idoso seria submetido de maneira inadequada a uma dose cumulativa perigosamente alta de corticosteroides, com seus efeitos colaterais concomitantes. Um aumento na dose de prednisona deve se basear na mudança nos sintomas, não apenas no aumento na VHS. Uma possível exceção é em um paciente com histórico de ACG e perda abrupta prévia da visão em um dos olhos, no qual qualquer comprometimento adicional da visão seria catastrófico. A dose efetiva exigida para uma crise pode, em geral, ser tão baixa quanto 5 a 10 mg/dia de prednisona e, raramente, até 60 mg/dia para controlar os sintomas (p. ex., anormalidades visuais).

Uma VHS persistentemente elevada (> 50 mm/h) sem sintomas de PMR ou ACG deve levar o médico a procurar por causas alternativas, como infecções. O tratamento deve se basear em um delicado equilíbrio entre o controle da doença e a prevenção da toxicidade relacionada com os corticosteroides. O objetivo geral do paciente e do médico é obter o melhor controle da doença com a menor dose possível de corticosteroides. Na maior parte dos pacientes, a prednisona pode ser reduzida com segurança em 1 a 2 anos. No entanto, outros podem precisar de doses baixas de corticosteroides por 2 anos ou mais. Quanto mais alta a dose inicial e a dose cumulativa, maior a probabilidade de o paciente desenvolver um efeito colateral importante decorrente do uso de corticosteroides, como sepse, osteoporose, osteonecrose, diabetes, labilidade emocional ou miopatia (Capítulo 32). Imunizações adequadas, regimes contra a osteoporose (cálcio, vitamina D e bisfosfonatos) e monitoramento metabólico são obrigatórios em todos os pacientes com prescrição de tratamento crônico com corticosteroides.

O desfecho mais temido na ACG são as complicações isquêmicas da doença, na maior parte das vezes perda da visão ou, menos frequentemente, acidente vascular encefálico. A perda

da visão, em geral, é irreversível e, embora seja incomum após a suspeita do diagnóstico e a instituição da terapia com glicocorticoides, pode ocorrer no início do tratamento. Metanálise de estudos retrospectivos mostrou que a terapia antiplaquetária ou anticoagulante tem um benefício marginal quando usada em conjunto com corticosteroides em pacientes com ACG estabelecida. Embora isso não tenha sido demonstrado em ensaios clínicos randomizados controlados prospectivos, na maior parte dos pacientes, deve-se considerar a terapia adjuvante com ácido acetilsalicílico em baixas doses, a menos que haja uma forte contraindicação para seu uso.

Testou-se o uso de agentes imunossupressores alternativos em pacientes com PMR e ACG em uma tentativa de “poupar corticosteroides” e controlar o estado inflamatório. Os estudos que examinaram a eficácia do metotrexato na ACG produziram resultados mistos; o maior e mais recente estudo não mostrou nenhum benefício adicional da terapia combinada. Metanálise de dados de pacientes individuais de três ensaios clínicos randomizados controlados por placebo sugeriu um benefício modesto para o metotrexato na ACG em termos de ser benéfico em poupar corticosteroides e reduzir a probabilidade de crises. Dada a natureza modesta do benefício demonstrado e das potenciais toxicidades do metotrexato nessa população idosa, ele não é incorporado de rotina como terapia de primeira linha na ACG. Na PMR, um estudo mostrou que o metotrexato confere benefício em termos de poupar corticosteroides e, possivelmente, reduzir a quantidade de crises. A magnitude do benefício parece modesta, e não foi demonstrada nenhuma redução nos efeitos colaterais relacionados com os corticosteroides. Atualmente, o metotrexato não é usado de rotina no tratamento da ACG nem da PMR; contudo, em pacientes específicos com doença refratária ou morbidade por uso excessivo de corticosteroides, emprega-se a adição de doses semanais de metotrexato (7,5 a 20 mg/semana) ou azatioprina nos níveis usados na artrite reumatoide (2 mg/kg/dia) em casos específicos. Existem séries de

casos sugerindo que a ciclofosfamida possa ser útil em pacientes com doença refratária e/ou toxicidade por corticosteroides inaceitável, mas os eventos adversos são comuns, e o uso desse agente é raro na ACG.

O tocilizumabe (TCZ), um anticorpo antirreceptor de IL-6 monoclonal humanizado, demonstrou eficácia na ACG em dois ensaios clínicos randomizados.[A1,A2] O uso do TCZ resultou em taxas de remissão mais altas, menos uso cumulativo de glicocorticoides e maior probabilidade de remissão sustentada em 12 meses do que o tratamento com placebo.[10] Utilizaram-se reduções de glicocorticoide relativamente rápidas (diminuídas até a interrupção total no sexto mês), sem ocorrência de complicações isquêmicas cranianas nesses estudos. O TCZ foi recentemente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da ACG com base nesses achados. Dois estudos prospectivos abertos sugeriram, de maneira semelhante, que o TCZ proporciona um benefício significativo de poupar corticosteroides na PMR, mas isso ainda não foi testado por ensaios clínicos randomizados cegos controlados por placebo.[11,12]

Ensaios clínicos randomizados de inibidores do TNF, incluindo infliximabe e adalimumabe, na ACG não foram capazes de demonstrar benefícios em termos de prevenir recidivas ou poupar corticosteroides.[A3] O tratamento com abatacepte, um bloqueador de molécula coestimulador, foi recentemente testado em um ensaio clínico randomizado cego controlado por placebo, resultando em benefício modesto em termos de sobrevida livre de recidiva em 12 meses,[A4] e está atualmente sendo avaliado em um ensaio clínico maior.

## NO FUTURO

A melhor compreensão dos papéis causadores de doenças das células imunologicamente ativas e das citocinas produzidas por elas, juntamente com a genética e as correlações com subgrupos clínicos, levará a modalidades de tratamento mais focadas e evitará a necessidade de

tratamento a longo prazo com corticosteroides. Um estudo de coorte publicado recentemente revelou que a ACG está associada a um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica,[13] sugerindo que se deve dar maior atenção à redução do risco cardiovascular em pacientes com essa doença.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1921-1927.

A2. Stone J, et al. Tocilizumab for sustained glucocorticoid-free remission in giant cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.

A3. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:227-236.

A4. Langford CA, et al. A randomized double-blind trial of abatacept and glucocorticoids for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:3949-3951.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Gonzalez-Gay MA, Mattesor EL, Castaneda S. Polymyalgia rheumatic. *Lancet*. 2017;390:1700-1712.
2. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al. Giant cell arteritis and polymyaligia rheumatic. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:578-592.
3. Gilden D, White T, Boyer PJ, et al. Varicella zoster virus infection in granulomatous arteritis of the aorta. *J Infect Dis*. 2016;213:1866-1871.

4. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic performance of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019;18:56-61.
5. Prieto-Gonzalez S, Villarreal-Compagny M, Cid MC. Imaging in the management of giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2019. [Epub ahead of print.]
6. Baig IF, Pascoe AR, Kini A, et al. Giant cell arteritis: early diagnosis is key. *Eye Brain*. 2019;11:1-12.
7. Keser G, Aksu K. Diagnosis and differential diagnosis of large-vessel vasculitides. *Rheumatol Int*. 2019;39:169-185.
8. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1799-1807.
9. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA*. 2016;315:2442-2458.
10. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, et al. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:1-9.
11. Lally L, Forbess L, Hatzis C, et al. Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2550-2554.
12. Devauchelle-Pensec V, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1506-1510.
13. Li L, Neogi T, Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical

Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:753-762.

**Um senhor de 74 anos apresenta história de aumento generalizado da dor no ombro e no quadril, rigidez matinal, febre baixa e tosse seca há 7 semanas. Ele estava anêmico, com hemoglobina de 9,7, e tinha trombocitose, com contagem de plaquetas de 642 e velocidade de hemossedimentação elevada de 114. A pesquisa por infecções e neoplasia foi negativa, incluindo uma biopsia de medula óssea que não sugeriu neoplasia mieloproliferativa. Ele nega cefaleia, sintomas visuais ou claudicação mandibular. O paciente tem relutância em relação a quaisquer procedimentos intervencionistas adicionais. Qual das alternativas a seguir seria a melhor opção para estabelecer seu diagnóstico?**

- A. Uma angiografia por tomografia computadorizada (TC) com imagens do arco da aorta e seus ramos principais.
- B. Uma angiografia convencional.
- C. Ultrassom duplex de suas artérias temporal e axilar.
- D. Uma tomografia por emissão de pósitrons (PET *scan*).
- E. Biopsias da artéria temporal bilateral.

Concluir questão

**Uma senhora de 77 anos com histórico de diabetes, osteoporose e consumo modesto de álcool apresenta cefaleia e mal-estar sistêmico há 3 semanas e perda da visão do olho esquerdo há 2 dias. Ela é considerada anêmica, tem velocidade de hemossedimentação acentuadamente elevada e a biopsia da artéria temporal confirma o diagnóstico de ACG. Ela começou a tomar 60 mg de prednisona ao dia. Qual das alternativas a seguir seria uma intervenção adicional apropriada nesse momento?**

A. Adicionar infliximabe 5 mg/kg mensalmente como uma intervenção poupadora de corticosteroides.

B. Adicionar metotrexato 10 mg por semana com a expectativa de titular até 15 mg por semana para poupar corticosteroides.

C. Mudar o regime de corticosteroides para 120 mg em dias alternados e planejar redução gradual em dias alternados a partir daí.

D. Adicionar ácido acetilsalicílico em baixas doses diariamente ao regime.

E. Iniciar o tratamento com tocilizumabe 162 mg SC semanalmente e descontinuar a terapia com corticosteroides.

Concluir questão

**Um senhor de 72 anos apresenta história de 2 meses de rigidez matinal, sinovite leve nos joelhos, inchaço nas mãos nas primeiras horas da manhã e mialgias graves nas cinturas pélvica e escapular. Ele está levemente anêmico, com hemoglobina de 11,6, e tem velocidade de hemossedimentação marcadamente elevada de 82. É soronegativo para fator reumatoide, peptídio cítrico citrulinado (CCP) e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. Ele não tem evidências de erosões articulares periféricas em radiografias simples. Qual das alternativas a seguir seria a intervenção terapêutica mais apropriada nesse momento?**

- A. Introduzir naproxeno 500 mg, 2 vezes/dia.
- B. Introduzir metotrexato 10 mg por semana com a expectativa de aumentar essa dose para 15 mg por semana nas próximas semanas.
- C. Introduzir metilprednisolona 12 mg/dia.
- D. Introduzir hidroxicloroquina 200 mg, 2 vezes/dia.
- E. Introduzir metilprednisolona 12 mg/dia, com metotrexato 10 mg/semana, e um plano para reduzir os corticosteroides nas próximas 4 semanas.

Concluir questão

**Um senhor de 80 anos com história prévia de ACG tratada com sucesso 7 anos antes apresenta dor lancinante no tórax. Seu histórico de saúde anterior é notável apenas para hipertensão arterial limítrofe. Ele foi tratado com sucesso com um curso de corticosteroides por 1 ano, mas está sem esse medicamento há 3 anos. Ele estava se sentido sistemicamente bem até recentemente. Ele não consultava um médico há 2 anos. Qual das seguintes explicações para sua dor torácica é a principal preocupação?**

- A. Dissecção de aneurisma torácico.
- B. Pericardite aguda.
- C. Um infarto agudo do miocárdio relacionado com o risco aumentado de aterosclerose decorrente de sua história prévia de ACG.
- D. Costocondrite relacionada com uma crise de ACG.
- E. Fratura de costela.

Concluir questão

**Uma senhora de 72 anos apresentou história de 8 semanas de aumento progressivo da rigidez matinal, mialgias e artralgias de cintura escapular e pélvica e fadiga. Uma extensa pesquisa à procura de infecção subjacente e rastreamento em busca de neoplasia subjacente**

**apropriada à idade não foram reveladoras. A imunofixação sérica não revelou gamopatia monoclonal. Ela estava anêmica, com hemoglobina de 10,7 e velocidade de hemossedimentação de 108. Ela negou a presença de cefaleia, sensibilidade no couro cabeludo, claudicação mandibular ou sintomas visuais. Ela admitiu febres baixas, mas não acima de 37,8°C. Suspeitou-se de PMR, e ela foi tratada com metilprednisolona 12 mg/dia em doses divididas. Três dias depois, ela ligou para relatar que não houve melhora significativa nos sintomas. Foi sugerido que sua dose fosse aumentada para 16 mg/dia em doses divididas. Ela chegou para avaliação ainda se queixando de mialgias e artralgias semelhantes, e sua velocidade de hemossedimentação permanecia elevada em 62, embora sua hemoglobina tenha melhorado ligeiramente para 10,9. Qual das alternativas a seguir seria uma próxima intervenção apropriada?**

- A. Adicionar metotrexato como uma intervenção para controlar a doença/poupar corticosteroides.
- B. Adicionar infliximabe para ajudar a controlar a doença.
- C. Encaminhá-la para uma biopsia da medula óssea para excluir doença mieloproliferativa ou linfoproliferativa subjacente.
- D. Adicionar hidroxicloroquina 400 mg/dia.

E. Encaminhá-la para biopsia da artéria temporal e aumentar a metilprednisolona para 32 mg/dia.

Concluir questão

# 256

# INFECÇÕES DE BOLSAS, ARTICULAÇÕES E OSSOS

ERIC L. MATTESON E DOUGLAS R. OSMON

## INFECÇÃO DE BOLSAS

### Bursite séptica

#### DEFINIÇÃO

Bolsas ou bursas são estruturas satélites que se formam para proteger os tecidos das proeminências ósseas. As bolsas superficiais, incluindo as bolsas subcutâneas do olécrano, pré-patelar, infrapatelar e bolsas sobre a primeira articulação metatarsofalângica, têm maior probabilidade de se infectar do que as bolsas profundas, como as bolsas subacromial, trocantérica e iliopectínea.

#### EPIDEMIOLOGIA

A bursite do olécrano pode ocorrer em até 10 em cada 100 mil pessoas, na maior parte das vezes em homens, sendo frequente a ocorrência de traumatismos cutâneos prévios.

#### BIOPATOLOGIA

A bursite séptica das bolsas superficiais é mais habitualmente decorrente da inoculação direta através da pele sobrejacente; menos comumente, é secundária à celulite subjacente. A maior parte dos casos de bursite séptica profunda se deve à disseminação contígua de articulações infectadas adjacentes ou à disseminação hematogênica.

Os fatores de risco predisponentes para bursite séptica incluem o traumatismo à pele. Por exemplo, a bursite séptica do olécrano pode ocorrer em encanadores, atletas e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que costumam se apoiar nos cotovelos; a bursite séptica pré-patelar ou infrapatelar pode ocorrer em

faxineiros, jardineiros e carpinteiros. Pelo menos um terço dos pacientes com bursite séptica tem uma doença comórbida subjacente, como diabetes melito, artrite reumatoide, gota, DPOC ou alcoolismo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em pacientes imunocompetentes, a bursite séptica usualmente, mas nem sempre, se manifesta com febre e eritema e calor na pele sobreposta; pode haver inchaço da bolsa. Em contraste com aqueles com artrite séptica, os pacientes com bursite séptica das bolsas superficiais têm amplitude de movimento das articulações intacta, que pode ser limitada apenas nos extremos de flexão.[1] A dor ao movimento da articulação e a restrição da amplitude de movimento articular são altamente sugestivas de artrite séptica. Os reagentes de fase aguda, como proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos, podem estar elevados.

## DIAGNÓSTICO

Devem-se realizar radiografias à procura de corpo estranho e avaliar os ossos circundantes. A aspiração do líquido bursal é útil no diagnóstico de pacientes que apresentam dor, eritema e/ou inchaço na área afetada. No entanto, em razão do risco de contaminação da bolsa se for realizada aspiração através da pele celulítica, muitos médicos optam por aspirá-la apenas em caso de falha na terapia antimicrobiana empírica. A orientação por ultrassom ou tomografia computadorizada aumenta muito o sucesso da aspiração da bolsa superficial. Deve-se ter cuidado para não violar o espaço articular ao aspirar uma bolsa, para evitar inoculá-lo.

Em geral, a contagem de leucócitos do líquido bursal é menor do que a observada na artrite séptica, com média de 13.500 células/μℓ. Mesmo em hospedeiros imunocompetentes, as contagens de células podem variar de menos de 1.500/μℓ até mais de 100.000/μℓ. Uma contagem de leucócitos superior a 2.000/μℓ tem sensibilidade de 94% e especificidade de 79% para bursite superficial (do olécrano ou pré-patelar). Deve-se realizar cultura bacteriana e testes de suscetibilidade *in vitro*; se houver líquido adicional, pode-se realizar uma coloração de Gram, embora sua sensibilidade possa ser tão baixa quanto 15%. A presença de cristais não exclui a possibilidade de bursite séptica (Capítulo 257).

O *Staphylococcus aureus* (Capítulo 272) é a causa mais comum de bursite séptica, presente em mais de 80% dos casos comprovados por cultura, seguido de estreptococos beta-hemolíticos. Bacilos gram-negativos aeróbios, incluindo espécies de *Escherichia coli, Campylobacter jejuni* e *Pseudomonas*, são causas raras de bursite séptica. A bursite crônica pode estar associada a infecções sistêmicas por *Brucella abortus*, micobactérias atípicas ou *Mycobacterium tuberculosis*, bem como

fungos; a presença dessas infecções deve levantar a possibilidade de infecção sistêmica.

### Diagnóstico diferencial

No hospedeiro imunocompetente, a bursite não séptica (Capítulo 247) pode ter uma apresentação um pouco mais indolente do que a bursite séptica. O diagnóstico diferencial inclui gota, pseudogota, artrite e traumatismo com hemobursa. Uma celulite subjacente pode ser confundida com bursite. Em geral, não há febre na bursite não séptica causada por traumatismo mecânico ou resultante de atrito.

## TRATAMENTO

O tratamento da bursite séptica é orientado pelo conhecimento dos organismos putativos subjacentes, na maior parte dos casos *S. aureus*. Como a coloração de Gram é positiva em menos de dois terços dos pacientes e as culturas podem ser postergadas, a terapia empírica é guiada pelas manifestações clínicas. A maior parte dos pacientes pode ser tratada ambulatorialmente, mas os imunocomprometidos podem necessitar de hospitalização para terapia antibiótica intravenosa. O tratamento ambulatorial inicial de pacientes sem comorbidades pode consistir em uma penicilina antiestafilocócica ou cefalosporina de primeira geração VO. Se houver suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) adquirido na comunidade, pode-se adicionar cotrimoxazol ou minociclina a um desses agentes. Em pacientes alérgicos à penicilina, podem ser usados clindamicina ou linezolida VO. Os pacientes com inflamação grave, sépticos ou imunocomprometidos podem exigir hospitalização para início do tratamento com nafcilina, oxacilina ou cefazolina intravenosa; se houver suspeita de MRSA, deve-se usar vancomicina, daptomicina ou linezolida intravenosa (Capítulo 272). A vancomicina também pode ser usada em pacientes alérgicos à penicilina.

A duração da terapia antimicrobiana é guiada pela resposta clínica e condições comórbidas. Deve ser continuada até que não haja mais inflamação bursal, o que pode exigir várias semanas de terapia intravenosa ou oral e múltiplas aspirações. A falha da bursite séptica em responder à terapia antibiótica inicial exige um segundo curso de terapia; a recorrência depois disso ou a incapacidade de drenar a bolsa de maneira adequada com aspiração por agulha é uma indicação para intervenção cirúrgica.

## PREVENÇÃO

Como a bursite séptica superficial costuma estar associada a atividades ocasionais ou de lazer envolvendo ajoelhar-se ou apoiar-se nos cotovelos, o uso de acolchoamento protetor pode ser útil.

## PROGNÓSTICO

A duração ideal da terapia é desconhecida, mas o prognóstico da bursite superficial é, em geral, excelente. A presença de comorbidades, especialmente aquelas associadas a infecções bursais profundas, incluindo artrite séptica, bacteriemia e osteomielite, está associada a doenças mais intratáveis e difíceis.

# INFECÇÃO ARTICULAR

## Artrite séptica

## DEFINIÇÃO

A artrite séptica refere-se à infecção de uma articulação por um microrganismo, estando associada a aumento da morbidade e da mortalidade, bem como à perda da integridade e da função articular.[2] A artrite séptica é causada, em geral, por uma infecção bacteriana. Outros microrganismos podem causar infecções com características clínicas diferentes das infecções bacterianas; estes são analisados separadamente.

## ARTRITE SÉPTICA NÃO GONOCÓCICA

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência de artrite séptica que afeta articulações nativas é de cerca de 5 a 8 em cada 100 mil pacientes-ano. Entre aqueles que apresentam uma articulação agudamente inchada e dolorida, a prevalência de artrite bacteriana varia amplamente, de menos de 10 até 27%, dependendo da população de origem. A artrite séptica não gonocócica é o tipo mais comum de artrite séptica e um pouco mais comum em homens do que em mulheres.

## BIOPATOLOGIA

Mais de 90% dos casos de artrite séptica são causados por estafilococos ou estreptococos (Tabela 256.1). A artrite séptica pode resultar da inoculação direta (p. ex., acidentes, mordidas, cirurgia) ou por extensão de um osso infectado em um espaço articular adjacente. Aproximadamente 75% dos casos são decorrentes de disseminação hematogênica, sobretudo em pacientes com cateteres de demora e naqueles imunocomprometidos. A artrite séptica decorrente da artrocentese por agulha (< 1 em 10 mil procedimentos) ou artroscopia (4 casos por mil a 10 mil procedimentos) é muito rara.

As bactérias que causam artrite séptica produzem uma reação inflamatória aguda na membrana sinovial. A hiperplasia sinovial e a imigração de células inflamatórias com a liberação de citocinas e proteases pró-inflamatórias e destruidoras da cartilagem resultam em danos à cartilagem e ao osso. Toxinas bacterianas, DNA e superantígenos, como os observados na síndrome do choque tóxico estafilocócico, também contribuem para danos à cartilagem e aos ossos.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de artrite séptica incluem traumatismo penetrante, diabetes, alcoolismo, úlceras cutâneas, uso de drogas intravenosas, articulações protéticas, artrite reumatoide, osteoartrite e baixo nível socioeconômico, bem como idade avançada, infecção de pele, cateteres intravenosos de demora, câncer e terapias imunossupressoras, incluindo fármacos modificadores da resposta biológica usados no tratamento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos pacientes com artrite bacteriana sente-se mal e tem febre. Pacientes imunocomprometidos e idosos podem não ter uma resposta febril acentuada. A maior parte dos casos (> 80%) de artrite séptica é monoarticular; o joelho está envolvido em mais de 50% dos casos. Pode-se observar sepse poliarticular em pacientes imunocomprometidos e naqueles com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico. Esses pacientes costumam não apresentar sinais e sintomas típicos de infecção e podem não parecer particularmente enfermos na apresentação, mas apresentar descompensação cardiovascular rápida, o que é particularmente verdadeiro para aqueles que estão em uso de glicocorticosteroides, outros agentes imunossupressores e modificadores da resposta biológica, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral-α (TNF-α).

| Tabela 256.1 | Microrganismos responsáveis pela artrite séptica aguda e pela osteomielite aguda e crônica. |
|---|---|

| ***ARTRITE SÉPTICA*** | | ***OSTEOMIELITE: AGUDA E CRÔNICA*** | |
|---|---|---|---|
| **MICRORGANISMO** | **FREQUÊNCIA (%)** | **MICRORGANISMO** | **FREQUÊNCIA (%)** |
| ***Gram-positivos*** | ***60 a 90*** | ***Gram-positivos*** | ***80 a 90*** |
| *Staphylococcus aureus* | 50 a 70 | *Staphylococcus aureus* | 60 a 80 |
| Estreptococos dos grupos A, B, C | 15 a 30 | Estreptococos dos grupos A, B, C | 10 a 20 |
| Estafilococos coagulase-negativos | 6 a 20 | *Staphylococcus epidermidis* | 10 a 15 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 1 a 3 | *Streptococcus pneumoniae* | < 1 |
| *Enterococcus* sp. | < 1 | *Enterococcus* sp. | 1 a 2 |
| *Corynebacterium* sp. | < 1 | *Corynebacterium* sp. | 1 a 2 |
| ***Gram-negativos*** | ***5 a 25*** | ***Gram-negativos*** | ***5 a 20*** |
| *Salmonella* sp. | | *Salmonella* sp. | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | < 1 a 3* | *Enterobacter* sp. | |
| *Escherichia coli* | | *Pseudomonas aeruginosa* | |
| *Klebsiella pneumoniae* | | *Brucella* sp. | |
| *Enterobacter* sp. | | *Pasteurella multocida* | |
| *Kingella kingae* | | *Bartonella henselae* | |
| *Haemophilus influenzae* | | *Propionibacterium* sp. | |
| ***Anaeróbios*** | ***1 a 2*** | ***Anaeróbios*** | |
| *Fusobacterium* sp. | | *Bacteroides* sp. | |
| *Bacteroides fragilis* | | | |

| ***Diversos*** | ***< 5*** | ***Diversos*** | ***5 a 7*** |
|---|---|---|---|
| *Mycoplasma* | | *Mycobacterium* sp. | |
| *Mycobacterium* sp. | | Fungos (candidíase, coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose) | |
| Fungos | | | |
| Vírus | | | |
| Algas | | | |

*Crianças.

Pacientes com artrite séptica que afeta articulações não diartrodiais, como as articulações acromioclaviculares ou sacroilíacas, podem ter uma história de uso de drogas intravenosas ou cateteres intravenosos para tratar outras condições de saúde. A infecção da sínfise púbica está associada a cirurgia prévia do trato urinário ou ginecológica, malignidade pélvica, uso de drogas intravenosas ou atividade física vigorosa envolvendo descarga de peso, como corrida de longa distância, em atletas do sexo feminino.

O achado de microrganismos na articulação deve levar a anamnese e exame físico adequados para identificar uma fonte de infecção hematogênica, como celulite, pneumonia ou infecção do trato urinário. Os estafilococos e os estreptococos beta-hemolíticos podem entrar diretamente por feridas abertas, enquanto a infecção por organismos gram-negativos pode estar associada a doenças intestinais ou vesicais.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de artrite séptica é desafiador, porque seus sinais e sintomas se sobrepõem aos de outras doenças inflamatórias articulares não sépticas (p. ex., osteoartrite, gota, artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil), doenças que podem aumentar o risco de artrite séptica.[3] Devem-se realizar radiografias simples para avaliar os ossos circundantes e o espaço articular e fornecer uma imagem inicial com a qual comparar depois de concluído o tratamento. Modalidades de imagem, como ressonância magnética, tomografia computadorizada e radiografia simples, são úteis para determinar se há osteomielite associada e em casos de incerteza diagnóstica.[4] As hemoculturas são positivas em até 50% dos pacientes com artrite séptica bacteriana e devem ser realizadas em todos os pacientes nos quais se suspeita desse diagnóstico. Se houver suspeita de artrite séptica, indica-se artrocentese do líquido sinovial,[5] com a realização de cultura bacteriana e coloração de Gram no líquido; o último é positivo em apenas cerca de 50% dos pacientes. Devem-se realizar culturas e colorações específicas para fungos e organismos micobacterianos se houver histórico de exposição ou falha na terapia antibacteriana. Os ensaios de reação em cadeia da

polimerase (PCR) podem ser úteis para diagnosticar infecções articulares menos comuns, como por *Borrelia*, mas o valor da PCR em relação à cultura-padrão para o diagnóstico de infecção articular estafilocócica ou estreptocócica ainda não foi demonstrado. Outros exames úteis incluem contagem de leucócitos e contagem diferencial, bem como avaliação do líquido sinovial à procura de cristais (Capítulo 257). A presença de gota ou cristais de pseudogota não exclui a possibilidade de artrite séptica, principalmente em pacientes com contagem de leucócitos acima de 50.000/μℓ.

Um contexto clínico frequente é o paciente em anticoagulação terapêutica. Em razão da natureza rapidamente destrutiva da artrite séptica e das consequências sistêmicas frequentemente profundas, a anticoagulação terapêutica não é uma contraindicação à artrocentese. O procedimento pode ser auxiliado pela orientação por ultrassom, especialmente quando há apenas uma pequena quantidade de líquido articular ou a articulação é difícil de aspirar. A artrocentese guiada por TC é particularmente útil para aspiração de articulações profundas, como quadris e articulações não diartrodiais.

A contagem total e diferencial de leucócitos no líquido sinovial é útil para distinguir as articulações infectadas das não infectadas em pacientes imunocompetentes. O diagnóstico de artrite séptica está presente em 47% dos pacientes com leucócitos sinoviais acima de 50.000/μℓ e em 77% dos com leucócitos acima de 100.000/μℓ. É importante perceber que leucócitos abaixo de 50.000/μℓ, especialmente em pacientes imunocomprometidos, podem estar associados à artrite séptica; portanto, a contagem absoluta de leucócitos no líquido sinovial não é, por si só, maneira confiável de confirmar ou excluir o diagnóstico de artrite.

## Diagnóstico diferencial

Os sintomas de artrite séptica, como dor aguda nas articulações, inchaço e até febre, com aumento dos reagentes de fase aguda, podem ser causados por artrite cristalina (Capítulo 257), especialmente pseudogota e gota, bem como artrite psoriática e artrite reativa (Capítulo 249). Em pacientes com doença inflamatória articular preexistente, como artrite reumatoide, pode-se suspeitar de artrite séptica se houver um início súbito de inchaço monoarticular ou pauciarticular agudo ou subagudo quando a doença estiver bem controlada. A presença ou ausência de febre não é um indicador confiável de uma articulação infectada (Figura 256.1).

### TRATAMENTO

Assim que a articulação for aspirada e, de modo ideal, após a obtenção do resultado das hemoculturas, deve-se instituir tratamento imediato com

antibióticos. A remoção do material purulento e, quando apropriado, o desbridamento são essenciais. A escolha da terapia antimicrobiana empírica baseia-se em quais organismos são considerados a causa provável da artrite séptica e nos resultados da coloração de Gram e cultura. Não foi demonstrada nenhuma vantagem de um regime de antibióticos em detrimento de outro. Se a coloração de Gram inicial do líquido sinovial revelar cocos gram-positivos, recomenda-se a vancomicina, dada a crescente frequência de infecção por MRSA e a necessidade de iniciar terapia antimicrobiana eficaz o mais rápido possível. A daptomicina, a linezolida e a ceftarolina são agentes alternativos. Se a coloração de Gram inicial revelar bacilos gram-negativos, recomenda-se um agente de amplo espectro, incluindo atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Esses agentes incluem ceftazidima, cefepima, imipeném, meropeném, piperacilina-tazobactam e ciprofloxacino intravenoso. Se a coloração de Gram for negativa, a vancomicina isolada em pacientes imunocompetentes ou naqueles com improvável infecção por organismos gram-negativos, com base na história e no exame físico, ou a vancomicina mais um dos antibacterianos gram-negativos listados são abordagens racionais. Quando os resultados da cultura e da suscetibilidade *in vitro* estiverem disponíveis, a terapia pode ser modificada. A duração da terapia antibacteriana varia, em geral, de 2 a 6 semanas; dados sugerem que uma aspiração e 2 semanas de terapia costumam ser adequadas.[A1b]

O papel da drenagem artroscópica, quando comparado ao com agulha e drenagem aberta da articulação, permanece incerto.[6] O tratamento cirúrgico é apropriado para a artrite séptica do quadril, para pacientes que não respondem à aspiração por agulha em série e à antibioticoterapia e para aqueles que parecem estar em desenvolvimento de complicações potencialmente fatais, como uma fascite necrosante. Nenhum estudo demonstrou a utilidade da lavagem com ou sem sinovectomia por artroscopia *versus* artrotomia ou desbridamento. Os pacientes devem ser mobilizados o mais rápido possível para prevenir contraturas articulares. O uso concomitante de dexametasona oral por 4 dias pode levar a melhorias sintomáticas mais rápidas em crianças,[A1] mas não há relato de ensaio clínico randomizado em adultos.

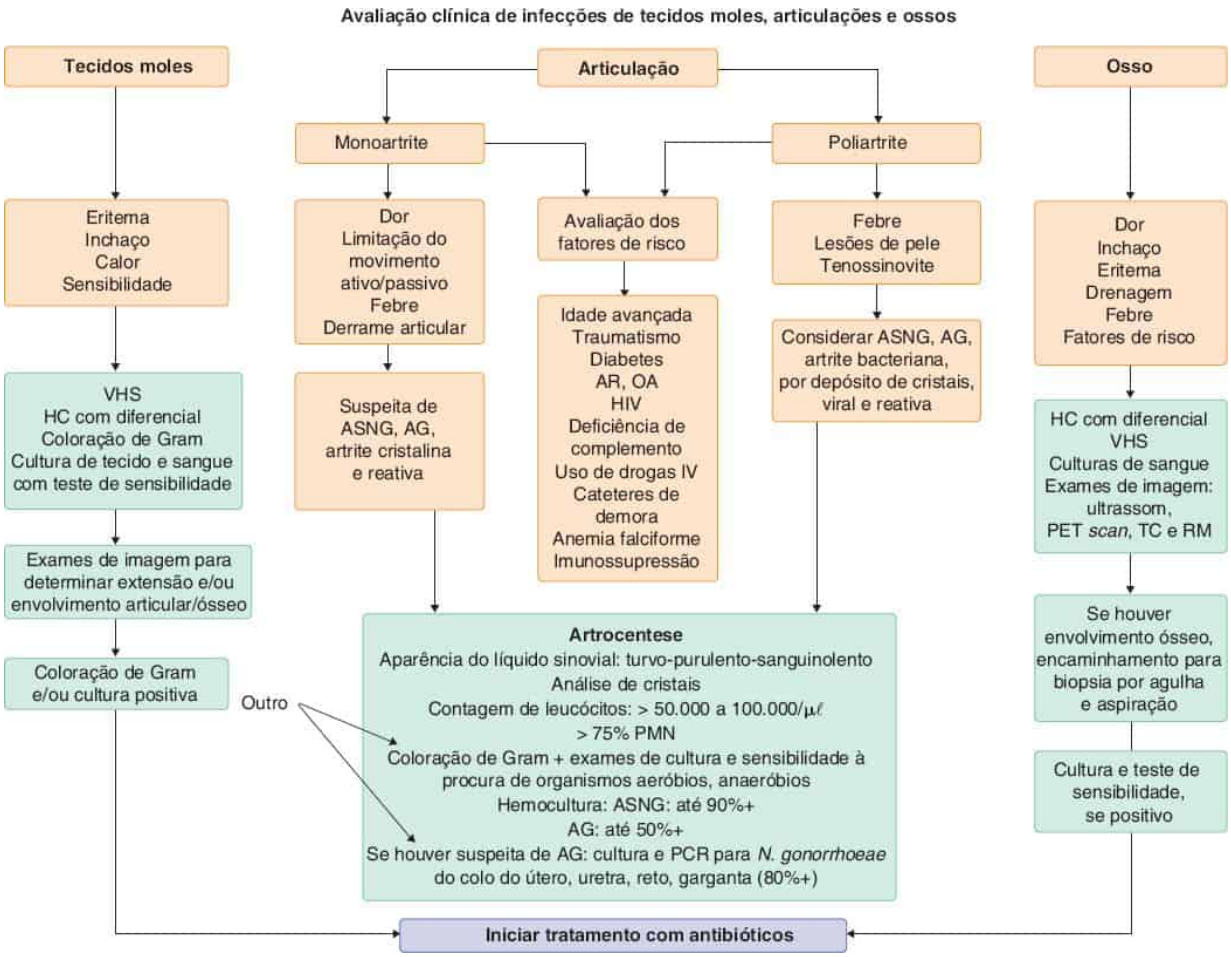


**FIGURA 256.1 Avaliação clínica de infecções de tecidos moles, articulações e ossos.** AG = artrite gonocócica; AR = artrite reumatoide; ASNG = artrite séptica não gonocócica; HC = hemograma completo; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IV = intravenoso; OA = osteoartrite; PCR = reação em cadeia da polimerase; PET *scan* = tomografia por emissão de pósitrons; PMN = leucócito polimorfonuclear; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação.

## PREVENÇÃO

Em pacientes que requerem imunossupressão ou terapia com glicocorticosteroides para controlar suas doenças subjacentes, deve-se fazer todos os esforços para usar a menor dose possível desses medicamentos.

## PROGNÓSTICO

Até um terço dos pacientes com artrite séptica tem um desfecho funcional ruim, principalmente idosos, os com doenças articulares preexistentes, como osteoartrite ou artrite reumatoide, e aqueles com próteses articulares. O desfecho articular ruim está associado à infecção por *S. aureus* em mais de 50% dos pacientes; a mortalidade pode chegar a 10 a 15%, particularmente em pacientes imunocomprometidos ou com sepse poliarticular.

## ARTRITE SÉPTICA GONOCÓCICA

### EPIDEMIOLOGIA

*Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 283) é uma causa comum de poliartralgias e artrite, bem como de artrite oligoarticular e tenossinovite em pacientes jovens e saudáveis. A infecção gonocócica disseminada ocorre em 0,5 a 3% dos pacientes com gonorreia (Capítulo 283), muitos dos quais com artrite. A frequência da infecção gonocócica disseminada e da artrite séptica por *N. gonorrhoeae* é duas a três vezes maior em mulheres do que em homens. A maior parte dos pacientes não tem história recente de infecção genital sintomática. A incidência de artrite gonocócica é de 133 casos por 100 mil habitantes por ano. Os fatores predisponentes para infecção gonocócica disseminada com artrite incluem gestação, menstruação recente, deficiências de complemento (C5, C6, C7 ou C8) e lúpus eritematoso sistêmico.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com artrite gonocócica costumam apresentar uma de duas síndromes clínicas. A primeira é uma artrite purulenta sem lesões cutâneas; a segunda é a tríade de tenossinovite, dermatite e poliartralgias sem artrite purulenta. Os últimos pacientes podem ter bacteriemia e febre, bem como lesões cutâneas maculopapulares, vesiculares, necróticas e pustulosas em qualquer parte do tegumento. A artrite, de modo geral, é assimétrica e pode envolver grandes ou pequenas articulações, normalmente os cotovelos e joelhos ou articulações distais a estes.

### DIAGNÓSTICO

É necessário um alto grau de suspeita clínica para o diagnóstico, porque muitos pacientes são assintomáticos em relação à infecção primária. É importante uma avaliação não só articular completa, como também dos tecidos moles, especialmente no caso da tenossinovite que afeta as mãos e os pés. Culturas do sangue, do colo do útero e da uretra são essenciais; as da faringe e do reto podem ser muito úteis. *N. gonorrhoeae* é isolada em menos de 30% dos pacientes com síndrome de

tenossinovite-dermatite e em cerca de 50% daqueles com monoartrite. A PCR pode ser usada para detectar o DNA gonocócico no líquido sinovial, em lesões de pele, na urina e em amostras de garganta, que são negativos à cultura. As culturas devem ser submetidas no meio Thayer-Martin. Pacientes com suspeita de artrite gonocócica devem ser examinados à procura de outras infecções sexualmente transmissíveis coexistentes (Capítulo 269), como sífilis, HIV e clamídia, bem como hepatites B e C.

**TRATAMENTO**

A ceftriaxona é administrada por 2 a 4 dias, seguida de terapia oral para completar um mínimo de 7 dias de tratamento, embora sejam recomendados até 14 dias de terapia. Existe uma resistência emergente às fluoroquinolonas e, a menos que testes de sensibilidade *in vitro* específicos estejam disponíveis, seu uso não é recomendado. Os pacientes também devem ser tratados para clamídia concomitante com os regimes recomendados pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA. A maioria dos pacientes responde bem à terapia ambulatorial, com resolução completa da infecção. Dada a resistência antimicrobiana emergente, devem-se analisar as diretrizes mais recentes do CDC para o tratamento da *N. gonorrhoeae*.

## Artrite viral

Os pacientes com síndromes virais podem ter poliartralgias ou poliartrite inflamatória, que podem simular a artrite reumatoide (Capítulo 248). As infecções virais mais comumente associadas à artrite incluem as hepatites A, B e C; citomegalovírus; parvovírus B19; rubéola; sarampo; e HIV. Outras formas de artrite viral são causadas por adenovírus, vírus ECHO, vírus Epstein-Barr e herpes-zóster na América do Norte e na Europa; os vírus Chikungunya (ver mais adiante) e *o'nyong-nyong*, especialmente na África; e o vírus Ross River na Austrália. A artrite relacionada com infecções virais tem probabilidade de ser principalmente de natureza reativa, em vez de ser causada por infecção sinovial direta.

A infecção pelo vírus Chikungunya (CHIK) (febre de Chikungunya) é uma infecção por arbovírus transmitida por artrópodes que, nas últimas décadas, se dispersou de maneira inesperada das regiões tropicais e subtropicais da África e da Ásia e afetou milhões de indivíduos em todo o mundo,[7] constituindo uma ameaça emergente à saúde pública global.[8] A doença ocorre em duas fases: viremia aguda seguida de artrite crônica, que pode ser acompanhada por artralgia grave e incapacitante. As tentativas de isolar o vírus CHIK do líquido sinovial não foram

bem-sucedidas,[9] e a artrite crônica agora é considerada um distúrbio autoinflamatório pós-infeccioso, em vez de uma infecção viral persistente. Ele compartilha muitas características clínicas com a artrite reumatoide e responde de maneira variável a diferentes fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

## Outros tipos de artrite infecciosa

### ARTRITE FÚNGICA

A artrite fúngica é incomum e ocorre mais comumente em pacientes imunocomprometidos.[10] O tratamento com altas doses de imunossupressores, agentes anti-TNF e, possivelmente, outros fármacos modificadores da resposta biológica usados no tratamento da artrite reumatoide e de outras doenças autoimunes pode aumentar o risco de infecções fúngicas. As infecções costumam ser sistêmicas e podem ser indolentes. Uma compreensão da epidemiologia dos organismos, bem como dos fatores de risco do paciente, incluindo os ocupacionais e de lazer, é essencial para o diagnóstico. Os fungos mais comuns nos EUA incluem o *Blastomyces dermatitidis*, o *Coccidioides immitis* e o *Histoplasma capsulatum*. As infecções fúngicas por *Sporothrix schenckii* podem ser vistas especialmente em jardineiros. Infecções por organismos mais incomuns ocorrem em pacientes imunocomprometidos, incluindo *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Nocardia*. O leitor deve consultar os capítulos específicos sobre esses organismos para obter recomendações atualizadas em relação a tratamentos antimicrobianos.

### ARTRITE DE LYME

A doença de Lyme (Capítulo 305) causa, em geral, artrite oligoarticular, que afeta mais comumente o joelho. O tratamento com antibióticos, conforme descrito no Capítulo 305, é eficaz. A doença poliarticular que afeta as pequenas articulações tem sido associada ao HLA-DR4, que é encontrado com maior frequência em pacientes com artrite reumatoide.

### ARTRITE POR *MYCOPLASMA*

O *Mycoplasma hominis* (Capítulo 301) causa uma artrite oligoarticular ou monoarticular. Os fatores de risco incluem um estado imunocomprometido e hipogamaglobulinemia. O tratamento de escolha são as tetraciclinas, geralmente a doxiciclina; de maneira alternativa, pode-se usar clindamicina ou fluoroquinolonas.

### ARTRITE TUBERCULOSA

A maior parte dos casos de tuberculose (TB) (Capítulo 308) no Canadá, nos EUA, na Europa Ocidental, na Austrália e na Nova Zelândia ocorre em imigrantes. A artrite, geralmente monoarticular ou oligoarticular, afeta grandes articulações, e deve-se suspeitar de TB em pacientes com artrite monoarticular ou pauciarticular refratária considerada secundária a outra infecção bacteriana ou a uma doença inflamatória sistêmica, como a artrite reumatoide.[11] O rastreamento à procura de TB é obrigatório a todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com fármacos imunossupressores ou modificadores da resposta biológica.

O diagnóstico de TB pode tardar a ser estabelecido pela falta de suspeita clínica, pois os pacientes podem não ter doença pulmonar. Pode ocorrer infecção micobacteriana atípica em pescadores e pacientes imunocomprometidos. O tratamento adequado para artrite séptica decorrente de TB baseia-se em diretrizes e testes de suscetibilidade *in vitro*, mas geralmente inclui isoniazida, etambutol ou rifampicina e pirazinamida como terapia empírica (Capítulo 308). As micobactérias atípicas geralmente não são suscetíveis aos agentes antituberculose tradicionais, e recomenda-se a consulta à procura de doenças infecciosas. Pacientes com história de TB nos quais esteja sendo considerado o uso de terapias anti-TNF devem ser tratados de maneira adequada para essa doença antes da introdução desses medicamentos. Os pacientes com um teste de derivado de proteína purificada (PPD, *purified protein derivative*) ou teste QuantiFERON® positivo para TB sem história de tuberculose diagnosticada devem ser tratados profilaticamente por vários meses antes de iniciar a terapia com anti-TNF. A suspeita clínica e a cultura do líquido ou da membrana sinovial obtidas na biopsia são essenciais para o diagnóstico.

## SÍFILIS

O envolvimento musculoesquelético pela sífilis (Capítulo 303) é múltiplo e inclui artrite monoarticular ou oligoarticular, poliartralgias, tenossinovite, sacroileíte, espondilite, condrite, osteíte e periostite. Articulações de Charcot, osteíte e artrite crônica são típicas da sífilis terciária. A maior parte dos pacientes com artrite relacionada com a sífilis pode ser tratada com sucesso. A artrite pode complicar a sífilis congênita, secundária e terciária.

## INFECÇÃO DE UMA ARTICULAÇÃO PROTÉTICA

A cada ano, são feitas mais de 1 milhão de cirurgias de artroplastia (Capítulo 260) nos EUA, números esses que continuam aumentando. Há infecção em 0,3 a 1,7% das artroplastias de quadril e 0,8 a 1,9% das artroplastias de joelho, sendo o risco de infecção duas a três vezes maior em pacientes com artrite reumatoide. As infecções de uma articulação protética são classificadas como (1) infecções precoces, que

ocorrem dentro de 3 meses depois da cirurgia de artroplastia; (2) infecções retardadas, que ocorrem de 3 meses a cerca de 1 ano depois da cirurgia de artroplastia; e (3) infecções tardias, que ocorrem mais de 1 a 2 anos depois da cirurgia de artroplastia. As infecções que ocorrem no primeiro ano geralmente estão relacionadas com a cirurgia de artroplastia em si, e as infecções tardias costumam decorrer de disseminação hematogênica.

O desenvolvimento de um biofilme bacteriano na articulação protética é característico da infecção da prótese articular, aumentando a suscetibilidade à infecção em modelos animais experimentais com apenas 100 unidades formadoras de colônias. Esses biofilmes são formados pelo glicocálice bacteriano, o que aumenta a resistência dos organismos aos agentes antimicrobianos e provavelmente é responsável pela dificuldade de obtenção de organismos viáveis na articulação infectada. Mais da metade de todas as infecções de próteses articulares de quadril e joelho é causada por estafilococos. Outros organismos, incluindo bacilos gram-negativos, anaeróbios e espécies de *Candida*, também podem causar infecção. Em particular, espécies de *Propionibacterium* estão associadas a próteses de ombro infectadas. Cerca de 20% dos casos são polimicrobianos e em 7% as culturas são negativas.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção da prótese articular incluem complicações na cicatrização de feridas, infecção prévia do sítio cirúrgico superficial, infecção prévia da articulação, cirurgia prévia na articulação, artrite reumatoide, idade avançada, obesidade, tabagismo, câncer e diabetes melito. Outros fatores de risco incluem artroplastia bilateral simultânea, tempo cirúrgico prolongado, necessidade de transfusão de sangue e ocorrência de infecção em outra parte do corpo que pode se disseminar por via hematogênica à prótese.

Pacientes com infecção de início precoce podem apresentar sinais e sintomas clássicos de artrite séptica, incluindo dor articular, derrame, eritema e febre. Pacientes com infecção atrasada podem apresentar apenas dor articular, com ou sem afrouxamento do implante, exigindo um alto grau de suspeita clínica para a presença de infecção.

O diagnóstico definitivo de infecção da articulação protética baseia-se em recuperação de organismos de vários espécimes de líquido sinovial e tecido periprotético, sonicação da prótese em si, inflamação aguda sugestiva de infecção no exame patológico do tecido periprotético coletado na cirurgia ou presença de um trato sinusal comunicando-se com a prótese, mesmo na ausência de microrganismos.[13]

Elevação na velocidade de hemossedimentação ou na proteína C reativa sem outra causa óbvia, como artrite inflamatória ou cirurgia recente, é muito sugestiva de infecção em um paciente com prótese.[14] Radiografias simples podem mostrar

afrouxamento, formação de osso novo e lucências ao longo da margem do implante, geralmente não específicas. A cintilografia à base de tecnécio, combinada com a varredura de leucócitos marcados com índio, sugere infecção estabelecida, mas muitas vezes não é realizada em razão do custo. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada têm pouca utilidade no diagnóstico de infecções da articulação protética.

O tratamento cirúrgico da infecção da articulação protética geralmente consiste em desbridamento com retenção da prótese à procura de infecção aguda, artroplastia de ressecção com ou sem reimplante em etapas na infecção crônica ou amputação em alguns casos limitados. A antibioticoterapia sistêmica em um paciente com infecção da prótese articular é direcionada pelos patógenos e incitada pelo tratamento cirúrgico usado para controlar a infecção.[15] Depois de uma tentativa de resgate da prótese com 2 a 6 semanas de antibioticoterapia intravenosa eficaz, quase sempre usa-se terapia supressiva crônica com agentes antimicrobianos orais. Em infecções estafilocócicas suscetíveis à rifampicina, recomenda-se sua adição a um antimicrobiano intravenoso ou oral associado para evitar o surgimento de resistência, para tratar organismos do biofilme e para melhorar a chance de salvar a prótese. Depois da artroplastia de ressecção, é típico administrar 4 a 6 semanas de terapia intravenosa dirigida pelos patógenos antes de uma tentativa de reimplante várias semanas depois. Também é muito comum o uso de terapia antimicrobiana local de depósito com espaçadores de polimetilmetacrilato impregnados com antibiótico depois da artroplastia de ressecção. O leitor deve consultar as diretrizes lançadas recentemente para obter informações mais específicas sobre o diagnóstico e o tratamento da infecção da articulação protética (diretrizes da Infectious Diseases Society of America).

## PREVENÇÃO

Além de otimizar comorbidades como o diabetes melito e interromper o tabagismo no pré-operatório, é prudente realizar o rastreamento minucioso da infecção, incluindo infecções do trato urinário assintomáticas, ao considerar uma cirurgia articular. O tratamento peroperatório com antibióticos que contenham cefalosporina em pacientes submetidos à cirurgia de artroplastia reduz o risco de infecção em aproximadamente três vezes. Deve-se administrar terapia antimicrobiana dentro de 60 minutos depois da incisão inicial, idealmente antes da aplicação do torniquete. Pode-se administrar cefazolina ou cefuroxima a pacientes com função renal normal e vancomicina a pacientes alérgicos à penicilina.[16] Não se sabe se os agentes antirreumáticos devem ser interrompidos antes da cirurgia de artroplastia. A prática usual é interromper medicamentos como o metotrexato, agentes anti-TNF e outros biológicos, incluindo o abatacepte e o tocilizumabe, uma a quatro meias-vidas antes e

depois da cirurgia. Existem diretrizes publicadas a respeito da prescrição peroperatória de medicamentos usados para tratar doenças reumáticas quando tais pacientes são submetidos à artroplastia eletiva de quadril e joelho.[17,18]

## OSTEOMIELITE

### DEFINIÇÃO

A osteomielite é uma infecção bacteriana do osso que causa destruição e pode ocorrer por meio de uma variedade de mecanismos.[19]

### EPIDEMIOLOGIA

A osteomielite dos ossos do pé em pacientes adultos com diabetes, neuropatia e insuficiência arterial é muito comum.[20] O tratamento da osteomielite em pés diabéticos é discutido no Capítulo 216. Também ocorre disseminação hematogênica da coluna vertebral, mas com menos frequência. A incidência de osteomielite por traumatismo e cirurgia está aumentando.

### BIOPATOLOGIA

A osteomielite pode se desenvolver por (1) disseminação hematogênica de uma infecção distante; por (2) disseminação contígua da pele e articulações próximas; e por (3) penetração de microrganismos no osso durante um traumatismo ou cirurgia. A menos que haja traumatismo ou a presença de um corpo estranho, o osso normalmente é muito resistente à infecção. Organismos como o *S. aureus* causam doenças com mais frequência, porque colonizam a pele em até 30 a 40% dos indivíduos, quase sempre causam celulite e bacteriemia e têm a capacidade de se ligar ao osso por meio da expressão de receptores para fibronectina e colágeno.[21]

Em geral, a osteomielite de causa hematogênica ocorre em idosos; normalmente envolve duas ou mais vértebras e os espaços discais intermediários. As bactérias obtêm acesso a essas estruturas por meio dos sistemas arterial e venoso (plexo venoso de Batson). A bacteriemia de qualquer origem pode causar osteomielite da coluna vertebral, mas celulite, infecção do trato urinário e pneumonia são as fontes mais comuns.

A osteomielite de foco contíguo é comum em adultos, normalmente ocorrendo na terceira idade. Resulta da disseminação da infecção da pele próxima, geralmente dos pés em pacientes com diabetes, neuropatia ou insuficiência vascular, ou dos ossos pélvicos naqueles com úlceras de decúbito, em razão da sensibilidade prejudicada por

lesão ou doença medular. De maneira alternativa, pode ocorrer durante uma cirurgia ortopédica, por contaminação no momento de uma fratura exposta, ou por mordida humana ou animal.

A osteomielite aguda dura menos de 10 dias, enquanto a infecção crônica perdura por mais de 10 dias. *S. aureus* é a causa mais comum de osteomielite hematogênica e contígua em adultos. A osteomielite decorrente de estreptococos beta-hemolíticos e bacilos gram-negativos aeróbios é muito menos comum, mas pode ocorrer se as infecções decorrentes desses organismos resultarem em disseminação hematogênica, se a osteomielite nosocomial contígua ocorrer em razão de uma infecção do local cirúrgico ou se houver contaminação no momento de uma fratura exposta traumática. A infecção polimicrobiana, incluindo a infecção por organismos anaeróbios, é muito comum na osteomielite dos ossos dos pés, associada ao diabetes e à insuficiência vascular. Os estafilococos coagulase-negativos podem ser patogênicos em pacientes com implantes ortopédicos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor localizada nos ossos afetados é uma característica marcante da osteomielite. Um trato sinusal ou inchaço e eritema decorrentes de infecção ou abscesso concomitante dos tecidos moles podem estar presentes na osteomielite decorrente de infecção contígua. Os sintomas constitucionais, incluindo febre, estão presentes na minoria dos casos, mais frequentemente na osteomielite hematogênica. Se houver envolvimento de estruturas neurológicas, pode haver sinais e sintomas neurológicos. Também pode haver sinais e sintomas decorrentes de infecção coexistente que provocou osteomielite hematogênica. O diagnóstico diferencial de osteomielite inclui doenças que podem causar dor óssea aguda e crônica em adultos, incluindo osteoartrite, malignidade metastática, fraturas e síndrome SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte), bem como dor pós-operatória e infecção de tecidos moles sem osteomielite concomitante.

## DIAGNÓSTICO

A contagem de leucócitos quase sempre está elevada na osteomielite hematogênica e aguda. Os níveis séricos de marcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa, costumam estar anormais, principalmente em casos de infecção hematogênica, mas podem estar normais na osteomielite crônica contígua. As hemoculturas são positivas em 25 a 50% dos casos de infecção hematogênica, mas quase sempre são negativas na osteomielite crônica, a menos que haja infecção de tecidos moles concomitante. No contexto de osteomielite crônica contígua, as radiografias simples costumam mostrar anormalidades específicas; na

osteomielite vertebral, elas normalmente não são úteis para confirmar o diagnóstico de infecção.

A capacidade de sondar percutaneamente ou de palpar o osso com uma sonda (insere-se uma sonda de metal estéril na úlcera, sendo o teste positivo caso seja sentida uma superfície dura e arenosa) é um teste diagnóstico simples e eficaz em pacientes com diabetes melito e possível osteomielite contígua dos pés. Por exemplo, o teste sonda-osso tem sensibilidade de 87% e especificidade de 83% para o diagnóstico de osteomielite do pé.[22]

A ressonância magnética é a técnica de imagem mais sensível e diagnóstica para identificar uma osteomielite, exceto quando há implantes ortopédicos no local. As varreduras com gálio são mais sensíveis e específicas do que as varreduras ósseas trifásicas com tecnécio-99m ($^{99m}$Tc) ou leucócitos marcados com índio para o diagnóstico de osteomielite vertebral. A varredura com gálio pode ser usada quando há presença de placas na coluna vertebral que degradam as imagens de ressonância magnética e em casos de osteomielite do osso do crânio decorrente de otite externa maligna.

Múltiplas amostras de osso envolvido, tecido mole contíguo e purulência devem ser enviadas para coloração de Gram, cultura aeróbia e anaeróbia e exame patológico no momento da biopsia ou desbridamento cirúrgico do osso. Se a história, o exame físico ou as imagens forem sugestivos de infecção atípica, deve-se realizar cultura para fungos e micobactérias ou outros organismos incomuns.

## TRATAMENTO

Não há grandes ensaios clínicos randomizados que comparem agentes de terapia antimicrobiana para a osteomielite. Recomendam-se antimicrobianos para patógenos específicos com base em testes de suscetibilidade *in vitro*. A Tabela 256.2 mostra exemplos de agentes antimicrobianos usados para tratar patógenos que comumente causam osteomielite e artrite séptica. Depois de 1 semana de terapia intravenosa, antibióticos orais podem alcançar níveis adequados nos ossos,[23] e as terapias oral e parenteral podem atingir taxas de cura semelhantes.[A2] A dalbavancina (1.500 mg IV nos dias 1 e 8) pode ser uma alternativa para infecções gram-positivas.[A3] Embora já se tenha acreditado que a osteomielite por pé diabético precisasse de ressecção cirúrgica, na atualidade recomenda-se a realização de tratamento conservador, desde que a sensibilidade aos antibióticos possa ser confirmada.[24]

A duração da terapia antimicrobiana é quase sempre ditada pelo tratamento cirúrgico na osteomielite crônica. Por exemplo, se for realizada

uma amputação, pode ser necessário um curso curto de terapia antimicrobiana, ao passo que, se for realizado um desbridamento extenso da osteomielite crônica, normalmente é recomendada terapia antimicrobiana intravenosa prolongada por 4 a 6 semanas. Se o tratamento cirúrgico puder levar a um desfecho pior do que a não realização da cirurgia, pode ser recomendada supressão antimicrobiana oral crônica. A osteomielite vertebral hematogênica aguda em adultos geralmente é tratada com 6 semanas de terapia antimicrobiana intravenosa, que é tão boa quanto 12 semanas de tratamento,[A4] sem intervenção cirúrgica, depois da identificação do patógeno por meio de biopsia percutânea ou aberta.[25] O uso de oxigenoterapia hiperbárica para a osteomielite crônica é controverso. A terapia conservadora é a base do tratamento da tuberculose espinal, sendo a cirurgia indicada para situações específicas.[26]

## PREVENÇÃO

A melhora do controle do diabetes e a diminuição da incidência de doença vascular periférica reduzirão a incidência de infecção óssea do pé diabético. Estratégias ideais para prevenir a infecção do sítio cirúrgico depois de procedimentos ortopédicos prevenirão a infecção do implante ortopédico depois de cirurgias e fraturas expostas.

**Tabela 256.2** **Terapia antimicrobiana para microrganismos específicos na osteomielite ou na artrite séptica em adultos.**

| MICRORGANISMO | PRIMEIRA ESCOLHA* | ESCOLHA ALTERNATIVA |
|---|---|---|
| Estafilococos sensíveis a meticilina/oxacilina/nafcilina | Nafcilina sódica ou oxacilina sódica 1,5 a 2 g IV a cada 4 a 6 h, por 4 a 6 semanas, ou cefazolina 1 a 2 g IV, a cada 8 h | Vancomicina 15 mg/kg IV, a cada 12 h, por 4 a 6 semanas |
| Estafilococos resistentes a meticilina/oxacilina/nafcilina (MRSA) | Vancomicina† 15 mg/kg IV, a cada 12 h, *ou* | Linezolida 600 mg VO/IV, a cada 12 h, *ou* daptomicina 6 |

| | | |
|---|---|---|
| | daptomicina 6 mg/kg IV, a cada 24 h | mg/kg IV, a cada 24 h,† *ou* 500 a 750 mg VO/IV, diariamente |
| Estreptococos sensíveis à penicilina | Penicilina G aquosa 20 × 106 U/24 h IV, continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias, *ou* ceftriaxona 1 a 2 g IV, a cada 24 h, *ou* cefazolina 1 a 2 g IV, a cada 8 h | Vancomicina 15 mg/kg IV, a cada 12 h |
| Enterococos sensíveis à penicilina e à vancomicina | Penicilina G cristalina aquosa 20 × 106 U/24 h IV, continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias, ou ampicilina sódica 12 g/24 h IV, continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias; a adição de sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV ou IM, a cada 8 h, por 1 a 2 semanas, é *opcional* | Vancomicina† 15 mg/kg IV, a cada 12 h; a adição de sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV ou IM, a cada 8 h, por 1 a 2 semanas é *opcional* |
| Enterobacteriaceae | Ceftriaxona 1 a 2 g IV, a cada 24 h | Ciprofloxacino† 500 a 750 mg VO, a cada 12 h |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Cefepima 2 g IV, a | Ciprofloxacino† 750 |

| | | |
|---|---|---|
| | cada 8 a 12 h | mg VO, a cada 12 h, *ou* ceftazidima 2 g IV, a cada 8 h |

*A seleção do antimicrobiano deve se basear em dados de sensibilidade *in vitro*, bem como alergias, intolerâncias e interações medicamentosas no paciente específico. † As doses apresentadas baseiam-se em funções renal e hepática normais e podem necessitar de ajuste ou monitoramento dos níveis séricos (vancomicina). MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Adaptada de Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:1457-1467.

## PROGNÓSTICO

O sucesso do manejo da osteomielite depende tanto do tratamento conservador quanto cirúrgico empregados e da capacidade de melhorar comorbidades, como a insuficiência arterial. A habilidade dos cirurgiões ortopédicos em realizar cirurgias reconstrutivas mais extensas tem permitido um desbridamento mais extenso e maiores taxas de sucesso, bem como restauração da função. A falha do tratamento pode levar à recidiva da infecção ou à progressão da infecção, com o envolvimento de maior parte do osso afetado. A osteomielite de longa data pode ser complicada por amiloidose, carcinoma de células escamosas da pele em um trato sinusal crônico ou malignidade óssea primária.

### Grau A Recomendações de grau A


A1b. Gjika E, Beaulieu JY, Vakalopoulos K, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1114-1121.

A1. Qin YF, Li ZJ, Li H. Corticosteroids as adjunctive therapy with antibiotics in the treatment of children with septic arthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2277-2284.

A2. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med*. 2019;380:425-436.

A3. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:1-8.

A4. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;385:875-882.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lieber SB, Fowler ML, Zhu C, et al. Clinical characteristics and outcomes of septic bursitis. *Infection*. 2017;45:781-786.
2. Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:203-218.
3. Costales C, Butler-Wu SM. A real pain: diagnostic quandaries and septic arthritis. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-10.
4. Simpfendorfer CS. Radiologic approach to musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:299-324.
5. Hassan AS, Rao A, Manadan AM, et al. Peripheral bacterial septic arthritis: review of diagnosis and management. *J Clin Rheumatol*. 2017;23:435-442.
6. Flores-Robles BJ, Jimenez Palop M, Sanabria Sanchinel AA, et al. Medical versus surgical approach to initial treatment in septic arthritis: a single Spanish center's 8-year experience. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:4-8.
7. Runowska M, Majewski D, Niklas K, et al. Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:494-501.
8. Moizéis RNC, Fernandes T, Guedes P, et al. Chikungunya fever: a threat to global public health. *Pathog Glob Health*. 2018;112:182-194.
9. Sutaria RB, Amaral JK, Schoen RT. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:256-263.
10. Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, et al. Fungal musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:353-368.
11. Hogan JI, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:369-382.
12. Nair R, Schweizer ML, Singh N. Septic arthritis and prosthetic joint infections in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:715-729.
13. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, et al. Periprosthetic joint infection. *Lancet*. 2016;387:386-394.
14. Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of periprosthetic joint infection—an algorithm-based approach. *J Arthroplasty*. 2017;32:2047-2050.

15. Tande AJ, Gomez-Urena EO, Berbari EF, et al. Management of prosthetic joint infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:237-252.
16. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152:784-791.
17. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J*. 2017;99-b:3-10.
18. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1538-1551.
19. Schmitt SK. Osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:325-338.
20. Giurato L, Meloni M, Izzo V, et al. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes*. 2017;8:135-142.
21. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1-25.
22. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, et al. Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2016;63:944-948.
23. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: an updated review. *Int J Infect Dis*. 2019;81:128-136.
24. Senneville E, Robineau O. Treatment options for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:759-765.
25. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. Executive summary: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61:859-863.
26. Dunn RN, Ben Husien M. Spinal tuberculosis. *Bone Joint J*. 2018;100-b:425-431.

**Um homem de 55 anos com histórico de diabetes se apresenta com uma úlcera crônica na cabeça do quinto metatarsal com inchaço e dor nas últimas 5 semanas, o que ele considerou ser um pequeno traumatismo. Ao exame, o osso pode ser palpado com uma sonda. Quais das seguintes opções são prováveis?**

A. A contagem de leucócitos provavelmente está elevada.

B. Há uma grande probabilidade de que o paciente tenha osteomielite.

C. O melhor exame de imagem para definir a causa da dor é uma varredura com gálio.

D. A causa mais provável de uma possível infecção é o *Fusobacterium* sp.

Concluir questão

**Um profissional colocador de carpete de 32 anos apresenta história de 3 dias de inchaço no joelho direito. O pai e o avô desenvolveram gota quando jovens. O paciente teve um único episódio de dor e inchaço no dedo do pé direito 3 meses antes, que ele atribuiu a "chutar o tapete de volta para o lugar". Sua temperatura é de 38,7°C. O exame do joelho direito revela eritema e inchaço, mais proeminentemente no aspecto anterior do joelho, mas se estendendo aos tecidos moles ao redor do joelho. Com alguma dor, ele consegue estender o joelho completamente, embora não consiga flexioná-lo confortavelmente além de 80°. A bolsa pré-patelar é aspirada. A contagem de leucócitos é 750. Qual das alternativas a seguir é a correta?**

A. A articulação do joelho também deve ser aspirada e o líquido articular enviado para cultura e sensibilidade.

B. A contagem de leucócitos no líquido da bolsa torna improvável que a bolsa esteja infectada.

C. O exame do líquido bursal com coloração de Gram quase sempre orientará a terapia.

D. Cristais de urato não serão encontrados no exame microscópico.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações é verdadeira em relação à artrite séptica?**

A. A maior parte dos casos se deve à inoculação direta da articulação por traumatismo ou procedimentos cirúrgicos como a artrocentese.

B. A artrite gonocócica é o tipo mais comum de artrite séptica em pessoas com idades entre 20 e 40 anos.

C. A disseminação hematogênica da tuberculose é a causa mais comum de artrite séptica em pessoas do mundo em desenvolvimento que imigram para países ocidentais da Europa, América do Norte e Austrália.

D. As hemoculturas são frequentemente positivas na artrite séptica.

E. A vancomicina intravenosa e a daptomicina são os principais métodos de tratamento para a maior parte dos casos de artrite séptica no hospedeiro imunocompetente na atual era de resistência dos organismos bacterianos a múltiplos antibióticos.

Concluir questão

**Um homem de 76 anos, com história de osteoartrite e artroplastia total de quadril direito aos 70 anos, apresenta história de 2 dias de dor na virilha direita e temperatura de 39,5°C, 3 dias depois de terminar 1 semana de levofloxacino para uma unha encravada infectada. Ele é alérgico a penicilinas. Indica-se antibioticoterapia empírica com vancomicina para infecção estafilocócica presumida da prótese. O aspirado do líquido sinovial da prótese do quadril direito é negativo, mas as hemoculturas revelam *S. aureus* resistente à meticilina. Sua prótese não estava afrouxada no exame radiográfico simples. Qual das afirmações a seguir é verdadeira em relação à infecção protética nesse paciente?**

A. Um biofilme com unidades formadoras de colônias bacterianas polimicrobianas está frequentemente presente, complicando a erradicação do organismo. A explantação da prótese é sempre necessária nesses casos.

B. A terapia antimicrobiana mais apropriada nesse caso seria linezolida 600 mg VO ou intravenosa a cada 12 h.

C. Os fatores de risco para infecção da prótese articular incluem complicações na cicatrização de feridas, infecção prévia superficial do local da cirurgia, infecção prévia na articulação, cirurgia prévia na articulação, osteoartrite, idade avançada, obesidade, tabagismo, câncer, diabetes melito e ocorrência de infecção em outras partes do corpo que pode se disseminar por via hematogênica à prótese.

D. Em razão da ocorrência de infecção protética nesse paciente depois de disseminação hematogênica da bactéria causadora, o melhor curso de ação seria o explante da prótese nesse momento, seguido de 4 a 6 semanas de antibioticoterapia sem reimplante.

E. O melhor curso de ação seria tentar o resgate da prótese com desbridamento e retenção com 2 a 6 semanas de antibioticoterapia intravenosa eficaz e rifampicina com base nas diretrizes da Infectious Diseases Society of America Prosthetic Joint Infection (IDSA PJI) publicadas recentemente, seguido de terapia supressiva crônica com agentes antimicrobianos orais.

Concluir questão

**Uma paciente de 68 anos com história de fibrilação atrial crônica e neuropatia diabética apresenta história de 5 dias de edema subagudo e dor no tornozelo esquerdo. Ela relata que "torceu" o tornozelo enquanto cuidava do jardim, há cerca de 1 semana. Sua temperatura é de 36,7°C. A inspeção do tornozelo revela eritema e inchaço moderado. A pele está intacta; a sensibilidade tátil está diminuída em ambos os pés. O restante da história e do exame físico não é revelador, incluindo o exame da cavidade oral. A velocidade de hemossedimentação é de 42 mm/h, a contagem de leucócitos é de 9.800/µℓ e a razão normalizada internacional (RNI), de 3,2. Qual das seguintes estratégias deve ser seguida no manejo dessa paciente?**

A. Hemoculturas, terapia empírica com vancomicina 15 mg/kg a cada 12 horas ou daptomicina 6 mg/kg administrada por via intravenosa (IV) a cada 24 horas para uma suposta infecção por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Evitar a artrocentese em razão da RNI elevada e do risco de agravamento do dano articular decorrente da hemartrose e do perigo de disseminação hematogênica da infecção.

B. Hemoculturas, terapia empírica com vancomicina 15 mg/kg a cada 12 horas ou daptomicina 6 mg/kg IV a cada 24 horas para MRSA presumido; artrocentese para exame de coloração de Gram e cultura do líquido sinovial.

C. Hemoculturas, terapia empírica com penicilina G $20 \times 10^6$ U/24 h IV, continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias, *ou* ampicilina sódica 12 g/24 h IV continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias. Evitar a artrocentese em razão da RNI elevada e do risco de agravamento do dano articular decorrente da hemartrose e do perigo de disseminação hematogênica da infecção.

D. Hemoculturas, terapia empírica com penicilina G $20 \times 10^6$ U/24 h IV, continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias, *ou* ampicilina sódica 12 g/24 h IV, continuamente ou dividida igualmente em seis doses diárias. Artrocentese para exame de coloração de Gram e cultura do líquido sinovial.

**Concluir questão**

# 257

# DOENÇAS POR DEPÓSITO DE CRÍSTAIS

N. LAWRENCE EDWARDS

O potencial destrutivo dos cristais intrassinoviais é reconhecido há mais de um século. Os mecanismos pelos quais certos cristais induzem à inflamação e à destruição das articulações tornaram-se muito mais claros nas últimas décadas. As três artropatias induzidas por cristais mais comuns são causadas pela precipitação de urato monossódico mono-hidratado, pirofosfato de cálcio di-hidratado e fosfato de cálcio básico e são denominadas *gota, artropatia por pirofosfato de cálcio* e *artropatia por cálcio básico*, respectivamente.

Os cristais de cálcio básico são ultramicroscópicos em tamanho e não são detectados à microscopia de luz polarizada compensada usada para identificar cristais de urato monossódico e pirofosfato de cálcio di-hidratado. Como os cristais de urato monossódico e de pirofosfato de cálcio, os cristais de fosfato de cálcio básico são biologicamente ativos e podem acelerar as alterações atróficas nos ossos e na cartilagem. Este capítulo definirá essas artropatias cristalinas distintas e descreverá suas diferentes patogêneses e tratamentos.

## GOTA E HIPERURICEMIA

### DEFINIÇÃO

A gota é um distúrbio metabólico resultante do depósito tecidual de cristais de urato monossódico dentro ou ao redor das articulações e/ou da cristalização de ácido úrico no sistema coletor renal. A gota se manifesta

mais comumente como artrite e é a doença inflamatória articular mais comum em homens e mulheres idosas. Sua incidência e prevalência estão aumentando em todo o mundo. O distúrbio metabólico responsável pela gota é a supersaturação do sangue e dos líquidos corporais com o íon urato, a ponto de possibilitar a formação de seus cristais. Em pH fisiológico e temperatura corporal normal, o urato é considerado supersaturado em concentrações de 6,8 mg/dℓ ou acima disso. Portanto, de uma perspectiva biológica, há hiperuricemia em qualquer nível sérico de urato maior que 6,8 mg/dℓ em homens e mulheres. Embora a hiperuricemia seja um pré-requisito necessário para o desenvolvimento de gota, apenas 20% de todos os indivíduos hiperuricêmicos acabarão por desenvolver gota.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência da gota variam muito em todo o mundo. Nos EUA, no Reino Unido e em grande parte da Europa Ocidental, as estimativas mais recentes da prevalência de gota variam de 3 a 6% em homens e de 1 a 2% em mulheres. Nos países em desenvolvimento, a prevalência é muito mais baixa, normalmente menos de 1%. Ao mesmo tempo, observou-se uma prevalência mais alta em certos grupos étnicos, especialmente em populações oceânicas, incluindo aborígines taiwaneses, maori e habitantes das ilhas do Pacífico que vivem na Nova Zelândia, onde as estimativas de prevalência são superiores a 10%.[1,2] Nas sociedades ocidentais, incluindo os EUA, a taxa mais do que dobrou nas últimas três décadas. Vários fatores foram propostos para explicar esse drástico aumento. Isso inclui o aumento geral da longevidade; o aumento da prevalência de hipertensão arterial, síndrome metabólica e obesidade; o uso onipresente de diuréticos tiazídicos e ácido acetilsalicílico em baixas doses; mudanças nas tendências dietéticas, incluindo o maior uso de xarope de milho rico em frutose como adoçante; e, por fim, o aumento da sobrevida de pacientes com doença renal em estágio terminal e transplante de órgãos.

Existe uma correlação direta entre o grau de elevação dos níveis séricos de urato e a probabilidade de desenvolver gota. A incidência anual relatada de gota em indivíduos com níveis séricos basais de urato maiores ou iguais

a 9 mg/dℓ é de 4,9%, em comparação com apenas 0,5% em indivíduos com níveis séricos de urato de 7,0 a 8,9 mg/dℓ.

## BIOPATOLOGIA

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas em humanos. Na maior parte dos mamíferos, o catabolismo das purinas é levado um passo adiante por meio da enzima ácido úrico oxidase ou uricase, com o produto final da purina nessas espécies sendo a alantoína, muito solúvel. Os humanos e a maior parte dos outros hominoides perderam a capacidade de produzir a enzima uricase há quase 18 milhões de anos. Como resultado, é possível que haja acúmulo de ácido úrico. Seja causado pela superprodução de ácido úrico ou por sua subexcreção pelos rins, esse acúmulo leva à supersaturação do íon urato no sangue e à precipitação de cristais de urato monossódico no líquido sinovial, nos tecidos moles e nos órgãos. O urato é produzido pela conversão de uma molécula muito solúvel, a hipoxantina, em xantina (menos solúvel) que, por sua vez, é convertida no ácido úrico (muito insolúvel) por oxidações progressivas do anel de purina catalisadas pela enzima xantina oxidase. A xantina oxidase está presente em vários órgãos, mas a maior parte de sua atividade no corpo é encontrada no fígado e nos intestinos. Em razão do seu potencial para causar doenças, a eliminação de urato é muito importante. O acúmulo diário total de ácido úrico da síntese *de novo*, da degradação de nucleotídios e do consumo alimentar normalmente é equilibrado pela excreção renal de aproximadamente dois terços do *turnover* total de urato e pela eliminação intestinal do terço restante.

Simplificando, a hiperuricemia ocorre quando a produção de urato não é equilibrada pela excreção renal. Em 90% de todos os pacientes com gota, a causa desse desequilíbrio é a baixa excreção renal. Os 10% restantes dos casos de gota são causados pela superprodução de purinas ou uma combinação de superprodução e baixa excreção. As causas não genéticas de hiperuricemia incluem outras condições clínicas, componentes da dieta e medicamentos (Tabela 257.1). Esses fatores podem resultar em superprodução ou diminuição da depuração renal de ácido úrico. Da mesma

maneira, as causas genéticas da hiperuricemia (Tabela 257.2) podem afetar a produção ou a eliminação do ácido úrico.[3]

## Baixa excreção renal de urato

Como o ácido úrico é pequeno e não se liga a proteínas, ele é completamente filtrado pelo glomérulo. Em indivíduos normais, aproximadamente 8 a 10% da carga filtrada são, por fim, eliminados na urina. Os vários transportadores tubulares renais responsáveis por determinar quanto do ácido úrico filtrado é realmente excretado estão localizados nos túbulos contorcidos proximais e são chamados coletivamente de *transportassoma* (Figura 257.1). Tanto a reabsorção quanto a secreção ocorrem nesse segmento por meio da ação de vários transportadores de ácido orgânico, com o efeito líquido sendo a reabsorção de quase 90% do ácido úrico filtrado no glomérulo. Esses transportadores de ácido orgânico também são responsáveis pela eliminação de outros ácidos orgânicos além do ácido úrico, bem como de muitos medicamentos comumente usados. O transportador tubular mais importante de ácido úrico é o URAT1. Este transportador troca os íons urato por outros íons orgânicos monocarboxilato em ambas as direções através da membrana luminal das células tubulares proximais. Esse sistema pode ser levado a reabsorver mais ácido úrico do lúmen tubular, aumentando as concentrações epiteliais tubulares de lactato, de piruvato ou dos cetoácidos acetoacetato e β-hidroxibutirato. Certos medicamentos, quando presentes no lúmen tubular, podem deslocar o ácido úrico do transportador, fazendo com que mais ácido úrico seja perdido na urina. Esses compostos incluem o lesinurade, a benzbromarona e a probenecida.

Quando se compara a depuração renal do ácido úrico em homens adultos normais e em homens gotosos, os indivíduos gotosos excretam apenas 70% da quantidade de ácido úrico dos indivíduos normais, em qualquer concentração sérica de urato. Em geral, os indivíduos gotosos requerem concentração sérica de urato 1,7 mg/dℓ mais alta para obter o mesmo nível de excreção observado em indivíduos normais.

| Tabela 257.1 | Causas não genéticas da hiperuricemia. |
|---|---|

| EXCREÇÃO DE ÁCIDO ÚRICO PREJUDICADA |
| --- |
| **Condições clínicas** |
| Taxa de filtração glomerular reduzida |
| Hipertensão arterial |
| Obesidade |
| Esclerose sistêmica |
| Nefropatia por chumbo |
| **Fármacos e substâncias** |
| Diuréticos |
| Etanol |
| Salicilatos de baixa dosagem (0,06 a 3,0 g/dia) |
| Ciclosporina |
| Tacrolimo |
| Levodopa |
| Inibidores da enzima conversora de angiotensina |
| Betabloqueadores |
| Ácido nicotínico |
| Extrato pancreático |
| **PRODUÇÃO EXCESSIVA DE ÁCIDO ÚRICO** |
| **Condições clínicas** |
| Neoplasias mieloproliferativas e linfoproliferativas |
| Obesidade |
| Psoríase |
| **Componentes da dieta** |

| |
|---|
| Bebidas alcoólicas (especialmente cerveja) |
| Carne vermelha, miúdos, marisco |
| Xarope de milho rico em frutose |

| Tabela 257.2 | Causas genéticas da hiperuricemia. |
|---|---|
| **SÍNDROME** | **FENÓTIPO** |
| **ERROS INATOS DO METABOLISMO DA PURINA** | |
| Deficiência de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase | Disfunção neurológica, gota de início precoce |
| Hiperatividade da fosforribosil pirofosfatase sintetase | Disfunção neurológica, gota de início precoce |
| **MORTE CELULAR EXCESSIVA E PRODUÇÃO DE URATO** | |
| Doença de armazenamento do glicogênio I | Restrição de crescimento, acidose láctica, gota de início precoce |
| Doença de armazenamento do glicogênio III | Gota de início precoce |
| Doença de armazenamento do glicogênio V | Gota de início precoce |
| Doença de armazenamento do glicogênio VII | Gota de início precoce |

| | |
|---|---|
| Deficiência de frutose-1-fosfato aldolase | Restrição de crescimento, insuficiência hepática, gota de início precoce |
| Deficiência de mioadenilato desaminase | Miopatia, gota |
| Deficiência de carnitina palmitoiltransferase II (início tardio) | Rabdomiólise, gota |
| **EXCREÇÃO RENAL REDUZIDA DE ÁCIDO ÚRICO** | |
| Doença renal cística medular | Disfunção renal, gota de início precoce |
| Nefropatia hiperuricêmica juvenil familial | Disfunção renal, gota de início precoce |
| Mutações no transportassoma de ácido úrico | |
| GLUT-9 | Gota familial |
| ABCG2 | Gota familial |
| URAT1 | Gota familial |

A maior parte dos polimorfismos genéticos associados à gota em estudos de associação genômica ampla codificam os vários componentes do transportassoma do ácido úrico (ver Figura 257.1). Polimorfismos no transportador de glicose GLUT-9 (codificado pelo gene *SLC2A9*) são, estatisticamente, os determinantes mais significativos do urato sérico. O ABCG2 é um transportador multifuncional que pertence à família de cassetes de ligação de adenosina trifosfato (ATP), encontrada no túbulo proximal do rim, bem como no intestino delgado e no fígado. Polimorfismos no gene que codifica o URAT1 podem causar hipouricemia

ou hiperuricemia. A mutação de perda de função resulta em hipouricemia renal familiar.

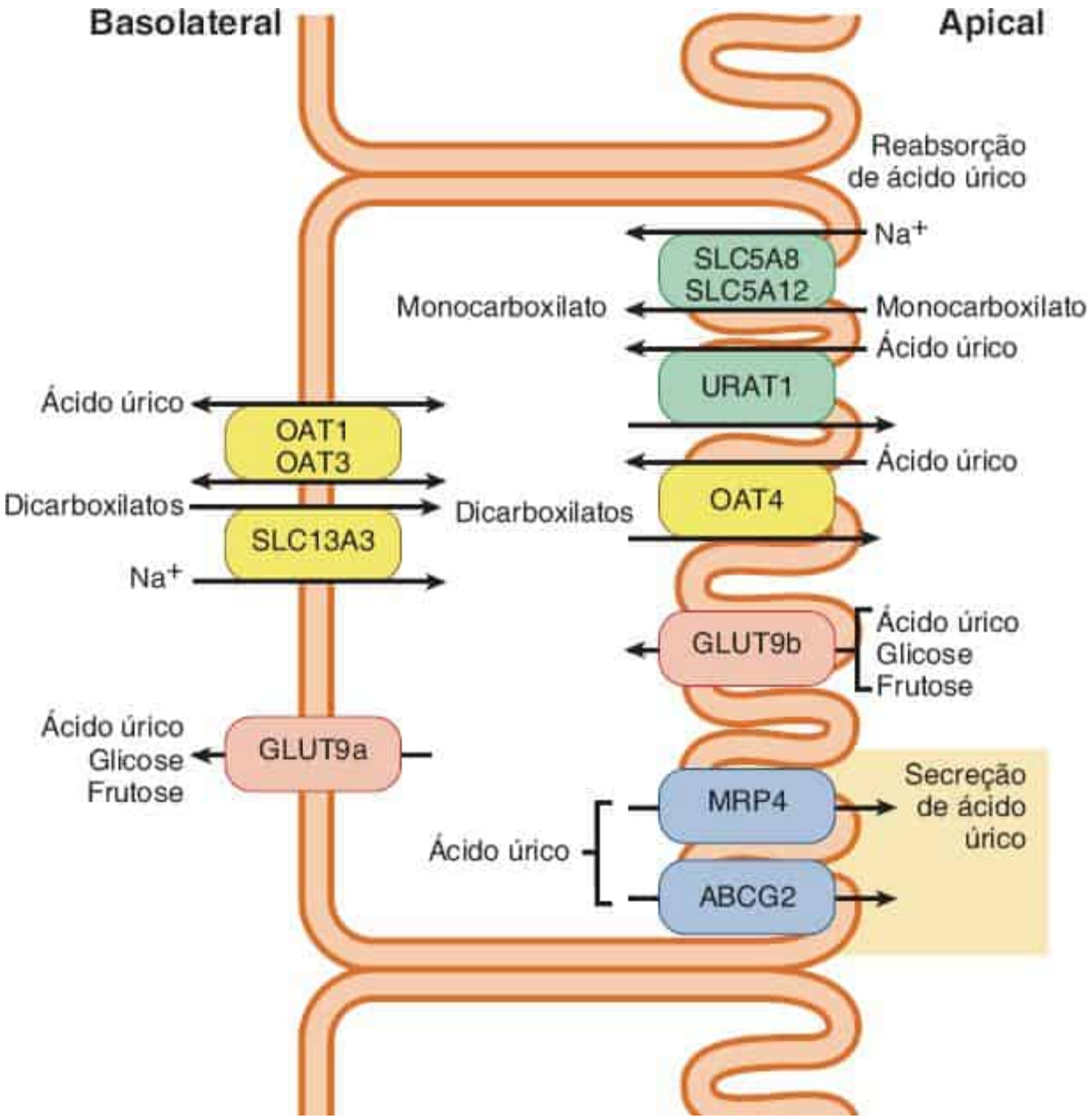


**FIGURA 257.1 Transporte renal de urato no túbulo renal proximal.** O urato sérico alcança o lúmen tubular por filtração glomerular e por secreção através do epitélio tubular proximal. A secreção de urato é facilitada na direção luminal pelo MRP4, UAT, ABCG2 e NTP1, e na membrana basolateral pelo OAT1 e OAT3. A reabsorção de urato do lúmen tubular é facilitada pelo URAT1, OAT4, OAT10 e pela isoforma curta do GLUT (GLUT9b) e na membrana basolateral pela isoforma longa (GLUT9a). ABCG2 =

transportador de cassete de ligação de trifosfato de adenosina; GLUT = transportador de glicose; MRP = proteína relacionada com a resistência a múltiplos fármacos; NTP = proteína de transporte de fosfato de sódio; OAT = transportadores de ácido orgânico; URAT = transportador de ácido úrico.

A variância dos níveis séricos de urato explicada por essas variantes genéticas comuns é apenas cerca de 6% da variância total observada entre indivíduos gotosos e não gotosos. Técnicas de estratificação de risco semelhantes demonstram que 67% da variância são causados por fatores não genéticos, como níveis séricos de creatinina, consumo de etanol e componentes da síndrome metabólica.

## Superprodução de urato

Em aproximadamente 10% dos indivíduos gotosos, a hiperuricemia é causada pela superprodução de ácido úrico, e não pela excreção renal reduzida. Na maior parte dos indivíduos, a hiperuricemia reflete a renovação celular acelerada (p. ex., doenças linfoproliferativas e mieloproliferativas, psoríase, estados hemolíticos crônicos, policitemia vera e certas glicogenoses musculares) ou a quebra aumentada dos nucleotídios da purina (p. ex., uso abusivo de álcool ou ingestão de frutose). Além dessas causas secundárias de superprodução de urato, existem processos patológicos primários que também são responsáveis pela superprodução de urato. Esses incluem erros inatos do metabolismo que resultam no aumento da síntese de purina *de novo*, conforme observado na hiperatividade da fosforribosil pirofosfato (PRPP) sintetase ou diminuição da recuperação da purina, conforme observado nas deficiências completa e parcial de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HPRT) (síndrome de Lesch-Nyhan e síndrome de Kelley-Seegmiller, respectivamente). Independentemente da causa, a superprodução de urato é documentada por um exame de urina de 24 horas mostrando mais de 1.000 mg de ácido úrico durante a ingestão de uma dieta ocidental padrão.

## Patogênese dos cristais de urato monossódico mono-hidratado e inflamação

Os cristais de urato monossódico nas articulações, tecidos moles e órgãos são a causa da dor e da destruição na gota. Cristais de urato se formarão apenas quando as condições fisiológicas possibilitarem. No plasma, o urato se torna insolúvel em concentrações de 6,8 mg/dℓ (408 μmol/ℓ) com um pH de 7,40 e temperatura corporal normal. A redução no pH ou na temperatura diminuirá ainda mais o limiar de solubilidade. No entanto, nem todos os indivíduos hiperuricêmicos formarão cristais. Parece haver um requisito adicional de um "fator de nucleação" que ainda está mal definido.

Cristais de urato monossódico se formam nas articulações e tecidos moles dos indivíduos muito antes de causar qualquer sintoma de gota. Eles se depositam em pequenas estruturas reticuladas chamadas *microtofos* da superfície da cartilagem e do revestimento sinovial. Esses microtofos crescem lentamente, mas geralmente são estáveis, desde que o ambiente ao seu redor não mude drasticamente em relação ao pH, à concentração de urato ou à temperatura. No momento da primeira crise e das crises subsequentes, algo muda no ambiente articular que faz com que essas estruturas cristalinas se quebrem e espalhem uma grande quantidade de cristais no espaço articular. Esses cristais recém-liberados e não opsonizados ativam receptores em macrófagos sinoviais e são fagocitados por monócitos e macrófagos, levando à interação com o inflamassoma NLRP3. Isso resulta na rápida produção de interleucina-1β (IL-1β), que é responsável por todas as características cardinais da inflamação grave associada à gota aguda.[4]

Embora monócitos e macrófagos sejam as principais fontes celulares de IL-1β, há predomínio de neutrófilos no local da inflamação (p. ex., nas articulações), onde os cristais de urato monossódico se tornam extremamente pró-inflamatórios ao ativar os neutrófilos que, então, produzem espécies reativas de oxigênio. No entanto, os neutrófilos também têm um papel importante na resolução da gota aguda por meio da formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET). As proteases de neutrófilos são liberadas nas NET e causam a formação de agregados celulares que contêm fragmentos celulares e DNA. Esses agregados celulares no interior das NET podem degradar rapidamente as citocinas pró-

inflamatórias, possibilitando, assim, a resolução espontânea da inflamação articular depois de 3 dias (mesmo na ausência de tratamento). Portanto, os neutrófilos desempenham um papel duplo na inflamação gotosa, amplificando-a inicialmente, mas depois mediando sua resolução.[5]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Gota clássica

O curso natural da gota clássica passa por três estágios: hiperuricemia assintomática, sintomas agudos de gota intermitente e sintomas crônicos de gota persistente.[6] A velocidade de progressão dos sintomas iniciais para sintomas persistentes varia consideravelmente de um indivíduo para outro e depende de vários fatores, sendo o mais importante o grau de aumento dos níveis séricos de urato.

A hiperuricemia assintomática refere-se a um estado em que o urato sérico excede o nível de solubilidade (6,8 mg/dℓ), mas os sintomas de depósito cristalino ainda não ocorreram. Apenas 15 a 20% de todos os indivíduos hiperuricêmicos têm propensão a desenvolver cristais de urato monossódico; nesse grupo, o período de hiperuricemia assintomática inicia um estágio de mudanças estruturais subclínicas. Nos homens, a hiperuricemia assintomática frequentemente começa na puberdade, enquanto nas mulheres costuma demorar até a menopausa.

As manifestações clínicas iniciais da gota geralmente ocorrem depois de décadas de hiperuricemia assintomática. Nos homens, a primeira crise geralmente ocorre entre a quarta e a sexta décadas de vida. Nas mulheres, a idade de início é mais avançada e varia de acordo com vários fatores, principalmente a idade da menopausa. A crise clássica de gota é caracterizada pelo rápido desenvolvimento de calor, inchaço, eritema e dor intensa em uma ou, ocasionalmente, duas articulações. A dor, caracteristicamente intensa, evolui de uma pontada mais leve para o nível mais intenso em um período de 8 a 12 horas. Os episódios iniciais geralmente são monoarticulares e envolvem as articulações dos membros inferiores. A articulação mais comumente envolvida é a primeira articulação metatarsofalângica (denominada *podagra*), seguida pelo

tornozelo, mediopé e joelho (Figura 257.2). Depois de anos de crises gotosas recorrentes, as articulações dos membros superiores, incluindo os punhos, os cotovelos e pequenas articulações das mãos, também podem ser afetadas. Os sintomas sistêmicos de febre, calafrios e mal-estar podem acompanhar as crises gotosas, junto com um eritema intenso que se estende além da área da articulação envolvida. Isso pode ser confundido com um processo infeccioso.

Os fatores capazes de provocar episódios de crise são aqueles que causam flutuações nos níveis séricos de urato, incluindo traumatismo, cirurgia, inanição, permissividade excessiva de certos alimentos ricos em purinas e ingestão de qualquer medicamento que aumente ou diminua os níveis séricos de urato.

Outra característica das crises clássicas de gota é sua natureza autorremitente, pelas razões discutidas anteriormente. Nas primeiras crises agudas, a duração da crise é de 5 a 8 dias. A resolução dos sintomas é gradual, mas completa, mesmo que sem qualquer terapia anti-inflamatória. Os períodos entre as crises são desprovidos de dor articular, embora a aspiração de líquido sinovial durante esse estágio continue mostrando uma inflamação de baixo grau e a presença de cristais de urato monossódico.

Por fim, o paciente não tratado progredirá para artrite gotosa persistente, também conhecida como *gota avançada*. Esse estágio geralmente se desenvolve depois de 10 anos ou mais de gota aguda intermitente e é evidente quando os períodos intercríticos sem dor desaparecem. As crises de gota podem continuar ocorrendo nesse quadro constantemente doloroso. A intensidade da dor crônica não é tão grave quanto a experimentada nas crises agudas.

O tofo subcutâneo é a lesão mais característica da gota avançada. O desenvolvimento de depósitos tofáceos de urato monossódico depende da duração e da gravidade da hiperuricemia, bem como da presença de proteinúria. Os tofos subcutâneos podem ocorrer em qualquer parte do corpo, porém mais comumente nos dedos, punhos, orelhas, joelhos e bolsa do olécrano e em pontos de pressão sob o aspecto ulnar do antebraço e do tendão calcâneo (Figura 257.3). Nesse estágio, a gota pode ser confundida com uma artrite reumatoide, especialmente se os tofos forem erroneamente diagnosticados como nódulos reumatoides.

### Manifestações atípicas da gota

Aproximadamente 5% dos pacientes com gota apresentam início dos sintomas antes dos 25 anos. A gota de início precoce representa um subgrupo especial de pacientes que geralmente têm um componente genético (ver Tabela 257.2), com um curso clínico mais acelerado exigindo terapia hipouricemiante mais agressiva.

Na maior parte das grandes revisões, as mulheres representam não mais do que 5% de todos os indivíduos com gota. Essa demografia está mudando, com a gota em mulheres idosas se tornando mais comum. A maior parte das mulheres com gota está na pós-menopausa. As mulheres com gota na pré-menopausa geralmente apresentam insuficiência renal e hipertensão arterial e estão tomando diuréticos tiazídicos, ou têm forte predileção genética. A gota em mulheres idosas pode diferir da gota clássica em sua propensão a ocorrer em articulações previamente danificadas por osteoartrite, como joelhos ou articulações interfalângicas distais com nódulos de Heberden.

## DIAGNÓSTICO

A hiperuricemia é um fator de risco essencial para o desenvolvimento de gota, mas não é um teste diagnóstico confiável porque muitos indivíduos com níveis séricos elevados de urato nunca desenvolverão gota. Os níveis séricos de urato durante um surto agudo de gota também não são confiáveis porque podem ser suprimidos em até 1,5 a 2,0 mg/dℓ em relação aos valores basais. O diagnóstico definitivo de gota é feito por microscopia de luz polarizada compensada de um aspirado de líquido sinovial da articulação afetada. A presença de cristais intracelulares em forma de agulha com birrefringência negativa forte é o *padrão-ouro* para o diagnóstico. Achados microscópicos semelhantes em um aspirado de tofo ou líquido de drenagem espontânea também confirmariam o diagnóstico de gota.

A confirmação via líquido sinovial é obtida em apenas 10% dos pacientes com gota. O diagnóstico presuntivo de gota é baseado em um padrão de sintomas articulares agudos, juntamente com os antecedentes de saúde do paciente ou uma história familiar. As principais características

incluem eritema articular, dificuldade para caminhar, tempo até a dor máxima inferior a 24 horas, resolução em 2 semanas, presença de tofo e história de envolvimento da primeira articulação metatarsofalângica.[7] Os antecedentes de saúde do paciente podem revelar comorbidades frequentemente associadas à gota ou o uso de medicamentos associados à retenção de urato.

**FIGURA 257.2 Inflamação intensa da artrite gotosa aguda. A.** Observa-se inchaço acentuado da primeira articulação metatarsofalângica (podagra). Uma tonalidade azul-escura sobre eritema intenso é característica. **B.** Observa-se inchaço do tornozelo com eritema estendendo-se além da área da articulação tibiotalar.

A manifestação clínica característica é o início rápido (mais de 8 a 12 horas) de dor intensa em uma ou várias articulações dos membros inferiores (especialmente do hálux, do mediopé e do tornozelo). O diagnóstico presuntivo recebe muito mais crédito se houve crises anteriores semelhantes que se resolveram espontaneamente para um estado livre de sintomas.

A avaliação radiográfica não é útil na fase inicial da gota, exceto para descartar fratura. Na gota avançada, as articulações afetadas podem apresentar erosões periarticulares perfuradas com bordas salientes clássicas.

A ultrassonografia pode detectar cristais de urato monossódico em camadas sobre a cartilagem articular no início da doença e pode ser diagnóstica (Figura 257.4). A ressonância magnética não faz parte de uma avaliação padrão, mas revelará tofos em tecidos moles e intra-articulares muito antes de estes se tornarem clinicamente evidentes.

O diagnóstico diferencial da gota aguda inclui infecção bacteriana, traumatismo, sarcoidose e artropatia por pirofosfato de cálcio (pseudogota). As doenças ocasionalmente confundidas com a gota avançada incluem a artrite reumatoide, a artrite reativa e a artropatia por pirofosfato de cálcio.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Na ausência de ensaios clínicos randomizados definitivos, as diretrizes de prática atuais para o tratamento divergem em algumas áreas.[8,9] O American College of Rheumatology recomenda uma abordagem "*treat to target*" (tratar para atingir um alvo), usando medicamentos para baixar o urato a fim de reduzir os níveis séricos de ácido úrico para menos de 6 mg/dℓ em pacientes com história de duas ou mais crises clínicas, com monitoramento rigoroso dos níveis séricos de ácido úrico. Em contraste, a diretriz do American College of Physicians de 2016 defende o uso de uma abordagem "tratar os sintomas", enfatizando o uso de medicamentos anti-inflamatórios (ver mais adiante) para controlar as crises e reservando fármacos redutores do urato para pacientes com crises frequentes. Esta última abordagem não é baseada em evidências.

Independentemente da abordagem escolhida, é necessária uma grande ênfase na educação do paciente para obter um desfecho de tratamento ideal.[10] Não apenas os pacientes devem ser informados em relação a mudanças na dieta e no estilo de vida, como perda de peso,[A1] que reduzirão seu nível sérico de ácido úrico e diminuirão as crises (Tabela 257.3), como eles também devem saber que sua doença é causada por uma carga excessiva de cristais de urato monossódico já presentes em suas articulações e tecidos moles. Essa compreensão do processo da

doença subjacente à artrite gotosa ajudará a mudar o foco dos sintomas para a “carga de urato” como o verdadeiro alvo do tratamento.

## Crise gotosa

O objetivo do tratamento na crise gotosa é aliviar a dor e interromper a crise o mais rápido possível. O repouso da articulação dolorida e a aplicação de gelo geralmente são úteis, mas normalmente é necessária intervenção farmacológica para alterar o curso da dor excruciante que pode perdurar de alguns dias a mais de 1 semana. As opções terapêuticas incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs),[A2] colchicina oral[A3] e corticosteroides. Os AINEs são amplamente utilizados, mas podem ser inadequados para pacientes com insuficiência renal ou úlcera péptica. A colchicina oral administrada na dose de 1,2 mg (dois comprimidos de 0,6 mg) no momento do início da crise, seguida em 1 hora por um terceiro comprimido de 0,6 mg, é a posologia recomendada para as primeiras 24 horas. Isso é seguido por 7 a 10 dias de colchicina 1 ou 2 vezes/dia, dependendo da função renal. Os corticosteroides podem ser administrados por via oral (p. ex., prednisolona, 30 mg 1 vez/dia), intramuscular ou intra-articular para sintomas agudos de gota e constituem opção valiosa em pacientes com função renal deficiente ou intolerância à colchicina. Metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados duplos-cegos indica que a prednisolona oral pode ser de eficácia semelhante e ligeiramente mais segura do que os AINEs (naproxeno ou indometacina) para o tratamento da gota aguda e ativa.[A4] As questões essenciais para o sucesso do tratamento de uma crise gotosa são o início precoce do tratamento, garantir a dosagem adequada de terapia anti-inflamatória e continuar o tratamento até que a crise tenha se resolvido completamente (geralmente 6 a 10 dias). Durante a crise aguda, os indivíduos que já estão recebendo terapia para redução do urato devem continuar o medicamento, enquanto aqueles que não o recebem não devem passar a receber.

## Tratamento para redução do urato

O principal objetivo do tratamento da gota é reduzir os níveis séricos de ácido úrico abaixo de seu ponto de saturação, de maneira que o processo de cristalização cesse e a carga de urato acumulada diminua gradualmente. As diretrizes de 2012 do American College of Rheumatology recomendam meta de urato sérico de menos de 6 mg/dℓ em todos os indivíduos, com meta ainda mais baixa (< 5 mg/dℓ) para pacientes com gota mais avançada. A terapia para redução de urato é recomendada a todos os pacientes com duas ou mais crises gotosas por ano, pacientes com doença avançada e aqueles com cálculos renais. Tanto o alopurinol[A5] quanto o febuxostate são inibidores da xantina oxidase considerados terapia de primeira linha para redução do urato. As diretrizes do American College of Rheumatology recomendam que a dose inicial de alopurinol não seja superior a 100 mg/dia. A dose é gradualmente aumentada em 100 mg/dia a cada 2 a 5 semanas, com monitoramento dos níveis séricos de urato até que o nível desejado seja alcançado.[A6] A dose máxima de alopurinol aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA é de 800 mg/dia. Em indivíduos com doença renal crônica avançada, a dose inicial deve ser reduzida para 50 mg/dia, com incrementos na dose de 50 mg. O febuxostate é uma terapia alternativa para a redução do urato e deve ser usado em pacientes que apresentaram falha no tratamento com alopurinol ou demonstraram sensibilidade ou intolerância ao alopurinol.[11] A dose inicial de febuxostate de 40 mg/dia pode ser aumentada para 80 mg/dia após 2 semanas de terapia, se a meta de urato sérico não for alcançada. Em um ensaio clínico randomizado de pacientes com gota com doença cardiovascular coexistente, as taxas gerais de eventos cardiovasculares graves foram semelhantes em pacientes tratados com febuxostate e alopurinol, mas as mortes por causas cardiovasculares ou por qualquer causa foram mais frequentes no grupo do febuxostate do que no grupo do alopurinol por motivos pouco claros.[A7]

Em pacientes com gota que não alcançaram os níveis séricos alvo de urato apesar das doses máximas de alopurinol ou febuxostate, pode-se adicionar agentes uricosúricos (como a probenecida, até 2 g/dia)[A8,A9] ao inibidor da xantina oxidase. A pegloticase (8 mg por infusão IV a cada 2 semanas) é uma uricase recombinante conjugada com monometoxipoli (etilenoglicol) administrada por via intravenosa que reduz drasticamente os níveis séricos de urato. É aprovado pela FDA para o tratamento da gota em pacientes para os quais a terapia convencional tiver sido ineficaz.

Antes de introduzir qualquer modalidade de terapia de redução do urato, o paciente deve ser colocado em terapia anti-inflamatória para prevenir ou minimizar o aumento previsto na atividade da crise, que está associado ao início da terapia de redução do urato.[A10] A profilaxia anti-inflamatória prévia é feita com colchicina 1 ou 2 vezes/dia ou AINE em baixas doses. A profilaxia anti-inflamatória deve ser continuada até que o indivíduo tenha ficado livre de crises de gota por 6 meses ou mais.

**FIGURA 257.3 Localizações características dos tofos gotosos. A.** No cotovelo, os tofos se manifestam como nódulos rígidos ao longo da crista ulnar ou como nódulos múltiplos no interior da bolsa do olécrano. **B.** Tofos de orelha são incomuns, mas podem ser uma fonte fácil de confirmação de cristais na gota, quando presentes. **C.** Pequenos tofos subcutâneos podem ocorrer ao longo das pregas ventrais dos dedos. **D.** Tofos sobre as articulações interfalângicas proximais ou interfalângicas distais podem ser confundidos com os nódulos de Bouchard ou Heberden, respectivamente.

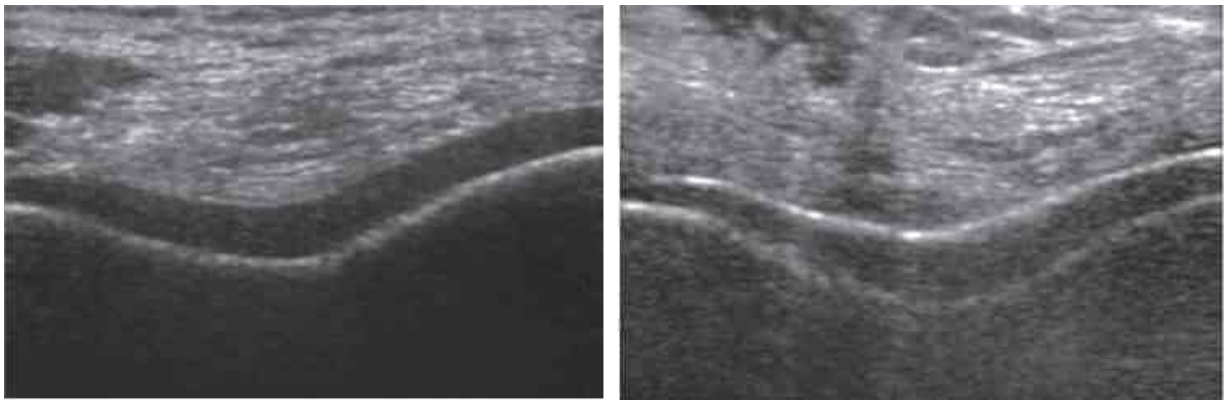

**FIGURA 257.4 Sinal de duplo contorno.** Comparação da aparência ultrassonográfica do joelho normal (*esquerdo*) e gotoso (*direito*) com a sonda na orientação suprapatelar, transversa e o joelho em flexão. O joelho normal mostra tecidos moles recobrindo uma camada anecoica (preta) que representa a cartilagem hialina. A faixa única clara representa o córtex ósseo do fêmur distal anterior. O joelho gotoso apresenta o sinal de "duplo contorno", composto por uma camada de cristais recobrindo a cartilagem hialina, sendo o contorno inferior claro o córtex femoral.

| **Tabela 257.3** | **Recomendações específicas do American College of Rheumatology em relação ao estilo de vida e dieta para pacientes gotosos.** |
|---|---|
| Perda de peso em caso de pacientes obesos | Evitar:<br>Miúdos (vísceras)<br>Bebidas adoçadas com xarope de milho rico em frutose<br>Consumo excessivo de álcool |
| Dieta geral saudável | Limitar:<br>Carne bovina, suína, ovina, mariscos<br>Cerveja |

| | |
|---|---|
| Realizar exercícios para alcançar boa aptidão física | Incentivar: Laticínios desnatados |
| Parar de fumar | |
| Manter-se bem hidratado | |

## DOENÇA POR DEPÓSITO DE CRISTAIS DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO

### Definições

O heterogêneo grupo de condições clínicas associadas aos cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado são chamados coletivamente de *doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio*. Dentro desse espectro está o achado radiográfico comum de condrocalcinose, que frequentemente é assintomática. A sinovite aguda associada a cristais de pirofosfato de cálcio intra-articulares pode ser muito parecida com os achados de gota e, portanto, é chamada de *pseudogota*. As alterações mais crônicas associadas à destruição do osso e da cartilagem induzidas pelo pirofosfato de cálcio são chamadas de *artropatia por pirofosfato*. Essas condições são ainda classificadas como familiares (genéticas), metabólicas e esporádicas.

### EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira prevalência da doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio é desconhecida, mas em geral é considerada subdiagnosticada por ser confundida com outras formas de artrite.[12] A prevalência de condrocalcinose visualizada em radiografias foi extensivamente estudada e é, claramente, um fenômeno relacionado com a idade. A condrocalcinose da cartilagem meniscal e articular do joelho é observada em 4% dos indivíduos entre 55 e 59 anos; em 18% daqueles de 80 a 84 anos; e em aproximadamente 27% dos maiores de 85 anos.

## BIOPATOLOGIA

A doença clínica decorrente do pirofosfato de cálcio é dividida em três categorias, com base na etiologia da alteração no metabolismo do pirofosfato inorgânico. As categorias são hereditária (familiar), esporádica (idiopática) e metabólica. Os três tipos de doença por pirofosfato de cálcio estão associados ao acúmulo de pirofosfato inorgânico extracelular ao redor dos condrócitos, e pirofosfato inorgânico extracelular para a formação de cristais de pirofosfato de cálcio.

As formas hereditárias da doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio podem ser causadas pelo aumento do transporte transmembrana do pirofosfato inorgânico intracelular dos condrócitos para sua matriz extracelular pela atividade diminuída das hidrolases de pirofosfato protetoras, ou em razão da alteração na influência de fatores que levam ao aumento do pirofosfato inorgânico extracelular, incluindo o fator transformador de crescimento-β, a proteína morfogênica óssea-2 e -4, o ácido ascórbico e a osteopontina.

Mutações no transportador raramente são observadas na forma esporádica da doença por pirofosfato de cálcio. Os condrócitos que envelhecem em cultura produzem consideravelmente mais pirofosfato inorgânico do que os condrócitos mais jovens, embora o mecanismo exato para isso não seja claro.

As doenças metabólicas que predispõem à doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio incluem a hemocromatose, o hiperparatireoidismo, a hipomagnesemia (como na síndrome de Gitelman) e a hipofosfatasia. Todas essas condições metabólicas resultam em aumento do pirofosfato inorgânico extracelular ou outras alterações na matriz da cartilagem que são permissivas à formação de cristais de pirofosfato de cálcio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio manifesta-se de diversas maneiras. Frequentemente, é assintomática (lantânica) e é reconhecida apenas pelo aparecimento de condrocalcinose nas radiografias. A manifestação clínica mais comum responsável por aproximadamente

60% dos casos de doença por pirofosfato de cálcio é uma artrite poliarticular que afeta as articulações não tipicamente envolvidas na osteoartrite primária, incluindo punhos, ombros e articulações metacarpofalângicas (particularmente as segunda e terceira metacarpofalângicas).[13] Esse tipo de doença por pirofosfato de cálcio é chamada de *pseudo-osteoartrite* e pode estar associada a ataques inflamatórios ocasionais. A apresentação monoarticular aguda é conhecida como *pseudogota*. A dor e o inchaço da pseudogota podem ser semelhantes aos observados na gota. O início geralmente não é tão abrupto como na gota, e os ataques tendem a durar mais – frequentemente meses. A pseudogota ocorre em maior frequência nas grandes articulações do que nas pequenas. A doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio pode, ocasionalmente, se manifestar como uma doença inflamatória poliarticular crônica que pode mimetizar a artrite reumatoide ou a polimialgia reumática.

A doença por pirofosfato de cálcio é diagnosticada pela identificação de condrocalcinose na radiografia em um paciente com história clínica sugestiva da doença (Figura 257.5). O diagnóstico definitivo é feito pelo achado de cristais de pirofosfato de cálcio à microscopia óptica de luz polarizada compensada do líquido sinovial aspirado.[14]

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Não há tratamento específico para a doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio.[15] Em pacientes com associação de doença metabólica–doença por pirofosfato de cálcio, o tratamento e o controle da doença metabólica podem proporcionar alguma melhora na artrite, embora este não seja o caso da hemocromatose hereditária tratada por flebotomia. Nas formas aguda e crônica da doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio, o tratamento é direcionado aos sintomas. Os AINEs são a base do tratamento. Pode-se usar colchicina oral em baixas doses tanto em quadros agudos quanto crônicos. Os corticosteroides intra-articulares também demonstraram ser benéficos para a doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio sintomática. O inibidor da IL-1, anacinra, tem sido usado

*off-label* (uso não regulamentado) com efetividade para o tratamento de crises da doença por pirofosfato de cálcio. Por outro lado, a viscossuplementação intra-articular (ácido hialurônico) pode exacerbar os sintomas articulares.

**FIGURA 257.5 Artropatia por pirofosfato de cálcio di-hidratado do joelho.** Evidência radiográfica de condrocalcinose mostrando calcificação da fibrocartilagem na forma de depósitos lineares espessos paralelos e separados do osso subcondral.

| Tabela 257.4 | Manifestações clínicas da doença por depósito de fosfato de cálcio básico. |
| --- | --- |

Osteoartrite e depósito de fosfato de cálcio básico

Artrite inflamatória aguda

Periartrite calcificada aguda

Artropatia não inflamatória crônica

Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH)

Calcinose tumoral

Calcificações associadas a estados hipercalcêmicos

- Hiperparatireoidismo
- Hipervitaminose D
- Sarcoidose
- Câncer metastático
- Mieloma
- Leucemia

## ARTROPATIA ASSOCIADA À APATITA (FOSFATO DE CÁLCIO BÁSICO)

Os cristais de fosfato de cálcio básico incluem várias espécies de cristais diferentes. O mais comum deles é a hidroxiapatita. Os cristais de fosfato de cálcio básicos são diferentes dos cristais de urato monossódico ou pirofosfato de cálcio porque não são identificáveis à microscopia de luz polarizada. Esses minúsculos cristais são responsáveis por várias condições clínicas importantes. Embora os cristais de fosfato de cálcio básicos sejam encontrados em 50% dos líquidos sinoviais com osteoartrite, a incidência e a prevalência das manifestações clínicas individuais associadas à apatita não foram estabelecidas. Isso se aplica especialmente às síndromes de apatita mais graves e destrutivas, como ombro de Milwaukee e calcinose tumoral. A prevalência da condição mais comumente associada à apatita, a periartrite calcificada do ombro, foi de 3% em um grande estudo norte-americano.

## BIOPATOLOGIA

Como os cristais de urato monossódico e de pirofosfato de cálcio, os cristais de fosfato de cálcio básico exercem seus efeitos pró-inflamatórios ao serem fagocitados por sinoviócitos residentes e influxo de leucócitos. Ao contrário dos cristais de urato monossódico e pirofosfato de cálcio, os cristais de apatita aparentemente não atuam por meio do inflamassoma NLRP3. Em vez disso, os cristais de fosfato de cálcio básicos são dissolvidos no fagossomo ácido e aumentam os níveis de cálcio intracelular e, em seguida, ativam as vias de sinalização dependentes de cálcio. Os sinoviócitos são estimulados por essas vias a aumentar a produção de fator de necrose tumoral-α e IL-6, e o influxo de neutrófilos é estimulado a aumentar os radicais de oxigênio pró-inflamatórios. Os fibroblastos no revestimento articular e nos tecidos moles circundantes são estimulados a aumentar a produção de muitas das metaloproteinases da matriz, como colagenase 1, colagenase 3 e estromelisina 1.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO DEPÓSITO DE FOSFATO DE CÁLCIO BÁSICO

As manifestações clínicas do depósito de fosfato de cálcio básico podem ser agudas ou crônicas; sua causa pode ser idiopática, hereditária ou secundária a outras doenças que causam hipercalcemia (Tabela 257.4). Cristais de fosfato de cálcio básico podem ser encontrados em 50% dos líquidos sinoviais de joelhos com osteoartrite. A presença de cristais de fosfato de cálcio básico se correlaciona com alterações radiográficas mais graves secundárias à deterioração mais rápida desses joelhos com osteoartrite.[16] A artrite inflamatória aguda associada ao depósito de fosfato de cálcio básico é semelhante em muitos aspectos à gota e à pseudogota e foi chamada de *pseudopseudogota*. Os pacientes tendem a ser mais jovens e geralmente apresentam evidências de depósito de fosfato de cálcio básico em tecidos moles de outras partes do corpo. As calcificações periarticulares costumam ser assintomáticas. No entanto, o depósito de fosfato de cálcio básico pode causar uma inflamação aguda e grave dos ligamentos, tendões e bolsas ao redor de uma articulação, denominada *periartrite cálcica aguda*. Isso ocorre

com frequência em torno dos ombros e dos quadris, mas também pode ocorrer nos dedos das mãos, pés, punhos e tornozelos.

A artropatia mais destrutiva associada ao fosfato de cálcio básico é o ombro de Milwaukee, que é caracterizado por grandes derrames não inflamatórios com sangue contendo cristais de fosfato de cálcio básico, com ou sem cristais de pirofosfato de cálcio. O processo resulta na destruição do manguito rotador, levando a acentuadas instabilidade e dissolução da cartilagem glenoumeral. Esse processo também pode afetar os joelhos. Como a periartrite calcificada aguda discutida anteriormente, o ombro de Milwaukee é quatro vezes mais frequente em mulheres do que em homens.

A hiperostose esquelética difusa idiopática (HEID) é observada predominantemente em homens e em pessoas idosas. A aparência radiográfica dessa condição é de ossificações fluindo ao longo do aspecto anterolateral das vértebras espinais, especialmente na coluna torácica. A HEID geralmente é assintomática, mas os osteófitos em ponte muito grandes podem causar dor; na coluna cervical, podem até resultar em disfagia.

A calcinose tumoral idiopática é rara, porém mais prevalente em pacientes jovens de ascendência africana. Esses indivíduos têm grandes massas calcificadas irregulares nos tecidos moles ao redor dos ombros, quadris e cotovelos. Alguns casos mostram ocorrência familiar e condições clínicas associadas à hiperfosfatemia.

Por fim, calcificações metastáticas podem surgir em qualquer condição clínica associada à hipercalcemia, como hiperparatireoidismo, hipervitaminose D, sarcoidose, câncer metastático, mieloma múltiplo e leucemia.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O tratamento da maioria das síndromes associadas ao fosfato de cálcio básico é conservador.[17] Na artrite inflamatória aguda e na periartrite, a colchicina oral em baixas doses e os AINEs são a base do tratamento sintomático. O grande derrame persistente observado no ombro de Milwaukee deve ser aspirado em série para diminuir a pressão intracapsular. A eficácia adicional das

injeções de corticosteroides neste cenário não foi comprovada. A calcinose associada ao metabolismo anormal do cálcio e do fosfato é mais bem controlada pelo tratamento do processo metabólico subjacente.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1870-1882.

A2. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010120.

A3. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD006190.

A4. Yu J, Lu H, Zhou J, et al. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26:717-723.

A5. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD006077.

A6. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1522-1528.

A7. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-1210.

A8. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD010457.

A9. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind

study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1074-1080.

A10. Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:120-125.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:649-662.
2. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039-2052.
3. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:341-353.
4. Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular pathophysiology of gout. *Trends Mol Med*. 2017;23:756-768.
5. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:639-647.
6. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1789-1798.
7. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, et al. Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1304-1315.
8. Kuehn BM. Chronic disease approaches needed to curb gout's growing burden. *JAMA*. 2018;319:1307-1309.
9. Burns RB, Smith CC, Shmerling RH, et al. How would you manage this patient with gout? Grand rounds discussion from

Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2018;169:788-795.
10. Singh JA. Patient perspectives in gout: a review. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:159-166.
11. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:152-158.
12. Sidari A, Hill E. Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice. *Prim Care*. 2018;45:213-236.
13. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2575-2584.
14. Löffler C, Sattler H, Peters L, et al. Distinguishing gouty arthritis from calcium pyrophosphate disease and other arthritides. *J Rheumatol*. 2015;42:513-520.
15. Andrés M, Sivera F, Pascual E. Therapy for CPPD: options and evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-6.
16. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2847-2853.
17. Jost J, Bahans C, Courbebaisse M, et al. Topical sodium thiosulfate: a treatment for calcifications in hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2810-2815.

**A prevalência de hiperuricemia nos EUA tem aumentado drasticamente nas últimas três décadas em razão dos itens a seguir, *exceto* qual?**

○ A. Aumento da longevidade da população.

B. Aumento do uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses e diuréticos tiazídicos.

C. Maior consumo de laticínios desnatados.

D. Maior consumo de xarope de milho rico em frutose.

E. Maior prevalência de síndrome metabólica.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações é verdadeira em relação à depuração renal de ácido úrico?**

A. Comparável em indivíduos gotosos e não gotosos.

B. Reduzida em 70% em indivíduos gotosos.

C. Proporcional aos níveis séricos de urato em indivíduos gotosos e não gotosos.

D. Controlada por componentes do “transportassoma” no néfron distal.

E. Reduzida pelo bloqueador do receptor de angiotensina II losartana.

Concluir questão

**Os fatores que podem provocar crises de gota incluem todos os seguintes, *exceto* qual?**

- A. Introdução de alopurinol.
- B. Consumo excessivo de mariscos.
- C. Inanição.
- D. Introdução de colchicina.
- E. Cirurgia.

Concluir questão

**De acordo com as diretrizes de tratamento de 2012 do American College of Rheumatology (ACR) para a terapia de redução do urato, qual das alternativas a seguir é verdadeira?**

- A. Deve-se iniciar terapia anti-inflamatória profilática antes de introduzir alopurinol ou febuxostate.
- B. Pacientes com doença renal crônica não devem ser tratados com mais de 300 mg de alopurinol por dia.
- C. Os níveis séricos de urato devem ser reduzidos para menos de 5 mg/dℓ em todos os pacientes com gota.

D. A dose inicial de alopurinol é de 300 mg/dia na maior parte dos pacientes.

E. Terapia de primeira linha com probenecida para pacientes com doença renal crônica em estágios 3 ou 4.

Concluir questão

**A investigação laboratorial para as causas metabólicas subjacentes da doença por depósito de pirofosfato de cálcio hi-hidratado (PFCD) incluiria todos os itens a seguir, *exceto* qual?**

A. Níveis séricos de ferritina.

B. Níveis séricos de cálcio e fosfato.

C. Níveis séricos de fosfatase alcalina.

D. Níveis séricos de magnésio.

E. Níveis séricos de chumbo.

Concluir questão

**A artropatia por cristais de cálcio básico, conhecida como *ombro de Milwaukee,* é caracterizada por qual dos seguintes?**

- A. Envolvimento bilateral em homens.
- B. Destruição da articulação glenoumeral.
- C. Líquido sinovial marcadamente inflamatório.
- D. Cristais birrefringentes no líquido sinovial.
- E. Progressão lenta.

Concluir questão

258

# FIBROMIALGIA, SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA E DOR MIOFASCIAL

DANIEL J. CLAUW

## DEFINIÇÃO

Fibromialgia é o termo moderno para indivíduos com dor musculoesquelética crônica generalizada, para a qual nenhuma causa alternativa pode ser identificada. Se fadiga for a principal queixa apresentada, em vez da dor, os indivíduos costumam ser diagnosticados com a síndrome da fadiga crônica.[1] Os gastroenterologistas costumam atender exatamente os mesmos pacientes e se concentrar em suas queixas gastroenterológicas; costumam usar os termos distúrbio gastrintestinal funcional, síndrome do intestino irritável (SII), dispepsia não ulcerosa, dor torácica não cardíaca ou dismotilidade esofágica para explicar os sintomas do paciente. Neurologistas atendem esses pacientes em razão de cefaleias ou dor facial inexplicável; urologistas, por queixas de dor pélvica e sintomas urinários (e usam rótulos como cistite intersticial, prostatite crônica, vulvodinia e vestibulite vulvar); odontologistas. por queixas de disfunção temporomandibular (DTM), e assim por diante.

Até recentemente, essas síndromes dolorosas inexplicáveis deixavam pesquisadores, médicos e pacientes perplexos, e usavam-se termos como idiopático, funcional ou somatização. No entanto, agora está claro que:

- Alguns indivíduos apresentam apenas uma dessas síndromes dolorosas "idiopáticas" ao longo da vida. Porém, com mais frequência, eles, e seus familiares, tendem a ter várias dessas condições. Muitos termos têm sido usados para descrever essas síndromes e sintomas coagregados, incluindo síndromes somáticas funcionais, distúrbios de somatização, condições de espectro aliado, síndromes de hipersensibilidade sensitiva, doenças crônicas multissintomas e sintomas clinicamente inexplicados. O termo mais recente cunhado pelos National Institutes of Health (NIH) dos EUA é, provavelmente, o mais aceito no momento: condições de dor crônica sobrepostas
- Alguns desses indivíduos têm comorbidades psicológicas ou psiquiátricas identificáveis, mas muitos não. Portanto, é importante entender que a

biopatologia desses processos é independente, mas às vezes se sobrepõe àquela observada nos transtornos de humor, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e outros

- As mulheres são mais propensas a ter esses distúrbios do que os homens (1,5 a 2 vezes mais), mas a diferença entre os sexos é muito mais aparente em amostras clínicas (especialmente na atenção terciária) do que em amostras populacionais
- Grupos de indivíduos com essas condições (p. ex., fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, SII, cefaleia, DTM etc.) normalmente apresentam distúrbios no processamento sensorial e da dor, incluindo aumento da dor a estímulos normalmente dolorosos ou a estímulos normalmente não dolorosos. Isso pode ser identificado na anamnese do paciente (p. ex., ao questionar sobre a hipersensibilidade a luzes fortes, odores, substâncias), bem como em estudos usando testes sensoriais quantitativos ou neuroimagem funcional. Isso sugere que esses indivíduos têm um problema mediado pelo sistema nervoso central, com aumento no processamento sensorial ou da dor, que está contribuindo para a dor e para outras hipersensibilidades somáticas que o indivíduo está experimentando, em vez de simplesmente um foco nociceptivo restrito à região do corpo em que a pessoa está sentindo dor no momento
- Tipos semelhantes de terapia são eficazes para todas essas condições, incluindo tanto os tratamentos farmacológicos (p. ex., compostos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e de norepinefrina e gabapentinoides) quanto não farmacológicos (p. ex., orientações, exercícios, terapia cognitivo-comportamental [TCC]). Por outro lado, os indivíduos com essas condições podem não responder às terapias que geralmente seriam eficazes para esse perfil de pacientes, quando a dor for causada por lesão ou distúrbios inflamatórios dos tecidos (p. ex., AINEs, opioides, injeções locais, procedimentos cirúrgicos)
- Subgrupos de indivíduos com qualquer condição de dor crônica (p. ex., dor lombar, osteoartrite, doenças autoimunes, doença falciforme etc.) também têm as mesmas características fenotípicas e mecanismos subjacentes que aqueles observados na fibromialgia. Esse perfil de pacientes apresenta ainda as mesmas características patológicas, e capacidade semelhante de resposta diferencial às terapias direcionadas perifericamente *versus* direcionadas centralmente
- É fundamental que os médicos que atendem pacientes com dor crônica avaliem os indivíduos quanto à presença desse fenótipo, pois ele pode influenciar muito os tratamentos que funcionarão ou não para determinado indivíduo com dor crônica.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA DA FIBROMIALGIA

O distúrbio que agora se chama fibromialgia há muito tempo aparece na literatura médica sob outros termos, como *fibrosite* e *reumatismo psicogênico*. Na primeira metade do século XX, era considerado por muitos como uma etiologia prevalente de dor muscular e um sintoma de tensão. A maior parte dos reumatologistas acreditava que a entidade não existisse.

O conceito atual da doença foi desenvolvido por Smythe e Moldofsky na década de 1970. O termo *fibromialgia* reflete a ideia de que não há inflamação(-*ite*), mas sim uma forma de dor (-*algia*) envolvendo os tecidos conjuntivos dos pacientes afetados. Esses e outros pesquisadores descreveram os pontos mais comuns de hipersensibilidade extrema encontrados no exame de pacientes com fibromialgia, bem como as anormalidades associadas no sono restaurador. Yunus e outros então caracterizaram as manifestações mais prevalentes do distúrbio vistas no ambiente real dos consultórios de reumatologia.

O American College of Rheumatology (ACR) estabeleceu os critérios padronizados para o diagnóstico de fibromialgia em 1990. Elaborou-se um sistema de classificação principalmente destinado a pesquisas futuras que exigia uma história de dor crônica generalizada (DCG), bem como a identificação de pelo menos 11 de 18 pontos sensíveis possíveis ao exame. No entanto, muitos médicos têm usado esses critérios na prática rotineira para fazer o diagnóstico em pacientes específicos, e esse uso não intencional criou alguns dos conceitos errôneos atuais sobre a fibromialgia. Os critérios revisados em 2010, 2011 e, em seguida, em 2016 removeram a exigência de encontrar pontos sensíveis distintos no exame físico. Os critérios que agora são considerados os sintomas cardinais da fibromialgia, incluindo dor generalizada, fadiga, transtornos do sono e da memória, coincidem com de um grupo comparável de pacientes considerados com síndrome da fadiga crônica.

Com a descoberta de que o dano estrutural aos tecidos e a inflamação não são características patogênicas da fibromialgia, a atenção se voltou para o conceito de mecanismos neurais para explicar as manifestações clínicas desses distúrbios. Acredita-se que os mecanismos neurais sejam a base de um espectro de distúrbios relacionados com a fibromialgia, incluindo a síndrome do intestino irritável (SII), antes chamada de “colite espástica”, a síndrome temporomandibular, antes chamada de “distúrbio da articulação temporomandibular”, e síndromes de dor pélvica-urinária crônica, como a síndrome da bexiga dolorosa, antes chamada de cistite intersticial (CI).

Atualmente se acredita que o principal problema na maior parte dos pacientes com fibromialgia e com esses distúrbios relacionados que atendem aos respectivos critérios diagnósticos é provavelmente um distúrbio do sistema nervoso central (SNC) que causa, aumenta ou amplifica a dor de origem central. Diante disso, em

vez de depender de tratamentos direcionados à periferia que foram usados no passado, é importante considerar tratamentos farmacológicos e não farmacológicos que são mais eficazes na fibromialgia, direcionados ao SNC.

Até cerca de uma década atrás, essas condições tinham bases científicas um tanto iguais (e tênues). Mas, em um período relativamente curto, métodos de pesquisa como testes experimentais de dor, exames de imagem funcionais e a genética levaram a enormes avanços na compreensão de várias dessas condições, principalmente da fibromialgia, da SII e da DTM. Muitos profissionais que atuam na área da dor (Capítulo 27) agora sentem que grande parte da dor crônica em si é uma doença neural, e que muitos dos mecanismos subjacentes operantes nessas síndromes dolorosas até então consideradas idiopáticas ou funcionais podem ser semelhantes, não importa se a dor está presente em todo o corpo (p. ex., na fibromialgia) ou se está localizada na região lombar, no intestino ou na bexiga. Por isso, os termos mais contemporâneos usados para descrever condições como fibromialgia, SII, DTM, síndrome da fadiga crônica, vulvodinia e muitas outras entidades incluem "dor de origem central" ou "sensibilização central" para indicar que o sistema nervoso central está desempenhando um papel proeminente em amplificar ou causar a dor na maior parte dos indivíduos com essas síndromes (ver Tabela 258.1). Muitos desses achados também foram observados na síndrome da fadiga crônica, mas as várias teorias fisiopatológicas da síndrome da fadiga crônica variam amplamente e são fonte de grande discórdia; portanto, este capítulo focará nos tópicos em que a base de evidências é significativamente mais forte na fibromialgia.

## EPIDEMIOLOGIA

### Fibromialgia e dor crônica generalizada

Os estudos epidemiológicos do componente histórico dos critérios do American College of Rheumatology (ACR) para fibromialgia e dor crônica generalizada (DCG) foram extremamente instrutivos. A DCG é tipicamente considerada uma dor acima e abaixo da cintura, envolvendo os lados esquerdo e direito do corpo e também envolvendo o esqueleto axial. Estudos populacionais da DCG sugerem que cerca de 4 a 12% da população apresenta esse sintoma em algum momento da vida.[2] A dor crônica regional é encontrada em 20 a 25% da população. Tanto a dor crônica generalizada quanto a dor regional ocorrem cerca de 1,5 vez mais frequentemente em mulheres do que em homens. Esses achados são muito semelhantes em diferentes países, etnias e culturas.

## FIBROMIALGIA

Os critérios originais de 1990 do ACR para fibromialgia exigiam que o indivíduo tivesse uma história de DCG e o achado de 11 ou mais de 18 pontos sensíveis (*tender points*) possíveis ao exame. Os pontos sensíveis representam nove pares de regiões do corpo predefinidas, geralmente sobre inserções musculotendíneas. Se o indivíduo relata dor quando uma região é palpada com 4 kg de pressão, esse é considerado um ponto sensível positivo. Na época em que os critérios do ACR de 1990 foram publicados, acreditava-se que poderia haver algum significado único para as localizações dos *tender points*. Desde então, aprendeu-se que a hipersensibilidade na fibromialgia se estende por todo o corpo.

O requisito de pontos sensíveis dos critérios do ACR de 1990 não apenas representa erroneamente a natureza da hipersensibilidade nessa condição (ou seja, localizada em vez de generalizada), mas também influencia fortemente as características demográficas e psicológicas da fibromialgia. As mulheres têm probabilidade apenas 1,5 vez maior do que os homens de experimentar DCG, mas têm probabilidade 11 vezes maior do que os homens de ter 11 ou mais pontos sensíveis. Assim, as mulheres têm probabilidade aproximadamente 10 vezes maior de atender aos critérios do ACR de 1990 para fibromialgia do que os homens. No entanto, muitos homens têm os mesmos sintomas, e esta é uma das muitas razões pelas quais em 2010 desenvolveram-se novos critérios para fibromialgia que não exigiam a realização de uma contagem de pontos dolorosos e apreciavam mais plenamente outros sintomas mediados pelo SNC comumente encontrados na fibromialgia e em condições relacionadas, incluindo a fadiga e problemas de sono e memória.

A maior parte dos pacientes com fibromialgia desenvolve seus sintomas de dor em várias regiões do corpo no início da vida, frequentemente começando na infância ou na adolescência. Os indivíduos que por fim desenvolvem fibromialgia têm maior propensão a sentir cefaleia, dismenorreia, disfunção temporomandibular (DTM), síndrome da fadiga crônica, dor miofascial, SII e outros distúrbios gastrintestinais funcionais, cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa, endometriose e outras síndromes dolorosas regionais (particularmente com dores nas costas e no pescoço). Em muitos casos, o que pode parecer a um profissional de saúde um tipo inteiramente novo de dor aguda ou subaguda é, na verdade, apenas outra região do corpo acometida pela dor. O conceito em evolução entre os especialistas em dor é que esses distúrbios "centrais" de dor na verdade representam uma única doença que perdura ao longo da vida, com um espectro de sintomas nas diferentes regiões do corpo ao longo do tempo. O National Institutes of Health dos EUA recentemente usou o termo "condições de dor crônica sobrepostas (CDCS)" para denotar o fato de que essas condições costumam coocorrer nos mesmos indivíduos e compartilhar muitas características patogênicas.

Diversos tipos de estressores ambientais, entre eles os fatores psicológicos, provavelmente desencadeiam o desenvolvimento de fibromialgia (Tabela 258.2). Fibromialgia e distúrbios relacionados são encontrados em taxas muito mais altas do que o esperado em indivíduos que experimentaram infecções específicas (p. ex., vírus Epstein-Barr, doença de Lyme, febre Q, hepatite viral), traumatismos (como acidentes automobilísticos) e serviço militar em tempos de guerra. Esta é uma questão legal controversa e nem todos concordariam que todos esses tipos de entidades aparentemente distintas podem desencadear ou exacerbar a fibromialgia. Certamente, avaliar causa e efeito em um dado indivíduo é quase impossível, porque todos os indivíduos experimentam estressores intermitentes da variedade que aparentemente pode desencadear a fibromialgia. Também é provável que esses diferentes estressores aparentemente agravem a fibromialgia ou os seus sintomas em parte pela maneira como eles afetam o nível de atividade, o sono ou a angústia geral, qualquer um dos quais pode levar ao agravamento da dor e outros sintomas.

A fibromialgia frequentemente é encontrada como comorbidade em outras condições de dor crônica, como osteoartrite e doenças reumáticas autoimunes. Até 25% dos pacientes com diagnóstico correto de distúrbios inflamatórios generalizados, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e espondilite anquilosante, também preencherão os critérios da ACR para fibromialgia. No entanto, na prática clínica, essa associação muitas vezes não é reconhecida, especialmente quando a fibromialgia se desenvolve depois do distúrbio autoimune ou da síndrome dolorosa regional. Nesse contexto, quando a fibromialgia comórbida não é reconhecida, os pacientes costumam ser tratados desnecessariamente de maneira mais agressiva com agentes biológicos e imunossupressores potencialmente tóxicos.

**Tabela 258.1** **Caracterização mecanicista da dor.**

| | NOCICEPTIVA | NEUROPÁTICA | CENTRAL |
|---|---|---|---|
| Causa | Inflamação ou dano | Dano ou aprisionamento de nervo | Problema do SNC ou sistêmico |
| Características clínicas | A dor é bem localizada, efeito consistente | Acompanha a distribuição dos nervos periféricos (ou seja, | A dor é generalizada e acompanhada por fadiga, transtornos do sono, memória |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | da atividade sobre a dor | dermátomos ou meia/luva), episódica, lancinante, dormência, formigamento | e/ou humor, bem como história de dor prévia em outras partes do corpo |
| Ferramentas de rastreamento | | PainDETECT | Mapa corporal ou FM Survey |
| Tratamento | AINEs, injeções, cirurgia, opioides | Tratamentos locais direcionados aos nervos (cirurgia, injeções, tópicos) ou fármacos que atuem no SNC | Fármacos que atuam no SNC, tratamentos não farmacológicos |
| Exemplos clássicos | Osteoartrite<br>Doenças autoimunes<br>Dor oncológica | Neuropatia diabética dolorosa<br>Neuralgia pós-herpética<br>Ciática, síndrome do túnel do carpo | Fibromialgia<br>Distúrbios gastrintestinais funcionais<br>Disfunção temporomandibular<br>Cefaleia tensional<br>Cistite intersticial, síndrome da bexiga dolorosa |

Graus variáveis de qualquer mecanismo podem contribuir em qualquer doença. SNC = sistema nervoso central; FM = fibromialgia; GI = gastrintestinal; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

| **Tabela 258.2** | **Estressores capazes de desencadear fibromialgia e condições relacionadas.** |
|---|---|

- Síndromes de dor periférica
- Infecções (p. ex., parvovírus, vírus Epstein-Barr, doença de Lyme, febre Q; raramente, infecções do trato respiratório superior)

- Trauma físico (acidentes automobilísticos)
- Estresse/sofrimento psicológico
- Alterações hormonais (p. ex., hipotireoidismo)
- Fármacos
- Vacinas
- Certos eventos catastróficos (guerra, mas não desastres naturais)

Essa forma comórbida de fibromialgia foi denominada "fibromialgia secundária". Um termo mais popular para esse fenômeno é que esses indivíduos "centralizaram" sua dor. Embora *inputs* nociceptivos periféricos possam estar envolvidos em parte da dor desse paciente, fatores relacionados com o SNC provavelmente a estão amplificando, levando a outros sintomas associados, como fadiga, problemas de memória e transtornos do sono e do humor. O termo "sensibilização central" também é usado algumas vezes para descrever esse fenômeno, mas muitos defendem que esse termo seja reservado ao distúrbio mais geral mediado por uma infinidade de diferentes mecanismos espinais e supraespinais. Independentemente da terminologia, está se tornando cada vez mais importante identificar o distúrbio porque evidências emergentes sugerem que as terapias que funcionam melhor para a dor nociceptiva periférica (p. ex., AINEs, opioides, injeções, procedimentos cirúrgicos) têm menor probabilidade de serem eficazes nesses pacientes.[3]

A forma "primária" de fibromialgia também está associada a comorbidades graves, com estressores no início e ao longo dela da vida. Muitos, senão a maioria, desses pacientes têm um histórico de transtorno psiquiátrico, como depressão ou ansiedade. Normalmente, há mais comorbidades psiquiátricas e psicológicas observadas em indivíduos refratários ao tratamento. A relação bidirecional entre a fibromialgia e as condições psiquiátricas provavelmente se deve, pelo menos em parte, aos gatilhos comuns a ambos os conjuntos de doenças, bem como à fisiopatologia compartilhada. Fatores de risco potencialmente modificáveis para o desenvolvimento de fibromialgia ou piora de seu curso incluem sono insatisfatório, obesidade, sedentarismo e insatisfação com a vida ou com o trabalho. Fatores cognitivos como catastrofização (pensamento irracional de que a dor é muito pior ou mais grave do que realmente é) ou medo do movimento são fatores de mau prognóstico na fibromialgia e em outros estados de dor crônica.

## BIOPATOLOGIA

## Modelos animais de fibromialgia

Embora poucas pessoas afirmem que existe um modelo animal que mimetize todas as principais características clínicas da fibromialgia, os modelos animais podem ser muito úteis na compreensão da patogênese dessa condição.[4] Os animais desenvolvem as características críticas de sensibilização central ou centralização da dor quando expostos ao estresse da natação, separação neonatal de suas mães e muitos outros estímulos estressantes não dolorosos.

## Fatores genéticos

A forte predisposição familiar da fibromialgia e de outras condições de dor crônica levou muitos pesquisadores a estudar polimorfismos genéticos específicos que podem estar associados a maior risco de desenvolver fibromialgia. Em primeiro lugar, os estudos de genes candidatos mostraram que achados genéticos como o fenótipo T/T do polimorfismo do gene receptor de serotonina 5-HT2A, polimorfismos do transportador de serotonina, do receptor da dopamina 4 e da COMT (catecolamina *o*-metil transferase) foram observados em maior frequência em pacientes com fibromialgia do que em controles. Estudos subsequentes confirmaram algumas dessas associações, mas outros não. Os estudos de ligação genômica ampla e de genes candidatos identificaram outros alvos putativos. Os estudos de ligação confirmaram a forte contribuição genética para a fibromialgia e sugeriram a ligação da fibromialgia à região cromossômica 17p11.2-q11.2. O grande estudo de genes candidatos identificou diferenças significativas nas frequências de alelos entre casos e controles para três genes: *GABRB3*, *TAAR1* e *GBP1*. Considerando que os estudos genéticos clássicos ainda não identificaram polimorfismos ou haplótipos fortes e reprodutíveis associados à fibromialgia, e como há evidências claras de que fatores ambientais, como estresse, desempenham um papel proeminente na patogênese, outros grupos postularam que achados epigenéticos podem ser importantes na fibromialgia.[5] Essas são áreas promissoras de investigação, que precisam de mais pesquisas.

## Evidência de distúrbios do sistema nervoso central na dor e no processamento sensorial

A característica distintiva da fisiopatologia da fibromialgia é o processamento central da dor aumentado. Estudos subsequentes usando medidas mais sofisticadas de testes experimentais de dor mostraram que os indivíduos com fibromialgia são mais sensíveis em todo o corpo, não apenas nas 18 regiões originalmente consideradas "pontos sensíveis". Diversos possíveis mecanismos foram experimentalmente citados como potencialmente responsáveis pela amplificação da dor na fibromialgia,

incluindo diminuição na atividade das vias analgésicas descendentes e aumento difuso no processamento de todos os estímulos sensoriais (não apenas da dor).

## *Exames de imagem do encéfalo*

Exames de neuroimagem funcionais, químicos e estruturais do encéfalo forneceram a melhor evidência "objetiva" de que a dor da fibromialgia e a síndrome de amplificação da dor relacionada são "reais". Exames de ressonância magnética funcional (RMf) demonstraram que, em indivíduos com fibromialgia, a aplicação de uma leve pressão ou estímulo de calor que outros indivíduos perceberiam como toque, e não dor, é sentida como dor. Indivíduos com ou sem fibromialgia utilizam padrões de ativação cerebral e áreas cerebrais envolvidas semelhantes no processamento da dor. A ínsula é uma região do encéfalo que está consistentemente hiperativa e provavelmente desempenha um papel patogênico importante na fibromialgia e condições relacionadas. Observou-se que essa região desempenha um papel essencial na integração sensorial, com a ínsula posterior desempenhando um papel sensitivo mais puro, e a ínsula anterior sendo associada ao processamento emocional das sensações.

Os pacientes com fibromialgia têm maior conectividade entre as regiões do encéfalo envolvidas no aumento da transmissão da dor e nas redes neurais normalmente não envolvidas na dor. Durante um estímulo doloroso, a conectividade é diminuída entre regiões antinociceptivas-chave e uma região identificada como uma potencial fonte de inibição da dor disfuncional na fibromialgia. Estudos com testes sensoriais quantitativos demonstraram que os pacientes com fibromialgia são mais sensíveis a uma série de estímulos sensoriais além da dor, e que os paradigmas de aprendizado de máquina podem distinguir com precisão pacientes com fibromialgia de indivíduos sem fibromialgia com mais de 90% de acurácia.[6]

Também se utilizaram técnicas de imagem para identificar anormalidades de neurotransmissores que podem estar "impulsionando" a amplificação da dor observada na fibromialgia e outros distúrbios de dor crônica. Relatou-se disponibilidade diminuída do receptor opioide *mu* (possivelmente em razão do aumento da liberação de opioides *mu* endógenos) na fibromialgia. Sugeriu-se que este achado, assim como estudos anteriores que mostraram aumentos de opioides endógenos no líquido cerebrospinal (LCS) de pacientes com fibromialgia, seja uma evidência de por que os analgésicos opioides parecem não ser eficazes na fibromialgia.

### Papel dos fatores periféricos na fibromialgia

Embora a maior parte das pessoas concorde que os principais sintomas da fibromialgia provavelmente são decorrentes de alterações no SNC, os fatores periféricos claramente desempenham um papel importante na patogênese e no tratamento de muitos indivíduos com fibromialgia. Por exemplo, alguns elementos dos processos de sensibilização central podem ser agravados ou impulsionados por estímulos nociceptivos continuados. Assim, é possível ou provável que muitos indivíduos com fibromialgia que também tenham comorbidades que causem estímulos nociceptivos periféricos continuados (p. ex., dor miofascial, osteoartrite, obesidade) potencialmente se beneficiem de terapias destinadas a reduzir os impulsos periféricos da sensibilização central. Isso foi sugerido em um estudo a curto prazo que mostrou que o tratamento dessas comorbidades comuns poderia levar à melhora da dor generalizada e da hipersensibilidade observadas na fibromialgia. Na verdade, uma das principais áreas de estudo necessárias para essas condições é tentar diferenciar quais indivíduos com esses fenômenos estão sendo impulsionados pelo SNC e quais podem estar sendo impulsionados por estímulos nociceptivos periféricos continuados e, portanto, ainda se beneficiariam dessas intervenções direcionadas à periferia.

Utilizando espectroscopia de prótons (H-MRS) para sondar outros neurotransmissores, pacientes com fibromialgia mostraram ter aumento nas concentrações encefálicas do principal neurotransmissor excitatório do corpo, o glutamato, em regiões de processamento da dor, como a ínsula. Fármacos como a pregabalina e a gabapentina provavelmente atuam juntos na fibromialgia, reduzindo a atividade glutamatérgica. Os indivíduos com fibromialgia que apresentavam os níveis de glutamato pré-tratamento mais elevados na ínsula posterior eram os que tinham a maior probabilidade de responder à pregabalina. Quando a pregabalina levou à melhora dos sintomas nesses indivíduos, houve normalização da RMf e dos achados de conectividade, sugerindo que esse neurotransmissor desempenhe um papel essencial na patogênese da fibromialgia, pelo menos em alguns indivíduos. Esses estudos também ajudam a esclarecer por que nenhuma classe isolada de analgésicos do SNC tem probabilidade de ser eficaz em todos os pacientes com dor de origem no SNC.

## DIAGNÓSTICO

Anamnese e exame musculoesquelético detalhados continuam sendo o teste diagnóstico mais importante para indivíduos com dor crônica. Existem vários critérios diagnósticos que podem ser usados para a fibromialgia. Pelas razões citadas anteriormente, o uso dos critérios originais de 1990 está agora sendo substituído

pelos critérios mais contemporâneos propostos em 2010 e depois modificados em 2011 e 2016.[7] A vantagem desses novos critérios é que eles são simples de usar e reconhecem os sintomas não dolorosos da fibromialgia e dor de origem central. Por fim, além de esses critérios serem usados com um ponto de corte para diagnosticar alguém com fibromialgia, eles também servem como uma boa medida da presença e gravidade da fibromialgia, ou "estado de fibromialgia". Demonstrou-se que, em indivíduos com doenças como AR, dor lombar ou osteoartrite, o escore de fibromialgia de um indivíduo, derivado de medidas muito semelhantes aos critérios de 2010/11/16, é tipicamente mais preditivo da dor e incapacidade do que medidas mais objetivas da atividade dessas doenças, como medidas de inflamação ou dano articular.

Como a dor é manifestação definidora da fibromialgia, seu tratamento ideal deve ser baseado nas características da dor que podem distingui-la de outros distúrbios dolorosos. A dor da fibromialgia tipicamente é difusa ou multifocal, é difícil de localizar, frequentemente aumenta e diminui e comumente é de natureza migratória. Essas características da dor de origem central são bastante diferentes da dor nociceptiva, na qual tanto a localização quanto a intensidade geralmente são mais constantes. Os pacientes podem se queixar de desconforto ao serem tocados ou ao usar roupas apertadas, e podem apresentar disestesias ou parestesias que acompanham a dor, como ocorre com a dor neuropática.

Atualmente não há exames laboratoriais ou de imagem capazes de distinguir a dor da fibromialgia. A duração dos sintomas do paciente deve orientar a intensidade da investigação diagnóstica. Se os sintomas do paciente persistem por vários anos, são necessários testes mínimos, enquanto se deve empregar uma estratégia mais agressiva em caso de início agudo ou subagudo dos sintomas. Os testes básicos podem ser limitados a hemograma completo e exames químicos séricos de rotina, junto com a análise da tireotropina e da velocidade de hemossedimentação (VHS). Estudos sorológicos, como testes de ANA e fator reumatoide, geralmente não são necessários, a menos que haja aspectos clínicos que não sejam característicos da fibromialgia ou que sejam encontradas anormalidades no exame físico.

Além das muitas comorbidades já discutidas, a fibromialgia pode se manifestar de maneira semelhante a uma série de distúrbios ou concomitantemente a outros distúrbios que podem confundir o diagnóstico. A Tabela 258.3 mostra as condições que muitas vezes mimetizam ou se manifestam simultaneamente à fibromialgia. O hipotireoidismo e a polimialgia reumática podem ser diferenciados da fibromialgia pelos resultados da tireotropina e da VHS. A apneia do sono e a hepatite C também mimetizam a fibromialgia e tendem a se manifestar com mais frequência em homens do que em mulheres.

O exame físico geralmente não é digno de nota em indivíduos com fibromialgia, mas é útil para avaliar se há hipersensibilidade difusa. Isso é algo que pode ser feito de várias maneiras que não envolvam contagem de pontos sensíveis. Por exemplo, indivíduos com fibromialgia apresentam hipersensibilidade à insuflação do manguito do medidor de pressão arterial. A avaliação dos limiares de dor nas mãos e nos braços de qualquer paciente com dor crônica pode fornecer informações diagnósticas valiosas. Um teste rápido envolve a aplicação de pressão firme sobre várias articulações interfalângicas (IF) de cada mão e também sobre as falanges adjacentes e, em seguida, mais proximalmente de modo a incluir uma palpação firme dos músculos do antebraço, incluindo a região do epicôndilo lateral. Se o indivíduo estiver hipersensível em muitas dessas áreas, ou apenas nos músculos do antebraço, é provável que ele esteja difusamente dolorido e com baixo limiar de dor. No entanto, se o indivíduo estiver hipersensível apenas nas articulações IF, mas não nas outras regiões, e especialmente se houver sinais inflamatórios adicionais (p. ex., inchaço, eritema, calor) associados à hipersensibilidade, deve haver mais preocupação com um distúrbio reumatológico autoimune sistêmico. Se a hipersensibilidade estiver restrita apenas aos ossos, pode-se suspeitar de uma doença óssea metabólica (Capítulo 229) ou uma condição que cause periostite (p. ex., hiperparatireoidismo).

| Tabela 258.3 | Condições que mimetizam a fibromialgia. |
|---|---|
| **COMUNS** | |
| Hipotireoidismo | |
| Polimialgia reumática | |
| Fase inicial do curso de doenças autoimunes (p. ex., artrite reumatoide ou LES) | |
| Síndrome de Sjögren | |
| **MENOS COMUNS** | |
| Hepatite C | |
| Apneia do sono | |
| Malformação de Chiari | |
| Doença celíaca | |

Tendo descartado outros potenciais distúrbios no diagnóstico diferencial da dor do paciente, um passo importante no tratamento da fibromialgia é confirmar o

diagnóstico. Apesar da preocupação de que ser "rotulado" com fibromialgia pode, em geral, causar mais danos do que benefícios, quase todos os estudos existentes sugerem o contrário. O diagnóstico de fibromialgia costuma ser uma fonte de alívio para o paciente e leva à diminuição da utilização de cuidados de saúde pela redução nos encaminhamentos e testes diagnósticos para "procurar a causa da dor".

## TRATAMENTO

### Abordagem geral

Indivíduos com diagnóstico de fibromialgia devem receber orientações básicas em relação a esse distúrbio.[8] Os médicos podem fazer isso no contexto de sua prática (p. ex., com educadores da enfermagem ou outros profissionais de saúde aliados) ou eletronicamente por meio de *sites* e vídeos (ver, p. ex., vídeos de pacientes no YouTube a partir da busca pelo nome do Dr. Clauw). Essas orientações devem enfatizar a importância do papel ativo do paciente no seu tratamento. Deve ser explicado desde o início que algumas das terapias mais eficazes são intervenções não farmacológicas, como praticar exercícios, melhorar o sono e reduzir o estresse. Embora as diretrizes de tratamento recentes favoreçam o uso de terapias não farmacológicas *versus* farmacológicas,[A1] existem fatores pragmáticos na prática rotineira (falta de disponibilidade ou reembolso, o paciente não quer tentar essas terapias até que seus sintomas estejam um pouco mais controlados) que muitas vezes tornam isso impraticável.[9] A maior parte dos pacientes precisará de alguma combinação coordenada de terapias farmacológicas e não farmacológicas para alcançar melhora significativa nos sintomas e na função. A Tabela 258.4 descreve todos os tratamentos baseados em evidências para indivíduos com fibromialgia.

### Tratamento farmacológico

Existem várias classes de medicamentos que podem ser benéficos na fibromialgia, mas, como em outras condições de dor crônica, os medicamentos funcionam bem em um subgrupo de pacientes, e o efeito geral de qualquer uma dessas terapias para qualquer tipo de dor crônica é pequeno a modesto, na melhor das hipóteses.

#### Agentes tricíclicos

O tratamento farmacológico mais antigo estudado para a fibromialgia consiste em baixas doses de compostos tricíclicos. A eficácia dos antidepressivos tricíclicos – particularmente amitriptilina,[A2]

ciclobenzaprina,[A3] e mirtazapina[A4] – no tratamento dos sintomas de dor, sono insatisfatório e fadiga associados à fibromialgia é sustentada por vários ensaios clínicos randomizados e controlados. A tolerabilidade pode ser melhorada começando com doses muito baixas (p. ex., 10 mg de amitriptilina ou 5 mg de ciclobenzaprina), administrando a dose algumas horas antes de deitar e, em seguida, aumentando a dose muito lentamente. A ciclobenzaprina em doses muito baixas demonstrou ser bastante eficaz em um subgrupo de indivíduos com fibromialgia com um padrão de sono específico, com menos efeitos colaterais do que os observados em alguns dos estudos anteriores com doses mais altas.

**Inibidores da recaptação de serotonina e de norepinefrina**

Em razão do melhor perfil de efeitos colaterais, os antidepressivos mais novos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), são frequentemente usados na fibromialgia. Os ISRS fluoxetina, citalopram e paroxetina foram avaliados em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. Os inibidores da recaptação de serotonina “altamente seletivos” mais recentes (p. ex., citalopram) parecem ser menos eficazes do que os ISRS mais antigos, que têm alguma atividade noradrenérgica em doses mais altas.

Como os antidepressivos tricíclicos e altas doses de certos ISRS, como fluoxetina e sertralina, que têm a inibição de recaptação mais equilibrada, foram os analgésicos mais eficazes na fibromialgia e em outras condições de dor crônica, muitos concluíram que inibidores de receptor duais, como inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina e norepinefrina-serotonina (IRSN e IRNS), devem ser mais eficazes do que os fármacos serotoninérgicos puros.[A5] Quanto ao primeiro IRSN disponível, a venlafaxina, há dados que apoiam o seu uso no tratamento da dor neuropática. Dados de ensaios retrospectivos demonstram que este composto também é eficaz na profilaxia da enxaqueca e de cefaleias tensionais. Dois estudos na fibromialgia relataram resultados conflitantes, com o que usou uma dose mais alta mostrando eficácia.

Dois IRSN mais recentes, a duloxetina e o milnaciprana, foram submetidos a ensaios multicêntricos mais recentes e mostraram-se eficazes em uma série de variáveis de desfecho. Ambos foram aprovados nos EUA para o tratamento da fibromialgia. Esses fármacos parecem mais ou menos comparáveis no perfil de eficácia geral, com estudos geralmente observando melhora modesta (embora não alcancem significância estatística em todos os estudos) em características clínicas como dor, melhora geral, aspecto físico, nível de fadiga e grau de

incapacidade física relatado. Para ambos os compostos, esses efeitos parecem não estar relacionados com o seu efeito sobre o humor, sugerindo que os efeitos analgésicos e outros efeitos positivos dessa classe de fármacos na fibromialgia não se devem simplesmente aos seus efeitos antidepressivos. A dose máxima aprovada de duloxetina é de 60 mg/dia, mas ensaios clínicos estudaram doses de até 120 mg, que se mostraram seguras. Da mesma maneira, a dose inicial de milnaciprana é de 100 mg, mas alguns pacientes se beneficiam com o aumento da dose para até 200 mg. A hipertensão arterial tem maior probabilidade de ser um problema no caso de milnaciprana, porque ele parece ser mais noradrenérgico; por esses mesmos motivos, pode ser um pouco mais provável que ajude em sintomas como a fadiga. A esreboxetina, um inibidor seletivo da recaptação de norepinefrina, também foi testada e demonstrou ser eficaz na fibromialgia, mas esse fármaco não está aprovado para uso no momento.[A6] Em resumo, evidências emergentes sugerem que a atividade de recaptação de norepinefrina pode ser muito mais importante do que a de recaptação de serotonina para efeitos analgésicos em pacientes com fibromialgia.

**Anticonvulsivantes**

Ensaios clínicos controlados por placebo demonstraram que a pregabalina é eficaz para a dor, transtornos do sono e fadiga na fibromialgia. Tornou-se o primeiro medicamento aprovado nos EUA para essa condição. A gabapentina tem eficácia e perfil de efeitos adversos semelhantes na fibromialgia.[A7] Esses dois medicamentos têm o mesmo mecanismo de ação, ligando-se à subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio, e ambos foram anteriormente aprovados para o tratamento da dor neuropática e outras indicações. A tolerabilidade desses medicamentos pode ser aumentada começando com uma dose baixa e administrando dois terços da dose ou a dose inteira ao deitar. A dose máxima aprovada de pregabalina é de 450 mg, mas ensaios clínicos estudaram doses de até 600 mg, que se mostraram seguras e eficazes. Para a maior parte dos pacientes, a dose de gabapentina necessária para analgesia geralmente é de 1.800 a 2.400 mg/dia. Dois outros fármacos que provavelmente atuam de maneira semelhante aos gabapentinoides, neutralizando os efeitos da atividade glutamatérgica aumentada, são a memantina[A8] e a cetamina, ambas com alguma evidência de eficácia. Outro composto antiepiléptico, o clonazepam, demonstrou eficácia no tratamento da disfunção temporomandibular e da dor na mandíbula associada e é útil no tratamento da síndrome das pernas inquietas e, portanto, pode ser útil em

subgrupos de pacientes com fibromialgia com essas comorbidades. Em geral, porém, os riscos associados ao uso crônico de benzodiazepínicos provavelmente superam seu potencial benefício.

**Outros fármacos que atuam no SNC**

Alguns relatos sugeriram que certos hipnóticos não benzodiazepínicos, como zopiclona e zolpidem, podem melhorar o sono e, possivelmente, a fadiga em pacientes com fibromialgia, mas não têm efeitos significativos sobre a dor.

O gama-hidroxibutirato (também conhecido como oxabato de sódio), um precursor do GABA com poderosas propriedades sedativas, demonstrou ser muito eficaz na melhora da fadiga, do sono e da dor em pacientes com fibromialgia. No entanto, esse fármaco é uma substância proibida nos EUA, em razão do seu potencial de uso abusivo, e não foi aprovada pela FDA dos EUA por questões de segurança. Outros agonistas GABA menos tóxicos podem ter um papel importante no futuro para o tratamento da fibromialgia.

Os canabinoides são outra classe de fármacos que tem recebido um interesse renovado no tratamento de condições de dor crônica. Dois ensaios clínicos randomizados controlados de canabinoides sintéticos na fibromialgia (ambos com nabilona) concluíram que o fármaco é modestamente eficaz (em um estudo para a dor e sono, no outro estudo em doses mais baixas apenas para o sono).[A9] Há um reconhecimento crescente de que esta classe de fármacos possa ter utilidade na dor de origem neural.

**Analgésicos clássicos**

Nenhum ensaio clínico randomizado controlado adequado testou a eficácia dos opioides para a dor da fibromialgia. No entanto, a experiência anedótica indica que esta classe de fármacos não é eficaz neste contexto. Na verdade, exames de imagem de pacientes com fibromialgia que foram estudados com RMf e PET com um ligante opioide sugeriram que o estado nativo da fibromialgia pode ser semelhante ao da hiperalgesia induzida por opioides; assim, é possível que, pelo menos em um subgrupo de indivíduos com fibromialgia, os opioides possam piorar a hiperalgesia em vez de melhorar. O tramadol, um composto que tem alguma atividade opioide (atividade agonista μ fraca) combinado com a inibição da recaptação de serotonina/norepinefrina, parece ser um tanto eficaz no tratamento da fibromialgia, tanto como medicamento único quanto em combinação de dose fixa com paracetamol.

Uma grande quantidade de pacientes com fibromialgia faz uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e paracetamol. Muitos estudos não conseguiram confirmar sua eficácia como analgésicos na fibromialgia quando usados como um único agente,[A10] mas a combinação de celecoxibe e aciclovir demonstrou ser eficaz na fibromialgia.[A11] Não se sabe se o benefício veio de um ou de ambos os medicamentos. Os pacientes também podem apresentar analgesia intensificada quando tratados com combinações de AINEs e outros agentes.

**Terapia combinada**

A combinação de várias classes de medicamentos adjuvantes para a dor tem sido uma prática comum. Um estudo demonstrou que a combinação de duloxetina e pregabalina foi superior a qualquer um dos fármacos isoladamente no tratamento da fibromialgia,[A12] condizente com outros estudos que sugeriram que isso também se aplica à dor neuropática.

## Terapias neuroestimulatórias

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) tem sido usada há algum tempo para tratar dores musculoesqueléticas. Está surgindo um novo grupo de terapias neuroestimulatórias que, se espera, sejam mais eficazes para a dor de origem central, porque todas essas terapias visam estimular o SNC para modular a transmissão da dor. Isso inclui técnicas não invasivas, como estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS). Os desfechos com essas terapias produziram resultados inconsistentes, mas está surgindo uma tendência que sugere que esses tratamentos podem ser mais eficazes em estados de dor de origem central em vez de puramente periféricos. Além disso, eles têm parâmetros de estimulação que possibilitam que os sinais percorram tecidos corticais mais profundos do que ocorre com a entrega típica da rTMS e da tDCS. Abordagens mais invasivas, como estimulação medular, estimulação cerebral profunda e estimulação do nervo vago, são promissoras em estados de dor refratária.

## Terapias não farmacológicas

Os pacientes devem ser fortemente incentivados a realizar terapias não farmacológicas, especialmente exercícios e práticas mente-corpo. As terapias não farmacológicas mais bem estudadas na fibromialgia são a TCC e os exercícios, ambos os quais mostraram ser eficazes.[A13] Esses tratamentos podem produzir melhorias sustentadas (p. ex., mais de 1 ano), especialmente quando um indivíduo adere à terapia.

Para fazer exercícios, é importante “começar devagar, ir devagar”. O exercício de diferentes tipos (aeróbico, alongamento, fortalecimento) foi particularmente bem estudado como um tratamento tanto para a síndrome da fadiga crônica quanto para a fibromialgia e talvez tenha a base de evidências mais forte dentre quaisquer terapias. Em geral, o exercício melhora a fadiga, a dor e a função nessas doenças. Na síndrome da fadiga crônica, isso foi denominado terapia por exercícios graduais e também demonstrou ser útil. Muitos pacientes com fibromialgia, síndrome da fadiga crônica e outros pacientes com dor crônica tendem a ser sedentários. Nesses indivíduos, pode ser mais útil primeiro se concentrar em se tornar mais “ativo”, em vez de “se exercitar”.

Dentre as diferentes modalidades de TCC, as que têm recebido maior atenção são as medidas comportamentais para tratar transtornos do sono observados em condições como a fibromialgia. Pesquisas pré-clínicas e clínicas mostraram o importante papel do sono na transmissão da dor. Há um *site* gratuito para pacientes (www.fibroguide.com) que possibilita que eles acessem essas intervenções comportamentais pela Internet em vez de pessoalmente, e este *site* foi considerado eficaz em um ensaio clínico randomizado. Um estudo também sugeriu que adicionar um contexto emocional à TCC padrão pode ser benéfico para um subgrupo de pacientes.[A14]

Como em outras doenças, há uma crescente base de evidências na fibromialgia para uma série de outras terapias não farmacológicas, complementares e alternativas, incluindo atenção plena, *tai chi*, ioga, *biofeedback*, manipulação quiroprática e acupuntura. Há algumas evidências de que o uso de terapias alternativas dê aos pacientes maior senso de controle sobre sua doença; portanto, eles devem ser encorajados a escolher a terapia não farmacológica que mais bem se enquadre em suas crenças e esteja acessível nas redondezas.

As injeções em pontos-gatilho podem ser úteis para o tratamento da dor miofascial localizada, mas não há evidências de que a adição de corticosteroides ou mesmo de anestésicos locais acrescente algo a seu efeito benéfico.

| **Tabela 258.4** | **Tratamentos.** |
|---|---|
| **TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS** | |

- **Evidência forte:** tricíclicos (amitriptilina, ciclobenzaprina); inibidores da recaptação duplos (IRSN/IRNS – venlafaxina, duloxetina, milnaciprana); ligantes alfa-2-delta (pregabalina, gabapentina)
- **Evidência modesta:** tramadol; inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); naltrexona em baixas doses; canabinoides; gama-hidroxibutirato (GHB)
- **Evidência fraca:** hormônio do crescimento, 5-hidroxitriptamina, tropisetrona, S-adenosil-l-metionina (SAMe)
- **Não se mostraram eficazes:** opioides, AINE, corticosteroides, hipnóticos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos, melatonina, guanifenesina, desidroepiandrosterona

**TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS**

- **Evidência forte:** exercício cardiovascular, terapia cognitivo-comportamental, orientações ao paciente, terapia multidisciplinar
- **Evidência modesta:** treinamento de força, *tai chi*, ioga, atenção plena, hipnoterapia, *biofeedback*, balneoterapia
- **Evidência fraca:** acupuntura, quiropraxia, terapia manual e massagem, eletroterapia, ultrassom terapêutico
- **Nenhuma evidência:** injeções de pontos sensíveis (gatilho), exercícios de alongamento

## Recomendações de grau A


A1. Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318-328.

A2. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD008242.

A3. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, et al. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2011;38: 2653-2663.

A4. Welsch P, Bernardy K, Derry S, et al. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012708.

A5. Welsch P, Uceyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD010292.

A6. Arnold LM, Hirsch I, Sanders P, et al. Safety and efficacy of esreboxetine in patients with fibromyalgia: a fourteen-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2387-2397.

A7. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011790.

A8. Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain*. 2014;155:2517-2525.

A9. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD011694.

A10. Derry S, Wiffen PJ, Hauser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012332.

A11. Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, et al. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. *J Pain Res*. 2017;10:451-460.

A12. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157:1532-1540.

A13. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD012700.

A14. Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain*. 2017;158:2354-2363.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Natelson BH. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: definitions, similarities, and differences. *Clin Ther*. 2019. [Epub ahead of print.]
2. Martini A, Schweiger V, Del Balzo G, et al. Epidemiological, pharmacological and sociodemographic characterisation of a

population of 386 fibromyalgic patients referred to a tertiary pain centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(suppl 116):27-38.

3. Brummett CM, Urquhart AG, Hassett AL, et al. Characteristics of fibromyalgia independently predict poorer long-term analgesic outcomes following total knee and hip arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1386-1394.
4. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-129.
5. Ciampi de Andrade D, Maschietto M, Galhardoni R, et al. Epigenetics insights into chronic pain: DNA hypomethylation in fibromyalgia—a controlled pilot-study. *Pain*. 2017;158: 1473-1480.
6. Lopez-Sola M, Woo CW, Pujol J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*. 2017;158:34-47.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319-329.
8. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019. [Epub ahead of print.]
9. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med*. 2017;129:709-714.

# 259 DOENÇAS SISTÊMICAS NAS QUAIS A ARTRITE É UMA CARACTERÍSTICA

STERLING G. WEST

Artrite, artralgias e mialgias podem ser características significativas de várias doenças sistêmicas e podem ser os sintomas iniciais de algumas delas (Tabela 259.1). A avaliação adequada desses sintomas musculoesqueléticos, incluindo exames laboratoriais e radiografias específicos, pode fornecer pistas para o diagnóstico precoce dessas doenças. Biopsias sinoviais raramente são necessárias, mas podem ser diagnósticas. A seguir serão apresentadas breves descrições das manifestações artríticas de alguns desses distúrbios sistêmicos; uma discussão mais detalhada de cada um delas é encontrada nos seus capítulos específicos. Em razão da raridade de muitas dessas doenças, faltam tratamentos baseados em evidências, com medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA.

## HEPATITE AUTOIMUNE

Pacientes com hepatite autoimune tipo I (Capítulo 140) podem manifestar uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (LES; Capítulo 250).[1,2] Pacientes com o subgrupo de início precoce frequentemente são jovens e mulheres, com queixas de poliartralgia e, ocasionalmente, febre. O exame laboratorial pode mostrar leucopenia, anticorpo antinuclear positivo (70 a 90%), velocidade de hemossedimentação elevada, gamopatia policlonal e enzimas associadas ao fígado elevadas. Hipocomplementemia e anticorpos contra DNA de cadeia dupla geralmente não são encontrados, enquanto anticorpos contra o antígeno de músculo liso (actina F1) respaldam o diagnóstico. As radiografias das articulações mostram inchaço de tecidos moles sem erosões nem deformidades. A dor nas articulações

remite com a terapia com corticosteroides para a doença hepática. Pacientes com hepatite autoimune têm risco aumentado de doença autoimune concomitante, incluindo síndrome de Sjögren em cerca de 7% dos casos.

## COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA (CIRROSE)

Até 50% dos pacientes com colangite biliar primária (CBP) (Capítulo 146) têm outros distúrbios autoimunes, incluindo artrite reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite autoimune. Além dos anticorpos antimitocondriais, o fator reumatoide, os anticorpos antinucleares e os anticorpos anticentrômeros estão frequentemente presentes. Mais de 10% dos pacientes com CBP têm uma artrite inflamatória de pequenas articulações, simétrica ou assimétrica. Ao contrário da AR, pode envolver articulações interfalângicas distais e raramente é erosiva ou deformante. Outras manifestações musculoesqueléticas incluem osteomalacia relacionada com a deficiência de vitamina D, osteoporose relacionada com a acidose tubular renal e osteoartropatia hipertrófica associada à doença hepática.

## DOENÇA DE WHIPPLE

Uma artrite inflamatória ocorre em 60 a 90% dos pacientes com doença de Whipple (Capítulo 131) e pode preceder outras manifestações clínicas em anos.[3] O envolvimento articular é tipicamente uma oligoartrite migratória intermitente, que afeta mais as grandes articulações do que as pequenas ou a coluna vertebral, durando várias horas a dias. O líquido sinovial é inflamatório, com predomínio de células mononucleares. Nódulos subcutâneos são vistos ocasionalmente, contribuindo para um diagnóstico errôneo de febre reumática ou AR. No entanto, os pacientes apresentam consistentemente resultados negativos para fator reumatoide e anticorpos antinucleares. As biopsias sinoviais mostram bacilos em forma de bastonete à microscopia eletrônica, que foram identificados como *Tropheryma whipplei*. Suspeita-se do diagnóstico quando as biopsias duodenais, sinoviais ou de linfonodos mostram macrófagos positivos para ácido periódico de Schiff. A infecção é confirmada pela demonstração do organismo no tecido por coloração imuno-histoquímica com antissoros

específicos para *T. whipplei*. A reação em cadeia da polimerase quantitativa para detectar o DNA de *T. whipplei* é usada como um teste de confirmação, realizada em tecidos e líquidos corporais,[4] incluindo a urina.[4b] Normalmente, a artrite não causa alterações radiográficas nem deformidades. A antibioticoterapia prolongada resulta na resolução dos sintomas musculoesqueléticos e de outros sintomas desta doença. Recidivas, especialmente neurológicas, podem ocorrer em até 35% dos pacientes após a interrupção da antibioticoterapia.

| **Tabela 259.1** | **Doenças sistêmicas associadas à artrite.** |
|---|---|
| **DOENÇA** | **TESTE*** |
| **DOENÇAS GASTRINTESTINAIS** | |
| Hepatite autoimune | Enzimas associadas ao fígado, *ASMA* |
| Cirrose biliar primária | Fosfatase alcalina, *Ac antimitocondrial* |
| Síndrome de artrite-pancreatite | Lipase, amilase, *TC de abdome* |
| Doença de Whipple | *Biopsia tecidual, coloração imuno-histoquímica para Tropheryma whippelii, PCR para DNA de T. whippelii* |
| Enteropatia sensível ao glúten | *Ac antitransglutaminase, biopsia do intestino delgado* |
| Doença inflamatória intestinal | Exame de fezes com guáiaco, *colonoscopia* |
| Hepatite B/hepatite C | Enzimas associadas ao fígado, *sorologia para hepatite, crioglobulinas* |

| | |
|---|---|
| Artrite por desvio intestinal | *Crioglobulinas* |
| **DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS** | |
| Hemofilia | TTP, *níveis de fator VIII e IX* |
| Hemoglobinopatias | HC, *eletroforese de hemoglobina* |
| Hipogamaglobulinemia | Proteína total baixa, *EPS, imunoglobulinas* |
| Discrasias das células plasmáticas | Proteína total elevada, *EPS, EPU, IEF* |
| **DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS** | |
| Diabetes melito | Glicose, *hemoglobina A1c* |
| Distúrbios da tireoide | Tireotropina, *tiroxina* |
| Distúrbios da paratireoide | Cálcio, fósforo, *PTH* |
| Acromegalia | Radiografias, *hormônio do crescimento, IGF-I* |
| Hiperlipoproteinemia | Perfil lipídico |
| Doença de Paget | Fração óssea da fosfatase alcalina, radiografias, *cintilografia óssea* |
| **DISTÚRBIOS MALIGNOS** | |
| Osteoartropatia hipertrófica | Radiografias (mãos, punhos, tórax) |
| Leucemia e linfoma | HC, LDH, *biopsia da medula óssea/tecidual* |
| Poliartrite carcinomatosa | *Rastreamento à procura de câncer* |

| | |
|---|---|
| Fasciite palmar e artrite | *CA-125, TC pélvica, rastreamento à procura de câncer* |
| **OUTRAS DOENÇAS** | |
| Hemocromatose | Perfil do ferro, radiografias, *gene HFE* |
| Retículo-histiocitose multicêntrica | Radiografias, *biopsia da pele/sinovial* |
| Sarcoidose | Radiografia de tórax, *nível de ECA, biopsia do tecido* |
| Doença relacionada com a IgG4 | Nível sérico de IgG4, *histopatologia dos espécimes de biopsia, incluindo imunocoloração para IgG4* |
| Alcaptonúria | Radiografias, *nível urinário de ácido homogentísico* |
| Doença de Fabry | Angioceratomas, *alfagalactosidase de nível A ou mutação de gene* |
| Policondrite recidivante | *Biopsia da cartilagem* |
| Fibrose cística | Radiografia de tórax, *cloreto do suor, mutação do gene CFTR* |
| Tumor de células gigantes tenossinoviais: tipo difuso (sinovite vilonodular pigmentada difusa) | Análise do líquido sinovial, *RMN, biopsia sinovial* |
| Infecções sistêmicas | Culturas, sorologias (TRPR, HIV, VEB, parvovírus) |

*Os exames listados são exames laboratoriais comuns e radiografias solicitados com frequência; esta informação deve fornecer uma pista de que uma doença sistêmica é uma possível causa dos sintomas musculoesqueléticos do paciente. Esses exames, juntamente com a anamnese e o exame físico,

devem ser seguidos de exames e biopsias mais específicos (listados em itálico) para confirmar o diagnóstico. Ac = anticorpo; ECA = enzima de conversão da angiotensina; ASMA = anticorpo antimúsculo liso; HC = hemograma completo; CFTR = regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; TC = tomografia computadorizada; VEB = vírus Epstein-Barr; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IEF = imunoeletroforese; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina-I; IgG4 = imunoglobulina G4; LDH = lactato desidrogenase; RMN = ressonância magnética; PCR = reação em cadeia da polimerase; PTH = hormônio da paratireoide; TTP = tempo de tromboplastina parcial; TRPR = teste da reagina plasmática rápido; EPS = eletroforese de proteínas séricas; EPU = eletroforese de proteínas na urina.

## ENTEROPATIA SENSÍVEL AO GLÚTEN (DOENÇA CELÍACA)

Observa-se oligoartrite assimétrica ou poliartrite simétrica em até 25% dos adultos com doença celíaca (Capítulo 131), que pode preceder os sintomas enteropáticos em meses a anos em até 50% dos casos. Grandes articulações, como joelhos e tornozelos, mais do que quadris e ombros, são as mais comumente envolvidas. Relata-se envolvimento axial. A artrite não causa deformidades nem alterações radiográficas e se resolve com uma dieta sem glúten em 40 a 50% dos casos. Outra manifestação musculoesquelética é a osteomalacia relacionada com a má absorção de vitamina D, que pode mimetizar uma fibromialgia difusa. Artralgias por sensibilidade ao glúten sem doença celíaca também são relatadas.[5]

## SÍNDROME DE PANCREATITE-ARTRITE

A paniculite pancreática é uma síndrome sistêmica que ocorre em alguns pacientes com carcinoma de células acinares pancreáticas e menos comumente em pacientes com pancreatite ou neoplasias hematológicas. Esta síndrome é caracterizada por nódulos vermelhos sensíveis, geralmente nas extremidades, que frequentemente são diagnosticados como eritema nodoso, mas a biopsia mostra áreas de paniculite lobular com necrose gordurosa. A artrite ocorre em 60% dos pacientes e geralmente envolve os tornozelos e joelhos. O líquido sinovial é tipicamente não inflamatório e de cor creme. Ele contém várias gotículas de lipídios em razão da necrose da gordura na membrana sinovial. Outras manifestações incluem lesões osteolíticas (10%) pela necrose da gordura da medula óssea,

pleuropericardite, febre e eosinofilia. A ressonância magnética (RNM) mostra necrose da gordura intraóssea multifocal e artrite dos joelhos e dos pés.[6] A necrose gordurosa proeminente se deve à liberação de lipase, amilase e tripsina do pâncreas doente. Outra manifestação musculoesquelética decorrente da doença pancreática é a osteomalacia por deficiência de vitamina D relacionada com a má absorção.

## HEMOFILIA

A hemofilia A (deficiência de fator VIII) e a hemofilia B (deficiência de fator IX) (Capítulo 165) estão associadas à hemartrose.[7] Quase todos os pacientes com níveis de fator menores que 1% do normal apresentam hemartroses recorrentes espontaneamente ou após traumatismos leves. As grandes articulações (joelhos, cotovelos, tornozelos) são as mais comumente envolvidas. Também pode ocorrer hemorragia intramuscular. A hemartrose recorrente pode levar a sinovite proliferativa e degradação da cartilagem, resultando em alterações erosivas e degenerativas nas radiografias. O exame físico mostra ampliação do osso, crepitação, músculos atróficos e contraturas articulares. O tratamento da monoartrite aguda consiste na reposição de fator para alcançar um nível de 30% ou mais, administrado ao primeiro sinal de inchaço articular. Pacientes com febre (temperatura > 38°C) ou que não respondem à reposição de fator precisam de artrocentese para descartar, por meio da análise do líquido sinovial, artrite séptica, a qual ocorre com maior incidência na hemofilia. A artrite crônica é tratada com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que não inibem a função plaquetária; sinovectomia artroscópica ou por radiação na sinovite crônica; e artroplastia total da articulação na doença articular em estágio terminal. A administração profilática regular de reposição de fator reduziu o risco de desenvolvimento de artropatia crônica. A artrite aguda e crônica é menos frequente e menos grave em pacientes com hemofilia B em comparação com a hemofilia A.

## HEMOGLOBINOPATIAS

Pacientes com anemia falciforme (Capítulo 154) ou estados heterozigotos de betalassemia falciforme e hemoglobina C falciforme frequentemente

apresentam poliartralgia.[8] A falcização local das células leva à obstrução da microcirculação e a infartos ósseos. Os pacientes costumam apresentar crises com dores no tórax, nas costas e nas articulações, que podem ser decorrentes ou agravadas pela terapia com glicocorticoides. Também pode ocorrer uma artrite dolorosa de grandes articulações (geralmente nos joelhos), que dura de dias a 3 semanas. Os derrames sinoviais geralmente não são característicos de inflamação, mas podem ser levemente inflamatórios em razão da fagocitose local das células falciformes. Comumente encontram-se infartos nas metáfises dos ossos nas radiografias das articulações. Os corpos vertebrais têm uma aparência característica de um brinquedo de montar chamado "Lincoln log", com uma endentação central semelhante a uma taça ("vértebras de bacalhau"). A osteonecrose da cabeça do fêmur e do úmero pode ocorrer em até 33% dos casos de anemia falciforme e hemoglobina C falciforme. Em razão do autoinfarto esplênico, artrite séptica (*Staphylococcus aureus*) e osteomielite (50% causada por *Salmonella*) foram associadas à doença falciforme. Em adultos, foi relatada gota. O tratamento inclui hidratação intravenosa, oxigênio e analgésicos. A hidroxiureia pode reduzir a frequência das crises dolorosas. Em pacientes com betatalassemia maior (anemia de Cooley; Capítulo 153), desenvolve-se uma expansão significativa da medula óssea como resultado do aumento dos precursores eritroides, levando a osteoporose e microfraturas que afetam principalmente os membros inferiores. A terapia de quelação com deferiprona (para reduzir a sobrecarga de ferro) pode causar artralgias em 20% dos pacientes.

## HIPOGAMAGLOBULINEMIA

A imunodeficiência comum variável (CVID) e a deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) são as imunodeficiências mais comuns[9] (Capítulo 236). Adultos com CVID podem desenvolver oligoartrite de grandes articulações não erosiva e não infecciosa, que responde ao tratamento com imunoglobulina intravenosa. No entanto, a artrite séptica causada por patógenos comuns ou *Mycoplasma* também pode ocorrer e deve ser rigorosamente excluída. Doenças autoimunes ocorrem em 30% dos pacientes com CVID e podem ser a manifestação inicial. As mais comuns são citopenias autoimunes e a anemia perniciosa. A deficiência seletiva de

IgA (Capítulo 236) está associada a várias manifestações reumáticas, incluindo autoanticorpos positivos, na ausência de doença clínica. Doenças autoimunes sistêmicas, incluindo LES, artrite idiopática juvenil e outras, bem como doenças autoimunes específicas de órgãos, como diabetes melito tipo 1 e miastenia *gravis*, também ocorrem em indivíduos com deficiência de IgA.

## AMILOIDOSE

A amiloidose primária e a amiloidose associada ao mieloma são distúrbios das células plasmáticas que causam superprodução e depósito tecidual de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais (Capítulo 179). Os depósitos amiloides na sinóvia podem causar sintomas reumáticos. A artropatia amiloide ocorre em até 5% dos pacientes com mieloma e pode ser a manifestação inicial.[10] Ela afeta homens e mulheres na idade média de 60 anos. A poliartrite ou oligoartrite afeta mais comumente os ombros, joelhos, punhos e pequenas articulações das mãos. Nódulos subcutâneos e síndrome do túnel do carpo podem ser manifestações adicionais. Pode ser diagnosticada erroneamente como AR ou polimialgia reumática. A velocidade de hemossedimentação é sempre elevada, mas outras sorologias (fator reumatoide, anticorpos antinucleares) são negativas. O líquido sinovial geralmente é normal ou minimamente inflamatório. A coloração com vermelho congo do líquido sinovial centrifugado pode mostrar depósitos amiloides em fragmentos sinoviais. As radiografias articulares não indicam erosão, mas podem mostrar lesões ósseas líticas. Os sintomas da artrite não respondem aos glicocorticoides ou outros medicamentos anti-inflamatórios.

## DIABETES MELITO

Não foi estabelecida uma relação causal entre a artrite em geral e o diabetes melito.[11] No entanto, determinados distúrbios musculoesqueléticos específicos estão associados ao diabetes.[12] A síndrome da mão rígida diabética de mobilidade articular limitada[13] (quiroartropatia diabética) ocorre em mais de 30% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 ou 2 de longa data e mal controlado (Capítulo 216). Ocorre o desenvolvimento

insidioso de contraturas em flexão e espessamento da pele dos dedos, que podem ser confundidos com esclerodermia. Essas alterações podem ser decorrentes do excesso de glicosilação das estruturas tendíneas e do acúmulo de alcoóis de açúcar, produzindo excesso de água nos tecidos, que leva ao aumento da rigidez. Além disso, a hiperglicemia intracelular causa estresse oxidativo e formação de produtos finais de glicação avançada, que danificam o endotélio vascular e formam ligações cruzadas com o colágeno da pele e dos tendões, levando à disfunção biológica. Como resultado da incapacidade de estender totalmente os dedos, observa-se o "sinal de oração" no exame físico. Ao contrário da síndrome da mão rígida do diabético, as contraturas de Dupuytren[14] são decorrentes de um espessamento crônico da aponeurose palmar, causando deformidades em flexão, mais comumente do terceiro e quarto dígitos. É uma complicação musculoesquelética frequente, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes com diabetes tipo 2. Manifestação menos comum são as articulações de Charcot, ou neuropáticas, que ocorrem em menos de 1% de todos os pacientes com diabetes de longa data. Todos os pacientes têm neuropatia diabética periférica e tipicamente apresentam inchaço indolor dos pés causado, mais comumente, pela destruição das articulações tarsometatarsais. Com o colapso da região média do tarso, podem ocorrer deformidades (pés em "fundo de rocha"), predispondo à ulceração e à infecção da pele, especialmente sobre proeminências ósseas sem sensibilidade. As radiografias são diagnósticas, e o tratamento deve incluir calçados com apoio e descarga de peso protegida.

Ao contrário da articulação de Charcot, a osteólise diabética e a amiotrofia diabética são exclusivas do diabetes. A osteólise é caracterizada pela reabsorção do osso metatarsal distal e das falanges proximais dos pés, dando às radiografias uma aparência característica de "doce lambido". A dor é variável e o tratamento é conservador porque o processo pode se encerrar sozinho. A amiotrofia diabética é uma polirradiculopatia lombar (L2 a L4) que surge com dor intensa, disestesias e atrofia rápida dos músculos proximais de uma ou ambas as coxas. Síndrome do túnel do carpo (25%), capsulite adesiva do ombro (ombro congelado), tenossinovite flexora (dedo em gatilho) das mãos, hiperostose esquelética idiopática difusa (HEID) (diabetes tipo 2), osteopenia (diabetes tipo 1), infarto

muscular diabético (geralmente da coxa), osteomielite do pé e articulações sépticas são condições musculoesqueléticas que ocorrem com frequência aumentada em pacientes diabéticos. O controle agressivo da glicose no sangue ajuda a prevenir algumas dessas complicações musculoesqueléticas.

## DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

Sintomas musculoesqueléticos ocorrem em 33% dos pacientes com hipotireoidismo clínico (níveis de tireotropina > 20 μU/mℓ) (Capítulo 213). Os pacientes podem apresentar síndrome do túnel do carpo, fenômeno de Raynaud ou dores musculares e rigidez semelhantes a fibromialgia e polimialgia reumática. Pacientes com hipotireoidismo grave podem apresentar miopatia não inflamatória com fraqueza muscular proximal e elevação da creatinoquinase, que pode ser confundida clinicamente com polimiosite. Da mesma maneira, os pacientes mixedematosos podem desenvolver uma artropatia simétrica das grandes articulações, especialmente dos joelhos, associada a líquido sinovial não inflamatório com viscosidade aumentada. A associação do hipotireoidismo com a condrocalcinose é controversa, mas claramente os pacientes que iniciam a terapia de reposição tireoidiana podem apresentar uma crise aguda de pseudogota. Pacientes com hipertireoidismo podem desenvolver miopatia proximal (70%), capsulite adesiva do ombro (10%), osteoporose ou acropaquia tireoidiana. A acropaquia tireoidiana ocorre em menos de 1% dos pacientes com doença de Graves e consiste em inchaço dos tecidos moles das mãos, baqueteamento digital e periostite, principalmente envolvendo as diáfises dos ossos metacarpais e falângicos. A dor geralmente é leve, as radiografias são características, e não há terapia eficaz. Pacientes com doença autoimune da tireoide têm prevalência aumentada de anticorpos antinucleares positivos e associação aumentada com doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, como a síndrome de Sjögren.[15]

## DISTÚRBIOS DA PARATIREOIDE

O hiperparatireoidismo primário (Capítulo 232) pode se desenvolver com osteoporose e fraturas ou com condrocalcinose e episódios de pseudogota

aguda. No hiperparatireoidismo grave, que é raro, podem-se observar mialgias e artralgias vagas que lembram fibromialgia; miopatia proximal reversível e indolor com creatinoquinase normal; e osteíte fibrosa cística com dor óssea. A osteíte fibrosa cística ocorre principalmente em pacientes com hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal; tem aparência radiográfica característica, com reabsorção subperiosteal no aspecto radial das falanges, pequenas erosões nas mãos e clavículas distais e lesões ósseas líticas discretas (tumores marrons). Relataram-se calcificações ectópicas, frouxidão articular e rupturas de tendão em pacientes com hiperparatireoidismo grave. O hipoparatireoidismo também foi associado a miopatia e calcificações ligamentares ectópicas e periespinais. Pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo tipo Ia e pseudopseudo-hipoparatireoidismo têm um quarto osso metacarpal encurtado bilateralmente.

## ACROMEGALIA

Até 75% dos pacientes com acromegalia (Capítulo 211) desenvolvem uma forma atípica de osteoartrite (OA). Os joelhos, ombros, quadris e colunas lombossacra e cervical são as áreas mais frequentemente sintomáticas; entretanto, as mãos revelam as alterações radiográficas mais características, com osteofitose, e, ao contrário da OA primária, com espaços articulares aumentados em razão da hipertrofia da cartilagem. Também podem ocorrer síndrome do túnel do carpo (50%), fenômeno de Raynaud (33%), HEID (15%) e fraqueza muscular proximal com creatinoquinase sérica normal.

## HIPERLIPOPROTEINEMIA

A hiperlipidemia familiar do tipo IIa (Capítulo 195) está associada a xantomas tendíneos e tubero-ósseos, bem como à tendinite calcânea episódica. Uma artrite inflamatória migratória aguda que persiste por até 1 mês e se assemelha à febre reumática ocorre em até 50% dos pacientes. Afeta predominantemente grandes articulações. Além disso, pode ocorrer uma artrite monoarticular ou oligoarticular aguda autolimitada, envolvendo o joelho ou o tornozelo. Pacientes com hiperlipoproteinemia familiar tipo III podem desenvolver xantomas tendíneos e ósseos. Pacientes com

infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em uso de medicamentos inibidores da protease podem desenvolver dislipidemia, levando a xantomas tendíneos. Em todas as hiperlipidemias, deve-se excluir gota antes de se atribuir os sintomas à hiperlipoproteinemia. Deve-se realizar terapia com AINE e o tratamento do distúrbio lipídico subjacente. Notavelmente, algumas das terapias usadas para tratar a hiperlipidemia podem causar sintomas musculoesqueléticos, incluindo hiperuricemia e gota pelo uso de ácido nicotínico e mialgias (com ou sem creatinoquinase elevada) ou miosite inflamatória pelo tratamento com estatinas.

## DOENÇA DE PAGET

A doença de Paget (Capítulo 233) pode causar dor e deformidade nos ossos. Níveis séricos elevados de fração óssea da fosfatase alcalina e alterações radiográficas características podem ajudar a fazer o diagnóstico. Dor nas articulações causada por OA secundária em áreas de envolvimento ósseo pela doença de Paget ocorre mais comumente nos quadris, joelhos ou vértebras. Foi relatada estenose espinal por doença de Paget da coluna vertebral. A terapia com bisfosfonatos é altamente eficaz.

## OSTEOARTROPATIA HIPERTRÓFICA

A osteoartropatia hipertrófica é uma síndrome que inclui baqueteamento dos dígitos e artelhos, periostite dos ossos longos (tíbia distal, fêmur, rádio) e artrite (Figura 259.1). A osteoartropatia hipertrófica é classificada nas formas primária (hereditária) e secundária. Entre 80 e 90% dos casos de osteoartropatia hipertrófica secundária estão associados a neoplasias intratorácicas, especialmente câncer de pulmão de não pequenas células.[16] Causas adicionais incluem outras neoplasias, infecções pulmonares crônicas, doença cardíaca congênita, cirrose, infecção pelo HIV, medicamentos (voriconazol) e doença inflamatória intestinal. Os pacientes com osteoartropatia hipertrófica secundária podem apresentar dor óssea aguda e intensa em queimação e artrite não inflamatória causada por periostite periarticular. A dor é acentuada pelo posicionamento dos ombros em posição dependente. Pode-se observar edema depressível, calor e hipersensibilidade nas pernas e nos antebraços. As radiografias mostram

alterações diagnósticas de elevação periosteal, neoformação óssea, ou ambas, ao longo das extremidades distais dos ossos longos. A terapia é sintomática com AINE, e a osteoartropatia hipertrófica melhora com o tratamento bem-sucedido da doença primária subjacente. Em casos resistentes, o tratamento com ácido zoledrônico intravenoso ou octreotida tem sido eficaz na modulação dos sintomas.

## LEUCEMIA E LINFOMA

A leucemia pode surgir como uma poliartrite assimétrica ou migratória, monoartrite (rara), dor nas costas (10%) ou dor óssea noturna. As manifestações articulares ocorrem em 14 a 50% das crianças e 4 a 16% dos adultos com leucemia aguda e podem preceder o diagnóstico em meses.[17] A dor nas articulações é atribuída à infiltração sinovial leucêmica; geralmente envolve o tornozelo ou o joelho, mas pode ser poliarticular, assemelhando-se à AR juvenil ou adulta. A dor nas articulações é desproporcionalmente mais intensa do que os achados clínicos. Derrames sinoviais são incomuns, e evidências de células leucêmicas no líquido sinovial são raras. Dor óssea em razão da infiltração de células leucêmicas subperiosteais ocorre em até 50% dos pacientes, com a dor nos ossos longos (membros inferiores) mais comum em crianças e a dor nas costas mais comum em adultos. As radiografias são normais em 50% dos casos. Os sintomas musculoesqueléticos são pouco responsivos aos AINEs, mas podem ser resolvidos com o tratamento bem-sucedido da leucemia. Sintomas musculoesqueléticos ocorrem em 25% dos pacientes com linfoma não Hodgkin. A dor óssea noturna é a queixa musculoesquelética mais comum. Pode ocorrer monoartrite ou poliartrite soronegativa, que deve ser suspeitada em pacientes com sintomas constitucionais graves ou linfadenopatia desproporcional ao grau de artrite. Pacientes com linfoma angioimunoblástico de linfócitos T (Capítulo 176) podem, ocasionalmente, desenvolver poliartrite crônica não erosiva com eritrodermia.

## POLIARTRITE CARCINOMATOSA

Em casos raros (< 2%), a poliartrite pode ser a primeira manifestação de malignidade oculta; pode preceder a descoberta da malignidade em vários

meses. As neoplasias malignas de mama, cólon intestinal, pulmão, ovário e linfoproliferativas são os cânceres mais comumente associados. As características clínicas que sugerem poliartrite carcinomatosa incluem o início explosivo de poliartrite assimétrica com fator reumatoide negativo, envolvendo predominantemente os membros inferiores e poupando as mãos e os punhos em um paciente com mais de 50 anos. Outra apresentação é a sinovite simétrica remitente soronegativa com edema depressível (RS3PE) das mãos e dos pés. Ambas as apresentações estão associadas a sintomas constitucionais profundos, marcadores inflamatórios elevados, ausência de erosões nas radiografias e resposta insuficiente aos glicocorticoides. Deve-se excluir polimialgia reumática e AR de início tardio. O tratamento da malignidade subjacente resulta na melhora da artrite.

**FIGURA 259.1 Osteoartropatia hipertrófica. A.** Baqueteamento grave das unhas. **B.** Radiografia mostrando elevação periosteal do aspecto distal do rádio e da ulna.

Os inibidores do *checkpoint* imune direcionados ao PD-1 e CTLA-4 podem causar vários eventos adversos relacionados com o sistema imune (iRAEs) em 15 a 30% dos pacientes tratados.[18] Até 5% podem desenvolver um iRAE reumatológico, incluindo artrite inflamatória semelhante a AR ou artrite reativa, síndrome *sicca*, miosite, polimialgia reumática ou vasculite. Os pacientes podem ou não responder aos glicocorticoides e/ou à descontinuação da imunoterapia contra o câncer.

## SÍNDROME DE FASCITE PALMAR E ARTRITE

O carcinoma de ovário (Capítulo 189) é a neoplasia maligna mais comumente encontrada em pacientes (37%) com fascite palmar e artrite. Essa manifestação musculoesquelética também pode ser observada em pacientes com adenocarcinoma de mama, estômago ou pâncreas. Os pacientes apresentam poliartrite inflamatória simétrica e dolorosa grave das mãos e dos punhos, bem como fascite/tendinite nodular que causa contraturas em flexão principalmente dos dedos e, menos comumente, dos pés. Os pacientes podem ter instabilidade vasomotora, causando confusão diagnóstica com a síndrome dolorosa regional complexa ou AR. Essa síndrome pressagia um prognóstico ruim porque normalmente se manifesta depois de metástase tumoral. A resposta ao tratamento é ruim, embora possa ocorrer melhora clínica com a erradicação bem-sucedida do tumor subjacente.

## HEMOCROMATOSE

O envolvimento articular ocorre em 40 a 75% dos pacientes com hemocromatose hereditária (Capítulo 201) e pode ser o primeiro sintoma da doença (Figura 259.2). As articulações metacarpofalângicas (MCF) (especialmente a segunda e terceira articulações MCF), punhos, joelhos, quadris, ombros e tornozelos são as mais frequentemente envolvidas, em um padrão simétrico. A artropatia se assemelha à OA, com edema articular resultante da ampliação óssea, mas se distingue clinicamente pelo envolvimento de articulações atípicas, como articulações MCF, punhos e tornozelos. As radiografias mostram estreitamento do espaço articular, cistos subcondrais, esclerose e osteófitos em forma de gancho nas articulações MCF. A condrocalcinose está presente em até 50% dos pacientes. É tipicamente assintomática, mas em alguns pacientes leva a ataques de sinovite inflamatória aguda (pseudogota), que podem resultar no diagnóstico incorreto de AR. A prevalência de artrite evidente aumenta com a idade e pode ser apenas minimamente sintomática quando a doença surge em outros órgãos. No entanto, não é incomum que a dor articular seja a queixa inicial (33%). Consequentemente, todos os pacientes (especialmente homens caucasianos) que apresentam OA prematura ocorrendo em

articulações atípicas, especialmente articulações MCF e punhos, devem ser examinados à procura de hemocromatose hereditária com exames do ferro. O mecanismo pelo qual o ferro causa artrite não é claro, mas pode estar relacionado com depósitos de hemossiderina na membrana sinovial e ativação de enzimas degradativas pelos condrócitos. O tratamento é sintomático com AINEs e, quando grave, artroplastias totais. A flebotomia para remoção do ferro não altera o curso da artrite. Manifestações reumáticas adicionais em pacientes com hemocromatose incluem a osteoporose relacionada com o hipogonadismo hipogonadotrópico, a osteomalacia relacionada com a deficiência de vitamina D quando a doença hepática é grave e a suscetibilidade aumentada à artrite séptica por *Yersinia*.

**FIGURA 259.2** **Artropatia hemocromatótica.** Radiografia mostrando alterações degenerativas, com osteófitos em forma de gancho na segunda e terceira articulações metacarpofalângicas bilateralmente.

## RETÍCULO-HISTIOCITOSE MULTICÊNTRICA

A retículo-histiocitose multicêntrica (RHM) é uma poliartrite inflamatória crônica, soronegativa, simétrica, que afeta mais comumente as mãos, os ombros e os joelhos.[19] Ela pode se parecer com a AR, mas pode ser diferenciada por sua sinovite proeminente da articulação interfalângica distal. A doença também pode causar espondilite com envolvimento axial (50%). O envolvimento das articulações remite e recidiva inicialmente, mas em 50% dos casos piora para uma artrite mutilante deformante grave. Há lesões papulonodulares firmes, não pruriginosas, marrom-avermelhadas ou amarelas ("contas de coral") que aumentam e diminuem ao redor do leito ungueal e na face, nas mãos, nas orelhas e em outras áreas predominantemente acima da cintura. As lesões cutâneas têm histologia diagnóstica. Em 50 a 66% dos pacientes, esses nódulos diagnósticos seguem o início da artrite em meses a anos. Associações adicionais incluem xantelasma (33%) e doenças malignas de vários tipos (25%), que podem preceder ou seguir o início da RHM. A RHM geralmente remite espontaneamente em 8 a 10 anos, mas geralmente deixa danos cutâneos e articulares permanentes. O tratamento pode incluir metotrexato ou terapia citotóxica se a artrite for agressiva. A terapia com fator de necrose tumoral α (anti-TNF-α) e bisfosfonatos são relatados como benéficos em casos resistentes.

## SARCOIDOSE

As manifestações articulares, incluindo artrite, periartrite e artralgias, ocorrem em 4 a 38% dos pacientes com sarcoidose (Capítulo 89).[20] O envolvimento reumático é dividido em tipos agudo e crônico. O primeiro consiste na tríade de artrite, eritema nodoso e adenopatia hilar nas radiografias de tórax (síndrome de Löfgren), que pode ser acompanhada por febre. A artrite surge com mais frequência nos joelhos e nos tornozelos, e a dor periarticular pode ser intensa. O tratamento é feito com AINEs, glicocorticoides ou ambos, e os sintomas geralmente remitem espontaneamente ao longo de várias semanas. O tipo menos comum de envolvimento articular (< 5%) na sarcoidose consiste em sinovite que acompanha a forma sistêmica de início mais lento e mais crônica. Poliartrite, oligoartrite ou monoartrite podem afetar articulações pequenas ou grandes; normalmente não são destrutivas, mas em alguns casos podem

ser agressivas. Podem ocorrer dactilite resultante de osso sarcoide e envolvimento de tecidos moles (Figura 259.3). Em contraste com o tipo agudo, a artropatia sarcoide crônica é caracterizada por líquido sinovial moderadamente inflamatório e granulomas histológicos na biopsia sinovial. O tratamento consiste em AINEs, corticosteroides em baixas doses, hidroxicloroquina, metotrexato ou azatioprina. Em casos refratários, a terapia com anti-TNF-α tem sido bem-sucedida. Outras manifestações musculoesqueléticas da sarcoidose incluem lesões ósseas líticas ou escleróticas (3 a 13%) e miopatia aguda ou crônica sintomática (3%). Notavelmente, as lesões assintomáticas envolvendo ossos e músculos são muito mais comuns na ressonância magnética e em biopsias de tecidos.

**FIGURA 259.3 Envolvimento sarcoide do osso.** Lesões líticas "em saca-bocado" (*punched-out*) da falange média, com inchaço dos tecidos moles.

## DOENÇA RELACIONADA COM A IMUNOGLOBULINA G4

Os pacientes com doença relacionada com a IgG4 tipicamente são homens (70 a 75%) com mais de 50 anos. Apresentam uma variedade de manifestações locais e sistêmicas, algumas das quais podem se assemelhar a várias doenças reumáticas (Capítulo 241).[21,22] Por exemplo, lesões tumefativas das glândulas salivares podem mimetizar a síndrome de Sjögren. Lesões destrutivas dos seios da face e da orelha média ou massas periorbitais podem sugerir poliangiite granulomatosa (GPA) (anteriormente granulomatose de Wegener). Além disso, os pacientes com doença relacionada com IgG4 frequentemente (40%) apresentam manifestações alérgicas, incluindo sinusite crônica e sintomas pulmonares, que podem aumentar a confusão diagnóstica com a GPA. A doença relacionada com a IgG4 também pode causar aortite inflamatória com formação de aneurisma, que pode ser confundida com arterite de células gigantes. A manifestação fibrosclerótica no abdome pode mimetizar fibrose retroperitoneal. Os órgãos que podem ser acometidos são pâncreas, árvore biliar, rins, linfonodos, meninges, tireoide, mama, próstata, pericárdio, pele, entre outros. Embora até 70% dos pacientes tenham um nível sérico elevado de IgG4 (> 1,35 g/ℓ), a análise histopatológica de amostras de biopsia é o *padrão-ouro* para o diagnóstico. As principais características patológicas são infiltrado linfoplasmocitário denso organizado em padrão estoriforme, flebite obliterativa e infiltrado eosinofílico leve ou moderado. O infiltrado de células plasmáticas mostrará mais de 10 células positivas para IgG4 por campo de grande aumento e uma proporção de células IgG4:IgG positivas superior a 40%. Os glicocorticoides são eficazes na maior parte dos pacientes. Vários medicamentos (azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato) têm sido usados como agentes poupadores de corticosteroides para manter a remissão. Para a doença refratária, a terapia de depleção de linfócitos B com rituximabe é eficaz.

## ALCAPTONÚRIA (OCRONOSE)

## DOENÇA DE FABRY

A maior parte dos pacientes com doenças hereditárias do armazenamento lisossomal as manifesta e é diagnosticada durante a infância (Capítulo 197). No entanto, heterozigotos femininos e variantes atípicos da doença de Fabry podem ter um fenótipo de início mais brando e tardio. A doença de Fabry é uma doença de armazenamento de lipídios ligada ao cromossomo X, causada por deficiência da enzima alfagalactosidase A lisossomal. Homens com doença de Fabry clássica geralmente desenvolvem sintomas neuromusculares na infância, incluindo crises dolorosas com parestesias em queimação nas extremidades distais, frequentemente acompanhadas de febre. A dor abdominal é comum. No entanto, em mulheres heterozigotas e homens com baixos níveis residuais de alfagalactosidase A, as manifestações da doença podem ocorrer pela primeira vez na idade adulta. As manifestações neuromusculares podem variar de acroparestesias dolorosas a fibromialgia. Doença cardíaca, cerebrovascular e renal progressiva ou isolada podem se desenvolver posteriormente. Deve-se suspeitar de doença de Fabry em qualquer paciente com história familiar paterna de insuficiência renal de início precoce. Os pacientes devem ser examinados à procura de estigmas oculares (córnea verticilata) e sinais dérmicos (angioceratomas) característicos. O diagnóstico é confirmado em homens pela determinação da atividade da alfagalactosidase A no plasma ou nos leucócitos periféricos. Em contraste, deve-se testar pacientes do sexo feminino à procura de uma das mutações genéticas específicas. O diagnóstico precoce é importante porque a terapia de reposição enzimática pode prevenir danos irreversíveis aos órgãos.

Embora seja um transtorno hereditário, a alcaptonúria[23] geralmente não é diagnosticada até que o paciente apresente OA prematura progressiva quando adulto jovem (antes dos 30 a 35 anos). A coluna vertebral é inicialmente envolvida, seguida por joelhos, ombros e quadris. Pequenas articulações periféricas são poupadas. As radiografias mostram vários discos de vácuo, ossificação do espaço discal e alterações osteoartríticas na coluna vertebral. As características não articulares incluem descoloração marrom-azulada do pavilhão auricular, esclera e cartilagem nasal. O depósito de pigmento ocronótico nas fibras colágenas faz com que a cartilagem articular se torne quebradiça e fragmentada. O líquido sinovial

não inflamatório pode mostrar pequenos fragmentos de cartilagem pigmentada ("pimenta moída"). Suspeita-se do diagnóstico de alcaptonúria quando a urina fresca se torna marrom-escura ou preta quando inerte ou à alcalinização. O diagnóstico é confirmado por medição quantitativa do ácido homogentísico aumentado na urina. O teste de mutação no gene *HGD* que codifica a enzima homogentisada 1,2-dioxigenase também pode ser realizado. Não há terapia eficaz para a alcaptonúria, embora a nitisinona esteja atualmente sob investigação. A artrite é tratada sintomaticamente com analgésicos.

## POLICONDRITE RECIDIVANTE

## FIBROSE CÍSTICA

Em até 10% dos pacientes com fibrose cística (Capítulo 83), desenvolve-se uma oligoartrite inflamatória episódica, não destrutiva, mais comumente envolvendo os dedos das mãos e as articulações dos membros inferiores. Acredita-se que essa artrite seja causada pelo depósito de complexos imunes causados por infecções pulmonares crônicas. Os ataques duram alguns dias e podem estar associados a febre e lesões cutâneas nodulares dolorosas e púrpura. Outras manifestações musculoesqueléticas incluem osteoporose (30 a 75%) e osteomalacia relacionada com a má absorção e, mais raramente, osteoartropatia hipertrófica (5%) e vasculite de pequenos vasos.

## TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES TENOSSINOVIAIS: TIPO DIFUSO

O tipo difuso do tumor de células gigantes tenossinoviais (TCGT) (também chamado de sinovite vilonodular pigmentada difusa) ocorre mais comumente na terceira e quarta décadas de vida.[25] É caracterizado pelo aparecimento de dor e inchaço unilateral de uma articulação, geralmente o joelho (80%). Excepcionalmente, pode haver envolvimento de um tendão,

bolsa ou outra articulação. O líquido sinovial é caracteristicamente marrom ou hemorrágico, e as radiografias podem mostrar edema de tecidos moles, osteólise, cistos subcondrais e erosões ósseas. O TCGT é uma condição não maligna decorrente de translocação entre os cromossomos 1p13 e 2q35, em que o gene que codifica o fator 1 estimulador de colônia (CSF-1) é fundido ao gene alfa-3 do colágeno VI. Até 15% das células no TCGT superexpressam CSF-1. As células remanescentes no tumor são células inflamatórias recrutadas para o tumor porque contêm o receptor para o CSF-1. O TCGT é mais bem diagnosticado por biopsia sinovial. O exame microscópico revela uma histologia característica, incluindo hiperplasia de células sinoviais marcada e invasão subsinovial por massas de células poligonais, células gigantes multinucleadas e macrófagos cheios de lipídios. Os depósitos de hemossiderina estão entre e dentro das células e têm uma aparência característica na RM, com focos nodulares de sinal diminuído nas imagens ponderadas em T1 e T2. O tratamento da sinovite vilonodular pigmentada é a sinovectomia com ou sem radioterapia pós-operatória. Terapias sistêmicas direcionadas ao eixo CSF-1/CSF-1R estão sendo investigadas para pacientes com doença recorrente, resistente e inoperável.

A policondrite recidivante é um distúrbio multissistêmico incomum caracterizado por episódios recorrentes de inflamação dos tecidos cartilaginosos.[24] Pacientes com policondrite recidivante geralmente apresentam início súbito de dor e eritema na cartilagem da orelha externa, laringe, traqueia ou nariz. Os sintomas iniciais também podem incluir poliartrite ou oligoartrite soronegativa não erosiva que afeta articulações pequenas, grandes ou paraesternais (23 a 47%); inflamação ocular, incluindo episclerite ou esclerite; e distúrbios audiovestibulares. A artrite tipicamente é aguda, migratória e episódica e remite espontaneamente ao longo de dias a semanas. Raramente, pode se tornar crônica. A tenossinovite também é comum. A policondrite recidivante é provavelmente decorrente de uma resposta imune humoral e mediada por células contra os componentes da cartilagem; biopsias mostrando inflamação aguda e crônica que destroem a cartilagem dão suporte ao diagnóstico. As sequelas tardias da policondrite recidivante incluem deformidades da orelha ou do nariz, visão ou audição reduzida, estreitamento ou colapso da traqueia e insuficiência aórtica resultante da

dilatação do anel aórtico, bem como outras anormalidades cardiovasculares. Pacientes com policondrite recidivante frequentemente apresentam doenças coexistentes associadas, como vasculite sistêmica, várias doenças do tecido conjuntivo (p. ex., AR), síndromes mielodisplásicas e outros cânceres e doenças da tireoide. O tratamento depende da gravidade das manifestações e se órgãos principais estão envolvidos. Episódios leves de inflamação são tratados com AINE, colchicina, dapsona e corticosteroides em baixas doses. As complicações que ameaçam a vida ou órgãos são tratadas com corticosteroides em altas doses e agentes imunossupressores, como metotrexato ou ciclofosfamida. O infliximabe e o tocilizumabe foram anedoticamente eficazes em casos resistentes ao tratamento.

## NO FUTURO

Com os avanços obtidos na imunologia e na genética, haverá maior compreensão da patogênese de muitas dessas doenças. Tratamentos com agentes biológicos imunomoduladores ou terapias de preservação da cartilagem serão desenvolvidos com base nas novas descobertas que elucidarão a etiologia dessas doenças incomuns. Em razão da raridade de muitas dessas doenças, o estabelecimento de registros e bancos de dados internacionais detalhando as características clínicas e a resposta aos tratamentos seria um recurso valioso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic manifestations in autoimmune liver disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:65-87.
2. Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: a Danish nationwide cohort study. *Liver Int*. 2019;39:205-214.
3. Puéchal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83:631-635.

4. Marth T, Moos V, Muller C, et al. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:e13-e22.
4b. Moter A, Janneck M, Wolters M, et al. Potential role for urine polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1089-1097.
5. Isasi C, Tejerina E, Moran LM. Non-celiac gluten sensitivity and rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. 2016;12:4-10.
6. Kang DJ, Lee SJ, Choo HJ, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis (PPP) syndrome: MRI features of intraosseous fat necrosis involving the feet and knees. *Skeletal Radiol*. 2017;46:279-285.
7. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR. Hemophilic arthropathy. *Orthopedics*. 2017;40:e940-e946.
8. Hughes M, Akram Q, Rees DC, et al. Haemoglobinopathies and the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2109-2118.
9. Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol*. 2016;35:843-850.
10. Nguyen TX, Naqvi A, Thompson TL, et al. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis: a focused review. *J Surg Orthop Adv*. 2018;27:1-5.
11. Dong Q, Liu H, Yang D, et al. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-6.
12. Sözen T, Başaran NÇ, Tinazli M, et al. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:258-265.
13. Francia P, Anichini R, Seghieri G, et al. History, prevalence and assessment of limited joint mobility, from stiff hand

syndrome to diabetic foot ulcer prevention: a narrative review of the literature. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14:411-426.

14. Mella JR, Guo L, Hung V. Dupuytren's contracture: an evidence based review. *Ann Plast Surg*. 2018;81:S97-S101.
15. Tagoe CE. Rheumatic symptoms in autoimmune thyroiditis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:1-7.
16. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37:157-195.
17. Morais SA, du Preez HE, Akhtar MR, et al. Musculoskeletal complications of haematological disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:968-981.
18. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
19. Toz B, Büyükbabani N, Inanc M. Multicentric reticulohistiocytosis: rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:250-260.
20. Kobak S, Sever F, Usluer O, et al. The clinical characteristics of sarcoid arthropathy based on a prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8:220-224.
21. Haldar D, Cockwell P, Richter AG, et al. An overview of the diagnosis and management of immunoglobulin G4-related disease. *CMAJ*. 2016;188:953-961.
22. Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Skora M, et al. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2018;38:303-309.
23. Taylor AM, Hsueh MF, Ranganath LR, et al. Cartilage biomarkers in the osteoarthropathy of alkaptonuria reveal low turnover and accelerated ageing. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:156-164.

24. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, et al. Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:316-333.
25. Gouin F, Noailles T. Localized and diffuse forms of tenosynovial giant cell tumor (formerly giant cell tumor of the tendon sheath and pigmented villonodular synovitis). *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103:S91-S97.

**Um homem de 30 anos queixa-se de uma história de dor articular há vários meses envolvendo as mãos, os punhos, os joelhos e os tornozelos. Ele relata edema crônico, mas nenhum ataque agudo de sinovite. Ele tem tomado até oito comprimidos de paracetamol por dia para controlar a dor. Ele nega erupções cutâneas, nódulos, dor torácica pleurítica ou dispneia. Ele não relata história familiar de artrite. Seu pai morreu de câncer de fígado. O exame físico é notável pelo espessamento sinovial sobre as articulações metacarpofalângicas (MCF), punhos e tornozelos. Ele tem pequenos derrames em ambos os joelhos. Seu exame de pele mostra pele escurecida, mas sem nódulos. As radiografias mostram estreitamento do espaço articular, esclerose e osteófitos em suas articulações MCF e radiocarpais. Qual dos seguintes testes tem maior probabilidade de respaldar o diagnóstico desse paciente?**

- A. Exames do ferro.
- B. Anticorpos antipeptídio citrulinado cíclico (CCP).

- C. Enzimas associadas ao fígado.
- D. Ácido homogentísico na urina.
- E. Níveis séricos de cortisol matinal.

Concluir questão

**Mulher de 32 anos se queixa de nódulos dolorosos nos membros inferiores e artrite bilateral de tornozelo nos últimos 5 dias. Ela nega febre, dor de garganta, tosse, dor torácica ou abdominal ou disúria. A história pregressa é significativa para duas infecções do trato urinário e um episódio de doença inflamatória pélvica. Quanto ao histórico familiar, sua mãe morreu com câncer de ovário. O único medicamento utilizado pela paciente são as pílulas anticoncepcionais. O exame físico mostra sinais vitais normais. A paciente tem inchaço e hipersensibilidade bilaterais nos tornozelos. Há vários nódulos eritematosos e dolorosos de 2 a 3 cm nas superfícies extensoras de ambas as pernas. O restante do exame não é digno de nota. Qual dos seguintes testes deve ser solicitado agora para respaldar o diagnóstico clínico dessa paciente?**

- A. Biopsia do nódulo.
- B. Análise do líquido sinovial da articulação do tornozelo.
- C. Cultura do colo do útero à procura de *Neisseria gonorrhoeae.*

D. Radiografia de tórax.

Concluir questão

**Mulher de 72 anos queixa-se de história de 3 semanas de dor nas mãos, progressiva e bilateral, que não responde a naproxeno, prednisona e oxicodona. A paciente nega febre, erupções cutâneas ou fenômeno de Raynaud. Ela perdeu 5 kg e relata dor na parte inferior do abdome, que atribui à constipação intestinal e à falta de apetite em razão do uso de narcóticos. O exame físico mostra sinais vitais normais. A paciente tem inchaço e hipersensibilidade nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, além de edema difuso, eritema e hipersensibilidade que seguem o trajeto dos tendões flexores dos dedos. Esticar os dedos causa dor intensa. O exame do ombro mostra diminuição da rotação medial bilateralmente. O restante dos exames de articulações, coração e pulmão foram normais. Os exames obtidos no pronto-socorro na semana passada mostraram radiografias normais da mão, exceto pelo inchaço dos tecidos moles e condrocalcinose dos punhos. O fator reumatoide e o anticorpo antinuclear foram negativos. Qual desses testes seria mais importante obter a seguir?**

A. Ressonância magnética (RM) das mãos.

- B. Anticorpo antipeptídio citrulinado cíclico (CCP).
- C. Exame bimanual da pelve.
- D. Aspiração do líquido sinovial e exame de cristais.

Concluir questão

**Um homem de 52 anos é admitido no hospital com dores nas articulações, diarreia e perda de peso. Ele relata uma história de 3 anos de poliartrite palindrômica inflamatória que tende a afetar grandes articulações, incluindo joelhos, tornozelos e punhos. O paciente também tem dor lombar aumentada, que piora no final do dia. A avaliação anterior mostrou fator reumatoide negativo, anticorpo antinuclear negativo e radiografias de mão e punho normais. Ele afirma que a artrite dura várias semanas antes de passar. AINEs, hidroxicloroquina e metotrexato foram ineficazes em reduzir a frequência dos ataques, que ocorrem a cada poucos meses. Nos últimos 6 meses, ele notou diarreia e perda de peso de 10 kg. Teve um leve desconforto abdominal e diminuição do apetite. A avaliação mostrou colonoscopia normal há 4 meses. A tomografia computadorizada do abdome mostrou hepatomegalia e vários linfonodos periaórticos aumentados. Uma coleta de fezes de 24 horas revelou esteatorreia. O anticorpo antitransglutaminase foi negativo. O exame físico mostra**

**um homem magro com sinais vitais normais, exceto FC de 100 bpm. O paciente tem leve hepatomegalia. Apresenta alguns linfonodos axilares aumentados. O punho direito e o joelho esquerdo estão inchados. A aspiração do líquido sinovial do joelho realizada no dia anterior mostrou contagem de células de 22.100/µℓ, com 80% de neutrófilos. Os exames de coloração de Gram e cristais foram negativos. A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo: hematócrito 33%, contagem de leucócitos 7.800/µℓ, plaquetas normais; exames químicos normais; albumina 2,7 g/dℓ; aspartato transaminase 51 U/ℓ (normal, 0 a 40); exame de urina normal; velocidade de hemossedimentação 48 mm/h. Qual dos seguintes testes tem maior probabilidade de confirmar seu diagnóstico clínico?**

- A. Sorologia para hepatite C.
- B. Esofagogastroduodenoscopia com biopsia do intestino delgado.
- C. Anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae.*
- D. HLA-B27 e radiografia da articulação sacroilíaca.
- E. Cultura do sangue.

Concluir questão

**Você foi chamado à consulta de um senhor de 64 anos, hospitalizado por aortite. Ele foi admitido emergencialmente há 3 dias com dor torácica por aneurisma da aorta torácica descendente de 6 cm e dissecção. O exame patológico da aorta afetada removida cirurgicamente revelou aortite não granulomatosa com fibrose. Sua história pregressa inclui diabetes melito controlado por dieta e hipertensão arterial controlada com lisinopril. Há 1 ano, ele teve um pseudotumor orbital tratado com sucesso com 3 meses de prednisona. O paciente nega febre, cefaleias ou problemas visuais. O exame físico foi limitado por causa de sua cirurgia recente. Os pulsos da artéria temporal eram normais. Ele apresentava estertores atelectásicos em ambas as bases pulmonares e tem edema de membros inferiores distal 1+/4+. Não há sopros nem massas abdominais. Os exames laboratoriais pré-operatórios incluem hemograma completo: hematócrito 35%; contagem de leucócitos 10.400/µℓ, plaquetas 280.000; bioquímica normal; teste da reagina plasmática rápido negativo. A histologia da aorta mostrou infiltrado linfoplasmocitário sem granulomas nem células gigantes. Havia flebite e fibrose adventícia. A coloração para espiroquetas e elementos fúngicos foi negativa. Qual das opções a seguir tem maior probabilidade de ajudar a confirmar o diagnóstico desse paciente?**

A. Teste genético para mutações do receptor do fator de crescimento transformador-β (TGF-β).

B. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

C. Coloração imuno-histoquímica do tecido à procura de células plasmáticas positivas para imunoglobulina G4 (IgG4).

D. Biopsia da artéria temporal.

Concluir questão

# 260

# TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DOENÇAS ARTICULARES

C. RONALD MACKENZIE E EDWIN P. SU

As estimativas da prevalência de artrite e outras doenças reumáticas demonstram o enorme impacto que essas condições têm na população e no sistema de saúde em geral. Mais de 21% dos adultos norte-americanos (46 milhões de pessoas) relatam atualmente artrite diagnosticada por médicos. Embora a maior parte dessa carga surja como consequência da osteoartrite, toda a extensão das doenças reumáticas contribui para o impacto dessa classe de condições. Já sendo a principal causa de incapacidade na nação, a quantidade de indivíduos com artrite e limitação nas atividades atribuível à artrite deve chegar a 67 milhões de adultos afetados até o ano de 2030. Em última análise, a intervenção cirúrgica é necessária em muitos desses indivíduos. Fatores como conscientização do paciente quanto aos benefícios da cirurgia, o desejo de melhorar os níveis de atividade e as melhorias nas técnicas cirúrgicas têm, em conjunto com o aumento da prevalência de artrite crônica, alimentado o crescimento da realização de cirurgias ortopédicas. Até o ano de 2030, prevê-se que serão realizadas mais de 500 mil artroplastias de quadril e 3 milhões de artroplastias de joelho a cada ano.

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia da artrite que leva à intervenção cirúrgica é essencialmente a lesão da cartilagem articular que resulta na perda de propriedades mecânicas, acompanhada por inflamação do revestimento articular. Com a deterioração contínua da cartilagem, seguem-se rigidez e dor. Sem a camada protetora da cartilagem articular, os receptores nociceptivos e proprioceptivos do periósteo são ativados, causando dor persistente.

A osteoartrite é a causa mais comum da artrite em estágio terminal. A osteoartrite pode ser primária, decorrente de alterações bioquímicas na cartilagem, ou secundária a uma doença sistêmica que afeta a cartilagem, lesão

articular por doença inflamatória articular preexistente ou traumatismo. A sobrecarga e o desequilíbrio mecânicos levam à degradação adicional da cartilagem. Processos adaptativos importantes, como esclerose subcondral e formação de osteófitos, ocorrem em resposta à sobrecarga da articulação e, se cronicamente presentes, também pode ocorrer a formação de cistos no osso subarticular. Com o tempo, osteófitos ou esporões ósseos levarão à restrição da amplitude de movimento (Figura 260.1).

A artrite inflamatória, ao contrário, é uma constelação de doenças que envolvem a sinóvia. Incluem-se nesta classe de doenças condições importantes como a artrite reumatoide, a artrite psoriásica e as espondilartropatias soronegativas. Em um nível patológico, todas envolvem a liberação de mediadores inflamatórios na sinóvia adjacente, levando à destruição da cartilagem. Em contraste com a osteoartrite, não há sobrecarga mecânica e não há esclerose óssea ou formação de osteófitos. Em vez disso, a sinovite inflamatória leva a característica perda da matriz da cartilagem, erosões ósseas marginais e osteopenia (Figura 260.2).

O traumatismo é outra importante causa de destruição das articulações. A artrite pós-traumática é iniciada por danos à cartilagem no momento da lesão ou por desequilíbrios mecânicos secundários que resultam de fraturas do osso justarticular. As condições anormais de carga levarão, subsequentemente, a uma forma de desgaste de cartilagem da artrite.

A osteonecrose é outra entidade que pode causar artrite articular. Nesse processo, o suprimento sanguíneo para o osso fica comprometido, levando à necrose do osso que sustenta a superfície articular. As articulações mais comumente afetadas são o quadril, o ombro e o joelho. Conforme a doença progride, o osso necrótico pode colapsar, levando a perda da integridade articular e deterioração progressiva da cartilagem.

Outras causas de artrite que podem causar lesões nas articulações incluem distúrbios metabólicos (condrocalcinose, gota), tumorais (condromatose sinovial), infecciosos (pós-sépticos) e hemorrágicos (hemofilia).

## CONSIDERAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS

As indicações para cirurgia ortopédica são dor articular refratária e incapacidade. Em última análise, o paciente e os médicos precisam concordar que os possíveis benefícios da cirurgia superam seus riscos. A decisão de prosseguir com a cirurgia, portanto, reflete o resultado de uma parceria entre o paciente, o cirurgião ortopédico e o médico principal ou reumatologista do paciente. Alcançar o

equilíbrio necessário para a tomada de decisão pode ser complicado, especialmente em razão da carga crescente de comorbidades que acompanham o envelhecimento do paciente.

**FIGURA 260.1 Radiografia de um quadril esquerdo com osteoartrite.** Observe o estreitamento assimétrico do espaço articular e a esclerose subcondral, que são características de um padrão de desgaste de deterioração articular.

No contexto eletivo, a cirurgia de artroplastia e a cirurgia da coluna vertebral são os procedimentos mais comumente considerados. No primeiro caso, a dor intensa e a limitação funcional não aliviadas pelo tratamento conservador são as indicações mais comuns para a intervenção cirúrgica. No caso da cirurgia da coluna vertebral, entretanto, radiculopatia grave, disfunção nervosa (ou seja, pé caído agudo) e mielopatia são considerações adicionais. Em contraste com a cirurgia eletiva, há circunstâncias em que uma abordagem deliberativa não é possível em razão do desenvolvimento de problemas clínicos mais urgentes, às vezes com risco à vida. Os exemplos incluem fratura de quadril, mielopatia aguda ou o paciente com uma articulação nativa ou protética infectada. Como a saúde

geral do paciente está em risco nesses contextos, a equipe médico-cirúrgica deve estabilizar o paciente o mais rápido possível para otimizar o desfecho. Em razão da combinação dos avanços médicos com as crescentes restrições financeiras e de recursos, há uma tendência dominante da realização de cirurgias ambulatoriais. Na verdade, a porcentagem de todos os procedimentos cirúrgicos realizados em regime ambulatorial nos EUA aumentou de 20% em 1982 para 60% em 1995, um fenômeno particularmente relevante para as técnicas artroscópicas de cirurgia ortopédica. Entre os benefícios desses desenvolvimentos está a oportunidade de mover a avaliação clínica pré-operatória para a arena ambulatorial. Essa prática possibilita que se tenha tempo para discutir com os demais médicos envolvidos no cuidado do paciente, para realizar consultas e investigações complementares e para instituir tratamentos voltados à otimização do estado clínico do paciente antes da cirurgia contemplada. Abordada dessa maneira, a avaliação pré-operatória passa a ser um ponto focal de comunicação entre todos os membros da equipe de saúde, potencializando o caráter colaborativo do processo consultivo e, por fim, do atendimento ao paciente.

Embora a eficácia da avaliação pré-operatória não tenha sido definitivamente estabelecida, o envelhecimento e a progressiva complexidade dos pacientes cirúrgicos atuais justificam essa prática clínica. Embora não exista consenso sobre o que constitui uma avaliação médica pré-operatória ideal, uma crescente literatura relativa à medicina peroperatória apoia vários princípios básicos da consulta médica eficaz neste contexto clínico.

## ANESTESIA NO PACIENTE ORTOPÉDICO

Dadas as características clínicas multifacetadas que acompanham a artrite crônica e as doenças do tecido conjuntivo, várias questões, como considerações sobre as vias respiratórias, o sítio cirúrgico (região da articulação), a previsão da duração da cirurgia e as comorbidades, são importantes determinantes do tipo de anestesia a ser empregado, se será necessário monitoramento invasivo e por quanto tempo o paciente precisará de monitoramento intensivo depois da cirurgia.

**FIGURA 260.2 Radiografia de um quadril esquerdo com artrite inflamatória em estágio terminal.** Observe o padrão simétrico da perda de cartilagem e a presença de osteopenia.

Comumente se usam anestesia geral e regional no paciente ortopédico. A anestesia geral com intubação endotraqueal pode representar um perigo particular em pacientes com artrite reumatoide ou espondilite anquilosante. Pacientes com instabilidade da coluna cervical ou via respiratória rígida podem requerer intubação por fibra óptica. A anestesia regional pode envolver anestesia local ou bloqueio de nervos periféricos para procedimentos menores ou anestesia epidural/espinal para artroplastia total da articulação.

Embora o debate a respeito dos méritos relativos da anestesia regional *versus* geral perdure, as técnicas de anestesia regional são adequadas a muitos procedimentos, particularmente na cirurgia ortopédica. As vantagens da anestesia regional incluem redução de perda de sangue, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, eventos adversos respiratórios pós-operatórios e morte. A dor pós-operatória prolongada, um problema significativo para pacientes com doença reumática dolorosa, pode ser mais bem tratada com anestesia regional. Por exemplo, bloqueios de nervos periféricos usando anestésicos de ação mais longa

e metodologias de infusão são frequentemente realizados porque fornecem anestesia intraoperatória excelente e alívio da dor pós-operatória.

Existem várias opções para o controle da dor pós-operatória, incluindo as vias intravenosas ou intramusculares tradicionais usadas para fármacos narcóticos (sistêmicos), o uso de analgesia epidural e a infiltração local de anestésicos no sítio cirúrgico.[1] A administração direta de misturas locais de medicamentos, incluindo anestésicos de ação prolongada e anti-inflamatórios, tornou-se mais popular em razão da facilidade de uso e excelente eficácia, especialmente em torno das articulações do quadril e do joelho. A analgesia controlada pelo paciente (ACP) de administração por via peridural também é um método eficaz de controle da dor depois de cirurgias de membros inferiores. Além disso, a ACP epidural e as injeções locais em tecidos moles facilitam a fisioterapia pós-operatória, que é importante para a restauração da amplitude de movimento em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos. Ambos os métodos também reduzem a absorção sistêmica de analgésicos, minimizando, assim, o problema da depressão respiratória induzida por narcóticos. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) administrados por via parenteral também são úteis e podem ser usados para reduzir as necessidades de narcóticos depois de uma cirurgia de grande porte. No entanto, as contraindicações comuns à terapia com AINEs, como úlcera péptica, doença renal e cardíaca isquêmica, devem ser observadas no pós-operatório.

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico da doença articular concentra-se principalmente no alívio da dor; os objetivos secundários são melhorar o movimento articular, o inchaço, promover o retorno à função e prevenir a destruição continuada da cartilagem. Percebendo que o tratamento cirúrgico tem limitações e complicações, a decisão de seguir em frente deve ser individualizada a cada paciente. Fatores como a gravidade da doença, o nível de atividade desejado pelo paciente e a longevidade prevista do paciente são relevantes para a tomada de decisão. Normalmente, os pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico de doenças articulares apresentam falha em medidas conservadoras (AINEs, fisioterapia, injeções intra-articulares) e apresentam dor diária que prejudica sua qualidade de vida.

## PROCEDIMENTOS ORTOPÉDICOS

## Osteotomia

Em circunstâncias nas quais uma anormalidade estrutural ao redor de uma articulação levou à sobrecarga mecânica, a osteotomia (ressecção óssea) pode ser uma opção para corrigir problemas de alinhamento. Os locais mais comuns para osteotomia são o quadril, para tratar a displasia acetabular, e a tíbia, para realinhar o joelho. Na displasia acetabular, o encaixe do quadril é excessivamente raso, levando a tensões anormais na cartilagem articular e osteoartrite prematura. Uma osteotomia acetabular pode ser realizada em pacientes nos quais ainda exista cartilagem. Ao girar os ossos pélvicos, pode-se formar uma cavidade mais profunda, reduzindo as tensões na cartilagem e, assim, retardando o processo artrítico. Na osteotomia tibial, a articulação do joelho pode ser realinhada para direcionar as forças para longe da região do dano à cartilagem. Normalmente, uma deformidade em varo (perna arqueada) indica que o compartimento medial do joelho está excessivamente desgastado e, assim, uma osteotomia tibial realinharia a articulação de modo a direcionar as forças para o compartimento lateral não envolvido. Normalmente, a osteotomia é considerada uma opção para pacientes mais jovens (< 40 anos); além dessa idade, a perda de cartilagem geralmente é tal que resultados mais reprodutíveis seriam obtidos com a artroplastia total da articulação.

## Artroscopia

A cirurgia artroscópica é realizada pela inserção de uma câmera e instrumentos especializados em uma articulação por meio de pequenas incisões do tipo furos. A cirurgia artroscópica é eficaz no tratamento de condições intra-articulares, como rupturas meniscais do joelho, rupturas labrais do quadril, retalhos de cartilagem, pequenos defeitos condrais e corpos soltos. No entanto, depois que a cartilagem articular está significativamente danificada, o desbridamento artroscópico geralmente é ineficaz na ausência de sintomas mecânicos, como travamento e estalidos.[A1-A4] Em alguns casos, a artrite subjacente pode causar rupturas no menisco ou no lábio; se essa ruptura resultar em novos sintomas mecânicos, a cirurgia artroscópica pode ser útil em casos específicos. O benefício da descompressão subacromial artroscópica para a síndrome do impacto do ombro é variável, mas, no geral, parece ser mínimo.[A5,A6]

Na avaliação do quadril, houve um foco maior na arquitetura de cabeça e colo femorais como causa da osteoartrite. Em certos pacientes, a anatomia de cabeça e colo femorais pode levar ao impacto do colo femoral contra a borda acetabular, normalmente à flexão e à rotação medial.[2] Essa condição, conhecida como

impacto femoroacetabular, resulta no contato repetitivo entre colo femoral e borda acetabular, e acredita-se que resulte em rupturas labrais, danos à cartilagem e eventual artrite. Assim, atualmente há muito interesse em remodelar os ossos do fêmur e do acetábulo pela chamada osteocondroplastia. Esse procedimento está sendo realizado como um procedimento aberto ou artroscópico e fornece um bom alívio sintomático a curto prazo.[A6b] Os efeitos a longo prazo, especificamente o impacto no desenvolvimento futuro de artrite, ainda não foram demonstrados.[A7]

## Sinovectomia

A sinovectomia se refere à remoção do revestimento sinovial da articulação, por meio de uma abordagem aberta ou artroscópica. Em condições como a artrite reumatoide, em que o processo da doença envolve uma sinóvia ativamente inflamada, conclui-se que a citorredução do tecido patológico pode reduzir os sintomas e retardar a destruição da cartilagem.[3] Na prática, a sinovectomia pode ser eficaz no alívio da dor, desde que haja cartilagem remanescente. No entanto, o procedimento não tem sido previsível em termos de recuperação do movimento articular. Além disso, depois que a cartilagem está completamente desgastada, a deterioração da articulação é muito avançada para que a sinovectomia seja útil. Portanto, a sinovectomia geralmente é realizada em pacientes com artrite reumatoide (ou outras formas de artrite inflamatória) que apresentam sinovite ativa com cartilagem articular relativamente preservada. As articulações que mais comumente se beneficiam da sinovectomia são o joelho e o cotovelo. No entanto, deve-se considerar a realização de uma sinovectomia com o objetivo de “ganhar tempo”, porque a sinóvia vai reaparecer.

## Artrodese

A artrodese, ou fusão de uma articulação, alcança seu objetivo de aliviar a dor ao criar uma articulação imóvel. Em vez de as superfícies articulares artríticas provocarem dor ao movimento, uma fusão cirúrgica (artrodese) dos ossos articulados cria uma estrutura que pode suportar peso e é estável. Isso é conseguido removendo as superfícies articulares da articulação e imobilizando os ossos de maneira que eles se consolidem em uma união sólida. Este procedimento era previamente o tratamento preferencial para a artrite de quadril e joelho em trabalhadores jovens e ativos em razão de sua durabilidade e por evitar implantes, com sua propensão ao desgaste. No entanto, criar rigidez em uma articulação aumentará as tensões nas articulações acima e abaixo da articulação fundida.

A fusão do quadril pode ser realizada em pacientes jovens para tratar as sequelas de uma epífise femoral capital deslizada, doença de Legg-Calvé-Perthes, artrite pós-séptica ou osteonecrose da cabeça femoral. A cirurgia de fusão pode conseguir uma articulação de suporte indolor, capaz de suportar cargas pesadas, evitando implantes artificiais. Porém, a mecânica da marcha será alterada, exigindo mais energia para a deambulação. Além disso, a falta de movimento no quadril aumenta as tensões nas articulações acima e abaixo dele. Assim, a evolução natural de uma fusão do quadril é o desenvolvimento de artrite ipsilateral do joelho e lombalgia depois de 20 a 25 anos, exigindo muito mais tarde a conversão de um quadril fundido em uma artroplastia de quadril (remoção da fusão). Embora a artrodese do quadril ainda seja uma opção viável para o paciente jovem com artrite, o desejo dos pacientes de manter a mobilidade do quadril para sentar e dirigir fez disso um tratamento do passado.

A fusão da articulação do joelho é realizada com menos frequência do que a fusão do quadril. Além da falta de movimento que pode dificultar sentar ou subir escadas, a fusão do joelho não pode ser convertida em artroplastia total do joelho. Assim, a fusão do joelho geralmente é considerada um procedimento de salvamento, principalmente empregado em situações em que a artroplastia não é possível (p. ex., ausência de função muscular ou infecção persistente).

A fusão do tornozelo ainda é comumente realizada como o tratamento preferencial para a artrite tibiotalar.[4] Como os resultados históricos da artroplastia de tornozelo não são duradouros, a fusão do tornozelo é o melhor método para criar uma articulação sem dor. Além disso, a capacidade do joelho e das articulações subtalares de compensar a rigidez do tornozelo torna esse procedimento mais tolerável.

## Artroplastia total articular

Artroplastia articular é um termo que se refere à recriação de superfícies articulares congruentes, normalmente com peças artificiais. Em certos pacientes e em articulações que não suportam carga, como o cotovelo, pode-se realizar uma artroplastia interposicional colocando-se um enxerto de tecido entre as superfícies artríticas. No caso de articulações que recebem carga, como quadril e joelho, entretanto, os materiais de metal e plástico produzem resultados mais duráveis. Em tais circunstâncias, as superfícies articulares são substituídas por materiais moldados projetados para recriar a cinemática da articulação; portanto, os procedimentos são comumente chamados de artroplastia total do quadril, do joelho e do ombro.

Em geral, quando a cartilagem articular está completamente desgastada ou destruída em ambos os lados da articulação, a artroplastia é a opção mais previsível para o alívio da dor. Depois de uma artroplastia total da articulação, é aconselhável reduzir as tensões na articulação para promover a longevidade do implante. Isso inclui perda de peso e prevenção de atividades de impacto; caminhadas, ciclismo e atividades envolvendo deslizamento são permitidas, mas, em geral, não se deve correr nem pular. Como uma artroplastia total envolve componentes artificiais móveis, as articulações substituídas estão sujeitas ao mesmo desgaste que as articulações nativas. Assim, elas têm uma vida útil finita que depende do peso e do nível de atividade do paciente e dos materiais do implante. As subsequentes revisões das artroplastias podem ser difíceis e menos duráveis; portanto, é aconselhável adiar a artroplastia articular até que não haja outras opções.

A artroplastia total de quadril (ATQ) foi desenvolvida pela primeira vez na década de 1950 no Reino Unido, usando componentes de metal e plástico fixados ao osso com cimento. Os primeiros resultados eram tão previsíveis e reproduzíveis que a técnica se espalhou rapidamente pelo mundo. O National Institutes of Health, em 1994, publicou uma declaração de consenso de que a ATQ "é um dos procedimentos cirúrgicos de maior sucesso e proporciona melhora imediata e substancial na dor, mobilidade e qualidade de vida do paciente. Em comparação com os tratamentos para outras doenças crônicas debilitantes, a ATQ tem uma alta relação custo-benefício."

A ATQ é o tratamento preferencial para a artrite em estágio terminal causada por qualquer um dos processos biopatológicos mencionados previamente.[5] Envolve a exposição da articulação, a remoção da cabeça femoral artrítica no nível do colo femoral e a remoção de osso acetabular suficiente para colocação de um soquete protético. O implante femoral é inserido no canal intramedular e ancorado com técnicas de *bone-ingrowth* (formação de pontes ósseas entre o osso e os poros do componente) ou cimento ósseo. Todos os materiais de apoio nessa articulação são implantes de metal sobre polietileno, cerâmica sobre polietileno e cerâmica sobre cerâmica. Essas combinações de materiais podem ser escolhidas com base na idade e no nível de atividade do paciente e na preferência do cirurgião (Figura 260.3). A ATQ metal sobre metal, popular por um período entre o início e meados dos anos 2000, agora caiu em desuso em razão dos achados de reações adversas nos tecidos locais aos fragmentos de metal.

Com materiais de implante e técnica cirúrgica modernos, as taxas de sobrevida do implante são de 90 a 95% de sucesso em 15 anos; entretanto, a longevidade irá variar dependendo de fatores relacionados com o paciente, como

peso e atividade.[6] Houve casos em que os implantes de ATQ duraram mais de 30 anos. Como os materiais atuais, como o polietileno altamente reticulado, só estão em uso há aproximadamente 15 anos, sua durabilidade final é desconhecida.

**FIGURA 260.3 Radiografia de uma artroplastia total de quadril consistindo em componentes acetabulares e femorais não cimentados.** Os materiais articulantes são uma bola de metal e um receptáculo de polietileno.

Uma das principais causas de falha na ATQ tem sido o desgaste dos materiais do implante, juntamente com a reação do corpo aos detritos particulados lançados no espaço articular ao longo do tempo. No processo de captação imune dos detritos, são liberadas citocinas inflamatórias, fazendo com que os osteoclastos reabsorvam o osso periprotético. O resultado final desse processo osteolítico é que as fixações do implante ao osso podem ficar comprometidas, causando afrouxamento da prótese e dor. A esperança é que a geração atual de materiais de implante reduza a quantidade de detritos particulados do desgaste, aumentando ainda mais a longevidade.

A artroplastia total de joelho (ATJ) foi desenvolvida nos EUA logo depois da ATQ. A cirurgia envolve a remoção das superfícies artríticas da tíbia e do fêmur seguida por sua substituição por um implante femoral de metal e um componente tibial de metal e/ou polietileno (Figura 260.4). É denominada artroplastia "total" de joelho para diferenciá-la de uma artroplastia unicompartimental ou "parcial" do joelho.[7] A recuperação da ATJ é mais difícil do que da ATQ em razão da maior dor pós-operatória e à ênfase na recuperação do movimento. No entanto, o alívio da dor e a função geralmente são excelentes depois que a recuperação está completa.[A8] Os estudos atuais demonstram que a sobrevida dos implantes modernos é de 90 a 95% em 15 anos, novamente dependendo de fatores relacionados com o paciente.

Embora menos comumente realizada do que a artroplastia de quadril e de joelho, a artroplastia total de ombro é um excelente procedimento para o alívio da dor na artrite glenoumeral.[8] Desenvolvida com base na experiência adquirida com a artroplastia total de quadril e de joelho, a artroplastia total de ombro usa um implante umeral em haste com uma bola de metal e um soquete glenoidal de metal e/ou polietileno. A artroplastia total de ombro requer um extenso protocolo de reabilitação para recuperar a amplitude de movimento e a força muscular; no entanto, 1 ano depois da cirurgia, 95% dos pacientes fazem uso do ombro sem dor.

Em geral, articulações menores, como punho e tornozelo, são mais bem tratadas com artrodese porque os implantes necessários para a artroplastia nessas articulações têm superfícies ósseas limitadas nas quais a prótese pode ser fixada. Além disso, a localização dessas articulações possibilita que as articulações adjacentes compensem de maneira mais eficaz. No entanto, houve melhorias significativas na fixação do implante total de tornozelo, o que torna esta uma opção viável para tratar a artrite tibiotalar, com preservação do movimento do tornozelo como o principal benefício.

## Inovações cirúrgicas na artroplastia articular

### *Cirurgia minimamente invasiva*

Como em todas as subespecialidades cirúrgicas, tem havido um movimento em direção à cirurgia minimamente invasiva. Este pode ser um nome impróprio porque o trabalho real feito no interior da articulação não mudou. Alguns cirurgiões sugeriram que a terminologia fosse alterada para "cirurgia de incisão menor" ou "cirurgia menos invasiva". De qualquer maneira, a ideia é que seja utilizada a menor incisão possível para a realização da cirurgia, resultando em

menor traumatismo tecidual. O interesse por esse tipo de cirurgia resultou em melhorias no *design* dos instrumentos e no treinamento cirúrgico. Até recentemente, uma artroplastia de quadril era realizada através de uma incisão de 25 cm, mas agora pode ser feita através de uma incisão de 10 a 13 cm. Da mesma maneira, as incisões para artroplastia de joelho têm cerca de metade do seu comprimento anterior. Apesar desses avanços cirúrgicos, benefícios ainda maiores resultaram da maior atenção às várias modalidades não cirúrgicas, todas direcionadas a uma recuperação cirúrgica mais rápida. Os exemplos incluem o aumento do uso de bloqueios de nervos periféricos, analgesia preemptiva e uma abordagem mais rápida à reabilitação. Essas abordagens reduziram o tempo médio de internação hospitalar para 1 a 2 dias depois de uma ATQ e para 2 a 3 dias depois de uma ATJ. Há uma tendência crescente nos EUA de realizar a artroplastia total como procedimento ambulatorial em um centro cirúrgico, com pacientes selecionados podendo receber alta para casa no mesmo dia da cirurgia.

**FIGURA 260.4 Radiografia de uma artroplastia total do joelho.** Os componentes são metálicos, com uma parte de polietileno entre os componentes tibial e femoral.

## *Melhorias na tecnologia dos implantes*

À medida que a idade média dos pacientes submetidos à artroplastia de quadril e joelho diminui, enquanto aumentam seus níveis de atividade, a quantidade de cirurgias de revisão deve crescer. Portanto, estão sendo realizadas muitas pesquisas para melhorar a longevidade dos materiais dos implantes. O *padrão-ouro* da artroplastia é usar um implante de cromocobalto (metal) contra uma superfície de polietileno (plástico). Infelizmente, a superfície de metal mais dura acabará por desgastar a superfície de plástico mais macia. Portanto, os engenheiros biomecânicos desenvolveram um polietileno mais resistente e "altamente reticulado" que demonstra maior resistência ao desgaste em simuladores de laboratório. Esse polietileno altamente reticulado está em uso clínico há cerca de 15 anos, e a experiência inicial sugere um desgaste significativamente menor em comparação com o polietileno padrão. Outros materiais, como cerâmicas e metais, também estão sendo usados na tentativa de aumentar a longevidade. No entanto, até o momento, não há consenso sobre as superfícies de apoio ideais.

Também foram desenvolvidos implantes de preservação óssea para ter mais opções quando a cirurgia de revisão for necessária. Esses procedimentos podem exigir a remoção do implante e a colocação de um novo dispositivo protético; assim, com mais osso disponível, as opções cirúrgicas são aprimoradas. Um desses implantes de preservação óssea é o dispositivo de *resurfacing* do quadril. Ele será discutido com mais detalhes posteriormente.

A artroplastia unicompartimental do joelho é um implante de preservação óssea para o joelho. Como sugerido pelo nome, envolve a substituição de apenas um dos três compartimentos do joelho por um dispositivo protético (Figura 260.5). Portanto, os candidatos à prótese unicompartimental do joelho devem ter artrite limitada a um único compartimento. Como o traumatismo cirúrgico e a dissecção são significativamente reduzidos em comparação com a ATJ, a recuperação do paciente tende a ser menos dolorosa e mais rápida. No entanto, a artroplastia unicompartimental do joelho continua tendo uma taxa de falha mais alta quando comparada com a ATJ em razão da possibilidade de desenvolver alterações artríticas em outras partes da articulação.

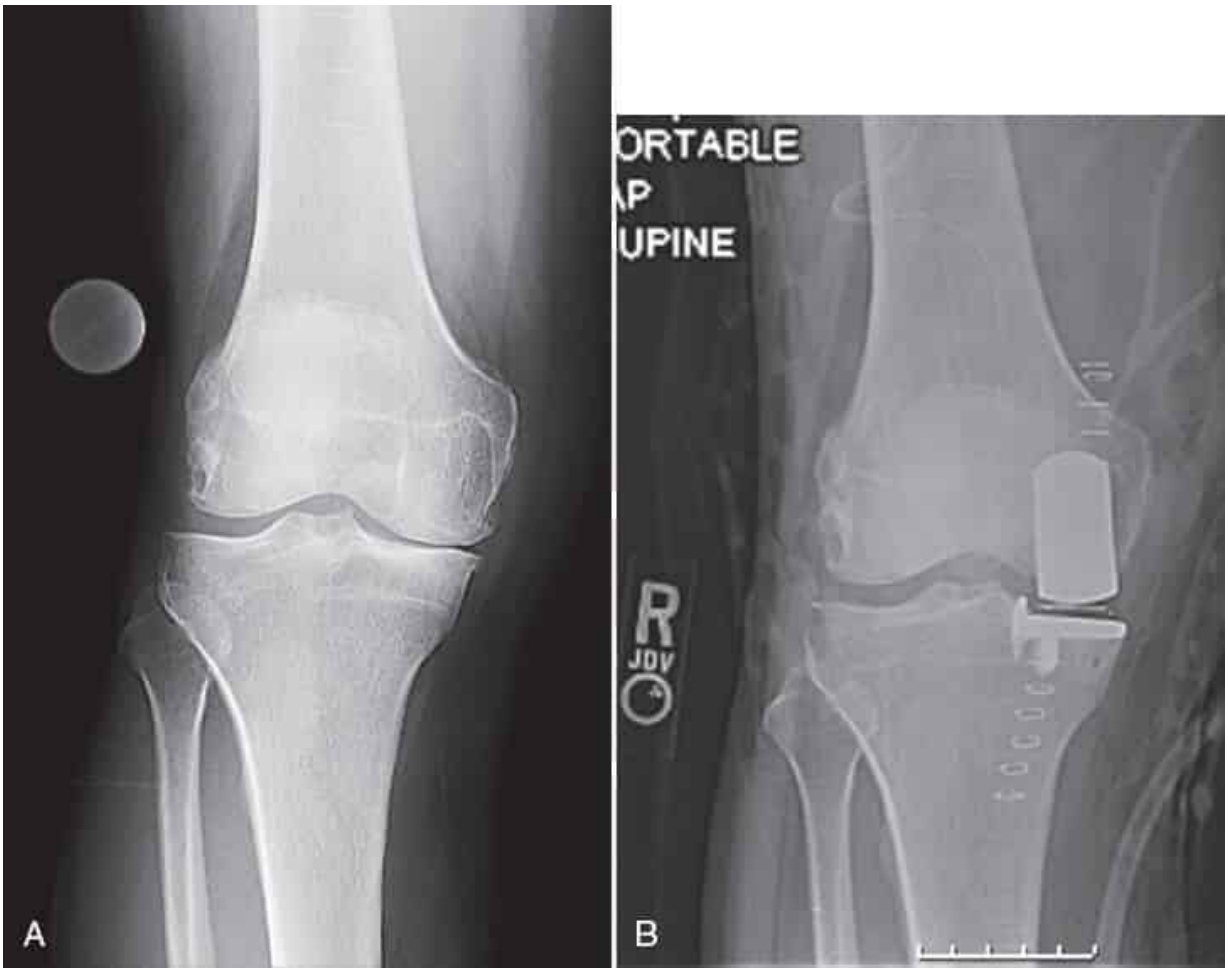


**FIGURA 260.5** **A.** Radiografia de um joelho com artrite limitada ao compartimento medial. **B.** Substituição unicompartimental medial do joelho.

## *Artroplastia de* resurfacing

O *resurfacing* do quadril está crescendo rapidamente como um tratamento alternativo à ATQ no paciente mais jovem e ativo.[9] O principal benefício é a preservação do osso femoral proximal no caso da necessidade de uma cirurgia futura (revisão). Em vez da remoção da cabeça femoral e da porção do colo femoral como na ATQ, o osso é esculpido para receber uma capa de metal (como um dente), preservando 4 a 5 cm adicionais de osso (Figura 260.6). O acetábulo é preparado para receber um encaixe de metal, criando uma articulação de metal sobre metal. Atualmente não há alternativas para a articulação metal sobre metal de um implante de *resurfacing* de quadril; no entanto, em contraste com a ATQ metal sobre metal, parece haver menos problemas decorrentes do material no

*resurfacing* do quadril. A explicação provável para esse achado é que há menos peças e junções no *resurfacing* de quadril em comparação com a ATQ. A preservação do osso femoral proximal aumenta o risco adicional de falha (ou seja, fratura do colo femoral abaixo do implante de *resurfacing*), que se estima ocorrer em 1% dos casos. Embora não haja limites de idade definidos para o *resurfacing* do quadril, os melhores candidatos são homens com menos de 55 anos, provavelmente porque a qualidade óssea nesse grupo demográfico é mais forte e robusta. Nessa faixa etária, os resultados de 10 anos do *resurfacing* de quadril na Austrália demonstraram uma taxa de sobrevida de mais de 94% (livre de revisão), que é superior à da ATQ. No entanto, preocupações com relação à longevidade, uma taxa de falha a curto prazo maior do que a da ATQ, resultados piores em mulheres e liberação de íons metálicos levaram a superioridade do procedimento a ser questionada.

## *Navegação por computador e cirurgia robótica*

Um cirurgião ortopédico depende de visualização, experiência e gabaritos de instrumentos para recriar a mecânica articular adequada. Embora o cirurgião saiba exatamente como os componentes artificiais devem ser colocados, pode ser difícil obter um alinhamento perfeito em todas as cirurgias. A navegação computadorizada é uma ferramenta que pode ser utilizada para auxiliar no posicionamento reproduzível de implantes, e as informações fornecidas pelo aparelho de navegação são utilizadas pelo cirurgião para melhorar a precisão. A cirurgia robótica refere-se ao uso de uma máquina que auxilia no preparo do osso e na inserção dos implantes; normalmente, isso é feito por meio de limites guiados ao toque impostos ao cirurgião por um braço robótico. Embora alguns erros sejam inerentes à precisão da navegação do computador e da cirurgia robótica, essas técnicas diminuíram de maneira confiável os resultados discrepantes. Ainda não foi determinado se a longevidade das próteses de quadril e de joelho inseridas com o auxílio de navegação por computador difere daquelas inseridas por abordagens convencionais. Por essa razão, assim como o custo e o tempo associados ao seu uso, a navegação por computador e a cirurgia robótica não são universalmente praticadas.

**FIGURA 260.6 Radiografia de um paciente com artroplastia total do quadril direito e *resurfacing* do quadril esquerdo.** A artroplastia total de quadril consiste em uma haste mais longa colocada no canal medular do fêmur. O implante de *resurfacing* do quadril preserva o osso femoral proximal.

## PROCEDIMENTOS ORTOPÉDICOS PARA OUTRAS ARTICULAÇÕES

### Cotovelo, tornozelo e punho

O cotovelo,[10] o tornozelo e o punho são articulações substituídas com menos frequência. Com exceção do punho reumatoide, essas articulações são menos comumente afetadas pela artrite crônica. Além disso, os ossos menores que compõem essas articulações também se traduzem em uma área de superfície diminuída para a fixação do implante, reduzindo, assim, a durabilidade dos procedimentos cirúrgicos. Embora a artroplastia total da articulação possa ter sucesso no alívio da dor a curto prazo, os resultados de 10 anos não se aproximam dos da artroplastia total de quadril ou de joelho. A sinovectomia continua sendo uma opção cirúrgica eficaz em pacientes selecionados com artrite inflamatória do cotovelo, do tornozelo ou do punho.

## Coluna vertebral

Ver Capítulo 372.

# PROBLEMAS DE MANEJO EM PACIENTES COM ARTRITE SUBMETIDOS A CIRURGIA

## Prevenção de infecção pós-operatória

Os esforços para prevenir e detectar quaisquer processos infecciosos no pré e pós-operatório são de extrema importância. A pele e o trato urinário são locais de preocupação especial, e pode-se descartar infecções com um exame físico detalhado e cultura de urina de rotina no pré-operatório. Além disso, pode ser apropriado realizar consulta odontológica em pacientes com más higiene oral e dentição.

A antibioticoterapia profilática para pacientes submetidos à artroplastia total da articulação deve começar menos de 2 horas antes da cirurgia e continuar por 24 horas. Um protocolo comum envolve cefazolina 1 g a cada 8 horas (total de três doses) ou, em pacientes alérgicos à penicilina, vancomicina 1 g a cada 12 horas (total de duas doses).

## Lesões de nervo periférico

A lesões de nervo periférico surgem mais frequentemente depois de cirurgias de membros superiores e inferiores, porque geralmente resultam de tração excessiva no nervo ou, alternativamente, como consequência da compressão do nervo resultante do posicionamento prolongado do membro durante a cirurgia ou como resultado de um aparelho gessado. A detecção e a intervenção precoces são fundamentais para o desfecho nessas circunstâncias. Pacientes com doenças neurológicas crônicas, como neuropatias no contexto de diabetes ou estenose espinal, apresentam risco aumentado de lesão nervosa.

## Tromboembolismo venoso

A prevenção do fenômeno tromboembólico venoso depois de uma cirurgia ortopédica é a mais estudada das potenciais complicações pós-operatórias, e a embolia pulmonar continua sendo uma importante causa de mortalidade. A literatura ortopédica tem se concentrado na artroplastia de membros inferiores,

embora um estudo recente sugira que abordagens semelhantes também devam ser consideradas depois de uma artroplastia total de ombro, quando o risco de tromboembolismo pode ser maior do que geralmente estimado.

Depois de uma cirurgia ortopédica, existe um complicado equilíbrio entre uma possível embolia pulmonar com risco à vida e o potencial de hemorragia pós-operatória. Diversos protocolos documentam a eficácia da profilaxia, que deve começar no momento do procedimento. O tempo intraoperatório curto reduz o risco de trombose venosa profunda, assim como o tipo de anestesia. A anestesia peridural reduz o risco de trombose venosa profunda proximal depois de uma ATQ em duas a três vezes e também reduz o risco de trombose venosa profunda geral em pelo menos 20%. Outras intervenções intraoperatórias, como anestesia hipotensiva e administração de heparina no intraoperatório, reduzem ainda mais a trombogênese. Os métodos mecânicos também têm eficácia comprovada na redução do risco de tromboembolismo. Isso inclui metodologias de compressão, como meias e vários aparelhos pneumáticos, exercícios de flexão-extensão dos pés e deambulação precoce. Essas são abordagens seguras e eficazes que não aumentam o risco de sangramento.

A base da prevenção é a anticoagulação profilática, que deve começar imediatamente após a cirurgia. Os regimes incluem heparina de baixo peso molecular (ver Tabela 76.2) e vários anticoagulantes orais modernos (ver Tabela 76.5), frequentemente usados em combinação com diversos dispositivos de compressão mecânica.

## Síndrome da embolia gordurosa

A embolia gordurosa (Capítulo 74), uma complicação bem descrita do traumatismo esquelético, também pode ocorrer depois de procedimentos que envolvem instrumentação do canal medular femoral. Embora se acredite que a embolização da gordura ocorra em quase todos os pacientes com fraturas de quadril ou fêmur, 1 a 3% dos pacientes submetidos à cirurgia de artroplastia da articulação (particularmente procedimentos bilaterais simultâneos) desenvolvem a síndrome de embolia gordurosa.

Os sinais e sintomas da síndrome da embolia gordurosa envolvem os sistemas respiratório, neurológico[11] e hematológico, além da pele. O tempo de início é variável, com instabilidade hemodinâmica se desenvolvendo quase imediatamente em alguns ou insidiosamente durante os primeiros 2 a 3 dias de pós-operatório em outros. Neste último caso, os pacientes tornam-se gradualmente hipoxêmicos, podem ficar hipotensos e frequentemente ficam

confusos. Os sinais respiratórios são a manifestação mais comum. A maior parte dos pacientes desenvolve hipoxemia leve a moderada ou alterações radiográficas (principalmente infiltrados alveolares bilaterais), mas apenas minoria desenvolverá síndrome do desconforto respiratório do adulto com risco à vida. As manifestações neurológicas variam de leve sonolência a estados confusionais agudos ou a embotamento grave e coma, todas consequências da hipoxemia e efeito direto da embolização de gordura no encéfalo. As erupções cutâneas, raras no paciente submetido a artroplastia total, assumem a forma de erupção petéquica envolvendo as dobras do pescoço e axilas, além de petéquias subconjuntivais e na mucosa oral. Edema retiniano e hemorragia também são comumente observados. A trombocitopenia transitória é comum.

Embora os pacientes com suspeita de desenvolver síndrome de embolia gordurosa precisem ser monitorados atentamente depois de cirurgias de artroplastia total da articulação, na maior parte das vezes, a condição é relativamente benigna. O tratamento é de suporte e inclui a administração de oxigênio e a prevenção da hipertensão pulmonar (com restrição de líquidos e uso de diuréticos e venodilatadores). Os corticosteroides não são eficazes. Na maior parte dos pacientes, a condição remite em 3 a 7 dias, embora em casos graves a taxa de mortalidade permaneça na faixa de 5 a 15%, mesmo com terapia agressiva moderna.

## Coluna cervical

Nos pacientes reumatoides que apresentam doença destrutiva avançada, deve-se descartar instabilidade da coluna cervical antes da cirurgia realizando-se radiografias em flexão-extensão em pacientes com dor no pescoço ou crepitação no teste de amplitude de movimento, sintomas radiculares ou fraqueza nos braços ou pernas. Os pacientes afetados devem usar um colar cervical macio no centro cirúrgico. Quando possível, deve-se empregar anestesia peridural ou raquidiana.

Por outro lado, nos pacientes com espondilite anquilosante, a coluna cervical rígida também pode apresentar desafios técnicos para o anestesiologista durante a intubação. Métodos de fibra óptica são frequentemente empregados nesse contexto clínico.

## Terapia imunossupressora e anti-inflamatória

Os fármacos antirreumáticos são categorizados como agentes que supostamente modificam a atividade da doença (DMARD), ou como biológicos, agentes que

têm como alvo mediadores específicos (citocinas) da resposta inflamatória. Os corticosteroides, assim como outros agentes de mecanismo de ação incerto, também são frequentemente empregados. Na prática clínica, as principais questões de manejo incluem o momento em que determinado medicamento deve ser interrompido no pré-operatório e, para evitar surtos da doença no pós-operatório, quando ele pode ser reiniciado posteriormente. No primeiro caso, as decisões são baseadas na meia-vida do medicamento; no segundo caso, na evolução pós-operatória do paciente.

A literatura na qual as recomendações de tratamento podem ser baseadas é esparsa, sem ensaios clínicos randomizados controlados sobre esse problema clínico. No entanto, uma colaboração recente do American College of Rheumatology e da American Association of Hip and Knee Surgeons produziu diretrizes baseadas em evidências para o manejo peroperatório do tratamento com fármacos antirreumáticos. Essa declaração constitui a avaliação mais exaustivamente analisada deste problema clínico[12] (e-Tabela 260.1).

| **e-Tabela 260.1** | Fármacos para o tratamento peroperatório de pacientes submetidos a artroplastia total de quadril ou de joelho eletiva. | |
|---|---|---|
| **DMARD*** | **INTERVALO DE DOSAGEM** | **CONTINUAR/DESCONTINUAR** |
| Metotrexato | Semanalmente | Continuar |
| Sulfassalazina | Uma vez ou 2 vezes/dia | Continuar |
| Hidroxicloroquina | Uma vez ou 2 vezes/dia | Continuar |
| Leflunomida | Diariamente | Continuar |
| Doxiciclina | Diariamente | Continuar |
| **AGENTES BIOLÓGICOS** | **INTERVALO DE DOSAGEM** | **AGENDAR A CIRURGIA (EM RELAÇÃO À ÚLTIMA DOSE DO AGENTE BIOLÓGICO ADMINISTRADO) EM:** |

| | | |
|---|---|---|
| Adalimumabe | Semanalmente ou a cada 2 semanas | Semana 2 ou 3 |
| Etanercepte | Semanalmente ou 2 vezes/semana | Semana 2 |
| Golimumabe | A cada 4 semanas (SC) ou a cada 8 semanas (IV) | Semana 5<br>Semana 9 |
| Infliximabe | A cada 4, 6 ou 8 semanas | Semanas 5, 7 ou 9 |
| Abatacepte | Mensalmente (IV) ou semanalmente (SC) | Semana 5<br>Semana 2 |
| Certolizumabe | A cada 2 ou 4 semanas | Semana 3 ou 5 |
| Rituximabe | Duas doses com intervalo de 2 semanas a cada 4 a 6 meses | Mês 7 |
| Tocilizumabe | Todas as semanas (SC) ou a cada 4 semanas (IV) | Semana 2<br>Semana 5 |
| Anacinra | Diariamente | Dia 2 |
| Secuquinumabe | A cada 4 semanas | Semana 5 |

| | | |
|---|---|---|
| Ustequinumabe | A cada 12 semanas | Semana 13 |
| Belimumabe | A cada 4 semanas | Semana 5 |
| Tofacitinibe: DESCONTINUE este medicamento 7 dias antes da cirurgia | Diariamente ou 2 vezes/dia | 7 dias depois da última dose |
| **FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA O LES GRAVE‡** | **INTERVALO DE DOSAGEM** | **CONTINUAR/DESCONTINUAR** |
| Micofenolato de mofetila | Duas vezes/dia | Continuar |
| Azatioprina | Diariamente ou 2 vezes/dia | Continuar |
| Ciclosporina | Duas vezes/dia | Continuar |
| Tacrolimo | Duas vezes/dia (IV e VO) | Continuar |
| **LES NÃO GRAVE§** | **INTERVALO DE DOSAGEM** | **CONTINUAR/DESCONTINUAR** |
| Micofenolato de mofetila | Duas vezes/dia | Descontinuar |
| Azatioprina | Diariamente ou 2 vezes/dia | Descontinuar |
| Ciclosporina | Duas vezes/dia | Descontinuar |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Tacrolimo | Duas vezes/dia (IV e VO) | Descontinuar |

*CONTINUAR esses medicamentos ao longo da cirurgia. † DESCONTINUAR esses medicamentos antes da cirurgia e agendar a cirurgia para o final do ciclo de dosagem. RETOMAR os medicamentos no mínimo 14 dias depois da cirurgia, na ausência de problemas de cicatrização, infecções do sítio cirúrgico ou infecção sistêmica. ‡ CONTINUAR esses medicamentos no peroperatório. §DESCONTINUAR esses medicamentos 1 semana antes da cirurgia. DMARD = fármacos antirreumáticos modificadores da doença; SC = subcutâneo; IV = intravenoso; LES = lúpus eritematoso sistêmico; VO = oral. De Goodman SM, Spinger B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guidelines for the Perioperative Management of Anti-Rheumatic Medication in Patients with Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:1538-1551.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus placebo surgery for a degenerative meniscus tear: a 2-year follow-up of the randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:188-195.

A2. van de Graaf VA, Wolterbeek N, Mutsaerts EL, et al. Arthroscopic partial meniscectomy or conservative treatment for nonobstructive meniscal tears: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2016;32:1855-1865.

A3. Sihvonen R, Englund M, Turkiewicz A, et al. Mechanical symptoms and arthroscopic partial meniscectomy in patients with degenerative meniscus tear: a secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:449-455.

A4. Abram SGF, Hopewell S, Monk AP, et al. Arthroscopic partial meniscectomy for meniscal tears of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019. [Epub ahead of print.]

A5. Beard DJ, Rees JL, Cook JA, et al. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 2018;391:329-338.

A6. Paavola M, Malmivaara A, Taimela S, et al. Subacromial decompression versus diagnostic arthroscopy for shoulder impingement: randomised,

placebo surgery controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;362:1-11.

A6b. Palmer AJR, Ayyar Gupta V, Fernquest S, et al. Arthroscopic hip surgery compared with physiotherapy and activity modification for the treatment of symptomatic femoroacetabular impingement: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2019;364:15-28.

A7. Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2225-2235.

A8. Skou ST, Roos EM, Laursen MB. A randomized, controlled trial of total knee replacement. *N Engl J Med*. 2016;373:1597-1606.

A9. Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, et al. Thromboprophylaxis with apixaban in patients undergoing major orthopedic surgery: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017;10:1-8.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurd MF, Kreitz T, Schroeder G, Vaccaro AR. The role of multimodal analgesia in spine surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25:260-268.
2. Codding JL, Getz CL. Pain management strategies in shoulder arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2018;49:81-91.
3. Shim JW, Park MJ. Arthroscopic synovectomy of wrist in rheumatoid arthritis. *Hand Clin*. 2017;33:779-785.
4. Lawton CD, Butler BA, Dekker RG 2nd, et al. Total ankle arthroplasty versus ankle arthrodesis—a comparison of outcomes over the last decade. *J Orthop Surg Res*. 2017;12:1-10.
5. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392:1662-1671.
6. Evans JT, Evans JP, Walker RW, et al. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet*. 2019;393:647-654.

7. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392:1672-1682.
8. Kooistra BW, Willems WJ, Lemmens E, et al. Comparative study of total shoulder arthroplasty versus total shoulder surface replacement for glenohumeral osteoarthritis with minimum 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26:430-436.
9. Hellman MD, Ford MC, Barrack RL. Is there evidence to support an indication for surface replacement arthroplasty? A systematic review. *Bone Joint J*. 2019;101-b:32-40.
10. Levin ES, Plotkin B. Elbow arthroplasty: from normal to failure. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019;23:141-150.
11. Godoy DA, Di Napoli M, Rabinstein AA. Cerebral fat embolism: recognition, complications, and prognosis. *Neurocrit Care*. 2018;29:358-365.
12. Goodman SM, Spinger B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guidelines for the perioperative management of Anti-Rheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip and knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1538-1551.

**Um homem de 47 anos apresenta dor na virilha há 2 anos. A dor piora com atividades que envolvem descarga de peso, como ficar em pé ou deambular. Ao exame físico, o quadril demonstra evidências de limitação à flexão e à rotação medial. Ele tentou terapias conservadoras, como anti-inflamatórios não esteroides orais, fisioterapia e repouso; nenhuma forneceu qualquer alívio duradouro. As radiografias mostram perda completa do espaço da cartilagem na articulação do quadril. Sua estrutura e qualidade óssea parecem ser boas. O paciente sente-se extremamente debilitado neste momento em razão da sua incapacidade de realizar atividades de vida diária (AVD).**

**Além das AVD, o paciente gostaria de poder correr, no futuro. Qual das alternativas a seguir é a recomendação mais adequada?**

- A. Artroscopia do quadril.
- B. *Resurfacing* do quadril.
- C. Artroplastia total de quadril.
- D. Fusão do quadril.
- E. Órtese de quadril.

Concluir questão

**Mulher de 67 anos apresenta dor nos joelhos e uma deformidade crescente nos últimos 2 anos. Ela percebe que seus joelhos estão ficando "mais tortos". Com qualquer atividade prolongada envolvendo descarga de peso, ela sente dor difusa na articulação do joelho. Além disso, o joelho ocasionalmente incha, dificultando a flexão. Ela só tentou suplementos orais como a glucosamina e o sulfato de condroitina esporadicamente para o alívio da dor. O exame físico revela hipersensibilidade na interlinha articular medial e um pequeno derrame articular. Suas radiografias mostram estreitamento moderado a grave do espaço articular. A paciente deseja retornar às atividades de caminhada e melhorar a mobilidade de joelho. Qual é a recomendação mais adequada para esta paciente?**

- A. Cirurgia de artroplastia total de joelho imediata.

- B. Artroscopia de joelho.
- C. Fusão do joelho.
- D. Artroplastia parcial de joelho.
- E. Uma tentativa com modalidades conservadoras, como perda de peso, fisioterapia e órtese.

Concluir questão

# SEÇÃO 24

## § DOENÇAS INFECCIOSAS


**261** INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS MICROBIANAS: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

**262** MICROBIOMA HUMANO

**263** PRINCÍPIOS DE TERAPIA ANTI-INFECCIOSA

**264** ABORDAGEM DA FEBRE OU DA SUSPEITA DE INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO NORMAL

**265** ABORDAGEM DA FEBRE E DA SUSPEITA DE INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO

**266** PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE

**267** ABORDAGEM AO PACIENTE COM SUSPEITA DE INFECÇÃO ENTÉRICA

**268** ABORDAGEM AO PACIENTE COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

**269** ABORDAGEM AO PACIENTE COM INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL

**270** ABORDAGEM AO PACIENTE ANTES E DEPOIS DE VIAGENS

**271** QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

**272** INFECÇÕES ESTAFILOCÓCICAS

**273** INFECÇÕES POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

**274** INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS NÃO PNEUMOCÓCICAS E FEBRE REUMÁTICA

**275** INFECÇÕES ENTEROCÓCICAS

**276** DIFTERIA E OUTRAS INFECÇÕES POR *CORYNEBACTERIUM*

**277** LISTERIOSE

**278** ANTRAZ

**279** INFECÇÕES POR *ERYSIPELOTHRIX*

**280** INFECÇÕES POR CLOSTRÍDIOS

**281** DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS ANAERÓBIAS NÃO FORMADORAS DE ESPOROS

**282** INFECÇÕES POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

**283** INFECÇÕES POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

**284** INFECÇÕES POR *HAEMOPHILUS* E *MORAXELLA*

**285** CANCROIDE

**286** CÓLERA E OUTRAS INFECÇÕES POR *VIBRIO*

**287** INFECÇÕES POR *CAMPYLOBACTER*

**288** INFECÇÕES ENTÉRICAS POR *ESCHERICHIA COLI*

**289** INFECÇÕES CAUSADAS POR OUTROS MEMBROS DA FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE, INCLUINDO MANEJO DE CEPAS MULTIDROGARRESISTENTES

**290** *PSEUDOMONAS* E INFECÇÕES POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RELACIONADOS

**291** DOENÇAS CAUSADAS POR ESPÉCIES DE *ACINETOBACTER* E *STENOTROPHOMONAS*

**292** INFECÇÕES POR *SALMONELLA* (INCLUINDO FEBRE ENTÉRICA)

**293** SHIGELOSE

**294** BRUCELOSE

**295** TULAREMIA E OUTRAS INFECÇÕES POR *FRANCISELLA*

**296** PESTE E OUTRAS INFECÇÕES POR *YERSINIA*

**297** COQUELUCHE E OUTRAS INFECÇÕES POR *BORDETELLA*

**298** INFECÇÕES POR *LEGIONELLA*

**299** INFECÇÕES POR *BARTONELLA*

**300** GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSE)

**301** INFECÇÕES POR *MYCOPLASMA*

**302** DOENÇAS CAUSADAS POR CLAMÍDIAS

**303** SÍFILIS

**304** TREPONEMATOSES NÃO SIFILÍTICAS

**305** DOENÇA DE LYME

**306** FEBRE RECORRENTE E OUTRAS INFECÇÕES POR *BORRELIA*

**307** LEPTOSPIROSE

**308** TUBERCULOSE

**309** MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

**310** HANSENÍASE

**311** INFECÇÕES POR RIQUÉTSIAS

**312** ZOONOSES

**313** ACTINOMICOSE

**314** NOCARDIOSE

**315** AGENTES ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS

**316** MICOSES ENDÊMICAS

**317** CRIPTOCOCOSE

**318** CANDIDÍASE

**319** ASPERGILOSE

**320** MUCORMICOSE

**321** PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS*

**322** MICETOMA E INFECÇÕES POR FUNGOS DEMATIÁCEOS

**323** TERAPIA ANTIPARASITÁRIA

**324** MALÁRIA

**325** TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA (DOENÇA DO SONO)

**326** DOENÇA DE CHAGAS

**327** LEISHMANIOSE

**328** TOXOPLASMOSE

**329** CRIPTOSPORIDIOSE

**330** GIARDÍASE

**331** AMEBÍASE

**332** BABESIOSE E OUTRAS DOENÇAS CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

**333** CESTÓDIOS

**334** INFECÇÕES POR TREMATÓDEOS

**335** INFECÇÕES POR NEMATÓDEOS

**336** TERAPIA ANTIVIRAL (EXCETO PARA HIV)

**337** RESFRIADO COMUM

**338** VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

**339** DOENÇA POR VÍRUS PARAINFLUENZA

**340** INFLUENZA

**341** DOENÇAS POR ADENOVÍRUS

**342** CORONAVÍRUS PRÉ-2019

**342A** CORONAVÍRUS 2 DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA GRAVE (SARS-COV-2) E COVID-19

**343** SARAMPO

**344** RUBÉOLA

**345** CAXUMBA

**346** INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR CITOMEGALOVÍRUS, VÍRUS EPSTEIN-BARR E VÍRUS LENTOS, *2415*

**347** PARVOVÍRUS

**348** VARÍOLA, VARÍOLA DO MACACO E OUTRAS INFECÇÕES POR POXVÍRUS

**349** PAPILOMAVÍRUS

**350** INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS SIMPLES

**351** VÍRUS VARICELA-ZÓSTER (CATAPORA, HERPES-ZÓSTER)

**352** CITOMEGALOVÍRUS

**353** INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR

**354** OUTROS RETROVÍRUS DIFERENTES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

**355** ENTEROVÍRUS

**356** ROTAVÍRUS, NOROVÍRUS E OUTROS VÍRUS GASTRINTESTINAIS

**357** FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

**358** ARBOVÍRUS CAUSADORES DE FEBRE E SÍNDROMES EXANTEMÁTICAS

**359** ARBOVÍRUS QUE AFETAM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

261

# INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS MICROBIANAS: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

W. MICHAEL SCHELD E ROBIN PATE

As doenças infecciosas influenciaram profundamente o curso da história humana. A *peste negra* (causada por *Yersinia pestis*) modificou a estrutura social da Europa medieval, eliminando aproximadamente um terço da população no processo. Os resultados de campanhas militares foram alterados por surtos de doenças como a disenteria e o tifo. Entre os exemplos, destacam-se a retirada de Napoleão da Rússia após o tifo ter causado mais danos a seu exército do que as forças inimigas; a decisão da França de vender o território da Louisiana após a morte de soldados franceses em consequência da febre amarela em Cuba e na Costa do Golfo; e a introdução da varíola na população não imune do Novo Mundo pelos europeus, facilitando, assim, a "conquista" e o alvorecer da era colonial. A malária influenciou o padrão geográfico e racial e a distribuição de hemoglobinas e antígenos eritrocitários na África. O desenvolvimento do *Plasmodium falciparum* é inibido pela presença da hemoglobina S, e os eritrócitos negativos para o grupo sanguíneo Duffy são resistentes à infecção pelo *Plasmodium vivax.* Em consequência, populações com esses fatores eritrocitários são encontradas em áreas onde a malária é comum.

As infecções constituem uma importante causa de morbidade e de mortalidade no mundo. Dos aproximadamente 54 milhões de mortes em todo o mundo no ano de 2016, pelo menos 25% foram causados por doenças infecciosas. Nos EUA, a pneumonia é a quinta causa principal de morte global e a causa mais comum de morte relacionada com infecção. A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ameaça prejudicar a

estrutura social em muitos países da África e representa uma séria sobrecarga ao sistema de saúde nos EUA e em outras partes do mundo. Cerca de 36,7 milhões de indivíduos em todo o mundo estão atualmente infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e, desde 1981, aproximadamente 36 milhões morreram (cerca de 700.000 apenas nos EUA). As mortes pelo HIV/AIDS tiveram um pico de 1,9 milhão em 2005 e diminuíram para 1,0 milhão em 2016. Nesses últimos anos, houve também um declínio nas mortes globais por malária e pneumonia. De modo semelhante, as taxas de mortalidade de seis doenças infecciosas comuns (responsáveis por cerca de 96% de todas as mortes por doenças infecciosas) diminuíram em 18% nos EUA durante o período de 1980 a 2014,[1] embora diferenças regionais sejam notáveis por município e, na verdade, as mortes por diarreia tenham aumentado, provavelmente por *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*. Alguns desses avanços globais recentes podem ser ameaçados pela elevação das temperaturas.[2] Segundo previsão da Organização Mundial da Saúde (OMS), as mudanças climáticas resultarão em 250.000 mortes adicionais por ano entre 2030 e 2050. Desse aumento, cerca de 108.000 das mortes estarão relacionadas com a malária, em decorrência da expansão das populações de insetos vetores e sua distribuição, e com a doença diarreica, dado o aumento das inundações costeiras.

Uma *infecção* pode ser definida como a multiplicação de micróbios (desde vírus a parasitas multicelulares) nos tecidos do hospedeiro. O hospedeiro pode ou não apresentar sintomas. Por exemplo, a infecção pelo HIV pode não causar sinais ou sintomas evidentes de doença durante anos. A definição de infecção também deve incluir a multiplicação de micróbios na superfície ou no lúmen do hospedeiro, causando sinais ou sintomas de enfermidade ou doença. Por exemplo, as cepas de *Escherichia coli* produtoras de toxinas podem multiplicar-se no intestino e provocar doença diarreica sem invadir os tecidos. Os micróbios podem causar doenças sem realmente entrar em contato com o hospedeiro, por meio da produção de toxinas. O *Clostridium botulinum* pode crescer em determinados alimentos inadequadamente processados e produzir uma toxina que, ao ser ingerida, pode ser letal. Uma infecção relativamente trivial, como aquela causada pelo *Clostridium tetani* em uma pequena ferida por punção, pode causar

doença devastadora, em virtude de uma toxina liberada pelo microrganismo que cresce nos tecidos. Hoje, tornou-se evidente que múltiplos fatores de virulência de microrganismos podem ser carregados juntos nas denominadas ilhas de patogenicidade do genoma (o "viruloma").

Vivemos em uma espécie de mar de microrganismos e todas as nossas superfícies corporais apresentam uma flora bacteriana nativa. De fato, somos um "superorganismo", visto que a nossa flora nativa ultrapassa em número as nossas próprias células humanas em uma razão de cerca de 10:1. Na verdade, essa flora normal nos protege de infecções. A redução da colonização intestinal aumenta a suscetibilidade a infecções por patógenos, como *Salmonella enterica.* Acredita-se que as bactérias que compõem a flora normal de microrganismos exerçam seus efeitos protetores por meio de vários mecanismos: (1) pela utilização de nutrientes e ocupação de um nicho ecológico, competindo, assim, com os patógenos; (2) pela produção de substâncias antibacterianas que inibem o crescimento de patógenos; e, (3) pela indução da imunidade do hospedeiro, que apresenta reatividade cruzada e é efetiva contra patógenos. Entretanto, essas conclusões parecem ser uma excessiva simplificação. Por exemplo, a colonização do sistema digestório por *Bacteroides fragilis,* que expressa um polissacarídeo bacteriano imunodominante, provoca ativação das células dendríticas e indução de uma resposta mediada por $T_H1$, levando a uma resposta esplênica caracterizada por números normais de células T $CD4^+$, arquitetura linfoide e expansão linfocítica sistêmica. Por conseguinte, é necessária uma única molécula bacteriana em nosso intestino para nos tornar "imunologicamente aptos". De fato, tornou-se evidente que a presença de um microbioma diversificado e saudável é de importância vital para o funcionamento apropriado do sistema imune. O momento de ocorrência de mudanças no microbioma também pode ter importância crucial. Por exemplo, fêmeas de camundongo grávidas alimentadas com antibacterianos passam seu microbioma intestinal alterado para sua prole. Por sua vez, os camundongos recém-nascidos apresentam diminuição no número total e na composição dos micróbios intestinais, que estão associados à redução do número de neutrófilos na circulação e na medula óssea. Esse distúrbio da homeostasia dos neutrófilos leva ao comprometimento das defesas do hospedeiro e a um aumento da suscetibilidade à sepse por *E. coli* K1 e por

*Klebsiella pneumoniae*, que são patógenos neonatais clássicos em seres humanos. Além disso, como as crianças frequentemente recebem prescrições de múltiplos ciclos de agentes antibacterianos, é preciso indagar se essas exposições (frequentemente desnecessárias) irão predispô-las, mais tarde, a distúrbios epidêmicos, como asma, autoimunidade, doença inflamatória intestinal e obesidade.

Apenas uma pequena proporção de espécies microbianas pode ser considerada como patógenos primários ou profissionais, e, até mesmo entre essas espécies, foi constatado que um número relativamente pequeno de clones provoca doença. Por exemplo, a meningite meningocócica epidêmica e a meningococemia são causadas por um pequeno número de clones de *Neisseria meningitidis,* e a explosão mundial do *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina pode ser atribuída a alguns clones que se originaram na África do Sul e na Espanha. Essa observação respalda o conceito de que os microrganismos patogênicos são altamente adaptados ao estado patogênico e desenvolveram características que lhes permitem ser transmitidos, aderir às superfícies, invadir tecidos, evitar as defesas do hospedeiro e, dessa maneira, causar doença. Por outro lado, os patógenos oportunistas causam doença principalmente em hospedeiros com comprometimento imunológico, e esses microrganismos, que podem ser membros inofensivos da flora normal em indivíduos saudáveis, podem atuar como invasores virulentos em pacientes com graves defeitos nos mecanismos de defesa. Embora a infecção oportunista tenha sido tradicionalmente interpretada como a exploração de um hospedeiro enfraquecido em consequência de estresse fisiológico ou de imunocomprometimento (ou ambos) por patógenos relativamente "não virulentos", essa visão é uma simplificação excessiva. Por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa* reconhece a ativação imune do hospedeiro, especificamente por meio da ligação da interferona-γ a uma proteína de superfície celular, OprF, que, por sua vez, por meio de um sistema de sinalização sensor de quórum, leva à hiperexpressão de determinantes de virulência, como PA-I (LecA) e piocianina. Por conseguinte, as bactérias desenvolveram um "sistema de contingência" que reconhece a presença de perturbações imunológicas no hospedeiro e neutraliza essa resposta pela expressão de fatores de virulência.

Os microrganismos patogênicos podem ser adquiridos por diversas vias. Por exemplo, o contato direto foi implicado na aquisição da doença estafilocócica. A disseminação pelo ar, habitualmente por perdigotos, ocorre em doenças respiratórias, como influenza, síndrome respiratória aguda grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) e na síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, *Middle East respiratory syndrome*). A água contaminada constitui o veículo habitual na infecção por *Giardia* e na febre tifoide. As doenças tóxicas transmitidas por alimentos podem ser causadas por toxinas extracelulares produzidas por *Clostridium perfringens* e *Staphylococcus aureus.* O sangue e hemocomponentes podem ser vetores para a transmissão dos vírus das hepatites B e C, bem como do HIV. A transmissão sexual também é importante para esses agentes e para uma variedade de outros patógenos, incluindo *Treponema pallidum* (sífilis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) e *Chlamydia trachomatis* (uretrite). O feto pode ser infectado intraútero, e a infecção pode ser devastadora se o agente for o vírus da rubéola, o citomegalovírus ou o parvovírus B19. Os artrópodes vetores podem ser importantes, conforme ilustrado pelos mosquitos na malária e na dengue, pelos carrapatos na doença de Lyme e na erliquiose e pelos piolhos no tifo.

Os patógenos são capazes de causar doença em virtude de um arranjo preciso de adaptações, incluindo a capacidade de se fixar às células apropriadas, frequentemente mediada por estruturas especializadas, como *pili.*[3] Os micróbios, como espécies de *Shigella*, têm a capacidade de invadir células e causar lesão. As toxinas podem atuar a distância ou podem intoxicar apenas as células infectadas. Os patógenos têm a capacidade de impedir a atuação das defesas do hospedeiro por uma variedade de manobras engenhosas. A camada antifagocítica do pneumococo é um exemplo. Os microrganismos podem modificar a apresentação de seus antígenos de superfície em uma velocidade impressionante para vencer o sistema imune do hospedeiro. Os exemplos incluem o vírus influenza e os tripanossomas. Certos patógenos (p. ex., *Toxoplasma gondii*) têm a capacidade de inibir a explosão respiratória dos fagócitos, enquanto outros (p. ex., *Streptococcus pyogenes*) são capazes de destruir as células fagocíticas que os englobaram. O ambiente desempenha um importante papel na infecção, tanto na transmissão quanto na capacidade do hospedeiro

de combater o invasor. A umidade e a temperatura do ar podem afetar a infectividade dos patógenos transmitidos pelo ar. As condições sanitárias dos alimentos e da água, lamentavelmente precárias em muitas áreas do mundo em desenvolvimento, constituem um importante fator na aquisição de patógenos entéricos, que representam uma das principais causas de mortalidade, morbidade e deficiência, como atraso do desenvolvimento físico e mental, levando a um baixo desempenho na escola. A associação da malária ao "mau ar" dos pântanos era, de fato, decorrente da presença de mosquitos nessas regiões; entretanto, a associação ambiental foi apropriada. O estado nutricional do hospedeiro representa, claramente, um fator significativo em determinadas doenças infecciosas. É provável que a deficiência de micronutrientes contribua para a invasão e a multiplicação de certos patógenos. Um novo conceito é a possibilidade de que as doenças infecciosas causem desnutrição por meio de um ciclo vicioso de diarreia, que leva à desidratação e ingestão oral deficiente, resultando em diarreia secundária, com propensão ao "atraso do crescimento" e retardo do desenvolvimento intelectual. O estabelecimento de uma infecção consiste em uma interação complexa de fatores que envolvem o micróbio, o hospedeiro e o ambiente.

A reação do hospedeiro à infecção pode resultar em doença. Por exemplo, a infecção prévia por *Campylobacter jejuni* é responsável por cerca de 40% dos casos de síndrome de Guillain-Barré. Acredita-se que o mecanismo consista na produção de anticorpos contra lipopolissacarídeos do *C. jejuni*, que exibem reação cruzada com os gangliosídios presentes nos nervos periféricos. De modo semelhante, grande parte da lesão que resulta da meningite provém da resposta do hospedeiro aos patógenos bacterianos invasores.

Com algumas exceções, as doenças infecciosas são passíveis de tratamento e cura. Assim, é importante estabelecer um diagnóstico etiológico acurado (ver seção mais adiante) e instituir imediatamente um tratamento adequado. Nas infecções agudas, como a pneumonia, a meningite ou a sepse, a rápida instituição do tratamento pode salvar a vida do paciente; por conseguinte, deve-se estabelecer um diagnóstico etiológico presuntivo antes do diagnóstico definitivo. Esse diagnóstico presuntivo baseia-se na anamnese, no exame físico, na epidemiologia da doença na

comunidade e no uso de técnicas rápidas, como exame microscópico de amostras apropriadas coradas pelo método de Gram ou, então, técnicas como a detecção de antígeno ou o teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification test*). Em seguida, pode-se instituir uma terapia antimicrobiana para os supostos agentes etiológicos, porém ela precisa ser reavaliada quando forem obtidas informações diagnósticas mais definitivas.

O estudo e a compreensão das doenças infecciosas constituem um processo dinâmico. Diversos fatores ou temas de interesse atual contribuem para essa conclusão, incluindo os seguintes.

## INFECÇÕES EMERGENTES

A mais óbvia das infecções emergentes é a AIDS; entretanto, exemplos recentes com grande impacto sobre a saúde pública nos EUA incluem o *S. aureus* resistente à meticilina e associado à comunidade, uma cepa hipervirulenta de *C. difficile*, a influenza H1N1 de 2009 e bactérias gram-negativas multidrogarresistentes, como as Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase. Mais de 400 novas doenças infecciosas emergentes ou reemergentes foram descritas nos últimos 70 anos; aproximadamente 60% consistem em zoonoses associadas a "pontos quentes" (*hot spots*) geográficos. A emergência dessas doenças é impulsionada, em grande parte, por fatores ecológicos, socioeconômicos e ambientais. Surtos recentes (2016 a 2018) de infecções novas e/ou reemergentes incluem os seguintes: *Candida auris* em todo o mundo, cólera no Iêmen (cerca de 1 milhão de casos!), difteria em Bangladesh, influenza H7N9 na China, hepatite A nos EUA (p. ex., San Diego, Louisville), listeriose na África do Sul (o maior surto de *Listeria* da história), peste em Madagascar, salmonelose associada ao kratom (medicamento obtido de *Mitragyna speciosa*) nos EUA, escarlatina na Inglaterra e em Hong Kong e febre amarela no Brasil (possibilidade do pior surto desde 1942 e decisão recente de vacinar 78 milhões de brasileiros até o final de 2018).

## GENÔMICA E OUTRAS "ÔMICAS"

Foi determinada a sequência exata do genoma de milhares de micróbios importantes para os seres humanos. Essa nova informação, juntamente com a informação genômica de organismos multicelulares, como o mosquito *Anopheles,* oferece a promessa de desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas. A análise cuidadosa dos genomas dos patógenos continuará a fornecer importantes informações sobre a patogenia da infecção.[4] Por exemplo, o sequenciamento do genoma de *S. pyogenes,* obtido ao longo do tempo com informações clínicas relevantes e robustas, detectou a aquisição de novos determinantes (frequentemente por meio de profagos) responsáveis por um aumento de virulência e resultando em síndrome do choque tóxico, fasciite necrosante ou ambas, até mesmo em um único paciente, com amostras sequenciais. A proteômica, a transcriptômica, a metabolômica e a virulômica transformaram a pesquisa das doenças infecciosas e prometem levar a avanços significativos no diagnóstico e no tratamento no futuro.

## FATORES GENÉTICOS QUE ALTERAM A SUSCETIBILIDADE A INFECÇÕES E A RESPOSTA A DOENÇAS INFECCIOSAS

Esse campo promete novas e significativas informações sobre a ampla variedade de respostas dos seres humanos às doenças infecciosas. Por exemplo, uma resposta excessivamente vigorosa, com produção de fator de necrose tumoral α, pode acentuar o desenvolvimento de complicações cerebrais na malária por *falciparum.* A análise de polimorfismos de nucleotídio único do genoma humano poderá levar a uma melhor compreensão de duas questões fundamentais nas doenças infecciosas: por que a doença manifesta e invasiva desenvolve-se apenas em uma pequena fração de indivíduos expostos a determinado micróbio, e por que as infecções são mais graves em alguns indivíduos do que em outros. Variantes nos genes que codificam moléculas mediadoras da fixação, do reconhecimento do patógeno, da resposta inflamatória das citocinas e da imunidade inata e adaptativa estão sendo identificadas com surpreendente velocidade.

## IMUNIDADE INATA

Trata-se de um campo ativo na imunologia das doenças infecciosas. A identificação de receptores de reconhecimento de padrões (p. ex., receptores *toll-like* e receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de nucleotídios), que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, bem como substâncias endógenas que refletem a ocorrência de lesão tecidual (p. ex., alarminas), revolucionou nossa compreensão da resposta inicial do hospedeiro à infecção. Agonistas ou antagonistas dos receptores *toll-like* já se tornaram objeto de ensaios clínicos como terapias adjuvantes ou para melhorar a imunogenicidade de vacinas. A outra área que recentemente explodiu é o estudo dos peptídios antimicrobianos (p. ex., defensinas, catecidinas, histatinas, galectinas) e seus papéis na resposta inicial às doenças infecciosas.

## RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

O desenvolvimento de novos agentes antibacterianos teve o seu ritmo diminuído, apesar do problema crescente da resistência a antimicrobianos. Essa desconexão tem sido tema de encontros entre a indústria farmacêutica, a Infectious Diseases Society of America, a U.S. Food and Drug Administration e outros órgãos governamentais, a American Society for Microbiology e órgãos internacionais. Os pneumococos multirresistentes, o *S. aureus* e enterococos resistentes à vancomicina e, talvez, os mais importantes, os bacilos gram-negativos multidrogarresistentes[5] são apenas alguns exemplos. Não é surpreendente que essas bactérias resistentes a fármacos possam se propagar facilmente por meio de viagens internacionais.[6] Talvez de modo um tanto contraintuitivo, a administração de agentes não antimicrobianos (p. ex., antipsicóticos) também possa contribuir para a resistência[7] e a redução da diversidade do microbioma intestinal. Alguns bacilos gram-negativos multidrogarresistentes são sensíveis a apenas alguns agentes de "último recurso", como a colistina ou a tigeciclina; outros são realmente impossíveis de tratar. Em 2014, o Wellcome Trust previu que, se as tendências atuais persistirem, a resistência a agentes antibacterianos terá um custo de 100 trilhões de dólares e causará 10 milhões de mortes *por ano* até 2050! A Assembleia Geral das Nações

Unidas teve uma sessão especial sobre resistência a antibacterianos no final de 2016, apenas a terceira vez que um tema de saúde foi discutido nesse formato.

## PAPEL DOS AGENTES INFECCIOSOS EM DOENÇAS CRÔNICAS

Muitas das denominadas doenças idiopáticas podem, de fato, ter uma base infecciosa. As doenças para as quais há algumas evidências (porém sem prova conclusiva) de uma base infecciosa incluem o diabetes melito, a aterosclerose, a leucemia aguda, as doenças vasculares do colágeno e a doença inflamatória intestinal. A detecção de microrganismos "não cultiváveis" por técnicas mais recentes, como a análise do gene do RNA ribossômico 16S ou da metagenômica *shotgun*, pode descobrir agentes responsáveis por doenças "não infecciosas" ou sugerir um papel em condições consideradas infecciosas, mas nas quais o patógeno ou patógenos são controversos. Além disso, sabemos que o vírus da hepatite B, o papilomavírus humano e o *Helicobacter pylori* causam câncer nos seres humanos. Tendo em vista a localização, em contato com a microbiota intestinal, os cânceres colorretais frequentemente contêm bactérias. Entretanto, quando o câncer metastatiza para o fígado, as bactérias podem "pegar uma carona"! Além disso, xenoenxertos em camundongos de adenocarcinomas colorretais primários de seres humanos mantêm *Fusobacterium nucleatum* (e outros microrganismos) viável. O tratamento de camundongos que apresentam xenoenxerto de câncer de cólon com metronidazol reduz a carga de *Fusobacterium*, a proliferação das células cancerosas e o crescimento global do tumor.[8] As implicações para o tratamento do câncer podem ser substanciais. Além disso, mudanças em nosso próprio microbioma podem levar à doença. Alterações no microbioma intestinal estão associadas à obesidade. Outro exemplo recente provém de experimentos com camundongos que carecem de TLR5. Esses camundongos desenvolvem hiperfagia e características essenciais da síndrome metabólica, incluindo hiperlipidemia, hipertensão, resistência à insulina e aumento da adiposidade, associadas a uma alteração do microbioma intestinal. Além disso, a transferência dessa microbiota

modificada em camundongos de tipo selvagem e livres de germes induz a maioria das características da síndrome metabólica nos receptores. A explosão de novos conhecimentos sobre o papel do microbioma humano na saúde e na doença tem sido tão rápida e profunda nessa última década, que pensamos ser necessário redigir um capítulo específico sobre esse assunto (ver Capítulo 262).

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO

### Introdução

Os exames diagnósticos para doenças infecciosas exigem conhecimento para a solicitação de exames apropriados e interpretação dos resultados. Em razão dos avanços na tecnologia, doenças infecciosas específicas são diagnosticadas com mais frequência atualmente do que no passado.[9] À medida que os exames em microbiologia clínica se tornam cada vez mais complexos, entretanto, a solicitação de exames e a interpretação dos resultados também se tornam mais difíceis; recomenda-se uma consulta com especialistas em doenças infecciosas ou microbiologistas clínicos para situações problemáticas. Os exames microbiológicos envolvem mais tipos de amostras (p. ex., líquido, tecido, *swab*) e fontes de amostras (p. ex., pulmão, trato gastrintestinal, osso, articulação) do que qualquer outra área da medicina laboratorial. As infecções podem ser causadas por centenas de espécies de organismos, que variam desde bactérias a vírus, fungos, protozoários, parasitas e até mesmo algas. A simples detecção de um organismo não significa necessariamente que ele seja a causa da doença do paciente, em razão da possibilidade de pertencer à flora contaminante ou originar-se de uma infecção prévia. Os métodos utilizados nos exames, que incluem detecção direta por meio de visualização (frequentemente com corantes específicos), cultura (que pode ser especializada, dependendo do tipo de organismo) e métodos moleculares, proteômicos, metabolômicos e imunológicos, estão sempre em expansão e podem variar de um laboratório para outro. Os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs), que amplificam o ácido nucleico microbiano (DNA e/ou RNA, dependendo dos organismos estudados) são cada vez mais utilizados na prática clínica. O NAAT de uso clínico mais comum é a reação em cadeia da polimerase

(PCR), porém existem muitas outras tecnologias disponíveis.[10] Na PCR, um segmento específico de DNA é amplificado utilizando um par (direto e reverso) de iniciadores (*primers*) (Figura 261.1), em uma reação que inclui as bases necessárias para a síntese de DNA (trifosfatos de desoxinucleotídios) e uma DNA polimerase termoestável. A reação em si envolve ciclos seriados de temperaturas para anelamento dos iniciadores, a síntese do DNA entre eles (uma função da enzima DNA polimerase) e, em seguida, conversão do DNA de um DNA de fita dupla para fita simples, de modo que a reação possa repetir-se. O resultado é que, no final do ciclo de temperatura, o segmento do DNA-alvo, quando presente, está exponencialmente amplificado. O DNA amplificado é detectado por meio de uma variedade de estratégias, incluindo sondas marcadas com fluorescência que hibridizam para o DNA amplificado durante a ocorrência da reação PCR – a denominada PCR em tempo real. Pode-se avaliar a resposta do hospedeiro à infecção, incluindo testes sorológicos tradicionais, ensaios de liberação de interferona-γ e medição mais moderna das respostas transcricional ou proteômica do hospedeiro. Pode ser necessário enviar a um laboratório de referência testes especializados que não são realizados no laboratório local. Historicamente, os organismos isolados em cultura eram identificados bioquimicamente; entretanto, hoje, eles são cada vez mais identificados por meio da tecnologia proteômica, baseada em espectrometria de massa com ionização por dessorção a *laser* assistida por matriz-tempo de voo, que possibilita a identificação acurada de inúmeros isolados de bactérias e fungos em poucos minutos.

A qualidade dos resultados microbiológicos depende não apenas dos testes realizados no laboratório, mas também da seleção, coleta e transporte adequados das amostras para teste. De maneira ideal, as amostras para exames microbiológicos, em particular testes baseados em cultura, devem ser coletadas antes da administração de agentes antimicrobianos. É importante que aqueles que coletem a amostra assegurem uma coleta apropriada; as amostras de baixa qualidade podem ser rejeitadas pelo laboratório, porém apenas se este for capaz de identificar essa falta de qualidade (p. ex., uma suposta amostra de escarro que, na realidade, consiste apenas em secreções orofaríngeas). Certos tipos de testes não são apropriados para alguns tipos de amostras (p. ex., culturas anaeróbias em

amostras de escarro). Os *swabs* coletam volumes minúsculos e são recomendados apenas em situações limitadas (p. ex., *swab* de garganta para o diagnóstico de faringite por *S. pyogenes*); os *swabs* flocados, que liberam eficientemente o seu conteúdo, são cada vez mais utilizados. Entretanto, se for possível coletar amostras de tecidos ou líquidos, são quase sempre preferidas aos *swabs.*

Três questões precisam ser respondidas em relação aos testes microbiológicos. A primeira é saber se a doença do paciente é de natureza microbiana. A segunda é definir o(s) microrganismo(s) causador(es) da doença; e a terceira, determinar como o paciente deve ser tratado. Se o tratamento não for diretamente evidente a partir da natureza do microrganismo detectado, deve-se efetuar um teste de sensibilidade, normalmente com o microrganismo isolado em cultura. A seguir, são apresentados os testes de microbiologia comuns.

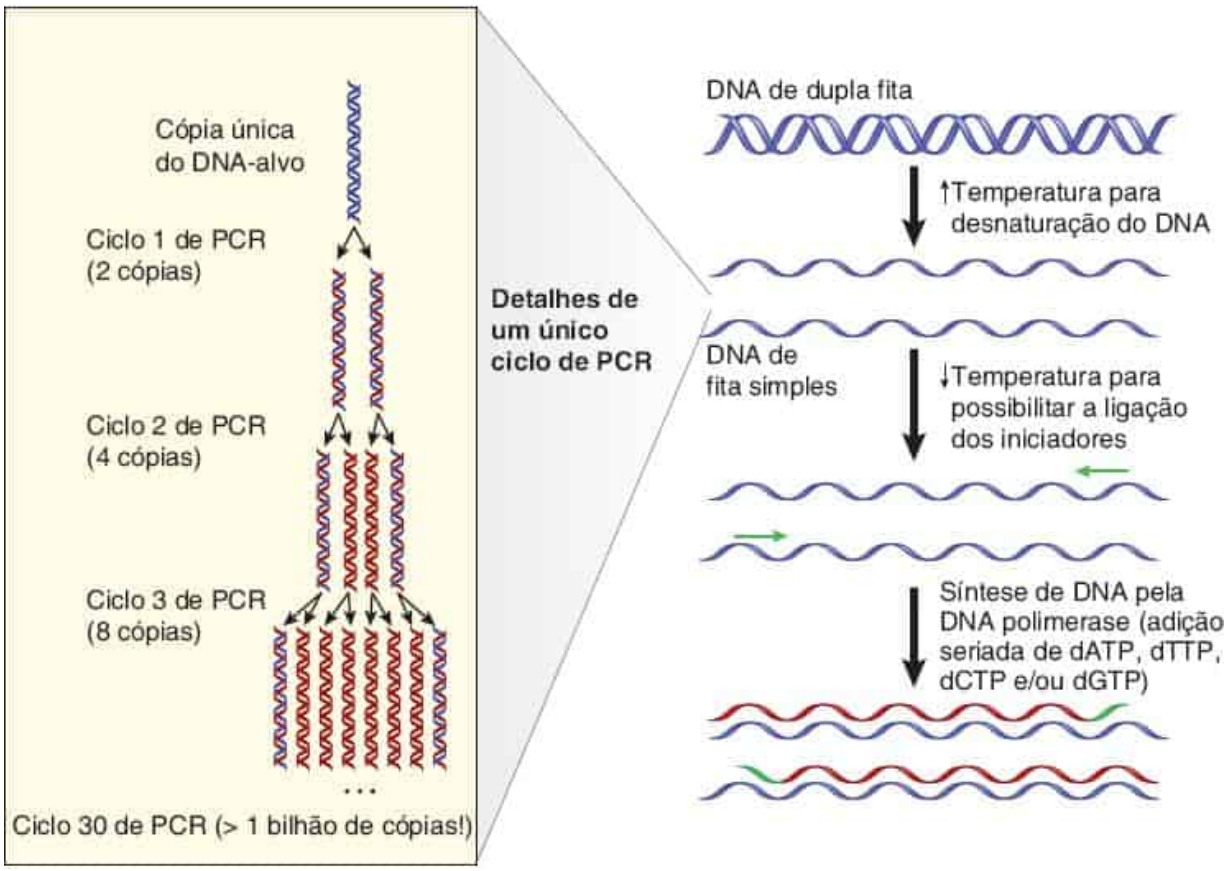


**FIGURA 261.1 Reação em cadeia da polimerase (PCR). dATP = trifosfato de desoxiadenosina; dCTP = trifosfato de desoxicitidina; dGTP = trifosfato de desoxiguanosina; dTTP = trifosfato de timidina.**

## Hemoculturas

As hemoculturas convencionais, que normalmente são incubadas por 5 dias em modernos instrumentos de hemocultura de monitoramento contínuo, possibilitam o isolamento da maioria das bactérias cultiváveis, juntamente com a maioria das espécies de *Candida.* As micobactérias e os fungos dimórficos necessitam, em condições ideais, de hemoculturas especializadas e tempos de incubação mais prolongados. A coleta de um volume ideal de sangue e a obtenção de hemoculturas antes da administração de antibióticos constituem práticas de qualidade nas hemoculturas convencionais. Nos adultos, são recomendados dois conjuntos de culturas ou coletas de locais diferentes de punção venosa, consistindo,

cada amostra, em 20 a 30 mℓ de sangue, que são inoculados em pelo menos um frasco aeróbio e um frasco anaeróbio por conjunto. Não há necessidade de tempo de intervalo entre as coletas de hemocultura. As hemoculturas realizadas a partir de uma única coleta são fortemente desencorajadas. Os médicos são notificados quando uma hemocultura se torna positiva; na ocasião da notificação, pode não estar claro ainda se o microrganismo representa um patógeno ou um contaminante, uma decisão que precisa ser feita clinicamente e aprimorada à medida que são obtidos mais resultados dos testes dos frascos de hemocultura positivos. As hemoculturas contaminadas são comuns, com taxas de contaminação aceitáveis de até 3%, e podem causar confusão clínica. A contaminação pode ser reconhecida quando as hemoculturas apresentam microrganismos como espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativas ou espécies de *Corynebacterium* de um único conjunto. Para minimizar a contaminação, o ideal é ter uma equipe especializada de flebotomia; o local de punção venosa precisa ser adequadamente desinfetado (p. ex., com clorexidina ou tintura de iodo a 2%). Muitos laboratórios utilizam hoje métodos rápidos, como painéis moleculares multiplex, para a identificação de bactérias e espécies de *Candida* que crescem em frascos de hemocultura positivos, bem como para a detecção de genes de resistência a antimicrobianos selecionados. Em condições ideais, esses testes são realizados em conjunto com um programa de administração de antimicrobianos.

Embora as hemoculturas realizadas com amostras coletadas a partir de cateteres geralmente sejam desencorajadas, uma hemocultura de amostra de cateter realizada com uma hemocultura simultânea de amostra de sangue periférico pode ser útil para o diagnóstico de bacteriemia associada ao uso de cateter. Se houver crescimento do mesmo microrganismo em ambas as hemoculturas, e a hemocultura coletada do cateter intravascular se tornar positiva mais de 2 horas antes da cultura com coleta de sangue periférico (o denominado tempo diferencial para positividade), existe uma alta probabilidade de infecção da corrente sanguínea relacionada com o uso de cateter. No caso de cateteres de múltiplos lumens avaliados quanto à bacteriemia associada a cateter, deve-se considerar a coleta de sangue de cada lúmen, além de uma coleta de sangue periférico.

No diagnóstico de endocardite infecciosa, sugere-se a realização de hemoculturas de rotina; se forem negativas, deve-se considerar a sorologia para *Bartonella* e febre Q. As valvas ressecadas podem ser submetidas a exame histopatológico, colorações e análise molecular (p. ex., PCR do gene do RNA ribossômico 16S/sequenciamento, NAAT para *Tropheryma whipplei*) para o diagnóstico de endocardite infecciosa.

## Exame do líquido cerebrospinal

O líquido cerebrospinal pode ser útil para o diagnóstico de meningite e de alguns casos de encefalite (p. ex., herpes-vírus simples e casos de enterovírus). Deve-se coletar uma amostra suficiente para todas as análises desejadas; é útil coletar uma quantidade adicional de líquido para armazenar em laboratório, em caso de necessidade posterior de exames complementares (de modo a evitar a necessidade de uma segunda punção lombar). Normalmente, são coletadas três a quatro amostras de líquido cerebrospinal em tubos separados. O primeiro tubo tem maior possibilidade de contaminação e, portanto, não deve ser utilizado para estudos de microbiologia. Deve-se efetuar uma coloração de Gram preparada após a citocentrifugação do líquido cerebrospinal e cultura bacteriana (juntamente com hemoculturas convencionais), com contagem de células, contagem diferencial, glicose e proteína, para o diagnóstico de meningite bacteriana. Os NAATs do líquido cerebrospinal constituem os exames de escolha para o diagnóstico de meningite/encefalite enteroviral e por herpes. Embora se disponha de um painel de NAAT multiplex aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para o diagnóstico de meningite e de encefalite, ele não deve ser considerado como substituto da cultura, visto que ele não é abrangente e já foram relatados problemas de especificidade.

O teste do antígeno criptocócico, realizado em amostra de líquido cerebrospinal, deve ser utilizado para o rápido diagnóstico de meningite causada por *Cryptococcus neoformans/gattii*. Para o diagnóstico da meningite causada por *Mycobacterium tuberculosis,* recomenda-se a realização de esfregaço para bacilos álcool-acidorresistentes e cultura de grandes volumes (≥ 5 mℓ) de líquido cerebrospinal, juntamente com NAAT.

## Exame de amostras respiratórias

A faringite por *S. pyogenes* é diagnosticada por meio de *swab* de garganta e tonsilas (evitando os dentes, as gengivas e as bochechas) para realização de cultura, teste rápido de antígeno ou NAAT. A obtenção de um resultado negativo no teste rápido de antígeno para *S. pyogenes,* particularmente em crianças, deve ser confirmada por meio de cultura ou ensaio molecular. Os NAATs são utilizados, idealmente, para a detecção de vírus respiratórios. Um *swab* nasofaríngeo posterior para NAAT de *Bordetella pertussis* constitui a abordagem preferencial para o diagnóstico de coqueluche. Dispõe-se de painéis de NAAT multiplex, e o seu papel ideal na prática clínica está em processo de definição.

Nos casos ambulatoriais de pneumonia adquirida na comunidade, a realização de um teste específico é geralmente considerada opcional. Entretanto, nos pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade, recomenda-se a obtenção de hemoculturas antes do tratamento, juntamente com coloração de Gram e cultura de escarro e, se a doença for grave, teste de antígeno urinário para *Legionella pneumophila* e *S. pneumoniae.* Os NAATs são preferidos para o diagnóstico de pneumonia causada por *Mycoplasma pneumoniae* e, apesar de ser um patógeno muito raro, por *Chlamydophila pneumoniae*. Para o diagnóstico de legionelose, podem-se efetuar um NAAT para *Legionella* e cultura das secreções respiratórias inferiores, sendo o NAAT mais sensível do que a cultura. Para o diagnóstico de pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica, o escarro, o escarro induzido ou os aspirados nasotraqueais de pacientes não intubados e aspirados endotraqueais de pacientes intubados podem ser avaliados por meio de coloração de Gram e cultura. Dispõe-se de um painel de NAAT multiplex, porém o seu papel ideal na prática clínica está sendo definido.

Para o diagnóstico de tuberculose pulmonar, devem-se obter amostras de escarro expectorado (ou escarro induzido, ou amostras obtidas por broncoscopia) para realização de esfregaço para bacilo álcool-acidorresistente (BAAR) (três amostras), cultura de micobactérias (três amostras) e NAAT para *M. tuberculosis* (uma amostra). Em pacientes com esfregaço positivo para BAAR, a obtenção de um resultado negativo do NAAT para *M. tuberculosis* torna improvável o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Em pacientes com esfregaço negativo para BAAR, com nível

intermediário ou alto de suspeita de tuberculose pulmonar, a obtenção de um NAAT negativo para *M. tuberculosis* não pode excluir a possibilidade de tuberculose pulmonar. Alguns NAATs para *M. tuberculosis* detectam o microrganismo e também fornecem um teste molecular rápido para sensibilidade a fármacos (rifampicina, com ou sem isoniazida). Deve-se assinalar que os ensaios de liberação de interferona-γ e os testes cutâneos tuberculínicos não diferenciam a tuberculose latente da ativa e não são positivos em todos os casos de tuberculose ativa.

## Exame de fezes

A diarreia adquirida na comunidade frequentemente desaparece em menos de 1 semana na ausência de tratamento; em geral, não há necessidade de exames laboratoriais, a não ser que o paciente tenha febre, diarreia sanguinolenta, disenteria, dor abdominal intensa e desidratação, ou esteja hospitalizado ou imunocomprometido. Os exames laboratoriais podem ser úteis nos casos de diarreia relacionada com viagens ou adquirida na comunidade com duração de 1 semana ou mais. As fezes diarreicas constituem a amostra preferencial. Normalmente, as coproculturas de rotina avaliam a presença de espécies de *Salmonella, Shigella* e *Campylobacter*, e também devem incluir uma avaliação para *E. coli* produtora de toxina Shiga, utilizando o NAAT ou ensaio de antígeno. A cultura para *Vibrio* e *Yersinia* pode ser separada, com solicitação específica para uso de meios especializados. A infecção por espécies de *Giardia*, espécies de *Cryptosporidium* ou *Cyclospora cayetanensis* pode ter uma apresentação semelhantes à da gastrenterite bacteriana, e a maneira ideal de identificar esses microrganismos consiste na detecção de antígeno ou em NAATs. De modo semelhante, os NAATs constituem a maneira ideal de detecção de norovírus e outras etiologias virais da gastrenterite; como alternativa, o rotavírus pode ser detectado utilizando um ensaio de detecção de antígeno. Patógenos da gastrenterite bacteriana, parasitária e viral podem ser detectados em um teste com NAATs multiplex comerciais, alguns dos quais podem fornecer resultados em apenas 1 hora.

A diarreia associada a *C. difficile* frequentemente está relacionada ao uso precedente de antibióticos ou à hospitalização, embora também ocorram casos adquiridos na comunidade. Nos casos de suspeita de diarreia

associada a *C. difficile,* recomendam-se exames específicos realizados em amostras de fezes diarreicas, utilizando um ensaio de detecção de antígeno de glutamato desidrogenase (GDH), mais detecção de toxinas A e B por meio de um ensaio de detecção de antígeno (com ou sem mediação por um NAAT para genes associados a toxinas), ou por meio de um NAAT com teste de toxinas. Como alternativa, pode-se utilizar um NAAT isoladamente, contanto que o paciente tenha probabilidade de apresentar diarreia associada a *C. difficile.*

## Exame de urina

A diferenciação da bacteriúria assintomática, cistite e pielonefrite exige uma avaliação clínica, visto que a coloração de Gram e os achados de cultura podem ser semelhantes nas três condições. As amostras de urina enviadas para cultura bacteriana devem ser coletadas de modo a minimizar a contaminação pela microbiota perineal. O uso de meios de transporte ou de refrigeração da urina após a sua coleta e a coleta de amostras com cateterização direta "dentro e fora" diminuem o crescimento de pequenos números de microrganismos contaminantes, que podem levar a resultados falso-positivos. As amostras de urina de pacientes com cateteres urinários inseridos, mesmo que durante poucas horas, frequentemente apresentam colonização por microbiota, decorrente da formação de biofilme na superfície do cateter; isso pode não representar uma verdadeira infecção do trato urinário.

Para o diagnóstico de prostatite bacteriana aguda, pode-se utilizar a abordagem de "Meares e Stamey" clássica de quatro amostras, que consiste na coleta de 10 mℓ de urina de primeiro jato, urina do jato médio, secreções prostáticas e 10 mℓ de urina pós-massagem prostática; o exame é considerado positivo se houver uma contagem bacteriana 10 vezes maior nas secreções prostáticas do que na urina do jato médio. Como alternativa, pode-se utilizar uma versão de duas amostras, envolvendo apenas a urina do jato médio e as secreções prostáticas.

## Testes de sensibilidade a antimicrobianos

Se o tratamento não for evidente com base na detecção/identificação dos microrganismos, deve-se efetuar um teste de sensibilidade a

antimicrobianos. Em razão da resistência emergente, a terapia antimicrobiana precisa, atualmente, ser guiada por resultados dos testes de sensibilidade mais do que no passado. Isso assegura que o paciente infectado por bactérias resistentes seja rapidamente identificado e receba tratamento apropriado, e também garante que aqueles infectados por bactérias suscetíveis sejam tratados com agentes antimicrobianos de espectro estreito apropriados. As bactérias podem adquirir resistência aos agentes microbianos por meio de troca genética (p. ex., aquisição de plasmídios de resistência) ou mutação (p. ex., aquisição de resistência a macrolídios por meio de mutações do gene do RNA ribossômico). Em alguns casos, os mecanismos de resistência a combinações de agentes antimicrobianos contra microrganismos específicos são tão distintivos que possibilitam um teste de sensibilidade molecular (p. ex., detecção de *mecA* e *mecC* para o diagnóstico de infecção por estafilococos resistentes à meticilina). Em outros casos, os mecanismos moleculares de resistência são complexos, impedindo uma perfeita previsão da sensibilidade fenotípica com abordagens moleculares simples (p. ex., resistência à ceftriaxona em *E. coli*). O método padrão de referência para o teste de sensibilidade a antimicrobianos é o teste de sensibilidade fenotípica, que envolve o crescimento do microrganismo com e sem concentrações específicas de antimicrobianos e comparação dos resultados. A medição tradicional da sensibilidade é a concentração inibitória mínima (CIM), que é a menor concentração do agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento do microrganismo. Os métodos utilizados para determinar as CIMs são padronizados e compreendem o uso de quantidades uniformes de microrganismos e condições de crescimento, incluindo meios de cultura, condições de incubação e duração da incubação. Para medir a CIM, o microrganismo é cultivado em concentrações variáveis de um agente antimicrobiano, abrangendo uma gama de concentrações clinicamente significativa. Diluições podem ser preparadas em cavidades de uma placa de microtitulação (ou alternativamente testadas em tubos de ensaio ou incorporadas em placas de ágar) e, por convenção, são duplicadas utilizando uma base de 1 μg/mℓ, por exemplo, 0,5, 1, 2, 4, 8 e assim por diante. Um inóculo do isolado é acrescentado, e, após incubação por um tempo definido, as cavidades são examinadas quanto à turbidez produzida pelo crescimento microbiano. A primeira cavidade em que não há

crescimento visível, indicado pelo caldo claro, é a CIM do microrganismo. A CIM obtida é convertida nas categorias "sensível", "intermediária", "sensível-dependente da dose" ou "resistente", consultando uma tabela interpretativa. O uso do termo "sensível" implica que a CIM esteja em uma concentração passível de ser alcançada no sangue ou em outro líquido corporal apropriado utilizando doses habitualmente recomendadas. "Resistente", o inverso de "sensível", implica que a CIM não seja ultrapassada por níveis normalmente alcançados. Como em todos os sistemas biológicos, a CIM de alguns microrganismos situa-se entre os níveis "sensível" e "resistente". Os resultados limítrofes podem ser referidos como "intermediários" ou "sensível-dependente da dose", em virtude da variabilidade técnica e/ou para indicar que o agente antimicrobiano ainda pode ser utilizado, porém em doses elevadas. Os níveis urinários de alguns agentes antimicrobianos podem ser altos o suficiente para possibilitar o seu uso no tratamento de infecções do trato urinário na presença de CIM elevados. Por conseguinte, no caso de alguns agentes antimicrobianos, diferentes interpretações de "sensível" podem ser aplicadas a isolados urinários *versus* não urinários. De modo semelhante, nas infecções do sistema nervoso central (p. ex., meningite), podem haver interpretações distintas.

O teste de sensibilidade a antimicrobianos é automatizado com o uso de sistemas comerciais, como o sistema Vitek® (bioMérieux) e o sistema BD Phoenix™ Automated Microbiology (BD Diagnostics). Nos sistemas automatizados, os microrganismos são incubados com múltiplos agentes antimicrobianos em módulos especializados, e a leitura é efetuada automaticamente em intervalos regulares.

No teste de disco-difusão, o inóculo é semeado sobre a superfície de uma placa de ágar, à qual são aplicados discos contendo quantidades definidas de agentes antimicrobianos. Enquanto as placas são incubadas, os agentes antimicrobianos difundem-se no meio, produzindo um gradiente circular ao redor do disco. Após incubação, os tamanhos da zona de inibição do crescimento bacteriano ao redor dos discos são utilizados como medida indireta das CIMs dos microrganismos. Esse teste é influenciado pela velocidade de crescimento dos micróbios, grau de difusão do agente antimicrobiano no meio e outros fatores técnicos. O diâmetro da zona de

inibição obtido com o antibiótico testado é convertido nas categorias de "sensível', "intermediário", "sensível-dependente da dose" ou "resistente", consultando uma tabela interpretativa. Outro procedimento de difusão utiliza tiras que contêm concentrações gradientes de agentes antimicrobianos e produzem zonas elípticas de inibição, as quais podem ser diretamente correlacionadas com o CIM (p. ex., ETEST®).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. el Bcheraoui C, Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, et al. Trends and patterns of differences in infectious disease mortality among US counties, 1980-2014. *JAMA*. 2018;319:1248-1260.
2. Polgreen PM, Polgreen EL. Infectious diseases, weather, and climate. *Clin Infect Dis*. 2018;66:815-817.
3. Sen R, Nayak L, De RK. A review on host-pathogen interactions: classification and prediction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1581-1599.
4. Shah PS, Wojcechowskyj JA, Eckhardt M, et al. Comparative mapping of host-pathogen protein-protein interactions. *Curr Opin Microbiol*. 2015;27:62-68.
5. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318-327.
6. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import and spread of extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* by international travelers (COMBAT study): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:78-85.
7. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555:623-628.

8. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358:1443-1448.
9. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67:e1-e94.
10. Gwinn M, MacCannell D, Armstrong GL. Next-generation sequencing of infectious pathogens. *JAMA*. 2019;321:893-894.

262

# MICROBIOMA HUMANO

VINCENT B. YOUNG

O microbioma humano vem recebendo uma atenção considerável como fator até então subvalorizado na saúde e na doença humana.[1] Nessa última década, houve um aumento exponencial no número de artigos publicados que mencionam a palavra microbioma. Com esse aumento exclusivo no interesse do papel que as comunidades microbianas habitantes dentro e fora de nós desempenham na saúde, surge a necessidade de que os médicos entendam o que realmente queremos dizer quando utilizamos o termo microbioma, como ele é estudado, que associações existem entre mudanças no microbioma, a ocorrência de doença e como futuras terapias poderão ser dirigidas especificamente para o microbioma. Este capítulo fornece uma introdução a essa nova e empolgante área de pesquisa e foco clínico.

## DEFINIÇÕES

Os médicos se referem tradicionalmente à "flora normal" quando falam da multidão de microrganismos que vivem dentro e fora do corpo humano. Enquanto fica claro ao que esse termo se refere, nossa maior compreensão da evolução da vida na Terra divide toda a vida em três ramos principais: Bacteria, Eukarya, Archaea. O termo flora, que se origina do Latim, refere-se a plantas que florescem. Inicialmente, acreditava-se que as bactérias representassem um ramo das plantas e, consequentemente, foram descritas como microflora ou flora. Entretanto, essa terminologia é incorreta, agora que entendemos que as plantas representam um pequeno ramo do reino Eukarya e que as bactérias representam, na verdade, um reino filogenético totalmente separado. Desse modo, a maioria dos cientistas atualmente prefere utilizar o termo *microbiota* (literalmente, "pequena vida"). Esse

termo será usado neste capítulo para se referir especificamente aos microrganismos que compõem determinada comunidade. Embora a maior parte da atenção tenha sido dispensada para membros do domínio Bacteria, devemos assinalar que esse termo também pode abranger os domínios Archaea e Eucariota microbianos, como leveduras e vírus. O termo *microbioma* tem usos variados na literatura. Embora alguns autores empreguem os termos microbiota e microbioma indistintamente para se referir a comunidades de microrganismos endógenos, reservaremos o termo *microbiota* para nos referir aos próprios microrganismos. O termo *microbioma* será utilizado para se referir a uma comunidade específica de microrganismos, isto é, microbiota, e o ambiente específico no qual habitam. Esse uso reflete a incorporação do termo *bioma*, que, do ponto de vista ecológico, refere-se a uma comunidade de organismos – plantas e animais no sentido ecológico clássico em que o termo foi criado – que ocupa uma região determinada com ambiente específico. Essa distinção é importante, visto que o microbioma não apenas inclui a microbiota, mas também o ambiente que ela habita. Esse ambiente é moldado não apenas pelos microrganismos, mas também pelo hospedeiro. Por exemplo, o microbioma intestinal é composto dos microrganismos que habitam esse órgão, e o conteúdo intestinal engloba compostos derivados de alimentos, bem como do hospedeiro humano, como enzimas digestivas, mucina e ácidos biliares.

## RELAÇÕES DE ESTRUTURA E FUNÇÃO DO MICROBIOMA

A discussão anterior da terminologia não pretende ser simplesmente um exercício acadêmico. O microbioma tem sido referido como um "órgão oculto". Assim, para compreender o que se entende por esse conceito, é útil pensar o microbioma em termos de relações de estrutura e função. Os estudantes de medicina aprendem sobre sistemas de órgãos em termos de sua anatomia e fisiologia. De maneira semelhante, podemos pensar sobre a anatomia e a fisiologia da microbiota endógena. Em termos de anatomia e estrutura do microbioma, podemos determinar a variedade de espécies microbianas, bem como sua abundância relativa em determinada

comunidade, isto é, a composição da microbiota. Para aprofundar mais a analogia da anatomia e da fisiologia, o simples conhecimento da estrutura da microbiota não fornece necessariamente informações sobre a função específica. A função dos microrganismos em um ambiente específico pode ser determinada pelo exame não apenas dos membros da comunidade, mas também do ambiente metabólico completo em que esses microrganismos residem. Conforme assinalado anteriormente, esse ambiente metabólico é definido não apenas pelos microrganismos, mas também pelo hospedeiro. Um exemplo específico disso é o metabolismo dos ácidos biliares ocorrido no trato intestinal. Sintetizados no fígado e excretados na bile na forma de sais biliares conjugados aos aminoácidos taurina e glicina, esses sais biliares conjugados primários são ainda metabolizados por membros da microbiota intestinal, capaz de remover esses aminoácidos conjugados e alterar ainda mais a estrutura química por meio de atividades enzimáticas, como desidroxilação. Os ácidos biliares secundários – resultantes da conversão dos ácidos biliares primários mediada pelo microbioma – têm propriedades químicas diferentes e, portanto, influenciam a fisiologia do hospedeiro de modos distintos. Os receptores de ácidos biliares são estimulados de maneira diferente por vários ácidos biliares secundários; como consequência, o metabolismo dos ácidos biliares pela microbiota terá uma influência direta sobre a fisiologia do hospedeiro. Exemplos específicos serão fornecidos posteriormente sobre o modo pelo qual a microbiota é capaz de influenciar uma ampla variedade de respostas fisiológicas e como isso pode alterar o estado de saúde do hospedeiro.

## ESTUDO DO MICROBIOMA

Uma revolução no estudo das comunidades de microrganismos surgiu com o trabalho pioneiro de Carl Woese, que redefiniu a “árvore da vida” por meio do estudo da sequência do componente RNA ribossômico (RNAr). Trabalhos subsequentes realizados por Norman Pace e outros permitiram caracterização de comunidades complexas de microrganismos por meio da recuperação de sequências gênicas codificadoras de RNAr independente de culturas. Inicialmente empregada para estudar comunidades de microrganismos em ambientes como o solo e a água do mar, essas técnicas foram logo estendidas para comunidades associadas a hospedeiros, como as

encontradas em associação a invertebrados, bem como raízes e folhas de plantas. Subsequentemente, nas últimas duas décadas, comunidades microbianas encontradas em associação a hospedeiros mamíferos foram estudadas com o uso dessas técnicas. Os avanços na tecnologia do sequenciamento de ácidos nucleicos que foram realizados, em parte, em razão do Projeto Genoma Humano, facilitaram os progressos no estudo de comunidades associadas a hospedeiros, inicialmente patrocinados por esforços como os National Institutes of Health Human Microbiome Project e os esforços European MetaHIT. Ademais, avanços na espectroscopia de massa possibilitaram a caracterização funcional de comunidades ao catalogar e definir o perfil das pequenas moléculas presentes em determinado ambiente povoado por microrganismos.

Ainda que uma discussão detalhada das técnicas específicas utilizadas no estudo do microbioma – por meio do uso de técnicas baseadas no sequenciamento de ácido nucleico e análise por espectrometria de massa – esteja além do escopo deste capítulo, é útil entender como essas técnicas podem ser empregadas para adquirir informações específicas sobre a estrutura e a função do microbioma (Figura 262.1).[2] É importante assinalar que, em alguns casos, a informação se limita à estrutura (anatomia) de uma comunidade microbiana em termos da composição das espécies e da abundância relativa dos microrganismos presentes. Dados funcionais (sobre fisiologia) podem ser obtidos por meio de análise do potencial metabólico ou medição direta dos resultados funcionais em termos de expressão gênica e catalogação dos metabólitos presentes no microbioma. Em geral, grande parte do trabalho realizado para associar estados específicos do microbioma a saúde e doença está sendo feito dessa maneira "multiômica", em que são determinadas tanto a estrutura quanto a função do microbioma. Uma questão restante que frequentemente permanece nesses estudos é estabelecer se as mudanças específicas associadas a um estado de saúde específico são positivas ou meramente refletem o ambiente alterado criado pela presença desse estado. Muitos dos estudos atuais estão se empenhando para determinar se existe realmente um papel causal para as alterações observadas no bioma e na doença resultante. Para condições nas quais isso seja verdade, conforme discutido mais adiante, a alteração intencional do

microbioma em uma modalidade preventiva ou terapêutica pode representar uma nova maneira de se manter a saúde e de tratar a doença.

## ESTABELECIMENTO DO MICROBIOMA

Uma das questões fundamentais que tem sido considerada em relação ao papel do microbioma e da saúde humana diz respeito ao modo pelo qual os recém-nascidos estabelecem suas comunidades microbianas em vários locais do corpo. É geralmente aceito que o feto seja estéril no útero e a colonização inicial ocorra depois do nascimento. Houve algumas sugestões de que a placenta possa abrigar uma comunidade microbiana distinta, que, por sua vez, pode desempenhar um papel no estabelecimento da microbiota neonatal, porém esse achado não foi amplamente confirmado. Um aspecto estabelecido com razoável nível de certeza é o fato de que o modo de nascimento pode exercer pelo menos um efeito a curto prazo sobre a composição da microbiota de um recém-nascido. Os indivíduos nascidos por parto vaginal apresentam um microbioma distinto logo após o nascimento, em comparação aos nascidos por cesariana. Essas distinções desaparecem à medida que a criança cresce. O que não se sabe é se essas diferenças na colonização inicial têm efeitos duradouros sobre a saúde da criança. Por exemplo, essas diferenças no estabelecimento do microbioma inicial podem ser subjacentes às associações epidemiológicas conhecidas entre cesariana e determinadas condições, como asma e alergias.

Além do modo de nascimento, acredita-se que diversos fatores pós-natais, como uso de antibióticos, amamentação, dieta e genética do hospedeiro, possam afetar o desenvolvimento da microbiota da criança (Figura 262.2).[3] Após o estabelecimento de uma microbiota "semelhante à do adulto", é evidente que existem diferenças regionais na composição da microbiota (Figura 262.3). No entanto, embora a distribuição dos microrganismos presentes em cada local anatômico represente uma composição média, com base em numerosas pesquisas realizadas por diversos laboratórios, é importante lembrar que há uma variação significativa na composição específica de determinado indivíduo. O Projeto Microbioma Humano, que caracterizou a microbiota de várias centenas de indivíduos saudáveis, confirmou ainda mais essa variação na composição

das espécies da microbiota. Contudo, quando a capacidade funcional de alto nível da microbiota em cada local anatômico foi examinada por meio de pesquisa das funções potenciais da soma total dos genes presentes na comunidade (a denominada análise metagenômica), houve muito menos variação (Figura 262.4). Isso levou à crença de que, mesmo que a composição específica da microbiota normal e saudável possa variar de uma pessoa para outra, existem funções conservadas presentes em uma comunidade saudável.

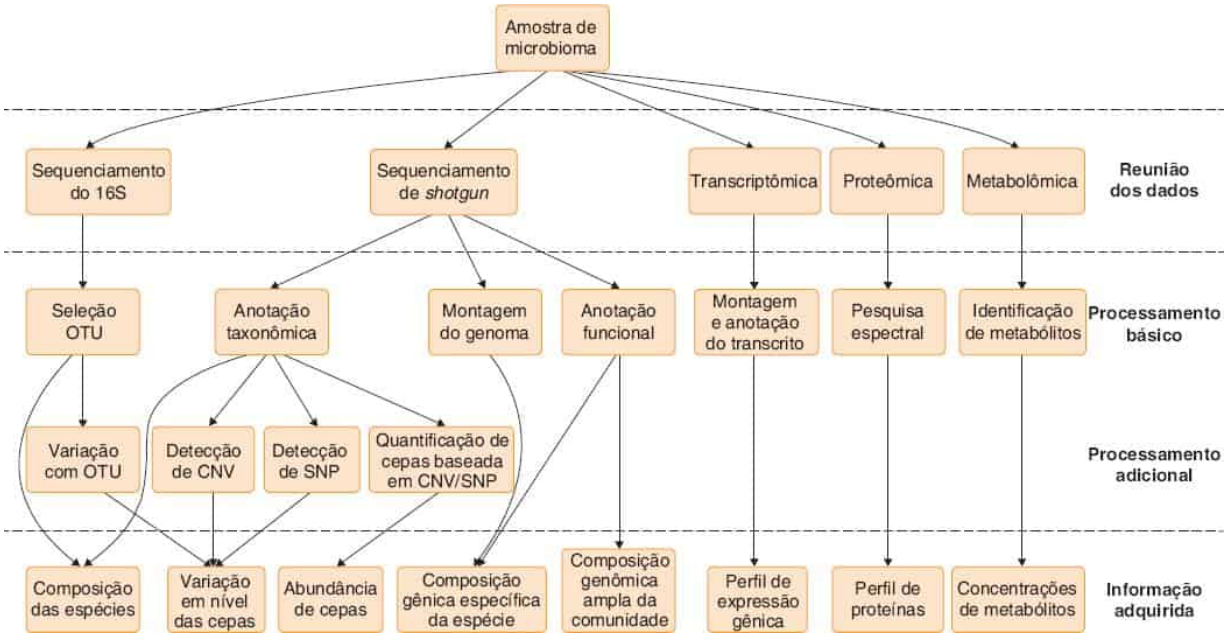


**FIGURA 262.1 Esquemas de análise do microbioma.** Os dados "ômicos" do microbioma podem ser processados e analisados de várias maneiras para abordar um conjunto diversificado de questões relativas a composição, capacidade e função do microbioma. (De Noecker C, McNally CP, Eng A, Borenstein E. High-resolution characterization of the human microbiome. *Transl Res.* 2017;179:10-23.)

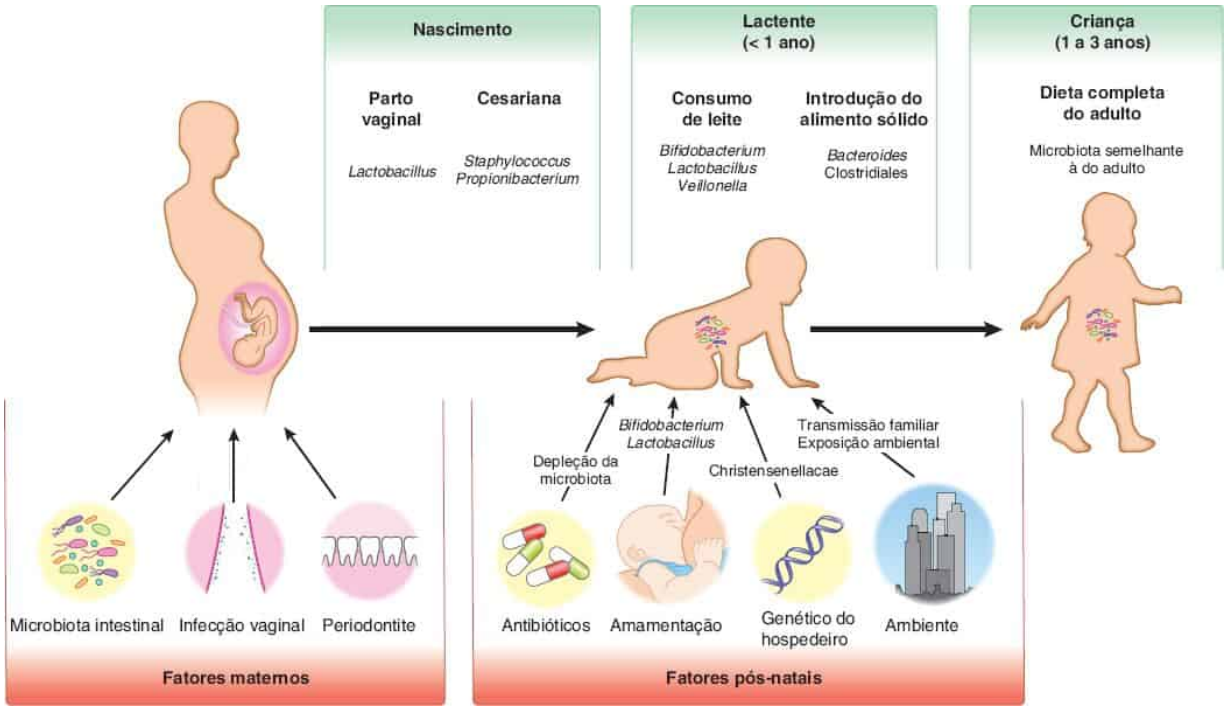


**FIGURA 262.2 Fatores que moldam o microbioma neonatal.** A periodontite e as infecções vaginais maternas podem resultar em invasão do ambiente uterino por bactérias. O tipo de parto determina o inóculo bacteriano inicial do recém-nascido. Fatores pós-natais, como uso de antibióticos, dieta, genética e exposição ambiental configuram ainda mais o microbioma no início da vida. À medida que a dieta se diversifica com a idade, o microbioma muda gradualmente para uma configuração semelhante à do adulto, que habitualmente é alcançada em torno de 3 anos. (De Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22:713-722.)

## ALTERAÇÃO DO MICROBIOMA

Tendo em vista a aparente conservação da função do microbioma em indivíduos saudáveis, não é surpreendente que haja uma extensa literatura sobre a presença de microbiota alterada no contexto de uma variedade de doenças. Entretanto, conforme assinalado anteriormente, foram inicialmente relatos de alteração da microbiota em associação a doenças específicas em

muitos casos. Somente em poucas condições foi demonstrado um papel causal para as mudanças que ocorrem na microbiota, levando à doença. Isso se deve, em parte, ao fato de que os primeiros estudos transversais simplesmente compararam indivíduos com e sem doença. Como a presença de doença é frequentemente acompanhada de alteração da função do hospedeiro, isso pode resultar em alteração do ambiente para a microbiota. Por isso, não é possível discernir se as diferenças observadas na estrutura e na função da comunidade microbiana seguem pela via causal da doença. Na seção seguinte, serão discutidas associações a doenças específicas. Quando forem fornecidas evidências de um papel causal para a microbiota em determinada condição, isso será destacado.

Antes de discutirmos associações de doenças específicas com o microbioma, é conveniente considerar como a ocorrência de mudanças na microbiota pode desempenhar um papel no desenvolvimento da doença. Inicialmente, podemos considerar algumas das funções potenciais normalmente fornecidas pela microbiota endógena (Figura 262.5). Conforme destacado anteriormente, a microbiota tem um rico potencial metabólico capaz de executar uma variedade de atividades catabólicas e de bioconversão.[4] Substâncias alimentares, como carboidratos e proteínas, podem ser metabolizadas pela microbiota intestinal endógena. Além disso, biomoléculas derivadas do hospedeiro – incluindo ácidos biliares, conforme discutido anteriormente, e compostos como secreções mucosas e da mucosa – podem atuar como substratos para o metabolismo microbiano. Os xenobióticos, como fármacos e substâncias tóxicas ambientais, também podem estar sujeitos à conversão mediada por microrganismos. Além do catabolismo e da bioconversão, os microrganismos podem sintetizar uma ampla variedade de compostos, que podem influenciar a fisiologia do hospedeiro. Foi demonstrada a síntese microbiana de vitaminas e compostos bioativos, como aminas e neurotransmissores, por exemplo, levodopa.[4b] Por fim, o contato entre hospedeiro e microrganismo pode alterar diretamente a função dos tecidos do hospedeiro. O contato microbiano com o sistema imune e a superfície da mucosa – durante tanto o desenvolvimento e quanto a maturidade pós-natais – pode influenciar a expressão gênica e, portanto, a função do hospedeiro.

Tendo em vista a amplitude de funções atribuídas à microbiota endógena, é evidente que a alteração da microbiota pode levar a uma ruptura da homeostasia. Essa ruptura pode ser decorrente de perda de determinada função, expressão inapropriada de uma função no tempo ou no espaço ou introdução de funções mal adaptativas. Todos esses fatores podem levar a uma alteração da função da comunidade e com consequente patologia. É importante considerar os mecanismos pelos quais a microbiota endógena normal pode ser alterada (Tabelas 262.1 e 262.2). Esses mecanismos podem envolver o hospedeiro, os microrganismos – tanto residentes quanto invasores – e fatores ambientais. Estes últimos podem ser importantes e incluir fatores iatrogênicos, como medicamentos, notavelmente antibióticos, assim como procedimentos cirúrgicos que podem alterar a anatomia ou introduzir material estranho. Embora habitualmente pensemos nessas condições da microbiota como perturbadoras, é também importante enfatizar que muitos dos mecanismos também estão sendo investigados como meio de restaurar uma microbiota perturbada para a homeostasia. Isso será discutido mais adiante.

## ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS

O microbioma está sendo associado a uma ampla variedade de condições e é provável que sejam descritas muito mais associações nos próximos anos. Esta seção se concentrará em condições específicas sobre as quais existe muito conhecimento acerca do papel potencial do microbioma na patogenia; ademais, descreverá as condições que exemplificam os principais mecanismos pelos quais a microbiota pode influenciar a saúde.

### Obesidade

Tendo em vista a ampla capacidade metabólica da microbiota, é tentador pensar que esses microrganismos podem influenciar a coleta de energia dos alimentos. Os primeiros estudos que utilizaram a caracterização da microbiota independente de cultura mostraram que a obesidade em pessoas e em animais experimentais estava associada a uma alteração da composição da microbiota. Depois desses estudos, foram realizados outros estudos envolvendo a transferência da microbiota em camundongos sem

germes para examinar a ligação causal entre uma microbiota específica e a obesidade. Conforme assinalado anteriormente, acreditou-se inicialmente que a microbiota intestinal – por meio de sua capacidade de fermentar uma variedade de carboidratos não digeríveis – pode aumentar a quantidade de energia coletada da dieta; entretanto, dados mais recentes sugerem que a relação pode ser muito mais complexa. A microbiota pode influenciar diretamente o metabolismo de seu hospedeiro por meio de uma variedade de mecanismos (Figura 262.6).[5] Além de aumentar a coleta de energia, a alteração da sinalização metabólica e o tônus inflamatório alterado se combinam-se com a dieta para permitir que a microbiota module múltiplas vias que podem levar à obesidade. A ideia de que a doença é um produto da interação entre hospedeiro, microbiota e ambiente é generalizável a todas as condições nas quais se acredita que a microbiota possa contribuir para patogenia.

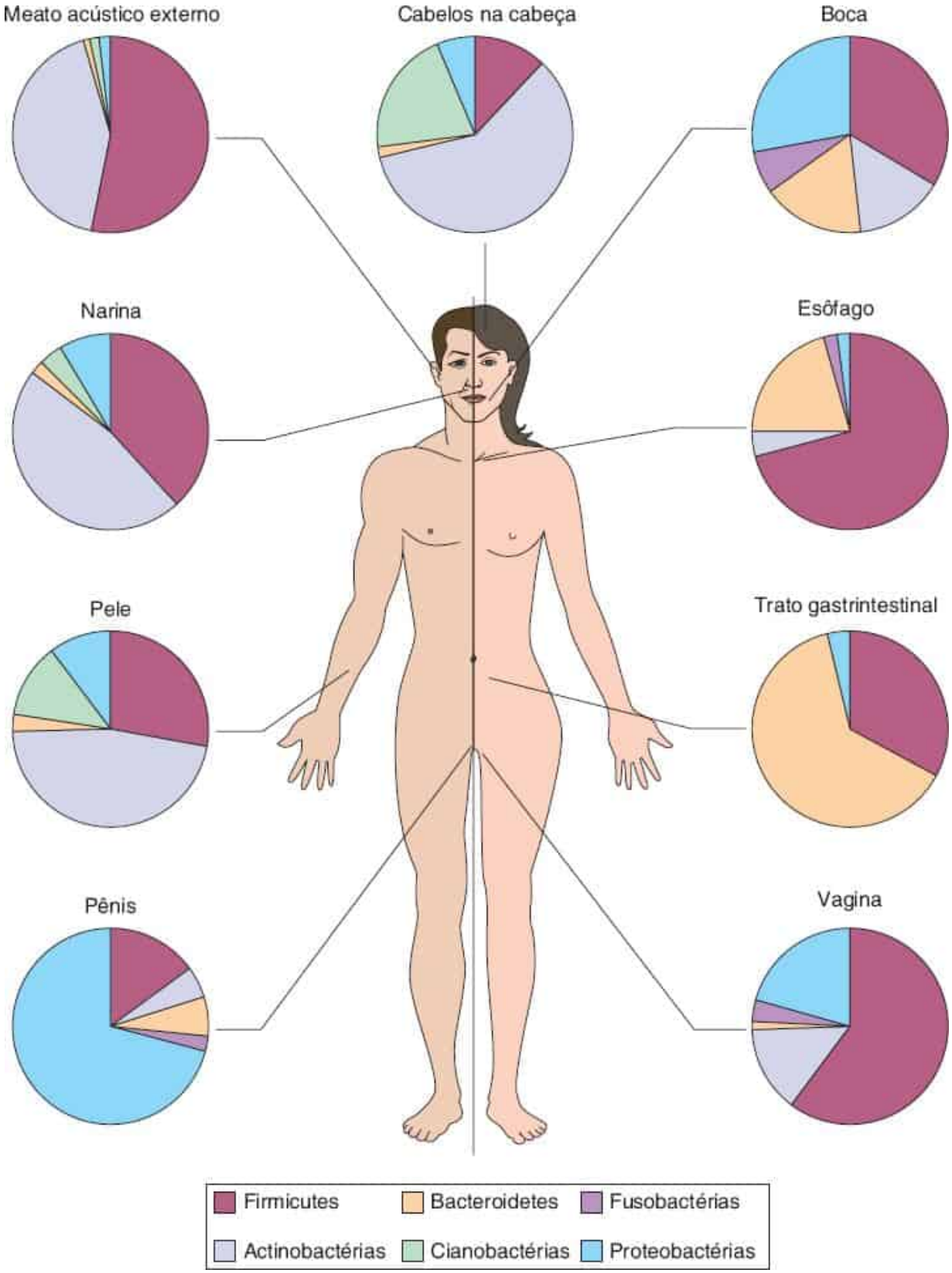
Meato acústico externo
Cabelos na cabeça
Boca
Narina
Esôfago
Pele
Trato gastrintestinal
Pênis
Vagina
Firmicutes
Bacteroidetes
Fusobactérias
Actinobactérias
Cianobactérias
Proteobactérias

**FIGURA 262.3 As abundâncias relativas dos seis filos bacterianos dominantes em diferentes locais do corpo.** Os dados foram obtidos de diversos levantamentos da microbiota. (De Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:279-290.)

## Doença intestinal inflamatória

Há muito tempo, foi formulada a teoria de que alterações na microbiota gastrintestinal eram responsáveis pelo início ou pela persistência da inflamação encontrada na doença intestinal inflamatória (DII). Evidências disso surgiram da resposta clínica de alguns pacientes a antibióticos, além dos primeiros estudos baseados em cultura, em que patógenos potenciais foram isolados de pacientes com DII. Mais recentemente, o reconhecimento de que polimorfismos em genes envolvidos na detecção e na resposta a microrganismos – incluindo a proteína 2 contendo o domínio de oligomerização de ligação a nucleotídios (*NOD2*) – estão associados a um aumento do risco de DII forneceu evidências adicionais sobre o papel dos microrganismos na patogenia. A ideia atual é a de que a microbiota desempenha um papel de importância crítica na DII, mais provavelmente por meio do papel que esses microrganismos desempenham ao iniciar e modular as respostas imunes da mucosa.[6]

A DII é uma condição em que o uso de métodos modernos independentes de cultura para estabelecer o perfil da microbiota endógena demonstrou diferenças significativas entre pacientes com a doença e controles. À semelhança de muitos desses estudos transversais, esses tipos de estudos de associação são incapazes de testar diretamente a causalidade. Todavia, estudos mais recentes foram desenvolvidos a fim de examinar os indivíduos antes do início de doença franca, de modo a investigar mais diretamente o papel desempenhado pela microbiota na iniciação da DII. Os primeiros resultados apontam para a ideia de que a própria microbiota é capaz de iniciar a resposta inflamatória desregulada que é observada na DII, contanto que ocorra em indivíduos com predisposição genética a esse tipo de resposta. Assim, a DII ressalta ainda mais a ideia de que a microbiota faz

parte de um complexo sistema de fatores inter-relacionados, incluindo hospedeiros, microrganismos endógenos e o meio ambiente – todos os quais se cruzam para influenciar a homeostasia de todo o sistema.

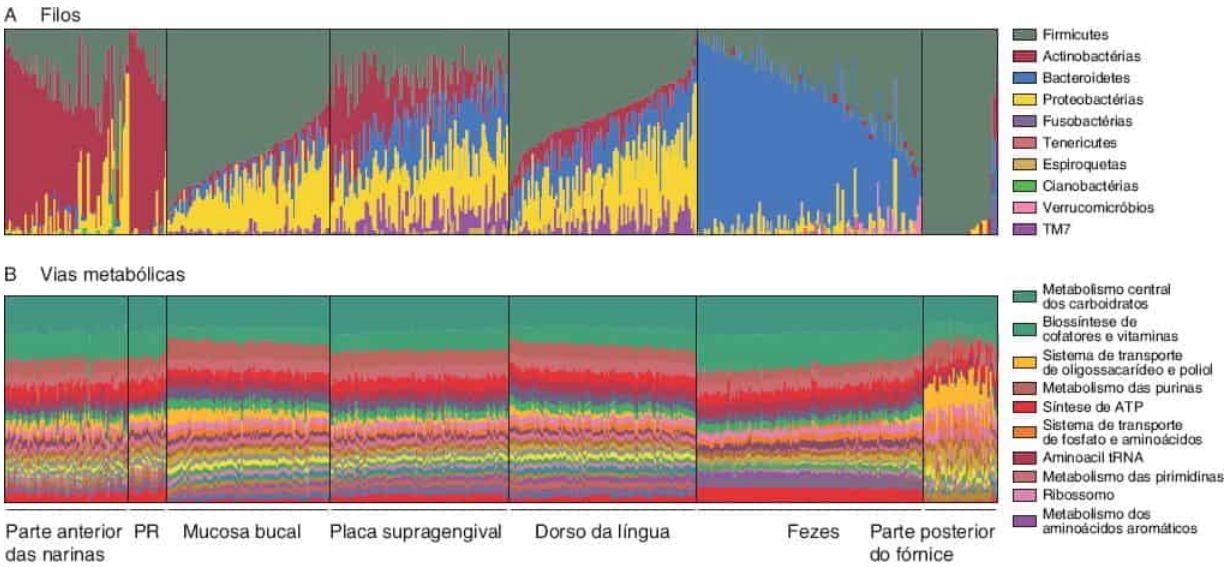


**FIGURA 262.4 Comparação da composição microbiana (A) e função prevista (B) da microbiota de sete locais diferentes do corpo de indivíduos saudáveis do Projeto Microbioma Humano.** Observa-se uma variação interindividual significativa na composição da comunidade, enquanto a função metabólica é uniformemente distribuída e prevalente em ambos os indivíduos e locais do corpo. ATP = trifosfato de adenosina; PR = prega retroauricular. (De Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-214.)

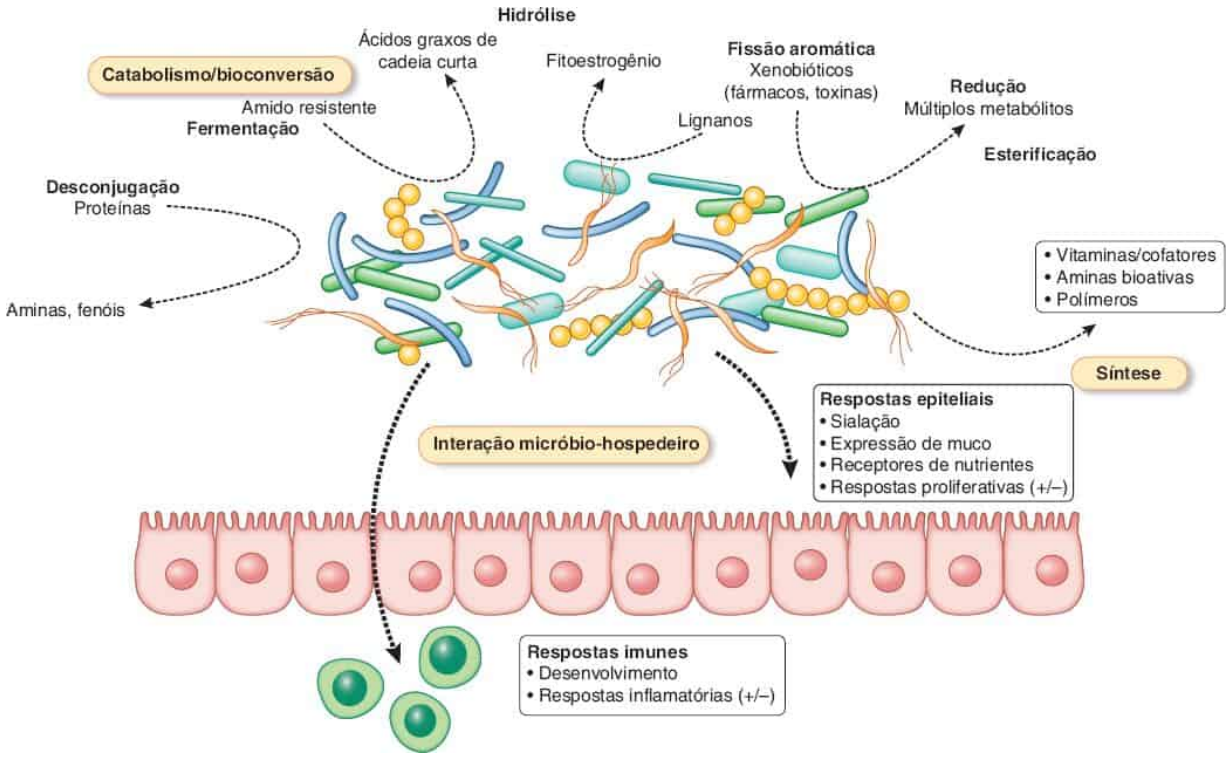


**FIGURA 262.5 Funções potenciais da microbiota endógena.** A microbiota pode ter efeitos por meio da atividade metabólica de síntese e catabolismo dos microrganismos ou por meio de interações diretas entre hospedeiro e microrganismos. O catabolismo e a bioconversão de compostos alimentares ou derivados do hospedeiro podem tornar os nutrientes mais disponíveis ao hospedeiro ou podem alterar a biodisponibilidade dos medicamentos. Alguns membros da microbiota são capazes de sintetizar cofatores importantes ou moléculas de sinalização bioativas, como as aminas. A sinalização entre a microbiota e o hospedeiro pode desencadear alterações na função do hospedeiro, como alteração da expressão do muco ou alteração da resposta imune. (De Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ.* 2017;356:j831.)

| Tabela 262.1 | Fatores passíveis de alterar a estrutura e a função da microbiota. |
|---|---|

| FATORES DO HOSPEDEIRO |
| --- |
| Modo de nascimento |
| Genética |
| Sexo |
| Estado imunológico |
| Idade |
| Doença preexistente |
| Ruptura anatômica (p. ex., cirurgia gastrintestinal, implantação de dispositivos médicos) |
| **FATORES AMBIENTAIS/IATROGÊNICOS** |
| Dieta |
| Residência (urbana versus rural) |
| Exposição a animais (incluindo animais de estimação) |
| Agentes tóxicos ambientais (de ocorrência natural ou de origem humana) |
| Antibióticos |
| Outros medicamentos (p. ex., quimioterapia, inibidores da bomba de prótons, agentes anti-inflamatórios) |
| **FATORES MICROBIANOS** |
| Infecções (virais, bacterianas, fúngicas, helmínticas) |
| Ingestão de alimentos fermentados (p. ex., iogurte, kimchi, kefir) |
| Uso de microrganismos probióticos |

| Tabela 262.2 | Estratégias para uso terapêutico específico da microbiota. |
| --- | --- |
| **ADMINISTRAÇÃO DE MICRORGANISMOS** | |

| |
|---|
| Transplante de microbiota fecal |
| Probióticos de agente único |
| Comunidades microbianas desenvolvidas (probióticos de múltiplas espécies) |
| **MODULAÇÃO DE MICRORGANISMOS EXISTENTES EM UMA COMUNIDADE** |
| Nutrientes microbianos (pré-bióticos) |
| Antibióticos |

## Infecção por *Clostridium difficile*

Embora fosse esperado que o uso disseminado dos antibióticos conseguisse iniciar o fim das doenças infecciosas, estamos agora muito cientes de que as consequências indesejadas do uso desses medicamentos – como o aumento e a disseminação de microrganismos resistentes – frustraram essas esperanças iniciais. Mesmo que a resistência a antibióticos tenha sido reconhecida já no início da era dos antibióticos, levou-se mais tempo para que os médicos reconhecessem que o *dano colateral* à microbiota endógena também teria efeitos negativos na saúde. À medida que antibióticos com espectros de atividade ainda mais amplos se tornaram disponíveis, o desenvolvimento de colite associada a antibióticos começou a aumentar. Em 1977, os postulados de Koch foram cumpridos, implicando o *C. difficile* como causa da maioria dos casos de colite associada a antibióticos.

Foram realizadas pesquisas consideráveis que definiram alguns dos mecanismos pelos quais a ruptura da microbiota intestinal endógena causada por antibióticos pode levar a uma suscetibilidade à infecção por *C. difficile* (Figura 262.7). A microbiota normal pode ser capaz de prevenir a colonização e a doença por *C. difficile* por meio de uma variedade de mecanismos (incluindo competição por nutrientes, estimulação das respostas do hospedeiro e alterações de aspectos fundamentais da fisiologia do microrganismo), como germinação de esporos e crescimento vegetativo com produção de toxina.[7] Conforme destacado posteriormente, a infecção

por *C. difficile* também constitui uma área em que atualmente existe muito interesse no tratamento dessa doença – em particular a forma recorrente – por meio de manipulação intencional da microbiota para restaurar a resistência à colonização.

## Câncer de cólon

Uma vez que o trato gastrintestinal, em particular as porções distais, abriga a maior e mais densa população de microrganismos do corpo humano, não é surpreendente que eles possam afetar profundamente a saúde do cólon. Em virtude de seu extenso potencial metabólico, os microrganismos endógenos do cólon são capazes de executar um grande número de biotransformações passíveis de alterar a suscetibilidade ao desenvolvimento do câncer colorretal.[8] Os microrganismos intestinais desempenham um papel fundamental no metabolismo das nitrosaminas e aminas policíclicas, as quais podem ter atividade carcinogênica. Do lado oposto, a fermentação de carboidratos não digeríveis pela microbiota intestinal pode levar à produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que apresenta atividade anti-inflamatória e antitumoral. Desse modo, a microbiota pode desempenhar um papel tanto potencializador quanto protetor no desenvolvimento do câncer na parte inferior do intestino. Além disso, a inflamação da mucosa é capaz de desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento do câncer de cólon, e, tendo em vista a relação entre a microbiota intestinal e a inflamação intestinal – conforme discutido na DII – não é surpreendente que esse aspecto tenha sido investigado como mecanismo pelo qual o microbioma intestinal pode influenciar a carcinogênese colônica.

Além de estudar o papel da microbiota nos mecanismos de desenvolvimento do câncer de cólon, um trabalho interessante tem sido realizado na investigação sobre a possibilidade da microbiota ser utilizada como ferramenta diagnóstica ou preditiva na detecção de tumores francos. Ainda que a colonoscopia e a detecção de sangue fecal por meio de técnicas – como o teste imunoquímico fecal (FIT) – constituam a base do rastreamento do câncer de cólon, muitos pacientes hesitam em se submeter ao primeiro exame invasivo, enquanto o segundo tem menor sensibilidade. Recentemente, um grupo determinou se a avaliação da estrutura

comunitária da microbiota poderia melhorar o desempenho do FIT na detecção de vários estágios da neoplasia do cólon.[9] Curiosamente, esses pesquisadores relataram que a inclusão de uma avaliação da microbiota melhorou acentuadamente a sensibilidade do FIT para lesões iniciais, como adenomas. Essa pesquisa fornece evidências para futuras funções na avaliação da microbiota na medicina clínica.

## Asma

Anteriormente, foi observado que o modo de nascimento e as exposições no início da infância, como amamentação e uso de antibióticos, estão associados a um risco alterado ao desenvolvimento de asma e atopia. A cesariana e a exposição precoce a antibióticos estão associadas a um aumento do risco, enquanto a amamentação tem uma associação protetora. Essas observações sugerem que a microbiota pode estar envolvida em uma via causal, visto que foi constatado que essas exposições neonatais e durante a infância estão associadas a uma variação na microbiota bacteriana. Ademais, isso representa a evolução da *hipótese higiênica*, que postula que o desenvolvimento de uma variedade de doenças caracterizadas por alteração das respostas imunes – incluindo asma, doença intestinal inflamatória, alergia alimentar e diabetes melito tipo 1 – resulta da exposição alterada a microrganismos e parasitas (helmintos) no decorrer do início da vida.

## Distúrbios neurológicos

Uma nova área empolgante de pesquisa examinou como o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico podem responder a sinais da microbiota, em particular da microbiota intestinal. Essa pesquisa sugere que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel fundamental no "eixo intestino-cérebro" já observado há muito tempo. Alterações na microbiota intestinal têm sido associadas a uma variedade de condições neurológicas, que variam desde autismo e depressão até esclerose múltipla. Grande parte desse trabalho ainda precisa fornecer ligações mecanísticas entre a microbiota e essas doenças neurológicas. No entanto, à semelhança das outras associações, os possíveis mecanismos envolvidos variam desde a

produção de produtos microbianos bioativos até a modulação imunológica pela microbiota.

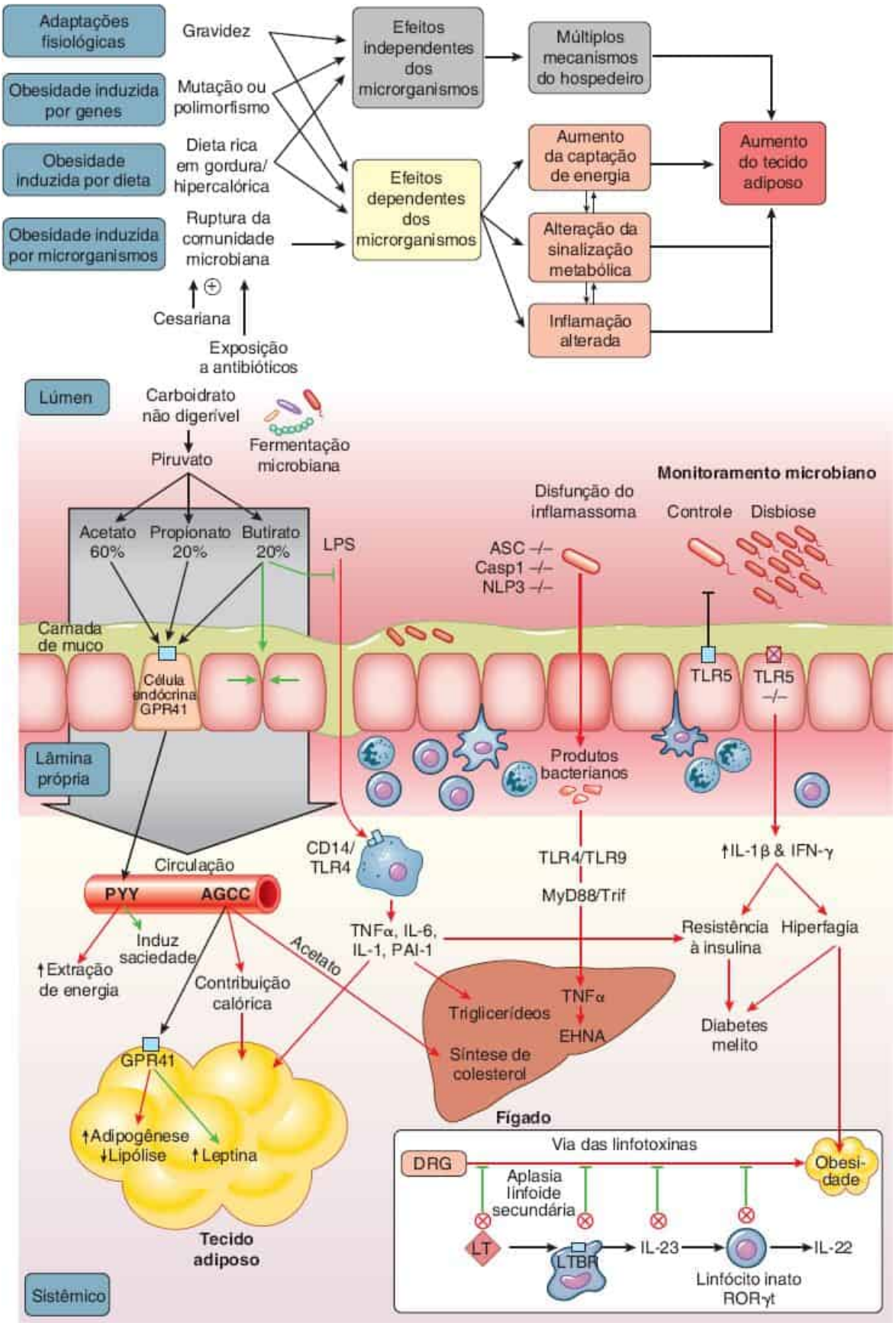
Adaptações fisiológicas
Obesidade induzida por genes
Obesidade induzida por dieta
Obesidade induzida por microrganismos
Gravidez
Mutação ou polimorfismo
Dieta rica em gordura/ hipercalórica
Ruptura da comunidade microbiana
Cesariana
Exposição a antibióticos
Efeitos independentes dos microrganismos
Efeitos dependentes dos microrganismos
Múltiplos mecanismos do hospedeiro
Aumento da captação de energia
Alteração da sinalização metabólica
Inflamação alterada
Aumento do tecido adiposo
Lúmen
Carboidrato não digerível
Fermentação microbiana
Piruvato
Acetato 60%
Propionato 20%
Butirato 20%
LPS
Monitoramento microbiano
Disfunção do inflamassoma
Controle
Disbiose
ASC −/−
Casp1 −/−
NLP3 −/−
Camada de muco
Célula endócrina GPR41
TLR5
TLR5 −/−
Lâmina própria
Produtos bacterianos
CD14/ TLR4
TLR4/TLR9
MyD88/Trif
↑IL-1β & IFN-γ
Circulação
PYY
AGCC
Induz saciedade
↑Extração de energia
Contribuição calórica
Acetato
TNFα, IL-6, IL-1, PAI-1
Resistência à insulina
Hiperfagia
Triglicerídeos
TNFα
EHNA
Síntese de colesterol
Diabetes melito
Fígado
GPR41
↑Adipogênese
↓Lipólise
↑Leptina
Tecido adiposo
Via das linfotoxinas
DRG
Obesidade
Aplasia linfoide secundária
LT
LTBR
IL-23
IL-22
Linfócito inato RORγt
Sistêmico

**FIGURA 262.6 Mecanismos pelos quais a microbiota pode influenciar o metabolismo do hospedeiro.** Os carboidratos não digeridos são fermentados pela microbiota intestinal em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC podem produzir sinais para o hospedeiro e modificar a atividade metabólica. Os AGCC são prontamente absorvidos, contribuem com até 10% do aporte calórico e podem aumentar a adipogênese por meio de sua ligação ao GPR41 nos adipócitos. Mudanças no tônus inflamatório (p. ex., por meio de estimulação de LPS) aumentam o ganho de peso, a adiposidade corporal total e do fígado e a resistência à insulina. (*Detalhe*) A exclusão de qualquer componente da via das linfotoxinas resulta em perda de controle do microbioma, bem como bloqueia a capacidade dos camundongos de ganhar peso com uma dieta rica em gordura. O *cohousing* de camundongos com deficiência do receptor de linfotoxina B (LTBR) e camundongos de tipo selvagem (WT) restaura a obesidade induzida pela dieta e restabelece parcialmente uma microbiota WT/dieta rica em gordura (DRG). EHNA = esteato-hepatite não alcoólica; IFN = interferona; IL = interleucina; LT = linfotoxina. (De Cox LM, Blaser MJ. Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab.* 2013;17:883-894.)

## TERAPIAS DIRECIONADAS ESPECIFICAMENTE PARA O MICROBIOMA

Tendo em vista a série de associações entre a alteração de estrutura e função da microbiota e a ocorrência de doença, é interessante imaginar que a modulação intencional da microbiota endógena poderia representar uma nova estratégia para prevenção e tratamento de doenças. Esse trabalho está apenas emergindo agora, porém tem o potencial de alterar radicalmente a prática da medicina.[9b] Existem muitas barreiras antes que esse tratamento se torne comum, e não menos importante é o fato de que, em muitos casos, ainda não temos ligações causais entre estado funcional do microbioma e

doenças específicas. Entretanto, as primeiras pesquisas sugerem que o uso da microbiota como alvo intencional de terapia pode ser promissor para determinadas condições. Uma área que tem sido estudada é a infecção recorrente por *C. difficile*.[A1] Mesmo antes que o *C. difficile* fosse demonstrado como agente etiológico da colite associada a antibióticos, sabia-se que o transplante de fezes de pacientes saudáveis para pacientes com infecção grave ou recorrente por *C. difficile* podia ter uma notável eficácia. Pesquisas subsequentes demonstraram uma complexidade diminuída da microbiota intestinal dos pacientes que apresentavam infecção por *C. Difficile*, assim como que o transplante fecal teve eficácia clínica e foi associado a um aumento na complexidade da comunidade por meio do estabelecimento de uma porção dos microrganismos transplantados na comunidade endógena do receptor.

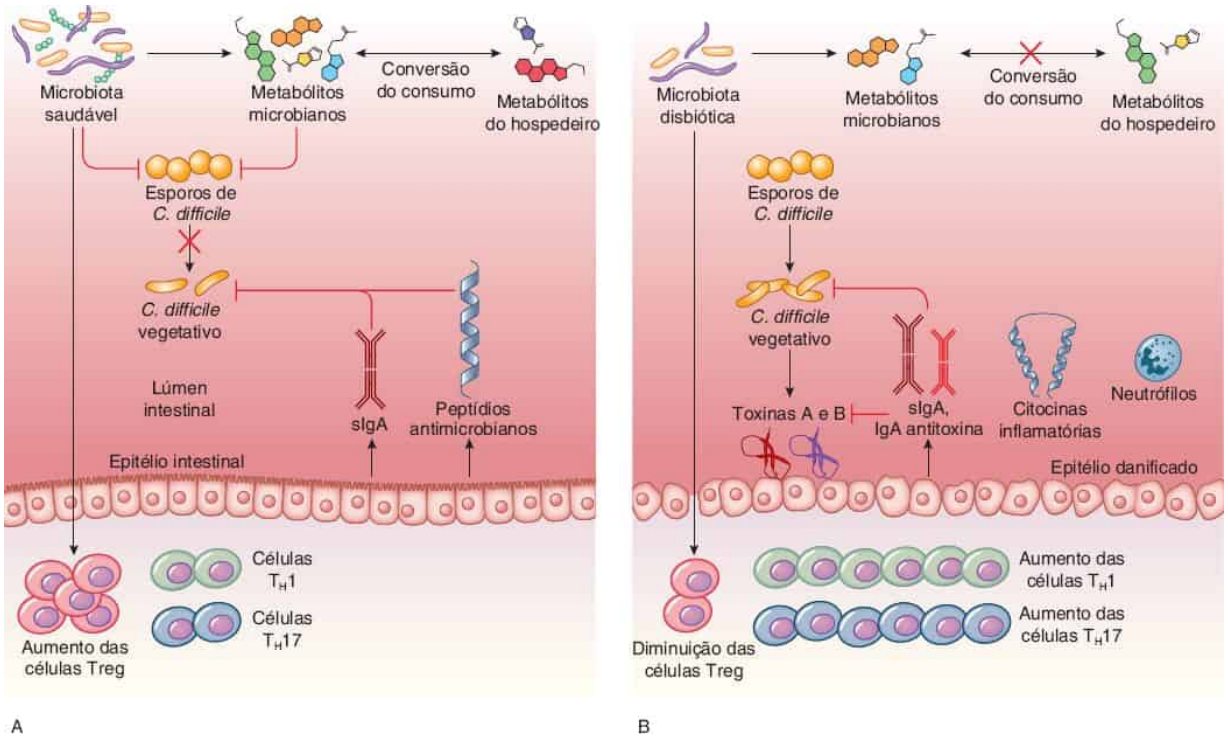


**FIGURA 262.7 Mecanismos propostos da microbiota na resistência a patógenos e do hospedeiro durante a infecção por *Clostridium difficile*. A.** Fatores tanto microbianos quanto do hospedeiro podem inibir a germinação e o crescimento do *C. difficile*. Uma microbiota saudável é capaz de consumir os metabólitos tanto microbianos quanto gerados pelo hospedeiro, limitando o crescimento de *C. difficile*. A interação cruzada entre a microbiota e o sistema imunológico do hospedeiro resulta em uma resposta imune mediada. Ademais, a microbiota pode estimular a produção de peptídios antimicrobianos e a imunoglobulina A secretora (sIgA), que pode manter a composição da microbiota. **B.** A perturbação da microbiota, decorrente de certos fatores – como uso de antibióticos, medicamentos, dieta ou inflamação – pode levar ao desenvolvimento de infecção por *C. difficile*. Uma microbiota disbiótica pode resultar em perda da resistência à colonização, em razão das alterações no ambiente estrutural e/ou metabólico. A perda de membros específicos da comunidade afeta potencialmente

os níveis de metabólitos microbianos e gerados pelo hospedeiro, resultando em um estado funcional diferente, que promove a germinação dos esporos, além do crescimento vegetativo excessivo. Uma microbiota disbiótica também pode resultar em desequilíbrio da resposta imune por meio da perda da regulação imunológica e de um estado pró-inflamatório – os quais podem afetar o desenvolvimento de doença. A produção de toxinas pelo *C. difficile* vegetativo pode estimular a produção de citocinas inflamatórias, neutrófilos e anticorpos antitoxina. (De Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest.* 2014:124:4182-4189.)

O transplante fecal tem sido realizado em estudos preliminares de várias outras condições, incluindo doença intestinal inflamatória, autismo, desnutrição[9c] e obesidade. Até o momento, os resultados obtidos foram mistos, porém as pesquisas continuam tentando determinar se essa modalidade terá alguma utilidade além da infecção recorrente por *C. difficile*. Várias outras estratégias também estão sendo investigadas para manipular terapeuticamente a microbiota.[10] Embora os probióticos na forma de alimentos fermentados e microrganismos isolados de alimentos fermentados – como lactobacilos e leveduras – tenham sido utilizados há séculos, as abordagens mais modernas estão procurando identificar microrganismos presentes nas comunidades de indivíduos saudáveis e administrá-los como agentes isolados ou comunidades planejadas. Outra estratégia é fornecer carboidratos complexos (não digeríveis) para promover o crescimento e a atividade de microrganismos preexistentes em uma comunidade. O uso desses *pré-bióticos* isoladamente ou em combinação com microrganismos probióticos (os denominados simbióticos) constitui outra área ativa de pesquisa. Por fim, outra estratégia potencial que está sendo investigada é ter como alvo direto membros deletérios de uma comunidade microbiana – por meio de antibióticos ou abordagens potencialmente mais direcionadas, como bacteriófago ou bacteriocinas derivadas de microrganismos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O microbioma representa um avanço empolgante sobre como pensamos acerca do papel que os microrganismos podem desempenhar na saúde e na doença. À medida que continuamos a entender como a ocorrência de mudanças na estrutura e na função de nossos simbiontes microbianos afeta nossa saúde, isso poderá levar à elaboração de novos métodos para prevenção e tratamento de uma variedade de condições de saúde. A avaliação do estado funcional da microbiota endógena e a manipulação terapêutica do microbioma provavelmente serão uma parte fundamental do paradigma em desenvolvimento da medicina de precisão (Figura 262.8), que tem o potencial de alterar radicalmente a medicina.

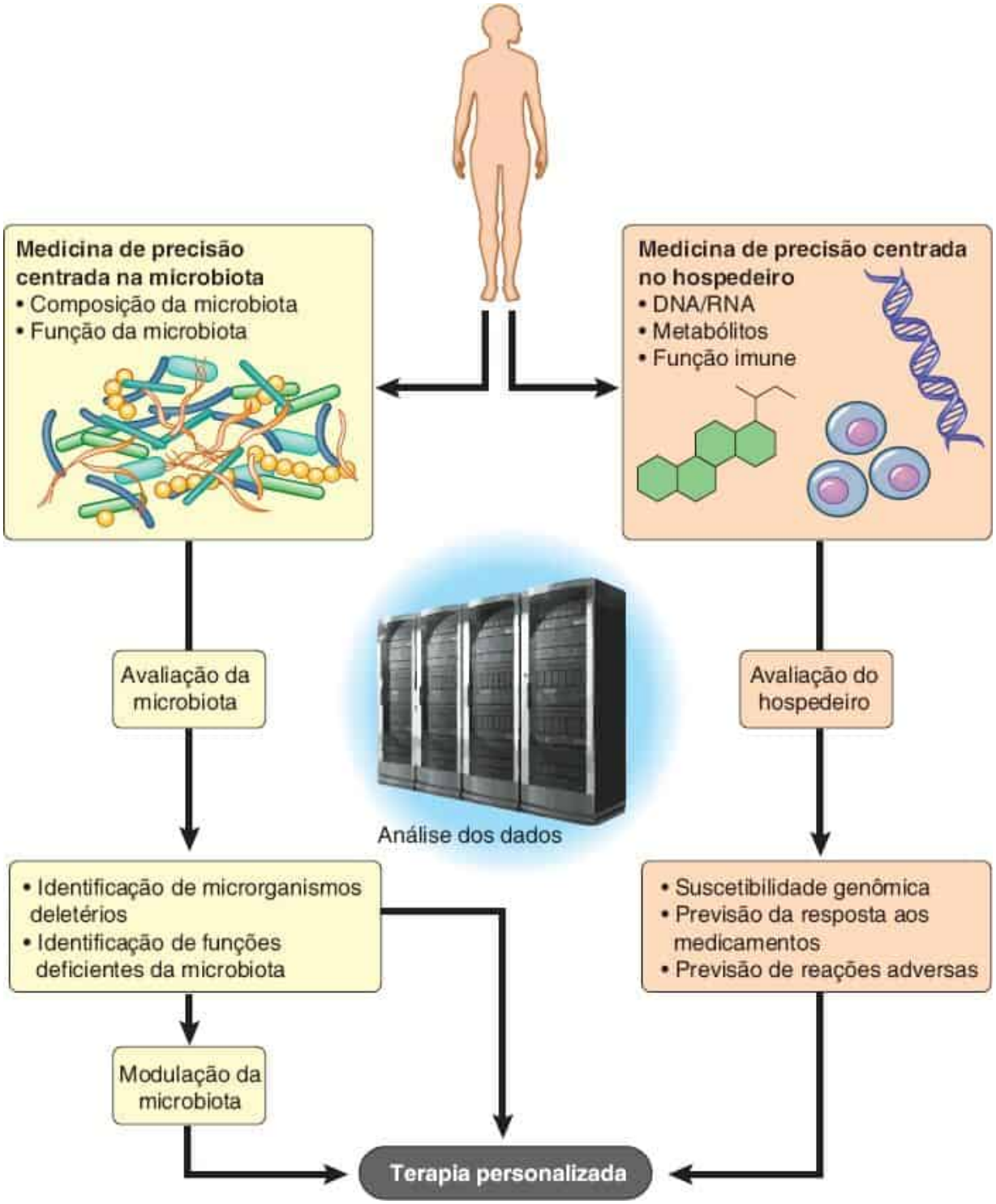


**FIGURA 262.8 Incorporação da microbiota no desenvolvimento do paradigma da medicina de precisão.** A medicina de precisão, como está sendo atualmente desenvolvida, propõe-se a determinar as respostas ao tratamento de acordo com a avaliação da

genômica, do metabolismo e da função imunológica nos seres humanos. Com base nesses dados, é possível prever a suscetibilidade à doença, a resposta ao tratamento e as possíveis reações adversas e, assim, planejar uma terapia personalizada. Como a microbiota também pode influenciar essa mesma suscetibilidade e resposta ao tratamento, propomos que a avaliação da microbiota também possa ser incorporada a uma abordagem de medicina de precisão completa. (De Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ.* 2017;356:j831.)

A1. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14:1-14.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369-2379.
2. Noecker C, McNally CP, Eng A, et al. High-resolution characterization of the human microbiome. *Transl Res*. 2017;179:10-23.
3. Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22:713-722.
4. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356:1-14.

4b. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*. 2019;364:1055.
5. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:3-15.
6. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019. [Epub ahead of print.]
7. Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol*. 2019;4:35-45.
8. Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*. 2019;25:377-388.
9. Baxter NT, et al. DNA from fecal immunochemical test can replace stool for detection of colonic lesions using a microbiota-based model. *Microbiome*. 2016;4:1-6.
9b. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019;394:420-431.
9c. Gehrig JL, Venkatesh S, Chang H-W, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science*. 2019;365:139.
10. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66:569-580.

**Qual das seguintes técnicas pode fornecer uma avaliação da função *in situ* de uma comunidade microbiana?**

A. Análise da sequência de amplicon do gene codificador do rRNA 16S.

B. Cultura de bactérias em ágar MacConkey.

C. Medição dos metabólitos por espectroscopia de massa.

D. Detecção de sistemas de secreção tipo III por reação em cadeia da polimerase (PCR).

E. Sequenciamento *shotgun* do DNA fecal total.

Concluir questão

**Qual das seguintes observações sugere que o microbioma desempenha um papel causador em uma doença específica?**

A. Pacientes com doença intestinal inflamatória apresentam microbiota fecal de menor diversidade em comparação a controles saudáveis.

B. Camundongos com deficiência de interleucina-10 e livres de germes não desenvolvem colite, a não ser que sejam subsequentemente colonizados com microrganismos fecais de camundongos de tipo selvagem.

C. Pacientes com câncer de cólon apresentam níveis mais elevados de *Fusobacterium nucleatum* nas fezes do que controles comparáveis.

D. Crianças com diabetes melito tipo 1 de início recente apresentam um número diminuído de espécies bacterianas em comparação à sua microbiota do que irmãos não afetados.

E. O tratamento bem-sucedido da infecção recorrente por *Clostridium difficile* se caracteriza por diminuição na abundância relativa de *Escherichia coli*.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas *não* é uma função potencial da microbiota intestinal?**

A. Determinação do sexo de um feto em desenvolvimento.

B. Alteração dos níveis séricos de medicamentos.

C. Aumento da quantidade total de energia disponível a partir do amido dietético.

D. Estimulação do desenvolvimento do sistema imune da mucosa.

E. Produção de aminas bioativas.

Concluir questão

**Qual dos seguintes tratamentos é um exemplo de terapia direcionada para o microbioma?**

A. Profilaxia antibiótica para pacientes após transplante de células-tronco hematopoéticas.

B. Bloqueio do fator de necrose tumoral α (TNF-α) em pacientes com doença de Crohn.

C. Preparação intestinal com polietilenoglicol antes da colonoscopia.

D. Colocação de ileostomia de desvio após ressecção do câncer de cólon.

E. Transplante fecal para a infecção recorrente por *Clostridium difficile*.

Concluir questão

263

# PRINCÍPIOS DE TERAPIA ANTI-INFECCIOSA

M. LINDSAY GRAYSON E GEORGE M. ELIOPOULOS

Entre os mais influentes agentes farmacêuticos já desenvolvidos, os antimicrobianos ocupam um lugar de destaque visto que o sucesso de muitos campos da medicina depende de sua eficácia. Embora o termo *agente anti-infeccioso* possa ser empregado de modo mais abrangente para incluir substâncias que amenizam a infecção por alterar a virulência do patógeno ou modular a resposta do hospedeiro, neste capítulo, especificamente, os termos *agente anti-infeccioso* e *agente antimicrobiano* são utilizados como sinônimos para referir-se a fármacos que inibem o crescimento de patógenos microbianos. Embora este capítulo se concentre principalmente em agentes dirigidos contra patógenos bacterianos, princípios semelhantes aplicam-se a agentes antimicrobianos que são ativos contra infecções fúngicas, virais ou parasitárias. Em todos os casos, a seleção do esquema antimicrobiano mais adequado depende da suscetibilidade do patógeno, do local da infecção, da farmacocinética e da farmacodinâmica próprios do agente (afetando, assim, a dose selecionada) e das características conhecidas do hospedeiro afetado (idade, gênero, função renal etc.). Alguns médicos utilizam o acrônimo Mind Me para ajudar na prescrição adequada de agentes antimicrobianos (Tabela 263.1).

Na escala de tempo da história da humanidade, a era moderna dos antibióticos é curta. Desde a introdução da penicilina para uso clínico geral, em meados da década de 1940, os numerosos agentes antimicrobianos desenvolvidos para uso humano salvaram incontáveis vidas e levaram a avanços incríveis nos cuidados de saúde. Com efeito, no espaço de apenas uma vida humana, esses compostos foram descobertos, purificados ou sintetizados para uso seguro e, em seguida, utilizados frequentemente de

modo abusivo, tanto na saúde humana quanto na produção agrícola, de tal maneira que a resistência a eles emergiu rapidamente ameaçando a sua eficácia e valor – retornando, possivelmente, a uma situação que lembra a era pré-antibiótica. Qualquer avaliação objetiva dos últimos 80 anos provavelmente concluiria que o (mal) gerenciamento dos antimicrobianos constitui uma das maiores oportunidades perdidas da humanidade.

| **Tabela 263.1** | **Acrônimo *Mind Me* para prescrição adequada.** |
|---|---|
| M | **M**icrobiologia orienta a terapia, sempre que possível |
| I | **I**ndicações devem ser baseadas em evidências |
| N | Espectro mais restrito (*Narrowest*) de terapia é preferencial |
| D | **D**osagem é individualizada para cada paciente e adequada ao local e ao tipo de infecção |
| M | **M**inimizar a duração do tratamento |
| E | Assegurar (*Ensure*) que a terapia oral seja utilizada quando clinicamente adequada |

Modificada de Antibiotic Expert Group. Therapeutic Guidelines: Antibiotic. 15th ed. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2014.

## SELEÇÃO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA DIRECIONADA AO PATÓGENO

### Terapia antimicrobiana empírica

Na maioria dos casos, a seleção da terapia antimicrobiana inicial é feita de maneira empírica, antes da identificação de um microrganismo causador ou antes da realização de um teste de sensibilidade a agentes antimicrobianos. A primeira decisão do médico é avaliar se os sintomas de um paciente são

passíveis de representar uma infecção. A febre pode resultar de doenças neoplásicas, doenças reumatológicas ou de outros processos não infecciosos e não implica, necessariamente, a presença de infecção. As causas não infecciosas de febre, como tromboflebite de veias profundas, reações medicamentosas e vasculite, podem representar, para o paciente, um risco tão grande quanto uma infecção e não devem passar despercebidas. Além disso, o paciente pode ter infecção grave sem apresentar febre – particularmente na presença de determinadas comorbidades, como diabetes melito ou imunossupressão.

Outros sinais, sintomas e dados laboratoriais ou radiológicos ajudam a definir a probabilidade de infecção e, quando presente, a localizar os sistemas orgânicos acometidos. Essas informações possibilitam fazer uma previsão inicial sobre os microrganismos provavelmente envolvidos. Por exemplo, se os dados iniciais levarem à suspeita de um diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade por um indivíduo previamente saudável, que não teve nenhuma exposição incomum, *Streptococcus pneumoniae* e bactérias *atípicas*, como *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydophila pneumoniae,* estariam nos primeiros lugares da lista de possíveis patógenos a combater na escolha da terapia antimicrobiana. O exame de uma lâmina de escarro expectorado corada por Gram pode fornecer informações valiosas. A presença proeminente de cocos gram-positivos agrupados, por exemplo, alertaria o médico sobre a possível presença de *Staphylococcus aureus,* do qual muitas cepas isoladas são, agora, resistentes à meticilina, levando-o, assim, a selecionar opções de tratamento direcionadas a esses microrganismos.

Dispõe-se de orientações sobre os prováveis patógenos de infecções específicas em determinados locais e sobre a sensibilidade desses microrganismos a agentes antimicrobianos (que podem variar, dependendo da localização geográfica do paciente e da exposição) a partir de diversas fontes e diretrizes nacionais de tratamento. Em alguns casos, é possível prever com alto grau de certeza a sensibilidade dos patógenos suspeitos. Por exemplo, *Streptococcus pyogenes* continua sendo uniformemente sensível à penicilina G. Em outros casos, houve desenvolvimento de resistência a antimicrobianos antes considerados altamente ativos contra determinada espécie. As taxas de resistência de determinado microrganismo podem

variar amplamente de acordo com a região, a instituição de cuidados de saúde ou mesmo do setor de atendimento de pacientes dentro de um hospital. Por essa razão, é importante ter acesso a dados cumulativos e periodicamente atualizados sobre o perfil de sensibilidade a antibióticos específicos em uma instituição. Normalmente apresentados na forma de tabela, esses antibiogramas apresentam a porcentagem de bactérias recentemente isoladas que demonstraram sensibilidade aos antibióticos testados e podem ajudar a orientar a escolha de esquemas empíricos apropriados nesse local de atendimento.

Há evidências crescentes de que a instituição imediata de um tratamento empírico apropriado produza melhores resultados clínicos em pacientes com infecções graves. Por conseguinte, a seleção do esquema antimicrobiano mais adequado depende da escolha do medicamento certo (mais efetivo considerando-se o patógeno), da via de administração certa (p. ex., oral *versus* intravenosa, dependendo da absorção) e da duração certa. Para conseguir isso, é necessário ter uma compreensão clara dos antimicrobianos mais importantes. Por exemplo, diretrizes publicadas para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (ver Capítulo 91) recomendam a administração da primeira dose de terapia antimicrobiana adequada enquanto o paciente ainda se encontra no serviço de emergência.

Sempre que possível, deve-se obter amostras de exsudatos purulentos, sangue ou outros líquidos corporais com suspeita de infecção para cultura (e, em alguns casos, análise molecular) antes de iniciar a terapia antimicrobiana. A identificação e o teste de sensibilidade dos microrganismos detectados podem ser utilizados para direcionar o tratamento definitivo subsequente. Entretanto, algumas vezes, esse princípio precisa ser ignorado. Por exemplo, quando há suspeita de meningite bacteriana, a antibioticoterapia (frequentemente com corticosteroides adjuvantes) não deve ser adiada se não for possível efetuar imediatamente uma punção lombar para a coleta de líquido cerebrospinal para cultura. Nesses casos, as coletas de sangue para hemoculturas antes da administração de antibióticos revelam, com frequência, o microrganismo causador, ou o patógeno pode ser isolado do líquido cerebrospinal, mesmo se a punção lombar for retardada.

## Terapia antimicrobiana definitiva

A identificação do patógeno causador e a determinação de sua sensibilidade aos fármacos disponíveis constituem a base para otimizar os esquemas antimicrobianos definitivos. Se forem escolhidos adequadamente, os antibióticos utilizados na terapia empírica são, com frequência, apropriados como terapia definitiva e podem ser continuados. Outras vezes, os resultados de cultura permitem a realização de mudança para um antimicrobiano de espectro mais estreito, mais bem tolerado e de menor custo. Em alguns casos, os resultados dos exames indicam a necessidade de ampliar o espectro de um esquema anti-infeccioso, acrescentando ou substituindo agentes ativos contra patógenos inadequadamente tratados pelo esquema empírico inicial. Em todas as circunstâncias, a escolha do agente de espectro mais estreito, porém efetivo, é preferível para evitar danos colaterais desnecessários à flora bacteriana normal – particularmente no trato gastrintestinal, onde a interferência no microbioma normal pode resultar em diarreia e crescimento excessivo de espécies bacterianas e de fungos resistentes.

Em quase todos os casos, é desejável e útil testar a suscetibilidade de um microrganismo infeccioso aos antimicrobianos. Mesmo para patógenos com sensibilidades relativamente previsíveis, como *S. pyogenes,* alguns isolados, embora sensíveis à penicilina G, são resistentes aos antibióticos macrolídios (p. ex., eritromicina, azitromicina) e a outros fármacos, de modo que pode ser útil testar agentes alternativos para pacientes que são intolerantes aos antibióticos betalactâmicos. De modo semelhante, estudos de vigilância que examinaram centenas de isolados de *S. aureus* anteciparam que a vancomicina ou a linezolida inibiriam praticamente todas as cepas clínicas; por conseguinte, em bases estatísticas, o teste desses agentes não seria justificado. Entretanto, raras cepas isoladas resistentes a esses fármacos foram encontradas agora, e é importante detectá-las para fins tanto terapêuticos quanto epidemiológicos. Para a maioria dos patógenos bacterianos, a resistência aos agentes comumente utilizados é frequente o suficiente para que o teste de antimicrobianos seja considerado essencial à terapia definitiva. Isso é particularmente o caso dos patógenos gram-negativos, como Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*, em que isolados

multidrogarresistentes são agora muito comuns e, com frequência, estão associados a genes de resistência transmissíveis (habitualmente transportados por plasmídios) ou são inerentemente resistentes.

## Testes de sensibilidade

Dispõe-se de vários métodos para determinar a sensibilidade de um isolado bacteriano a agentes antimicrobianos considerados para a terapia. Os testes utilizados com mais frequência em laboratórios de microbiologia clínica são, hoje, variações de três métodos: diluição seriada em caldo/ágar, disco-difusão e difusão por gradiente. A concentração inibitória mínima (CIM) representa a menor concentração de um antimicrobiano testado que inibe o crescimento do microrganismo em meios de cultura.

No método de diluição, o antimicrobiano é diluído em caldo ou ágar para incluir uma faixa de concentrações (geralmente) duas vezes decrescentes, e o meio é inoculado com um número padronizado de microrganismos. Após incubação por um período específico (habitualmente 16 a 24 horas) entre 35°C e 37°C, a série de tubos de diluição ou poços de microdiluição (para diluição em caldo) ou placas de ágar (para diluição em ágar) é examinada à procura de crescimento dos microrganismos. A CIM é determinada por inspeção direta como a menor concentração que evita a turbidez do caldo ou a formação de colônias em ágar. Modificações desse método permitem a automação de muitas etapas do processo, possibilitando um desempenho mais eficiente dos testes nos laboratórios clínicos.

No método de difusão em disco, discos de papel impregnados com uma quantidade padronizada do antimicrobiano são colocados em uma placa de ágar cuja superfície foi semeada com a bactéria a ser testada. Durante a incubação, o antimicrobiano difunde-se do disco para o ágar adjacente e inibe o crescimento dos microrganismos semeados. Depois de um período específico de incubação, a zona de inibição do crescimento em torno do disco é medida. Com esse método, a CIM não é determinada diretamente mas com base em dados acumulados que correlacionam as zonas de inibição com as CIM. A zona medida é utilizada para prever a sensibilidade do microrganismo ao fármaco testado.

O método de gradiente de difusão é semelhante ao método de difusão em disco mas, em vez de utilizar um disco de papel impregnado com uma

única concentração do antimicrobiano, esse teste utiliza uma fita impregnada com o antimicrobiano aplicado em um gradiente de concentração ao longo de seu comprimento (p. ex., uma marca comumente utilizada é Etest®, anteriormente conhecida como teste epsilométrico). A tira é colocada na superfície de uma placa de ágar que foi inoculada com uma suspensão do microrganismo a ser testado e, então, incubada. Ao inspecionar visualmente onde a zona de inibição do crescimento na superfície do ágar cruza a fita (que é marcada por intervalos que correspondem a equivalentes de CIM), é possível determinar diretamente o valor da CIM.

Para realizar testes de sensibilidade e interpretar os resultados, é necessário identificar o microrganismo a ser testado. Esse conhecimento possibilita a escolha dos métodos e dos critérios de interpretação adequados para determinar se um microrganismo é sensível, intermediário ou resistente a um antimicrobiano com base na determinação da CIM e no diâmetro da zona de inibição. Para ilustrar esse ponto, considere que um enterococo seja classificado como sensível à penicilina se a CIM for inferior ou igual a 8 μg/m ℓ , ao passo que, para estreptococos *viridans,* o ponto de corte correspondente para a sensibilidade à penicilina seja o CIM de 0,12 μg/mℓ. Por conseguinte, saber que a CIM da penicilina contra um coco gram-positivo que cresce em cadeias curtas é de 2 μg/mℓ não permite determinar se ele é sensível à penicilina, a não ser que o microrganismo tenha sido identificado.

Algumas vezes, são necessários testes adicionais para avaliar a sensibilidade a determinado agente antimicrobiano. No caso de *S. aureus*, sensível à oxacilina, efetua-se um teste de produção de penicilinase para avaliar a sensibilidade à penicilina G. No caso de *S. aureus* resistente à eritromicina e sensível à clindamicina, o laboratório pode realizar um teste suplementar da zona D ou equivalente antes de fornecer o resultado de sensibilidade à clindamicina. Um resultado positivo do teste de zona D (*i. e.*, atenuação da zona de inibição ao redor de um disco de clindamicina na proximidade de um disco de eritromicina) prediz a presença de genes *erm*. Seu produto, uma metilase ribossômico, pode conferir resistência à clindamicina se ele for expresso; entretanto, a clindamicina é um indutor fraco desse traço de resistência (diferentemente da eritromicina, que é um

forte indutor). Por conseguinte, a obtenção de um resultado positivo implica a presença de traços de resistência induzíveis. Mutantes com produção constitutiva de metilase podem ser selecionados durante o tratamento, resultando no surgimento de resistência à clindamicina e aumento do risco de insucesso clínico quando esse medicamento é utilizado no tratamento de infecções estafilocócicas causadas por cepas com o gene *erm.*

Em princípio, os testes para determinar a presença de genes de resistência, seus produtos ou ambos podem ser utilizados no lugar do teste de resistência fenotípica. Esses métodos têm o potencial de fornecer informações de suscetibilidade provável mais rapidamente do que as que podem ser obtidas com os testes habituais de sensibilidade de inibição do crescimento, que geralmente exigem várias horas de incubação. Hoje, esses testes ainda não são amplamente utilizados, com exceção do teste para resistência à meticilina por meio de detecção do gene *mecA* ou seus produtos, proteína 2a de ligação à penicilina ou teste para resistência à rifampicina por meio da detecção de mutações de resistência em *Mycobacterium tuberculosis.* Tecnologias mais recentes, como a espectrometria de massa com fonte de ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz-tempo de voo (MALDI-ToF), estão sendo exploradas como meio de proporcionar não apenas uma identificação mais rápida dos microrganismos, mas também a sua sensibilidade prevista a agentes antimicrobianos.[1]

## Atividade bactericida

Os antimicrobianos podem diferir em termos de sua capacidade de matar substancialmente um patógeno (*bactericidas*) ou de simplesmente inibir de maneira acentuada o crescimento das colônias, ou seja, a reprodução dos microrganismos (*bacteriostáticos*). A atividade bactericida *in vitro* é habitualmente definida como uma redução de 99,9% no número de unidades formadoras de colônias (UFC) viáveis em relação à densidade do inóculo em um tempo de incubação específico, que geralmente é de 20 a 24 horas. Entretanto, esses testes são trabalhosos, e os resultados podem variar de acordo com os métodos exatos e meios utilizados. Em algumas circunstâncias, agentes bactericidas são teoricamente preferíveis a um agente bacteriostático – por exemplo, na meningite bacteriana, em que a

penetração dos antimicrobianos através da barreira hematencefálica pode ser limitada e rápida, é crucial instituir uma terapia efetiva para resultados a longo prazo. Por conseguinte, os agentes bactericidas têm sido geralmente preferidos para infecções graves, como endocardite ou meningite, embora o verdadeiro impacto clínico disso dependa do hospedeiro, do agente e das circunstâncias da infecção. Por exemplo, os antibióticos bactericidas não demonstraram ser melhores do que os antibióticos bacteriostáticos para infecções abdominais, cutâneas, de tecidos moles ou para a pneumonia.[A1]

## ESCOLHA DA TERAPIA ANTIMICROBIANA ADEQUADA PARA A INFECÇÃO E O PACIENTE

### Natureza da infecção

A determinação da sensibilidade de um microrganismo patogênico a um antibiótico *in vitro* não assegura que o tratamento com esse medicamento produzirá um resultado clínico bem-sucedido. O antimicrobiano precisa alcançar o local de infecção em concentrações adequadas (em geral, várias vezes a CIM) e precisa demonstrar atividade nas condições específicas associadas à infecção (p. ex., o meio de um abscesso abdominal tende a ser diferente daquele de uma infecção em um osso esponjoso). No caso de algumas infecções e agentes antimicrobianos, essas exigências não podem ser facilmente atendidas.

Por exemplo, diversos antimicrobianos são incapazes de penetrar no líquido cerebrospinal suficientemente bem para possibilitar o seu uso no tratamento da meningite bacteriana em adultos, como as cefalosporinas de primeira geração e os aminoglicosídeos que, mesmo quando administrados por via intravenosa, não alcançam níveis efetivos adequados no espaço subaracnóideo. Os aminoglicosídeos têm sido administrados por injeção intratecal ou intraventricular, quando necessário, para o tratamento da meningite por bactérias gram-negativas, porém, a disponibilidade de novos betalactâmicos com ampla atividade, alta potência e penetração razoável no líquido cerebrospinal, quando administrados por via intravenosa, eliminou, em grande parte, a necessidade de instilação direta de agentes antimicrobianos. Em outras situações, os agentes antimicrobianos podem,

ao penetrar no local de infecção, ser inativados por fatores locais. Por exemplo, a daptomicina é inativada pela sua interação com o surfactante pulmonar, de modo que esse antibiótico não é indicado para o tratamento da broncopneumonia, embora seja altamente ativo contra isolados de *S. pneumoniae in vitro.* Os antibióticos também podem ser inativados por restos celulares ou macromoléculas presentes dentro de abscessos, e alguns exibem uma redução de sua potência no pH baixo e nas pressões de oxigênio reduzidas que prevalecem nesses locais. Por fim, os microrganismos em alta densidade dentro de abscessos podem produzir concentrações de betalactamases altas o suficiente para inativar alguns antibióticos betalactâmicos relativamente instáveis. Todos esses fatores fornecem uma justificativa crítica para a drenagem de grandes abscessos como adjuvante fundamental da terapia antimicrobiana.

As infecções bacterianas associadas a corpos estranhos, como próteses articulares, marca-passos cardíacos ou próteses de valvas cardíacas, podem ser particularmente difíceis de erradicar sem a retirada do material estranho. As razões não são totalmente compreendidas, porém, estão relacionadas, pelo menos em parte, com a presença de biofilme, que é composto de bactérias incorporadas ao material extracelular que adere ao corpo estranho.[2] As bactérias recuperadas de biofilmes são metabolicamente diferentes e menos sensíveis a agentes antimicrobianos do que as células planctônicas (*i. e.*, aquelas livremente suspensas em meio líquido) do mesmo microrganismo. Algumas espécies bacterianas, particularmente os estafilococos, constituem uma causa comum de infecções de dispositivos protéticos e produzem rapidamente um biofilme em certos materiais de prótese, tornando difícil a terapia antimicrobiana efetiva. Em algumas situações, acrescenta-se um fármaco, como a rifampicina (um inibidor da RNA polimerase) aos esquemas antimicrobianos para o tratamento dessas infecções, visto que ela geralmente penetra bem em biofilmes e demonstra atividade relativamente semelhante tanto contra células associadas ao biofilme quanto a células planctônicas de um microrganismo sensível. Entretanto, como a resistência à rifampicina surge rapidamente, se ela for utilizada como único fármaco, precisará ser combinada com um segundo fármaco ativo para diminuir o risco de emergência da resistência. Por conseguinte, o tratamento dessas infecções pode ser complexo exigindo

vários antimicrobianos em combinação e, ainda assim, ser ineficaz sem a remoção do material estranho carregado de biofilme infectado.

## Fatores do hospedeiro

Após ter considerado a natureza da infecção e os antimicrobianos contra a bactéria isolada ativos *in vitro* (ou provavelmente ativos contra prováveis patógenos, quando um isolado ainda não está disponível), a escolha final de um esquema antimicrobiano precisa levar em conta uma série de outros fatores específicos do paciente.

### Alergias

É fundamental obter uma história pregressa de reações alérgicas a agentes antimicrobianos (ver Capítulo 239). Algumas reações são, por natureza, tão graves e potencialmente fatais que é preciso evitar o uso do mesmo agente ou de fármacos da mesma classe que podem induzir uma reatividade cruzada. Exemplos dessas respostas incluem uma reação de hipersensibilidade imediata à penicilina (p. ex., urticária, edema dos lábios, edema de laringe, colapso circulatório) e erupção bolhosa mucocutânea causada por uma sulfonamida (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson).

Nos casos em que a reação alérgica é leve, como exantema discreto e autolimitado em um paciente que recebe penicilina, o médico pode optar por utilizar um antimicrobiano relacionado, como uma cefalosporina, quando a probabilidade de sensibilidade cruzada e o risco de um resultado adverso grave caso ocorra uma reação são considerados baixos. Nesses casos, é essencial proceder a um monitoramento cuidadoso do paciente para reações adversas. Raramente, em pacientes com alergias significativas a agentes antimicrobianos com potencial de salvar a vida, para os quais não há alternativa, pode-se tentar a dessensibilização do paciente ao antimicrobiano, de modo que o agente possa ser administrado. Por exemplo, dispõe-se de protocolos de dessensibilização para a penicilina e para o sulfametoxazol-trimetoprima. Em razão dos riscos envolvidos, pode ser necessário realizar esses procedimentos em ambientes rigorosamente monitorados (p. ex., em unidade de terapia intensiva).

## Gravidez

Vários agentes antimicrobianos têm o potencial de causar dano ao feto se forem administrados à mulher grávida (ver Capítulo 226). Por exemplo, as tetraciclinas podem causar descoloração dos dentes e hipoplasia do esmalte dental, portanto, devem ser evitadas em gestantes e em crianças pequenas. Os aminoglicosídeos (como a estreptomicina), quando administrados durante a gravidez, podem atravessar a placenta e causar toxicidade/dano do oitavo nervo craniano no recém-nascido. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA estabeleceu um novo sistema de classificação de risco do uso de vários antimicrobianos e outros medicamentos durante a gravidez e a lactação em termos de risco para a mãe, para o feto e para o recém-nascido.[3] No planejamento de esquemas antimicrobianos, deve-se considerar a possibilidade de gravidez para toda mulher em idade fértil, de modo que os riscos dos prováveis agentes sejam revisados individualmente e a terapia mais segura seja selecionada. De modo semelhante, muitos antibióticos utilizados no tratamento de mulheres durante a lactação podem ser encontrados no leite materno. Assim, pode ser necessário suspender a amamentação durante o tratamento, se for preciso evitar a exposição do lactente ao medicamento, ou escolher um agente alternativo que seja seguro para o recém-nascido amamentado.

As mulheres grávidas podem ser particularmente suscetíveis a determinadas toxicidades associadas a antimicrobianos. Foi descrita a ocorrência de morte por insuficiência hepática em mulheres grávidas que receberam grandes doses de tetraciclina. Foi observada a ocorrência de esteatose hepática potencialmente fatal em pacientes tratadas com algumas combinações de agentes antirretrovirais mais antigos (p. ex., didanosina mais estavudina). Por conseguinte, as alterações metabólicas associadas à gravidez podem afetar as taxas de toxicidade dos fármacos, mesmo em pacientes nas quais esses efeitos colaterais não ocorreriam se não estivessem grávidas.

## Idade

As diferenças metabólicas e a dinâmica do crescimento relacionadas com a idade constituem fatores importantes na escolha dos medicamentos, particularmente nos extremos de idade (infância e idosos). Conforme

assinalado anteriormente, deve-se evitar o uso de tetraciclinas em crianças durante o desenvolvimento dos dentes, de modo a prevenir a descoloração e a hipoplasia do esmalte dos dentes permanentes. De modo semelhante, como as quinolonas provocam erosão da cartilagem e artropatia em animais jovens, geralmente é melhor evitar o seu uso em crianças, a não ser que a condição seja grave (p. ex., infecção complicada do trato urinário e pielonefrite) ou que não haja alternativas efetivas adequadas.

Os esquemas posológicos pediátricos diferem daqueles apropriados para adultos. Alguns agentes, como a linezolida, são eliminados mais rapidamente em crianças pequenas (excluindo os recém-nascidos prematuros) do que em crianças de mais idade e adultos, de modo que, em certos casos, podem ser necessárias doses mais altas (por quilograma de peso corporal). Em lactentes prematuros e recém-nascidos, a função renal ainda não alcançou a sua capacidade máxima e a eliminação de alguns agentes antimicrobianos pode ser retardada. Da mesma maneira, a atividade de depuração hepática não está totalmente desenvolvida em crianças muito pequenas, o que pode afetar alguns fármacos (p. ex., foi relatada a ocorrência de colapso cardiovascular em recém-nascidos tratados com cloranfenicol). A absorção de antimicrobianos orais também pode ser diferente de acordo com a idade, se a sua absorção depender do pH gástrico. O pH gástrico de crianças pequenas é mais alto que o de adultos, e a acloridria em consequência de pH gástrico elevado é mais comum em adultos maiores de 60 anos do que em adultos jovens. Por conseguinte, em crianças pequenas e adultos de mais idade a absorção de fármacos orais que são instáveis em ácido, como a penicilina G, pode ser maior que a de adultos mais jovens. Por outro lado, antimicrobianos como o cetoconazol exigem a presença de ácido gástrico para sua absorção e podem apresentar menor biodisponibilidade em indivíduos com produção reduzida de ácido gástrico.

Uma associação curiosa entre o aparecimento de exantema e a idade e o sexo do paciente foi observada durante o desenvolvimento do gemifloxacino, uma quinolona. Em estudos clínicos, o exantema foi mais comum em mulheres jovens do que em homens e mulheres idosos, sugerindo que pode haver influências hormonais sobre o risco de desenvolvimento de exantema.

## Funções renal e hepática

A excreção renal e a excreção hepatobiliar constituem as principais vias de eliminação da maioria dos agentes antimicrobianos. Relativamente poucos agentes antibacterianos podem ser administrados sem ajustes posológicos em pacientes com disfunção renal. Entre esses fármacos estão a nafcilina, a ceftriaxona, a doxiciclina, a azitromicina e a linezolida.

Vários agentes antimicrobianos exigem maior ajuste posológico na presença de disfunção renal. O intervalo entre as doses de ceftazidima, que habitualmente é administrada a cada 8 horas em pacientes com função renal normal, é aumentado para uma vez a cada 24 ou 48 horas em indivíduos cuja depuração de creatinina é inferior a 10 mℓ/min. De modo semelhante, a dosagem de aminoglicosídeos exige um ajuste na presença de comprometimento da função renal para evitar a toxicidade. A vancomicina também é administrada em intervalos substancialmente aumentados ou em doses menores à medida que a função renal declina. Em razão do aumento de eficiência das novas membranas de hemodiálise na remoção da vancomicina, as doses baseiam-se habitualmente nas concentrações séricas medidas do fármaco e pode ser necessária a administração de uma dose depois de cada sessão de diálise.

Em alguns casos a depuração do agente antimicrobiano não é afetada pela disfunção renal, porém, os excipientes podem se acumular, com o potencial de causar efeitos tóxicos. Por exemplo, a depuração do voriconazol, um agente antifúngico, não depende da função renal. Entretanto, a sua formulação intravenosa contém o agente solubilizante sulfobutil éter betaciclodextrina, que se acumula na presença de insuficiência renal. Em geral, a formulação intravenosa deve ser evitada em pacientes que apresentam disfunção renal moderada a grave, porém, a formulação oral que não contém betaciclodextrina pode ser administrada.

Vários outros antimicrobianos podem acumular-se na presença de doença hepática grave, com possibilidade de risco aumentado de eventos adversos. Os antimicrobianos que necessitam de ajustes da dose para vários níveis de insuficiência hepática incluem metronidazol, cloranfenicol, tigeciclina, caspofungina e voriconazol. No caso da ceftriaxona, podem ser necessários ajustes posológicos ou monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática e renal.

## Interações medicamentosas

Uma das considerações mais importantes na escolha de um esquema antimicrobiano apropriado é determinar se o fármaco ou fármacos irão interagir com outros medicamentos que o paciente esteja tomando. Algumas interações medicamentosas podem ter consequências graves ou até fatais. Em razão da existência de um número excessivamente grande de interações potenciais para listar de modo abrangente aqui, os médicos devem verificar cuidadosamente as interações quando se considera o acréscimo de novos antimicrobianos. Felizmente, existem agora recursos disponíveis que permitem ao médico verificar possíveis interações medicamentosas quando um agente antimicrobiano é prescrito.

Entretanto, existem alguns aspectos comuns a muitas interações medicamentosas. Por exemplo, ocorre eliminação de um grande número de agentes antimicrobianos por meio das vias do citocromo P450. Em consequência, podem interferir na eliminação de outros fármacos depurados por essas vias, levando a seu acúmulo em níveis potencialmente perigosos. Vários antibacterianos macrolídios, algumas quinolonas e inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana estão entre os antimicrobianos com mais probabilidade de inibir a depuração de outros fármacos. Por exemplo, o uso do inibidor da protease, darunavir/ritonavir, é contraindicado para uso com vários medicamentos, incluindo derivados do esporão do centeio (*ergot*), o medicamento neuroléptico pimozida, certos agentes sedativos hipnóticos e outros. Os macrolídios podem resultar em níveis aumentados de alguns inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, podendo levar ao desenvolvimento de rabdomiólise.

Por outro lado, a administração de rifampicina induz o sistema do citocromo P450 e pode aumentar a depuração de outros fármacos, alguns dos quais têm janelas terapêuticas estreitas. Isso pode resultar em vários efeitos importantes, incluindo redução da eficácia dos contraceptivos orais e aumento das necessidades de varfarina para manter níveis desejados de anticoagulação. É importante considerar essas interações potenciais não apenas ao iniciar a terapia com rifampicina, mas também ao *interromper* o tratamento. Quando a rifampicina é interrompida, a não ser que a dose previamente aumentada de varfarina seja reduzida em conformidade, podem ocorrer anticoagulação e, possivelmente, sangramento grave.

Foram descritas numerosas outras interações medicamentosas. Por exemplo, a linezolida tem atividade fraca como inibidor da monoaminoxidase. Assim, tem o potencial de aumentar o efeito hipertensivo de agonistas adrenérgicos e tem sido associada ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica em pacientes que tomam antidepressivos serotoninérgicos. Os pacientes com essa síndrome podem apresentar diversos sinais e sintomas, incluindo febre, taquicardia, tremores, agitação, confusão e clônus, ocasionalmente com resultados fatais. A síndrome serotoninérgica (ver Capítulo 406) tem sido descrita em pacientes que tomam linezolida juntamente com outros fármacos diferentes dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina; em princípio, pode ocorrer quando a linezolida é combinada com qualquer um de um grande número de agentes que aumentam as concentrações de serotonina no sistema nervoso central.

## Outros fatores do hospedeiro

Vários outros fatores do hospedeiro podem influenciar a escolha de um esquema antimicrobiano adequado. Alguns antimicrobianos têm o potencial de induzir hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (ver Capítulo 152). Entre os fármacos que devem ser evitados nesses indivíduos, destacam-se a primaquina, a nitrofurantoína e várias sulfonamidas.

Além disso, deve-se levar em consideração a possibilidade de doenças coexistentes. O uso de quinolonas ou de linezolida tem sido associado a anormalidades na homeostasia da glicose. Foi observada a ocorrência de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal durante o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima, visto que o trimetoprima bloqueia a excreção renal de potássio no túbulo distal.

Em alguns casos, a profissão do paciente pode desempenhar um papel na escolha do esquema de tratamento. Os antibióticos que podem causar tontura ou perda do equilíbrio transitórias (minociclina) ou permanentes (estreptomicina) podem provocar situações perigosas em indivíduos cujas ocupações exigem equilíbrio excelente. Os agentes antimicrobianos com potencial de causar fotossensibilidade, como as tetraciclinas, as quinolonas, o trimetoprima e as sulfonamidas, podem ser problemáticos em indivíduos

com exposição solar significativa durante o trabalho ao ar livre ou outras atividades, como viagem em áreas tropicais.

## COMBINAÇÕES DE ANTIMICROBIANOS

Muitas vezes, infelizmente, é necessário que alguns pacientes hospitalizados sejam tratados com mais de um agente antimicrobiano simultaneamente. Existem várias razões potenciais para essa terapia combinada, entretanto, com frequência, a justificativa não é claramente definida ou bem considerada e levanta a possibilidade de possíveis desvantagens e toxicidades sem qualquer benefício claro. Existem, todavia, situações definíveis nas quais a terapia combinada é benéfica. Essas situações são divididas amplamente em cinco categorias.

### Maior espectro antimicrobiano durante a terapia empírica

Uma razão comum para o uso de mais de um agente antimicrobiano em pacientes hospitalizados é fornecer uma terapia de espectro amplo contra possíveis patógenos e maximizar a probabilidade de fornecer um agente antimicrobiano ativo o mais rápido possível para pacientes gravemente enfermos. Quando o patógeno é desconhecido, o esquema antimicrobiano inclui, com frequência, um agente amplamente ativo contra bactérias gram-positivas, em particular estafilococos (e, em certas ocasiões, enterococos), bem como um agente ativo contra bactérias gram-negativas aeróbias ou facultativas, cuja seleção é fortemente influenciada pelos padrões locais de resistência a antimicrobianos específicos da instituição e pode incluir uma cefalosporina de espectro estendido, um aminoglicosídeo, uma quinolona, um agente betalactâmico-inibidor da betalactamase ou um carbapeném – todos dependendo do contexto clínico. Se houver probabilidade de sepse intra-abdominal, é preciso considerar também o uso de antibióticos com atividade contra anaeróbios gram-negativos, que incluem metronidazol, clindamicina, agentes betalactâmicos inibidores da betalactamase e carbapenéns. Em razão da alta frequência de resistência dos isolados de *P. aeruginosa* aos antibióticos em ambientes onde esse patógeno é assiduamente encontrado, o uso empírico de dois agentes com atividade

antipseudômonas pode ser justificado para aumentar ao máximo a probabilidade de que pelo menos um dos agentes inibirá o microrganismo.

A terapia combinada é amplamente utilizada no tratamento inicial de pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade (ver Capítulo 91), de modo a fornecer tratamento para patógenos tanto típicos (p. ex., pneumococos) quanto *atípicos* (p. ex., *Legionella*, *Mycoplasma*). Os esquemas comumente utilizados incluem uma cefalosporina de terceira geração, como ceftriaxona, mais um macrolídio ou, em certas ocasiões, penicilina G mais doxiciclina. Essa cefalosporina apresenta atividade de espectro mais amplo do que a penicilina G, incluindo contra *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *K. pneumoniae*; todavia, em muitas situações, estes últimos patógenos são incomuns e a penicilina G é adequada. A azitromicina, um macrolídio, é comumente acrescentada para proporcionar atividade contra bactérias atípicas que causam pneumonia, incluindo *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *Legionella*. Nos EUA, porém com menos frequência em outros locais, pode-se utilizar uma das quinolonas respiratórias; entretanto, embora as quinolonas aprovadas para infecções do sistema respiratório provavelmente forneçam tratamento para a maioria ou todos os microrganismos que são alvos das cefalosporinas, existem isolados de *S. pneumoniae* resistentes à quinolonas, de modo que várias diretrizes recomendam a terapia combinada em pacientes com pneumonia grave que exige hospitalização.

## Tratamento das infecções polimicrobianas

Para muitos casos de infecções em que são isolados dois ou mais patógenos é possível fornecer uma terapia adequada com um único agente antimicrobiano amplamente ativo. A mudança para um único agente diminui a exposição do paciente às possíveis toxicidades dos antibióticos, é habitualmente mais conveniente para a equipe de enfermagem e pode ter menor custo. Todavia, existem situações em que os perfis de sensibilidade dos patógenos ou as alergias do paciente a agentes de amplo espectro justificam o uso de combinações de antibióticos para o tratamento de infecções polimicrobianas.

## Como evitar a toxicidade dos medicamentos

Em algumas circunstâncias, o uso de combinações de antibióticos de diferentes classes com atividades antimicrobianas aditivas e toxicidades independentes, cada qual em doses modestas, pode ser benéfico para obter a potência suficiente e evitar a toxicidade. Entretanto, não existem situações nas quais sejam usadas doses subterapêuticas. Na era atual, de rápida emergência de resistência, particularmente entre alguns patógenos gram-negativos, a terapia combinada é frequentemente necessária para alcançar uma boa eficácia sem a necessidade do uso de doses extremamente altas de um único agente tóxico. Nessas situações, o monitoramento terapêutico das concentrações séricas dos medicamentos torna-se particularmente importante, de modo que sejam alcançadas concentrações teciduais adequadas, enquanto a toxicidade é minimizada. Por conseguinte, o monitoramento terapêutico de medicamentos (MTM) constitui um importante campo emergente que todos os médicos devem compreender.

## Como prevenir o surgimento de resistência a medicamentos

O tratamento da tuberculose fornece um bom exemplo do uso de combinações de medicamentos para alcançar uma boa eficácia e evitar, ao mesmo tempo, o surgimento de resistência a qualquer um dos agentes. A base para essa abordagem é: se ocorrer resistência a dois agentes diferentes por mecanismos independentes, a probabilidade de desenvolvimento de resistência a ambos os medicamentos é o produto da probabilidade do desenvolvimento de resistência a cada fármaco, que provavelmente é muito baixa, de modo que não deve haver emergência de resistência.[4] Um raciocínio semelhante justificou o uso de esquemas de combinação quando há necessidade de rifampicina para o tratamento de infecções não micobacterianas. A rifampicina raramente é utilizada como monoterapia, visto que a resistência a esse medicamento pode surgir rapidamente. Entretanto, a atividade do medicamento contra bactérias associadas a biofilmes, responsáveis pela infecção de dispositivos estranhos, é tal que a sua combinação com outro antimicrobiano ativo pode ser útil em algumas circunstâncias. Por exemplo, a rifampicina mais vancomicina pode ser útil na endocardite de prótese valvar causada por estafilococos coagulase-negativos; de modo semelhante, a rifampicina mais uma quinolona (p. ex.,

ciprofloxacino) pode ser efetiva para algumas infecções relacionadas com dispositivos ortopédicos.

Apesar desses exemplos limitados, existem outros casos em que a terapia combinada não demonstrou ser efetiva na prevenção do desenvolvimento de resistência – particularmente quando as infecções estão relacionadas com patógenos gram-negativos, como *P. aeruginosa* ou espécies de *Enterobacter*, que frequentemente apresentam múltiplos mecanismos de resistência (ver Capítulo 289). Além disso, pode ocorrer penetração diferencial dos dois antimicrobianos no local infectado ou diferenças de atividade no local de infecção, de modo que as concentrações adequadas de ambos os agentes não são alcançadas. Por conseguinte, um agente de penetração mais fácil pode ficar relativamente desprotegido dos mecanismos de resistência em um local de infecção "privilegiado". Em segundo lugar, no caso de alguns patógenos, os mecanismos de resistência contra classes de antimicrobianos não relacionados podem ser verdadeiramente independentes. Por exemplo, algumas bombas de efluxo bacterianas reconhecem substratos quimicamente não relacionados, de modo que a suprarregulação da atividade da bomba pode conferir resistência simultaneamente a várias classes de agentes antimicrobianos. Em outros casos, pode haver suprarregulação coordenada de mecanismos de efluxo e infrarregulação de canais proteicos da membrana externa (porinas), mais uma vez conferindo potencialmente o desenvolvimento de resistência simultânea a duas ou mais classes de antimicrobianos.

## Como obter sinergia na atividade antibacteriana

A sinergia antibacteriana refere-se ao fenômeno pelo qual a atividade de dois antibióticos juntos é maior do que a simples soma da atividade de cada agente isoladamente. Um bom exemplo desse fenômeno é o reconhecimento de que a administração concomitante de penicilina com um aminoglicosídeo (p. ex., estreptomicina, gentamicina) no tratamento da endocardite enterocócica é mais efetiva do que a eficácia esperada de cada medicamento individualmente. Em geral, a penicilina isolada inibe, mas não elimina os enterococos, e as taxas de insucesso eram altas quando a penicilina G era utilizada isoladamente no tratamento da endocardite enterocócica. A estreptomicina isolada não tem nenhuma atividade

significativa contra enterococos em concentrações clinicamente relevantes. Todavia, a combinação resulta em sinergia bactericida *in vitro* e em altas taxas de cura nos pacientes com endocardite enterocócica. Estudos detalhados desse fenômeno demonstraram que, na presença de um antibiótico ativo contra a parede celular, a captação do aminoglicosídeo na célula bacteriana aumenta de modo substancial. Infelizmente, nesses últimos anos, taxas crescentes de resistência de alto nível à estreptomicina (CIM > 2.000 μg/mℓ), à gentamicina (CIM > 500 μg/mℓ) ou a ambas anularam o benefício dessas combinações contra um número substancial de enterococos isolados.

Combinações de agentes ativos contra a parede celular e aminoglicosídeos demonstraram alcançar atividade bactericida sinérgica contra ampla variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas quando testadas *in vitro.* Entretanto, apenas em contextos clínicos limitados é que essa observação *in vitro* foi traduzida em benefícios significativos para o tratamento clínico – incluindo a endocardite estreptocócica e enterocócica, na qual a terapia combinada está associada a um aumento das taxas de cura e/ou menor duração dos esquemas de tratamento. Observou-se benefícios clínicos modestos quando ciclos curtos de gentamicina foram acrescentados à nafcilina para o tratamento da endocardite por *S. aureus,* porém à custa de nefrotoxicidade adicional. Para as cepas de estreptococos *viridans* que são relativamente insensíveis à penicilina, o acréscimo de um aminoglicosídeo nas primeiras duas de um ciclo de 4 semanas de penicilina G pode resultar em maior probabilidade de cura.

Embora tenha sido considerado importante no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas, particularmente em pacientes imunocomprometidos (p. ex., com neutropenia), o valor clínico de uma combinação sinérgica de um agente ativo contra a parede celular e um aminoglicosídeo tem sido de difícil comprovação nas experiências recentes. Em grande parte, a introdução de agentes com atividade potente contra bactérias gram-negativas diminuiu o valor percebido de combinações sinérgicas nessas infecções. Outros exemplos incluem a combinação de sulfametoxazol e trimetoprima em que esses agentes bloqueiam as etapas iniciais da síntese de ácido fólico, de modo que é obtida a sinergia bactericida (ou bacteriostática) contra diversos patógenos gram-positivos e

gram-negativos importantes. De modo semelhante, a quinupristina e a dalfopristina são dois antibióticos de estreptogramina que apresentam atividade sinérgica bactericida contra alguns microrganismos gram-positivos e, por esta razão, os dois medicamentos foram formalmente combinados em uma única formulação comercial.

Os antimicrobianos betalactâmicos-inibidores da betalactamase representam outro exemplo de combinações sinérgicas. Atualmente, dispõe-se de um número crescente dessas combinações e os exemplos comuns incluem amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam e ceftolozana-tazobactam. Os próprios inibidores da betalactamase – ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam – carecem de atividade antimicrobiana significativa; entretanto, ao inibir as betalactamases comuns que são sensíveis a esses agentes, os inibidores restauram a atividade das penicilinas associadas hidrolisáveis contra muitos patógenos-alvo que elaboram essas enzimas.

Raramente, as combinações de antibióticos podem resultar em antagonismo microbiológico, de modo que a combinação pode ter atividade *reduzida* em comparação com o agente isolado mais ativo do esquema de tratamento. Por exemplo, foram demonstradas interações antagonistas contra *S. aureus* entre antimicrobianos menos bactericidas (linezolida) e mais bactericidas (vancomicina) *in vivo* na endocardite experimental. Além disso, é possível demonstrar um antagonismo *in vitro* quando determinados betalactâmicos são testados em combinação contra bactérias gram-negativas com betalactamases induzíveis. Aqui, a exposição a um betalactâmico pode desinibir a síntese de betalactamases induzíveis que, então, degradam o segundo antibiótico. Entretanto, felizmente, é raro encontrar um antagonismo clinicamente aparente entre antibióticos nos cuidados de pacientes, e essa interação medicamentosa raramente precisa ser considerada.

## CONSIDERAÇÕES NA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

## Vias de administração

Em quase todos os casos, a terapia antimicrobiana para infecções de gravidade leve a moderada, que são tratadas no ambiente ambulatorial, pode ser realizada com agentes orais visto que a maioria das formulações antimicrobianas é bem absorvida pelo trato gastrintestinal. Existem exceções notáveis, como o uso de injeções intramusculares de penicilina benzatina para o tratamento da sífilis ou de ceftriaxona para o tratamento da otite média ou gonorreia causadas por cepas resistentes aos medicamentos orais.

Fármacos como a doxiciclina, o metronidazol, o cloranfenicol, algumas quinolonas (p. ex., levofloxacino, moxifloxacino) e linezolida demonstram uma biodisponibilidade praticamente completa quando administrados por via oral a indivíduos com função normal do trato gastrintestinal e, com frequência, podem ser utilizados como alternativa à terapia intravenosa em muitos pacientes com infecções mais graves. Entretanto, mesmo no caso desses antimicrobianos bem absorvidos, o tratamento de pacientes gravemente enfermos no hospital é, com frequência, iniciado com formulações intravenosas decorrente da incerteza da função do trato gastrintestinal em condições de instabilidade hemodinâmica.

A terapia antimicrobiana pode ser administrada por outras vias, incluindo administração tópica no tratamento de lesões de pele infectadas (p. ex., pomadas de mupirocina) e administração intravaginal para candidíase (p. ex., cremes de medicamentos azóis) ou vaginose bacteriana (p. ex., gel de metronidazol). A administração tópica *sobre* o olho é utilizada no tratamento da conjuntivite bacteriana ou como terapia adjuvante para infecções mais profundas; a administração *no* próprio bulbo do olho é um componente de esquemas para o tratamento da endoftalmite. As infecções associadas à diálise peritoneal são frequentemente tratadas por meio de instilação intraperitoneal de antimicrobianos misturados com a solução de diálise. Raramente, há necessidade de administração direta no espaço tecal ou nos ventrículos cerebrais para o tratamento da meningite quando os antimicrobianos necessários não alcançam concentrações adequadas no líquido cerebrospinal após administração sistêmica. No tratamento da diarreia associada ao *Clostridium difficile*, a vancomicina alcança altas concentrações no intestino quando administrada por via oral;

todavia, em certas ocasiões, é administrada diretamente no cólon para o tratamento intraluminal de infecções graves.

Em geral, a administração intravenosa tem a vantagem de maior certeza em relação à obtenção de concentrações séricas adequadas, porém a necessidade de acesso intravenoso e suas complicações potenciais associadas contribuem para a complexidade clínica. A disponibilidade de cateteres venosos longos, de inserção central ou periférica, tornou possível o uso de ciclos prolongados de alguns agentes antimicrobianos que não são bem absorvidos por via oral. Por exemplo, infecções como a endocardite, a osteomielite, a neuroborreliose (doença de Lyme) e outras condições, como abscessos profundos, frequentemente podem ser tratadas de modo ambulatorial, em geral depois de um período inicial de hospitalização para a avaliação completa da infecção, instituição da terapia e estabilização da condição médica. Além do monitoramento dos efeitos adversos do próprio antibiótico, os pacientes tratados por meio de dispositivos intravenosos necessitam de observação rigorosa à procura de complicações relacionadas ao cateter, como tromboflebite, infecções no local de entrada ou infecções da corrente sanguínea relacionadas com o acesso.

## Considerações farmacodinâmicas

A escolha de um esquema posológico apropriado depende tanto das características farmacocinéticas dos agentes antimicrobianos quanto de suas propriedades farmacodinâmicas – isto é, as concentrações do antibiótico após a administração da dose, os efeitos antimicrobianos observados contra os prováveis patógenos e os possíveis efeitos adversos do agente. Os estudos das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos agentes antimicrobianos permitem a previsão de suas atividades com vários esquemas de dosagem (ver Capítulo 26).

No caso dos antibióticos betalactâmicos, o tempo durante o qual a concentração de fármaco livre (*i. e.*, a fração não ligada às proteínas) ultrapassa a CIM do patógeno está mais bem relacionado com a eficácia antimicrobiana em modelos animais. Isso fornece a justificativa para os esquemas de dosagens frequentes de betalactâmicos com meias-vidas curtas, como a penicilina G e as penicilinas antiestafilocócicas, bem como

para o uso de infusões intravenosas estendidas quando são utilizados betalactâmicos no tratamento de microrganismos suscetíveis limítrofes.

Em contrapartida, os aminoglicosídeos e as quinolonas demonstram que a eliminação das bactérias depende da concentração. Para esses medicamentos, os modelos animais mostram que a razão entre a concentração máxima e a CIM ou entre a área sob a curva (ASC) de concentração do fármaco em 24 horas e a CIM fornece uma melhor previsão de sua eficácia. No caso desses agentes, dosagens mais altas e menos frequentes geralmente seriam ideais. Para os aminoglicosídeos, dosagens menos frequentes também podem possibilitar maior tempo para o *washout* (eliminação) do fármaco do rim, minimizando potencialmente o risco de nefrotoxicidade.

Para medicamentos como a daptomicina, a absorção de uma dose diária reduz em grande parte a toxicidade muscular que tem sido observada com doses mais frequentes e permite o uso desse agente para infecções graves por microrganismos gram-positivos.

## MONITORAMENTO DAS CONCENTRAÇÕES DE ANTIMICROBIANOS

Em condições ideais, as concentrações de todos os antimicrobianos devem ser monitoradas para assegurar níveis terapêuticos adequados e prevenir concentrações excessivamente altas e potencialmente tóxicas. Todavia, na prática, relativamente poucos ensaios de fármacos estão prontamente disponíveis. As exceções incluem ensaios comerciais para a medição das concentrações séricas de aminoglicosídeos que, em decorrência de seu grande potencial de toxicidade, são com frequência utilizados clinicamente. Dispõe-se também amplamente de ensaios comerciais para medir as concentrações de vancomicina, e o monitoramento das concentrações séricas é particularmente importante em pacientes com função renal instável, naqueles submetidos à hemodiálise, em pacientes nos extremos de composição corporal ou naqueles com infecções particularmente graves, para os quais pode ser desejável alcançar concentrações elevadas. Em alguns adultos jovens, a depuração da vancomicina pode ser tão grande a ponto de resultar em concentrações inesperadamente baixas com os

esquemas posológicos habituais, razão pela qual os níveis devem ser monitorados.

## ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DA TERAPIA ANTIMICROBIANA

### Formulários

Atualmente, na maioria dos ambientes de prática, a escolha dos antimicrobianos é de certo modo restrita. Por exemplo, em hospitais e outros estabelecimentos, os formulários institucionais podem limitar a escolha dos agentes antimicrobianos disponíveis, exigir aprovação especial para uso de determinados agentes ou ambos. Em princípio essas políticas podem melhorar a eficiência ao evitar a necessidade de estocar e dispensar múltiplos agentes com atividades antimicrobianas semelhantes, minimizar os custos ao possibilitar a compra dos agentes alternativos de melhor relação custo-efetividade e aumentar potencialmente a segurança do paciente, incentivando os profissionais de saúde a ter familiaridade com um número controlável de agentes. Embora dois medicamentos possam ter espectros antimicrobianos tão semelhantes que apenas um deles precise ser incluído em um formulário, nem sempre é seguro assumir que a atividade de qualquer um dos agentes pode ser perfeitamente prevista pela sensibilidade ao outro. Por exemplo, para a maioria das espécies de bactérias, a porcentagem de isolados sensíveis ao meropeném e ao imipeném será aproximadamente comparável. Entretanto, existem diferenças nos mecanismos de resistência a esses dois carbapenéns, de modo que é possível que uma cepa específica seja sensível a um deles, porém resistente ao outro. Nas infecções graves, mesmo quando dois medicamentos são considerados intercambiáveis, deve-se determinar a sensibilidade ao antimicrobiano específico que será utilizado. No ambiente ambulatorial, os agentes orais geralmente são preferidos pela sua conveniência e pelo seu menor custo. Em ambos os ambientes de cuidados de saúde, o médico precisa estar familiarizado com as opções disponíveis aos pacientes diante dessas restrições.

## Gerenciamento do uso de antimicrobianos – prescrição adequada para limitar a emergência de resistência

Diferentemente de outros medicamentos, que quase sempre afetam apenas o paciente que os recebe, o uso de antimicrobianos também pode ter impacto significativo sobre o ambiente institucional e a comunidade em termos de emergência geral de resistência.[5] Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos, incluindo prescrição fornecida eletronicamente e suporte de decisão, A1b devem ter por objetivo assegurar que o medicamento adequado seja utilizado para a indicação correta, na dose e duração certas. O propósito desses programas é gerenciar o uso de agentes antimicrobianos em nível administrativo para evitar uma pressão seletiva que leve à disseminação da resistência a antibióticos (ver Capítulo 266). Os programas de gerenciamento de uso de antibióticos demonstraram reduzir de modo considerável a incidência de infecções e a colonização por bactérias resistentes a antibióticos e a infecção por *C. difficile* em pacientes hospitalizados.[A2,6,7] Nas instituições, os microrganismos resistentes a antimicrobianos não ameaçam apenas o paciente tratado com o antimicrobiano, mas também podem ser transmitidos a outras pessoas vulneráveis, incluindo indivíduos que não foram expostos ao medicamento. Esses programas também devem estar interligados com programas efetivos de controle de infecção para reduzir o risco da transmissão cruzada de cepas resistentes. Em nível nacional e internacional, o gerenciamento adequado do uso de antimicrobianos pode ter efeitos importantes não apenas em ambientes de cuidados de saúde,[8] mas também no meio ambiente onde a presença de altas concentrações de resíduos carregados de antimicrobianos podem ter grandes consequências ambientais. Nos EUA e em muitos outros países, mais de 50% (em tonelagem de fármacos) de todo o uso de antimicrobianos é feito na produção agrícola, onde os sistemas de controle de resíduos são, com frequência, limitados; por conseguinte, o uso adequado de antimicrobianos não é simplesmente uma questão de cuidados de saúde.

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:382-395.

A1b. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ*. 2019;364:28-40.

A2. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:990-1001.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:935-943.
2. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:397-409.
3. FDA Pregnancy Categories. See: https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html. Accessed April 22, 2019.
4. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e99-e106.
5. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European

Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:56-66.
6. Spellberg B, Srinivasan A, Chambers HF. New societal approaches to empowering antibiotic stewardship. *JAMA*. 2016;315:1229-1230.
7. Ritchie ND, Irvine SC, Alieen H, et al. Restrictive antibiotic stewardship associated with reduced hospital mortality in gram-negative infection. *QJM*. 2017;110:155-161.
8. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:5649-5654.

**Qual dos seguintes fatores do hospedeiro deve ser considerado na seleção de um esquema de antibióticos no tratamento de um paciente?**

- A. História pregressa de alergias.
- B. Se a paciente está grávida ou amamentando.
- C. Idade e sexo do paciente.
- D. Opções A e B.
- E. Opções A, B e C.

Concluir questão

**As justificativas importantes para o uso de combinações de antimicrobianos na prática clínica incluem todas as**

**seguintes, *exceto:***

A. Para reduzir a toxicidade dos medicamentos, possibilitando o uso de metade das doses totais habituais de cada um dos dois agentes.

B. Para obter sinergia bactericida no tratamento da endocardite enterocócica.

C. Para tratar infecções polimicrobianas documentadas.

D. Para minimizar o surgimento de resistência à rifampicina no tratamento de infecções de dispositivos protéticos.

E. Para atingir uma variedade mais ampla de possíveis patógenos durante a terapia empírica.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre agentes antimicrobianos é verdadeira?**

A. Independentemente do antimicrobiano utilizado, a administração por via intravenosa é sempre mais efetiva quando são administradas doses pelo menos a cada 4 horas.

B. A daptomicina é efetiva no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade se for administrada 1 vez/dia.

C. Nos dias de hoje, a administração intramuscular de agentes antimicrobianos não tem nenhum papel.

D. É geralmente aconselhável medir os títulos bactericidas séricos no tratamento da endocardite.

E. Nenhuma das opções anteriores.

**Concluir questão**

264

# ABORDAGEM DA FEBRE OU DA SUSPEITA DE INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO NORMAL

JAMES E. LEGGETT

Estamos constantemente expostos a microrganismos por meio da pele ou das membranas mucosas. Esses microrganismos estão adaptados, em sua maioria, a nichos no meio ambiente que os tornam avirulentos para os seres humanos ou que resultam em colonização apenas transitória ou estável. A infecção pode ser definida como a invasão de um patógeno que desencadeia uma resposta imune, independentemente da infecção ser assintomática ou sintomática. As manifestações da infecção são multifacetadas e se devem tanto à nossa resposta imune quanto aos atributos do patógeno em particular.

A resposta inflamatória que acompanha a infecção se caracteriza – na maioria dos casos, embora não sempre – por febre. A febre é uma elevação mantida da temperatura do corpo acima da faixa normal, em resposta a uma alteração do sistema nervoso central no ponto de ajuste hipotalâmico. A temperatura oral normal, em 99% da população, varia de 36,0 a 37,7°C, com variação circadiana de 1°C ou mais entre o mínimo da manhã e o pico da noite. A temperatura oral média em adultos saudáveis é de 36,8 ± 0,4°C, com valores ligeiramente mais altos nas mulheres do que nos homens (36,9 *versus* 36,7°C). As temperaturas retais medidas são 0,4°C mais altas do que as orais e 0,8°C mais elevadas do que as temperaturas aurais (membrana timpânica). Os termômetros periféricos carecem de acurácia clinicamente aceitável em comparação aos termômetros centrais.[1] Os médicos geralmente definem febre clinicamente significativa como uma temperatura superior a 38,3°C.[a] Apesar das afirmações históricas, os padrões de febre não são particularmente úteis para estabelecer um diagnóstico específico.

As doenças febris agudas com menos de 2 semanas de duração habitualmente têm uma causa infecciosa. Essas infecções ocorrem predominantemente onde as superfícies do corpo interagem com o ambiente, como as vias respiratórias superiores e inferiores, os sistemas gastrintestinal e geniturinário, assim como a pele. As infecções respiratórias e gastrintestinais agudas são, em sua maioria, de natureza viral. Quando a duração da enfermidade febril se estende por mais de 3 semanas, outras doenças inflamatórias se tornam mais proeminentes no diagnóstico diferencial. A maioria das doenças febris crônica não é causada por infecção.

## BIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO E DA FEBRE

Ocorre infecção quando um patógeno supera as respostas imunes celulares e humorais adaptativas. A microflora endógena normal, as barreiras físicas do hospedeiro (p. ex., pele, membranas mucosas, cílios) e os fatores solúveis (p. ex., citocinas, complemento) fornecem barreiras importantes contra a invasão dos patógenos. A ruptura dessas barreiras pelos patógenos invasores desencadeia a imunidade adaptativa mediada por linfócitos e macrófagos. Essa resposta

inflamatória desempenha um importante papel na contenção da infecção, porém uma resposta exagerada pode agravar o quadro clínico. Uma resposta neutrofílica provoca o dano observado na artrite séptica, enquanto uma resposta imune não controlada precipita a síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A temperatura corporal é regulada tanto por mecanismos fisiológicos quanto comportamentais. Os processos metabólicos basais – governados pelos hormônios tireoidianos, pelas catecolaminas e pelo hormônio do crescimento – são responsáveis pela temperatura normal do corpo em repouso. A termogênese pode aumentar até 80% no hipertireoidismo e diminuir até 50% no hipotireoidismo. A atividade moderada resulta em aumento transitório da temperatura até que os processos de dissipação de calor sejam ativados. Cada aumento de 0,6°C na temperatura resulta em um aumento de 7% na taxa metabólica basal. A vaporização dos pulmões e da pele é responsável por um terço da perda de calor basal, bem como até por toda a perda de calor em ambiente seco com temperaturas acima de 36°C. Os indivíduos idosos apresentam uma redução do metabolismo basal, além de respostas atenuadas a estímulos termogênicos, todavia apresentam a mesma temperatura corporal média do que pessoas jovens.

O hipotálamo contém neurônios sensíveis à temperatura, cujos receptores para citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias mantêm um ponto de ajuste homeotérmico. A temperatura corporal elevada desencadeia vasodilatação cutânea e sudorese, e os indivíduos podem reduzir suas atividades e procurar um ambiente mais frio. Por outro lado, uma temperatura corporal baixa desencadeia os processos de calafrios, piloereção, vasoconstrição cutânea, uso de mais roupas e busca de um ambiente mais quente. Os sintomas causados pela febre podem resultar da doença subjacente ou da própria febre. O mal-estar é a regra, e muitos pacientes febris apresentam mialgia em consequências das contrações musculares desencadeadas para gerar a febre. Embora se acreditasse antigamente que a dor nas costas e nas coxas relacionada ao frio pudesse sugerir a presença de bacteriemia, qualquer estímulo febril pode produzir esses sintomas. O calafrio, associado ao frio, pode estar relacionado à vasoconstrição de superfície que acompanha o aumento da temperatura central.

A febre é produzida por um complexo processo fisiológico, que envolve respostas metabólicas e imunológicas (Figura 264.1). Os pirogênios exógenos causam febre em grande parte, mediados por citocinas pirogênicas pró-inflamatórias endógenas (produzidas por leucócitos fagocitários, incluindo interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral α e interferona-γ), que estimulam respostas imunes das células T e B, macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. Ativam receptores *toll-like* para induzir a síntese de prostaglandinas. As respostas inibitórias de retroalimentação (mediadas pelo hormônio adrenocorticotrófico, pela arginina vasopressina, serotonina, dopamina e outros mecanismos homeostáticos) enfatizam a natureza coordenada da produção da febre e da resposta à infecção. Os mecanismos termorreguladores raramente permitem que a febre ultrapasse 41°C.[2] As temperaturas superiores a 41°C são produzidas habitualmente por um desequilíbrio induzido por substâncias nesses mecanismos, bem como podem causar dano celular direto.

A ausência de desenvolvimento de febre durante uma infecção bacteriana grave pode estar associada a maiores morbidade e mortalidade. Ainda não foi determinado se isso se deve à ausência de febre ou a condições associadas (p. ex., insuficiência renal crônica, uso de corticosteroides). Os efeitos favoráveis da febre sobre as interações do hospedeiro com os micróbios são sugeridos pela inibição da multiplicação de alguns patógenos (p. ex., *Streptococcus pneumoniae* e *Treponema pallidum*), pela proliferação reduzida de patógenos na presença de

hipoferremia, pelo aumento da lise mediada por meio do complemento e pela entrada aumentada de neutrófilos nos locais de inflamação. A dissociação temperatura-pulso,[3] em que há bradicardia relativa em comparação ao aumento habitual de 2,44 batimentos por minuto (bpm) por 0,6°C, foi descrita em febre tifoide, leptospirose, riquetsiose, dengue, legionelose e babesiose, por motivos não esclarecidos.

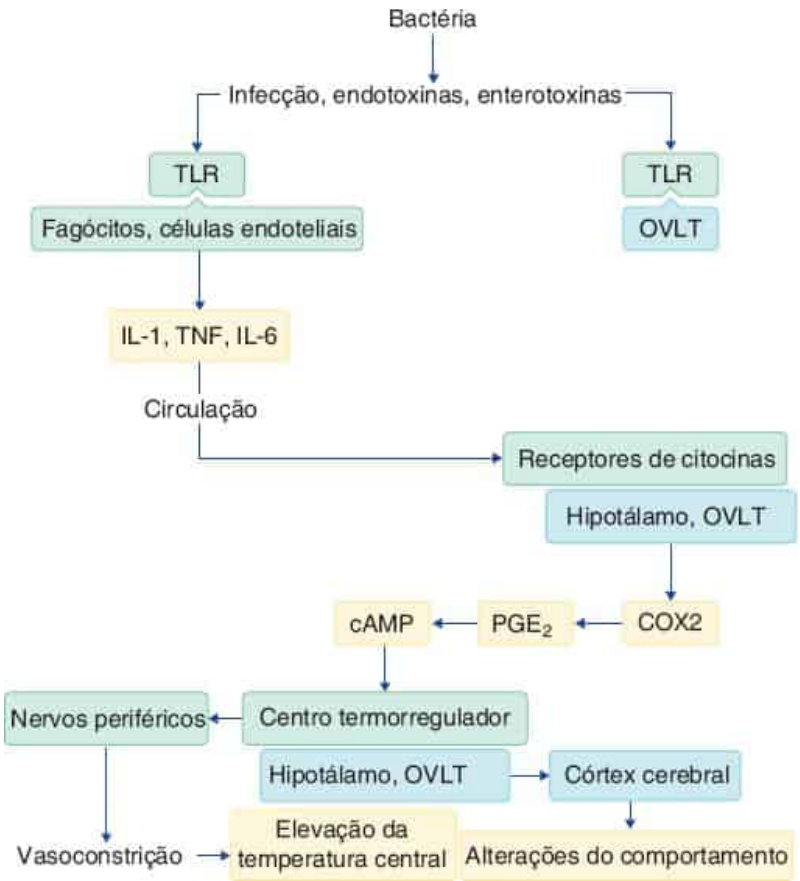


**FIGURA 264.1 Vias que levam à produção de febre na infecção bacteriana, seja local ou sistêmica.** As bactérias liberam produtos da parede celular, como peptidoglicanos e endotoxina, além de enterotoxinas, que se ligam a receptores *toll-like* (TLR) nos fagócitos (neutrófilos, macrófagos) e nas células endoteliais. Em consequência, ocorre a liberação de citocinas pirogênicas, como a interleucina (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)-α na circulação, que se conectam a receptores de citocinas no órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) do hipotálamo. Os produtos bacterianos também podem se ligar diretamente aos TLR no OVLT. A ativação dos TLR e dos receptores de citocinas induz a ciclo-oxigenase 2 (COX2), que leva à produção de prostaglandina $E_2$ ($PGE_2$), assim como resulta em elevação do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) no cérebro. Isso, por sua vez, estimula neurônios no centro termorregulador a elevar o ponto de ajuste termostático do hipotálamo. Além disso, sinais neuronais para o córtex desencadeiam alterações comportamentais para conservar o calor (p. ex., postura, uso de mais roupas). O hipotálamo também estimula os nervos eferentes periféricos simpáticos, que causam constrição dos vasos sanguíneos periféricos, assim como conservam o calor central até a redução dos níveis de $PGE_2$ do hipotálamo.

As infecções virais agudas benignas típicas não são acompanhadas de nenhuma anormalidade laboratorial. A leucocitose (ver Capítulo 158) de várias linhagens é habitualmente observada em outras infecções em adultos imunocompetentes. A presença de neutrofilia é a norma na maioria das infecções agudas, independentemente da causa. Os indivíduos idosos podem não produzir uma resposta neutrofílica embora geralmente apresentem blastonemia durante uma infecção bacteriana aguda. A neutropenia (ver Capítulo 158) pode ser observada em riquetsioses, infecções virais graves e infecções bacterianas fulminantes. A eosinofilia (ver Capítulo 161) é típica das infecções invasivas por helmintos e por alguns protozoários. A linfocitose pode acompanhar infecções virais e por riquétsias, e a sua ocorrência é comum durante a convalescença de uma infecção bacteriana aguda. Pode-se observar a ocorrência de monocitose na tuberculose. Praticamente todas as infecções têm impacto no sistema eritroide. Tendo em vista a meia-vida longa dos eritrócitos, apenas as infecções crônicas ou outras doenças inflamatórias habitualmente resultam em anemia (ver Capítulo 149). Poucas infecções agudas produzem rapidamente anemia. Por exemplo, *Helicobacter pylori* pode induzir uma úlcera hemorrágica, *Babesia* e *Plasmodium falciparum* podem lisar diretamente os eritrócitos, as infecções fulminantes por clostrídios e outras infecções bacterianas associadas à coagulação intravascular disseminada podem causar anemia hemolítica, e *Mycoplasma pneumoniae* pode induzir hemólise imunologicamente mediada.

## ABORDAGEM DA DOENÇA FEBRIL EM PACIENTES AMBULATORIAIS E HOSPITALIZADOS

A epidemiologia da doença infecciosa depende da interação entre patógenos, hospedeiros suscetíveis e condições ambientais que permitam a exposição. A transmissão da maioria das infecções é horizontal entre pessoas por meio de contato (p. ex., mãos, fômites), de um veículo comum (p. ex., alimentos, água), do ar (p. ex., tuberculose) ou de vetores (p. ex., mosquitos). A avaliação deve determinar se a condição pode ser decorrente de um agente transmissível e sua fonte – se o paciente fez alguma viagem recente, se existem causas secundárias e que medidas precisam ser tomadas para entrar em contato com as autoridades do serviço de saúde e prevenir outras infecções.

A idade do paciente influencia as doenças a ser consideradas. A exposição natural ou a imunização geralmente limitam determinadas doenças, como o sarampo, a rubéola e a varicela. A redução da imunidade também pode levar à coqueluche ou à caxumba em adultos jovens ou à reatividade da tuberculose no indivíduo idoso. Outros efeitos fisiológicos do envelhecimento, como comprometimento do esvaziamento da bexiga, levam a um aumento nas taxas de infecção do trato urinário no indivíduo idoso.

A profissão do paciente e o histórico de viagens devem ser considerados. Um indivíduo que trabalha em abatedouro tem mais probabilidade de ser exposto a *Brucella* (ver Capítulo 294) do que alguém com outra atividade. Os residentes de Indiana, nos EUA, têm mais probabilidade de ser infectados com histoplasmose (ver Capítulo 316), enquanto os que moram no deserto do sudoeste dos EUA podem apresentar coccidioidomicose (ver Capítulo 316), apesar de terem uma doença febril semelhante. Muitas outras doenças também estão diretamente relacionadas à exposição geográfica específica, com períodos de incubação variáveis antes do início da doença (ver Capítulo 270). A febre tifoide se manifesta em poucas semanas, enquanto o abscesso hepático amebiano pode não causar sintomas por vários meses após o retorno de uma viagem a uma área endêmica (Tabela 264.1). O *site* dos Centers for Disease Control and Prevention

(http://www.cdc.gov) e muitos outros *sites* fornecem informações mais específicas sobre as infecções prevalentes em todas as partes do mundo (ver Capítulo 270).

Muitos viajantes voltam para casa com febre depois de um período de incubação variável, geralmente com outros sinais e sintomas também. A maioria das infecções não está relacionada a viagens. Uma vez descartadas as infecções de rotina, o diagnóstico diferencial deve incluir infecções relacionadas a viagens, em uma região dos EUA (p. ex., babesiose, erliquiose, febre do carrapato do Colorado, hantavírus) ou no exterior (p. ex., leishmaniose visceral, encefalite transmitida por carrapato na Europa)[4] (ver Capítulo 270). Por exemplo, deve-se efetuar uma avaliação imediata de um paciente que viajou para uma área de malária endêmica, bem como efetuar um exame de sangue para determinar a presença de parasitas.

O ambiente onde ocorre a doença febril influencia tanto a abordagem diagnóstica quanto o diagnóstico diferencial. No ambiente ambulatorial, com um paciente febril geralmente saudável, não há necessidade de o médico investigar um diagnóstico de modo tão agressivo quanto em um paciente hospitalizado ou cronicamente doente. O tratamento empírico de uma suposta infecção do trato urinário ou respiratória é justificado no paciente ambulatorial – em que o custo relacionado à realização de uma cultura ou de um teste diagnóstico rápido é, com frequência, maior que o do antibiótico. Entretanto, o custo de exames complementares no ambiente hospitalar é mínimo, em comparação ao custo diário dos cuidados, e a identificação acurada do patógeno pode acelerar a alta hospitalar. Os patógenos que geralmente causam doença febril em estabelecimentos de cuidados de saúde, incluindo casas de repouso, podem ser diferentes dos observados no ambiente ambulatorial. A maioria dos pacientes no ambiente ambulatorial apresenta infecções autolimitadas que não são graves.

A febre é habitualmente causada por doença visceral invasiva, como pneumonia adquirida na comunidade ou pielonefrite, mas pode ser produzida por citomegalovírus. As infecções respiratórias e gastroentéricas virais comuns, bem como alguns casos de endocardite bacteriana subaguda, são acompanhadas por temperaturas inferiores a 39°C. Além disso, muitas infecções podem não estar associadas à febre – por exemplo, doença de Lyme, osteomielite e a maioria das infecções sexualmente transmissíveis. O médico precisa sempre ter em mente que certas infecções – como as sexualmente transmissíveis (ver Capítulo 269), incluindo sífilis ou herpes-zóster – normalmente ocorrem em hospedeiros imunocompetentes, bem como podem sinalizar um maior risco à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou a uma imunodeficiência já estabelecida.

## Febre em pacientes ambulatoriais

No ambiente ambulatorial, o paciente com febre aguda representa um problema comum e só raramente constitui um desafio diagnóstico enigmático. Na maioria dos casos, uma doença febril acompanhada de sinais e sintomas localizados sugere um diagnóstico específico. Por exemplo, a ocorrência de eritema nas pernas, dor e febre em um paciente com tinha do pé ou com incisão de enxerto de veia safena sugere celulite estreptocócica.[5] Se o paciente teve um início gradual e não aparenta toxemia, apenas observação clínica e acompanhamento são necessários. Se o paciente tiver aparência toxêmica, com taquipneia e apreensão ou confusão acompanhadas de achados localizados, devem-se efetuar imediatamente exames complementares clinicamente focalizados, assim como deve-se considerar a possibilidade de hospitalização.[6] Quando o paciente apresenta febre e apenas sintomas constitucionais inespecíficos, pode ser mais difícil abordar o problema em

uma única consulta ambulatorial, tornando necessário um equilíbrio entre observação e investigação.

## Febre em pacientes hospitalizados

A febre e a leucocitose constituem os principais parâmetros clínicos na avaliação de infecções potenciais em pacientes hospitalizados. Entretanto, cerca de 10% das bacteriemias nosocomiais ocorrem sem febre, e as infecções associadas aos cuidados de saúde também acontecem sem febre em pacientes idosos ou que apresentam condições comórbidas significativas. A maioria dos casos de febre associada à hospitalização representa uma infecção hospitalar, que normalmente acomete as vias respiratórias inferiores, o trato urinário ou feridas cirúrgicas (Tabela 264.2). Algumas causas importantes de febre nosocomial podem não exibir sinais ou sintomas localizados de fácil identificação. A colite induzida por antibióticos, secundária ao *Clostridium difficile* (ver Capítulo 280) está aumentando na sua prevalência, bem como pode ser caracterizada por pouca ou nenhuma diarreia. Trata-se da causa mais comum de reação leucemoide em pacientes hospitalizados. Outros processos intra-abdominais envolvendo sistema hepatobiliar, infarto intestinal, perfuração de vísceras ou abscessos podem apresentar poucos sinais ou sintomas localizados.

**Tabela 264.1** **Exemplos selecionados de febre associada a viagem recente.**

| | ***PERÍODO DE INCUBAÇÃO*** | |
|---|---|---|
| **DOENÇA** | **< 2 a 3 SEMANAS** | **> 3 a 4 SEMANAS** |
| **COMUNS** | | |
| Dengue | + | |
| Disenteria | + | |
| Abscesso hepático amebiano | + | + |
| Febre entérica | + | + |
| Malária | | + |
| Tuberculose pulmonar | | + |
| Hepatite viral | | |
| **MENOS COMUNS** | | |
| Erliquiose | + | |
| Leptospirose | + | |
| Esquistossomose | | + |
| Virais (hemorrágica, encefalítica) | + | + |
| Leishmaniose visceral | | |

A febre e a infecção são mais frequentes em pacientes em estado crítico com comorbidades na unidade de terapia intensiva (UTI) do que em outros ambientes.[7] Recentemente, foi constatado que ocorre infecção em mais de 80% dos pacientes febris na UTI embora possam coexistir causas infecciosas e não infecciosas de febre. Tanto a isquemia quanto a desvitalização de tecidos provocam uma resposta inflamatória semelhante àquela desencadeada pela infecção. Cerca da metade dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar apresenta uma temperatura entre 38,0 e 38,5°C nos primeiros 2 a 3 dias após o estabelecimento do diagnóstico. Um terço ou mais dos pacientes com acidente vascular encefálico apresentam febre, que também é uma consequência comum de hemorragia subaracnóidea ou intracerebral e de hematoma subdural, particularmente nas primeiras 72 horas após o início.[8] Podem-se observar febre e calafrios em até um quarto dos pacientes que recebem transfusões de plaquetas ainda que a frequência seja bem menor com outros hemocomponentes.

## ABORDAGEM SINDRÔMICA

### Febre e exantema

A abordagem sindrômica restringe as numerosas causas possíveis de suspeita de infecção. Duas abordagens justapostas são essenciais no reconhecimento de padrões. O médico precisa estar ciente (1) do diagnóstico diferencial do tipo específico de lesão observada e (2) da constelação de achados produzida por patógenos individuais. A variedade das possíveis manifestações, assim como os sinais e sintomas frequentemente sobrepostos ilustram que ambos os elementos são fundamentais para o estabelecimento de um diagnóstico provável. Ademais, a febre e os achados associados, como exantema, linfadenopatia ou icterícia, podem ser atribuídos a doenças sistêmicas não infecciosas e doenças infecciosas. Por exemplo, a vasculite leucocitoclástica e a febre podem ser encontradas na meningococemia, na maculosa das Montanhas Rochosas e na hepatite C, porém também são observadas em doenças inflamatórias não infecciosas. De modo semelhante, a febre e a adenopatia podem ser causadas por linfoma ou pela doença da arranhadura do gato.

Um exantema reconhecível pode levar à identificação imediata de um patógeno específico (ver Capítulo 412); todavia, com frequência, é preciso considerar um diagnóstico diferencial mais amplo. O médico deve reconhecer o tipo ou os tipos de lesões cutâneas presentes, a distribuição do exantema e a progressão cronológica em relação ao início da febre e de outros sintomas (Tabela 264.3). As variações morfológicas nas lesões cutâneas ajudam o diagnóstico diferencial. Com frequência, são observados exantemas maculopapulares em doenças virais, em reações de hipersensibilidade a medicamentos e em doenças mediadas por imunocomplexos. O eritema multiforme, um subgrupo do exantema maculopapular, pode resultar de diversas infecções virais ou de erupções por medicamentos (ver Capítulo 411); além disso, pode haver um espectro de doença que inclua desde formas benignas a potencialmente fatais do complexo da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. O herpes-vírus simples constitui, talvez, a causa mais comum de eritema multiforme. Embora os medicamentos, em particular os antibióticos, sejam o principal fator desencadeante do complexo da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, o *M. pneumoniae* também foi associado a esse complexo. A evolução dos achados cutâneos com o passar do tempo pode fornecer indícios da causa; assim, por exemplo, as lesões maculopapulares – eritematosas iniciais que empalidecem à pressão – podem mais tarde evoluir para petéquias conforme observado na meningococemia, na febre maculosa das

Montanhas Rochosas e na dengue. A sífilis secundária pode-se manifestar por inúmeras lesões cutâneas morfológicas. Algumas vezes, muitas manifestações diferentes ocorrem simultaneamente no mesmo paciente. Os exantemas cutâneos vesiculobolhosos são, em sua maioria, imunologicamente mediados. As poucas infecções associadas a essas erupções incluem o herpesvírus simples e o vírus da varicela-zoster, bem como enterovírus, como vírus ECHO e vírus coxsackie. Os poxvírus, que também podem causar esses exantemas, são muito mais raros ou estão associados a bioterrorismo. As pústulas ou vesículas contendo leucócitos estão habitualmente associadas à psoríase ou a infecções por *Pseudomonas, Staphylococcus* ou *Neisseria*. Na presença de sepse, os exantemas bolhosos sugerem celulite estreptocócica grave ou fasciite necrosante, impetigo estafilocócico ou infecções por *Vibrio*.

**Tabela 264.2** **Causas selecionadas de febre associada à hospitalização.**

| COMUNS | MENOS COMUNS |
|---|---|
| **INFECCIOSAS** | **INFECCIOSAS** |
| Enterocolite por *Clostridium difficile* | Doença do trato biliar |
| Pneumonia | Endometrite |
| Ferida cirúrgica | Abscesso intra-abdominal |
| Trato urinário | Mediastinite |
| Cateter vascular | Sinusite |
| **NÃO INFECCIOSAS** | **NÃO INFECCIOSAS** |
| Febre induzida por medicamentos | Insuficiência suprarrenal |
| Hematoma | Gota |
| Estado pós-operatório imediato | Infarto do miocárdio |
| Reação transfusional | Infarto de órgãos |
| Tromboembolismo venoso | Pancreatite |

**Tabela 264.3** **Infecções selecionadas com febre e exantema.**

| ETIOLOGIA | MÁCULAS, PÁPULAS | VESÍCULAS, BOLHAS | PETÉQUIAS, PÚRPURA |
|---|---|---|---|
| **BACTÉRIAS** | | | |
| *Borrelia burgdorferi* | + (anular) | | |
| *Neisseria meningitidis* | | | + |
| *Rickettsia rickettsii* | + | | + |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Treponema pallidum* | + (secundárias) | | |
| *Vibrio vulnificus* | | + | |
| **FUNGOS E MICOBACTÉRIAS** | | | |
| Doença disseminada | + (nodulares) | | |
| **PROTOZOÁRIOS** | | | |
| *Plasmodium falciparum* | | | + |
| **VÍRUS** | | | |
| Chikungunya | + | | |
| Enterovírus | + | + | + |
| Epstein-Barr | + | | + |
| Febre hemorrágica | | | + |
| Herpes | | + | |
| HIV | + | | |
| Zika | + | | |

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

As erupções petequiais ou purpúricas são causadas pelo extravasamento de eritrócitos e sempre devem levar à consideração de uma doença potencialmente grave. Os patógenos mais comumente responsáveis por essas lesões incluem *Neisseria meningitidis, Rickettsia* e *Capnocytophaga canimorsus*, porém essas erupções podem ser observadas na presença de uma variedade de outros patógenos, incluindo *Staphylococcus aureus*, estreptococos do grupo B e outros bacilos gram-negativos. Pode-se observar também um exantema petequial nas infecções por enterovírus e nas febres hemorrágicas virais. As causas mais comuns de petéquias não atribuíveis a infecções incluem a trombocitopenia e a vasculite.

A presença de febre e exantema que acomete as palmas das mãos e as plantas dos pés permite restringir de maneira considerável o diagnóstico diferencial (Tabela 264.4). Além do eritema difuso associado à síndrome do choque tóxico, deve-se considerar a possibilidade de doenças como a febre maculosa das Montanhas Rochosas, a sífilis secundária, a doença mão-pé-boca, as infecções por *Neisseria*, assim como a febre da mordida do rato em pacientes com exantemas maculopapulares que acometem essas áreas.

| **Tabela 264.4** | **Febre e exantema acometendo as palmas das mãos e plantas dos pés.** |
|---|---|
| Eritema multiforme | |

Doença mão-pé-boca

Infecção por *Neisseria*

Febre maculosa das Montanhas Rochosas

Infecção por *Streptobacillus moniliformis*

Endocardite bacteriana subaguda

Sífilis (secundária)

Síndrome do choque tóxico

Infecção por vírus varicela-zoster

As lesões cutâneas nodulares podem ser não infecciosas – conforme observado na doença maligna e com determinados medicamentos (p. ex., sulfonamidas) – ou infecciosas, como as que ocorrem em uma variedade de doenças inflamatórias. As micobactérias atípicas e os fungos disseminados frequentemente produzem nódulos cutâneos. Os nódulos hipersensíveis do eritema nodoso ocorrem habitualmente em grupos localizados na região pré-tibial, mas também podem ser solitários ou acometer outras partes do corpo. Normalmente, não supuram e cicatrizam sem deixar cicatrizes. Os agentes infecciosos constituem a causa mais provável de eritema nodoso. O eritema difuso pode ser observado na escarlatina, na síndrome do choque tóxico, na doença de Kawasaki, na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica, com ocorrência tardia de descamação em todas essas síndromes. A síndrome de Sweet, uma dermatose neutrofílica febril, representa uma reação de hipersensibilidade frequentemente precedida de infecção das vias respiratórias superiores.

## Febre e queixas musculoesqueléticas

A febre e a hipersensibilidade, edema ou eritema localizados geralmente acompanham a artrite séptica e, com frequência, estão associados à osteomielite (ver Capítulo 256). Em geral, a artrite bacteriana séptica em adultos se manifesta de forma aguda e acomete uma única articulação grande, como a do joelho, do quadril ou do ombro, a não ser que a infecção seja inoculada diretamente por traumatismo ou cirurgia. Pode-se observar a ocorrência de oligoartrite séptica na endocardite e na febre da mordida do rato. A doença gonocócica disseminada constitui a causa habitual de artrite que acomete as pequenas articulações do punho, tornozelo e dedos, frequentemente com tenossinovite. A poliartrite aguda ou subaguda pode ser observada em várias doenças virais, incluindo chikungunya, dengue, parvovírus B19, hepatite B e doença de Lyme. Nos adultos, a osteomielite hematogênica frequentemente acomete as vértebras e quase sempre começa com discite, com comprometimento simétrico de vértebras adjacentes – diferentemente da metástase maligna, que é assimétrica e não acomete o disco.

A miosite secundária a infecções por clostrídios, estreptococos ou infecções mistas por aeróbios/anaeróbios habitualmente produz um quadro séptico agudo, com comprometimento doloroso e edematoso do membro ou do tronco. Com frequência, a piomiosite acomete músculos profundos, como o psoas ou o glúteo, bem como é habitualmente causada por *S. aureus.* A miosite difusa pode ser observada na leptospirose ou na toxoplasmose, assim como ocorre rabdomiólise com uma variedade de infecções virais e legionelose.

## Febre e linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia

A febre e a linfadenopatia sugerem uma variedade de doenças – tanto infecciosas quanto não infecciosas (Tabela 264.5). A linfadenopatia (ver Capítulo 159) pode ser regional ou generalizada, bem como pode ocorrer aumento local na infecção local ou em algumas doenças sistêmicas (p. ex., linfadenopatia cervical posterior com vírus Epstein-Barr e doenças virais). A linfadenopatia generalizada sugere um distúrbio sistêmico, que pode ser infeccioso ou não infeccioso. A combinação de febre e de linfadenopatia secundária à infecção é particularmente comum durante a infância, mas também é observada em adultos. À semelhança de outras síndromes, a adenopatia aguda *versus* crônica conduz o diagnóstico para diferentes categorias amplas de doenças. Na adenopatia crônica, a avaliação histopatológica dos linfonodos aumentados pode apontar para um diagnóstico particular. Por exemplo, a toxoplasmose ou a doença da arranhadura do gato podem ser facilmente diferenciadas da doença micobacteriana ou da sarcoidose.

A febre e a hepatoesplenomegalia (ver Capítulo 159) podem fornecer um importante indício sobre a causa de uma doença febril, que normalmente é uma infecção ou uma neoplasia maligna que se origina da medula óssea ou do sistema reticuloendotelial. A icterícia também pode limitar o diagnóstico diferencial (Tabela 264.6). Além das hepatites virais e de outras doenças que afetam principalmente o fígado, muitos patógenos produtores de sepse podem causar hiperbilirrubinemia.

## ABORDAGEM À FEBRE DE ETIOLOGIA OBSCURA

As doenças febris são, em sua maioria, de curta duração, porém a febre pode persistir por várias semanas ou meses como parte de uma doença infecciosa, de um distúrbio inflamatório ou de uma neoplasia oculta. Quando a febre é causada por infecção, o local é uma área não facilmente controlada pelas defesas do hospedeiro, levando à liberação contínua de citocinas inflamatórias. De modo semelhante, o comprometimento dos macrófagos e dos linfócitos em distúrbios inflamatórios provoca a produção persistente de citocinas, além de algumas neoplasias. Em razão dessa via final comum, é fácil compreender que a maioria dos casos de febre de etiologia obscura (FEO), genericamente definida como tendo uma duração de mais de 3 semanas, apesar da investigação de rotina, é encontrada nessas três grandes categorias.[9] Doenças diversas e não diagnosticadas completam o grupo de casos de FEO (Tabela 264.7). A proporção de pacientes em cada categoria varia de acordo com a localização geográfica, a idade, a duração da febre e o estado imunológico. À medida que métodos de diagnóstico molecular mais efetivos se tornam disponíveis para o diagnóstico de infecções virais e bacterianas, a proporção de pacientes com FEO nas categorias de doenças diversas e doenças não diagnosticadas aumentou para aproximadamente um terço do total nos países desenvolvidos. Quanto mais uma doença febril persistir sem diagnóstico ou sem terapia adequada, menor a probabilidade de ser causada por uma infecção.

**Tabela 264.5 Causas comuns de febre e linfadenopatia.**

| REGIONAIS | GENERALIZADAS |
|---|---|
| **Cervicais** | Citomegalovírus |
| Estreptococos | Vírus Epstein-Barr |
| Tuberculose | HIV |

| | |
|---|---|
| Infecção viral das vias respiratórias superiores | Linfoma |
| **Periféricas** | Sarcoidose |
| *Bartonella henselae* | Sífilis (secundária) |
| Herpes-vírus | Toxoplasmose |
| Linfoma | Hepatite viral |
| Câncer metastático | |
| Esporotricose | |
| Estreptococos | |
| **Inguinais** | |
| Cancroide | |
| Herpes | |
| Linfogranuloma venéreo | |
| Sífilis (primária) | |

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

| Tabela 264.6 | Causas infecciosas comuns de febre e icterícia. |
|---|---|
| Sepse bacteriana | |
| Colangite | |
| Abscesso hepático | |
| Leptospirose | |
| Malária | |
| Hepatite viral | |
| Febre amarela | |

As espécies bacterianas, particularmente *Mycobacterium tuberculosis,* formam a maior categoria de infecções que causam FEO prolongada. Outras infecções que provocam FEO podem estar localizadas em abscessos crípticos – principalmente os intra-abdominais – ou podem residir em valvas cardíacas, onde a resposta inflamatória é atenuada. As infecções virais persistentes constituem um pequeno subgrupo de pacientes com FEO, visto que as modernas técnicas disponíveis podem detectar mais rapidamente múltiplas infecções virais, incluindo pelo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e outros vírus. O citomegalovírus constitui a causa mais comum de mononucleose em adultos, enquanto a malária é uma causa comum de febre em pessoas que retornam de viagem.

A doença maligna pode resultar em febre persistente em decorrência da produção de citocinas inflamatórias, necrose ou presença de infecção como complicação. As neoplasias malignas que se manifestam como FEO incluem linfomas, leucemias e tumores sólidos com metástases para o fígado. Os distúrbios do tecido conjuntivo podem produzir febre como característica proeminente da doença, incluindo a doença de Still do adulto (ver Capítulo 245) – o principal distúrbio

reumatológico que se manifesta como FEO. A artrite temporal e a polimialgia reumática (ver Capítulo 255) são observadas quase exclusivamente em pacientes com mais de 50 anos. O lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) representa uma causa ocasional de FEO.

A categoria diversa de FEO inclui vários grupos distintos de doenças. As doenças granulomatosas – como a hepatite granulomatosa, a doença de Crohn ou a sarcoidose – podem induzir respostas imunes celulares que resultam em febre. Foi constatada a presença de hepatite granulomatosa em até 6% dos casos dos National Institutes of Health com de febre de mais de 6 meses de duração. Em certas ocasiões, a pancreatite crônica pode causar FEO, assim como a embolia pulmonar recorrente.

A febre medicamentosa (Tabela 264.8) pode constituir a única manifestação de uma reação adversa a fármacos em até 5% dos casos de hipersensibilidade medicamentosa. Os mecanismos pelos quais os medicamentos desencadeiam febre não estão totalmente elucidados em muitos casos. Esses eventos podem resultar de reações de hipersensibilidade, homeostasia termorreguladora alterada diretamente relacionada à administração do medicamento ou com sua ação farmacológica – ou de reação idiossincrásica. Em geral, as reações de hipersensibilidade causam exantema ou enantema e possível disfunção hepática, renal ou pulmonar, além da febre. Os agentes antimicrobianos parecem ser a causa mais comum de febre medicamentosa e são responsáveis por aproximadamente um terço dos episódios em alguns estudos. Os betalactâmicos e as sulfonamidas respondem pela maioria dos casos, bem como são os antimicrobianos administrados com mais frequência. Os anticonvulsivantes também constituem uma causa comum de febre medicamentosa. É possível a ocorrência de alteração da termorregulação com uma variedade de fármacos, incluindo medicamentos com atividade anticolinérgica, como fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos. Os agentes simpaticomiméticos, como as anfetaminas e a cocaína, também podem causar febre. A administração do medicamento em si pode causar febre se o veículo do fármaco estiver contaminado com pirogênios exógenos ou se ocorrer flebite química. Alguns medicamentos têm propriedades pirogênicas intrínsecas, como a anfotericina B e a bleomicina. Outros causam febre em consequência de sua atividade farmacológica, como a interferona-alfa ou a interleucina-2. No caso dos antibióticos, ocorre uma forma de febre induzida por fármacos com a rápida lise dos espiroquetas ou de outras bactérias, conhecida como reação de Jarisch-Herxheimer. As reações febris idiossincrásicas induzidas por fármacos incluem hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna e síndrome da serotoninérgica (ver Capítulo 406). Os fármacos implicados nessas reações incluem agentes anestésicos inalados, agentes causadores de depleção de dopamina do sistema nervoso central e inibidores da recaptação da serotonina, entre outros. A febre medicamentosa é um diagnóstico de exclusão. A duração da exposição ao medicamento antes do início da febre, a aparência clínica do paciente e o padrão da febre não são particularmente úteis. A eliminação de um único medicamento de cada vez, começando por aquele mais provavelmente implicado, é a maneira habitual de identificar o agente causador. A febre diminui após a eliminação do fármaco do corpo, habitualmente nos primeiros 3 a 4 dias após a interrupção do medicamento.

| Tabela 264.7 | Frequência de doenças febris crônicas selecionadas. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **INFECÇÃO, 25 A 50%** | **DOENÇA MALIGNA, 20 A 30%** | **DOENÇA DO TECIDO** | **DIVERSAS, 10 A 20%** | **SEM DIAGNÓSTICO, 10 A 30%** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | **CONJUNTIVO, 15 A 30%** | |
| Citomegalovírus | Carcinomatose | Poliarterite nodosa | Febre induzida por medicamentos |
| Endocardite | Leucemia | Artrite reumatoide | Hepatite granulomatosa |
| Intra-abdominal | Tumor local | Doença de Still | Doença inflamatória intestinal |
| Micoses | Linfoma | Lúpus eritematoso sistêmico | Pancreatite |
| Abscesso oculto | | Arterite temporal | Embolia pulmonar |
| Tuberculose | | | |

**Tabela 264.8** **Agentes selecionados associados à febre medicamentosa.**

| COMUNS | MENOS COMUNS |
|---|---|
| **ANTIMICROBIANOS** | |
| Anfotericina B | Clindamicina |
| Betalactâmicos | Quinolonas |
| Sulfonamidas | Rifampicina |
| **CARDIOVASCULARES** | |
| Procainamida | Diltiazem |
| Quinidina | Hidralazina |
| **SISTEMA NERVOSO CENTRAL** | |
| Carbamazepina | Haloperidol |
| Fenitoína | Inibidores da recaptação de serotonina |
| **DIVERSOS** | |
| Bleomicina | Alopurinol |
| Interferona-alfa | Cimetidina |
| Interleucina-2 | Tacrolimo |

Na abordagem de um paciente com febre de origem indeterminada, a avaliação laboratorial e o diagnóstico por imagem devem ser selecionados de acordo com as informações obtidas da anamnese detalhada e do exame físico. Eles podem incluir inicialmente um hemograma completo e bioquímica do sangue, velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa, hemoculturas, ferritina e pesquisa de anticorpos (anticorpo antinuclear, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, HIV), bem como uma radiografia de tórax e tomografia computadorizada do abdome. A tomografia por emissão de pósitron com 18-fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG-PET) também pode ser útil nos casos difíceis.[10–12] Apesar do recente foco nas doenças infecciosas emergentes, a causa da FEO ainda é, com mais probabilidade, um patógeno comum que se manifesta de maneira atípica.

## MANEJO INICIAL DE SUSPEITA DE INFECÇÃO NO AMBIENTE AMBULATORIAL

Um paciente com febre aguda no ambiente ambulatorial representa um problema diagnóstico comum, porém frequentemente complexo. Na maioria dos casos, a anamnese e o exame físico revelam indícios diagnósticos, bem como podem orientar as decisões sobre outros exames ou a terapia. É mais difícil diagnosticar a febre que ocorre sem sintomas de localização ou que é apenas acompanhada de sintomas inespecíficos, como mal-estar ou anorexia. Felizmente, as doenças febris indiferenciadas e agudas são, em sua maioria, benignas, assim como ocorre resolução espontânea em 1 ou 2 semanas sem o estabelecimento de um diagnóstico específico. Nesses casos, não se justifica nenhuma avaliação complementar, além da consulta inicial. Se os sintomas persistirem, a anamnese e o exame físico devem ser repetidos à procura de indícios anteriormente não investigados e de novos achados físicos. Pode haver necessidade de exames laboratoriais.[13]

Em pacientes com doença envolvendo tosse de menos de 3 semanas de duração, a avaliação deve se concentrar na exclusão de uma possível doença grave. Os sinais vitais e o exame de tórax normais descartam efetivamente a maioria dos casos de pneumonia. Essas doenças com tosse são causadas por patógenos virais em mais de 90% dos casos. Nesses pacientes, os antibióticos são ineficazes e tampouco a terapia antimicrobiana previne a pneumonia bacteriana. A presença de escarro e suas características não são úteis para diferenciar infecções bacterianas de virais. Os adultos com tosse prolongada de mais de 3 semanas de duração ou com episódios recorrentes devem ser avaliados à procura de doença reativa das vias respiratórias, refluxo gastresofágico e outras doenças. As infecções que raramente causam tosse prolongada incluem *Bordetella pertussis*, *M. pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae.* Nesse caso, o médico deve obter uma radiografia de tórax, tratar a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (febre, leucocitose, escarro purulento), quando presente, tratar uma infecção bacteriana confirmada (ver Capítulo 90), além de direcionar o tratamento para uma causa subjacente específica ou outras causas.

Os sinais e sintomas de faringite incluem febre, exsudados tonsilares, hipersensibilidade dos linfonodos cervicais anteriores e ausência de tosse. Se pelo menos dois desses critérios estiverem presentes, o paciente deve ser tratado como se a causa fosse uma faringite viral. Nos adultos, 90% dos casos de faringite são de origem viral. Quando dois ou mais desses critérios são preenchidos, deve-se considerar a obtenção de um teste rápido de antígeno estreptocócico.[14] Em razão da baixa incidência de infecção estreptocócica e febre reumática aguda em adultos, um teste rápido negativo isoladamente é suficiente para descartar a possibilidade de infecção por *Streptococcus*

*pyogenes.* Se o resultado do teste de antígeno for positivo, o paciente pode ser tratado com antibiótico betalactâmico, se não for alérgico. Em um paciente com sintomas de infecção das vias respiratórias superiores e secreção nasal mucopurulenta de menos de 10 dias de duração, as secreções nasais purulentas não indicam infecção bacteriana. Os casos de rinossinusite aguda observados no ambiente ambulatorial são causados, em sua maioria, por infecção viral não complicada das vias respiratórias superiores.[A1] Se os sintomas persistirem por mais de 10 dias sem melhora ou se houver sintomas específicos de sinusite de qualquer duração (secreção nasal purulenta de 3 a 4 dias de duração, dor e pressão faciais unilaterais, dor de dente maxilar ou agravamento dos sintomas após uma melhora inicial), deve-se considerar o uso de amoxicilina ou de outro betalactâmico, com uso de outras classes de antimicrobianos em pacientes alérgicos à penicilina. Os resultados clínicos não são, em sua maioria, afetados de maneira adversa pelo uso tardio de antibióticos no tratamento de infecções das vias respiratórias superiores.[A2]

Deve-se suspeitar de pneumonia adquirida na comunidade (ver Capítulo 91) em pacientes com tosse, produção de escarro ou dispneia, particularmente se esses sintomas forem acompanhados de febre e alteração dos sons respiratórios. Deve-se efetuar uma radiografia de tórax para confirmar o diagnóstico. A decisão imediata mais importante é determinar onde o paciente receberá assistência. Em geral, a assistência ambulatorial é suficiente para: pacientes com menos de 50 anos sem doença cardiopulmonar; pacientes que não apresentam comorbidades (incluindo doença maligna, insuficiência cardíaca, diabetes melito ou hospitalização no último ano); e para aqueles sem achados no exame físico, como alteração do estado mental, pulso de 125 bpm ou mais ou frequência respiratória de 30 por minuto ou mais. As diretrizes desenvolvidas pela American Thoracic Society e pela Infectious Diseases Society of America sugerem o uso de um betalactâmico, macrolídio ou doxiciclina. Entre pacientes internados em um estabelecimento sem UTI, com suspeita clínica de pneumonia adquirida na comunidade, a monoterapia empírica com betalactâmico é tão satisfatória quanto a terapia combinada com betalactâmico-macrolídio ou a monoterapia com quinolonas.[A3] As quinolonas devem ser utilizadas em pacientes ambulatoriais somente quando o paciente não responde à terapia de primeira linha, apresenta comorbidade significativa ou tem alergia conhecida a um agente de primeira linha.

As infecções da pele e dos tecidos moles são causadas, em sua maioria, por estreptococos; uma minoria é causada por *S. aureus* e, raramente, por outras bactérias, cuja presença pode ser sugerida por considerações epidemiológicas (p. ex., nadar em água doce, onde *Aeromonas* pode ser o patógeno). A dor já pode estar presente há 12 horas ou mais antes da observação de uma coloração da pele. A formação de furúnculo ou de abscesso deve levar à consideração de *S. aureus* e, raramente, do grupo do *Streptococcus anginosus.* A incisão e a drenagem podem ser suficientes no tratamento de um abscesso cutâneo embora o fenótipo de *S. aureus* resistente à meticilina, virulento, de rápida expansão e adquirido na comunidade possa exigir terapia antimicrobiana. A bursite séptica quase sempre é causada por *S. aureus,* e a bolsa infectada deve ser aspirada e drenada, além da administração de antibióticos (ver Capítulo 256).

As infecções gastrintestinais podem ser causadas por toxinas ingeridas, vírus ou, com menos frequência, por bactérias, com ou sem produção associada de toxinas. A abordagem apropriada depende do contexto epidemiológico, como armazenamento inadequado de alimentos, viagens ao exterior ou contato com outra pessoa doente (ver Capítulo 267). Os sintomas de cistite em uma jovem sexualmente ativa podem ser tratados com antibióticos empíricos; entretanto, havendo dor no flanco e febre com náuseas, pode ser necessário considerar uma internação breve ou a

administração de uma dose intravenosa inicial de antibióticos (ver Capítulo 268). Deve-se considerar a possibilidade de doença inflamatória pélvica.

Na avaliação inicial de um paciente com febre persistente e crônica, a anamnese cuidadosa e o exame físico fornecem indícios importantes para o diagnóstico, direcionando à investigação complementar. O objetivo inicial consiste em caracterizar a doença de maneira acurada, além de obter informações sobre fatores importantes do hospedeiro e epidemiológicos. É necessária uma cuidadosa análise dos sistemas para compreender a extensão do comprometimento de vários sistemas orgânicos, bem como observar as condições clínicas anteriores. O exame deve ser mais abrangente do que aquele para uma doença febril aguda com sinais e sintomas de localização. Os exames laboratoriais também podem desempenhar um papel mais importante na orientação da pesquisa complementar. Nesses casos, as avaliações repetidas são mais a norma do que a exceção.

Desaconselha-se iniciar uma terapia empírica às cegas em pacientes febris sem risco iminente de dano clínico grave ou morte, visto que isso pode impedir um diagnóstico no momento oportuno, possibilitando um tratamento definitivo. A pró-calcitonina – que é um precursor da calcitonina – é um reagente de fase aguda que tem mais tendência a estar elevado nas infecções bacterianas do que nas virais, bem como seu uso pode reduzir a administração desnecessária de antibióticos em algumas situações, como no caso de pacientes com infecções respiratórias.[A3b] No entanto, ela não pode ser utilizada isoladamente para a tomada de decisões[14b] e sua consideração não melhorou os cuidados em hospitais com altos níveis de adesão às medidas de qualidade para o tratamento da pneumonia.[A4,A4b] A pró-calcitonina distingue fracamente a sepse da inflamação sistêmica não séptica (sensibilidade de 71%, especificidade de 71%, área sob a curva característica operacional do receptor = 0,63), assim como sua utilidade nesses contextos.[A5,A5b] Em consequência, o melhor papel da pró-calcitonina ainda precisa ser determinado.[14c] A multiplex rápida com comentários padronizados do laboratório pode reduzir o tratamento de contaminantes de hemocultura e o uso de antimicrobianos de amplo espectro.[A6]

## MANEJO INICIAL DE SUSPEITA DE INFECÇÃO NOSOCOMIAL

A determinação da natureza de uma doença febril em paciente hospitalizado precisa considerar o hospedeiro, o ambiente e o momento do traumatismo recente ou o tipo e a duração da cirurgia, além da abordagem geral utilizada para pacientes ambulatoriais. Um mnemônico clássico – os seis *w* (*w's*) – pode ajudar a orientar a avaliação: vento (*wind*), água (*water*), ferimento (*wound*), caminhar (*walk*), medicamento milagroso (*wonder drug*) e o que fizemos (*what we did*). "Vento" (*wind*) se refere à febre nas primeiras 24 horas após a cirurgia, uma febre que, com frequência, acredita-se estar relacionada ao agente anestésico ou ao traumatismo cirúrgico. Acredita-se que as únicas bactérias capazes de causar infecções significativas nas primeiras 24 horas após uma cirurgia sejam *S. pyogenes* e espécies de *Clostridium*, ambas as quais são incomuns no paciente hospitalizado típico. A "água" (*water*) se refere à infecção do trato urinário, que ocorre depois do terceiro dia de cateterização urinária. Como quase todas as infecções do trato urinário nosocomiais ocorrem em pacientes com cateteres urinários de demora ou naqueles submetidos à instrumentação urológica, a análise da urina ou a urinocultura (ou ambas) devem ser realizadas de modo rotineiro apenas em pacientes febris que apresentam esses fatores de risco. Existe uma alta prevalência de bacteriúria em pacientes que foram cateterizados por 3 dias ou mais, bem como observa-se uma baixa incidência de infecção verdadeira atribuível à bacteriúria. As infecções de "ferida" (*wound*) ocorrem, em geral, cerca de 5 a 7 dias após a cirurgia, sejam feridas de superfície ou complicações de deiscência de anastomoses gastrintestinais. Algumas das taxas mais

elevadas de infecção da pele e dos tecidos moles no banco de dados do National Nosocomial Infection Surveillance são observadas em procedimentos gastrintestinais. A infecção por *C. difficile* produtor de toxina constitui a única infecção gastrintestinal nosocomial observada em pacientes hospitalizados, de modo que não há necessidade de coprocultura bacteriana de rotina. "Caminhar" (*walk*) se refere à possível ocorrência de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar em um indivíduo que não recebeu profilaxia apropriada ou que, de outro modo, corre risco de trombose. A febre induzida por um "medicamento milagroso" ("*wonder drug"*) é normalmente observada depois de aproximadamente 7 a 10 dias de uso do medicamento se o paciente ainda não apresenta alergia ao medicamento, caso em que a recorrência é imediata. Uma exceção a essa regra é o sulfametoxazol, em que cerca da metade das reações de hipersensibilidade ocorre nos primeiros 3 dias após a instituição do tratamento. Por fim, "o que fizemos" (*what we did*) alerta o médico sobre a possibilidade de infecção iatrogênica, como bacteriemia relacionada ao uso de cateter intravenoso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento inicial de pacientes com doenças febris exige três considerações importantes. Em primeiro lugar, a doença tem mais probabilidade de ser infecciosa ou mais probabilidade de estar relacionada a algum outro processo? O uso excessivo de antibióticos em situações nas quais não há justificativa, como infecções virais ou doença vascular do colágeno, pode causar uma reação adversa, além de contribuir para o aumento mundial da resistência a antimicrobianos. Todavia, o uso de antibiótico empírico é apropriado em muitos casos de febre e sinais localizados de infecção bacteriana. Em segundo lugar, o médico precisa avaliar rapidamente a gravidade da doença e determinar se existe probabilidade de que ela cause dano orgânico significativo ou até mesmo morte. Em um paciente febril com sinais de sepse, o médico precisa decidir rapidamente qual terapia específica está indicada, visto que uma demora na instituição da terapia antimicrobiana está correlacionada a um aumento da morbidade e da mortalidade. Por fim, o médico precisa determinar se apenas cuidados de suporte, incluindo terapia antipirética, são justificados.

A prevalência quase universal das respostas febris adaptativas à presença de microrganismos sugere que a febre apresenta um benefício efetivo ao hospedeiro. Além dos estudos clínicos que correlacionam a temperatura central elevada e uma melhora do prognóstico durante a infecção, as investigações dos principais mediadores endógenos forneceram evidências do efeito protetor das citocinas pirogênicas. Ainda que o uso de medicamentos antipiréticos seja uma prática estabelecida há muito tempo e difundida, o benefício real da redução da temperatura em pacientes febris é incerto. A terapia antipirética não protege contra a recorrência de convulsões febris na infância, nem sua relação risco-benefício foi determinada em pacientes com doenças cardiopulmonares e outros distúrbios subjacentes. Em resumo, a febre habitualmente não é prejudicial e os antipiréticos podem confundir o quadro clínico ao reduzi-la – embora seus efeitos anti-inflamatórios sejam, com frequência, benéficos.[A7]

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006089.

A2. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004417.

A3. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-1323.

A3b. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A4. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379:236-249.

A4b. Huang DT, Yealy DM, Angus DC. Longer-term outcomes of the ProACT trial. *N Engl J Med*. 2020;382:485-486.

A5. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD010959.

A5b. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:388-396.

A6. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1071-1080.

A7. Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011;13:125-131.

[a]N.R.T.: No Brasil, é mais comum aferir a temperatura axilar, que é, em média, 0,5°C menor do que a temperatura oral. Na prática médica, consideramos febre clinicamente significativa uma temperatura axilar ≥ 37,8°C.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Niven DJ, Gaudety JE, Laupland KV, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:768-777.
2. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Ed*. 2015;39:139-148.
3. Ye F, Hatahet M, Youniss MA, et al. The clinical significance of relative bradycardia. *WMJ*. 2018;117:73-78.
4. Thwaites GE, Day NPJ. Approach to fever in the returning traveler. *N Engl J Med*. 2017;376:548-560.
5. McCreary EK, Heim ME, Schulz LT, et al. Top 10 myths regarding the diagnosis and treatment of cellulitis. *J Emerg Med.* 2017;53:485-492.
6. MacMillan A, Rudinsky D, Han G, et al. Multidisciplinary approach to improve sepsis outcomes. *J Healthc Qual.* 2019;41:220-227.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552.
8. Park YK, Yi HJ, Choi KS, et al. Predictive factors of fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its impact on delayed cerebral ischemia and clinical outcomes. *World Neurosurg*. 2018;114:e524-e531.
9. Wang Q, Li YM, Li Y, et al. (18)F-FDGPET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:159-165.
10. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, et al. The value of (18)F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:70-77.
11. Attard L, Tadolini M, De Rose DU, et al. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(suppl 110):10-24.
12. Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM*. 2015;108:289-298.
13. Kapsi AJ, Dittrich S, Gonzalez IJ, et al. Host biomarkers for distinguishing bacterial from non-bacterial causes of acute febrile illness: a comprehensive review. *PLoS ONE*. 2016;11:1-29.

14. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434.
14b. Branche A, Neeser O, Mueller B, et al. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:130-135.
14c. Tujula B, Hämäläinen S, Kokki H, et al. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52:227-234.

**Um homem de 72 anos foi internado com exacerbação dos sintomas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e temperatura de 38,3°C. Os sintomas respiratórios melhoraram, bem como houve remissão da febre com o uso de antibióticos. Todavia, no terceiro dia de internação, o paciente ficou extremamente agitado, exigindo a administração de haloperidol (um antipsicótico depletor de dopamina no sistema nervoso central). Em poucas horas, a temperatura subiu e alcançou 42°C; o paciente desenvolveu rigidez muscular e disautonomia. Qual é a etiologia mais provável do agravamento do quadro clínico?**

- A. Pneumonia por aspiração, em virtude de sua agitação.
- B. Embolia pulmonar.
- C. Exacerbação da DPOC.
- D. Infecção nosocomial.
- E. Síndrome neuroléptica maligna, decorrente do haloperidol.

Concluir questão

**Uma imigrante de 46 anos voltou a trabalhar como professora de creche 1 mês após visitar sua família na América Central, no dia de ação de graças, quando desenvolveu diarreia aquosa. Ela estava bem nos demais aspectos e sem febre. O hemograma completo e o painel de eletrólitos foram normais. Vários de seus alunos tiveram uma doença semelhante. Qual é a etiologia mais provável de sua doença?**

- A. Infecção por *Plasmodium vivax.*
- B. Diarreia do viajante decorrente de *E. coli* toxigênica.
- C. Amebíase.
- D. Shigelose.
- E. Gastrenterite viral.

Concluir questão

**Um homem de 36 anos desenvolveu febrícula, faringite e exantema. Apresentou vesículas de base eritematosa e ulcerações na faringe, bem como vesículas nas mãos e palmas das mãos, pés e nádegas. Seu filho de 2 anos estava se recuperando de uma doença semelhante. Qual é a etiologia mais provável de sua doença?**

- A. Infecção pelo vírus Epstein-Barr.
- B. Infecção por herpes-vírus simples.
- C. Leptospirose.
- D. Doença de Lyme.
- E. Doença mão-pé-boca enteroviral.

Concluir questão

**Para qual dos seguintes pacientes ambulatoriais adultos deve ser prescrito um antibiótico?**

- A. Mulher de 47 anos, sem condições médicas subjacentes, que apresentou tosse persistente por 2 semanas.

B. Mulher de 28 anos com doença de 10 dias de duração e agora com dor facial unilateral, dor de dente maxilar e agravamento dos sintomas após uma melhora inicial.

C. Mulher de 31 anos com faringite, porém sem febre, exsudato tonsilar, adenopatia cervical anterior hipersensível ou tosse.

D. Homem de 54 anos sem febre e com tosse prolongada de 6 semanas de duração.

E. Homem de 65 anos com DPOC e secreção mucopurulenta amarelo-esverdeada e nenhum outro sintoma recente.

Concluir questão

**Mulher de 76 anos internada em razão de pneumonia adquirida na comunidade, tratada empiricamente com moxifloxacino, desenvolveu diarreia aquosa intensa, dor abdominal, febre e leucocitose (contagem de leucócitos de 30.000) no quarto dia de hospitalização. Qual é provável etiologia de sua infecção nosocomial?**

A. Infecção por *C. difficile*.

B. Infecção do trato urinário.

C. Infecção relacionada com cateter intravenoso.

D. Infecção por *Legionella*.

E. Febre medicamentosa.

Concluir questão

# 265 ABORDAGEM DA FEBRE E DA SUSPEITA DE INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO

COSTI D. SIFRI E KIEREN A. MARR

## DEFINIÇÃO

Os indivíduos saudáveis apresentam sistemas de defesa antimicrobianos robustos constituídos por barreiras físicas na forma da pele e das membranas mucosas, por defesas imunes inatas, que são conservadas ao longo da evolução, e pela defesa imune adaptativa (adquirida) (ver Capítulos 39 e 40). Esses sistemas estão altamente interconectados e trabalham em conjunto por meio de uma série de superfícies, células e fatores solúveis defensivos com a finalidade de proteger o hospedeiro de possíveis agressores microbianos. A microflora comensal normal da pele e da mucosa protegem o hospedeiro ao ocupar nichos de superfície corporal, sem ativar o sistema imunológico, e desempenha um importante papel na maturação do sistema imunológico e na homeostasia. O estado nutricional, a função de vários órgãos e a idade contribuem para a função imunológica normal. Danos a qualquer um desses componentes de defesa do hospedeiro aumentam o risco de infecção. Embora uma grande variedade de condições, incluindo queimaduras da superfície do corpo, distúrbios endócrinos e metabólicos e certos medicamentos, como os glicocorticoides, possam afetar componentes desses sistemas de defesa e fazer que o indivíduo corra risco aumentado de infecção, o foco deste capítulo será a respeito dos indivíduos que têm comprometimento do sistema imunológico decorrente do tratamento de doenças neoplásicas (com atenção particular para distúrbios hematológicos, como leucemia e linfoma), receptores de transplantes de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas e pacientes que tomam medicamentos imunomoduladores para doenças vasculares do colágeno (imunológicas) e reumatológicas. O tratamento de indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é discutido nos Capítulos 364 e 365, enquanto uma discussão mais completa da imunodeficiência primária é fornecida no Capítulo 236.

## CONCEITOS GERAIS

Os componentes do sistema imunológico e outros mecanismos de defesa do hospedeiro são apresentados na Tabela 265.1. O sistema imunológico inato é antigo (suas origens datam dos primeiros eucariontes unicelulares) e atua como primeira linha de defesa do hospedeiro contra o ataque de patógenos. Seus componentes incluem barreiras físicas e químicas naturais, células fagocíticas e sistemas de sinalização codificados por linhagens germinativas que reconhecem os componentes moleculares invariáveis, exclusivos e essenciais à sobrevivência dos micróbios. Esses sistemas de sinalização distinguem rapidamente (em minutos a horas) o "não próprio" do "próprio", levando à ativação de células fagocitárias protetoras, cascatas de enzimas proteolíticas, peptídios e outros produtos antimicrobianos (ver Capítulo 39). O sistema imunológico inato também prepara o sistema imunológico adaptativo que é mais recente na sua origem evolutiva e se distingue pela capacidade de criar respostas específicas contra o patógeno além da memória imunológica ao longo de vários dias. À semelhança do sistema imunológico inato, o sistema imunológico adaptativo é constituído de fatores tanto celulares quanto solúveis (ver Capítulo 40).

| Tabela 265.1 | Componentes do sistema imunológico. |
|---|---|
| **SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO (IMEDIATO, NÃO ESPECÍFICO CONTRA PATÓGENOS, DE ORIGEM EVOLUTIVA ANTIGA, SEM MEMÓRIA)** | |
| Mecanismos de defesa físicos | Pele |

| | |
|---|---|
| | Membranas mucosas (p. ex., mucosa oral, mucosa olfatória, mucosa gástrica, mucosa intestinal, mucosa brônquica, mucosa geniturinária)<br>Lágrimas<br>Muco<br>Epitélio ciliado respiratório<br>Fluxo urinário |
| Mecanismos de defesa solúveis e celulares inatos | Ácido gástrico<br>Cascata do complemento<br>Fagócitos (*i. e.*, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas)<br>Lectina de ligação da manose<br>Receptores *toll-like* e Nod<br>Citocinas (p. ex., IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-CSF, TNF-α, IFN-γ)<br>Produtos antimicrobianos naturais (p. ex., defensinas, lactoferrina, lisozima, espécies reativas de oxigênio) |
| **SISTEMA IMUNOLÓGICO ADAPTATIVO (TARDIO, ESPECÍFICO CONTRA PATÓGENOS, ORIGEM EVOLUTIVA COM OS VERTEBRADOS MANDIBULADOS [CERCA DE 0,5 BILHÃO DE ANOS] DOTADO DE MEMÓRIA)** | |
| Sistema imunológico adaptativo celular | Linfócitos T<br>• CD8+ (citotóxicos)<br>• CD4+ (auxiliares)<br>• Γδ (TCR alternativos) |
| Sistema imunológico adaptativo humoral | Linfócitos B<br>• Imunoglobulinas (anticorpos IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) |
| **EFETORES DA FUNÇÃO IMUNE** | |
| Efetor | Flora microbiana residente<br>Função orgânica<br>Idade<br>Estresse<br>Nutrição<br>Homeostasia metabólica (p. ex., pH, ferro, uremia) |

G-CSF = fator de estimulação de colônias de granulócitos; IFN-γ = interferona-γ; IL = interleucina; TNF-α = fator de necrose tumoral α.

O risco de infecção depende do tipo específico de defeito nas defesas do hospedeiro. Por exemplo, o comprometimento da função dos macrófagos em consequência da terapia com fator de necrose tumoral (TNF) constitui um risco predisponente para a infecção por patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*, enquanto a esplenectomia e o asplenismo funcional predispõem à sepse causada por bactérias encapsuladas, incluindo pneumococos e meningococos. A compreensão detalhada da natureza dos mecanismos de defesa do hospedeiro comprometidos e de como o defeito influencia a suscetibilidade aos possíveis patógenos virais, bacterianos, fúngicos e parasitários permite efetuar avaliações diagnósticas apropriadas, definir terapias e buscar estratégias de prevenção (por meio de vacinação, profilaxia antimicrobiana, monitoramento preventivo e mudanças no estilo de vida).

Determinar se um indivíduo imunocomprometido apresenta uma doença infecciosa clinicamente significativa pode ser um desafio. Diversos fatores dificultam a identificação de doenças infecciosas em indivíduos com comprometimento das defesas imunes. As possíveis etiologias da infecção são diversas e variam desde patógenos típicos adquiridos na comunidade até patógenos oportunistas menos comuns. Os sinais de inflamação, incluindo febre, dor e eritema podem ser reduzidos e os marcadores laboratoriais de infecção, como alterações na contagem dos leucócitos e níveis de transaminase hepática, podem ser sutis ou difíceis de interpretar em virtude da influência de processos não infecciosos de base (p. ex., medicamentos, disfunção orgânica). Os achados radiográficos também podem estar atenuados. Em consequência, a infecção pode estar avançada quando se apresenta. Além disso, múltiplas infecções ou processos têm chance de ocorrer simultaneamente. O diagnóstico pode representar um desafio, visto que os testes sorológicos podem não ser úteis. Entretanto, avanços recentes no desenvolvimento e na adoção de ensaios diagnósticos moleculares por laboratórios clínicos de microbiologia demonstraram ser ferramentas particularmente úteis em pacientes imunocomprometidos. Por fim, numerosas causas não infecciosas de febre, incluindo doença neoplásica, doença vascular do colágeno, rejeição de aloenxerto, doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) e determinados medicamentos (p. ex., febre induzida por antibióticos, síndromes de liberação de citocinas após terapia com anticorpos monoclonais), podem causar doença febril que é indistinguível dos processos infecciosos. Portanto, é necessário envidar esforços significativos e acelerados para estabelecer a etiologia da febre no hospedeiro imunocomprometido. Para estabelecer o diagnóstico, podem ser necessários procedimentos invasivos como biopsia guiada por exame de imagem, procedimentos endoscópicos e cirurgia.

## ABORDAGEM AO PACIENTE

Em termos gerais, os fatores que predispõem os pacientes imunocomprometidos à infecção podem ser divididos em duas categorias: fatores intrínsecos do hospedeiro como consequência da doença e fatores associados ao tratamento médico. Os fatores intrínsecos do hospedeiro incluem imunodeficiências subjacentes, comorbidades médicas, infecções anteriores, distúrbios metabólicos e estado nutricional precário. Em pacientes com câncer, a obstrução mecânica produzida por tumores pode predispor à disfunção orgânica, infecção e formação de abscessos. Os tumores de cabeça e pescoço, das vias respiratórias, do trato gastrintestinal e do sistema geniturinário feminino predispõem a infecções nesses espaços anatômicos e adjacentes a eles. Os pacientes com disfunção orgânica crônica progressiva e falência estão predispostos à infecção em consequência de sua doença. Problemas pulmonares estruturais, como doença pulmonar cavitária, representam um risco para a colonização e a superinfecção por *Aspergillus* e por micobactérias não tuberculosas. A insuficiência respiratória progressiva predispõe os indivíduos à pneumonia por patógenos associados à comunidade, aos cuidados de saúde e oportunistas. A insuficiência hepática progressiva predispõe a infecções fúngicas, incluindo criptococose. A imunodeficiência como consequência direta de distúrbios adquiridos do sistema imunológico, como neoplasias malignas hematológicas ou infiltração da medula óssea por metástase de tumores sólidos, acrescenta outra camada de risco de infecção.

O tratamento médico é outra consideração importante, que influencia o risco de infecção. A radioterapia e a quimioterapia citotóxica de doenças malignas são direcionadas, direta ou indiretamente, para as células do sistema imunológico, levando a um risco significativo de infecção. As barreiras físicas e naturais, como a pele, as membranas mucosas, o uroepitélio e o epitélio respiratório ciliado, podem ser lesionadas ou debilitadas em consequência de doença ou de tratamento. A cirurgia e o uso de dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais, cateteres vesicais de longa permanência e dispositivos de suporte circulatório, entre outros, predispõem às infecções por uma variedade de patógenos nosocomiais, incluindo *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativos, enterococos, bactérias gram-negativas entéricas, *Pseudomonas aeruginosa*, outras bactérias gram-negativas multidrogarresistentes e *Candida*. O sangramento e as coleções em órgãos, como urinomas e bilomas, podem ser invadidos e infectados após cirurgia. Repetidas cirurgias representam um risco tanto para receptores de transplante de órgãos quanto para pacientes com tumores sólidos. Os pacientes com câncer de pulmão primário ou metastático são suscetíveis à pneumonia recorrente. Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço e câncer cerebral têm predisposição à pneumonite e pneumonia por aspiração. O uso de medicamentos imunossupressores após transplante alogênico de células hematopoéticas ou de órgãos constitui obviamente um fator de risco. As consequências de infecções anteriores, o uso de antibióticos empíricos e o tratamento de infecções levam a alterações desequilibradas na composição do microbioma gastrintestinal (processo denominado *disbiose*), podendo reduzir as barreiras à colonização por patógenos resistentes a fármacos e alterar o risco de infecção.

A abordagem ao paciente imunossuprimido exige a obtenção de informações detalhadas sobre a natureza da imunodeficiência e os riscos relacionados conhecidos.[1] A Tabela 265.2 fornece um resumo dos defeitos imunes específicos nas respostas do hospedeiro que estão associados aos tipos de condições que caracterizam as categorias de pacientes clinicamente imunossuprimidos, incluindo condição subjacente e intervenção. À luz da grande expansão de classes de intervenções imunomoduladoras hoje disponíveis, o conhecimento das terapias anteriores recebidas pelo indivíduo, em particular, adquiriu uma importância crítica no desenvolvimento de uma abordagem informada do paciente imunocomprometido com suspeita de infecção.

## Pacientes com doença neoplásica

Em pacientes com neoplasias malignas, a condição subjacente contribui de modo significativo para determinar os riscos infecciosos. Por exemplo, ocorrem neutropenia absoluta ou disfunção dos leucócitos na presença de neoplasias malignas específicas (como leucemias agudas ou crônicas). Nesses casos, o risco de infecções bacterianas é aumentado, mesmo na ausência de quimioterapia. Em outras condições subjacentes, como leucemia linfocítica crônica, existem, com frequência, defeitos quantitativos nos produtos de defesa humorais do hospedeiro, como diminuição das imunoglobulinas e dos componentes da cascata do complemento, que são bactericidas. Outros tipos de células fagocitárias incluem monócitos circulantes e macrófagos teciduais, as células mononucleares fixas do sistema reticuloendotelial. Normalmente, essas células colaboram com linfócitos T auxiliares na defesa contra patógenos intracelulares, como as micobactérias, os fungos e alguns vírus e parasitas. O espectro de riscos infecciosos é ainda mais ampliado e prolongado quando pacientes com esses defeitos imunes subjacentes são tratados com fármacos citotóxicos. As quimioterapias também podem ser deletérias para a função de outros órgãos que são fundamentais para a defesa do hospedeiro, particularmente a integridade da barreira mucosa do trato gastrintestinal e os mecanismos de depuração inatos das vias respiratórias, resultando em suscetibilidades adicionais a bactérias e fungos patogênicos. Por conseguinte, a própria neoplasia maligna subjacente e as terapias específicas utilizadas no seu tratamento combinam-se para produzir o perfil dos tipos de infecções que representam um risco para o paciente, tanto aguda quanto cronicamente.

## Receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas e de órgãos sólidos

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (ver Capítulo 168) expõe os receptores a riscos adicionais em consequência dos agentes utilizados na terapia de condicionamento para preparação do transplante de células-tronco, da taxa e magnitude variáveis de enxerto celular e, nos receptores de TCTH alogênico, da administração de medicamentos adicionais para reduzir os riscos de DEVH. A própria DEVH e os tratamentos utilizados para a sua modulação criam riscos adicionais de infecção. A disfunção orgânica, a perda de barreiras naturais (como a pele e o intestino) e a neutropenia determinam um aumento dos riscos precoces de infecção por bactérias e fungos que residem no trato gastrintestinal; o comprometimento da imunidade humoral e secundária aumenta os riscos tardios para infecções causadas por vírus, fungos e bactérias encapsuladas, particularmente em indivíduos tratados de maneira agressiva para a DEVH.

A imunodeficiência em receptores de transplante de órgãos sólidos é causada principalmente pela instituição da terapia imunossupressora, da necessidade de sua manutenção crônica para suprimir a função dos linfócitos T e B e diminuir os riscos de rejeição precoce e tardia do enxerto (ver Capítulo 43). Outros fatores que podem exacerbar os riscos gerais de infecção incluem alteração da anatomia no pré-operatório e no pós-operatório, a própria intervenção cirúrgica e o potencial de infecção transmitida pelo enxerto (*i. e.*, infecção que se origina do doador).

É importante ter em mente que os receptores de transplante apresentam um aumento nos riscos de infecção aguda, bem como de reativação de infecções latentes após o início da imunossupressão. Por conseguinte, a avaliação antes do transplante deve concentrar-se na detecção de herpes-vírus latentes (p. ex., citomegalovírus [CMV]) e de outros patógenos (p. ex., *M. tuberculosis*), que podem ser transferidos ou reativados com o transplante e a imunossupressão.

O risco global de infecção em receptores de transplante de órgãos é determinado por interações entre (1) a exposição epidemiológica do paciente e (2) o estado efetivo de imunossupressão.[2] A exposição epidemiológica a infecções virais (tanto reativação quanto doença) aumenta os riscos de outras infecções. Por exemplo, sabe-se que a infecção por CMV (ver Capítulo 346) constitui um risco para infecções adicionais por outros microrganismos em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas e transplante de órgãos sólidos. O *estado efetivo de imunossupressão* é uma medida conceitual de todos os fatores que contribuem para o risco individual de um

paciente para infecção em qualquer momento específico. A Tabela 265.3 fornece uma lista de alguns dos fatores clínicos que influenciam o estado efetivo de imunossupressão. Incluem condições médicas subjacentes (p. ex., diabetes melito, idade avançada, desnutrição), uso de terapias imunossupressoras específicas (e sua sinergia potencial), problemas técnicos durante a cirurgia, disfunção orgânica pós-transplante, administração de antibióticos de amplo espectro e intubação prolongada das vias respiratórias ou uso de acesso urinário ou vascular. Esse conceito, que se originou de uma compreensão do transplante de órgãos sólidos, talvez possa ser aplicado aos cuidados de todos os pacientes imunossuprimidos.

**Tabela 265.2** **Condições, intervenções e defeitos imunes normalmente encontrados em hospedeiros imunocomprometidos.**

| CONDIÇÃO SUBJACENTE | INTERVENÇÃO | TIPO DE DEFEITO |
|---|---|---|
| Tratamento de doenças neoplásicas (particularmente neoplasias malignas hematológicas) | Doença subjacente (sem intervenção) | Defeitos na produção de células da medula óssea associados a defeitos na imunidade celular e na função fagocítica (p. ex., citopenias associadas à infiltração da medula óssea por células malignas) |
| | Quimioterapias citotóxicas | Supressão da medula óssea; defeitos na imunidade humoral e celular primária e secundária; violação das barreiras da mucosa (pele, intestino); comprometimento da depuração mucociliar; defeitos na função de outros órgãos (p. ex., rim, fígado) |
| Transplante de células-tronco hematopoéticas | Doença subjacente, sem intervenção (p. ex., neoplasias malignas hematológicas) | Defeitos na imunidade humoral e celular primária e secundária; defeitos na quantidade e na função das células fagocíticas |
| | Terapia de condicionamento citotóxica (± irradiação corporal total) | Supressão da medula óssea; defeitos na imunidade humoral e celular primária e secundária; violação das barreiras da mucosa; defeitos na função de órgãos |
| | Manipulação de células-tronco (p. ex., depleção de linfócitos T) | Atraso na pega do enxerto celular |
| | Profilaxia e tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (p. ex., corticosteroides, inibidores da calcineurina, antimetabólitos, antagonistas do TNF-α) | Função defeituosa das células fagocíticas e disfunção da imunidade humoral primária e secundária |
| Transplante de órgãos sólidos | Doença subjacente sem intervenção (p. ex., diabetes melito, doença hepática terminal) | Disfunção orgânica e disfunção imune diversa |

| | | |
|---|---|---|
| | Terapias de indução (p. ex., corticosteroides, globulina antilinfócito, esplenectomia, Ac anti-interleucina-2, Ac anti-CD52, inibidores da calcineurina | Depleção e comprometimento da imunidade celular e humoral primária e secundária |
| | Intervenção cirúrgica e alteração da anatomia | Violação das barreiras da mucosa; defeitos na função orgânica |
| | Profilaxia e tratamento da rejeição aguda e crônica (p. ex., corticosteroides, inibidores da calcineurina, antimetabólitos e agentes alquilantes, plasmaférese, globulina antitimócito, anticorpos monoclonais contra linfócitos B e T, terapia anticitocina, bloqueadores da coestimulação de linfócitos T) | Função defeituosa das células fagocíticas, imunidade humoral e celular primária e secundária |
| Tratamento das doenças vasculares do colágeno e autoimunes | Agentes anti-inflamatórios e imunossupressores (corticosteroides, agentes anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da calcineurina, sirolimo, micofenolato de mofetila) | Função defeituosa das células fagocíticas, imunidade humoral e celular primária e secundária |
| | Antimetabólitos e agentes alquilantes | Supressão da medula óssea, defeitos da imunidade humoral e celular primária e secundária |
| | Modificadores biológicos da resposta imune (p. ex., globulina antitimócito, anticorpos monoclonais contra linfócitos B e T, terapias anticitocinas, bloqueadores da coestimulação das linfócitos T) | Função defeituosa da imunidade humoral e celular primária e secundária |

Ac = anticorpo; TNF-α = fator de necrose tumoral α.

Um número cada vez maior de tipos de terapia imunossupressora é administrado frequentemente a pacientes com doenças ativas do tecido conjuntivo e distúrbios autoimunes. Essas condições são apresentadas na Tabela 265.2. Essa população de pacientes está crescendo em termos de importância com o uso cada vez maior de modificadores biológicos da resposta imune (ver Capítulos 32 e 33), que aumentam os riscos de reativação de infecção latente (p. ex., *M. tuberculosis* e *H. capsulatum*) e de manifestações graves de infecção aguda. Os riscos infecciosos devem ser considerados ao ponderar a necessidade dessas terapias e ao planejar esquemas preventivos.

**Tabela 265.3** **Fatores que contribuem para o estado efetivo de imunossupressão.**

| |
|---|
| Terapia imunossupressora: tipo, sequência temporal e intensidade |
| Terapias anteriores e atuais (quimioterapia, radioterapia, agentes antimicrobianos) |
| Integridade da barreira de tegumento (p. ex., cateteres, acessos, drenos) |
| Neutropenia, linfopenia, hipogamaglobulinemia |
| Defeitos imunes subjacentes (p. ex., doença autoimune, polimorfismos genéticos) |
| Condições metabólicas: uremia, desnutrição, diabetes melito, cirrose, idade avançada |
| Infecção viral (p. ex., herpes-vírus [CMV, EBV], HBV, HCV, HIV, RSV, influenza) |

CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RSV = vírus sincicial respiratório. Adaptada de Fishman J.A. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17:856-879.

## FEBRE NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO

O início da febre em um paciente imunocomprometido pode constituir um evento ameaçador. Dependendo da natureza e da magnitude das defesas comprometidas do hospedeiro, incluindo comorbidades, uma resposta febril pode indicar o início de uma infecção sistêmica potencialmente fatal. Deve-se obter uma abordagem diagnóstica pela cuidadosa análise dos sinais e sintomas de infecção do paciente, forma(s) exata(s) de imunocomprometimento e da possibilidade de risco aumentado de reativação de infecção latente. Como a infecção pode progredir rapidamente, em particular em pacientes com neutropenia absoluta (ver adiante), a terapia antimicrobiana empírica com frequência é indicada, mesmo antes da identificação definitiva de uma infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

No contexto da neutropenia associada a doença ou induzida por quimioterapia, a febre normalmente é uma indicação clínica importante de infecção e, com frequência, a única. Alguns pacientes com neutropenia e infecção grave, particularmente os idosos, podem estar afebris ou mesmo com hipotermia na apresentação. O risco de infecção bacteriana aumenta proporcionalmente com o declínio das contagens de neutrófilos, particularmente com neutropenia significativa de duração prolongada.[3] As taxas de infecção aumentam com níveis de neutrófilos inferiores a 1.000 células/μℓ, aumentando progressivamente à medida que as contagens declinam para menos de 100 células/μℓ. A duração da neutropenia significativa também é um importante determinante do tipo de infecção mais provável de ocorrer, com aumento do risco de infecções bacterianas e fúngicas a cada semana sucessiva em que as contagens de leucócitos são inferiores a 500 células/μℓ.

As causas mais comuns de febre durante a neutropenia costumavam ser bactérias gram-negativas, que se originavam habitualmente do trato gastrintestinal. Na década de 1990, concomitantemente ao aumento no uso de antibióticos profiláticos e empíricos que proporcionavam cobertura contra bactérias gram-negativas, em particular quinolonas e betalactâmicos de espectro estendido, houve declínio nas taxas de bacteriemia gram-negativa e aumento recíproco nas taxas de bacteriemia gram-positiva. Os estudos realizados sustentaram o uso liberal e imediato de agentes antimicrobianos empíricos em pacientes febris com neutropenia, selecionando medicamentos ativos contra os patógenos mais prováveis, levando em consideração a exposição epidemiológica dos pacientes e os microrganismos colonizadores, particularmente no trato gastrintestinal.

A apresentação de um paciente febril com neutropenia deve levantar imediatamente as questões e considerações delineadas na Tabela 265.4. Nesses casos, o diagnóstico diferencial de febre deve ser influenciado pelas exposições locais e hospitalares e pelo tipo de antibióticos preventivos que o paciente pode estar recebendo, que provavelmente podem ter alterado a composição do microbioma gastrintestinal. O tipo e a duração da imunodeficiência (*i. e.*, o estado efetivo de imunossupressão) podem alterar os riscos gerais. A disfunção orgânica específica, como doença pulmonar subjacente ou comprometimento renal, pode predispor a síndromes infecciosas únicas (ver adiante). As exposições epidemiológicas devem ser meticulosamente exploradas. Os agentes antimicrobianos atuais e administrados anteriormente afetam os riscos de infecções específicas. Em particular, com pacientes que estão hospitalizados em um centro de cuidados agudos, cuidados crônicos ou que recentemente foram hospitalizados, é útil obter informações sobre microrganismos colonizadores que possam exibir perfis complexos de resistência, como enterococos resistentes à vancomicina, bactérias que expressam betalactamases de espectro estendido ou outros determinantes de resistência (p. ex., carbapenemases). O conhecimento da

colonização recente por esses microrganismos ou a epidemiologia institucional local devem ser considerados quando se ajusta o tratamento antibiótico inicial.

O início da febre em um paciente com neutropenia ou com imunocomprometimento exige uma avaliação imediata e completa à beira do leito. Em particular, os pacientes com neutropenia podem não ser capazes de mobilizar um número suficiente de leucócitos para desencadear uma resposta inflamatória clinicamente aparente. Por exemplo, podem não exibir os sinais peritoneais esperados de um abdome agudo, os sinais meníngeos de uma infecção do sistema nervoso central (SNC) ou a hipersensibilidade localizada, edema e eritema para um abscesso. Por conseguinte, nesses indivíduos, é de suma importância proceder a um exame físico cuidadoso e completo e obter exames de imagem guiados. Começando com o exame da cabeça e pescoço, deve-se efetuar um exame específico à procura de evidências de infecção do SNC, bem como uma avaliação geral do estado mental. A orofaringe precisa ser examinada à procura de faringite e hipersensibilidade focal. As membranas sinusais devem ser avaliadas quanto à presença de eritema e necrose. O exame completo do coração, dos campos pulmonares e do abdome é de importância crítica, com atenção para a possível presença de novos sopros, sons respiratórios anormais e hipersensibilidade intra-abdominal. Todo o tegumento, incluindo a área perirretal, deve ser examinado. Os pacientes com neutropenia grave tendem a adquirir infecções em ambas as extremidades do trato gastrintestinal. Os locais de saída dos cateteres intravenosos e túneis devem ser cuidadosamente inspecionados, e deve-se obter uma amostra de sangue por meio de cateteres para cultura. Como os sinais clássicos de infecção dos locais de saída dos cateteres e túneis podem estar ausentes ou atenuados em pacientes com neutropenia (com sinais de infecção apenas presentes após a recuperação dos neutrófilos), o exame deve ser realizado diariamente e com inspeção rigorosa à procura de evolução de infecção localizada, que pode exigir a retirada do cateter.

| Tabela 265.4 | Abordagem da febre durante a neutropenia induzida por quimioterapia. |
|---|---|

| CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS ANTERIORES E ATUAIS |
|---|
| Qual é o tipo e a duração da deficiência imunológica? |
| O paciente apresenta alguma disfunção orgânica passível de predispor a uma infecção em particular? |
| O paciente apresenta alguma exposição ambiental ou epidemiológica singular? |
| Quais são as infecções anteriores e os microrganismos colonizadores do paciente? |
| Quais são os agentes antimicrobianos atuais e administrados recentemente? |
| Existem sinais ou sintomas de apresentação específicos que possam sugerir determinado tipo de infecção ou síndrome? |

Deve-se efetuar exames laboratoriais, com ênfase em procedimentos capazes de fornecer resultados imediatos, como coloração de Gram de líquidos corporais, exsudatos ou aspirados. Deve-se obter imediatamente hemoculturas e culturas de outros líquidos corporais, de preferência antes de iniciar antibióticos empíricos. Os exames de sangue de rotina devem incluir um hemograma completo com contagem diferencial, nível sérico de creatinina e provas de função hepática. A radiografia de tórax deve constituir parte da avaliação inicial, mesmo se o exame do tórax for normal, assim como uma análise da urina de rotina. Como as radiografias de rotina não são sensíveis para a detecção de pequenas lesões nodulares, particularmente aquelas causadas por fungos filamentosos, deve-se efetuar uma tomografia computadorizada (TC) para a avaliação de febre persistente, particularmente na presença de sintomas das vias respiratórias. As causas não infecciosas de febre (p. ex., febre medicamentosa) não podem ser omitidas em pacientes com neutropenia, embora frequentemente possam exigir uma intervenção menos urgente. Até o momento, nenhum biomarcador demonstrou ser confiável na discriminação entre infecção grave e outras causas de febre durante a neutropenia, embora estudos sobre a utilidade da proteína de ligação de lipopolissacarídeo, da interleucina-6 e interleucina-8, da procalcitonina, do TREM-1 (receptor de gatilho expresso em células mieloides 1) solúvel e proteína C reativa, para citar apenas alguns, estejam sendo realizados. É importante ter maior consciência da possibilidade de infecção fúngica.[3b]

Não é raro haver múltiplos episódios de febre durante a hospitalização prolongada e neutropenia. Cada episódio exige uma avaliação abrangente. Após uma infecção documentada, não se deve pressupor que um episódio subsequente de febre seja causado pela recrudescência do mesmo patógeno.

## TRATAMENTO

Uma consideração inicial no manejo da febre durante a neutropenia é decidir se o paciente necessita de hospitalização para terapia.[4] A avaliação dos riscos constitui parte integrante da avaliação inicial para determinar a viabilidade da terapia ambulatorial. Foram desenvolvidos dois sistemas de avaliação de risco e, um deles, o escore de índice de risco da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (Tabela 265.5) foi validado como preditor útil de desfecho, auxiliando potencialmente na identificação de pacientes que podem ser tratados com antibióticos orais e monitoramento rigoroso em casa, em vez de terapia com o paciente hospitalizado. Entretanto, outros fatores também devem ser considerados na tomada dessa decisão, como doença subjacente, duração prevista da neutropenia, outras comorbidades, acesso imediato do paciente a um hospital e julgamento clínico do médico assistente. As diretrizes da American Society of Clinical Oncology e da Infectious Diseases Society of America fornecem uma estrutura para considerações programáticas e critérios de seleção para o manejo ambulatorial de pacientes com neutropenia febril (Figura 265.1).[5,6]

A progressão da infecção pode ocorrer rapidamente em hospedeiros com neutropenia. As taxas muito elevadas de mortalidade associadas à bacteriemia, em particular aquela causada por bactérias gram-negativas, levaram à introdução de terapias empíricas de rotina. A escolha inicial do antibiótico deve ser ajustada individualmente a cada paciente e às variáveis institucionais, conforme delineado na Tabela 265.2 e na Figura 265.2. Em pacientes de baixo risco que podem ser potencialmente tratados com antibióticos orais,[A1] a combinação de uma quinolona, como o ciprofloxacino, com amoxicilina-clavulanato demonstrou ser efetiva. Em pacientes de alto risco, é necessário proceder à internação para tratamento e administração imediata de um esquema de antibióticos intravenosos de amplo espectro. A International Surviving Sepsis Campaign recomenda iniciar os antibióticos o mais rápido possível, de preferência dentro de 1 hora após o reconhecimento da febre durante a neutropenia. Alguns estudos indicam que qualquer atraso na administração de antibióticos pode levar a internações hospitalares prolongadas.

Os estudos preliminares demonstraram a eficácia da combinação de um betalactâmico antipseudômonas e um aminoglicosídeo. Entretanto, uma metanálise mostrou que a monoterapia com um dos mais novos betalactâmicos de amplo espectro está associada a melhores resultados, em comparação com a terapia combinada.[A2] Os agentes de espectro estendido, como as cefalosporinas de terceira e de quarta gerações (p. ex., cefepima), as penicilinas antipseudômonas e os carbapenéns (p. ex., meropeném), subsequentemente demonstraram ser opções efetivas quando administrados como monoterapia,[A3,A4] enquanto o uso rotineiro de um aminoglicosídeo em combinação pode resultar em mais toxicidades sem produzir resultados melhores.

Uma questão controversa é determinar se e quando iniciar a vancomicina em pacientes de alto risco. Enquanto alguns defensores argumentam que as infecções por microrganismos gram-positivos resistentes (p. ex., *S. aureus* resistente à penicilina) causam morbidade em pacientes neutropênicos, várias metanálises mostraram que a vancomicina não reduz a mortalidade de todas as causas ou a mortalidade relacionada com a infecção e pode estar associada a efeitos adversos aumentados, incluindo nefrotoxicidade e exantema. Em consequência, a maioria das diretrizes não sustenta a administração rotineira de glicopeptídios para tratamento da neutropenia febril. Todavia, pode-se considerar o uso empírico de vancomicina em contextos clínicos específicos, como infecção relacionada ao cateter documentada ou suspeita, bacteriemia por microrganismos gram-positivos aguardando identificação final e teste de sensibilidade, colonização por *S. aureus* resistente à meticilina, sepse com instabilidade hemodinâmica enquanto são aguardados os resultados de cultura, pneumonia e infecção de tecidos moles. O uso da vancomicina deve ser reavaliado nos primeiros 2 a 3 dias quando o medicamento for iniciado para uma dessas condições; se as culturas não identificarem um patógeno gram-positivo resistente, a vancomicina intravenosa deve ser interrompida.

A resposta clínica aos primeiros dias de terapia é um determinante essencial da evolução da terapia antimicrobiana prolongada. O tempo mediano para a defervescência é menor em pacientes de baixo risco do que em pacientes de alto risco (2 dias *versus* 5 a 7 dias). Se o paciente estiver

estável, porém ainda febril durante um período de neutropenia prolongada e grave, é necessária uma avaliação clínica para decidir a necessidade de manter o esquema inicial ou passar para um esquema alternativo.[7] Mesmo quando os pacientes se tornam afebris depois de 3 a 5 dias de antibioticoterapia e as culturas estão negativas, os dados são inconclusivos.[A5] Algumas autoridades recomendam continuar a cobertura intravenosa de amplo espectro até a recuperação da contagem absoluta de neutrófilos, porém isso pode não ser possível em pacientes com um período previsivelmente prolongado de neutropenia. Outros acreditam que a mudança para o tratamento oral seja justificável (p. ex., uma quinolona possivelmente associada com um betalactâmico) se um paciente de baixo risco apresentar defervescência e aparência clinicamente estável. Se houver recuperação da contagem de neutrófilos para níveis acima de 500 células/μℓ e a febre persistir é preciso recorrer ao julgamento clínico para definir a necessidade continuada de terapia antimicrobiana, enquanto prossegue a investigação da causa da febre. A deterioração clínica deve levar à consideração de infecções resistentes ao esquema empírico.

As causas de febre persistente podem ser infecciosas ou não infecciosas. As causas não infecciosas incluem reações medicamentosas, reações transfusionais, embolia pulmonar, infartos esplênicos e doença maligna subjacente. A febre persistente pode indicar infecção por um microrganismo resistente ou não coberto pelos antibióticos empíricos escolhidos, ou uma área loculada de infecção, como abscesso, que também exige drenagem para cura. Outra possibilidade é a existência de patógenos não bacterianos, como fungos (particularmente espécies de *Candida* e *Aspergillus*), o que deve levar a uma avaliação e consideração de terapia empírica antifúngica em caso de febre que persista por mais de 4 a 7 dias. Muitos fármacos foram avaliados e demonstraram ser efetivos nesse contexto, incluindo azóis, equinocandinas e polienos.

Os hospedeiros persistentemente comprometidos podem permanecer febris por várias semanas sem a identificação da causa. Em um paciente com febre persistente, no qual não se identifica nenhum patógeno, a duração da terapia deve se basear na integração dos dados clínicos e da melhor estimativa de direção do curso do hospedeiro. Conforme assinalado anteriormente, a terapia pode ser descontinuada em pacientes estáveis e sem febre contanto que a contagem absoluta de neutrófilos ultrapasse 500 células/μℓ. Se for necessário interromper a terapia antibacteriana de amplo espectro, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente. Em pacientes cujas contagens de neutrófilos permanecem inferiores a 500 células/μℓ, particularmente o subgrupo com neutropenia profunda e grave de menos de 100 células/μℓ, é prudente continuar a terapia antibacteriana e antifúngica empírica, com reavaliação de todas as medidas diagnósticas. As Figuras 265.3 e 265.4, respectivamente, apresentam algoritmos de manejo proposto para o uso de antimicrobianos empíricos em pacientes com neutropenia febril depois de 2 a 4 dias de terapia antimicrobiana empírica e depois de 5 dias de febre persistente.

O uso de fatores de estimulação de colônias de granulócitos para a prevenção da neutropenia febril é discutido no Capítulo 158. Para o manejo da febre estabelecida em pacientes com neutropenia e para o uso de fatores de crescimento mieloides em pacientes com neoplasias malignas, foram publicadas diretrizes baseadas em evidências pela American Society of Clinical Oncology e pela Infectious Disease Society of America.[8,9] As diretrizes geralmente concordam e sustentam o uso de fatores de estimulação de colônias em circunstâncias semelhantes que indicam um alto risco de complicações associadas a infecção e resultados clínicos insatisfatórios, como em pacientes com previsão de netropenia profunda de longa duração, idade avançada, doença primária não controlada, comprometimento hemodinâmico, pneumonia e infecções fúngicas invasivas.

A Tabela 265.8 fornece um resumo de algumas das síndromes infecciosas e não infecciosas mais comuns que acometem a pele, os pulmões, o trato gastrintestinal e o sistema nervoso em pacientes imunocomprometidos que serão discutidas a seguir.

| **Tabela 265.5** | **Índice da Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).** |
|---|---|
| ***COMPONENTES DO ÍNDICE DA MASCC*** | |

| CARACTERÍSTICA CLÍNICA | ESCORE* |
|---|---|
| Carga da doença (1 das 3 opções apenas): | |
| Assintomático ou sintomas leves | 5 |
| Sintomas moderados | 3 |
| Sintomas graves | 0 |
| Ausência de hipotensão (PA sistólica > 90 mmHg) | 5 |
| Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica | 4 |
| Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica em um paciente com neoplasia hematológica | 4 |
| Ausência de desidratação (não há necessidade de hidratação com líquidos IV) | 3 |
| Ambulatorial no momento de aparecimento da febre | 3 |
| Idade < 60 anos | 2 |

*Pontuação máxima: 26 (5 + 5 + 4 + 4 + 3 + 3 + 2). Baixo risco de complicação = pontuação ≥ 21; alto risco de complicação = pontuação < 21. PA = pressão arterial; IV = via intravenosa. Dados de Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-3051.

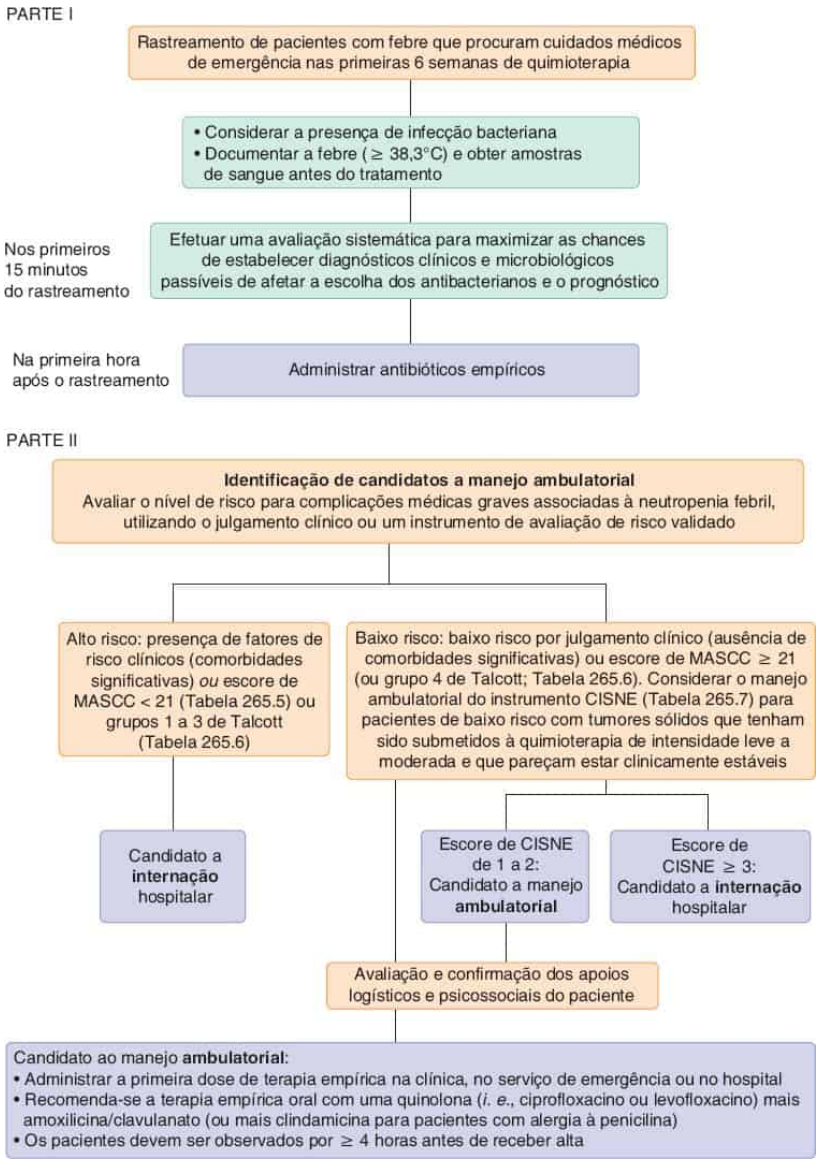


**FIGURA 265.1 Resumo das recomendações para tratamento ambulatorial da febre e da neutropenia em adultos tratados para neoplasia maligna.** CISNE = Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (Índice Clínico de Neutropenia Febril Estável); MASCC = Multinational Association for Supportive Care in Cancer. (Modificada de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1443-1453.)

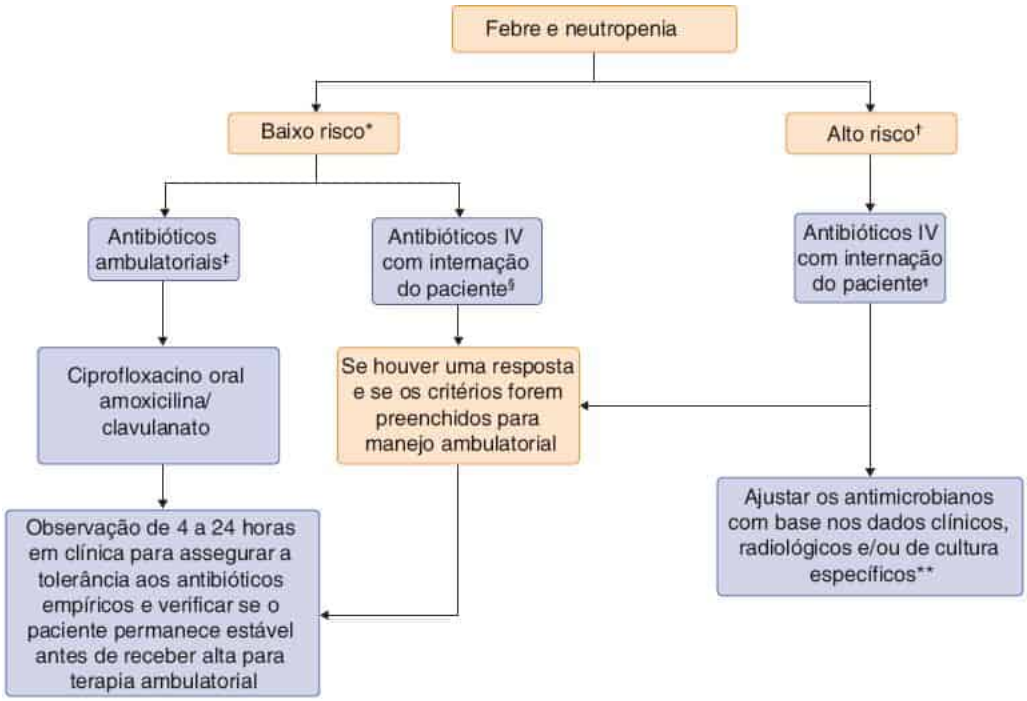


* Baixo risco = neutropenia prevista ≤ 7 dias, clinicamente estável e sem comorbidades médicas.
† Alto risco = neutropenia prevista > 7 dias *ou* clinicamente instável *ou* qualquer comorbidade médica.
‡ Se for capaz de tolerar e absorver; disponibilidade de cuidador, acesso e transporte; decisão por parte do paciente e do médico.
§ Se houver infecção documentada exigindo antibióticos IV; presença de intolerância gastrintestinal; decisão por parte do paciente e do médico.
¶ Monoterapia antibiótica empírica com qualquer um dos seguintes medicamentos: piperacilina/tazobactam ou carbapenêm ou ceftazidima ou cefepima.
** Por exemplo: vancomicina e linezolida para a celulite ou a pneumonia; acrescentar um aminoglicosídeo e passar para um carbapenêm em caso de pneumonia ou bacteriemia por patógenos gram-negativos; metronidazol para sintomas abdominais ou suspeita de infecção por *C. difficile*.

**FIGURA 265.2 Manejo inicial da febre (≥ 38,3°C) e da neutropenia (≤ 0,5 × $10^9$ células/mℓ).** Dados limitados para sustentar a recomendação. IV = via intravenosa. (Modificada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

**Tabela 265.6 Classificação por grupos de Talcott.**

| GRUPO | CARACTERÍSTICAS |
|---|---|
| I | Pacientes internados (no momento de aparecimento da febre) |
| II | Pacientes ambulatoriais com comorbidade aguda que exige, por si só, hospitalização |
| III | Pacientes ambulatoriais sem comorbidade, porém, com câncer não controlado |
| IV | Pacientes com câncer controlado e sem comorbidade |

Adaptada de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018:36:1443-1453.

**Tabela 265.7 Índice clínico de neutropenia febril estável (CISNE).**

| VARIÁVEL EXPLICATIVA | No DE PONTOS |
|---|---|
| Estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group ≥ 2 | 2 |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | 1 |
| Doença cardiovascular crônica | 1 |
| Mucosite de grau ≥ 2 de acordo com os Critérios de Toxicidade Comum do National Cancer Institute | 1 |
| Monócitos < 200/μℓ | 1 |
| Hipoglicemia induzida por estresse | 2 |

As seis variáveis estão integradas em um escore que varia de 0 a 8, que classifica os pacientes em três classes de prognóstico: baixo risco (0 ponto), risco intermediário (1 a 2 pontos) e alto risco (≥ 3 pontos). Adaptada de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018:36:1443-1453.

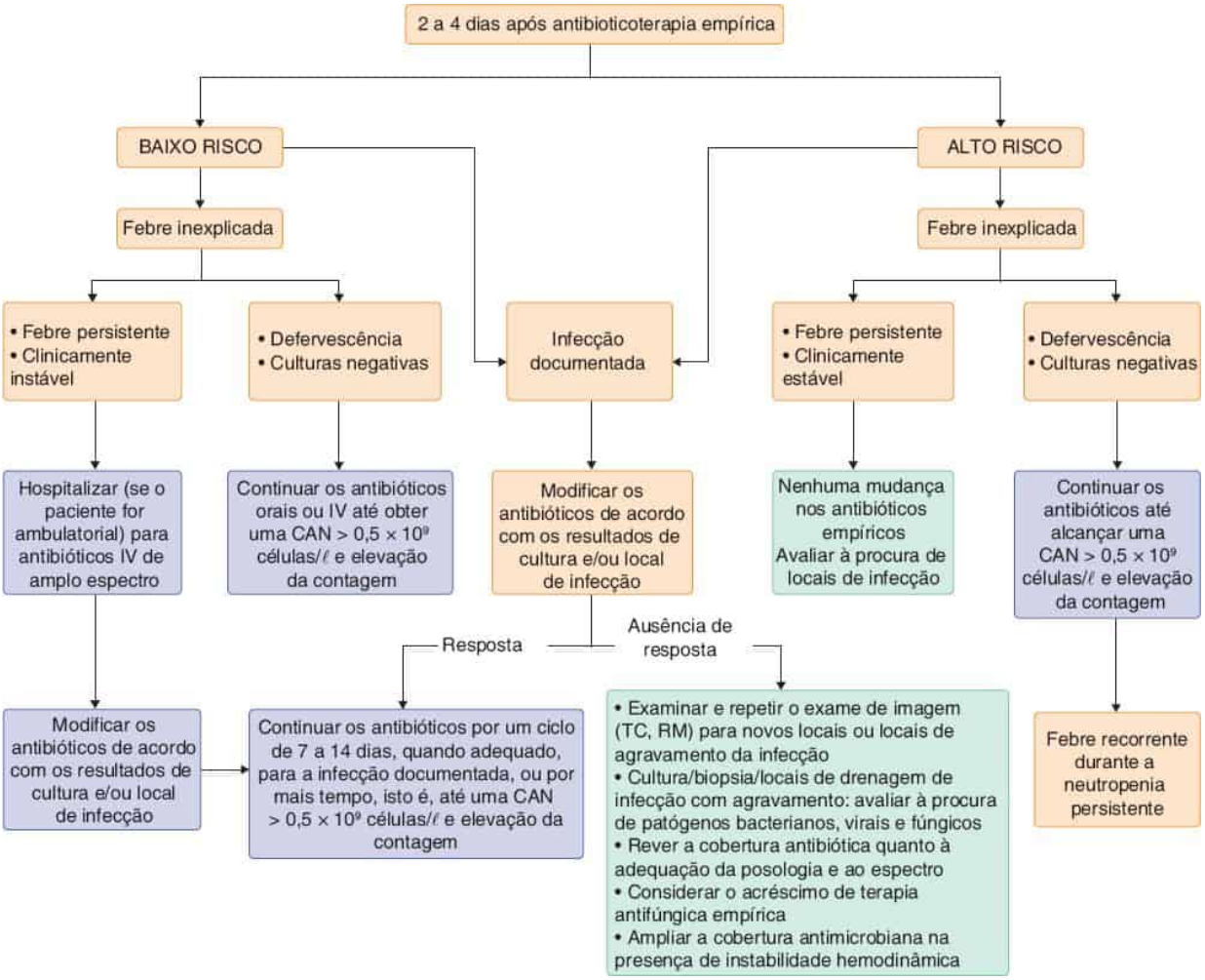


**FIGURA 265.3 Reavaliação depois de 2 a 4 dias de antibioticoterapia empírica.** CAN = contagem absoluta de neutrófilos; TC = tomografia computadorizada; IV = via intravenosa; RM = ressonância magnética. (Modificada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

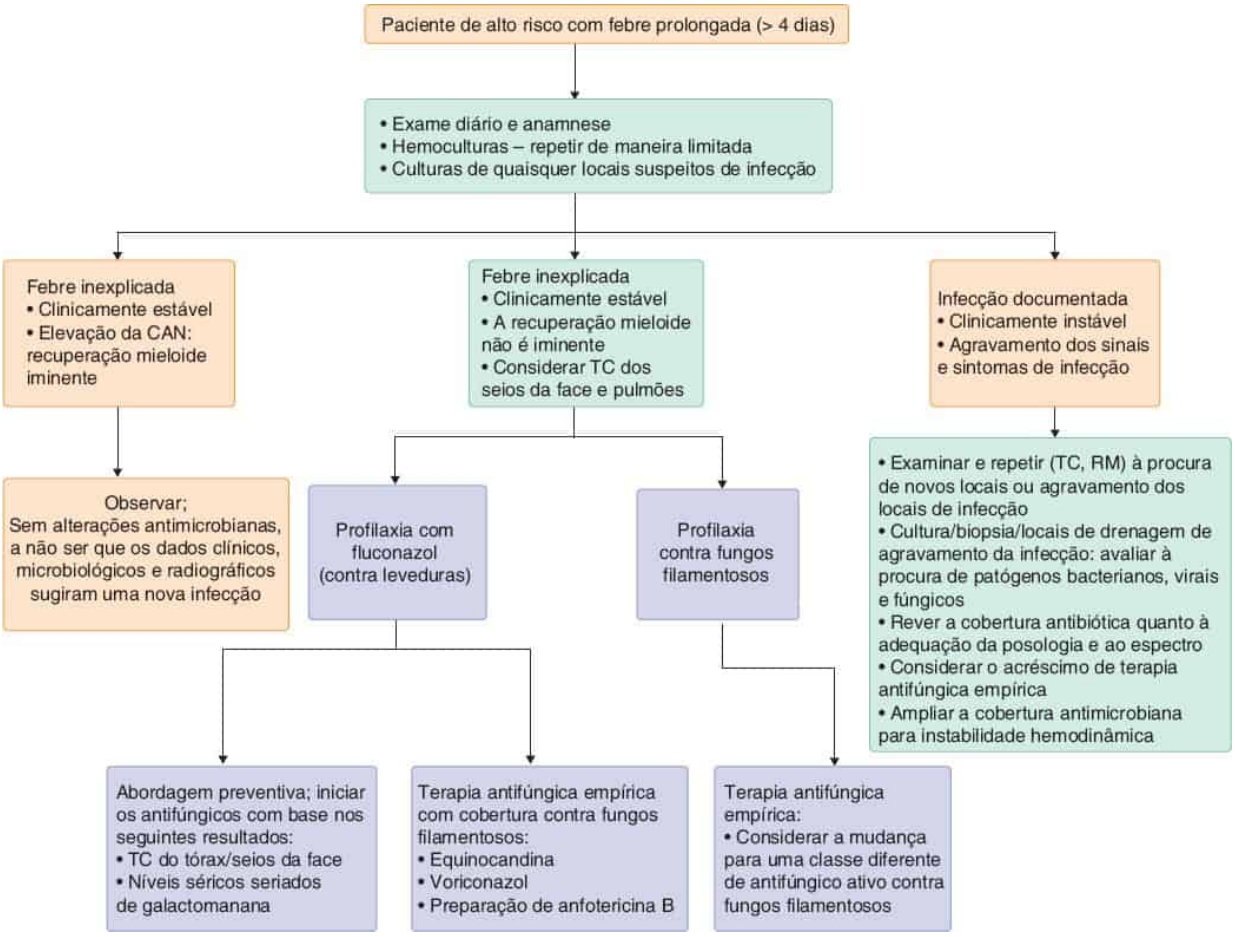


**FIGURA 265.4 Pacientes de alto risco com febre depois de 4 dias de antibióticos empíricos.** CAN = contagem absoluta de neutrófilos; TC = tomografia computadorizada; IV = via intravenosa; RM = ressonância magnética. (Modificada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

## SÍNDROMES CUTÂNEAS

As manifestações cutâneas podem fornecer uma pista para a presença de bacteriemia, e a aspiração e cultura das lesões suspeitas podem ser tão valiosas quanto uma hemocultura. Pode ocorrer celulite estreptocócica ou estafilocócica ascendente em pacientes tanto imunocomprometidos[10] quanto imunocompetentes. Os abscessos metastáticos constituem uma complicação bem reconhecida da síndrome de bacteriemia por *S. aureus*. A vasculite necrosante está classicamente associada a infecções por *P. aeruginosa*; a lesão cutânea do ectima gangrenoso consiste em uma lesão eritematosa, endurecida, em alvo ou "olho de boi", com uma área de necrose central, que pode aparecer em grupos (Figura 265.5 e Capítulo 412). Todavia, outras bactérias gram-negativas produtoras de endotoxinas foram associadas a lesões cutâneas similares.

Podem ocorrer infecções micobacterianas cutâneas em pacientes com deficiência crônica de linfócitos T e comprometimento da imunidade celular após TCTH ou transplante de órgãos sólidos, ou como consequência do tratamento com antagonistas do TNF. Normalmente, as micobactérias não tuberculosas causam lesões nodulares eritematosas e hipersensíveis, que podem ulcerar. Podem surgir após inoculação direta (p. ex., após traumatismo ou cirurgia estética) ou, normalmente em pacientes imunocomprometidos, como consequência de doença disseminada e propagação hematogênica (ver Capítulo 309). As espécies importantes incluem micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido (*i. e.*, *Mycobacterium chelonae*, *M. abscessus* e *M. fortuitum*), *M. haemophilum*

frequentemente com doença pulmonar concomitante e *M. marinum* após exposição à água doce ou salgada (Figura 265.6). *Mycobacterium tuberculosis* é uma causa rara de doença cutânea, mas que deve ser considerada em caso de epidemiologia sugestiva; pode surgir em consequência de disseminação contígua, como, por exemplo, a partir de um linfonodo infectado (p. ex., escrofuloderma) ou na presença de infecção disseminada (p. ex., lúpus vulgar).

As espécies de *Nocardia* constituem outra causa importante de infecções de pele e subcutâneas em hospedeiros imunocomprometidos e não imunocomprometidos (ver Capítulo 314). As espécies de *Nocardia* são saprófitas onipresentes no meio ambiente, encontradas no solo e que podem causar infecção local após inoculação direta. Entretanto, a nocardiose cutânea também pode constituir o primeiro sinal de doença sistêmica em hospedeiros imunocomprometidos. A identificação de infecção da pele ou dos tecidos moles por *Nocardia* em pacientes imunocomprometidos, particularmente naqueles sem histórico de traumatismo penetrante, deve levar à avaliação de infecção disseminada, incluindo exames de imagem dos pulmões e do cérebro. A nocardiose cutânea pode ser variável na sua apresentação, incluindo nódulos subcutâneos (frequentemente com distribuição linfocutânea de tipo esporotricoide), úlceras, abscesso, pioderma e celulite.

No hospedeiro neutropênico, as infecções fúngicas disseminadas podem ser inicialmente reconhecidas pela presença de lesões cutâneas características. A candidíase disseminada nesses indivíduos pode apresentar lesões maculopapulares difusas, eritematosas e, algumas vezes, hipersensíveis. Normalmente, a aparência das lesões cutâneas muda de caráter com o enxerto de neutrófilos (Figura 265.7). As infecções disseminadas causadas por microrganismos filamentosos, como espécies de *Aspergillus*, provocam lesões semelhantes, porém habitualmente em menor número e, com mais frequência, com algum componente de necrose central. Outros fungos filamentosos, isto é, aqueles com os quais a infecção se caracteriza por uma elevada carga de fungos, como espécies de *Fusarium*, normalmente causam mais lesões cutâneas em múltiplos estágios de evolução, variando desde pápulas até lesões eritematosas maiores com necrose central. Múltiplos fungos filamentosos, como espécies de *Aspergillus* e Zygomycetes também podem causar lesões cutâneas primárias, particularmente com solução de continuidade na integridade da pele. A infecção por *Cryptococcus neoformans* pode ser acompanhada de comprometimento cutâneo, com manifestações que variam desde lesões semelhantes ao molusco até celulite cutânea primária, que pode ser particularmente comum em receptores de transplantes de órgãos sólidos. As lesões cutâneas fornecem uma oportunidade para estabelecer o diagnóstico por meio de aspiração, biopsia e cultura.

**Tabela 265.8** **Síndromes infecciosas e não infecciosas comuns em hospedeiros imunocomprometidos.**

| SISTEMA ORGÂNICO PRINCIPAL | BACTÉRIAS | FUNGOS | VÍRUS | PARASITAS E PROTISTAS | NÃO INFECCIOSA |
|---|---|---|---|---|---|
| Cutâneo | Bactérias gram-positivas e gram-negativas disseminadas, por exemplo, *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa*<br>*Mycobacterium* spp.<br>*Nocardia* spp. | *Candida spp.*<br>*Fungos filamentosos, por exemplo, Aspergillus spp.* *Zygomycetes* *Fusarium spp.* *Scedosporium spp.* *Cryptococcus spp.* | Herpes simples<br>Varicela-zóster<br>CMV<br>HHV-6<br>Adenovírus<br>Parvovírus B19 | *Leishmania* spp.<br>*Acanthamoeba*<br>*Naegleria fowleri*<br>*Balamuthia mandrillaris* | Erupções medicament<br>DEVH<br>Síndrome de Sweet |
| Sinopulmonar | Microrganismos gram-positivos e gram-negativos como causa de | Fungos filamentosos, por exemplo,<br>*Aspergillus* spp. | Vírus respiratórios, por exemplo, RSV Parainfluenza | *Toxoplasma gondii*<br>Síndrome de hiperinfecção por | Toxicidades pulmonares relacionadas com medicament |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | sinusite e pneumonia<br>*S. aureus*<br>*Streptococcus pneumoniae*<br>*P. aeruginosa*<br>*Haemophilus influenzae*<br>Anaeróbios<br>*Legionella*<br>*Nocardia* spp.<br>*Mycobacterium* spp. | Zygomycetes<br>*Fusarium* spp.<br>*Scedosporium* spp.<br>*Cryptococcus* spp.<br>Fungos endêmicos, por exemplo,<br>*Histoplasma capsulatum*<br>*Coccidioides immitis*<br>*Blastomyces dermatitidis*<br>*Pneumocystis jiroveci* | Influenza<br>Adenovírus<br>Reativação de herpes-vírus, por exemplo, CVM, VZV | *Strongyloides stercoralis* | Pneumonite (sirolimo)<br>Dano alveolar difuso<br>Síndrome de bronquiolite obliterante |
| Digestório | Enterocolite neutropênica (“tiflite”)<br>Anaeróbios gram-positivos, gram-negativos mistos (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium septicum*)<br>Colite por Clostridium difficile<br>Patógenos entéricos diarreicos<br>*Salmonella* spp.<br>*Shigella* spp.<br>*Escherichia coli*<br>*Campylobacter* spp. | *Candida* spp.<br>Microsporídeos | CMV<br>DLPT-EBV<br>Adenovírus<br>Vírus coxsackie<br>Rotavírus<br>Norovírus | *Cryptosporidium*<br>*Giardia lamblia*<br>*Cystoisospora belli*<br>*Cyclospora cayetanensis*<br>*Strongyloides stercoralis* | Toxicidades relacionadas com medicamento por exemplo MMF |
| Neurológico | Bactérias gram-positivas e gram-negativas<br>*Listeria monocytogenes*<br>Pneumococo<br>Meningococo | Fungos filamentosos<br>*Cryptococcus* spp. | Herpes-vírus<br>HSV<br>HHV-6<br>VZV<br>Vírus JC | *Toxoplasma gondii*<br>Acanthamoeba<br>*Naegleria fowleri*<br>*Balamuthia mandrillaris* | Toxicidades relacionadas com medicamento por exemplo toxicidade do inibidor da calcineurina |

| | | |
|---|---|---|
| *Nocardia* spp.<br>*Mycobacterium tuberculosis*<br>Sífilis | Vírus do Nilo ocidental<br>Diversas encefalites virais | SEPR<br>Crises convul associadas carbapenén<br>Toxicidade do SNC causac por voricona<br>Encefalopatia induzida por cefepima |

CMV = citomegalovírus; DLPT-EBV = distúrbio linfoproliferativo pós-transplante-vírus Epstein-Barr; DEVH = doença do enxerto *versus* hospedeiro; HHV-6 = herpes-vírus humano 6; HSV = herpes-vírus simples; MMF = micofenolato de mofetila; SEPR = síndrome da encefalopatia posterior reversível; RSV = vírus sincicial respiratório; VZV = vírus varicela-zóster.

**FIGURA 265.5 Ectima gangrenoso.** Mulher de 28 anos com febre e neutropenia enquanto estava recebendo quimioterapia para leucemia aguda desenvolveu várias pápulas edematosas hipersensíveis nas coxas. **A.** Crosta central e eritema circundante. **B.** As pápulas tornaram-se necróticas em 1 a 2 dias, com formação de uma escara preta bem demarcada. A hemocultura e a cultura da escara necrótica revelaram o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. (©DermAtlas; http://www.dermatlas.net.)

As erupções morbiliformes ou exantemas maculopapulares são frequentes em pacientes com neutropenia e em receptores de transplante. Podem ser causadas por reações medicamentosas, DEVH e numerosas infecções virais. A infecção primária e a reativação por herpes-vírus, como o CMV e o vírus Epstein-Barr, podem ser acompanhadas de exantema. O herpes-vírus humano 6, que é a principal causa da roséola infantil na infância, leva à latência e pode causar doença em hospedeiros imunocomprometidos por meio de reativação e por infecção primária. A doença pode ser acompanhada de febre, exantema, mielossupressão e comprometimento de outros sistemas de órgãos (p. ex., SNC). Em pacientes imunocomprometidos, o adenovírus pode ser principalmente adquirido, em geral pelo sistema respiratório, e reativado; provoca febre, exantema e potencialmente doença que acomete múltiplos sistemas de órgãos (pulmões, trato gastrintestinal, rins, fígado, SNC). Em receptores de TCTH, a constelação de febre, exantema, diarreia e hepatite pode ser confundida com DEVH grave. A infecção por parvovírus B19 pode ser grave em hospedeiros imunocomprometidos e pode estar associada a febre, exantema e manifestações de hemofagocitose, embora também existam outras causas infecciosas de síndromes hemofagocíticas (ver Capítulo 160). O exantema vesicular característico da reativação da varicela é relativamente frequente em receptores de transplante de células-tronco e de órgãos sólidos com deficiências crônicas de linfócitos T, particularmente na ausência de profilaxia antiviral. A doença disseminada em pacientes imunocomprometidos está associada a taxas elevadas de mortalidade, a não ser que a terapia antiviral seja imediatamente iniciada. Os antivirais administrados como profilaxia a receptores de TCTH e de transplante de

órgãos sólidos de alto risco podem diminuir tanto a morbidade precoce quanto a mortalidade tardia associadas ao herpes-vírus simples (HSV) ao vírus varicela-zóster (VZV) e à doença por CMV, embora seja necessário considerar a ocorrência de toxicidades relacionadas com os medicamentos nos cálculos de risco-benefício.

**FIGURA 265.6** ***Mycobacterium marimum***. Um homem de 20 anos com doença de Crohn tratado com infliximabe desenvolveu úlceras de pé que pioraram progressivamente e não cicatrizaram após traumatismo e exposição a água salobra há 2 anos. Houve crescimento de *Mycobacterium marinum* nas culturas de biopsia da úlcera. **A.** Duas úlceras necróticas com escaras centrais, eritema circundante e edema do pé por ocasião do diagnóstico. **B.** Depois de 1 mês de tratamento, o tecido de granulação é evidente na base da úlcera, e observa-se redução do eritema e do edema. **C.** Depois de 10 meses de tratamento, as úlceras fecharam com cicatrizes residuais e hiperpigmentação.

**FIGURA 265.7** **Candidíase disseminada.** Mulher de 60 anos com febre durante a neutropenia que desenvolveu após tratamento para leucemia aguda apresentou lesões papulares hipersensíveis nos membros, no tronco e nas costas. **A.** As hemoculturas foram positivas para *Candida tropicalis*. **B.** Após a resolução da neutropenia, as lesões adquiriram um aspecto mais pustuloso.

Existem numerosas causas não infecciosas de exantemas e lesões que são comuns em indivíduos imunocomprometidos, particularmente síndromes de hipersensibilidade induzidas por fármacos, que podem ser leves e graves e que raramente progridem para a necrólise epidérmica tóxica potencialmente fatal.

A síndrome de Sweet ou dermatose neutrofílica febril aguda caracteriza-se por lesões cutâneas, com infiltração neutrofílica da derme (ver Figura 411.23). Pode aparecer durante a recuperação iminente dos neutrófilos, no tratamento com fator de estimulação de colônias de granulócitos, em associação a numerosos medicamentos, ou como manifestação paraneoplásica, particularmente em neoplasias malignas hematológicas (mais comumente, leucemia mieloide aguda). A biopsia com coloração e cultura microbianas apropriadas é essencial para diferenciar essas lesões de causas infecciosas de ectima gangrenosa e outras infecções disseminadas, como aquelas causadas por micobactérias, *Nocardia* e fungos.

## SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS

Deve-se suspeitar de pneumonia em um paciente com sintomas respiratórios como tosse, dispneia, dor torácica e hipoxia, mesmo na ausência de anormalidades radiológicas iniciais. Embora as infecções oportunistas sempre devam ser consideradas, a pneumonia em pacientes imunocomprometidos é, com mais frequência, causada por patógenos adquiridos na comunidade, como pneumococos e *Haemophilus influenzae*, que podem causar pneumonia lobar ou difusa. Os pacientes submetidos a ventilação mecânica correm risco de pneumonia secundária por bacilos gram-negativos ou pneumonia estafilocócica.

Os fungos oportunistas têm sido cada vez mais reconhecidos como causa de infecção pulmonar em pacientes imunocomprometidos com neutropenia e em receptores de transplantes. As micoses epidêmicas, como a blastomicose, a coccidioidomicose e a histoplasmose, podem se manifestar como pneumonia aguda após exposição recente em pacientes imunocomprometidos, exigindo a obtenção de uma história de viagens. Embora as espécies de *Candida* colonizem comumente os cateteres vasculares e urinários de longa permanência, a pneumonia por *Candida* é rara na ausência de candidíase sistêmica. Embora esteja classicamente associada a um "padrão intersticial" de infiltração pulmonar, a pneumonia causada por espécies de *Pneumocystis* pode se manifestar como consolidação local ou nódulos pulmonares, exibindo inflamação granulomatosa no exame patológico. O tratamento dos fungos filamentosos, incluindo *Aspergillus*, Zygomycetes, espécies de *Fusarium* e espécies de *Scedosporium*, representam um desafio. A partir de um foco inicial, a infecção por *Aspergillus* pode se propagar através da vascularização pulmonar, o que estabelece o estágio para a hemorragia localizada, criando um sinal de halo na TC, infarto e necrose. Esse quadro pode evoluir para lesões cavitárias. A aspergilose pulmonar invasiva é habitualmente causada por *Aspergillus fumigatus*, e pode ser muito difícil a sua identificação, particularmente com o uso de métodos convencionais para a detecção de infecções fúngicas. Os métodos moleculares baseados em hibridização *in situ* fluorescentes constituem uma abordagem promissora.[11] Esses microrganismos também podem causar doença primária das vias respiratórias, manifestando-se com características típicas de traqueobronquite, com ou sem achados aparentes na TC. Essa infecção é particularmente bem descrita em receptores de transplante de pulmão, que também podem apresentar comprometimento da anastomose brônquica.

Existe um alto risco de infecção pulmonar grave causada pela reativação de *M. tuberculosis* em indivíduos que são tratados com modificadores biológicos da resposta imune (ver Capítulo 33), particularmente antagonistas do TNF, na presença de doença autoimune ou outras doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, psoríase e doença inflamatória intestinal. Os mesmos pacientes também correm risco aumentado de infecções fúngicas invasivas, incluindo reativação de infecções endêmicas, como histoplasmose, justificando um maior rastreamento e alto nível de suspeita da doença.

Uma preocupação particularmente comum é a pneumonite de reativação, causada por membros da família do herpes-vírus, particularmente o CMV, que ocorre mais frequentemente em caso de depressão crônica das linfócitos T associada a transplante. Os vírus respiratórios, que infectam os hospedeiros imunocomprometidos com a mesma frequência que a população geral, causam doença das vias respiratórias inferiores e pneumonite mais frequentemente em hospedeiros com imunidade celular suprimida. Os pacientes que apresentam defeitos na imunidade celular normalmente exibem cargas virais maiores e eliminação prolongada do vírus, causando preocupação quanto ao desenvolvimento de resistência a antivirais e controle da infecção.[12]

As causas não infecciosas de infiltrados pulmonares em hospedeiros imunossuprimidos incluem complicações precoces da administração de quimioterapia (p. ex., dano alveolar difuso e hemorragia), complicações tardias da DEVH e rejeição de órgãos (p. ex., síndromes de bronquiolite obliterante). Certos medicamentos que são administrados com frequência a essas populações de pacientes, como o sirolimo, podem causar toxicidade pulmonar direta.

## SÍNDROMES GASTRINTESTINAIS

A diarreia no hospedeiro imunocomprometido pode ser causada por uma ampla variedade de etiologias infecciosas e não infecciosas,[13] incluindo patógenos entéricos convencionais, como *Salmonella* (ver Capítulo 292), *Shigella* (ver Capítulo 293) e *Campylobacter* (ver Capítulo 287). Os pacientes atualmente hospitalizados ou com hospitalização recente, que receberam ciclos de tratamento antibiótico, são comumente infectados por *Clostridium difficile* (ver Capítulo 280). A colite por *C. difficile* pode ser grave e persistente em hospedeiros imunossuprimidos. Mais recentemente, o norovírus emergiu como importante causa de gastrenterite crônica em pacientes

imunocomprometidos, nos quais o diagnóstico tem sido comumente evasivo e aplicado incorretamente a síndromes não infecciosas (p. ex., DEVH), e os desfechos nesses casos podem ser precários (ver Capítulo 356). Vários protozoários intestinais estão associados à ocorrência de diarreia em pacientes imunocomprometidos.[14] Três protozoários de coloração álcool-acidorresistente – espécies de *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* e *Cyclospora cayetanensis* – estão associados a um comprometimento predisponente da imunidade celular (ver Capítulos 329 e 332). A *Giardia lamblia* está classicamente associada à hipogamaglobulinemia. Os Microsporidia constituem uma família de parasitas intracelulares obrigatórios eucariontes, outrora considerados protozoários, foram recentemente classificados taxonomicamente mais próximo dos fungos. Além de causar diarreia em pacientes imunossuprimidos, esses parasitas distinguem-se pela sua capacidade de provocar doença extraintestinal em praticamente qualquer outro órgão.

Como a diarreia aguda e crônica em pacientes imunocomprometidos pode ser causada por uma grande variedade de patógenos bacterianos, virais e protozoários, com apresentações clínicas amplamente sobrepostas, os painéis moleculares multiplex que têm a capacidade de detectar rapidamente uma a duas dúzias de patógenos gastrintestinais potenciais tornaram-se ferramentas importantes de diagnóstico nesses últimos anos. Entretanto, é preciso ter cautela na interpretação, visto que um resultado positivo pode refletir uma infecção ativa ou uma colonização assintomática. O intestino delgado constitui o principal local de absorção e metabolismo do inibidor da calcineurina (p. ex., ciclosporina, tacrolimo); a elevação das concentrações sanguíneas de inibidores da calcineurina para níveis tóxicos pode constituir um sinal de enterite, por exemplo, decorrente de rotavírus ou de *Cryptosporidium*, talvez em consequência do metabolismo alterado pelo medicamento.

O CMV constitui importante causa de doença gastrintestinal em receptores de transplante e cada vez mais é reconhecido em pacientes com comprometimento da imunidade celular que não foi provocada por transplante ou AIDS (ver Capítulo 352). Pode acometer todo o trato digestório, do esôfago até o ânus, e os pacientes normalmente apresentam sinais e sintomas de doença disseminada, incluindo febre, mal-estar e supressão da medula óssea (*i. e.*, uma síndrome semelhante à mononucleose). Os sintomas de gastrite, enterite e colite por CMV incluem anorexia, náuseas, desconforto abdominal e diarreia. A infecção por CMV também provoca elevações discretas das enzimas hepáticas e, raramente, hepatite fulminante ou pancreatite, habitualmente no contexto de infecção primária após transplante de fígado ou de pâncreas, respectivamente. A maioria dos laboratórios utiliza ensaios moleculares (ensaios de amplificação de ácido nucleico do CMV ou ensaios de antigenemia pp65 do CMV) para estabelecer o diagnóstico de doença gastrintestinal por CMV. Todavia, em certas ocasiões, a sensibilidade desses ensaios pode ser muito baixa ou indetectável, em decorrência da doença invasiva de tecidos que é isolada (compartimentalizada) no trato alimentar. Nesses casos, a endoscopia é necessária para estabelecer o diagnóstico. De fato, como a colite e a diarreia em pacientes imunocomprometidos podem ser causadas por uma ampla variedade de problemas, incluindo infecções múltiplas, distúrbio linfoproliferativo pós-transplante focal associado ao vírus Epstein-Barr, DEVH e toxicidade induzida por fármacos, a incerteza quanto ao diagnóstico ou ausência de resposta ao tratamento adequado exigem uma avaliação complementar com endoscopia.

Os indivíduos que receberam ciclos longos de quimioterapia, radioterapia e antibióticos apresentam comumente um crescimento excessivo de *Candida* na mucosa da boca e do esôfago. O HSV e o CMV podem causar sintomas idênticos aos da esofagite por cândida. Em pacientes com neutropenia grave, os estreptococos anaeróbios e os patógenos gram-negativos, como *P. aeruginosa*, podem causar mucosite e faringite graves. Em pacientes com câncer, esses microrganismos aproveitam os efeitos citotóxicos da quimioterapia, que promove a descamação das superfícies de mucosa e predispõe subsequentemente à infecção. Os pacientes neutropênicos também podem desenvolver enterocolite, que pode ser de origem bacteriana, constituída por uma mistura de anaeróbios e aeróbios. A enterocolite neutropênica, também conhecida como tiflite ou síndrome ileocecal, resulta do dano quimioterápico à mucosa intestinal na presença de neutropenia. Em geral, a apresentação consiste em febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Como a enterocolite neutropênica pode progredir rapidamente para a perfuração intestinal, a sepse e a falência de múltiplos órgãos, o diagnóstico imediato e a intervenção médica ou cirúrgica agressiva são necessários.

## SÍNDROMES NEUROLÓGICAS

Em pacientes imunocomprometidos, o abscesso cerebral ou a meningite podem ser causados por bactérias gram-positivas ou gram-negativas, bem como por anaeróbios.[15] A *Listeria monocytogenes* constitui uma causa particularmente comum de meningite nesses pacientes. As bactérias encapsuladas, como pneumococos e

estafilococos, podem causar doença metastática do SNC e meningite. Em pacientes com comprometimento da imunidade celular, *C. neoformans* também constitui importante causa de infecção do SNC, manifestando-se habitualmente como meningite criptocócica ou meningoencefalite e, algumas vezes, como lesões expansivas parenquimatosas do cérebro. As espécies de *Aspergillus* podem infectar o SNC por invasão sinusal direta ou por disseminação hematogênica. Os pacientes que têm comprometimento da imunidade celular podem desenvolver infecção do SNC por *Toxoplasma gondii*, *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* ou espécies de *Nocardia*, sendo a infecção grave por microrganismos latentes ou por reativação. A sífilis do SNC também deve ser considerada em pacientes com grave comprometimento imunológico.

Entre as numerosas etiologias virais de meningoencefalite em indivíduos imunocomprometidos destacam-se os enterovírus, o vírus do sarampo, os herpes-vírus neurotrópicos (HSV-1, CMV, VZV) e o herpes-vírus humano 6. Pode ocorrer leucoencefalopatia multifocal progressiva por poliomavírus JC em indivíduos com linfocitopenia CD4 crônica e receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas ou de órgãos sólidos, bem como em indivíduos tratados com natalizumabe, rituximabe e, possivelmente, outros anticorpos monoclonais imunomoduladores. Os receptores de transplante também correm risco aumentado de meningoencefalite causada pelo vírus do Nilo ocidental. Em pacientes com sintomas do SNC que surgem precocemente após transplante, pode-se suspeitar de infecções graves adquiridas do doador, incluindo vírus do Nilo ocidental, vírus da raiva, HIV, vírus da coriomeningite linfocítica ou outros vírus que são transmitidos por meio de doação de órgãos.

Além da infecção oportunista, é preciso considerar as causas não infecciosas de sintomas neurológicos em pacientes imunocomprometidos incluindo toxicidade medicamentosa, distúrbios imunológicos, síndromes paraneoplásicas e síndrome de Guillain-Barré. A síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) deve ser incluída no diagnóstico diferencial das complicações neurológicas em receptores de transplante, em pacientes com doenças autoimunes e naqueles que recebem altas doses de quimioterapia para o câncer, particularmente quando a apresentação clínica inclui o início súbito de cefaleia "em trovoada" intensa, crises convulsivas, confusão e distúrbio visual. A SEPR pode ser confirmada pelos padrões característicos na TC ou ressonância magnética de edema cerebral predominantemente posterior e por evidências angiográficas de vasoconstrição reversível. A SEPR pode ser causada por lesão endotelial, vasospasmo ou edema associado a determinados medicamentos, como inibidores da calcineurina (p. ex., ciclosporina, tacrolimo).

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD003992.

A2. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003914.

A3. Nakane T, Tamura K, Hino M, et al. Cefozopran, meropenem, or imipenem-cilastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: a multicenter prospective randomized trial. *J Infect Chemother.* 2015;21:16-22.

A4. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, et al. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:723-729.

A5. Stern A, Carrara E, Bitterman R, et al. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012184.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, et al. Evaluation of fever in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1755-1758.
2. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:856-879.
3. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:981-993.

3b. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-550.
4. Pizzo PA. Management of patients with fever and neutropenia through the arc of time: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2019;170:389-397.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1443-1453.
6. Moon H, Choi YJ, Sim SH. Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) model in febrile neutropenia patients visiting the emergency department. Can it guide emergency physicians to a reasonable decision on outpatient vs. inpatient treatment? *PLoS One*. 2018;13:1-12.
7. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, et al. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019:1-13.
8. Crawford J, Becker PS, Armitage J, et al. Myeloid growth factors, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1520-1541.
9. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33:3199-3212.
10. Burke VE, Lopez FA. Approach to skin and soft tissue infections in non-HIV immunocompromised hosts. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:354-363.
11. Moura S, Cerqueira L, Almeida A. Invasive pulmonary aspergillosis: current diagnostic methodologies and a new molecular approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1393-1403.
12. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD008983.
13. Panarelli NC, Yantiss RK. Inflammatory and infectious manifestations of immunodeficiency in the gastrointestinal tract. *Mod Pathol*. 2018;31:844-861.
14. Siddiqui ZA. An overview of parasitic infections of the gastro-intestinal tract in developed countries affecting immunocompromised individuals. *J Parasit Dis*. 2017;41:621-626.
15. Levin SN, Lyons JL. Infections of the nervous system. *Am J Med*. 2018;131:25-32.

**Um paciente que apresenta contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500 células/μℓ por 2 semanas após terapia de indução para leucemia mieloide aguda corre risco aumentado de:**

- A. Bacteriemia por *Escherichia coli* a partir do trato gastrintestinal.
- B. Infecção por influenza acometendo as vias respiratórias superiores.
- C. Reativação do vírus varicela-zóster.
- D. Doença por citomegalovírus acometendo os pulmões.
- E. Meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans*.

Concluir questão

**A antibioticoterapia precoce seria apropriada antes de documentar um diagnóstico microbiano em:**

- A. Um paciente com neutropenia que desenvolveu febre, com hemodinâmica normal.
- B. Um receptor de transplante de coração que apresenta consolidação recente do lobo inferior esquerdo, febre e leucocitose.
- C. Um receptor de transplante renal com piúria, febre e concentração elevada de creatinina.
- D. Nenhuma das alternativas anteriores.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um homem apresenta lesões cutâneas papulares difusas 20 dias após se submeter a transplante de medula óssea, com febre. Tem recebido profilaxia com fluconazol, moxifloxacino e aciclovir. A causa menos provável de suas lesões cutâneas é:**

- A. *Candida glabrata*.
- B. Síndrome de Sweet.
- C. *Aspergillus fumigatus*.
- D. Herpes-vírus simples.
- E. Reação vasculítica a um medicamento.

Concluir questão

**Indivíduos que receberam inibidores do fator de necrose tumoral como terapia biológica para uma doença autoimune apresentam aumento do risco de infecções causadas por qual dos seguintes patógenos?**

- A. Vírus.
- B. Bactérias.
- C. Fungos.

- D. Todas as alternativas anteriores.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual é a causa mais provável enterocolite neutropênica que se desenvolveu após terapia citotóxica para a leucemia mieloide aguda?**

- A. Citomegalovírus.
- B. *Clostridium difficile*.
- C. Norovírus.
- D. Bactérias anaeróbias e aeróbias mistas.
- E. Adenovírus.

Concluir questão

# 266

# PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE

DAVID P. CALFEE

## CARGA DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definem as infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) como infecções que os pacientes adquirem enquanto recebem tratamento para outras condições. A *infecção nosocomial* é um termo que se refere especificamente a uma IACS que se desenvolve em associação a cuidados hospitalares. Entretanto, o desenvolvimento de infecção durante os cuidados de saúde não se limita ao ambiente hospitalar de cuidados agudos. Assim, a *infecção associada aos cuidados de saúde* é o termo preferido para se referir ao espectro mais amplo de infecções que se desenvolvem durante o curso dos cuidados de saúde, onde quer que sejam fornecidos – incluindo hospitais de cuidados agudos, estabelecimentos de cuidados prolongados, centros de reabilitação, serviços de diálise e até mesmo o domicílio do paciente enquanto ele recebe cuidados domiciliares.

Os dados mais extensos sobre a incidência e os desfechos associados às IACS provêm do ambiente hospitalar de cuidados agudos.[1] Com base em um estudo de prevalência pontual – conduzido em 183 hospitais dos EUA, em 2011 – foi estimado que até 1,4 milhão de IACS ocorrem em pacientes hospitalizados a cada ano, com aproximadamente 75.000 mortes associadas (Tabela 266.1). Em 2015, houve uma redução de cerca de 16% na prevalência, de 4 para 3,2%.[2] Estudos anteriores conduzidos na Europa estimaram que 4,1 milhões de IACS acontecem em hospitais europeus de cuidados agudos a cada ano. Desse modo, cerca de 1 em cada 14 a 20 pacientes internados em hospitais nos EUA e na Europa desenvolve uma IACS, tornando essas infecções uma das complicações mais comuns associadas ao recebimento de cuidados de saúde.[a] Além disso, esses dados indicam que as IACS constituem uma das 10 causas principais de morte nos EUA. Enquanto muitas dessas mortes associadas a IACS ocorrem entre pacientes que já estão gravemente doentes ou que apresentam uma alta probabilidade de morte, em decorrência de doença subjacente, uma proporção substancial de mortes relacionadas a IACS acontece entre indivíduos que se esperava que sobrevivessem de outro modo à hospitalização. Em um estudo realizado em um único centro, 31% das mortes hospitalares inesperadas foram determinados como tendo uma relação possível ou provável a uma IACS. Além de um aumento no risco de morte, os pacientes que desenvolvem IACS sofrem de vários outros efeitos adversos, incluindo permanência prolongada no hospital, intervenções médicas adicionais e tratamento com antibióticos, além de desconforto e perda da função e dos rendimentos. Essas estatísticas são particularmente preocupantes quando são consideradas com o conhecimento de que muitas dessas infecções são evitáveis. De fato, em uma análise sistemática, foi constatado que 55 a 70% de quatro dos tipos mais comuns de IACS são evitáveis por meio do uso de estratégias de prevenção baseadas em evidências e atualmente disponíveis (ver Tabela 266.1).

Embora a maioria das estatísticas sobre IACS venha de hospitais de cuidados agudos, existem dados que demonstram que as IACS também representam problemas significativos em outros ambientes de cuidados de saúde. Levantamentos de prevalência pontual realizados em instituições de cuidados prolongados da Europa e do sistema U.S. Veterans Affairs constataram que a prevalência de IACS em residentes de estabelecimentos de cuidados prolongados variou de 2,4 a 5,2%. A carga global de IACS entre residentes de instituições de cuidados prolongados foi estimada em 1,64 a 3,83 milhões de infecções por ano nos EUA e em pelo menos 2,6 milhões de infecções por ano na Europa. As infecções associadas a acessos vasculares constituem as IACS mais comuns entre pacientes que necessitam de hemodiálise crônica para doença renal terminal, com uma incidência relatada de 1,1 a 5,5 episódios por 1.000 cateteres/dia, bem como estão associadas a um aumento de morbidade, hospitalização e morte.[3] A magnitude das IACS relacionadas a cuidados fornecidos em outros ambientes – como cirurgia ambulatorial e centros de endoscopia – não foi tão bem estudada, porém essas infecções foram bem descritas.

## BIOPATOLOGIA

As IACS podem ser causadas por microrganismos que fazem parte da flora normal do paciente (*i. e.*, infecção endógena) ou por patógenos adquiridos durante a exposição aos cuidados de saúde (*i. e.*, infecção exógena) por meio das mãos contaminadas dos profissionais de saúde, do ambiente, do equipamento médico contaminado, de outros pacientes ou de visitantes. Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento de IACS e, em muitos casos, essas infecções são de natureza multifatorial. Esses fatores podem estar relacionados ao patógeno, ao hospedeiro, às intervenções específicas relativas aos cuidados de saúde que um paciente recebe, ao ambiente em que os cuidados de saúde são prestados e aos métodos pelos quais essas intervenções são realizadas. As estratégias de prevenção das IACS se concentram na eliminação, na redução ou na modificação de um ou mais desses fatores de risco.

**Tabela 266.1** **Estimativas da carga, dos custos e do potencial de prevenção (em %) das infecções comuns associadas aos cuidados de saúde em hospitais nos EUA.**

| TIPO DE INFECÇÃO | NÚMERO DE INFECÇÕES POR ANO† | CUSTO MÉDIO ATRIBUÍVEL* POR INFECÇÃO‡ | TAXA DE FATALIDADE DE CASOS§ | PROPORÇÃO DE PREVENÍVEIS‖ |
|---|---|---|---|---|
| Infecção do trato urinário | 28.100 a 176.700 | US$ 749 a US$ 1.007 | 2,3% | 65 a 70% |
| Infecção do trato urinário associada a cateter | 19.024 a 119.626 | | | |
| Infecção do sítio cirúrgico | 50.800 a 281.400 | US$ 11.087 a US$ 34.670 | 2,8% | 55% |
| Pneumonia | 50.800 a 281.400 | US$ 14.806 a US$ 28.508 | 14,4% | 55% |
| Pneumonia associada à ventilação mecânica | 19.863 a 110.027 | | | |
| Infecção da corrente sanguínea | 20.700 a 140.200 | US$ 6.461 a US$ 29.156 | 12,3% | 65 a 70% |
| Infecção da corrente sanguínea associada a acesso central | 17.388 a 117.768 | | | |
| Infecção por *C. difficile* | 23.700 a 155.000 | US$ 5.682 a US$ 9.124 | 2,9% | |

*Em 2007, dólares. †Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370:1198-1208. ‡Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Disponível em: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Acesso em 14 de agosto de 2017. §Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007;122:160-166. ‖Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:101-114.

### Fatores relacionados ao patógeno

Diversos fatores relacionados ao patógeno contribuem para a capacidade de um microrganismo causar infecção. Esses fatores incluem o reservatório normal do microrganismo, o modo de transmissão (p. ex., transmissão por contato direto ou indireto, gotículas respiratórias, partículas transportadas pelo ar), a capacidade de sobreviver em

superfícies e objetos inanimados, a capacidade de produzir um biofilme, os fatores de virulência e a resistência a agentes antimicrobianos e, no caso de alguns microrganismos (p. ex., *Clostridium difficile*), a desinfetantes.

### Fatores relacionados ao hospedeiro

Muitos fatores específicos do hospedeiro estão associados a um risco aumentado inerente de um ou mais tipos de infecção, independentemente dos cuidados de saúde prestados; todavia, quando um paciente com um ou mais desses fatores de risco entra no sistema de cuidados de saúde, esses fatores contribuem para um aumento do risco de IACS. Esses fatores de risco incluem a idade (com risco aumentado de infecção em recém-nascidos e adultos de idade mais avançada, em razão do desenvolvimento incompleto ou da senescência do sistema imune, respectivamente), a obesidade, o tabagismo, a gravidade da doença e certas condições médicas (p. ex., queimaduras, doença hepática ou renal em estágio terminal, diabetes melito mal controlado, alguns tipos de câncer, imunodeficiência congênita ou adquirida). Esses fatores refletem a supressão do sistema imune ou a violação de outros mecanismos normais de defesa do hospedeiro. Enquanto muitos desses fatores não são passíveis de intervenção ou não podem ser efetivamente modificados a curto prazo, as intervenções que abordam os fatores de risco remediáveis (p. ex., obesidade, tabagismo, diabetes melito mal controlado) têm o potencial de reduzir o risco de IACS durante futuros episódios de cuidados de saúde.

### Fatores relacionados aos cuidados de saúde

Os fatores de risco para IACS são os que resultam de intervenções destinadas a tratar ou, de outro modo, beneficiar as condições médicas de um paciente; todavia, além disso, elas introduzem um aumento no risco de infecção. Esses fatores podem romper as defesas normais do hospedeiro ou podem alterar a flora microbiológica normal do paciente. Os fatores de risco relacionados aos cuidados de saúde incluem o uso de dispositivos invasivos (p. ex., cateteres venosos centrais, cateteres urinários, tubos endotraqueais), procedimentos cirúrgicos, exposição a antibióticos, administração de medicamentos imunossupressores e hospitalização prolongada. Como cada uma dessas intervenções proporciona, pelo menos, algum grau de aumento no risco de infecção, a razão risco-benefício de cada intervenção precisa ser reavaliada com frequência, de modo que os pacientes não sejam expostos a um risco desnecessário. Por exemplo, os cateteres venosos centrais e os cateteres urinários de demora constituem fatores de risco importantes para infecção primária da corrente sanguínea e infecção do trato urinário, respectivamente. Em um paciente com necessidade médica efetiva de um desses dispositivos, os benefícios do cateter ultrapassam o risco de infecção. No entanto, a partir do momento em que o paciente se recupera da condição que exigiu o uso do cateter, os riscos associados ao dispositivo passam a superar os benefícios.

A exposição a antibióticos constitui um fator de risco bem estabelecido para a colonização e a infecção por microrganismos multidrogarresistentes (MDR) e desenvolvimento de infecção por *C. difficile* (ICD) por meio de um mecanismo conhecido como pressão de seleção de antibióticos. O uso de agentes antimicrobianos é comum em hospitais de cuidados agudos e em outros ambientes de cuidados de saúde, como instituições de cuidados prolongados e instalações de diálise e cuidados ambulatoriais. Em 2009, um levantamento de prevalência pontual em hospitais de 25 países europeus constatou que 29% dos pacientes internados recebem um ou mais agentes antimicrobianos durante a hospitalização. Em um estudo realizado em 2011, a prevalência global de uso de antimicrobianos entre pacientes em 193 hospitais nos EUA foi de 49,9%. Contudo, a prevalência de uso de antimicrobianos variou de maneira substancial entre diferentes serviços do hospital, variando de 2,9% em berçários a 77,3% em unidades de cuidados críticos cirúrgicos. Ainda mais importante foi a realização de estudos mostrando que 25 a 75% do uso de agentes antimicrobianos em serviços de cuidados agudos, de cuidados prolongados e de hemodiálise são desnecessários ou inapropriados. A utilização inadequada e desnecessária de antimicrobianos inclui a administração de esquemas antimicrobianos de espectro mais amplo ou de maior duração do que o necessário, o uso de antibióticos que não têm atividade contra o patógeno causador, o tratamento para resultados de testes que não refletem a presença de infecção (p. ex., contaminação da amostra, colonização assintomática), o uso de agentes antibacterianos no tratamento de condições que não são causadas por infecção bacteriana (p. ex., infecções virais do sistema respiratório) e prescrição de doses inapropriadas de um antibiótico. O uso incorreto e o uso excessivo de agentes antimicrobianos no ambiente ambulatorial também constituem problemas bem reconhecidos nos EUA e em outros países, incluindo muitos países onde antimicrobianos podem ser adquiridos sem prescrição. Esse uso inadequado de agentes antimicrobianos introduz um risco desnecessário de desenvolvimento de complicações da antibioticoterapia, incluindo ICD, infecção por microrganismos MDR e toxicidade, representando um importante alvo de intervenção.

### Fatores relacionados à prestação de cuidados de saúde

Esse grupo de fatores de risco inclui aqueles que são introduzidos como resultado da maneira pela qual os cuidados de saúde são prestados. Esses fatores de risco não oferecem nenhum benefício potencial aos pacientes, porém estão associados apenas a riscos. Os fatores de risco associados à prestação de cuidados de saúde incluem, entre outros, a não realização da higiene das mãos quando indicada ou de técnicas assépticas ou estéreis durante procedimentos invasivos, práticas inseguras de injeção (p. ex., perfuração de um frasco multidose com agulha usada), assim como a falha na limpeza e na desinfecção ou na esterilização adequadas do ambiente do paciente e dos equipamentos e instrumentos médicos. Todos esses riscos são passíveis de modificação e, portanto, constituem importantes alvos para iniciativas de prevenção de IACS. O uso de antibióticos – que já foi discutido como fator de risco específico do paciente relacionado aos cuidados de saúde – também pode ser considerado como fator de risco relativo à prestação de cuidados de saúde. Diferentemente de outros tipos de medicamentos, o uso e o abuso de antibióticos em um paciente ou uma população pode introduzir riscos entre a população maior por meio de mudanças na ecologia microbiana (*i. e.*, seleção e aumento da prevalência de patógenos resistentes a antimicrobianos).

Muitos desses fatores relacionados à prestação de cuidados de saúde resultam da falta de adesão às práticas de prevenção de infecção recomendadas e baseadas em evidências. Apesar do reconhecimento de que a prática inadequada de higienização das mãos constitui uma das principais causas de transmissão de patógenos, da existência de importantes diretrizes nacionais e internacionais e das iniciativas para melhorar as práticas de higienização das mãos entre profissionais de saúde, a adesão às práticas de higiene das mãos recomendadas entre profissionais de saúde continua inaceitavelmente baixa. Nos EUA, as taxas médias de adesão dos profissionais de saúde às práticas de higiene das mãos recomendadas foram relatadas em menos de 50% – e alguns estudos individuais relatam taxas baixas, de apenas 20% – em algumas unidades de terapia intensiva (UTI). De modo semelhante, as práticas de injeção inseguras continuam sendo identificadas como a causa de transmissão de patógenos transportados pelo sangue associada aos cuidados de saúde, como os vírus das hepatites B e C.

Nos últimos anos, foi constatado um reconhecimento crescente do papel da contaminação ambiental na transmissão de patógenos associados aos cuidados de saúde.[4] A contaminação ambiental por esses microrganismos é comum, e muitos deles podem persistir no ambiente de cuidados de saúde por longos períodos de tempo. Por exemplo, a contaminação ambiental por *C. difficile* tem sido detectada em até 100% dos quartos hospitalares ocupados por pacientes com ICD, enquanto o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi detectado em superfícies ambientais de aproximadamente 70% dos quartos de hospital que abrigam pacientes infectados e colonizados por MRSA. Alguns – mas nem todos – estudos identificaram taxas igualmente altas de contaminação ambiental com patógenos gram-negativos multidrogarresistentes. Essa contaminação pode resultar em transmissão de paciente para paciente por meio de contaminação transitória das mãos e dos equipamentos de profissionais de saúde ou por contato direto do paciente com o ambiente contaminado. Os estudos realizados demonstraram que a internação em um quarto de hospital em que o ocupante anterior estava colonizado ou infectado por um de vários organismos MDR constitui um fator de risco significativo para a aquisição desse organismo. Todavia, a contaminação ambiental é um fator de risco potencialmente modificável para IACS. A limpeza e a desinfecção do ambiente e dos equipamentos médicos portáteis que são compartilhados entre os pacientes são, com frequência, aquém do ideal. Por exemplo, um estudo multicêntrico conduzido em 36 hospitais de cuidados agudos nos EUA constatou que, em condições basais, apenas 48% das superfícies ambientais de alto risco foram higienizadas durante a limpeza de rotina após a alta do paciente. A melhoria nas práticas de limpeza e outras intervenções para reduzir a carga microbiológica no ambiente de cuidados de saúde demonstraram diminuir a carga microbiana de organismos no ambiente e foi associada a uma redução do risco de aquisição de organismos MDR e ICD. A identificação de estratégias ótimas para reduzir ou eliminar o risco para pacientes representado por um ambiente de cuidados de saúde contaminado constitui uma área de investigação ativa, com estudos sobre métodos para melhorar a limpeza e desinfecção de rotina, bem como estudos de novos métodos de desinfecção.[A1] Surtos recentes de infecção decorrente de dispositivos médicos contaminados (p. ex., duodenoscópios, dispositivos aquecedores-resfriadores utilizados em procedimentos de cirurgia cardiotorácica) destacam o papel fundamental que a limpeza e a desinfecção ou a esterilização de equipamentos médicos desempenha na prevenção de infecções associadas aos cuidados de saúde. Além da limpeza e da desinfecção de superfícies ambientais e da desinfecção ou da esterilização de equipamentos médicos compartilhados, as intervenções de controle de infecção ambiental são importantes para evitar que os pacientes possam adquirir patógenos em consequência de exposição à água (p. ex., espécies de *Legionella*) e ao ar (p. ex., fungos ambientais) no ambiente de cuidados de saúde.

## Patógenos nas infecções associadas aos cuidados de saúde

Os microrganismos mais comumente identificados em infecções associadas a dispositivos e a procedimentos (*i. e.*, infecção da corrente sanguínea associada a acesso central, infecção do trato urinário relacionada a cateter, pneumonia associada à ventilação mecânica e à infecção do sítio cirúrgico) variam ligeiramente entre os diferentes tipos e locais de infecção. Nos EUA, de modo geral, 10 grupos de patógenos foram responsáveis por mais de 75% dos patógenos identificados em infecções associadas a dispositivos e procedimentos notificados aos CDC pela National Healthcare Safety Network, entre 2011 e 2014.[5] Esses grupos de patógenos e a proporção de patógenos relatada que representaram incluem *Escherichia coli* (15%), *Staphylococcus aureus* (12%), espécies de *Klebsiella* (8,0%), estafilococos coagulase-negativos (8%), *Enterococcus faecalis* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%), *Candida albicans* (7%), espécies de *Enterobacter* (4%), *Enterococcus faecium* (4%) e outras espécies de *Enterococcus* (4%). Ainda que muitos desses patógenos representem a flora endógena do paciente, justifica-se uma discussão mais detalhada sobre vários dos microrganismos que podem ser adquiridos durante a exposição aos cuidados de saúde.

### Organismos multidrogarresistentes

Um problema cada vez mais preocupante é a emergência de resistência adquirida a antimicrobianos entre muitos dos patógenos bacterianos que constituem causas comuns de IACS (Tabela 266.2). Os microrganismos MDR representam uma ameaça significativa à saúde, visto que as infecções causadas por muitos deles têm sido associadas a desfechos mais graves do que aqueles causados por cepas do mesmo microrganismo sensíveis a antimicrobianos – incluindo tempo excessivo de permanência hospitalar, aumento dos custos relacionados com os cuidados de saúde e maior mortalidade, com taxas de mortalidade que se aproximam de 50% em alguns estudos. Possíveis explicações para o aumento observado na taxa de desfechos adversos associados às infecções por microrganismos MDR incluem a presença de doença subjacente mais grave, demora na instituição de terapia efetiva e uso de terapia mais tóxica e menos efetiva no tratamento da infecção. Independentemente da causa, os desfechos precários associados a infecções por microrganismos MDR destacam a necessidade crucial de medidas preventivas efetivas e do desenvolvimento de novos antibióticos com atividade contra esses microrganismos, particularmente bacilos gram-negativos multidrogarresistentes (BGN-MDR).

**Tabela 266.2** **Taxas de resistência a antimicrobianos entre isolados patogênicos de infecções associadas aos cuidados de saúde.**

| | | ***PROPORÇÃO DE ISOLADOS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS*** | | |
|---|---|---|---|---|
| **MICRORGANISMO** | **CLASSE DE ANTIBIÓTICOS** | ***EUA (2011-2014)**** | ***UTI em 43 países da Ásia, África, Europa e América Latina (2007-2012)†*** | ***UTI em 13 países da Europa (2014)‡*** |
| *Staphylococcus aureus* | Penicilinas antiestafilocócicas (p. ex., oxacilina, meticilina) | 42 a 57% | 36 a 62% | 25% |
| Espécies de *Klebsiella* | Cefalosporinas de espectro estendido | 10 a 28% | 63 a 71% | 44% |
| | Carbapenéns | 3 a 13% | 14 a 20% | 8% |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Carbapenéns | 8 a 28% | 34 a 43% | 28% |
| *Enterococcus* | Glicopeptídios | 58 a 86% | NR | NR |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *faecium* | (vancomicina) | | | |
| *Acinetobacter baumannii* | Carbapenéns | 33 a 69% | 66 a 77% | 64% |
| *Escherichia coli* | Cefalosporinas de espectro estendido | 13 a 24% | 62 a 66% | 17% |
| | Carbapenéns | 1 a 2% | 5 a 8% | 1% |
| | Quinolonas | 29 a 49% | 64 a 70% | NR |

UTI = unidade de terapia intensiva; NR = não relatado. *Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-1301. †Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries, for 2007-2012. *Am J Infect Control*. 2014;42:942-956. ‡European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Stockholm: ECDC;2016. Disponível em: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual. Acesso em 12 de agosto de 2017.

Os microrganismos podem desenvolver resistência a agentes antimicrobianos aos quais foram previamente sensíveis por meio de uma variedade de mecanismos – incluindo indução, mutação genética e aquisição de novo material genético (p. ex., conjugação com transferência intercelular de material genético por plasmídios ou transpósons). Porém, no ambiente dos cuidados de saúde, a transmissão de microrganismos MDR de paciente para paciente é mais comum do que o desenvolvimento de resistência *de novo* em um microrganismo anteriormente sensível dentro do microbioma existente do paciente. Os fatores de risco identificados para a aquisição de microrganismos MDR incluem exposição a antibióticos, exposição frequente ou prolongada aos serviços de cuidados de saúde (p. ex., hospitais, casas de repouso), práticas de controle de infecção inadequadas entre profissionais de saúde, contaminação ambiental com microrganismos MDR e prevalência de microrganismos MDR entre outros pacientes dentro de uma instituição de cuidados de saúde.

Entre os patógenos notificados ao CDC, entre 2011 e 2014, como causas de infecções associadas a dispositivos e infecções de sítio cirúrgico, cerca de 20% tinham perfis de sensibilidade a antimicrobianos que obedeciam à tabela de deficiência de multidrogarresistência do CDC (ver Tabela 266.2). É interessante assinalar que 58 a 86% dos isolados de *Enterococcus faecium* foram resistentes à vancomicina (VRE), enquanto 42 a 57% dos isolados de *S. aureus* foram resistentes à meticilina (MRSA). Esses patógenos gram-positivos multidrogarresistentes têm sido reconhecidos como importantes patógenos associados aos cuidados de saúde por várias décadas. Mais recentemente, o surgimento de multidrogarresistência entre vários patógenos gram-negativos foi identificado como uma crescente ameaça de saúde global entre indivíduos que recebem cuidados de saúde (ver Capítulo 289). Por exemplo, cerca de 55% dos isolados de *Acinetobacter baumannii* notificados aos CDC no período de 2011-2014 demonstraram resistência adquirida a pelo menos um fármaco em três ou mais classes de antibióticos. Essas definições de multidrogarresistência também foram atendidas por 13% dos isolados de *Klebsiella* e por 14% dos isolados de *P. aeruginosa*. A resistência a antimicrobianos representa um problema importante em muitas regiões do mundo. Por exemplo, dados do International Nosocomial Infection Control Consortium de unidades de terapia intensiva em 43 países na Ásia, na África, na Europa e na América Latina – coletados entre 2007 e 2012 – demonstraram resistência à meticilina em 61% dos isolados de *S. aureus* e resistência às cefalosporinas de espectro estendido em 66% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* e 63% dos isolados de *E. coli*. A falta de utilização de uma definição padronizada de multidrogarresistência limita as comparações diretas dos dados de resistência de populações diferentes. Foram propostas definições padronizadas para multidrogarresistente, extensamente drogarresistente e pandrogarresistente. A adoção dessas e de outras definições padronizadas é necessária para possibilitar uma compreensão mais completa da carga global de resistência antimicrobiana entre patógenos associados aos cuidados de saúde.

Um exemplo da emergência e da rápida disseminação de BGN-MDR é fornecido pelas Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenéns (CRE), em particular *Klebsiella pneumoniae* (ver Capítulo 289). A resistência aos carbapenéns entre microrganismos era rara nos EUA antes do ano 2000 – época em que menos de 1% dos isolados de *K. pneumoniae* relatados aos CDC demonstrou essa resistência. No período de 2009 a 2010, 8 a 13% dos isolados de *K. pneumoniae* de infecções hospitalares foram resistentes aos carbapenéns. Nos EUA, a resistência

aos carbapenéns entre Enterobacteriaceae se deve mais comumente à produção de carbapenemase de *K. pneumoniae* (KPC) – uma serina betalactamase da classe A que hidrolisa todos os antibióticos betalactâmicos. A enzima KPC – descrita pela primeira vez em 2001 – é codificada pelo gene $bla_{KPC}$ encontrado em um plasmidio transmissível, que também transporta outros genes que conferem resistência a várias outras classes de agentes antimicrobianos. Por isso, além da resistência aos carbapenéns, esses microrganismos demonstraram resistência a outros antibióticos betalactâmicos e várias outras classes de antibióticos.

O estado de portador assintomático de microrganismos MDR é relativamente comum entre indivíduos com exposições aos cuidados de saúde. De fato, os pacientes com infecções clinicamente aparentes por microrganismos MDR representam uma proporção relativamente pequena da carga total desses patógenos. As taxas relatadas de estado de portador de MRSA variaram de 4,6 a 13,6% entre pacientes hospitalizados, 2 a 22%, entre pacientes submetidos a diálise ambulatorial nos EUA e 10 a 100%, entre residentes de instituições de cuidados prolongados. A prevalência do estado de portador VRE entre pacientes hospitalizados e pacientes submetidos à diálise ambulatorial foi de 6,3 a 67% e de 0 a 16%, respectivamente. Os estudos que incluíram uma variedade de BGN-MDR relataram taxas de estado de portador de 19 a 32% em pacientes de UTI e pacientes hospitalizados com diarreia, de 25%, entre residentes de instituições de cuidados prolongados e de 16%, entre pacientes submetidos à hemodiálise crônica. Os estudos que se concentraram especificamente em Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenéns demonstraram taxas de prevalência que variaram de 2 a 5,4% entre pacientes hospitalizados de alto risco nos EUA e de 2 a 49%, entre pacientes pós-cuidados agudos em Israel. Esses portadores assintomáticos desempenham um importante papel na epidemiologia das infecções por microrganismos MDR. Em primeiro lugar, esses indivíduos correm risco substancial de infecção subsequente pelo organismo colonizador, e até um terço dos portadores de MRSA, VRE e BGN-MDR desenvolve infecção sintomática nos primeiros 12 meses. Em segundo lugar, os portadores assintomáticos de microrganismos MDR podem contribuir para a transmissão desses patógenos dentro do sistema de cuidados de saúde por meio de contaminação do ambiente circundante e das mãos, das roupas e do equipamento médico dos profissionais de saúde. Com efeito, diversos estudos demonstraram que o risco de adquirir um microrganismo MDR – como MRSA, VRE e BGN-MDR – durante a hospitalização está relacionado à prevalência ou à pressão de colonização desse microrganismo MDR entre outros pacientes. Por fim, a internação em um quarto de hospital em que o paciente anterior estava colonizado ou infectado por MRSA, VRE ou BGN-MDR tem sido associada a um risco aumentado de aquisição desses microrganismos.

No entanto, existem alguns dados alentadores relacionados à incidência de alguns microrganismos MDR, particularmente MRSA. Nos EUA, a incidência de infecções invasivas por MRSA de início hospitalar diminuiu 54% entre 2005 e 2011. Nos EUA, durante o mesmo período de tempo, foi também observada uma redução significativa na incidência de infecções invasivas por MRSA entre pacientes submetidos à diálise, um grupo com taxa de infecção invasiva por MRSA que é aproximadamente 100 vezes maior do que a da população geral. Essas mudanças ocorreram, apesar da emergência de MRSA associado à comunidade como importante causa de infecções da pele e dos tecidos moles entre indivíduos sem fatores de risco típicos associados aos cuidados de saúde e da introdução de MRSA associado à comunidade como patógeno adquirido em ambientes de cuidados de saúde.[6] Na Inglaterra, entre 2004 e 2012, foi observada uma redução de 86% no número de casos de bacteriemia por MRSA relatados por meio de um sistema de notificação compulsória. A causa específica dessas reduções observadas na IACS por MRSA é incerta, bem como pode representar a consequência de melhorias nas práticas básicas de controle de infecção, na introdução de práticas de prevenção específicas de MRSA ou outras mudanças na epidemiologia desse patógeno. Há também exemplos de contenção bem-sucedida de outros microrganismos MDR. Por exemplo, a disseminação de CRE em hospitais de Israel foi substancialmente reduzida com a introdução de uma intervenção a nível nacional.

### *Clostridium difficile*

*C. difficile* – o agente etiológico da colite pseudomembranosa – constitui a causa mais comum de diarreia infecciosa associada aos cuidados de saúde (ver Capítulo 280). Embora ocorra ICD associada à comunidade,[7] a maioria dos casos está relacionada à prestação de cuidados de saúde. A análise dos dados dos CDC de 2010 constatou que 94% dos casos de ICD foram associados a uma exposição aos cuidados de saúde, enquanto 75% dos casos tiveram o seu início fora do hospital (p. ex., na comunidade ou em instalações de cuidados prolongados). As manifestações clínicas da ICD variam desde portadores assintomáticos até diarreia leve e colite potencialmente fatal, megacólon tóxico e sepse. Foi relatado que a mortalidade global associada à ICD variou de 2 a 6%, com mortalidade substancialmente maior entre pacientes que desenvolvem megacólon tóxico e outras manifestações

graves da doença. Em comparação a pacientes sem ICD, os pacientes hospitalizados que desenvolvem ICD apresentam uma longa duração de hospitalização, assim como cerca de 15 a 30% desses pacientes terão pelo menos uma recorrência da doença, normalmente nos primeiros 1 a 2 meses após o episódio inicial. Os indivíduos que sofrem recorrência têm uma probabilidade de 50 a 60% de apresentar recorrências adicionais. Nos EUA, as estimativas dos custos hospitalares atribuíveis à ICD variam de 5.682 a 9.124 dólares por caso (em 2007), com um custo total de 1 a 4,8 bilhões de dólares por ano.

Um maior número de IACS se deve, agora, a *C. difficile* do que ao MRSA. Nos EUA, a incidência de ICD entre pacientes hospitalizados teve um aumento de mais de duas vezes entre 2000 e 2009. Dados dos CDC indicam que cerca de 250.000 casos de *C. difficile* ocorrem a cada ano nos EUA. Além de um aumento na incidência de ICD, a taxa de mortalidade relacionada com *C. difficile* aumentou mais de quatro vezes nos EUA durante a última década, causando cerca de 14.000 mortes por ano. Os aumentos observados na incidência e na mortalidade associadas à ICD foram temporalmente associados à emergência e à disseminação da cepa 027/NAP1/BI de *C. difficile*, que tem sido associada a uma maior mortalidade e taxas mais altas de recorrência em comparação a outras cepas circulantes. Inicialmente identificada na América do Norte, essa cepa epidêmica agora já está disseminada globalmente.

O problema de *C. difficile* se estende para além do ambiente hospitalar de cuidados agudos. Por exemplo, dados de Ohio indicam que 62% dos casos de ICD em 2006 ocorreram em casas de repouso. Dados dos CDC mostraram que 20% das ICD de início hospitalar ocorrem entre indivíduos com residência recente em uma casa de repouso, bem como dois terços dos casos de ICD de início em casa de repouso ocorrem entre residentes que recentemente receberam alta de um hospital de cuidados agudos. Esses achados demonstram a complexa epidemiologia da ICD.

O desenvolvimento de ICD é um processo em duas etapas, que exige inicialmente a aquisição de *C. difficile* por meio de transmissão fecal-oral e, em seguida, a presença ou a introdução de fatores que possibilitam a progressão para a doença sintomática. Mesmo que alguns indivíduos saudáveis sem exposição a cuidados de saúde sejam portadores intestinais de *C. difficile*, a aquisição do microrganismo durante o contato com o sistema de cuidados de saúde desempenha um papel fundamental na epidemiologia da ICD. A transmissão no ambiente de cuidados de saúde pode ocorrer em consequência da exposição a microrganismos presentes nas mãos de profissionais de saúde, em superfícies do ambiente ou em equipamentos médicos. A contaminação das mãos dos profissionais de saúde é comum após contato com a pele ou o ambiente de indivíduos com ICD.[8] Na ausência de práticas efetivas de higiene das mãos, os profissionais de saúde contaminados podem transmitir o microrganismo para outros pacientes. A contaminação do ambiente e do equipamento médico por *C. difficile* também é comum. Testes realizados em quartos de hospital identificaram *C. difficile* em superfícies do ambiente em até 100% dos quartos onde se encontravam pacientes com ICD ativa e em até 33% dos quartos com pacientes sem ICD. As superfícies comumente contaminadas incluem grades da cama, mesas de cabeceira, telefones, botões de chamada e manguitos de pressão arterial. Os esporos de *C. difficile* são resistentes à eliminação por muitos desinfetantes hospitalares comuns e podem persistir no ambiente por longos períodos de tempo, contribuindo ainda mais para o risco de exposição a um ambiente contaminado. Foi constatado que os pacientes internados em um quarto de hospital em que o ocupante anterior tinha ICD correm maior risco de desenvolvimento de ICD do que pacientes internados em quartos de hospital em que o ocupante anterior não tinha ICD.

Uma vez ingerido *C. difficile*, são reconhecidos diversos fatores que estão associados ao desenvolvimento de ICD sintomática. O principal fator de risco é o uso de antibióticos. Essas exposições rompem a flora intestinal normal e possibilitam a multiplicação de *C. difficile* para números maiores, bem como a produção de toxinas que resultam em doença. Embora a exposição a qualquer agente antimicrobiano possa aumentar o risco de desenvolvimento de ICD, a clindamicina, as cefalosporinas de terceira geração, as penicilinas e as quinolonas podem representar um maior risco. Outros fatores que têm sido associados a um aumento do risco de desenvolvimento de ICD incluem a administração de agentes quimioterápicos citotóxicos e medicamentos supressores, como inibidores da bomba de prótons, incapacidade de desenvolver uma resposta de anticorpos a *C. difficile* e idade avançada (*i. e.*, acima de 64 anos).

## Vírus

### *Vírus respiratórios*

Os vírus respiratórios comuns, como o vírus da influenza, podem ser transmitidos no ambiente de cuidados de saúde por profissionais de saúde, visitantes e pacientes, resultando em doença adquirida nos cuidados de saúde. Foram observadas taxas mais elevadas de morbidade e de mortalidade entre pacientes que adquirem a infecção durante a hospitalização, provavelmente em decorrência da presença de doença médica subjacente significativa. Apesar de vários estudos que associaram maiores taxas de imunização contra influenza de profissionais de saúde a menores taxas de transmissão nosocomial de influenza, a vacinação desse público contra a influenza continua relativamente baixa. Isso levou muitos serviços de saúde pública e sociedades de profissional a solicitar políticas de vacinação obrigatória contra a influenza para todos os profissionais de saúde elegíveis. A transmissão associada aos cuidados de saúde de vírus respiratórios de emergência recente – como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), em 2003, a pandemia de infuenza, em 2009, e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), em 2013 – destaca a importância da vigilância sindrômica para possibilitar a rápida identificação de pacientes com doença potencialmente transmissível e a implementação de precauções de controle de infecção apropriadas.

### *Vírus transmitidos pelo sangue*

Embora o rastreamento de rotina do sangue para patógenos transmitidos pelo sangue (PTS) – vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana – tenha reduzido drasticamente a incidência de infecções por PTS associadas aos cuidados de saúde, a transmissão desses patógenos em ambientes de cuidados de saúde continua ocorrendo. A maior parte da transmissão de PTS associada aos cuidados de saúde que ocorre atualmente se deve à falta de adesão às práticas básicas recomendadas de controle de infecção. As práticas de injeção não seguras (p. ex., reutilização de seringas, contaminação de frascos multidose, uso e desinfecção inadequados de dispositivos de monitoramento da glicemia que são utilizados em diversos pacientes) e limpeza, desinfecção e esterilização inadequadas de equipamentos médicos e do ambiente de cuidados de saúde (p. ex., serviços de diálise) foram identificadas em vários surtos recentes de transmissão de PTS de paciente para paciente. Uma grande proporção de eventos documentados de transmissão do vírus da hepatite B e do vírus da hepatite C associados aos cuidados de saúde tem ocorrido em ambientes ambulatoriais e instituições de cuidados prolongados, destacando a importância dos programas de prevenção de infecção em todo o sistema de cuidados de saúde. A transmissão de PTS de profissionais de saúde para pacientes é incomum, mas pode ocorrer normalmente no contexto de procedimentos invasivos "sujeitos a exposição", todavia também como resultado do desvio de medicamentos por profissionais de saúde. Dispõe-se de diretrizes para ajudar os profissionais de saúde e as instituições de cuidados de saúde a minimizar o risco para os pacientes de um profissional de saúde infectado por PTS, permitindo que a maior parte desses profissionais de saúde continue envolvida em atividades de cuidados ao paciente (e-Tabela 266.1).

**e-Tabela 266.1** Diretrizes selecionadas e recomendações baseadas em evidências para a prevenção e o manejo das infecções associadas aos cuidados de saúde.

| TÓPICO GERAL | TÓPICO ESPECÍFICO | DIRETRIZES E RECOMENDAÇÕES |
|---|---|---|
| Infecções associadas a dispositivos | Infecções associadas a cateteres vasculares | Marschall J, Mermel LA, Fakih M, et al. Strategies to prev line-associated bloodstream infections in acute care hos update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:753-771 |
| | | O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for prevention of intravascular catheter–related infections. C *Dis.* 2011;52:1087-1099. |
| | | Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guide the diagnosis and management of intravascular catheter infection: 2009 update by the Infectious Diseases Societ America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1-45. |
| | Infecções do trato urinário associada a cateteres | Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent ca associated urinary tract infections in acute care hospitals update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:464-479 |

| | | |
|---|---|---|
| | | Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for of catheter-associated urinary tract infections 2009. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/inde<br>Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, p and treatment of catheter-associated urinary tract infecti 2009 International Clinical Practice Guidelines from the I Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:62 |
| | Pneumonia associada à ventilação mecânica/pneumonia relativa aos cuidados de saúde | Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for health care–associated pneumonia, 2003. MMWR Reco 2004;53(RR-3):1-36.<br>Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies t ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:915-936<br>Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Sc America and the American Thoracic Society. *Clin Infect* 2016;63:e61-e111. |
| | Dispositivos eletrônicos cardiovasculares implantáveis | Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections a management: a scientific statement from the American H Association. *Circulation.* 2010;121:458-477. |
| Infecções do sítio cirúrgico | | Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Cente Disease Control and Prevention guideline for the preven surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784-<br>Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strateg prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2 Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:605-627.<br>Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practic guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Pharm.* 2013;70:195-283. |
| Patógenos associados aos cuidados de saúde | *Clostridium difficile* | Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to pre Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 20 *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:628-645.<br>Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update b Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infe* 2010;31:431-455. |
| | Microrganismos multidrogarresistentes | Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of resistant organisms in healthcare settings. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/MDRO/inc |
| | *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina | Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, et al. Strategies to p methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmissior infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Co Epidemiol.* 2014;35:772-796. |

| | | |
|---|---|---|
| | | Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guide Infectious Diseases Society of America for the treatment methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1-38. |
| | Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenéns | Centers for Disease Control and Prevention. Facility guida control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CR November 2015 update CRE toolkit. www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html |
| | Patógenos transmitidos pelo sangue | Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. SHEA guid management of healthcare workers who are infected wit B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficien *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:203-232. |
| | | Centers for Disease Control and Prevention. Updated CD recommendations for the management of hepatitis B viru health-care providers and students. *MMWR Recomm Re* 2012;61:1-12. |
| | *Mycobacterium tuberculosis* | Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines fo preventing the transmission of Mycobacterium tuberculo health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 17):1- 137. |
| Gerenciamento do uso de antimicrobianos | | Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing a stewardship program: guidelines by the Infectious Disea of America and the Society for Healthcare Epidemiology *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-e77. |
| Prevenção de infecção geral | | Centers for Disease Control and Prevention. Guide to infe prevention in outpatient settings: minimum expectations care. 2011. http://www.cdc.gov/hai/settings/outpatient/ou care-guidelines.html |
| | | Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hygiene in health-care settings: recommendations of the Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *M Recomm Rep.* 2002;51(RR16):1-45. |
| | | World Health Organization. WHO guidelines on hand hygi health care. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/97892415979 |
| | | Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcar Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline fo precautions: preventing transmission of infectious agents healthcare settings. 2007. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/i |
| | | Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines fo environmental infection control in health-care facilities. *M Recomm Rep.* 2003;52(RR-10):1-42. |
| | | Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practi Advisory Committee. Guideline for disinfection and steril |

healthcare facilities, 2008.
http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_N

### Fungos

A *Candida albicans* e outras espécies de *Candida* são responsáveis por cerca de 9,3% de todos os patógenos notificados aos CDC, entre 2011 e 2014, como causas de infecções associadas a dispositivos e infecções do sítio cirúrgico, colocando-os entre os patógenos mais comuns implicados em IACS. A recente emergência de *C. auris* multidrogarresistente como causa de surtos associados aos cuidados de saúde destaca ainda mais a importância das espécies de *Candida* na epidemiologia das IACS. A exposição a fungos ambientais, como espécies de *Aspergillus,* no ambiente de cuidados de saúde pode resultar em IACS, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. Essa exposição e a infecção resultante estão mais comumente associadas a medidas inadequadas de controle ambiental durante a construção, a demolição ou os danos causados pela água na instituição de cuidados de saúde. Nos EUA, um surto de infecções fúngicas invasivas em vários estados, decorrentes principalmente de *Exserohilum rostratum* associado a injeções de metilprednisolona contaminada, demonstra que os medicamentos e outros produtos médicos contaminados constituem outras fontes potenciais de exposição a fungos patogênicos durante os cuidados de saúde.

## Infecções associadas a dispositivos

### Infecções da corrente sanguínea associadas a acesso central

As infecções da corrente sanguínea associadas a acesso central (ICSAAC) são infecções da corrente sanguínea que ocorrem em pacientes com cateter venoso central e nos quais não há nenhuma outra fonte identificada de infecção. O desenvolvimento de ICSAAC tem sido associado a internações hospitalares mais prolongadas, aumento do risco de morte e maiores custos hospitalares do que aqueles observados entre pacientes semelhantes nos demais aspectos, que não desenvolvem ICSAAC (ver Tabela 266.1). Entretanto, as taxas de morbidade e de mortalidade variam de modo substancial, dependendo do patógeno etiológico e das características do paciente que apresenta a infecção. Embora a ICSAAC seja frequentemente considerada como complicação que ocorre entre pacientes de UTI, o uso de cateteres venosos centrais em enfermarias não UTI aumentou substancialmente nessas últimas décadas. Desse modo, a incidência e a carga global da ICSAAC em algumas enfermarias não UTI agora ultrapassam, com frequência, as das UTI. As ICSAAC também representam problemas importantes entre indivíduos não hospitalizados com cateteres venosos centrais, como pacientes que recebem nutrição parenteral total crônica, quimioterapia ou diálise em ambiente ambulatorial ou domiciliar.

As infecções da corrente sanguínea decorrentes de cateteres venosos centrais resultam, em grande parte, da contaminação ou da colonização da superfície externa ou da superfície intraluminal do cateter. Essa contaminação pode ocorrer durante ou após a inserção do cateter, relacionada a diversos aspectos do uso e cuidados do cateter. Foram identificadas estratégias efetivas para reduzir o risco de contaminação do cateter durante a inserção e durante todo o tempo em que o cateter permanece *in situ.*[9] Essa pesquisa levou ao desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências para a prevenção de infecções relacionadas ao cateter vascular (ver e-Tabela 266.1). O pacote de intervenções (*central line bundle*) refere-se a um pequeno número de práticas baseadas em evidências que, quando utilizadas em conjunto, podem reduzir o risco de ICSAAC mais do que se esperaria quando os componentes do pacote são introduzidos individualmente. O pacote de intervenções inclui higiene das mãos, precauções de barreira máxima durante a inserção (*i. e.*, uso de avental e luvas esterilizadas, gorro cirúrgico e máscara pelo cirurgião, com campos estéreis que cubram todo o paciente), assepsia da pele com clorexidina, seleção do sítio de inserção ideal (*i. e.*, evitando o uso do sítio femoral em pacientes adultos) e revisão diária da necessidade de permanência do acesso venoso, com remoção imediata dos cateteres que não são mais necessários. No que concerne ao uso de um antisséptico cutâneo antes da inserção do cateter venoso central, um ensaio clínico randomizado recente constatou que uma solução antisséptica de clorexidina-álcool proporcionava maior proteção contra infecções associadas a cateter de curta permanência do que uma solução de iodopovidona-álcool.[A2] Outras intervenções que têm sido associadas a reduções nas taxas de ICSAAC incluem cobertura do sítio de inserção com gaze esterilizada ou filme transparente semipermeável, limpeza do sítio de inserção do cateter com um antisséptico, como clorexidina, uso de técnica asséptica para acessar e manipular o cateter, escovação do canhão (*hub*) do cateter com um desinfetante antes de acessar o lúmen do cateter para a administração de medicamentos

ou outros produtos ou para aspiração de sangue, uso de cateteres revestidos de antimicrobianos ou antissépticos e uso de clorexidina em vez de água e sabonete comum para o banho diário de pacientes na UTI. A adoção generalizada do pacote de intervenções e de outras estratégias de prevenção de ICSAAC tem sido associada a uma redução substancial da incidência da ICSAAC em hospitais nos EUA. Os dados dos CDC demonstram uma redução de 50% na incidência de ICSAAC em hospitais nos EUA, entre 2008 e 2014.

### Infecções do trato urinário associadas ao uso de cateter

A infecção do trato urinário associada a cateter (ITUAC) é uma infecção que se desenvolve em um paciente que tem ou que recentemente teve um cateter vesical de demora. À semelhança da patogenia das infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateter, as ITUAC se desenvolvem em consequência da introdução de patógenos na bexiga decorrente da contaminação e da colonização das superfícies interna ou externa do cateter. Entre os pacientes com cateteres urinários de demora, a incidência de bacteriúria é de 3 a 8% por dia, e, subsequentemente, 10 a 25% dos pacientes com bacteriúria apresentarão sintomas consistentes com infecção do trato urinário.

Para reduzir o risco de ITUAC, são recomendadas diversas práticas básicas, como técnica asséptica durante a inserção, a manutenção de limpeza e higiene adequadas, a fixação do cateter de modo a evitar a ocorrência de movimento do cateter semelhante a um pistão no interior da uretra e a manutenção de um sistema fechado com fluxo não obstruído da urina da bexiga até o sistema coletor.[10] Foi estimado que, com a implementação dessas práticas, seria possível evitar 65 a 70% das ITUAC que ocorrem em hospitais de cuidados agudos. Vários estudos demonstraram que os cateteres uretrais de demora são, com frequência, inseridos por motivos inapropriados, e que muitos cateteres que foram inicialmente inseridos para uma indicação correta permanecem no local, mesmo após resolução da indicação inicial para cateterização. Isso pode ser decorrente, em parte, da falta de familiaridade com as indicações adequadas para a inserção de cateteres ou com a existência de opções sobre alternativas para o uso de cateteres uretrais de demora. Outros estudos constataram que, com frequência, os médicos não têm conhecimento de que o seu paciente tem um cateter urinário. Logo, talvez a maior oportunidade para a prevenção de ITUAC seja evitar a inserção desnecessária de cateter e a remoção imediata dos cateteres quando eles não são mais necessários. O desenvolvimento de protocolos que definem explicitamente indicações apropriadas para a inserção de cateteres urinários, a introdução de intervenções que lembrem os médicos da necessidade de reavaliar a adequação do cateter urinário de um paciente, assim como dos protocolos destinados a enfermeiros que permitem que os enfermeiros removam cateteres urinários desnecessários têm sido associados a uma redução do uso de cateter e menores taxas de ITUAC.

### Pneumonia associada à ventilação mecânica

Em pacientes hospitalizados, a ventilação mecânica constitui um dos fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de pneumonia. A ventilação mecânica e as intervenções necessárias para fornecer ventilação mecânica (p. ex., intubação endotraqueal, sedação) aumentam o risco de infecção pulmonar por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo aumento do risco de aspiração das secreções orofaríngeas e gastrintestinais e comprometimento do reflexo da tosse. Do ponto de vista tanto clínico quanto epidemiológico, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é um diagnóstico difícil de se estabelecer com certeza, em virtude da natureza subjetiva de muitas das variáveis consideradas (p. ex., achados na radiografia de tórax, alterações nas características das secreções das vias respiratórias), explicações alternativas para anormalidades clínicas e radiográficas (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo, atelectasia) e dificuldade em determinar se os resultados das culturas das vias respiratórias representam uma verdadeira infecção ou colonização das vias respiratórias. Para minimizar a subjetividade envolvida no estabelecimento do diagnóstico de PAVM, foi proposta uma nova classificação de vigilância que caracteriza todos os eventos adversos associados à ventilação mecânica (EAVM) para substituir a definição atual de PAVM.[11]

Com base em um estudo de prevalência pontual, a pneumonia é um dos dois tipos mais comuns de IACS, e aproximadamente 39% dos casos estão associados à ventilação mecânica. Essas infecções estão associadas a taxas de mortalidade e custos de cuidados de saúde que estão entre os mais altos observados entre todas as IACS (ver Tabela 266.1). Os estudos realizados sugerem que pelo menos 55% dos casos de PAVM são passíveis de prevenção. À semelhança de outras infecções associadas a dispositivos, a maneira mais efetiva de prevenir a infecção consiste em evitar o uso do dispositivo. Para a prevenção de PAVM e de outras complicações da ventilação mecânica, o uso de métodos não invasivos de ventilação, o uso minimizado de sedação (p. ex., manejo dos pacientes sem sedativos, se possível, interrupção da sedação diária e avaliação da prontidão do paciente

extubado) e a mobilização precoce podem eliminar ou pelo menos reduzir a duração da ventilação mecânica. Para os pacientes que necessitam de ventilação mecânica, as seguintes medidas são recomendadas de modo rotineiro para a prevenção da PAVM: limpeza, desinfecção, esterilização, uso e manutenção adequados do equipamento respiratório; redução ao máximo do acúmulo de secreções acima do manguito do tubo endotraqueal; e elevação da cabeceira da cama – a não ser que haja contraindicação médica. A higiene oral de rotina, normalmente com um antisséptico, como a clorexidina, também é uma estratégia comumente utilizada que pode ser benéfica – embora os dados que sustentam essa prática sejam limitados. Para pacientes que são submetidos à ventilação mecânica e os tratados com hipotermia após parada cardíaca (ver Capítulo 57), a administração de amoxicilina-clavulanato por via intravenosa (em doses de 1 g e 200 mg, respectivamente), 3 vezes/dia, durante 2 dias, reduz a incidência de pneumonia precoce associada à ventilação mecânica.[A2b] Em alguns ensaios clínicos, controlados e randomizados, a descontaminação orofaríngea ou digestiva seletiva foi associada a uma redução significativa de PAVM, porém essa abordagem ainda não foi amplamente adotada como padrão de cuidados nos EUA, pelo menos em parte, em razão das preocupações de que essa intervenção possa levar à seleção de microrganismos resistentes a antimicrobianos.

### Outras infecções relacionadas a dispositivos

Com os avanços que ocorreram na tecnologia médica nos últimos anos, houve melhorias substanciais na capacidade dos dispositivos médicos disponíveis e no desenvolvimento de novos dispositivos implantáveis no tratamento e no manejo de uma variedade de condições médicas, particularmente dos sistemas circulatório e nervoso. Esses dispositivos incluem dispositivos eletrônicos implantáveis cardiovasculares, como marca-passos e cardioversores-desfibriladores implantáveis, dispositivos de assistência ventricular, estimuladores cerebrais profundos e bombas intratecais. Os possíveis benefícios que esses dispositivos podem oferecer aos pacientes vêm acompanhados de pelo menos certo grau de risco de infecção relacionada ao uso de dispositivos.

## Infecções do sítio cirúrgico

As infecções do sítio cirúrgico (ISC) são infecções que se desenvolvem no local de um procedimento cirúrgico. Embora apenas uma proporção relativamente pequena de pacientes submetidos a cirurgia desenvolva subsequentemente uma ISC, bem como a taxa global de mortalidade associada à ISC seja relativamente baixa, o número absoluto de ISC que ocorrem e o custo e a carga de morbidade e mortalidade globais associados à ISC são grandes – em razão do volume de procedimentos cirúrgicos realizados a cada ano (ver Tabela 266.1). Diversos fatores contribuem para o risco de ISC: o sítio e tipo específicos de procedimento cirúrgico; a duração do procedimento; a hipoxia tecidual no sítio cirúrgico; a contaminação da ferida por microrganismos endógenos ou exógenos; a técnica cirúrgica; as práticas de prevenção de infecção peroperatória; o controle ambiental relacionado a temperatura, umidade e pureza do ar no centro cirúrgico; assim como as condições médicas subjacentes do paciente, como tabagismo, e outros fatores passíveis de aumentar o risco inerente de infecção. Embora alguns desses fatores não sejam passíveis de intervenção corretiva, muitos deles podem ser corrigidos e diversas intervenções demonstraram reduzir o risco de ISC. De fato, foi estimado que 55% das ISC poderiam ser evitados por meio da aplicação rotineira de medidas preventivas baseadas em evidências. O uso de técnica estéril, a preparação pré-operatória da pele com um agente antisséptico,[A3] a administração de profilaxia antimicrobiana 60 minutos antes da incisão cirúrgica, a manutenção da normotermia e o controle peroperatório da glicose constituem práticas que demonstraram reduzir o risco de infecção associado a uma ampla variedade de procedimentos cirúrgicos. Há também evidências de que, pelo menos em alguns tipos de cirurgia, o uso de oxigênio suplementar (p. ex., fração de oxigênio inspirado de 80%) no período peroperatório pode reduzir o risco de ISC. Embora haja oportunidades substanciais de melhoria, dados de vigilância relatados à National Healthcare Safety Network dos CDC por hospitais dos EUA, entre 2008 e 2014, mostraram uma redução de 17% na incidência de ISC que ocorrem em associação a 10 procedimentos cirúrgicos comuns.

# ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE

Muitas IACS são evitáveis. Isso já é reconhecido desde pelo menos meados de 1800, quando Semmelweiss demonstrou uma redução drástica das mortes relacionadas à sepse entre pacientes de uma maternidade após intervenção para melhorar a higiene das mãos entre os profissionais de saúde. O grau de possível prevenção das

IACS foi mais claramente quantificado em um estudo multicêntrico conduzido na década de 1970. Nesse estudo, foi constatado que 32% das IACS poderiam ser evitadas pelo estabelecimento de um programa efetivo de controle de infecção. Estimativas mais recentes que levam em consideração pesquisas mais recentes e a tecnologia desenvolvida durante as três décadas seguintes sugerem que pelo menos 55 a 70% de algumas das IACS mais comuns podem ser evitadas. A investigação científica e a experiência clínica levaram à publicação de diretrizes baseadas em evidências para a prevenção das IACS (ver e-Tabela 266.1).

As estratégias para prevenir as IACS se destinam a interromper um ou mais dos fatores associados à transmissão de patógenos ou ao desenvolvimento de infecção decorrente de microrganismos endógenos ou exógenos. As estratégias de prevenção das IACS são algumas vezes descritas por um de dois esquemas de categorização que classificam a intervenção com base na aplicabilidade da intervenção para a prevenção de uma variedade de IACS – ou na prioridade que uma intervenção deve receber em relação ao programa geral de prevenção de IACS em uma unidade de cuidados de saúde. O primeiro esquema de categorização classifica as intervenções como estratégias de prevenção de infecção "horizontais" ou "verticais". As estratégias de prevenção horizontais são aquelas que têm o potencial de prevenir uma ampla variedade de IACS ou de prevenir a transmissão de uma variedade de patógenos. Por outro lado, as estratégias verticais são aquelas que têm como alvo um patógeno específico. Exemplos de estratégias de prevenção horizontais incluem higiene das mãos, educação dos profissionais de saúde, limpeza e desinfecção do ambiente, gerenciamento do uso de antimicrobianos e utilização de técnica asséptica para procedimentos invasivos. As estratégias de prevenção verticais ou específicas de patógenos incluem o uso de intervenções que são aplicadas a pacientes com suspeita ou diagnóstico de colonização ou infecção por um patógeno específico, de modo a prevenir a transmissão desse patógeno. A prevenção de sua transmissão pode envolver a interrupção de suas vias normais de transmissão (p. ex., contato, gotículas, transmissão pelo ar), teste de vigilância ativa para o patógeno (p. ex., MRSA) a fim de detectar portadores assintomáticos que possam atuar como reservatórios não reconhecidos para sua transmissão, terapia de descolonização direcionada a indivíduos identificados como portadores do patógeno em questão (p. ex., MRSA) e programas de vacinação (p. ex., campanhas de vacinação de profissionais de saúde contra influenza).

O segundo esquema de categorização classifica as intervenções como práticas preventivas básicas ou avançadas (ou especiais). As práticas básicas são as que devem ser rotineiramente implementadas em todas as unidades de cuidados de saúde. As práticas básicas para hospitais de cuidados agudos incluem a maioria das abordagens horizontais já descritas, além de algumas abordagens verticais, como precauções baseadas na transmissão. As intervenções especiais ou avançadas são intervenções adicionais que podem ser implementadas por uma instituição quando as práticas básicas não conseguem controlar ou prevenir adequadamente as IACS ou a transmissão de um ou mais patógenos específicos dentro da instituição. Essa abordagem é compatível com as recomendações e as diretrizes do CDC e de várias sociedades profissionais que promovem uma abordagem escalonada para a implementação de várias estratégias de prevenção de IACS (ver e-Tabela 266.1). A seleção de estratégias específicas a serem implementadas dentro de uma instituição específica de cuidados de saúde deve ser baseada em uma avaliação de risco, dados locais e epidemiologia, evidências científicas e diretrizes, exigências regulamentares e de credenciamento, assim como cálculos de custo-benefício específicos da unidade. Muitas das estratégias de prevenção que demonstraram ser efetivas na prevenção de infecções associadas a dispositivos e ISC já foram discutidas. Várias outras estratégias preventivas são discutidas aqui com mais detalhes.

## Gerenciamento do uso de antimicrobianos

O gerenciamento do uso de antimicrobianos se refere a intervenções destinadas a melhorar a adequação do uso de antimicrobianos ao promover a seleção de um esquema antimicrobiano ideal (*i. e.*, o medicamento, a dose, a duração e a via de administração mais apropriados) para um paciente específico. Os objetivos de um programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos consistem em otimizar os resultados clínicos (p. ex., cura da infecção relacionada ao uso de antimicrobianos, redução ao máximo da toxicidade e de outros eventos adversos) e em limitar a pressão de seleção dos antimicrobianos que impulsiona a emergência de cepas resistentes a antimicrobianos. Os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos multidisciplinares têm sido associados a vários resultados desejáveis, incluindo reduções significativas no uso de antimicrobianos, diminuição

das taxas de resistência a antimicrobianos entre patógenos associados aos cuidados de saúde, redução da incidência de desfechos adversos associados ao uso de antibióticos (p. ex., toxicidade, infecção por *C. difficile*) e reduções significativas dos custos associados a antimicrobianos hospitalares.

Diversas abordagens têm sido utilizadas por programas bem-sucedidos de gerenciamento do uso de antimicrobianos, assim como foram publicadas as diretrizes que descrevem essas estratégias (ver e-Tabela 266.1).[12,13] Uma das estratégias mais efetivas e mais comumente utilizadas inclui formulário de restrição e exigência de pré-autorização antes da prescrição de determinados antibióticos (p. ex., antibióticos que apresentam amplo espectro antimicrobiano, que estão associados à toxicidade significativa ou que são de alto custo). Uma segunda abordagem que tem sido considerada como estratégia central nas atividades de gerenciamento do uso de antimicrobianos é a auditoria prospectiva da adequação da terapia antimicrobiana prescrita, com fornecimento de um parecer ao médico que prescreve se houver oportunidades de maior otimização da terapia (p. ex., estreitamento ou ampliação do espectro da terapia, interrupção da terapia antimicrobiana ou alteração da dose do fármaco ou do intervalo de administração com base em dados clínicos disponíveis). Outras abordagens que foram incluídas em programas bem-sucedidos de gerenciamento do uso de antimicrobianos incluem educação, desenvolvimento de diretrizes e algoritmos clínicos, suporte de decisão assistida por computador e protocolos a fim de otimizar a conversão da via de administração parenteral para oral, quando apropriado. Além dos desafios comuns associados à implementação de intervenções que exigem mudança no comportamento humano e na prática clínica, os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos também devem abordar as questões e problemas complexos e em constante mudança associados à resistência aos antimicrobianos.

Mesmo que uma proporção crescente de hospitais de cuidados agudos e de instituições de cuidados prolongados tenha introduzido programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos, muitos desses programas não dispõem de recursos adequados para alcançar seu pleno potencial. Existe também uma necessidade reconhecida do desenvolvimento desses programas em outros ambientes de cuidados de saúde, como hospitais de cuidados agudos prolongados, serviços de diálise e práticas ambulatoriais.

## Terapia de descolonização

A descolonização se refere à administração ou à aplicação de agentes antimicrobianos ou antissépticos em um indivíduo para eliminar ou reduzir a carga do estado de portador de um ou mais patógenos. Por exemplo, a descontaminação orofaríngea ou digestiva seletiva tem sido utilizada na prevenção da PAVM e da ISC após cirurgia colorretal, respectivamente. Mais recentemente, a descolonização tópica foi estudada como intervenção horizontal para prevenção de uma variedade de IACS e prevenção da transmissão de diversos patógenos. Vários estudos quase experimentais de antes e depois associaram o uso de clorexidina, em comparação ao sabão não antimicrobiano, para o banho diário de pacientes, com reduções significativas nas taxas de infecções da corrente sanguínea, incluindo ICSAAC, aquisição de microrganismos MDR, contaminação de hemoculturas e contaminação do ambiente e dos profissionais de saúde. Até o momento, foram publicados dois estudos de alta qualidade sobre o banho diário com clorexidina. Um ensaio clínico multicêntrico randomizado em *cluster* – realizado em oito UTIs de adultos e em uma unidade de transplante de medula óssea nos EUA – constatou que o banho diário com clorexidina, em comparação ao sabão comum, foi associado a uma redução de 23% na aquisição combinada de MRSA e VRE.[A4] Um estudo semelhante realizado em UTIs pediátricas constatou uma redução significativa da incidência de bacteriemia na análise por protocolo embora a diferença observada na análise de intenção de tratamento não tenha alcançado uma significância estatística.[A5] Um terceiro ensaio clínico randomizado em *cluster* – conduzido em 74 UTIs de adultos nos EUA – constatou que o uso de terapia de descolonização para todos os pacientes da UTI, que consistiu na aplicação intranasal de mupirocina durante 5 dias e em banhos diários de clorexidina. Além disso, ela reduziu de modo significativo as culturas positivas para MRSA atribuíveis à UTI em 37%, bem como foi associada a uma menor incidência de infecções da corrente sanguínea de todas as causas, em comparação ao uso de vigilância ativa e às precauções de contato para pacientes colonizados com MRSA, sem terapia de descolonização.[A6] Estudos randomizados de um único centro – mais recentemente publicados – forneceram resultados diferentes. Em um estudo, o banho diário com clorexidina não foi associado a uma redução na incidência de infecções relativas aos cuidados de saúde em pacientes adultos na unidade de terapia intensiva,[A7] ao passo que, em outro estudo, o banho com clorexidina em dias alternados foi associado a uma redução significativa das infecções hospitalares.[A8] Assim, o papel do banho rotineiro com clorexidina como estratégia de prevenção de IACS continua sendo uma questão não resolvida. Os resultados

inconsistentes obtidos de ensaios clínicos sugerem que certos fatores, como adesão e técnica dos banhos, bem como fatores hospitalares específicos relacionados à epidemiologia das IACS, podem influenciar os resultados observados em nível hospitalar e em nível de cada paciente. Em outro ensaio clínico randomizado em *cluster* conduzido em UTI, a descontaminação do sistema digestório seletiva (DDS) e a descontaminação orofaríngea seletiva (DOS) foram comparadas com base no seu impacto sobre a prevalência de bactérias gram-negativas resistentes a antimicrobianos, mortalidade, bacteriemia adquirida em UTI e tempo de permanência na UTI. A DDS foi associada não só a uma menor incidência de bacteriemia adquirida na UTI, mas também a um aumento do estado de portador de bactérias gram-negativas resistentes a aminoglicosídeos, levando, assim, a uma preocupação sobre os riscos de resistência a antimicrobianos a longo prazo com o uso dessa estratégia.[A9] A descolonização do MRSA após receber alta com clorexidina e mupirocina pode reduzir em 30% a infecção subsequente por MRSA.[A10]

## Teste de vigilância ativa

A vigilância ativa identifica portadores assintomáticos de um patógeno de interesse (p. ex., MRSA, VRE, BGN-MDR) com a intenção de introduzir intervenções adicionais em portadores identificados, de modo a prevenir a infecção no portador ou a transmissão para outras pessoas. As intervenções que podem ser aplicadas aos portadores identificados incluem precauções baseadas na transmissão (p. ex., precauções de contato), terapia de descolonização (em grande parte aplicável a *S. aureus*) e terapia antimicrobiana alterada (p. ex., profilaxia antimicrobiana cirúrgica). O papel da vigilância ativa tem sido, há muito tempo, objeto de debate e investigação. Ela é comumente utilizada em esforços de controle de surtos, juntamente a outras intervenções. No contexto sem surto, existem numerosos relatos do uso da vigilância ativa como parte de um programa abrangente para reduzir a transmissão ou a infecção por microrganismos MDR em hospitais individuais, em grandes centros hospitalares e instituições de cuidados de saúde em regiões geográficas específicas, como diversos países do norte da Europa. Em um ensaio clínico randomizado em *cluster* – conduzido em UTI nos EUA – foi constatado que não houve nenhuma diferença significativa na incidência de colonização ou na infecção por MRSA e VRE em UTIs que realizaram testes de vigilância ativa com a introdução de precauções de contato para pacientes identificados como portadores de MRSA ou VRE, em comparação a UTIs que não realizaram testes de vigilância ativa.[A11] No entanto, houve um atraso na divulgação dos resultados dos testes de vigilância que foi mais longo do que seria esperado na prática clínica normal, o que pode limitar a capacidade de generalizar os resultados do estudo para todos os contextos.

Conforme assinalado anteriormente na discussão da terapia de descolonização, um ensaio clínico randomizado em *cluster* publicado mais recentemente constatou que o uso de descolonização universal em todos os pacientes internados em UTI – sem o uso de vigilância ativa – foi associado a uma redução significativamente maior nas culturas de MRSA atribuíveis à UTI do que a vigilância ativa com isolamento de pacientes MRSA-positivos. Embora os dados desses ensaios clínicos randomizados em *cluster* de teste de vigilância ativa e o surgimento de dados que respaldam o uso de medidas horizontais – como terapia de descolonização universal – tenham contribuído de maneira substancial com novos dados sobre o controle de patógenos gram-positivos multidrogarresistentes (p. ex., MRSA e VRE) na UTI, em situações sem surto, são necessários estudos adicionais dessas intervenções em outros contextos e para outros patógenos, como BGN-MDR.

## Colaboração interinstitucional e regional

Tendo em vista a frequência com que os pacientes circulam entre hospitais e outros ambientes de cuidados de saúde dentro de determinada região geográfica e as evidências de transferência interinstitucional dos pacientes como fator de risco para a introdução de microrganismos MDR e *C. difficile* em uma instituição de cuidados de saúde, a implementação de programas de prevenção abrangentes em todas as instituições de uma região pode ser mais efetiva na prevenção de IACS e da transmissão de microrganismos MDR do que a implementação das mesmas intervenções em uma única instituição de cuidados de saúde. O estabelecimento de iniciativas de prevenção de infecção regionais oferece vários benefícios potenciais, incluindo a capacidade de abordar mais efetivamente a complexa epidemiologia das IACS, que envolvem múltiplas instituições de cuidados de saúde (p.

ex., aquisição, transmissão e infecção por microrganismos MDR) do que intervenções limitadas a uma instituição e oportunidades de colaboração e compartilhamento de informações, experiências e recursos. Foram descritas diversas iniciativas regionais e nacionais bem-sucedidas para a prevenção de IACS, incluindo ICSAAC, infecções da corrente sanguínea relacionadas com a diálise, MRSA, CRE, CRE e *C. difficile.*

O uso rotineiro de aventais e luvas para todos os pacientes é outra intervenção que tem sido utilizada pela sua capacidade potencial de reduzir o risco de transmissão de patógenos entre pacientes, reduzindo a contaminação das mãos e roupas dos profissionais de saúde. Um estudo randomizado em *cluster* constatou que o uso universal de aventais e luvas para todos os pacientes em unidades de terapia intensiva não foi associado a uma redução no desfecho primário de aquisição de MRSA ou VRE. Contudo, houve uma incidência significativamente mais baixa de aquisição de MRSA, um resultado secundário do estudo, associada ao uso universal de aventais e luvas.[A12] Consequentemente, a utilidade dessa estratégia na prevenção da transmissão de patógenos continua incerta.

## METAS E INCENTIVOS PARA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO ASSOCIADA AOS CUIDADOS DE SAÚDE

Além do incentivo altruísta óbvio na prevenção de danos ao paciente, existem diversos outros incentivos para os profissionais de saúde e as instituições de cuidados de saúde na prevenção de IACS. Nos EUA, o grau de atenção dispensada a IACS e sua prevenção aumentou acentuadamente desde a divulgação, em 1999, do estudo do Institute of Medicine, *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Esse nível de atenção foi seguido de uma pressão crescente do público, dos órgãos reguladores, assim como de credenciamento e pagadores de cuidados de saúde para a indústria de cuidados de saúde, de modo a melhorar seus esforços e resultados relacionados com a prevenção da IACS. As Conditions of Participation dos Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) listam exigências específicas para processos de prevenção e controle de infecção em unidades de cuidados da saúde que recebem financiamento dos CMS. Os hospitais considerados deficientes na implementação das exigências correm risco de perder o financiamento que eles recebem da agência. De modo semelhante, as agências de credenciamento de hospitais, como a Joint Commission, estabeleceram padrões para programas de prevenção de infecções, bem como procedem a uma inspeção periódica dos hospitais para determinar se esses programas estão em vigor. Além disso, relatórios públicos de dados de IACS específicos de hospitais pelos CMS e outras agências fornecem incentivos adicionais aos hospitais que otimizam seus esforços de prevenção de IACS.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, et al. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomized, multicenter, crossover study. *Lancet*. 2017;389:805-814.

A2. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet*. 2015;386:2069-2077.

A2b. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2019;381:1831-1842.

A3. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016;374:647-655.

A4. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-542.

A5. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381:1099-1106.

A6. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.

A7. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369-378.

A8. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of chlorhexidine bathing every other day on prevention of hospital-acquired infections in the surgical ICU: a single-center, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2016;44:1822-1832.

A9. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1429-1437.

A10. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med*. 2019;380:638-650.

A11. Huskins W, Huckabee C, O'Grady N, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364:1407-1418.

A12. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1571-1580.

[a]N.R.T.: No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (dados de 2019), a taxa de infecções hospitalares atinge 14% das internações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Magill SS, Dumyati G, Ray SM, et al. Evaluating epidemiology and improving surveillance of infections associated with health care, United States. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1537-1542.
2. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. *N Engl J Med*. 2018;379:1732-1744.
3. Miller LM, Clark E, Dipchand C, et al. Hemodialysis tunneled catheter-related infections. *Can J Kidney Health Dis*. 2016;3:1-10.
4. Cobrado L, Silva-Dias A, Azevedo MM, et al. High-touch surfaces: microbial neighbours at hand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:2053-2062.
5. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-1301.
6. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017;21:211.
7. Balsells E, Shi T, Leese C, et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9:1-20.
8. Jullian-Desayes I, Landelle C, Mallaret MR, et al. Clostridium difficile contamination of health care workers' hands and its potential contribution to the spread of infection: review of the literature. *Am J Infect Control*. 2017;45:51-58.
9. Bell T, O'Grady NP. Prevention of central line-associated bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:551-559.
10. Saint S, Greene MT, Krein SL, et al. A program to prevent catheter-associated urinary tract infection in acute care. *N Engl J Med*. 2016;374:2111-2119.
11. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-associated pneumonia: new definitions. *Crit Care Clin*. 2017;33:277-292.
12. Goff DA, Kullar R, Bauer KA, et al. Eight habits of highly effective antimicrobial stewardship programs to meet the Joint Commission standards for hospitals. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1134-1139.
13. Rennert-May E, Chew DS, Conly J, et al. Clinical practice guidelines for creating an acute care hospital-based antimicrobial stewardship program: a systematic review. *Am J Infect Control*. 2019;47:979-993.


**Qual é a porcentagem de infecções associadas a dispositivos, associadas a procedimentos e associadas aos cuidados de saúde que ocorrem em hospitais dos EUA que são potencialmente evitáveis?**

- A. 0 a 15%.
- B. 20 a 30%.

C. 40 a 50%.

D. 55 a 70%.

E. 85 a 100%.

Concluir questão

**O banho diário de pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) com clorexidina tem sido associado a qual dos seguintes resultados?**

A. Redução das culturas positivas para MRSA atribuíveis à UTI.

B. Redução das taxas globais de infecção da corrente sanguínea em pacientes na UTI.

C. Redução das taxas de infecção da corrente sanguínea associada ao acesso central em pacientes internados na UTI.

D. Redução da contaminação ambiental por VRE.

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**As taxas aumentadas de morbidade e mortalidade associadas às infecções associadas aos cuidados de saúde causadas por microrganismos multidrogarresistentes (MDR), em comparação àquelas causadas por microrganismos sensíveis da mesma espécie, são provavelmente decorrentes de todos esses fatores, *com exceção* de qual dos seguintes?**

A. Maior virulência dos microrganismos resistentes a antimicrobianos, em comparação a microrganismos sensíveis a antimicrobianos.

B. Atrasos na instituição da terapia antimicrobiana efetiva.

C. Presença de doença subjacente mais grave em pacientes que desenvolvem infecções por microrganismos MDR.

D. A disponibilidade apenas de agentes antimicrobianos menos efetivos ou mais tóxicos para o tratamento de algumas infecções por microrganismos MDR, em comparação com agentes disponíveis para o tratamento de microrganismos mais sensíveis.

Concluir questão

**Qual dos seguintes cenários *não* representa um fator de risco evitável associado aos cuidados de saúde para aquisição de infecção associada aos cuidados de saúde ou microrganismos MDR?**

A. Presença de um cateter urinário de demora em um paciente saudável nos demais aspectos, que foi submetido à artroplastia de joelho eletiva 2 dias antes.

B. Inserção de cateter venoso central para a administração de quimioterapia citotóxica.

C. Inserção de cateter urinário de demora para reduzir a necessidade de assistência de enfermagem em um paciente de 73 anos com incontinência urinária.

D. Administração de profilaxia antimicrobiana por 48 horas após colectomia eletiva.

E. Continuação da terapia com piperacilina-tazobactam prescrita empiricamente a um paciente internado com choque séptico, que agora demonstrou uma resposta clínica à terapia atual e do qual foi isolada *E. coli* pansuscetível de amostras de sangue e de urina obtidas por ocasião da admissão.

Concluir questão

**As recomendações para prevenção de infecções da corrente sanguínea associadas ao acesso central (ICSAAC) incluem todas as seguintes, *exceto*:**

A. Uso de precauções de barreira máxima durante a inserção do cateter (p. ex., uso de gorro, máscara, avental e luvas esterilizadas e campo cirúrgico esterilizado em todo o corpo do paciente).

B. Substituição de rotina dos cateteres venosos centrais a cada 7 dias.

C. Preparação do local de inserção do cateter com agente antisséptico (p. ex., preparação de clorexidina > 0,5% com álcool) antes da inserção do cateter.

D. Revisão diária da necessidade de cateter, com remoção imediata daqueles que não são mais necessários.

E. Escovação da porta de acesso com antisséptico antes de acessar a porta.

Concluir questão

# 267

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM SUSPEITA DE INFECÇÃO ENTÉRICA

HERBERT L. DUPONT E PABLO C. OKHUYSEN

## EPIDEMIOLOGIA

As infecções entéricas ocupam o segundo lugar entre os problemas médicos infecciosos mais comuns, sendo superadas apenas pelas infecções do sistema respiratório. Em certas populações, as infecções entéricas são hiperendêmicas: crianças malnutridas que vivem em países tropicais em desenvolvimento, apresentando taxas excessivas de mortalidade; lactentes em certas creches; residentes sem higiene de instituições de custódia para indivíduos com deficiências intelectuais graves; pessoas imunossuprimidas; e viajantes de áreas industrializadas para regiões em desenvolvimento com diarreia do viajante.

## ETIOLOGIA

Na abordagem de um paciente com infecção entérica, as características epidemiológicas (Tabela 267.1) e clínicas (Tabela 267.2) sugerem um possível agente etiológico responsável pela doença, bem como um plano de avaliação (Tabela 267.3) e tratamento (Tabela 267.4).[1]

Uma viagem recente (ver Capítulo 270) para regiões montanhosas ou lagos da América do Norte deve levantar a suspeita de infecção causada por espécies de *Giardia*.[2] Quando ocorre diarreia durante ou após uma viagem para uma região tropical em desenvolvimento, deve-se suspeitar de um enteropatógeno bacteriano.[3] As principais causas de diarreia do viajante em todo o mundo são a *Escherichia coli* diarreiogênica, a *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) e a *E. coli* enteroagregativa (EAEC). As bactérias invasivas (espécies de *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter*) causam diarreia entre viajantes em todas as regiões, porém são mais comuns na Ásia. Deve-se suspeitar de infecção por espécies de *Cyclospora* quando ocorre diarreia persistente ou recorrente após uma viagem ao Nepal, Haiti, Peru ou outras regiões do mundo em desenvolvimento (as infecções relacionadas com viagens são discutidas de modo detalhado no Capítulo 270).

Não se pode suspeitar de veículos alimentares ou de água específicos, a não ser que ocorram múltiplos casos de doença com uma exposição comum. Com demasiada frequência, as pessoas pressupõem que o alimento consumido em sua última refeição antes do aparecimento da doença seja o responsável pelos sintomas. O período de incubação altamente variável da doença diarreica, que pode ser muito curto, de apenas 2 horas após a ingestão de um alimento com toxinas pré-formadas, até 1 semana ou mais para enteropatógenos microbianos, torna impossível determinar um alimento ou uma bebida específicos em um caso isolado de doença. Quando um surto de diarreia resulta em múltiplos casos, é possível determinar uma categoria de etiologia (toxina pré-formada *versus* infecção entérica) calculando-se o período de incubação após identificar o momento da exposição comum e o momento dos primeiros sintomas. Os períodos de incubação curtos são característicos de intoxicação alimentar associada a enterotoxinas (2 a 7 horas para casos provocados por *Staphylococcus aureus*; 2 a 4 horas para a intoxicação alimentar pela enterotoxina de *Bacillus cereus*). Os períodos de incubação mais longos (habitualmente 12 a 72 horas ou mais) estão associados à maioria dos casos de infecção intestinal.[4]

**Tabela 267.1** **Características epidemiológicas importantes na determinação da causa potencial de infecção entérica em um indivíduo com diarreia.**

| CARACTERÍSTICA EPIDEMIOLÓGICA | AGENTE ETIOLÓGICO SUSPEITO |
|---|---|
| Viagem para áreas montanhosas da América do Norte | *Giardia* spp. |
| Viagem para a Rússia (particularmente São Petersburgo) | *Cryptosporidium*, *Giardia* spp. |
| Viagem ao Nepal | *Cyclospora* spp. |
| Viagem a países tropicais/subtropicais em desenvolvimento a partir de uma região industrializada | *Escherichia coli* enterotoxigênica, *E. coli* enteroagregativa; *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp.; outras causas bacterianas; *Giardia*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium* spp. e norovírus |
| Presença de casos associados (um surto) | Utilizar o período de incubação e as características clínicas para determinar a causa provável |

| | |
|---|---|
| Uso de antibióticos, quimioterapia ou inibidores da bomba de prótons nos últimos 2 meses, particularmente com história de hospitalização recente ou atual | *Clostridium difficile* |
| Contato com creches | Qualquer enteropatógeno, frequentemente microrganismos em baixa dose: Giardia, Cryptosporidium, *Shigella* spp. ou patógenos virais |
| Contato anogenital, oroanal ou digitoanal | Qualquer microrganismo disseminado por via fecal-oral; em indivíduos com proctite, suspeitar de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, herpes simples ou *Treponema pallidum* |
| Indivíduo imunossuprimido | Qualquer agente, particularmente, C. difficile, norovírus, Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora, Shigella e Salmonella spp.; C. jejuni, Mycobacterium avium-intracellulare, microsporídeos, herpes-vírus simples e citomegalovírus |
| Viagem de cruzeiro recente ou atual | Norovírus, com menos frequência *E. coli* enterotoxigênica |

**Tabela 267.2** **Características clínicas da infecção entérica.**

| SÍNDROMES CLÍNICAS | AGENTES ETIOLÓGICOS SUSPEITOS | CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS |
|---|---|---|
| Febre contínua, frequentemente com toxicidade sistêmica | Salmonella typhi, *Salmonella* spp. não tifoide, *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* | Hemoculturas e coproculturas; antibióticos empíricos geralmente indicados. Para esta e outras síndromes, os |

| | | |
|---|---|---|
| (febre entérica ou tifoide) | | testes de amplificação de ácido nucleico multiplex são acurados e fornecem resultados rápidos. Recomenda-se a confirmação com cultura e teste de sensibilidade para agentes bacterianos de diarreia |
| Diarreia aquosa aguda (secretora) | Qualquer agente. Considere *Vibrio cholerae* (se as perdas de água forem importantes), *Escherichia coli* enterotoxigênica ou enteroagregativa, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, patógeno viral ou parasita protozoário | O tratamento com líquidos e eletrólitos é crucial para a recuperação da desidratação |
| Vômitos recorrentes (gastrenterite) | Agentes virais (rotavírus ou norovírus) ou toxina pré-formada (*Staphylococcus aureus* ou *Bacillus cereus*) | Em caso de surto, o período de incubação sugere a etiologia |
| Diarreia sanguinolenta (disenteria) | Shigella spp., C. jejuni, Salmonella spp., E. coli produtora de toxina Shiga (p. ex., O157:H7 ou outro sorotipo) ou E. coli enteroinvasiva, Aeromonas hydrophila, espécies de Vibrio não causadoras de cólera, *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica* ou doença intestinal inflamatória | Coprocultura e, em certas ocasiões, exame parasitológico importantes para determinar a causa; a síndrome hemolítico-urêmica pode complicar a doença diarreica causada por *E. coli* produtora de toxina Shiga ou, raramente, *Shigella dysenteriae* |

| | | |
|---|---|---|
| Diarreia ≥ 2 semanas de duração (diarreia persistente) | *Giardia* spp. e outros parasitas protozoários, supercrescimento bacteriano, *Tropheryma whipplei*, deficiência de lactase, diarreia de Brainerd, síndrome do intestino irritável pós-infeccioso (SII-PI), doença intestinal inflamatória (DII) desmascarada ou espru celíaco. Raramente causada por agentes convencionais da diarreia bacteriana | Coprocultura e exame parasitológico indicados; a terapia anti-*Giardia* empírica pode ser útil; retirar o leite da dieta; o consumo anterior de leite cru ou água não tratada (de poço ou superfície) ou uma viagem internacional podem predispor à diarreia de Brainerd; na doença de > 30 dias de duração, considerar a possibilidade de diarreia de Brainerd, SII-PI, doença celíaca ou DII |

**Tabela 267.3** **Exames laboratoriais e procedimentos úteis no diagnóstico da diarreia infecciosa.**

| EXAME OU PROCEDIMENTO ESPECÍFICO | QUANDO É INDICADO | IMPORTÂNCIA CLÍNICA |
|---|---|---|
| Exame de leucócitos fecais | Para casos moderados a graves | Quando presentes, indicam inflamação colônica difusa, frequentemente causada por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga ou *Clostridium difficile* |
| Lactoferrina fecal | Casos moderados a graves para ajudar a | Exame mais sensível que o |

| | | |
|---|---|---|
| | identificar formas inflamatórias de infecção entérica, utilizar em casos de diarreia associada a cuidados de saúde para ajudar a determinar se há necessidade de efetuar o teste para toxina de *C. difficile* | de leucócitos fecais, com identificação dos mesmos patógenos que o de leucócitos fecais, além de patógenos associados a graus menos acentuados de inflamação (*E. coli* enteroagregativa e *C. difficile*) |
| Toxinas A e B de *C. difficile* | Diarreia associada ao uso de antibióticos, quimioterapia ou inibidores da bomba de prótons, particularmente associada a hospitalização atual ou recente. Casos de aquisição na comunidade sem exposição aos cuidados de saúde estão sendo cada vez mais relatados | Os exames mais sensíveis são a cultura e o ensaio de neutralização de toxina em cultura tecidual. Os testes de amplificação de ácido nucleico são sensíveis, porém carecem de especificidade. Os testes mais específicos são o imunoensaio enzimático para toxinas A e B; pode-se utilizar um procedimento em duas etapas: o teste de antígeno de glutamato |

| | | |
|---|---|---|
| | | desidrogenase de C. difficile sensível, porém inespecífico, seguido de ensaio para toxinas *ou* teste de amplificação de ácido nucleico seguido de imunoensaio para toxina |
| Testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) multiplex | Pacientes com diarreia persistente, viagem recente a países em desenvolvimento, pacientes imunocomprometidos (HIV, receptores de transplante de órgãos sólidos e transplante de células-tronco hematopoéticas) | Dispõe-se de várias plataformas no mercado. Podem detectar até 22 alvos de vírus, bactérias e protozoários. Podem detectar portadores incidentais ou podem produzir resultados falso-positivos, decorrentes de um baixo número de alvos ou da falta de especificidade da sonda. O papel de certos patógenos testados por essas plataformas, como E. coli enteropatogênica e |

| | | |
|---|---|---|
| | | enteroagregativa, não foi validado em adultos nos EUA |
| Coprocultura para *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp. e *E. coli* produtora de toxina Shiga (O157:H7 e outras) | Diarreia moderada a grave e fezes positivas para marcadores inflamatórios ou contendo sangue e muco macroscópicos (disenteria) | As quatro bactérias inflamatórias da mucosa são as únicas pesquisadas de modo rotineiro pela maioria dos laboratórios. A cultura oferece a vantagem do teste de sensibilidade a antimicrobianos e o estudo de surtos |
| Coprocultura especializada para *Vibrio* spp. | Para casos de diarreia aquosa profusa em áreas endêmicas de cólera e surtos de diarreia ou disenteria associados a frutos do mar | Os casos de cólera podem necessitar de terapia agressiva com líquidos. Os *Vibrio* não produtores de cólera podem causar disenteria |
| Exame de parasitas: (1) NAAT, (2) imunoensaio enzimático para *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp. ou *Entamoeba histolytica*; (3) coloração álcool-acidorresistente para *Cyclospora*, *Cryptosporidium* spp. ou *Cystoisospora*; ou (4) | Em qualquer paciente com diarreia persistente e ocorrência de diarreia após viagem a lagos montanhosos ou recreativos na América do Norte, Nepal, Haiti, Peru ou Rússia | Os NAATs são cada vez mais utilizados para detecção de Cyclospora, Cryptosporidium e Giardia. Se for efetuado um exame microscópico, a |

| | | |
|---|---|---|
| coloração tricrômica e exame microscópico | | experiência do técnico de laboratório é importante. Os imunoensaios enzimáticos disponíveis no mercado são sensíveis |
| Esofagogastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível | Diarreia persistente em pacientes sem evidências de causa de doença | A causa identificada da diarreia é tratada; sem diagnóstico, os indivíduos podem receber tratamento sintomático |

**Tabela 267.4** **Tratamento e prevenção da diarreia infecciosa.**

| OPÇÃO TERAPÊUTICA | INDICAÇÃO | AGENTE FARMACOLÓGICO |
|---|---|---|
| Terapia com líquidos e eletrólitos orais | Para lactentes, pacientes idosos e qualquer pessoa com diarreia aquosa profusa | Sopas, refrescos e biscoitos salgados são suficientes; a terapia de reposição oral formal pode ser necessária nas formas desidratantes de diarreia |
| Dieta: alimentos de fácil digestão | Em todas as formas de diarreia, para facilitar a renovação e a recuperação dos enterócitos | Sopas e caldos, biscoitos salgados, vegetais cozidos a vapor, carnes assadas ou grelhadas |
| Tratamento | Para controle temporário (≤ | A loperamida é o |

| | | |
|---|---|---|
| inespecífico | 48 h) da diarreia em crianças de mais idade e adultos sem evidência de diarreia grave causada por bactéria invasiva ou inflamatória ou por patógeno parasita | tratamento sintomático mais efetivo, que diminui em 60% o número de evacuações; o subsalicilato de bismuto é muito menos efetivo e reduz o número de evacuações em 40%; o agente antissecretor crofelêmer é útil na diarreia associada ao HIV |
| Fármacos antibacterianos empíricos | Febre entérica com toxicidade | Quinolonas durante 7 a 10 dias |
| | Diarreia disentérica febril | A azitromicina é recomendada quando a doença é complicada por febre ou disenteria |
| | Diarreia do viajante | Rifaximina, 200 mg, durante 3 dias, azitromicina, 1.000 mg, em dose única, ou quinolona durante 1 a 3 dias durante viagens para áreas com baixa resistência aos antibióticos |
| Tratamento antibacteriano específico | Shigelose, campilobacteriose, cólera | Ver Capítulos 286, 287 e 293 |
| Fármacos antiparasitários | Giardíase, amebíase, criptosporidiose, ciclosporíase | Ver Capítulos 329, 330 e 332 |
| Profilaxia da diarreia do viajante | Indivíduos que viajam para áreas em desenvolvimento com agenda apertada, | Rifaximina, 200 mg, 2 vezes/dia nas refeições, enquanto o indivíduo |

| | | |
|---|---|---|
| | indivíduos com histórico de diarreia do viajante, pessoas com doenças clínicas subjacentes instáveis e aqueles interessados em profilaxia | estiver em uma região de alto risco |

A expressão clínica da doença diarreica fornece indícios sobre o agente etiológico envolvido na doença (ver Tabela 267.2).[4b] No paciente com diarreia que está recebendo ou que recentemente concluiu um ciclo de tratamento com agente antibacteriano, um inibidor da bomba de prótons ou um agente antineoplásico, particularmente em caso de hospitalização recente ou atual, deve-se suspeitar de infecção por *Clostridium difficile* (ver Capítulo 280). Um número crescente de casos de diarreia por *C. difficile* está ocorrendo na comunidade sem contato anterior com unidades de saúde ou uso de antimicrobianos. Quando um indivíduo tem contato próximo com um lactente ou com lactentes que frequentam uma creche, deve-se suspeitar de diversos patógenos infecciosos em dose baixa encontrados nesse ambiente (p. ex., espécies de *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella* ou patógenos virais, particularmente norovírus). Os indivíduos que têm contato oroanal ou digitoanal apresentam taxas mais altas de infecção entérica adquirida por meio de contaminação fecal-oral, frequentemente associada à infecção por múltiplos patógenos ou pela prática do sexo anal receptivo desprotegido, levando ao desenvolvimento de proctite por microrganismos sexualmente transmissíveis. Em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada ou outras formas de imunodeficiência grave associada a quimioterapia, o transplante de células-tronco hematopoéticas ou de órgãos sólidos, o uso crônico de fármacos imunossupressores e a imunidade intestinal diminuída podem levar à infecção entérica por uma variedade de parasitas e patógenos bacterianos ou virais (ver Tabela 267.1) (ver Capítulo 265). Os lactentes com desnutrição podem desenvolver diarreia persistente e morbidade substancial a longo prazo, em decorrência de parasitas protozoários, incluindo *Giardia* e *Cryptosporidium*.

As síndromes de infecção entérica podem ser divididas em pelo menos cinco grupos, com base na apresentação clínica: (1) doença sistêmica febril (febre entérica); (2) diarreia aquosa aguda (diarreia secretora); (3) vômitos recorrentes como manifestação primária de doença entérica (gastrenterite); (4) evacuação frequente de fezes de pequeno volume contendo sangue e muco (disenteria); e (5) diarreia de 2 semanas ou mais de duração (diarreia persistente). A Tabela 267.2 fornece uma lista das principais síndromes, juntamente com a causa esperada.[5]

Os norovírus (ver Capítulo 356) tornaram-se a principal causa de gastrenterite transmitida por alimentos e a causa mais comumente identificada de doença entérica transmitida pela água.[6] Esses vírus foram identificados como causa de diarreia persistente em pacientes imunocomprometidos, particularmente naqueles submetidos a

transplante de células-tronco hematopoéticas. O *Campylobacter* (ver Capítulo 287) é um enteropatógeno bacteriano comumente relatado nos países industrializados e constitui a causa definível mais importante da síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392), resultando, com frequência, em doença grave que exige ventilação assistida, internação em unidade de terapia intensiva e causa sequelas neurológicas permanentes. A *E. coli* O157:H7 e a *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC) (ver Capítulo 288) constituem importantes causas de colite transmitida por alimentos e pela água, complicada pela síndrome hemolítico-urêmica em crianças e, em certas ocasiões, em indivíduos idosos.

Os patógenos detectados com mais frequência na diarreia endêmica em um estudo realizado nos EUA foram norovírus (26%), rotavírus (18%) e espécies de *Salmonella* (5,3%). As cepas de EAEC demonstraram ser causas importantes de diarreia pediátrica nos EUA com o avanço dos métodos de diagnóstico. Em maio e junho de 2011, houve um grande surto de diarreia e síndrome hemolítico-urêmica relatado na Alemanha e na França, decorrente de uma cepa de O104:H4 de EAEC, que adquiriu o fago STEC, que controla a produção da toxina Shiga. No futuro, com o avanço das ferramentas de diagnóstico, provavelmente identificaremos mais desses superpatógenos híbridos com múltiplas propriedades de virulência.

## DIAGNÓSTICO

### Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais (Figura 267.1; ver Tabela 267.3) podem ser úteis e têm valor particular nos pacientes mais gravemente enfermos, quando os indivíduos são forçados pela sua doença a alterar suas atividades ou estão totalmente incapacitados e confinados ao leito, ou quando muitos pacientes são afetados durante um surto. Em cada uma dessas situações, o laboratório pode ajudar a estabelecer a causa e permitir a elaboração de um plano adequado de tratamento (ver Tabela 267.3). Os exames laboratoriais padrão incluem procedimentos para investigação de marcadores inflamatórios fecais, como detecção microscópica de leucócitos fecais ou o exame mais sensível e disponível no mercado, a lactoferrina fecal ou calproteína. Esses exames mostram-se particularmente úteis para sugerir a presença dos patógenos bacterianos invasivos, como espécies de *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter* ou o *C. difficile* não invasivo, porém inflamatório.

Os enteropatógenos associados à diarreia infecciosa podem ser rapidamente identificados com novos métodos moleculares, incluindo reação em cadeia da polimerase em tempo real, quantificação da carga de patógenos e sequenciamento de última geração.[7–11] A coprocultura é realizada nos casos mais graves de diarreia esporádica e em surtos da doença, e é efetuada com hemocultura no paciente com febre

e toxicidade sistêmica. Outras indicações para a coprocultura incluem a presença de disenteria (evacuação de fezes visivelmente sanguinolentas) e achado de marcadores inflamatórios fecais. Na diarreia disentérica, particularmente na presença de um surto, o laboratório também deve ser instruído para pesquisar a presença de *E. coli* O157:H7 e de outras *E. coli* produtoras de toxina Shiga. O exame parasitológico é indicado em caso de diarreia e doença persistente (≥ 14 dias); de evidências de que o indivíduo pratica sexo oroanal ou coito anal receptivo desprotegido; ou de imunossupressão associada. Outros exames são indicados em situações especiais, incluindo coprocultura para *Vibrio cholerae* em um paciente com diarreia aquosa grave, com perda excessiva de líquidos, que se encontra ou retornou recentemente de uma área endêmica de cólera, e cultura para o complexo *Mycobacterium avium*, herpes-vírus simples e citomegalovírus naqueles com imunossupressão. Em pacientes com diarreia persistente sem diagnóstico etiológico quando são realizados exames de rotina, pode-se indicar a endoscopia (esofagogastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia) na tentativa de determinar a natureza e a causa da doença.

## TRATAMENTO

O tratamento da diarreia deve ser adaptado para a síndrome clínica. A terapia de reidratação oral com líquidos e eletrólitos é utilizada no tratamento da diarreia aquosa aguda, gastrenterite e de todas as formas de infecção entérica, particularmente quando complicadas por algum grau de desidratação.[A1] A reidratação oral é particularmente importante nos lactentes; ela pode salvar a vida de lactentes com diarreia grave nos países em desenvolvimento. Os pacientes com diarreia devem ser alimentados com alimentos de fácil digestão, de modo a facilitar a renovação dos enterócitos e acelerar a recuperação da doença. Na diarreia não disentérica e sem febre, a administração de medicamentos sintomáticos a crianças de mais idade e adultos com a doença pode permitir que retornem mais cedo à escola ou ao trabalho. A loperamida é o fármaco mais ativo para melhorar os sintomas. O subsalicilato de bismuto pode reduzir a diarreia e é ligeiramente efetivo na redução da náuseas e dos vômitos associados à gastrenterite viral.

Na febre entérica, na doença disentérica febril e nos casos moderados a graves de diarreia do viajante, indica-se a terapia antimicrobiana empírica (ver Tabela 267.4). Nos surtos de diarreia disentérica, particularmente em crianças em quem a febre não é significativa, os antibacterianos e inibidores da motilidade devem ser inicialmente evitados enquanto a etiologia do surto está sendo estabelecida, de modo a evitar que pacientes infectados por cepas STEC se tornem predispostos à síndrome hemolítico-urêmica. Na

diarreia por patógenos bacterianos e parasitas específicos, o tratamento antimicrobiano é, com frequência, recomendado (ver outros capítulos no texto para a descrição de tratamentos específicos). Em razão da importância da diarreia quando indivíduos de regiões industrializadas viajam para países em desenvolvimento, a profilaxia com rifaximina administrada por via oral, de baixa absorção, pode ser utilizada em alguns grupos (ver Tabela 267.4), com taxas de proteção esperadas de mais de 70%.

Nos casos esporádicos de diarreia aguda ou persistente, nem sempre os agentes infecciosos são responsáveis. A Tabela 267.5 fornece uma lista parcial das causas não infecciosas de diarreia que devem ser consideradas.

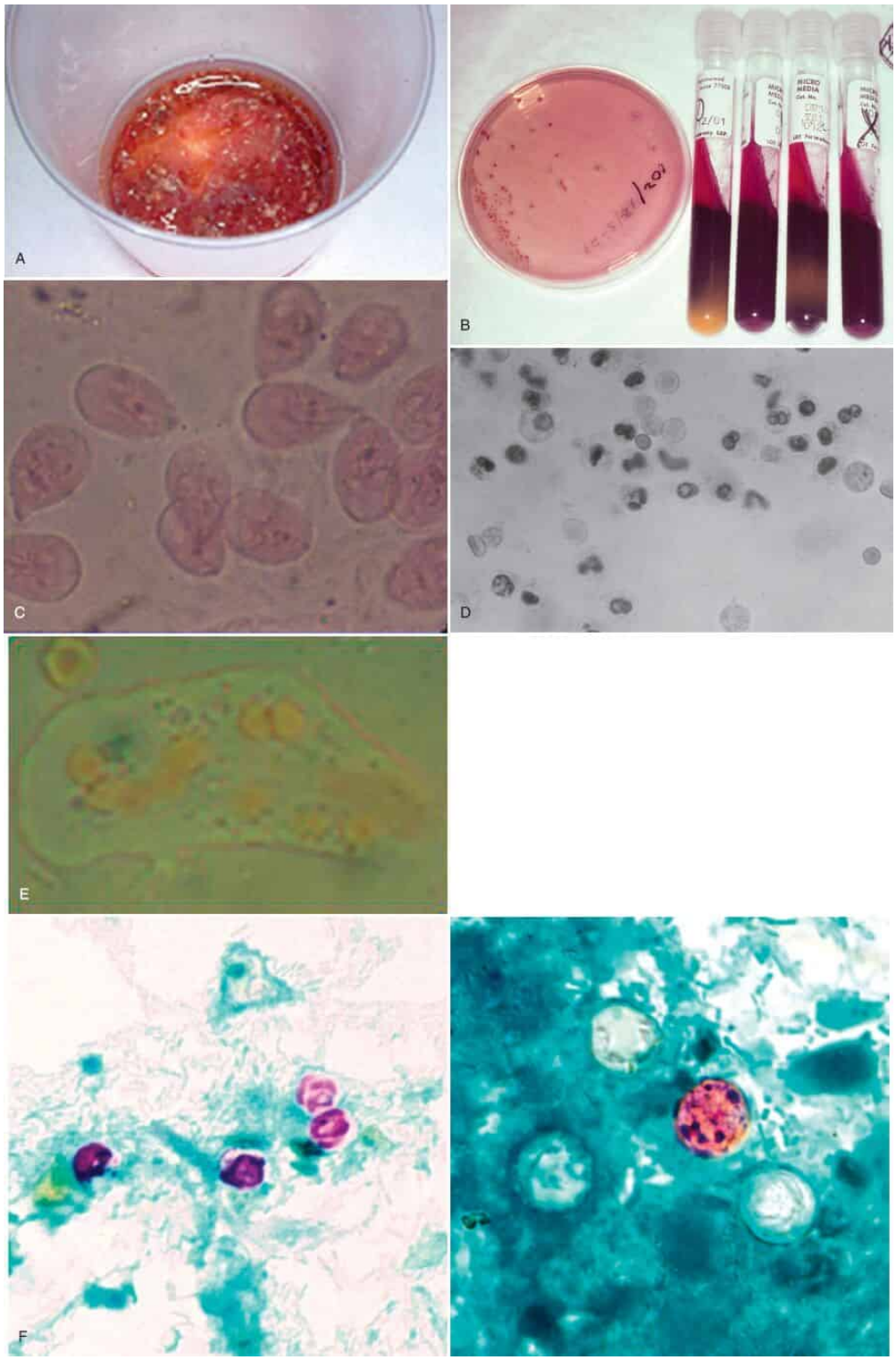


**FIGURA 267.1** **Exames laboratoriais para diagnosticar as causas de diarreia. A.** Fezes disentéricas. **B.** Coprocultura e exames bioquímicos para confirmação de *Salmonella*. **C.** Trofozoítas de *Giardia*. **D.** Muitos leucócitos na inflamação colônica difusa. **E.** Trofozoíta de *Entamoeba histolytica* com

eritrócitos ingeridos. **F.** Oocistos de *Cryptosporidium* (*à esquerda*) e *Cyclospora* (*à direita*). (De CDC Public Health Information Library. http://phil.cdc.gov/phil/home.asp: imagens 7829 e 7827.)

| Tabela 267.5 | Causas não infecciosas de diarreia. |
|---|---|
| Corrida | Sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado |
| Impactação fecal | Mastocitose sistêmica e gastrenterite eosinofílica |
| Medicamentos e laxantes | Espru tropical |
| Alimentação enteral | Espru celíaco |
| Irradiação | Dermatite herpetiforme |
| Insuficiência pancreática | Doença do enxerto *versus* hospedeiro intestinal |
| Linfangiectasia intestinal | Tireotoxicose |
| Alimentos (particularmente dietéticos) | Insuficiência suprarrenal |
| Cirrose e obstrução biliar | Factícia |
| Diarreia diabética | Doença intestinal inflamatória |
| Alcoolismo | Alergia alimentar |
| Colite colagenosa | Síndrome carcinoide |
| Colite microscópica | Adenoma viloso |
| VIPoma | Estresse com estimulação autonômica |
| Doença isquêmica do intestino | |
| Síndrome do intestino irritável | |

## DIARREIA PERSISTENTE

Observa-se o desenvolvimento de diarreia persistente de mais de 2 semanas de duração em cerca de 3% dos indivíduos que viajam para países em desenvolvimento. As causas comuns incluem infecções por parasitas (p. ex., *Giardia* [ver Capítulo 330], *Cryptosporidium* [ver Capítulo 329]) e infecções bacterianas (p. ex., *E. coli* enteroagregativa [ver Capítulo 288]). A avaliação deve incluir uma cultura para patógenos bacterianos e métodos para a detecção de infecções bacterianas, virais e por protozoários (p. ex., testes de amplificação de ácido nucleico), incluindo NAATs

multiplex, bem como microscopia para infecções causadas por protozoários. Pode-se administrar terapia antimicrobiana empírica a pacientes que recentemente retornaram de países em desenvolvimento; entretanto, deve ser administrada, de preferência, com base nos resultados dos exames laboratoriais.[12] O tratamento deve limitar-se aos casos mais graves para evitar o estado de portador pós-antibiótico de Enterobacteriaceae multidrogarresistentes, que se disseminam para os membros da família e persistem por até 12 meses.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:602-622.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and managment of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1963-1973.
2. Einarsson E, Ma'ayeh S, Svard SG. An up-date on Giardia and giardiasis. *Curr Opin Microbiol*. 2016;34:47-52.
3. Steffan R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2015;313:71-80.
4. Acree M, Davis AM. Acute diarrheal infections in adults. *JAMA*. 2017;318:957-958.

4b. White AE, Ciampa N, Chen Y, et al. Characteristics of *Campylobacter* and *Salmonella* infections and acute gastroenteritis in older adults in Australia, Canada, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1545-1552.

5. Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14:193-206.
6. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018;392:175-186.
7. Jiang ZD, DuPont HL. Etiology of travellers' diarrhea. *J Travel Med*. 2017;24:S13-S16.

8. Byrne S, Robson JM. Advances in molecular diagnosis of parasitic enteropathogens. *Pathology*. 2015;47:234-242.
9. Binnicker MJ. Multiplex molecular panels for the diagnosis of gastrointestinal infection: performance, result interpretation and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3723-3728.
10. Eckbo EJ, Yansouni CP, Pernica JM, et al. New tools to test stool: managing travelers' diarrhea in the era of molecular diagnostics. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:197-212.
11. Hirvonen JJ. Comparison of three multiplex real-time PCR assays for detection of enteric viruses in patients with diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:241-244.
12. DuPont HL. Persistent diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2016;315:2712-2723.

**Mulher de 30 anos viaja para Goa, Índia, para passar as férias e desenvolve diarreia e febre no quinto dia no *resort*. Depois de 36 horas de diarreia, as fezes começam a conter sangue vermelho-vivo. Ela visitou uma clínica de medicina de viagem nos EUA antes de viajar para a Índia e recebeu dois antibióticos, um para diarreia aquosa comum e o segundo no caso menos provável de diarreia sanguinolenta e febre. Qual dos seguintes antibióticos essa paciente deve ter recebido corretamente da clínica para tratar a diarreia do viajante disentérica?**

- A. Ciprofloxacino oral, 500 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias.
- B. Azitromicina, 1.000 mg em dose única.
- C. Levofloxacino, 500 mg, 1 vez/dia, durante 3 dias.
- D. Metronidazol, 500 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias.
- E. Rifaximina, 200 mg, 3 vezes/dia, durante 3 dias.

Concluir questão

**Duas famílias fazem uma refeição em comum, e cinco pessoas dessas duas famílias desenvolvem diarreia na tarde do dia seguinte, duas das quais evacuam fezes macroscopicamente sanguinolentas. Uma sexta pessoa que fez a refeição e não apresentou diarreia desenvolve fraqueza motora e diminuição dos reflexos 11 dias depois, evoluindo para a tetraplegia. Essa pessoa está internada em uma unidade de terapia intensiva hospitalar, exigindo ventilação mecânica. O que provavelmente causou o surto de diarreia e o caso de tetraplegia?**

- A. *Campylobacter jejuni*.
- B. *Shigella flexneri*.
- C. *Vibrio cholerae*.
- D. *Aeromonas sobria*.
- E. *Vibrio vulnificus*.

Concluir questão

**Você recebe uma chamada de seu consultório. Um de seus pacientes desenvolveu diarreia aquosa 2 horas após comer em um restaurante local. Não se sabe de nenhuma outra pessoa que esteja doente. O que você deve dizer ao seu assistente?**

- A. Obtenha uma amostra de alimento, se possível, para pesquisa de enterotoxina de *S. aureus*.
- B. Solicite a coleta de uma amostra de sangue para hemocultura.

- C. Faça uma anamnese clínica e epidemiológica completa.
- D. Recomende a terapia com ciprofloxacino para esse paciente.
- E. Obtenha uma amostra de fezes para pesquisa de patógenos entéricos.

Concluir questão

**Em janeiro de 2010, as autoridades locais de Maryland foram notificadas sobre um grande grupo de casos de gastrenterite envolvendo mais de 100 pessoas, 24 a 36 horas após o consumo de ostras cruas em três restaurantes de Baltimore. O período de incubação mediano foi de 30 horas. Vômitos e diarreia aquosa não sanguinolenta com dor abdominal foram comuns. Alguns indivíduos queixaram-se apenas de náuseas e vômitos. Ocorreu febre em cerca de 30% dos indivíduos afetados. Em aproximadamente 20 indivíduos, foram realizados exames de fezes, que foram negativos para patógenos bacterianos e parasitas. A recuperação clínica completou-se em 72 horas, e não houve sequelas a longo prazo. Qual dos seguintes microrganismos provavelmente causou o surto?**

- A. *Shigella sonnei*.
- B. *Vibrio cholerae*.
- C. *Giardia*.
- D. Norovírus.
- E. Enterotoxina de *Staphylococcus aureus*.

Concluir questão

**Em 15 de junho de 2010, médicos locais notificaram 11 casos pediátricos de diarreia ao serviço de saúde do município. Uma investigação preliminar descobriu que 9 das pessoas haviam visitado recentemente um grande parque da cidade com uma piscina rasa para crianças. O serviço de saúde efetuou uma avaliação das pessoas que utilizaram o parque ou a piscina e verificou que das 89 crianças entrevistadas, 69 atenderam à definição do caso. A disseminação secundária da doença para membros da família e contatos foi comum. Um terço das crianças apresentou temperatura acima de 38,9°C; metade teve diarreia sanguinolenta. Foi isolado um patógeno de três crianças que forneceram amostras de fezes. Qual dos seguintes microrganismos é provavelmente a causa do surto?**

- A. *Shigella sonnei*.
- B. *Escherichia coli* enteroinvasiva.
- C. *Campylobacter jejuni*.
- D. *Vibrio cholerae*.
- E. *Escherichia coli* enterotoxigênica.

Concluir questão

**Um homem de 54 anos com carcinoma de cólon procura o serviço de emergência com diarreia. Relata que teve entre 8 e 10 evacuações de fezes aquosas e cólicas abdominais. Não apresenta febre, calafrios nem sudorese noturna. Nega qualquer viagem recente ao exterior. Dois meses atrás, estava no hospital em razão de uma diverticulite e foi tratado com ciprofloxacino e metronidazol. Nessa**

**ocasião, recebeu antibióticos de amplo espectro. Está tomando FOLFIRI (leucovorina cálcica, fluoruracila e cloridrato de irinotecano). Em razão da suspeita de infecção por *C. difficile*, solicita-se um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) multiplex. O laboratório informa que o único agente identificado é *E. coli* enteropatogênica (EPEC). Com base nessa informação, você decide:**

A. Repor os líquidos e eletrólitos, repetir o teste de PCR para *C. difficile* em duas amostras adicionais de fezes.

B. Repor os líquidos e eletrólitos, solicitar um imunoensaio enzimático para as toxinas A e B de *C. difficile*.

C. Repor os líquidos e eletrólitos e monitorar.

D. Repor os líquidos e eletrólitos, tratar a EPEC com ciprofloxacino.

E. Repor os líquidos e eletrólitos e administrar neomicina para tratar a EPEC e evitar a degradação do irinotecano por bactérias intestinais.

Concluir questão

# 268

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

LINDSAY E. NICOLLE E DIMITRI DREKONJA

## DEFINIÇÕES

A infecção do trato urinário (ITU) é uma infecção bacteriana ou fúngica da urina com sinais ou sintomas associados. A apresentação clínica varia desde cistite (infecção da bexiga ou das vias urinárias inferiores) até pielonefrite (infecção renal e das vias urinárias superiores) e urossepse (síndrome de resposta inflamatória sistêmica ou choque séptico de origem urinária). A uretrite causada por *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* (ver Capítulo 269) ou *Neisseria gonorrhoeae* (ver Capítulo 283), a prostatite (ver Capítulo 120) e a tuberculose renal (ver Capítulo 308) são discutidas em outras partes desta obra. A bacteriúria assintomática, apesar de ser discutida neste capítulo, é considerada um estado de colonização, que só exige tratamento em circunstâncias clínicas específicas.

A ITU não complicada ocorre principalmente em mulheres com sistema geniturinário normal. A maioria dos episódios manifesta-se como cistite; a pielonefrite não obstrutiva aguda também é observada nessas mulheres, porém, com menor frequência. A ITU complicada ocorre em pacientes com anormalidades estruturais ou funcionais do sistema urinário. As causas das complicações são fatores do hospedeiro que facilitam o estabelecimento e a persistência de bacteriúria ou de infecção (Tabela 268.1). Em homens jovens, a ITU não complicada raramente ocorre. Nos homens que apresentam ITU deve-se considerar a possibilidade de infecção complicada, até prova em contrário. Normalmente, a infecção recorrente é considerada uma reinfecção quando causada por uma cepa bacteriana, enquanto a recidiva é considerada quando a mesma cepa que causou infecções

anteriores é isolada, particularmente quando ocorre infecção subsequente nos primeiros 30 anos após completar a terapia. Do ponto de vista clínico, é importante classificar as ITU com base no local de infecção, na tendência à recorrência e na presença ou ausência de fatores que causam complicações.

## EPIDEMIOLOGIA

A ITU é a infecção bacteriana mais comum. É ligeiramente mais comum em meninos do que em meninas no período neonatal, em decorrência da maior frequência de malformações da uretra nos meninos. Posteriormente, na infância, as ITU são mais comuns em meninas, assim como a bacteriúria assintomática. Mais de 50% de todas as mulheres saudáveis apresentam pelo menos uma ITU sintomática durante a vida e, a cada ano, 2 a 10% das mulheres sofrem pelo menos um episódio. A ITU é incomum em homens com sistema geniturinário normal, porém sua incidência aumenta depois dos 65 anos principalmente em razão da hipertrofia da próstata e da prostatite. A frequência de infecção em pacientes com fatores que causam complicações varia de acordo com a anormalidade que promove a infecção. Por exemplo, os pacientes com bexiga neurogênica apresentam altas taxas contínuas de infecção, enquanto os pacientes cujas anormalidades podem ser corrigidas não correrão mais risco de infecção. A ITU também constitui uma das infecções hospitalares mais comuns; cerca de 80% dessas infecções resultam do uso de cateter vesical de demora. Entretanto, muitas dessas ITU associadas ao uso de cateter consistem em bacteriúria assintomática detectada por culturas de urina desnecessárias.

A bacteriúria assintomática é comum. A prevalência aumenta de 1 a 2% em meninas em idade escolar para 3 a 5% em mulheres pré-menopáusicas sexualmente ativas, para 10 a 20% nas mulheres saudáveis na pós-menopausa e até 40 a 50% em mulheres idosas em casas de repouso. É infrequente nos homens até uma idade mais avançada, e a sua presença é detectada em 5 a 10% dos homens idosos na comunidade e em 35 a 40% daqueles em casa de repouso. Alguns pacientes com complicações geniturinárias também apresentam uma prevalência muito elevada. Por exemplo, 50% dos pacientes com bexiga neurogênica e sem cateter de

demora e 100% daqueles com cateteres de demora crônicos apresentam bacteriúria.

| Tabela 268.1 | Fatores do hospedeiro associados a infecção complicada do trato urinário. |
|---|---|
| | **EXEMPLOS** |
| Obstrução | Estenose uretral ou ureteral<br>Tumor<br>Divertículos<br>Obstrução da junção pielocalicial<br>Hipertrofia/hiperplasia prostática<br>Urolitíase<br>Compressão extrínseca |
| Funcional | Bexiga neurogênica<br>Refluxo vesicoureteral<br>Defeitos anatômicos<br>Gravidez<br>Fluxo urinário uretral turbulento<br>Cistocele |
| Intervenções urológicas | Cateterismo uretral e suprapúbico<br>Cirurgia urológica<br>*Stents* ureterais<br>Tubos de nefrostomia<br>Cistoscopia<br>Neobexigas |

| | |
|---|---|
| Doenças metabólicas ou congênitas | Valvas uretrais<br>Rins policísticos<br>Nefrocalcinose<br>Rim em esponja medular |
| Anormalidades imunológicas | Transplante renal |

## BIOPATOLOGIA

A ITU não complicada aguda surge após a ascensão até a bexiga ou os rins de microrganismos uropatogênicos da flora intestinal normal, que colonizaram a vagina e a mucosa periuretral. A capacidade desses microrganismos, habitualmente *Escherichia coli,* de colonizar e de permanecer no trato urinário depende de uma variedade de fatores de virulência que incluem adesinas, toxinas e proteínas removedoras de ferro. A virulência do microrganismo constitui um importante determinante do desenvolvimento de infecção sintomática ou de sua manifestação como cistite ou pielonefrite. Normalmente, as cepas que causam infecção não complicada expressam a adesina FimH, porém, essa adesina não é específica de ITU. As *E. coli* isoladas da pielonefrite não complicada caracterizam-se pela presença da adesina da fímbria P, o globosídio dissacarídeo Gal(α1-4) Galβ, que inicia a inflamação da mucosa. A aderência dos microrganismos na bexiga ou no rim ativa a resposta imune inata, levando à liberação de citocinas, particularmente interleucina-6 e interleucina-8, e mobiliza os leucócitos. Esse processo resulta em piúria e em sintomas locais ou sistêmicos, incluindo febre em pacientes com pielonefrite.

A ocorrência de ITU aguda não complicada em mulheres saudáveis na pré-menopausa é determinada por fatores tanto genéticos quanto comportamentais. A predisposição genética é sustentada por observações de que a obtenção de uma história de ITU prévia constitui, de maneira consistente, uma das associações mais fortes com ITU recorrente não complicada, e as mulheres que apresentam essas infecções relatam maior proporção de parentes em primeiro grau do sexo feminino com ITU

recorrentes do que as que não têm infecção. Uma associação genética estabelecida é apresentar o fenótipo não secretor do antígeno de grupo sanguíneo ABH (*i. e.*, ser incapaz de secretar antígenos de tipo sanguíneo nos líquidos corporais), caracterizada por uma ligação mais ávida de microrganismos uropatogênicos ao epitélio vaginal nos indivíduos não secretores. Polimorfismos genéticos que afetam a imunidade inata estão correlacionados a um aumento da frequência de infecção, bem como a apresentações específicas. Os fatores comportamentais mais fortes associados à ITU não complicada incluem relações sexuais e uso de espermicida. Nas mulheres sexualmente ativas na pré-menopausa, 75 a 90% dos episódios são atribuídos a relações sexuais. Isso está principalmente relacionado com a ascensão de microrganismos periuretrais na bexiga com a relação sexual; paralelamente, foi também observado que o sexo vaginal não protegido resulta em redução da atividade anti-*E. coli* endógena.[1] A flora normal de lactobacilos da vagina mantém um ambiente ácido que impede a colonização por possíveis uropatógenos e o uso de espermicidas suprime esses microrganismos. O uso de contraceptivos orais ou de preservativos, a micção após o coito, o tipo de roupa íntima utilizada, a higiene pessoal após a micção ou a defecação e o banho em vez da ducha parecem não estar associados à recorrência da ITU, apesar da percepção popular. Os fatores de risco comportamentais são semelhantes nas mulheres com cistite e pielonefrite e até mesmo na bacteriúria assintomática. A relação sexual não é um importante fator que contribui para a ITU em mulheres na pós-menopausa. Os determinantes mais importantes de infecção nessas mulheres incluem história de ITU em idade mais jovem e fenótipo não secretor (ver anteriormente).

O risco de ITU complicada é determinado pela anormalidade subjacente. As anormalidades geniturinárias facilitam a infecção por meio da entrada aumentada de microrganismos na bexiga, como ocorre no cateterismo intermitente ou em procedimentos urológicos, e persistência dos microrganismos no trato urinário decorrente da micção incompleta ou à presença de biofilme em dispositivos urológicos. Os determinantes que promovem a ocorrência de infecção sintomática em vez de colonização assintomática não estão bem caracterizados. Entretanto, a obstrução e o traumatismo da mucosa com sangramento constituem antecedentes bem

reconhecidos na bacteriemia e sepse em pacientes com bacteriúria preexistente. Embora seja geralmente aceito que os pacientes com diabetes melito tenham uma incidência aumentada de ITU, isso está mais correlacionado às complicações a longo prazo do diabetes, como bexiga neurogênica, do que com o diabetes em si mas os pacientes com diabetes melito inadequadamente controlado correm risco de apresentar manifestações mais graves de infecção.[2]

A aquisição de bacteriúria em indivíduos com dispositivos urinários de demora, incluindo cateteres, *stents* e tubos de nefrostomia, é atribuída principalmente ao desenvolvimento de biofilmes ao longo do dispositivo. O biofilme é composto de material polissacarídico extracelular produzido pelos microrganismos, que incorpora componentes da urina, incluindo proteína de Tamm-Horsfall e íons de magnésio ou de cálcio. Após a inserção do dispositivo, ele é imediatamente recoberto por uma camada composta de proteínas e outros componentes do hospedeiro. Os microrganismos aderem a essa camada condicionante e iniciam a formação do biofilme. Em geral, a colonização começa no óstio externo da uretra ou na bolsa coletora de urina e, em seguida, o biofilme ascende pelo cateter. Os microrganismos que crescem no biofilme permanecem em um ambiente relativamente protegido dos antibióticos ou das defesas do hospedeiro. Em pacientes com cateter de demora, ocorre bacteriúria em uma taxa de 3 a 7% por dia. A bacteriúria que surge após a inserção do cateter de demora é habitualmente causada por um único microrganismo no início, porém, a flora polimicrobiana é típica em biofilmes maduros de dispositivos urinários de demora. O *Proteus mirabilis* é um microrganismo particularmente importante na formação de biofilmes em dispositivos de uso crônico. Essas cepas podem produzir quantidades abundantes de biofilme e a produção de urease cria um ambiente alcalino que leva à precipitação de íons cálcio e magnésio, formando cristais. Isso cria um *biofilme cristalino*, semelhante ao material que provoca cálculos, podendo causar obstrução do cateter. Cerca de 80% dos episódios de obstrução do cateter urinário são atribuídos ao *P. mirabilis*.

## ETIOLOGIA

A Tabela 268.2 fornece um resumo dos microrganismos infecciosos mais comuns. Em todos os tipos de ITU, a *E. coli* é a espécie dominante de bactéria, que causa até 85% de todas as ITU sintomáticas em mulheres com infecções adquiridas na comunidade.[3] A segunda espécie mais comum como causa de cistite não complicada é o *Staphylococcus saprophyticus,* que é isolado, com mais frequência, no final do verão e o início do outono. Em pacientes com ITU complicada recorrente, espécies como *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium,* espécies de *Klebsiella,* espécies de *Proteus*, *Providencia stuartii* e *Morganella morganii* tornam-se mais comuns. Os pacientes com recorrência muito frequente ou com cateteres vesicais, particularmente aqueles que estão hospitalizados ou em casas de repouso, em que os antimicrobianos são frequentemente utilizados, podem apresentar *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Nesses pacientes, a *E. coli* é responsável por menos de 50% das infecções. A urolitíase atribuída a cálculos de infecção está associada a microrganismos produtores de urease; a urina alcalina criada facilita a formação de estruvita.[4] O tratamento antimicrobiano repetido administrado a pacientes com ITU recorrente complicada frequentemente leva a um aumento da resistência aos antimicrobianos nos microrganismos isolados de infecções recorrentes. Em estabelecimentos de cuidados de saúde, o trato urinário cateterizado constitui o local mais comum de isolamento de microrganismos gram-negativos multidrogarresistentes, incluindo Enterobacteriaceae produtoras de betalactamase de espectro estendido e de carbapenemase. As espécies de *Candida* constituem a causa mais comum de ITU fúngica. Os pacientes com infecção por *Candida* caracterizam-se pela presença de diabetes melito ou de cateter urinário de demora e exposição a agentes antimicrobianos de amplo espectro.

| **Tabela 268.2** | **Etiologia microbiana das infecções do trato urinário.** |
|---|---|
| **MICRORGANISMOS** | **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** |
| **BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS** | |
| | |

| | |
|---|---|
| *Escherichia coli* | Típicas |
| *Klebsiella pneumoniae* | Reinfecção frequente |
| *Enterobacter* spp. | Reinfecção frequente ou infecção associada aos cuidados de saúde* |
| *Proteus* spp. | Pode indicar cálculos; frequente com uso de dispositivos |
| *Providencia stuartii* | Reinfecção frequente ou infecção associada aos cuidados de saúde* |
| *Morganella morganii* | Reinfecção frequente ou infecção associada aos cuidados de saúde* |
| *Serratia marcescens* | Infecção frequente associada aos cuidados de saúde* |
| *Acinetobacter baumannii* | Infecção frequente associada aos cuidados de saúde* |
| *Burkholderia* spp. | Infecção frequente associada aos cuidados de saúde* |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Infecção frequente associada aos cuidados de saúde* |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | Infecção frequente associada aos cuidados de saúde* |
| **BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS** | |
| *Staphylococcus saprophyticus* | Mais comum no final do verão e no outono |
| *Staphylococcus aureus* | Pode indicar um foco fora do sistema geniturinário |
| *Enterococcus* spp. | Reinfecção frequente |

| | |
|---|---|
| Outras bactérias gram-positivas | Na maioria dos casos, contaminantes ou colonizadoras |
| **FUNGOS** | |
| *Candida* spp. | Pode indicar um foco fora do sistema geniturinário |

*Inclui hospitais e casas de repouso.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas típicos de cistite, pielonefrite e urossepse estão listados na Tabela 268.3. O início da cistite é rápido e, em geral, os sintomas surgem nas primeiras 24 horas.[5] Do ponto de vista clínico, a ausência de corrimento vaginal diferencia a cistite da uretrite causada por clamídias, ureaplasma ou gonococos. As mulheres com episódios de ITU aguda recorrente não complicada fazem um autodiagnóstico 90% confiável.

A pielonefrite também pode ter início rápido e estar ou não associada a sintomas de cistite. A bacteriemia, que é observada em 10 a 30% dos pacientes, não tem significado prognóstico. A dor típica no flanco e a hipersensibilidade, que resultam da inflamação e do edema do parênquima renal, podem ser mascaradas pelo uso de agentes analgésicos, como o paracetamol, que também pode reduzir a febre. A possibilidade de cálculo renal é um diagnóstico diferencial importante. A dor por cálculo renal pode ter uma localização semelhante à das dores por ITU, porém, não causa febre, a não ser que seja complicado por infecção.

A ITU complicada manifesta-se ao longo de um espectro clínico que inclui desde anormalidades mínimas da micção até sintomas compatíveis com cistite, pielonefrite ou sepse grave. A urossepse constitui uma condição que comporta risco à vida, habitualmente associada a bacteriemia.[6] A obstrução ou o traumatismo da mucosa por cateter de demora ou por cirurgia urológica podem precipitar a bacteriemia. Os pacientes que apresentam urossepse normalmente têm ITU complicada em vez de pielonefrite não obstrutiva.

## DIAGNÓSTICO

### Achados laboratoriais

A característica fundamental para o diagnóstico de ITU é a demonstração de bacteriúria em amostra de urina. Deve-se obter uma amostra de urina para cultura antes de iniciar a terapia em todos os pacientes que apresentam pielonefrite, urossepse ou ITU complicada, ou quando o diagnóstico é incerto. Em geral, a urinocultura não é recomendada na cistite aguda não complicada, visto que o quadro clínico é característico e o uso de terapia empírica de curta duração leva frequentemente à resolução dos sintomas quando a cultura se torna disponível. Entretanto, com a resistência crescente das bactérias, os resultados de cultura podem ser necessários e a urinocultura certamente deve ser obtida na presença de sintomas persistentes, apesar da terapia antimicrobiana empírica ou de recorrência precoce após o tratamento. A amostra de urina deve ser coletada de modo a limitar a possibilidade de contaminação. O método de coleta habitual consiste em uma amostra de urina de jato médio. As amostras de pacientes com cateteres de demora devem ser coletadas a partir da entrada do cateter e não da bolsa coletora. Todas as amostras devem ser levadas imediatamente ao laboratório, de modo a impedir o crescimento durante o transporte. As amostras de urina para cultura devem ser coletadas antes da instituição da terapia com antimicrobianos, visto que a urina é rapidamente esterilizada após o início de antimicrobianos sistêmicos.

**Tabela 268.3** **Sintomas clínicos de infecções do trato urinário.**

| TIPO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO | SINAIS OU SINTOMAS TÍPICOS |
|---|---|
| Cistite | Polaciúria<br>Disúria<br>Urgência<br>Estrangúria (dificuldade na micção) |

| | |
|---|---|
| | Dor suprapúbica<br>Hematúria |
| Pielonefrite | Dor ou hipersensibilidade no ângulo costovertebral<br>Febre<br>Calafrios<br>Sintomas de cistite (podem estar ausentes) |
| Urossepse | Febre<br>Calafrios, tremores<br>Síndrome de sepse |

A interpretação da urinocultura quantitativa varia de acordo com a apresentação clínica e o método de coleta (Tabela 268.4). A *bacteriúria significativa* refere-se habitualmente a $10^5$ UFC/mℓ ou mais, em que uma unidade formadora de colônias (UFC) corresponde a uma ou mais células bacterianas que formam uma colônia quando crescem em uma placa de ágar. Em mulheres com sintomas de cistite não complicada, a presença de $10^2$ UFC/mℓ ou mais de *E. coli* ou *S. saprophyticus* na urina de jato médio é compatível com infecção. Outros microrganismos gram-positivos em qualquer contagem quantitativa devem ser interpretados como contaminantes.

Ocorre piúria na maioria dos pacientes com ITU sintomática ou bacteriúria assintomática. Entretanto, muitas outras anormalidades estão associadas à piúria, e a sua presença não estabelece o diagnóstico de infecção, nem diferencia a infecção sintomática da assintomática. A ausência de piúria apresenta alto valor preditivo negativo para excluir a possibilidade de ITU na maioria dos pacientes. Entretanto, a ausência de piúria em amostra de urina de uma mulher com sintomas compatíveis com cistite não é uma indicação para interromper a terapia antimicrobiana empírica.

Para o rastreamento de bacteriúria, a identificação de nitritos na urina pode ser útil. As bactérias gram-negativas, com exceção de *P. aeruginosa,* metabolizam o nitrato a nitrito, cuja presença pode ser demonstrada por reação colorimétrica em uma tira reagente. As bactérias gram-positivas e os fungos não metabolizam o nitrato. A técnica é rápida (< 1 minuto) e de baixo custo. Apresenta alto grau de especificidade, porém, não é sensível, visto que não detecta as infecções causadas por microrganismos gram-positivos.

Por outro lado, alguns pacientes com piúria evidente apresentarão urinoculturas negativas. As causas infecciosas de piúria estéril incluem tuberculose (ver Capítulo 308), gonorreia (ver Capítulo 283), clamídia (ver Capítulo 302), micoplasma (ver Capítulo 301) e ureaplasma (ver Capítulos 269 e 301), herpes genital (ver Capítulo 350), tricomoníase (ver Capitulo 332), infecções fúngicas (ver Capítulo 322) e esquistossomose (ver Capítulo 334).[7]

**Tabela 268.4** **Interpretação da urinocultura quantitativa.**

| | **CONTAGEM QUANTITATIVA DE BACTÉRIAS** |
|---|---|
| Bacteriúria assintomática | ≥ 105 UFC/mℓ em duas amostras consecutivas para mulheres |
| Cistite aguda não complicada | ≥ 102 UFC/mℓ de *Escherichia coli* ou *Staphylococcus saprophyticus* |
| Pielonefrite aguda não complicada | ≥ 104 UFC/mℓ (95% apresentam ≥ 105 UFC/mℓ) |
| Infecção do trato urinário complicada | ≥ 105 UFC/mℓ (podem ocorrer contagens mais baixas com diurese) |
| Coleta por cateterismo intermitente ou dentro e fora | ≥ 102 UFC/mℓ |

| | |
|---|---|
| Aspiração suprapúbica ou percutânea | Quaisquer microrganismos isolados |

Devem-se obter amostras para hemoculturas em todos os pacientes com suspeita de urossepse. Os pacientes com pielonefrite aguda, mas não aqueles com cistite aguda, apresentam níveis séricos elevados de proteína C reativa.

## Exames de imagem

Devem-se efetuar exames de imagem precocemente em qualquer paciente com urossepse para identificar anormalidades que exigem controle imediato da fonte. A modalidade ideal de imagem é a tomografia computadorizada com contraste intravenoso. A ressonância magnética pode não identificar a presença de gás nos tecidos ou pequenos cálculos. A ultrassonografia pode fornecer um exame rápido para excluir a possibilidade de obstrução significativa. Exames de imagem também estão indicados para pacientes com resposta tardia ou ausência de resposta à terapia antimicrobiana apropriada, ou quando recidiva precoce da pielonefrite após o término da terapia. O manejo ideal da infecção urinária complicada exige a caracterização das anormalidades subjacentes e a sua correção, sempre que possível. Em pacientes selecionados, podem ser necessários exames para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral ou para caracterizar a função renal diferencial.

## Diagnóstico diferencial

Habitualmente, as manifestações clínicas permitem diferenciar a cistite aguda da pielonefrite aguda (Tabela 268.5). A polaciúria de início recente, a disúria e a urgência sem corrimento vaginal associado ou dor apresentam um valor preditivo positivo de 90% para a cistite aguda. O diagnóstico diferencial em mulheres que apresentam sintomas irritativos agudos das vias urinárias inferiores inclui infecções sexualmente transmissíveis, candidíase vulvovaginal e causas não infecciosas, como cistite intersticial. Alguns pacientes que apresentam apenas sintomas das vias urinárias inferiores podem ter infecção renal, designada como pielonefrite oculta. Os pacientes com apendicite e colecistite podem apresentar dor no flanco

semelhante àquela da pielonefrite do lado direito, e a doença inflamatória pélvica pode ser diagnosticada incorretamente como infecção urinária.

| **Tabela 268.5** | **Processo de decisão para o diagnóstico e o tratamento das infecções do trato urinário superior (pielonefrite) *versus* inferior (cistite).** | |
|---|---|---|
| | **CISTITE** | **PIELONEFRITE** |
| **SINAIS E SINTOMAS** | | |
| Febre | Não | Sim |
| Disúria | Sim | Pode estar presente |
| Polaciúria | Sim | Pode estar presente |
| Dor no flanco | Não | Sim |
| **DIAGNÓSTICO** | | |
| Piúria | Sim | Sim |
| Resultado do teste de nitritos | Normalmente positivo | Normalmente positivo |
| Bacteriúria | Sim | Sim |
| Proteína C reativa | Normal | Elevada |
| Hemoculturas | Negativas | Positivas em cerca de 10 a 30% |
| **TRATAMENTO** | | |
| Primeira linha | Terapia oral de curta duração (Tabela 268.6) | Oral: quinolona durante 7 dias<br>Parenteral: cefalosporina, |

| | | |
|---|---|---|
| | | quinolona ou aminoglicosídeo durante 7 a 14 dias (Tabela 268.7) |
| Segunda linha | Quinolona durante 3 dias ou cefalosporina durante 7 dias | Cefalosporina injetável até o desaparecimento da febre, seguida de redução oral para um total de 2 semanas |
| Mulheres grávidas | Nitrofurantoína ou cefalosporina durante 5 a 7 dias | Cefalosporina injetável até o desaparecimento da febre, seguida de cefalosporina oral durante 14 dias |

**Tabela 268.6** **Agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da cistite.**

| ANTIMICROBIANO | DOSE* E DURAÇÃO |
|---|---|
| **TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA** | |
| Trimetoprima | 100 a 150 mg a cada 12 h, durante 3 dias |
| Sulfametoxazol-trimetoprima | 800/160 mg a cada 12 h, durante 3 dias ou 1.600/320 mg em dose única |
| Nitrofurantoína | 50 a 100 mg a cada 8 h, durante 5 a 7 dias |

| | |
|---|---|
| Nitrofurantoína macrocristais | 100 mg, 2 vezes, durante 5 dias |
| Fosfomicina trometamol | 3 g em dose única |
| Pivmecilinam | 400 mg, 2 vezes/dia, durante 3 a 5 dias |
| **OUTROS** | |
| Amoxicilina-clavulanato | 500 mg (dose de amoxicilina) a cada 8 h, durante 7 dias |
| Amoxicilina | 500 mg, 3 vezes/dia, durante 7 dias |
| Cefpodoxima proxetila | 100 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias |
| Axetilcefuroxima | 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias |
| Cefixima | 400 mg/dia, durante 7 dias |
| Ceftibuteno | 400 mg/dia, durante 5 a 7 dias |
| Norfloxacino+ | 400 mg, a cada 12 h, durante 7 dias |
| Ciprofloxacino+ | 250 mg, a cada 12 h, durante 7 dias (500 mg/dia de liberação prolongada) |
| Levofloxacino+ | 250 a 500 mg/dia, durante 7 dias |
| Doxiciclina | 100 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias |

*As doses apresentadas são para adultos com função renal normal. Deve-se considerar sempre a necessidade de reduzir a dosagem em razão do comprometimento renal relacionado com a infecção dos rins, outras doenças renais ou idade avançada. +A FDA adverte que os efeitos colaterais das quinolonas superam seus benefícios quando pacientes com infecções do trato urinário agudas não complicadas apresentam outras opções.

| Tabela 268.7 | Agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da pielonefrite. |
|---|---|

| VIA DE ADMINISTRAÇÃO E ANTIMICROBIANO | DOSE* E DURAÇÃO |
|---|---|
| **PARENTERAL** | |
| **Terapia de primeira linha** | |
| Gentamicina | 4,5 mg/kg/dia durante 10 a 14 dias |
| Tobramicina | 4,5 mg/kg/dia durante 10 a 14 dias |
| Ciprofloxacino | 400 mg/kg a cada 12 h durante 7 dias |
| Levofloxacino | 750 mg/dia durante 5 dias |
| Cefepima | 2 g a cada 8 a 12 h durante 14 dias |
| Cefotaxima | 1 g a cada 8 h durante 10 a 14 dias |
| Ceftriaxona | 1 a 2 g/dia durante 10 a 14 dias |
| **Outros** | |
| Ceftazidima | 1 g a cada 8 a 12 h durante 10 a 14 dias |
| Ertapeném | 1 g/dia durante 10 a 14 dias |
| Meropeném | 500 mg a cada 6 h durante 10 a 14 dias |
| Piperacilina-tazobactam | 4,5 g a cada 6 h durante 10 a 14 dias |
| Doripeném | 500 mg a cada 8 h durante 10 a 14 dias |

| | |
|---|---|
| Amicacina | 15 mg/kg/dia durante 10 a 14 dias |
| Sulfametoxazol-trimetoprima | 800/160 mg a cada 12 h durante 14 dias |
| **ORAL** | |
| **Terapia de primeira linha** | |
| Ciprofloxacino | 500 mg a cada 12 h durante 7 dias |
| Levofloxacino | 250 a 500 mg/dia durante 5 a 7 dias |
| **Outros** | |
| Amoxicilina-clavulanato | 500 mg (dose de amoxicilina) a cada 8 h durante 14 dias |
| Axetilcefuroxima | 500 mg a cada 12 h durante 14 dias |
| Cefixima | 400 mg/dia durante 14 dias |
| Ceftibuteno | 400 mg/dia durante 14 dias |

*As doses apresentadas são para adultos com função renal normal. Deve-se considerar sempre a necessidade de reduzir a dosagem, em razão do comprometimento renal.

## TRATAMENTO

As ITU sintomáticas devem ser tratadas com agentes antimicrobianos para diminuir a duração dos sintomas e, na pielonefrite, para limitar o dano ao tecido renal. Os agentes antimicrobianos selecionados para o tratamento devem ser excretados pelos rins, de modo que possam ser obtidas altas concentrações do antimicrobiano no parênquima renal e na urina.

## Cistite

A Tabela 268.6 fornece uma lista das opções recomendadas para o tratamento antimicrobiano da cistite. Deve-se utilizar o tratamento efetivo de menor duração com o antimicrobiano. A trimetoprima, o sulfametoxazol-trimetoprima, a fosfomicina, o pivmecilinam (andinocilina pivoxila) e a nitrofurantoína são tratamentos de primeira linha recomendados, visto que são efetivos em ciclos relativamente curtos e, como há um efeito limitado sobre a flora normal, a emergência de resistência não constitui uma preocupação.[8] Em um ensaio clínico randomizado, a nitrofurantoína, 100 mg, 3 vezes/dia, durante 5 dias, comparada com a fosfomicina em dose única, 3 g, resultou em uma probabilidade significativamente maior de resolução clínica e microbiológica 28 dias após o término do tratamento de ITU não complicada das vias inferiores em mulheres.[A1] A trimetoprima ou o sulfametoxazol-trimetoprima devem ser selecionados para terapia empírica inicial apenas se a prevalência local de resistência a esses fármacos nas infecções por *E. coli* adquiridas na comunidade for inferior a 20%. As quinolonas não são recomendadas como terapia de primeira linha em razão da preocupação quanto a sua toxicidade e pelo fato de que seu uso disseminado promove o desenvolvimento de resistência. Os antimicrobianos betalactâmicos são cerca de 10% menos efetivos do que os agentes de primeira linha.[A2] Os pacientes com cistite recorrente podem ser tratados efetivamente com uma estratégia de autotratamento precoce. Em geral, o tratamento empírico precoce leva à melhora imediata dos sintomas. A nitrofurantoína e as cefalosporinas por via oral constituem a terapia preferida em mulheres grávidas, visto que esses fármacos são seguros para o feto.[9]

## Pielonefrite

Para o tratamento antimicrobiano da pielonefrite, a decisão inicial é estabelecer se o tratamento parenteral é necessário ou se o tratamento oral isoladamente será suficiente. A Tabela 268.7

fornece uma lista de agentes antimicrobianos apropriados para o tratamento da pielonefrite. Após o tratamento inicial com um medicamento por via parenteral, a transição para um tratamento oral que produza níveis teciduais adequados (*i. e.*, não nitrofurantoína nem fosfomicina) normalmente é possível nas primeiras 24 a 48 horas se o paciente tiver melhora clínica. A duração recomendada do tratamento é de 7 a 14 dias, porém uma duração de 5 a 7 dias é adequada para o ciprofloxacino ou o levofloxacino.[A3-A5]

## Infecção urinária complicada

O esquema antimicrobiano selecionado para o tratamento de ITU complicada é individualizado, com base no local da infecção, na gravidade das manifestações, no microrganismo infectante novo ou presumido e sensibilidade, na tolerância do paciente e na natureza das anormalidades subjacentes. Quando os sintomas são leves, é preferível atrasar o início da terapia antimicrobiana até a obtenção dos resultados da cultura de urina para possibilitar a seleção do antimicrobiano ideal. A terapia antimicrobiana empírica deve ser iniciada na presença de sintomas graves. As opções incluem plazomicina por via intravenosa (15 mg/kg, 1 vez/dia) ou meropeném (1 g, a cada 8 horas), durante 4 a 5 dias, seguidos de terapia oral apropriada para outros 5 a 6 dias.[A6] Outras opções incluem meropeném vaborbactam (2 g/2 g, durante 3 horas) ou piperacilina tazobactam (4 g/0,5 g, durante 30 minutos), a cada 8 horas, durante 4 a 5 dias, seguidos de 5 a 6 dias de tratamento oral.[A7] A plazomicina e o meropeném vaborbactam são particularmente úteis para microrganismos altamente resistentes para os quais as opções de tratamento são limitadas. A terapia oral ou parenteral é selecionada com base na apresentação e na probabilidade de microrganismos resistentes. Os resultados de urinoculturas anteriores do paciente e uma história recente de exposição a agentes antimicrobianos são úteis para variar a probabilidade de microrganismos resistentes. A nitrofurantoína pode ser utilizada para episódios de infecção da

bexiga, porém não é efetiva na infecção renal e está contraindicada para indivíduos com insuficiência renal. A terapia empírica selecionada deve ser reavaliada depois de 48 a 72 horas, quando os resultados da urinocultura devem estar disponíveis, e a resposta ao tratamento inicial pode ser avaliada. Se o microrganismo isolado da amostra de cultura de urina obtida antes do início do tratamento for resistente à terapia antimicrobiana empírica iniciada, o esquema antimicrobiano deve ser modificado e substituído por um agente ao qual o microrganismo seja sensível, independentemente da resposta clínica. A profilaxia antibiótica por ocasião da retirada do cateter para reduzir o risco de infecção sintomática subsequente continua controversa.

## Bacteriúria assintomática

A bacteriúria assintomática está sendo cada vez mais reconhecida como importante fator de uso desnecessário de antimicrobianos. As evidências sustentam o tratamento da bacteriúria assintomática antes da realização de procedimentos urológicos com possível traumatismo da mucosa geniturinária. Há também evidências que sustentam o tratamento da bacteriúria assintomática em mulheres grávidas.[A8] Entretanto, um estudo recente realizado em mulheres grávidas de baixo risco, constatou que a bacteriúria assintomática progrediu para a pielonefrite em apenas 2,4% dos casos, levantando, assim, a questão da indicação de rastreamento de rotina e de tratamento para todas as mulheres grávidas,[10] particularmente em decorrência da preocupação de promover o surgimento de organismos resistentes aos antibióticos.[11]

Para todas as outras populações, incluindo mulheres e homens idosos, o tratamento da bacteriúria assintomática não tem sido associado a melhores resultados, porém é consistentemente seguido de reinfecção por microrganismos de resistência crescente aos antimicrobianos.[12] Para algumas populações, as evidências sugerem que a bacteriúria

assintomática pode proteger os indivíduos de ITU sintomática. A bacteriúria em pacientes com cateteres de demora não deve ser tratada, a não ser que o paciente tenha sintomas atribuíveis à infecção urinária. A administração de agentes antimicrobianos a pacientes cateterizados com bacteriúria assintomática resulta inevitavelmente em reinfecção por microrganismos mais resistentes. O tratamento ideal para pacientes com sintomas inespecíficos (fadiga, letargia, falta de concentração) e bacteriúria não é conhecido. Os cuidados de suporte com observação *versus* uma tentativa de tratamento com agentes antimicrobianos constituem opções potencialmente válidas, mas que ainda não foram estudadas.

## Infecções em homens idosos

A infecção do trato urinário constitui a principal causa de bacteriemia em homens idosos, quase sempre no contexto de anormalidades subjacentes da próstata, bexiga ou rim, incluindo prostatite bacteriana (ver Capítulo 120). Nas infecções das vias urinárias inferiores, a terapia empírica inicial pode ser a mesma utilizada em mulheres com cistite. Entretanto, a terapia antimicrobiana orientada pela cultura está indicada o mais cedo possível. Os antibióticos não evitam a necessidade de consulta urológica e de avaliação urológica completa,[13] que orientarão o seguimento da terapia. Normalmente, a duração do tratamento é maior do que nas mulheres, porém a duração efetiva mínima não é conhecida.[A9]

## Urossepse

Os princípios de manejo da urossepse assemelham-se aos de pacientes com sepse grave de qualquer local. O tratamento antimicrobiano empírico por via parenteral e os cuidados de suporte devem ser iniciados imediatamente.[14] Os agentes antimicrobianos selecionados devem proporcionar uma cobertura de amplo espectro para os possíveis uropatógenos, incluindo bactérias resistentes. A terapia antimicrobiana deve ser

reavaliada quando os resultados de urinocultura e de hemocultura se tornarem disponíveis, e o microrganismo infeccioso e sua sensibilidade forem identificados.

### Fungúria

A fungúria deve ser tratada apenas quando acompanhada de sintomas de ITU. A infecção sintomática é tratada com 400 mg de fluconazol 1 vez/dia, durante 1 dia, seguidos de 200 mg, 1 vez/dia, durante 7 a 14 dias. Se for isolada uma espécie de *Candida* resistente ao fluconazol, o desoxicolato de anfotericina B constitui a terapia alternativa recomendada visto que outros antifúngicos apresentam excreção renal limitada.

### Acompanhamento

Os pacientes não necessitam de culturas de urina de acompanhamento, a não ser que haja persistência ou recorrência da infecção sintomática. Quando há recorrência precoce (< 30 dias), o microrganismo infeccioso deve ser reavaliado para assegurar que ele seja sensível ao agente antimicrobiano administrado.

## PREVENÇÃO

As mulheres na pré-menopausa com ITU aguda não complicada recorrente devem evitar o uso de espermicida e podem se beneficiar de um aumento na ingestão diária de água para mais de 1,5 ℓ/dia.[A10] Nas mulheres com ITU aguda não complicada recorrente e frequente (mais de dois episódios em 6 meses ou três em 12 meses), que apresentam cistite ou pielonefrite, a terapia antimicrobiana profilática é efetiva, como profilaxia a longo prazo com baixas doses[A11] ou como profilaxia pós-coito (Tabela 268.8). O uso de comprimidos ou de suco de oxicoco (*cranberry*) não diminui de maneira segura a bacteriúria[A12] nem a frequência de infecção recorrente, e os probióticos não são efetivos. Em mulheres na pós-menopausa, o uso tópico de estrogênios vaginais pode diminuir a frequência de infecção.[A13] Entretanto, o uso de estrogênios sistêmicos está associado a um aumento da

frequência de ITU. A terapia antimicrobiana profilática é mais efetiva do que o estrogênio vaginal tópico nessas mulheres.

| Tabela 268.8 | Esquemas profiláticos para prevenção da infecção do trato urinário recorrente em mulheres. |
|---|---|
| **PREFERIDOS** | **OUTROS** |
| Dose baixa a longo prazo | |
| Nitrofurantoína, 50 mg/dia ou 100 mg/dia | Cefalexina, 250 a 500 mg/dia* |
| Sulfametoxazol-trimetoprima, 200/40 mg/dia ou em dias alternados | Norfloxacino 200 mg/dia |
| | Ciprofloxacino 125 mg/dia |
| Pós-coito (dose única) | |
| Nitrofurantoína, 50 ou 100 mg* | Cefalexina 25 mg* |
| Sulfametoxazol-trimetoprima, 200/40 mg | Ciprofloxacino 125 mg |
| Trimetoprima 100 mg | Norfloxacino 200 mg |

*Medicamento adequado para uso durante a gravidez.

As recomendações atuais sugerem que as mulheres grávidas devam ser submetidas a rastreamento para bacteriúria assintomática no início da gravidez, habitualmente com 12 ou 16 semanas.[A13b] Na presença de bacteriúria, essas mulheres devem ser tratadas, e devem-se obter amostras para cultura de acompanhamento subsequente, a cada mês. Se houver colonização assintomática ou infecção recorrente, deve-se considerar a terapia antimicrobiana profilática com cefalexina ou nitrofurantoína durante toda a duração da gravidez, de modo a diminuir o desenvolvimento de pielonefrite no final da gravidez.[14b] Em outras circunstâncias, não se recomenda o rastreamento para bacteriúria assintomática.[14c]

A terapia antimicrobiana profilática não demonstrou ser efetiva em pacientes com ITU complicada, incluindo aqueles com lesão da medula espinal ou com cateteres de demora de uso crônico. Nesses pacientes, a anormalidade que leva ao comprometimento da micção significa que a bacteriúria é inevitável, e a terapia antimicrobiana simplesmente promove a ocorrência de bacteriúria por microrganismos cada vez mais resistentes.

Os programas de controle de infecção dos estabelecimentos de cuidados de saúde (ver Capítulo 266) devem incluir práticas para prevenir a ITU associada a cateter.[15] As diretrizes baseadas em evidências fornecem recomendações claras para os componentes do programa, incluindo vigilância contínua. A intervenção mais importante é evitar o uso de cateter de demora sempre que possível e, quando houver indicações claras para o uso, limitar a sua duração pelo menor período de tempo possível. A limpeza do óstio com solução de clorexidina antes da inserção do cateter pode diminuir a incidência de bacteriúria assintomática associada a cateter e ITU.[A13c] Nos adultos que necessitam de autocateterização intermitente, a profilaxia antibiótica contínua pode reduzir as ITU recorrentes, porém, com o risco de desenvolvimento de microrganismos resistentes.[A14] O futuro desenvolvimento de materiais resistentes à formação de biofilmes poderá ajudar a reduzir o problema da ITU associada a cateter.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da cistite e da pielonefrite não complicadas é bom. As mulheres com cistite aguda não complicada que não recebem terapia antimicrobiana habitualmente apresentam resolução dos sintomas em 1 a 2 semanas. Mulheres com ITU aguda não complicada recorrente, ainda que acometidas de modo frequente, não apresentam resultados adversos a longo prazo, como comprometimento renal ou hipertensão. Uma pequena proporção de mulheres com apresentação grave de pielonefrite aguda não obstrutiva desenvolve cicatrizes renais, que não estão associadas ao comprometimento da função renal. Os pacientes com ITU recorrente complicada e frequente podem apresentar morbidade substancial com infecções recorrentes, porém, os resultados médicos precários a longo prazo são, em geral, determinados pela anormalidade subjacente, e não pela

infecção. Os pacientes com urossepse apresentam uma taxa de mortalidade de cerca de 10%. Os fatores que aumentam o risco de morte consistem em idade avançada e doenças subjacentes significativas, bem como tratamento antimicrobiano inicial inadequado.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1781-1789.

A2. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:583-589.

A3. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:484-490.

A4. Dinh A, Davido B, Etienne M, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1443-1448.

A5. Fox MT, Melia MT, Same RG, et al. A seven-day course of TMP-SMX may be as effective as a seven-day course of ciprofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Am J Med*. 2017;130:842-845.

A6. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med*. 2019;380:729-740.

A7. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:788-799.

A8. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD000491.

A9. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med*. 2017;15:1-9.

A10. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1509-1515.

A11. Price JR, Guran LA, Gregory WT, et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:548-560.

A12. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1879-1887.

A13. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981-1989.

A13b. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:1195-1205.

A13c. Fasugba O, Cheng AC, Gregory V, et al. Chlorhexidine for meatal cleaning in reducing catheter-associated urinary tract infections: a multicentre stepped-wedge randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:611-619.

A14. Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T, et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:957-968.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Nakra NA, Madan RP, Buckley N, et al. Loss of innate host defense following unprotected vaginal sex. *J Infect Dis*. 2016;213:840-847.
2. Zasloff M. Why are diabetics prone to kidney infections? *J Clin Invest*. 2018;128:5213-5215.
3. Bollestad M, Vik I, Grude N, et al. Bacteriology in uncomplicated urinary tract infections in Norwegian general practice from 2001-2015. *BJGP Open*. 2018;1:1-20.
4. Espinosa-Ortiz EJ, Eisner BH, Lange D, et al. Current insights into the mechanisms and management of infection stones. *Nat Rev Urol*. 2019;16:35-53.
5. Alidjanov JF, Naber KG, Abdufattaev UA, et al. Reliability of symptom-based diagnosis of uncomplicated cystitis. *Urol Int*. 2018;1-13.
6. Wagenlehner FM, Tandogdu Z, Bjerklund Johansen TE. An update on classification and management of urosepsis. *Curr Opin Urol*. 2017;27:133-137.
7. Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med*. 2015;372:1048-1054.
8. O'Grady MC, Barry L, Corcoran GD, et al. Empirical treatment of urinary tract infections: how rational are our guidelines? *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:214-217.
9. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:40-51.
10. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort

study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1324-1333.

11. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1655-1661.
12. Daniel M, Keller S, Mozafarihashjin M, et al. An implementation guide to reducing overtreatment of asymptomatic bacteriuria. *JAMA Intern Med*. 2018;178:271-276.
13. Schaeffer AJ, Nicolle LE. Clinical practice. Urinary tract infections in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:562-571.
14. Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, et al. Management of urosepsis in 2018. *Eur Urol Focus*. 2019;5:5-9.

14b. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1611-1615.

14c. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:1188-1194.

15. Saint S, Greene MT, Krein SL, et al. A program to prevent catheter-associated urinary tract infection in acute care. *N Engl J Med*. 2016;374:2111-2119.

**Mulher de 32 anos com 2 gestações e 1 nascido vivo chega ao serviço de emergência obstétrico com 29 semanas de gestação, temperatura de 39,2°C, dor e hipersensibilidade no ângulo costovertebral direito. Apresenta vômitos**

**associados e pressão arterial estável. A paciente não tem história pregressa de infecção do trato urinário e não recebeu terapia antimicrobiana durante essa gravidez. Inicia-se a reidratação intravenosa e são obtidas amostras para hemocultura e urinocultura. Qual é o próximo passo mais apropriado?**

A. Aguardar os resultados das culturas antes de iniciar a terapia antimicrobiana.

B. Iniciar a terapia com ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia.

C. Iniciar a terapia com ceftriaxona, 1 a 2 g IV, a cada 24 horas.

D. Iniciar a terapia com levofloxacino, 750 mg IV, a cada 24 horas.

E. Aguardar os resultados da tomografia computadorizada antes de iniciar a terapia antimicrobiana.

Concluir questão

**Uma jovem de 22 anos procura o médico da família com um segundo episódio consistente com cistite aguda nos últimos 6 meses. O episódio anterior respondeu imediatamente à terapia antimicrobiana empírica de curta duração. A paciente é sexualmente ativa em um relacionamento monogâmico estável. A terapia antimicrobiana empírica é mais uma vez prescrita para o**

**tratamento desse episódio. Qual a orientação adicional a ser fornecida em relação à modificação do comportamento para diminuir o risco de infecção recorrente subsequente?**

A. Assegurar o esvaziamento da bexiga imediatamente após a relação sexual.

B. Suspender o uso de espermicida como método de controle de natalidade.

C. Após as evacuações, ela deve se limpar de frente para trás.

D. Aumentar o consumo de suco de *cranberry*.

E. Utilizar chuveiros em vez de banheira para a higiene pessoal.

Concluir questão

**Um homem de 42 anos com lesão da medula espinal cervical de alto nível foi internado na unidade de reabilitação há 2 semanas. Foi inserido um cateter de demora para controle da bexiga. O paciente apresenta elevação isolada da temperatura de 38,2°C sem sinais locais. São obtidos hemograma completo e amostras para cultura de urina e hemocultura. A contagem de leucócitos estava normal e, depois de 48 horas, a hemocultura foi negativa; entretanto, na amostra de urina, houve retorno do crescimento de *E. coli* para mais de $10^8$ UFC/mℓ e de um enterococo para mais de $10^8$ UFC/mℓ. O paciente**

**permanece sem febre e estável nos demais aspectos. Qual é a abordagem apropriada para o manejo nesse momento?**

A. Remover o cateter de demora e iniciar o cateterismo intermitente para esvaziamento da bexiga.

B. Obter uma ultrassonografia e exame urodinâmico para excluir a possibilidade de urolitíase.

C. Instituir a terapia antimicrobiana para tratamento dos microrganismos isolados na urinocultura.

D. Não há necessidade de modificações no tratamento.

E. Solicitar uma consulta com urologista.

Concluir questão

**Um homem de 63 anos apresenta temperatura de 39,2°C associada a calafrios, com pressão arterial de 70/40. O diagnóstico estabelecido é de cálculo ureteral complicado por obstrução ureteral nas 36 horas precedentes; 12 horas antes do início da febre, foi submetido a intervenção endourológica bem-sucedida para extração do cálculo. Observa-se o crescimento de *E. coli* para mais $10^8$ UFC/mℓ na amostra de urina coletada para cultura antes do procedimento, porém ainda não se dispõe da sensibilidade do microrganismo. O ciprofloxacino, 500 mg VO, 2**

**vezes/dia, foi iniciado antes do procedimento. Qual é a abordagem apropriada nesse momento?**

A. Continuar o ciprofloxacino iniciado, aguardando as informações sobre a sensibilidade dos microrganismos.

B. Substituir a cefixima oral, 400 mg, 1 vez/dia, para cobrir os microrganismos resistentes potenciais.

C. Iniciar imediatamente a terapia antimicrobiana parenteral de amplo espectro, efetiva contra *E. coli* resistente ao ciprofloxacino.

D. Iniciar a terapia antimicrobiana com gentamicina mais ampicilina para cobertura de patógenos adicionais.

E. Administrar um *bolus* de solução salina normal e reavaliar o paciente em 4 a 6 horas.

Concluir questão

**Uma idosa de 82 anos com diabetes melito tipo 2 inadequadamente controlado é internada na unidade de terapia intensiva com insuficiência respiratória secundária à pneumonia pneumocócica. Um cateter uretral de demora foi inserido para monitoramento do débito por ocasião da internação. Em decorrência da incerteza inicial sobre a etiologia da pneumonia, essa paciente recebe tratamento empírico com agentes de amplo espectro, meropeném e**

**azitromicina. Esses medicamentos foram mantidos, apesar do isolamento de *S. pneumoniae* em hemoculturas, sensível à penicilina G. Sete dias após a internação, a urina é turva, e o enfermeiro envia uma amostra de urina para cultura. O resultado é o isolamento de *Candida albicans* com mais de $10^8$ UFC/mℓ. A paciente não tem febre e, embora ainda esteja necessitando de suporte ventilatório, mostra melhora da oxigenação. Qual é a conduta apropriada ao receber o resultado da cultura de urina?**

A. Instituir o fluconazol, 400 mg em dose única, seguidos de 200 mg/dia para a infecção do trato urinário por *Candida.*

B. Obter uma amostra para hemocultura de espécies de fungos.

C. Não há necessidade de nenhuma intervenção.

D. Rever a necessidade do cateter de demora e removê-lo, se possível.

E. Repetir a cultura de urina para confirmar a fungúria por *Candida.*

Concluir questão

269

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL

HEIDI SWYGARD E MYRON S. COHEN

## INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

### DEFINIÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) incluem uma ampla variedade de microrganismos, que são transmitidos por meio de contato íntimo envolvendo a pele ou as superfícies mucosas da orofaringe, vagina, pênis e reto. Em geral, as IST podem ser divididas em cinco grandes categorias (síndromes): uretrite, úlceras genitais, distúrbios de células epiteliais, corrimento vaginal e ectoparasitas (Tabela 269.1).

### ETIOLOGIA

A interação entre o hospedeiro e o patógeno da IST desempenha um papel fundamental, e as alterações teciduais características oferecem indícios excepcionalmente fortes sobre a etiologia. Vários patógenos causadores de IST provocam apenas inflamação local (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis*), com potencial de invasão tecidual local (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*) ou disseminação sistêmica (*N. gonorrhoeae*). Alguns patógenos de IST causam ulceração tecidual (*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi*, herpes-vírus simples 1 e 2). Os papilomavírus humanos (HPV) causam alterações das células epiteliais e predispõem a neoplasias. Vários patógenos causadores de IST (vírus da

imunodeficiência humana [HIV], vírus das hepatites B e C, citomegalovírus) utilizam rotineiramente o trato genital como via de acesso, sem causar qualquer alteração local.

| **Tabela 269.1** | **Síndromes de infecções sexualmente transmissíveis.** |
|---|---|
| **SÍNDROME** | **MICRORGANISMO** |
| **URETRITE** | |
| Gonocócica | *Neisseria gonorrhoeae* |
| Não gonocócica | *Chlamydia trachomatis*<br>*Trichomonas vaginalis*<br>*Mycoplasma genitalium*<br>*Ureaplasma urealyticum*<br>*Neisseria meningitidis*<br>Herpes simples (infecção primária) |
| **ÚLCERAS GENITAIS** | |
| Sífilis (cancro duro) | *Treponema pallidum* |
| Herpes genital | Herpes simples |
| Cancroide (cancro mole) | *Haemophilus ducreyi* |
| **INFECÇÕES DE CÉLULAS EPITELIAIS** | |
| Verrugas genitais | Papilomavírus humano |
| Molusco contagioso | *Molluscum contagiosum* |
| Neoplasia cervical | Papilomavírus humano tipos 16 e 18 |

| CORRIMENTO GENITAL FEMININO | |
|---|---|
| Cervicite | *Neisseria gonorrhoeae*<br>*Chlamydia trachomatis*<br>*Trichomonas vaginalis*<br>Herpes simples |
| Doença inflamatória pélvica | *Neisseria gonorrhoeae*<br>*Chlamydia trachomatis* |
| Vaginite | *Trichomonas vaginalis*<br>*Candida albicans* |
| Vaginose bacteriana | *Gardnerella vaginalis,* anaeróbios |
| **ECTOPARASITAS** | |
| Pediculose pubiana | *Phthirus pubis* |
| Escabiose | *Sarcoptes scabiei* |

## EPIDEMIOLOGIA

As infecções por *Chlamydia,* gonorreia e sífilis são de notificação compulsória aos Centers for Disease Control and Prevention. No período de 2014 a 2015, as taxas de sífilis primária e secundária aumentaram em 18% nos homens e em 27,3% nas mulheres, em comparação com o período de 2013 a 2014, refletindo aumentos em cada região dos EUA, em todas as faixas etárias entre 15 e 64 anos e em todas as raças/etnias, com exceção dos nativos americanos/nativos do Alasca. Homens que fazem sexo com homens (HSH) respondem por quase 60% dos casos de sífilis primária e secundária entre os homens; as taxas aumentadas entre mulheres

representam uma preocupação particular, em razão do consequente aumento nas taxas de sífilis congênita. De modo global, a taxa de gonorreia foi de 140,9 casos por 100.000 homens e 107,2 casos por 100.000 mulheres em 2015; entre homens de 20 a 24 anos, a taxa foi de 539,1 casos por 100.000, e, entre mulheres da mesma faixa etária, 546,9 casos por 100.000. Por fim, é preciso considerar os patógenos emergentes em certos grupos de pacientes. Alguns desses patógenos são assintomáticos, porém, importantes para a saúde pública (Ebola, Zika nas secreções genitais), enquanto outros representam patógenos recentemente reconhecidos (uretrite por *Neisseria meningitidis*). A soroprevalência e levantamentos nacionais nos EUA fornecem dados que sugerem alta carga de IST virais. Com base no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2010, foram encontrados anticorpos contra o herpes-vírus simples 2 (HSV-2) no soro de 16,2% da população pesquisada; 39,2% dos afro-americanos na amostra foram soropositivos, e quase 50% das mulheres afro-americanas na amostra foram soropositivas (48,0%).

As IST estão entre as infecções mais comuns em todo o mundo, e a maioria nunca é notificada. De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), quase 1 milhão de indivíduos em todo o mundo torna-se infectado a cada dia por uma das quatro IST passíveis de cura: clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase.[1] A cada ano, há quase 10 milhões de novos casos de IST notificados entre indivíduos de 15 a 24 anos só nos EUA; muitas infecções são subclínicas e podem não ser detectadas, sugerindo que esses números representam uma subestimativa. Um motivo de grande preocupação é o fato de que as IST são geralmente transmissíveis, sejam elas sintomáticas ou assintomáticas.

A propagação das IST depende do microrganismo, do hospedeiro, do tempo em que uma pessoa infectada permanece contagiosa e do número de indivíduos expostos. Esses parâmetros foram reduzidos à seguinte fórmula:

$$R_o = B \times D \times C$$

Em que $R_o$ é a taxa de reprodução básica de uma infecção ou o número médio de casos secundários produzidos em uma população por uma única

pessoa infectada típica; B é a eficiência da transmissão; D é a duração da infectividade; e C, o número de parceiros sexuais.

## BIOPATOLOGIA

Os patógenos causadores de IST dependem totalmente da transmissão entre seres humanos, embora o *T. vaginalis* possa ter algumas fontes inanimadas. A eficiência da transmissão reflete a infectividade do caso índice (que depende da concentração e do fenótipo do microrganismo no sistema genital) e a suscetibilidade do parceiro sexual (reflete a resistência do hospedeiro que pode ser hereditária, adquirida ou inata). Como a imunidade às IST é rara, as reinfecções são comuns e o desenvolvimento de vacinas tem sido difícil; as únicas vacinas disponíveis para IST são as vacinas contra hepatite B e HPV.

As IST produzem síndromes, precisamente pelo fato de que cada patógeno apresenta propensão a um ou mais tecidos e (quando sintomáticas) pode induzir uma resposta inflamatória previsível. Assim, por exemplo, os gonococos que infectam a uretra masculina geralmente provocam intensa resposta de neutrófilos que leva a uma secreção purulenta e dor na micção, enquanto *C. trachomatis* tem menos probabilidade de produzir esse tipo de resposta no mesmo tecido e tem mais tendência a provocar uma leve secreção aquosa ou nenhum sintoma.

As IST servem como marcadores de comportamento sexual de risco, de modo que as coinfecções são comuns. A detecção de uma IST deve levar à realização de outros exames. Os patógenos das IST avançam em conjunto: a gonorreia e a clamídia causam uretrite; as úlceras genitais aumentam acentuadamente a probabilidade de aquisição do HIV.

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

### Estratégias sindrômicas

O manejo sindrômico refere-se ao tratamento empírico do caso índice com base nos sinais e sintomas e o tratamento concomitante dos parceiros sexuais é essencial. Essa abordagem reflete o fato de que a acurácia

diagnóstica de alguns exames não é perfeita, a coinfecção exige terapia combinada que substitua a pesquisa de patógenos individuais e os pacientes que não são tratados imediatamente podem não retornar para tratamento. As síndromes de doença ulcerosa genital e corrimento uretral (ver Capítulo 283) apresentam alta sensibilidade e especificidade em comparação com o diagnóstico laboratorial, e a terapia empírica é tão bem-sucedida que, em geral, não há necessidade de cuidados de acompanhamento (prova de cura).[2] Entretanto, a síndrome de corrimento vaginal é muito menos sensível ou específica em relação ao diagnóstico verdadeiro de IST.[3] Além disso, muitas mulheres com infecção endocervical ou vaginal podem ser assintomáticas. Em um estudo de mulheres sul-africanas, quase 90% daquelas com diagnóstico de IST confirmado por laboratório não apresentaram sintomas clínicos e, portanto, não teriam sido tratadas sem a realização de exames.

A abordagem sindrômica é particularmente importante em países com recursos limitados, em áreas onde não se dispõe de exames laboratoriais ou onde o seu custo é proibitivo. Nos EUA, o diagnóstico microbiológico concomitante é preferido, visto que ele (1) confirma a escolha da terapia empírica ou redireciona os cuidados subsequentes; (2) permite a detecção e o monitoramento de resistência ao tratamento; e (3) permite que diagnósticos específicos sejam notificados às autoridades de saúde pública, o que é exigido por lei estadual para muitas IST. Entretanto, mesmo quando são solicitados exames laboratoriais, os agentes mais apropriados para tratamento devem ser fornecidos empiricamente no local de atendimento para resolver a infecção e reduzir a transmissão subsequente.

## Relação das IST com a infecção pelo HIV

O diagnóstico de IST revela um comportamento sexual de risco maior, o uso inconsistente de preservativos e serve como marcador de possível infecção pelo HIV. Todo paciente submetido a uma avaliação ou tratamento para uma IST deve ser testado para HIV. O diagnóstico e o tratamento precoces da infecção pelo HIV têm importantes benefícios individuais e para a saúde pública, incluindo redução da transmissão secundária do HIV.[A1]

Além disso, as IST também contribuem para a aquisição do HIV e dificultam os esforços de prevenção ideais contra a sua transmissão. As úlceras genitais causam lesão do epitélio da mucosa genital possibilitando a entrada do HIV, e a inflamação provocada pela ulceração recruta macrófagos e linfócitos, aumentando o número de células-alvo para o vírus e o número de receptores por célula.

## SÍNDROMES

### Uretrite

A uretrite caracteriza-se por alguma combinação de corrimento uretral e disúria, porém a prostatite pode causar queixas semelhantes. A uretrite é causada por um grupo limitado de patógenos (ver Tabela 269.1), que podem ser difíceis de visualizar ao microscópio ou de cultivar. Por conseguinte, a terapia empírica é instituída para tratar um espectro de microrganismos potencialmente causadores.

A uretrite é diagnosticada quando um ou mais dos seguintes achados são demonstrados: (1) corrimento uretral mucopurulento ou purulento, (2) coloração de Gram das secreções uretrais, demonstrando a presença de dois ou mais leucócitos por campo microscópico de imersão em óleo, (3) resultado positivo da esterase leucocitária no primeiro jato de urina, ou (4) exame microscópico da urina do primeiro jato, demonstrando a presença de 10 ou mais leucócitos por campo de grande aumento. Se não for possível obter nenhuma secreção uretral do óstio da uretra, um *swab* de alginato de cálcio pode ser inserido 5 mm dentro da uretra; o material coletado é transferido para uma lâmina, rolando o *swab* ao longo do vidro.

A coloração de Gram do corrimento uretral é um exame diagnóstico simples e rápido para documentar a presença tanto de uretrite quanto de infecção gonocócica (ver Capítulo 283), que se caracterizam pela detecção de leucócitos contendo diplococos gram-negativos intracelulares. A confirmação de uretrite gonocócica não exclui a possibilidade de infecção concomitante por *Chlamydia* ou *Mycoplasma.* À medida que a cultura e a coloração de Gram tornam-se menos populares e menos disponíveis, os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), que são altamente

sensíveis e específicos para a detecção de microrganismos, têm sido utilizados de modo rotineiro. Os médicos devem ter cautela ao depender exclusivamente dos NAAT para o diagnóstico de gonorreia; um surto de *Neisseria meningitidis* sexualmente transmitida em Atlanta não foi facilmente avaliado, visto que os NAAT desenvolvidos para a gonorreia podem não detectar essa outra espécie de *Neisseria.*

Os NAAT para gonorreia, *Chlamydia* e *Trichomonas* podem ser aplicados a amostra de urina do primeiro jato (o óstio não é limpo intencionalmente, de modo que a urina seja contaminada por esses microrganismos) ou a material obtido por *swab* uretral. Os NAAT não estão aprovados para uso em testes extragenitais; entretanto, os laboratórios podem decidir validar internamente o seu uso. Recomenda-se a realização de teste extragenital em homens que fazem sexo com homens (HSH), visto que o teste baseado em urina apenas pode omitir uma grande proporção de indivíduos infectados, contribuindo para a transmissão contínua. O diagnóstico específico pode melhorar o manejo dos parceiros sexuais, e os resultados desses testes devem ser comunicados ao departamento de saúde. Todavia, na prática, os pacientes e (na maioria dos casos) os parceiros sexuais precisam ser tratados antes que os resultados desses testes estejam disponíveis.

O tratamento da uretrite deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico clínico e deve ser diretamente observado, se viável (Tabela 269.2). A *N. gonorrhoeae* (ver Capítulo 283) tornou-se resistente a muitos agentes antimicrobianos, incluindo quinolonas e cefalosporinas orais, que não são mais recomendados. Por conseguinte, a escolha da terapia ideal é limitada. A terapia dupla com azitromicina e ceftriaxona aumenta a taxa de cura da gonorreia urogenital, anorretal e faríngea não complicada e pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de resistência.A2

No passado, a azitromicina curava a maioria dos casos de uretrite não gonocócica (UNG), incluindo aqueles provocados por *Mycoplasma genitalium,* uma causa cada vez mais reconhecida de UNG. Todavia, hoje em dia, as taxas de cura relatadas são mais baixas, algumas vezes na faixa de 70%.[4] Alguns estudos sugerem que a doxiciclina é mais efetiva do que a azitromicina na UNG, porém é preciso considerar também um ciclo mais longo do tratamento dependente da adesão do paciente. Atualmente, não

existe nenhum exame diagnóstico disponível no comércio para *M. genitalium,* o que complica a questão do tratamento. Em algumas situações nas quais se deve considerar a possibilidade de *M. genitalium*, a UNG persistente ou recorrente deve ser tratada com moxifloxacino durante 7 a 10 dias.[5,6] O *P. vaginalis*, que é sensível ao metronidazol ou ao tinidazol, também provoca uretrite e deve ser considerado nos casos de falha do tratamento da UNG.

As mulheres com uretrite apresentam alguma combinação de disúria e piúria, que precisam ser diferenciadas da cistite bacteriana. Como o tratamento dos patógenos do trato urinário também pode levar à resolução da uretrite sexualmente transmitida, o médico que trata uma suposta infecção vesical também deve considerar a possibilidade de IST.

| **Tabela 269.2** | **Tratamento sindrômico da uretrite.** |
|---|---|
| **GONOCÓCICA*** | |
| **Recomendado** | |
| Ceftriaxona, 250 mg injetáveis IM, uma vez, *e* azitromicina, 1 g VO (dose única) | |
| **NÃO GONOCÓCICA** | |
| **Recomendado** | |
| Azitromicina, 1 g VO (dose única), *ou* | |
| Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias | |
| **Alternativa** | |
| Eritromicina base, 500 mg VO, 4 vezes/dia, durante 7 dias, *ou* | |
| Etilsuccinato de eritromicina, 800 mg VO, 4 vezes/dia, durante 7 dias, *ou* | |
| Ofloxacino, 300 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias, *ou* | |

| |
|---|
| Levofloxacino, 500 mg VO, 1 vez/dia, durante 7 dias |
| **Recorrente ou persistente** |
| Se a azitromicina foi utilizada no episódio inicial: moxifloxacino, 400 mg VO, 1 vez/dia, durante 7 dias |
| Se a doxiciclina foi utilizada no episódio inicial: azitromicina, 1 g VO (dose única) |
| *MAIS* |
| Para homens que fazem sexo com mulheres que residem em áreas de alta prevalência de *T. vaginalis:* |
| metronidazol, 2 g VO (dose única) *ou* |
| tinidazol, 2 g VO (dose única) |

*Doença anorretal e genital não complicada. Adaptada de Bachmann LH, Manhart LE, Martin DH, et al. Advances in the understanding and treatment of male urethritis. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 8:S763-769.

## Úlceras genitais

Nos EUA, o HSV-1, o HSV-2 (ver Capítulo 350) e o *T. pallidum* são responsáveis por praticamente todas as úlceras encontradas, porém o HSV-1 e o HSV-2 constituem, de longe, a causa mais comum.

## LINFOGRANULOMA VENÉREO

O linfogranuloma venéreo (LGV), que é causado por um sorovar de *C. trachomatis* (ver Capítulo 302), caracteriza-se por supuração local de linfonodo, ulceração e fibrose subsequente, formação de fistulas e edema distal. O LGV pode se manifestar como síndrome que simula a proctocolite, com achados clínicos de secreção retal (de aspecto mucoide ou hemorrágico), tenesmo, dor anal, constipação intestinal e febre. Sem tratamento, pode causar dano local extenso, com fistulização e formação de estenoses. Podem ocorrer infecções bacterianas secundárias, algumas das quais podem ser invasivas. Nos EUA e na Europa, foram relatados surtos entre HSH.

## HERPES GENITAL

O herpes genital desenvolve-se habitualmente depois de um período de incubação de menos de 21 dias e manifesta-se na forma de vesículas agrupadas em uma base eritematosa. As vesículas tornam-se pustulosas e, em seguida, sofrem ruptura, formando úlceras superficiais e dolorosas, que podem coalescer. As úlceras cicatrizam com a formação de crostas, e o processo habitualmente é concluído 2 a 3 semanas após o aparecimento das lesões iniciais. As recorrências passam pelos mesmos estágios, porém geralmente têm uma duração de apenas cerca de 5 a 7 dias. O primeiro episódio (incidente) de infecção por HSV-2 pode ser acompanhado de sinais e sintomas sistêmicos, incluindo febre e cefaleia, refletindo, esta última, a disseminação do HSV para o sistema nervoso central. O HSV-2 constitui a suposta causa da meningite recorrente de Mollaret e pode ocorrer após uma infecção genital primária ou como reativação. É possível que aconteça também na ausência de lesões genitais ou como diagnóstico conhecido de infecção pelo HSV-2.

Cerca de 20% dos indivíduos infectados manifestam a apresentação geral clássica; 60% apresentam sinais e sintomas leves e atípicos; e os 20% restantes são totalmente assintomáticos. Os indivíduos que adquiriram o HSV-2 eliminam o vírus em cerca de 3 a 4% dos casos (mesmo quando o indivíduo é assintomático), o que representa um risco contínuo para os parceiros sexuais. O rastreamento sorológico para herpes genital está associado a uma elevada taxa de resultados falso-positivos e possíveis prejuízos psicossociais. Evidências obtidas de ensaios clínicos controlados randomizados não estabelecem se a terapia antiviral preventiva tem qualquer benefício na infecção assintomática pelo HSV-2.[7]

## SÍFILIS

A lesão ulcerativa da sífilis (ver Capítulo 303) – o cancro – é endurecida e indolor e, em muitos casos, escapa à detecção. O exame em campo escuro de raspados suspensos em solução salina de uma úlcera genital pode revelar a presença de espiroquetas móveis, e esse achado é diagnóstico. Ocorre sífilis secundária quando os espiroquetas sofrem disseminação sistêmica, levando a um exantema característico, alopecia, placas na mucosa oral ou

condiloma plano. Essas manifestações cutâneas devem levar à realização de um teste para sífilis. O teste sorológico de escolha para rastreamento da sífilis baseia-se na formação de anticorpos anticardiolipina, um constituinte da parede celular dos espiroquetas (p. ex., teste da reagina plasmática rápida, *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL], teste da toluidina vermelha com soro não aquecido [TRUST]). O teste confirmatório exige a pesquisa de anticorpo antitreponêmico (p. ex., ensaio de micro-hemaglutinação-*T. pallidum*, teste do anticorpo antitreponêmico fluorescente). O teste da anticardiolipina fornece um título que deve ser utilizado para monitorar a resposta ao tratamento.

Alguns laboratórios comerciais de maior porte inverteram a sequência dos testes e utilizam um teste antitreponêmico, seguido do teste da anticardiolipina, que possibilita a automatização e que pode ser efetivo em termos de custo em áreas de baixa endemicidade da sífilis. Isso representa mudança nos testes e na interpretação e precisa ser feito com cautela, uma vez que essa abordagem não consegue distinguir imediatamente as infecções antigas e tratadas das novas infecções (e-Figura 269.1).

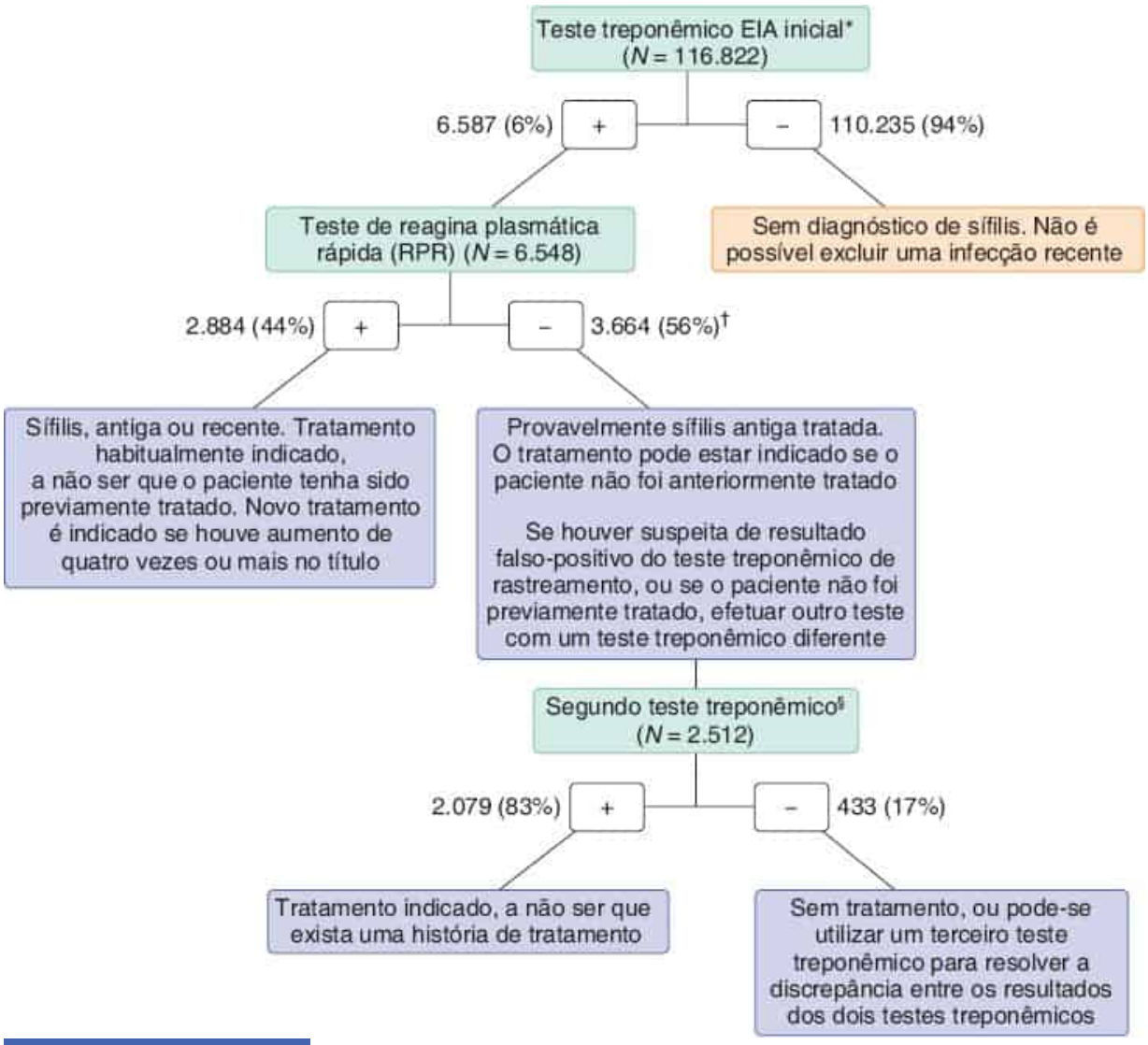


**E.FIGURA 269.1 Algoritmos para teste de sífilis, utilizando testes treponêmicos para rastreamento inicial e recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention, 2008.** *Imunoensaio enzimático. † Reativo com teste treponêmico EIA, mas não reativo com teste RPR. §Utilizando o teste de aglutinação de partículas de *Treponema pallidum* ou o teste de anticorpo treponêmico fluorescente. (Redesenhada dos Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening – four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:872-875.).

Com o aumento das taxas de sífilis desde 2000, houve também um aumento nas sequelas graves da sífilis, incluindo sífilis congênita e sífilis ocular. Entre 2014 e 2015, os CDC identificaram 388 casos de sífilis ocular, acometendo principalmente homens, cuja maior parte foi identificada como HSH. Cerca de 50% dos casos notificados de sífilis preenchem os critérios de vigilância para sífilis precoce (primária, secundária ou latente precoce). Todos os pacientes com diagnóstico de sífilis devem ser questionados sobre a presença de sintomas oculares, bem como de sintomas sugestivos de neurossífilis. A neurossífilis pode ocorrer em qualquer estágio da infecção, e deve-se suspeitar de sua presença em todo paciente com teste sorológico positivo que também apresenta achados sugestivos de comprometimento do sistema nervoso, incluindo sintomas oculares e vestibulares. A sífilis ocular e a neurossífilis são doenças graves, que exigem avaliação e manejo imediatos; o tratamento de ambas exige 14 dias de penicilina G aquosa por via intravenosa. Os estágios mais tardios da sífilis podem ser identificados apenas por sorologia ou em amostras patológicas. A sífilis latente tardia e a sífilis de duração indeterminada são tratadas com três injeções intramusculares semanais de penicilina.

No mundo inteiro, a sífilis tem sido detectada em um número substancial de indivíduos com infecção pelo HIV diagnosticada ou não reconhecida, particularmente em HSH. A Preventative Services Task Force dos EUA recomenda o rastreamento para sífilis em indivíduos que correm risco aumentado de infecção.[8,9] O rastreamento de homens ou de HSH HIV-positivos para sífilis a cada 3 meses está associado a um aumento na detecção de sífilis.

## CANCROIDE (CANCRO MOLE)

O cancroide (ver Capítulo 285), uma infecção causada por *H. ducreyi*, produz úlceras irregulares e dolorosas, bem como linfadenopatia inguinal hipersensível, que pode ser flutuante. Diferentemente das lesões da infecção por HSV, essas úlceras genitais tendem a variar de tamanho.

## Infecções das células epiteliais

## PAPILOMAVÍRUS HUMANO

A infecção pelo HPV sexualmente transmitida (ver Capítulo 349) é, em geral, transitória e assintomática, porém alguns pacientes apresentam verrugas genitais visíveis. Essas verrugas são indolores, de consistência macia, úmidas e de cor rosa ou cor da pele, que variam de formato. Podem ser elevadas ou planas, isoladas ou múltiplas, pequenas ou grandes e, algumas vezes, em forma de couve-flor. As verrugas ocorrem na vulva, na vagina e no ânus; no colo do útero; e no pênis, no escroto, na virilha ou na coxa. As verrugas genitais são diagnosticadas por inspeção visual. O tratamento consiste principalmente em agentes tópicos, porém geralmente não é curativo.

Dois genótipos do HPV oncogênicos (16 e 18) são responsáveis por quase todos os cânceres anogenitais, do colo do útero, orofaríngeos e lesões pré-cancerosas. Os tipos 6 e 11 do HPV são responsáveis pela maioria dos casos de verrugas genitais e papilomatose respiratória recorrente. Recomenda-se o esfregaço de Papanicolaou para mulheres sexualmente ativas a partir dos 21 anos, independentemente do fator de risco ou da idade de início das relações sexuais. Entretanto, o teste do HPV não é recomendado para mulheres com menos de 30 anos. A frequência de novos rastreamentos é influenciada pela idade, pelos resultados de rastreamentos anteriores e pelos resultados do HPV. O sexo masculino, o tabagismo e o estado HIV-positivo estão significativamente associados ao HPV oral prevalente.[10]

Três vacinas HPV estão atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration para uso em homens e mulheres: uma vacina quadrivalente (que protege contra o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18), uma vacina bivalente (que protege contra o HPV dos tipos 16 e 18) e uma vacina 9-valente (6, 11, 16 e 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Recomenda-se a vacinação para homens e mulheres de 26 anos ou mais jovens, incluindo indivíduos imunocomprometidos previamente não vacinados (p. ex., HIV).

## Corrimento vaginal feminino

As infecções do trato geniturinário feminino produzem diversas síndromes com sintomas sobrepostos (disúria, corrimento vaginal, irritação vulvar), cuja causa habitualmente pode ser estabelecida com anamnese cuidadosa,

exame físico e exames laboratoriais. A abordagem inicial depende do local anatômico primário da infecção – trato urinário, endocérvice ou vagina. O epitélio colunar da endocérvice é suscetível à infecção por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *T. vaginalis*, enquanto a vagina é suscetível à infecção por *Candida albicans*, *T. vaginalis* e a síndrome da vaginose bacteriana. O colo do útero pode ter uma aparência totalmente normal em mulheres com infecção cervical, enquanto uma secreção mucopurulenta no óstio do útero ou a friabilidade da mucosa sugerem infecção. A vaginite está associada a corrimento visível, e as características do líquido vaginal oferecem indícios para o diagnóstico.

O corrimento vaginal feminino é uma condição em que as estratégias de manejo sindrômico geralmente carecem de sensibilidade e especificidade. Em mulheres com corrimento vaginal, o exame microscópico de uma preparação a fresco pode aumentar a eficácia do tratamento sindrômico, porém a interpretação dos resultados é difícil e não consegue excluir a infecção concomitante por vários patógenos.

## VAGINOSE BACTERIANA

A vaginose bacteriana (VB) constitui a causa mais comum de corrimento vaginal nos EUA. Ela é uma disbiose polibacteriana anaeróbia do microbioma vaginal (*i. e.*, um microbioma vaginal que não é dominado por lactobacilos).[11] Com frequência, as mulheres com vaginose bacteriana apresentam sintomas mínimos, mas podem queixar-se de leve corrimento vaginal e odor vaginal (que frequentemente aumenta após o coito).[12] A flora vaginal normal contém lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio, como o *Lactobacillus crispatus* e o *Lactobacillus jensenii*, que provavelmente ajudam a defender a vagina contra diversos patógenos (um exemplo de imunidade inata). O *Lactobacillus acidophilus* é raramente encontrado na vagina normal, o que explica a incapacidade do iogurte de servir como tratamento ou prevenção. A vaginose bacteriana começa com o desaparecimento inexplicado da flora vaginal normal, que é substituída por *Gardnerella vaginalis* e por muitas espécies de bactérias anaeróbias. O mecanismo preciso que provoca essa mudança da flora vaginal não está bem elucidado. Mais recentemente, espécies de bactérias anaeróbias (bactérias associadas à vaginose bacteriana), previamente não reconhecidas,

foram descritas como possíveis causas. Em um estudo de 220 mulheres com vaginose bacteriana, o meio vaginal demonstrou uma grande diversidade de espécies. As mulheres afro-americanas sem vaginose bacteriana por ocasião da obtenção de amostras apresentaram maior número de bactérias associadas à vaginose bacteriana, o que pode contribuir para um risco aumentado de vaginose bacteriana.

O corrimento da vaginose bacteriana é homogêneo e pode conter bolhas. O pH vaginal está elevado acima do normal de 4,0 a 4,5. O acréscimo de hidróxido de potássio a 10% ao corrimento vaginal em uma lâmina de microscópio ou ao corrimento presente no espéculo produz um odor de peixe podre semelhante à amina, gerando um teste das aminas (do "cheiro") positivo, decorrente da elaboração de aminas pela flora anaeróbia. O exame da secreção vaginal em preparação a fresco revela a ausência bacilos e a sua substituição por aglomerados de cocobacilos. Algumas células epiteliais da vagina são recobertas por cocobacilos, que podem obscurecer as suas bordas (células indicadoras) ou a aparência normalmente clara do citoplasma, algumas vezes descrita como semelhante a um ovo frito que foi salgado e salpicado com pimenta. São observados relativamente poucos leucócitos polimorfonucleares; a presença de grandes números de leucócitos na preparação a fresco de mulher com vaginose bacteriana sugere infecção concomitante, possivelmente tricomoníase ou cervicite bacteriana.

A vaginose bacteriana não representa necessariamente uma mudança benigna na flora. Ela está associada a uma taxa elevada de infecção do trato genital superior (endometrite, salpingite) e a complicações da gravidez, incluindo ruptura prematura das membranas e parto prematuro. Todavia, o tratamento de mulheres assintomáticas com vaginose bacteriana que não correm alto risco de parto prematuro não parece conferir nenhum benefício. As mulheres com vaginose bacteriana podem correr risco aumentado de adquirir o HIV; os parceiros também podem apresentar risco aumentado de infecção pelo HIV. Em geral, o tratamento é dirigido contra a flora anaeróbia e consiste em metronidazol, tinidazol ou clindamicina durante 5 a 7 dias. Existem esquemas alternativos de tratamento, porém não se recomenda uma dose oral única de metronidazol para a vaginose bacteriana, em razão da elevada taxa de insucesso. A taxa de recidiva da vaginose

bacteriana é de cerca de 30%, e o tratamento dos parceiros sexuais masculinos não oferece nenhum benefício.

## CANDIDÍASE

A candidíase vulvovaginal (ver Capítulo 318) é comum e é observada com mais frequência em mulheres tratadas com antibióticos ou em uso de contraceptivos orais, quando espécies de *Candida* endógenas crescem e ultrapassam a flora bacteriana. Em geral, as mulheres queixam-se de prurido e desconforto vulvares e podem ou não se queixar de corrimento vaginal associado. Em geral, a vagina mantém números normais de lactobacilos, de modo que o pH vaginal é habitualmente normal, o que pode ser útil na diferenciação entre candidíase e outras infecções vaginais. Os lábios do pudendo e as paredes da vagina podem estar eritematosos. Embora seja classicamente descrita como "semelhante a coalho", o corrimento da candidíase é, com frequência, fluido e difícil de distinguir de outros corrimentos. O material vaginal pode ser tratado com hidróxido de potássio a 10% para destruir outros elementos celulares e facilitar a visualização dos fungos. Entretanto, o exame a fresco tem uma sensibilidade de apenas cerca de 50%, e a mulher com apresentação clínica clássica deve ser tratada, mesmo quando não são observados elementos fúngicos.

Dispõe-se de uma ampla variedade de medicamentos antifúngicos tópicos (muitos sem prescrição médica) e todos esses fármacos têm uma eficácia aproximadamente igual, embora a taxa de cura com alguns tratamentos tópicos de dose única pareça ser menor do que a obtida com esquemas de maior duração. O fluconazol administrado em dose oral única de 150 mg é altamente efetivo. A infecção por outras leveduras diferentes de *C. albicans* pode exigir terapia mais prolongada.[13] A candidíase vulvovaginal recorrente é um problema para muitas mulheres, e o manejo ideal ainda não foi definido. A infecção recorrente deve levar o médico a considerar a possibilidade de diabetes melito subjacente ou infecção pelo HIV. O tratamento dos parceiros sexuais de mulheres com candidíase não confere nenhum benefício.

## TRICOMONÍASE

A incidência anual estimada do *Trichomonas vaginalis* em todo o mundo ultrapassa a da clamídia e gonorreia combinadas.[14] As mulheres com infecção por *T. vaginalis* podem se queixar de corrimento purulento e irritação vulvar. As paredes da vagina são vermelhas, e a vagina pode conter uma secreção amarela ou verde excessiva, de aparência espumosa. A ectocérvice também pode estar inflamada ou pode exibir micro-hemorragias puntiformes, produzindo o "colo de morango" (colpite macular) patognomônico. O pH vaginal é elevado, porém, o resultado do teste das aminas é, em geral, negativo. O exame a fresco revela um grande número de leucócitos polimorfonucleares, bem como protozoários móveis aproximadamente do mesmo tamanho que os leucócitos, com flagelos visíveis; pode-se identificar a presença de microrganismos móveis em cerca de dois terços dos casos. Em razão do baixo desempenho da microscopia no exame a fresco, recomenda-se a realização de um teste mais sensível; dispõe-se de uma variedade de plataformas (p. ex., NAAT, hibridização com sonda de DNA e detecção de antígeno).

A terapia para a tricomoníase exige o uso de metronidazol ou tinidazol, porém são encontrados microrganismos resistentes com frequência cada vez maior. O tratamento preferido em mulheres consiste em um ciclo de 7 dias de metronidazol (500 mg, 2 vezes/dia),[A3] porém pode-se utilizar uma dose única de 2 g nos homens.

## CERVICITE

O diagnóstico de cervicite é sugerido pela ocorrência de hipersensibilidade ao exame bimanual, inspeção visual revelando inflamação ou corrimento. O diagnóstico específico pode ser estabelecido pela detecção de microrganismos do colo do útero. *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* apresentam tropismo para o tecido cervical, enquanto outros patógenos (incluindo o HIV) podem aparentemente infectar também os tecidos vaginais.

## DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Nos EUA, mais de 800.000 mulheres desenvolvem doença inflamatória pélvica (DIP) a cada ano. As causas bacterianas de DIP são numerosas e incluem *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* (cerca de 35% dos casos)[15] e *Mycoplasma* (particularmente *M. genitalium*); outras bactérias anaeróbias e aeróbias que colonizam a vagina e o CMV também foram implicadas como causas dessa infecção, que ascende a partir do colo do útero até a cavidade uterina, provocando endometrite, algumas vezes com extensão para as tubas uterinas, causando salpingite. O tratamento deve incluir terapia dirigida contra anaeróbios (ver Capítulo 283; Tabela 269.3).[A4,16] Uma metanálise recente de 37 ensaios clínicos randomizados não encontrou nenhuma evidência conclusiva sobre um esquema de antibióticos que fosse mais seguro ou mais efetivo do que qualquer outro esquema para a cura da DIP, e não houve evidências claras sobre o uso dos nitroimidazóis (metronidazol) em comparação com o uso de outros fármacos com atividade contra anaeróbios.[A5] A salpingite por *Chlamydia* pode ser leve, e as pacientes podem não procurar assistência médica; entretanto, a adição empírica de tratamento inicial para clamídia pode melhorar os resultados em pacientes com DIP.[16b] Alguns dispositivos intrauterinos foram associados a um aumento no risco de salpingite, e alguns dados sugerem que o uso de duchas vaginais constitui um fator predisponente.

A hipersensibilidade dos anexos ao exame bimanual leva ao diagnóstico clínico de salpingite. Algumas vezes, observa-se a ocorrência de hipersensibilidade cervical, febre, leucocitose e elevação da velocidade de hemossedimentação. O diagnóstico clínico é confirmado por laparoscopia em cerca de 70% dos casos, sugerindo um considerável erro no diagnóstico. A ultrassonografia transvaginal ou a tomografia computadorizada são frequentemente úteis na definição da causa das síndromes de dor pélvica. As gestantes com evidência de salpingite devem ser hospitalizadas. Outras indicações para internação incluem ausência de resposta ou intolerância a um esquema oral, presença de abscesso tubo-ovariano e incapacidade de excluir a possibilidade de emergência cirúrgica, como apendicite.[17] As mulheres devem apresentar alguma melhora clínica nas primeiras 72 horas após o início da terapia. A ausência dessa melhora constitui uma indicação para hospitalização. Ocorre infertilidade como complicação em aproximadamente 15% dos episódios iniciais de salpingite e em cerca de

75% das mulheres que apresentam três ou mais episódios. As complicações da salpingite incluem gravidez ectópica, infertilidade e abscessos tubo-ovarianos.

| Tabela 269.3 | Esquemas de antibióticos para o tratamento da doença inflamatória pélvica. |
|---|---|
| **AMBULATORIAL (DOENÇA LEVE A MODERADA)** | |
| Doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias), com ou sem metronidazol (500 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias), *mais* um dos seguintes: | |
| Ceftriaxona (250 mg IM, em dose única) | |
| *ou* | |
| Cefoxitina (dose única de 2 g IM, concomitantemente com probenecida, 1 g VO) | |
| **COM PACIENTE INTERNADA (DOENÇA MODERADA A GRAVE)** | |
| Cefotetana (2 g IV) mais doxiciclina (100 mg VO ou IV) a cada 12 h | |
| *ou* | |
| Cefoxitina (2 g IV a cada 6 h) *mais* doxiciclina (100 mg VO ou IV, a cada 12 h) | |
| *ou* | |
| Clindamicina (900 mg IV a cada 8 h) *mais* gentamicina (3 a 5 mg/kg/IV, 1 vez/dia) | |

Adaptada de Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med.* 2015;372:2039-2048.

## PREVENÇÃO

As IST são evitáveis. Os Centers for Disease Control and Prevention recomendam cinco estratégias como base de um programa de prevenção efetivo: (1) educação e aconselhamento dos indivíduos de risco para motivar a adoção de comportamento sexual mais seguro; (2) identificação de indivíduos infectados assintomáticos e dos indivíduos sintomáticos que provavelmente não procuram serviços de diagnóstico e tratamento; (3) diagnóstico e tratamento rápidos e efetivos dos indivíduos infectados; (4) avaliação, tratamento e aconselhamento dos parceiros sexuais expostos; e (5) vacinação pré-exposição de indivíduos de risco para IST evitáveis por vacinas.

## Intervenções comportamentais

A abstinência sexual ou a manutenção duradoura de uma relação mutuamente monogâmica com um parceiro não infectado constituem as maneiras mais confiáveis de evitar IST. A abstinência deve ser recomendada durante o tratamento de uma IST e para qualquer indivíduo que queira evitar IST e uma gravidez indesejada. Ambos os parceiros devem ser testados para IST, incluindo infecção pelo HIV, antes de iniciar as relações sexuais.

O aconselhamento é essencial para indivíduos com IST. O aconselhamento interativo, a apresentação de vídeos, a formação de grupos e outros formatos que enfatizam o uso correto do preservativo têm reduzido a incidência de infecções subsequentes entre pacientes e adolescentes em clínicas de IST. Os ensaios clínicos controlados randomizados demonstram que o aconselhamento estruturado para a redução de risco pode diminuir a incidência de infecções em 25 a 40% entre algumas populações de pacientes em clínicas de IST.[A6] O teste para HIV é precedido de uma sessão de aconselhamento, porém há poucas evidências de benefício preventivo dessa comunicação.

## Métodos de barreira

Quando utilizados de maneira consistente e correta, os preservativos de látex masculinos são efetivos na prevenção da transmissão sexual da infecção pelo HIV e podem reduzir o risco de outras IST (gonorreia,

clamídia e tricomoníase). Entretanto, como os preservativos não cobrem todas as áreas expostas, provavelmente são mais efetivos na prevenção de infecções transmitidas por fluidos de superfícies mucosas (p. ex., gonorreia, clamídia, tricomoníase, infecção pelo HIV) do que na prevenção daquelas transmitidas pelo contato da pele com a pele (p. ex., HSV, HPV, sífilis, cancroide). A falha do preservativo masculino habitualmente resulta de seu uso inconsistente ou incorreto, mais do que da ruptura do preservativo. Os preservativos sem látex (de poliuretano ou de outro material sintético) podem ser utilizados por indivíduos com alergia ao látex. Dispõe-se de menos informações sobre o efeito dos preservativos femininos sobre a incidência de IST. Embora os capuzes cervicais e diafragmas cubram o colo do útero, há poucas evidências de que possam prevenir as IST ou a infecção pelo HIV.

## Circuncisão masculina

A circuncisão masculina reduz a suscetibilidade da mucosa ao HIV e aos patógenos causadores de IST. A circuncisão de homens adultos diminui a aquisição do HIV em mais de 70% em até 5 anos após o procedimento.[A7] A circuncisão também parece reduzir a aquisição de outros patógenos virais causadores de IST, incluindo HSV-2 e HPV.

## Abordagem nos parceiros

A detecção de uma IST exige a consideração dos parceiros sexuais do indivíduo infectado que podem apresentar doença grave e não detectada. Além disso, na ausência de tratamento dos parceiros, pode-se esperar a reinfecção do caso-índice. A probabilidade de que um parceiro sexual também seja infectado reflete a eficiência da transmissão do patógeno das IST, conforme descrito anteriormente. Por exemplo, a maioria dos homens com uretrite gonocócica infecta suas(seus) parceiros(as), enquanto apenas cerca da metade dos pacientes com infecção pelo HIV infectou suas(seus) parceiros(as) por ocasião do contato íntimo; os parceiros que diferem em relação ao estado de IST ou de infecção pelo HIV são designados discordantes.

Os parceiros sexuais podem ser notificados diretamente pelo indivíduo infectado ou por profissionais de saúde, algumas vezes por meio de rastreamento proativo dos contatos. Em geral, depender do indivíduo infectado é uma maneira menos segura de conseguir tratar os parceiros. Todavia, nos EUA, é legal, em muitos estados, prosseguir nos cuidados, fornecendo ao paciente infectado o tratamento adequado para o seu parceiro ou a sua parceira.A8

## Intervenções pré-exposição

A vacinação pré-exposição constitui o método mais efetivo para a prevenção da transmissão de certas IST. Por exemplo, como a infecção pelo vírus da hepatite B é, com frequência, transmitida sexualmente, recomenda-se a vacinação contra a hepatite B para todos os indivíduos não vacinados que estão sendo avaliados para uma IST. Além disso, recomenda-se a vacina contra a hepatite A para HSH e para usuários de drogas (tanto injetáveis quanto não injetáveis). Dispõe-se, atualmente, de vacinas contra o HPV para ambos os sexos (ver Capítulo 349). Essas vacinas têm agora mais de 10 anos de acompanhamento e demonstram taxas elevadas e contínuas de proteção nas mulheres. A vacina contra o HPV para homens pode reduzir a aquisição de verrugas genitais e protege contra lesões pré-cancerosas anais, levando à sua recomendação pelo Advisory Committee on Immunization Practices para meninos a partir de 9 anos até homens de 26 anos.

Vários estudos avaliaram a eficácia dos agentes antirretrovirais na profilaxia pré-exposição ao HIV. Os resultados indicaram uma prevenção do HIV, porém apenas no contexto de adesão de alto nível (> 85%) dos indivíduos à medicação. Além disso, como o único agente antirretroviral atualmente aprovado pela Food and Drug Administration para a prevenção do HIV também é uma combinação de fármacos utilizada na terapia, é necessário um rastreamento regular do HIV para evitar o desenvolvimento de resistência se o paciente se tornar infectado.[18] Apesar de rara, ocorre transmissão do HIV no contexto de adesão de alto nível à medicação. A prevenção tópica do HIV por meio de microbicidas vaginais tem sido apenas parcialmente bem-sucedida, em parte em razão da pouca adesão da pessoa à medicação. Os fármacos injetáveis de ação longa, os anéis vaginais

e as opções coformuladas (*i. e.*, contraceptivos e agentes antirretrovirais) estão em fase de avaliação.

### Profilaxia pós-exposição

Após exposição sexual consensual ou não consensual, uma variedade de IST pode ser prevenida com antibióticos empíricos. A prevenção da infecção pelo HIV exige o uso de agentes antirretrovirais em combinação (dois inibidores nucleosídios da transcriptase reversa e um inibidor da integrase), que precisa ser iniciada pouco depois da exposição (< 72 horas) e administrada durante 28 dias.

### Contracepção

Todos os métodos de controle de natalidade podem influenciar a aquisição e o desfecho de uma IST. Além disso, a própria gravidez (na ausência de contraceptivo efetivo) afeta a aquisição de IST, a saúde da mulher e do recém-nascido. Por conseguinte, o manejo das IST exige uma consideração da saúde reprodutiva de ambos os parceiros, bem como questões de planejamento familiar. Uma revisão sistemática sugeriu que não houve nenhum aumento do risco de infecção pelo HIV em usuárias de contraceptivos orais; entretanto, com base em dados de contraceptivos hormonais injetáveis, a contracepção apenas com progesterona injetável pode estar associada a um aumento do risco de HIV; existe um ensaio clínico em andamento para comparação de implantes, injeções e DIU. As mulheres que utilizam contracepção hormonal injetável devem ser alertadas sobre o uso consistente de preservativo para a prevenção de IST até que essas relações sejam mais bem esclarecidas.[19]

## RUMO A UMA ESTRATÉGIA DE MANEJO ABRANGENTE

Embora as IST sejam, em sua maioria, autolimitadas e prontamente tratadas, o manejo abrangente e adequado do paciente com IST exige considerável habilidade. Em primeiro lugar, é necessário reconhecer a síndrome correta e tomar uma decisão sobre os exames diagnósticos

específicos. Em segundo lugar, a terapia empírica precisa ser fornecida e deve ser ampla o suficiente para esperar uma cura ou reduzir a duração da doença. Em terceiro lugar, o médico é obrigado a investigar outras IST de importância para a pessoa e para a saúde pública. Em quarto lugar, o médico deve lidar com os parceiros sexuais do paciente, por meio de encaminhamento ou terapia disponibilizada ao parceiro. Em quinto lugar, o paciente necessita de aconselhamento e medidas preventivas coadjuvantes, quando apropriadas. Essas medidas podem incluir vacinação para a hepatite B ou o HPV ou administração de antibióticos para prevenir outras IST, como sífilis no período de incubação ou infecção pelo HIV.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as prevention: characterization of partner infections in the HIV prevention trials network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:112-116.

A2. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.

A3. Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1251-1259.

A4. Creighton S. Gonorrhoea. *BMJ Clin Evid.* 2014;2:1-12.

A5. Savaris RF, Fuhrich DG, Duarte RV, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD010285.

A6. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *BMJ Clin Evid.* 2013;12:1-28.

A7. Gray R, Kigozi G, Kong X, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS*. 2012;26:609-615.

A8. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV.

*Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD002843.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e235-e279.
2. Nwankwo TO, Aniebue UU, Umeh UA. Syndromic diagnosis in evaluation of women with symptoms of vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19:1-9.
3. Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T, et al. The presentation, diagnosis, and treatment of sexually transmitted infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:11-22.
4. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1389-1399.
5. Horner PJ, Blee K, Falk L, et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:928-937.
6. Bachmann LH, Manhart LE, Martin DH, et al. Advances in the understanding and treatment of male urethritis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(suppl 8):S763-S769.
7. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, et al. Serologic screening for genital herpes: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2531-2543.
8. Levy SB, Gunta J, Edemekong P. Screening for sexually transmitted diseases. *Prim Care*. 2019;46:157-173.
9. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents:

US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:2321-2327.

10. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer*. 2017;140:2192-2200.
11. Paavonen J, Brunham RC. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. *N Engl J Med*. 2018;379:2246-2254.
12. Reiter S, Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med*. 2018;1-11.
13. Donders GG, Sobel JD. Candida vulvovaginitis: a store with a buttery and a show window. *Mycoses*. 2017;60:70-72.
14. Bouchemal K, Bories C, Loiseau PM. Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:811-825.
15. Price MJ, Ades AE, Welton NJ, et al. Proportion of pelvic inflammatory disease cases caused by Chlamydia trachomatis: consistent picture from different methods. *J Infect Dis*. 2016;214:617-624.
16. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372:2039-2048.

16b. Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, et al. Therapeutic impact of initial treatment for *Chlamydia trachomatis* among patients with pelvic inflammatory disease: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Clin Infect Dis*. 2019;69:316-322.

17. Ross J, Guaschino S, Cusini M, et al. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29:108-114.
18. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults:

2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2016;316:191-210.

19. Hofmeyr GJ, Singata-Madliki M, Lawrie TA, et al. Effects of injectable progestogen contraception versus the copper intrauterine device on HIV acquisition: sub-study of a pragmatic randomised controlled trial. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2017;43:175-180.

**Os Centers for Disease Control and Prevention recomendaram o tratamento da gonorreia com uma cefalosporina de terceira geração injetável e azitromicina. Qual das seguintes respostas fornece uma justificativa correta para essa recomendação?**

A. A azitromicina deve ser utilizada em associação com uma cefalosporina de terceira geração injetável para oferecer um tratamento com dois mecanismos de ação diferentes, retardando, assim, a emergência de resistência.

B. Existe uma alta taxa de infecção concomitante por clamídia, bem como o reconhecimento crescente de coinfecção por *Mycoplasma genitalium,* que deve ser tratada.

C. A cefixima e a azitromicina podem ser utilizadas em alguns contextos, sem acompanhamento subsequente.

D. O moxifloxacino pode ser utilizado no tratamento do *M. genitalium,* bem como da *Neisseria gonorrhoeae.*

Concluir questão

**A circuncisão masculina é atualmente recomendada pela OMS/UNAIDS. Qual das seguintes afirmativas é *incorreta* sobre a circuncisão masculina?**

A. A eficácia da circuncisão masculina a longo prazo é bem descrita e foi demonstrada em vários estudos.

B. Ensaios clínicos de prevenção de infecções sexualmente transmissíveis (IST) que incorporam intervenções como a circuncisão podem levar a um viés/embotamento do efeito em comparação com padrões de cuidados da comunidade.

C. A circuncisão masculina demonstrou uma redução de mais de 75% na aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) durante um período de 5 anos em pelo menos dois ensaios clínicos africanos.

D. A circuncisão não foi aceita por homens após completar o ensaio clínico.

E. Os homens circuncidados têm mais probabilidade de se envolver em comportamentos sexuais perigosos em comparação com homens não circuncidados.

Concluir questão

**Um afro-americano de 24 anos procura o médico para avaliação de exantema difuso e febre baixa. Relata que toma medicação para prevenir a infecção pelo HIV e nunca omite nenhuma dose; o último teste para HIV foi realizado há 7 semanas. O paciente relata a prática recente de sexo anal e oral sem proteção com parceiros masculinos anônimos há 5 dias. Ao exame, o paciente apresenta exantema macular difuso, incluindo nas palmas das mãos e plantas dos pés, hiperemia ocular unilateral e linfadenopatia difusa. Identifique a(s) resposta(s) clínica(s) apropriada(s).**

A. Anamnese e exame físico completos, teste para HIV de quarta geração, carga viral do HIV, RPR rápido, admissão para PL e exame oftalmológico.

B. Teste para IST e penicilina benzatina empírica; é muito cedo para a realização de outro teste para HIV.

C. Profilaxia pós-exposição para HIV.

D. Teste para HIV e IST, incluindo RPR e instruções para acompanhamento na clínica na semana seguinte.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre corrimento vaginal e tratamento sindrômico de IST é verdadeira?**

A. As causas de corrimento vaginal associadas à vagina e ao colo do útero são difíceis de discriminar baseando-se apenas nos sintomas.

B. Muitas IST em mulheres são assintomáticas, levando a subidentificação e subtratamento.

C. A IST subclínica ainda pode contribuir significativamente para a inflamação genital e para o risco de transmissão e aquisição do HIV.

D. Todas as mulheres têm um meio vaginal semelhante, que contribui significativamente para a vaginose bacteriana, uma causa não infecciosa comum de vaginite.

E. A, B e C são corretas.

Concluir questão

**Muitos laboratórios comerciais passaram a utilizar testes treponêmicos específicos para o diagnóstico de sífilis. Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o algoritmo "invertido" dos testes?**

A. Os testes treponêmicos específicos podem ser utilizados para acompanhar o tratamento.

B. Alguns laboratórios comerciais de maior porte inverteram a sequência dos testes, utilizando um teste antitreponêmico seguido de um teste de anticardiolipina, que possibilita a automatização e que pode ser efetivo em termos de custo em áreas de baixa endemicidade.

C. Se um paciente tiver um resultado de anticorpo antitreponêmico positivo e um resultado negativo do teste sorológico, ele apresenta um resultado falso-positivo para sífilis e não necessita de tratamento.

D. Um paciente apresentou resultado positivo do teste treponêmico e título sorológico elevado (1:64) há 9 meses. Recebeu tratamento apropriado e teve o seu acompanhamento perdido. O paciente agora apresenta um resultado positivo do teste treponêmico e resultado não reativo do teste sorológico. Esse paciente precisa ser tratado novamente.

Concluir questão

# 270 ABORDAGEM AO PACIENTE ANTES E DEPOIS DE VIAGENS

DAVID O. FREEDMAN E LIN H. CHEN

As estratégias de prevenção e as intervenções médicas para o viajante precisam ser individualizadas, de acordo com uma avaliação dos riscos que considere tanto o itinerário quanto os fatores que dependem do viajante potencial.[1] Uma abordagem estruturada para a interação com o paciente (Tabela 270.1) é a maneira mais eficiente de incluir as intervenções educativas e preventivas necessárias. Como muitas dessas medidas serão iniciadas apenas muito mais tarde no destino do viajante, aconselha-se fornecer instruções claramente impressas em linguagem acessível. A epidemiologia mundial das doenças relacionadas com viagens está em constante mudança. Os viajantes com necessidades especiais, como os imunocomprometidos, as gestantes ou aqueles que apresentam doença subjacente significativa, devem ser encaminhados a uma clínica especializada em medicina do viajante.

Em nível internacional, aproximadamente 100 milhões de pessoas viajam de países industrializados para países em desenvolvimento a cada ano. Várias análises recentes têm fornecido muitos dados novos necessários sobre os perfis das doenças relacionadas com viagens, determinadas pelo destino de viagem.[2] Dependendo do destino, 22 a 64% dos viajantes relatam alguma doença; esses problemas consistem, em sua maioria, em doenças leves e autolimitadas, como diarreia, infecções respiratórias e doenças de pele. As doenças infecciosas são responsáveis por até 10% da morbidade durante as viagens, porém, por apenas 1% das mortes, sendo a malária a causa mais comum.

| Tabela 270.1 | Consulta pré-viagem com um viajante para países em desenvolvimento – abordagem estruturada. |
|---|---|

**EFETUAR UMA AVALIAÇÃO DE RISCO**

*Os seguintes itens precisam ser sempre pesquisados inicialmente para determinar as recomendações médicas preventivas adequadas. Podem-se utilizar formulários de registro médico pré-impressos para esse propósito.*

Itinerário exato, incluindo as regiões em cada país visitado

Datas da viagem para avaliar o risco de doenças sazonais

Idade

Histórico de vacinação

Doenças subjacentes

Medicamentos atuais

Estado de gravidez

Alergias

Propósito da viagem

Exposições de risco – sangue, líquidos corporais, viagem de aventura ou exposições extensas ao ar livre

Viagem urbana versus rural

Tipo de alojamento

Nível de aversão ao risco

Limitações financeiras que possam exigir a priorização de intervenções

**ADMINISTRAR IMUNIZAÇÕES**

Administrar as vacinas de rotina que não estão atualizadas

Administrar as vacinas indicadas para o tipo de viagem

Fornecer ao paciente as Vaccine Information Statements legalmente obrigatórias dos Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/)

Fornecer uma lista de verificação impressa ao paciente, relacionando as vacinas administradas

Registrar no formulário clínico as vacinas administradas, o número de lote e a data

Documentar as vacinas recomendadas, porém, recusadas pelo paciente, bem como vacinas não recomendadas que foram administradas a pedido do paciente

**PROVIDENCIAR A PREVENÇÃO CONTRA MALÁRIA (QUANDO INDICADO)**

Determinar se existe o risco de malária no país de destino. Se houver:

O itinerário do paciente dentro desse país o coloca em risco? Se a resposta for afirmativa:

Recomendar a quimioprofilaxia da malária. Podem ser indicados vários medicamentos igualmente efetivos. Verificar qual é o mais adequado para o paciente e o itinerário específico

Educar sobre a proteção pessoal contra artrópodes

**EDUCAR SOBRE A DIARREIA DO VIAJANTE**

Recomendar precauções sobre alimentos e água

Educar sobre o uso de hidratação oral e o uso de loperamida e prescrever uma terapia para diarreia grave com azitromicina ou uma quinolona

**ENSINAR COMPORTAMENTOS PREVENTIVOS ESSENCIAIS**

É possível evitar a maioria dos problemas de saúde relacionados com viagens, incluindo doenças evitáveis por vacinação, por meio de comportamentos simples realizados pelo viajante

Educar sobre estratégias apropriadas nas seguintes categorias (alguns tópicos não são válidos para todos os destinos): doenças transmitidas pelo sangue e infecções sexualmente transmissíveis, segurança e prevenção de crime, prevenção de lesões,

segurança para natação, raiva, cuidados com a pele/feridas, tuberculose, arrumação das malas para uma viagem saudável e obtenção de cuidados de saúde no estrangeiro

**DISCUTIR OUTRAS QUESTÕES PERTINENTES À SAÚDE**

Aconselhar e prescrever para doença da altitude, cinetose ou dissincronose (jet lag)

Discutir a prevenção de infecções específicas relacionadas com a viagem que representem algum risco para o viajante e têm uma possível estratégia preventiva não incluída nas estratégias anteriores

Discutir quaisquer condições de risco mínimo (p. ex., febres hemorrágicas) que constituam uma causa frequente de ansiedade do paciente

## IMUNIZAÇÃO

A escolha das vacinas para um viajante individual baseia-se no risco de exposição a doenças preveníveis por vacinas no itinerário escolhido, na gravidade da doença se esta for adquirida e em quaisquer riscos apresentados pela própria vacina.

Os viajantes diferem na sua tolerância ao risco. Para as doenças preveníveis por vacina, a incidência mensal em viajantes não imunes para países em desenvolvimento é mais significativa para a influenza, de 1% no total, e para a hepatite A sintomática, de 0,03%; o risco de hepatite B sintomática é mais significativo para viajantes de longa permanência, em 0,25% por mês.[3] A febre entérica (febre tifoide e paratifoide) está associada a um risco de 0,03% por mês no subcontinente indiano e é 10 vezes menor na África e em partes do Sudeste Asiático e América Latina. O risco de contato com animais que representam ameaça de transmissão da raiva também é substancial, de cerca de 1% por mês. O risco de febre amarela pode ser alto, de até 0,1% por mês de viagem para uma área com transmissão epidêmica atual, mas o risco varia acentuadamente entre os destinos incluídos no mapa da área endêmica. O risco de meningite meningocócica, cólera, poliomielite, varicela e encefalite japonesa em viajantes não é conhecido, todavia acredita-se que seja pequeno (< 0,0001%). Os surtos mundiais de sarampo e o declínio das taxas de vacinação levaram a um aumento na incidência de sarampo relacionada com viagens.

A Tabela 270.2 fornece dados sobre a dosagem, administração, necessidade de reforços e os possíveis esquemas acelerados para vacinas administradas no contexto da medicina do viajante. Detalhes sobre a composição das vacinas, o mecanismo de ação, o uso de vacinação primária de rotina em adultos e crianças e reações adversas podem ser encontrados no Capítulo 15. A seguinte discussão concentra-se em indicações para vacinas no contexto de viagem.

### Verificação e atualização das imunizações de rotina

Em virtude do aumento na prevalência de muitas infecções em todo o mundo, as imunizações de rotina em adultos precisam ser atualizadas.[4] Se o viajante nunca recebeu nenhuma dose de vacina contra tétano/difteria/pertússis acelular (DTPa) para adultos, deve-se administrar uma dose de DTPa, independentemente do tempo decorrido desde a última vacinação contra tétano/difteria. As pessoas nascidas nos EUA antes de 1957 ou nascidas em qualquer ano nos países em desenvolvimento são consideradas imunes ao sarampo. Os outros viajantes adultos devem ter recebido pelo menos duas doses de vacina de sarampo vivo durante a vida, a não ser que se possa documentar um histórico de sarampo. As pessoas não vacinadas que apresentam as indicações de rotina aceitas para as vacinas influenza e pneumocócica (ver Capítulo 15) devem recebê-las durante a consulta pré-viagem. Duas

doses de vacina varicela, com intervalo de pelo menos 4 semanas, devem ser consideradas em viajantes adultos sem evidências de imunidade contra a varicela. Os adultos nascidos antes de 1980 nos EUA são considerados imunes.

## Vacinas a considerar para todos os viajantes a países em desenvolvimento

Devem-se administrar algumas vacinas adicionais, dependendo do destino da viagem.[5]

### Hepatite A

A vacina contra a hepatite A está indicada para todos os viajantes não imunes a países ou áreas com risco moderado a elevado de infecção, o que inclui praticamente todas as pessoas que viajam para fora dos EUA, Canadá, Japão, Austrália, Nova Zelândia, países escandinavos e países desenvolvidos da Europa. Como ocorrem surtos também nos países desenvolvidos, a vacina é benéfica para todos os indivíduos e tem sido incorporada no calendário de imunização infantil de rotina nos EUA. Uma dose única da vacina contra a hepatite A administrada a qualquer momento antes da viagem proporciona uma proteção adequada. As pessoas com histórico de hepatite ou que viveram anteriormente em um país endêmico por um período prolongado podem se beneficiar de teste de anticorpos séricos pré-vacinação.

### Hepatite B

A vacina contra a hepatite B antes de uma viagem está indicada para todos os viajantes não vacinados com indicações-padrão, como profissionais de saúde, e todos os viajantes de permanência mais prolongada que irão visitar ou residir em áreas de risco alto ou moderado. A transmissão por determinadas vias, como contato sexual, transfusão de sangue, equipamento médico contaminado, *piercing*, tatuagem, acupuntura e compartilhamento de banheiro, é difícil de controlar ou de prever no contexto de viagem. Aconselha-se a vacinação para alguns viajantes de permanência curta, particularmente viajantes mais jovens e os que antecipam estar em contato próximo com populações locais, mesmo se não tiverem nenhum fator de risco específico. Os viajantes de aventura (propensos a acidentes), os mochileiros e os que apresentam condições médicas subjacentes têm mais probabilidade de entrar em contato com o sistema médico. Esquemas acelerados e hiperacelerados (ver Tabela 270.2) são amplamente utilizados na prática e estão aprovados em muitos países. São úteis na administração de todas as três doses primárias necessárias para garantir uma alta proteção na circunstância frequente em que o viajante está partindo para uma viagem de curta duração e corre risco de exposição à hepatite B. Uma vacina contra a hepatite B de duas doses com adjuvante, recentemente aprovada, produz excelente resposta rápida.

**Tabela 270.2** **Vacinas de adultos relacionadas com viagens.**

| DOENÇA | VACINA | SÉRIE PRIMÁRIA (A: ESQUEMA ACELERADO) | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | REFORÇOS |
|---|---|---|---|---|
| **VACINAS CONSIDERADAS PARA TODOS OS VIAJANTES A PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO** | | | | |
| Hepatite A | Vírus mortos | 0, 6 a 18 | IM | Nenhum |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | meses | | |
| Hepatite B | Antígeno viral recombinante | 0, 1, 6 meses | IM | Nenhum |
| | | A: 0, 1, 2 meses e 12 meses | IM | |
| | | A: 0, 1, 3 semanas e 12 meses* | IM | |
| | Recombinante, com adjuvante | 0, 1 mês | | |
| Hepatites A/B | Combinação de preparações monovalentes | 0, 1, 6 meses | IM | Nenhum |
| | | A: 0, 1, 3 semanas e 12 meses | IM | |
| Febre tifoide | Polissacarídeo capsular Vi | Dose única | IM | 2 a 3 anos |
| | Bactérias atenuadas vivas Ty21a | 0, 2, 4, 6 dias | Oral | 5 anos |
| Influenza | Vírus inativado | Dose única | IM | Anual |
| | Vírus vivo atenuado | Dose única (< 50 anos apenas) | Nasal | Anual |
| Varicela | Vírus vivo atenuado | 0, 4 a 8 semanas | SC | Nenhum |
| **VACINAS PARA DETERMINADOS DESTINOS** | | | | |
| Febre amarela | Vírus vivo atenuado 17D | Dose única | SC | 10 anos |
| Meningococo | Polissacarídeo conjugado tetravalente (A, C, Y, W135) | Dose única | IM | 5 anos |
| Raiva | Cultura celular de vírus inativado | 0, 7, 21 a 28 dias | IM† | Nenhum rotineiramente, porém duas |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | doses após cada exposição |
| | | 0, 7 dias de acordo com a OMS, porém aguardando aceitação nacional | | |
| Encefalite japonesa (célula Vero) | Vírus inativado | 0, 28 dias | IM | 1 ano se houver risco contínuo; nenhum dado para doses subsequentes |
| | | A: 0, 7 dias‡ | IM | |
| Poliomielite§ | Vírus inativado | Dose única se a série infantil estiver adequada | SC; IM aceitável | Nenhum |
| Cólera‖ | Bactérias vivas atenuadas (CVD 103-HgR) | Dose única | Oral | 3 meses |
| | Bactéria mortas + subunidade toxina B recombinante¶ | 0, 1 semana | Oral | 2 anos para a cólera; 3 meses para ETEC |

*Esquema não aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para vacina contra a hepatite B monovalente, porém aprovado para vacina contra hepatite tipos A/B combinados contendo a mesma quantidade de antígeno da hepatite B. † A vacina contra raiva intradérmica pré-exposição não é mais produzida, e os frascos de 1,0 mℓ intramusculares não estão licenciados para uso intradérmico em uma dose de 0,1 mℓ. ‡ Esquema recentemente aprovado pela U.S. Food and Drug Administration após aprovação anterior pela European Medicines Agency. § A vacina contra poliomielite oral não é mais produzida nos EUA. ‖ Não disponível nos EUA, porém disponível no Canadá e na maioria dos países europeus. ¶ Aprovada também em alguns países para a diarreia do viajante causada por *Escherichia coli* enterotoxigênica. A = esquema acelerado para ser usado em partidas iminentes; ETEC = *E. coli* enterotoxigênica; IM = intramuscular; SC = subcutânea.

### Vacina contra hepatite A e hepatite B combinada

A vacina contra hepatite A e hepatite B combinada é conveniente para viajantes com sobreposição de indicações para uso das vacinas individuais. Um esquema acelerado de 3 semanas menos conhecido (ver Tabela 270.2) foi aprovado pela Food and Drug Administration.

### Febre tifoide

A vacina contra a febre tifoide está indicada para todos os viajantes com destino ao subcontinente indiano e deve ser considerada para os que viajam com destino a outras áreas endêmicas em todas as condições, exceto as de luxo e mais protegidas. O risco aumenta com a duração da viagem, o alojamento, as refeições compartilhadas com moradores locais e a extensão da viagem para fora dos itinerários turísticos habituais. As vacinas atuais contra febre tifoide não protegem contra *Salmonella paratyphi*, que está emergindo em muitas áreas.[6] A adesão ao esquema de vacina oral pode ser de apenas 70%.

### Influenza

A influenza é transmitida nos trópicos durante todo o ano. Dados recentes mostram que a influenza é a doença prevenível por vacina mais comum em viajantes. Foi relatado um risco aumentado de influenza entre passageiros de cruzeiros. Todos os viajantes cujos destinos apresentam uma circulação atual do vírus influenza, e não apenas aqueles com os fatores de risco habituais, devem considerar fortemente a vacinação contra a influenza.[7]

## Vacinas para destinos específicos

### Febre amarela

A principal indicação para vacinação contra a febre amarela é prevenir a infecção em indivíduos de risco. Pode-se encontrar um mapa das áreas de risco em www.cdc.gov/travel. Entretanto, a febre amarela é, atualmente, a única doença cuja vacina está incluída nas International Health Regulations que pode exigir vacinação exclusivamente por motivos regulamentares. Diversos países da África e um país da América do Sul (Guiana Francesa) exigem comprovação de vacinação contra a febre amarela de todos os viajantes que chegam. Outros países, tanto dentro quanto fora da zona de risco, apresentam exigências mais complexas da Organização Mundial da Saúde. As atuais exigências de entrada quanto à febre amarela em cada país encontram-se em www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/certificado-internacional-de-vacinacao. Um centro de vacinação de febre amarela designado pelos Centers for Disease Control and Prevention deve ser consultado para exigências detalhadas. Nem a vacina contra a febre amarela nem qualquer outra vacina são atualmente exigidas para readmissão nos EUA. Em geral, todos os viajantes adultos saudáveis com destino a áreas de risco para transmissão de febre amarela devem ser vacinados. A duração verdadeira da imunidade com a vacinação contra a febre amarela parece ser muito mais longa do que 10 anos e pode exceder 30 anos.[8]

### Meningococo

A vacina meningocócica é recomendada para viajantes com destino ao “cinturão da meningite” da África Subsaariana durante a estação seca, de dezembro a junho, particularmente se houver probabilidade de contato prolongado com a população local. Ocorreram epidemias fora de estação na Etiópia, Somália e Tanzânia, indicando possíveis mudanças nas tendências epidemiológicas. Os muçulmanos que realizam peregrinações para Hajj e Umrah na Arábia Saudita correm maior risco de doença meningocócica, e é necessário um comprovante de vacinação com vacina tetravalente nos últimos 3 anos (para vacina polissacarídica) ou 5 anos (para vacina conjugada) para a obtenção de um visto de peregrinação. A vacina polissacarídica não é mais produzida nos países ocidentais.

### Raiva

Indica-se uma série de vacinas pré-exposição contra a raiva para viagens de longa permanência em áreas endêmicas da América Latina, Ásia ou África, onde a ameaça de raiva é constante e o acesso adequado à imunoglobulina antirrábica e à vacina contra a raiva pós-exposição são provavelmente limitados. Para viagens de curta duração, os grupos de risco para os quais se deve considerar a imunização incluem viajantes de turismo de aventura, ciclistas, caminhantes, exploradores de cavernas e viajantes de negócios que fazem viagens curtas, porém frequentes, e planejam sair ao ar livre durante essas viagens.

### Encefalite japonesa

A encefalite japonesa é endêmica em muitas áreas rurais agrícolas do Sudeste Asiático e do subcontinente indiano. Casos esporádicos com sequelas graves continuam ocorrendo em viajantes.[9] Nas regiões temperadas, a estação de transmissão estende-se de maio até outubro. Em regiões tropicais ou subtropicais da Oceania e do Sudeste Asiático, a transmissão pode ocorrer durante todo o ano. Recomenda-se a vacinação para (1) viagens de longa permanência para uma área rural endêmica; (2) expatriação para qualquer lugar em país endêmico; (3) viagens de curta duração para áreas rurais endêmicas com extensa exposição ao ar livre, como turismo de aventura; e (4) viagens de curta duração no momento de uma epidemia local atual.

### Poliomielite

Como resultado dos esforços de erradicação, a poliomielite permanece apenas em alguns países, porém, o controle completo continua difícil. Os adultos que viajam a países que atualmente têm poliomielite endêmica (informação atualizada em www.polioeradication.org) e que já completaram uma série de vacinação primária devem receber a dose única de vacina contra a poliomielite inativada como reforço.

### Cólera

A vacinação contra a cólera não é mais exigida por nenhum país e o risco para viajantes típicos é insignificante.[10] Entretanto, os profissionais de saúde e auxiliares que permanecem por curtos períodos de tempo em áreas de desastre ou campos de refugiados podem considerar a administração da vacina contra a cólera. Nos EUA, dispõe-se de uma vacina bacteriana viva atenuada oral e, fora dos EUA, dispõe-se amplamente de uma vacina de subunidade B de células integrais mortas por via oral.

## Sequência de vacinas relacionadas com viagem

Todas as imunizações atualmente indicadas podem e devem ser administradas ao mesmo tempo ou em qualquer combinação (ver Capítulo 15). Se dois antígenos virais vivos não forem administrados no mesmo dia, eles precisam ter um intervalo de 1 mês. É necessário respeitar os intervalos mínimos entre as doses de vacinas, embora a sua administração 4 dias ou menos antes do intervalo seguinte seja aceitável. Os esquemas que envolvem intervalos de 1 semana (raiva, encefalite japonesa, hepatite acelerada) constituem exceções. Não existe nenhum intervalo máximo entre as doses de uma série de vacinas primária; uma série interrompida (com exceção da vacina contra a febre tifoide oral e contra a raiva) não precisa ser reiniciada, podendo ser retomada a partir da dose atrasada.

# QUIMIOPROFILAXIA DA MALÁRIA

Nos EUA, 1.500 casos importados de malária, em média, são notificados anualmente. As estimativas de risco em viajantes que não tomam quimioprofilaxia variam amplamente de acordo com o destino, porém incluem desde 3,4% por mês na África Ocidental a um décimo desse valor no subcontinente indiano e a uma redução adicional de 10 vezes na América do Sul. Nos EUA e na Europa, a maioria dos casos de malária importada ocorre em imigrantes que visitam amigos e parentes no exterior.

Os recursos que descrevem a atual microepidemiologia da malária específica de cada país devem ser imediatamente acessíveis aos que prescrevem profilaxia para a malária. A posologia e as propriedades farmacêuticas dos agentes antimaláricos são descritas no Capítulo 324. No número limitado de países onde ainda é efetiva, a cloroquina, na dose de 500 mg de sal (300 mg de base) por semana, com início na semana que antecede a primeira exposição à malária e continuada por 4 semanas após a última exposição, continua sendo o fármaco de escolha. Entretanto, a combinação atovaquona/proguanil ainda pode ser utilizada para viajantes de curta permanência, que preferem o esquema de menor duração.

Para todas as outras áreas do mundo, quatro medicamentos são igualmente efetivos e a escolha depende tanto do viajante quanto dos fatores relacionados com o itinerário. A combinação atovaquona/proguanil (250/100 mg) é um fármaco bem tolerado em dose única diária, que deve ser iniciada 1 dia antes da chegada à área de malária e continuada por 7 dias após a última exposição. O curto período de uso pós-exposição faz que seja conveniente para os numerosos viajantes com itinerários típicos de 1 a 3 semanas. O custo e a posologia diária da medicação dificultam o seu uso por longos períodos. A mefloquina semanal (250 mg) é administrada 2 e, de preferência, 3 semanas antes da primeira exposição à malária e deve ser continuada por 4 semanas subsequentemente. A posologia semanal e o longo registro de sua eficácia fazem que esse medicamento seja o mais efetivo para viajantes de longa permanência. Se houver contraindicações para o uso da mefloquina em viajantes de longa permanência, pode-se utilizar a doxiciclina diária (100 mg) a partir de 1 dia antes da exposição; diferentemente da combinação atovaquona/proguanil, a doxiciclina precisa ser continuada por 4 semanas após a exposição. Cerca de 5% dos indivíduos que tomam mefloquina ou doxiciclina interrompem o tratamento em decorrência de efeitos colaterais. A quimioprofilaxia pode ser iniciada bem antes da partida (3 a 4 semanas para a mefloquina) em indivíduos preocupados quanto à possibilidade de intolerância a qualquer medicamento. A tafenoquina, recém-aprovada pela FDA, pode ser utilizada para quimioprofilaxia somente após confirmação de níveis adequados da enzima G6PD. A dose é de 200 mg/dia, por 3 dias antes da chegada na área de malária, continuada semanalmente durante a exposição e por 1 semana após a última exposição.

É preciso lembrar por escrito aos viajantes sobre a necessidade de continuar o uso dos antimaláricos durante o período de tempo adequado após a última exposição possível, ressaltando que a malária ainda pode ocorrer apesar da quimioprofilaxia, e que há necessidade de efetuar um esfregaço de sangue ou um teste diagnóstico rápido para malária na presença de qualquer doença febril que ocorra nos primeiros 3 meses após a viagem. A prevenção da malária em viajantes que residem em áreas de malária durante 6 meses ou mais apresenta problemas complexos, que foram analisados em outra parte.

## DENGUE, VÍRUS CHIKUNGUNYA E VÍRUS ZIKA

Estima-se que ocorram anualmente 100 milhões de casos de dengue e 250.000 casos de febre hemorrágica da dengue (ver Capítulo 357). Nos últimos 20 anos, foi observada uma dramática expansão geográfica da epidemia da dengue e da febre hemorrágica da dengue.[11] A dengue é responsável por até 2% de todas as doenças em pessoas que retornam de viagem, e ela constitui a

doença febril sistêmica mais comum em viajantes que retornam de qualquer região, com exceção da África Subsaariana, onde a malária ainda predomina.

Um surto de infecção pelo vírus chikungunya (ver Capítulo 358), causado por um alfavírus, surgiu no Quênia, em 2004, e propagou-se amplamente na África, na Ásia, no Pacífico e nas Américas.[12] De modo semelhante, o vírus Zika foi inicialmente identificado em Uganda, em 1947, porém permaneceu relativamente desconhecido até 2007, quando houve um surto em Yap. A disseminação subsequente, com epidemias nas Américas, levou ao reconhecimento das consequências lamentáveis associadas à infecção intraparto, agora denominada síndrome Zika congênita. A infecção pelo vírus Zika também pode causar síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392), que pode se manifestar apenas depois do retorno do viajante para casa.[13]

A dengue, a infecção pelo vírus chikungunya e a infecção pelo vírus Zika são transmitidas por picadas de mosquitos *Aedes* durante o dia, reforçando a necessidade de instruir os viajantes com destino às regiões tropicais sobre a necessidade do uso de repelentes tanto durante o dia quanto à noite. Várias vacinas candidatas estão em desenvolvimento, das quais as mais avançadas são vacinas contra a dengue.[a]

## DIARREIA DO VIAJANTE

A causa mais frequente da diarreia do viajante é a *Escherichia coli* enterotoxigênica e, em alguns locais, *E. coli* enteroagregativa. *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* respondem, cada uma, por cerca de 5 a 15% dos casos (Tabela 270.3).[14] Na Ásia, os *Vibrio* não causadores de cólera são significativos.[15] Os protozoários são responsáveis por menos de 5% dos casos. Em adultos, o norovírus e o rotavírus são cada vez mais detectados. A duração média da diarreia do viajante, mesmo se não for tratada, é de 4 dias.

Todos os viajantes com destino a países em desenvolvimento devem ser minuciosamente instruídos sobre o autotratamento para a doença diarreica e devem transportar medicamentos adequados durante a viagem (Tabela 270.4).[16,17] A maioria dos pacientes responde à loperamida. Nos casos graves ou que não respondem a esse agente farmacológico, o autotratamento com azitromicina 1.000 mg em dose única é habitualmente suficiente; entretanto, os pacientes podem continuar tomando 500 mg/dia durante até 3 dias se a diarreia do viajante persistir. Outras alternativas incluem levofloxacino 500 mg em dose única ou rifaximina 1.650 mg.[A1] Em razão de um aumento significativo de *Campylobacter* resistente às quinolonas no Sudeste Asiático, Índia e Nepal, o antibiótico preferido para automedicação é a azitromicina, embora uma alternativa seja o ciprofloxacino, 500 mg/dia durante 3 dias.

**Tabela 270.3** **Diferenças regionais na causa da diarreia do viajante.**

| | *% APROXIMADA* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **AMÉRICA LATINA E CARIBE** | **SUL DA ÁSIA** | **SUDESTE ASIÁTICO** | **ÁFRICA** |
| **BACTÉRIAS** | | | | |
| *E. coli* enterotoxigênica | ≥ 35 | 15 a 25 | 5 a 15 | 25 a 35 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *E. coli* enteroagregativa | 25 a 35 | 15 a 25 | Desconhecida | < 5 |
| *Campylobacter* | < 5 | 15 a 25 | 25 a 35 | < 5 |
| *Salmonella* | < 5 | < 5 | 5 a 15 | 5 a 15 |
| *Shigella* | 5 a 15 | 5 a 15 | < 5 | 5 a 15 |
| **VÍRUS E OUTROS** | | | | |
| Norovírus | 15 a 25 | 5 a 15 | < 5 | 15 a 25 |
| Rotavírus | 15 a 25 | 5 a 15 | < 5 | 5 a 15 |
| *Giardia* | < 5 | 5 a 15 | 5 a 15 | < 5 |

Adaptada de Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:71-80.

**Tabela 270.4** **Tratamentos para a diarreia do viajante.**

| AGENTE FARMACOLÓGICO | DOSE RECOMENDADA | EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS |
|---|---|---|
| Subsalicilato de bismuto | 525 mg (30 ml de líquido ou 2 comprimidos bem mastigados), se necessário, até 16 comprimidos em 24 h | Moderadamente efetivo, torna as fezes e a língua pretas, pode causar zumbido decorrente da absorção sistêmica do salicilato |
| Loperamida | 4 mg e, em seguida, 2 mg após cada evacuação de fezes de consistência mole, até 8 mg/dia | Rápido alívio da diarreia, porém precisa ser combinada com antibiótico em pacientes com febre ou disenteria |
| Azitromicina | 500 mg/dia, durante 3 dias, ou dose única de 1.000 mg | Primeira escolha para todos os casos de diarreia grave, porém é frequente a ocorrência de náuseas |
| Ciprofloxacino | 500 ou 750 mg/dia, durante 1 a 3 dias | As quinolonas podem ser utilizadas na diarreia não grave, exceto na Índia e no Sudeste Asiático, onde é comum a presença de *Campylobacter* resistente às quinolonas |
| Rifaximina | 200 mg 3 vezes/dia, durante 3 dias | Ineficaz contra patógenos invasivos (p. ex., *Shigella*, |

| | |
|---|---|
| | *Salmonella*, *Campylobacter*) |

Adaptada de Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:71-80; Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017;24(Suppl 1):S2-S19.

Para a prevenção da diarreia do viajante, pode-se utilizar subsalicilato de bismuto. A maioria das diretrizes não recomenda a profilaxia com antibióticos para o viajante típico, em razão dos efeitos adversos potenciais do fármaco enquanto está longe de assistência médica e em decorrência da disponibilidade de terapia efetiva de início rápido para a diarreia, caso esta ocorra. As exceções incluem viajantes com infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aqueles com problema médico crônico subjacente que os torna mais propensos às consequências adversas da diarreia e viajantes em missão vital por um curto período (menos de 1 semana), que não podem tolerar nem 1 dia de incapacidade. Quando indicada, a profilaxia antibiótica pode ser efetuada com rifaximina (200 mg), 2 vezes/dia;[A2] a profilaxia só deve ser utilizada para viagens de 2 semanas ou menos.

## COMPORTAMENTOS DE PREVENÇÃO

É possível reduzir consideravelmente a maioria dos problemas de saúde relacionados com viagens, incluindo muitas doenças infecciosas, por meio de comportamentos adequados por parte do viajante.

### Proteção contra mosquitos

Os agentes antimaláricos quimioprofiláticos apresentam uma eficácia inferior a 100%. A proteção contra artrópodes ajuda a prevenir a dengue, a leishmaniose, a filariose e diversas doenças importantes por arbovírus. Os viajantes devem ser instruídos a se vestir para reduzir a maior parte possível de pele exposta e aplicar um repelente contendo DEET (na concentração de 30 a 35%) em todas as áreas não sensíveis expostas do corpo, a cada 4 a 6 horas. É necessária uma aplicação mais frequente para agentes que contêm concentrações mais baixas de DEET. Os viajantes devem dormir com proteção de um mosquiteiro impregnado com permetrina em áreas de malária, a não ser que estejam em um ambiente fechado com ar-condicionado. Enquanto os mosquitos anofelinos picam à noite, os mosquitos *Aedes* spp. habitualmente picam durante o dia, de modo que é necessário manter uma vigilância em todos os momentos do dia.

### Precauções com a alimentação e a água

Os viajantes com destino a países em desenvolvimento devem ser diligentes na lavagem frequente das mãos; devem evitar adquirir alimentos de estabelecimentos, mercados ou vendedores de rua duvidosos; evitar bufês onde não existam tampas para os alimentos ou controle das moscas; evitar alimentos de alto risco como frutos do mar, peixes de recife (risco de ciguatera), carnes bovina e de aves mal cozidas, laticínios, frutas não descascadas, molhos frios e saladas; evitar tanto a água da torneira quanto drinques ou cubos de gelo feitos com água de torneira; e utilizar água engarrafada e tampada ou quimicamente tratada, filtrada ou fervida para beber e escovar os dentes.

### Sexo

Independentemente das circunstâncias aparentes do viajante, deve-se fornecer orientações sobre a incidência da infecção pelo HIV e infecções sexualmente transmissíveis entre profissionais do sexo

no exterior, sobre o uso de preservativos e a taxa de falha dos preservativos (3 a 5% de ruptura/deslizamento). O sexo sem proteção, mesmo com companheiros de viagem, é considerado de alto risco. A viagem é uma experiência desinibidora em si, e o consumo de álcool tende a aumentar durante as viagens. A profilaxia pré-exposição contra o HIV tornou-se mais amplamente aceita, e o uso diário de 200 mg de entricitabina mais 300 mg de tenofovir é uma opção para a prevenção do HIV em indivíduos com risco de exposição por meio de contato sexual, incluindo viajantes.

## Patógenos transmitidos pelo sangue

O sangue e seus produtos, as seringas e os instrumentos médicos ou odontológicos contaminados representam um risco após acidentes ou traumatismo. Os viajantes devem pensar em transportar um equipo de infusão, agulhas e *kit* de sutura para áreas de alto risco. Se possível, devem adiar qualquer tratamento médico e viajar até um estabelecimento onde a segurança possa ser garantida. A tatuagem, a acupuntura e o *piercing* corporal estão associados a riscos semelhantes. Os profissionais de saúde e outros indivíduos em situação de risco, em áreas de alta prevalência do HIV, sem infraestrutura médica sofisticada, podem considerar a necessidade de transportar um suprimento de antirretrovirais de 1 a 2 semanas para iniciar uma profilaxia pós-exposição imediata, com a compreensão de que isso representa apenas uma medida inicial que proporcione tempo suficiente para viajar até um centro médico adequado capaz de fornecer testes sofisticados e aconselhamento. Existem duas opções: (1) entricitabina 200 mg/fumarato de tenofovir alafenamida [TAF] 25 mg, 1 comprimido/dia, mais raltegravir 400 mg, 1 comprimido 2 vezes/dia (ou dolutegravir 50 mg, 1 comprimido/dia); e (2) entricitabina 200 mg/tenofovir 300 mg, 1 comprimido/dia, mais docutegravir 50 mg, 1 comprimido/dia.

## Proteção contra doenças da pele

As picadas de mosquitos infectadas são comuns. A prática de uma boa higiene das mãos em ambientes sujos e a cobertura de feridas abertas constituem medidas preventivas a serem tomadas por todos os viajantes. A escabiose e a infestação por piolhos podem ser evitadas por meio de uma boa higiene pessoal. Na África, todas as roupas secas ao ar livre devem ser passadas a ferro para evitar a miíase cutânea causada pela mosca *Cordylobia anthropophaga*. Os chapéus e protetores solares são obrigatórios nos trópicos. O protetor solar deve ser sempre aplicado à pele antes, e não depois, da aplicação de DEET.

## Natação e exposição à água

Os viajantes devem ser instruídos a evitar a exposição recreativa (natação, *rafting*, caminhadas aquáticas) ou outra exposição à água doce em áreas que são endêmicas para esquistossomose. Os caminhantes, os ciclistas e os viajantes de aventura devem considerar a profilaxia com 200 mg de doxiciclina, 1 vez/semana, em decorrência do risco significativo de leptospirose que existe na água doce em todo o mundo em desenvolvimento. Andar descalço em áreas tropicais predispõe à infecção por ancilostomídeos, infecção por *Strongyloides*, larva *migrans* cutânea e tungíase.

## Prevenção da tuberculose

Indica-se um teste cutâneo tuberculínico antes da partida, com repetição anual do teste, para viajantes de longa permanência em países em desenvolvimento. O tratamento agressivo de conversores do teste cutâneo previne casos posteriores de tuberculose ativa. Os viajantes devem evitar transportes públicos lotados ou lugares públicos com aglomerações e devem se distanciar imediatamente de qualquer

pessoa com tosse crônica ou intensa. Os expatriados devem procurar ajuda do governo local para a tuberculose.

## PROBLEMAS NÃO INFECCIOSOS RELACIONADOS COM VIAGENS

### Trombose do viajante e dissincronose (*jet lag*)

A imobilidade relacionada com viagens está associada à ocorrência de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar em viajantes saudáveis nos demais aspectos. O risco de embolia pulmonar está essencialmente ausente em voos com duração inferior a 6 horas. Os indivíduos com fatores de risco bem conhecidos correm maior risco. Todos os viajantes devem evitar a desidratação e o consumo de álcool e devem exercitar regularmente as pernas durante o voo. Entre as numerosas recomendações para prevenção, apenas o uso de meias de compressão de 15 a 30 mmHg para pessoas de maior risco é sustentado em ensaios clínicos,[A3] embora os agentes antitrombóticos profiláticos, como inibidor do fator Xa, inibidor direto da trombina e heparina subcutânea de baixo peso molecular, sejam algumas vezes utilizados na prática. A terapia com ácido acetilsalicílico não tem nenhum benefício comprovado nesse contexto.

A dissincronose (*jet lag*) (ver Capítulo 377) ocorre após atravessar três ou mais fusos horários. A melatonina (0,5 mg, 30 minutos antes da hora programada de deitar) pode ser útil para reduzir a gravidade da dissincronose,[A4] e o zolpidem (5 mg), ingerido por algumas noites antes de dormir no destino, geralmente é efetivo.

### Doença da altitude

Seja a subida feita por carro ou avião, o mal da montanha agudo ocorre em pelo menos 25% das pessoas que ascendem rapidamente a 2.500 m ou mais e na maioria das pessoas que ascendem rapidamente até 3.000 m ou mais. A ascensão gradual durante vários dias raramente é praticada pelos viajantes modernos. Para a prevenção da doença da altitude, a acetazolamida 125 mg, 2 vezes/dia, iniciando na manhã do dia anterior à subida e mantida durante todo o dia após a subida, é efetiva.[A5,A6] Se os sintomas do mal da montanha, como náuseas, vômitos, anorexia, tontura, fadiga ou insônia, persistirem além do dia seguinte após a subida, os viajantes podem continuar tomando um comprimido à noite. Outros medicamentos, como a dexametasona (4 mg 2 vezes/dia), também podem ser utilizados para profilaxia ou tratamento (ver Capítulo 88).[A7] As complicações graves, como edema pulmonar ou cerebral, ocorrem raramente abaixo de 3.500 m e são mais bem tratadas com oxigênio e descida imediata. Os que viajam acima de 3.500 m por mais de algumas horas devem consultar um especialista.

## CUIDADOS PÓS-VIAGEM

A abordagem ao paciente exige um conhecimento da geografia mundial, da epidemiologia dos padrões de doença em 230 países ou mais e da apresentação clínica de um amplo espectro de doenças. A maioria das doenças é leve, a maior parte é autolimitada e muitas não são infecciosas. Com base em 43.000 viajantes examinados pela GeoSentinel Surveillance Network que retornaram de viagem doentes, os destinos específicos de viagem estão associados à probabilidade do diagnóstico de certas doenças (e-Tabela 270.1). As abordagens diagnósticas e as terapias empíricas podem ser guiadas por essas diferenças específicas do destino. Os dados importantes sobre a ocorrência de doenças em regiões específicas indicam que (1) a doença febril[18,19] é mais importante na África e no Sudeste

Asiático; (2) a malária é um dos três principais diagnósticos em todas as regiões; todavia, durante essa última década, a dengue tornou-se a doença febril mais comum de todas as regiões fora da África Subsaariana; (3) na África Subsaariana, a riquetsiose está em segundo lugar após a malária como causa de febre; (4) a doença respiratória é mais importante no Sudeste Asiático e na África Subsaariana; e (5) a diarreia aguda é desproporcional no sul da Ásia Central. A diarreia persistente representa um problema em até 3% das pessoas que retornam de países em desenvolvimento, em que as principais causas consistem em parasitas (particularmente *Giardia* e *Cryptosporidium*) e bactérias (particularmente *E. coli* enteroagregativa e *Shigella*).

**e-Tabela 270.1** Algumas doenças essenciais relatadas em cinco ou mais viajantes entre > 43.000 doenças notificadas.

| DIAGNÓSTICO | Nº DE CASOS | HISTÓRIA DE VIAGEM |
|---|---|---|
| **GASTRINTESTINAIS** | | |
| *Giardia* | 1.426 | Índia, Tailândia, Nepal e Gana |
| *Campylobacter* | 753 | Índia, Tailândia, Indonésia e Tanzânia |
| *Strongyloides* | 483 | Índia, Vietnã, Gana e República Dominicana |
| *Salmonella enteritis* | 367 | Tailândia, Índia, Indonésia e Egito |
| *Shigella* | 271 | Índia, Egito, Gana e Indonésia |
| *Entamoeba histolytica* | 340 | Índia, Indonésia, México e Tailândia |
| *Vibrio* | 9 | 5 casos da América Latina (2 casos adquiridos no México), 3 na Ásia, 1 na África Subsaariana |
| **FEBRIS** | | |
| *Plasmodium falciparum* | 1.990 | Gana, Gomores, Nigéria e Costa do Marfim |
| *Plasmodium vivax* | 480 | Índia, Guiana Francesa, Myanmar e Papua-Nova Guiné |
| Dengue | 1.473 | Tailândia, Indonésia, Índia e Brasil |
| Febre entérica | 467 | Índia, Nepal, Paquistão e Bangladesh |
| Febre maculosa por riquétsia | 267 | África do Sul (68,9%), Zimbábue, Tanzânia e Suazilândia |
| Chikungunya | 164 | Índia, Malásia, Indonésia e Tailândia |
| Hepatite A | 120 | Índia, Marrocos, Egito e México |

| | | |
|---|---|---|
| HIV agudo | 84 | Tailândia, Brasil, Guiné e Alemanha |
| Leptospirose | 83 | Tailândia, Laos e Costa Rica |
| Hepatite E | 45 | Índia (40%), Paquistão e Bangladesh |
| Brucelose, aguda | 33 | Índia, Sudão e Iraque |
| Sarampo | 33 | Índia, Tailândia e França |
| Histoplasmose | 23 | Guatemala e Costa Rica |
| *Rickettsia typhi* (transmitida por pulga) | 17 | Camboja, Malásia, Vietnã, Indonésia e Nepal |
| Leishmaniose visceral | 16 | Índia, Grécia, Portugal e Espanha |
| *Orientia tsutsugamushi* (tifo rural) | 14 | Tailândia e Vietnã |
| Rubéola | 11 | Vietnã e Tailândia |
| Melioidose | 9 | Tailândia, Singapura e Malásia |
| Caxumba | 8 | Diferentes países para cada caso (2 na Europa Ocidental, 4 na África Subsaariana, 1 na América Latina e 1 na Ásia |
| Tripanossomíase africana | 6 | Zâmbia (3 casos), Tanzânia, Zimbábue e Burquina Faso |
| Febre recorrente | 6 | Senegal, África do Sul e Marrocos |
| Vírus do Rio Ross | 5 | Austrália |
| **DERMATOLÓGICAS** | | |
| Profilaxia da raiva após mordida ou arranhadura | 1.249 | Tailândia, Indonésia, China e Índia |
| Larva migrans cutânea | 806 | Tailândia, Brasil, México e Malásia |
| Leishmaniose (cutânea ou mucocutânea) | 264 | Bolívia, Afeganistão e Costa Rica |
| Miíase | 174 | Senegal, Brasil, Costa Rica e Belize |
| Tungíase | 87 | Brasil, Madagascar, Uganda e Etiópia |

| | | |
|---|---|---|
| Gnatostomíase | 12 | Camboja e Indonésia (92% da Ásia) |
| Hanseníase | 11 | Paquistão e Vietnã |
| Micobactérias atípicas cutâneas | 6 | Todos diferentes (Caribe, África Subsaariana e sul da Ásia Central) |
| **RESPIRATÓRIAS OU FARÍNGEAS** | | |
| Influenza | 367 | |
| H1N1 | 176 | EUA, Austrália, Reino Unido e Filipinas |
| Influenza A ou B | 191 | Indonésia, Tailândia, Índia e China |
| Tuberculose | 170 | |
| Tuberculose pulmonar MDR ou XDR | 3 | 1 caso para Nigéria e 1 caso para Índia (1 caso desconhecido) |
| Legionelose | 35 | China, Itália e Espanha |
| Micobactérias atípicas pulmonares | 35 | China, Tailândia, Quênia, África do Sul e América do Norte |
| Coqueluche | 30 | Índia e China |
| **NEUROLÓGICAS** | | |
| Intoxicação por ciguatera | 51 | Bahamas e República Dominicana |
| Neurocisticercose | 21 | Índia |
| Meningite tuberculosa ou tuberculoma | 13 | Índia e Paquistão |
| Intoxicação por frutos do mar escombroide, neurotóxica ou paralítica | 7 | Ilhas Maurício (2 casos) e outros (2 casos na Europa Ocidental e 2 casos no Sudeste Asiático) |
| Vírus do Nilo ocidental | 5 | 1 caso no Afeganistão, na Costa Rica, na Grécia e em Israel (1 desconhecido) |
| **OUTRAS** | | |
| Esquistossomose | 792 | Malaui, Uganda, Tanzânia e Gana |
| Filariose | 113 | República dos Camarões, Gabão, República Democrática do Congo e |

| | | |
|---|---|---|
| | | República Centro-Africana |
| Doença de Lyme | 77 | EUA, Alemanha e Itália |
| Larva *migrans* visceral | 16 | 6 casos no Sudeste Asiático (2 casos adquiridos na Tailândia), 5 na América Latina e Caribe, 3 na África Subsaariana e 2 casos desconhecidos |
| *Fasciola* | 14 | Austrália, Alemanha, França e Países Baixos |
| *Clonorchis* | 12 | Tailândia, Laos e China |
| Triquinelose | 12 | Polônia e Sérvia |

HIV = vírus da imunodeficiência humana; MDR = multidrogarresistente; XDR = extensamente drogarresistente. Adaptada de Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med*. 2013;158:456-468.

A febre em um viajante que recentemente retornou dos trópicos é uma emergência potencial e precisa ser avaliada imediatamente, de modo que o tratamento antimalárico ou outro tratamento definitivo possam ser iniciados rapidamente, se forem indicados. Os sintomas gastrintestinais persistentes em um viajante que regressa exigem avaliação e tratamento imediatos (e-Tabela 270.2).[20] Alguns viajantes de longa permanência devem ser avaliados por um especialista de medicina do viajante ou tropical quando regressam, de modo a serem examinados à procura de condições que podem ser assintomáticas, como esquistossomose ou estrongiloidíase.

| **e-Tabela 270.2** | Agentes infecciosos comuns causadores de doença gastrintestinal crônica no viajante que regressa. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **PERÍODO DE INCUBAÇÃO (DIAS)** | **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS** | **DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| *Giardia* | 7 a 10 | Dor abdominal, náuseas, diarreia aquosa persistente | Microscopia das fezes e antígeno fecal | Metronidazol, 250 mg, 3 vezes/dia, durante 7 a 10 dias, ou 500 mg 2 vezes/dia, durante 5 a 7 dias |
| *Entamoeba histolytica* | 11 a 21 | Dor abdominal, febre, diarreia aquosa persistente | Ensaio de antígeno fecal | Metronidazol, 500 a 750 mg, 3 vezes/dia durante 7 a 10 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | dias; mais paromomicina, 500 mg, 3 vezes/dia durante 7 dias |
| *Strongyloides* | 11 a 21 | Larva *currens*, dor abdominal, diarreia persistente | Microscopia das fezes | Ivermectina, 200 mg/kg de peso corporal/dia, durante 2 dias |
| *Schistosoma* | 14 a 84 | Síndrome de Katayama, dor abdominal, diarreia persistente, hematúria | Microscopia das fezes e da urina | Praziquantel, 40 mg/kg divididos em duas doses por 1 dia para S. hematobium e S. mansoni, e 60 mg/kg divididos em três doses por 1 dia para *S. japonicum* |
| *Campylobacter* | 1 a 4 | Diarreia aquosa aguda, febre | Coprocultura | Azitromicina, 500 mg 1 vez/dia, durante 3 dias |
| *Shigella* | 1 a 8 | Diarreia grave, disenteria, febre | Coprocultura | Ciprofloxacino, 500 mg 2 vezes/dia, durante 3 dias |
| *Salmonella* | | | | |
| Sorovar Typhi | 5 a 14 | Febre, cefaleia, mal-estar, dor abdominal, diarreia | Hemocultura e coprocultura | Ciprofloxacino, 20 mg/kg/dia durante 7 dias; ou azitromicina, 20 mg/kg/dia durante 7 dias |
| Não tifoide | 8 a 24 h | Febre, cefaleia, mal-estar, dor | Hemocultura e coprocultura | Ciprofloxacino, 20 mg/kg/dia durante 7 dias; |

| | | |
|---|---|---|
| | abdominal, diarreia | ou azitromicina, 20 mg/kg/dia durante 7 dias |

Adaptada de Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med*. 2013;368:1817-1825.

Os viajantes que adoecem durante a viagem ou a qualquer momento até vários meses após uma viagem ao exterior frequentemente associam essa doença a uma possível etiologia específica da viagem. Este pode ser o caso, porém isso frequentemente não é observado. Ocorrências rotineiras são comuns, e as ocorrências comuns são comuns, sejam elas adquiridas durante a viagem ou em algum momento após a viagem.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2008-2017.

A2. Ng QX, Ho CYX, Shin D, et al. A meta-analysis of the use of rifaximin to prevent travellers' diarrhoea. *J Travel Med*. 2017;24:1-5.

A3. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD004002.

A4. Tortorolo F, Farren F, Rada G. Is melatonin useful for jet lag? *Medwave.* 2015;15(suppl 3):1-9.

A5. Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, et al. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD009761.

A6. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:1-14.

A7. Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I, Osorio D, et al. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD009567.

[a]N.R.T.:Segundo a OMS, na região das Américas, entre a semana epidemiológica (SE) 1 e a SE 49 de 2021, ocorreu um total de 1.324.108 casos notificados de arboviroses. Desses, 1.173.674 (89%) foram casos de dengue, 131.630 foram casos de chikungunya e 18.804 foram casos de Zika.

Em 15 de outubro de 2021, a ANVISA atualizou a bula da vacina contra a dengue: "Como parte do processo de atualização da bula da vacina contra a dengue, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) anunciou publicamente que **a vacina deve ser usada apenas em indivíduos com história prévia de infecção por dengue**."

Vale lembrar que a vacina Dengvaxia® é administrada por via subcutânea para pessoas entre 9 e 45 anos de idade. É contraindicada para gestantes, lactantes e imunossuprimidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical considerations before international travel. *N Engl J Med*. 2016;375:247-260.
2. Angelo KM, Kozarsky PE, Ryan ET, et al. What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature. *J Travel Med*. 2017;1-8.
3. Steffen R, Behrens RH, Hill DR, et al. Vaccine-preventable travel health risks: what is the evidence—what are the gaps? *J Travel Med*. 2015;22:1-12.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for Adults. Updated annually. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html. Accessed April 22, 2019.
5. Travelers' Health. Destinations. Centers for Disease Control and Prevention http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list. Accessed April 22, 2019.
6. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD001261.
7. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1-20.
8. Barrett ADT. Yellow fever live attenuated vaccine: a very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine*. 2017;35:5951-5955.
9. Caldwell JP, Chen LH, Hamer DH. Evolving epidemiology of Japanese encephalitis: implications for vaccination. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-13.
10. Cholera, 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93:489-500.
11. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, et al. Zika, Chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. *Annu Rev Med*. 2018;69:395-408.
12. Yactayo S, Staples JE, Millot V, et al. Epidemiology of Chikungunya in the Americas. *J Infect Dis*. 2016;214(suppl 5):S441-S445.
13. Petridou C, Simpson A, Charlett A, et al. Zika virus infection in travellers returning to the United Kingdom during the period of the outbreak in the Americas (2016-17): a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019. [Epub ahead of print.]

14. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2015;313:71-80.
15. Zaidi D, Wine E. An update on travelers' diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:7-13.
16. Lalani T, Maguire JD, Grant EM, et al. Epidemiology and self-treatment of travelers' diarrhea in a large, prospective cohort of Department of Defense beneficiaries. *J Travel Med*. 2015;22:152-160.
17. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med*. 2017;24(suppl 1):S2-S19.
18. Thwaites GE, Day NPJ. Approach to fever in the returning traveler. *N Engl J Med*. 2017;376:548-560.
19. Scaggs Huang FA. Schlaudecker E. Fever in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:163-188.
20. Eckbo EJ, Yansouni CP, Pernica JM, et al. New tools to test stool: managing travelers' diarrhea in the era of molecular diagnostics. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:197-212.
21. Duplessis CA, Gutierrez RL, Porter CK. Review: chronic and persistent diarrhea with a focus in the returning traveler. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2017;3:1-17.

**Um turista que visita Burquina Faso (África Ocidental) por 1 semana durante a estação seca (dezembro a junho) deve receber qual das seguintes vacinas?**

- A. Peste.
- B. Cólera.
- C. Hepatite C.
- D. Meningocócica.
- E. Encefalite japonesa.

Concluir questão

**Um viajante para o Lago Titicaca (3.800 m) na Bolívia deve considerar a profilaxia pré-subida com:**

- A. Ibuprofeno.
- B. Acetazolamida.

- C. Prednisona.
- D. Furosemida.
- E. Dinitrato de isossorbida.

Concluir questão

**A doença mais comum prevenível por vacina em viajantes é:**

- A. Hepatite B.
- B. Febre tifoide.
- C. Febre amarela.
- D. Influenza.
- E. Sarampo.

Concluir questão

**A diarreia aguda ocorre de modo desproporcional em viajantes que retornam de qual das seguintes regiões?**

- A. África.
- B. América do Sul.
- C. Sul da Ásia Central.
- D. China.
- E. Caribe.

Concluir questão

**Os viajantes devem ser instruídos a evitar qual das seguintes exposições em áreas endêmicas para a esquistossomose?**

A. Exposição recreativa (natação, *rafting*, caminhada na água) ou outra exposição à água doce.

B. Consumo de laticínios não pasteurizados.

C. Cavernas.

D. Frutos do mar malcozidos.

E. Carrapatos.

**Concluir questão**

# QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

ARNOLD LOUIE E GEORGE L. DRUSANO

Os antibióticos foram classificados como fármacos "milagrosos" por terem transformado nossas expectativas sobre os desfechos das infecções. Mais recentemente, passaram a constituir a espinha dorsal da moderna medicina intervencionista. Barreiras não destinadas a serem rompidas foram violadas. Foram inseridos cateteres em veias e artérias, na bexiga e na árvore traqueal. Essas intervenções proporcionam suporte ao paciente em estado grave, mas também permitem que bactérias tenham acesso a áreas normalmente estéreis. As terapias para o câncer e para doenças imunomediadas deixam, muitas vezes, os pacientes gravemente imunossuprimidos. Nesses pacientes, as infecções bacterianas são graves e, quando não tratadas ou quando tratadas tardiamente, levam, com frequência, à morte. Os antibióticos fornecem um suporte crítico para salvar a vida desses pacientes.

O que está bem claro é que o uso excessivo ou o uso insuficiente de antibióticos permitiu que muitos patógenos desenvolvessem resistência aos medicamentos. O *Staphylococcus aureus* multirresistente tornou-se uma praga tanto no hospital quanto na comunidade. As betalactamases de espectro estendido e as enzimas carbapenemases de *Klebsiella pneumoniae* têm mediado a resistência a muitos de nossos agentes betalactâmicos mais potentes e de amplo espectro, incluindo os carbapenéns. Em consequência, é importante compreender os princípios da quimioterapia antibacteriana para obter os melhores resultados clínicos em nossos pacientes, mas também, em um sentido mais amplo, para reduzir a probabilidade do surgimento de resistência e manter a potência dos medicamentos que hoje compõem o nosso arsenal terapêutico.[1,2] Nesse contexto, o declínio significativo no uso de antibióticos nos EUA entre 1999 e 2016 é um bom sinal.[3,4]

## ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO: DOSE E PLANEJAMENTO PARA OTIMIZAR O RESULTADO CLÍNICO

Como ocorre em toda a medicina clínica, a anamnese e o exame físico bem realizados são fundamentais para a tomada de decisão correta e para a obtenção de resultados terapêuticos ideais em pacientes com infecções. A chave para a escolha do medicamento, da dose e do esquema de administração corretos de um antibiótico é o reconhecimento da existência de uma infecção. O próximo passo é documentar onde essa infecção está localizada e, em seguida, identificar os microrganismos dominantes que estão presentes em cada local de infecção. Em seguida, é preciso determinar se existem quaisquer fatores de risco passíveis de prever a presença de patógenos resistentes a medicamentos.

Por exemplo, sabe-se que a pneumonia adquirida na comunidade é causada por certos patógenos tradicionais. O *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e, talvez, a *Moraxella catarrhalis* são os patógenos bacterianos *clássicos* associados a essa entidade. Além disso, podem ser observados patógenos *atípicos*, como espécies de *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*. Por outro lado, as infecções intra-abdominais são dominadas por *Escherichia coli* e por outras Enterobacteriaceae e microrganismos anaeróbios, como espécies de *Bacteroides*. Em consequência, é importante compreender os patógenos dominantes presentes em diferentes locais de infecção, de modo que o melhor fármaco ou a melhor combinação de fármacos possa ser escolhida para tratar a infecção.

O conhecimento da fonte da infecção também é fundamental, visto que os medicamentos penetram de modo diferente em distintos locais do corpo. Classicamente, a penetração é menor em espaços onde existem zônulas de oclusão, como o sistema nervoso central, o olho e a próstata. Em geral, a penetração de muitas classes de agentes antibacterianos é boa em locais de infecção complicada da pele e de estruturas da pele. O que frequentemente não é reconhecido é a penetração divergente de diferentes agentes e até mesmo de agentes da mesma classe nos pulmões para o tratamento da pneumonia bacteriana. Por exemplo, a penetração de antibióticos macrolídios em locais de infecção da pele é modesta, mas é boa nos pulmões, com coeficientes de penetrância (área sob a curva [ASC] de concentração-tempo no líquido de revestimento epitelial dos pulmões/ASC no plasma) que variam de 4 a

20. A penetração dos agentes betalactâmicos pode variar de 15 a 100%, contudo, não existe nenhum conjunto de variáveis (pelo menos até hoje) que explique essa variação de penetrações. A Tabela 271.1 fornece uma lista parcial dos locais de infecção e seus patógenos dominantes. A questão não é adquirir um conhecimento enciclopédico dos locais de infecção ou dos patógenos, mas reconhecer que os diferentes locais de infecção exigem diferentes medicamentos para fornecer uma cobertura adequada contra os patógenos mais provavelmente presentes.

É importante também compreender outros fatores que aumentam a probabilidade da presença de um microrganismo resistente no local de infecção primária. Um exemplo é o paciente que recentemente tomou antibióticos antes de adquirir a infecção atual. Outros exemplos são a aquisição de uma infecção no hospital ou em uma clínica de cuidados estendidos e em um paciente imunossuprimido. Nesses pacientes, a escolha dos agentes antimicrobianos precisa ser cuidadosamente considerada para cobrir os patógenos mais resistentes.

## CULTURA E COLORAÇÃO DE GRAM

Após a identificação definitiva do local de infecção, ou quando a fonte de infecção mais provável foi determinada, é fundamental obter amostras para cultura a partir desse local, bem como amostras de sangue para hemocultura. A coordenação com o laboratório de microbiologia é essencial para assegurar que as amostras de cultura sejam manuseadas de modo adequado. O desempenho e a interpretação de uma coloração de Gram da amostra também são de suma importância. Isso pode ser simples se a amostra for obtida de um espaço normalmente estéril, ou pode exigir habilidade considerável na interpretação, quando a amostra provém de uma área onde existe normalmente uma flora mista, como o escarro expectorado.

Embora não seja possível estabelecer um diagnóstico definitivo com base na morfologia celular do microrganismo, é possível combinar as informações sobre a morfologia, a positividade ou a negatividade da coloração de Gram do microrganismo, o local de infecção e os patógenos mais prováveis para fazer uma escolha inicial do agente antimicrobiano com maior probabilidade de obter uma quimioterapia efetiva. O antibiótico inicial, escolhido para proporcionar cobertura contra os microrganismos presentes no local da infecção primária, apresenta influência significativa sobre o resultado da terapia. As escolhas iniciais devem pecar por excesso de cautela. Quando as culturas definitivas ficam disponíveis, a quimioterapia pode ser racionalizada para fornecer ao paciente o antimicrobiano mais efetivo e menos tóxico. À medida que a gravidade da infecção aumenta, o fornecimento da cobertura inicial correta torna-se mais importante em relação ao resultado final.

**Tabela 271.1** **Locais de infecção primária e espécies de bactérias dominantes presentes.**

| LOCAL | BACTÉRIAS |
|---|---|
| Infecção complicada da pele ou das estruturas da pele | *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. |
| Úlcera de pé diabético | Microrganismos anteriormente citados mais Enterobacteriaceae |
| Infecções intra-abdominais | *Escherichia coli* e outras Enterobacteriaceae mais anaeróbios |
| Pneumonia bacteriana adquirida na comunidade | *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, patógenos *atípicos* |
| Pneumonia hospitalar | *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. |
| Meningite | *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (não tipável), meningococos; em ambientes hospitalares, *S. aureus* e microrganismos gram-negativos |

| | |
|---|---|
| Infecções do trato urinário | Enterobacteriaceae, em particular em mulheres sexualmente ativas; microrganismos gram-negativos multirresistentes em pacientes com infecções complicadas do trato urinário ou após instrumentação; enterococos, particularmente em homens idosos |
| Prostatite | Enterobacteriaceae, enterococos, patógenos atípicos |

## SENSIBILIDADE

Como as infecções ocorrem em um local específico, é importante compreender os padrões de sensibilidade aos antimicrobianos em determinado hospital. Com mais frequência, os padrões de sensibilidade da microbiologia são diferentes em amostras de culturas obtidas de pacientes nas enfermarias gerais, em comparação com os que estão em unidades de terapia intensiva (UTI), visto que os primeiros geralmente (mas nem sempre) são infectados por patógenos provenientes da comunidade. Em pacientes gravemente infectados, em particular aqueles cujas infecções foram adquiridas na UTI, é fundamental conhecer os padrões de sensibilidade desses patógenos, que tendem a ser multirresistentes a diferentes classes de fármacos.

Após a cultura definitiva, o patógeno identificado precisa ser examinado em um teste de sensibilidade a antimicrobianos. Esse teste pode ser automatizado; nesse caso, a informação fornecida é a concentração inibitória mínima (CIM); além disso, pode ser relatada a partir de um teste de disco-difusão, em que os resultados são normalmente categorizados em S (sensíveis), I (intermediários) ou R (resistentes). A CIM é, com frequência, interpretada incorretamente como a concentração do medicamento que impede o crescimento do patógeno, mas ela, na verdade, é a concentração do medicamento que permite que um tubo (ou poço) contendo patógeno permaneça claro ao exame visual depois de 16 a 24 horas. Se o teste for iniciado com uma concentração do microrganismo de 1 a 5 × $10^5$ unidades formadoras de colônias (UFC)/mℓ, esse critério pode, na realidade, proporcionar um aumento de quase 1 $\log_{10}$ (UFC/mℓ) na contagem de bactérias durante esse período de tempo e ainda ser lido como CIM. Com todas as suas limitações, a CIM fornece informações de importância crítica para a escolha do fármaco. Para diversas infecções como a meningite, a endocardite e, talvez, a bacteriemia, é importante conhecer a concentração bacteriana mínima (definida como a concentração necessária para matar 99,9% dos microrganismos durante um período de 16 a 24 horas). Nesses casos, é importante obter uma eliminação de múltiplos-log do microrganismo para garantir uma alta probabilidade de obter um resultado clínico satisfatório. Na meningite e na endocardite, existe também o problema de confusão da penetração do medicamento no local primário da infecção. Em outras circunstâncias (p. ex., pneumonia associada à ventilação mecânica) em que as cargas bacterianas são altas, otimizar a probabilidade de cura exige uma terapia altamente bactericida.

## DETERMINAÇÃO DA DOSE ADEQUADA DO MEDICAMENTO

A dose correta do medicamento é a que produz uma alta probabilidade de obter boa resposta clínica com baixa probabilidade de provocar um evento adverso desencadeado pela concentração. Outro aspecto a considerar é o fato de que a dose ideal deve ter alta probabilidade de suprimir o surgimento de mutantes resistentes. Para ter certeza de que a dose de um fármaco tem alta probabilidade de produzir um bom resultado clínico, é necessário compreender a relação entre a medida da exposição ao fármaco e o resultado sobre a infecção, isto é, a farmacodinâmica (ver Capítulo 26).

Quando se administra um medicamento por via intravenosa ou oral, a sua concentração começa baixa, aumenta até alcançar o valor máximo e, em seguida, declina com o passar do tempo até que outra dose do medicamento seja administrada (em um esquema de múltiplas doses). Esse perfil de concentração-tempo do medicamento deve ser considerado em relação a uma medida da potência do medicamento contra o patógeno em questão: a CIM. É também fundamental observar que a ligação às proteínas é importante, visto que, em quase todos os casos, é o medicamento livre ou não ligado às proteínas que elimina o patógeno causador. Assim, compreender a farmacodinâmica de um medicamento ou de uma classe de fármacos exige, em primeiro lugar, um conhecimento do perfil de concentração-tempo do medicamento, da ligação às proteínas e da CIM (Figura 271.1). Para os medicamentos que eliminam os microrganismos mais rapidamente à medida que suas concentrações aumentam (p. ex., quinolonas, aminoglicosídeos), a razão ASC/CIM do medicamento livre está estreitamente ligada ao efeito do

medicamento. Para outros fármacos (p. ex., penicilinas, carbapenéns, cefalosporinas, monobactâmicos), a taxa de eliminação dos microrganismos aumenta com a concentração e alcança rapidamente um platô, caso em que o tempo do medicamento livre maior do que a CIM (T > CIM) está mais estreitamente ligado ao efeito do medicamento. Em certas ocasiões, a razão pico de concentração/CIM do fármaco livre está associada ao efeito do medicamento. Essa situação é observada quando há um surgimento rápido e frequente de resistência e o pico da concentração ajuda a suprimir a amplificação de subpopulações de mutantes resistentes.

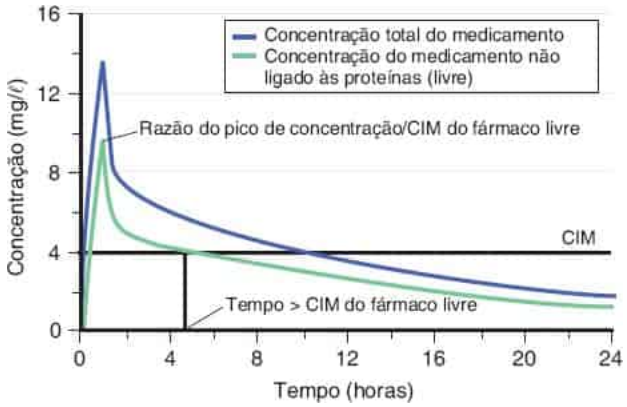


**FIGURA 271.1 Três medidas da exposição ao medicamento são importantes para a determinação da potência ou a concentração inibitória mínima (CIM).** Essas medidas são a razão do pico de concentração/CIM do medicamento livre, o tempo do medicamento livre maior que a CIM e a razão da área sob a curva (ASC)/CIM do medicamento livre. ASC = área sob a curva de concentração-tempo.

Essas medidas de exposição ao medicamento precisam estar ligadas ao efeito do medicamento. Existem várias maneiras de fazer isso, porém duas delas são mais comuns. Na primeira maneira, que é mais válida, os pacientes são examinados durante o período de um ensaio clínico. São obtidas múltiplas amostras de plasma para a documentação da farmacocinética do medicamento, que são corrigidas para a ligação às proteínas. A CIM do patógeno infectante é determinada pelo fármaco que está sendo administrado e são calculadas as três medidas de exposição ao medicamento citadas anteriormente. O resultado do paciente é, então, determinado (em geral, como sucesso ou falha, porém, em alguns casos, o tempo para o sucesso ou para a falha serve como medida do resultado). A medida apropriada da exposição ao fármaco é ligada ao resultado por meio de análise de regressão logística. Ao criar essa relação, é possível estimar a probabilidade de um paciente ter um resultado bem-sucedido se for alcançada determinada medida de exposição ao medicamento. Por exemplo, se o paciente que recebeu um medicamento, cuja ação de eliminação é dependente da concentração, alcançar uma razão ASC/CIM do medicamento livre de 88, a relação de regressão logística permite o cálculo de que a probabilidade de um bom resultado seja um número específico (talvez 91%). Nesses últimos 10 anos, essas relações têm sido geradas para um grande número e diferentes classes de medicamentos. As relações mais comuns são para as quinolonas, porém, podem ser encontrados exemplos para os aminoglicosídeos, as oxazolidinonas, os betalactâmicos e as glicilciclinas, entre outros.

Como saber se a relação entre a exposição ao medicamento e o efeito microbiológico em um modelo de infecção animal ajuda no tratamento de pacientes? Com base na experiência com diferentes medicamentos e classes de medicamentos, tornou-se possível estabelecer uma ligação entre o efeito microbiológico do medicamento em um modelo animal e o resultado clínico obtido.[5] Por exemplo, na terapia das infecções complicadas da pele e de suas estruturas, uma exposição ao medicamento no modelo animal que interrompe o crescimento dos microrganismos por 24 horas ou que reduz o seu número em aproximadamente 1 $\log_{10}$ (UFC/g) é adequada para indicar uma alta probabilidade de bom resultado clínico. Isso foi documentado com as oxazolidinonas e as glicilciclinas. Na

pneumonia grave, adquirida na comunidade ou na pneumonia hospitalar, é necessário que a eliminação de células seja maior – em geral, 2 $\log_{10}$ (UFC/g) ou mais – para uma alta probabilidade de bom resultado clínico.

Quando os dados clínicos são expressos como função de regressão logística, é possível identificar um alvo de exposição que esteja associado à probabilidade específica de um bom resultado (p. ex., a razão ASC/CIM do medicamento livre de 88 gera uma probabilidade de 91% de bom resultado). No caso do modelo animal, é possível identificar uma exposição-alvo do medicamento que irá alcançar determinado efeito microbiológico associado a um bom resultado clínico (a lógica é uma etapa removida). Em ambos os casos, utiliza-se uma exposição-alvo do medicamento para identificar a dose correta.

Quando se administra a mesma dose de um medicamento a diversos pacientes, as curvas de concentração-tempo serão diferentes entre os indivíduos. Com efeito, não é incomum ter uma variação de 10 vezes nas medidas de exposição do fármaco (p. ex., concentração máxima, concentração mínima, ASC) entre as pessoas. Quando transformadas pela incorporação de valores de CIM, são observadas comumente variações de 100 a 1.000 vezes. Como parte do processo de desenvolvimento de fármacos, a farmacocinética de novos agentes é agora identificada em grande número de pacientes com a infecção de interesse. Como parte desse processo, determina-se a variabilidade entre pacientes nos parâmetros farmacocinéticos importantes (p. ex., depuração do fármaco = 10 ± 4 ℓ/hora). Em seguida, essas informações são utilizadas com uma ferramenta denominada simulação de Monte Carlo para fazer uma pergunta-chave e responder a ela: se essa dose específica de medicamento for administrada a um grande número de pacientes e os valores de CIM provavelmente irão variar (p. ex.) entre 0,06 e 8 mg/ℓ, quantos pacientes alcançarão a medida desejada de exposição ao medicamento para obter uma alta probabilidade de bom resultado clínico? Isso pode ser calculado diretamente a partir dos dados indicados anteriormente, somados à distribuição da CIM para o medicamento e o tipo de infecção que se pretende tratar. Com efeito, muitas das recomendações posológicas de novos medicamentos são calculadas dessa maneira e validadas em ensaios clínicos de fase III de grande porte. Isso fornece ao médico um grau de confiança de que as doses recomendadas provavelmente serão eficazes se o patógeno infectante ainda for sensível ao medicamento.

A segunda maneira de ligar a exposição ao efeito antibacteriano é por meio de modelos animais pré-clínicos de infecção. Neste caso, o parâmetro é, com mais frequência, microbiológico, embora modelos de sobrevivência tenham sido empregados. No final do experimento, o perfil de concentração-tempo do medicamento nos animais e o número de micróbios no local de infecção antes e depois do tratamento são quantificados. Em seguida, a medida de exposição ao medicamento (conforme discutido anteriormente) pode ser ligada ao número de células bacterianas eliminadas por um esquema específico. Este é mais frequentemente o caso de medicamentos que são administrados aos animais na forma de fracionamento da dose. Por exemplo, um esquema de um betalactâmico de 400 mg/kg/dia pode ser administrado em dose única diária, como metade da dose a cada 12 horas, ou com um quarto da dose a cada 6 horas. Dessa maneira, é possível determinar se a razão de pico de concentração do medicamento livre/CIM, a razão ASC/CIM do medicamento livre ou o tempo do medicamento livre maior que a CIM constituem a melhor medida de exposição do medicamento para a classe de fármacos estudada.

## EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA

Se o medicamento for corretamente escolhido, o microrganismo deve ter alta probabilidade de ser sensível a ele. Todavia, durante o curso do tratamento, o microrganismo apresenta muitos mecanismos disponíveis para torná-lo menos sensível (aumento da CIM) ao medicamento administrado. Isso leva a um menor efeito do que aquele originalmente previsto, resultando em menor probabilidade de cura.

Quando os microrganismos podem se tornar resistentes? Existem numerosos determinantes, porém, cinco fatores são responsáveis pela maioria dos casos de resistência que surge durante o tratamento. O primeiro é a frequência mutacional para a resistência do microrganismo que está sendo tratado. Como o microrganismo comete erros durante a replicação, ocorrem mutações no genoma em uma taxa específica, que é dependente do microrganismo. Para a resistência aos antibióticos, a taxa de frequência mutacional é, em geral, cerca de 1 em $10^6$ a $10^8$ UFC. Entretanto, existem microrganismos – designados como hipermutantes – que sofrem mutações em outros locais no genoma (frequentemente mutS), que alteram seus mecanismos de verificação de erro da replicação do DNA. As frequências mutacionais desses microrganismos são, em geral, 10 a 100 vezes maiores do que as dos microrganismos sem mutações mutS.

O segundo fator está relacionado com a carga bacteriana. À medida que a carga bacteriana aumenta e, por fim, ultrapassa o inverso da frequência mutacional para a resistência, fica cada vez mais provável que um mutante

preexistente resistente aos antibióticos já esteja existindo na população. Por exemplo, se a frequência mutacional para a resistência for de 1 microrganismo resistente por $10^7$ UFC, e o paciente tiver uma infecção bacteriana, em que a carga bacteriana total é de $10^9$ microrganismo, é altamente provável que haja um microrganismo resistente na população *a priori*. A pressão antibiótica proporciona a esses mutantes uma vantagem seletiva. Eles são amplificados enquanto as bactérias mais suscetíveis são eliminadas pelo antibiótico. Um cálculo da verdadeira probabilidade pode ser feito por uma distribuição de Poisson, pela carga bacteriana e pela frequência mutacional para a resistência. Consequentemente, as infecções com carga bacteriana elevada têm mais probabilidade de gerar resistência durante a terapia. Por exemplo, em ensaios clínicos de pneumonia associada à ventilação mecânica, os agentes betalactâmicos ou as quinolonas como agentes isolados possibilitam a emergência de resistência 33 a 50% do tempo durante o tratamento.

A terceira questão é a penetração do medicamento. Existem circunstâncias (p. ex., empiema), em que a carga bacteriana é alta, porém, a penetração do medicamento no local de infecção é reduzida. Nesse caso, existe maior probabilidade de surgimento de resistência. Por outro lado, uma penetração deficiente com cargas bacterianas relativamente baixas (p. ex., meningite) geralmente não resulta em alta probabilidade de emergência de resistência.

A quarta questão tem a ver com a replicação propensa a erro nos patógenos bacterianos. Quando a resistência surge relativamente tarde na terapia, e a carga bacteriana é modesta, a replicação propensa a erro é frequentemente acusada. Os antibióticos diferem acentuadamente no que concerne à sua capacidade de induzir o isolado bacteriano a sofrer replicação propensa a erro. Talvez o melhor exemplo seja fornecido pelas quinolonas, visto que esses antimicrobianos atacam a replicação do DNA. O microrganismo sente o ataque do antibiótico e ocorre uma cascata completa de eventos, dos quais o mais importante é a indução de polimerases propensas a erro (p. ex., pol V). Essas polimerases aumentam acentuadamente a taxa de erro na replicação do DNA. Esses erros são, em sua maior parte, letais para o organismo e, portanto, inúteis para ele. Entretanto, por ser um processo totalmente aleatório, pode ocorrer uma mutação por acaso em um gene que ofereça proteção contra o ataque do antibiótico (p. ex., uma mutação na DNA girase quando o paciente está recebendo uma quinolona). Percebemos isso como uma vantagem de replicação seletiva para o microrganismo (emergência de resistência), e constatamos um aumento na CIM do microrganismo mutante em relação ao microrganismo de base.

O quinto fator está relacionado com outros mecanismos distintos das mutações de sítios-alvo de antibacterianos, que permitem aos microrganismos sobreviver na presença de quimioterapia antibiótica apropriada. Um mecanismo extremamente comum observado na maioria dos microrganismos gram-positivos e gram-negativos é a suprarregulação de bombas de efluxo. Essas bombas são indiscriminadas na sua capacidade de bombear moléculas; elas podem ejetar múltiplas classes de antibacterianos do microrganismo, bem como substâncias naturais que possam prejudicá-lo, como íons de metais. Essas bombas mantêm as concentrações do medicamento em seus sítios-alvo muito mais baixas do que estariam na ausência das bombas. As bombas podem ser induzidas e, em seguida, infrarreguladas uma vez que a ameaça tiver passado ou, em certas ocasiões, o microrganismo pode adquirir uma mutação na parte do genoma onde a expressão da bomba é regulada, de modo que ela seja sempre expressa (expressão constitutiva).

Observa-se um processo semelhante com a produção de betalactamases. Com frequência, essas enzimas estão situadas em plasmídios e são produzidas o tempo todo. Algumas vezes, à semelhança das bombas de efluxo, as bactérias percebem o betalactâmico e a sua produção de betalactamase é acentuadamente aumentada (o fenômeno de indução, observado com as enzimas tipo ampC, que geralmente residem no cromossomo). Algumas vezes, também, à semelhança das bombas, os microrganismos adquirem uma mutação na parte do genoma que regula a produção da betalactamase. Esse processo é designado *desrepressão estável*, e observa-se a produção contínua de grandes quantidades da enzima. A enzima hidrolisa o seu substrato (o fármaco betalactâmico) impedindo, assim, a ligação dos antibióticos aos sítios-alvo, as proteínas de ligação de betalactâmicos.

Por fim, nos microrganismos gram-negativos, o medicamento precisa atravessar a barreira de difusão da membrana externa para ligar-se às proteínas de ligação de betalactâmicos (se o fármaco for um betalactâmico) no periplasma do microrganismo, ou precisa atravessar a membrana interna se o seu sítio-alvo estiver dentro do microrganismo. Para muitos agentes, particularmente os que são hidrossolúveis, uma grande porcentagem do influxo decorre de sua passagem através de proteínas de porina. Essas proteínas consistem em canais cheios de água que se estendem por toda a membrana externa das bactérias gram-negativas. Parte de sua função é proporcionar acesso do microrganismo aos nutrientes e possibilitar a fácil difusão dos produtos de degradação. Esses canais também são utilizados para obter a passagem de agentes antibacterianos hidrossolúveis. O microrganismo tem a habilidade de infrarregular esses canais de modo temporário ou permanentemente (por meio

de mutação). Um exemplo é o *Pseudomonas aeruginosa*, em que a infrarregulação do canal porina oprD diminui acentuadamente a penetração dos antibióticos carbapenéns (agentes betalactâmicos), com consequente aumento de duas a oito vezes na CIM. Com todos os mecanismos que podem ser mobilizados, não é surpreendente que uma dose insuficiente e ciclos prolongados de terapia frequentemente levem ao surgimento de resistência.

Esses mecanismos também interagem. No caso das quinolonas, em que a replicação propensa a erro quase sempre ocorre sob pressão, a suprarregulação das bombas de efluxo alivia parte da pressão antibiótica, permitindo aos microrganismos sofrer mais ciclos de replicação por unidade de tempo, proporcionando ao mecanismo de replicação propensa a erro mais tempo para encontrar uma mutação que não seja letal e que forneça proteção contra o medicamento no sítio-alvo primário.

## SUPRESSÃO DA EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA

A supressão da emergência de resistência é um parâmetro diferente da obtenção de um bom resultado clínico ou microbiológico. A exposição ao antimicrobiano (razão de pico de concentração/CIM do medicamento livre, razão da ASC/CIM do medicamento livre ou tempo do medicamento livre maior que a CIM) necessária para suprimir a resistência é pelo menos tão alta quanto àquela exigida para alcançar uma eliminação máxima das células bacterianas e, em muitos casos, é substancialmente mais alta.

Recentemente, foi demonstrado que é possível identificar experimentalmente as doses e os esquemas de administração de fármaco capazes de suprimir a emergência da resistência e proporcionar a eliminação ideal das células bacterianas. Infelizmente, muitas das exposições necessárias para alcançar esse resultado são altas o suficiente para aumentar a chance de toxicidade do medicamento. Entretanto, com o desenvolvimento de novos agentes, será importante identificar as exposições supressoras da resistência e verificar se elas são demasiado tóxicas para serem utilizadas clinicamente, como maneira de reter a potência do arsenal terapêutico de antibacterianos.

A outra maneira de ajudar a suprimir o desenvolvimento de resistência é empregar a quimioterapia combinada. A terapia combinada tem grandes vantagens, mas também apresenta desvantagens significativas. Entre as vantagens, destaca-se o fato de que a terapia combinada pode melhorar o espectro de cobertura no contexto do tratamento empírico, bem como ajudar a suprimir a emergência de resistência. Isso é mais bem observado no tratamento do *Mycobacterium tuberculosis*, embora haja evidências crescentes de que isso também possa ser válido para patógenos difíceis de tratar, como *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. A terapia combinada pode ser efetiva contra alguns patógenos em infecções graves para as quais um único agente não seria adequado. A endocardite enterocócica é o exemplo clássico; em geral, a ampicilina ou a vancomicina são estáticas e não cumprem a tarefa de curar essa doença, e o segundo agente (um aminoglicosídeo, estreptomicina ou gentamicina) é um tanto resistente quando utilizado isoladamente (valores de CIM < 500 mg/ℓ), contudo, a combinação produz uma excelente eliminação das bactérias na vegetação endocárdica, com alta probabilidade de cura se o paciente conseguir tolerar a combinação pelo tempo necessário. Alguns autores discutiram a redução das doses dos fármacos em combinação, bem como uma maneira de reduzir a toxicidade, porém, essa vantagem teórica é difícil de demonstrar de modo convincente no contexto clínico.

As desvantagens da terapia combinada também são bem conhecidas. Em doses completas de cada um dos agentes, pode-se observar uma toxicidade acrescida e existem, certamente, custos mais altos associados às combinações. Por fim, as combinações de agentes podem interagir de maneira antagônica em vez de modo aditivo ou sinérgico. Por exemplo, a combinação de tetraciclina e penicilina é um tanto antagonista e causou diversos fracassos no tratamento da meningite pneumocócica na década de 1950. Todavia, existem circunstâncias nas quais um antagonismo fraco é tolerável. Foi demonstrado que a isoniazida mais rifampicina, que constituem parte do tratamento padrão para o *M. tuberculosis*, é ligeiramente antagonista no que concerne à eliminação celular; entretanto, a combinação proporciona uma excelente proteção contra o desenvolvimento de resistência. Em consequência, ao discutir as interações medicamentosas (sinergia, aditividade, antagonismo), é importante ser específico sobre o desfecho a que se refere.

## MECANISMO DE AÇÃO

A procura de novos antimicrobianos começa com o princípio de que o alvo que afeta os patógenos não deve estar no genoma humano ou deve ser diferente o suficiente para que o agente em questão não provoque toxicidade

humana apreciável. Os antibióticos betalactâmicos fornecem um bom exemplo. A inibição da síntese de peptidoglicanos não tem nenhum efeito sobre os seres humanos, visto que esse alvo simplesmente não está presente. Um exemplo de suscetibilidade diferente à inibição, devido a uma baixa homologia de sequência entre bactérias e seres humanos, pode ser observado nos inibidores do ribossomo bacteriano. O ribossomo bacteriano é muito menor que o dos seres humanos e apresenta diferentes afinidades por medicamentos como aminoglicosídeos, tetraciclinas, macrolídios e clindamicina. Em consequência, esses agentes representam uma importante parte do arsenal terapêutico e provocam apenas efeitos adversos menores, relacionados com o seu principal modo de ação. Em alguns casos, pode ocorrer a denominada toxicidade fora do alvo. Mais uma vez, um exemplo é fornecido pelos betalactâmicos; uma acentuada toxicidade consiste em reação alérgica acelerada, embora o alvo dos agentes não esteja presente nos seres humanos. A Tabela 271.2 fornece uma lista dos locais de ação e dos efeitos de muitos agentes antimicrobianos.

Com frequência, os agentes antimicrobianos são considerados *bacteriostáticos* ou *bactericidas*, para os quais existem definições-padrão. Um agente que provoca o declínio de 1.000 vezes (diminuição de 3 $\log_{10}$ [UFC/mℓ]) em um sistema de teste *in vitro* durante 18 a 24 horas é definido como bactericida. Qualquer agente que provoque um declínio menor é definido como bacteriostático. É evidente que essas definições são arbitrárias; todavia, existe uma conexão clínica. Os antibióticos bacteriostáticos e bactericidas são equivalentemente efetivos nas infecções abdominais, nas infecções da pele, dos tecidos moles e na pneumonia,[6] porém, os dados não são suficientes no caso da meningite, endocardite ou neutropenia.[A1] Obviamente, quanto mais microrganismos o antimicrobiano conseguir eliminar, mais fácil a obtenção desse efeito. Em outras circunstâncias, como na pneumonia multilobar, é fundamental eliminar o maior número possível de microrganismos de modo a não sobrecarregar as defesas imunológicas do corpo. Por essas razões, os médicos geralmente preferem os agentes bactericidas aos bacteriostáticos.

## MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Anteriormente, foi discutida a maneira de suprimir o desenvolvimento de resistência. Aqui, são examinados os mecanismos pelos quais os microrganismos podem se tornar menos sensíveis aos agentes antimicrobianos. Conforme já assinalado, na maioria dos casos, a resistência é causada por uma alteração no sítio-alvo; por uma enzima que altera o medicamento, resultando em ausência de atividade; pelo bombeamento do medicamento para fora do microrganismo; ou, no caso dos patógenos gram-negativos, pela perda ou infrarregulação de uma proteína porina transmembrana. Esses mecanismos, juntamente com a replicação propensa a erro, podem interagir para produzir grandes aumentos da CIM. Por exemplo, um patógeno gram-negativo que adquiriu mutação em sua enzima girase geralmente teria apenas um aumento de quatro vezes no valor da CIM para uma quinolona; entretanto, se esse isolado também tivesse uma bomba de efluxo suprarregulada, a CIM poderia mudar para 8 a 16 vezes. A Tabela 271.3 mostra os mecanismos de resistência para múltiplas classes de fármacos, bem como os microrganismos mais comuns nos quais esses mecanismos são observados (ver também o Capítulo 289 sobre Enterobacteriaceae e multidrogarresistência).

**Tabela 271.2** **Mecanismos de ação dos agentes antimicrobianos.**

| AGENTE | LOCAL DE AÇÃO | EFEITO | BACTERICIDA | BACTERIOSTÁTICO |
|---|---|---|---|---|
| Betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenéns, aztreonam) | Parede celular: proteínas de ligação da penicilina | Inibem a ligação cruzada de peptidoglicano (transpeptidação), comprometem a síntese da parede celular | + | Em certas ocasiões (enterococos) |
| Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, | Parede celular: d-alanil-d-alanina | Inibem a polimerização de precursores de | + | Em certas ocasiões (enterococos) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| telavancina, oritavancina | terminal do precursor de peptidoglicano pentapeptídico | dissacarídeos do peptidoglicano (tranglicosilação), comprometem a síntese da parede celular | | |
| Daptomicina | Membrana celular | Despolarização rápida do potencial de membrana | + | Em certas ocasiões (enterococos) |
| Aminoglicosídeos | Síntese de proteínas: subunidade 30S do ribossomo | Inibem o alongamento do peptídio, provocam leitura incorreta do código genético, inibem a síntese de proteínas | + | |
| Tetraciclinas, glicilciclinas | Síntese de proteínas: subunidade 30S do ribossomo | Inibem a ligação do RNA transportador, inibem a síntese de proteínas | Em certas ocasiões | + |
| Cloranfenicol | Síntese de proteínas: subunidade 30S do ribossomo | Bloqueia a ligação de aminoacil RNA transportador, inibe a síntese de proteínas | Em certas ocasiões | + |
| Macrolídios, azalídeos, cetídeos | Síntese de proteínas: subunidade 50S do ribossomo | Bloqueiam a transferência de aminoácidos para a cadeia peptídica, inibem a síntese de proteínas | Em certas ocasiões | + |
| Clindamicina | Síntese de proteínas: subunidade 50S do ribossomo | Bloqueia a transferência de aminoácidos para a cadeia peptídica, inibe a síntese de proteínas | Em certas ocasiões | + |
| Quinopristina-dalfopristina | Síntese de proteínas: subunidade 50S do ribossomo | Bloqueiam a extrusão das cadeias peptídicas, inibem a síntese de proteínas | + | + (com resistência à quinupristina) |
| Linezolida e tedizolida | Síntese de proteínas: subunidade 50S do ribossomo | Bloqueiam a formação do complexo de iniciação 70S, inibem a síntese de proteínas | Em certas ocasiões | + |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Rifampicina | Síntese de ácido nucleico: subunidade β da RNA polimerase dependente de DNA | Inibe a síntese de RNA | + | |
| Metronidazol | Síntese de ácido nucleico | Causa dano aos ácidos nucleicos, inibe a síntese de DNA | + | |
| Quinolonas | Síntese de ácido nucleico: DNA girase, topoisomerase IV | Comprometem o superespiralamento do DNA, impedem a descatenação das moléculas de DNA após replicação, inibem a síntese de DNA | + | |
| Sulfonamidas | Síntese de ácido fólico: di-hidropteroato sintetase | Inibição competitiva a síntese de di-hidrofolato a partir do ácido *p*-aminobenzoico, pteroato e ácido glutâmico | Em certas ocasiões (quando utilizadas com trimetoprima) | + |
| Trimetoprima | Síntese de ácido fólico: di-hidrofolato redutase | Inibe a redução da di-hidrofolato a ácido tetra-hidrofólico | Em certas ocasiões (quando utilizada com sulfonamida) | + |

## EFEITOS DAS MUDANÇAS FARMACOCINÉTICAS

Enquanto a farmacodinâmica dos antimicrobianos é o estudo do efeito de um fármaco sobre um microrganismo infectante, a farmacocinética é o estudo do efeito dos processos corporais sobre o perfil de concentração-tempo do medicamento e a sua capacidade de penetrar até o local de infecção (ou local de toxicidade). É um determinante fundamental da capacidade de um fármaco de eliminar ou de inibir o patógeno agressor e, como muitas toxicidades estão relacionadas com a concentração, sobre a ocorrência de toxicidade grave relacionada com o medicamento.

Anteriormente, foi delineado o algoritmo para a identificação das doses do fármaco e dos esquemas de administração apropriados. A Tabela 271.4 apresenta as doses recomendadas e os esquemas de agentes antimicrobianos importantes, bem como a sua capacidade de ligação às proteínas e se a presença de alterações da função renal ou hepática produz mudanças importantes no perfil de concentração-tempo. Como em toda quimioterapia, o objetivo é gerar um perfil de concentração-tempo no plasma que produza um perfil de concentração-tempo no local de infecção suficiente para inibir ou eliminar o patógeno sem causar toxicidade.

Embora haja quase sempre um guia para o perfil de concentração-tempo que resulte em um efeito antimicrobiano apropriado, é mais difícil identificar uma ligação entre a exposição ao medicamento e a ocorrência da toxicidade. A associação entre as exposições de aminoglicosídeos e de daptomicina e suas toxicidades foi elucidada.

Para os aminoglicosídeos, foram determinadas as relações entre a exposição ao medicamento e a possibilidade de um bom resultado clínico e entre a exposição ao medicamento e a possibilidade de nefrotoxicidade. Elas estão na forma de funções de regressão logística, de modo que a verdadeira probabilidade de ambos os resultados possa ser calculada. A única diferença é que, para a relação com um bom resultado, o valor da CIM faz parte da avaliação, enquanto não figura na relação de toxicidade. Entretanto, é possível deduzir informações apropriadas ao tornar a relação do resultado específica da CIM. A Figura 271.2 ilustra as relações de efeito e de toxicidade dos aminoglicosídeos em três valores diferentes de CIM. Conforme ilustrado, é relativamente fácil obter uma alta probabilidade de bons resultados clínicos com os aminoglicosídeos quando a CIM é de 0,25 mg/ℓ, porém é praticamente impossível alcançar esse resultado quando a CIM aumenta para o valor de 1,0 mg/ℓ. A avaliação na figura baseia-se em uma dose 2 vezes/dia; a dosagem diária de aminoglicosídeos melhora acentuadamente essa circunstância. Além disso, essas relações permitem o cálculo das probabilidades de efeito e de toxicidade quando, por exemplo, a ASC do aminoglicosídeo está aumentada, devido à presença de disfunção renal, visto que esses agentes são eliminados, em grande parte, pelos rins.

**Tabela 271.3** **Mecanismos de resistência aos antimicrobianos.**

| AGENTE ANTIBACTERIANO | MECANISMO | MICRORGANISMO REPRESENTATIVO |
|---|---|---|
| Betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenéns, aztreonam) | Alteração do alvo (proteínas de ligação da penicilina) | *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Enterococcus faecium* |
| | Redução da permeabilidade | *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. |
| | Aumento do efluxo | *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. |
| | betalactamases | S. aureus, Enterobacteriaceae (inclui ESBL),* *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. |
| Aminoglicosídeos | Enzimas inativadoras (acetilação, adenilação, fosforilação) | *S. aureus*, enterococos, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae |
| | Redução da permeabilidade | Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, enterococos |
| | Aumento do fluxo | *P. aeruginosa* |
| | Diminuição da ligação ribossômica | *S. aureus*, *E. faecalis*, micobactérias (estreptomicina), patógenos gram-negativos (aminoglicosídeo metilase ribossômico) |
| Cloranfenicol | Aumento do efluxo | *H. influenzae* |
| | Redução da permeabilidade | Enterobacteriaceae |
| | Enzima inativadora (acetilação) | *S. aureus*, *S. pneumoniae*, enterococos |
| Daptomicina | Alteração do alvo | *S. aureus* |
| Glicilciclinas | Aumento do efluxo | Enterobacteriaceae, particularmente *Proteus* |

| | | |
|---|---|---|
| Macrolídios, clindamicina, cetolídeo, quinupristina | Alteração do alvo (metilação do RNA ribossômico) | *S. aureus*, *S. pneumoniae* (mas não cetolídeo), estreptococos, *Bacteroides fragilis* |
| | Aumento do fluxo (mas não a clindamicina ou cetolídeo) | *S. pneumoniae*, estreptococos |
| | Redução da permeabilidade | Enterobacteriaceae |
| | Enzimas inativadoras | Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* |
| Oxazolidinonas | Alteração do alvo | Estreptococos, enterococos, *S. aureus* |
| Quinolonas | Alteração do alvo (DNA girase, topoisomerase IV) | Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* |
| | Redução da permeabilidade | Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* |
| | Aumento do efluxo | *E. coli*, *P. aeruginosa* |
| Tetraciclinas | Alteração do alvo (ribossomo) | *N. gonorrhoeae*, estreptococos |
| | Aumento do efluxo | *E. coli*, *S. pneumoniae* |
| | Redução da permeabilidade | Enterobacteriaceae |
| | Inativação do medicamento | *B. fragilis* |
| Rifampicina | Alteração do alvo (subunidade beta de polimerase) | *E. coli*, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* |
| Sulfonamidas, trimetoprima | Alteração do alvo (di-hidropteroato sintetase ou di-hidrofolato redutase) | Enterobacteriaceae, *M. catarrhalis* |
| | Aumento da produção de ácido *p*-aminobenzoico | *S. aureus*, *N. gonorrhoeae* |
| | Redução da permeabilidade | *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae |
| Vancomicina e lipoglicopeptídios | Alteração do alvo (sítio de ligação do precursor do peptidoglicano) | *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. aureus* |

ESBL = betalactamases de espectro estendido.

Quando não há nenhuma relação de toxicidade disponível, ainda existe o alvo de exposição do fármaco para obter um bom efeito clínico. O alcance desse alvo deve ser fundamental e as alterações efetuadas na presença de comprometimento renal ou hepático devem ter como objetivo manter a alta probabilidade de efeito observada em pacientes com função de depuração relativamente normal. Pode-se modificar a dose ou a posologia de um medicamento para diminuir o seu acúmulo na presença de comprometimento renal ou hepático (dependendo do medicamento) e, em seguida, recalcular o impacto sobre a probabilidade de obter um bom resultado clínico. Pode-se calcular também a quantidade de acúmulo com a redução proposta da dose ou o aumento do intervalo de administração. Para o aumento de exposição (em relação ao de pacientes com depuração normal), não existe nenhuma orientação clara, porém pode-se aceitar determinada quantidade máxima de acúmulo, contanto que o

ajuste proposto da dose mantenha uma alta probabilidade de obter um bom resultado. A aceitabilidade da exposição aumentada ao medicamento após o ajuste da dosagem baseia-se habitualmente em uma combinação de toxicologia pré-clínica e maiores exposições observadas em ensaios clínicos de fase I e de fase II. Todavia, a questão primordial é que a dose proposta ou a mudança de posologia mantenham a alta probabilidade de obter um bom resultado clínico.

## CLASSES DE FÁRMACOS E SUAS PROPRIEDADES

No decorrer dos últimos 75 anos, foi desenvolvido um grande número de diferentes classes de agentes antimicrobianos. Essas classes diferem nos seus mecanismos de ação, mecanismos de desenvolvimento de resistência e capacidade de eliminar um número substancial de microrganismos ou apenas inibir o crescimento bacteriano. As seções a seguir examinam algumas das propriedades das principais classes de agentes antimicrobianos atualmente utilizadas.

### Agentes betalactâmicos

Essa classe de medicamentos é seguramente o grupo mais importante de antimicrobianos. Com modificação química, esses agentes apresentam um espectro excepcionalmente amplo de atividade e, em geral, um excelente perfil de segurança. A principal toxicidade está relacionada com reações alérgicas a um produto de degradação do fármaco. Os betalactâmicos incluem as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenéns.

Esses agentes ligam-se a seus alvos, as proteínas bacterianas de ligação de betalactâmicos (também denominadas proteínas de ligação da penicilina). Essas proteínas de ligação apresentam um sítio ativo de serina, e o medicamento forma uma ligação covalente com esse sítio por meio da carbonila do anel betalactâmico. Algumas vezes, a ligação tem efeitos diretos sobre o formato do microrganismo. Por exemplo, nos microrganismos gram-negativos, a ligação à proteína de ligação da penicilina (PBP)-2 faz que o microrganismo assuma uma forma esférica, enquanto a ligação à PBP-3 provoca a formação de longas cadeias de microrganismos. Em geral, a ligação de alta afinidade à PBP-1 leva à rápida morte do organismo, algumas vezes acompanhada de lise. A resposta clássica do *S. pneumoniae* à penicilina G consiste em rápida lise do microrganismo. A ligação à PBP-1 (1a ou 1b) leva à ativação da ácido *N*-acetilmurâmico amidase, que destrói a parede celular da bactéria, resultando em lise.

A elaboração de betalactamases constitui a maneira mais comum pela qual os patógenos se protegem dos betalactâmicos. Os genes para essas enzimas podem estar situados em plasmídios ou outros segmentos de DNA transmissível, ou podem residir no cromossomo bacteriano. Alguns medicamentos, como os carbapenéns, são resistentes à hidrólise por muitas enzimas (mas, certamente, nem todas, em particular as metalobetalactamases e as betalactamases tipo carbapenemase de *K. pneumoniae*). A atividade dos betalactâmicos pode ser protegida pela administração desses medicamentos em associação a um inibidor da betalactamase. Os exemplos incluem clavulanato de potássio, sulbactam, tazobactam e, mais recentemente, avibactam e vaborbactam. Esses agentes inibem diferentes tipos de betalactamases, porém apenas os avibactans inibem as enzimas tipo ampC carreadas por *P. aeruginosa*, espécies de *Enterobacter*, espécies de *Citrobacter*, *Serratia marcescens* e *Protea* indol-positivos (microrganismos SPICE).

**Tabela 271.4** **Esquemas posológicos de antibacterianos, farmacocinética e ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática.**

| CLASSE/AGENTE | DOSE* PARA INFECÇÃO SISTÊMICA | FORMULAÇÃO ORAL | CONCENTRAÇÃO SÉRICA MÁXIMA (µg/mℓ) | LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS (%) | MEIA VIDA SÉRI NOR (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| **AMINOGLICOSÍDEOS** | | | | | |
| Amicacina | 5 a 6,7 mg/kg a cada 8 h ou | – | 35 | 0 | 2 a 3 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 15 a 20 mg/kg a cada 24 h | | | | |
| Gentamicina | 1,7 mg/kg a cada 8 h ou 5 mg/kg a cada 24 h | – | 7 | 0 | 2 a 3 |
| Netilmicina | 1,7 mg/kg a cada 8 h ou 5 mg/kg a cada 24 h | – | 7 | 0 | 2 a 3 |
| Plazomicina | 15 mg/kg a cada 24 h | – | 74 | 0 | 3 a 4 |
| Tobramicina | 1,7 mg/kg a cada 8 h ou 5 mg/kg a cada 24 h | – | 7 | 0 | 2 a 3 |
| **AGENTES ANTITUBERCULOSOS** | | | | | |
| Bedaquilina | 400 mg a cada 24 h (VO) durante 2 semanas; em seguida, 200 mg 3 vezes/semana | Sim | 5,5 | 99,9 | 3.96 |
| Etambutol | 15 mg/kg a cada 24 h (VO) | Sim | 2 | 10 | 3,3 |
| Isoniazida | 5 mg/kg a cada 24 h ou 300 mg a cada 24 h (VO) | Sim | 4,5 | 10 | 3 |
| Pirazinamida | 10 mg/kg a cada 8 h (VO) | Sim | 12 | 10 | 10 |
| Rifampicina | 10 mg/kg ou 600 mg a cada 24 h (VO) | Sim | 7 | 81 a 89 | 3 |
| **CARBAPENÉNS** | | | | | |
| Doripeném | 0,5 a 1,0 g a cada 8 h | – | 23 | < 10 | 1 |
| Ertapeném | 1 g a cada 24 h | – | 155 | 95 | 4 a 5 |
| Imipeném | 0,5 a 1 g a cada 6 a 8 h | – | 40 | 15 | 1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Meropeném | 0,5 a 2 g a cada 8 h | – | 50 | < 10 | 1 |
| Meropeném-vaborbactam | 4 g a cada 8 h | – | 50 | < 10 | 2,3 |
| **CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO** | | | | | |
| Cefadroxila | 1.000 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 16 | 20 | 1,5 |
| Cefazolina | 0,5 a 2 g a cada 8 h | – | 180 | 80 | 2 |
| Cefalexina | 250 a 500 mg a cada 6 h (VO) | Sim | 18 | 15 | 1 |
| Cefradina | 500 a 1.000 mg a cada 6 a 12 h | Sim† | 140 | 10 | 103 |
| **CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO** | | | | | |
| Acetilcefuroxima | 250 a 500 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 9 | 50 | 1,5 |
| Cefaclor | 250 a 500 mg a cada 8 h (VO) | Sim† | 10 | 25 | 0,8 |
| Cefoxitina | 1 a 2 g a cada 6 a 8 h | – | 220 | 70 | 0,8 |
| Cefprozila | 250 a 500 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 10 | 35 | 1,4 |
| Cefuroxima | 750 a 1.500 mg a cada 8 h | – | 100 | 50 | 1,5 |
| **CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO** | | | | | |
| Cefdinir | 300 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 2 | 65 | 1,7 |
| Cefditoreno pivoxila | 400 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 4 | 88 | 1,6 |
| Cefixima | 400 mg a cada 24 h (VO) | Sim | 3 a 5 | 67 | 3 |
| Cefotaxima | 1 a 2 g a cada 6 a 8 h | – | 200 | 50 | 1,5 |
| Cefpodoxima proxetila | 200 a 400 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 3 | 25 | 2,5 |
| Ceftazidima | 1 a 2 g a cada 8 | – | 160 | 60 | 2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | h | | | | |
| Ceftazidima-avibactam | 2,5 g a cada 8 h | – | 160 | 60 | 2 |
| Ceftibuteno | 400 mg a cada 24 h (VO) | Sim | 15 | 65 | 2,5 |
| Ceftizoxima | 1 a 2 g a cada 6 a 8 h | – | 130 | 30 | 1,3 |
| Ceftriaxona | 1 a 2 g a cada 12 a 24 h | – | 250 | 90 a 95 | 8 |
| **CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO** | | | | | |
| Cefepima | 1 a 2 g a cada 8 h | – | 193 | 20 | 2 |
| Ceftarolina | 600 mg a cada 8 a 12 h | – | 21,3 | 20 | 2,6 |
| Ceftolozana-tazobactam | 1,5 g a cada 8 h | – | 74 | 16 a 21 | 3,1 |
| **PENICILINAS** | | | | | |
| Amoxicilina | 500 mg a cada 8 h (VO) | Sim | 10 | 20 | 1 |
| Amoxicilina-ácido clavulânico‡ | 875/125 mg a cada 8 a 12 h | Sim | 2,7 | 25 | 1,3 |
| Ampicilina | 1 g a cada 6 h | Sim† | 200 | 20 | 1 |
| Cloxacilina | 500 mg a cada 6 h (VO) | Sim† | 9 | 95 | 0,5 |
| Dicloxacilina | 500 mg a cada 6 h (VO) | Sim† | 18 | 97 | 0,5 |
| Nafcilina | 1 a 2 g a cada 4 a 6 h | – | 160 | 90 | 0,5 |
| Oxacilina | 1 a 2 g a cada 4 a 6 h | – | 200 | 90 | 0,5 |
| Penicilina G | 3 a 4 milhões de unidades a cada 4 a 6 h | Sim† | 60 | 60 | 0,5 |
| Penicilina V | 500 mg a cada 6 h (VO) | Sim | 5 | 80 | 1 |
| Piperacilina/tazobactam | 3,375 a 4,5 g a cada 6 a 8 h | – | 240 | 50 | 1 |
| Ticarcilina/clavulanato | 3,1 g a cada 4 a 8 h | | 220 | 50 | 1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **MONOBACTÂMICO** | | | | | |
| Aztreonam | 1 a 2 g a cada 8 h | – | 250 | 60 | 2 |
| **QUINOLONAS** | | | | | |
| Ciprofloxacino | 400 mg a cada 8 a 12 h, 500 a 750 mg a cada 12 h (VO) | Sim† | 2 a 3 | 30 | 4 |
| Delafloxacino | 300 mg a cada 12 h | Sim | 7,4 | 84 | 3,7 |
| Levofloxacino | 250 a 750 mg a cada 24 h (IV ou VO) | Sim | 6 a 9 | 30 | 7 |
| Moxifloxacino | 400 mg a cada 24 h (IV ou VO) | Sim | 4 a 5 | 50 | 10 |
| **TETRACILCINAS, GLICILCICLINAS** | | | | | |
| Doxiciclina | 100 mg a cada 12 a 24 h (VO) após uma dose de ataque de 200 mg | Sim | 1,5 a 2,1 | 93 | 15 a |
| Minociclina | 100 mg a cada 12 a 24 h (VO) após uma dose de ataque de 200 mg | Sim | 2,2 | 75 | 15 |
| Tetraciclina | 500 mg a cada 6 h (VO) | Sim† | 4 | 50 | 7 |
| Tigeciclina | 100 mg, em seguida 50 mg a cada 12 h | – | 0,6 a 0,9 | 70 | 37 a |
| **SULFONAMIDAS** | | | | | |
| Sulfadiazina | 15 mg/kg a cada 6 h | Sim | 30 | 50 | 3 |
| Sulfametoxazol | 0,5 a 1 g a cada 6 a 8 h (VO) | Sim | 100 | 50 | 9 |
| Trimetoprima (com sulfametoxazol) | 3 a 5 mg/kg a cada 6 a 8 h | Sim | 3 a 9 | 60 | 10 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | (com base no componente de trimetoprima) | | | | |
| **MACROLÍDIOS, LINCOSAMIDAS, CETOLÍDEOS** | | | | | |
| Azitromicina | 500 mg na primeira dose, seguidos de 250 mg a cada 24 h ou 500 mg × 3 dias (VO)<br>Terapia de dose única de 1 a 2 g para IST | Sim† | 0,4 | 25 | 12 a |
| Claritromicina | 500 mg a cada 12 h (VO) | Sim | 2 a 3 | 70 | 7 |
| Clindamicina | 0,3 a 0,9 g a cada 8 h | Sim | 15 | 90 | 2,5 |
| Eritromicina | 500 mg a cada 6 h (VO) | Sim† | 1,8 | 70 | 2 |
| Telitromicina | 800 mg a cada 24 h (VO) | Sim | 2 | 65 | 10 |
| **OXAZOLIDINONAS** | | | | | |
| Linezolida | 600 mg a cada 12 h | Sim | 18 | 30 | 5 |
| Tedizolida | 200 mg a cada 24 h | Sim | 2 | 70 a 90 | 12 |
| **OUTROS AGENTES** | | | | | |
| Cloranfenicol | 0,25 a 1 g a cada 6 h<br>A administração oral produz concentrações sanguíneas mais altas do que a administração por via intravenosa | Sim | 8 a 14 | 60 | 1,5 |
| Daplomicina | 4 a 6 mg/kg a cada 24 h | – | 58 a 100 | 90 | 8 a 9 |
| Metronidazol | 500 mg a cada | Sim | 25 | 20 | 8 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 6 h (anaeróbios)<br>250 mg a cada 8 h (tricomoníase)<br>750 mg a cada 8 h (amebíase) (IV ou VO) | | | | |
| Nitrofurantoína | 100 mg a cada 6 h (VO) | Sim | Zero | 60 | 0,3 |
| Quinopristina-dalfopristina (30:70) | 7,5 mg/kg a cada 8 a 12 h | – | 3,2/8[§] | 90/30 | 3/1[§] |
| Espectinomicina | 2 g/24 h | – | 100 | 0 | 2 |
| Vancomicina | 15 mg/kg a cada 12 h | Sim[¶] | 35 | 50 | 6 |
| Oritavancina | 1.200 mg em dose única | – | 138 | 85 | 245 |
| Telavancina | 10 mg/kg a cada 24 h | – | 108 | 90 | 8 |
| Dalbavancina | 1.500 mg em dose única | – | 287 | 93 | 346 |

*Dose em miligramas por quilograma de peso corporal a intervalos de hora e/ou dose oral em miligramas em pacientes com função renal normal; todas as doses são administradas por via parenteral, a não ser que seja especificado VO. [†]Redução significativa ou atraso na absorção quando o medicamento é administrado com alimentos. [‡]Refere-se às informações para o ácido clavulânico. [§]Inclui o composto original e metabólitos ativos. [¶]A vancomicina oral não é absorvida; é utilizada apenas para terapia intraluminal. H = hemodiálise; P = diálise peritoneal; IST = infecção sexualmente transmissível.

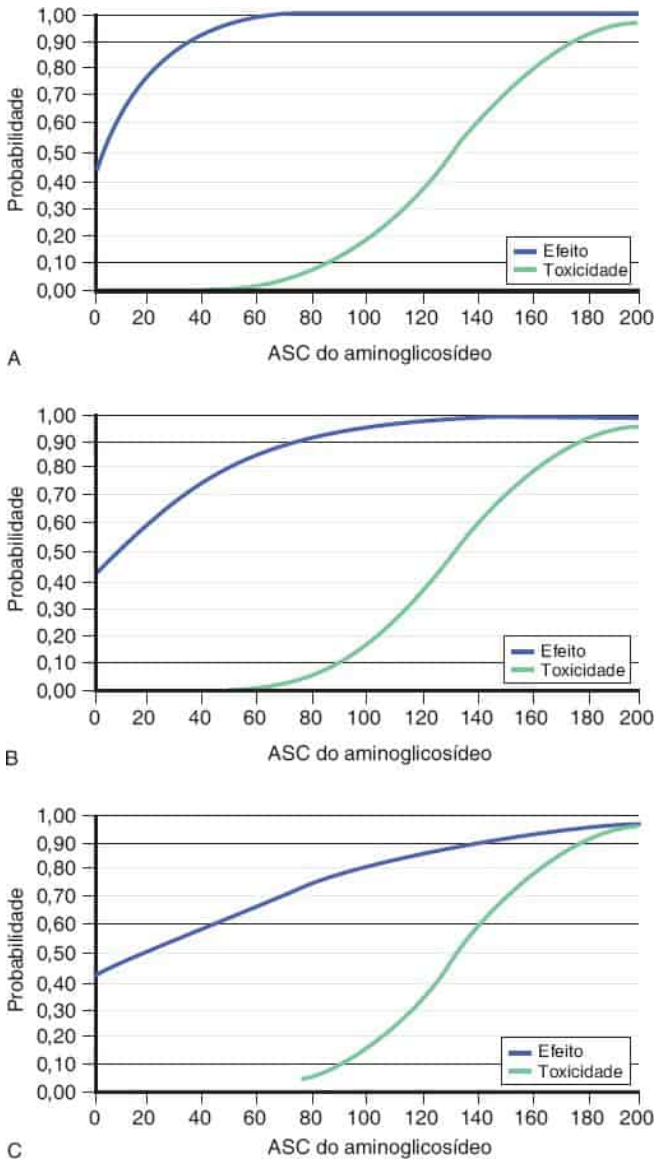


**FIGURA 271.2 Probabilidade de efeito clínico *versus* nefrotoxicidade como função da área sob a curva (ASC) do aminoglicosídeo. A.** Concentração inibitória mínima (CIM) = 0,25 mg/ℓ. **B.** CIM = 0,5 mg/ℓ. **C.** CIM = 1,0 mg/ℓ.

Todos os betalactâmicos são relativamente não dependentes da concentração na sua taxa de eliminação, e o tempo do medicamento livre (não ligado às proteínas) maior que a CIM (T > CIM) é o índice farmacodinâmico ligado à eliminação aumentada dos microrganismos. As classes diferem de certo modo e os carbapenéns exigem aproximadamente 40% do T do medicamento livre maior do que a CIM para a eliminação quase máxima de bactérias. No caso das penicilinas, essa porcentagem é de cerca de 50%, e, para as cefalosporinas e os monobactâmicos, é de 60 a 70%. Quando esses agentes precisam penetrar em um local de infecção, como o líquido de revestimento epitelial do pulmão ou o sistema nervoso central, os valores-alvo farmacodinâmicos podem variar um pouco.

## Aminoglicosídeos

Esses agentes importantes foram descobertos no final da década de 1940 para o tratamento de *M. tuberculosis* (estreptomicina). O rastreamento de produtos naturais identificou diversos aminoglicosídeos diferentes, como

canamicina, neomicina, gentamicina (na verdade, uma combinação de três congêneres) e tobramicina. Outros agentes semissintéticos, como amicacina, netilmicina e arbecacina (entre outros), foram descobertos e utilizados para terapia nos EUA e em outros países.

A nefrotoxicidade e a toxicidade da orelha média (perda de audição e perda do equilíbrio) constituem as toxicidades que limitam as doses de aminoglicosídeos e resultaram em seu abandono na década de 1990 e no início da primeira década do século XXI. Agora, foi reconhecido que a maior parte (mas não toda) do potencial nefrotóxico pode ser atenuada por meio de dosagem intermitente desses medicamentos (habitualmente, 1 vez/dia). Entretanto, mesmo com a terapia diária, o seu uso prolongado ainda pode resultar em nefrotoxicidade ou ototoxicidade.

O recente aumento na resistência, particularmente entre bactérias gram-negativas, e os novos mecanismos que medeiam a resistência até mesmo aos melhores agentes betalactâmicos levaram a um renovado interesse pelos aminoglicosídeos já existentes e por uma pesquisa de novos medicamentos que sejam mais resistentes à inativação pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, como a plazomicina. Esse aminoglicosídeo foi recentemente aprovado para uso no tratamento das infecções complicadas do trato urinário. Em virtude de modificações estruturais, esse medicamento permanece ativo contra muitos mecanismos de resistência que tornam as bactérias resistentes aos outros aminoglicosídeos.

Esses medicamentos são dependentes da concentração no que diz respeito à eliminação das bactérias e são fármacos que produzem rápida eliminação.[7] Por conseguinte, a razão ASC/CIM (ou, conforme algumas vezes designada, razão pico de concentração/CIM) constitui o índice farmacodinâmico mais estreitamente associado à destruição das bactérias. Por conseguinte, seria de esperar que a administração diária de grandes doses a pacientes com função renal normal pudesse otimizar a eliminação das bactérias. Conforme assinalado anteriormente, a administração de uma dose 1 vez/dia também minimiza a probabilidade de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos.

Os aminoglicosídeos mais antigos (estreptomicina e gentamicina) apresentam o melhor perfil para atuar de modo sinérgico com medicamentos ativos contra estreptococos gram-positivos (particularmente enterococos). Em geral, a tobramicina apresenta a atividade mais potente contra *P. aeruginosa* (dependendo das enzimas modificadoras de aminoglicosídeos presentes em determinado local), e observa-se geralmente menos resistência com a amicacina (mais uma vez, dependendo do local). Em virtude do número de grupos amino transportados, a estreptomicina e a amicacina habitualmente são cerca de quatro vezes menos potentes do que a gentamicina ou a tobramicina. Em consequência, suas dosagens são aproximadamente três a quatro vezes mais altas.

Esses agentes devem ser considerados componentes de esquemas de combinação para pacientes em estado grave, particularmente aqueles que se acredita estarem infectados por microrganismos gram-negativos, no contexto da terapia empírica.

## Quinolonas

Esses agentes são totalmente sintéticos e não existem na natureza. São inibidores (dependendo do fármaco e do microrganismo) das topoisomerases II e IV para bloqueio da replicação do DNA, tornando-os rapidamente bactericidas. Uma substituição de flúor aumenta acentuadamente a atividade microbiológica desses medicamentos, tornando-os úteis no tratamento tanto de infecções associadas à comunidade (particularmente infecções do trato urinário e pneumonia) quanto de infecções hospitalares por microrganismos gram-negativos.

Esses medicamentos penetram bem na maioria dos espaços corporais e acumulam-se nas células de mamíferos. Isso os torna ativos contra patógenos intracelulares obrigatórios, como *Chlamydophila*, *Legionella* e *Mycoplasma*. Além disso, têm boa penetração nos espaços corporais com zônulas de oclusão (próstata, olho, sistema nervoso central) e no líquido de revestimento epitelial do pulmão.

Normalmente, as toxicidades desses fármacos estão "fora do alvo". Vários desses medicamentos foram retirados do mercado ou receberam uma tarja preta das autoridades de saúde devido à ocorrência infrequente de ruptura de tendões e *torsade de pointes* (ver Capítulo 59) ou outras toxicidades graves e potencialmente fatais, como hepatite eosinofílica. Recentemente, foram incluídas novas advertências em tarja preta, como hipoglicemia, que pode levar ao coma e a transtornos mentais, incluindo comprometimento da memória e delírio. Em consequência, a Food and Drug Administration adverte que os efeitos colaterais das quinolonas superam seus benefícios quando pacientes com sinusite aguda têm outras opções.

Esses agentes são bactericidas dependentes da concentração, indicando que a razão ASC/CIM do medicamento livre está mais bem associada a uma capacidade do esquema de eliminar as células bactérias. É interessante assinalar que, em particular para um fármaco que é totalmente sintético, existem diversos mecanismos de resistência que permitem o escape das bactérias da pressão exercida pelo fármaco. A combinação de hiperexpressão de bombas de efluxo e replicação sujeita a erro, resultando em mutantes no sítio-alvo, bem como em grave subdosagem para alguns dos primeiros medicamentos da classe, resultou no desenvolvimento de resistência considerável, particularmente entre isolados gram-negativos e no ambiente da UTI.

## Macrolídios, tetraciclinas, cetolídeos, clindamicina e oxazolidinonas

Esses agentes ligam-se a diferentes sítios no ribossomo bacteriano, tornando-os inibidores da síntese de proteínas e, em sua maior parte, são medicamentos com atividade bactericida limitada. Uma exceção pode ser a sua atividade contra *S. pneumoniae*.

Os macrolídios (particularmente claritromicina e azitromicina) são mais úteis para as infecções das vias respiratórias adquiridas na comunidade, por duas razões. Em primeiro lugar, o seu espectro é bem adequado para as bactérias clássicas e atípicas encontradas nesses pacientes. Em segundo lugar, esses fármacos concentram-se bem no líquido de revestimento epitelial do pulmão, com acúmulo que varia de seis a quase 20 vezes aquele do plasma. Esse acúmulo explica, em parte, por que esses agentes tiveram melhor desempenho no sistema respiratório do que na pele e nas suas estruturas. A telitromicina, um cetolídeo, conserva a sua atividade contra muitos (mas não todos) isolados resistentes aos macrolídios.

Os macrolídios e a telitromicina são medicamentos dirigidos pela proporção ASC/CIM do medicamento livre no que concerne à atividade bacteriana, mas por motivos diferentes. A telitromicina é ligeiramente dependente da concentração no que diz respeito à sua atividade microbiológica, o que não ocorre com os macrolídios clássicos. A telitromicina assemelha-se mais aos aminoglicosídeos ou às quinolonas em termos de associação entre índices de exposição e efeito bacteriano. Os macrolídios clássicos, particularmente a azitromicina, induzem um longo efeito persistente ou pós-antibiótico e *não* são dependentes da concentração em seu efeito bacteriano. Esse efeito pós-antibiótico suprime o novo crescimento de bactérias após o declínio da concentração do fármaco abaixo da CIM até que a próxima dose seja administrada. Dessa maneira, percebemos a ligação a ser direcionada pela razão ASC/CIM do medicamento livre, porém com um mecanismo diferente daquele dos agentes cuja taxa de destruição de bactérias depende da concentração.

As toxicidades observadas estão, em sua maioria, fora do alvo e são gastrintestinais. Há também algum prolongamento do intervalo QT (ver Capítulo 48), o que explica presumivelmente por que a azitromicina tem sido considerada um fármaco com risco aumentado de arritmia ventricular. Entretanto, uma revisão sistemática e metanálise recentes da segurança cardiovascular dos macrolídios não relataram nenhuma associação com arritmias ou mortalidade cardiovascular.[8]

As tetraciclinas apresentam um espectro de atividade excepcionalmente amplo, incluindo patógenos tanto gram-positivos quanto gram-negativos, além de serem ativas contra patógenos atípicos. A última forma de um agente do tipo tetraciclina (tigeciclina, uma glicilciclina) também apresenta boa atividade contra o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). A tigeciclina difere das tetraciclinas anteriores (p. ex., doxiciclina, minociclina), visto que a sua estrutura impede que muitas bombas de efluxo removam o fármaco das bactérias e também fornece certo grau de proteção ribossômica.

A clindamicina, um antibiótico da lincosamida, apresenta um espectro que cobre os anaeróbios clinicamente mais significativos, incluindo muitos patógenos do grupo *Bacteroides* (embora se observe alguma resistência). Por conseguinte, trata-se de um agente útil nas infecções em que os anaeróbios desempenham um papel proeminente, como abscessos pulmonares e infecções intra-abdominais. Em muitas áreas dos EUA, a clindamicina mantém a sua atividade contra o MRSA, porém, isso deve ser verificado com um teste D (resistência induzível a macrolídio-lincosamida-estreptogramina) no laboratório microbiológico. Além disso, apresenta boa atividade contra muitos estreptococos. Por ser um inibidor da síntese de proteínas, a clindamicina pode produzir melhores resultados quando o isolado estafilocócico ou estreptocócico elabora toxinas.

Mais uma vez, a maior parte da toxicidade está fora do alvo, sendo os sintomas gastrintestinais mais frequentes. Podem ocorrer diarreia associada ao antibiótico e colite mais grave por *Clostridium difficile*.

A linezolida e a tedizolida são membros da classe oxazolidinona de antibióticos e são inibidores da síntese de proteínas. Apresentam excelente atividade contra microrganismos gram-positivos, incluindo forte atividade contra

o MRSA. As oxazolidinonas penetram bem na pele, bem como no líquido do revestimento epitelial. São prescritas no tratamento de infecções da pele e das estruturas cutâneas, e, atualmente, apenas a linezolida está aprovada para o tratamento da pneumonia estreptocócica e estafilocócica (incluindo MRSA) adquirida na comunidade e hospitalar. Dispõe-se de formulações intravenosas e orais de ambos os medicamentos. Tanto a linezolida quanto a tedizolida têm alta biodisponibilidade oral.

A razão ASC/CIM do medicamento livre é o índice farmacodinâmico mais associado à eliminação de células das oxazolidinonas. A toxicidade da medula óssea, incluindo trombocitopenia, neutropenia e anemia, está ligada à dose de oxazolidinona e à duração da terapia. Foi relatada a ocorrência de acidose láctica, neuropatia periférica e neurite óptica. A resistência ocorre raramente e é observada mais frequentemente com enterococos do que com *S. aureus*.

## Vancomicina, quinupristina-dalfopristina, daptomicina e lipoglicopeptídios

Apesar de serem estruturados de maneira diferente, esses agentes (juntamente com as oxazolidinonas) distinguem-se por ter atividade segura contra o MRSA.

A vancomicina atua na parede celular e altera a permeabilidade da membrana celular. É bactericida. A razão ASC/CIM do medicamento livre é o propulsor do efeito antimicrobiano. Esse fármaco glicopeptídico apresenta atividade contra muitos patógenos gram-positivos e é ativo contra *C. difficile* quando administrado por via oral. À semelhança da maioria dos medicamentos, o seu uso amplo provocou o desenvolvimento de resistência à vancomicina nos enterococos e *S. aureus* (embora seja rara neste último).

Embora a vancomicina tenha a reputação de ser um bactericida um tanto lento, nenhum agente novo o superou de maneira significativa, pelo menos em ensaios clínicos de infecções da pele e de suas estruturas. Foi documentado um deslocamento da CIM. Embora muitos isolados de *S. aureus* tenham sido, no passado, sensíveis a valores de CIM de 0,25 a 0,5 mg/ℓ, eles agora se tornaram uma minoria distinta; 1,0 mg/ℓ representa o valor modal, e poucos isolados têm valores de 2,0 mg/ℓ. As CIM mais altas fazem que esses isolados sejam mais difíceis de tratar de modo seguro com dosagem padrão (1 g IV, a cada 12 h). Além disso, ficou recentemente claro que as doses mais altas de vancomicina estão associadas a um risco significativamente maior de nefrotoxicidade, mesmo quando o agente é administrado como monoterapia. Além da nefrotoxicidade, a vancomicina provoca liberação de histamina ("síndrome do homem vermelho") quando administrada com muita rapidez por via intravenosa. Recomendam-se tempos de infusão de aproximadamente 1 hora para as doses-padrão.

A oritavancina, a dalbavancina e a telavancina são derivados lipoglicopeptídicos semissintéticos da vancomicina, que eliminam estreptococos, enterococos e estafilococos (incluindo MRSA) de maneira dependente da concentração pelos mesmos mecanismos de ação da vancomicina. Esses medicamentos estão aprovados para o tratamento de infecções da pele e de suas estruturas causadas por esses micróbios. A oritavancina e a dalbavancina têm meias-vidas terminais longas, e administra-se uma dose única no tratamento dessas infecções. A telavancina tem meia-vida sérica de 8 horas e é administrada em uma dose por dia. Esses medicamentos não são utilizados no tratamento da colite por *C. difficile*.

A quinupristina-dalfopristina é uma combinação dos antibióticos estreptogramina A e estreptogramina B. Embora cada um seja bacteriostático, a combinação pode produzir alguma eliminação dos micróbios visto que os dois medicamentos são sinérgicos. Entretanto, a sinergia é perdida com o desenvolvimento de resistência a um dos fármacos. Além disso, a quantidade de bactérias eliminadas é modesta devido às meias-vidas rápidas dos medicamentos e à imposição de um intervalo de 12 horas entre as doses. Esse produto de combinação apresenta atividade contra os enterococos resistentes, bem como contra o MRSA. Sua toxicidade inclui dor muscular relativamente intensa em alguns pacientes. É também flebitogênico e precisa ser administrado com cateter venoso central, o que limita sua utilidade.

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico cíclico, descoberto na década de 1980 e que ressurgiu na década de 1990 com maior compreensão da relação entre exposição e efeito *versus* exposição e toxicidade. Foi constatado que o efeito antibacteriano contra o MRSA é impulsionado pela razão ASC/CIM do medicamento livre. Foram observados efeitos musculares no início de seu desenvolvimento, o que limitou a terapia. As concentrações mínimas de daptomicina produzem essa toxicidade, que pode ser reduzida com a administração de uma única dose ao dia (minimizando, assim, as concentrações mínimas).

Esse agente foi aprovado para as infecções da pele e de suas estruturas e, em particular, para a bacteriemia complicada por *S. aureus* e endocardite do lado direito. Apresenta também atividade contra os enterococos. O

medicamento liga-se no líquido de revestimento epitelial pelo surfactante, excluindo o seu uso no tratamento da pneumonia.

A daptomicina pode causar toxicidade muscular, que é rara, mas pode ser precedida por elevação dos níveis de creatinoquinase. O dano muscular é induzido pelas concentrações mínimas de daptomicina, geralmente acima de uma concentração de cerca de 25 mg/ℓ. O monitoramento da concentração de creatinoquinase é útil no manejo de pacientes tratados com daptomicina.

## TOXICIDADES

Todos os agentes antimicrobianos apresentam toxicidades. Os efeitos tóxicos mais comuns observados para muitos agentes antimicrobianos são apresentados na Tabela 271.5.

## DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Sabe-se relativamente pouco sobre a duração ideal da terapia. Foram realizados alguns trabalhos para definir certas circunstâncias em que ciclos curtos de quimioterapia são efetivos. Por exemplo, a gonorreia tem alta probabilidade de ser curada por uma única dose do medicamento (ceftriaxona, cefixima, quinolonas), se o microrganismo for sensível ao medicamento.

No caso do sulfametoxazol-trimetoprima e das quinolonas, ensaios clínicos controlados mostraram que um tratamento de 3 dias de duração é adequado para infecções não complicadas do trato urinário. Para os antimicrobianos betalactâmicos, é necessária uma duração um pouco maior.

Na pneumonia adquirida na comunidade, ensaios clínicos controlados com quinolonas demonstraram resultados ótimos com tratamento de 5 dias de duração. Na sinusite bacteriana, a obtenção de amostra direta do seio infectado demonstrou a erradicação dos patógenos bacterianos no terceiro dia de terapia ou antes, particularmente nas infecções causadas por *S. pneumoniae*.

Na pneumonia associada à ventilação mecânica, uma comparação duplo-cega de 8 *versus* 15 dias de terapia demonstrou que, com uma única exceção, os resultados clínicos foram igualmente bons, houve menos emergência de resistência, foram administrados menos antibióticos e houve menos toxicidade com o tratamento de 8 dias de duração. A única exceção foi observada quando um bacilo gram-negativo não fermentador foi cultivado (*P. aeruginosa* ou espécies de *Acinetobacter*). Nessa circunstância, houve um número significativamente maior de recidivas com o tratamento de 8 dias, em comparação com 15 dias, porém os resultados clínicos foram semelhantes.

Em pacientes hospitalizados que apresentam bacteriemia por microrganismos gram-negativos e estabilidade clínica antes de 7 dias, um ciclo de antibióticos de 7 dias demonstrou ser tão bom quanto 14 dias.[A1b] Em algumas infecções, os microrganismos são de crescimento lento e exigem mais tempo para o seu controle. Tanto a endocardite quanto a osteomielite são exemplos. Podem ser necessários tratamentos de 4 a 6 semanas de duração e, em certas ocasiões, de duração mais longa para obter a cura nessa circunstância.

Por fim, um dos tratamentos de duração mais longa é observado na tuberculose. Nesse caso, alguns microrganismos estão no estado de "persistentes não replicativos" (PNT), indicando que eles não estão crescendo ou não estão metabolicamente ativos. Quando recuperados, esses microrganismos ainda são totalmente sensíveis aos antimicrobianos utilizados; todavia, enquanto se encontram no estado PNT, não podem ser prontamente eliminados com a quimioterapia atual (resistência fenotípica, mas não genotípica). Há necessidade de um tratamento de 6 meses de duração para os microrganismos de tipo selvagem e duração de 18 a 24 meses para a tuberculose multidrogarresistente. Com efeito, uma importante meta de pesquisa é encontrar fármacos capazes de eliminar prontamente microrganismos no estado PNT e, assim, reduzir substancialmente o curso terapêutico para *M. tuberculosis*.

## FALHA DA TERAPIA ANTIMICROBIANA

Em certas ocasiões, a terapia antimicrobiana não tem sucesso, e a falha é definida como a persistência dos sinais e sintomas de infecção ou da febre. Quando somos confrontados com o fracasso após o uso de uma terapia antimicrobiana considerada adequada, deve-se estabelecer uma sequência de investigações: houve desenvolvimento de resistência, ou ocorreu superinfecção? Há uma víscera oca obstruída (p. ex., trato urinário ou

gastrintestinal)? Há um abscesso não drenado ou um acúmulo infectado (p. ex., empiema)? Existe algum corpo estranho infectado (p. ex., cateter intravenoso ou prótese) ou há algum tecido desvitalizado (p. ex., sequestro na osteomielite)? A febre (se estiver presente) pode ser atribuída a um medicamento que está sendo administrado? Um reexame minucioso deve elucidar a causa em muitos casos.

**Tabela 271.5** **Toxicidades diversas dos agentes antimicrobianos.**

| AGENTE | GERAL | PELE | TRATO GASTRINTESTINAL | CÉLULAS SANGUÍNEA |
|---|---|---|---|---|
| Penicilinas | Hipersensibilidade, anafilaxia, doença do soro | Exantema, urticária, eritema multiforme | Diarreia (ampicilina, amoxicilina-clavulanato), hepatite (oxacilina) | Anemia hem Coombs-po comprometi da função d plaquetas (ticarcilina), leucopenia, trombocitop |
| Cefalosporinas | Doença do soro (cefaclor), hipersensibilidade, anafilaxia (rara) | Exantema, urticária | Diarreia, disfunção hepática, precipitados na bile (ceftriaxona), aumento leve das PFH | Neutropenia, aumento do tempo de protrombina sangramen (devido à ca lateral MTT teste de Co positivo |
| Carbapenéns | Hipersensibilidade | Exantema, urticária, exantema multiforme | Vômitos com infusão rápida (imipeném), PFH anormais | Supressão da medula óss teste de Co positivo |
| Aminoglicosídeos | Febre | Exantema | | |
| Vancomicina e lipoglicopeptídios | Alergia, febre | Exantema | | Leucopenia, trombocitop |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Quinolonas | Cefaleia, alergia, anafilaxia (rara) | Exantema (gemifloxacino), urticária, fotossensibilidade (lomefloxacino) | Distúrbio GI, PFH anormais | |
| Sulfonamidas | Hipersensibilidade, anafilaxia, doença do soro, febre | Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade | Hepatite | Hemólise (deficiência G6PD), agranulocito supressão d medula óss |
| Sulfametoxazol ± trimetoprima | Febre | Exantema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET | Hepatite, pancreatite | Supressão da medula óss |
| Cloranfenicol | Febre | | | Supressão da medula óss (relacionada a dose), an aplásica |
| Tetraciclinas | Hipersensibilidade | Fotossensibilização (doxiciclina) | Desconforto GI, hepatotoxicidade na azotemia ou gravidez | |
| Macrolídios | Febre | Exantema | Desconforto GI | |
| Clindamicina | Febre | Exantema | Diarreia, colite pseudomembranosa | |
| Metronidazol | Cefaleia, hipersensibilidade | | Náuseas, gosto metálico, pancreatite | Leucopenia |

GI = gastrintestinal; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; PFH = provas de função hepática; MTT = metiltiotetrazol; NET = necrólise epidérmica tóxica.

A1. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:382-395.

A1b. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1091-1098.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:262-267.
2. Emberger J, Tassone D, Stevens MP, et al. The current state of antimicrobial stewardship: challenges, successes, and future directions. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-12.
3. Frenk SM, Kit BK, Lukacs SL, et al. Trends in the use of prescription antibiotics: NHANES 1999-2012. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:251-256.
4. King LM, Bartoces M, Fleming-Dutra KE, et al. Changes in US outpatient antibiotic prescriptions from 2011-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;70:370-371.
5. Louie A, Boyne MT 2nd, Patel V, et al. Pharmacodynamic evaluation of the activities of six parenteral vancomycin products available in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:622-632.
6. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the myth of "static vs cidal": a systemic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1470-1474.
7. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol*. 2018;61:185-188.
8. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:1-9.

**No caso dos antibióticos betalactâmicos, o índice que está mais estreitamente ligado à capacidade da dose e do esquema do fármaco de eliminar o patógeno-alvo é:**

- A. Razão de $C_{máx}$/CIM do medicamento livre.
- B. Razão de ASC/CIM do medicamento livre.
- C. Tempo (fração de um intervalo entre as doses) em que as concentrações do medicamento livre ultrapassam a CIM.
- D. Razão de ASC/CIM do medicamento total.

Concluir questão

**Na escolha de uma dose e esquema ideais de um fármaco para tratamento de uma infecção grave em um paciente, qual das seguintes opções é a consideração mais importante?**

- A. CIM do patógeno.

- B. Dose do medicamento escolhida.
- C. Ligação do antibiótico escolhido às proteínas.
- D. Local de infecção.
- E. Perfil de toxicidade do medicamento escolhido.
- F. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual dos seguintes fatores é mais importante na emergência de resistência?**

- A. Elemento genético móvel.
- B. Suprarregulação da bomba de efluxo.
- C. Enzimas inativadoras do medicamento (como as betalactamases).
- D. Nenhuma das alternativas anteriores.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Dos medicamentos listados, qual deles é nefrotóxico?**

- A. Linezolida.
- B. Vancomicina.
- C. Meropeném.
- D. Gentamicina.
- E. B e D.
- F. Todos os medicamentos anteriores.

Concluir questão

**Qual dos seguintes pacientes provavelmente apresenta a maior depuração de agentes antimicrobianos (e, portanto, os menores níveis do antibiótico)?**

A. Mulher de 70 anos com pneumonia hospitalar causada por microrganismo transportando uma Enterobacteriaceae resistente aos carbapenéns.

B. Paciente de 20 anos que bateu a sua Kawasaki Ninja contra uma árvore, causando lesão craniana, e que desenvolveu pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *Pseudomonas aeruginosa* e que apresenta sepse.

C. Um homem diabético de 50 anos com úlcera de pé infectada.

D. Mulher de 30 anos sexualmente ativa com infecção não complicada do trato urinário.

E. Homem de 40 anos com superinfecção pneumocócica após desenvolver infecção pelo vírus influenza (não foi vacinado).

**Concluir questão**

# INFECÇÕES ESTAFILOCÓCICAS

HENRY F. CHAMBERS E GEORGE SAKOULAS

## DEFINIÇÃO

Os estafilococos são bem adaptados como microrganismos comensais e patógenos. As espécies coagulase-negativas constituem uma proporção significativa do microbioma cutâneo humano normal. *Staphylococcus aureus*, uma espécie coagulase-positiva, é um colonizador nasofaríngeo em um terço dos indivíduos, cuja maior parte não sofre infecção. *Staphylococcus aureus*, como patógeno, constitui uma das causas mais comuns de infecções bacterianas, cuja gravidade varia desde infecções cutâneas relativamente triviais até uma doença invasiva letal. As espécies coagulase-negativas, que são intrinsecamente menos virulentas e menos invasivas do que *S. aureus*, são, entretanto, responsáveis por uma em cada quatro infecções associadas aos cuidados de saúde, em particular as que envolvem o uso de dispositivos médicos de demora. A prevalência das cepas de estafilococos resistentes a antibióticos tem impacto profundo na terapia.

O gênero *Staphylococcus* consiste em mais de 30 espécies diferentes. Esses microrganismos coevoluíram como flora normal de mamíferos e de aves. Consistem em células esféricas (*i. e.*, cocos) gram-positivas de 0,5 a 1,5 μm de diâmetro, que se dividem em múltiplos planos para formar agrupamentos que se assemelham a uvas (*staphylo* deriva da palavra grega que significa "cacho de uvas") quando examinados ao microscópio. Os estafilococos são microrganismos imóveis, não esporulantes e robustos. São resistentes à dessecação, aos extremos de pH, a altas concentrações de sal e são capazes de crescer em condições aeróbias ou anaeróbias. Os estafilococos produzem catalase, uma enzima que degrada o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, o que, do ponto de vista bioquímico, os

distingue definitivamente dos estreptococos e dos enterococos. O teste de coagulase constitui a base para diferenciar o *S. aureus* das numerosas espécies coagulase-negativas não patogênicas. A coagulase é uma proteína secretada que, na presença de uma proteína plasmática semelhante a uma trombina, converte o fibrinogênio em fibrina, formando um coágulo. O *S. aureus* produz uma variedade de outras proteínas de superfície específicas da espécie (p. ex., proteína A), que o diferencia de outras espécies.

O cromossomo do estafilococo é circular. Cerca de 75% dos genes formam um genoma nuclear comum a todas as espécies de estafilococos. Os 25% remanescentes contêm elementos que definem as espécies e elementos genéticos móveis, que são adquiridos por transferência gênica horizontal. O genoma do *S. aureus* apresenta uma quantidade abundante de genes que codificam toxinas, superantígenos e adesinas, enquanto as espécies coagulase-negativas contêm poucos genes de adesina e nenhum gene de toxina ou superantígeno. Do ponto de vista genético, o *S. aureus* é uniforme o suficientemente para classificá-lo como uma única espécie; a maior diversidade observada entre espécies coagulase-negativas merece a sua classificação como espécies distintas.

## *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

### EPIDEMIOLOGIA

*Staphylococcus aureus* é mantido na população humana principalmente por meio de colonização assintomática da parte anterior das narinas, membranas mucosas e outras áreas úmidas do corpo, bem como da virilha, períneo e área perianal de crianças e adultos saudáveis. Os lactentes tornam-se colonizados por cepas provenientes de suas mães nas primeiras semanas após o nascimento. As taxas do estado de portador são mais altas em crianças do que em adultos. As taxas de colonização de *S. aureus* mais altas do que a média estão associadas a dermatite atópica, eczema, úlceras cutâneas crônicas e outras condições cutâneas agudas e crônicas; ao diabetes melito insulinodependente; à diálise; à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana; e ao uso de substâncias injetáveis recreativas. Os portadores apresentam um risco várias vezes maior de desenvolver infecção

por *S. aureus*, em comparação com indivíduos não portadores. O principal modo de transmissão do *S. aureus* é por contato direto com um indivíduo infectado ou com um portador assintomático, provavelmente por meio da colonização transitória das mãos. O *Staphylococcus aureus* também pode contaminar superfícies ambientais, onde pode conservar-se por vários dias. O papel da contaminação ambiental na transmissão não está bem definido, mas pode ser importante se houver contato com superfícies ou materiais altamente contaminados. A transmissão de *S. aureus* por gotículas e aerossóis desempenha pouco ou nenhum papel.

Nos EUA, *S. aureus* é responsável por milhões de infecções por ano e a maior parte consiste em infecções cutâneas adquiridas na comunidade. Cerca de 5 a 10% das infecções por *S. aureus* são invasivas e três quartos delas estão associadas a bacteriemia. *Staphylococcus aureus* também provoca centenas de milhares de infecções associadas aos cuidados de saúde a cada ano, das quais cerca de 50% são causadas, nos EUA, por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Antes de meados da década de 1990, as cepas de MRSA eram quase exclusivamente hospitalares ou associadas aos cuidados de saúde;[1] entretanto, agora tornaram-se prevalentes na comunidade. Embora a disseminação do MRSA seja atualmente global, observa-se uma acentuada variação geográfica na carga de MRSA, devido principalmente a diferenças nas práticas de controle de infecção locais e às características patogênicas específicas dos clones circulantes nativos.[2] As cepas de MRSA associadas à comunidade são distintas, em diversas maneiras, das cepas clássicas de MRSA associadas aos cuidados de saúde (e-Tabela 272.1).

**e-Tabela 272.1** Comparação dos clones de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) da comunidade e hospitalar.

| PROPRIEDADE | MRSA DA COMUNIDADE | MRSA HOSPITALAR |
|---|---|---|
| Cassete de genes de resistência à meticilina | *SCCmecIV** | *SCCmecI, II, III* |

| | | |
|---|---|---|
| Genótipos comuns† | USA300 (ST8)<br>ST59, ST80 | USA100 (ST5)<br>USA500 (ST8)<br>USA800 (ST5) |
| Leucocidina de Panton-Valentine | Presente em ≥ 75% | Presente em < 5% |
| Resistência a antimicrobianos | Betalactâmicos, macrolídios, quinolonas | Betalactâmicos, macrolídios, clindamicina, tetraciclina, quinolonas, aminoglicosídeos |
| Tempo de duplicação‡ | 30 min | 45 a 60 min |
| Mutantes *agr*§ | Incomuns | Comuns |

*Tipo cassete cromossômico estafilocócico; esse elemento contém o gene de resistência à meticilina *mecA*; ocorrem também numerosas outras variantes. †Eletroforese em gel de campo pulsado com o tipo de sequência (ST) entre parênteses. ‡Tempo para a duplicação do número de células em cultura de caldo. §Regulador gênico acessório.

## BIOPATOLOGIA

### Fatores de virulência

O *S. aureus* tornou-se altamente adaptado aos humanos ao longo de milhões de anos de coevolução com os hominídeos. Bem mais de 50 fatores de virulência podem ser produzidos incluindo adesinas, toxinas, enzimas, proteínas de ligação de superfície e polissacarídeos capsulares (e-Tabela 272.2). Os genes que decodificam os fatores de virulência podem estar localizados no cromossomo, como parte do genoma nuclear, ou dentro de elementos genéticos móveis (ou seus remanescentes), incluindo

bacteriófagos, ilhas de patogenicidade e cassetes, ou em plasmídios. A alfatoxina, a leucocidina de Panton-Valentine e as modulinas solúveis em fenóis, que provocam uma resposta inflamatória potencialmente deletéria no hospedeiro e que causam lise das células hospedeiras, parecem ser importantes fatores de virulência que medeiam a gravidade da doença, particularmente em cepas de MRSA da comunidade.[3] A proteína A, um superantígeno de células B que desencadeia promiscuamente a proliferação de células B e expansão supraclonal e apoptose, interfere na imunidade adaptativa mediada por anticorpos do hospedeiro.

| **e-Tabela 272.2** | Exemplos de fatores de virulência produzidos por *Staphylococcus aureus*. | |
|---|---|---|
| **ATIVIDADE** | **GENES** | **PROTEÍNA OU MOLÉCULA** |
| Inibição de peptídios antimicrobianos | *icaA, icaD, icaB, icaC, icaR* | Adesina intercelular polissacarídica (PIA) |
| | *isdA, isdB* | Determinantes de superfície regulados por ferro de *S. aureus* (IsdA e IsdB) |
| | *mprF* | Fator de resistência a múltiplos peptídios (MprF) |
| | *Sak* | Estafiloquinase |
| Inibição da quimiotaxia | *chp* | Proteína inibidora da quimiotaxia de *S. aureus* (CHIPS) |
| | *ecb* | Proteína de ligação do complemento extracelular (Ecb) |
| | *efb* | Proteína de ligação do |

| | | |
|---|---|---|
| | | fibrinogênio extracelular (Efb; inibidor de geração de C5a) |
| | *scn* | Inibidor estafilocócico do complemento (SCIN) |
| Inibição da destruição bacteriana mediada por oxigênio | *crtM, crtN* | Pigmento carotenoide, estafiloxantina (pigmento dourado de *S. aureus*; promove resistência a espécies reativas de oxigênio) |
| | *isdA, isdB* | Determinantes de superfície regulados por ferro de *S. aureus*, IsdA e IsdB (promovem resistência a espécies reativas de oxigênio dos neutrófilos) |
| | *sodA, sodM* | Superóxido dismutase, SodA, SodM, IsdB (promove resistência a espécies reativas de oxigênio dos neutrófilos) |
| Inibição da função dos neutrófilos | *cap5* ou *cap8* | Polissacarídeo capsular (inibe a fagocitose) |
| | *clfA* | Fator A de agregação (ClfA; inibe a fagocitose) |
| | *eap* | Proteína de aderência extracelular (Eap; inibe a adesão dos leucócitos) |

| | | |
|---|---|---|
| | *hlgA, hlgB, hlgC* | Subunidades A, B e C da hemolisina gama; HlgA, HlgB, HlgC (provoca lise celular) |
| | *lukS-PV, lukF-PV* | Leucocidina de Panton-Valentine (provoca lise celular) |
| | *psm* | Peptídios semelhantes à modulina solúveis em fenol (PSM; provocam lise celular) |
| Perturbação da função das células T | *sea, seb, $sec_n$, sed, see, seg, seh, sei, sej, sek, sel, sep* | Enterotoxinas estafilocócicas: SEA, SEB, $SEC_n$, SED, SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEP (superantígenos) |
| | *tst* | Toxina da síndrome do choque tóxico 1 (TSST-1; superantígeno) |
| Perturbação da função das células B | *spa* | Proteína A (superantígeno das células B) |
| Adesão | *cna* | Proteína de ligação do colágeno |
| | *fnA, fnB* | Proteínas de ligação da fibronectina A e B |
| | *clfA, clfB* | Fatores de agregação A e B |

| | |
|---|---|
| | (ligação às plaquetas e ao fibrinogênio) |

Os fatores de virulência de *S. aureus* promovem sua ligação aos tecidos do hospedeiro; permitem que evite, contorne ou rompa as suas respostas imunológicas; possibilitam que escape, evite ou impeça suas respostas imunes; e facilitam a lesão celular e a invasão tecidual. A variabilidade tanto na presença de determinantes de virulência quanto na sua expressão entre cepas possibilita extrema diversidade entre os isolados clínicos, notável adaptabilidade e versatilidade do *S. aureus* como patógeno e a ocorrência de amplo espectro de síndromes clínicas. Uma extensa rede de sistemas de resposta de dois componentes, as proteínas de ligação do DNA e os RNA reguladores, controla a expressão dos fatores de virulência (e outros fatores) em resposta às condições ambientais. Entre eles, o principal é o regulador de genes acessórios *agr*, um sensor de *quorum* de dois componentes e um regulador gênico global que controla a expressão de numerosas proteínas de superfície e proteínas secretadas. As mutações no gene *agr* têm sido associadas à perda da virulência.

A formação de biofilmes, uma propriedade das espécies coagulase-negativas, em particular, ocorre na presença de material estranho, como cateteres vasculares ou dispositivos implantados. O biofilme consiste em uma complexa rede de polissacarídeos extracelulares, DNA e proteína na qual as células bacterianas se incorporam, deixando-as inacessíveis à eliminação pelos mecanismos de defesa do hospedeiro.[4] Os microrganismos no interior dos biofilmes tendem a ser metabolicamente inativos e tolerantes à destruição por agentes antimicrobianos.

## Mecanismos de doença

A patogenia da doença por *S. aureus* ocorre por meio de dois mecanismos: invasão tecidual, que pode ser local ou sistêmica, e produção de toxinas. A lesão típica nos tecidos é o abscesso, uma coleção localizada de pus (tecido liquefeito e necrótico do hospedeiro, sangue, células inflamatórias, DNA e restos celulares) e células bacterianas circundadas por uma camada mal definida do tecido edematoso e inflamado, infiltrado por células inflamatórias agudas e crônicas.

As defesas do hospedeiro contra a infecção por *S. aureus* consistem principalmente em uma barreira cutânea intacta e normal e no sistema imune inato.[5] As condições nas quais essas defesas são violadas ou comprometidas estão associadas a um aumentado do risco de infecção por *S. aureus*. Entre essas condições destacam-se o uso de substâncias injetáveis, presença de dispositivos de acesso vascular, queimaduras, doenças cutâneas crônicas, uso de esteroides sistêmicos, feridas traumáticas, escoriações ou traumatismos cutâneos menores, procedimentos cirúrgicos, diabetes melito insulinodependente ou não, diálise peritoneal, hemodiálise, injeções subcutâneas e intramusculares, acupuntura, implantes protéticos e distúrbios congênitos ou adquiridos dos neutrófilos (p. ex., doença granulomatosa crônica, síndrome de Job) e idade avançada. Se a barreira cutânea foi rompida, a próxima linha de defesa é o sistema imune inato. Os neutrófilos recrutados para o local de infecção ingerem e eliminam os estafilococos. Os estafilococos elaboram numerosos fatores de virulência, desenvolvidos especificamente para impedir cada etapa da resposta do hospedeiro. Na presença de grandes números de microrganismos, a resposta do hospedeiro é subjugada, a infecção não é contida e ocorre disseminação. Além disso, podem ocorrer lesão e invasão das células endoteliais. Os microrganismos intracelulares e variantes de colônias pequenas no interior dos fagócitos e das células endoteliais podem desempenhar um papel na recidiva e persistência da bacteriemia, atuando como santuário protegido contra a resposta imune inata do hospedeiro e a terapia antimicrobiana. As altas cargas de microrganismos nos tecidos e a bacteriemia são habitualmente acompanhadas, mas nem sempre, de febre, taquicardia e outros sinais da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, incluindo o choque séptico franco.

As três síndromes mediadas por toxinas, que podem ocorrer na ausência de doença invasiva, são a intoxicação alimentar estafilocócica, a síndrome do choque tóxico estafilocócica e a síndrome da pele escaldada estafilocócica. A intoxicação alimentar estafilocócica é causada pela ingestão de uma enterotoxina termoestável pré-formada. A atividade emetogênica da enterotoxina é medida pela liberação intestinal de 5-hidroxitriptamina e pela estimulação dos receptores presentes nos neurônios vagais aferentes. A síndrome do choque tóxico é causada por uma toxina

específica, a TSST-1, ou por outras enterotoxinas estafilocócicas que atuam como superantígenos que se ligam a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II de células apresentadoras de antígenos e receptores de células T, estimulando a liberação maciça de citocinas das células T e resultando em choque e morte. A síndrome da pele escaldada estafilocócica e o impetigo bolhoso são causados por duas toxinas esfoliativas, A ou B. Essas toxinas consistem em serina proteases, que clivam especificamente a desmogleína 1, uma proteína desmossômica que ancora a epiderme superficial sobrejacente ao estrato granuloso.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Infecções da pele e dos tecidos moles

As infecções da pele e dos tecidos moles constituem, de longe, as infecções mais comuns provocadas pelo *S. aureus*. Nos EUA, ocorrem milhões de casos anualmente (ver Capítulo 412). As cepas de MRSA da comunidade têm sido associadas a um acentuado aumento das taxas de infecções cutâneas e dos tecidos moles nos EUA. Esse grupo heterogêneo de doenças cutâneas inclui impetigo, foliculite, furúnculo, abscesso, erisipela e celulite, mastite (celulite da mama), fasciite necrosante e infecções de feridas.

O impetigo, a foliculite e o furúnculo são infecções superficiais; não há febre nem outros sinais sistêmicos de infecção. O impetigo é uma infecção focal da epiderme, que ocorre mais frequentemente em crianças (Figura 412.1). A lesão típica, que pode ser múltipla ou em grupos, tem cerca de 1 cm de diâmetro, com eritema circundando uma bolha ou bolhas (provocadas pela produção de toxina esfoliativa), contendo líquido turvo ou com aparência de crostas. A coloração de Gram do líquido ou da drenagem das lesões revela o microrganismo. A foliculite é uma infecção superficial com lesões hipersensíveis, eritematosas, maculopapulares ou pustulares centradas ao redor de folículos pilosos. Tanto o impetigo quanto a foliculite respondem prontamente a medidas locais, como aplicação de água e sabão, antibióticos tópicos ou antissépticos; a terapia antimicrobiana sistêmica pode estar indicada para as infecções extensas ou refratárias.

O furúnculo consiste simplesmente em uma coleção focal dolorosa de pus com eritema circundante, que mede 1 a 2 cm ou mais de diâmetro e que se estende através da derme até o tecido subcutâneo (ver Figura 412.2). Pode drenar de maneira espontânea com a aplicação de compressas quentes, ou pode ser cirurgicamente drenado por meio de incisão simples e drenagem. A terapia antimicrobiana melhora as taxas de cura a curto prazo e reduz as taxas de recorrência. A distinção entre um furúnculo e um abscesso é um tanto arbitrária. Os abscessos tendem a ser maiores e mais profundos e podem estar associados a sinais sistêmicos de infecção e bacteriemia. Os furúnculos podem estender-se até a fáscia ou tecidos mais profundos e coalescer em carbúnculos, uma forma mais grave de infecção que pode ser acompanhada de bacteriemia. Os grandes abscessos e carbúnculos, particularmente na presença de febre e de outros sinais sistêmicos de infecção, exigem drenagem cirúrgica e terapia antimicrobiana sistêmica.

A erisipela (ver Figura 412.4) e a celulite, que se assemelham na sua aparência, são infecções dolorosas, quentes, endurecidas, eritematosas e não localizadas, que podem ser acompanhadas de linfangite. A celulite estende-se na derme e na gordura subcutânea, enquanto a erisipela é mais superficial. A celulite deve ser tratada com terapia antimicrobiana sistêmica. A celulite causada por estreptococos (ver Capítulo 274) não pode ser distinguida de modo confiável daquela provocada pelo *S. aureus*, devido à sua aparência semelhante, embora a purulência associada sugira uma infecção estafilocócica.

A fasciite necrosante é uma infecção das camadas profundas da pele e dos tecidos subcutâneos, que se estende até o músculo e ao longo dos planos fasciais. Está associada à toxicidade sistêmica, leucocitose e dor intensa frequentemente desproporcional aos achados físicos. A pele sobrejacente pode parecer não estar acometida, ocultando a natureza grave dessa infecção, que exige intervenção cirúrgica imediata para desbridamento do tecido acometido. A fasciite necrosante, que é mais caracteristicamente causada por estreptococos do grupo A (ver Capítulo 274) ou por microrganismos aeróbios e anaeróbios mistos, tem sido associada a infecção por MRSA adquirida na comunidade.

A piomiosite (também denominada miosite tropical) consiste em abscesso profundo em múltiplos abscessos no músculo esquelético. *Staphylococcus aureus* constitui a causa mais comum. O paciente apresenta febre, dor, edema e induração, que pode ser sentida à palpação profunda. A pele sobrejacente e o tecido mole podem ter aparência normal. Com frequência, há uma história de traumatismo na área infectada. Embora possa ocorrer em crianças e adultos normais sob os demais aspectos, a síndrome de imunodeficiência adquirida e outras condições de imunocomprometimento constituem fatores predisponentes. Acredita-se que essa infecção ocorra em consequência de disseminação metastática de bacteriemia subclínica, embora as hemoculturas possam não ser positivas por ocasião do diagnóstico. Deve-se efetuar uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética para identificar as lesões. O diagnóstico é estabelecido pela cultura do pus coletado por aspirado com agulha. A drenagem cirúrgica ou percutânea deve ser realizada, e indica-se a terapia antimicrobiana sistêmica.

Nos EUA, *S. aureus* é responsável por 30% das infecções do sítio cirúrgico e por 50% das que acompanham procedimentos neurocirúrgicos ou ortopédicos. Essas infecções ocorrem no local da incisão, normalmente após o segundo ou terceiro dia de pós-operatório.[6] Os sinais e sintomas consistem em febre acompanhada de eritema, edema, induração, drenagem, dor e hipersensibilidade no sítio cirúrgico. As infecções superficiais respondem à remoção dos pontos, ao desbridamento do tecido desvitalizado, à abertura da ferida para possibilitar a drenagem e a um ciclo curto de terapia antimicrobiana. As infecções mais profundas podem exigir desbridamento mais extenso e ciclos prolongados de terapia, particularmente se o osso ou um dispositivo protético estiverem envolvidos. A remoção do material protético infectado ou de um corpo estranho aumenta acentuadamente a possibilidade de cura.

## Bacteriemia

A bacteriemia, que se refere à presença de bactérias na corrente sanguínea, exemplifica a patogenicidade do *S. aureus*.[7] Ocorre em aproximadamente 75% dos casos de infecções invasivas. As fontes mais comuns de bacteriemia consistem em infecções cutâneas e do tecido mole, cateteres

venosos centrais e outros dispositivos intravasculares, infecções ósseas e articulares, pneumonia e endocardite. A bacteriemia pode se originar de qualquer fonte, que pode não ser óbvia em 25% dos casos. Após invadir a corrente sanguínea, os microrganismos podem se disseminar amplamente por todo o corpo, estabelecendo múltiplos locais metastáticos de infecção, com consequente perpetuação da bacteriemia. Em geral, mas nem sempre, ocorre febre. A síndrome da sepse e o choque séptico são comuns, e ocorre morte em 10 a 20% dos casos. Os pacientes com bacteriemia oculta por *S. aureus* apresentam taxas elevadas de falência de órgãos, choque séptico e alta mortalidade.

A presença de bacteriemia determina a abordagem ao diagnóstico, manejo e tratamento da infecção pelo *S. aureus*. Quando as hemoculturas são positivas, mesmo se a fonte primária for conhecida, existe sempre a possibilidade de endocardite ou de outros focos secundários de infecção. Em geral, recomenda-se a ecocardiografia em casos de bacteriemia por *S. aureus* para investigar a presença de vegetações valvares ou outros sinais de endocardite. Deve-se obter um ecocardiograma em casos de bacteriemia complicada, definida pela presença de qualquer um dos seguintes achados: hemoculturas positivas durante 3 dias ou mais, presença de dispositivo intracardíaco (p. ex., marca-passo, prótese valvar), presença de um foco secundário ou metastático de infecção, recidiva ou recorrência da bacteriemia por *S. aureus* ou suspeita clínica de endocardite. A ecocardiografia transesofágica, que é mais sensível do que a ecocardiografia transtorácica, constitui a modalidade preferida se houver suspeita moderada ou alta de endocardite.[8]

O controle da fonte constitui o pilar da conduta e do tratamento. Os focos tanto primários quanto secundários de infecção devem ser identificados e eliminados sempre que possível, visto que podem levar ao fracasso do tratamento ou à ocorrência de recidiva após interrupção da terapia antimicrobiana. Deve-se considerar a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética se os sinais e sintomas apontarem para abscessos de tecido profundo ou osteomielite. Devem-se obter hemoculturas de acompanhamento para documentar a eliminação dos microrganismos. A bacteriemia persistente é sugestiva de infecção endovascular, e a ausência de hemoculturas negativas depois de 3 a 4 dias

de terapia apropriada constitui um forte preditor de bacteriemia complicada, exigindo um ciclo mais longo de terapia. A terapia antimicrobiana deve ser sempre administrada. Uma terapia de menor duração (*i. e.*, 14 dias) é apropriada para os casos de bacteriemia não complicada (Tabela 272.1). São recomendados ciclos mais longos de 4 a 6 semanas para o tratamento da endocardite ou da bacteriemia complicada por resolução lenta ou pela presença de infecção metastática.

## Endocardite

*Staphylococcus aureus* constitui a principal causa de endocardite das valvas nativas e próteses valvares (ver Capítulo 67), respondendo por cerca de 30% ou mais de todos os casos. A endocardite pode ser adquirida na comunidade ou cada vez mais associada aos cuidados de saúde. Os fatores de risco incluem uso de substâncias injetáveis, diabetes melito, hemodiálise, presença de prótese valvar ou outro dispositivo intracardíaco implantável e hospitalização recente. A apresentação pode ser a mesma de uma doença febril aguda, com desenvolvimento de febre alta em poucos dias. O paciente pode parecer toxêmico e séptico, porém alguns surpreendentemente apresentam poucos sintomas agudos e queixam-se apenas de sintomas variáveis, como falta de ar, mal-estar e fraqueza. A fonte intracardíaca de infecção pode não ser evidente a princípio, visto que um sopro patológico pode não ser evidenciado quando o paciente é examinado pela primeira vez. Em 25% ou mais dos pacientes, há infecção associada do osso, das articulações ou da pele e dos tecidos moles. As valvas da aorta e mitral estão mais comumente acometidas na infecção de valvas nativas, exceto em usuários de substâncias injetáveis (discutido mais adiante). A embolização sistêmica para o encéfalo, os rins, o baço, o intestino ou outros vasos de grande calibre é clinicamente evidente em cerca de um terço dos casos. As manifestações periféricas, incluindo manchas de Roth, nódulos de Osler, lesões de Janeway e petéquias, ocorrem com frequência semelhante. A morbidade e a mortalidade são altas, devido, em parte, à ocorrência dessa infecção em pacientes idosos, muitos dos quais apresentam comorbidades médicas e comprometimento da imunidade inata. Ocorrem acidentes vasculares encefálicos em aproximadamente 20% dos pacientes, e verifica-

se a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva em 40 a 50%. Vinte e cinco a 30% dos pacientes não sobrevivem à hospitalização inicial.

| Tabela 272.1 | Critérios para o diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* não complicada.* |
|---|---|
| Resolução da febre e dos sinais sistêmicos de infecção no terceiro dia de tratamento | |
| Hemoculturas estéreis nos primeiros 2 ou 3 dias após iniciar a terapia antimicrobiana | |
| Presença de um foco de infecção identificável e de fácil remoção | |
| Remoção imediata do foco primário de infecção | |
| Ausência de sinais ecocardiográficos ou clínicos de endocardite | |
| Ausência de osteomielite | |
| Ausência de focos secundários hematogênicos de infecção | |
| Ausência de anormalidades valvares preexistentes que predispõem à endocardite (p. ex., prótese valvar, doença cardíaca reumática, valva aórtica bicúspide) | |
| Ausência de dispositivo protético implantado (p. ex., prótese de quadril) | |

*A bacteriemia por *S. aureus* não complicada pode ser tratada com um ciclo mais curto de antibióticos (ver texto).

A endocardite de valva nativa em usuários de substâncias injetáveis envolve a valva tricúspide em aproximadamente três quartos dos casos. Normalmente, os pacientes apresentam febre, tosse, hemoptise e dor torácica pleurítica em consequência da disseminação hematogênica nos pulmões e êmbolos sépticos da valva. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados pulmonares, sinais de consolidação ou derrame pleural ou múltiplos infiltrados pulmonares frequentemente nodulares e periféricos com cavitação, e características marcantes de embolização séptica (Figura 272.1). Os pacientes tendem a ser jovens e saudáveis nos demais aspectos, de modo que a mortalidade é relativamente baixa (≤ 5%). Os usuários de

substâncias injetáveis também podem apresentar endocardite de valva da aorta ou de valva mitral, cuja apresentação é semelhante àquela descrita anteriormente. Por outro lado, os pacientes que não são usuários de substâncias injetáveis podem ter endocardite da valva tricúspide com achados pulmonares.

A endocardite de prótese valvar por *S. aureus* está associada a mortalidade hospitalar de 40% ou mais. Embora a endocardite de prótese valvar possa ser tratada clinicamente em alguns casos, os desfechos tendem a ser piores e, em geral, a cirurgia e reimplante da valva são necessários para curar a infecção ou tratar as suas complicações.

## Pericardite

*Staphylococcus aureus* constitui a causa mais comum de pericardite purulenta em crianças e após cirurgia cardíaca em adultos. Pode ocorrer por contaminação durante a cirurgia; por disseminação bacteriêmica de outro local de infecção; como complicação da endocardite, de abscesso paravalvar ou de abscesso do miocárdio; ou por extensão direta da infecção de pneumonia, abscesso pulmonar ou empiema. A apresentação é a mesma da pericardite aguda (ver Capítulo 68), com febre e dor torácica intensa, taquicardia e instabilidade hemodinâmica. A evolução clínica pode ser extremamente rápida, terminando em choque séptico ou tamponamento cardíaco.[9] A drenagem imediata do espaço pericárdico infectado e a administração de terapia antimicrobiana sistêmica são indicadas. A pericardiocentese por agulha é útil para confirmar o diagnóstico e proporcionar uma descompressão temporária do espaço pericárdico, porém a terapia definitiva exige drenagem cirúrgica ou contínua por tubo.

**FIGURA 272.1 Radiografia de tórax mostrando múltiplas lesões pulmonares nodulares, que sugerem embolização séptica em um paciente com endocardite de valva tricúspide por *S. aureus*.** O *círculo vermelho* mostra uma lesão com sinais de cavitação.

## Osteomielite

*Staphylococcus aureus* constitui a causa mais comum de osteomielite, tanto aguda quanto crônica (ver Capítulo 256). A disseminação hematogênica é o principal modo de infecção. Até um quarto dos casos de bacteriemia é complicado por osteomielite, e verifica-se a presença de bacteriemia concomitante em 50% ou mais dos casos de osteomielite. A osteomielite aguda – definida como um episódio inicial com curso clínico de vários dias a semanas, mas não de meses – manifesta-se com febre e dor no local de infecção. Os ossos longos são mais comumente infectados em crianças, ao passo que, nos adultos, a infecção acomete mais comumente as vértebras (com mais frequência, as lombares e cervicais).[10] Os adultos também podem apresentar osteomielite dos ossos longos, habitualmente a partir de um foco contíguo de infecção ou em local de, traumatismo anterior ou dispositivo ortopédico. Com frequência, a osteomielite vertebral é acompanhada de

abscessos paravertebrais ou epidurais (Figura 272.2). A dor lombar, acompanhada de sinais de compressão da medula espinal, como dor radicular, perda sensitiva, fraqueza dos membros inferiores, retenção urinária e incontinência intestinal ou vesical, é uma emergência. Deve-se efetuar uma ressonância magnética o mais cedo possível para definir a localização e a extensão da infecção, e deve-se obter uma consulta neurocirúrgica na iminência de descompressão e drenagem cirúrgica.

## Artrite séptica

*Staphylococcus aureus* constitui a causa mais comum da artrite séptica (ver Capítulo 256), habitualmente em consequência de disseminação bacteriêmica, traumatismo ou procedimento cirúrgico.[11] Os fatores de risco incluem diabetes melito, cirurgia recente de articulação ou prótese articular (ver Capítulo 260) e artrite reumatoide (ver Capítulo 248). As principais características consistem em dor articular, história de edema articular e febre. O diagnóstico é estabelecido com base na análise do líquido sinovial, em que a contagem de leucócitos normalmente ultrapassa 25.000/μℓ, com 90% de neutrófilos. As hemoculturas são positivas em 30 a 50% dos casos, são identificados microrganismos na coloração de Gram do líquido sinovial em cerca de 50% dos casos, e a cultura do líquido sinovial é quase sempre positiva. O quadril, os joelhos, os tornozelos e os punhos são mais comumente afetados. *Staphylococcus aureus* também tem predileção pela infecção das articulações esternoclavicular, sacroilíaca e da sínfise púbica. Diversas articulações são acometidas em 5% dos casos. Tanto a terapia antimicrobiana quanto a drenagem da articulação infectada (por meio de repetidas aspirações por agulha, artrotomia ou artroscopia) são necessárias para evitar a artrite destrutiva.

## Infecções do sistema nervoso central

*Staphylococcus aureus* representa uma causa incomum de infecções do sistema nervoso central adquiridas na comunidade, como meningite, abscesso cerebral primário ou empiema subdural. Com frequência, essas infecções estão associadas à endocardite ou a um foco contíguo de infecção, como trombose do seio cavernoso. A mortalidade em consequência dessas infecções alcança 30 a 50%. *Staphylococcus aureus* constitui uma causa

importante de meningite hospitalar após traumatismo cranioencefálico, craniotomia ou implantação de cateteres intra ou extraventriculares.

**FIGURA 272.2 Sequência sagital ponderada em T1, sem contraste e sem saturação de gordura, mostrando a presença de discite, osteomielite, abscesso pré-vertebral e epidural e compressão da medula espinal em um paciente com infecção da coluna cervical por *S. aureus*.**

## Infecções pulmonares

*Staphylococcus aureus* é uma causa incomum de pneumonia adquirida na comunidade (ver Capítulo 91), que responde por 1 a 5% dos casos, porém com variabilidade geográfica e sazonal (*i. e.*, aumento durante a estação da influenza). Pode ser uma pneumonia necrosante fulminante grave e, com frequência, fatal, acompanhada de evidências de cavitação nas radiografias de tórax. A produção da leucocidina de Panton-Valentine tem sido

associada à pneumonia grave. Deve-se considerar a pneumonia estafilocócica adquirida na comunidade, e a cobertura para cepas de MRSA deve ser incluída no esquema empírico para a pneumonia grave que exige internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e para a pneumonia em paciente com influenza prévia ou concomitante.

As pneumonias hospitalares e associadas ao ventilador são frequentemente causadas por *S. aureus* e MRSA. Os pacientes com lesão traumática ou lesão cerebral médica (p. ex., acidente vascular encefálico, hemorragia) são particularmente propensos à colonização precoce e pneumonia subsequente por esse patógeno. A mortalidade pode alcançar 40 a 50%, o que reflete a virulência do microrganismo e as comorbidades que contribuem para o desfecho sombrio. O diagnóstico é prontamente estabelecido pelo exame de uma coloração de Gram e cultura do escarro, aspirado traqueal ou líquido e lavado (obtido para evitar a contaminação orofaríngea), que normalmente revela a presença de microrganismos e numerosos neutrófilos. A cultura é menos específica do que a coloração de Gram, visto que pode ser positiva em pacientes colonizados, porém é altamente sensível. A cobertura para *S. aureus* pode ser interrompida se o microrganismo não for isolado na cultura.

O abscesso pulmonar e o empiema pleural, infecções mais comumente causadas por bactérias anaeróbias orais, são provocados, em certas ocasiões, pelo *S. aureus*. A evolução clínica pode ser subaguda ou mesmo indolente. Ocorre empiema como complicação de colocação anterior de tubo torácico, cirurgia, traumatismo, pneumonia estafilocócica ou endocardite de valva tricúspide. Essas infecções são tratadas com drenagem e terapia antimicrobiana.

## Infecções associadas a dispositivos ortopédicos

As infecções associadas a próteses articulares e implantes, que ocorrem nas primeiras 12 semanas após a cirurgia, são mais comumente causadas por *S. aureus*. *Staphylococcus aureus* ocupa o segundo lugar, perdendo apenas para os estafilococos coagulase-negativos, como causa dessas infecções. A apresentação pode ser aguda, com dor articular, evidências de artrite, febre e sinais sistêmicos de infecção. Como alternativa, a infecção pode seguir um curso mais crônico, com dor e afrouxamento da prótese, porém com

pouca ou nenhuma febre. A formação de biofilme faz que o tratamento dessas infecções seja um desafio particular.[12] A inspeção intraoperatória, o desbridamento e a retenção do dispositivo podem ser apropriados para infecções de menos de 3 semanas de duração ou que ocorrem no primeiro mês após a implantação. Por outro lado, o desbridamento e a remoção da prótese ou implante, juntamente com terapia antimicrobiana, oferecem a melhor chance de cura. Isso pode ser realizado como procedimento em uma etapa em que a prótese ou implante infectado é removido e imediatamente substituído, ou como procedimento em duas etapas em que o dispositivo é removido e substituído após conclusão de um ciclo de 6 semanas de terapia antimicrobiana.

## Infecções geniturinárias

As infecções geniturinárias surgem por disseminação hematogênica ou como infecção ascendente, habitualmente em consequência de instrumentação, cateterização urinária ou cirurgia. Essas infecções incluem cistite, pielonefrite, microabscessos, abscesso perinéfrico, prostatite e abscesso prostático. *Staphylococcus aureus* também pode ser um contaminante introduzido durante a coleta de urina de uma paciente com colonização vaginal ou perineal assintomática. Deve-se suspeitar de contaminação se as contagens de colônias urinárias estiverem baixas, as culturas repetidas de urina forem negativas, não houver piúria e não forem observados sinais ou sintomas de infecção do trato urinário. Quando a contaminação parece ser improvável, e não há história bem documentada de evento passível de levar a uma infecção ascendente, deve-se suspeitar de disseminação hematogênica. Deve-se obter hemoculturas para determinar a presença de bacteriemia, e é necessário realizar exames de imagem apropriados para identificar um foco profundo de infecção e a presença dos abscessos renais e perinéfricos.

## Doenças mediadas por toxina

Essas doenças são causadas pela ingestão de toxina pré-formada ou pela elaboração de toxina por *S. aureus* de um local de colonização ou infecção. A intoxicação alimentar estafilocócica é uma gastrenterite provocada pela ingestão de enterotoxina produzida no alimento contaminado por *S. aureus*

proveniente de um manipulador de alimentos infectado ou colonizado.[13] Quando o alimento contaminado é mantido em temperatura ambiente por várias horas, os microrganismos multiplicam-se e produzem uma toxina termoestável, que não é inativada pelo cozimento ou pelas enzimas digestivas. Ocorrem náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia nas primeiras 2 a 6 horas após a ingestão do alimento contaminado. Não há febre, e a doença é autolimitada, geralmente com duração de cerca de um dia. Os antibióticos não desempenham nenhum papel no tratamento, que consiste em reposição hídrica para evitar a desidratação. Os lactentes, as crianças pequenas e os indivíduos idosos são mais gravemente afetados e podem necessitar de líquidos intravenosos.

A síndrome do choque tóxico é causada pela colonização ou infecção por uma cepa que elabora uma toxina específica, a toxina da síndrome do choque tóxico 1 (TSST-1), ou outra enterotoxina estafilocócica. A TSST-1 é responsável por 100% dos casos menstruais, devido à sua capacidade de atravessar a mucosa vaginal e alcançar concentrações sistêmicas.[14] A TSST-1 e as enterotoxinas estafilocócicas SEA, SEB e SEC são responsáveis pela síndrome do choque tóxico não menstrual, que se caracteriza pela sua associação a um foco identificável de infecção, habitualmente da pele. O diagnóstico é clínico, definido pela presença de febre, eritrodermia, hipotensão, comprometimento de três ou mais sistemas orgânicos (renal, hematológico, hepático, pulmonar, gastrintestinal, muscular, do sistema nervoso central, membranas mucosas) e descamação, particularmente das palmas das mãos e plantas dos pés, 1 a 2 semanas após o início da doença. Observa-se a presença de bacteriemia em apenas 5% dos casos. A taxa de mortalidade é de cerca de 5%. O tratamento consiste em terapia antimicrobiana sistêmica, remoção da fonte de produção de toxina e tratamento do choque séptico. A síndrome do choque tóxico estreptocócico é discutida no Capítulo 274.

A colonização ou a infecção por uma cepa de *S. aureus* que produz a toxina esfoliativa A ou B pode provocar a síndrome da pele escaldada estafilocócica, uma doença principalmente de lactentes, porém, em certas ocasiões, observada em adultos (Figura 272.3), e impetigo bolhoso, uma lesão cutânea pustular. A aparência é de escaldadura, queimadura ou bolha. O diagnóstico diferencial da síndrome da pele escaldada estafilocócica

inclui reação medicamentosa (ver Capítulo 411), necrólise epidérmica tóxica (ver Capítulo 410), doença de Kawasaki (ver Capítulo 410) e pênfigo foliáceo (ver Capítulo 410).

**FIGURA 272.3 Lesões do tipo pele escaldada com múltiplas bolhas rompidas e descamação em um paciente com endocardite da valva da aorta causada por uma cepa de *S. aureus* produtora de toxina esfoliativa.**

## DIAGNÓSTICO

A infecção por *S. aureus* é diagnosticada pelo isolamento do microrganismo em amostras de cultura de sangue, tecido ou pus. Dispõe-se também de métodos não baseados em cultura, como testes de amplificação do ácido nucleico. A cultura continua sendo o padrão de referência. A coloração de Gram mostra-se útil para estabelecer um diagnóstico presuntivo de infecção estafilocócica e deve ser realizada, sempre que possível, à procura de cocos gram-positivos no pus, em amostras de osso ou tecido, secreções respiratórias ou líquidos corporais, como líquido cerebrospinal, líquido pleural ou pericárdico, líquido sinovial ou urina. A incapacidade de isolar o microrganismo em cultura constitui uma forte evidência contra a infecção por *S. aureus*, a não ser que o paciente esteja sendo ativamente tratado com

antibióticos; mesmo assim, os locais infectados podem permanecer positivos em culturas durante vários dias. A especificidade do isolamento de *S. aureus* do sangue ou de outros locais estéreis do corpo é essencialmente de 100%. Em virtude da colonização nasofaríngea observada em alguns indivíduos não infectados, o isolamento de *S. aureus* da cultura de uma amostra respiratória carece de especificidade; entretanto, se a coloração de Gram também demonstrar a presença de cocos gram-positivos e numerosos neutrófilos, isso é sugestivo de pneumonia por *S. aureus*.

### Teste de sensibilidade

Deve-se efetuar um teste de sensibilidade para isolados clinicamente significativos, de modo a orientar a terapia antimicrobiana. A determinação crítica é definir se o microrganismo isolado é resistente à meticilina (*i. e.*, resistente aos antibióticos betalactâmicos). A resistência aos macrolídios e às quinolonas é comum, e esses fármacos não devem ser utilizados no tratamento da infecção estafilocócica suspeita, sem confirmação de sensibilidade *in vitro*. Em geral, a clindamicina é ativa contra cepas adquiridas na comunidade, porém, é menos confiável para cepas hospitalares. As tetraciclinas e o sulfametoxazol-trimetoprima mostram-se ativos contra 80 a 90% das cepas. Apesar de rara, pode ocorrer resistência à vancomicina, daptomicina, telavancina ou linezolida, particularmente quando houve exposição anterior ao fármaco, tornando o teste de sensibilidade importante para esses antibióticos. Nas infecções endovasculares persistentes, há uma tendência particular de redução da atividade da vancomicina e da daptomicina. Isso se deve à penetração relativamente fraca do fármaco nas vegetações, à atividade bactericida diminuída pelos microrganismos em divisão lenta em grandes inóculos e, no caso da daptomicina, à resistência dos microrganismos aos peptídios antimicrobianos do hospedeiro, o que contribui para a falta de sensibilidade à daptomicina.

## TRATAMENTO

Os dois princípios do tratamento nas infecções por *S. aureus* são (1) o controle da fonte pela eliminação dos abscessos e do material estranho infectado, sempre que possível, e (2) a administração de terapia antimicrobiana sistêmica. Nos furúnculos e abscessos cutâneos não complicados, a incisão e a drenagem podem ser os únicos procedimentos necessários, embora a terapia antimicrobiana adjuvante melhore as taxas de cura, mesmo nos casos de abscessos simples.[A1,A2] A terapia antimicrobiana está indicada se a infecção não for passível de remoção (p. ex., celulite, pneumonia), se a drenagem for impossível ou inadequada, na presença de sinais e sintomas sistêmicos de infecção ou se houver doença invasiva (*i. e.*, locais metastáticos de infecção, comprometimento dos tecidos profundos, órgãos vitais e locais estéreis) e em todos os casos de bacteriemia. A falta de controle adequado da fonte, como foco de infecção não drenado, retenção de corpo estranho infectado ou infecção endovascular, é a razão mais comum para uma resposta clínica insatisfatória, fracasso do tratamento ou recidiva.

A consideração mais importante na seleção de um antibiótico é a sensibilidade de *S. aureus* aos betalactâmicos. Nas infecções invasivas, uma penicilina resistente à penicilinase, como a nafcilina (1 a 2 g, a cada 4 a 6 horas IV), a oxacilina, a flucloxacilina ou uma cefalosporina (p. ex., cefazolina, 1 a 2 g, a cada 8 horas IV), constitui o agente de escolha para o tratamento das infecções por *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA); nenhum outro antibiótico, incluindo vancomicina,[A3] é tão seguro ou tão efetivo quanto um betalactâmico.[A4] A eficácia dos betalactâmicos além das penicilinas resistentes à penicilinase e cefazolina nas infecções estafilocócicas invasivas não está bem documentada.

Estudos retrospectivos recentes demonstraram que a cefazolina é pelo menos tão efetiva quanto os betalactâmicos antiestafilocócicos no tratamento da bacteriemia por *S. aureus*, com menos eventos adversos relacionados com o tratamento. Um estudo de coorte nacional recente nos EUA mostrou uma menor

taxa de mortalidade em pacientes tratados com cefazolina em comparação com aqueles tratados com nafcilina ou oxacilina.[15] Entretanto, as cepas de *S. aureus* com betalactamase da classe A são capazes de hidrolisar a cefazolina *in vitro*, tornando-as efetivamente resistentes ao fármaco em grandes inóculos. A importância e o impacto clínicos desse fenótipo sobre o desfecho não estão bem definidos.

Um betalactâmico administrado por via oral (p. ex., dicloxacilina, 500 mg 4 vezes/dia, ou cefalexina, 500 mg 4 vezes/dia) é apropriado na maioria das infecções cutâneas; recomenda-se um agente parenteral, pelo menos no início, para as infecções invasivas. Somente se o paciente for alérgico ou tiver uma reação grave é que outro agente diferente de um betalactâmico é preferido para o tratamento da infecção causada por uma cepa de MSSA. O papel dos agentes orais na redução da terapia da bacteriemia por MSSA ou por MRSA é incerto.

As cepas resistentes à meticilina exibem resistência cruzada a todos os betalactâmicos atualmente disponíveis, com exceção da ceftarolina (na dose de 600 mg IV, a cada 12 horas), que está indicada para o tratamento das infecções da pele e estruturas cutâneas causadas por cepas resistentes à meticilina. De outro modo, não se deve utilizar um betalactâmico no tratamento de uma infecção conhecida ou suspeita de ser causada por uma cepa resistente à meticilina.

A prevalência da resistência à meticilina nos isolados de *S. aureus* de infecções hospitalares ou associadas aos cuidados de saúde nos EUA e em muitos países da Europa é de 25 a 50% ou mais. O MRSA também causa uma proporção substancial de infecções que têm início na comunidade em indivíduos que carecem de outros fatores de risco, particularmente nos EUA. O sulfametoxazol-trimetoprima (um ou dois comprimidos de 160/80 mg, 2 vezes/dia), a clindamicina (300 mg, 3 vezes/dia) e a doxiciclina ou minociclina (100 mg, 2 vezes/dia) são ativos *in vitro* contra a maioria das cepas de MSSA e MRSA adquiridas na comunidade e são efetivos quando administrados por via oral no

tratamento das infecções cutâneas e dos tecidos moles em pacientes ambulatoriais. As quinolonas tradicionais não devem ser utilizadas, visto que a maioria das cepas resistentes à meticilina também é resistente às quinolonas. Entretanto, o fármaco de última geração dessa classe, o delafloxacino, foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration, em 2017, para o tratamento das infecções cutâneas, incluindo aquelas causadas por MRSA, e apresenta atividade *in vitro* contra cepas que são resistentes às quinolonas de geração anterior.

Nas infecções invasivas causadas por MRSA, a vancomicina continua sendo o fármaco de escolha. Deve ser administrada por via intravenosa; são recomendadas doses de 30 a 60 mg/kg/dia, ajustadas com base na depuração da creatinina, para obter concentrações séricas mínimas de 15 a 20 μg/mℓ em pacientes com bacteriemia, endocardite ou outras infecções graves. Os fracassos do tratamento não são raros em casos de bacteriemia ou endocardite. Os pacientes podem apresentar bacteriemia persistente (≥ 3 dias ou mais) ou podem sofrer recidiva, mesmo quando a cepa é suscetível *in vitro* (concentração inibitória mínima [CIM] ≤ 2 μg/mℓ). Além da presença de um foco de infecção não drenado, as razões disso ainda não foram esclarecidas. As possíveis explicações incluem a atividade lentamente bactericida da vancomicina; a tolerância, em que o microrganismo isolado é inibido em baixas concentrações, porém não é destruído; ou a denominada heterorresistência, em que uma pequena fração da população de microrganismos apresenta CIM mais alta. A CIM da vancomicina de 2 μg/mℓ foi associada a uma falha do tratamento em alguns estudos retrospectivos, mas não em outros.

As cepas com sensibilidade intermediária à vancomicina (CIM de 4 ou 8 μg/mℓ), que representam 1 a 3% dos isolados de MRSA, devem ser consideradas resistentes, visto que isso é altamente preditivo do fracasso terapêutico com a vancomicina. As cepas resistentes à vancomicina (CIM > 8 μg/mℓ), que expressam o gene *vanA*, são raras.

As alternativas à vancomicina para MRSA incluem a linezolida (600 mg a cada 12 horas, para a pneumonia e infecções da pele e dos tecidos moles), a daptomicina (4 mg/kg, 1 vez/dia para infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, e 6 mg/kg, 1 vez/dia, para bacteriemia), a telavancina (10 mg/kg, 1 vez/dia para a infecção da pele e dos tecidos moles e pneumonia, quando os tratamentos alternativos não são adequados), a ceftarolina (infecção da pele e dos tecidos moles), a tedizolida (200 mg, 1 vez/dia, para a infecção da pele e dos tecidos moles), a oritavancina (1.500 mg em dose única para a infecção da pele e dos tecidos moles) e a dalbavancina (1.500 mg em dose única para a infecção da pele e dos tecidos moles). Em ensaios clínicos controlados, randomizados e de alta qualidade, foi demonstrado que esses agentes alternativos não são inferiores à vancomicina e nenhum deles demonstrou ter superioridade.[A5-A7]

Algumas autoridades recomendam doses mais altas de daptomicina (p. ex., 8 a 12 mg/kg/dia) no tratamento da bacteriemia ou da endocardite, particularmente quando a infecção não respondeu à vancomicina. A daptomicina não deve ser utilizada no tratamento da pneumonia estafilocócica primária, visto que ela é inativada pelo surfactante pulmonar, embora esteja indicada para o tratamento da pneumonia hematogênica, como ocorre na endocardite da valva tricúspide ou na embolia pulmonar séptica.

O papel da terapia de combinação não está bem definido. Os esquemas de combinação com aminoglicosídeos não são recomendados, devido à toxicidade aumentada e aos eventos adversos, sem melhora dos resultados, em comparação com um agente único efetivo. A terapia de combinação com rifampicina é recomendada para o tratamento da osteomielite, da infecção do osso relacionada com dispositivo e infecção de prótese articular ou endocardite de prótese valvar, particularmente aquela causada por cepas de estafilococos resistentes à meticilina. A rifampicina (300 a 450 mg, 2 vezes/dia) precisa ser sempre administrada em combinação com um segundo agente ativo, devido ao rápido

aparecimento de resistência durante a terapia. A terapia de combinação com rifampicina não é recomendada no tratamento da bacteriemia ou da endocardite de valva nativa, visto que não há melhora dos resultados em comparação com o tratamento que utiliza um único agente efetivo. No ensaio clínico ARREST randomizado, duplo-cego e controlado com placebo para o tratamento da bacteriemia causada por *S. aureus*, a rifampicina adjuvante (600 ou 900 mg/dia) não proporcionou nenhum benefício global, em comparação com a antibioticoterapia padrão.[A8]

Relatos e séries de casos demonstraram a eliminação bem-sucedida ou a bacteriemia por MRSA refratário com o uso de terapia de combinação com daptomicina e betalactâmico antiestafilocócico ou ceftarolina. A justificativa é que os betalactâmicos aumentam a ligação da daptomicina à membrana celular. Além disso, a parede celular sintetizada pelo MRSA na presença de um betalactâmico antiestafilocócico induz uma atividade do inflamassoma NLRP3 mais forte dos macrófagos do hospedeiro, um fenômeno que pode estar ausente em alguns casos de bacteriemia persistente por *S. aureus*. O benefício clínico dessas combinações, além dos casos de recuperação de bacteriemia persistente, ainda não foi determinado, particularmente tendo em vista o elevado custo adicional do tratamento.

## PREVENÇÃO

A emergência do MRSA da comunidade e a grande carga de infecções estafilocócicas adquiridas em hospitais e associadas aos cuidados de saúde estimularam um renovado interesse por estratégias de prevenção. Os microrganismos que causam essas infecções pertencem habitualmente à flora residente (*S. aureus* ou estafilococos coagulase-negativos) ou são adquiridos por contato direto com uma fonte contaminada, como ferida ou curativo, pele ou mãos de um indivíduo assintomático colonizado ou um profissional de saúde contaminado. A estratégia mais efetiva consiste na

adesão aos princípios de controle básico de infecção, cujo componente-chave é a higiene das mãos, seja pela lavagem das mãos ou pelo uso de gel à base de álcool. Isso interrompe a transmissão de microrganismos pelas mãos dos profissionais de saúde, que constituem uma fonte bem documentada de infecção bacteriana. As precauções de barreira (luvas e aventais) são importantes para minimizar o contato com feridas infectadas, secreções contaminadas e curativos. As precauções de isolamento e o rastreamento de portadores assintomáticos são mais controversos e menos bem documentados em termos de sua eficácia. Em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, a antissepsia das mãos e do sítio cirúrgico, a técnica cirúrgica asséptica e a profilaxia antimicrobiana constituem medidas preventivas importantes.

Outros meios potencialmente efetivos de prevenção da infecção são o rastreamento e descolonização dos portadores de *S. aureus*.[16] Os estudos realizados para determinar se o rastreamento, a descolonização e o isolamento podem, de fato, prevenir a infecção por MRSA forneceram resultados mistos. No ambiente das UTI, a descolonização universal com banhos, colutórios ou banhos de chuveiro com clorexidina a 2% mais pomada intranasal de mupirocina a 2% demonstrou ser mais efetiva do que o rastreamento direcionado e a descolonização ou educação apenas para reduzir as taxas de MRSA.[A9,A10] Entretanto, em outro ensaio clínico, o banho diário com clorexidina não reduziu a incidência de infecções associadas aos cuidados de saúde em adultos em estado crítico na UTI.[A11] Essa abordagem ainda precisa ser amplamente adotada, e uma preocupação é a emergência de cepas resistentes.

A descolonização pode ser considerada em dois outros contextos: a prevenção de infecção recorrente em indivíduos que tiveram vários episódios anteriores e a prevenção de infecções do sítio cirúrgico. Os esquemas mais bem estudados consistem na aplicação tópica de pomada nasal de mupirocina (0,5 g, 2 vezes/dia, em cada narina, durante 5 dias), com ou sem banhos com sabonete de clorexidina, e administração oral de rifampicina (600 mg, em uma ou duas doses fracionadas) em combinação com outro agente ativo (p. ex., quinolona se o microrganismo isolado for sensível, sulfametoxazol-trimetoprima ou doxiciclina). Em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o

número de infecções do sítio cirúrgico por *S. aureus* adquiridas no hospital foi reduzido pelo rápido rastreamento de portadores nasais por um ensaio de reação em cadeia da polimerase em tempo real e descolonização dos portadores com pomada nasal de mupirocina e sabão de clorexidina.[A12]

Várias vacinas candidatas antiestafilocócicas estão atualmente em ensaios clínicos de fase inicial; a disponibilidade de uma vacina efetiva seria uma importante ferramenta na prevenção das infecções estafilocócicas. Uma vacina variante da toxina da síndrome do choque tóxico 1 destoxificada recombinante demonstrou ser segura e imunogênica,[A13] porém o seu benefício clínico ainda precisa ser estudado.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico das infecções por *S. aureus* e desfechos dependem do local de infecção, da adequação do controle da fonte, da presença de comorbidades (p. ex., diabetes melito; imunossupressão; doença cardíaca, renal ou hepática subjacente), da presença de bacteriemia, da existência de focos secundários de infecção, da ocorrência de sepse grave ou choque séptico, da eficácia dos antibióticos e da duração da terapia para a doença complicada. A resistência à meticilina constitui um fator de risco para um prognóstico mais sombrio, em grande parte devido à sua associação aos cuidados de saúde e à sua ocorrência em uma população idosa, na qual são prevalentes as comorbidades médicas e, possivelmente, devido ao uso de antibióticos menos efetivos (não betalactâmicos) para o tratamento dessas infecções. Historicamente, a bacteriemia por *S. aureus* não tratada era letal em 85% ou mais dos casos. A terapia antibacteriana, 4 a 6 semanas ou mais para a bacteriemia complicada ou para infecções dos tecidos profundos, e o reconhecimento da importância do controle da fonte melhoraram drasticamente os resultados. A mortalidade permanece elevada, na faixa de 20 a 40%, em pacientes com sepse grave, choque séptico ou endocardite. Vários estudos demonstraram a existência de uma forte ligação entre as concentrações séricas elevadas de interleucina 10 (> 5 a 8 pg/mℓ) do hospedeiro na apresentação clínica e a mortalidade de pacientes com bacteriemia por *S. aureus*, o que pode oferecer uma oportunidade para a identificação precoce de pacientes de alto risco.

## ESTAFILOCOCOS COAGULASE-NEGATIVOS

Foram identificadas mais de 30 espécies diferentes de estafilococos coagulase-negativos, e cerca da metade delas coloniza os humanos. *Staphylococcus epidermidis* é a espécie que causa mais comumente infecção.[17] Os estafilococos coagulase-negativos raramente causam infecção, a não ser que exista algum corpo estranho no local e, embora ocorra bacteriemia, a disseminação metastática em locais secundários de infecção é claramente incomum. Normalmente, os estafilococos coagulase-negativos são resistentes à meticilina e a vários outros antibióticos; além disso, representam um importante reservatório de elementos de resistência a fármacos, que são horizontalmente transferíveis a *S. aureus*. Nos EUA, constituem a causa mais comum de infecções associadas aos cuidados de saúde (ver Capítulo 266); são responsáveis por um terço das infecções da corrente sanguínea associadas a acesso central; e são a segunda causa mais comum das infecções do sítio cirúrgico, particularmente quando foi implantado um dispositivo protético ou outro material estranho. São também responsáveis por 5 a 10% dos casos de endocardite de valva nativa e por cerca de um terço dos casos de endocardite de prótese valvar, particularmente nos casos que têm início mais de 2 meses após a implantação da valva. Apesar de sua virulência relativamente baixa em comparação com *S. aureus*, as taxas de mortalidade de pacientes com endocardite do lado esquerdo causada por estafilococos coagulase-negativos assemelham-se àquelas do MRSA. A mortalidade está associada à resistência aos betalactâmicos (o que ocorre para > 80% de *S. epidermidis*), levantando, mais uma vez, a preocupação sobre a inferioridade dos fármacos não betalactâmicos no tratamento das infecções endovasculares. Com frequência, as infecções são indolentes, provocando pouca febre ou sinais sistêmicos de infecção; todavia, podem ser também agudas e potencialmente fatais, como no caso da endocardite de valva protética.

Os estafilococos coagulase-negativos são produtores eficientes de biofilme. Em consequência, o desbridamento e a retirada do dispositivo protético infectado ou do corpo estranho são de suma importância. As infecções de próteses articulares que ocorrem mais de 1 mês após o implante do dispositivo são mais bem tratadas por meio de retirada da

prótese e reimplantação em um procedimento em uma ou duas etapas. A terapia antimicrobiana dessas infecções assemelha-se àquela de *S. aureus*, exceto pelo fato de que ocorre raramente disseminação hematogênica, de modo que a atenção é concentrada principalmente para o controle da fonte.

Os estafilococos coagulase-negativos, por serem parte da flora cutânea normal, constituem os contaminantes mais comuns das hemoculturas. Em cerca de 75% dos casos em que uma hemocultura é positiva para estafilococos coagulase-negativos, isso reflete mais uma contaminação do que uma infecção. Decidir se uma cultura positiva representa uma contaminação ou uma verdadeira infecção pode ser um desafio. Uma única hemocultura ou várias hemoculturas positivas, em que mais de uma cepa esteja presente, tendem a resultar de contaminação. O tempo levado para a positividade da hemocultura, as hemoculturas quantitativas e a obtenção de diversas culturas positivas podem ser úteis para determinar se uma hemocultura positiva representa uma verdadeira infecção. O isolamento de estafilococos coagulase-negativos do sangue de um paciente com prótese valvar, marca-passo intravenoso ou enxerto vascular pode ser particularmente problemático, visto que esses pacientes têm alto risco de infecção verdadeira. A não ser que o paciente esteja hemodinamicamente instável ou em estado grave, é aconselhável não administrar antibióticos até a obtenção de outras amostras para cultura, de modo a documentar a presença de bacteriemia verdadeira. O isolamento de estafilococos coagulase-negativos de culturas de amostras de tecido profundo, osso, dispositivos protéticos ou outros locais normalmente estéreis, particularmente se várias culturas forem positivas, sugere fortemente uma verdadeira infecção.

*Staphylococcus lugdunensis* causa infecções que se assemelham clinicamente às causadas pelo *S. aureus* e pode ocorrer na ausência de corpo estranho e em hospedeiros normais sob os demais aspectos. Incluem endocardite de prótese valvar ou de valva nativa, bacteriemia, infecção da pele e dos tecidos moles, artrite séptica, infecção de prótese articular e osteomielite. Essa espécie carece de coagulase livre, porém algumas cepas produzem uma forma ligada à membrana, que pode levar à sua classificação incorreta como *S. aureus*. *S. lugdunensis* carece de proteína A e é positivo para ornitina descarboxilase e pirrolidonil arilamidase, o que o diferencia do

*S. aureus*. *Staphylococcus lugdunensis* é sensível à maioria dos antibióticos, incluindo a penicilina (aproximadamente 75% dos isolados), e a resistência à meticilina é rara. O tratamento dessas infecções é semelhante ao das infecções causadas por *S. aureus*.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, et al. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med*. 2017;376:2545-2555.

A2. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-832.

A3. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;61:361-367.

A4. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2643-2651.

A5. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing metaanalysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:107-115.

A6. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al; CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(suppl 4):iv41-iv51.

A7. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al; ATTAIN Study Group. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52:31-40.

A8. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert M, et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a

multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:668-678.

A9. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al; CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.

A10. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med*. 2019;380:638-650.

A11. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369-378.

A12. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010;362:9-17.

A13. Schwameis M, Roppenser B, Firbas C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant toxic shock syndrome toxin (rTSST)-1 variant vaccine: a randomised, double-blind, adjuvant-controlled, dose escalation first-in-man trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1036-1044.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin MY, Hayden MK, Lyles RD, et al. Regional epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among adult intensive care unit patients following state-mandated active surveillance. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1535-1539.
2. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-23.
3. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus:* an overview of

basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:203-218.

4. Ricciardi BF, Muthukrishnan G, Masters E, et al. Staphylococcus aureus evasion of host immunity in the setting of prosthetic joint infection: biofilm and beyond. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11:389-400.
5. Chan LC, Chaili S, Filler SG, et al. Innate immune memory contributes to host defense against recurrent skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Immun*. 2017;85:1-19.
6. Keely Boyle K, Rachala S, Nodzo SR. Centers for Disease Control and Prevention 2017 Guidelines for Prevention of Surgical Site Infections: review and relevant recommendations. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11:357-369.
7. Jung N, Rieg S. Essentials in the management of S. aureus bloodstream infection. *Infection*. 2018;46:441-442.
8. Herfiot GS, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. What risk of endocarditis is low enough to justify the omission of transesophageal echocardiography in Staphylococcus aureus bacteraemia? A narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1251-1256.
9. Oizumi H, Ichinokawa H, Hoshino H, et al. Pericardial window for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pericarditis. *Ann Thorac Surg*. 2019;107:e27-e29.
10. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1-25.
11. Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:203-218.

12. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:397-409.
13. Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Basis of virulence in enterotoxin-mediated staphylococcal food poisoning. *Front Microbiol*. 2018;9:1-8.
14. Pierson JD, Hansmann MA, Davis CC, et al. The effect of vaginal microbial communities on colonization by Staphylococcus aureus with the gene for toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1): a case-control study. *Pathog Dis*. 2018;76:1-8.
15. McDanel JS, Roghmann MC, Perencevich EN, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2017;65: 100-106.
16. Troeman DPR, Van Hout D, Kluytmans J. Antimicrobial approaches in the prevention of *Staphylococcus aureus* infections; a review. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:281-294.
17. Natsis NE, Cohen PR. Coagulasenegative Staphylococcus skin and soft tissue infections. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:671-677.

**Mulher de 53 anos foi admitida na última semana com febre de 39°C e dor no flanco direito. A tomografia computadorizada forneceu achados compatíveis com abscesso do psoas de 6 cm. Foram obtidas três amostras para hemocultura, e o tratamento empírico foi iniciado com vancomicina e piperacilina-tazobactam. Todas as três**

**hemoculturas foram positivas para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), com concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina de 2 µg/mℓ. O tratamento foi reduzido para vancomicina isoladamente, com concentrações mínimas documentadas de 15 µg/mℓ. Uma de duas hemoculturas obtidas no quinto dia de tratamento, em razão de febre recorrente, é agora positiva para cocos gram-positivos em grupos. Qual das seguintes opções fornece a explicação *mais provável* para a hemocultura persistentemente positiva?**

- A. Cepa de MRSA não sensível à vancomicina.
- B. Incapacidade de obter um ecocardiograma transesofágico.
- C. Abscesso do psoas não drenado.
- D. Níveis subterapêuticos de vancomicina.
- E. Contaminação da hemocultura com estafilococos coagulase-negativos.

Concluir questão

**Uma paciente de 58 anos com artrite degenerativa foi submetida a substituição do quadril direito há 3 semanas. A paciente apresenta agravamento lento da dor no quadril de cerca de 1 semana de duração, com deterioração do sítio cirúrgico, cuja cultura é positiva para *S. aureus***

**sensível à meticilina. As hemoculturas são negativas e ela não tem febre. Mostra-se inflexível com a decisão de não retirar a prótese. Qual é a melhor conduta nessa situação?**

A. Iniciar a administração de cefalexina oral e dar alta, com acompanhamento da paciente em 2 semanas para verificar se há melhora.

B. Iniciar um ciclo de 2 semanas de daptomicina IV, 1 vez/dia, e dar alta com acompanhamento em 2 semanas para avaliar a necessidade de terapia complementar.

C. Tratar a paciente com cefazolina durante 1 semana e, se ela não apresentar nenhuma melhora, efetuar uma incisão e drenagem.

D. Explicar-lhe que, com incisão, drenagem, desbridamento e um ciclo de antibióticos IV e orais, ela deverá ficar bem, sem a retirada da prótese.

E. Tentar convencer a paciente de que a prótese precisa ser retirada, visto que, se for mantida no local, a infecção não poderá ser curada.

Concluir questão

**Um jovem de 23 anos anteriormente saudável é internado com doença de 1 semana de duração, caracterizada por tosse seca, febre e mialgias. Ontem, percebeu que a tosse**

**passou a produzir escarro amarelo e, à noite, sentiu falta de ar. Ao exame, a temperatura é de 40°C, pulso de 128, frequência respiratória de 22, pressão arterial de 100/60 e oximetria de pulso de 80% de saturação no ar ambiente. Apresenta estertores na base direita e a radiografia de tórax revela infiltrado macio do lobo inferior direito. Um teste rápido para influenza é positivo e a coloração de Gram do escarro revela numerosos leucócitos polimorfonucleares e alguns cocos gram-positivos em grupos. São obtidas duas amostras para hemocultura. Qual dos seguintes antibióticos é a pior escolha para o tratamento dessa suspeita de pneumonia?**

- A. Clindamicina.
- B. Ceftarolina.
- C. Daptomicina.
- D. Linezolida.
- E. Vancomicina.

Concluir questão

**Um paciente de 38 anos com diabetes melito o procura com histórico de 2 dias de agravamento da dor, edema do braço esquerdo e febre subjetiva. Declara que é alérgico à penicilina. A temperatura é de 37,6°C, e os outros sinais**

**vitais estão normais. Ao exame físico, verifica-se a presença de uma lesão endurecida, avermelhada e hipersensível de 5 cm de diâmetro, com flutuação central na área do tríceps. Você efetua uma incisão e drenagem, que produz cerca de 3 mℓ de pus. Qual dos seguintes antibióticos *não* deve ser utilizado como terapia empírica para esse abscesso cutâneo adquirido na comunidade?**

- A. Clindamicina.
- B. Doxiciclina.
- C. Levofloxacino.
- D. Minociclina.
- E. Sulfametoxazol-trimetoprima.

Concluir questão

**Qual das seguintes medidas é provavelmente mais efetiva para prevenir a transmissão do MRSA?**

- A. Banho com clorexidina.
- B. Boa higiene das mãos.
- C. Isolamento.
- D. Pomada nasal de mupirocina.

E. Rastreamento para colonização.

Concluir questão

# 273

# INFECÇÕES POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

THOMAS MCDONALD FILE, JR.

## DEFINIÇÃO

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) é um patógeno bacteriano humano significativo e um importante causador de infecções bacterianas associadas à comunidade. Trata-se da causa bacteriana mais comum de pneumonia (pneumonia pneumocócica), sinusite e meningite bacteriana adquiridas na comunidade. Em crianças, constitui uma causa comum de otite. Este capítulo concentra-se na pneumonia pneumocócica em adultos; outras infecções causadas por *S. pneumoniae* são descritas em outros capítulos (ver Capítulo 384 para a meningite e Capítulo 398 para a sinusite e a otite). Apesar da disponibilidade de uma vacina efetiva, a incidência da pneumonia pneumocócica é alta, particularmente em adultos de idade mais avançada e em pacientes com comorbidade subjacente.[1,2]

### O patógeno

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococos) são cocos gram-positivos encapsulados, em forma de ponta de lança. As células medem 0,5 a 1,2 μm e, em geral, estão dispostas em pares alinhados pelas extremidades – um arranjo frequentemente designado como diplococos (Figura 273.1).[3] As colônias aparecem como alfa-hemolíticas em ágar-sangue padrão quando incubadas em condições aeróbias. O principal fator de virulência é uma cápsula de polissacarídeo que recobre o microrganismo e inibe a fagocitose. As cepas de pneumococos são classificadas de acordo com o tipo de cápsula, das quais são conhecidos 97 sorotipos. Foi constatado que a maioria dos sorotipos de *S. pneumoniae* provoca doença, porém apenas uma minoria de sorotipos é responsável pela maior parte das infecções pneumocócicas. Entretanto, os padrões de sorotipos estão mudando lentamente, em parte devido ao uso generalizado da vacina polivalente. Em certas ocasiões, cepas de *S. pneumoniae* podem modificar o tipo capsular por meio da troca de genes entre diferentes sorotipos envolvidos na síntese da cápsula.[4] Além disso, mutações ou deleções genéticas podem resultar na emergência de cepas não encapsuladas.[5] Essas cepas são menos virulentas, mas podem estar associadas à infecção não invasiva (p. ex., conjuntivite ou otite) e, menos comumente, à pneumonia. Outro fator de virulência significativo, a pneumolisina, é uma citolisina que provoca danos às células do hospedeiro e interfere na sua imunidade.

## EPIDEMIOLOGIA

Em 2005, a Organização Mundial da Saúde estimou em 1,6 milhão o número de mortes anuais devido a *S. pneumoniae,* em grande parte lactentes e idosos; a maioria das mortes foi causada por pneumonia.[6] Nos EUA, estima-se que cerca de 900.000 adultos desenvolvem pneumonia pneumocócica a cada ano, embora esse número provavelmente seja uma subestimativa, devido à falta de identificação do patógeno na maioria dos casos de pneumonia; segundo estimativas, aproximadamente 175.000 a 400.000 pessoas necessitam de hospitalização. Nos EUA, a incidência de pneumonia pneumocócica entre adultos que exige hospitalização varia de 10 a 100/100.000 habitantes, com taxas mais altas em indivíduos idosos e naqueles com condições médicas subjacentes. Dados comparáveis foram relatados

na Europa.[7] A expectativa é que o número de casos aumente à medida que a população de idosos aumenta. A pneumonia pneumocócica está associada à bacteriemia em cerca de 10 a 30% dos casos. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com pneumonia pneumocócica morrem, e a taxa de mortalidade é ainda mais alta em indivíduos a partir dos 65 anos. A meningite pneumocócica desenvolve-se em um número menor de indivíduos, porém a taxa de mortalidade por essa infecção é ainda mais alta (ver Capítulo 384 para a meningite).

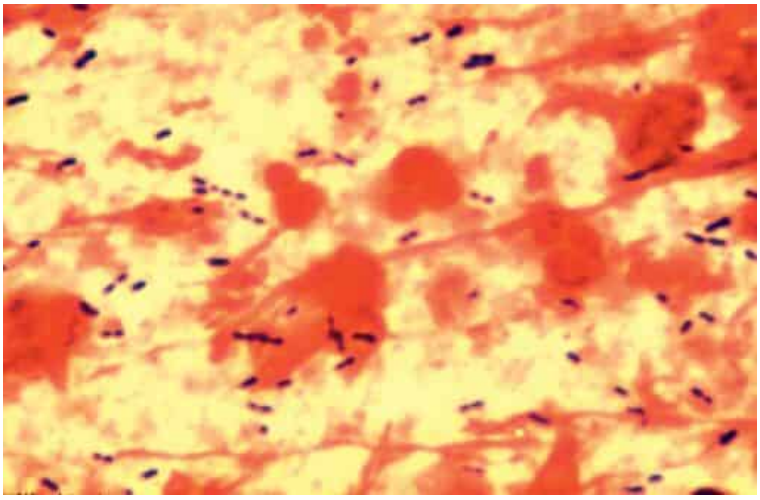

**FIGURA 273.1 Coloração de Gram de amostra de escarro de paciente com pneumonia pneumocócica, mostrando diplococos gram-positivos alinhados pelas suas extremidades.**

*Streptococcus pneumoniae* é transmitido predominantemente por contato direto de pessoa para pessoa, por meio de gotículas transportadas pelo ar. A propagação do microrganismo é influenciada por certos fatores, como aglomerações, particularmente durante o inverno e no início da primavera, quando as doenças respiratórias são mais prevalentes. Após a transmissão, o microrganismo coloniza comumente a nasofaringe, a partir da qual pode se disseminar para os pulmões, os seios paranasais ou a orelha média.[8] Pode também ser transportado pelo sangue até locais distais, como o encéfalo, o coração e as articulações. A colonização na faringe é mediada pela ligação das bactérias às células epiteliais por meio de proteínas adesinas de superfície. As cepas com menor tamanho capsular apresentam maior exposição das adesinas, o que se correlaciona com um aumento da colonização. Os pneumococos podem ser isolados da nasofaringe de 5 a 50% dos indivíduos saudáveis, dependendo da população e do ambiente, e o estado de portador é mais comum no inverno e no início da primavera, particularmente em crianças em idade escolar.

A partir da nasofaringe, os pneumococos podem migrar para as vias respiratórias inferiores por microaspiração das secreções orofaríngeas que contêm o microrganismo. Diferentemente dos conceitos anteriores, as vias respiratórias inferiores não são estéreis. As defesas pulmonares do hospedeiro habitualmente mantêm o microbioma pulmonar em níveis relativamente baixos. O desenvolvimento de pneumonia indica um defeito nas defesas do hospedeiro, a exposição a um microrganismo particularmente virulento ou um inóculo muito grande.

Tradicionalmente, *S. pneumoniae* tem sido a causa mais comum de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) (ver Capítulo 91.). Na era pré-antibiótica, *S. pneumoniae* era responsável por mais de 75% dos casos de pneumonia. Entretanto, estudos mais recentes isolaram o microrganismo em apenas 5 a 15% dos casos nos EUA, porém em maior proporção de casos em alguns outros países. Nos

EUA, os fatores que provavelmente contribuíram para o declínio de *S. pneumoniae* como causa de PAC incluem uso universal de vacinas pneumocócicas conjugadas em crianças, levando à imunidade de rebanho, uso de vacinas pneumocócicas em adultos e redução do tabagismo. Além disso, com o uso de métodos de diagnóstico padrão, a etiologia da PAC é apenas identificada na minoria dos casos, e é provável que *S. pneumoniae* constitua a causa de um número considerável de casos não identificados.

Os fatores de risco para a pneumonia pneumocócica incluem infecção viral respiratória anterior ou concomitante (particularmente influenza),[9] tabagismo, asma, abuso de álcool, doença pulmonar crônica, hepática ou cardíaca subjacente, diabetes melito, cirrose, insuficiência renal, demência, desnutrição e imunocomprometimento, incluindo infecção pelo HIV, uso de substâncias intravenosas e falta de moradia. Os pacientes com defeitos imunológicos (particularmente relacionados com a produção de anticorpos) correm risco consideravelmente maior (ver Patogenia, adiante).

## BIOPATOLOGIA

A microaspiração constitui o mecanismo mais comum pelo qual o pneumococo, que pode colonizar a faringe, alcança os pulmões. A disseminação hematogênica a partir de um local infectado distante, a disseminação direta a partir um foco contíguo e a macroaspiração constituem outros mecanismos pelos quais o *S. pneumoniae* pode ter acesso ao pulmão.

As manifestações da doença por *S. pneumoniae* são causadas principalmente pela resposta do hospedeiro à infecção, e não pela produção de toxinas associadas ao microrganismo. O desenvolvimento de pneumonia pneumocócica torna-se mais provável quando uma cepa mais virulenta ou a quantidade de pneumococos aspirados sobrepujam o sistema de defesa do hospedeiro no sistema respiratório (Figura 273.2). As defesas inatas do hospedeiro, que reduzem o desenvolvimento da pneumonia, incluem a remoção fisiológica das bactérias, que ficam envolvidas pelo muco e são eliminadas pela ação das células epiteliais ciliadas do sistema respiratório. A IgA secretora facilita a retenção das bactérias no muco por meio de ligação das bactérias à mucina; a protease da IgA secretora, que é produzida por *S. pneumoniae,* pode superar essa defesa do hospedeiro. Além disso, a cápsula de polissacarídeo desempenha um papel na redução da fixação ao muco das vias respiratórias.

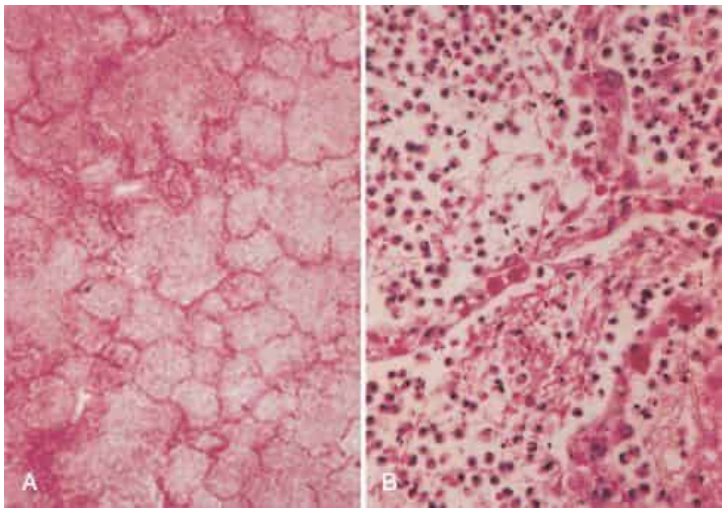


**FIGURA 273.2** **Pneumonia. A.** Corte histológico do lobo inferior esquerdo do pulmão corado pela hematoxilina e eosina (H&E) com pequeno aumento (100×). Observar as paredes alveolares intactas e os alvéolos preenchidos com edema e exsudatos celulares espessos. **B.** O mesmo corte de A corado pela H&E com maior aumento (500×). Observar o denso infiltrado de células polimorfonucleares e as paredes alveolares intactas.

Após alcançar os alvéolos, vários componentes do pneumococo estimulam uma resposta inflamatória. O ácido teicoico, fragmentos de peptidoglicano e a pneumolisina levam à mobilização de uma resposta inflamatória por meio da ativação das vias do complemento. Além disso, são produzidas citocinas, como a interleucina e o fator de necrose tumoral, levando a uma migração maior de células inflamatórias e líquido para os alvéolos, resultando em febre, dano aos tecidos e outras manifestações características da pneumonia. A fosforilcolina dentro da parede celular bacteriana pode ligar-se aos receptores do fator de ativação das plaquetas, o que permite que a bactéria entre nas células teciduais e seja protegida da fagocitose; isso também facilita o acesso ao sistema vascular, resultando em bacteriemia.

*Streptococcus pneumoniae* resiste à fagocitose, em parte, devido à proteção antifagocitária conferida pela sua cápsula. A virulência está diretamente relacionada à cápsula. Anticorpos dirigidos contra o tipo específico de polissacarídeo capsular protegem contra a doença causada por essa cepa específica, facilitando a fagocitose do microrganismo e eliminando as bactérias. Os pacientes com anormalidades relacionadas à produção de anticorpos (p. ex., asplenia, deficiência de imunoglobulinas, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica) ou com a função fagocítica (p. ex., doença granulomatosa crônica, síndrome de hiperimunoglobulina E [síndrome de Job], deficiência de mieloperoxidase, síndrome de Chediak-Higashi) correm, portanto, maior risco de pneumonia pneumocócica e de desfechos mais graves quando ocorre infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Apresentação clínica

O início das manifestações clínicas da pneumonia pneumocócica é variável, dependendo da virulência da cepa e dos fatores de resposta do hospedeiro. A doença pode ser leve, porém observa-se uma ampla gama de gravidade, incluindo pacientes com sepse fulminante, nos quais a taxa de mortalidade pode ser superior a 50%. Classicamente, o início é abrupto, com febre, calafrios (frequentemente tremores), tosse e dor (com frequência pleurítica). Entretanto, essa constelação de manifestações só é observada na minoria de casos. As manifestações iniciais sobrepõem-se àquelas associadas a outras causas de pneumonia; por conseguinte, não é possível estabelecer definitivamente a etiologia baseando-se apenas nas características clínicas. Os pacientes de idade mais avançada podem apresentar delírio como manifestação inicial. Outros sintomas incluem vômitos, diarreia, mialgias e artralgias. Com frequência, os pacientes com pneumonia pneumocócica parecem ansiosos. A maioria das pessoas com pneumonia pneumocócica tem febre; a hipotermia está associada ao aumento da mortalidade. Além da febre, a maioria dos pacientes apresenta taquicardia e, com frequência, observa-se a presença de taquipneia e respiração superficial.

A apresentação inicial é frequentemente seguida de uma toxicidade sistêmica crescente associada à hipoxia. Os achados de estertores crepitantes e sons respiratórios brônquicos à ausculta estão localizados no segmento ou lobo acometido. A confusão, a obnubilação e a rigidez de nuca devem levar à suspeita de meningite. Na pneumocócica lobar, o escarro é descrito classicamente como "ferruginoso", devido à mistura de células sanguíneas e hemoglobina nele. As anormalidades laboratoriais incluem leucocitose com desvio para a esquerda. A leucopenia é observada na minoria dos casos e está associada a um prognóstico falho. A infecção grave pode estar associada à disfunção de múltiplos órgãos.

Normalmente, a radiografia de tórax revela infiltrado lobar homogêneo ou alveolar segmentar. Em muitos casos, observa-se a presença de uma pequena quantidade de líquido pleural. Além do infiltrado lobar clássico, a pneumonia pneumocócica pode causar broncopneumonia, que se caracteriza por múltiplas opacidades que tendem a ser irregulares e/ou confluentes.

### Complicações

As possíveis complicações da pneumonia pneumocócica incluem bacteriemia com infecção metastática (artrite séptica, peritonite, pericardite, meningite,[10] endocardite)[11] e complicações pulmonares de derrame parapneumônico, empiema, pneumonia necrosante e abscesso pulmonar. Os fatores de risco para uma evolução complicada incluem idade avançada, doença pulmonar preexistente, imunodeficiência ou AIDS e, sobretudo, aquisição de outra infecção nosocomial. O risco de sepse pneumocócica fulminante é maior em pacientes submetidos à esplenectomia, visto que o baço constitui o principal local de eliminação dessa bactéria.

Até um terço dos pacientes hospitalizados com pneumonia pneumocócica apresenta eventos cardiovasculares significativos. Além do estresse, da hipoxemia e da inflamação associados à infecção, a pneumolisina pode desempenhar um papel direto na lesão do miocárdio.

## DIAGNÓSTICO

A utilidade dos exames complementares para determinar a etiologia da pneumonia adquirida na comunidade tem sido controversa, devido à falta de métodos rápidos, facilmente executáveis, acurados e com relação custo-benefício favorável capazes de fornecer resultados imediatos para a maioria dos pacientes, na avaliação inicial realizada por um médico no consultório ou em um ambiente de cuidados intensivos. A etiologia da PAC baseada em métodos de diagnóstico padrão é identificada em uma minoria de casos. Entretanto, existem boas razões para estabelecer um diagnóstico etiológico, especificamente para direcionar o tratamento antibiótico para determinado paciente, facilitar o manejo do insucesso do tratamento e, por meio de escalonamento ou estreitamento da antibioticoterapia,

reduzir potencialmente os custos de cuidados de saúde, os efeitos colaterais dos medicamentos e a pressão de seleção de resistência a antibióticos. Os exames complementares para pneumonia causada por *S. pneumoniae* incluem a coloração pelo método de Gram e cultura do escarro, hemocultura, imunocromatografia e métodos moleculares.

## Coloração de Gram e cultura do escarro

O papel etiológico de *S. pneumoniae* pode ser fortemente implicado pela presença de diplococos gram-positivos em forma de ponta de lança na coloração do escarro pelo método de Gram (Figura 273.1) e pelo isolamento por cultura. A coloração de Gram pode ser confirmada como *S. pneumoniae* pela reação de Quellung, em que são acrescentados anticorpos anticapsulares polivalentes às bactérias, com exame microscópico subsequente; a ocorrência de edema e aumento da refração da cápsula constituem uma reação positiva.

O valor da realização rotineira de uma coloração de Gram e cultura do escarro tem sido debatido. Esses exames são limitados, visto que muitos pacientes não conseguem produzir uma boa amostra, que os pacientes frequentemente recebem agentes antimicrobianos antes da avaliação e que muitas amostras fornecem resultados inconclusivos. Outra limitação da coloração de Gram do escarro, particularmente quando aplicada nos EUA, é o notável declínio de seu uso pela equipe e pelos médicos assistentes quando avaliam inicialmente pacientes com pneumonia. Isso se deve, em parte, ao *Clinical Laboratory Improvement Act* de 1988, que exigia que os funcionários tivessem credenciais para a interpretação da coloração de Gram de qualquer amostra. Por fim, a terceirização de amostras para laboratórios fora do hospital leva a atrasos no processamento e a uma comunicação menos direta entre o laboratório de microbiologia e o médico.

*Streptococcus pneumoniae* é isolado em uma minoria de culturas de escarro, em parte porque o microrganismo apresenta necessidades nutricionais exigentes e, com frequência, o seu crescimento é superado pela contaminação de bactérias orais. É importante a obtenção de uma amostra de boa qualidade para cultura. Uma amostra de escarro obtida pelo médico examinador no momento da avaliação inicial (frequentemente com o paciente sentado, se possível, e com aplicação de percussão) tem muito mais probabilidade de fornecer uma amostra de boa qualidade do que uma amostra de escarro coletada em um recipiente colocado à cabeceira do paciente por outros profissionais de saúde. Para ser confiável, a amostra deve consistir em escarro, e não em saliva, e, por conseguinte, o exame microscópico deve revelar um elevado número de células polimorfonucleares e poucas células epiteliais. Em uma placa de ágar-sangue, *S. pneumoniae* pode ser identificado pela sua sensibilidade a um disco de optoquina.

## Hemoculturas

O rendimento das hemoculturas positivas em pacientes admitidos com PAC é baixo, com taxas habituais de 5 a 15%, dependendo da gravidade da doença; desses resultados, *S. pneumoniae* é responsável por aproximadamente dois terços. Como *S. pneumoniae* é habitualmente considerado como provável patógeno, os resultados positivos das hemoculturas não têm visivelmente levado a melhores resultados ou a uma melhor seleção de antibióticos. Entretanto, as hemoculturas podem ser valiosas, visto que, quando positivas, a etiologia microbiana é estabelecida, que a hemocultura pode ser o único exame diagnóstico realizado, e que elas fornecem informações valiosas para obter dados de resistência e avaliar sorotipos para estratégias de vacina. Em parte devido ao rendimento relativamente baixo em pacientes com PAC admitidos na enfermaria geral, as diretrizes de consenso do IDSA/ATS, de 2007, recomendam a obtenção de hemoculturas de pacientes hospitalizados com indicações específicas, incluindo todos os pacientes que necessitam de internação na unidade de terapia intensiva para PAC, enquanto as consideram opcionais para outros pacientes. As indicações incluem infiltrados cavitários,

leucopenia, uso ativo de álcool, doença hepática grave crônica, asplenia, antígeno urinário pneumocócico positivo e grande derrame pleural.

### Imunocromatografia

Os testes de antígeno urinário são particularmente interessantes para a detecção da pneumonia pneumocócica quando não é possível obter culturas em tempo hábil, ou quando a antibioticoterapia já foi iniciada. Em amostras seriadas de casos conhecidos de bacteriemia, o antígeno urinário pneumocócico detectado por ensaio imunocromatográfico ainda foi positivo em 83% dos casos depois de 3 dias de terapia. Estudos realizados em adultos mostraram uma sensibilidade de 50 a 80% e uma especificidade superior a 90%.[12]

### Ensaios moleculares

Os ensaios moleculares para *S. pneumoniae* incluem técnicas de amplificação de ácido nucleico, como PCR e hibridização do DNA. A PCR é uma ferramenta de diagnóstico atrativa para diagnóstico rápido, visto que não depende do crescimento bacteriano nem da viabilidade dos microrganismos. A interpretação dos testes de PCR em amostras de escarro é complicada pela dificuldade de diferenciar entre colonização pneumocócica e infecção verdadeira. Os ensaios de PCR multiplex que incluem a detecção de *S. pneumoniae* de amostras respiratórias estão atualmente em estágio avançado de desenvolvimento.

## TRATAMENTO

### Visão geral

A antibioticoterapia para pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é normalmente iniciada com base empírica, visto que o microrganismo causador não é identificado em uma proporção apreciável de pacientes (ver Capítulo 91).[13] Os antibióticos devem ser iniciados o mais rápido possível quando o diagnóstico de PAC é considerado provável e antes do paciente deixar o serviço de emergência ou a clínica. Os pacientes com PAC são, em sua maioria, tratados empiricamente com um esquema que provavelmente tenha atividade contra *S. pneumoniae*. Entretanto, uma vez identificado *S. pneumoniae* pela coloração de Gram e cultura do escarro, hemocultura, antígeno urinário pneumocócico ou métodos moleculares, o direcionamento da terapia especificamente contra esse microrganismo deve se basear em dados de sensibilidade disponíveis. A escolha da terapia inicial é complicada pelo desenvolvimento de resistência a antibióticos entre *S. pneumoniae.*[14] Os fatores de risco para *S. pneumoniae* resistente a fármacos (DRSP) em adultos incluem:

- Idade acima de 65 anos
- Terapia com betalactâmicos, macrolídios ou quinolonas nos últimos 3 a 6 meses (um agente antimicrobiano de outra classe é preferido para um paciente que recentemente recebeu um desses medicamentos)
- Alcoolismo
- Comorbidades médicas
- Doença ou terapia imunossupressora
- Exposição a uma criança em uma creche
- Exposição ao ambiente de cuidados de saúde, como em casos de hospitalização anterior ou de residência em uma instituição de cuidados prolongados.

Os dados disponíveis sugerem que o impacto de *S. pneumoniae* drogarresistente varia de acordo com a classe de antibióticos e, possivelmente, com os agentes específicos dentro de uma classe.[15,16]

**Resistência aos betalactâmicos**

A resistência aos macrolídios ocorre por meio de dois mecanismos principais: a metilação de um alvo ribossômico codificado pelo gene *erm* e o efluxo dos macrolídios pelo transportador de proteína da membrana celular, codificado pelo gene *mef.* As cepas de *S. pneumoniae* com *mef* são frequentemente resistentes a uma concentração inibitória mínima mais baixa (CIM geralmente de 1 a 16 µg/mℓ) do que as cepas *erm* (resistência de alto nível). Há um risco aumentado de insucesso do tratamento com macrolídios em pacientes com PAC causada por uma cepa de *S. pneumoniae* resistente aos macrolídios. Esse efeito é independente do mecanismo de resistência subjacente ou do grau de elevação da CIM da eritromicina. Em contrapartida, um estudo retrospectivo de 643 pacientes hospitalizados em consequência de pneumonia pneumocócica na Espanha constatou não haver nenhuma diferença nos resultados clínicos de pacientes com isolados de *S. pneumoniae* sensíveis aos macrolídios *versus* resistentes a esses fármacos; entretanto, um número muito pequeno de pacientes recebeu monoterapia com macrolídio, e a maioria foi tratada com esquemas que seriam eficazes contra cepas resistentes aos macrolídios (p. ex., uma quinolona ou terapia combinada incluindo um betalactâmico).[17]

A maioria dos estudos sugere que os níveis atuais de resistência aos betalactâmicos não levam a fracassos do tratamento em pacientes com PAC quando são utilizados medicamentos (*i. e.*, amoxicilina, ceftriaxona, cefotaxima) e doses adequadas. Entretanto, a terapia com cefuroxima tem sido associada a taxas mais elevadas de mortalidade em pacientes com pneumonia pneumocócica com bacteriemia.

**Resistência aos macrolídios**

Em um estudo de vigilância global de 1.713 isolados de *S. pneumoniae*, realizado em 2014, 37,6% dos microrganismos eram resistentes à azitromicina.[18] Em um estudo realizado em 2014 pelo mesmo grupo, de 1.926 isolados de pneumococos de adultos nos EUA, 43% demonstraram ser resistentes à eritromicina, com 20% apresentando alto nível de resistência (CIM > 16 µg/mℓ). Como a prevalência global de *S. pneumoniae* resistente a macrolídios é elevada em muitas partes do mundo, incluindo nos EUA, muitos especialistas recomendam que um macrolídio **não** seja utilizado como monoterapia empírica nessas áreas.

**Resistência às quinolonas**

Embora a taxa de prevalência de resistência dos pneumococos às quinolonas mais novas (levofloxacino, moxifloxacino) permaneça baixa (abaixo de 3%) nos EUA, a taxa de resistência aumentou acentuadamente em alguns países. A administração de quinolonas para PAC em pacientes com tuberculose (TB) tem sido associada a atraso no diagnóstico, aumento da resistência e desfechos precários; os médicos devem realizar exames complementares adequados antes de prescrever quinolonas a pacientes com risco ou com sinais de TB.

## Seleção de antibióticos

A atividade *in vitro* de antimicrobianos frequentemente usados para *S. pneumoniae* é mostrada na e-Tabela 273.1. As recomendações para terapia antimicrobiana da PAC de modo a incluir uma cobertura efetiva contra *S. pneumoniae* estão incluídas na Tabela 273.1.

**e.Tabela 273.1** Atividade *in vitro* dos agentes antimicrobianos comuns contra *S. pneumoniae* (parte de um programa de vigilância global).*

| | CIM50 (µg/mℓ) | CIM90 (µg/mℓ) | % SUSCETÍVEL† | % INTERMEDIÁRIA† | % RESISTENTE† |
|---|---|---|---|---|---|
| Azitromicina | 0,12 | > 32 | 62,2 | 0,2 | 37,6 |
| Clindamicina | ≤ 0,25 | > 2 | 79,8 | 1,1 | 19,2 |
| Amoxicilina-clavulanato | ≤ 1 | 4 | 89,4 | 3,4 | 7,2‡ |
| Penicilina | ≤ 0,06 | 2 | 61,5<br>61,5<br>93,4 | 24,2<br>–<br>5,9 | 14,4§<br>38,5‖<br>1,1¶ |
| Ceftriaxona | ≤ 0,06 | 1 | 80,7<br>92,1 | 11,4<br>6,8 | 7,9‖<br>1,1¶ |
| Ceftarolina | ≤ 0,015 | 0,12 | 100** | | |
| Linezolida | 1 | 1 | 100 | | |
| Moxifloxacino | ≤ 0,12 | 0,25 | 98,7 | 0,9 | 0,4 |
| Tetraciclina | ≤ 0,5 | > 8 | 73 | 0,6 | 26,4 |
| SMX-TMP | ≤ 0,5 | > 4 | 66 | 11,2 | 22,9 |
| Vancomicina | 0,25 | 0,5 | 100 | | |

*Modificada da referência 18. † De acordo com os pontos de corte do Clinical and Laboratory Standards Institute. ‡Utilizando pontos de corte para não meningite (p. ex., pneumonia). §Utilizando pontos de corte orais. ‖Utilizando pontos de corte de meningite parenterais. ¶Utilizando pontos de corte não meningite (p. ex., pneumonia) parenterais. **De Sader HS, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 2458-61.

A seleção de agentes antimicrobianos para casos de suspeita ou confirmação de pneumonia pneumocócica depende do local de atendimento. Em geral, podem ser utilizados medicamentos orais como tratamento para pacientes ambulatoriais. Os pacientes hospitalizados são, em sua maioria, inicialmente tratados com esquema intravenoso. Entretanto, muitos pacientes sem fatores de risco para pneumonia grave podem ser tratados com terapia oral, particularmente com agentes de alta biodisponibilidade, como as quinolonas respiratórias (levofloxacino, moxifloxacino,

gemifloxacino). Outros fatores passíveis de afetar a escolha do esquema antimicrobiano incluem o potencial de induzir resistência a antimicrobianos, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, perfil de segurança e custo. Além disso, se um paciente recebeu um agente antimicrobiano nos últimos 3 meses, existe uma maior probabilidade da cepa causadora de doença de *S. pneumoniae* ser resistente a tal fármaco, e prefere-se o uso de um agente antimicrobiano de outra classe.

Em pacientes com PAC que necessitam de internação hospitalar, a terapia combinada de betalactâmico com um macrolídio ou a monoterapia com uma quinolona respiratória geralmente apresentam eficácia comparável. Entretanto, acredita-se, em geral, que a gravidade dos efeitos adversos (incluindo o risco de infecção por *C. difficile*) e o risco de seleção de resistência em microrganismos colonizadores sejam maiores com as quinolonas. Além disso, muitos estudos observacionais sugeriram que os esquemas de combinação de betalactâmico com macrolídio estão associados a melhores resultados clínicos em pacientes com pneumonia pneumocócica grave, possivelmente devido aos efeitos imunomoduladores dos macrolídios.[A1,A2]

**Alergia à penicilina**

Em pacientes alérgicos à penicilina, é necessário avaliar o tipo e a gravidade da reação. Os indivíduos com reação prévia leve à penicilina (sem síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos [DRESS]), e que não apresentaram características de reação mediada por IgE, podem receber com segurança uma cefalosporina de amplo espectro (de terceira ou de quarta geração) ou carbapeném. Para pacientes alérgicos à penicilina, se um teste cutâneo for positivo, ou se houver uma preocupação significativa que justifique evitar o uso de uma cefalosporina ou carbapeném, deve-se administrar um esquema alternativo.

## Resposta clínica à terapia

Com antibioticoterapia adequada, observa-se habitualmente alguma melhora na evolução clínica do paciente em 48 a 72 horas. Embora uma resposta clínica à antibioticoterapia apropriada seja relativamente rápida, o tempo para a resolução de todos os sintomas e achados radiológicos é mais prolongado. Por exemplo, na pneumonia pneumocócica, a tosse costuma desaparecer dentro de 8 dias, enquanto as crepitações à ausculta desaparecem em 3 semanas. Considera-se a ausência de resposta quando o paciente não demonstra nenhuma melhora clínica em 72 horas. As causas mais comuns incluem doença grave, terapia inicial discordante de cepas resistentes, infecção extrapulmonar, como empiema, infecção metastática e instabilidade de condições comórbidas, e causa não infecciosa (embolia pulmonar, carcinoma, toxicidade medicamentosa, distúrbio imunológico). Os pacientes com pneumonia pneumocócica bacteriêmica apresentam maior mortalidade hospitalar e maior tempo de internação hospitalar.[19]

## Duração da terapia

A duração recomendada em pacientes que demonstram uma boa resposta clínica nos primeiros 2 a 3 dias de terapia é, no total, de 5 a 7 dias. Antes de interromper o tratamento, o paciente deve permanecer afebril por 48 a 72 horas, respirar sem oxigênio suplementar (a não ser que seja necessário para uma doença preexistente) e não deve ter mais de um fator de instabilidade clínica (definido como FC > 100 bpm, FR > 24 respirações/min e PA ≤ 90 mmHg). É necessária maior duração para os casos de infecções mais complicadas (p. ex., empiema e infecção extrapulmonar, como meningite, endocardite, artrite séptica).

A procalcitonina (PCT), um biomarcador sérico, tem sido utilizada como auxiliar para determinar a duração da terapia antimicrobiana na PAC. A PCT é um precursor peptídico da calcitonina, liberado pelas células parenquimatosas em resposta a toxinas bacterianas e certos mediadores pró-inflamatórios específicos para bactérias (p. ex., interleucina [IL]-1β, fator de necrose tumoral α e IL-6), levando a níveis séricos elevados em pacientes com infecções bacterianas. A PCT apresenta um aumento imediato na infecção inicial, dentro de 6 a 12 horas, e diminui rapidamente quando a infecção bacteriana é controlada pelo sistema imune do hospedeiro e pela terapia antimicrobiana. Em contrapartida, a PCT é infrarregulada em pacientes com infecções virais, devido à liberação de citocinas normalmente associadas às infecções virais (interferona-γ). O nível sérico de PCT tem sido estudado de modo prospectivo para facilitar a tomada de decisão quanto ao uso de terapia antibacteriana[A3] e duração do tratamento em pacientes com pneumonia.[A4] A orientação pela PCT levou a uma redução substancial na duração do uso de antibióticos.

### Terapia adjuvante: corticosteroides

Os corticosteroides podem ser benéficos em casos de pneumonia pneumocócica grave, com base em vários estudos e metanálises.[A5,A6] A justificativa para o uso de glicocorticoides como terapia adjuvante dos antibióticos em pacientes hospitalizados com PAC é reduzir a resposta inflamatória à pneumonia, que provavelmente contribui para a morbidade da doença. Os pacientes com mais probabilidade de se beneficiar são aqueles com infecção grave (*i. e.*, os que necessitam de internação na unidade de terapia intensiva) e associada a uma alta resposta inflamatória sistêmica. A vantagem potencial da terapia adjuvante com corticosteroides precisa ser ponderada contra os possíveis efeitos adversos, como hiperglicemia e aumento das readmissões relacionadas com a PAC.[20]

**Tabela 273.1** **Terapia antimicrobiana para a pneumonia pneumocócica.**

| | ANTIMICROBIANOS PREFERENCIAIS | ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS |
|---|---|---|
| **AGENTES ORAIS** | | |
| Sensíveis à penicilina (CIM ≤ 0,06 μg/mℓ)* | Amoxicilina; penicilina | Cefalosporinas orais (cefpodoxima; cefdinir; cefditoreno; cefuroxima);<br>Macrolídios orais se forem sensíveis *in vitro*†<br>Clindamicina, doxiciclina<br>Quinolonas respiratórias (levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino) |
| Resistentes à penicilina* | Quinolona; amoxicilina em alta dose (3 g/dia) | Clindamicina; linezolida; agentes mais novos¶ |
| **AGENTES INTRAVENOSOS** | Cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona, | Quinolonas; vancomicina; clindamicina; linezolida; |

| | | |
|---|---|---|
| | cefotaxima); ceftarolina;[§] penicilina;[‡] ampicilina[‡] | betalactâmicos de amplo espectro;[‖]tigeciclina |

*Com base no ponto de corte de não meningite para penicilina oral; o ponto de corte de não meningite para penicilina parenteral é ≤ 2,0 μg/mℓ; se houver preocupação quanto à meningite, o ponto de corte para isolados sensíveis é de 0,06 μg/mℓ. [†]Taxa elevada de resistência nos EUA; o seu uso não é recomendado para terapia empírica sem o conhecimento dos resultados de sensibilidade. [‡]Dose alta (uma dose ≥ 18 milhões de unidades de penicilina ou 12 g de ampicilina provavelmente é efetiva para a maioria das cepas com CIM elevadas). [§]A ceftarolina é mais potente para *S. pneumoniae* do que a cefalosporina de terceira geração e, com frequência, é ativa, mesmo se houver resistência às cefalosporinas de terceira geração. [‖]Piperacilina/tazobactam, cefepima, ceftazidima, ertapeném, imipeném, meropeném. [¶]Outros antimicrobianos em desenvolvimento.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade por pneumonia pneumocócica varia de 5 a 50%, de acordo com a gravidade da apresentação e com fatores do hospedeiro. Os fatores associados ao aumento da mortalidade incluem idade avançada, gravidade da doença, necessidade de ventilação, choque, doença bilateral, quantidade e grau de condições subjacentes e insuficiência renal.

## PREVENÇÃO

A melhor maneira de prevenir a pneumonia pneumocócica consiste em vacinação e estabilização das condições subjacentes que predispõem à infecção (p. ex., diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva).

Existem dois tipos de vacina pneumocócica recomendados para adultos: a vacina pneumocócica conjugada (PCV13) e a vacina pneumocócica polissacarídica (PPSV23). A vacina conjugada contém antígenos para 13 sorotipos e é mais imunogênica,[A7] enquanto a vacina polissacarídica contém antígenos de 23 sorotipos.

Recomenda-se que os adultos recebam 1 dose de PCV13 e 1, 2 ou 3 doses de PPSV23, dependendo da indicação (ver Capítulo 15). Todos os pacientes com mais de 65 anos ou que apresentam condições de imunocomprometimento (p. ex., HIV, terapia imunossupressora, quimioterapia do câncer) devem receber PCV13. Os pacientes com condições subjacentes (p. ex., doença cardíaca ou pulmonar crônica, diabetes melito) devem receber a vacina PPSV23 até os 65 anos e, em seguida, a PCV13. Quando tanto a PCV13 quanto a PPSV23 são indicadas, a PCV13 deve ser administrada primeiro. Se a PPSV23 tiver sido administrada anteriormente, a PCV13 deve ser administrada pelo menos 1 ano depois da PPSV23. Quando duas ou mais doses de PPSV23 são indicadas, o intervalo entre as doses deve ser de pelo menos 5 anos. Dispõe-se de informações complementares sobre o momento de administração da vacina pneumocócica para adultos a partir dos 65 anos e adultos a partir dos 19 anos com alto risco para doença pneumocócica em www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumovaccine-timing.pdf.

A vacina contra influenza também reduz a pneumonia pneumocócica, visto que, ao diminuir a morbidade da influenza aguda, a incidência de pneumonia bacteriana pós-influenza é reduzida.

Além da imunização, outra consideração para diminuir a carga da pneumonia pneumocócica consiste em reduzir o impacto das comorbidades. As condições associadas à pneumonia pneumocócica incluem doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca crônica, diabetes melito, desnutrição e distúrbios da deglutição, que aumentam o risco de aspiração. Além de predispor à infecção, essas condições agravam de modo significativo o desfecho da pneumonia pneumocócica. Devem-se utilizar intervenções para um controle mais intensivo dessas condições. Como a higiene oral/dentária precária está associada a aumento da colonização bacteriana das secreções orais, a tentativa de melhorar a higiene bucal pode reduzir as consequências infecciosas da aspiração. O ato relativamente simples da escovação diária dos dentes pode ajudar a prevenir a pneumonia pneumocócica.

A1. Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β-lactam monotherapy vs β-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1894-1901.

A2. Nie W, Li B, Xiu Q. β-Lactam/macrolide dual therapy versus β-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1441-1496.

A3. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A4. Pepper D, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;155:1109-1118.

A5. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:677-686.

A6. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66:346-354.

A7. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019;37: 1021-1029.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marrie TJ, File TM Jr. Bacterial pneumonia in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32:459-477.
2. Feldman C, Anderson R. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:806-818.
3. Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, et al. A visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41:854-879.
4. Richter SS, Musher DM. The ongoing genetic adaptation of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2017;55:681-685.
5. Feldman C, Anderson R. Epidemiology, virulence factors and management of the pneumococcus. *F1000Res*. 2016;5:1-11.
6. https://who.int/ith/diseases/pneumococcal. Accessed April 1, 2019.
7. Torres A, Cilloniz C, Blasi F, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med*. 2018;137:6-13.
8. Weisler JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:355-367.
9. Okamoto S, Nagase S. Pathogenic mechanisms of invasive group A *Streptococcus* infections by influenza virus-group A *Streptococcus* superinfection. *Microbiol Immunol*. 2018;62:141-149.

10. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. *Intern Med J*. 2018;48:1294-1307.
11. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, et al. Risk factors for pneumococcal endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:277-280.
12. Wunderink RG, Self WH, Anderson EJ, et al. Pneumococcal community-acquired pneumonia detected by serotype-specific urinary antigen detection assays. *Clin Infect Dis*. 2018;66: 1504-1510.
13. Froes F, Pereira JG, Povoa P. Outpatient management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:170-176.
14. Seok H, Kang CI, Huh K, et al. Risk factors for community-onset pneumonia caused by levofloxacin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2018;24:1412-1416.
15. Wunderink RG, Yin Y. Antibiotic resistance in community-acquired pneumonia pathogens. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:829-838.
16. Cheng AC, Jenney AWI. Macrolide resistance in pneumococci—is it relevant? *Bio Med Central*. 2016;8:1-3.
17. Cilloniz C, Albert RK, Liapikou A, et al. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1265.
18. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, et al. Results from the solithromycin international surveillance program (2014). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:3662-3668.
19. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43:729-738.
20. Chalmers J. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: a critical view of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;48:984.

**Um homem de 65 anos é internado com pneumonia adquirida na comunidade. A hemocultura é positiva para *Streptococcus pneumoniae.* Qual das seguintes alternativas é o principal fator de virulência nessa infecção?**

- A. Pneumolisina.
- B. IgA protease.
- C. Exotoxina.
- D. Cápsula de polissacarídeo.
- E. Fosforilcolina dentro da célula bacteriana.

Concluir questão

**O mecanismo mais comum pelo qual o pneumococo alcança o pulmão para causar pneumonia consiste em:**

- A. Microaspiração de secreções orofaríngeas.
- B. Inalação de gotículas de ar contendo o microrganismo.
- C. Propagação direta a partir de um foco contíguo.
- D. Disseminação em consequência de bacteriemia.

Concluir questão

**Qual dos seguintes fatores tem mais probabilidade de atuar diretamente em lesão do miocárdio de pacientes hospitalizados com pneumonia pneumocócica?**

- A. Cápsula de polissacarídeo.
- B. Exotoxina.
- C. Pneumolisina.
- D. Enzimas anticardíacas.

Concluir questão

**Um paciente de 70 anos com doença cardíaca crônica é internado com pneumonia adquirida na comunidade. *Streptococcus pneumoniae* é isolado da cultura de escarro. Qual dos seguintes fármacos tem menos probabilidade de ser ativo *in vitro* contra o isolado de *S. pneumoniae*?**

- A. Amoxicilina.
- B. Ceftriaxona.
- C. Azitromicina.

D. Levofloxacino.

Concluir questão

**A duração recomendada da terapia antimicrobiana para um paciente com pneumonia pneumocócica que alcançou estabilidade clínica nos primeiros 2 a 3 dias de terapia é:**

A. 5 a 7 dias no total.

B. 7 a 10 dias no total.

C. 10 a 14 dias no total.

D. 14 a 21 dias no total.

Concluir questão

274

# INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS NÃO PNEUMOCÓCICAS E FEBRE REUMÁTICA

DENNIS L. STEVENS, AMY E. BRYANT
E MELISSA M. HAGMAN

## CLASSIFICAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS ESTREPTOCOCOS

Os estreptococos são bactérias gram-positivas, de morfologia cocoide, anaeróbias facultativas e catalase-negativas, que crescem em cadeias e colonizam a pele e as membranas mucosas. Quando cultivadas em placas de ágar-sangue, podem resultar em hemólise (β) completa, (α) incompleta ou sem hemólise (γ). Na classificação de Lancefield, os estreptococos hemolíticos podem ser classificados em tipos A a G, com base nos antígenos de carboidrato extraíveis em ácido do material da parede celular. Os esquemas mais modernos de classificação reconhecem estreptococos hemolíticos e não hemolíticos com o uso de técnicas bioquímicas e genéticas modernas.

### PROTEÍNAS M

Atualmente, são conhecidos mais de 80 sorotipos de proteína M diferentes de estreptococos do grupo A. A proteína M é uma estrutura em super-hélice, que consiste em quatro regiões de aminoácidos repetidos (A a D), uma região rica em prolina/glicina que intercala a proteína na parede celular bacteriana e uma âncora de membrana hidrofóbica. A região A, que está

situada próximo à extremidade *N*-terminal, é altamente variável; anticorpos contra essa região conferem uma proteção específica de tipo, superando as propriedades antifagocíticas da proteína. As regiões B a D mais conservadas ligam-se a proteínas reguladoras do complemento, inibindo estericamente a ligação do anticorpo e a deposição de opsonina derivada do complemento e camuflando efetivamente o microrganismo contra a vigilância imune humoral. A quantidade de proteína M produzida por uma cepa infectante diminui progressivamente durante o estado de portador assintomático prolongado, bem como durante a convalescença após uma infecção.

## PAREDE CELULAR, ÁCIDO LIPOTEICOICO, PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DA FIBRONECTINA (PROTEÍNA F) E FÍMBRIAS

Muitos fatores diferentes ajudam os estreptococos do grupo A a aderir às células epiteliais do hospedeiro. Os componentes integrais de ácido lipoteicoico da parede celular medeiam interações hidrofóbicas entre o patógeno e as células do hospedeiro. A proteína de ligação da fibronectina (proteína F) promove a ligação à matriz extracelular da célula hospedeira. As fímbrias, que consistem em bastonetes flexíveis que se projetam por até 3 mm a partir da superfície da célula bacteriana, medeiam a aderência às células epiteliais e promovem a formação de microcolônias e biofilmes.

## CÁPSULA DE ÁCIDO HIALURÔNICO

Algumas cepas de *S. pyogenes* apresentam cápsulas de ácido hialurônico. Essas cápsulas, que se ligam ao CD44 nas células epiteliais e que atuam como fatores antifagocíticos, são importantes na faringite, na infecção de tecidos moles e na doença invasiva.

## ESTREPTOLISINA O

A estreptolisina O (SLO) pertence a uma família de citolisinas dependentes de colesterol, altamente homólogas e lábeis ao oxigênio. Essas citotoxinas produzem a ampla zona de beta-hemólise completa que circunda as colônias *S. pyogenes* que crescem em placas de ágar-sangue. Como o próprio nome indica, as citolisinas dependentes de colesterol ligam-se ao

colesterol nas membranas das células eucarióticas onde criam poros na membrana de toxina-colesterol que, em altas doses, provocam lise celular por meio de um mecanismo coloidosmótico. Doses sublíticas estimulam a disfunção das células cardíacas, a liberação de grânulos dos leucócitos, a leucostase intravascular e a oclusão do fluxo sanguíneo. Os títulos de anti-SLO são utilizados clinicamente para detectar uma infecção recente por estreptococo do grupo A e para auxiliar no diagnóstico de síndromes pós-estreptocócicas, como febre reumática aguda e glomerulonefrite pós-estreptocócica. Quando o nível sérico de colesterol está elevado, como na síndrome nefrótica, o título de anti-SLO pode estar falsamente elevado.

## ESTREPTOLISINA S

A estreptolisina S é uma hemolisina associada a células, que não se difunde em meio de ágar. Tem sido difícil purificar e caracterizar essa proteína, cujo único papel patogênico pode consistir em citotoxicidade direta ou por contato.

## DESOXIRRIBONUCLEASES A, B, C E D

Após infecção faríngea ou da pele, a expressão de desoxirribonucleases (DNases) estimula a produção de anticorpos anti-DNase, particularmente a DNase B observada nos estreptococos do grupo A. As DNases também podem contribuir para a produção de citocinas, porém a sua importância nesse contexto não está bem esclarecida.

## HIALURONIDASE

A hialuronidase hidrolisa o ácido hialurônico nos tecidos mais profundos, onde facilita a disseminação da infecção ao longo dos planos fasciais. Os títulos de anti-hialuronidase aumentam a infecção por *S. pyogenes*, particularmente infecções de pele.

## EXOTOXINAS PIROGÊNICAS

Os tipos A, B e C de SPE são também denominados toxinas da escarlatina ou eritrogênicas. Essas exotoxinas atuam como superantígenos que induzem blastogênese dos linfócitos e febre, suprimem a síntese de anticorpos e

potencializam o choque induzido por endotoxinas. As exotoxinas pirogênicas e alguns fragmentos de proteína M são inicialmente capazes de interagir com certas regiões $V_\beta$ do receptor de células T, apesar da ausência de processamento de antígeno clássico por células apresentadoras de antígeno (e-Figura 274.1). Essa interação resulta em proliferação clonal maciça de linfócitos T, bem como na estimulação dos macrófagos. Assim, a síndrome do choque tóxico estreptocócico provoca a produção marcante de linfocinas (fator de necrose tumoral β [TNF-β], interferona-γ e interleucina-2 [IL-2]) e de monocinas (TNF-α, IL-1 e IL-6) que resulta na "tempestade" de citocinas e, por sua vez, medeia o choque e a disfunção orgânica. Cinco outros superantígenos do estreptococo do grupo A, incluindo o superantígeno estreptocócico (SSA) e o fator mitogênico (MF), também podem desempenhar um papel na patogenia. Além disso, a SPE tipo B, que é uma cisteína protease, pode contribuir para a patogenia da fasciite necrosante e do choque por meio de sua capacidade de clivar a pré-IL-1β em IL-1β ativa.

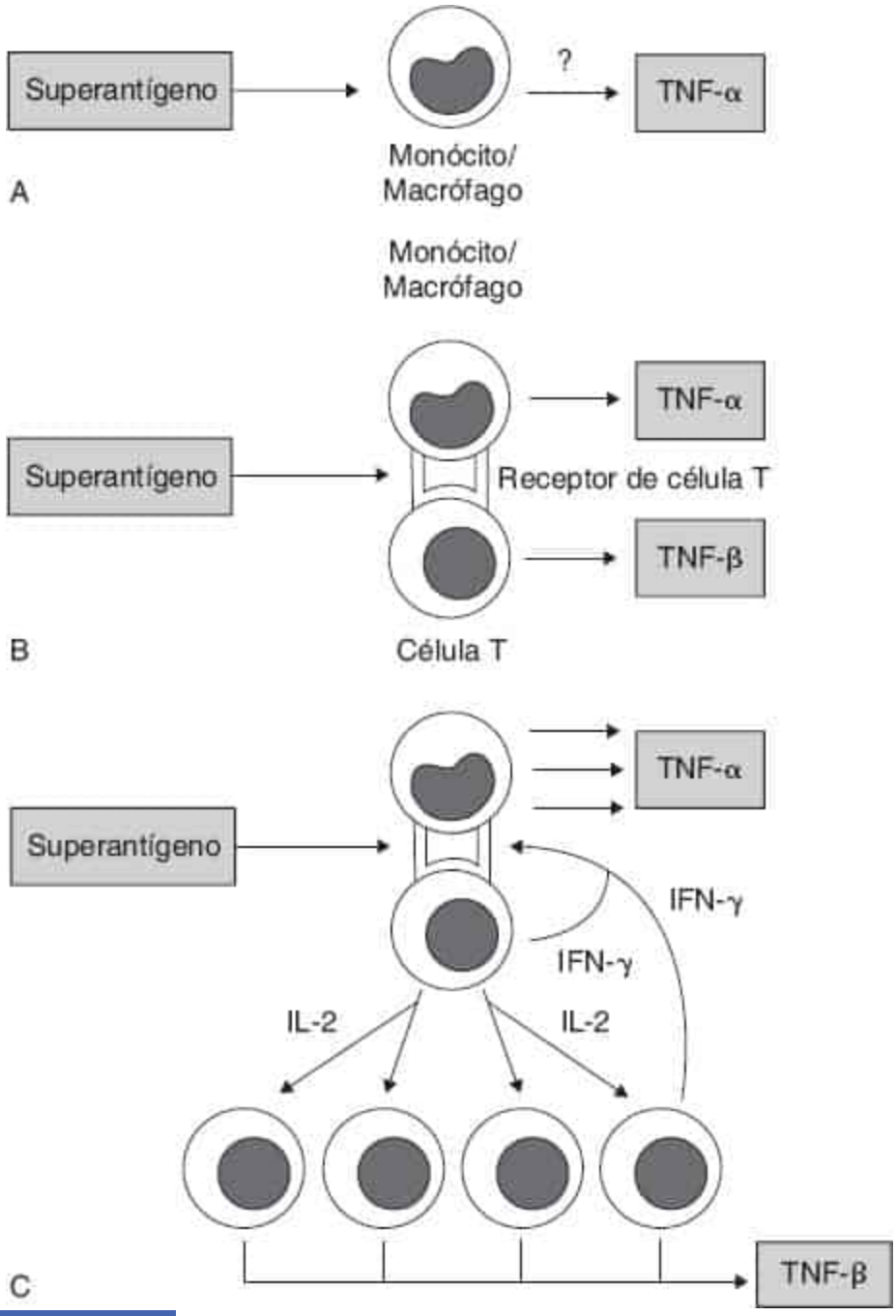


**E.FIGURA 274.1 Produção induzida por superantígenos do fator de necrose tumoral α (TNF-α) e de linfotoxina (TNF-β) por células mononucleares do sangue periférico. A.** Os superantígenos induzem os monócitos humanos a produzir TNF-α; todavia, não foi esclarecido se essa produção resulta exclusivamente da estimulação direta dos monócitos pelo

superantígeno. **B.** Em populações de células mononucleares mistas, os superantígenos estimulam a síntese de TNF-α nos monócitos e, por meio de ligação a regiões $V_\beta$ específicas do receptor das células T, induzem a síntese de TNF-β a partir das células T. **C.** A resposta das células T à estimulação pelos superantígenos inclui a produção de interleucina-2 (IL-2), que resulta em proliferação clonal, com produção correspondente de interferona-γ (IFN-γ) e TNF-β. Em seguida, a IFN-γ pode amplificar a síntese de TNF-α, IL-1 e IL-6 pelos monócitos. (De Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Sepse syndromes and toxic shock syndromes: concepts in pathogenesis and a perspective of future strategy. *Current Opin Infect Dis.* 1993;6[3]:374-383.)

## NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEOTIDASE (NADASE)

Desde meados da década de 1980, houve aumento na incidência de infecções invasivas por estreptococos do grupo A. Estudos recentes mostraram uma alta correlação da produção de NADase entre cepas de estreptococo do grupo A que foram isoladas de pacientes nessa época, correlacionando-se com a emergência/reemergência epidemiológica da fasciite necrosante e da síndrome do choque tóxico estreptocócico. Nos neutrófilos, a NADase afeta a quimiotaxia e altera a atividade do surto respiratório.

Os principais estreptococos beta-hemolíticos patogênicos são do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) e do grupo B (*Streptococcus agalactiae*). Embora a maior parte deste capítulo seja dedicada a discutir esses dois patógenos e as doenças clínicas que eles provocam, o restante do capítulo inclui discussões sobre o *Streptococcus dysgalactiae* subespécie *equisimilis* (estreptococo dos grupos C e G), o estreptococo do grupo *viridans* (sem grupo de Lancefield) e estreptococos zoonóticos (vários grupos de Lancefield).

# *Streptococcus pyogenes* (estreptococo do grupo A)

## DEFINIÇÃO

*Streptococcus pyogenes* contém antígeno do grupo A de Lancefield na superfície da célula e, portanto, é designado como estreptococo do grupo A. Os estreptococos do grupo A são os mais importantes entre os patógenos estreptocócicos humanos e causam uma série de infecções clínicas, que variam desde faringite, infecções superficiais da pele e infecções profundas dos tecidos moles até síndrome do choque tóxico. As sequelas pós-infecciosas consistem em febre reumática, glomerulonefrite pós-estreptocócica e artrite reativa.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

Os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos de *S. pyogenes*. Todas as infecções por estreptococos do grupo A são mais comuns em crianças com menos de 10 anos. A prevalência do estado de portador assintomático do estreptococo do grupo A também é mais alta em crianças (15 a 20%) do que em adultos (< 5%). Além da idade, as epidemias do estreptococo do grupo A também estão associadas a condições de aglomeração durante os meses de inverno em climas temperados. De acordo com as estimativas recentes dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA, a incidência de infecções invasivas por *S. pyogenes* nos EUA em 2015 foi de 4,8 casos por 100.000 indivíduos por ano.

## BIOPATOLOGIA

Os reservatórios naturais de *S. pyogenes* são as membranas mucosas e a pele. Os estreptococos do grupo A aderem ao epitélio do hospedeiro por meio de interações complexas envolvendo fatores estreptocócicos, como a proteína M, o ácido lipoteicoico, a proteína de ligação da fibronectina e fímbrias.[2] Embora os estreptococos precisem aderir ao epitélio para causar a maioria das infecções, essa aderência não é suficiente para provocar a doença, visto que os pacientes podem não desenvolver infecção

assintomática apesar do estado de portador assintomático prolongado de estreptococo do grupo A.

O modo de transmissão e a porta de entrada são habitualmente evidentes nas infecções estreptocócicas clínicas. Os estreptococos faríngeos e do grupo A são transmitidos de pessoa para pessoa por meio de microgotículas em aerossóis, e a aquisição cutânea é normalmente por contato direto. Epidemias de faringite e escarlatina também podem ser causadas pelo consumo de alimentos contaminados ou leite não pasteurizado. Infecções por estreptococos do grupo A são frequentemente observadas durante o parto (sepse puerperal), após cirurgia ou queimaduras (infecção de ferida) e em épocas de guerra (gangrena epidêmica) – portanto, na maioria das infecções estreptocócicas clínicas. Por outro lado, entre pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico, a porta de entrada é evidente em apenas 50% dos casos.

Os estreptococos escapam da opsonofagocitose por meio da expressão da proteína M antifagocítica, uso de proteína de ligação das imunoglobulinas, formação de uma cápsula de ácido hialurônico e/ou produção de uma C5a peptidase, que destrói ou inativa quimioatraentes e opsoninas derivados do complemento.[3] No foco da infecção, a estreptolisina O (SLO), uma exotoxina citotóxica, destrói os fagócitos que se aproximam. Distalmente à infecção, as concentrações mais baixas de SLO estimulam a hiperadesão de leucócitos polimorfonucleares às células endoteliais, impedindo efetivamente uma resposta inflamatória tecidual e promovendo, assim, dano vascular. No hospedeiro não imune, a SLO, as exotoxinas pirogênicas estreptocócicas (SPE) A, B, C, MF e SSA e outros componentes estreptocócicos impulsionam a *tempestade de citocinas* que provoca hipotensão e leucostase vascular, resultando, assim, em lesão microvascular, choque, falência de múltiplos órgãos e até mesmo morte.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

## Faringite

A faringite é a infecção mais comum por *S. pyogenes*, com pico de incidência em crianças de 5 a 15 anos. A infecção caracteriza-se pelo início abrupto de febre, faringite e adenopatia submandibular. Os calafrios são comuns, porém os tremores francos são raros. A maioria dos pacientes queixa-se de dor na deglutição, porém, a tosse e a rouquidão são raras. No exame físico, há edema da úvula, as tonsilas estão normalmente hipertrofiadas, o palato pode apresentar petéquias e a faringite é habitualmente eritematosa, com exsudato pontilhado ou confluente (Figura 274.1).

A faringite aguda induz anticorpos contra a proteína M, a SLO, a DNase, a hialuronidase e, quando presentes, as exotoxinas pirogênicas. Mesmo sem tratamento, a dor, o edema e a febre da faringite aguda desaparecem habitualmente de modo espontâneo em 3 a 6 dias. Entretanto, dependendo da cepa infectante, a faringite também pode progredir para infecção supurativa de cabeça e pescoço, escarlatina, bacteriemia, febre reumática ou glomerulonefrite pós-estreptocócica. A síndrome do choque tóxico estreptocócico é uma sequela incomum da faringite sintomática.

Embora *S. pyogenes* seja a causa mais comum de faringite aguda (20 a 40% dos casos pediátricos e 5 a 15% dos casos em adultos), o diagnóstico definitivo é difícil com base em parâmetros exclusivamente clínicos. Mesmo em crianças de mais idade ou adolescentes, que apresentam todos os achados físicos típicos da faringite estreptocócica, o diagnóstico clínico só é correto em cerca de 75% dos pacientes. O escore Centor modificado foi projetado para auxiliar no diagnóstico e para ajudar a diminuir o uso desnecessário de antibióticos e de testes para estreptococos (Tabelas 274.1 e 401.2). Se qualquer um dos sinais clássicos estiver ausente, a probabilidade de faringite estreptocócica é acentuadamente reduzida. Várias sociedades sugerem evitar o teste para estreptococos e o uso de antibióticos se o escore de Centor modificado for de 0 ou 1.[4] Em geral, os profissionais de saúde evitam efetuar testes em crianças com menos de 3 anos, devido à baixa taxa de complicações da infecção estreptocócica nessa faixa etária.

**FIGURA 274.1 Faringite estreptocócica aguda.** Observa-se a presença de pus nas criptas tonsilares, bem como algumas petéquias no palato. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os *swabs* de garganta para cultura de *S. pyogenes* continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico. Os testes de antígeno rápidos no local de atendimento apresentam sensibilidades de 58 a 96%. De acordo com as diretrizes da Disease Society of America, uma abordagem popular consiste em obter dois *swabs* de garganta da superfície tonsilar ou da parte posterior da faringe. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) no local de atendimento pode ser mais acurado, porém, ainda omite alguns casos confirmados por cultura.[5] Se o teste de antígeno rápido para estreptococo for positivo no primeiro *swab*, o paciente deve ser tratado com antibióticos, e o segundo *swab* pode ser descartado. Se o teste rápido for negativo em crianças e adolescentes, a segunda amostra deve ser enviada para cultura, e o tratamento deve ser interrompido, a não ser que o resultado da cultura seja positivo. Nos adultos, a segunda amostra geralmente não precisa ser enviada para cultura, devido à baixa incidência de faringite por estreptococo do grupo A e devido ao baixo risco de febre reumática aguda subsequente, mesmo na presença de faringite por estreptococo desse grupo. O atraso na administração de antibióticos para casos confirmados de faringite por

estreptococo do grupo A é razoável, visto que o tratamento antibiótico agudo apresenta efeito limitado na melhora dos sintomas agudos. Entretanto, um atraso de vários dias na instituição do tratamento reduz o uso desnecessário de antibióticos, enquanto ainda alcança os objetivos de prevenção da febre reumática e redução da disseminação da infecção. Os antibióticos, independentemente do momento oportuno, não reduzem a probabilidade de glomerulonefrite pós-estreptocócica.

| **Tabela 274.1** | **Escala de decisão clínica de Centor modificada para diagnóstico de faringite por estreptococo do grupo A em crianças e adultos.** | | |
|---|---|---|---|
| **ETAPA 1 – CÁLCULO E ESCORE DE CENTOR MODIFICADO** | | | |
| **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS** | | | **PONTOS** |
| Temperatura > 38°C | | | +1 |
| Ausência de tosse | | | +1 |
| Edema e hipersensibilidade dos linfonodos cervicais anteriores | | | +1 |
| Edema ou exsudato tonsilar | | | +1 |
| Idade de 3 a 14 anos | | | +1 |
| Idade > 44 anos | | | –1 |
| **ETAPA 2 – DETERMINAÇÃO DO TRATAMENTO SUGERIDO** | | | |
| **ESCORE** | **RISCO DE INFECÇÃO ESTREPTOCÓCICA** | **TESTE DE ANTÍGENO RÁPIDO E/OU CULTURA** | **ANTIBIÓTICOS** |
| ≤ 0 | 1 a 2,5% | Não | Não |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 5 a 10% | | |
| 2 | 11 a 17% | Sim | Se o teste for positivo |
| 3 | 28 a 35% | | |
| ≥ 4 | 51 a 53% | Não | Sim, empíricos |

Adaptada de McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004;291(13):1587-1595.

## Escarlatina

A escarlatina é a síndrome definida como infecção estreptocócica e comumente apresenta faringite, febre e exantema característico. Noventa por cento dos casos de escarlatina ocorrem em crianças de 2 a 8 anos. A escarlatina é mais comum durante os meses de inverno nas regiões temperadas. Em geral, o exantema surge como máculas eritematosas pequenas e planas no tronco, 1 a 2 dias após o início da doença. Em seguida, o exantema transforma-se em pápulas minúsculas, conferindo à pele uma sensação de "lixa", à medida que se propaga para os membros, poupando as palmas das mãos e as plantas dos pés. O exantema pode ser acentuado nas dobras cutâneas e pregas flexoras do cotovelo (linhas de Pastia). Outras características incluem bochechas vermelhas com palidez circum-oral e aumento das papilas da língua (língua em morango). À medida que ocorre a resolução do exantema ao longo de 6 a 9 dias, observa-se frequentemente uma descamação que começa nas palmas das mãos e plantas dos pés. A patogenia da escarlatina continua incompletamente compreendida, porém, as SPE parecem desempenhar um papel. Desde o advento do tratamento com penicilina, a escarlatina tornou-se incomum; entretanto, foram relatados surtos recentes na Inglaterra,[6] na Austrália[7] e na China.[8]

## Impetigo e ectima

O impetigo (ver Capítulo 412) ocorre mais comumente em crianças de 2 a 5 anos. Pode ser observado durante todo o ano em áreas tropicais, porém,

ocorre predominantemente no verão, em climas temperados. Os fatores de risco para impetigo incluem higiene precária e desnutrição. A pele intacta é colonizada e, em seguida, escoriações mínimas ou outros traumatismos levam à infecção da camada superficial de queratina da pele. Nos primeiros 10 a 14 dias, aparecem lesões isoladas ou múltiplas amarelo-douradas, com crosta espessa. O ectima é uma forma ulcerativa de impetigo, que se caracteriza por erosões na derme. No passado, o impetigo não bolhoso, conforme descrito aqui, podia ser diagnosticado com segurança como estreptocócico e diferenciado do impetigo bolhoso causado por *Staphylococcus aureus*. Entretanto, mais recentemente, *S. aureus* tem sido isolado com frequência cada vez maior do impetigo não bolhoso em casos de falha do tratamento com penicilina. A coloração de Gram e a cultura de exsudatos das lesões cutâneas podem ajudar a determinar se a causa consiste em estreptococo do grupo A ou em *S. aureus*.

## Erisipela

A erisipela (ver Capítulo 412), que é causada exclusivamente por *S. pyogenes*, caracteriza-se pelo início abrupto de edema vermelho intenso na face ou nas extremidades. A infecção é mais comumente observada em lactentes e indivíduos idosos. A infecção limita-se à derme superior, com comprometimento linfático proeminente resultando em margens bem definidas acima do nível da pele circundante, particularmente ao longo da prega nasolabial, sem as lesões crostosas observadas no impetigo, que compromete a camada superficial de queratina da pele. Outras características distintas da erisipela incluem exantema escarlate ou vermelho-salmão, dor intensa e rápida progressão. Pode-se observar a formação de bolhas flácidas no segundo ao terceiro dia, porém a infecção raramente se estende para os tecidos moles mais profundos.

## Celulite

A celulite (ver Capítulo 412) refere-se à infecção dos tecidos subcutâneos, resultando em tonalidade rosada da pele e bordas menos definidas do que na erisipela. A celulite causada por estreptococo do grupo A habitualmente não é purulenta. A celulite purulenta é causada mais comumente por espécies estafilocócicas. Os fatores de risco para a celulite estreptocócica

incluem comprometimento da drenagem linfática, insuficiência venosa, edema, obesidade e ruptura da barreira cutânea em consequência de feridas ou infecção por dermatófitos (p. ex., tinha do pé).

## Infecções graves por estreptococos do grupo A

### *Bacteriemia*

A bacteriemia por estreptococo do grupo A é relativamente incomum na era antibiótica, e a endocardite é ainda menos comum. Diferentemente da faringite, da escarlatina e do impetigo, a bacteriemia ocorre, com mais frequência, em indivíduos idosos e em recém-nascidos. As exceções a esses extremos de idade incluem usuários de substâncias ilícitas parenterais e indivíduos de meia-idade saudáveis nos demais aspectos, que desenvolvem bacteriemia como parte de uma infecção necrosante dos tecidos moles ou da síndrome do choque tóxico estreptocócico. A bacteriemia não complicada é tratada com penicilina.

### *Sepse puerperal*

As pacientes com sepse puerperal por *S. pyogenes* normalmente apresentam febre, dor abdominal e hipotensão, sem taquicardia ou leucocitose. A mortalidade materna é maior quando a infecção ocorre nos primeiros 4 dias após o parto ou no final do terceiro trimestre. A incidência é de aproximadamente 6 casos por 100.000 nascidos vivos, e a taxa de fatalidade de casos é de cerca de 3,5%. Na Europa e nos EUA, na década de 1850, a transmissão nosocomial era a regra. Nos tempos modernos, ela ainda ocorre; entretanto, como as mulheres têm alta para casa depois de 48 horas, a aquisição pode acontecer no ambiente domiciliar, particularmente se crianças pequenas em casa tiveram recentemente faringite estreptocócica ou se forem portadores de estreptococo do grupo A.

### *Fasciite necrosante/infecção necrosante dos tecidos moles*

A fasciite necrosante é uma infecção dos tecidos subcutâneos profundos e da fáscia, que se caracteriza por necrose extensa e de rápida disseminação

(gangrena) da pele e das estruturas subjacentes.[9] A fasciite necrosante estreptocócica pode começar em um local de traumatismo trivial (p. ex., queimadura, picada de inseto ou lesão da varicela) ou em uma incisão operatória. Entretanto, metade dos pacientes com fasciite necrosante desenvolve infecção sem porta de entrada definida. Nesses indivíduos, a infecção "críptica" começa em tecidos profundos, em um local de tensão muscular, contusão ou outra lesão traumática não penetrante. Em pacientes que apresentam fasciite necrosante com porta de entrada, aparecem calor, eritema, edema e hipersensibilidade que, em seguida, propagam-se rapidamente em direção tanto proximal quanto distal nas primeiras 24 horas. No segundo dia, o eritema normalmente passa de vermelho para púrpura e, em seguida, para azul, e o paciente desenvolve vesículas e bolhas que contêm líquido amarelo-claro. Com frequência, há bacteriemia, e podem ocorrer abscessos metastáticos. No quarto ao quinto dia, alterações gangrenosas francas tornam-se evidentes na pele afetada, seguidas de descamação extensa. O processo pode evoluir de modo inexorável em grandes áreas do corpo, a não ser que sejam tomadas medidas para contê-lo. O paciente com fasciite necrosante estreptocócica parece estar perigosamente doente, com febre alta e prostração extrema. As taxas de mortalidade são altas (30 a 60%), mesmo com tratamento adequado, incluindo antibióticos, fasciotomia agressiva e desbridamento cirúrgico.

Em pacientes com fasciite necrosante por *S. pyogenes* críptica/mionecrose, que carecem de uma porta discernível de entrada de bactérias, os sinais cutâneos clássicos de um processo necrosante inicialmente não são evidentes. Na ausência desses indícios clínicos, o diagnóstico correto é frequentemente omitido ou atrasado, até que o paciente manifeste choque sistêmico e falência de órgãos. Esse atraso resulta em morbidade e mortalidade excessivamente altas (70 a 85%). A dor desproporcional à lesão inicial constitui habitualmente um importante indício clínico sobre a presença de infecção profunda. As radiografias de rotina, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) podem mostrar a presença de edema localizado dos tecidos profundos, porém caracteristicamente não revelam a presença de abscesso franco nem formação de gás. Por conseguinte, esses exames não constituem procedimentos definitivos. A taquicardia inexplicada, um desvio acentuado

para a esquerda e a elevação dos níveis de creatina fosfoquinase podem fornecer pistas importantes para o diagnóstico de infecções necrosantes dos tecidos moles, e a sua presença deve exigir uma inspeção cirúrgica dos tecidos profundos. A coloração de Gram do líquido aspirado revela cadeias de cocos gram-positivos e alguns leucócitos, se houver algum. De modo semelhante, uma biopsia com corte congelado pode ajudar no diagnóstico de fasciite necrosante.

## *Mionecrose*

A mionecrose é uma infecção invasiva e destrutiva do músculo e de suas estruturas relacionadas. Entre os microrganismos gram-positivos, *S. pyogenes* continua sendo o agente etiológico mais comum. Isso contrasta com a miosite, que é estritamente definida como uma infecção purulenta localizada do músculo, em que *S. pyogenes* raramente está envolvido. Na mionecrose, os microrganismos provavelmente são transportados por via hematogênica da garganta para os tecidos moles profundos, embora a faringite estreptocócica antecedente ou concomitante não seja um pré-requisito para essa infecção. A toxicidade sistêmica é comum e a taxa de mortalidade é alta (30 a 80%).

## *Síndrome do choque tóxico estreptocócico*

A síndrome do choque tóxico estreptocócico é definida de forma mais completa na Tabela 274.2; todavia, de uma maneira simples, refere-se a qualquer infecção estreptocócica associada ao início súbito de choque e falência de órgãos. Os casos definidos são aqueles em que *S. pyogenes* é isolado de um local do corpo normalmente estéril. Os primeiros casos de síndrome do choque tóxico estreptocócico definitivo foram descritos pela primeira vez em meados e final da década de 1980. Os primeiros relatórios de síndrome do choque tóxico estreptocócico foram em adultos, porém as crianças também podem ser afetadas. O diabetes melito e o alcoolismo parecem ser fatores contribuintes, porém muitos indivíduos afetados não têm nenhuma condição médica subjacente e não estão imunocomprometidos. Isso contrasta fortemente com as revisões de bacteriemia por *S. pyogenes* de várias décadas atrás, que constataram que a

bacteriemia ocorria principalmente em indivíduos muito jovens, em indivíduos muito idosos ou em pacientes com condições pré-disponentes, como câncer, insuficiência renal, queimaduras graves ou imunossupressão iatrogênica. A síndrome do choque tóxico estreptocócico raramente ocorre em consequência de faringite estreptocócica sintomática e, com mais frequência, é observada após soluções de continuidade na pele e nas membranas mucosas. Foi sugerido que o uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para alívio da dor associada à distensão muscular, traumatismo, varicela ou parto predispõem os pacientes a um aumento do risco e gravidade da infecção. Evidentemente, os AINEs podem mascarar os primeiros sinais e sintomas de infecção estreptocócica, retardando, assim, o diagnóstico e o tratamento, com consequente aumento da mortalidade. Algumas evidências experimentais, entretanto, sugerem que os AINEs não seletivos (p. ex., ibuprofeno, cetorolaco) aceleram ativamente a evolução da doença e agravam os desfechos. Há pesquisas em andamento para resolver esse problema.

| **Tabela 274.2** | **Definição da síndrome do choque tóxico estreptocócico.** |
|---|---|
| **A. DEFINIÇÃO** | |
| Caso definido | Doença que preenche os critérios B1 e C (1 e 2) |
| Caso provável | Doença que preenche os critérios B2 e C (1 e 2), se não for encontrada nenhuma outra causa da doença |
| **B. ISOLAMENTO DE ESTREPTOCOCOS DO GRUPO A** | |
| 1. De um local normalmente estéril (p. ex., sangue; líquido cerebrospinal, pleural ou peritoneal; biopsia de tecido; ferida cirúrgica) | |
| 2. De um local não estéril (p. ex., garganta, escarro, vagina, lesão cutânea superficial) | |

**C. SINAIS CLÍNICOS DE INFECÇÃO GRAVE**

1. Hipotensão (p. ex., pressão arterial sistólica, ≤ 90 mmHg em adultos ou abaixo do quinto percentil para a idade em crianças)
2. Dois ou mais dos seguintes sinais:
   - Comprometimento renal (i. e., creatinina ≥ 2 mg/dℓ em adultos ou ≥ 2 vezes o limite superior do normal para a idade, ou ≥ 2 vezes o nível basal de creatinina em indivíduos com doença renal preexistente)
   - Coagulopatia (i. e., plaquetas com ≤ 100.000/ml ou coagulação intravascular disseminada)
   - Comprometimento hepático (i. e., níveis séricos de aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT] ou bilirrubina total ≥ 2 vezes o limite superior do normal para a idade, ou ≥ 2 vezes o valor basal em indivíduos com doença hepática preexistente)
   - Síndrome do desconforto respiratório do adulto
   - Exantema macular eritematoso generalizado que pode descamar
   - Necrose dos tecidos moles (p. ex., fasciite necrosante, miosite ou gangrena)

Adaptada de The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA.* 1993;269(3): 390-391.

A primeira fase da síndrome do choque tóxico estreptocócico começa com um pródromo semelhante à influenza, caracterizado por febre, calafrios, mialgias, náuseas, vômitos e diarreia. Ocorre hipotensão nas primeiras 24 a 48 horas. Observa-se o desenvolvimento de confusão em mais da metade dos pacientes. A fase 2 caracteriza-se por taquicardia, taquipneia, aumento da dor e febre persistente. Em crianças com varicela, a toxicidade ou a persistência da febre por mais de 4 dias devem levar a uma cuidadosa avaliação à procura da síndrome do choque tóxico estreptocócico. Na fase 3, há desenvolvimento de choque e falência de órgãos. Os exames laboratoriais podem revelar evidências de

comprometimento renal e elevação normal a leve da contagem de leucócitos, com acentuado desvio para a esquerda e baixos níveis de albumina e de cálcio. Há desenvolvimento de acidose metabólica na fase 3 da doença. Como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) desenvolve-se em 55% dos pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico, a gasometria pode ser útil para avaliar a necessidade de ventilação mecânica.

### *Pneumonia*

A pneumonia causada por *S. pyogenes* frequentemente está associada a doença pulmonar crônica ou a infecções virais antecedentes como influenza, sarampo ou varicela. Em um terço ou menos dos casos, obtém-se uma história pregressa de infecção estreptocócica das vias respiratórias superiores. O início é normalmente abrupto e a doença caracteriza-se por febre, calafrios, dispneia, tosse produtiva de escarro com estrias de sangue e dor torácica pleurítica. O quadro pulmonar é de broncopneumonia, sendo rara a ocorrência de consolidação. O empiema, que se desenvolve em 30 a 40% dos casos, tende a aparecer no início da doença e normalmente consiste em quantidades abundantes de líquido sorossanguinolento fino. Ocorre bacteriemia em 10 a 15% dos casos. Em geral, a mortalidade tem sido baixa em terapia com penicilina e drenagem adequada do empiema, porém, pode ser mais alta em pacientes idosos.

## TRATAMENTO

### Sensibilidade aos agentes antimicrobianos

Os estreptococos do grupo A continuam sendo sensíveis à penicilina *in vitro* e esse é o fármaco de primeira escolha no tratamento da infecção. As cefalosporinas representam uma alternativa razoável à penicilina em alguns casos, devido à facilidade de sua administração. A clindamicina deve ser utilizada, além da penicilina, na infecção grave por estreptococo do grupo A devido à sua capacidade de prevenir a produção de exotoxinas dos estreptococos deste grupo que medeiam as manifestações

clínicas da doença. Foram descritos fracassos do tratamento em pacientes com infecções graves por *S. pyogenes* nos casos de resistência à clindamicina. Nos EUA, a resistência à clindamicina alcança 15%.[10] Em outros países, a resistência pode ser muito mais alta. Na China, por exemplo, 95,5% das cepas de estreptococos do grupo A que causam escarlatina são resistentes à clindamicina. A resistência à clindamicina pode ser constitutiva ou induzível. A resistência induzível desenvolve-se após a exposição a um macrolídio e é identificada no laboratório com o uso de um disco de eritromicina no teste de difusão de disco duplo.

Em pacientes com hipersensibilidade à penicilina, a clindamicina ou os macrolídios constituem os fármacos de segunda linha. À semelhança da clindamicina, a resistência aos macrolídios está aumentando. Em um estudo de cepas de *S. pyogenes* de 10 países realizado na Europa, a prevalência da resistência à eritromicina aumentou de 29,3% entre 2002 e 2003 para 45,7% entre 2004 e 2005. Os países com maior uso de eritromicina apresentaram maiores taxas de resistência. As quinolonas podem ser utilizadas como alternativa para infecções da pele e dos tecidos moles por estreptococos do grupo A em pacientes hipersensíveis à penicilina em áreas onde a resistência à clindamicina e aos macrolídios é alta. A resistência às quinolonas é rara. A vancomicina representa uma opção para terapia intravenosa. A resistência à tetraciclina nos estreptococos do grupo A é comum e, portanto, não deve ser utilizada, a menos que as sensibilidades sejam conhecidas. O sulfametoxazol-trimetoprima não é ativo contra estreptococos do grupo A e, portanto, não deve ser utilizado isoladamente para infecções nas quais há suspeita de estreptococo deste grupo.

## Infecções específicas

No caso da *faringite*, a penicilina (penicilina VK oral, 250 mg, 3 vezes/dia, ou 500 mg, 2 vezes/dia, durante 5 a 10 dias, ou penicilina benzatina injetável, 1,2 milhão de unidades a cada 4

semanas) constitui o tratamento de escolha, visto que tem uma relação custo-benefício favorável, apresenta espectro estreito de atividade e eficácia comprovada de longa data (ver Capítulo 401).[A1] A axetilcefuroxima (250 mg, 2 vezes/dia, durante 5 a 10 dias) também é efetiva para tratamento primário e nos casos de infecção persistente. Os pacientes com infecções recorrentes comprovadas devem receber clindamicina (300 mg VO, 3 vezes/dia, durante 10 dias) ou amoxicilina-ácido clavulânico (875 mg VO, 2 vezes/dia, ou 500 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias). Para pacientes que são alérgicos à penicilina, a azitromicina (500 mg/dia durante 3 dias ou dose única de 2 g) é outra alternativa.

No caso da *escarlatina*, o tratamento recomendado consiste em 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina IM ou penicilina VK oral, 250 mg, 4 vezes/dia, durante 10 dias. A maioria dos pacientes recupera-se depois de 4 a 5 dias e, em geral, ocorre resolução completa do exantema no decorrer de um período de várias semanas.

No caso do *impetigo* e *ectima*, a mupirocina[A2] a 2% tópica ou a retapamulina, um novo antibacteriano pleuromutilina, são tão efetivas quanto os antibióticos orais e podem reduzir a probabilidade de transmissão dos estreptococos para outros indivíduos. A penicilina (penicilina VK, 250 mg, 4 vezes/dia, durante 10 dias) constitui o tratamento de primeira linha para o ectima ou para o impetigo presente em múltiplos locais da pele e causados por estreptococos. Se *S. aureus* estiver contribuindo para a infecção, o tratamento deve consistir em uma penicilina semissintética resistente à penicilinase (p. ex., dicloxacilina 250 mg VO, 4 vezes/dia) ou uma cefalosporina (p. ex., cefalexina, 250 mg VO, 4 vezes/dia) para cepas sensíveis à meticilina, ou doxiciclina (100 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias) ou clindamicina (300 mg, 3 vezes/dia durante 10 dias) para cepas resistentes à meticilina. Nenhum desses tratamentos impede a glomerulonefrite pós-estreptocócica.

No caso da *erisipela*, o tratamento consiste em penicilina oral (p. ex., penicilina VK, 250 mg, 4 vezes/dia durante 10 dias) ou, se

houver preocupação quanto à possibilidade de *S. aureus* sensível à meticilina, dicloxacilina oral (500 mg, 4 vezes/dia) durante um ciclo de 10 dias. O desbridamento cirúrgico não está indicado. Normalmente, a febre, a dor e a vermelhidão intensa diminuem imediatamente, porém, o edema pode progredir temporariamente, apesar do tratamento. Depois de cerca de 5 a 10 dias de doença ocorre, normalmente, descamação da pele afetada.

No caso da celulite, os esquemas de antibióticos orais frequentemente são tão efetivos quanto os intravenosos.[A3] A penicilina VK (250 a 500 mg, 4 vezes/dia durante 10 dias) é habitualmente efetiva no tratamento da celulite estreptocócica. Em situações nas quais é difícil diferenciar entre infecções estreptocócicas e estafilocócicas da pele e dos tecidos moles, pode-se utilizar uma penicilina resistente à penicilinase. As opções incluem cefalexina oral[A4] (500 mg, 4 vezes/dia durante 10 a 14 dias), clindamicina (300 a 450 mg, 4 vezes/dia durante 10 dias) ou sulfametoxazol-trimetoprima (800/160 mg, 2 vezes/dia durante 10 dias),[A5,A6] dependendo dos patógenos suspeitos, do hospedeiro e da gravidade da toxicidade sistêmica. A vancomicina intravenosa com ceftazidima intravenosa (15 mg/kg, 2 vezes/dia e 0,5 a 1 g, 3 vezes/dia, respectivamente, até que a resposta clínica possibilite uma transição para as medicações orais) pode ser reservada para os casos graves. Nos pacientes alérgicos à penicilina, pode-se utilizar uma cefalosporina de primeira geração se a hipersensibilidade não for do tipo imediato. A clindamicina, a linezolida ou a vancomicina podem ser utilizadas em pacientes que manifestam hipersensibilidade anafilática aos antibióticos betalactâmicos. A penicilina (250 mg, 2 vezes/dia) é efetiva na prevenção da celulite recorrente.[A7]

A *bacteriemia não complicada* é tratada com penicilina intravenosa (3 a 4 milhões de unidades a cada 4 horas). O tratamento inicial com antibióticos empíricos para a *fasciite necrosante* deve ser amplo para proporcionar uma cobertura para uma possível infecção polimicrobiana com vancomicina ou linezolida mais piperacilina-tazobactam ou um carbapeném, ou

mais ceftriaxona e metronidazol. Uma vez confirmada a presença de fasciite necrosante por estreptococo do grupo A, os antibióticos podem ser substituídos pela penicilina mais clindamicina. As recomendações de tratamento para a *mionecrose* são as mesmas que para a fasciite necrosante, incluindo intervenção cirúrgica e administração de antibióticos.

A *pneumonia* pode ser tratada com amoxicilina-ácido clavulânico (300-125 mg a cada 6 horas, durante 5 a 7 dias) ou levofloxacino (750 mg/dia), moxifloxacino (400 mg/dia) ou gatifloxacino (320 mg/dia), durante 5 dias. Na pneumonia hospitalar, são necessários esquemas mais agressivos.

Na *síndrome do choque tóxico*, o manejo envolve o controle imediato e agressivo da fonte, incluindo exploração cirúrgica e desbridamento das infecções estreptocócicas suspeitas de localização profunda. A reanimação com líquidos e a terapia antimicrobiana precoce são obrigatórias. Inicialmente, deve-se instituir uma cobertura antimicrobiana empírica de amplo espectro para o choque séptico.[11] Uma vez confirmada a etiologia de *S. pyogenes*, recomenda-se o tratamento com penicilina G IV (3 a 4 milhões de unidades, a cada 4 horas) e clindamicina IV (600 a 900 mg a cada 8 horas, durante 10 a 15 dias), seguido de terapia oral. Essa recomendação baseia-se, em grande parte, em (1) estudos realizados em animais experimentais e alguns relatos em seres humanos, demonstrando que a clindamicina é mais eficaz do que a penicilina no tratamento da fasciite necrosante e mionecrose, e (2) no fato de que, até recentemente, a resistência à clindamicina raramente tem sido relatada. A eficácia superior da clindamicina tem sido atribuída à sua capacidade de suprimir a produção dos fatores de virulência de *S. pyogenes* e ao fato de que, diferentemente da penicilina, seu mecanismo de ação não depende do estado fisiológico do organismo. Além disso, alguns relatórios mostram que a clindamicina suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células mononucleares humanas e, portanto, poderia amenizar a tempestade de citocinas responsável pelas manifestações sistêmicas das síndromes do

choque tóxico.[12] A penicilina é incluída na recomendação atual de tratamento, em grande parte pelo fato de que *S. pyogenes* continua sendo universalmente suscetível a ela *in vitro* e também para cobrir a possível resistência à clindamicina. A profilaxia secundária rotineira contra a infecção estreptocócica não é recomendada para contatos domiciliares de pacientes-índice. Pode-se considerar a quimioprofilaxia caso a caso em contatos que apresentam fatores de risco do hospedeiro subjacentes.

## *Febre reumática aguda e doença cardíaca reumática*

A febre reumática aguda (FRA) é o resultado de uma resposta autoimune à infecção pelo estreptococo do grupo A. A doença cardíaca reumática (DCR) é uma sequela a longo prazo de um único episódio ou de episódios repetidos de FRA (ver Capítulo 66). A incidência de FRA e de DCR é baixa nos países desenvolvidos, porém, continua sendo responsável por uma carga significativa de doenças em países com poucos recursos e em populações que vivem aglomeradas e com acesso precário aos cuidados de saúde. Nessas áreas, as infecções por *S. pyogenes* superficiais não tratadas, como a faringite, podem levar ao desenvolvimento subsequente de FRA. É difícil determinar a incidência da FRA, visto que faltam ferramentas de diagnóstico em muitos ambientes. Em 2015, as estimativas globais sugeriram que houve 33,4 milhões de casos de DCR e 319.400 mortes; a maior prevalência de DCR e a maior taxa de mortalidade padronizada por idade em consequência de DCR foram encontradas na Oceania, no sul da Ásia e na África Central Subsaariana.[13]

### *Febre reumática aguda*

A FRA acomete, com mais frequência, crianças de 5 a 15 anos.[14] Como a DCR frequentemente resulta de infecções recorrentes e de dano cumulativo às valvas cardíacas, o pico de prevalência da DCR é observado na terceira e quarta décadas de vida. A FRA ocorre igualmente em homens e mulheres, porém, a DCR é mais comum em mulheres.

O desenvolvimento da FRA ocorre aproximadamente 2 semanas após a infecção estreptocócica aguda e, em geral, os sintomas duram 2 a 4

semanas. As manifestações da FRA consistem em febre (> 90%), poliartrite de grandes articulações (75%), cardite (> 50%), coreia (30%), nódulos subcutâneos (< 10%) e eritema marginado (< 10%). Os AINE reduzem rapidamente a dor da artrite, e a ausência de melhora sintomática com o uso de AINE deve levar o médico a considerar outras causas de artrite. O líquido sinovial na FRA é estéril, com predomínio de linfócitos. A FRA pode afetar todas as partes do coração, porém, o comprometimento clinicamente mais significativo é a valvulite da valva mitral e, com menos frequência, da valva da aorta, levando inicialmente à regurgitação valvar (ver Capítulo 66). Os pacientes desenvolvem sopros cardíacos característicos, e deve-se considerara a realização de ecocardiografia para confirmar os achados clínicos. A coreia (coreia de Sydenham, dança de São Vítor) da FRA caracteriza-se por movimentos involuntários, não rítmicos e sem propósito do corpo, dos membros e da face. Em geral, a coreia é menos pronunciada em um lado do corpo. A coreia para durante o sono. O eritema marginado caracteriza-se por máculas ou pápulas rosadas, não pruriginosas, que empalidecem à pressão e se espalham em um padrão serpiginoso no tronco e nas partes proximais dos membros. Quando ocorrem nódulos subcutâneos, eles habitualmente têm 0,5 a 2 cm de diâmetro, são indolores e são encontrados sobre proeminências ósseas ou tendões extensores. Em certas ocasiões, observa-se uma frequência de pulso rápida no sono na FRA, bem como taquicardia desproporcional à febre. Os marcadores inflamatórios estão habitualmente elevados, e o eletrocardiograma pode revelar um prolongamento do intervalo PR. É comum a presença de anemia normocítica normocrômica e leucocitose.

Não existe nenhum exame definitivo para a FRA. O diagnóstico depende do preenchimento de um conjunto de critérios pelo paciente, sendo os critérios de Jones os mais comumente utilizados (Tabela 274.3).[15] Esses critérios passaram por uma revisão em 2015 com o objetivo de ampliar a sua aplicação a populações de baixo e de alto risco. Para os propósitos dos critérios de Jones, as populações de baixo risco foram definidas como as que apresentam uma incidência de FRA inferior a 2 por 100.000 crianças em idade escolar por ano ou uma prevalência de DCR em todas as idades igual ou inferior a 1 por 1.000 habitantes por ano. Nos critérios de Jones para populações de baixo risco, os critérios concentram-se em sua alta

especificidade para evitar diagnósticos falso-positivos. Em populações com maior risco de FRA, os critérios de Jones enfatizam uma alta sensibilidade para reduzir os diagnósticos falso-negativos.

A fisiopatologia da FRA não está totalmente elucidada. A lesão tecidual é mediada por um mecanismo imune, que é iniciado por mimetismo molecular. Semelhanças entre o agente infeccioso e a proteína humana levam a uma ativação cruzada de anticorpos e células T contra o tecido humano. A cardite resulta da ligação de anticorpos ao coração e sua infiltração por células T; a artrite transitória deve-se à formação de imunocomplexos nas articulações; a coreia resulta da ligação de anticorpos aos núcleos da base; e as manifestações cutâneas representam a consequência de reações de hipersensibilidade tardia.

O manejo da FRA começa com uma cuidadosa avaliação para descartar outras causas dos sintomas. A FRA é um diagnóstico de exclusão. Os indivíduos afetados devem ser hospitalizados. A erradicação dos estreptococos do grupo A da garganta e a profilaxia secundária devem ser realizadas com penicilina G benzatina IM a cada 4 semanas, por um período mínimo de 10 anos (e, em alguns casos, indefinidamente). Outras opções menos favoráveis e menos efetivas incluem penicilina oral, sulfadiazina oral e um macrolídio oral (para pacientes alérgicos à penicilina e à sulfa). Tradicionalmente, o ácido acetilsalicílico tem sido a terapia de primeira linha para os sintomas articulares. O naproxeno e o ibuprofeno foram utilizados em estudos de pequeno porte com sucesso. O tratamento com um AINE deve continuar até a resolução de todos os sintomas de FRA e não apenas dos sintomas articulares. Isso leva habitualmente 1 a 2 semanas. A cardite é controlada pelo tratamento da insuficiência cardíaca associada com diuréticos, restrição hídrica e repouso no leito. Nos casos graves, alguns especialistas recomendam o uso de glicocorticoides sistêmicos, embora faltem evidências de alta qualidade. A cirurgia valvar raramente é necessária para a FRA, porém, pode ser útil em situações de ruptura aguda de um folheto valvar. Em geral, a coreia reumática não necessita de tratamento e ocorre resolução em algumas semanas a meses.

| Tabela 274.3 | Critérios de Jones revisados para a febre reumática aguda. |
| --- | --- |

| A. DEFINIÇÃO | |
|---|---|
| FRA inicial | 2 critérios maiores ou 1 critério maior mais 2 critérios menores |
| Recorrente | 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 critérios menores ou 3 critérios menores |
| **B. CRITÉRIOS MAIORES** | |
| **POPULAÇÕES DE BAIXO RISCO*** | **POPULAÇÕES DE RISCO MODERADO E ALTO** |
| Cardite, valvulite ecocardiográfica clínica e/ou subclínica | Cardite, valvulite ecocardiográfica clínica e/ou subclínica |
| Artrite, poliarticular | Artrite, monoarticular ou poliarticular |
| Coreia | Coreia |
| Eritema marginado | Eritema marginado |
| Nódulos subcutâneos | Nódulos subcutâneos |
| **C. CRITÉRIOS MENORES** | |
| **POPULAÇÕES DE BAIXO RISCO** | **POPULAÇÕES DE RISCO MODERADO E ALTO** |
| Poliartralgia | Monoartralgia |
| Febre ≥ 38,5°C | Febre ≥ 38,5°C |
| VHS ≥ 60 mm e/ou CRP ≥ 3,0 mg/dℓ | VHS ≥ 30 mm e/ou CRP ≥ 3,0 mg/dℓ |
| Intervalo PR prolongado (a não ser que a cardite | Intervalo PR prolongado (a não ser que a cardite seja um critério maior) |

seja um critério maior)

*As populações de baixo risco são aquelas com incidência de FRA < 2 por 100.000 crianças em idade escolar por ano ou prevalência de doença cardíaca reumática em todas as idades ≤ 1 por 1.000 habitantes por ano. FRA = febre reumática aguda; CRP = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação. Adaptada de Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(20):1806-1818.

### *Doença cardíaca reumática*

Cerca de 35 a 72% dos pacientes com FRA desenvolvem cardite clínica, e outros 18% apresentam cardite no ecocardiograma sem quaisquer sintomas clínicos.[16] Alguns indivíduos com cardite apresentam uma resolução completa das anormalidades cardíacas, enquanto outros desenvolvem DCR. A resolução da cardite tem mais probabilidade de ocorrer no primeiro ano após a cardite aguda.

A DCR, diferentemente da FRA que é uma pancardite, é uma patologia quase exclusivamente valvar (ver Capítulo 66).[17] A DCR afeta a valva mitral em quase 100% dos casos e a valva da aorta em 20 a 30%. A valva do tronco pulmonar raramente é acometida e a valva tricúspide apresenta evidências histológicas de doença em 15 a 40% dos pacientes, porém, a valvopatia tricúspide, em geral, não é clinicamente relevante. A ecocardiografia é utilizada na avaliação da DCR. A regurgitação da valva mitral é a patologia valvar mais comum na DCR. Pode ocorrer também estenose mitral após cicatrização progressiva dos folhetos da valva mitral. A DCR constitui a causa mais comum de estenose mitral em todo o mundo. Quando a valva da aorta é acometida, a regurgitação é mais comum do que a estenose. Os indivíduos com DCR devem receber profilaxia secundária, conforme delineado anteriormente, com penicilina G benzatina IM. A FRA recorrente pode agravar a DCR e deve ser evitada.

## *Transtornos neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados às infecções estreptocócicas*

Foi formulada a hipótese de que as infecções por estreptococos do grupo A estejam relacionadas com o início agudo do transtorno obsessivo-

compulsivo (TOC) e os tiques em crianças.[18] Esse fenômeno é conhecido como transtornos neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados a infecções estreptocócicas (PANDAS). PANDAS são um subtipo da síndrome neuropsiquiátrica pediátrica de início agudo (PANS). A PANS consiste em TOC que se manifesta com início abrupto ou exacerbação de sintomas neuropsiquiátricos existentes, incluindo TOC, em crianças. Nem todos os casos de PANS estão associados a infecção estreptocócica, porém, todos os casos de PANDAS estão associados, pelo menos temporalmente, com a infecção estreptocócica. Apesar das controvérsias, PANDAS são definidos como o início agudo de TOC, tiques e movimentos coreiformes de tocar piano dos dedos das mãos e dos pés em crianças, após infecção estreptocócica. Algumas vezes, observa-se também a presença de enurese, ansiedade de separação, regressão da aprendizagem e dificuldades de caligrafia. A infecção por *S. pyogenes* parece desencadear o desenvolvimento de autoanticorpos anticérebro contra receptores da dopamina, levando ao aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos em alguns indivíduos. Não existe nenhum tratamento conhecido para PANDAS, porém, antibióticos para o tratamento primário e para a prevenção secundária de infecções recorrentes estão em fase de estudo.

## *Glomerulonefrite pós-estreptocócica*

A glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma glomerulonefrite pós-infecciosa mediada por imunocomplexos, associada a infecção anterior da pele ou da garganta por estreptococos do grupo A ou, em certas ocasiões, por estreptococos dos grupos C ou G. (Ver também Capítulo 113.) Ocorre formação de imunocomplexos nos glomérulos, que desencadeiam uma resposta inflamatória, incluindo ativação do sistema complemento, com redução dos níveis circulantes de C3. Historicamente, o paciente típico com glomerulonefrite pós-estreptocócica é um indivíduo entre 2 e 18 anos, com relação masculino:feminino de 2:1. O tempo decorrido entre a infecção estreptocócica inicial e a nefrite é de 7 a 10 dias após a infecção de garganta e de 2 a 4 semanas após infecção da pele. A glomerulonefrite pós-estreptocócica manifesta-se mais comumente como síndrome nefrítica, com hematúria, edema, hipertensão e oligúria. Raramente, a apresentação consiste em síndrome nefrótica ou glomerulonefrite crescêntica

rapidamente progressiva. Nos casos típicos, ocorre resolução dos sintomas nos primeiros 2 a 7 dias. A doença assintomática é provavelmente quatro a cinco vezes mais comum do que a doença clinicamente evidente e manifesta-se como hematúria microscópica e queda dos níveis séricos de complemento. Em indivíduos idosos com glomerulonefrite pós-estreptocócica, a azotemia, a insuficiência cardíaca e a proteinúria na faixa nefrótica são mais comuns do que em crianças.

À semelhança de outras complicações pós-infecciosas da infecção estreptocócica, a glomerulonefrite pós-estreptocócica é rara nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, entretanto, a incidência anual da doença é de cerca de 9 casos por 100.000 habitantes. O prognóstico a curto prazo é excelente em crianças; todavia, os adultos apresentam mortalidade precoce, em parte devido a doença cardiovascular e outras comorbidades. O desenvolvimento de doença renal terminal a longo prazo é incomum, a não ser que haja outros fatores contribuintes para doença renal (p. ex., diabetes melito).

Os ensaios sorológicos para anticorpos contra antígenos do *S. pyogenes*, como SLO e DNase B, são úteis para o diagnóstico retrospectivo de infecções por *S. pyogenes* antecedentes em casos de suspeita de glomerulonefrite pós-estreptocócica. A elevação dos anticorpos ocorre 7 a 14 dias após o início da doença e alcança um pico 3 a 4 semanas após a infecção. Raramente há necessidade de biopsia renal; porém, ela deve ser considerada se houver dúvida quanto ao diagnóstico.

## TRATAMENTO

Se a infecção estreptocócica ainda estiver presente por ocasião do diagnóstico de glomerulonefrite pós-estreptocócica, a infecção deve ser tratada. Em situações de epidemia de glomerulonefrite pós-estreptocócica, os antibióticos preventivos para contatos domiciliares demonstraram reduzir o número de casos de glomerulonefrite pós-estreptocócica. De outro modo, a terapia da glomerulonefrite pós-estreptocócica é de suporte, com tratamento da sobrecarga de volume e hipertensão com diuréticos de alça, restrição de sal e agentes anti-hipertensivos.

## *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (ESTREPTOCOCO DO GRUPO B)

### DEFINIÇÃO

*Streptococcus agalactiae* contém antígeno do grupo B de Lancefield na superfície celular e, portanto, é designado como estreptococo do grupo B. *Streptococcus agalactiae* foi identificado pela primeira vez como causa de mastite bovina. Os estreptococos do grupo B colonizam o sistema genital, o trato gastrintestinal e, em certas ocasiões, as vias respiratórias superiores de seres humanos normais. No laboratório, esses microrganismos crescem como colônias branco-acinzentadas, que são ligeiramente maiores do que as dos estreptococos do grupo A; entretanto, produzem uma zona mais estreita de hemólise. Apresentam um teste CAMP positivo e hidrolisam o hipurato de sódio, porém não são sensíveis à bacitracina e não hidrolisam a bile esculina. A identificação bacteriológica definitiva exige antissoro específico de grupo e *kits* comerciais. A cápsula de polissacarídeo, que constitui o principal fator de virulência no estreptococo do grupo B, é de importância crítica para que o microrganismo possa escapar da fagocitose. Os tipos de polissacarídeos capsulares definidos dos estreptococos do grupo B são designados como Ia, Ib, Ic e II a IX. A imunidade baseia-se no desenvolvimento de anticorpos de tipo específico, opsônicos.

### EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os estreptococos do grupo B causam infecção em recém-nascidos, em mulheres grávidas e não grávidas, particularmente em indivíduos idosos e naqueles com diabetes melito ou outra doença médica subjacente.[19] Nos recém-nascidos, os estreptococos do grupo B constituem a causa mais comum de pneumonia, sepse e meningite nos EUA e na Europa Ocidental. De acordo com as estimativas dos CDC de 2015, a incidência de doença invasiva por estreptococo do grupo B de início precoce e tardio combinada foi de 0,53 caso por 1.000 nascidos vivos. Nos recém-nascidos, a infecção por estreptococo do grupo B é causada por transmissão vertical e

classificada de acordo com a idade de início. A infecção por estreptococo do grupo B de início precoce manifesta-se habitualmente ao nascimento ou nas primeiras 24 horas de vida, mas pode ocorrer a qualquer momento nos primeiros 6 dias de vida. Os adultos com infecções por estreptococos do grupo B incluem mulheres no pós-parto e pacientes com fatores de risco, como diabetes melito, doença hepática, doença vascular periférica ou neoplasia maligna. As manifestações clínicas mais comuns consistem em infecções de tecidos moles, osteomielite e artrite séptica. Em 2015, os CDC estimaram a ocorrência de 8,9 casos de infecção invasiva por estreptococo do grupo B por 100.000 habitantes nos EUA, incluindo recém-nascidos, crianças e adultos.

## PREVENÇÃO

A imunização passiva (com uso de imunoglobulina intravenosa) e a imunização ativa (com vacina polissacarídica multivalente) têm sido promissoras em ensaios clínicos[A8] e podem ser clinicamente úteis na prevenção da sepse neonatal e da infecção materna pós-parto por estreptococo do grupo B. No momento atual, não se dispõe de nenhuma vacina licenciada. Nesse ínterim, a abordagem atual para a prevenção da infecção por estreptococo do grupo B consiste em fornecer profilaxia antimicrobiana intraparto a mulheres com parto anterior de um lactente com infecção invasiva por estreptococo do grupo B, bacteriúria por estreptococo do grupo B durante a gravidez atual, evidências de colonização vaginal ou retal por estreptococo do grupo B em culturas ou estado desconhecido de estreptococo do grupo B e parto antes de 37 semanas de gestação, duração da ruptura das membranas de pelo menos 18 horas ou temperatura intraparto de pelo menos ≥ 38°C. Em todas as mulheres com 35 a 37 semanas de gestação, deve-se efetuar um rastreamento com *swab* retal e vaginal para a presença de estreptococos do grupo B, a não ser que exista alguma outra indicação para profilaxia. A profilaxia consiste em penicilina ou ampicilina. Ambas demonstraram ser efetivas na redução da infecção de início precoce por estreptococo do grupo B. Em indivíduos com alergia à penicilina, recomenda-se o teste de sensibilidade dos estreptococos do grupo B à clindamicina e eritromicina. Quando não se dispõe de teste de

sensibilidade, ou quando o estreptococo do grupo B é resistente à clindamicina e à eritromicina, pode-se utilizar a vancomicina.

**TRATAMENTO**

A penicilina constitui o tratamento de escolha nas infecções por estreptococos do grupo B. As alternativas para pacientes alérgicos à penicilina incluem cefalosporinas de primeira geração ou vancomicina. A clindamicina ou a eritromicina podem ser utilizadas em pacientes alérgicos à penicilina quando a sensibilidade dos estreptococos do grupo B é conhecida, porém a resistência dos microrganismos é de quase 40% para a clindamicina e de 50% para a eritromicina em alguns ambientes. A gentamicina pode ser utilizada além da penicilina em indivíduos com meningite, endocardite, bacteriemia e infecções graves de tecidos moles até que a infecção esteja sob controle.

## *STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE* SUBESPÉCIE *EQUISIMILIS* (ESTREPTOCOCOS DO GRUPO C E DO GRUPO G)

Os estreptococos do grupo C e do grupo G que colonizam o sistema genital humano, o trato gastrintestinal, as vias respiratórias superiores e a pele pertencem a uma única subespécie, *S. dysgalactiae* subespécie *equisimilis*. Produzem estreptolisina O e um espectro de doença que se assemelha ao dos estreptococos do grupo A, incluindo bacteriemia, artrite séptica, infecção de pele, de tecidos moles e faringite.

**TRATAMENTO**

O tratamento consiste em penicilina ou outros antibióticos betalactâmicos, com ou sem gentamicina concomitante em baixas doses. À semelhança da infecção por estreptococos do grupo A, a clindamicina é utilizada para a infecção por *S. dysgalactiae*

subespécie *equisimilis* para casos de fasciite necrosante ou síndrome do choque tóxico estreptocócico. Entretanto, a clindamicina inicialmente não deve ser utilizada como único agente, visto que alguns *S. dysgalactiae* subespécie *equisimilis* são resistentes à clindamicina. *Streptococcus dysgalactiae* subespécie *equisimilis* também pode ser resistente aos macrolídios (15 a 25% dos casos) ou às quinolonas, limitando a utilidade desses antibióticos, a não ser que as sensibilidades sejam conhecidas.

## ESTREPTOCOCOS DO GRUPO *VIRIDANS* (GRUPO DO *STREPTOCOCCUS ANGINOSUS*/GRUPO DO *STREPTOCOCCUS MILLERI*)

Os estreptococos do grupo *viridans* incluem o grupo *S. anginosus* (também conhecido como grupo *Streptococcus milleri*). O grupo *S. anginosus* conta com três espécies distintas: *S. anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *S. intermedius*. Os membros do grupo *S. anginosus* são anaeróbios facultativos e imóveis, que podem ser beta-hemolíticos, mas que também podem ser alfa-hemolíticos ou não hemolíticos. O grupo do *S. anginosus* normalmente coloniza a orofaringe, o trato gastrintestinal superior e o apêndice. Diferentemente de *S. pyogenes* e de *S. agalactiae*, os microrganismos do grupo *S. anginosus* podem causar formação de abscessos. Em geral, os abscessos são contíguos à superfície mucosa colonizada, como nos abscessos dentais ou periapendiculares. Os pacientes podem desenvolver bacteriemia primária, com ou sem endocardite que, em seguida, pode estabelecer abscessos metastáticos do pulmão, das articulações, dos ossos e do baço. O *S. intermedius* apresenta tropismo para a formação de abscessos no cérebro e no fígado. Em pacientes com infecções orais, de cabeça e pescoço e abdominais, o grupo *S. anginosus* pode se manifestar como parte de uma infecção polimicrobiana e deve ser considerado como verdadeiro patógeno. O empiema pelo grupo *S. anginosus* resulta habitualmente de um procedimento cirúrgico envolvendo as vias respiratórias ou o trato gastrintestinal e, na maioria dos casos, exige toracotomia, devido à

loculação dos empiema e à dificuldade de tratamento como antibióticos e toracostomia torácica isoladamente. Na análise de colorações de Gram do pus dessas infecções, esses microrganismos exibem caracteristicamente 20 a 30 cocos gram-positivos dentro dos neutrófilos.

**TRATAMENTO**

Normalmente, o tratamento do grupo *S. anginosus* consiste em drenagem de qualquer abscesso e terapia com penicilina ou outro antibiótico betalactâmico, visto que os isolados são, em sua maioria, sensíveis aos agentes betalactâmicos. Recomenda-se uma cefalosporina de terceira geração por via parenteral para abscessos cerebrais e bacteriemia. A vancomicina constitui uma alternativa razoável para pacientes alérgicos à penicilina. A resistência às quinolonas, se não for observada no início, pode desenvolver-se rapidamente. Muitas cepas estão desenvolvendo resistência aos macrolídios, a maioria exibe resistência aos aminoglicosídeos, e as sulfonamidas não têm nenhuma atividade contra cepas do grupo *S. anginosus*. *Streptococcus anginosus* é um reservatório para genes de resistência aos antimicrobianos e demonstrou transferir traços de resistência a outros microrganismos patogênicos, como *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*.

## Outros estreptococos do grupo *viridans*

Existem mais de 30 espécies reconhecidas de estreptococos do grupo *viridans*, incluindo *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis* (anteriormente *sanguis*), *Streptococcus mutans* e *Streptococcus gordonii*. Esses microrganismos estão mais comumente implicados na endocardite bacteriana subaguda; em infecções da corrente sanguínea relacionadas com o uso de cateter e neutropenia; e infecções abdominais, hepatobiliares, cerebrais e dentais purulentas. Nesses microrganismos, a resistência à penicilina é de 30 a 50% em algumas áreas, de modo que o

tratamento empírico começa habitualmente com vancomicina e descalonamento para um betalactâmico se o isolado for sensível.

## ESTREPTOCOCO ZOONÓTICO

### *Streptococcus suis*

*Streptococcus suis* (dos grupos R, S e T de Lancefield) é um patógeno de porcos que pode causar meningite, sepse e artrite em seres humanos expostos. A maioria das infecções ocorre em indivíduos com exposição extensa a porcos, como criadores de porcos, trabalhadores em abatedouros e açougueiros. Nesse grupo de indivíduos de alto risco, o risco anual de desenvolver meningite por *S. suis* foi estimado em 1,2 a 3 casos por 100.000 habitantes. *Streptococcus suis* é sensível à penicilina, às cefalosporinas de terceira geração e à vancomicina. Em indivíduos com meningite causada por *S. suis*, o tratamento com esteroides, além dos agentes antimicrobianos, pode ajudar a reduzir as mortes e a incapacidade, incluindo perda auditiva.[20] O uso de luvas para o manuseio da carne de porco crua, a boa higiene das mãos e o cozimento completo da carne de porco devem prevenir a maioria dos casos de infecção por *S. suis*.

### *Streptococcus canis*

*Streptococcus canis* (grupo G de Lancefield) é mais comumente isolado de cães, porém também tem sido isolado de gatos, toninha-comum, vacas, camundongos, ratos e coelhos. Já ocorreram infecções de tecidos moles e sepse em seres humanos, porém a infecção é rara. O tratamento consiste em um antibiótico betalactâmico, como penicilina.

### Grupo do *Streptococcus bovis/equinus* (incluindo *Streptococcus gallolyticus* subespécie *gallolyticus* e *Streptococcus infantarius*)

As bactérias do complexo *Streptococcus bovis/equinus* são estreptococos não enterocócicos do grupo D de Lancefield, que colonizam o intestino em

10% dos indivíduos saudáveis. As bactérias do complexo *S. bovis/equinus* estão associadas a doença hepatobiliar, meningite e endocardite subaguda mais infame na presença de carcinoma colorretal.[21] O complexo *S. bovis/equinus* sofreu uma reclassificação em 2003 para *Streptococcus gallolyticus* subespécie *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subespécie *pasteurianus*, *S. gallolyticus* subespécie *macedonicus* e *S. infantarius*. Tanto *S. gallolyticus* quanto *S. infantarius* são altamente sensíveis à penicilina.

## *Streptococcus iniae*

*Streptococcus iniae* é um estreptococo beta-hemolítico sem antígeno de grupo de Lancefield. Causa doença significativa em peixes, particularmente na tilápia. A infecção humana resulta da manipulação de peixes vivos ou mortos. As infecções de pele e dos tecidos moles são mais comuns e, com frequência, levam à bacteriemia. O tratamento consiste em um antibiótico betalactâmico.

A1. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD004406.

A2. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD003261.

A3. Aboltins CA, Hutchinson AF, Sinnappu RN, et al. Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:581-586.

A4. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1754-1762.

A5. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N*

*Engl J Med*. 2015;372:1093-1103.

A6. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-832.

A7. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1695-1703.

A8. Madhi SA, Cutland CL, Jose L, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:923-934.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maness DL, Martin M, Mitchell G. Poststreptococcal illness: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2018;97:517-522.
2. Kachroo P, Eraso JM, Beres SB, et al. Integrated analysis of population genomics, transcriptomics and virulence provides novel insights into *Streptococcus pyogenes* pathogenesis. *Nat Genet*. 2019;51:548-559.
3. Valderrama JA, Nizet V. Group A *Streptococcus* encounters with host macrophages. *Future Microbiol*. 2018;13:119-134.
4. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434.
5. Rao A, Berg B, Quezada T, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of group a streptococcal pharyngitis in children in a primary care setting: impact of point-of-care polymerase chain reaction. *BMC Pediatr*. 2019;19:1-8.

6. Lamagni T, Guy R, Chand M, et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:180-187.
7. Liu Y, Chan TC, Yap LW, et al. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:903-912.
8. Walker MJ, Brouwer S, Forde BM, et al. Detection of epidemic scarlet fever group A *Streptococcus* in Australia. *Clin Infect Dis*. 2019. [Epub ahead of print.]
9. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med*. 2017;377: 2253-2265.
10. DeMuri GP, Sterkel AK, Kubica PA, et al. Macrolide and clindamycin resistance in group A *Streptococci* isolated from children with pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:342-344.
11. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of toxic shock syndrome in the emergency department: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2018;54:807-814.
12. Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, et al. Clindamycin affects group A *Streptococcus* virulence factors and improves clinical outcome. *J Infect Dis*. 2017;215:269-277.
13. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713-722.
14. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018;392:161-174.
15. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from

the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806-1818.
16. Beaton A, Aliku T, Dewyer A, et al. Latent rheumatic heart disease: identifying the children at highest risk of unfavorable outcome. *Circulation*. 2017;136:2233-2244.
17. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:1-11.
18. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, et al. Association of streptococcal throat infection with mental disorders: testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:740-746.
19. Francois Watkins LK, McGee L, Schrag SJ, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal infections among nonpregnant adults in the United States, 2008-2016. *JAMA Intern Med*. 2019;179:479-488.
20. van Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, et al. *Streptococcus suis* meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:1-10.
21. Corredoira J, Grau I, Garcia-Rodriguez JF, et al. Colorectal neoplasm in cases of *Clostridium septicum* and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* bacteraemia. *Eur J Intern Med*. 2017;41:68-73.

**Um menino de 12 anos é levado ao pediatra com início agudo de faringite e febre de 1 dia de duração. Nega a ocorrência de tosse. No exame físico, apresenta faringe eritematosa com exsudato tonsilar, petéquias palatinas e linfadenopatia submandibular. Um teste rápido de antígeno estreptocócico é positivo. O paciente não apresenta nenhuma alergia conhecida a medicamentos.**

**Você estabelece o diagnóstico de faringite estreptocócica e prescreve penicilina. A razão mais importante para prescrever penicilina nesse paciente é:**

- A. Reduzir a duração dos sintomas agudos de faringite.
- B. Reduzir a transmissão da infecção por *S. pyogenes* a outras pessoas.
- C. Reduzir a incidência de febre reumática.
- D. Reduzir a incidência de glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Concluir questão

**Qual dos seguintes antibióticos utilizados no tratamento de infecções invasivas por estreptococos do grupo A suprime a produção de exotoxina por estreptococo do grupo A?**

- A. Penicilina.
- B. Clindamicina.
- C. Eritromicina.
- D. Vancomicina.

Concluir questão

**Uma jogadora de futebol saudável, de 32 anos, apresenta dor lancinante na panturrilha esquerda, onde foi chutada durante uma partida há vários dias. No exame, a paciente está febril, normotensa e com taquicardia. A pele da panturrilha esquerda está tensa e inchada, com eritema leve. Não há nenhuma solução de continuidade na pele. As radiografias simples da perna mostram edema, porém sem fratura e sem nenhuma evidência de ar livre nos tecidos moles. Você inicia a administração de antibióticos de amplo espectro, considerando a possibilidade de fasciite necrosante. Qual seria a maneira mais definitiva de confirmar o diagnóstico de fasciite necrosante?**

- A. Determinação do nível sérico de creatinina fosfoquinase.
- B. Tomografia computadorizada (TC) da perna esquerda.
- C. Ressonância magnética (RM) da perna esquerda.
- D. Cultura bacteriana aberta de tecidos profundos da perna.

Concluir questão

**Em qual das seguintes situações a profilaxia antibiótica intraparto para reduzir o risco de infecção para estreptococo do grupo B não está indicada?**

- A. Mulher que deu à luz uma criança com infecção invasiva por estreptococo do grupo B de uma gravidez anterior.

B. Cesariana realizada antes do início do trabalho de parto em mulher com membranas amnióticas intactas.

C. Mulher com colonização do reto/vagina por estreptococos do grupo B em teste de rotina realizado com 35 a 37 semanas de gestação durante a gravidez atual.

D. Mulher com bacteriúria por estreptococo do grupo B durante a gravidez atual.

Concluir questão

**Mulher de 65 anos apresenta febre e mal-estar. Observa-se o crescimento de cocos gram-positivos em cadeias na hemocultura. Qual das seguintes espécies de *Streptococcus*, se for encontrada em hemocultura, sugere câncer de cólon subjacente ou outra patologia gastrintestinal?**

A. *Streptococcus pyogenes*.

B. *Streptococcus agalactiae*.

C. *Streptococcus gallolyticus* subespécie *gallolyticus*.

D. *Streptococcus suis*.

Concluir questão

275

# INFECÇÕES ENTEROCÓCICAS

PATRICE SAVARD E TRISH M. PERL

## DEFINIÇÃO

Os enterococos, anteriormente denominados estreptococos do grupo D, constituem parte da flora intestinal endógena humana e, no passado, eram considerados patógenos de baixa virulência. Entretanto, mais recentemente, emergiram como patógenos cada vez mais importantes e associados aos cuidados de saúde. Essa emergência deve-se principalmente à sua resistência inerente aos antimicrobianos comumente utilizados, à aquisição de resistência de alto nível à vancomicina e aminoglicosídeos, à sua persistência no meio ambiente e à transmissão de paciente para paciente pelas mãos contaminadas de profissionais de saúde. Em consequência, o surgimento de enterococos resistentes à vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) limitou as opções terapêuticas nos casos de infecções enterocócicas confirmadas, bem como na terapia empírica de infecções em pacientes graves hospitalizados em estado grave, e hoje representa um desafio para o controle da infecção no ambiente de cuidados de saúde. Este capítulo analisa as manifestações clínicas mais importantes dos enterococos e seu diagnóstico, bem como a importância da prevenção da infecção.

### O patógeno

Os membros do gênero *Enterococcus* foram classificados, durante muito tempo, no grupo D do gênero *Streptococcus*. Entretanto, nesses últimos 30 anos, foram reclassificados com base em novas análises moleculares e genéticas. Os enterococos são cocos gram-positivos e catalase-negativos que aparecem isoladamente ou em pares ou cadeias curtas. Trata-se de anaeróbios facultativos, cujo crescimento ótimo ocorre em temperaturas de 35 a 37°C e que são habitualmente alfa-hemolíticos ou não hemolíticos no ágar-sangue de carneiro. Os enterococos conseguem crescer em caldo contendo NaCl a 6,5% e hidrolisar esculina na presença de sais biliares a 40% (meio de bile-esculina), o que pode distingui-los da maioria dos estreptococos. *Enterococcus faecalis*, a causa mais comum de infecções enterocócicas em seres humanos, é o agente etiológico em 80 a 90% das infecções enterocócicas, seguido do *Enterococcus faecium*, que é encontrado em 5 a 10% das infecções. *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum* e *Enterococcus raffinosus* estão menos frequentemente associados a infecções, porém foi relatada a ocorrência de agrupamentos de infecção. Outras espécies isoladas de diferentes fontes em seres humanos incluem *Enterococcus avium*, *Enterococcus caccae*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gilvus*, *Enterococcus italicus*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pallens*, *Enterococcus pseudoavium* e *Enterococcus sanguinicola*.

## EPIDEMIOLOGIA

Os enterococos constituem parte da flora intestinal humana normal, e podem ocorrer infecções em pacientes tanto hospitalizados quanto não hospitalizados a partir de uma fonte endógena ou exógena. A proporção de infecções causadas por enterococos em pacientes hospitalizados tem aumentado nessas últimas décadas. De modo global, as infecções urinárias são a condição clínica mais comum causada por enterococos. Com base em dados relatados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), entre 2011 e 2014, as espécies de enterococos constituem, agora, os segundos isolados mais comuns em qualquer infecção associada aos cuidados de saúde e representam a única causa mais comum de infecções da corrente sanguínea associadas a acessos centrais (ICSAAC). Os enterococos também constituem uma causa proeminente de infecção urinária associada a cateter e de infecções de local cirúrgico, causando cerca de 15% dessas infecções associadas a cuidados de saúde na América do Norte (ver Capítulo 266). No contexto da comunidade, os enterococos causam infecções urinárias, tanto complicadas quanto não complicadas, e estão envolvidos em aproximadamente 5 a 15% de todos os casos de endocardite infecciosa. Fora dos EUA, esses microrganismos constituem causas menos comuns, porém cada vez mais importantes de infecções.

Na década de 1970, *E. faecalis* representava até 95% dos microrganismos isolados e foi associado à introdução das cefalosporinas de terceira geração. Cada vez mais, pacientes hospitalizados, quando colonizados ou infectados por uma espécie de *Enterococcus*, tendem a apresentar uma cepa resistente à vancomicina e, algumas vezes, à ampicilina (*i. e.*, VRE).[1] *E. faecium* é a cepa mais comum que adquire resistência à vancomicina. VRE foram relatados pela primeira vez na Europa, em 1986. Desde meados da década de 2000, a proporção de cepas de enterococos resistentes à vancomicina, principalmente *E. faecium*, tem aumentado de maneira constante. De acordo com a National Healthcare Safety Network (NHSN) dos CDC, 82,2% de isolados de *E. faecium* e 9,2% de isolados de *E. faecalis* de ICSAAC demonstraram ser resistentes à vancomicina, em 2014.[2] Além disso, de acordo com um relatório recente dos CDC sobre resistência a antimicrobianos nos EUA, são relatadas anualmente 66.000 infecções associadas aos cuidados de saúde por *Enterococcus*, das quais 20.000 são causadas por VRE. Existem dois genótipos principais para a resistência adquirida à vancomicina, VanA e VanB. Os genes que codificam o fenótipo VanA resultam em alto nível de resistência à vancomicina e à teicoplanina e são transportados em um plasmídio ou transpóson conjugativo, que é transferível. VanA é encontrado principalmente em *E. faecium* e, com menos frequência, em *E. faecalis*. VanB está associado a uma resistência variável à vancomicina, porém os isolados são sensíveis à teicoplanina. VanA e VanB raramente são encontrados em outros enterococos, enquanto VanC é recuperado intrinsecamente de *E. casseliflavus* e *E. gallinarum*. Vale assinalar que esses elementos genéticos foram integrados no genoma do *S. aureus* que é resistente à vancomicina. *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA, *vancomycin-resistant S. aureus*) adquiriu um gene de resistência à vancomicina (*VanA*) a partir de um VRE isolado que colonizou um paciente coinfectado por *S. aureus* resistente à meticilina.

A epidemiologia do VRE difere entre a Europa e a América do Norte. Na Europa, o VRE é detectado com frequência em animais de fazenda, provavelmente devido ao uso do antibiótico avoparcina em rações para animais até a sua proibição em 1997. Nos EUA, a avoparcina nunca foi utilizada em rações para animais, e, por conseguinte, os VRE não são habitualmente encontrados em animais de fazenda ou em seres humanos saudáveis. A proporção de VRE entre

enterococos isolados em pacientes hospitalizados na Europa tem sido historicamente menor do que nos EUA; entretanto, essas taxas estão aumentando. De acordo com o European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 8,3% dos *E. faecium* invasivos isolados na Europa, em 2015, mostraram-se resistentes à vancomicina, porém a prevalência de VRE varia amplamente entre países da Europa. Conforme relatado pelo ECDC, em 2017, a proporção de isolados de enterococos de pacientes hospitalizados na Europa que são altamente resistentes à vancomicina varia de acordo com a região geográfica, desde menos de 1% na França até 45,8% na Irlanda.

As infecções causadas por VRE estão associadas, em sua maioria, aos cuidados de saúde e resultam de uma fonte exógena, o que significa transmissão a partir do ambiente, de outro paciente ou das mãos de um profissional de saúde. Quase todas as infecções são precedidas por um período de colonização, principalmente do sistema digestório. Em um estudo de pacientes hospitalizados, foi constatado que o preditor mais sensível de colonização por VRE consistia em admissão prévia em um hospital de cuidados agudos no ano precedente. É importante assinalar que, após colonização por VRE, os pacientes podem abrigar a cepa em seu sistema digestório durante anos. De modo semelhante, um estudo realizado em pacientes submetidos a diálise demonstrou que o principal fator de risco para a colonização por VRE era a hospitalização no ano anterior. Embora muitos pacientes colonizados não desenvolvam infecções, eles ainda são capazes de contaminar o meio ambiente e de eliminar e transmitir bactérias a outros pacientes hospitalizados. O microrganismo apresenta uma predileção para contaminar o meio e equipamentos hospitalares e tem sido associado a surtos.

Além da colonização preexistente do sistema digestório, os fatores de risco para infecções enterocócicas, em particular infecções causadas por VRE, incluem condições subjacentes graves, como insuficiência renal, transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos anteriormente, neoplasias malignas sólidas e hematológicas, diabetes melito e neutropenia. Outros fatores associados à infecção incluem procedimentos cirúrgicos ou gastrintestinais prévios, presença de cateter vascular ou urinário de demora, fatores hospitalares, como localização na enfermaria oncológica ou de unidade de terapia intensiva (UTI), proximidade de pacientes colonizados, período prolongado de hospitalização e exposição recente a agentes antimicrobianos.

Numerosas investigações epidemiológicas revelaram que a maioria das classes de agentes antimicrobianos tem sido associada a infecções por VRE. Em particular, a vancomicina, as cefalosporinas e o uso de medicamentos para cobertura contra microrganismos anaeróbios têm sido associados à aquisição de VRE. Entretanto, é difícil medir o impacto atribuível de determinado antibiótico sobre a aquisição de VRE. Cada vez mais, uma associação entre colonização por VRE e infecção por *Clostridium difficile* é relatada em pacientes de alto risco, como os que apresentam neoplasias malignas hematológicas.

## BIOPATOLOGIA

Os enterococos são microrganismos comensais, que colonizam o sistema digestório e o sistema genital feminino nos seres humanos. Esses microrganismos contaminam e também podem ser isolados do ambiente. Apesar de não exibirem virulência intrínseca de outros patógenos gram-positivos, em certas condições, a relação comensal é interrompida, e ocorrem infecções graves. Foram identificados diversos fatores de adesão, incluindo substância de agregação, que possibilitam a ligação a superfícies epiteliais e que aumentam a capacidade de colonização. A

capacidade de aderir a valvas cardíacas e ao epitélio do sistema urinário possibilita que os enterococos provoquem endocardite e infecção urinária. Sabe-se também que os enterococos secretam fatores de virulência potenciais. Entre esses fatores, destaca-se a citolisina-hemolisina, uma toxina bacteriana que é produzida em uma proporção maior de cepas infectantes, em comparação com as cepas colonizadoras de fezes. As cepas infectantes também apresentam a capacidade de translocação intestinal, embora os mecanismos exatos desse processo ainda não tenham sido determinados. Além disso, alguns determinantes de superfície celular que são codificados podem mediar a aderência aos tecidos do hospedeiro, o que pode ser importante no papel desse microrganismo na endocardite. Até o momento, pouco se sabe sobre os mecanismos de defesa do hospedeiro nas infecções enterocócicas. Além disso, o papel exato dos polissacarídeos capsulares na colonização ou na infecção é desconhecido. Foi demonstrado que há sobrevivência de cepas dentro das células fagocíticas; contudo, ainda não foi esclarecido se isso representa uma defesa bem-sucedida do hospedeiro ou uma evasão dos enterococos. A resistência intrínseca a diversos agentes antimicrobianos (incluindo cefalosporinas, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima e baixas doses de aminoglicosídeos) apresentada pelos enterococos, juntamente com a sua capacidade de adquirir resistência a uma ampla variedade de antibióticos (incluindo altas concentrações de penicilinas, fluoroquinolonas, tetraciclina, nitrofurantoína e glicolipídios) por meio de mutação ou aquisição de novos genes, aumenta a sua capacidade de sobreviver e de se multiplicar nos numerosos pacientes hospitalizados que são tratados com antimicrobianos de amplo espectro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Não existe nenhuma manifestação clínica específica que possa ajudar a distinguir as infecções enterocócicas daquelas causadas por outras bactérias. Não se acredita que os enterococos possam causar infecções das vias respiratórias inferiores, e, se forem encontrados nesse ambiente, eles provavelmente representam uma colonização, e não uma infecção. Os enterococos atuam como patógenos oportunistas em pacientes em estado grave e imunocomprometidos. São conhecidos pela sua capacidade de causar infecção urinária, abscessos intra-abdominais, infecção de feridas, bacteriemia (incluindo infecções da corrente sanguínea associadas a acesso central) e endocardite.

### Infecções urinárias

As infecções urinárias constituem o tipo de infecção mais frequentemente causada por enterococos.[3] As infecções são, em sua maioria, de origem hospitalar e incluem cistite não complicada, pielonefrite, prostatite e abscesso perinéfrico. Tipicamente, essas infecções são secundárias à cateterização ou instrumentação urinárias. Diferentemente da infecção urinária associada aos cuidados de saúde, os enterococos causam menos de 5% de casos de cistite ou pielonefrite não complicadas em mulheres não hospitalizadas e saudáveis nos demais aspectos. Os pacientes com diabetes melito parecem correr risco aumentado para infecção urinária enterocócica. Raramente bacteriemia está associada à infecção urinária por enterococos.

### Bacteriemia

É importante assinalar que os enterococos podem causar infecção ou contaminar hemoculturas por meio de cateteres contaminados ou pele contaminada. Distinguir uma bacteriemia verdadeira de uma hemocultura que não é clinicamente significativa pode representar um desafio. Tendo em vista esse cenário, a incidência de bacteriemia causada por enterococos continua aumentando. Os fatores de risco específicos incluem hospitalização prolongada, cateteres uretrais ou acessos intravasculares preexistentes, cirurgia recente, neoplasia maligna, neutropenia e patologia biliar. A bacteriemia secundária sem endocardite surge habitualmente de infecção urinária, das vias hepatobiliares ou de tecidos moles. A bacteriemia secundária a uma fonte intra-abdominal está associada a elevada taxa de mortalidade. Os fatores de risco para bacteriemia por VRE assemelham-se aos mencionados anteriormente, porém também incluem condições comórbidas graves preexistentes, como neoplasia maligna hematológica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), insuficiência renal crônica e transplante de fígado. A exposição prévia a agentes antimicrobianos de amplo espectro, incluindo aqueles com atividade contra anaeróbios, como clindamicina ou metronidazol, e a exposição a terapia antimicrobiana múltipla e prolongada constituem fatores de risco consistentes. A bacteriemia enterocócica é, com frequência, polimicrobiana, e o quadro clínico é frequentemente influenciado pelo fato de ser isolada ou com outras bactérias. Quando apenas enterococos são isolados, a evolução é tipicamente indolente, e, com frequência, a febre é o único sinal. Por outro lado, a bacteriemia polimicrobiana é mais grave, manifestando-se frequentemente com choque ou coagulação intravascular disseminada. A bacteriemia por VRE está associada a taxas mais elevadas de mortalidade do que a bacteriemia causada por cepas sensíveis à vancomicina, e o tratamento precoce com um antibiótico apropriado nas primeiras 48 horas da apresentação tem sido associado a melhores desfechos.

## Endocardite

Os enterococos, sobretudo *E. faecalis*, constituem uma causa cada vez mais frequente de endocardite e representam cerca de 10% dos casos em não usuários de substâncias intravenosas. Cerca de 25% dos pacientes com bacteriemia por *E. faecalis*, apresentam endocardite bacteriana definitiva.[3b] Relatos recentes sugerem que 50% dos pacientes com endocardite por *E. faecalis* submetidos à endoscopia apresentam neoplasia colorretal.[4] A doença ocorre com mais frequência em pacientes idosos, com predomínio do sexo masculino. A maioria dos casos parece surgir na comunidade. Os pacientes com valvopatia cardíaca preexistente, incluindo próteses valvares, correm maior risco; todavia, muitos pacientes não têm doença cardíaca subjacente. Os enterococos causam com mais frequência endocardite esquerda, afetando principalmente a valva mitral. Do ponto de vista clínico, esses pacientes apresentam sinais/sintomas muito semelhantes aos da endocardite bacteriana subaguda causada por estreptococos *viridans*. Muitos pacientes apresentam sinais/sintomas durante semanas ou meses antes de procurar assistência médica.

## Infecções intra-abdominais

Nas infecções intra-abdominais, os enterococos são frequentemente detectados como parte de um processo polimicrobiano. Tipicamente, essas infecções originam-se de uma fonte hepatobiliar, incluindo infecção pós-operatória no transplante de fígado, e são complicadas por bacteriemia secundária.

### Infecções da pele e dos tecidos moles

Os enterococos raramente provocam celulite ou outras infecções de tecidos moles isoladamente; entretanto, com frequência, são isolados em infecções mistas de local cirúrgico, de infecções do pé diabético e de úlceras de decúbito, juntamente com outros bacilos gram-negativos, cocos gram-positivos e bactérias anaeróbias. A sua importância clínica nessas situações não foi adequadamente determinada. Os enterococos não são considerados patógenos primários na osteomielite crônica. Quando identificados, acredita-se que eles possam representar apenas uma superinfecção, e, portanto, o tratamento adequado pode não exigir o uso de antibióticos dirigidos para a erradicação dos enterococos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção por *Enterococcus* é estabelecido por meio do isolamento do microrganismo em cultura de um local estéril, como sangue ou urina. Recentemente, foram desenvolvidas técnicas moleculares para a identificação mais rápida do *Enterococcus*. O diagnóstico e o diagnóstico diferencial de condições específicas são os mesmos daqueles discutidos nas infecções urinárias (ver Capítulo 268) e na endocardite (ver Capítulo 67).

## TRATAMENTO

O tratamento das infecções enterocócicas é complicado pelo fato de que as cepas exibem resistência inerente a muitos antibióticos comumente utilizados, incluindo cefalosporinas. Além disso, os enterococos podem adquirir resistência a uma ampla variedade de classes de antibióticos, incluindo aminoglicosídeos (resistência de alto nível), betalactâmicos, fluoroquinolonas e vancomicina. Por conseguinte, o tratamento dirigido efetivo para qualquer infecção enterocócica grave exige a realização de antibiograma por laboratórios de microbiologia experientes, e o tratamento deve ser ajustado com base nos resultados obtidos. Na maioria das infecções, o tratamento inclui ampicilina, penicilina ou vancomicina IV. Tendo em vista a resistência ou a tolerância aos antibióticos que atuam sobre a parede celular, incluindo penicilinas e vancomicina, o tratamento padrão com esses antibióticos, exceto nas infecções urinárias, deve incluir o acréscimo de um aminoglicosídeo sinérgico (*i. e.*, gentamicina ou estreptomicina), contanto que não seja detectada resistência de alto nível no laboratório de microbiologia. É interessante assinalar que nem a tobramicina nem a canamicina demonstraram ter atividade sinérgica contra os enterococos. Essa estratégia de tratamento com dois fármacos foi associada a melhores resultados.[5] Isso é particularmente importante em caso de suspeita de endocardite. Recentemente, houve isolamento crescente de cepas de *E. faecium* com resistência intrínseca às penicilinas. Contudo, a maioria das cepas de *E. faecalis* permanece sensível à ampicilina e à piperacilina relacionada, diferentemente da maioria das cepas de *E. faecium*, que demonstra resistência à ampicilina. Mesmo quando os enterococos parecem ser sensíveis ao sulfametoxazol-trimetoprima *in vitro*, ele não deve ser utilizado no tratamento, devido a relatos de fracasso clínico em consequência da capacidade dos

enterococos de utilizar folato exógeno. De modo semelhante, o *E. faecalis* é intrinsecamente resistente à quinupristina-dalfopristina, que, portanto, não deve ser utilizada no tratamento de infecções causadas por essa espécie, diferentemente de *E. faecium*, que permanece sensível a esse fármaco. Os antibióticos lipoglicopeptídicos (oritavancina dalbavancina) recentemente aprovados pela FDA são ativos contra estreptococos sensíveis à vancomicina.

Se for constatado que as cepas de VRE são sensíveis, a terapia potencial nessas infecções inclui linezolida, tigeciclina e a daptomicina. A linezolida constitui geralmente o fármaco de escolha,[A1] embora seu uso esteja associado à supressão da medula óssea, incluindo trombocitopenia, e o fármaco tenha apenas atividade bacteriostática contra os enterococos. A linezolida, quando utilizada em combinação com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, pode estar associada à síndrome serotoninérgica (ver Capítulo 406). A oxazolidinona mais recente, a tedizolida, demonstrou ter atividade contra enterococos, porém faltam dados clínicos. Embora a daptomicina não seja aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de VRE, esse fármaco é utilizado no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles e bacteriemia.[6] A tigeciclina foi aprovada pela FDA para o tratamento de infecções complicadas da pele e dos tecidos moles e infecções intra-abdominais complicadas causadas por isolados de *E. faecalis* sensíveis à vancomicina, porém uma advertência de tarja preta recente da FDA limita o seu uso. A nitrofurantoína continua sendo uma opção para infecções urinárias causadas por VRE. Tendo em vista a complexidade das infecções enterocócicas, deve-se solicitar o parecer de um infectologista para orientação do tratamento.

## Infecções urinárias

Em geral, pode-se utilizar um único agente no tratamento de infecções urinárias enterocócicas, incluindo ampicilina, amoxicilina, penicilina, quinolonas, fosfomicina ou vancomicina (e-Tabela 275.1). Tipicamente, a vancomicina é reservada para pacientes alérgicos à penicilina ou quando a cepa apresenta alto nível de resistência à penicilina/ampicilina. As combinações de betalactâmicos-inibidores da betalactamase são habitualmente reservadas para as infecções polimicrobianas. Em certas ocasiões, utiliza-se também a nitrofurantoína, visto que a maioria das cepas permanece sensível a esse fármaco. A fosfomicina também está indicada para infecção urinária causada por *E. faecalis* sensível.

**e-Tabela 275.1** Opções de tratamento para diferentes espécies de *Enterococcus* em vários locais de infecção.[||]

| | ***ENTEROCOCCUS FAECALIS*** | ***ENTEROCOCCUS FAECIUM*** | ***ENTEROCOCCUS* RESISTENTE À VANCOMICINA (VRE)** |
|---|---|---|---|
| **Infecções** | Ampicilina (1 g IV | Ampicilina (1 g IV | Ampicilina (1 g IV |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **urinárias** | | | |
| Sensível à PCN/ampicilina* | a cada 6 h) ou amoxicilina (500 mg VO, 3 vezes/dia) | a cada 6 h) ou amoxicilina (500 mg VO, 3 vezes/dia) | a cada 6 h) ou amoxicilina (500 mg VO, 3 vezes/dia)<br>Fosfomicina se for sensível (3 mg VO uma vez se o cateter for removido) |
| Resistência à PCN/ampicilina* | Se for sensível: nitrofurantoína (100 mg VO a cada 12 h)† ou TCN (500 mg VO a cada 6 h) ou fosfomicina (3 g VO, uma vez se o cateter for removido) se a infecção não for complicada§<br>Vancomicina se for resistente a outros agentes | Se for sensível: nitrofurantoína (100 mg VO a cada 12 h†) ou TCN (500 mg VO a cada 6 h); vancomicina se for resistente a outros agentes | Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a cada 24 h) ou<br>Fosfomicina se for sensível (3 g VO, uma vez se o cateter for removido) se a infecção não for complicada§ |
| **Bacteriemia*** | | | |
| Sensível à PCN/ampicilina* | PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 a 6 h) durante 7 a 14 dias | PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 a 6 h) durante 7 a 14 dias | Considerar parecer de infectologista<br>PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 a 6 h) se for sensível |
| Com alergia à PCN ou resistência à PCN/ampicilina | Dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg seguida de 15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, utilizando o peso corporal real para obter um nível | Dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg seguida de 15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, utilizando o peso corporal real para obter nível sérico | Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a cada 24 h) durante 14 dias |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | sérico de 15 a 20 µg/mℓ (mínimo)<br>Considerar o acréscimo de gentamicina se a bacteriemia for prolongada e o laboratório relatar uma ação sinérgica com agente ativo contra a parede celular | de 15 a 20 µg/mℓ (mínimo)<br>Considerar o acréscimo de gentamicina se a bacteriemia for prolongada e o laboratório relatar uma ação sinérgica com agente ativo contra a parede celular | |
| **Endocardite** | | | |
| Sensível à PCN/ampicilina e aminoglicosídeo* | Consultar infectologista<br>Terapia de combinação indicada com PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 4‡ a 6 semanas<br>Ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS ceftriaxona (2 g IV a cada 12 h) durante 6 semanas | Consultar infectologista<br>Terapia de combinação indicada com PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 4‡ a 6 semanas | Terapia de combinação indicada com PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 6 semanas |
| Sensível à PCN/ampicilina e resistente à gentamicina*<br>Ou intolerante à gentamicina | Consultar infectologista<br>Terapia de combinação indicada com ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS | Consultar infectologista<br>Terapia de combinação indicada com PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou | Consultar infectologista<br>Terapia de combinação indicada com PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ceftriaxona (2 g IV a cada 12 h), ambas durante 6 semanas, ou PCN (4 milhões IV a cada 4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV a cada 12 h), ambas durante 4‡ a 6 semanas | ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV a cada 12 h), ambas durante 4‡ a 6 semanas | ampicilina (2 g IV a cada 4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV a cada 12 h), ambas durante 6 semanas |
| **Alergia à PCN** | Considerar a dessensibilização à PCN se a cepa for sensível<br>Dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg seguida de 15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, utilizando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15 a 20 µg/mℓ (mínimo) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 6 semanas | Considerar a dessensibilização à PCN se a cepa for sensível<br>Dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg seguida de 15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, utilizando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15 a 20 µg/mℓ (mínimo) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 6 semanas | Considerar a dessensibilização à PCN se a cepa for sensível<br>Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) MAIS outro agente ativo ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a cada 24 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h) |
| Resistente à PCN/ampicilina e sensível à gentamicina* | Consultar infectologista<br>Dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg seguida de 15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, utilizando o peso | Consultar infectologista<br>Dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg seguida de 15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, utilizando o peso | Consultar infectologista<br>Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) MAIS outro agente ativo ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | corporal real para obter um nível sérico de 15 a 20 mg/mℓ (mínimo) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 6 semanas | corporal real para obter um nível sérico de 15 a 20 mg/mℓ (mínimo) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 6 semanas | cada 24 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV a cada 8 h), ambas durante 6 semanas<br>Considerar outras combinações, incluindo daptomicina + ampicilina ou ceftarolina |
| Resistente à PCN/ampicilina e resistente à gentamicina* | Consultar infectologista<br>Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a cada 24 h) por um período mínimo de 6 semanas<br>Considerar combinação de daptomicina com ampicilina ou ceftarolina<br>Fracassos relatados; considerar cirurgia | Consultar infectologista<br>Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a cada 24 h) por um período mínimo de 6 semanas<br>Considerar combinação de daptomicina com ampicilina ou ceftarolina<br>Fracassos relatados; considerar cirurgia | Consultar infectologista<br>Linezolida (600 mg VO/IV a cada 12 h) MAIS outro agente ativo ou<br>Daptomicina (8 a 12 mg/kg IV a cada 24 h) durante 6 semanas<br>Considerar combinação de ampicilina ou ceftarolina<br>Fracassos relatados; considerar cirurgia |

IV = via intravenosa; PCN = penicilina; VO = via oral; TCN = tetraciclina. *Consultar as diretrizes mais recentes do CLSI para valores de corte de sensibilidade. †Não utilizar se a depuração (*clearance*) de creatinina for inferior a 50 mℓ/min. ‡Tratar durante 4 semanas apenas quando os sintomas permaneceram por menos de 3 meses e observar uma resposta imediata ao tratamento. §Para infecção urinária complicada, utilizar 3 g (1 sachê) VO, a cada 2 a 3 dias (até 21 dias). ||Doses para função renal normal. É necessário ajuste posológico da maioria dos antibióticos em caso de disfunção renal.

## Bacteriemia sem endocardite

Muitos casos de bacteriemia enterocócica são transitórios ou autolimitados; todavia, foi demonstrado que a antibioticoterapia com penicilina ou ampicilina melhora os

desfechos (ver e-Tabela 275.1), particularmente quando instituída nas primeiras 48 horas.[7] Em um estudo de coorte observacional prospectivo de tratamento com daptomicina de infecções da corrente sanguínea por VRE sensíveis à daptomicina, foi constatado que o uso de doses mais altas de daptomicina (≥ 9 mg/kg) foram associadas a uma menor taxa de mortalidade do que nos casos em que foram usadas doses < 7 mg/kg.[8] Ao contrário do tratamento da endocardite, não se sabe se os pacientes beneficiam-se da terapia combinada (penicilina ou ampicilina ou vancomicina mais um aminoglicosídeo), exceto, talvez, na presença de cateter intravascular de demora. Se houver cateter intravascular de demora, particularmente no caso de VRE, indica-se a remoção do mesmo. Se a bacteriemia for secundária a outro local, como abscesso intra-abdominal, a drenagem da fonte é fundamental para obter a cura.

## Endocardite

O tratamento combinado (penicilina, ampicilina ou vancomicina associada a um aminoglicosídeo IV) com atividade bactericida para esterilizar as vegetações constitui o tratamento padrão para a endocardite enterocócica. É importante assinalar que o aminoglicosídeo é utilizado para produzir destruição sinérgica do microrganismo. Outra combinação sinérgica descrita para pacientes que não toleram os aminoglicosídeos inclui ampicilina mais ceftriaxona para o tratamento da endocardite por *E. faecalis*: foi aventada a hipótese de que a saturação complementar da proteína de ligação da penicilina (PBP) por ambos os antibióticos constitui um mecanismo-chave. As cefalosporinas ligam-se às PBP 2 e 3 em baixas concentrações, enquanto a ampicilina liga-se às PBP 4 e 5, e a combinação de ampicilina com ceftriaxona constitui uma opção de tratamento satisfatória.[9] Além disso, estudos *in vitro* sugeriram que a ampicilina e a ceftarolina exibem atividade sinérgica quando combinadas com daptomicina, em comparação com a monoterapia com daptomicina. As doses e durações são apresentadas no Capítulo 67 e na e-Tabela 275.1; entretanto, evidências recentes sugerem que é seguro substituir as medicações intravenosas pela via oral depois de 10 dias de tratamento,[A2] e, em geral, indica-se solicitação de parecer de infectologista. Tipicamente, a duração do tratamento é de 4 a 6 semanas, e utiliza-se um tratamento mais longo em pacientes que tiveram sintomas prolongados antes de procurar tratamento, infecção de prótese valvar ou recidiva após tratamento inicial. Se a cepa enterocócica envolvida for extremamente resistente à gentamicina e à estreptomicina, é necessário considerar agentes alternativos ou durações diferentes de tratamento, e deve-se considerar a possibilidade de cirurgia para remoção de valvas infectadas. O tratamento ideal de cepas de VRE resistentes à ampicilina não é conhecido, porém inclui terapia combinada sob orientação de um infectologista. Vários agentes recém-aprovados, incluindo linezolida (não aprovada pela FDA no tratamento da endocardite) e daptomicina (não aprovada pela FDA no tratamento das infecções enterocócicas), podem ser considerados se for constatado que a cepa é sensível. A endocardite causada por VRE pode exigir cirurgia precoce, visto que os resultados com a antibioticoterapia isolada podem ser precários. A avaliação microbiológica e clínica cuidadosa de todos os pacientes com endocardite

enterocócica e VRE, em particular, é útil para decidir o momento em que a cirurgia é necessária. Quando as hemoculturas repetidas são positivas por mais de 7 dias após o início do tratamento clínico, ou se houver outros sinais de infecção não controlada (febre ou leucocitose persistente), o reparo cirúrgico ou a substituição da valva devem ser considerados precocemente durante o tratamento, se não houver contraindicação absoluta para a cirurgia. Recomendações detalhadas sobre o manejo da endocardite podem ser encontradas nas diretrizes publicadas pela American Heart Association e aprovadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) em 2016.[10]

É interessante assinalar que a resistência à linezolida está sendo cada vez mais relatada até mesmo em pacientes sem exposição prévia ao antibiótico. A resistência à daptomicina também é relatada tanto no *E. faecalis* quanto no *E. faecium* após ciclos prolongados de tratamento.

## PREVENÇÃO PRIMÁRIA

A prevenção ideal da infecção por VRE, à semelhança de numerosas bactérias multidrogarresistentes (MDR), inclui o uso adequado e adesão à higiene das mãos, uso de precauções de contato, separação dos pacientes colonizados, manejo correto e retirada no momento adequado de cateteres urinários e vasculares, redução da pressão antibiótica seletiva por meio de gerenciamento de antimicrobianos e limpeza de equipamentos e quartos dos pacientes. Esta última medida é particularmente importante para VRE. Um estudo realizado em uma UTI de um hospital norte-americano constatou que o número de pacientes já colonizados por VRE em uma área geográfica definida (*pressão de colonização*) foi a variável mais significativa na previsão de nova aquisição de VRE. Por conseguinte, a descontaminação da pele dos pacientes, denominada controle do foco, pode controlar amplamente a transmissão de patógenos resistentes e reduzir as infecções relacionadas com dispositivos médicos, como infecções da corrente sanguínea associadas a acesso venoso central. O controle do foco por meio de banho diário dos pacientes com panos saturados de gliconato de clorexidina (CHG) foi associado a redução da contaminação da pele dos pacientes e das mãos dos profissionais de saúde por VRE. Um estudo clínico multicêntrico cruzado e randomizado em *cluster* realizado em UTI, foi constatado que o banho diário com solução de CHG reduziu a aquisição de VRE em 25% e diminuiu o risco de bacteriemia por VRE em pacientes colonizados por VRE.[A3] Nem todos os ensaios clínicos relataram achados comparáveis,[A4] porém um estudo pragmático cruzado prospectivo recente em unidades de pacientes sem cuidados críticos confirmou que o banho diário com clorexidina reduziu os VRE associados ao hospital (e também MRSA) em 36% (e 55%, respectivamente), porém a aplicação sustentada e adequada de clorexidina foi um componente fundamental.[A5]

Os métodos de prevenção específica para VRE são direcionados para prevenção da colonização incidente em pacientes hospitalizados de alto risco. Quase todas as infecções enterocócicas, incluindo as causadas por VRE, são precedidas de colonização do sistema digestório, e, embora a maioria dos pacientes colonizados não desenvolva infecção, esses pacientes são ainda capazes de eliminar as bactérias e de transmiti-las a outros pacientes hospitalizados. Pelo menos no caso dos VRE, foi relatada uma razão de colonização:infecção de

10:1, sugerindo que, para cada infecção clínica em uma UTI, pode haver 10 pacientes colonizados que não foram detectados na unidade. Por conseguinte, os pacientes colonizados não identificados representam a população-alvo para esforços de prevenção e controle de infecção, como a vigilância ativa. Os programas de vigilância ativa utilizam *swabs* retais de vigilância para detectar pacientes colonizados previamente não reconhecidos e proceder a seu isolamento para prevenir uma maior transmissão. Atualmente, são recomendadas culturas de vigilância ou PCR no momento de internação de pacientes com alto risco para portadores de VRE, e os pacientes colonizados ou infectados devem ser colocados em isolamento, utilizando precauções de contato. Tipicamente, as precauções de contato exigem quartos particulares, equipamento exclusivo, como estetoscópios, luvas e aventais para todo contato com o paciente, embora em um ensaio clínico randomizado recente, realizado em UTI clínicas e cirúrgicas, o uso de luvas e aventais para todo contato com pacientes, em comparação com os cuidados habituais, não tenha produzido diferença na aquisição de VRE (ou de *S. aureus* resistente à meticilina).[A6] Implícito nisso está o uso contínuo de precauções-padrão, que exigem limpeza e desinfecção dos equipamentos utilizados nos quartos dos pacientes. Muitos hospitais utilizam vigilância ativa na UTI e em outras enfermarias com alta prevalência de VRE, embora a adoção global dessa estratégia tenha sido dificultada pelos altos custos observados dos programas de vigilância e pela ausência de dados de ensaios clínicos de controle randomizados.

## PROGNÓSTICO

A bacteriemia enterocócica está associada a hospitalização prolongada e custos adicionais, em comparação com pacientes semelhantes que não apresentam bacteriemia enterocócica. Mesmo assim, com exceção da endocardite enterocócica, é difícil quantificar a taxa de mortalidade atribuível às infecções enterocócicas, em virtude da predileção dos enterococos a infectar pacientes com condições comórbidas preexistentes e alto nível de gravidade de doença. Em certas populações de pacientes, incluindo aqueles com transplantes de fígado e de medula óssea, os estudos realizados sugeriram um aumento de morbidade, do tempo de permanência no hospital e da taxa de mortalidade associada à resistência à vancomicina. Além disso, uma metanálise recente relatou que a probabilidade de morte por infecção da corrente sanguínea por enterococos resistentes à vancomicina era 2,5 vezes maior do que a morte por infecção causada por enterococos sensíveis. A taxa de mortalidade não ajustada na bacteriemia por enterococos sensíveis foi de 20%. Ainda não foi esclarecido por que a resistência está associada a taxa de mortalidade mais elevada; entretanto, acredita-se que a demora na instituição do tratamento empírico adequado possa desempenhar um papel. Esses estudos devem ser interpretados com cautela, visto que o impacto clínico da resistência nos enterococos foi avaliado antes da disponibilidade de agentes antimicrobianos mais recentes com atividade contra VRE.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, et al. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1-10.

A2. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-424.

A3. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily bathing with chlorhexidine on hospital acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-542.

A4. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369-378.

A5. Lowe CF, Lloyd-Smith E, Sidhu B, et al. Reduction in hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enteroccus* with daily chlorhexidine gluconate bathing for medical inpatients. *Am J Infect Control*. 2017;45:255-259.

A6. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1571-1580.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van Harten RM, Willems RJL, Martin NI, et al. Multidrug-resistant enterococcal infections: new compounds, novel antimicrobial therapies? *Trends Microbiol*. 2017;25:467-479.
2. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1-14.
3. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, et al. Model systems for the study of *Enterococcal* colonization and infection. *Virulence*. 2017;19:1-38.

3b. Dahl A, Iversen K, Tonder N, et al. Prevalence of infective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:193-201.

4. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, et al. Relationship between *Enterococcus faecalis* infective endocarditis and colorectal neoplasm: preliminary results from a cohort of 154 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:451-458.
5. Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of combination antimicrobial therapy for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections: review of the current evidence. *Pharmacatherapy*. 2017;37:579-592.
6. Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49:69-85.
7. Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, et al. Time is of the essence: the impact of delayed antibiotic therapy on patient outcomes in hospital-onset enterococcal bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1242-1250.
8. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, et al. Effect of daptomycin dose on the outcome of vancomycin-resistant, daptomycin-susceptible *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1026-1034.

9. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, et al. A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018;67:303-309.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.

**Qual das seguintes opções é uma característica do crescimento dos enterococos?**

- A. Capacidade de crescer em caldo contendo NaCl.
- B. Reação beta-hemolítica em ágar-sangue de carneiro.
- C. Ausência de crescimento em meios contendo bile.
- D. Ausência de hidrólise da esculina.

Concluir questão

**Os enterococos resistentes a vancomicina (VRE) resultam de:**

- A. Aquisição do gene VanA do VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina).
- B. Pressão seletiva de agentes antimicrobianos sobre os enterococos, incluindo vancomicina.
- C. Bomba de efluxo altamente ativa para a vancomicina.
- D. Perda de porina, limitando a ação da vancomicina sobre a parede celular.

Concluir questão

**Entre os seguintes agentes antimicrobianos, qual deles não é um tratamento dos enterococos?**

A. Daptomicina.

B. Ampicilina.

C. Vancomicina.

D. Clindamicina.

Concluir questão

**Os enterococos estão comumente associados a todas essas manifestações clínicas, *com exceção de*:**

A. Infecção de feridas.

B. Infecção urinária.

C. Bacteriemia.

D. Osteomielite.

Concluir questão

**Todas as seguintes medidas são necessárias para controlar a transmissão do VRE em pacientes hospitalizados, *exceto*:**

A. Higiene das mãos.

B. Precauções de contato.

C. Rastreamento e tratamento de pacientes colonizados de agentes antimicrobianos efetivos.

D. Programas de gerenciamento de antimicrobianos.

Concluir questão

276

# DIFTERIA E OUTRAS INFECÇÕES POR *CORYNEBACTERIUM*

LUCY BREAKWELL E ROLAND W. SUTTER

## DEFINIÇÃO

A difteria é uma doença infecciosa aguda causada pelo *Corynebacterium diphtheriae* toxigênico, um bacilo gram-positivo. A característica essencial da doença é a presença de uma pseudomembrana espessa e firmemente aderente no local da infecção. O microrganismo infecta principalmente a mucosa do nariz, da faringe, das tonsilas ou da laringe (difteria respiratória). Raramente, a mucosa de outros locais é infectada (p. ex., conjuntiva, órgãos genitais ou orelha). Nos países em desenvolvimento, é comum a ocorrência de várias lesões cutâneas indolentes (difteria cutânea). A absorção da toxina pode resultar em complicações graves, como miocardite ou polineurite potencialmente fatais.

### O patógeno

*Corynebacterium diphtheriae* é um membro de um grupo de bacilos gram-positivos aeróbios, imóveis, não encapsulados e pleomórficos, sem esporulação. Seu nome origina-se das palavras grega *korynee*, que significa "clava" e descreve o formato do microrganismo em esfregaços corados, e latina *diphtheria*, que significa "couro" e descreve a membrana aderente característica. O gênero *Corynebacterium* caracteriza-se por bacilos que se alinham em grupos paralelos e curvam-se quando se dividem, criando arranjos semelhantes a "caracteres chineses". Existem cepas de *C. diphtheriae* não toxigênicas e toxigênicas. A toxigenicidade é conferida quando um microrganismo não toxigênico é infectado por um fago β portador do gene para a toxina (*tox*), e ocorre expressão do gene *tox*. Na Europa, foram relatadas cepas portadoras do gene *tox* não toxigênicas (NTTB), que apresentam mutação na subunidade A do gene, que impede a sua expressão. *Corynebacterium diphtheriae* tem quatro biotipos – *gravis*, *mitis*, *intermedius* e *belfanti* –, que se distinguem pela morfologia das colônias e por reações bioquímicas e hemolíticas variáveis. As cepas são diferenciadas por técnicas moleculares. As cepas de *C. ulcerans* produtoras de toxina diftérica também podem produzir doença semelhante à difteria respiratória clássica, incluindo complicações toxêmicas distais.

## EPIDEMIOLOGIA

Os seres humanos constituem o único reservatório natural do *C. diphtheriae*, embora o microrganismo tenha sido isolado, em certas ocasiões, de vários animais domésticos e outros animais. A transmissão ocorre por contato próximo, por meio de gotículas respiratórias ou por contato direto com secreções respiratórias ou lesões cutâneas. O microrganismo consegue sobreviver durante semanas e, possivelmente, durante meses em superfícies do ambiente e na poeira, podendo ocorrer transmissão por fômites. A maioria das infecções nasofaríngeas por *C. diphtheriae* pode abortar ou resultar em portadores assintomáticos, com desenvolvimento da doença clínica em apenas cerca de 1 em 7 indivíduos. Todavia, os portadores assintomáticos são essenciais para manter a transmissão.

Na era pré-vacina, a difteria respiratória dominava nos climas temperados, com pico de incidência no inverno e na primavera. A maioria dos indivíduos adquiria imunidade natural nos anos da adolescência. A doença cutânea é mais comum em países tropicais, porém a contribuição da difteria cutânea na indução da imunidade é desconhecida. Nos EUA e na Europa, ocorreram surtos de difteria cutânea, porém afetando tipicamente populações de adultos desabrigados e alcoólicos de áreas urbanas pobres. Em países da Europa, houve relatos de casos recentes de difteria cutânea nas populações de refugiados e que pedem asilo.[1,2]

A imunização contra a difteria com toxoide diftérico (toxina tratada com formalina) protege contra a doença, mas não impede o estado de portador. Após a introdução da vacina, na década de 1920, quando a maioria dos indivíduos idosos já tinha imunidade natural, a incidência de difteria respiratória teve um declínio drástico, assim como a proporção de cepas toxigênicas isoladas, presumivelmente em consequência da perda da vantagem seletiva do gene *tox* – promoção de maior replicação e disseminação do microrganismo – no hospedeiro imune. Hoje, a difteria respiratória foi praticamente eliminada dos países desenvolvidos, onde a cobertura de vacinação infantil é alta. Nos EUA, os casos notificados caíram de 147.991, em 1920, para 15.536 em 1940 e para 6 entre 2000 e 2016.[3] Desde 2000, os casos ocorreram, em sua maior parte, em indivíduos não imunizados ou com imunização inadequada e foram associados à importação de *C. diphtheriae* de outros países. Entretanto, a ausência de relatos de casos de difteria respiratória nos EUA não indica que a circulação do *C. diphtheriae* toxigênico tenha cessado. Investigações realizadas em comunidades nativas da América do Norte, em Dakota do Sul e em Ontário, no Canadá, indicaram que cepas de *C. diphtheriae* podem ter circulado independentemente nessas comunidades por mais de duas décadas, apesar da ausência de casos notificados de difteria respiratória. As corinebactérias toxigênicas continuam sendo identificadas em outros países desenvolvidos. Por exemplo, de 2007 a 2013, a Inglaterra notificou 20 casos de corinebactérias toxigênicas (60% dos casos por *C. ulcerans* associados a contato com animais e 40% por *C. diphtheriae* associados a viagens internacionais e a uma imunização incompleta).[4] Mais da metade (55%) dos casos foram observados em adultos com 45 anos ou mais.

Na ausência de reforço ambiental natural, a imunidade induzida pela vacina diminui com o aumento da idade e o tempo decorrido desde a última dose, resultando em aumento potencial do risco de aquisição da infecção em indivíduos idosos. Estudos sorológicos conduzidos em países desenvolvidos, entre 1994 e 2010, indicaram que 13 a 60% dos adultos com mais de 40 anos tinham níveis de anticorpos antitoxina diftérica abaixo dos níveis protetores mínimos.[5] Uma concentração de anticorpos antitoxina diftérica no soro de 0,01 UI/mℓ é considerada como limite inferior de proteção. A proteção a longo prazo contra a difteria exige um nível acima de 0,1 UI/mℓ. Muitos dos indivíduos idosos nessa investigação nasceram antes da introdução do toxoide diftérico nos calendários de imunização nacionais, de modo que é possível que não tenham sido totalmente vacinados. Por outro lado, um estudo sorológico realizado nos países baixos (2010) constatou que, apesar da observação de um declínio das concentrações de anticorpos antitoxina diftérica nas coortes vacinadas com a idade, elas permanecem acima dos níveis protetores mínimos entre todos os que foram vacinados há 40 a 50 anos.

Ocorreram grandes surtos de difteria durante a era vacinal. Na década de 1990, houve um grande ressurgimento de difteria em vários países da antiga União Soviética. Na Rússia, o número de casos notificados aumentou de 593, em 1989, para 39.582 em 1994, com mais de dois terços dos casos ocorrendo em adultos. As campanhas de vacinação em larga escala realizadas em praticamente toda a população dos países afetados reduziram a incidência de difteria de um pico de 50.449 casos, em 1995, para 7.197 casos, em 1997, e para níveis anteriores ao ressurgimento no final da década de 1990 (Figura 276.1). Entretanto, a difteria ainda é um problema de saúde pública nesses países. Por exemplo, na Letônia, a cobertura de imunização contra a difteria entre adultos declinou para menos de 60%, em 2014, e a incidência de difteria aumentou de 0,1 para 0,7 por 100.000 indivíduos durante o período de 2010 a 2014.[6] Mais recentemente, ocorreram grandes surtos no Brasil (2010)[7], na Indonésia (2010 a 2012),[8] na Tailândia (2012), no Laos (2012 a 2013),[9] no Haiti (2015 a 2016)[10] e na Venezuela (2016),[11] bem como na população de refugiados Rohingya de Bangladesh e no Iêmen, devido à guerra,[12] principalmente em crianças com menos de 15 anos, e em consequência de falta de vacinação ou vacinação inadequada. Em geral, os surtos de difteria podem ocorrer em uma população suscetível, devido à disseminação clonal do microrganismo ou à transferência do bacteriófago portador do gene *tox* para cepas não toxigênicas de *C. diphtheriae*. Apesar do declínio global dos casos notificados de difteria, de 11.625 casos em 2000 para 4.530 casos em 2015, alguns países (p. ex., a Índia) continuam apresentando focos endêmicos (Figura 276.1).

## BIOPATOLOGIA

Na difteria respiratória clássica, *C. diphtheriae* coloniza a superfície mucosa da nasofaringe ou da laringe e sofre multiplicação local, sem invasão da corrente sanguínea.

Os sinais e sintomas da difteria são atribuíveis à produção de toxinas. A toxina diftérica é um inibidor extremamente potente da síntese de proteínas, e a dose letal estimada nos seres humanos é de 0,1 μg/kg. A toxina liberada provoca necrose tecidual local, com formação de uma pseudomembrana rígida, composta por uma mistura de fibrina, células mortas e bactérias, que adere firmemente ao tecido submucoso subjacente. Em geral, a membrana começa nas tonsilas, na parte posterior da faringe ou no nariz. Nos casos mais graves, ela se estende de maneira progressiva sobre a parede da faringe, as fauces, o palato mole e a laringe, podendo resultar em obstrução respiratória. A toxina que entra na corrente sanguínea provoca dano em tecidos distantes, sobretudo no coração (miocardite), nos nervos (desmielinização) e nos rins (necrose tubular). O grau de absorção da toxina varia de acordo com o local de infecção, sendo muito menor na pele ou no nariz do que na faringe. As cepas não toxigênicas causam principalmente doença respiratória local leve e, raramente, produzem uma membrana, porém têm sido associadas a infecções invasivas, como endocardite, artrite séptica e osteomielite.[13]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Difteria respiratória

A infecção limitada à parte anterior das narinas (difteria nasal) manifesta-se como secreção sorossanguinolenta ou soropurulenta crônica, sem febre nem toxicidade significativa. Pode-se observar membrana esbranquiçada no septo. A forma que acometem as fauces (faríngea) é mais comum. Depois de um período de incubação de 2 a 5 dias, mas que varia de 1 a 10 dias, a doença começa com faringite, mal-estar e febre baixa a moderada. No início, ocorre eritema faríngeo leve, que é habitualmente seguido de formação progressiva de um exsudado tonsilar esbranquiçado, que, no decorrer de 24 a 48 horas, consolida-se em uma membrana acinzentada firmemente aderente, que sangra quando se tenta removê-la. Nos casos mais graves, o paciente apresenta toxemia, e a membrana é mais extensa. Podem ocorrer linfadenopatia cervical e edema dos tecidos moles, resultando na aparência típica de pescoço de touro e estridor.[14] O comprometimento da laringe (difteria laríngea), que pode ocorrer por si só ou que pode resultar da extensão da membrana a partir da nasofaringe, manifesta-se na forma de rouquidão, estridor e dispneia. A seguinte classificação clínica foi proposta pela Organização Mundial da Saúde: (1) forma catarral (eritema da faringe, sem membrana), (2) forma folicular (placas de exsudado, sem comprometimento da faringe ou das tonsilas), (3) forma disseminada (as membranas cobrem as tonsilas e a parte posterior da faringe) e (4) forma combinada (comprometimento de mais de um local anatômico, por exemplo, garganta e pele). As manifestações clínicas mais graves estão associadas a níveis crescentes de absorção da toxina.

A probabilidade de complicações toxêmicas depende principalmente do intervalo decorrido entre o início da doença e a administração de antitoxina. A gravidade da

doença na apresentação inicial fornece uma previsão exata da probabilidade de evolução clínica grave, complicações e morte. Tipicamente, a miocardite ocorre na primeira ou segunda semana após o aparecimento dos sintomas respiratórios e desenvolve-se de maneira súbita ou insidiosa, com sinais de baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva. Os distúrbios de condução, que podem ocorrer na ausência de outros sinais de miocardite, incluem anormalidades das ondas ST-T, arritmias e bloqueio atrioventricular (BAV). O comprometimento neurológico manifesta-se como paralisia de nervos cranianos e neurite periférica.[15] Ocorre paralisia do palato e/ou da faringe durante a fase aguda; ocorre neurite periférica, que é simétrica e predominantemente motora, 2 a 12 semanas após o início da doença. O déficit motor pode variar desde fraqueza proximal mínima até paralisia completa; em geral, a recuperação completa do déficit motor é a regra. Na difteria fulminante, algumas vezes denominada "hipertoxêmica", ocorre colapso circulatório toxêmico com características hemorrágicas.

## Difteria cutânea

As lesões da difteria cutânea consistem, classicamente, em úlceras indolentes, profundas e em saca-bocado, que podem exibir uma membrana branco-acinzentada. Todavia, as lesões podem ser indistinguíveis do impetigo, ou *C. diphtheriae* pode infectar dermatoses crônicas, resultando em apresentação atípica. Com frequência, ocorre coinfecção por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ou ambos. As complicações toxêmicas da difteria cutânea isoladamente são raras.

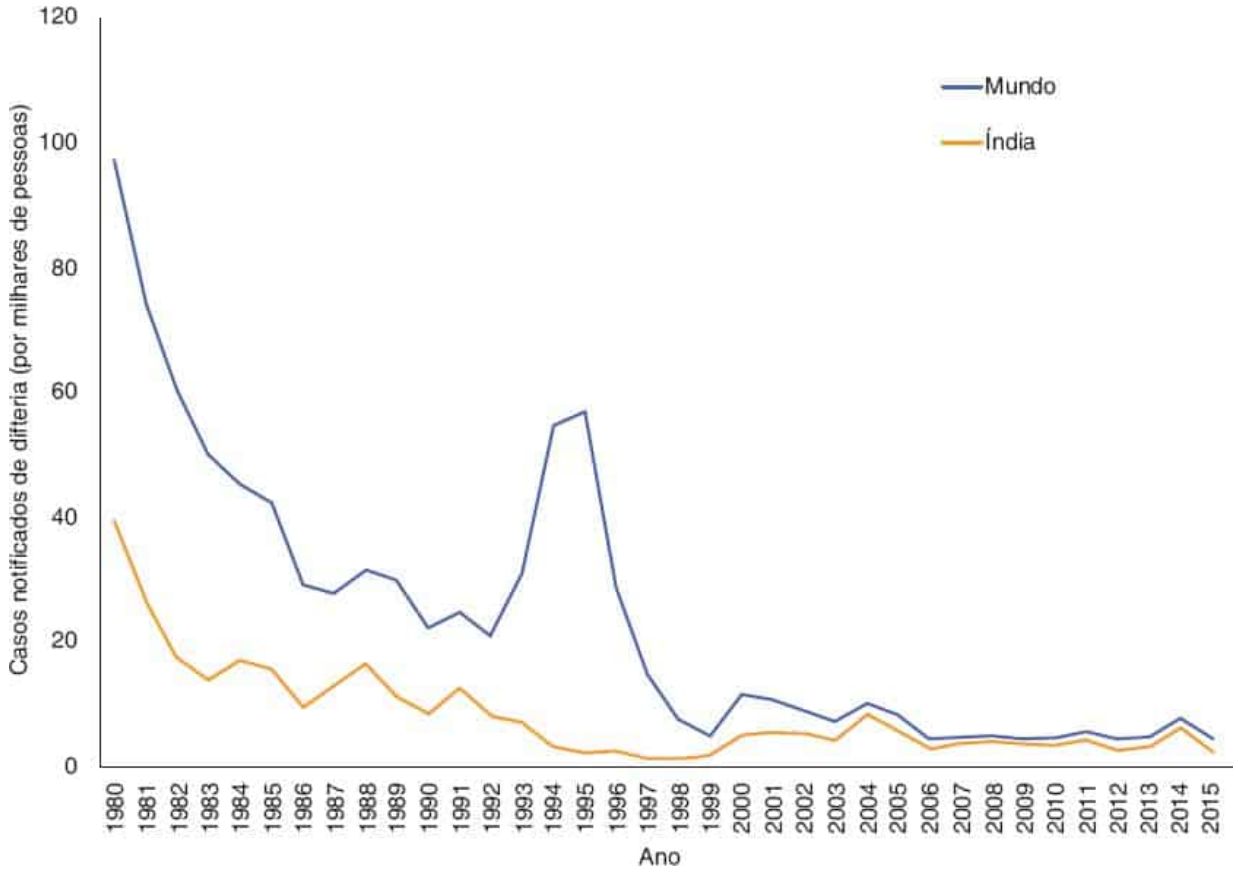


**FIGURA 276.1 Casos notificados de difteria no mundo inteiro, casos de 1980 a 2015. (Dados da Organização Mundial da Saúde.)**

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de *C. diphtheriae* deve se basear na suspeita clínica para possibilitar o início do tratamento o mais cedo possível. As amostras para cultura devem ser coletadas abaixo da membrana, na nasofaringe e em qualquer lesão cutânea suspeita. Devido à necessidade de meios especiais, o laboratório deve ser avisado sobre a possibilidade de difteria. A confirmação da infecção é obtida por isolamento do microrganismo em culturas, em meios seletivos que inibem o crescimento de outros microrganismos da nasofaringe; em geral, utiliza-se um meio que contém telurito de potássio. Com base na morfologia das colônias e na coloração de Gram, é possível estabelecer um diagnóstico presuntivo em 18 a 24 horas. Os resultados das culturas podem ser negativos se o paciente tiver recebido previamente antibióticos. Deve-se efetuar um teste de toxigenicidade em todos os *C. diphtheriae* isolados. Tendo em vista a possibilidade de isolar cepas tanto não toxigênicas quanto toxigênicas do mesmo paciente, deve-se testar mais de uma colônia. Os métodos tradicionais de teste de toxina incluem a inoculação em cobaia e o teste de Elek modificado. No teste de Elek, o microrganismo isolado e controles apropriados são inoculados em uma placa de cultura na qual uma tira de papel

de filtro foi embebida com antitoxina; a produção de toxina é formada por uma linha de imunoprecipitação no ágar. A identificação do gene *tox* da difteria possibilitou o desenvolvimento de métodos baseados na reação em cadeia da polimerase para a identificação de cepas toxigênicas.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui tonsilofaringite estreptocócica e viral, mononucleose infecciosa, angina de Vincent, candidíase e epiglotite aguda. A suspeita de difteria aumenta se o paciente relatar viagem para alguma região com difteria endêmica, ou se teve contato com um imigrante recente dessa área, apresenta um nível sérico de antitoxina inferior a 0,01 UI/mℓ antes do tratamento com antitoxina ou não recebeu vacinação com toxoide diftérico há muitos anos. Contato prévio com animais pode indicar infecção por *C. ulcerans* toxigênico.

## TRATAMENTO

A decisão sobre instituir o tratamento deve se basear na suspeita clínica, visto que o atraso no tratamento está associado a um prognóstico mais sombrio. As metas terapêuticas consistem em neutralizar rapidamente a toxina, eliminar o microrganismo infectante, fornecer cuidados de suporte e evitar futura transmissão (Tabela 276.1). A base da terapia consiste em antitoxina diftérica equina. Como apenas a toxina livre (não ligada) pode ser neutralizada, o tratamento deve ser iniciado tão logo haja suspeita do diagnóstico. Cada dia de atraso na administração aumenta a probabilidade de um desfecho fatal. Administra-se uma dose única, que varia de 20.000 unidades para a difteria tonsilar localizada até 100.000 unidades para a doença extensa com toxicidade grave. As crianças recebem a mesma dose que os adultos. A antitoxina pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa; nos casos mais graves, prefere-se a via intravenosa. Devem-se efetuar testes de sensibilidade à antitoxina antes de sua administração, e, deve-se proceder à dessensibilização do paciente, se necessário.

A antibioticoterapia, ao eliminar o microrganismo, interrompe a produção de toxina, limita a infecção local e previne a transmissão. O fármaco de escolha consiste em eritromicina VO ou injetável (40 mg/kg/dia; dose máxima de 2 g/dia), durante 14 dias, ou penicilina G procaína parenteral (300.000 U se peso for ≤ 10 kg ou 600.000 U se o peso for > 10 kg, a cada 12 horas, IM), até que o paciente possa ingerir o medicamento VO, seguido de penicilina V oral (250 mg, 4 vezes/dia), para um ciclo total de tratamento de 14 dias, ou eritromicina (500 mg, 4 vezes/dia durante 14 dias). Os cuidados de suporte gerais incluem proteção das vias respiratórias (com traqueotomia, se necessário), monitoramento eletrocardiográfico à procura de evidências de

miocardite, tratamento da insuficiência cardíaca e arritmias e prevenção de complicações secundárias do comprometimento neurológico, como pneumonia por aspiração.

O paciente deve ser mantido em isolamento restrito até a obtenção de duas culturas consecutivas negativas até a conclusão do tratamento. A infecção natural não confere imunidade à toxina, de modo que os pacientes que ser recuperam da difteria devem completar a imunização ativa durante a convalescença. Os casos de difteria respiratória são de notificação compulsória nos EUA e no Brasil, de modo que o serviço de saúde local deve ser notificado. Os contatos próximos, sobretudo com os contactantes domiciliares, devem efetuar culturas. Os contatos também devem receber antibióticos profiláticos [penicilina G benzatina (600.000 U para indivíduos < 6 anos e 1.200.000 U para indivíduos ≥ 6 anos) ou um ciclo de 7 a 10 dias de eritromicina oral (40 mg/kg/dia em crianças e 1 g/dia em adultos)] e recebem uma dose de reforço de vacina de toxoide diftérico apropriada para a idade. A obtenção de cultura positiva em um contato pode confirmar o diagnóstico, se a cultura do paciente for negativa. Todos os contactantes sem imunização completa nos 5 anos precedentes devem receber toxoide diftérico.

A disponibilidade e o acesso à antitoxina diftérica tornaram-se problemáticos nos últimos anos. Atualmente, existem muito poucos fabricantes no mundo inteiro. Nos EUA, não se dispõe de nenhum produto licenciado pela FDA desde que os fabricantes interromperam a produção de antitoxina diftérica, em 1997. Entretanto, a antitoxina diftérica pode ser obtida nos Centers for Disease Control and Prevention (770-488-7100) com um protocolo Investigational New Drug, que descreve detalhadamente os procedimentos a seguir quando são tratados casos de suspeita de difteria (https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf). Tendo em vista a escassez de antitoxina diftérica, existe necessidade urgente de preparações alternativas de antitoxina, como anticorpos monoclonais humanos.

**Tabela 276.1** **Metas e intervenções propostas no manejo de casos suspeitos de difteria.**

| METAS | INTERVENÇÕES PROPOSTAS |
|---|---|
| Neutralizar a toxina o mais rápido possível, de modo a reduzir as complicações graves, incluindo morte | Após um diagnóstico presuntivo de difteria, obter e administrar imediatamente antitoxina |
| Eliminar o microrganismo | Iniciar o tratamento antimicrobiano e |

| | |
|---|---|
| infectante e fornecer cuidados de suporte | providenciar cuidados de suporte apropriados |
| Prevenir a transmissão de *C. diphtheriae* a contatos próximos, incluindo equipe hospitalar | Isolar o paciente tão logo haja suspeita de difteria; seguir estritamente os procedimentos de barreira respiratória<br>Notificar o departamento de saúde<br>Verificar o estado de vacinação da família e de outros contatos próximos e iniciar a profilaxia pós-exposição |
| Confirmar o diagnóstico | Coletar amostras apropriadas para cultura (avisar o laboratório para assegurar que ele possa preparar meios de cultura específicos) |
| Induzir proteção a longo prazo contra *C. diphtheriae* em casos de contatos próximos | Completar a série primária com vacinas de toxoide diftérico, se necessário |

## PREVENÇÃO

Atualmente, nos EUA e no Brasil, a recomendação é que as crianças recebam cinco doses de toxoide diftérico (administradas com toxoide tetânico e vacina pertússis, como DTaP) aos 2, 4, 6, 15 a 18 meses, com dose de reforço pré-escolar aos 4 a 6 anos. A quarta dose pode ser administrada já com 12 meses, contanto que tenha decorrido um intervalo de pelo menos 6 meses desde a terceira dose. Nos adolescentes, deve-se administrar um reforço de vacina de toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular (Tdap) entre 11 e 12 anos, principalmente para proporcionar uma proteção adicional contra a coqueluche. Recomendações detalhadas para calendários de vacinação podem ser obtidas no Advisory Committee for Immunization Practices (https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html). No Brasil, ver recomendações para vacinação de crianças, adolescentes, adultos, gestantes e idosos na Sociedade Brasileira de Imunização (https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao).

A imunização com toxoide diftérico constitui a única maneira efetiva de prevenção primária. A vacina é aproximadamente 95% efetiva, e acredita-se que a proteção tenha uma duração de pelo menos 10 anos.

Recomenda-se que os adultos recebam doses de vacina de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido (Td) a cada 10 anos. Os adultos que não receberam uma dose de Tdap, devem receber uma dose de Tdap o mais cedo possível, independentemente do intervalo de tempo decorrido desde a última dose de Td; em seguida, voltam a receber uma dose de Td a cada 10 anos (ver Capítulo 15). Atualmente, a Organização Mundial da Saúde está analisando as evidências disponíveis sobre a soroprevalência da antitoxina diftérica na população e a longevidade da proteção, de modo a reavaliar a necessidade de recomendação da dose de reforço de Td a cada 10 anos para a manutenção da proteção contra difteria em adultos.[17] Desde 2013, recomenda-se que as mulheres grávidas recebam uma dose de Tdap com 27 a 36 semanas de gestação em cada gravidez, independentemente da história pregressa de administração de Tdap. Essa recomendação foi implementada para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade da coqueluche em lactentes.

Somente as pessoas com história pregressa de anafilaxia grave a um componente da vacina ou após uma dose prévia não devem receber doses adicionais de toxoide diftérico. A vacinação deve ser adiada quando os indivíduos apresentam doença aguda moderada ou grave. Os eventos adversos sistêmicos graves após a administração de toxoides diftéricos são raros, e não é comum haver febre e outros sintomas sistêmicos. Entretanto, as reações autolimitadas locais, como eritema e induração, são comuns.

Vários países introduziram vacinas de glicoconjugado contendo $CRM_{197}$ (Cross Reactive Material 197), um mutante geneticamente alterado e totalmente imunogênico da toxina diftérica. Os ensaios clínicos realizados mostraram que o $CRM_{197}$ aumentou a imunidade à difteria; entretanto, o papel do $CRM_{197}$ na contribuição ou na manutenção da imunidade da população ainda não está esclarecido. Em um modelo de cobaia, a administração de vacinas meningocócicas $CRM_{197}$ conjugadas (com concentração de $CRM_{197}$ variando de 3 a 44 μg) não proporcionou proteção contra uma dose letal de toxina diftérica.[18] Entretanto, tendo em vista os diferentes comprimentos, estruturas e cargas dos poli/oligossacarídeos conjugados ao $CRM_{197}$ em diferentes vacinas de glicoconjugado, seria necessária avaliar a imunogenicidade do $CRM_{197}$ e a proteção final contra uma dose de toxina diftérica para cada vacina de glicoconjugado.

**Tabela 276.2** **Corinebactérias e microrganismos relacionados associados com doença humana.**

| LOCAL DE INFECÇÃO | PATÓGENO | SÍNDROME CLÍNICA | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|
| Sistema respiratório | *Corynebacterium diphtheriae*<br>*Corynebacterium ulcerans* | Difteria clássica<br>Difteria | Cepas produtoras de toxinas apenas |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*<br>*Arcanobacterium haemolyticum* | Faringite. Raramente, pneumonia em pacientes com AIDS avançada<br>Faringite, abscesso tonsilar, exantema | Infecção zoonótica; pode produzir toxina diftérica<br>Clinicamente indistinguível da faringite estreptocócica |
| Pele e tecidos moles | *Corynebacterium pseudotuberculosis*<br>*Corynebacterium minutissimum*<br>*Corynebacterium kroppenstedtii, Corynebacterium striatum* e *Corynebacterium amycolatum/C. xerosis* | Linfadenite granulomatosa<br>Eritrasma<br>Abscesso granulomatoso da mama | Infecção zoonótica, particularmente em carneiros; risco ocupacional para veterinários e açougueiros |
| Sistema geniturinário | *Corynebacterium diphtheriae*<br>*Corynebacterium glucuronolyticum*<br>*Corynebacterium urealyticum*<br>*Corynebacterium riegelli* | Infecção urinária em homens; prostatite crônica<br>Infecções urinárias crônicas e recorrentes, cistite incrustada | Mais comum em pacientes idosos, doentes crônicos e imunossuprimidos e naqueles com cateteres de demora |
| Infecções associadas aos cuidados de saúde | Corynebacterium jeikeium e, menos comumente, muitos outros, incluindo *Corynebacterium amycolatum,* | Infecções associadas a cateteres e dispositivos<br>Infecções de feridas e | C. jeikeium é o patógeno do gênero *Corynebacterium* mais comum em hospitais, que |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *Corynebacterium striatum, Corynebacterium urealyticum* e *Corynebacterium aurimucosum* | tecidos moles após procedimentos<br>Infecções de prótese valvar, articular<br>Pneumonia hospitalar<br>Infecção de derivação de LCS | provoca infecções graves em pacientes imunossuprimidos e naqueles com dispositivos de demora<br>*C. striatum* tem sido associado à endocardite infecciosa |

LCS = líquido cerebrospinal.

## PROGNÓSTICO

A difteria continua sendo uma doença grave associada a uma elevada taxa de mortalidade. Nos EUA, a taxa de mortalidade da difteria permaneceu praticamente inalterada (5 a 10%) nessas últimas décadas.

## OUTRAS ESPÉCIES DE *CORYNEBACTERIUM*

Outras corinebactérias, além de *C. diphtheriae*, são ubíquas no meio ambiente e são encontradas na flora normal que coloniza os seres humanos e animais. O potencial patogênico de muitos desses microrganismos não era reconhecido no passado, porém sabe-se hoje que muitos deles estão associados a doenças infecciosas específicas e, com frequência, graves,[19,20] particularmente em pacientes imunossuprimidos, pacientes com condições crônicas e hospitalizados (Tabela 276.2). Em geral, esses microrganismos permanecem sensíveis à vancomicina, porém a resistência a outras classes de agentes antimicrobianos é comum e varia entre as espécies.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Eiset AH, Wejse C. Review of infectious diseases in refugees and asylum seekers—current status and going forward. *Public Health Rev*. 2017;38:1-16.
2. Scheifer C, Rolland-Debord C, Badell E, et al. Re-emergence of *Corynebacterium diphtheriae*. *Med Mal Infect*. 2018. [Epub ahead of print.]

3. Centers for Disease Control and Prevention. Notifiable diseases and mortality tables. *MMWR*. 2017;66: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6611md.htm?s_cid=mm6611md_w. Accessed April 1, 2019.
4. Both L, Collins S, de Zoysa A, et al. Molecular and epidemiological review of toxigenic diphtheria infections in England between 2007 and 2013. *J Clin Microbiol*. 2015;53:567-572.
5. Swart EM, van Gageldonk PG, de Melker HE, et al. Long-term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. *PLoS ONE*. 2016;11:1-15.
6. Kantsone I, Lucenko I, Perevoscikovs J. More than 20 years after re-emerging in the 1990s, diphtheria remains a public health problem in Latvia. *Euro Surveill*. 2016;21:30414.
7. Santos LS, Sant'anna LO, Ramos JN, et al. Diphtheria outbreak in Maranhão, Brazil: microbiological, clinical and epidemiological aspects. *Epidemiol Infect*. 2015;143:791-798.
8. Hughes GJ, Mikhail AF, Husada D, et al. Seroprevalence and determinants of immunity to diphtheria for children living in two districts of contrasting incidence during an outbreak in East Java, Indonesia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1152-1156.
9. Sein C, Tiwari T, Macneil A, et al. Diphtheria outbreak in Lao People's Democratic Republic, 2012-2013. *Vaccine*. 2016;34:4321-4326.
10. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Alert: Diphtheria 16 December 2016. Epidemiological Alert. December 16, 2016. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37504&lang=en. Accessed April 1, 2019.
11. Lodeiro-Colatosti A, Reisel U, Holzmann T, et al. Diphtheria outbreak in Amerindian communities, Wonken, Venezuela, 2016-2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1340-1344.
12. Blumberg LH, Prieto MA, Diaz JV, et al. The preventable tragedy of diphtheria in the 21st century. *J Infect Dis*. 2018;71:122-123.
13. Sangal V, Hoskisson PA. Evolution, epidemiology and diversity of *Corynebacterium diphtheriae*: new perspectives on an old foe. *Infect Genet Evol*. 2016;43:364-370.

14. Dash N, Verma S, Jayashree M, et al. Clinico-epidemiological profile and predictors of outcome in children with diphtheria: a study from northern India. *Trop Doct*. 2019. [Epub ahead of print.]
15. Berkowitz AL. Tetanus, botulism, and diphtheria. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24:1459-1488.
16. Moore LS, Leslie A, Meltzer M, et al. *Corynebacterium ulcerans* cutaneous diphtheria. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1100-1107.
17. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2017—conclusions and recommendations. *Wkly Epi Record*. 2017;92:301-320.
18. Bröker M. Potential protective immunogenicity of tetanus toxoid, diphtheria toxoid and Cross Reacting Material 197 (CRM197) when used as carrier proteins in glycoconjugates. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:664-667.
19. Poojary I, Kurian A, Jayalekshmi VA, et al. *Corynebacterium* species causing breast abscesses among patients attending a tertiary care hospital in Chennai, South India. *Infect Dis*. 2017;49:528-531.
20. Hong HL, Koh HI, Lee AJ. Native valve endocarditis due to Corynebacterium striatum confirmed by 16S ribosomal RNA sequencing: a case report and literature review. *Infect Chemother*. 2016;48:239-245.

**Um veterano do Vietnã de 61 anos, de baixo nível socioeconômico (NSE), residente em Seattle, é levado ao serviço de emergência (SE) em decorrência de dificuldade respiratória. Na radiografia, constata-se pneumonia lobar, e o tratamento apropriado com antibióticos é iniciado. O médico de plantão também percebe lesões cutâneas no membro inferior que consistem em úlceras indolentes, profundas, em saca-bocado e não pruriginosas. Na cultura, verifica-se o crescimento de *Staphylococus aureus*. Qual é o provável diagnóstico do exantema cutâneo?**

- A. Impetigo.
- B. Difteria cutânea.

- C. Dermatite crônica superinfectada por *S. aureus*.
- D. Doença da arranhadura do gato.
- E. Escabiose.

Concluir questão

**Uma voluntária das Forças de Paz de 23 anos volta de uma missão de 2 anos na província rural de Java Oriental da Indonésia. A paciente apresenta faringite, mal-estar e febre leve a moderada de 3 dias de duração. Antes de deixar a Indonésia, recebeu eritromicina. Ao exame, observa-se uma membrana esbranquiçada que adere firmemente à tonsila direita. Durante a aplicação de um *swab* na tonsila para cultura, a membrana não consegue ser removida e começa a sangrar na margem. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Tonsilite estreptocócica.
- B. Angina de Plaut Vincent.
- C. Difteria respiratória.
- D. Lesão de sífilis primária.
- E. Mononucleose (MN) infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

Concluir questão

**Tendo em vista o elevado índice de suspeita de difteria respiratória nessa paciente de 23 anos (ver Questão 2), qual é a prioridade imediata?**

- A. Notificar o caso suspeito ao departamento de saúde local.

B. Informar o laboratório, de modo que ele utilize meios especiais para cultura (meio de telurito de potássio).

C. Entrar em contato com os Centers for Disease Control and Prevention e solicitar antitoxina diftérica equina.

D. Verificar o histórico de vacinação com toxoide diftérico da paciente.

E. Isolar a paciente.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções provavelmente não é uma complicação da toxina diftérica?**

A. Miocardite.

B. Rim (necrose tubular).

C. Neuropatia (causada por desmielinização).

D. Encefalite.

E. Insuficiência respiratória.

Concluir questão

**Que recomendações relativas à vacinação com toxoide diftérico você daria a um trabalhador do setor petrolífero de 26 anos que deverá permanecer no Oriente Médio por vários meses? O homem recebeu duas doses de vacina difteria, tétano e pertússis (DTaP) quando criança e está saindo dos EUA dentro de 6 semanas.**

A. Administrar uma dose de toxoide tetânico e toxoide diftérico (Td).

B. Completar o calendário de vacinação primária com uma dose de vacina Tdap de formulação adulta antes de sua partida.

C. Tendo em vista os possíveis eventos adversos e a pouca probabilidade de exposição à difteria nos campos de petróleo, não se recomenda imunização adicional.

D. Completar o calendário com vacina DTaP de formulação infantil antes da partida.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas sobre imunização contra a difteria é correta?**

A. A Tdap (vacina tétano, toxoide diftérico e pertússis acelular) não deve ser administrada a gestantes, em decorrência do risco de desfechos adversos da gravidez.

B. Os níveis de IgG específicos contra a difteria são mais altos em lactentes quando as mães são imunizadas com Tdap 2 anos antes do parto, do que quando as mães recebem Tdap durante a gestação.

C. Os adultos necessitam de reforços de toxoides diftérico e tetânico a cada 10 anos, mesmo após completar toda a série de imunizações infantis, mais reforços pré-escolares e adolescentes.

D. A administração de uma única vacina Tdap a um adulto que nunca recebeu imunização com DTaP durante a infância fornecerá proteção adequada.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre a difteria é correta?**

A. Surtos de difteria podem ser causados pela disseminação clonal de cepas toxigênicas ou pela transferência do gene da toxina por um bacteriófago a cepas não toxigênicas.

B. A taxa de mortalidade da difteria diminuiu de maneira drástica desde o advento da imunização infantil para a doença.

C. A absorção da toxina diftérica na circulação não depende do local primário de infecção.

D. As cepas não toxigênicas de *Corynebacterium diphtheriae* não provocam doença clínica nos seres humanos.

E. A difteria cutânea na América do Norte e na Europa ocorre quase exclusivamente em indivíduos com imunocomprometimento grave.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos apresenta febre leve e faringite de 3 dias de duração, com pseudomembrana potencial. Não tem história conhecida de vacinação contra difteria (ele provavelmente recebeu as vacinas infantis) e nega viagem recente para fora dos EUA ou contato com animais. Qual das seguintes opções você incluiria em seu diagnóstico diferencial?**

A. *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A.

B. *Borrelia vincenti* (angina de Vincent).

C. Adenovírus.

D. Citomegalovírus.

- E. Mononucleose (MN) infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV).
- F. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

277

# LISTERIOSE

HEATHER E. CLAUSS E BENNETT LORBER

## DEFINIÇÃO

A listeriose é uma infecção transmitida por alimentos e causada por *Listeria monocytogenes*, um bacilo gram-positivo.[1] A maioria dos pacientes tem comprometimento da imunidade celular e apresenta bacteriemia ou meningite potencialmente fatais. Entretanto, ocorre também gastrenterite febril autolimitada em indivíduos saudáveis.

### O patógeno

*Listeria monocytogenes* que está amplamente distribuída pela natureza, pode ser encontrada no solo, na vegetação e nas fezes de mamíferos saudáveis, inclusive de seres humanos. Esse bacilo provoca doença em animais, particularmente de rebanho, e em seres humanos. O microrganismo tem sido isolado de muitos alimentos, incluindo vegetais não processados, leite cru, peixes, aves e carne. Ao contrário da maioria dos patógenos transmitidos por alimentos, *L. monocytogenes* consegue crescer em temperaturas de refrigeração.

## EPIDEMIOLOGIA

A listeriose não perinatal quase sempre resulta de infecção de origem alimentar.[2] A listeriose é uma doença transmitida por alimentos relativamente rara (cerca de 1% dos casos nos EUA), porém está associada a uma taxa de casos fatais de pelo menos 16 a 20% (ocupando o segundo lugar apenas depois de *Vibrio vulnificus*, com taxa de mortalidade de 35 a 39%) e é responsável por aproximadamente 19 a 28% de todas as mortes relacionadas com doenças transmitidas por alimentos.[3] Já foram

documentados surtos em associação com salada de repolho, leite, queijos moles, sorvete, patê, produtos suínos prontos para comer, carnes frias,[4] cachorros-quentes, peixe defumado, manteiga, brotos, tacos ou nachos e melões da variedade cantalupo. Em 2011, cantalupos contaminados por *L. monocytogenes* foram responsáveis pelo surto mais letal de doença transmitida por alimentos na história dos EUA, quando a doença foi notificada em 28 estados, com 146 pessoas infectadas e 30 mortes (taxa de mortalidade de 21%). De 2017 a 2018, a África do Sul sofreu o maior surto já documentado de listeriose, com mais de 1.000 casos confirmados por laboratórios, mais de 200 mortes e uma taxa de casos fatais de aproximadamente 29%.[5]

Nos EUA, a listeriose é uma doença nacionalmente notificável. O Centers for Disease Control and Prevention estabeleceu a PulseNet (http://www.cdc.gov/pulsenet/), uma rede de laboratórios de saúde pública e de regulamentação alimentar, que utilizam a eletroforese em gel de campo pulsado para classificar patógenos transmitidos por alimentos, de modo a detectar imediatamente grupos de doenças que possam ter uma fonte comum. Atualmente, a incidência anual de listeriose é de 0,29 caso por 100.000 e é responsável por 1.700 casos por ano e por cerca de 350 mortes. Os recém-nascidos e os adultos com mais de 60 anos apresentam as maiores taxas de infecção. As gestantes representam 14% de todos os indivíduos afetados; outros adultos com risco aumentado de contrair listeriose invasiva (bacteriemia, meningite) incluem os que apresentam neoplasias malignas hematológicas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada, transplante de órgão sólido, sobrecarga de ferro ou qualquer paciente tratado com corticosteroides ou com um agente antifator de necrose tumoral (TNF). Os inibidores da bomba de prótons aumentam o risco de infecção.[6] Entretanto, até um quarto de todos os casos de listeriose invasiva ocorre em indivíduos aparentemente saudáveis, em particular aqueles com mais de 60 anos.

## BIOPATOLOGIA

*Listeria monocytogenes* penetra no corpo humano via intestino, mais frequentemente após a ingestão de alimentos contaminados. A bactéria

induz a sua própria captação pelas células gastrintestinais e por macrófagos. Em certas ocasiões, o comprometimento infeccioso ou a ruptura mecânica do sistema digestório podem promover invasão GI. A transmissão de mãe para filho ocorre por via transplacentária ou através do canal do parto infectado. No interior da célula hospedeira, a bactéria é envolvida por um fagolisossomo; entretanto, por meio da produção de uma exotoxina, denominada listeriolisina O, a bactéria destrói a membrana do fagolisossomo e alcança o citoplasma. Todas as cepas patogênicas da *L. monocytogenes* produzem listeriolisina O, o principal fator de virulência. *Listeria* dividem-se ativamente no citoplasma, migram para a periferia da célula por meio de polimerização da actina da célula hospedeira e, em seguida, "empurram" a membrana celular para formar pseudópodes, que são captados pelas células hospedeiras adjacentes. As bactérias movem-se de uma célula para outra dessa maneira e repetem o seu ciclo de vida sem exposição a anticorpos ou complemento.[8]

Após invasão via sistema digestório, *Listeria* podem se disseminar por via hematogênica para qualquer região do corpo, porém exibem tropismo particular para o sistema nervoso central (SNC). Com menos frequência, *Listeria* podem se disseminar de maneira intra-axonal através dos nervos cranianos, alcançando o SNC; esse modo de invasão do SNC pode resultar em rombencefalite (infecção do tronco encefálico).

A imunidade à infecção por *Listeria* é mediada principalmente pelo braço celular do sistema imune. A infecção por *L. monocytogenes* induz uma resposta robusta de linfócitos T CD8, que é fundamental para a resolução da infecção primária e na produção de imunidade protetora contra a reinfecção.[9] Os indivíduos esplenectomizados ou que apresentam anormalidades exclusivamente da imunidade humoral ou dos leucócitos não correm risco aumentado de infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação da listeriose invasiva (tempo decorrido entre a ingestão do alimento contaminado e o início da doença) é, em média, de cerca de 11 dias; em 90% dos casos, esse período é de 28 dias.[10] A listeriose invasiva no adulto imunocomprometido manifesta-se com mais frequência,

como bacteriemia sem foco evidente. Nesses casos, os pacientes apresentam queixas inespecíficas como febre, mal-estar, mialgia e dor lombar. A bacteriemia é a forma de listeriose invasiva que complica a gestação; a infecção do SNC é extremamente rara na ausência de outros fatores de risco. A listeriose durante a gestação pode levar ao aborto espontâneo ou à sepse neonatal, porém o tratamento antimicrobiano precoce pode possibilitar o nascimento de uma criança saudável. A endocardite causada por *L. monocytogenes* pode acometer tanto valvas nativas quanto próteses valvares e está associada a uma elevada taxa de complicações por sepse.[11] A endocardite, mas não a bacteriemia em si, pode ser um indício de um câncer de cólon subjacente; deve-se considerar a colonoscopia em todos os casos de endocardite por *Listeria*.

Os pacientes que desenvolvem bacteriemia por *L. monocytogenes* podem progredir para a infecção do SNC (neurolisteriose), que mais comumente se manifesta como meningite. *Listeria* tem predileção tanto pelo tecido cerebral quanto pelas meninges e, diferentemente de outras causas bacterianas comuns de meningite, não raramente causa encefalite ou abscesso cerebral. O abscesso cerebral em consequência de infecção por *L. monocytogenes* exibe características incomuns, em comparação com outras bactérias: o abscesso cerebral por *Listeria* coexiste com bacteriemia em quase todos os casos e com meningite em um quarto deles; além disso, os abscessos são, com frequência, subcorticais.[12]

*Listeria monocytogenes* é a causa mais comum de meningite bacteriana em pacientes com linfomas, receptores de transplante de órgãos e pacientes tratados com corticosteroides por qualquer razão. Os indivíduos afetados apresentam habitualmente os sinais/sintomas agudos clássicos da meningite, porém a apresentação é subaguda (> 24 horas) em 60% dos casos. A rigidez de nuca está ausente em 20%. Podem ser observados achados neurológicos focais, incluindo ataxia, tremores, mioclonia e crises convulsivas, consistente com o tropismo de *Listeria* para o parênquima cerebral. A coloração de Gram do líquido cerebrospinal (LCS) revela pequenos bacilos gram-positivos em apenas cerca de um terço dos casos. O conteúdo de glicose do LCS é normal em mais de 60% dos casos; há predomínio de células mononucleares em 30%.

A rombencefalite por *Listeria* é uma forma incomum de encefalite causada por listéria, que acomete o tronco encefálico e, diferentemente de outras infecções do SNC por listéria, ocorre habitualmente em adultos saudáveis. O quadro clínico típico é de uma doença bifásica, com pródromo de febre, cefaleia, náuseas e vômitos, de cerca de 4 dias de duração, seguido do início abrupto de déficits assimétricos de nervos cranianos, sinais cerebelares e hemiparesia ou déficits hemissensoriais ou ambos. Ocorre desenvolvimento de insuficiência respiratória em cerca de 40% dos pacientes. Rigidez de nuca é observada em cerca da metade dos casos, e os achados do LCS são apenas levemente anormais, com cultura positiva em cerca de 40% dos casos. Quase dois terços dos pacientes apresentam bacteriemia. A ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada para a demonstração de rombencefalite. A taxa de mortalidade é alta, e as sequelas graves são comuns nos sobreviventes.

Pode ocorrer infecção localizada após disseminação hematogênica (p. ex., abscesso hepático, artrite séptica) ou, raramente, após inoculação direta (p. ex., exantema papulopustular, conjuntivite). A listeriose osteoarticular, que acomete principalmente próteses articulares, ocorre em pacientes imunocomprometidos e exige a remoção do implante para a cura.[13]

Relatos bem documentados de surtos transmitidos por alimentos demonstraram que a ingestão de *L. monocytogenes* em um inóculo grande o suficiente pode resultar em doença autolimitada, que consiste em febre, calafrios, diarreia, cólicas abdominais e, algumas vezes, náuseas e vômitos. Os sinais/sintomas, que surgem 1 a 2 dias após a exposição, duram cerca de 2 dias.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

As situações clínicas nas quais se deve considerar um diagnóstico de listeriose incluem as seguintes:

- Sepse ou meningite neonatal
- Meningite ou infecção do parênquima cerebral em pacientes com apresentações subagudas, neoplasias malignas hematológicas, AIDS,

transplante de órgãos, imunossupressão com corticosteroides, tratamento com agentes inibidores do fator de necrose tumoral ou idade acima de 50 anos
- Infecção simultânea das meninges e do parênquima cerebral
- Abscesso cerebral subcortical
- Febre durante a gravidez
- Sangue, LCS ou outra amostra normalmente estéril que apresentam "difteroides" na coloração de Gram ou em cultura e
- Surto de gastrenterite febril de origem alimentar, quando as culturas de rotina não conseguem identificar o patógeno.

O diagnóstico diferencial de infecção do SNC por *Listeria* inclui as causas mais comuns de meningite bacteriana e abscesso cerebral; a meningite indolente ou a rombencefalite por listéria podem simular a tuberculose do SNC.

## Achados laboratoriais

O diagnóstico de listeriose é estabelecido por meio de cultura bacteriana de rotina de amostras obtidas de locais habitualmente estéreis, como o sangue ou LCS. O laboratório precisa ter cautela, visto que *L. monocytogenes* pode ser confundida com difteroides, estreptococos ou enterococos. Recomenda-se a coprocultura específica apenas quando as culturas fezes de rotina são negativas na vigência de surto de gastrenterite; muitas pessoas apresentam colonização entérica por *L. monocytogenes* sem doença invasiva. O laboratório precisa ser avisado sobre a suspeita de infecção por *Listeria*, visto que o microrganismo tende a não ser identificado com meios de cultura de rotina para fezes.

O teste sorológico (anticorpos antilisteriolisina O) não é útil para doença invasiva, mas pode ajudar na identificação retrospectiva de surtos de gastrenterite febril transmitidos por alimentos, quando as culturas de rotina são negativas.[14] A análise do LCS pela reação em cadeia da polimerase em tempo real para o gene *hly*, que codifica a listeriolisina O, tem-se útil no diagnóstico de listeriose do SNC, incluindo casos em que as culturas bacterianas de rotina foram negativas; todavia, esse teste ainda não está

disponível no comércio. O sequenciamento do genoma inteiro tem sido utilizado para aumentar a detecção e a investigação de surtos de listeriose.[15]

## PREVENÇÃO

As diretrizes para a prevenção da listeriose assemelham-se àquelas para a prevenção de outras doenças transmitidas por alimentos. Em geral, as orientações são de cozinhar totalmente os alimentos crus de origem animal; lavar minuciosamente os vegetais crus antes de consumi-los; manter carnes cruas separadas dos vegetais e dos alimentos cozidos e prontos para consumo; evitar leite cru (não pasteurizado) ou alimentos preparados com leite cru; e lavar as mãos, as facas e as tábuas após cada manuseio de alimentos crus.

Os indivíduos com alto risco de listeriose (imunocomprometidos por doenças ou medicações, gestantes e idosos) podem decidir evitar o consumo de queijos moles, como feta, *brie*, *camembert*, gorgonzola ou queijo frescal, como o queijo de minas. Os queijos duros, os queijos processados, o *cream-cheese*, o *cottage* e o iogurte são seguros. As sobras de alimentos ou as comidas prontas, como cachorros-quentes, devem ser aquecidas até fervura. É mais seguro evitar alimentos de lojas *delicatessen*, como saladas preparadas, carnes ou queijos, ou pelo menos reaquecê-los até a fervura antes de consumi-los.

A listeriose é prevenida efetivamente com a administração de sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) como profilaxia para *Pneumocystis* a receptores de transplante de órgãos, aos pacientes submetidos a imunossupressão com corticosteroides ou a indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Segundos episódios de infecção neonatal por *Listeria* praticamente não são reconhecidos e não se recomenda o uso de antibióticos intraparto em mulheres com história de listeriose perinatal.

Com exceção da transmissão da mãe infectada para o feto, não ocorre transmissão interpessoal da listeriose; não há necessidade de isolamento dos pacientes. Novos métodos de biocontrole para biofilmes de *L. monocytogenes* estão sendo investigados em fábricas de produção de

alimentos, de modo a evitar a entrada dos microrganismos nos ambientes de produção alimentar.[16]

## TRATAMENTO

As recomendações para o tratamento da infecção por *L. monocytogenes* provêm de dados *in vitro*, modelos animais e experiência clínica com pequenos números de pacientes. Nenhum ensaio clínico controlado foi realizado para comprovar a eficácia de um fármaco em relação a outro. Muitos agentes antimicrobianos exibem atividade *in vitro* contra *L. monocytogenes*. A utilidade clínica é mais relevante do que os resultados dos testes de sensibilidade *in vitro*, visto que as cefalosporinas e outros fármacos aos quais a bactéria parece ser sensível são inadequados para o tratamento da infecção.

Vinte por cento dos casos de meningite bacteriana em indivíduos com mais de 50 anos são causados por *L. monocytogenes*. Por conseguinte, a terapia empírica para meningite bacteriana em todos os adultos com mais de 50 anos deve incluir ampicilina ou SMX-TMP, particularmente na ausência de pneumonia, otite, sinusite ou endocardite associadas, cuja presença indicaria outra causa diferente de *L. monocytogenes*. As cefalosporinas, que são comumente utilizadas no tratamento da meningite bacteriana, não devem ser administradas isoladamente quando *Listeria* é uma consideração diagnóstica.

A ampicilina é considerada o fármaco de escolha para o tratamento de casos confirmados de listeriose. Nos casos de meningite e de endocardite, bem como em pacientes com grave comprometimento da função dos linfócitos T, muitas autoridades no assunto recomendam o acréscimo de gentamicina a ampicilina para obter um efeito sinérgico, com base em testes *in vitro* e modelos animais. Na meningite, o tratamento deve ser mantido durante pelo menos 3 semanas; os pacientes com bacteriemia sem comprometimento do SNC podem ser tratados durante 2 semanas. A endocardite e o abscesso cerebral devem ser

tratados durante pelo menos 6 semanas. As doses na meningite devem ser usadas no tratamento de todos os casos de listeriose invasiva, mesmo na ausência de anormalidades do SNC ou do LCS.

Quando os pacientes apresentam hipersensibilidade à penicilina, o fármaco preferido é SMX-TMP. A penicilina é bactericida e parece tão efetiva quanto a combinação de ampicilina e gentamicina. Os medicamentos que devem ser evitados, devido a fracassos do tratamento e recidivas, incluem cefalosporinas, cloranfenicol, tetraciclina, vancomicina ou eritromicina.

O estudo de coorte prospectivo nacional francês, MONALISA, constatou redução significativa da sobrevida de pacientes com neurolisteriose que foram tratados com dexametasona como medicamento adjuvante.

O ferro é um fator de virulência para *L. monocytogenes*, e, do ponto de vista clínico, os estados de sobrecarga de ferro constituem fatores de risco para a infecção por *Listeria*. Por conseguinte, em pacientes com listeriose e deficiência de ferro, é prudente suspender a reposição de ferro até completar o tratamento antimicrobiano.

## PROGNÓSTICO

A meningite por *Listeria* está associada a uma taxa de mortalidade de cerca de 25%, que é ainda mais alta em pacientes com doenças malignas subjacentes. A taxa mortalidade por abscesso cerebral e endocardite é de cerca de 50%; os sobreviventes de abscesso cerebral comumente apresentam sequelas neurológicas significativas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radoshevich L, Cossart P. Listeria monocytogenes: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev*

*Microbiol*. 2018;16:32-46.

2. Lomanco S, Nucera D, Filipellp V. The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States. *Infect Genet Evol*. 2015;35:172-183.
3. Pouillot R, Klontz K, Chen Y, et al. Infectious dose of *Listeria monocytogenes* in outbreak linked to ice cream, United States, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:2113-2119.
4. Churchill KJ, Sargeant JM, Farber JM, et al. Prevalence of *Listeria monocytogenes* in select ready-to-eat foods—deli meat, soft cheese, and packaged salad: a systematic review and meta-analysis. *J Food Prot*. 2019;82:344-357.
5. Salama PJ, Embarek PKB, Bagaria J, et al. Learning from listeria: safer food for all. *Lancet*. 2018;391:2305-2306.
6. Jensen AK, Simonsen J, Ethelberg S. Use of proton pump inhibitors and the risk of listeriosis: a nationwide registry-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2017;64:845-851.
7. Jacob J, Lorber B. Listeriosis after transient infectious or mechanical disturbance of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin Pract*. 2015;23:13-15.
8. Fattouh R, Kwon H, Czuczman MA, et al. The diaphanous-related formins promote protrusion formation and cell-to-cell spread of *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis*. 2015;211:1185-1195.
9. Qiu Z, Khalirallah C, Sheridan BS. *Listeria monocytogenes:* a model pathogen continues to refine our knowledge of the CD8 T cell response. *Pathogens*. 2018;7:1-22.
10. Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, et al. Assessment of the incubation period for invasive listeriosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1487-1489.
11. Best R, Bhagirath KM, Pearce S, et al. *Listeria monocytogenes* and prosthetic valve endocarditis. *Infect Dis*

*Clin Pract*. 2017;25:9-12.
12. Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:510-519.
13. Bush LM, Alrifai A, Perez MT. *Listeria monocytogenes* prosthetic joint infections a review a propos a case report. *Infect Dis Clin Pract*. 2015;23:66-69.
14. Garrido-Maestu A, Tomás Fornés D, Prado Rodríguez M. The use of multiplex real-time PCR the simultaneous detection of foodborne bacterial pathogens. *Methods Mol Biol*. 2019;1918:35-45.
15. Jackson BR, Tarr C, Strain E, et al. Implementation of nationwide real-time whole genome sequencing to enhance listeriosis outbreak detection and investigation. *Clin Infect Dis*. 2016;63:380-386.
16. Gray JA, Chandry PS, Kaur M, et al. Novel biocontrol methods for *Listeria monocytogenes* biofilms in food production facilities. *Front Microbiol*. 2018;9:1-12.

**Qual dos seguintes indivíduos corre maior risco de listeriose invasiva?**

A. Indivíduo de 25 anos com hipogamaglobulinemia variável comum.

B. Indivíduos de 45 anos tratado com agente inibidor do fator de necrose tumoral.

C. Indivíduo de 38 anos submetido a esplenectomia.

D. Indivíduo de 52 anos que teve leucemia e neutropenia.

E. Indivíduo de 72 anos submetido à hemodiálise.

Concluir questão

**Um homem de 66 anos apresenta febre e alteração da consciência. Os achados ao exame do líquido cerebrospinal (LCS) são compatíveis com meningite bacteriana, e a coloração de Gram do LCS revela pequenos bacilos gram-positivos. O paciente sofreu reação anafilática à amoxicilina há 2 anos. Qual das seguintes opções é o melhor tratamento para esse paciente?**

A. Ceftriaxona.

B. Vancomicina.

C. Imipeném.

D. Sulfametoxazol-trimetoprima.

E. Aztreonam.

Concluir questão

**Uma idosa é hospitalizada com meningite causada por *Listeria monocytogenes*. Qual dos seguintes tipos de isolamento é apropriado para essa paciente?**

- A. Não há necessidade de isolamento.
- B. Isolamento de contato.
- C. Isolamento respiratório.
- D. Isolamento contra transmissão por gotículas.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é o mecanismo pelo qual *Listeria monocytogenes* evita ser destruída por células fagocíticas?**

- A. Inibição da quimiotaxia.
- B. Inibição da fixação.
- C. Inibição da ingestão.
- D. Supressão do surto metabólico.
- E. Escape do fagossomo.

Concluir questão

**Um abscesso cerebral foi encontrado em um homem idoso. Qual das seguintes características é fortemente sugestiva de *Listeria monocytogenes* como causa do abscesso, em lugar de um patógeno mais comum?**

- A. Ausência de febre.
- B. Ausência de leucocitose.
- C. Localização na ponte.
- D. Achados neurológicos focais.
- E. Ocorrência de crises convulsivas.

Concluir questão

# ANTRAZ

DANIEL R. LUCEY E LEV M. GRINBERG

## DEFINIÇÃO

O antraz é causado pelo *Bacillus anthracis*, um bacilo gram-positivo formador de esporos, aeróbio ou anaeróbio facultativo. Embora seja principalmente uma doença que acomete animais (zoonose), o antraz foi desenvolvido como arma biológica por várias nações no século XX e utilizado para bioterrorismo nos EUA em 2001, quando foram enviados esporos no interior de cartas.

### O patógeno

A bactéria é um grande bacilo (1 a 1,5 por 3 a 5 μm) gram-positivo; tem aspecto de vidro fosco quando cresce em ágar-sangue de carneiro, com colônias não hemolíticas e firmes ("clara de ovo batida") de 2 a 5 mm nas primeiras 24 horas de cultura; apresenta esporos ovais, centrais a subterminais e uma cápsula que pode ser visualizada na coloração com tinta nanquim.

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção humana pelo *B. anthracis* é frequentemente associada a uma fonte zoonótica como gado bovino, ovelhas, cabras, búfalo de água e outros animais. Foi relatada a transmissão da infecção por carne, ossos, pele dos animais e pelos. Os esporos podem persistir no solo por muitos anos. Os esporos infectam animais ou seres humanos e, em seguida, germinam na forma vegetativa do *B. anthracis* e causam doença. A OMS fornece um banco de dados *online* sobre a epidemiologia global do antraz, juntamente

com diretrizes para o manejo da doença em animais, nos seres humanos e no meio ambiente.

Em uma revisão sistemática da literatura médica mundial, foi constatado que, entre 1900 e 2005, foram relatados de maneira detalhada pelo menos 82 pacientes com antraz por inalação. Esses 82 casos incluíram 18 pacientes dos EUA diagnosticados com doença adquirida naturalmente e relacionada com animais no século XX e 11 pacientes com antraz por inalação, devido aos eventos de bioterrorismo ocorridos em 2001. Além desses 82 casos, houve 41 casos de antraz por inalação confirmados por histopatologia e microbiologia no surto ocorrido em Sverdlovsk, em 1979, que foi associado à liberação acidental de esporos a favor do vento de uma instalação militar.

É extremamente raro o diagnóstico de antraz por inalação adquirido de forma natural ou o antraz gastrintestinal em seres humanos. Nesses últimos anos, o antraz por inalação tem sido associado à exposição a esporos que contaminam tambores feitos de peles de animais. O antraz gastrintestinal está ligado ao consumo de carne de animais infectados.

É importante ressaltar que *B. anthracis* não é transmitido de pessoa para pessoa através do ar. Apenas 25% dos casos por inalação confirmados em necropsia apresentaram evidências de pneumonia, especificamente pneumonia hemorrágica aguda.[1] Todos apresentaram adenopatia mediastinal hemorrágica característica, edema e derrames pleurais causados pela inalação primária de esporos. A infecção por reaerossolização pode ocorrer até mesmo ao ar livre ou em escritórios.

A forma mais comum de antraz é a cutânea. O contato direto com animais infectados ou com produtos de origem animal contaminados constitui o modo habitual de transmissão. Casos inexplicáveis de antraz cutâneo poderiam ser um indício precoce de liberação intencional de esporos.

De 2009 a 2010, ocorreram pelo menos 80 casos confirmados ou prováveis de antraz em indivíduos que injetavam heroína na Europa, principalmente no Reino Unido.[2] De 2012 a 2013, ocorreram pelo menos outros 14 casos, mais uma vez no Reino Unido, mas também na Dinamarca, na França e na Alemanha. Um novo termo, o *antraz por injeção*, foi aplicado a essa nova via de infecção e síndrome clínica distinta, que

envolvia a ocorrência de infecção grave dos tecidos moles no local de injeção e, algumas vezes, doença sistêmica. A única cepa de *B. anthracis* nesses surtos exibiu uma relação mais estreita com aquela relatada em uma cabra na Turquia, sugerindo que a heroína proveniente do Afeganistão ou do Paquistão e contrabandeada por terra dentro da pele de animal pode ter sido a fonte desses esporos na Europa.

## BIOPATOLOGIA

As cadeias encapsuladas circulantes de *B. anthracis* são retidas na rede capilar dos pulmões, um fenômeno que explica por que os pulmões sempre constituem o alvo terminal da infecção humana, independentemente da via original de infecção em um modelo murino.[3] Os principais fatores de virulência de *B. anthracis* incluem suas duas toxinas binárias, o fator de edema e o fator letal, bem como a sua cápsula de ácido poli-D-glutâmico com propriedades antifagocíticas.[4] A toxina do edema é constituída pelo fator de edema ligado a um terceiro componente de toxina do antraz, o antígeno protetor. De modo semelhante, a toxina letal consiste em fator letal ligado ao antígeno protetor. Esses três componentes da toxina, o fator de edema, o fator letal e o antígeno protetor, são codificados em um plasmídio (pX-01). A cápsula antifagocítica é codificada em um segundo plasmídeo (pX-02). Ambos os plasmídios são necessários para causar a doença.

A patogenia do antraz tem sido atribuída principalmente às suas duas toxinas binárias. Entretanto, mais recentemente, papéis essenciais desempenhados por componentes não toxina e de toxina foram implicados na patogenia das alterações cardíacas e endovasculares características, hemorragia e choque. Os componentes não toxina incluem o peptidoglicano que faz parte da parede celular bacteriana e metaloproteinases. Além disso, ocorre inibição das respostas imunes, tanto inata quanto adaptativa pelas atividades de ambas as toxinas e da cápsula antifagocítica.

De modo semelhante, o modelo de sepse foi proposto para explicar a elevada letalidade do antraz por inalação, em vez do modelo de toxina. Nesse modelo de sepse, o principal papel da toxina do antraz consiste em inibir a resposta imune contra a forma vegetativa das bactérias, permitindo,

assim, o desenvolvimento dos níveis normalmente elevados de bacteriemia e a ocorrência subsequente de choque, falência de múltiplos órgãos e morte.

A toxina letal é uma metaloproteinase e inibidora da via de transdução de sinal intracelular de proteinoquinase ativada por mitógeno. Contribui para o distúrbio da coagulação, a hemólise e a hemorragia que são observados no antraz por inalação. Não se sabe ao certo se a toxina letal contribuiu para as lesões de vasculite relatadas no surto de 1979, em Sverdlovsk. A toxina de edema contribui para o líquido "gelatinoso" típico no mediastino e no abdome, bem como para o acentuado edema observado tanto no antraz cutâneo quanto no antraz por injeção. O mecanismo é atribuído à produção excessiva de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) a partir do trifosfato de adenosina (ATP) por meio da toxina de edema que atua como uma enzima adenilatociclase. O resultado consiste em desregulação da água e do cálcio, com edema acentuado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas da infecção por antraz – por inalação, cutâneo, gastrintestinal, por injeção e meníngeo – estão relacionadas com as vias de entrada do *B. anthracis* no corpo: inalação, contato, ingestão ou injeção (p. ex., por heroína contaminada).

O antraz por inalação quase sempre provoca mediastinite hemorrágica, edema gelatinoso e adenopatia mediastinal, resultando em alargamento do mediastino, bem como em derrames pleurais devido ao bloqueio e à reversão do fluxo linfático normal e da drenagem no interior do mediastino. Esses derrames pleurais podem ser grandes, sanguinolentos e recorrentes, a não ser que sejam repetidamente drenados por toracocentese ou dreno torácico. Foi constatado que esses derrames contribuíram para a insuficiência respiratória ocorrida no surto de 1979, em Sverdlovsk, em parte devido à compressão do parênquima pulmonar e ao comprometimento da troca gasosa. Durante o surto, o líquido pleural era drenado por toracocentese, e não por dreno torácico, e foram injetados antibióticos no espaço pleural. Entretanto, quase todos os pacientes com antraz por inalação que foram submetidos a necropsia nesse surto tinham grandes derrames pleurais (em média, 1.776 mℓ). Embora não se soubesse em 1979

nem em 2001, esses derrames pleurais podem atuar como reservatório para a toxina. Os níveis de toxina no líquido pleural só foram determinados nos dois pacientes norte-americanos, em 2006 e 2011. Foram relatados altos níveis de fator letal.

Em muitos casos, a radiografia revelou infiltrados pulmonares. Por conseguinte, embora algumas pessoas tenham afirmado que o antraz por inalação não causa pneumonia, esses achados radiológicos servem para ressaltar o aspecto diagnóstico importante para os médicos de que não apenas o alargamento do mediastino e os derrames pleurais, mas também os infiltrados pulmonares, são observados com frequência. Por conseguinte, os infiltrados pulmonares nas imagens radiológicas, sejam ou não interpretados como pneumonia, não descartam a possibilidade de diagnóstico de antraz por inalação.

Em 2005, foi publicado um novo sistema de estadiamento clínico em três estágios para o antraz por inalação (Tabela 278.1), acrescentando um estágio progressivo intermediário com base em informações clínicas, microbiológicas e radiológicas adquiridas dos 11 pacientes em 2001. Anteriormente, esses pacientes teriam sido incluídos no estágio avançado, em que a morte era considerada quase certa. É importante ressaltar que todos os seis pacientes que sobreviveram aos ataques do antraz, em 2001, iniciaram rapidamente a terapia, incluindo drenagem pleural, durante esse estágio progressivo intermediário. Esse sistema de estadiamento clínico sintomático em três estágios é citado em www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html.

Embora, em 2001, nenhum dos cinco pacientes no estágio fulminante avançado tenha sobrevivido, os dois pacientes dos EUA, em 2006 e em 2011, sobreviveram, embora tenham necessitado de ventilação mecânica, colocando-os no estágio fulminante avançado. Esses dois pacientes receberam tratamento adicional com antitoxina do antraz (ver seção sobre Tratamento), que não estava disponível em 2001.

O período de incubação mais curto *documentado,* microbiológica ou histopatologicamente, é de 4 dias. A faixa é de 4 a 43 dias. Embora possam ter ocorrido períodos de incubação mais curtos, nenhum foi documentado na literatura inglesa ou russa por esses critérios laboratoriais.

O antraz cutâneo representa cerca de 95% dos pacientes com antraz. O período de incubação varia de 1 a 12 dias. À semelhança dos três estágios clínicos do antraz por inalação sintomática, é possível delinear três estágios de antraz cutâneo: (1) uma pápula pruriginosa inicial, que progride para (2) uma lesão vesicular ou bolhosa central, com edema não depressível circundante e, finalmente, (3) uma lesão central necrótica e hemorrágica, que evolui para a escara indolor clássica com edema circundante. A resolução pode levar até 2 meses. Essa progressão em três estágios pode ocorrer até mesmo com a administração de antibióticos apropriados. Durante os ataques de antraz por carta, em 2001, algumas das lesões cutâneas foram inicialmente consideradas como picadas de aranha reclusa marrom. Essas lesões são habitualmente dolorosas, ao contrário das lesões indolores do antraz.

| Tabela 278.1 | Sistema de estadiamento clínico para o antraz por inalação. |
|---|---|

**I. ESTÁGIO PRODRÔMICO INICIAL**

Doença inespecífica, algumas vezes descrita como “semelhante a gripe” e incluindo os seguintes sinais/sintomas: febre, tosse, cefaleia, calafrios, náuseas, dor torácica ou dor abdominal. Os exames laboratoriais e as radiografias não são diagnósticos. O prognóstico de cura é satisfatório com tratamento apropriado, porém é difícil confirmar o diagnóstico agudamente nesse estágio.

**II. ESTÁGIO PROGRESSIVO INTERMEDIÁRIO**

Quaisquer dos seguintes achados são critérios de definição de inclusão nesse estágio:

1. Hemoculturas positivas (tipicamente positivas em < 24 h)
2. Adenopatia mediastinal
3. Derrames pleurais: sanguinolentos, frequentemente grandes; exigem drenagem e podem sofrer recorrência

Os achados nesse estágio incluem febre alta, dispneia, confusão mental ou síncope ou piora das náuseas e dos vômitos. Os critérios de exclusão para esse estágio incluem os seguintes:

1. Meningite
2. Insuficiência respiratória com necessidade de intubação e ventilação mecânica ou
3. Choque

É importante ressaltar que os pacientes no estágio progressivo intermediário ainda podem ser curados com antibióticos apropriados e drenagem de derrames pleurais por toracocentese repetida ou, de preferência, dreno torácico, de modo a manter o espaço pleural seco para reduzir o efeito mecânico adverso sobre a respiração por derrames de grande volume e remover do espaço pleural o *Bacillus anthracis* potencialmente produtor de toxinas.

**III. ESTÁGIO FULMINANTE AVANÇADO**

Os critérios de inclusão são qualquer um dos seguintes achados:

1. Meningite
2. Insuficiência respiratória com necessidade de intubação e ventilação mecânica
3. Choque: hipoperfusão de órgão terminal

Os achados nesse estágio também podem incluir qualquer um dos estágios anteriores, de modo que não há critérios de exclusão. A probabilidade de sobrevida é a menor nesse estágio. Novas terapias que neutralizem com segurança e de maneira efetiva a toxina do antraz são necessárias para aumentar a sobrevida.

Diferentemente do antraz cutâneo, o antraz por injeção descrito na Europa em indivíduos que injetam heroína contaminada com esporos não desenvolve tipicamente uma escara com crosta preta, pode ser doloroso e pode apresentar graves manifestações gastrintestinais ou do sistema nervoso central, que podem levar rapidamente à morte. O relatório oficial de 2011

da Health Protection Scotland sobre surtos dessa nova forma de antraz aconselha os médicos a suspeitar de antraz por injeção em usuários de heroína com uma dessas três apresentações: (1) infecção grave dos tecidos moles, incluindo fasciite necrosante e celulite/abscesso, sobretudo associados a edema pronunciado (Figura 278.1); (2) sinais de sepse, mesmo se não houver infecção evidente dos tecidos moles; e (3) meningite ou hemorragia subaracnóidea/hemorragia intracraniana.

O antraz gastrintestinal é dividido em uma forma orofaríngea e uma forma intestinal. A forma orofaríngea caracteriza-se por adenopatia cervical dolorosa e período de incubação entre 2 horas e 6 dias. As lesões orais podem ulcerar. Elas também podem progredir, causando uma pseudomembrana branca com disfagia e rouquidão. A forma intestinal tem sido descrita em três fases clínicas, de modo semelhante aos três estágios clínicos progressivos do antraz por inalação e do antraz cutâneo: (1) uma fase prodrômica com febre, mal-estar e, algumas vezes, síncope; seguida de (2) uma fase progressiva com dor abdominal, náuseas, vômitos, distensão abdominal, ascite e fraqueza intensa; e, por fim, (3) uma fase fulminante com rápido aumento da circunferência abdominal e ascite em expansão, dor abdominal paroxística e choque. É interessante assinalar que o paciente norte-americano com antraz gastrintestinal, em 2010, que sobreviveu teve mais de 50 ℓ de líquido ascítico drenados como parte de seu tratamento, juntamente com antibióticos e antitoxina do antraz.

**FIGURA 278.1 Exemplo de lesões causadas pelo antraz por injeção.**

Pode ocorrer meningoencefalite por antraz em associação a qualquer uma das outras formas de antraz, por inalação,[5] cutânea, gastrintestinal ou por injeção e, raramente, sem porta de entrada conhecida. Podem ocorrer edema cerebral, hemorragia parenquimatosa cerebral, vasculite e hemorragia subaracnóidea. Com frequência, o líquido cerebrospinal é sanguinolento na meningite por antraz. Na necropsia, o sangramento extenso produz um aspecto macroscópico característico, denominado chapéu de cardeal. Essa forma de antraz permanece fatal em mais de 95% dos casos.

## DIAGNÓSTICO

Se houver suspeita de antraz,[6] deve-se obter uma amostra de sangue imediatamente antes da administração de quaisquer antibióticos, principalmente para cultura microbiológica e, possivelmente, para ensaios mais recentes para toxinas de antraz, sempre que disponíveis. De maneira

notável, as hemoculturas de pacientes com antraz por inalação revelam o crescimento de grandes bacilos gram-positivos nas primeiras 24 horas. Tendo em vista esses altos níveis de bacteriemia, é surpreendente o relato de que até mesmo uma dose de um antibiótico efetivo é suficiente para tornar as hemoculturas negativas, daí a necessidade de coletar amostras para hemoculturas antes da administração de antibióticos. As pesquisas de toxinas podem ser ainda positivas após a administração inicial de antibióticos, porém esses ensaios ainda estão atualmente em fase de investigação. Culturas nasais não devem ser realizadas como exame diagnóstico de rotina em pacientes individuais, visto que a obtenção de um resultado negativo não exclui a possibilidade de inalação de esporos. Entretanto, as culturas nasais poderiam ser epidemiologicamente úteis, como parte de uma investigação para ajudar a estimar o perímetro de exposição aos esporos.

No laboratório de microbiologia, se a cultura inicial for sugestiva de *B. anthracis*, três exames podem ser realizados em uma cabine de biossegurança. São os ensaios de motilidade (não móvel), catalase (positivo) e hemólise (negativo). Se essas características forem encontradas, a identificação ainda não está comprovada até que uma amostra seja enviada a um laboratório de referência, onde a análise por reação em cadeia da polimerase pode identificar *B. anthracis*, e a lise das bactérias encapsuladas por fago-gama pode fornecer uma confirmação. Dispõe-se também de um ou mais testes para anticorpos, porém é pouco provável que os resultados sejam positivos durante a fase mais inicial da doença. Por outro lado, diversos testes para toxina de antraz em fase de investigação (p. ex., para o fator letal, o fator de edema ou o antígeno protetor) estão sendo desenvolvidos, e esses exames devem fornecer resultados positivos no início da doença, mesmo se forem administrados antibióticos, e também podem ter valor prognóstico. No momento da redação deste artigo, estes ensaios estão disponíveis nos EUA, esses ensaios estão disponíveis apenas nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

A TC do tórax sem contraste pode constituir uma ferramenta auxiliar de diagnóstico valiosa para o antraz por inalação. É mais sensível do que a radiografia de tórax para demonstrar a adenopatia mediastinal de hiperatenuação característica que causa o alargamento do mediastino e os

derrames pleurais. A hiperatenuação é compatível com a ocorrência de sangramento nos linfonodos e, portanto, ajuda a diferenciar o antraz por inalação da tularemia, histoplasmose, tuberculose, sarcoidose e da maioria das outras causas de adenopatia mediastinal ou hilar.

A meningite por antraz é tipicamente neutrofílica e hemorrágica. Os bacilos gram-positivos muito grandes no líquido cerebrospinal diferenciam a meningite por antraz de outras causas de meningite por microrganismos gram-positivos, como *Listeria monocytogenes* de menor tamanho. Na versão *online* de fevereiro de 2014 da revista *Emerging Infectious Diseases*, os CDC publicaram suas primeiras diretrizes formais atualizadas sobre o antraz desde 2001, incluindo exames complementares, profilaxia, tratamento e monitoramento. As novas recomendações de diagnóstico incluem punção lombar por ocasião da admissão do paciente, a não ser que esteja contraindicada, visto que as novas recomendações de tratamento serão baseadas, em parte, na exclusão de meningite.

## TRATAMENTO

O tratamento do antraz sintomático inclui antibióticos e, no caso de antraz por inalação, drenagem do líquido pleural. Além disso, entre 2012 e 2016, a Food and Drug Administration (FDA) licenciou três antitoxinas para o tratamento do antraz por inalação. As recomendações dos CDC para prevenção e tratamento foram atualizadas em 2014, e o leitor pode consultar a página dos CDC na Internet para detalhes completos.[7]

Nas recomendações dos CDC de 2014, aconselha-se o tratamento com três antibióticos por via intravenosa se a meningite for possível ou confirmada. Incluem uma fluoroquinolona bactericida (o ciprofloxacino é o fármaco preferido), um betalactâmico bactericida (meropeném é o fármaco preferido) e um inibidor da síntese de proteínas (a linezolida é o fármaco preferido). Se for excluída a possibilidade de meningite, o tratamento preferido consiste em um fármaco bactericida (o ciprofloxacino é preferido) e um inibidor da síntese de proteínas (clindamicina ou linezolida). Além disso, os CDC recomendaram

“o acréscimo de uma antitoxina ao tratamento de combinação com agentes antimicrobianos em qualquer paciente que apresente alto nível de suspeita clínica de antraz sistêmico”, com base em sua revisão sistemática da literatura.

Embora não haja evidências conclusivas de que a combinação de terapia com antitoxina do antraz e antibióticos proporcione um benefício em termos de sobrevida no antraz por inalação,[8] um ciclo total de 60 dias de antibioticoterapia, com pelo menos 2 semanas IV com mais de um fármaco, seguido do período restante com um fármaco oral, é recomendado no antraz por inalação, devido à preocupação de que os esporos possam germinar em bactérias vegetativas se a terapia for interrompida mais cedo.

Uma modalidade de tratamento essencial para o antraz por inalação é a drenagem pleural. As diretrizes dos CDC de 2014 declaram: “Acredita-se que a drenagem do líquido pleural e ascite melhore a sobrevida ao reduzir o nível de toxinas e ao diminuir a compressão mecânica dos pulmões. Esses dados respaldam a necessidade de drenagem precoce e agressiva de quaisquer derrames pleurais clínicos ou aparentes em radiografias; recomenda-se a drenagem torácica em vez da toracocentese, visto que muitos derrames necessitam de drenagem prolongada. Pode haver necessidade de toracotomia ou de cirurgia torácica assistida por vídeo para remover os derrames gelatinosos ou loculados”.

A partir de 2017, dispõe-se de três tipos de anticorpos contra a toxina do antraz no Strategic National Stockpile. Um deles é policlonal, denominado imunoglobulina antiantraz intravenosa, que deriva do plasma de indivíduos que receberam a vacina contra o antraz. Essa imunoglobulina foi administrada como terapia adjuvante a vários pacientes, incluindo três nos EUA em 2006, 2009 e 2011, bem como a vários pacientes no Reino Unido. Com base em dados obtidos em coelhos, foi recentemente aprovada nos EUA pela FDA para uso, além de antibióticos, no antraz por inalação. Outra antitoxina é um anticorpo monoclonal

humanizado, denominado raxibacumabe, que foi licenciado pela FDA em dezembro de 2012 para o tratamento do antraz por inalação tanto em adultos quanto em crianças.[9] Tem sido administrado a todos os pacientes com antraz a partir de setembro de 2017, porém foi licenciada pela FDA com base na sua eficácia em modelos animais de antraz por inalação, juntamente com dados de segurança em voluntários humanos saudáveis. O raxibacumabe não atravessa a barreira hematencefálica. É administrado por via intravenosa durante 2 horas e 15 minutos, após uma dose única do anti-histamínico difenidramina. Outro anticorpo, o obiltoxaximabe, também foi aprovado pela FDA para tratamento do antraz por inalação em combinação com agentes antibacterianos apropriados ou na prevenção do antraz por inalação, com base em sua eficácia em coelhos e macacos e segurança em voluntários humanos saudáveis.[10]

## PREVENÇÃO

É possível prevenir o antraz clínico por meio de vacinação pré-exposição ou profilaxia pós-exposição com antibióticos. Além disso, o anticorpo monoclonal antitoxina (raxibacumabe) foi licenciado pela FDA para profilaxia pós-exposição tanto em adultos quanto em crianças "quando terapias alternativas não estão disponíveis ou não são apropriadas."

A atual vacina contra o antraz licenciada pela FDA contém o antígeno protetor, na forma de antígeno de vacina e alúmen como adjuvante. São necessárias cinco injeções intramusculares, três primárias e duas de reforço ao longo de um período de 12 meses quando administrada antes da exposição. Por outro lado, a profilaxia pós-exposição, exige apenas três injeções administradas por via subcutânea durante um período de 1 mês. Essa vacina tem um suprimento limitado e é dedicada principalmente a uso militar; entretanto, está disponível para as populações civis por meio de pelo menos uma clínica de viagem comercial.

Os antibióticos que foram aprovados pela FDA para profilaxia pós-exposição incluem ciprofloxacino, doxiciclina e penicilina G procaína, bem

como levofloxacino. A doxiciclina ou o ciprofloxacino são recomendados como fármacos preferidos pelos CDC para profilaxia inicial, quando a sensibilidade de uma cepa de antraz aos antibióticos é desconhecida. Entretanto, durante a gravidez, prefere-se o ciprofloxacino à doxiciclina, de acordo com as diretrizes dos CDC de 2014. O *site* dos CDC sobre antraz (em http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax) contém recomendações detalhadas sobre a escolha dos antibióticos, as doses e a duração tanto para a prevenção quanto para o tratamento do antraz.

A prevenção do antraz devido ao bioterrorismo continua sendo uma prioridade norte-americana. A suspeita de antraz clínico ou de exposição a esporos justifica a participação imediata das autoridades de aplicação da lei, devido à possibilidade de um ato criminoso. Abordagens em desenvolvimento para detectar e responder a quaisquer ataques futuros de bioterrorismo com antraz incluem o sistema BioWatch para a detecção de ameaças em aerossol e o Autonomous Detection System em instalações dos Correios. A Cities Readiness Initiative descrita pelos CDC, é um programa destinado a várias cidades dos EUA para ajudar a preparar emergências de saúde pública em larga escala, incluindo ataques de bioterrorismo (p. ex., com antraz ou outro microrganismo em aerossol). Grandes volumes de suprimentos médicos, incluindo antibióticos, podem ser rapidamente distribuídos pelo Strategic National Stockpile a uma ou mais cidades, seguidos de distribuição local. O relatório do Institute of Medicine de 2012, intitulado *Prepositioning Antibiotics for Anthrax*, discute os Strategic National Stockpile, Cities Readiness Initiative, BioWatch e questões dos antibióticos, incluindo a definição de cepas multidrogarresistentes e de extrema resistência a fármacos.

## PROGNÓSTICO

O antraz por inalação de todos os seis pacientes que sobreviveram aos ataques de 2001 foi diagnosticado durante o estágio progressivo intermediário, e a instituição imediata do tratamento impediu a progressão além desse estágio. A taxa de casos fatais de 45%, em 2001, melhorou acentuadamente em relação à taxa de 88% observada nos EUA de 1900 a 1976. A sobrevida é mais provável em pacientes submetidos à drenagem

pleural, que recebem esquemas com múltiplos antibióticos, não necessitam de intubação ou de traqueostomia e não evoluem para meningoencefalite por antraz. É importante ressaltar que dois pacientes com antraz por inalação nos EUA (em 2006 e 2011) com insuficiência respiratória, que necessitaram de ventilação mecânica conseguiram sobreviver. Não se sabe ao certo se o acréscimo de antitoxina aos cuidados intensivos, ao esquema de múltiplos antibióticos e à drenagem pleural desempenhou um papel causal na sobrevida desses pacientes. Entretanto, a sua sobrevida ressalta o fato de que até mesmo pacientes no estágio fulminante avançado podem algumas vezes sobreviver.

A taxa de mortalidade por antraz cutâneo é de cerca de 20% se não for tratado, particularmente em pacientes com compressão das vias respiratórias superiores em consequência de lesão no pescoço ou nos quais haja desenvolvimento de meningite bacteriêmica secundária por antraz. A meningite por antraz continua sendo fatal em mais de 95% das vítimas, de modo que são necessárias as melhores terapias. O licenciamento pela FDA da primeira antitoxina do antraz para crianças e adultos, como terapia e também como profilaxia pós-exposição quando terapias alternativas não estão disponíveis ou não são apropriadas, pode melhorar o desfecho clínico nas formas sistêmicas de antraz. Entretanto, continua havendo necessidade de uma antitoxina para tratar a meningite por antraz.

## NO FUTURO

Continua havendo necessidade de um teste rápido para o diagnóstico de infecção por *B. anthracis* no estágio prodrômico inicial da doença ou nos estágios clínicos avançados se o paciente recebeu antibióticos antes da coleta de amostras de sangue para cultura. Esse exame provavelmente deve ser baseado em uma toxina ou um componente de toxina. Em 2015, os CDC relataram um ensaio quantitativo baseado na toxina letal, que preencheu esses critérios quando testado em macacos *rhesus* infectados com antraz.[11] Idealmente, esse exame diagnóstico clínico rápido deve estar disponível no local de assistência.

Os inibidores das toxinas do antraz, juntamente com antibióticos, podem ser particularmente úteis no tratamento de pacientes que evoluíram

para os estágios sistêmicos do antraz em consequência de antraz por inalação, gastrintestinal ou por injeção causando infecção grave dos tecidos moles. A cronologia de administração efetiva pós-exposição da antitoxina é incerta, porém foi estimada recentemente com base no uso de modelos.[12] Além disso, a antitoxina pode ser útil no contexto de infecção por uma forma de antraz desenvolvida por engenharia genética, multidrogarresistente (MDR) ou extremamente fármaco-resistente. Novas vacinas contra o antraz ainda estão sendo testadas, porém nenhuma foi licenciada pela FDA desde 1970.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Arora G, Misra R, Sajid A. Model systems for pulmonary infectious diseases: paradigms of anthrax and tuberculosis. *Curr Top Med Chem*. 2017;17:2077-2099.
2. Zasada AA. Injectional anthrax in human: a new face of the old disease. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27:553-558.
3. Jouvion G, Corre JP, Khun H, et al. Physical sequestration of *Bacillus anthracis* in the pulmonary capillaries in terminal infection. *J Infect Dis*. 2016;214:281-287.
4. Pilo P, Frey J. Pathogenicity, population genetics and dissemination of *Bacillus anthracis*. *Infect Genet Evol*. 2018;64:115-125.
5. Katharios-Lanwermeyer S, Holty JE, Person M, et al. Identifying meningitis during an anthrax mass casualty incident: systematic review of systemic anthrax since 1880. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1537-1545.
6. Hupert N, Person M, Hanfling D, et al. Development and performance of a checklist for initial triage after an anthrax mass exposure event. *Ann Intern Med*. 2019. [Epub ahead of print.]

7. Treatment: anthrax. https://www.cdc.gov/anthrax/medical-care/treatment.html. Accessed June 26, 2019.
8. Vietri NJ. Does anthrax antitoxin therapy have a role in the treatment of inhalation anthrax? *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:257-262.
9. Migone TS, Bolmer S, Zhong J, et al. Added benefit of raxibacumab to antibiotic treatment of inhalational anthrax. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1145-1151.
10. Hou AW, Morrill AM. Obiltoxaximab: adding to the treatment arsenal for *Bacillus anthracis* infection. *Ann Pharmacother*. 2017;51:908-913.
11. Boyer A, Gallegos-Candela M, Quinn C, et al. High sensitivity MALDI-TOF MS quantitation of anthrax lethal toxin for diagnostics and evaluation of medical countermeasures. *Anal Bioanal Chem*. 2015;407:2847-2858.
12. Rubinson L, Corey A, Hanfling D. Estimation of time period for effective human inhalational anthrax treatment including antitoxin therapy. *PLoS Curr*. 2017;9:1-26.

**Um homem de 56 anos é diagnosticado com antraz por inalação. As hemoculturas são positivas para *Bacillus anthracis*. A tomografia computadorizada do tórax sem contraste revela adenopatia mediastinal e derrames pleurais bilaterais de tamanho moderado. O paciente está recebendo vários antibióticos apropriados. De acordo com as diretrizes de manejo do antraz de 2014 dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), qual é a conduta recomendada no que diz respeito aos derrames pleurais?**

A. Efetuar acompanhamento rigoroso e diário para assegurar que os derrames pleurais estejam diminuindo de tamanho com a administração de antibióticos.

B. Drenar por toracocentese apenas se os derrames aumentarem depois de 48 horas de tratamento com antibióticos.

C. Drenar derrames imediatamente por toracocentese, porém sem drenagem torácica.

D. Efetuar toracocentese em um dos lados e enviar o líquido para determinação dos níveis de toxinas do antraz.

E. Efetuar neste momento uma drenagem torácica bilateral.

Concluir questão

**Em dezembro de 2012, a Food and Drug Administration (FDA) licenciou a primeira antitoxina do antraz. Esse produto é um anticorpo monoclonal humanizado. Qual das seguintes opções *não* está incluída no licenciamento dessa antitoxina pela FDA?**

A. Tratamento de crianças durante qualquer estágio do antraz por inalação.

B. Tratamento de adultos durante qualquer estágio do antraz por inalação.

C. Tratamento de crianças com antraz por inalação apenas no estágio inicial.

D. Profilaxia pós-exposição quando não se dispõe de terapias alternativas.

E. Profilaxia pós-exposição quando as terapias alternativas não são apropriadas.

Concluir questão

**Qual é o número de doses de vacina e qual é a frequência de administração fornecidos nas recomendações dos CDC sobre o uso da vacina contra o antraz especificamente para profilaxia pós-exposição, além de um antibiótico?**

A. Uma dose de vacina o mais cedo possível após exposição a esporos.

B. Duas doses de vacina durante um período de 1 mês.

C. Três doses de vacina durante um período de 1 mês.

D. Três doses de vacina durante um período de 12 meses.

E. Cinco doses de vacina durante um período de 18 meses.

Concluir questão

**Os antibióticos aprovados pela FDA para profilaxia pós-exposição incluem todos os seguintes, exceto:**

- A. Levofloxacino.
- B. Ciprofloxacino.
- C. Penicilina G procaína.
- D. Clindamicina.
- E. Doxiciclina.

Concluir questão

**As amostras para hemocultura coletadas antes da administração de antibióticos normalmente começam a apresentar crescimento do *Bacillus anthracis* em pacientes com antraz por inalação dentro de que intervalo de tempo?**

- A. 6 horas.
- B. 24 horas.
- C. 48 horas.
- D. 1 semana.
- E. Não cresce em meios de cultura convencionais.

Concluir questão

# 279

# INFECÇÕES POR *ERYSIPELOTHRIX*

ANNETTE C. REBOLI

## DEFINIÇÃO

*Erysipelothrix rhusiopathiae* provoca três padrões bem definidos de infecção em seres humanos: (1) erisipeloide, uma celulite dos dedos das mãos e das mãos (também conhecido como dedo de baleia ou dedo de porco), que constitui a manifestação mais comum da infecção com *E. rhusiopathiae*; (2) uma forma cutânea difusa e (3) uma forma sistêmica ou invasiva, com ou sem comprometimento cutâneo, que habitualmente se manifesta como bacteriemia, que pode ser complicada por endocardite.

### O patógeno

*Erysipelothrix rhusiopathiae* é um bacilo gram-positivo delgado, pleomórfico, microaerofílico e não formador de esporos. Pode ser confundido com outros bacilos gram-positivos, em particular *Listeria monocytogenes* (ver Capítulo 277) e espécies de *Corynebacterium* (ver Capítulo 276). Pode ser diferenciado de *L. monocytogenes* pela falta de mobilidade, ausência de produção de catalase e coagulase e resistência à neomicina. A maioria das cepas de *E. rhusiopathiae* produz sulfeto de hidrogênio em meio inclinado de ágar-ferro açúcar tríplice, uma característica que diferencia *E. rhusiopathiae* de *L. monocytogenes* e das corinebactérias. Como é possível observar a ocorrência de alfa-hemólise após 48 horas de incubação de *E. rhusiopathiae*, pode haver também confusão com estreptococos. O termo *erisipeloide* refere-se à infecção cutânea pelo *E. rhusiopathiae* e não deve ser confundido com erisipela (ver Figura 412.4), que é uma celulite superficial causada por estreptococos e estafilococos.

## EPIDEMIOLOGIA

*Erysipelothrix rhusiopathiae* é encontrado em todo o mundo como comensal ou como patógeno em vários animais selvagens e domésticos, incluindo suínos, carneiros, gado, cavalos, cães, gatos, roedores, galinhas, patos, perus, pinguins e papagaios, bem como em moscas, carrapatos, ácaros e piolhos. O maior impacto comercial da infecção por *E. rhusiopathiae* é devido à doença em suínos; entretanto, a infecção de carneiros e aves domésticas também é economicamente importante. As superfícies ambientais em contato com animais infectados ou seus produtos constituem fontes potenciais de *E. rhusiopathiae*. Esse microrganismo pode persistir por longos períodos de tempo no solo contaminado. *Erysipelothrix rhusiopathiae* morre nos primeiros 15 minutos de aquecimento a 55°C e com o uso de vários desinfetantes domésticos disponíveis no comércio.

A incidência de infecção cutânea nos seres humanos parece estar diminuindo, devido aos avanços tecnológicos nas indústrias de animais. Em geral, a infecção resulta do contato com animais infectados ou seus produtos. Os indivíduos com maior risco de contrair a infecção incluem pescadores, peixeiros, agricultores, açougueiros, pessoas que trabalham em matadouros e veterinários.[1–3] O microrganismo entra através de cortes e escoriações na pele e pode resultar em infecção a partir de água doce ou água salgada.[4] A incidência sazonal do erisipeloide acompanha a do erisipeloide suíno, sendo maior no verão e no início do outono. Os raros casos de infecção sistêmica que não apresentam ligação ocupacional tendem a ocorrer em hospedeiros imunocomprometidos, sugerindo a possível ocorrência de colonização orofaríngea ou gastrintestinal pelo microrganismo. O alcoolismo crônico foi reconhecido como condição subjacente comum. Erisipeloide e erisipeloide com bacteriemia têm sido relatados raramente após mordidas de cães e gatos, sugerindo que *E. rhusiopathiae* faça parte da flora oral desses animais.

## BIOPATOLOGIA

A virulência do *E. rhusiopathiae* está associada, pelo menos em parte, à resistência à fagocitose por leucócitos polimorfonucleares. Essa capacidade antifagocítica resulta da existência de uma cápsula no microrganismo. Na

ausência de anticorpos específicos, *E. rhusiopathiae* escapa da fagocitose; entretanto, mesmo se for fagocitado, esse microrganismo consegue se replicar nessas células. Outros fatores de virulência incluem enzimas (neuraminidase e hialuronidase) e proteínas associadas à parede celular, como proteínas transportadoras e de adesão.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em virtude de seu modo de aquisição (contato com animais infectados ou seus produtos, inoculação de microrganismos em escoriações da pele), as lesões costumam ser restritas aos dedos das mãos e às próprias mãos (Figura 279.1). Dois a 7 dias após a inoculação dérmica traumática, verifica-se o aparecimento de uma lesão violácea, discretamente elevada e bem definida, acompanhada de sensação muito dolorosa, latejante, em queimação ou pruriginosa. A área infectada torna-se tumefeita. Podem aparecer vesículas, porém não há supuração. A lesão dissemina-se lentamente para outros dedos das mãos, porém raramente acomete as pontas dos dedos ou a pele acima do punho. À medida que a lesão sofre disseminação periférica, a região central melhora. Os sinais e sintomas sistêmicos são raros. Pode ocorrer artrite estéril de uma articulação adjacente. Em cerca de 20% dos casos, ocorrem linfadenopatia regional ou linfadenite, e há febre baixa em cerca de 10%. As lesões habitualmente desaparecem em 3 semanas sem tratamento. Ocorre recidiva em 1% dos casos.

**FIGURA 279.1 Erisipeloide com a sua tumefação arroxeada e não purulenta característica do dedo da mão.** Também conhecida como dedo de baleia ou dedo de porco, essa forma de celulite causada pelo *Erysipelothrix rhusiopathiae* não deve ser confundida com a erisipela estreptocócica ou estafilocócica (ver Figura 412.4). (De Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas.* 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1992.)

A forma cutânea difusa é rara. A lesão cutânea evolui proximalmente a partir do local de inoculação ou surge em áreas remotas. Com frequência, os pacientes apresentam febre e artralgias, porém as hemoculturas são geralmente negativas.

A infecção sistêmica por *Erysipelothrix* é incomum. Foram relatados mais de 100 casos de bacteriemia, e a maioria dos pacientes apresentou endocardite.[7] Isso pode representar uma superestimativa, devido a um viés de notificação nos relatos de casos. Embora casos de endocardite de próteses valvares tenham sido relatados, a maioria dos casos envolveu

valvas nativas. Em 60% dos casos, houve desenvolvimento de infecção em valvas cardíacas aparentemente normais. Um terço dos pacientes tinha lesão cutânea anterior ou concomitante de erisipeloide. As manifestações clínicas da endocardite secundária ao *E. rhusiopathiae* e a outros microrganismos são semelhantes. A endocardite por *E. rhusiopathiae* exibe uma alta correlação com a ocupação, apresenta tropismo para a valva aórtica, acomete mais o sexo masculino do que o feminino e está associada a elevada taxa de mortalidade. A alta taxa de mortalidade pode refletir um atraso na instituição do tratamento apropriado, devido ao uso empírico de vancomicina, que não constitui um tratamento efetivo de *E. rhusiopathiae*. Casos de endocardite por *E. rhusiopathiae* foram complicados pela formação de abscessos paravalvares e do miocárdio, embolia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração de valva e insuficiência renal aguda. A bacteriemia por *E. rhusiopathiae* sem endocardite ocorre com mais frequência do que se acreditava anteriormente.[8] A bacteriemia está ocorrendo com maior frequência em pacientes imunocomprometidos, enquanto a endocardite ocorre, em geral, em pacientes imunocompetentes. Já foram relatadas infecções focais, incluindo abscesso cerebral, meningite, endoftalmite, osteomielite, artrite séptica, abscessos epidurais e paravertebrais, abscesso do músculo psoas, abscesso hepático, fasciite necrosante, abscesso intra-abdominal e peritonite. Algumas dessas infecções eram complicações da bacteriemia. Foi constatada a ocorrência de artrite séptica em articulações nativas, em próteses articulares e após cirurgia artroscópica.[9,10] A diálise peritoneal tem sido complicada por peritonite.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico exige um alto grau de suspeita em pacientes com exposições, que habitualmente estão relacionadas com o trabalho.[11] *Erysipelothrix rhusiopathiae* cresce em meios laboratoriais de rotina. Como *E. rhusiopathiae* está localizado apenas nas partes mais profundas da pele em casos de erisipeloide, a biopsia de toda a espessura da derme a partir da borda da lesão possibilita o isolamento máximo do microrganismo. O diagnóstico definitivo por biopsia da pele raramente é necessário, devido à apresentação clínica clássica e à rápida resposta ao tratamento. As técnicas

de hemocultura de rotina são adequadas para o crescimento e o isolamento do microrganismo em casos de suspeita de bacteriemia ou de endocardite. Foram utilizados vários meios seletivos para melhorar o isolamento de *E. rhusiopathiae* de amostras contaminadas. Foram desenvolvidas técnicas moleculares, como reação em cadeia da polimerase com iniciadores (*primers*) específicos de *E. rhusiopathiae*, com consequente melhora da eficiência de detecção e identificação. A espectroscopia de massa com ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz-tempo de voo (MALDI-TOF MS) identifica rápida e acuradamente *E. rhusiopathiae*.[12]

## TRATAMENTO

A maioria dos *E. rhusiopathiae* isolados é sensível a penicilina, cefalosporinas, imipeném, clindamicina, ciprofloxacino, ofloxacino e daptomicina. Foi observada alguma resistência do microrganismo a eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol e clindamicina.[13] *Erysipelothrix rhusiopathiae* mostra-se resistente à vancomicina, aos aminoglicosídeos, ao sulfametoxazol-trimetoprima e às sulfonamidas. A penicilina G constitui o tratamento de escolha. Em geral, as lesões cutâneas não complicadas respondem de modo satisfatório a um curso de 5 a 7 dias de penicilina oral. O tratamento acelera a cura, embora ainda possam ocorrer recidivas. É preciso tratar a bacteriemia com penicilina intravenosa; os casos de endocardite devem ser tratados com 12 a 20 milhões de unidades de penicilina G ao dia ou 1 g/dia de ceftriaxona, durante 4 a 6 semanas. Duas semanas de terapia intravenosa, seguidas de 2 semanas de terapia oral foram bem-sucedidas. Pode-se considerar o uso de quinolonas ou de daptomicina em infecções por *Erysipelothrix*, quando o paciente for alérgico aos betalactâmicos. A linezolida oral foi utilizada para completar o tratamento em um caso de bacteriemia complicada por endoftalmite. Pode haver necessidade de substituição de valva cardíaca em pacientes com endocardite. Os dispositivos protéticos infectados devem ser removidos.

## PREVENÇÃO

A limpeza e a desinfecção adequadas das superfícies de trabalho e a atenção para as práticas de higiene no trabalho, incluindo o uso de luvas e a higiene das mãos, reduzem o risco de infecção. Dispõe-se de vacina para uso comercial apenas em animais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Tan EM, Marcelin JR, Adeel N, et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* bloodstream infection—a 22-year experience at Mayo Clinic, Minnesota. *Zoonoses Public Health.* 2017;64:e65-e72.
2. Hofseth K, Dalen H, Kibsgaard L, et al. Infectious tenosynovitis with bloodstream infection caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*, a case report on an occupational pathogen. *BMC Infectious Diseases. Case Rep.* 2017;17:12-16.
3. Asimaka E, Nolte O, Overesch G, et al. A dangerous hobby? *Erysipelothrix rhusiopathiae* bacteremia most probably acquired from freshwater aquarium fish handling. *Infection. Case Rep.* 2017;45:557-562.
4. Vasagar B, Jain V, Germinario A, et al. Approach to aquatic skin infections. *Prim Care*. 2018;45:555-566.
5. Zhu W, Cai C, Huang J, et al. Characterization of pathogenic roles of two *Erysiplothrix rhusiopathiae* surface proteins. *Microb Pathog*. 2018;114:166-168.
6. Ogawa Y, Shiraiwa K, Nishikawa S, et al. Identification of the chromosomal region essential for serovar-specific antigen and virulence of serovar 1 and 2 strains of *Erysipolothrix rhusiopathiae*. *Infect Immun*. 2018;86:1-11.

7. Hua P, Liu J, Tao J, et al. Erysipelothrix rhusiopathiae-induced aortic valve endocarditis: case report and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:730-736.
8. Principe L, Bracco S, Mauri C, et al. Erysipelothrix rhusiopathiae bacteremia without endocarditis: rapid identification from positive blood culture by MALDI-TOF mass spectrometry. A case report and literature review. *Infect Dis Rep*. 2016;8:1-4.
9. Alawdah LS, Campbell JN, Pollock N, et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* suppurative arthritis in a 12-year-old boy after an unusual fresh water exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:431-433.
10. Groeschel M, Forde T, Turvey S, et al. An unusual case of *Erysipelothrix rhusiopathiae* prosthetic joint infection from the Canadian Arctic: whole genome sequencing unable to identify a zoonotic source. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1-7.
11. Volard B, Mignot L, Piednoir E, et al. Systemic *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection not associated with endocarditis highlighting bacteriological diagnosis difficulties: case report and literature review. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74:306-312.
12. Micaelo M, Rasmy P, Amara M, et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* bacteremia: a challenging diagnosis! *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74:613-615.
13. Xu CW, Zhang AY, Yang CM, et al. First report of macrolide resistance gene *erm*(T) harbored by a novel small plasmid from *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Antimicrob Agent Chemother.* 2015;59:2462-2465.

**Um pescador de 56 anos, sem condições clínicas significativas, relata, há 2 semanas, o aparecimento de**

**placa bem definida, elevada, dolorosa e roxo-avermelhada no dorso da mão direita. A lesão propagou-se lentamente nessas 2 semanas e surgiu aproximadamente 1 semana depois da última pescaria. O paciente não tem febre e não há evidências de linfadenopatia regional ou linfadenite. Qual das seguintes recomendações é a mais apropriada?**

- A. Efetuar aspiração da borda em expansão e enviar o material coletado para coloração de Gram e cultura.
- B. Iniciar penicilina oral.
- C. Encaminhar para biopsia da lesão.
- D. Iniciar vancomicina intravenosa.
- E. Não prescrever tratamento.

Concluir questão

**Um homem de 47 anos com história de doença hepática crônica secundária a etilismo apresenta febre, calafrios e artralgias generalizadas há 3 dias. Ele trabalha em matadouro que processa suínos. Há cerca de 3 semanas, surgiu celulite em um dedo da mão, que desapareceu espontaneamente sem tratamento. São obtidas amostras para hemocultura, que revelam bacilos gram-positivos identificados como *Erysipelothrix rhusiopathiae*. O ecocardiograma é normal, e as hemoculturas de**

**acompanhamento são negativas. A antibioticoterapia de escolha é:**

- A. Vancomicina.
- B. Penicilina G intravenosa.
- C. Tetraciclina.
- D. Ampicilina e gentamicina.
- E. Sulfametoxazol-trimetoprima.

Concluir questão

**Um veterinário de 45 anos apresenta febre, calafrios e sudorese há 2 semanas. No exame físico foi auscultado um sopro diastólico 3/6, compatível com regurgitação aórtica. Três conjuntos de hemoculturas são positivos para *Erysipelothrix rhusiopathiae*, e o ecocardiograma revela uma vegetação na valva aórtica. O paciente tem alergia à penicilina, manifestada como urticária. A antibioticoterapia alternativa mais apropriada é:**

- A. Vancomicina.
- B. Ceftriaxona.
- C. Daptomicina.

D. Ampicilina e gentamicina.

E. Tetraciclina.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos com história de artrite reumatoide, que está recebendo tratamento crônico com prednisona, procura seu médico para discutir a prevenção da infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Ele tem um amigo com quem trabalha no matadouro e que recentemente foi tratado devido a endocardite causada por *E. rhusiopathiae*. O médico deve recomendar o seguinte:**

A. Vacinação.

B. Tratamento crônico com baixa dose de penicilina oral enquanto está recebendo prednisona.

C. Boa higiene das mãos e uso de luvas protetoras.

D. Uso de avental, máscara e luvas enquanto está no trabalho.

Concluir questão

**Mulher de 63 anos com história de eczema crônico e alcoolismo foi submetida a artroplastia do joelho direito, decorrente de doença articular degenerativa. Viveu em**

**uma fazenda que criava suínos. Seis meses após a artroplastia, apareceram dor e tumefação do joelho direito, com drenagem subsequente de material purulento de uma pústula na incisão. As radiografias simples revelaram afrouxamento da prótese e osteomielite. A prótese foi retirada, e múltiplas amostras de líquido e osso obtidas durante a cirurgia revelaram bacilos gram-positivos. As culturas foram positivas para *Erysipelothrix rhusiopathiae*, porém as hemoculturas foram negativas. A paciente foi tratada com imipeném IV, durante 2 semanas. Qual das seguintes recomendações é a mais apropriada para tratamento oral ambulatorial?**

- A. Claritromicina.
- B. Tetraciclina.
- C. Sulfametoxazol-trimetoprima.
- D. Ciprofloxacino.

Concluir questão

280

# INFECÇÕES POR CLOSTRÍDIOS

DALE N. GERDING E STUART JOHNSON

As infecções por clostrídios caracterizam-se por doença produzida por toxinas. Incluem o tétano e o botulismo, ambos causados por neurotoxinas, e a mionecrose por clostrídios ou gangrena gasosa, causada pelas toxinas do *Clostridium perfringens*, bem como as de outras espécies de clostrídios. Embora essas infecções por clostrídios continuem sendo clinicamente importantes, a sua frequência teve um acentuado declínio com o advento das vacinas e as melhores medidas de saúde pública. Várias espécies de clostrídios antes pouco conhecidas, que produzem grandes citotoxinas (LCC, *large clostridial cytotoxins*), cujas dimensões variam de 250 a 308 kDa, tornaram-se cada vez mais proeminentes. Incluem, em particular, *C. difficile*, que é responsável, nos EUA, pelas infecções mais comuns associadas aos cuidados de saúde e por uma taxa de mortalidade cada vez maior em pacientes idosos.[1] Outro microrganismo produtor de LCC, *C. sordellii*, tem causado infecções devastadoras em mulheres jovens em associação à gravidez e aborto induzido, em usuários de substâncias injetáveis e em pacientes com feridas traumáticas. *Clostridium novyi* do tipo A é um terceiro microrganismo produtor de LCC, que também tem causado infecções graves em usuários de substâncias injetáveis.

## INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

### DEFINIÇÃO E PATÓGENO

A infecção por *C. difficile* (ICD) é uma infecção gastrintestinal, caracterizada por diarreia (três ou mais evacuações de fezes pastosas ou não formadas em ≤ 24 horas) e exame positivo para toxina A ou toxina B do *C.*

*difficile* nas fezes, evidências de uma cepa de *C. difficile* produtora de toxina nas fezes ou sinais de colite pseudomembranosa na visualização direta do cólon. *Clostridium difficile* é um microrganismo gram-positivo anaeróbio formador de esporos, que sobrevive bem na água, no solo e em animais e que apresenta distribuição mundial.

## EPIDEMIOLOGIA

A ICD ocorre, com mais frequência, em ambientes de cuidados de saúde, particularmente em instituições de cuidados prolongados e hospitais de cuidados agudos, e é mais frequente e letal entre idosos, particularmente com mais de 75 anos. Nos hospitais dos EUA, as taxas de ICD quase triplicaram desde 2000 e agora estima-se que, nos EUA, haja 500.000 ICD e quase 30.000 mortes anualmente associadas à ICD.[2] Uma cepa específica de *C. difficile* – identificada como cepa do grupo BI de endonuclease de restrição, tipo NAP1 em gel de campo pulsado e ribotipo 027 na reação em cadeia da polimerase (BI/NAP1/027) – é considerada responsável por grande parte da epidemia que se estendeu até o Canadá e a Europa. As taxas de ICD de início na comunidade também aumentaram durante a última década, em associação a taxas crescentes em hospitais e clínicas de repouso. Entretanto, 94% dos casos de ICD de início na comunidade em um estudo de base populacional foram associados a algum tipo de cuidado de saúde recentemente, incluindo visitas ambulatoriais, pacientes com alta hospitalar recente e os residentes de casas de repouso. É improvável que os casos associados à comunidade (sem exposição a cuidados de saúde) respondam por mais de 10 a 15% de todas as ICD. Os fatores de risco para ICD incluem uso de agentes antimicrobianos, idade avançada[3] e permanência em uma instituição de cuidados agudos ou crônicos. Os hospitais e as casas de repouso são considerados um ambiente particularmente de alto risco, visto que os pacientes são idosos, o uso de antibióticos é frequente, o ambiente está contaminado com esporos de *C. difficile* (que são difíceis de erradicar), os pacientes assintomáticos eliminam *C. difficile* em suas fezes, e os profissionais de saúde transportam *C. difficile* em suas mãos quando não praticam uma boa higiene das mãos.[4] *Clostridium difficile* pode ser cultivado a partir das fezes de cerca de 2 a 3% dos adultos saudáveis, porém a frequência em pacientes hospitalizados assintomáticos aumenta com a

duração da hospitalização e pode alcançar 20% ou mais. A exposição a quase todos os agentes antimicrobianos tem sido associada à ocorrência subsequente de ICD, porém aqueles com mais alto risco são a clindamicina, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas. A ICD é rara em crianças e adultos jovens, apesar da frequente exposição a agentes antimicrobianos. Entretanto, as crianças com menos de 1 a 2 anos são comumente colonizadas com *C. difficile*, porém permanecem assintomáticas, uma observação que continua, em grande parte, sem explicação.

## BIOPATOLOGIA

O risco de ICD parece ser mínimo na ausência de terapia antimicrobiana. Quando são administrados, os agentes antimicrobianos têm a consequência involuntária de comprometer a microbiota intestinal protetora normal durante vários dias a semanas após a interrupção desses fármacos. Se *C. difficile* for ingerido durante esse período, os esporos germinam no intestino, e a forma vegetativa do microrganismo multiplica-se e começa a produzir toxinas. Nesse ponto, o desenvolvimento de diarreia pelo paciente é determinado pelo estado de sua imunidade às toxinas, que está mais bem correlacionado com anticorpos de imunoglobulina G sérica dirigidos contra a toxina A e a toxina B do *C. difficile*. Os indivíduos com boa resposta dos anticorpos serão assintomáticos, porém continuarão colonizados por *C. difficile*, enquanto aqueles com pouca ou nenhuma resposta dos anticorpos desenvolverão diarreia e ICD. A toxina A é principalmente uma enterotoxina, enquanto a toxina B é uma citotoxina. Ambas atuam por glicosilação de pequenas proteínas de GTPase, o que provoca ruptura do citoesqueleto celular, resultando em arredondamento das células epiteliais do cólon, extravasamento de líquido e morte celular. Na presença de colite pseudomembranosa, o cólon aparece coberto por pseudomembranas amarelas a brancas, cujo tamanho varia de puntiforme a totalmente confluente, cobrindo todo o cólon nos casos avançados. Na avaliação histológica, o cólon revela infiltração acentuada de neutrófilos em toda a sua parece, com necrose da mucosa e lesões semelhantes a um vulcão, a partir das quais a pseudomembrana é vista “irromper”. A pseudomembrana é composta de material proteináceo e restos celulares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas clínicos da ICD variam desde um estado de portador assintomático até colite pseudomembranosa grave e, por vezes, potencialmente fatal, complicada por grandes perdas de líquidos e complicações sistêmicas. Na ICD leve, os pacientes podem apresentar simplesmente "diarreia incômoda", que desaparece com a interrupção do fármaco implicado. Outros pacientes com ICD mais grave apresentam perdas substanciais de líquido e proteínas, juntamente com febre, cólicas, hipoalbuminemia, leucocitose e hipotensão. A leucocitose é comum (ocorre em até 50% dos pacientes) e constitui um marcador de ICD grave quando ultrapassa 15.000/µℓ. Contagens extremamente altas de leucócitos (> 50.000/µℓ) constituem uma indicação de doença fulminante e potencialmente fatal. Outros fatores que podem indicar a presença de doença grave ou em estágio terminal incluem megacólon tóxico, febre alta, insuficiência renal, hipotensão, choque e acidose láctica, com níveis superiores a 5,0 mmol/ℓ.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar do diagnóstico em qualquer paciente que tenha diarreia inexplicável (três ou mais de fezes pastosas ou não formadas em ≤ 24 horas) em associação ao uso recente ou atual de antibióticos. Apenas cerca de 10 a 20% dos pacientes nessa categoria apresentam efetivamente ICD, porém este é o grupo de pacientes que deve ser investigado. Com frequência, os episódios de ICD são diagnosticados de maneira incorreta, principalmente devido à falta de suspeita clínica ou ao uso de exames inadequados. O diagnóstico de ICD baseia-se principalmente nos sinais e sintomas clínicos e é apenas confirmado por exames laboratoriais.[5]

O método convencional para estabelecer o diagnóstico consiste em detectar as toxinas A e B nas fezes ou identificar uma cepa de *C. difficile* produtora de toxina nas fezes. Os exames que detectam apenas a toxina A são inadequados, visto que cerca de 1 a 3% das cepas que causam ICD produzem toxina B, mas não toxina A. O método laboratorial mais comum tem sido um imunoensaio enzimático, porém a sua sensibilidade é de apenas 50 a 80%. A repetição do exame não melhora a acurácia do

diagnóstico, visto que os imunoensaios enzimáticos também têm deficiências de especificidade, que aumentam a taxa de resultados falso-positivos com exames repetidos. Os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), dos quais a reação em cadeia da polimerase (PCR) é o mais comumente utilizado para *C. difficile* nas fezes, estão amplamente disponíveis no comércio e melhoram acentuadamente a sensibilidade do teste para 90 a 95% (em comparação com o padrão-ouro da cultura para cepa toxigênica). Os NAAT são mais caros, porém o seu uso por laboratórios clínicos está disseminado nos EUA. Eles aumentam a sensibilidade do diagnóstico de ICD, porém alguns estudos mostraram que é necessário obter também um resultado positivo para a toxina nas fezes para confirmar o diagnóstico, visto que os pacientes com teste molecular positivo, porém com imunoensaio negativo, apresentam desfechos semelhantes a pacientes sem *C. difficile* por ambos os exames. O ensaio padrão de citotoxinas celulares é pouco utilizado, porém é mais sensível do que o imunoensaio enzimático. Tem as desvantagens de uma demora de 24 a 48 horas e a exigência de instalações para cultura de tecidos. A coprocultura para *C. difficile*, que é o exame mais sensível disponível, também é lenta e exige confirmação da produção de toxina pelo microrganismo antes da notificação. O exame de fezes para a glutamato desidrogenase ou *antígeno comum* pode ser utilizado como teste de rastreamento rápido, porém tem uma especificidade de apenas cerca de 50% e exige confirmação com um teste de toxinas, o que pode aumentar o tempo total necessário para relatar resultados positivos. A ICD também pode ser diagnosticada pela observação direta de colite pseudomembranosa por meio de sigmoidoscopia ou colonoscopia ou durante a cirurgia. Quando um teste com resultado negativo não confirma o diagnóstico em um paciente com sinais/sintomas clínicos muito sugestivos de ICD, deve-se instituir o tratamento empírico da ICD, em vez de repetir o exame. A causa da diarreia infecciosa em um paciente adulto com início em mais de 48 horas após a internação é quase sempre ICD, visto que outros patógenos entéricos infecciosos (com exceção do norovírus) são extremamente raros no ambiente hospitalar. No diagnóstico diferencial, são também comuns as causas não infecciosas de diarreia, como a diarreia associada a antibióticos ou a outros medicamentos, uso de laxantes, colite isquêmica e doença inflamatória intestinal idiopática. Em pacientes com diarreia associada a

antibióticos e sem qualquer evidência de colite, a causa da diarreia com ensaio negativo para toxina de *C. difficile* habitualmente não é definida. Nos EUA, novas diretrizes para a ICD recomendam a realização do NAAT isolado apenas quando os pacientes são submetidos a rastreamento para diarreia documentada (três ou mais evacuações de fezes pastosas ou não formadas em 24 horas, sem uso de laxante) antes de proceder a um NAAT nas amostras de fezes. Se não for efetuado nenhum rastreamento, recomenda-se uma combinação de exames que incluam a glutamato desidrogenase (GDH) ou o NAAT e um EIA confirmatório.[6]

## PREVENÇÃO

São utilizadas duas estratégias principais de prevenção. A primeira consiste em controle tradicional da infecção, em que são utilizadas barreiras contra a transmissão (aventais, luvas, isolamento, higiene das mãos, limpeza ambiental) para prevenir que esporos de *C. difficile* alcancem o paciente (ver Capítulo 266). A segunda estratégia consiste em reduzir a probabilidade de infecção, se o paciente entrar em contato com *C. difficile* enquanto estiver no hospital. A estratégia mais eficaz, também conhecida como controle de antimicrobianos, consiste em evitar ou minimizar a exposição a agentes antimicrobianos desnecessário, em particular aqueles com alto risco de ICD, como clindamicina, cefalosporinas e fluoroquinolonas. As intervenções para reduzir a exposição à clindamicina e às cefalosporinas foram altamente efetivas na interrupção de surtos de ICD em hospitais. Os probióticos de uso profilático também reduzem o risco de ICD, porém não há atualmente recomendação consistente para o seu uso.[8]

## TRATAMENTO

As diretrizes atualizadas de prática clínica para o diagnóstico e o tratamento da ICD foram publicadas em 2018 pela Infectious Diseases Society of America (ISDA) e pela Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA).[9] O tratamento da ICD começa com a interrupção do antibiótico implicado, instituição de cuidados

de suporte e evitação de agentes antiperistálticos.[10] Os pacientes com doença leve podem se recuperar com essas medidas conservadoras simples, porém a maioria necessita de tratamento específico. A continuação dos antibióticos implicados enquanto a ICD está começando a ser tratada com vancomicina e outros agentes resulta em menores taxas de cura e taxas mais elevadas de recorrência de ICD nos pacientes. O metronidazol, em uma dose de 500 mg VO, 3 vezes/dia, durante 10 a 14 dias, tem sido o tratamento recomendado para pacientes com ICD leve, devido a seu baixo custo. Entretanto, um ensaio clínico prospectivo e randomizado de grande porte sobre a vancomicina *versus* o metronidazol questionou essa recomendação, visto que demonstrou ser a vancomicina estatisticamente superior ao metronidazol em todos os pacientes com ICD.[A1] Em consequência, as novas diretrizes nos EUA não recomendam mais o metronidazol como tratamento de primeira linha da ICD, seja qual for a gravidade. Pacientes com ICD leve/moderada ou grave (definida, de maneira variável, como uma contagem de leucócitos de > 15.000 ou aumento da creatinina de > 1,5 vez acima do valor basal) devem ser tratados com vancomicina, em uma dose de 125 mg VO, 4 vezes/dia, durante 10 dias, ou com fidaxomicina, em uma dose de 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 10 dias. A fidaxomicina é um antibiótico macrocíclico de espectro estreito, que é tão eficaz quanto a vancomicina e reduz a infecção recorrente.[A2] A resposta antecipada a esses medicamentos consiste em rápida defervescência, com normalização gradual dos hábitos intestinais. O tempo médio para a resolução da diarreia é de cerca de 3 dias; se não houver resolução dos sintomas com 5 ou 6 dias de tratamento, deve-se considerar a mudança no tratamento. Entretanto, não existem dados que sustentem o uso de mais de um medicamento de cada vez no tratamento da ICD, a não ser na presença de doença fulminante. Com frequência, a ausência de resposta significa que a doença progrediu excessivamente, ou que outra condição é responsável pelos sintomas. Em pacientes com ICD grave complicada ou fulminante, o tratamento clínico inclui vancomicina em uma dose

mais alta (500 mg, 4 vezes/dia) VO ou por tubo nasogástrico; se houver íleo paralítico, acrescenta-se metronidazol (500 mg IV, a cada 8 horas), e administra-se também vancomicina por enema. Se os sinais/sintomas progridem com essa terapia, a colectomia pode salvar a vida do paciente e deve ser realizada antes que a contagem de leucócitos alcance 50.000/μℓ ou que a concentração de lactato alcance 5,0 mmol/ℓ. Um procedimento de ileostomia em alça com preservação do cólon, seguido de infusão de polietilenoglicol e vancomicina, demonstrou reduzir a mortalidade, em comparação com controle históricos de colectomia e pode constituir um procedimento preferido à colectomia.

Outras opções de antibióticos incluem o ácido fusídico oral, a teicoplanina, nitazoxanida, a rifaximina e a bacitracina, porém a maioria desses medicamentos só foi avaliada em um pequeno número de pacientes, e nenhum (como o metronidazol) recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da ICD. Não há evidências convincentes de que os agentes de ligação de toxinas, como a colestiramina e os probióticos, sejam úteis no tratamento de ICD. Cerca de 20 a 25% dos pacientes tratados com vancomicina ou metronidazol apresentam recorrência dos sintomas quando o tratamento é interrompido, devido à persistência dos esporos de *C. difficile* ou à aquisição de uma nova cepa. Recomenda-se o tratamento da ICD recorrente com vancomicina, vancomicina mais redução gradual e pulso, ou fidaxomicina. Os pacientes que sofrem múltiplas recorrências da ICD são extremamente difíceis de tratar e podem se beneficiar de uma consulta com um especialista em doenças infecciosas ou com gastroenterologista. O actoxumabe e o bezlotoxumabe[11] são anticorpos monoclonais humanos dirigidos contra as toxinas A e B de *C. difficile*, respectivamente. Em pacientes que recebem tratamento antibiótico para ICD primária ou recorrente, o bezlotoxumabe (infusão de uma dose de 10 mg por quilograma de peso corporal) foi associado a uma taxa substancialmente menor de infecção recorrente do que o placebo

e apresenta um perfil de segurança semelhante ao do placebo. O acréscimo de actoxumabe não melhorou a eficácia.[A3]

Dados observacionais e ensaios clínicos randomizados e prospectivos sugerem que o transplante de microbiota fecal possa ser um tratamento efetivo para a infecção recorrente por *C. difficile*.[A4,A5] Além disso, o transplante de microbiota fecal congelada é tão efetivo quanto a microbiota fresca para a resolução clínica da diarreia em pacientes com infecção recorrente por *C. difficile*.[A6] Em um ensaio clínico randomizado, as fezes de doador administradas por colonoscopia pareceram ser seguras e foram mais eficazes do que o transplante autólogo de microbiota fecal na prevenção de episódios subsequentes de infecção por *C. difficile*.[A7] Em adultos com ICD recorrente, o transplante de microbiota fecal por cápsulas orais demonstrou não ser inferior à administração por colonoscopia na prevenção de infecção recorrente ao longo de 12 semanas.[A8] Em pacientes que tiveram recuperação clínica após tratamento com metronidazol ou vancomicina, a administração oral de esporos da cepa M3 não toxigênica de *C. difficile* pode resultar em colonização do trato gastrintestinal e reduzir significativamente a ICD recorrente.

## PROGNÓSTICO

A maioria (cerca de 80%) dos pacientes responde a retirada simples do antibiótico implicado, juntamente com um único ciclo de vancomicina ou fidaxomicina. Alguns pacientes com doença fulminante acabam necessitando de colectomia. A taxa de mortalidade atribuída à doença alcança 7% em grandes séries, e a maioria dos casos letais ocorre em pacientes com mais de 65 anos. Os pacientes com múltiplas recorrências necessitam de ciclos repetidos de antibióticos, habitualmente vancomicina com esquemas de redução gradual e dose pulsada, ou fidaxomicina, que podem precisar ser continuados por semanas a meses, ou podem necessitar de transplante de microbiota fecal.

# INFECÇÃO TECIDUAL NECROSANTE POR CLOSTRÍDIOS

## *Clostridium sordellii*

### DEFINIÇÃO E PATÓGENO

*Clostridium sordellii* é outra espécie de clostrídio que produz grandes citotoxinas (LCC) e que se tornou mais comum como causa de choque séptico e fasciite necrosante em associação a traumatismo, parto, aborto médico e uso de substâncias injetáveis. A antitoxina contra *C. sordellii* produz neutralização cruzada do efeito citotóxico das toxinas de *C. difficile*, indicando a semelhança dessas LCC.

### EPIDEMIOLOGIA

O microrganismo é comumente encontrado no solo e nas fezes de animais e, em certas ocasiões, transitoriamente na vagina ou no reto de seres humanos em todo o mundo.[12] A contaminação de feridas com o solo constitui a via suspeita habitual de infecção. Foram descritas infecções após feridas traumáticas, parto, aborto médico e uso de substâncias injetáveis por via intramuscular ou subcutânea.

### BIOPATOLOGIA

*Clostridium sordellii* produz até sete toxinas identificadas; destas, a toxina hemorrágica (TcsH) e a toxina letal (TcsL), ambas LCC e análogas às TcdA e TcdB de *C. difficile*, são consideradas como principais fatores de virulência. Tanto a TcsL quanto a TcsH estão localizadas em plasmídios de *C. sordellii*. A TcsL demonstrou ser essencial para a virulência. As toxinas produzem necrose local, edema progressivo e choque, resultando em alta mortalidade. As toxinas são glicosiltransferases, que glicosilam as proteínas Rho, Rac ou Ras, causando comprometimento da organização do citoesqueleto e extravasamento capilar maciço, com edema progressivo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais/sintomas iniciais são inespecíficos e incluem náuseas, letargia, tontura e dor à compressão do local da infecção. Em algumas horas, surgem taquicardia e hipotensão. Os exames laboratoriais revelam leucocitose acentuada ou reação leucemoide. A hipotensão e a taquicardia são refratárias ao tratamento. O edema secundário ao extravasamento capilar é proeminente, resultando em hemoconcentração, porém com pouca ou nenhuma febre. É comum a ocorrência de derrames peritoneais e pleurais. Elevações dos leucócitos superiores a 75.000/μℓ estão associadas a desfecho fatal.

### Infecção associada ao parto e ao aborto médico

Trata-se de uma infecção rara, em que as pacientes, 4 a 7 dias após a administração de mifepristona oral e misoprostol vaginal para aborto médico, apresentam náuseas, vômitos, fraqueza, dor abdominal, hipotensão e taquicardia, com pouca ou nenhuma febre e, com frequência, ausência notável de achados ao exame pélvico. A apresentação assemelha-se à da síndrome de choque tóxico. Há rápida progressão para o colapso vascular e a parada cardíaca. A leucocitose é acentuada, com contagens de leucócitos que se aproximam de 100.000/μℓ na maioria das pacientes. Após o parto, a apresentação é semelhante, porém o edema localizado e a coloração dos lábios do pudendo e do períneo podem ser evidentes se o local de episiotomia estiver infectado. Todas as pacientes até hoje morreram.

### Infecção associada ao uso de substâncias injetáveis

A heroína do tipo *black tar* (uma forma de heroína escura, pegajosa, menos refinada e mais barata) tem sido associada à fasciite necrosante no local de injeção subcutânea ou intramuscular, presumivelmente uma consequência dos contaminantes misturados com a heroína. Os pacientes apresentam depois de 2 a 7 dias sintomas de fasciite necrosante do membro superior ou inferior no local de injeção da heroína, acompanhada, em alguns casos, de hipotensão. É necessário proceder ao desbridamento cirúrgico agressivo no local da infecção, juntamente com administração de líquidos e vasopressores. As culturas do tecido desbridado revelam múltiplos

microrganismos, além do *C. sordellii*. A taxa de mortalidade nesses pacientes é de 50%.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é difícil devido à ausência de sinais/sintomas específicos; todavia, em geral, é estabelecido pela identificação da provável fonte de infecção e isolamento do *C. sordellii* do local de infecção ou de hemoculturas. A análise com reação em cadeia da polimerase para *C. sordellii* em tecidos infectados pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico quando as culturas são negativas. Outras bactérias também são comumente encontradas no local de infecção. A TC ou a RM podem ser úteis na identificação das infecções localizadas, que podem ser então excisadas ou drenadas cirurgicamente, fornecendo material para o diagnóstico microbiológico.

## PREVENÇÃO

As infecções por *C. sordellii* são muito raras, e o mecanismo de ação da infecção, particularmente após aborto médico não é conhecido. Entretanto, a atenção cuidadosa para a limpeza de feridas, evitar a injeção de substâncias na pele ou no músculo e manter uma boa higiene durante o parto provavelmente ajudam a prevenir a infecção por *C. sordellii*.

## TRATAMENTO

Não se dispõe de informações sobre o tratamento definitivo. A infecção progride tão rapidamente que as intervenções terapêuticas raramente são bem-sucedidas. A cirurgia para remover os locais necróticos de infecção e a administração de líquidos intravenosos e vasopressores para o tratamento da hipotensão e da taquicardia constituem cuidados de suporte. O antibiograma sugere que os betalactâmicos, a clindamicina, as tetraciclinas e o cloranfenicol são ativos, porém não se dispõe de dados de eficácia sobre o tratamento clínico. Teoricamente, o uso de um antibiótico, como a clindamicina, para suprimir a síntese de

toxina, poderia ser um adjuvante útil no tratamento. Atualmente, não existe nenhuma antitoxina disponível.

## PROGNÓSTICO

As infecções após o parto ou aborto médico têm sido uniformemente fatais. A mortalidade em usuários de substâncias injetáveis ou em pacientes após traumatismo ou cirurgia é de cerca de 50%.

## Infecção por *Clostridium novyi* em usuários de substâncias injetáveis

A alfatoxina do *C. novyi* provoca uma doença produtora de LCC em seres humanos. *Clostridium novyi* é reconhecido há muito tempo como causa de toxemia fatal em animais com feridas contaminadas. Ocorreu um surto extenso de infecções humanas na Escócia, na Irlanda e em outras partes do Reino Unido entre 2000 e 2009 em indivíduos que injetavam heroína extravascularmente (na pele ou no músculo). Uma infecção necrosante localizada foi reconhecida, com edema doloroso, sepse e mortalidade significativa. Os achados consistem em inflamação do tecido mole, edema e necrose nos locais de injeção, colapso circulatório, leucocitose pronunciada e derrames pleurais. Em geral, o tratamento envolve desbridamento e administração de antibióticos (gentamicina, flucloxacilina, penicilina, metronidazol e clindamicina foram utilizados durante esse surto, visto que as infecções são tipicamente de origem polimicrobiana).

## Mionecrose por clostrídios (gangrena gasosa)

## DEFINIÇÃO

A mionecrose por clostrídios ou gangrena gasosa pode ser causada por várias espécies de *Clostridium*, mais comumente *C. perfringens* após traumatismo ou lesão tecidual e *C. septicum* após disseminação de uma fonte colônica.

## EPIDEMIOLOGIA

A gangrena gasosa tem sido historicamente uma complicação de ferimentos em campos de batalha e de traumatismo em situações sem combate. Nos EUA, o número estimado de casos é de cerca de 1.000 por ano. As lesões traumáticas são responsáveis por cerca de 50% dos casos, em que os acidentes automobilísticos são responsáveis pela maioria; o restante desenvolve-se em pacientes após lesões por esmagamento, acidentes industriais, ferimentos por arma de fogo e queimaduras. Em certas ocasiões, a mionecrose por clostrídios pode ser precipitada por lesões menores, como ferimentos penetrantes, injeções intramusculares, lacerações simples e injeções subcutâneas com epinefrina. As complicações pós-operatórias respondem por cerca de 30% dos casos e, com mais frequência, estão associadas à cirurgia de apêndice, do trato biliar ou do intestino. Cerca de 20% são representados por casos "espontâneos" ou não traumáticos e estão sempre associados a uma neoplasia maligna oculta do cólon.

## BIOPATOLOGIA

Os clostrídios estão amplamente distribuídos na natureza e podem ser cultivados a partir de quase todas as amostras de solo, do ambiente hospitalar e do intestino humano. Um fator crítico é o estado fisiológico da ferida com condições que sustentam a germinação e a produção de toxinas por clostrídios toxigênicos. O baixo potencial de oxirredução, a hipoxia, substratos apropriados e os íons cálcio são particularmente cruciais. A probabilidade de infecção aumenta de modo substancial com músculo desvitalizado e material estranho, como solo. *Clostridium perfringens* elabora pelo menos 12 toxinas reconhecidas, sobretudo alfatoxina e a tetatoxina do *C. perfringens* tipo A. Embora a interação seja complexa, as evidências sustentam um papel central para a alfatoxina, uma fosfolipase C, e para a tetatoxina ou perfringolisina O, uma citolisina dependente de colesterol, na morte celular extensa e na interrupção da perfusão microvascular, que caracterizam a mionecrose por clostrídios. As alterações na perfusão vascular são provavelmente mediadas pela agregação plaquetária induzida por toxina e marginação dos leucócitos. A alfatoxina do *C. septicum*, uma citolisina formadora de poros não relacionada com a

alfatoxina de *C. perfringens*, também provoca morte celular e alterações na perfusão microvascular.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, os sinais/sintomas iniciais de mionecrose traumática surgem 1 a 4 dias após o evento precipitante, embora esse período possa variar de 8 horas a 3 semanas. O sintoma inicial consiste em dor, que é frequentemente súbita e intensa no local de cirurgia ou traumatismo. A pele acometida apresenta edema intenso e, inicialmente, é pálida antes de evoluir para coloração bronzeada ou magenta, seguida de formação de bolhas. As bolhas contêm líquido, que pode ser claro ou hemorrágico. A secreção tem um odor descrito como "fétido adocicado".

Colapso circulatório e hipotensão que não respondem à reposição volêmica são comuns e podem refletir o efeito da alfatoxina, que suprime a contratilidade cardíaca. Cerca de 15% dos pacientes apresentam bacteriemia, que é habitualmente complicada por hemólise rápida, com acentuada queda do hematócrito, que pode cair até mesmo para 0%. As complicações comuns incluem icterícia, hipotensão, insuficiência hepática e insuficiência renal. Com frequência, a insuficiência renal deve-se à hemoglobulinúria e mioglobinúria, mas também pode ser causada por necrose tubular aguda em consequência da hipotensão. Apesar da gravidade da doença, o estado mental do paciente é, em geral, notavelmente satisfatório até uma fase muito avançada da doença. A intervenção cirúrgica revela necrose muscular, sem contração do músculo com estimulação. A dissecção mais profunda revela músculo necrótico vermelho intenso, que se torna negro e extremamente friável nos estágios finais.

A gangrena gasosa uterina, que outrora era comum após abortos sépticos, é agora rara, mas pode complicar o parto normal, a amniocentese, a cesariana ou o aborto. O início é habitualmente súbito, com febre, taquicardia, hipotensão, insuficiência renal e icterícia. A radiografia pode revelar gás na parede uterina. A urina com frequência tem coloração "vinho do Porto" em consequência da hemoglobinúria, e, muitas vezes, observa-se icterícia, devido à hemólise intravascular maciça. As causas habituais incluem *C. perfringens* e *C. sordellii*.

A mionecrose espontânea ocorre na ausência de traumatismo e, em geral, é causada por *C. septicum*. Uma associação distinta é observada com o câncer de cólon e a enterocolite neutropênica, que representam portas de entrada para a disseminação hematogênica do *C. septicum*. Essa infecção também é observada na leucemia aguda. As portas habituais de entrada são o íleo terminal, o ceco e o cólon ascendente, o que explica o termo *tiflite* ou enterocolite neutropênica. A neoplasia maligna conhecida ou oculta foi associada em 71% dos pacientes, e a taxa de mortalidade alcançou 67% em uma grande revisão recente de mionecrose espontânea por *C. septicum*.[13]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de gangrena gasosa baseia-se habitualmente em uma constelação de manifestações clínicas características, incluindo mionecrose de um membro ou da parede abdominal, choque e insuficiência renal. O paciente se queixa tipicamente de dor intensa. O reconhecimento precoce é importante, visto que a instituição precoce do tratamento influencia fortemente o prognóstico. O diagnóstico é estabelecido pelo exame da pele e do músculo, que revela secreção podre, bolhas características e crepitações. A coloração de Gram revela numerosos bacilos gram-positivos, sem células inflamatórias. O exame histopatológico da lesão mostra mionecrose sem leucócitos polimorfonucleares, um achado notavelmente diferente da maioria das infecções de tecidos moles, que não exibem necrose e apresentam células inflamatórias em quantidades abundantes. Observa-se a presença de gás no tecido, que pode ser detectado por exame físico, radiografia ou outras técnicas de imagem.

## PREVENÇÃO

O princípio básico de prevenção é consiste em manejo adequado das feridas traumáticas – estabelecimento de drenagem adequada, remoção de corpos estranhos, drenagem de hematomas e estabelecimento de uma boa hemostasia.

## TRATAMENTO

O aspecto mais importante do tratamento consiste em desbridamento cirúrgico imediato. Muitos casos exigem cirurgia extensa e, com frequência, mutilante. A penicilina e a clindamicina são recomendadas, porém raramente são adequadas sem cirurgia radical, exceto em pacientes com enterocolite neutropênica, que, com frequência, podem ser tratados com antibióticos. A justificativa do uso de penicilina em associação com clindamicina reside no fato de que algumas cepas de clostrídios são resistentes à clindamicina; todavia, esta última é provavelmente um fármaco superior para reduzir a formação de toxina. Outros antibióticos geralmente efetivos incluem o metronidazol e o cloranfenicol. O uso de oxigênio hiperbárico é controverso, em parte pelo fato de que os ensaios clínicos terapêuticos serem de baixa qualidade ou não convincentes.

## PROGNÓSTICO

Os fatores associados a um prognóstico sombrio incluem idade avançada, localização no tronco, associação à doença subjacente grave, leucopenia, insuficiência renal, hemólise e choque. Os melhores resultados são observados em pacientes jovens com comprometimento de apenas um membro. O manejo é importante, particularmente a realização de cirurgia precoce e agressiva, bem como o uso de antibióticos. A taxa de mortalidade global de pacientes com gangrena gasosa traumática em centros terciários é de cerca de 25%.

# INFECÇÕES POR CLOSTRÍDIOS NEUROTÓXICOS

## Botulismo

## DEFINIÇÃO

O botulismo é uma doença neuroparalítica grave, caracterizada por paralisia de neurônio motor flácida descendente. É causado pela toxina botulínica

produzida por *C. botulinum*.

### O patógeno

*Clostridium botulinum* é um anaeróbio obrigatório gram-positivo, formador de esporos, amplamente distribuído na natureza e encontrado, com frequência, no solo, em ambientes marinhos e em produtos agrícolas. Cada cepa produz uma das oito toxinas designadas pelas letras A a H. A toxina botulínica também pode ser produzida pelas espécies relacionadas de clostrídios, *C. baratii* e *C. butyricum*. Todas essas neurotoxinas provocam a mesma síndrome; as causas habituais da doença em seres humanos são os tipos A, B e E, com raros casos produzidos pelo tipo F.

## EPIDEMIOLOGIA

O botulismo nos seres humanos geralmente é um de três tipos: botulismo de origem alimentar, botulismo do lactente ou botulismo de feridas. Raramente, o botulismo é contraído em consequência de acidentes iatrogênicos com toxina botulínica, que é um agente de bioterrorismo potencial se for inalado ou ingerido.

O botulismo transmitido por alimentos é a forma mais comum de botulismo no mundo, porém ocupa um segundo lugar distante em relação ao botulismo do lactente nos EUA. Entretanto, ocorreram recentemente 31 casos de ingestão de álcool feito em prisão (pruno)[14] e oito casos em consequência da ingestão de produtos comerciais enlatados (molho de pimenta para cachorro-quente). Os alimentos implicados com mais frequência são vegetais enlatados caseiros ou alimentos fermentados, e a maioria dos casos consiste em casos isolados esporádicos, envolvendo, em certas ocasiões, duas ou três pessoas. Os alimentos comercialmente conservados e preparados em restaurantes também constituem causas raras de botulismo de origem alimentar. A toxina do tipo A é predominante nos EUA. O Alasca tem a maior taxa entre todos os estados, com aproximadamente 35% de todos os casos; 80% dos casos no Alasca são produzidos pelo tipo E e, com mais frequência, estão associados a métodos de fermentação utilizados no preparo de peixes e mamíferos marinhos pelos povos nativos do Alasca. A carne e os seus derivados frequentemente estão

implicados na Europa, onde a toxina predominante é do tipo B. Na China, o veículo mais frequente consiste em um produto vegetal, e o tipo A predomina.

O botulismo do lactente constitui a forma reconhecida com mais frequência nos EUA, bem como o tipo de botulismo mais recentemente descoberto, descrito pela primeira vez em 1976. É causado pela produção de toxina botulínica no intestino após suposta ingestão de esporos e colonização em lactentes de 2 a 36 semanas. O mel foi identificado como fonte de esporos de *C. botulinum*; entretanto, na maioria dos casos, a fonte nunca é identificada. Quase todos os casos são produzidos pela toxina do tipo A ou tipo B. Em geral, os sintomas começam com constipação intestinal, seguida de alimentação deficiente, choro fraco, letargia e fraqueza generalizada, que se caracteriza como a "síndrome do bebê hipotônico", devido à perda do controle da cabeça. Essa forma de botulismo é rara em adultos e ocorrem, com mais frequência, em pacientes com anormalidades anatômicas ou funcionais dos intestinos.

O botulismo por feridas, descrito pela primeira vez em 1943, é a forma menos frequente da doença e, em geral, é causado pela toxina do tipo A ou do tipo B. Raramente, são relatados casos esporádicos em feridas traumáticas contaminadas por solo. Foram descritos surtos no oeste dos EUA em usuários de heroína do tipo *black tar* produzida no México, particularmente se a substância for injetada por via intramuscular ou subcutânea (*skin popping*).[15] Esses usuários de substâncias também desenvolvem infecções por outros clostrídios, incluindo fasciite necrosante causada por *C. sordellii* e *C. novyi* e tétano causado por *C. tetani*.

A inalação ou a ingestão da toxina botulínica é considerada um dos seis principais agentes de arma biológica em termos de probabilidade de uso. O método suposto seria a contaminação do suprimento de alimentos, abastecimento de água ou bebidas comerciais ou aerossolização em uma área densamente povoada, causando botulismo por via inalatória. Estima-se que a liberação da toxina por aerossol de uma fonte pontual poderia incapacitar ou matar 10% das pessoas em um raio de 0,5 km.

O botulismo iatrogênico resulta do uso incorreto de toxina botulínica para fins cosméticos ou terapêuticos. As doses para tratamento estético são muito baixas para causar doença sistêmica, porém o uso de produtos não

licenciados com altas concentrações de toxina botulínica pode causar sintomas sistêmicos. Doses mais altas utilizadas no tratamento de distúrbios musculares foram responsáveis por casos esporádicos com sintomas sistêmicos semelhantes aos do botulismo.

## BIOPATOLOGIA

Os achados patológicos resultam da absorção de toxinas pelo intestino (toxina pré-formada ingerida em alimentos ou produção *in situ* no intestino em lactentes), de inalação (aerossol de bioterrorismo), absorção de fontes de infecção cutânea (feridas) ou injeção iatrogênica. A toxina é disseminada pela circulação sistêmica e provoca paralisia flácida ao ligar-se às terminações de neurônios motores pré-sinápticos e ao bloquear a transmissão da acetilcolina através da junção neuromuscular. As doses letais estimadas de toxina botulínica A purificada para um ser humano de 70 kg são de 0,09 a 0,15 μg quando administradas por via intravenosa, de 0,8 a 0,9 μg quando inaladas e de 70 μg quando administradas por via oral.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ao contrário da síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392), que é uma paralisia ascendente, o botulismo caracteriza-se por fraqueza generalizada e paralisia descendente. Os sinais/sintomas resultam da absorção da toxina botulínica pelo intestino, pelos pulmões ou por uma ferida. Os sinais/sintomas clínicos consistem em paralisias de nervos cranianos altamente distintas e, em geral, simétricas, seguidas de paralisia flácida descendente simétrica. O comprometimento proeminente dos nervos cranianos III, IV e VI provoca borramento visual e diplopia; o comprometimento do nervo craniano VII causa a face inexpressiva característica e disfagia, e o comprometimento do nervo craniano IX provoca disartria. Assim, os sinais/sintomas iniciais incluem os "quatro *d*" – diplopia, disartria, disfagia e disfonia – embora este último raramente seja relatado, com o borramento visual sendo relatado mais comumente do que a diplopia. Esses achados são seguidos de paralisia descendente do membro superior e paralisia respiratória. O exame neurológico revela paresia bilateral do nervo craniano VI, ptose, pupilas dilatadas com reação lenta e

diminuição do reflexo faríngeo, seguidas por comprometimento descendente dos neurônios motores. Os reflexos tendíneos profundos estão diminuídos ou ausentes. O paciente se mantém lúcido, os sinais vitais estão normais e os achados neurológicos são simétricos. A insuficiência respiratória é a causa mais comum de morte. A duração da doença e a magnitude da paralisia na ausência de tratamento são extremamente variáveis. Os sinais/sintomas podem limitar-se a alguns nervos cranianos, ou pode haver paralisia completa de todos os músculos voluntários. Pode haver progressão no decorrer de um período de horas a dias. A cronologia e a magnitude dos déficits neurológicos dependem do tamanho do inóculo da toxina botulínica.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de botulismo em pacientes com paralisia flácida aguda afetando os nervos cranianos, sobretudo se houver disfunção bilateral do nervo craniano VI, achados neurológicos associados e relato de consumo de alimento suspeito (10 horas a 5 dias antes), como alimentos em conserva ou enlatados caseiros. Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia são comuns no início da doença, com ocorrência de constipação intestinal quando a paralisia se desenvolve. O achado de dois ou mais casos epidemiologicamente ligados é praticamente diagnóstico de botulismo de origem alimentar, visto que as outras causas de paralisia são raras e esporádicas. Se não houver ingestão alimentar suspeita, deve-se procurar feridas potencialmente infectadas, incluindo locais de injeção em usuários de heroína do tipo *black tar* produzida no México. No bioterrorismo, a epidemiologia pode refletir exposição a uma fonte comum, como abastecimento local de água ou toxina aerossolizada, mas também pode ser amplamente distribuída por meio de uma fonte alimentar contaminada, como o suprimento de leite.

Os exames laboratoriais quando existe suspeita de botulismo de origem alimentar incluem análise do soro, das fezes, do conteúdo gástrico ou do alimento para a toxina botulínica e cultura de fezes e do alimento suspeito ou feridas para *C. botulinum*. As amostras para ensaio de toxina devem ser coletadas antes de iniciar o tratamento com antitoxina. No botulismo de

ferida, o diagnóstico é estabelecido pelo isolamento de *C. botulinum* a partir de culturas de feridas ou a detecção da toxina no soro. Em geral, os ensaios para detecção da toxina estão apenas disponíveis em laboratórios de saúde pública. O padrão é um bioensaio em camundongo para a detecção e a quantificação da toxina. O tipo de toxina é determinado por neutralização com anticorpo tipo-específico. Em geral, os pacientes adultos com evidências clínicas de botulismo transmitidos por alimentos apresentam toxina detectável no soro em um terço dos casos e toxina detectável nas fezes em um terço dos casos, porém o microrganismo é isolado das fezes em cerca de 60%.

O diagnóstico diferencial inclui miastenia *gravis*, síndrome de Guillain-Barré, paralisia por carrapato, acidente vascular encefálico, triquinose, síndrome de Eaton-Lambert, hipocalcemia, hipermagnesemia, envenenamento por organofosforado, envenenamento por atropina e envenenamento paralítico por mariscos e baiacu. A eletromiografia (EMG) usando estímulos repetitivos (2 a 50/s) pode ser útil para distinguir as causas de paralisia flácida. Os padrões de eletromiografia com estimulação supramáxima lenta e rápida exibem respostas semelhantes no botulismo e na síndrome de Eaton-Lambert. Os achados na análise do líquido cerebrospinal e nos exames de imagem do encéfalo são normais no botulismo.

## PREVENÇÃO

A doença pode ser prevenida pela destruição dos esporos na fonte alimentar original, pela inibição da germinação ou pela destruição da toxina pré-formada.

## TRATAMENTO

Os médicos que suspeitam de botulismo devem procurar imediatamente um parecer clínico, notificar as autoridades de saúde pública e administrar antitoxina. Nos EUA, a agência a ser notificada é o departamento de saúde estadual, que entrará em contato com os Centers for Disease Control and Prevention

(CDC) se necessário. Dispõe-se de consultas de emergência adicionais a partir do oficial de serviço do botulismo dos CDC por intermédio do CDC Emergency Operations Center (telefone nos EUA: 770-488-7100); em outros países, deve-se entrar em contato com agências de saúde pública semelhantes. O tratamento consiste em cuidados de suporte e em neutralização passiva com antitoxina botulínica equina.[a]

Nos EUA, o tratamento padrão de adultos, desde 2010, é a antitoxina botulínica heptavalente (HBAT) por meio de um protocolo de investigação de novos fármacos da FDA patrocinado pelos CDC. A HBAT contém anticorpo de origem equina contra sete tipos de toxina botulínica conhecidos (A a G) com os seguintes valores de potência nominal: 7.500 U de anti-A; 5.500 U de anti-B; 5.000 U de anti-C; 1.000 U de anti-D; 8.500 U de anti-E; 5.000 U de anti-F; e 1.000 U de anti-G. A imunoglobulina botulínica é um tratamento derivado de seres humanos para o botulismo do lactente dos tipos A e B, disponível para o botulismo do lactente por intermédio do California Infant Botulism Treatment and Prevention Program. A antitoxina deve ser administrada o mais cedo possível, e não se deve adiar o tratamento, aguardando os resultados microbiológicos. Esse tratamento não reverte a paralisia nem neutraliza a toxina que já está ligada às terminações nervosas, porém neutralizar efetivamente a toxina livre na circulação para impedir a progressão. A antitoxina HBAT é derivada de cavalos, e, em consequência, podem ocorrer reações de hipersensibilidade.

A insuficiência respiratória é um importante risco, e os pacientes precisam ser monitorados cuidadosamente, com critérios liberais de suporte ventilatório. A necessidade de ventilação mecânica varia de cerca de 20% em adultos com a doença de origem alimentar até 60% em pacientes com botulismo do lactente. Outras formas de cuidados de suporte incluem alimentação enteral ou parenteral e posicionamento do paciente na posição de Trendelenburg reversa.

A toxina pode ser removida do trato gastrintestinal por meio de lavagem gástrica, catárticos e enemas no início da doença. Não há necessidade de tratamento com antibióticos, exceto no botulismo de feridas.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade do botulismo de origem alimentar não tratado era de 60 a 70%, porém atualmente é de 3 a 5% com tratamento. Nos EUA, o botulismo do lactente apresenta hoje uma taxa de mortalidade inferior a 1%; o uso de antitoxina humana reduziu a duração mediana de hospitalização de 6 para 3 semanas. Os pacientes que sobrevivem a qualquer forma de botulismo geralmente têm uma recuperação completa.

# Tétano

## DEFINIÇÃO

O tétano é uma síndrome neurológica, caracterizada por rigidez generalizada e espasmo convulsivo dos músculos esqueléticos causados por uma neurotoxina elaborada no local de lesão pelo *C. tetani*.[15b]

### O patógeno

*Clostridium tetani* é um bacilo gram-positivo anaeróbio, delgado e móvel. Quando esporula, o esporo terminal confere ao microrganismo uma forma característica em "baqueta de tambor" ou "raquete de tênis". A forma vegetativa produz tetanospasmina, uma neurotoxina que consiste em proteína com massa molecular de aproximadamente 151 kDa, incluindo uma cadeia pesada (100 kDa) que se liga às células neuronais e uma cadeia leve, que bloqueia a liberação de neurotransmissores.

## EPIDEMIOLOGIA

*Clostridium tetani* pode ser encontrado em 2 a 23% das amostras de solo, com a maior proporção observada em solo tratado com esterco. O

microrganismo também pode ser encontrado nas fezes de uma variedade de animais e aves domésticos e de fazenda. O tétano é mais comum em climas quentes e em áreas rurais intensamente cultivadas. O maior problema ocorre em países de recursos limitados, devido ao elevado número de mães não imunizadas e práticas não higiênicas. O número anual estimado de tétano neonatal nos países em desenvolvimento é de quase 60.000, principalmente em consequência de imunidade passiva inadequada provocada pela ausência de imunidade materna.[16] Nos EUA, foi notificada uma média de 29 casos de tétano entre 2001 e 2008, com taxa de mortalidade de 13,2%, e quase todos ocorreram em indivíduos não imunizados ou inadequadamente imunizados. Nos EUA, os pacientes a partir de 65 anos constituíram 31% dos pacientes e apresentaram a maior taxa de mortalidade de 31%.

## BIOPATOLOGIA

A tetanospasmina, também conhecida como neurotoxina tetânica ou TeNT, constitui, com a toxina botulínica, uma das mais potentes toxinas microbianas conhecidas; a dose humana letal é de 2,5 ng/kg. Em geral, o tétano clínico resulta da entrada do microrganismo em uma ferida, em condições de baixo nível de oxigênio, o que possibilita a germinação dos esporos e a sobrevivência do microrganismo vegetativo para produzir a toxina. A entrada ocorre habitualmente por uma ferida traumática ou cirúrgica em local de injeção, queimaduras, úlceras da pele ou cordão umbilical infectado. A tetanospasmina liga-se às terminações nervosas periféricas e é então transportada pelos axônios no interior de vesículas delimitadas por membrana até os neurônios espinais, com velocidade de transporte de aproximadamente 75 a 250 mm/dia. A cadeia leve passa para as terminações pré-sinápticas, onde bloqueia a liberação de neurotransmissores em neurônios motores aferentes inibitórios. A perda da influência inibitória resulta em contração muscular sustentada. A ligação da toxina é irreversível, de modo que a recuperação exige a geração de novas terminações axonais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas de tétano incluem tétano generalizado, localizado, cefálico e neonatal. O tétano generalizado, que constitui a forma mais comum, representa 80 a 90% dos casos notificados nos EUA. O período de incubação habitual é de 3 a 21 dias (em média, de 8 dias), dependendo, em grande parte, da distância entre o local de lesão e o sistema nervoso central. Um curto período de incubação está associado a sinais/sintomas mais graves. O tétano generalizado caracteriza-se por um espasmo tônico persistente, com exacerbações breves. O pescoço e a mandíbula quase sempre são afetados. O trismo (mandíbula travada) constitui a queixa inicial em 75% dos casos, de modo que, com frequência, o paciente é inicialmente examinado por um dentista ou por um cirurgião bucomaxilofacial. Outras manifestações iniciais incluem irritabilidade, inquietação, diaforese e disfagia, com hidrofobia e salivação. O espasmo persistente da musculatura do dorso pode causar opistótono. Essas manifestações precoces refletem o comprometimento dos músculos paravertebrais. Com a progressão, todos os músculos sofrem contração, que é mais acentuada nos músculos mais fortes do que nos músculos mais fracos. Os estímulos sonoros ou táteis podem precipitar espasmos e convulsões generalizadas. O comprometimento do sistema nervoso autônomo pode resultar em arritmias graves, oscilação da pressão arterial, diaforese intensa, hipertermia, rabdomiólise, espasmo da laringe e retenção urinária. Na maioria dos casos, o paciente permanece lúcido e sem febre. A condição pode prosseguir por 3 a 4 semanas, apesar da terapia com antitoxina, devido ao tempo necessário para o transporte intra-axonal da toxina. As complicações incluem fraturas por contrações sustentadas, embolia pulmonar, infecções bacterianas e desidratação.

O tétano local, em que o paciente apresenta contrações musculares persistentes do membro envolvendo uma ferida contaminada, é raro e exibe considerável variação na sua gravidade. Nos casos leves, o paciente pode simplesmente apresentar espasmos do membro acometido; nos casos mais graves, os espasmos dolorosos locais progridem para o tétano generalizado. Essa forma relativamente incomum de tétano apresenta um prognóstico excelente, com apenas cerca de 1% de mortalidade.

O tétano cefálico também é raro e, em geral, surge após uma lesão craniana ou ocorre com infecção da orelha média por *C. tetani*. Os sinais/sintomas clínicos consistem em disfunção isolada ou combinada dos

nervos cranianos motores, mais frequentemente o nervo craniano VII. Essa disfunção pode permanecer localizada, ou pode progredir para o tétano generalizado. O período de incubação é de apenas 1 ou 2 dias, e o prognóstico quanto à sobrevida é habitualmente sombrio.

O tétano neonatal é um tétano generalizado, que resulta da infecção por *C. tetani* em recém-nascidos. Ocorre principalmente em países em desenvolvimento, onde é responsável por mais da metade de todas as mortes neonatais.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tétano baseia-se habitualmente em observações clínicas. O suposto agente, *C. tetani*, é isolado a partir de cultura de material das feridas em apenas cerca de 30% dos casos. Os resultados da análise do líquido cerebrospinal são totalmente normais. Em geral, não há necessidade de exames diagnósticos, exceto nos casos em que não há uma porta de entrada identificada. O diagnóstico diferencial depende das características clínicas dominantes e inclui reações distônicas em consequência de toxicidade de neurolépticos, transtornos convulsivos, tetania por hipocalcemia ou alcalose, abstinência alcoólica e envenenamento por estricnina. A estricnina também antagoniza a glicina, e o envenenamento por estricnina constitui a única condição que realmente simula o tétano. Os níveis de estricnina no sangue e na urina estabelecem o diagnóstico. As reações distônicas podem assemelhar-se ao tétano e são diferenciadas pela rápida resposta a agentes anticolinérgicos.

## PREVENÇÃO

A imunização com toxoide tetânico é praticamente 100% efetiva, de modo que quase todos os casos de tétano são observados em indivíduos não vacinados ou inadequadamente imunizados. O Advisory Committee on Immunization Practices recomendou a vacina de toxoides diftérico e tetânico e pertússis acelular (DTaP) para imunização ativa de lactentes e crianças aos 2 meses, 4 meses, 6 meses, 15 a 18 meses e 4 a 6 anos. Os níveis protetores de antitoxina sérica em indivíduos que completam a séria primária persistem durante pelo menos 10 anos. A Td (toxoides tetânico e

diftérico adsorvidos para uso em adultos) é recomendada a cada 10 anos, porém essa recomendação foi modificada, devido a preocupações com a diminuição da proteção por anticorpos antipertússis no adulto; em consequência, o Advisory Committee on Immunization Practices recomenda que todos os adultos a partir de 19 anos que ainda não tenham recebido uma dose de Tdap (toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular) devem receber uma dose única, independentemente do intervalo desde a última Td.[17] A série de imunização primária recomendada para indivíduos não vacinados com mais de 7 anos é a Td com 0, 4 a 8 semanas e 6 a 12 meses após a segunda dose e, em seguida, a cada 10 anos. Nos EUA, quase todos os estados exigem agora a imunização DTaP para matrícula escolar. A imunização de mulheres grávidas com Tdap confere proteção aos lactentes por meio da passagem transplacentária de anticorpos maternos e é recomendada durante o terceiro trimestre de cada gravidez para uma proteção passiva ideal do feto por anticorpos.

A prevenção do tétano após lesão (Tabela 280.1) exige o cuidado apropriado da ferida, imunização adequada e consideração de profilaxia antibiótica. O objetivo da cirurgia é eliminar o tecido necrótico, as coleções purulentas e os corpos estranhos que promovam as condições ambientais necessárias para a germinação de esporos. A imunização passiva com imunoglobulina antitetânica (IGAT) só é recomendada para feridas "propensas a tétano" em pacientes com estado de imunização primária inadequada ou desconhecida. A definição de uma ferida como propensa ao tétano depende do intervalo entre a lesão e o tratamento, do grau de contaminação, da extensão do tecido desvitalizado ou de corpos estranhos no local de lesão e da profundidade dessa lesão. Os agentes antimicrobianos como penicilina e metronidazol podem ser administrados para inibir a replicação das formas vegetativas de *C. tetani*, porém a imunização e a limpeza da ferida são consideradas mais importantes.

## TRATAMENTO

Os pacientes com tétano necessitam de cuidados intensivos, com atenção particular para o suporte respiratório, administração de benzodiazepínicos, suporte do sistema nervoso autônomo,

imunização passiva e ativa, desbridamento cirúrgico e antibióticos contra *C. tetani*. Pode haver progressão clínica durante 2 a 4 semanas, apesar do tratamento com antitoxina, devido ao tempo necessário para completar o transporte da toxina. A gravidade da doença pode ser reduzida por meio de imunidade parcial; em consequência, alguns pacientes apresentam doença leve com mortalidade mínima, enquanto outros têm taxas de mortalidade de até 60%, apesar dos cuidados especializados.

## Cuidados de suporte

É de suma importância avaliar a função das vias respiratórias. Muitos pacientes necessitam de intubação endotraqueal com sedação com benzodiazepínicos e bloqueio neuromuscular; deve-se efetuar traqueostomia se o tubo endotraqueal provocar espasmos. Em geral, é necessário colocar um tubo de alimentação para suporte nutricional.

## Controle dos espasmos musculares

Os benzodiazepínicos tornaram-se a base da terapia para controlar os espasmos e proporcionar sedação. O benzodiazepínico mais estudado é o diazepam, que é administrado em incrementos de 5 mg; o lorazepam e o midazolam são igualmente efetivos. Os pacientes com tétano podem apresentar alta tolerância aos efeitos sedativos desses fármacos e podem exigir doses excepcionalmente altas. Com a resolução dos sintomas do tétano, os fármacos precisam ser reduzidos gradualmente no decorrer de pelo menos 2 semanas para evitar reações de abstinência. Quando é impossível obter o controle dos espasmos com benzodiazepínicos, pode-se efetuar bloqueio neuromuscular a longo prazo com vecurônio (6 a 8 mg/hora).

## Imunização passiva

Deve-se administrar imunoglobulina antitetânica humana o mais rápido possível para neutralizar a toxina que ainda não penetrou

nos neurônios. A dose habitual é de 500 UI IM. As doses mais altas ou a administração intratecal não parecem ser mais efetivas. Uma alternativa à imunoglobulina antitetânica consiste em imunoglobulina intravenosa misturada. A imunoglobulina antitetânica equina é igualmente efetiva, porém a taxa de reações alérgicas é elevada, devido à fonte equina; essa preparação não deve ser utilizada se houver disponibilidade de imunoglobulina antitetânica humana.

## Imunização ativa

O esquema padrão de três doses de imunização com toxoide tetânico deve ser administrado em um local de injeção diferente daquele utilizado para a imunoglobulina.

## Antibioticoterapia

*C. tetani* é sensível *in vitro* a penicilinas, cefalosporinas, imipeném, macrolídios, metronidazol e tetraciclinas. Os estudos clínicos demonstram o uso preferencial do metronidazol, que deve ser administrado em uma dose intravenosa de 2 g/dia durante 7 a 10 dias.

## Disfunção do sistema nervoso autônomo

Em geral, essa complicação reflete a liberação excessiva de catecolaminas e é habitualmente tratada com labetalol (0,25 a 1,0 mg/minuto) para controle da pressão arterial. A hipotensão pode exigir infusão de norepinefrina. Pode ser necessário marca-passo em caso de bradicardia.

## Cirurgia

Deve-se efetuar desbridamento apropriado de todas as feridas.

| Tabela 280.1 | Diretrizes para a profilaxia do tétano no manejo de feridas de rotina. |
| --- | --- |

| HISTÓRIA DE VACINAÇÃO COM TOXOIDE TETÂNICO ADSORVIDO (No DE DOSES) | *FERIDAS LIMPAS E MENORES* | | *TODAS AS OUTRAS FERIDAS** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tdap OU Td†** | **IGAT‡** | **Tdap OU Td†** | **IGAT‡** |
| < 3 ou desconhecido | Sim | Não | Sim | Sim |
| ≥ 3 | Não§ | Não | Não¶ | Não |

*Como (mas não limitadas a) feridas contaminadas com sujeira, fezes, solo e saliva; feridas por punção; avulsões; e feridas causadas por projéteis de arma, esmagamento, queimaduras e úlceras de frio. †Para crianças com menos de 7 anos, a DTaP (vacina toxoides diftérico e tetânico e pertússis acelular pediátrica) é recomendada; se a vacina pertússis for contraindicada, administra-se DT (toxoides diftérico e tetânico pediátricos). Para indivíduos de 7 a 9 anos ou a partir de 65 anos, recomenda-se a Td (toxoides diftérico e tetânico para adultos). Em indivíduos de 10 a 64 anos, a Tdap (toxoides tetânico e diftérico mais pertússis acelular para adultos) é preferida à Td se o paciente nunca tiver recebido Tdap e não apresentar contraindicação para a vacina pertússis. A partir de 7 anos, se a Tdap não estiver disponível ou não for indicada, devido à idade, a Td é preferida à TT (toxoide tetânico isoladamente). Observar que as formulações pediátricas (DT e DTaP) contêm uma quantidade de toxoide tetânico semelhante à da Td para adultos, porém contêm três a quatro vezes mais toxoide diftérico. As vacinas DTaP e Tdap não contêm timerosal como conservante. ‡A IGAT é de origem humana. A antitoxina tetânica equina deve ser utilizada quando não houver IGAT. §Sim, se mais de 10 anos desde a última dose. ¶Sim, se mais de 5 anos desde a última dose.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade global do tétano generalizado é de 20 a 25%, mesmo em centros médicos modernos com amplos recursos. Os pacientes com tétano generalizado moderado ou grave em geral necessitam de tratamento por 3 a 6 semanas. As taxas de mortalidade mais elevadas são observadas nos extremos de idade. A causa mais frequente de morte é a pneumonia, porém muitos pacientes não exibem achados evidentes na necropsia, sugerindo que a morte foi diretamente causada pela neurotoxina. Os pacientes que sobrevivem habitualmente recuperam-se por completo.

## OUTRAS INFECÇÕES POR CLOSTRÍDIOS

## Enterite por *Clostridium perfringens* do tipo C

A enterite por *C. perfringens* do tipo C, também denominada enterite necrosante, é uma doença necrosante que acomete a parte proximal do intestino delgado, causada por cepas de *C. perfringens* produtoras de betatoxina. A enterite necrosante ocorre de forma esporádica ou em surtos, com mais frequência em países subdesenvolvidos, e de maneira mais notável na Papua-Nova Guiné nas décadas de 1960 e 1970, onde foi denominada *pigbel*, em virtude de sua associação a banquetes com carne de porco por aborígenes das terras altas. Foram também relatados surtos em refugiados Khmer na Tailândia, na década de 1980, e em Sri Lanka, em 2007. A enterite necrosante também ocorre raramente em casos isolados no mundo desenvolvido, particularmente em pacientes com diabetes melito.

## BIOPATOLOGIA

As evidências experimentais e clínicas sustentam a infecção por *C. perfringens* do tipo C e a betatoxina como agente etiológico e como principal fator de virulência na enterite necrosante. O microrganismo foi identificado no local das lesões necróticas, a doença pode ser reproduzida em cobaias, os mutantes nulos do gene da betatoxina isogênica são avirulentos, e a vacinação com preparação de toxoide da betatoxina é protetora. A produção de betatoxina é rapidamente suprarregulada na presença de enterócitos Caco-2, e a toxina localiza-se no endotélio de seres humanos e leitões infectados por *C. perfringens* do tipo C. Esses achados podem explicar as características histopatológicas essenciais dessa doença, isto é, necrose profunda do intestino delgado com necrose vascular e hemorragia na lâmina própria.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em Papua-Nova Guiné, os pacientes afetados habitualmente desenvolvem dor abdominal intensa 12 horas a vários dias após um banquete ritual com carne de porco (ou, presumivelmente, outro alimento infectado). Com frequência, os achados estão associados a vômitos e diarreia sanguinolenta. O abdome torna-se distendido, e o espessamento das alças intestinais é

algumas vezes percebido à palpação. A gravidade da doença e a evolução do paciente para recuperação espontânea ou para perfuração intestinal e morte dependem da extensão do comprometimento intestinal.

## DIAGNÓSTICO

O reconhecimento da síndrome clínica é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico. A cultura para a identificação de cepas específicas de *C. perfringens* produtoras de betatoxina continua sendo uma ferramenta de pesquisa e não é útil no manejo dos pacientes. As radiografias simples de abdome podem revelar dilatação das alças do intestino delgado e íleo.

## PREVENÇÃO

Uma vacina de toxoide efetiva estava disponível e foi utilizada em Papua-Nova Guiné (onde a doença é endêmica) bem como no surto do campo de refugiados Khmer, em 1986. A vacinação foi interrompida em meados da década de 1990, e a vacina não está mais disponível. Um levantamento de crianças nas terras altas de Papua-Nova Guiné, em 2002, sugeriu que o *pigbel* era responsável por 9 a 16% dos casos de abdome agudo e concentrava-se em três regiões geográficas próximas.

## TRATAMENTO

O tratamento é principalmente de suporte, incluindo aspiração nasogástrica e hidratação intravenosa. Com frequência, é necessário efetuar a ressecção cirúrgica do intestino infectado em pacientes que inicialmente não respondem às medidas de suporte. Os antibióticos (penicilina, cloranfenicol, metronidazol) são quase sempre administrados empiricamente, porém o seu papel não foi definido. O prognóstico depende da extensão da doença e da disponibilidade de cirurgia para pacientes com comprometimento intestinal mais extenso.

## Diarreia por *Clostridium perfringens* do tipo A

*Clostridium perfringens* do tipo A é uma causa bem reconhecida de envenenamento alimentar, devido à ingestão de alimentos, em geral carne, densamente contaminados por *C. perfringens* produtor de enterotoxina, após a sua conservação em temperaturas inapropriadas. A produção de enterotoxina está associada à esporulação das bactérias vegetativas ingeridas no intestino delgado. O período de incubação é de 7 a 15 horas após a ingestão, e os sinais/sintomas mais proeminentes consistem em diarreia e dor abdominal. Em geral, a síndrome é leve e autolimitada.

Ao contrário do envenenamento alimentar por *C. perfringens* tipo A, uma síndrome de diarreia infecciosa mais grave e prolongada causada por esse microrganismo foi reconhecida em pacientes hospitalizados ou institucionalizados. Esses pacientes com frequência relatam uso prévio ou concomitante de antibióticos, e dispõe-se no comércio de um imunoensaio enzimático para a enterotoxina de *C. perfringens* para uso investigativo. Recomenda-se o tratamento com metronidazol para pacientes com diarreia prolongada. À semelhança da ICD, pode haver recorrência da diarreia após tratamento bem-sucedido.

Apesar da natureza autolimitada da maioria das síndromes diarreicas associadas a alimentos, *C. perfringens* do tipo A também tem sido responsável por surtos de doença fatal em pacientes com doença mental institucionalizados. Um recente surto em um hospital psiquiátrico estadual norte-americano associado ao preparo inadequado de frango foi notável pela ocorrência de três mortes (taxa de mortalidade de 7%) em pacientes em uso de agentes antimotilidade e nos quais foi constatada colite necrosante na necropsia.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345-354.

A2. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2892-2900.

A3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-317.

A4. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-415.

A5. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14:1-14.

A6. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:142-149.

A7. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-616.

A8. Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1985-1993.

A9. Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1719-1727.

[a]N.R.T.: No Brasil, ver *Guia de Vigilância em Saúde*, 3ª edição, 2019: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf. Acesso em 11 out. 2021.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Curry SR. *Clostridium difficile*. *Clin Lab Med*. 2017;37:341-369.
2. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-834.
3. Donskey CJ. *Clostridium difficile* in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;8:273-297.
4. Jullian-Desayes I, Landelle C, Mallaret MR, et al. *Clostridium difficile* contamination of health care workers' hands and its potential contribution to the spread of infection: review of the literature. *Am J Infect Control*. 2017;45:51-58.
5. Martinez-Melendez A, Camacho-Ortiz A, Morfin-Ofero R, et al. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2017;23:1552-1567.
6. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539-1548.
7. Brown KA, Daneman N, Jones M, et al. The drivers of acute and long-term care *Clostridium difficile* infection rates: a retrospective multilevel cohort study of 251 facilities. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1282-1288.
8. Evans CT, Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* infection with probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60:S122-S128.

9. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection: 2017 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:987-994.
10. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic. review. *JAMA*. 2015;313:398-408.
11. Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1-9.
12. Chong E, Winikoff B, Charles D, et al. Vaginal and rectal *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* presence among women in the United States. *Obstet Gynecol*. 2016;127:360-368.
13. Srivastava I, Aldape MJ, Bryant AE, et al. Spontaneous *C. septicum* gas gangrene: a literature review. *Anaerobe*. 2017;48:165-171.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: botulism outbreak from drinking prison-made illicit alcohol in a federal correctional Facility—Mississippi, June 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;65:1491-1492.
15. Qureshi IA, Qureshi MA, Rauf Afzal M, et al. Black tar heroin skin popping as a cause of wound botulism. *Neurocrit Care*. 2017;27:415-419.
15b. Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. *Lancet*. 2019;393:1657-1668.
16. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2015;385:362-370.
17. Burke M, Rowe T. Vaccination in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2018;34:131-143.

**Qual é o tratamento preferido para um paciente com primeiro episódio de infecção por *C. difficile* (ICD)?**

- A. Metronidazol, 500 mg VO, 3 vezes/dia, durante 10 dias.
- B. Vancomicina, 125 mg VO, 4 vezes/dia, durante 10 dias.
- C. Fidaxomicina, 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 10 dias.
- D. Transplante de microbiota fecal.
- E. B ou C.

Concluir questão

**Qual é o tratamento preferido para pacientes com primeiro episódio de ICD grave?**

- A. Metronidazol, 500 mg VO, 3 vezes/dia, durante 10 dias.
- B. Vancomicina, 125 mg VO, 4 vezes/dia, durante 10 dias.
- C. Fidaxomicina, 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 10 dias.
- D. B ou C.
- E. Metronidazol, 500 mg IV 3 vezes/dia, mais vancomicina, 500 mg VO, 4 vezes/dia, durante 10 dias.

Concluir questão

**Um usuário de heroína da Califórnia está injetando a droga no tecido subcutâneo (*skin popping*) por ter esgotado todos os locais intravenosos de injeção. Percebeu aumento da tumefação e dor no local de injeção no braço na semana passada e agora também constata que a sua visão está embaçada e a fala arrastada; além disso, apresenta calafrios e sente-se fraco e febril. A causa mais provável desses sinais/sintomas é:**

- A. Abscesso no local de injeção por *C. novyi*.
- B. Infecção por *C. tetani* no local de injeção.
- C. Infecção por *C. botulinum* no local de injeção.
- D. Abscesso no local de injeção por *C. perfringens*.
- E. Infecção por *C. sordellii* no local de injeção.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre o tétano *não* é verdadeira?**

- A. Trata-se da causa de milhares de mortes neonatais no mundo inteiro, decorrentes de vacinação antitetânica materna inadequada.

B. Embora seja raro nos EUA, a maior parte dos casos ocorre em pacientes inadequadamente vacinados.

C. Um curto período de incubação entre a lesão e os sinais/sintomas do tétano indica resolução rápida dos sinais/sintomas e aumento da sobrevida.

D. Recomenda-se a imunização de gestantes com Tdap (toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular) durante o terceiro trimestre de cada gravidez para proteção fetal passiva ótima por anticorpos, que é dirigida, em grande parte, para a prevenção da pertússis.

E. A taxa de mortalidade do tétano generalizado é de 20 a 25%, mesmo em centros médicos modernos com extensos recursos.

Concluir questão

**Qual dos seguintes clostrídios é mais provavelmente responsável pela seguinte síndrome? Um menino de 12 anos com diabetes melito do tipo 1 inadequadamente controlado foi hospitalizado com cetoacidose e alteração do estado mental 2 a 3 dias após ingerir várias refeições grandes que incluíram tripa de porco. A contagem de leucócitos foi de 11.300/μℓ, e a radiografia de abdome mostrou alças dilatadas do intestino delgado, com gás na parede intestinal. A evolução hospitalar foi notável pela persistência de hematêmese e aumento da distensão**

**abdominal. Foram constatadas ascite sanguinolenta e necrose do jejuno e do íleo na laparotomia.**

- A. *Clostridium difficile*.
- B. *Clostridium perfringens* do tipo A.
- C. *Clostridium perfringens* do tipo C.
- D. *Clostridium sordellii*.
- E. *Clostridium botulinum*.

Concluir questão

# 281 DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS ANAERÓBIAS NÃO FORMADORAS DE ESPOROS

ITZHAK BROOK

## DEFINIÇÃO

As bactérias anaeróbias constituem os membros predominantes da flora humana endógena normal, incluindo a pele e as mucosas oral, gastrintestinal e vaginal (Figura 281.1; Tabela 281.1). Entretanto, os tipos de anaeróbios predominantes diferem em cada local.

### Os patógenos

Os avanços realizados na taxonomia levaram a reclassificação de muitas espécies anaeróbias (e-Tabela 281.1). O gênero *Bacteroides* é utilizado apenas para espécies do grupo do *Bacteroides fragilis*. As espécies "orais" de *Bacteroides* e as espécies "pigmentadas" de *Bacteroides* foram reclassificadas como *Prevotella* (espécies pigmentadas sacarolíticas), *Porphyromonas* (espécies assacarolíticas) e outros gêneros. Os microrganismos capnofílicos (que necessitam de concentração elevada de dióxido de carbono para o crescimento), algumas vezes designados como microaerófilos, não são anaeróbios verdadeiros e, com frequência, estão mais relacionados com *Campylobacter*, *Capnocytophaga* e outros gêneros. Além disso, foram criados muitos outros gêneros e várias espécies novas para acomodar determinados patógenos, como *Bilophila wadsworthia*, *Sutterella wadsworthensis*, *Centipeda periodontii* e *Anaerobiospirillum thomasii*. *Fusobacterium nucleatum* é a espécie de *Fusobacterium* predominante isolada em amostras clínicas.

**e-Tabela 281.1** Taxonomia das bactérias anaeróbias.

| NOME ATUAL | NOME ANTERIOR/COMENTÁRIO (ANO DE SUBSTITUIÇÃO OU DESCRIÇÃO) |
|---|---|
| *Bacteroides fragilis* | |
| *Bacteroides caccae* | |
| *Parabacteroides distasonis* | Gênero novo (2006) |
| *Parabacteroides merdae* | Gênero novo (2006) |
| *Bacteroides nordii* | Espécie nova (2005) |
| *Bacteroides salyersiae* | Espécie nova (2005) |
| *Parabacteroides goldsteinii* | Gênero, espécies novos (2006) |
| *Parabacteroides gordonii* | Gênero, espécies novos (2009) |
| *Parabacteroides johnsonii* | Gênero, espécies novos (2007) |
| *Bacteroides dorei* | Espécie nova (2006) |
| *Bacteroides massiliensis* | Espécie nova (2005) |

| | |
|---|---|
| *Bacteroides eggerthii* | |
| *Bacteroides stercoris* | |
| *Bacteroides ovatus* | |
| *Bacteroides thetaiotaomicron* | |
| *Bacteroides vulgates* | |
| *Bacteroides uniformis* | |
| *Campylobacter gracilis* | *Bacteroides gracilis* |
| *Campylobacter ureolyticus* | *Bacteroides ureolyticus* |
| *Bacteroides pyogenes* | *Bacteroides tectus*, *B. suis* (2010) |
| *Odoribacter splanchnicus* | *Bacteroides splanchnicus* (2008) |
| *Alistipes finegoldii* | Gênero e espécie novos (2003) |
| *Alistipes onderdonkii* | (2006) |
| *Alistipes putredinis* | *Bacteroides putredinis* (2003) |
| *Alistipes shahii* | (2006) |
| *Prevotella bivia* | *Bacteroides bivius* |
| *Prevotella buccae* | *Bacteroides buccae* (*ruminicola*) |
| *Prevotella dentalis* | *Mitsuokella dentalis*, *Hallella sergens* |
| *Prevotella disiens* | *Bacteroides disiens* |
| *Porphyromonas somerae* | *Porphyromonas levi* |
| *Prevotella nigrescens* | (1992) |
| *Prevotella intermedia* | |
| *Prevotella melaninogenica* | |
| *Prevotella nanciensis* | Espécie nova (2007) |
| *Prevotella oralis* | *Bacteroides oralis* |
| *Prevotella oris* | *Bacteroides oris* (*ruminicola*) |
| *Alloprevotella tannerae* | *Prevotella tannerae* (2013) |
| *Prevotella timonensis* | Espécie nova (2007) |
| *Porphyromonas asaccharolytica* | *Bacteroides asaccharolyticus* |
| *Porphyromonas uenonis* | Espécie nova (2005) |

| | |
|---|---|
| *Tannerella forsythia* | *Bacteroides forsythus* |
| *Porphyromonas gingivalis* | *Bacteroides gingivalis* |
| *Porphyromonas macacae* | *Bacteroides salivosus*, *Porphyromonas salivosa* |
| *Fusobacterium canifelinum* | Espécie nova (2004) |
| *Fusobacterium necrophorum* | |
| *Fusobacterium ulcerans* | (1988) |
| *Anaerobiospirillum thomasii* | (1997) |
| *Bilophila wadsworthia* | (1990) |
| *Sutterella wadsworthensis* | (1996) |
| *Prevotella zoogleoformans* | *Bacteroides zoogleoformans* |

## EPIDEMIOLOGIA

Os anaeróbios são patógenos oportunistas, que podem causar infecções graves, geralmente infecções em combinação sinérgica com bactérias aeróbias. Como a microbiologia dessas infecções é, com frequência, complexa, e os resultados das culturas podem ser demorados, o reconhecimento da flora bacteriana normal no local de infecção fornece um guia indispensável para a seleção e a instituição da terapia antimicrobiana empírica.

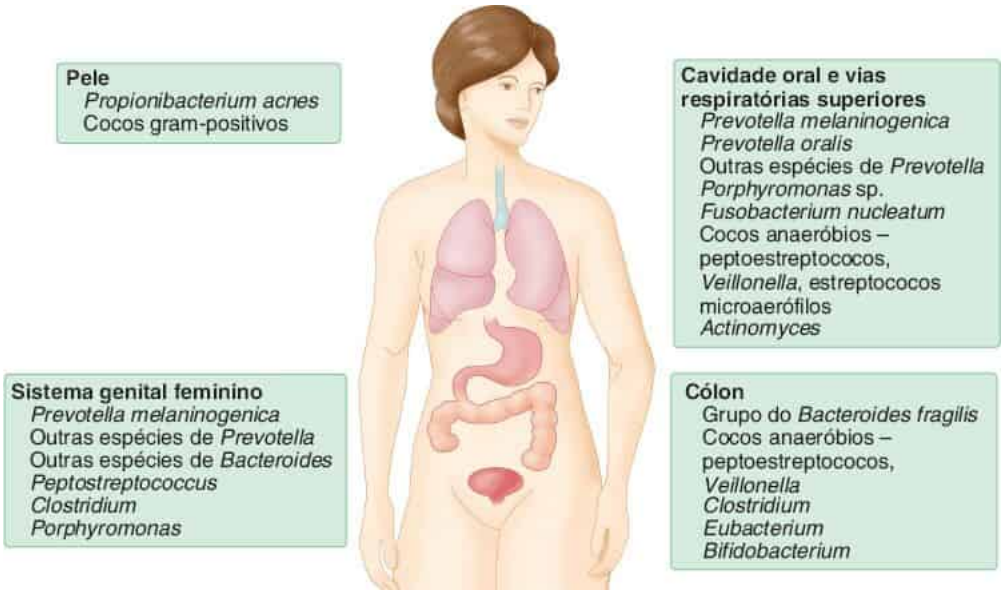


**FIGURA 281.1 Anaeróbios como microflora normal predominante do corpo humano de acordo com a sua localização anatômica geral.** (Modificada de Finegold SM, Sutter VL. *Diagnosis and Management of Anaerobic Infections.* Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976. Copyright por Dr. Finegold.)

| **Tabela 281.1** | **Localização de vários grupos de anaeróbios como microflora normal em seres humanos.** | |
|---|---|---|
| **LOCALIZAÇÃO** | ***No DE MICRORGANISMOS POR GRAMA*** | **BACTÉRIAS** |

| | AERÓBIOS | ANAERÓBIOS | ANAERÓBIAS PREDOMINANTES |
|---|---|---|---|
| Pele | – | – | *Propionibacterium acnes*<br>*Peptostreptococcus* spp. |
| Boca/vias respiratórias superiores (na saliva) | $10^8$ a $10^9$ | $10^9$ a $10^{11}$ | Espécies pigmentadas de *Prevotella* e *Porphyromonas*<br>Fusobacterium spp.<br>*Peptostreptococcus* spp.<br>*Actinomyces* spp. |
| Sistema digestório (em material fecal) | | | |
| Superior | $10^2$ a $10^5$ | $10^3$ a $10^7$ | Grupo do *Bacteroides fragilis*<br>*Clostridium* spp. |
| Inferior | $10^5$ a $10^9$ | $10^{10}$ a $10^{12}$ | *Peptostreptococcus* spp.<br>*Bifidobacterium* spp.<br>*Eubacterium* spp. |
| Sistema genital feminino (na secreção vaginal) | $10^8$ | $10^9$ | *Peptostreptococcus* spp.<br>*Prevotella bivia*<br>*Prevotella disiens* |

## BIOPATOLOGIA

As bactérias anaeróbias compreendem desde as que não sobrevivem até mesmo com breve exposição ao oxigênio até aquelas que conseguem sobreviver na presença de oxigênio atmosférico (p. ex., *B. fragilis*). Os anaeróbios necessitam, em sua maioria, de um ambiente com um baixo potencial de oxirredução (gradiente $E_h$), que pode ser obtido em associação a pH baixo, destruição de tecidos, subprodutos do metabolismo bacteriano aeróbio ou baixo teor de oxigênio. Apesar de não serem anaeróbios verdadeiros, alguns microrganismos, como os estreptococos microaerófilos e outras bactérias capnofílicas ou difíceis de cultivar, são algumas vezes reunidos com os anaeróbios em razão de sua natureza fastidiosa. Alguns gêneros, como *Lactobacillus* e *Actinomyces*, incluem espécies tanto aeróbias quanto anaeróbias.

As bactérias anaeróbias têm vários fatores de virulência, que são específicos de cada espécie (Tabela 281.2).

**Tabela 281.2** **Fatores de virulência potenciais em vários anaeróbios.**

| FATOR | ESPÉCIES |
|---|---|
| **ADESÃO** | |
| Cápsula | Grupo do *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* |

| | |
|---|---|
| *Pili*/fímbrias | Grupo do *B. fragilis* |
| | *Porphyromonas gingivalis* |
| Hemaglutinina | *P. gingivalis* |
| Lectina | *Fusobacterium nucleatum* |
| **INVASÃO/LESÃO TECIDUAL** | |
| Proteases | *Fusobacterium necrophorum* |
| | *Bacteroides* spp. |
| | *Porphyromonas* spp. |
| Hemolisinas | Muitas espécies |
| Endotoxina | *B. fragilis* |
| Fibrinolisina | Grupo do *B. fragilis* |
| | *Porphyromonas* spp. |
| Heparinase | Grupo do *B. fragilis* |
| | *Porphyromonas* spp. |
| Neuraminidase | Grupo do *B. fragilis* |
| | *Porphyromonas* spp. |
| **ANTIFAGOCÍTICOS** | |
| Cápsula | Grupo do *B. fragilis* |
| | *P. gingivalis* |
| Lipopolissacarídeo | Grupo do *B. fragilis* |
| | *F. necrophorum*, *P. gingivalis* |
| Produtos metabólicos | A maioria dos anaeróbios |
| **TOXINAS** | |
| Endotoxina | *B. fragilis* |
| | *F. necrophorum* |
| Enterotoxina | *B. fragilis* |

Modificada de Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis*. 1994;18(Suppl 4):253.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Bacteriemia

Ocorre bacteriemia transitória por anaeróbios em cerca de 85% dos pacientes imediatamente após limpeza ou manipulação dentárias. Nos EUA, estima-se que mais de 200 casos de endocardite por anaeróbios sejam notificados a cada ano, habitualmente em associação a anormalidades anatômicas ou a lesões de valvas cardíacas (ver Capítulo 67). As bacteriemias por anaeróbios são, em sua maioria, intermitentes e estão associadas a graves

infecções intra-abdominais ou do sistema genital feminino, bem como infecções da pele e dos tecidos moles, frequentemente proximais ao trato gastrintestinal. Os microrganismos envolvidos dependem da porta de entrada e da doença subjacente. Os microrganismos isolados mais comumente pertencem ao grupo do *B. fragilis* (60 a 75% dos isolados). Cerca de 5 a 15% das bacteriemias são causadas por anaeróbios, que constituem os únicos microrganismos isolados em dois terços desses casos. Os anaeróbios mais comumente implicados na bacteriemia são *B. fragilis* e *Clostridium* spp.[1] A taxa de mortalidade associada à bacteriemia pelo grupo do *B. fragilis* é de 15 a 30%. A bacteriemia causada pelo grupo do *B. fragilis* em geral origina-se de uma fonte gastrintestinal;[2] a bacteriemia por *Prevotella* pigmentada, *Porphyromonas* e *Fusobacterium* spp., de uma fonte orofaríngea e pulmonar; a bacteriemia por *Fusobacterium* spp., do sistema genital feminino; e a bacteriemia por *Propionibacterium acnes*, de corpos estranhos. A bacteriemia com *Peptostreptococcus* está associada a todas as fontes, porém em particular as fontes orofaríngea, pulmonar e do sistema genital feminino.

### Infecções do sistema nervoso central

Os anaeróbios podem causar abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural e meningite. A principal fonte de abscesso cerebral é uma infecção adjacente e geralmente crônica nas orelhas, dos processos mastoides, dos seios da face, da orofaringe, dos dentes ou dos pulmões. Raramente, bacteriemia de outra origem ou endocardite provocam esse tipo de infecção.

A meningite causada por anaeróbios é incomum e pode surgir após infecção respiratória ou dentária, ou pode desenvolver-se como complicação de derivação (*shunt*) do líquido cerebrospinal. Os microrganismos isolados habitualmente cultivados a partir de abscessos cerebrais que complicam infecções respiratórias e dentárias incluem *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* spp. Microaerófilos e outros estreptococos também são frequentemente isolados.[3] *Propionibacterium acnes* é comum em infecções de derivação (*shunt*).

### Cabeça e pescoço

As infecções dentárias (ver Capítulo 397) associadas a vários anaeróbios orais incluem doença periodontal, gengivite, pulpite, gengivite ulcerativa necrosante aguda, periodontite juvenil localizada, periodontite do adulto, pericoronite, endodontite, abscessos periapicais e dentários e infecção após extração. Os abscessos peritonsilares, retrofaríngeos e parafaríngeos (ver Capítulo 401) são infecções de localização profunda e potencialmente fatais, que podem se disseminar para os vários espaços potenciais do pescoço ou do mediastino e causar trombose da veia jugular. É possível isolar anaeróbios orais em mais de 50% desses casos, que habitualmente estão misturados com aeróbios. Outras infecções regionais incluem actinomicose cervicofacial (ver Capítulo 313), angina de Ludwig, sepse por *Fusobacterium necrophorum* com infecção metastática (síndrome de Lemierre), sialoadenite supurativa (incluindo parotidite), infecções do espaço do pescoço, tireoidite e sinusite crônica (ver Capítulo 398), otite média (ver Capítulo 398) e mastoidite. O manejo consiste em drenagem cirúrgica e agentes antimicrobianos apropriados.

### Pleuropulmonares

Os anaeróbios predominam na flora normal oral e das vias respiratórias superiores, e a maioria dos casos de pneumonia por aspiração[4] é causada por essa flora (ver Capítulo 97). A aspiração pode resultar de alteração do nível de consciência, disfagia ou uso de dispositivos mecânicos, como equipamento de intubação. A falta de higiene oral está associada a aumento da carga de bactérias anaeróbias, e aeróbios ou tecido necrótico diminui o pH, o que facilita o crescimento de anaeróbios. Os anaeróbios estão envolvidos em 90% dos casos de pneumonia por aspiração adquirida na comunidade e em cerca de um terço dos casos de pneumonia por aspiração hospitalar, empiema, abscesso pulmonar e pneumonia associada à traqueostomia. Se o componente anaeróbio da pneumonia por aspiração não for tratado, os anaeróbios podem ocasionar abscesso de pulmão. O manejo exige boa higiene pulmonar e terapia antimicrobiana.

### Intra-abdominais

Como os anaeróbios superam os aeróbios em 1.000 para 1 no intestino grosso, esses microrganismos desempenham importante papel em quase todas as infecções intra-abdominais. A maioria dos abscessos viscerais (p. ex., hepáticos; ver Capítulo 142), a colecistite crônica (ver Capítulo 146), a apendicite perfurada e gangrenosa (ver Capítulo 133), as infecções de feridas cirúrgicas e abscessos, a diverticulite (ver Capítulo 133) e qualquer

infecção associada à contaminação fecal da cavidade abdominal envolvem tanto aeróbios quanto anaeróbios. Os membros do grupo do *B. fragilis* predominam, visto que são microrganismos encapsulados, que resistem à fagocitose, que frequentemente demonstram resistência a muitos antimicrobianos e que promovem a formação de abscessos. Eles também podem estar associados a bacteriemia e sepse concomitantes. Ensaios clínicos controlados e randomizados constataram que os antibióticos profiláticos com cobertura para bactérias tanto anaeróbias quanto aeróbias, administrados por via oral ou intravenosa antes de cirurgia colorretal eletiva, reduzem o risco de infecção da ferida cirúrgica em até 75%.[A1]

### Obstétricas e ginecológicas

Diversas infecções obstétricas e ginecológicas envolvem anaeróbios. São polimicrobianas e incluem vaginose bacteriana; abscessos perineais de tecidos moles, vulvares e da glândula de Bartholin; endometrite; piometra; salpingite; abscessos tubo-ovarianos; abscesso anexial; doença inflamatória pélvica (DIP), que pode incluir celulite e abscesso pélvicos; corioamnionite; celulite da cúpula vaginal; tromboflebite pélvica séptica; infecção intrauterina associada a dispositivo contraceptivo; aborto séptico e infecções obstétricas e ginecológicas pós-cirúrgicas. A vaginose bacteriana tem sido associada ao trabalho de parto ou parto pré-termo, corioamnionite, baixo peso ao nascer, endometrite pós-parto e DIP após aborto. A vaginose bacteriana aumenta o risco de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo I (HIV-1) e desenvolvimento de outras infecções sexualmente transmissíveis (ver Capítulo 269).

### Pele e tecidos moles

As infecções cutâneas incluem úlceras infectadas, celulite (incluindo celulite necrosante sinérgica), pioderma, paroníquia, hidradenite supurativa e vários locais secundariamente infectados. Esses locais incluem gastrostomia secundariamente infectada ou feridas no local de traqueostomia, cistos sebáceos subcutâneos ou de inclusão, eczema, psoríase, lesão causada por hera venenosa, dermatite atópica, eczema herpético, escabiose ou quérion e feridas pós-cirúrgicas.

As infecções subcutâneas incluem abscessos, úlceras de decúbito, úlceras diabéticas infectadas (vasculares ou tróficas), feridas de mordidas humanas e de animais, celulite anaeróbia e gangrena gasosa, gangrena sinérgica bacteriana, gangrena de Fournier, cisto ou seio pilonidal infectado e feridas de queimadura. As infecções dos tecidos moles por anaeróbios que ocorrem em locais mais profundos incluem a fasciite necrosante, celulite necrosante sinérgica e gangrena gasosa. Essas infecções podem acometer a fáscia e induzir miosite e mionecrose.

Com frequência, nas culturas crescem microrganismos que fazem parte da flora normal da região onde se encontra a infecção. Além de flora oral e da pele, as infecções por mordida humana frequentemente contêm espécies de *Eikenella*, enquanto as mordidas de animais abrigam *Pasteurella multocida*.

Em geral, as infecções são polimicrobianas, e algumas (p. ex., úlceras de decúbito, úlceras do pé diabético) frequentemente são complicadas por osteomielite ou bacteriemia. As infecções de tecidos profundos, como celulite necrosante, fasciite e miosite, frequentemente envolvem espécies de *Clostridium*, *Streptococcus pyogenes*, ou uma flora aeróbia e anaeróbia polimicrobiana. Com frequência, estão associadas a gás nos tecidos e pus com aspecto fino e cinza e apresentam taxas elevadas de bacteriemia e morte. O manejo da infecção de tecidos moles de localização profunda inclui desbridamento cirúrgico, drenagem e tratamento cirúrgico vigoroso.

### Osteomielite e artrite séptica

Os anaeróbios podem estar envolvidos na osteomielite dos ossos longos após traumatismo e fratura, osteomielite relacionada com doença vascular periférica, úlceras de decúbito e osteomielite dos ossos do crânio e da face. Essas infecções são, em sua maioria, polimicrobianas.

Em geral, a osteomielite craniana e facial é causada pela disseminação de uma fonte contígua de tecido mole ou de seio paranasal, orelha, ou infecção dentária. Os anaeróbios intestinais que se originam de úlceras de decúbito estão envolvidos na osteomielite pélvica. A osteomielite dos ossos longos e a artrite séptica geralmente são causadas por disseminação hematogênica, traumatismo ou presença de dispositivo protético.

Os anaeróbios isolados com mais frequência são peptoestreptococos e *P. acnes* (frequentemente em infecção de prótese articular), grupo do *B. fragilis* e fusobactérias (com frequência, de origem hematogênica) e clostrídios (associados a traumatismo).

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de infecções por anaeróbios em diversos quadros clínicos específicos (Tabela 281.3). A coleta apropriada de uma amostra microbiológica (Tabela 281.4) é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico acurado.

| Tabela 281.3 | Indicadores clínicos de infecção anaeróbia. |
|---|---|
| Infecção adjacente a uma superfície mucosa | |
| Secreção de odor fétido | |
| Formação de tecido gangrenoso necrótico e abscesso | |
| Gás livre ou crepitação no tecido | |
| Bacteriemia ou endocardite sem crescimento em hemoculturas para microrganismos aeróbios | |
| Infecção relacionada com o uso de antibióticos efetivos apenas contra bactérias aeróbias (p. ex., sulfametoxazol-trimetoprima, aminoglicosídeos, quinolonas mais antigas) | |
| Infecção relacionada com tumores ou outros processos destrutivos | |
| Tromboflebite infectada | |
| Infecção após mordidas | |
| Coloração preta de exsudatos contendo *Prevotella melaninogenica*, que pode fluorescer sob luz ultravioleta | |
| "Grânulos de enxofre" em secreções causadas por actinomicose | |
| Achado clínico de gangrena gasosa ou fasciite necrosante | |
| Condição clínica que predisponha à infecção por anaeróbios (p. ex., após amnionite materna, fístulas, mordidas, infecção dentária, perfuração intestinal) | |

| Tabela 281.4 | Aceitabilidade de amostras para cultura anaeróbia. |
|---|---|
| **AMOSTRAS QUE NÃO DEVEM SER CULTIVADAS PARA ANAERÓBIOS** | |
| Swabs de fezes ou retais | |
| *Swabs* de garganta ou nasofaríngeos | |
| Amostras de escarro ou broncoscópicas | |
| Urina de rotina ou cateterizada | |
| *Swabs* vaginais ou cervicais | |
| Material de feridas superficiais ou de abscessos não coletado de maneira correta para excluir uma contaminação da superfície | |
| Material de feridas abdominais obviamente contaminado com fezes, como fístula aberta | |
| **AMOSTRAS APROPRIADAS PARA CULTURA ANAERÓBIA** | |
| Todos os líquidos corporais normalmente estéreis diferentes da urina, como sangue, líquido pleural e líquido articular | |
| Urina obtida por aspiração suprapúbica da bexiga | |
| Aspiração transtraqueal percutânea, punção pulmonar direta, escovado brônquico por cateter de duplo lúmen e lavado broncoalveolar (ambos para cultura quantitativa) | |
| Líquido de culdocentese obtido após descontaminação da vagina | |
| Material obtido de abscessos fechados | |

Material obtido de fístulas ou feridas de drenagem

## TRATAMENTO

Os princípios gerais de tratamento (Tabela 281.5) incluem agentes antimicrobianos apropriados, juntamente com drenagem imediata, descompressão de infecções de espaços fechados, alívio da obstrução e desbridamento cirúrgico. Os vários anaeróbios de importância clínica podem ser caracterizados por padrões razoavelmente previsíveis de sensibilidade a agentes antimicrobianos (Tabela 281.6).[5] Entretanto, alguns anaeróbios tornaram-se resistentes aos antimicrobianos, e muitos deles conseguem desenvolver resistências durante o tratamento.[6] A terapia deve ser orientada, em última análise, pelos resultados confiáveis das culturas e do antimicrobiana.[7] A eficácia do oxigênio hiperbárico não está comprovada, mas seu uso em associação a outras medidas terapêuticas não está contraindicado.

Ao escolher antimicrobianos para o tratamento de infecções mistas, devem-se considerar os espectros contra aeróbios e anaeróbios, bem como a sua disponibilidade nas formas oral ou parenteral. Alguns antimicrobianos contam com uma faixa limitada de atividade. Por exemplo, o metronidazol é apenas ativo contra anaeróbios e, portanto, não pode ser administrado como agente único no tratamento de infecções mistas. Outros (*i. e.*, carbapenêmicos, uma penicilina mais um inibidor da betalactamase) têm amplos espectros de atividade contra aeróbios e anaeróbios.

Além dos padrões de sensibilidade, outros fatores que influenciam a escolha da terapia antimicrobiana incluem as características farmacológicas dos vários medicamentos, sua toxicidade, seus efeitos sobre a flora normal e a sua atividade bactericida. Embora a identificação dos microrganismos infecciosos e a sua sensibilidade a agentes antimicrobianos possam ser necessárias para a seleção da terapia ideal, o contexto clínico e a preparação da amostra pela coloração de Gram podem sugerir os tipos de anaeróbios presentes na infecção, bem como a natureza do processo infeccioso.

Embora a duração do tratamento das infecções por anaeróbios geralmente seja maior que a das infecções aeróbias e facultativas, a duração do tratamento precisa ser individualizada, dependendo da resposta. Em alguns casos, o tratamento exige 6 a 8 semanas, porém é possível reduzir esse tempo por meio de drenagem cirúrgica adequada. Em geral, acrescenta-se um agente ativo contra microrganismos entéricos gram-negativos para o tratamento das Enterobacteriaceae no manejo das infecções intra-abdominais.

Os agentes antimicrobianos disponíveis por via parenteral no tratamento da maioria das infecções incluem metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, cefoxitina, uma penicilina (p. ex., ticarcilina, ampicilina, piperacilina) e um inibidor da betalactamase (p. ex., ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam), um carbapenêmico (p. ex., imipeném, meropeném, doripeném, ertapeném) e tigeciclina. Infelizmente, estão surgindo cepas resistentes.[8] Em um ensaio clínico randomizado de pacientes adultos com infecções intra-abdominais complicadas, incluindo infecções causadas por patógenos multidrogarresistentes (MDR), o tratamento com ceftolozana/tazobactam mais metronidazol foi equivalente ao meropeném.[A2]

Um agente efetivo contra bacilos gram-negativos entéricos (p. ex., um aminoglicosídeo, fluoroquinolona) ou uma cefalosporina ativa contra *Pseudomonas* (p. ex., cefepima) geralmente é acrescentado ao metronidazol e, em certas ocasiões, à cefoxitina no tratamento das infecções intra-abdominais. Pode-se acrescentar penicilina ao metronidazol no tratamento de infecções intracranianas, pulmonares ou dentárias para cobertura de estreptococos microaerófilos e espécies de *Actinomyces*. A penicilina é acrescentada à clindamicina para suplementar a sua cobertura contra espécies de *Peptostreptococcus* e outros microrganismos gram-positivos anaeróbios. No caso de espécies de *Chlamydia* e *Mycoplasma*, a doxiciclina é acrescentada à maioria dos esquemas no tratamento de infecções pélvicas. Com frequência, a terapia parenteral é substituída por tratamento oral. Os agentes disponíveis para tratamento oral incluem a clindamicina, a amoxicilina e clavulanato e o metronidazol.

| Tabela 281.5 | Princípios gerais de tratamento para infecções por anaeróbios. |
|---|---|

Descompressão de espaços fechados

Desbridamento

Drenagem

Alívio de obstruções

Irrigação

Suprimento de circulação adequada, quando possível

Retirada de corpos estranhos

Agentes antimicrobianos

Atividade contra o patógeno ou patógenos mais prováveis: efeito mínimo sobre a flora normal, dependente da localização

Absorção, via apropriada de administração (intravenosa, oral)

Penetração no local de infecção

Dose apropriada para níveis tecidos locais, massa corporal do paciente, funções hepática e renal

Duração apropriada para a condição

Antibiograma do microrganismo isolado para orientar a terapia específica

| Tabela 281.6 | Padrões de sensibilidade a antimicrobianos das bactérias anaeróbias.* | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BACTÉRIAS** | **PENICILINA** | **BETALACTAMASE†** | **CEFOXITINA** | **CEFOTETANA** | **CARBAPEI TIGECICLI** |
| *Bacteroides fragilis* | – | + | + | + | + |
| *Bacteroides thetaiotaomicron* | – | + | V | V | + |
| Grupo do *B. fragilis*, outras | – | + | V | V | + |
| *Prevotella* spp. | V | + | + | + | + |
| *Fusobacterium nucleatum* | V | + | + | + | + |
| *Fusobacterium necrophorum* | + | + | + | + | + |
| *Porphyromonas* spp. | + | + | + | + | + |
| *Peptostreptococcus* | + | + | + | + | + |
| *Propionibacterium acnes* | + | + | + | + | + |
| *Veillonella* | + | + | + | + | + |
| *Actinomyces* | + | + | + | + | + |

*Com base em vários estudos de sensibilidade *in vitro* de diferentes laboratórios e com o uso de diferentes técnicas. †Combinação de inibidor da betalactamase e betalactâmico (p. ex., ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam). + = sensível; – = resistente; V = variável.

## Recomendações de grau A

A1. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD001181.

A2. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60:1462-1471.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Vena A, Munoz P, Alcala L, et al. Are incidence and epidemiology of anaerobic bacteremia really changing? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1621-1629.
2. Kwong TNY, Wang X, Nakatsu G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent diagnosis of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2018;155:383-390.
3. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2017;38:8-12.
4. Lee AS, Ryu JH. Aspiration pneumonia and related syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:752-762.
5. Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J Infect Chemother*. 2016;22:1-13.
6. Byun JH, Kim M, Lee Y, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of anaerobic bacterial clinical isolates from 2014 to 2016, including recently named or renamed species. *Ann Lab Med*. 2019;39:190-199.
7. Hastey CJ, Boyd H, Schuetz AN, et al. Changes in the antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from 2007-2009 to 2010-2012 based on the CLSI methodology. *Anaerobe*. 2016;42:27-30.
8. Soki J, Hedberg M, Patrick S, et al. Emergence and evolution of an international cluster of MDR *Bacteroides fragilis* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2441-2448.


**Qual das seguintes amostras é apropriada para o isolamento de bactérias anaeróbias em meios de cultura?**

- A. *Swabs* vaginais ou cervicais.
- B. Urina de rotina ou cateterizada.
- C. *Swabs* de garganta ou nasofaringe.
- D. Aspirado de abscesso.
- E. Fezes ou *swabs* retais.

Concluir questão

**A bacteriemia causada por *Bacteroides fragilis* está habitualmente associada a:**

- A. Traumatismo.

- B. Aspiração.
- C. Ruptura de víscera abdominal.
- D. Doença maligna.
- E. Osteomielite.

Concluir questão

**Qual dos seguintes agentes antimicrobianos não é efetivo contra bactérias anaeróbias?**

- A. Amoxicilina.
- B. Metronidazol.
- C. Gentamicina.
- D. Moxifloxacino.
- E. Cefoxitina.

Concluir questão

**Qual dos seguintes microrganismos anaeróbios consegue produzir betalactamase?**

- A. *Fusobacterium nucleatum*.
- B. *Bacteroides fragilis*.
- C. *Prevotella melaninogenica*.
- D. *Peptostreptococcus* spp.
- E. *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Concluir questão

***Propionibacterium acnes* está associado a:**

- A. Sinusite crônica.
- B. Abscesso esplênico.
- C. Celulite.

- D. Traumatismo abdominal.
- E. Infecção de derivação (*shunt*) do sistema nervoso central.

Concluir questão

# 282

# INFECÇÕES POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

DAVID S. STEPHENS

## DEFINIÇÃO

*Neisseria meningitidis* (o meningococo) é a causa da meningite bacteriana epidêmica, sepse fulminante (meningococemia), bacteriemia mais leve e, menos comumente, infecções focais (como pneumonia, artrite séptica, pericardite purulenta, uretrite e conjuntivite).

### O patógeno

*Neisseria meningitidis* é um diplococo gram-negativo aeróbio, uma betaproteobactéria e membro da família Neisseriaceae, que também inclui *N. gonorrhoeae* (ver Capítulo 283), a causa da gonorreia. O meningococo é um comensal frequente das vias respiratórias superiores dos seres humanos, mas também pode causar doença humana invasiva local e devastadora. Os principais reservatórios incluem as superfícies mucosas humanas, mais comumente a nasofaringe, porém algumas vezes o reto e o sistema urogenital. Existem 12 sorogrupos confirmados de *N. meningitidis*, com base em diferentes estruturas de polissacarídeos capsulares, porém apenas seis sorogrupos (A, B, C, W, X e Y) são responsáveis por quase todas as doenças meningocócicas invasivas no mundo inteiro (Figura 282.1). Os meningococos altamente patogênicos também se distinguem por complexos clonais geneticamente definidos e genótipos, que podem surgir e se espalhar pelo mundo. A análise detalhada da base da doença meningocócica forneceu importantes lições científicas sobre a evolução e a patogenia das bactérias, os mecanismos de resistência a antibióticos, as respostas imunes inatas e adaptativas nos seres humanos e o desenvolvimento de vacinas.

## EPIDEMIOLOGIA

*Neisseria meningitidis* tem sido reconhecida como causa de morte rápida, incapacidade e medo em diferentes populações humanas ao longo de mais de 200 anos. Começando com as descrições iniciais de surtos em Genebra, em 1805, e em New Bedford, Massachusetts, em 1806, foi constatado que o meningococo tem causado doença esporádica, agrupamentos de casos, epidemias e pandemias de meningite e septicemia e, com menos frequência, de pneumonia e outras infecções locais. Estima-se que 500.000 a 1 milhão de casos venham ocorrendo a cada ano no mundo inteiro, porém a incidência agora está sendo reduzida com o uso disseminado de vacinas.[1] A maior carga da doença ocorreu na África Subsaariana, onde as taxas endêmicas da doença têm sido de 3 a 10 por 100.000 indivíduos.[2] Além disso, na

África Subsaariana, os aumentos sazonais da doença e as pandemias cíclicas do sorogrupo A têm ocorrido a cada 8 a 10 anos, desde 1905. Durante epidemias e pandemias cíclicas, a incidência pode aumentar e alcançar 1 por 1.000 indivíduos por semana até haver declínio da frequência da doença na área imediata do surto. A introdução, em 2010, de uma nova vacina meningocócica conjugada para o sorogrupo A eliminou os surtos de sorogrupo A na região, porém surtos menos graves dos sorogrupos C, X e W continuam.[3] As epidemias meningocócicas, sobretudo nos países em desenvolvimento, têm sido catastróficas e têm contribuído para um ciclo de pobreza e, portanto, de desorganização das estruturas sociais.

Embora a incidência global esteja declinando, a doença meningocócica continua esporádica, com surtos/agrupamentos focais nos EUA, no Canadá, no México, na Europa, no Japão, na Austrália, na China, na Rússia, na América do Sul (Chile, Brasil, Argentina), na Índia, no Sudeste Asiático e em outros países. A incidência global nesses países é, agora, inferior a 0,1 a 2 por 100.000 indivíduos. A introdução e o uso disseminado de novas vacinas meningocócicas ACWY conjugadas e do sorotipo B ajudaram a reduzir a incidência global,[4] porém começou a haver um lento declínio da incidência antes da introdução das novas vacinas. Nos EUA, entre 2009 e 2013, casos associados a surtos foram responsáveis por cerca de 5% de todos os casos de doença meningocócica. Os surtos associados a organizações e universitários foram causados, em grande parte, pelo sorogrupo B, enquanto sorogrupo C constituiu a principal causa de surtos na comunidade.[5] A doença meningocócica apresenta a maior incidência em crianças com menos de 4 anos (frequentemente do sorogrupo B) e em adolescentes; entretanto, em contextos esporádicos, metade de todos os casos ocorre em adultos.

## BIOPATOLOGIA

*Neisseria meningitidis* é transmitida entre seres humanos via contato próximo por grandes gotículas respiratórias ou saliva. A colonização das superfícies das mucosas das vias respiratórias superiores ou outras mucosas (p. ex., nasofaringe) por *N. meningitidis* é o primeiro passo no estabelecimento de um estado de portador humano e doença meningocócica invasiva. A aquisição de meningococos por meio de contato com secreções pode ser transitória, levar a um estado de portador prolongado ou resultar em doença invasiva. O tamanho do inóculo necessário para transmissão não é conhecido. Em geral, ocorre doença meningocócica invasiva nos primeiros 1 a 14 dias após a aquisição. Os meningococos podem ser encontrados no sistema urogenital e no reto e podem ser transmitidos sexualmente.

O contato inicial dos meningococos com células epiteliais da mucosa é mediado por *pili* do tipo IV. Essas estruturas proporcionam mobilidade (*mobilidade por contrações*) para penetrar no muco e constituem as adesinas iniciais para as células epiteliais humanas. Os meningococos continuam a proliferar e formam pequenas microcolônias sobre a superfície das células epiteliais não ciliadas humanas. Podem se disseminar a partir das colônias por meio de modificações da glicana dos *pili* pós-traducionais e migram então para as células adjacentes por meio de sua motilidade mediada pelos *pili*. Os meningococos também podem se disseminar da nasofaringe para as superfícies epiteliais adjacentes e, raramente, causam

infecções locais, incluindo pneumonia, sinusite e otite média. Outras infecções locais menos comuns incluem conjuntivite, uretrite e proctite. A aderência significativa dos meningococos às células epiteliais do hospedeiro resulta na formação de placas corticais de células epiteliais e leva ao recrutamento de fatores que, em última análise, são responsáveis pela formação e extensão de pseudópodes das células epiteliais do hospedeiro, que podem ligar-se firmemente ao meningococo. A associação meningocócica íntima com a célula epitelial é mediada por componentes de superfície dos meningococos, incluindo proteínas de opacidade Opa e Opc com moléculas de adesão celular relacionadas ao CD66/antígeno carcinoembrionário e integrinas, respectivamente, sobre a superfície da célula humana. Outros mediadores meningocócicos das células epiteliais incluem a adesina meningocócica NadA e o lipo-oligossacarídeo meningocócico. A formação de protrusões e pseudópodes da membrana das células epiteliais deriva da organização de complexos moleculares específicos, que envolvem os ligantes ezrina e moesina, juntamente com o agrupamento de várias proteínas integrais de membrana, incluindo CD44, molécula de adesão intracelular 1 e polimerização da actina cortical. Esses eventos podem levar à internalização de *N. meningitidis* no interior das células epiteliais (Figura 282.2). Os meningococos intracelulares residem dentro de um vacúolo membranoso e são capazes de sofrer translocação através das camadas epiteliais em 18 a 40 horas. Os meningococos são capazes de replicação intracelular (em parte, devido à cápsula protetora), conseguem sobreviver em condições microaerófilas, utilizam o lactato como fonte de carbono e têm a capacidade de adquirir ferro por meio de sistemas de transporte especializados.

**FIGURA 282.1 Epidemiologia atual da doença meningocócica (distribuição mundial dos principais sorogrupos causadores da doença por região.** (Modificada de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369:2196-2210.)

Os meningococos podem atravessar as superfícies mucosas, entrar na corrente sanguínea e, em alguns indivíduos, produzir infecções sistêmicas. O dano à superfície da mucosa por coinfecção, ressecamento (p. ex., umidade muito baixa) ou exposição ao fumo aumenta esse risco de invasão meningocócica. Interações moleculares semelhantes àquelas observadas entre os meningococos e as células epiteliais também ocorrem com as células endoteliais, e os meningococos podem translocar-se através da barreira hematencefálica, possivelmente no plexo corióideo ou pela abertura de junções intercelulares, e proliferar no espaço subaracnóideo, causando meningite. No sistema vascular e no líquido cerebrospinal (LCS), níveis elevados de bactérias em multiplicação induzem intensa resposta inflamatória, com elevações pronunciadas das concentrações de fator de necrose tumoral α, interleucinas (1β, 6, 8 e 10), diferentes quimiocinas e outros mediadores inflamatórios.

A resistência dos meningococos à lise mediada pelo complemento ou à fagocitose deve-se à expressão da cápsula, do lipo-oligossacarídeo e de várias proteínas expostas na superfície (proteína de ligação do fator H, NspA, Opc, NalP). A endotoxina meningocócica, liberada em bolhas, desempenha um importante papel nos eventos inflamatórios da meningococemia e da meningite meningocócica. O lipídio A meningocócico é responsável por grande parte da atividade biológica e da toxicidade da endotoxina meningocócica. O receptor *toll-like* 4 (TLR-4) é fundamental para a resposta imune inata às endotoxinas bacterianas, e a endotoxina meningocócica não é exceção. A ativação do TLR-4 pela endotoxina exige a associação com a proteína acessória MD-2, uma proteína *N*-glicosilada de 19 a 27 kDa,

expressa em uma forma tanto solúvel quanto ligada à membrana. A ligação da endotoxina à MD-2 em associação ao TLR-4 leva à dimerização ou à oligomerização de dois ou mais TLR-4, à ativação celular subsequente e à liberação de citocinas e quimiocinas.

Ao contrário da doença invasiva, observa-se um estado de portador de *N. meningitidis* assintomático em até 8 a 25% dos indivíduos saudáveis. O estado de portador meningocócico é afetado pela idade, por contato pessoal íntimo, por aglomerações (p. ex., bares, dormitórios) e vacinação ou intervenções de quimioprofilaxia na comunidade. Foram relatadas taxas variáveis de portadores, até mesmo durante epidemias. O estado de portador meningocócico é um processo dinâmico, é menos comum em crianças pequenas (< 3% e com predomínio a *Neisseria lactamica*) do que em crianças maiores, é mais elevado em adolescentes (7 a 37%) e aumenta em populações reclusas (p. ex., recrutas militares, peregrinos do Hajj).[6] Foram relatadas taxas elevadas de até 36 a 71% em recrutas militares. O dano às vias respiratórias superiores por coinfecções (p. ex., *Mycoplasma*, vírus influenza, outras infecções respiratórias virais), por tabagismo, umidade muito baixa, ressecamento das superfícies mucosas e traumatismo induzido por partículas de poeira predispõem tanto ao estado de portador meningocócico quanto à ocorrência de doença meningocócica. O estado de portador meningocócico também foi associado ao estado de secretor de antígenos glicoproteicos do grupo sanguíneo ABO, que são solúveis em água, e à origem étnica. Em um estudo de grande porte conduzido no Reino Unido, o comportamento social (p. ex., presença frequente em bares ou clubes, beijo íntimo, tabagismo ativo ou passivo) foi altamente associado ao risco de portador meningocócico. O estado de portador pode ser transitório ou pode se estender por dias, semanas ou meses e constitui um evento imunizante que leva à imunidade protetora (p. ex., atividade bactericida do soro contra o meningococo).

A ausência de anticorpos bactericidas protetores é o fator predisponente mais importante para a doença meningocócica sistêmica, porém asa deficiências de complemento (congênitas ou adquiridas, como o inibidor do complemento, eculizumabe), os polimorfismos genéticos e outros cofatores do hospedeiro podem contribuir para a doença meningocócica e a gravidade da doença. O desaparecimento dos anticorpos maternos protetores aumenta o risco em lactentes de mais idade e crianças pequenas. As deficiências de anticorpos congênitas e adquiridas também aumentam o risco. A opsonização e a função fagocítica contribuem para os mecanismos de defesa do hospedeiro contra os meningococos, conforme demonstrado pela redução da doença após vacinação meningocócica em indivíduos com deficiências terminais do complemento. A meningococemia rapidamente progressiva e fatal pode surgir em pacientes sem properdina, e existe acentuado risco de infecções meningocócicas recorrentes em indivíduos com defeitos na via terminal do complemento (C5 a C9) e deficiência de C3.

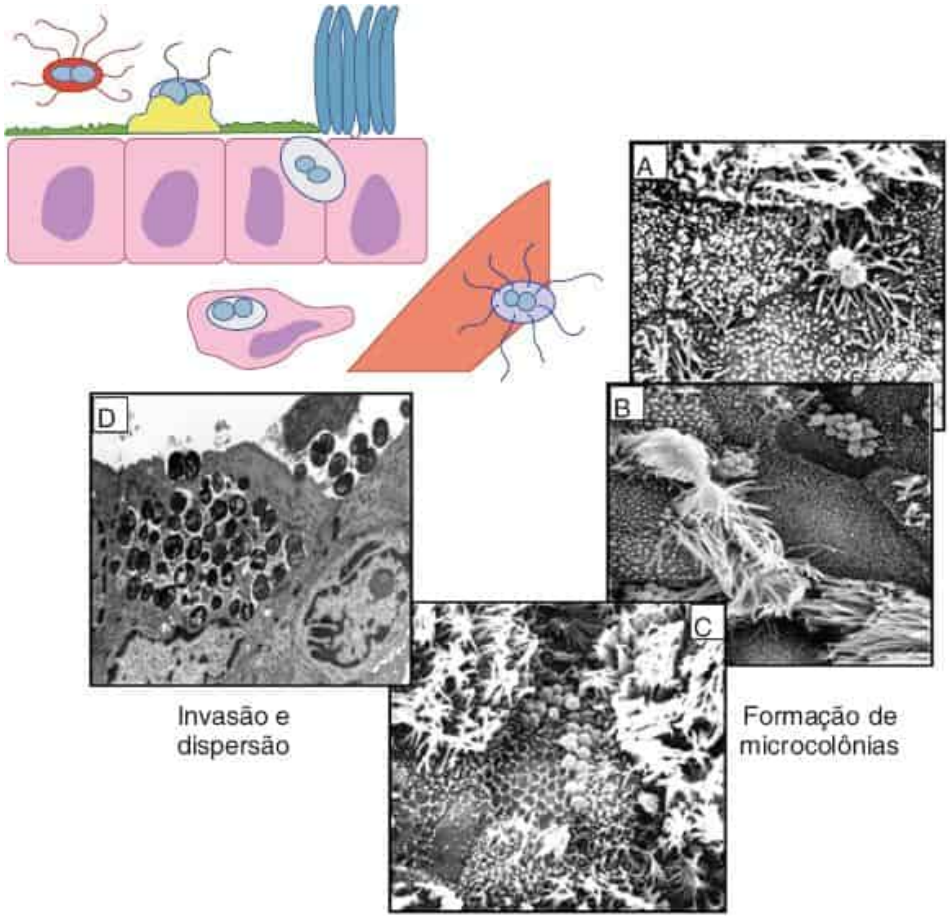


**FIGURA 282.2 Etapas na iniciação do processo de colonização e invasão dos meningococos na nasofaringe humana. A.** Adesão e introdução nas microvilosidades celulares. **B.** Formação de microcolônias. **C.** Formação da placa cortical e adesão estreita. **D.** Invasão das células epiteliais humanas. (Modificada de Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis. Vaccine.* 2009;27S:B71-B77.)

Os polimorfismos nos genes que codificam o receptor Fcγ II (CD32), o receptor Fcγ III (CD16), a lectina de ligação da manose, o TLR-4 e o gene do receptor $\beta_2$-adrenérgico têm sido associados a aumento do risco. A lectina de ligação da manose é uma opsonina plasmática, que inicia a ativação do complemento; polimorfismos específicos no gene são identificados com mais frequência em crianças com doença meningocócica do que nos controles em alguns estudos. As concentrações do inibidor do ativador do plasminogênio 1 parecem afetar a gravidade e a mortalidade da sepse meningocócica, sugerindo que o comprometimento da fibrinólise constitui um importante fator na sua biopatologia. A doença meningocócica também está ligada a distúrbios imunossupressores, como síndrome nefrótica, hipogamaglobulinemia congênita ou adquirida, esplenectomia e vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) (aumento de cerca de 10 vezes no risco de doença meningocócica esporádica). Entretanto, não houve aumento

documentado de surtos epidêmicos de doença meningocócica em países com taxas muito altas de infecção pelo HIV.

Os meningococos podem multiplicar-se rapidamente no compartimento vascular, com um tempo de duplicação estimado de 30 a 45 minutos em alguns pacientes, ou no LCS. A liberação de altos níveis de mediadores inflamatórios, como a endotoxina meningocócica na circulação ou no LCS, desencadeia a liberação exagerada de quimiocinas, citocinas, bradicinina e óxido nítrico. Em consequência, ocorre dilatação vascular, hipovolemia, extravasamento capilar e redução pronunciada da função do miocárdio. Em um estágio mais avançado, a ativação substancial do complemento contribui para a alteração da função da barreira endotelial e relaxamento dos músculos lisos da parede vascular por meio da produção de altos níveis de anafilatoxinas (C3a e C5a). A síndrome de extravasamento capilar resulta em aumento do fluxo de albumina e de água através da parede capilar alterada para o espaço extravascular. Um paciente com meningococemia fulminante acumula grandes quantidades de líquido no tecido extravascular. O colapso circulatório e disfunção de múltiplos órgãos são as principais causas de morte por meningococemia. Na meningite, a morbidade e a morte resultam predominantemente do edema cerebral.

É importante desvendar os mecanismos patogênicos desse patógeno humano obrigatório, devastador e evolutivamente bem-sucedido, de modo que se possa compreender a sepse humana, bem como prevenir a doença por meio de vacinas ativas contra os patógenos das mucosas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O meningococo provoca meningite (37 a 50% dos casos), septicemia (meningococemia, 10 a 18% dos casos) ou ambas (7 a 12% dos casos). As apresentações menos comuns consistem em bacteriemia leve ou pneumonia (10% dos casos) e, em menos de 5% dos casos, artrite séptica, pericardite, bacteriemia crônica ou conjuntivite. Raramente, os meningococos causam uretrite ou proctite, embora recentemente tenham sido relatados surtos de uretrite meningocócica nos EUA e na Europa. Nos surtos endêmicos e epidêmicos da doença, lesões cutâneas hemorrágicas (petéquias, púrpura; Figura 282.3) são encontradas em 28 a 77% dos pacientes com doença meningocócica invasiva no momento da internação; todavia, essas lesões podem estar ausentes, ou a sua visualização pode ser difícil em pacientes de pele escura. Algumas vezes, as lesões hemorrágicas ocorrem em mucosas e na esclera, porém elas são particularmente prevalentes nos membros. As petéquias de meningococemia são habitualmente maiores e mais azuis do que as petéquias puntiformes causadas por trombocitopenia ou vasculite leucocitoclástica induzida por outras infecções ou fármacos. Erupção cutânea macular que não empalidece também pode ser manifestação de bacteriemia meningocócica. São observadas equimoses e púrpura em evolução (diâmetro > 10 mm) principalmente em pacientes com meningococemia e coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166), porém elas podem não aparecer até 12 horas após o início da doença. Além de vasculite, outras condições no diagnóstico diferencial de meningococemia incluem febre maculosa das Montanhas Rochosas (ver Capítulo 311) e infecções enterovirais (ver Capítulo 355).

**FIGURA 282.3** **Manifestações clínicas da doença meningocócica. A** e **B.** Erupções cutâneas maculares e petequiais de bacteriemia meningocócica. **C.** Sepse meningocócica fulminante com equimoses. **D.** Necrose digital da sepse por meningococemia. **E.** Glândulas suprarrenais hemorrágicas na sepse meningocócica fulminante. (Modificada de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococemia and *Neisseria meningitidis. Lancet.* 2007;369:2196-2210.)

A meningite é a apresentação clínica mais comum da doença meningocócica invasiva.[7] As manifestações características consistem em cefaleia, febre e erupção cutânea com meningismo e alteração do estado mental; entretanto, o paciente pode não apresentar lesões cutâneas, e a apresentação pode assemelhar-se à meningite pneumocócica ou bacteriana de outras causas, meningite viral ou encefalite de estágio inicial. A pneumonia meningocócica bacteriêmica tem sido associada mais frequentemente aos sorogrupos Y e W e é mais comum em adolescentes e adultos, particularmente idosos (cerca de um terço dos casos ocorre em indivíduos com mais de 65 anos). A pericardite séptica isolada ou a artrite séptica também podem constituir uma apresentação, e pode-se observar uma poliartrite autoimune ou mediada por anticorpos na fase de recuperação após a doença meningocócica invasiva. A meningococemia crônica pode se manifestar com febre baixa e artrite poliarticular, que pode ser confundida com a artrite reumatoide.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da meningite meningocócica baseia-se no reconhecimento de febre, erupção cutânea, sinais de irritação meníngea e alteração do estado mental. O diagnóstico clínico precoce de meningococemia é um desafio, visto que pode não haver lesões cutâneas, sinais de irritação meníngea nem febre alta. A evolução pode ser fulminante (< 24 horas), e os estágios iniciais da doença podem simular infecções virais, como aquelas provocadas por enterovírus ou vírus influenza. Por conseguinte, pode ser difícil identificar e tratar rapidamente a doença. Os pacientes apresentam manifestações gerais de sepse (náuseas, vômitos, sonolência, irritabilidade, dor nas pernas, mãos e pés frios, coloração anormal da pele). Entretanto, essas manifestações (ao contrário da febre e da erupção cutânea) não tendem a ser marcadores específicos. Os pais e familiares devem ser instruídos a tirar a roupa para inspecionar uma criança, adolescente ou adulto febril à procura de erupção cutânea, e os médicos e outros profissionais de saúde devem estar atentos às preocupações dos pais, parentes ou cuidadores sobre a deterioração abrupta ou rápida de um paciente.

O diagnóstico definitivo de doença meningocócica invasiva baseia-se no isolamento bacteriológico ou na identificação de antígeno ou de DNA de *N. meningitidis* em amostra de líquido corporal habitualmente estéril, como sangue, LCS, líquido sinovial, líquido pleural, urina ou líquido pericárdico. O sangue e o LCS constituem as fontes mais produtivas de culturas positivas e para identificação do DNA por reação em cadeia da polimerase (PCR); entretanto, as amostras de urina e as lesões cutâneas também podem fornecer resultados na doença meningocócica sistêmica. O diagnóstico de meningite meningocócica é confirmado por pleocitose do LCS e coloração de Gram com identificação de diplococos gram-negativos (frequentemente dentro de neutrófilos) e cultura do LCS, aglutinação em látex para detecção do polissacarídeo capsular meningocócico no LCS, ou PCR para identificação da *N. meningitidis* no LCS.

A reação da cadeia da polimerase (PCR) está sendo cada vez mais utilizada para o diagnóstico de doença meningocócica, incluindo sorogrupagem e genotipagem pela técnica *multilocus sequence typing* (MLST), e tem o potencial de detectar determinantes de resistência a antibióticos. As técnicas de PCR incluem PCR em tempo real de amostras de LCS, sangue e outros locais estéreis. A urina é um líquido menos sensível para PCR. Um número cada vez maior de pacientes é agora diagnosticado por PCR sem cultura, sobretudo se tiverem recebido antibioticoterapia empírica antes da internação. A sensibilidade da PCR no diagnóstico de meningite meningocócica é de mais de 90 a 95%; por outro lado, a sensibilidade da cultura de LCS ou da hemocultura é inferior a 65%. Além disso, o sequenciamento do genoma completo está sendo cada vez mais utilizado como ferramenta de confirmação epidemiológica e do microrganismo.

## TRATAMENTO

O reconhecimento e a administração precoces de antibióticos (Tabela 282.1) são de importância crítica no tratamento efetivo, visto que os antibióticos efetivos interrompem imediatamente o crescimento de *N. meningitidis*. A ceftriaxona e a cefotaxima são os antibióticos mais efetivos,[8] porém a penicilina, o meropeném e o cloranfenicol também são efetivos na maioria dos casos. As fluoroquinolonas e

o aztreonam são possíveis alternativas, porém os dados sobre a doença meningocócica são limitados. Os meningococos no LCS são destruídos em 3 a 4 horas após o tratamento IV com uma dose adequada de uma cefalosporina de terceira geração ou penicilina, e as concentrações plasmáticas de endotoxina caem 50% no decorrer de 2 horas. As concentrações de citocinas e quimiocinas essenciais diminuem paralelamente. O tratamento com antibióticos não induz uma grande liberação de endotoxina meningocócica nem leva a aumento da resposta inflamatória.

A antibioticoterapia pré-hospitalar é defendida se houver suspeita da doença.[9] Uma das metas é reduzir a taxa de mortalidade em pacientes com sepse meningocócica fulminante ou meningite com concentrações rapidamente crescentes de meningococos e mediadores inflamatórios na circulação ou no LCS. Se a antibioticoterapia for iniciada antes da internação do paciente, a ceftriaxona ou outro antibiótico efetivo pode ser injetados por via intravenosa ou intramuscular. Durante epidemias em países em desenvolvimento, uma única injeção de ceftriaxona ou de cloranfenicol de ação longa pode ser suficiente para pacientes com meningite, e esse tratamento simples já salvou muitos milhares de vidas. A sensibilidade dos meningococos à penicilina está diminuindo em todo o mundo, devido a redução da afinidade pela proteína de ligação à penicilina 2, embora a resistência de alto nível à penicilina continue rara na maioria dos países. A resistência de meningococos isolados às fluoroquinolonas, apesar de rara, também surgiu. A ceftriaxona e a cefotaxima podem alcançar concentrações no LCS 45 a 8.750 vezes mais altas do que as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) para os meningococos. As cefalosporinas de primeira geração não devem ser utilizadas.

Em pacientes com suspeita de meningite bacteriana de causa desconhecida, administram-se, com frequência, ceftriaxona ou cefotaxima, muitas vezes combinadas com vancomicina, até a identificação do agente etiológico. Uma vez identificada *N. meningitidis*, a antibioticoterapia pode ser continuada com uma cefalosporina de terceira geração ou, possivelmente, benzilpenicilina isoladamente. O meropeném também apresenta atividade clínica no tratamento da meningite meningocócica, ou o cloranfenicol é uma escolha em pacientes com alergia à penicilina e às cefalosporinas. Tradicionalmente, os pacientes com meningite meningocócica eram tratados durante 7 dias ou mais; entretanto, um curso de 3 ou 4 dias de tratamento IV pode proporcionar uma cura sem recidiva.

O reconhecimento dos diferentes processos biopatológicos associados à meningite meningocócica (que causa morte e morbidade predominantemente por edema cerebral) e ao choque séptico meningocócico (que provoca morte e morbidade predominantemente por hipovolemia, extravasamento capilar, angústia respiratória, disfunção miocárdica e falência de múltiplos órgãos) aprimorou as estratégias de manejo dessas duas formas diferentes de doença. O tratamento precoce e agressivo do choque com o uso de expansão do volume, oxigenação, monitoramento em cuidados intensivo e suporte inotrópico pode reduzir as taxas

de mortalidade da sepse meningocócica de mais de 30% para 5 a 10%. Na meningococemia com hipotensão, o principal objetivo consiste em aumentar o volume de sangue circulante por meio de reposição hídrica agressiva. Soluções coloides ou cristaloides (NaCl a 0,9%) podem ser utilizados sem diferença demonstrada na sua eficácia. Nos adultos, administra-se solução salina, começando com 1 ℓ por meio de infusão intravenosa durante 15 a 20 minutos, seguido de vários litros em uma taxa reduzida. Alguns pacientes necessitam de duas a três vezes o seu próprio volume de sangue durante as primeiras 24 horas. O volume de líquido total necessário por 24 horas é determinado pela resposta ao tratamento – perfusão tecidual, pressão arterial, débito urinário e evidências de sobrecarga do volume intravascular. A reposição volêmica pode ser combinada com um agente vasopressor, como dopamina, norepinefrina, epinefrina ou dobutamina. É importante monitorar e corrigir a acidose, a hipoglicemia, a hipopotassemia, a hipocalcemia e a hipomagnesemia. A hidratação pode ser complicada em pacientes com redução da função renal. Esses pacientes podem necessitar de diálise ou de hemofiltração para compensar a insuficiência renal e reduzir o edema substancial que se acumula.

Os pacientes com meningite sem choque devem receber a necessidade diária normal de líquido, suplementada com o volume perdido antes da internação, a não ser que haja evidências da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. A reposição volêmica excessiva em pacientes com meningite pode induzir edema cerebral fatal e hérnias. Indica-se o tratamento da pressão intracraniana elevada (soluções hiperosmolares, diuréticos, ventilação mecânica), das crises convulsivas e da hiponatremia em unidade de cuidados neurointensivos.

Não foi documentada melhora do desfecho com o tratamento anticoagulante de pacientes com meningococemia e coagulação intravascular disseminada. Um estudo de fase III da proteína C ativada recombinante em crianças com sepse de todas as causas, incluindo meningococemia, foi interrompido, visto que não foi observado benefício, e a proteína C ativada recombinante foi retirada do mercado. O uso do ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante não parece ser benéfico. Ensaios clínicos controlados e randomizados, que utilizaram soro hiperimune, anticorpos ou proteína bactericida ou de aumento da permeabilidade recombinante (desenvolvida para inativar a endotoxina de *N. meningitidis*) não demonstraram ter nenhum efeito benéfico na sobrevida. O bloqueio de outros mediadores inflamatórios específicos não foi adequadamente testado no choque séptico meningocócico.

Os pacientes com septicemia meningocócica fulminante podem desenvolver hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). A concentração de corticotropina é maior, a concentração de cortisol é menor, e a razão entre corticotropina e cortisol é mais alta em pacientes com choque meningocócico fatal do que nos sobreviventes. São administrados esteroides em doses baixas a adultos com choque séptico e indicações de função suprarrenal inadequada.

Embora não se tenha documentado nenhum benefício, muitos especialistas em cuidados intensivos utilizam doses de reposição de estresse de hidrocortisona em crianças com choque causado por *N. meningitidis*.

Plasmaférese, exsanguineotransfusão e oxigenação por membrana extracorpórea têm sido utilizadas em pacientes com meningococemia; todavia, não foram realizados ensaios clínicos controlados para avaliar os resultados. A plasmaférese e a exsanguineotransfusão parecem ter pouco efeito aditivo sobre a eliminação endógena de endotoxinas e citocinas da circulação. A oxigenação por membrana extracorpórea tem sido utilizada em vários centros, com melhores resultados em crianças com insuficiência pulmonar aguda do que naquelas com choque séptico refratário. O uso de insulina para controlar a hiperglicemia leve em adultos em estado crítico não demonstrou ter benefícios (ver Capítulo 100).

Foi constatado que a dexametasona em doses farmacológicas reduz a morbidade na meningite pneumocócica e por *Haemophilus influenzae* tipo b.[A1] Entretanto, o benefício da dexametasona para reduzir a taxa de mortalidade causada por edema cerebral ou para evitar sequelas, como surdez em pacientes com meningite meningocócica, ainda não foi comprovado com base em ensaios clínicos controlados e randomizados de grande porte, embora se tenha relatado uma tendência à redução da perda auditiva, da mortalidade e da artrite após a doença meningocócica. Atualmente, muitos recomendam que a dexametasona (10 mg a cada 6 horas nos primeiros 4 dias e, em crianças, em uma dose de 0,15 mg/kg a cada 6 horas, durante 4 dias, com início antes ou juntamente com a primeira dose de antibióticos) seja administrada por ocasião da suspeita ou da confirmação de meningite bacteriana. Outras complicações importantes e potencialmente fatais que exigem tratamento incluem a síndrome do desconforto respiratório do adulto, sequelas neurológicas, que variam desde coma até diabetes insípido, pneumonia que não é necessariamente meningocócica, mas que pode ser secundária à aspiração durante o estado obnubilado, e pericardite.

As complicações mediadas por imunocomplexos, como artrite, vasculite cutânea, irite, episclerite, pleurite e pericardite, podem surgir vários dias a 2 a 3 semanas após o início da doença, quando o paciente está melhorando nos demais aspectos. Essas complicações, que podem ser múltiplas, resultam do depósito de complexos antígeno-anticorpo compostos de polissacarídeo capsular meningocócico ou outros antígenos, imunoglobulinas específicas contra o meningococo e C3; 6 a 15% dos casos de meningite meningocócica ou septicemia apresentam complicações. O tratamento consiste em ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides, e a resolução é completa, habitualmente nos primeiros 14 dias após o início e, em geral, sem sequelas.

| **Tabela 282.1** | **Antibiotioterapia da meningite meningocócica e da meningococemia.** |
|---|---|

| FÁRMACO | FAIXA ETÁRIA | DOSE |
|---|---|---|
| Ceftriaxona* | Lactentes > 3 meses<br>Adultos | 50 mg/kg IV a cada 12 h<br>1 a 2 g IV a cada 12 h |
| Cefotaxima | Adultos | 50 a 75 mg/kg a cada 6 a 8 h; dose máxima, 12 g/dia |
| Penicilina G | Adultos | 50.000 U/kg IV a cada 4 h; até 4 milhões de U a cada 4 h |
| Meropeném | Adultos | 2 g IV a cada 8 h, 6 g/dia |
| Se houver alergia à penicilina ou à cefalosporina, cloranfenicol† | Adultos | 25 mg/kg IV a cada 6 h, até 1 g a cada 6 h |

*Em virtude das preocupações em recém-nascidos com precipitados de cálcio/ceftriaxona e deslocamento da bilirrubina da albumina pela ceftriaxona, os lactentes com menos de 3 meses devem iniciar o tratamento com cefotaxima, 50 mg/kg a cada 6 a 8 horas. †Aztreonam ou fluoroquinolonas são possíveis alternativas.

## PREVENÇÃO

A quimioprofilaxia para eliminar o estado de portador meningocócico é recomendada para contactantes próximos de pacientes, de modo a evitar transmissão adicional e a doença (Tabela 282.2).[10] A ocorrência de doença meningocócica em contactantes domiciliares é aproximadamente 100 vezes maior do que na população em geral. Os casos secundários ocorrem habitualmente nos primeiros 1 a 14 dias após o caso primário. A quimioprofilaxia pode ser útil para controlar surtos localizados, e uma dose única de ciprofloxacino VO pode ser útil em situações de epidemia.[A2] A rifampicina, a ceftriaxona, a azitromicina e as quinolonas (mas não a penicilina) têm a capacidade de erradicar os meningococos na nasofaringe. Atualmente, a maioria dos meningococos isolados é resistente às sulfonamidas; a resistência à rifampicina pode se desenvolver rapidamente, e há relatos de resistência dos meningococos às quinolonas.

**Tabela 282.2** **Quimioprofilaxia contra infecção meningocócica.**

| FÁRMACO | FAIXA ETÁRIA | DOSE | DURAÇÃO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO* | CONSIDERAÇÕES |
|---|---|---|---|---|
| Rifampicina | Recém-nascidos | 5 mg/kg a cada 12 h | 2 dias VO | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Crianças > 1 mês de vida | 10 mg/kg a cada 12 h (máximo, 600 mg) | 2 dias VO | |
| | Adultos | 600 mg a cada 12 h | 2 dias VO | A rifampicina pode interferir na eficácia dos contraceptivos orais e alguns medicamentos anticonvulsivantes e anticoagulantes; pode resultar em coloração de lentes de contato gelatinosas<br><br>Não recomendada para gestantes |
| Ceftriaxona | Crianças < 15 anos | 125 mg | Dose única por via IM | |
| | Crianças > 15 anos e adultos | 250 mg | Dose única por via IM | A ceftriaxona é recomendada na profilaxia da gestantes |
| Ciprofloxacino | Adultos | 500 mg | Dose única VO | O seu uso rotineiro não é recomendado em indivíduos < 18 anos, porém a sua administração a lactentes e crianças (20 mg/kg) pode ser justificada após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Não recomendado para gestantes ou lactantes<br><br>Foram relatados casos de resistência ao ciprofloxacino, e o uso para profilaxia deve se basear na sensibilidade local do meningococo ao fármaco |
| Azitromicina | 10 mg/kg (máximo, 500 mg) | Dose única VO | Equivalente à rifampicina na erradicação dos meningococos da nasofaringe, porém os dados disponíveis são limitados |

**QUIMIOPROFILAXIA ANTIBIÓTICA PARA CONTACTANTES DOMICILIARES OU ÍNTIMOS**

- Contactantes domiciliares e pessoas que compartilham as mesmas acomodações, particularmente crianças pequenas
- Contactantes em creche, pré-escola ou cuidadores; colegas frequentes de crianças pequenas
- Contatos sociais próximos que foram expostos a secreções orais na semana antes do início, como beijar ou compartilhar utensílios de comida e bebida ou escovas de dentes
- Para viagens aéreas com duração de mais de 8 h, os passageiros que estão sentados junto a uma pessoa infectada devem receber profilaxia
- A profilaxia de rotina não é recomendada para profissionais de saúde, a não ser que tenham tido exposição íntima a secreções respiratórias
- Como o risco de casos secundários é maior durante os primeiros dias após a exposição, a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais cedo possível, idealmente < 24 h após a identificação do paciente-índice
- Caso tenham transcorrido mais de 14 dias desde o último contato com o paciente-índice, a quimioprofilaxia provavelmente não será benéfica

- As culturas de amostras de faringe não são úteis para determinar a necessidade de quimioprofilaxia e podem retardar desnecessariamente o uso de quimioprofilaxia efetiva
- A quimioprofilaxia também tem sido recomendada para pacientes que receberam tratamento com penicilina ou cloranfenicol, visto que o estado de portador faríngeo pode não ser eliminado com esses antibióticos, e o paciente pode permanecer colonizado com uma cepa virulenta
- A ceftriaxona é recomendada para gestantes
- Pode ser necessário evitar o ciprofloxacino ou a azitromicina em indivíduos com risco de prolongamento do intervalo QT

Grupos recomendados para quimioprofilaxia, com base na exposição ao caso na semana anterior ao início da doença. *Administração VO, a não ser que indicado em contrário.

A prevenção por meio de vacinação constitui a melhor opção para o controle a longo prazo da doença meningocócica.[11,a] As vacinas de polissacarídeo capsular para diminuir a doença meningocócica pelos sorogrupos A, C, Y e W foram introduzidas nas décadas de 1970 e 1980. Essas vacinas são seguras, com eventos adversos locais leves, e são efetivas (> 85%) em crianças com mais de 2 anos e adultos, porém são menos imunogênicas em crianças menores; a imunidade com as vacinas de polissacarídeo limita-se a 3 a 5 anos de proteção, e pode-se induzir uma hiporreatividade imunológica com doses repetidas do polissacarídeo. Além disso, as vacinas polissacarídicas meningocócicas não induzem memória imunológica e têm pouco ou nenhum efeito sobre o estado de portador da nasofaringe. Embora essas vacinas tenham sido muito utilizadas para controlar a doença em populações militares e em epidemias no cinturão da meningite na África, nesta última situação, elas frequentemente foram distribuídas muito tarde no curso de um surto. Não havia evidências de que o uso disseminado das vacinas de polissacarídeo reduzissem a frequência das epidemias na África.

Um grande avanço nos últimos 20 anos foi o desenvolvimento e, agora, o uso disseminado de vacinas meningocócicas de polissacarídeo-proteína conjugadas para A, C, Y e W e a sua introdução pela primeira vez como conjugado C no Reino Unido e, em seguida, com outros conjugados na Europa, Canadá, Austrália, EUA, cinturão da meningite na África e, agora, no mundo inteiro.[12,b] Essas vacinas são seguras e imunogênicas em crianças pequenas, induzem memória imunológica e podem diminuir o estado de portador nasofaríngeo dos meningococos. No Reino Unido, a introdução da vacina meningocócica conjugada do sorogrupo C, em 2000, para todas as crianças e adultos jovens reduziu acentuadamente a taxa da doença por sorogrupo C (90% de efetividade da vacina em 3 anos para pacientes de 11 a 18 anos). Um importante efeito protetor das vacinas conjugadas é mediado pela imunidade de rebanho. As taxas de estado de portador e doença por sorogrupo C em indivíduos não vacinados foram reduzidas em mais de 50% por meio da imunidade de rebanho. As vacinas meningocócicas de conjugados polissacarídeo-proteína contendo os sorogrupos A, C, Y e W foram introduzidas para adolescentes nos EUA em 2005 e posteriormente foram ampliadas para uso em crianças de 2 meses a 10 anos com risco aumentado de doença meningocócica. Além do uso rotineiro em crianças de mais idade e adolescentes (administração da primeira dose aos 11 ou 12 anos, com reforço aos 16 anos), as

populações que se beneficiam das novas vacinas conjugadas são calouros de universidades, recrutas militares, pacientes com deficiências de imunoglobulinas ou de complemento (deficiências herdadas ou crônicas, como C3, properdina, fator D ou componentes tardios do complemento), pacientes com asplenia anatômica ou funcional, microbiologistas com exposição rotineira a *N. meningitidis*, adultos com infecção pelo HIV do tipo 1 e pessoas que viajam para países onde *N. meningitidis* é epidêmico ou que residem nesses países. Um exemplo importante de desenvolvimento de vacina meningocócica conjugada foi o Meningitis Vaccine Program, uma parceria entre a PATH, a Organização Mundial da Saúde e a Global Alliance for Vaccines and Immunization para o desenvolvimento de uma vacina meningocócica conjugada do grupo A para a África, designada MenAfriVac®, ao preço de menos de 0,50 dólar por dose. Em virtude do enorme impacto da imunidade de rebanho das vacinas conjugadas do sorogrupo C no Reino Unido, a vacina MenAfriVac® foi introduzida como estratégia de vacinação em massa para indivíduos entre 1 e 29 anos. Já foram administradas mais de 284 milhões de doses. Até o momento, essa vacinação em massa resultou na eliminação virtual da doença meningocócica por sorogrupo A nos países vacinados.

O desenvolvimento de vacinas para *N. meningitidis* do sorogrupo B também tem apresentado progresso significativo. O sorogrupo B pode causar surtos prolongados durante muitos anos, como aqueles observados na década de 1990 no noroeste dos EUA (Oregon, partes de Washington), no Brasil, na Noruega e na Nova Zelândia, bem como surtos em ambientes, como *campi* universitários. A cápsula do sorogrupo B tem uma estrutura idêntica às estruturas polissiálicas expressas no tecido neural fetal e não induz uma resposta protetora da imunoglobulina G bactericida. Por conseguinte, as estratégias concentraram-se em antígenos não capsulares, como proteínas da membrana externa contendo vesículas (OMV) ou antígenos proteicos conservados. A diversidade das estruturas principais da membrana externa dos meningococos limitou as abordagens com OMV na doença endêmica, porém essa abordagem teve êxito no controle de epidemias do sorogrupo B que são específicas da cepa (p. ex., na Nova Zelândia). Duas novas vacinas do sorogrupo B, MenB4C (Bexsero®)[13,c] e MenBFHbp (Trumenba®),[14,d] baseadas em antígenos proteicos de superfície, estão agora licenciadas. A MenB4C contém três antígenos proteicos de superfície semiconservados – um membro da família da proteína de ligação do fator H, a adesina de *Neisseria* A (NadA) e o antígeno ligador da heparina de *Neisseria* – e uma preparação de OMV contendo sorogrupo B PorA meningocócico, anteriormente utilizada para controlar o surto clonal do sorogrupo B na Nova Zelândia. O adjuvante é o alúmen. Uma segunda vacina do sorogrupo B, a MenBFHbp (Trumenba®), baseia-se em dois membros da família da proteína de ligação do fator H. A imunogenicidade e a segurança dessas vacinas foram demonstradas.[A3] A prevenção a curto prazo da doença por sorogrupo B parece representar um passo significativo com essas novas vacinas, que atualmente são utilizadas no tratamento de surtos de doença por sorogrupo B e em populações de alto risco em vários países.

## PROGNÓSTICO

Historicamente, a taxa de mortalidade da doença meningocócica sistêmica sem tratamento era de 70 a 90%. Apesar do uso de antibióticos altamente efetivos e dos cuidados de suporte

agressivos, a taxa de mortalidade da doença meningocócica invasiva permanece em cerca de 10%. A falta de reconhecimento precoce da doença, o desenvolvimento muito rápido da doença (sobretudo meningococemia) e o tempo levado para a administração de antibióticos continuam sendo os desafios mais significativos. A chance de sobreviver ao choque tem correlação direta com as concentrações plasmáticas de endotoxina, e metade dos pacientes que não sobrevivem ao choque morrem nas primeiras 12 horas de internação.

As sequelas a longo prazo e a morbidade após a doença meningocócica invasiva são significativas. Ocorre comprometimento neurológico em 7 a 10% dos casos de meningite meningocócica, com paralisia do sexto, sétimo e oitavo nervos cranianos e hemiparesia e tetraparesia. Ocorre perda auditiva neurossensorial unilateral ou bilateral em 2 a 9% dos casos, que é profunda em 2% dos indivíduos afetados e que exige implante coclear em 0,4%. Em aproximadamente 10% dos casos, observa-se a ocorrência de comprometimento do desenvolvimento neurológico, incluindo transtornos psicológicos e comportamentais, dificuldades de aprendizagem, déficits de memória, problemas relacionados com a função executiva, diminuição do desempenho acadêmico, espasticidade, crises convulsivas e sinais neurológicos focais. Em 2 a 3% dos casos, relata-se a ocorrência de dificuldades visuais, crises convulsivas e déficits motores, e múltiplas incapacidades neurológicas ocorrem em 1 a 2% dos indivíduos afetados. Os sobreviventes da sepse meningocócica na infância apresentam, em 5 a 20% dos casos quando adultos jovens, problemas comportamentais e emocionais a longo prazo, diminuição da função intelectual e consequências físicas ou sociais relacionados com a doença.

A cicatrização da pele, em consequência da púrpura necrótica, pode variar, desde imperceptível até um grau que exige enxerto de pele. Diversas áreas podem estar acometidas; os membros inferiores são afetados com mais frequência, seguidos dos braços, do tórax e da face. As amputações dos dedos das mãos ou dos membros são frequentemente múltiplas; resultam da necrose da pele, do músculo e do osso das partes afetadas (ver Figura 282.3D) e, dependendo do local e da extensão, podem necessitar de próteses para melhorar a função ou a aparência. Distúrbios do crescimento ósseo, crescimento excessivo do coto, contraturas das cicatrizes e infecções dos tecidos moles e ossos podem complicar as amputações. As discrepâncias no comprimento dos membros, que podem resultar de infarto da placa de crescimento, frequentemente exigem intervenção cirúrgica adicional. Após a insuficiência renal aguda inicial, a função renal recupera-se na maioria dos indivíduos; entretanto, evidências de disfunção renal podem persistir por mais de 4 anos em crianças e em adultos, sendo o risco maior naqueles que necessitaram de terapia de substituição renal.

A doença meningocócica e suas complicações, que, com frequência, ocorrem rapidamente em indivíduos sadios nos demais aspectos, também produzem impacto significativo na família, na comunidade, nos cuidados de saúde e na saúde pública. O impacto emocional nos sobreviventes e nos familiares dos pacientes com doença meningocócica em UTI, dos sobreviventes com complicações e dos pacientes que morreram, é considerável e representa um fenômeno global. Nas comunidades, a doença meningocócica também pode criar medo e ansiedade consideráveis. O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ocorre com maior frequência nos pacientes e nos familiares, frequentemente meses após a doença. Em um estudo, o TEPT ocorreu em 15% das crianças, em 50% das mães e em 19% dos pais

no decorrer de 3 meses. A doença meningocócica e suas complicações também resultam em custos hospitalares e de cuidados de saúde a longo prazo substanciais. Além disso, o atraso no estabelecimento do diagnóstico de sepse meningocócica e meningite e septicemia é um motivo comum de processo por erro médico.

Se os pais e os profissionais de saúde reconhecerem a importância da febre e da cefaleia, associada ou não a erupção cutânea, e procurarem tratamento precoce, é possível reduzir as taxas de morbidade e mortalidade com tratamento antibiótico pré-hospitalar, rápido transporte do paciente para um centro médico e estabilização em unidade de terapia intensiva. A prevenção da doença meningocócica, com novas vacinas e estratégias de vacinação, continua sendo a principal meta no mundo inteiro.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD004405.

A2. Coldiron ME, Assao B, Page AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin prophylaxis as a response to a meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt: a 3-arm, open-label, cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2018;15:1-19.

A3. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, et al. A bivalent meningococcal B vaccine in adolescents and young adults. *N Engl J Med*. 2017;377:2349-2362.

[a]N.R.T.: Atualmente, existem vacinas meningocócicas polissacarídicas não conjugadas e vacinas meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas. Estas podem ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, como a vacina meningocócica C (conjugada), ou multivalentes, como a vacina meningocócia ACWY (conjugada). As vacinas conjugadas conseguem induzir memória imunológica por um tempo maior e podem impedir a colonização nasofaríngea por *N. meningitidis* nos vacinados. Ver: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_acwy_11_12_anos_23_2020.pdf. Acesso em 11 out. 2021.

[b]N.R.T.: Desde 2020, passou a estar disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) a vacina ACWY, imunizante conjugado que protege contra quatro sorotipos de meningite bacteriana (a mais grave): A, C, W e Y, e que passa a ser aplicada em crianças de 11 e 12 anos. Atualmente, o SUS também oferece a vacina contra o sorotipo C, que é indicada para lactentes (3 e 5 meses), com reforço aos 12 meses.

[c]N.R.T.: Essa vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) é comercializada no Brasil com o mesmo nome. É comercializada em seringa preenchida de vidro com 0,5 mℓ. Cada 0,5 mℓ contém 50 µg de proteína de fusão NHBA recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B + 50 µg de proteína NadA recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B + 50 µg de proteína de fusão fHbp recombinante de *Neisseria meningitidis* do grupo B + 25 µg de vesículas de membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* do grupo B. O excipiente consiste em cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis.

[d]N.R.T.: Essa vacina foi aprovada pela ANVISA em 2019 com o mesmo nome comercial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Borrow R, Alarcon P, Carlos J, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:313-328.
2. Gianchecchi E, Torelli A, Piccini G, et al. *Neisseria meningitidis* infection: who, when and where? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1249-1263.
3. Peterson ME, Li Y, Bita A, et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019;9:1-25.
4. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine*. 2017;35:2034-2041.
5. Mbaeyi SA, Blain A, Whaley MJ, et al. Epidemiology of meningococcal disease outbreaks in the United States, 2009-2013. *Clin Infect Dis*. 2019;68:580-585.
6. Yezli S, Gautret P, Assiri AM, et al. Prevention of meningococcal disease at mass gatherings: lessons from the Hajj and Umrah. *Vaccine*. 2018;36:4603-4609.
7. Parikh SR, Campbell H, Gray SJ, et al. Epidemiology, clinical presentation, risk factors, intensive care admission and outcomes of invasive meningococcal disease in England, 2010-2015. *Vaccine*. 2018;36:3876-3881.

8. Cohen R, Raymond J, Hees L, et al. Bacterial meningitis antibiotic treatment. *Arch Pediatr*. 2017;24:S42-S45.
9. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. 2016;72:405-438.
10. McNamara LA, MacNeil JR, Cohn AC, et al. Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e272-e281.
11. CDC Meningococcal ACIP Vaccine Recommendations; 2017. https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html. Accessed: April 22, 2019.
12. McCarthy PC, Sharyan A, Sheikhi Moghaddam L. Meningococcal vaccines: current status and emerging strategies. *Vaccines (Basel)*. 2018;6:1-13.
13. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, et al. Immunogenicity of a meningococcal B vaccine during a university outbreak. *N Engl J Med*. 2016;375:220-228.
14. Feavers IM, Maiden MCJ. Recent progress in the prevention of serogroup B meningococcal disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24:1-13.

***Neisseria meningitidis* é um:**

- A. Bacilo gram-negativo, que provoca pneumonia e bacteriemia.
- B. Diplococo gram-positivo, que causa principalmente pneumonia.
- C. Diplococo gram-negativo, que causa meningite epidêmica e septicemia.
- D. Bacilo gram-positivo que provoca meningite em pacientes imunocompetentes.
- E. Cocobacilo gram-variável que causa meningite e otite média.

Concluir questão

***Neisseria meningitidis* do sorogrupo A:**

- A. Provoca doença significativa nos EUA e no Japão.

B. É uma importante causa de surtos meningocócicos epidêmicos na África Subsaariana.

C. Expressa uma cápsula de ácido siálico.

D. Não existe vacina efetiva.

E. É habitualmente tratada com sulfonamidas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas *não* é verdadeira? A erupção cutânea da doença meningocócica invasiva:**

A. Pode ser macular e empalidece à compressão.

B. É tipicamente petequial e arroxeada.

C. Pode ser confundida com vasculite leucocitoclástica, febre maculosa das Montanhas Rochosas e infecções enterovirais.

D. Quase sempre é encontrada e é facilmente detectada.

E. Em geral, é uma única lesão “em olho de boi”.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas *não* é verdadeira sobre a antibioticoterapia da meningite meningocócica?**

A. Deve ser administrada o mais cedo possível após considerar o diagnóstico.

B. Leva 10 a 14 dias para ser efetiva.

C. As opções incluem ceftriaxona ou cefotaxima, penicilina ou meropeném.

D. Foi relatada resistência às quinolonas.

E. A resistência às sulfonamidas é atualmente comum.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas *não* é verdadeira sobre a prevenção da doença meningocócica?**

A. A quimioprofilaxia é administrada para a prevenção de casos secundários que habitualmente ocorrem 10 a 14 dias após o caso primário.

B. As vacinas meningocócicas conjugadas (polissacarídeo-proteína) constituem uma medida de controle a longo prazo da doença meningocócica.

C. As vacinas meningocócicas são efetivas em pacientes com deficiência do complemento.

D. Rifampicina, ceftriaxona, ciprofloxacino e azitromicina são utilizados para quimioprofilaxia.

E. As vacinas meningocócicas polissacarídicas são atualmente preferíveis para estratégia de prevenção.

Concluir questão

283

# INFECÇÕES POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

MATTHEW R. GOLDEN E H. HUNTER HANDSFIELD

## DEFINIÇÃO

*Neisseria gonorrhoeae* é um microrganismo sexualmente transmissível, que infecta principalmente o epitélio colunar das superfícies mucosas e que provoca uretrite nos homens e endocervicite e uretrite nas mulheres. Outros locais de infecção primária incluem o reto, a faringe e a conjuntiva, e pode ocorrer vulvovaginite em meninas pré-puberais. A complicação mais comum da infecção gonocócica é a doença inflamatória pélvica (DIP), que pode levar à infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Outras complicações muito menos comuns incluem epididimite, uretrite posterior, estenose uretral, abscesso da glândula de Bartholin e peri-hepatite. Pode ocorrer bacteriemia, com produção de lesões cutâneas características, artrite e, raramente, endocardite ou meningite. A conjuntivite neonatal (oftalmia neonatal) era antigamente uma causa comum de cegueira. Acredita-se também que as infecções gonocócicas aumentem o risco de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) de pessoas duplamente infectadas pelo HIV e pela *N. gonorrhoeae* e também aumentem o risco de aquisição do HIV de indivíduos com gonorreia que são expostos ao HIV.

### O patógeno

O envelope do gonococo assemelha-se, em sua estrutura básica, ao de outras bactérias gram-negativas e é constituído por uma membrana citoplasmática interna, uma parede celular intermediária de peptidoglicano e uma membrana externa. A membrana externa contém diversos componentes de superfície, que desempenham um papel central na

interação do microrganismo com o hospedeiro e na sua patogenicidade. Os *pili*, que são projeções piliformes também designadas como fímbrias, são compostos por várias subunidades proteicas diferentes. Juntamente com outras adesinas da membrana externa (*i. e.*, proteínas relacionadas com a opacidade) os *pili* facilitam a fixação e a invasão das células hospedeiras. Os gonococos variam na composição dessas proteínas e dos lipo-oligossacarídeos de superfície ao longo do tempo, permitindo ao microrganismo escapar das defesas do hospedeiro. Essa variação de fase também tem sido uma barreira ao desenvolvimento de vacinas bem-sucedidas.

## EPIDEMIOLOGIA

A gonorreia é a segunda doença infecciosa mais comumente notificada nos EUA, com notificação de 555.608 casos aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em 2017.[1,a] Nos EUA, a incidência da gonorreia, em 2017, foi de 171,9 por 100.000 indivíduos; todavia, esse número, que é baseado em casos notificados aos departamentos de saúde dos EUA, é, sem dúvida alguma, uma subestimativa. A incidência global da gonorreia nos EUA teve um aumento de 75% desde 2009, o nível histórico da incidência da gonorreia, embora permaneça menos da metade da taxa observada em meados da década de 1970, o atual pico de incidência da gonorreia nos EUA. A prevalência da gonorreia foi de 0,32% em mulheres examinadas em um levantamento de população (o National Health and Nutrition Examination Survey) entre 1999 e 2008.

À semelhança de praticamente todas as outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs; ver Capítulo 269), as taxas de gonorreia variam amplamente de acordo com a idade, a localização geográfica, a orientação sexual e a raça ou etnia. Nos EUA, a taxa de infecção relatada é a mais alta nas mulheres com 15 a 24 anos e nos homens entre 20 e 29 anos. Nas mulheres, as taxas são maiores no sul e no meio-oeste dos EUA, enquanto nos homens as taxas são mais elevadas no sul e no oeste. Essas diferenças regionais representam, em parte, a consequência de profundas disparidades raciais e do aumento recente explosivo das taxas de gonorreia em homens que fazem sexo com homens (HSH).

Como as estatísticas nacionais não separam de maneira consistente as infecções em homens com base no gênero de seus parceiros sexuais, a epidemia de gonorreia heterossexual é mais bem compreendida quando se enfatiza a epidemiologia da infecção nas mulheres. As taxas de gonorreia notificada em afro-americanas são quase 8,5 vezes maiores do que em mulheres brancas não hispânicas, e as taxas em nativos americanos/nativos do Alasca e hispânicos são 6 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, do que aquelas observadas em indivíduos brancos não hispânicos. As variações na notificação provavelmente serão responsáveis por algumas dessas diferenças observadas, visto que o baixo nível socioeconômico está associado a atendimento em clínicas de saúde pública e outros locais onde há notificação mais completa do que no setor privado de cuidados de saúde. Entretanto, a disparidade acentuada nas taxas relatadas também é evidente em estudos de base populacional, estabelecendo claramente que as diferentes taxas de infecção em diferentes grupos raciais e étnicos não são simplesmente um resultado de viés de informação. Os motivos dessa profunda disparidade certamente são multifatoriais e não estão esclarecidos por completo. Nos EUA, diferentes grupos raciais variam pouco quanto ao número de parceiros sexuais, de modo que isso não explica as diferentes taxas de IST. Embora o acesso inadequado aos cuidados médicos provavelmente desempenhe um papel nas disparidades raciais nas taxas de IST, são também observadas disparidades raciais e étnicas profundas no Reino Unido e na Holanda, países que têm sistemas de saúde nacionalizados, em que o acesso aos cuidados deve ser mais uniforme do que nos EUA. As pesquisas ressaltaram a importância da simultaneidade (*i. e.*, parceiros que se sobrepõem no tempo) e padrões de mistura sexual com base na idade, na raça e no nível de atividade sexual como determinantes críticos do risco de IST de uma população. Acredita-se que esses fatores sejam moldados por fatores sociais (p. ex., pobreza, encarceramento, desemprego, racismo), que são cruciais na definição da epidemiologia de todas as ISTs no mundo inteiro.

Numerosas cidades nos EUA, na Europa Ocidental e na Austrália relataram aumentos na taxa e no número de casos de gonorreia em homens que fazem sexo com homens desde meados da década de 1990. Não se dispõe de dados nacionais sobre as taxas de gonorreia nessa população.

Entretanto, tendências bem documentadas no Condado de King, estado de Washington, são sugestivas do que tem ocorrido em níveis nacional e internacional. Em 2017, a incidência estimada de gonorreia notificada no condado de King em HSH foi de 4.513 casos por 100.000, em comparação com 78 e 103 por 100.000 em homens que faziam sexo apenas com mulheres e em mulheres, respectivamente. Em parte, a taxa muito elevada de gonorreia observada em HSH no Condado de King e em outros locais reflete as taxas elevadas e provavelmente crescentes de exames, sobretudo de rastreamento para infecções retais e faríngeas assintomáticas. Entretanto, a taxa de gonorreia uretral – uma infecção que é sintomática em mais de 90% dos casos – em HSH no Condado de King foi superior a 1.400 por 100.000 (quase 14 vezes a taxa observada em homens heterossexuais), demonstrando que as disparidades com base na orientação sexual são muito grandes, e não apenas uma consequência de diferenças no rastreamento. Além disso, a taxa de gonorreia uretral em HSH na região aumentou mais de 200% entre 2008 e 2017, ressaltando que a elevação das taxas reflete aumento verdadeiro das infecções. Embora não seja definido com precisão, acredita-se que o risco de transmissão de um homem para uma mulher durante um único episódio de relação sexual vaginal não protegido seja de 50 a 70%, enquanto o risco de transmissão de uma mulher para um homem é de 20%. Os riscos de transmissão associados ao sexo anal, felação ou cunilíngua não estão bem definidos, porém o sexo anal é, provavelmente, um modo de transmissão relativamente eficiente, e alguns dados sugerem que cerca de um terço dos casos de gonorreia uretral em HSH é transmitido por felação. Os gonococos morrem rapidamente por dessecação, e, com a exceção da aquisição ocasional por funcionários de laboratório que trabalham com o microrganismo, não ocorre transmissão não sexual em adultos. A transmissão perinatal, causando oftalmite neonatal ou infecção faríngea, é atualmente rara.

## BIOPATOLOGIA

Após sua fixação às células epiteliais dos hospedeiros, os gonococos sofrem endocitose na célula, em um processo que se acredita seja facilitado pela proteína Por (ou proteína 1). Em seguida, os gonococos replicam-se dentro da célula hospedeira e são liberados no espaço subepitelial.

As infecções uretrais típicas resultam em inflamação proeminente, provavelmente em consequência da liberação de fragmentos de lipo-oligossacarídeo e peptidoglicano tóxicos, bem como da liberação de fatores quimiotáticos que atraem os leucócitos neutrófilos. Os motivos de algumas cepas de gonococos causarem seletivamente infecção genital assintomática não estão bem elucidados, porém essa propensão pode estar relacionada com diferenças na capacidade do microrganismo de se ligar a proteínas reguladoras do complemento, que infrarregulam a produção de peptídios quimiotáticos. Em particular, as cepas de gonococos que expressam PorB1A parecem se ligar ao fator H e à proteína de ligação do complemento e exibem maior propensão a causar infecções gonocócicas disseminadas.[2]

Embora o gonococo não seja altamente mutável, muitos gonococos apresentam plasmídios conjugativos e, em consequência, tem a capacidade de transferir eficientemente material genético, conferindo resistência à penicilina e à tetraciclina. Os gonococos também conseguem transferir eficientemente o DNA desnudo (transformação). Essas características são importantes na capacidade do microrganismo de desenvolver resistência aos agentes antimicrobianos.[3,4] Por exemplo, evidências recentes sugerem que os gonococos com sensibilidade diminuída às cefalosporinas orais apresentam mutações de resistência genética adquiridas de espécies de *Neisseria* comensais comumente encontradas na orofaringe. A disseminação clonal sustentada de *N. gonorrhoeae* resistente a antibióticos em uma população é ilustrada pelo achado, por meio de sequenciamento do genoma completo, de um único clone de uma cepa com resistência de alto nível à azitromicina responsável por um surto de gonorreia na Inglaterra, entre 2014 e 2017.[5]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções gonocócicas podem resultar em várias síndromes clínicas específicas, cada uma das quais com manifestações, diagnóstico diferencial e avaliação recomendada distintas. As principais manifestações clínicas da infecção gonocócica são discutidas separadamente, mais adiante. A oftalmia gonocócica, que atualmente se tornou uma complicação rara, pode

resultar do contato direto ou de autoinoculação em indivíduos com gonorreia anogenital e se manifesta como conjuntivite purulenta aguda, que pode levar à ulceração da córnea se não for tratada imediatamente.[6]

## DIAGNÓSTICO

### Microscopia

A microscopia de um esfregaço corado pelo método de Gram é positiva quando são observados neutrófilos polimorfonucleares (PMN) com diplococos gram-negativos intracelulares de morfologia típica (Figura 283.1). Os esfregaços uretrais com coloração de Gram têm sensibilidade de 90 a 98% no diagnóstico de uretrite gonocócica sintomática em homens e especificidade superior a 95%. Entretanto, a coloração de Gram tem sensibilidade de apenas cerca de 50% na infecção cervical ou retal e na gonorreia uretral assintomática. Embora a coloração de Gram seja, com frequência, considerada muito específica para essas infecções, o desempenho real varia de acordo com a habilidade e a experiência do examinador, e os esfregaços retais e cervicais não são confiáveis em muitos contextos clínicos. Os esfregaços são insensíveis e inespecíficos na infecção gonocócica da faringe, e não se recomenda a sua realização.

### Cultura

O isolamento de *N. gonorrhoeae* por cultura, em geral com meios seletivos contendo antibióticos, é a base histórica do diagnóstico de gonorreia. Apesar da proliferação de métodos de diagnóstico molecular, a cultura ainda é importante na vigilância da resistência a agentes antimicrobianos e contextos clínicos selecionados. De maneira ideal, os meios de crescimento devem ser inoculados diretamente e colocados imediatamente em uma atmosfera úmida, com teor aumentado de dióxido de carbono, como uma jarra de anaerobiose (uma vela no fundo de uma jarra e, a seguir, esta é fechada hermeticamente). Todavia, os sistemas de transporte convencionais (p. ex., Culturette®) são aceitáveis se as amostras forem mantidas úmidas, não forem refrigeradas e forem processadas nas primeiras 6 horas. Para o exame de amostras que provavelmente não estão colonizadas por flora

competitiva (p. ex., líquido sinovial), deve-se utilizar ágar-chocolate, não seletivo.

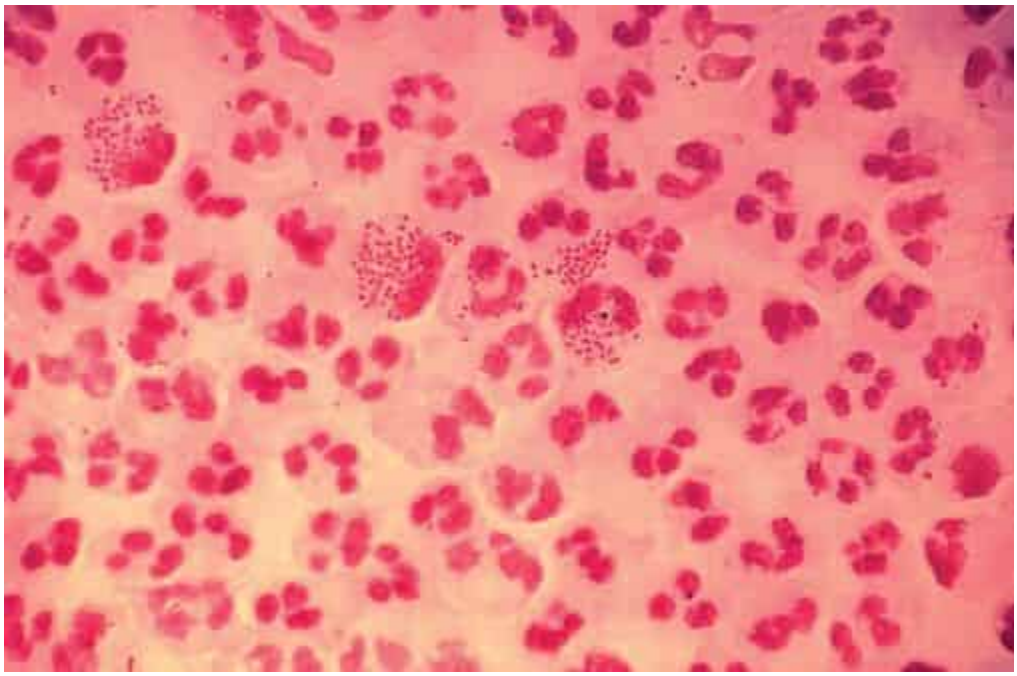

**FIGURA 283.1 Coloração de Gram em um caso agudo de uretrite gonocócica.** Essa lâmina é utilizada para demonstrar a distribuição não aleatória dos gonococos entre neutrófilos polimorfonucleares. Observar que existem bactérias tanto intracelulares quanto extracelulares no campo de visão.

## Testes de amplificação de ácido nucleico

Atualmente, nos EUA, os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) suplantaram a cultura como exame laboratorial dominante utilizado no diagnóstico da gonorreia na maioria das situações. Os NAATs aprovados pela FDA incluem a reação em cadeia da polimerase, a amplificação mediada por transcrição e o deslocamento de fita de DNA. As vantagens dos NAATs incluem aumento da sensibilidade em comparação com a cultura, particularmente nas infecções extragenitais, a capacidade de examinar amostras de urina e *swabs* vaginais obtidos pela própria paciente e o fato de que a maioria dos NAATs é agora comercializada como ensaios de combinação, possibilitando testagem simultânea para *N. gonorrhoeae* e

*Chlamydia trachomatis* (ver Capítulo 302). A principal desvantagem dos NAATs é a incapacidade de efetuar um teste de sensibilidade aos agentes antimicrobianos. Já foram identificados muitos genes associados à resistência a agentes antimicrobianos, e é algumas vezes possível identificar microrganismos resistentes com os NAATs. Entretanto, no momento atual, nenhum teste para *N. gonorrhoeae* disponível no comércio tem a capacidade de detectar a resistência do microrganismo a antimicrobianos, e, no caso de muitos fármacos, a existência ou não de determinantes definidos de resistência não são sensíveis nem específicas para definir se um microrganismo é sensível a agentes antimicrobianos específicos.

Embora os NAATs tenham sido aprovados pela Food and Drug Administration apenas para o exame de amostras de urina e do sistema genital, evidências crescentes sugerem que pelo menos alguns NAATs são substancialmente mais sensíveis do que a cultura na detecção de *N. gonorrhoeae* em amostras de faringe e do reto e que esses NAATs são específicos o suficiente para rastreamento de gonorreia retal e faríngea em populações de alto risco. Tendo em vista a disponibilidade decrescente da cultura para gonococos, a baixa sensibilidade da cultura em amostras não genitais, e a elevada prevalência de infecções retais e faríngeas assintomáticas em algumas populações (sobretudo homens que fazem sexo com homens [HSH]), os médicos que cuidam de pacientes de alto risco para infecções gonocócicas não genitais devem ser capazes de utilizar os NAATs. Estudos recentes sugerem que as amostras retais e faríngeas obtidas pelo próprio paciente produzem resultados acurados e são aceitáveis para HSH.

## SÍNDROMES CLÍNICAS

### Gonorreia urogenital em homens

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Tipicamente, a uretrite gonocócica nos homens caracteriza-se por secreção uretral purulenta e disúria. O período de incubação habitual é de 2 a 6 dias.

Uma pequena minoria de homens que adquirem infecção uretral – incidência geralmente estimada em 1 a 5%, variando entre cepas específicas de *N. gonorrhoeae* – permanece assintomática.

O exame físico tipicamente revela exsudato uretral purulento (Figura 283.2); em geral, é facilmente evidente, porém a compressão da uretra é algumas vezes necessária para expressar o exsudato. Algumas vezes, observa-se eritema do meato uretral. Tipicamente, a uretrite não gonocócica (UNG; ver Capítulo 269) caracteriza-se por secreção menos copiosa e menos purulenta.

Em geral, suspeita-se do diagnóstico de uretrite gonocócica clinicamente. O diagnóstico é confirmado preliminarmente por um esfregaço com coloração de Gram, mostrando leucócitos com diplococos gram-negativos intracelulares (ver Figura 283.1) e definitivamente quando se identifica *N. gonorrhoeae* por cultura ou NAAT. Apesar das diferenças clínicas habituais entre a uretrite gonocócica e a UNG, existe sobreposição substancial, e o diagnóstico microbiológico deve ser rotineiro, mesmo nos casos clinicamente típicos.

## PROGNÓSTICO

Com tratamento imediato, a gonorreia uretral raramente resulta em morbidade significativa a longo prazo. A uretrite gonocócica é complicada por epididimite aguda em menos de 1% dos casos. Em geral, os pacientes com epididimite apresentam dor e tumefação testiculares unilaterais, algumas vezes com febre. A uretrite posterior ou prostatite, que tipicamente se manifesta como dor pélvica ou perineal e retenção urinária, já foi bastante comum, porém hoje se tornou rara. A estenose uretral, outra complicação antigamente comum, é agora muito rara. A gonorreia está associada a risco elevado de infecção pelo HIV, tanto diretamente quanto como fator de risco epidemiológico. O diagnóstico de gonorreia deve alertar os médicos quanto à necessidade de aconselhar esses pacientes sobre riscos sexuais, de testá-los para infecção pelo HIV e incentivá-los a procurar com frequência um teste de acompanhamento para infecção pelo HIV e outras IST.

**FIGURA 283.2 Homem com secreção peniana purulenta de gonorreia e pioderma sobrejacente.** O pioderma envolve a formação de uma lesão cutânea purulenta, que, neste caso, está localizada na glande do pênis.

## Gonorreia do sistema genital inferior em mulheres

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

O canal endocervical é o principal local de infecção em mulheres. A proporção de mulheres infectadas que desenvolvem sintomas não é conhecida com exatidão, mas provavelmente cerca de 50% das infecções incidentes são sintomáticas. Em qualquer caso, as infecções assintomáticas acumulam-se nas populações, enquanto muitas mulheres com infecção sintomática ou a maioria delas procuram assistência médica para diagnóstico e tratamento. Por conseguinte, a maioria das infecções prevalentes em mulheres é assintomática ou está associada a sintomas leves, que não são percebidos pelas pacientes como anormais ou importantes. A gonorreia é algumas vezes associada a corrimento vaginal anormal.

Entretanto, outras infecções do sistema genital inferior, como vaginose bacteriana, vaginite por *Trichomonas* e vaginite por *Candida*, são causas muito mais comuns desse sintoma. A gonorreia do sistema genital inferior em mulheres pode estar associada a sangramento vaginal anormal, que habitualmente se manifesta como metrorragia, sangramento intermenstrual escasso ou pequeno sangramento após o coito. Algumas vezes, *N. gonorrhoeae* provoca disúria e pode ser isolada da uretra em até 80% das mulheres com gonorreia. Todavia, a uretra raramente é o único local infectado, exceto em mulheres histerectomizadas. Em uma minoria de mulheres, o exame físico é notável por um corrimento cervical purulento ou mucopurulento, edema do colo do útero ou sangramento cervical facilmente induzido, sinais de cervicite mucopurulenta. Nas infecções não complicadas, o exsudato purulento algumas vezes pode ser expresso do ducto da glândula de Bartholin, próximo ao vestíbulo da vagina lateralmente, ou a das glândulas de Skene, adjacente ao óstio da uretra.

Em geral, o diagnóstico microbiológico baseia-se na identificação de *N. gonorrhoeae* em secreções cervicais por NAATs ou cultura. Os esfregaços com coloração de Gram não são sensíveis e raramente são utilizados.

A complicação comum mais importante da gonorreia do sistema genital inferior em mulheres é a doença inflamatória pélvica (ver adiante). As complicações mais raras incluem abscesso da glândula de Bartholin, que se manifesta como massa dolorosa à palpação no vestíbulo da vagina e que pode envolver superinfecção por bactérias facultativas e anaeróbias.

## Doença inflamatória pélvica

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DIP refere-se a uma infecção da parte superior do sistema genital feminino, que pode acometer o útero (endometrite), as tubas uterinas (salpingite) e os ovários (ooforite), bem como estruturas pélvicas adjacentes.[7] Estima-se que 10 a 40% das mulheres com infecções gonocócicas endocervicais desenvolvam DIP, e acredita-se que a gonorreia seja a causa de aproximadamente 5 a 30% de todos os casos diagnosticados de DIP nos EUA. Entretanto, essa proporção varia de acordo com as taxas

globais de gonorreia e outras causas de DIP na população, como infecção por clamídias.

Dor na parte inferior do abdome é o sintoma dominante da DIP. A dor é de intensidade variável e, com frequência, leve; em geral, é bilateral, ocorrendo tipicamente vários dias a semanas antes da apresentação clínica e pode ser exacerbada pelo coito. Cerca de um terço das mulheres tem sangramento vaginal anormal. Ocorrem febre, calafrios, anorexia, corrimento vaginal, uretrite e proctite, porém esses sinais/sintomas não são sensíveis nem específicos na identificação de mulheres com DIP. Há pouca ou nenhuma diferença na gravidade dos sinais e sintomas da DIP associada a *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ou nenhum desses patógenos.

Tipicamente, o exame físico é notável pela dor difusa à palpação do abdome, que é mais intensa nos quadrantes inferiores, e pela dor à palpação dos órgãos pélvicos ao exame bimanual, com ou sem manipulação do colo do útero. Na maioria dos casos, as mulheres apresentam sinais de cervicite ou vaginose bacteriana. Ocorre febre em uma minoria de casos. Em certas ocasiões, os sinais abdominais ou anexiais são unilaterais, e esse achado pode gerar confusão com apendicite, gravidez ectópica e outras condições. Algumas vezes, há dor à palpação do quadrante superior direito do abdome, decorrente da peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que pode simular colecistite aguda ou hepatite viral. Algumas vezes, a peri-hepatite ocorre na ausência de outros achados abdominais ou pélvicos típicos de DIP, particularmente quando causada por *C. trachomatis*. A DIP grave pode ser acompanhada de sinais de peritonite generalizada.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de DIP é impreciso. Os estudos publicados, que utilizaram critérios algo variáveis em populações com diferentes prevalências da síndrome, relataram valores preditivos positivos (VPP) de 65 a 90%, em comparação com o padrão-ouro da DIP definida por laparoscopia. Apesar de inespecífico, o achado de neutrófilos em uma preparação a fresco de secreções vaginais com solução salina teve sensibilidade de 91% para endometrite em um estudo. A ausência de leucócitos em uma preparação a fresco de secreções vaginais, em particular

na ausência de cervicite mucopurulenta, deve levar à consideração de outros diagnósticos. O diagnóstico diferencial da DIP inclui gravidez ectópica; apendicite; ruptura, sangramento ou torção de um cisto de ovário; endometriose; infecção urinária ou pielonefrite; cálculos renais ou ureterais; doença inflamatória intestinal e, raramente, hepatite viral ou colecistite.

Em razão da gravidade potencial da infecção e da relativa simplicidade, baixo custo e baixa toxicidade do tratamento, os critérios clínicos de diagnóstico enfatizam a sensibilidade à custa da especificidade. Por conseguinte, os médicos devem manter um baixo limiar para diagnóstico e tratamento presuntivo da DIP. Os CDC recomendam que todas as mulheres sexualmente ativas com dor pélvica ou na parte inferior do abdome, dor à palpação do útero e dos anexos ou dor à mobilização do colo do útero sejam tratadas para possível DIP se não houver outra causa prontamente evidente para seus sinais e sintomas. Além disso, o rastreamento de mulheres jovens sexualmente ativas assintomáticas com NAATs é recomendado pela U.S. Preventive Services Task Force. Fatores como febre, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou dos níveis de proteína C reativa e vaginose bacteriana ou cervicite mucopurulenta concomitantes fornecem suporte adicional ao diagnóstico clínico, porém esses achados frequentemente estão ausentes. O diagnóstico definitivo exige a realização de ultrassonografia (US) transvaginal ou outra modalidade de exame por imagem mostrando espessamento ou líquido nas tubas uterinas ou abscesso tubo-ovariano, ou a laparoscopia para demonstrar exsudato purulento, eritema ou edema das tubas uterinas. Além disso, as evidências histológicas de endometrite por plasmócitos na biopsia de endométrio têm sido associadas a evidências laparoscópicas de salpingite, embora a biopsia raramente seja realizada na prática clínica.

## PROGNÓSTICO

As cicatrizes das tubas uterinas em consequência de DIP frequentemente resultam em fator tubário de infertilidade, gravidez ectópica[8] e dor pélvica crônica. As infecções prévias por gonococos e *Chlamydia* estão entre os antecedentes mais comuns dessas complicações. Cada episódio de doença inflamatória pélvica, seja causado por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ou

por nenhum desses microrganismos, aumenta de modo considerável o risco de salpingite recorrente.

A história natural da DIP clinicamente evidente está bem definida. Naquele que provavelmente é o melhor e único estudo sobre essa condição, o fator tubário de infertilidade ocorreu em 8% das mulheres após um único episódio de DIP comprovado por laparoscopia, em 20% após dois episódios desse tipo e em 40% após três ou mais episódios. A primeira gravidez após um episódio de DIP foi ectópica em quase 8% das mulheres, e, à semelhança do fator tubário de infertilidade, o risco de gravidez ectópica aumentou a cada episódio sucessivo da síndrome. A dor pélvica crônica, cuja intensidade é algumas vezes incapacitante, ocorre em quase 20% das mulheres após um ou mais episódios de DIP. É importante ressaltar que esses desfechos foram mais bem estudados em mulheres com DIP clinicamente evidente, e que os estudos pertinentes foram realizados em um momento em que o reconhecimento e o tratamento foram provavelmente atrasados. Muitas mulheres sofrem de DIP clinicamente leve ou silenciosa. O risco de sequelas associadas à DIP silenciosa não está bem definido, porém a DIP clinicamente mais grave está associada a maior risco de sequelas. A maioria das mulheres com fator tubário de infertilidade nega história pregressa de DIP, e parece provável que a DIP silenciosa, em particular aquela associada a *C. trachomatis*, seja responsável pela maioria dos casos de sequelas do sistema genital relacionadas com IST. Por exemplo, a soropositividade para *C. trachomatis* está fortemente associada ao fator tubário de infertilidade, independentemente das evidências clínicas ou história pregressa de DIP.

## Infecção retal

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção gonocócica do reto é comum em mulheres e em homens que fazem sexo com homens (HSH).[9] Nas mulheres, a infecção é adquirida por contaminação perineal com secreções cervicovaginais ou por relação sexual anal; acredita-se que esta última seja a via dominante em HSH. Em mulheres com gonorreia cervical e em HSH com gonorreia em qualquer

local anatômico, cerca de 40% apresentam infecção retal. Mais de 80% das infecções retais são subclínicas; todavia, a proctite sintomática manifesta-se, algumas vezes, como combinações variáveis de prurido anal, corrimento mucopurulento (frequentemente caracterizado pelo paciente como fezes recobertas por muco), dor, tenesmo e sangramento. A proctite sintomática parece ser mais comum em HSH do que em mulheres com gonorreia retal, o que sugere que o tamanho do inóculo infectante ou traumatismo causado pelo sexo anal podem influenciar as manifestações clínicas. Nos HSH, a gonorreia retal é um potente marcador de risco epidemiológico para a aquisição do HIV e pode constituir um fator de risco direto, visto que a inflamação anorretal aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HIV.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de gonorreia retal depende da identificação de *N. gonorrhoeae*, habitualmente por meio de NAAT. O esfregaço com coloração de Gram é insensível e inespecífico. O diagnóstico diferencial de proctite sintomática inclui outras IST tradicionais (infecção por herpes-vírus, sífilis e infecção por *Chlamydia*, incluindo linfogranuloma venéreo), bem como colite ulcerosa, colite de Crohn, fissura anal, lacerações retais e proctocolite causada por *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* e outros patógenos entéricos. Estudos recentes que utilizaram o NAAT em pacientes da clínica de IST sugerem que aproximadamente 5 a 10% dos HSH testados e 1% das mulheres testadas apresentam infecções retais, sem infecções concomitantes do sistema genital. Embora menos de 20% das mulheres com gonorreia tenham infecções extragenitais, mais da metade dos HSH com gonorreia têm apenas infecções extragenitais, ressaltando a importância do rastreamento de rotina de HSH, mas não de mulheres, para a gonorreia retal.

# Infecção faríngea

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção gonocócica da faringe resulta da exposição orogenital.[10] É mais eficientemente adquirida por felação do que por cunilíngua e é encontrada em aproximadamente 8% dos HSH avaliados em clínicas de IST e em 3 a 7% dos homens heterossexuais e cerca de 30% das mulheres e dos HSH com gonorreia concomitante do sistema genital. A gonorreia faríngea raramente provoca sinais/sintomas, porém raros casos podem exibir faringite exsudativa e linfadenopatia cervical. A infecção faríngea isolada é comum em HSH e também pode ser comum em pelo menos algumas populações de heterossexuais. As complicações são raras, e a maioria das infecções acaba tendo resolução espontânea ou em resposta à terapia para a infecção genital ou retal. Por conseguinte, embora a morbidade modesta associada às infecções de faringe não justifique em si esforços extensos de rastreamento, a orofaringe constitui um importante reservatório de infecção em algumas populações, sobretudo HSH, entre os quais aproximadamente 30% das infecções uretrais resultam de exposição a infecções faríngeas. A orofaringe também é um local de troca gênica entre *N. gonorrhoeae* e espécies de *Neisseria* comensais, e acredita-se que as infecções de faringe possam ter importância crítica na promoção do surgimento de gonococos resistentes aos agentes antimicrobianos. A incapacidade de identificar e de erradicar infecções da faringe ajuda a manter altos níveis de transmissão gonocócica e pode promover a disseminação de gonococos resistentes a antibióticos. Por conseguinte, as diretrizes atuais sugerem que os HSH com risco de IST sejam testados para gonorreia faríngea.

## Gonorreia em crianças

Conjuntivite gonocócica pode ocorrer em recém-nascidos quando as mães têm gonorreia, uma condição denominada oftalmia neonatal. Outrora uma causa comum de cegueira, a oftalmia gonocócica é agora rara nos países industrializados, em razão do melhor controle da gonorreia, do uso rotineiro de profilaxia ocular neonatal e da antibioticoterapia imediata. Os recém-nascidos também podem adquirir infecção faríngea ou retal e, raramente, pneumonia gonocócica ou sepse. Depois do período neonatal, a vaginite purulenta é a manifestação mais comum de gonorreia ou de infecção por *Chlamydia* em meninas, enquanto a infecção retal ou faríngea é a

manifestação mais comum em meninos pré-puberais. A maioria dos casos é adquirida em decorrência de abuso sexual.

## Infecção gonocócica disseminada

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a IGD manifesta-se com várias combinações de tenossinovite poliarticular, dermatite secundária à embolização séptica focal e artrite séptica. Estudos realizados nas décadas de 1960 e 1970 estimaram que IGD ocorre em 1 a 3% dos adultos com gonorreia, porém o risco depende das características das cepas específicas de *N. gonorrhoeae* que circulam na população. Hoje, IGD provavelmente ocorre em menos de 1% das infecções gonocócicas na maioria das áreas geográficas. As mulheres podem ser um pouco mais suscetíveis à IGD que os homens, e, com frequência, o início coincide com a menstruação. A gravidade varia de uma doença leve, com pequeno desconforto articular, algumas lesões cutâneas e pouca ou nenhuma febre até uma doença fulminante como poliartrite manifesta, inúmeras lesões cutâneas, febre alta e prostração. A maioria dos indivíduos com IGD não apresenta sinais/sintomas de gonorreia genital, provavelmente pelo fato de que algumas cepas de *N. gonorrhoeae* que são propensas a se disseminar também estão associadas a infecções subclínicas das mucosas. A ausência de sinais e sintomas clínicos de infecção da mucosa nessas cepas resulta, provavelmente, de sua capacidade de ligação a moléculas infrarreguladoras do complemento, diminuindo, assim, a resposta inflamatória local.

A apresentação da IGD pode ser dividida nas síndromes clínicas de tenossinovite-dermatite e artrite monoarticular ou oligoarticular, embora haja algumas vezes sobreposição dessas apresentações. Acredita-se que a tenossinovite-dermatite predomine no início do curso da disseminação, e cerca de 70% dos casos de IGD em séries publicadas apresentam essa síndrome. Em geral, esses pacientes sofrem poliartralgias migratórias sem artrite purulenta. Com frequência, há inflamação de tendões, afetando os punhos, os dedos das mãos, os tornozelos ou os dedos dos pés. Tipicamente, as lesões cutâneas são indolores e reduzidas em número (5 a 30), afetam

predominantemente os membros e são pustulares ou vesiculopustulares (Figura 283.3), embora raramente ocorram petéquias, máculas hemorrágicas, pápulas, bolhas e nódulos (ver Figura 412.5). O comprometimento do esqueleto axial é raro, constituindo uma característica que pode ajudar a diferenciar infecção gonocócica disseminada da artrite reativa (ver Capítulo 249). Com frequência, a síndrome de tenossinovite-dermatite desaparece de modo espontâneo ou pode evoluir ao longo de um período de vários dias para artrite séptica manifesta, com líquido sinovial purulento, acometendo, em geral, apenas uma ou duas articulações. Cerca de 25 a 50% dos indivíduos com IGD apresentam inicialmente artrite monoarticular ou oligoarticular, frequentemente sem evolução sequencial aparente a partir da síndrome de artrite-dermatite. Tipicamente, essa forma de IGD afeta os joelhos, os tornozelos, os cotovelos ou os punhos, porém qualquer articulação pode estar acometida.

**FIGURA 283.3 Lesão gonocócica cutânea secundária à infecção disseminada por *Neisseria gonorrhoeae*.** Embora a gonorreia seja uma infecção sexualmente transmissível, se ela não for tratada, as bactérias *N. gonorrhoeae* responsáveis pela infecção podem se disseminar por todo o corpo e formar lesões em locais extragenitais (ver também Figura 412.5). (De Handsfield HH. *Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2011.)

## DIAGNÓSTICO

Os indivíduos jovens sexualmente ativos com artrite, tenossinovite ou lesões cutâneas papulopustulares devem ser testadas para *N. gonorrhoeae* em todos os locais anatômicos com possível exposição. O diagnóstico de IGD é seguro quando os gonococos são identificados por meio de cultura ou de NAAT em amostra de sangue, lesão da pele ou líquido sinovial; entretanto, com frequência, o diagnóstico é estabelecido de maneira presuntiva na gonorreia genital, retal ou faríngea em um paciente com uma síndrome clínica compatível que responde prontamente aos antibióticos.

As hemoculturas e as culturas de líquido sinovial e das lesões mucosas são positivas em cerca de 4 a 35%, 10 a 34% e 80% dos pacientes, respectivamente. Todavia, o rendimento da cultura varia de acordo com a apresentação clínica. O desempenho do NAAT *versus* da hemocultura e cultura do líquido sinovial ou de lesões da pele não foi estudado em pacientes com IGD. Os pacientes com tenossinovite-dermatite mais apresentam mais frequentemente bacteriemia, enquanto aqueles com artrite gonocócica séptica raramente têm bacteriemia, e quase 50% apresentam culturas do líquido sinovial positivas; é razoável suspeitar que o rendimento possa ser maior com o NAAT. Como a bacteriemia é intermitente, os médicos precisam obter mais de um conjunto de hemoculturas para maximizar a probabilidade de isolar o microrganismo. De modo semelhante, devem-se realizar NAATs ou obter amostras de cultura de todos os locais anatômicos potencialmente expostos (sistema genital, faringe, reto). Em geral, as culturas de amostras de lesões cutâneas são negativas, apesar da demonstração de gonococos por anticorpo fluorescente; todavia, os resultados dos NAATs podem ser positivos em indivíduos com hemoculturas e culturas de mucosa negativas. A contagem de leucócitos do sangue periférico geralmente está elevada, mas pode ser normal. A contagem de leucócitos do líquido sinovial alcança habitualmente 20.000 a 60.000/μℓ, e são observados números mais elevados de leucócitos em indivíduos com artrite clinicamente aparente do que naqueles com tenossinovite-dermatite. Com frequência, as provas de função hepática revelam elevações dos níveis de aminotransferase, sugerindo hepatite leve.

O diagnóstico diferencial da IGD inclui artrite reativa (ver Capítulo 249), meningococemia (ver Capítulo 282), outros tipos de artrite séptica

(ver Capítulo 256), artrite reumatoide (ver Capítulo 248), lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), infecção aguda pelo HIV (ver Capítulo 361), sífilis (ver Capítulo 303) e outras condições reumatológicas e doenças infecciosas. Artrite reativa, desencadeada, com frequência, pela infecção por *Chlamydia* sexualmente adquirida, é a principal consideração em adultos jovens. As lesões cutâneas das duas condições, quando presentes, geralmente são distintas e, com frequência, patognomônicas de uma síndrome ou da outra. Além disso, a conjuntivite e o comprometimento do esqueleto axial (p. ex., sacroileíte) são comuns na artrite reativa e raros na IGD.

## PROGNÓSTICO

Muitos casos de síndrome de artrite-dermatite apresentam resolução espontânea. Com o tratamento imediato, poucos pacientes sofrem sequelas da infecção gonocócica disseminada, porém a artrite séptica não tratada pode levar à osteomielite contígua ou destruição da articulação. Em certas ocasiões, ocorrem endocardite, meningite e miocardite, com ou sem síndrome típica de infecção gonocócica disseminada. Em geral, a endocardite gonocócica acomete a valva aórtica e, com frequência, progride rapidamente, levando a destruição da valva e insuficiência cardíaca.

## PREVENÇÃO

O controle da gonorreia depende do diagnóstico imediato e do tratamento efetivo dos indivíduos infectados, do rastreamento de mulheres sexualmente ativas e de HSH em contextos nos quais a gonorreia é prevalente, do tratamento de parceiros dos pacientes, do rastreamento repetido de indivíduos com história recente de gonorreia e dos esforços para promover comportamentos sexuais mais seguros (p. ex., uso de preservativo, abstinência, menor número de parceiros). Os HSH sexualmente ativos fora de relacionamentos mutuamente monogâmicos, incluindo homens infectados pelo HIV, correm alto risco de gonorreia e devem ser testados, pelo menos anualmente, para infecção gonocócica retal e da faringe, bem como para infecção por *Chlamydia*, sífilis e infecção pelo HIV. Os HSH, que apresentam qualquer um dos seguintes riscos, devem efetuar

rastreamento a cada 3 meses: (1) diagnóstico de gonorreia, infecção por *Chlamydia* ou sífilis no ano precedente; (2) uso de metanfetamina e nitrito de amila; (3) mais de 10 parceiros sexuais no ano precedente; ou (4) uso atual de profilaxia pré-exposição para HIV. Em geral, os médicos devem solicitar um teste para sífilis a cada coleta de sangue em todos os HSH infectados pelo HIV. O valor do rastreamento de homens assintomáticos para infecção uretral (por meio de NAAT de urina) é incerto; o rendimento é baixo para a gonorreia na maioria dos contextos, porém esse rastreamento algumas vezes identifica homens com uretrite por *Chlamydia* assintomática. Os critérios de rastreamento para gonococos em mulheres não estão bem definidos. Entretanto, como a maioria dos NAATs para *C. trachomatis* também investiga *N. gonorrhoeae*, os rastreamentos para *Chlamydia* incluem, em sua maioria, teste para gonorreia.

A orientação pública e o aconselhamento pessoal de indivíduos com gonorreia ou com risco de contraí-la deve ressaltar a efetividade da monogamia mútua e do uso de preservativos para sexo vaginal ou anal com parceiros novos ou casuais. Todo paciente com gonorreia deve ser aconselhado sobre os riscos de infecção pelo HIV e deve ser testado para HIV, *C. trachomatis* e sífilis. Os médicos devem recomendar o uso de profilaxia pré-exposição para HIV quando estabelecem o diagnóstico de gonorreia em HSH não infectados pelo HIV. Como a disponibilidade de dados epidemiológicos acurados é essencial para gerar e manter recursos para a prevenção e o controle das IST, todos os casos de gonorreia, infecção por *Chlamydia*, sífilis e infecção pelo HIV devem ser imediatamente notificados ao departamento de saúde, de acordo com as leis locais. O controle final da gonorreia pode exigir imunização, e alguns dados recentes sugerem que a vacina meningocócica B com vesícula de membrana externa pode proporcionar proteção parcial contra a infecção gonocócica, embora esse achado necessite de confirmação. No momento atual, não se dispõe de vacina com eficácia comprovada contra *N. gonorrhoeae*.

## TRATAMENTO

### Sensibilidade a agentes antimicrobianos

Os Centers for Disease Control and Prevention identificaram *N. gonorrhoeae* resistente a antimicrobianos como uma das três maiores ameaças de resistência a fármaco nos EUA. Os gonococos com mutações cromossômicas ou transmitidas por plasmídios, que conferem resistência relativa ou absoluta às penicilinas, tetraciclinas e sulfonamidas são prevalentes em todo o mundo, e nenhum desses fármacos é aceitável como terapia empírica em qualquer parte do mundo. A prevalência de plasmídios de betalactamase (penicilinase), que conferem resistência absoluta à penicilina, ampicilina e amoxicilina, varia de cerca de 10% dos gonococos nos EUA e na Europa Ocidental até quase 50% em alguns países de renda baixa e média.

Nos EUA, cerca de 35% das infecções gonocócicas em HSH e 20% das infecções em heterossexuais são causadas por microrganismos resistentes ao ciprofloxacino e a outras fluoroquinolonas. Os gonococos resistentes são mais prevalentes na Europa (até 50% em alguns países). Os gonococos resistentes às fluoroquinolonas são prevalentes no mundo inteiro, e esses fármacos não são mais apropriados para uso rotineiro, a não ser que os dados locais recentes demonstrem baixos níveis de resistência ou que um teste de resistência a agentes antimicrobianos do microrganismo isolado de um paciente demonstre sensibilidade.

A partir de 2014, a proporção de *N. gonorrhoeae* isolados com concentrações inibitórias mínimas (CIM) elevadas à azitromicina aumentou drasticamente, e, em 2016, nos EUA, 3,6% dos isolados de gonococos não eram mais sensíveis à azitromicina de acordo com a definição utilizada nos EUA (CIM ≥ 2 μg/mℓ), e mais de 11% eram considerados resistentes pela definição empregada no Reino Unido (CIM ≥ 1 μg/mℓ).[11] Entretanto, essa mudança na sensibilidade dos gonococos não resultou em modificações nas diretrizes de tratamento nos EUA ou na Europa, porém gera a preocupação de que os macrolídios possam não constituir no futuro um componente efetivo dos esquemas de tratamento da gonorreia.

Talvez a maior preocupação relacionada com a resistência dos gonococos seja o aparecimento de resistência às cefalosporinas de espectro estendido. Acredita-se que cepas com resistência relativa às cefalosporinas orais (p. ex., cefixima, que até o momento constitui a base do tratamento da gonorreia) tenham surgido no Japão, na década de 1990, tornando-se comuns durante a primeira década do século XXI. Subsequentemente, em vários relatos de casos, foram descritas infecções por microrganismos resistentes à ceftriaxona, incluindo um relato descrevendo um agrupamento de casos com resistência de alto nível à azitromicina e concentrações inibitórias mínimas elevadas à ceftriaxona no Havaí, em 2016. Até 2017, o achado de *N. gonorrhoeae* com concentrações inibitórias mínimas elevadas às cefalosporinas era raro (< 1% dos casos). Todavia, a vigilância constante para a resistência às cefalosporinas continua tendo alta prioridade, e as decisões sobre como tratar a gonorreia precisam incorporar estratégias para diminuir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana em nível populacional. Os médicos que tratam de pacientes com gonorreia e outras IST devem manter-se atualizados com as tendências regionais de resistência e estar alerta para mudanças nas recomendações terapêuticas.

## Princípios de tratamento

Em razão da necessidade de reduzir a transmissão, a terapia baseia-se, em geral, na suspeita clínica ou epidemiológica antes da confirmação microbiológica do diagnóstico.[12] Os médicos devem tratar de modo presuntivo todos os pacientes avaliados como contactantes de pessoas com infecções gonocócicas conhecidas, todas as mulheres com DIP ou cervicite mucopurulenta e, se não for possível efetuar uma coloração de Gram, todos os homens que apresentam uma síndrome clínica de uretrite.[13] (Os homens com uretrite e sem evidências de gonorreia na coloração de Gram devem ser tratados para UNG.) O diagnóstico estabelecido por NAAT exclui testes de resistência a agentes antimicrobianos, e até mesmo quando *N. gonorrhoeae* é

isolada por cultura, o antibiograma raramente é realizado de modo rotineiro. Assim, o tratamento da gonorreia não complicada é determinado por padrões nacionais ou locais de sensibilidade antimicrobiana, sem o conhecimento da sensibilidade em pacientes individuais. Entretanto, o antibiograma deve ser utilizado para orientar o tratamento da artrite gonocócica séptica, da endocardite ou outras complicações graves, e os médicos devem solicitar culturas com teste de resistência sempre que houver suspeita de fracasso do tratamento após terapia com esquemas padronizados.[14]

O tratamento duplo da gonorreia não complicada, tipicamente com uma cefalosporina e azitromicina ou doxiciclina, é recomendado, há muito tempo, para cobrir a possibilidade de infecção simultânea por *Chlamydia*, que tipicamente é encontrada em 5 a 10% dos HSH, em 15 a 25% dos homens heterossexuais e em 35 a 50% das mulheres com gonorreia na América do Norte. Algumas autoridades sugeriram que o tratamento duplo com antibióticos que têm diferentes mecanismos de ação pode reduzir a pressão de seleção para resistência da *N. gonorrhoeae* a antimicrobianos. Todavia, essa hipótese não foi comprovada e é cada vez mais questionada; alguns especialistas estão agora preocupados com o fato de que o tratamento com ceftriaxona e azitromicina possa promover o desenvolvimento de resistência à azitromicina em *N. gonorrhoeae* e em outros patógenos sexualmente transmissíveis, como *Mycoplasma genitalium*. Atualmente, os CDC continuam recomendando o tratamento duplo. Entretanto, as diretrizes no mundo são variáveis e em afluxo. As diretrizes no Reino Unido recomendam o tratamento com 1 g de ceftriaxona IM sem um segundo fármaco, enquanto as diretrizes da Austrália recomendam 500 mg IM de ceftriaxona com 1 g de azitromicina VO.

## Esquemas de tratamento

Apesar das preocupações relacionadas com as taxas crescentes de resistência à azitromicina, até abril de 2019, a ceftriaxona, em

uma dose de 250 mg IM, associada à azitromicina, na dose de 1 g VO, continuava sendo esquema de tratamento preferido nos EUA para a gonorreia não complicada (Tabela 283.1).[15] Esse esquema mostra-se altamente efetivo contra a gonorreia faríngea, que pode ser relativamente resistente às terapias orais, e foi planejado para cobrir a infecção simultânea por clamídia.[A1] A substituição da ceftriaxona pela gentamicina (240 mg IM) não é tão efetiva,[A1b] porém constitui uma alternativa se o paciente for alérgico à ceftriaxona ou tiver um microrganismo isolado resistente à ceftriaxona. A cefixima, em uma dose de 400 mg VO (com azitromicina 1,0 g VO), continua sendo apropriada quando o tratamento com ceftriaxona não é viável (p. ex., quando um paciente recusa injeções) ou no tratamento acelerado (não observado) de parceiros sexuais dos pacientes. Os médicos devem estar cientes de que é mais importante assegurar que todos os pacientes e parceiros sejam tratados do que sempre utilizar ceftriaxona IM. Os indivíduos com alergias graves aos betalactâmicos devem receber azitromicina, em dose única de 2 g VO, *mais* uma dose única de gentamicina de 240 mg IM ou uma dose única de 320 mg de gemifloxacino VO.[A2] A zoliflodacina, que inibe a biossíntese de DNA, parece ser efetiva como dose única de 2 a 3 g VO no tratamento das infecções gonocócicas urogenitais e retais não complicadas, porém é menos efetiva para infecções da faringe;[A3] esse fármaco está aguardando aprovação da FDA.

As mulheres com DIP aguda devem ser tratadas com antibióticos ativos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis.* O papel das bactérias anaeróbias na DIP é incerto, embora não se saiba se o tratamento anaeróbio seja necessário para a DIP. A maioria das mulheres pode ser tratada ambulatorialmente; entretanto, os seguintes fatores devem levar à internação da paciente: possível causa cirúrgica dos sintomas (p. ex., apendicite), gravidez, ausência de resposta à terapia oral nas primeiras 72 horas após o início do tratamento, incapacidade de tolerar ou aderir à terapia oral, sinais/sintomas graves e abscesso

tubo-ovariano.[16] O esquema ambulatorial sugerido consiste em ceftriaxona, 250 mg IM, mais doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias, ou cefoxitina, 2 g IM, mais probenecida, 1 g VO em dose única, e doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia, durante 14 dias. Qualquer um dos esquemas pode ser administrado com ou sem metronidazol (500 mg VO, 2 vezes/dia) durante 14 dias. Em pacientes hospitalizados ou em outros indivíduos que necessitam de terapia parenteral, os CDC recomendam a cefotetana ou cefoxitina mais doxiciclina oral ou terapia parenteral com clindamicina e gentamicina. Pode-se utilizar também ampicilina-sulbactam IV com doxiciclina oral. A terapia parenteral é continuada até a observação de melhora, quando então a terapia oral é prescrita para completar o tratamento total de 14 dias.

A maioria das pessoas com infecção gonocócica disseminada deve ser hospitalizada e tratada com uma cefalosporina de terceira geração parenteral, como ceftriaxona, cefotaxima ou ceftizoxima. A irrigação ou drenagem articulares não parecem ser necessárias para a artrite séptica, embora a aspiração repetida do líquido sinovial possa acelerar a melhora clínica. Em geral, o tratamento parenteral pode ser substituído por tratamento oral (p. ex., cefixima, cefpodoxima ou uma fluoroquinolona) após o início da melhora e, em seguida, a terapia oral é continuada para completar o ciclo de 7 dias. Um tratamento parenteral mais prolongado e o uso de doses mais altas estão indicados para o tratamento da meningite ou endocardite gonocócicas, embora não se disponha de dados atuais. A epididimite gonocócica, a bartolinite e outras complicações localizadas geralmente devem ser tratadas durante 7 a 14 dias com fármacos ativos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. A conjuntivite gonocócica em adultos pode ser tratada com uma dose única dose de ceftriaxona, 1 g IM, com lavagem opcional com solução salina. O diagnóstico de todas as formas de infecção gonocócica complicada deve ser confirmado por cultura, com determinação da sensibilidade aos agentes antimicrobianos (antibiograma), que pode orientar a conclusão do caso após a terapia empírica inicial.

## Manejo dos parceiros sexuais

A incapacidade de assegurar o tratamento dos parceiros sexuais dos pacientes contribui para a transmissão continuada da gonorreia e de outras IST bacterianas e, com frequência, resulta em reinfecção do caso-índice. No caso da gonorreia e da infecção por *Chlamydia*, todos os parceiros nos últimos 2 meses devem ser tratados. Se o paciente não teve relações sexuais nos últimos 2 meses, o parceiro mais recente deve ser tratado. Poucos departamentos de saúde nos EUA têm os recursos necessários para assegurar que os parceiros sexuais recebam tratamento, e a responsabilidade de garantir o tratamento dos parceiros é compartilhada pelo paciente e pelo médico que estabelece o diagnóstico. De maneira ideal, os parceiros de pessoas com gonorreia devem efetuar um teste diagnóstico para gonorreia, infecção por *Chlamydia*, sífilis e infecção pelo HIV. Entretanto, os médicos não devem aguardar a obtenção dos resultados dos exames para tratar um parceiro sexual potencialmente exposto; todos os parceiros de pessoas infectadas devem ser tratados quando se apresentam inicialmente para avaliação.

Na maioria dos contextos, cerca de 50% dos parceiros sexuais potencialmente expostos não são tratados, arriscando transmissão continuada e a reinfecção do paciente original. Em um esforço de abortar esse problema, os CDC e vários departamentos de saúde estaduais nos EUA recomendam que os médicos ofereçam aos pacientes heterossexuais com gonorreia ou infecção por *Chlamydia* a medicação necessária para seus parceiros sexuais. Essa prática, denominada terapia do parceiro entregue pelo paciente (TPEP) – algumas vezes denominada terapia acelerada do parceiro – é sustentada por três ensaios clínicos controlados e randomizados, mostrando que o tratamento dos parceiros sexuais sem a necessidade de atendimento presencial para cuidados diminui o risco de reinfecção e aumenta a proporção de parceiros tratados.[A4] A TPEP exige tratamento em dose única, tipicamente com cefixima mais azitromicina para a gonorreia ou azitromicina isolada para os parceiros de pacientes

com infecção por *Chlamydia*. Nos EUA, a TPEP é atualmente legal na maioria dos estados, e é provável que seja viabilizada em outros estados; os médicos devem oferecer a TPEP como opção para a maioria dos pacientes heterossexuais com gonorreia ou infecção por *Chlamydia*. O *site* dos CDC mantém informações atualizadas sobre a legalidade da TPEP nos estados e territórios dos EUA (http://www.cdc.gov/STD/ept/legal/default.htm). Além da entrega direta de medicamentos ao paciente para TPEP, é frequentemente possível prescrever ou passar por telefone uma prescrição a uma farmácia parceira. Por mais que a TPEP seja implementada, quando prática, os médicos devem fornecer informações por escrito sobre a medicação e a prevenção de IST, bem como aconselhar a procurar atendimento clínico, além de tomar os medicamentos fornecidos. Exemplos de formulações que podem ser dispensadas com a TPEP podem ser encontrados nos seguintes *sites*: http://www.doh.wa.gov/YouandYourFamily/IllnessandDisease/SexuallyTransmittedDisease/ExpeditedPartnerTherapy; http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/SexuallyTransmittedDiseases.aspx. Em geral, a TPEP não é recomendada para HSH com gonorreia ou infecção por *Chlamydia*, em decorrência das taxas potencialmente altas de sífilis e de infecção pelo HIV; os parceiros desses pacientes devem ser avaliados, tratados pessoalmente e, na maioria dos casos, devem receber profilaxia pré-exposição para HIV.

## Acompanhamento

Os esquemas de tratamento recomendados curam 96 a 100% dos casos não complicados de gonorreia genital ou retal causados por cepas sensíveis e pelo menos 90% das infecções faríngeas. Não se recomenda testar novamente pacientes infectados para documentar a erradicação da *N. gonorrhoeae* (“teste de cura”), exceto gestantes, quando houver dúvida sobre a adesão do paciente ao tratamento, ou quando são utilizados esquemas de tratamento atípicos. Quando o teste de cura está

indicado, pode-se efetuar uma cultura 1 semana após a conclusão do tratamento; entretanto, a repetição do NAAT deve ser adiada até pelo menos 2 semanas após o tratamento para reduzir a possibilidade de detecção de RNA ou DNA gonocócico, apesar da erradicação dos microrganismos viáveis.

Embora o teste de cura geralmente não seja aconselhado, todas as pessoas com diagnóstico de gonorreia devem ser submetidas a novo rastreamento 3 a 4 meses após o tratamento. Em estudos prospectivos, 10 a 20% dos homens e das mulheres com gonorreia ou com infecção por *Chlamydia* estão infectados quando são testados de novo após 3 a 4 meses. A probabilidade de infecção gonocócica recorrente ou persistente entre heterossexuais parece ser reduzida em até 70% quando os parceiros recebem TPEP. Um novo rastreamento pode-se efetuado por NAAT em amostra de urina ou *swab* vaginal obtido pela própria paciente e, portanto, não exige uma segunda consulta com um médico.

| **Tabela 283.1** | **Esquemas antibióticos no tratamento da gonorreia nos EUA.*** |
|---|---|
| **GONORREIA NÃO COMPLICADA DA URETRA, DO COLO DO ÚTERO OU DO RETO** | |
| **Preferido** | |
| Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única *mais* azitromicina, 1 g VO em dose única | |
| **Alternativas** | |
| Cefixima, 400 mg VO em dose única, *mais* azitromicina, 1 g VO em dose única | |
| *Ou* | |
| Azitromicina, 2 g VO em dose única | |

*mais* gentamicina, 240 mg IM em dose única, *ou* gemifloxacino, 320 mg VO em dose única

**DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA**

**Ambulatorial (doença leve a moderada)**

Doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias), com ou sem metronidazol (500 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias), *mais* um dos seguintes:

Ceftriaxona (250 mg IM em dose única)

*ou*

Cefoxitina (2 g IM em dose única concomitantemente com probenecida, 1 g VO)

**Com internação (doença moderada a grave)†**

Cefotetana (2 g IV) *mais* doxiciclina (100 mg VO ou IV, a cada 12 h)

*ou*

Cefoxitina (2 g IV a cada 6 h) *mais* doxiciclina (100 mg VO ou IV, a cada 12 h)

*ou*

Clindamicina (900 mg IV a cada 8 h) *mais* gentamicina (3 a 5 mg/kg IV, 1 vez/dia)

**INFECÇÃO DA FARINGE**

Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única, *mais* azitromicina, 1 g VO em dose única

**CONJUNTIVITE (NÃO OFTALMIA NEONATAL)**

Ceftriaxona, 1 g IM em dose única, *mais* azitromicina, 1 g VO em dose única

| INFECÇÃO GONOCÓCICA DISSEMINADA |
| --- |
| **Preferido** |
| Ceftriaxona, 1 g IM ou IV, a cada 24 h‡ |
| *ou* |
| Ceftizoxima, 1 g IV, a cada 8 h |
| *Mais* |
| Azitromicina, 1 g VO em dose única |
| **Alternativa** |
| Cefotaxima, 1 g IV, a cada 8 h |

*O tratamento da gonorreia em adultos sempre deve incluir o tratamento dos parceiros sexuais, e deve-se aconselhar abstinência sexual durante 7 dias. † A terapia parenteral é continuada até observação de melhora, quando então a terapia oral é prescrita para completar o tratamento total de 14 dias. ‡Prescrever terapia intravenosa até que o paciente tenha melhora clínica por 24 a 48 horas. Em seguida, passar para a cefixima, 400 mg VO, 2 vezes/dia, para completar um ciclo de 7 dias.

A1. Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014;2:1-12.

A1b. Ross JDC, Brittain C, Cole M, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:2511-2520.

A2. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1083-1091.

A3. Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea. *N Engl J Med*. 2018;379:1835-1845.

A4. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV.

*Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD002843.

[a]N.R.T.: No Brasil a gonorreia não é de notificação compulsória (ver: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html; acesso em 11 out. 2021).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2018. https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2018/2017-STD-surveillance-report.html. Accessed May 7, 2019.
2. Quillin SJ, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:226-240.
3. Thomas JC, Seby S, Abrams AJ, et al. Evidence of recent genomic evolution in gonococcal strains with decreased susceptibility to cephalosporins or azithromycin in the United States, 2014-2016. *J Infect Dis*. 2019;220:294-305.
4. Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. *Nat Rev Urol*. 2017;14:139-152.
5. Fifer H, Cole M, Hughes G, et al. Sustained transmission of high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoae* in England: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:573-581.
6. Belga S, Gratrix J, Smyczek P, et al. Gonococcal conjunctivitis in adults: case report and retrospective review of cases in Alberta, Canada, 2000-2016. *Sex Transm Dis*. 2019;46:47-51.
7. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease.

*Int J STD AIDS*. 2018;29:108-114.

8. Reekie J, Donovan B, Guy R, et al. Risk of ectopic pregnancy and tubal infertility following gonorrhoea and chlamydia infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1621-1623.
9. Chan PA, Robinette A, Montgomery M, et al. Extragenital infections caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: a review of the literature. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016:1-17.
10. Bamberger DM, Graham G, Dennis L, et al. Extragenital gonorrhea and chlamydia among men and women according to type of sexual exposure. *Sex Transm Dis*. 2019;46:329-334.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Supplement and Profiles. February 2018. https://www.cdc.gov/std/stats16/gisp2016/docs/gisp_2016_supplement_final_2018.pdf. Accessed May 7, 2019.
12. Hilbert SM, Reno HEL. Management of patients with sexually transmitted infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36:767-776.
13. Kidd S, Workowski KA. Management of gonorrhea in adolescents and adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2015;61(suppl 8):S785-S801.
14. Buono SA, Watson TD, Borenstein LA, et al. Stemming the tide of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the need for an individualized approach to treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:374-381.
15. Hook EW, 3rd, Kirkcaldy RD. A brief history of evolving diagnostics and therapy for gonorrhea: lessons learned. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1294-1299.

16. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372:2039-2048.

**Um homem de 26 anos chega a seu consultório com queixa de dor à micção e corrimento peniano. Relata que praticou sexo anal passivo e ativo com dois homens nos últimos 2 meses, porém afirma que sempre utiliza preservativos durante o sexo anal. Revela também a prática de sexo oral ativo e passivo. O paciente afirma que efetuou um teste para HIV há cerca de 6 meses, com resultado negativo. Acredita que teve infecção por *Chlamydia* há vários anos, porém nega história pregressa de infecção sexualmente transmissível. O exame físico é notável pela secreção uretral purulenta. O seu consultório não dispõe de microscópio para a realização de coloração de Gram. Qual das seguintes opções faria parte do manejo recomendado para esse paciente?**

A. Ceftriaxona, 250 mg IM, mais azitromicina, 1 g VO, em dose única.

B. Teste para infecção pelo HIV e sífilis.

C. Teste para gonorreia (gonorreia retal, faríngea e uretral) e infecção por *Chlamydia* (uretral, retal).

D. Notificar o departamento de saúde sobre a infecção do paciente se for confirmada pelo laboratório.

E. Recomendar ao paciente iniciar profilaxia pré-exposição para HIV.

F. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Uma jovem de 19 anos o procura em seu consultório para solicitar contracepção. Recentemente, começou um novo relacionamento com um homem e, algumas vezes, utiliza preservativos. Antes desse parceiro sexual atual, ela afirma que não teve relações sexuais há aproximadamente 6 meses. Como parte dos cuidados, você realiza um teste de rastreamento de rotina para gonorreia e infecção por *Chlamydia* em um *swab* vaginal obtido pela própria paciente utilizando Aptima Combo 2®, um NAAT. O resultado do teste é positivo para gonorreia e infecção por *Chlamydia*. Você entra em contato com a paciente para lhe fornecer os resultados e providenciar o seu acompanhamento. Ela continua assintomática. Qual das seguintes condutas seria parte do manejo inicial dessa paciente?**

A. Solicitar o retorno da paciente a seu consultório para tratamento com ceftriaxona, 250 mg IM, mais azitromicina, 1 g VO em dose única.

B. Solicitar o retorno da paciente a seu consultório para um teste de acompanhamento dentro de 3 meses.

C. Solicitar à paciente que traga o parceiro ao consultório, de modo que ele possa ser tratado.

D. Explicar à paciente e ao parceiro sobre o uso de preservativos e a redução dos riscos quando ela retornar e aconselhar a abstenção de relações sexuais durante 1 semana após a conclusão do tratamento de ambos.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um homem de 30 anos que você examinou várias vezes nesses últimos anos o procura em seu consultório com queixa de corrimento uretral e disúria de 3 dias de duração. O paciente só faz sexo com outros homens e relata ter tido dois parceiros sexuais nos últimos 2 meses; faz uso irregular de preservativos. O paciente apresenta corrimento purulento ao exame físico. Você prescreve ceftriaxona e azitromicina, que ele já toma enquanto está no seu consultório. Os resultados do teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) são positivos, demonstrando gonorreia tanto uretral quanto faríngea. Os resultados para *Chlamydia trachomatis*, sífilis e infecção pelo HIV são negativos. Dez dias depois, ele retorna a seu consultório**

**porque ainda sente desconforto à micção. Relata que o corrimento do pênis diminuiu, porém não desapareceu. Ao exame, o corrimento é escasso e turvo, mas não francamente purulento. Nega ter relações sexuais, inclusive sexo oral, desde o seu tratamento. Uma amostra dos 30 mℓ iniciais de urina é positiva para esterase leucocitária. Qual é a conduta para esse paciente?**

- A. Tratá-lo mais uma vez com ceftriaxona, 250 mg IM, e azitromicina, 1 g.
- B. Efetuar cultura uretral e NAAT para gonorreia.
- C. Prescrever moxifloxacino, 400 mg VO, durante 7 a 14 dias.
- D. Prescrever metronidazol, 2 g VO em dose única.
- E. Recomendar que inicie uma profilaxia pré-exposição para HIV.
- F. B, C e E.

Concluir questão

**Uma jovem de 21 anos chega a seu consultório com queixa de dor leve na parte inferior do abdome e corrimento vaginal de 2 semanas de duração. Nega a ocorrência de febre, calafrios, náuseas, vômitos ou diarreia e não há história patológica pregressa significativa. Utiliza um**

**dispositivo intrauterino (DIU) que foi colocado há 2 anos. Iniciou um novo relacionamento monogâmico há 2 meses; utilizaram preservativos para sexo vaginal durante 1 a 2 semanas, mas não desde então. O contato sexual mais recente antes de iniciar o seu atual relacionamento foi há 7 ou 8 meses. Ao exame físico, a paciente tem boa aparência e está sem febre. Apresenta dor discreta à palpação na parte inferior do abdome, sem descompressão dolorosa; os sons intestinais estão normais. O exame pélvico é notável por corrimento amarelo que provém do óstio do útero, dor à mobilização do colo do útero e dor bilateral discreta à palpação dos anexos, sem massas palpáveis. Qual é a sua conduta para essa paciente?**

A. Realização de exames para gonorreia e infecção por *Chlamydia* e tratamento com ceftriaxona, 250 mg IM em dose única, doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias, e metronidazol, 500 mg VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias.

B. Examinar novamente a paciente ou entrar em contato com ela por telefone em 48 a 72 horas para assegurar melhora dos sintomas.

C. Providenciar a sua internação para terapia parenteral com cefoxitina IV e doxiciclina oral ou IV.

D. Retirar o DIU.

E. A e B.

Concluir questão

**Um homem de 29 anos procura sua clínica com dor e edema do joelho direito. Há 4 dias, voltou de uma viagem de 3 semanas na Tailândia, no Vietnã e no Camboja. Estava se sentindo bem durante a maior parte da viagem e tomou profilaxia com atovaquona-proguanil para malária enquanto estava viajando. Visitou algumas áreas rurais. Ela não injeta substâncias e nega aparecimento de erupção cutânea. Teve relação sexual vaginal desprotegida com duas profissionais do sexo durante a viagem. Cerca de 1 semana atrás, começou a sentir dor nos punhos, nos dedos das mãos e nos tornozelos. Ele não lembra ter tido febre. A dor desapareceu, porém subsequentemente percebeu dor e edema do joelho, o que afetou a sua capacidade de andar. Ao exame físico, o paciente não tem febre. O joelho direito está edemaciado, com derrame. As outras articulações estão normais. Não há erupção cutânea. Você realiza uma artrocentese, que revela 30.000 leucócitos (90% de neutrófilos polimorfonucleares), sem cristais nem microrganismos na coloração de Gram. Aguarda-se o resultado da cultura do líquido sinovial. Qual das seguintes condutas *não* está indicada.**

A. Procurar um ortopedista para efetuar uma drenagem aberta do joelho.

B. Obter amostras para cultura e amostras para teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) para gonorreia de todos os locais anatômicos de possível exposição sexual à gonorreia, bem como uma amostra de líquido sinovial para NAAT.

C. Obter amostras para hemocultura.

D. Iniciar o tratamento com ceftriaxona e vancomicina enquanto se aguardam outras informações do laboratório.

E. Testar o paciente para infecção pelo HIV e sífilis.

Concluir questão

284

# INFECÇÕES POR *HAEMOPHILUS* E *MORAXELLA*

ADAM J. RATNER E MICHAEL S. SIMBERKOFF

## INFECÇÕES POR *HAEMOPHILUS*

### DEFINIÇÃO

O nome *Haemophilus* origina-se dos substantivos gregos *haima*, que significa "sangue", e *philos*, que significa "amante". As espécies de *Haemophilus* colonizam o sistema respiratório, causam infecções do sistema respiratório, da pele ou das mucosas dos seres humanos e, a partir desses locais, podem invadir e provocar bacteriemia, meningite, epiglotite, endocardite, artrite séptica ou celulite (Tabela 284.1).

#### O patógeno

As espécies de *Haemophilus* são pequenos bacilos gram-negativos, imóveis, aeróbios ou anaeróbios facultativos e pleomórficos. O protótipo desse gênero, *Haemophilus influenzae*, foi originalmente isolado de pacientes com *influenza* (gripe) por Pfeiffer, em 1893, e foi considerado a causa da doença durante muitos anos. O isolamento primário de espécies de *Haemophilus* é obtido de maneira mais adequada em meio de ágar-chocolate e em uma atmosfera enriquecida com dióxido de carbono.

### EPIDEMIOLOGIA

A prevalência e a incidência precisas das infecções por *H. influenzae* não são conhecidas. Esse microrganismo pode ser detectado na nasofaringe de

crianças e adultos. Antes da introdução de uma vacina efetiva, entre 3 e 5% dos lactentes abrigavam *H. influenzae* tipo b na nasofaringe. As crianças que foram imunizadas contra *H. influenzae* tipo b têm muito menos probabilidade de serem colonizadas e infectadas por esse microrganismo. Entretanto, o risco de infecção em contatos domiciliares não imunes de um paciente com doença invasiva por *H. influenzae* é aproximadamente 600 vezes maior do que o risco na população geral ajustada pela idade. *H. influenzae* não tipável pode ser detectado em culturas de nasofaringe de mais de 70% das crianças pequenas, porém a infecção só ocorre em uma pequena porção de indivíduos colonizados.

Antes da introdução de vacinas efetivas na década de 1980, *H. influenzae* tipo b era a causa mais comum de meningite em crianças pequenas. A vacinação teve um enorme impacto, com uma redução de mais de 99% da doença invasiva por *H. influenzae* tipo b. Um estudo que abrangeu o período de 1989 a 2008 dos Centers for Disease Control and Prevention e do sistema de vigilância Active Bacterial Core mostrou que a incidência global de infecções invasivas por *H. influenzae* caiu de 4,39 casos por 100.000 habitantes, em 1989 (aproximadamente na época da introdução da vacina *H. influenzae* tipo b conjugada nos EUA), para 1,55 caso por 100.000, em 2008, e a porcentagem de infecções invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b, caiu de 87 para 3% enquanto a porcentagem causada por cepas de *H. influenzae* não tipáveis aumentou de 16,8 para 68,4%. Em razão das infecções causadas pelo tipo b, a importância relativa das cepas não tipáveis e dos sorotipos a e f como causas de doença invasiva por *H. influenzae* aumentou nos EUA[1] e em outros países onde a vacina *H. influenzae* conjugada foi introduzida, embora a taxa global de doença invasiva por *H. influenzae* tenha diminuído de modo substancial com a vacinação.[2]

Os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) correm risco aumentado de infecção por *H. influenzae*.[3] As taxas de infecção por *H. influenzae* invasiva em homens de 20 a 49 anos com infecção pelo HIV e com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram de 14,6 e 79,2 por 100.000, respectivamente. A maioria dessas infecções foi causada por cepas de *H. influenzae* não tipáveis, embora, em um segundo estudo, 10 de 15 infecções com bacteriemia por *H. influenzae*

tipo b observadas em adultos tenham ocorrido em pacientes com risco de infecção pelo HIV, e a AIDS tenha sido documentada em sete desses pacientes.

| **Tabela 284.1** | **Locais de colonização e infecção por *Haemophilus influenzae*.** | |
|---|---|---|
| **ESPÉCIE** | **FLORA NORMAL** | **DOENÇAS ASSOCIADAS** |
| *H. influenzae* | Nasofaringe<br>Vias respiratórias superiores | Meningite<br>Epiglotite<br>Sinusite<br>Otite<br>Pneumonia<br>Celulite<br>Artrite<br>Osteomielite<br>Infecções obstétricas<br>Endocardite |
| *H. influenzae*, biogrupo *aegyptius* | | Conjuntivite purulenta<br>Febre purpúrica brasileira |

Outros fatores que também aumentam o risco de infecção por *H. influenzae*, incluindo deficiências de imunoglobulinas, doença falciforme, esplenectomia ou asplenia funcional, doença maligna, gravidez, extravasamento do líquido cerebrospinal (LCS), traumatismo cranioencefálico, alcoolismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e raça. As crianças esquimós, navajos e apaches apresentam taxas de infecção por *H. influenzae* tipo b significativamente maiores que as de populações comparáveis não nativas. Além disso, foi constatado que as

creches, as aglomerações, a presença de irmãos, hospitalizações anteriores e otite média prévia aumentam o risco de doença por *H. influenzae* tipo b em crianças pequenas, enquanto o aleitamento materno diminui esse risco.

## BIOPATOLOGIA

*Haemophilus influenzae* é constituído por formas encapsuladas (tipáveis) e não encapsuladas (não tipáveis). As formas encapsuladas são responsáveis pela maioria das infecções invasivas em crianças e pela epiglotite aguda tanto em crianças quanto em adultos, enquanto as formas não encapsuladas causam infecções da mucosa respiratória, conjuntivite, infecções do sistema genital feminino e doença invasiva em adultos. *Haemophilus influenzae* não tipável também constitui uma causa importante de otite média aguda em crianças. As cápsulas de *H. influenzae* consistem em antígenos polissacarídicos. Existem seis sorotipos capsulares (a a f), que são importantes fatores de virulência que inibem a opsonização, a eliminação e a morte intracelular dos microrganismos. *Haemophilus influenzae* tipo b contém um polissacarídeo capsular de pentose, que consiste em polirribosil ribitol fosfato (PRP). Outros sorotipos contêm polissacarídeos de hexoses. *Haemophilus influenzae* tipo b é mais virulento do que os outros sorotipos, provavelmente por ser altamente resistente à eliminação uma vez iniciada a bacteriemia. Desde a introdução das vacinas *H. influenzae* sorotipo b conjugadas na década de 1990, as infecções são causadas, em sua maioria, por cepas não tipáveis e por sorotipos não b (p. ex., *H. influenzae* sorotipo a ou f).[4–7]

As fímbrias são fatores de virulência importantes que aumentam a aderência de *H. influenzae* às superfícies mucosas. Os isolados de *H. influenzae* tanto tipáveis quanto não tipáveis contêm fímbrias. Os lipo-oligossacarídeos de *H. influenzae* também contribuem para a sua virulência. A variação de fase das modificações dos lipo-oligossacarídeos de superfície de *H. influenzae* altera o tropismo dos receptores e a evasão das defesas imunes inatas. Os lipo-oligossacarídeos parecem desempenhar um papel crucial ao facilitar a sobrevivência do *H. influenzae* nas superfícies mucosas da nasofaringe e ao iniciar a doença invasiva (invasão de corrente sanguínea) a partir desses locais.[8]

As proteínas da membrana externa também servem como fatores de virulência na doença causada por *H. influenzae*. Foram identificadas pelo menos 15 proteínas de membrana externa diferentes do *H. influenzae*. Uma delas (P2, 39 a 40 kDa) atua como porina, enquanto outras estão associadas à ligação de ferro. A retirada bem-sucedida do ferro dentro do hospedeiro humano é crucial para a multiplicação de *H. Influenzae*. Esse microrganismo produz uma protease que cliva especificamente a imunoglobulina A1 (IgA1) humana. Acredita-se que essa estratégia facilite o transporte pela mucosa.

Os anticorpos foram reconhecidos há décadas como importante parte das defesas do hospedeiro contra doenças causadas por *H. influenzae*. Os estudos clássicos de Fothergill e Wright, em 1933, demonstraram que a maioria dos casos de meningite por *H. influenzae* ocorre em crianças pequenas após perder os anticorpos maternos passivamente adquiridos e antes do desenvolvimento da imunidade humoral ativa contra o microrganismo. Esses anticorpos protetores atuam principalmente para opsonizar e facilitar a eliminação de *H. influenzae*, em vez de destruir diretamente os microrganismos virulentos.

O complemento também representa um componente essencial das defesas do hospedeiro contra algumas doenças causadas pelo *H. influenzae*. As crianças com deficiências congênitas de C2, C3 e fator I apresentam um aumento na incidência de infecções pelo *H. influenzae*. Os pacientes sem baço funcional (p. ex., aqueles com doença falciforme) ou esplenectomizados também correm risco de desenvolver infecção fulminante pelo *H. influenzae* tipo b. A Shp2, uma fosfatase que contém o domínio de homologia Src 2, é necessária para coordenar a função dos macrófagos e a imunidade inata contra a infecção pulmonar pelo *H. influenzae*.[9]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Meningite

A meningite por *H. influenzae* ocorre mais comumente em crianças com menos de 5 anos não vacinadas ou inadequadamente vacinadas, populações

imunocomprometidas e indivíduos com história pregressa de traumatismo cranioencefálico ou extravasamento do LCS. Um estudo de vigilância da meningite bacteriana realizado nos EUA, de 1998 a 2007, demonstrou que *H. influenzae* causou 61 de 1.083 (5,6%) casos de meningite em adultos, dos quais mais de 75% foram decorrentes de cepas não tipáveis. No mesmo estudo, 42 de 587 (7,2%) de casos de meningite pediátrica foram causados por *H. influenzae*, dos quais cerca de 12% eram do tipo b.

A meningite por *H. influenzae* é clinicamente indistinguível de outras formas de meningite bacteriana aguda. A maioria dos pacientes com meningite por *H. influenzae* apresenta contagens de leucócitos no LCS superiores a 1.000/μℓ e hipoglicorraquia. A coloração do LCS pelo método de Gram revela bacilos gram-negativos pleomórficos em 60 a 70% dos casos não tratados. Todavia, em alguns pacientes, a coloração bipolar pode levar a um diagnóstico incorreto de meningite pneumocócica. Por conseguinte, a coloração de Gram não é sensível nem específica para o diagnóstico de meningite por *H. influenzae*.

O diagnóstico de meningite por *H. influenzae* tipo b é estabelecido por cultura. Os painéis múltiplos de reação em cadeia da polimerase, específicos para uma variedade de patógenos do LCS, podem detectar o ácido nucleico do *H. influenzae*, mesmo em casos de tratamento antibiótico prévio.

## Epiglotite

Antes da disponibilidade da vacina conjugada, *H. influenzae* tipo b era a causa mais comum de epiglotite aguda, porém constitui raramente a causa nas áreas onde foi introduzida a vacinação.[10] A epiglotite por *H. influenzae* é uma infecção potencialmente fatal em crianças, acometendo, em geral, crianças com menos de 5 anos. Os sinais/sintomas consistem em febre, sialorreia, disfagia e angústia respiratória ou estridor, que aparecem no decorrer de algumas horas. Nos adultos, ocorrem febre, faringite, disfagia e odinofagia. Dor à palpação do pescoço e linfadenopatia cervical ocorrem em todas as idades. A laringoscopia revela epiglote edemaciada e vermelho-cereja. Entretanto, esse procedimento deve ser evitado ou realizado apenas por especialistas, visto que pode precipitar obstrução aguda das vias respiratórias, exigindo uma traqueostomia de emergência. A radiografia

lateral do pescoço pode confirmar o diagnóstico de epiglotite aguda. Todavia, o paciente precisa ser mantido em posição ortostática durante esse procedimento, de modo a evitar comprometimento adicional das vias respiratórias. A causa é habitualmente estabelecida por hemocultura. As culturas de faringe e de outras superfícies mucosas são menos úteis, visto que *H. influenzae* pode ser parte da flora normal. A vacinação diminuiu de maneira substancial a incidência global da epiglotite.

## Pneumonia

*Haemophilus influenzae* provoca pneumonia tanto em crianças quanto em adultos. Esses microrganismos também podem causar infecções nosocomiais, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica. As manifestações clínicas da pneumonia por *H. influenzae* consistem em febre, tosse e sinais e achados radiológicos de consolidação lobar. É comum a ocorrência de derrames parapneumônicos ou empiema em pacientes com pneumonia por *H. influenzae*. O achado de bacilos gram-negativos no escarro sugere o diagnóstico, porém o isolamento de *H. influenzae* em cultura de escarro apenas não é adequado para comprovar a causa, em razão da alta frequência de colonização do sistema respiratório por esse microrganismo. Pode-se estabelecer um diagnóstico pelo isolamento do *H. influenzae* do sangue ou do líquido pleural. *Haemophilus influenzae* isolados são, em sua maioria, não tipáveis.

## Traqueobronquite

A traqueobronquite é uma condição caracterizada por febre, tosse e escarro purulento, que ocorre na ausência de infiltrados radiográficos sugestivos de pneumonia. Com frequência, ocorre em pacientes com doença pulmonar crônica conhecida. As hemoculturas raramente são positivas. Esse diagnóstico é fortemente sugerido por uma combinação de bacilos gram-negativos pleomórficos que predominam no escarro purulento, elevação dos títulos de anticorpos contra *H. influenzae* após a infecção (embora a sua pesquisa raramente seja efetuada em contextos clínicos) e resposta, pelo menos transitória, ao tratamento da infecção por *H. influenzae*.

## Sinusite

*Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* são as bactérias isoladas mais frequentemente de punção antral ou de amostras cirúrgicas de pacientes com sinusite aguda. A maioria dos *H. influenzae* isolados é não tipável. Embora os pacientes possam responder inicialmente ao tratamento direcionado contra o *H. influenzae*, a resposta pode ser transitória se a obstrução sinusal não for aliviada.

## Otite média

*Haemophilus influenzae* é uma causa importante de otite média em crianças pequenas. Quase todos os *H. influenzae* obtidos por timpanocentese são não tipáveis. Os pacientes com otite média podem apresentar otalgia ou irritabilidade. Pode haver drenagem. A membrana timpânica habitualmente está inflamada, opaca, abaulada ou perfurada. A causa pode ser comprovada pela coloração de Gram e cultura do líquido purulento obtido por timpanocentese. A otite causada por *H. influenzae* tipo b pode ocorrer em associação à bacteriemia e meningite.

## Celulite

*Haemophilus influenzae* tipo b era antigamente uma causa importante de celulite em crianças. A maioria das infecções ocorre na face ou no pescoço. A celulite por *H. influenzae* frequentemente provoca coloração azulada ou violácea da pele. Entretanto, a febre, a erupção cutânea e a dor à palpação podem não ser distinguidos dos provocados por outras condições. O diagnóstico é estabelecido por hemocultura ou aspirados teciduais da área acometida ou ambos.

## Bacteriemia sem foco primário de infecção

*Haemophilus influenzae* pode causar bacteriemia primária tanto em crianças quanto em adultos. Em lactentes ou crianças, pode ocorrer meningite oculta ou epiglotite em associação à bacteriemia por *H. influenzae* tipo b. É essencial proceder a uma avaliação clínica e laboratorial rigorosa para evitar que um diagnóstico de infecção focal potencialmente fatal seja omitido nesses pacientes. Nos adultos, a bacteriemia primária por *H. influenzae* ocorre frequentemente em pacientes com doenças subjacentes, como linfoma, leucemia ou alcoolismo.

## Infecção obstétrica, ginecológica e urológica

A gravidez está associada a risco significativo de infecção por *H. influenzae*. Em um estudo, 7 de 47 infecções invasivas por *H. influenzae* em adultos ocorreram em gestantes. *H. influenzae* não tipável pode causar abscesso tubo-ovariano e salpingite em mulheres. Um estudo de mulheres na Inglaterra e no País de Gales mostrou que a gravidez estava associada a aumento do risco de infecção invasiva por *H. influenzae* principalmente não encapsulado, e que essas infecções estavam associadas a desfechos desfavoráveis da gravidez, incluindo perda fetal e partos extremamente prematuros ou natimortos. Nos homens, *H. influenzae* e *H. parainfluenzae* são responsáveis por cerca de 7% dos casos de uretrite aguda, talvez relacionada com sexo oral desprotegido.[11]

## Pericardite

Antes da imunização de rotina nos EUA, *H. influenzae* tipo b era uma importante causa de pericardite bacteriana primária em crianças. Raramente, essa infecção ocorre em adultos; todavia, pode ocorrer pericardite em associação à pneumonia, provavelmente em consequência de disseminação contígua da infecção.

## Endocardite

*Haemophilus influenzae* é uma causa incomum de endocardite, tendo em vista a frequência com que a doença invasiva ocorre. A maior parte das infecções é observada em pacientes com valvopatia cardíaca preexistente. Em virtude de seu crescimento inicial lento em meios de hemocultura, o diagnóstico dessa infecção pode ser tardio ou pode passar despercebido. Os pacientes com endocardite por *H. influenzae* correm alto risco de fenômenos embólicos arteriais.

## Artrite séptica

*Haemophilus influenzae* tipo b era uma causa comum de artrite séptica em crianças pequenas antes da introdução da vacina conjugada contra *H. influenzae* tipo b. É rara em adultos. A artrite por *H. influenzae* tipo b é clinicamente indistinguível de outras causas de artrite piogênica.

## Conjuntivite purulenta e febre purpúrica brasileira

*Haemophilus influenzae*, do biogrupo *aegyptius* (bacilo de Koch-Weeks), provoca conjuntivite purulenta epidêmica em crianças. Essa doença ocorre comumente em climas quentes ou no verão.

A infecção caracteriza-se por eritema conjuntival, edema, exsudato mucopurulento e grau variável de desconforto ocular. Um clone de *H. influenzae* incomumente virulento, do biogrupo *aegyptius*, causa uma infecção invasiva, denominada febre purpúrica brasileira, que se caracteriza por lesões cutâneas petequiais ou purpúricas e colapso vascular; ocorre alguns dias a semanas após um episódio inicial de conjuntivite em lactentes e crianças com menos de 10 anos.

### TRATAMENTO

As cefalosporinas de terceira geração são consideradas o tratamento de escolha para as infecções invasivas pelo *H. influenzae*, como meningite ou epiglotite. O tratamento com ceftriaxona (dose em adultos de 1 a 2 g IV, a cada 12 horas) ou cefotaxima (dose em adultos de 2 g IV, a cada 6 horas) deve ser iniciado em pacientes com confirmação ou suspeita de infecção por *H. influenzae* e deve ser continuado pelo menos até que sejam obtidos dados de sensibilidade aos antimicrobianos.

A ampicilina foi um tratamento efetivo para todas as infecções causadas por *H. influenzae* até meados da década de 1970. Entretanto, desde os primeiros relatos de *H. influenzae* isolados resistentes à ampicilina, em 1972, houve um acentuado aumento na prevalência da resistência a esse fármaco. A maior parte da resistência deve-se a um fator R mediado por plasmídio, uma enzima (TEM-1) betalactamase, que pode ser rapidamente detectada no laboratório. Além disso, alguns isolados apresentam proteínas de ligação da penicilina alteradas, e têm menor afinidade de ligação à penicilina e outros antibióticos betalactâmicos. Por conseguinte, os pacientes com suspeita ou comprovação de infecção pelo *H. influenzae* não devem ser tratados com ampicilina nem com cefalosporinas de segunda

geração até que se tenha comprovado a sensibilidade do microrganismo a esses antibióticos.

É comum o uso de antibióticos orais no tratamento da traqueobronquite em pacientes com DPOC e otite média em crianças, nas quais é comum o isolamento de *H. influenzae*. Em razão da resistência, a ampicilina e a amoxicilina não podem ser recomendadas para as formas mais graves dessas infecções, a não ser que a sensibilidade dos microrganismos isolados seja conhecida. A maioria dos *H. influenzae* isolados é sensível à amoxicilina-clavulanato, à azitromicina e à claritromicina. As fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino e gatifloxacino, são habitualmente ativas contra esses microrganismos.[12] Sulfametoxazol-trimetoprima também é efetivo contra a maioria dos *H. influenzae* isolados.

## PREVENÇÃO

As primeiras vacinas contra *H. influenzae* tipo b foram licenciadas para uso nos EUA em 1985. Essas vacinas continham antígenos PRP purificados. Todavia, os estudos de vacinas de PRP conduzidos após o licenciamento nos EUA demonstraram eficácia variável. As vacinas de PRP estimulam uma resposta de linfócitos B timo-independente do tipo 2, geram poucos (ou nenhum) linfócitos B de memória e não conseguem estimular uma resposta em recém-nascidos e lactentes.

Vacinas de PRP conjugadas a proteínas foram desenvolvidas para superar o problema da falta de resposta imune nos lactentes e em algumas crianças pequenas mais suscetíveis. Atualmente, existem várias vacinas licenciadas para uso em lactentes. As vacinas PRP conjugadas a proteínas são agora recomendadas para uso em todos os lactentes a partir de 2 meses, mas não antes de 6 semanas. Os estudos realizados demonstraram que as vacinas conjugadas a proteínas são efetivas em diversas populações, incluindo adultos com DPOC.

Recomenda-se a profilaxia antibiótica se houver contactante domiciliar não imunizado ou inadequadamente imunizado com menos de 4 anos de um paciente com doença invasiva pelo *H. influenzae* tipo b. Nessa situação,

todos os membros da casa devem receber quimioprofilaxia. A rifampicina é o tratamento de escolha. Deve ser administrada em uma dose de 10 mg/kg 1 vez/dia, durante 4 dias, a recém-nascidos, na dose de 20 mg/kg (até uma dose máxima de 600 mg) 1 vez/dia, durante 4 dias, a crianças de mais idade, e na dose de 600 mg/dia, durante 4 dias, a adultos. Não se recomenda profilaxia para contatos de pacientes com doença por *H. influenzae* não tipável ou não tipo b, embora o médico possa considerar profilaxia para a doença invasiva por *H. influenzae* tipo a.

### Outras espécies de *Haemophilus*

*Haemophilus parainfluenzae* pode ser encontrado como parte da microbiota normal da boca e da faringe (Tabela 284.1). Trata-se de uma rara causa de meningite em crianças e de uma causa ainda mais rara de meningite em adultos. Pode causar infecções ou abscessos dentários. Foram relatados casos de abscesso cerebral, abscesso epidural, abscesso hepático, osteomielite, pneumonia, empiema, epiglotite, peritonite, artrite séptica e bacteriemia produzidos por esse microrganismo. *Haemophilus parainfluenzae* também causa endocardite subaguda, frequentemente em adultos jovens. Outras espécies que podem provocar endocardite eram anteriormente agrupadas no gênero *Haemophilus*, incluindo *H. aphrophilus* e *H. paraphrophilus*. Hoje, essas espécies são consideradas membros do gênero *Aggregatibacter*. *Haemophilus ducreyi* é o agente etiológico do cancroide, uma infecção sexualmente transmissível (IST) que causa doença ulcerosa genital.

## INFECÇÕES POR *MORAXELLA*

### DEFINIÇÃO

O gênero *Moraxella* está mais comumente associado a infecções do sistema respiratório, incluindo otite média aguda em crianças e exacerbações de bronquite crônica em adultos.

#### O patógeno

Os microrganismos do gênero *Moraxella* são pequenas bactérias gram-negativas que crescem bem em ágar-sangue ou ágar-chocolate. São catalase-positivas e oxidase-positivas. Esses pequenos diplococos são morfologicamente difíceis de distinguir da *Neisseria*. Algumas espécies de *Moraxella* são cocobacilos gram-negativos. *Moraxella catarrhalis* é o patógeno mais importante desse gênero (Tabela 284.2).

## BIOPATOLOGIA

*Moraxella catarrhalis* é isolada exclusivamente de seres humanos e é encontrada predominantemente no sistema respiratório. *Moraxella catarrhalis* adere às células mucosas com o auxílio de *pili*. Acredita-se que a infecção resulte da disseminação contígua do microrganismo a partir dos locais de colonização, possivelmente em consequência da introdução de novas cepas mais virulentas contra as quais o hospedeiro não tem imunidade. *Moraxella catarrhalis* apresenta múltiplos fatores de virulência, que podem ser transportados por vesículas biologicamente ativas da membrana externa, contribuindo para a biopatologia da otite média.[13]

Com frequência, *M. catarrhalis* pode ser encontrada em secreções respiratórias, juntamente com *H. influenzae*. Embora o mecanismo de coexistência desses patógenos não seja conhecido, as evidências sugerem que as vesículas de *M. catarrhalis* da membrana externa inativam o complemento, aumentando, assim, a sobrevida de *H. influenzae*.

**Tabela 284.2** **Locais de colonização e infecção por espécies de *Moraxella*.**

| ESPÉCIE | FLORA NORMAL | DOENÇAS ASSOCIADAS |
|---|---|---|
| *M. catarrhalis* | Cavidade oral e vias respiratórias superiores | Exacerbação de bronquite crônica<br>Otite média<br>Pneumonia<br>Sinusite |

| | | |
|---|---|---|
| | | Bacteriemia, endocardite<br>Artrite, osteomielite, epiglotite (todas extremamente raras) |
| *M. lacunata* | Vias respiratórias superiores | Conjuntivite crônica |
| Outras espécies de *Moraxella* | Vias respiratórias superiores | Casos raros de bacteriemia, endocardite, artrite, meningite |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

*Moraxella catarrhalis* está associada a exacerbações da bronquite crônica. Os estudos realizados indicam que esse microrganismo pode ser isolado de 0,2 a 8,1% dos aspirados de escarro de paciente com essa doença. Trata-se do terceiro patógeno mais comum isolado desses pacientes depois do *S. pneumoniae* e do *H. influenzae*.

*Moraxella catarrhalis* pode causar pneumonia, particularmente em pacientes idosos com DPOC e outras condições subjacentes, como diabetes melito. Foram relatados casos raros de pneumonia bacteriêmica. Além disso, *M. catarrhalis* pode causar pneumonia nosocomial, com evidências de disseminação do microrganismo entre pacientes.

*Moraxella catarrhalis* é uma causa comum de otite média em crianças pequenas. Estudos microbiológicos indicam que esse microrganismo é encontrado em cerca de 15% dos aspirados desses pacientes. O patógeno também provoca sinusite e constitui uma causa rara de bacteriemia em crianças e adultos.

As infecções graves por outras espécies de *Moraxella* são incomuns. Todavia, esses microrganismos estão associados à conjuntivite crônica. Além disso, relatos de casos documentaram a ocorrência rara de infecções invasivas, incluindo bacteriemia, endocardite, artrite, pericardite e meningite. Podem ocorrer meningite e outras infecções invasivas em pacientes com deficiência do complemento ou outras imunodeficiências.

## TRATAMENTO

Os antibióticos orais são suficientes no tratamento da maioria das infecções não invasivas por *M. catarrhalis*. Betalactamases são encontradas em muitos *M. catarrhalis* isolados. Por conseguinte, deve-se iniciar o tratamento com amoxicilina-clavulanato (dose habitual para adultos de 500 mg VO, a cada 12 horas), uma cefalosporina de segunda ou de terceira geração ou um antibiótico não betalactâmico, como uma fluoroquinolona. Além da detecção da betalactamase, antibiograma raramente é efetuado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease – United States, 2009-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;67:881-889.
2. Tsang RS, Shuel M, Whyte K, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1314-1319.
3. MacLennan CA, Richter A, Hodson J, et al. Brief report: immunization of HIV-infected adults in the UK with Haemophilus influenza b/meningococcal C glycoconjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:287-293.
4. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, et al. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007-2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:396-404.
5. Staples M, Graham RM, Jennison AV. Characterization of invasive clinical Haemophilus influenzae isolates in

Queensland, Australia using whole-genome sequencing. *Epidemiol Infect*. 2017;145:1727-1736.

6. Tuyama M, Corea-Antonio J, Schlackman J, et al. Invasive Haemophilus influenzae disease in the vaccine era in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112:196-202.
7. Wang S, Tafalla M, Hanssens L, et al. A review of *Haemophilus influenzae* disease in Europe from 2000-2014: challenges, successes and the contribution of hexavalent combination vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1095-1105.
8. Duell BL, Su Y-C, Riesbeck K. Host-pathogen interactions of nontypeable *Haemophilus* i*nfluenza*: from commensal to pathogen. *FEBS Lett*. 2016;590:3840-3853.
9. Zhao L, Xia J, Li T, et al. Shp2 deficiency impairs the inflammatory response against *Haemophilus influenzae* by regulating macrophage polarization. *J Infect Dis*. 2016;214:625-633.
10. Baird SM, Marsh PA, Padiglione A, et al. Review of epiglottitis in the post *Haemophilus influenzae* type-b vaccine era. *ANZ J Surg*. 2018;88:1135-1140.
11. Deza G, Martin-Ezquerra G, Gomez J, et al. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect*. 2016;92:29-31.
12. Tanaka E, Hara N, Wajima T, et al. Emergence of *Haemophilus influenzae* with low susceptibility to quinolones and persistence in tosufloxacin treatment. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019. [Epub ahead of print.]
13. Blakeway LV, Tan A, Peak IRA. SeibKL. Virulence determinants of Moraxella catarrhalis: distribution and

considerations for vaccine development. *Microbiology*. 2017;163:1371-1384.

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre *Haemophilus influenzae*?**

A. Trata-se de uma bactéria gram-positiva, que comumente provoca infecções cutâneas em lactentes, crianças e adultos mais velhos.

B. Trata-se de uma bactéria gram-negativa, que comumente provoca infecções do sistema respiratório em lactentes, crianças e adultos de mais idade.

C. Trata-se de uma bactéria gram-negativa, que pode ser isolada e que cresce facilmente em placas de ágar-MacConkey, sem sangue ou outros suplementos.

D. Trata-se de um vírus que causa epidemias de gripe (*influenza*).

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre as defesas do hospedeiro contra *Haemophilus influenzae* nos seres humanos?**

A. A imunidade celular constitui a defesa do hospedeiro mais importante contra a infecção.

B. Os anticorpos dirigidos contra a parede celular e o complemento constituem as defesas do hospedeiro mais importantes contra a infecção.

C. Os anticorpos dirigidos contra a cápsula celular e o complemento constituem as defesas mais importantes do hospedeiro contra a infecção.

D. O complemento não participa na defesa do hospedeiro contra a infecção.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o tratamento das infecções causadas por *Haemophilus influenzae*?**

A. A ampicilina é o tratamento inicial de escolha para a infecção enquanto são aguardados os resultados do antibiograma.

B. O cloranfenicol constitui o tratamento inicial de escolha para a infecção enquanto são aguardados os resultados do antibiograma.

C. A rifampicina é o tratamento de escolha enquanto são aguardados os resultados do antibiograma.

D. Uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., ceftriaxona) é o tratamento de escolha enquanto são aguardados os resultados do antibiograma.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a prevenção das infecções causadas por *Haemophilus influenzae*?**

A. A vacina Hib de polissacarídeo não conjugada tem sido efetiva na prevenção da otite, meningite e infecções bacteriêmicas por *H. influenzae* tipo b em lactentes, crianças pequenas e de mais idade e adultos.

B. A vacina Hib de polissacarídeo conjugada tem sido efetiva na prevenção da meningite e das infecções bacteriêmicas por *H. influenzae* tipo b em lactentes, crianças pequenas e de mais idade e adultos.

C. A vacina Hib de polissacarídeo conjugada tem sido efetiva na prevenção da otite, meningite e infecções bacteriêmicas causadas por todos os sorotipos de *H. influenzae* em lactentes, crianças pequenas e de mais idade e adultos.

D. As vacinas geralmente são ineficazes na prevenção da infecção pelo *H. influenzae* tipo b, e a rifampicina é o único tratamento profilático efetivo.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre infecções causadas por *Moraxella catarrhalis*?**

A. *Moraxella catarrhalis* é um comensal do sistema respiratório, que não provoca infecção nos seres humanos.

B. *Moraxella catarrhalis* está comumente associada a bacteriemia e meningite.

C. *Moraxella catarrhalis* está comumente associada a exacerbações da bronquite crônica.

D. *Moraxella catarrhalis* é comumente encontrada no sistema respiratório de animais de estimação, incluindo cães e gatos, e é transmitida desses animais para seres humanos, nos quais pode causar doença.

Concluir questão

# CANCROIDE

STANLEY M. SPINOLA

## DEFINIÇÃO

O cancroide é uma infecção sexualmente transmissível (IST), causada por *Haemophilus ducreyi* e se caracteriza por úlceras genitais dolorosas e linfadenite inguinal. Recentemente, *H. ducreyi* surgiu como importante causa de úlceras cutâneas não sexualmente transmitidas em crianças que vivem em regiões do sul do Pacífico e da África onde a bouba (ver Capítulo 304) é endêmica. Conforme descrito no Capítulo 304, a bouba ou framboesia é uma treponematose não sifilítica, que causa doença infecciosa desfigurante e debilitante na infância. *H. ducreyi* é um cocobacilo gram-negativo, que não é uma espécie verdadeira de *Haemophilus*. Dentro da família Pasteurellaceae, o *H. ducreyi* é agrupado em uma linhagem distinta com *Mannheimia haemolytica* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *H. ducreyi* provavelmente divergiu desses patógenos respiratórios animais para ocupar o seu nicho no epitélio humano.

## EPIDEMIOLOGIA

O cancroide é endêmico em regiões da África e da Ásia pobres em recursos e facilita a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Na década de 1990, a Organização Mundial da Saúde estimou a prevalência global anual do cancroide em 4 a 6 milhões de casos. Em razão do uso disseminado do tratamento sindrômico, que consiste em tratamento da sífilis e do cancroide sem a realização de exame diagnóstico, a prevalência do cancroide diminuiu drasticamente nas áreas endêmicas.[1] O cancroide só pode ser mantido em situações de altas taxas de trocas de parceiros sexuais; as profissionais do sexo infectadas desempenham um importante papel na

sua epidemiologia. O tratamento específico dos profissionais do sexo leva à erradicação da doença nas áreas endêmicas. Apesar desses sucessos, ainda há relatos de cancroide em muitos países. Esses relatos implicam a existência de um reservatório de profissionais do sexo não tratados. Nos EUA, nas décadas de 1980 e 1990, ocorreram surtos urbanos de cancroide associado a profissionais do sexo. Como o resultado do rastreamento de contatos e esforços de tratamento, o número de casos domésticos de cancroide diminuiu de maneira constante, com um mínimo nos últimos 66 anos de seis casos em 2014; esses casos esporádicos provavelmente são importados após contato com indivíduos infectados em áreas endêmicas.

A razão entre homem e mulher para o cancroide é de 3:1. O número excessivo de casos em homens é habitualmente atribuído à infecção de múltiplos parceiros por profissionais do sexo. Entretanto, experimentos de inoculação em seres humanos indicam que os homens são duas vezes mais suscetíveis do que as mulheres para o desenvolvimento de pústulas, sugerindo que o sexo masculino representa um fator de risco para a progressão da doença.

Em países com bouba endêmica, *H. ducreyi* provoca uma síndrome de ulceração crônica nos membros, que acomete principalmente crianças. O contato próximo com familiares com casos de úlcera está implicado na transmissão. Em um estudo de coorte realizado em aldeias com bouba endêmica em Papua-Nova Guiné, a prevalência dessa síndrome foi de 3,2 casos por 100 indivíduos. *H. ducreyi* é mais comum do que *Treponema pallidum* subespécie *pertenue* nesses contextos.[2] A prevalência global da infecção por *H. ducreyi* em crianças de 5 a 15 anos é assombrosamente alta, alcançando 7%. Dados semelhantes são relatados em Gana, nas ilhas Salomão e em Vanuatu, que, juntos com Papua-Nova Guiné, apresentam a maior prevalência de bouba (ou framboesia). O sequenciamento do genoma inteiro sugere que as cepas que causam úlcera cutânea divergiram de múltiplas linhagens de cepas causadoras de úlcera genital no decorrer dos últimos 180.000 anos.[3] As pessoas que viajam para áreas endêmicas podem adquirir úlceras dos membros após traumatismo mínimo. O primeiro caso de úlceras cutâneas provocadas por *H. ducreyi* na Holanda foi relatado em 2018 em uma pessoa que importou o microrganismo da Indonésia.[4]

## BIOPATOLOGIA

Grande parte do conhecimento adquirido sobre a patogenia do *H. ducreyi* provém de experimentos em que são inoculadas bactérias na pele do braço de voluntários humanos. São necessárias feridas perfurantes para iniciar a infecção, e a dose infecciosa estimada é de apenas uma bactéria. Pápulas ocorrem em 24 horas e estas sofrem resolução espontânea ou que evoluem para pústulas em 2 a 5 dias. Os neutrófilos e os macrófagos circundam o microrganismo, formando um abscesso que provoca erosão da epiderme. Abaixo do abscesso, existe um "colarinho" de macrófagos e linfócitos T reguladores, bem como um infiltrado dérmico de macrófagos, linfócitos T CD4 e CD8, células natural *killer* (NK) e células dendríticas. Essa histopatologia assemelha-se à de um granuloma supurativo e é idêntica à das úlceras naturais. Nas infecções tanto experimentais quanto naturais, *H. ducreyi* associa-se a neutrófilos e macrófagos, que não conseguem ingerir o microrganismo. Ensaios clínicos de mutantes *versus* cepas parentais revelaram a necessidade de componentes bacterianos para a infecção; vários estão envolvidos na aderência e na resistência ao soro e fagocitose. Além do gênero, o modelo humano demonstrou que existem efeitos do hospedeiro sobre a progressão da doença. A suscetibilidade diferencial do hospedeiro está associada a respostas distintas das células dendríticas ao microrganismo, que podem moldar respostas de linfócitos T e de células NK, que influenciam a capacidade de ingestão do microrganismo pelos fagócitos. Pode haver uma base imunogênica para as respostas diferenciais no hospedeiro.[5]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Para causar cancroide, acredita-se que *H. ducreyi* penetre na pele através de soluções de continuidade no epitélio que ocorrem durante a relação sexual. Há formação de pápulas em questão de horas a dias e estas evoluem para pústulas em 2 a 3 dias. Depois de alguns dias a 2 semanas, as pústulas ulceram. Tipicamente, os pacientes desenvolvem uma a quatro úlceras dolorosas (Figura 285.1), porém só procuram tratamento quando apresentam úlceras durante 1 a 3 semanas. Nessa ocasião, 10 a 40%

apresentam linfadenopatia inguinal supurativa ou bubões (ver Figura 285.1).

As úlceras naturais são classicamente muito dolorosas e não endurecidas, com bordas irregulares. A úlcera pode ser coberta por um exsudato necrótico amarelo ou cinza e sangra quando raspada. Entretanto, essa apresentação é observada em uma minoria de pacientes; com frequência, o cancroide é indistinguível da sífilis e do herpes genital. As lesões nos homens estão habitualmente localizadas no prepúcio, sulco coronal ou corpo de pênis. As lesões em mulheres ocorrem habitualmente nos lábios do pudendo; entretanto, as mulheres podem apresentar úlceras vaginais e cervicais internas que são indolores. As lesões também ocorrer nas coxas e nas nádegas ou em locais distantes; acredita-se que as lesões extragenitais resultem de autoinoculação. Se não for tratado, o cancroide persiste por vários meses e provoca úlceras gigantes, erosão da área infectada ou fibrose, levando à fimose nos homens.

Embora as úlceras cutâneas ocorram em adultos, elas são observadas principalmente em crianças e localizam-se nas pernas (Figura 285.2). As úlceras causadas por *H. ducreyi* tendem a ser mais dolorosas à palpação, menores e menos circulares, com bordas menos endurecidas do que aquelas causadas pela bouba ou por infecções duplas. Entretanto, há um acentuado grau de sobreposição clínica. Até 20% das crianças assintomáticas em áreas endêmicas são colonizadas por *H. ducreyi* em sua pele,[6] e é provável que o microrganismo entre e infecte a pele através de pequenas feridas traumáticas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de cancroide ou de úlceras cutâneas exige uma cultura positiva ou um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR). Em uma clínica de pesquisa de IST, a PCR tem sensibilidade de 95 a 98% e especificidade de 99% para *H. ducreyi*. Em comparação, a sensibilidade da cultura é de aproximadamente 75%, porém o diagnóstico clínico não é sensível (faixa de 50 a 75%) nem específico (faixa de 50 a 75%). Infelizmente, os testes baseados em PCR não estão disponíveis no comércio. A maioria das clínicas de IST não efetua testes de rotina em

pacientes para cancroide, e tipicamente o diagnóstico é estabelecido pela exclusão de herpes genital e sífilis. Se pacientes com úlceras genitais e linfadenite ou fracasso do tratamento para sífilis primária aparecem em uma comunidade, as autoridades de saúde pública devem ser notificadas, de modo que possam ser iniciados exames diagnósticos específicos.

**FIGURA 285.1 Úlcera típica de cancroide e linfadenite em um homem.** (De Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/chancroid_pictures.htm.)

**FIGURA 285.2 Úlcera cutânea causada por *Haemophilus ducreyi* em uma criança de Papua-Nova Guiné.** (Gentilmente cedida por Oriol Mitja.)

O diagnóstico diferencial do cancroide inclui sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo e granuloma inguinal. Infecções mistas pelo herpes-vírus simples e sífilis são comuns e ocorrem em cerca de 17% dos casos de cancroide diagnosticados pela PCR. Os pacientes com suspeita de cancroide devem ser testados para herpes genital e devem efetuar testes sorológicos para sífilis e HIV-1 exame em campo escuro. O diagnóstico diferencial das úlceras cutâneas inclui a bouba; entretanto, um número considerável de casos não é diagnosticado.

## TRATAMENTO

Em razão do tratamento sindrômico, pouco se sabe sobre a prevalência atual da resistência de *H. ducreyi* aos antibióticos; todavia, a maioria dos *H. ducreyi* isolados apresentou resistência à ampicilina, às tetraciclinas e às sulfonamidas mediada por plasmídios. Os únicos esquemas de tratamento confiáveis consistem em macrolídios, quinolonas e cefalosporinas de terceira geração; houve relatos isolados de resistência à eritromicina e ao ciprofloxacino. Em razão da propensão do *H. ducreyi* a adquirir plasmídios, o fato de que algumas Enterobacteriaceae abrigam plasmídios que codificam betalactamases de espectro estendido e resistência às quinolonas é uma preocupação. As recomendações atuais para o tratamento do cancroide incluem azitromicina em dose única de 1 g VO ou ceftriaxona, 250 mg IM, ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia, durante 3 dias, e eritromicina base, 500 mg VO, 3 vezes/dia, durante 7 dias.[7] Dispõe-se de poucos dados sobre a sensibilidade dos *H. ducreyi* isolados na pele, porém a maioria das crianças respondeu a uma dose única oral de azitromicina (30 mg/kg).[A1] Foram publicadas as diretrizes europeias de 2017 para o tratamento do cancroide.[8]

Pode ser necessário efetuar aspiração repetida dos bubões para obter a cura. Em um estudo randomizado que comparou a aspiração repetida *versus* incisão e drenagem, a incisão e a drenagem foram consideradas preferíveis. Entretanto, esse procedimento pode causar cicatrizes excessivas, particularmente em indivíduos de ascendência africana, e deve ser evitado na opinião de alguns especialistas.

Os relatos iniciais de coinfecção com HIV e cancroide sugerem que esses indivíduos apresentam um maior número de úlceras que não cicatrizam tão rapidamente após tratamento antibiótico, em comparação com pacientes infectados apenas por *H. ducreyi*, e que os esquemas de dose única podem ser efetivos nesse contexto. O insucesso do tratamento antibiótico também

está associado a falta de circuncisão. Se não for possível assegurar acompanhamento rigoroso, a maioria dos especialistas recomenda esquemas de múltiplas doses em indivíduos soropositivos para HIV.

## PROGNÓSTICO

A cura clínica correlaciona-se com redução da dor e da purulência e reepitelização da úlcera no decorrer de 7 dias. Os pacientes que não apresentam melhora nos primeiros 7 dias devem ser considerados como fracasso terapêutico e devem receber um medicamento alternativo. Mesmo se *H. ducreyi* for erradicado, as úlceras podem persistir se houver herpes genital ou sífilis e se não forem tratados. A maioria das úlceras cicatriza em 2 semanas; as úlceras grandes podem levar 4 semanas para cicatrizar. Os mesmos princípios parecem aplicar-se às úlceras cutâneas.

## PREVENÇÃO

A circuncisão protege contra o cancroide nos homens. Os preservativos provavelmente são protetores. Embora tenham sido identificados vários antígenos passíveis de fornecer proteção em modelos animais, não existe vacina. Os contactantes de pacientes com cancroide devem ser tratados com um esquema aprovado. A prevenção de úlceras cutâneas está em fase de investigação.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. González-Beiras C, Kapa A, Vall-Mayans M, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of *Haemophilus ducreyi* skin ulcers in Papua New Guinea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2085-2090.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonzalez-Beiras C, Marks M, Chen CY, et al. Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* infections. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1-8.
2. Noguera-Julian M, Gonzalez-Beiras C, Parera M, et al. Etiological characterization of the cutaneous ulcer syndrome in Papua New Guinea using shotgun metagenomics. *Clin Infect Dis*. 2019;68:482-489.
3. Gangaiah D, Spinola SM. *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcer strains diverged from both Class I and Class II genital ulcer strains: implications for epidemiological studies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-8.
4. van Hattem JM, Langeveld TJC, Bruisten SM, et al. Haemophilus ducreyi cutaneous ulcer contracted at Seram Island, Indonesia, presented in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-9.
5. Singer M, Li W, Morre SA, et al. Host polymorphisms in *TLR9* and *IL10* are associated with the outcomes of experimental *Haemophilus ducreyi* infection in human volunteers. *J Infect Dis*. 2016;214:489-495.
6. Houinei W, Godornes C, Kapa A, et al. *Haemophilus ducreyi* DNA is detectable on the skin of asymptomatic children, flies and fomites in villages of Papua New Guinea. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-10.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
8. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, et al. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS*. 2017;28:324-329.

**Qual dos seguintes fármacos não seria utilizado empiricamente no tratamento de um paciente com suspeita de cancroide?**

- A. Ampicilina.
- B. Eritromicina.
- C. Ciprofloxacino.
- D. Ceftriaxona.
- E. Azitromicina.

Concluir questão

**Os testes sorológicos que deveriam ser solicitados nessa situação incluem testes para:**

- A. HIV-1.
- B. Sífilis.
- C. *Haemophilus ducreyi*.
- D. A e B.
- E. A, B e C.

Concluir questão

**A terapia presuntiva deve consistir em:**

A. Doxiciclina para suspeita de linfogranuloma venéreo.

B. Aciclovir para suspeita de herpes-vírus simples.

C. Penicilina benzatina para suspeita de sífilis.

D. Um ciclo de 3 semanas de azitromicina para suspeita de granuloma inguinal.

E. Uma dose única de azitromicina para suspeita de cancroide.

Concluir questão

**Sua parceira regular deve ser:**

A. Notificada e orientada para procurar cuidados médicos se ela desenvolver sintomas.

B. Notificada e examinada, porém não tratada se ela não tiver lesões.

C. Notificada, examinada e tratada independentemente da existência ou não de lesões ou achados laboratoriais.

D. Notificada apenas se o paciente consentir.

E. Notificada, examinada e tratada apenas se houver confirmação laboratorial de infecção.

Concluir questão

**O método mais sensível e específico para o diagnóstico de infecção por *H. ducreyi* é:**

- A. Coloração de Gram do exsudato da úlcera.
- B. Teste baseado em PCR de *swab* do exsudato.
- C. Achados clínicos típicos de grandes úlceras não endurecidas com linfadenite inguinal.
- D. Cultura do exsudato.
- E. Microscopia de fluorescência direta com anticorpos específicos.

Concluir questão

286

# CÓLERA E OUTRAS INFECÇÕES POR *VIBRIO*

EDUARDO GOTUZZO E CARLOS SEAS

## CÓLERA

### DEFINIÇÃO

A cólera é uma doença diarreica temida e epidêmica causada pelo *Vibrio cholerae* sorogrupo O1 e, desde 1992, pelo novo sorogrupo O139. A doença caracteriza-se por diarreia aquosa aguda. Em sua forma mais grave, o indivíduo apresenta desidratação grave e choque hipovolêmico; o paciente pode morrer algumas horas após contrair a infecção, se o tratamento não for ministrado. Atualmente, a cólera é endêmica na África, na Ásia e na América Latina. Desde 1817, foram registradas sete pandemias; a mais recente durou mais de cinco décadas desde o seu reconhecimento na Indonésia, em 1961.[1]

#### O patógeno

*Vibrio cholerae* é um bacilo gram-negativo curvo, que pertence à família Vibrionaceae e que compartilha características comuns com a família Enterobacteriaceae. *Vibrio cholerae* O1 pode ser classificado em três sorotipos, de acordo com a presença de antígenos somáticos, e em dois biotipos, o clássico e El Tor, com base em características fenotípicas específicas. Não há evidências de espectros clínicos diferentes entre os três sorotipos de *V. cholerae*. O biotipo clássico, que é responsável pelas primeiras seis pandemias de cólera, produz um número aproximadamente igual de casos sintomáticos e assintomáticos, enquanto o biotipo El Tor causa maior número de infecções assintomáticas. O biotipo clássico fica limitado ao sul de Bangladesh, enquanto o biotipo El Tor é responsável pela pandemia atual. Variantes do biotipo El Tor, que compartilham características fenotípicas de ambos os biotipos, são responsáveis pelas epidemias atuais na Ásia, na África e na América Latina e podem causar doença

mais grave. O sorogrupo O139 é composto por várias cepas geneticamente diversas, tanto toxigênicas quanto não toxigênicas; do ponto de vista genético, é mais próximo do *V. cholerae* El Tor.

## EPIDEMIOLOGIA

A cólera tem predisposição a causar epidemias com potencial pandêmico, além da capacidade de permanecer endêmica em todas as áreas afetadas. Pessoas de todas as idades correm risco de contrair a infecção em situações epidêmicas, enquanto as crianças com mais de 2 anos são principalmente afetadas em áreas endêmicas. *Vibrio cholerae* vive em ecossistemas fluviais, salobros e estuarinos, onde coexistem cepas tanto O1 quanto não O1, com predomínio de cepas não O1 e O1 não toxigênicas sobre cepas O1 toxigênicas. Em seu ambiente natural, *V. cholerae* vive fixado a algas ou a conchas de crustáceos e a copépodes, com os quais coexiste de maneira simbiótica. Diversas condições, como temperatura, salinidade e disponibilidade de nutrientes, determinam a sobrevida do *V. cholerae*; quando essas condições são adversas, os vibriões sobrevivem em um estado viável, porém não cultivável. Dados mais recentes sugerem que fagos da cólera modulam a abundância de *V. cholerae* no ambiente e determinam o início e o término de uma epidemia. Os fagos também podem participar no aparecimento de novos sorogrupos de *V. cholerae* por meio de transferência do material genético para cepas não toxigênicas.

A partir do seu ambiente aquático, *V. cholerae* é introduzido nos seres humanos por meio de contaminação de fontes de água e alimentos.[2] Após a infecção de seres humanos, podem ocorrer taxas muito altas de ataque, particularmente em populações previamente virgens. Foi documentada a aquisição da doença pela ingestão de água contaminada de rios, tanques, lagos e até mesmo de poços. Os fatores de risco incluem ingerir água não fervida, introduzir as mãos em recipientes utilizados para armazenar água potável, ingerir bebidas de vendedores de rua, consumir bebidas às quais foi adicionado gelo contaminado e beber água fora de casa. Esses fatores contribuíram para a aquisição da cólera durante a grande epidemia peruana de 1991. As medidas protetoras incluem ingerir água fervida, bebidas ácidas e água gaseificada e utilizar recipientes de gargalo estreito para armazenar água. Já foram documentadas epidemias de cólera associadas à ingestão de sobras de arroz, peixe cru, caranguejos, frutos do mar, ostras cruas e vegetais e frutas frescas. A transmissão interpessoal é menos provável, visto que é necessário um grande inóculo para transmitir a doença. São relatadas taxas elevadas de transmissão

(cerca de 50%) em contactantes domiciliares de pacientes com cólera em áreas endêmicas.

As epidemias de cólera tendem a ocorrer durante a estação quente. Os fatores que afetam a mudança e a variabilidade do clima apresentam impacto sobre a incidência da cólera. O El Niño-oscilação sul (ENOS), um fenômeno periódico representativo da variabilidade do clima global, afeta a transmissão da cólera e de doenças transmitidas por vetores. O ENOS provoca o aquecimento de águas normalmente frias na costa do Peru (Oceano Pacífico), promovendo, assim, a floração (*bloom*) do fitoplâncton e do zooplâncton e a proliferação de *V. cholerae*.[3]

Alguns fatores do hospedeiro são importantes na transmissão da cólera. A gastrite crônica associada ao *Helicobacter pylori* predispõe à cólera ao induzir hipocloridria, o que reduz a capacidade do estômago de conter a infecção. Na Ásia e, mais recentemente, na América Latina, foi observada uma predisposição inexplicada à doença grave causada pelo biotipo El Tor em pessoas do grupo sanguíneo O. Foi também relatada uma predisposição inata em áreas endêmicas. Por conseguinte, associações complexas entre fatores climáticos, sazonais, bacterianos e humanos afetam a transmissão da cólera. Embora a cólera ocorra, em sua maior parte, em países em desenvolvimento, vários países desenvolvidos, como os EUA, o Canadá e a Austrália, relataram casos endógenos e importados.[4] A epidemia mais recente ocorreu no Haiti, em 2010, e no Iêmen, em 2016 e 2017.[5] A Figura 286.1 mostra a distribuição mundial da cólera de 1989 a 2015.[6]

## BIOPATOLOGIA

O material genético de *V. cholerae* O1 El Tor fica incluído em dois cromossomos circulares, em que o maior contém 3 megabases e o menor, 1,7 megabase. Os principais genes de virulência são *ctxA* e *ctxB*, que codificam as subunidades A e B da CTX, respectivamente, e *tcpA*, que codifica o *pilus* corregulado por toxina. A regulação da expressão desses genes é complexa. Dados recentes sugerem que os vibriões são capazes de suprarregular a expressão da CTX em resposta a componentes do líquido intestinal, bem como na presença de certos fatores ambientais. Genes exclusivos de *V. cholerae* de El Niño-oscilação sul (ENOS) podem codificar características específicas que possibilitam a esse biotipo

sobreviver melhor no ambiente, além de ser mais infeccioso para os seres humanos.

*Vibrio cholerae* O1 e O139 provocam doença clínica em decorrência da secreção de uma enterotoxina, que promove a secreção de líquidos e eletrólitos pelo intestino delgado. A dose infecciosa de bactérias varia com o veículo. Quando água é o veículo, é necessário maior número de bactérias para causar doença ($10^3$ a $10^8$); entretanto, quando o veículo é alimento, são necessárias menores quantidades ($10^2$ a $10^4$). O período de incubação varia de 12 a 72 horas; a média é de 1,4 dia. A toxina da cólera (CTX) tem duas subunidades: a subunidade B pentamérica e a subunidade A monomérica. A subunidade B possibilita a ligação da toxina a um receptor específico, um gangliosídio ($GM_1$) localizado na superfície das células que revestem a mucosa ao longo do intestino dos seres humanos e de certos mamíferos em período de amamentação. A subunidade ativa ou A apresenta dois componentes, A1 e A2, ligados por uma ponte dissulfeto. A ativação da adenilato ciclase pelo componente A1 resulta em aumento do monofosfato de adenosina cíclico nas células epiteliais do intestino, que bloqueia a absorção de sódio e cloreto pelas microvilosidades e promove a secreção de cloreto e de água pelas células da cripta. Esses eventos levam à produção de diarreia aquosa, com concentrações de eletrólitos semelhantes às do plasma, como mostra a Tabela 286.1. Algumas outras toxinas foram isoladas de *V. cholerae* patogênico, porém as suas funções na gênese da doença não estão bem esclarecidas.

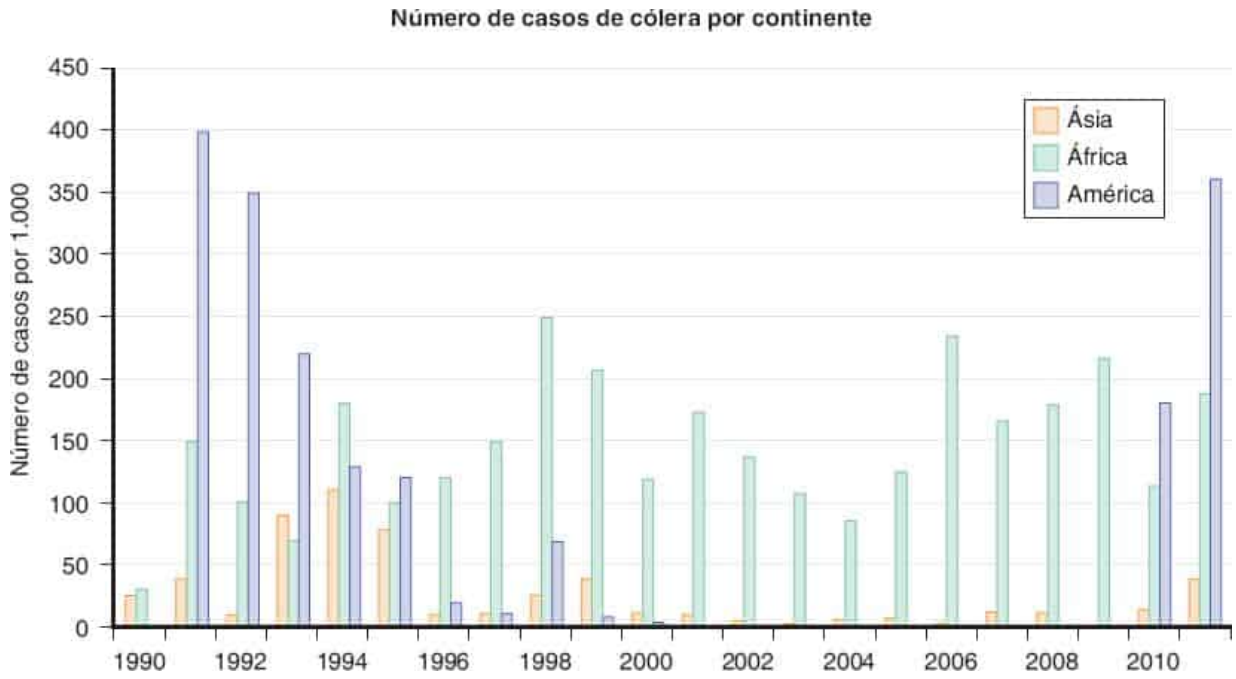


**FIGURA 286.1 Distribuição mundial da cólera de 1989 a 2015, com base em relatórios da Organização Mundial da Saúde.** (Reimpressa, com autorização, de World Health Organization. Cholera, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:521-530.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A cólera caracteriza-se por diarreia aquosa e desidratação, que varia de leve a intensa e potencialmente fatal.[7] Os pacientes com desidratação leve não podem ser diferenciados daqueles infectados por outros patógenos entéricos que provocam diarreia aquosa. Por outro lado, os pacientes com desidratação grave secundária à cólera são fáceis de identificar, visto que suas fezes têm o aspecto de água de arroz, e nenhuma outra doença clínica provoca essa desidratação grave tão rapidamente (em questão de horas) quanto a cólera. O início da doença é abrupto e caracterizado por diarreia aquosa, vômitos, cólicas generalizadas e oligúria. O exame físico mostra um pulso fino e, raramente, febre; o paciente se mostra ansioso e inquieto, os olhos estão afundados, as mucosas estão secas, a pele perde sua elasticidade e quando beliscada, retorna muito lentamente à posição normal, a voz é quase inaudível, e os sons intestinais são proeminentes. Embora diarreia aquosa seja a característica essencial da cólera, alguns pacientes não apresentam diarreia, mas distensão abdominal e íleo paralítico, um tipo relativamente raro de cólera, denominado cólera seca.

Em pacientes com desidratação grave, os achados laboratoriais consistem em aumento do hematócrito, da densidade específica da urina e das proteínas séricas totais; azotemia; acidose metabólica com hiato aniônico elevado; níveis séricos normais ou baixos de potássio; e níveis normais ou ligeiramente baixos de sódio e cloreto. A concentração de cálcio e de magnésio no plasma está elevada, em consequência da hemoconcentração. Observa-se a ocorrência de leucocitose em pacientes com cólera grave. Hiperglicemia, que é causada por altas concentrações de epinefrina, glucagon e cortisol estimulada pela hipovolemia, é observada mais comumente do que hipoglicemia. Insuficiência renal aguda é a complicação mais grave da cólera. No Peru, durante os primeiros meses da epidemia de 1991, foram relatadas taxas de incidência de 10,6 casos por 1.000. Os pacientes com insuficiência renal aguda quase sempre têm história de reidratação inadequada. A cólera em gestantes está associada a um pior prognóstico. As gestantes apresentam doença clínica mais grave, particularmente quando a doença é adquirida no final da gravidez. Ocorre perda fetal em até 50% dessas gestações. A cólera no idoso também apresenta prognóstico sombrio, em razão do aumento das complicações, particularmente insuficiência renal aguda, acidose metabólica grave e edema pulmonar.

## DIAGNÓSTICO

A infecção por *V. cholerae* caracteriza-se por movimento caótico dos microrganismos ao microscópio de campo escuro e por um elevado número de bactérias em uma amostra de fezes de pacientes com diarreia. Antissoros específicos contra o sorotipo bloqueiam o movimento dos vibriões e confirmam o diagnóstico. Em condições epidêmicas, a observação de bactérias com movimento dardejante em uma amostra de fezes de um paciente com suspeita de infecção à microscopia de campo escuro é adequada para estabelecer o diagnóstico. A confirmação definitiva exige o isolamento da bactéria em cultura. É necessário um meio específico para o isolamento de *V. cholerae* das fezes. Foram relatadas maiores sensibilidade e especificidade com a amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção dos vibriões em amostras de fezes e amostras ambientais. Já foram desenvolvidos vários testes rápidos, porém poucos são apropriados para os propósitos de saúde pública.

| Tabela 286.1 | Composição eletrolítica das fezes na cólera e soluções recomendadas para tratamento. |
|---|---|

| | $Na^+$ | $Cl^-$ | $K^+$ | $HCO_3^-$ | GLICOSE | OSMOLARIDADE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Fezes de adultos com cólera grave | 130 | 100 | 20 | 44 | | |
| Solução de lactato de Ringer intravenosa | 130 | 109 | 4 | 28* | 0 | 271 |
| Solução salina (NaCl) intravenosa | 154 | 154 | 0 | 0 | 0 | 308 |
| Solução de reidratação oral padrão indicada pela OMS | 90 | 80 | 20 | 10† | 111 | 311 |
| Solução de reidratação oral de osmolaridade reduzida indicada pela OMS | 75 | 65 | 20 | 10† | 75 | 245 |
| Solução de reidratação oral à base de arroz | 90 | 80 | 20 | 10† | | 270 |

*A solução de lactato de Ringer contém citrato em vez de bicarbonato. †O bicarbonato é substituído por citrato trissódico. A concentração de glicose está em mg/dℓ, as concentrações de eletrólitos estão em mEq/ℓ e a osmolaridade, em mOsm/ℓ. $Cl^-$ = cloreto; $K^+$ = potássio; $Na^+$ = sódio; OMS = Organização Mundial da Saúde. Modificada com permissão de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

## TRATAMENTO

Os objetivos da terapia consistem em restaurar as perdas de líquido causadas pela diarreia e pelos vômitos, corrigir a acidose metabólica, restaurar os déficits de potássio, e repor as perdas hídricas contínuas. O tratamento de pacientes com formas mais leves de desidratação é fácil, porém o tratamento de pacientes com desidratação grave exige experiência e treinamento apropriado. A via intravenosa deve ser restrita a pacientes com alguma desidratação que não toleram a via oral, àqueles que apresentam diarreia de mais de 10 a 20 mℓ/kg/h e a todos os pacientes com desidratação grave. A reidratação deve ser realizada em duas fases: a fase de reidratação e a fase de manutenção. O propósito da fase de reidratação consiste em restaurar o volume intravascular normal e não deve durar mais do que 4 horas. Os líquidos intravenosos devem ser administrados até um volume total de 100 mℓ/kg durante a fase de reidratação em pacientes gravemente desidratados. Prefere-se a solução de lactato de Ringer; todavia, outras soluções também podem ser utilizadas (ver Tabela 286.1). Todos os sinais de desidratação devem ter desaparecido, e o paciente deve eliminar 0,5 mℓ de urina/kg/h ou mais após o término da fase de reidratação. Segue-se imediatamente a fase de manutenção. Durante essa fase, o objetivo é manter o estado de hidratação normal pela reposição das perdas continuadas. A via oral é preferida durante essa fase, e o uso de soluções de reidratação orais é altamente recomendado. A terapia de reidratação oral utiliza o princípio do transporte comum de solutos, eletrólitos e água pelo intestino não afetado pela toxina da cólera. Os indivíduos com diarreia podem ser reidratados com sucesso com o uso de soluções simples contendo glicose e eletrólitos. A Organização Mundial da Saúde recomenda uma solução de reidratação oral (SRO) com osmolaridade reduzida (245 mOsm/ℓ) para o tratamento de todas as doenças diarreicas. Essa solução contém menos sódio do que a SRO padrão promovida desde 1975 (75 *versus* 90 mEq/ℓ). Não se observa hiponatremia sintomática com a solução de osmolaridade reduzida em comparação com a solução padrão. A adição de L-histidina a soluções de reidratação orais à base de arroz reduz o volume e a duração da diarreia e o uso não planejado de terapia intravenosa em pacientes adultos com cólera. Os pacientes sem desidratação grave e que toleram a via oral podem ser

reidratados exclusivamente com SRO e podem receber alta imediata do centro de saúde. As recomendações para tratamento de pacientes com cólera são apresentadas na Tabela 286.2. O tratamento da cólera causada por *V. cholerae* O139 é o mesmo daquele descrito anteriormente.

Os agentes antimicrobianos não salvam a vida e sempre precisam ser acompanhados de terapia hidratação. Os antibióticos efetivos em pacientes com grave desidratação diminuem a duração da diarreia e o volume das fezes em quase 50%.[A1] A tetraciclina e a doxiciclina por via oral são os agentes de escolha em regiões onde predominam cepas sensíveis. O esquema preferido consiste em uma dose única de doxiciclina (300 mg). As gestantes podem ser tratadas com eritromicina ou furazolidona. Em virtude do aparecimento de resistência às tetraciclinas e a outros agentes antimicrobianos em muitas áreas endêmicas, as quinolonas e, mais recentemente, a azitromicina foram testadas em ensaios clínicos. O esquema de azitromicina em dose única (20 mg/kg) mostrou resultados clínicos e bacteriológicos comparáveis ao esquema de 3 dias com eritromicina e a um esquema de dose única de ciprofloxacino em crianças e comparáveis a um esquema de dose única de ciprofloxacino (1 g) em adultos, e a administração de 1 g de azitromicina equivale a 3 dias de norfloxacino (400 mg, 2 vezes/dia).[A2] O acréscimo de zinco oral (30 mg/dia) a um esquema de eritromicina em crianças reduziu a duração da diarreia em 12%, com redução adicional de 11% no volume de diarreia, em comparação com placebo. Não se recomenda o uso de agentes antimotilidade, como loperamida ou difenoxilato, adsorventes, analgésicos e antieméticos. Os fármacos antissecretórios, incluindo racecadotrila, um inibidor da encefalinase, não são úteis em pacientes com cólera grave.

| **Tabela 286.2** | **Recomendações para o tratamento de pacientes com cólera.** |
|---|---|
| Determinar o grau de desidratação na chegada | |
| Reidratar o paciente em duas fases: | |
| • Fase de reidratação – duração de 2 a 4 h | |

- Fase de manutenção – dura até o término do episódio de diarreia

Registrar e revisar periodicamente o estado de hidratação em prontuários pré-formatados

Utilizar a IV nas seguintes situações:

- Em todos os pacientes gravemente desidratados, em que o volume total a ser administrado durante a fase de reidratação seja de 100 mℓ/kg. Para pacientes com mais de 1 ano, devem ser administrados 30 mℓ/kg nos primeiros 30 min, e os 70 mℓ/kg restantes devem ser administrados em 2,5 h. Em lactentes, os primeiros 30 mℓ/kg devem ser infundidos em 1 h
- Pacientes com alguma desidratação que sejam incapazes de tolerar a VO
- Pacientes com alto débito de fezes (> 10 mℓ/kg/h) durante a fase de manutenção

Utilizar soluções de reidratação orais, à base de glicose ou de arroz, durante a fase de manutenção ou para equilibrar as perdas continuadas. Em geral, são necessários volumes de 800 a 1.000 mℓ/h. Não se recomenda o uso de soluções de baixa osmolaridade

Iniciar a administração de um agente antimicrobiano oral em pacientes com cólera grave quando for alcançada a reidratação completa, e a tolerância oral for confirmada. O esquema preferido consiste em doxiciclina, em dose única de 300 mg. A eritromicina ou uma quinolona constituem uma alternativa adequada

Os pacientes só devem receber alta se a tolerância oral for adequada (≥ 1.000 mℓ/h), se o débito urinário for satisfatório (≥ 40 mℓ/h), e o volume de fezes for baixo (≤ 400 mℓ/h)

Modificada, com autorização, de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. Drugs. 1996;51:966-973.

## PREVENÇÃO

O acesso à água potável e o manejo adequado dos excrementos para evitar a contaminação de outras fontes de água constituem medidas importantes para reduzir a transmissão da cólera. Nos países em desenvolvimento, são necessárias formas alternativas de prevenção da transmissão da cólera. É possível tornar a

água mais segura para ingestão por meio de fervura, adição de cloro ou filtração com tecido de algodão. A quimioprofilaxia dos contactantes domiciliares de casos de cólera não é rotineiramente recomendada.

Uma vacina ideal contra a cólera deve induzir resposta imune rápida e duradoura, com efeitos colaterais mínimos. As vacinas parenterais não são mais recomendadas. Duas vacinas orais, o esquema em duas doses da vacina inativada WC-BS (célula integral mais subunidade B) e uma dose única da vacina viva atenuada CVD 103-HgR, foram extensamente testadas em epidemias e em ensaios clínicos de campo em áreas endêmicas, onde produziram com segurança uma excelente imunogenicidade.[A3,A4] Embora a vacina WC-BS tenha demonstrado um boa eficácia protetora a curto prazo (85% em 6 meses), os resultados aos 3 e 5 anos foram menos impressionantes (40% ou menos).[A5,A6] Um estudo de efetividade de grande porte realizado em Moçambique confirmou a alta proteção a curto prazo proporcionada por essa vacina contra a cólera (80%), particularmente contra desidratação grave (90%). Na Guiné, a vacina oral conferiu uma proteção de 87%. Além disso, uma nova análise dos dados sobre essa vacina em ensaios clínicos de campo e em Zanzibar mostrou que ela também pode conferir uma proteção de rebanho na população não vacinada. O custo-efetividade de intervenções desse tipo exige que os preços da vacina oral estejam abaixo de 1,3 dólar. Mais recentemente, uma dose única da vacina oral de célula inteira morta alcançou efetividade de 89,7% durante um surto de cólera.[8] O uso complementar de vacinação oral contra cólera, o saneamento da água e as intervenções sanitárias podem ter impacto aditivo em áreas endêmicas. Um ensaio clínico de campo de grande porte da vacina viva atenuada em um país endêmico não demonstrou eficácia protetora. Entretanto, essa vacina é imunogênica e efetiva em adultos que viajam e, recentemente, foi licenciada nos EUA.[9] As indicações para uso das vacinas contra a cólera atualmente disponíveis incluem viagem para áreas endêmicas e situações nas quais são esperadas altas taxas de ataque de cólera, como após desastres ambientais, em campos de refugiados e em favelas urbanas em áreas altamente endêmicas. As abordagens de vacinação, preventivas e reativas devem ser avaliadas minuciosamente em situações de epidemia. Novas vacinas orais incluindo *Vibrio*, tanto vivo quanto morto, estão sendo avaliadas em áreas endêmicas, com relatórios preliminares promissores.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com cólera grave não tratados ou inadequadamente tratados apresentam prognóstico sombrio, com taxas de mortalidade acima de 50%. Entretanto, as taxas de casos fatais durante epidemias podem ser reduzidas a valores abaixo de 1%, até mesmo em situações de catástrofes, contanto que se possa garantir acesso adequado aos serviços de saúde e manejo apropriado dos pacientes. Por exemplo, as taxas de mortalidade foram extremamente baixas durante a epidemia na América Latina, na década de 1990, porém foram estimadas taxas de 19 a 35 mortes/1.000 pessoas-ano durante a epidemia no Haiti.[10] A falta de tratamento, o atraso na administração do tratamento e a falta de atendimento em um centro de tratamento estabelecido são fatores associados às mortes em um estudo realizado em Camarões.[11]

## OUTRAS INFECÇÕES POR *VIBRIO*

*Vibrios* não *cholerae* apresentam distribuição mundial e coexistem em ambientes onde vive *V. cholerae*. Esses microrganismos causam um espectro de síndromes clínicas, incluindo diarreia aguda, infecções dos tecidos moles e sepse,[12] particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. Nos EUA, os CDC estimam cerca de 80.000 casos de vibriose anualmente, dos quais cerca de dois terços são transmitidos por alimentos.[13] *Vibrio parahaemolyticus* predomina (cerca de 45% dos *Vibrio* isolados), porém está associado a uma taxa de mortalidade inferior a 1%. Por outro lado, *Vibrio vulnificus* representa cerca de 20% dos *Vibrio* isolados, porém está associado a taxa de mortalidade de cerca de 30%. Nos EUA, as doenças causadas por *Vibrio* são sazonais e exibem um pico durante o verão. O período de incubação da infecção por *Vibrio* não coleragênico é habitualmente de 12 a 72 horas, mas pode se estender até 1 semana.

*Vibrio cholerae* não toxigênico provoca gastrenterite; entretanto, diversamente de *V. cholerae* O1 ou O139 toxigênico, *V. cholerae* não toxigênico não causa epidemias. A doença varia na sua gravidade, desde diarreia leve até diarreia aquosa grave. A febre e a diarreia sanguinolenta são incomuns, porém os indivíduos imunocomprometidos e aqueles com doença hepática, podem apresentar doença mais grave, incluindo febre, calafrios e choque séptico.

*Vibrio parahaemolyticus* vive em ambientes marinhos e constitui uma fonte de doença intestinal associada à ingestão de frutos do mar contaminados. Certas sorovariantes demonstraram disseminação pandêmica (O3:K6 e O4:K68). Não se sabe ao certo como esse *Vibrio* provoca infecção em seres humanos, porém a doença clínica pode simular a cólera, embora a maioria dos casos consista em formas mais leves e autolimitadas de diarreia aquosa aguda. Raramente, foi

relatada a ocorrência de disenteria aguda. Os antibióticos orais, conforme utilizados na diarreia do viajante (ver Capítulo 270), são habitualmente eficazes, embora haja variação nos padrões de resistência local.

*Vibrio vulnificus* está associado a infecções de feridas em indivíduos que entram em contato com água contaminada, bem como à sepse primária em hospedeiros imunocomprometidos. Esse patógeno é responsável por 95% da taxa de mortalidade relacionada ao consumo de frutos do mar nos EUA. As infecções de feridas que ocorrem após traumatismos caracterizam-se por rápida progressão de comprometimento da pele e dos tecidos moles, com ocorrência de necrose e formação de bolhas nos casos mais graves. Em seguida, pode-se observar o rápido aparecimento e febre, calafrios e sepse. A sepse primária com bacteriemia e lesões metastáticas na pele, caracterizadas por lesões eritematosas disseminadas que podem evoluir para lesões necróticas, constitui manifestação clínica distinta em pacientes com doenças hepáticas crônicas ou dependência de álcool, bem como em pacientes com distúrbios hematológicas como talassemia. O relato de ingestão de frutos do mar, habitualmente ostras, é típico. Os pacientes encontram-se em estado agudo com febre alta e precisam ser tratados de modo agressivo com reidratação, desbridamento cirúrgico, cuidados de suporte gerais e cobertura antibiótica. As infecções de feridas por *V. parahaemolyticus* geralmente são menos graves do que aquelas causadas por *V. vulnificus*. Entretanto, podem ocorrer infecções fatais em indivíduos com doença hepática ou em pacientes imunocomprometidos.

A abordagem antibiótica recomendada consiste em uma combinação intravenosa de cefotaxima, 2 g, 4 vezes/dia, mais doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia. Essa combinação é sinérgica *in vitro*. A ceftazidima e o ciprofloxacino são antimicrobianos alternativos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD008625.

A2. Bhattacharya MK, Kanungo S, Ramamurthy T, et al. Comparison between single dose azithromycin and six doses, 3 day norfloxacin for treatment of cholera in adult. *Int J Biomed Sci*. 2014;10:248-251.

A3. Lopez AL, Deen J, Azman AS, et al. Immunogenicity and protection from a single dose of internationally available killed oral cholera vaccine: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1960-1971.

A4. Desai SN, Akalu Z, Teshome S, et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:527-533.

A5. Bi Q, Ferreras E, Pezzoli L, et al. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1080-1088.

A6. Qadri F, Wierzba TF, Ali M, et al. Efficacy of a single-dose, inactivated oral cholera vaccine in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2016;374:1723-1732.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weill FX, Domman D, Njamkepo E, et al. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. *Science*. 2017;358:785-789.
2. Richterman A, Sainvilien DR, Eberly L, et al. Individual and household risk factors for symptomatic cholera infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2018;218:S154-S164.
3. Anyamba A, Chretien JP, Britch SC, et al. Global disease outbreaks associated with the 2015-2016 El Nino event. *Sci Rep*. 2019;9:1-14.
4. Loharikar A, Newton AE, Stroika S, et al. Cholera in the United States, 2001-2011: a reflection of patterns of global epidemiology and travel. *Epidemiol Infect*. 2015;143:695-703.
5. Federspiel F, Ali M. The cholera outbreak in Yemen: lessons learned and way forward. *BMC Public Health*. 2018;18:1-8.
6. Cholera, 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:521-530.
7. Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, et al. Cholera. *Lancet*. 2017;390:1539-1549.

8. Azman AS, Parker LA, Rumunu J, et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e856-e863.
9. Wong KK, Burdette E, Mahon BE, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of cholera vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:482-485.
10. Luquero FJ, Rondy M, Boncy J, et al. Mortality rates during cholera epidemic, Haiti, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:410-416.
11. Djouma FN, Ateudjieu J, Ram M, et al. Factors associated with fatal outcomes following cholera-like syndrome in far north region of Cameroon: a community-based survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95:1287-1291.
12. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, et al. *Vibrio* spp. infections. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-19.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Vibrio* species causing vibriosis. Questions and answers. https://www.cdc.gov/vibrio/faq.html. Accessed April 23, 2019.

**A cólera é uma doença aguda causada por:**

- A. *Vibrio cholerae* O1 e *Vibrio cholerae* O139.
- B. *Vibrio cholerae* O1 apenas.
- C. *Vibrio cholerae* O139 apenas.
- D. *Vibrio cholerae* não O1.
- E. *Vibrio vulnificus*.

Concluir questão

**A concentração de solutos típica das fezes da cólera, em comparação com o plasma, é:**

- A. Hipertônica.
- B. Hipotônica.
- C. Isotônica.
- D. Hiperosmolar.
- E. Hipo-osmolar.

Concluir questão

**O benefício da administração de agentes antimicrobianos efetivos a pacientes com cólera grave é:**

- A. Reduzir a excreção do *Vibrio*.
- B. Reduzir à metade a duração da diarreia e o volume das fezes.
- C. Reduzir à metade a duração da hospitalização.
- D. Reduzir a necessidade de tratamento intravenoso.
- E. Reduzir a necessidade de soluções de reidratação oral.

Concluir questão

**As soluções intravenosas estão indicadas para pacientes com cólera nas seguintes condições:**

A. Em todo paciente com cólera, independentemente do grau de desidratação.

B. Em pacientes com algum grau de desidratação.

C. Em pacientes com desidratação grave, naqueles que não conseguem tolerar a via oral e em pacientes com alto débito de fezes.

D. Em pacientes que não respondem aos agentes antimicrobianos.

E. Em pacientes que se acredita estejam infectados por patógenos resistentes.

Concluir questão

**Um paciente com doença hepática crônica procura o serviço de emergência com início agudo de febre após a ingestão de ostras. O exame físico revela choque com múltiplas lesões eritematosas nos membros. O patógeno mais provável envolvido é:**

A. *Vibrio cholerae* O1.

B. *Vibrio cholerae* O139.

C. *Vibrio vulnificus*.

D. *Salmonella enterica*.

E. *Shigella dysenteriae* tipo 1.

Concluir questão

287

# INFECÇÕES POR *CAMPYLOBACTER*

BAN MISHU ALLOS

## DEFINIÇÃO

*Campylobacter jejuni* é uma das causas bacterianas mais comumente reconhecidas de diarreia em países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Mais de 95% dos *Campylobacter* isolados em países desenvolvidos são *C. jejuni* ou *C. coli*. Entretanto, outras espécies de *Campylobacter* também estão associadas a doenças humanas.

### O patógeno

Os microrganismos do gênero *Campylobacter* são bastonetes gram-negativos curvos e móveis, que são encontrados em animais tanto domésticos quanto selvagens – particularmente em aves – ao redor do mundo. *Campylobacter jejuni* é microaerófilo, necessita de 3 a 15% de oxigênio para seu crescimento e é positivo para oxidase e catalase. Cresce melhor a 42°C. Entretanto, outras espécies de *Campylobacter* que também podem ser patogênicas crescem melhor a 37°C. Foi determinado o sequenciamento do genoma inteiro de múltiplas espécies de *Campylobacter*.

## EPIDEMIOLOGIA

As infecções causadas por *C. jejuni* são endêmicas em crianças pequenas nos países em desenvolvimento,[1] onde estão entre as três principais causas de diarreia infantil, juntamente com os norovírus e rotavírus (ver Capítulo 356).[2] Em países desenvolvidos, as infecções por *Campylobacter* estão entre as causas bacterianas mais comuns de diarreia em crianças e adultos. A incidência da infecção por *C. jejuni* nos EUA caiu em mais de 30%, de

21,7 por 100.000 indivíduos em 1998 para 12,7 em 2008; todavia, em 2012, a incidência teve um novo aumento até seu nível mais alto desde 2000 e permaneceu estável desde então. Com efeito, em 2016, o gênero *Campylobacter* tornou-se a causa relatada mais comum de gastrenterite bacteriana.[3] A carga real de doença causada por *Campylobacter* é provavelmente muito maior, visto que até mesmo os sistemas de vigilância ativos sub-relatam substancialmente a verdadeira incidência da infecção. Os estudos epidemiológicos estimaram que, nos EUA, mais de 2 milhões de indivíduos sejam infectados pelo *C. jejuni* a cada ano. Por motivos que ainda não estão esclarecidos, a incidência é maior nos estados do oeste, como Califórnia e Havaí. De modo semelhante, são observadas altas taxas de infecção na Europa. Nos EUA, na Europa e na Austrália, as infecções por *C. jejuni* exibem um pico substancial nos meses mais quentes.[4] Essa sazonalidade não é observada em países tropicais em desenvolvimento, talvez em decorrência da ausência de variações extremas de temperatura. Atualmente, os métodos de PCR conseguem identificar os patógenos bacterianos na maioria dos indivíduos com diarreia do viajante (ver Capítulo 270). Embora *E. coli* ainda seja o patógeno mais comumente encontrado de modo geral, *Campylobacter* resistente ao ciprofloxacino está frequentemente associado à diarreia do viajante, sobretudo no Sudeste Asiático.[5]

A incidência das infecções por *Campylobacter* é mais alta nos primeiros anos de vida, uma característica epidemiológica comum a muitos patógenos bacterianos transmitidos por alimentos. Todavia, nos EUA e em outros países industrializados, a incidência de infecções apresenta um novo pico no início da vida adulta. Recentemente, a incidência idade-específica da campilobacteriose na Austrália demonstrou um declínio em indivíduos com menos de 40 anos, combinada com aumentos concomitantes em faixas etárias mais avançadas, notavelmente entre 70 e 79 anos.[6] A incidência da infecção também é mais alta nos homens, uma diferença de gênero mais pronunciada em adultos jovens.

A maioria das infecções por *C. jejuni* em seres humanos ocorre de maneira esporádica, e apenas uma minúscula fração ocorre como parte de surtos. A fonte dominante de infecções esporádicas tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento é o consumo ou a manipulação

de aves. Outras fontes de transmissão em países desenvolvidos incluem viagem ao exterior, contato com animais de estimação e outros animais, consumo de água contaminada e consumo de leite não pasteurizado. Contaminação cruzada dentro de uma cozinha (p. ex., uso dos mesmos utensílios ou tábuas de corte para preparar frango cru e cortar frutas) resultou em vários alimentos sendo implicados como fontes de infecção por *C. jejuni* em seres humanos. Ao contrário das infecções esporádicas, a fonte mais comum de surtos de *C. jejuni* é o leite não pasteurizado; em certas ocasiões, ocorrem grandes surtos transportados pela água. A transmissão de infecção por *C. jejuni* a partir de manipuladores de alimentos que estão doentes é incomum. Mesmo em domicílios nos quais um indivíduo apresenta gastrenterite por *C. jejuni* comprovada por cultura, é raro haver transmissão secundária para outros membros da família.

## BIOPATOLOGIA

Os indivíduos tornam-se infectados por *C. jejuni* em consequência da ingestão do mesmo, habitualmente em alimentos ou na água. Os fatores que influenciam se uma infecção por *Campylobacter* resulta em doença incluem a dose de bactérias ingeridas, a virulência do microrganismo e a imunidade específica do hospedeiro ao microrganismo ingerido. O número mínimo de bactérias necessário para causar doença varia entre as pessoas, mas pode ser muito baixo. Como *C. jejuni* é sensível à acidez gástrica, a ingestão de um número muito pequeno de microrganismos pode causar doença se o pH gástrico estiver elevado, em consequência de doença ou do uso de medicação. O período de incubação mediano é 2 a 4 dias, embora possa variar de 1 a 7 dias.

Na fase inicial da infecção, *C. jejuni* multiplica-se na porção superior e rica em bile do intestino. Subsequentemente, observa-se lesão tecidual no jejuno, no íleo e no cólon. A inspeção macroscópica do intestino mostra enterite edematosa hemorrágica e difusa. O exame microscópico revela um infiltrado inflamatório, constituído por neutrófilos, células mononucleares e eosinófilos na lâmina própria. O epitélio da mucosa está ulcerado, e são observados abscessos nas criptas. O aspecto histopatológico é inespecífico e pode simular a retocolite ulcerativa ou a doença de Crohn.

A invasão do epitélio pelo *C. jejuni* parece ser fundamental na sua patogenia, e muitos fatores influenciam como o *C. jejuni* adere aos tecidos intestinais e os invade. Um antígeno conservado superficial, o PEB1, parece ser uma adesina importante e um alvo da resposta imune à infecção por *C. jejuni*. Outros fatores que contribuem para a invasividade e a patogenicidade do *C. jejuni*, que podem ser codificados por um plasmídio de virulência, incluem sistemas e mecanismos de secreção tipo IV, que rompem os microtúbulos nas células do hospedeiro. O achado do plasmídio pVir em *C. jejuni* isolados na prática clínica está significativamente associado a fezes sanguinolentas. *Campylobacter jejuni* também pode invadir por meio de um mecanismo independente de actina e de microtúbulos. Os glicolipídios e as glicoproteínas existentes na superfície do *C. jejuni* são importantes para a sobrevida do microrganismo no lúmen intestinal e na patogenia, visto que eles têm impacto sobre as interações entre células, bem como sobre a resposta imune do hospedeiro à infecção. Os flagelos dessas bactérias viabilizam sua capacidade de colonizar o sistema digestório porque promovem motilidade e quimiotaxia. *Campylobacter jejuni* pode produzir toxinas extracelulares, porém a sua função na patogenia não foi confirmada, com a possível exceção da toxina de distensão do citoesqueleto (cdt), que pode facilitar atividades intracelulares que levam à apoptose.

Independentemente da virulência dos microrganismos, os fatores do hospedeiro são essenciais ao afetar o desfecho clínico da infecção. Em voluntários sadios, a ingestão de uma dose fixa de uma única cepa de *C. jejuni*, observa-se o desenvolvimento de várias doenças. Os pacientes infectados por *C. jejuni* excretam o microrganismo nas fezes durante 2 a 3 semanas. Nos países em desenvolvimento, onde o nível de imunidade ao *C. jejuni* é mais alto em decorrência da exposição recorrente, o período de excreção convalescente de *C. jejuni* é mais curto.

Após a recuperação da infecção por *Campylobacter*, há desenvolvimento de imunidade de curta duração. A diminuição progressiva da razão entre doença e infecção com a idade, observada nos países em desenvolvimento, também sugere que os indivíduos adquirem imunidade. Em pacientes infectados por *C. jejuni*, ocorre desenvolvimento de anticorpos específicos de imunoglobulinas A, G e M no soro e

imunoglobulina A nas secreções intestinais. Os pacientes com hipogamaglobulinemia congênita ou adquirida correm risco de infecções graves ou recorrentes por *C. jejuni*. Como a incidência da infecção por *C. jejuni* é acentuadamente mais alta em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a imunidade celular também poderia participar na prevenção e no término da infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As consequências clínicas da infecção por *Campylobacter* variam desde a ausência completa de sinais/sintomas até sepse fulminante e morte. Entretanto, na maioria dos casos, as doenças são breves e não exigem hospitalização. Nos países desenvolvidos, é rara a detecção de *C. jejuni* nas fezes de indivíduos assintomáticos. Entretanto, nos países em desenvolvimento, onde infecções são endêmicas e onde as infecções recorrentes ocorrem com frequência, as infecções assintomáticas são mais comuns. Nos países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento, os indivíduos infectados pelo *C. jejuni* normalmente apresentam doença diarreica, que desaparece no decorrer de 1 semana. A taxa de casos fatais associada a essa infecção é baixa, de cerca de 0,05 morte por 1.000 infecções, e não é surpreendente que seja mais alta em idosos e indivíduos com comorbidades.

A gastrenterite causada pela infecção por *C. jejuni* é clinicamente indistinguível daquela causada por outros patógenos entéricos bacterianos, como *Salmonella* (ver Capítulo 292), *Shigella* (ver Capítulo 293) ou *Escherichia coli* O157:H7 (ver Capítulo 288). Os sinais/sintomas mais comuns consistem em diarreia, mal-estar, febre e dor abdominal (Tabela 287.1). O período de incubação da campilobacteriose varia de modo considerável, de 2,5 a 4,3 dias, dependendo do subgrupo.[7] A maioria dos pacientes com gastrenterite por *C. jejuni* apresenta pelo menos 1 dia com 10 ou mais evacuações; as fezes podem ser pastosas, líquidas ou sanguinolentas. É menos provável que indivíduos idosos apresentem diarreia sanguinolenta, contudo, tendem a desenvolver sinais/sintomas graves o suficiente para exigir hospitalização.[7b] Alguns pacientes relatam náuseas, porém vômitos são menos comuns. Mais da metade dos pacientes

descrevem febre subjetiva. As cólicas abdominais podem ser intensas e, algumas vezes, são a manifestação predominante. Embora os sinais/sintomas na maioria dos pacientes desapareçam em 7 dias, eles podem persistir em 10 a 20% dos pacientes, e outros 5 a 10% apresentam recidiva.

**Tabela 287.1** **Manifestações clínicas da enterite por *Campylobacter* proveniente de surtos em que foram infectados mais de 50 pacientes.**

| SINAL/SINTOMA | FREQUÊNCIA MEDIANA (%) | VARIAÇÃO (%) |
|---|---|---|
| Febre | 50 | 6 a 75 |
| Diarreia | 84 | 52 a 100 |
| Cefaleia | 41 | 6 a 69 |
| Dor abdominal | 79 | 56 a 99 |
| Mialgia | 42 | 28 a 59 |
| Vômitos | 15 | 1 a 42 |
| Sangue nas fezes | 15 | 0,5 a 32 |

Modificada de Blaser MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2008:99-121.

Quase independentemente da natureza dos sinais/sintomas, são observados leucócitos fecais em 75% dos pacientes infectados; ocorre sangue macroscópico ou oculto em 50%. As contagens de leucócitos no sangue periférico podem estar elevadas, porém os resultados das provas de função hepática, o hematócrito e os níveis séricos de eletrólitos estão habitualmente normais. A retossigmoidoscopia revela inflamação difusa do cólon, que é inespecífica.

As complicações locais da gastrenterite por *C. jejuni* são raras. Em sua forma mais grave, a infecção pode levar à hemorragia gastrintestinal maciça ou ao megacólon tóxico. A infecção das vias biliares pode resultar em hepatite obstrutiva, colecistite (ver Capítulo 146) ou pancreatite (ver Capítulo 135). Outras complicações locais relatadas incluem peritonite (ver Capítulo 133), ruptura esplênica e exacerbações da colite inflamatória. Bacteriemia é detectada em 1,5 por 1.000 infecções intestinais, com taxas mais elevadas em indivíduos imunocomprometidos ou idosos; entretanto, bacteriemia transitória pode ser mais comum, visto que hemoculturas raramente são obtidas em pacientes com diarreia e as bactérias são rapidamente destruídas apelo soro humano normal. Outras complicações extraintestinais são raras, como meningite, endocardite, osteomielite e artrite purulenta.

A síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392), que é uma complicação pós-infecciosa da infecção pelo *C. jejuni*, ocorre cerca de uma vez em cada 2.000 infecções; entre 30 e 50% de todos os casos podem ser desencadeados por uma infecção anterior por *C. jejuni*.[8] Como o início dos sintomas neurológicos é observado cerca de 1 a 3 semanas após o aparecimento dos sintomas gastrintestinais, é provável que a causa consista em uma reação cruzada entre os anticorpos produzidos contra o lipopolissacarídeo e a cápsula do *C. jejuni* e as proteínas da mielina ou de outros glicolipídios dos nervos periféricos. Determinados sorotipos de *C. jejuni* (tipo O 19, tipo O 41) são excessivamente representados em pacientes com desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré após infecção pelo *C. jejuni* documentada por cultura. Outras complicações pós-infecciosas da infecção pelo *C. jejuni* incluem artrite reativa (observada sobretudo em indivíduos com antígenos de histocompatibilidade HLA-B27), uveíte, síndrome hemolítico-urêmica (SHU), eritema nodoso, encefalite, cardite, anemia hemolítica e consequências gastrintestinais crônicas como síndrome do intestino irritável (SII), doença inflamatória intestinal (DII) e doença celíaca.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar o diagnóstico de infecção por *C. jejuni* em todo paciente com doença diarreica febril aguda. O diagnóstico é estabelecido pela cultura do microrganismo a partir de amostras de fezes ou tecido. O isolamento primário de espécies de *Campylobacter* do sangue pode levar até 14 dias. Exames diagnósticos que não dependem de culturas estão sendo cada vez mais utilizados; entretanto, esses exames não fornecem dados de sensibilidade a antibióticos e tampouco demonstram se um isolado faz parte de um surto maior.

O achado de bacilos gram-negativos curvos em um esfregaço de fezes corado pelo método de Gram é específico, porém tem sensibilidade de apenas 50 a 75% para a detecção do *C. jejuni*. O exame de amostras de fezes por microscopia de campo escuro é útil se for realizado nas primeiras 2 horas após a evacuação; o movimento característico em saca-rolha ou vaivém do *Campylobacter* fornece um diagnóstico presuntivo. Os testes sorológicos em amostras de fezes atualmente só estão disponíveis como ferramentas de pesquisa. O uso de técnicas de reação em cadeia da polimerase para a detecção direta dos microrganismos tem sido bem-sucedido em estudos de pesquisa, porém ainda não foi aplicado ao contexto clínico geral.

### Diagnóstico diferencial

Em pacientes com colite aguda e diarreia sanguinolenta, particularmente naqueles com sinais/sintomas de mais de 1 semana de duração, a enterite por *Campylobacter* pode ser confundida com a retocolite ulcerativa ou com a doença de Crohn (ver Capítulo 132). Nesses casos, é fundamental excluir a possibilidade de colite infecciosa antes de iniciar a terapia imunossupressora. Em pacientes com dor abdominal intensa, pode-se suspeitar de apendicite, podendo levar à realização desnecessária de apendicectomia (ver Capítulo 133).

## PREVENÇÃO

Como o consumo e a manipulação de aves são a fonte mais comum de transmissão da infecção pelo *C. jejuni* nos humanos em países desenvolvidos, a interrupção dessa via de infecção provavelmente terá o

maior efeito sobre a redução da carga da doença causada por *Campylobacter*. A colonização quase universal de bandos de aves por *C. jejuni* torna improvável a erradicação do microrganismo em galinhas, porém as melhorias feitas em abatedouros parecem estar reduzindo o nível de contaminação dos produtos que chegam aos seres humanos. Para o consumidor, é fundamental utilizar métodos cuidadosos de preparo dos alimentos, e o frango precisa ser totalmente cozido. Para evitar a contaminação cruzada na cozinha, as tábuas de cortar, as facas e outros utensílios empregados no preparo do frango cru devem ser lavados com água quente e sabão antes de serem usados no preparo de alimentos consumidos crus, como frutas e vegetais. A transmissão interpessoal de *Campylobacter* não é comum; entretanto, todos os indivíduos com diarreia, particularmente, os que manipulam alimentos, devem lavar as mãos após utilizar o banheiro. As pessoas que viajam e os campistas devem ser avisados para não beber água não tratada. Muitos surtos de infecção por *C. jejuni* também poderiam ser evitados se as pessoas não tomassem leite não pasteurizado. A profilaxia antibiótica para viajantes não é aconselhada. Ainda não foi desenvolvida uma vacina efetiva contra o gênero *Campylobacter*.

## TRATAMENTO

A exemplo da maioria dos pacientes com diarreia infecciosa ou não infecciosa, o princípio mais importante do tratamento da gastrenterite por *Campylobacter* é a restauração da hidratação e do equilíbrio eletrolítico, tipicamente com líquidos orais. Em certas ocasiões, são necessários líquidos intravenosos, particularmente para pacientes idosos ou crianças pequenas. As infecções por *C. jejuni* são, em sua maioria, autolimitadas, e ocorre resolução sem tratamento antibiótico específico. Além disso, o tratamento com antibióticos diminui a duração da doença em menos de 48 horas. A terapia antimicrobiana imediata está indicada para pacientes com febre alta (> 38,5°C), doença prolongada (> 1 semana), fezes sanguinolentas ou agravamento dos sinais/sintomas, bem como para aqueles que sofreram recidiva. O tratamento

antimicrobiano também está justificado para indivíduos idosos, lactentes, gestantes e pacientes imunocomprometidos, inclusive aqueles infectados pelo HIV.

O antibiótico de escolha atual para o tratamento da gastrenterite por *C. jejuni* é a azitromicina (500 mg/dia, durante 3 dias). Durante muitas décadas, o antibiótico de escolha para o tratamento era a eritromicina (500 mg 2 vezes/dia, durante 5 dias). A azitromicina e a claritromicina são igualmente efetivas, porém o seu custo é consideravelmente maior. Uma preocupação com a eritromicina, que é metabolizada principalmente pela CYP3A4, é o risco de morte cardíaca súbita. O risco aumenta em cinco vezes quando a eritromicina é administrada com medicamentos que inibem a CYP3A4.

As fluoroquinolonas, os carbapenêmicos, os aminoglicosídeos e a clindamicina também podem ser efetivos, porém a resistência às quinolonas tornou-se agora comum em muitas partes do mundo.[10] Em geral, as taxas de resistência à ampicilina, amoxicilina e cefalosporinas são demasiado altas para que esses fármacos sejam úteis no tratamento de infecções por *C. jejuni*.

Os indivíduos em estado crítico ou sépticos com infecção por *Campylobacter* podem se beneficiar dos carbapenêmicos ou dos aminoglicosídeos, agentes aos quais o gênero *Campylobacter* é extremamente sensível, com taxas de resistência consistentemente abaixo de 1%. Por outro lado, os indivíduos com infecção persistente ou recidivante, sobretudo pacientes imunocomprometidos, podem necessitar de uso prolongado de antibióticos (algumas vezes, durante meses). Se não houver sepse continuada, podem-se administrar agentes orais.

## OUTRAS ESPÉCIES DE *CAMPYLOBACTER*

*Campylobacter fetus* pode causar diarreia e doenças sistêmicas, incluindo meningite,[11] em hospedeiros imunocomprometidos e doenças diarreicas em hospedeiros normais. Ao contrário de *C. jejuni*, a maioria das cepas de *C.*

*fetus* não é sensível ao efeito letal do soro humano normal, visto que essa espécie apresenta uma cápsula proteica (camada S). Em indivíduos imunocomprometidos, o *C. fetus* pode causar doenças extraintestinais, como bacteriemia, infecções vasculares e meningite. A infecção por *C. fetus* também pode causar infecção perinatal e perda fetal. O tratamento prolongado com eritromicina associada ao imipeném, meropeném, um aminoglicosídeo ou uma cefalosporina de terceira geração está indicado para as infecções graves por *C. fetus*.

*Campylobacter upsaliensis* pode causar diarreia aguda ou crônica em pessoas saudáveis ou imunocomprometidas. Com frequência, o microrganismo é isolado de cães com diarreia, que podem constituir uma fonte de transmissão em seres humanos. Algumas cepas de *C. upsaliensis* são resistentes à eritromicina, porém a maioria é sensível às fluoroquinolonas, doxiciclina, cefalosporinas de terceira geração e amoxicilina-clavulanato.

*Campylobacter hyointestinalis* foi inicialmente reconhecido como causa de enterite proliferativa em suínos; *C. lari* é cultivado mais frequentemente de gaivotas e de outras aves. Ambos os microrganismos foram agora identificados como causas raras de diarreia aquosa e cólicas abdominal em crianças e adultos imunocompetentes. A maioria dos pacientes infectados não necessita de terapia antimicrobiana; todos os isolados estudados *in vitro* têm sido sensíveis à eritromicina.

*Campylobacter concisus*, que se acredita, há muito tempo, seja parte da microbiota de pessoas saudáveis, é agora considerado uma possível causa de doença gastrintestinal em seres humanos. Um conjunto crescente de evidências também associou a infecção pelo *C. concisus* com a doença de Crohn na infância.

*Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae*, anteriormente denominados microrganismos semelhantes ao *Campylobacter*, são causas de proctocolite ou enterocolite e também foram relatados como causa de bacteriemia em pacientes imunocomprometidos. Os microrganismos são frequentemente resistentes à eritromicina; as fluoroquinolonas são consideradas a melhor opção para pacientes que necessitam de terapia antimicrobiana. Os microrganismos também são sensíveis às cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenêmicos.

Outros microrganismos do gênero *Campylobacter* ou espécies relacionadas que foram associados a doenças humanas incluem *C. mucosalis*, *C. doylei*, *C. curvus*, *C. insulaenigrae*, *C. rectus*, *C. helveticus*, *Arcobacter butzleri* e *A. cryaerophila*. As doenças incluem diarreia e infecções localizadas, presumivelmente em consequência da bacteriemia transitória a partir de fontes intestinais. As espécies de *Campylobacter* recentemente identificadas que podem ser relevantes do ponto de vista clínico incluem *C. ureolyticus*, *C. troglodytis*, *C. lari* subespécie *concheus* e *C. peloridis*. Novas espécies patogênicas de *Campylobacter* estão sendo identificadas com certa regularidade.

## PROGNÓSTICO

Até mesmo em pacientes em estado crítico, é geralmente suficiente 1 semana de tratamento para erradicar a infecção. Em pacientes HIV-positivos, as infecções por *Campylobacter* são mais graves, persistem, recidivam e são resistentes aos antibióticos. Acometimento mais grave e extraintestinal também é mais provável em pacientes com hipogamaglobulinemia adquirida ou congênita. A maioria das infecções gastrintestinais por *C. jejuni* em gestantes é leve e autolimitada, sem consequências graves para a mãe ou o feto. Entretanto, se houver desenvolvimento de bacteriemia na mãe, podem ocorrer infecção placentária e morte fetal. A infecção durante o terceiro trimestre também pode causar sepse neonatal e morte se a mulher estiver excretando *Campylobacter* nas fezes no momento do parto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fitzgerald C. Campylobacter. *Clin Lab Med*. 2015;35:289-298.
2. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. 2015;3:e564-e575.

3. Marder EP, Cieslak PR, Cronquist AB, et al. Incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food and the effect of use of culture-independent diagnostic tests on surveillance—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. cities, 2013-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:397-403.
4. Djennad A, Lo Iacono G, Sarran C, et al. Seasonality and the effects of weather on Campylobacter infections. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1-10.
5. Jiang ZD, DuPont HL. Etiology of travellers' diarrhea. *J Travel Med*. 2017;24(suppl_1): S13-S16.
6. Moffatt CR, Glass K, Stafford R, et al. The campylobacteriosis conundrum—examining the incidence of infection with campylobacter sp. in Australia, 1998-2013. *Epidemiol Infect*. 2017;145:839-847.
7. Awofisayo-Okuyelu A, Hall I, Adak G, et al. A systematic review and meta-analysis on the incubation period of Campylobacteriosis. *Epidemiol Infect*. 2017;145:2241-2253.
7b. White AE, Ciampa N, Chen Y, et al. Characteristics of *Campylobacter* and *Salmonella* infections and acute gastroenteritis in older adults in Australia, Canada, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1545-1552.
8. Rodriguez Y, Rojas M, Pacheco Y, et al. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:547-562.
9. Ricke SC, Feye KM, Chaney WE, et al. Developments in rapid detection methods for the detection of foodborne Campylobacter in the United States. *Front Microbiol*. 2018;9:1-19.
10. Shen Z, Wang Y, Zhang Q, et al. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* spp. *Microbiol Spectr*. 2018;6:1-13.

11. van Samkar A, Brouwer MC, van der Ende A, et al. *Campylobacter fetus* meningitis in adults: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-5.

**Qual das seguintes afirmativas mais bem caracteriza a epidemiologia de *Campylobacter jejuni*?**

A. A gastrenterite por *C. jejuni* é comum nos países desenvolvidos, como os EUA, porém raramente causa doença nos países em desenvolvimento.

B. Nos países em desenvolvimento, a incidência da infecção por *C. jejuni* alcança um pico no inverno e na primavera.

C. Nos países desenvolvidos, a incidência de *C. jejuni* é maior nos homens do que nas mulheres.

D. A maior parte das infecções por *C. jejuni* ocorre em consequência de transmissão de pessoa para pessoa.

E. A maior parte das infecções por *C. jejuni* ocorre como parte de surtos, e não como infecções esporádicas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a patogenia de *C. jejuni*?**

A. O exame microscópico do intestino revela um infiltrado inflamatório, que consiste em neutrófilos, células mononucleares e eosinófilos na lâmina própria.

B. O período de incubação é curto, algumas vezes menos de 4 horas entre a exposição e o aparecimento dos sinais/sintomas.

C. As toxinas extracelulares são importantes na patogenia da colite associada às infecções por *C. jejuni*.

D. O desenvolvimento de imunidade a longo prazo após uma única infecção torna improvável a ocorrência de infecções recorrentes.

E. *Campylobacter jejuni* exerce seus efeitos patogênicos apenas na mucosa intestinal superficial; não ocorre invasão dos tecidos mais profundos.

Concluir questão

**A manifestação clínica mais comum da infecção por *C. jejuni* nos países desenvolvidos é:**

A. Infecção assintomática.

B. Diarreia aquosa crônica.

C. Diarreia autolimitada aguda.

D. Síndrome de Guillain-Barré.

E. Sepse.

Concluir questão

**Qual das seguintes medidas preventivas mais provavelmente reduziria a incidência das infecções por *C. jejuni* nos países desenvolvidos?**

A. Uso mais consistente de vacinas atualmente disponíveis.

B. Tratamento adequado da água dos rios ou riachos antes de seu consumo por excursionistas e campistas.

C. Exclusão de indivíduos com diarreia do trabalho, como manipuladores de alimentos.

D. Necessidade de pasteurização de todos os ovos servidos em hospitais ou outras instituições de cuidados de saúde.

E. Evitar a ingestão de carne de frango malcozida, tanto em casa quanto em restaurantes.

Concluir questão

**Qual dos seguintes antibióticos constitui a melhor escolha no tratamento da gastrenterite causada pela infecção por *C. jejuni*?**

- A. Amoxicilina.
- B. Azitromicina.
- C. Cefalexina.
- D. Gentamicina.
- E. Cloranfenicol.

Concluir questão

288

# INFECÇÕES ENTÉRICAS POR *ESCHERICHIA COLI*

THEODORE S. STEINER

## DEFINIÇÃO

As bactérias que pertencem à espécie *Escherichia coli* são componentes normais da microbiota intestinal (ver Capítulo 262). A maioria das bactérias da espécie *E. coli* é comensal inócua, porém microrganismos isolados específicos adquiriram genes de patogenicidade, que lhes conferem a capacidade de causar doenças, incluindo infecções urinárias, bacteriemia, meningite e doença diarreica. Um desafio particular para o médico e para o laboratório de microbiologia é diferenciar essas *E. coli* patogênicas das cepas comensais inofensivas para orientar melhor o diagnóstico e o tratamento.

As infecções entéricas causadas por *E. coli* podem acometer o intestino delgado, o cólon, ou ambos, dependendo do código genético do microrganismo para os traços de virulência. Esses traços de virulência incluem várias toxinas, fatores de adesão e mediadores secretados, que atuam em conjunto para perturbar a fisiologia intestinal do hospedeiro. Combinações específicas desses fatores produzem seis patótipos principais de *E. coli* diarreiogênica: enterotoxigênica, enteroinvasiva, êntero-hemorrágica, enteropatogênica, enteroagregativa, e difusamente aderente. Além disso, pode haver sobreposição desses patótipos; assim, por exemplo, algumas cepas expressam toxinas Shiga-*like*, que são características de *E. coli* êntero-hemorrágica, sem os fatores de aderência habituais associados; essas espécies são coletivamente conhecidas como *E. coli* shigatoxigênicas. Em seu conjunto, *E. coli* diarreiogênicas não apenas constituem a principal categoria de patógenos bacterianos entéricos, como também proporcionam importantes modelos científicos para as numerosas maneiras pelas quais os patógenos entéricos podem causar doença.

### O patógeno

*Escherichia coli* é um pequeno bacilo gram-negativo, catalase-positivo e oxidase-negativo da família Enterobacteriaceae. Caracteriza-se pela sua capacidade de reduzir nitratos, fermentar glicose e, em geral, lactose e ser móvel (com flagelos peritríquios) ou imóvel. Exibe reação positiva ao vermelho de metila e reações negativas com Voges-Proskauer, urease, fenilalanina desaminase e agentes contendo citrato. *Escherichia coli* é o membro predominante da classe Gammaproteobacteria encontrada nos intestinos de seres humanos e outros mamíferos, embora seja acentuadamente ultrapassa em número por membros de outros filos bacterianos, que consistem, em grande parte, em anaeróbios estritos.

*Escherichia coli* apresenta um envelope complexo, constituído de uma membrana plasmática, uma parede celular de peptidoglicano e uma membrana externa. Esta última confere ao microrganismo as suas propriedades mecânicas de rigidez e resistência.[1] A parede celular de lipopolissacarídeo de *E. coli* contém um lipídio A imunoestimulante ligado a um cerne de cadeia oligossacarídica. A maioria das *E. coli* apresenta cadeias de carboidratos imunogênicas, conhecidas como antígenos O, fixadas a esse cerne de glicolipídio, produzindo mais de 170 sorogrupos O.[2] Há também pelo menos 56 antígenos flagelares (H) distintos, com base nos domínios variáveis do gene de flagelina. Já foram descritos cerca de 80 antígenos capsulares (K) variavelmente termolábeis. Essas combinações de antígenos O, H e K permitiram a sorotipagem de milhares de diferentes cepas, que historicamente era a maneira mais simples de distingui-las. Enquanto os sorotipos são algumas vezes úteis na identificação de patótipos específicos de *E. coli*, existem numerosos fatores de aderência, enterotóxicos, citotóxicos e de invasividade, que podem ser adquiridos ou perdidos por determinado sorotipo, visto que eles são caracteristicamente codificados em elementos genéticos transmissíveis, como plasmídios ou bacteriófagos. São esses fatores que transmitem o patótipo da doença, visto que eles possibilitam a colonização e perturbação da fisiologia intestinal do hospedeiro. Com efeito, a análise molecular disponível nessas últimas décadas mostrou que as *E. coli* comensais e patogênicas agrupam-se em conjuntos filogenéticos, que frequentemente são independentes

do sorotipo O:H. Entretanto, relativamente poucos sorogrupos O tendem a predominar no cólon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 e 81), enquanto outros (Tabela 288.1) tendem a estar associados a traços de virulência específicos e, portanto, a diferentes tipos de patogenia no intestino.

Os mecanismos bem estabelecidos de patogenia da *E. coli* incluem secreção de enterotoxinas (*E. coli* enterotoxigênica), invasão de tecido semelhante a *Shigella* (*E. coli* enteroinvasiva) e necrose epitelial em consequência de toxinas Shiga-*like* (SLT-1/2 ou Stx1/Stx2), causando colite hemorrágica de origem alimentar (*E. coli* êntero-hemorrágica e *E. coli* shigatoxigênica) (ver Tabela 288.1). Em comparação, os sorotipos de *E. coli* enteropatogênica classicamente reconhecidos não são enterotoxigênicos nem invasivos, porém fixam-se ao epitélio e o apagam. Outros tipos de *E. coli enteroaderentes* exibem traços agregantes (*E. coli* enteroagregativa) ou de aderência difusa (*E. coli* difusamente aderente), e a *E. coli* enteroagregativa, em particular, está associada a diarreia prolongada em crianças que vivem em países tropicais em desenvolvimento, em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e na diarreia aguda em situações de surto e em viajantes de áreas desenvolvidas. Outras cepas de *E. coli* que apresentam traços genéticos exclusivos (como *E. coli* aderente-invasiva)[3] podem estar envolvidas na doença inflamatória intestinal ou em outras condições intestinais. Essas cepas são consideradas *patobiontes*, em vez de patógenos diarreicos, de modo que não serão discutidas com mais detalhes neste capítulo, porém constituem objeto de pesquisa ativa.

**Tabela 288.1** **Diferentes tipos de infecções entéricas por *Escherichia coli*.**

| TIPO | MECANISMO | SOROGRUPOS O PREDOMINANTES | CÓGIDO GENÉTICO | DETECÇ |
|---|---|---|---|---|
| ***E. COLI* ENTEROTOXIGÊNICA (ETEC)** | | | | |
| Toxina termolábil (LT) | Ativa a adenilato ciclase intestinal | 6, 8, 11, 15, 20, 25, 27, 63, 80, 85, 139 | Plasmídio | Sonda de genes, para LT |
| Toxina termoestável (Sta: STh ou STp) | Ativa a guanilato ciclase intestinal | 12, 78, 115, 148, 149, 153, 155, 166, 167 | Plasmídio (transpóson) | EIA, camund lactente ensaio alça ilea h, sond genes, |
| ***E. COLI* ENTEROINVASIVA (EIEC)** | | | | |
| | Invasão celular e disseminação | 11, 28ac, 29, 124, 136, 144, 147, 152, 164, 167 | Plasmídio (140 Mla, pWR110) | Teste de Sereny, sonda genes, para *ipa* |
| ***E. COLI* SHIGATOXIGÊNICA (STEC)** | | | | |
| Êntero-hemorrágica (EHEC) | Toxinas Shiga-*like* (SLT/Stx) e capacidade de fixação/apagamento | 26, 39, 113, 121, 128, 139, 145, 157, occ 55, 111 | Fagos Stx e plasmídios de adesina; sistema de secreção tipo III | EIA ou P para St sorotipo adesão celular formaçã pedesta citotoxi de célul |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Vero; ág sorbitol; para *ea* |
| STEC não EHEC | Stx apenas sem fixação/apagamento; pode transportar outros fenótipos de virulência | 26, 111, 103, 121, 45, 104, 145 | Fago Stx; pode ter outros fatores de virulência (p. ex., EAEC O104:H4) | EIA ou P para St negativ *eae* |
| ***E. COLI* ENTEROADERENTE** | | | | |
| Enteropatogênica típica (EPEC) | Fixação e, em seguida, apagamento da mucosa | 55, 86, 111, 114, 119, 127, 142 | *Pili* formadores de feixes em plasmídios e LEE cromossômico | Sorotipo, aderênc focal a células formaçã pedesta epitélio, sonda d genes d PCR pa *eae* |
| Enteropatogênica atípica (EPEC) | Fixação e apagamento, porém com diferente formação de microcolônias | 26, 55, 86, 111, 119, 125, 128 | Apresenta o LEE, mas não *pili* formadores de feixes | Sonda de genes d PCR pa LEE; ac celular (variáve |
| Enteroagregativa (EAEC) | Coloniza em agregados; toxinas (EAST, Pet), formação de biofilme | 3, 15, 44, 51, 77, 78, 91 | Plasmídio (AA); cromossomo (Pic/ShET e secreção tipo VI) | Aderênci agregat células estratos sonda A PCR pa *aggR* ou outros g de virul formaçã biofilme |
| Difusamente aderente (DAEC) | Colonização (adesina afimbriada F1845) | 86, 75, 15 | Cromossômico/plasmídio | Aderênci células sonda d gene DA |

AA = aderência agregativa; DA = aderência difusa; EAST = toxina termoestável; EIA = imunoensaio enzimático; SHU = síndrome hemolítico-urêmica; LEE = *locus* de apagamento do enterócito; LT = termolábil; PCR = reação em cadeia da polimerase; SLT = toxina Shiga-*like*.

## EPIDEMIOLOGIA

Parte do desafio no estudo da epidemiologia das infecções entéricas por *E. coli* é o fato de que, com a exceção das cepas de *E. coli* êntero-hemorrágica/*E. coli* shigatoxigênica, elas não são identificadas em procedimentos de microbiologia de rotina na maioria dos laboratórios clínicos. Além disso, as metodologias de diagnóstico

evoluíram, tornando difícil comparar estudos mais antigos com estudos mais recentes. Todavia, vários padrões epidemiológicos claros foram revelados. Além disso, polimorfismos de um único nucleotídio específicos em vários genes humanos que codificam mediadores inflamatórios estão associados à diarreia do viajante causada por *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* enteroagregativa ou ambas.[4]

As infecções entéricas por *E. coli* são adquiridas por via fecal-oral, porém as fontes fecais e a infectividade diferem entre os patótipos. Acredita-se que seja necessário um reservatório humano para a maior parte dos tipos reconhecidos de *E. coli* enteropatogênica e *E. coli* enterotoxigênica, embora cães e gatos domésticos também possam abrigar cepas patogênicas humanas. Diferentes cepas de *E. coli* enterotoxigênicas também podem ser importantes patógenos veterinários, particularmente em bezerros e leitões, porém a fixação e os traços de virulência das cepas animais são diferentes daqueles das cepas que infectam os seres humanos. A dose infecciosa de *E. coli* enterotoxigênica em voluntários é de $10^6$ a $10^{10}$ microrganismos, o que significa que isso habitualmente exige a multiplicação em veículos de alimentos ou água contaminados para a sua transmissão, e não de disseminação direta de uma pessoa para pessoa. Foi documentada contaminação maciça por *E. coli* enterotoxigênica em alimentos preparados em casa e em restaurantes e por vendedores de rua, bem como na água potável em muitas áreas tropicais. A água e os alimentos contaminados provavelmente representam as principais fontes de sua aquisição, principalmente em estações quentes ou úmidas.

Como a maioria das doenças diarreicas, as taxas de ataque mais altas e específicas da idade de *E. coli* enterotoxigênica são encontradas em crianças pequenas, particularmente por ocasião do desmame, quando *E. coli* enterotoxigênica é responsável por 3 a 39% (13%, em média) de doenças diarreicas agudas, dependendo da população estudada. À semelhança das crianças pequenas imunologicamente inexperientes, um viajante que visita áreas tropicais tem uma probabilidade de 30 a 50% de adquirir diarreia do viajante (ver Capítulos 267 e 270) durante uma permanência de 2 a 3 semanas, a não ser que evite estritamente o consumo de água ou gelo não tratados e alimentos crus, como saladas. Na maioria dos estudos de viajantes para áreas tropicais do mundo, o patógeno mais comumente identificado associado com diarreia é *E. coli* enterotoxigênica. *E. coli* enteroagregativa ocupa o segundo lugar, e, atualmente, é relatada em 19 a 33% dos indivíduos afetados que viajam para a Índia ou o México.

Cepas típicas de *E. coli* enteropatogênicas foram reconhecidas principalmente em áreas urbanas pobres, em particular em lactentes hospitalizados no seu primeiro ano de vida, com aparente infecção cruzada em berçários de hospitais. Embora ainda ocorram casos esporádicos, os surtos hospitalares de diarreia por *E. coli* enteropatogênica durante o verão tornaram-se menos comuns e menos graves nos países industrializados nessas últimas décadas. Cepas de *E. coli* enteropatogênica "atípicas", que carecem de certos fatores de virulência, têm tendência a predominar em áreas desenvolvidas, mas também podem ser encontradas em áreas em desenvolvimento.[5] Embora estudos recentes tenham constatado diminuição da prevalência da EPEC, ela continua um patógeno comum, e a EPEC "típica" ainda está geralmente associada à ocorrência de diarreia, em vez de colonização assintomática.[6] Existem evidências emergentes de que *clusters* de genes específicos caracterizam as cepas diarreiogênicas em comparação com as cepas colonizadoras não patogênicas.[7]

Com frequência, *E. coli* êntero-hemorrágica coloniza o gado comercial, porém não o infecta. As infecções por *E. coli* êntero-hemorrágica (O157:H7 e outras) foram inicialmente atribuídas à ingestão de hambúrgueres malcozidos, porém grandes surtos subsequentes foram associados à contaminação de suco de maçã não pasteurizado, espinafre, brotos, farinha[8] e outros vegetais.[9] Cerca de 600 pessoas foram infectadas em um grande surto causado pela contaminação do abastecimento de água doméstica em Walkerton, Ontário, em 2000. Em 2011, na Europa, um surto de *E. coli* shigatoxigênica/enteroagregativa O104:H4 associado a brotos de feno-grego afetou quase 4.000. Em 2016, nos EUA, um surto de doença por cepas de *E. coli* êntero-hemorrágica do sorogrupo O121 e O26, afetando 56 indivíduos em diversos estados foi atribuído à farinha contaminada de um grande produtor doméstico.[10] Além disso, a baixa dose infecciosa de *E. coli* êntero-hemorrágica O157:H7 significa que é possível ocorrer transmissão interpessoal, resultando em casos secundários. Casos secundários de *E. coli* shigatoxigênica/enteroagregativa O104:H4 também podem ter ocorrido, mas parecem ser muito raros. As infecções causadas por *E. coli* êntero-hemorrágica e *E. coli* shigatoxigênica são particularmente alarmantes, em decorrência do risco de síndrome hemolítico-urêmica (SHU) (ver Capítulo 163). A SHU pode ser fatal, apesar da terapia antimicrobiana; todavia, em alguns casos, os antibióticos induzem a produção de toxina Shiga-*like* por bacteriófago transportado dentro do microrganismo e, portanto, sua administração geralmente não é recomendada. Os pacientes que se recuperam da SHU também podem apresentar lesão renal crônica.

O reservatório natural de *E. coli* enteroagregativa não é conhecido, porém os surtos têm sido atribuídos a alimentos contaminados, e podem ser encontrados microrganismos vivos na água potável, em molhos e outros itens consumíveis em áreas tropicais endêmicas. Estudos realizados em voluntários demonstraram a necessidade de uma alta dose infecciosa para a aquisição da *E. coli* enteroagregativa, sugerindo que a disseminação interpessoal direta é difícil. Além de seu papel na diarreia do viajante, *E. coli* enteroagregativa é uma causa importante de diarreia aguda e de diarreia persistente e desnutrição, particularmente em crianças em áreas tropicais e em pacientes com HIV/AIDS. Em vários estudos, foi também demonstrado ser uma importante causa de diarreia esporádica nos EUA, e na Europa e na China, entre outras áreas desenvolvidas.

Dados limitados sobre a *E. coli* enteroinvasiva sugerem que as doses infecciosas são relativamente altas; entretanto, à semelhança das infecções por *E. coli* enterotoxigênica, um número adequado de microrganismos dissemina-se prontamente nos alimentos, com altas taxas de ataque em situações de surto. Isso diferencia, do ponto de vista epidemiológico, a *E. coli* enteroinvasiva da *Shigella*, que se dissemina facilmente de pessoa para pessoa, bem como em água e alimentos contaminados.

*E. coli* difusamente aderente continua sendo o patótipo menos bem compreendido e não tem sido consistentemente encontrada com mais frequência em casos de diarreia do que nos controles. Entretanto, alguns estudos mostraram a existência de uma associação clara com a diarreia aguda em áreas em desenvolvimento, particularmente em crianças de 1 a 4 anos. Parte da dificuldade reside na heterogeneidade das cepas, algumas das quais expressam diferentes tipos de adesinas e diferentes grupos de traços de virulência, levando a uma patogenicidade inconsistente.

## BIOPATOLOGIA

A patogenia da infecção entérica por *E. coli* começa com a ingestão do microrganismo em água ou alimentos contaminados ou, raramente, por meio de disseminação interpessoal direta, no caso de *E. coli* êntero-hemorrágica. Em seguida, o microrganismo enfrenta a barreira normal de ácido gástrico. Tanto *E. coli* enterotoxigênica quanto *E. coli* enteroinvasiva parecem ser sensíveis ao ácido gástrico; a neutralização do ácido gástrico reduz a dose infecciosa em 100 a 1.000 vezes. A hipocloridria aumentou o risco de diarreia por *E. coli* enteropatogênica em um estudo realizado em voluntários. Embora *E. coli* êntero-hemorrágica expresse fatores de tolerância ao ácido capazes de facilitar a sua sobrevida no estômago, foi também constatado, em um estudo, que a hipocloridria constitui um fator de risco para SHU.

Após a ingestão e passagem pelo estômago, *E. coli* entérica coloniza a parte envolvida do intestino, utilizando adesinas especializadas e a expressão coordenada de traços de virulência. Isso pode levar à produção de toxinas, invasão intracelular ou outras alterações da fisiologia da célula hospedeira. Esses traços de virulência podem ser compartilhados por diferentes *E. coli* entéricas, bem como por patógenos entéricos relacionados, e é a sua combinação que leva às características patogênicas e clínicas principais da infecção. O período de incubação entre a ingestão e o aparecimento dos sinais/sintomas varia de acordo com o patógeno. Por exemplo, em estudos realizados com voluntários, esse período foi, em média, de 14 horas para *E. coli* enteroagregativa e de 2 dias para *E. coli* enterotoxigênica; estudos epidemiológicos observaram um período de incubação médio de 3 a 4 dias para *E. coli* êntero-hemorrágica O157:H7, porém de 8 dias para *E. coli* shigatoxigênica/enteroagregativa O104:H4.

*Escherichia coli* **enterotoxigênica** coloniza a parte superior do intestino delgado, utilizando proteínas de superfície das fímbrias ou fibrilares, conhecidas como antígenos de fator de colonização. Os antígenos do fator de colonização ligam o microrganismo a receptores de superfície celular dos enterócitos. Enquanto essa colonização por si só pode resultar em alterações inflamatórias discretas do epitélio, a maior parte da doença por *E. coli* enterotoxigênica deve-se às suas enterotoxinas. A toxina termolábil, com peso molecular de cerca de 86.000, é constituída de 5 subunidades "B" de ligação e em uma subunidade "A" enzimática e, à semelhança da toxina da cólera estreitamente relacionada, liga-se a um receptor de monossialogangliosídio (GM1). Como a toxina da cólera (ver Capítulo 286), a subunidade A é uma enzima que ADP-ribosila a subunidade reguladora da adenilato ciclase, levando à produção constitutiva de monofosfato de adenosina cíclico. O consequente aumento da secreção de cloreto e a redução da absorção de sódio combinam-se para provocar uma perda efetiva de eletrólitos isotônicos, que pode alcançar até 1 ℓ/hora. Outras cepas de *E. coli* enterotoxigênicas humanas produzem toxina termoestável, que é um peptídio muito menor do que a toxina termolábil (18 a 19 aminoácidos) e que ativa a guanilato ciclase particulada intestinal. À semelhança do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) assim formado também provoca secreção efetiva. Os papéis de outras enterotoxinas, como LTII,

EAST, EIET e outras observadas em *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* enteroagregativa e *E. coli* enteroinvasiva, respectivamente, ainda não estão esclarecidos no momento. Tanto os traços de colonização quanto a produção de enterotoxina são codificados em plasmídios transmissíveis. Além das complicações da desidratação, a única alteração histopatológica significativa observada na infecção por *E. coli* enterotoxigênica é a depleção de muco das células caliciformes intestinais.

*Escherichia coli* **enteroinvasiva**, à semelhança de *Shigella* estreitamente relacionada, consegue invadir as células epiteliais e multiplicar-se nelas, causar conjuntivite experimental em cobaias (conhecida como teste Sereny) e produzir colite inflamatória e diarreia disentérica ou sanguinolenta. Conforme observado na shigelose, ocorre uma notável resposta inflamatória, com numerosos leucócitos polimorfonucleares nas fezes. O cólon apresenta inflamação aguda e irregular da mucosa e da submucosa, com desnudamento focal do epitélio superficial, habitualmente sem invasão mais profunda ou disseminação sistêmica. Embora a invasividade das células epiteliais, tanto na infecção por *E. coli* enteroinvasiva quanto na infecção por *Shigella*, seja codificada em um grande plasmídio de 120 a 140 MDa, vários determinantes cromossômicos, incluindo o antígeno O, são cruciais para a virulência invasiva completa.

As cepas típicas de *E. coli* **enteropatogênicas** expressam genes codificados por plasmídios que conferem aderência localizada às células epiteliais (por meio de *pili* especializados formadores de feixes) e genes cromossômicos que medeiam a fixação e o apagamento das microvilosidades. Estes últimos caracterizam-se pela formação de pedestais celulares que mantêm as bactérias intimamente à superfície da célula. Essas alterações nos epitélios do hospedeiro são mediadas por efetores proteicos injetados diretamente nas células do hospedeiro por um sistema de secreção tipo III especializado, que é codificado no *locus* cromossômico do apagamento do enterócito. Esses efetores secretados provocam alterações celulares que levam à atrofia das vilosidades, adelgaçamento da mucosa, inflamação da lâmina própria e hiperplasia variável das células das criptas. Essas alterações morfológicas estão associadas a uma redução das enzimas da mucosa da borda em escova e podem contribuir para o comprometimento da função absortiva e ocorrência de diarreia. Em geral, as cepas atípicas de *E. coli* enteropatogênica são definidas como as que expressam o *locus* de apagamento do enterócito, mas não os *pili* formadores de feixes; elas mantêm a capacidade de fixação/apagamento e provocam lesão epitelial.

*Escherichia coli* **êntero-hemorrágicas**, mais notavelmente o sorotipo O157:H7, mas também os sorogrupos O26, O39 e outros, provocam adesão íntima dependente da secreção tipo III e apagamento das microvilosidades, à semelhança da *E. coli* enteropatogênica, mas também produzem toxinas Shiga-*like*, que são responsáveis pela ruptura e hemorragia características da mucosa do cólon, bem como pela complicação da SHU. Essas toxinas ligam-se ao gangliosídio de superfície Gb3, levando à internalização e à inativação enzimática de ribossomos, o que interrompe a síntese de proteínas. O Gb3 é altamente expresso em células endoteliais vasculares do cólon, rim e encéfalo, o que pode explicar a predileção da SHU em afetar esses órgãos. Os microrganismos que produzem toxinas Shiga-*like* sem aderência íntima e formação de pedestais são conhecidos como *E. coli* shigatoxigênica ou *E. coli* verotoxigênica e, com frequência, carecem dos outros traços de virulência necessários para a colonização e a produção de doença. Uma notável exceção foi a *E. coli* shigatoxigênica/enteroagregativa O104:H4, que causou o surto europeu de 2011. Os termos *E. coli* êntero-hemorrágica, *E. coli* shigatoxigênica e *E. coli* verotoxigênica eram frequentemente empregados como sinônimos na literatura mais antiga, até a elucidação do importante papel da capacidade de fixação/apagamento das verdadeiras cepas de *E. coli* êntero-hemorrágica, como O157:H7.[11]

*Escherichia coli* **enteroagregativa** é definida por um padrão característico de aderência agregativa às células e aos substratos associados à formação de biofilme. Essa aderência exige um grande plasmídio, conhecido como plasmídio AA, que codifica fímbrias especializadas de aderência agregativa especializadas e outros genes de virulência, incluindo uma toxina autotransportadora de serinoprotease, conhecida como Pet, e uma proteína antiagregativa, denominada dispersina. Os traços de virulência cromossômicos incluem uma muquinase, Pic, e uma segunda enterotoxina, ShET, bem como sistemas de secreção tipo VI. Estudos limitados realizados infecções humanas por *E. coli* enteroagregativa sugerem que os microrganismos não aderem intimamente nem invadem, porém se localizam em um biofilme na superfície epitelial, onde fatores secretados contribuem para uma resposta inflamatória prejudicial do hospedeiro.

A patogenia fundamental da *E. coli* **difusamente aderente** ainda é uma área de pesquisa ativa, mas parece depender de interações diretas entre adesinas especializadas (Afa/Dr) e proteínas de membrana do hospedeiro, como CD55 (fator acelerador da decomposição) ou antígeno carcinoembrionário. Muitas cepas de *E. coli* de aderência difusa estão estreitamente relacionadas com *E. coli* uropatogênica, com traços de virulência semelhantes.

Algumas também expressam outros fatores de virulência, incluindo a toxina autotransportadora de serina protease SAT e um sistema de secreção do tipo III.

Os fatores de risco do hospedeiro para infecção por *E. coli* diarreiogênica diferem entre os vários patótipos bacterianos, mas, em geral, incluem idade, uso recente de antibióticos e perda de ácido gástrico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das infecções entéricas por *E. coli* diferem entre os patótipos. Em geral, as infecções por *E. coli* enterotoxigênica provocam diarreia aquosa, sobretudo em crianças pequenas e em pessoas que viajam para áreas tropicais ou em desenvolvimento. A diarreia pode variar de leve a intensa e pode assemelhar-se à cólera; é potencialmente fatal, sobretudo em crianças pequenas e indivíduos idosos, que são particularmente propensos à desidratação, desnutrição e desequilíbrio eletrolítico (especialmente hipopotassemia e acidose). Outros sinais/sintomas característicos incluem mal-estar, cólica abdominal, anorexia e, em certas ocasiões, náuseas, vômitos ou febre baixa. Em geral, a doença é autolimitada a 1 a 5 dias e raramente se estende por mais de 10 a 14 dias. As infecções causadas por *E. coli* enterotoxigênicas que produzem tanto a toxina termoestável quando a toxina termolábil ou a toxina termoestável isoladamente são mais graves do que aquelas causadas por *E. coli* enterotoxigênicas que só produzem toxina termolábil. A persistência de comprometimento da capacidade de absorção da mucosa por 1 a 3 semanas pode agravar ainda mais o ciclo de desnutrição que complica as doenças diarreicas em crianças que residem em áreas tropicais em desenvolvimento.

A infecção por *E. coli* enteroinvasiva caracteriza-se por colite inflamatória, frequentemente com dor abdominal, febre alta, tenesmo e diarreia sanguinolenta ou disentérica, essencialmente semelhante àquela causada por *Shigella*. O período de incubação é habitualmente de 1 a 3 dias, com duração em geral autolimitada a 7 a 10 dias.

Os surtos de infecção por *E. coli* enteropatogênica em berçários de recém-nascidos variaram desde diarreia transitória leve até doenças diarreicas graves e rapidamente fatais, sobretudo em prematuros ou em lactentes imunocomprometidos nos demais aspectos. As doenças mais graves parecem ter sido mais comuns em países industrializados antes de 1950. Entretanto, surtos mais recentes e casos esporádicos estão bem documentados. A EPEC endêmica em lactentes pode provocar sinais/sintomas semelhantes, incluindo diarreia frequentemente profusa.

Os surtos de colite hemorrágica secundária à *E. coli* êntero-hemorrágica começa, classicamente, com diarreia aquosa que rapidamente se torna sanguinolenta ao exame macroscópico, com ausência singular de febre ou exsudato inflamatório nas fezes, porém com dor abdominal significativa. Embora essa doença diarreica seja autolimitada, observa-se subsequentemente o desenvolvimento de SHU ou púrpura trombocitopênica trombótica potencialmente fatais em um número significativo de crianças e adultos de idade mais avançada (ver Capítulo 163). Os surtos de colite hemorrágica secundária à *E. coli* êntero-hemorrágica em clínicas de repouso ou outras instituições podem ser comuns e graves. O período de incubação em dois surtos foi de 3 a 4 dias (variação de 1 a 7 dias), e a doença é caracteristicamente autolimitada a 5 a 12 dias (em média, 7,8 dias). As manifestações clínicas do surto de *E. coli* com toxina termolábil/enteroagregativa O104:H4 foram semelhantes, porém as taxas de SHU foram significativamente mais altas (acima de 20%), e as mulheres foram afetadas de modo desproporcional.[12]

*Escherichia coli* enteroagregativa tem sido associada a diarreia persistente e desnutrição em crianças de áreas em desenvolvimento, em pacientes com HIV/AIDS e em viajantes que apresentam diarreia (sobretudo aqueles com predisposição genética a respostas inflamatórias mais intensas). Embora a infecção seja, com frequência, assintomática, ela pode causar inflamação subclínica e levar a distúrbios do crescimento.[13] Não foi identificado de maneira consistente manifestações clínicas características da infecção por *E. coli* enteroagregativa, embora alguns surtos tenham sido associados a diarreia sanguinolenta, e diversos estudos sugiram que os marcadores inflamatórios elevados nas fezes são bastante comuns. *E. coli* difusamente aderente também foi associada à ocorrência de diarreia sem identificação de manifestações distintas em crianças com mais de 18 meses.

## DIAGNÓSTICO

Com exceção de *E. coli* shigatoxigênica, o diagnóstico etiológico definitivo de diarreia por *E. coli* demanda documentação de um traço de virulência ou sorotipo específico, o que exige o uso de testes imunológicos especializados, cultura de tecidos, bioensaio em animais ou teste molecular,[14] que no passado eram apenas

disponíveis em laboratórios de pesquisa e de referência. Com exceção de *E. coli* shigatoxigênica, esses testes raramente são custo-efetivos ou clinicamente indicados, a não ser em situações de surto ou de pesquisa, visto que as infecções são autolimitadas sem tratamento (em condições endêmicas) ou são tratadas de modo empírico com antibióticos (no caso da diarreia do viajante). Entretanto, novas plataformas de testes moleculares múltiplos capazes de identificar esses microrganismos estão sendo introduzidas em laboratórios clínicos, o que pode levar a identificação mais frequente.

*Escherichia coli* êntero-hemorrágica O157:H7 pode ser identificada com razoável acurácia por meio de cultura em ágar de sorbitol de MacConkey para a identificação de colônias não fermentadoras. Todavia, recomenda-se, há muito tempo, que qualquer amostra de fezes com sangue visível também deva ser testada especificamente para shigatoxinas por imunoensaio enzimático, reação em cadeia da polimerase ou outros métodos moleculares, capazes de identificar sorotipos não O157 e cepas O157 raras fermentadoras de sorbitol.[15] Muitos especialistas recomendam que todas as amostras de fezes para cultura sejam testadas dessa maneira. Na colite hemorrágica causada por *E. coli* êntero-hemorrágica, a sigmoidoscopia, que raramente está indicada, revela, em geral, apenas uma mucosa com hiperemia moderada, e o enema de bário (clister opaco) ou a TC podem mostrar um padrão de impressão digital de espessamento da parede do cólon segmentar ou difuso. Alguns pacientes apresentam ulceração superficial, com infiltração leve de neutrófilos na submucosa edematosa. Essas alterações não são patognomônicas.

### Diagnóstico diferencial

É necessário considerar numerosas outras causas de diarreia, dependendo das circunstâncias clínicas (ver Capítulos 131 e 267). Por exemplo, a diarreia não inflamatória autolimitada em países tropicais em desenvolvimento tem mais probabilidade de ser causada por *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* enteroagregativa, rotavírus (crianças pequenas) ou norovírus (crianças de mais idade e adultos) (ver Capítulo 356). A diarreia não inflamatória em crianças de mais idade ou adultos em áreas temperadas tem mais tendência a ser causada por norovírus (ver Capítulo 356). As infecções por *Vibrio* (ver Capítulo 286) são comuns em áreas endêmicas para a cólera ou em qualquer área costeira onde as pessoas podem consumir frutos do mar malcozidos. Se a diarreia não inflamatória persistir por mais de 1 semana, particularmente associada a perda de peso, outras possibilidades incluem infecção por *Giardia lamblia* (ver Capítulo 330), *Cryptosporidium* (ver Capítulo 329), *Cyclospora* (ver Capítulo 332) e *Microsporidium* (ver Capítulo 332). Em surtos de intoxicação alimentar, deve-se considerar a possibilidade de *Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272), *Clostridium perfringens* (ver Capítulo 280) e *Bacillus cereus*.

Colite inflamatória associada a febre alta e tenesmo, bem como leucócitos, muco e sangue nas fezes, pode ser provocada por *E. coli* enteroinvasiva, mas deve ser solicitada coprocultura para patógenos invasivos mais comuns, como *Campylobacter jejuni* (ver Capítulo 287), *Shigella* (ver Capítulo 293), *Salmonella* (ver Capítulo 292), *Yersinia enterocolitica* (ver Capítulo 296) e espécies de *Vibrio* não *V. cholerae* (ver Capítulo 286). Qualquer paciente com diarreia e história de uso recente de antibióticos, cirurgia gastrintestinal ou parto deve ser rastreado para *Clostridium difficile* toxigênico (ver Capítulo 280). Deve-se considerar fortemente a possibilidade de *E. coli* êntero-hemorrágica em qualquer caso de diarreia sanguinolenta, sobretudo se o paciente não apresentar febre; recomenda-se que os laboratórios agora procedam ao rastreamento de rotina para esse patógeno em todas as coproculturas, devendo efetuar rastreamento automático de todas as amostras macroscopicamente sanguinolentas. Colite isquêmica e colite por citomegalovírus podem simular a infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica, porém devem ocorrer apenas em indivíduos em risco (doença vascular e imunocomprometimento ou doença inflamatória intestinal, respectivamente).

## TRATAMENTO

À semelhança de todas as doenças diarreicas, o principal tratamento na maioria dos de diarreia por *E. coli* consiste em reposição e manutenção da água e eletrólitos, habitualmente com uma solução de reidratação oral simples que utiliza a absorção intacta de aminoácidos ou de glicose acoplada ao sódio (ou ambos) para repor as perdas hídricas. A solução de reidratação oral deve ser administrada à vontade com água livre, e, em lactentes amamentados, a amamentação continuada e a realimentação precoce podem compensar as perdas nutricionais, sem efeito adverso sobre o volume de diarreia.[A1] Recomenda-se também suplementação de zinco na diarreia que ocorre em crianças com mais de 6 meses em áreas em desenvolvimento, onde a deficiência de zinco é comum, visto

que reduz significativamente o volume da diarreia.[A2] A racecadotrila, um inibidor da encefalinase, que está disponível na Europa, mas não atualmente na América do Norte, também reduz o volume de diarreia em crianças com gastrenterite aguda e é tão efetiva quanto a loperamida em adultos, porém com menos tendência a provocar constipação intestinal. Em estudos de pequeno porte, foi constatado que algumas preparações probióticas melhoram os sinais/sintomas quando acrescentadas à solução de reidratação oral em crianças com diarreia infecciosa,[A3] porém ainda não são universalmente recomendadas. Os agentes antimotilidade reduzem a frequência das evacuações diarreicas, porém esses fármacos não devem ser utilizados quando o paciente apresenta febre ou diarreia sanguinolenta, visto que aumentam o risco de morte por megacólon tóxico ou SHU. O subsalicilato de bismuto reduz os sinais/sintomas da diarreia do viajante, porém deve ser utilizado com cautela para evitar doses tóxicas de salicilato.[16]

Como a maioria dos casos de diarreia por *E. coli* é autolimitada, o valor dos agentes antimicrobianos é questionado e continua sendo de importância secundária para a reidratação. Uma situação em que o tratamento é geralmente preferido é a diarreia do viajante (ver Capítulo 270), visto que estudos clínicos fortes demonstraram o benefício dos antibióticos na redução da duração dos sinais/sintomas.[A4,A5] Infelizmente, a crescente resistência dos microrganismos aos agentes antimicrobianos reduziu as opções para o tratamento empírico; atualmente, recomenda-se o uso de azitromicina, uma fluoroquinolona, ou a rifaximina, enquanto sulfametoxazol-trimetoprima é uma alternativa um pouco menos confiável. Os agentes antimicrobianos não devem ser utilizados na infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica, em razão da possibilidade de aumentar o risco de SHU e pela falta de evidências de sua eficácia.

## PREVENÇÃO

A prevenção da maioria das infecções entéricas por *E. coli* está relacionada, em última análise, com o desenvolvimento econômico básico, instalações sanitárias adequadas e disponibilidade suficiente de água potável segura. Entretanto, particularmente em áreas onde não se dispõe de abastecimento de água e instalações sanitárias adequados, medidas como amamentação exclusiva durante pelo menos 6 a 12 meses e higienização das mãos reduzem a probabilidade de adquirir infecções entéricas por *E. coli*. Filtros simples de água potável para reduzir a contaminação bacteriana também estão em desenvolvimento.

Os viajantes para áreas em desenvolvimento ou tropicais devem evitar ingerir água não tratada ou não fervida ou gelo e evitar também o consumo de frutas e vegetais crus, que podem ter sido lavados com água altamente contaminada. Embora vários agentes antimicrobianos sejam efetivos durante curtos períodos de tempo, quando administrados de modo profilático, sua efetividade é, em última análise, limitada pelo rápido desenvolvimento de resistência aos fármacos antimicrobianos, bem como pelos possíveis efeitos colaterais de seu uso disseminado e indiscriminado. Por exemplo, embora diversos estudos tenham sugerido que a rifaximina e as fluoroquinolonas sejam efetivas na redução da incidência da diarreia do viajante,[A6] a resistência a estes últimos fármacos está, agora, inaceitavelmente alta em muitas áreas do mundo para indicar o seu uso. Isso, associado ao rápido efeito dos antibióticos empíricos no início dos sinais/sintomas da diarreia, diminuiu o entusiasmo pelos antibióticos profiláticos. O subsalicilato de bismuto é modestamente efetivo na prevenção da diarreia do viajante, porém com efeitos colaterais. A vacina da subunidade B da toxina da cólera/*Vibrio cholerae* morto, que está disponível em alguns países, pode proporcionar proteção parcial e transitória contra *E. coli* enterotoxigênica em viajantes, embora metanálises recentes tenham mostrado não haver benefício global na prevenção da diarreia do viajante.[A7]

As infecções esporádicas por *E. coli* êntero-hemorrágica podem ser reduzidas pelo cozimento adequado da carne moída, a uma temperatura interna de pelo menos 71°C, e pela lavagem cuidadosa das mãos e outras medidas higiênicas em creches e casas de repouso. Infelizmente, grandes surtos causados por produtos contaminados continuam ocorrendo e, com frequência, estão associados a itens que são consumidos crus (como brotos). Foi desenvolvida uma vacina composta de efetores secretados do tipo III de *E. coli* êntero-hemorrágica para reduzir a colonização do gado, porém ela não está atualmente disponível para uso. A irradiação da carne e de alguns produtos para reduzir a contaminação bacteriana viável está aprovada nos EUA, porém esses alimentos não estão amplamente vendidos no momento.

Os antibióticos continuam sendo importantes no tratamento da diarreia do viajante associada a *E. coli*, porém estratégias sem o uso de antibióticos são fundamentais para limitar a disseminação de cepas resistentes a antibióticos e são necessárias para infecções como aquelas causadas por *E. coli* êntero-hemorrágica, para as quais não se recomenda o uso de antibióticos. O desenvolvimento de vacinas parece ser a estratégia mais promissora; entretanto, no momento atual, não se dispõe de vacina licenciada efetiva contra *E. coli* patogênica intestinal.[17]

## PROGNÓSTICO

A maior preocupação com as infecções entéricas por *E. coli* em áreas desenvolvidas é a SHU associada a *E. coli* êntero-hemorrágica/*E. coli* shigatoxigênica, que ocorre em 3 a 7% dos casos esporádicos e em até 20% nos surtos. Tendo em vista que a maioria dos pacientes com SHU se recupera, eles frequentemente necessitam de cuidados médicos intensivos (incluindo hemodiálise temporária), e até 30% dos sobreviventes apresentam sequelas renais, como proteinúria, hipertensão arterial sistêmica, redução da taxa de filtração glomerular (TFG) ou, mais raramente, dependência da diálise.[18]

Em uma escala global, o maior impacto da *E. coli* diarreiogênica é observado em crianças de áreas pobres, em desenvolvimento, que são propensas à morte por desidratação em consequência dessas infecções que são, de outro modo, autolimitadas. Além disso, as crianças que sobrevivem a episódios repetidos de diarreia infecciosa (decorrente de *E. coli* e de outros patógenos) podem apresentar déficits permanentes no crescimento e no desenvolvimento cognitivo, cujo impacto total permanece desconhecido. As infecções letais por *E. coli* enteropatogênica típica também podem estar associadas a certos agrupamentos de genes, porém é muito cedo para utilizar essa informação para fins de prognóstico.[19]

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Gregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD007296.

A2. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005436.

A3. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:363-369.

A4. Hu Y, Ren J, Zhan M, et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med*. 2012;19: 352-356.

A5. Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2008-2017.

A6. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, et al. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1:1-10.

A7. Ahmed T, Bhuiyan TR, Zaman K, et al. Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009029.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Rojas ER, Billings G, Odermatt PD, et al. The outer membrane is an essential load-bearing element in Gram-negative bacteria. *Nature*. 2018;559:617-621.
2. Bi Y, Mann E, Whitfield C, et al. Architecture of a channel-forming O-antigen polysaccharide ABC transporter. *Nature*. 2018;553:361-365.
3. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018;67:574-587.
4. Zaidi D, Wine E. An update on travelers' diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:7-13.

5. Santos AKS, de Medeiros P, Bona MD, et al. Virulence related genes and co-enteropathogens associated with clinical outcomes of enteropathogenic Escherichia coli infections in children from Brazilian semiarid region: a case-control study of diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2019;57:1-12.
6. Hu J, Torres AG. Enteropathogenic *Escherichia coli*: foe or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:729-734.
7. Hazen TH, Donnenberg MS, Panchalingam S, et al. Genomic diversity of EPEC associated with clinical presentations of differing severity. *Nat Microbiol*. 2016;1:1-9.
8. Kindle P, Nuesch-Inderbinen M, Cernela N, et al. Detection, isolation, and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in flour. *J Food Prot*. 2019;82:164-167.
9. Yang SC, Lin CH, Aljuffali IA, et al. Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Arch Microbiol*. 2017;199:811-825.
10. Crowe SJ, Bottichio L, Shade LN, et al. Shiga toxin-producing *E. coli* infections associated with flour. *N Engl J Med*. 2017;377:2036-2043.
11. Newell DG, La Ragione RM. Enterohaemorrhagic and other Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC): where are we now regarding diagnostics and control strategies? *Transbound Emerg Dis*. 2018;65(suppl 1):49-71.
12. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, et al. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681-696.
13. Rogawski ET, Guerrant RL, Havt A, et al; MAL-ED network investigators. Epidemiology of enteroaggregative *Escherichia coli* infections and associated outcomes in the MAL-ED birth cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-17.
14. Jackson N, Wu TZ, Adams-Sapper S, et al. A multiplexed, indirect enzyme-linked immunoassay for the detection and differentiation of *E. coli* from other Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* from other glucose non-fermenters. *J Microbiol Methods*. 2019;158:52-58.
15. Shane AL, Moody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:e45-e80.
16. Lalani T, Maguire JD, Grant EM, et al. Epidemiology and self-treatment of travelers' diarrhea in a large, prospective cohort of Department of Defense beneficiaries. *J Travel Med*. 2015;22:152-160.
17. Rojas-Lopez M, Monterio R, Pizza M, et al. Intestinal pathogenic *Escherichia coli:*insights for vaccine development. *Front Microbiol*. 2018;9:1-17.
18. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66: 235-246.
19. Donnenberg MS, Hazen TH, Farag TH, et al. Bacterial factors associated with lethal outcome of enteropathogenic *Escherichia coli* infection: genomic case-control studies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:1-11.

**Há 2 dias, uma estudante de 22 anos, previamente saudável, de Connecticut, voltou de uma viagem de 2 semanas ao sul da Índia. Durante a viagem, bebeu apenas água engarrafada, porém consumiu alimentos de vendedores de rua. No último dia da viagem, apresentou náuseas, seguidas por vários episódios de eliminação de fezes pastosas, que persistiram. Ao exame, a paciente não tem febre, apresenta sinais vitais ortostáticos normais e parece cansada, porém normal nos demais aspectos. O abdome é flácido e indolor à palpação, como aumento dos sons intestinais. Hoje, ela teve quatro episódios de eliminação de fezes aquosas até o momento. Qual das seguintes condutas é apropriada para essa paciente**

A. Solução de reidratação oral e azitromicina, 500 mg/dia VO, durante 3 dias, para suspeita de diarreia do viajante por ETEC ou EAEC.

B. Exame parasitológico das fezes e metronidazol empírico, 500 mg, 3 vezes/dia, durante 7 dias.

C. Coprocultura, avisar o laboratório de análises clínicas sobre a necessidade de pesquisar ETEC e EAEC.

D. Solução salina IV.

E. Hemoculturas e coproculturas para febre tifoide.

Concluir questão

**De que maneira a infecção por *E. coli* diarreiogênica é comumente adquirida?**

A. Ingestão de água ou alimentos contaminados por *E. coli* virulenta e mantidos em uma temperatura favorável para a replicação dos microrganismos até alcançar uma dose infecciosa.

B. Exposição a material fecal de uma pessoa infectada (p. ex., na troca de fraldas).

C. Transferência de material genético que codifica toxinas ou fatores de aderência de espécies patogênicas para *E. coli* comensal no intestino.

D. Ingestão de alimento contendo toxinas termoestáveis ou termolábeis pré-formadas de *E. coli*.

E. Disseminação de *E. coli* virulenta a partir de outros locais corporais (trato urinário ou pele) por via hematogênica ou por extensão direta de focos infecciosos.

Concluir questão

**Um clone de *E. coli* é isolado em altas concentrações das fezes de vários pacientes com diarreia não sanguinolenta. O microrganismo tem a capacidade de aderir a células HeLa em cultura de tecido, porém não produz pedestais de actina. A análise genética do microrganismo revela que ele é negativo para os genes AA, Afa/Dr, ST, LT e LEE, porém positivo para os genes Stx1 e Stx2. A qual dos seguintes patotipos esse microrganismo provavelmente pertence?**

A. *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC).

B. *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC).

C. *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (EHEC).

D. *Escherichia coli* shigatoxigênica (STEC).

E. *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC).

Concluir questão

**Um menino de 6 anos anteriormente saudável é internado com diarreia aquosa e, em seguida, sanguinolenta e cólicas abdominais de 1 dia de duração. A temperatura é de 37,3°C e o paciente apresenta taquicardia leve. Os resultados dos exames laboratoriais no momento da internação revelam leucocitose (14.400 com 85% de neutrófilos). Os resultados da coprocultura estão sendo aguardados. Qual é o antimicrobiano empírico apropriado enquanto são aguardados os resultados da coprocultura?**

A. Ciprofloxacino VO.

B. Sulfametoxazol-trimetoprima VO.

C. Ceftriaxona IV.

D. Azitromicina VO.

E. Não se deve prescrever antibiótico.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções teria maior impacto global na redução das infecções com diarreia por *E. coli*?**

A. Vacina universal com vacina de cólera morta/*E. coli* LT-B.

B. Vacinação universal do gado com a vacina veterinária EHEC.

C. Profilaxia universal com antibióticos das pessoas que viajam para áreas em desenvolvimento.

D. Proibição universal do uso de antibióticos em ração animal.

E. Abastecimento universal de água potável tratada em áreas em desenvolvimento.

Concluir questão

# 289

# INFECÇÕES CAUSADAS POR OUTROS MEMBROS DA FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE, INCLUINDO MANEJO DE CEPAS MULTIDROGARRESISTENTES

DAVID L. PATERSON E AMY J. MATHERS

## DEFINIÇÃO

As Enterobacteriaceae são uma família de bacilos gram-negativos responsáveis por uma ampla variedade de infecções em seres humanos e animais. Podem ser móveis ou imóveis, dependendo da espécie. Esses bacilos são aeróbios ou anaeróbios facultativos quanto ao crescimento e apresentam predileção pela sua residência no trato gastrintestinal. Neste capítulo, serão discutidas apenas as manifestações extraintestinais da doença. As infecções entéricas causadas por *Escherichia coli* são discutidas no Capítulo 288.

Os membros da família Enterobacteriaceae crescem em uma variedade de meios sólidos e são habitualmente identificados por laboratórios de microbiologia clínica. A determinação acurada da espécie continua sendo importante no contexto clínico em decorrência das diferenças inerentes na sensibilidade a antibióticos entre diferentes espécies. O desenvolvimento de multirresistência aos agentes antimicrobianos em todos os bacilos gram-negativos, incluindo os da família Enterobacteriaceae, vem aumentando em todas as partes do mundo. Este capítulo trata com ênfase particular da epidemiologia, do tratamento e da prevenção das importantes cepas multidrogarresistentes.

Os membros clinicamente importantes da família Enterobacteriaceae estão listados na Tabela 289.1. As infecções causadas por *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia* são discutidas nos Capítulos 292, 293 e 296, respectivamente.

## EPIDEMIOLOGIA

As Enterobacteriaceae estão entre os patógenos mais comuns que infectam os seres humanos em todo o mundo. São responsáveis por infecções adquiridas na comunidade, em hospitais e associadas aos cuidados de saúde. Exemplos dessa última categoria incluem as infecções adquiridas em casas de repouso e aquelas associadas ao tratamento ambulatorial de cânceres ou de doença hematológica maligna. Como componentes residentes da flora do trato gastrintestinal, os isolados da família Enterobacteriaceae podem representar exemplos de colonização, mais do que de verdadeira infecção. Isso pode ser aplicado a isolados de *swabs* retais, urina ou secreções respiratórias. Em algumas regiões, membros multidrogarresistentes da família Enterobacteriaceae tornaram-se endêmicos, produzindo problemas substanciais no manejo de infecções graves.[1,2] Enquanto a multidrogarresistência nos EUA continua associada, em grande parte, aos cuidados de saúde, infecções associadas à comunidade também estão começando a surgir.[3,4]

*Escherichia coli* constitui a causa mais comum de infecções do trato urinário (ITU), sendo responsável por mais de 80% dos isolados da urina na maioria das situações clínicas (ver Capítulo 268).[5] Qualquer um dos membros restantes da família Enterobacteriaceae pode causar essa infecção; *Klebsiella* spp. e *Proteus mirabilis* estão entre outras causadoras comuns de ITU. As Enterobacteriaceae podem causar cistite não complicada em mulheres saudáveis, bem como pielonefrite aguda. Com frequência, ocorrem ITU em pacientes com anormalidades do trato geniturinário ou naqueles que necessitam de cateterização urinária frequente ou crônica. A presença de Enterobacteriaceae na urina nem sempre indica uma infecção, visto que esses microrganismos podem colonizar a bexiga ou podem ser encontrados em amostras inadequadamente coletadas e contaminadas.

Recentemente, foi reconhecida a disseminação de algumas cepas bem-sucedidas de *E. coli* uropatogênica, que são responsáveis por um número desproporcional de doenças (ver adiante, na seção Biopatologia). Em outras palavras, os isolados de *E. coli* a partir de diferentes pacientes com ITU podem estar altamente relacionados do ponto de vista genético. *Escherichia coli* resistente ao sulfametoxazol-trimetoprima é notável pela sua propagação de uma maneira clonal nos EUA (p. ex., "grupo clonal A" e *E. coli* O15:K52:H1). Um clone *E. coli* amplamente disseminado, definido pela tipagem de sequência de múltiplos *loci* como sequência tipo 131 (ST131), está associado à resistência ao ciprofloxacino e à produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL). Normalmente, esse clone está associado a ITU adquiridas na comunidade. Foi detectado em todos os continentes habitados. Enquanto a origem genética bacteriana claramente desempenha um importante papel na determinação da resistência aos antibióticos, ela não é suficiente, por si só, para resultar em infecção por *E. coli* uropatogênica multidrogarresistente.[6]

**Tabela 289.1** **Membros selecionados e clinicamente importantes da família Enterobacteriaceae.**

| GÊNERO | ALGUMAS ESPÉCIES IMPORTANTES |
|---|---|
| *Citrobacter* | *C. freundii* |
| *Enterobacter* | *E. cloacae* |
| *Escherichia* | *E. coli* |
| *Klebsiella* | *K. pneumoniae, K. oxytoca* |
| *Morganella* | *M. morganii* |
| *Plesiomonas* | *P. shigelloides* |
| *Proteus* | *P. mirabilis, P. vulgaris* |
| *Providencia* | *P. stuartii* |

| | |
|---|---|
| *Salmonella* | *S. enterica* |
| *Serratia* | *S. marcescens* |
| *Shigella* | *S. sonnei* |
| *Yersinia* | *Y. pestis, Y. enterocolitica* |

Tendo em vista que o nicho da maioria das Enterobacteriaceae é o trato gastrintestinal, não é surpreendente que essas bactérias sejam proeminentes como causa de peritonite. A *E. coli* constitui a causa mais comum de peritonite bacteriana espontânea (que ocorre em pacientes cirróticos) e de peritonite bacteriana em consequência de perfuração visceral. O abscesso hepático piogênico e o abscesso intra-abdominal também podem ser causados por *E. coli*. Outros membros da família Enterobacteriaceae também podem causar essas infecções intra-abdominais, particularmente em pacientes com peritonite que ocorrem após cirurgia prévia por doença intra-abdominal.

Enterobacteriaceae também podem ser os patógenos responsáveis pela pneumonia. Representam mais frequentemente causa de pneumonia hospitalar e associada aos cuidados de saúde do que de pneumonia adquirida na comunidade. *Klebsiella* era antigamente renomada como causa de pneumonia adquirida na comunidade em alcoólicos, porém a sua importância diminuiu durante as últimas décadas. Desde a década de 1980, uma *K. pneumoniae* hipervirulenta surgiu como patógeno clinicamente significativo. Esse patógeno tem causado infecções disseminadas envolvendo, normalmente, abscessos hepáticos piogênicos, osteomielite e/ou endoftalmite em indivíduos imunocompetentes e saudáveis nos demais aspectos. As descrições iniciais de *K. pneumoniae* hipervirulenta limitaram-se ao leste da Ásia, porém, agora a sua presença está cada vez mais relatada no mundo inteiro. Embora a maioria seja atualmente sensível aos antibióticos, foram identificados alguns casos de multidrogarresistência.[7]

A pneumonia hospitalar causada pelas Enterobacteriaceae pode estar associada à ventilação mecânica. As Enterobacteriaceae constituem as causas mais comuns de pneumonia associada ao ventilador após *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.[8] As Enterobacteriaceae também podem causar pneumonia hospitalar em pacientes sem ventilação

mecânica, como os que apresentam comprometimento neurológico em consequência de traumatismo cranioencefálico ou acidente vascular encefálico.

Os surtos de infecção por *K. pneumoniae* resistente a antibióticos em hospitais têm sido proeminentes há mais de três décadas. No ambiente hospitalar, *K. pneumoniae* constitui habitualmente causa de peritonite, pneumonia ou ITU complicada. Pode ocorrer também infecção da corrente sanguínea, que surge a partir de outro local de infecção, de cateteres vasculares ou em associação com neutropenia. Na década de 1970, ocorreram surtos decorrentes de cepas resistentes à gentamicina. Nas décadas de 1980 e 1990, surtos hospitalares de *K. pneumoniae* produtora de ESBL tornaram-se comuns. Por fim, nessa última década, com os carbapenêmicos considerados como última linha de terapia confiável para infecções invasivas, *K. pneumoniae* produtora de *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) tornou-se um problema clínico e de controle de infecção substancial em hospitais. A recente mortalidade relatada é de quase 50% entre pacientes hospitalizados que desenvolveram infecções da corrente sanguínea por membros das Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos, em razão da falta de opções de tratamento adequado. Os microrganismos produtores de KPC são discutidos de modo detalhado em seção subsequente deste capítulo.

## BIOPATOLOGIA

Os fatores de virulência associados a *E. coli* que causam infecções entéricas são discutidos de modo detalhado no Capítulo 288. Foram descritos pelo menos 40 genes de virulência diferentes em *E. coli* causadora de infecções extraintestinais. Entre as propriedades de virulência dessas cepas destaca-se a capacidade reconhecida da *E. coli* de aderir às células epiteliais. Normalmente, o clone de *E. coli* ST131 é altamente bem-sucedido na produção de infecções extraintestinais. Ele pertence ao “grupo filogenético” B2, que é conhecido por infecções patogênicas extraintestinais. Em uma avaliação do clone ST131, foram encontrados numerosos genes de virulência extraintestinais.

## Mecanismos de multidrogarresistência

Infecções difíceis de tratar e até mesmo intratáveis causadas por Enterobacteriaceae produtoras de ESBL e resistentes aos carbapenéns (ERC) surgiram em todo o mundo e tornaram-se uma séria ameaça à saúde pública mundial.[9,10] O problema é agravado por pessoas que viajam de países de alta renda para países de baixa renda, que frequentemente adquirem infecções por Enterobacteriaceae multidrogarresistentes, em particular na Índia, onde a colonização por microrganismos produtores de ESBL alcança 64% (Figura 289.1). A disseminação global da resistência a fármacos é ainda mais facilitada pela migração de refugiados e pelas peregrinações.[11] Em hospitais de cuidados agudos de curta permanência nos EUA, em 2015, o fenótipo ESBL representou 16,5% de todas as espécies de *Klebsiella* e isolados de *E. coli*. A porcentagem de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenéns foi de 3,1%, porém isso representou uma acentuada redução desde 2007, ano em que foi de 10,6%.[12] Nos EUA, a estabilização e até mesmo a redução das infecções causadas por Enterobacteriaceae dos fenótipos ESBL e ERC em instituições de cuidados agudos foram atribuídas à implementação da estratégia de contenção, a Antibiotic Resistance Laboratory Network (ARLN) dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iniciativas comparáveis para localizar a resistência a fármacos foram implementadas pelos Centers for Disease Dynamics, Economics and Policy, pelo Antibacterial Resistance Leadership Group e, na Europa, pelo European Centers for Disease Control and Prevention (eCDC) e pelo projeto Combatting Bacterial Resistance in Europe.

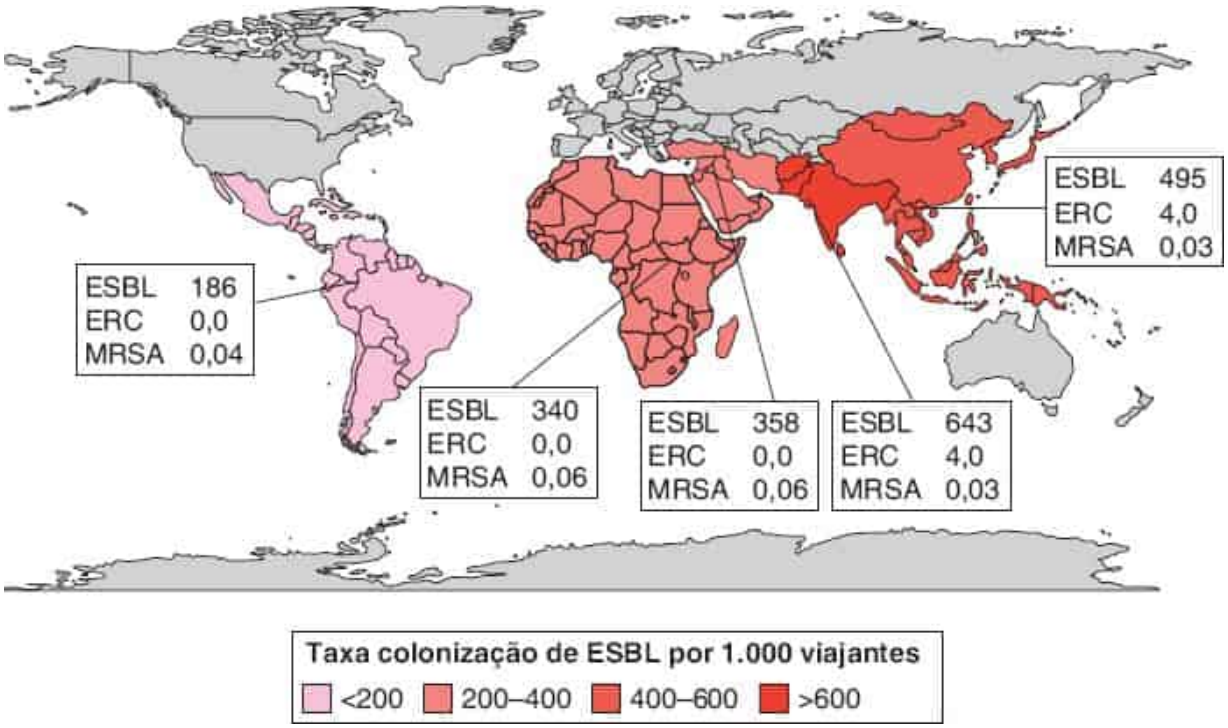


**FIGURA 289.1 Número de microrganismos resistentes a fármacos detectados por 1.000 viajantes saudáveis.** O risco dos viajantes que retornam dos países indicados com bactérias resistentes a fármacos varia de acordo com a região e o tipo de microrganismo. ERC = Enterobacteriaceae resistente aos carbapenéns; ESBL = betalactamase de espectro estendido; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. (De Schwartz KL, Morris SK. Travel and the spread of drug-resistant bacteria. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:29.)

Os mecanismos moleculares da resistência a antibióticos nas Enterobacteriaceae podem ser intrínsecos ou adquiridos (Tabela 289.2) (ver também Capítulo 271). Ocorre resistência intrínseca quando as bactérias apresentam propriedades que resistem naturalmente à ação de um agente antimicrobiano, frequentemente codificada no cromossomo da população de tipo selvagem de uma espécie bacteriana (p. ex., todas as *Klebsiella* spp. produzem uma lactamase que hidrolisa a ampicilina). Ocorre resistência adquirida por meio de mutações no cromossomo, alteração da expressão gênica ou aquisição de genes que conferem resistência mediante a

transferência gênica horizontal de outras bactérias. Do ponto de vista molecular, as bactérias resistem aos agentes antimicrobianos por meio de um entre quatro mecanismos: (1) alteração da captação do agente antimicrobiano no local de ação (p. ex., infrarregulação da expressão de porinas, canais de membrana inespecíficos, reduzindo, assim, a sua permeabilidade ao antibiótico); (2) suprarregulação de bombas de resistência específica ou a múltiplos fármacos para aumentar o efluxo, de modo a expelir o antibiótico; (3) alteração do sítio-alvo, de modo que o agente antimicrobiano é incapaz de se ligar de modo eficiente (p. ex., por mutação, acetilação, fosforilação do sítio-alvo); ou (4) destruição do antibiótico por meio de atividade enzimática (p. ex., betalactamases e carbapenemases).[13] A resistência adquirida pode então proliferar por meio de (a) proliferação de linhagens clonais com mutações de genes de resistência a antibióticos, incluindo betalactamases e carbapenemases adquiridas (p. ex., expansão clonal) e/ou (b) transferência horizontal dos genes de resistência a antibióticos por meio de elementos genéticos móveis, como plasmídios ou transpósons, que podem se propagar por intermédio das cepas e espécies.

Outro avanço importante na resistência a agentes antimicrobianos foi a rápida disseminação da resistência à colistina por meio de um gene de resistência, *MCR*, que rapidamente se disseminou entre bactérias por meio de transferência horizontal do gene. Originalmente identificado na China, o gene *MCR* era prevalente no gado, mas também identificado no varejo de carnes, bem como em pacientes hospitalizados.[14] Isso ressalta a importância do uso de antimicrobianos na criação de animais como fator condutor de disseminação de resistência clinicamente relevante, bem como a importância de considerar áreas fora da medicina para diminuir a velocidade de desenvolvimento de resistência bacteriana a fármacos.

| Tabela 289.2 | Mecanismos de resistência aos antibióticos e condutores da disseminação de Enterobacteriaceae multidrogarresistentes. |
|---|---|
| **1. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS** | |
| | |

| |
|---|
| **Resistência intrínseca** |
| Espécies bacterianas com propriedades inerentes que resistem naturalmente à ação de um antibiótico, frequentemente codificadas no cromossomo da população de tipo selvagem de uma espécie de bactéria (p. ex., todas as *Klebsiella* spp. produzem uma betalactamase que hidrolisa a ampicilina) |
| **Resistência adquirida** |
| Desenvolvimento de resistência a um agente antimicrobiano por meio de mutação, alteração da regulação ou aquisição de genes de resistência a antimicrobianos mediante a transferência horizontal de genes |
| **2. MECANISMO DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS** |
| **Prevenir o acesso ao alvo do antibiótico** |
| Redução do influxo do antibiótico (p. ex., infrarregulação de porinas) |
| Aumento do efluxo (p. ex., hiperexpressão de bombas específicas ou de multidrogarresistência) |
| **Alteração do alvo do antibiótico** |
| Alteração da estrutura-alvo por meio de mutações para impossibilitar a ligação do antibiótico |
| Modificação e proteção do alvo por meio de mutação ou modificação pós-traducional |
| **Inativação do antibiótico** |
| Hidrólise enzimática do antibiótico (p. ex., betalactamases, carbapenemases) |
| Alteração química do antibiótico para impedir a ligação do antibiótico |
| |

| 3. CONDUTORES DA DISSEMINAÇÃO DE BACTÉRIAS MULTIDROGARRESISTENTES |
| --- |
| **Expansão clonal** |
| Proliferação de linhagens clonais com genes ou mutações capazes de manter de maneira estável os mecanismos de resistência a antimicrobianos |
| **Transferência horizontal de genes** |
| Troca de genes de resistência a antimicrobianos entre bactérias por meio de elementos genéticos móveis, como plasmídios e transpósons |

## Betalactamases de espectro estreito

A ampicilina foi introduzida na prática clínica no início da década de 1960. Dentro de poucos meses após a liberação da ampicilina, foi descoberta uma betalactamase mediada por plasmídio, denominada TEM betalactamase, levando à resistência de *E. coli*. Os plasmídios que codificam a resistência à ampicilina tornaram-se agora disseminados, e pelo menos 40% de *E. coli* na maior parte do mundo são agora produtores TEM betalactamase. As Enterobacteriaceae como *Klebsiella* e *Enterobacter* spp., com genes que codificam betalactamases inerentes a seu genoma, apresentam resistência intrínseca comprovada à ampicilina.

## Betalactamases de espectro estendido

As cefalosporinas de terceira geração (como a ceftriaxona) têm atividade intrínseca contra todas as Enterobacteriaceae. Entretanto, na década de 1980, foram descobertos genes mutantes, que codificam betalactamases capazes de inativar cefalosporinas de terceira geração. Alguns dos genes que codificam essas betalactamases eram idênticos à TEM, exceto por mutações pontuais que levaram a uma sequência alterada de aminoácidos. A alteração estrutural subsequente levou a uma capacidade de hidrolisar as cefalosporinas de terceira geração e, assim, de inativá-las. Tendo em vista o espectro estendido destas capacidades de hidrolisar antibióticos em

comparação com as enzimas TEM parentais (e SHV), essas betalactamases foram denominadas ESBL. Além disso, foram descritos até agora muitos tipos novos de ESBL, mais notavelmente o tipo CTX-M.

Com frequência, o clone de *E. coli* ST131 produz um tipo CTX-M de ESBL (especialmente CTX-M-15). Embora as ESBL sejam normalmente suscetíveis a inibidores da betalactamase (p. ex., ácido clavulânico), muitos isolados de *E. coli* ST131 produzem uma betalactamase adicional (OXA-1), que confere resistência aos inibidores da betalactamase. O fenótipo de resistência a antibióticos da *E. coli* ST131-positiva é que os microrganismos são normalmente resistentes a ceftriaxona, cefotaxima, fluoroquinolonas, trimetoprima, sulfametoxazol-trimetoprima, combinações de penicilina-inibidores da betalactamase e tetraciclinas. A resistência aos aminoglicosídeos mostra-se variável. O clone confere multidrogarresistência decorrente da presença de genes de resistência a múltiplos antibióticos. São habitualmente codificados em plasmídios.

## AmpC betalactamases

Diversos gêneros dentro da família Enterobacteriaceae apresentam uma betalactamase cromossomicamente codificada, que tem a capacidade de produzir resistência a todas as penicilinas e a todas as cefalosporinas, com exceção da cefepima. Além disso, essas betalactamases não são inibidas por inibidores da betalactamase, como o ácido clavulânico ou o tazobactam. Essas betalactamases são conhecidas como AmpC betalactamases ou cefalosporinases. Não são derivadas das betalactamases precursoras de espectro mais estreito, de modo que não é correto denominá-las ESBL. Essas AmpC betalactamases podem ser produzidas em quantidades excessivas na presença de certos antibióticos (p. ex., os genes que codificam as AmpC betalactamases são “induzíveis”). *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* e *Morganella morganii* têm AmpC betalactamases induzíveis e cromossomicamente codificadas. Os genes das AmpC betalactamases foram agora identificados em plasmídios de *E. coli*, *Salmonella* e de outras bactérias gram-negativas e, com frequência, carecem de regulação, resultando em expressão contínua de alto nível.

## KPC, NDM e outras carbapenemases

Com o surgimento das enzimas atualmente denominadas ESBL, os carbapenéns tornaram-se os antibióticos de último recurso no tratamento de pacientes com infecções causadas por Enterobacteriaceae produtoras de ESBL. Em 2001, uma nova betalactamase com capacidade de hidrolisar carbapenéns a partir de uma cepa de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenéns foi descrita pela primeira vez: a KPC. Normalmente, os microrganismos produtores de KPC são resistentes às penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenéns e não são inibidos pelo ácido clavulânico ou outros inibidores da betalactamase comumente utilizados, como o sulbactam e o tazobactam. Foi documentada a presença de ERC em *E. coli* e em muitos gêneros da família Enterobacteriaceae, como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* e *Salmonella*.

O epicentro original de *K. pneumoniae* produtora de KPC foi a cidade de Nova Iorque. Em 2004, cerca de um quarto dos isolados de *K. pneumoniae* em um estudo de vigilância em Brooklyn, Nova Iorque, foram produtores de KPC. A disseminação global está agora bem descrita. Outra ERC produz a metalobetalactamase de Nova Déli (NDM) e surgiu na última década como importante causa de resistência aos carbapenéns. Seu epicentro encontra-se no subcontinente indiano. Entretanto, foi também constatado que ela é endêmica em alguns hospitais nos estados dos Bálcãs; além disso, causou surtos na América do Norte e na Europa. Muitos surtos de microrganismos produtores de NDM foram associados a transferências inter-hospitalares de hospitais do subcontinente indiano. Fato preocupante foi constatar a presença de microrganismos protetores de NDM na água potável na Índia e em animais destinados à alimentação humana na China. Outras betalactamases que hidrolisam carbapenéns encontradas em membros da família Enterobacteriaceae incluem OXA-48-símile, que é encontrado no norte da África, no Oriente Médio e na Índia e que, desde então, propagou-se para outras partes do mundo, bem como uma variedade de outras metalobetalactamases (como os tipos de IMP e VIM). Todas essas enzimas compartilham a capacidade de tornar as Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenéns e a muitos outros antibióticos betalactâmicos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da ITU, peritonite, pneumonia e infecção da corrente sanguínea por espécies da família Enterobacteriaceae são descritas em outros capítulos.

## DIAGNÓSTICO

Enterobacteriaceae crescem facilmente em laboratórios de microbiologia clínica após a coleta de amostras apropriadas. O exame da coloração de Gram possibilita a rápida identificação de bacilos gram-negativos e sua diferenciação de patógenos gram-positivos. Entretanto, é frequentemente difícil, em bases clínicas e pelos resultados da coloração de Gram, diferenciar as Enterobacteriaceae de outros bacilos gram-negativos, como *P. aeruginosa*.

Uma vez identificado um membro da família Enterobacteriaceae, é importante assegurar a realização dos testes para determinação da espécie e antibiograma. Em alguns casos, exames especializados precisam ser realizados pelo laboratório de microbiologia clínica para detectar a produção de ESBL carbapenemase. É interessante assinalar que o diagnóstico molecular rápido e o diagnóstico fenotípico estão sendo introduzidos para acelerar a identificação, a sensibilidade e, com frequência, os mecanismos moleculares comuns de resistência. Pode ser necessário efetuar uma avaliação epidemiológica molecular para determinar se um isolado pertence a uma cepa de surto.[15]

## TRATAMENTO

O tratamento depende do local da infecção e da extensão da resistência aos antibióticos. As escolhas dos antibióticos empíricos para a terapia administrada por via oral na ITU causada por *E. coli* e pelas outras Enterobacteriaceae podem incluir fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprima, amoxicilina-clavulanato e nitrofurantoína. *P. mirabilis* apresenta resistência intrínseca à nitrofurantoína. As escolhas de antimicrobianos empíricos por via parenteral podem incluir cefalosporinas de

terceira geração, combinações de penicilina-inibidor da betalactamase, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e carbapenéns e devem se basear nas taxas de resistência locais dos microrganismos tratados com mais frequência.

O advento da resistência a antibióticos nas Enterobacteriaceae apresenta o potencial de ter um enorme impacto sobre o tratamento de infecções comuns. A ITU é um exemplo pertinente. Escolhas de agentes administrados por via oral, como fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprima e amoxicilina-clavulanato são normalmente inativas na cepa de *E. coli* ST131. Pode haver necessidade de internar agora alguns pacientes com ITU simples para iniciar antibióticos parenterais em decorrência dessa resistência a antibióticos. Uma situação ainda pior é o fato de que alguns pacientes com infecção adquirida no hospital podem necessitar de antibióticos de “última linha”, como colistina ou polimixina B, com aumento da toxicidade e menor eficácia.

## Tratamento de microrganismos produtores de betalactamase de espectro estendido

Os carbapenéns (incluindo imipeném, meropeném, doripeném e ertapeném) *in vitro* são os que apresentam atividade mais potente contra microrganismos produtores de ESBL. Isso não é surpreendente, visto que esses antibióticos não são inativados pelas ESBL. Entretanto, devem-se utilizar estratégias para poupar os carbapenéns, quando viável, nas infecções por microrganismos produtores de ESBL.[16] Os carbapenéns devem ser considerados os fármacos de escolha nas infecções graves por microrganismos produtores de ESBL, com base em uma vasta experiência clínica positiva. Não há ensaios clínicos randomizados concluídos sobre a comparação dos carbapenéns com outras classes de antibióticos contra microrganismos produtores de ESBL. Não há evidências de que a terapia combinada envolvendo um carbapeném seja superior à administração isolada de um carbapeném para microrganismos

produtores de ESBL. Dados observacionais também sugerem que as quinolonas e a cefepimas podem constituir alternativas razoáveis.[17]

Em geral, o meropeném constitui o tratamento de escolha em infecções graves causadas por microrganismos produtores de ESBL.[A1] A capacidade de utilizar o ertapeném 1 vez/dia o torna potencialmente útil nas infecções graves por agentes produtores de ESBL em residentes de casa de repouso ou em pacientes que continuam o tratamento parenteral no ambiente ambulatorial. A ceftolozana/tazobactam mais metronidazol podem constituir outra terapia alternativa a um carbapeném em pacientes com infecções intra-abdominais complicadas causadas por bactérias produtoras de ESBL.[18] As ITU podem ser tratadas com fosfomicina, nitrofurantoína, cefalexina ou amoxicilina-clavulanato VO, se forem sensíveis a esses fármacos.

## Tratamento dos microrganismos resistentes aos carbapenéns

O tratamento de microrganismos resistentes aos carbapenéns (p. ex., em decorrência da produção de KPC ou NDM) é difícil, visto que eles podem não apresentar sensibilidade a todos os antibióticos betalactâmicos (incluindo as penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenéns), fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Os microrganismos produtores de carbapenemase algumas vezes podem parecer sensíveis a carbapenéns, como meropeném e imipeném (embora sejam quase sempre reconhecidos como resistentes ao ertapeném), porém, esses antibióticos não devem ser utilizados como monoterapia.

Não há ensaios clínicos controlados e randomizados conduzidos para avaliar diferentes opções de antibióticos para microrganismos produtores de carbapenemase. Com base em estudos observacionais, a terapia combinada parece ser superior à monoterapia. Foram efetuadas combinações de uma polimixina, tigeciclina e meropeném com algum sucesso; entretanto, com

frequência, relata-se ainda uma alta mortalidade. Mais recentemente, dois novos agentes com capacidade de inibição clinicamente efetiva da carbapenemase foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), o que pode ajudar a reduzir a mortalidade: a ceftazidima/avibactam e o meropeném/vaborbactam. A ceftazidima/avibactam é ativa contra bactérias produtoras de KPC e OXA-48,[19] embora o desenvolvimento de resistência seja uma preocupação, e a terapia combinada permanece preferida. O meropeném/vaborbactam foi desenvolvido especificamente para exercer atividade contra bactérias produtoras de KPC. Até que sejam obtidos mais dados, a terapia combinada provavelmente continuará sendo preferida. Nenhum desses dois novos agentes apresenta atividade contra metalocarbapenemases (p. ex., VIM e NDM).

## Desenvolvimento de novos agentes para multidrogarresistência de Enterobacteriaceae

Os avanços que levaram à atual crise de saúde pública de ERC de difícil tratamento ou intratáveis são esclarecedores.

A terapia combinada está particularmente indicada para pacientes de alto risco com ERC, como aqueles que apresentam choque séptico ou pneumonia.[20] No momento atual, várias novas combinações de antibióticos com um inibidor da betalactamase estão em fase de desenvolvimento, incluindo cefepima/zidebactam (sendo este último um antibiótico não betalactâmico); cefepima/tazobactam; cefepima/AAI101; meropeném-nacubactam; aztreonam/avibactam; e ceftarolina/avibactam. Os antibióticos não betalactâmicos em ensaios clínicos de fase final incluem a murepavadina, o fármaco antipseudômonas específico de patógeno e a nova fluoroquinolona, finafloxacino. Vários fármacos encontram-se nos estágios finais de desenvolvimento, incluindo cefiderocol, eravaciclina, imipeném-cilastatina/relebactam, omadaciclina e prazomicina. Por fim, o delafloxacino e a plazomicina também

foram agentes recentemente aprovados com atividade contra bactérias gram-negativas produtoras de ESBL.

## PREVENÇÃO

A prevenção de surtos hospitalares de bactérias produtoras de ESBL, KPC ou NDM baseia-se em vários princípios básicos de controle de infecção. Veja também o Capítulo 266. Em primeiro lugar, se houver um foco de infecção no ambiente hospitalar, ele deve ser removido. Exemplos têm incluído a contaminação do gel de ultrassonografia e broncoscópios. Os surtos foram drasticamente reduzidos quando essas fontes de contaminação foram adequadamente limpas ou removidas do ambiente hospitalar.

As evidências atuais sugerem que o transporte transitório pelas mãos dos profissionais de saúde constitui o meio de transferência mais importante de Enterobacteriaceae produtoras de ESBL, KPC ou NDM de paciente para paciente. As mãos dos profissionais de saúde são presumivelmente colonizadas por contato com a pele, as fezes ou líquidos orgânicos de pacientes com colonização do microrganismo ou pelo contato com um ambiente contaminado em torno do paciente. Muitos pacientes podem ter uma colonização assintomática com microrganismos produtores de ESBL, KPC ou NDM, sem sinais de infecção manifesta. Esses pacientes representam um importante reservatório de microrganismos. Em algumas enfermarias hospitalares que têm problemas constantes com microrganismos produtores de ESBL, KPC ou NDM, mais de 30% dos pacientes apresentam colonização do trato gastrintestinal com esses microrganismos em algum momento. Esses pacientes devem ser cuidados com o uso de precauções de contato. O transporte dos microrganismos pelas mãos dos profissionais de saúde é habitualmente eliminada pela higienização das mãos com agentes à base de álcool. A adesão às precauções de contato de isolamento e a higienização das mãos precisa ser alta para maximizar a eficiência dessas intervenções. Uma estratégia de isolamento de precauções cuidadosas de contato em um ambiente com múltiplos leitos pode ser tão efetiva quanto as precauções de contato em um quarto com um único leito.[A1b]

Sabe-se que a exposição a agentes antimicrobianos constitui um fator de risco para o estado de portador de *E. coli* produtora de ESBL e de ERC, visto que ela elimina a flora suscetível, selecionando, dessa maneira, as bactérias resistentes. Mudanças na política dos antibióticos podem desempenhar um papel no controle de surtos de microrganismos produtores de ESBL, KPC ou NDM, porém esse conceito continua controverso. Em um surto relatado de agentes produtores de ESBL, não foi envidado nenhum esforço para modificar os procedimentos de controle de infecção. Em vez disso, nesse hospital, o uso de ceftazidima diminuiu, e a piperacilina-tazobactam foi introduzida no formulário. Isso coincidiu com uma redução do surto. Em outra instituição, toda a classe de cefalosporinas foi removida para controle exato sobre produtores de ESBL endêmicos. A dificuldade com essa abordagem é que a substituição de uma classe de antibióticos por outra pode resultar na substituição de um problema de resistência a antibióticos por outro. Nenhum estudo demonstrou que a remoção dos carbapenéns de um formulário do hospital levasse à eliminação dos microrganismos produtores de KPC ou NDM. Como esses microrganismos são resistentes a diversas classes de antibióticos, a redução da exposição aos carbapenéns pode não eliminar a seleção de ERC. O uso prudente de todas as classes de antibióticos, com ênfase na redução do tempo de uso dos antibióticos, pode ser mais útil do que a restrição de uma classe individual de antibióticos.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da infecção por Enterobacteriaceae depende de numerosos fatores, como local da infecção, presença de doenças subjacentes, controle da fonte de infecção e adequação da antibioticoterapia empírica. Em um dos extremos, a antibioticoterapia oral inadequada para a ITU não complicada causada por um microrganismo produtor de ESBL pode não ter nenhum impacto sobre a mortalidade, embora possa ter um impacto sobre a duração dos sintomas e a necessidade de terapia parenteral para fracasso do tratamento. No outro extremo, os pacientes em uma unidade de terapia com infecções graves causadas por microrganismos produtores de KPC ou NDM podem ter uma taxa de mortalidade durante a internação superior a 70%. Isso pode ser comparado com taxas de mortalidade hospitalar de 20 a 30%

em pacientes comparáveis sem infecção causada por microrganismo produtor de KPC ou NDM.

A1. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:984-994.

A1b. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls C, et al. Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1069-1079.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections. Containment strategy responding to emerging AR threats. https://www.cdc.gov/hai/containment/index.html. Accessed May 10, 2019.
2. Britt NS, Ritchie DJ, Kollef MH, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative sepsis among hospitalized patients: shifting burden of disease? *Am J Insect Control*. 2018;46:1092-1096.
3. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. 2017;8:460-469.
4. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum bray-lactamase-

producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2017;55:16-19.

5. Claeys KC, Blanco N, Morgan DJ, et al. Advances and challenges in the diagnosis and treatment of urinary tract infections: the need for diagnostic stewardship. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21:1-9.
6. Adamus-Bialex W, Baraniak A, Wawszczak M, et al. The genetic background of antibiotic resistance among clinical uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Mol Biol Rep*. 2018;45:1055-1065.
7. Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae:* epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;21:1-13.
8. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-1301.
9. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microb Drug Resist*. 2016;22:412-431.
10. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, et al. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from United States medical centers stratified by infection type: results from the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM)

Surveillance Program, 2015-2016. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;92:69-74.

11. Schwartz KL, Morris SK. Travel and the spread of drug-resistant bacteria. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-10.
12. Woodworth KR, Walters MS, Weiner LM, et al. Vital signs: containment of novel multidrug-resistant organisms and resistance mechanisms—United States 2006-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:396-401.
13. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:42-49.
14. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:161-168.
15. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med*. 2017;37: 303-315.
16. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:583-594.
17. Harris PN, Wei JY, Shen AW, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:296-306.
18. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60:1462-1471.

19. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018;66:163-171.
20. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:726-734.
21. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318-327.
22. Avery LM, Nicolau DP. Investigational drugs for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:325-338.

**Um homem de 78 anos foi internado em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica em Nova York para tratamento de pancreatite necrosante grave. Recebeu tratamento empírico com meropeném. No 18º dia de internação na unidade de terapia intensiva cirúrgica, enquanto ainda estava recebendo meropeném, o paciente apresentou febre (temperatura de 39,5°C) e hipotensão, exigindo suporte inotrópico. Foram coletadas amostras para hemocultura e foi observado o crescimento de bacilos gram-negativos depois de um período de incubação de 12 horas. Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o tratamento da bacteriemia?**

A. O paciente deve receber ampicilina em virtude da probabilidade de infecção da corrente sanguínea por *Enterobacter cloacae*.

B. O paciente deve receber ampicilina-sulbactam, em razão da probabilidade de infecção da corrente sanguínea por *Escherichia coli*.

C. O paciente deve ser mantido com meropeném em virtude da probabilidade de infecção da corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido (ESBL).

D. O paciente deve receber mais de um agente, como polimixina, tigeciclina ou um aminoglicosídeo em combinação com outros antibióticos no tratamento da infecção da corrente sanguínea em virtude da probabilidade de bactéria multidrogarresistente, incluindo um microrganismo resistente aos carbapenéns.

E. Os antibióticos do paciente devem ser interrompidos e a infecção da corrente sanguínea deve ser tratada trocando todos os acessos intravasculares.

Concluir questão

**Uma jovem de 27 anos apresenta história de infecções recorrentes do trato urinário. Queixa-se de sintomas de disúria e polaciúria. *Escherichia coli* é isolada da urina e**

**demonstra ser resistente à ampicilina, ao sulfametoxazol-trimetoprima e ao ciprofloxacino. O microrganismo é sensível à piperacilina-tazobactam e ertapeném. Qual das seguintes afirmativas é mais provável?**

A. A TEM-1 é responsável pela resistência ao ciprofloxacino.

B. A NDM-1 é responsável pela resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima.

C. A paciente está mais provavelmente infectada pela cepa ST171 de *E. coli*.

D. A paciente está mais provavelmente infectada pela cepa ST131 de *E. coli*.

E. A paciente mais provavelmente trabalha em uma casa de repouso em Nova Iorque e apresenta infecção por *E. coli* produtora de KPC.

Concluir questão

**Um estudante de medicina de 24 anos é submetido a cirurgia eletiva no Nepal. Enquanto estava naquele país, ele fez alpinismo, porém, caiu e quebrou a perna. Após realizar uma cirurgia em Kathmandu, ele é transferido aos EUA depois de 2 semanas de hospitalização no Nepal. Um *swab* retal é obtido no momento de sua internação nos**

**EUA. Qual dos seguintes microrganismos tem mais probabilidade de ser encontrado?**

- A. *Klebsiella pneumoniae* produtora de NDM.
- B. *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC.
- C. *Klebsiella pneumoniae* produtora de AIM-1.
- D. *Klebsiella pneumoniae* produtora de VIM-1.
- E. *Klebsiella pneumoniae* produtora de IMP-4.

Concluir questão

**Um homem de 66 anos permaneceu em ventilação mecânica durante 3 semanas após sofrer lesão craniana. Apresenta alterações radiológicas no tórax compatíveis com a consolidação do lobo médio e do lobo inferior direitos. O aspirado endotraqueal tornou-se purulento, e ele apresentou nova febre. O laboratório identifica um bacilo gram-negativo móvel, com capacidade de fermentar açúcares e oxidase-negativo. No antibiograma, esse bacilo mostra-se resistente a ampicilina e cefazidima, porém, sensível ao ciprofloxacino, à gentamicina e ao meropeném. O microrganismo mais provável é:**

- A. *Pseudomonas aeruginosa*.

- B. *Staphylococcus aureus*.
- C. *Streptococcus pneumoniae*.
- D. *Acinetobacter baumannii*.
- E. *Enterobacter cloacae*.

**Concluir questão**

290

# *PSEUDOMONAS* E INFECÇÕES POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RELACIONADOS

MATTHEW E. FALAGAS E PETROS I. RAFAILIDIS

## DEFINIÇÃO

Infecções por *Pseudomonas* spp. são causadas por membros da família Pseudomonadaceae. As Pseudomonadaceae formam um grupo de bacilos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*, o patógeno humano da família isolado com mais frequência. Outras *Pseudomonas* spp. incluem *P. putida*, *P. alcaligenes*, *P. fluorescens*, *P. luteola*, *P. mendocina*, *P. oryzihabitans*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. stutzeri*, *P. chlororaphis*, *P. delafieldii*, *P. kingii*, *P. pertucinogena* e *Pseudomonas* do grupo 1 dos CDC.

As infecções por bacilos gram-negativos relacionados incluem aquelas causadas por *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente conhecida como *P. maltophilia* e *Xanthomonas maltophilia*) e membros do gênero *Burkholderia* (*B. pseudomallei*, *B. mallei* e o complexo de *B. cepacia* [complexo *B. cepacia*]).

### Os patógenos

*Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo gram-negativo, não fermentador de lactose, linear ou ligeiramente curvo, com comprimento que varia de 1,5 a 7 µm e largura de 0,5 a 1,0 µm. É uma bactéria catalase-positiva, oxidase-positiva e móvel, com um ou mais flagelos polares. A maioria das espécies oxida a glicose e reduz o nitrato a nitrito ou gás nitrogênio. Tem a capacidade de crescer a 42°C. Esse patógeno é admiravelmente equipado no seu exterior: tem uma cápsula de polissacarídeo, juntamente com

lipopolissacarídeos, *pili* e flagelos. Além disso, o arsenal interno inclui toxinas, como a exotoxina A, a piocianina (pigmento azul ou azul-esverdeado), a piorrubina (pigmento vermelho ou vermelho-acastanhado), a piomelanina (pigmento preto) e a pioverdina (pigmento amarelo-esverdeado). *Pseudomonas aeruginosa* é notória pela sua capacidade de adquirir genes de resistência e de se propagar por transferência horizontal. O microrganismo apresenta uma diversidade de mecanismos que promovem a sua sobrevivência, adaptação e resistência a diversas classes de antibióticos, tornando-o uma ameaça emergente para a saúde pública em todo o mundo.[1]

*Stenotrophomonas maltophilia* é um bacilo gram-negativo não fermentador e móvel, com flagelos polares. É também catalase-positivo; a maioria das cepas é oxidase-negativa, porém algumas são oxidase-positivas. *B. cepacia* e *B. pseudomallei* também são bactérias gram-negativas móveis e não fermentadoras de lactose. Em contrapartida, *B. mallei* carece de motilidade.

## EPIDEMIOLOGIA

*Pseudomonas aeruginosa* é um dos patógenos mais comuns em infecções associadas aos cuidados de saúde. A pneumonia associada à ventilação mecânica, a bacteriemia primária associada a cateteres venosos centrais ou a bacteriemia secundária a infecções presentes em outras partes do corpo, as infecções do trato urinário e as infecções de sítio cirúrgico constituem os principais tipos de infecções associadas a *P. aeruginosa* no ambiente hospitalar. Dados da National Healthcare Safety Network dos Centers for Disease Control and Prevention indicam que, nos EUA, de 2011 a 2014, *P. aeruginosa* foi responsável por 7,3% de todas as infecções associadas aos cuidados de saúde e foi a sexta causa mais frequente entre patógenos.[2] Cerca de 2% dessas cepas são resistentes aos carbapenéns, um poderoso antibiótico contra elas. Esse microrganismo tem a capacidade de sobreviver em ambientes que apresentam apenas componentes nutricionais mínimos. A *P. aeruginosa* pode colonizar as superfícies úmidas das axilas, das orelhas e do períneo. É também isolada de outros ambientes inanimados úmidos no hospital, incluindo água em lavatórios e ralos, aparelhos de ventilação

mecânica, equipamento de diálise, banheiros, chuveiros, piscinas de hidroterapia, esfregões, água para flores e até mesmo soluções de limpeza.

As cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiplas classes de antibióticos, incluindo as quinolonas e os betalactâmicos, constituem uma importante causa de morbidade e de mortalidade em todo o mundo. Durante um período relativamente curto, uma cepa de *P. aeruginosa* multidrogarresistente é capaz de se espalhar por países vizinhos. O uso de antibióticos de amplo espectro constitui, certamente, um fator de risco para o desenvolvimento de *P. aeruginosa* multidrogarresistente, assim como a falta de implementação no controle de infecção.

Diversos hospedeiros são particularmente propensos a infecções por esse patógeno: pacientes com neutropenia, queimaduras, fibrose cística (FC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, receptores de transplante, diabéticos e pacientes com AIDS. Os pacientes com imunidade comprometida, em consequência de tratamento ou de doença, tanto humoral (hipogamaglobulinemia) quanto celular (tratamento com esteroides), bem como aqueles com corpos estranhos (p. ex., enxertos vasculares, implantes ortopédicos) também são mais vulneráveis a infecções por *P. aeruginosa*.

A infecção por *P. aeruginosa* adquirida na comunidade está relacionada com a exposição à água utilizada em banheiras quentes, banheiras de hidromassagem, piscinas e outros tipos de banhos, bem como ao uso de lentes de contato, particularmente o modelo de uso prolongado. As feridas por punção, incluindo as que ocorrem por meio de calçados como tênis, podem dar origem à infecção por *P. aeruginosa*. A endoftalmite por *P. aeruginosa* após traumatismo ocular pode resultar em comprometimento visual, e, com frequência, ocorre endocardite por *P. aeruginosa* em usuários de substâncias intravenosas. Além disso, existe a possibilidade da existência de *P. aeruginosa* resistente a fármacos na comunidade, e esse risco tem sido considerado na prescrição de antibioticoterapia.

*Stenotrophomonas maltophilia*, que no passado se acreditava ser de virulência limitada, é um patógeno emergente significativo.[3] Trata-se de um microrganismo gram-negativo ambiental, multidrogarresistente, que causa principalmente pneumonia e exacerbação aguda da DPOC. A bacteriemia, a infecção do trato urinário, as infecções de pele e dos tecidos moles,

incluindo celulite, osteomielite, endocardite e meningite, estão entre as infecções provocadas por *S. maltophilia*.

Outrora encontradas nas áreas geográficas do Sudeste Asiático e Austrália, com uma incidência de aproximadamente 50/100.000 na população geral, as infecções causadas por *B. pseudomallei* são de interesse especial, visto que hoje são também relatadas com mais frequência no subcontinente indiano.[4] Felizmente, a infecção por *B. mallei* é rara nos seres humanos.

## Patogenia e fisiopatologia

A imunidade inata, principalmente por meio da produção de citocinas inflamatórias e eliminação fagocítica por neutrófilos e macrófagos, é o elemento crucial no controle endógeno da infecção por *P. aeruginosa*. Os pacientes com neutropenia, bem como aqueles que apresentam defeitos no recrutamento e na ativação dos neutrófilos polimorfonucleares, como pacientes com FC, são suscetíveis a infecções causadas por *P. aeruginosa*. Isso se deve à ligação do lipopolissacarídeo de *P. aeruginosa* ao regulador da condutância transmembrana da FC (CFTR), que é um canal envolvido no movimento do cloreto através da célula. Quando o CFTR é normal, ocorrem liberação de interleucina-1 e sinalização por meio do receptor de interleucina-1 e da molécula adaptadora MyD88. Além disso, há formação de balsas lipídicas de CFTR, e há translocação do NF-κB, seguida de transcrição de genes dependentes do NF-κB e produção de interleucina-6, interleucina-8 e molécula de adesão intercelular 1. Em seguida, ocorre recrutamento de neutrófilos polimorfonucleares para o tecido infectado, indução da apoptose e resolução da infecção. Entretanto, na ausência de MyD88, podem ocorrer pneumonia letal e sepse com menos de 60 células bacterianas aplicadas ao nariz de camundongos. Os pacientes com FC apresentam CFTR defeituoso e, por conseguinte, são incapazes de produzir uma resposta de defesa normal contra *P. aeruginosa*. O grande desafio foi correlacionar o defeito genético, que leva à ausência de síntese de proteína do CFTR ou à síntese de CFTR disfuncional, com a patogenia da infecção por *P. aeruginosa*.

Outros fatores do hospedeiro que predispõem a infecções por *Pseudomonas* incluem queimaduras e feridas, particularmente tecidos

necrótico e AIDS/infecção pelo HIV. Além disso, a perda da função da árvore traqueobrônquica de pacientes sob ventilação mecânica e de pacientes com câncer e a ruptura da flora bacteriana normal do trato gastrintestinal são condições ideais para o crescimento de *P. aeruginosa*.

## Fatores bacterianos na patogenia

*Pseudomonas aeruginosa* pertence ao grupo de bactérias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*) que a Infectious Diseases Society of America (IDSA) apontou especificamente como causa de preocupação. Esse microrganismo sobrevive em ambientes aquáticos, bem como no solo. Seu arsenal é vasto e adaptável aos desafios enfrentados, e a sua comunicação intraespécie, bem como entre espécies, é notável no reino dos micróbios. Diversos fatores estão envolvidos na sua patogenia, incluindo flagelos, *pili*, exopolissacarídeos, fosfolipases, proteases, endotoxinas, toxinas secretadas (tipos I, II, III, IV e VI), exotoxinas e proteínas de ligação do ferro (e-Tabela 290.1). As armas de defesa de *Pseudomonas* consistem na produção de altos níveis de um polissacarídeo mucoide extracelular, denominado alginato, que representa o principal constituinte do glicocálice, possibilitando o seu crescimento em um biofilme. Além disso, a expressão de cadeias laterais O no lipopolissacarídeo da bactéria impede a lise pelo complemento. Os mediadores agressivos para matar as células imunes e invadir e degradar os tecidos são as toxinas e enzimas produzidas pela bactéria. A exotoxina A, uma toxina de ribosilação do difosfato de adenosina, tem atividade semelhante à da difteria. A produção dessa toxina celular é afetada pelos níveis de ferro. *Pseudomonas aeruginosa* utiliza pioverdina e pioquelina, sistemas de sideróforos típicos, para adquirir o ferro.

| **e-Tabela 290.1** | Fatores de virulência de *Pseudomonas aeruginosa*. | |
|---|---|---|
| LOCALIZAÇÃO OU CLASSE | EXEMPLOS | ATIVIDADE/EFEITOS NO HOSPEDEIRO |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Superfície celular | Alginato | Antifagocítica, resistência à destruição opsônica |
| | Lipopolissacarídeo | Endotóxica, antifagocítica; evita o anticorpo pré-formado contra antígenos O previamente encontrados |
| | *Pili* (produzidos por secreção tipo IV) | Motilidade em contorção, formação de biofilme, aderência aos tecidos do hospedeiro |
| | Flagelos | Motilidade, formação de biofilmes, aderência aos tecidos e componentes de mucina do hospedeiro |
| | Injeção de fatores de secreção tipo III | As proteínas PcrG, PcrV, PcrH, PopB e PopD formam uma ponte de injeção para efetores tipo III |
| Membrana externa | Receptores de sideróforos | Fornece ferro para o crescimento e a sobrevivência dos microrganismos |
| | Bombas de efluxo | Removem os antibióticos |
| Sistemas de secreção | | |

| | | |
|---|---|---|
| Tipo II | Elastase, lipase, fosfolipases, proteína de ligação da quitina, exotoxina A e outros | Variedade de fatores proteolíticos, lipolíticos e tóxicos; degradam os efetores imunes do hospedeiro |
| Tipo III | ExoS, ExoT, ExoU, ExoY | Intoxicam as células (ExoS, ExoT); citotóxica (ExoU); rompe o citoesqueleto de actina |
| Tipo VI | Proteínas citoplasmáticas e associadas à membrana, ATPases, lipoproteínas, proteína Hcp1 | Pouco caracterizadas; entretanto, em estudos de animais, foi constatada a sua necessidade para a virulência ótima, particularmente na infecção crônica |
| Aquisição de ferro | Bioverdina, pioquelina | Remoção do ferro do hospedeiro para uso pela bactéria |
| Toxinas secretadas | Hemolisinas, ramnolipídio fosfolipases | Matam leucócitos, hemólise dos eritrócitos, degradação dos glicolipídios de superfície celular do hospedeiro |
| Fatores oxidativos secretados | Piocianina, ferripioquelina | Produzem espécies reativas do oxigênio: $H_2O_2$, $O_2^-$ |

| | | |
|---|---|---|
| | | Inflamatórios, rompem a função das células epiteliais |
| Sensor de quórum | LasR/LasI, RhlR/RhlI, PQS | Formação de biofilme, regulação da secreção de fatores de virulência |

ATPases = adenosina trifosfatases; PQS = sinal de quinolona de *Pseudomonas*.

*Pseudomonas aeruginosa* pode induzir hemólise pela PlcHR, uma fosfolipase C hemolítica. Uma fosfolipase C não hemolítica, PlcN, também é produzida por cepas de *P. aeruginosa*. Os sistemas de secreção tipo III de *P. aeruginosa* possibilitam a injeção direta de toxinas bacterianas em células eucarióticas e a ruptura de seu tráfego celular ao inibir o citoesqueleto de actina e ao afetar a síntese de proteínas. Os isolados clínicos de *P. aeruginosa* que expressam toxinas tipo III são isolados com frequência muito maior de pacientes que apresentam desfechos clínicos insatisfatórios. São conhecidas quatro proteínas efetoras principais: ExoS, ExoT, ExoU e ExoY. Além desses fatores, a capacidade de comunicação de *Pseudomonas* com outros membros de sua comunidade microbiana por meio do sensor de quórum leva à formação de biofilmes, que representa um gigantesco obstáculo na tentativa de erradicar o patógeno. Os sistemas sensores de quórum de *Pseudomonas* são lasR1, rhlR1 e sistema de quinolona de *Pseudomonas*. Esses sistemas têm uma complexa interação com outros fatores no contexto da regulação da transcrição de genes e produção de fatores de virulência. Por exemplo, os genes necessários para produção de fagos livres são essenciais nas infecções pulmonares crônicas causadas por *P. aeruginosa*.

Mecanismos tanto intrínsecos (impulsionados por mutação) quanto transferíveis (como a produção de betalactamase) conferem a *Pseudomonas* resistência a antibióticos, incluindo os carbapenéns. A resistência transferível aos aminoglicosídeos implica a modificação de aminoglicosídeos por meio de fosforiltransferases, acetiltransferases, nucleotidiltransferases ou metiltransferases ribossômicos (RmtA, RmtB,

RmtC, RmtD e ArmA). A resistência codificada por cromossomo envolve o seguinte:

- Superprodução ou desrepressão de AmpC fosforilase
- Porina OprD, que facilita a difusão de aminoácidos básicos e dos carbapenéns
- Oxacilinase classe D (OXA-50) e
- Resistência mediada por efluxo com o uso de bombas de efluxo da família RND (resistência-nodulação-divisão), como: MexXY, que, entre outras ações, afeta as quinolonas, os betalactâmicos e os aminoglicosídeos; MexAB-OprM e MexCD-OprJ, que, entre outras ações, afetam as quinolonas e os betalactâmicos; e MexEF-OprN (F), MexGH-OpmD (F), MexVW (F) e MexPQ-OpmE, que, entre outras ações, afetam as quinolonas.

A resistência mediada por cromossomo também está relacionada com mutações na região de determinação de resistência às quinolonas da girase A e do parC do gene da topoisomerase IV, que dificulta o ataque das quinolonas contra a bactéria. As enzimas inativadoras de aminoglicosídeos estão relacionadas com o cromossomo de *P. aeruginosa* e envolvem as 3-*N*-aminoglicosídeo acetiltransferases [AAC(6)-I, AAC(6)-II, AAC(3)-I, AAC(3)-II, AAC(3)-III, AAC(3)-IV] ou nucleotidiltransferases ANT(2)-I e ANT(4)-II e fosfotransferase APH(3)-VI. A resistência aos aminoglicosídeos por impermeabilidade também é mediada por cromossomo.

A produção de enzimas tão poderosas como a metalobetalactamase (como VIM-1, VIM-2, VIM-4 e IMP-29) é capaz de destruir os antibióticos carbapenéns, que são importantes no tratamento de pacientes com bactérias gram-negativas multidrogarresistentes. Além disso, conforme relatado em um estudo de unidades de terapia intensiva na França, outros mecanismos intrínsecos podem estar presentes de maneira concomitante, como perda completa da porina OprD em consequência de mutações ou de ruptura gênica por inserção de sequências. A infrarregulação da OprD pode estar acoplada à hiperexpressão de bombas de efluxo (MexXY, MexEF-PprR, CzcCBA).

*Stenotrophomonas maltophilia* tem a capacidade de aderir e de formar biofilmes nas células epiteliais brônquicas humanas, e, subsequentemente,

de invadi-las em pacientes tanto com FC quanto sem essa doença. Os flagelos de *S. maltophilia* podem desempenhar um papel nos estágios iniciais de aderência, porém não influenciam significativamente a formação de biofilme. Pode ocorrer divisão microbiana no compartimento intracelular de células epiteliais do hospedeiro. Além disso, foram descritos vários mecanismos moleculares de resistência antimicrobiana como: redução da permeabilidade da membrana externa, bombas de efluxo de múltiplos fármacos (SmeABC, SmeDEF, SmrA), betalactamases codificadas por cromossomos e por plasmídios, íntegrons da classe I e elementos ISCR, mutações da topoisomerase e girase, determinantes SmQNR e fosfoglicomutase (SpgM) e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.

A adesão às células epiteliais alveolares do hospedeiro e a sua invasão também são vitais para a virulência de *B. pseudomallei* e de membros do complexo *B. cepacia*. Os fatores bacterianos que comprovadamente interagem com as células epiteliais do hospedeiro, levando à invasão de *B. pseudomallei*, incluem: cápsula, lipopolissacarídeo, lipídio A, *pili* em fios, flagelos, as adesinas boaA/B e 22 kDa, lipase, metaloprotease ZmpA e o *locus* irl. *Burkholderia pseudomallei* é resistente à alfadefensina 1 humana (HNP-1). Os processos de ligação do receptor ocorrem por meio da mucina, dos agangliosídios GM1/2, receptores *toll-like* (TLR2/4, TLR5) e citoqueratina 13. O escape de *B. pseudomallei* dos vacúolos é mediado pelo sistema de secreção tipo III (T3SS). Quando a bactéria alcança o citoplasma, a BimA afeta a polimerização da actina do hospedeiro. A entrada direta do microrganismo nas células também pode ser mediada por T3SS e da proteína efetora BopE. A resposta do hospedeiro a esse ataque bacteriano consiste em inflamação desencadeada pela indução pelo NF-kB da interleucina-6, interleucina-8 e IL-1β, TNF-α, proteína quimiotática de monócitos 1 e ligante de quimiocina (motivo C-C) 20. As zônulas de oclusão (junções firmes) são desorganizadas, e a matriz extracelular é degradada por metaloproteases da matriz (MMP-2 e MMP-9).

A adesão do complexo *B. cepacia* (predominantemente *B. cenocepacia*, *B. cepacia* e *B. multivorans*) ao epitélio pulmonar ocorre por meio de receptores de glicoproteínas e glicolipídios, bem como mucinas secretoras. Essa ligação ocorre por meio da proteína adesina de 22 kDa associada aos *pili* em fios. As espécies do complexo *B. cepacia* compartilham muitos dos

fatores bacterianos já mencionados (cápsula, lipopolissacarídeo, lipídio A, flagelos, *pili*). Esses fatores são reconhecidos por receptores *toll-like* tanto nas células epiteliais pulmonares quanto nas células inflamatórias e levam à estimulação das citocinas IL-1β, IL-8 e TNF-α. Cabe ressaltar que o lipopolissacarídeo do complexo *B. cepacia* é singular por conter 4-amino-4-desoxi-L-arabinose, que confere a essas bactérias a capacidade de resistir às defensinas (peptídios antimicrobianos catiônicos) do sistema respiratório. Além disso, a secreção das zinco metaloproteinases ZmpA e ZmpB também é importante. A ZmpA degrada a interferona-γ, enquanto a ZmpB degrada a transferrina e as imunoglobulinas do hospedeiro. As espécies do complexo *B. cepacia* têm a capacidade de sobreviver no ambiente intracelular e de se replicar, o que exige o sistema de secreção tipo IV (T4SS). *B. cenocepacia* tem a capacidade de impedir a fusão dos endossomos com o lisossomo pela retenção da ligação do GDP inativo de Rab7 e também é resistente à destruição pelos macrófagos, em razão da produção de grandes quantidades de exopolissacarídeos. A demora na montagem do complexo enzimático NADPH oxidase nos fagossomos constitui outra característica importante de *B. cenocepacia*. Os mecanismos de resistência do complexo *B. cepacia* aos agentes antimicrobianos incluem a produção de betalactamases, enzimas de modificação de aminoglicosídeos, o transportador de efluxo da família RND, alterações da membrana externa, que levam a falta de sítios de ligação de resistência intrínseca à colistina e aos aminoglicosídeos, alterações nas proteínas de ligação da penicilina e mutações (gyrA e parC) na região de determinação da resistência às quinolonas (QRDR).

*Burkholderia cepacia* pertence ao complexo *B. cepacia*, que inclui também *B. ambifaria*, *B. anthina*, *B. arboris*, *B. cenocepacia*, *B. contaminans*, *B. diffusa*, *B. dolosa*, *B. latens*, *B. lata*, *B. metallica*, *B. multivorans*, *B. pseudomultivorans*, *B. pyrrocinia*, *B. seminalis*, *B. stabilis*, *B. stagnalis*, *B. territorri*, *B. ubonensis* e *B. vietnamiensis*. *Burkholderia cepacia* era anteriormente relatada com o nome de *P. cepacia*. *B. cenocepacia*, *B. multivorans* e *B. cepacia* são as espécies predominantes do complexo *B. cepacia* que infectam principalmente pacientes com FC e doença granulomatosa crônica. Entretanto, há muitos relatos de infecções por *B. cenocepacia*, *B. multivorans* e *B. cepacia* (e por outras espécies do complexo *B. cepacia*) em pacientes hospitalizados sem FC, como pacientes

com cateteres venosos centrais, manipulação do trato urogenital (cateterismo, inserção de instrumentos e biopsia), queimaduras e feridas (cirúrgicas e outras).

## BIOPATOLOGIA

O espectro patológico das infecções por *P. aeruginosa* depende do local afetado. Podem-se observar hemorragia e necrose nas infecções graves por *Pseudomonas*, como na pneumonia e na endocardite. No que diz respeito à pele no caso do ectima gangrenoso, é notável ressaltar que as bactérias invadem as artérias e as veias da pele, porém com pouca inflamação associada. Isso se reflete em uma quantidade pequena, se houver, de pus presente nessas lesões cutâneas. A patologia da infecção por *B. pseudomallei* está em nítido contraste, com inflamação intensa que leva à formação de abscesso e ocorrência de necrose nos órgãos afetados, como na pele, no fígado, no baço ou nos pulmões.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uma constelação de manifestações está incluída no espectro clínico das infecções causadas por *P. aeruginosa*. Não há sinais nem sintomas para discriminar de maneira efetiva a infecção por *P. aeruginosa* de infecções por outros patógenos. Até mesmo o ectima gangrenoso, que no passado se acreditava que pudesse representar um efeito único da infecção por *P. aeruginosa*, pode ser causado por outras bactérias, como *S. aureus* ou *Citrobacter freundii*.

### Neutropenia febril

As infecções por *P. aeruginosa* durante a neutropenia febril (ver Capítulos 158 e 265) desempenham um papel crucial. É o microrganismo contra o qual é preciso sempre incluir uma cobertura empírica. Esse princípio permaneceu inalterado por muitas décadas. A importância da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com neutropenia não diminuiu, e a resistência da bactéria a agentes antimicrobianos evoluiu até representar um desafio terapêutico árduo. A mortalidade será elevada se a infecção não for

adequadamente tratada com terapia empírica. As síndromes clínicas clássicas em pacientes com neutropenia febril consistem em bacteriemia, pneumonia e infecção dos tecidos moles, que se manifesta, principalmente, como ectima gangrenoso.

## Bacteriemia

A bacteriemia causada por *P. aeruginosa* continua sendo um dos desafios terapêuticos mais difíceis que pode ser enfrentado pelo médico. Em geral, é causada por uma infecção primária em locais diferentes, como pneumonia, infecção do trato urinário, infecção intra-abdominal complicada (peritonite, abscesso) e endocardite. As manifestações podem incluir as da sepse e do choque séptico, isto é, febre, taquicardia, taquipneia, hipotensão e alterações do estado mental, que variam desde confusão até coma (ver Capítulo 100). Podem ocorrer falência de múltiplos órgãos com síndrome de desconforto respiratório do adulto e insuficiência renal aguda, juntamente com defeitos da coagulação (coagulação intravascular disseminada). No paciente sob ventilação mecânica, é preciso ter um aumento do índice de suspeita de *P. aeruginosa* em caso de deterioração clínica.

## Infecções oculares

A ceratite está entre as doenças mais frequentemente observadas e está associada ao uso de lentes de contato, particularmente as de uso prolongado. Entretanto, qualquer forma de traumatismo pode predispor à ceratite por inoculação direta no tecido, incluindo cirurgia e queimaduras. A ceratite causada por *P. aeruginosa* é uma emergência médica, pela velocidade com que pode progredir e levar à perda da visão. As principais manifestações da ceratite consistem em dor e hiperemia ocular. Toda a córnea se torna opacificada, e, algumas vezes ocorre perfuração.

A endoftalmite é outra infecção ocular fulminante causada por *P. aeruginosa*, que pode resultar de lesões penetrantes, cirurgia, perfuração de úlcera da córnea ou invasão por bacteriemia. As manifestações da endoftalmite consistem em dor intensa, quemose, diminuição da acuidade visual ou, até mesmo, perda da visão, uveíte anterior, comprometimento vítreo e panoftalmite.

Outras infecções oculares mais raras incluem blefaroconjuntivite, úlcera de córnea, esclerite e canaliculite (tanto primária quanto relacionada com tampão). Além disso, *P. aeruginosa* pode levar à celulite orbital em pacientes com neutropenia e à necrose com gangrena das pálpebras, ambas as quais constituem focos metastáticos de bacteriemia.

## Infecções otológicas

A otite externa aguda que se manifesta com otalgia (é comumente observada em crianças) e resulta de infecção da pele úmida e macerada do meato acústico externo. As fontes do microrganismo consistem, provavelmente, em banheiras quentes ou piscinas para natação (ouvido de nadador), em particular quando não estão cloradas o suficiente. Em geral, a história natural caracteriza-se por resolução sem sequelas, porém ocorre drenagem crônica em alguns pacientes. A otite média supurativa crônica tem sido associada à *P. aeruginosa*. A principal manifestação clínica consiste em drenagem de líquido. As culturas são habitualmente polimicrobianas, incluindo *P. aeruginosa*. Em um terço dos casos ocorre de modo isolado.

Uma das manifestações clínicas mais dramáticas das infecções por *Pseudomonas* é a otite externa maligna.[5] O diagnóstico é facilmente estabelecido, contanto que haja um elevado índice de suspeita, o que deve ser o caso em diabéticos e em pacientes com AIDS. Embora seja literalmente um termo incorreto (visto que não se trata de um processo neoplásico), a evolução fulminante para a morte se não for diagnosticada e tratada adequadamente justifica essa nomenclatura. Em geral, acomete pacientes diabéticos e manifesta-se com dor de ouvido acompanhada de febre (nem sempre), drenagem e paralisias de nervos, que podem ser até mesmo bilaterais. A tração do pavilhão auricular provoca dor na maioria dos pacientes. Com mais frequência, os nervos cranianos VI a XII (em várias combinações) podem ser afetados, e, assim, a rouquidão e a disfagia que acompanham a paralisia facial podem ser evidentes. O estado mental pode ser afetado (obnubilação, coma) e indica disseminação intracraniana da infecção. Uma característica da doença é a presença de tecido de granulação na junção do osso e da cartilagem no meato, em contraste com a membrana timpânica geralmente intacta. Devem-se obter amostras do

meato acústico externo para cultura. Os achados na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética incluem destruição da articulação temporomandibular, comprometimento da fossa infratemporal e do tecido mole da nasofaringe e evidências de meningite ou empiema.

Outros tipos de infecções otológicas incluem otite média aguda, otite média supurativa crônica, pericondrite e mastoidite aguda com suas complicações.

## Infecções agudas do sistema respiratório

O sistema respiratório está entre os locais mais frequentes de infecção provocada por *P. aeruginosa*. Esse microrganismo constitui uma causa bem conhecida e frequente de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e pneumonia hospitalar.[6] As manifestações clínicas podem consistir em febre, tosse, produção de escarro purulento, estertores, roncos, cianose central, taquipneia, uso dos músculos respiratórios acessórios, sinais de choque séptico e falência múltipla de órgãos; entretanto, não podem diferenciar a infecção por *P. aeruginosa* daquela causada por outros microrganismos. A identificação da bactéria pode basear-se em cultura de aspirados do tubo endotraqueal, bem como do líquido do lavado broncoalveolar ou até mesmo hemocultura no contexto clínico correspondente. A traqueobronquite associada à ventilação mecânica habitualmente não é inócua, e o tratamento é necessário para evitar a progressão para a PAV mais grave. Naturalmente, para o paciente ventilado, a interrupção da ventilação mecânica, quando viável, é uma questão fundamental do manejo.

A pneumonia causada por *P. aeruginosa* também pode ser adquirida na comunidade, particularmente em pacientes com doença pulmonar estrutural subjacente, como aqueles com DPOC ou bronquiectasia.

## Infecções crônicas do sistema respiratório

*Pseudomonas aeruginosa* é responsável por infecções crônicas das vias respiratórias associadas principalmente à fibrose cística (FC)[7] e à DPOC. A descrição e o tratamento da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com FC podem ser encontrados no Capítulo 83. Os pacientes com DPOC avançada podem ser infectados por *P. aeruginosa* e apresentar exacerbação.

Outra infecção crônica do sistema respiratório associada a *P. aeruginosa* é a pambronquiolite difusa, que afeta principalmente populações asiáticas. Entretanto, foram também relatadas formas dessa doença em pacientes brancos, hispânicos e afro-americanos. Foram estabelecidos critérios para o diagnóstico dessa doença:[8]

1. Tosse persistente, escarro e dispneia de esforço.
2. História de sinusite paranasal crônica.
3. Pequenas opacidades nodulares difusas e bilaterais em uma radiografia simples de tórax ou micronódulos centrolobulares em imagens de tomografia computadorizada do tórax.
4. Crepitações grosseiras.
5. $VEF_1/CVF < 70\%$ e $Pa_O2 < 80$ mmHg.
6. Título de hemaglutinina fria > 64.

Os critérios para o diagnóstico definitivo são uma compilação dos critérios 1 a 3, com dois critérios adicionais de 4 a 6. *P. aeruginosa* é isolada nos estágios avançados da doença. Apresenta semelhanças com a FC em relação ao comprometimento do sistema respiratório, porém caracteriza-se pelo acometimento de outros sistemas (pâncreas, trato genital). Além disso, a quantidade de escarro produzida é habitualmente inferior a 50 a 100 mℓ/dia, e a base genética é diferente, com associações relatadas a HLA-Bw52 e HLA-A11.

## Infecções ósseas e articulares

*Pseudomonas aeruginosa* está entre os principais patógenos causadores de infecções ósseas quando são utilizados dispositivos de demora ou próteses em cirurgia ortopédica ou neurocirurgia. Além disso, *P. aeruginosa* é uma causa significativa de infecções ósseas ou articulares (ver Capítulo 256) em pacientes sem corpos estranhos. Essas infecções resultam de bacteriemia, inoculação direta no osso ou disseminação de infecção contígua. A bacteriemia secundária à injeção de substâncias ilícitas contaminadas ou à endocardite infecciosa na população de usuários de substâncias intravenosas tem sido bem documentada como causa de osteomielite vertebral, artrite séptica sacroilíaca e artrite séptica da articulação esternoclavicular. As manifestações clínicas da osteomielite vertebral por *P.*

*aeruginosa* são mais indolentes do que as da osteomielite estafilocócica. A duração dos sintomas na população de adictos com osteomielite vertebral é, em geral, prolongada e varia de várias semanas a meses. A hipersensibilidade da região afetada deve ser provocada, e pode-se observar uma diminuição da amplitude de movimentos. É mais provável haver febre baixa do que febre alta associada mais classicamente à osteomielite estafilocócica. Pode ocorrer com ou sem endocardite, porém o local primário de infecção frequentemente não é encontrado. Seu papel etiológico parece ficar atrás de *S. aureus* no acometimento da articulação esternoclavicular.

A osteomielite do pé por *Pseudomonas* ocorre, com mais frequência, após feridas de perfuração através dos tênis. Em muitos casos, a bactéria é encontrada entre as camadas de borracha da sola dos tênis. Esses casos são relatados, em sua maioria, em crianças, porém também são observados em adultos. A principal manifestação consiste em dor no pé, e pode ocorrer celulite superficial em torno da ferida por punção, bem como hipersensibilidade à palpação profunda da ferida. Além disso, um grupo de pacientes que parece ser propenso às infecções ósseas e articulares por *Pseudomonas* é constituído por pacientes com artropatia de Charcot (articulação neuropática). A permanência prolongada no hospital e um maior número de tratamentos cirúrgicos estão associados à infecção óssea secundária por *P. aeruginosa* em pacientes com artropatia de Charcot. *Pseudomonas aeruginosa* também tem o potencial de causar infecções ósseas e articulares em pacientes com infecção do pé diabético, particularmente quando há alta prevalência local da bactéria, clima quente e exposição frequente à umidade.

## Infecções do sistema nervoso central

O comprometimento do sistema nervoso central é quase sempre secundário a um procedimento cirúrgico ou a traumatismo craniano penetrante, e a sua ocorrência é rara após bacteriemia. As entidades observadas com mais frequência são a meningite pós-operatória ou pós-traumática, o empiema subdural e infecções epidurais em consequência da contaminação inicial de vias de acesso. Pode-se observar abscesso cerebral secundário à doença embólica da endocardite. A extensão da infecção para o encéfalo na otite

maligna necrosante anuncia uma evolução clínica sombria. O perfil do líquido cerebrospinal de meningite por *P. aeruginosa* é o da meningite piogênica. Em geral, o abscesso cerebral e o empiema epidural e subdural exigem drenagem cirúrgica, além de antibióticos.

## Infecções do trato urinário e do sistema genital

As infecções do trato urinário por *P. aeruginosa* (cistite, pielonefrite, abscesso renal/perirrenal) ocorrem habitualmente como complicação da presença de um corpo estranho, como cateter ou *stent* no trato urinário ou em consequência de obstrução (principalmente por cálculo ou neoplasia maligna) do sistema urinário, ou após instrumentação ou cirurgia do trato urinário. Apesar da relação entre lesões obstrutivas e infecções do trato urinário por *P. aeruginosa*, houve descrições de infecções do trato urinário por *P. aeruginosa* em crianças e adultos ambulatoriais sem corpos estranhos relevantes, cálculos ou outras causas de obstrução evidente. Com frequência, a infecção do trato urinário por *P. aeruginosa* está associada a bacteriemia. As infecções do sistema genital causadas por *P. aeruginosa* incluem epididimite, orquite, epidídimo-orquite (com ou sem abscesso) e prostatite (com ou sem abscesso).

## Infecções da pele e dos tecidos moles, incluindo queimaduras

*Pseudomonas aeruginosa* provoca uma variedade de manifestações cutâneas, incluindo ectima gangrenoso em pacientes com neutropenia. Trata-se de pequenas lesões redondas que ocorrem de modo isolado ou em agregados. Nenhum local da pele é poupado. Os membros e o períneo são afetados com mais frequência. A boca também pode ser acometida. Observa-se uma evolução de vesículas para nódulos, que se tornam hemorrágicos e necróticos e, por fim, ulceram. Por conseguinte, encaixam-se melhor no tipo de lesão cutânea vesiculonodular. Com efeito, essa evolução pode levar a um notável aumento de menos de 1 para mais de 10 cm em um período de menos de 24 horas. É preciso deduzir que o ectima é apenas causado por *P. aeruginosa*, como se acreditava no passado. Esse tipo de comprometimento cutâneo também pode ser causado por outras bactérias gram-positivas ou gram-negativas (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Aeromonas* spp.,

*Serratia* spp., *S. maltophilia*) ou por fungos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucor* spp. e *Fusarium* spp).

A maceração da pele normal, como a que ocorre com imersão em banheira de água quente, pode levar a uma infecção superficial e, em seguida, à infecção dos tecidos moles e, até mesmo, à disseminação hematogênica. A foliculite e outras lesões papulares ou vesiculares também têm sido atribuídas à *P. aeruginosa*. Outros tipos de comprometimento da pele e dos tecidos moles incluem celulite, abscessos, infecção do espaço interdigital dos pés (intertrigo do espaço interdigital), paroniquia, habitualmente em associação à síndrome da unha esverdeada, e miosite. Além disso, pode ocorrer infecção secundária de úlceras cutâneas crônicas.

As infecções de feridas por queimadura causadas por *P. aeruginosa* constituem um dos problemas mais significativos causados por esse microrganismo. A característica definidora consiste em um quadro clínico distinto de sepse, em que as contagens elevadas de colônias de *P. aeruginosa* excedem $10^5$ microrganismos por grama de tecido. Em geral, os pacientes apresentam formação progressiva de uma escara necrótica negra, com ou sem bacteriemia. *P. aeruginosa* continua sendo um importante patógeno em contextos nos quais pacientes com queimaduras apresentam altas taxas de infecção. O diagnóstico pode ser estabelecido por hemocultura ou pelo quadro clínico patognomônico de lesão de queimadura em expansão causada pela infecção por *P. aeruginosa*. Pode ocorrer também infecção de feridas em úlceras de pressão e sítios cirúrgicos.

## Infecções endovasculares

*Pseudomonas aeruginosa* pode causar infecções endovasculares, incluindo endocardite infecciosa, principalmente de valvas nativas, mas também próteses valvares. Podem ocorrer aneurismas micóticos na presença de endocardite. Em usuários de substâncias intravenosas, a fonte consiste geralmente em material, agulhas ou outros equipamentos contaminados; nessa população, a *P. aeruginosa* pode até mesmo levar a surtos de endocardite. As manifestações da endocardite causada por *P. aeruginosa* assemelham-se às de outras formas de endocardite aguda em adictos, exceto pela sua aparência mais indolente do que a endocardite por *S. aureus*. A endocardite por *P. aeruginosa* também ocorre em usuários de substâncias

injetáveis não intravenosas. A *P. aeruginosa* também pode levar à tromboflebite séptica.

## Infecções intra-abdominais complicadas

*Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno envolvido em infecções intra-abdominais complicadas, habitualmente como parte de uma infecção polimicrobiana. É isolada em casos de peritonite secundária, peritonite terciária, peritonite associada à diálise peritoneal ambulatorial contínua, peritonite bacteriana espontânea e abscessos intra-abdominais.

## Infecções gastrintestinais

As infecções gastrintestinais causadas por *P. aeruginosa* incluem enterocolite necrosante em crianças e tiflite em pacientes com neutropenia (enterocolite neutropênica).

## Infecções incomuns por *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* pode causar diversas síndromes raramente observadas: *noma neonatorum*, uma infecção mucosa e perianal necrosante de recém-nascidos; infecções interdigitais dos dedos dos pés; a "síndrome da unha esverdeada" causada por paroniquia por *P. aeruginosa*, em consequência da difusão de piocianina no leito ungueal; e síndrome dos pés ardentes por *Pseudomonas*, que se manifesta com nódulos plantares hipersensíveis. A febre de Shanghai é uma doença esporádica adquirida na comunidade de lactentes previamente saudáveis, que se manifesta como enterite necrosante com febre e diarreia e que pode levar à perfuração intestinal, convulsões e ectima gangrenoso. Os parâmetros laboratoriais incluem leucopenia, trombocitopenia, níveis elevados de proteína C reativa, coagulopatia e hipoalbuminemia. A mortalidade é de aproximadamente 15%.

## Infecção por *Pseudomonas* spp. distintas de *P. aeruginosa*

Pode ocorrer infecção por outras espécies de *Pseudomonas*. *Pseudomonas fluorescens* pode levar à bacteriemia associada a cateteres venosos centrais ou bacteriemia relacionada com transfusão. É notável assinalar a ocorrência, nos EUA, de um surto em diversos estados, decorrente da

contaminação da solução salina heparinizada. Relatos de infecções por *P. stutzeri* incluem peritonite, meningite, endocardite, pneumonia, bacteriemia e endoftalmite. *Pseudomonas putida* foi descrita como patógeno causador de bacteriemia, pneumonia, colecistite, colangite e infecções da pele e dos tecidos moles.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de *P. aeruginosa* baseia-se na cultura do patógeno a partir de várias amostras biológicas ou líquidos humanos (sangue, urina, escarro, lavado broncoalveolar, líquido pleural, líquido cerebrospinal, feridas, queimaduras, pus) pertinentes para a apresentação clínica. Um indicador provisório útil sobre o papel etiológico de *P. aeruginosa* pode consistir na coloração de Gram realizada no líquido biológico ou amostra pertinente, enquanto são aguardados os resultados da cultura correspondente. A abordagem inicial de investigação é inicialmente utilizada para documentar a infecção em local(is) específico(s), juntamente com a documentação da bactéria em culturas. Por exemplo, para o diagnóstico de endocardite, são recomendados três conjuntos de hemoculturas com intervalo de tempo de 1 hora e uso eficiente de ecocardiografia.[9] A tomografia computadorizada do encéfalo, tórax, abdome e pelve ou a ressonância magnética do encéfalo, da coluna vertebral ou de uma área óssea específica e a ecocardiografia transesofágica são utilizadas para documentar a presença de infecção, mas não para confirmar a *P. aeruginosa* como possível patógeno. Hoje em dia, a aspiração endotraqueal com culturas semiquantitativas para o diagnóstico de PAV é sugerida em vez de obtenção invasiva de amostras (broncoscopia para lavado broncoalveolar ou obtenção de amostras por meio de escovado protegido ou amostra brônquica cega [mini-LBA]). Na presença de osteomielite, a obtenção de osso por meio de aspiração com agulha fina guiada por TC ou a biopsia e cultura óssea por meio de biopsia aberta podem ser necessárias se as hemoculturas forem estéreis. Métodos mais recentes, incluindo testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex, que se baseiam na detecção do DNA bacteriano, foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso na prática clínica. Esses testes têm valor especial no contexto da unidade de terapia intensiva, em que a velocidade é um fator importante para reduzir a

mortalidade associada à demora no tratamento da sepse. A sorologia não é útil no diagnóstico de infecções causadas por *P. aeruginosa*. A eletroforese em gel de campo pulsado, o polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição, a tipagem sequencial *multilocus* e a PCR amplificada aleatória de DNA polimórfico são utilizados principalmente para fins epidemiológicos. O diagnóstico diferencial situa-se entre *P. aeruginosa* e patógenos capazes de produzir o mesmo espectro de doenças, particularmente no ambiente hospitalar. A otite externa, a infecção após uma lesão ungueal ou a infecção após imersão em água podem fornecer alguns indícios importantes que reduzem o espectro de diagnóstico diferencial em seus respectivos contextos. Todavia, as considerações de diagnóstico também devem incluir outros patógenos. Por exemplo, a otite fúngica precisa ser incluída no diagnóstico diferencial de otite externa, bem como de outras causas de otalgia.

Além disso, deve-se considerar uma alta probabilidade de infecção por *P. aeruginosa* antes dos exames na população de pacientes específicos (p. ex., pacientes com neutropenia, pacientes com queimaduras e feridas, pacientes com FC, pacientes com equipamento ou corpos estranhos inseridos clinicamente). Outros tipos de infecção no ambiente hospitalar exigem cobertura para *Pseudomonas* até a obtenção de dados microbiológicos de culturas ou de testes moleculares para detecção do DNA da bactéria. Em seguida, pode-se realizar um protocolo de descalonamento para reduzir o espectro antibiótico.

Algumas vezes, a perspicácia clínica precisa diferenciar infecção franca por *P. aeruginosa* da colonização principalmente com base nos sinais e sintomas locais (dor, eritema, necrose, exsudado, edema, perda da função, disúria, tosse produtiva) ou sinais e sintomas sistêmicos (febre, hipotensão, taquicardia, dispneia, hipoxia, exantema, falência de órgãos, alterações radiológicas de exames anteriores) da infecção.

## TRATAMENTO

### Tratamento de bacteriemia por *P. aeruginosa*

As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* para pacientes com infecções graves associadas a insuficiência respiratória e choque séptico sugerem a terapia de combinação.[10] No caso da bacteriemia por *P. aeruginosa*, a terapia combinada deve incluir, por exemplo, um betalactâmico antipseudômonas e um aminoglicosídeo ou quinolona. Entretanto, a terapia de combinação não deve ser utilizada de modo rotineiro para o tratamento contínuo da maioria das outras infecções graves, incluindo bacteriemia e sepse sem choque, ou de modo rotineiro para a sepse neutropênica/bacteriemia. O tempo é de suma importância, e os antibióticos devem ser iniciados dentro de 1 hora para o tratamento da sepse e do choque séptico. As diretrizes atuais recomendam o descalonamento em resposta a uma melhora clínica ou à resolução da infecção nos primeiros dias (não especificados atualmente, porém estabelecidos em 3 a 5 dias em diretrizes anteriores). O descalonamento para a monoterapia mais adequada deve ser efetuado tão logo se conheça o perfil de sensibilidade ou quando for observada uma melhora clínica. De fato, dados baseados em evidências de metanálises sugerem que uma combinação pode não proporcionar nenhuma vantagem em termos de resultados clínicos, como a cura da infecção, ou menor desenvolvimento de resistência. Além disso, uma combinação de betalactâmico e aminoglicosídeo está associada a uma taxa mais elevada de nefrotoxicidade. Por conseguinte, existe atualmente uma tendência ao possível uso isolado de um betalactâmico/inibidor da betalactamase (piperacilina-tazobactam) ou de um carbapeném antipseudômonas (meropeném ou imipeném-cilastatina) como monoterapia, sem comprometer os desfechos do paciente. Entretanto, a monoterapia com um aminoglicosídeo ou uma quinolona não é sugerida para o tratamento da bacteriemia, visto que está associada a desfechos clínicos insatisfatórios. É necessário levar em consideração os dados locais de sensibilidade aos antimicrobianos *in vitro* relacionados com o nível de resistência dos isolados clínicos locais de *P. aeruginosa* a vários antibióticos.[11] A duração total habitual do tratamento da

bacteriemia era considerada de aproximadamente 14 dias no paciente sem neutropenia. Entretanto, as diretrizes atuais sobre infecções mais graves associadas à sepse e ao choque séptico recomendam uma duração adequada de 7 a 10 dias, além do controle da fonte, na maioria das infecções (que não se aplicam à endocardite, à osteomielite e a abscessos cerebrais ou renais), enquanto ciclos mais prolongados são apropriados para pacientes com focos de infecção que não podem ser drenados, deficiências imunológicas, incluindo neutropenia, e pacientes com resolução clínica lenta. A bacteriemia no paciente sem neutropenia pode ser decorrente de cateter venoso central ou de infecção em outra parte do corpo (p. ex., nos pulmões, no trato urinário ou em valvas cardíacas). A remoção de um cateter venoso central infectado pode ser necessária, além dos antibióticos sistêmicos administrados no tratamento da bacteriemia, enquanto a duração do tratamento da endocardite deve ser prolongado para alcançar 6 semanas, além da possibilidade de cirurgia cardiotorácica. No paciente com neutropenia, são necessários pelo menos 14 dias, e os antibióticos devem ser mantidos até que a contagem absoluta de neutrófilos seja igual ou superior a 500 células/μℓ. A bacteriemia no paciente com neutropenia pode exigir um tratamento prolongado de 4 a 6 semanas em caso de endocardite, infecção de localização profunda, trombose séptica ou bacteriemia persistente que ocorre mais de 72 horas após a retirada do cateter com administração de antibióticos apropriados.

A remoção de um cateter vascular infectado ou de outro dispositivo infectado (cateter urinário, implante) pode ser necessária para controlar a infecção relacionada com dispositivos causada por *P. aeruginosa*. O controle da fonte de uma infecção (drenagem de abscesso ou empiema, excisão de tecido necrótico) também é de suma importância.

Dependendo da sensibilidade aos antibióticos de isolados de *P. aeruginosa* rotineiramente encontrados em uma situação específica, um dos seguintes esquemas deve ser apropriado para bacteriemia por *P. aeruginosa*, contanto que a função renal,

avaliada pela depuração da creatinina, seja relativamente normal (> 50 a 60 mℓ/min): piperacilina-tazobactam intravenosa, 3,375 a 4,5 g a cada 6 a 8 horas; ceftazidima, 2 g a cada 8 horas; cefepima, 2 g a cada 8 a 12 horas; meropeném, 1 a 2 g a cada 8 horas; imipeném, 0,5 a 1 g a cada 6 horas; doripeném, 0,5 g (infusão de 1 hora) a cada 8 horas; ou aztreonam, 1,5 a 2 g a cada 6 a 8 horas (o aztreonam tem sido utilizado principalmente em pacientes com alergia aos betalactâmicos). O acréscimo de um aminoglicosídeo aos outros esquemas depende do nível de resistência aos antibióticos betalactâmicos observados em qualquer instituição. Se a administração de um segundo fármaco estiver indicada, pode-se acrescentar amicacina, 15 mg/kg a cada 24 horas, à antibioticoterapia com betalactâmicos. Foi sugerido que a adição de ciprofloxacino, 400 mg a cada 8 a 12 horas IV (em vez de um aminoglicosídeo) é igualmente efetiva.

Se for constatada uma resistência aos carbapenéns com espectro antipseudômonas, os antibióticos que devem ser considerados incluem o colistimetato de sódio (polimixina E ou colistina na forma parenteral) e polimixina B. Há duas formas de colistina disponíveis comercialmente: o sulfato de colistina e colistimetato de sódio (também denominado metanossulfonato de colistina, colistimetanossulfato pentassódico ou sulfonilmetato de colistina). O colistimetato de sódio é menos potente do que o sulfato de colistina. O sulfato de colistina é administrado por via oral (comprimidos ou xarope) em esquemas de descontaminação do intestino e topicamente como pó no tratamento de infecções bacterianas da pele. O colistimetato de sódio está disponível em formulações parenterais. O termo *colistina* utilizado ao longo deste capítulo refere-se à formulação de colistimetato de sódio, exceto quando especificado de outro modo.

A dose sugerida de colistina intravenosa em pacientes adultos com função renal normal é diferente entre os fabricantes nos EUA e no Reino Unido. Especificamente, nos EUA, a dosagem recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia de atividade de colistina base (75.000 a 150.000 UI/kg), dividida em 2 a 4 doses iguais (1

mg de atividade de colistina base, cerca de 30.000 UI; 1 mg de atividade de colistimetato de sódio, cerca de 12.500 UI). Entretanto, são necessários outros estudos para esclarecer melhor os esquemas posológicos adequados de colistina, particularmente em pacientes com disfunção ou insuficiência renal.

De acordo com uma bula de colistimetato de sódio (colistina) na Europa, são feitas as seguintes recomendações posológicas: 9.000.000 de unidades internacionais (UI) ao dia, em 2 a 3 doses fracionadas, se a depuração da creatinina for superior a 50 mℓ por minuto. Em pacientes em estado crítico, a dose de ataque é de 9.000.000 UI, seguida de dose de manutenção de 4.500.000 UI a cada 12 horas, diariamente. O intervalo entre a dose de ataque e o início da dose de manutenção não é especificado pelo fabricante; uma reunião de consenso internacional sugeriu que seja de 12 a 24 horas após a dose de ataque. São sugeridos os seguintes ajustes, de acordo com a bula: para depuração de creatinina (DC) inferior a 10 mℓ/min: 3.500.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas administradas com intervalo de 12 horas; para DC de 10 a menos de 30 mℓ/min: 4.500.000 a 5.500.000 UI/dia em 2 doses fracionadas; para DC de 30 a menos de 50 mℓ/min: 5.500.000 a 7.500.000 UI/dia. Pacientes submetidos a hemodiálise: nos dias de hemodiálise, 3.000.000 de UI após a sessão de hemodiálise. Nos dias sem hemodiálise: 2.250.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas.

Recentemente, as seguintes recomendações para a dosagem de metanossulfonato de colistina foram feitas por uma reunião de consenso internacional apoiada por várias sociedades científicas (American College of Clinical Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, entre outras):[12] para DC de 70 a menos de 80 mℓ/min: 9.000.000 (nove milhões) UI/dia, em 2 doses fracionadas, administradas com intervalo de 12 horas em infusão de mais de 30 a 60 minutos; para DC de 60 a menos de 70 mℓ/min: 8.350.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas; para DC de 50 a menos de 60 mℓ/min:

7.400.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas; para DC de 40 a menos de 50 mℓ por minuto: 6.650.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas; para DC de 30 a menos de 40 mℓ/min: 5.900.00 UI/dia, em 2 doses fracionadas; para DC de 20 a menos de 30 mℓ/min: 5.300.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas; para DC de 10 a menos de 20 mℓ/min: 4.850.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas; para DC de 5 a menos de 10 mℓ/min: 4.400.000 UI/dia, em 2 doses fracionadas.

No que diz respeito às polimixinas B, de acordo com a bula do medicamento, a recomendação é de 15.000 a 25.000 unidades/kg de peso corporal/dia em indivíduos com função renal normal. Essa quantidade deve ser reduzida a partir de 15.000 unidades/kg em indivíduos com comprometimento renal. Podem-se administrar infusões a cada 12 horas, e a dose diária total não deve ultrapassar 25.000 unidades/kg/dia.

Por outro lado, uma reunião de consenso internacional sugeriu uma dose de ataque de polimixina B, com base no peso corporal total (PCT) (equivalente a 20.000 a 25.000 UI/kg) durante 1 hora. Essa dose de ataque é seguida de uma dose de polimixina B de 1,25 a 1,5 mg/kg (equivalente a 12.500 a 15.000 UI/kg PCT), a cada 12 horas, em infusão de 1 hora. É interessante assinalar que se recomenda que as doses diárias de manutenção de polimixina B não sejam ajustadas se o paciente tiver comprometimento renal e que o ajuste da dose indicado na bula para comprometimento renal seja reavaliado, visto que não é respaldado por dados farmacocinéticos modernos. Entretanto, o consenso concluiu que são necessários estudos farmacocinéticos de maior porte em pacientes com insuficiência renal para validar as recomendações. Quando prescrevem colistina, os médicos devem estar atentos para as diferenças existentes nas recomendações posológicas, com base na formulação específica de colistina utilizada. Mais recentemente, a formulação parenteral de fosfomicina sódica tem sido utilizada em vários países da Europa em combinação com outros antibióticos com espectro antipseudômonas.[13]

Outra consideração importante é a infusão intravenosa prolongada dos antibióticos para explorar as propriedades farmacodinâmicas dos betalactâmicos no tratamento da *P. aeruginosa* e de outras infecções. Os antibióticos betalactâmicos têm atividade antimicrobiana que depende do tempo, e, portanto, a sua concentração alcançada no sangue com administração intravenosa prolongada está acima da concentração inibitória mínima durante períodos mais prolongados (proporção do tempo entre as doses acima da concentração inibitória mínima). Uma infusão prolongada de piperacilina-tazobactam durante 4 horas pode proporcionar benefício na sobrevida. Em geral, o meropeném é administrado em infusão relativamente curta de 30 minutos; uma infusão de meropeném longa é a que se estende para 3 horas. O doripeném não deve ser utilizado na pneumonia, de acordo com um aviso da FDA com base em um estudo comparando esse fármaco com o imipeném-cilastatina.

Apesar da introdução de novos antibióticos de amplo espectro no arsenal de antibióticos, é preciso lembrar que o ertapeném, a ceftarolina e a tigeciclina não têm atividade antipseudômonas.

## Tratamento da pneumonia

Os pacientes com PAV e PAH por *P. aeruginosa* podem ter isolados resistentes a muitos antibióticos, um problema que parece ser progressivamente mais grave. Considerando as funções renal e hepática normais, as seguintes recomendações foram feitas pela Infectious Diseases Society of America e pela American Thoracic Society sobre o tratamento da PAV causada por *P. aeruginosa* quando uma dupla cobertura antipseudômona é apropriada: ceftazidima IV, 2 g a cada 8 horas; cefepima, 2 g a cada 8 a 12 horas; imipeném, 500 mg a cada 6 horas ou 1 g a cada 8 horas; meropeném, 1 g a cada 8 horas; ou piperacilina-tazobactam, 4,5 g a cada 6 horas ou aztreonam, 2 g IV a cada 8 horas **mais** uma quinolona (levofloxacino, 750 mg IV, 1 vez/dia, **ou** ciprofloxacino, 400 mg IV, a cada 8 horas) **ou** um aminoglicosídeo (amicacina, 15 a 20 mg/kg 1 vez/dia, com nível

mínimo inferior a 4 a 5 µg/mℓ para a amicacina, gentamicina, 5 a 7 mg/kg IV, a cada 24 horas, ou tobramicina, 5 a 7 mg/kg a cada 24 horas) **ou** polimixina. A dosagem baseia-se na atividade da colistina base: 30 mg de atividade de colistina base (que correspondem a cerca de 80 mg do profármaco colistimetato) equivalem a 1 milhão de unidades internacionais. Na ausência de outras opções, o uso de aztreonam como adjuvante de outro betalactâmico é considerado aceitável no tratamento da PAV e da PAH, visto que apresenta diferentes alvos dentro da parede bacteriana.

As diretrizes atuais da IDSA sugerem a monoterapia para pacientes com PAV/PAH por *P. aeruginosa* que não apresentam choque séptico ou que não correm alto risco de morte e nos quais os resultados do antibiograma são conhecidos. A terapia de combinação é sugerida para pacientes com choque e com alto risco de morte. Em pacientes com *P. aeruginosa* sensível apenas às polimixinas, sugere-se o uso de polimixinas IV (colistina ou polimixina B) e de colistina inalada (administrada imediatamente após ser misturada com água estéril).

A recomendação atual na PAV consiste em um ciclo de 7 dias de antibioticoterapia, em vez de 8 a 15 dias, dependendo da taxa de melhora dos parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais. Em relação à subpopulação de PAV causada por bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose (que inclui *P. aeruginosa*), é particularmente importante o fato de não ter sido observada diferença na mortalidade ou na recorrência de pneumonia, em comparação com pacientes tratados durante um período mais longo.

## Tratamento de outras infecções

A antibioticoterapia de combinação com um betalactâmico antipseudômonas (penicilina ou cefalosporina antipseudômonas ou carbapeném [meropeném ou imipeném]) e um aminoglicosídeo ou quinolona antipseudômonas durante 6 semanas é sugerida para o tratamento da endocardite. A cirurgia é necessária em um número significativo de casos de endocardite do lado esquerdo por *P. aeruginosa*. Na endocardite do lado direito, a cirurgia é habitualmente evitada, visto que o uso de fármacos intravenosos irá expor o paciente ao risco de endocardite de prótese valvar.

O tratamento convencional da meningite causada por *P. aeruginosa* inclui ceftazidima e cefepima. As terapias alternativas consistem em aztreonam, ciprofloxacino e meropeném; deve-se considerar também o acréscimo de aminoglicosídeos a essas alternativas. A duração do tratamento estende-se por 3 semanas ou 2 semanas após a primeira cultura de líquido cerebrospinal estéril. A drenagem do abscesso ou empiema pode ser essencial para a cura. A FDA não aprovou nenhum agente antimicrobiano para uso intraventricular, e as recomendações específicas não estão bem definidas. A dose intraventricular diária é de 1 a 8 mg de gentamicina, 5 a 20 mg de tobramicina, 5 a 50 mg (habitualmente 30 mg) de amicacina, 5 mg de polimixina B e 10 mg de colistina.[15] A retirada de todos os componentes do *shunt* infectado, em combinação com terapia antimicrobiana adequada, parece ser o tratamento mais efetivo nas infecções de *shunt* do líquido cerebrospinal. A ventriculite da infecção de *shunt* parece apresentar uma resolução mais rápida com cateter de drenagem no local, e a presença do cateter possibilita o tratamento continuado da hidrocefalia até a resolução da infecção. A colocação de novo *shunt* exige uma cultura estéril do líquido cerebrospinal durante 10 a 14 dias. Os abscessos cerebrais necessitam de esforço para aspiração ou drenagem, exceto se forem múltiplos, de localização difícil, de pequeno tamanho (menos de 2,5 cm) ou se o paciente tiver

risco cirúrgico inaceitavelmente alto. O tratamento antibiótico é necessário durante 6 semanas, além da drenagem do(s) abscesso(s), e durante 6 a 8 semanas se não for efetuada sua drenagem.

No tratamento da ceratite, são recomendadas formulações de aminoglicosídeos ou quinolonas para uso tópico. Nos casos em que o comprometimento é extenso, podem-se administrar ceftazidima ou gentamicina por injeção subconjuntival. O tratamento da endoftalmite inclui antibióticos sistêmicos em altas doses para obter melhores concentrações no olho e antibióticos intravítreos. A ceftazidima tem sido o antibiótico utilizado com mais frequência nessa condição. Os aminoglicosídeos também são administrados por injeção subconjuntival e por via intraocular e, algumas vezes, são administrados por via intravenosa. Em geral, efetua-se a cirurgia adjuvante para remover o vítreo infectado (vitrectomia) na endoftalmite.

O tratamento da otite externa aguda também envolve o uso de antibióticos tópicos (soluções otológicas). É também importante proteger a orelha de qualquer umidade adicional e evitar uma lesão mecânica adicional por arranhadura. Os fármacos utilizados com mais frequência incluem ácido acético (ácido acético a 2% e ácido acético a 2%/hidrocortisona a 1%), soluções otológicas contendo aminoglicosídeos (neomicina mais polimixina B e hidrocortisona) e soluções otológicas contendo quinolona (ciprofloxacino 0,2%/hidrocortisona 0,1%, ciprofloxacino 0,3%/dexametasona 0,1% ou ofloxacino 0,3%). A remoção delicada de resíduos e a limpeza com uma mistura de ácido acético, álcool e água destilada também podem ser úteis. A drenagem crônica da orelha pode exigir tratamento tópico mais intensivo.

O tratamento da otite externa maligna envolve desbridamento do meato acústico, incluindo qualquer tecido necrótico, cartilagem e osso adjacente, em vez de desbridamento ósseo extenso ou descompressão do nervo

facial. Além disso, o tratamento com ciprofloxacino ou com um betalactâmico antipseudômonas (cefalosporina, como ceftazidima ou cefepima, carbapeném [meropeném ou imipeném] ou monobactâmico) é necessário por um período de 6 a 8 semanas. É muito importante providenciar um bom controle glicêmico para resolução da infecção. Não há nenhum ensaio clínico controlado randomizado para respaldar o uso do oxigênio hiperbárico no tratamento da otite externa maligna.

As infecções do trato urinário por *P. aeruginosa* são, em sua maioria, complicadas. Os cateteres, *stents* ou cálculos urinários devem ser removidos, se possível, para prevenir a recidiva. Em geral, 7 a 10 dias de tratamento antibiótico são suficientes, com até 2 semanas na presença de pielonefrite grave. Os abscessos (renais, perirrenais) devem ser drenados (particularmente se tiverem ≥ 3 cm), e deve-se administrar um ciclo prolongado de antibióticos por 4 a 6 semanas. As quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) têm a vantagem farmacodinâmica de alcançar excelentes concentrações no trato urinário, e o mesmo é válido para os aminoglicosídeos. Os betalactâmicos antipseudômonas/inibidores da betalactamase e os carbapenéns (o doripeném) foi aprovado para o tratamento das infecções do trato urinário complicadas e não complicadas, em uma dose de 500 mg IV [infusão de mais de 1 hora] a cada 8 horas, durante 10 dias, e das infecções intra-abdominais (500 mg IV, a cada 8 horas, durante 5 a 14 dias) são igualmente aceitáveis, tendo em vista os níveis normalmente elevados de excreção urinária. A ceftazidima-avibactam, em uma dose de 2,5 g a cada 8 horas, infundida durante 2 horas (2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam quando a depuração da creatinina for > 50 mℓ/min, com necessidade de modificações se a creatinina for inferior a 50 mℓ/min) e a ceftolazona-tazobactam, em infusão de 1,5 g a cada 8 horas, durante 1 hora (contanto que a depuração de creatinina seja > 50 mℓ/min, com necessidade de modificações se a creatinina for inferior a 50 mℓ/min) também são licenciadas

pela FDA para o tratamento das infecções do trato urinário causadas por *P. aeruginosa*.

O cefiderocol (S-649266) é uma cefalosporina siderófora com atividade *in vitro* contra bactérias gram-negativas, incluindo cepas de *P. aeruginosa* (resistentes aos carbapenéns e sensíveis aos carbapenéns). O fármaco foi testado clinicamente em um estudo de não inferioridade de fase II (2 g a cada 8 horas IV, durante 7 a 14 dias, com ajuste para função renal) contra o imipeném/cilastatina (1 g a cada 8 horas, com ajuste para função renal) nas infecções do trato urinário complicadas e não complicadas (até 30% dos pacientes) causadas por bactérias gram-negativas (incluindo *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. e *Acinetobacter* spp.) em 452 pacientes. O cefiderocol alcançou a não inferioridade *versus* imipeném/cilastatina para a cura clínica e erradicação microbiológica como parâmetro de avaliação. Os efeitos adversos graves foram de 4,7% para o cefiderocol e de 8,1% para o imipeném/cilastatina. O cefidirecol foi designado como Qualified Infectious Diseases Product pela FDA, o que possibilita uma revisão de prioridade e proporciona elegibilidade para estado de rápida aprovação.

A foliculite das banheiras de água quente é habitualmente autolimitada; nas infecções de resolução difícil, o ciprofloxacino oral, na dose de 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias, é efetivo. As infecções interdigitais dos dedos dos pés respondem ao uso tópico de compressas de ácido acético (3 a 5%), 2 a 4 vezes/dia, e, nos casos mais graves, ao ciprofloxacino oral, 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias; é necessário o tratamento concomitante da tinha do pé, quando presente. O ressecamento ajuda significativamente na eliminação da infecção. A aplicação de compressas de ácido acético a 5%, 2 a 4 vezes/dia, durante 4 a 16 semanas, e o desbridamento da parte onicolítica da unha são efetivos na maioria dos pacientes. As polimixinas tópicas também têm sido utilizadas. Em certas

ocasiões, procede-se à remoção da unha e utiliza-se ciprofloxacino oral se o tratamento tópico não tiver sucesso.

O tratamento das feridas por queimadura infectadas por *P. aeruginosa* é tanto cirúrgico quanto clínico. É necessário efetuar um extenso desbridamento da escara colonizada ou do tecido necrótico, além do tratamento antibiótico. O tratamento clínico segue os princípios descritos na seção sobre tratamento da bacteriemia.

O tratamento da osteocondrite por *P. aeruginosa* como complicação de feridas do pé por punção exige o uso de antibióticos intravenosos (cefepima, ceftazidima ou piperacilina-tazobactam) ou ciprofloxacino VO, durante 7 a 14 dias, além de intervenção cirúrgica para a obtenção de tecido por biopsia e retirada da cartilagem necrótica.

O tratamento da osteomielite vertebral nativa por *P. aeruginosa* exige um ciclo de 6 semanas dos seguintes antibióticos: os de primeira escolha (ajustados para a função renal) incluem cefepima, 2 g IV, a cada 8 a 12 horas, ou meropeném, 1 g IV, a cada 8 horas, ou doripeném (o doripeném é sugerido pelas diretrizes da IDSA, mas não pela FDA), 500 mg IV, a cada 8 horas. As alternativas incluem ciprofloxacino, 750 mg VO, a cada 12 horas, ou 400 mg IV, a cada 8 horas, ou ceftazidima, 2 g IV, a cada 8 horas. Em caso de alergia às penicilinas e na presença de cepas resistentes às quinolonas, sugere-se o uso de aztreonam, 2 g IV a cada 8 horas. As diretrizes atuais defendem a possível consideração de tratamento combinado da osteomielite vertebral natural com um betalactâmico antipseudômonas e ciprofloxacino ou betalactâmico antipseudômonas e um aminoglicosídeo.[16]

No tratamento da osteomielite crônica de vários ossos causada por *P. aeruginosa*, o ciprofloxacino tem sido extensamente utilizado. Os especialistas inferiram que o tratamento oral com ciprofloxacino, 750 mg, 2 vezes/dia, é aceitável como alternativa ao tratamento parenteral. Há relativamente poucos dados sobre a duração apropriada do

tratamento. Com mais frequência, relata-se uma duração de 6 a 12 semanas. A osteomielite crônica e a osteomielite esternoarticular frequentemente exigem o desbridamento do tecido ósseo necrótico. O tratamento da infecção de prótese articular, além do tratamento com antibióticos, pode exigir a remoção da prótese (troca em dois estágios habitualmente nos EUA, porém uma troca em um estágio também tem sido utilizada); entretanto, o médico deve identificar os pacientes que não sejam candidatos a nova prótese.

Os aminoglicosídeos não apresentam atividade ótima nos pulmões nas concentrações utilizadas para administração intravenosa. Por outro lado, a administração de aminoglicosídeos em aerossol pode produzir níveis adequados do fármaco na árvore traqueobrônquica. A tobramicina (300 mg por inalação, diariamente) e o aztreonam lisina inalado (75 mg, 3 vezes/dia, durante 28 dias) demonstraram ter segurança e eficácia em pacientes com FC[A1] e foram aprovados pela FDA apenas em pacientes com FC. Outro antibiótico que tem sido utilizado em diferentes partes do mundo, incluindo nos EUA (aprovado pela FDA para pacientes com FC), durante décadas para o tratamento das infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com FC é a forma inalatória da colistina. A efetividade e a segurança da colistina inalatória em pacientes com FC levou a um ressurgimento do uso do medicamento também em pacientes com infecção por *P. aeruginosa* na unidade de terapia intensiva.[14] A colistina inalatória não tem aprovação da FDA para pacientes sem FC e é utilizada em base compassiva.

## Infecções causadas por microrganismos anteriormente classificados como *Pseudomonas*

*Stenotrophomonas maltophilia* provoca uma variedade de afecções orgânicas. Manifesta-se como pneumonia, exacerbação aguda da DPOC, bacteriemia, infecção dos tecidos moles e da pele, celulite, miosite,

osteomielite, bacteriemia ou septicemia associada ao uso de cateter, meningite, endoftalmite, ceratite, esclerite, dacriocistite, endocardite, infecção do trato urinário e sepse biliar. Embora tenha sido considerada um patógeno raro no passado, isso está mudando. Com efeito, trata-se do décimo primeiro microrganismo cultivado com mais frequência em um estudo de vários hospitais dos EUA no período de 1993 a 2004 (4,3% de 74.934 bacilos gram-negativos). Além disso, a prevalência de *S. maltophilia* em pacientes com FC aumentou em um estudo relevante, de 6 a 12,7%, de 1995 a 2008. Foram desenvolvidos meios seletivos (vancomicina-imipeném-anfotericina B, ágar seletivo gram-negativo, BTB e SM2i) para facilitar a detecção de *S. maltophilia*, particularmente pelo fato de o agente ser frequentemente cocultivado em amostras de infecções polimicrobianas. Foi também utilizada a amplificação por PCR do 16 rRNA.

**TRATAMENTO**

A bactéria é altamente sensível ao sulfametoxazol-trimetoprima [SMX-TMP] (15 a 20 mg/kg/dia de trimetoprima IV, em 3 a 4 doses fracionadas), que é considerado o antibiótico de primeira escolha. Entretanto, estão surgindo cepas resistentes. Outros antibióticos que tem sido efetivos (as taxas de sensibilidade a antimicrobianos *in vitro* variam) contra isolados de *S. maltophilia* incluem ciprofloxacino (400 mg IV, a cada 12 horas/500 a 750 mg VO, a cada 12 horas), moxifloxacino (400 mg IV, 1 vez/dia), levofloxacino (750 mg IV, 1 vez/dia), ceftazidima (2 g IV, a cada 8 horas), ticarcilina-clavulanato (3,1 g a cada 4 horas), tigeciclina (dose de ataque de 100 mg IV, seguida de 50 mg IV, a cada 12 horas) e minociclina (100 mg IV a cada 12 horas); algumas vezes, esses fármacos são utilizados em combinação com sulfametoxazol-trimetoprima. A colistina ou as polimixinas B também têm sido utilizadas. A resistência inerente aos carbapenéns constitui uma característica notável dessa bactéria.

A melioidose é uma infecção causada por *B. pseudomallei*, que ocorre principalmente no Sudeste Asiático e na Austrália.[17,17b] Notavelmente, foi

adicionada a essas regiões geográficas o subcontinente indiano e Sri Lanka. É preciso também estar atento a possíveis focos nas Américas (México e parte norte da América do Sul) e na África (Madagascar). Os fatores de risco para melioidose incluem insuficiência renal, diabetes melito, consumo maciço de álcool, doença respiratória crônica, talassemia, terapia com glicocorticoides e câncer. Além disso, pode afetar viajantes imunocompetentes nas regiões anteriormente mencionadas. Curiosamente, observa-se uma associação sazonal com o período das chuvas em mais de três quartos dos casos. As manifestações clínicas variam desde uma infecção assintomática até infecção localizada da pele, pneumonia e sepse fulminante decorrente da bacteriemia. A formação de abscessos constitui uma característica habitual da doença. Outras manifestações consistem em artrite séptica, osteomielite, prostatite, manifestações neurológicas, como encefalite do tronco encefálico associada a paralisias de nervos cranianos ou mielite com fraqueza motora periférica e comprometimento dos rins e do baço. A parotidite supurativa, mesmo bilateral em 10% dos casos, constitui uma característica presente em pacientes com melioidose na Tailândia e no Camboja. A parotidite afeta principalmente crianças. A bactéria pode permanecer dormente e, em seguida, reativar. A porta de entrada inclui o sistema respiratório, a pele e o sistema gastrintestinal. Com efeito, a recorrência da melioidose se deve à reativação em cerca de três quartos dos casos.

## TRATAMENTO

É necessário um tratamento prolongado da bactéria, que envolve um esquema de 10 a 14 dias de administração intravenosa de antibiótico: ceftazidima, 2 g a cada 8 horas; meropeném, 1 g a cada 8 horas; ou imipeném, 1 g a cada 6 horas. Justifica-se a mudança do tratamento com ceftazidima para o meropeném se o paciente desenvolver falência de órgãos ou um novo foco de infecção, ou se a hemocultura permanecer positiva com 1 semana de tratamento. O prolongamento desse esquema parenteral para 4 semanas ou mais pode ser necessário em casos de choque séptico contínuo, abscessos de localização profunda ou de

órgãos, doença pulmonar extensa, osteomielite, artrite séptica e melioidose com manifestações neurológicas. Após a administração inicial de antibióticos IV, é necessário um ciclo extenso de erradicação oral com SMX-TMP (primeira escolha) durante 12 a 20 semanas).[A2] A duração ideal da erradicação oral ainda não foi estabelecida. A dose de SMX-TMP depende do peso: em pacientes com mais de 60 kg, 1.600 mg de SMX/320 mg de TMP, 2 vezes/dia; em pacientes com peso de 40 a 60 kg, 1.200 mg de SMX/240 mg de TMP a cada 12 horas; e em pacientes com peso abaixo de 40 kg, 800 mg de SMX/160 mg de TMP, a cada 12 horas. No caso de alergia ou de eventos adversos, foi proposto o uso de amoxicilina-clavulanato e doxiciclina como alternativas (segunda escolha) ao sulfametoxazol-trimetoprima. A dose de amoxicilina/clavulanato é dependente do peso: em pacientes com 60 kg ou mais, 3 comprimidos de 500/125 mg, 3 vezes/dia; e, em pacientes com menos de 60 kg, 2 comprimidos de 500/125 mg, 3 vezes/dia. É preciso assinalar que *B. pseudomallei* é um fator de bioterrorismo B, e, por conseguinte, o controle adequado da infecção e a notificação das autoridades são obrigatórios. Pode haver necessidade de profilaxia pós-exposição nesse contexto com SMX-TMP ou amoxicilina/clavulanato. As doses de SMX-TMP e de amoxicilina/clavulanato para profilaxia pós-exposição são as mesmas que aquelas sugeridas para erradicação com tratamento oral mencionadas anteriormente, porém com duração de apenas 3 semanas.

O mormo é uma infecção equina causada por *B. mallei*. Os seres humanos adquirem a doença por contato com cavalos ou, mais raramente, burros ou mulas no ambiente ocupacional. Manifesta-se, principalmente, como traqueobronquite, pneumonia, lesões cutâneas ou linfadenopatia. A doença foi erradicada em muitos países. Entretanto, podem ocorrer casos particularmente em associação a um risco ocupacional em veterinários, estudantes de veterinária, ferradores (que trabalham nos cuidados dos cascos), esfoladores (que trabalham com couro), trabalhadores em

transportes, soldados, pessoal dos matadouros, agricultores e criadores de cavalos. *Burkholderia mallei* continua sendo uma importante causa de zoonose, e, por conseguinte, é necessária uma vigilância veterinária adequada, particularmente pelo fato de *B. mallei* ser também um agente de bioterrorismo significativo (classe B). O tratamento de mormo nos seres humanos baseia-se em dados limitados.

**TRATAMENTO**

A abordagem ao tratamento assemelha-se àquela utilizada na melioidose, com administração inicial de meropeném, imipeném ou ceftazidima IV e, em seguida, sulfametoxazol-trimetoprima VO, durante 3 a 12 meses.

*B. cepacia* é um patógeno de plantas e seres humanos. Sua classificação evoluiu, assim como o seu nome. Antes *P. cepacia*, passou a ser conhecida como *Xanthomonas cepacia*. *B. cenocepacia*, *B. multivorans* e *B. cepacia* pertencem ao complexo *B. cepacia* e são patógenos que afetam principalmente pacientes com FC, doença granulomatosa crônica, doença falciforme, pacientes com queimaduras, pacientes com bronquiectasia e pacientes com neoplasia maligna. O complexo *B. cepacia* está implicado em infecções dos pulmões, do sangue e de outros locais em pacientes imunocomprometidos e, até mesmo, em pacientes imunocompetentes e crianças no ambiente hospitalar, em razão dos surtos. Os medicamentos em aerossol, as soluções de clorexidina, os guardanapos e roupas pré-fabricadas, juntamente com a transmissão horizontal, levaram a morbidade e mortalidade significativas. Normalmente, os pacientes com FC são, no início, portadores assintomáticos. Entretanto, a pneumonia e o declínio progressivo da função pulmonar estão associados a infecções pelo complexo *B. cepacia* em pacientes com FC. A apresentação mais dramática da doença pulmonar é a síndrome *cepacia*, uma pneumonia necrosante fulminante frequentemente acompanhada de bacteriemia. Outros tipos de infecção incluem meningite, endoftalmite, pericardite, endocardite, infecção de queimaduras, colangite, peritonite, abscessos no abdome, períneo ou escroto e pneumonia após transplante de pulmão.

## TRATAMENTO

Os dados de alta qualidade na literatura sobre o tratamento de infecções pelo complexo *B. cepacia* são escassos, e o tratamento empírico sugerido é ainda mais complicado pela resistência variável da bactéria aos antimicrobianos. O sulfametoxazol-trimetoprima (10 a 15 mg/kg/dia com base no componente trimetoprima) tem sido considerado o tratamento de primeira linha (observar que existem isolados do complexo *B. cepacia* resistentes ao SMX-TMP), porém outras opções de primeira linha incluem o meropeném (1 a 2 g a cada 8 horas) ou a ceftazidima (2 g a cada 8 horas). As opções de segunda linha incluem aminociclina (100 mg IV, a cada 12 horas), o ciprofloxacino, a ticarcilina/clavulanato e a piperacilina-tazobactam. Embora o ciprofloxacino também tenha sido utilizado no tratamento de infecções pelo complexo *B. cepacia*, o European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) relatou que *B. cepacia* é inerentemente resistente ao ciprofloxacino. Além disso, o Clinical and Laboratory Standards Institute relatou uma resistência intrínseca à piperacilina/tazobactam, enquanto o EUCAST relatou uma resistência intrínseca à ticarcilina/clavulanato. Em virtude da resistência variável do complexo *B. cepacia*, o tratamento de pacientes em estado crítico tem utilizado combinações de antibióticos de primeira e de segunda linha (combinações duplas ou até mesmo triplas).

## PREVENÇÃO

A prevenção primária das infecções por *Pseudomonas* inclui a prevenção da poluição das águas por esse microrganismo. Isso se aplica tanto ao ambiente público quanto ao hospitalar. Os surtos têm sido associados a ambientes aquáticos, como banheiras de hidromassagem, piscinas e *spas*. Por conseguinte, o controle do crescimento desse microrganismo no ambiente de lazer por meio de tratamento antibacteriano adequado da água é fundamental, comparável ao controle praticado em hospitais. Deve-se evitar

a contaminação de vários equipamentos e dispositivos (*i. e.*, implantes mamários, implantes oculares e dispositivos de irrigação dos seios). Nunca é demais enfatizar a higienização das mãos na prevenção de infecções causadas por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *B. cepacia*. A filtração da água hospitalar no local de utilização também tem sido realizada na luta contra as infecções causadas por *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*. As práticas de barreira de enfermagem podem diminuir a transmissão horizontal, particularmente no ambiente de terapia intensiva. O isolamento de pacientes infectados com *P. aeruginosa* extensamente resistente a fármacos e pandrogarresistente e as medidas de controle de infecção estritas (pessoal e equipamentos especializados, uso de aventais e luvas) podem ser necessários para evitar a disseminação intra-hospitalar. Entretanto, até mesmo soluções antissépticas podem estar contaminadas por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *B. cepacia*. Os fatores que encurtam o tempo de internação e que diminuem o uso de antibióticos tendem a reduzir a incidência dessas infecções.

## PROGNÓSTICO

As infecções por *P. aeruginosa* estão associadas a uma elevada mortalidade, mesmo com tratamento. Foram relatadas taxas de mortalidade de 30% na bacteriemia por *P. aeruginosa*.[18] Existem também diferenças entre infecções por *P. aeruginosa* tratadas adequadamente e tratadas de modo inadequado, com taxas de mortalidade que até mesmo duplicam quando são utilizados antibióticos inapropriados (habitualmente para cepas multidrogarresistentes). Além disso, as infecções causadas por *P. aeruginosa* estão associadas a um aumento do tempo de internação e custos médicos. A perda da visão constitui o resultado grave da infecção oftalmológica. A resistência aos antibióticos associada a *P. aeruginosa* provavelmente continuará representando uma enorme carga para as vidas humanas e recursos financeiros nos próximos anos.

As infecções por *S. maltophilia* estão associadas a mortalidade atribuível de até 37% se não forem tratadas apropriadamente. A melioidose está associada a uma taxa de mortalidade de 14% na Austrália e de até 40% em países do Sudeste Asiático, quando tratada. Felizmente, os relatos de

mormo são raros nos seres humanos. A mortalidade associada ao mormo com tratamento é de cerca de 40 a 50%. *B. cepacia* tem predileção por pacientes com FC e, com frequência, sinaliza um prognóstico geral sombrio nesses pacientes. Além disso, *B. cepacia* parece afetar adversamente o transplante. Com efeito, em pacientes que apresentam a síndrome *cepacia*, a sobrevida é incomum. Além disso, muitos centros de transplante não apoiam a realização de transplante na presença de *B. cepacia*, em razão do prognóstico grave associado à infecção no período pós-transplante.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD001021.

A2. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradicative treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:807-814.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:1-29.
2. Wiener LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-1301.

3. Corlouer C, Lamy B, Desroches M, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* healthcare-associated infections: identification of two main pathogenic genetic backgrounds. *J Hosp Infect*. 2017;96:183-188.
4. Perual Samy R, Stiles BG, Sethi G, et al. Melioidosis: clinical impact and public health threat in thetropics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-28.
5. Sylvester MJ, Sanghvi S, Patel VM, et al. Malignant otitis externa hospitalizations: analysis of patient characteristics. *Laryngoscope*. 2017;127:2328-2336.
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:575-582.
7. Crull MR, Somayaji R, Ramos KJ, et al. Changing rates of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1089-1095.
8. Sujimoto S, Miyoshi K, Yamane M, et al. Lung transplantation for diffuse panbronchiolitis: 5 cases from a single centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22:679-681.
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304-377.

11. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37:177-192.
12. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39.
13. Falagas ME, Rafailidis PI. Fosfomycin: the current status of the drug. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1144-1146.
14. Wood GC, Swanson JM. An update on aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *Ann Pharmacother*. 2017;51:1112-1121.
15. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:e64-e65.
16. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 infectious diseases society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61:e26-e46.
17. Hadano Y. Imported melioidosis in Japan: a review of cases. *Infect Drug Resist*. 2018;11: 163-168.
17b. Birnie E, Virk HS, Savelkoel J, et al. Global burden of melioidosis in 2015: a systematic review and data synthesis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:892-902.

18. Pena C, Cabot G, Gomez-Zorrilla S, et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2015;60:539-548.

**Qual das seguintes bactérias está mais comumente associada a infecções hospitalares nos EUA?**

- A. *Stenotrophomonas maltophilia*.
- B. *Burkholderia cepacia*.
- C. *Pseudomonas aeruginosa*.
- D. *Burkholderia mallei*.
- E. *Burkholderia pseudomallei*.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre *Pseudomonas aeruginosa*?**

- A. Trata-se de uma bactéria gram-negativa imóvel.
- B. Não constitui a única causa de ectima gangrenoso.
- C. A endocardite por *P. aeruginosa* está sempre associada a febre alta.

D. O ertapeném é efetivo como tratamento contra *P. aeruginosa*.

E. A tigeciclina é efetiva como tratamento contra *P. aeruginosa*.

Concluir questão

**Qual dos seguintes grupos de pacientes correm risco aumentado de desenvolver infecções por *P. aeruginosa*?**

A. Pacientes com neutropenia.

B. Pacientes com fibrose cística.

C. Pacientes com artropatia de Charcot.

D. Pacientes que necessitam de ventilação mecânica.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual dos seguintes fármacos é considerado de primeira escolha para *Stenotrophomonas maltophilia*?**

A. Doxiciclina.

B. Meropeném.

C. Sulfametoxazol-trimetoprima.

D. Ciprofloxacino.

E. Ceftazidima.

Concluir questão

**As seguintes afirmativas são verdadeiras sobre a infecção causada por *Burkholderia pseudomallei*, exceto:**

A. O Sudeste Asiático, a Austrália, o subcontinente indiano e Sri Lanka são os locais com risco aumentado dessa infecção.

B. Os fatores de risco para infecção incluem insuficiência renal, diabetes melito e consumo maciço de álcool.

C. A infecção é denominada melioidose.

D. É necessário um esquema de erradicação estendido com sulfametoxazol-trimetoprima durante 1 mês após o tratamento intravenoso inicial.

E. A recorrência da melioidose é decorrente de uma reativação.

Concluir questão

# 291

# DOENÇAS CAUSADAS POR ESPÉCIES DE *ACINETOBACTER* E *STENOTROPHOMONAS*

KEITH S. KAYE E ROBERT A. BONOMO

## ESPÉCIES DE *ACINETOBACTER*

### DEFINIÇÃO

#### O patógeno

As espécies de *Acinetobacter* são bactérias gram-negativas aeróbias, de formato cocobacilar e, em geral, descritas como aeróbias, não fermentadoras de lactose, não fastidiosas, imóveis, catalase-positivas e oxidase-negativas. Únicas entre os micróbios patogênicos, a aparência das espécies de *Acinetobacter* visualizadas com coloração de Gram depende altamente do ciclo de vida. Nas fases iniciais de crescimento, as espécies de *Acinetobacter* aparecem em forma de bacilo. Na fase estacionária, elas adquirem a morfologia cocobacilar de *Acinetobacter* spp. A descrição dessas espécies como "imóveis" está sendo seriamente questionada.

No contexto deste capítulo, *Acinetobacter* spp. refere-se especificamente a *A. baumannii* e ao complexo *A. baumannii-calcoaceticus*. A e-Tabela 291.1 fornece uma lista representativa das espécies de *Acinetobacter*. Os métodos moleculares utilizados na identificação e na classificação de *Acinetobacter* estão listados na e-Tabela 291.2.

| e-Tabela 291.1 | Membros representativos do gênero *Acinetobacter.** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| *Acinetobacter albensis*<br>*Acinetobacter apis*<br>*Acinetobacter baumannii*, *genoma Acinetobacter* sp. 2; cepa de referência ATCC 19606 | *Genoma Acinetobacter* sp. 3, cepa de referência ATCC 19004 |
| *Acinetobacter baylyi* | *Genoma Acinetobacter* sp. 6 |
| *Acinetobacter beijerinckii*<br>*Acinetobacter bohemicus*<br>*Acinetobacter bouvetii* | *Genoma Acinetobacter* sp. 10 |
| *Acinetobacter calcoaceticus*, *genoma Acinetobacter* sp. 1, cepa de referência ATCC 23055 | *Genoma Acinetobacter* sp. 11 |
| *Acinetobacter courvalni*<br>*Acinetobacter gerneri* | *Genoma Acinetobacter* sp. 13BJ ou 14TU |
| *Acinetobacter grimontii* | *Genoma Acinetobacter* sp. 14BJ |
| *Acinetobacter haemolyticus*, *genoma Acinetobacter* sp. 4, cepa de referência ATCC 17906 | *Genoma Acinetobacter* sp. 15BJ |
| *Acinetobacter johnsonii*, *genoma Acinetobacter* sp. 7, cepa de referência ATCC 17909 | *Genoma Acinetobacter* sp. 10 |
| *Acinetobacter junii* | *Genoma Acinetobacter* sp. 16 |

| | |
|---|---|
| *Acinetobacter lwoffii* | *Genoma Acinetobacter* sp. 17 |
| *Acinetobacter parvus* | Genoma Acinetobacter sp. 13TU, cepa de referência ATCC 17903<br>Atualmente denominado *Acinetobacter nosocomialis* |
| *Acinetobacter radioresistens* | *Genoma Acinetobacter* sp. 15TU |
| *Genoma Acinetobacter* sp. 12 | |
| *Acinetobacter seiferti*<br>*Acinetobacter schindleri* | *Genoma Acinetobacter* sp. entre 1 e 3 |
| *Acinetobacter tandoii* | Genoma Acinetobacter sp. próximo a 13TU |
| *Acinetobacter tjernbergiae* | *Acinetobacter pittii* |
| *Acinetobacter townerii* | *Acinetobacter ursingii* |
| *Acinetobacter venetius* | |

*São acrescentadas as designações de espécies do genoma. Quando apropriado, o número da cepa de referência da American Type Culture Collection (ATCC) é fornecido.

| **e-Tabela 291.2** | Métodos de identificação e tipagem utilizados para caracterizar espécies de *Acinetobacter*. |
|---|---|
| Análise de restrição de genes rRNA 16S | |
| Polimorfismo de comprimento de fragmento amplificado | |
| Amplificação de gene $bla_{OXA-51}$ | |

| |
|---|
| Reação em cadeia da polimerase acoplada com espectrometria de massas com ionização por *electrospray* |
| Tipagem de sequências *multilocus* |
| Ribotipagem |
| Digestão por enzima de restrição das sequências espaçadoras intergênicas de rRNA 16S-23S |
| Análise de sequência da região espaçadora do gene do rRNA 16S-23S |
| Sequenciamento do gene *rpoB* e seus espaçadores flanqueadores |
| Ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz-tempo de voo |
| Sequenciamento completo do genoma (WGS) |

## EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Acinetobacter* podem colonizar muitas superfícies do corpo e podem causar infecção em praticamente todos os órgãos e sistemas.[1] Em consequência, existem diversas síndromes clínicas comuns associadas à infecção por *Acinetobacter*. As infecções mais comuns são respiratórias (pneumonia), da corrente sanguínea (bacteriemia), do trato urinário, de feridas, da pele e dos tecidos moles e infecções de queimaduras; osteomielite secundária a traumatismo; e meningite.[2] Em geral, a infecção só é observada em hospedeiros em estado crítico, imunocomprometidos ou que sofreram lesão. Recentemente, infecções por *Acinetobacter* spp. estão sendo descritas em pacientes sem problemas clínicos significativos em contexto comunitário.

Durante essa última década, a *Acinetobacter* spp., nos EUA, passou de um patógeno encontrado principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) para um patógeno capaz de afetar pacientes em enfermarias não UTI,

pacientes em ambientes de cuidados prolongados[3,4] e militares com ferimentos de combate sofridos no Oriente Médio. Em geral, existem poucas características distintivas da infecção por *Acinetobacter* spp., com exceção, em alguns casos, das manifestações cutâneas. A frequência das infecções por *Acinetobacter* é, geralmente, maior no verão do que em outras estações.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Pneumonia

Em razão da colonização da orofaringe e de tubos de traqueostomia em pacientes em ventilação mecânica, as vias respiratórias superiores constituem o local mais comum de infecção por espécies de *Acinetobacter*. As duas síndromes distintas associadas à infecção do sistema respiratório por *Acinetobacter* são a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e a pneumonia associada a cuidados de saúde (PACS).[5] Em regiões tropicais da China, Ásia, Austrália e Pacífico Sul, a PAC causada por espécies de *Acinetobacter* está sendo cada vez mais reconhecida. Em alguns locais, a incidência pode ultrapassar 15%. Os relatos têm destacado o surgimento de *Acinetobacter* como causa comum da PAC na China ocidental. Na Arábia Saudita, o *Acinetobacter* é o patógeno mais comum ligado à pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) de início tardio e recorrente em UTI de adultos.

As comorbidades comuns que predispõem à PAC causada por espécies de *Acinetobacter* incluem principalmente a doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema), a doença renal, o diabetes melito e o alcoolismo.[6] A PAC causada por espécies de *Acinetobacter* parece estar associada a uma elevada incidência de bacteriemia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e morte (em alguns relatos, as taxas de mortalidade são $\geq$ 50%). As razões para essas apresentações fulminantes ainda não são conhecidas. Raramente, a PAC causada por espécies de *Acinetobacter* pode se manifestar com consolidação e múltiplos abscessos pulmonares.

Com mais frequência, as espécies de *Acinetobacter* constituem uma causa de pneumonia em pacientes que apresentam fatores de risco para

microrganismos resistentes a antimicrobianos, frequentemente manifestada como PAV. Nos EUA, as espécies de *Acinetobacter* constituem importante causa de PAV. A PACS por *Acinetobacter* assemelha-se, em grande parte, ao espectro clínico das pneumonias causadas por microrganismos gram-negativos (infiltrados bilaterais, derrame pleural, cavitação, hipoxemia e bacteriemia). A maioria dos casos é descrita em pacientes em ventilação mecânica. Os principais fatores associados à PACS por espécies de *Acinetobacter* incluem ventilação mecânica, exposição prévia a antibióticos, internação em UTI, cirurgia e doença pulmonar subjacente. O grande desafio que complica a pneumonia hospitalar causada por espécies de *Acinetobacter* é o isolamento frequente de cepas multidrogarresistentes (MDR) e, algumas vezes, extensamente drogarresistentes (XDR). Quando os isolados são MDR ou XDR, as opções de tratamento ficam limitadas e as complicações rapidamente surgem.[7,8] A PACS causada por *Acinetobacter* MDR tem sido associada a internações excessivamente prolongadas e mortalidade, embora alguns estudos tenham relatado desfechos semelhantes em comparação com pacientes em controle, com gravidade correspondente de doença e duração de permanência na UTI.

## Bacteriemia

A infecção da corrente sanguínea causada por espécies de *Acinetobacter* representa, com frequência, uma consequência da infecção de cateteres intravenosos (p. ex., infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter central ou ICSRC) ou secundária à PACS por *Acinetobacter*. Com menos frequência, as infecções de ferida podem causar bacteriemia. Na maioria das séries, a mortalidade associada à infecção da corrente sanguínea varia de aproximadamente 15 a mais de 50%.

## Infecção do trato urinário

As infecções do trato urinário são mais comumente causadas por bacilos gram-negativos entéricos; só raramente essas infecções são causadas por espécies de *Acinetobacter*. O cateter vesical de demora tem sido implicado como principal fator de risco na infecção do trato urinário (cistite e pielonefrite) causada por essas espécies.

## Infecções de feridas, de queimaduras, da pele e de tecidos moles

Em muitas séries clínicas até hoje, as feridas traumáticas ou pós-operatórias, as queimaduras e as infecções da pele e dos tecidos moles (IPTM) constituem as causas mais comuns de infecções por *Acinetobacter*. Com maior probabilidade, a combinação do uso de antibióticos, a colonização e o comprometimento ou desvitalização dos tecidos é responsável. O espectro da infecção pode se estender desde celulite até fasciite necrosante.

Em consequência do surto de *A. baumannii* entre militares no Iraque e no Afeganistão, os relatos de infecções graves de feridas e IPTM provocadas por esse patógeno estão aumentando em frequência. A IPTM necrosante associada ao *A. baumannii* ocorre em hospedeiros com comorbidades subjacentes (p. ex., traumatismo, cirrose) e, constantemente, é acompanhada de bacteriemia. A infecção por *Acinetobacter* tornou-se cada vez mais comum entre pacientes internados em unidades de queimados, resultando, algumas vezes, em surtos por toda a unidade. O tratamento é frequentemente complicado por multidrogarresistência e presença de copatógenos. A maioria dos casos exige desbridamento cirúrgico e resulta em mortalidade substancial. Além disso, o uso de cateteres venosos centrais e a nutrição parenteral total são mais comuns entre pacientes com IPTM. As IPTM associadas a espécies de *Acinetobacter* podem se manifestar com aparência de casca de laranja, com pequenas vesículas superpostas (Figura 291.1); quando não tratadas, podem evoluir para a infecção necrosante com bolhas (hemorrágica e não hemorrágica).

## Osteomielite

Os conflitos no Iraque e no Afeganistão destacaram os primeiros casos de osteomielite causada por espécies de *Acinetobacter*. Antes dessa época, foram relatados raros casos de osteomielite em soldados durante as guerras da Coreia e do Vietnã. A maioria dos relatos iniciais do Oriente Médio descreveu uma osteomielite de “foco contíguo”. Esses pacientes tinham fraturas expostas ou osso exposto com sinais visíveis de infecção: purulência, tecido necrótico ou contaminação ambiental com osso exposto;

temperatura acima de 38°C; contagem de leucócitos superior a 12.000/μℓ; e identificação de espécies de *Acinetobacter* em cultura de tecido de ferida profunda obtido no intraoperatório. Muitas vezes, essas infecções exigem vários desbridamentos cirúrgicos do osso necrótico.

## Meningite

Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de meningite por *Acinetobacter* no contexto pós-neurocirúrgico, com mortalidade acima de 15 a 30%. Em geral, a infecção envolve cateteres intraventriculares.[9] Embora o *Acinetobacter* seja uma causa incomum de meningite na comunidade, a frequência é maior nos casos de meningite adquirida no hospital, particularmente em pacientes com meningite envolvendo um cateter intraventricular de demora.

**FIGURA 291.1 Celulite provocada por *Acinetobacter baumannii*.** Há um eritema edematoso em casca de laranja característico, com vesículas associadas que podem coalescer, formando bolhas não hemorrágicas. (De Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. *Acinetobacter baumannii*–associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect* [*Larchmt*]. 2010;11:49-57.)

## DIAGNÓSTICO

Existem hoje mais de 50 espécies diferentes do gênero *Acinetobacter*, e a sua classificação e identificação permanecem problemáticas para os médicos. Os sistemas automatizados e bioquímicos algumas vezes não são acurados na identificação de espécies de *Acinetobacter*. A introdução da

ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz com analisador por tempo de voo (MALDI-TOF) no laboratório clínico pode facilitar um melhor diagnóstico.

## TRATAMENTO

Um número crescente de cepas de espécies de *Acinetobacter* demonstra resistência a todos os antibióticos e, geralmente, essas cepas são responsáveis por surtos em hospitais de grande porte. Essas cepas multidrogarresistentes (MDR) ou extremamente drogarresistentes (XDR) mostram-se resistentes a três ou mais classes de antibióticos. Entre os genes de resistência encontrados em espécies de *Acinetobacter* destaca-se um grande conjunto de genes que codificam betalactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e muitas bombas de efluxo. Ainda mais preocupante é o surgimento de cepas XDR de *Acinetobacter* resistentes aos carbapenéns[10] e ao sulbactam, deixando poucas exceções de tratamento. Infelizmente, também ocorre resistência a agentes de *última linha*, como os peptídios antimicrobianos catiônicos, a colistina (polimixina E),[11] e seu parente próximo, a polimixina B. Lamentavelmente, a resistência à colistina está se tornando mais comum, visto que os médicos são forçados a utilizar esse agente com mais frequência. Em ambientes hospitalares, as espécies de *Acinetobacter* são capazes de suportar o ressecamento (dessecação) e podem ser até mesmo transmitidas por aerossóis/gotículas respiratórias. Combinadas com a resistência a fármacos, essas características criam um enorme desafio ao controle de infecção.

A resistência crescente a uma variedade de agentes antimicrobianos complica o tratamento das infecções causadas por espécies de *Acinetobacter*. Em geral, as infecções por cepas mais resistentes de *Acinetobacter* estão associadas a desfechos menos favoráveis do que as infecções causadas por cepas mais sensíveis. Esses resultados piores provavelmente se devem, em parte, às opções limitadas ou subótimas de tratamento, bem

como à demora no tempo de implementação da terapia antimicrobiana efetiva em pacientes com infecções causadas por cepas de *Acinetobacter* MDR e XDR.

As doses de tratamento indicadas a seguir pressupõem uma função renal normal e precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal. Quando “sensível”, o *Acinetobacter* é habitualmente tratado com sulbactam ou com um carbapeném. Uma dose comumente utilizada de sulbactam (na formulação de ampicilina-sulbactam nos EUA) é de 3 g IV, a cada 6 horas. Alguns especialistas recomendam uma dose mais alta de ampicilina-sulbactam (3 g IV, a cada 4 horas). Os esquemas de carbapenéns comumente utilizados incluem o imipeném, 500 a 1.000 mg IV, a cada 6 horas, ou o meropeném, 500 a 1.000 mg IV, a cada 8 horas. Alguns especialistas recomendam o uso de doses mais altas de meropeném (1 g IV, a cada 6 horas, ou 2 g IV, a cada 8 horas). É preciso ter cautela: a sensibilidade ao imipeném nem sempre se traduz em sensibilidade ao meropeném, e a sensibilidade à ceftazidima nem sempre indica que a cefepima pode ser utilizada. Os aminoglicosídeos constituem uma opção para o tratamento da infecção do trato urinário e, possivelmente, de infecções sistêmicas. Infelizmente, a presença de metiltransferases ribossômicos limita o uso da plazomicina.

O tratamento da infecção por *Acinetobacter* XDR representa um desafio.[12] A tigeciclina (dose de ataque de 100 mg, seguida de 50 mg IV, a cada 12 horas) e a minociclina (200 mg IV ou VO inicialmente, seguidos de 100 mg IV ou VO, a cada 12 horas) apresentam boa atividade *in vitro* contra muitas cepas de *Acinetobacter* XDR. Alguns especialistas recomendam doses mais altas de manutenção da tigeciclina (100 mg IV, a cada 12 horas) e de minociclina (200 mg IV ou VO, a cada 12 horas). Esses agentes são apropriados no tratamento da IPTM; todavia, em razão das baixas concentrações séricas e da falta de experiência clínica no tratamento de *Acinetobacter* MDR e XDR, a monoterapia com esses fármacos deve ser, em sua maior parte,

evitada nas infecções invasivas, como bacteriemia e pneumonia. Algumas vezes, não há alternativa ao uso de tigeciclina, visto que pode constituir o único agente disponível com atividade *in vitro* contra cepas de *Acinetobacter* infectantes. A eravaciclina, uma nova fluorociclina sintética, pode desempenhar um papel contra *Acinetobacter* spp., decorrente de uma melhor CIM.

As infecções invasivas causadas por cepas XDR, como bacteriemia, pneumonia e infecções profundas de feridas, são frequentemente tratadas com um antimicrobiano polimixina, o colistimetato de sódio (CMS, frequentemente designado como colistina) ou a polimixina B. Se o CMS for utilizado, deve-se administrar uma dose de ataque de 300 mg de atividade base de colistina, seguida de uma dose de manutenção de 150 a 180 mg de atividade base de colistina, a cada 12 horas, com ajuste subsequente da dose para doença renal, de acordo com as diretrizes publicadas.[13] Se for utilizada a polimixina B, deve-se administrar uma dose de ataque IV de 2,5 mg/kg × 1, seguida de uma dose de 2,5 a 3,0 mg/kg/dia durante infusão IV contínua ou em doses fracionadas, a cada 12 horas, em infusão durante um período de 60 minutos.[14]

Com frequência, os médicos tratam as infecções invasivas causadas por *Acinetobacter* XDR com terapia combinada, embora não se disponha de dados controlados prospectivos que demonstrem a superioridade dessa terapia. Os agentes habitualmente combinados com as polimixinas incluem rifampicina (10 mg/kg/dia, sem ultrapassar 600 mg), imipeném ou meropeném, sulbactam (ampicilina-sulbactam), tigeciclina ou minociclina, e aminoglicosídeos. Entretanto, em ensaios clínicos controlados, nem a rifampicina nem o meropeném contribuíram com algum benefício clínico mensurável comparado à monoterapia com colistina no tratamento da infecção grave por *Acinetobacter* MDR ou XDR.[A1,A2] O papel da terapia combinada na prevenção do surgimento de resistência às polimixinas durante o tratamento permanece incerto. Seria necessário um ensaio clínico prospectivo que incluísse uma análise genotípica das

cepas de *Acinetobacter* infectantes para abordar o impacto da terapia combinada sobre o desenvolvimento de resistência. Além disso, o benefício de colistina aerossolizada ainda não foi estabelecido.

O principal efeito adverso da terapia com polimixina é a nefrotoxicidade.[15] Os avanços atuais ampliaram nossa compreensão da farmacocinética, farmacodinâmica e posologia das polimixinas, porém este é ainda um campo emergente e em mudança. Há um interesse promissor no uso de antioxidantes (p. ex., ácido ascórbico) para prevenir a nefrotoxicidade, porém não foram realizados estudos controlados randomizados e adequadamente validados.

Nos casos de meningite causada por espécies de *Acinetobacter*, o tratamento deve consistir em meropeném IV (2.000 mg a cada 8 horas) mais administração intraventricular/intratecal de um aminoglicosídeo (gentamicina ou amicacina, dependendo das sensibilidades). A gentamicina intraventricular/intratecal é administrada em uma dose de 4 mg, 1 vez/dia, a cada 1 a 3 dias, até obtenção melhora clínica e microbiológica. A amicacina pode ser utilizada em lugar da gentamicina, na dose de 30 mg, 1 vez/dia, se necessário. Para os casos de meningite por *Acinetobacter* XDR, a colistina ou polimixina B IV devem ser suplementadas com a administração intraventricular ou intratecal de colistina, 10 mg/dia, ou polimixina B, 5 a 10 mg/dia.

## PREVENÇÃO

As práticas de prevenção de infecção, incluindo higienização das mãos, utilização de precauções de contato, manutenção da limpeza do ambiente e implementação de gestão de antimicrobianos, podem ajudar a prevenir a disseminação do *Acinetobacter* no hospital. Durante os surtos, o isolamento dos pacientes e o uso de uma equipe especializada nos cuidados de pacientes isolados podem ser necessários para controlar a disseminação. A retirada de dispositivos de demora de pacientes, incluindo cateteres

vasculares e tubos endotraqueais, pode ajudar a prevenir a colonização e a infecção por *Acinetobacter*.

## PROGNÓSTICO

A infecção invasiva por *Acinetobacter* tem sido associada a taxas de mortalidade brutas de mais de 50% e a aumentos na duração da permanência na UTI de 6 dias e duração de permanência hospitalar total de mais de 14 dias, com dados indicando que a infecção constitui uma causa, e não um marcador, de prognóstico mais sombrio.[16] As infecções fatais por *A. baumannii* em pacientes relativamente imunocompetentes parecem estar relacionadas com a clade B.[17] Entretanto, com o uso de terapia empírica precoce apropriada, a taxa de mortalidade da infecção adquirida na comunidade pode ser reduzida para 11%.[18] As infecções causadas por cepas de *Acinetobacter* MDR e XDR estão associadas a aumentos da mortalidade e da duração da hospitalização, comparadas a cepas mais sensíveis de *Acinetobacter*.[19]

# *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

## DEFINIÇÃO

*Stenotrophomonas maltophilia* atraiu muita atenção, visto que é frequentemente MDR em decorrência de fatores intrínsecos e adquiridos. *Stenotrophomonas maltophilia* contribui significativamente para a morbidade, mas, em geral, não para a mortalidade de pacientes imunocomprometidos.

### O patógeno

*Stenotrophomonas maltophilia* é uma bactéria gram-negativa que necessita de metionina para o seu crescimento; à semelhança do *Pseudomonas aeruginosa* e de espécies de *Acinetobacter*, esse microrganismo não é fermentador de lactose. *Stenotrophomonas maltophilia* apresenta flagelos que são multitríquios (mais de um flagelo surgindo do polo) e distingue-se de *P. aeruginosa* por ser oxidase-negativo. As colônias de *S. maltophilia*

podem aparecer na cor amarelo-pálida ou verde-lavanda em placas de ágar-sangue. O microrganismo emite um leve odor semelhante ao da amônia, que é utilizado na identificação preliminar.

*Stenotrophomonas maltophilia* pode colonizar superfícies inanimadas no hospital, incluindo cateteres, líquido intravenoso, abastecimento de água e equipamentos hospitalares. Esse patógeno também pode sobreviver em desinfetantes de grau hospitalar. Outras fontes associadas aos cuidados de saúde de *S. maltophilia* incluem líquidos intravenosos contaminados, abastecimento de água e gelo do hospital, nebulizadores, máquinas de diálise, circuitos de ventilação, termômetros, analisadores de gasometria, bombas intra-abdominais com balão e monitores de pressão venosa central e pressão arterial.

## EPIDEMIOLOGIA

Apesar de abrigar muitos genes de resistência, pouco se sabe sobre a virulência de *S. maltophilia*. Entretanto, diversos fatores de risco estão associados à infecção por *S. maltophilia* (Tabela 291.1). Embora *S. maltophilia* seja considerada primariamente como patógeno nosocomial (trata-se do terceiro bacilo gram-negativo não fermentador patógeno mais comum associado aos cuidados de saúde), pode ocorrer infecção adquirida na comunidade.[20] A infecção por *S. maltophilia* afeta principalmente pacientes imunocomprometidos (incluindo pacientes com neoplasias malignas hematológicas[21] e pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos), pacientes atendidos em UTI sob ventilação mecânica, pacientes submetidos a hemodiálise com cateteres intravasculares, recém-nascidos e pacientes com fibrose cística. A colonização ou a infecção por *S. maltophilia* entre pacientes com fibrose cística (ver Capítulo 83) foi associada à redução da função pulmonar.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sistema respiratório

O sistema respiratório é o local mais comum de isolamento de *S. maltophilia* no hospital. Os programas de vigilância relatam uma taxa de

positividade das culturas de *S. maltophilia* de pacientes hospitalizados com pneumonia de mais de 3% nos EUA. A pneumonia nosocomial causada por *S. maltophilia* está frequentemente associada a doença pulmonar significativa, como enfisema, bronquiectasia, transplante de pulmão ou obstrução endobrônquica. Além disso, muitos desses pacientes estão sob ventilação mecânica, apresentam tubos de traqueostomia ou estão recebendo antibióticos de amplo espectro. Entre os pacientes sob ventilação mecânica, pode ser um desafio diferenciar a colonização por *S. maltophilia* de sua infecção. A PAC causada por *S. maltophilia* tem sido relatada, porém é muito rara.

| **Tabela 291.1** | **Fatores de risco para infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*.** |
|---|---|
| Hospitalização prolongada ou permanência prolongada em unidade de terapia intensiva | |
| Cateteres intravasculares | |
| Dispositivos de demora | |
| Ventilação mecânica ou traqueostomia | |
| Neutropenia ou quimioterapia citotóxica | |
| Transplante de órgãos sólidos | |
| Estado de imunocomprometimento | |
| Mucosite | |
| Doença maligna | |
| Doença pulmonar crônica (particularmente fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica) | |
| Infecção por HIV | |
| Hemodiálise | |
| Exposição a antibióticos (particularmente a carbapenéns, cefalosporinas de espectro estendido e fluoroquinolonas) | |
| Exposição a outros pacientes com *S. maltophilia* | |

A incidência de infecção do sistema respiratório por *S. maltophilia* em pacientes com fibrose cística (ver Capítulo 83) está sendo cada vez mais relatada. Podem existir relações claras com a resistência aos antibióticos antipseudômonas (tobramicina, imipeném, ceftazidima) utilizados no tratamento desses pacientes. A presença de infecção crônica por *S. maltophilia* tem sido associada a aumentos nas exacerbações da fibrose cística, declínio da função pulmonar, hospitalização, necessidade de transplante de pulmão e mortalidade. Ainda não foi esclarecido se *S. maltophilia* tem alguma associação causal com desfechos insatisfatórios ou se constitui meramente um marcador de doença subjacente grave.[22]

## Infecção da corrente sanguínea e endocardite

A bacteriemia pode ser secundária a uma fonte respiratória, urinária ou gastrintestinal, porém, é mais comumente causada por infecção de um dispositivo intravascular de demora. Em muitos casos, com exceção daqueles que envolvem cateteres intravenosos, a porta de entrada não é aparente. Os pacientes imunocomprometidos com cateteres intravasculares de demora, incluindo aqueles com doença maligna hematológica, correm risco particularmente elevado de ICSRC decorrente de *S. maltophilia*. Nesses casos, a retirada do cateter infectado é um importante componente do manejo. Em certas ocasiões, um reservatório ambiental ou um dispositivo de acesso vascular contaminado estão associados à presença de bacteriemia. Os usuários de substâncias intravenosas correm risco particularmente elevado de contaminação de próteses valvares por *S. maltophilia*. No caso de endocardite, foram relatados desfechos favoráveis com terapia antimicrobiana, porém, a cirurgia também pode ser necessária.

## Infecção do trato urinário

Embora *S. maltophilia* seja frequentemente isolada de amostras de urina de pacientes com cateteres urinários de demora, o papel desse microrganismo como patógeno nesse contexto é incerto.

## Meningite

Raramente, são relatados casos de infecção do sistema nervoso central por *S. maltophilia*. Essas infecções estão frequentemente associadas a

dispositivos do sistema nervoso central ou neurocirurgia prévia.

### Infecção da pele e dos tecidos moles

*Stenotrophomonas maltophilia* pode ser isolada de feridas pós-operatórias, porém o seu papel como patógeno nesse contexto não está bem esclarecido. Em contrapartida, ela pode causar sepse em lesões de queimadura, que se manifesta como uma síndrome muito semelhante ao ectima gangrenoso (ver Capítulo 412) em pacientes oncológicos imunocomprometidos.

## TRATAMENTO

*Stenotrophomonas maltophilia*, por ser uma causa cada vez mais importante de infecções nosocomiais, apresenta resistência intrínseca a muitos antibióticos.[23] A complexidade dos genes de resistência e dos mecanismos envolvidos está resumida na Tabela 291.2. A resistência ao imipeném, à piperacilina-tazobactam, à ceftazidima e aos aminoglicosídeos é comum. Apesar da resistência significativa a muitos agentes, o sulfametoxazol-trimetoprima continua sendo o fármaco de escolha (10 a 15 mg/kg/dia IV, com base no componente trimetoprima). A duração do tratamento é incerta; todavia, em geral, é de 7 a 14 dias, porém pode ser mais longa nos casos de infecções de localização profunda ou endovasculares. Embora seja geralmente observada uma excelente sensibilidade, a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima, tornou-se mais comum, particularmente em pacientes com fibrose cística. Estudos *in vitro* indicam que a ticarcilina-clavulanato (3,1 g a cada 6 horas), a minociclina (dose de 200 mg, seguida de 100 mg a cada 12 horas, sem ultrapassar 400 mg em 24 horas), algumas das fluoroquinolonas (particularmente o levofloxacino e o moxifloxacino) e a tigeciclina podem ser fármacos úteis. Os esquemas à base de polimixina podem constituir alternativas em casos de resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima, porém a sensibilidade deve ser confirmada antes da administração (ver anteriormente para maiores detalhes sobre o tratamento com

polimixina). O aztreonam mostra-se efetivo contra cepas que exibem resistência aos betalactâmicos por meio de metalobetalactamases, porém, a sua eficácia pode ser comprometida se houver coprodução de outras betalactamases, mais notavelmente a L2 betalactamase cromossômica. O acréscimo do avibactam, um inibidor da betalactamase, ao aztreonam foi explorado no esforço de preservar a atividade do aztreonam na presença de produção de betalactamase.[24] Em certos casos, a ceftazidima combinada com avibactam foi acrescentada ao aztreonam para restaurar a sensibilidade. Vários esquemas de combinação para infecções invasivas por *S. maltophilia* foram estudados e demonstraram sinergia, porém, a sua eficácia em contextos clínicos ainda não está bem definida. Os antibióticos inalados constituem uma opção terapêutica, porém, a sua eficácia clínica permanece desconhecida.

**Tabela 291.2** **Mecanismos de resistência em *Stenotrophomonas maltophilia.***

| FÁRMACO | MECANISMO DE RESISTÊNCIA |
|---|---|
| Betalactâmicos, incluindo imipeném | Betalactamases L1 e L2<br>Permeabilidade da membrana externa/efluxo |
| Aminoglicosídeos | Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, transporte |

## PROGNÓSTICO

Entre os pacientes com PAV ou bacteriemia por *S. maltophilia*, foram relatadas taxas de mortalidade brutas na faixa de 60%. A bacteriemia tem sido associada a desfechos insatisfatórios, particularmente em pacientes com neoplasia maligna ou condições graves de imunocomprometimento. A mortalidade atribuível à infecção invasiva por *S. maltophilia* foi relatada

entre 12 e 37,5%, porém, os pacientes que recebem antibioticoterapia precoce apropriada parecem ter melhores resultados.

## PREVENÇÃO

As práticas universais de controle de infecção, incluindo higienização das mãos e limpeza completa do ambiente, podem ajudar a prevenir a disseminação da *Stenotrophomonas* no hospital. Em situações de surto, as precauções de contato e, possivelmente, o isolamento dos pacientes, têm sido utilizados para controlar a disseminação.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349-358.

A2. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391-400.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:409-447.
2. Oh DH, Kim YC, Kim EJ, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in lung transplant recipients: risk factors and prognosis. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51:493-501.

3. García-Patiño MG, García-Contreras R, Licona-Limón P. The immune response against *Acinetobacter baumannii*, an emerging pathogen in nosocomial infections. *Front Immunol*. 2017;8:1-10.
4. Huang H, Chen B, Liu G, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 2018;18:1-6.
5. Wood GC, Swanson JM. An update on aerosolized antibiotics for treating hospital–acquired pneumonia in adults. *Ann Pharmacother*. 2017;51:1112-1121.
6. Dexter C, Murray GL, Paulsen IT, et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13: 567-573.
7. Shin B, Park W. Antibiotic resistance of pathogenic *Acinetobacter* species and emerging combination therapy. *J Microbiol*. 2017;55:837-849.
8. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:1-35.
9. Velkov T, Dai C, Ciccotosto GD, et al. Polymyxins for CNS infections: pharmacology and neurotoxicity. *Pharmacol Ther*. 2018;181:85-90.
10. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, et al. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:1-17.
11. Espinal P, Pantel A, Rolo D, et al. Relationship between different resistance mechanisms and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *Microb Drug Resist*. 2019;25:752-760.

12. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:69-76.
13. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39.
14. Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Clinical considerations for optimal use of the polymyxins: a focus on agent selection and dosing. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:229-233.
15. Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Are there any ways around the exposure-limiting nephrotoxicity of the polymyxins? *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:622-626.
16. Leão AC, Menezes PR, Oliveira MS, et al. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-8.
17. Jones CL, Clancy M, Honnold C, et al. Fatal outbreak of an emerging clone of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* with enhanced virulence. *Clin Infect Dis*. 2015;61:145-154.
18. Vazquez Guillamet C, Kollef MH. *Acinetobacter* pneumonia: improving outcomes with early identification and appropriate therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1455-1462.
19. Choi SH, Cho EB, Chung JW, et al. Changes in the early mortality of adult patients with carbapenem-resistant

*Acinetobacter baumannii* bacteremia during 11 years at an academic medical center. *J Infect Chemother*. 2019;25:6-11.
20. Adegoke AA, Stenstrom TA, Okoh AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Front Microbiol*. 2017;8:1-18.
21. Chang YT, Lin CY, Chen YH, et al. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol*. 2015;6:1-20.
22. Berdah L, Taytard J, Leyronnas S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: a marker of lung disease severity. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:426-430.
23. Wang Y, He T, Shen Z, et al. Antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas* spp. *Microbiol Spectr*. 2018;6:1-14.
24. Mojica MF, Papp-Wallace KM, Taracila MA, et al. Avibactam restores the susceptibility of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:1-5.

**A hemocultura de seu paciente é positiva. O resultado preliminar do laboratório indica a possibilidade de *Acinetobacter baumannii*. Qual dos seguintes tem mais probabilidade de apresentar atividade *in vitro* contra *A. baumannii*?**

- A. Ertapeném.
- B. Ampicilina-sulbactam.
- C. Piperacilina-tazobactam.

- D. Sulfametoxazol-trimetoprima.
- E. Doxiciclina.

Concluir questão

**A hemocultura de seu paciente é positiva. O resultado preliminar do laboratório indica a possibilidade de *Stenotrophomonas maltophilia*. Qual dos seguintes agentes tem mais probabilidade de apresentar atividade *in vitro* contra *S. maltophilia*?**

- A. Ertapeném.
- B. Ampicilina-sulbactam.
- C. Piperacilina-tazobactam.
- D. Sulfametoxazol-trimetoprima.
- E. Meropeném.

Concluir questão

**Seu paciente foi internado na unidade de terapia intensiva em razão de insuficiência respiratória. É intubado e colocado em ventilação mecânica. A unidade de terapia intensiva encontra-se em um surto de *Acinetobacter*. Qual**

**seria a intervenção mais efetiva para diminuir o risco de desenvolvimento de infecção por *Acinetobacter* em seu paciente?**

A. Extubar o paciente e retirá-lo da ventilação mecânica o mais rápido possível.

B. Instituir precauções de contato (p. ex., uso de aventais e luvas).

C. Prescrever profilaxia com imipeném IV.

D. Limpar com frequência os objetos tocados no quarto do paciente com solução de hipoclorito de sódio.

E. Prescrever profilaxia para o paciente com *Saccharomyces* por meio de sonda nasogástrica.

Concluir questão

**Você está tratando de um paciente com infecção de ferida profunda decorrente de uma lesão de combate no Iraque. Após incisão e drenagem, os resultados preliminares das culturas operatórias indicam o possível crescimento de *A. baumannii*. O paciente tem uma reação anafilática aos antibióticos betalactâmicos. Qual dos seguintes agentes tem mais probabilidade de ser efetivo para esse paciente?**

A. Aztreonam.

B. Ciprofloxacino.

C. Tigeciclina.

D. Cloranfenicol.

E. Rifampicina.

Concluir questão

**Seu paciente com fibrose cística apresenta colonização do sistema respiratório com *Stenotrophomonas maltophilia*. O paciente lhe pergunta o que significa essa colonização e o que pode ser feito. Qual das seguintes alternativas é a resposta mais acurada?**

A. A *Stenotrophomonas* é apenas um colonizador, portanto, não há nenhuma associação com desfechos graves.

B. O tratamento da colonização com um agente antimicrobiano ativo melhora o desfecho em pacientes com fibrose cística.

C. A *Stenotrophomonas* aumenta o risco de mortalidade em pacientes com fibrose cística, principalmente ao causar pneumonia necrosante.

D. A pneumonia causada por *S. maltophilia* em um paciente com fibrose cística é uma indicação para transplante de pulmão.

E. A colonização com *S. maltophilia* em pacientes com fibrose cística tem sido associada a uma redução da função pulmonar.

Concluir questão

292

# INFECÇÕES POR *SALMONELLA* (INCLUINDO FEBRE ENTÉRICA)

JOHN A. CRUMP

## DEFINIÇÃO

Muitos dos mais de 2.500 sorovares (também chamados sorotipos) de *Salmonella* entérica subespécie *enterica* infectam os seres humanos e provocam uma variedade de condições clínicas, desde o estado de portador intestinal assintomático até infecção intestinal e doença invasiva com complicações extraintestinais. Cada designação de sorovar é indicada após o nome da espécie (p. ex., *Salmonella enterica* subespécie *enterica* sorovar Typhimurium) e, com frequência, é abreviada simplesmente como *Salmonella* seguida pelo nome do sorovar (p. ex., *Salmonella* Typhimurium).

### O patógeno

As salmonelas, que são membros da família Enterobacteriaceae (ver também Capítulo 289), são bacilos gram-negativos e não formadores de esporos. As salmonelas podem ser diferenciadas em mais de 2.500 sorovares com base em seus antígenos somáticos (O), que são compostos de lipopolissacarídeos e fazem parte da parede celular, e por seus antígenos flagelar (H) e capsular (Vi). Os sorogrupos de *Salmonella* foram tradicionalmente designados por letras baseadas nos antígenos O (p. ex., A, B, C1, C2). Em razão do número crescente de sorogrupos, tornou-se necessário utilizar uma designação numérica. Durante a transição, o sorogrupo tradicional baseado em letras foi mantido entre colchetes após a designação numérica (p. ex., O:2 [A], O:4 [B], O:6,7 [C1], O:8 [C2]). Alguns dos sorovares importantes e seus sorogrupos são Typhi (grupo O:9

[D1]), Choleraesuis (grupo O:7 [C1]), Typhimurium (grupo O:4 [B]) e Enteritidis (grupo O:9 [D1]). As *Salmonella* Enteritidis e Typhimurium são os sorovares não tifoides mais comuns que causam doença em seres humanos. Hoje, o sorovar pode ser deduzido por sequenciamento completo do genoma, e a subdivisão dentro dos sorovares, que é útil para pesquisas epidemiológicas, é habitualmente obtida por métodos moleculares ou de subtipagem genômica.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

*Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi A, *Salmonella* Paratyphi B, *Salmonella* Paratyphi C e *Salmonella* Sendai são patógenos única ou quase exclusivamente de seres humanos. Provocam principalmente febre entérica em vez de diarreia, e a transmissão é habitualmente pela água ou por alimentos. Como resultado dos modernos sistemas de tratamento de esgoto e de água e melhorias nas práticas de segurança alimentar, a febre tifoide e a febre paratifoide tornaram-se raras em países de alta renda, porém, continuam sendo um problema em países que carecem de saneamento adequado e de um abastecimento de água seguro. Nos EUA, ocorrem habitualmente menos de 500 casos de febre tifoide por ano, em grande parte adquiridos no exterior;[2] por outro lado, a estimativa em 2017 foi de 10,9 milhões de casos em todo o mundo.[3]

Outros sorovares de *Salmonella* (descritos aqui como *Salmonella* não tifoide) apresentam reservatórios em animais de sangue quente e provocam doença humana após o consumo de carne e produtos animais contaminados, contaminação de produtos ou da água por fezes de animais ou produtos animais, ou exposição a animais e seus ambientes. Alguns sorovares de *Salmonella* não tifoide aparecem com frequência em determinadas espécies animais e cerca de 10% das infecções por *Salmonella* podem ser atribuídas a exposição a animais, incluindo pequenas tartarugas de estimação.[4] A *Salmonella* Enteritidis apresenta um reservatório em galinhas e, com frequência, a infecção está associada ao consumo de ovos malcozidos e produtos avícolas ou exposição a pintinhos vivos. Essa relação é menos clara para alguns outros sorovares não tifoides (p. ex., *Salmonella* Typhimurium). Foi estimado que a *Salmonella* não tifoide transmitida por

alimentos esteve associada a cerca de 1 milhão de doenças adquiridas domesticamente e a 378 mortes nos EUA, em 2006. Nos EUA, um número desproporcional de infecções ocorre de julho a outubro, tendo, provavelmente, uma relação com o clima quente. As infecções causadas por *Salmonella* são mais comuns entre lactentes e crianças com menos de 5 anos. No mundo inteiro, foi estimado que a *Salmonella* não tifoide tenha causado 153,1 milhões de doenças e 57.000 mortes em 2010, das quais se estima que 52% tenham sido transmitidas por alimentos.[5]

## Resistência antimicrobiana

As salmonelas tornaram-se cada vez mais resistentes aos agentes antimicrobianos, frequentemente pela aquisição de fatores de transferência de resistência (p. ex., mediados por plasmídios). As mutações nos genes *waaY*, *phoP* e *pmrB* também conferem resistência aos peptídios antimicrobianos.[6] Acredita-se que a resistência antimicrobiana nas salmonelas restritas aos seres humanos (p. ex., *Salmonella* Typhi) sejam impulsionadas principalmente pelo uso de agentes antimicrobianos em seres humanos, enquanto a resistência antimicrobiana entre as salmonelas não tifoides (p. ex., *Salmonella* Typhimurium) está associada ao uso de agentes antimicrobianos em animais de criação. Nos EUA, no período de 2008 a 2012, entre os isolados de *Salmonella* Typhi, 10 a 13% mostraram-se resistentes aos antimicrobianos tradicionais de primeira linha, como ampicilina, cloranfenicol e sulfametoxazol-trimetoprima, enquanto 69% apresentaram redução da sensibilidade às fluoroquinolonas. A resistência às cefalosporinas de espectro estendido está surgindo em *Salmonella* Typhi no sul da Ásia, porém, continua rara entre *Salmonella* Paratyphi A. Nos EUA, no período de 2003 a 2013, entre os isolados humanos de *Salmonella* não tifoide na corrente sanguínea, foi comum observar uma resistência a três ou mais classes de agentes antimicrobianos. Além disso, 5,0% dos isolados humanos de *Salmonella* não tifoide na corrente sanguínea foram resistentes à ceftriaxona, enquanto 4,5% apresentaram resistência ao ciprofloxacino.[7] Foram estabelecidos pontos de corte de sensibilidade e critérios de interpretação para a azitromicina, em 2015, em resposta a relatos de *Salmonella* com concentrações inibitórias mínimas elevadas de azitromicina.

# BIOPATOLOGIA

## Etiologia

As salmonelas são transmitidas pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes; por contato com animais, seus ambientes e outros fômites; e, raramente, por contato íntimo com indivíduos infectados (p. ex., relação sexual oroanal). As principais fontes de contaminação são os humanos e os animais agudamente doentes ou que estejam eliminando o microrganismo sem sintomas.

## *Produtos animais contaminados*

Nos seres humanos, a infecção por *Salmonella* ocorre habitualmente pela ingestão de produtos animais contaminados, mais frequentemente ovos, aves e carne. *Salmonella* Choleraesuis está associada a produtos suínos, *Salmonella* Dublin ao gado e ao leite de vaca não pasteurizado, e *Salmonella* Enteritidis, a aves e produtos avícolas, incluindo ovos. O material fecal nas carcaças de aves e de outros animais pode se espalhar nos matadouros, como na situação em que muitas carcaças de aves são colocadas no mesmo tanque de água quente para remover as penas. A *Salmonella* que contamina carcaças pode multiplicar-se em altos níveis se a carne ou outros produtos animais não forem refrigerados. Pode ocorrer doença humana se esses produtos animais forem inadequadamente cozidos ou se os utensílios ou outros alimentos não cozidos tiverem contaminação cruzada durante o seu preparo. Uma ampla variedade de alimentos pode ser contaminada com fezes animais ou humanas, desde a produção na fazenda até o consumo doméstico. Há relatos crescentes de surtos de *Salmonella* associados a produtos contaminados por fezes animais ou humanas durante a produção.[8] Ocorreram surtos de *Salmonella* em consequência de queijo, sorvete, vegetais, frutas, sucos e brotos de alfafa contaminados.

## *Contaminação da água e dos alimentos*

### *Contaminação por animais de estimação*

As infecções por *Salmonella* são adquiridas após contaminação da água ou dos alimentos por fezes de tartarugas, pintinhos, patos, pássaros, cães, gatos e muitas outras espécies.

### *Contaminação por seres humanos*

As infecções por *Salmonella* também podem ser adquiridas pela ingestão de água ou alimentos contaminados por eliminadores fecais humanos do microrganismo, que não lavaram adequadamente as mãos. A infecção tem sido disseminada por via fecal-oral entre crianças, por instrumentos de enema e endoscopia de fibra óptica contaminados, por preparações diagnósticas e terapêuticas feitas a partir de produtos de animais ou insetos (p. ex., extrato pancreático, corante carmim) e por contaminação de saladas em restaurantes de forma intencional ou acidental. Podem ocorrer surtos de salmonelose em pacientes institucionalizados, que provavelmente têm maior tendência a desenvolver infecções por *Salmonella,* por três razões: em primeiro lugar, entre populações institucionalizadas, observa-se uma prevalência aumentada de doenças subjacentes que diminuem os mecanismos de defesa do hospedeiro contra salmonelas, como distúrbios da acidez gástrica e motilidade intestinal; em segundo lugar, o uso de agentes antimicrobianos modifica a flora intestinal protetora normal; e, em terceiro lugar, o alimento preparado em larga escala pode ter mais probabilidade de ser contaminada do que as refeições preparadas individualmente. Surtos em berçários e entre indivíduos idosos em casas de repouso estão associados às razões caso-fatalidade mais elevadas (> 5%).

## *Contato com animais e seus ambientes*

Os animais, tanto saudáveis quanto doentes, podem abrigar e eliminar a *Salmonella*. A transmissão de *Salmonella* dos animais e seus ambientes para os seres humanos ocorre principalmente por via fecal-oral. As peles e a saliva de animais frequentemente abrigam microrganismos fecais e pode ocorrer transmissão quando pessoas acariciam, tocam, alimentam ou são lambidas por eles. A transmissão também tem sido associada a camas para animais, assoalho, cercas, outras superfícies ambientais, roupas e calçados. O contato com bezerros, tartarugas e outros répteis, roedores e aves jovens e seus ambientes tem sido associado a surtos de *Salmonella*. Os seres

humanos também podem ser infectados quando animais entram em contato com o seu alimento ou água. As infecções podem ser evitadas por meio de orientação, supervisão de contato animal, fornecimento e promoção de locais para lavar as mãos e separação do manuseio e consumo dos alimentos das áreas dos animais.

### *Contato com pessoas infectadas*

O contato íntimo com indivíduos que eliminam *Salmonella* constitui uma fonte ocasional de infecção. A transmissão foi documentada entre pessoas que manuseiam fezes (p. ex., pais que trocam as fraldas de um lactente infectado) e está associada a certas práticas sexuais (p. ex., relação sexual oroanal).

## Biopatologia

Após a ingestão dos microrganismos, a probabilidade de desenvolvimento da infecção, bem como a sua gravidade, estão relacionados com a dose, a virulência da cepa da *Salmonella* e o estado dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Em geral, são necessários pelo menos $10^2$ a $10^3$ bactérias para produzir infecção clínica em um hospedeiro normal. Os inóculos maiores estão associados a um aumento da gravidade da doença, enquanto os inóculos menores têm mais probabilidade de resultar em estado de portador intestinal transitório. O ácido gástrico atua como mecanismo de defesa do hospedeiro, matando muitos dos microrganismos ingeridos, e a motilidade intestinal constitui, provavelmente, outro mecanismo de defesa do hospedeiro. Na ausência de acidez gástrica ou em caso de sua diminuição (p. ex., em lactentes e em indivíduos idosos; após gastrectomia, vagotomia ou gastroenterostomia; ou com o uso de fármacos que reduzem a acidez gástrica) e na presença de redução da motilidade intestinal (p. ex., uso de agentes antimotilidade), inóculos muito menores podem produzir infecção, que tende a ser mais grave.

A administração de agentes antimicrobianos antes da ingestão de salmonelas pode reduzir significativamente o tamanho do inóculo necessário para provocar infecção, presumivelmente em virtude da redução da concentração da flora intestinal protetora.

Embora qualquer sorovar de *Salmonella* possa produzir uma das síndromes de *Salmonella* (estado de portador assintomático transitório, enterocolite, febre entérica, bacteriemia e estado de portador crônico), cada sorovar tende a estar associado a certas síndromes com muito mais frequência do que outras. Por exemplo, *Salmonella* Anatum habitualmente provoca infecção intestinal assintomática, enquanto *Salmonella* Typhimurium causa, em geral, enterocolite. *Salmonella* Choleraesuis tem mais probabilidade de produzir bacteriemia (frequentemente com infecção metastática) do que infecção assintomática ou enterocolite, e alguns sorovares, como *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi A, têm mais propensão a causar febre entérica, bem como estado de portador crônico. Felizmente, os sorovares de *Salmonella* são, em sua maioria, de patogenicidade relativamente baixa para os seres humanos. Por conseguinte, embora produtos alimentícios sejam comumente contaminados, os grandes surtos tendem a envolver os sorovares mais virulentos.

Para produzir infecção, é preciso que ocorra invasão através da mucosa intestinal. Quando os microrganismos alcançam a lâmina própria, um influxo de leucócitos polimorfonucleares atua como mecanismo de defesa do hospedeiro para prevenir a invasão dos vasos linfáticos. Determinados sorovares parecem ter maior capacidade do que outros de realizar essa invasão e, subsequentemente, produzir bacteriemia (p. ex., *Salmonella* Choleraesuis e *Salmonella* Dublin, que produzem comumente bacteriemia após infecção intestinal). O processo inflamatório acomete tanto o intestino delgado quanto o cólon.

No caso da *Salmonella* Typhi e de outras causas de febre entérica, as salmonelas invadem os fagócitos mononucleares nas placas de Peyer no íleo e nos linfonodos mesentéricos. Algumas salmonelas intracelulares formam uma população de “microrganismos persistentes” que não se replicam, podendo proporcionar um reservatório para a recidiva da infecção; a persistência intracelular é determinada por condições no ambiente vacuolar das células infectadas. Outras multiplicam-se no ambiente intracelular e são transportadas pelo sistema linfático e pela corrente sanguínea até o fígado, o baço, a medula óssea e outras partes do sistema reticuloendotelial. Quando se encontram no sistema

reticuloendotelial, as salmonelas sofrem multiplicação intracelular nos fagócitos mononucleares e produzem as manifestações sistêmicas da febre entérica. O início da febre está associado à bacteriemia e à liberação de citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral e interleucinas) por fagócitos mononucleares. As ulcerações sobre as placas de Peyer são responsáveis pelas manifestações intestinais da febre entérica como dor, perfuração e sangramento.

Na enterocolite por *Salmonella*, os microrganismos permanecem localizados na mucosa intestinal, e a diarreia resulta da inflamação produzida pelos leucócitos polimorfonucleares. Além disso, pode ocorrer diarreia aquosa, aparentemente em consequência da secreção de água e de eletrólitos pelas células epiteliais do intestino delgado, em resposta a uma enterotoxina secretada por algumas cepas de *Salmonella* ou em resposta a mediadores teciduais da inflamação.[9]

Os pacientes com doenças que comprometem os mecanismos de defesa do hospedeiro parecem ter uma frequência aumentada de infecções graves por *Salmonella*. Foi reconhecida uma notável associação entre doenças que provocam hemólise e bacteriemia por *Salmonella*. Especificamente, a bacteriemia por *Salmonella* é comum em pacientes com doença falciforme, malária e bartonelose. Na realidade, em razão da frequência da bacteriemia por *Salmonella* na doença falciforme e doença óssea subjacente, onde as salmonelas se localizam, esses microrganismos constituem a causa mais comum de osteomielite em pacientes com doença falciforme (ver Capítulo 154). Pode ocorrer bacteriemia prolongada por *Salmonella* em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, possivelmente relacionada com a localização na superfície ou no interior dos esquistossomos intravasculares. Os pacientes com linfoma e leucemia também têm maior propensão ao desenvolvimento de bacteriemia por *Salmonella*. Em geral, um acentuado aumento na frequência e na gravidade das infecções por *Salmonella* tem sido observado em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em particular naqueles com contagens de linfócito T $CD4^+$ inferiores a 200 células/μ ℓ . A bacteriemia prolongada, recorrente e refratária por *Salmonella* é comum nesses pacientes. Outros fatores de risco que aumentam a frequência e a gravidade da infecção por *Salmonella* são os extremos de idade, os estados de imunocomprometimento (p. ex.,

decorrente do uso de agentes imunossupressores), desnutrição e, provavelmente, diabetes melito. Os sorovares de *Salmonella* não tifoide constituem importante causa de infecção da corrente sanguínea adquirida na comunidade na África Subsaariana, onde crianças com menos de 3 anos e adultos infectados pelo HIV carregam a maior parte da carga da doença invasiva.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Estado de portador intestinal assintomático

O estado de portador intestinal assintomático pode resultar de infecção inaparente (que constitui a forma mais comum de infecção por *Salmonella*) ou pode ocorrer após uma doença clínica (caso em que o paciente se torna um portador convalescente). Em geral, o estado de portador autolimita-se por várias semanas a meses, com prevalência de coproculturas positivas que diminuem rapidamente com o passar do tempo. Em 1 ano, bem menos de 1% dos portadores ainda apresenta fezes positivas. A principal exceção é *Salmonella* Typhi. Cerca de 3% dos indivíduos infectados excretam o microrganismo durante toda a vida. As mulheres e os homens idosos têm mais tendência a se tornar portadores crônicos de *Salmonella* Typhi, em associação à presença de doença do trato biliar, em particular cálculos. Um paciente que apresentou salmonelas nas fezes por 1 ano (portador crônico) tem probabilidade de se tornar portador permanente; o reservatório encontra-se na árvore biliar, habitualmente em cálculos da vesícula biliar. Os pacientes com infecção por *Schistosoma haematobium* são predispostos a se tornar portadores urinários crônicos de salmonelas.

### Enterocolite

Depois de um período de incubação de habitualmente 12 a 48 horas, a doença começa de maneira súbita, com dor abdominal em cólica e diarreia. Podem ocorrer náuseas e vômitos, porém, eles habitualmente não são proeminentes nem persistentes. A diarreia pode ser aquosa e de grande ou pequeno volume. As fezes podem conter muco e, em certas ocasiões, ser sanguinolentas. Observa-se a presença de leucócitos polimorfonucleares nas

fezes. A diarreia pode ser leve ou grave, com até 20 a 30 evacuações por dia. A maioria dos pacientes apresenta febre e a temperatura pode alcançar 40°C ou mais. O abdome é hipersensível à palpação. A bacteriemia transitória pode ocorrer e é observada mais comumente em lactentes, no indivíduo idoso e em pacientes com comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro.

Em geral, os sintomas melhoram durante um período de dias. A febre não dura mais do que 2 a 3 dias, e a duração da diarreia não ultrapassa 5 a 7 dias. Entretanto, esses sintomas persistem, em certas ocasiões, por até 14 dias. Observa-se a presença de doença mais grave na presença de desnutrição, doença intestinal inflamatória e infecção pelo HIV. Os indivíduos idosos têm menos tendência a apresentar diarreia sanguinolenta, porém é mais provável que tenham doença grave, exigindo hospitalização.[9b] A enterocolite pode ser acompanhada de artrite reativa em até 7% dos casos, particularmente em indivíduos com o fenótipo HLA-B27.

## Febre entérica

A febre entérica é produzida por *Salmonella* Typhi (febre tifoide), *Salmonella* Paratyphi A, B e C (febre paratifoide) e, em certas ocasiões, por outros sorovares. Algumas vezes, ocorre imediatamente após a enterocolite clássica causada pelo mesmo microrganismo. A síndrome caracteriza-se por febre sustentada e prolongada e pode estar associada a bradicardia relativa, esplenomegalia, manchas rosadas e leucopenia.

O tratamento aborta o curso da doença. A seguir, uma descrição da doença não tratada. Depois de um período de incubação de 5 a 21 dias (em geral, de 7 a 14 dias), observa-se o desenvolvimento de febre e mal-estar, frequentemente associados a tosse. Uma pequena proporção de pacientes pode apresentar diarreia durante o período de incubação. A febre tende a aumentar de maneira gradativa nos primeiros dias a 1 semana e, em seguida, torna-se sustentada, habitualmente entre 39,4° a 40°C ou mais. Observa-se a presença de bradicardia relativa em até metade dos pacientes. Podem ocorrer apatia, confusão, delírio e até psicose. Na primeira semana, pode haver distensão, dor e hipersensibilidade abdominais, que podem estar associadas à diarreia ou constipação intestinal; em geral, esses sintomas são mais pronunciados durante a segunda semana de febre. A maioria dos

pacientes apresenta hipersensibilidade abdominal durante o curso da doença.

Em cerca de 30% dos pacientes, aparecem manchas rosadas no abdome ou no tórax (ou em ambos) no final da primeira semana ou durante a segunda semana de febre. Essas lesões maculopapulares de cor salmão são sutis e a sua visualização pode ser difícil, particularmente em pacientes de pele escura. As salmonelas podem ser cultivadas a partir de biopsias com *punch* dessas lesões. Ocorre hepatoesplenomegalia em cerca da metade dos pacientes. A leucopenia e a neutropenia são observadas em cerca de 20% dos casos. É comum a obtenção de resultados anormais nas provas de função hepática.

Depois de 2 semanas de doença, pode-se observar a ocorrência de complicações graves de hemorragia e perfuração intestinais relacionadas com a necrose das placas de Peyer em cerca de 5% dos pacientes. Essas perfurações podem exigir tratamento cirúrgico e clínico e podem ocorrer até mesmo em um paciente tratado com agentes antimicrobianos. A perfuração intestinal constitui a principal causa de morte por febre entérica.

A doença habitualmente regride no final da quarta semana no paciente não tratado. Pode ocorrer recidiva em pacientes não tratados, bem como naqueles tratados, porém, a doença é mais leve do que no episódio inicial.

Raramente, podem ocorrer algumas das seguintes complicações: pancreatite, colecistite, endocardite infecciosa, meningite, pneumonia, abscesso hepático ou esplênico, orquite ou infecção focal em praticamente qualquer local.

## Bacteriemia

Os pacientes com bacteriemia por *Salmonella* queixam-se habitualmente de febre e calafrios de vários dias a semanas de duração. Os sintomas gastrintestinais são incomuns; todavia, em alguns pacientes, ocorre bacteriemia por *Salmonella* após enterocolite clássica. Outros sintomas são inespecíficos como mal-estar, anorexia e perda de peso. É comum haver infecção metastática dos ossos, das articulações, aneurismas (particularmente da parte abdominal da aorta), meninges (principalmente em lactentes), pericárdio, espaço pleural, pulmões, valvas cardíacas, cistos, miomas uterinos, neoplasias malignas em outros locais, e os sintomas

observados podem estar relacionados com o local da infecção metastática. Com frequência, as coproculturas são negativas para salmonelas, porém as hemoculturas são positivas.

Embora qualquer sorovar de *Salmonella* possa produzir bacteriemia, a *Salmonella* Dublin, a *Salmonella* Choleraesuis, a *Salmonella* Heidelberg, a *Salmonella* Oranienburg, a *Salmonella* Panama e a *Salmonella* Sandiego estão associadas a um aumento da probabilidade de bacteriemia.[10]

Ocorre bacteriemia por *Salmonella* com frequência aumentada em lactentes, indivíduos idosos e pacientes que apresentam doenças associadas à hemólise (p. ex., doença falciforme, malária, bartonelose), infecção pelo HIV, linfoma, leucemia, histoplasmose disseminada e, talvez, lúpus eritematoso sistêmico.[11] A localização no osso é comum em pacientes com doença falciforme (ver Capítulo 154). Na África, os sintomas comuns de doença invasiva por *Salmonella* não tifoide, que é observada predominantemente em pacientes com infecção pelo HIV, malária e desnutrição, consistem em febre, hepatoesplenomegalia e sintomas respiratórios; geralmente não há manifestações de enterocolite.

A bacteriemia prolongada por *Salmonella* de vários meses de duração pode ocorrer em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. Em pacientes com infecção pelo HIV pode haver desenvolvimento de bacteriemia por *Salmonella* recorrente. Nesses casos, a cura pode ser difícil com agentes antimicrobianos.

## DIAGNÓSTICO

Embora a enterocolite por *Salmonella* seja uma doença invasiva, o diagnóstico diferencial deve considerar todas as causas de diarreia aguda, incluindo bactérias invasivas, como *Campylobacter jejuni*, espécies de *Shigella*, *Escherichia coli* invasiva, *Yersinia enterocolitica* e *Vibrio parahaemolyticus*; bactérias toxigênicas como *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* êntero-hemorrágica, (p. ex., *E. coli* O157:H7), *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* e *Clostridium difficile*; vírus; e protozoários, como *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* e espécies de *Cryptosporidium*. As causas bacterianas invasivas de diarreia, a *E. coli* êntero-hemorrágica e a infecção por *C.*

*difficile*, também estão associadas a leucócitos polimorfonucleares nas fezes, enquanto as causas bacterianas toxigênicas (exceto *C. difficile* e *E. coli* êntero-hemorrágica), os vírus e os protozoários habitualmente não exibem essa associação. As causas bacterianas toxigênicas de diarreia, com exceção de *C. difficile* e *E. coli* êntero-hemorrágica, não produzem febre.

A coprocultura é definitiva para o diagnóstico da enterocolite por *Salmonella*; entretanto, quando são obtidos os resultados da coprocultura, a maioria dos pacientes já está se recuperando. Um teste diagnóstico independente de cultura está sendo utilizado cada vez mais; todavia, os resultados positivos para *Salmonella* podem exigir a realização de cultura para a obtenção e isolamento do microrganismo para fins de saúde pública. Um esfregaço corado das fezes demonstra habitualmente a presença de leucócitos polimorfonucleares. As análises sorológicas têm pouco valor clínico na enterocolite por *Salmonella*, mas podem ser utilizadas em estudos epidemiológicos. Os métodos independentes de cultura, incluindo diagnóstico molecular multiplex baseado em painel de amostras de fezes, estão sendo utilizados cada vez mais por laboratórios clínicos.

O diagnóstico diferencial de bacteriemia por *Salmonella* inclui praticamente todas as causas infecciosas e não infecciosas de febre, incluindo bacteriemia causada por outros microrganismos. O diagnóstico é comprovado pelo isolamento do microrganismo no sangue ou em outro local normalmente estéril.

O diagnóstico diferencial de febre entérica é amplo e depende, em parte, da região do mundo onde a infecção foi adquirida. Todas as causas de febre sustentada estão no diagnóstico diferencial, incluindo endocardite infecciosa, tuberculose disseminada, brucelose, tularemia, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, infecções por riquétsias, febre Q e infecções virais, como a mononucleose infecciosa. Dependendo do local de aquisição, doenças como a malária, os abscessos amebianos do fígado e a leishmaniose visceral também são incluídas no diagnóstico diferencial.

O diagnóstico de febre entérica é melhor confirmado por isolamento do microrganismo em amostras de sangue, fezes ou medula óssea.[12] Durante a primeira semana da doença, as hemoculturas são positivas em cerca de 90% dos pacientes, porém, a positividade da cultura diminui nas 2 semanas seguintes para menos de 50% durante a terceira semana. As coproculturas

são habitualmente negativas durante a primeira semana, porém tornam-se em geral positivas na terceira semana. As culturas de medula óssea fornecem o melhor resultado, com até 95% de resultados positivos; a sua realização deve ser considerada em casos suspeitos com hemoculturas negativas. As culturas de medula óssea podem ser positivas até mesmo depois de vários dias de tratamento com agentes antimicrobianos, quando as hemoculturas se tornam negativas. As culturas de urina e as culturas de biopsias com *punch* das manchas rosadas também podem ser positivas. O prova do barbante para a obtenção de amostras de bile do duodeno também tem produzido culturas positivas.

Em geral, a contagem de leucócitos periféricos é normal, porém, a leucopenia, que é observada em cerca de 20% dos casos, pode ser sugestiva de febre entérica. Normalmente observa-se a presença de leucócitos fecais.

O teste de Widal e outros testes sorológicos que detectam anticorpos séricos contra a *Salmonella* Typhi são limitados pela falta de sensibilidade e especificidade, e raramente fornecem informações úteis para guiar o tratamento do paciente. A reação em cadeia da polimerase e outras técnicas moleculares carecem de sensibilidade para o diagnóstico em amostras de sangue e outras amostras; entretanto, têm sido utilizadas para determinar o sorovar da *Salmonella* de isolados bacterianos.

## TRATAMENTO

### Enterocolite

A principal abordagem ao tratamento da enterocolite por *Salmonella* consiste na reposição de líquidos e eletrólitos. Os fármacos com efeitos antiperistálticos, como a loperamida ou o difenoxilato com atropina, podem aliviar as cólicas, porém, devem ser utilizados com moderação, visto que podem prolongar a diarreia.

A enterocolite por *Salmonella* é autolimitada e a terapia antimicrobiana habitualmente não está indicada, exceto, talvez, em grupos de pacientes com alto risco de doença invasiva. Foi relatado que a terapia antimicrobiana tem pouco efeito sobre a

evolução clínica e, em alguns estudos, esse tratamento tem prolongado a duração da excreção de *Salmonella* nas fezes. Além disso, a maioria dos pacientes está se recuperando por ocasião em que as salmonelas ou outras bactérias patogênicas são isoladas das fezes.

As fluoroquinolonas são ativas contra praticamente todos os patógenos bacterianos que causam diarreia (incluindo as salmonelas), com exceção do *C. difficile* e de muitos microrganismos do gênero *Campylobacter*. Por conseguinte, é razoável administrar fluoroquinolonas a pacientes com suspeita ou com diagnóstico de enterocolite por *Salmonella* que estão em estado crítico e com suspeita de bacteriemia. O limiar para o tratamento antimicrobiano também está diminuído em pacientes com risco aumentado de doença grave (p. ex., lactentes, indivíduos idosos, pacientes com doença falciforme, indivíduos imunossuprimidos). Por exemplo, em adultos, o ciprofloxacino, 500 mg VO a cada 12 horas ou 400 mg IV a cada 12 horas, durante 3 a 5 dias, ou até defervescência, tem sido amplamente utilizado. Como alternativa, pode-se utilizar uma cefalosporina de espectro estendido, como a ceftriaxona. Na presença de diarreia sanguinolenta, a terapia antimicrobiana deve ser suspensa até descartar a possibilidade de infecção por *E. coli* O157:H7, visto que a administração de agentes antimicrobianos pode aumentar a frequência da síndrome hemolítico-urêmica.

Outros agentes, como amoxicilina e sulfametoxazol-trimetoprima, também têm sido amplamente utilizados em adultos com doença grave. Entretanto, muitas cepas de *Salmonella* são agora resistentes a esses agentes.

## Febre entérica

A resistência aos agentes antimicrobianos tradicionais de primeira linha (ampicilina, cloranfenicol, sulfametoxazol-trimetoprima) surgiu mundialmente entre as salmonelas causadoras de febre entérica. Em consequência, prefere-se o uso de agentes antimicrobianos alternativos atualmente.

As fluoroquinolonas continuam sendo agentes de escolha no tratamento de febre entérica em muitas partes do mundo,[A1] porém, a resistência tornou-se muito comum em outras áreas, exigindo o uso rotineiro de agentes antimicrobianos alternativos. As fluoroquinolonas podem ser administradas por via oral e exibem alta biodisponibilidade, concentram-se na bile e no intestino e, com frequência, mantêm a sua atividade contra cepas de *Salmonella* Typhi multidrogarresistentes e outras causas de febre entérica. O aspecto mais importante é que as fluoroquinolonas demonstraram ser efetivas no tratamento da febre entérica, mesmo em ciclos curtos (p. ex., 3 a 7 dias). A proporção de pacientes curados ultrapassa 95% e tanto a recidiva quanto o estado de portador fecal crônico após o tratamento são incomuns. O ciprofloxacino (500 mg VO, 2 vezes/dia), durante 7 a 14 dias, tem sido a fluoroquinolona de escolha para a febre entérica. Se o paciente não conseguir tolerar a terapia oral, as fluoroquinolonas podem ser administradas por via intravenosa. A redução da sensibilidade e o desenvolvimento de resistência às fluoroquinolonas estão sendo cada vez mais relatadas em cepas de *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi A, tanto nos EUA quanto em outros países, e estão associadas a fracassos do tratamento. Se houver suspeita ou demonstração de sensibilidade reduzida ou resistência às fluoroquinolonas, outros agentes incluem cefalosporinas de espectro estendido (p. ex., ceftriaxona IV) e azitromicina.

As cefalosporinas de espectro estendido, como a ceftriaxona, são agentes recomendados para o tratamento da febre entérica em contextos nos quais a resistência às fluoroquinolonas é comum, e a resistência às cefalosporinas de espectro estendido é rara.[A2,A3] A ceftriaxona, na dose de 1 a 2 g a cada 12 a 24 horas para adultos e 75 mg/kg/dia para crianças, administrada por via intravenosa ou intramuscular, por 10 a 14 dias, resulta em cura de 95% dos pacientes. No sul da Ásia, há surtos de *Salmonella* Typhi extensamente resistente a fármacos, incluindo ceftriaxona.

Se for demonstrada a sensibilidade do isolado de *Salmonella* no antibiograma, pode-se considerar o uso de ampicilina, cloranfenicol ou sulfametoxazol-trimetoprima. A dose de ampicilina é de 25 mg/kg IV, a cada 6 horas. O uso do cloranfenicol deve ser avaliado em relação ao risco de toxicidade da medula óssea. A dose de cloranfenicol é de 50 mg/kg/dia VO, em 4 doses fracionadas. O cloranfenicol pode ser administrado por via intravenosa na mesma dose se o tratamento oral não for possível. O sulfametoxazol-trimetoprima (20/4 mg/kg IV ou VO, a cada 12 horas) é administrado durante 10 a 14 dias.

A azitromicina (10 mg/kg/dia VO, durante 7 dias) mostra-se efetiva no tratamento de pacientes com febre tifoide não complicada provocada por cepas multidrogarresistentes e algumas cepas extensamente resistentes a fármacos. A sua administração por via oral a torna uma escolha particularmente interessante em contextos nos quais a multidrogarresistência é comum, e as cefalosporinas de espectro estendido IV não são práticas, não estão disponíveis ou são muito caras. A doença grave causada por *Salmonella* Typhi extensamente resistente a fármacos pode exigir o uso de carbapenéns.

Com frequência, os pacientes necessitam de cuidados de suporte com solução salina intravenosa, correção dos distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio ácido-básico e, na presença de hemorragia intestinal, transfusão de sangue. Se houver suspeita de perfuração, deve-se efetuar um exame de imagem do abdome para avaliar a presença de ar livre. Se houver probabilidade de perfuração, deve-se efetuar uma laparotomia o mais cedo possível para proceder ao reparo da perfuração. Em caso de perfuração, a terapia antimicrobiana deve ser ampliada para fornecer cobertura contra a flora intestinal. Em dois estudos de coorte prospectivos multicêntricos e internacionais de 88 pacientes consecutivos (adultos e crianças) submetidos a cirurgia para perfuração gastrintestinal, foram demonstradas taxas elevadas de mortalidade e de complicação, com taxa de

mortalidade em 30 dias de 9,1%, infecção do sítio cirúrgico em 67,0% e infecção do espaço orgânico de 10,2%.[13]

A terapia com esteroides é benéfica em alguns pacientes com febre entérica grave e coma, delírio ou choque. A dexametasona é administrada em doses de 3 mg/kg inicialmente, seguidas de 1 mg/kg a cada 6 horas, por 48 horas. Os esteroides podem mascarar os sinais e sintomas de perfuração abdominal e não devem ser mantidos por mais de 48 horas. Os salicilatos devem ser evitados.

As recidivas da febre tifoide podem ser tratadas com o mesmo esquema antimicrobiano utilizado no ataque inicial.

## Bacteriemia

Os agentes de escolha no tratamento da bacteriemia por *Salmonella* são as fluoroquinolonas, como o ciprofloxacino, e as cefalosporinas de espectro estendido, como a ceftriaxona. As doses típicas são de 400 mg de ciprofloxacino a cada 12 horas IV e 1 a 2 g de ceftriaxona, a cada 12 a 24 horas, IV. Quando se estabelece a sensibilidade das salmonelas, podem-se utilizar a ampicilina, 1 a 2 g IV, a cada 4 a 6 horas, ou o sulfametoxazol-trimetoprima, 8 mg/kg/dia (do componente trimetoprima) IV. O cloranfenicol é outra opção. O antibiograma é necessário em razão da emergência de infecções resistentes às fluoroquinolonas ou às cefalosporinas de espectro estendido e, algumas vezes, a ambas.

Nos casos de bacteriemia sustentada, deve-se investigar a possibilidade de infecção endovascular. Na bacteriemia transitória ou bacteriemia sem localização, o tratamento deve ser continuado por 7 a 14 dias. Em caso de localização no osso, aneurismas, valvas cardíacas e vários outros locais, deve-se administrar a terapia antimicrobiana por períodos muito mais longos (p. ex., 6 semanas). Com frequência, há necessidade de drenagem cirúrgica, remoção de corpos estranhos ou ressecção de aneurisma para curar a infecção localizada. Deve-se considerar a possibilidade de esquistossomose, que deve ser tratada quando

presente, em pacientes com bacteriemia sustentada por *Salmonella* (ver Capítulo 334). Os pacientes com infecção pelo HIV tendem a sofrer recidivas repetidas após ciclos de terapia para a bacteriemia por *Salmonella*. Nesse grupo, recomenda-se o tratamento inicial com ciprofloxacino, por 2 semanas ou mais. A terapia supressora a longo prazo foi sugerida para os pacientes que sofrem recidivas frequentes.[14]

## Portadores

Os portadores crônicos (*i. e.*, > 1 ano) de salmonelas diferentes da *Salmonella* Typhi são raros. As fezes de portadores convalescentes tornam-se espontaneamente negativas no decorrer de um período de várias semanas a meses e não há necessidade de terapia. O raro portador crônico de sorovares de *Salmonella* não Typhi (habitualmente infectado por *Salmonella* Paratyphi A, B ou C) pode ser tratado com uma fluoroquinolona, amoxicilina ou sulfametoxazol-trimetoprima, nas doses apresentadas posteriormente, por 4 a 6 semanas. Os pacientes que sofrem recaída habitualmente apresentam doença da vesícula biliar (com mais frequência, cálculos) e não são curados apenas com terapia antimicrobiana. A combinação de colecistectomia e terapia antimicrobiana pode curar esses pacientes, porém, há dúvida de que o estado de portador seja uma condição suficiente para colecistectomia.

Os portadores crônicos de *Salmonella* Typhi podem ser tratados com ciprofloxacino (de 500 a 750 mg, 2 vezes/dia) por 6 semanas ou com amoxicilina, em doses de 6 g/dia em 3 ou 4 doses fracionadas, mais probenecida, 2 g/dia em doses fracionadas, durante 6 semanas. O sulfametoxazol-trimetoprima (800/160 mg, 2 vezes/dia) mais rifampicina (300 mg, 2 vezes/dia) por 6 semanas pode ser considerado como esquema alternativo. Os pacientes com estado de portador urinário persistente e infecção por *S. haematobium* devem ser tratados com praziquantel antes que seja tentada a erradicação de *Salmonella* Typhi. Em pacientes com estado de portador persistente e

anormalidades anatômicas (p. ex., cálculos biliares), a colecistectomia combinada com terapia antimicrobiana é frequentemente necessária. Nos portadores persistentes, apesar da terapia antimicrobiana adequada e na ausência de anormalidade anatômica identificável, pode-se considerar terapia supressora crônica. Os portadores crônicos que não preparam alimentos e que praticam higiene pessoal adequada habitualmente não representam um risco à saúde pública. Por conseguinte, após a instituição das precauções de higiene pessoal apropriadas e na ausência de evidências de um portador crônico infectando outras pessoas, a colecistectomia provavelmente não está indicada para a erradicação do estado de portador.

## PREVENÇÃO

A infecção por *Salmonella* é mais bem prevenida por meio de proteção do abastecimento de água, prevenção da contaminação fecal durante a produção de alimentos, cozimento e refrigeração dos alimentos, pasteurização do leite e seus derivados e lavagem das mãos antes do preparo do alimento. Os viajantes devem evitar criteriosamente o consumo de água não tratada (incluindo gelo), vegetais crus e frutas. Os alimentos devem ser cozidos ou descascados e as bebidas devem ser fervidas, gaseificadas ou engarrafadas comercialmente. A presença disseminada de salmonelas no reino animal significa que a redução do risco de infecções por *Salmonella* exige uma abordagem multifacetada.

Não há vacina para a infecção por *Salmonella*, a não ser aquela para *Salmonella* Typhi. Os viajantes devem ser vacinados antes de ir para áreas endêmicas de febre tifoide.[15] Nos EUA, dispõe-se de dois tipos de vacinas. Uma delas é a vacina de polissacarídeo capsular Vi tifoide, que é administrada em única injeção intramuscular, com doses de reforço a cada 2 anos, se necessário. Essa vacina proporciona um grau de proteção de rebanho contra a febre tifoide quando utilizada em nível populacional. A outra vacina licenciada para a febre tifoide é a vacina Ty21a viva atenuada administrada por via oral. A revacinação é necessária a cada 5 anos, quando

indicado. A vacina Ty21a não deve ser utilizada em indivíduos imunocomprometidos ou que estejam recebendo antimicrobianos. Ambos os tipos de vacinas conferem uma eficácia protetora de mais de 75%. Mais recentemente, foram desenvolvidas novas vacinas de polissacarídeo Vi proteína-conjugado para uso disseminado; essas vacinas mostram ser mais promissoras para intervenções de saúde de rotina.[A4] Uma vacina conjugada de toxoide tetânico tifoide Vi foi pré-qualificada pela Organização Mundial da Saúde e é recomendada para uso em dose única a partir de 6 meses em países endêmicos para febre tifoide; todavia, essa vacina ainda não foi licenciada nos EUA.[16]

As vacinas conferem apenas imunidade parcial à febre tifoide. Os indivíduos que foram vacinados ainda devem restringir a sua dieta para evitar alimentos e líquidos potencialmente contaminados. Nos EUA, quando são identificados casos importados de febre tifoide, o departamento de saúde local deve ser notificado e deverá monitorar as coproculturas. A febre tifoide adquirida nos EUA é normalmente investigada pelo departamento de saúde pública para identificar fontes potenciais e portadores crônicos.

## PROGNÓSTICO

A mortalidade em pacientes com enterocolite por *Salmonella* é rara. Os lactentes e os indivíduos idosos correm maior risco, e a morte ocorre por desidratação e desequilíbrio eletrolítico. A mortalidade por bacteriemia por *Salmonella* não é incomum e tem mais probabilidade de ocorrer em indivíduos muito jovens, muito idosos, desnutridos e imunocomprometidos.

Antes do advento da terapia antimicrobiana, a febre tifoide tinha uma razão de caso-fatalidade de 15 a 20%. Esse índice foi reduzido para menos de 1% em países industrializados. Entretanto, a razão caso-fatalidade permanece elevada em alguns países em desenvolvimento. Na África, a razão caso-fatalidade de *Salmonella* não tifoide invasiva é de aproximadamente 20%. Nos pacientes tratados, a temperatura habitualmente se normaliza depois de 3 a 5 dias de terapia, porém, pode levar mais tempo em pacientes tratados com cefalosporinas de espectro estendido do que naqueles tratados com fluoroquinolonas e naqueles

infectados por isolados com diminuição da sensibilidade às fluoroquinolonas, que são tratados com ciprofloxacino.

Na era pré-antibiótica, 5 a 10% dos pacientes que se recuperavam da febre tifoide sofriam recidivas. As recidivas continuam ocorrendo em 10 a 15% dos pacientes tratados com cloranfenicol, ampicilina e sulfametoxazol-trimetoprima, porém, parecem muito menos frequentes (< 5%) entre aqueles que recebem tratamento com ceftriaxona e fluoroquinolonas. Ocorrem hemorragia ou perfuração intestinais em cerca de 5% dos pacientes. Em caso de perfuração, foram relatadas taxas de caso-fatalidade de 10 a 30%.

Até 3% dos pacientes que se recuperam de infecção por *Salmonella* Typhi e *Salmonella* não tifoide tornam-se portadores crônicos, eliminando persistentemente os microrganismos nas fezes. Os pacientes com infecção persistente são, em sua maioria, imunocompetentes, e cerca de dois terços apresentam diarreia recorrente, indicando que eles não são verdadeiramente assintomáticos.[17]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD004530.

A2. Arjyal A, Basnyat B, Nhan HT, et al. Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:535-545.

A3. Thompson CN, Karkey A, Dongol S, et al. Treatment response in enteric fever in an era of increasing antimicrobial resistance: an individual patient data analysis of 2092 participants enrolled into 4 randomized, controlled trials in Nepal. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1522-1531.

A4. Voysey M, Pollard AJ. Seroefficacy of Vi polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (Typbar TCV). *Clin Infect Dis*. 2018;67:18-24.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ricke SC, Kim SA, Shi Z, et al. Molecular-based identification and detection of *Salmonella* in food production systems: current perspectives. *J Appl Microbiol*. 2018;125:313-327.
2. Date KA, Newton AE, Medalla F, et al. Changing patterns in enteric fever incidence and increasing antibiotic resistance of enteric fever isolates in the United States, 2008-2012. *Clin Infect Dis*. 2016;63:322-329.
3. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:369-381.
4. Bosch S, Tauxe RV, Behravesh CB. Turtle-associated salmonellosis, United States, 2006-2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1149-1155.
5. Kirk MD, Pires SM, Black RE, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 22 foodborne bacterial, protozoal, and viral diseases, 2010: a data synthesis. *PLoS Med*. 2015;12:1-21.
6. Lofton H, Anwar N, Rhen M, et al. Fitness of *Salmonella* mutants resistant to antimicrobial peptides. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:432-440.
7. Angelo KM, Reynolds J, Karp BE, et al. Antimicrobial resistance among nontyphoidal *Salmonella* isolated from blood in the United States, 2003-2013. *J Infect Dis*. 2016;214:1565-1570.
8. Reddy SP, Wang H, Adams JK, et al. Prevalence and characteristics of salmonella serotypes isolated from fresh produce marketed in the United States. *J Food Prot*. 2016;79:6-16.

9. Dos Santos AMP, Ferrari RG, Conte-Junior CA. Virulence factors in *Salmonella* Typhimurium: the sagacity of a bacterium. *Curr Microbiol*. 2019;76:762-773.

9b. White AE, Ciampa N, Chen Y, et al. Characteristics of *Campylobacter* and *Salmonella* infections and acute gastroenteritis in older adults in Australia, Canada, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1545-1552.

10. Katiyo S, Muller-Pebody B, Minaji M, et al. Epidemiology and outcomes of nontyphoidal salmonella bacteremias from England, 2004 to 2015. *J Clin Microbiol*. 2019;57:1-10.

11. Katz D, Ben-Chetrit E, Sherer SS, et al. Correlates of non-typhoidal salmonella bacteraemia: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2019;81:170-175.

12. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, et al. Typhoid fever. *Lancet*. 2015;385:1136-1145.

13. GlobalSurg Collaborative. Management and outcomes following surgery for gastrointestinal typhoid: an international, prospective. multicentre cohort study. *World J Surg*. 2018;42:3179-3188.

14. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed April 30, 2019.

15. World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018—recommendations. *Vaccine*. 2019;37:214-216.

16. World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper—March 2018. *Bull World Health Organ*. 2018;93:153-172.
17. Marzel A, Desai PT, Goren A, et al. Persistent infections by nontyphoidal *Salmonella* in humans: epidemiology and genetics. *Clin Infect Dis*. 2016;62:879-886.

**No que diz respeito à resistência aos agentes antimicrobianos em *Salmonella* Typhi isolada nos EUA, qual das seguintes afirmativas é *verdadeira*?**

- A. Ocorre resistência à ceftriaxona na maioria das cepas.
- B. Observa-se uma diminuição da sensibilidade às fluoroquinolonas em mais da metade dos isolados.
- C. Não se observa multidrogarresistência.
- D. A gentamicina é uma escolha apropriada no tratamento da febre entérica.
- E. O laboratório de microbiologia clínico é incapaz de fornecer os resultados de sensibilidade à azitromicina.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre *Salmonella* não tifoide é *falsa*?**

A. Typhimurium e Enteritidis são os sorovares de *Salmonella* não tifoide mais comuns isolados na maioria dos países de alta renda.

B. As galinhas constituem reservatórios comuns de *Salmonella* Enteritidis.

C. *Salmonella* Dublin tem acentuada tendência a causar infecção da corrente sanguínea.

D. *Salmonella* Typhimurium é um sorovar restrito aos hospedeiros humanos.

E. Os produtos constituem uma fonte cada vez mais importante de infecção por *Salmonella* não tifoide.

Concluir questão

**Um cozinheiro de 23 anos previamente saudável apresenta diarreia. A coprocultura é positiva para *Salmonella* Typhimurium, porém, a diarreia persiste. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais apropriada?**

A. Tratar com ciprofloxacino.

B. Prescrever loperamida.

C. Incentivar a reposição hidreletrolítica.

D. Sugerir que continue trabalhando se ele não tiver febre.

E. Administrar vacina contra febre tifoide.

Concluir questão

**Mulher de 36 anos desenvolve febre e dor abdominal após uma viagem a um país com febre tifoide endêmica. Qual das seguintes recomendações é mais apropriada?**

A. Solicitar um teste de Widal.

B. Prescrever ampicilina para tratamento empírico da febre tifoide.

C. Coletar amostras de sangue para cultura.

D. Providenciar uma cultura de medula óssea.

E. Administrar dexametasona.

Concluir questão

**Mulher de 45 anos com história de febre tifoide confirmada por hemocultura continua apresentando coproculturas positivas para *Salmonella* Typhi 18 meses após o início da doença, embora permaneça assintomática. Qual das seguintes recomendações *não* é apropriada?**

A. Não tomar nenhuma medida, visto que a paciente se sente bem.

B. Tratar com agentes antimicrobianos para o estado de portador crônico de *Salmonella* Typhi.

C. Incentivar a lavagem das mãos.

D. Impedir que a paciente manipule alimentos.

E. Determinar se a paciente apresenta doença da vesícula biliar.

**Concluir questão**

293

# SHIGELOSE

GERALD T. KEUSCH E ANITA K. M. ZAIDI

## DEFINIÇÃO

A shigelose (disenteria bacilar) é uma infecção aguda do intestino grosso causada por quatro espécies do gênero *Shigella* (*dysenteriae, flexneri, boydii, soneii*), que se caracteriza por inflamação da mucosa intestinal e febre.[1] A doença clínica varia desde diarreia aquosa até diarreia sanguinolenta ou disenteria, uma síndrome que consiste em várias evacuações de fezes sanguinolentas de pequeno volume por dia, cólicas abdominais e tenesmo, um esforço doloroso com necessidade de defecar.

### O patógeno

O gênero *Shigella* consiste em bacilos gram-negativos da família Enterobacteriaceae e da tribo Escherichieae. Trata-se, de forma mais acurada, de um patovar[2] de *Escherichia coli* (ver Capítulo 288), porém continua sendo um gênero separado por motivos históricos. Na verdade, vários sorotipos de *E. coli* provocam doenças semelhantes à *Shigella* e apresentam fatores de virulência conservados. *Shigella sonnei* é a espécie mais comum isolada em países industrializados e, embora *S. flexneri* continue predominando nos países em desenvolvimento, há uma propagação global contínua da *S. sonnei* nos países em processo de industrialização na Ásia, na América Latina e no Oriente Médio.[3] *Shigella dysenteriae* tipo 1, responsável por surtos plurianuais na América Latina, na Ásia e na África desde 1969, tem sido, por motivos desconhecidos, raramente identificada desde o final da década de 1990. *Shigella boydii* é encontrada no subcontinente indiano. Novos sorotipos, atualmente não identificados pelos reagentes de tipagem existentes, continuam evoluindo e, no futuro, poderão contribuir para a carga global de doença por *Shigella*.[4]

## EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Shigella* são patógenos de seres humanos (e, em certas ocasiões, de grandes primatas não humanos em cativeiro), sem outros reservatórios animais, de

modo que a identificação de fontes da infecção invariavelmente remonta a um ser humano infectado. Nos EUA, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mantêm cinco bancos de dados diferentes sobre infecções por *Shigella*, bem como outro para avaliar a resistência a antimicrobianos, fornecendo, cada um deles, estimativas um tanto diferentes sobre a carga da doença. A incidência da shigelose comprovada por cultura, principalmente causada por *S. sonnei* (85%) e *S. flexneri* (9 a 10%), demonstrou uma tendência a declínio desde 1970 (Figura 293.1). Varia de ano para ano, impulsionada pelo número e pelo tamanho dos surtos.

A transmissão da infecção por *Shigella* ocorre por meio de um pequeno inóculo, de 10 a 10.000 microrganismos, dependendo da espécie envolvida, o que explica por que a shigelose é transmitida com tanta frequência de pessoa para pessoa. É fácil os microrganismos serem transferidos das fezes de uma pessoa infectada para um indivíduo suscetível, frequentemente pelas mãos diretamente até a boca (transmissão fecal-oral) ou indiretamente por meio de objetos (fômites) antes manuseados pela pessoa infectada.

Nos EUA, cerca de 50% das infecções identificadas por *Shigella* são por transmissão direta de pessoa para pessoa. *Shigella* constitui a segunda causa principal nesse contexto, embora seja acentuadamente superada pelo norovírus.[5] A incidência de shigelose é mais alta em crianças de 0 a 4 anos, comumente associada a creches, onde a higiene é difícil de manter, seguida por crianças de 5 a 9 anos. As crianças com menos de 10 anos respondem, em seu conjunto, por um terço de todas as infecções comprovadas. Os indivíduos idosos que residem em instituições de cuidados prolongados representam outro grupo de alto risco em razão da higiene frequentemente precária nesses ambientes. *Shigella* também pode ser transmitida sexualmente, sobretudo entre homens que fazem sexo com homens (HSH).[6] A prevalência da infecção por *S. flexneri* é maior nesse grupo, em comparação com a população geral, e sabe-se que causa doença mais grave do que a *S. sonnei,* incluindo diarreia sanguinolenta e disenteria. Um surto recente entre HSH revelou uma transmissão coincidente entre outro grupo de risco anteriormente não reconhecido, as pessoas sem-teto, cujo acesso a água e alimentos, saneamento básico e água para se lavar é limitado.[7]

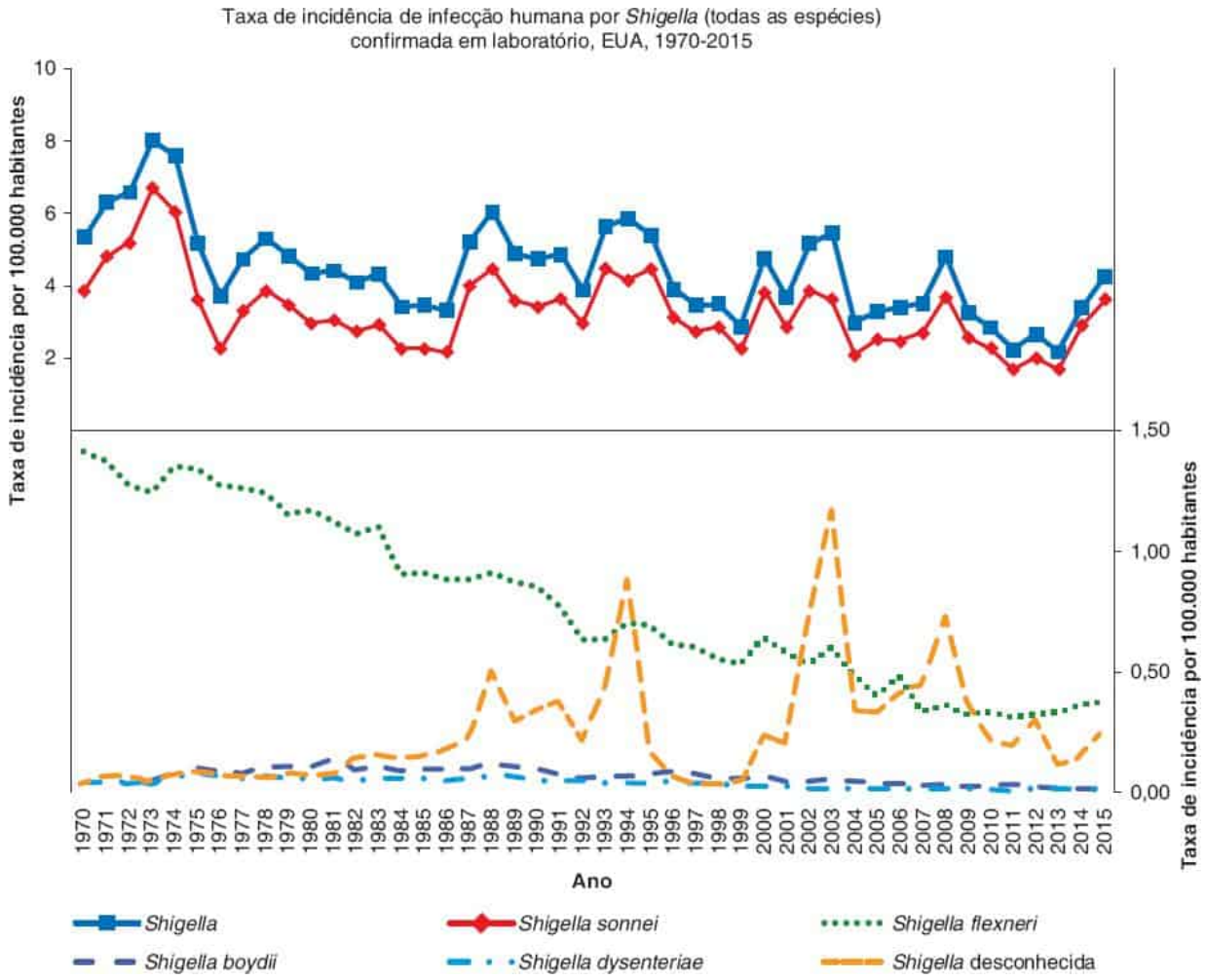


**FIGURA 293.1 Taxa de incidência de infecção por *Shigella* confirmada em laboratório notificada aos Centers for Disease Control and Prevention (todas as espécies) nos EUA, no período de 1970-2015.** *Painel superior*, taxas de incidência de infecção por *Shigella* (todas as espécies) e *Shigella sonnei*. Desde 1970, a taxa de incidência de infecção por *Shigella* (todas as espécies) tem sido impulsionada pela incidência de infecção por *Shigella sonnei*. *Painel inferior,* taxa de incidência de infecção por todas as espécies de *Shigella*, com exceção de *Shigella sonnei*, incluindo infecções por uma espécie não especificada. A taxa de incidência de infecção por *Shigella flexneri* tem diminuído desde a década de1980. Desde meados da década de 1980, a taxa de incidência de infecção por *Shigella*, em que a espécie não é identificada, tem flutuado, provavelmente representando, pelo menos em certa medida,

situações de surto, em que os laboratórios de saúde pública não caracterizaram todos os isolados de *Shigella* associados ao surto até o nível de espécie. As infecções causadas por *Shigella boydii* e *Shigella dysenteriae* são raras nos EUA.

A infecção por *Shigella* também pode ser transmitida por meio de água ou alimentos contaminados. Em 2016, *Shigella* foi o terceiro patógeno mais comum da gastrenterite transmitida por alimentos nos EUA, com 2.913 casos confirmados, representando um aumento de 7% em relação à média registrada de 2013 a 2015.[8] Com frequência, essas exposições devem-se a um manipulador de alimentos infectado, com sintomas mínimos ou assintomático, que ainda está excretando o microrganismo nas fezes. O resultado consiste em um surto de múltiplas pessoas ou em vários estados de uma fonte comum, que tem mais probabilidade de ser investigado, e ter a sua etiologia determinada. Esses surtos identificaram novos veículos para exposição como salada fresca ou guacamole preparados em restaurantes. Os surtos de *S. sonnei* em vários países, em decorrência de alimentos frescos contaminados enviados da África ou do Sudeste Asiático, demonstram como a globalização do fornecimento de alimentos também pode globalizar a infecção por cepas particulares de *Shigella.* Isso tem implicações importantes para a importação de cepas de *Shigella* resistentes a antimicrobianos (RAM) de áreas do mundo onde a resistência a fármacos é particularmente alta. A shigelose entre HSH também representa um mecanismo documentado para a propagação intercontinental de *Shigella* RAM. A contaminação de piscinas ou de áreas de banho, habitualmente por crianças pequenas portadoras do microrganismo e que defecam na água, pode resultar em surtos de fonte comum para indivíduos suscetíveis de qualquer idade. Fora dos surtos, a maioria dos casos de shigelose aguda nos EUA nunca é notificada, visto que o isolado predominante é *S. sonnei*, que resulta em doença leve e autolimitada que não é investigada microbiologicamente. Os CDC estimam que, nos EUA, ocorram cerca de 500.000 casos de infecção por *Shigella* a cada ano, dos quais 130.000 são transmitidos por alimentos contaminados. Apenas um pequeno número de mortes por shigelose é relatado nos EUA. O estado de portador assintomático de *Shigella* normalmente é limitado a poucas semanas; entretanto, como o diagnóstico etiológico de *S. sonnei* raramente é estabelecido, os portadores convalescentes podem retornar às suas atividades normais, enquanto ainda são capazes de transmitir a infecção.

A shigelose nos países em desenvolvimento é uma doença muito diferente. As aglomerações facilitam a transmissão de pessoa para pessoa, e a disponibilidade limitada de água, banheiros, higiene domiciliar e refrigeração para a conservação

dos alimentos aumenta a facilidade de contaminação fecal de alimentos ou da água como fonte. Em razão da falta de latrinas ou banheiros, a defecação a céu aberto continua sendo comum, proporcionando uma oportunidade para a transferência de patógenos para alimentos ou água pelas moscas, o que dissemina ainda mais o risco nas comunidades. Em consequência, a transmissão domiciliar de um caso índice de Bangladesh foi 44 vezes maior, em comparação com uma coorte de contatos domiciliares de controles não infectados.[9] Uma análise da shigelose transmitida em alimentos em 2010 estimou houve 849.468 casos de doença e 2.621 mortes em 61 países de renda moderada a alta, e 188.000.000 de casos e 64.993 mortes nos 133 países restantes.[10] A prevalência crescente de *S. sonnei* menos grave pelo mundo, bem como de *S. boydii* no subcontinente indiano, e o desaparecimento de *S. dysenteriae* nesses últimos anos podem explicar parcialmente a queda estimada de 98% na mortalidade por shigelose na Ásia. Entretanto, outras intervenções inespecíficas que reduzem as mortes causadas por *Shigella,* como uso da vacina sarampo, suplementos de vitamina A ou de zinco, melhora do estado nutricional geral ou acesso a melhores cuidados de saúde primários e antibióticos, sem dúvida alguma também desempenham um papel significativo. Enquanto *S. sonnei* e *S. boydii* habitualmente causam infecção leve, as crianças desnutridas expostas a grandes inóculos desses microrganismos podem desenvolver doença grave e até mesmo letal semelhante à da *S. flexneri*, mesmo quando estão hospitalizadas e recebendo cuidados especializados. Por essas razões, a *Shigella* foi a terceira causa principal de mortes por doença diarreica em todo o mundo em 2015, resultando em um número estimado de 164.300 mortes, das quais um terço ocorreu em crianças com menos de 5 anos, constituindo a terceira causa principal nessa faixa etária, com 60% das mortes em indivíduos a partir de 15 anos, nos quais foi a principal causa de morte por diarreia.[11]

Em razão do pequeno tamanho do inóculo infeccioso, ocorrem surtos rapidamente durante emergências humanitárias complexas como inundações, deslizamentos de terra, terremotos ou o agrupamento de refugiados de conflitos em acampamentos aglomerados com condições sanitárias limitadas. Foram identificados surtos recentes de *S. sonnei* e *S. flexneri* com resistência a antibióticos nos acampamentos improvisados na Europa para refugiados e migrantes provenientes da Síria e de países vizinhos, em decorrência da guerra civil.[12]

Nos EUA, a incidência é impulsionada por surtos, não exibe uma acentuada variação sazonal e é semelhante em ambos os sexos. *Shigella sonnei* é um pouco mais comum em mulheres do que em homens de 10 a 39 anos, presumivelmente em razão da maior exposição a crianças pequenas infectadas, enquanto a shigelose

grave causada por *S. flexneri* está acentuadamente aumentada em homens em comparação com as mulheres, particularmente entre homens negros, na faixa etária de 20 a 69 anos,[13] provavelmente como resultado da transmissão entre a população de HSH. Nos países em desenvolvimento, a shigelose também ocorre durante o ano, embora possam ocorrer picos sazonais perceptíveis na estação chuvosa, quando os microrganismos da defecação a céu aberto podem ser carregados até fontes de água potável, ou na estação seca, quando a água para higiene pessoal é escassa.

## BIOPATOLOGIA

Os determinantes da virulência são encontrados em um grande plasmídeo de virulência presente em todas as *Shigella,* bem como em sorotipos de *E. coli* enteroinvasiva, capazes de causar doença clínica semelhante. O plasmídeo de virulência codifica as proteínas para um sistema de secreção do tipo III, que facilita a transferência de moléculas efetoras microbianas para a célula hospedeira; essas proteínas manipulam o citoesqueleto de actina das células hospedeiras para facilitar a translocação das bactérias para o citoplasma da célula hospedeira. Os mecanismos moleculares, que foram intensivamente estudados e que parecem cada vez mais complexos, são mediados pela atuação e coordenação de múltiplas vias reguladoras celulares dependentes e independentes de cálcio. Uma vez no interior da célula epitelial, as bactérias estão sequestradas das respostas imunes do hospedeiro. *Shigella* também secreta proteínas que interrompem as vias de sinalização imunes e que bloqueiam as respostas imunes inatas. Enquanto o ganho a curto prazo para o microrganismo consiste na multiplicação microbiana e sua excreção subsequente nas fezes, na esperança de encontrar outro indivíduo suscetível, os mesmos mecanismos atuam, em última análise, para eliminar os microrganismos em estágios mais avançados da infecção, quando os neutrófilos desempenham um importante papel na resolução da doença ao eliminar as bactérias e degradar as proteínas de virulência de *Shigella. Shigella dysenteriae* tipo 1 e certos sorotipos de *E. coli* produtora de toxina Shiga (notavelmente O157:H7 e outros) também produzem toxinas proteicas semelhantes, que inibem a síntese de proteínas e causam diretamente a morte celular. Esta é uma importante razão pela qual a infecção causada por esses microrganismos é, com frequência, grave. As toxinas Shiga desempenham um importante papel na patogenia da

síndrome hemolítico-urêmica (SHU; Capítulo 163), uma complicação potencialmente letal decorrente de sua afinidade pelo endotélio vascular nos rins.

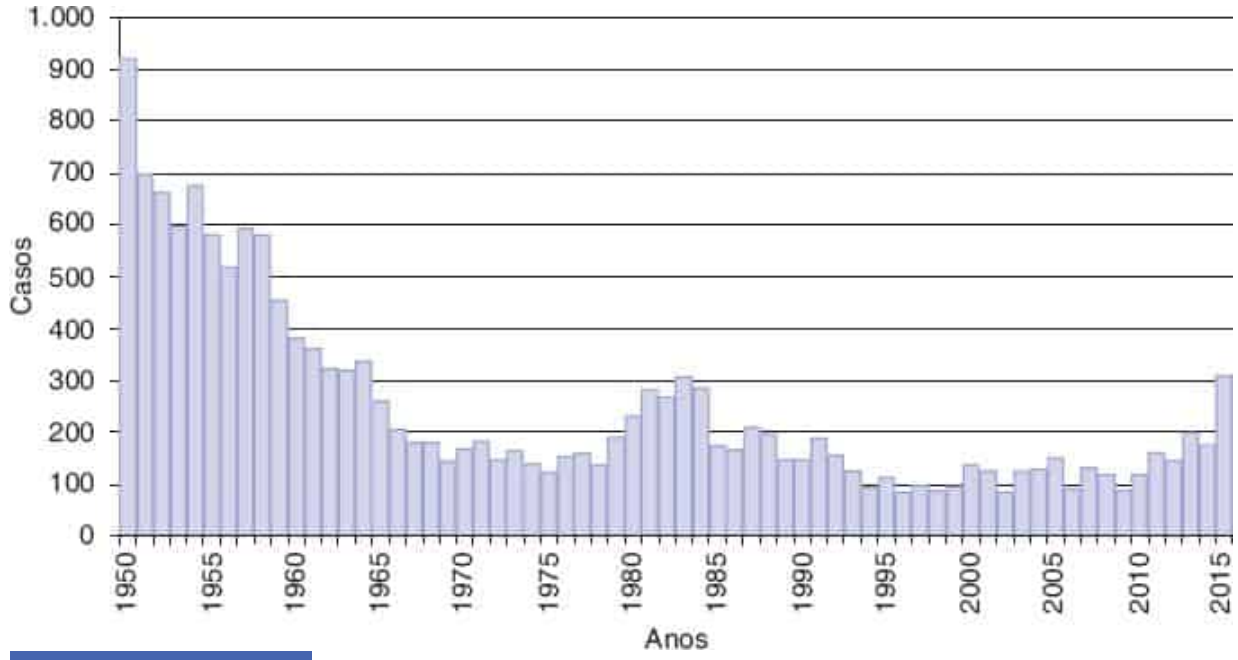


**E.FIGURA 295.1 Casos de tularemia notificados anualmente nos EUA, 1950-2015.** (Fonte: https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html.)

Em consequência de mudanças na expressão gênica, *Shigella* torna-se resistente ao pH ácido à medida que os microrganismos se multiplicam no intestino grosso, fornecendo uma proteção para as bactérias quando elas transitam pelo ambiente ácido do estômago de um novo hospedeiro suscetível, responsável pelo pequeno inóculo necessário para sua transmissão. Após sua passagem pelo estômago, *Shigella* desliga os genes que determinam a resistência ao ácido e passa a expressar outros genes que possibilitam a invasão do epitélio colônico do hospedeiro por meio de mecanismos coordenados complexos.[14] Existem duas barreiras principais a serem ultrapassadas pelo microrganismo: a primeira, é a inibição competitiva do microbioma intestinal normal no cólon por meio de mecanismos ainda não esclarecidos, e a segunda, é a penetração na camada de muco que recobre as células epiteliais, facilitada pela expressão e liberação de moléculas mucolíticas microbianas. *Shigella* também infrarregula a produção de peptídios antimicrobianos pela mucosa intestinal que, de outro modo, poderia prejudicar a invasão inicial das células M que recobrem as placas de Peyer linfoides. As bactérias são, então, transcitosadas pela lâmina própria, onde são

ingeridas por macrófagos e induzem a produção de citocinas inflamatórias, levando à morte dos macrófagos e ao recrutamento e migração de leucócitos polimorfonucleares para dentro e através da mucosa. Juntamente com a ruptura das proteínas de junção celular induzida por *Shigella,* a migração de leucócitos força a abertura das zônulas de oclusão entre as células epiteliais. Isso permite que muito mais microrganismos presentes no lúmen tenham acesso à membrana basolateral das células epiteliais do cólon, onde induzem a sua ingestão pelas células hospedeiras por meio de um mecanismo que se assemelha à fagocitose.[15] Em seguida, *Shigella* provoca lise da vesícula fagocítica para entrar no citoplasma, onde se multiplica; embora esses microrganismos sejam imóveis, eles utilizam a sua capacidade de ligação cruzada à actina no citoplasma para se propelirem até a membrana da célula hospedeira. Nesse local, pelo mecanismo induzido semelhante à fagocitose, as bactérias são transferidas de uma célula epitelial para outra. A inflamação e a morte de células epiteliais contíguas invadidas do hospedeiro resultam em ulcerações da mucosa e maior exsudação de sangue e leucócitos no lúmen do cólon e, por fim, nas fezes. Ao mesmo tempo, as vias reguladoras são ativadas para transmitir sinais de alarme, que ativam o sistema imune inato em células espectadoras para confinar os microrganismos invasores na área localizada de acometimento.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções por *S. sonnei* ou *S. boydii* manifestam-se, normalmente, depois de um período de incubação de 1 a 3 dias, com febre e diarreia aquosa leve a moderada (Tabela 293.1). Não causam desidratação grave e, em geral, ocorre resolução sem tratamento específico em 3 a 5 dias. Entretanto, se as fezes forem examinadas ao microscópio, observa-se a presença de leucócitos e eritrócitos, indicando a inflamação subjacente da mucosa. Quando a inflamação é mais grave, como no caso de *S. flexneri,* a diarreia aquosa inicial pode se tornar sanguinolenta e, em alguns casos, progride para a disenteria, com evacuações características de fezes mucoides sanguinolentas de pequeno volume, muitas vezes ao dia (10 a > 40), cólicas abdominais e tenesmo. As infecções mais graves são causadas por *S. dysenteriae* tipo 1 e progridem rapidamente da diarreia aquosa para a sanguinolenta e, com frequência, para a disenteria franca.

| Tabela 293.1 | Síndromes clínicas e complicações da shigelose. | | |
|---|---|---|---|
| **ESTÁGIO** | **TEMPO** | **SINAIS E** | **PATOLOGIA** |

| | DECORRIDO PARA O APARECIMENTO APÓS O INÍCIO DA DOENÇA | SINTOMAS | E PATOGENIA |
|---|---|---|---|
| Pródromo | Achados mais precoces | Febre, calafrios, mialgias, anorexia | Nenhuma ou colite precoce com resposta às citocinas |
| Diarreia aquosa | 0 a 3 dias | Febre, cólicas abdominais, fezes de consistência mole | Colite leve com leucócitos e eritrócitos fecais |
| Diarreia sanguinolenta | 1 a 3 dias | Evacuações frequentes de fezes contendo sangue e muco, cólicas abdominais e hipersensibilidade, febre, anorexia | Colite com leucócitos e eritrócitos fecais |
| Disenteria | 1 a 5 dias | Evacuações frequentes de fezes de pequeno volume, que consistem em sangue, muco e pus; cólicas abdominais intensas; tenesmo | Colite mais extensa, com abscessos da cripta e ulcerações da mucosa |
| Complicações agudas | 3 a 7 dias | Convulsões, obnubilação, | Colite grave, ileíte |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | bacteriemia, obstrução colônica, perfuração da mucosa, peritonite | terminal |
| Outras complicações agudas, decorrentes principalmente da infecção por *Shigella dysenteriae* tipo 1 | 3 a 7 dias | Megacólon tóxico, reação leucemoide, síndrome hemolítico-urêmica | Colite grave, expressão de toxina Shiga |
| Síndromes pós-infecciosas | 1 a 3 semanas | Artrite reativa, com ou sem uretrite e conjuntivite | Resposta inflamatória autoimune, mais comum em indivíduos que expressam o antígeno HLA-B27 |

A gravidade da doença e a variedade das complicações de *S. flexneri* e de *S. dysenteriae* tipo 1 contribuem para a sua importância como causa de morte em crianças nos países em desenvolvimento. Nessa população, pode ocorrer bacteriemia pela cepa infectante ou outra flora entérica, e a intensa inflamação da mucosa pode levar ao megacólon tóxico. A perfuração do cólon e a pancolite constituem complicações raras, que podem exigir intervenção cirúrgica. Em crianças pequenas, nas quais o suporte mesentérico para o cólon retossigmoide não está totalmente desenvolvido, a proctite intensa resulta em esforço para a evacuação, podendo levar ao prolapso retal. Uma rápida elevação da temperatura pode causar convulsão nessa faixa etária, que pode ser distinguida das convulsões febris típicas pela maior idade da criança e pela raridade de múltiplas convulsões. Outras manifestações do sistema nervoso central, como obnubilação, sugerem a presença de hipoglicemia decorrente da ingestão deficiente de alimento e

gliconeogênese inadequada, ou hiponatremia, secundária à secreção inapropriada de hormônio antidiurético. A anorexia pode ser intensa e prolongada. Combinada com catabolismo contínuo da proteína muscular do hospedeiro associado à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e enteropatia perdedora de proteínas em decorrência de colite, resulta em certo grau de desnutrição calórico-proteica que pode evoluir para o kwashiorkor e para a morte (ver Capítulo 203). A infecção por *S. flexneri* também está associada à artrite reativa e a outras manifestações inflamatórias autoimunes como tendinite, conjuntivite, uveíte, uretrite ou eritema nodoso, uma constelação de achados comumente designada como artrite reativa (anteriormente síndrome de Reiter) (ver Capítulo 249). Isso ocorre principalmente em indivíduos positivos para o antígeno HLA-B27 e pode representar uma consequência do mimetismo molecular. A infecção por *S. dysenteriae* tipo 1 pode resultar em reação leucemoide associada à trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, frequentemente seguida de SHU (ver Capítulo 163) e insuficiência renal aguda.

## DIAGNÓSTICO

A shigelose que se manifesta com diarreia aquosa é clinicamente indistinguível das numerosas outras causas de diarreia aquosa, exceto: pela frequência de febre nas infecções por *Shigella*; que as fezes sejam examinadas ao microscópio para demonstrar a presença de eritrócitos e leucócitos; ou que a infecção seja confirmada microbiologicamente ou por diagnóstico molecular (CIDT). Os exames laboratoriais de rotina documentam a presença de leucocitose com muitas formas imaturas em "bastão", particularmente em pacientes com diarreia sanguinolenta ou disenteria. Nos países desenvolvidos, essas manifestações são mais comumente causadas por uma *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC), como o sorotipo O157:H7, ou por *S. flexneri* e, com menos frequência, *Campylobacter jejuni,* espécies de *Salmonella* não tifoides ou, raramente, *Yernisia enterocolitica* ou *Entamoeba histolytica.* Em pacientes que recentemente receberam antibióticos, a diarreia sanguinolenta é, com frequência, uma consequência de *Clostridium difficile* (ver Capítulo 280). Um estudo de grande porte realizado em vários países sobre diarreia pediátrica moderada a grave em países de renda baixa e média documentou a *S. flexneri* como a causa da maioria das diarreias sanguinolentas ou disenteria, sem nenhum caso detectado de *S. dysenteriae* entre mais de 10.000 indivíduos estudados.[16] O diagnóstico sindrômico pode falhar na identificação de indivíduos com infecção por *Shigella.* Em um estudo conduzido no Quênia, apenas 7 de 63 crianças com *Shigella* isolada das fezes apresentaram disenteria clinicamente identificada (sensibilidade de 11%, IC

de 4,6 a 21,6%).[17] O diagnóstico com base na cultura não apenas leva dias antes da obtenção dos resultados, mas também subestima frequentemente a prevalência. A obtenção de resultados falso-negativos pode ser decorrente de uma coleta inadequada da amostra, demora no processamento ou falha em utilizar os melhores métodos de cultura, bem como administração prévia de antibióticos, que pode limitar a detecção de microrganismos ainda viáveis, porém, não cultiváveis. Em contrapartida, os resultados do CIDT podem estar disponíveis em poucas horas e, por essas razões, os exames diagnósticos de captura de antígeno ou reação em cadeia da polimerase estão se tornando mais atrativos, embora possam ser de custo mais elevado. Em ambientes de poucos recursos, o uso de mais de um meio de cultura seletivo e a obtenção de várias amostras aumentarão o rendimento de resultados positivos. O rastreamento inicial baseia-se na incapacidade das espécies de *Shigella* fermentarem a lactose, juntamente com o exame das colônias lactose-negativas para detectar a fermentação anaeróbia da glicose e a ausência de motilidade ou a falta de produção de sulfeto de hidrogênio para distinguir *Shigella* das espécies de *Salmonella.* O diagnóstico específico utiliza métodos sorológicos padronizados para antígenos O de *Shigella.* Este é o motivo pelo qual a cultura leva vários dias para confirmar os resultados. No caso de diarreia aquosa leve por *S. sonnei*, o paciente habitualmente está recuperado no momento em que os resultados laboratoriais ficam disponíveis, de modo que eles são de pouca utilidade para orientar o tratamento. Os rendimentos das culturas são maximizados quando se estudam apenas pacientes com diarreia sanguinolenta ou disenteria. Os resultados são valiosos para a seleção do tratamento empírico, bem como para fins epidemiológicos, quando a sensibilidade a antibióticos também é determinada para rastrear o desenvolvimento de resistência e ajudar a selecionar os antibióticos efetivos quando o tratamento está indicado.

## TRATAMENTO

Em adultos e crianças saudáveis, a maioria das infecções por *Shigella* causa diarreia leve, de modo que não há necessidade de investigação diagnóstica ou tratamento com antibióticos. As evidências dos ensaios clínicos realizados sustentam o uso de antibióticos para tratar a diarreia sanguinolenta ou a disenteria por *Shigella*, de modo a diminuir a gravidade dos sintomas e a duração da febre e da diarreia.[A1] Ao longo dos anos, foram utilizados antibióticos sucessivos para tratar as infecções por *Shigella*, em decorrência do surgimento de resistência aos medicamentos, incluindo tetraciclina, cloranfenicol, ampicilina,

sulfametoxazol-trimetoprima, ácido nalidíxico, pivmecilinam, ciprofloxacino, azitromicina e ceftriaxona. Para as cepas sensíveis a antibióticos, qualquer um desses aqui relacionados é efetivo para a cura clínica e microbiológica, porém, faltam evidências de alta qualidade sobre a superioridade de um em relação a outro. O tratamento em dose única ou de curta duração demonstrou ser promissor, todavia, os dados permanecem limitados e são necessários mais estudos. Alguns estudos sugerem que a cefixima (uma cefalosporina oral de terceira geração) é eficaz em crianças, contudo, menos efetiva em adultos, enquanto a amoxicilina é menos efetiva do que a ampicilina. Os antibióticos não absorvíveis, como a furazolidona, a rifaximina e a gentamicina VO apresentam atividade *in vitro* contra *Shigella,* porém, não são recomendados, uma vez que o tratamento ideal exige níveis terapêuticos dos medicamentos nos compartimentos tanto luminal quanto mucoso, e esses agentes mostraram ter eficácia variável no uso clínico. A Figura 293.2 ilustra a estratégia para a antibioticoterapia e os medicamentos recomendados para a shigelose em crianças e adultos em ambientes de alta e de baixa renda.

As opções terapêuticas para o tratamento da shigelose são cada vez mais limitadas em razão da resistência crescente e amplamente disseminada em países tanto de alta quanto de baixa renda.[18] Em abril de 2017, os CDC publicaram orientações para limitar o tratamento de *Shigella* com antibióticos nos EUA em pacientes imunocomprometidos ou com doença grave, que exige hospitalização, ou com doença invasiva ou complicações.[19] Como a identificação do agente etiológico da diarreia pode levar de 3 a 5 dias, é necessário iniciar a terapia empírica enquanto se aguardam os resultados de cultura nesses casos graves. Os dados de suscetibilidade locais devem orientar a seleção dos antibióticos, e esta é a justificativa para a coleta sistemática de informações sobre sensibilidade a fármacos. A consultoria dos CDC descreve o surgimento e a disseminação de cepas de *Shigella* nos EUA com valores elevados de concentração inibitória mínima (CIM) para o ciprofloxacino, de 0,12 a 1 μg/mℓ. Os médicos devem estar cientes de que os padrões laboratoriais podem categorizar essas cepas como sensíveis ao ciprofloxacino; contudo, elas podem abrigar genes de resistência às quinolonas que são conhecidos pela sua capacidade de conferir uma sensibilidade reduzida, levando a um possível insucesso do tratamento ou à eliminação prolongada dos microrganismos, com

consequente aumento do risco de casos secundários. Por essas razões, os CDC recomendam que as cepas de *Shigella* com CIM de 0,12 µg/mℓ ou mais não devam ser tratadas com quinolonas. As populações de HSH correm risco aumentado de abrigar cepas resistentes a antibióticos.

A resistência é mais proeminente nos países em desenvolvimento, onde tanto a carga de infecções quanto o uso de antibióticos são elevados. Em consequência, a terapia oral para a shigelose está se tornando cada vez mais um desafio, com grave limitação das opções terapêuticas. No sul da Ásia, as cepas agora são, em sua maioria, resistentes ao ciprofloxacino, e a resistência à azitromicina está surgindo rapidamente. É possível que, em um futuro próximo, não exista um antibiótico oral disponível ao qual *Shigella* seja suscetível, tornando muito difícil o manejo das infecções comuns da infância adquiridas na comunidade. Recentemente, os CDC e a OMS declararam *Shigella* resistente a antibióticos como grave ameaça à saúde pública, exigindo novas intervenções.

A comissão de especialistas da OMS sobre o uso de medicamentos essenciais de 2017[20] atualmente recomenda que não seja ministrado nenhum tratamento antibiótico para episódios não febris de diarreia não sanguinolenta, incluindo aqueles causados por *Shigella*. O ciprofloxacino constitui o antibiótico de primeira escolha para a diarreia sanguinolenta ou a disenteria, enquanto a azitromicina, a cefixima e a ceftriaxona constituem agentes de segunda escolha para cepas resistentes ao ciprofloxacino. Um recente estudo multinacional de grande porte, entretanto, revelou uma alta carga de mortalidade residual em crianças em países em desenvolvimento no período de 60 a 90 dias após a ocorrência de diarreia aquosa aguda clinicamente moderada a grave, em que uma proporção substancial dessas infecções foi atribuída a *Shigella*. Não se sabe se o tratamento empírico com antibióticos para a suspeita de shigelose não disentérica em crianças que apresentam desidratação grave ou desnutrição em países em desenvolvimento confere um benefício de sobrevida, e um ensaio clínico multinacional atual está avaliando se as crianças com menos de 2 anos com diarreia aquosa grave ou desnutrição em países com alta carga de mortalidade infantil podem se beneficiar da antibioticoterapia empírica com azitromicina.

Na shigelose grave, a instituição imediata do tratamento antibiótico efetivo diminui a duração da doença e proporciona uma melhora mais rápida dos sintomas, como febre, cólicas e tenesmo. Evidências obtidas em Bangladesh demonstram que o tratamento imediato das infecções por *S. dysenteriae* tipo 1 reduz a frequência de SHU e, presumivelmente, de outras complicações em consequência da inflamação do cólon, como megacólon, perfuração e prolapso retal. A ceftriaxona parenteral tem sido mais útil na doença grave ou resistente a fármacos em crianças com imunodeficiência, incluindo HIV, ou com incapacidade de tomar medicamentos VO, em razão de vômitos ou diminuição da consciência. Isso, entretanto, exige a hospitalização do paciente ou a administração ambulatorial e monitoramento, condições que diminuem o acesso ao tratamento e aumentam o seu custo. Além disso, a crescente prevalência de isolados de *S. flexneri* e *S. sonnei* com betalactamase de espectro estendido (ESBL), que expressam o tipo CTX-M de betalactamase que confere resistência a todos os antibióticos betalactâmicos, com exceção das cefamicinas e dos carbapenéns, já está comprometendo a possibilidade do uso de ceftriaxona como opção de tratamento efetivo.

Nas infecções mais graves, certas complicações, como hipoglicemia e hiponatremia, podem ser tratadas com glicose adequada ou solução salina administrada por via intravenosa, porém, os pacientes precisam ser monitorados por uma equipe clínica treinada. A colite com megacólon tóxico e a perfuração intestinal representam problemas difíceis, principalmente associados à doença causada por *S. dysenteriae* tipo 1. Para corrigir o prolapso retal em lactentes, a mucosa deve ser mantida úmida com solução salina até que se possa efetuar uma redução manual. Entretanto, em razão do recente desaparecimento da doença por *S. dysenteriae* tipo 1, a frequência dessas complicações também está diminuindo. A anorexia prolongada e as respostas catabólicas na shigelose exigem uma atenção rigorosa para a reabilitação nutricional, particularmente em crianças desnutridas de países em desenvolvimento, onde a alimentação é frequentemente precária. Mesmo com dietas que tenham conteúdo adequado de proteínas e sejam ricas em energia, após a infecção, a reposição das reservas de nutrientes pode levar até quatro vezes a duração da doença clínica, e a recuperação nutricional completa pode não ser possível antes da ocorrência da próxima infecção, causando maior deterioração

nutricional. A administração de zinco está associada a um benefício clínico modesto, incluindo redução da duração dos sintomas, bem como diminuição na incidência de diarreia subsequente. As diretrizes da OMS recomendam a suplementação de zinco em todas as crianças com diarreia em locais de recursos limitados, onde a deficiência de zinco é comum.

Pode-se observar a ocorrência de convulsões, que habitualmente são autolimitadas, e outras complicações neurológicas respondem ao manejo hidreletrolítico e à correção da hipoglicemia e da hiponatremia. A artrite reativa constitui um problema maior, visto que se trata de uma resposta autoimune que ocorre principalmente em indivíduos geneticamente suscetíveis e positivos para o antígeno HLA-B27. A artrite destrutiva crônica pode exigir o uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides, esteroides ou inibidores das citocinas inflamatórias, além de um tratamento antibiótico efetivo para eliminar o microrganismo causador, bem como manejo médico contínuo.

Algumas evidências sugerem que os agentes antimotilidade estão contraindicados na shigelose, particularmente nos casos de diarreia sanguinolenta ou disenteria em crianças pequenas, visto que esses fármacos podem diminuir a velocidade do peristaltismo e prolongar o contato entre os microrganismos e a mucosa, aumentando, assim, a invasão microbiana, as alterações patológicas e a gravidade, incluindo megacólon tóxico.

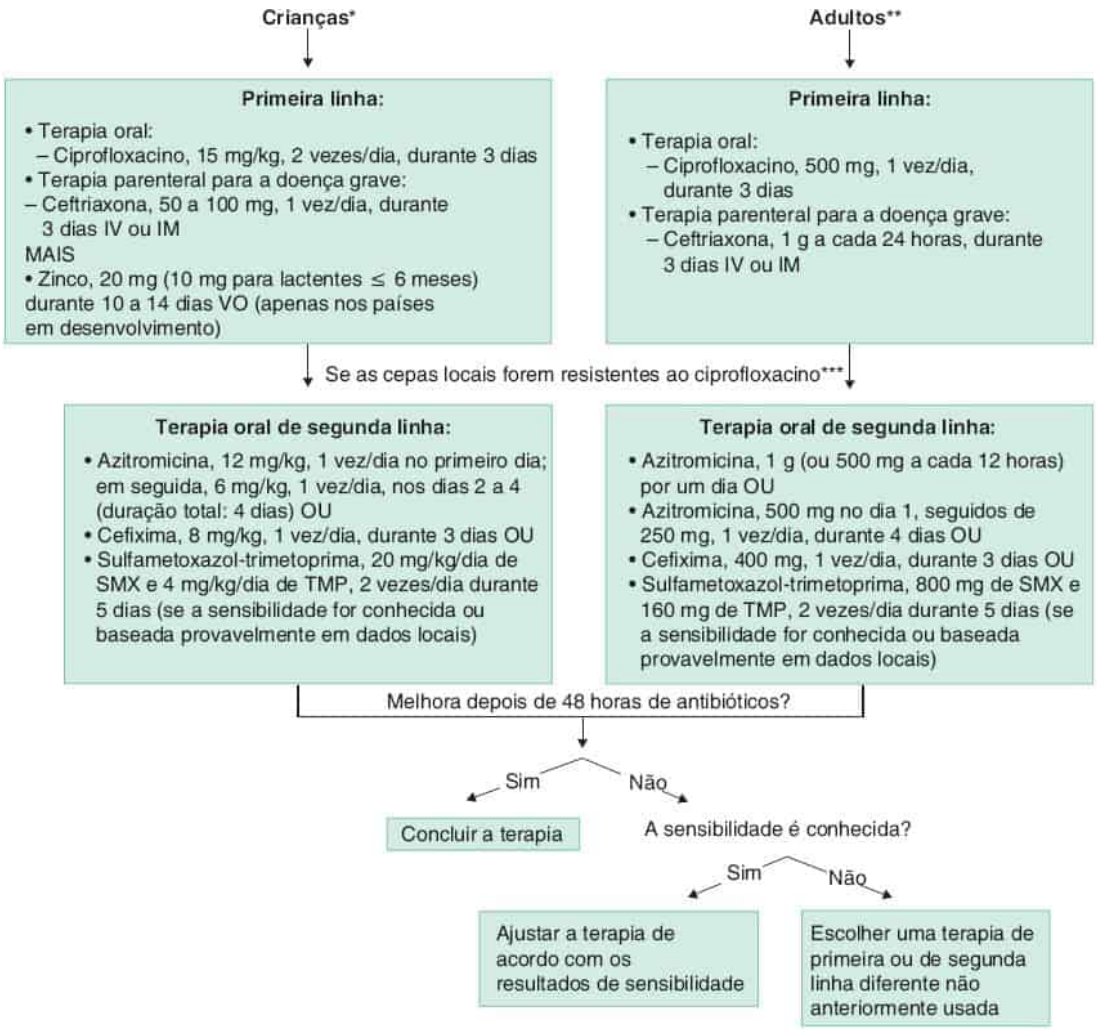


*A comissão de especialistas da OMS sobre o uso de medicamentos essenciais de 2017[19] atualmente recomenda que não seja ministrado nenhum tratamento antibiótico para episódios não febris de diarreia não sanguinolenta, incluindo aqueles causados por *Shigella*.

**Os CDC recomendam limitar o tratamento antibiótico da infecção por *Shigella* a pacientes imunocomprometidos ou que apresentem doença grave, que exija hospitalização, ou com doença invasiva ou complicações.[18]

***Os CDC recomendam que as cepas de *Shigella* com CIM de 0,12 mg/mℓ ou mais não sejam tratadas com quinolonas.[18]

**FIGURA 293.2 Tratamento da shigelose.**

## PREVENÇÃO

A higiene pessoal (em particular a lavagem das mãos após manusear fraldas de crianças infectadas e antes da preparação de alimentos), a disposição sanitária de fezes e a proteção das fontes de alimentos e água da contaminação microbiana são essenciais para limitar a propagação da shigelose. A prevenção da propagação em creches representa um problema particular, em razão da extrema dificuldade em impedir que as crianças pequenas explorem constantemente seu mundo, pegando bactérias em suas mãos e levando os dedos ou fômites contaminados à boca.

Nessas situações, é particularmente importante que os adultos cuidadores observem uma boa higiene pessoal e supervisionem as crianças na lavagem das mãos. Água e sabão são suficientes, porém os desinfetantes para as mãos funcionam e podem ser mais convenientes. Em ambientes onde não haja sabão disponível, a água com areia ou cinzas para esfregar é útil. Manter as crianças infectadas longe das creches até que suas fezes sejam negativas, se forem efetuadas culturas, ou separar crianças recentemente doentes daquelas suscetíveis tem sido recomendado, porém, são medidas de alto custo, cuja implementação não é fácil. A higiene domiciliar na presença de um caso índice, incluindo lavagem frequente das mãos, o cuidado no descarte das fraldas ou roupas íntimas sujas, a limpeza regular da área onde estas são recolhidas com um desinfetante e as precauções no preparo dos alimentos podem ajudar a limitar a disseminação dentro da casa. Todas essas medidas são mais difíceis de implementar em ambientes com recursos limitados, sem acesso à água para higiene, muito menos água potável para beber ou cozinhar, banheiros ou latrinas com manutenção adequada, capacidade de adquirir desinfetantes ou refrigeração para conservar alimentos.

As vacinas, particularmente para as espécies mais virulentas, seriam úteis. Entretanto, apesar de muitos esforços e avanços, uma vacina segura e efetiva ainda não foi desenvolvida ou aprovada para uso geral.[21] O desenvolvimento de vacinas contra *Shigella* tem sido um desafio, em razão das diversas espécies e sorotipos, da compreensão insuficiente da imunidade e proteção cruzada, da falta de um modelo animal confiável e do baixo interesse comercial. As populações dos EUA para as quais uma vacina contra *Shigella* poderia ser recomendada incluem viajantes ou militares que são destacados para locais de alto risco. Em países de baixa renda, uma vacina multivalente amplamente protetora contra *S. flexneri* e *S. sonnei* – as duas espécies de *Shigella* mais comuns nos últimos 20 anos – seria de grande utilidade, visto que a shigelose continua sendo responsável por uma parte significativa da mortalidade anual por doenças diarreicas. Nossa compreensão atual da imunidade na shigelose indica que a imunidade sorotipo-específica é mais importante. As vacinas orais vivas atenuadas provavelmente seriam as mais úteis para viajantes e militares destacados para áreas de alto risco; infelizmente, as vacinas mais efetivas na indução de imunidade também foram as mais reatogênicas, causando febre e, com frequência, diarreia leve nos receptores. Para crianças em áreas endêmicas, as vacinas atuais em fase de desenvolvimento clínico consistem em células integrais mortas,[22] conjugados de antígeno O lipopolissacarídeo (LPS)-proteína e candidatos de subunidades. As vacinas conjugadas de última geração contra LPS parecem ser as mais promissoras. A não ser que sejam identificados antígenos protetores comuns, a estratégia de vacina mais provável será baseada em uma combinação de antígenos sorotipo-específicos

dos isolados de *Shigella* mais prevalentes e de proteção cruzada. O aprimoramento dos modelos de desafio humano para *Shigella* é promissor para acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra *Shigella.*

## PROGNÓSTICO

A infecção por *S. sonnei* e a maioria dos casos de infecção por S. *boydii* são leves e autolimitadas, sem sequelas. A infecção por *S. dysenteriae* ou *S. flexneri* responde ao tratamento adequado com antibióticos. Quando o tratamento não é efetivo, deve-se suspeitar de uma cepa resistente aos medicamentos ou de outro agente etiológico. Em alguns casos, a shigelose grave com pancolite tem sido diagnosticada incorretamente como doença inflamatória intestinal. Isso pode ser um desastre se o paciente for tratado com esteroides. Enquanto o tratamento precoce e efetivo de *S. dysenteriae* tipo 1 reduz o risco de complicações, como SHU e, provavelmente, megacólon e perfuração intestinal, cerca de 25% dos pacientes com SHU terão algum comprometimento renal permanente e uma pequena porcentagem poderá progredir para a insuficiência renal terminal. Em razão da natureza autoimune da artrite reativa, habitualmente associada a *S. flexneri*, o tratamento precoce pode não evitar a sua ocorrência, mas pode diminuir a sua gravidade. A infecção por um sorotipo de *Shigella* geralmente proporciona imunidade durável à reinfecção pela mesma cepa, porém deixa o indivíduo suscetível a outras cepas e sorotipos antigenicamente distintos.

A1. Christopher PR, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD006784.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al. Shigellosis. *Lancet*. 2018;391:801-812.
2. Anderson M, Sansonetti PJ, Marteyn BS. Shigella diversity and changing landscape: insights for the twenty-first century. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1-9.

3. Thompson CN, Duy PT, Baker S. The rising dominance of *Shigella sonnei*: an intercontinental shift in the etiology of bacillary dysentery. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:1-13.
4. Muthuirulandi Sethuvel DP, Devanga Ragupathi NK, Anandan S, et al. Update on: *Shigella* new serogroups/serotypes and their antimicrobial resistance. *Lett Appl Microbiol*. 2017;64:8-18.
5. Wikswo ME, Kambhampati A, Shioda K, et al. Outbreaks of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact, environmental contamination, and unknown modes of transmission–United States, 2009-2013. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64:1-16.
6. Baker KS, Dallman TJ, Ashton PM, et al. Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigellosis through sexual transmission: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:913-921.
7. Hines JZ, Pinsent T, Rees K, et al. Notes from the field: shigellosis outbreak among men who have sex with men and homeless persons—Oregon, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:812-813.
8. Marder EP, Cieslak PR, Cronquist AB, et al. Incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food and the effect of increasing use of culture-independent diagnostic tests on surveillance—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2013-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:397-403.
9. George CM, Ahmed S, Talukder KA, et al. *Shigella* infections in household contacts of pediatric shigellosis patients in rural Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:2006-2013.
10. Pires SM, Fischer-Walker CL, Lanata CF, et al. Aetiology-specific estimates of the global and regional incidence and mortality of diarrhoeal diseases commonly transmitted through food. *PLoS ONE*. 2015;10:1-17.
11. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of

diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:909-948.

12. Lederer I, Taus K, Allerberger F, et al. Shigellosis in refugees, Austria, July to November 2015. *Euro Surveill*. 2015;20:1-4.
13. McCrickard LS, Crim SM, Bowen A. Disparities in severe shigellosis among adults—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 2002-2014. *BMC Public Health*. 2018;18:1-8.
14. Mattock E, Blocker AJ. How do the virulence factors of *Shigella* work together to cause disease? *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:1-24.
15. Bonnet M, Tran Van Nhieu G. How *Shigella* utilizes Ca(2+) jagged edge signals during invasion of epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1-8.
16. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet*. 2016;388:1291-1301.
17. Pavlinac PB, Denno DM, John-Stewart GC, et al. Failure of syndrome-based diarrhea management guidelines to detect *Shigella* infections in Kenyan children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5:366-374.
18. Puzari M, Sharma M, Chetia P. Emergence of antibiotic resistant *Shigella* species: a matter of concern. *J Infect Public Health*. 2018;11:451-454.
19. CDC recommendations for diagnosing and managing *Shigella* strains with possible reduced susceptibility to ciprofloxacin. CDC Health Alert Network; 2017. https://emergency.cdc.gov/han/han00401.asp. Accessed April 30, 2019.
20. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no. 1006).

https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2017_EC21_Unedited_Full_Report.pdf. Accessed April 30, 2019.
21. Walker RI. An assessment of enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Shigella* vaccine candidates for infants and children. *Vaccine*. 2015;33:954-965.
22. Raqib R, Sarker P, Zaman K, et al. A phase I trial of WRSS1, a *Shigella sonnei* live oral vaccine in Bangladeshi adults and children. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;1-12.

**Pode ser difícil controlar a disseminação da shigelose, visto que a principal via de transmissão da infecção é:**

- A. Alimento.
- B. Água.
- C. De pessoa para pessoa.
- D. Aerossol.
- E. Assentos sanitários sujos.

Concluir questão

**Nos EUA, a apresentação clínica mais comum da shigelose consiste em:**

- A. Diarreia aquosa associada com febre.
- B. Disenteria.
- C. Síndrome hemolítico-urêmica.

- D. Reação leucemoide.
- E. Artrite reativa.

Concluir questão

**A biopatologia da infecção por *Shigella* é uma consequência de:**

- A. Ativação das vias de secreção intestinais.
- B. Má absorção de lactose.
- C. Hiperperistaltismo.
- D. Edema da mucosa.
- E. Invasão e inflamação da mucosa.

Concluir questão

**O tratamento primário da diarreia sanguinolenta causada por espécies de *Shigella* consiste em:**

- A. Líquidos para reidratação oral.
- B. Líquidos para reidratação intravenosa.
- C. Bloqueadores $H_2$.
- D. Antibióticos, como ciprofloxacino.
- E. Loperamida.

Concluir questão

**A melhor maneira disponível de prevenir a shigelose consiste em:**

- A. Imunização com vacina contra a *Shigella*.
- B. Altos padrões de higiene pessoal e domiciliar.
- C. Fornecimento de antibióticos profiláticos a contatos de pacientes.
- D. Quarentena.
- E. Medicamento anti-inflamatório.

Concluir questão

# BRUCELOSE

EDSEL MAURICE T. SALVANA E ROBERT A. SALATA

## DEFINIÇÃO

A brucelose, anteriormente conhecida como febre de Malta ou febre ondulante, é uma doença zoonótica causada por bactérias do gênero *Brucella*. A infecção humana, que apresenta manifestações multifacetadas, é adquirida por meio de contato direto, ingestão ou inalação. Na maioria dos casos, a doença é adquirida pela ingestão de produtos derivados do leite não pasteurizados ou carne malcozida. A infecção ocupacional é normalmente adquirida por inalação ou contaminação de feridas e mucosas expostas. A transmissão entre seres humanos ocorre, porém é rara. A brucelose continua sendo uma carga considerável para a saúde pública e a economia em muitos países, apesar dos avanços na sua detecção, tratamento e prevenção. Em regiões onde a doença é endêmica, a brucelose continua tendo importantes efeitos deletérios sobre seres humanos e animais.[1]

### O patógeno

*Brucella* é um cocobacilo gram-negativo, de crescimento lento, pequeno, aeróbio, sem motilidade, não encapsulado e não formador de esporos. *Brucella abortus* (do gado, bisão, alce), *B. suis* (de porcos e suínos selvagens), *B. melitensis* (de ovelhas, cabras e camelos) e *B. canis* (de cães) são as espécies que mais comumente infectam os seres humanos. A análise genética mostra um elevado grau de homologia entre as diferentes espécies apesar de diferentes hospedeiros preferidos, e os fatores de virulência podem variar entre espécies e dentro de uma mesma espécie. O sequenciamento completo do genoma é capaz de distinguir entre genótipos com maior resolução e pode fornecer pistas sobre a origem geográfica do microrganismo.[2]

## EPIDEMIOLOGIA

### Etiologia

*Brucella abortus* está habitualmente associada a doença esporádica leve a moderada. As infecções por *B. suis* e *B. melitensis* estão associadas a complicações supurativas ou incapacitantes e podem ter uma evolução prolongada. A infecção por *B. canis* tem início insidioso, recidivas frequentes e evolução crônica, porém, relativamente leve. Duas espécies marinhas, *B. pinnipedialis* (de focas) e *B. ceti* (de botos e golfinhos) podem causar neurobrucelose nos seres humanos. *Brucella microti* (do rato-silvestre, raposa-vermelha) tem elevado potencial de patogenicidade, porém não foi relatado nenhum caso de infecção humana. Outras espécies de *Brucella* com patogenicidade humana conhecida ou potencial incluem *B. inopinata* (infecção de implante mamário), *B. ovis* (infecção de ovelhas; não há casos relatados em humanos) e *B. neotomae* (infecção de roedores; não há casos relatados em humanos). BO2, uma espécie proposta estreitamente relacionada com *B. inopinata*, provocou um caso humano de pneumonia destrutiva crônica. Em virtude de sua patogenicidade e capacidade de permanecer viável em armazenamento por longos períodos, *Brucella* spp. constituem agentes potenciais de bioterrorismo.[3]

### Incidência e prevalência

Mais de 500.000 casos de brucelose são notificados anualmente à Organização Mundial da Saúde (OMS) por 100 países. A infecção por *B. melitensis* é responsável pela maioria dos casos diagnosticados, principalmente da região do Mediterrâneo, América Latina, Golfo Pérsico, China e subcontinente indiano. A infecção por *B. abortus* ocorre no mundo inteiro, porém foi efetivamente erradicada na maioria dos países da Europa setentrional e ocidental, no Japão e em Israel. *Brucella suis* é encontrada nos EUA, na América do Sul e no

Sudeste Asiático. A infecção por *B. canis* ocorre na América do Norte, América do Sul, Japão e Europa central. Foram relatadas taxas elevadas de soropositividade para *Brucella* em comunidades africanas que mantêm rebanhos e consomem leite não pasteurizado, e a brucelose africana não diagnosticada representa, provavelmente, uma carga de infecção significativa. Os imigrantes e viajantes que retornam de países endêmicos continuam sendo diagnosticados em países de baixa prevalência ou não endêmicos.

Nos animais, a brucelose é uma infecção crônica que pode persistir por toda a vida. Como resultado de programas de controle efetivos em animais, houve uma diminuição drástica da brucelose humana nos EUA, de mais de 6.000 casos em 1947 para menos de 140 casos por ano a partir de 1993. Os estados do Texas, Califórnia, Arizona e Flórida relataram a maioria dos casos em 2010 (https://www.cdc.gov/brucellosis/resources/surveillance.html). Nos EUA, a infecção por *Brucella* ocorre principalmente por meio de contato direto com animais ou suas secreções em grupos de alto risco, incluindo trabalhadores em matadouros, agricultores, trabalhadores em fábricas de produtos lácteos e veterinários. As pessoas que trabalham em laboratórios que manipulam animais infectados ou culturas de *Brucella* também correm risco. Mais da metade dos casos notificados estão associados ao processamento de carne, em particular de "áreas de abate". Muitos casos de infecção por *B. abortus* em veterinários resultaram de exposição acidental a vacinas vivas (que são patogênicas para os seres humanos) utilizadas para imunizar o gado. Infecções em caçadores de suínos selvagens ocorrem de maneira esporádica. O leite e o queijo de cabra importados do México (não pasteurizados)[4] representam uma importante fonte de infecção por *B. melitensis*. A brucelose contraída no exterior pode se tornar sintomática até que a pessoa retorne de viagem. A transmissão entre seres humanos foi documentada em 45 casos e ocorreu por transmissão sexual, amamentação, transfusão de sangue, transplante de medula óssea, exposição nosocomial e no período perinatal.[5] A brucelose na gravidez tem sido associada a abortos espontâneos, anormalidades congênitas e infecções neonatais. A brucelose na infância, que ocorre principalmente em crianças em idade escolar, é responsável por 3 a 10% de todos os casos notificados em todo o mundo. A incidência da brucelose humana está epidemiologicamente associada a graves complicações da gravidez.[6]

## BIOPATOLOGIA

### Patogenia

Após penetrar nas células epiteliais da pele humana, conjuntiva, faringe, intestino ou pulmão, as *Brucella* induzem uma resposta inflamatória tardia (até 48 horas), com infiltração do local da infecção por leucócitos polimorfonucleares. Em seguida, as *Brucella* são ingeridas por células dendríticas, neutrófilos e macrófagos teciduais, que posteriormente se disseminam para os linfonodos regionais. Se as defesas do hospedeiro nos linfonodos estiverem sobrecarregadas ou se a carga da infecção for alta, ocorre bacteriemia. O período de incubação habitual da infecção até o aparecimento de bacteriemia é de 2 a 4 semanas. A bacteriemia é acompanhada de fagocitose dos microrganismos livres por macrófagos, com localização principalmente no baço, no fígado e na medula óssea. Esses macrófagos formam pequenos granulomas caseosos, que podem servir como fontes persistentes de infecção.

Por ser um microrganismo intracelular, *Brucella* precisa evitar a detecção pelo sistema imune e sobreviver em um ambiente intracelular hostil. As *Brucella* evitam a detecção inicial pelo hospedeiro por meio de diversos mecanismos. O lipopolissacarídeo (LPS liso) de sua parede celular difere significativamente do LPS bacteriano habitual em dois aspectos importantes: tem muito pouco efeito sobre a ativação do receptor *Toll-like* tipo 4 (TLR4) e é resistente à ativação do complemento. Além disso, os microrganismos apresentam uma proteína que interfere na sinalização do TLR. Após a sua entrada bem-sucedida no hospedeiro, as *Brucella* em fagossomos são capazes de sobreviver à acidificação e fusão do lisossomo por meio da indução de fatores de virulência específicos, como o sistema de secreção de VirB tipo IV (T4SS) e urease (ure). Para se replicar, os microrganismos interceptam o tráfego entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi. Além disso, parecem inibir a apoptose das células infectadas, como os sinoviócitos, mantendo, assim, a sua presença persistente. Um importante papel desempenhado pela família de proteínas da membrana externa omp25/omp31 foi elucidado na patogenia de *Brucella*. Mutantes nocaute para omp22, omp25 e omp31 exibem uma diminuição substancial da virulência. A omp25 parece inibir a produção de TNF-α pelos macrófagos e facilita a

secreção de proteínas periplasmáticas em meio ácido ao modular a permeabilidade da membrana de *Brucella*. A omp22 e a omp25 são necessárias para a invasão e a sobrevida intracelular dos microrganismos nas células hospedeiras. Outros fatores de virulência conhecidos que ocorrem com alta frequência na *Brucella* patogênica incluem a proteína de ligação da membrana integral (MviN), a manose-6-fosfatoisomerase (ManA), a manosil-transferase (WbkA), a perosamina-sintetase (PerA) e a proteína da membrana externa 19 (omp19).[7] A inflamação da resposta imune inata do hospedeiro provavelmente constitui o principal fator impulsionador na patologia, visto que não foram encontradas quaisquer enzimas proteolíticas secretadas ou toxinas bacterianas. *Brucella* induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases do hospedeiro, causando lesão tecidual.[8]

### Imunidade

Os fatores humorais desempenham um importante papel na defesa do hospedeiro contra *Brucella* spp. Mesmo na ausência de anticorpos aglutinantes específicos, o soro humano normal é bactericida para *Brucella*. A localização intracelular de *Brucella* spp. dentro dos macrófagos permite ao microrganismo escapar, até certo ponto, dos efeitos letais do soro. O anticorpo aglutinante sérico específico apresenta atividade opsonizante, porém não apresenta nenhuma correlação com o desenvolvimento de imunidade protetora.

Foi demonstrado um papel para os fagócitos mononucleares e a imunidade celular na brucelose. A infecção prévia com *Listeria monocytogenes* ou por *Mycobacterium tuberculosis*, que estimulam os mecanismos de imunidade celular, é protetora contra a infecção por *Brucella* em animais. O teste cutâneo com proteínas de *Brucella* induz uma resposta de hipersensibilidade tardia típica em indivíduos infectados. Os macrófagos, ativados por citocinas do tipo células T auxiliares 1 ($T_H1$) (incluindo interferona-γ, fator de necrose tumoral-α, interleucina-1, interleucina-12) matam *Brucella*. Apesar dos níveis elevados de produção de citocinas $T_H1$, a atividade fagocítica efetora deficiente persiste. Posteriormente, no curso da infecção, há evidências de um efeito inibitório inesperado dos neutrófilos. Os modelos animais demonstraram uma destruição mais eficiente de *Brucella* na ausência de células polimorfonucleares, o que de algum modo atenua a resposta imune a esse patógeno.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Do ponto de vista clínico, a brucelose humana pode ser dividida em doença subclínica, doença aguda ou subaguda, doença localizada, infecção recidivante e doença crônica (Tabela 294.1).

### Doença subclínica

A brucelose humana assintomática ou clinicamente não diagnosticada ocorre, com frequência, em grupos de alto risco, incluindo trabalhadores em matadouros, agricultores e veterinários. Em geral, o diagnóstico é estabelecido por meios sorológicos. Mais de 50% dos trabalhadores em matadouros e até 33% dos veterinários apresentam títulos elevados de anticorpos anti-*Brucella*, porém sem história de infecção clínica reconhecida. As crianças em áreas endêmicas frequentemente apresentam doença subclínica.

### Doença aguda e subaguda

Depois de um período de incubação de várias semanas ou meses, a brucelose aguda pode ocorrer como doença transitória leve (*B. abortus* ou *B. canis*) ou como doença tóxica explosiva, com possibilidade de numerosas complicações (*B. melitensis* ou *B. suis*). Cerca de 50% dos pacientes apresentam início abrupto ao longo de dias, enquanto o restante tem início insidioso ao longo de várias semanas. Os sintomas na brucelose são multifacetados e inespecíficos. Mais de 90% dos pacientes apresentam mal-estar, calafrios, sudorese, fadiga e fraqueza. Mais de 50% dos pacientes têm mialgias, anorexia e perda de peso. Alguns pacientes queixam-se de artralgia, tosse, dor testicular, disúria, dor ocular ou visão embaçada. Poucos sinais físicos localizantes são aparentes. Em 95% dos pacientes, ocorre febre, com temperaturas frequentemente superiores a 39,4°C. Não é raro haver um padrão de febre ondulante ou intermitente. Pode ocorrer um déficit na razão pulso-temperatura (*i. e.*, bradicardia relativa). A esplenomegalia é observada em 10 a 15% dos casos, e ocorre linfadenopatia em cerca de 14% dos pacientes. As linfadenopatias axilar, cervical e supraclavicular são mais frequentes e podem

estar relacionadas com feridas nas mãos ou com vias de infecção orofaríngeas. A hepatomegalia é menos frequente. Outros achados laboratoriais na doença aguda ou subaguda podem incluir anemia leve; linfopenia; ou neutropenia (particularmente com bacteriemia); linfocitose; trombocitopenia; ou, em casos raros, pancitopenia. A maioria dos indivíduos infectados recupera-se por completo, sem sequelas, se o diagnóstico for estabelecido precocemente, com início imediato do tratamento.

**Tabela 294.1** **Classificação clínica da brucelose humana.**

| CLASSIFICAÇÃO | DURAÇÃO DOS SINTOMAS ANTES DO DIAGNÓTICO | PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS | DIAGNÓSTICO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| Subclínica | – | Assintomática | Sorologia positiva (em baixos títulos), culturas negativas | Ocorre em trabalhadores de matadouros, agricultores e veterinários |
| Aguda e subaguda | Até 2 a 3 meses e 3 meses a 1 ano, respectivamente | Mal-estar, calafrios, sudorese, fadiga, cefaleia, anorexia, artralgias, febre, esplenomegalia, linfadenopatia e hepatomegalia | Sorologia positiva, hemoculturas e culturas de medula óssea positivas | A apresentação pode ser leve, autolimitada (*B. abortus*) ou fulminante com complicações graves (*B. melitensis*) |
| Localizada | Ocorre na doença aguda ou crônica não tratada | Associados aos órgãos acometidos | Sorologia positiva, culturas positivas de tecidos específicos | Acometimento mais comum dos ossos ou articulações, sistema geniturinário, comprometimento hepatoesplênico |
| Recidivante | 2 a 3 meses após o episódio inicial | Iguais aos da doença aguda, mas pode haver febre mais alta e mais fadiga, fraqueza, calafrios e sudorese | Sorologia e culturas positivas | Pode ser extremamente difícil de diferenciar a recidiva da reinfecção |
| Crônica | > 1 ano | Apresentação inespecífica, porém, com sintomas neuropsiquiátricos e febre baixa mais comuns | Baixos títulos ou sorologia negativa, culturas negativas | Classificação mais controversa; pode haver associação de doença localizada |

### Doença localizada e complicações

*Brucella* podem se localizar em quase todos os órgãos, porém habitualmente têm como alvo os ossos, as articulações, o sistema nervoso central, o coração, o pulmão, o baço, os testículos, o fígado, a vesícula biliar, os rins, a próstata, o pâncreas, a tireoide e a pele. A doença pode ocorrer em múltiplos locais. Cerca de 47% dos pacientes com infecção por *Brucella* manifestam complicações osteoarticulares. A manifestação mais comum é a artrite periférica, particularmente no contexto agudo, que normalmente afeta os punhos, os joelhos, os quadris e os tornozelos. Geralmente, a sacroileíte ocorre no contexto agudo e é uma apresentação clássica que deve levar a uma investigação imediata de brucelose. A espondilite e a osteomielite vertebral, particularmente na região lombar, são complicações menos comuns, porém bem reconhecidas, que podem estar associadas a abscessos paravertebrais, epidurais e do psoas. Foram observadas infecções de próteses articulares, com notificação de 24 casos principalmente provocados por *B. melitensis*, seguida de *B. abortus*. Normalmente, acometem uma substituição de quadril ou joelho, e um quarto dos casos respondeu à terapia antimicrobiana combinada, enquanto o restante exigiu desbridamento ou revisão.[9]

### Infecção recidivante

Até 10% dos pacientes com brucelose sofrem recidiva após terapia antimicrobiana. A localização intracelular de *Brucella* predispõe à recorrência, visto que esses microrganismos estão relativamente protegidos dos mecanismos de defesa do hospedeiro e os agentes antimicrobianos podem ser incapazes de penetrar de maneira eficiente e suficiente para matar todas as bactérias. A resistência intrínseca ou adquirida aos antibióticos constitui outro fator que pode levar ao fracasso do tratamento. Em geral, ocorrem recidivas 3 a 6 meses após o término do tratamento; entretanto, podem ser observadas por até 2 anos após o tratamento inicial. É difícil distinguir a infecção recidivante da reinfecção em grupos de alto risco com exposição continuada. As recidivas estão associadas à terapia antimicrobiana inadequada ou insuficiente, ao crescimento em hemoculturas durante a apresentação inicial e ao início agudo da doença.

### Doença crônica

A doença com duração de mais de 1 ano é designada como *brucelose crônica*. A maioria dos pacientes classificados como portadores de brucelose crônica realmente apresenta doença persistente causada por tratamento inadequado do episódio inicial, ou apresentam doença focal no osso, no fígado ou no baço. Cerca de 20% dos pacientes com diagnóstico de brucelose crônica queixam-se de fadiga persistente, mal-estar e depressão; em muitos aspectos, essa condição assemelha-se à síndrome da fadiga crônica.

## DIAGNÓSTICO

### Cultura

Muitas doenças comuns simulam a brucelose, e é essencial obter uma anamnese completa, incluindo ocupação, viagem para áreas endêmicas, lazer e ingestão de alimentos e bebidas de risco. A maneira mais conclusiva de estabelecer o diagnóstico de brucelose é o isolamento do microrganismo em uma cultura de líquido ou tecido corporal normalmente estéril. A sensibilidade das culturas varia de 15 a 90%, dependendo dos métodos utilizados e do tipo de amostra. A manipulação das culturas de *Brucella* é potencialmente perigosa para o pessoal do laboratório que deve ser informado se houver suspeita desse microrganismo, além da solicitação de prolongamento do tempo de incubação, visto que podem ser necessários mais de 5 dias para o crescimento de *Brucella*.

As hemoculturas são positivas em 10 a 30% dos casos de brucelose aguda, embora essa taxa possa alcançar até 85% com *B. melitensis*. A sensibilidade das hemoculturas diminui com o aumento da duração da doença. Na infecção causada por *B. melitensis*, as culturas de medula óssea são mais sensíveis do que as hemoculturas. Na brucelose localizada (p. ex., linfonodos, baço, fígado, sistema esquelético), as culturas de material purulento ou tecidos habitualmente evidenciam *Brucella*. A cultura do líquido cerebrospinal é positiva em 45% dos pacientes

com meningite. Pode-se demonstrar a presença de anticorpos contra *Brucella* no líquido cerebrospinal por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

### Aglutinação em tubo padrão e outros testes para anticorpos

Na ausência de confirmação microbiológica, pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo pela anamnese e sorologia. O exame utilizado com mais frequência é o teste de aglutinação em tubo padrão (SAT), que mede os títulos de anticorpos dirigidos contra o antígeno de *B. abortus*. Uma elevação de quatro vezes ou mais nos títulos ao longo de 2 semanas é considerada significativa. Um caso presuntivo é aquele em que o título de aglutinação é positivo (1:160 em áreas endêmicas; 1:80 em áreas não endêmicas) em amostras únicas ou seriadas, com sintomas compatíveis com brucelose. Com 3 semanas de doença, mais de 97% dos pacientes demonstram evidências sorológicas de infecção. O SAT detecta anticorpos contra *B. abortus*, *B. suis* e *B. melitensis*, mas não contra *B. canis*. A confirmação sorológica da infecção por *B. canis* exige o antígeno *B. canis* ou *B. ovis*. Após tratamento antibiótico adequado, títulos significativos de SAT podem persistir por até 2 anos em 5 a 7% dos casos. Em consequência, os títulos de SAT não são úteis para diferenciar a infecção recidivante de outras doenças febris em pacientes com história pregressa de infecções por *Brucella*. Os indivíduos com infecção subclínica podem demonstrar títulos significativos de SAT. Na brucelose crônica, os anticorpos que não aglutinam em pH neutro aumentam e substituem os anticorpos aglutinantes, de modo que se recomenda o uso de um teste complementar para a detecção de anticorpos contra LPS liso, como o teste de Coombs para *Brucella*. Um teste de imunocromatografia de fluxo lateral (LFA) que utiliza o antígeno purificado é outro teste baseado em não aglutinação. Os Centers for Disease Control utilizam um SAT modificado, conhecido como teste de microaglutinação de *Brucella* (BMAT). Títulos falso-positivos de SAT foram associados a teste cutâneo de *Brucella*, vacinação contra cólera ou infecção por *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis* ou *Yersinia enterocolitica*.[10]

### Outros exames

A reação em cadeia da polimerase com sequenciamento do DNA oferece um diagnóstico de brucelose altamente acurado em amostras de sangue e de outros líquidos ou tecidos. Entretanto, é ainda necessário padronizar os protocolos em uma escala mais ampla, e o acesso a especialistas e instalações laboratoriais adequadas continua sendo um importante fator limitante.

## PREVENÇÃO

O controle da brucelose humana está diretamente relacionado com programas de prevenção em animais domésticos e em evitar o consumo de leite e produtos lácteos não pasteurizados. Nos matadouros, os meios importantes de prevenção incluem curativos adequados das feridas, uso de óculos e roupas de proteção, proibição do consumo de carne crua e seleção de indivíduos previamente infectados (imunes) em áreas de alto risco. Há pesquisas constantes para encontrar uma vacina efetiva para os seres humanos. A profilaxia antimicrobiana pós-exposição é controversa.

## PROGNÓSTICO

A brucelose tratada adequadamente no primeiro mês após o aparecimento dos sintomas é passível de cura. Com frequência, a brucelose aguda provoca fraqueza e fadiga intensas e, habitualmente, os pacientes são incapazes de trabalhar por até 2 meses. Na maioria dos indivíduos, ocorre imunidade à reinfecção após infecção inicial por *Brucella*. Com a terapia antimicrobiana precoce, os casos de brucelose crônica ou de doença localizada e suas complicações são raros. Entre os pacientes que morrem de brucelose, 84% apresentam endocardite que acomete uma valva da aorta previamente anormal, associada, com frequência, à insuficiência cardíaca congestiva grave. O tratamento clínico isolado está associado a um risco muito mais elevado de morte em comparação com uma abordagem médica e cirúrgica combinada para a endocardite por *Brucella*.

## TRATAMENTO

O tratamento efetivo da infecção por *Brucella* exige o uso de antibióticos capazes de penetrar no compartimento intracelular, que tenham pouca ou nenhuma toxicidade até mesmo com uso prolongado para prevenção de recidiva e que sejam bactericidas para o tratamento adequado da infecção do sistema nervoso central e da endocardite. Continua havendo considerável debate sobre o melhor esquema antibiótico. Nos adultos, a combinação de doxiciclina oral, na dose de 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 6 semanas, mais estreptomicina, 1 g/dia IM, durante 3 semanas, demonstrou produzir uma maior taxa de cura e menor taxa de recidiva do que o ofloxacino mais rifampicina e a doxiciclina mais rifampicina.[A1] Uma quinolona associada com rifampicina pode ser mais bem tolerada do que a doxiciclina mais rifampicina como terapia alternativa.[A2] Esses esquemas são menos efetivos nos casos de espondilite, que podem necessitar de até 3 meses de tratamento com qualquer um dos esquemas anteriormente citados. A combinação tripla de doxiciclina, estreptomicina e rifampicina demonstrou eliminar o DNA de *Brucella* melhor do que uma combinação dupla e pode ser útil no tratamento da brucelose crônica. As recomendações estão resumidas na Tabela 294.2.

**Tabela 294.2** **Tratamento da brucelose.**

| | TRATAMENTO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| Aguda, sem endocardite nem comprometimento do SNC | Doxiciclina (200 mg/dia) por 6 semanas, mais estreptomicina (1 g/dia) por 3 semanas | Tratamento de escolha da OMS; amplamente utilizado; baixa taxa de recidiva; a administração por via intravenosa de estreptomicina pode ser difícil |
| Agentes alternativos: cloranfenicol, fluoroquinolonas, SMX-TMP, imipeném | Terapia combinada ainda preferida; ofloxacino (800 mg/dia) mais rifampicina (15 mg/kg/dia) é a alternativa preferida | |
| Em crianças | SMX-TMP mais rifampicina | |
| SNC | Doxiciclina mais rifampicina e SMX-TMP | Pode ser substituída por cefalosporina de terceira geração se o microrganismo for sensível *in vitro* |
| Localizada | Drenagem cirúrgica dos abscessos, mais terapia antimicrobiana por ≥ 6 semanas | |
| Endocardite por *Brucella* | Fármacos bactericidas; pode haver necessidade de substituição valvar precoce | Possível destruição da valva da aorta e/ou êmbolos arteriais importantes |

SNC = sistema nervoso central; IM = via intramuscular; SMX-TMP = sulfametoxazol-trimetoprima; OMS = Organização Mundial da Saúde.

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e247-e251.
A2. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, et al. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007179.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franc KA, Krecek RC, Häsler BN, et al. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. *BMC Public Health*. 2018;18:1-9.
2. Georgi E, Walter MC, Pfalzgraf MT, et al. Whole genome sequencing of *Brucella melitensis* isolated from 57 patients in Germany reveals high diversity in strains from Middle East. *PLoS ONE*. 2017;12:1-15.
3. Franco-Paredes C, Chastain D, Taylor P, et al. Boar hunting and brucellosis caused by *Brucella suis*. *Travel Med Infect Dis*. 2017;16:18-22.
4. Dadar M, Shahali Y, Whatmore AM. Human brucellosis caused by raw dairy products: a review on the occurrence, major risk factors and prevention. *Int J Food Microbiol*. 2019;292:39-47.
5. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella*—a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2017;22:539-546.
6. Ghanem-Zoubi N, Eljay SP, Anis E, et al. Association between human brucellosis and adverse pregnancy outcome: a cross-sectional population-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:883-888.
7. Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, et al. Molecular investigation of virulence factors of *Brucella melitensis* and *Brucella abortus* strains isolated from clinical and non-clinical samples. *Microb Pathog*. 2017;109:8-14.
8. Giambartolomei GH, Arriola Benitez PC, Delpino MV. Brucella and osteoarticular cell activation: partners in crime. *Front Microbiol*. 2017;8:1-9.
9. Lewis JM, Folb J, Kalra S, et al. *Brucella melitensis* prosthetic joint infection in a traveller returning to the UK from Thailand: case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:444-450.
10. de Glanville WA, Conde-Álvarez R, Moriyón I, et al. Poor performance of the rapid test for human brucellosis in health facilities in Kenya. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-15.

**Um veterinário de 38 anos, natural do Irã e residente em Milwaukee, Wisconsin, desenvolveu febre e dor sacroilíaca esquerda na semana passada. Ele administra vacinas contra *Brucella* ao gado, mas não lembra ter sofrido qualquer exposição acidental e sempre utiliza luvas grossas quando administra a vacina. Nos últimos 10 anos, não retornou ao Oriente Médio. Nunca teve sintomas semelhantes e não pratica caça. Recentemente, voltou de uma viagem ao México, onde comeu queijo e bebeu leite em uma fazenda. Qual é a origem mais provável da doença aguda desse paciente?**

- A. Recidiva de infecção antiga na infância.
- B. Produtos lácteos não pasteurizados do México.

C. Inoculação acidental com vacina com cepa 19.

D. Suínos selvagens.

E. Gatos que atendeu na clínica.

Concluir questão

**Um fazendeiro do Texas, de 38 anos, é internado com história de dispneia e febre de 10 dias de duração. Ajudou no parto de um bezerro natimorto em seu rancho. A radiografia de tórax é compatível com alterações congestivas, com pequenos derrames pleurais bilaterais. O exame é significativo pelo ingurgitamento das veias cervicais, crepitações bibasais finas e sopro sistólico de grau 3/6. O ecocardiograma transesofágico revela uma vegetação de 8 mm na valva da aorta. Inicia-se a administração de vancomicina, 1 g IV a cada 12 horas, ceftriaxona, 2 g IV a cada 24 horas, e diuréticos, com obtenção de alguma melhora. O teste de microaglutinação para *Brucella* (BMAT) é enviado aos CDC e o resultado é positivo. O tratamento adequado para esse paciente consiste em:**

A. Doxiciclina isoladamente.

B. Doxiciclina em combinação com gentamicina.

C. Doxiciclina mais estreptomicina mais substituição valvar precoce.

D. Doxiciclina mais sulfametoxazol-trimetoprima, mais substituição valvar precoce.

E. Doxiciclina isoladamente, com substituição valvar tardia.

Concluir questão

**A infecção do paciente da questão 2 poderia ter sido evitada com (são possíveis várias respostas):**

A. Uso de equipamento protetor pessoal adequado.

B. Vacinação do gado.

C. Profilaxia com doxiciclina.

D. Vacinação de seres humanos.

E. Banhos semanais de todo o gado com agentes antibacterianos.

Concluir questão

***Brucella* pode produzir sintomas debilitantes, particularmente nas articulações, e pode persistir por vários meses. Qual das seguintes afirmativas descreve a patogenia da destruição articular por *Brucella*?**

A. *Brucella* apresenta um lipopolissacarídeo (LPS) modificado, que induz uma forte resposta imune na articulação.

B. *Brucella* induz rápida apoptose dos sinoviócitos, levando à extensa necrose da cápsula articular.

C. *Brucella* produz toxinas altamente ativas, que provocam lise das paredes celulares e estruturas do hospedeiro.

D. *Brucella*, por meio da omp25, produz uma acentuada secreção de TNF-α pelos macrófagos durante a infecção inicial.

E. *Brucella* é um microrganismo intracelular, que tem a capacidade de persistir nas articulações, e os mediadores inflamatórios da resposta imune inata são principalmente responsáveis pela destruição tecidual.

Concluir questão

**Um caçador de 28 anos desenvolve febre e dor intensa no quadril há 3 semanas. Recentemente, foi caçar ao redor do mundo e matou cervos no Japão, caçou suínos selvagens na Carolina do Sul e raposas na Inglaterra. Nega o consumo de qualquer leite ou produtos lácteos não pasteurizados. Não tem nenhum animal de estimação. A ressonância magnética revela sacroileíte e a aspiração articular mostra a presença de *Brucella* spp. A provável espécie de *Brucella* isolada é:**

A. *Brucella melitensis*.

B. *Brucella suis*.

C. *Brucella abortus*.

D. *Brucella microti*.

E. *Brucella canis*.

Concluir questão

295

# TULAREMIA E OUTRAS INFECÇÕES POR *FRANCISELLA*

KAREN C. BLOCH E WILLIAM SCHAFFNER

## DEFINIÇÃO

A tularemia é uma zoonose infecciosa causada por *Francisella tularensis*, um pequeno bacilo gram-negativo, pleomórfico e aeróbio. Muitas espécies animais abrigam o microrganismo, principalmente coelhos, esquilos e ratos-almiscarados. Os seres humanos adquirem a infecção de várias maneiras, incluindo contato direto com tecidos animais infectados, ingestão de água ou de carne contaminadas, picada de carrapato ou mosca do cervo infectados ou inalação de aerossol contendo bactérias.[1] *Francisella tularensis* é altamente infecciosa e constitui um risco bem reconhecido para funcionários de laboratórios que manipulam placas de culturas do microrganismo; paradoxalmente, não ocorre transmissão interpessoal da doença. Edward Francis demonstrou que as moscas do cervo são capazes de transmitir a infecção de animais para seres humanos e forneceu descrições detalhadas de suas manifestações clínicas. Coloquialmente, a doença é, com frequência, designada como *febre do coelho* ou *febre da mosca do cervo*.

### O patógeno

O microrganismo é encontrado em duas subespécies (biovares) principais. *Francisella tularensis* biovar *tularensis* (tipo A) é mais virulenta em animais e seres humanos, apresenta reações bioquímicas distintas (produz ácido a partir do glicerol e exibe atividade de citrulina ureidase) e constitui o biovar comum na América do Norte. Por outro lado, *F. tularensis* biovar *holarctica* (tipo B) é menos virulenta e ocorre comumente na Europa e na Ásia.[2] O tipo B é isolado, com mais frequência, de espécies de roedores,

incluindo o rato-almiscarado (*Ondatra zibethicus*), camundongos (*Mus musculus*), castores (*Castor canadensis*), ratos-silvestres (*Microtus* spp.) e ratos-de-água (*Arvicola terrestris*), e tem sido associado a um surto de infecção em cães-de-pradaria silvestres. Os fatores de virulência específicos de *F. tularensis* não foram identificados.

## EPIDEMIOLOGIA

Foram relatados casos de tularemia nos EUA, no Canadá, no México, no Japão e na Europa (particularmente na Escandinávia).[3] No Irã, a soroprevalência varia de 6 a 14%.[4] Não foi relatada no Reino Unido nem no Hemisfério Sul. Nos EUA, os casos notificados diminuíram durante a segunda metade do século XX, de 2.291 casos em 1939 para cerca de 125 casos anualmente (e-Figura 295.1). Em 2015, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) relataram 314 casos, em consequência de um aumento de 975% na incidência de tularemia no Colorado, Nebraska, Dakota do Sul e Wyoming.[5] O aumento da incidência de tularemia nesses estados é notável, visto que, embora a doença tenha sido observada em todos os estados continentais dos EUA, historicamente mais da metade dos casos notificados ocorreram em Arkansas, Missouri, Oklahoma e Dakota do Sul. A ilha de Martha's Vineyard, na costa de Massachusetts, também é um foco de tularemia.

Nos EUA, a tularemia é habitualmente adquirida por meio de picadas de carrapatos ou do contato com animais infectados, particularmente coelhos. Os casos associados a carrapatos constituem a via de transmissão mais comum atualmente e ocorrem principalmente no verão.[6] Os vetores mais comuns nos EUA são os carrapatos de madeira (*Dermacentor andersoni*), o carrapato-do-cão (*Dermacentor variabilis*) e o carrapato-estrela (*Amblyomma americanum*). Ocorre um pico menor de casos no outono e no inverno, em consequência do esfolamento e da evisceração de coelhos abatidos por caçadores. Materiais educativos de saúde pública, com o objetivo de diminuir os perigos associados à manipulação de animais silvestres, contribuíram para a redução da tularemia entre caçadores. No norte da Europa, os mosquitos constituem os principais vetores. Alguns indivíduos adquirem a infecção em decorrência da mordida por um animal

infectado ou, mais provavelmente, da mordida por um animal cuja boca estava contaminada por conta da ingestão recente de outro animal infectado. Essa última forma provavelmente explica a maioria dos casos de tularemia adquirida por mordida de gatos.

Os homens apresentam maior incidência da doença em comparação com as mulheres em todas as faixas etárias, provavelmente em consequência da maior exposição dos homens ao ar livre e a atividades relacionadas com animais, e do menor uso de medidas protetoras contra picadas de carrapato. Pessoas de todas as faixas etárias são acometidas, com representação mais proeminente de crianças de 5 a 14 anos e adultos de idade mais avançada. Nos EUA, a maior incidência anual é observada entre nativos americanos e nativos do Alasca (0,5 por 100.000); os brancos apresentam menor risco (0,04 por 100.000) e os afro-americanos e asiáticos/nativos das ilhas do Pacífico são os que apresentam a menor incidência de tularemia (≤ 0,01 por 100.000).

Embora a tularemia seja habitualmente uma infecção esporádica, surtos da doença foram atribuídos à exposição em laboratórios, lençóis freáticos contaminados, manuseio de ratos-almiscarados, uso de pele de lebre morta como vestimenta, corte de grama e poda de arbustos. Nesses últimos dois casos, aparentemente, ocorreu tularemia pneumônica primária quando os indivíduos afetados provocaram a formação de aerossol no ambiente, ao cortar a grama ou podar arbustos contaminados com *F. tularensis* excretada na urina e nas fezes de roedores infectados. Um surto de tularemia orofaríngea na Turquia, que afetou 55 pacientes, foi atribuído em última instância à água encanada contaminada. O microrganismo pode sobreviver na água, na lama e na palha de semanas a meses.

O interesse pela tularemia aumentou em virtude de seu uso potencial como agente de bioterrorismo.[7] Sua alta infectividade (apenas 10 microrganismos induzem doença pneumônica), a facilidade de disseminação e a dificuldade de estabelecer um diagnóstico rápido de doença aguda constituem características que merecem a sua inclusão entre os agentes de ameaça potencial. Por conseguinte, a tularemia precisa ser notificada imediatamente às autoridades locais de saúde pública. Padrões incomuns da doença serão investigados para identificar se a fonte é convencional ou bioterrorista.

## BIOPATOLOGIA

*Francisella tularensis* pode infectar seres humanos por diversos meios, incluindo pele, mucosas, trato gastrintestinal e sistema respiratório. O microrganismo exige uma residência intracelular e pode multiplicar-se no interior dos macrófagos e de outras células. *Francisella* apresenta um grande aparelho de secreção que não está totalmente elucidado, conhecido como sistema de secreção tipo VI (T6SS). Esse sistema é essencial para que *Francisella* possa escapar de seus fagossomos e se multiplicar dentro dos macrófagos do hospedeiro, causando doença.[8] Após inoculação na pele e no tecido subcutâneo, ocorre multiplicação local das bactérias, o que provoca uma reação supurativa necrótica, caracterizada por uma resposta polimorfonuclear inicial, seguida de influxo de macrófagos e linfócitos. Essas lesões supurativas evoluem para granulomas. Pode ocorrer bacteriemia tanto no início quanto na fase avançada desse processo. A infecção pode se disseminar para os linfonodos, o fígado, o baço, os pulmões e a pleura. *Francisella tularensis* viável pode persistir nos tecidos por longos períodos, contribuindo para a tendência à recidiva após o tratamento.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Classicamente, as manifestações clínicas da tularemia foram separadas em seis categorias: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, tifoide, orofaríngea e pneumônica.[9] Embora essa classificação tenha raízes históricas, ela não deve ser usada de maneira rígida, visto que muitos pacientes apresentam características de vários tipos. A evolução da doença é determinada pela porta de entrada do microrganismo, pelo grau de comprometimento sistêmico e pelo tamanho do inóculo e virulência da cepa infectante de *F. tularensis*.

As características gerais da tularemia são semelhantes, independentemente da porta de entrada. Após exposição, o período de incubação habitual é de 3 a 5 dias (com faixa de 1 a 21 dias). A doença começa de maneira abrupta, com início de febre (≥ 38,3°C), calafrios, mal-estar e cefaleia. Podem ocorrer também mialgia, vômitos, faringite e dor abdominal. Quase metade dos pacientes apresenta um pulso

substancialmente mais baixo do que o esperado com base na febre (dissociação pulso-temperatura). A febre pode ceder ligeiramente depois de 1 a 3 dias, mas retorna e continua, juntamente com outros sintomas, durante 2 a 3 semanas. Sem tratamento, a perda de peso, a fadiga fácil e a linfadenopatia podem persistir por várias semanas.

## Doença ulceroglandular

A doença ulceroglandular é a forma da infecção reconhecida com mais facilidade pelos médicos. Além da febre e de outros sintomas constitucionais, o paciente apresenta linfonodos intumescidos e hipersensíveis, que drenam no local de inoculação. Em geral, os linfonodos são axilares ou inguinais, e uma lesão local surge concomitantemente, ou 1 ou 2 dias antes ou depois da linfadenopatia. As lesões no local de inoculação ocorrem inicialmente como pequenas pápulas eritematosas, hipersensíveis ou dolorosas, que evoluem para pústulas e, em seguida, sofrem necrose, produzindo uma úlcera com bordas nítidas e um tanto elevadas, com uma base plana que se torna preta (Figura 295.1). Se não forem tratadas, as úlceras cicatrizam no decorrer de um período de semanas e deixam cicatrizes.[10] As infecções provocadas por picadas de carrapato produzem lesões no tronco, próximo à cintura e no períneo, juntamente com a adenopatia local esperada. Normalmente, as crianças apresentam adenopatia occipital e cervical decorrentes de picadas de carrapatos no pescoço e no couro cabeludo. A exposição a animais frequentemente produz lesões nas mãos e nos antebraços. As lesões podem ser múltiplas. Como os microrganismos desencadeiam uma resposta granulomatosa localizada, não ocorre linfangite manifesta na tularemia não complicada, porém alguns pacientes exibem uma cadeia de nódulos em padrão “esporotricoide” ao longo da drenagem linfática.

**FIGURA 295.1 Tularemia ulcerativa.** (Fonte: Holland SD, Michelow IC. Tularemia masquerading as ecthyma. *J Pediatr.* 2016 Nov; 178.299. doi:10.1016/j.jpeds.2016.07.023. [Epub 2016 Aug 22].)

Os pacientes com essa doença aparentemente "localizada" frequentemente apresentam sintomas e achados indicando uma infecção mais disseminada. Ocorre faringite, com ou sem hiperemia da faringe, e os achados na radiografia de tórax consistem em infiltrados irregulares nos lobos inferiores, derrame pleural e adenopatia hilar.

## Doença glandular e tifoide

A doença glandular é essencialmente a mesma síndrome clínica da doença ulceroglandular, mas sem lesão local. Por conseguinte, o paciente apresenta febre, sintomas constitucionais e linfadenopatia. A lesão local pode ter

ocorrido em uma parte do corpo onde não foi vista, ou ter sido pequena e já estar cicatrizada quando o paciente procura assistência médica. A doença glandular representa apenas 3 e 20% dos casos. A doença tifoide não exibe evidências de linfadenopatia e caracteriza-se, essencialmente, por febre de origem indeterminada. Essas doenças são difíceis de diagnosticar, a não ser que o médico considere especificamente a possibilidade de tularemia e pergunte ao paciente sobre qualquer exposição a carrapatos ou outros animais. Em certas ocasiões, o diagnóstico é estabelecido de maneira casual quando se obtém uma hemocultura positiva.

## Doença oculoglandular

A doença oculoglandular é rara (< 5% dos casos) e ocorre quando o saco conjuntival é a porta de entrada por meio de aerossol, respingos ou dedos contaminados. É quase sempre unilateral e pode ter uma manifestação dramática, com inflamação e edema das pálpebras, quemose e conjuntivite dolorosa. Com frequência, a conjuntiva palpebral apresenta pequenos nódulos amarelos e úlceras, que equivalem às lesões cutâneas da doença ulceroglandular. Os linfonodos regionais acometidos são os da cabeça e do pescoço.

## Doença orofaríngea

A doença orofaríngea também é incomum nos EUA e ocorre quando as membranas mucosas da boca e da faringe constituem a porta de entrada. A fonte da infecção consiste em água e alimentos contaminados (carne de caça malcozida). Observa-se a presença de faringite exsudativa e tonsilite, úlceras faríngeas e aumento dos linfonodos cervicais e retrofaríngeos.

## Doença pneumônica

Embora a pneumonia possa ser um aspecto das outras síndromes de tularemia, a *tularemia pneumônica* refere-se a uma doença que se manifesta como uma pneumonia distinta.[11] Representa cerca de 10% dos casos relatados e ocorre por exposição a partir de inalação. Trata-se da forma da doença que resultaria de bioterrorismo. Além da febre e do mal-estar, os pacientes podem apresentar tosse seca, desconforto subesternal, dor pleurítica, dispneia e faringite. Esses sintomas pulmonares podem não ser

muito proeminentes no contexto da doença sistêmica. É raro haver hemoptise. Os resultados do exame físico refletem a extensão e a distribuição do processo pneumônico, que pode variar desde uma consolidação pouco evidente até uma franca consolidação, com derrame pleural. Os achados radiográficos variam desde infiltrados peribrônquicos modestos no início da doença até broncopneumonia distinta com derrame. Observa-se a presença de adenopatia hilar em mais de um terço dos casos. O exame de escarro não é útil. Em geral, os derrames pleurais contêm mais de 1.000 linfócitos/μ ℓ . Os resultados da coloração de Gram são normalmente negativos e, em certas ocasiões, as biopsias da pleura contêm granulomas, gerando, assim, confusão com a tuberculose. Na ausência de histórico sugestivo de exposição a carrapatos ou outros animais, pode-se considerar que os pacientes com pneumonia tularêmica tenham uma pneumonia adquirida na comunidade com resposta insatisfatória. As quinolonas são comumente utilizadas como tratamento empírico de alguns pacientes com pneumonia da tularemia não diagnosticada. A miocardite constitui uma complicação rara.[12]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da tularemia envolve testes sorológicos[13] com aglutinação em tubo, microaglutinação ou técnicas de aglutinação em látex. As concentrações de anticorpos só alcançam níveis diagnósticos depois de 11 dias de doença. Um único título de 1:160 na fase aguda é considerado presuntivo; a confirmação do diagnóstico exige uma elevação de quatro vezes nos títulos entre amostras da fase aguda e da fase convalescente. Os títulos de anticorpos imunoglobulina M e imunoglobulina G podem permanecer elevados por muitos anos após a doença. *Francisella tularensis* pode ser isolada de hemoculturas e de amostras de tecido quando são utilizados meios contendo cisteína. Os técnicos de laboratório devem ser notificados quando há suspeita de tularemia, de modo que os meios apropriados possam ser utilizados, a incubação possa ser estendida e medidas de segurança sejam utilizadas para evitar a produção de aerossóis perigosos.[14]

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de pacientes com tularemia é substancial. As lesões locais podem ser confundidas com a doença da arranhadura do gato, picadas de aranha-marrom, infecção por *Mycobacterium marinum*, herpes simples (ver Capítulo 350) e até mesmo sífilis (ver Capítulo 303) e cancroide (ver Capítulo 285) quando as lesões estão localizadas no períneo ou no pênis. A tularemia pneumônica assemelha-se à pneumonia comum adquirida na comunidade (ver Capítulo 91), bem como a infecções menos comuns, como psitacose, legionelose e febre Q. As formas glandular e tifoide podem assemelhar-se à febre tifoide (ver Capítulo 292), à brucelose (ver Capítulo 294), à erliquiose e a outras doenças acompanhadas de febre inespecífica.

Os exames laboratoriais de rotina não fornecem resultados específicos. A contagem de leucócitos pode estar dentro dos limites normais ou elevada; com certa frequência, ocorrem trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas e piúria estéril.

## TRATAMENTO

Como a tularemia é uma doença relativamente incomum, as recomendações terapêuticas baseiam-se em uma combinação de exames *in vitro* e experiência clínica acumulada. Os agentes antimicrobianos preferenciais são a estreptomicina e a gentamicina, que podem ser administradas durante 10 dias. A estreptomicina é administrada em uma dose de 1 g IM, 2 vezes/dia. A gentamicina pode estar disponível mais facilmente e é administrada em 1 dose de 5 mg/kg IM ou IV, 1 vez/dia. Tanto o cloranfenicol quanto as tetraciclinas foram utilizados no passado para o tratamento da tularemia; entretanto, o uso desses agentes bacteriostáticos resultou em maiores taxas de recidiva do que o tratamento com estreptomicina ou gentamicina. Como o cloranfenicol pode produzir mielotoxicidade, ele raramente é utilizado atualmente. A doxiciclina é administrada em uma dose de 100 mg 2 vezes/dia, por 14 dias. Recentemente, o ciprofloxacino tem sido utilizado com sucesso em um número crescente de pacientes; a dose é de 750 mg, 2 vezes/dia, por 10

dias.[15] Ambos os fármacos podem ser administrados por via oral nas mesmas doses tão logo houver tolerância do paciente. Existe a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas para melhorar o tratamento de pacientes com tularemia.

## PREVENÇÃO

A prevenção da tularemia consiste em minimizar a exposição a carrapatos e em evitar o contato direto com animais selvagens. A proteção contra carrapatos inclui roupas longas até os punhos e os tornozelos, inspeção regular à procura de carrapatos fixados e uso de repelentes de insetos contendo dietiltoluamida (DEET). É necessário usar luvas ao retirar a pele dos animais de caça, particularmente coelhos, e toda carne de coelho selvagem ou outra caça deve ser cozida por completo.

Uma vacina de microrganismos vivos atenuados foi utilizada no passado para proporcionar alguma proteção aos pesquisadores que trabalham com *F. tularensis*. A vacina não está disponível comercialmente, porém outra vacina candidata está em teste pré-clínico.[16]

## PROGNÓSTICO

Antes da disponibilidade de tratamento, a tularemia aguda frequentemente se prolongava por até 1 mês, seguido de vários meses de debilidade. A taxa de mortalidade aproximava-se de 10%. Quando diagnosticada e tratada adequadamente, a taxa de mortalidade da tularemia é, hoje, de 1% ou menos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. James J, Kaul DR, Goldberger ZD, et al. Clinical problem-solving: back to nature. *N Engl J Med*. 2015;373:2271-2276.
2. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:113-124.

3. Faber M, Heuner K, Jacob D, et al. Tularemia in Germany a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1-10.
4. Zargar A, Maurin M, Mostafavi E. Tularemia, a re-emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiol Health*. 2015;37:1-6.
5. Pedati C, House J, Hancock-Allen J, et al. Notes from the field: increase in human cases of Tularemia-Colorado, Nebraska, South Dakota, Wyoming, January-September 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1317-1318.
6. Mani RJ, Morton RJ, Clinkenbeard KD. Ecology of tularemia in central US endemic region. *Curr Trop Med Rep*. 2016;3:75-79.
7. Maurin M. Francisella tularensis as a potential agent of bioterrorism? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:141-144.
8. Clemens DL, Lee BY, Horwitz MA. The *Francisella* type VI secretion system. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1-20.
9. Frischknecht M, Meier A, Mani B, et al. Tularemia: an experience of 13 cases including a rare myocarditis in a referral center in Eastern Switzerland (Central Europe) and a review of the literature. *Infection*. 2019. [Epub ahead of print.]
10. Polat M, Karapinar T, Sirmatel F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:770-774.
11. Fachinger P, Tini GM, Grobholz R, et al. Pulmonary tularaemia: all that looks like cancer is not cancer-case report of four consecutive cases. *BMC Pulm Med*. 2015;15:1-6.
12. Frischknecht M, Meier A, Mani B, et al. Tularemia: an experience of 13 cases including a rare myocarditis in a referral center in Eastern Switzerland (Central Europe) and a review of the literature. *Infection*. 2019. [Epub ahead of print.]

13. Rastawicki W, Rokosz-Chudziak N, Chrost A, et al. Development and evaluation of a latex agglutination test for the rapid serodiagnosis of tularemia. *J Microbiol Methods*. 2015;112:1-2.
14. Becker S, Lochau P, Jacob D, et al. Successful re-evaluation of broth medium T for growth of *Francisella tularensis ssp.* and other highly pathogenic bacteria. *J Microbiol Methods*. 2016;121:5-7.
15. Caspar Y, Maurin M. *Francisella tularensis* susceptibility to antibiotics: a comprehensive review of the data obtained in vitro and in animal models. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:1-18.
16. Roberts LM, Powell DA, Frelinger JA. Adaptive immunity to *Francisella tularensis* and considerations for vaccine development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1-11.

**Nos EUA, as pessoas adquirem infecção por *Francisella tularensis* mais comumente a partir de:**

- A. Mosquitos.
- B. Picadas de carrapato.
- C. Esfolamento de coelhos infectados.
- D. Contato interpessoal.
- E. B e C.

Concluir questão

**A tularemia é considerada um agente potencial de bioterrorismo. Entre as características da doença que creditam sua inclusão entre agentes de bioterrorismo, quais das seguintes *não* é verdadeira?**

A. *Francisella tularensis* produz uma doença facilmente diagnosticada.

B. É altamente infecciosa.

C. Pode sobreviver no ambiente por longos períodos.

D. Pode ser facilmente disseminada (p. ex., por aerossóis).

E. Não se dispõe de vacina.

Concluir questão

**Acredita-se que a tularemia pneumônica ocorra com mais frequência do que é notificada. As razões disso incluem:**

A. Subnotificação de casos diagnosticados às autoridades de saúde pública.

B. Os médicos não obtêm um histórico de exposição.

C. Inexistência de testes sorológicos específicos para diagnóstico.

D. Terapia empírica da pneumonia adquirida na comunidade com quinolonas.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

296

# PESTE E OUTRAS INFECÇÕES POR *YERSINIA*

PAUL S. MEAD E CHRISTINA A. NELSON

Atualmente, o gênero *Yersinia* contém 19 espécies, das quais três são reconhecidas como importantes patógenos humanos: *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*. As espécies remanescentes são consideradas, em geral, não patogênicas e, com mais frequência, são isoladas de fontes ambientais. Duas exceções possíveis são *Y. intermedia* e *Y. frederiksenii*, que têm sido isoladas de amostras clínicas, sugerindo uma provável atuação como patógenos humanos raros.

## PESTE

### DEFINIÇÃO

A peste é uma doença potencialmente fatal, transmitida por pulgas, que é mais conhecida como causadora da Peste Negra da Idade Média. Com mais frequência, a doença manifesta-se com linfadenopatia regional, mas também pode assumir a forma de pneumonia primária. A peste pode ser curada se for tratada imediatamente com agentes antimicrobianos apropriados.

### O patógeno

A peste é causada por *Y. pestis*, um cocobacilo gram-negativo microaerófilo, sem motilidade e não formador de esporos, que pertence à família Enterobacteriaceae. *Yersinia pestis* pode existir como patógeno intracelular facultativo e exibe coloração bipolar com os corantes de

Wayson, Giemsa e Wright (Figura 296.1). *Yersinia pestis* carece de cápsula verdadeira; porém, apresenta um envelope de carboidrato-proteína, composto pelo *antígeno capsular* ou *fração 1*. Embora se acredite que só exista um sorotipo, as cepas podem ser classificadas em biotipos. Os três biotipos clássicos (*antiqua*, *mediaevalis* e *orientalis*) diferem na sua capacidade de fermentar o glicerol e de reduzir nitratos. Os três biotipos ocorrem na Ásia, que é geralmente considerada como o continente a partir do qual se originou a peste. Existem dois biotipos na África (*antiqua* e *orientalis*), mas apenas o biotipo *orientalis* ocorre de maneira natural nas Américas. Todos são altamente virulentos e parecem causar sinais e sintomas praticamente idênticos nos seres humanos.

## EPIDEMIOLOGIA

A peste é endêmica em áreas distintas da África,[1,2] Ásia e Américas (Figura 296.2), incluindo o oeste dos EUA (Figura 296.3). Na natureza, *Y. pestis* é mantida por meio de ciclos de transmissão que envolvem certas espécies de roedores e suas pulgas, que atuam como vetores. Foram postulados dois tipos gerais de ciclos. Os ciclos enzoóticos envolvem transmissão de baixo nível entre espécies de roedores relativamente resistentes, e acredita-se que representem pouco risco imediato aos seres humanos. Entretanto, a disseminação para espécies de roedores mais suscetíveis pode desencadear um ciclo epizoótico, em que o patógeno se propaga rapidamente pela população de roedores, causando mortalidade em massa. À medida que os hospedeiros roedores morrem, as pulgas infectadas procuram refeições de sangue de espécies não roedoras, inclusive seres humanos. Embora os mamíferos não roedores sejam normalmente hospedeiros terminais, pode ocorrer alguma transmissão secundária, e os carnívoros e aves de rapina que consomem roedores podem disseminar potencialmente a doença para áreas adjacentes por meio do transporte de pulgas de roedores infectadas. Pesquisas recentes sugerem que as amebas de vida livre desempenham um possível papel na manutenção de *Y. pestis* no ambiente.[3]

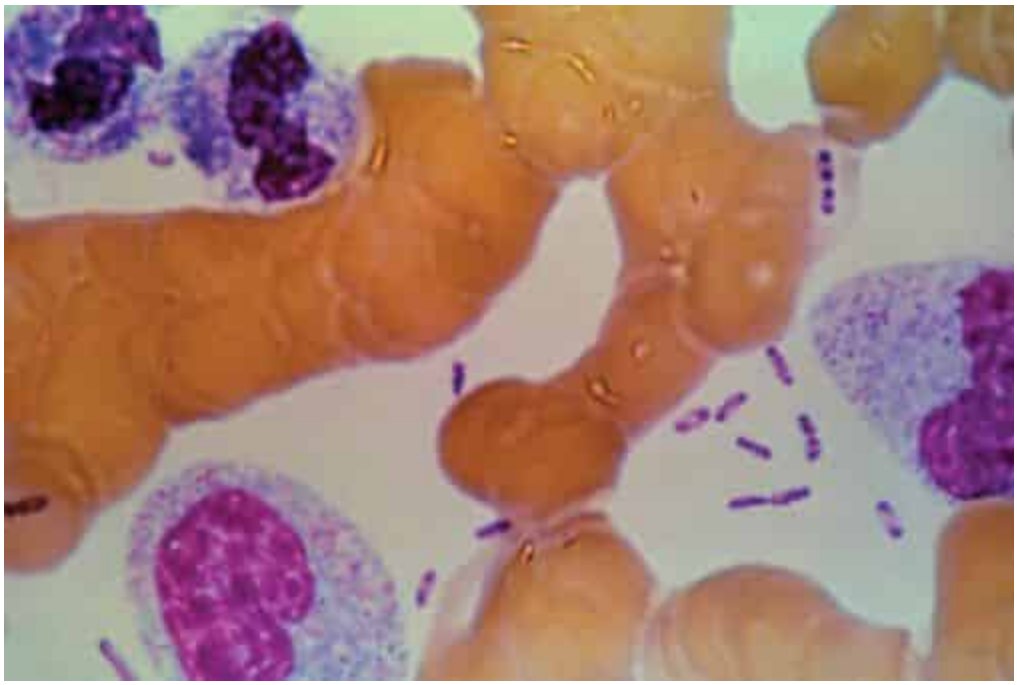

**FIGURA 296.1 Esfregaço de sangue com coloração de Wayson de um caso fatal da peste septicêmica humana.** (Centers for Disease Control and Prevention.)

Os seres humanos podem adquirir a peste por diversas vias, das quais a mais comum é, de longe, a picada de pulga de roedor infectado (Figura 296.4). O risco é maior em áreas endêmicas dos países em desenvolvimento, onde ratos comensais infestados por pulgas, particularmente *Rattus rattus* e *R. norvegicus* vivem em estreita proximidade com seres humanos. A pulga-do-rato oriental, *Xenopsylla cheops*, é um vetor particularmente eficiente de *Y. pestis* e alimenta-se facilmente tanto em ratos quanto em seres humanos. Nos EUA, o contato com ratos comensais é menos comum, e a maioria dos casos resulta de picadas de pulgas de outros roedores, como esquilos-terrestres, cães-de-pradaria, *Neotoma* e esquilos. Nesse contexto, as picadas de pulgas habitualmente ocorrem durante caminhadas, caça ou outras atividades ao ar livre.[4] Deixar que os cães durmam na cama de seus donos também parece constituir um risco aumentado, principalmente porque esses animais carregam as pulgas que adquiriram enquanto vagavam fora de casa.

Apesar de ser menos comum, os seres humanos também podem tornar-se infectados por *Y. pestis* por meio de contato estreito com outros mamíferos infectados. A exposição percutânea por meio de contato direto com tecidos infectados, como a que ocorre durante o esfolamento de um coelho ou roedor para obtenção de alimento, ou por meio de mordidas ou arranhaduras de carnívoros infectados, como gatos, pode transmitir o microrganismo. A infecção adquirida por meio de inalação de gotículas infecciosas é mais preocupante dentro de uma perspectiva de saúde pública. Isso ocorre habitualmente por meio de exposição a animais ou seres humanos com peste pulmonar e resulta em peste pneumônica primária, uma forma da doença que frequentemente é fatal e pode se disseminar de uma pessoa para outra em certas circunstâncias.

Apesar da presença de áreas endêmicas de peste em vários continentes, a infecção humana é relativamente incomum. Antes da suspensão da notificação compulsória em 2007, apenas 1.000 a 6.000 casos de peste humana foram notificados a cada ano pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Durante a segunda metade do século XX, a maior parte dos casos humanos notificados passou do Sudeste Asiático para a África Subsaariana. De acordo com as estatísticas mais recentemente divulgadas pela OMS, cobrindo o período de 2010 a 2015, Madagascar, a República Democrática do Congo, Uganda e outros países da África responderam por 96,2% dos casos notificados no mundo (Figura 296.2). Os países asiáticos são responsáveis por apenas 0,5% dos casos totais, e 3,3% dos casos foram notificados em três países das Américas – Bolívia, Peru e EUA. Grande parte da preocupação relativa à peste não deriva das contagens médias de casos, mas do potencial de ocorrência súbita de surtos. Em agosto de 2017, um homem em Madagascar veio a falecer de peste pneumônica durante um longo passeio de ônibus, desencadeando um surto em que foram identificados mais de 2.400 casos suspeitos. Embora seja provável que muitos desses pacientes não tenham apresentado efetivamente peste, as consequências econômicas e sociais foram substanciais.[5]

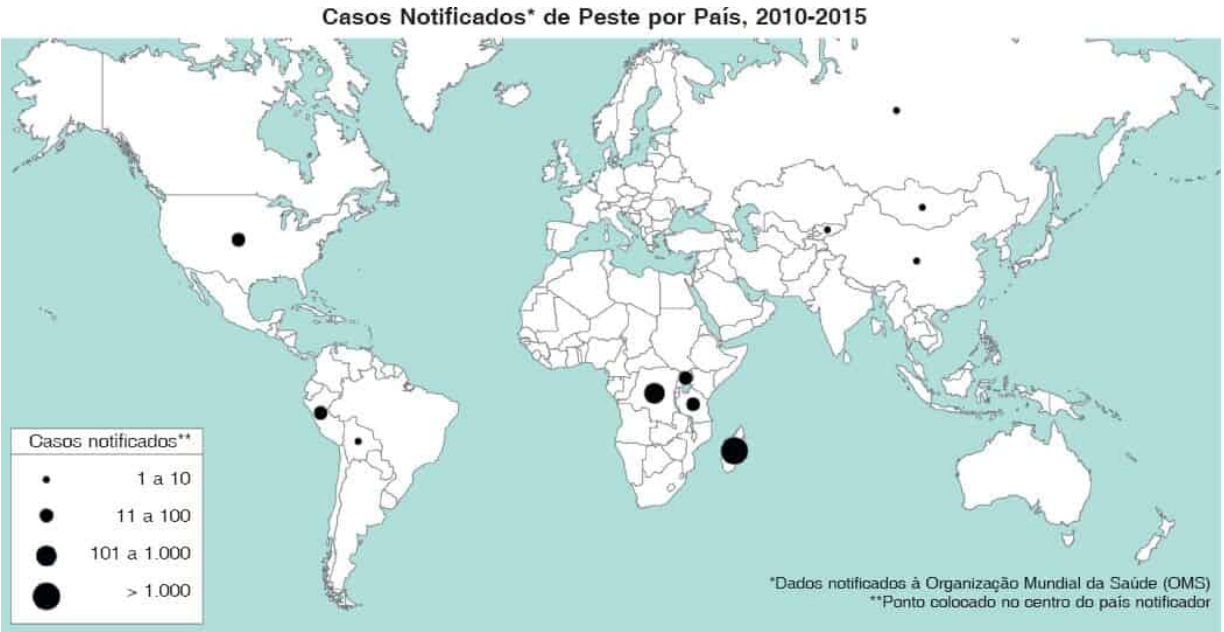


**FIGURA 296.2 Distribuição mundial da peste em seres humanos, de 2010 a 2015.** (Dados compilados a partir da Organização Mundial da Saúde, dos Centers for Disease Control and Prevention e de outras fontes.)

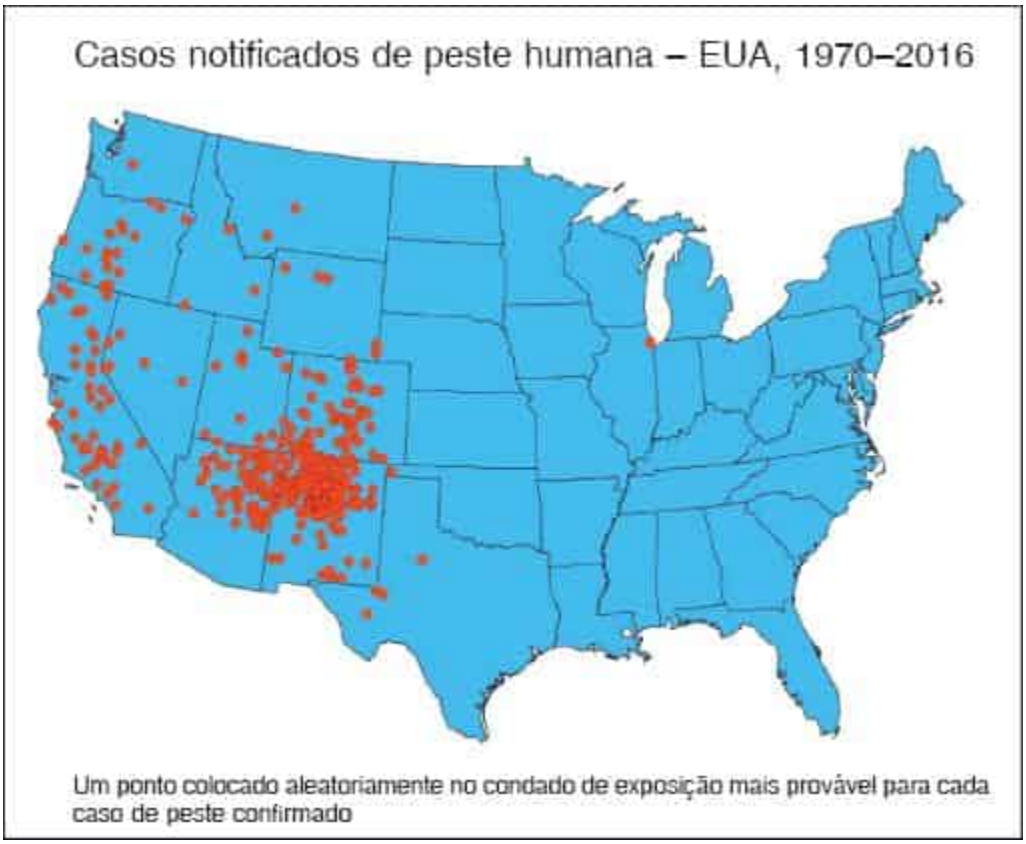


**FIGURA 296.3 Distribuição dos casos de peste humana nos EUA, no período de 1970 a 2016.** Os pontos dos casos foram aleatoriamente colocados nos condados onde ocorreu exposição para indicar a distribuição geral e o agrupamento de casos por região. Cada ponto colocado no condado de exposição indica um caso de peste. (Centers for Disease Control and Prevention.)

Nos EUA, a peste é encontrada nos estados continentais a oeste do meridiano 100. O estado do Novo México responde pela maioria dos casos humanos, seguido de Arizona, Califórnia e Colorado (Figura 296.3). Desde 2000, o número anual de casos variou de 1 a 17, ocorrendo a maioria deles na primavera e no verão. Em certas ocasiões, são relatados casos em outros estados, em decorrência de viagens para o oeste, como ocorreu em um residente de Geórgia, em 2015, ou em razão da exposição laboratorial, conforme relatado em Illinois, em 2009. Foi constatada a ocorrência de infecção relacionada com ocupações em veterinários, biologistas e utilizadores de armadilhas, incluindo casos de peste pneumônica primária

em pessoas que manipulam cães ou gatos com sinais de pneumonia por peste, faringite ou abscessos orais. Embora a disseminação da peste pneumônica primária entre seres humanos não tenha sido confirmada nos EUA desde 1924, foi identificada uma possível transmissão interpessoal em 2014, durante um surto no Colorado. Nos EUA, a taxa de caso-fatalidade global da peste é normalmente inferior a 15%.[6]

Surgiu a preocupação de que a peste possa ser utilizada como agente de bioterrorismo (ver Capítulo 18). Na maioria dos cenários projetados, os bioterroristas disseminariam a peste na forma de aerossol, resultando, provavelmente, em numerosos casos pneumônicos primários, elevada taxa de mortalidade e disseminação do pânico, particularmente se as cepas de *Y. pestis* liberadas forem modificadas por engenharia para se tornarem resistentes aos agentes antimicrobianos comumente utilizados para tratar a peste.

## BIOPATOLOGIA

Existem poucas bactérias que sejam mais patogênicas do que *Y. pestis* para os seres humanos. A virulência do microrganismo reflete a necessidade de alcançar níveis elevados de bacteriemia, de modo a assegurar a transmissão para pulgas não infectadas. O processo começa quando *Y. pestis* entra no corpo, habitualmente por meio da picada de uma pulga infectada ou outra exposição percutânea. Algumas bactérias são destruídas pelos leucócitos polimorfonucleares; entretanto, outras entram nas células mononucleares e são transportadas por via linfática até os linfonodos regionais, onde se multiplicam. Os linfonodos infectados, denominados *bubões* (Figura 296.5) podem aparecer edemaciados e congestos no início da evolução da doença, porém exibem pouca evidência de infiltrados inflamatórios ou lesão vascular ao exame histológico; entretanto, no decorrer de poucos dias, os bubões passam a conter números maciços de *Y. pestis* e extensos infiltrados de neutrófilos, causando o edema significativo e a hipersensibilidade que caracterizam a *peste bubônica*. À medida que a doença progride, a necrose hemorrágica e o dano vascular no linfonodo tornam-se aparentes; alguns linfonodos sofrem ruptura espontânea, e aparecem os abscessos.

À medida que a arquitetura dos linfonodos infectados é destruída, grandes números de *Y. pestis* entram na circulação, produzindo sinais e sintomas típicos de sepse por gram-negativos. Pode ocorrer coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166), desencadeando a ocorrência de trombose nos capilares, necrose vascular, equimoses, gangrena de extremidades e petéquias cutâneas, mucosas e serosas (Figura 296.6). Outras complicações, observadas em amostras de necropsia, incluem necrose esplênica hemorrágica difusa, glomérulos renais contendo trombos de fibrina e necrose multifocal do fígado. A disseminação hematogênica para os pulmões, que pode resultar em *peste pneumônica secundária*, causa preocupação particular. Em geral, a peste pneumônica secundária manifesta-se com produção escassa de escarro e infiltrados pulmonares difusos. Sem tratamento imediato, *Y. pestis* propaga-se dos espaços intersticiais do pulmão para os alvéolos pulmonares; o escarro aumenta em quantidade e pode tornar-se rosado ou tinto de sangue. Nesse momento, o paciente com peste pneumônica secundária pode transmitir a infecção para outras pessoas por meio de gotículas respiratórias produzidas com a tosse.

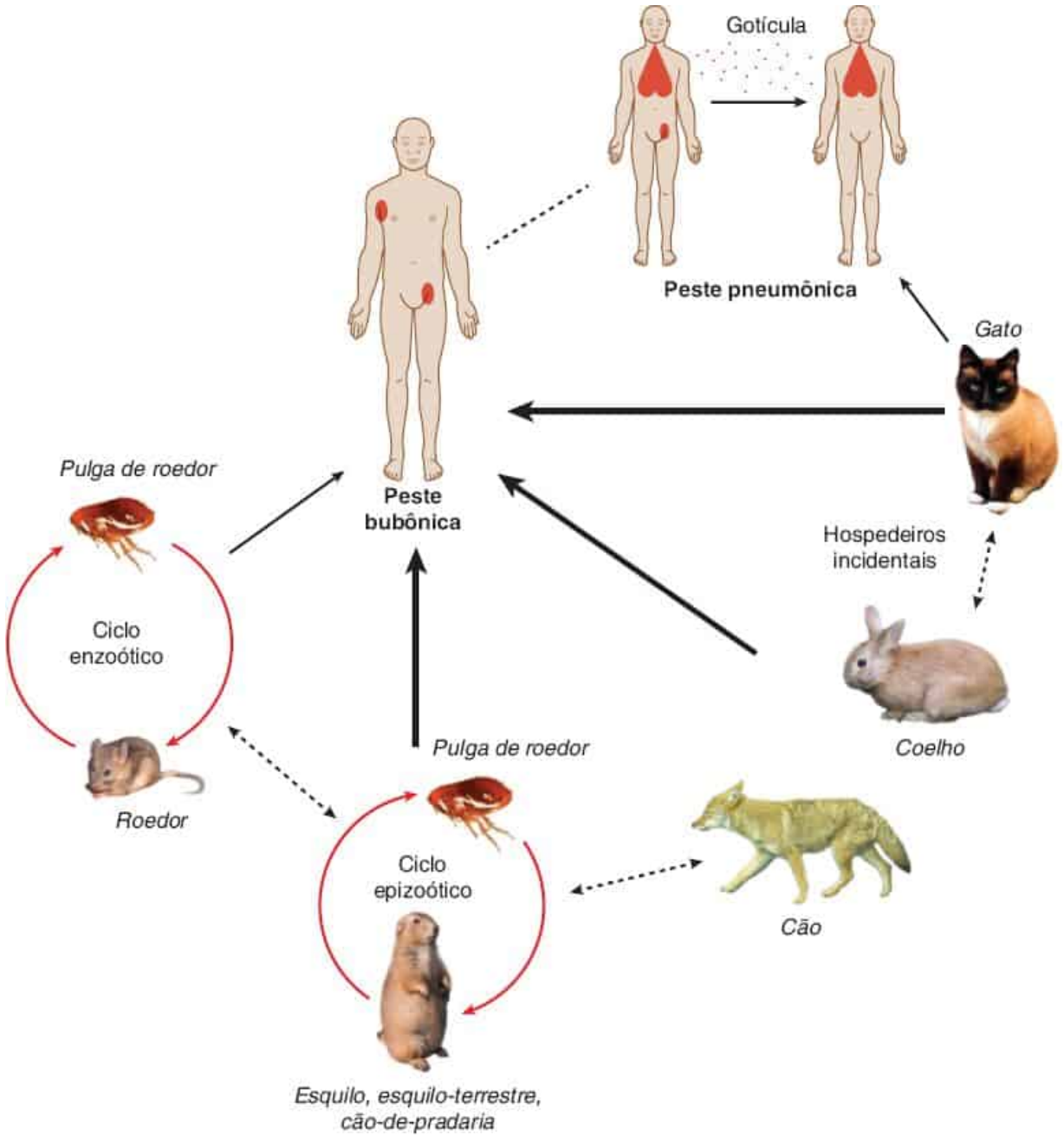


**FIGURA 296.4 Ecologia e transmissão da peste.** Os *círculos vermelhos* indicam ciclos zoonóticos. As vias comuns de transmissão para seres humanos estão indicadas por *setas em negrito* e as vias incomuns, por *setas finas*. (Centers for Disease Control and Prevention.)

**FIGURA 296.5 Menino de Madagascar com um bubão.** (Cortesia de Brook Yockey, Centers for Disease Control and Prevention.)

**FIGURA 296.6 Mão de paciente com peste, mostrando a gangrena das extremidades, manifestação que pode ter dado origem ao termo "peste negra".** (Centers for Disease Control and Prevention).

A inalação de gotículas infecciosas de pacientes com peste secundária provoca infecção pneumônica primária depois de um período de incubação de 1 a 4 dias. Os pacientes com *peste pneumônica primária* apresentam uma infecção pulmonar rapidamente progressiva que, no início, é lobular, em seguida lobar e, por fim, multilobar, com grandes números de *Y. pestis* nos alvéolos e nas secreções pulmonares (Figura 296.7). A peste pneumônica primária também pode ser contagiosa e quase sempre fatal na ausência de tratamento antimicrobiano imediato. É importante assinalar que uma pequena porcentagem de pacientes com peste desenvolve septicemia na ausência de bubões reconhecidos, pneumonia ou outros sinais de infecção localizada, uma condição designada como *peste septicêmica primária*. Ainda não foi esclarecido por que alguns pacientes não apresentam sintomas localizantes, embora, de maneira notável, a dor

abdominal seja comum. É possível que esses casos reflitam uma infecção pelo trato gastrintestinal ou uma picada de pulga no tronco, em uma localização em que os linfonodos regionais são, em sua maior parte, internos.

Foi demonstrado que *Y. pestis* apresenta múltiplos fatores de virulência, que influenciam sua evasão bem-sucedida do sistema imune do hospedeiro, e é provável que sejam reconhecidos mais fatores de virulência no futuro.[7] A capacidade de escapar às defesas imunes inatas do hospedeiro e de se disseminar para os linfonodos regionais depende, em parte, de uma protease (Pla) codificada no plasmídio de 9,5 kb, que ajuda a degradar coágulos de fibrina e a promover a produção de plasmina em excesso, o que pode afetar os exsudatos inflamatórios, degradar as proteínas extracelulares e as membranas basais e reduzir os níveis de quimiotáxicos. Outro fator de virulência, YopM, é uma das numerosas proteínas externas de *Yersinia* (Yops), que são codificadas por genes no plasmídio de tamanho médio (70 a 75 kb) de *Y. pestis*. Embora muitas outras Yops sejam degradadas pela protease Pla, a YopM mostra-se resistente à sua atividade e, provavelmente, ajuda na disseminação da *Y. pestis* por meio de competição com plaquetas pela trombina, reduzindo, assim, a coagulação, inibindo a ativação das plaquetas e reduzindo as respostas inflamatórias locais. A invasão inicial e a dispersão para os linfonodos regionais também dependem da capacidade de *Y. pestis* de sobreviver durante ao menos curtos períodos no interior dos fagócitos do hospedeiro. A sobrevivência nesses ambientes é promovida por outras Yops, que atuam em conjunto com um aparelho secretório tipo III para liberar nos fagócitos do hospedeiro essas Yops que atuam como efetores intracelulares. Essas Yops efetoras interferem na dinâmica do citoesqueleto das células fagocíticas e bloqueiam sua produção de citocinas pró-inflamatórias. Os fagócitos afetados tornam-se incapazes de matar *Y. pestis* invasora, possibilitando, assim, a sobrevivência extracelular da bactéria nos tecidos linfoides. A sobrevivência de *Y. pestis* em hospedeiros mamíferos também depende de sua capacidade de adquirir quantidades suficientes de ferro para seu crescimento. A maneira mais importante de captação de ferro por *Y. pestis* consiste em um sistema de sideróforos (yersiniabactina), que pode competir efetivamente com moléculas de ligação do ferro do hospedeiro por esse nutriente essencial. A capacidade de

*Y. pestis* de sobreviver no interior dos fagócitos do hospedeiro é complementada durante os estágios tardios da infecção pela expressão de um antígeno capsular de glicoproteína (antígeno caf1 ou fração 1), que confere resistência à fagocitose. A expressão do caf1 depende da temperatura: é reprimida nas temperaturas mais baixas encontradas na pulga vetor e suprarregulada nas temperaturas corporais dos hospedeiros mamíferos.

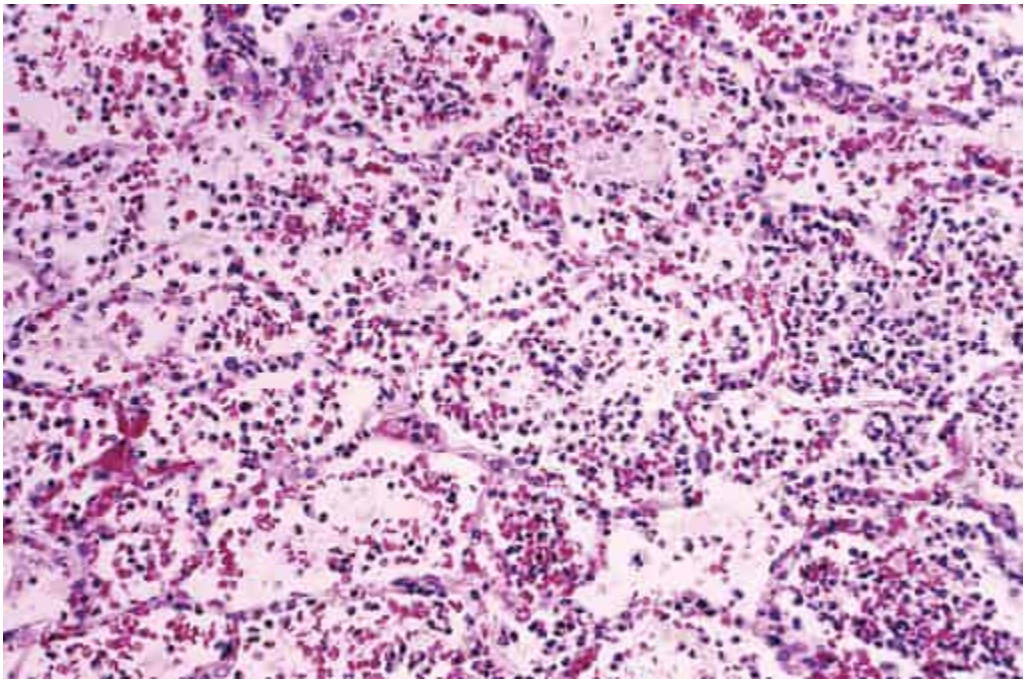

**FIGURA 296.7 Micrografia de tecido pulmonar de um caso fatal de peste pneumônica primária e peste septicêmica.** Observar os espaços alveolares preenchidos por células inflamatórias e resíduos. (Centers for Disease Control and Prevention.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As três formas mais comumente observadas de peste (por ordem decrescente de ocorrência) são a bubônica, a septicêmica e a pneumônica. As manifestações incomuns da peste incluem meningite, faringite, úlceras cutâneas e osteomielite. Em raros casos, *Y. pestis* tem sido inoculada através da conjuntiva, resultando em peste oculoglandular. Os períodos de

incubação são de 2 a 6 dias para a peste bubônica e de 1 a 3 dias para a peste pneumônica primária.

Os linfonodos edemaciados e hipersensíveis (bubões) característicos da peste bubônica aparecem habitualmente no(s) linfonodo(s) de localização mais próxima ao local de inoculação (Figura 296.5). Nos EUA, acredita-se que a maioria dos casos de peste bubônica seja adquirida por meio de picadas de pulga nas pernas, conforme indicado pela ocorrência de comprometimento de linfonodos inguinais ou femorais do mesmo lado onde houve a picada de pulga. Os bubões axilares também são comuns, indicando, com frequência, o manuseio de um animal infectado ou outro objeto infestado por pulgas. Os bubões cervicais são muito menos comuns nos EUA do que em muitos países em desenvolvimento, talvez pelo fato de que as pessoas, nestes últimos países, tenham mais tendência a dormir em assoalhos sujos de cabanas infestadas por pulgas, aumentando, assim, a probabilidade de picadas, por pulgas infectantes, na cabeça e no pescoço. Em certas ocasiões, uma lesão cutânea aparece no local de picada de pulga infectante ou outro tipo de inoculação.

Os sintomas da peste bubônica consistem em febre, calafrios, mialgia, artralgia, cefaleia, mal-estar e prostração. Os pacientes não tratados com peste bubônica tornam-se cada vez mais toxêmicos, permanecem febris e apresentam taquicardia, agitação, confusão, delírio e convulsões.

A peste septicêmica manifesta-se na forma de endotoxemia fulminante e rapidamente progressiva. Com frequência, os pacientes queixam-se de sintomas gastrintestinais (GI), incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Além disso, pode ocorrer coagulação intravascular disseminada com o aparecimento de petéquias, equimoses, sangramento e isquemia das extremidades. Os pacientes com septicemia em estágio mais avançado têm tendência a apresentar hipotensão refratária, disfunção renal, obnubilação e outros sinais de choque. Os pacientes com peste septicêmica em estágio avançado também podem exibir a síndrome do desconforto respiratório agudo (ver Capítulo 96) que, em certas ocasiões, tem sido confundida com a síndrome pulmonar por hantavírus (ver Capítulo 357) no sudoeste americano. Como a peste septicêmica tende a ser fulminante e fatal, os desfechos favoráveis dependem do rápido estabelecimento do diagnóstico e do tratamento imediato com agentes antimicrobianos apropriados.

A peste pneumônica pode estar acompanhada de febre, tosse, desconforto torácico que se torna cada vez mais doloroso, taquicardia, dispneia, escarro carregado de bactérias, calafrios, cefaleia, dores, fraqueza e tontura. À medida que a doença progride, os pacientes podem apresentar desconforto respiratório crescente, hemoptise, insuficiência cardiopulmonar e colapso circulatório. Nos estágios iniciais da doença, os pacientes com peste pneumônica primária podem apresentar sinais de comprometimento pulmonar localizado, que começa em um único pulmão, progride rapidamente para a consolidação segmentar e, mais tarde, broncopneumonia, ocorrendo morte em apenas 1 a 3 dias após o aparecimento dos sintomas. Existe pouca probabilidade de observar a ocorrência de infecção localizada nos pulmões de pacientes com peste pneumônica secundária, visto que os tecidos pulmonares são infectados inicialmente por disseminação circulatória, resultando em pneumonite intersticial difusa. A aparência do escarro também difere na peste pneumônica primária *versus* secundária, sendo aquoso ou mucoide, espumoso e talvez tinto de sangue nos casos pneumônicos primários, porém, mais escasso, mais espesso e mais viscoso nos casos pneumônicos secundários.

## DIAGNÓSTICO

As mortes causadas pela peste normalmente estão relacionadas com a demora na procura de tratamento ou com o estabelecimento de um diagnóstico incorreto.[8] O diagnóstico diferencial para a peste em suas várias formas clínicas inclui: adenite estafilocócica (ver Capítulo 272) ou estreptocócica (ver Capítulo 274) ou pneumonia (ver Capítulo 91); doença da arranhadura do gato (ver Capítulo 299); tularemia (ver Capítulo 295); cancroide (ver Capítulo 285); linfadenite por filariose aguda (ver Capítulo 335); infecção micobacteriana (ver Capítulo 309); septicemia causada por outras bactérias; meningococemia; pneumonia por micoplasma e outras pneumonias adquiridas na comunidade; legionellose (ver Capítulo 298); febre Q; pneumonite por influenza (ver Capítulo 340); síndrome pulmonar por hantavírus (ver Capítulo 357); pneumonia viral causada por vírus sincicial respiratório (ver Capítulo 338), citomegalovírus (ver Capítulo 352) ou outros vírus; e hérnia inguinal estrangulada.

A confirmação laboratorial baseia-se na cultura bacteriana, acompanhada de testes de lise de bacteriófagos específicos ou de detecção de uma elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpos contra o antígeno capsular F1 de *Y. pestis* no decorrer de um período de 2 a 4 semanas. As amostras laboratoriais preferidas para cultura incluem sangue, aspirados de bubões, escarro, líquido broncoalveolar e *swabs* de lesões cutâneas ou da mucosa faríngea. Pode-se coletar também uma amostra de líquido cerebrospinal de pacientes com suspeita de meningite por peste. Embora os procedimentos para confirmar o diagnóstico laboratorial de infecção por *Y. pestis* sejam relativamente simples, pode ocorrer demora, visto que a experiência e os reagentes necessários frequentemente estão limitados a poucos laboratórios de saúde pública ou de referência. Habitualmente, os sistemas de identificação bacteriana automatizados identificam incorretamente *Y. pestis* como um microrganismo diferente (p. ex., *Pseudomonas luteola*), o que também pode retardar o diagnóstico correto. Como os casos de peste podem rapidamente progredir para uma doença potencialmente fatal, e tendo em vista que a cultura de *Y. pestis* em meios bacteriológicos pode exigir 48 horas ou mais para que as colônias se tornem visíveis, é essencial que os pacientes com suspeita de peste recebam terapia com antimicrobianos apropriados imediatamente após a coleta das amostras. Podem-se utilizar ensaios de anticorpos fluorescentes diretos para a identificação de *Y. pestis* nos aspirados de bubões, amostras de escarro e lavado traqueal; esse procedimento necessita de cerca de 1 hora e fornece uma forte evidência presuntiva de infecção. Pode-se obter também um diagnóstico presuntivo rapidamente pela detecção do DNA de *Y. pestis* em ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou antígenos específicos de *Y. pestis* em ensaios imunológicos. Em alguns países em desenvolvimento, são utilizados testes rápidos de imunocromatografia para detectar antígenos ou anticorpos da peste. As vantagens potenciais desses testes são que eles precisam de poucos recursos laboratoriais, podem ser realizados em campo e fornecem resultados em menos de 1 hora. Entretanto, a confiabilidade e o desempenho clínico não estão bem estabelecidos, particularmente para amostras como escarro.

## PREVENÇÃO

Nos EUA, não existe nenhuma vacina contra a peste comercialmente disponível. Novas vacinas recombinantes, desenvolvidas para estimular uma resposta imune aos antígenos F1 e V de *Y. pestis* forneceram resultados promissores e são efetivas em camundongos,[9] porém é pouco provável que estejam disponíveis em futuro próximo para uso geral.

O risco de peste humana pode ser reduzido por meio da implementação de programas de vigilância efetivos para identificar rapidamente casos humanos e epizoóticos em evolução e possibilitar a implementação de medidas de intervenção efetivas. Quando apropriado, as áreas afetadas podem ser tratadas com inseticidas para reduzir o risco de exposição a picadas de pulgas. É também necessário tomar medidas para diminuir a quantidade de alimento e abrigo disponível para os roedores. Em casos raros podem-se utilizar rodenticidas para diminuir o número de hospedeiros, porém, seu uso não é recomendado antes da implementação de medidas efetivas de controle das pulgas. As pessoas que vivem ou que visitam áreas endêmicas para peste devem evitar qualquer contato com animais doentes e mortos, e devem utilizar repelente de insetos para reduzir o risco de picada de pulgas infectantes. Deve-se impedir que cães e gatos vaguem livremente em áreas infestadas por roedores, e esses animais devem ser tratados com agentes de controle de pulgas que sejam seguros e efetivos. Embora os cães pareçam ser, em sua maioria, ligeiramente resistentes à peste, eles podem se tornar infectados e transmitir diretamente a infecção a seres humanos. Os gatos são altamente suscetíveis e, com frequência, apresentam doença grave, podendo atuar como fonte de infecção para seus donos ou para a equipe veterinária. Os gatos que vagueiam em áreas endêmicas e que, de repente, ficam gravemente doentes, devem ser levados a um veterinário para avaliação.

Os indivíduos com peste pneumônica devem ser mantidos em isolamento respiratório durante pelo menos, 48 horas após o início da terapia antimicrobiana apropriada, e as pessoas que cuidam desses pacientes devem seguir precauções contra gotículas respiratórias (máscaras, luvas, aventais e proteção ocular). Embora a transmissão entre seres humanos não tenha sido confirmada nos EUA durante muitas décadas, ocorreram casos raros de peste pneumônica primária após contato direto com gatos infectados que tinham lesões orais ou sintomas de peste pneumônica. A

equipe de veterinários de áreas enzoóticas para peste deve tomar precauções adequadas (máscaras, luvas, aventais, proteção ocular) quando manipulam gatos doentes com sintomas sugestivos de peste.

Em geral, recomenda-se a terapia antimicrobiana profilática para indivíduos com possível exposição à peste apenas em situações de risco relativamente alto, como após contato íntimo com pacientes que apresentam peste pneumônica, manuseio de animais infectados por *Y. pestis* ou após picadas por pulgas de roedores em uma área com história recente de atividade epizoótica. A doxiciclina e o ciprofloxacino são os agentes antimicrobianos profiláticos mais recentemente recomendados (Tabela 296.1).

## TRATAMENTO

O agente mais comumente recomendado para o tratamento da peste é a estreptomicina (ver Tabela 296.1); entretanto, um ensaio clínico randomizado conduzido na Tanzânia concluiu que a gentamicina e a doxiciclina também são efetivas no tratamento da peste em adultos e crianças, com baixas taxas de eventos adversos. Uma revisão de casos humanos tratados no Novo México também sugere fortemente que a gentamicina é efetiva e pode substituir a estreptomicina. As tetraciclinas mostram-se efetivas no tratamento de casos não complicados de peste bubônica, e acredita-se que o cloranfenicol seja efetivo, particularmente na meningite por peste. Embora não se acredite que a resistência a antimicrobianos seja um problema nos EUA, foram descritas raramente cepas resistentes às tetraciclinas e a outros agentes, e pode ocorrer também resistência à estreptomicina e ao cloranfenicol. Recentemente, a U.S. Food and Drug Administration aprovou o levofloxacino, o moxifloxacino e o ciprofloxacino no tratamento de pacientes com peste na Animal Efficacy Rule da agência, que permite que evidências obtidas de estudos em animais – neste caso, os que envolvem primatas não humanos – sejam utilizadas para demonstrar a

eficácia de um tratamento proposto quando não é possível realizar ensaios clínicos adequados em seres humanos.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com peste bubônica não complicada respondem rapidamente à terapia antimicrobiana apropriada e normalmente apresentam defervescência, com alívio da maioria das outras manifestações sistêmicas em 2 a 5 dias. Entretanto, os grandes bubões podem permanecer aumentados por mais de 1 semana, podendo exigir incisão e drenagem se forem necróticos. Em raras ocorrências, a necrose isquêmica em casos septicêmicos resultou em amputação dos dedos.

# YERSINOSE

## DEFINIÇÃO

*Yersinia* enteropatogênicas, *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*, provocam doença diarreica e pseudoapendicite. Diferem substancialmente de *Y. pestis*, visto que raramente causam morte e, em geral, disseminam-se por via fecal-oral.

### Os patógenos

*Yersinia enterocolitica* é, do ponto de vista genético, bastante distinta de *Y. pseudotuberculosis* e *Y. pestis*;[10] entretanto, as três espécies compartilham um plasmídio de aproximadamente 70 kb, que codifica várias proteínas (Yops), que são fatores de virulência essenciais. Diferentemente de *Y. pestis*, as yersínias enteropatogênicas são urease positivas e móveis em temperaturas abaixo de 30°C. *Yersinia pseudotuberculosis* é ramnose positiva, distinguindo-a, assim, de *Y. pestis* estreitamente relacionada e de *Y. enterocolitica* mais distantemente relacionada. Do ponto de vista genético, as yersínias enteropatogênicas são mais diversificadas do que a bactéria da peste de evolução mais recente. *Yersinia enterocolitica* contém seis biogrupos, dos quais cinco são patogênicos para os seres humanos, e quase

60 sorogrupos; *Y. pseudotuberculosis* foi classificada em seis sorogrupos distintos (grupos O de 1 a 6).

| **Tabela 296.1** | **Recomendações para o tratamento de pacientes com peste pneumônica em casos isolados e em condições de surto e para profilaxia pós-exposição.*** |
|---|---|
| **CATEGORIA DE PACIENTE** | **TERAPIA RECOMENDADA** |
| **CASOS ISOLADOS** | |
| Adultos | Escolhas preferidas:<br>Estreptomicina, 1 g IM, 2 vezes/dia<br>Gentamicina, 5 mg/kg IM ou IV, 1 vez/dia, ou dose de ataque de 2 mg/kg, seguida de 1,7 mg/kg IM ou IV, 3 vezes/dia<br>Escolhas alternativas:<br>Doxiciclina, 100 mg IV, 2 vezes/dia, ou 200 mg IV, 1 vez/dia<br>Ciprofloxacino, 400 mg IV, 2 vezes/dia[†]<br>Cloranfenicol, 25 mg/kg IV, 4 vezes/dia[‡] |
| Crianças[§] | Escolhas preferidas:<br>Estreptomicina, 15 mg/kg IM, 2 vezes/dia (dose diária máxima, 2 g)<br>Gentamicina, 2,5 mg/kg IM ou IV, 3 vezes/dia[‖]<br>Escolhas alternativas:<br>Doxiciclina, se ≥ 45 kg, administrar a dose para adultos; se < 45 kg, administrar 2,2 |

| | |
|---|---|
| | mg/kg IV, 2 vezes/dia (máximo de 200 mg/dia)<br>Ciprofloxacino, 15 mg/kg IV, 2 vezes/dia[†]<br>Cloranfenicol, 25 mg/kg IV, 4 vezes/dia[‡] |
| Gestantes[¶] | Escolha preferida:<br>Gentamicina, 5 mg/kg IM ou IV, 1 vez/dia, ou dose de ataque de 2 mg/kg, seguida de 1,7 mg/kg IM ou IV, 3 vezes/dia[‖]<br>Escolhas alternativas:<br>Doxiciclina, 100 mg IV, 2 vezes/dia, ou 200 mg IV, 1 vez/dia<br>Ciprofloxacino, 400 mg IV, 2 vezes/dia[†] |
| **CONDIÇÕES DE SURTO E PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO**** | |
| Adultos | Escolhas preferidas:<br>Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia[††]<br>Ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia[†]<br>Escolha alternativa:<br>Cloranfenicol, 25 mg/kg VO, 4 vezes/dia[‡‡] |
| Crianças[§] | Escolhas preferidas:<br>Doxiciclina,[††] se ≥ 45 kg, administrar a dose para adultos; se < 45 kg, administrar 2,2 mg/kg VO, 2 vezes/dia<br>Ciprofloxacino, 20 mg/kg VO, 2 vezes/dia<br>Escolha alternativa:<br>Cloranfenicol, 25 mg/kg VO, 4 vezes/dia[‡‡] |
| Gestantes[¶] | Escolhas preferidas:<br>Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia[††] |

| | |
|---|---|
| | Ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia |
| | Escolha alternativa: |
| | Cloranfenicol, 25 mg/kg VO, 4 vezes/dia‡‡ |

*Em geral, deve-se selecionar um agente antimicrobiano e a terapia deve ser continuada por 10 dias. Deve-se passar para a terapia oral quando a condição do paciente melhorar. Trata-se de recomendações de consenso do Working Group on Civilian Biodefense, atualizadas para refletir a aprovação de fluoroquinolonas específicas para teste pela U.S. Food and Drug Administration. Embora os estudos em animais e estudos limitados em seres humanos sustentem seu uso, a gentamicina não está atualmente aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da peste em seres humanos. A estreptomicina, o levofloxacino, o ciprofloxacino e o moxifloxacino foram aprovados pela FDA para o tratamento da peste. †Pode ser substituído por outras fluoroquinolonas em doses apropriadas para a idade. A dose de ciprofloxacino não deve ultrapassar 1 g/dia em crianças. ‡A concentração deve ser mantida entre 5 e 20 μg/mℓ. Concentrações > 25 μg/m ℓ podem provocar supressão reversível da medula óssea. §Em crianças, a dose de ciprofloxacino não deve ultrapassar 1 g/dia. ‖As doses de aminoglicosídeos precisam ser ajustadas com base na função renal. Evidências sugerem que a gentamicina, 5 mg/kg IV ou IM, 1 vez/dia, seja eficaz em crianças e possa reduzir os efeitos adversos. Os recém-nascidos de até 1 semana e os lactentes prematuros devem receber gentamicina, 2,5 mg/kg IV, 2 vezes/dia. ¶Em recém-nascidos, deve-se administrar inicialmente uma dose de ataque de gentamicina de 4 mg/kg. **A duração do tratamento da peste em condições de surto é de 10 dias. A duração da profilaxia pós-exposição para prevenção da peste é de 7 dias. ††A doxiciclina pode ser substituída por tetraciclina. ‡‡As crianças com menos de 2 anos não devem receber cloranfenicol. A dose de cloranfenicol não deve ultrapassar 4 g/dia. Dispõe-se de uma formulação oral apenas fora dos EUA. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; VO = via oral. Adaptada de Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 2000;283:2281-2290.

## EPIDEMIOLOGIA

As yersínias enteropatogênicas são transmitidas por via fecal-oral, com uma dose infecciosa mediana relativamente alta de $10^8$ a $10^9$ bactérias. As fontes típicas de infecção incluem o consumo de carne de porco malcozida, produtos lácteos e certos vegetais. Tanto *Y. enterocolitica* quanto *Y. pseudotuberculosis* podem sobreviver e proliferar lentamente em temperaturas do refrigerador. Apesar de ser bem menos comum, a transmissão interpessoal já foi relatada, assim como a transmissão por transfusão sanguínea. *Yersinia enterocolitica* frequentemente coloniza os

tecidos linfoides orofaríngeos de suínos, o que explica sua particular associação com produtos derivados da carne de porco. Outras espécies podem servir como reservatórios, incluindo roedores, coelhos, ovelhas, cabras, gado, equinos, cães, gatos e, algumas vezes, aves. Os hospedeiros atuam, em sua maioria, como portadores assintomáticos, porém, alguns casos em seres humanos foram associados ao manejo de animais doentes. Os pacientes sintomáticos eliminam grandes quantidades de yersínias por um período de até 2 a 3 semanas. Sem tratamento, os indivíduos infectados podem tornar-se portadores e eliminar o microrganismo durante 2 a 3 meses. As condições médicas associadas à sobrecarga de ferro (p. ex., hemocromatose, talassemia, cirrose) aumentam o risco de infecção.

A yersinose é uma doença de notificação compulsória em muitos países. A maioria dos casos resulta da infecção por *Y. enterocolitica*, e esse agente é responsável por 1 a 3% de todos os casos de enterite aguda em algumas áreas. Em 2015, a incidência anual global nos EUA foi de 0,28 caso por 100.000 indivíduos, com taxas aproximadamente três vezes mais altas entre crianças com menos de 5 anos e adultos a partir de 70 anos.[11] Embora historicamente mais altas, as taxas entre afro-americanos tiveram uma redução de 10 vezes desde 1996 e, atualmente, as taxas são cerca da metade da taxa global. As taxas antigamente altas observadas entre populações afro-americanas foram associadas à preparação caseira de *chitterlings* feitos a partir de intestino de porco contaminado. A exposição de produtos derivados de porcos contaminados também é considerada como provável fonte de infecção em americanos asiáticos.

Os sorotipos de *Y. enterocolitica* O:3, O:8, O:9 e O:5,27 foram associados à doença humana. O sorotipo O:3 (biotipo 4) predomina na maioria dos países e é encontrado mais comumente em suínos. O sorotipo O:9 (biotipo 2) foi isolado em ovelhas, vacas e cabras. Estes dois últimos sorotipos constituem as causas mais comuns de infecção em seres humanos no mundo inteiro, porém, são considerados menos patogênicos do que as cepas do sorotipo O:8 (biotipo 1B), que estão associadas aos surtos mais graves. Embora a infecção pelo sorotipo O:8 pareça estar em declínio nos EUA, ela está se tornando cada vez mais importante no Japão, na Itália e na França. Na Europa, a maioria dos casos envolve infecções pelo sorotipo O:3, embora alguns estejam associados aos sorotipos O:9 e O:5,27. Em

geral, o biotipo 1A é considerado não patogênico, e o biotipo 5 foi isolado apenas de lebres. As cepas patogênicas em seres humanos são esculina, salicina e pirazinamidase negativas.

*Yersinia pseudotuberculosis* tem sido isolada de roedores, gado, ovelhas, gatos, cães e aves. Ocorre no mundo inteiro, porém, as infecções humanas são mais comumente notificadas no norte da Europa e na Ásia, incluindo o Japão. As cepas do grupo O 1, 2 e 3 estão associadas à doença humana, e a maioria dos casos é atribuída às cepas O:1 ou O:2. Os animais infectados servem como portadores crônicos e fontes de contaminação da água e de alimentos como carne, produtos lácteos e vegetais armazenados. Alguns casos foram associados ao manuseio de filhotes de gatos e cães. Surtos de *Y. pseudotuberculosis* na Finlândia foram atribuídos à ingestão de alface americana e cenouras (sorotipos O:3 e O:1, respectivamente). Um grande surto no Canadá foi associado ao leite que tinha sido pasteurizado, mas que se tornou contaminado. Surtos na antiga União Soviética foram associados ao consumo de raízes de vegetais que eram armazenadas em subsolos para consumo durante o inverno e que, presumivelmente, foram contaminadas com excrementos de roedores contendo *Y. pseudotuberculosis*.

## BIOPATOLOGIA

*Yersinia enterocolitica* apresenta numerosos fatores de virulência que são responsáveis por sua persistência no trato GI e pela capacidade de causar doença em hospedeiros suscetíveis. Ao alcançar o íleo, *Y. enterocolitica* adere à mucosa, onde podem ocorrer infecções intracelulares das placas de Peyer, células da mucosa e macrófagos. A invasão da mucosa do íleo, que é mediada pela presença de invasina, uma proteína da membrana externa, e por um fator de superfície de 17 kDa (Ail), afeta a função de barreira intestinal.[12] A resposta inflamatória provoca dor abdominal e diarreia, bem como ileíte ulcerativa, adenite mesentérica e necrose das placas de Peyer. A colonização da orofaringe pode causar faringite associada em até 20% dos pacientes. Se as defesas locais forem violadas, as bactérias podem se disseminar e provocar sepse e abscessos hepáticos e esplênicos. Além disso,

pode ocorrer poliartrite tardiamente no curso da doença, em particular em indivíduos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-B27.

Quando *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* tornam-se estabelecidas nos linfonodos, podem resistir à fagocitose, possibilitando a sua multiplicação extracelular e a formação de agregados nos linfonodos. A capacidade de adquirir ferro do hospedeiro pode representar um fator significativo que contribui para a virulência das cepas de *Y. enterocolitica*. Os sorotipos de O:8, que são virulentos para camundongos, apresentam o gene *irp2* (repressor do ferro 2), que codifica um par de proteínas da membrana externa de alto peso molecular, enquanto os sorotipos O:3 e O:9 não virulentos para camundongos carecem do *irp2*. Normalmente, os sorotipos O:3 e O:9 permanecem confinados ao intestino do hospedeiro, exceto na presença de sobrecarga de ferro ou em pacientes tratados com um quelante de ferro.

À semelhança de *Y. pestis*, as yersínias enteropatogênicas atacam os tecidos linfoides do hospedeiro. A invasão desses tecidos e a resistência contra as defesas do hospedeiro dependem da presença de um plasmídio de cerca de 70 kb, compartilhado por cada uma das três yersínias patogênicas, que transporta genes de codificação das várias Yops e do denominado antígeno V. Os produtos desse plasmídio atuam em conjunto para inibir a fagocitose e reduzir a inflamação, suprimindo, assim, a resposta imune do hospedeiro e favorecendo a persistência desses micróbios.

Os pacientes com artrite reativa (ver Capítulo 249) têm mais tendência a apresentar menos sintomas GI, menor resposta proliferativa das células T aos antígenos de *Yersinia*, menor resposta inicial da Imunoglobulina (Ig) M, respostas mais altas e mais persistente da IgG e IgA e níveis elevados de IgA com componente secretório. As respostas dos anticorpos específicos contra *Yersinia* também têm mais tendência a persistir em pacientes com artrite reativa do que naqueles com doença GI não complicada. Acredita-se que os antígenos de *Yersinia* que contribuem para a artrite reativa incluam Yops e proteínas liberadas, que estimulam as células CD4 do hospedeiro, e a proteína do choque térmico 60, que se acredita poder atuar em conjunto

com outros antígenos para modular a resposta imune do hospedeiro. Existem evidências de que os hospedeiros podem manter infecções crônicas por *Y. enterocolitica* durante anos após a infecção inicial, um fator que pode induzir a inflamação associada à artrite reativa (ver Capítulo 249).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Depois de um período de incubação de cerca de 3 a 7 dias, observa-se normalmente o desenvolvimento de gastrenterite, que pode ser difícil de diferenciar da gastrenterite por *Salmonella* (ver Capítulo 292) ou *Campylobacter* (ver Capítulo 287). As síndromes clínicas mais comuns associadas à infecção por *Y. enterocolitica* são a enterite aguda, com febre, diarreia, vômitos, dor no quadrante inferior direito sugestiva de apendicite (ver Capítulo 133), eritema nodoso e artrite reativa. Outros sintomas comuns incluem faringite associada, exantema, dor articular e cefaleia. O exame das fezes revela leucócitos ou eritrócitos e 25% dos pacientes apresentam diarreia sanguinolenta.

As infecções por *Y. pseudotuberculosis* manifestam-se mais comumente como enterocolite, faringite e pseudoapendicite. Enquanto a enterocolite tem mais probabilidade de ocorrer em crianças pequenas, as crianças de mais idade apresentam, com mais frequência, ileíte terminal aguda, adenite mesentérica e doença sistêmica. Foi relatada a ocorrência de pseudoapendicite em pacientes com linfadenite mesentérica. A sepse é incomum e tem mais tendência a ocorrer em indivíduos com condições subjacentes como diabetes melito, cirrose, imunossupressão, idade avançada e hemocromatose. Pode haver desenvolvimento de abscessos esplênicos, meningite ou endocardite em pacientes sépticos, e a taxa de mortalidade pode aproximar-se de 50%. O eritema nodoso é identificado em cerca de um terço de todos os pacientes e em 10% dos adultos.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de yersinose em pacientes com dor abdominal e febre, particularmente se residirem em áreas com grande incidência. O diagnóstico é mais bem estabelecido por meio de isolamento da bactéria em amostra de fezes e de sangue ou outras amostras apropriadas. O isolamento

de *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* de amostras clínicas e ambientais pode ser acentuadamente complicado pela presença de outras bactérias que tendem a predominar. O meio seletivo de escolha para o isolamento do microrganismo em amostras de fezes é o ágar CIN (cefsulodina-irgasan-novobiocina), que é preparado com concentrações relativamente baixas de cefsulodina. O isolamento de yersínias também é facilitado pela cultura em temperaturas de 25° a 30°C, que resulta em melhor crescimento do que quando as culturas são mantidas a 35°C e que favorece o crescimento de yersínias mais tolerantes ao frio em relação a outras bactérias que necessitam de temperaturas mais altas. Uma vez obtidos, os isolados podem ser confirmados como *Yersinia* enteropatogênica por meio de exames bioquímicos. Com frequência, a biotipagem e a sorotipagem só estão disponíveis em laboratórios de pesquisa ou de referência e podem fornecer informações epidemiológicas úteis. As dificuldades de isolamento e a sensibilidade baixa relatada (cerca de $10^3$ a $10^6$ unidades formadoras de colônias por grama de amostra) das técnicas de isolamento atuais levaram alguns pesquisadores a sugerir que a PCR ou outros métodos baseados no DNA tenham probabilidade de levar a uma detecção mais rápida e sensível dessas bactérias. Dados obtidos dos EUA sugerem uma dependência cada vez maior dos métodos de diagnóstico laboratorial independentes de culturas.[13]

Os testes em tubo ou de microaglutinação são capazes de identificar anticorpos dirigidos contra os sorogrupos O:3, O:9, O:5,27 e O:8 de *Y. enterocolitica* patogênica; entretanto, a ocorrência de reatividade cruzada pode ser um problema, particularmente entre *Y. enterocolitica* O:9 e *Brucella* spp. A PCR para genotipagem O de *Y. pseudotuberculosis* poderá finalmente substituir os métodos de sorotipagem tradicionais. As doenças por *Yersinia* imunologicamente mediadas, incluindo artrite reativa, estão associadas à produção de anticorpos IgA, que podem ser detectados por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) ou *immunoblot*. Os anticorpos IgG podem persistir por muitos anos, porém, a persistência de anticorpos IgA por mais de alguns meses pode indicar uma infecção crônica por *Yersinia*.

## PREVENÇÃO

A prevenção depende de medidas destinadas a proteger as pessoas do contato com ambientes, fezes ou efluentes contaminados. Incluem o uso de métodos adequados de tratamento de esgoto, proteção dos abastecimentos de água da contaminação com fezes de seres humanos ou animais, implementação de procedimentos apropriados para criação e abate de animais, cozimento completo das carnes (particularmente carne de porco), evitar o acondicionamento prolongado de carnes em temperaturas superiores a 4°C e consumo apenas de leite pasteurizado. Os indivíduos devem lavar bem as mãos após o manejo de carne de porco ou outros alimentos potencialmente contaminados. Os indivíduos com diarreia não devem trabalhar em áreas de manuseio de alimentos, no cuidado de crianças pequenas ou trabalhar com pacientes, e a equipe hospitalar deve seguir as precauções entéricas. Não se dispõe de vacinas.

## TRATAMENTO

Os antibióticos não demonstraram melhorar a evolução da enterocolite ou da adenite mesentérica não complicadas e, em geral, não se recomenda a terapia antimicrobiana para as formas intestinais da doença. Entretanto, essa terapia é recomendada para pacientes imunocomprometidos, pacientes com septicemia e aqueles com doença sistêmica ou focos extraintestinais de infecção. Deve-se considerar que o teste de sensibilidade *in vitro* não indica necessariamente uma eficácia *in vivo*.

As cefalosporinas de amplo espectro, algumas vezes acompanhadas de aminoglicosídeos, têm produzido resultados satisfatórios em pacientes com formas extraintestinais de yersinose, incluindo septicemia. O ciprofloxacino, a cefotaxima e a ceftriaxona são considerados os agentes mais efetivos para o tratamento da infecção por *Y. enterocolitica* do sorogrupo O:3. Os isolados de *Y. enterocolitica* dos sorogrupos O:3 e O:9 apresentam betalactamases cromossomicamente determinadas, que podem conferir resistência a ampicilina, carbenicilina e cefalotina. Embora as cepas do sorogrupo O:8, que produzem betalactamase tipo A, exibam resistência aos últimos dois

agentes, elas são sensíveis à ampicilina. Ainda não foi determinado se a terapia antimicrobiana é útil no tratamento das formas imunologicamente mediadas da yersinose, incluindo a artrite reativa.

## PROGNÓSTICO

Em geral, os casos de enterite por *Y. enterocolitica* são leves e autolimitados depois de uma evolução da doença de 2 a 3 semanas. As sequelas mais comuns incluem artrite reativa e eritema nodoso. Foi também relatada a ocorrência de glomerulonefrite e miocardite, particularmente com infecção por sorogrupo O:3, biotipo 4, fagotipo 8. Outras sequelas podem incluir endocardite, pericardite e osteíte. A artrite reativa induzida por *Y. enterocolitica*, que pode aparecer entre 1 e 3 semanas após a infecção, é oligoarticular, assimétrica e periférica; ocorre, com mais frequência, nos membros inferiores e, por fim, regride depois de um período de algumas semanas a meses. Os pacientes HLA-B27-positivos têm mais tendência a apresentar artrite grave e prolongada.

As infecções por *Y. pseudotuberculosis* também são, em geral, leves e autolimitadas. As complicações relatadas incluem eritema nodoso, irite, artrite reativa e nefrite. Embora a infecção da corrente sanguínea por *Y. pseudotuberculosis* seja rara, uma revisão de 72 desses casos relatou que 26 (36%) foram fatais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Andrianaivoarimanana V, Piola P, Wagner DM, et al. Trends of human plague, Madagascar, 1998-2016. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:220-228.
2. Majumder MS, Cohn EL, Santillana M, et al. Estimation of pneumonic plague transmission in Madagascar, August-November 2017. *PLoS Curr*. 2018;10:1-6.

3. Markman DW, Antolin MF, Bowen RA, et al. Yersinia pestis survival and replication in potential ameba reservoir. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:294-302.
4. Kwit N, Nelson C, Kugeler K, et al. Human plague --United States 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:918-919.
5. Mead PS. Plague in Madagascar --a tragic opportunity for improving public health. *N Eng J Med*. 2018;378:106-108.
6. Kugeler KJ, Staples JE, Hinckley AF, et al. Epidemiology of human plague in the United States, 1900-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:16-22.
7. Andersson JA, Sha J, Erova TE, et al. Identification of new virulence factors and vaccine candidates for *Yersinia pestis. Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:1-16.
8. Yang R. Plague: recognition, treatment, and prevention. *J Clin Microbiol*. 2017;56:1-6.
9. Galen JE, Wang JY, Carrasco JA, et al. A bivalent typhoid live vector vaccine expressing both chromosome- and plasmid-encoded Yersinia pestis antigens fully protects against murine lethal pulmonary plague infection. *Infect Immun*. 2015;83:161-172.
10. Bancerz-Kisiel A, Szweda W. Yersiniosis --a zoonotic foodborne disease of relevance to public health. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22:397-402.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne Disease Active Surveillance Network (FoodNet): FoodNet 2015 surveillance report (final data). https://www.cdc.gov/foodnet/pdfs/FoodNet-Annual-Report-2015-508c.pdf. Accessed April 29, 2019.
12. Hering NA, Fromm A, Kikhney J, et al. Yersinia enterocolitica affects intestinal barrier function in the colon. *J*

*Infect Dis*. 2016;213:1157-1162.

13. Marder EP, Cieslak PR, Cronquist AB, et al. Incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food and the effect of increasing use of culture-independent diagnostic tests on surveillance --Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2013-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:397-403

**Um oficial de polícia de Nova York, de 45 anos, é levado ao serviço de emergência (SE) com história de febre de 40°C de 2 dias de duração e agravamento da tosse, dispneia, confusão, náuseas e vômitos. Procede-se a uma intubação de emergência no SE, em decorrência da angústia respiratória do paciente. As radiografias de tórax revelam infiltrados dos lobos inferiores densos e bilaterais. O escarro é tinto de sangue; a coloração de Gram revela numerosos bacilos gram-negativos com coloração bipolar fraca.**

**As medidas apropriadas nesse momento incluem todas as seguintes, com exceção de:**

- A. Iniciar o tratamento com gentamicina e ciprofloxacino IV.
- B. Obter uma amostra de sangue para cultura e antibiograma.
- C. Isolar o paciente com precauções contra a transmissão pelo ar.
- D. Alertar os agentes de controle de infecção, de saúde pública e de execução da lei.

E. Oferecer profilaxia para a equipe do SE que intubou o paciente.

Concluir questão

**Mulher de 34 anos residente em Los Angeles é hospitalizada em razão da ocorrência de febre e choque séptico. No segundo dia de internação, as hemoculturas tornam-se positivas para *Y. pestis*. Quando se realiza um novo exame mais cuidadoso, descobre-se a presença de um grande bubão doloroso na axila direita da paciente. Não se suspeitou do diagnóstico de peste bubônica, visto que a paciente não tinha relatado nenhuma viagem fora da área urbana de Los Angeles. Uma entrevista mais detalhada revela que, 3 dias antes do aparecimento da doença, a paciente abateu um coelho selvagem que o seu marido caçou e levou até a sua casa. Além de manusear os tecidos de animais silvestres infectados, todas as seguintes alternativas foram identificadas nos EUA como fatores de risco para a peste, exceto:**

A. Residência a oeste do meridiano 100.

B. Deixar os cães dormirem na cama.

C. Entrar em contato com gato doente.

D. Morte de roedores na área ao redor da casa.

E. Não utilizar repelente de insetos.

Concluir questão

**Um biologista de 55 anos, especializado em fauna silvestre, previamente saudável, chega ao serviço de emergência em Santa Fé, Novo México, com história de febre, dor abdominal intensa e fezes sanguinolentas de 4 dias de duração. Enquanto está sendo avaliado, o paciente começa a vomitar sangue e desenvolve angústia respiratória aguda. É internado, porém, morre em poucas horas. Dois dias depois, as hemoculturas obtidas por ocasião da internação do paciente revelam um bacilo gram-negativo não identificado. O isolado é enviado a três laboratórios diferentes que utilizam sistemas automatizados para a identificação de microrganismos como *Acinetobacter lwoffi*, *Pseudomonas luteola* e *Yersinia pseudotuberculosis*. A explicação mais provável para essa situação é:**

A. Contaminação laboratorial.

B. A identificação correta é *Y. pseudotuberculosis*.

C. A identificação correta é *P. luteola*.

D. A identificação correta é *A. lwoffi*.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre peste bubônica primária é *falsa*?**

- A. Pode ser adquirida de gatos infectados.
- B. Não resultou em transmissão interpessoal na América do Norte desde 1924.
- C. Exige o isolamento de pacientes utilizando precauções contra transmissão por gotículas.
- D. Ocorre em cerca de 3% dos pacientes com peste bubônica.
- E. Trata-se provavelmente de apresentação de liberação intencional.

Concluir questão

**Dois irmãos previamente saudáveis, de 6 e 16 anos, são levados à clínica pelo pai. Os meninos queixam-se de febre (38,8°C) e dor abdominal. O menino de 6 anos relata a ocorrência de diarreia com fezes sanguinolentas, que foi comprovada pelo pai. O menino mais velho nega qualquer diarreia, porém, apresenta dor abdominal intensa no quadrante inferior direito, com alguma hipersensibilidade**

**de rebote. Quando indagado sobre possíveis exposições dietéticas, o pai menciona que os dois meninos comeram carne de porco malcozida em um restaurante especializado em porco no rolete no solstício de inverno, há alguns dias. Qual dos seguintes meios seletivos é melhor para isolar a causa mais provável da doença?**

- A. Ágar McConkey sorbitol (SMAC).
- B. Ágar xilose lisina desoxicolato (XLD).
- C. Cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN).
- D. Placas de ágar-sangue para *Campylobacter* (Campy-BAP).

Concluir questão

# 297 COQUELUCHE E OUTRAS INFECÇÕES POR *BORDETELLA*

CHRISTOPHER J. GILL E ERIK L. HEWLETT

## DEFINIÇÃO

A coqueluche, também conhecida como *pertússis*, é uma doença respiratória que afeta todas as faixas etárias e que se caracteriza por episódios de tosse paroxística, violenta e distinta, que podem durar vários minutos e entre os quais o paciente, com frequência, se sente totalmente normal. Nos lactentes, a coqueluche pode se manifestar por crises de apneia e cianose, isoladamente ou em conjunto com tosse, que termina no clássico guincho inspiratório. A doença grave e fatal está concentrada entre lactentes. A coqueluche é causada principalmente pela infecção por *Bordetella pertussis* ou, com muito menos frequência, por *Bordetella parapertussis* ou *Bordetella bronchiseptica*.[1,2]

### Os patógenos

Com a inclusão das espécies clássicas de *B. pertussis*,[3] *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica* (principalmente um patógeno veterinário), existem agora 16 espécies conhecidas de *Bordetella*, formalmente classificadas na família Alcaligenacae.[4] Além das três espécies originais citadas anteriormente, a *B. holmesii* é reconhecida como causa de infecções pulmonares e doenças semelhantes à coqueluche, bem como de infecções invasivas de tecidos. Outras espécies de *Bordetella* (e-Tabela 297.1) estão associadas a bacteriemia e a infecções de feridas em pacientes que têm comorbidades com comprometimento imunológico, como diabetes melito e câncer/quimioterapia. *Bordetella avium* (principalmente um patógeno de aves domésticas) e *B. hinzii* foram designadas como subespécies de *Alcaligenes faecalis*, um bacilo gram-negativo ambiental, que provoca infecções nosocomiais de tratamento difícil, como sepse e pneumonia associada à ventilação mecânica.

**e-Tabela 297.1** Aspectos característicos das espécies de *Bordetella*.

| | | | | ***PAPEL DO ESTADO IMUNE HOSPEDEIRO*** | |
|---|---|---|---|---|---|
| ESPÉCIES DE *BORDETELLA* | PRINCIPAL HOSPEDEIRO | PRINCIPAL SÍNDROME EM SERES HUMANOS | SÍNDROMES OCASIONAIS | SAUDÁVEL NORMAL | IMUNOCOMPROM |
| *B. pertussis* | Seres humanos | Coqueluche | Pneumonia | X | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *B. parapertussis* | Seres humanos (uma linhagem separada é o patógeno para ovelhas) | Coqueluche (mais leve do que a causada por *B. pertussis*) | | X | |
| *B. holmesii* | Seres humanos, possivelmente aves | Coqueluche (mais leve do que a causada por *B. pertussis*) | Pneumonia, bacteriemia, endocardite, artrite séptica | X | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| *B. bronchiseptica* | Cães (tosse canina), porcos, gatos, coelhos | Coqueluche (leve) | Pneumonia | X |
| *B. trematum* | Desconhecido, provavelmente aves | Infecções de feridas | | X |
| *B. ansorpii* | Desconhecido | Bacteriemia | | X |
| *B. avium* | Perus, outras aves | Pneumonias crônicas e associadas à ventilação mecânica | | X |
| *B. hinzii* | Desconhecido | Bacteriemia, pneumonias | | X |

| | | |
|---|---|---|
| | | associadas à ventilação mecânica |
| *B. petrii* | Desconhecido | Bacteriemia |

As espécies de *Bordetella* são cocobacilos gram-negativos e, diferentemente das descrições anteriores, *B. pertussis*, *B. parapertussis* e, provavelmente, outras espécies além de *B. bronchiseptica* são móveis em condições específicas. A *B. pertussis* foi isolada pela primeira vez por Bordet e Gengou, em 1906, e o meio mais frequentemente utilizado para o seu isolamento ainda leva seus nomes (ágar de Bordet-Gengou).

## EPIDEMIOLOGIA

Historicamente, a pertússis era uma doença infantil. Embora crianças com menos de 1 ano corram maior risco de morte, mais de 50% dos casos notificados nos EUA ocorrem, agora, em crianças com 10 anos ou mais. O uso de vacina de células inteiras contra a coqueluche (Pw), que começou na década de 1940, levou à redução de 99% dos casos de pertússis e a estabeleceu como doença evitável por vacinação.[5] Além disso, as vacinas pertússis mudaram a incidência da doença específica da idade, conforme ilustrado na Figura 297.1,[6] que mostra a distribuição etária dos casos de pertússis na Suécia durante o ano de 1989, quando nenhuma vacina pertússis foi utilizada, e em 2014, 17 anos após a introdução das vacinas pertússis acelulares (Pa). Na era pré-vacina, a coqueluche era contraída na infância; embora a imunidade resultante não fosse duradoura, a exposição contínua manteve a imunidade, com pouca ou nenhuma doença clínica. A introdução de Pa para lactentes e crianças produziu uma acentuada redução do número de casos nessas faixas etárias, porém, deslocou a carga da doença para adolescentes e adultos, cuja imunidade estava diminuindo em consequência de exposição limitada.

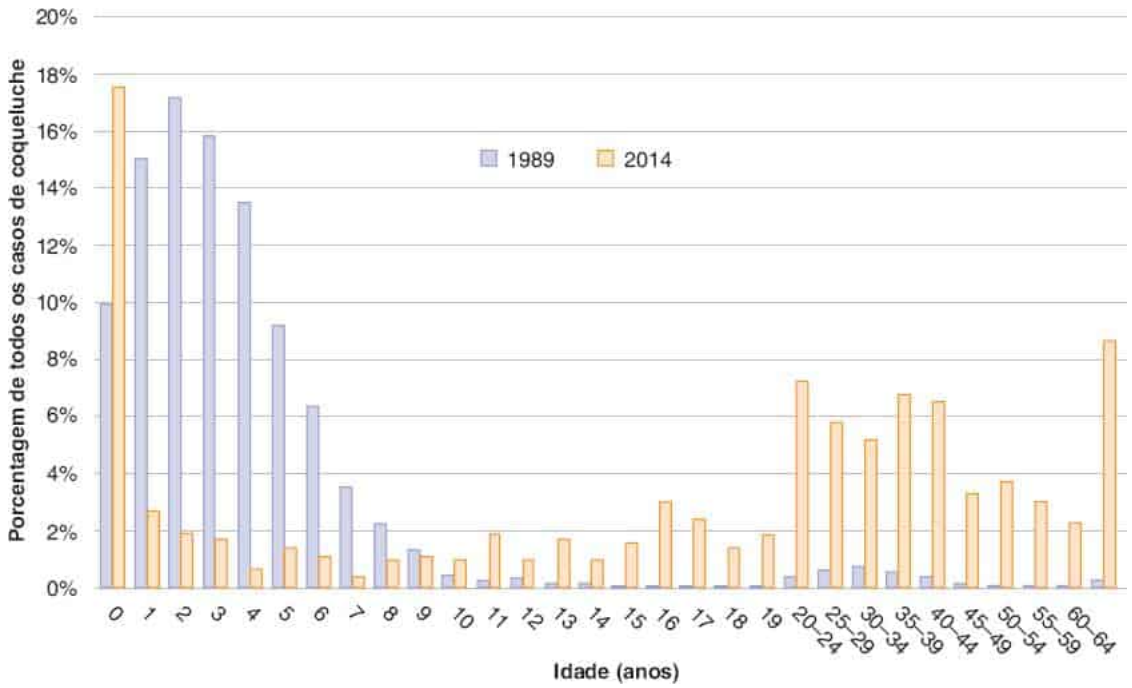


**FIGURA 297.1 Distribuição da coqueluche na Suécia por faixas etárias durante o período em que nenhuma vacina pertússis era utilizada (1989) e um período de 17 anos após a introdução das vacinas pertússis acelulares (2014).** (De Aronsson B vSK, Kallberg H, Bergstrom J, Lindstrand A, Uhnoo I, Tegnell A. *Pertussis Surveillance in Sweden: Seventeen Year Report.* Solna, Sweden: The Public Health Agency of Sweden; 2015.)

Em 2012, foram notificados 48.277 casos de coqueluche nos EUA, o maior número desde 1959, e cerca de 60% consistiram em adolescentes e adultos. Ao mesmo tempo, o diagnóstico de coqueluche passou da cultura para o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), que é muito mais sensível e relativamente não afetado por antibióticos. Embora essa mudança provavelmente tenha levado à detecção de casos mais leves e atípicos, a doença grave/fatal em lactentes e o número total de casos também aumentaram e não representam um artefato de viés de detecção. A coqueluche está ressurgindo nos EUA e em outras partes do mundo, e a incidência está mudando para maior proporção de casos em faixas etárias mais avançadas.

A coqueluche é endêmica nos EUA e, nos casos relatados, são observados picos em ciclos de 3 a 5 anos, que se acredita possam refletir o acúmulo de indivíduos suscetíveis. Por conseguinte, o prolongamento dos tempos do ciclo interepidêmico sugeriu fortemente que as Pw reduziram a transmissão, além de ter um papel na prevenção da doença.

Apesar de *B. pertussis* ser fastidiosa e não ser facilmente cultivada, a coqueluche é uma infecção altamente contagiosa, que se propaga principalmente por gotículas de aerossóis. Além disso, a crença antiga de que não existe nenhum estado de "portador" para a coqueluche (indivíduos assintomáticos que abrigam o microrganismo) é desafiada por dados obtidos de experimentos em primatas. Diferentemente dos animais convalescentes da infecção por *B. pertussis* e daqueles que receberam Pw, os receptores de Pa tornam-se infectados por *B. pertussis* e a transmitem a outros animais, apesar de permanecerem sem tosse. Embora não tenha sido documentado em seres humanos, o modelo matemático sugere que a transmissão ocorra por meio de humanos assintomáticos, em concordância com os dados epidemiológicos atuais.

## BIOPATOLOGIA

*Bordetella pertussis* produz diversas toxinas, e a coqueluche foi considerada no passado uma doença mediada por toxinas. Embora muito se saiba sobre os fatores de virulência individuais, o papel que eles desempenham na doença e a compreensão integrada da biopatologia estão apenas começando a se desenvolver.[7] Embora se tenha

postulado a existência de uma *toxina para tosse*, os mecanismos subjacentes à tosse clássica ainda não foram identificados. As toxinas e outros fatores de virulência, que são elaborados em diferentes fases do ciclo de vida do patógeno e que atuam em locais distintos, possibilitam a persistência do patógeno ao modular as respostas imunes e inflamatórias do hospedeiro.[8]

O conhecimento das toxinas e adesinas individuais também é importante para o seu uso como antígenos em Pa. A hemaglutinina filamentosa (FHA), a pertactina (PRN) e as fímbrias (FIM) são adesinas e constituem componentes da maioria das Pa, todas as quais contêm PToide. A FHA interage com a integrina CD11b/CD18 (também conhecida como CR3 ou Mac-1) e induz as funções das células mieloides do hospedeiro para modular a inflamação.[9]

A toxina pertússis (TP) é uma toxina de ribosilação de difosfato de adenosina (ADP), que apresenta Giα e várias outras proteínas de ligação de trifosfato de guanosina (GTP) como alvos.[10,11] Trata-se de uma toxina solúvel com efeitos locais e sistêmicos, dos quais o mais notável é a indução de leucolinfocitose. No início da infecção, a TP é imunomoduladora, visto que inibe o recrutamento e a função dos macrófagos alveolares e neutrófilos. Entretanto, suas ações mudam durante o curso da infecção, de modo que, posteriormente, a TP suprarregula as respostas inflamatórias, aumentando talvez a eliminação e a infectividade dos microrganismos. A toxina de adenilato ciclase (ACT) liga-se também ao CR3 para entrar nas células hospedeiras e produzir níveis suprafisiológicos de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que inibe as funções antibacterianas das células mieloides.

Embora haja relatos de bacteriemia por *B. pertussis* e *B. parapertussis*, as infecções por esses microrganismos estão principalmente localizadas no sistema respiratório. As bactérias aderentes aos cílios provocam dano às células epiteliais e estimulam a secreção de muco. Foi demonstrada a presença intracelular de *B. pertussis*, porém, a importância dessas observações permanece desconhecida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora a tosse paroxística da coqueluche seja notável e inesquecível, nem todos os pacientes a apresentam.[12] Os lactentes podem ter apneia, que só algumas vezes evolui para a tosse paroxística. Além disso, estudos epidemiológicos sugerem que a coqueluche não reconhecida pode ser responsável por alguns casos de síndrome da morte súbita do lactente (SMSL). Após exposição a aerossóis de um paciente com coqueluche, os indivíduos infectados desenvolvem sintomas inespecíficos das vias respiratórias superiores (principalmente coriza) depois de 1 a quase 3 semanas. Esse longo período de incubação complica o rastreamento epidemiológico e o controle de surtos. Embora os lactentes corram maior risco de morbidade e mortalidade, dados recentes mostram que é comum a ocorrência de infecções clinicamente triviais em lactentes, que desaparecem sem tosse clássica; por conseguinte, a coqueluche nessa faixa etária nem sempre é típica na sua apresentação.

É importante ressaltar que os sinais clínicos que indicam o início da fase catarral (rinorreia, lacrimejamento, hiperemia conjuntival e, algumas vezes, febre baixa) são inespecíficos e não sugerem a coqueluche, exceto no contexto de um surto. Essa fase, que pode durar apenas alguns dias até 1 semana, pode incluir tosse não produtiva. Com frequência, somente no início da fase paroxística com tosse típica é que se considera a possibilidade de um diagnóstico de coqueluche. A tosse marcante, que consiste em uma série de expirações incontroláveis seguidas de inalação ofegante e que é responsável pelo som de “grito” ou “uivo” é mais frequente em crianças, pode estar associada a cianose e pode terminar com engasgo e vômitos. No lactente, isso pode resultar em desidratação e desnutrição. O estágio paroxístico pode durar mais de 4 semanas, e o desenvolvimento de febre ou o agravamento da função pulmonar sugerem a possibilidade de pneumonia secundária. Ocorre tosse paroxística em pelo menos 80% dos adolescentes/adultos, porém o uivo e os vômitos pós-tosse[13] são variáveis. Além disso, os adultos podem apresentar sintomas atípicos, como garganta arranhada e episódios de sudorese. Cerca de 3% dos pacientes, em sua maioria crianças com menos de 1 ano, os indivíduos com asma anterior ou doença pulmonar obstrutiva crônica e os adultos com mais de 65 anos necessitam de hospitalização.[13b]

A redução na frequência e na intensidade da tosse marca a transição para a fase de convalescença, que pode durar vários meses. Com frequência, é durante esse período que os adultos procuram cuidados médicos em razão da *tosse crônica*, levando à sua avaliação para doenças como asma, tuberculose, doenças pulmonares crônicas, neoplasias malignas e refluxo gastresofágico. Depois que a tosse parece ter acabado, os pacientes podem voltar a apresentar tosse, juntamente com doenças respiratórias superiores não relacionadas; esse processo é, com

frequência, interpretado incorretamente como recorrência da coqueluche. Em 80% dos adultos, a coqueluche tem pelo menos 3 semanas de duração, e 27% dos pacientes ainda apresentam tosse depois de 90 dias.

### Complicações

Em lactentes com menos de 12 meses que são hospitalizados, cerca de 25% apresentam pneumonia, 1,1% sofre convulsões e observa-se a ocorrência de encefalopatia em 0,3%, com taxa de mortalidade global de 1%. A coqueluche em lactentes e crianças pequenas pode ser complicada por hipertensão pulmonar, que parece constituir uma consequência direta da linfocitose induzida por PT, levando à congestão vascular pulmonar. Os adolescentes e os adultos podem ter algumas dessas mesmas complicações com menor frequência, e os adultos podem exibir outros problemas relacionados com suas condições médicas subjacentes; foi relatada a ocorrência de síncope por tosse, hérnia de disco intervertebral, perda auditiva de início súbito, episódios de angina e até mesmo dissecção da artéria carótida.[14] A tosse paroxística e os vômitos pós-tosse associados podem ser graves o suficiente para causar fraturas de costelas, hemorragias conjuntivais e outras formas de traumatismo tecidual.

## DIAGNÓSTICO

Vários métodos têm sido utilizados para a detecção de *B. pertussis*, seus produtos e a resposta do hospedeiro, porém, cada um deles tem suas limitações. A cultura é o padrão-ouro (com especificidade que se aproxima de 100% em pacientes sintomáticos), porém, até mesmo com meio de transporte especializado e um laboratório cuidadoso e interessado, as taxas de recuperação são, com frequência, inferiores a 50%, e são afetadas pela duração da doença e pelo uso de agentes antimicrobianos antes da coleta das amostras. A cefalexina, que é ineficaz contra *B. pertussis*, é normalmente incluída em meios seletivos, como o Regan-Lowe, porém, irá inibir o crescimento de *B. holmesii*, levando potencialmente a um resultado falso-negativo da cultura para esse microrganismo raro.

Os exames diagnósticos baseados na PCR são muito mais sensíveis do que a cultura e podem permanecer positivos durante dias após o início do tratamento antimicrobiano.[15] Os ensaios de PCR adequadamente projetados distinguem entre *B. pertussis*, *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica*, dependendo da sequência de DNA-alvo. Mesmo com essas precauções, foram observados surtos aparentes de coqueluche em consequência de resultados falso-positivos dos ensaios de PCR. Ironicamente, vários desses pseudossurtos foram causados por vacinas pertússis. Convém assinalar que uma vacina pertússis acelular comum utilizada nos EUA inclui o DNA de *B. pertussis*, que pode contaminar áreas clínicas. A detecção de anticorpos séricos contra produtos de *B. pertussis* pode ser utilizada para identificar pacientes no final da infecção; entretanto, é preciso ter cuidado para distinguir uma resposta aguda de anticorpos residuais contra antígenos da vacina; isso é obtido por meio de limiares superiores para respostas positivas de anticorpos.

Outra preocupação é a de que o teste de PCR para *B. pertussis* tenha utilizado uma sequência de inserção (IS481) encontrada em abundância no seu genoma. Entretanto, essa sequência é encontrada em *B. holmesii*, mas não em *B. parapertussis*; em consequência, *B. parapertussis* passa despercebida, e fica impossível distinguir *B. pertussis* de *B. holmesii* baseando-se apenas no teste de rastreamento de IS481. O uso de *primers* adicionais para a detecção do gene PT (não encontrado em *B. holmesii*) e HIS1001 (apenas encontrado em *B. holmesii*) supera esse problema. A PCR multiplex contra cada *primer* identifica todas as três espécies, porém, pode não estar disponível em todos os laboratórios.

Tendo em vista essas limitações diagnósticas, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu uma definição de caso clínico: 21 dias ou mais de tosse paroxística com confirmação laboratorial ou ligação epidemiológica. Embora seja útil para ensaios clínicos, é agora evidente que essa definição omite os casos de menor gravidade, a apresentação atípica ou a doença de menor duração.

O diagnóstico da espécie de *Bordetella* muito rara, ambiental e não respiratória é difícil fora do contexto de pesquisa, e não existe nenhum exame complementar padronizado. Algumas das espécies mais recentemente descobertas foram identificadas de modo fortuito com o uso de técnicas como o sequenciamento do genoma completo de amostras de solo ou técnicas MALDI-TOF (espectrometria de massa com fonte de ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz – tempo de voo), que estão se tornando mais comuns em centros de microbiologia clínica.

## TRATAMENTO

### Terapia de suporte

Como os lactentes e as crianças pequenas correm maior risco de complicações e morte por coqueluche, a terapia de suporte constitui, com frequência, o componente mais importante dos cuidados médicos. A observação rigorosa (de preferência no hospital) é essencial para assegurar uma alimentação, oxigenação e hidratação adequadas, de modo a minimizar as complicações nessa faixa etária. Nem os antibióticos (quando administrados após o início da tosse paroxística) nem outras intervenções farmacológicas que tenham sido testadas para aliviar a tosse demonstraram ser efetivos. As crianças em estado crítico com hipoxemia grave podem se beneficiar da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). A forte associação da linfocitose com hipoxemia e hipertensão pulmonar sugere que a linfocitose pode participar de uma via causal com as duas últimas. Por esse motivo, as terapias de leucorredução, como exsanguinotransfusão ou leucaférese, frequentemente foram tentadas em crianças em estado crítico, porém, com benefício incerto. Essa intervenção nunca foi testada em um ensaio clínico randomizado controlado, apenas em estudos observacionais em que o viés de seleção cria uma barreira óbvia para estimar a eficácia.

### Agentes antimicrobianos

Existem dois objetivos no uso de agentes antimicrobianos em um paciente com coqueluche: em primeiro lugar, para limitar o curso da doença no paciente tratado; e, em segundo lugar, para reduzir a transmissão. Como os indivíduos podem permanecer com cultura positiva e podem transmitir potencialmente *B. pertussis* por várias semanas após o início dos sintomas, é apropriado tratar os pacientes dentro desse período de tempo. Entretanto, os agentes antimicrobianos não proporcionam alívio sintomático nem alteram a evolução da doença em um indivíduo infectado, a não ser que sejam iniciados na primeira semana após o aparecimento dos sintomas (bem antes do início da tosse paroxística).

A recomendação dos Centers for Disease Control and Prevention nos EUA para o tratamento da coqueluche em adultos é a azitromicina (500 mg no dia 1, seguidos de 250 mg/dia nos dias 2 a 5) ou claritromicina (1 g/dia em 2 doses fracionadas, durante 7 dias) ou eritromicina (2 g/dia em 4 doses fracionadas, durante 14 dias) ou sulfametoxazol-trimetoprima (sulfametoxazol, 1.600 mg/dia, trimetoprima, 320 mg/dia, em 2 doses fracionadas, durante 14 dias). O tratamento com eritromicina por 7 dias demonstrou agora ser tão efetivo quanto o tratamento de 14 dias de duração.

## PREVENÇÃO

### Imunização

As Pw mortas foram desenvolvidas logo após o isolamento de *B. pertussis* no início da década de 1900. A introdução dessas vacinas para uso geral no final da década de 1940 teve efeitos dramáticos sobre a incidência da coqueluche, com uma queda de casos notificados nos EUA de mais de 200.000 anualmente para menos de 2.000 em 1980.

Nas décadas de 1970 e 1980, o reconhecimento cada vez maior de eventos adversos em receptores de Pw levou a uma preocupação do público que, juntamente com a pressão burocrática, foi um fator que impulsionou o desenvolvimento e a adoção de vacinas alternativas. As Pa atuais, que contêm um ou mais antígenos proteicos purificados (PToide mais combinações de FHA, PRN e FIM tipos 2 e 3), são seguras e causam significativamente menos reações adversas do que as Pw. Reconhecendo o papel dos adolescentes e adultos na transmissão para lactentes e crianças pequenas, várias Pa foram aprovadas para administração a esses grupos.

Normalmente, as vacinas pertússis (Pw ou Pa) são administradas como parte de vacinas combinadas multivalentes. Nos EUA, por exemplo, os lactentes normalmente recebem DTPa (difteria, tétano, pertússis acelular), combinada com vacina poliomielite inativada (IPV) e vacina hepatite B, ou IPV mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Fora dos EUA, as Pw são combinadas de maneira semelhante com outros

antígenos injetáveis comuns em várias combinações. Essas vacinas são comumente designadas como "pentavalentes", embora o número de antígenos combinados possa variar.

Além disso, a estratégia de "encasulamento" – vacinação de todos os contatos próximos de um recém-nascido – está sendo utilizada como meio de prevenir a transmissão para lactentes. Infelizmente, essa abordagem demonstrou ser surpreendentemente ineficaz em vários ensaios clínicos randomizados controlados.[16] Uma explicação para esse resultado aparentemente paradoxal é fornecida por estudos realizados em bebês babuínos, nos quais a Pa preveniu a doença sintomática, mas não conseguiu prevenir infecções e tornar os animais infectados não contagiosos.

Em contrapartida, a TDPa materna (uma vacina de reforço para adultos/adolescentes que contém toxoide tetânico e concentrações reduzidas de antígenos de difteria e pertússis) é administrada no final da gestação, com a intenção de fornecer imunidade passiva contra a coqueluche no lactente. Essa abordagem foi altamente efetiva na redução da coqueluche infantil no Reino Unido e agora é recomendada nos EUA para todas as mulheres grávidas. Por conseguinte, qualquer benefício do encasulamento deve-se, provavelmente, à vacinação das mães e de outros contatos domiciliares *antes* do parto.

Infelizmente, em muitos países, incluindo os EUA e o Reino Unido, as taxas de coqueluche começaram a aumentar 5 a 10 anos após a introdução das Pa. Isso claramente se deve, em parte, à menor duração da proteção imunológica proporcionada pelas Pa. Além disso, as cepas de *B. pertussis* parecem estar evoluindo para escapar dos alelos e antígenos específicos nas Pa. Um exemplo notável dessas mudanças evolutivas é o quase desaparecimento das espécies de *Bordetella* que expressam pertactina nos EUA.[17] Foram relatadas mudanças semelhantes para os alelos da vacina que codificam FIM2, FIM3 e PT. Entretanto, nenhum desses fatores por si só é totalmente responsável pelos padrões epidemiológicos que caracterizam o ressurgimento da coqueluche.[18]

O insucesso do encasulamento e o ressurgimento da coqueluche, apesar das altas taxas de vacinação forçaram uma reavaliação das Pa e a necessidade de um foco nas características imunológicas que as distinguem das Pw. Em um experimento natural, pesquisadores dos EUA examinaram a incidência da coqueluche específica da idade 20 anos após a transição das Pw para as Pa, sendo a idade um indicador de qual tipo de vacina esses indivíduos teriam recebido; os indivíduos com menos de 11 anos só poderiam ter recebido vacinas pertússis acelulares, enquanto aqueles com mais de 15 anos teriam recebido Pw; e os intermediários, representando os anos de transição, provavelmente receberam um esquema combinado dos dois tipos. Embora as taxas de coqueluche no grupo de menos de 11 anos tenham aumentado de modo constante com a idade, de acordo com a curta duração de proteção das Pa, a incidência de coqueluche em crianças de mais idade caiu drasticamente e, entre os indivíduos de 15 anos ou mais, a coqueluche estava quase totalmente ausente. Assim, a duração da proteção oferecida pelas Pw foi maior que a das Pa, e o benefício global, refletindo, em parte, a proteção de rebanho, também foi maior.

A interpretação desses dados epidemiológicos é sustentada pela infecção experimental de bebês babuínos por *B. pertussis*. Em seu conjunto, esses estudos estabeleceram que as Pw e as Pa são efetivas na prevenção de doença clínica, porém afetam a infecção de maneira diferente: as Pw reduzem a duração da infecção pela metade e diminuem o pico de carga bacteriana,[19] enquanto as Pa não têm nenhum impacto sobre a magnitude ou a duração da infecção. Além disso, os animais que receberam Pa foram facilmente infectados pela sua exposição a animais infectados e transmitiram *B. pertussis* a outros animais, mesmo na ausência de tosse. Do ponto de vista imunológico, as Pw induzem uma resposta das células T auxiliares desviada para fenótipos $T_H17$, enquanto as Pa induzem respostas $T_H2$. Por conseguinte, os dados disponíveis sugerem que grande parte do ressurgimento reflete respostas imunológicas diferenciais aos dois tipos de vacinas, tendo as Pw maior impacto sobre a infecção e a transmissão do que as Pa.

Esses discernimentos renovaram o interesse no desenvolvimento de vacinas pertússis, enquanto alguns têm defendido um retorno das Pw ou a sua inclusão como parte de um esquema combinado com Pa, a falta de Pw licenciadas nos EUA representa uma importante barreira, e a aceitação do público pode ser um desafio. Alternativas estão sendo examinadas, incluindo uma vacina *B. pertussis* viva atenuada nasal (BPZE1), desenvolvida para otimizar as respostas imunes da mucosa ou uma vacina de conjugado polissacarídeo-proteína ligando a cápsula de *B. pertussis* à PT.[20]

## Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia com os agentes antimicrobianos anteriormente citados constitui um importante mecanismo de controle de surtos em hospitais ou na comunidade. Essa abordagem mostra-se efetiva quando iniciada antes do

aparecimento dos sintomas e é recomendada para indivíduos expostos nas 3 semanas anteriores, para pessoas de alto risco com problemas de saúde subjacentes, lactentes e outros indivíduos que não foram imunizados.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes acaba eliminando *B. pertussis*, mesmo sem tratamento antimicrobiano; entretanto, no hospedeiro não tratado, as manifestações clínicas podem persistir por vários meses, bem além da eliminação do microrganismo causador. Além disso, os antimicrobianos apresentam eficácia limitada na modificação da evolução da doença, a não ser que sejam instituídos bem antes do início da fase paroxística. Por outro lado, as infecções por *B. bronchiseptica* são frequentemente de longa duração e exigem tratamento antibiótico para sua eliminação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Soumana IH, Linz B, Harvill ET. Environmental origin of the genus *Bordetella*. *Front Microbiol*. 2017;8:1-10.
2. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment and prevention. *J Clin Microbiol*. 2016;29:449-486.
3. Weigand MR, Williams MM, Peng Y, et al. Genomic survey of *Bordetella pertussis* diversity, United States, 2000-2013. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:780-783.
4. Srigley JA, Goldfarb DM, Pernica JM. *Bordetella* species other than *Bordetella pertussis*. *Clin Microbiol Newsletter*. 2015;37:61-65.
5. Forsyth KD, Tan T, von Konig CW, et al. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: a Global Pertussis Initiative update. *Vaccine*. 2018;36:7270-7275.
6. Aronsson B, von Segebaden K, Kallberg H, et al. Pertussis surveillance in Sweden: seventeen year report: the Public Health Agency of Sweden; 2015. https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/6a12a922397945f3a68b7dad61adf150/pertussis-seventeen-year-report-16026.pdf. Accessed June 26, 2019.
7. Dorji D, Mooi F, Yantorno O, et al. *Bordetella pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med Microbiol Immunol*. 2018;207:3-26.
8. Solans L, Locht C. The role of mucosal immunity in pertussis. *Front Immunol*. 2018;9:1-10.
9. Weigand MR, Pawloski LC, Peng Y, et al. Screening and genomic characterization of filamentous hemagglutinin-deficient *Bordetella pertussis*. *Infect Immunol*. 2018;86:1-13.
10. Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74:1-8.
11. Carbonetti NH. Contribution of pertussis toxin to the pathogenesis of pertussis disease. *Pathog Dis*. 2015;73:1-8.
12. Nee P, Weir E, Vardhan M, et al. Could this be whooping cough? *Emerg Med J*. 2018;35:639-642.
13. Moore A, Harnden A, Grant CC, et al. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019;155:147-154.

13b. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe pertussis infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis*. 2019;69:218-226.

14. Zycinska K, Cieplak M, Chmielewska M, et al. Whooping cough in adults: a series of severe cases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;955:47-50.
15. Martini H, Detemmerman L, Soetens O, et al. Improving specificity of *Bordetella pertussis* detection using a four target real-time PCR. *PLoS ONE*. 2017;12:1-11.

16. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, et al. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:22-26.
17. Martin SW, Pawloski L, Williams M, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis*. 2015;60:223-227.
18. Gill C, Rohani P, Thea DM. The relationship between mucosal immunity, nasopharyngeal carriage, asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *F1000Res*. 2017;6:1-15.
19. McNamara LA, Skoff T, Faulkner A, et al. Reduced severity of pertussis in persons with age-appropriate pertussis vaccination—United States, 2010-2012. *Clin Infect Dis*. 2017;65:811-818.
20. Locht C, Papin JF, Lecher S, et al. Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 protects baboons against pertussis disease and infection. *J Infect Dis*. 2017;216:117-124.

**A explicação mais apropriada e geralmente aceita para o ressurgimento contínuo da coqueluche nos EUA é:**

- A. Aumento da sensibilidade diagnóstica por meio do uso da reação em cadeia da polimerase (PCR).
- B. Aumento da conscientização pública da coqueluche como infecção ativa.
- C. Resistência de cepas de *Bordetella pertussis* a antibióticos.
- D. Magnitude e duração limitadas da eficácia por vacinas pertússis acelulares.
- E. Baixo nível de imunização na população.

Concluir questão

**A coqueluche é uma infecção/doença mediada por toxinas; o único culpado é:**

- A. A toxina pertússis (TP).
- B. A toxina de adenilato ciclase (ACT).
- C. A citotoxina traqueal (CTT).
- D. O fator de colonização traqueal (FTC).
- E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**As intervenções terapêuticas adequadas para pacientes com coqueluche incluem:**

A. Antibióticos para reduzir o curso clínico e antissoro antitoxina para diminuir os efeitos da toxina pertússis (TP).

B. Leucoforese para reduzir o número perigosamente elevado de leucócitos.

C. Antibióticos para eliminar a transmissão e cuidados de suporte para prevenir a hipoxia, a desidratação e a desnutrição.

D. Imunização de reforço para assegurar proteção contra exposições subsequentes.

E. Nenhuma das opções anteriores, visto que se trata de uma doença benigna e autolimitada.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas sobre *Bordetella parapertussis* é verdadeira?**

A. *Bordetella parapertussis* carrega o gene da toxina pertússis, porém, não expressa essa proteína *in vivo*.

B. Do ponto de vista clínico, provoca uma doença semelhante à coqueluche, embora normalmente seja mais leve do que as infecções clássicas da coqueluche.

C. A distinção entre infecções por *B. pertussis* e por *B. parapertussis* é difícil ou impossível com o uso de técnicas de cultura padrão.

D. À semelhança da coqueluche, os seres humanos constituem o principal e possivelmente o único reservatório da *parapertussis*.

E. Todas as afirmativas anteriores estão corretas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre vacinas pertússis de células inteiras e acelulares está correta?**

A. As vacinas pertússis de células inteiras foram acentuadamente menos efetivas do que as vacinas acelulares, porém, têm a vantagem de apresentar um perfil de efeitos colaterais mais favorável.

B. As vacinas pertússis de células inteiras parecem comprometer o transporte das bactérias pela mucosa, enquanto as vacinas Pa carecem dessa capacidade, explicando, assim, os efeitos diferenciais sobre a transmissão da doença.

C. As vacinas pertússis acelulares proporcionam uma persistência mais durável do efeito imunológico do que as vacinas pertússis de células inteiras.

D. A vacinação dos contatos domiciliares de um lactente após o nascimento é uma estratégia efetiva para reduzir as doenças da coqueluche precoce nos lactentes.

E. A resposta imunológica às vacinas Pw e Pa é fundamentalmente a mesma, e ambas induzem respostas $T_H2$ robustas.

Concluir questão

298

# INFECÇÕES POR *LEGIONELLA*

THOMAS J. MARRIE

## DEFINIÇÃO

A 58ª convenção anual da Legião Americana foi realizada em um hotel em Filadélfia, nos dias 21 a 24 de julho de 1976. Subsequentemente, 182 participantes adoeceram (daí o nome doença dos legionários) e 146 foram hospitalizados em 87 instituições pelos EUA. A maioria apresentou evidências radiográficas de pneumonia e 29 (16%) morreram. Em cerca de 6 meses do surto, foi isolado um novo microrganismo, *Legionella pneumophila*, do tecido pulmonar de alguns dos participantes que morreram no surto de Filadélfia. Em retrospecto, o microrganismo fora inicialmente isolado em 1943.

Legionelose é o termo empregado para referir-se à infecção causada por bactérias do gênero *Legionella*, da qual existem duas manifestações principais – a pneumonia (doença dos legionários) e a febre de Pontiac (assim denominada em homenagem a Pontiac, Michigan, onde foi reconhecida pela primeira vez). A febre de Pontiac é habitualmente uma doença leve febril, que se acredita ser uma reação ao lipopolissacarídeo das espécies de *Legionella*.

### O patógeno

As legionelas são pequenos bacilos gram-negativos, aeróbios e não formadores de esporos, que medem 0,3 a 0,9 µm de largura por 2 a 20 µm de comprimento (Figura 298.1A a D). Esses microrganismos necessitam de

meios especiais para seu crescimento, e muitos laboratórios são incapazes de isolar as legionelas; por conseguinte, quando a competência do laboratório é incerta, a obtenção de uma cultura negativa é inútil. Em geral, as legionelas não se coram com a coloração de Gram. Em amostras de tecido, a coloração de Dieterle ou de Warthin-Starry pode visualizar esses microrganismos. *Legionella micdadei* conserva a coloração acidorresistente modificada e pode aparecer como bacilo álcool-acidorresistente em amostras clínicas. As legionelas são microrganismos aquáticos que crescem em hidrovias tanto naturais quanto construídas pelo homem e em sistemas de distribuição, particularmente tubulações de água quente, aquecedores de água (com mais frequência em aquecedores elétricos do que a gás), torres de resfriamento e fontes de água. Nesses sistemas, as legionelas são encontradas em biofilmes que ajudam a conferir resistência a biocidas e ao cloro. São também encontradas em solo úmido e na lama. Podem sobreviver nesses ambientes por longos períodos e são capazes de tolerar temperaturas de 0° a 68°C e uma faixa de pH de 5 a 8,5. Em seus ambientes naturais, são parasitas intracelulares de protozoários, como as amebas de água doce, *Acanthamoeba* e *Hartmanella* (Figura 298.1E). Naturalmente, as legionelas podem viver em pelo menos 20 espécies de amebas, duas espécies de protozoários ciliados e uma espécie de fungo limoso. As legionelas de vida livre encontradas em biofilme são inativadas em poucas semanas, enquanto as que residem no interior de amebas sobrevivem por 6 meses ou mais. Os seres humanos são hospedeiros acidentais, que se tornam infectados pela inalação de *Legionella* ou de amebas carregadas dessas bactérias. Os genomas de mais de 500 cepas diferentes de *L. pneumophila* foram sequenciados, e seu tamanho varia de 3,2 a 3,9 Mb. As legionelas apresentam muitas proteínas semelhantes às dos eucariontes, que podem ajudar no crescimento intracelular desses microrganismos em macrófagos humanos ao simular proteínas do hospedeiro. As espécies de *Legionella* apresentam sistemas de secreção dos tipos I, II, IV e V, que possibilitam a liberação eficiente e rápida de moléculas no interior da célula hospedeira fagocítica.

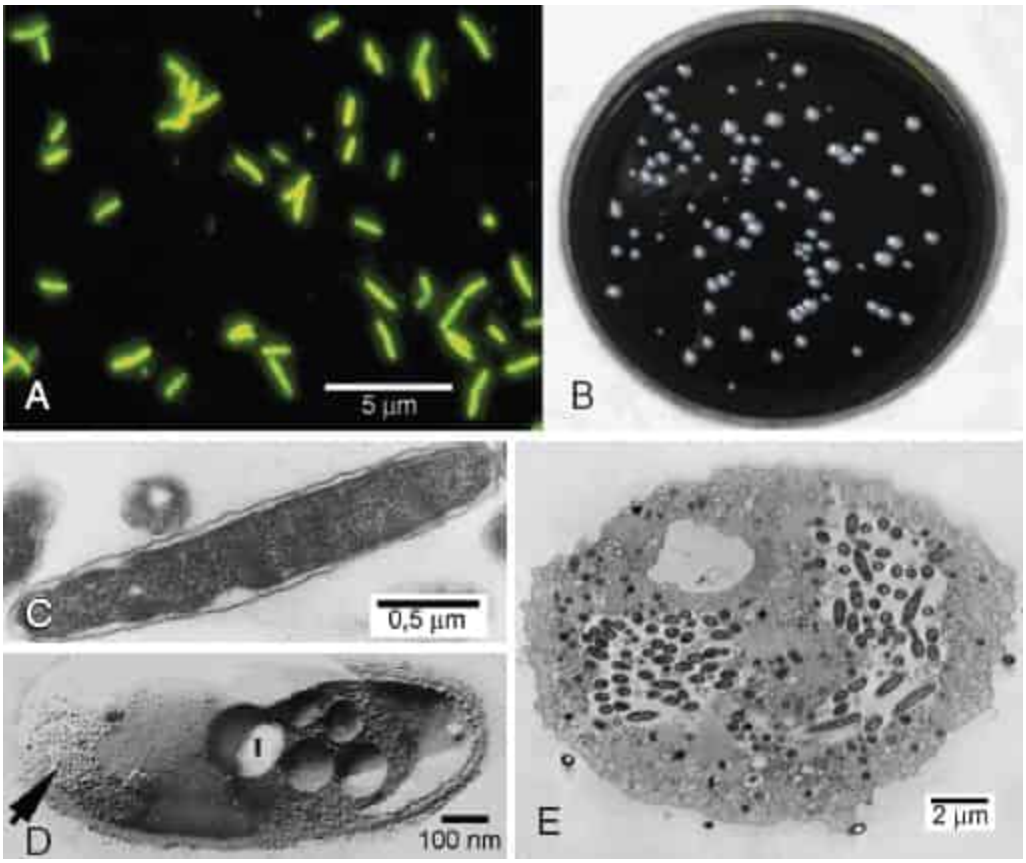


**FIGURA 298.1** **A.** Coloração direta com anticorpo fluorescente de *Legionella pneumophila*. **B.** Colônias de *L. pneumophila* crescendo em placa BCYE. **C.** Corte fino da forma replicativa de *L. pneumophila*. **D.** Réplica de criofratura da forma infecciosa madura obtida após crescimento em amebas. Esta última mostra inclusões citoplasmáticas proeminentes (I) e distribuição polar das proteínas de membrana (*seta*). **E.** Micrografia eletrônica de *L. pneumophila* crescendo no interior de *Acanthamoeba castellani*. (**A.** Cortesia de Dr. Paul Hoffman, University of Virginia; **B.** Cortesia da Dra. Sharon Berk, Tennessee Technical University; **C a E.** Cortesia de Drs. Rafel Garduno e Gary Faulkner, Dalhousie University.)

O número de novas espécies de *Legionella* continua aumentando; existem, agora, pelo menos 59 espécies de *Legionella* e 73 sorogrupos ou mais, incluindo 15 sorogrupos de *L. pneumophila*. Diversos sistemas de

tipagem podem ser utilizados para refinar ainda mais os isolados, de modo que seja possível identificar cepas individuais – um fator importante para determinar a fonte de um surto ou para compreender a diferença entre isolados ambientais e clínicos. É importante assinalar que *L. pneumophila* e todos os seus sorotipos causam doença em seres humanos (com predomínio do sorotipo 1), enquanto apenas cerca de 50% das espécies restantes de *Legionella* causam doença humana.

*Legionella longbeachae* foi isolada pela primeira vez, em 1980, de um paciente com pneumonia em Long Beach, na Califórnia. Na Austrália e na Nova Zelândia, casos notificados de infecção por *L. longbeachae* ocorrem com tanta frequência quanto casos de infecção por *L. pneumophila*. Esse microrganismo raramente é isolado de ambientes aquáticos. O reservatório ambiental primário permanece desconhecido, porém, acredita-se que as principais fontes de infecção humana sejam substratos comerciais para vasos e outros materiais de compostagem, como cascas e serragem. O genoma de *L. longbeachae* codifica uma variedade de proteínas que poderiam ajudar na degradação do material vegetal. Esses sistemas enzimáticos não são encontrados na *L. pneumophila*.

Outras espécies de *Legionella* que constituem causas mais comuns de doença em seres humanos incluem *L. micdadei*, *L. bozemanae*, *L. dumoffii* e *L. longbeachae*. *Legionella longbeachae* é significativamente mais virulenta do que *L. pneumophila* em um modelo murino de doença dos legionários, um achado clinicamente fundamentado, visto que pacientes infectados por *L. longbeachae* têm mais probabilidade de necessitar de tratamento em unidade de terapia intensiva do que aqueles infectados por *L. pneumophila*.[1,2]

## EPIDEMIOLOGIA

O período de incubação da doença dos legionários é mais comumente citado em 2 a 10 dias, com extremos de 1 a 28 dias. Não ocorre transmissão interpessoal. A legionelose é encontrada em todo o mundo,

predominantemente em países desenvolvidos, em decorrência do uso frequente de torres de resfriamento e sistemas complexos de encanamento. O subdiagnóstico pode ser uma característica nos países em desenvolvimento, em razão das instalações laboratoriais exigidas. Nesses últimos anos, houve um aumento no número de casos de *Legionella* no Japão, de 56 casos em 1999 para 804 casos em 2011, alcançando uma taxa de 1,15 por 100.000 indivíduos; na Europa, a taxa em 2010 foi de 1,25 caso por 100.000 e, nos EUA, a taxa aumentou de 0,42 para 1,62 por 100.000 entre 2000 e 2014. Atualmente, são notificados cerca de 5.000 casos por ano nos EUA.[3] De 1990 a 2005, 23.076 casos de doença dos legionários foram notificados nos EUA. Apenas 1,7% desses casos ocorreu em crianças, enquanto 63% acometeram indivíduos entre 45 e 64 anos. O sexo masculino representou 61% dos casos, e as taxas foram mais altas no leste dos EUA, onde a maioria dos casos ocorre no verão ou no outono. A taxa da doença dos legionários é 10 vezes maior em Nova Iorque do que na Califórnia. Nos EUA, a taxa de doença dos legionários é mais alta em negros do que em brancos e é 2,5 vezes maior em áreas de alta pobreza, em comparação com áreas de menor pobreza. O leste do Canadá também apresenta taxas mais elevadas de doença dos legionários do que o resto do país. Na Europa, a epidemiologia da doença dos legionários não é diferente daquela observada nos EUA. Os países com taxas acima de 2 por 100.000 incluem França, Dinamarca, Espanha, Holanda e Itália. Dessas taxas, 20% foram associados a viagens, e a taxa global de fatalidade de caso foi de 11%. Nos EUA, a taxa de fatalidade de caso é de 9%.

Dados internacionais acumulativos sugeriram que o clima quente e úmido está associado a um risco de *Legionella*. Utilizando o ensaio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, em amostras das vias respiratórias inferiores, em uma prática de rotina ao longo de uma década, foi demonstrado um padrão sazonal. Em pacientes da Mayo Clinic e Mayo Medic Laboratories, a realização de 44.000 testes de PCR para *Legionella* revelou maior positividade no verão e menor positividade no inverno (Figura 298.2).[4] Essa sazonalidade observada em testes clínicos de rotina de PCR reflete os achados anteriores com cultura na área metropolitana da Filadélfia, na Holanda e em Barcelona.

Existe também uma associação entre o aumento da umidade e da pluviosidade e os casos de doença dos legionários. A conexão pode ser a aerossolização de *Legionella* das poças de chuva nas estradas. Em um estudo, 33 (47,8%) amostras de água de poças foram positivas para *Legionella*, fornecendo 325 isolados. Entre os 14 tipos de sequência de isolados clínicos, quatro estavam presentes em isolados de água de poça.

Os fatores de risco mais comuns para contrair a doença dos legionários estão relacionados na Tabela 298.1.[5,6] As espécies de *Legionella* são responsáveis por 1 a 5% das pneumonias adquiridas na comunidade que exigem internação hospitalar. Em algumas áreas, *Legionella* representa aproximadamente a mesma porcentagem de pneumonias tratadas ambulatorialmente. As infecções por *Legionella* podem ser esporádicas ou podem ocorrer em surtos. Os surtos têm sido associados à exposição a uma variedade de dispositivos produtores de aerossóis, incluindo chuveiros, máquina de limpeza a vapor em supermercados, torres de resfriamento, banheiras de hidromassagem, fontes decorativas e condensadores de vapor.[7] Outras fontes de água implicadas na transmissão da doença dos legionários incluem a água em trens, piscinas de parto, unidades dentárias, máquinas de pavimentação de asfalto e líquido limpador de para-brisa sem detergente adicionado. A doença dos legionários pode ser adquirida a uma distância de até 10 a 11 km de torres de resfriamento contaminadas. A aspiração de água potável contaminada por pacientes imunossuprimidos constitui outro mecanismo pelo qual *Legionella* é adquirida. Os U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) investigaram 38 surtos de doença dos legionários entre 2000 e 2014, dos quais 27 estavam associados ao solo. O número mediano de casos por surto foi de 10, com variação de 3 a 82. Em 85% dos casos, houve informações suficientes para avaliar as deficiências de manutenção.[8] Esses problemas incluíram falhas no processo, erros humanos, falhas do equipamento e trocas externas não controladas.[9] Foi também constatado que os surtos associados aos cuidados de saúde representaram 57% dos casos, com 85% de mortes. Sete surtos associados aos cuidados de saúde ocorreram em instituições de cuidados prolongados.

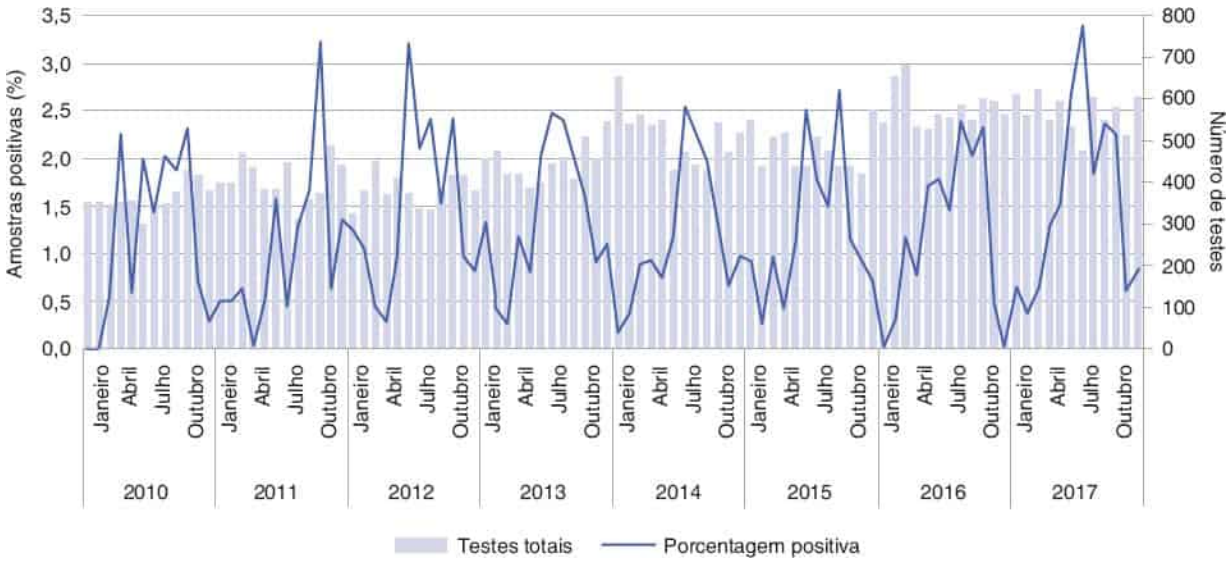


**FIGURA 298.2 Sazonalidade da detecção de *Legionella* por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real.** Os dados foram obtidos com PCR em mais de 44.000 testes de PCR para *Legionella* em pacientes da Mayo Clinic e Mayo Laboratories entre janeiro de 2010 e dezembro de 2017. Taxas médias de positividade de PCR para *Legionella* mensalmente e número de testes ao longo de 8 anos (2010-2017). A *linha em azul-escuro* representa a positividade mensal média, enquanto as *barras em azul-claro* representam o volume médio de testes mensalmente. (De Rucinski SL, Murphy MP, Kies KD, et al. Eight years of clinical *Legionella* PCR testing illustrate seasonal pattern. *J Infect Dis.* 2018 Apr 11. doi:10.1093/infdis/jiy201. [Epub ahead of print.])

| **Tabela 298.1** | **Fatores de risco para a doença dos legionários.** |
|---|---|
| **FATOR DE RISCO** | **AUMENTO APROXIMADO DO RISCO (VEZES) EM RELAÇÃO A** |

| | INDIVÍDUOS SEM ESSE FATOR DE RISCO |
|---|---|
| **FATORES DO HOSPEDEIRO** | |
| Falência renal com necessidade de diálise | 20 |
| Terapia com corticosteroides | 5 a 10 |
| Leucemia de células pilosas | 20 |
| Neoplasia maligna do pulmão ou hematológica | 7 a 20 |
| Quimioterapia citotóxica | 5 |
| > 3 doses de álcool/dia | 3 a 4 |
| Tabagismo | 2 a 10 |
| Idade > 50 anos | 2 |
| Diabetes melito | 2 |
| Transplante de órgãos sólidos (imunossupressão) | 2 |
| Tratamento com antifator de necrose tumoral | 16 a 21 |
| Doença cardíaca ou pulmonar crônica | > 1 |
| Esplenectomia (apenas cepas não *pneumophila*) | – |
| **FATORES AMBIENTAIS** | |
| Viagem | 2 |
| Trabalho recente com encanamentos | 2 |

| | |
|---|---|
| em casa ou no trabalho | |
| Hospitalização | – |
| Exposição a fontes de água contaminadas – torres de resfriamento, banheiras quentes, fontes decorativas | – |
| Exposição a substrato para vasos (Austrália) no caso de *Legionella longbeachae* | – |

Os casos associados a hotéis tendem a ser causados por torres de resfriamento e água potável contaminadas, enquanto os casos associados a viagens em navio são habitualmente decorrentes de banheiras quentes contaminadas.

É importante assinalar que os casos associados a surto representam a minoria dos casos de doença dos legionários, apenas 5 a 10%.

A doença dos legionários em receptores de transplante é, com frequência, causada por espécies não *pneumophila*, de modo que não se pode depender do antígeno urinário como instrumento diagnóstico nesse contexto. Apenas cerca de 20% das infecções por *Legionella* nesse contexto ocorrem nos primeiros 3 meses após o transplante.

Diversos agentes modificadores biológicos utilizados no tratamento do câncer, a doença autoimune, a esclerose múltipla e outros fatores que comprometem o hospedeiro parecem aumentar o risco de doença dos legionários. Por exemplo, o tratamento com infliximabe resulta em aumento de 15 vezes no risco, enquanto o adalimumabe está associado a um aumento de 38 vezes.[10]

A exposição a substratos contaminados para vasos constitui um fator de risco para a infecção por *L. longbeachae* na Austrália e na Nova Zelândia.

A febre de Pontiac ocorre predominantemente em surtos, com taxas muito elevadas de ataque. *L. pneumophila*, *L. micdadei* e *L. anisa* foram implicadas em surtos de febre de Pontiac. Entre os residentes de casas de repouso, a febre de Pontiac tem sido associada a concentrações de *L.*

*pneumophila* de mais de $10^4$ unidades formadoras de colônia/ℓ na água dos chuveiros. Os pacientes que recebem terapia com corticosteroide apresentam um risco seis vezes maior de desenvolver febre de Pontiac.

## BIOPATOLOGIA

Receptores *toll-like* 2, 4, 5 e 9 são ativados durante a infecção por *L. pneumophila*. As interleucinas 1a, 1b, 4, 6, 12 e 18 são detectadas durante a infecção por *Legionella*. A vacinação de cobaias com a proteína da membrana externa principal purificada, OmpS, protege contra um desafio letal $LD_{100}$, enquanto a imunização com proteína do choque térmico 60 purificada proporciona pouca proteção. Os leucócitos polimorfonucleares ocorrem em quantidades abundantes no pulmão infectado, porém o seu papel na eliminação da infecção é incerto. As bactérias podem se disseminar além do pulmão, podendo causar infecção metastática. Entretanto, muitos efeitos extrapulmonares da doença dos legionários, como ataxia cerebelar e confusão, não são causados pela infecção metastática; provavelmente, devem-se a toxinas ainda não identificadas. O pulmão infectado é consolidado e, em geral, não há dano parenquimatoso após a recuperação. Em certas ocasiões, observa-se a formação de abscessos, e ocorrem bronquiolite obliterante ou alveolite fibrosante.

Após serem inaladas, as legionelas são fagocitadas nos pulmões pelos macrófagos alveolares. Apenas as cepas virulentas de *Legionella* são capazes de iniciar o processo de endocitose dirigido pelo microrganismo quando ocorre ligação aos macrófagos alveolares por meio dos receptores de E-caderina e $\beta_1$-integrina.[11] As legionelas impedem a fusão entre fagossomo e lisossomo e multiplicam-se em um endossomo circundado pelo retículo endoplasmático. No ambiente intracelular, o endossomo carregado de bactérias recruta pequenas vesículas, mitocôndrias e ribossomos e, em 4 a 6 horas, torna-se envelopado pelo retículo endoplasmático, estabelecendo, assim, o endossomo replicativo. Depois de um período de latência de cerca de 12 horas, as bactérias começam a se

dividir. Durante esse período, ocorre síntese de até 35 proteínas e repressão de 32 proteínas. É necessária a disponibilidade de ferro no fagossomo para o crescimento. O crescimento continua nos macrófagos por aproximadamente 24 horas quando, então, o macrófago morre e as bactérias são liberadas. Com frequência, as bactérias liberadas são fagocitadas por outros macrófagos, células dendríticas e células epiteliais, perpetuando a infecção. A imunidade celular é necessária para a recuperação da infecção por *Legionella*. A produção de interferonas tipo 1 tem efeito protetor, uma vez que promove a ativação dos macrófagos. Os macrófagos ativados limitam a replicação intracelular das legionelas por meio de infrarregulação da expressão de seus receptores de transferrina e limitação da disponibilidade de ferro para as bactérias.

A patogenia da febre de Pontiac é incerta. O início da doença ocorre nas primeiras 12 a 36 horas após a inalação da suposta endotoxina. Esse período é muito curto para que a multiplicação das bactérias possa causar os sintomas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte do nosso conhecimento sobre as características clínicas da doença dos legionários provém de estudos de pacientes que foram hospitalizados com essa doença, isto é, daqueles com as manifestações mais graves. Na maioria dos pacientes, ocorrem febre (frequentemente alta), mal-estar e tosse. São observados calafrios em cerca de 75% dos pacientes e dispneia em pouco mais da metade. Outras características incluem mialgia, cefaleia, dor torácica e diarreia. A tosse não é produtiva em 50% dos pacientes; outros apresentam produção escassa de escarro, que é habitualmente mucoide, raramente purulento e muito raramente sanguinolento.[12] Não há características clínicas que possam distinguir os pacientes com doença dos legionários daqueles com pneumonia causada por outros patógenos.[13] Entretanto, quando pacientes com doença dos legionários são comparados com aqueles com pneumonia adquirida na comunidade causada por outros agentes, os pacientes com doença dos legionários têm mais tendência a apresentar mialgias, cefaleia, diarreia e temperatura oral média mais alta no momento da apresentação. Além disso,

são internados mais cedo após o início dos sintomas: 4,7 dias *versus* 7,7 dias. Quando pacientes com doença dos legionários foram comparados com pacientes com pneumonia pneumocócica bacteriêmica, as seguintes características foram mais associadas à pneumonia por *Legionella*: sexo masculino, consumo maciço de álcool, terapia prévia com betalactâmicos, temperatura acima de 39°C, mialgias e sintomas gastrintestinais. A dor torácica pleurítica e o escarro purulento tiveram menos probabilidade de estar presentes. Em um indivíduo jovem e saudável nos demais aspectos com pneumonia rapidamente progressiva (particularmente quando a progressão ocorre no contexto da terapia com betalactâmicos), deve-se suspeitar fortemente de doença dos legionários. A confusão mental é comum e, em certas ocasiões, a apresentação é dominada por certas manifestações extrapulmonares, como artrite reativa, ataxia cerebelar, crises convulsivas, mioclonia ou encefalite. Raramente, ocorre infecção extrapulmonar, como endocardite de prótese valvar, sinusite, infecção do *shunt* de diálise ou formação de abscesso.

Os achados físicos incluem febre, taquipneia, bradicardia relativa e, apenas inicialmente, algumas crepitações ao exame do tórax. Mais tarde, os achados de consolidação pulmonar não são incomuns. Em geral, o exame do abdome é normal. O exantema como manifestação da doença dos legionários é muito raro. A progressão da doença não é incomum, mesmo após a instituição de antibioticoterapia. Cerca de 50% dos pacientes com doença dos legionários que necessitam de hospitalização apresentam uma evolução complicada. Foi constatado que as manifestações clínicas e os desfechos da pneumonia por *Legionella* em pacientes infectados pelo HIV são comparáveis àqueles sem infecção pelo HIV.

Em um estudo, os sobreviventes da doença dos legionários tiveram sequelas importantes, que persistiram por 17 meses após o diagnóstico.

A febre de Pontiac tem um período de incubação de cerca de 36 horas. As manifestações dominantes consistem em febre, mialgia intensa, cefaleia e fadiga extrema. A doença é de curta duração, de 3 dias em média.

## DIAGNÓSTICO

É de suma importância ter um alto índice de suspeita clínica de que um paciente possa ter doença dos legionários.[15] Os resultados dos exames laboratoriais de rotina estão inespecificamente anormais. A leucocitose é comum; ocorrem também leucopenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. Outras anormalidades laboratoriais incluem hiponatremia (em cerca da metade dos pacientes, algumas vezes grave), hipofosfatemia (também comum, de ocorrência precoce, com resolução poucos dias após o início do tratamento), anormalidades discretas das provas de função renal (com exceção da fosfatase alcalina que, em certas ocasiões, está muito elevada), nível elevado de creatinoquinase (em determinados casos, com rabdomiólise), hematúria microscópica e proteinúria leve. Os níveis elevados de procalcitonina, que ultrapassa 1,5, estão associados a uma maior taxa de internação em unidade de terapia intensiva e morte. As combinações dos achados podem ser sugestivas de doença dos legionários. Incluem temperatura elevada, ausência de produção de escarro, níveis elevados de lactato, aumento dos níveis de proteína C reativa e baixas contagens de plaquetas.

Existem vários exames específicos para o diagnóstico de doença dos legionários. Dispõe-se no comércio de exames para a detecção do antígeno SG 1 de *L. pneumophila* na urina.[16] São fáceis de utilizar, porém, a taxa de resultados falso-negativos é de até 26%. A sensibilidade do teste do antígeno urinário em uma revisão dos dados publicados foi de 0,74 (0,68 a 0,81), enquanto a especificidade foi de 0,991 (0,984 a 0,997). Raramente, o resultado do teste de antígeno urinário pode permanecer positivo por até 1 ano. A utilização desse teste tem possibilitado o diagnóstico precoce de doença, em decorrência do curto espaço de tempo necessário para sua realização. Isso pode ser um fator que contribua para a menor taxa de mortalidade da doença dos legionários em comparação com as taxas históricas. Se o teste do antígeno urinário for positivo para *Legionella*, deve ser repetido após ferver a urina por 5 minutos e centrifugá-la a 12.000 g por 5 minutos, de modo a evitar resultados falso-positivos. Em hospitais com número elevado de pacientes imunossuprimidos nos quais outras legionelas além do sorogrupo 1 são mais comuns, não se deve depender do antígeno urinário para estabelecer um diagnóstico de doença dos legionários. A cultura de escarro tem baixa sensibilidade, porém especificidade de 100%.

Deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita dessa doença. Os testes sorológicos não são úteis no tratamento imediato de um paciente, em razão do longo prazo (6 a 12 semanas) necessário para a soroconversão; entretanto, eles desempenham um papel na avaliação de surtos de doença dos legionários. Ocorrem resultados sorológicos falso-negativos e falso-positivos. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos entre as amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente é diagnóstico. O critério antigo de título de anticorpo estável de anticorpos de 1:256 ou mais alto não é mais considerado diagnóstico. A PCR pode ser utilizada para amplificar o DNA de *Legionella* no escarro, lavado broncoalveolar, líquido pleural, tecido pulmonar ou soro. A PCR pode detectar 1 fg de DNA de *Legionella*, o que equivale a um microrganismo. Esses testes ainda não alcançaram uso clínico disseminado. No uso diário, a PCR tem maior sensibilidade do que a cultura e é cerca de 30% mais sensível do que o antígeno urinário de *Legionella*.[17] *Legionella* pode ser isolada do sangue com meios especiais ou por subcultura em placas de ágar BCYE (extrato de levedura com carvão tamponada), embora não seja usada na prática.

É necessária uma radiografia de tórax para estabelecer o diagnóstico de pneumonia. Cerca da metade dos pacientes com doença dos legionários apresenta comprometimento pulmonar unilateral. Os lobos inferiores são mais comumente acometidos. Cerca de um terço dos pacientes apresenta derrame pleural. É comum haver opacificação densa, mas ocorrem também opacidades intersticiais e nodulares. A cavitação é incomum; 70% de 79 pacientes relatados até hoje com abscesso pulmonar por *Legionella* estavam recebendo corticosteroides. As Figuras 298.3 a 298.6 ilustram alguns dos achados radiográficos na doença dos legionários.

O diagnóstico de febre de Pontiac baseia-se na demonstração de *Legionella* na água à qual o paciente foi exposto, na soroconversão para *Legionella* e em uma evolução clínica compatível.

Em pacientes que morreram de doença dos legionários, o exame patológico macroscópico revela lesões focais ou difusas em cerca de um terço dos casos, com pneumonia lobar em cerca da metade e hemorragias focais em cerca de um quarto. Ao exame microscópico, observa-se a presença de broncopneumonia com lesão alveolar difusa e infiltrado denso

de neutrófilos, macrófagos, descamação de células epiteliais alveolares e resíduos proteináceos de fibrina. Em certas ocasiões, há inflamação dos vasos sanguíneos, simulando uma vasculite. Os microrganismos podem ser visualizados por meio de impregnação de prata de Dieterle ou por coloração imunofluorescente direta (e-Figura 298.1).

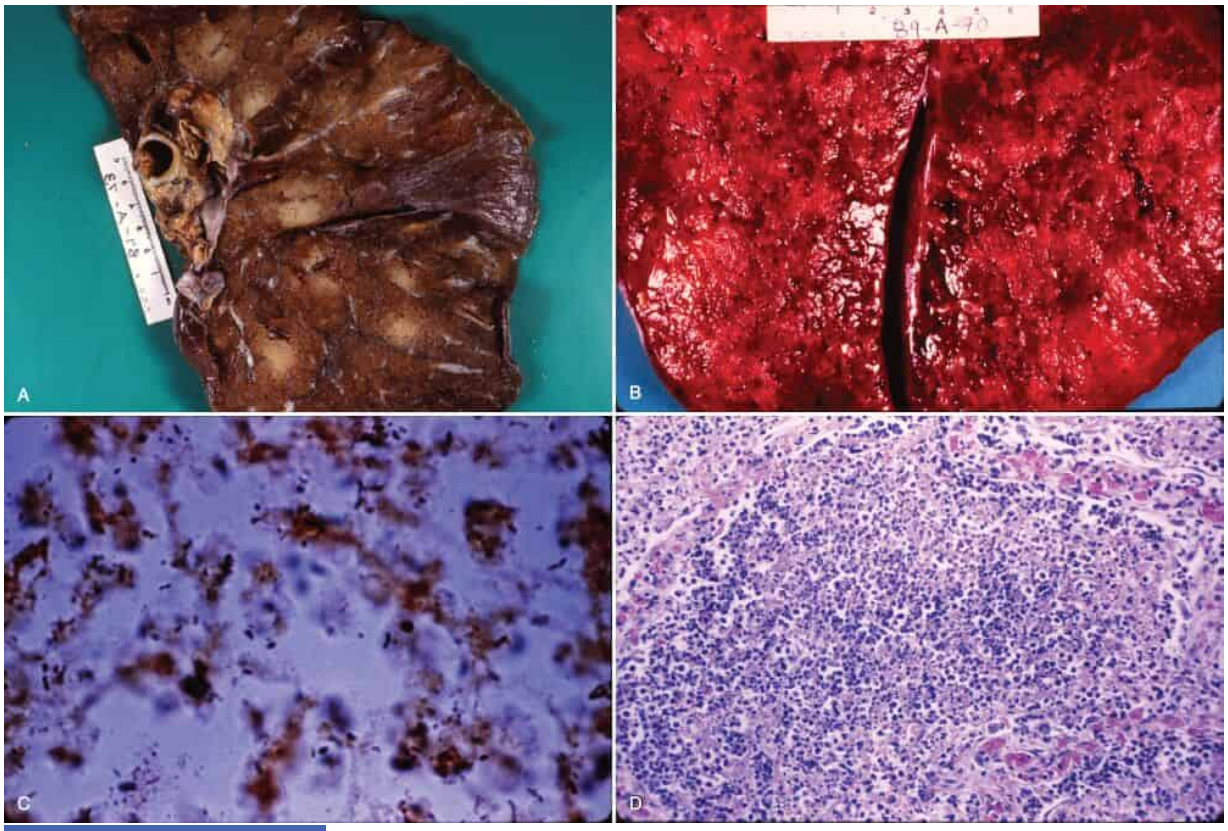


**E.FIGURA 298.1** **A.** Peça de patologia macroscópica de pulmão fixado em formol de paciente com doença dos legionários nosocomial. Observar as múltiplas áreas consolidadas nodulares. **B.** Aspecto macroscópico do tecido pulmonar fresco de um paciente com doença dos legionários. Observar a "hepatização do pulmão", representando a consolidação. **C.** Coloração de Dieterle do tecido pulmonar de um paciente com doença dos legionários, mostrando numerosos microrganismos (aumento de 1.000×). **D.** Aspecto histológico do tecido pulmonar de um paciente com doença dos legionários. Observar o denso infiltrado inflamatório com formação de microabscesso (aumento de 200×).

## Diagnóstico diferencial

Deve-se considerar a possibilidade de doença dos legionários em todo paciente com pneumonia que seja internado no hospital, particularmente os

que necessitam de tratamento na unidade de terapia intensiva. Se *Legionella* estiver presente no abastecimento de água do hospital, deve-se considerar a doença dos legionários em todos os pacientes com pneumonia nosocomial.

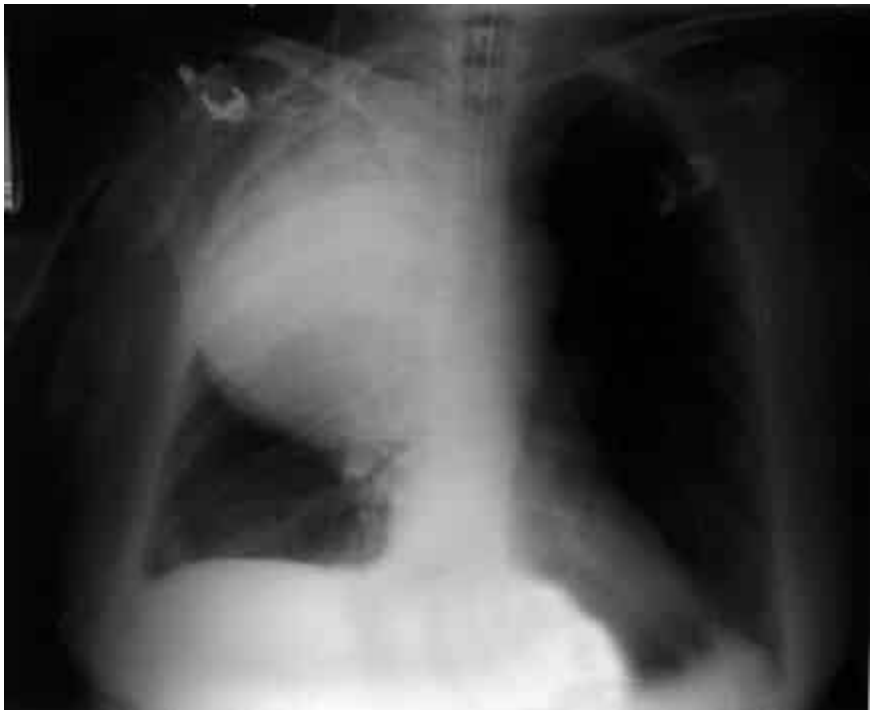

**FIGURA 298.3 Radiografia de tórax anteroposterior de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella pneumophila*.** Observar a consolidação densa do lobo superior direito, com abaulamento da fissura. Essa consolidação densa constitui um aspecto radiográfico comum da doença dos legionários.

**FIGURA 298.4** **Radiografia de tórax anteroposterior de um paciente com doença dos legionários adquirida na comunidade (*Legionella pneumophila*), que se manifesta como opacidade nodular do lobo inferior direito.**

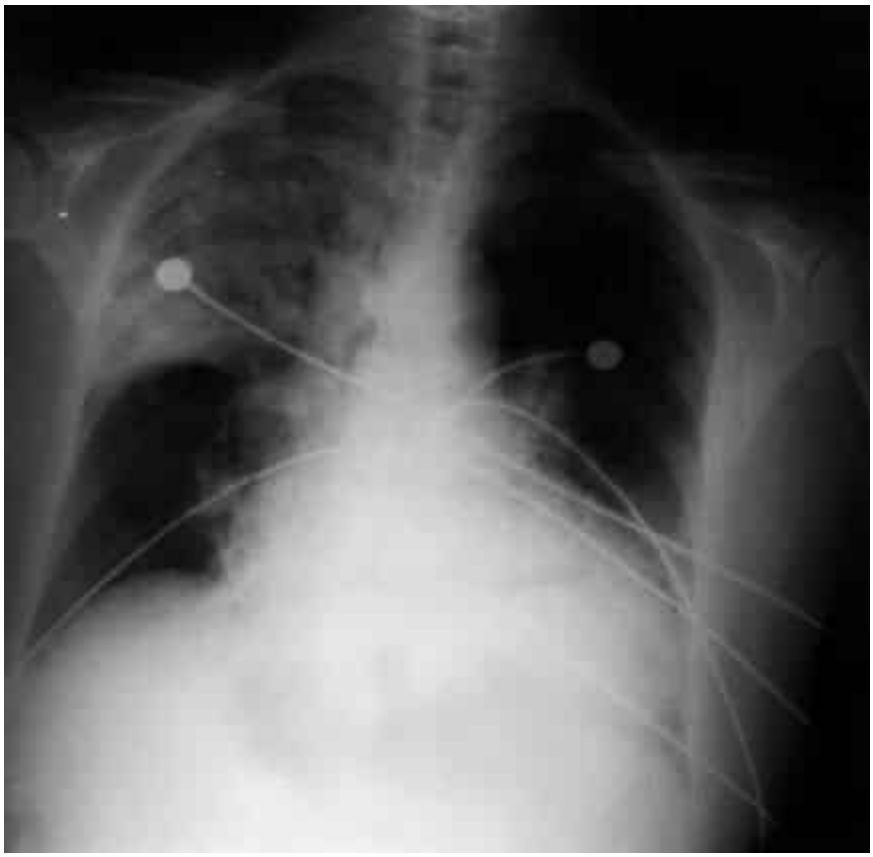

**FIGURA 298.5 Radiografia de tórax anteroposterior de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella feeleii*.** Há consolidação irregular do lobo superior direito.

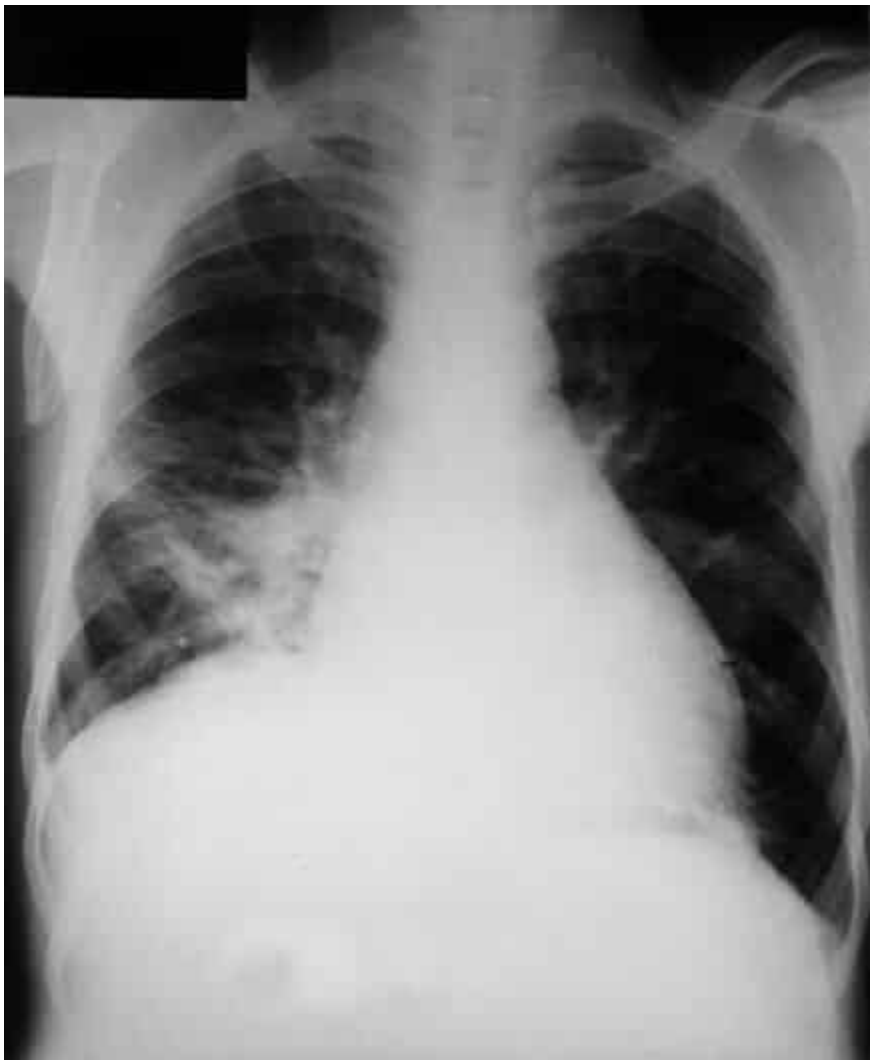

**FIGURA 298.6 Radiografia de tórax anteroposterior de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella pneumophila*.** Há consolidação irregular na base direita, com atelectasia subsegmentar e elevação do hemidiafragma direito.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A ausência de dados de ensaios clínicos randomizados limita a disponibilidade de evidências de alto grau para estabelecer as recomendações no tratamento das infecções por *Legionella*. Entretanto, a convergência dos resultados de dados obtidos de experimentos em animais, os estudos observacionais de grande

porte e as metanálises fornecem orientações sobre as recomendações atuais (Tabela 298.2). Antes de analisar esses dados, é importante compreender que a mortalidade das infecções por *Legionella* nos EUA declinou de 1980 até 1998. Nesse período, foram notificados 6.757 casos aos CDC, e o uso do antígeno urinário como método de diagnóstico aumentou de 0 para 69%. A taxa de fatalidade de caso para a legionelose adquirida na comunidade declinou de 26 para 10% e, para as infecções nosocomiais por *Legionella*, de 46 para 14%. Embora o diagnóstico precoce com o antígeno urinário de *Legionella* possa ter desempenhado um papel nesse declínio, é importante assinalar que novas opções terapêuticas, como o levofloxacino, foram introduzidas em 1998 e também podem ter desempenhado um papel nessa redução da mortalidade. Quanto à recomendação da terapia, existem, na verdade, três categorias de infecção por *Legionella*: doença dos legionários adquirida na comunidade leve e moderada-grave e doença dos legionários nosocomial/hospedeiro imunocomprometido.

A análise dos resultados do tratamento de 446 pacientes com doença dos legionários, dos quais 175 foram tratados com levofloxacino, 177 com azitromicina e 58 com claritromicina, mostrou que não houve nenhuma diferença significativa no tempo levado para a defervescência ou para a estabilidade clínica entre pacientes tratados com levofloxacino ou com azitromicina.[18] Os pacientes tratados com claritromicina tiveram uma antibioticoterapia intravenosa de maior duração e maior tempo de permanência em comparação com aqueles tratados com levofloxacino. A taxa de mortalidade global foi de 4,3%.

O paciente imunocomprometido com doença dos legionários é um caso especial. Em um estudo de 49 pacientes com doença dos legionários e câncer ou neoplasia maligna hematológica, a taxa de fatalidade de caso foi de 31%. O tempo mediano para a obtenção de uma resposta clínica foi de 8 dias; 35% dos pacientes necessitaram de um tratamento prolongado de 25 dias, e dois pacientes sofreram recidiva, apesar do tratamento

apropriado; 27% dos que receberam terapia combinada não responderam ao tratamento; o mesmo ocorreu com 34% dos que receberam monoterapia. Nenhum dos sete pacientes tratados com claritromicina ou azitromicina teve insucesso. O acréscimo de rifampicina a um macrolídio ou a uma fluoroquinolona deve ser cuidadosamente usado em pacientes submetidos a transplante, em razão da interação com fármacos imunossupressores. Por conseguinte, nesse contexto, a azitromicina ou uma fluoroquinolona são consideradas como tratamento de primeira linha.

**Tabela 298.2** **Tratamento da doença dos legionários.**

| GRAVIDADE DA PNEUMONIA POR *LEGIONELLA* | FÁRMACO | DOSAGEM |
|---|---|---|
| Pneumonia leve em um indivíduo não imunocomprometido tratado em casa | Azitromicina | 500 mg, 1 vez/dia, durante 3 dias VO |
| | Claritromicina | 500 mg, 2 vezes/dia, durante 5 a 7 dias |
| | Doxiciclina | Dose de ataque de 200 mg; em seguida, 100 mg, 2 vezes/dia, durante 5 a 7 dias |
| | Levofloxacino | 500 mg, 1 vez/dia, durante 5 dias |
| | Moxifloxacino | 400 mg, 1 vez/dia, durante 5 dias |
| Pneumonia exigindo hospitalização | Levofloxacino | 750 mg, 1 vez/dia (inicialmente IV), |

| | | |
|---|---|---|
| | | durante 10 dias |
| | Azitromicina | 500 mg, 1 vez/dia (inicialmente IV), durante 10 dias |
| | Moxifloxacino | 400 mg, 1 vez/dia (inicialmente IV), durante 10 dias |
| Pneumonia em hospedeiro imunocomprometido | Levofloxacino | 750 mg, 1 vez/dia (inicialmente IV), durante 21 dias |
| | Azitromicina | 500 mg, 1 vez/dia (inicialmente IV), durante 21 dias |
| | Moxifloxacino | 400 mg, 1 vez/dia (inicialmente IV), durante 21 dias |

A incidência da doença dos legionários está aumentando e a taxa de mortalidade permanece elevada, particularmente em pacientes imunocomprometidos.[19] Os casos de doença dos legionários devem ser notificados a agentes de saúde locais. Com frequência, é necessário efetuar uma investigação para determinar a fonte de *Legionella*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Massis LM, Assis-Marques MA, Castanheira FVS, et al. *Legionella longbeachae* is immunologically silent and highly virulent in vivo. *J Infect Dis*. 2017;215:440-451.
2. Cameron RL, Pollock KG, Lindsay DS, et al. Comparison of *Legionella longbeachae* and *Legionella pneumophila* cases in

Scotland. Implications for diagnosis, treatment and public health response. *J Med Microbiol*. 2016;65:142-146.

3. Garrison LE, Kunz JM, Cooley LA, et al. Vital signs: deficiencies in environmental control identified in outbreaks of legionnaires' disease—North America, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:576-584.
4. Rucinski SL, Murphy MP, Kies KD, et al. Eight years of clinical *Legionella* PCR testing illustrate seasonal pattern. *J Infect Dis*. 2018;218;669-670.
5. Orkis LT, Harrison LH, Mertz KJ, et al. Environmental sources of community-acquired legionnaires' disease: a review. *Int J Hyg Environ Health*. 2018;221:764-774.
6. Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and epidemiology of Legionnaire's disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:7-27.
7. Hlavsa MC, Cikesh BL, Roberts VA, et al. Outbreaks associated with treated recreational water—United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:547-551.
8. Dooling KL, Toews KA, Hicks LA, et al. Active bacterial core surveillance for legionellosis, United States, 2011-2013. *MMWR*. 2015;64:1190-1192.
9. Hamilton KA, Prussin AJ 2nd, Ahmed W, et al. Outbreaks of Legionnaire's disease and Pontiac Fever 2006-2017. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5:263-271.
10. Lanternier F, Ader F, Pilmis B, et al. Legionnaire's disease in compromised hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:125-135.
11. Oliva G, Sahr T, Buchrieser C. The life cycle of *L. pneumophila*: cellular differentiation is linked to virulence and metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1-120.

12. Casey JD, Engelert JA, Katz JT, et al. An unexpected expectoration. *N Engl J Med*. 2018;378:853-858.
13. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet*. 2016;387:376-385.
14. Cillóniz C, Miguel-Escuder L, Pedro-Bonet ML, et al. Community-acquired *Legionella* pneumonia in HIV-infected adult patients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:958-961.
15. Cunha BA, Cunha CB. Legionnaire's disease: a clinical diagnostic approach. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31:81-93.
16. Viasus D, Calatayud L, McBrown MV, et al. Urinary antigen testing in community-acquired pneumonia in adults: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17:107-115.
17. Cristovam E, Almeida D, Caldeira D, et al. Accuracy of diagnostic tests for Legionnaires' disease: a systematic review. *J Med Microbiol.* 2017;66:485-489.
18. Garcia Vidal C, Sanchez-Rodriguez I, Simonetti AF, et al. Levofloxacin vs azithromycin for treating legionella pneumonia a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:653-658.
19. Herwaldt LA, Marra AR. Legionella: a reemerging pathogen. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:325-333.

**Todas as seguintes alternativas são fatores de risco para doença dos legionários, exceto:**

- A. Tabagismo.
- B. Viagem para a Europa.

- C. Tratamento com antifator de necrose tumoral.
- D. Uso de substrato para vasos em seu jardim na Austrália.
- E. Ser membro da Legião Americana.

Concluir questão

**Você acabou de examinar um homem de 55 anos com pneumonia do lobo inferior direito. Estava sob diálise 3 vezes/semana em uma instituição ambulatorial. Ele está bastante doente, e você acredita que possa estar com doença dos legionários. O resultado do teste do antígeno urinário de *Legionella* que você solicitou é negativo. Qual das seguintes afirmativas é a mais correta?**

- A. Seu paciente não tem doença dos legionários.
- B. Seu paciente ainda pode ter doença dos legionários.
- C. O teste sorológico confirmará o diagnóstico.
- D. As hemoculturas serão positivas para *Legionella*.

Concluir questão

**Um paciente desenvolveu doença dos legionários enquanto estava hospitalizado para tratamento de pancreatite**

**aguda. Permaneceu 3 semanas na unidade de terapia intensiva com uma sonda nasogástrica na maior parte do tempo. Qual foi a fonte mais provável de *Legionella* desse paciente?**

- A. Foi adquirida antes de sua internação.
- B. A sua filha, que mora em Atenas, veio visitá-lo. Estava tossindo com frequência durante as visitas e é provável que ele tenha adquirido a doença a partir da filha.
- C. O sistema de ar-condicionado.
- D. A água potável.

Concluir questão

**As manifestações extrapulmonares da doença dos legionários são as seguintes:**

- A. Endocardite de prótese valvar.
- B. Ataxia cerebelar.
- C. Artrite reativa.
- D. Úlceras orais.
- E. A, B e C.

Concluir questão

**O tratamento de escolha para a doença dos legionários moderada a grave consiste em:**

- A. Eritromicina.
- B. Amoxicilina.
- C. Levofloxacino.
- D. Vancomicina.
- E. Ceftriaxona.

Concluir questão

# 299

# INFECÇÕES POR *BARTONELLA*

JEAN-MARC ROLAIN E DIDIER RAOULT

## DEFINIÇÃO

As espécies de *Bartonella* pertencem ao subgrupo alfa-2 de Proteobacteria e estão estreitamente relacionadas com os gêneros *Brucella*, *Agrobacterium* e *Rhizobium*. Desde 1993, o gênero *Bartonella* foi reorganizado pela inclusão dos gêneros *Rochalimaea* e *Grahamella* na família Bartonellaceae. Atualmente, foram isoladas mais de 40 espécies conhecidas de *Bartonella,* tanto de animais quanto de seres humanos. Essas bactérias são consideradas patógenos emergentes associados a zoonoses e infecções humanas. Entre elas, 15 espécies validadas foram implicadas em doenças humanas: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeiae*, *B. vinsonii* subesp. *arupensis, B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, *B. alsatica*, *B. tamiae*, *B. grahamii*, *B. washoensis*, *B. rochalimae*, *B. koehlerae*, *B. mayotimonensis* e *B. ancashensis* (Tabela 299.1). As outras espécies de *Bartonella* foram isoladas apenas do sangue de animais, incluindo roedores, felinos, canídeos, golfinhos, morcegos e ruminantes. A via de transmissão das espécies de *Bartonella* em mamíferos e nos seres humanos ocorre por meio de pulgas, carrapatos, ácaros e piolhos (ver Tabela 299.1).

As infecções por *Bartonella* são doenças infecciosas emergentes, que produzem um amplo espectro de doenças agudas ou crônicas. O estado de resposta imune do hospedeiro desempenha um importante papel no desenvolvimento das diferentes manifestações. Podem ocorrer quatro síndromes clínicas diferentes nas infecções por *Bartonella*: (1) infecção dos eritrócitos e eritrofagocitose, (2) doença granulomatosa controlada pela resposta imune, (3) endocardite e bacteriemia com hemocultura negativa, e (4) doenças vasculoproliferativas.[1] Uma única espécie de *Bartonella* pode causar infecções agudas ou crônicas e manifestações vasculoproliferativas ou supurativas, porém, com diferentes mecanismos patogênicos que dependem principalmente do estado imune do paciente. Por exemplo, *B. quintana* é responsável pela febre das trincheiras, bem como por endocardite, bacteriemia na população de moradores de rua e doenças vasculoproliferativas, enquanto *B. bacilliformis* é o agente da doença de Carrión, que corresponde a uma doença bacteriêmica intraeritrocitária aguda (febre de Oroya) ou a uma doença vasculoproliferativa crônica (verruga peruana). A infecção dos eritrócitos foi bem estabelecida no caso de *B. bacilliformis* (febre de Oroya) e *B. quintana* (febre das trincheiras e bacteriemia em moradores de rua), enquanto *B. henselae* e *B. koehlerae* foram observadas nos eritrócitos de gatos infectados. *Bartonella henselae* pode causar doença granulomatosa, isto é, doença da arranhadura do gato (DAG), que afeta os linfonodos, mas que também pode ser responsável por outras manifestações clínicas ou complicações, como endocardite. As doenças vaculoproliferativas incluem a angiomatose bacilar causada por *B. henselae* e *B. quintana*, a peliose hepática causada por *B. henselae* e a verruga peruana causada por *B. bacilliformis*. O estado imune do hospedeiro desempenha um papel de importância crítica no desenvolvimento dessas diferentes formas da doença. Em geral, *B. henselae* provoca DAG (uma doença autolimitada) em hospedeiros imunocompetentes, enquanto é responsável pela angiomatose bacilar em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes com valvopatia, qualquer infecção por *Bartonella* pode resultar em endocardite.

### O patógeno

As espécies de *Bartonella* são pequenos cocobacilos gram-negativos, pleomórficos e fastidiosos ou bacilos ligeiramente curvados (0,5 por 1 a 2 μm). Em virtude do crescimento lento dessas bactérias e da falta de métodos bioquímicos reproduzíveis para sua identificação, elas habitualmente são identificadas por métodos moleculares. A espectrometria de massa por ionização/dessorção a *laser* assistida por matriz-tempo de voo surgiu como uma nova técnica para a identificação de espécies e constitui um método acurado e reproduzível para a identificação rápida e de baixo custo das espécies de *Bartonella*. As bactérias podem crescer em meios contendo sangue enriquecido, com uma atmosfera de dióxido de carbono a 5% depois de 5 a 15 dias até 45 dias em cultura primária. A temperatura ideal para o crescimento varia de 28°C para *B. bacilliformis* até 35° a 37°C para outras espécies. As

espécies de *Bartonella* também podem ser cocultivadas com células endoteliais. As espécies de *Bartonella* são células flageladas ou sem flagelos. *Bartonella bacilliformis* utiliza o flagelo para ligar-se à superfície dos eritrócitos e deformá-la. As bactérias podem permanecer na corrente sanguínea do hospedeiro como parasitas intraeritrocitários ou podem colonizar as células endoteliais humanas.

## EPIDEMIOLOGIA

Quase todas as espécies de *Bartonella* são bactérias transmitidas por vetores (ver Tabela 299.1). Algumas são geograficamente limitadas, como *B. bacilliformis*, que é encontrada apenas na Cordilheira dos Andes, na América do Sul, em altitudes elevadas, onde seu vetor principal, *Lutzomyia verrucarum* encontra-se distribuído; outras apresentam distribuição mundial, como *B. henselae* e *B. quintana*. Cada espécie de *Bartonella* é altamente adaptada a seu reservatório mamífero, no qual a bactéria causa habitualmente bacteriemia intraeritrocitária de longa duração, que pode ser assintomática. Os seres humanos são hospedeiros e reservatórios de *B. bacilliformis* e *B. quintana*. *Bartonella quintana* é transmitida pelo piolho-do-corpo humano por meio de inoculação de fezes de artrópode através de solução de continuidade da pele. Os gatos constituem os principais hospedeiros reservatórios para a infecção por *B. henselae*; este patógeno é o agente da DAG nos seres humanos, causada por mordidas ou arranhaduras de gatos. Nos EUA, são diagnosticados anualmente cerca de 12.000 pacientes ambulatoriais e 500 pacientes internados.[2] A infecção causada por *B. henselae* é transmitida de um gato para outro pela pulga do gato. As pulgas do gato também podem ser infectadas por *B. quintana*. O papel dos cães como hospedeiros reservatórios foi documentado em várias espécies, incluindo *B. vinsonii* subesp. *arupensis*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii* e *B. henselae*. Os coelhos selvagens são hospedeiros reservatórios de *B. alsatica*, que é um agente da endocardite e da linfadenopatia em seres humanos que têm contato próximo com coelhos. O papel patogênico e o modo de transmissão de outras espécies de *Bartonella* que causam doenças em seres humanos não estão totalmente elucidados.

**Tabela 299.1** **Espécies de *Bartonella* causadoras de doença humana.**

| ESPÉCIE DE *BARTONELLA* | *PRIMEIRA CULTURA* | | ANO DE DESCRIÇÃO | HOSPEDEIRO RESERVATÓRIO/VETOR | DOENÇA HUMANA |
|---|---|---|---|---|---|
| | MAMÍFERO | PAÍS | | | |
| *B. alsatica* | Coelho selvagem (*Oryctolagus cuniculus*) | França | 1999 | Coelho | Endocardit linfadeno |
| *B. ancashensis* | Ser humano | Peru | 2013 | | Verruga pe |
| *B. bacilliformis* | Ser humano | | 1909 | Ser humano/mosquito-pólvora | Doença de Carrión, f de Oroya verruga peruana |
| *B. clarridgeiae* | Gato | | 1996 | Gato/pulga de gato | Doença da arranhad gato |
| *B. elizabethae* | Paciente com endocardite | EUA | 1993 | Rato | Endocardit neurorreti |
| *B. grahamii* | Mamífero do bosque (*Clethrionomys glareolus*) | Reino Unido | 1995 | Rato, insetívoro | Neurorretin |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *B. henselae* | Gato | | 1990 | Gato/pulga de gato | Doença da arranhadu gato, endocard angiomat bacilar, p bacilar, síndrome oculoglan de Parina neurorreti osteomiel artropatia bacteriem com febre |
| *B. koehlerae* | Gato doméstico | EUA | 1999 | Gato | Endocardit |
| *B. mayotimonensis* | Paciente com endocardite | EUA | 2009 | Desconhecido | Endocardit |
| *B. quintana* | Ser humano | | 1920 | Ser humano/piolho-do-corpo | Febre das trincheira endocard angiomat bacilar |
| *B. rochalimae* | Ser humano | EUA | 2007 | | Bacteriemi febre, esplenom |
| *B. tamiae* | Ser humano | Tailândia | 2008 | | Doença feb |
| *B. vinsonii arupensis* | Criador de gado | EUA | 1999 | Cão, roedor/carrapatos | Bacteriemi febre |
| *B. vinsonii berkhoffii* | Cão | Reino Unido | 1998 | Cão | Endocardit |
| *B. washoensis* | | | 2000 | Esquilo-terrestre | Miocardite |

## INFECÇÃO DOS ERITRÓCITOS: FEBRE DE OROYA E FEBRE DAS TRINCHEIRAS

### BIOPATOLOGIA

Na febre de Oroya, *B. bacilliformis* invade até 80% dos eritrócitos e provoca lise maciça, que resulta em anemia hemolítica grave, o principal sintoma da doença. De modo semelhante, a febre das trincheiras caracteriza-se por parasitismo intracelular dos eritrócitos por *B. quintana*, em que a porcentagem de eritrócitos infectados varia de 0,001 a 0,005% (Figura 299.1). As bactérias também podem ser vistas extracelularmente e nos eritroblastos. Esse parasitismo intracelular dos eritrócitos presumidamente pode preservar os patógenos para sua transmissão eficiente por piolhos-do-corpo, proteger *B. quintana* da resposta imune do hospedeiro e contribuir para a diminuição da eficácia dos agentes antimicrobianos. Durante a bacteriemia dos moradores de rua, *B. quintana* também pode ser vista no interior dos eritrócitos.

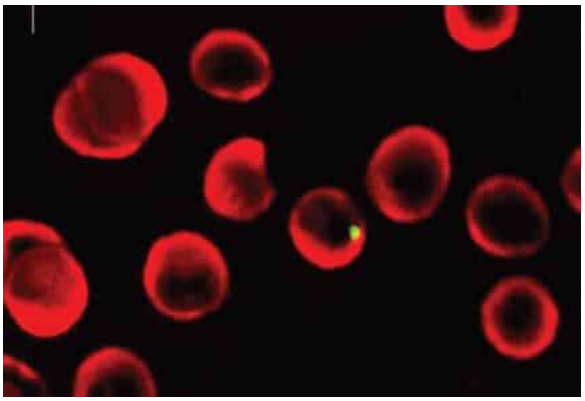

**FIGURA 299.1 Corte de eritrócito humano infectado por *Bartonella quintana*, visto ao microscópio confocal.**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas da infecção por espécies de *Bartonella* estão resumidas na Tabela 299.2.

A febre de Oroya representa a fase aguda ou hemolítica da doença de Carrión causada por *B. bacilliformis*;[3] em geral, desenvolve-se de 3 a 12 semanas após a inoculação. A febre de Oroya resulta da invasão maciça dos eritrócitos por *B. bacilliformis* e, sem tratamento antibiótico, leva à morte em até 85% dos seres humanos infectados por hemólise ou, quando complicada por infecções oportunistas, como salmonelose. O início é habitualmente abrupto, com febre alta, calafrios, cefaleia e anorexia. Os pacientes apresentam mialgias e artralgias intensas, dor abdominal e icterícia. As complicações são frequentes, incluindo meningoencefalite, dispneia, delírio e superinfecção, levando à morte. A bacteriemia persistente assintomática pode servir como reservatório do organismo.

A febre das trincheiras é transmitida por piolhos e constitui a manifestação clínica de *B. quintana*. Durante a Primeira Guerra Mundial, a febre das trincheiras afetou mais de um milhão de pessoas; mais recentemente, *B. quintana* foi reconhecida em hospedeiros imunocomprometidos, moradores de rua e alcoólicos crônicos. As manifestações clínicas da febre das trincheiras podem variar desde uma infecção assintomática até doença grave e potencialmente fatal. Depois de um período de incubação de 2 a 3 semanas, observa-se o início súbito de febre, que dura de 1 a 3 dias, associada a cefaleia, dor na canela e tontura. Embora não se tenha relatado nenhum caso fatal, a doença pode persistir por 4 a 6 semanas, resultando em incapacidade prolongada. Podem ocorrer recidivas vários anos depois, e, em alguns casos, pode haver bacteriemia na ausência de sinais clínicos.

# DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

## BIOPATOLOGIA

Pouco se sabe sobre a patogenia da linfadenopatia de duração prolongada na DAG. Acredita-se que a imunopatogenia possa desempenhar um importante papel nessa condição, visto que as bactérias só raramente têm sido isoladas dos linfonodos afetados. Por conseguinte, a doença é habitualmente controlada pela resposta imune do hospedeiro, e observa-se a presença de poucas bactérias viáveis ou nenhuma quando são analisadas amostras de biopsia de linfonodos; o exame histopatológico revela necrose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DAG típica constitui a manifestação mais comum da infecção por *B. henselae* e, em geral, manifesta-se como linfadenopatia regional autolimitada. A transmissão do gato para os seres humanos ocorre diretamente por arranhadura ou mordida de gato ou, possivelmente, por picada de pulga de gato ou de carrapato. Pode-se observar o aparecimento de uma pápula ou pústula típica, 3 a 10 dias após a arranhadura ou mordida no local da inoculação, que pode durar 1 a 3 semanas. A linfadenopatia subsequente é encontrada principalmente nos linfonodos axilares,

cervicais ou submaxilares que drenam a área onde ocorreu a arranhadura do gato. O linfonodo aumentado, com frequência, é doloroso e hipersensível. Algumas vezes, a linfadenopatia tem duração de alguns meses e, em poucos casos, pode persistir por até 1 a 2 anos. Em alguns casos, pode haver supuração dos linfonodos se não forem drenados. A maioria dos pacientes não apresenta febre durante o curso da DAG típica. Pode ocorrer doença sistêmica ou grave em cerca de 5 a 14% dos pacientes que, em sua maioria, apresentam sintomas sistêmicos graves em consequência da infecção disseminada.[4] Após exposição a *B. henselae*, os pacientes podem desenvolver bacteriemia, com ou sem sinais clínicos de DAG típica e, em pacientes com lesões valvares, isso pode resultar em endocardite infecciosa.[5,6] Por conseguinte, a DAG representa a infecção primária de *B. henselae*, e pode ocorrer endocardite em pacientes que apresentam lesões de valvas cardíacas. Trata-se de uma causa potencial de *endocardite com cultura negativa*.

**Tabela 299.2** **Manifestações clínicas associadas a espécies de *Bartonella*.**

| MANIFESTAÇÃO CLÍNICA | *B. BACILIFORMIS* | *B. QUINTANA* | *B. HENSELAE* | *B. ALSATICA* | *OUTRAS* |
|---|---|---|---|---|---|
| Bacteriemia intraeritrocitária | + | + | | | |
| Bacteriemia crônica | + | + | + | | + |
| Endocardite infecciosa | | + | + | + | + |
| Verruga peruana | + | | | | |
| Angiomatose bacilar | | + | + | | |
| Peliose hepática | | | + | | |
| Linfadenopatia | | + | + (DAG) | + | + |
| SENLAT com lesão cutânea | | | + | | |
| Meningoencefalite | | | + | | |
| Uveíte-retinite | | + | + | | + |

DAG = doença da arranhadura do gato; SENLAT = escara do couro cabeludo e linfadenopatia cervical.

Cerca de 10% dos pacientes com DAG apresentam manifestações clínicas atípicas, incluindo febre prolongada (> 2 semanas), mal-estar, neurorretinite, encefalite, eritema nodoso, hepatite, fadiga, perda de peso e esplenomegalia. Em um estudo clínico recente, foi constatada a presença de manifestações musculoesqueléticas (mialgia, artrite, artralgia, tendinite, osteomielite, neuralgia) em mais de 10% dos pacientes com DAG, demonstrando que essas manifestações clínicas não são tão raras quanto era esperado dos casos relatados no passado. Nessa série de 913 pacientes, a mialgia e a artropatia foram as manifestações mais comuns, com incidência de 5,8% e 5,5%, respectivamente. Além disso, essas manifestações ocorreram principalmente em adultos com idade de 20 a 59 anos. A mialgia teve uma duração média de 4 semanas e, com frequência, foi grave. A artropatia teve duração média de 5,5 semanas, foi mais comum em mulheres a partir de 20 anos, acometeu as articulações grandes e médias (das quais metade consistiu em articulações de sustentação de peso) e foi associada ao eritema nodoso simétrico no início da evolução da DAG. Com frequência, essas manifestações musculoesqueléticas são graves e podem evoluir para formas crônicas, que persistem por mais de 1 ano. A tendinite, a neuralgia e a osteomielite são menos comuns, com incidência abaixo de 1%.

### Manifestações oculares e neurológicas

A síndrome oculoglandular de Parinaud é uma conjuntivite autolimitada associada a linfadenopatia pré-auricular. Outras manifestações atípicas incluem síndromes neurológicas (meningoencefalite, meningite, neurorretinite). Pode ocorrer encefalopatia em 2 a 4% dos pacientes com DAG, principalmente adolescentes e adultos. Em geral, os pacientes apresentam cefaleia persistente, com ou sem febre, e podem desenvolver crises convulsivas. As doenças neurológicas agudas variam desde rigidez de nuca autolimitada até dilatação pupilar ou afasia e hemiplegia; sua duração pode se estender por várias semanas a meses. A neurorretinite tem sido associada à DAG em pacientes que apresentaram perda unilateral súbita da acuidade visual. O quadro mais comum consiste em papiledema associado a exsudatos maculares, causando retinite estrelada. Alguns relatos estabeleceram agora que *B. henselae* pode ser responsável pela ocorrência de uveíte, juntamente com *B. grahamii* e *B. quintana*. Os pacientes apresentam uveíte não granulomatosa ou granulomatosa.[8,9]

Por fim, foi descrita a infecção por *B. henselae* transmitida por carrapatos, incluindo escara do couro cabeludo e linfadenopatia cervical após picadas de carrapato em três pacientes durante os meses frios na França. *Bartonella henselae* foi detectada por ferramentas moleculares tanto em amostras de biopsia de pele (cervical e occipital) quanto no carrapato *Dermacentor marginatus* removido do couro cabeludo de um paciente. Todos os três pacientes apresentaram astenia, porém, nenhum teve alopecia.

## ENDOCARDITE

### BIOPATOLOGIA

*Bartonella quintana*, *B. henselae*, *B. alsatica*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, *B. elizabethae* e "*Candidatus* Bartonella mayotimonensis" constituem causas comuns de endocardite com hemocultura negativa, enquanto *B. vinsonii* subesp. *arupensis* foi detectada em um paciente com febre e bacteriemia; *B. washoensis* foi identificada em um paciente com miocardite; *B. rochalimae* foi relatada em um paciente com febre, bacteriemia e esplenomegalia, e *B. tamiae* foi isolada em um paciente com doença febril. Os pacientes com endocardite habitualmente apresentam doença de valva cardíaca preexistente, que promove o desenvolvimento de endocardite infecciosa e, em alguns casos, um fator de risco definido para a infecção especificamente por *Bartonella*. A endocardite provocada por espécies de *Bartonella* caracteriza-se por inflamação leve, com poucas células mononucleares inflamatórias e pequenas vegetações; as bactérias são observadas extracelularmente em agrupamentos imunopositivos densos, que estão principalmente incluídos em vegetações e no citoplasma de neutrófilos e macrófagos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os agentes mais comumente identificados na endocardite por *Bartonella* incluem *B. quintana*, seguida de *B. henselae* e outras espécies de *Bartonella*. Os pacientes apresentam endocardite crônica com hemocultura negativa, habitualmente com febre (em 90% dos casos). A ecocardiografia revela vegetações (em 90%).[10] As infecções por *B. henselae* estão epidemiologicamente ligadas a um contato próximo com gatos ou com pulgas de gatos e à doença de valva cardíaca anterior, enquanto a endocardite por *B. quintana* é frequentemente descrita em pacientes moradores de rua e alcoólicos, com infecção por piolhos-do-corpo; pode ser observada em pacientes sem lesões valvares prévias. Em geral, o início é subagudo, e alguns pacientes não apresentam febre por ocasião da admissão. Cerca da metade dos pacientes apresenta fenômenos embólicos. Curiosamente, existe um gradiente de norte (Europa) para sul (norte da África) para a proporção de endocardite causada por *Bartonella* em seres humanos; por conseguinte, *Bartonella* constitui aparentemente uma causa comum de endocardite no norte da África. Casos esporádicos de endocardite também foram associados a *B. koehlerae*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subesp. *arupensis*, *B. elizabethae*, *B. alsatica* e "*Candidatus* Bartonella mayotimonensis".

## DOENÇA VASCULOPROLIFERATIVA: VERRUGA PERUANA, ANGIOMATOSE BACILAR E PELIOSE HEPÁTICA

### BIOPATOLOGIA

As espécies de *Bartonella* têm a capacidade de causar lesões vasculoproliferativas por meio de um processo de angiogênese patológica, resultando na formação de novos capilares a partir dos preexistentes.[11] Essas vasoproliferações típicas podem se expressar como lesões cutâneas, denominadas angiomatose bacilar, que são causadas por *B. quintana* e *B. henselae*; existe também uma forma cística no fígado e no baço, denominada peliose hepática, que é causada apenas por *B. henselae*. As lesões cutâneas assemelham-se àquelas descritas na verruga peruana, a forma crônica da doença de Carrión. A angiomatose bacilar é uma proliferação neovascular, que tem sido relatada mais comumente em pacientes com AIDS e que acomete a pele (Figura 299.2) e os linfonodos. Ocorre com menos frequência em pacientes com outras causas de imunossupressão e apenas excepcionalmente em pacientes imunocompetentes. Na angiomatose bacilar, as lesões são constituídas por células endoteliais proliferativas, bactérias e infiltrados mistos de macrófagos/monócitos e neutrófilos polimorfonucleares, levando à inflamação crônica. As bactérias se agrupam em agregados tanto ao redor quanto no interior das células endoteliais, indicando que o endotélio vascular representa um tecido-alvo para a colonização intracelular e extracelular *in vivo*. Na avaliação histológica, a angiomatose bacilar é uma proliferação lobular de pequenos vasos sanguíneos contendo células endoteliais e bactérias, habitualmente observadas em agrupamentos quando coradas pela coloração de Warthin-Starry. À semelhança da angiomatose bacilar, as lesões da verruga peruana caracterizam-se por proliferações lobulares e células endoteliais atípicas, formando lâminas relativamente sólidas e pequenos vasos bem formados com lúmens desobstruídos. As lesões normalmente são infiltradas, indicando um processo inflamatório crônico.

**FIGURA 299.2 Lesão cutânea da angiomatose bacilar.**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Conforme já assinalado, a angiomatose bacilar é observada com mais frequência em pacientes com AIDS. As lesões cutâneas surgem, com frequência, em grupos e podem consistir em nódulos subcutâneos ou dérmicos, com pápulas vermelhas ou púrpuras com diâmetro de vários milímetros a centímetros. Na ausência de lesões cutâneas, o diagnóstico é geralmente difícil e retardado, visto que os sinais de comprometimento visceral são habitualmente inespecíficos. A natureza potencialmente sistêmica da angiomatose bacilar reflete-se no comprometimento do encéfalo, dos ossos, linfonodos, medula óssea, musculoesquelético, conjuntiva e superfície mucosa do trato gastrintestinal e do sistema respiratório. A peliose hepática afeta órgãos internos sólidos, principalmente o fígado, com elementos reticuloendoteliais; no fígado, é definida como uma proliferação vascular de capilares hepáticos sinusoidais, resultando em espaços preenchidos por sangue. O baço, os linfonodos abdominais e a medula óssea também podem ser acometidos.

Após a febre de Oroya aguda, os pacientes habitualmente desenvolvem tumores cutâneos angioproliferativos, denominados verruga peruana, depois de um período latente que varia de semanas a meses. A infecção caracteriza-se por lesões vasculares cutâneas benignas, que normalmente consistem em pápulas redondas e, com frequência, são pruriginosas e sangram. A infecção é acompanhada de mal-estar e artralgias. As lesões cutâneas podem mudar com o passar do tempo, passando de lesões subcutâneas miliares para nodulares e grandes lesões *mulaire*. Com frequência, essas grandes lesões são ingurgitadas com sangue e propensas à ulceração e ao sangramento. Do ponto de vista clínico, essa fase eruptiva lembra o sarcoma de Kaposi ou a angiomatose bacilar. Entretanto, apresenta baixa morbidade e não há nenhum relato de mortalidade.

## DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR *BARTONELLA*

Os métodos utilizados para o diagnóstico de infecção por *Bartonella* incluem sorologia, microscopia, cultura, amplificação molecular dos genes das espécies de *Bartonella*, imunofluorescência direta e imuno-histoquímica. A utilidade dessas técnicas pode variar de acordo com a doença envolvida (Tabela 299.3).

### Testes sorológicos

A sorologia continua sendo o método mais amplamente utilizado para o diagnóstico da DAG e da endocardite por *Bartonella*, visto que a cultura e o isolamento são difíceis, levam tempo e os métodos moleculares não estão disponíveis em todos os laboratórios. Atualmente, existem dois métodos sorológicos clássicos para o diagnóstico das infecções por *Bartonella*: o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima e o ensaio de imunofluorescência. No ensaio de imunofluorescência, um título de imuno-globulina G igual ou superior a 1:64 deve ser considerado positivo para a DAG, enquanto os pacientes com endocardite habitualmente apresentam títulos de anticorpos mais altos (≥ 1:800). Em pacientes moradores de rua, a bacteriemia tem sido associada a testes sorológicos positivos para *B. quintana*. Entretanto, as sensibilidades relatadas do ensaio de imunofluorescência variam de modo considerável, desde quase 100% a menos de 30%, dependendo da natureza dos antígenos utilizados e dos pacientes selecionados.[12] Além disso, em decorrência de anticorpos de reação cruzada entre espécies de *Bartonella*, o diagnóstico de infecção de *Bartonella* em nível de espécies habitualmente não é possível. São necessários métodos mais sofisticados, particularmente o *Western blot* com análise de adsorção cruzada. O *Western blot* também é útil no diagnóstico diferencial da endocardite, visto que o perfil obtido para a endocardite é específico em comparação com aquele da DAG ou da bacteriemia crônica.

### Microscopia, imunofluorescência e imuno-histoquímica

O diagnóstico de febre de Oroya baseia-se no exame de um esfregaço de sangue periférico corado pelo método de Giemsa. A porcentagem de eritrócitos infectados é alta o suficiente para que as bactérias sejam visíveis. De modo semelhante, *B. quintana* pode ser visualizada dentro dos eritrócitos com o uso de anticorpo monoclonal específico por imunofluorescência e microscopia confocal (ver Figura 299.1). O exame microscópico após coloração pela prata de Warthin-Starry, a imuno-histoquímica de valva cardíaca ou amostra de biopsia de pele também são úteis para a detecção de *Bartonella* em pacientes com endocardite e angiomatose bacilar.

### Cultura

As espécies de *Bartonella* podem ser isoladas do sangue de pacientes com bacteriemia, bem como de valvas cardíacas, amostras de biopsia de pele e de fígado e, raramente, de linfonodos. As bactérias podem ser isoladas diretamente dessas amostras após semeadura em meio sólido de ágar-sangue, hemocultura em caldo e cocultura em células endoteliais. Em geral, as culturas tornam-se positivas depois de 2 semanas de incubação, porém, podem ser necessários até 45 dias para o isolamento primário.

### Métodos de detecção molecular

A detecção direta e a identificação final de espécies de *Bartonella* em amostras de sangue e de tecido, incluindo linfonodos, valva cardíaca, pele e fígado, podem ser efetuados por meio de amplificação com reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento de vários genes de manutenção.[13,14] A PCR também pode detectar *Bartonella* no nível de espécie em amostras de linfonodos na DAG, diretamente de valvas cardíacas em pacientes com endocardite e em pacientes com angiomatose bacilar ou peliose hepática. Em um estudo, todos os casos de *Bartonella* com hemocultura negativa foram diagnosticados por PCR em tempo real.[15]

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da angiomatose bacilar inclui o sarcoma de Kaposi, porém, a visualização de bactérias na amostra de tecido pode ajudar a distinguir entre essas duas entidades. A febre das trincheiras pode ser confundida principalmente com riquetsiose do grupo do tifo, febre recorrente e malária. A DAG pode ser confundida com tularemia, linfadenite piogênica, infecção micobacteriana e neoplasia.

**Tabela 299.3** **Métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecções por *Bartonella*.**

| MANIFESTAÇÃO CLÍNICA | SOROLOGIA | CULTURA | MÉTODOS MOLECULARES | IMUNO-HISTOQUÍMICA (COLORAÇÃO DE WARTHIN-STARRY) | MICROSCOPIA I O MICRORGANI INTRAERITROC (GIEMSA OU IF) |
|---|---|---|---|---|---|
| Febre de Oroya | – | + | + | – | +++ |
| Verruga peruana | – | – | + | + | – |
| Febre das trincheiras | +/– | + | + | – | + |
| Bacteriemia crônica | +/– | +++ | + | – | – |
| Endocardite infecciosa | +++ | +++ | +++ | +++ | – |
| Angiomatose bacilar | +/– | ++ | +++ | +++ | – |
| Peliose hepática | +/– | ++ | +++ | +++ | – |
| Doença da arranhadura do gato | + | – | +++ | +/– | +/– |
| SENLAT com lesão cutânea | + | + | +++ | + | – |
| Meningoencefalite | ++ | – | ++ | – | – |
| Uveíte-retinite | ++ | – | ++ | + | – |

A utilidade dessas técnicas varia de acordo com a doença que está sendo avaliada. IF = imunofluorescência; SENLAT = escara do couro cabeludo e linfadenopatia cervical.

## TRATAMENTO

### Febre das trincheiras

Antes do advento dos antibióticos, o ácido acetilsalicílico era o fármaco mais efetivo para aliviar a dor causada pela febre das trincheiras. Entretanto, um ensaio clínico randomizado em moradores de rua com episódios de bacteriemia demonstrou que a combinação de gentamicina e doxiciclina é mais efetiva para interromper a bacteriemia, em comparação com nenhum tratamento ou com o uso de betalactâmicos ou doxiciclina isoladamente. Como a presença de *B. quintana* intraeritrocitária diminui a eficácia dos agentes antimicrobianos, a duração do tratamento é de importância crítica na febre das trincheiras. Os pacientes com a bacteriemia por *B. quintana* devem ser tratados com gentamicina (3 mg/kg de peso corporal/dia IV, durante 14 dias), em combinação com doxiciclina (200 mg/dia VO) durante 28 dias.

### Febre de Oroya e verruga peruana

Na febre de Oroya, o tratamento com penicilina, estreptomicina, fluoroquinolonas, tetraciclina ou eritromicina produz rápida defervescência e desaparecimento dos microrganismos do sangue, habitualmente nas primeiras 24 horas. Como tratamento alternativo, o cloranfenicol pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com um betalactâmico. O tratamento com cloranfenicol também pode ter a vantagem de proporcionar uma cobertura para espécies de *Salmonella* comumente

associadas. Os pacientes com febre de Oroya devem ser tratados com cloranfenicol (500 mg VO, 4 vezes/dia) durante 14 dias, em combinação com outro antibiótico (particularmente um betalactâmico). A estreptomicina (15 a 20 mg/kg/dia durante 10 dias) era o tratamento tradicional para a verruga peruana. Todavia, seu uso é problemático, particularmente em crianças, e a rifampicina tornou-se o fármaco de escolha no tratamento da bartonelose na fase eruptiva. Foram relatadas falhas do tratamento com rifampicina na verruga peruana. Por fim, o ciprofloxacino (500 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 a 10 dias) tem sido utilizado com sucesso no tratamento de múltiplas lesões da fase eruptiva em adultos e foi proposto como alternativa apropriada. A doxiciclina associada à gentamicina pode ser utilizada no tratamento da fase eruptiva da doença de Carrión.

## Doença da arranhadura do gato

A típica DAG é uma doença autolimitada, que regride em 2 a 6 meses e que habitualmente não responde à terapia, visto que as bactérias dentro dos linfonodos necróticos não estão vivas. Nos casos de linfadenopatia de longa duração, os pacientes devem ser tranquilizados de que se trata de uma condição benigna, que provavelmente sofrerá resolução espontânea em 2 a 4 meses. O tratamento consiste em analgésicos para alívio da dor e acompanhamento cauteloso. Todavia, a azitromicina (500 mg VO no dia 1 e 250 mg VO nos dias 2 a 5, em doses diárias únicas) constitui uma alternativa para pacientes com linfadenopatia grande e volumosa. Se não houver resolução da linfadenopatia, pode-se proceder à remoção cirúrgica dos linfonodos. Nas apresentações atípicas da DAG não há dados sobre o benefício da terapia antimicrobiana específica em pacientes imunocompetentes. Na neurorretinite, a combinação de doxiciclina (100 mg VO ou IV, 2 vezes/dia) com rifampicina (300 mg VO, 2 vezes/dia) parece promover a resolução da doença, melhorar a acuidade visual, reduzir o edema do disco óptico e diminuir a duração da doença.

## Endocardite

Os pacientes com endocardite por *Bartonella* apresentam uma taxa de mortalidade mais alta e são submetidos a cirurgia valvar com mais frequência do que os pacientes com endocardite causada por muitos outros patógenos. Os pacientes com suspeita de endocardite por *Bartonella* (porém, com cultura negativa) ou com endocardite comprovada por *B. quintana* devem ser tratados com doxiciclina oral, 100 mg, 2 vezes/dia, durante 6 semanas, em combinação com gentamicina, 3 mg/kg/dia em dose única diária IV, durante 14 dias.[16] O consenso da American Heart Association para o tratamento da endocardite infecciosa consiste em ceftriaxona mais gentamicina, com ou sem doxiciclina, quando há suspeita de *Bartonella*, e doxiciclina mais gentamicina quando a endocardite por *Bartonella* é confirmada. Entretanto, há evidências diretas de que os pacientes que recebem um aminoglicosídeo têm mais tendência a ter uma recuperação total, enquanto aqueles tratados com aminoglicosídeos durante pelo menos 14 dias têm mais probabilidade de sobreviver do que aqueles que recebem tratamento de menor duração. Na falta de qualquer estudo prospectivo sobre o tratamento da endocardite por *Bartonella*, o mesmo esquema para *B. henselae* e *B. quintana* deve ser utilizado na endocardite quando outra espécie de *Bartonella* é identificada como agente etiológico.

## Angiomatose bacilar e peliose hepática

Sem tratamento apropriado, a infecção sofre disseminação sistêmica e pode acometer praticamente qualquer órgão, algumas vezes com desfecho fatal. Por conseguinte, o tratamento antibiótico é justificado em todos os casos de doença vasculoproliferativa associados a *Bartonella*. Com base em relatos clínicos empíricos, a eritromicina continua sendo o tratamento de escolha e tem sido utilizada com sucesso no tratamento de muitos pacientes com angiomatose bacilar. A resposta ao tratamento pode ser notável em pacientes imunocomprometidos com angiomatose bacilar, com resolução das lesões subcutâneas palpáveis em algumas horas. A eritromicina também apresenta efeito antiangiogênico sobre as células endoteliais microvasculares, o que poderia explicar esse rápido desaparecimento das lesões. A eritromicina (500 mg, 4 vezes/dia) durante 3 meses constitui a terapia de primeira linha. A doxiciclina (100 mg VO ou IV, 2 vezes/dia) é atualmente proposta como alternativa apropriada. Em pacientes com infecções graves, a eritromicina ou a doxiciclina podem ser

utilizadas em combinação com rifampicina (300 mg VO, 2 vezes/dia). A duração da terapia é de importância crítica. Recomendamos que o tratamento seja administrado durante pelo menos 3 meses para a angiomatose bacilar e por 4 meses para a peliose hepática. A peliose hepática responde lentamente, e as lesões hepáticas continuam melhorando depois de vários meses de tratamento, enquanto a angiomatose bacilar cutânea demonstra melhora depois de 4 a 7 dias de tratamento, com resolução depois de cerca de 1 mês de tratamento. Com frequência, foram relatadas recidivas da peliose hepática e das lesões da angiomatose bacilar após tratamento antibiótico, particularmente em pacientes imunocomprometidos com tratamento de menor duração. Os pacientes que sofrem recidiva após o tratamento recomendado provavelmente devem ser novamente tratados por 4 a 6 meses com eritromicina (500 mg VO, 4 vezes/dia) ou doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia), enquanto aqueles que sofrem recidivas repetidas devem receber antibioticoterapia enquanto estiverem imunocomprometidos.

## PREVENÇÃO

Como os artrópodes desempenham um importante papel na transmissão das espécies felinas de *Bartonella* para os seres humanos, os profissionais de saúde devem recomendar seu controle rigoroso, particularmente no aconselhamento dos indivíduos imunocomprometidos sobre os riscos relacionados com um animal de estimação. As pulgas de gato vivem tanto em gatos quanto em cães e são mais bem controladas por meio de fumigação das áreas onde esses animais vivem.

## PROGNÓSTICO

A mortalidade em pacientes com febre de Oroya alcançava 50% antes da era antibiótica, porém, na atualidade, tornou-se limitada com o uso de antibióticos. A febre das trincheiras deve ser tratada com antibióticos para evitar a doença mais grave, particularmente em pacientes com valvopatia que correm risco de desenvolver endocardite. Em geral, ocorre resolução espontânea da DAG sem qualquer tratamento em pacientes imunocompetentes. No caso de complicações ou em pacientes imunocomprometidos, deve-se administrar antibioticoterapia, e os pacientes em geral respondem bem ao tratamento. Por fim, nas doenças vasculoproliferativas, os antibióticos são habitualmente efetivos se forem administrados por um longo período, porém, as lesões cutâneas da verruga peruana podem se beneficiar da cirurgia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ruiz J. *Bartonella quintana*, past, present, and future of the scourge of World War I. *APMIS*. 2018;126:831-837.
2. Nelson CA, Moore AR, Perea AE, et al. Cat scratch disease: U.S. clinicians' experience and knowledge. *Zoonoses Public Health*. 2018;65:67-73.
3. Gomes C, Ruiz J. Carrion's disease: the sound of silence. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31:1-51.
4. Barros S, De Andrade GC, Cavalcanti C, Nascimento H. Cat scratch disease: not a benign condition. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:1115-1122.
5. Okaru U, Addisu A, Casanas B, et al. Bartonella species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:709-746.
6. Nakasu A, Ishimine T, Yasumoto H, et al. Infective endocarditis associated with *Bartonella henselae*: a case series. *IDCases*. 2018;12:127-129.
7. Canneti B, Cabo-López I, Puy-Núñez A, et al. Neurological presentations of *Bartonella henselae* infection. *Neurol Sci*. 2019;40:261-268.
8. Mabra D, Yeh S, Shantha JG. Ocular manifestations of bartonellosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:582-587.

9. Amer R, Tugal-Tutkun I. Ophthalmic manifestations of bartonella infection. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:607-612.
10. Pachirat O, Prathanee S, Watt G. Echocardiographic features in *Bartonella* endocarditis: a case series. *Cardiol Res*. 2018;9:116-119.
11. Urbanowicz M, Kutzner H, Riveiro-Falkenbach E, et al. Infectious angiogenesis—different pathways, the same goal. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:793-801.
12. Allizond V, Costa C, Sidoti F, et al. Serological and molecular detection of *Bartonella henselae* in specimens from patients with suspected cat scratch disease in Italy: a comparative study. *PLoS ONE*. 2019;14:1-11.
13. Hobson C, Le Brun C, Beaurelle C, et al. Detection of *Bartonella* in cat scratch disease using a single-step PCR assay kit. *J Med Microbiol*. 2017;66:1596-1601.
14. Yanagihara M, Tsuneoka H, Tanimoto A, et al. *Bartonella henselae* DNA in seronegative patients with cat-scratch disease. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:924-925.
15. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, et al. *Bartonella*, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol*. 2015;53:824-829.
16. Okaro U, Addisu A, Casanas B, et al. *Bartonella* species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:709-746.

**Qual dos seguintes animais é o principal vetor das infecções por *Bartonella quintana* nos seres humanos?**

- A. Ácaros.
- B. Piolhos.
- C. Carrapatos.
- D. Percevejos.
- E. Pulgas.

Concluir questão

**Qual é o tratamento mais apropriado recomendado para a endocardite por *Bartonella*?**

- A. Eritromicina.
- B. Doxiciclina mais rifampicina.
- C. Doxiciclina.
- D. Doxiciclina mais gentamicina.
- E. Estreptomicina.

Concluir questão

**Qual é o método laboratorial mais apropriado para estabelecer o diagnóstico de doença da arranhadura do gato (DAG)?**

- A. Reação em cadeia da polimerase em tempo real.
- B. Sorologia.
- C. Coloração de Gram.
- D. Cultura de células.
- E. Imuno-histoquímica.

Concluir questão

**Qual das seguintes espécies de *Bartonella* é o agente etiológico da peliose hepática?**

- A. *Bartonella quintana*.
- B. *Bartonella henselae*.
- C. *Bartonella bacilliformis*.
- D. *Bartonella grahamii*.
- E. *Bartonella alsatica*.

Concluir questão

**Qual dos seguintes tratamentos é a recomendação mais apropriada para a angiomatose bacilar?**

- A. Eritromicina.
- B. Doxiciclina mais rifampicina.
- C. Doxiciclina.
- D. Doxiciclina mais gentamicina.
- E. Estreptomicina.

Concluir questão

300

# GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSE)

KHALIL G. GHANEM E EDWARD W. HOOK, III

## DEFINIÇÃO

O granuloma inguinal, também conhecido como donovanose, é uma doença ulcerativa lentamente progressiva, que afeta principalmente a pele e os tecidos subcutâneos das regiões genital, inguinal e anal.

### O patógeno

O agente etiológico é *Klebsiella granulomatis* (anteriormente *Calymmatobacterium granulomatis*), um parasita gram-negativo intracelular facultativo. A cultura do microrganismo é um desafio; todavia, algumas vezes, pode crescer no saco vitelino e foi relatada cultura celular bem-sucedida na África do Sul e na Austrália. Por sua vez, o sucesso da cultura possibilitou o desenvolvimento de ensaios de reação em cadeia da polimerase, atualmente para fins de pesquisa.

## EPIDEMIOLOGIA

O microrganismo é principalmente transmitido por via sexual, porém, é provável que também possa ser transmitido por contato não sexual. A eficiência de transmissão é relativamente baixa, e parecem ser necessários múltiplos contatos sexuais com um parceiro infectado para a transmissão da infecção. A doença raramente é encontrada nos EUA. Apesar de serem ainda relativamente raros, são observados casos esporádicos na Índia, em Papua-Nova Guiné, no Caribe, no Brasil, no sul da África e em partes da Austrália.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Depois de um período de incubação de até 50 dias, a lesão inicial aparece habitualmente como nódulo subcutâneo, que provoca erosão da superfície e desenvolve-se em uma lesão granulomatosa vermelho-vivo elevada (Figura 300.1). A lesão é indolor, porém, tende a sangrar facilmente, e não está associada a sintomas sistêmicos. O exsudato da lesão é frequentemente descrito como de odor fétido. A infecção bacteriana secundária pode causar lesão ulcerativa necrótica e dolorosa, que pode ser rapidamente destrutiva. Pode ocorrer também uma forma cicatricial, com uma área elevada e despigmentada de cicatriz semelhante a queloide, contendo ilhas dispersas de tecido granulomatoso. Cerca de 90% das lesões são observadas na área genital e estão comumente associadas a pseudobubões; essas intumescências habitualmente não são causadas pelo acometimento dos linfonodos inguinais, porém, resultam do comprometimento granulomatoso do tecido subcutâneo. Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de infecção metastática de ossos ou vísceras (p. ex., fígado). A experiência clínica sugere que os carcinomas secundários (normalmente carcinoma espinocelular em pacientes com infecção crônica de longa duração) possam constituir uma complicação rara do granuloma inguinal.[1]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de corpos de Donovan intracelulares nos histiócitos ou em outras células mononucleares a partir de raspados ou de amostras de biopsia da lesão. A coloração de Wright e a coloração de Giemsa de esfregaços a fresco ou de amostras de biopsia não fixadas demonstram habitualmente os bacilos com relativa facilidade, embora possam ser necessárias várias biopsias nos casos crônicos. O exame histológico das amostras de biopsias revela plasmócitos com alguma infiltração por leucócitos polimorfonucleares, porém, sem células gigantes. Nas lesões infectadas, verifica-se a presença de *K. granulomatis* principalmente nos histiócitos ou em outras células mononucleares. A cultura celular e os métodos de reação em cadeia da polimerase são, hoje, ferramentas principalmente de pesquisa. Não se dispõe de nenhum teste sorológico clínico.

**FIGURA 300.1 Lesão primária típica do granuloma inguinal.** (Reproduzida, com autorização, de Herpes-Coldsores.com. https://www.herpes-coldsores.com/sexual-transmitted-diseases-resource/lymphogranuloma-pictures/)

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui carcinoma espinocelular, cancroide (ver Capítulo 285), linfogranuloma venéreo (ver Capítulo 302), sífilis (ver Capítulo 303) e outras doenças granulomatosas ulcerativas.[2] Na ausência de tratamento, os pacientes podem não procurar assistência médica até que as lesões estejam presentes por vários meses, muito tempo após a resolução das lesões da sífilis e de outras doenças ulcerativas sexualmente transmissíveis. Em geral, o cancroide é diferenciado pelas suas bordas solapadas irregulares, que não são observadas nos casos típicos de granuloma inguinal. O exame em campo escuro e os testes sorológicos devem ajudar a diferenciar o granuloma inguinal da sífilis. A biopsia das lesões pode ser necessária para distinguir o granuloma inguinal de certos tumores.[3]

## TRATAMENTO

Não existe nenhum ensaio clínico de alta qualidade sobre o tratamento do granuloma inguinal. O tratamento recomendado consiste em azitromicina, administrada na dose de 1 g/semana ou 500 mg/dia, ou doxiciclina, 100 mg, 2 vezes/dia.[4] Como terapia alternativa, recomenda-se a administração de 1 comprimido de dupla concentração de sulfametoxazol-trimetoprima, 2 vezes/dia, ou eritromicina-base, 500 mg, 4 vezes/dia. Pode-se acrescentar um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina, 1 mg/kg IV, a cada 8 horas) se esses esquemas não produzirem melhora clínica nos primeiros dias. O tratamento deve ser administrado durante pelo menos 3 semanas e até a cicatrização completa das lesões.[5] Os pacientes devem ser monitorados pelo menos durante várias semanas após a interrupção do tratamento pela possibilidade de recidiva. Embora o risco de transmissão pareça ser baixo, os contatos sexuais também devem ser examinados; atualmente, o tratamento dos contatos não é indicado na ausência de doença clinicamente evidente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Arora AK, Kumaran MS, Narang T, et al. Donovanosis and squamous cell carcinoma: the relationship conundrum! *Int J STD AIDS*. 2017;28:411-414.
2. Pfennig CL. Sexually transmitted diseases in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:165-192.
3. O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 UK national guidelines for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2018;29:946-948.
4. O'Farrell N, Moi H. 2016 European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:605-607.

5. Copeland NK, Decker CF. Other sexually transmitted diseases chancroid and donovanosis. *Dis Mon*. 2016;62:306-311.

**Qual das seguintes afirmativas sobre o granuloma inguinal é correta?**

- A. O granuloma inguinal é transmitido eficientemente e apenas por contato sexual.
- B. A lesão inicial normalmente é dolorosa e está associada a febre.
- C. As lesões estão associadas a bubões.
- D. O diagnóstico exige a demonstração de corpos de Donovan intracelulares.
- E. O diagnóstico exige confirmação sorológica.

Concluir questão

301

# INFECÇÕES POR *MYCOPLASMA*

STEPHEN G. BAUM E DAVID L. GOLDMAN

## *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

### DEFINIÇÃO

Os microrganismos do gênero *Mycoplasma* da classe Mollicutes são onipresentes como patógenos e agentes colonizadores de vegetais, animais e insetos. Representam as menores formas de vida livre conhecidas; entretanto, como têm exigências fastidiosas para seu crescimento, são difíceis de cultivar. A presença de várias espécies de *Mycoplasma* como comensais em animais e nas mucosas oral e genital de seres humanos frequentemente resulta em contaminação das culturas celulares. Essa contaminação levou à falsa implicação dos micoplasmas como agentes etiológicos de muitas doenças humanas, tanto triviais quanto potencialmente fatais. Entre as doenças humanas que são comprovadamente causadas por micoplasmas, a pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* é, de longe, a mais importante do ponto de vista clínico.[1] Essa infecção representa uma proporção significativa de casos anteriormente classificados como pneumonia atípica, um termo inespecífico para pneumonias difusas que geralmente não respondem aos antibióticos betalactâmicos e apresentam agentes etiológicos que não são facilmente cultivados nem visíveis na coloração de Gram. O termo *pneumonia atípica* persiste, apesar da capacidade cada vez maior de identificar agentes etiológicos específicos, como vírus, *Legionella* e *Chlamydophila*.

### O patógeno

Os micoplasmas são bacilos curtos (10 × 200 nm), que não apresentam parede celular e são delimitados por membrana que contém esterol; em consequência, não são afetados por antimicrobianos inibidores da parede celular, como os betalactâmicos. Em cultura de tecido, os micoplasmas são intracelulares; todavia, *in vivo* a infecção é principalmente extracelular e afeta células epiteliais e suas organelas, como os cílios. A fixação ao epitélio respiratório ocorre por proteínas de adesina terminais em organelas de extremidade especializada.

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção por *M. pneumoniae* é disseminada de uma pessoa para outra por gotículas respiratórias produzidas pela tosse. Parece ser necessária uma associação relativamente estreita com o caso-índice. Em geral, a doença é introduzida na família por uma criança pequena; em alguns estudos, a maioria dos indivíduos infectados consistia nos pais de crianças pequenas. Diferentemente da maioria das infecções respiratórias virais, que se manifestam 1 a 3 dias após a infecção, *Mycoplasma* tem um período de incubação de 2 a 3 semanas. Por conseguinte, a obtenção da anamnese cuidadosa, mostrando um intervalo de várias semanas entre os casos dentro de uma família, pode constituir importante pista sobre a etiologia micoplasmática. Os microrganismos podem ser cultivados a partir do escarro de indivíduos infectados durante várias semanas a meses após o tratamento clinicamente eficaz.

A maioria dos casos de infecção respiratória por *Mycoplasma* ocorre isoladamente ou como surtos familiares. Todavia, em populações fechadas, como acampamentos de recrutas militares e internatos, *Mycoplasma* pode provocar miniepidemias e ser responsável por 25 a 75% dos casos de pneumonia nesses ambientes. Os estudos epidemiológicos baseados na sorologia documentaram a alta incidência de infecção respiratória por *Mycoplasma* em todo o mundo. Nos EUA, estima-se que, a cada ano, pelo menos um caso de pneumonia por *Mycoplasma* ocorra para cada 1.000 indivíduos, ou mais de 2 milhões de casos anualmente. A incidência da infecção respiratória não pneumônica por *Mycoplasma* pode ser 10 a 20 vezes maior. As taxas de ataque mais altas são observadas em indivíduos de

5 a 20 anos, porém, a infecção por *M. pneumoniae* pode ocorrer em qualquer idade e causar doença particularmente grave em recém-nascidos.

Em oposição às infecções respiratórias virais, que apresentam um pico no inverno nos climas temperados, alguns estudos relataram um pico de incidência de surtos de *M. pneumoniae* no outono. Entretanto, a maioria dos levantamentos mostra pouco ou nenhum predomínio sazonal nos casos esporádicos. Apesar disso, foram descritos ciclos epidêmicos recorrentes de 4 anos em diversos países. Existe relação com a idade e a infecção das vias respiratórias superiores *versus* inferiores causada por *M. pneumoniae*. Em crianças com menos de 3 anos, observa-se o desenvolvimento principalmente de infecção das vias respiratórias superiores, ao passo que em indivíduos de 5 a 20 anos, tendem a ocorrer bronquite e pneumonia. Em adultos de mais idade, a pneumonia predomina.

## BIOPATOLOGIA

Em virtude da baixa mortalidade da maioria das infecções por *Mycoplasma*, há pouco material patológico humano. A inoculação em culturas orgânicas de traqueias animais é seguida de lesão ciliar e descamação do epitélio de superfície. Este último efeito é provavelmente responsável pela tosse seca na infecção respiratória por *Mycoplasma*.

Várias características de *M. pneumoniae* provavelmente desempenham um papel direto na patogenicidade respiratória desse microrganismo. A primeira delas é a afinidade de *M. pneumoniae* pelas células epiteliais respiratórias. A fixação parece ocorrer entre uma organela terminal na extremidade do microrganismo filamentoso e uma glicoproteína sializada (I-FI) sobre a superfície do epitélio respiratório e dos eritrócitos, que atua como receptor. *Mycoplasma pneumoniae* liga-se às células epiteliais ciliadas na base dos cílios e parece produzir a maior parte de suas alterações fisiológicas e citolíticas enquanto permanece extracelular. O peróxido de hidrogênio produzido por *M. pneumoniae* (o único micoplasma humano a exibir essa capacidade) pode ser responsável por parte do dano celular *in vivo*, assim como a hemólise observada quando os microrganismos crescem em placas de ágar-sangue. A infecção por *Mycoplasma* ativa as células T e B e induz muitas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e anti-

inflamatórias, que podem desempenhar um papel na destruição celular relacionada com a inflamação. *Mycoplasma pneumoniae* também secreta uma toxina da síndrome de angústia respiratória adquirida na comunidade (SARAC), que se liga à proteína surfactante e desregula a ribosilação do difosfato de adenosina (ADP) do hospedeiro. São produzidos altos níveis de toxina da SARAC durante a infecção, e a inoculação dessa toxina em um modelo animal induz muitas das características patológicas da infecção por *M. pneumoniae*, incluindo vacuolização, cilostase e alterações inflamatórias.[2] A elaboração de biofilmes específicos da cepa provavelmente desempenha um papel na proteção do microrganismo das células imunes do hospedeiro e pode diminuir a penetração dos antimicrobianos.

Foram propostas diversas teorias sobre os fatores que desencadeiam a formação de crioaglutininas na pneumonia por *Mycoplasma*. Uma delas sustenta que o microrganismo altera o antígeno I, de tal modo que ele se torna antigênico para o paciente. O peróxido de hidrogênio elaborado por *M. pneumoniae* poderia ser responsável por essa alteração. Um estudo indicou que o antígeno I em um estado sializado pode servir como receptor para *M. pneumoniae*, e que as crioaglutininas são dirigidas para o receptor modificado. Outros estudos indicam que as crioaglutininas são dirigidas para as próprias subestruturas do micoplasma e simplesmente apresentam reação cruzada com o antígeno I (alterado ou nativo) nos eritrócitos. Tendo em vista o seu alvo aparente, esses anticorpos poderiam contribuir para a citólise e exacerbar a infecção ou interferir na disseminação de uma célula para outra, bloqueando ou alterando o receptor celular para o micoplasma. As crioaglutininas em altos títulos também foram associadas à hemólise, presumivelmente em consequência da ativação da destruição dos eritrócitos mediada por complemento (ver Capítulo 151). Embora a hemólise clinicamente significativa seja incomum, é frequente a observação de níveis subclínicos de destruição dos eritrócitos.

A doença falciforme, as hemoglobinopatias relacionadas com falcização e a hipogamaglobulinemia predispõem a um aumento da gravidade e

mortalidade. Por conseguinte, alguns dados patológicos disponíveis podem ser influenciados pelos mecanismos biopatológicos dessas condições subjacentes. Ocorreram mortes em pacientes com pneumonia difusa, síndrome do desconforto respiratório agudo, tromboembolismo e coagulação intravascular disseminada.

Nos casos não fatais em que foi realizada uma biopsia pulmonar, o processo inflamatório acometeu principalmente a traqueia, os bronquíolos e o tecido peribrônquico. O lúmen da árvore respiratória estava repleto de exsudato purulento rico em leucócitos polimorfonucleares. O revestimento das paredes brônquicas e bronquiolares demonstrou a presença de células metaplásicas, e as próprias paredes estavam infiltradas com elementos monocíticos, particularmente plasmócitos. Foi constatado um alargamento dos septos peribrônquicos, bem como hiperplasia dos pneumócitos tipo II.

Durante a evolução da infecção por *M. pneumoniae*, alguns pacientes produzem crioaglutininas. Essas imunoglobulinas do tipo M (IgM) oligoclonais exibem reação cruzada com antígenos "I", um dos antígenos de grupos sanguíneos comum a quase todos os eritrócitos humanos maduros. O anticorpo reativo a frio, quando presente em altos títulos, pode causar hemólise (presumivelmente em consequência da destruição Coombs-positiva dos eritrócitos ativada pelo complemento) e levar a algumas das complicações descritas na seção Manifestações Clínicas. À semelhança de outros anticorpos IgM, as crioaglutininas induzidas por *Mycoplasma* (ver Capítulo 151) aparecem precocemente na doença (7 a 10 dias) e, com frequência, já estão presentes na ocasião em que o paciente procura atenção médica. O título dessas aglutininas alcança seu pico em 2 a 3 semanas, e elas persistem por 2 a 3 meses (Figura 301.1).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tendo em vista a incidência muito alta de infecção respiratória por *Mycoplasma* quando sua epidemiologia é estudada em grandes populações *versus* a raridade de diagnósticos esporádicos individuais, parece que um diagnóstico específico dessa entidade confirmado por laboratório raramente é estabelecido na prática clínica de rotina.[3] Existem provavelmente quatro razões para isso. Em primeiro lugar, a pneumonia por *Mycoplasma* é

habitualmente autolimitada e raramente fatal. Esse fato reduz o empenho no estabelecimento da causa da infecção. Em segundo lugar, os micoplasmas são relativamente fastidiosos e de crescimento lento; por conseguinte, os resultados de cultura, se forem obtidos, muitas vezes só retornam após o paciente já estar recuperado. Em terceiro lugar, o *M. pneumoniae* responde à terapia antimicrobiana empírica sugerida para a pneumonia adquirida na comunidade. Por fim, o conhecimento da epidemiologia e das manifestações clínicas da infecção é deficiente, de modo que, com frequência, o diagnóstico não é considerado fora da faixa etária clássica.

## Infecção respiratória

A maioria das infecções por *M. pneumoniae* acomete apenas as vias respiratórias superiores. Depois de um período de incubação de 2 a 3 semanas, a doença apresenta um início insidioso, que consiste em febre, mal-estar, cefaleia e tosse (ver Figura 301.1). A tosse é a característica clínica da infecção por *M. pneumoniae*. A frequência e a intensidade da tosse aumentam ao longo dos próximos 1 a 2 dias, e essa tosse pode tornar-se debilitante. O início gradual dos sintomas contrasta com a manifestação frequentemente fulminante da infecção respiratória causada pelos vírus influenza ou por adenovírus.[4]

Em 5 a 10% dos pacientes, dependendo, em certo ponto, da idade, a infecção progride para a traqueobronquite ou a pneumonia. Nesses casos, as manifestações iniciais persistem e a tosse torna-se mais intensa. Em geral, é relativamente não produtiva, mas pode produzir escarro branco ou, em certas ocasiões, salpicado de sangue. A coloração de Gram do escarro revela células inflamatórias, porém, nenhuma espécie bacteriana predominante (parte da definição de pneumonia atípica). Com a tosse continuada, pode aparecer dor torácica paraesternal em consequência da sobrecarga muscular, porém, a dor pleurítica verdadeira é incomum. Em geral, a febre alcança 38,3° a 38,8°C e pode estar associada a calafrios. Diferentemente da pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* (ver Capítulo 273), aquela causada por *M. pneumoniae* raramente produz calafrios com tremores verdadeiros. Em comparação com a influenza, que também pode se manifestar como síndrome de pneumonia atípica, as mialgias e as queixas gastrintestinais de náuseas e vômitos são incomuns. A

diarreia, algumas vezes concomitante com a pneumonia por adenovírus ou por *Legionella*, é incomum na infecção por *Mycoplasma*. Infelizmente, não há sinais ou sintomas clínicos que possam diferenciar de modo confiável as infecções por *M. pneumoniae* de outras pneumonias adquiridas na comunidade.

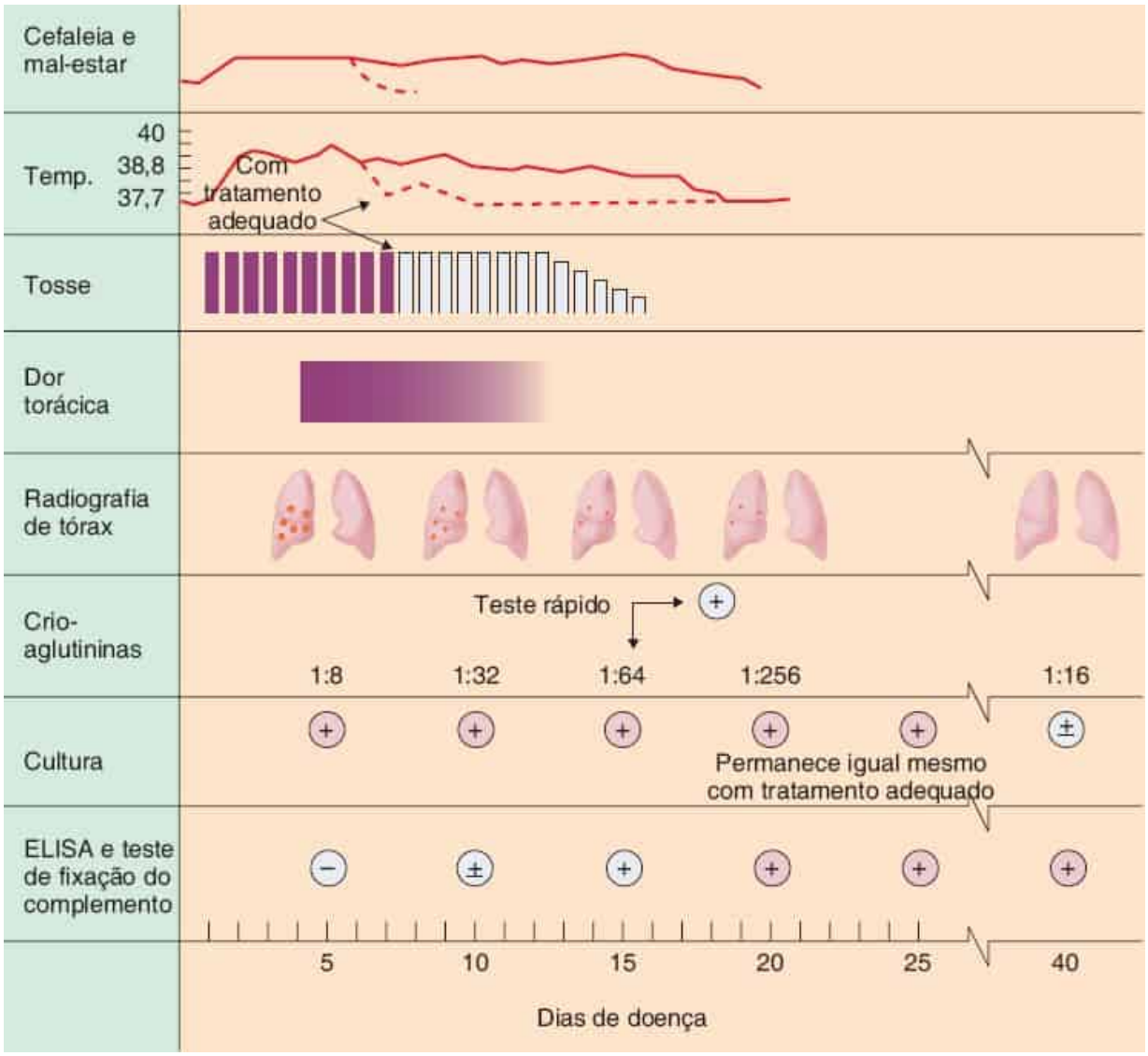


**FIGURA 301.1 Principais manifestações clínicas e laboratoriais da pneumonia por *Mycoplasma*.** ELISA = Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; Temp. = temperatura. (Modificada de Baum SG. Mycoplasmal infections. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 17th ed. Philadelphia: Saunders; 1985:1506.)

Ao exame físico, o paciente não parece estar em estado crítico. De fato, essa doença é o paradigma do termo *pneumonia ambulante*. A faringe pode estar congestionada e eritematosa, habitualmente sem a acentuada adenopatia cervical observada na faringite estreptocócica do grupo A. *Mycoplasma pneumoniae* não constitui uma causa comum de faringite isolada na população pediátrica ou adulta. Muito se tem falado sobre o achado de miringite bolhosa nessa doença. Embora essa anormalidade esteja presente em cerca de 20% dos voluntários com infecção por *M. pneumoniae* induzida experimentalmente, a miringite bolhosa verdadeira na doença por *Mycoplasma* de ocorrência natural é rara. Em um estudo envolvendo crianças, a otite raramente foi associada ao isolamento de *Mycoplasma* e, pelo contrário, foi frequentemente associada a patógenos bacterianos e virais das vias respiratórias superiores. Por conseguinte, a ausência de miringite, bolhosa ou não, não deve dissuadir o médico de estabelecer um diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma*.

O exame do tórax de pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* frequentemente não é revelador, mesmo naqueles com tosse produtiva e intensa. Pode não haver achados à ausculta ou à percussão, ou pode-se verificar a presença de estertores (crepitações) apenas mínimos. A disparidade entre os achados físicos e as evidências radiográficas de pneumonia nessa condição pode ser a maior de qualquer uma das síndromes de pneumonia atípica (Figura 301.2). Embora possam ocorrer sibilos nessa doença, em um estudo de pacientes asmáticos, a presença de sibilos teve uma correlação negativa com o isolamento de *M. pneumoniae* em comparação com o isolamento de patógenos respiratórios virais, como o vírus sincicial respiratório (ver Capítulo 338). *Mycoplasma pneumoniae* não parece ser um patógeno comum em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente. A superinfecção bacteriana após infecção respiratória por *M. pneumoniae* é rara. O achado radiográfico de pneumonia intersticial ou alveolar difusa não permite a diferenciação de qualquer uma das outras causas da síndrome de pneumonia atípica.

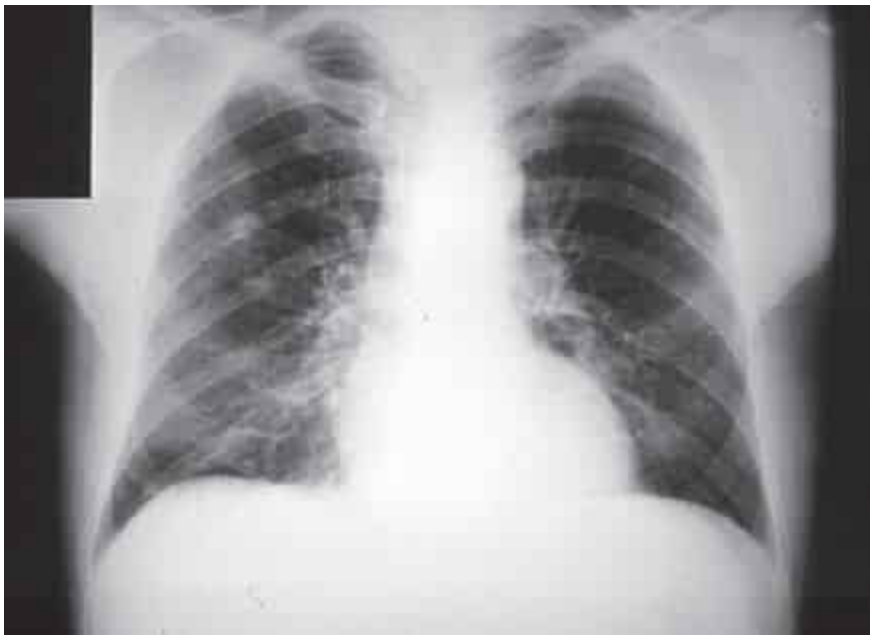

**FIGURA 301.2 Radiografia torácica mostrando a pneumonia intersticial moderada decorrente de infecção por *Mycoplasma pneumoniae* em paciente com escassez de achados na auscultação do tórax.**

Ocorre derrame pleural (habitualmente pequeno) em 5 a 20% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae*. Essa baixa incidência de inflamação pleural é consistente com a raridade da dor pleurítica. Na presença de derrame, a toracocentese revela um líquido seroso que é exsudativo, com reação inflamatória mínima. A contagem diferencial de células no líquido é variável e os derrames sanguinolentos são raros. É raro isolar *M. pneumoniae* dos derrames quando estes ocorrem. Embora a pneumonia geralmente seja leve e autolimitada, foram relatados casos fulminantes, graves e letais em adultos jovens normais, e esses casos podem ser subdiagnosticados.

## Comprometimento extrapulmonar

Foram descritas anormalidades em quase todos os sistemas de órgãos como exemplos das manifestações extrapulmonares da infecção por *M. pneumoniae*. A frequência dessas manifestações extrapulmonares varia acentuadamente de um relato para outro; elas são muito menos comuns

quando vistas como parte de um estudo epidemiológico prospectivo e não como a soma de relatos de casos isolados. A conclusão parece ser de que a alta prevalência da infecção por *Mycoplasma* predispõe o relato de muitos eventos concomitantes, mas talvez não relacionados como se fossem parte da doença micoplasmática. Foram descritas diversas síndromes clínicas com frequência suficiente para fornecer algum respaldo para uma relação causal.

## Comprometimento dermatológico

Foi relatada uma ampla variedade de distúrbios dermatológicos transitórios em associação à pneumonia por *Mycoplasma*, incluindo erupções maculares, morbiliformes e papulovesiculares, bem como eritema nodoso e urticária. Mais uma vez, a variedade e a alta incidência desses exantemas na ausência de infecção por *Mycoplasma* tornam difícil definir as relações, se houver alguma, entre essas ocorrências. Além disso, o papel da antibioticoterapia concomitante no desenvolvimento de exantemas durante a infecção por *M. pneumoniae* é desconhecido. O eritema multiforme maior ou síndrome de Stevens-Johnson constitui um distúrbio cutâneo que ocorre com frequência suficiente em associação à infecção por *M. pneumoniae* para fornecer alguma base para a existência de uma relação (Figura 301.3). Esse exantema foi descrito em até 7% dos pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* e consiste em vesículas eritematosas, placas e bolhas acometendo a pele, com localização particular nas junções mucocutâneas. As conjuntivas também podem estar acometidas, assim como órgãos do trato gastrintestinal e do sistema geniturinário, além das articulações. A síndrome de Stevens-Johnson tem sido associada a casos isolados de muitas outras infecções, incluindo algumas que podem se manifestar na forma de síndrome de pneumonia atípica, como a pneumonia dos legionários, a síndrome respiratória com conjuntivite adenoviral e a infecção por influenza B. Entretanto, a associação com a infecção por *M. pneumoniae* é, de longe, a mais comum. A síndrome de Stevens-Johnson tende a ocorrer em pacientes mais jovens com pneumonia por *Mycoplasma* e exibe uma preponderância masculina definida (2:1 a 4:1).

A patogenia da síndrome de Stevens-Johnson não está bem esclarecida. Supõe-se, há muito tempo, que a imunidade desempenha um importante

papel, porém, diversos relatos observaram a cultura de *M. pneumoniae* a partir das lesões. A relação com o nível de crioaglutininas é variável nessa doença. Foi sugerido que o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson possa ser o resultado de um aumento da sensibilidade aos antibióticos na presença de infecção por *M. pneumoniae*, mas a síndrome desenvolve-se em alguns pacientes até mesmo na ausência de antibioticoterapia prévia ou concomitante. Na maioria dos pacientes, as lesões desaparecem em 1 a 2 semanas sem formação de cicatriz, a não ser que ocorra impetiginização.

Foi descrita uma forma debilitante de mucosite associada a *M. pneumoniae* sem comprometimento cutâneo como síndrome de Stevens-Johnson atípica; todavia, atualmente, essa forma está sendo cada vez mais reconhecida como entidade distinta, denominada mucosite associada a *M. pneumoniae*.[5,6]

**FIGURA 301.3 Síndrome de Stevens-Johnson em criança com pneumonia por *Mycoplasma*.** (De Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2274.)

O fenômeno de Raynaud (ver Capítulo 72), um vasospasmo reversível e transitório dos dedos das mãos que se desenvolve com a exposição ao frio, não é, tecnicamente, uma síndrome dermatológica; todavia, manifesta-se na pele. Esse fenômeno é observado em muitas pessoas, habitualmente mulheres, sem qualquer associação com infecção. Embora o mecanismo biopatológico dessa condição na infecção por *M. pneumoniae* ainda não esteja esclarecido, pode estar relacionado com a ação *in vivo* de crioaglutininas (ver Diagnóstico, mais adiante). Outras complicações vasculares descritas na infecção por *M. pneumoniae* incluem oclusão da artéria carótida interna e infarto cerebral.

## Complicações cardíacas

As anormalidades cardíacas estão entre as manifestações extrapulmonares mais comumente descritas da infecção por *M. pneumoniae*. Os sinais e sintomas que sugerem comprometimento cardíaco consistem em arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e anormalidades eletrocardiográficas, particularmente defeitos de condução. Embora anormalidades cardíacas tenham sido descritas em até 10% dos casos de infecção por *M. pneumoniae*, outros relatos indicam uma prevalência muito menor. As complicações cardíacas são mais comuns com o aumento da idade. Prolongam a doença, mas raramente levam à morte. O mecanismo envolvido no dano cardíaco não é conhecido, porém, *M. pneumoniae* foi isolado do líquido pericárdico de pelo menos um paciente.

## Complicações neurológicas

Ocorrem complicações neurológicas em cerca de 0,1% das infecções por *Mycoplasma*, contudo, a prova da causa do acometimento do sistema nervoso central é um tanto tênue. O comprometimento do sistema nervoso central é mais comum em crianças, sendo a encefalite mais frequente e mais devastadora.[7] Foi relatada a ocorrência de meningite asséptica, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), mielite transversa, disfunção do tronco encefálico, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebral e neuropatia periférica. Os achados no líquido cerebrospinal são variáveis nesses casos, no entanto,

a resposta celular é habitualmente mínima, com ligeira elevação do nível de proteínas e concentração de glicose normal ou levemente reduzida. Com mais frequência, o diagnóstico de comprometimento do sistema nervoso central relacionado com *Mycoplasma* baseia-se na exclusão de outras causas, na presença de doença respiratória antecedente ou intercorrente e em elevação do título de anticorpos contra *M. pneumoniae* no soro. Em certas ocasiões, foram demonstrados anticorpos específicos contra *Mycoplasma* no líquido cerebrospinal, porém, esses títulos acompanharam paralelamente os títulos de anticorpos séricos. Em geral, as complicações neurológicas são reversíveis; entretanto, a mortalidade em pacientes com comprometimento do sistema nervoso central é mais alta do que naqueles que não apresentam esse comprometimento. Embora *M. pneumoniae* tenha sido isolado de alguns desses pacientes, a reação em cadeia da polimerase (PCR) não conseguiu detectar a presença de DNA de *M. pneumoniae* no líquido cerebrospinal de 11 pacientes considerados portadores de doença do sistema nervoso central relacionada com *M. pneumoniae* em bases sorológicas. Em consequência, foram sugeridos mecanismos imunes de lesão neural. Alguns micoplasmas elaboram uma neurotoxina, todavia, esta não foi descrita no caso de *M. pneumoniae*.

## *Complicações musculoesqueléticas, renais e hematopoéticas*

As poliartralgias são comuns na pneumonia por *Mycoplasma*, porém, a artrite monoarticular ou migratória é rara. Foram postulados mecanismos imunes, mas houve poucos relatos de isolamento de *M. pneumoniae* do líquido articular. Foram relatados vários dos casos de artrite franca em pacientes com hipogamaglobulinemia. Os micoplasmas não humanos provavelmente causam artropatia em várias espécies animais, e *M. hominis* tem sido associado à artrite humana. A rabdomiólise também tem sido cada vez mais relatada e pode estar associada a níveis muito altos de enzimas musculares, interleucina-18 e fator de necrose tumoral α.

Foram descritas complicações renais associadas ao depósito de imunocomplexos e títulos elevados de crioaglutininas. Existem vários relatos de casos de anemia aplásica associada a *M. pneumoniae*.

### Condições que levam a um aumento de suscetibilidade

Diversos relatos ressaltaram a gravidade incomum da infecção por *M. pneumoniae* em pacientes com doença falciforme ou com hemoglobinopatias relacionadas com falcização (ver Capítulo 154). Nesses pacientes, pode-se observar o desenvolvimento de grandes derrames pleurais e desconforto respiratório acentuado. *Mycoplasma pneumoniae* está associado à síndrome torácica aguda, particularmente em crianças com doença falciforme. A asplenia funcional e as deficiências de opsonização associadas podem contribuir para a infecção fulminante por *M. pneumoniae*, assim como a infecção por *S. pneumoniae*. Alguns pacientes com doença falciforme e com infecção por *M. pneumoniae*, que apresentam títulos extremamente elevados de crioaglutinina, podem sofrer necrose digital, conforme observado na infecção por *S. pneumoniae*. Crianças com síndromes de imunodeficiência foram objeto de relatos de caso de infecção por *M. pneumoniae*. Como as infecções por *Mycoplasma* são muito frequentes em crianças normais, a contribuição da imunodeficiência é incerta. O *M. pneumoniae* não é um agente oportunista muito comum em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), porém o *M. fermentans* (cepa *incognitus*) foi identificado nesses pacientes. Em crianças com síndrome de Down, foi também relatada a ocorrência de infecção por *M. pneumoniae* extremamente grave, porém, não letal.

## DIAGNÓSTICO

No curso da infecção por *M. pneumoniae*, ocorre produção de várias classes de anticorpos. Algumas dessas classes desempenham o papel desejado de produção de anticorpos – neutralização do agente –, enquanto outras parecem consistir em autoanticorpos. Estes últimos incluem aglutininas contra o pulmão, o encéfalo, cardiolipinas e músculo liso. As autoaglutininas mais bem estudadas são as iso-hemaglutininas frias. Foi constatado que essas aglutininas têm a capacidade de aglutinar eritrócitos a 4°C. A aglutinação foi reversível por meio de aquecimento da mistura de

soro e eritrócitos a 37°C e, diferentemente da hemaglutinação causada por mixovírus ou paramixovírus, foi passível de ser repetida com a mesma amostra, indicando que a enzima envolvida na destruição do receptor (neuraminidase) não desempenha nenhum papel na dissociação a 37°C.

O fenômeno da crioaglutinina, quando positivo, ocorre precocemente, porém, não é sensível nem específico. Outras doenças que podem dar origem a crioaglutininas incluem a mononucleose causada pelo vírus Epstein-Barr (anti-i), a infecção por citomegalovírus (anti-I), algumas outras doenças virais e linfoma. Um título a partir de 1:32 é altamente sugestivo de infecção por *M. pneumoniae*.

O diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma* é estabelecido principalmente em bases clínicas. O microrganismo pode ser cultivado em meios acelulares, contudo, os laboratórios de diagnóstico hospitalares, em sua maioria, não estão preparados para efetuar culturas de micoplasmas. Em consequência, há um considerável interesse no desenvolvimento de exames de diagnóstico rápidos com alta sensibilidade e especificidade. Esses ensaios são divididos em três categorias: detecção de imunoglobulinas específicas de *M. pneumoniae* no soro e detecção de antígenos específicos de *M. pneumoniae* ou sequências nucleotídicas diretamente em amostras clínicas. Em termos de diagnóstico, a imunoglobulina específica de *M. pneumoniae* de detecção mais útil é a IgM, visto que ela mais provavelmente indica uma infecção recente. Foram desenvolvidos imunoensaios ligados a enzimas para detectar IgM e IgG diretamente contra *M. pneumoniae*. Quando utilizado em pacientes com testes positivos para anticorpos fixadores do complemento, o imunoensaio enzimático apresentou uma especificidade de mais de 99% e sensibilidade de 98%. A especificidade foi mantida, porém, a sensibilidade caiu para apenas 46% quando a IgG isoladamente foi o alvo. Variações desses testes detectam anticorpos IgM dirigidos contra antígenos específicos de *M. pneumoniae*. Os testes são de realização simples e apresentam alta sensibilidade e especificidade; todavia, como todos esses exames são desenvolvidos para detectar anticorpos IgM, os resultados podem ser negativos no início da evolução da infecção (< 7 a 10 dias). Por conseguinte, não fornecem a confirmação desejada cedo o suficiente para guiar a terapia inicial.

A detecção de antígenos de *M. pneumoniae* diretamente em amostras de escarro foi obtida com o uso de um imunoensaio enzimático indireto de captura de antígeno. A especificidade do ensaio é alta, e os reagentes interagem apenas com *M. pneumoniae* e *Mycoplasma genitalium*. A sensibilidade também é relativamente alta (91%) quando o ensaio é utilizado em amostras de escarro e aspirados nasofaríngeos de pacientes com diagnóstico de infecção por *M. pneumoniae* por cultura ou sorologia.

Quando esse exame é realizado em laboratório, os resultados são apenas disponíveis depois de pelo menos 1 dia e, em alguns casos, 1 semana, porém, é possível realizar uma versão rápida à cabeceira do leito. Nesse exame, 1 m$\ell$ da amostra de sangue do paciente é colocado em tubo contendo anticoagulante. Prefere-se o tipo de tubo utilizado na coleta de amostras para determinação da protrombina. Antes do resfriamento, o exame mostra um revestimento uniforme do tubo pelos eritrócitos. O sangue é resfriado a 4°C colocando-o em gelo seco ou em refrigerador comum. Depois de vários minutos, examina-se o tubo à procura de aglutinação macroscópica dos eritrócitos. Em seguida, o tubo é reaquecido a 37°C em uma incubadora ou por exposição ao calor corporal e reexaminado. A aglutinação deve sofrer dissociação a 37°C, e o aspecto do tubo deve ser o mesmo daquele antes do esfriamento. Essa aglutinação e dissociação associadas à temperatura podem ser repetidas muitas vezes com a mesma amostra. Um resultado positivo no teste realizado à beira do leito correlaciona-se com um título no laboratório de 1:64 ou mais e, portanto, é menos sensível do que o exame laboratorial. Entretanto, pode ser executado em minutos e, se for positivo, é altamente sugestivo de crioaglutinina relacionada com *Mycoplasma*. A presença de crioaglutininas também pode artificialmente dar origem a índices macrocíticos secundários à aglutinação *in vitro* dos eritrócitos, conforme medido pelo método do contador Coulter. Neste caso, o índice de anisocitose eritrocitária deve ser alto, indicando uma heterogeneidade no tamanho medido dos eritrócitos.

Dois ensaios baseados em ácido nucleico foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o diagnóstico da infecção por

micoplasma, incluindo o ensaio Illumigene Mycoplasma (Meridian Bioscience, Inc.) e o Biofire Diagnostics FilmArray Respiratory Panel multiplex (BioFire Diagnostics). O ensaio Illumigene utiliza a Amplificação Isotérmica Mediada por Alça, utilizando sondas que reconhecem uma única cópia do gene da protease, enquanto o ensaio BioFire para 20 patógenos respiratórios comuns, incluindo *Mycoplasma*, utiliza a tecnologia da PCR aninhada (*nested*). Ambos os testes foram padronizados para uso de amostras de nasofaringe e apresentam excelente sensibilidade e especificidade quando comparados com ensaios sorológicos no contexto da doença respiratória aguda.

A detecção de sequências de nucleotídios específicas de *M. pneumoniae* em material clínico foi realizada com o uso de exames desenvolvidos localmente ou por grandes laboratórios de referência. Esses exames, que podem ser executados em poucas horas, detectam o DNA de *M. pneumoniae* (PCR) ou o RNA ribossômico (amplificação de ácido nucleico de transcriptase reversa). A alta sensibilidade e especificidade da PCR em tempo real realizada em amostra de escarro, aspirado nasofaríngeo ou *swab* de garganta sugerem que esse exame pode constituir um método de diagnóstico específico e rápido.[8]

Quando comparados com a PCR como padrão de referência de infecção comprovada, poucos dos ensaios de anticorpos disponíveis apresentam sensibilidade e especificidade aceitáveis; entretanto, as limitações potenciais desses exames diagnósticos estão relacionadas com sua natureza não quantitativa e o significado incerto dos resultados positivos, que podem ser obtidos na presença de colonização após resolução da infecção aguda. Nesses casos, o uso da sorologia, além da tecnologia da PCR, pode ser útil. Os futuros ensaios provavelmente utilizarão técnicas de detecção quantitativas que devem ajudar a distinguir entre colonização e infecção.

## TRATAMENTO

Apesar do número e da variedade de exames disponíveis para o diagnóstico de infecção por *M. pneumoniae*, a maioria dos casos é encontrada em ambiente ambulatorial e a instituição da terapia

antimicrobiana é empírica e baseada no reconhecimento clínico da síndrome.

Não há necessidade de terapia antimicrobiana para a infecção das vias respiratórias superiores por micoplasma e a etiologia micoplasmática dessa síndrome frequentemente não é diagnosticada. A pneumonia causada por *Mycoplasma* é autolimitada e não comporta risco à vida na maioria dos casos. Entretanto, o tratamento com agentes antimicrobianos efetivos pode encurtar a duração da doença e, ao reduzir a tosse e o número de microrganismos por unidade de volume de escarro, pode diminuir a disseminação da infecção para contatos. Tendo em vista a natureza esporádica da pneumonia por *Mycoplasma*, a maioria dos estudos de eficácia antimicrobiana não se concentra nesse único agente, mas no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (ver Capítulo 91), da qual *Mycoplasma* representa uma porcentagem variável. Uma análise retrospectiva das causas específicas possibilita, em seguida, estabelecer a eficácia específica contra o micróbio.

Como seria previsto pela ausência de uma parede celular, todos os micoplasmas, incluindo *M. pneumoniae*, não são afetados pelos antibióticos betalactâmicos, como as penicilinas e as cefalosporinas. Os aminoglicosídeos são efetivos *in vitro*, porém, sua eficácia não foi avaliada *in vivo*. A base do tratamento da infecção do sistema respiratório por *M. pneumoniae* é constituída pelos macrolídios e tetraciclinas.[9] O uso de uma dessas classes de medicamentos reduz significativamente a duração da doença. A resolução dos achados radiográficos pode levar 1 semana ou mais, até mesmo com terapia apropriada (ver Figura 301.1), e os microrganismos podem continuar sendo cultivados a partir de amostras de escarro por várias semanas após um ciclo completo de tratamento clinicamente efetivo. Isso pode resultar de que, embora *M. pneumoniae* provoque doença respiratória como parasita extracelular, ele também tem a capacidade de residir intracelularmente, tornando sua erradicação *in vivo* difícil em contraste com culturas celulares. O efeito da

terapia sobre as manifestações extrapulmonares não é conhecido. *Mycoplasma hominis* não é sensível à eritromicina.

Em razão dos efeitos adversos da eritromicina e tetraciclina, há considerável interesse pela eficácia antimicoplasmática de outros agentes. A doxiciclina é ligeiramente mais bem tolerada do que a tetraciclina e pode ser administrada em duas doses diárias, em vez de três. A doxiciclina *in vitro* é tão efetiva quanto a tetraciclina contra *M. pneumoniae*.

Várias outras classes de agentes antimicrobianos apresentam atividade *in vitro* e *in vivo* significativa contra *M. pneumoniae* e outras espécies de *Mycoplasma*, incluindo as fluoroquinolonas, os macrolídios de amplo espectro (azitromicina, claritromicina) e membros da classe de antimicrobianos de macrolídios-lincomicina-estreptogramina-cetolídios (MLSK). Não se dispõe de dados satisfatórios sobre a duração ideal da terapia necessária para minimizar o estado de portador e a ocorrência de recidiva com esses agentes.

Os macrolídios são mais ativos *in vitro* do que as tetraciclinas. As fluoroquinolonas têm atividade adequada para o tratamento dessas infecções. São mais ativas do que as tetraciclinas, contudo, pelo menos 100 vezes menos ativas do que os macrolídios. As estreptograminas também são menos ativas do que os macrolídios, porém, mais ativas do que as tetraciclinas. Nos EUA, há um diferencial de custo significativo no uso desses medicamentos, mesmo na forma de genéricos. O custo da azitromicina é 5 a 7 vezes maior que o da eritromicina ou doxiciclina, e o levofloxacino é 12 vezes mais caro do que a eritromicina e 20 vezes mais caro do que a doxiciclina.

Nessa última década, surgiram relatos crescentes, inicialmente da Ásia e, mais tarde, em outras áreas, incluindo os EUA,[10] descrevendo uma redução da sensibilidade dos isolados de *M. pneumoniae* aos macrolídios. Em 2012, um estudo realizado na China relatou uma resistência de 95% aos macrolídios. Nos EUA, a resistência alcançou 13% em 2015. Tendo em vista todos esses dados, a terapia recomendada inclui

doxiciclina, 100 mg a cada 12 horas em crianças de mais idade e adultos, ou azitromicina, 500 mg no dia 1 e, em seguida, 250 mg a cada 24 horas. As crianças pequenas devem receber azitromicina (10 a 12 mg no dia 1, seguidos de 5 mg/kg/dia).[A1] Em virtude de sua meia-vida mais longa, um ciclo de dez dias de azitromicina deve proporcionar uma terapia adequada. Recentemente, a American Academy of Pediatrics sancionou o uso de um ciclo curto de doxiciclina em crianças com menos de 8 anos, tornando esse fármaco uma alternativa apropriada para crianças de menos idade. A duração habitual da terapia com doxiciclina é de 14 dias; ciclos mais curtos podem levar à ocorrência de recidivas. Foi relatado que o acréscimo de corticosteroides (p. ex., prednisolona, 1 mg/kg, 2 vezes/dia, durante 3 dias, com redução gradual ao longo de 1 semana) diminui a duração dos sintomas em crianças com infecções graves ou refratárias,[A2,11] particularmente quando os níveis séricos de lactato desidrogenase são superiores a cerca de 300 UI/ℓ.

## PREVENÇÃO

Os surtos de infecção respiratória por *M. pneumoniae* entre recrutas militares despertaram interesse na produção de uma vacina para proteção contra esse microrganismo. As vacinas obtidas induziram respostas específicas de anticorpos, porém, a proteção foi limitada a não mais do que 50% dos indivíduos vacinados. As vacinas vivas utilizando micoplasmas de tipo silvestre atenuados e mutantes sensíveis à temperatura não demonstraram ser mais efetivas. Em um estudo, os voluntários que receberam a vacina mas que não produziram uma resposta de anticorpos, apresentaram doença mais grave quando estimulados novamente com *Mycoplasma* de tipo silvestre em comparação com pessoas não vacinadas.

Embora *M. pneumoniae* seja, talvez, a principal causa de síndrome de pneumonia atípica em populações fechadas, o entusiasmo pelo desenvolvimento de uma vacina para essa doença diminuiu. A nova tecnologia envolvendo imunização com biblioteca de expressão de DNA

demonstrou ser bem-sucedida em estudos de animais com micoplasmas não humanos, e esses métodos podem proporcionar um novo estímulo para o desenvolvimento de uma vacina contra *M. pneumoniae*.

### Prevenção secundária

O uso de antibióticos profiláticos em membros da família expostos a *Mycoplasma* diminui a doença clínica nesses pacientes, porém, a soroconversão não é evitada. Um estudo mostrou que a profilaxia com azitromicina, administrada em uma dose de ataque de 500 mg e 250 mg/dia nos dias 2 a 5, reduziu significativamente a taxa de ataque secundário de infecção por *M. pneumoniae* em uma instituição de cuidados prolongados.

## OUTRAS ESPÉCIES DE *MYCOPLASMA*

Outras infecções comprovadas por *Mycoplasma* incluem aquelas do sistema urogenital causadas por espécies de *Ureaplasma*, *M. hominis* e *M. genitalium*; infecções de feridas causadas por *M. hominis*; e a infecção sistêmica fulminante em pacientes imunocomprometidos causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*).

## EPIDEMIOLOGIA

*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *M. hominis* e *M. genitalium* são disseminados por via sexual, não estão bem documentados (Tabela 301.1) e são difíceis de cultivar; entretanto, podem ser melhor identificados por meio de teste com amplificação de ácido nucleico. Sua verdadeira incidência e prevalência não estão bem definidas, assim como seu impacto sobre a saúde pública.

## BIOPATOLOGIA

Os micoplasmas genitais ligam-se às células por meio de uma proteína de adesão, bem como por meio de proteínas de membrana associadas a lipídios, que aderem por meio de receptores *toll-like*. Uma vez no interior da célula, o *M. genitalium* desencadeia a elaboração de numerosas citocinas que provocam inflamação.

| Tabela 301.1 | Locais e infecções relacionados com outros micoplasmas humanos diferentes de *M. pneumoniae*. | | |
|---|---|---|---|
| **SUBGRUPO** | **LOCAIS DE ISOLAMENTO** | **DOENÇAS** | **OCORRÊNCIA** |
| *M. hominis* | Sistema GU (F > M) | Cervicite, vaginite, prostatite? | Comum |
| | Conjuntiva (recém-nascido) | Conjuntivite | |
| | Sangue (periparto) | Sepse periparto | |
| | Feridas cirúrgicas, articulações | Infecção de esternotomia, artrite | |
| *M. orale* | Orofaringe | ? | Comum |
| *M. salivarium* | Orofaringe, gengiva | Doença periodontal? | Comum |
| *M. fermentans* | Sistema GU, sangue, tecidos | Doença multissistêmica na AIDS | Incomum |
| *M. genitalium* | Sistema GU | Uretrite, cervicite, DIP | Incomum |
| *Ureaplasma* spp. | Sistema GU | Uretrite, infecção GU superior | Comum |

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; F = sexo feminino; GU = geniturinário; M = sexo masculino; DIP = doença inflamatória pélvica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As doenças atribuídas a espécies de *Ureaplasma* incluem infecção do trato urinário, com e sem formação de cálculos. O microrganismo foi implicado como causa de baixo peso em recém-nascidos.

Há evidências cada vez mais numerosas de que a infecção crônica por *M. genitalium* provoca uretrite não gonocócica (ver Capítulo 269) em homens e cervicite e doença inflamatória pélvica (ver Capítulos 269, 283 e 302) em mulheres, nas quais resulta, em alguns casos, em infertilidade por fator tubário (ver Capítulo 223), nascimento pré-termo e aborto espontâneo.[12,13] A infecção crônica por *M. genitalium* pode aumentar a aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) por meio de aumento de sua eliminação, e a prevalência de *M. genitalium* parece ser maior em pacientes com HIV do que na população geral.

*Mycoplasma hominis* é um comensal geniturinário e oral comum e também foi documentado como causa de endometrite e febre pós-parto. *Mycoplasma hominis* também pode causar infecção de ferida esternal após cirurgia cardiotorácica e foi implicado no desenvolvimento de artrite em pacientes imunocomprometidos.

*Mycoplasma salivarium* pode estar envolvido na doença periodontal. *Mycoplasma fermentans* cepa *incognitus* foi identificado há aproximadamente quatro décadas como agente infeccioso em pacientes imunocomprometidos, nos quais provoca comprometimento multissistêmico fulminante.

## DIAGNÓSTICO

O desenvolvimento de testes de amplificação de ácido nucleico, como a PCR, aumentou a capacidade de detecção de *M. genitalium* e de outros micoplasmas genitais em secreções. Todavia, a sensibilidade e a especificidade desses exames parecem variar. Alguns testes disponíveis no comércio podem detectar vários micoplasmas e clamídias em um único

painel, e o aprimoramento e a padronização desses testes deverão levar a uma maior clareza do papel patogênico desses microrganismos.

### TRATAMENTO

*Mycoplasma hominis* não é sensível aos macrolídios, mas é sensível aos outros antimicrobianos recomendados para a infecção causada por *M. pneumoniae*. A azitromicina (1 g em dose única) produz uma taxa de cura significativamente mais alta na uretrite associada a *M. genitalium* do que a doxiciclina em múltiplas doses. A taxa de sucesso de dose única de 500 mg de azitromicina é de apenas cerca de 60%, enquanto o moxifloxacino pode ser bem-sucedido em quase 90% dos casos.[14]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da doença em sua fase inicial, sem cicatriz do colo do útero e das tubas uterinas, é relativamente satisfatório. Todavia, o tratamento de todos os parceiros sexuais do caso-índice é de suma importância para evitar a reinfecção. O prognóstico também depende da sensibilidade dos microrganismos envolvidos. É muito provável que haverá resistência aos antimicrobianos no futuro, exatamente como foi o caso da azitromicina no passado.

A1. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, et al. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004875.

A2. Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2014;60:338-342.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: a potentially severe infection. *J Clin Med Res*. 2018;10:535-544.
2. Maselli DJ, Medina JL, Brooks EG, et al. The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58:253-260.
3. Waites KB, Xiao L, Liu Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:747-809.
4. Clemmons NS, Jordan NN, Brown AD, et al. Outbreak of *Chlamydia pneumoniae* infections and X-ray-confirmed pneumonia in army trainees at Fort Leonard Wood, Missouri, 2014. *Mil Med*. 2019. [Epub ahead of print.]
5. Vujic I, Shroff A, Grzelka M, et al. *Mycoplasma pneumoniae*–associated mucositis—case report and systematic review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:595-598.
6. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:239-245.
7. Kammer J, Ziesing S, Davila LA, et al. Neurological manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children and their long-term follow-up. *Neuropediatrics*. 2016;47:308-317.
8. Huang C, Huang PT, Yao JY, et al. Pooled analysis of nuclear acid sequence-based amplification for rapid diagnosis of

*Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Clin Lab Anal*. 2019. [Epub ahead of print.]

9. Tashiro M, Fushimi K, Kawano K, et al. Comparison of efficacy of antimicrobial agents among hospitalized patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Japan during large epidemics of macrolide-resistant *M. pneumoniae* infections: a nationwide observational study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1837-1842.
10. Diaz MH, Benitez AJ, Winchell JM. Investigations of *Mycoplasma pneumoniae* infections in the United States: trends in molecular typing and macrolide resistance from 2006 to 2013. *J Clin Microbiol*. 2015;53:124-130.
11. Miyashita N, Kawai Y, Inamura N, et al. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults. *J Infect Chemother*. 2015;21:153-160.
12. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:418-426.
13. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: yet another challenging STI. *Lancet*. 2017;17:795-796.
14. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1228-1236.

***Mycoplasma pneumoniae* é uma das causas mais comuns da síndrome da pneumonia atípica. Outro microrganismo que compartilha muitas das características dos microrganismos causadores dessa síndrome é:**

- A. *Streptococcus pneumoniae*.
- B. *Chlamydophila pneumoniae*.
- C. *Staphylococcus aureus*.
- D. *Klebsiella pneumoniae*.
- E. *Acinetobacter baumannii*.

Concluir questão

**Qual das seguintes classes de antimicrobianos *não* seria efetiva no tratamento da pneumonia causada por *M. pneumoniae* em um adulto jovem?**

- A. Fluoroquinolonas.
- B. Penicilinas resistentes à betalactamase.
- C. Macrolídios de espectro estendido.
- D. Tetraciclinas.
- E. Classe MLSK.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre as crioaglutininas que ocorrem em cerca de 50 a 70% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae*?**

A. São anticorpos IgG dirigidos contra o ácido nucleico do microrganismo.

B. São secretadas pelo microrganismo como parte do processo infeccioso.

C. Ajudam a neutralizar o microrganismo, protegendo, assim, o hospedeiro.

D. São anticorpos IgM dirigidos contra antígenos presentes nos eritrócitos do hospedeiro.

E. Quando presentes, são patognomônicas da infecção por *Mycoplasma*.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre *Mycoplasma hominis*?**

A. Provoca sepse puerperal.

B. É sensível aos macrolídios, assim como os outros micoplasmas.

C. Trata-se de uma causa comum de cardite infecciosa.

D. É a causa mais comum de infecção não bacteriana do trato urinário.

E. Na natureza, o gato selvagem é o principal reservatório.

Concluir questão

**Qual dos seguintes padrões radiográficos do tórax seria mais característico da pneumonia por *M. pneumoniae*?**

A. Pneumotórax.

B. Infiltrados alveolares multilobares densos.

C. Infiltrado unilobar denso com derrame pleural ipsilateral.

D. Ausência de infiltrado.

E. Padrão intersticial multifocal.

Concluir questão

# 302 DOENÇAS CAUSADAS POR CLAMÍDIAS

WILLIAM M. GEISLER

## DEFINIÇÃO

As clamídias são bactérias intracelulares obrigatórias que causam uma variedade de doenças em seres humanos e em animais e muita morbidade. Na taxonomia, as clamídias foram originalmente classificadas em um único gênero, *Chlamydia*. Com base na análise de sequência dos genes rRNA 16S, foi proposta a revisão da taxonomia das clamídias para estabelecer dois gêneros: *Chlamydia* e *Chlamydophila*. Entretanto, com base em dados adicionais sobre sequências do genoma das clamídias e reuniões na comunidade científica especializada em *Chlamydia*, chegou-se ao acordo de que a família Chlamydiaceae deverá conter um único gênero, *Chlamydia*. Nessa família, são atualmente reconhecidas nove espécies: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. pecorum*, *C. muridarum*, *C. felis*, *C. abortus*, *C. suis* e *C. caviae*. *Chlamydia trachomatis* é classificada em um biovar tracoma e um biovar linfogranuloma venéreo (LGV). O presente capítulo limita-se às doenças humanas causadas por clamídias.

### O patógeno

As clamídias apresentam uma estrutura com parede celular gram-negativa, que consiste em uma membrana externa, que contém lipopolissacarídeo, e em uma membrana citoplasmática interna. A membrana externa contém uma única proteína de membrana externa principal de 40 kDa, OmpA (também conhecida como MOMP), e duas proteínas menores associadas à membrana externa ricas em cisteína (OmcA e OmcB); por meio de ligação pontes dissulfeto intermolecular e intramolecular, essas proteínas formam um complexo que confere rigidez estrutural.

As clamídias crescem apenas no interior de vacúolos intracelulares delimitados por membranas, denominados inclusões,[1] que isolam o microrganismo dos ambientes extracelular e citoplasmático. As clamídias compartilham um ciclo de desenvolvimento bifásico distinto (Figura 302.1), que inclui uma forma infecciosa extracelular, metabolicamente inativa (corpo elementar), e uma forma intracelular de replicação (corpo reticulado). Estudos *in vitro* mostram que as clamídias podem entrar em um estado persistente em determinadas condições (tratamento com penicilina, estímulo por determinadas citocinas, restrição de nutrientes selecionados), em que a sua atividade metabólica é reduzida, e elas podem se tornar mais refratárias ao tratamento antibiótico; não se sabe ao certo se esse processo ocorre *in vivo*. As clamídias são incapazes de sintetizar trifosfato de adenosina e, portanto, dependem da célula hospedeira para a obtenção de nutrientes para suprir suas necessidades energéticas.

Após o sequenciamento de vários genomas de clamídias, surgiu um maior conhecimento acerca da sua biologia molecular. Foram identificadas proteínas polimórficas da membrana externa, porém, o seu papel na patogenia ainda não foi esclarecido. Foi também constatado que as clamídias expressam proteínas que se localizam na superfície citoplasmática da membrana de inclusão (p. ex., IncA). Foi demonstrado que *C. trachomatis* apresenta genes de secreção tipo III, que podem codificar um aparelho de secreção, proporcionando um meio para o transporte de proteínas. As clamídias apresentam genomas pequenos (*C. trachomatis* contém 894 genes codificadores de proteínas, enquanto *C. psittaci* contém 1.052 genes). A maioria das cepas de *C. trachomatis* e algumas cepas de *C. psittaci* contêm um plasmídio críptico de 7 quilobases.

## BIOPATOLOGIA

Os macrófagos constituem as principais células hospedeiras de *C. psittaci* e biovar LGV de *C. trachomatis*, enquanto as principais células hospedeiras do biovar tracoma de *C. trachomatis* e das cepas de *C. pneumoniae* são

células epiteliais colunares nas mucosas. O tropismo da célula hospedeira correlaciona-se com o tipo de inflamação desencadeada pelas clamídias. O biovar LGV e *C. psittaci* produzem inflamação granulomatosa, que é característica das reações de hipersensibilidade tardia. O biovar tracoma produz exsudato neutrofílico durante a infecção aguda e infiltração mononuclear da submucosa, com formação de folículos linfoides, durante os estágios mais tardios da infecção.

As clamídias desencadeiam respostas imunes tanto humorais quanto celulares. A infecção pode persistir ou pode sofrer recorrência, mesmo após o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa, sugerindo que o microrganismo desenvolveu estratégias para evasão imune. As infecções persistentes ou recorrentes podem desencadear respostas imunes celulares inflamatórias que causam lesão tecidual.

## DOENÇAS CAUSADAS POR CLAMÍDIAS

A Tabela 302.1 fornece um resumo das doenças causadas por clamídias em seres humanos, com suas características clínicas e laboratoriais associadas.

### *Chlamydia trachomatis*

A infecção por *C. trachomatis* é uma infecção bacteriana comum em seres humanos, responsável por uma morbidade significativa em todo o mundo. Os isolados de *C. trachomatis* foram diferenciados em 18 sorovares principais (*i. e.*, os tipos OmpA), com base nas variações da OmpA, identificadas na reatividade cruzada de antígenos no teste de microimunofluorescência. As principais doenças causadas por *C. trachomatis* são o tracoma, que é causado pelos sorovares A, B, Ba e C; infecções sexualmente transmissíveis e transmitidas no período perinatal, causadas pelos sorovares D a K (e, raramente, pelos sorovares B e Ba); e o LGV transmitido sexualmente, que é causado pelos sorovares L1, L2, L2a e L3. O sequenciamento do gene *ompA* levou ao reconhecimento de mais variantes de OmpA, incluindo L2b. A tipagem de sequências *multilocus* é uma ferramenta mais recente que tem sido utilizada para maior discriminação entre cepas de *C. trachomatis* do mesmo genótipo OmpA. O tracoma e o LGV são endêmicos nas áreas em desenvolvimento do mundo (embora surtos de LGV também tenham ocorrido em populações de homens que fazem sexo com homens nos países desenvolvidos), enquanto as infecções por clamídias não LGV sexualmente transmissíveis e transmitidas no período perinatal ocorrem em todo o mundo.

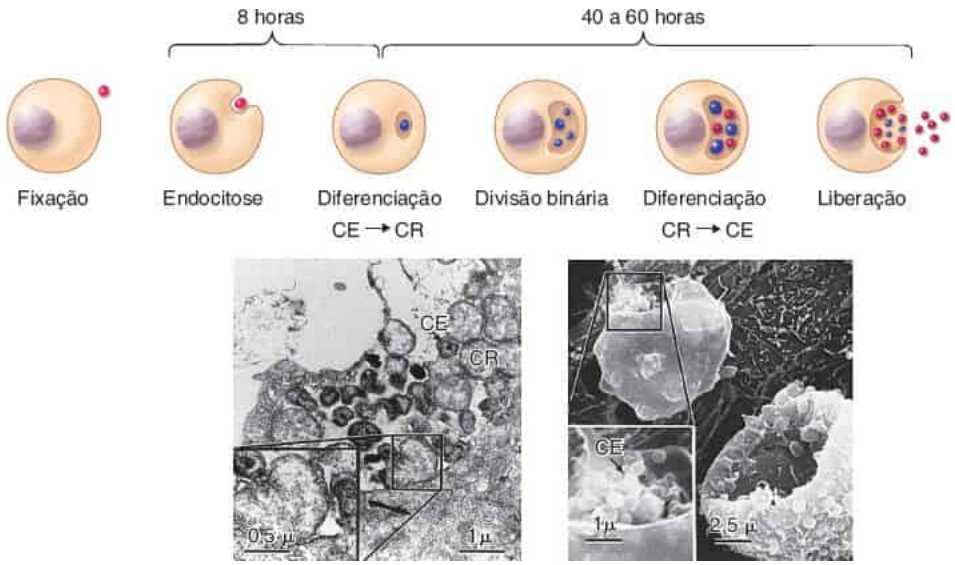


**FIGURA 302.1 Ciclo de desenvolvimento das clamídias.** O *painel superior* mostra o ciclo de desenvolvimento comum a todas as clamídias. Os *pontos vermelhos* representam os corpos elementares (CE), enquanto os *pontos azuis* representam os corpos reticulados (CR). As clamídias infectam as células eucarióticas por meio de vários mecanismos de fixação. Após a fixação, os CE entram na célula, dentro de um vacúolo delimitado por membrana, que não se funde com lisossomos. Os CE se reorganizam em CR e multiplicam-se 8 a 12 vezes de modo assíncrono, com tempo de duplicação de 2 a 3 horas. Ao término do ciclo de crescimento, os CR diferenciam-se de volta aos CE, e cada inclusão produz 100 a 1.000 novos CE infecciosos. No *painel inferior da esquerda*, uma micrografia eletrônica de transmissão obtida 40 horas após a infecção mostra os grandes CR e os CE menores, que apresentam uma estrutura nucleoide condensada dentro do citoplasma. O *painel inferior da direita*, que é uma micrografia eletrônica de varredura obtida 60 horas após a infecção, mostra um vacúolo delimitado por membrana contendo muitos CE saindo de uma célula HeLa infectada.

**Tabela 302.1** Principais doenças causadas por clamídias em seres humanos e características clínicas e laboratoriais associadas.

| ESPÉCIE | SOROVAR | DOENÇA | VIA DE TRANSMISSÃO | DIAGNÓSTICO | PREVENÇÃO |
|---|---|---|---|---|---|
| *C. trachomatis* | A–C | Tracoma | Fômites, moscas que pousam nos olhos | Critérios clínicos ou cultura/NAAT | Estratégia SAI |
| | D–K | Uretrite, cervicite, proctite, epididimite, DIP | Contato sexual | NAAT | Abstinência ou monogamia, educação, uso de preservativo tratamento d parceiro |
| | D–K | Conjuntivite de inclusão, | Contato perinatal | Cultura, DFA, NAAT ou sorologia | Rastreamento das clamídia pré-natal: |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | pneumonia do lactente | | (para a pneumonia) | tratamento das mães infectadas |
| | L1–L3 | Linfogranuloma venéreo | Contato sexual | Sorologia ou cultura/NAAT mais tipagem OmpA | Abstinência ou monogamia, educação, uso de preservativo tratamento d parceiro |
| *C. pneumoniae* | Um | Infecções das vias respiratórias superiores, pneumonia atípica, exacerbações da asma | Gotículas respiratórias | Sorologia ou cultura/PCR | Nenhuma |
| *C. psittaci* | Múltiplos | Psitacose, pneumonia atípica, doença febril | Secreções aerossolizadas de aves, poeira | Sorologia | Quarentena ou administraçã de clortetracicli a aves importadas, evitação ou precauções para indivíduos d risco |

DFA = teste com anticorpo fluorescente direto; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; PCR = reação em cadeia da polimerase; DIP = doença inflamatória pélvica; SAFE = acrônimo para a estratégia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (em inglês): cirurgia (para triquíase), antimicrobianos (tratamento periódico da comunidade), limpeza facial e melhoria do ambiente.

## TRACOMA

### EPIDEMIOLOGIA

O tracoma é uma conjuntivite folicular crônica. A incidência global é desconhecida, porém, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 21,4 milhões de pessoas apresentam tracoma ativo. O tracoma é endêmico em mais de 41 países e é particularmente comum em áreas pobres da África Subsaariana, onde a prevalência da doença em crianças pode ultrapassar 40%. De acordo com a OMS, existem 190,2 milhões de pessoas que vivem em áreas endêmicas do tracoma. O tracoma é um grande problema de saúde pública, visto que a cicatriz do tracoma provoca cegueira, afetando 7,2 milhões de pessoas de acordo com as estimativas da OMS. O tracoma constitui a causa evitável mais comum de cegueira no mundo. Com frequência, o tracoma ativo ocorre nos primeiros anos de vida. A inflamação por tracoma recorrente ou persistente pode levar à formação de cicatriz conjuntival, que finalmente pode causar dano à córnea e cegueira posteriormente na vida. Os sorovares de *C. trachomatis* que produzem tracoma são disseminados por contato direto com dedos ou fômites (p. ex., toalhas, lenços) contaminados com secreções oculares de uma pessoa infectada ou por moscas que pousam nos olhos. Em razão desse modo de transmissão, o tracoma frequentemente se agrupa em famílias. Os fatores de risco para o tracoma incluem a falta de higiene facial, o acesso limitado à água, a falta de saneamento e a proximidade com outras pessoas infectadas ou existência de uma alta densidade de moscas que pousam nos olhos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tracoma apresenta dois estágios, que podem se sobrepor. Inicialmente, o tracoma começa como uma conjuntivite folicular inflamatória (*i. e.*, tracoma ativo). Com a eversão da pálpebra superior, é possível visualizar folículos linfoides brancos ou amarelo-claros na superfície conjuntival tarsal superior, e podem ser observadas papilas entre os folículos. Pode ocorrer também secreção ocular aquosa ou mucoide mínima. No tracoma ativo mais grave, pode haver espessamento e edema da conjuntiva. Subsequentemente, a inflamação conjuntival pode progredir, causando uma cicatriz da conjuntiva tarsal superior (o estágio cicatricial da doença). A cicatriz deforma a pálpebra e pode levar a uma curvatura interna dos cílios, podendo resultar em abrasão da córnea (triquíase). Com o passar do tempo, a triquíase provoca edema da córnea, ulceração, vascularização (*pannus*), cicatrizes e opacificação. O dano à córnea leva a uma diminuição da visão ou cegueira, que ocorre principalmente em adultos jovens e pessoas de meia-idade. A conjuntivite viral (p. ex., por adenovírus) apresenta manifestações clínicas semelhantes às do tracoma ativo, porém, é autolimitada e, em geral, regride no decorrer de 1 semana. O tracoma pode ser complicado por superinfecção por outros patógenos bacterianos (p. ex., *Haemophilus influenzae*), cuja presença deve ser considerada quando houver secreção ocular purulenta ou inflamação significativa da conjuntiva bulbar.

## DIAGNÓSTICO

Como a maioria dos casos de tracoma ocorre em países em desenvolvimento sem acesso a exames laboratoriais ou aos recursos necessários, o tracoma é, com frequência, diagnosticado clinicamente com base nos achados de tracoma ativo (presença de folículos na conjuntiva tarsal superior ou espessamento inflamatório pronunciado da conjuntiva tarsal) ou na doença cicatricial. Quando há laboratórios disponíveis, a detecção de *C. trachomatis* fornece evidências definitivas de tracoma ativo e pode identificar a infecção em indivíduos com evidências clínicas mínimas de tracoma ativo. O isolamento do microrganismo em cultura celular é uma maneira de detectar *C. trachomatis*, porém, a sensibilidade do teste é inferior a 50% e os métodos são muito trabalhosos. Os testes sem cultura apresentam maior sensibilidade no tracoma ativo. Por exemplo, os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) são os exames de diagnóstico mais sensíveis, contudo, não são amplamente disponíveis em muitas áreas endêmicas de tracoma. É incomum que adultos com cicatrização tardia tenham *C. trachomatis* detectada por qualquer um desses ensaios.

### TRATAMENTO

O tracoma ativo pode ser tratado com pomada oftálmica de tetraciclina, aplicada 2 vezes/dia, durante 6 semanas ou com macrolídios orais.[2] O tratamento com macrolídios orais é preferido, em parte porque os locais extracelulares, como a nasofaringe, podem estar infectados em crianças pequenas. A azitromicina oral em dose única (20 mg/kg; dose máxima de 1 g) é tão efetiva quanto a pomada de tetraciclina e é mais vantajosa em termos de adesão do paciente ao tratamento e perfil de efeitos colaterais. A aplicação de tetraciclina pode irritar a superfície ocular.

A intervenção cirúrgica constitui o único tratamento efetivo para a triquíase. A cirurgia de rotação da pálpebra impede que os cílios causem abrasão da córnea, evitando a cegueira e outros sintomas não visuais.[3] A recorrência da triquíase após cirurgia é uma grande preocupação, e as taxas de recorrência são altamente variáveis entre os estudos. Outras preocupações incluem a acessibilidade à cirurgia e a aceitação do paciente.

## PREVENÇÃO

A OMS comprometeu-se em eliminar o tracoma causador de cegueira até 2020 e recomenda que todos os países com tracoma endêmico adotem a estratégia SAFE: cirurgia (para a triquíase), antimicrobianos (tratamento periódico amplo para a comunidade), limpeza facial e melhoria ambiental. O tratamento em massa de uma comunidade com azitromicina oral em dose única é seguro e reduziu drasticamente a prevalência da infecção por até 1 ano após o tratamento; foi também constatada a redução da mortalidade infantil.[A1] O tratamento anual com azitromicina é recomendado para as regiões endêmicas de tracoma. A reintrodução do tracoma após tratamento em

massa foi demonstrada, o que pode ser decorrente, em parte, de uma diminuição da imunidade de rebanho. O tratamento repetido em massa (a cada poucos meses) proporciona uma proteção de rebanho para toda comunidade.

É improvável que o tratamento em massa com antibióticos como única intervenção para a eliminação do tracoma seja bem-sucedido se não forem abordados outros fatores que facilitam a transmissão. A lavagem do rosto e a boa higiene ajudam a reduzir o risco de transmissão por meio de contato com os dedos e as moscas. Embora a promoção da limpeza facial por meio de campanhas educacionais possa ser uma das intervenções mais importantes, a manutenção dessa mudança de comportamento pode ser um desafio. A obtenção de melhores condições ambientais, por meio de medidas que reduzam a densidade das moscas na família e na comunidade, melhora no descarte do lixo e acesso à água limpa, também pode limitar a transmissão. A melhora das condições socioeconômicas em uma comunidade correlaciona-se ao declínio na prevalência do tracoma.

## INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E TRANSMITIDAS NO PERÍODO PERINATAL POR CLAMÍDIAS

### EPIDEMIOLOGIA

As clamídias são responsáveis pela infecção bacteriana sexualmente transmitida mais prevalente nos EUA. Em 2017, mais de 1,7 milhão de infecções foram notificadas aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC).[4] O número de casos relatados aumenta a cada ano; isso pode refletir os maiores esforços de rastreamento das clamídias, em vez de um verdadeiro aumento da carga de infecção,[5] porém não há evidências robustas para respaldar um aumento nas taxas de rastreamento, de modo que é possível que haja um verdadeiro aumento no número de casos de infecção por clamídia. Tendo em vista a subnotificação e o sub-rastreamento, os CDC estimam que mais de 2,8 milhões de novas infecções por clamídia ocorram anualmente nos EUA. As taxas mais altas de prevalência de clamídia foram associadas a pessoas de idade mais jovem (adolescentes e adultos jovens sexualmente ativos), a grupos étnicos minoritários seletos (particularmente afro-americanos) e a parceiros sexuais novos ou múltiplos. A prevalência das clamídias é maior nas mulheres do que nos homens; ainda não foi esclarecido se essa diferença ocorre em razão das maiores taxas de rastreamento em mulheres ou se as mulheres podem ser mais suscetíveis à aquisição ou persistência da infecção. A prevalência das clamídias é mais alta no sudeste dos EUA. O custo total estimado atribuível à doença por clamídia nos EUA ultrapassa 2,4 bilhões de dólares anualmente. Dentro de uma perspectiva global, a OMS estima que ocorrem cerca de 131 milhões de novos casos de infecção por clamídia anualmente. Além dos efeitos adversos sobre a saúde reprodutiva da mulher, as clamídias apresentam impacto substancial sobre os desfechos pré-natais e perinatais e facilitam a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### Uretrite

*Chlamydia trachomatis* constitui a causa mais comum de uretrite não gonocócica em homens,[6] sendo responsável por 20 a 50% dos casos. Embora a maioria dos homens com uretrite por clamídia seja assintomática, os estudos em locais de alta prevalência (p. ex., clínicas de infecções sexualmente transmissíveis) relataram que 40 a 60% dos homens com uretrite por clamídia apresentam sintomas. Os sintomas mais frequentes consistem em desconforto uretral (prurido ou dor) com a micção e corrimento uretral. Ao exame físico, é possível visualizar uma quantidade pequena a moderada de corrimento uretral transparente ou turvo/mucoide (raramente purulento) (Figura 302.2A). Algumas vezes, o corrimento uretral torna-se aparente apenas após o esvaziamento da uretra no sentido da base do pênis para a glande; isso deve ser considerado em homens que se queixam de sintomas uretrais, porém, sem corrimento uretral na inspeção inicial. A coloração de Gram de um *swab* uretral revela cinco ou mais leucócitos polimorfonucleares (PMN) por campo de imersão em óleo (1.000×) na maioria das infecções por clamídia (Figura 302.2B). As clamídias não podem ser visualizadas na coloração de Gram. Até 20% dos homens com uretrite por clamídia apresentam menos de cinco PMN por campo de imersão em óleo na coloração de Gram da amostra uretral, refletindo o fato de que a inflamação mínima pode ser desencadeada em alguns casos de uretrite por clamídia. A inflamação uretral também pode ser detectada por um resultado positivo da esterase dos leucócitos urinários em amostra de urina de primeiro jato não centrifugada.

A uretrite por *C. trachomatis* também ocorre em mulheres, que podem ser assintomáticas ou apresentar uma síndrome uretral aguda, caracterizada por disúria, polaciúria e/ou piúria. Essa síndrome uretral aguda simula uma infecção do trato urinário, e deve-se suspeitar da presença de clamídias em mulheres com piúria, porém com nitrito negativo na urina e/ou cultura de urina negativa, particularmente em adolescentes e jovens adultas sexualmente ativas; muitos tratamentos para infecção do trato urinário não são efetivos contra as clamídias. Pode-se observar um leve corrimento uretral. Deve-se efetuar um exame pélvico em mulheres com suspeita de uretrite por clamídia à procura de outros achados clínicos de clamídias (p. ex., cervicite).

## Epididimite

As clamídias podem se disseminar da uretra para o epidídimo, causando epididimite em até 1% dos homens infectados.[7] Os sintomas incluem dor testicular, eritema e intumescimento do escroto, que normalmente são unilaterais. Ao exame físico, há edema palpável e hipersensibilidade do epidídimo. Os achados associados podem incluir hipersensibilidade testicular, eritema e edema do escroto, corrimento uretral ou hidrocele. Em homens com menos de 35 anos, *C. trachomatis* constitui a principal causa de epididimite, ao passo que, em homens com mais de 35 anos, uma causa mais comum consiste em infecção complicada do trato urinário por uropatógenos, particularmente em pacientes com doenças da próstata. Até 15% dos casos de epididimite são complicados por dor crônica, que habitualmente é idiopática e que, com frequência, não responde aos antibióticos. Outras complicações incluem diminuição da fertilidade e, raramente, abscesso testicular.

## Cervicite

*Chlamydia trachomatis* constitui a causa mais comum de cervicite, que é responsável por até 50% dos casos. As mulheres com infecção endocervical por clamídia são, em sua maioria, assintomáticas. Os sintomas, quando presentes, são frequentemente leves e inespecíficos para clamídias e incluem corrimento vaginal, sangramento vaginal intermenstrual, disúria e dor durante a relação sexual (dispareunia). Até 13% das mulheres com infecção cervical assintomática por clamídia apresentam cervicite mucopurulenta, que é detectada ao exame pélvico (Figura 302.2C); essa condição caracteriza-se por corrimento endocervical purulento ou turvo, visível no canal endocervical ou na ponta de um *swab* endocervical. Uma proporção semelhante pode ter sangramento endocervical, que é facilmente induzido com a passagem de um *swab* pelo óstio do colo do útero. Os achados inespecíficos podem incluir corrimento vaginal e ectopia edematosa (uma área vermelha mais escura de epitélio colunar visível na superfície do colo do útero). Com frequência, uma preparação a fresco vaginal revela mais de 5 a 10 PMN por campo de 400×.

## Doença inflamatória pélvica

As clamídias podem se disseminar do colo do útero para o endométrio (causando endometrite), para as tubas uterinas (onde causam salpingite) e para o peritônio (causando peritonite ou peri-hepatite).[8] Essas infecções da parte superior do sistema genital são designadas, em seu conjunto, como doença inflamatória pélvica (DIP; ver Capítulos 269 e 283). As estimativas da proporção de infecções do colo do útero por clamídia que evoluem para a DIP variam acentuadamente, porém, com mais frequência, são de 10 a 35%. A maioria dos casos de DIP é subclínica ou silenciosa. Os sintomas de DIP consistem em dor pélvica ou abdominal baixa (particularmente durante a menstruação ou nas primeiras 2 semanas do ciclo menstrual) e náuseas. A febre é menos comum. Os achados ao exame incluem hipersensibilidade com a motilidade cervical e hipersensibilidade do útero ou anexos. Embora os casos de DIP por clamídia sejam decorrentes, em sua maioria, da progressão natural da infecção, eles também podem ocorrer no pós-parto ou após a interrupção da gravidez. As consequências da DIP a longo prazo incluem infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica.[9b]

**FIGURA 302.2 Manifestações clínicas de infecção genital por *Chlamydia trachomatis*. A.** Corrimento uretral turvo da uretrite. **B.** Coloração de Gram de amostra uretral, mostrando os achados de uretrite não gonocócica: duas ou mais células polimorfonucleares por campo de imersão em óleo (1.000×) e ausência de diplococos negativos intracelulares. **C.** Corrimento endocervical purulento de cervicite mucopurulenta. (**A.** Cortesia do Dr. James Sizemore; **B** e **C.** De *Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Disease.* Acessado de http://depts.washington.edu/handbook.)

## Complicações durante a gravidez

Há algumas evidências de que a infecção genital por clamídia durante a gravidez pode levar a desfechos adversos, incluindo trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer, aborto e natimorto.[10]

## Artrite reativa

A artrite reativa, que se caracteriza pela tríade clássica de infecção como fator desencadeante (p. ex., por clamídia), conjuntivite e artrite, pode complicar a infecção por clamídia (ver Capítulo 249). Observa-se uma predominância masculina nos casos de artrite reativa desencadeada por clamídias, e foi estimado que a artrite reativa ocorra em até 1% dos homens que apresentam uretrite por clamídia.

## Proctite

A proctite causada por tipos de *C. trachomatis* OmpA não LGV é habitualmente assintomática. Os indivíduos com proctite sintomática aguda podem se queixar de dor ou sangramento retais, tenesmo, prurido, corrimento retal ou diarreia. A anuscopia ou a sigmoidoscopia podem revelar uma mucosa friável e corrimento mucoide ou

mucopurulento. Com frequência, a coloração de Gram de um *swab* retal revela a presença de muitos PMN por campo de imersão em óleo.

## Conjuntivite

Raramente ocorre conjuntivite folicular aguda em adolescentes ou adultos com infecção genital por clamídia. O suposto modo de aquisição ocorre por autoinoculação com secreções genitais infectadas. A apresentação clínica típica consiste em infecção subaguda ou indolente, caracterizada por hiperemia conjuntival unilateral, secreção ocular mucoide ou mucopurulenta, sensação de corpo estranho e adenopatia pré-auricular.

## Infecção orofaríngea

*Chlamydia trachomatis* tem sido detectada na orofaringe de indivíduos sexualmente ativos e, na maioria dos casos, é assintomática. Evidências recentes sugerem que *C. trachomatis* possa ser transmitida a partir de locais da orofaringe para o sistema genital, fornecendo, assim, uma base racional para o tratamento de clamídias orofaríngeas. Entretanto, como a prevalência de clamídias orofaríngeas é muito baixa na maioria das populações, e o significado clínico de *C. trachomatis* detectada na orofaringe não está bem esclarecido, não se recomenda o rastreamento de rotina de clamídias orofaríngeas.

## Conjuntivite de inclusão e pneumonia no lactente

Como a prevalência das clamídias em adolescentes gestantes e adultos jovens nos EUA pode ser alta (> 5%), a morbidade associada às clamídias transmitidas no período perinatal é considerável. Os recém-nascidos expostos a *C. trachomatis* durante a passagem pelo canal de parto podem desenvolver conjuntivite de inclusão (em cerca de 20 a 40%) ou pneumonia (em cerca de 10 a 20%). A conjuntivite, denominada conjuntivite de inclusão pelo fato de que os corpos de inclusão de clamídias citoplasmáticos demonstrados em raspados conjuntivais de recém-nascidos são semelhantes àqueles observados em raspados genitais de adultos com clamídias genitais, desenvolve-se habitualmente 5 a 12 dias após o nascimento, mas pode ocorrer até 4 a 6 semanas após o nascimento. As manifestações clínicas consistem em congestão e espessamento conjuntivais, secreção ocular transparente ou mucopurulenta e edema das pálpebras. Em geral, a pneumonia por clamídias em lactentes ocorre de maneira subaguda entre um e 3 meses. As características clínicas incluem tosse entrecortada repetitiva e ausência de febre. Outros achados clínicos podem incluir taquipneia, estertores à ausculta dos pulmões, secreção nasal e eosinofilia. As radiografias de tórax podem revelar infiltrados difusos bilaterais.

## Linfogranuloma venéreo

O LGV é uma infecção sexualmente transmissível, causada por sorovares OmpA de *C. trachomatis* LGV. Diferentemente da infecção por cepas não LGV, o LGV é uma infecção sistêmica mais invasiva, que acomete o tecido linfoide (causando linfadenite) e que pode ser ulcerativa. O LGV é endêmico na África, na Índia, no Sudeste Asiático, na América do Sul e no Caribe. O LGV é incomum nos EUA, entretanto, nos últimos anos, países desenvolvidos apresentaram mudança na epidemiologia e apresentação clínica do LGV e ele surgiu na Europa e na América do Norte como importante causa de proctite e proctocolite em homens que fazem sexo com homens.[11]

Classicamente, as manifestações clínicas do LGV diferem nos estágios iniciais *versus* avançados da infecção. No estágio inicial (3 a 30 dias após a aquisição) do LGV genital, pode surgir uma lesão ou lesões cutâneas primárias na mucosa genital ou na pele adjacente, na forma de pápula, úlcera ou lesão herpetiforme. Em geral, a lesão é assintomática e passa despercebida, porém, pode ser erosiva; ela cicatriza rapidamente sem deixar marca. O LGV genital inicial também pode se manifestar como uma síndrome inflamatória inespecífica (p. ex., uretrite e cervicite), semelhante à infecção por cepas não LGV. O LGV genital pode progredir para uma síndrome inguinal depois de 2 a 4 semanas, caracterizada por linfadenopatia inguinal eritematosa e dolorosa (bubões), e as manifestações sistêmicas consistem em febre, cefaleia, artralgias, mialgias e leucocitose. Os bubões são comumente unilaterais; cerca de um terço sofre ruptura espontânea e libera pus, podendo ser complicados por fístulas ou trajetos sinusais. Os bubões que não sofrem ruptura geralmente cicatrizam. Nos estágios mais avançados, a fibrose do trato genital pode levar a complicações como infertilidade, elefantíase, estenoses, fístulas e esclerose subcutânea.

O LGV também pode se manifestar como síndrome anogenital com proctite invasiva. Os sintomas consistem em febre, tenesmo, prurido anal e corrimento retal, que pode ser mucoide ou, com menos frequência, purulento sanguinolento. Até 20 a 30% dos pacientes são assintomáticos. A mucosa retal é friável, com múltiplas ulcerações superficiais, e a biopsia pode revelar granulomas submucosos e abscessos nas criptas; esses achados clínicos e histopatológicos assemelham-se à doença de Crohn (ver Capítulo 132). As complicações tardias incluem estenoses retais, fístulas anais e linforroidas (crescimentos perianais de tecido linfático).

### História natural

A história natural da infecção genital por *C. trachomatis* não tratada ainda não foi totalmente elucidada. Os desfechos das clamídias genitais sem tratamento incluem resolução espontânea (*i. e.*, eliminação imunomediada) e infecção persistente; esta última pode ser subclínica ou progredir para manifestações clínicas (p. ex., uretrite, cervicite), que podem permanecer não complicadas ou levar a uma complicação (p. ex., DIP). Com base em evidências limitadas obtidas de pacientes com clamídias detectadas inicialmente por rastreamento, que retornaram várias semanas a meses depois para tratamento e que foram testados novamente, houve resolução espontânea em cerca de 10 a 40% das infecções antes da instituição do tratamento. Alguns pacientes com infecção persistente desenvolvem manifestações clínicas antes de retornar para o tratamento, incluindo uma pequena proporção de mulheres (até 4%) que desenvolve DIP sintomática. Outros dados escassos em mulheres sugerem que até 50% das infecções genitais por clamídias sofrem resolução depois de 1 ano; entretanto, uma pequena porcentagem (< 10%) poderia persistir por vários anos. Há evidências sugerindo que a resolução das clamídias antes de iniciar o tratamento pode reduzir o risco a curto prazo para reinfecção. Compreender melhor a história natural das clamídias poderia impactar o rastreamento e as recomendações de tratamento.[12]

## DIAGNÓSTICO

É difícil diagnosticar clinicamente as infecções por *C. trachomatis*, visto que a maioria é assintomática e, mesmo quando surgem sinais ou sintomas, eles são inespecíficos. Por conseguinte, o diagnóstico definitivo depende da detecção do microrganismo. O diagnóstico laboratorial confirma o diagnóstico clínico em pacientes com manifestações clínicas e detecta a infecção em indivíduos assintomáticos (*i. e.*, rastreamento). Os CDC recomendam o rastreamento anual de clamídias em mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos, bem como em mulheres de mais idade com fatores de risco (p. ex., novos ou múltiplos parceiros sexuais).[13] Estudos selecionados demonstram que o rastreamento de clamídias reduz a taxa de DIP. Dados de vigilância dos EUA, da Inglaterra e da Colúmbia Britânica durante a última década demonstraram um declínio contínuo nas taxas de DIP. Não se recomenda o rastreamento universal de clamídias em homens; o teste seletivo para clamídias é apropriado em locais de alta prevalência (p. ex., clínicas de IST, instalações carcerárias), para homens de alto risco ou para homens sintomáticos.

O padrão de referência para a detecção de *C. trachomatis* tem sido o isolamento do microrganismo em cultura de célula. O desenvolvimento de testes sem cultura foi importante, visto que a cultura é tecnicamente exigente, de alto custo e não está amplamente disponível. Os primeiros testes sem cultura incluíram imunoensaio enzimático, anticorpo fluorescente direto e hibridização de ácido nucleico. Esses testes eram menos caros e menos tecnicamente exigentes do que a cultura, porém, apresentavam menor sensibilidade (limite inferior de detecção $\geq 10^3$ corpos elementares), portanto, detectavam poucas infecções. Esses primeiros testes foram substituídos pelos NAAT, que agora constituem os exames complementares recomendados para clamídias. Os NAAT apresentam sensibilidade mais alta (são capazes de detectar um pequeno número de corpos elementares), podem ser realizados em *swabs* genitais e em amostras coletadas por técnicas não invasivas (primeiro jato de urina e *swabs* vaginais coletados pela própria paciente e *swabs* retais) com acurácia semelhante. As amostras recomendadas pelos CDC para rastreamento com NAAT incluem o primeiro jato de urina em homens e *swabs* vaginais em mulheres. Os NAAT não foram liberados pela U.S. Food and Drug Administration para uso em amostras retais, orofaríngeas ou conjuntivais; entretanto, alguns laboratórios validaram os ensaios para atender às exigências das Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).

O papel da sorologia no diagnóstico da infecção por *C. trachomatis* limita-se basicamente a duas indicações: (1) a síndrome da pneumonia do lactente, cujo diagnóstico é sugerido por um título de anticorpo imunoglobulina M (IgM) contra *C. trachomatis* de 1:32 ou mais com o ensaio de microimunofluorescência (MIF); e (2) o LGV, cujo diagnóstico é sugerido por um título de anticorpos de fixação do complemento (FC) superior a 1:64 ou título

de anticorpos por MIF superior a 1:256 no contexto clínico apropriado. A MIF apresenta maior especificidade do que a FC. O LGV também pode ser diagnosticado de maneira mais definitiva pela demonstração de um tipo OmpA LGV no DNA de *C. trachomatis* de material infectado.

## TRATAMENTO

*Chlamydia trachomatis* é sensível às tetraciclinas, aos macrolídios e a determinadas quinolonas (ao ofloxacino e levofloxacino, mas não ao ciprofloxacino). O tratamento recomendado pelos CDC para clamídias não complicadas consiste em doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias, ou azitromicina, 1 g VO em dose única. Uma metanálise de ensaios clínicos de tratamento das clamídias urogenitais, que utilizaram principalmente a cultura de clamídias revelou que esses esquemas são igualmente eficazes,[A2] com taxas de cura de cerca de 97 a 98%, embora um ensaio clínico randomizado recente, que utilizou o NAAT mais sensível, tenha constatado que a doxiciclina é ligeiramente mais eficaz do que a azitromicina nas clamídias urogenitais;[A3] entretanto, para as clamídias retais, uma metanálise recente de estudos observacionais de tratamentos das clamídias retais demonstrou que a administração de doxiciclina (100 mg, 2 vezes/dia) durante 1 semana foi significativamente mais eficaz do que a azitromicina em dose única (1 g).[14] Existem ensaios clínicos randomizados de tratamento das clamídias retais em andamento, que deverão fornecer evidências mais definitivas da eficácia da doxiciclina e da azitromicina nas clamídias retais.

A adesão ao tratamento é maior com a azitromicina. Os esquemas de tratamento alternativos incluem eritromicina-base, 500 mg VO, 4 vezes/dia, durante 7 dias, ofloxacino, 300 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias, e levofloxacino, 500 mg VO, 1 vez/dia, durante 7 dias. A azitromicina constitui o tratamento recomendado para gestantes infectadas por clamídias. A epididimite por *C. trachomatis* e a DIP devem ser tratadas com doxiciclina durante 10 e 14 dias, respectivamente. O tratamento dessas síndromes é habitualmente empírico antes da disponibilidade dos resultados dos exames; por conseguinte, a ceftriaxona, 250 mg IM em dose única, é acrescentada à doxiciclina para fornecer uma cobertura para gonorreia. O LGV deve ser tratado com doxiciclina durante 3 semanas; alguns especialistas recomendaram a azitromicina, 1 g VO semanalmente, durante 3 semanas, como alternativa.[15] As infecções por clamídias em lactentes são tratadas com eritromicina-base 50 mg/kg/dia VO, em 4 doses diárias fracionadas, por 14 dias; os dados disponíveis sobre outros macrolídios são limitados, porém, um ciclo de tratamento mais curto com azitromicina, 20 mg/kg/dia VO, pode ser efetivo.

Recomenda-se um teste de cura (aproximadamente 3 semanas após concluir o tratamento das clamídias) apenas em gestantes. Os parceiros sexuais (incluindo os parceiros atuais e aqueles que tiveram contato nos 60 dias precedentes) e os pais de lactentes infectados por clamídias devem ser avaliados e devem receber tratamento empírico. A terapia acelerada dos parceiros, em que são oferecidos medicamentos ou uma prescrição aos pacientes infectados por clamídias para entregar a seus parceiros sexuais, ou em que os médicos fornecem medicamentos aos contatos sem exame físico, pode reduzir o risco de clamídias recorrentes. Os pacientes e seus parceiros devem manter abstinência até a conclusão do tratamento.

## PREVENÇÃO

A educação e o fornecimento de preservativos constituem medidas preventivas que devem acompanhar o tratamento das clamídias. Em cerca de 10 a 20% dos indivíduos infectados, há recorrência das clamídias dentro de poucos meses de tratamento; por conseguinte, recomenda-se repetir o teste para clamídias aproximadamente 3 meses após o tratamento. O rastreamento de rotina pode reduzir o risco de DIP em mulheres jovens sexualmente ativas. Foi recomendado que todas as mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos e as mulheres de idade mais avançada com risco de clamídias sejam submetidas a rastreamento anual para clamídias. Pode-se efetuar um teste sensível em *swabs* vaginais ou em amostras de urina coletados pela própria paciente, sem necessidade de exame pélvico.

## *Chlamydia pneumoniae*

Em 1986, uma nova clamídia patogênica, que causava infecções agudas do sistema respiratório, foi identificada e designada como *Chlamydia* cepa TWAR. Inicialmente, acreditou-se que se tratava de uma nova cepa de *C. psittaci*, porém, ela foi posteriormente reconhecida como a espécie *C. pneumoniae*.[16] A pneumonia e as infecções das vias respiratórias superiores (faringite, laringite e sinusite) e inferiores (bronquite) são as doenças causadas por *C. pneumoniae* identificadas com mais frequência. Entretanto, *C. pneumoniae* também pode contribuir para exacerbações da bronquite crônica e da asma. Há evidências que sugerem que *C. pneumoniae* pode contribuir para a aterosclerose, embora ensaios clínicos de grande porte sobre tratamento de *C. pneumoniae* não tenham demonstrado qualquer benefício na prevenção de eventos cardiovasculares adversos. Determinados distúrbios do sistema nervoso central (p. ex., doença de Alzheimer, esclerose múltipla) foram associados a *C. pneumoniae*, porém, não foi estabelecida uma relação causal.

# EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA e em outros países desenvolvidos, os adultos são, em sua maioria, soropositivos para *C. pneumoniae*, e até 80% são soropositivos em algumas populações. Com frequência, a soroconversão ocorre durante a infância ou a adolescência e pode ser subclínica. Os estudos que incorporaram a cultura ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) sugerem que a infecção não é rara em crianças com menos de 5 anos. Os CDC estimam que ocorram 300.000 infecções por *C. pneumoniae* anualmente nos EUA. *Chlamydia pneumoniae* provoca uma síndrome de pneumonia atípica, com incidência anual estimada de 1 caso por 1.000 pessoas; os estudos epidemiológicos sugerem um ciclo de 4 anos de aumento da incidência da pneumonia. Até 10% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade são atribuídos a *C. pneumoniae* e não é raro haver coinfecção por outros patógenos respiratórios, como *Streptococcus pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Acredita-se que o microrganismo seja adquirido pela inalação de gotículas respiratórias infectadas de indivíduos com a doença e, possivelmente, de portadores assintomáticos. Esse modo de transmissão pode facilitar a disseminação da infecção entre membros da família e causar epidemias em populações confinadas, como pessoas em acampamentos militares, asilos e escolas.

### Associação com aterosclerose

Há evidências de que *C. pneumoniae* pode causar aterosclerose e doença cardiovascular ou contribuir para esses distúrbios. Os estudos soroepidemiológicos demonstraram uma prevalência maior de anticorpos contra *C. pneumoniae* em pacientes com aterosclerose, embora os testes sorológicos utilizados e os critérios de soropositividade tenham variado entre os estudos. Além disso, foi identificada a presença de *C. pneumoniae* em placas ateroscleróticas por meio de cultura, coloração imuno-histoquímica e PCR. Uma metanálise recente relatou que a soropositividade IgA para *C. pneumoniae*, juntamente com a proteína C reativa de alta sensibilidade, o fibrinogênio e a IL-6, podem ser preditores de risco cardiovascular aterosclerótico associado a *C. pneumoniae*. Estudos realizados em animais demonstraram que a infecção por *C. pneumoniae* pode iniciar ou intensificar a progressão da aterosclerose e alguns estudos animais mostraram que os antibióticos previnem o desenvolvimento de aterosclerose. Entretanto, ensaios clínicos de tratamento randomizados em grande escala não conseguiram demonstrar que o tratamento de *C. pneumoniae* evita eventos cardiovasculares ou a mortalidade; alguns desses estudos apresentaram diferenças em termos de populações de estudo, macrolídios utilizados e duração do tratamento. Atualmente, não se recomenda o uso de antibióticos na prevenção de eventos cardiovasculares ateroscleróticos adversos.

### Associação com asma

Estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram a existência de uma associação entre a infecção por *C. pneumoniae* e a asma, tanto nas exacerbações agudas quanto na asma crônica mais grave. Acredita-se que a infecção persistente por *C. pneumoniae* contribua para a inflamação das vias respiratórias e a hiper-reatividade. Ensaios clínicos randomizados selecionados demonstraram melhora da asma (sintomas, marcadores inflamatórios ou pico do fluxo expiratório) após tratamento antimicrobiano de infecção por *C. pneumoniae* suspeita ou comprovada, particularmente durante exacerbações agudas. Entretanto, é difícil determinar até que ponto a

melhora observada pode resultar dos efeitos imunomoduladores dos antibióticos, em vez de sua atividade antimicrobiana. Embora o papel do tratamento antibiótico da infecção por *C. pneumoniae* em pacientes com asma permaneça um tanto controverso, recomenda-se atualmente o tratamento da infecção por *C. pneumoniae* em pacientes com exacerbações agudas da asma e evidências clínicas de infecção.

### Associação com doenças neurológicas crônicas

A infecção por *C. pneumoniae* tem sido implicada na patogenia da esclerose múltipla e da doença de Alzheimer, com base em alguns estudos que demonstraram a detecção do microrganismo com maior frequência no tecido neurológico afetado. Todavia, até o momento, os estudos são contraditórios e ainda não foi estabelecida uma relação causal entre a infecção por *C. pneumoniae*, a esclerose múltipla e a doença de Alzheimer.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das infecções por *C. pneumoniae* ocorre em crianças, que frequentemente apresentam manifestações clínicas leves ou são assintomáticas. As manifestações clínicas são mais evidentes em adultos, particularmente em indivíduos idosos, que apresentam incidência mais alta de pneumonia por *C. pneumoniae*. *Chlamydia pneumoniae* provoca uma pneumonia atípica, cuja gravidade é habitualmente leve a moderada. O período de incubação pode ser de várias semanas, e o início da doença é gradual. Em geral, ocorre tosse não produtiva, que é frequentemente precedida ou acompanhada de congestão nasal, faringite e rouquidão. Pode ocorrer cefaleia em até metade dos pacientes. A febre e a dispneia ocorrem com menos frequência. Ao exame físico, crepitações pulmonares localizadas ou roncos são frequentemente audíveis. A radiografia de tórax revela pneumonite, mais frequentemente evidente como único infiltrado de lobo inferior subsegmentar. Em geral, a contagem de leucócitos é normal. *Chlamydia pneumoniae* também pode se manifestar como bronquite isolada, sinusite, laringite ou faringite não exsudativa. A evolução clínica das vias respiratórias superiores pode se prolongar por várias semanas.

## DIAGNÓSTICO

A infecção por *C. pneumoniae* é habitualmente diagnosticada por sorologia ou pela detecção direta do microrganismo em amostras respiratórias por meio de cultura celular ou outros métodos sem cultura. A sorologia é o teste utilizado na maioria dos ambientes clínicos e o ensaio MIF é considerado o padrão de referência para o sorodiagnóstico. A infecção aguda é sugerida por uma elevação de quatro vezes da IgG em amostras de soro pareadas ou por um único título elevado de IgM (> 1:16) ou IgG (> 1:512). Entretanto, a sorologia é limitada pela sua especificidade, reprodutibilidade e correlação clínica. *Chlamydia pneumoniae* pode ser isolada em cultura celular, porém, a cultura representa um desafio técnico e é demorada. A detecção de antígeno com o uso de anticorpos monoclonais fluorescentes apresenta menor sensibilidade do que a cultura e também representa um desafio técnico. A PCR para *C. pneumoniae* é mais sensível do que a cultura, e a PCR em tempo real parece ter vantagens em relação à PCR convencional. Embora haja ainda problemas envolvendo a padronização dos métodos de PCR para a detecção de *C. pneumoniae*, a PCR é promissora e provavelmente se tornará o teste de escolha.

### TRATAMENTO

*Chlamydia pneumoniae* é sensível às tetraciclinas, aos macrolídios e às fluoroquinolonas. Ensaios clínicos sobre o tratamento, que utilizaram a cultura, demonstraram que determinados esquemas de macrolídios e fluoroquinolonas erradicam *C. pneumoniae* em cerca de 70 a 85% dos pacientes com pneumonia. A resposta clínica ao tratamento pode ser lenta e pode ser necessário o retratamento de alguns pacientes. A duração sugerida do tratamento na maioria dos esquemas é normalmente de 10 a 14 dias, excetuando-se o uso de ciclos mais curtos que podem ser efetivos com a azitromicina (10 mg/kg no dia 1, seguidos de 5 mg/kg nos próximos 4 dias; até 1,5 g VO durante 5 dias). As infecções crônicas por *C. pneumoniae* podem exigir ciclos até mais longos de tratamento (p. ex., 6 semanas), e macrolídios são sugeridos nessa situação. Pode não ocorrer imunidade protetora após a infecção por *C. pneumoniae*, de modo que a reinfecção é comum.

## *Chlamydia psittaci*

### EPIDEMIOLOGIA

*Chlamydia psittaci* infecta naturalmente uma variedade de mamíferos e aves. As cepas de *C. psittaci* parecem ser específicas de hospedeiros e a maioria das infecções humanas está ligada a contato com uma ave infectada.[17] Nos seres humanos, a infecção por *C. psittaci* é denominada psitacose, em parte porque a exposição a aves psitacídeas (papagaios, periquitos e periquitos-australianos) está comumente implicada nas infecções. Entretanto, como os casos humanos têm sido associados à exposição a tentilhões, pombos, faisões, patos, perus, galinhas, gaivotas e outras aves, o termo ornitose pode ser mais apropriado. A psitacose em aves varia desde um estado de portador assintomático até uma doença sintomática leve, que se manifesta por penas arrepiadas, anorexia, calafrios, dispneia, diarreia ou depressão. As aves infectadas eliminam *C. psittaci* na urina, nas fezes ou em secreções dos bicos ou dos olhos. As penas e o ambiente ao redor tornam-se contaminados. A transmissão para seres humanos ocorre principalmente pela inalação de secreções aerossolizadas das aves ou poeira. As aves infectadas podem eliminar o microrganismo durante meses. A transmissão interpessoal raramente ocorre.

A psitacose humana é uma infecção rara, decorrente, em parte, da ração para aves contendo antibiótico e da quarentena exigida para aves importadas. Nos EUA, o número de casos de psitacose permaneceu estável nos últimos 10 anos, com menos de 50 casos confirmados anualmente; um número maior de casos é relatado, porém, sem confirmação. Em 2014, ocorreu um surto de psitacose em Nova Gales do Sul (Austrália) a partir de uma nova fonte, a exposição a membranas fetais equinas anormais. Isso sugere que a exposição a equinos pode constituir um possível fator de risco para a psitacose e ressalta a possibilidade de o ser humano adquirir a infecção de outros hospedeiros mamíferos infectados.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A psitacose acomete inicialmente os pulmões e, em seguida, dissemina-se para o sistema reticuloendotelial. O espectro clínico da infecção varia desde casos assintomáticos até fulminantes e as manifestações clínicas podem assemelhar-se a várias outras doenças sistêmicas febris inespecíficas, incluindo febre Q, febre tifoide e doença dos legionários.[18] Depois de um período de incubação de 5 a 14 dias, alguns pacientes podem apresentar uma doença inespecífica de tipo viral ou uma síndrome semelhante à mononucleose. A apresentação mais sugestiva de psitacose é uma pneumonia febril atípica aguda.[19] Inicialmente, os pacientes apresentam início abrupto de calafrios e febre alta de até 40,5°C. Pode ocorrer dissociação entre temperatura e pulso (*i. e.*, temperatura elevada com pulso normal). Os sintomas constitucionais, incluindo cefaleia, mialgias e artralgias, são proeminentes. No início da doença, aparece habitualmente uma tosse não produtiva, que pode acompanhar a dor torácica e que geralmente é não pleurítica. A ausculta pode ser normal ou revelar estertores bilaterais. Em geral, os achados na radiografia de tórax são mais dramáticos do que os achados ao exame pulmonar; o achado mais comum consiste em consolidação de um único lobo inferior, porém, foram descritos infiltrados broncopneumônicos múltiplos localizados, alterações em vidro fosco difusas e padrão miliar. Podem ser observados pequenos derrames pleurais. Diferentemente da pneumonia causada por *C. pneumoniae*, a psitacose é mais grave, com febre alta e queixas respiratórias superiores mínimas ou ausentes.

Com frequência, ocorrem achados extrapulmonares na psitacose. A esplenomegalia é comum. Pode ocorrer um exantema maculopapular fracamente eritematoso que empalidece à pressão (manchas de Horder), lembrando as manchas rosas da febre tifoide, bem como eritema nodoso. Podem-se observar sinais de hepatite, endocardite (com cultura negativa), pericardite, miocardite, meningoencefalite, anemia hemolítica ou coagulação intravascular disseminada. A infecção por *C. psittaci* também foi associada a linfomas de zona marginal extranodais não gastrintestinais do tecido linfoide associado à mucosa, incluindo de localização ocular e no sistema nervoso central.

### DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de psitacose em pacientes com doença febril (particularmente pneumonia atípica), que relatam uma exposição a aves doentes ou importadas ou que têm exposição regular a aves, incluindo donos de aves, funcionários de *pet shop*, veterinários, guardas de zoológico e trabalhadores em fábricas de processamento de aves. O diagnóstico pode ser estabelecido pela sorologia ou pelo isolamento do microrganismo em cultura celular.

*Chlamydia psittaci* é um agente de nível 3 de biocontenção, em razão de sua estabilidade no ambiente e transmissão por aerossóis. Como as infecções por *C. psittaci* adquiridas em laboratório são bem-documentadas, não se incentiva a realização de cultura e prefere-se a sorologia. Se for tentada a realização de cultura, a equipe do laboratório deve ser notificada antecipadamente sobre a necessidade de precauções apropriadas. O diagnóstico sorológico de psitacose é estabelecido pela demonstração (1) de uma elevação de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos por FC ou MIF contra *C. psittaci* até um título de pelo menos 1:32 da fase aguda para a convalescença em amostras de soro coletadas com pelo menos 2 semanas de intervalo (recomenda-se um intervalo de 3 a 6 semanas) ou (2) de um título de IgM de 1:16 ou mais contra *C. psittaci* por MIF.

## TRATAMENTO

A psitacose não tratada pode ser fatal, porém, a mortalidade é rara com tratamento antimicrobiano imediato. Em razão do atraso no diagnóstico laboratorial de psitacose, a terapia empírica deve ser instituída com base na suspeita clínica. Foi demonstrada a sensibilidade de *C. psittaci* às tetraciclinas, aos macrolídios e às fluoroquinolonas de última geração. O esquema de tratamento recomendado, com base em experiência clínica, consiste em tetraciclina, 500 mg, 4 vezes/dia, ou doxiciclina, 100 mg, 2 vezes/dia, durante 10 a 21 dias. São necessários estudos adicionais sobre a eficácia clínica da azitromicina e das fluoroquinolonas. A resposta inicial ao tratamento pode ser notável, com defervescência e acentuada melhora clínica em 24 a 48 horas. A recuperação completa pode levar várias semanas e podem ocorrer recidivas ou reinfecção. O tratamento da endocardite inclui antibioticoterapia prolongada e consideração quanto à necessidade de substituição de valva.

## PREVENÇÃO

A psitacose epidêmica é evitável com um período de 30 dias de quarentena de todas as aves psitacídeas importadas e com o seu tratamento com ração contendo clortetraciclina. O U.S. Department of Agriculture recomenda que o tratamento seja estendido por mais 15 dias depois da quarentena. A prevenção da psitacose epidêmica e endêmica também depende de evitar a exposição à poeira, às secreções corporais de aves e às áreas onde vivem, ou se proteger contra essa exposição, assim como evitar o manuseio de aves doentes. O saneamento ambiental constitui outra medida preventiva importante, tendo em vista a resistência do microrganismo ao ressecamento.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Evans JR, Solomon AW. Antibiotics for trachoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001860.

A2. Páez-Canro C, Alzate JP, Gonzalez LM, et al. Antibiotics for treating urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD010871.

A3. Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, et al. Azithromycin versus doxycycline for urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2512-2521.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Pettengill MA, Abdul-Sater A, Coutinho-Silva R, et al. Danger signals, inflammasomes, and the intricate intracellular lives of chlamydiae. *Biomed J*. 2016;39:306-315.
2. Lansingh VC. Trachoma. *BMJ Clin Evid*. 2016;2016:1-14.
3. Habtamu E, Wondie T, Aweke S, et al. Predictors of trachomatous trichiasis surgery outcome. *Ophthalmology*. 2017;124:1143-1155.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2017. https://www.cdc.gov/std/stats17/2017-STD-Surveillance-Report_CDC-clearance-9.10.18.pdf. Accessed May 1, 2019.

5. Rönn MM, Tuite AR, Menzies NA, et al. The impact of screening and partner notification on chlamydia prevalence and numbers of infections averted in the United States, 2000-2015: evaluation of epidemiologic trends using a pair-formation transmission model. *Am J Epidemiol*. 2019;188:545-554.
6. Moi H, Blee K, Horner PJ. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:1-7.
7. Taylor SN. Epididymitis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(suppl 8):S770-S773.
8. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen J, et al. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect*. 2019;95:300-306.
9. Price MJ, Ades AE, Welton NJ, et al. Proportion of pelvic inflammatory disease cases caused by *Chlamydia trachomatis*: consistent picture from different methods. *J Infect Dis*. 2016;214:617-624.

9b. den Heijer CDJ, Hoebe CJPA, Driessen JHM, et al. *Chlamydia trachomatis* and the risk of pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and female infertility: a retrospective cohort study among primary care patients. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1517-1525.

10. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. *Chlamydia trachomatis* and adverse pregnancy outcomes: meta-analysis of patients with and without infection. *Matern Child Health J*. 2018;22:812-821.
11. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum 2015: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2015;61(suppl 8):S865-S873.
12. Wiesenfeld HC. Screening for *Chlamydia trachomatis* infection in women. *N Engl J Med*. 2017;376:765-773.
13. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
14. Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1290-1297.
15. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, et al. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1-6.
16. Clemmons NS, Jordan NN, Brown AD, et al. Outbreak of *Chlamydia pneumoniae* infections and X-ray-confirmed pneumonia in army trainees at Fort Leonard Wood, Missouri, 2014. *Mil Med*. 2019;184:e196-199.
17. de Gier B, Hogerwerf L, Dijkstra F, et al. Disease burden of psittacosis in the Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2018;146:303-305.
18. Cunha BA, Cunha CB. Legionnaire's disease and its mimics: a clinical perspective. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:95-109.
19. Hogerwerf L, DE Gier B, Baan B, et al. *Chlamydia psittaci* (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2017;145:3096-3105.

**Qual das seguintes estratégias *não* é recomendada para a eliminação do tracoma e suas complicações?**

○ A. Cirurgia para a correção da triquíase.

- B. Tratamento antibiótico em massa em uma comunidade com tracoma endêmico.
- C. Limpeza da face e boa higiene.
- D. Melhores condições sanitárias no ambiente.
- E. Educação para promover práticas sexuais mais seguras.

Concluir questão

**O rastreamento anual de rotina para a infecção genital por clamídias é recomendado pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) no seguinte grupo de pacientes:**

- A. Todas as mulheres sexualmente ativas.
- B. Todos os homens sexualmente ativos.
- C. Mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos.
- D. Homens sexualmente ativos até 25 anos.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**O tratamento recomendado para o linfogranuloma venéreo (LGV) é o seguinte:**

- A. Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias.
- B. Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 21 dias.
- C. Azitromicina, 1 g VO, em dose única.
- D. Eritromicina, 500 mg, 4 vezes/dia, durante 21 dias.
- E. Ciprofloxacino, 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre *Chlamydia pneumoniae* é mais acurada?**

- A. Nos EUA, a soroprevalência da *C. pneumoniae* em adultos é estimada em cerca de 15%.
- B. A pneumonia causada por *C. pneumoniae* manifesta-se habitualmente como doença de início agudo, com tosse produtiva de escarro purulento.

C. A *C. pneumoniae* provoca infecções das vias respiratórias inferiores, incluindo faringite e bronquite.

D. A penicilina é um tratamento altamente efetivo para infecções respiratórias causadas por *C. pneumoniae*.

E. Ensaios clínicos de grande porte demonstraram de forma consistente uma redução dos eventos cardiovasculares adversos em pacientes tratados com antibióticos direcionados contra *C. pneumoniae*.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre *Chlamydia psittaci não* é verdadeira?**

A. A infecção por *C. psittaci* tem sido associada à exposição a aves psitacídeas (papagaios, periquitos e periquitos-australianos).

B. A infecção por *C. psittaci* tem sido associada à exposição a perus.

C. As aves podem ser portadoras de *C. psittaci*, porém, não desenvolvem doença clínica.

D. A infecção por *C. psittaci* pode se manifestar como doença febril de início abrupto nos seres humanos.

E. *Chlamydia psittaci* foi classificada como agente de nível de biocontenção 3.

Concluir questão

303

# SÍFILIS

KHALIL G. GHANEM E EDWARD W. HOOK, III

## DEFINIÇÃO

A sífilis, doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, é habitualmente adquirida por contato sexual com outro indivíduo infectado. Notável entre as doenças infecciosas, em virtude de sua ampla variedade de manifestações clínicas, e sem tratamento, a sífilis progride pelas fases primária, secundária e terciária. As fases iniciais (*i. e.*, primária e secundária), na presença de lesões, são infecciosas. Ocorre cicatrização espontânea das lesões iniciais, seguida de um longo período de latência. Em cerca de 30% dos pacientes não tratados, pode-se observar o desenvolvimento de doença tardia que acomete o coração, o sistema nervoso central (SNC) ou outros órgãos dentro de vários anos após a infecção inicial. Embora a doença seja, agora, menos comum do que no passado, ela continua representando um desafio para os médicos, em virtude de suas manifestações multifacetadas; além disso, também é de interesse dos biólogos, em razão do tênue equilíbrio prolongado entre o hospedeiro e o espiroqueta invasor.[1]

## O patógeno

O agente etiológico da sífilis, *T. pallidum* subespécie *pallidum*, está estreitamente relacionado com outros espiroquetas patogênicos (ver Capítulo 304), incluindo os que causam a bouba (*T. pallidum*, subespécie *pertenue*) e a pinta (*Treponema carateum*). *Treponema pallidum* é uma bactéria helicoidal fina, com aproximadamente 0,15 μm de largura e de 6 a 15 μm de comprimento. O microrganismo tem de 6 a 14 espirais e é afunilado em suas duas extremidades. Embora seja muito fino para ser visto

ao microscópio óptico após coloração de Gram, pode ser visualizado em preparações a fresco por microscopia de campo escuro, em amostras fixadas por coloração de prata ou por métodos de anticorpos fluorescentes.

Diferentemente da maioria das bactérias, cujas membranas externas são ricas em proteínas, a membrana externa de *T. pallidum* parece ser composta predominantemente de fosfolipídios, com poucas proteínas expostas na superfície.[2] Foi aventada a hipótese de que, em virtude de sua estrutura, a sífilis pode evoluir apesar da vigorosa resposta dos anticorpos contra antígenos internos não expostos na superfície, que constitui a base dos testes sorológicos para o diagnóstico e manejo da doença. Entre a membrana externa e a parede celular de peptidoglicano, são encontradas seis fibrilas axiais, três das quais estão fixadas em cada extremidade e se sobrepõem no centro do microrganismo. Do ponto de vista estrutural e bioquímico, assemelham-se aos flagelos e são, em parte, responsáveis pela motilidade do microrganismo.

É possível cultivar *T. pallidum*, porém a cultura *in vitro* sustentada é limitada, e o rendimento é muito baixo. A cultura não é utilizada na prática clínica. Todos os isolados estudados mostraram-se sensíveis à penicilina e são antigenicamente semelhantes. Os únicos hospedeiros naturais conhecidos de *T. pallidum* são os seres humanos e alguns macacos e símios superiores.

## EPIDEMIOLOGIA

Com exceção da forma congênita, a sífilis é adquirida quase exclusivamente por contato íntimo com as lesões infecciosas da fase primária ou secundária (p. ex., cancros, placas mucosas, condiloma plano). A doença é comumente adquirida por meio de relações sexuais, incluindo as anogenitais e orogenitais. Algumas vezes, profissionais da saúde são inesperadamente infectados durante o exame de pacientes com lesões infecciosas. A infecção por contato com fômites é extremamente rara. Antes do advento das modernas técnicas de banco de sangue, a sífilis era ocasionalmente transmitida por meio de transfusão de sangue de indivíduos com bacteriemia por *T. pallidum*, sendo que ainda ocorrem casos esporádicos de

transmissão parenteral em consequência do compartilhamento de agulhas contaminadas.

A sífilis é mais comum nas grandes cidades, entre indivíduos sexualmente ativos. A maior taxa é encontrada em homens de 20 a 29 anos. Nos EUA, é mais prevalente nas regiões oeste e sul.[3]

A sífilis não poupa nenhuma classe, raça ou grupo. Nos EUA, as taxas da doença são cerca de cinco vezes maiores entre afro-americanos do que entre brancos não hispânicos. Em 2017, mais de 85% dos casos notificados de sífilis primária ocorreram em homens, e quase 60% do total dos casos iniciais foram observados entre aqueles que reconheceram ter relações com pessoas do mesmo sexo. Os pilares tradicionais do controle da sífilis têm sido a investigação epidemiológica e o tratamento dos contatos sexuais de pacientes com lesões primárias ou secundárias, ou de pacientes com sífilis latente precoce. Pacientes com a fase primária ou secundária da doença declaram ter tido, em média, quase três contatos sexuais diferentes nos 90 dias precedentes. À medida que a sífilis tornou-se associada ao uso de substâncias e ao sexo anônimo, as investigações epidemiológicas tornaram-se menos eficazes.

De modo geral, a incidência da sífilis diminuiu no mundo inteiro há mais de 100 anos, com exceção dos períodos de guerra ou de movimentos sociais. Com a introdução da penicilina, em 1957, houve um rápido declínio das fases primária e secundária para aproximadamente 4 casos por 100.000 pessoas. Esse decréscimo foi seguido de reduções dos gastos federais para o controle da doença, o que resultou no ressurgimento da sífilis primária e secundária infecciosa nos EUA; entre 1965 e meados da década de 1990, foram alcançados, várias vezes, picos de mais de 12 casos por 100.000 pessoas.

Nos últimos 40 anos, foi observada a ocorrência seriada de epidemias de sífilis em pelo menos três subgrupos da população dos EUA. Nas décadas de 1970 e 1980, homens que faziam sexo com homens foram responsáveis por um número desproporcional dos casos totais de sífilis infecciosa, e tendências semelhantes foram observadas em outros países. Por conseguinte, depois de um período de declínio, as taxas de sífilis nos EUA quase duplicaram de 1986 a 1990, com 50.578 casos notificados em 1990 em uma epidemia que ocorreu concomitantemente com a do uso do

*crack* e que afetou, de modo desproporcional e multirracial, homens e mulheres heterossexuais. Depois de 1990, houve um novo declínio nas taxas de contaminação. Em 2001, foram notificados 6.103 casos de sífilis primária e secundária, um dos menores números desde 1959. A partir de 2001, as taxas da doença mais uma vez começaram a aumentar entre os homens, e, hoje, particularmente naqueles infectados pelo HIV. De modo semelhante, no Reino Unido, a sífilis tem sido uma infecção sexualmente transmissível reemergente, diagnosticada de modo desproporcional em pacientes com HIV, particularmente em homens que fazem sexo com homens.[4]

Em 2017, a taxa de sífilis primária e secundária nos EUA foi de 9,5 casos por 100.000 habitantes, ou seja, mais do que o triplo da taxa mais baixa de 2,1 no ano 2000. Durante o período de 2005 a 2017, as taxas de sífilis primária e secundária aumentaram entre homens de todas as idades, raças e etnias em todas as regiões. Entre as mulheres, as taxas aumentaram no período de 2005 a 2008 e diminuíram de 2009 a 2013. Entre 2013 e 2017, as taxas entre mulheres subiram 155,6%, com aumento concomitante no número de casos de sífilis congênita.

Os pacientes com evidências clínicas de sífilis tardia, particularmente os que apresentam a forma cardiovascular ou gomosa, estão se tornando menos comuns, talvez como resultado da eficácia do tratamento com penicilina na forma precoce da doença. Entretanto, os levantamentos realizados indicam que ainda há números significativos de pacientes com neurossífilis não tratada, particularmente nas faixas etárias mais avançadas.

## Evolução natural da sífilis não tratada

O período de incubação desde o momento da exposição até o desenvolvimento da lesão primária é, em média, de cerca de 21 dias (variação de 10 a 90 dias). No início, observa-se o desenvolvimento de uma pápula indolor no local de inoculação, que rapidamente sofre ruptura para formar uma úlcera de base limpa – o cancro – com margens elevadas e endurecidas (Figura 303.1A). A lesão persiste por 2 a 6 semanas e, em seguida, cicatriza espontaneamente. Várias semanas depois, surge normalmente um segundo estágio caracterizado por febre baixa, cefaleia, mal-estar, linfadenopatia generalizada e exantema mucocutâneo, podendo

haver comprometimento de órgãos viscerais. A erupção secundária pode ocorrer enquanto o cancro primário ainda está em fase de cicatrização ou até vários meses após o desaparecimento da ferida. As lesões secundárias também cicatrizam de modo espontâneo em 2 a 6 semanas e, em seguida, a infecção torna-se latente. Em mais de 20% dos pacientes com sífilis latente não tratada, surgem posteriormente lesões recidivantes, que se assemelham àquelas da fase secundária; raramente, a recidiva assume a forma de recorrência do cancro primário. Na era que antecedeu os antibióticos, surgiam finalmente lesões terciárias destrutivas, acometendo os olhos, o SNC, o coração e outros órgãos, incluindo a pele, em cerca de um terço dos pacientes não tratados. Essas lesões podem ocorrer desde alguns anos após até 25 anos depois da infecção.

A incidência de complicações tardias da sífilis não tratada é atualmente desconhecida, mas parece ser menor do que a observada anteriormente. Os casos de goma são, hoje, tão raros que passaram a ser relatados.

## BIOPATOLOGIA

*Treponema pallidum* pode penetrar através das membranas mucosas normais e de escoriações leves nas superfícies epiteliais. As primeiras lesões aparecem no local de inoculação primária direta. O número mínimo de treponemas necessário para estabelecer uma infecção não é conhecido, mas pode ser tão baixo quanto um microrganismo. A multiplicação dos microrganismos é lenta, com tempo de divisão em coelhos de aproximadamente 33 horas. Nos seres humanos, o crescimento lento dos treponemas explica, em parte, a natureza prolongada da doença, o período de incubação relativamente longo e a necessidade de um tratamento de duração relativamente longa.

**FIGURA 303.1** **Lesões sifilíticas. A.** Cancro na sífilis primária. **B.** Lesões palmares de cor acobreada na sífilis secundária. **C.** Placa mucosa na sífilis secundária. **D.** Condiloma plano na sífilis secundária. (**A**, **C** e **D.** De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003. **B.** De Habif TP, Cambell JI, Quitadamo MJ, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment.* St. Louis: Mosby; 2001.)

A sífilis é uma doença sistêmica desde o início. Os treponemas são capazes de se fixar especificamente às células do hospedeiro, mas não se sabe se a fixação resulta em dano à célula hospedeira. Os treponemas são

encontrados, em sua maioria, nos espaços intercelulares, porém são observados, em certas ocasiões, no interior de células fagocíticas. Contudo, não há evidências de sobrevida intracelular prolongada dos treponemas. *Treponema pallidum* não produz toxinas.

A lesão patológica primária da sífilis consiste em endarterite focal com aumento das células adventícias, proliferação endotelial e presença de um infiltrado inflamatório ao redor dos vasos afetados. Há predomínio de linfócitos, plasmócitos e monócitos na lesão inflamatória, e, em alguns casos, foram observadas células polimorfonucleares. Ocorre fibrose considerável com a cicatrização, e frequentemente há obliteração do lúmen vascular. Treponemas podem ser observados na maioria das lesões de sífilis precoce e em algumas das lesões tardias, como a meningoencefalite da paresia geral.

A reação granulomatosa é comum na sífilis secundária e tardia. Os granulomas são histologicamente inespecíficos, e casos de sífilis já foram incorretamente diagnosticados como sarcoidose ou outras doenças granulomatosas. Estudos de inoculação em seres humanos sugerem que a patogenia da goma, que é uma lesão granulomatosa, envolve a hipersensibilidade a pequenos números de treponemas virulentos introduzidos em um hospedeiro previamente sensibilizado.

A inoculação intracutânea de antígenos parcialmente purificados de *T. pallidum* em pacientes com sífilis em várias fases mostrou que a hipersensibilidade celular tardia só se desenvolve no final da sífilis secundária, embora esteja uniformemente presente na sífilis latente. Pacientes com sífilis primária e secundária podem apresentar hiporresponsividade temporária dos linfócitos aos antígenos treponêmicos. É possível que o aumento e a redução das lesões na sífilis precoce dependam do equilíbrio entre o desenvolvimento de imunidade celular efetiva e a supressão da função dos linfócitos derivados do timo.

O hospedeiro responde à infecção pela produção de numerosos anticorpos; em alguns casos, pode também haver formação de imunocomplexos circulantes. Por exemplo, a síndrome nefrótica tem sido reconhecida em certas ocasiões na sífilis secundária, e as amostras de biopsia renal desses pacientes revelaram presença de glomerulonefrite

membranosa, caracterizada por depósitos focais subepiteliais da membrana basal contendo imunoglobulina G, C3 e anticorpo antitreponêmico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sífilis primária

A lesão típica da sífilis primária, conhecida como cancro, é uma úlcera indolor, de base limpa e endurecida (Figura 303.1A). Surgindo como uma pápula, a consequente erosão superficial do cancro resulta em ulceração, com bordas elevadas, firmes e endurecidas. Em certas ocasiões, infecções secundárias modificam a aparência e provocam uma lesão dolorosa. Os cancros são, em sua maioria, únicos, porém observam-se algumas vezes a presença de múltiplas úlceras, particularmente quando dobras cutâneas são justapostas (*i. e.*, cancros *kissing*). A lesão não tratada desaparece em várias semanas e deixa uma cicatriz tênue. O cancro está habitualmente associado à adenopatia regional, que pode ser unilateral ou bilateral. Os linfonodos regionais são móveis, distintos e elásticos, mas não são palpáveis quando o cancro ocorre no colo útero ou no reto.

Os cancros podem ocorrer em qualquer local da possível inoculação por contato direto, embora seja mais frequente na região anogenital. Também podem ocorrer na faringe, na língua, em torno dos lábios, nos dedos das mãos, nos mamilos e em outras áreas diversas. A morfologia depende, em parte, da área do corpo onde surgem e da resposta imune do hospedeiro. Em indivíduos previamente infectados, os cancros podem ser pequenos e permanecer papulares. Os cancros do dedo podem ter aparência mais erosiva e ser muito dolorosos, enquanto os do canal anal podem passar despercebidos em homens que fazem sexo com homens, a não ser que seja realizado um exame cuidadoso.

### Sífilis secundária

Entre 4 e 8 semanas após o aparecimento do cancro primário, surgem normalmente sinais e sintomas de sífilis secundária, que podem incluir: mal-estar, febre, cefaleia, faringite e outras queixas sistêmicas. A maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia generalizada, incluindo

comprometimento dos linfonodos epitrocleares. Cerca de 30% dos pacientes apresentam evidências de cancro em processo de cicatrização, porém muitos deles (incluindo um número desproporcional de mulheres e homens que fazem sexo com homens) não fornecem nenhuma história de lesão primária.

Pelo menos 80% dos pacientes com sífilis secundária apresentam lesões cutâneas ou mucocutâneas em algum momento da doença. Com frequência, suspeita-se do diagnóstico pela primeira vez com base na erupção cutânea. Quase sempre, o exantema é minimamente sintomático e muitos pacientes com sífilis tardia não se lembram de nenhuma lesão primária ou secundária. O exantema é de aparência variável, porém com certas características. Em geral, as lesões são disseminadas, de distribuição simétrica e, com frequência, rosadas, acobreadas ou vermelho-escuras (particularmente as lesões maculares mais precoces). Em geral, não são pruriginosas, embora haja exceções, e raramente são vesiculares ou bolhosas em adultos. São endurecidas, exceto no caso das lesões maculares muito precoces, e frequentemente apresentam descamação superficial (*i. e.*, lesões papuloescamosas). Tênues e difíceis de localizar, particularmente em indivíduos de pele escura, as lesões tendem a ser polimórficas e arredondadas e, com o processo de cicatrização, podem causar despigmentação ou deixar uma pigmentação residual.

As lesões maculares mais precoces, de cor rósea, normalmente são observadas no tronco e, posteriormente, disseminam-se para o resto do corpo. A face é frequentemente poupada, exceto em torno da boca. Posteriormente, surge um exantema papular, que habitualmente é generalizado, porém pronunciado nas palmas das mãos e plantas dos pés (Figura 303.1B). Com frequência essas erupções estão associadas a uma descamação superficial e podem ser hiperpigmentadas. Quando o exantema acomete a face, este pode ser pustular e assemelhar-se à acne vulgar. Em certas ocasiões, pode ocorrer ulceração, produzindo lesões semelhantes ao ectima, e a descamação pode ser proeminente a ponto de se assemelhar à psoríase. Em pacientes desnutridos ou debilitados, podem ocorrer lesões ulcerativas extensas e destrutivas, com crostas em camada, constituindo as denominadas lesões rupiais. As lesões ao redor dos folículos pilosos podem resultar em alopecia em placas da barba ou do couro cabeludo.

Podem ocorrer lesões em anel ou anulares, especialmente na face e, em particular, nos indivíduos de pele escura. Uma lesão no ângulo da boca ou no canto do nariz pode exibir uma erosão linear central, a denominada pápula dividida.

O palato e a faringe podem estar inflamados. Em cerca de 30% dos pacientes com sífilis secundária, observa-se o desenvolvimento das denominadas placas mucosas (Figura 303.1C); essas áreas ovais e ligeiramente elevadas são recobertas por uma membrana branco-acinzentada que, quando retirada, revela uma base rósea que não sangra. Essas lesões podem ser observadas na genitália, na boca ou na língua.

Em áreas quentes e úmidas, como o períneo, pápulas grandes, pálidas e de superfície plana podem coalescer para formar o condiloma plano (Figura 303.1D). As pápulas também podem ser observadas nas axilas e, raramente, ocorrem de forma generalizada. Essas pápulas não devem ser confundidas com verrugas venéreas comuns (*i. e.*, condiloma acuminado), que são pequenas, frequentemente múltiplas e mais elevadas do que o condiloma plano, que, à semelhança das placas mucosas, é altamente infeccioso.

Outras manifestações da sífilis secundária incluem hepatite, que tem sido relatada em até 10% dos pacientes em algumas séries, e rara ocorrência de icterícia, embora seja comum haver níveis elevados de fosfatase alcalina. A biopsia hepática revela pequenas áreas de necrose focal e infiltrado mononuclear ou vasculite periporta. Com frequência, os espiroquetas podem ser visualizados com corantes de prata. Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de periostite com lesões líticas disseminadas do osso; a cintilografia óssea parece ser um exame sensível para a osteíte sifilítica precoce. Raramente, foi documentada uma nefropatia do tipo por imunocomplexos, com síndrome nefrótica transitória. Pode haver irite ou uveíte anterior. Entre 10 e 30% dos pacientes apresentam pleocitose no líquido cerebrospinal (LCS), porém a meningite sintomática é observada em menos de 1% dos casos. Pode ocorrer gastrite sintomática.

## Sífilis recidivante

Após resolução das lesões cutâneas primárias ou secundárias, 20 a 30% dos pacientes apresentam recorrências cutâneas. As lesões recorrentes podem

aparecer em menor número ou podem estar mais firmemente endurecidas do que as lesões iniciais. À semelhança das lesões típicas das lesões primária ou secundária, também são infecciosas para os parceiros sexuais expostos.

## Sífilis latente

Por definição, a sífilis latente é a fase em que não há sinais clínicos da doença. A latência, que começa após resolução do primeiro ataque de sífilis secundária, pode durar toda vida e é habitualmente detectada por testes sorológicos reativos para sífilis (ver Diagnóstico). A forma congênita também precisa ser excluída antes que se possa estabelecer o diagnóstico de sífilis latente. Os pacientes podem ou não ter uma história clínica de manifestações de sífilis primária ou secundária anteriores.

A latência foi dividida em dois estágios: latência precoce e tardia. A maioria das recidivas infecciosas ocorre no primeiro ano, e as evidências epidemiológicas mostram que o período mais infeccioso é o primeiro ano de infecção. Por conseguinte, a latência precoce é definida como o primeiro ano após a resolução das lesões primárias ou secundárias, ou como resposta de teste sorológico recém-reativo para sífilis em um indivíduo assintomático nos demais aspectos, que teve um resultado sorológico negativo no ano anterior. A sífilis latente tardia ou, de forma mais acurada, a sífilis latente de duração desconhecida habitualmente não é infecciosa, exceto em gestantes, que podem transmitir a infecção ao feto, apesar da infecção de longa duração.

## Sífilis tardia

Em geral, a sífilis tardia ou terciária (Tabela 303.1) é lentamente progressiva, embora algumas síndromes neurológicas possam ter um início súbito, em decorrência da endarterite e da trombose no SNC. A sífilis tardia não é infecciosa por contato sexual. Qualquer órgão do corpo pode ser acometido, porém três tipos principais de doença podem ser distinguidos: doença benigna tardia (gomatosa), cardiovascular e neurossífilis.

| Tabela | Sífilis terciária recém-diagnosticada em 105 |
|---|---|

| 303.1 | pacientes na Dinamarca, 1961-1970. |
|---|---|
| **TIPO DE SÍFILIS TERCIÁRIA** | **Nº OBSERVADO*** |
| Neurossífilis | 72 |
| Assintomática | 45 |
| *Tabes dorsalis* | 11 |
| Paresia geral | 13 |
| Meningovascular | 1 |
| Atrofia óptica | 2 |
| Sífilis cardiovascular | 44 |
| Insuficiência aórtica | 16 |
| Aneurisma aórtico | 13 |
| Aortite não complicada† | 15 |
| Sífilis benigna tardia (goma) | 4 |

*Alguns pacientes tiveram mais de uma forma de sífilis tardia. †Apenas diagnóstico de necropsia.

## *Sífilis benigna tardia*

Na era da penicilina, as gomas tornaram-se raras. Normalmente, desenvolvem-se 1 a 10 anos após a infecção inicial, e podem acometer qualquer parte do corpo. Na avaliação histológica, a goma consiste em um granuloma, e embora as gomas possam ser destrutivas, elas respondem rapidamente ao tratamento e, portanto, são relativamente benignas.

As gomas podem ser solitárias ou múltiplas e, com mais frequência, chamam a atenção médica como lesões expansivas. Em geral, são assimétricas e, com frequência, agrupadas. Habitualmente indolentes, de progressão lenta e endurecidas à palpação, as gomas podem surgir como nódulo superficial ou como lesão mais profunda, que se rompe para formar úlceras em saca-bocado. As gomas cutâneas podem assemelhar-se a outras lesões ulcerativas granulomatosas crônicas causadas por tuberculose,

sarcoidose, hanseníase e outras infecções fúngicas profundas. O diagnóstico histológico preciso pode não ser possível, mas as gomas sifilíticas constituem as únicas dessas lesões a cicatrizar notavelmente com tratamento com penicilina.

As gomas também podem acometer órgãos viscerais profundos, particularmente o sistema respiratório, o trato gastrintestinal e os ossos. Além disso, podem acometer a laringe ou o parênquima pulmonar. As gomas do estômago podem se ocultar na forma de carcinoma do estômago ou linfoma. As gomas hepáticas já foram a forma mais comum de sífilis visceral e, com frequência, manifestam-se como hepatoesplenomegalia e anemia; e, em certas ocasiões, como febre e icterícia. Normalmente, as gomas esqueléticas produzem lesões nos ossos longos, no crânio e nas clavículas; um sintoma característico é a dor noturna. As anormalidades radiológicas, quando presentes, incluem periostite e osteíte destrutiva lítica ou esclerosante.

## *Sífilis cardiovascular*

As principais complicações cardiovasculares da sífilis consistem em insuficiência aórtica (ver Capítulo 66) e aneurisma de aorta (ver Capítulo 69), habitualmente na parte ascendente da aorta. Com menos frequência, outras artérias de grande calibre podem ser afetadas, e o comprometimento do óstio do seio coronário raramente resulta em insuficiência coronariana. Todas essas complicações são causadas por endarterite obliterativa dos *vasa vasorum*, com consequente dano à íntima e média dos grandes vasos, que resulta em dilatação da parte ascendente da aorta, embora as cúspides valvares permaneçam normais. Em certas ocasiões, um aneurisma manifesta-se como massa pulsátil, produzindo abaulamento na parede torácica anterior. A aortite sifilítica também pode acometer a parte descendente da aorta, proximal às artérias renais.

Em geral, a sífilis cardiovascular começa nos primeiros 5 a 10 anos após a infecção inicial, mas pode se manifestar clinicamente até 20 a 30 anos depois. A sífilis cardiovascular não ocorre após infecção congênita, um fenômeno que permanece sem explicação.

A aortite assintomática é mais bem diagnosticada pela visualização de calcificações lineares na parede da parte ascendente da aorta na radiografia. Os sinais de insuficiência aórtica sifilítica são os mesmos que os da insuficiência aórtica de outras etiologias. Na insuficiência aórtica resultante da dilatação do anel aórtico, o sopro decrescente é frequentemente mais alto ao longo da margem direita do esterno. Os aneurismas sifilíticos podem ser fusiformes, porém normalmente são mais saculares e não levam à dissecção da aorta. Entre 10 e 20% dos pacientes com sífilis cardiovascular apresentam neurossífilis concomitante.

## *Neurossífilis*

Ocorre comprometimento do SNC ao longo da história natural da doença. A neurossífilis[5] pode ser dividida em cinco grupos: assintomática, meningite sifilítica, sífilis meningovascular, *tabes dorsalis* e paresia geral. A neurossífilis assintomática pode ocorrer a qualquer momento, enquanto a meningite sifilítica é mais comum durante a fase secundária da infecção. A sífilis meningovascular, a *tabes dorsalis* e a paresia geral normalmente são manifestações da sífilis tardia. As divisões não são absolutas, e é típico haver sobreposição entre as síndromes. Nos EUA, estima-se que 1,8% dos pacientes com sífilis precoce tenham neurossífilis, que é cerca de duas vezes mais frequente em pacientes que são HIV-positivos.[5b]

### *Meningite sifilítica*

Pode ocorrer meningite asséptica aguda a subaguda em qualquer momento após a fase primária; entretanto, ela ocorre habitualmente no primeiro ano da infecção. Com frequência, acomete a base do encéfalo, e pode resultar em paralisias bilaterais de nervos cranianos. A meningite asséptica leve pode ser relativamente comum em pacientes com sífilis precoce, porém a doença grave só ocorre em cerca de 1,5% dos pacientes não tratados. A meningite sifilítica normalmente desaparece sem tratamento.

### *Sífilis meningovascular*

Alguns pacientes apresentam endarterite e inflamação perivascular suficientes para resultar em trombose e infarto vasculares encefálicos, geralmente 5 a 10 anos após a infecção inicial. Entretanto, relatos de casos

sugerem que, em pacientes com sífilis e com infecção coexistente pelo HIV, a sífilis meningovascular pode se manifestar de maneira mais precoce ou constituir manifestação do fracasso terapêutico. Com frequência, os pacientes apresentam meningite asséptica associada. A maioria dos acidentes vasculares encefálicos não é causada por arterite sifilítica, mesmo em pacientes com resultado reativo dos testes sorológicos para sífilis. Entretanto, a doença deve ser considerada como possível causa em pacientes relativamente jovens com história de sífilis e sem outros fatores de risco para doença vascular encefálica.

### *Tabes dorsalis*

A *tabes dorsalis*, que parece ser muito menos comum do que na era pré-penicilina, é uma doença degenerativa e lentamente progressiva, que acomete as colunas e raízes posteriores da medula espinal, resultando em perda progressiva dos reflexos periféricos, comprometimento do sentido vibratório e da propriocepção e ataxia progressiva. Nos casos avançados, as alterações sensitivas podem levar a alterações destrutivas crônicas nas grandes articulações dos membros afetados (*i. e.*, articulações de Charcot). A incontinência urinária e a impotência são comuns, e as crises súbitas e intensamente dolorosas de origem incerta constituem uma parte característica da síndrome. A dor abdominal intensa e aguda pode levar a uma laparotomia exploradora.

Observa-se a presença de atrofia óptica em 20% dos casos. Em 90% dos pacientes, ambas as pupilas são pequenas e não conseguem se contrair mais em resposta à luz, porém respondem normalmente à acomodação (*i. e.*, pupilas de Argyll Robertson).

O início da *tabes dorsalis* é habitualmente observado em 20 a 30 anos após a infecção inicial. Sua causa não está bem definida, e não se consegue demonstrar a presença de espiroquetas na coluna ou na raiz posteriores.

### *Paresia geral*

Essa forma de neurossífilis é uma meningoencefalite crônica, que resulta em perda gradual e progressiva da função cortical. Normalmente, ocorre 10 a 20 anos após a infecção inicial. Ao exame patológico, observa-se uma reação inflamatória crônica perivascular e meníngea, com espessamento das

meninges, ependimite granular, degeneração do parênquima cortical e espiroquetas em quantidades abundantes nos tecidos.

Em seus estágios iniciais, a paresia geral resulta em sintomas inespecíficos de demência precoce, tais como irritabilidade, fadiga, cefaleia, esquecimento e alterações da personalidade. Mais tarde, há comprometimento da memória, perda da capacidade de julgamento, falta de discernimento, confusão e, com frequência, depressão ou euforia acentuada. Os pacientes podem apresentar delírio, e, algumas vezes, ocorrem crises convulsivas. Além disso, também pode haver perdas corticais, incluindo paralisia ou afasia.

Os sinais físicos são principalmente os do estado mental alterado. As paralisias de nervos cranianos são incomuns, e a atrofia óptica é rara. A pupila de Argyll Robertson completa também é incomum, porém pupilas irregulares ou anormais nos demais aspectos não são raras. Com frequência, os reflexos periféricos estão ligeiramente aumentados.

## Sífilis ocular e otossífilis

Os olhos e as orelhas podem ser afetados durante qualquer fase da sífilis. A pan-uveíte constitui a manifestação ocular mais comumente relatada, porém qualquer parte do olho pode ser afetada.[6] Em consequência, as manifestações clínicas da sífilis ocular são amplas. Em metade dos casos, observa-se um comprometimento ocular bilateral. Em 70% dos casos, são detectadas anormalidades concomitantes do líquido cerebrospinal compatíveis com neurossífilis. A otossífilis manifesta-se com perda auditiva neurossensorial súbita, flutuante ou persistente, ou com sintomas vestibulares. Além da perda auditiva, as queixas comuns consistem em zumbido e vertigem. Em metade dos casos, ambas as orelhas são afetadas. Diferentemente da sífilis ocular, mais de 90% dos indivíduos com otossífilis apresentarão exame normal do líquido cerebrospinal.

## Interações sífilis-HIV

A sífilis, à semelhança de outras doenças ulcerativas genitais, está associada a um aumento de 3 a 5 vezes no risco de aquisição de infecção pelo HIV. Presumivelmente, as úlceras genitais atuam como portas de entrada através

das quais o HIV pode infectar mais facilmente os indivíduos expostos. Por esse motivo, recomenda-se a realização de um teste sorológico para HIV 3 meses após o diagnóstico de sífilis em todos os pacientes. Por outro lado, em indivíduos com infecção pelo HIV que adquirem sífilis, a história natural da infecção pode ser modificada.[7] Pacientes com sífilis infectados pelo HIV tem ligeiramente mais tendência a apresentar inicialmente a forma secundária do que os pacientes não infectados pelo HIV. Pacientes com sífilis secundária infectados pelo HIV também têm mais tendência do que os pacientes com sífilis secundária HIV-negativos a apresentar cancros concomitantes, o que sugere que a cicatrização das lesões é retardada, ou que o aparecimento das manifestações secundárias é acelerado na presença de coinfecção pelo HIV. Pacientes coinfectados podem correr maior risco de desenvolver complicações neurológicas, particularmente neurossífilis precoce.

## Sífilis congênita

A sífilis congênita resulta da disseminação hematogênica transplacentária da sífilis da mãe para o feto.[8] Em 2017, foram notificados 918 casos de sífilis congênita nos EUA, com um número estimado de 660.000 casos anuais em todo o mundo.[9] Todas as gestantes no início da gravidez devem realizar um teste sorológico para sífilis, e esse teste deve ser repetido durante o terceiro trimestre em mulheres que vivem em áreas onde a doença é relativamente comum.[10,11]

O risco de infecção fetal é maior nos estágios iniciais da sífilis materna não tratada e, em seguida, declina lentamente; entretanto, a mãe não tratada pode infectar o feto durante pelo menos os 5 primeiros anos após sua infecção. O tratamento adequado da mãe antes de 16 semanas de gestação habitualmente evita a doença clínica no recém-nascido. Após esse período, o tratamento pode não evitar as sequelas tardias da doença na criança. A infecção materna não tratada pode resultar em natimorto, morte neonatal, prematuridade ou síndromes de sífilis congênita precoce ou tardia nos lactentes sobreviventes.

As manifestações de sífilis congênita precoce são frequentemente observadas no período perinatal, mas podem não aparecer até que o lactente tenha recebido alta hospitalar. A doença assemelha-se à sífilis secundária do

adulto, com exceção do exantema, que pode ser vesicular ou bolhoso. Com frequência, a criança apresenta rinite, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, icterícia e pseudoparalisia (*i. e.*, imobilidade de um ou mais membros), em consequência da osteocondrite dolorosa.

A sífilis congênita tardia é definida como uma sífilis congênita diagnosticada mais de 2 anos após o nascimento e pode permanecer latente, sem qualquer manifestação de dano tardio. Não foram observadas alterações cardiovasculares em pacientes com sífilis congênita. As manifestações neurológicas são comuns e podem incluir surdez do oitavo nervo craniano e ceratite intersticial. A periostite pode resultar em ossos frontais do crânio proeminentes, depressão da ponte do nariz (nariz em sela), desenvolvimento deficiente da maxila e arqueamento anterior das tíbias (tíbias em sabre). Também pode ocorrer artrite de início tardio dos joelhos (articulações de Clutton). A dentição permanente pode exibir anormalidades características, conhecidas como dentes de Hutchinson. Os incisivos centrais superiores são amplamente espaçados, com chanfradura central e afilados como uma chave de fenda, enquanto os molares podem apresentar múltiplas cúspides pouco desenvolvidas (molares em amora).

## DIAGNÓSTICO

### Exame em campo escuro

A maneira mais definitiva de estabelecer o diagnóstico de sífilis consiste no achado de espiroquetas típicos em lesões de sífilis adquirida precoce ou congênita. O exame em campo escuro é frequentemente positivo nos casos da forma primária, bem como em pacientes com lesões de mucosas úmidas da sífilis secundária e congênita. Em certas ocasiões, o resultado pode ser positivo nos aspirados de linfonodos da sífilis secundária, mas podem ser obtidos resultados falso-negativos na sífilis primária, em decorrência da aplicação de sabão, antissépticos ou outros compostos tóxicos para *T. pallidum* nas lesões. A obtenção de um único resultado negativo é, portanto, insuficiente para excluir a doença. Em indivíduos de alto risco (p. ex., usuários de substâncias, homens que fazem sexo com homens), é adequado tratar de maneira presuntiva, com base nas lesões suspeitas após a realização de testes sorológicos. Além disso, pode surgir confusão, em

razão da presença de espiroquetas que são morfologicamente indistinguíveis de *T. pallidum* na boca, particularmente em torno das margens gengivais. *Treponema pallidum* vivos exibem movimento gradual para lá e para cá, movimento rotacional em torno do eixo longitudinal e flexão bastante súbita de 90° próximo ao centro do microrganismo.

## Testes sorológicos

Dois tipos básicos de testes sorológicos (Tabela 303.2) são amplamente utilizados para diagnosticar a infecção por *T. pallidum*: (1) testes não treponêmicos, que detectam anticorpos reativos contra o difosfatidilglicerol (cardiolipina), um componente normal de muitos tecidos; e (2) testes que detectam anticorpos contra antígenos treponêmicos específicos.

### *Testes não treponêmicos*

Os testes padronizados para detectar o anticorpo anticardiolipina são o teste da reagina plasmática rápida (RPR) e o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), que são testes de floculação em lâmina. A RPR e o VDRL são facilmente quantificados, de modo que constituem as principais escolhas para monitorar as respostas dos pacientes ao tratamento. A proporção relativa de pacientes com resultado falso-positivo da RPR depende da prevalência da sífilis na comunidade: quanto menor a prevalência da sífilis, maior a proporção de resultados reativos da RPR por causas não sifilíticas.

O resultado do teste de RPR começa a ficar positivo menos de 1 semana após o início do cancro; por conseguinte, um resultado não reativo do teste de RPR não descarta a possibilidade de sífilis primária, particularmente se a lesão tiver menos de 1 semana. O resultado do teste de RPR é positivo em 99% dos pacientes com sífilis secundária (Tabela 303.3). Pacientes com infecção avançada pelo HIV podem ter resultados negativos, e alguns deles apresentam títulos tão elevados de anticorpos que estes estão em excesso; paradoxalmente, a diluição de seu soro resulta em conversão de um resultado negativo para um positivo, constituindo a denominada reação prozona. A reatividade da RPR tende a diminuir nas fases tardias da sífilis,

e apenas cerca de 70% dos pacientes com sífilis cardiovascular ou neurossífilis tardia apresentam resultados positivos da RPR.

| Tabela 303.2 | Testes sorológicos para sífilis. |
|---|---|
| **TIPO** | **USO** |
| **ANTICORPOS NÃO TREPONÊMICOS (ANTICARDIOLIPINA)** | |
| VDRL (floculação em lâmina) | Rastreamento, quantificação da resposta ao tratamento |
| RPR (cartão circular) (aglutinação) | Rastreamento, quantificação da resposta ao tratamento |
| **ANTICORPOS TREPONÊMICOS ESPECÍFICOS** | |
| FTA-ABS (imunofluorescência com soro absorvido) | Confirmatório, diagnóstico; não é usado para rastreamento de rotina |
| TP-PA (micro-hemaglutinação) | Semelhante ao FTA-ABS, mas pode ser quantificado e automatizado |
| EIA e CIA | Confirmatórios e cada vez mais usados para rastreamento; automatizados |

EIA = imunoensaio enzimático; CIA = imunoensaio de quimioluminescência; FTA-ABS = teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente; RPR = teste da reagina plasmática rápida; TP-PA = aglutinação de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

Embora seja ligeiramente útil no estabelecimento do diagnóstico, o *título quantitativo* de RPR ou VDRL tem grande utilidade no monitoramento da resposta terapêutica. A maioria dos pacientes com sífilis secundária apresenta títulos de pelo menos 1:16, e a maioria dos pacientes

com resultados falso-positivos do teste de RPR tem títulos inferiores a 1:8. Nenhum título isoladamente é diagnóstico por si só. Entretanto, elevações significativas (de quatro vezes ou mais) em soro pareados indicam fortemente a presença de sífilis aguda.

## *Testes treponêmicos*

Testes treponêmicos de vários tipos são amplamente utilizados. Os imunoensaios enzimáticos (EIA) e os imunoensaios de quimioluminescência (CIA) treponêmicos, que utilizam antígenos treponêmicos clonados para detectar anticorpos antitreponema tornaram-se disponíveis em vários fabricantes e adquiriram popularidade em virtude de seu baixo custo e facilidade de uso. Além dos EIA e CIA, a aglutinação de partículas às quais foram fixados antígenos de *T. pallidum* constitui a base do teste de aglutinação de partículas de *T. pallidum* (TP-PA) amplamente utilizado. O teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) também tem sido bastante usado e é expresso em termos de brilho relativo de fluorescência, desde um valor limítrofe a 4+; a maioria dos laboratórios relata apenas os resultados dos testes com reatividade de 2+ ou superior como positivos. Em pacientes que carecem de evidências clínicas ou antecedentes de sífilis, mas que apresentam um resultado reativo do teste de FTA-ABS, deve-se repetir o exame. O uso de outro teste treponêmico pode ser útil nos casos em que há problemas. O teste de TP-PA é ligeiramente menos sensível do que o teste de RPR ou FTA-ABS na sífilis primária. Sua sensibilidade e especificidade são, nos demais aspectos, quase idênticas às do teste de FTA-ABS.

Tendo em vista que os testes sorológicos de EIA e CIA possibilitam o rastreamento de um grande número de soros e apresentam características de desempenho (sensibilidade, especificidade, valores preditivos) semelhantes às de outros testes treponêmicos, eles têm sido cada vez mais utilizados no rastreamento da sífilis. Indivíduos com resultado reativo no EIA ou CIA devem ser avaliados com um teste não treponêmico quantitativo, como o teste de RPR ou VDRL, para confirmação e para possibilitar seu uso na avaliação de resposta subsequente à terapia. Não é raro que os pacientes tenham um resultado reativo do EIA ou CIA para sífilis e um resultado não reativo de RPR ou VDRL. Uma proporção substancial desses resultados dos

testes EIA ou CIA apenas positivo é falso-positiva ou detecta a presença de sífilis de longa duração e, com frequência, previamente tratada; todavia, em certas ocasiões, pode detectar uma infecção muito recente antes mesmo de os resultados dos testes de RPR ou VDRL se tornarem positivos.

Quando são utilizados testes não treponêmicos, como RPR ou VDRL, no rastreamento, os testes treponêmicos são utilizados para confirmar que os indivíduos com resultados reativos dos testes não treponêmicos apresentam anticorpos dirigidos contra *T. pallidum*. Os resultados dos testes treponêmicos não são quantificados de modo confiável. Eles são sensíveis e apresentam alto grau de especificidade, visto que apenas cerca de 1% dos indivíduos normais tem resultados reativos dos testes treponêmicos. Esses testes são reativos em 85% dos pacientes com sífilis primária, em 99% com sífilis secundária e em pelo menos 95% com sífilis tardia. Por conseguinte, podem constituir o único teste com resultado positivo em pacientes com sífilis cardiovascular ou neurossífilis. Em pacientes com sífilis tardia, os resultados dos testes treponêmicos frequentemente permanecem reativos durante toda a vida, apesar do tratamento adequado.

**Tabela 303.3** Frequência de resultados positivos dos testes sorológicos na sífilis não tratada.

| FASE | VDRL (%) | FTA-ABS (%) | TP-PA (%) |
|---|---|---|---|
| Primária | 70 | 85 | 50 a 60 |
| Secundária | 99 | 100 | 100 |
| Latente ou tardia | 70 | 98 | 98 |

FTA-ABS = teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente; TP-PA = aglutinação de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

Atualmente, dispõe-se de testes sorológicos para sífilis no local de assistência do paciente (*point of care*). Esses testes têm a capacidade de detectar anticorpos treponêmicos, não treponêmicos ou ambos. As

características de desempenho variam, embora, de modo geral, sejam razoavelmente boas.[12]

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de uma úlcera genital (ver Capítulo 269) inclui herpes genital (ver Capítulo 350), cancroide (ver Capítulo 285), linfogranuloma venéreo (ver Capítulo 302) e vários outros processos ulcerativos. Classicamente, as úlceras herpéticas são múltiplas, dolorosas, superficiais e, quando examinadas precocemente, vesiculares. Entretanto, as manifestações atípicas podem ser indistinguíveis de um cancro sifilítico. O herpes genital é muito mais comum do que a sífilis e, hoje, constitui a causa mais comum de *cancro típico* na América do Norte. Cancros sifilíticos também podem ser coinfectados pelo herpes-vírus simples em cerca de 15% dos casos. As úlceras do cancroide são habitualmente dolorosas, frequentemente múltiplas e habitualmente exsudativas, e não endurecidas. O linfogranuloma venéreo pode produzir uma pequena lesão papular associada à adenopatia regional. Outras condições que precisam ser distinguidas incluem granuloma inguinal (ver Capítulo 300), erupções farmacogênicas, carcinoma, infecções fúngicas superficiais (ver Capítulo 409), lesões traumáticas e líquen plano (ver Capítulo 409). Na maioria dos casos, a distinção final baseia-se no exame em campo escuro, que é positivo apenas na sífilis, e nos resultados dos testes sorológicos.

O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas da sífilis secundária inclui pitiríase rósea (ver Capítulo 409), que pode ser diferenciada pela ocorrência de lesões ao longo das linhas de clivagem da pele e, frequentemente, pela presença de uma placa heráldica. Erupções farmacogênicas, exantemas febris agudos, psoríase, líquen plano, escabiose e outras doenças também precisam ser considerados em alguns casos. Uma placa mucosa pode lembrar superficialmente a candidíase oral (*i. e.*, sapinho). A mononucleose infecciosa (ver Capítulo 353) pode ter uma aparência semelhante à sífilis secundária, com faringite, adenopatia generalizada, hepatite e exantema generalizado. A hepatite (ver Capítulo 139) também pode causar confusão no diagnóstico.

## Resultados falso-positivos dos testes sorológicos para sífilis

Os testes de RPR ou VDRL fornecem resultados reativos em pacientes com outras doenças treponêmicas, como pinta, bouba e sífilis endêmica (ver Capítulo 304). Esses resultados também podem ser falsamente reativos em indivíduos que não apresentam infecção treponêmica, com base em uma história clínica negativa ou em resultados negativos dos testes treponêmicos séricos.

As origens dos resultados falso-positivos foram mais bem estudadas nos testes não treponêmicos do que nos treponêmicos. Ocorrem resultados do teste de RPR falso-positivos agudos (< 6 meses) com baixa frequência em pacientes com pneumonia atípica, malária e outras infecções bacterianas ou virais; além disso, também podem ser observados após vacinação contra a varíola ou outras vacinas. Os resultados falso-positivos crônicos do teste de RPR (com persistência > 6 meses) são relativamente comuns em pacientes com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) (ver Capítulo 250), em usuários de substâncias intravenosas, pacientes infectados pelo HIV, pacientes com hanseníase e idosos. Entre 8 e 20% dos pacientes com LES apresentam resultados falso-positivos no teste de RPR. Os resultados falso-positivos crônicos do teste de RPR em pacientes do sexo feminino com 20 anos ou menos indicam um risco significativo de futuro desenvolvimento de LES, tireoidite ou outros distúrbios autoimunes. Até um terço dos usuários de substâncias intravenosas apresentam resultados falso-positivos no teste de RPR. Mais de 1% dos indivíduos com 70 anos e 10% daqueles com mais de 80 anos também apresentam resultados do teste de RPR falso-positivos com baixos títulos. Na maioria dos casos, o título é inferior a 1:8, porém alguns pacientes com linfoma e outras doenças apresentam resultados falso-positivos com títulos muito elevados.

Há também um aumento na incidência de resultados falso-positivos dos testes treponêmicos em outras doenças inflamatórias crônicas associadas à

hiperglobulinemia, incluindo artrite reumatoide e cirrose biliar. Em certas ocasiões, são obtidos resultados positivos reproduzíveis do teste de FTA-ABS em pacientes sem evidências clínicas ou precedentes de sífilis e sem qualquer evidência de doenças normalmente associadas a resultados falso-positivos de FTA-ABS. Se houver dúvida quanto ao diagnóstico, e se o paciente não for alérgico à penicilina, é prudente instituir o tratamento para uma possível sífilis.

## Neurossífilis

Em um paciente com sífilis, na ausência de sinais e sintomas de doença neurológica, a neurossífilis assintomática é diagnosticada quando existem anormalidades no LCS, como pleocitose linfocítica, elevação das proteínas ou resultado reativo do VDRL. Diferentemente dos testes sorológicos, os testes de VDRL e RPR não têm o mesmo desempenho no LCS, e recomenda-se apenas o VDRL. Embora vários outros processos possam causar pleocitose ou elevação das proteínas no LCS, a obtenção de resultados falso-positivos do VDRL no LCS é rara na ausência de punção traumática. Se o LCS for normal 2 anos ou mais após a infecção inicial, não é provável que apareçam posteriormente achados positivos do LCS. As punções lombares de rotina para exame do LCS não estão indicadas para pacientes imunocompetentes e neurologicamente assintomáticos com sífilis precoce. A punção lombar em indivíduos infectados pelo HIV com sífilis precoce é objeto de controvérsia.[13] Embora os indivíduos infectados pelo HIV, particularmente aqueles com contagens de células CD4 inferiores a 350 células/μℓ ou com título de RPR igual ou superior a 1:32, possam ter mais probabilidade de apresentar anormalidades do líquido cerebrospinal compatíveis com neurossífilis, não há evidências de que a punção lombar nesses pacientes assintomáticos possa levar a uma melhora dos desfechos clínicos. Embora um FTA-ABS não reagente do LCS possa ser útil para excluir o diagnóstico, nenhum diagnóstico de neurossífilis deve se basear exclusivamente no teste de FTA-ABS no LCS.

Na meningite sifilítica, o LCS revela pleocitose linfocítica, com aumento das proteínas e, em geral, concentrações normais de glicose. O teste de VDRL do LCS é frequentemente reativo. Raramente, a concentração de glicose do LCS está diminuída. Sem tratamento, ocorre

geralmente resolução da meningite sifilítica, à semelhança do curso de outras manifestações da sífilis precoce. Essa síndrome pode simular a meningite tuberculosa ou fúngica ou a meningite não purulenta de várias causas.

Na *tabes dorsalis*, o teste de VDRL sérico não é reativo em até 30 a 40% dos pacientes, e 10 a 20% dos pacientes (até mesmo antes do advento da penicilina) apresentam resultados normais do VDRL no LCS. O teste de FTA-ABS no soro é quase sempre reativo. Na paresia geral, o LCS é quase sempre anormal, com pleocitose linfocítica e aumento da concentração total de proteínas. O teste de VDRL é habitualmente reativo no LCS e no soro.

## Sífilis congênita

Como muitos lactentes com sífilis congênita podem ser clinicamente normais ao nascimento, porém desenvolvem doença grave e sintomática algumas semanas mais tarde, é importante determinar se um recém-nascido com teste sorológico reativo para sífilis apresenta anticorpos maternos de transferência passiva ou se está ativamente infectado. Se a mãe foi adequadamente tratada para sífilis durante a gravidez, e o lactente for clinicamente normal ao nascimento, uma opção é monitorar cuidadosamente o lactente por meio de exames seriados e títulos de RPR. Se o resultado positivo da RPR no lactente for causado pela transferência passiva de anticorpos maternos, o título cairá acentuadamente nos primeiros 2 meses de vida; um título crescente indica doença ativa e necessidade de tratamento. Entretanto, o risco de acompanhamento inadequado de recém-nascidos RPR-positivos, porém clinicamente normais, torna a administração empírica imediata de terapia efetiva uma alternativa atraente.

## TRATAMENTO

*Treponema pallidum* é inibido por menos de 0,01 μg/mℓ de penicilina G. Como os treponemas se dividem lentamente, e a penicilina só atua nas células em divisão, é necessário manter níveis séricos de penicilina durante muitos dias (Tabela 303.4).[14]

### Sífilis infecciosa precoce

A sífilis precoce (< 1 ano) pode ser tratada com uma injeção única de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, que proporciona níveis séricos baixos, porém efetivos, durante cerca de 2 semanas, produzindo cura em aproximadamente 95% dos pacientes. Não é necessário analisar o LCS nesse estágio, visto que a penicilina previne o desenvolvimento posterior de neurossífilis.

Indivíduos com outras infecções sexualmente transmissíveis podem ter sido expostos à sífilis no momento em que se infectaram. O tratamento com uma dose única de antibióticos betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), que proporcionam níveis séricos relativamente elevados por um breve período de tempo, é ineficaz na sífilis precoce estabelecida, porém é curativo se a doença ainda estiver na fase de incubação. O esquema de ceftriaxona para tratamento da gonorreia (ver Capítulo 283) provavelmente é curativo para a sífilis durante o período de incubação, porém indica-se um acompanhamento cuidadoso do paciente se houver suspeita de exposição à sífilis em um paciente tratado com ceftriaxona para gonorreia. Um ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado na China mostrou que a ceftriaxona (1 g IV, 1 vez/dia, por 10 dias) não foi inferior à penicilina G benzatina (2,4 milhões de unidades IM, 1 vez/semana, durante 2 semanas) em pacientes imunocompetentes não grávidas com sífilis precoce.[A1] O tratamento com dose única de 2 g de azitromicina administrada por via oral foi tão efetivo quanto a terapia com penicilina benzatina em diversos estudos de sífilis precoce, porém foram relatadas falhas do tratamento em indivíduos coinfectados pelo HIV. Atualmente, a azitromicina não deve ser utilizada no tratamento da sífilis precoce, a não ser que se possa garantir um acompanhamento rigoroso do paciente. Por outro lado, a combinação de amoxicilina oral, na dose de 3 g, mais probenecida é altamente efetiva e tolerada no tratamento da sífilis em pacientes com infecção pelo HIV.[15]

Em pacientes alérgicos à penicilina, recomenda-se a administração oral de 100 mg de doxiciclina, 2 vezes/dia, durante 14 dias. É necessário um acompanhamento particularmente cuidadoso em pacientes tratados com outros fármacos além da penicilina, visto que eles podem não aderir totalmente a esses ciclos prolongados de terapia oral, e visto que esses esquemas foram menos avaliados clinicamente. A ceftriaxona, administrada em doses diárias de 500 mg a 1 g IM, durante 10 dias, pode ser efetiva, mas só foi estudada em um pequeno número de pacientes com sífilis. As quinolonas não têm essencialmente nenhum efeito sobre a doença.

**Sífilis com mais de 1 ano de duração**

O tratamento prolongado com injeções intramusculares de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, 1 vez/semana, durante 3 semanas, é recomendado no tratamento da sífilis latente tardia e da sífilis latente de duração desconhecida. Evidências limitadas sugerem que o tratamento da sífilis latente com uma dose total de 7,2 milhões de unidades de penicilina benzatina por um período de 3 semanas é curativo, mesmo se o paciente tiver neurossífilis assintomática.

Embora não haja nenhuma evidência de que a terapia com antimicrobianos seja clinicamente benéfica em pacientes com sífilis cardiovascular, recomenda-se o tratamento para evitar a progressão continuada da doença, e tendo em vista que aproximadamente 15% dos pacientes com sífilis cardiovascular apresentam neurossífilis associada. Se o paciente for alérgico à penicilina, é obrigatório que o LCS seja examinado antes de iniciar o tratamento; se o LCS estiver anormal, uma dessensibilização à penicilina é recomendada. Na presença de LCS normal, a tetraciclina (500 mg VO, 4 vezes/dia) ou a doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia) administrada por 4 semanas são provavelmente efetivas.

**Neurossífilis, sífilis ocular e otossífilis**

São recomendadas doses maiores de penicilina para indivíduos com neurossífilis diagnosticada (ver Tabela 303.4). A paresia geral responde bem à terapia com penicilina se for administrada precocemente, embora possa ocorrer declínio neurológico progressivo mais tarde em até um terço dos pacientes tratados. Foi relatado que a carbamazepina, em doses de 400 a 800 mg/dia, alivia efetivamente a dor fulgurante da *tabes dorsalis*. Embora estudos publicados mostrem que um total de 6 a 9 milhões de unidades de penicilina G produz uma resposta clínica satisfatória em cerca de 90% dos pacientes com neurossífilis que não apresentam infecção pelo HIV, as diretrizes atuais recomendam doses mais altas de penicilina (até 24 milhões de unidades de penicilina G intravenosa ao dia, durante pelo menos 10 dias) em todos os pacientes com neurossífilis, sífilis ocular e otossífilis. A terapia para neurossífilis pode resultar em aumento da pleocitose do LCS por 7 a 10 dias após o início do tratamento e pode converter transitoriamente um LCS normal em anormal.

**Sífilis durante a gravidez**

Em razão do risco para o feto, a avaliação e o tratamento de uma paciente grávida RPR-positiva precisam ser rápidos, particularmente se a paciente for examinada pela primeira vez nos estágios finais da gestação. Se o resultado de um teste treponêmico confirmatório for positivo, e a paciente ainda não tiver sido tratada, deve-se administrar penicilina em doses apropriadas para a sífilis precoce ou tardia, conforme descrito anteriormente. Nas pacientes alérgicas à penicilina, é preferível efetuar a dessensibilização ao fármaco. Em razão da toxicidade (tetraciclina) ou da falta de eficácia (eritromicina), as pacientes não devem ser tratadas com tetraciclina ou eritromicina. Em pacientes que são RPR-positivas, mas que apresentam teste treponêmico negativo e não têm sinais clínicos de sífilis, o tratamento pode ser suspenso; um teste de RPR quantitativo e outro teste treponêmico devem ser repetidos em 4 semanas. Se houver elevação de 4 vezes ou mais no título treponêmico, ou se houver desenvolvimento de sinais clínicos de sífilis, a paciente

deve ser tratada. Se o diagnóstico permanecer equívoco após repetir o exame, a paciente deve ser tratada para evitar a possibilidade de doença no recém-nascido. Após o tratamento, o título de RPR quantitativo deve ser monitorado mensalmente; se houver uma elevação de 4 vezes, a paciente deve ser novamente tratada.

**Sífilis congênita**

O tratamento adequado da mãe evita habitualmente a sífilis congênita ativa no recém-nascido. Entretanto, os lactentes infectados podem ser clinicamente normais ao nascer e o lactente pode ser soronegativo se a infecção da mãe foi adquirida no final da gestação. O lactente deve ser tratado ao nascimento se a mãe não tiver recebido nenhum tratamento, se recebeu tratamento inadequado ou, ainda, se foi tratada com outros fármacos diferentes da penicilina, se a mãe ainda não respondeu à terapia possivelmente efetiva ou se o lactente não pode ser cuidadosamente monitorado por vários meses após o nascimento. O LCS do lactente deve ser analisado antes do tratamento. Se o LCS estiver normal, a criança pode ser tratada com uma única injeção intramuscular de 50.000 unidades/kg (até 2,4 milhões de unidades) de penicilina G benzatina. Se o LCS estiver anormal, o lactente deve ser tratado com 50.000 unidades/kg de penicilina G aquosa administrada por via intramuscular ou intravenosa, 2 vezes/dia, durante um mínimo de 10 dias. Como alternativa, pode-se administrar uma única injeção intramuscular diária de 50.000 unidades/kg de penicilina procaína durante 10 dias. Outros agentes antimicrobianos diferentes da penicilina não são recomendados no tratamento da sífilis congênita.

**Reações de Jarisch-Herxheimer**

Até 60% dos pacientes com sífilis precoce e uma proporção significativa de pacientes com sífilis em fases tardias apresentam uma reação febril transitória após tratamento da sífilis. A patogenia não está bem esclarecida, mas pode ser causada pela liberação de antígenos dos espiroquetas.

Em geral, essa reação ocorre nas primeiras horas após a terapia, alcança um pico em 6 a 8 horas e desaparece nas primeiras 12 a 24 horas de terapia. Em certas ocasiões, as reações de Jarisch-Herxheimer são confundidas com reações alérgicas à terapia da sífilis. Em geral, a elevação da temperatura é de baixo grau, e, com frequência, há mialgias, cefaleia e mal-estar associados. As lesões cutâneas da sífilis secundária são frequentemente exacerbadas durante a reação de Jarisch-Herxheimer, e as lesões cutâneas que não eram aparentes podem se tornar visíveis. A reação geralmente não tem nenhum significado clínico, e a maioria dos casos pode ser tratada com salicilatos. Os corticosteroides têm sido utilizados na prevenção dos efeitos adversos da reação de Jarisch-Herxheimer, porém não há evidências de que sejam clinicamente benéficos (além de reduzir a febre) ou necessários. A instituição do tratamento com pequenas doses de penicilina não evita a reação.

**Tabela 303.4** Tratamento da sífilis com penicilina, de acordo com as recomendações do U.S. Public Health Service.

| | ***DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO†*** | |
|---|---|---|
| **INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DA SÍFILIS*** | **PENICILINA G BENZATINA** | **BENZILPENICILINA G AQUOSA OU PENICILINA G PROCAÍNA** |
| Sífilis primária, secundária e latente precoce (< 1 ano); tratamento epidemiológico | Total de 2,4 milhões de unidades; dose única IM de duas injeções de 1,2 milhão de unidades em uma única sessão | Total de 4,8 milhões de unidades IM em doses de 600.000 unidades/dia, durante 8 dias consecutivos |
| Sífilis latente | Total de 7,2 milhões | Total de 9 milhões de |

| | | |
|---|---|---|
| tardia (> 1 ano); sífilis cardiovascular, benigna latente (cutânea, óssea, goma visceral) | de unidades IM em doses de 2,4 milhões de unidades a intervalos de 7 dias, durante um período de 21 dias | unidades IM em doses de 600.000 unidades/dia, durante um período de 15 dias |
| Neurossífilis sintomática ou assintomática | 2 a 4 milhões de unidades de penicilina G aquosa (cristalina) IV, a cada 4 h, durante pelo menos 10 dias | 2 a 4 milhões de unidades de penicilina procaína IM diariamente e 500 mg de probenecida VO, 4 vezes/dia, durante 10 a 14 dias |
| Congênita | | |
| Lactentes | LCS normal: total de 50.000 unidades/kg IM em dose única ou fracionada em uma sessão | LCS anormal: total de 50.000 unidades/kg/dia IM durante 10 dias consecutivos‡ |
| Crianças de mais idade | LCS normal: o mesmo que para a sífilis congênita precoce, até 2,4 milhões de unidades | LCS anormal: 200.000 a 300.000 unidades/kg/dia de penicilina cristalina aquosa IV, durante 10 a 14 dias |

LCS = líquido cerebrospinal. *Durante a gravidez, o tratamento depende da fase da sífilis. †As doses individuais podem ser fracionadas para injeção em cada nádega para minimizar o desconforto. ‡Para a penicilina aquosa, administrar em 2 doses intravenosas fracionadas por dia; para a penicilina

procaína, administrar uma dose única diária IM. Dados de Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:1-137.

## RASTREAMENTO E PREVENÇÃO

Os homens HIV-positivos ou que fazem sexo com homens devem ser submetidos a rastreamento para sífilis, alguns talvez a cada 3 meses.[16] Recomenda-se também o rastreamento para outros indivíduos de alto risco, como pacientes com sífilis anterior, parceiro sexual infectado ou mais de quatro parceiros sexuais no ano precedente.[17]

Todos os pacientes com sífilis devem ser notificados às autoridades de saúde pública. Na ausência de uma vacina efetiva, o controle da doença depende da identificação e do tratamento dos indivíduos com lesões infecciosas de sífilis primária e secundária, antes que possam transmitir a infecção, bem como da identificação e do tratamento de indivíduos com sífilis em período de incubação, antes do desenvolvimento das lesões infecciosas. Todos os pacientes com sífilis precoce (primária, secundária ou latente precoce) devem ser cuidadosamente entrevistados por pessoas qualificadas para determinar a natureza de seus contatos sexuais recentes. Constata-se que cerca de 16% dos contatos recentes declarados por pacientes com sífilis precoce apresentam sífilis ativa não tratada ao exame.

Recomenda-se o tratamento dos contatos sexuais de pacientes com sífilis precoce com 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina IM, mesmo se os contatos forem clínica e sorologicamente normais ao exame. Isso se deve ao fato de que 30% dos contatos clinicamente normais que não são tratados acabam desenvolvendo sífilis. Em geral, administra-se um tratamento preventivo a todos os contatos sexuais nos últimos 90 dias, embora quase todos os casos de sífilis em contatos se desenvolvam nos primeiros 60 dias após a exposição.

Estima-se que aproximadamente 1 milhão de mulheres grávidas estejam infectadas com sífilis em todo o mundo. O rastreamento e o tratamento pré-natais com uma dose única de benzilpenicilina benzatina cura a sífilis tanto materna quanto congênita. As estratégias preventivas para eliminar a transmissão da doença da mãe para o filho estão em fase de estudo.[18]

## PROGNÓSTICO

### Exames de acompanhamento

Todos os pacientes soronegativos para HIV com sífilis precoce ou congênita devem retornar para determinação dos títulos quantitativos de VDRL e exame clínico 6 e 12 meses após o tratamento. Nos pacientes HIV-positivos, os testes sorológicos devem ser repetidos em 3, 6, 9 e 12 meses. Os pacientes com sífilis latente tardia também devem ser examinados 24 meses após a terapia.

Em cerca de 80 a 85% dos pacientes com sífilis precoce (*i. e.*, primária, secundária ou latente precoce), os títulos quantitativos de RPR declinam em duas ou mais diluições (4 vezes) 6 e 12 meses após o tratamento. Em pacientes com cicatriz sorológica (*serofast*) (*i. e.*, aqueles cujos títulos não declinam adequadamente), os resultados reagentes prolongados do teste de RPR estão associados à idade avançada, aos títulos iniciais mais baixos de RPR, à infecção prolongada ou de fase mais avançada (primária < secundária < latente precoce). A repetição do tratamento em pacientes com cicatriz sorológica na RPR aos 6 meses leva a uma resposta sorológica à sífilis em uma minoria de pacientes. A reatividade crônica da RPR em baixos títulos após tratamento é muito mais comum nos casos de sífilis tardia e não deve ser vista de modo alarmante. Os resultados dos testes treponêmicos podem permanecer positivos por vários anos, apesar do tratamento adequado. Uma elevação de 4 vezes ou mais no título de RPR após terapia constitui uma evidência suficiente para repetir o tratamento. Pacientes com sífilis precoce tratada são suscetíveis à reinfecção, e muitas recidivas clínicas e sorológicas após a terapia constituem, provavelmente, reinfecções.

Pacientes com neurossífilis devem ser monitorados com testes sorológicos durante pelo menos 3 anos e com exames repetidos do LCS em intervalos de 6 meses. A pleocitose do LCS é a primeira anormalidade a desaparecer, porém as contagens de células podem não ser normais durante 1 a 2 anos. Os níveis elevados de proteína do LCS diminuem ainda mais lentamente, seguidos de uma alteração no resultado positivo do VDRL no LCS, que pode levar anos para se tornar negativo. A elevação das contagens de células, dos níveis de proteínas e dos títulos de VDRL no LCS observada

durante o acompanhamento constitui uma indicação para a repetição do tratamento. Declínios apropriados nos títulos séricos de anticorpos não treponêmicos refletem melhora dos parâmetros do LCS.

A antibioticoterapia deve, em última análise, curar praticamente todos os pacientes com sífilis precoce ou secundária, embora possam ocorrer falhas terapêuticas em pacientes com infecção concomitante com HIV. Na *tabes dorsalis*, a penicilina habitualmente interrompe a progressão da doença, porém não reverte os sintomas. Em geral, a sífilis meningovascular responde de modo satisfatório, exceto no caso de dano residual em consequência de infartos isquêmicos.

A1. Cao Y, Su X, Wang Q, et al. A multicenter study evaluating ceftriaxone and benzathine penicillin G as treatment agents for early syphilis in Jiangsu, China. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1683-1688.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Hook EW III. Syphilis. *Lancet*. 2017;389:1550-1557.
2. Radolf JD, Deka RK, Anand A, et al. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:744-759.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 STD surveillance report. https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2018/2017-STD-surveillance-report.html. Accessed May 1, 2019.
4. Hobbs E, Vera JH, Marks M, et al. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. 2018;18:211-218.
5. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21:1714-1728.

5b. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381:1358-1363.
6. Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular syphilis: a clinical review. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18:1-6.
7. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-21.
8. Cooper JM, Sanchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018;42:176-184.
9. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS ONE*. 2019;14:1-17.
10. Lin JS, Eder ML, Bean SI. Screening for syphilis infection in pregnant women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:918-925.
11. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for syphilis infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:911-917.
12. Causer LM, Kaldor JM, Conway DP, et al. An evaluation of a novel dual treponemal/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61:184-191.
13. Ghanem KG. Management of adult syphilis: key questions to inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61:S818-S836.
14. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.

15. Tanizaki R, Nishijima T, Aoki T, et al. High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61:177-183.
16. Chow EPF, Callander D, Fairley CK, et al. Increased syphilis testing of men who have sex with men: greater detection of asymptomatic early syphilis and relative reduction in secondary syphilis. *Clin Infect Dis*. 2017;65:389-395.
17. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:2321-2327.
18. Taylor M, Giddon H, Nurse-Findlay S, et al. Revisiting strategies to eliminate mother-to-child transmission of syphilis. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e26-e28.

**Um homem de 33 anos é encaminhado até você após receber a notificação de que um resultado de teste para sífilis, realizado por ocasião de uma doação recente de sangue, foi positivo. Você constata que o teste realizado foi um imunoensaio enzimático (EIA) treponêmico. Um teste de reagina plasmática rápida (RPR) realizado no acompanhamento foi não reagente. O paciente declara que está em uma relação sexual mutuamente monogâmica e de longa duração. O exame físico não mostra nenhuma evidência de sífilis. As possíveis explicações para o EIA reagente e o teste de sífilis RPR não reagente são:**

A. Reatividade residual dos anticorpos após tratamento bem-sucedido de sífilis no passado.

B. Sífilis latente previamente não detectada de duração desconhecida.

C. Resultado falso-positivo do teste.

D. O paciente adquiriu sífilis tão recentemente que o resultado do teste de RPR ainda não é positivo.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Pedem-lhe para recomendar o manejo de mulher de 27 anos com sífilis secundária que está na metade do segundo trimestre de gestação. A paciente tem um histórico bem documentado de alergia à penicilina. A terapia recomendada para essa paciente consiste em:**

A. Doxiciclina, 100 mg, 2 vezes/dia, durante 14 dias.

B. Azitromicina, 2 g VO em dose única.

C. Ceftriaxona, 500 mg IM ou IV, 1 vez/dia, durante 10 dias.

D. Dessensibilização à penicilina, seguida de uma única injeção intramuscular de 2,4 milhões de unidades de penicilina benzatina.

E. Dessensibilização à penicilina, seguida de duas injeções intramusculares de 2,4 milhões de unidades de penicilina benzatina administrada com intervalo de 1 semana.

Concluir questão

**Em 2017, a sífilis precoce era mais comum entre grupos minoritários e era particularmente comum entre:**

A. Indivíduos que utilizam substâncias ilícitas, como cocaína ou heroína.

B. Homens que fazem sexo com outros homens.

C. Adolescentes.

D. Profissionais do sexo.

E. Indivíduos heterossexuais em relacionamentos monogâmicos.

Concluir questão

**Um homem de 34 anos com infecção pelo HIV bem controlada por meio de terapia antiviral apresenta início agudo de fraqueza do lado direito. A contagem de linfócitos CD4 é de 540/µℓ. Durante a avaliação, constata-se que o paciente apresenta testes reagentes de RPR (positivo em uma diluição de 1:64) e de aglutinação de**

**partículas de *T. pallidum* (TP-PA). A punção lombar revela os seguintes achados no líquido cerebrospinal (LCS): contagem de células: 32 células (100% de células mononucleares); nível de proteína, 54 mg/dℓ; concentração de glicose, 63 mg/dℓ (concentração sérica de glicose simultânea, 110 mg/dℓ); e teste de VDRL não reagente no LCS. O diagnóstico mais provável desse paciente é:**

- A. Sífilis latente com anormalidades do LCS atribuíveis à infecção pelo HIV.
- B. Sífilis meningovascular.
- C. Acidente vascular encefálico embólico.
- D. Acidente vascular encefálico hipertensivo.

Concluir questão

**Um paciente o procura e lhe relata que acabou de receber a notícia de que uma parceira sexual casual com o qual teve relação sexual há cerca de 6 meses foi diagnosticada com sífilis secundária pouco depois de ter tido a relação. As exposições incluíram múltiplos episódios de relação genital e oral. Ao exame físico, não há nenhuma evidência clínica de sífilis. Nesse momento, além do teste sorológico para sífilis, o manejo recomendado consiste em:**

A. Tratamento preventivo com injeções intramusculares de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina.

B. Teste sorológico neste momento e mais uma vez dentro de 6 meses (tratamento baseado nos resultados dos testes sorológicos).

C. Teste sorológico neste momento; não há necessidade de nenhum teste posterior (tratamento baseado nos resultados dos testes sorológicos).

D. Tranquilizar o paciente com base no fato de que não há nenhuma história de lesões, e os resultados dos testes são negativos; não há motivo de preocupação, e tampouco há necessidade de acompanhamento ou tratamento adicional.

Concluir questão

# 304 TREPONEMATOSES NÃO SIFILÍTICAS

KHALIL G. GHANEM E EDWARD W. HOOK, III

## DEFINIÇÃO

As treponematoses não sifilíticas – bouba, sífilis endêmica (anteriormente conhecida como bejel) e pinta – são as doenças espiroquetais causadas por subespécies do *Treponema pallidum* (bouba e sífilis endêmica) e pelo microrganismo estreitamente relacionado, *Treponema carateum* (pinta). À semelhança da sífilis, as treponematoses não sifilíticas são habitualmente transmitidas por contato direto com uma lesão cutânea ou mucosa infecciosa. A história natural das treponematoses não sifilíticas também apresenta uma série de semelhanças com a da sífilis (ver Capítulo 303).

## O patógeno

A bouba é causada por *T. pallidum*, subespécie *pertenue*, enquanto a sífilis endêmica é causada por *T. pallidum*, subespécie *endemicum*; e a pinta, por *T. carateum*. As subespécies de *T. pallidum* que causam treponematoses não sifilíticas estão estreitamente relacionadas com *T. pallidum*, subespécie *pallidum*, que causa a sífilis venérea; existe um elevado grau (mais de 99%) de homologia do DNA, e elas compartilham antígenos restritos a um único patógeno.[1] Análises recentemente descritas sobre variações em sequências genéticas entre subespécies de *T. pallidum* prometem o futuro esclarecimento das diferenças biopatológicas entre as subespécies, bem como respostas à antiga questão da origem da sífilis. À semelhança de *T. pallidum*, esses treponemas são bactérias espiroquetas com estrutura helicoidal, e medem cerca de 0,2 μm de diâmetro e 10 μm de comprimento. São visíveis por microscopia de campo escuro, porém não podem ser cultivados *in vitro* por períodos prolongados.

## EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo, as treponematoses não sifilíticas são raras. Entretanto, as taxas estão aumentando (particularmente no caso da bouba) em algumas regiões onde programas de controle anteriores, coordenados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) reduziram drasticamente a prevalência da doença. A bouba prevalece em regiões úmidas, incluindo áreas rurais da África tropical, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico ocidental. A maioria dos casos concentra-se em três países: Gana, Papua-Nova Guiné e Ilhas de Salomão. A maior incidência é observada em crianças de 2 a 5 anos. A sífilis endêmica ocorre em climas mais áridos, incluindo África, países do leste do Mediterrâneo, península Arábica, Ásia central e Austrália. A pinta ocorre em áreas tropicais rurais das Américas Central e do Sul e afeta principalmente crianças de mais idade e adolescentes. Os seres humanos são os únicos portadores conhecidos das treponematoses não sifilíticas, porém foram descritas cepas de *T. pallidum* associadas a lesões genitais em babuínos africanos, e foram obtidas evidências sorológicas de infecção por *T. pallidum* em macacos.[2] O espiroqueta entra na pele somente após ocorrer solução de continuidade, como arranhadura ou picada de inseto. Acredita-se que a transmissão ocorra por contato direto da pele ou por contaminação indireta pelas mãos ou por fômites, o que é facilitado por condições de higiene pessoal precária e aglomeração.

## BIOPATOLOGIA

As lesões primárias nodulares ou ulcerativas normalmente surgem nos locais de inoculação, após um período de incubação de várias semanas. As lesões primárias não tratadas servem como fonte de disseminação local através de arranhadura ou por disseminação hematogênica, dando origem a um estágio secundário de infecção, caracterizado pelo desenvolvimento de manifestações generalizadas que acometem a pele, os linfonodos, o osso ou a cartilagem. Sem tratamento, as manifestações primárias e secundárias da infecção desaparecem, e esta torna-se latente e apenas detectável por meio de testes sorológicos. Entretanto, podem ocorrer manifestações secundárias recorrentes periódicas por vários anos. Uma proporção de indivíduos com

infecção de longa duração sem tratamento corre risco de sequelas tardias, que podem incluir deformidade óssea, destruição da cartilagem nasal ou alterações crônicas da pele. Diferentemente da sífilis, as treponematoses não sifilíticas são principalmente doenças infantis, não são transmitidas através da placenta e não invadem o sistema nervoso central (SNC) para causar doença clínica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A bouba, que é a treponematose não sifilítica mais comum, produz uma pápula cutânea no local de inoculação, depois de um período de incubação de 3 a 4 semanas. Os locais mais comuns são as pernas e as nádegas. A pápula aumenta, ulcera e forma uma crosta serosa, a partir da qual os treponemas podem ser recuperados. A pápula, que cicatriza de modo espontâneo em 6 meses, pode ser acompanhada de linfadenite regional. Um exantema secundário generalizado ocorre antes ou depois da cicatrização da lesão inicial; ele também é papular e, com frequência, coberto com crostas marrons. Podem ocorrer recidivas de grupos de lesões, formação de papilomas e acometimento das superfícies plantares dos pés por lesões hiperceratóticas. A periostite dos ossos longos leva à hipersensibilidade, e pode-se observar a presença de febre. Lesões recidivantes da bouba precoce podem ocorrer durante um período de vários anos, resultando em ulcerações crônicas e lesões gomosas destrutivas que afetam a pele e os ossos.

A sífilis endêmica produz placas nas membranas mucosas da cavidade oral e da faringe, podendo causar pápulas divididas na junção mucocutânea dos ângulos da boca. As regiões anal, genital e outras áreas intertriginosas da pele podem ser afetadas por lesões que se assemelham à sífilis secundária. A linfadenite regional é comum, e os exantemas generalizados são raros. A cicatrização dessas lesões precoces é seguida de latência, que se manifesta como soropositividade, ou de lesões tardias que se assemelham à sífilis terciária gomosa (ver Capítulo 303). As lesões incluem úlceras cutâneas nodulares, deformidades ósseas e lesões ulcerativas que podem perfurar o palato.

A pinta começa de modo semelhante como pápula cutânea com linfadenite regional, seguida de erupção maculopapular generalizada. Cerca

de 1 a 3 anos após a cicatrização da lesão inicial, observa-se o desenvolvimento de grandes máculas marrons ou azuis hiperpigmentadas; subsequentemente, elas perdem o pigmento e tornam-se brancas. O tempo necessário para que as lesões passem por esses estágios varia, de modo que o mesmo paciente pode apresentar áreas coexistentes de pigmentação aumentada e perda de pigmento.

## DIAGNÓSTICO

A diferenciação clínica das úlceras cutâneas pode representar um desafio, exigindo a integração das características epidemiológicas, achados clínicos e resultados dos exames laboratoriais de suporte, mas não diagnósticos. As lesões cutâneas das treponematoses endêmicas podem se assemelhar a outros processos cutâneos, incluindo impetigo (ver Capítulo 410), escabiose, infecções fúngicas cutâneas (ver Capítulo 409) e outras doenças. Na microscopia de campo escuro, é possível observar diretamente os espiroquetas causadores de lesões cutâneas precoces; entretanto, a microscopia de campo escuro raramente está disponível em ambientes onde as treponematoses não sifilíticas são observadas. Não existe nenhum teste específico para qualquer uma das treponematoses não sifilíticas, porém os testes sorológicos para sífilis detectam anticorpos de reação cruzada nessas doenças. O teste da reagina plasmática rápida (RPR),[3] o teste do Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e os testes treponêmicos específicos fornecem resultados positivos se o soro for obtido pelo menos 2 semanas após o aparecimento inicial das lesões. Recentemente, testes realizados no local de assistência do paciente mostraram ter características adequadas de desempenho para a detecção sorológica da bouba.

## PREVENÇÃO

A prevalência dessas doenças foi reduzida drasticamente na década de 1950 por meio de campanhas de tratamento em massa com penicilina. Nesse período, a campanha da OMS reduziu a prevalência mundial da bouba, por exemplo, em 95%. Entretanto, essas campanhas não foram adequadas para erradicar a doença, e, nesses últimos anos, houve um aumento na prevalência da bouba. Em 2012, a OMS lançou uma estratégia para a

erradicação da bouba até 2020 utilizando azitromicina, em vez de penicilina, como terapia preferida para a infecção. As estimativas atuais são de que até 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo, das quais 75% têm menos de 15 anos. Enquanto a penicilina é efetiva tanto no tratamento quanto na prevenção da infecção, as exigências de transporte a frio, a administração parenteral e, algumas vezes, as alergias comprometem a utilidade do fármaco. Estudos recentes sobre a etiologia das úlceras cutâneas em crianças, realizados em Papua-Nova Guiné, demonstraram que *Haemophilus ducreyi*, o agente causador do cancroide, provoca úlceras cutâneas entre crianças de regiões onde a bouba é endêmica, que são difíceis de diferenciar clinicamente das úlceras da bouba.[4] Os estudos que demonstraram a eficácia da azitromicina oral em dose única para ambas as infecções simplificaram e expandiram as estratégias práticas de intervenção. Por exemplo, dados obtidos de Papua-Nova Guiné indicam que o tratamento em massa com azitromicina pode reduzir a prevalência da bouba ativa e latente em áreas endêmicas.[5]

## TRATAMENTO

A penicilina G benzatina de ação longa em dose única, de 1,2 milhão de unidades IM, tem sido o tratamento preferido em pacientes com lesões precoces.[6] Em pacientes que apresentam manifestações tardias, essa terapia deve ser repetida 2 vezes, com intervalo de aproximadamente 7 dias. As lesões precoces sofrem cicatrização rápida, e a maioria dos casos soropositivos converte no estado soronegativo. Lesões destrutivas tardias levam mais tempo para apresentar melhora. Um ensaio clínico randomizado demonstrou que a azitromicina VO, 30 mg/kg até uma dose máxima de 2 g, é tão efetiva quanto a penicilina no tratamento da bouba, proporcionando a primeira alternativa em dose única e de administração fácil à penicilina no tratamento e na prevenção das treponematoses não sifilíticas.[A1] Como a bouba e o tracoma são coendêmicos em diversas regiões, e uma dose mais baixa de azitromicina (20 mg/kg) tem sido utilizada para a eliminação do tracoma, foi conduzido um ensaio clínico

randomizado para comparar a eficácia da azitromicina em dose padrão (30 mg/kg) com a azitromicina em baixa dose (20 mg/kg) no tratamento da bouba ativa e latente, visto que este último esquema pode ser administrado simultaneamente para a bouba e o tracoma.[7] A azitromicina em baixa dose não alcançou a margem de não inferioridade prescrita em comparação com a azitromicina em dose padrão para produzir cura clínica e sorológica na bouba ativa confirmada por reação em cadeia da polimerase.[A2] Como a margem não foi alcançada em decorrência de um único participante que foi um fracasso sorológico, outras autoridades concluíram que a evidência epidemiológica deve sugerir que ambos os esquemas posológicos parecem ser igualmente efetivos contra a bouba. A erradicação da bouba utiliza um único ciclo de tratamento em massa com azitromicina. Entretanto, um acompanhamento a longo prazo mostrou que essa estratégia não teve sucesso na eliminação a longo prazo da bouba em comunidades altamente endêmicas, em decorrência de doença recorrente e em um caso em razão de uma mutação dos genes que conferem resistência à azitromicina. O tratamento repetido em massa poderia ser necessário para eliminar a bouba.[8]

A1. Mitja O, Hays R, Ipai A, et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2012;379:342-347.

A2. Marks M, Mitja O, Bottomley C, et al. Comparative efficacy of low-dose versus standard-dose azithromycin for patients with yaws: a randomised non-inferiority trial in Ghana and Papua New Guinea. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e401-e410.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smajs D, Strouhal M, Knauf S. Genetics of human and animal uncultivable treponemal pathogens. *Infect Genet Evol*. 2018;61:92-107.
2. Klegarth AR, Ezeonwu CA, Rompis A, et al. Survey of treponemal infections in free-ranging and captive macaques, 1999-2012. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:816-819.
3. Marks M, Yin YP, Chen XS, et al. Metaanalysis of the performance of a combined treponemal and nontreponemal rapid diagnostic test for syphilis and yaws. *Clin Infect Dis*. 2016;63: 627-633.
4. Noguera-Julian M, Gonzalez-Beiras C, Parera M, et al. Etiological characterization of the cutaneous ulcer syndrome in Papua New Guinea using shotgun metagenomics. *Clin Infect Dis*. 2019;68:482-489.
5. Mitjà O, Houinei W, Moses P, et al. Mass treatment with single-dose azithromycin for yaws. *N Engl J Med*. 2015;372:703-710.
6. Marks M. Advances in the treatment of yaws. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3:1-7.
7. Mikalova L, Smajs D. Low-dose versus standard-dose azithromycin for treatment of yaws. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e357-e358.
8. Mitjà O, Godornes C, Houinei W, et al. Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study. *Lancet*. 2018;391:1599-1607.

**As treponematoses não sifilíticas podem ser diferenciadas da sífilis por meio de:**

○ A. Teste sorológico.

B. Resposta à terapia.

C. Características clínicas e epidemiológicas.

D. Microscopia de campo escuro.

Concluir questão

**A evolução clínica das treponematoses não sifilíticas e não tratadas caracteriza-se por:**

A. Lesões no local de inoculação que desaparecem sem tratamento.

B. Risco de transmissão congênita.

C. Risco de doença do sistema nervoso central.

D. Progressão uniforme para doença deformante crônica em todos os indivíduos não tratados.

Concluir questão

305

# DOENÇA DE LYME

GARY P. WORMSER

## DEFINIÇÃO

A doença de Lyme (também conhecida como borreliose de Lyme) é uma infecção zoonótica, transmitida por determinadas espécies de carrapatos *Ixodes* e causada por um grupo de espiroquetas inter-relacionados, designados formalmente como *Borrelia burgdorferi lato sensu* ou, simplesmente, como borrélia de Lyme.[1,2] A doença de Lyme foi descrita pela primeira vez em 1977, após a investigação de um grupo de casos de artrite em crianças que viviam na região de Lyme, Connecticut. Com uma estimativa anual de mais de 300.000 casos,[3] trata-se da infecção transmitida por vetor mais comum nos EUA; a doença de Lyme também é uma infecção de importância para a saúde pública tanto na Europa quanto na Ásia. A manifestação clínica mais comum consiste em uma lesão cutânea característica, denominada eritema migratório (ou eritema *migrans*). Essa lesão resulta de inflamação associada à disseminação centrífuga do espiroqueta dentro da pele a partir do local onde o carrapato depositou o microrganismo. O espiroqueta também pode se disseminar por via hematogênica para outros locais da pele, resultando em lesões cutâneas de eritema migratório secundário, ou para outros locais diferentes da pele, como as articulações, o sistema nervoso ou o coração, levando a uma variedade de manifestações clínicas extracutâneas.[4]

### O patógeno

Nos EUA, a espécie de borrélia de Lyme que é responsável pela maioria das infecções humanas é *B. burgdorferi* (também designada como *B. burgdorferi stricto sensu*). Embora *B. burgdorferi* também cause doença de

Lyme na Europa, em seu conjunto, outras espécies de borrélia de Lyme, que podem ser diferenciadas genotipicamente, são responsáveis pela maioria das infecções na Europa, particularmente *Borrelia afzelii* e *Borrelia garinii*. O fato de que pelo menos seis espécies de borrélia de Lyme possam causar a infecção na Europa criou desafios sorodiagnósticos e explica a variedade mais ampla de possíveis manifestações clínicas, em comparação com os EUA (ver adiante). *Borrelia garinii* parece ser mais neurotrópica, enquanto *B. burgdorferi* é a mais artritogênica entre as espécies de borrélia de Lyme.

As borrélias de Lyme são espiroquetas móveis e microaerófilos com 3 a 10 espirais alongadas, dispostas em forma helicoidal. As células dessas bactérias medem 10 a 30 mm de comprimento por 0,2 a 0,5 mm de largura e contêm pelo menos sete flagelos periplasmáticos, responsáveis pela motilidade do microrganismo. As borrélias são muito finas para visualizar na coloração de Gram; entretanto, os microrganismos vivos podem ser visualizados por microscopia de campo escuro ou de contraste de fase. Nos tecidos, as borrélias podem ser reconhecidas por microscopia óptica, após aplicação de corantes de prata ou por métodos de microscopia fluorescente. *Borrelia burgdorferi* foi o primeiro espiroqueta cujo genoma completo foi sequenciado. Os estudos genéticos realizados sugerem a ausência quase completa de vias de biossíntese, de modo que o microrganismo depende de seu ambiente para suprir as necessidades nutricionais. As borrélias de Lyme podem crescer *in vitro*, em meio de cultura altamente enriquecido.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, mais de 95% dos casos de doença de Lyme estão concentrados em apenas 14 estados: 12 estados do leste e dois na região central do norte. Os estados com o maior número de casos são Pensilvânia, Massachusetts, Nova York, Nova Jersey e Connecticut. *Ixodes scapularis* (também conhecido como carrapato do cervo ou carrapato-de-patas-negras) é o carrapato vetor nesses estados. *Ixodes pacificus* é o vetor nos casos que ocorrem na região do noroeste. A doença de Lyme também ocorre em áreas

limitadas do Canadá. Casos de doença de Lyme também ocorrem em toda a região temperada da Europa e são particularmente comuns na Escandinávia e em países da Europa central, como Eslovênia, Áustria e Alemanha. *Ixodes ricinus* transmite a infecção na Europa, enquanto *Ixodes persulcatus* é o vetor na região asiática da Rússia, na China e no Japão. Como a doença de Lyme é principalmente prevalente na região norte do Hemisfério Norte, ela pode ser diagnosticada de modo incorreto particularmente em pessoas que viajam para as partes do sul do mundo.[5]

Os principais reservatórios da borrélia de Lyme (*i. e.*, a fonte de infecção dos carrapatos) nos EUA e na Eurásia são pequenos mamíferos, como camundongos e certas espécies de aves. O cervo desempenha um papel essencial no ciclo de vida das espécies de carrapato *I. scapularis*, porém, não são um reservatório competente de *B. burgdorferi*.

Embora as borrélias de Lyme existam em ciclos enzoóticos no sul dos EUA, os casos de doença de Lyme de origem endógena foram bem documentados em estados do sul da Virgínia. Ocorre uma lesão cutânea semelhante ao eritema migratório no sul dos EUA; todavia, está associada à picada do carrapato *Amblyomma americanum*, uma espécie que não é um vetor competente de *B. burgdorferi*. Essa condição de etiologia desconhecida é designada como doença exantemática associada ao carrapato do sul (STARI, *southern tick-associated rash illness*).

A probabilidade de adquirir a doença de Lyme está diretamente relacionada com a exposição a ambientes onde há carrapatos infectados. Dos três estágios de alimentação no ciclo de vida de *I. scapularis*, o segundo, ou estágio de ninfa, é o mais importante do ponto de vista epidemiológico para a transmissão da infecção nos seres humanos. O primeiro estágio, ou estágio de larva, é um estágio não infectado, que é incapaz de transmitir essa infecção. Embora o terceiro estágio (*i. e.*, o estágio adulto do carrapato) tenha mais probabilidade de ser infectado por *B. burgdorferi* do que o estágio de ninfa, ele é menos importante na transmissão para seres humanos, visto que está presente no ambiente em menor número, e tendo em vista que a atividade humana ao ar livre é menor

durante os períodos da primavera e do outono, quando os carrapatos nesse estágio procuram alimentar-se de sangue. Além disso, os carrapatos adultos são maiores, e suas picadas causam mais irritação na pele do que as picadas de carrapatos no estágio de ninfa, aumentando, assim, a probabilidade de serem notados e retirados pela pessoa que foi picada. Se não forem removidos, os carrapatos *Ixodes* habitualmente alimentam-se durante pelo menos 3 dias (Figura 305.1). A transmissão de *B. burgdorferi* por carrapatos *I. scapularis* ou *I. pacificus* normalmente ocorre mais de 36 horas depois do início da refeição de sangue, dando a oportunidade de prevenção da infecção simplesmente pela identificação e retirada do carrapato.[5] A transmissão de *B. afzelii* pelo carrapato europeu *I. ricinus* é consideravelmente mais rápida, entretanto, ocorre frequentemente nas primeiras 24 horas de alimentação do carrapato.

**FIGURA 305.1 Da esquerda para a direita, um carrapato *Ixodes scapularis* no estágio de ninfa não alimentado, um carrapato *I. scapularis* no estágio de ninfa depois de cerca de 48 horas de alimentação, um carrapato *I. scapularis* no estágio de ninfa depois de cerca de 126 horas de alimentação e uma semente de gergelim.** A distância entre as marcas da régua é de 1 mm. (Cortesia de Kam Truhn, Fordham University.)

Nos EUA, a maioria dos casos de eritema migratório ocorre de junho a agosto. Existe uma distribuição etária bimodal, com as maiores incidências em crianças de 5 a 15 anos e em adultos de 45 e 55 anos, embora indivíduos de todas as idades corram risco. Nos EUA, a incidência da doença de Lyme notificada está aumentando, em parte como consequência da expansão da população de cervos e da disseminação dos carrapatos *I. scapularis* infectados para novas áreas geográficas.[6]

As manifestações extracutâneas têm uma probabilidade ligeiramente menor de ocorrer do que o eritema migratório durante o período de junho a agosto, visto que o intervalo entre a picada do carrapato e o aparecimento dessas manifestações é maior. Como os carrapatos *I. scapularis* adultos podem se tornar ativos nos dias quentes do inverno, casos de eritema

migratório podem ocorrer, em certas ocasiões, até mesmo nos meses mais frios.

## BIOPATOLOGIA

*Borrelia burgdorferi* reside no intestino médio do carrapato *Ixodes* por meio de fixação de sua proteína de superfície externa A (OspA) às células que revestem esse local. No início da refeição de sangue, em razão das mudanças na temperatura, no pH e, provavelmente, de outros fatores, o espiroqueta aumenta em número e sofre uma sequência de alterações fenotípicas, incluindo infrarregulação da expressão da proteína OspA e suprarregulação de outra proteína de superfície externa, a OspC. Esse conjunto de eventos libera o espiroqueta do intestino médio e possibilita a sua migração até a glândula salivar. Nesse local, a OspC liga-se a uma proteína salivar, Salp15, que é induzida durante a refeição de sangue nos carrapatos infectados por borrélia; isso protege o espiroqueta de sua destruição mediada por anticorpos e ajuda na transmissão para um hospedeiro vertebrado. A saliva do carrapato *Ixodes* também contém outros componentes com ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras que atuam para promover a infecção por borrélias de Lyme e outros patógenos transmitidos por carrapatos. A expressão da proteína OspC pelo espiroqueta no hospedeiro mamífero é fundamental para o estabelecimento da infecção, visto que, de algum modo, essa proteína protege o microrganismo da eliminação imediata pelo sistema imune inato.

*Borrelia burgdorferi* é depositada pelo carrapato na pele, e não diretamente na corrente sanguínea. A disseminação hematogênica parece ser um importante mecanismo responsável pela disseminação do espiroqueta para outros locais. Por outro lado, essa disseminação para outros locais pode ocorrer através dos planos teciduais. A probabilidade de entrada na corrente sanguínea é afetada pela cepa de borrélia de Lyme causadora de infecção. Diferentemente dos pacientes que apresentam bacteriemia por patógenos mais convencionais, os pacientes com espiroquetemia raramente

apresentam-se “sépticos”. Em um estudo, apenas 5% de 93 pacientes com espiroquetemia apresentavam febre quando foi obtida a amostra de sangue para cultura, e quase nenhum tinha leucocitose. A ausência de febre e de outros sinais clínicos de sepse pode resultar da ausência de lipopolissacarídeo na parede celular da borrélia.

A infecção em seres humanos ou em animais desencadeia respostas imunes inatas e adaptativas, que resultam em morte do espiroqueta por macrófagos e mediada por anticorpos. Normalmente, a resposta inflamatória no tecido caracteriza-se por infiltração de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, embora haja predomínio de granulócitos em amostras de líquido sinovial de pacientes com artrite de Lyme. Entretanto, a possibilidade de persistência da infecção, apesar de uma resposta imune humoral e celular robusta, é típica da infecção por borrélia de Lyme, conforme observado na infecção por *Treponema pallidum*. Os fatores de virulência responsáveis pela persistência da infecção incluem a capacidade do espiroqueta de infrarregular a expressão de determinadas proteínas imunogênicas expostas na superfície, incluindo OspC, e de alterar de forma rápida e contínua, por recombinação, as propriedades antigênicas de uma lipoproteína de superfície, conhecida como proteína principal variável semelhante de sequência expressa (VlsE). Além disso, a motilidade do espiroqueta e a sua capacidade de ligar-se a vários componentes da matriz extracelular também podem contribuir para a persistência da infecção.

Acredita-se que todas as manifestações clínicas objetivas da doença de Lyme sejam o resultado de uma resposta inflamatória aos espiroquetas vivos ou a seus antígenos não degradados. A endarterite obliterante tem sido observada histologicamente no tecido sinovial, porém, a sua importância na patogenia não está bem esclarecida. As borrélias de Lyme não são conhecidas pela produção toxinas. Nos seres humanos, o único papel estabelecido até o momento para fatores genéticos do hospedeiro consiste no desenvolvimento de artrite de Lyme refratária aos antibióticos, que é observada com mais frequência em pacientes com determinados alelos HLA DR, alguns dos quais coincidem com aqueles associados à artrite reumatoide.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas são frequentemente classificadas da seguinte maneira:

- Infecção localizada precoce, que normalmente se manifesta por uma única lesão cutânea de eritema migratório (Figura 305.2), com ou sem sintomas semelhantes aos de uma infecção viral, porém, sem manifestações extracutâneas objetivas
- Infecção disseminada precoce, que habitualmente se manifesta por múltiplas lesões cutâneas de eritema migratório ou por uma manifestação objetiva de doença de Lyme neurológica precoce ou cardite de Lyme
- Doença tardia, que habitualmente se manifesta por artrite, mas que também pode incluir algumas manifestações neurológicas raras ou a condição cutânea conhecida como acrodermatite crônica atrófica (Figura 305.3).

As crianças e os adultos apresentam manifestações clínicas semelhantes. A frequência esperada das várias apresentações clínicas foi bem ilustrada por um estudo de 313 casos de doença de Lyme diagnosticados em Wurzburg, na Alemanha, no decorrer de um período de 12 meses. Nessa série, o eritema migratório, por si só, foi observado em 89% dos casos, as manifestações neurológicas precoces, em 3%, as manifestações cardíacas, em menos de 1%, o linfocitoma por *Borrelia* (ver adiante, em Linfocitoma por *Borrelia*), em 2%, a artrite, em 5%, e a acrodermatite crônica atrófica, em 1%. Nenhum dos pacientes apresentou doença de Lyme neurológica tardia. Foi observada uma distribuição semelhante de casos em uma série recente nos EUA, exceto pela ausência de linfocitoma por *Borrelia* e acrodermatite crônica atrófica. Em estudos anteriores realizados na década de 1980, nos EUA, houve uma proporção muito maior de pacientes com manifestações neurológicas, cardíacas ou articulares. Isso pode ter sido o resultado de um viés de verificação dos estudos mais antigos ou de melhora recente no reconhecimento e tratamento de pacientes com eritema migratório, impedindo, assim, o desenvolvimento de complicações extracutâneas que ocorrem tardiamente.

**FIGURA 305.2** **Lesão cutânea do eritema migratório na face posterior da coxa direita.**

**FIGURA 305.3** **Acrodermatite crônica atrófica.** Essa manifestação cutânea tardia da borreliose de Lyme caracteriza-se por lesões vermelhas violáceas de expansão lenta, que normalmente acometem as superfícies dorsais de locais acrais e que não cicatrizam espontaneamente. As lesões são inicialmente inflamatórias e, mais tarde, cada vez mais atróficas. (Cortesia do Dr. Franc Strle.)

## Infecção inicial localizada

### *Lesão cutânea única: eritema migratório*

O eritema migratório é, de longe, a manifestação clínica mais comum da doença de Lyme. Embora a aparência da lesão cutânea seja, com frequência, distinta (ver Figura 305.2), ela não é patognomônica da doença de Lyme. O eritema migratório aparece entre 7 e 14 dias (com variação de 3 a 30 dias) após o carrapato se desprender e caracteriza-se por uma lesão cutânea eritematosa plana a ligeiramente elevada e em expansão (habitualmente ≥ 5 cm de diâmetro), que é redonda ou oval. A marca da picada do carrapato pode ser algumas vezes identificada no centro da lesão

ou próxima a ela e é denominada de *punctum*. Nos EUA, cerca de 80% dos pacientes com eritema migratório apresentam uma única lesão cutânea. Pode-se observar a presença de sinais ou sintomas inespecíficos, semelhantes aos de uma infecção viral, como mal-estar, dor cervical, cefaleia, fadiga, artralgias migratórias ou calafrios e febre (Tabela 305.1); todavia, esses sinais ou sintomas são mais comuns em pacientes infectados por *B. burgdorferi* ou *B. garinii*, em comparação com *B. afzelii*. Os sintomas respiratórios ou gastrintestinais proeminentes são altamente atípicos da doença de Lyme. Uma doença febril aguda, na ausência de lesão cutânea ou de outra manifestação clínica objetiva, tem sido atribuída à doença de Lyme em sua fase inicial; porém, a possibilidade de erro de diagnóstico é maior nessa situação, em decorrência da possibilidade de obtenção de resultados falso-positivos dos testes sorológicos.

A aparência das lesões cutâneas no eritema migratório pode variar. Algumas lesões (particularmente as de curta duração) exibem uma cor quase uniforme, enquanto outras podem apresentar clareamento central ou aparência semelhante a um alvo. Cerca de 5% apresentam um centro vesiculopustuloso. O eritema migratório nos membros inferiores algumas vezes pode ser purpúrico. As lesões podem ser escamosas quando são de longa duração e apresentam clareamento, que também ocorre após a aplicação de cremes de corticosteroides tópicos. Os locais mais comuns incluem as coxas, o dorso, os ombros e as panturrilhas. Com frequência, as lesões são assintomáticas, mas podem ser levemente dolorosas ou pruriginosas, e pode-se observar a presença de linfadenopatia regional hipersensível. Nos EUA, a maioria dos pacientes com eritema migratório, assim como para todas as outras manifestações clínicas, não se lembra de ter sofrido uma picada de carrapato.

Foram descritos certos sinais e sintomas em um pequeno número de pacientes com eritema migratório em séries de casos antigas, como hepatomegalia, esplenomegalia, faringite, conjuntivite ou edema testicular, porém, podem ter sido achados acidentais. Não houve nenhuma confirmação microbiológica de infecção por borrélia nesses locais.

## *Linfocitoma por Borrelia*

O linfocitoma por *Borrelia* é uma rara manifestação cutânea da doença de Lyme, que quase nunca ocorre nos EUA. Com frequência, manifesta-se em uma picada precedente de carrapato, ou próxima a ela, como intumescimento vermelho-azulado solitário, com diâmetro de até alguns centímetros. As localizações mais comuns incluem o lóbulo da orelha em crianças e a mama em adultos (Figura 305.4). O exame histológico revela infiltração densa da pele e do tecido subcutâneo por linfócitos B predominantemente policlonais, muitas vezes com formação de centro germinativo. A avaliação histológica pode ser necessária para excluir a possibilidade de doença maligna em pacientes com suspeita de linfocitoma por *Borrelia* em outro local diferente do lóbulo da orelha.

**Tabela 305.1** Sinais e sintomas clínicos em pelo menos 20% dos pacientes com eritema migratório.

| CARACTERÍSTICA | ESTADOS UNIDOS (IC DE 95%) |
|---|---|
| Infecção de tipo viral | 65% (52 a 76%) |
| Fadiga | 47% (37 a 58%) |
| Cefaleia | 36% (27 a 46%) |
| Mialgias | 35% (26 a 45%) |
| Artralgias | 35% (25 a 46%) |
| Febre | 33% (23 a 43%) |
| Rigidez de nuca | 31% (21 a 43%) |
| Linfadenopatia | 22% (13 a 33%) |
| Disestesia | 20% (12 a 32%) |
| | **EUROPA (IC DE 95%)** |
| | |

| | |
|---|---|
| Infecção de tipo viral | 37% (27 a 49%) |
| Disestesia | 35% (25 a 47%) |
| Cefaleia | 20% (14 a 29%) |

IC = intervalo de confiança. Modificada de Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA.* 2007;297:2617-2627.

## Infecção inicial disseminada

### *Lesões cutâneas múltiplas do eritema migratório múltiplo*

Nos EUA, cerca de 20% dos pacientes com eritema migratório apresentam múltiplas lesões cutâneas na apresentação inicial. As lesões cutâneas do eritema migratório secundário podem medir menos de 5 cm, não apresentam ponto e, em geral, não são hipersensíveis nem pruriginosas. Surgem por disseminação hematogênica para a pele, e não por picadas adicionais de carrapatos.

### *Doença de Lyme neurológica precoce*

Várias semanas a meses após a infecção, os pacientes podem desenvolver manifestações neurológicas, das quais as mais comuns são neuropatia craniana (particularmente paralisia periférica do sétimo nervo craniano, que pode ser bilateral), meningite linfocítica e radiculopatia sensitiva (frequentemente dolorosa).[7,8] As manifestações menos comuns consistem em mononeurite múltipla (acometimento multifocal de nervos anatomicamente não relacionados) e plexopatias braquiais ou lombossacrais. Em certas ocasiões, foi relatado um quadro semelhante ao do pseudotumor cerebral em crianças. A presença de lesão concomitante de eritema migratório ou a lembrança, por parte do paciente, de uma lesão recente compatível com eritema migratório podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico. Os estudos realizados sugerem que cerca de 90% das crianças com meningite de Lyme, nos EUA, apresentaram pelo menos um dos três achados seguintes: eritema migratório concomitante, paralisia dos nervos cranianos ou papiledema.

## *Doença de Lyme cardíaca*

Semanas a meses após a infecção, os pacientes podem desenvolver manifestações cardíacas da doença de Lyme, mais frequentemente graus flutuantes de bloqueio cardíaco atrioventricular ou outras manifestações de miopericardite, que podem levar a queixas de vertigem, palpitações, dispneia, dor torácica ou síncope por parte do paciente.[9] Normalmente, o bloqueio cardíaco está no nó atrioventricular ou acima. Com frequência, mas não de modo invariável, observa-se a presença concomitante de eritema migratório. Não ocorre disfunção valvar, e foi relatada a presença de miocardiopatia crônica apenas raramente na Europa.

**FIGURA 305.4** **Linfocitoma por *Borrelia*.** Trata-se de manifestação cutânea rara da doença de Lyme, que é observada predominantemente fora dos EUA. Manifesta-se como intumescimento vermelho-azulado e solitário, mais comumente no lóbulo da orelha de crianças e na mama de adultos. (Cortesia do Dr. Franc Strle.)

## Doença de Lyme tardia

### *Artrite de Lyme*

Nos EUA, se os pacientes com eritema migratório não forem tratados com antibióticos, cerca de 60% desenvolverão artrite monoarticular ou

oligoarticular no decorrer de um tempo médio de 6 meses após o início da doença (com variação de 4 dias até 2 anos). Nos pacientes não tratados, a artrite de Lyme caracteriza-se por episódios intermitentes de sinovite, com duração de poucas semanas a vários meses. Uma ou duas articulações são acometidas por vez. São afetadas principalmente as grandes articulações,[10] porém, pode haver comprometimento da articulação temporomandibular, de pequenas articulações e de locais periarticulares. O joelho é a articulação mais comumente acometida. Pode haver formação e ruptura de cistos de Baker. O edema das articulações é, com frequência, pronunciado, mas a dor é, em geral, relativamente modesta. Em crianças, particularmente, pode haver febre concomitante, enquanto os adultos, com frequência, são minimamente sintomáticos, com exceção da artrite.

Em cerca de 10% dos pacientes adultos com artrite de Lyme nos EUA, o comprometimento de uma grande articulação (quase sempre o joelho), pode persistir, apesar do tratamento antibiótico apropriado. Nesses casos, pode ocorrer erosão da cartilagem ou do osso.

## *Doença de Lyme neurológica tardia*

Depois de meses a anos de infecção, podem surgir manifestações neurológicas tardias, que incluem encefalomielite, neuropatia periférica e encefalopatia. Como a maioria dos pacientes com doença de Lyme é atualmente diagnosticada e tratada desde o início do curso da infecção, essas formas mais indolentes de doença de Lyme neurológica são raras.

Em pacientes não tratados, a encefalomielite é monofásica e lentamente progressiva, acometendo principalmente a substância branca. Trata-se da manifestação neurológica mais grave e, apesar de ser infrequente, é provavelmente mais comum na Europa do que nos EUA. Normalmente, o exame do líquido cerebrospinal (LCS) revela pleocitose linfocítica, nível moderadamente elevado de proteínas e nível normal de glicose, com evidência de produção intratecal de anticorpos contra borrélias. A ressonância magnética da região afetada do encéfalo ou da medula espinal pode demonstrar áreas de inflamação, normalmente com aumento de sinal em T2 e imagem de recuperação de inversão com atenuação do líquido e realce após administrar material de contraste.

Nos EUA, a neuropatia periférica manifesta-se normalmente como processo leve, difuso e em “meia e luva”. Os pacientes podem se queixar de parestesias intermitentes dos membros e, algumas vezes, dor radicular. A anormalidade mais comum ao exame neurológico é a sensibilidade vibratória reduzida da parte distal dos membros inferiores. Os estudos eletrofisiológicos mostram a presença de neuropatia axonal difusa. A biopsia de nervo revela perda axonal e pequenas coleções perivasculares de linfócitos sem espiroquetas. Entretanto, a existência dessa neuropatia axonal periférica de início tardio é controversa.[11]

A encefalopatia é uma entidade clínica definida de forma imprecisa e caracterizada por anormalidades discretas da memória ou de outras funções cognitivas, que são demonstráveis em um cuidadoso exame do estado mental ou em uma avaliação neuropsicológica formal. O exame do LCS pode ser totalmente normal ou pode revelar produção intratecal de anticorpos, discreta elevação das proteínas ou pleocitose leve. Os exames de imagem do crânio podem, em certas ocasiões, demonstrar áreas focais de suposta inflamação parenquimatosa, porém, os achados são, com mais frequência, normais.

## *Acrodermatite crônica atrófica*

A acrodermatite crônica atrófica (Figura 305.3) consiste na manifestação cutânea tardia da doença de Lyme, mais comumente observada em mulheres com mais de 40 anos. Essa lesão cutânea desenvolve-se de modo insidioso vários anos após a infecção inicial, acometendo habitualmente as faces extensoras das mãos e dos pés. As lesões iniciais caracterizam-se por leve pigmentação vermelho-azulada e edema de consistência pastosa. O exame histológico revela a presença de linfócitos e plasmócitos na pele e, algumas vezes, no tecido subcutâneo, com ou sem atrofia. A lesão, que é inicialmente unilateral, pode mais tarde se tornar bilateral. Com o passar do tempo, ocorre resolução do edema, com desenvolvimento de atrofia cutânea. Pode-se observar o aparecimento de nódulos sobre proeminências ósseas. Cerca de dois terços dos pacientes apresentam neuropatia periférica associada, principalmente do membro afetado, que habitualmente se manifesta como perda da sensibilidade local.

Embora presumivelmente qualquer espécie de borrélia de Lyme possa causar acrodermatite crônica atrófica, o agente etiológico mais comum é, de longe, *B. afzelii*. Por conseguinte, essa manifestação é raramente observada nos EUA.

# DIAGNÓSTICO

## Exames laboratoriais gerais

As contagens hematológicas são habitualmente normais na doença de Lyme, a não ser que haja coinfecção por *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti* ou por um vírus da encefalite transmitido por carrapatos (ver adiante). Entretanto, pode-se observar a ocorrência de linfopenia na ausência de coinfecção reconhecida. Em pacientes com eritema migratório, podem ocorrer anormalidades leves das provas de função hepática (particularmente, elevações dos níveis de aspartato e alanina aminotransferase) em cerca de 35% dos pacientes. A velocidade de hemossedimentação pode estar modestamente elevada em todos os estágios da doença de Lyme, porém os valores acima de 80 mm/hora são claramente incomuns.

O exame do LCS na meningite de Lyme normalmente revela pleocitose com mais de 90% de linfócitos, elevação modesta do nível de proteínas e nível normal de glicose. O exame do líquido sinovial, na artrite de Lyme, normalmente revela a presença de cerca de 25.000 leucócitos/μℓ (faixa de 500 a 110.000/μℓ), com predomínio polimorfonuclear.

## Testes sorológicos

As lesões cutâneas do eritema migratório podem passar despercebidas pelo paciente em razão da ausência de sintomas locais proeminentes e ocorrência em partes do corpo que são difíceis de visualizar. Por conseguinte, deve-se efetuar um exame completo da pele em todo paciente com suspeita de doença de Lyme inicial, localizada ou disseminada. O eritema migratório constitui a única manifestação clínica distinta o suficiente para possibilitar o estabelecimento de um diagnóstico clínico na ausência de exame laboratorial de suporte. O eritema migratório é diagnosticado com base no

reconhecimento da aparência característica da lesão cutânea em indivíduos que vivem em áreas endêmicas da doença de Lyme ou que recentemente viajaram para essas áreas. Em virtude da curta duração da infecção nesse estágio, os ensaios sorológicos para anticorpos contra borrélias de Lyme raramente são positivos, portanto, só devem ser obtidos em casos atípicos e, em seguida, em conjunto com teste sorológico de fase convalescente, 2 a 4 semanas após obter a amostra de fase aguda (Tabela 305.2).

**Tabela 305.2** Diagnóstico da doença de Lyme.

| MODALIDADE DE DIAGNÓSTICO | APLICAÇÃO | COMENTÁRIO |
|---|---|---|
| Inspeção visual | Eritema migratório | Habitualmente soronegativo por ocasião da apresentação |
| Sorologia em duas etapas, com *immunoblot* IgM e/ou IgG positivo | Cardite de Lyme | Procurar a presença de eritema migratório concomitante |
| | Doença de Lyme neurológica precoce | Procurar a presença de eritema migratório concomitante; o anticorpo intratecal pode ser detectável antes do anticorpo sérico na Europa; algumas vezes, a PCR é positiva no LCS |
| | Linfocitoma por | A biopsia pode ser |

| | | |
|---|---|---|
| | *Borrelia* | necessária para excluir a possibilidade de neoplasia maligna |
| Sorologia em duas etapas com *immunoblot* IgG positivo | Artrite de Lyme | PCR frequentemente positiva no líquido sinovial |
| | Doença de Lyme neurológica tardia | Positividade do anticorpo intratecal esperada na encefalomielite de Lyme |
| | Acrodermatite crônica atrófica | |

LCS = líquido cerebrospinal; Ig = imunoglobulina; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Nas apresentações da doença de Lyme sem eritema migratório, a base do diagnóstico laboratorial consiste em teste sorológico em duas etapas, no qual o teste de primeira etapa é habitualmente um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (EIA). Se o resultado do EIA for positivo ou indeterminado, são realizados *immunoblot* separados para IgM e IgG na amostra original de soro. Se os sintomas tiverem persistido durante pelo menos 4 semanas, o *immunoblot* IgG especificamente deve ser positivo para que os resultados sejam interpretados como evidência de soropositividade. Os pacientes não tratados que permanecem soronegativos por 6 a 8 semanas provavelmente não têm doença de Lyme e outros diagnósticos possíveis devem ser investigados.

A omissão do EIA como primeira etapa ou a interpretação do *immunoblot* com critérios alternativos que não são baseados em evidências pode diminuir potencialmente a especificidade do teste, o que não é recomendado. Os resultados falso-positivos no *immunoblot* de IgM podem ser produzidos por anticorpos de reação cruzada que surgem a partir da estimulação de células B policlonais. Provavelmente, a causa mais comum de resultados falso-positivos, entretanto, é a leitura errônea de bandas fracas

inespecíficas.[12] Taxas de base de soropositividade, que podem ultrapassar 4% em áreas altamente endêmicas dos EUA, com taxas ainda mais altas na Europa, também podem confundir a interpretação da soropositividade. Por conseguinte, a obtenção de um resultado sorológico positivo não significa que o paciente necessariamente tenha doença de Lyme ativa. O valor preditivo positivo é mais informativo quando a probabilidade pré-teste, baseada nas características clínicas é de pelo menos 20%. O teste sorológico não está indicado no acompanhamento de rotina de pacientes após tratamento, visto que os anticorpos IgM ou IgG antiborrélia podem persistir por muitos anos em pacientes tratados com sucesso.

O teste para o anticorpo antiborrélia produzido localmente no sistema nervoso central (*i. e.*, anticorpo intratecal) pode ser útil no diagnóstico da doença de Lyme neurológica, e foi relatado que ele precede a detecção de anticorpos séricos em uma minoria de pacientes na Europa. Entretanto, os resultados positivos para anticorpos intratecais podem persistir por longos períodos após tratamento bem-sucedido com antibióticos.

A European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) resumiu as suas recomendações para diagnóstico: (1) o eritema migratório típico deve ser diagnosticado clinicamente e não exige exames laboratoriais; (2) o diagnóstico de neuroborreliose de Lyme exige uma investigação laboratorial do LCS, incluindo produção de anticorpos intratecais; e (3) as outras manifestações da doença exigem teste para anticorpos séricos contra *B. burgdorferi*.[13] Estão sendo estudadas alternativas promissoras aos testes em duas etapas.[14,15]

## Outras modalidades de diagnóstico

A cultura para borrélia de Lyme não é efetuada de modo rotineiro nem está disponível para o diagnóstico de doença de Lyme. Não é necessária em pacientes com eritema migratório e é muito insensível para pacientes que apresentam manifestações extracutâneas da doença de Lyme. Em contrapartida, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do DNA borrélia é positiva em amostras de fluido sinovial em aproximadamente 80% dos pacientes não tratados com artrite de Lyme, e a obtenção de um resultado positivo sustenta o diagnóstico em um paciente que é IgG soropositivo. Todavia, a sensibilidade da PCR no LCS tende a ser

muito menor e foi de apenas aproximadamente 5% em um estudo de crianças nos EUA com doença de Lyme neurológica precoce. A obtenção de um resultado negativo da PCR em qualquer tipo de líquido não exclui a possibilidade de doença de Lyme.

## Diagnóstico diferencial

### *Eritema migratório*

As reações de hipersensibilidade às picadas de carrapatos podem ser confundidas com eritema migratório; todavia, essas reações ocorrem nas primeiras 48 horas após uma picada de carrapato, são habitualmente pruriginosas e tendem a desaparecer em poucos dias. Em contrapartida, as lesões cutâneas do eritema migratório em pacientes não tratados têm duração mediana de aproximadamente 4 semanas nos EUA e duração ainda maior na Europa. A celulite bacteriana raramente ocorre nos locais cutâneos mais frequentemente afetados pelo eritema migratório, e não se espera que ela exiba um clareamento central ou uma aparência em alvo. O eritema migratório, diferentemente do eritema multiforme, não acomete as membranas mucosas, as palmas das mãos ou as plantas dos pés. A doença exantemática associada ao carrapato-do-sul (STARI, *southern tick-associated rash illness*) é o diagnóstico mais provável em pacientes com lesões cutâneas semelhantes ao eritema migratório que foram picados por um carrapato *A. americanum* ou que desenvolveram essa lesão no sul dos EUA (ver Biopatologia). Outras considerações no diagnóstico diferencial de eritema migratório, que habitualmente podem ser facilmente distinguidas, incluem tinha (frequentemente pruriginosa, com borda fina, elevada e escamosa), eczema numular (lesões pruriginosas simétricas, com tendência a descamar e a formar crostas), granuloma anular (de localização acral, particularmente no dorso das mãos e dos pés, de tamanho relativamente fixo e com diâmetro < 5 cm), dermatite de contato (pruriginosa, com estrias ao longo da área de contato e componente vesicular), urticária (elevada, pruriginosa e habitualmente com < 5 cm de diâmetro), erupção medicamentosa fixa (habitualmente nos órgãos genitais, nas mãos, nos pés e na face, de tamanho fixo), pitiríase rósea (múltiplas lesões moderadamente pruriginosas, com escamas periféricas e tamanho relativamente fixo) e

picada de aranha (frequentemente muito dolorosa e necrótica com escara central).

### *Doença de Lyme extracutânea*

No diagnóstico diferencial da doença de Lyme neurológica precoce, deve-se incluir a paralisia de Bell. Mesmo em áreas altamente endêmicas dos EUA, outras causas de paralisia do sétimo nervo craniano ultrapassam a doença de Lyme pela margem de 3:1. A meningite viral e a radiculopatia mecânica também podem ser potencialmente confundidas com manifestações da doença de Lyme neurológica precoce. As causas virais ou outras causas de miopericardite podem assemelhar-se à doença de Lyme cardíaca. Muitas causas de sinovite podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da artrite de Lyme, porém o padrão de comprometimento articular, como acometimento simétrico de pequenas articulações na artrite reumatoide é, com frequência, nitidamente diferente daquele encontrado na artrite de Lyme. Em certas ocasiões, a encefalomielite de Lyme pode ser confundida clinicamente com um primeiro episódio de esclerose múltipla recorrente-remitente ou esclerose múltipla progressiva primária. O teste para anticorpo antiborrélia no soro (e no LCS nessa última condição) é habitualmente suficiente para diferenciar essas condições da doença de Lyme.

## TRATAMENTO

Estudos *in vitro* demonstraram que as borrélias de Lyme são altamente sensíveis às tetraciclinas, à maioria das penicilinas e a muitas cefalosporinas de segunda e terceira gerações. *Borrelia burgdorferi* é resistente a determinadas fluoroquinolonas, à rifampicina e às cefalosporinas de primeira geração. A atividade dos macrolídios *in vitro* depende da cepa de borrélia testada e da técnica de ensaio utilizada. Embora a maioria das manifestações da doença de Lyme sofra resolução espontânea sem tratamento, a antibioticoterapia pode acelerar a resolução e evitar a progressão da doença.

Antibioticoterapia oral é utilizada no tratamento de pacientes com eritema migratório (Tabela 305.3). A doxiciclina, a amoxicilina e a axetilcefuroxima são todas altamente efetivas[A1] e constituem os agentes preferidos para essa indicação. Os macrolídios, como a azitromicina, são um pouco menos efetivos do que outros antibióticos orais e, consequentemente, não são recomendados como terapia de primeira linha.

A doxiciclina isoladamente, entre os agentes de primeira linha, é efetiva contra a coinfecção por *A. phagocytophilum* e é o único agente para o qual um ensaio clínico prospectivo demonstrou a eficácia de um tratamento de apenas 10 dias. Entretanto, a doxiciclina pode causar fotossensibilidade, o que preocupa, visto que a doença de Lyme inicial ocorre mais comumente durante os meses de verão; além disso, esse fármaco está relativamente contraindicado para crianças com menos de 8 anos e para gestantes ou mulheres durante a lactação. Quando o eritema migratório não pode ser diferenciado de maneira confiável da celulite bacteriana adquirida na comunidade, prefere-se o uso de axetilcefuroxima ou de amoxicilina-clavulanato de potássio, visto que esses antimicrobianos geralmente são efetivos contra ambos os tipos de infecção.

Nas 24 horas após a instituição da terapia antimicrobiana, até 15% dos pacientes tratados para eritema migratório apresentam uma reação semelhante à de Jarisch-Herxheimer, que se caracteriza por um aumento do tamanho ou da intensidade do eritema na lesão cutânea e por sintomas sistêmicos mais intensos semelhantes aos de uma infecção viral. A febre, quando presente, deve desaparecer nas primeiras 48 horas, e a lesão cutânea, em 7 a 14 dias. Outros sintomas, como fadiga ou artralgia, tendem a melhorar, porém, nem sempre desaparecem dentro desse mesmo intervalo de tempo, e observa-se uma duração de mais de 3 meses em 25% dos pacientes. O aumento do curso inicial do tratamento não proporciona alívio mais rápido dos sintomas. A antibioticoterapia oral também é utilizada como tratamento de primeira linha para as outras manifestações cutâneas da doença

de Lyme discutidas em outras partes deste capítulo e como tratamento inicial de pacientes com artrite de Lyme.

O agente parenteral preferido para a doença de Lyme é a ceftriaxona, visto que é altamente ativa contra as borrélias de Lyme *in vitro*, atravessa bem a barreira hematencefálica e tem uma meia-vida sérica longa, proporcionando a conveniência de sua administração 1 vez/dia. Outras opções de antibióticos administrados por via parenteral incluem a cefotaxima e a penicilina intravenosa. Recomenda-se a antibioticoterapia parenteral para o tratamento de pacientes com doença de Lyme neurológica tardia e para os que apresentam doença de Lyme cardíaca, que são internados para monitoramento (ver Tabela 305.3). Os antibióticos parenterais são frequentemente administrados a pacientes com artrite de Lyme que não responderam a um ou mais ciclos de tratamento com antibióticos orais.

Nos EUA, a terapia parenteral tem sido a estratégia preferida de tratamento da doença de Lyme neurológica precoce, particularmente para a meningite e a radiculite, enquanto a terapia por via oral é reservada para pacientes com paralisia não complicada do sétimo nervo craniano. Entretanto, estudos conduzidos na Europa forneceram evidências convincentes de que a doxiciclina oral é tão efetiva quanto a ceftriaxona para qualquer uma das manifestações primárias da doença de Lyme neurológica precoce, e esse fármaco está sendo cada vez mais utilizado também nos EUA para essa indicação.[A2,A3] Outros antibióticos orais, como a amoxicilina, têm sido utilizados com sucesso no tratamento de pacientes com paralisia do sétimo nervo craniano não complicada; entretanto, os dados publicados sobre a sua eficácia são muito mais limitados para esses agentes. Os dados disponíveis indicam que ocorre resolução da paralisia do sétimo nervo craniano, com ou sem tratamento com antibióticos, e que a taxa de recuperação não é acelerada pelos antibióticos. Por conseguinte, a principal razão para o tratamento desses pacientes consiste em prevenir o desenvolvimento

subsequente de complicações tardias, particularmente artrite de Lyme.

A presença de papiledema ou de paralisia do sexto nervo craniano pode indicar uma elevação da pressão intracraniana em pacientes com doença de Lyme neurológica. Normalmente, a pressão elevada diminui em resposta à antibioticoterapia, porém, em casos individuais, pode ser necessário considerar outras medidas convencionalmente utilizadas para reduzir a pressão.

Os pacientes sintomáticos com doença de Lyme cardíaca e os que apresentam bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR ≥ 300 ms) e bloqueio de segundo ou de terceiro grau devem ser hospitalizados e monitorados rigorosamente (ver Capítulo 58). Pode haver necessidade de marca-passo cardíaco temporário. Nos pacientes tratados, o bloqueio atrioventricular completo geralmente desaparece em 1 semana, e ocorre resolução de distúrbios menores de condução em 6 semanas.

Normalmente, a artrite de Lyme responde ao tratamento com antibióticos. Os pacientes cuja artrite apresenta melhora mas não desaparece, depois de um ciclo inicial de terapia oral, podem ser novamente tratados com um segundo ciclo de antibióticos VO, com antibioticoterapia parenteral reservada para aqueles sem qualquer resposta clínica significativa. Todavia, nos EUA, aproximadamente 10% dos pacientes adultos não respondem clinicamente à antibioticoterapia e são referidos como portadores de artrite de Lyme refratária aos antibióticos. Essa condição foi definida como sinovite persistente durante pelo menos 2 meses após a conclusão de um ciclo de ceftriaxona IV (ou 1 mês após a conclusão de dois ciclos de 4 semanas de um antibiótico oral). Como se acredita que esses pacientes não estejam mais ativamente infectados, eles costumam ser tratados com anti-inflamatórios não esteroides, injeções intra-articulares de corticosteroides ou agentes antirreumáticos modificadoras da doença durante um ciclo de 6 a 12 meses.[16] A sinovectomia artroscópica também foi utilizada com sucesso em pacientes com essa condição.

As pacientes grávidas com doença de Lyme geralmente são tratadas de modo semelhante às pacientes não grávidas, exceto pelo fato de que a doxiciclina tem sido considerada relativamente contraindicada. Não há dados publicados que sustentem de forma convincente uma síndrome de doença de Lyme congênita.

**Sintomas e síndrome pós-doença de Lyme**

O resultado do tratamento na maioria dos pacientes com eritema migratório é excelente. Entretanto, os estudos mostram que, quando questionados 6 meses ou mais após o tratamento do eritema migratório, cerca de 10% dos pacientes relatam sintomas puramente subjetivos, como fadiga ou dor musculoesquelética.[17] Normalmente, esses sintomas subjetivos são leves e podem aumentar e diminuir de intensidade. Esses pacientes foram referidos como portadores de sintomas ou síndrome pós-doença de Lyme, dependendo da duração e da gravidade dos sintomas. Atualmente, a causa desses sintomas é desconhecida. Avaliações microbiológicas cuidadosamente realizadas nos EUA não conseguiram encontrar evidências de infecção persistente por *B. burgdorferi* ou coinfecção por um segundo patógeno transmitido por *Ixodes*. Em pacientes com sintomas persistentes atribuídos à doença de Lyme, foi constatado que o tratamento antibiótico a longo prazo não tem nenhum efeito benéfico adicional sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde além daqueles obtidos com tratamento de menor duração.[A4] Por exemplo, em um ensaio clínico randomizado de pacientes com sintomas neurológicos persistentes, a ceftriaxona IV (2 g/dia) administrada durante 2 semanas resultou em melhora neuropsicológica estatisticamente significativa, porém leve, e foi tão eficaz quanto 2 semanas dessa terapia, mais outras 12 semanas de antibióticos orais.[A4b] Além disso, o retratamento não proporcionou nenhum benefício mensurável ou produziu um benefício tão modesto ou ambíguo que foi superado pelos riscos associados à antibioticoterapia. Por conseguinte, recomenda-se o tratamento sintomático nesses pacientes.

**Doença de Lyme crônica**

O termo *doença de Lyme crônica* é pouco definido, porém amplamente utilizado. Na Europa, o termo tem sido empregado para referir-se às manifestações objetivas que a maioria das autoridades prefere chamar de doença de Lyme tardia. Outros utilizaram o termo para referir-se a pacientes com queixas subjetivas pós-doença de Lyme. Com mais frequência, o termo doença de Lyme crônica é utilizado como diagnóstico em pacientes com dor persistente, queixas neurocognitivas ou fadiga, sem evidências clínicas ou sorológicas objetivas de infecção prévia ou atual por *B. burgdorferi*. Quando utilizado dessa maneira, o termo é incorreto e tornou-se o mais recente de uma série de síndromes postuladas que procuram atribuir "sintomas clinicamente inexplicáveis" a determinadas infecções.[18]

**Coinfecções**

Os carrapatos *Ixodes* podem ser coinfectados por borrélia de Lyme e transmiti-la juntamente com outros patógenos, como *A. phagocytophilum*, *B. microti* (a principal causa da babesiose) e vírus da encefalite transmitido por carrapatos. A probabilidade de coinfecção depende das espécies específicas do carrapato *Ixodes* e da área geográfica. Assim, picadas de carrapatos *I. scapularis* em determinadas áreas podem levar ao desenvolvimento da doença de Lyme, da anaplasmose granulocítica humana ou da babesiose como infecção isolada ou, com menos frequência, como coinfecção. Além disso, essa espécie de carrapato pode transmitir potencialmente o subtipo do vírus Powassan, o vírus do carrapato de cervo, uma espécie de *Ehrlichia* designada como *Ehrlichia muris eauclarensis* e *Borrelia miyamotoi*.[19] Na Europa, a coinfecção mais comum é a doença de Lyme com infecção pelo vírus da encefalite transmitida por carrapatos.

A possibilidade de coinfecção deve ser considerada em pacientes provenientes de áreas geográficas endêmicas para esses patógenos, que apresentam sintomas iniciais mais graves do que aqueles comumente observados com a doença de Lyme isoladamente. Nessa situação, a coinfecção deve ser considerada

particularmente em pacientes que apresentam febre alta por mais de 48 horas, apesar de antibioticoterapia apropriada para a doença de Lyme, naqueles que desenvolvem febre recorrente, e aqueles que apresentam leucopenia, trombocitopenia ou anemia inexplicadas. A coinfecção também pode ser considerada na situação em que houve resolução da lesão cutânea do eritema migratório, porém, sem melhora ou com agravamento dos sintomas semelhantes aos de infecção viral.

**Reinfecção**

Os pacientes tratados para doença de Lyme inicial não parecem desenvolver uma resposta imunológica que seja adequada para protegê-los contra a reinfecção por uma cepa diferente de *B. burgdorferi*. Por conseguinte, os pacientes com eritema migratório podem se reinfectar em um local diferente da pele se forem picados por outro carrapato infectado. A reinfecção tem sido bem documentada apenas em pacientes que foram tratados para infecção inicial (quase sempre eritema migratório), e não após as manifestações tardias da doença de Lyme, como artrite de Lyme. As manifestações clínicas da reinfecção parecem ser semelhantes às da infecção primária.

**Tabela 305.3** Tratamento recomendado para pacientes adultos com doença de Lyme.*

| TRATAMENTO | MANIFESTAÇÃO | DURAÇÃO |
|---|---|---|
| Doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia *ou* | Eritema migratório | 10 a 14 dias† |
| | Linfocitoma por *Borrelia* | 14 dias |
| Amoxicilina, 500 mg VO, 3 vezes/dia *ou* | Acrodermatite crônica atrófica | 21 a 28 dias |
| | Artrite de Lyme | 28 dias |

| | | |
|---|---|---|
| Axetilcefuroxima, 500 mg VO, 2 vezes/dia | Cardite de Lyme – leve<br>Neuropatia craniana | 14 a 21 dias<br>14 dias‡ |
| Doxiciclina, 200 mg/dia VO ou 100 mg VO, 2 vezes/dia | Meningite de Lyme ou radiculopatia | 14 dias |
| Ceftriaxona, 2 g/dia IV | Artrite de Lyme que não responda à terapia oral | 14 a 28 dias |
| | Doença de Lyme neurológica tardia | 14 a 28 dias |
| | Cardite de Lyme que exija hospitalização | 14 a 21 dias |
| | Meningite ou radiculopatia de Lyme que exija hospitalização | 14 dias |
| Azitromicina, 500 mg/dia VO | Eritema migratório em paciente com intolerância à doxiciclina e aos antibióticos betalactâmicos | 7 dias |

*Independentemente das manifestações clínicas da doença de Lyme, a resposta completa ao tratamento pode ser atrasada e ocorrer depois do período de tratamento. Pode ocorrer recidiva com qualquer um dos esquemas; os pacientes com sinais objetivos de recidiva podem necessitar de outro curso de tratamento. † 10 dias para a doxiciclina; 14 dias para a amoxicilina ou axetilcefuroxima. ‡ Embora qualquer um dos antibióticos orais de primeira linha pareça ser efetivo em pacientes com neuropatia craniana, há apenas uma experiência limitada em pacientes com neuropatia craniana diferente da paralisia do sétimo nervo craniano ou com outros agentes diferentes da doxiciclina. Modificada de Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089-1134.

## PREVENÇÃO

A doença de Lyme pode ser prevenida ao evitar ambientes infestados por carrapatos, ao cobrir a pele exposta e ao utilizar repelentes de carrapatos na pele e nas roupas quando estiver nesses ambientes. A densidade dos carrapatos em torno das residências pode ser reduzida pela remoção de serrapilheira, colocação de pedaços de madeira nos locais onde os gramados estão contíguos com florestas e a construção de cercas para manter os cervos afastados. A aplicação de acaricidas na propriedade de residência pode reduzir o número de carrapatos, mas não necessariamente a um nível que diminua a exposição aos carrapatos de casa ou doenças humanas.[A5] Os banhos nas primeiras 2 horas após exposição a carrapatos demonstraram diminuir o risco de doença de Lyme. As inspeções diárias de toda a superfície cutânea (incluindo couro cabeludo) para remover carrapatos fixados são recomendadas, em razão do período de tolerância entre o momento de fixação do carrapato e a transmissão da *B. burgdorferi*. A remoção é feita segurando o carrapato o mais próximo possível de seu aparelho bucal com uma pinça e, em seguida, retirando-o com delicadeza. Estudos clínicos realizados demonstraram que, sem qualquer outra intervenção, mais de 96% dos pacientes que encontram e removem um carrapato *I. scapularis* fixado permanecem livres da doença de Lyme, mesmo em regiões geográficas altamente endêmicas. Se o carrapato não for encontrado nem removido, a probabilidade de infecção aproxima-se da taxa de infecção da população local de carrapatos (normalmente > 20% dos carrapatos *I. scapularis* na fase de ninfa são infectados em áreas altamente endêmicas do nordeste e centro-oeste dos EUA).

Evidências mostram que a quimioprofilaxia com doxiciclina pode reduzir ainda mais a probabilidade de desenvolver doença de Lyme após a remoção de um carrapato *I. scapularis*. Uma dose única de 200 mg de doxiciclina é cerca de 90% efetiva na prevenção do eritema migratório no local de picada do carrapato.[A6] A administração de uma dose única de doxiciclina nas primeiras 72 horas após a retirada do carrapato deve ser considerada em indivíduos em áreas altamente endêmicas, que foram picados por um carrapato *I. scapularis* ninfa ou adulto, que tenha permanecido fixado durante pelo menos 36 horas. Tendo em vista a eficácia incerta de um curso de curta duração de amoxicilina nessa situação, foi

recomendada uma observação, em vez de quimioprofilaxia, em indivíduos para os quais a doxiciclina esteja contraindicada. A azitromicina tópica não tem nenhum efeito preventivo.[A7] Na atualidade, não se dispõe de nenhuma vacina para prevenir a doença de Lyme em seres humanos.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Torbahn G, Hofmann H, Rucker G, et al. Efficacy and safety of antibiotic therapy in early cutaneous lyme borreliosis: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1292-1303.

A2. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, et al. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD006978.

A3. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis—a systematic review. *Eur J Neurol*. 2015;22:1249-1259.

A4. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1209-1220.

A4b. Berende A, Ter Hofstede HJM, Vos FJ, et al. Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. *Neurology*. 2019;92:e1447-e1455.

A5. Hinckley AF, Meek JI, Ray JA, et al. Effectiveness of residential acaricides to prevent Lyme and other tick-borne diseases in humans. *J Infect Dis*. 2016;214:182-188.

A6. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1137-1144.

A7. Schwameis M, Kündig T, Huber G, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:322-329.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness—Lyme disease. *Dis Mon*. 2018;64: 195-212.
2. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-9.
3. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, et al. Incidence of clinician-diagnosed Lyme disease, United States, 2005-2010. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1625-1631.
4. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: a review. *JAMA*. 2016;315:1767-1777.
5. Eldin C, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-9.
6. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:187-210.
7. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis: clinical outcomes, controversy, pathogenesis, and polymicrobial infections. *Ann Neurol*. 2019;85:21-31.
8. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *J Neurol*. 2017;264:1292-1297.
9. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:717-726.
10. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, et al. Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:201-208.
11. Wormser GP, Strle F, Shapiro ED, et al. A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87:163-167.

12. Lantos PM, Lipsett SC, Nigrovic LE. False positive Lyme disease IgM immunoblots in children. *J Pediatr*. 2016;174:267-269.
13. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:118-124.
14. Alasel M, Keusgen M. Promising alternatives for one-tier testing of Lyme borreliosis. *Clin Chim Acta*. 2018;479:148-154.
15. Marques AR. Revisiting the Lyme disease serodiagnostic algorithm: the momentum gathers. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-7.
16. Avikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:269-280.
17. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, et al. Long-term assessment of post-treatment symptoms in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1800-1806.
18. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:325-340.
19. Wormser GP, Pritt B. Update and commentary on four emerging tick-borne infections: *Ehrlichia muris*-like agent, *Borrelia miyamotoi*, deer tick virus, heartland virus, and whether ticks play a role in transmission of *Bartonella henselae*. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:371-381.

**Além do ovo, existem três estágios de alimentação do carrapato do cervo, *Ixodes scapularis*: os estágios de larva, ninfa e adulto. Os carrapatos do cervo adultos apresentam**

**taxas de infecção por *Borrelia burgdorferi* mais altas do que os outros estágios. Qual é o estágio de maior importância epidemiológica para a transmissão de *B. burgdorferi* a seres humanos?**

- A. Ovo.
- B. Larva.
- C. Ninfa.
- D. Adulto.
- E. Estágios de ovo e de larva.

Concluir questão

**Em que circunstância deve-se considerar o uso de dose única de 200 mg de doxiciclina para prevenção da doença de Lyme?**

- A. Picada de carrapato *I. scapularis* documentada, em que o carrapato permaneceu fixado por 36 horas ou mais, e a doxiciclina pode ser administrada nas primeiras 72 horas após a retirada do carrapato.
- B. Suspeita clínica de picada de carrapato, com base na presença de uma casca na perna.

C. Qualquer picada de carrapato *I. scapularis* documentada, independente da duração da fixação.

D. Qualquer picada de carrapato documentada.

E. Em pacientes com suspeita de eritema migratório.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é menos compatível com doença de Lyme neurológica precoce ou tardia?**

A. Líquido cerebrospinal (LCS) com 150 leucócitos, 95% linfócitos.

B. Paralisia unilateral periférica do sétimo nervo craniano, com lesão cutânea eritematosa de 8 × 10 cm na coxa direita.

C. Paralisias periféricas bilaterais do sétimo nervo craniano.

D. LCS com 1.000 leucócitos, 85% leucócitos polimorfonucleares.

E. Cefaleia crônica de 6 meses de duração com exame do LCS mostrando 35 leucócitos, 95% de células mononucleares; o resultado do teste para produção de anticorpo intratecal contra *B. burgdorferi* é positivo e verifica-se a presença no soro contra anticorpo IgG contra *B. burgdorferi*.

Concluir questão

**O teste sorológico para sustentar o diagnóstico de doença de Lyme habitualmente não é recomendado em pacientes com possível:**

- A. Eritema migratório.
- B. Artrite de Lyme.
- C. Doença de Lyme neurológica precoce.
- D. Cardite de Lyme.
- E. Doença de Lyme neurológica tardia.

Concluir questão

**Qual dos seguintes agentes antimicrobianos é ineficaz na doença de Lyme?**

- A. Doxiciclina.
- B. Ceftriaxona (cefalosporina de terceira geração).
- C. Cefuroxima (cefalosporina de segunda geração).
- D. Amoxicilina.

E. Cefalexina (cefalosporina de primeira geração).

Concluir questão

306

# FEBRE RECORRENTE E OUTRAS INFECÇÕES POR *BORRELIA*

WILLIAM A. PETRI, JR

## DEFINIÇÃO

A febre recorrente é uma infecção por espiroquetas do gênero *Borrelia*. Existem duas formas de transmissão: febre recorrente epidêmica transmitida por piolhos e febre recorrente endêmica transmitida por carrapatos. A doença caracteriza-se por episódios recorrentes de febre e de espiroquetemia, separados por curtos períodos sem febre.[1]

### O patógeno

Os membros do gênero *Borrelia* são espiroquetas móveis, que medem 0,5 µm de diâmetro e 5 a 40 µm de comprimento. Trata-se de bactérias aerófilas, que necessitam de ácidos graxos de cadeia longa para o seu crescimento. A febre recorrente transmitida por piolhos é causada por *Borrelia recurrentis*. Os microrganismos causadores da febre recorrente transmitida por carrapatos são designados de acordo com o carrapato vetor e incluem as espécies estreitamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Velho Mundo), *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae* e *Borrelia parkeri* (América do Norte) e *Borrelia miyamotoi* (Velho e Novo Mundo).[2]

## EPIDEMIOLOGIA

A febre recorrente epidêmica transmitida por piolhos é causada por *B. recurrentis* e passa de pessoa para pessoa pelo piolho-do-corpo humano (*Pediculus humanus*). Não existe nenhum reservatório animal. O espiroqueta vive na hemolinfa do piolho; a infecção é transmitida aos seres

humanos quando o piolho é esmagado na pele humana, e os espiroquetas infecciosos penetram na pele ou nas membranas mucosas. Ocorreram epidemias durante períodos de fome e em tempos de guerra, quando a falta de saneamento favoreceu a transmissão dos piolhos-do-corpo. A doença transmitida por piolhos continua endêmica na África central e na África oriental (Etiópia, Somália, Chade e Sudão) e na região dos Andes, na América do Sul (Bolívia e Peru). Recentemente, está sendo também observada em refugiados na Europa ocidental.[3]

A febre recorrente endêmica transmitida por carrapatos ocorre no mundo inteiro e é transmitida aos seres humanos por carrapatos moles *Ornithodoros*. Os carrapatos são infectados quando se alimentam do sangue de roedores silvestres (incluindo camundongos, ratos, esquilos, esquilos do gênero Tamias), que atuam como reservatórios naturais dos microrganismos. Nos EUA, a febre recorrente limita-se a áreas montanhosas úmidas do oeste, em altitudes de 450 a 2.400 m; o carrapato vetor *Ornithodoros hermsii* reside em florestas de pinheiro (*Pinus ponderosa*) e abeto-de-douglas. Uma pista diagnóstica importante tem sido a história de permanência à noite em cabanas rústicas, infestadas por roedores, em parques nacionais do oeste dos EUA. Na Tanzânia, onde a infestação de casas por carrapatos vetores do gênero *Ornithodoros* pode ser muito alta, a febre recorrente foi identificada em 11% das crianças atendidas com febre em uma clínica. No nordeste dos EUA, a prevalência de anticorpos contra *Borrelia miyamotoi* é de quase 50%, tão alta quanto a da *Borrelia burgdorferi* (ver Capítulo 305).

## BIOPATOLOGIA

A infecção por *Borrelia* começa na pele, no local de picada do piolho ou do carrapato, e é seguida de rápida disseminação dos espiroquetas pela corrente sanguínea. Os espiroquetas são visíveis em esfregaços de sangue periférico corados pelo método de Wright durante o episódio febril inicial e a cada recorrência febril, na maioria dos pacientes. A carga de espiroquetas no sangue apresenta uma correlação positiva com a gravidade dos sintomas. A eliminação dos espiroquetas do sangue está associada à produção de soro imune sorotipo-específico; foi demonstrado, em modelos animais, que os

anticorpos anti-*Borrelia* constituem o principal mecanismo de depuração imune da infecção.

As recidivas estão associadas a uma variação antigênica cíclica nas proteínas principais variáveis (VMP), que são proteínas da membrana externa abundantes do espiroqueta e apresentam os epítopos sorotipo-específicos. A variação antigênica é a consequência de eventos de recombinação que ocorrem entre os genes VMP em sítios silenciosos e de expressão em plasmídios lineares. Uma única bactéria da espécie *B. hermsii* pode produzir até 40 sorotipos diferentes.[4] Como os espiroquetas passam por uma ou várias fases antigênicas durante a infecção, não foi desenvolvido nenhum procedimento específico ou padrão para o sorodiagnóstico de rotina da febre recorrente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da doença é caracterizado pela ocorrência súbita de febre (temperatura > 39°C na maioria dos pacientes), cefaleia, mialgia e calafrios. As queixas menos frequentes consistem em tosse, náuseas, vômitos e fadiga. Os sinais incluem febre, taquicardia, letargia ou confusão, hiperemia conjuntival e epistaxe. A hepatoesplenomegalia, a icterícia e, com frequência, um exantema petequial do tronco constituem sinais comuns de febre recorrente transmitida por piolhos. Podem ocorrer achados neurológicos, incluindo meningite, meningoencefalite e paralisia facial, embora essas entidades sejam mais comuns na febre recorrente transmitida por carrapatos. A doença transmitida por piolhos, não tratada, tem duração de 6 dias, e ocorre recidiva uma vez depois de um período afebril de 9 dias. O período inicial da febre recorrente transmitida por carrapatos dura cerca de 4 dias sem tratamento antibiótico, com média de duas recidivas (cada uma delas depois de um período afebril de 10 dias, em média) antes do estabelecimento do diagnóstico.[5]

A *Borrelia miyamotoi* manifesta-se com febre alta, calafrios, cefaleia acentuada e mialgia ou artralgia. É comum haver elevação dos níveis das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia.[6] A febre recorrente durante a gravidez pode causar dano placentário e retardo do crescimento intrauterino, resultando em aborto em um terço das pacientes. A infecção

neonatal por formas transmitidas tanto por carrapatos quanto por piolhos é acompanhada de icterícia, hepatoesplenomegalia e, com frequência, sepse e hemorragia. A febre e a hepatoesplenomegalia constituem sinais comuns em crianças. Foi também reconhecida em pacientes imunocomprometidos.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar o diagnóstico em pacientes com febre que retornam de uma estadia em cabanas em áreas montanhosas e de grande altitude do oeste dos EUA.[7] Apenas alguns pacientes lembrarão da exposição a carrapatos visto que *O. hermsii* alimenta-se à noite, tem uma picada indolor e permanece fixado por apenas 15 minutos. No mundo inteiro, a febre recorrente pode ocorrer esporadicamente em qualquer lugar onde as residências são infectadas por carrapatos *Ornithodoros*, bem como em epidemias da doença transmitida por piolhos.

Como o número de microrganismos presentes no sangue é extremamente alto, o diagnóstico é estabelecido, com mais frequência, por visualização direta do microrganismo em um esfregaço sanguíneo (Figura 306.1), embora o diagnóstico também possa ser estabelecido por meio de reação em cadeia da polimerase e testes sorodiagnósticos. No caso da *B. miyamotoi*, apenas 16% dos pacientes são soropositivos, porém, a reação em cadeia da polimerase é altamente sensível e específica.[8] Os espiroquetas podem ser demonstrados em esfregaços de sangue periférico obtidos durante os episódios febris em 70% dos pacientes. Pode-se obter sensibilidade adicional pelo exame de uma preparação de creme leucocitário do sangue periférico. Em virtude de sua locomoção característica, os espiroquetas podem ser facilmente detectados por visualização direta de esfregaços sanguíneos espessos com microscopia óptica de baixo aumento. A cultura do microrganismo exige um meio especial e não é prática em laboratórios clínicos. Em geral, a contagem de leucócitos é normal, porém, são obtidas contagens de plaquetas inferiores a 50.000/μℓ em até 90% dos casos de doença transmitida por piolhos. O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada estão, com frequência, prolongados. Na doença transmitida por piolhos, é comum haver elevação das provas de função hepática (níveis séricos de

aminotransferases e bilirrubinas) e ureia sanguínea. O exame de urina pode revelar proteinúria e hematúria microscópica. O exame do líquido cerebrospinal pode mostrar a presença de pleocitose linfocítica e é possível visualizar diretamente os espiroquetas.

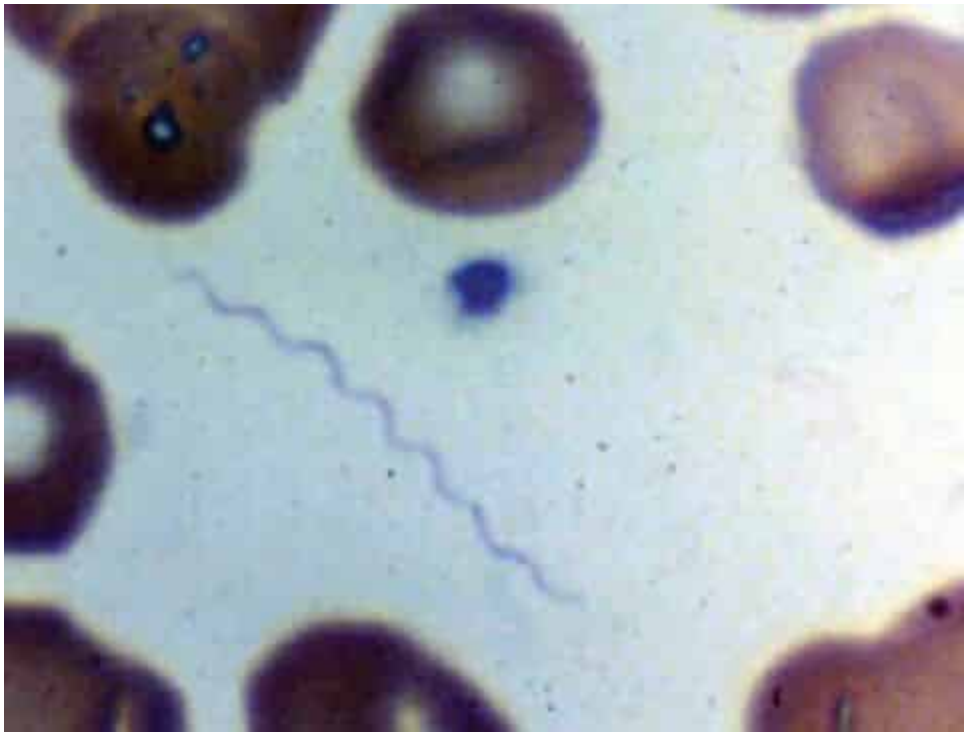

**FIGURA 306.1 Um único espiroqueta pode ser visualizado em um esfregaço sanguíneo fino corado pelo método de Wright de um paciente com febre recorrente.**

## TRATAMENTO

A *Borrelia* é, em geral, muito sensível aos antibióticos, o que levou a recomendações de tratamento com dose única. Embora esse esquema possa ser suficiente, particularmente na doença transmitida por piolhos, relatos recentes sugerem que ocorrem infecções residuais silenciosas que podem ser mais bem controladas por meio de tratamentos mais prolongados. Na infecção recorrente transmitida por carrapatos, o tratamento deve se estender por 7 dias, de modo a reduzir o risco de infecção

persistente. A tetraciclina, a doxiciclina, ceftriaxona e a eritromicina são antibióticos efetivos. A eritromicina não deve ser utilizada em gestantes e em crianças com menos de 7 anos (nas quais as tetraciclinas podem provocar pigmentação permanente dos dentes). Foi relatado que o tratamento com penicilina elimina a espiroquetemia mais lentamente do que as tetraciclinas.

A reação de Jarisch-Herxheimer (que normalmente se caracteriza por elevação da temperatura corporal de 1°C, calafrios, elevação da pressão arterial seguida de queda e leucopenia transitória) ocorre 2 a 3 horas após o tratamento em muitos pacientes com doença transmitida por piolhos, menos comumente na doença transmitida por carrapatos, e deve ser antecipada e receber tratamento de suporte. Raramente, ocorre morte em consequência de choque por reação de Jarisch-Herxheimer. Essa reação tem sido associada à fagocitose acelerada dos espiroquetas por neutrófilos e a elevações transitórias do fator de necrose tumoral α (TNF-α), interleucina (IL)-6, IL-8 e IL-10. Em um pequeno número de pacientes com febre recorrente transmitida por piolhos, os anticorpos anti-TNF-α têm sido efetivos na prevenção.

## PREVENÇÃO

A prevenção da febre recorrente transmitida por piolhos depende da melhora nas condições de higiene, despiolhamento das áreas afetadas e tratamento com antibióticos de pacientes e contatos íntimos. A prevenção da febre recorrente transmitida por carrapatos pode ser feita por meio da redução do risco de contato com roedores e carrapatos, incluindo o reparo de falhas estruturais das cabanas e outras residências, de modo que os roedores não possam se agrupar no seu interior ou ao redor delas, bem como pulverização de ambientes internos infestados. O rastreamento das picadas de carrapatos e o tratamento profilático com doxiciclina em áreas altamente endêmicas foram apontados como política prática, segura e efetiva na prevenção da febre recorrente transmitida por carrapatos.

## PROGNÓSTICO

Foram relatadas epidemias de febre recorrente transmitida por piolhos com taxas de mortalidade que se aproximam de 40%; até 5% da mortalidade estão relacionados com a ocorrência de reações de Jarisch-Herxheimer ao tratamento. A mortalidade causada pela doença transmitida por carrapatos é inferior a 5%. Necropsias de pacientes com doença transmitida por piolhos documentaram a presença de hemorragia intracraniana, edema cerebral, broncopneumonia, necrose hepática e infartos esplênicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Talagrand-Reboul E, Boyer PH, Bergstrom S, et al. Relapsing fevers: neglected tick-borne diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1-21.
2. Kingry LC, Anacker M, Pritt B, et al. Surveillance for and discovery of *Borrelia* species in US patients suspected of tickborne illness. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1864-1871.
3. Osthoff M, Schibli A, Fadini D, et al. Louse-borne relapsing fever—report of four cases in Switzerland, June-December 2015. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-5.
4. Stone BL, Brissette CA. Host immune evasion by Lyme and relapsing fever *Borrelliae*: findings to lead future studies for *Borrelia miyamotoi*. *Front Immunol*. 2017;8:1-16.
5. Warrell DA. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis* infection). *Epidemiol Infect*. 2019;147:1-8.
6. Molloy PJ, Telford SR 3rd, Chowdri HR, et al. *Borrelia miyamotoi* disease in the northeastern United States: a case series. *Ann Intern Med*. 2015;163:91-98.
7. Eldin C, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-9.

8. Modarelli JJ, Piccione J, Ferro PJ, et al. Novel real-time PCR assays for genomic group identification of tick-borne relapsing fever species *Borrelia hermsii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93:24-29.

**O diagnóstico diferencial de um paciente que apresenta doença febril indiferenciada, calafrios, cefaleia e exposição recente a carrapatos inclui *todas as seguintes condições*, exceto:**

- A. Doença de Lyme.
- B. Febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR).
- C. Erliquiose.
- D. Paralisia por carrapatos.
- E. Anaplasmose.

Concluir questão

**As causas de paralisia periférica do nervo facial incluem *todas as seguintes condições*, exceto:**

- A. Doença de Lyme.
- B. Herpes-vírus simples.
- C. Sarcoidose.

- D. Babesiose.
- E. Febre recorrente.

Concluir questão

**O diagnóstico de febre recorrente pode incluir *todos os seguintes exames*, exceto:**

- A. Sorologia (de fase aguda e convalescente).
- B. Esfregaço sanguíneo positivo para espiroqueta.
- C. Reação em cadeia da polimerase (PCR) do sangue.
- D. Estadia em cabanas rústicas durante a noite no oeste dos EUA.
- E. Hemoculturas.

Concluir questão

**O tratamento da febre recorrente é:**

- A. Tetraciclina.
- B. Ceftriaxona.
- C. Complicado pela reação de Jarisch-Herxheimer.
- D. A e B.

- E. A, B, C.

Concluir questão

**As complicações da febre recorrente incluem:**

- A. Reação de Jarisch-Herxheimer.
- B. Meningite.
- C. Icterícia.
- D. A e C.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

# LEPTOSPIROSE

SHERIF ZAKI E WUN-JU SHIEH

## DEFINIÇÃO

A leptospirose é uma doença zoonótica causada por espécies patogênicas de espiroquetas do gênero *Leptospira*. A leptospirose tem uma distribuição mundial e é mais prevalente nos países tropicais em desenvolvimento. As leptospiras frequentemente infectam mamíferos selvagens e domésticos. Os seres humanos são infectados diretamente por contato com animais infectados ou indiretamente por meio de contato com solo ou água contaminados pela urina de animais infectados. A gravidade da doença varia de leve e autolimitada até grave com manifestações potencialmente fatais, incluindo hemorragia pulmonar maciça e doença de Weil (tríade formada por icterícia, insuficiência renal aguda e hemorragia).

## O patógeno

As leptospiras são espiroquetas finos, espiralados e altamente móveis do gênero *Leptospira*, da família Leptospiraceae. Esses microrganismos medem entre 6 e 10 μm de comprimento e 0,1 μm de diâmetro. Uma ou ambas as extremidades do espiroqueta tem habitualmente a forma de um gancho. São aeróbios obrigatórios, capazes de sobreviver por várias semanas no meio ambiente. *Leptospira* é geneticamente classificada em 10 espécies patogênicas (*L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. weilii*, *L. alexanderi*, *L. alstoni*, *L. kmetyi, L. mayottensis*), cinco espécies intermediárias ou oportunistas (*L. inadai*, *L. broomii*, *L. fainei*, *L. wolffii*, *L. licerasiae*) e sete espécies não patogênicas. As leptospiras patogênicas são ainda classificadas em mais de 25 sorogrupos e 250 sorovares que diferem pela sua distribuição geográfica e

especificidade do hospedeiro, e constituem informações úteis para a investigação de surtos e outras investigações epidemiológicas.

## EPIDEMIOLOGIA

As estimativas no mundo inteiro são de mais de 350.000 casos de leptospirose a cada ano, os quais geralmente são subnotificados. Nos EUA, a leptospirose é uma doença de notificação compulsória. O National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) começou a receber a notificação de casos de leptospirose em 2014. Nos primeiros 2 anos de notificações em conjunto (2014 e 2015), o número total de casos de leptospirose foi de 203 casos notificados em 17 estados, jurisdições e territórios, com número total de 114 casos notificados em Porto Rico, 45 no Havaí e 11 em Guam.[2] As infecções são, em sua maioria, leves e autolimitadas, porém, a mortalidade nos casos notificados pode alcançar 10%. Em áreas endêmicas, até 20 a 30% dos casos de doença febril aguda não diagnosticada podem ser devidos à leptospirose,[3] e a soroprevalência pode variar de 5 a 15%. Com mais frequência, a leptospirose afeta pessoas que trabalham ao ar livre ou com animais, ou as que participam de atividades recreativas envolvendo a água ou o solo, como natação, canoagem e jardinagem. Após enchentes, chuvas torrenciais ou outros desastres naturais, qualquer pessoa que tenha tido contato com o escoamento das águas, com água doce contaminada ou solo pode correr risco de adquirir a infecção. Os principais grupos de risco são moradores de favelas, agricultores de subsistência e pessoas que trabalham com animais, devido à exposição a reservatórios de roedores, animais domésticos e animais selvagens. Em climas tanto tropicais quanto temperados, a população urbana de menor poder aquisitivo constitui um grupo de risco pouco reconhecido. Os seres humanos são considerados hospedeiros acidentais; foram relatados raros casos de transmissão entre seres humanos por infecção transplacentária e amamentação.

## BIOPATOLOGIA

As leptospiras podem penetrar diretamente na pele e mucosas escoriadas e sofrer disseminação por via hematogênica até os órgãos-alvo. A doença

clássica é bifásica; a primeira fase é caracterizada por leptospiremia e a segunda fase pela eliminação dos microrganismos por anticorpos aglutinantes e resposta associada do hospedeiro, que pode ser imunopatogênica.[4] As leptospiras podem persistir durante certo período nos órgãos-alvo. Nos animais reservatórios assintomáticos, as leptospiras podem alcançar densidades maciças dentro dos túbulos renais, resultando em excreção urinária contínua. Os achados patológicos podem incluir hemorragia pulmonar, lesão alveolar difusa, dissociação hepatocelular leve a pronunciada, hepatite portal leve, nefrite intersticial linfo-histiocitária, necrose tubular renal e hiperplasia mesangial glomerular renal leve (Figura 307.1). Pode-se observar também a presença de hemorragia em outros órgãos, miocardite multifocal, miosite e a hemofagocitose. Com o uso da imuno-histoquímica ou corantes de prata (Figura 307.2), as leptospiras podem ser visualizadas dentro do interstício renal, parênquima e sinusoides hepáticos, e no interior das paredes dos vasos sanguíneos pulmonares de pequeno, médio e grande calibre.

A penetração das leptospiras nos tecidos pode ser mediada por um movimento de escavação e por enzimas secretadas, incluindo colagenase e esfingomielinase. As proteínas das leptospiras interagem diretamente com os componentes da matriz extracelular do hospedeiro, como o colágeno, a fibronectina e as lamininas. As leptospiras são resistentes à via alternativa de lise mediada pelo complemento e podem ligar-se ao fator H inibidor do complemento. Os lipopolissacarídeos e os lipopeptídios de leptospira apresentam baixa potência endotóxica, porém, podem ativar a resposta imune inata por meio de sinalização do receptor *toll-like* (TLR)-2, e acredita-se que possam desencadear uma resposta de citocinas.[6] A imunidade é considerada principalmente humoral e específica de sorotipo. Os imunocomplexos circulantes podem contribuir para a lesão renal e a disfunção endotelial. Ocorre expansão de células T $\gamma\delta$ durante a infecção. As leptospiras também podem ativar diretamente o plasminogênio em plasmina, a principal enzima do sistema fibrinolítico, podendo promover a ocorrência de hemorragia. Estudos genômicos de espécies de leptospiras intermediárias e saprofíticas patogênicas revelaram um genoma relativamente grande, contendo genes envolvidos na sobrevivência ambiental, quimiotaxia e motilidade, que podem participar na patogenia.

Pouco se sabe sobre os fatores de risco genéticos do hospedeiro, embora o alelo HLA-DQ6 tenha sido associado a um aumento da suscetibilidade à infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, o período de incubação é de 7 a 12 dias (com variação de 2 a 30 dias). Durante a fase inicial da doença (nos primeiros 3 a 7 dias), a maioria dos pacientes apresenta febre alta (38 a 40°C) e mialgia. Pode-se observar a ocorrência de tosse, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, fotofobia e exantema. A sufusão conjuntival constitui um achado característico (Figura 307.3), porém, só é observada em um terço dos pacientes, próximo ao término da fase inicial da doença. A mialgia pode ser pronunciada e, com mais frequência, acomete os músculos da panturrilha e a musculatura lombar, com elevação da creatina fosfoquinase. As mialgias cervical e abdominal intensas podem simular rigidez de nuca ou abdome agudo, respectivamente. O exantema, que ocorre em 10 a 20% dos pacientes, pode ser urticariforme, maculopapular ou purpúrico, em uma distribuição típica pré-tibial e no tronco. Pode-se observar também a presença de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A resolução dos sintomas coincide com a presença de anticorpos de imunoglobulina (Ig)M aglutinantes e com a redução na leptospiremia. Como doença bifásica clássica, pode-se observar a recorrência da febre 3 a 4 dias após a remissão. Em sua fase imune mais tardia, é frequente a ocorrência de cefaleia intensa, que pode estar associada com fotofobia, sinais meníngeos e pleocitose do líquido cerebrospinal (LCS).

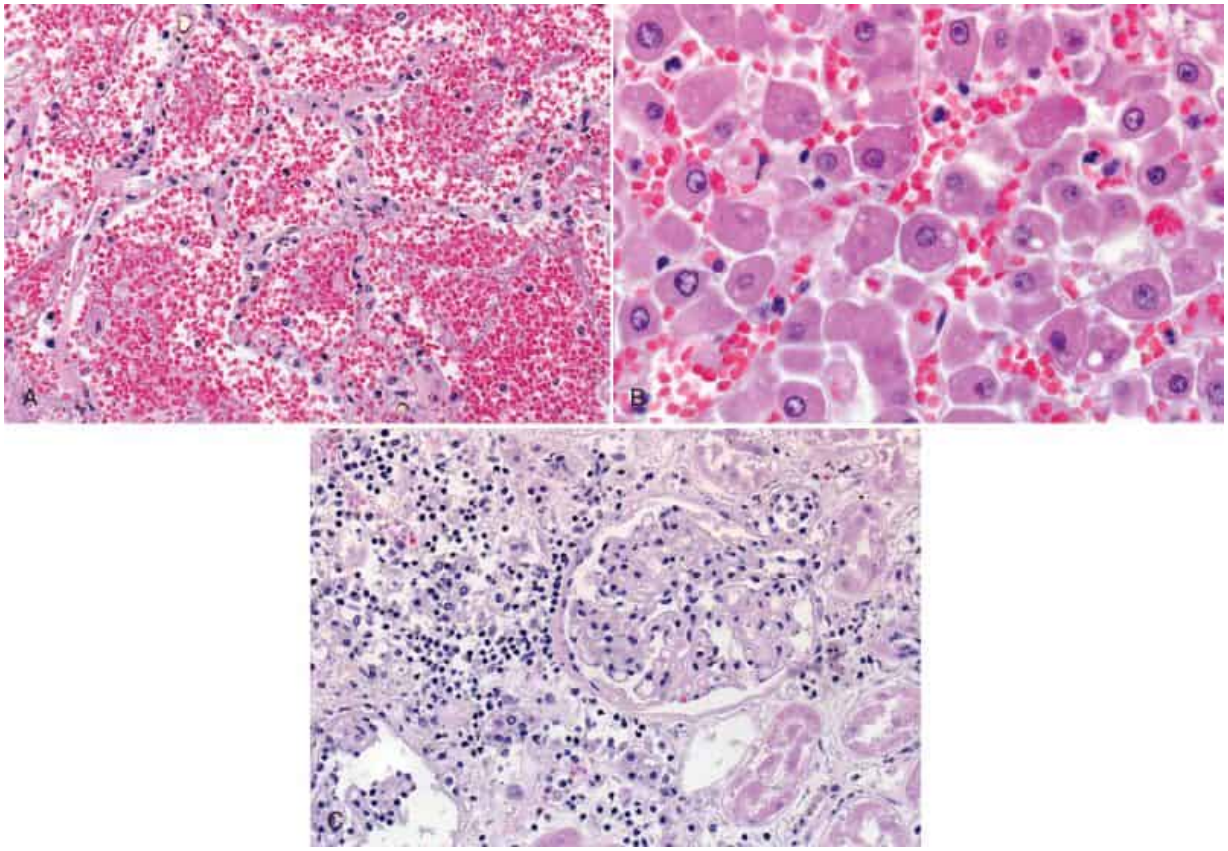


**FIGURA 307.1 Características patológicas de leptospirose grave. A.** hemorragia pulmonar. **B.** Dissociação hepatocelular. **C.** Nefrite intersticial.

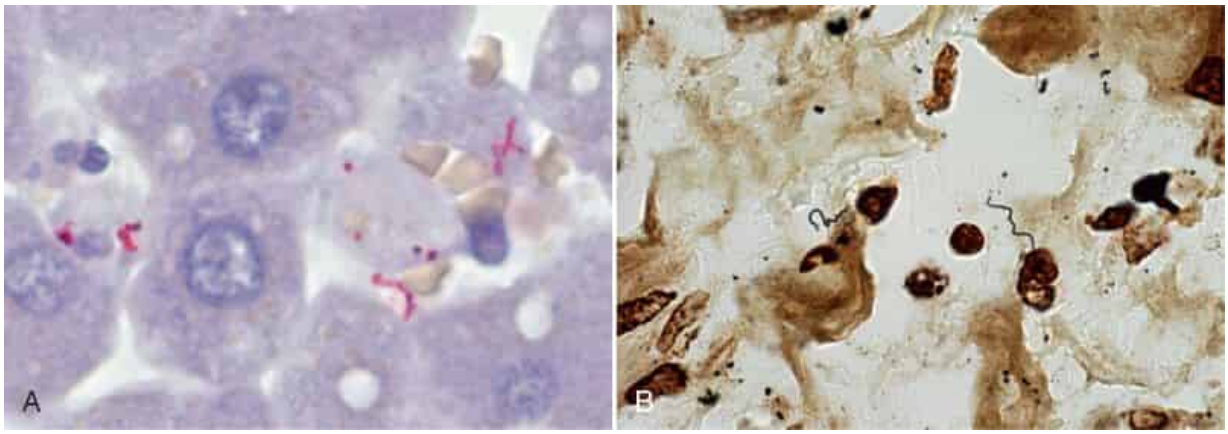


**FIGURA 307.2** ***Leptospira*** **no fígado. Observar a natureza espiralada dos espiroquetas. A.** Imuno-histoquímica mostrando a coloração dos espiroquetas e antígenos granulares. **B.** Coloração pela prata de Warthin-Starry, mostrando os espiroquetas.

A doença grave pode ocorrer de maneira progressiva na apresentação inicial ou durante a leptospirose de fase tardia, resultando em mortalidade de 10 a 50%. As manifestações que comportam risco à vida consistem em insuficiência renal, hipotensão, hemorragia e insuficiência respiratória. Ocorre icterícia em 5 a 10% dos pacientes, e os níveis séricos de bilirrubina podem estar elevados, alcançando 40 a 80 mg/d$\ell$, com elevações apenas moderadas a leves dos níveis de transaminase e fosfatase alcalina, respectivamente. A leptospirose pode se manifestar como colecistite aguda. Normalmente não são observadas sequelas hepáticas a longo prazo. Os achados renais consistem normalmente em insuficiência renal hipopotassêmica não oligúrica e comprometimento da reabsorção tubular de sódio. A perda de volume pode resultar em insuficiência renal oligúrica e necrose tubular aguda, e ocorre insuficiência renal em cerca da metade dos casos graves. Os achados comuns na análise de urina consistem em proteinúria, leucocitúria, hematúria, cilindros hialinos e granulosos.

**FIGURA 307.3 Sufusão conjuntival em paciente com leptospirose grave.** A sufusão conjuntival é um sinal característico de leptospirose, que é mais facilmente observado ao longo da borda palpebral superior direita, acima da hemorragia subconjuntival. (Cortesia de Antonio Seguro e Paulo Marotto, Hospital Emílio Ribas e Universidade de São Paulo.)

Os achados pulmonares podem incluir tosse, dispneia e hemoptise. A hemorragia pulmonar associada à leptospirose e a síndrome de desconforto respiratório agudo são agora reconhecidas como apresentação clínica comum.[7] Os achados radiológicos mais frequentes em pacientes com leptospirose que causam hemorragia alveolar difusa consistem em opacidades em vidro fosco, nódulos nos espaços aéreos, nódulos em vidro fosco e consolidação.[8] Podem-se observar anormalidades da condução cardíaca, que tendem a ser inespecíficas na doença leve. O bloqueio atrioventricular de primeiro grau e características de pericardite constituem os achados mais comuns na doença grave. Além disso, podem ocorrer arritmias, incluindo fibrilação ventricular.

A trombocitopenia constitui uma complicação frequente na leptospirose, e foi constatada a presença desse achado em mais da metade dos pacientes por ocasião de sua internação hospitalar. A doença prolongada e a lesão renal aguda são fatores de risco para trombocitopenia. Normalmente, os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial estão normais ou apenas discretamente elevados. Pode-se observar a presença de petéquias, hemorragia conjuntival e púrpura, além das manifestações hemorrágicas mais graves.

A meningite asséptica é a manifestação neurológica mais frequente. Os achados do LCS incluem pleocitose com predomínio de neutrófilos no início da doença, seguida de predomínio de linfócitos na doença de fase tardia. Em geral, a glicose está normal e a pressão do LCS pode estar elevada. Observa-se menos comumente a ocorrência de hemorragia intracerebral, encefalite, mielite e neuropatia periférica. Acredita-se que a leptospirose ocular, incluindo a uveíte crônica, seja causada principalmente por um mecanismo imunopatogênico e ocorra em uma fase tardia da doença.

## DIAGNÓSTICO

Poucos sinais clínicos diferenciam a leptospirose em estágio inicial, e a leptospirose grave pode ser reconhecida na forma de doença de Weil, que se caracteriza por insuficiência hepatorrenal. Os exames de referência exigem laboratórios especializados e há necessidade de um teste no local de assistência do paciente nas áreas tropicais. A cultura e os testes sorológicos podem fornecer resultados falso-negativos.

A cultura do microrganismo exige meios especializados (meios de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH] ou Fletcher) e, com frequência, é necessária uma observação com microscopia de campo escuro por mais de 4 semanas. Em geral, as culturas têm baixa sensibilidade e o melhor rendimento é obtido com amostra de sangue periférico nos dias 1 a 4 da doença aguda; a urina pode ser positiva por até 10 dias. A microscopia de campo escuro direta de amostras clínicas também pode ser tentada, porém, apresenta baixa sensibilidade e especificidade.

O teste sorológico padrão de referência é o teste de microaglutinação (MAT), disponível nos Centers for Disease Control and Prevention. O MAT é considerado positivo se houver um aumento de quatro vezes no título entre as amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente. Esse teste exige a cultura de *Leptospira*, fornece dados do sorotipo e apresenta uma especificidade muito alta, porém, com menor sensibilidade. O ensaio de imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e os ensaios de hemaglutinação indireta para IgM, que foram aprovados pela Food and Drug Administration, estão disponíveis e parecem ser tão bons quanto o MAT.

Múltiplos testes diagnósticos rápidos de fluxo lateral com *fita reagente* são fabricados e utilizados em outros países; todavia, o seu desempenho pode não estar bem validado. Os ensaios diagnósticos por reação em cadeia da polimerase (PCR) constituem o exame de maior sensibilidade, porém, a PCR e o MAT combinados, suplementados por um teste de ELISA validado no local, podem ser necessários para aumentar ao máximo a sensibilidade.[9,10] Os microrganismos que se encontram dentro dos tecidos podem ser detectados pela coloração de prata de Warthin-Starry ou por imuno-histoquímica.

## Diagnóstico diferencial

Conforme discutido anteriormente, poucos achados clínicos ou laboratoriais diferenciam a leptospirose de outras causas de febre aguda. O diagnóstico diferencial depende de outras doenças concomitantes existentes na área geográfica, mais frequentemente malária, dengue, febre tifoide, melioidose, tifo rural e riquetsioses. Outras doenças no diagnóstico diferencial incluem influenza, hepatite viral aguda, febre amarela, meningite bacteriana e viral, sepse bacteriana, vírus Zika, vírus Chikungunya e infecção por hantavírus. É necessário um elevado índice de suspeita em áreas endêmicas. As pistas diagnósticas úteis incluem sufusão conjuntival, hipersensibilidade muscular e hemorragia pulmonar. A hipopotassemia, os níveis elevados de creatinina e creatina fosfoquinase e a trombocitopenia são inespecíficos, mas também podem sugerir leptospirose.

## TRATAMENTO

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde e a prática clínica generalizada consistem em tratamento precoce dos pacientes que apresentam leptospirose com antibióticos. A penicilina, a doxiciclina ou uma cefalosporina parecem ser igualmente eficazes; a doxiciclina tem a vantagem de tratar também as infecções por riquétsias. É importante assinalar que uma metanálise recente de cinco ensaios clínicos randomizados concluiu que o papel de vários antibióticos no tratamento da leptospirose é incerto e não há evidências suficientes de “grau A”

para recomendar ou contraindicar o uso de antibióticos no tratamento da leptospirose.[A1] São necessários outros ensaios clínicos controlados randomizados.

Os esquemas de tratamento na leptospirose leve incluem doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia), ampicilina (500 mg VO, a cada 6 horas), amoxicilina (500 mg VO, a cada 8 horas) ou azitromicina (1 g seguido de 500 mg/dia, durante 2 dias); para a doença grave, penicilina intravenosa (IV) (1,5 milhão de unidades a cada 6 horas), ceftriaxona (1 g/dia), cefotaxima (1 g a cada 6 horas) ou doxiciclina (100 mg IV a cada 12 horas). Normalmente, a duração do tratamento é de 7 dias. Em 20% dos pacientes que recebem tratamento com antibióticos pode ocorrer a reação de Jarisch-Herxheimer (RJH), uma reação inflamatória febril que é desencadeada com o início do tratamento e que resulta da eliminação dos microrganismos da circulação.[11] Dois fatores de risco foram associados independentemente à ocorrência da RJH: (1) *Leptospira interrogans* sorogrupo Australis como cepa infectante; e (2) iniciar os antibióticos com menos de 3 dias após o aparecimento dos sintomas. Por conseguinte, os pacientes exigem monitoramento no início do tratamento com antibióticos.

O rastreamento imediato dos pacientes de alto risco e os cuidados de suporte agressivos são essenciais. A hipotensão deve ser tratada e a reposição de volume é útil para limitar o dano renal. Os pacientes com insuficiência renal hipopotassêmica não oligúrica podem ser tratados por meio de reposição de volume e potássio. A diálise imediata está indicada na insuficiência renal oligúrica, por hemofiltração contínua ou por diálise peritoneal. Os eletrocardiogramas seriados são úteis no monitoramento das arritmias. A terapia agressiva pode ser necessária para tratar a hemorragia e a insuficiência respiratória.

## PREVENÇÃO

As medidas preventivas incluem saneamento para evitar a exposição da população à água contaminada e limitar a contaminação da água por

animais reservatórios, como cães, suínos e gado bovino. Dispõe-se de vacinação para animais domésticos e gado. O controle dos roedores é importante. As pessoas que trabalham com exposição ocupacional a animais e a água ou solo contaminados são incentivadas a utilizar equipamentos de proteção como luvas e botas. Os viajantes que se dirigem para áreas endêmicas devem ser orientados sobre a exposição à água doce. Nos EUA, não há vacina disponível para uso humano. Ensaios clínicos de vacina foram realizados em Cuba, na Rússia e na China; entretanto, a segurança e a eficácia da vacina são incertas.

A profilaxia com doxiciclina (200 mg VO por semana) é amplamente utilizada em indivíduos com exposição à água contaminada ou com alto risco de leptospirose. A profilaxia pode ser mais apropriada para reduzir o risco de doença clínica em viajantes a curto prazo com alto risco, em vez de residentes em áreas endêmicas. Uma dose única de 200 mg para profilaxia pode ser efetiva para a prevenção da leptospirose entre vítimas de enchente com feridas por laceração após exposição recente à enchente;[A2] são necessários outros ensaios clínicos controlados randomizados.

## PROGNÓSTICO

A maioria das infecções é autolimitada, e a taxa mediana de caso-fatalidade entre pacientes que procuram cuidados médicos é de cerca de 2%. A leptospirose grave está associada a maior taxa de mortalidade: cerca de 12% em pacientes com insuficiência renal, cerca de 20% em pacientes com icterícia e cerca de 60% em pacientes com mais de 60 anos.[12] A morte é mais frequente durante a infecção se houver oligúria, hemorragia pulmonar ou insuficiência respiratória. A doença ocular, incluindo uveíte crônica, pode resultar em grave comprometimento visual.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Charan J, Saxena D, Mulla S, et al. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int J Prev Med*. 2013;4:501-510.

A2. Schneider MC, Velasco-Hernandez J, Min KD, et al. The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of leptospirosis outbreaks. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:1-18.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Jimenez JIS, Marroquin JLH, Richards GA, et al. Leptospirosis: report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2018;43:361-365.
2. Adams DA, Thomas KR, Jajosky RA, et al. Summary of notifiable infectious diseases and conditions—United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;64:1-143.
3. Abdul Mutalip MH, Mahmud MAF, Lodz NA, et al. Environmental risk factors of leptospirosis in urban settings: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9:1-5.
4. Priya SP, Sakinah S, Sharmilah K, et al. Leptospirosis: molecular trial path and immunopathogenesis correlated with dengue, malaria and mimetic hemorrhagic infections. *Acta Trop*. 2017;176:206-223.
5. Chin VK, Basir R, Nordin SA, et al. Pathology and host immune evasion during human leptospirosis: a review. *Int Microbiol*. 2019. [Epub ahead of print.]
6. Chin VK, Lee TY, Lim WF, et al. Leptospirosis in human: biomarkers in host immune responses. *Microbiol Res*. 2018;207:108-115.
7. Vandroux D, Chanareille P, Delmas B, et al. Acute respiratory distress syndrome in leptospirosis. *J Crit Care*. 2019;51:165-169.

8. von Ranke FM, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Pulmonary leptospirosis with diffuse alveolar hemorrhage: high-resolution computed tomographic findings in 16 patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40:91-95.
9. Galloway RL, Hoffmaster AR. Optimization of LipL32 PCR assay for increased sensitivity in diagnosing leptospirosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82:199-200.
10. Waggoner JJ, Pinsky BA. Molecular diagnostics for human leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:440-445.
11. Guerrier G, Lefevre P, Chouvin C, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among patients with leptospirosis: incidence and risk factors. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:791-794.
12. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:1-13.

**Qual dos seguintes grupos corre menor risco de leptospirose?**

- A. Veterinários.
- B. Pessoas que trabalham em hospitais.
- C. Agricultores.
- D. Pessoas que trabalham em sistemas de esgoto.
- E. Moradores de rua.

Concluir questão

**Qual é a apresentação mais provável da leptospirose?**

- A. Febre alta, mialgia e cefaleia.
- B. Faringite.
- C. Diarreia.
- D. Crise localizada.
- E. Congestão nasal e rinorreia.

Concluir questão

**Qual dos seguintes achados patológicos são mais prováveis na leptospirose?**

- A. Necrose hepática maciça e lesão tubular renal aguda.
- B. Hemorragia pulmonar, nefrite intersticial e dissociação hepatocelular.
- C. Broncopneumonia neutrofílica e hepatite intersticial.
- D. Vasculite com quantidades abundantes de espiroquetas intravasculares.
- E. Infarto pulmonar e renal.

Concluir questão

**Qual é o achado renal mais provável na leptospirose?**

- A. Proteinúria maciça.
- B. Necrose cortical.
- C. Pielonefrite.
- D. Insuficiência renal não oligúrica hiperpotassêmica.
- E. Nefrite alérgica.

Concluir questão

**Qual é o achado pulmonar mais provável na leptospirose?**

- A. Dor torácica.
- B. Broncopneumonia.
- C. Tosse, dispneia e hemoptise.
- D. Pneumotórax.
- E. Abscesso pulmonar.

Concluir questão

308

# TUBERCULOSE

JERROLD J. ELLNER E KAREN R. JACOBSON

## DEFINIÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença granulomatosa crônica com um estágio latente único, causada pelo bacilo álcool-acidorresistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis*. O pulmão é o local da doença em 75 a 80% dos casos; os locais extrapulmonares frequentes incluem os linfonodos, a pleura, os ossos e as articulações. A TB é transmitida de pessoa para pessoa principalmente por inalação de gotículas infecciosas aerossolizadas por pacientes com TB pulmonar ativa. A TB é a principal doença infecciosa causadora de mortes em todo o mundo, com mais de 95% dos casos e 99% das mortes ocorrendo em ambientes de recursos limitados. A pandemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) levou a um ressurgimento da TB mundialmente e promoveu surtos nosocomiais explosivos de TB multidrogarresistente. O resultado foi um aumento da atenção prestada à TB como emergência de saúde pública global e aumento do financiamento para a pesquisa e o controle da TB. Os problemas relacionados com o controle da TB são agravados pela prevalência cada vez maior de doença resistente aos medicamentos, cujo tratamento é dispendioso e pode ser refratário aos medicamentos disponíveis.[1]

## O patógeno

A TB é causada pela infecção por um dos quatro membros do complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. orygis* ou *M. bovis*. O microrganismo causador é um bacilo delgado, imóvel, não formador de esporos e não produtor de toxinas, que pode ter aparência frisada e mede aproximadamente 2 a 4 μm de comprimento. Trata-se de um

aeróbio facultativo de crescimento lento (tempo de duplicação de 18 a 24 horas), que pode persistir no meio intracelular por períodos prolongados. O microrganismo é identificado em amostras clínicas como bacilo álcool-acidorresistente (BAAR). O *M. tuberculosis* pode ser corado com carbolfucsina por técnicas de alcalinização (Kinyoun) ou pelo calor (Ziehl-Neelsen). O revestimento céreo do *M. tuberculosis*, composto de ácido micólico e outros lipopolissacarídeos complexos, impede a descoloração do corante com uma mistura de ácido e álcool.

O sequenciamento do DNA do *M. tuberculosis* e as manipulações genéticas promoveram uma compreensão básica do metabolismo e da virulência do microrganismo, de seus antígenos imunodominantes e de sua capacidade de sobreviver a condições adversas e persistir intracelularmente. Os isolados clínicos de *M. tuberculosis* diferem quanto à sua virulência, potencial de transmissão em seres humanos e interação com o hospedeiro (imunopatologia, indução de citocinas do hospedeiro, hipersensibilidade tardia). Por exemplo, a família da cepa Beijing, hipervirulenta, hiperexpressa um glicolipídio fenólico que inibe a imunidade inata e, assim, pode contribuir para a sua patogenicidade.

Existem seis linhagens filogeográficas principais de *M. tuberculosis*, cada uma delas associada a uma população humana específica. As famílias diferem na sua distribuição geográfica e, em alguns casos, no potencial de transmissão e na patogenia. A tipagem das cepas é particularmente útil nas investigações de surtos e pode ser realizada por meio de várias técnicas, incluindo polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição do elemento de inserção IS 6110 ou espoligotipagem e, cada vez mais, sequenciamento profundo do DNA. O achado de que múltiplos casos de TB são causados pela mesma cepa e constituem um *agrupamento* sugere que eles estão epidemiologicamente ligados, embora a transmissão possa ser recente ou remota. O sequenciamento completo do genoma surgiu como uma poderosa ferramenta para estabelecer a transmissão, mesmo na ausência de ligações epidemiológicas fortes.

A TB causada por *M. africanum* é clinicamente idêntica à provocada pelo *M. tuberculosis*. *Mycobacterium bovis* apresenta homologia de DNA de mais de 95% com *M. tuberculosis* e causa doença em seres humanos, no gado, em veados, texugos e outros animais. A principal via de transmissão

de *M. tuberculosis* é interpessoal por meio de aerossóis respiratórios gerados pela tosse. Os bacilos no interior de pequenas gotículas (1 a 5 μm de diâmetro) permanecem suspensos no ar por longos períodos e, uma vez inalados, podem alcançar as vias respiratórias, onde apenas um a cinco microrganismos são suficientes para causar infecção. O comprometimento da laringe torna o paciente altamente infeccioso. Ocorre inoculação cutânea direta ("verruga do patologista"). *Mycobacterium bovis* pode ser transmitido por via gastrintestinal, habitualmente pela ingestão de produtos derivados do leite contaminados.

## EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2016, houve 10,4 milhões de novos casos de TB (10% em indivíduos infectados pelo HIV) e 1,7 milhão de mortes (incluindo 374.000 entre indivíduos com infecção pelo HIV).[2] Estima-se que 40% das mortes em indivíduos com HIV resultaram de TB. Cinquenta e seis por cento dos casos de TB ocorreram em cinco países: Índia, Indonésia, China, Filipinas e Paquistão. Em todo o mundo, 65% dos casos de TB ocorrem em homens; a prevalência da doença tem um pico em adultos jovens, com consequências econômicas importantes. Mundialmente, houve uma queda na taxa de incidência de TB (com declínio de 2% ao ano) e nas taxas de fatalidade de casos. Entretanto, o declínio da incidência da TB precisa atingir os índices de 4 a 5% ao ano para que alcance os *End TB Strategy* de 2020 da OMS de redução da incidência de 20%, em comparação com 2015.

A infecção pelo HIV apresenta um efeito profundo sobre a epidemiologia da TB, promovendo e acelerando a progressão da infecção para a TB ativa, bem como sobre a reativação e a reinfecção. Setenta e quatro por cento dos casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV ocorreram na África Subsaariana, resultando em taxas de casos de TB tão elevadas quanto 1% na África do Sul e na Suazilândia.

Nos EUA, em 2017, a incidência de TB foi de 2,8 por 100.000, com cerca de 9.000 novos casos notificados (cerca de 6% em indivíduos infectados pelo HIV, 5% em moradores de rua e 4% em indivíduos encarcerados).[3] A taxa de incidência em indivíduos nascidos no exterior foi 13 vezes maior do que naqueles nascidos nos EUA, e os indivíduos nascidos

no exterior representaram 69% dos novos casos. As taxas foram 30 vezes maiores em asiáticos não hispânicos do que em brancos não hispânicos. Entre os casos em que foi realizada a genotipagem, 14% parecem ser decorrentes de transmissão recente, enquanto 86% parecem consistir em reativação de infecção prévia que, em indivíduos nascidos no exterior, foi adquirida em seu país de origem, ao passo que os indivíduos nascidos nos EUA provavelmente foram infectados quando a TB era mais comum no meio interno. Nos EUA, há mudança correspondente da prevalência da TB relacionada à idade para adultos com idade mais avançada.

O país de origem é um grande determinante tanto do risco de infecção de TB latente quanto da doença. Em um ambiente de baixa prevalência, como os EUA, a prevalência da infecção por TB latente (definida como um resultado positivo do teste cutâneo tuberculínico ou ensaio de liberação de interferona γ [IGRA], porém sem doença ativa) é de aproximadamente 4%. Nos EUA, estima-se que 13 milhões de pessoas tenham TB latente.[4] Os indivíduos infectados estão sob risco bastante aumentado de doença em comparação com os indivíduos não infectados, ainda mais na presença de comorbidades e outros fatores apresentados na Tabela 308.1. O risco não é homogêneo nos grupos afetados, por exemplo, por extensão da imunossupressão no HIV ou pela duração, gravidade e controle do diabetes melito. O tabagismo e o alcoolismo também conferem um aumento do risco de TB, embora menor do que as condições listadas. Em 2016, nos EUA, 16,4% dos indivíduos com TB tinham diabetes melito, 1,3% relatou o uso de substâncias injetáveis, 6,8% declararam usar substâncias não injetáveis, e 10% relataram o consumo excessivo de álcool.

A TB causada por microrganismos resistentes a fármacos representa uma ameaça contínua.[5] A TB multidrogarresistente (MDR) (resistente à isoniazida e à rifampicina) e a TB extensamente resistente a fármacos (XDR) (MDR somada à resistência às fluoroquinolonas [FQ] e a um fármaco injetável de segunda linha [canamicina, amicacina ou capreomicina]) são muito mais difíceis e dispendiosas de tratar e, em alguns casos, podem ser incuráveis. Em 2016, houve 600.000 novos casos de TB com resistência à rifampicina, o fármaco de primeira linha mais efetivo, dos quais 490.000 tinham TB MDR. Quase metade (47%) desses casos ocorreu na Índia, na China e na Rússia. Cerca de 6,2% dos casos de TB MDR são extensamente resistentes a fármacos. Nos EUA, em 2016, foram relatados 97

casos de TB MDR e um caso de TB XDR. Os desfechos para a TB resistente a fármacos continuam precários, e apenas 54% dos pacientes com TB MDR e 30% dos pacientes com TB XDR foram tratados com sucesso. Isso deverá melhorar com a introdução de fármacos e esquemas farmacológicos mais ativos. Foi constatado que a maioria dos casos de TB XDR em uma área com alta carga de TB deve-se, provavelmente, à transmissão, e não ao tratamento inadequado, sugerindo que o controle da epidemia exige maior foco na interrupção da transmissão.[6]

## BIOPATOLOGIA

Normalmente, a cadeia de transmissão da TB começa com um caso infeccioso de TB pulmonar (Figura 308.1). A infecciosidade de um paciente é determinada pelo estado do esfregaço de escarro (3 a 4+ BAAR), pela força e frequência da tosse, pela presença de doença pulmonar cavitária e pelas características do espaço físico compartilhado com a fonte (ventilação e recirculação do ar). Entretanto, nem todos os pacientes com TB pulmonar que apresentam esfregaço fortemente positivo para BAAR são igualmente infecciosos, e pode haver indivíduos altamente transmissores, em virtude de fatores do hospedeiro ou bacterianos ou de ambos. Apenas cerca de 50 a 60% dos indivíduos com TB pulmonar e esfregaço de escarro fortemente positivos geram aerossóis que contêm microrganismos viáveis. Certas cepas de *M. tuberculosis* também podem ser propensas à transmissão.

Tanto em países de baixa prevalência quanto em países de alta prevalência podem ocorrer exposição/infecção no ambiente domiciliar. Nesse contexto, em que a exposição pode ser intensa e prolongada, 50 a 75% dos contatos tornam-se infectados. Os números mais altos resultam de estudos em que testes repetidos identificam todos os conversores do teste cutâneo tuberculínico. Em surtos que ocorrem em abrigos residenciais, hospitais e prisões, a infecção ou a doença por *M. tuberculosis* também foram documentadas após exposição de curta duração. Dados recentes sugerem que, em ambientes de alta prevalência, a transmissão na comunidade pode ser mais comum do que a transmissão domiciliar, embora os locais na comunidade possam não ser conhecidos. Variáveis importantes que podem explicar as diferenças na transmissão incluem a virulência do microrganismo, a imunidade inata e a suscetibilidade das populações

expostas (p. ex., infectados pelo HIV). Fatores genéticos humanos, como polimorfismos na expressão ou regulação de receptores *toll-like* (TLR), receptores de reconhecimento de padrões importantes para a imunidade inata, podem modular o risco e a expressão da infecção (ensaio de liberação de interferona γ [IGRA] ou teste cutâneo tuberculínico) bem como o risco e a expressão da doença. Observa-se uma predisposição à doença na presença de defeitos dos receptores de interferona (IFN)-γ e interleucina (IL)-12, consistente com seus papéis na imunidade adaptativa. Os polimorfismos que modificam a inflamação (p. ex., afetando a leucotrieno $A_4$ hidrolase) também podem afetar as manifestações da doença e a resposta à terapia.

As Figuras 308.1 e 308.2 ilustram dois modelos da história natural da TB. Há evidências crescentes de que a história natural representa mais um *continuum* do que entidades distintas de TB latente e ativa. Biomarcadores diagnósticos capazes de estratificar o risco de progressão da TB latente para a TB ativa seriam de enorme valor para intervenções específicas de saúde pública. Atualmente, as assinaturas de RNA do sangue do hospedeiro estão sendo estudadas como preditores dos indivíduos com maior risco de desenvolver tuberculose ativa e, portanto, de receber preferencialmente profilaxia.

O pulmão é o local da maioria dos casos de TB por reativação. A característica principal da patologia é a formação de granuloma, com necrose caseosa e células de Langerhans gigantes multinucleadas. O material caseoso encontrado nas cavidades necróticas contém BAAR. *Mycobacterium tuberculosis* multiplica-se de maneira exuberante no cáseo líquido. Do ponto de vista imunológico, o escarro expectorado contém citocinas e tanto supra quanto infrarreguladores das respostas imune e inflamatória, com predomínio da infrarregulação. O lavado broncoalveolar revela alveolite linfocítica, com influxo de macrófagos imaturos que representam monócitos atraídos a partir do sangue. Em suma, existe uma resposta imune e inflamatória ativa, porém bem regulada, concomitantemente à replicação das bactérias. Em consequência da inflamação, ocorre apoptose extensa, que pode levar à deleção das células T responsivas a *M. tuberculosis*, o que pode desempenhar um papel na necessidade de terapia de longa duração. Isso é consistente com o achado recente de áreas persistentes de inflamação (por PET-TC) no final do tratamento da TB e na suscetibilidade à TB por

reinfecção. Em indivíduos infectados pelo HIV com imunossupressão avançada, os granulomas podem estar pouco formados ou podem estar ausentes. O tecido pulmonar é infiltrado por células epitelioides espumosas, que consiste em macrófagos repletos de BAAR. Pode haver ou não caseificação, porém, ocorrem inflamação e necrose extensas.

**Tabela 308.1** Fatores de risco para tuberculose.

| FATOR DE RISCO | RISCO AUMENTADO DE INFECÇÃO RECENTE* | RISCO AUMENTADO DE PROGRESSÃO DA INFECÇÃO PARA A DOENÇA | PONTO DE CORTE DO TCT |
|---|---|---|---|
| Contato domiciliar com indivíduo com TBP | X | | > 5 mm |
| Receptores de transplante de órgãos sólidos, tratamento imunossupressor (inibidores do TNF, prednisona > 15 mg/dia durante > 1 mês), lesões fibróticas na radiografia de tórax compatíveis com TB prévia | | X | > 5 mm |
| Infecção pelo HIV | X | X | > 5 mm |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nascidos no exterior, usuários de substâncias injetáveis, crianças, adolescentes, adultos jovens com TCT positivo | X | | > 10 mm |
| Residentes ou funcionários de hospitais, abrigos para moradores de rua, instalações penitenciárias, casas de repouso, residências para indivíduos infectados pelo HIV | X | | > 10 mm |
| Baixo peso (> 15%), silicose, diabetes melito (particularmente insulinodependente ou inadequadamente controlado), insuficiência renal, hemodiálise, gastrectomia, derivação jejunoileal, carcinoma de cabeça e pescoço, | | X | > 10 mm |

| | |
|---|---|
| câncer de pulmão, linfoma, leucemia | |
| Nenhum | > 15 mm |

*A infecção recente por si só aumenta o risco de progressão da infecção para a doença (12,9 casos por 1.000 pessoas-ano no primeiro ano, em comparação com 1,6 por 1.000 pessoas-ano nos 7 anos subsequentes.) HIV = vírus da imunodeficiência humana; TBP = TB pulmonar; TNF = fator de necrose tumoral; TCT = teste cutâneo tuberculínico.

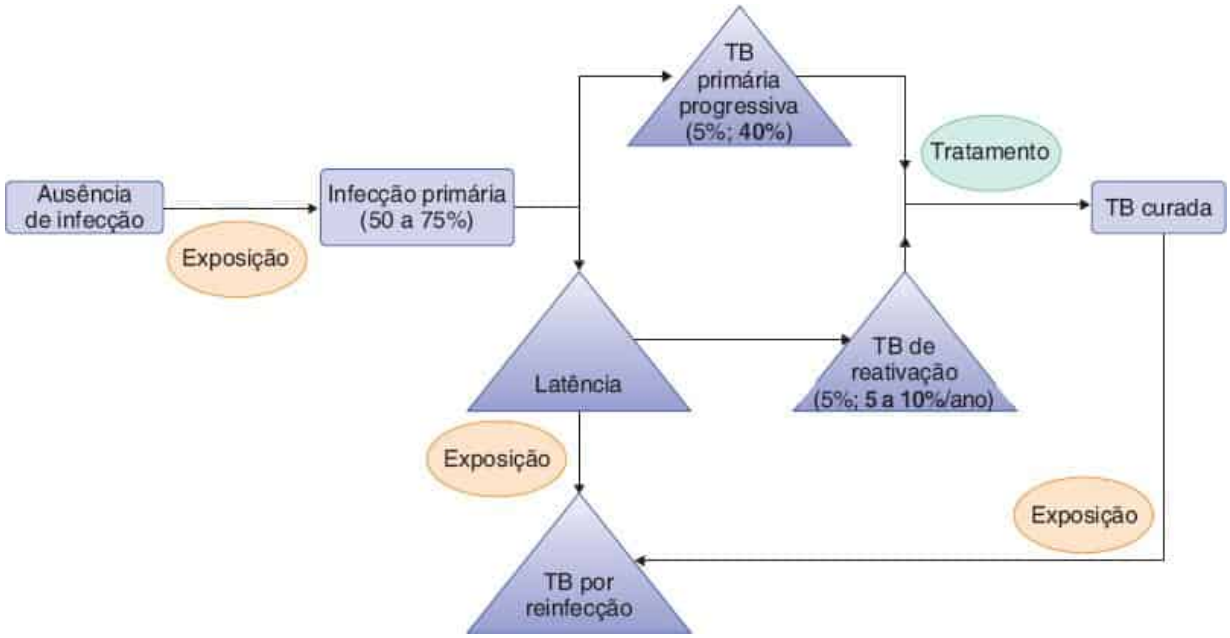


**FIGURA 308.1 História natural da TB.** A proporção de indivíduos afetados é mostrada entre parênteses. Os números em negrito referem-se à infecção pelo HIV com imunossupressão grave. Diversos fatores de risco médicos, além do HIV, promovem a progressão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* para a doença (ver Tabela 308.1).

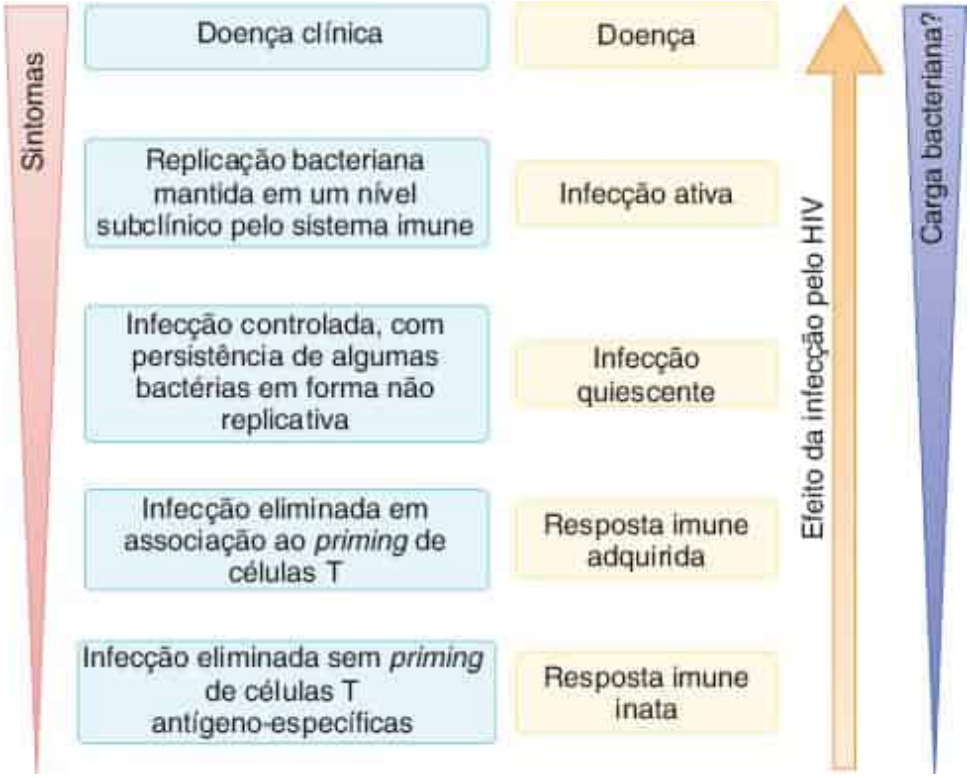


**FIGURA 308.2** **Infecção da tuberculose como espectro.** O desfecho da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é representado, em geral, como uma distribuição bimodal entre tuberculose (TB) ativa e TB latente, com base na presença ou na ausência de sintomas clínicos. Propõe-se que a TB latente seja representada, de maneira prática, como parte de um espectro de respostas à infecção. Uma consequência desse modelo é que pode haver uma subpopulação dentro do grupo que esteja atualmente definido como portador de TB latente que deveria ser preferencialmente abordada com terapia preventiva. Uma segunda consequência é que os esforços envidados no desenvolvimento de fármacos para o tratamento efetivo da TB latente iriam se sobrepor à pesquisa de fármacos capazes de reduzir os tempos de tratamento da TB ativa. (De Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figure 1.)

A TB extrapulmonar pode acometer qualquer órgão. A persistência de microrganismos em áreas que são relativamente bem oxigenadas pode explicar os locais mais frequentes de reativação, como os ápices dos pulmões, o córtex renal e os corpos vertebrais.

Diversas formas de TB extrapulmonar apresentam uma patogenia comum: a descarga de um foco tuberculoso contíguo em uma cavidade serosa, reação inflamatória vigorosa, com base na hipersensibilidade tardia preexistente, febre, esfregaço do líquido exsudativo frequentemente negativo para BAAR e, algumas vezes, resultado transitoriamente negativo do teste cutâneo tuberculínico. O local de infecção que sofre descarga pode ser um foco de longa duração ou um foco desenvolvido durante uma disseminação recente associada à infecção primária. Esse quadro básico é observado na TB pleural, na pericardite, na meningite (o foco parameníngeo é denominado "foco de Rich"), peritonite e artrite tuberculosas.

A TB pleural representa uma reação de hipersensibilidade tardia *in situ*, com ativação de células T auxiliares $T_H1$, citocinas em quantidades abundantes, incluindo IFN-γ e fator de necrose tumoral (TNF)-α e apoptose. Em indivíduos não infectados pelo HIV, os microrganismos são escassos, o que pode explicar a possível ocorrência de cura espontânea da TB pleural. Entretanto, na ausência de quimioterapia para TB, existe um alto risco de recorrência da doença, habitualmente na forma de TB pulmonar no lado contralateral ao derrame.

Além da reativação de um foco latente, pode ocorrer reinfecção por *M. tuberculosis*, que evolui para a doença. A reinfecção tem mais probabilidade de ocorrer se o hospedeiro for imunossuprimido, ou se houver exposição repetida ou intensa. Os casos tratados de TB pulmonar também têm predisposição à doença por reinfecção, conforme já discutido. A infecção latente por TB confere uma proteção de mais de 70% contra a TB por reinfecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Tuberculose primária

A maioria dos casos de TB primária não é reconhecida clinicamente, exceto pela conversão do teste cutâneo tuberculínico ou pelo IGRA. Podem ocorrer

febre, falta de ar, tosse não produtiva e, raramente, eritema nodoso. Pode-se verificar a presença de crepitações e sibilos localizados. As radiografias de tórax revelam pequenas opacidades difusas nos campos pulmonares médios, frequentemente com linfadenopatia hilar unilateral. Pode ocorrer também colapso dos lobos superior ou médio em consequência da compressão brônquica por linfonodos aumentados ou derrame pleural transitório. Os exames com tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET-TC) mostraram que a maioria dos contatos domiciliares de casos de TB infecciosa com teste cutâneo tuberculínico positivo apresentam adenopatia mediastinal, que sofre resolução por meio de terapia preventiva com isoniazida. Os indivíduos infectados e não infectados pelo HIV que apresentam infecção latente por TB, e foram estudados por meio dessa modalidade, podem apresentar captação parenquimatosa sugestiva de doença subclínica. Na maioria dos indivíduos (com exceção da imunossupressão), ocorre resolução das manifestações da TB primária sem tratamento, juntamente com o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa. Durante o período subsequente de latência clínica, podem-se observar evidências de infecção primária na forma de uma pequena cicatriz parenquimatosa calcificada nos campos pulmonares médios (complexo de Ghon), algumas vezes associada a achados semelhantes nos linfonodos hilares de drenagem (complexo de Ranke) (Figura 308.3A). Uma pequena cicatriz causada por uma lesão estacionária nos ápices do pulmão é denominada foco de Simon.

## Tuberculose primária progressiva

A ausência de desenvolvimento de imunidade adaptativa é mais comum em crianças pequenas, em indivíduos idosos e em pacientes imunocomprometidos. Nesse contexto, pode haver desenvolvimento de TB primária progressiva, manifestada como meningite, TB miliar ou TB disseminada. A infecção primária também pode progredir para a TB pulmonar nos primeiros 1 a 2 anos. Neste caso, a TB pulmonar habitualmente é cavitária e situada no lobo superior, distante do local de infecção primária. Dados recentes indicam que, em áreas de alta prevalência, a maioria dos casos de TB pulmonar representa uma doença primária

progressiva. Do ponto de vista clínico, não é possível distinguir entre TB primária progressiva e TB *pós-primária* ou por reativação.

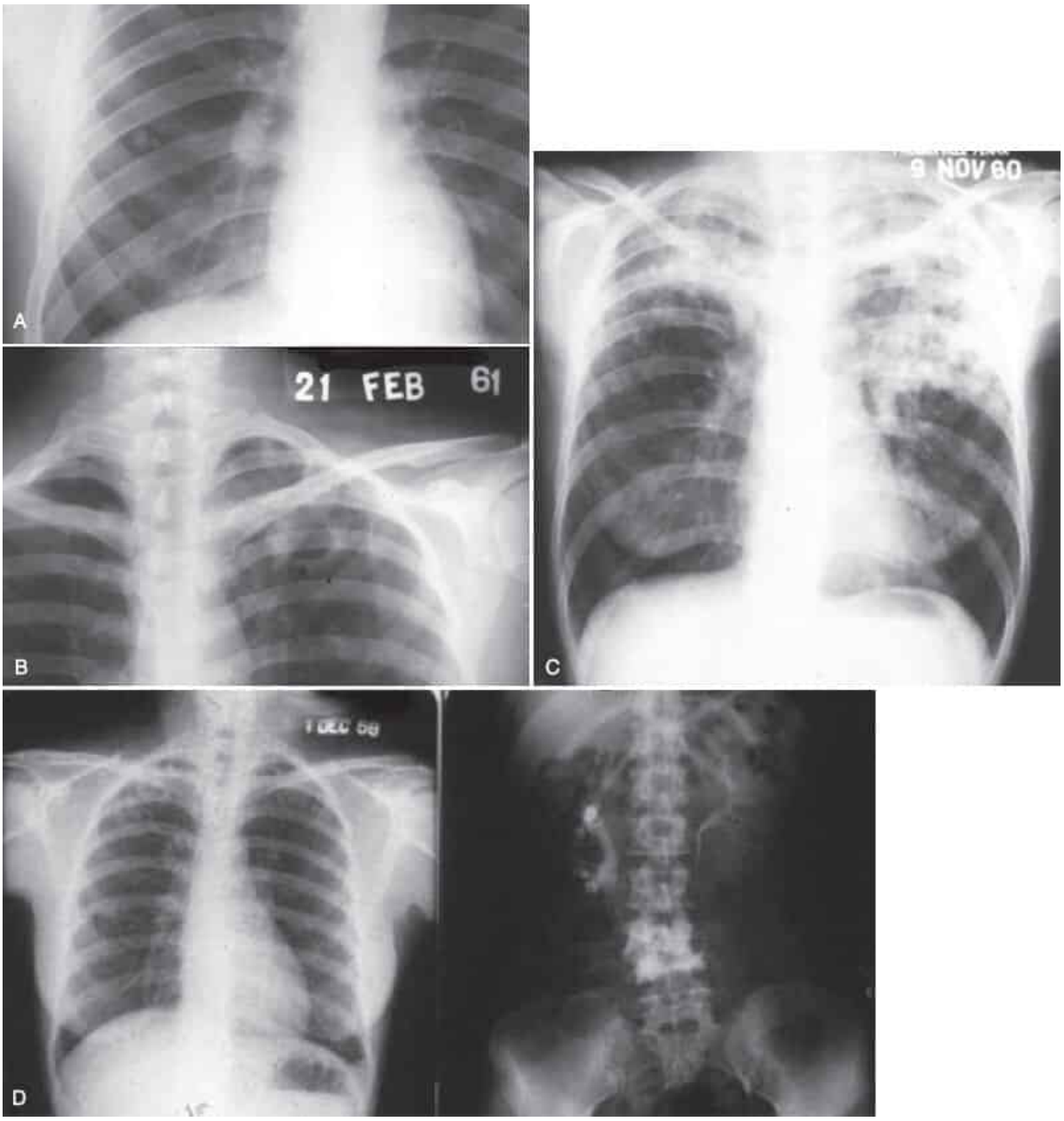


**FIGURA 308.3** **A.** Complexo de Ghon. **B.** Tuberculose (TB) pulmonar moderadamente avançada. **C.** TB pulmonar muito avançada. **D.** TB pulmonar (*à esquerda*) e extrapulmonar (*à direita*). (Radiografias, cortesia do Dr. Thomas M. Daniel.)

## Tuberculose de reativação (pós-primária)

Os termos *TB de reativação* e *TB pós-primária* são utilizados como sinônimos para designar a TB primária seguida por um período variável de pelo menos 2 anos de latência clínica, quando então há desenvolvimento de TB no contexto de hipersensibilidade tardia/imunidade adaptativa: a sensibilização existente aos antígenos micobacterianos contribui de maneira significativa para a patogenia e as manifestações clínicas.

A TB pulmonar constitui a forma mais comum de TB de reativação. Os achados clínicos típicos na TB pulmonar consistem em início insidioso de tosse produtiva, sudorese noturna, anorexia e perda de peso. Ocorre febre em aproximadamente metade dos pacientes afetados. Os pacientes podem ser assintomáticos, e o diagnóstico só é sugerido por uma radiografia de tórax obtida por outras razões (TB subclínica). O escarro pode ser purulento, com estrias de sangue ou francamente sanguinolento. Pode ocorrer dor pleurítica na presença de inflamação subpleural. A dispneia não constitui uma característica principal da TB pulmonar, em parte pelo fato de que a trombose dos vasos limita a perfusão das áreas inflamadas, de modo que a hipoxemia não constitui uma característica clínica proeminente. O exame físico pode revelar macicez à percussão, sopro anfórico (som oco) de baixo timbre e, em certas ocasiões, crepitações que podem ocorrer após a tosse. Com frequência, as radiografias de tórax mostram a presença de mais doença do que sugerido pelo exame físico (Figura 308.3B e C). Normalmente (> 95% dos casos), as lesões são encontradas nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e no segmento superior (dorsal) do lobo inferior. Há progressão desde opacidades difusas e consolidação para a cavitação, refletindo a liquefação e caseificação. Técnicas avançadas de exame de imagem com PET-TC mostram uma heterogeneidade na atividade metabólica de diferentes lesões no mesmo paciente (Figura 308.4), que podem estar associadas a uma resposta variável ao tratamento e, em alguns casos, que podem persistir mesmo após haver esterilização. A ruptura e a descarga nos brônquios assim como a disseminação intrabrônquica podem levar à doença em diversas áreas, incluindo o outro pulmão (a denominada broncopneumonia TB). Pode ocorrer acometimento da laringe e da orelha média. As cavidades em fase inicial têm paredes finas e evoluem para cavidades crônicas de paredes espessas características. Dez por cento de

todas as cavidades apresentam nível hidroaéreo. Pode ocorrer derrame pleural associado ou, raramente, com ruptura de cavidades no espaço aéreo, o piopneumotórax. Se a doença for mínima, pode ser mais bem visualizada em radiografias de tórax apicolordóticas ou na TC. Raramente, as radiografias do tórax são normais, e os sintomas associados e esfregaços de escarro positivos podem resultar de lesões endobrônquicas ou de ruptura de um linfonodo tuberculoso nos brônquios. A cicatrização, a fibrose e a contração obliteram as pequenas cavidades, porém, as grandes cavidades podem persistir e até mesmo se tornar o futuro nicho de um aspergiloma ou carcinoma “cicatricial”.

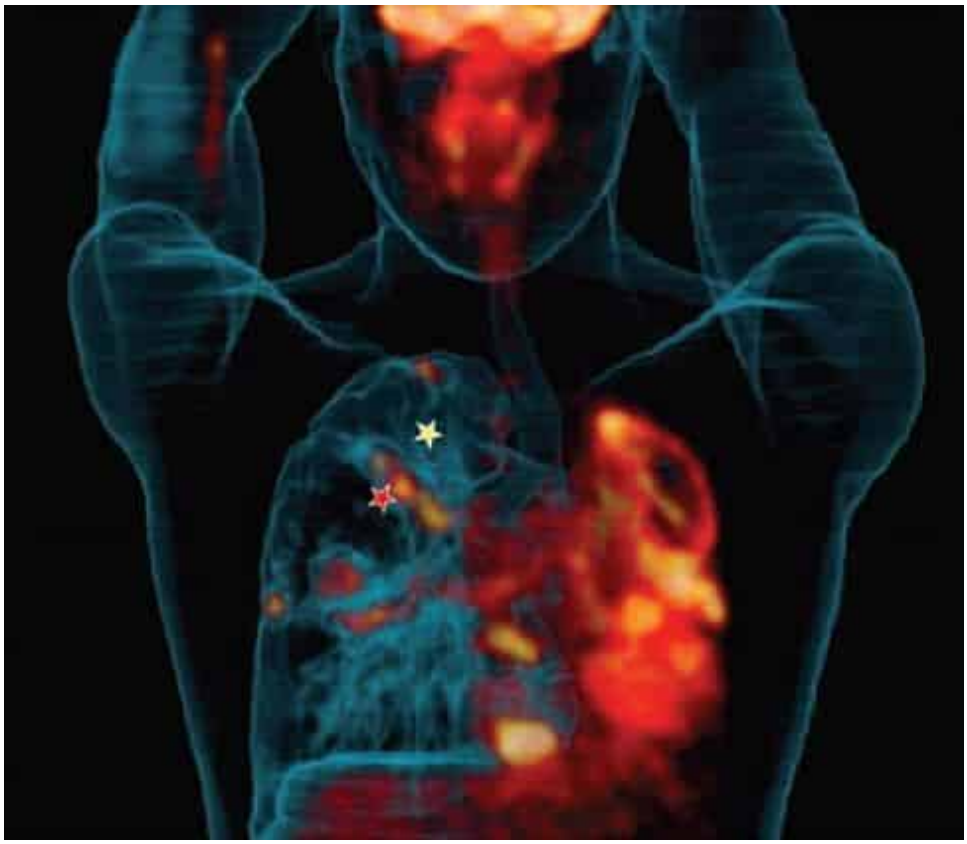

**FIGURA 308.4 Exame de imagem por tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET-TC).** PET-TC com $^{18}$F-fluorodesoxiglicose (FDG) de um paciente com tuberculose, com doença bilateral extensa e colapso completo do pulmão esquerdo. O pulmão direito também apresenta doença extensa por todo o órgão e ilustra a variabilidade da captação de PET-FDG entre lesões até mesmo de um único paciente infectado. A *estrela amarela* ilustra uma lesão que não capta a FDG, adjacente a um conjunto de três lesões que captam intensamente o marcador (*estrela vermelha*). Esses diferentes tipos de lesões respondem à quimioterapia com diferentes cinéticas, indicando que representam subpopulações bacterianas distintas em diferentes microambientes. (De Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figura 2.)

Nos indivíduos imunocomprometidos, as opacidades podem estar localizadas nos campos pulmonares médios e inferiores e se manifestar como pneumonite lobar ou segmentar de resolução precária, atelectasia, nódulos e cavidades. Em indivíduos com HIV cuja contagem de células $CD4^+$ ultrapassa 200/μℓ, a TB pulmonar pode ser típica na sua manifestação. Com contagens mais baixas de células $CD4^+$, as anormalidades na parte média e inferior do pulmão são mais comuns. Na presença de uma contagem de células de $CD4^+$ inferior a 100/μℓ, os achados podem ser muito atípicos, com adenopatia hilar e mediastinal proeminente, doença pleural, opacidades intersticiais ou miliares ou qualquer combinação dessas manifestações. Esse quadro assemelha-se ao da TB primária e, de fato, pode representar TB primária progressiva ou doença por reinfecção. As radiografias de tórax são normais em até 20% dos indivíduos com TB confirmada por cultura, algumas vezes na presença de esfregaço que contém BAAR. Nesses níveis de células CD4, a TB disseminada e extrapulmonar é a regra, com ou sem TB pulmonar concomitante.

## Tuberculose por reinfecção

A TB por reinfecção é clinicamente indistinguível de outras formas e constitui um importante mecanismo patogênico em ambientes de alta transmissão. Uma alteração documentada na impressão digital (*fingerprint*) ou na sequência do DNA ou a ocorrência em um contexto de surto, incluindo pacientes hospitalizados em enfermarias de TB, podem constituir a única evidência que sustenta o diagnóstico de TB por reinfecção. Em ambientes com alta carga de TB, os indivíduos que anteriormente receberam tratamento bem-sucedido para essa doença podem correr um risco elevado, de até cinco vezes, em comparação com aqueles sem história de desenvolvimento de doença TB, refletindo a alta frequência de eventos de reinfecção que constituem uma elevada proporção de casos ativos.

## Tuberculose extrapulmonar

Cerca de 20% dos casos de TB em populações não infectadas pelo HIV são extrapulmonares (ver Figura 308.3D). Em áreas endêmicas para TB, a TB extrapulmonar, com frequência, ocorre concomitantemente com a TB pulmonar e é mais comum em crianças e adultos jovens, nos quais

representa a infecção primária progressiva. Por outro lado, em áreas de baixa prevalência, a TB extrapulmonar isolada é mais comum e observa-se uma mudança de faixa etária para o idoso, que representa a TB de reativação. A infecção pelo HIV está associada a uma maior frequência de doença extrapulmonar, incluindo as formas mais graves de TB disseminada e meningite TB.

## Tuberculose pleural

A TB pleural ocorre por extensão direta, quando um foco caseoso subpleural libera líquido no espaço pleural ou por meio de disseminação hematogênica.[7] Pode haver TB pulmonar concomitante. O pico de ocorrência é observado 3 a 6 meses após a infecção primária. A manifestação típica consiste em início abrupto de febre, dor torácica pleurítica e tosse. Em certas ocasiões, a apresentação é insidiosa e consiste em febre, perda de peso e mal-estar. Se o derrame pleural for grande o suficiente, pode-se observar a ocorrência de dispneia. O exame físico revela macicez à percussão e diminuição dos sons respiratórios. Acima da área de macicez pode haver egofonia verdadeira. Normalmente, as radiografias de tórax mostram derrame pleural unilateral, mais frequentemente no hemitórax direito. Ocorre doença bilateral em 10% dos casos. Os derrames pleurais podem ser de tamanho médio, grandes ou, raramente, maciços.

## Tuberculose miliar

A TB miliar habitualmente se caracteriza pela sua manifestação insidiosa, que consiste em febre, perda de peso, sudorese noturna e poucos sinais ou sintomas localizados. Pode haver meningite TB concomitante, com sintomas associados. O exame físico pode revelar tubérculos coroidianos (placas branco-amareladas elevadas na fundoscopia, presentes em 15% dos casos), linfadenopatia e hepatomegalia. As radiografias de tórax podem revelar múltiplas opacidades pequenas e bilaterais, denominadas *infiltrados miliares*, em virtude de sua semelhança a sementes de milhete. Os achados nas radiografias iniciais de tórax são, com frequência, sutis e podem ser bem definidos apenas de modo retrospectivo, depois de 3 meses de acompanhamento. A TC ou a TC de alta resolução são úteis, em virtude de sua sensibilidade aumentada (Figura 308.5). Uma variante da TB miliar é a

TB arreativa disseminada, como pode ocorrer em pacientes infectados pelo HIV ou naqueles tratados com inibidores do TNF. Nessa entidade, os achados nas radiografias de tórax podem ser ainda menores ou ausentes. Em indivíduos infectados pelo HIV com imunodeficiência avançada, as hemoculturas são positivas para *M. tuberculosis* em 20 a 40% dos pacientes e podem constituir a única manifestação laboratorial de TB.

## Meningite tuberculosa

Em geral, a meningite TB caracteriza-se por menos de 2 semanas de febre, cefaleia e meningismo.[8] Pode haver redução do nível de consciência, diplopia e (raramente) hemiparesia. O exame físico revela rigidez de nuca e, em certas ocasiões, neuropatia craniana (nervos cranianos VI, III, IV, VII por ordem de frequência) e sinais piramidais. As radiografias de tórax podem ser compatíveis com TB pulmonar ou TB miliar. A TC de crânio pode mostrar realce das meninges basilares, áreas hipodensas compatíveis com infartos, hidrocefalia e, algumas vezes, lesões inflamatórias focais (tuberculomas). A angiografia por TC pode revelar aprisionamento de vasos ou vasculite.

## Linfadenite tuberculosa

A linfadenite pode constituir a única manifestação da TB ou, com mais frequência, particularmente em indivíduos infectados pelo HIV, pode acompanhar a TB pulmonar. Os pacientes com doença isolada de linfonodos podem ser afebris. Os linfonodos supraclaviculares e cervicais posteriores são acometidos com mais frequência, uma afecção designada como escrófula. Isso contrasta com a escrófula causada por micobactérias atípicas ou por *M. bovis*, que é frequentemente observada em crianças, na qual predomina a adenopatia submandibular e cervical anterior alta. Em geral, a linfadenite não é dolorosa, embora possa haver hipersensibilidade e flutuação, e a aspiração do linfonodo com achado de bacilos álcool-acidorresistente (BAAR) constitui uma excelente abordagem para estabelecer o diagnóstico.

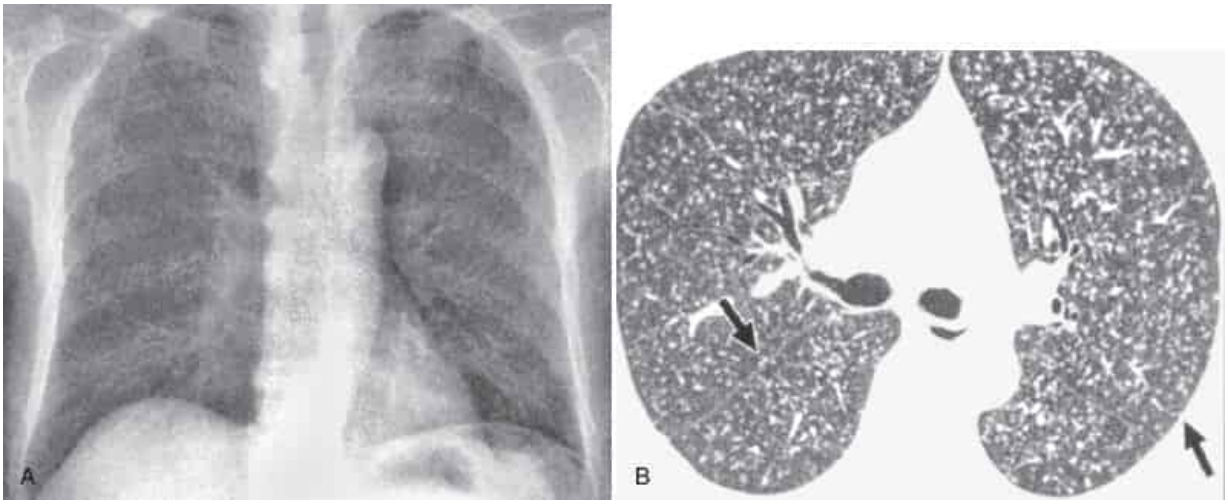


**FIGURA 308.5 Tuberculose miliar em um homem de 70 anos. A.** Radiografia de tórax posteroanterior, mostrando opacidades nodulares de tamanho de milhete uniformes, distintas e de distribuição regular em ambos os pulmões. **B.** Tomografia computadorizada de alta resolução (espessura de corte de 1,0 mm) no nível do brônquio lobar superior direito, mostrando pequenos nódulos de tamanho uniforme, distribuídos aleatoriamente em ambos os pulmões. Observar os nódulos subpleurais e subfissurais (*setas*). (De Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:834-844.)

## Pericardite tuberculosa

A manifestação habitual da pericardite TB é crônica; todavia, em certas ocasiões, pode ser subaguda, com febre, sudorese noturna, dor torácica, dispneia, edema dos pés e outros sinais de insuficiência cardíaca direita.[9] O exame físico revela sinais de doença pericárdica, insuficiência cardíaca direita e tamponamento (em cerca de 10%). A pericardiocentese e a biopsia são procedimentos diagnósticos de escolha. Quando o derrame pericárdio é grande ou ocorre tamponamento, uma janela pericárdica pode ser diagnóstica e terapêutica.

## Peritonite tuberculosa

A peritonite TB pode ser acompanhada de dor abdominal e febre, simulando, algumas vezes, abdome agudo. Como alternativa, a peritonite tuberculosa pode se manifestar de modo insidioso, com dor abdominal, edema, sudorese noturna e perda de peso. A síndrome clínica é causada pela descarga dos linfonodos tuberculosos no espaço peritoneal. A ascite exsudativa habitualmente está presente, a não ser que a TB esteja sobreposta a uma ascite transudativa preexistente, como na doença hepática alcoólica. Ao exame físico, o abdome tem sido descrito como "pastoso", visto que alças intestinais emaranhadas podem ser palpáveis. Uma variante dessa síndrome talvez seja mais bem denominada *TB abdominal*. Neste caso, a dor abdominal é subaguda, os achados associados ao exame físico são menos notáveis, e a ascite é menos proeminente ou está ausente. O melhor método para estabelecer o diagnóstico na presença de ascite é a biopsia peritoneal guiada por laparoscopia. Em áreas endêmicas para TB e HIV, o achado de linfadenopatia intra-abdominal na ultrassonografia do abdome ou TC é frequentemente utilizado para respaldar o diagnóstico de TB abdominal.

## Tuberculose gastrintestinal

Os pacientes com TB gastrintestinal apresentam febre, dor abdominal, diarreia e sangramento ou obstrução gastrintestinais. As radiografias do intestino delgado e a TC do abdome revelam comprometimento do íleo terminal, semelhante à doença de Crohn. O diagnóstico é estabelecido com base na suspeição clínica em áreas endêmicas para TB e HIV ou pelo achado de TB em outro local do corpo. Em certas ocasiões, a biopsia intraluminal do íleo terminal ou de outros locais acometidos é utilizada para estabelecer o diagnóstico.

## Tuberculose renal

Pode haver poucos sinais e sintomas associados à TB renal; todavia, em certas ocasiões, observa-se a presença de disúria, hematúria e dor no flanco. Com frequência, o diagnóstico é sugerido pelo achado de piúria estéril ou hematúria como anormalidades iniciais que levam à avaliação do paciente. Em geral, o exame físico é inespecífico. A TC revela cicatrizes corticais renais, ocasionalmente com lesões expansivas ou cavitárias, necrose papilar

com dilatação calicial e ureteral, ou aparência “em contas” do ureter, decorrentes de estenoses ureterais.

## Osteomielite vertebral

A região subcondral da parte anterior do corpo vertebral constitui o local inicial da doença.[10] As vértebras torácicas inferiores e lombares estão acometidas com mais frequência. O espaço discal é inicialmente poupado, porém, é acometido mais tarde, com disseminação para vértebras adjacentes. “Abscessos frios” paravertebrais podem dissecar através dos planos teciduais. Os pacientes apresentam dor lombar e, algumas vezes, radicular. Em certas ocasiões, e com mais frequência na doença cervical, pode haver fraqueza das pernas e incontinência fecal e urinária. O exame físico pode revelar uma deformidade em giba, causada pelas fraturas por compressão anterior ou paraparesia. As radiografias da coluna, bem como a TC e a ressonância magnética, podem mostrar anormalidades em vértebras adjacentes, com compressão anterior (ver Figura 308.3D). Pode-se observar também a presença de abscessos frios.

## Outras formas de tuberculose extrapulmonar

A TB dos ossos ou das articulações pode se manifestar de forma subaguda, como combinação de sinovite e osteomielite. As articulações acometidas podem ter sofrido traumatismo anterior. A TB do sistema genital feminino pode resultar em dor pélvica, menorragia, corrimento vaginal ou infertilidade. Os homens podem apresentar uma massa no epidídimo, algumas vezes observada em pacientes com TB miliar. A TB também pode causar uveíte granulomatosa, bem como ceratite flictenular.

# DIAGNÓSTICO

## Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

O diagnóstico de infecção latente por TB (empregaremos o termo ILTB por ser ainda padrão, embora a infecção por MTB seja um termo mais apropriado) baseia-se no achado de hipersensibilidade de tipo tardio aos antígenos micobacterianos e ausência de TB clinicamente ativa. O teste

cutâneo tuberculínico tem sido amplamente utilizado e há fortes evidências epidemiológicas que respaldam a sua interpretação. O derivado proteico purificado (PPD) de tuberculina, derivado de filtrados de cultura de *M. tuberculosis*, autoclavados, é utilizado para induzir hipersensibilidade de tipo tardio. A resposta desencadeada pelo PPD não é específica, em razão da ampla reatividade cruzada entre micobactérias tuberculosas e não tuberculosas e outros microrganismos também. O teste cutâneo tuberculínico é realizado pela injeção de 5 unidades tuberculínicas de PPD em 0,1 mℓ por via intradérmica. A reação é avaliada como endurecimento depois de 48 a 72 horas. Os problemas com o teste cutâneo tuberculínico são numerosos. É o único bioensaio utilizado em medicina clínica, e a sua acurácia depende fortemente da aplicação e interpretação corretas. A sensibilidade do teste cutâneo tuberculínico é menor em pacientes imunossuprimidos, como aqueles com infecção pelo HIV, e também é menor na presença de TB ativa. O teste cutâneo tuberculínico pode se tornar negativo com o passar do tempo, e ter um reforço (*boosted*) pela aplicação repetida de PPD. Com a repetição do teste, o resultado é uma *pseudoconversão*, que não representa uma nova infecção por *M. tuberculosis*. A maior limitação do teste cutâneo tuberculínico é a sua falta de especificidade. Tem havido incerteza na sua interpretação, particularmente nos casos de vacinação prévia com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) *M. bovis*. De fato, o BCG administrado uma vez ao nascimento tem pouco efeito sobre o teste cutâneo tuberculínico além do primeiro ano. Em torno dos 10 anos, apenas 1% dos resultados positivos do teste pode ser atribuído à administração prévia de BCG.

O teste cutâneo tuberculínico continua tendo valor no diagnóstico da infecção latente por TB em indivíduos de risco que são candidatos ao tratamento (terapia preventiva). A interpretação do teste cutâneo tuberculínico baseia-se em uma "escala móvel" que leva em consideração o risco prévio de infecção por *M. tuberculosis* em um indivíduo (ver Tabela 308.1). A mudança do ponto de corte para positivos, com efeito, modifica a sensibilidade e a especificidade do teste cutâneo tuberculínico. Não é recomendada a realização de testes de rotina em populações de baixo risco; todavia, os testes podem ser realizados para solicitação de emprego. Algumas populações devem efetuar testes anuais, incluindo equipes ou indivíduos que vivem ou que trabalham em ambientes aglomerados (equipe hospitalar, encarcerados, moradores de rua, indivíduos infectados pelo HIV,

equipe de sistema penitenciário), usuários de substâncias injetáveis e outros indivíduos de risco, em razão de fatores sociodemográficos. Nos indivíduos que irão se submeter a um teste cutâneo tuberculínico anual, deve-se estabelecer um nível basal verdadeiro por meio de teste cutâneo em duas etapas. Após o teste cutâneo tuberculínico negativo inicial, o teste é repetido em 1 a 3 semanas (não há necessidade de repetir o teste se o primeiro teste cutâneo tuberculínico for positivo). Um aumento do tamanho da reação no segundo teste cutâneo tuberculínico é conhecido como "reforço" (*boosting*) e pode ser o resultado de infecção prévia por micobactéria não tuberculosa ou por *M. tuberculosis*, ou vacinação com BCG. A conversão do teste cutâneo tuberculínico de negativo para positivo constitui o melhor indicador da ocorrência de nova infecção pelo *M. tuberculosis* e é definido como um aumento no tamanho da reação (induração) de 6 a 9,9 mm para 10 mm ou mais. Além disso, pode ser útil realizar um teste tuberculínico em duas etapas em indivíduos com mais de 60 anos e, portanto, com risco de reversão do teste tuberculínico.

Na infecção pelo HIV, o teste tuberculínico pode ser negativo antes da administração de terapia antirretroviral (TAR) e sofrer conversão para positivo com o tratamento. Por essa razão, recomenda-se que o teste cutâneo tuberculínico seja repetido em indivíduos infectados pelo HIV com teste tuberculínico negativo quando a contagem de células $CD4^+$ alcança 200/μℓ e, em seguida, anualmente.

A sensibilidade do teste cutâneo tuberculínico encontra-se diminuída nos indivíduos com TB ativa, e ainda mais em determinadas formas de TB extrapulmonar. Embora seja insensível para o diagnóstico de TB ativa, o teste cutâneo tuberculínico apresenta outra aplicação em áreas de baixa prevalência. Se o diagnóstico diferencial de uma condição clínica incluir a TB, o estabelecimento de infecção prévia por *M. tuberculosis* aumenta a probabilidade de que os achados clínicos representem TB. O teste cutâneo tuberculínico apresenta valor particular na avaliação de pacientes com esfregaços negativos que apresentam doença pulmonar sugestiva de TB pulmonar, bem como de pacientes com suspeita de TB extrapulmonar. Para estabelecer o diagnóstico de TB, são necessários achados confirmatórios, como PCR, cultura ou histologia positivas, resposta à terapia e ausência de diagnóstico alternativo.

Os ensaios de liberação de interferona gama (IGRA) (QuantiFERON®-TB PLUS, teste T) também foram aprovados para o diagnóstico de infecção latente por TB, e os CDC os consideram permutáveis com o teste cutâneo tuberculínico para indivíduos com mais de 2 anos. Os ensaios consistem em culturas celulares *in vitro*, nas quais as células sanguíneas são estimuladas com uma mistura de antígenos presentes no *M. tuberculosis*, mas não no BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas. A principal vantagem dos IGRA é a sua especificidade e capacidade de fornecer resultados interpretáveis com apenas uma visita do paciente. As desvantagens dos IGRA são o seu elevado custo, as exigências técnicas e a controvérsia sobre a sensibilidade do teste em determinadas situações, como infecção pelo HIV e contatos domiciliares de pacientes com TB pulmonar. Outra questão tem sido a instabilidade do resultado em indivíduos submetidos a testes anuais com IGRA próximos ao ponto de corte. Dito isso, os IGRA passaram a substituir o TCT em muitos contextos, pela necessidade de uma única visita, não exigência de experiência do operador do teste e a maior especificidade. Outro fator é a atual escassez mundial do PPD.

Como o tratamento da infecção latente por TB é efetivo em indivíduos infectados pelo HIV com teste tuberculínico positivo, e o risco de progressão da infecção é extremamente alto nesses indivíduos, é importante realizar testes com alto valor preditivo negativo. Por conseguinte, tanto o teste cutâneo tuberculínico quanto os IGRA devem ser efetuados em indivíduos infectados pelo HIV e outros pacientes com alto risco de progressão da infecção pelo *M. tuberculosis* para a doença ou com prognóstico sombrio. Em condições ideais, a amostra de sangue para IGRA deve ser coletada antes da realização do TCT para evitar resultados falso-positivos dos IGRA devido ao PPD. Se o teste tuberculínico ou o IGRA forem positivos, o indivíduo é candidato ao tratamento da infecção latente por TB. Estudos recentes indicam que os IGRA podem ser menos sensíveis do que o teste cutâneo tuberculínico em contatos domiciliares recentemente infectados pelo *M. tuberculosis*, um grupo de risco particularmente alto. Isso pode ser decorrente da conversão tardia dos IGRA em relação ao teste cutâneo tuberculínico. Modelos matemáticos sugerem que os IGRA devem substituir o teste cutâneo tuberculínico em indivíduos imunocomprometidos e, talvez, em todos os indivíduos, e que, apesar de seu elevado custo, eles apresentam uma relação custo-benefício favorável nos EUA. Infelizmente, o modelo

atualmente baseia-se em dados que são muito variáveis entre os estudos. Um teste de quarta geração, o Quantiferon®-Gold PLUS, também contém antígenos estimuladores de CD8 e está suplantando as gerações anteriores de IGRA. Os estudos iniciais indicam um desempenho semelhante para o ensaio Quantiferon®-GOLD.

Em áreas de alta prevalência de TB, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a terapia preventiva para todos os indivíduos infectados pelo HIV em razão da dificuldade em implementar um programa de teste cutâneo tuberculínico que identificaria as pessoas que irão obter maior benefício da terapia preventiva com isoniazida.

## Tuberculose ativa

Em países com alta carga de TB, o diagnóstico da doença baseia-se, com frequência, nos sintomas clínicos e na microscopia do escarro. O diagnóstico clínico sem o benefício da confirmação por cultura ou da radiografia é a regra nos países endêmicos onde o acesso aos exames complementares é limitado. O diagnóstico também é estabelecido apenas em base clínica quando os esfregaços são negativos e existe alta suspeita de TB. O diagnóstico clínico é particularmente importante em indivíduos infectados pelo HIV em razão do risco de rápida progressão da TB se não for tratada, da ocorrência mais frequente de TB pulmonar com esfregaço negativo e naqueles com formas de TB que são *paucibacilares* (pediátrica, meníngea, miliar, abdominal, pleural, pericárdica), nas quais as bactérias são escassas, e os esfregaços para BAAR são normalmente negativos. O diagnóstico de TB miliar, abdominal, pleural e pericárdica pode ser confirmado pelo achado de BAAR em biopsia de tecido ou por cultura. Na ausência de confirmação bacteriológica decorrente da falta de disponibilidade de culturas (e GenXpert® MTB/RIF) ou em razão de culturas negativas, o diagnóstico final depende, com frequência, da resposta à terapia ou do estabelecimento de um diagnóstico alternativo. Deve-se assinalar que a abordagem empírica, considerada necessária em locais com recursos limitados, leva a sobrediagnóstico e tratamento excessivo da TB, o que consome os recursos do programa de tratamento dessa doença e retarda o tratamento de outras infecções. Por conseguinte, é preferível tentar estabelecer um diagnóstico definitivo com base na demonstração do *M. tuberculosis* por esfregaços,

culturas ou testes de amplificação de ácido nucleico de secreções infectadas ou de amostras de tecido.

A microscopia do escarro constitui a abordagem padrão para o diagnóstico de TB pulmonar. Um esfregaço necessita de 1.000 a 10.000 bacilos/m$\ell$ para ser considerado positivo. Ambos os métodos de carbol-fucsina quente e frio (Ziehl-Neelsen e Kinyoun) são extensamente utilizados. O uso de corantes de fluorocromo, como auramina-rodamina, possibilita um rastreamento mais rápido dos esfregaços de escarro e melhora a sensibilidade em cerca de 10%. É necessário examinar três amostras, de preferência amostras coletadas pela manhã, para estabelecer o diagnóstico. O rendimento é maior na presença de doença pulmonar cavitária. Cerca de 50% dos indivíduos com TB pulmonar apresentam esfregaço de escarro negativo para BAAR, e essa proporção é maior em pacientes infectados pelo HIV. A quantidade de BAAR presente no esfregaço de escarro fornece uma medida aproximada da infecciosidade dos pacientes com TB pulmonar e é uma maneira conveniente de monitorar a resposta ao tratamento. Dessa maneira, o esfregaço de escarro passou a ter funções adicionais como ferramenta para monitorar a possibilidade de transmissão e a resposta à terapia.

Os indivíduos infectados pelo HIV com TB pulmonar impõem risco particular de transmissão para os profissionais da saúde e têm sido documentados como fontes de surtos nosocomiais. Por conseguinte, nos EUA, em áreas de alta prevalência da TB, os indivíduos infectados pelo HIV que apresentam sintomas pulmonares devem ser colocados em isolamento respiratório até que a TB infecciosa possa ser razoavelmente excluída por três esfregaços de escarro negativos para BAAR em amostras coletadas com intervalo de pelo menos 8 h.

O diagnóstico de TB pediátrica tem sido sempre problemático. As crianças não produzem facilmente escarro e, com frequência, a TB é não cavitária, extrapulmonar ou ambas. Amostras de escarro podem não ser obtidas com facilidade em lactentes e crianças. Neste caso, as opções incluem a indução do escarro e a aspiração gástrica. A sensibilidade dos esfregaços de aspirados gástricos e de escarro induzido para BAAR é de 25 a 30%. Estudos recentes indicam que a indução do escarro, a cultura de *swabs* de nasofaringe e o GenXpert® em amostras de fezes apresentam um

rendimento alto o suficiente, de modo que os aspirados gástricos sejam raramente necessários. Entretanto, o diagnóstico baseia-se, com frequência, em características clínicas e epidemiológicas, bem como na resposta à terapia.

A broncoscopia com lavado broncoalveolar ou biopsia transbrônquica é outra opção para o diagnóstico de TB, e demonstra ser útil em todos os indivíduos em estado crítico e pacientes imunocomprometidos, nos quais o diagnóstico de TB ou de outra infecção precisa ser estabelecido rapidamente de modo que o tratamento possa ter impacto sobre o desfecho do paciente. Além disso, a indução de escarro pós-broncoscopia demonstrou ter um maior rendimento.

Os esfregaços para BAAR devem ser efetuados a partir de líquido normalmente estéril obtido de todos os pacientes com suspeita de TB. O rendimento dos esfregaços de líquido pleural, líquido pericárdico, líquido ascítico e líquido cerebrospinal (LCS) é baixo em pacientes com TB, porém pode ser mais alto naqueles com coinfecção pelo HIV, particularmente se a imunodeficiência estiver avançada. Na meningite TB, pode não haver coagulação espontânea do LCS e o esfregaço do coágulo para BAAR apresenta maior rendimento. O diagnóstico rápido de algumas formas de TB extrapulmonar pode ser estabelecido por biopsia de tecido (pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial, íleo terminal); a presença de granulomas, em particular se forem necrosantes, confirma virtualmente o diagnóstico. São observados granulomas necrosantes na TB e em doenças fúngicas (particularmente na histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose e esporotricose). Os BAAR também podem ser observados ao exame histológico do tecido, e o *M. tuberculosis* é cultivado a partir da amostra.

O diagnóstico da TB miliar pode ser sugerido pela TC do tórax e confirmado por biopsia pulmonar transbrônquica (que apresenta maior rendimento), bem como por biopsia de fígado, medula óssea ou linfonodos anormais. Se houver suspeita de meningite TB e o paciente estiver imunossuprimido, é particularmente importante excluir a possibilidade de meningite criptocócica pela realização do teste de antígeno polissacarídico criptococócico, bem como uma preparação de tinta nanquim no sedimento do LCS.

O diagnóstico de TB a partir de amostras de líquido normalmente estéril pode ser difícil e é mais bem estabelecido por meio de cultura de volumes relativamente grandes. Além disso, o rendimento da biopsia e da cultura de tecido (pleura, pericárdio) é aditivo. Existem características diagnósticas específicas nas várias formas de TB extrapulmonar. Na meningite TB, o exame inicial do LCS pode revelar um predomínio de neutrófilos, porém, isso progride para uma meningite linfocítica (100 a 500 células/μℓ) com altos níveis de proteína e nível diminuído de glicose. A TB pleural, a pericárdica e a peritoneal estão associadas ao derrame exsudativo, frequentemente com predomínio de linfócitos. Podem ser observados baixos níveis de glicose em 20% dos derrames da TB, porém, isso limita consideravelmente o diagnóstico diferencial. Por exemplo, a neoplasia maligna, o empiema e a artrite reumatoide constituem as outras causas de derrame pleural com baixa concentração de glicose. O líquido pericárdico em pacientes com pericardite TB pode ser sanguinolento. Pode-se observar também a presença de meningite eosinofílica e derrames pleurais quilosos ou ascite na TB.

Atualmente, o padrão de referência para o diagnóstico de TB é uma cultura em meio sólido (Löwenstein-Jensen) ou líquido (sistema BACTEC™ MGIT™ 960). O sistema de tubo indicador de crescimento de micobactérias (MGIT™) é não radiométrico e baseia-se na extinção do oxigênio na presença de micobactérias em multiplicação. Quando comparada com o meio sólido, a cultura em meio líquido é mais sensível e o crescimento é mais rápido (1 a 3 semanas *versus* 3 a 8 semanas em meio sólido). Uma vez disponível um isolado, deve-se efetuar o teste de sensibilidade a fármacos para orientar a terapia. Isso leva 2 a 4 semanas adicionais em meio sólido, embora os resultados de sensibilidade à isoniazida e à rifampicina estejam disponíveis em vários dias quando se utiliza o ensaio com sonda molecular (descrito adiante). O meio líquido pode ser inoculado em amostras de esfregaço positivo para teste direto de sensibilidade a fármacos, o que também acelera o processo. Quando ocorre crescimento das micobactérias, é possível identificar a espécie em poucas horas com sondas de DNA disponíveis no comércio. Os testes de amplificação de ácido nucleico estão aprovados e disponíveis no comércio para uso no diagnóstico da TB. A sua sensibilidade é um pouco maior que a dos esfregaços para BAAR e sua

especificidade é excelente. Entretanto, o elevado custo impede o uso rotineiro desses testes.

O Xpert® MTB-RIF transformou o diagnóstico de TB no mundo inteiro. Por meio de reação de amplificação do DNA *in situ*, esse teste possibilita o diagnóstico específico de TB e a determinação de suscetibilidade à rifampicina em 90 minutos. Após processamento mínimo, o escarro é adicionado a um cartucho. A amplificação gênica é realizada com *primers* baseados no gene *rpoB*, que codifica o alvo da rifampicina, e são detectadas mutações que conferem resistência. Esse método é capaz de estabelecer o diagnóstico de TB em 97% dos pacientes com TB pulmonar, incluindo 98% com esfregaço de escarro positivo para BAAR e 73% de indivíduos com esfregaço negativo, competindo, assim, com a sensibilidade da cultura em meio sólido. Não exige experiência molecular do técnico e não está sujeito à contaminação de *amplicon* (DNA), visto que se trata de um sistema fechado. A aceitação do GeneXpert® tem sido notável. O governo da África do Sul substituiu a análise do esfregaço de escarro pelo GeneXpert® para o diagnóstico de TB. O governo do Brasil está desenvolvendo uma política semelhante. Em Uganda, haverá um único laboratório de referência para cultura e teste de suscetibilidade a fármacos (TSF). Esse teste estará disponível em nível regional e será utilizado principalmente no diagnóstico dos casos com esfregaço negativo. O GeneXpert® tem um preço diferente para os países de baixa renda, porém, o custo ainda pode ser proibitivo em alguns contextos. O teste possibilita o estabelecimento mais rápido do diagnóstico e início do tratamento, porém, não levou a um maior número de casos tratados em locais de alta carga, visto que muitos pacientes com esfregaços negativos estavam recebendo tratamento empírico na presença de suspeita clínica. Em março de 2017, um novo cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra foi aprovado pela OMS para substituir o cartucho Xpert® MTB/RIF. O cartucho apresenta maior sensibilidade, particularmente nos casos paucibacilares, porém, ligeira redução da especificidade (de 98 para 96%). O aspecto encorajador é o aumento da capacidade do teste de detectar a meningite TB, cuja sensibilidade para a infecção provável ou definida foi de 70% (IC de 95%, 47 a 87) para o Xpert® Ultra, em comparação com 43% (23 a 66) para o Xpert® MTB/RIF e 43% (23 a 66) para a cultura.

Existem outros testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) que serão submetidos a avaliação, menos dispendiosos do que o GeneXpert® e

que podem ser efetivamente realizados no local de assistência do paciente.[A1] Por exemplo, os níveis sanguíneos elevados de *BATF2* (fator de transcrição de zíper da leucina básica 2) constituem um biomarcador sensível de TB ativa.[11] Os métodos de diagnóstico para a TB pediátrica e extrapulmonar mais sensíveis do que os NAAT provavelmente devem ser baseados nas respostas do hospedeiro. Quanto ao diagnóstico com base no hospedeiro, existem dados promissores baseados na transcriptômica, na proteômica e na metabolômica. Por exemplo, uma assinatura transcricional de três genes, proposta para o diagnóstico de TB, provavelmente será comercializada, e uma assinatura transcricional de 16 genes de risco indicará um risco aumentado de desenvolvimento de TB no decorrer de 2 anos. Quando o diagnóstico baseado no hospedeiro se tornar disponível, poderá ser mais fácil diagnosticar uma nova categoria de TB subclínica, categoria esta que tem representado um desafio, visto que, por definição, não há sintomas, e o diagnóstico baseado na detecção microbiológica é habitualmente negativo. O tratamento apropriado desses pacientes não está bem esclarecido visto que eles podem apresentar resolução espontânea da doença mínima. Se forem infectados pelo HIV, haverá o risco de "TB desmascarada" com o início da TARV. Mesmo quando não infectados pelo HIV, os pacientes podem representar um grupo de alto risco com ILTB e, provavelmente, devem ser tratados para essa condição.

A TB no paciente infectado pelo HIV representa um problema diagnóstico particular em decorrência do aumento da probabilidade de TB pulmonar com esfregaço negativo e, na infecção avançada pelo HIV, de apresentação atípica e doença extrapulmonar. O teste Alere Determine™ LAM TB é um dispositivo (tira reagente) de fluxo lateral rápido e de baixo custo que detecta a lipoarabinomanana, o principal glicolipídio da parede celular do *M. tuberculosis*. Seu uso como exame diagnóstico para TB melhorou a sobrevida de pacientes infectados pelo HIV internados com baixas contagens de células CD4 (< 100). A OMS aprovou o teste para indivíduos hospitalizados infectados pelo HIV com contagens de células CD4 inferiores a 100 e suspeita clínica de TB.

Novos exames diagnósticos também estão direcionados para a rápida determinação da sensibilidade a fármacos. O teste Xpert® MTB/RIF descrito anteriormente detecta o gene *rpoB*, no qual ocorre a maioria das mutações que conferem resistência à rifampicina. Um novo cartucho permite

a rápida detecção de mutações para isoniazida, fluoroquinolonas e fármacos injetáveis de segunda linha.[12] De modo semelhante, o Hain Genotype® MTBDR *plus* detecta mutações para a rifampicina e a isoniazida (em mutações promotoras de *katG* e *inhA*) e, mais recentemente, o Genotype® MTBDR *sl* detecta mutações para as fluoroquinolonas e fármacos injetáveis de segunda linha. Os ensaios Genotype® exigem um técnico treinado em métodos moleculares e os resultados necessitam de vários dias. Esses testes moleculares foram aprovados pela OMS para detecção de resistência a fármacos. Possibilitam a obtenção de informações sobre sensibilidade a fármacos, em muitos contextos, para mais pacientes do que os métodos baseados em cultura.

## TRATAMENTO

Existem revisões abrangentes do tratamento da TB que fornecem informações completas sobre os medicamentos utilizados, o monitoramento da terapia, o manejo dos eventos adversos e o tratamento de gestantes, crianças e outras populações especiais:[13]

https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/pdf/clin-infect-dis.-2016-nahid-cid_ciw376.pdf. (Acesso em: 19 out. 2021)

O tratamento da TB é uma questão tanto clínica quanto de saúde pública. Os objetivos consistem em curar o paciente e minimizar a transmissão. Por esse motivo, o médico tem a obrigação de assegurar que o tratamento seja concluído com boa adesão do paciente aos medicamentos.[14] Em razão da redução do número de casos de TB nos EUA, com declínio subsequente da competência no manejo da TB, o tratamento tem mais tendência a ser realizado em uma clínica de saúde pública do que no setor privado. A base do tratamento na TB consiste em terapia com múltiplos medicamentos. Isso é necessário peço fato de que o *M. tuberculosis* sofre mutações espontâneas que conferem resistência a fármacos em uma frequência tal que a maioria dos pacientes com doença pulmonar cavitária – e, portanto, pacientes com alta carga de microrganismos – tem probabilidade de abrigar mutantes resistentes.

No tratamento da TB causada por microrganismos sensíveis a fármacos, existe uma fase intensiva de terapia nos primeiros 2 meses, dirigida contra os microrganismos de multiplicação e metabolismo rápidos, resultando habitualmente em esterilização do escarro nos pacientes com TB pulmonar.[15] Essa fase é seguida de uma fase de continuação de 4 a 6 meses, que mata os microrganismos persistentes de metabolismo lento. Os quatro fármacos anti-TB de primeira linha (todos administrados por via oral) – isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida – formam a base da quimioterapia para a TB. Os preceitos da terapia foram, em grande parte, definidos por ensaios clínicos controlados. A terapia padrão de ciclo curto para a TB pulmonar exige uma fase intensiva de 2 meses com quatro fármacos (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida), seguida de uma fase de continuação de 4 meses com isoniazida e rifampicina. A piridoxina também tem sido administrada para evitar a neuropatia periférica da isoniazida. O etambutol pode ser substituído por linezolida (600 mg/dia), com resultados equivalentes.[A2]

O uso de esquemas de doses intermitentes aumenta a viabilidade do tratamento diretamente observado (TDO), embora isso seja controverso. Os esquemas intermitentes podem ser ligeiramente menos efetivos do que os esquemas diários 5/7 (5 dias da semana com tratamento observado, 2 dias de autoadministração no final de semana). Em pacientes com doença cavitária extensa e no indivíduo gravemente imunossuprimido, a terapia diária deve ser administrada durante todo o ciclo. Nos indivíduos infectados pelo HIV com TB, que não estão gravemente imunossuprimidos, o tratamento deve ser diário durante a fase intensiva e administrado pelo menos 3 vezes/semana durante a fase de continuação. Os indivíduos não infectados pelo HIV, sem doença cavitária extensa, podem ser tratados totalmente com esquemas intermitentes. O problema da falta de adesão do paciente levou à diretriz de fornecer TDO.

O acréscimo de pirazinamida à fase intensiva possibilita a denominada quimioterapia de ciclo curto; se a pirazinamida não for

tolerada, podem ser obtidos resultados comparáveis com 9 meses de isoniazida-rifampicina. Pode-se esperar que o tratamento da TB sensível a fármacos com esse esquema padrão possa curar aproximadamente em 90 a 95% dos casos. Não é recomendado o monitoramento de rotina das provas de função hepática, a não ser que haja alguma doença hepática preexistente. Os pacientes devem retornar imediatamente à clínica se houver quaisquer sinais de toxicidade medicamentosa, particularmente sinais de hepatotoxicidade precoce (náuseas, mal-estar, anorexia, desconforto abdominal superior). As consultas devem ser agendadas mensalmente e devem incluir uma avaliação clínica e exame de escarro. Nos pacientes com TB pulmonar, as culturas de escarro são realizadas até que duas culturas consecutivas se tornem negativas. Na TB pulmonar não complicada, espera-se a defervescência em 2 semanas e deve haver ganho de peso e diminuição da tosse e da dor torácica. Cerca de 20% dos pacientes com TB pulmonar cavitária continuam tendo culturas de escarro positivas depois de 2 meses de terapia. Uma cultura de escarro positiva com 3 meses ou ausência de melhora em radiografias de tórax sugerem uma não adesão do paciente à terapia, baixos níveis dos fármacos em consequência de má absorção, aumento do metabolismo, TB resistente a fármacos ou diagnóstico alternativo passível de complicação. Deve-se investigar a etiologia da cultura positiva persistente. Uma cultura de escarro positiva com 4 meses é definida como falha do tratamento.

A TB extrapulmonar está habitualmente associada a uma menor carga bacteriana do que TB pulmonar e pode ser tratada com esquemas-padrão de ciclo curto de 6 a 9 meses de duração. Entretanto, em razão das consequências graves da falha do tratamento, recomenda-se um tratamento mais prolongado, de pelo menos 9 a 12 meses, na TB miliar, meníngea e esquelética. O desbridamento cirúrgico adjuvante e a estabilização podem ser necessários na TB esquelética. Os corticosteroides adjuvantes estão indicados para a pericardite TB e a pleurisia grave, bem como para a TB pulmonar extensa com toxicidade clínica ou

insuficiência respiratória. Na meningite TB, a dexametasona melhora a sobrevida, porém, não tem impacto sobre a proporção de sobreviventes com sequelas neurológicas graves. A derivação ventricular pode ser necessária para aliviar a hidrocefalia.

**Coinfecção pelo HIV-TB**

A coinfecção pelo HIV-TB cria problemas adicionais no manejo. Felizmente, a resposta ao tratamento da TB é comparável àquela de indivíduos não infectados pelo HIV, exceto pela maior mortalidade precoce em pacientes com baixas contagens de células CD4 no início do tratamento. Os esquemas intermitentes têm tendência a resultar em resistência à rifampicina; por conseguinte, recomenda-se a administração diária dos medicamentos. Em um ensaio clínico randomizado de pacientes HIV-positivos com TB pulmonar, tratados com agentes antirretrovirais, um esquema anti-TB diário demonstrou ser superior a um esquema de 3 vezes/emana quanto à eficácia e desenvolvimento de resistência à rifampicina.[A3] Em contextos de recursos limitados, a administração de profilaxia com cotrimoxazol está associada a um aumento da sobrevida. A integração do tratamento da TB e do HIV, em vez do tratamento sequencial da TB, inicialmente, e do HIV, em seguida, está associada a uma redução de 56% na mortalidade. Os resultados de três ensaios clínicos controlados randomizados sustentam as diretrizes atuais do Department of Health and Human Services and Infectious Diseases Society of America, que consistem em iniciar a TARV 2 semanas após o início do tratamento da TB se a contagem de células $CD4^+$ for inferior a 50 células/μℓ.[A4] O início precoce da TARV em adultos infectados pelo HIV com diagnóstico recente de TB aumenta a sobrevida de pacientes que apresentam contagens de células T $CD4^+$ inferiores a 50 células/μℓ, embora o tratamento esteja associado a aumento de duas vezes no risco de síndrome inflamatória de reconstituição imune-TB (SIRI-TB) (ver Capítulo 367).[16] A SIRI-TB tem mais probabilidade de ocorrer quando a contagem de células $CD4^+$ é baixa, a carga viral é alta e o intervalo entre o início do tratamento da TB e o início da TARV é curto. A

reconstituição imune está associada à inflamação e à exacerbação transitória da doença, simulando uma progressão da TB. Por exemplo, podem ocorrer febre, linfadenite e agravamento da doença parenquimatosa, incluindo consolidação e opacidades nodulares novas ou em progressão nas radiografias de tórax. Em cerca de um terço dos pacientes coinfectados, haverá desenvolvimento da SIRI nos primeiros 2 meses de tratamento e, com frequência, nas primeiras 2 a 3 semanas após iniciar a TARV. Em geral, a SIRI-TB não constitui uma causa importante de mortalidade. Um ensaio clínico controlado mostrou que a terapia com corticosteroides limita a morbidade,[A5] embora não seja útil no tratamento da pericardite tuberculosa.[A6] Mais problemática é a SIRI associada à insuficiência respiratória ou ao comprometimento neurológico. O início da TARV em indivíduos infectados pelo HIV também pode estar associado a uma "TB desmascarada", que ocorre nos primeiros 3 meses. Isso pode resultar da omissão do diagnóstico de TB no rastreamento, do desenvolvimento de inflamação em locais de replicação das micobactérias no tecido ou da progressão da infecção latente consequente à TARV. A TB desmascarada é comum em países endêmicos para TB (p. ex., 5 a 10% em Uganda, porém, cerca de 25% na África do Sul) e está associada à morbidade, mortalidade e risco de transmissão nosocomial.

Em geral, a TB não afeta a resposta do HIV à TARV. Entretanto, uma importante questão diz respeito às interações entre as rifamicinas, que induzem as enzimas microssomais hepáticas CYP3A, e os inibidores da protease, inibidores da integrase e alguns inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR). Em virtude de sua potência, simplicidade e à eficácia clínica comprovada, o efavirenz, na dose de 600 mg, com dois INNTR, juntamente com esquemas de TB à base de rifampicina, constitui a estratégia preferida para o cotratamento do HIV e da TB. A rifabutina não foi patenteada e está disponível como indutor menos potente das enzimas do citocromo, porém, a sua própria farmacocinética pode ser afetada por certas TARV. A rifampicina é a rifamicina preferida para os esquemas que contêm

efavirenz, enquanto a rifabutina deve ser utilizada na dose de 150 mg/dia com inibidor da protease reforçado. A rifampicina pode ser utilizada com dolutegravir em dose dupla, ou pode-se utilizar rifabutina, 300 mg/dia, com dolutegravir diariamente. Os pacientes não devem ser tratados com tenofovir alafenamida (TAF) com rifamicina, devendo passar para esquemas de HIV alternativos. As diretrizes para outras combinações de fármacos, de modo a evitar interações medicamentosas, foram atualizadas em setembro de 2014[17] e estão disponíveis em: https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/recommendations02.htm. (Acesso em: 19 out. 2021)

O manejo da coinfecção por TB-HIV pode ser complicado para o médico. Por exemplo, uma febre nova pode ser causada por reação medicamentosa, por SIRI-TB, por resistência a fármacos ou pela complicação de uma infecção oportunista.

**TB resistente a fármacos**

A TB resistente a fármacos é mais difícil de curar do que a TB sensível a fármacos e, em alguns casos, pode ser até incurável. A seleção e o monitoramento do tratamento na TB resistente a fármacos devem ser da responsabilidade dos profissionais com experiência nos esquemas farmacológicos exclusivos e questões envolvidas. É evidente que o acréscimo de um único fármaco a um esquema de tratamento que não tem sucesso nunca deve ser feito, visto que isso aumenta o risco de desenvolvimento de resistência adicional. Um problema importante é a falta de informações sobre a sensibilidade aos fármacos no momento de iniciar o tratamento. Em locais com recursos limitados, pode não haver disponibilidade de testes de sensibilidade a fármacos. Embora a resistência a fármacos possa ocorrer em razão da resistência adquirida em um indivíduo (o paciente é inicialmente infectado por uma cepa sensível a fármacos, que se torna resistente em consequência da falta de adesão do paciente aos medicamentos, baixa qualidade dos medicamentos e esquema fraco), dados moleculares e de modelagem recentes mostram que até 70% das cepas resistentes a fármacos ocorrem em razão da

transmissão. Por conseguinte, todos os indivíduos com TB devem se beneficiar do teste de sensibilidade a fármacos para assegurar o uso de um esquema efetivo.

A monorresistência à isoniazida tem pouco efeito sobre o desfecho do tratamento da TB se for identificada precocemente e se forem feitos os ajustes necessários nos esquemas. A TB monorresistente à isoniazida pode ser tratada com rifampicina, pirazinamida e etambutol durante 6 meses. Uma metanálise recente de dados individuais de pacientes sugere que o acréscimo de uma fluoroquinolona ao esquema de 6 a 9 meses de rifampicina, etambutol e pirazinamida pode melhorar os resultados.[A7] Entretanto, em grande parte do mundo, a resistência à isoniazida não é detectada, a não ser que o paciente não responda a um esquema, levando efetivamente à monoterapia (rifampicina apenas) durante a fase de continuação. Como conduta ideal, o teste de rotina de todos os medicamentos relevantes deve ser visto como etapa fundamental para melhorar os desfechos da TB. A aquisição de resistência a um fármaco adicional é mais provável se o isolado inicial foi resistente a um fármaco (6%) ou a mais de um fármaco (14%) em comparação com a sua sensibilidade a todos os fármacos (0,8%).

A TB MDR representa um desafio mais significativo de tratamento.[18] Não apenas a cura é difícil e de custo extremamente alto, como a TB MDR não reconhecida pode levar a surtos nosocomiais e a taxas rápidas e altas de mortalidade. Em 2016, menos de 25% dos 600.000 casos estimados de TB resistente à rifampicina iniciaram o tratamento para TB MDR, e apenas 54% dos que iniciaram a terapia em 2014 tiveram resultados bem-sucedidos (cura ou tratamento concluído). Não há substituto para o teste de sensibilidade a fármacos que inclua todos os fármacos de primeira linha e os de segunda linha disponíveis em uma única amostra, de modo a assegurar um esquema efetivo. A TB MDR não é uma entidade homogênea; alguns isolados são apenas resistentes à isoniazida e à rifampicina, porém, metade dos casos de TB MDR globalmente também apresentam resistência à

pirazinamida. Os pacientes com resistência a fármacos adicionais de primeira e de segunda linha beneficiam-se de esquemas mais individualizados com fármacos mais recentes.[19]

Em outubro de 2016, a OMS publicou diretrizes atualizadas a respeito da TB resistente a fármacos. A maior notificação foi a disponibilidade do esquema de menor duração para TB MDR em adultos e crianças, incluindo pacientes com coinfecção pelo HIV. O esquema mais curto consiste em sete fármacos (moxifloxacino, canamicina, etionamida, clofazimida, isoniazida em alta dose, pirazinamida e etambutol) por 4 a 6 meses, seguidos de quatro fármacos (moxifloxacino, clofazamina, pirazinamida e etambutol) por outros 5 a 6 meses, com um ciclo total de 9 a 12 meses.[A8,A8b] Esses esquemas são recomendados para pacientes com TB resistente à rifampicina ou TB MDR que não foram anteriormente tratados com medicamentos de segunda linha e nos quais a resistência às fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha foi excluída ou é considerada altamente improvável. Se for reconhecida uma resistência a quaisquer fármacos além da isoniazida no esquema, o ciclo curto não é recomendado.

Em todos os outros pacientes, a base do tratamento da TB MDR é o esquema tradicional, que inclui pelo menos cinco fármacos aos quais o isolado é sensível. Normalmente, o esquema deverá incluir fármacos de primeira linha com atividade mantida, uma fluoroquinolona (FQ), um fármaco injetável (amicacina, canamicina ou capreomicina) e fármacos de segunda linha (etionamida, ciclosserina, PAS) com a meta de cinco fármacos efetivos no esquema. A duração do tratamento é estabelecida em 18 a 24 meses. Foi constatado que a sensibilidade residual ao tratamento com FQ e à capreomicina constitui um determinante no resultado do tratamento. Deve-se considerar a ressecção cirúrgica se a doença for localizada, se a cultura do escarro permanecer positiva, se o tratamento clínico não for tolerado ou se houver hemoptise maciça. Podem-se esperar taxas de cura de 60 a 80% se a terapia for baseada nos resultados dos testes de sensibilidade aos fármacos e se os microrganismos MDR

permanecerem sensíveis a um número suficiente de agentes quimioterápicos para que se possa estabelecer um esquema razoável. A Food and Drug Administration (FDA) também aprovou a bedaquilina e a delamanida para o tratamento da TB MDR, embora a bedaquilina ainda não seja recomendada para crianças. A bedaquilina, uma diarilquinolina, tem como alvo a ATP sintase micobacteriana, enquanto a delamanida, um nitro-di-hidroimidazoxazol, inibe a síntese de ácido micólico do *M. tuberculosis*. A bedaquilina está substituindo cada vez mais o aminoglicosídeo para evitar o agente injetável e sua toxicidade. Estas são as primeiras novas classes de medicamentos para o tratamento da TB a serem aprovadas pela FDA em 40 anos. Esses fármacos estão revolucionando o tratamento da TB MDR.

A definição de TB extensamente drogarresistente requer que um microrganismo seja MDR com resistência adicional a uma FQ e a pelo menos um de três fármacos injetáveis (amicacina, canamicina, capreomicina). O resultado do tratamento da TB extensamente drogarresistente tem sido variável. Os melhores resultados relatados foram obtidos no Peru com uma abordagem abrangente que incluiu esquemas terapêuticos individualizados de acordo com os resultados dos testes de sensibilidade a fármacos. Os esquemas efetivos incluíram ciclosserina, capreomicina e PAS. O moxifloxacino pode ser ativo até mesmo se o isolado for resistente às FQ de primeira geração. A cirurgia adjuvante deve ser considerada. Os fármacos mais recentes tornaram-se a espinha dorsal desses esquemas, quando disponíveis. Os estudos realizados indicam que a linezolida apresenta notável atividade contra a TB extensamente drogarresistente,[A9] e outras oxazolidinonas estão em fase de desenvolvimento para o tratamento da TB.

A emergência de resistência aos fármacos destacou a necessidade de novos fármacos e novos esquemas medicamentosos. Um esquema capaz de reduzir a duração do tratamento da TB diminuiria o surgimento de resistência a fármacos, visto que a adesão do paciente aumentaria, e o TDO

seria simplificado. Uma vez desenvolvida a TB MDR, particularmente no contexto da TB extensamente drogarresistente, são necessários novos fármacos para melhorar a eficácia e diminuir a duração do tratamento.

Há progressos promissores com classes já existentes de fármacos, bem como com novas classes que estão prestes a entrar ou que já estão em ensaios clínicos. A rifapentina, uma rifamicina com meia-vida mais longa do que a rifampicina, mostra um notável aumento na esterilização do escarro em 2 meses. O moxifloxacino tem atividade aumentada contra o *M. tuberculosis*, embora os dados de sua eficácia em esquemas de 4 meses tenham sido decepcionantes. A pretomanida, um nitroimidazol, está sendo agora objeto de ensaio clínico com a bedaquilina e a linezolida como esquema oral de ciclo curto para a TB drogarresistente.

## PREVENÇÃO

As diretrizes dos CDC para esquemas de tratamento na infecção latente por TB, atualizadas em junho de 2017, incluem recomendações para indivíduos coinfectados pelo HIV, crianças e gestantes (https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm).

A abordagem adotada em locais de baixa prevalência, como os EUA, consiste na realização de teste em indivíduos com alto risco de infecção recente por *M. tuberculosis* e naqueles que tenham condições comórbidas que predisponham à progressão da infecção para a doença. Em qualquer uma dessas categorias, um resultado positivo (IGRA ou TCT) torna-se uma indicação para tratamento da infecção latente por TB. Os profissionais de saúde só devem efetuar um teste em indivíduos para infecção por TB como parte de uma investigação para TB ativa ou quando planejam oferecer profilaxia para TB.

A infecção latente por TB pode ser tratada com rifampicina durante 4 meses, isoniazida durante 6 a 9 meses ou isoniazida mais rifapentina semanalmente, por 3 meses (12 doses), diminuindo, assim, o risco cumulativo de desenvolvimento de TB em cerca de 75 a 90%, dependendo

do nível de adesão do indivíduo ao tratamento (Tabela 308.2).[20] Essas recomendações são compatíveis com uma metanálise de redes atualizada[A10] das melhores opções de tratamento da ILTB, nas quais essas recomendações foram originalmente baseadas.[A11] A piridoxina deve ser administrada para prevenção da neuropatia periférica induzida por isoniazida em indivíduos de risco. O monitoramento da função hepática está indicado em indivíduos de idade mais avançada (o risco de hepatotoxicidade aumenta depois dos 35 anos) e para aqueles com consumo significativo de álcool ou com doença hepática subjacente (ou ambos). A isoniazida deve ser interrompida se houver desenvolvimento de sintomas (ver Tratamento) ou elevação dos níveis de transaminase hepática de mais de três a cinco vezes o limite superior da normalidade. A rifapentina associada à isoniazida, 1 vez/semana durante 3 meses (12 doses) é tão efetiva quanto a administração isolada de isoniazida durante 9 meses na prevenção de TB ativa em pacientes com infecção latente.[A12] A administração desse esquema deve ser observada diretamente, embora pesquisas mais recentes tenham mostrado que, nos EUA, a autoadministração pode não ser inferior.[A13] É necessário monitorar os efeitos colaterais da rifapentina, incluindo reação de hipersensibilidade. Nos indivíduos infectados pelo HIV, em contextos de alta carga de TB, o tratamento da infecção latente por TB confere eficácia a curto prazo (cerca de 1 ano), porém, isso pode ser prolongado se for administrada TARV. O tratamento durante 3 anos com isoniazida em indivíduos infectados pelo HIV confere um benefício adicional, que é mais acentuado em indivíduos com resultados positivos do teste cutâneo tuberculínico em contextos de alta carga de TB. Infelizmente, o tratamento da infecção latente por TB não tem sido amplamente aplicado. Isso se deve, em parte, à preocupação de que, se o rastreamento for inadequado, os pacientes com TB ativa serão tratados com um único fármaco e, consequentemente adquirirão resistência a fármacos. Os dados disponíveis não sustentam essa preocupação. Em um contexto de poucos recursos, no indivíduo infectado pelo HIV, a ausência de febre atual, perda de peso ou sudorese noturna tem valor preditivo negativo de 97%, pode evitar a necessidade de radiografia de tórax se esta não estiver rotineiramente disponível e identificar um grupo que deveria receber tratamento preventivo com isoniazida, independentemente do resultado do teste cutâneo tuberculínico. Embora a terapia preventiva com isoniazida seja o esquema preferido, existe um renovado interesse na possibilidade de que

os esquemas contendo rifamicina possam conferir uma proteção mais sustentada.

| Tabela 308.2 | Tratamento da tuberculose latente. |
|---|---|
| **ESQUEMA MEDICAMENTOSO** | **DOSE NO ADULTO** |
| Isoniazida isoladamente, por 6 a 9 meses | 5 mg/kg (dose máxima de 300 mg/dia) |
| Rifampicina isoladamente, durante 4 meses | 10 mg/kg (dose máxima de 600 mg/dia) |
| Rifapentina mais isoniazida semanalmente, por 3 meses | Rifapentina, 15 a 30 mg/kg (dose máxima de 900 mg); isoniazida, 15 mg/kg (dose máxima de 900 mg) |

Adaptada de Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015;372:2127-2135.

Um estudo recém-concluído de indivíduos recém-infectados pelo HIV relatou que o tratamento com isoniazida mais rifapentina diariamente, durante 1 mês, não foi inferior à isoniazida durante 9 meses, apresentou menos eventos adversos e teve mais probabilidade de ser concluído.[A14] Esse ciclo ultracurto pode se tornar padrão no futuro. Atualmente, não se dispõe de nenhum tratamento padrão recomendado para contatos de casos de TB MDR. Os especialistas recomendam que se considere a terapia preventiva à base de fluoroquinolonas. Três ensaios clínicos controlados randomizados são planejados para avaliar a eficácia da terapia preventiva em contatos de indivíduos infectados com TB MDR e incluem o levofloxacino, a isoniazida ou a delamanida.

A terapia preventiva secundária após conclusão do tratamento da TB está indicada para indivíduos infectados pelo HIV no ambiente de exposição

intensa ao *M. tuberculosis*. Dados que demonstram a eficácia da prevenção secundária provêm, em grande parte, de estudos em adultos no Congo e em mineiros de ouro na África do Sul.

Um ensaio clínico controlado randomizado demonstrou que, em pacientes HIV-positivos, o início precoce da TARV, em comparação com o tratamento tardio (em que já houve redução das contagens de células CD4 ou doença relacionada com a AIDS), levou a uma diminuição significativa no desenvolvimento de TB.[A15]

A detecção de contatos domiciliares constitui um elemento de importância crítica nos programas de TB. A residência é um importante local de transmissão da TB, particularmente em uma área de baixa endemicidade, de modo que o tratamento dos indivíduos com conversão de TCT ou do IGRA constitui uma importante estratégia na eliminação da TB. Em um ambiente de alta prevalência de TB no Vietnã, um ensaio clínico controlado randomizado de agrupamentos constatou que a intervenção nos contatos domiciliares, juntamente com busca passiva padrão de casos, foi mais efetiva do que a busca passiva padrão de casos isoladamente para a detecção de TB com esfregaço de escarro positivo.[A16] É essencial que a transmissão seja limitada em hospitais e em outros ambientes onde pacientes infecciosos com TB pulmonar podem conviver com hospedeiros suscetíveis. O risco de transmissão a profissionais de saúde deve ser investigado anualmente por meio de testes cutâneos. O achado de um risco excessivo de nova infecção por TB deve levar a medidas focalizadas na redução da transmissão. Todos os pacientes com suspeita de TB devem ser colocados em isolamento respiratório em quartos com pressão negativa, com pelo menos seis trocas de ar por hora e filtração de partículas de ar de alta eficiência (HEPA) ou irradiação ultravioleta. O uso de máscaras N-95 testadas é necessário para os indivíduos que entram em áreas com alto risco conhecido de exposição.

A vacina BCG é amplamente utilizada e relativamente segura, exceto na presença de imunossupressão. Infelizmente, a eficácia tem sido variável de acordo com a idade e a latitude. Uma metanálise indicou eficácia global de 50%. A vacina é aproximadamente 80% efetiva na prevenção das formas graves de TB em crianças, TB miliar e meningite TB. Entretanto, a sua incapacidade de prevenir a TB no adulto, particularmente em baixas latitudes, o que inclui a maioria das áreas endêmicas, significa que a vacina

BCG não tem impacto sobre o problema de saúde pública da TB. Uma vacina protetora em fase experimental demonstrou ser promissora na redução dos casos de tuberculose pulmonar ativa.[A17] Entretanto, a história natural da TB é tal que podem ser necessários ensaios clínicos de longa duração, dispendiosos e de grande porte para estabelecer uma eficácia protetora.

## PROGNÓSTICO

Na era da pré-quimioterapia, a TB pulmonar mínima ficou estabilizada em cerca de 50% dos casos. A TB pleural também tem cura espontânea, com risco de reativação, conforme assinalado anteriormente. Com o tratamento, o prognóstico dos pacientes com TB depende da extensão da TB pulmonar, dos locais de TB extrapulmonar, da sensibilidade do isolado aos fármacos e da presença de infecção pelo HIV e outras comorbidades. No caso da TB pulmonar extensa, pode ocorrer insuficiência respiratória com prognóstico sombrio. Há também um aumento do risco de hemoptise grave e algumas vezes letal e de pneumotórax. A TB miliar está associada a uma alta taxa de fatalidade de casos, em parte relacionada com o atraso no estabelecimento do diagnóstico. A meningite TB está associada a resíduos neurológicos graves, bem como a uma alta taxa de mortalidade. A TB MDR e a TB extensamente drogarresistente são acompanhadas de taxas elevadas de falha do tratamento, morbidade e mortalidade. A TB em indivíduos infectados pelo HIV está associada a uma elevada taxa de mortalidade precoce, que é pouco caracterizada. Na ausência de TARV, há um risco aumentado de outras infecções oportunistas e de progressão da doença causada pelo HIV. Entretanto, o acréscimo de TARV resulta nas morbidades associadas à administração concomitante de medicamentos para TB e HIV e à SIRI-TB. Os resultados a longo prazo de pacientes na África do Sul com TB extensamente drogarresistente foram precários, independentemente do estado do HIV e, em virtude da escassez de instalações de cuidados prolongados ou de cuidados paliativos, um número substancial de pacientes com TB extensamente drogarresistente, que não tiveram sucesso com o tratamento e apresentaram culturas de escarro positivas estavam tendo alta, provavelmente transmitindo a doença para a comunidade em geral.

A1. Theron G, Zijenah L, Chanda D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383:424-435.

A2. Lee JK, Lee JY, Kim DK, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:46-55.

A3. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patient with HIV: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:485-493.

A4. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier vs later start of antiviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.

A5. Meintges G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

A6. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121-1130.

A7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265-275.

A8. Duan H, Chen X, Li Z, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:190-195.

A8b. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1201-1213.

A9. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*.

2012;367:1508-1518.

A10. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379:440-453.

A11. Zenner D, Beer N, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:248-255.

A12. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166.

A13. Belknap R, Holland D, Feng PJ, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:689-697.

A14. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One sent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1001-1011.

A15. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281-290.

A16. Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, et al. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2018;378:221-229.

A17. Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1621-1634.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med*. 2018;6:299-314.

2. Daley CL. The global fight against tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019;29:19-25.
3. Stewart RJ, Tsang CA, Pratt RH, et al. Tuberculosis—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:317-323.
4. Mancuso JD, Diffenderfer JM, Ghassemieh BJ, et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:501-509.
5. Park M, Satta G, Kon OM. An update on multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Med (Lond)*. 2019;19:135-139.
6. Shah NS, Auld SC, Brust JC, et al. Transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *N Engl J Med*. 2017;376:243-253.
7. Shaw JA, Irusen EM, Diacon AH, et al. Pleural tuberculosis: a concise clinical review. *Clin Respir J*. 2018;12:1779-1786.
8. Mai NT, Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:123-128.
9. Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin*. 2017;35:615-622.
10. Marais S, Roos I, Mitha A, et al. Spinal tuberculosis: clinicoradiological findings in 274 patients. *Clin Infect Dis*. 2018;67:89-98.
11. Roe JK, Thomas N, Gil E, et al. Blood transcriptomic diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *JCI Insight*. 2016;1:1-15.
12. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1043-1054.
13. Horsburgh CR Jr, Barry CE 3rd, Lange C. Treatment of tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2149-2160.

14. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive summary: official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:853-867.
15. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393:1642-1656.
16. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/default.htm/. Accessed April 29, 2019.
18. Millard J, Ugarte-Gil C, Moore DA. Multidrug resistant tuberculosis. *BMJ*. 2015;350:1-6.
19. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e183-e198.
20. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372:2127-2135.

**A seguinte afirmativa é verdadeira sobre a tuberculose (TB) nos EUA:**

○ A. A maioria dos casos ocorre em indivíduos nascidos no exterior.

○ B. A maioria dos casos ocorre em indivíduos infectados pelo HIV.

C. O indivíduo idoso não corre risco.

D. O período de maior risco de progressão é de 5 anos ou mais após a infecção.

E. Os surtos constituem uma importante fonte de casos de TB multidrogarresistente (MDR).

Concluir questão

**As vantagens dos ensaios de liberação da interferona gama (IGRA) para o diagnóstico de infecção latente por TB incluem todas as seguintes, *exceto*:**

A. São mais específicos do que o teste cutâneo tuberculínico (TCT).

B. Os resultados são reproduzíveis em profissionais de saúde.

C. Não há necessidade de visitas de retorno.

D. Os pontos finais são objetivos.

E. Não são encontrados antígenos na BCG.

Concluir questão

**As vantagens do GenXpert® MTB/RIF no diagnóstico da TB incluem todas as seguintes, *exceto*:**

A. Utilidade no monitoramento da terapia.

B. Mais sensível do que o esfregaço.

C. Não exige competência na tecnologia molecular.

D. Execução mais rápida do que a cultura.

E. Proporciona sensibilidade à rifampicina.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre o tratamento da TB MDR é verdadeira?**

A. A estratégia de acrescentar um único fármaco a esquemas de retratamento é custo-efetiva.

B. A terapia empírica é tão satisfatória quanto o esquema individualizado para a sensibilidade a fármacos.

C. A aquisição de resistência a fármacos adicionais é improvável.

D. A duração padrão do tratamento (6 meses) é adequada.

E. Atualmente, dispõe-se de novos fármacos com atividade potente.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é verdadeira sobre o tratamento da infecção latente por TB (ILTB)?**

- A. Há um efeito prolongado em indivíduos infectados pelo HIV.
- B. Um esquema de 12 doses de rifapentina-isoniazida é efetivo.
- C. O tratamento exige um resultado positivo do TCT e do IGRA.
- D. Não há necessidade de monitoramento dos efeitos adversos.
- E. O rastreamento em pacientes infectados pelo HIV em contextos com recursos limitados exige radiografia de tórax e cultura.

Concluir questão

# 309 MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

STEVEN M. HOLLAND

## DEFINIÇÃO

As micobactérias não tuberculosas geralmente compreendem um número crescente de micobactérias distintas de *Mycobacterium tuberculosis* e seus parentes próximos (ver Capítulo 308) bem como de *M. leprae* (ver Capítulo 310). Outros termos empregados incluem *micobactérias atípicas*, *micobactérias distintas da tuberculose* e *micobactérias ambientais*. O número de micobactérias não tuberculosas está aumentando rapidamente como resultado do advento do sequenciamento do DNA para o estabelecimento de critérios de classificação de espécies. Por conseguinte, o número de espécies de micobactérias não tuberculosas subiu para quase 170 e deve continuar crescendo no futuro próximo.

## Os patógenos

A identificação de qualquer micobactéria exige que os testes apropriados sejam desenvolvidos com antecipação e realizados, visto que os testes microbiológicos de rotina não identificam esses microrganismos. Normalmente, as micobactérias não tuberculosas são detectadas pela primeira vez em esfregaços álcool-acidorresistentes de amostras de escarro ou de outros líquidos corporais. Quando a quantidade de microrganismos é alta, as micobactérias podem ser visualizadas na coloração de Gram como bacilos gram-positivos em cordões, porém esse achado não é confiável. A primeira etapa na identificação do microrganismo consiste em solicitar o esfregaço (álcool-acidorresistente ou fluorocrômico) e a cultura apropriados. As micobactérias não tuberculosas são amplamente diferenciadas em formas de crescimento rápido (< 7 dias) e formas de

crescimento lento (> 7 dias). Por outro lado, *M. tuberculosis* normalmente leva 2 ou mais semanas para crescer. A formação de pigmento na presença de luz (fotocromógenos), no escuro (escotocromógenos) e a sua ausência (não cromógenos) também foram utilizadas para ajudar a classificar as micobactérias não tuberculosas. O diagnóstico atual utiliza métodos bioquímicos, ácido nucleico ou composição da parede celular em cromatografia líquida de alta eficiência para definição da espécie (Tabela 309.1). Para fins de diagnóstico, prognóstico e tratamento, a identificação de micobactérias não tuberculosas deve ser efetuada até o nível de espécie.

## EPIDEMIOLOGIA

As micobactérias não tuberculosas, como grupo, são ubíquas no solo e na água e, com frequência, são encontradas em certos animais, mas raramente causam doença em seres humanos. Existem pouquíssimos casos de transmissão de micobactérias não tuberculosas entre seres humanos. Entretanto, *M. massiliense* tem causado surtos de infecção em centros de fibrose cística. Como essas infecções não são notificadas às agências de saúde e sua identificação é, algumas vezes, problemática, não se dispõe de dados confiáveis sobre a incidência e a prevalência. Entretanto, nos EUA, os isolados de micobactérias não tuberculosas excederam os de *M. tuberculosis* durante muitos anos. Por exemplo, em pacientes com fibrose cística (ver Capítulo 83), as taxas de infecção clínica por micobactérias não tuberculosas variam até 40%, porém até mesmo um maior número de pacientes abriga o microrganismo. A distinção entre doença ativa e presença do microrganismo como comensal continua problemática. Outros grupos de pacientes, como os que apresentam bronquiectasia, também têm taxas elevadas, porém não definidas, de infecção por micobactérias não tuberculosas.[1] A maior parte das doenças por micobactérias não tuberculosas na América do Norte é causada por *M. kansasii*, pelo complexo *M. avium* (MAC)[2] e por *M. abscessus*.

## BIOPATOLOGIA

Como a exposição é essencialmente universal, e a doença é rara, as defesas normais do hospedeiro contra micobactérias não tuberculosas precisam ser

altamente efetivas. Por esse motivo, os indivíduos saudáveis nos quais a doença se desenvolve precisam ter fatores de suscetibilidade específicos que possibilitam o estabelecimento dessas infecções, a multiplicação dos microrganismos e a produção de doença.

**Tabela 309.1** Micobactérias não tuberculosas comuns.

| MICRORGANISMO | DOENÇA |
|---|---|
| **MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE CRESCIMENTO RÁPIDO** | |
| *M. abscessus* | Pulmão, disseminada, linfonodos |
| *M. chelonae* | Pele |
| *M. fortuitum* | Infecções de acesso vascular, pulmão |
| *M. smegmatis* | Quase nunca associado à doença |
| **MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE CRESCIMENTO LENTO** | |
| Complexo *M. avium* | Pulmão, disseminada, linfonodos |
| *M. kansasii* | Pulmão |
| *M. marinum* | Pele, tendões (granuloma de aquário) |
| *M. xenopi* | Pulmão |

| | |
|---|---|
| *M. simiae* | Pulmão |
| *M. szulgai* | Pulmão |
| *M. malmoense* | Pulmão |
| *M. scrofulaceum* | Linfonodo |
| *M. haemophilum* | Disseminada, pele |
| *M. genavense* | Disseminada |
| *M. ulcerans* | Pele (úlcera de Buruli; produtor de toxina) |
| *M. neoarum* | Disseminada |
| *M. celatum* | Disseminada |
| *M. gordonae* | Quase nunca causa doença |
| Complexo *M. terrae* | Disseminada |

*M. = Mycobacterium.*

Com o advento da infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV), os linfócitos T $CD4^+$ foram identificados como efetores-chave contra as micobactérias não tuberculosas. Foi constatado que grande parte da base genética da suscetibilidade à infecção por micobactérias não tuberculosas fora da infecção pelo HIV deve-se a mutações específicas nas vias de síntese e à resposta da interferona (IFN)-γ/interleucina (IL)-12. Entretanto, apenas cerca de 70% dos casos disseminados não associados à infecção pelo HIV apresentam um diagnóstico genético, e as causas genéticas de predisposição à doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas ainda são muito raras.

Normalmente, as micobactérias são fagocitadas por macrófagos, que respondem com a produção de IL-12, um heterodímero composto de p35 e p40, que em conjunto constituem a IL-12p70 (Figura 309.1). A IL-12 ativa

os linfócitos T e as células *natural killer* (NK) por meio da ligação a seu receptor (composto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R), resultando em fosforilação de STAT4 (transdutor de sinal e ativador da transcrição 4). A estimulação da IL-12 leva à produção e à secreção de IFN-γ, que ativa os neutrófilos e os macrófagos para produzir oxidantes reativos e aumentar a apresentação do complexo principal de histocompatibilidade e receptores Fc. A IFN-γ produz sinais por meio de seu receptor (composto de IFN-γR1 e IFN-γR2), levando, assim, à fosforilação de STAT1, que, por sua vez, regula genes responsivos à IFN-γ, como aqueles envolvidos na produção de IL-12 e do fator de necrose tumoral (TNF)-α. Por conseguinte, a alça de retroalimentação positiva entre a IFN-γ e a IL-12/IL-23 é fundamental na resposta imune às micobactérias e a outras infecções intracelulares (principalmente *Salmonella*, *Histoplasma*, *Coccidioides*). O advento dos potentes inibidores do TNF-α, como o infliximabe, o adalimumabe, o certolizumabe, o etanercepte e o golimumabe (ver Capítulo 33), proporcionou a capacidade de neutralizar essa citocina de importância crítica, que, em certas ocasiões, resulta em infecções micobacterianas e fúngicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Doença disseminada

A doença disseminada por micobactérias não tuberculosas secundária à infecção por MAC costumava ser frequente na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada, porém agora tornou-se incomum na América do Norte, em razão da profilaxia do MAC e do melhor tratamento da infecção pelo HIV. A porta de entrada era o intestino, com disseminação para a medula óssea e a corrente sanguínea. As micobactérias de crescimento rápido, como *M. fortuitum*, algumas vezes infectam os acessos vasculares profundos. A infecção disseminada grave observada em pacientes com defeitos imunes normalmente está associada a mal-estar, febre e perda de peso e, com frequência, é acompanhada de organomegalia e linfadenopatia. O comprometimento disseminado (dois ou mais órgãos) em crianças sem causa iatrogênica subjacente deve exigir sempre uma investigação da via da IFN-γ/IL-12.[3] A osteomielite

micobacteriana não tuberculosa é particularmente comum na presença de mutações negativas dominantes de IFN-γR1. Um homem com dentes cônicos ou em forma de cavilha, ou com um padrão anormal de cabelos e infecção disseminada por micobactérias não tuberculosas deve ser avaliado à procura de defeitos na via que ativa o fator nuclear (NK) κB. Alguns pacientes com infecções disseminadas por microrganismos de crescimento rápido (predominantemente *M. abscessus*) apresentam altos títulos de anticorpos contra a IFN-γ.

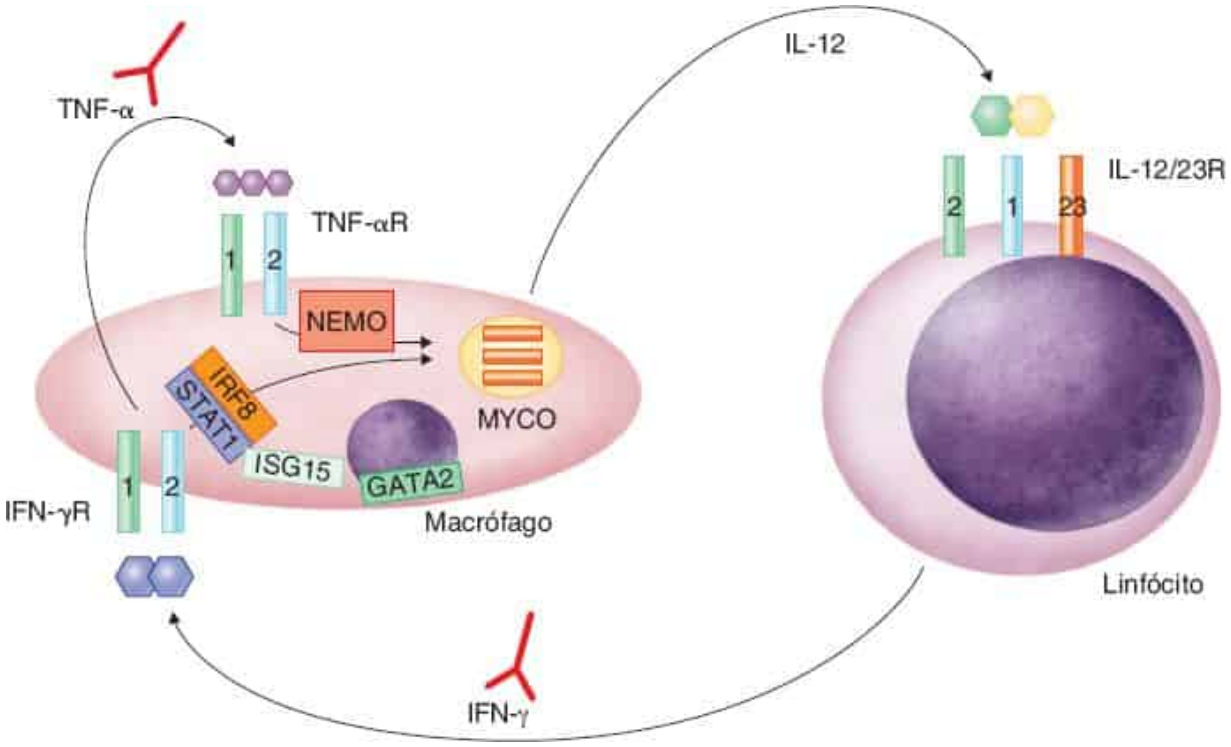


**FIGURA 309.1 Esquematização de interações críticas das citocinas entre macrófagos infectados, linfócitos T e *natural killer*.** Os microrganismos (MYCO) infectam os macrófagos com liberação da interleucina (IL)-12 heterodimérica. Essa interleucina atua sobre o complexo receptor IL-12/23 e leva à produção de interferona (IFN)-γ homodimérica. A IFN-γ atua sobre o seu receptor para estimular a produção do fator de necrose tumoral (TNF)-α e matar microrganismos intracelulares, como micobactérias, salmonelas e alguns fungos. O TNF-α homotrimérico atua sobre o seu próprio receptor e também contribui para a destruição dos microrganismos intracelulares. Tanto a IFN-γ quanto o TNF-α levam à suprarregulação da IL-12. Os anticorpos bloqueadores de TNF-α atuam ao bloquear o ligante (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe) ou ao fornecer um receptor solúvel (etanercepte). Foram identificadas mutações em ambas as cadeias de IFN-γR, IL-12p40 e IL-12Rβ1, IL-12Rβ2 e em elementos de sinalização para IFN-γR e TNF-αR por meio de sua predisposição a infecções

micobacterianas. IRF8 = fator de regulação de interferona 8; ISG = gene estimulado por interferona; NEMO = modulador essencial do fator nuclear kappa B; STAT1 = transdutor de sinal e ativação da transcrição 1.

## Doença pulmonar

A doença pulmonar causada por micobactérias não tuberculosas é, de longe, a forma mais comum da infecção na América do Norte. Os fatores predisponentes incluem doença pulmonar subjacente, como bronquiectasia (ver Capítulo 84), pneumoconiose (ver Capítulo 87), doença pulmonar obstrutiva crônica (ver Capítulo 82), discinesia ciliar primária e fibrose cística.[4] As manifestações da infecção por *M. kansasii* podem ser muito semelhantes às da tuberculose (ver Capítulo 308) e consistem em hemoptise, dor torácica e doença pulmonar cavitária. A infecção por MAC ocorre mais comumente em mulheres na sexta ou sétima décadas de vida, que apresentaram tosse intermitente incômoda e fadiga durante meses a anos, com ou sem produção de escarro ou dor torácica. A bronquiectasia e a infecção micobacteriana não tuberculosa frequentemente coexistem e progridem de maneira sucessiva, tornando difícil determinar a causa. Quando comparadas com homens tabagistas com doença cavitária do lobo superior, que tendem a ser portadores da mesma cepa de MAC indefinidamente, as mulheres não fumantes com bronquiectasia nodular tendem a apresentar simultaneamente diversas cepas, as quais mudam ao longo da evolução da doença. Pacientes com proteinose alveolar pulmonar (ver Capítulo 85) estão propensos a infecções pulmonares por micobactérias não tuberculosas e por *Nocardia*, refletindo, provavelmente, sua associação a autoanticorpos antifator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (anti-GM-CSF) e comprometimento da função dos macrófagos alveolares. Os distúrbios da motilidade esofágica, como acalasia (ver Capítulo 129), têm sido associados à doença pulmonar, particularmente aquela causada por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido, como *M. abscessus*. É importante assinalar que a doença pulmonar raramente se dissemina, ilustrando que os defeitos que levam ao comprometimento pulmonar isolado são específicos do epitélio respiratório,

enquanto os defeitos que conduzem à doença disseminada afetam as células imunes. Por conseguinte, a avaliação da doença pulmonar isolada deve concentrar-se em causas do sistema respiratório.[5]

## Linfonodos cervicais

A linfadenopatia cervical isolada, que mais frequentemente é causada por MAC, constitui a forma mais comum de infecção por micobactérias não tuberculosas em crianças pequenas na América do Norte. Em geral, o microrganismo é o MAC, mas outras micobactérias não tuberculosas também podem causar a doença. O intumescimento cervical frequentemente é firme e relativamente indolor, com escassez de sinais sistêmicos. Como o diagnóstico diferencial de adenopatia indolor (ver Capítulo 159) inclui a neoplasia maligna, muitas dessas infecções são diagnosticadas de modo incidental na biopsia. Em geral, as fístulas locais regridem por completo com ressecção ou antibioticoterapia ou ambas.

## Doença da pele e tecidos moles

*Mycobacterium marinum* causa infecções cutâneas, habitualmente pápulas ou úlceras, que estão associadas à exposição à água e são conhecidas como "granuloma de aquário".[6] Numerosos surtos de infecções da pele provocados por micobactérias de crescimento rápido (particularmente *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*) foram decorrentes de contaminação da pele por instrumentos empregados em intervenções cirúrgicas (particularmente cirurgia estética), injeções e outros procedimentos.[7] Normalmente, essas infecções são acompanhadas por nódulos subcutâneos dolorosos, eritematosos e drenagem, habitualmente sem febre ou sintomas sistêmicos associados.

# DIAGNÓSTICO

As micobactérias não tuberculosas constituem, agora, as micobactérias mais comumente isoladas de seres humanos na América do Norte.[8] O teste cutâneo tuberculínico convencional (derivado proteico purificado [PPD]) desencadeia uma resposta celular aos antígenos micobacterianos secretados. Infelizmente, o teste do PPD não diferencia adequadamente a infecção por

micobactérias não tuberculosas da tuberculose, embora reações grandes do PPD (> 15 mm) indiquem mais comumente tuberculose. Com o declínio progressivo na tuberculose ativa nos EUA, as micobactérias não tuberculosas tendem a ser responsáveis por uma proporção significativa de reatividade ao PPD. Ensaios de liberação de IFN-γ (IGRA) mais recentes, que incubam sangue com proteínas recombinantes relativamente específicas da tuberculose, induzem a secreção de IFN-γ pelas células T, ajudando, assim, a esclarecer se a reatividade ao PPD é decorrente da tuberculose; entretanto, *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum* apresentam reatividade cruzada em alguns IGRA.

O isolamento de micobactérias não tuberculosas de amostras de sangue fornece uma evidência clara de doença. Entretanto, como as micobactérias não tuberculosas de crescimento lento normalmente não crescem bem em meios de hemocultura de rotina, deve-se suspeitar do diagnóstico para o seu estabelecimento. O isolamento de micobactérias não tuberculosas de uma amostra de biopsia constitui uma forte evidência de infecção, porém ocorrem casos de contaminação laboratorial. A identificação de microrganismos em cortes corados de material de biopsia confirma a autenticidade da cultura. Algumas micobactérias não tuberculosas incomuns exigem temperaturas de incubação mais baixas ou aditivos especiais para o seu crescimento (p. ex., *M. haemophilum*).

O aspecto radiográfico da doença por micobactérias não tuberculosas no pulmão varia de normal até a presença de nódulos, bronquiectasia, doença alveolar e cavitação extensa, semelhante àquela observada na tuberculose (Figura 309.2). O isolamento de micobactérias não tuberculosas de amostras respiratórias depara-se com problemas especiais de sensibilidade e especificidade. *Mycobacterium gordonae* é isolado, com frequência, de amostras respiratórias, e acredita-se que ele quase nunca seja um patógeno real. Muitos pacientes, em particular os que apresentam bronquiectasia, terão, em certas ocasiões, micobactérias não tuberculosas em cultura de escarro, sem que esses microrganismos sejam visualizados em esfregaço. Existem critérios específicos para o diagnóstico definitivo de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas para MAC, *M. abscessus* e *M. kansasii*, porém eles também constituem, provavelmente, boas diretrizes para outras micobactérias não tuberculosas. Um diagnóstico positivo exige

crescimento de micobactérias não tuberculosas em duas de três amostras de escarro, independentemente dos achados de esfregaço; uma amostra alveolar broncoscópica positiva, independentemente dos achados de esfregaço; ou uma amostra de biopsia de parênquima pulmonar com inflamação granulomatosa ou detecção de micobactérias em cortes e micobactérias não tuberculosas em cultura.

Uma vez isoladas, a identificação das micobactérias não tuberculosas é importante, visto que determinará a classe de antimicobacterianos para o tratamento. Muitos laboratórios utilizam agora sondas de DNA para identificar MAC, *M. gordonae* e *M. kansasii*.[9] O teste de sensibilidade a fármacos apresenta valor limitado e, em grande parte, não comprovado, embora o teste de sensibilidade à claritromicina para MAC e o teste de sensibilidade à rifampicina para *M. kansasii* estejam indicados. Os isolados iniciais de MAC que não foram expostos a macrolídios quase sempre são sensíveis a esses fármacos. Quaisquer micobactérias não tuberculosas que tenham demonstrado resistência a um ciclo de agentes antimicrobianos provavelmente devem ser submetidas a um antibiograma.

**FIGURA 309.2 Tomografia computadorizada de tórax de um paciente com infecção pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*.** As *setas* indicam bronquiectasia. Observar a extensa destruição do lobo superior esquerdo e a reação pleural difusa. Além disso, o pulmão esquerdo é menor do que o direito em consequência da perda extensa de parênquima pulmonar.

## PREVENÇÃO

A prevenção da doença por MAC em pacientes infectados pelo HIV é iniciada quando a contagem de linfócitos T $CD4^+$ for inferior a 50 células/ $\mu\ell$. A azitromicina, 1.200 mg/semana; a claritromicina, 1.000 mg/dia; e a rifabutina, 300 mg/dia, são efetivas.

## TRATAMENTO

Raramente o início de um tratamento de infecções micobacterianas não tuberculosas é uma emergência, visto que esses microrganismos são de crescimento relativamente lento e causam infecções crônicas que evoluem ao longo de um período

de semanas a anos, e não de horas a dias. Por conseguinte, não há necessidade, em geral, de terapia empírica, e aconselha-se a identificar a espécie antes de iniciar esquemas complexos, muitas vezes mal tolerados e potencialmente tóxicos.[10] À semelhança da tuberculose, a terapia com um único medicamento quase sempre está associada ao surgimento de resistência antimicrobiana e, portanto, é fortemente desaconselhada.

Com frequência, a infecção por MAC exige terapia complexa com múltiplos fármacos, cuja base é um macrolídio (claritromicina ou azitromicina), etambutol e uma rifamicina (rifampicina ou rifabutina). Na doença disseminada por micobactérias não tuberculosas em pacientes infectados pelo HIV, o uso de rifamicinas representa um problema especial, em decorrência das interações medicamentosas com inibidores da protease. Na doença pulmonar por MAC, a administração dos fármacos 3 vezes/semana tem sido utilizada com sucesso. A duração do tratamento é prolongada, geralmente de 12 meses após conversão da cultura e, normalmente, por um período total de pelo menos 18 meses. Outros fármacos com atividade contra o MAC incluem aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e clofazimina. A ressecção pulmonar adjuvante está associada a uma taxa de complicações relativamente alta, mas também pode proporcionar um alto nível de sucesso em pacientes selecionados que não respondem de modo satisfatório ao tratamento antibiótico isolado.[11]

A doença pulmonar por *M. kansasii* assemelha-se à tuberculose em muitos aspectos e também é tratada efetivamente com isoniazida (300 mg/dia), rifampicina (600 mg/dia) e etambutol (15 mg/kg/dia). O tratamento deve continuar até que as culturas permaneçam negativas durante pelo menos 1 ano. Outros medicamentos com atividade muito alta contra *M. kansasii* incluem claritromicina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Nas úlceras cutâneas causadas por *M. ulcerans*, que é sensível a temperaturas acima de 37°C, a termoterapia local é altamente efetiva e segura.[12]

As micobactérias de crescimento rápido representam problemas terapêuticos especiais. A doença extrapulmonar em um hospedeiro imunocompetente resulta habitualmente de inoculação (p. ex., cirurgia, injeção, traumatismo) ou de infecção do vascular e, com frequência, é tratada com sucesso com um macrolídio ou outro fármaco (com base na sensibilidade *in vitro*), juntamente com a remoção do foco agressor. Por outro lado, a doença pulmonar, particularmente aquela causada por *M. abscessus*, é de erradicação extremamente difícil, embora ciclos repetidos de tratamento sejam, em geral, efetivos para reduzir a carga infecciosa e os sintomas. Em geral, a terapia inclui um macrolídio, juntamente com um agente intravenoso, como amicacina, um carbapeném, cefoxitina ou tigeciclina. Outros agentes orais utilizados de acordo com o teste de sensibilidade *in vitro* e a tolerância incluem fluoroquinolonas, doxiciclina e linezolida. A amicacina inalada também pode ser uma opção para as infecções pulmonares refratárias ao tratamento.[13]

O tratamento das outras micobactérias não tuberculosas não está tão bem definido, porém os macrolídios e os aminoglicosídeos são habitualmente efetivos, com acréscimo de outros agentes, quando indicado. Recomenda-se fortemente obter o parecer de um especialista nos casos de infecções por micobactérias não tuberculosas difíceis ou incomuns.

## PROGNÓSTICO

O efeito da infecção por micobactérias não tuberculosas sobre a longevidade está estreitamente ligado à condição subjacente (p. ex., defeito da via da IFN-γ/IL-12, fibrose cística). Sem tratamento ou com tratamento inadequado, os sintomas são intrusivos, e as infecções podem levar a complicações fatais, incluindo infecção fulminante ou destruição pulmonar grave.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spaulding AB, Lai YL, Zelazny AM, et al. Geographic distribution of nontuberculous mycobacterial species identified among clinical isolates in the United States, 2009-2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1655-1661.
2. Busatto C, Vianna JS, da Silva LVJ, et al. Mycobacterium avium: an overview. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019;114:127-134.
3. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:968-980.
4. Park IK, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:217-224.
5. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392:880-890.
6. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous mycobacteria: skin and soft tissue infections. *Dermatol Clin*. 2015;33:563-577.
7. Misch EA, Saddler C, Davis JM. Skin and soft tissue infections due to nontuberculous mycobacteria. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-17.
8. Abubakar I, Gupta RK, Rangaka MX, et al. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria 2017. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1248-1253.
9. Ustinova VV, Smirnova TG, Sochivko DG, et al. New assay to diagnose and differentiate between *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019;114:17-23.
10. Philley JV, Griffith DE. Medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Thorac Surg Clin*. 2019;29:65-76.

11. Mitchell JD. Surgical treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Thorac Surg Clin*. 2019;29:77-83.
12. Vogel M, Bayi PF, Ruf MT, et al. Local heat application for the treatment of Buruli ulcer: results of a phase II open label single center non comparative clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2016;62:342-350.
13. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:814-823.

**O teste de sensibilidade inicial para o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) é recomendado e validado para qual ou quais dos seguintes fármacos?**

- A. Rifamicinas.
- B. Macrolídios.
- C. Aminoglicosídeos.
- D. Etambutol.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**A infecção pulmonar pelo MAC está associada a qual das seguintes condições subjacentes?**

- A. Fibrose cística.
- B. Discinesia ciliar primária.
- C. Bronquiectasia.
- D. Pneumoconiose.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**A infecção disseminada pelo MAC está associada a qual das seguintes condições?**

- A. Mutações no receptor de interleucina (IL)-12.
- B. Mutações no receptor de interferona (IFN)-γ.
- C. Mutações em *STAT1*.
- D. Anticorpos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF).
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Os ensaios de liberação de interferona gama (IGRA) utilizam antígenos encontrados na tuberculose (p. ex.,**

**ESAT-6, CFP-10) para induzir a interferona gama *in vitro*. Quais dos microrganismos não tuberculosos exibem reação cruzada nesse ensaio?**

- A. *Mycobacterium gordonae*, *M. smegmatis* e complexo *M. abscessus*.
- B. MAC, *M. neoaurum* e *M. chelonae*.
- C. *Mycobacterium kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*.
- D. BCG, *M. genavense* e *M. hemophilum*.
- E. *Mycobacterium ulcerans*, *M. xenopi* e *M. simiae*.

Concluir questão

**A osteomielite por micobactérias não tuberculosas (MNT) é rara na ausência de imunodeficiência genética. Que tipo de imunodeficiência está mais associada a essa forma de infecção?**

- A. Doença granulomatosa crônica.
- B. Terapia com anticorpo anti-TNF.
- C. Deficiência recessiva de IFN-γR.
- D. Deficiência negativa dominante de IFN-γR.

E. HIV avançado.

Concluir questão

310

# HANSENÍASE

JOEL D. ERNST

## DEFINIÇÃO

A hanseníase (doença de Hansen) é uma infecção crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, uma bactéria álcool-acidorresistente de crescimento lento, que ainda não consegue ser cultivada *in vitro*. A hanseníase é encontrada em todo o mundo, embora três países de alta prevalência (Índia, Brasil e Indonésia) respondam, atualmente, por mais de 80% dos casos notificados.[1] As principais manifestações da infecção por *M. leprae* ocorrem na pele e nos nervos periféricos. Classicamente, as lesões cutâneas da hanseníase são hipopigmentadas, hipoestésicas ou anestésicas e não pruriginosas. Pode haver dano aos nervos periféricos pela infecção direta por *M. leprae* ou pela resposta imune à infecção; o resultado consiste em perda da sensibilidade e da função motora. A morbidade adicional deve-se à disfunção dos nervos periféricos, incluindo lesões traumáticas e queimaduras indolores, infecções bacterianas secundárias, atrofia e contraturas musculares. A hanseníase por si só não constitui uma causa de morte, porém a debilidade associada à doença contribui para o agravamento da pobreza e para a probabilidade de morte por desnutrição e outras infecções. Apesar da baixa transmissibilidade de *M. leprae* e da capacidade de cura da hanseníase por meio de terapia com múltiplos fármacos, ela continua sendo uma doença estigmatizada, que pode representar um desafio para o diagnóstico e a terapia.

## O patógeno

*Mycobacterium leprae* é um bacilo álcool-acidorresistente, que dispõe de uma parede celular rica em ácido micólico e uma única membrana. Apesar

de quase 150 anos de esforços, *M. leprae* ainda não é cultivável *in vitro*. Para a sua caracterização bioquímica e estrutural, ele pode crescer em grandes quantidades em tatus-galinha (*Dasypus novemcinctus*), e a inoculação nos coxins das patas de camundongos atímicos possibilita a semiquantificação dos bacilos viáveis.

O genoma de *M. leprae* consiste em 3.268.203 pares de base (pb), em comparação com o de *Mycobacterium tuberculosis* de 4.411.529 pb, e o número de genes expressos de *M. leprae* é aproximadamente 60% menor que o de *M. tuberculosis*. Como *M. leprae* e *M. tuberculosis* provavelmente evoluíram a partir de um ancestral micobacteriano comum, *M. leprae* parece ter perdido cerca de 2.000 genes desde que houve essa divergência, tornando-o dependente de nichos ecológicos especializados para sua sobrevivência. Entre os genes que estão ausentes no *M. leprae* destacam-se os do complexo *mbt*, cujos produtos estão envolvidos na aquisição bacteriana de ferro. *Mycobacterium leprae* também carece de muitos dos genes para a biossíntese e a modificação de lipídios, que são característicos de *M. tuberculosis.* A sequência do genoma também possibilitou uma abordagem direta para a identificação de 16 cepas de *M. leprae* de fontes geograficamente diversas. Análises da sequência do genoma revelaram que a hanseníase foi introduzida nos EUA a partir da Europa e também facilitou a descoberta de que os tatus no sudeste do país são dotados da mesma cepa singular dos pacientes com hanseníase nascidos na mesma região, sugerindo que os tatus podem constituir um reservatório do patógeno nesse local.

## EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase é encontrada em todo o mundo, embora a forma endêmica esteja ausente no norte da Europa, onde esteve presente até o século XIX. A prevalência global da hanseníase é de cerca de 175 mil casos conhecidos, e a incidência atual é de cerca de 211 mil. De acordo com o Plano Estratégico para Eliminação da Hanseníase da Organização Mundial da Saúde (OMS),

um paciente recém-diagnosticado que foi tratado por meio de terapia com múltiplos medicamentos é retirado do registro de prevalência, o que explica a prevalência mais baixa do que a incidência dessa infecção crônica. Desde o início do Plano Estratégico da OMS (cujo objetivo é eliminar a hanseníase como problema de saúde pública, isto é, uma prevalência de menos de 1 em 10 mil em todas as regiões), estima-se que 16 milhões de pessoas com hanseníase tenham sido curadas.

Apesar do sucesso da terapia com múltiplos fármacos, a hanseníase continua sendo um problema de saúde pública em 14 países, sendo a Índia, o Brasil e a Indonésia os que têm atualmente o maior número de casos. Embora a transmissão doméstica da hanseníase seja extremamente rara nos EUA, 178 casos de hanseníase foram diagnosticados em 2015, incluindo imigrantes da Índia, do Brasil, das Filipinas, da República Dominicana e do México. Como a hanseníase não é altamente transmissível, ela não é considerada uma doença de viajantes, com exceção dos imigrantes.

A incapacidade de cultivar *M. leprae in vitro* tem sido um grande obstáculo à compreensão dos modos de transmissão e dos reservatórios do microrganismo. Estudos observacionais revelam uma baixa frequência da hanseníase em viajantes casuais ou em residentes temporários de regiões de alta incidência, indicando, assim, que *M. leprae* não é altamente transmissível, conforme já mencionado. Mesmo em áreas de alta incidência, é raro haver agrupamentos de casos de hanseníase fora de famílias ou outras aglomerações com contato próximo prolongado. Acredita-se que a transmissão de *M. leprae* ocorra comumente por via respiratória, visto que as secreções nasais dos indivíduos com hanseníase multibacilar podem conter $10^7$ bacilos viáveis por mililitro. Além disso, acredita-se que a transmissão de *M. leprae* ocorra por meio de contato com solo contaminado, embora não se tenha constatado que o solo seja um reservatório dos bacilos.

## BIOPATOLOGIA

### Imunologia

Existe uma correlação inversa entre o número de linfócitos e o número de bactérias álcool-acidorresistentes presentes nas lesões cutâneas. As lesões

tuberculoides apresentam linfócitos em quantidades abundantes, granulomas bem formados e poucas bactérias (por esse motivo, essa forma de hanseníase é também denominada *paucibacilar*). Por outro lado, as lesões dirmorfa e *virchowiana* apresentam um número muito pequeno de linfócitos, granulomas pouco organizados ou nenhum granuloma e um grande número de bactérias (também denominada *hanseníase multibacilar*). Entre esses extremos polares, existem formas intermediárias que representam um *continuum* dos achados histopatológicos e bacteriológicos, denominadas *borderline tuberculoide*, *borderline* e *borderline virchowiana* (Figura 310.1). Além da correlação existente com o número de bactérias nas lesões individuais, as formas polares de hanseníase correlacionam-se com o número total de lesões cutâneas em um paciente individual: a hanseníase tuberculoide exibe poucas (< 5) lesões, enquanto a hanseníase virchowiana se caracteriza por múltiplas lesões (≥ 5, até centenas).

A hanseníase constitui um paradigma para o efeito da resposta imune celular a um patógeno bacteriano sobre as manifestações clínicas da infecção.[2] Os indivíduos que desenvolvem uma resposta imune de células T auxiliares 1 ($T_H1$) (caracterizada por células T antígeno-específicas, que produzem interferona [IFN]-γ, linfotoxina [LTA] ou interleucina [IL]-2 e nenhuma IL-4 ou IL-5) a *M. leprae* exibem poucas lesões cutâneas e poucas bactérias dentro delas (hanseníase paucibacilar).[3] Em contrapartida, os indivíduos nos quais há desenvolvimento de uma resposta imune $T_H2$ (células T que produzem pouca IFN-γ, linfotoxina ou IL-2, mas que produzem IL-4, IL-5 e IL-13) apresentam um maior número de lesões cutâneas e um grande número de bactérias nelas (hanseníase multibacilar). A produção de IL-17 é prevalente em indivíduos com hanseníase paucibacilar, enquanto um predomínio de células T reguladoras (Treg) e as citocinas que elas produzem (IL-10 e TGF-β) estão associados à hanseníase multibacilar. O principal determinante da resposta imune diferencial a *M. leprae* não está totalmente elucidado, porém evidências substanciais indicam que polimorfismos genéticos do hospedeiro contribuem para a probabilidade de hanseníase paucibacilar *versus* multibacilar. A ativação do complemento provavelmente está envolvida na patogenia da reação reversa e do eritema nodoso da hanseníase.

## Patogenia da lesão nervosa

A lesão de nervos periféricos, que representa a consequência mais importante da infecção por *M. leprae*, é observada em todas as formas de hanseníase e constitui a base das complicações da infecção, com contribuição de diversos mecanismos. *Mycobacterium leprae* invade as células de Schwann, as células gliais dos nervos periféricos,[4] que formam uma unidade funcional com os axônios dos nervos periféricos e são circundadas por laminina-2, uma proteína de matriz extracelular neuroespecífica. O domínio G da laminina-2 pode ligar-se simultaneamente a *M. leprae* e ao receptor da laminina da célula de Schwann, o alfadistroglicano. Após a sua ligação e internalização pelas células de Schwann, *M. leprae* pode causar desmielinização direta dos nervos periféricos na ausência de uma resposta imune, aparentemente por meio de sinalização por intermédio de ErbB2 e Erk1/2.

### Genética

Casos de hanseníase agrupam-se em famílias, em parte pelo ambiente compartilhado e pela exposição semelhante, mas também provavelmente por determinantes genéticos de suscetibilidade. Os *loci* genéticos cujos variantes alélicos estão relacionados com alteração da suscetibilidade à infecção por *M. leprae* incluem *PARK2*, *NRAMP1*, *TNF*, *TLR1*, *FCN2*, *LTA*, *NOD2*, *RIPK2*, *IL23R*, *RAB32*, *CTSB*, *BATF3* e *MED30*. A parkina, o produto de *PARK2*, é uma ubiquitina E3 ligase, que promove a autofagia e a morte das bactérias intracelulares, incluindo micobactérias. O *NRAMP1*, o *NOD2*, o *RIPK2* e o *TNF* são expressos por macrófagos, e diferenças quantitativas ou temporais em sua expressão podem explicar as diferenças na suscetibilidade inata à infecção. CTSB codifica a catepsina B, que está envolvida na clivagem de peptídios para apresentação de antígenos HLA da classe II; BATF3 é um fator de transcrição que regula a produção de citocinas e a diferenciação de células dendríticas. TLR1 e ficolina-2 são moléculas de reconhecimento padrão, que reconhecem lipopeptídios e polissacarídeos bacterianos, respectivamente, enquanto NOD2 e sua

quinase RIPK2 a jusante estão envolvidos em respostas ao peptidoglicano bacteriano. A variação genética na proteína de interação de *toll* também está associada a uma suscetibilidade à hanseníase e suas manifestações cutâneas. A sobreposição observada nos genes de suscetibilidade para a hanseníase e a doença de Crohn sugere um ou mais mecanismos compartilhados de patogenia. Os genes com polimorfismos associados a uma predisposição a formas clínicas distintas de hanseníase (*i. e.*, virchowiana *versus* tuberculoide) incluem HLA-DRB1*1501 e HLA-DRB1*1502, *NRAMP1*, *TNF*, *IL-10* e *TAP2*; recentemente, um RNA não codificante longo (lncRNA) foi implicado em reações do tipo I na hanseníase.

Além do dano direto causado por *M. leprae* aos nervos periféricos, a resposta imune na hanseníase também contribui para a lesão dos nervos. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)-α, a IL-1B, a IL-17 e a IFN-γ, são particularmente proeminentes nas lesões durante as reações reversas, quando ocorre lesão nervosa irreversível. Como essas moléculas podem contribuir para a lesão tecidual inflamatória e induzir apoptose das células de Schwann *in vitro*, é provável que esses mediadores possam desempenhar um papel ativo na lesão nervosa. As reações reversas também se caracterizam por um aumento no número de linfócitos T $CD4^+$ nas lesões, e pelo menos algumas dessas células $CD4^+$ exibem um fenótipo citotóxico e matam as células de Schwann infectadas por *M. leprae* por meio de secreção do conteúdo dos grânulos citotóxicos, dependente de antígenos e do complexo principal de histocompatibilidade da classe II. Ainda não foi estabelecido se esses mecanismos de lesão nervosa ocorrem na hanseníase tuberculoide crônica, porém observa-se a presença de citocinas semelhantes e linfócitos T nas lesões tuberculoides.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações mais comuns da hanseníase envolvem a pele e os nervos periféricos e são determinadas pela polaridade da doença: paucibacilar (tuberculoide) ou multibacilar (virchowiana).[5] Em geral, o início da hanseníase é insidioso. Dependendo da forma da doença, a dormência pode constituir uma queixa ou achado inicial, e as lesões cutâneas podem tornar-se aparentes somente meses ou anos mais tarde. A classificação da

hanseníase como tuberculoide, virchowiana ou uma das formas *borderline* baseia-se na combinação de exame clínico, do número de bactérias identificadas em esfregaços de linfa cutânea ou amostras de biopsia de pele e do aspecto histológico. Como a natureza das possíveis complicações e o ciclo específico de quimioterapia são determinados pela forma de hanseníase, o diagnóstico e a classificação acurados são essenciais.

## Hanseníase tuberculoide

A hanseníase tuberculoide caracteriza-se pela presença de menos do que 5 lesões cutâneas, que normalmente consistem em máculas hipopigmentadas ou eritematosas, com bordas eritematosas elevadas e centro atrófico (Figura 310.2). Em geral, as lesões cutâneas na hanseníase tuberculoide são hipoestésicas ou anestésicas; na presença de múltiplas lesões, sua distribuição é assimétrica. As lesões cutâneas podem ser grandes e são mais comumente encontradas na face, no tronco ou nos membros; entretanto, não são encontradas nas axilas, na virilha, no períneo ou no couro cabeludo, presumivelmente em decorrência da preferência de *M. leprae* por temperaturas mais baixas.

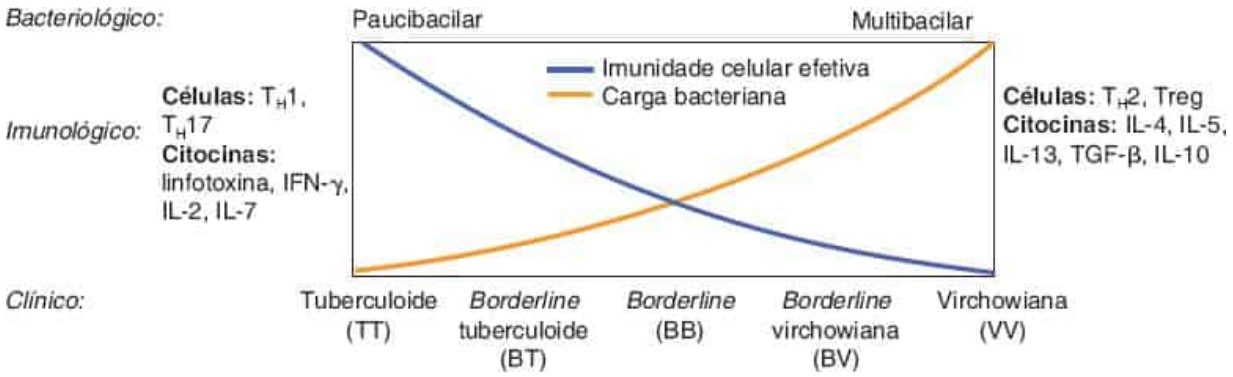


**FIGURA 310.1 Espectro bacteriológico, imunológico e clínico da hanseníase.** A hanseníase tuberculoide (paucibacilar) caracteriza-se por respostas imunes $T_H1$ e $T_H17$ e pela presença de poucos bacilos detectáveis ou nenhum bacilo em amostras de biopsia de lesões cutâneas ou em esfregaços de cortes de pele. No polo oposto do espectro, a hanseníase *virchowiana* (multibacilar) é acompanhada de respostas $T_H2$ e Treg, numerosas lesões cutâneas e numerosos bacilos álcool-acidorresistentes em amostras de biopsia ou esfregaços de pele. As formas intermediárias podem ser classificadas de acordo com a sua semelhança à hanseníase tuberculoide ou virchowiana. IFN = interferona; IL = interleucina; TGF = fator de crescimento transformador.

O comprometimento local de nervos periféricos é assimétrico e comum na hanseníase tuberculoide. Além da hipoestesia ou anestesia das lesões cutâneas, o comprometimento nervoso nessa forma da doença manifesta-se como aumento ou hipersensibilidade (ou ambos) dos nervos periféricos que suprem a região das lesões cutâneas. Os nervos superficiais, como os nervos ulnar, fibular superficial ou auricular maior, podem estar visivelmente aumentados, dependendo da localização das lesões cutâneas. Por ocasião do diagnóstico de hanseníase tuberculoide, pode-se observar a presença de complicações funcionais do comprometimento nervoso, como atrofia e contraturas musculares. A hanseníase tuberculoide é uma forma estável, que não se converte em formas *borderline* ou virchowiana.

## Hanseníase virchowiana

A hanseníase virchowiana caracteriza-se por múltiplas lesões cutâneas e menores do que aquelas observadas na hanseníase tuberculoide (Figura 310.3). Embora os locais das lesões cutâneas sejam semelhantes aos da hanseníase tuberculoide, as múltiplas lesões da hanseníase virchowiana são geralmente caracterizadas por uma distribuição simétrica. As máculas virchowianas podem ter bordas pouco definidas e não apresentar perda da sensibilidade; o aumento local de nervos não é característico. Além das máculas, as lesões cutâneas virchowianas podem consistir em nódulos ou placas, ou podem infiltrar difusamente a pele, em particular a face, podendo causar perda das sobrancelhas e a "face leonina".

O comprometimento nervoso na hanseníase virchowiana caracteriza-se por sua simetria e exibe uma distribuição em meia e luva não relacionada com a localização das lesões cutâneas. Inicialmente, o comprometimento de nervos periféricos pode se manifestar como perda da sensibilidade à temperatura, seguida de perda da sensibilidade ao toque leve, dor e pressão profunda. Além disso, é comum haver disestesia. Na ausência de quimioterapia efetiva contra a doença, ocorre desenvolvimento de complicações motoras, incluindo fraqueza muscular e atrofia dos músculos das mãos, dos pés e da face. A disfunção autonômica pode ocorrer precocemente na hanseníase. Suas manifestações podem consistir em anidrose, comprometimento da função da sudorese, alopecia localizada e redução da variabilidade da frequência cardíaca. O comprometimento do nervo facial pode resultar em exposição da córnea, ulceração e cegueira. Pessoas com hanseníase *virchowiana* também podem apresentar rinorreia em consequência do comprometimento da mucosa nasal e eliminar grandes números de *M. leprae* nas secreções nasais – uma das principais fontes de bacilos para transmissão a outros indivíduos. À semelhança da hanseníase tuberculoide, a hanseníase virchowiana é estável, e não ocorre conversão em outras formas.

**FIGURA 310.2 Hanseníase tuberculoide.** Uma única lesão grande com bordas irregulares, elevadas e eritematosas e um centro hipopigmentado e deprimido. Essas lesões são habitualmente hipoestésicas ou anestésicas. (De Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)

## Formas *borderline* (limítrofes) de hanseníase

A hanseníase tuberculoide *borderline* (limítrofe) caracteriza-se por lesões cutâneas semelhantes às da hanseníase tuberculoide; entretanto, são mais numerosas e podem ser acompanhadas de lesões satélites em torno de lesões grandes. Na hanseníase *borderline*, as lesões cutâneas são numerosas, porém permanecem assimétricas. Em geral, as lesões consistem em placas, em vez de máculas, e exibem lesões satélites. O comprometimento nervoso na hanseníase *borderline* manifesta-se por espessamento ou hipersensibilidade à palpação de nervos locais, porém as

lesões cutâneas mantêm a sensibilidade. A hanseníase virchowiana *borderline* caracteriza-se por numerosas máculas pequenas e simétricas, pápulas, placas e nódulos, porém sem a infiltração cutânea difusa observada na hanseníase virchowiana totalmente manifesta. Diferentemente da hanseníase tuberculoide e virchowiana, as formas *borderline* são instáveis e progridem para a forma virchowiana com o passar do tempo, a não ser que seja instituído um tratamento efetivo. Em indivíduos de forma *borderline* de hanseníase, ocorrem estados reacionais, incluindo reações reversas e reações descendentes.

## Hanseníase virchowiana difusa (reação de Lucio)

Na região do México e Caribe, foi observada uma forma grave de hanseníase, caracterizada, clinicamente, por infiltração generalizada e difusa da pele e, ao exame histopatológico, pela invasão das células endoteliais de pequenos vasos por micobactérias e oclusão vascular. Pesquisas recentes implicaram uma espécie distinta, *Mycobacterium lepromatosus*, como causa da hanseníase virchowiana difusa. A comparação das sequências do genoma revelou que *M. lepromatosus* e *M. leprae* compartilham um ancestral comum e que seguiram vias distintas de evolução; todavia, ainda não foram estabelecidas as forças que contribuíram para essa divergência. De modo semelhante, ainda não está bem esclarecido como as diferenças genômicas respondem pelas diferenças clínicas e patológicas observadas.

**FIGURA 310.3 Hanseníase *virchowiana*.** Numerosas pápulas e nódulos são aparentes. As máculas *virchowianas* apresentam bordas mal definidas, habitualmente com manutenção da sensibilidade normal. Ver também Figura 411.22 no Capítulo 411. (De Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)

## Estados reacionais

Indivíduos com hanseníase podem exibir sinais e sintomas reacionais agudos, até mesmo antes do estabelecimento do diagnóstico da doença. Os médicos em países desenvolvidos podem encontrar pacientes com estados reacionais em serviços de cuidados agudos.

As reações do tipo 1, que são mediadas por respostas imunes celulares a antígenos de *M. leprae* nas lesões cutâneas e nervos, ocorrem na hanseníase *borderline* tuberculoide, *borderline* e *borderline* virchowiana. Com frequência, as reações do tipo 1 são acompanhadas de agravamento das manifestações nos nervos periféricos e podem resultar em lesão nervosa permanente; devendo ser consideradas como emergências médicas. As reações reversas, que são reações do tipo 1 que ocorrem após o início do tratamento para a hanseníase ou a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estão associadas a um aumento das respostas imunes $T_H1$ que se desenvolvem em indivíduos com grande carga de *M. leprae*; são mais graves em indivíduos com hanseníase *borderline* virchowiana. As reações descendentes ocorrem em associação à transição da doença *borderline* para a forma virchowiana. Embora os mecanismos imunes subjacentes às reações reversas e reações descendentes sejam consideradas distintas, suas manifestações clínicas são indistinguíveis. As reações do tipo 1 podem ter início agudo ou insidioso e caracterizam-se por inflamação das lesões cutâneas e nervosas preexistentes. As lesões cutâneas, que se tornam eritematosas e edematosas, também podem se tornar hipersensíveis à palpação e, portanto, assemelhar-se à celulite; entretanto, as reações do tipo 1 não são acompanhadas de febre nem de outros sinais ou sintomas sistêmicos. Foi constatado um aumento da expressão do TNF em lesões durante as reações do tipo 1, podendo contribuir para as consequências clínicas e funcionais. Além disso, foram relatadas reações de tipo 1 quando a terapia com antagonista do TNF foi interrompida após o diagnóstico de hanseníase *borderline* virchowiana. As análises transcriptômicas também implicaram o sistema complemento na patogenia das reações tipo 1 e tipo 2 da hanseníase.

As reações do tipo 2, também conhecidas como eritema nodoso da hanseníase (ENH), ocorrem em indivíduos com hanseníase *borderline* virchowiana e hanseníase virchowiana; podem ser mediadas por imunocomplexos, em vez de respostas imunes celulares. As reações do tipo 2, que ocorrem mais frequentemente após o início de quimioterapia contra a hanseníase ou durante a gravidez, geralmente são acompanhadas de febre e artralgias. Podem surgir outros sinais de doença inflamatória sistêmica, incluindo hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, artrite, nefrite, ceratite e

irite. As lesões cutâneas do ENH assemelham-se àquelas do eritema nodoso clássico (ver Capítulo 411 e Figura 411.24), com ampla distribuição de nódulos dérmicos e subcutâneos eritematosos, cuja localização não está relacionada com as lesões da hanseníase. A biopsia de lesões do ENH revela infiltração neutrofílica da derme profunda e do tecido subcutâneo, acompanhada de populações de outros leucócitos, incluindo células T. Pode haver vasculite, embora não seja um achado consistente.

### Hanseníase e vírus da imunodeficiência humana

A imunidade mediada por células T $CD4^+$ é essencial no controle de *M. leprae*, e a extensão da imunidade $T_H1$ determina se um indivíduo terá hanseníase tuberculoide ou virchowiana. Entretanto, a coinfecção pelo HIV e a depleção dos linfócitos T $CD4^+$ não afetam a velocidade de progressão da hanseníase e nem causam conversão da hanseníase tuberculoide na forma virchowiana. Em contrapartida, as reações reversas do tipo 1 podem acompanhar a reconstituição imune que ocorre após o início da terapia antirretroviral efetiva para a infecção pelo HIV (ver Capítulo 367). As manifestações dessas reações reversas assemelham-se àquelas observadas em pacientes que não são infectados pelo HIV.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar o diagnóstico de hanseníase em todo paciente com manifestações cutâneas e de nervos periféricos, particularmente indivíduos que viveram em países onde a hanseníase é endêmica. Embora a hanseníase seja uma infecção crônica, suas complicações agudas exigem diagnóstico e tratamento imediatos para prevenir o dano irreversível aos nervos periféricos. É também importante classificar a doença do paciente em tuberculoide, virchowiana ou em uma das formas *borderline* específicas, visto que a classificação correta é necessária para selecionar a terapia ideal e antecipar possíveis estados reacionais. Como *M. leprae* não pode ser cultivado *in vitro* e, no atual momento, não se dispõe de nenhum teste sorológico confiável ou outro biomarcador diagnóstico da doença, o diagnóstico e a classificação da hanseníase dependem da combinação do

exame clínico, da avaliação histopatológica e da coloração álcool-acidorresistente de amostras de linfa cutânea ou de biopsia de pele.[7]

## Exame clínico

O exame de um indivíduo com hanseníase possível ou confirmada precisa incluir uma avaliação e documentação do número, da localização e das características das lesões cutâneas. Além das descrições das lesões cutâneas, a classificação acurada da hanseníase depende da distribuição simétrica das lesões e da presença de lesões hipoestésicas ou anestésicas. O exame também deve incluir a procura de (1) aumento e hipersensibilidade à palpação de nervos periféricos; (2) presença de déficits sensitivos (particularmente sensibilidade à temperatura e dor) e ulcerações da cutâneas; e (3) natureza e distribuição de déficits motores, atrofia e contraturas musculares. Como alguns medicamentos utilizados no tratamento da hanseníase estão contraindicados durante a gestação, as mulheres em idade reprodutiva devem ser avaliadas quanto à possibilidade de gravidez.

## Esfregaços e biopsias de pele

Nos países em desenvolvimento, a classificação da hanseníase multibacilar ou paucibacilar é realizada pela combinação dos achados do exame clínico e contagens de bactérias em esfregaços com coloração álcool-acidorresistente de linfa cutânea de lesões e da pele de áreas frias do corpo, como lóbulos das orelhas. Nos países desenvolvidos, são habitualmente realizadas biopsias de pele, em vez de esfregaços de linfa cutânea. As amostras de pele devem ser obtidas das bordas ativas das lesões e devem incluir tecido subcutâneo. Na coloração pela hematoxilina e eosina, a hanseníase tuberculoide caracteriza-se por granulomas com células gigantes, agregados de macrófagos epitelioides que não são vacuolados nem espumosos, e linfócitos na periferia. Embora possam ser encontrados granulomas em outras doenças de pele, a destruição seletiva de troncos nervosos e a fibrose perineural são características específicas da doença. A coloração álcool-acidorresistente (realizada, de preferência, com o procedimento de Fite) revela bacilos raros ou indetectáveis na hanseníase

tuberculoide. As lesões da hanseníase virchowiana mostram granulomas pouco organizados, sem células gigantes nem linfócitos; os macrófagos são espumosos e repletos de lipídios. A coloração álcool-acidorresistente das lesões da hanseníase virchowiana revela quantidades abundantes de bacilos, que habitualmente aparecem em grandes aglomerados ("globos"). As formas da hanseníase *borderline* exibem granulomas menos organizados, com menor número de células gigantes e linfócitos, porém com mais macrófagos espumosos e bacilos álcool-acidorresistentes, à medida que o espectro varia de *borderline* tuberculoide para *borderline* virchowiana.

Corantes de imuno-histoquímica especiais, como aqueles para linfócitos T $CD4^+$ ou expressão de citocinas, são úteis em pesquisa, porém não são atualmente utilizados no diagnóstico clínico ou na classificação da hanseníase. A amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) do DNA genômico da micobactéria a partir de amostras de linfa cutânea ou de biopsia de pele ainda não contribuiu para um aumento na sensibilidade de detecção; entretanto, a PCR pode ser utilizada para diferenciar *M. leprae* de *M. lepromatosus* em pacientes de regiões onde ambos os patógenos podem ser encontrados.[8]

## Diagnóstico de estados reacionais

O diagnóstico de reações do tipo 1 baseia-se nos achados clínicos em um paciente com hanseníase *borderline* tuberculoide, *borderline* ou *borderline* virchowiana e inflamação aguda de lesões cutâneas preexistentes, com ou sem agravamento das lesões nervosas. As reações do tipo 1 não são acompanhadas de achados sistêmicos, como febre ou artrite. Pacientes que recentemente iniciaram a quimioterapia contra hanseníase correm maior risco de reações do tipo 1, embora elas possam ocorrer de forma espontânea. O diagnóstico de uma reação do tipo 2 (ENH) também se baseia nos achados clínicos de novos nódulos subcutâneos ou dérmicos eritematosos em um paciente com hanseníase *borderline* virchowiana ou hanseníase virchowiana. Atualmente, não se dispõe de exames diagnósticos ou biomarcadores para ENH, e a biopsia de pele não distingue o ENH do eritema nodoso clássico.

## TRATAMENTO

### Agentes utilizados no tratamento da hanseníase

Os agentes antimicrobianos de primeira linha para a hanseníase têm sido a dapsona e a rifampicina. A clofazimina, a minociclina, certas fluoroquinolonas e a claritromicina também são úteis em contextos específicos, incluindo intolerância ou resistência a fármacos.

A dapsona, que é de baixo custo, é bem tolerada, apresenta meia-vida sérica longa (cerca de 28 horas) e é segura durante a gravidez. Indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (ver Capítulo 152) são suscetíveis à metemoglobinemia e hemólise induzidas pela dapsona, de modo que todos os pacientes devem ser submetidos a rastreamento para a deficiência de G6PD antes de iniciar a administração do fármaco. Pacientes com deficiência leve de G6PD (tipo africano, causado por mutações que levam à instabilidade da enzima) podem iniciar a dapsona em uma dose de 25 mg/dia, porém necessitam de monitoramento rigoroso para a anemia hemolítica. A dapsona também pode causar supressão da medula óssea e neutropenia profunda. Outros efeitos adversos raros incluem hepatite, icterícia colestática e síndrome de hipersensibilidade, que habitualmente ocorre nas primeiras 4 a 6 semanas após o início do tratamento com dapsona e que se caracteriza por dermatite esfoliativa, linfadenopatia generalizada, febre e hepatoesplenomegalia. Um estudo realizado na China constatou que a presença do alelo B*13:01 do HLA da classe I confere um risco 7 vezes maior de síndrome de hipersensibilidade à dapsona, implicando fortemente as células T $CD8^+$ na sua patogenia.

A rifampicina, que é o fármaco mais bactericida contra *M. leprae*, é bem absorvida após administração oral e tem meia-vida sérica de cerca de 3 horas. A rifampicina nunca deve ser utilizada como monoterapia, em decorrência de possível desenvolvimento de resistência com mutações pontuais isoladas em seu alvo, a

RNA polimerase II. Como a rifampicina é bactericida, e a rápida liberação dos componentes das bactérias mortas pode ter efeitos pró-inflamatórios, alguns especialistas suspendem o uso da rifampicina durante as reações reversas. Os efeitos adversos da rifampicina incluem exantema maculopapular, hepatotoxicidade, síndrome semelhante à influenza (mais frequente com terapia intermitente) e pigmentação alaranjada das lágrimas, urina, saliva e suor. Em certas ocasiões, ocorre trombocitopenia, que habitualmente não é grave. A rifampicina também induz o metabolismo e diminui as concentrações séricas de outros fármacos, incluindo os antirretrovirais inibidores da protease e inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, metadona e contraceptivos orais. A rifampicina diminui as concentrações séricas de dapsona, porém esse efeito não é clinicamente significativo com uma dose de dapsona de 100 mg/dia.

A clofazimina é um corante lipofílico, que é bacteriostático contra *M. leprae*. Apresenta meia-vida muito longa (cerca de 70 dias) e parece ter atividade anti-inflamatória, bem como atividade bacteriostática direta. Em virtude de sua atividade anti-inflamatória, a clofazimina é útil no tratamento dos estados reacionais do tipo 1. Em geral, a clofazimina é bem tolerada, e seu principal efeito colateral consiste na pigmentação da pele, que ocorre em quase todos os pacientes tratados com clofazimina. A coloração da pele pode variar desde um bronzeado avermelhado até preto-azulado, e pode haver manchas; todavia, é reversível nos primeiros 6 a 12 meses após a interrupção do medicamento. Em pacientes com reações crônicas, mantidos com altas doses de clofazimina (200 a 300 mg/dia), pode haver desenvolvimento de enteropatia com dor abdominal em cólica, náuseas leve ou diarreia (ou ambas) e até mesmo obstrução intestinal.

**Esquemas para o tratamento da hanseníase**

A quimioterapia na hanseníase envolve o uso de múltiplos fármacos para otimizar a taxa de cura e para evitar a emergência de resistência a fármacos.[9] Nos EUA, o esquema atualmente

recomendado para a hanseníase paucibacilar (tuberculoide e *borderline* tuberculoide) em adultos consiste em dapsona, 100 mg, e rifampicina, 600 mg, ambas administradas diariamente, durante 12 meses. O esquema recomendado nos EUA para a hanseníase multibacilar em adultos consiste em dapsona, 100 mg, mais rifampicina, 600 mg, e clofazimina, 50 mg, administradas diariamente durante 24 meses (disponível em http://www.hrsa.gov/hansensdisease/diagnosis/recommendedtreatment.html). Entretanto, um esquema de 6 meses de dapsona/rifampicina/clofazimina pode ser igualmente efetivo.[A1] No momento atual, a clofazimina não está comercialmente disponível, mas pode ser obtida nos EUA no National Hansen's Disease Program (1-800-642-2477). Em países com recursos limitados, onde a carga de hanseníase é maior, o esquema da OMS para a hanseníase paucibacilar consiste em dapsona, 100 mg/dia, e rifampicina, 600 mg 1 vez/mês, durante 6 meses. O esquema da OMS para a hanseníase multibacilar em adultos (que difere da recomendação nos EUA) consiste em dapsona, 100 mg/dia, mais rifampicina, 600 mg 1 vez/mês, mais clofazimina, 50 mg/dia, cada uma delas administrada por 12 meses, com uma dose adicional de clofazimina, 300 mg, 1 vez/mês (disponível em http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html). As doses mensais de rifampicina e de clofazimina devem ser administradas com supervisão. Agentes alternativos para pacientes que apresentam intolerância ou resistência aos fármacos incluem a claritromicina (que pode substituir qualquer um dos fármacos de primeira linha), a minociclina (que pode substituir a dapsona ou a clofazimina) e o ofloxacino (que pode substituir a clofazimina, embora seu uso deva ser evitado em crianças).

**Resposta ao tratamento**

A resposta à terapia efetiva da hanseníase é observada clinicamente na forma de achatamento e resolução das pápulas, dos nódulos ou das placas, com ou sem melhora da função nervosa. A melhora clínica pode começar nos primeiros meses de terapia, porém a resolução das lesões cutâneas é, com

frequência, retardada em até 1 a 2 anos após o término do tratamento. A quantificação da carga bacilar para avaliar a resposta ao tratamento é trabalhosa, semiquantitativa e não recomendada.

Pacientes que foram adequadamente tratados podem sofrer agravamento dos sintomas neurológicos e cutâneos, talvez em consequência de uma reação reversa tardia ou recidiva da hanseníase. Se as amostras de pele não revelarem microrganismos álcool-acidorresistentes, uma prova terapêutica com corticosteroides, que deverá melhorar os sintomas das reações reversas, mas não os da recidiva da hanseníase, pode ajudar a estabelecer a distinção e auxiliar na escolha da terapia subsequente. Pacientes que sofrem recidiva após tratamento da doença paucibacilar devem ser tratados para a doença multibacilar, visto que a causa mais provável de recidiva consiste em doença multibacilar prévia que foi classificada incorretamente. Pacientes com doença multibacilar que sofrem recidiva devem ser novamente tratados com um esquema contendo dapsona e rifampicina, com o acréscimo de pelo menos dois medicamentos que não foram utilizados no esquema inicial de tratamento, a não ser que se disponha de teste de sensibilidade que confirme que os microrganismos permanecem sensíveis à dapsona e à rifampicina. As escolhas entre fármacos adicionais incluem a minociclina, o ofloxacino ou o moxifloxacino e a claritromicina. Pacientes com recidiva multibacilar podem beneficiar-se da terapia de manutenção durante toda a vida após completar 2 anos de esquema de resgate. Como não é possível efetuar um teste de sensibilidade com ensaios *in vitro*, uma abordagem alternativa à determinação da suscetibilidade por meio da detecção de mutações nos alvos da dapsona e da rifampicina (*folP1* e *rpoB*, respectivamente) está começando a ser amplamente utilizada e está disponível no comércio. O ensaio em coxim de pata de camundongo tem sido utilizado, porém está se tornando menos disponível.

**Tratamento dos estados reacionais**

As reações do tipo 1 podem desenvolver-se antes, no decorrer ou anos após o término da quimioterapia contra a hanseníase.[10] As reações do tipo 1 que envolvem agravamento dos sintomas neurológicos constituem emergências médicas, visto que pode ocorrer dano permanente aos nervos. Em geral, as reações do tipo 1 respondem à prednisona em dose diária de 60 a 80 mg, que pode ser diminuída de maneira gradativa e lentamente após o controle dos sintomas. As reações do tipo 1 também podem responder à clofazimina em alta dose (200 a 300 mg/dia), embora as reações com agravamento dos sintomas neurológicos devam ser tratadas inicialmente com prednisona. Nos pacientes que apresentam reações do tipo 1 que ocorrem antes ou no decorrer da quimioterapia contra hanseníase e cujas reações incluem comprometimento nervoso, deve-se suspender a rifampicina até resolução do agravamento dos sintomas neurológicos, visto que a liberação de componentes pró-inflamatórios das bactérias que estão morrendo pode contribuir para a inflamação e a lesão nervosa. A dapsona e a clofazimina devem ser mantidas durante o tratamento das reações do tipo 1.

A talidomida constitui o tratamento de escolha nas reações do tipo 2 (ENH) graves, exceto em mulheres grávidas ou potencialmente grávidas. A talidomida exige que as pacientes e o médico que a prescreva sejam inscritos no programa Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS; http://www.thalomidrems.com/) para evitar os efeitos teratogênicos do fármaco. O mecanismo de ação da talidomida não está totalmente elucidado, porém inclui provavelmente a inibição do TNF. Dependendo da gravidade da reação, a dose de talidomida para o ENH pode variar. Em pacientes com ENH e febre alta, artrite franca e grandes placas subcutâneas, pode ser necessária uma dose de até 100 mg, 4 vezes/dia, para obter uma resposta clínica. Uma vez obtida essa resposta, pode-se reduzir gradualmente a dose de talidomida para uma dose de manutenção de 50 a 100 mg, administrada 1 vez/dia, à noite (visto que a talidomida é sedativa). Nos casos mais leves de ENH,

uma dose de 50 a 100 mg/noite pode ser suficiente para obter e manter o controle. O ENH em mulheres em idade reprodutiva e nos casos que não respondem à talidomida pode responder aos corticosteroides. O metotrexato pode ser eficaz no ENH resistente a outras formas de tratamento, porém o metotrexato foi designado pela Food and Drug Administration na categoria X para gravidez (os riscos teratogênicos "superam claramente" os possíveis benefícios) e também está contraindicado para mulheres durante a amamentação. A quimioterapia contra hanseníase, incluindo a rifampicina, deve ser mantida em pacientes com ENH.

**Outros tratamentos**

A lesão nervosa na hanseníase, que pode resultar em atrofia muscular, contraturas e autoamputação, constitui a principal causa de debilidade.[11] O benefício de terapias como os corticosteroides é incerto.[A2] O tratamento de suporte, a cirurgia reparadora, a fisioterapia, a terapia ocupacional e a reabilitação podem ser extremamente valiosos, possibilitando aos pacientes alcançar e manter um funcionamento ótimo.

## PREVENÇÃO

Atualmente, não existe nenhuma vacina específica e efetiva contra a hanseníase, porém vários ensaios clínicos observaram um efeito protetor parcial da vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG). É provável que uma melhor compreensão da transmissão de *M. leprae* seja obtida pelo uso de tipagem de cepa baseada no DNA, de modo que seja possível desenvolver medidas preventivas no futuro próximo.

## PROGNÓSTICO

A quimioterapia com múltiplos fármacos cura uma alta proporção de indivíduos com hanseníase paucibacilar e multibacilar. Os esquemas atualmente recomendados produzem altas taxas de resposta, com taxas de recidiva de aproximadamente 0,1% por ano nos casos paucibacilares e de até 5% por ano nos casos multibacilares. Alguns casos de hanseníase

paucibacilar podem apresentar remissão ou até mesmo cura espontânea, porém todos os casos de hanseníase multibacilar são progressivos. Em virtude de sua eficácia e baixa toxicidade, e para minimizar a morbidade a longo prazo, a quimioterapia com múltiplos fármacos deve ser administrada a todas as pessoas nas quais se estabelece o diagnóstico de hanseníase.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Penna GO, Buhrer-Sekula S, Kerr LRS, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-19.

A2. Van Veen NH, Nicholls PG, Smith WC, et al. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD005491.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. World Health Organization. Global leprosy update, 2017: reducing disease burden due to leprosy. *WHO Weekly Epidem Rec*. 2018;93:444-456.
2. Saini C, Tarique M, Rai R, et al. T helper cells in leprosy: an update. *Immunol Lett*. 2017;184:61-66.
3. Fabel A, Giovanna Brunasso AM, Schettini AP, et al. Pathogenesis of leprosy: an insight into B lymphocytes and plasma cells. *Am J Dermatopathol*. 2018. [Epub ahead of print.]
4. Neal JW, Gasque P. The role of primary infection of Schwann cells in the aetiology of infective inflammatory neuropathies. *J Infect*. 2016;73:402-418.
5. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martinez AF, et al. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev*.

2018;32:1-25.
6. Artal FJC. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2018;32:1-25.
7. Aamir M, Sadaf A, Khan S, et al. Recent advancement in the diagnosis and treatment of leprosy. *Curr Top Med Chem*. 2018;18:1550-1558.
8. Tatipally S, Srikantam A, Kasetty S. Polymerase chain reaction (PCR) as a potential point of care laboratory test for leprosy diagnosis-a systematic review. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3:1-14.
9. Smith CS, Aerts A, Saunderson P, et al. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e293-e297.
10. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:80-94.
11. Lockwood DNJ. Chronic aspects of leprosy-neglected but important. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019. [Epub ahead of print.]
12. Steinmann P, Reed SG, Mirza F, et al. Innovative tools and approaches to end the transmission of *Mycobacterium leprae*. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e298-e305.

**Um homem brasileiro de 23 anos foi examinado por um dermatologista para a avaliação de múltiplas placas e nódulos bilaterais; a biopsia realizada revelou granulomas malformados com múltiplas células espumosas, e a coloração pelo método de Fite revelou a presença de múltiplas bactérias álcool-acidorresistentes. Outra pesquisa revelou uma deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) com variante mediterrânea. Quais**

**são as possíveis opções de tratamento para a hanseníase desse paciente?**

- A. Rifampicina e dapsona.
- B. Rifampicina e claritromicina.
- C. Rifampicina.
- D. Rifampicina e clofazimina.
- E. Rifampicina e ofloxacino.

Concluir questão

**Uma jovem brasileira de 27 anos foi diagnosticada com hanseníase *borderline* tuberculoide, com base em critérios clínicos e histopatológicos, e começou o tratamento com múltiplos fármacos com dapsona e rifampicina. Seis meses após iniciar a terapia, a paciente queixa-se de agravamento das lesões cutâneas, que agora são mais eritematosas, bem como de agravamento da dor neurítica, com fraqueza da mão esquerda. Não tem febre, e tanto o hemograma completo quanto o exame de urina são normais. Qual é a intervenção terapêutica mais apropriada?**

- A. Acrescentar ofloxacino e claritromicina para a hanseníase resistente a fármacos com progressão.

B. Interromper a rifampicina e tratar com talidomida.

C. Suspender a rifampicina e acrescentar clofazimina e prednisona.

D. Continuar a rifampicina e a dapsona e tratar com prednisona até a resolução dos sintomas.

E. Biopsia da borda de uma das lesões cutâneas e tratamento de acordo com os resultados.

Concluir questão

**Um homem de 32 anos nascido na Indonésia foi diagnosticado com hanseníase *borderline* tuberculoide durante a avaliação de mononeuropatia. Os resultados do hemograma completo, do painel de bioquímica do soro e do ensaio par G6PD estavam todos dentro dos limites da normalidade. Quatro semanas após iniciar o tratamento com dapsona e rifampicina, o paciente apresentou início gradual de mal-estar, febre e exantema difuso. O exame físico é notável pela aparência tóxica, febre (38,6°C), taquicardia, dermatite esfoliativa, linfadenopatia difusa e hepatoesplenomegalia. Os exames laboratoriais são notáveis pela presença de leucocitose, trombocitopenia e níveis elevados de transaminases. Que intervenção é mais importante na recuperação da doença aguda desse paciente?**

- A. Acréscimo de talidomida ao esquema atual.
- B. Substituir a rifampicina por claritromicina.
- C. Acrescentar clofazimina em virtude de sua atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória.
- D. Acrescentar prednisona.
- E. Suspender a dapsona.

Concluir questão

**Um homem de 72 anos das Filipinas foi diagnosticado com hanseníase *borderline* virchowiana; foi iniciado o tratamento com rifampicina, dapsona e clofazimina. Depois de 4 semanas, um laboratório de referência relatou que a amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) de duas amostras separadas de biopsia de pele revelou mutações em *polB* de *M. leprae*, que são diagnósticas de resistência de alto nível à rifampicina. Como esse tratamento deve ser modificado?**

- A. A rifampicina deve ser substituída por rifapentina.
- B. A dose de dapsona deve ser aumentada.
- C. A rifampicina deve ser substituída por claritromicina.
- D. A rifampicina deve ser substituída por ofloxacino.

E. A rifampicina deve ser substituída por minociclina.

Concluir questão

**Em pacientes com hanseníase virchowiana, cujas lesões contêm um número muito pequeno de linfócitos T, acredita-se que a lesão de nervos seja decorrente de qual dos seguintes mecanismos?**

A. Desmielinização das fibras nervosas periféricas, mediada por interações diretas e indiretas do glicolipídio fenólico com células de Schwann.

B. Destruição dos axônios dos nervos periféricos por autoanticorpos.

C. Lesão tecidual inflamatória mediada por $T_H1$.

D. Expressão citolítica da granzima B por células T $CD8^+$.

E. Citotoxicidade mediada pelo complemento.

Concluir questão

# 311 INFECÇÕES POR RIQUÉTSIAS

PIERRE-EDOUARD FOURNIER E DIDIER RAOULT

## DEFINIÇÃO

As riquetsioses são doenças infecciosas emergentes.[1] Como resultado da disponibilidade de melhores ferramentas diagnósticas e ocorrência de mudanças na exposição aos carrapatos, foram descritas muitas novas doenças causadas por riquétsias nessas última duas décadas. Três famílias de doenças são reunidas com esse nome: as riquetsioses, as erliquioses e anaplasmoses e a febre Q.

### Os patógenos

Os agentes causadores de riquetsioses (anteriormente agrupados na ordem *Rickettsiales*) são pequenas bactérias gram-negativas, que crescem dentro de células eucarióticas. Com exceção de *Coxiella burnetii*, o agente da febre Q, essas bactérias nunca cresceram até hoje em meios axênicos e, para a sua cultura, necessitam de hospedeiros vivos, como culturas celulares, ovos embrionados ou animais suscetíveis. Com exceção de *Rickettsia prowazekii,* o agente do tifo epidêmico, essas bactérias infectam os seres humanos de modo incidental e são principalmente patógenos de animais. Com base na filogenia molecular, as bactérias que causam riquetsioses foram reclassificadas em três filos (Tabela 311.1).

Em virtude de seu difícil crescimento *in vitro*, a principal ferramenta diagnóstica para as riquetsioses é a sorologia. Com frequência, a avaliação sorológica é prejudicada pela positividade tardia e pela ocorrência de reatividade cruzada. A coloração direta em esfregaços sanguíneos ou em amostras de biopsia de pele, bem como a amplificação do DNA por reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de sangue, amostras de biopsia ou *swabs* de escara cutânea, ajudou consideravelmente a identificação dos microrganismos até o nível de espécie e levou à descrição de patógenos emergentes.

## RIQUETSIOSES (DOENÇAS CAUSADAS POR ESPÉCIES DE *RICKETTSIA* E *ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI*)

## DEFINIÇÃO

As espécies de *Rickettsia* são pequenas bactérias gram-negativas, que se multiplicam livremente no citoplasma de suas células hospedeiras. Nos seres humanos, as células-alvo são as células endoteliais vasculares ou os monócitos, e a vasculite constitui a manifestação clínica mais importante. Essas bactérias invadem as células por fagocitose e escapam do vacúolo fagossômico.

### Os patógenos

O genoma de *Rickettsia* é pequeno, entre 1,1 e 1,6 Mb; algumas apresentam plasmídios e potencial de conjugação. Essas bactérias têm uma família de proteínas de membrana externa da família dos antígenos de superfície celular, incluindo rOmpA (ausente no grupo do tifo) e rOmpB. Essas proteínas são importantes antígenos que ajudam na identificação das espécies de riquétsias, e seus genes codificantes são utilizados na amplificação e no sequenciamento com propósitos diagnósticos ou taxonômicos. Entre as riquétsias, foram identificados dois subgrupos, o grupo do tifo e o grupo da febre maculosa, com base nas condições de crescimento e antigenicidade. Também foi identificado um antígeno de grupo específico, reconhecido como lipopolissacarídeo. As temperaturas ideais de crescimento são de 37°C para o grupo do tifo e 32 a 35°C para o grupo da febre maculosa. O sequenciamento do genoma completo de *R. prowazekii* (do grupo do tifo) mostrou que ela é principalmente um subgrupo da *Rickettsia conorii* (um membro do grupo da febre maculosa).

## Riquetsioses transmitidas por carrapatos

## FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS

### EPIDEMIOLOGIA

A febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR), considerada a mais grave das riquetsioses transmitidas por carrapatos,[2] é causada por *Rickettsia rickettsii* (Tabela 311.2). Trata-se da principal riquetsiose transmitida por carrapatos reconhecida na América,[3] juntamente com a *Rickettsia africae*, nas ilhas do Caribe, *Rickettsia parkeri* nos estados norte-americanos do sul e, talvez, "*Rickettsia philipii*", que foi descrita pela primeira vez no século XIX no oeste dos EUA. A FMMR é prevalente em pelo menos 44 estados dos EUA (Figura 311.1) e nas Américas Central e do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia, Costa Rica, México e Panamá).

*Rickettsia rickettsii* é transmitida por via transovariana pelo carrapato de uma geração para outra. Os carrapatos infectantes são principalmente *Dermacentor andersoni* (um carrapato de madeira) no oeste dos EUA; *Dermacentor variabilis* (o carrapato-do-cão americano) no leste, no centro-oeste e no sul; e *Rhipicephalus sanguineus* no Arizona. Na América Central e na América do Sul, *Amblyomma cajennense* constitui o principal vetor. Os seres humanos são infectados por meio da saliva contaminada após a picada de um carrapato. A duração da fixação do carrapato é de importância crítica em qualquer riquetsiose transmitida por carrapatos, e não há probabilidade de transmissão quando ele se alimenta por menos de 20 h. A picada do carrapato é indolor e, com frequência, não é percebida. Raramente, observa-se uma escara no local de picada do carrapato na FMMR. A epidemiologia da FMMR sofre variações anuais, em grande parte inexplicáveis. Essa distribuição temporal é determinada pela atividade do carrapato e pelo seu encontro com seres humanos. Ocorrem mais de 500 casos por ano, e mais de 90% dos casos são notificados de abril a setembro. A doença é mais prevalente em crianças com menos de 10 anos. Nos EUA, foi relatado um aumento recente das riquetsioses do grupo da febre maculosa, porém os ensaios sorológicos de rotina não permitem a discriminação entre a FMMR e outras riquetsioses endêmicas.

**Tabela 311.1** Classificação genética da ordem *Rickettsiales*.

| | GÊNERO | GRUPO | ESPÉCIES | SUBESPÉCIES | PRIMEIRO ANO DE ISOLAMENT OU DESCOBERT |
|---|---|---|---|---|---|
| Rickettsiae | *Rickettsia* | Tifo | *R. prowazekii* | | 1916 |
| | | | *R. typhi* | | 1920 |
| | | Febre maculosa | *R. aeschlimannii* | | 2001 |
| | | | *R. akari* | | 1946 |
| | | | *R. australis* | | 1950 |
| | | | *R. conorii* | *conorii* | 1932 |
| | | | | *israeli* | 1974 |
| | | | | *caspia* | 1991 |
| | | | | *indica* | 2001 |
| | | | *R. rickettsii* | | 1919 |
| | | | *R. felis* | | 2001 |
| | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | *R. helvetica* | | 2000 |
| | | | *R. heilongjiangensis* | | 1998 |
| | | | *R. honei* | | 1991 |
| | | | *R. japonica* | | 1992 |
| | | | *R. massiliae* | | 2006 |
| | | | *R. monacencis* | | 2007 |
| | | | *R. parkeri* | | 2003 |
| | | | *"R. philipii"* | | 1966 |
| | | | *R. raoultii* | | 2008 |
| | | | *R. sibirica* | *sibirica* | 1946 |
| | | | | *mongolotimonae* | 1996 |
| | | | *R. slovaca* | | 1997 |
| | *Orientia* | Tifo rural (doença de *tsutsugamushi*) | *O. tsutsugamushi* | | 1920 |
| Ehrlichiae | *Ehrlichia* | | *E. chaffeensis* | | 1991 |
| | | | *E. ewingii* | | 1999 |
| | | | *E. canis* | | 1996 |
| | | | Semelhante a *E. muris* | | 2009 |
| | | | *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis | | 2007 |
| | *Anaplasma* | | *A. phagocytophilum* | | 1992 |
| | *Neorickettsia* | | *N. sennetsu* | | 1957 |
| | *Wolbachia* | | *W. pipientis* | | 2001 |
| Coxiellae | *Coxiella* | | *C. burnetii* | | 1931 |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dois a 14 dias após a picada do carrapato, aparecem febre e cefaleia. A febre é alta (temperatura > 38,8°C) e está associada a sintomas inespecíficos, incluindo mal-estar, mialgias, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Nesse estágio, a FMMR frequentemente não é diagnosticada; entretanto, durante a "estação dos carrapatos", deve-se

considerar a possibilidade da doença em pacientes com febre alta que vivem em uma região endêmica ou que fornecem um histórico de viagem a uma localização endêmica e, possivelmente, histórico de picada de carrapato.

O exantema constitui a manifestação mais característica. Entretanto, a tríade clássica de febre, cefaleia e exantema está presente em apenas 44% dos casos confirmados. Observa-se o aparecimento de exantema em 14% dos casos no primeiro dia de doença e em menos de 50% nos primeiros 3 dias. O exantema é macular, aparece inicialmente nos tornozelos e nos punhos e, em seguida, se generaliza. As máculas medem 1 a 5 mm de diâmetro e podem evoluir de uma coloração rosa a purpúrica. O exantema pode surgir tardiamente ou até mesmo não ocorrer; em uma série dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 34% dos casos de FMMR não apresentaram máculas. O comprometimento das palmas das mãos e das plantas dos pés teoricamente diferencia as doenças do grupo do tifo (em que está ausente) das riquetsioses do grupo da febre maculosa.

Ocorre agravamento progressivo em pacientes não tratados. A doença está associada a vários graus, e as manifestações gerais estão relacionadas à inflamação vascular e aumento da permeabilidade vascular, e ao acometimento de múltiplos órgãos, podendo levar à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Nas formas graves, os pacientes apresentam edema, hipovolemia, hipoalbuminemia e hipotensão, levando ao choque. Nos casos muito graves, ocorrem necrose e gangrena das extremidades. Em alguns casos, observa-se o desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico; o comprometimento pulmonar que leva à insuficiência respiratória pode causar morte. A insuficiência renal pode resultar de hipovolemia e choque e é reversível, ou pode resultar de necrose tubular aguda, exigindo hemodiálise. Os sintomas neurológicos habituais consistem em confusão, letargia e estupor. Nos casos graves, observa-se a ocorrência de *delirium*, coma e crises convulsivas. A amostra de líquido cerebrospinal (LCS) revela meningite em um terço dos casos; em geral, são observadas poucas células mononucleares (10 a 100), juntamente com aumento do nível de proteínas e concentração normal de glicose. O comprometimento cardíaco pode causar arritmias. O comprometimento hepático manifesta-se como aumento das transaminases em um terço dos pacientes e icterícia em 8%. A icterícia também pode refletir a ocorrência de hemólise. O comprometimento do trato intestinal manifesta-se com dor abdominal, diarreia, vômitos e sangramento grave (a hemorragia gastrintestinal superior pode causar morte). O comprometimento ocular consiste em conjuntivite e anormalidades retinianas, incluindo hemorragias, papiledema e oclusão arterial.[4]

**Tabela 311.2** Riquetsioses em seres humanos.

| DOENÇA | MICRORGANISMO | HOSPEDEIRO ARTRÓPODE | ÁREA GEOGRÁFICA | EXANTEMA | ESCA INOC |
|---|---|---|---|---|---|
| **FEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS** | | | | | |
| Febre maculosa das Montanhas Rochosas | *R. rickettsii* | *Dermacentor andersoni*<br>*Dermacentor variabilis*<br>*Rhipicephalus sanguineus*<br>*Amblyomma cajennense* | Américas (do Norte, Central e do Sul) | Sim, pode ser purpúrico | Muito |
| Febre maculosa do Mediterrâneo, febre de Astracã, tifo do carrapato indiano, febre maculosa de Israel | *R. conorii* | *Rhipicephalus sanguineus* | Mediterrâneo, Índia, Mar Cáspio, África | Sim, papular; pode ser purpúrica | Sim |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Febre por picada de carrapato africano | *R. africae* | *Amblyomma hebraeum*<br>*Amblyomma variegatum* | África Subsaariana, Ilhas do Caribe | Sim, metade dos casos pode ser vesicular | Sim (fre múl |
| Tifo pelo carrapato de Queensland | *R. australis* | *Ixodes holocyclus* | Austrália oriental | Sim, pode ser vesicular | Sim |
| Tifo transmitido pelo carrapato da Sibéria | *R. sibirica* | *Dermacentor nuttallii* | Sibéria, China, Mongólia | Sim | Sim |
| Escara do couro cabeludo, linfadenopatia cervical após picada de carrapato (SENLAT) | *R. slovaca* ou *R. raoultii* | *Dermacentor marginatus*<br>*Dermacentor reticulatus* | Europa, Paquistão | Muito raro | Sim, p erit |
| Riquetsiose associada a linfangite (RAL) | *R. sibirica mongolotimonae* | *Hyalomma asiaticum* | Mongólia, África, Europa | Sim | Sim |
| Febre maculosa das Ilhas Flinders | *R. honei* | *Ixodes granulosus* | Ilhas Flinders, Austrália oriental | Sim | Sim |
| Febre maculosa japonesa | *R. japonica* | *Ixodes ricinus* | Japão, Coreia (China?) | Sim | Sim |
| Febre do carrapato da costa do Pacífico | *"R. philipii"* | *Dermacentor occidentalis* | Norte da Califórnia | Sim | Sim |
| Sem nome | *R. aeschlimannii* | *Hyalomma* sp. | Mediterrâneo, África | Sim | Sim |
| | *R. helvetica* | *Ixodes ricinus* | Europa, Ásia | Não | Sim |
| | *R. massiliae* | *Rhipicephalus sanguineus* | Europa, EUA | Sim | Sim |
| | *R. monacencis* | *Ixodes ricinus* | Europa | Sim | Sim |
| | *R. parkeri* | *Amblyomma maculatum* | América | Sim | Sim |
| **DOENÇAS TRANSMITIDAS POR PULGAS** | | | | | |
| Tifo murino | *R. typhi* | *Xenopsylla cheopis* | Mundial | Sim | Não |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Ctenocephalides felis* (mosquitos) | | | |
| Febre maculosa transmitida por pulgas | *R. felis* | Ctenocephalides felis, mosquitos *Aedes* | Mundial | Algumas vezes | Algum |
| **DOENÇAS TRANSMITIDAS POR PIOLHOS** | | | | | |
| Tifo epidêmico | *R. prowazekii* | *Pediculus humanus corporis*<br>Carrapatos *Amblyomma* (?) | Mundial | Sim | Não |
| Tifo silvestre americano | *R. prowazekii* | Ectoparasitas de esquilo voador | EUA | Sim | Não |
| Doença de Brill-Zinsser (recidiva do tifo epidêmico) | *R. prowazekii* | | Mundial | Sim, pode estar ausente | Não |
| **DOENÇAS TRANSMITIDAS POR ÁCAROS** | | | | | |
| Riquetsiose variceliforme | *R. akari* | *Liponyssoides sanguineus* | Mundial | Sim, vesicular | Sim |
| Tifo rural (doença de *tsutsugamushi*) | *Orientia tsutsugamushi* | *Leptotrombidium* sp. (ácaros trombiculídeos) | Ásia central e oriental, Austrália | Sim | Sim |

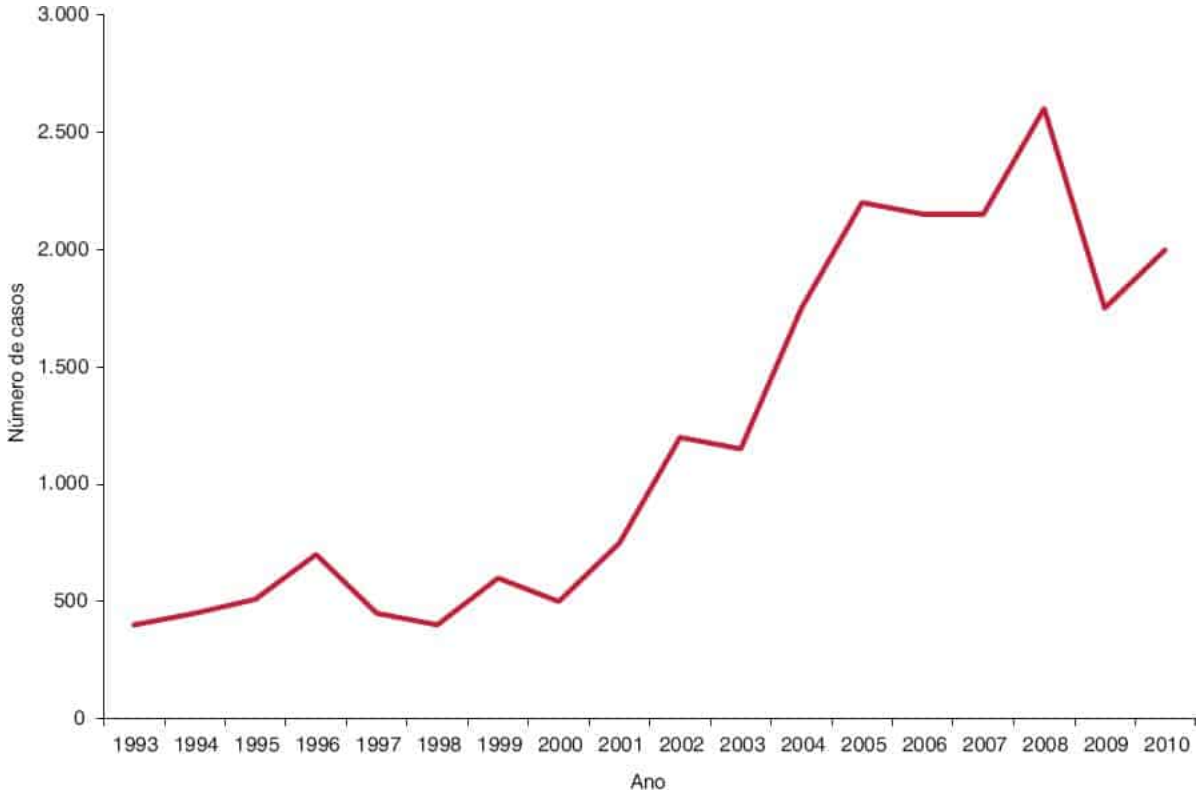


**FIGURA 311.1 Número de casos notificados de febre maculosa das Montanhas Rochosas nos EUA, 1993 a 2010.**

O hemograma revela uma contagem normal de leucócitos, porém frequentemente com células mieloides imaturas. A trombocitopenia, que é observada em 30 a 50% dos casos, pode ser acentuada nos casos graves. Observa-se o desenvolvimento de anemia em 30% dos pacientes. A coagulopatia com diminuição dos fatores da coagulação (incluindo o fibrinogênio) e o prolongamento dos tempos de coagulação podem contribuir para o sangramento. Pode haver hipoalbuminemia, e as proteínas da resposta de fase aguda estão aumentadas (proteína C reativa, ferritina, fibrinogênio). Pode-se observar a ocorrência de hiponatremia e hipocalcemia, que se correlacionam com a gravidade, bem como um aumento dos níveis de creatinina. As concentrações séricas elevadas das enzimas hepáticas e musculares, como aminotransferases (aspartato [AST] e alanina [ALT] aminotransferases), lactato desidrogenase (LDH) e creatinoquinase, refletem habitualmente a gravidade do comprometimento de órgãos, incluindo pulmões, coração, fígado, além de rabdomiólise.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de FMMR deve se basear nos achados clínicos e epidemiológicos, levando à administração precoce de doxiciclina. O sinal mais importante consiste em febre inexplicável em um paciente com história de exposição a carrapatos em uma área endêmica. Nos casos em que há exantema, deve-se suspeitar de FMMR, e o paciente deve ser tratado de acordo, a não ser que seja demonstrada outra causa. O diagnóstico diferencial deve incluir outras riquetsioses (como aquelas causadas por *R. parkeri* nos estados do sul dos EUA), meningococemia, infecções por enterovírus, febre tifoide, leptospirose, erliquiose, gonococcemia, síndrome do choque tóxico, sífilis, rubéola, sarampo e síndrome de Kawasaki. A hipersensibilidade medicamentosa, particularmente após o uso de antimicrobianos para a doença febril, é algumas vezes confundida com FMMR.

O principal exame diagnóstico baseia-se na sorologia, e o tratamento nunca deve ser retardado para obter uma confirmação diagnóstica. Os critérios de confirmação laboratorial incluem uma elevação de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos, determinados por sorologia (medidos por meio de ensaio de anticorpo de imunofluorescência [IFA], fixação do complemento ou aglutinação do látex) e detecção direta das bactérias pela demonstração de

antígenos específicos por imunodetecção, amplificação genômica pela PCR ou cultura. Uma amostra de biopsia de lesão cutânea constitui a melhor amostra para esse propósito. A cultura das riquétsias leva 3 a 7 dias, e sua realização limita-se a laboratórios especializados. É efetuada em linhagens celulares como células Vero, L929 ou HEL, em condições de biossegurança de nível 3. A imunodetecção por IFA ou imuno-histoquímica é sensível e específica. Pode ser realizada com material congelado ou fixado e embebido em parafina, possibilitando um diagnóstico retrospectivo. A amplificação pela PCR e identificação também constituem um método de detecção sensível e específico das riquetsioses em geral, embora não substituam a IFA para o diagnóstico de FMMR. A biopsia cutânea e a detecção direta em carrapatos removidos fornecem os melhores resultados, visto que o sangue contém inibidores e apenas algumas cópias de DNA das riquétsias.

É necessário testar duas amostras de soro (da fase precoce e convalescente). O soro da fase precoce é habitualmente negativo, visto que os pacientes sofrem soroconversão entre 7 e 15 dias. A IFA pode ser utilizada para detectar anticorpos imunoglobulina G (IgG) ou IgM. Para estabelecer o diagnóstico, é necessário um valor de corte de 1:64 para imunoglobulina total e de 1:32 para IgM. O ponto de corte para a aglutinação do látex é de 1:64 ou 1:128. Foram relatados anticorpos de reação cruzada, principalmente em infecções causadas por outras riquétsias, mas também em infecções por espécies de *Ehrlichia*, *Bartonella*, *Legionella* e *Proteus*. Quando o fator reumatoide está presente no soro, podem ser obtidos resultados falso-positivos, incluindo IgM, bem como em pacientes com infecção viral que induz uma proliferação inespecífica de linfócitos B (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr). A fixação do complemento (que carece de sensibilidade) e o teste de Weil-Felix (que utiliza anticorpos que exibem reação cruzada com cepas de *Proteus*) não devem ser utilizados.

### TRATAMENTO

O prognóstico em pacientes com FMMR depende do momento de instituição do tratamento antimicrobiano. A doxiciclina pode salvar pacientes com a doença. A dose recomendada é de 100 mg 2 vezes/dia, e o tratamento deve ser mantido durante pelo menos 3 dias após a resolução da febre. O tratamento oral é efetivo; todavia, em pacientes com intolerância gástrica ou em coma, recomenda-se a via intravenosa. Vários antimicrobianos também são efetivos *in vitro* contra *R. rickettsii*, incluindo as fluoroquinolonas, a rifampicina e os antimicrobianos macrolídios (azitromicina e claritromicina, mas não eritromicina), porém não há experiência clínica, o que impede o seu uso na FMMR. Os antimicrobianos betalactâmicos, os aminoglicosídeos e o cotrimoxazol não são efetivos.

Pacientes em estado crítico devem ser tratados em unidades de terapia intensiva, e a administração de líquidos deve ser cuidadosamente monitorada. A ventilação mecânica é utilizada em caso de insuficiência respiratória, a hemodiálise é usada em pacientes com insuficiência renal, e são administrados anticonvulsivantes a pacientes com crises convulsivas. A anemia e as anormalidades da coagulação também podem ser corrigidas. Em pacientes com gangrena das extremidades, pode haver necessidade de amputação. Os glicocorticoides não demonstraram ser úteis.

## PREVENÇÃO

A prevenção baseia-se em evitar picadas de carrapatos por meio do uso de repelentes, roupas protetoras ou ambos. Para desestimular a fixação de carrapatos, repelentes contendo permetrina podem ser pulverizados nas botas e nas roupas, e seu efeito tem duração de vários dias. Também podem ser aplicados repelentes que contêm DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamida), porém seu efeito tem uma duração de apenas algumas horas, sendo necessário reaplicar. É também útil verificar a presença de carrapatos após exposição, sendo recomendado um exame cuidadoso do couro cabeludo, da virilha e das axilas. O carrapato pode ser removido com uma pinça, seguido de desinfecção da pele (Figura 311.2).

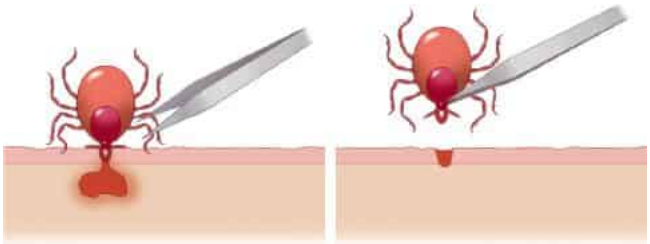

**FIGURA 311.2** **Técnica para a remoção de carrapato.**

## PROGNÓSTICO

A evolução da FMMR depende fortemente do momento de estabelecimento do diagnóstico e da instituição do tratamento antimicrobiano. A taxa de mortalidade atual nos EUA é de 2,4%, com base em um levantamento nacional de 4 anos de duração (27 mortes foram atribuídas à FMMR durante esse período). Atualmente, essa taxa está diminuindo, porém esse declínio pode resultar do relato de riquetsioses que geram confusão. Não foi observada nenhuma diferença significativa no desfecho entre negros e brancos, porém a taxa de fatalidade de casos foi maior em indivíduos com mais de 70 anos (9%). Pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) são mais suscetíveis à infecção grave. O cloranfenicol foi associado a um desfecho mais sombrio do que o tratamento com doxiciclina. Em geral, a recuperação da FMMR é completa, porém podem permanecer sequelas neurológicas, e pode haver necessidade de amputação de extremidades após a ocorrência de gangrena.

# OUTRAS RIQUETSIOSES TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS

## EPIDEMIOLOGIA

À semelhança de outras doenças transmitidas por carrapatos, as riquetsioses são caracterizadas por uma distribuição geográfica limitada, que é determinada, em grande parte, pela ecologia do carrapato vetor (Figura 311.3). Recentemente, *R. parkeri* foi identificada nos EUA e na América do Sul. *Rickettsia conorii* é encontrada na Europa, nos mares Mediterrâneo e Cáspio (subespécie *caspia*); *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia raoultii* e, possivelmente, *Rickettsia helvetica* ocorrem na Europa ocidental e central; e *Rickettsia sibirica mongolotimonae* é encontrada na França e na Grécia. Em outros locais, foram identificados vários agentes específicos de riquetsioses (ver Tabela 311.2).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

*Rickettsia conorii* compreende subespécies diferentes, porém estreitamente relacionadas. Muitos nomes são atribuídos à infecção causada por *R. conorii:* febre maculosa do Mediterrâneo (FMM), febre *boutonneuse*, febre de Marselha, tifo do carrapato do Quênia (causado pela subespécie *R. conorii conorii*), febre de Astracã (causada por *R. conorii caspia*), febre maculosa de Israel (causada por *R. conorii israeli*) e tifo do carrapato indiano (causado por *R. conorii indica)*. *Rickettsia conorii* está estreitamente relacionada a *R. rickettsii*, com a qual compartilha muitos antígenos comuns, que geram anticorpos de reação cruzada. A FMM assemelha-se à FMMR, porém dispõe de algumas características distintivas. A evolução espontânea é mais leve, porém ainda se observa uma taxa de letalidade de 1,5 a 2,5% em pacientes hospitalizados. Foi descrita uma forma maligna da doença, com exantema purpúrico, choque e SDMO em pacientes etilistas, diabéticos, infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e idosos ou debilitados. A manifestação clínica típica consiste em um paciente com febre, exantema e mácula negra (*i. e.*, escara negra no local de picada do carrapato), que é encontrada em 50 a 80% dos casos. É raro haver múltiplas escaras, visto que o carrapato do cão vetor, *R. sanguineus*, raramente pica os seres humanos. Com frequência, o exantema é claramente papular, o que originou um dos nomes da doença (febre *boutonneuse*). A febre da picada do carrapato de Israel e a febre de Astracã parecem ser mais leves do que a FMM típica, e, em geral, não há mácula negra.

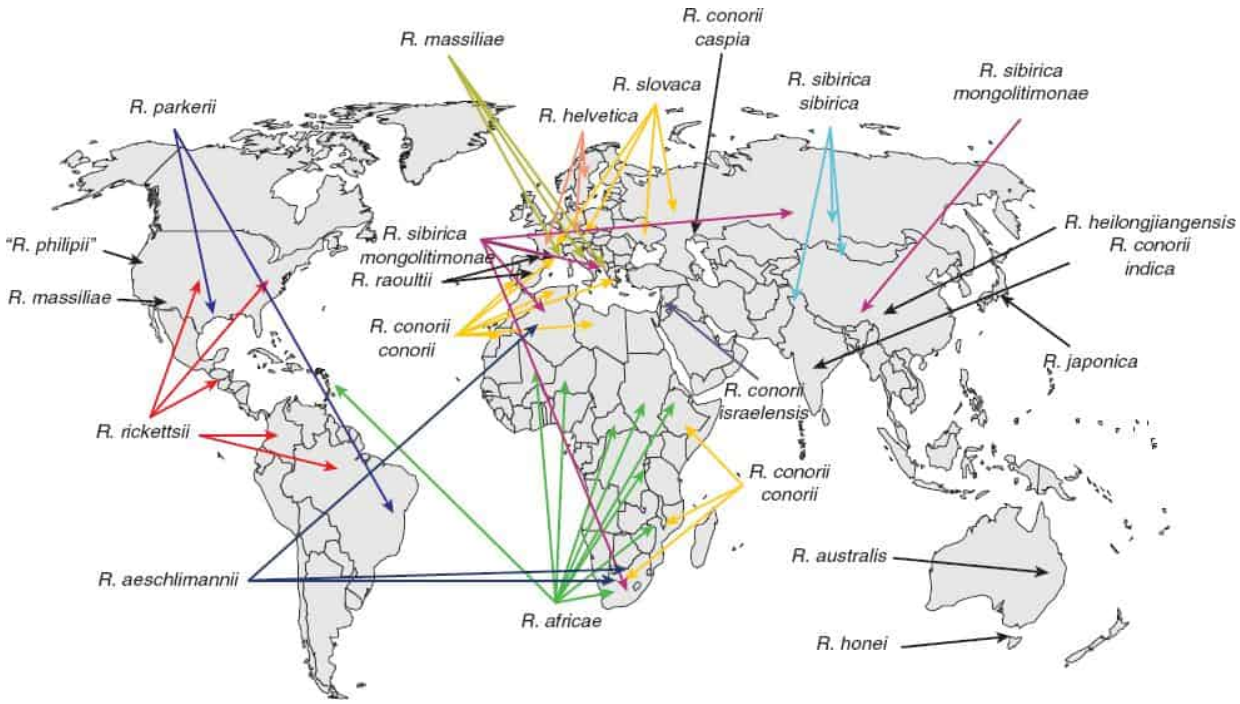


**FIGURA 311.3 Distribuição geográfica das riquetsioses transmitidas por carrapatos.**

*Rickettsia africae*, que causa febre da picada do carrapato africano, pode ser responsável pela maioria das riquetsioses no mundo inteiro, sendo extremamente comum em viajantes que visitam parques de safári no sul da África.[6] É transmitida por carrapatos africanos, *Amblyomma hebraeum* e *Amblyomma africanum*, que frequentemente estão infectados, e até 60% deles podem abrigar *R. africae*. Em geral, alimentam-se de ungulados, porém atacam seres humanos em grupos, ocasionando uma alta prevalência da infecção da parte rural da África (60% dos pacientes testados apresentam anticorpos) e em viajantes. Normalmente, os ataques dos carrapatos produzem grupos de casos em turistas de safári. A doença difere da FMM, visto que é muito mais leve, a febre frequentemente está ausente, e em apenas metade dos pacientes observa-se a ocorrência de exantema, o qual pode ser vesicular (o que nunca foi relatado na FMM confirmada). Além disso, observam-se, com frequência, várias máculas negras. São encontradas principalmente nos membros inferiores e, com frequência, estão associadas a linfadenopatia com drenagem na virilha.

A febre maculosa japonesa (causada por *R. japonica*) e o tifo do carrapato da Sibéria (causado por *R. sibirica*) assemelham-se à FMM. As infecções provocadas por *R. sibirica mongolitimonae* assemelham-se à FMM; todavia, em alguns casos, exibem características clínicas distintas, incluindo mácula negra, linfadenopatia inguinal e linfangite, unindo essas duas lesões. Recentemente, a doença foi designada como riquetsiose associada à linfangite. *Rickettsia australis* (tifo do carrapato de Queensland) e *R. honei* (febre maculosa da Ilha Flinders) causam doenças que se assemelham à FMM, porém o exantema pode ser vesicular.

*Rickettsia slovaca* e *R. raoultii* causam uma doença comum na Europa, denominada escara do couro cabeludo e linfadenopatia cervical, transmitida por carrapatos (SENLAT, cuja ocorrência foi relatada na República Tcheca, França, Hungria, Alemanha, Itália, Lituânia, Romênia, Espanha). Os carrapatos vetores, *Dermacentor marginatus* e *Dermacentor reticulatus*, picam preferencialmente nos meses frios e na região do couro cabeludo, visto que preferem presas peludas. Diferentemente de outras riquetsioses transmitidas por carrapatos, a doença é mais prevalente em crianças e mulheres. Raramente é exantemática; o quadro clínico típico consiste em lesão cutânea eritematosa no local de picada do carrapato no couro cabeludo, que varia de 2 a 8 cm de diâmetro, e em linfadenopatia cervical (que pode ser dolorosa). Raramente, os pacientes podem apresentar febre e exantema. Pode-se observar a ocorrência de astenia pós-infecciosa profunda e alopecia residual no local de picada do carrapato. A ocorrência dessa riquetsiose sem exantema pode incentivar a pesquisa de outras riquetsioses novas com manifestações apenas localizadas. Outras espécies de riquétsias raramente foram identificadas como causa de SENLAT, incluindo *R. massiliae*, *R. sibirica mongolitimonae* e *Candidatus* Rickettsia rioja.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de outras riquetsioses transmitidas por carrapatos assemelha-se ao da FMMR e baseia-se principalmente na sorologia (IFA; veja anteriormente). Uma exceção é a infecção por *R. slovaca* que apresenta uma resposta sorológica fraca, possivelmente em virtude da ausência de infecção geral; nesse caso, a PCR de uma amostra de escara cutânea por *swab* ou o aspirado de um linfonodo proporciona o maior rendimento diagnóstico. Na infecção causada por *R. africae*, a resposta sorológica é mais tardia que a da FMMR e FMM, de modo que se recomenda a obtenção de amostras de soro tardias (*i. e.*, 4 semanas após o início dos sintomas).

### TRATAMENTO

O fármaco de escolha para o tratamento consiste em doxiciclina (100 mg, 2 vezes/dia para adultos ou 4,4 mg/kg de peso corporal ao dia, em 2 doses fracionadas, para crianças com menos de 45,4 kg). O tratamento com dose única é habitualmente suficiente; todavia, em adultos com doença mais grave, deve ser administrado até que o paciente permaneça afebril por 24 horas. Nas gestantes, a josamicina, um antibiótico macrolídio, demonstrou ser eficiente em uma dose de 3 g/dia, durante 7 dias, na FMM; as quinolonas e os antimicrobianos macrolídios mais recentes fornecem resultados comparáveis aos da doxiciclina, porém exigem cursos de tratamento mais prolongados.

## Doenças transmitidas por pulgas

As pulgas (ver Capítulo 104) podem abrigar duas espécies de riquétsias: *Rickettsia typhi*, o agente do tifo murino; e *Rickettsia felis*, o agente da febre maculosa transmitida por pulga. Ambas as riquétsias podem ser transmitidas por via transovariana na pulga. Os vetores são *Xenopsylla cheopis* e *Pulex irritans*, mas também *Ctenocephalides felis*, uma pulga do gato. Ratos, gatos, gambás e cães podem propagar as pulgas infectadas. Esses reservatórios e vetores estão distribuídos pelo mundo inteiro, de modo que essas doenças apresentam uma distribuição mundial. As pulgas podem ser infectadas por ambas as espécies ao mesmo tempo.

## TIFO MURINO

### DEFINIÇÃO

Em geral, as pulgas são infectadas por *R. typhi* quando se alimentam de ratos aparentemente saudáveis que já apresentam infecção transmitida pelo sangue. Os seres humanos e outros mamíferos são infectados por autoinoculação ao coçar a picada de uma pulga contaminada com fezes infectadas. Em virtude de seu ciclo, o tifo murino é mais prevalente em áreas quentes e úmidas, onde os ratos proliferam.

### EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, são notificados 50 a 100 casos por ano, principalmente no sul da Califórnia e sul do Texas. Na Califórnia, foi demonstrado um ciclo de transmissão envolvendo pulgas de gambás e de gatos. O tifo murino é extremamente comum no Sudeste Asiático e no norte da África, e constitui uma causa comum de febre em pessoas que viajam para essas áreas.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com base em estudos de voluntários infectados, o período de incubação é geralmente de 8 a 16 dias. A doença começa com febre abrupta, náuseas, vômitos, mialgias, artralgias e cefaleia. Observa-se o aparecimento de exantema em 40 a 50% dos pacientes, cerca de 6 dias após o início da doença. É detectado com menos frequência em pacientes de pele escura. O exantema começa como pápulas rosadas, que podem evoluir para maculopapulares. Com frequência, o exantema é distinto e começa nas axilas; em seguida, generaliza-se pelo tronco, porém não acomete habitualmente a face, as palmas das mãos e as plantas dos pés. Nos casos graves, pode se tornar purpúrico. O pulmão é o órgão acometido com maior frequência. Um terço dos pacientes apresenta tosse, e, em um quarto, observa-se o desenvolvimento de pneumonia intersticial inespecífica, que algumas vezes está associada o derrame pleural. Nas formas graves, pode ocorrer insuficiência respiratória. Em pacientes com doença grave, os

sintomas neurológicos variam desde confusão e estupor até coma e crises convulsivas, podendo também ocorrer hemorragias cerebrais. O acometimento digestivo pode se manifestar na forma de vômitos, dor abdominal, icterícia e, nos casos graves, hematêmese.

A contagem de leucócitos revela leucopenia e, em seguida, leucocitose. Observa-se a presença de trombocitopenia, bem como anemia, especificamente quando ocorre hemólise (com frequência, em pacientes com deficiência de G6PD). É comum haver um aumento moderado nos níveis séricos de enzimas hepáticas. Em pacientes com doença grave, observam-se hiponatremia e hipoalbuminemia.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tifo murino baseia-se principalmente na sorologia (IFA), com títulos semelhantes aos da FMMR. Na avaliação sorológica, *R. typhi* exibe reação cruzada com *R. prowazekii*, podendo ser diferenciada pela comparação dos títulos (duas diluições ou mais se os títulos de IgG e IgM forem discriminativos) ou por adsorção cruzada. Nessa técnica, o soro é absorvido com um antígeno e, em seguida, novamente testado, e o agente etiológico é aquele que está removendo anticorpos para ambas as bactérias. Biopsias cutâneas e amostras de sangue para a cultura e PCR podem ser valiosas.

#### TRATAMENTO

O tratamento é igual da FMMR.

### PROGNÓSTICO

O prognóstico é habitualmente favorável, porém 10% dos pacientes necessitam de cuidados intensivos e 1% morre. Os pacientes mais idosos e aqueles com deficiência de G6PD (ver Capítulo 152) ou condições debilitantes crônicas correm maior risco.

## FEBRE MACULOSA TRANSMITIDA POR PULGAS, CAUSADA POR *RICKETTSIA FELIS*

*Rickettsia felis* é principalmente transmitida por via transovariana. Seu genoma compreende um ou dois plasmídios, sendo um deles aparentemente conjugativo. Trata-se de uma doença nova, cuja definição ainda não está completa. A bactéria é encontrada em pulgas nas Américas, na Ásia, na Europa, na África e na Nova Zelândia. Foram relatados casos isolados no Texas, no México, no Brasil, na França e na Alemanha. Todos os casos relatados apresentaram febre, exantema em seis de sete casos e escara de inoculação em alguns deles. O diagnóstico pode ser baseado na sorologia, utilizando um antígeno específico de *R. felis* ou por PCR de amostras de sangue ou de biopsia cutânea. O tratamento ainda não foi estabelecido, porém a bactéria é altamente sensível à doxiciclina e resistente à eritromicina. *Rickettsia felis* foi encontrada com prevalência muito alta no sangue de africanos subsaarianos febris, e há suspeita de que seja transmitida por mosquitos, conforme sugerido por um modelo animal.

# Infecções por piolhos e ácaros

## TIFO EPIDÊMICO TRANSMITIDO POR PIOLHOS

### EPIDEMIOLOGIA

O piolho-do-corpo humano (ver Capítulo 104) vive em roupas e multiplica-se rapidamente quando o clima frio e a falta de higiene o permitem. Ele transmite três doenças bacterianas: febre das trincheiras (causada por *Bartonella quintana*) (ver Capítulo 299), febre recorrente (causada por *Borrelia recurrentis*) (ver Capítulo 306) e tifo exantemático (causado por *R. prowazekii*). A palavra *tifo* deriva do grego *tuphos*, que descreve a condição neurológica associada a essa doença e à febre tifoide. O piolho-do-corpo é prevalente durante guerras, em países pobres e na população de moradores de rua de países ricos, inclusive EUA e Europa. Durante a guerra civil no Burundi, em 1997, foi relatado um surto de tifo de 100 mil pessoas, e foram notificados casos na Rússia, no Peru,

nos EUA, na Algéria e na França na década de 1990. As doenças transmitidas por piolhos mataram mais pessoas do que as armas durante as guerras na Europa central e oriental nos séculos XIX e XX.[7]

A epidemiologia de *R. prowazekii* está principalmente relacionada aos seres humanos como reservatórios e aos piolhos como vetores. Nos EUA, o esquilo voador do leste (*Glaucomys volans volans*) também é um reservatório, e suas pulgas, piolhos e ácaros podem ser infectados.

A *R. prowazekii* também foi encontrada em carrapatos *Amblyomma*, porém seu papel na epidemiologia da bactéria não é conhecido. O piolho é infectado quando se alimenta de sangue, o que ocorre 5 vezes/dia. *Rickettsia prowazekii* multiplica-se no intestino do piolho e é liberada nas fezes. Depois de alguns dias, ela destrói o epitélio intestinal, com liberação de sangue vermelho-vivo que se espalha a partir do intestino (o tifo foi também denominado doença do piolho-vermelho). Em geral, o paciente é contaminado por fezes infectadas (nas quais *R. prowazekii* sobrevive por semanas), por meio de aerossóis ou por autoinoculação da pele após coçadura. Os pacientes que se recuperam do tifo podem abrigar a bactéria em uma forma dormente e sofrer recidiva em condições de estresse anos depois; essa forma recidivante é denominada doença de Brill-Zinsser. Durante a recidiva, ocorre bacteriemia, que possibilita o início de um novo surto se o paciente for picado por piolhos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tifo começa de maneira abrupta com febre, cefaleia e mialgias, que podem levar à postura agachada, denominada *sutama*, observada no maior surto recente em Burundi. Tosse e sinais neurológicos (estupor, confusão ou coma) são comuns.[8] Observa-se o aparecimento de exantema em 20 a 80% dos pacientes, dependendo da população estudada; é provável que seja comumente subestimada em indivíduos de pele escura. Em geral, surge nas axilas e, em seguida, dissemina-se. O exantema é habitualmente macular, mas pode ser papular ou purpúrico nos casos graves. Em alguns pacientes, foi relatada a ocorrência de diarreia e icterícia. Raramente, observa-se esplenomegalia. Nos casos graves, ocorre choque, e a taxa de letalidade do tifo epidêmico é de 20 a 30% quando não tratado. Pode-se observar a ocorrência de leucopenia, trombocitopenia e anemia, bem como aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas.

Nos EUA, o tifo silvestre é causado por uma variante de *R. prowazekii* e é uma doença mais leve. As características clínicas mais proeminentes são neurológicas. Foram descritos poucos casos, e quase todos eles ocorreram em áreas onde se encontra o esquilo voador do leste, no leste do Mississippi.

É difícil diagnosticar a doença de Brill-Zinsser, visto que o exantema é raro e pode não haver exposição recente a piolhos. A entrevista do paciente pode revelar exposição anterior a piolhos, associada ou não a um diagnóstico de tifo em anos precedentes. A doença é leve, e o prognóstico é bom.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tifo deve ser considerado quando são observados casos agrupados de febre alta com confusão em pacientes expostos a piolhos. O erro diagnóstico mais comum é atribuir os achados à febre tifoide (ver Capítulo 292), o que pode ter consequências fatais, visto que os antimicrobianos normalmente prescritos para essa condição (betalactâmicos, cotrimoxazol e quinolonas) constituem um tratamento ineficaz para a doença. Nos países tropicais, o tifo é frequentemente confundido com a malária, a febre hemorrágica e a dengue. Em indivíduos com piolhos, pode ser confundido com a febre das trincheiras e a febre recorrente, mas é possível prescrever um tratamento para ambos.

O diagnóstico de tifo deve ser clínico, visto que a taxa de letalidade é alta, e o tratamento é seguro e eficiente. Qualquer surto de febre inexplicável em ambientes com falta de higiene pode sugerir tifo, incluindo surtos durante guerras civis, durante colapsos sociais, em penitenciárias e em países clinicamente pobres e frios. O diagnóstico baseia-se principalmente na sorologia, em que há reação cruzada com *R. typhi* (ver anteriormente). Quando a investigação é realizada em condições de campo difíceis, uma gota de sangue aplicada a um papel de filtro e enviada a um laboratório de referência é valiosa para teste sorológico. A cultura e a PCR são úteis e podem ser realizadas com uma amostra de biopsia cutânea ou de sangue. Os piolhos são bons instrumentos diagnósticos, visto que podem ser testados mesmo quando secos e podem ser enviados em frascos fechados sem condições específicas de temperatura.

## TRATAMENTO

O tratamento do tifo é extremamente simples, barato e efetivo; a doxiciclina, 200 mg por via oral em duas doses fracionadas, pode salvar a vida do paciente. Os pacientes comatosos devem ser tratados com doxiciclina por via parenteral. Em pacientes alérgicos, o cloranfenicol é a única alternativa conhecida, prescrito em uma dose de 2 g/dia durante 10 dias. Não existe nenhuma vacina atual, e a luta contra os piolhos constitui a principal estratégia de prevenção. Como os piolhos são frágeis, a troca das roupas e a sua fervura são eficientes. Quando isso não for possível, devem-se utilizar inseticida (principalmente permetrina) ou ivermectina por via oral.

## TIFO RURAL (*ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI*)

### EPIDEMIOLOGIA

O tifo rural (doença de *tsutsugamushi*) é uma doença tropical negligenciada, transmitida pela picada de larvas de ácaros trombiculídeos (ver Capítulo 104) infectadas por *O. tsutsugamushi*. Esses ácaros, também denominados micuins, são infectados verticalmente pela sua progenitora. Embora raros casos tenham sido relatados no Chile, na África Subsaariana e nos Emirados Árabes Unidos, a distribuição do tifo rural limita-se principalmente a um triângulo que se estende entre o norte do Japão, o leste da Austrália e o leste da Rússia, incluindo o Extremo Oriente, a China e o subcontinente indiano.[9,9b] Ao todo, pode ocorrer exposição de 1 bilhão de indivíduos. A sazonalidade é determinada pela emergência das larvas. Trata-se de uma das três causas mais comuns de febre prolongada na Ásia rural; em zonas temperadas, ocorre principalmente no outono e, em menor grau, na primavera. *Orientia tsutsugamushi* apresenta ampla heterogeneidade, o que pode permitir a definição de várias espécies; entretanto, uma única espécie é atualmente reconhecida, com muitos sorotipos. Os mais frequentes são Kato, Karp, Gilliam e Kawasaki.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença ocorre em pacientes expostos a focos rurais ou urbanos de tifo rural depois de um período de 10 ou mais dias. O início é habitualmente súbito e caracteriza-se por febre, cefaleia e mialgias. O exame atento pode revelar uma escara de inoculação no local de picada do ácaro e linfonodos hipersensíveis. A maioria dos pacientes com tifo rural apresenta bradicardia relativa.[10] Pode-se observar a presença de linfadenopatia generalizada e exantema. Os sintomas variam de acordo com os órgãos acometidos. Os sintomas neuromeníngeos são relativamente comuns.[11] As formas graves podem se manifestar como choque séptico. A taxa de letalidade do tifo rural não tratado é de 6%. É comum a ocorrência de aborto em gestantes.

Podem ocorrer leucopenia, trombocitopenia e aumento dos níveis das enzimas hepáticas. A evolução depende dos hospedeiros e das cepas, e a taxa de letalidade varia de 0 a 30%.[12] O tifo rural não é mais grave em pacientes infectados pelo HIV, e, de modo surpreendente, parece haver produção de fatores supressores do vírus durante a infecção. Nessa doença, podem ocorrer recidivas.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser difícil. Como as características clínicas frequentemente são inespecíficas, os fatores epidemiológicos são de importância crítica. Um diagnóstico incorreto de mononucleose infecciosa tem sido estabelecido em pacientes com tifo rural. A bactéria pode ser detectada por meio de cultura (em células ou camundongos) ou pela PCR em amostras de sangue e de biopsia.[13] A técnica sorológica utilizada pela primeira vez foi a aglutinação do sorotipo OXK de *Proteus mirabilis* na reação de Weil-Felix. Esse teste carece de sensibilidade e de especificidade e deve ser substituído pelo ensaio de IFA ou pelo ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, utilizando os três ou quatro principais sorotipos. O teste para tifo rural realizado no local de assistência do paciente ainda carece de metodologia padronizada e relato de acurácia diagnóstica.[14]

### TRATAMENTO

O cloranfenicol foi a base do tratamento durante muito anos, porém hoje recomenda-se a doxiciclina. O tratamento com doxiciclina em dose única é seguido de recidivas, e até mesmo o tratamento

repetido por 2 dias com intervalo de 7 dias não impede todas elas. Por conseguinte, o esquema atualmente recomendado consiste em doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias. Foram relatados casos de resistência à doxiciclina, e a rifampicina (600 mg/dia VO) constitui uma alternativa razoável.[A1] Deve-se evitar o uso de quinolonas. A profilaxia baseia-se no uso de repelentes.

## RIQUETSIOSE VARICELIFORME (*RICKETTSIA AKARI*)

### EPIDEMIOLOGIA

A riquetsiose variceliforme foi descrita pela primeira vez na cidade de Nova York, onde ainda prevalece. *Rickettsia akari*, o agente etiológico, é transmitida pela picada do ácaro do camundongo (*Liponyssoides sanguineus*). Sua prevalência é provavelmente subestimada; uma pesquisa ativa revelou 13 casos em um hospital de Nova York na década de 1980. Foram notificados casos no Arizona, em Utah e Ohio. Após os ataques terroristas em 11 de setembro de 2001, casos de escaras negras foram investigados, em razão da possibilidade de antraz na cidade de Nova York; todavia, esses casos eram, de fato, riquetsiose variceliforme. Foi relatada uma soroprevalência elevada entre usuários de substâncias intravenosas em Baltimore. Também foram relatados casos na Rússia, na Ucrânia, na Eslovênia e na Coreia.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dez dias após a picada do ácaro, o início da doença caracteriza-se por febre, cefaleia e mialgia. Um exame físico cuidadoso revela uma escara de inoculação e linfadenopatia, que pode ser confundida com antraz cutâneo. Depois de 2 a 6 dias, aparece um exantema composto de 5 a 40 máculas que, em seguida, se tornam papulares e vesiculares. Esse aspecto levou ao nome da doença. Com frequência, é confundida com varicela. A doença é habitualmente leve.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser estabelecido por sorologia com IFA. Os antígenos específicos reagem com altos títulos; todavia, podem ser detectados anticorpos contra outras espécies de *Rickettsia*. O diagnóstico também pode ser estabelecido em amostras de pele por meio de cultura, imunodetecção ou PCR.

#### TRATAMENTO

A doxiciclina é altamente eficiente nesses casos. A prevenção baseia-se no controle dos camundongos.

## ERLIQUIOSES E ANAPLASMOSES

### DEFINIÇÃO

O caso-índice de erliquiose moderna foi relatado nos EUA, em 1987. O paciente morreu de febre, presumivelmente adquirida após uma picada de carrapato no Arkansas, apesar de receber cloranfenicol. Ele apresentou várias características diagnósticas inicialmente confusas; nos esfregaços sanguíneos, foram observadas mórulas nas células polimorfonucleares (PMN), e foram detectados anticorpos dirigidos contra *Ehrlichia canis*, um patógeno de cães, mas não de seres humanos. Acreditou-se então que o paciente tivesse *Ehrlichia chaffeensis*, mas essa bactéria infecta os monócitos, e não as células PMN. Um diagnóstico de infecção por *Anaplasma phagocytophilum* (ou erliquiose granulocítica humana [EGH]) foi considerado, porém o carrapato vetor dessa doença não é encontrado no Arkansas. Atualmente, acredita-se que o diagnóstico mais provável seja de infecção

por *Ehrlichia ewingii*, um agente transmitido por *Amblyomma americanum*, que é prevalente no Arkansas, infecta células PMN e exibe reação cruzada com *E. canis*, embora normalmente afete hospedeiros imunocomprometidos. Esse caso ilustra os progressos nos conhecimentos sobre as erliquioses e mostra como é difícil chegar à conclusão definitiva da etiologia de uma infecção atípica baseando-se apenas na sorologia.

É possível cultivar todas as espécies de *Ehrlichia* patogênicas para os seres humanos, com exceção de *E. ewingii*. As erlíquias foram reclassificadas em quatro gêneros, principalmente com base na análise filogenética derivada do RNA ribossômico 16S. Dois deles são os gêneros *Ehrlichia* e *Anaplasma* associados a carrapatos (*A. phagocytophilum*, ou agente da EGH, anteriormente denominada *Ehrlichia phagocytophila*). Um dos gêneros está associado a helmintos, *Neorickettsia*, incluindo a *Neorickettsia sennetsu* (anteriormente, *Rickettsia sennetsu*; em seguida, *Ehrlichia sennetsu*). O quarto gênero inclui a espécie *Wolbachia pipientis*, uma bactéria associada a artrópodes (insetos, crustáceos e ácaros) e helmintos (principalmente filária). Esses organismos desencadeiam anticorpos de reação cruzada.

As Ehrlichiae multiplicam-se exclusivamente em vacúolos das células eucarióticas de seus hospedeiros, onde formam agrupamentos conhecidos como mórulas. Esses vacúolos derivam de fagossomos e ajudam o microrganismo a escapar da fusão lisossomal bactericida. Nos seres humanos, as erlíquias estão associadas a monócitos (*E. chaffeensis*, *E. canis*, *N. sennetsu*) ou a neutrófilos polimorfonucleares (PMN) (*A. phagocytophilum*, *E. ewingii*).

As erliquioses podem ser adquiridas por meio de picada de carrapatos, ingestão de nematódeos por meio de água ou animais contaminados (peixe, caracóis) ou em consequência de filariose.[15]

## Erliquiose monocítica americana humana (*Ehrlichia chaffeensis*)

### EPIDEMIOLOGIA

A erliquiose monocítica humana (EMH) é causada pela *E. chaffeensis*. Esse microrganismo tem sido isolado ou identificado pela PCR principalmente nos estados do sudeste, centro-sul e meio-Atlântico dos EUA e na Califórnia (Tabela 311.3). Nos EUA, *A. americanum* (carrapato-estrela) é o vetor (ver Capítulo 104), e o cervo de cauda branca é o principal mamífero reservatório. Os carrapatos imaturos são infectados pelo sangue enquanto se alimentam em reservatórios com bacteriemia persistente. A transmissão de *E. chaffeensis* é transestadial no carrapato; ela infecta o seu próximo hospedeiro (cervo ou ser humano) durante a sua próxima refeição de sangue. A epidemiologia da doença reflete o hábitat e a atividade do carrapato, que, na maioria dos casos, é encontrado no sul dos EUA, em áreas rurais, durante o período de abril a setembro. Em áreas altamente endêmicas, a incidência pode alcançar 100 casos por 100 mil habitantes. A gravidade depende da idade, o que pode explicar a menor incidência relatada em crianças. Os indivíduos do sexo masculino são afetados mais frequentemente do que os do sexo feminino, com uma razão de 4:1.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação dura 7 a 10 dias após a identificação de uma exposição a carrapato em 80% dos casos. Os pacientes apresentam febre, cefaleia, mal-estar, náuseas e anorexia. Pode ocorrer agravamento nos pacientes não tratados, que podem necessitar de cuidados intensivos. O comprometimento do sistema digestório é comum e consiste em náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. A infecção do sistema nervoso central manifesta-se de muitas formas, desde confusão até coma. Observa-se a presença de exantema em um terço dos casos e linfadenopatia em um quarto. Nas formas graves, podem ocorrer sepse e SDMO.

**Tabela 311.3** Erliquioses e anaplasmoses.

| DOENÇA | AGENTE | VETOR | DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA |
|---|---|---|---|
| Erliquiose monocítica americana | *Ehrlichia chaffeensis* | *Amblyomma americanum* | Estados do centro-sul, sudeste e da costa do meio-Atlântico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Erliquiose granulocítica humana | *Anaplasma phagocytophilum* | *Ixodes ricinus* | Europa, China |
| | | *Ixodes scapularis* | Nordeste, meio-oeste superior, norte da Califórnia |
| Erliquiose monocítica japonesa | *Neorickettsia sennetsu* | Helminto da tainha cinzenta? | Japão |
| Sem nome | *Ehrlichia canis* | *Rhipicephalus sanguineus* | Venezuela |
| | *Ehrlichia ewingii* | *Amblyomma americanum* | Estados do centro-sul, sudeste e da costa do meio-Atlântico |
| | Semelhante a *Ehrlichia muris* | *Ixodes scapularis* | Indiana, Michigan, Minnesota, Dakota do Norte, Wisconsin |
| | *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis | *Ixodes ricinus* | Europa central e oriental, nordeste da China |

A contagem de leucócitos normalmente revela leucopenia, causada por linfopenia e neutropenia. Com frequência, observa-se também a presença de trombocitopenia; a anemia pode aparecer mais tarde. Pode-se observar a ocorrência de coagulopatia nas formas graves. A elevação das enzimas séricas, incluindo AST, ALT e LDH, pode refletir o comprometimento orgânico, bem como a creatininemia. O exame do LCS em pacientes com sintomas neurológicos revela pleocitose e aumento dos níveis de proteína. As células podem ser monocíticas ou PMN. O prognóstico depende do tratamento antimicrobiano precoce, porém a taxa de letalidade permanece elevada, de 2,5%. Em indivíduos coinfectados pelo HIV, a doença pode ser mais grave, e, em uma série, 6 de 13 pacientes morreram.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EMH deve ser considerado em pacientes com história de exposição a carrapato e febre inexplicável. A EMH assemelha-se à FMMR, porém o exantema é menos frequente. Posteriormente, na evolução da doença, pode ser diagnosticada incorretamente como qualquer condição passível de causar sepse.

A leucopenia associada à trombocitopenia e a elevação dos níveis das enzimas hepáticas podem estabelecer a etiologia. O exame cuidadoso de esfregaços de sangue e de LCS pode ajudar a identificar as mórulas típicas. O tratamento deve ser iniciado em qualquer caso suspeito. O diagnóstico pode ser confirmado por meio de cultura em laboratórios especializados, com o uso de uma linhagem celular canina, DH82. Entretanto, a PCR é mais prática; a PCR confirmatória que utiliza um segundo gene-alvo é útil. A maioria dos casos atuais é diagnosticada pela sorologia, por meio de um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos ou por soroconversão. A técnica de referência é o ensaio de IFA. Um único título de 25 indica o diagnóstico. Existem anticorpos de reação cruzada entre espécies de *Ehrlichia* e com *A. phagocytophilum*. O *Western blotting* pode ser valioso para diferenciar essas bactérias.

### TRATAMENTO

A doxiciclina (100 mg 2 vezes/dia para adultos) é o fármaco de escolha em pacientes com erliquiose. A duração ideal do tratamento não foi estabelecida, porém os esquemas atuais recomendam a continuação do tratamento durante pelo menos 3 dias após a resolução da febre e até obter

evidências de melhora clínica, por um ciclo total mínimo de 5 a 7 dias. A doença grave ou complicada pode exigir ciclos de tratamento mais prolongados. Como as tetraciclinas estão contraindicadas durante a gravidez, a rifampicina tem sido utilizada com sucesso em um número limitado de gestantes com EMH documentada.

## Erliquiose granulocítica humana (*Anaplasma phagocytophilum*)

### EPIDEMIOLOGIA

O primeiro caso humano de infecção por *A. phagocytophilum* foi reconhecido em 1990. A doença é encontrada na América, na Ásia e na Europa (Figura 311.4). É transmitida pelo *Ixodes scapularis* (leste da América do Norte), *Ixodes pacificus* (oeste da América do Norte), *Ixodes ricinus* (Europa) e *Ixodes persulcatus* (Ásia), os vetores da doença de Lyme (ver Capítulo 305), e sua epidemiologia é semelhante.[16] Pode ocorrer coinfecção pelas duas doenças. A distribuição temporal da doença acompanha paralelamente a atividade da ninfa do carrapato, com dois picos na primavera e no outono. Os carrapatos nascem livres da *Ehrlichia* e são infectados enquanto se alimentam de pequenos mamíferos com bacteriemia. O cervo desempenha um importante papel como hospedeiro dos carrapatos adultos e como reservatório. Em áreas altamente endêmicas, a incidência pode alcançar 50 por 100 mil habitantes ao ano. A idade média dos pacientes diagnosticados é alta, e os homens são infectados mais frequentemente do que as mulheres, com uma razão de 3:1.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tempo de incubação é habitualmente de 7 a 10 dias, e 80% dos pacientes relatam uma história de exposição ao carrapato. Muitas infecções podem ser assintomáticas ou muito leves para exigir um procedimento diagnóstico. Com frequência, a doença começa de forma abrupta, com febre, cefaleia, mal-estar e mialgias, que podem ser particularmente intensas. O exantema é encontrado em menos de 10% dos casos. Pode-se observar a ocorrência de comprometimento visceral, incluindo sintomas digestivos, como náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas neurológicos podem incluir confusão, meningite e meningoencefalite.

A evolução da doença é favorável na maioria dos casos, mesmo sem tratamento específico, entretanto, em alguns pacientes, a doença pode evoluir para o choque séptico. Pacientes com doenças subjacentes correm maior risco de morrer. A maioria das mortes representa a consequência de imunossupressão induzida por *Anaplasma*, e os pacientes podem apresentar aspergilose invasiva, candidíase, criptococose e esofagite por herpes.

### DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais consistem na associação de trombocitopenia com leucopenia (linfopenia ou neutropenia). É também frequente haver aumento dos níveis séricos de transaminases. O diagnóstico pode ser estabelecido pelo exame cuidadoso de esfregaços sanguíneos à procura de mórulas dentro dos PMN. A hemocultura é possível em células apropriadas (HL-60), e a PCR é útil, como na EMH. A maioria dos casos é diagnosticada por sorologia com IFA, que é comparável com a da EMH (ver anteriormente).

### TRATAMENTO

O tratamento assemelha-se ao da EMH, exceto que o *A. phagocytophilum* é sensível às fluoroquinolonas *in vitro*, porém esses fármacos não foram testados em pacientes.

## *Ehrlichia ewingii*

A erliquiose granulocítica canina, relatada nos EUA em 1972, é causada por *E. ewingii.* Essa bactéria foi caracterizada pela amplificação e pelo sequenciamento do gene RNA ribossômico 16S. O vetor de *E. ewingii* é *A. americanum*, que também transmite *E. chaffeensis*. Entre os 60 casos de erliquiose no Missouri, em 1999, 4 foram causados pela *E. ewingii*; outros 4 casos foram relatados desde então pelos CDC. A doença tem sido prevalente em hospedeiros imunocomprometidos coinfectados pelo HIV ou em pacientes em uso de fármacos imunossupressores. Nos pacientes que relatam uma exposição a carrapatos, observa-se a ocorrência de febre, trombocitopenia,

leucopenia e vários sintomas, incluindo meningite. As mórulas podem ser observadas em células PMN nos esfregaços sanguíneos. A evolução nos casos notificados foi boa; os pacientes responderam dramaticamente à doxiciclina. Os pacientes apresentaram anticorpos contra *E. chaffeensis*, e a PCR demonstrou ser útil quando aplicada às amostras de sangue. Esse diagnóstico deve ser considerado quando houver suspeita de erliquiose em pacientes imunocomprometidos expostos a carrapatos *A. americanum*.

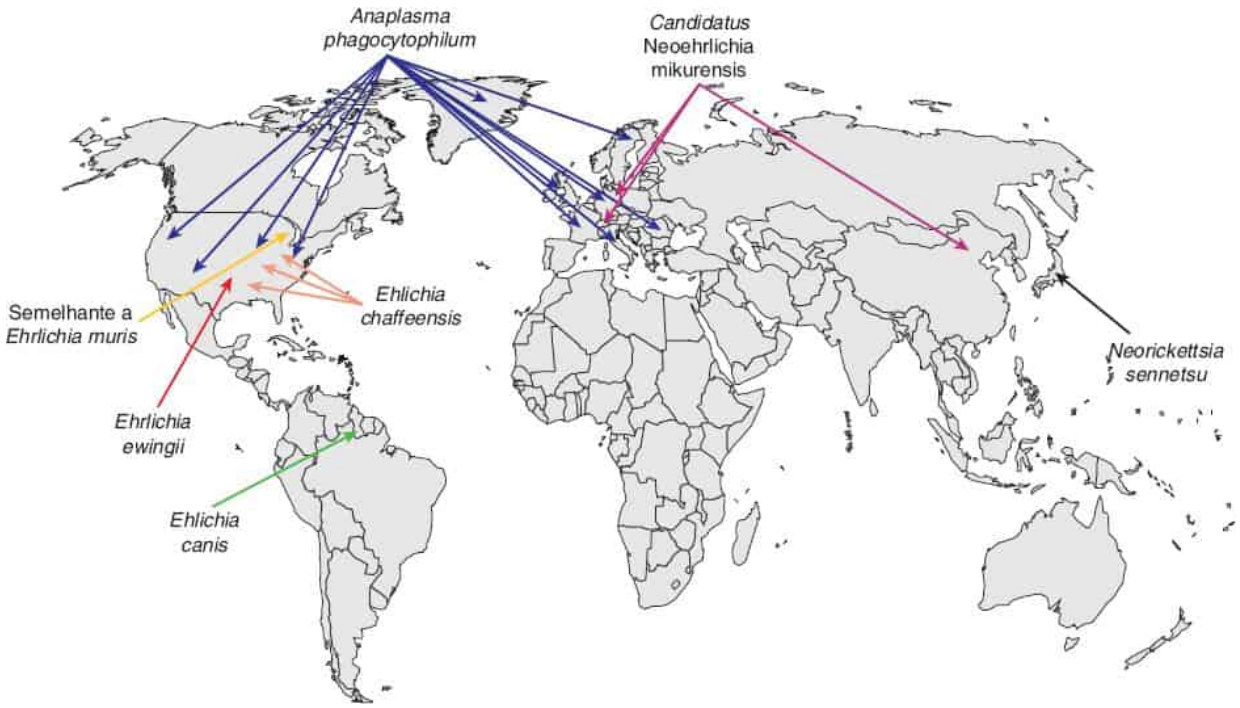


**FIGURA 311.4 Distribuição geográfica das erliquioses.**

## *Ehrlichia canis*

A erliquiose monocítica canina foi descrita pela primeira vez na Algéria, na década de 1930. É causada pela *E. canis* e transmitida pelo carrapato do cão, *R. sanguineus*, encontrado no mundo inteiro e prevalente em áreas temperadas e quentes. Em 1996, um único caso de infecção foi relatado em um homem assintomático da Venezuela, que tinha um cão infectado. Recentemente, foram descritos casos em pacientes na América do Sul.

## Agente semelhante a *Ehrlichia muris*

Desde 2009, mais de 50 casos de erliquiose foram diagnosticados em Wisconsin e Minnesota, causados por uma *Ehrlichia* estreitamente relacionada com *E. muris*. A bactéria também foi cultivada a partir de carrapatos *Ixodes scapularis* nessa área. Os pacientes apresentam febre, cefaleia, mialgias, linfopenia, trombocitopenia e elevação das transaminases; recuperam-se com tratamento com doxiciclina.

## *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis

A *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis, transmitida por carrapatos *Ixodes*, foi identificada com base na PCR em amostras de sangue de pacientes imunocomprometidos com febre na Europa e na China.

## Espécies de *Wolbachia*

As bactérias *Wolbachia* são endossimbiontes de artrópodes e nematódeos. Sabe-se que estão presentes em filárias; entretanto, posteriormente, foi constatado que elas podem desempenhar um papel na doença humana. Essas bactérias manipulam a fertilidade de seu hospedeiro. A erradicação da *Wolbachia* nas filárias pode levar à infertilidade e interromper a disseminação das microfilárias. Esse efeito foi demonstrado por meio de tratamento

de campo com doxiciclina em pacientes com oncocercíase. Os pacientes melhoraram quando tratados com esse fármaco, que é efetivo contra *Wolbachia* e, subsequentemente, sobre a fertilidade do verme, mas não sobre o próprio verme. Em 2001, foi constatado que as reações adversas observadas após o tratamento da filariose linfática podem ser causadas pela liberação de *Wolbachia* dos vermes destruídos. Alguns autores sugeriram que a erradicação de *Wolbachia* antes da prescrição de anti-helmínticos poderia evitar essas reações. Por alguma razão, a *Loa loa* (ver Capítulo 335) não abriga *Wolbachia*, e o genoma da *Wolbachia* integrado ao genoma de *Brugia malayi* a torna inacessível ao tratamento.

## FEBRE Q

### DEFINIÇÃO

A febre Q é uma zoonose mundial, causada pela *Coxiella burnetii.* O nome "febre Q" provém de "*query*" (busca) para ressaltar o aspecto surpreendente da doença descrita pela primeira vez em Queensland, na Austrália, em 1935, por Derrick. Em seres humanos, a infecção mostra-se variável na sua gravidade, expressão clínica e evolução natural (*i. e.*, aguda ou crônica). É considerada pelos CDC como um agente potencial de bioterrorismo. Os ungulados (mamíferos com cascos) e os animais de estimação constituem as principais fontes de infecção humana.

#### O patógeno

*Coxiella burnetii* é uma bactéria gram-negativa que infecta naturalmente os monócitos de seu hospedeiro. Multiplica-se em um vacúolo ácido. As cepas são heterogêneas do ponto de vista genético e antigênico e estão associadas a infecções agudas de gravidade variável. *Coxiella burnetii in vitro* gera um mutante deletado e avirulento, também designado como fase II. Esse mutante exibe antígenos diagnósticos que são úteis por serem mais reativos durante a infecção aguda.

*Coxiella burnetii* não é totalmente eliminada após a infecção aguda. Em hospedeiros imunocomprometidos e pacientes com lesões de valvas cardíacas, ela continua a multiplicar-se, apesar dos níveis elevados de anticorpos, e provoca infecção crônica. O controle da doença na febre Q aguda está associado à formação de granuloma.

### EPIDEMIOLOGIA

*Coxiella burnetii* infecta uma ampla variedade de animais, incluindo mamíferos, aves e carrapatos. Os ungulados e os animais de estimação (gatos e cães) constituem a fonte mais comum da doença. Mamíferos são infectados por meio de aerossóis e podem eliminar *Coxiella* nas fezes, na urina, no leite e em produtos do nascimento. Em geral, os seres humanos são infectados por meio de aerossóis ou, com menos frequência, pela exposição a derivados do leite. Foram relatadas infecções inter-humanas por meio de relação sexual, durante o parto ou por transfusão sanguínea. *Coxiella* sobrevive no ambiente e pode ser disseminada pelo vento a longas distâncias. Nos últimos anos, os principais surtos foram relacionados com ovinos e caprinos. A doença é, em parte, sazonal e está relacionada com a época de nascimento das ovelhas. Os homens apresentam doença mais grave, porém não são mais frequentemente expostos à febre Q, e os indivíduos de meia-idade são, com mais frequência, afetados e hospitalizados. Recentemente, na Europa e na Ásia, houve um acentuado aumento no número de casos notificados. Muitos soldados norte-americanos foram infectados na guerra do Iraque. Entre 2007 e 2010, foi observado um surto gigante na Holanda.[17]

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após contaminação por *C. burnetii*, 60% dos pacientes apresentam soroconversão sem doença aparente, 38% têm doença autolimitada e apenas 2% exigem uma avaliação diagnóstica. Meses a anos após a infecção primária, observa-se o desenvolvimento de infecção crônica em 0,2 a 0,5% dos pacientes, associada a um estado de imunocomprometimento, lesão de valvas cardíacas, próteses vasculares ou aneurisma.

Pacientes com diagnóstico de infecção aguda podem apresentar uma variedade de sintomas (Tabela 311.4). Foi observada a ocorrência de febre prolongada isolada em 14% de uma série de mais de 1.000 pacientes. Foi constatada a presença de pneumonia em 37%, que constituiu o único sintoma em 17%. Essa porcentagem pode variar de acordo com o local de estudo e pode alcançar 90% dos casos diagnosticados. Alguns casos podem estar

associados à insuficiência respiratória.[18] A hepatite, que é observada em 60% dos pacientes, constitui a única manifestação em 40% dos casos. A associação de febre com elevação moderada das transaminases fornece um importante indício. Algumas hepatites, especificamente em homens de meia-idade, estão associadas a uma síndrome inflamatória e à produção de autoanticorpos, e podem ser resistentes ao tratamento antimicrobiano. A biopsia de fígado, quando realizada, exibe granulomas que podem se caracterizar por um vacúolo lipídico, circundado por um anel fibrinoide na forma de rosca. Com menos frequência, em 1,5% dos casos, os pacientes apresentam exantema. Os pacientes podem exibir manifestações neurológicas específicas, como meningite, encefalite, meningoencefalite ou neuropatia periférica. Em 1 a 2% dos casos, os pacientes apresentam manifestações cardiovasculares, como pericardite ou, mais raramente, miocardite e endocardite aguda.[19] Também foram relatados vários casos de infecção de prótese articular.

| **Tabela 311.4** | Situações que exigem sorologia imediata para febre Q. |
|---|---|
| **FEBRE Q AGUDA (ANTÍGENO DE FASE II E IgG ≥ 200 E IgM ≥ 50)** | |
| Febre em um paciente em contato com ungulados (mamíferos com casco) | |
| Febre prolongada inexplicável (> 7 dias) | |
| Hepatite granulomatosa | |
| Febre e trombocitopenia | |
| Meningoencefalite | |
| Miocardite | |
| Eritema nodoso | |
| Febre durante a gravidez | |
| Febre em um paciente em contato com animal de estimação parturiente | |
| Pneumonia atípica inexplicável | |
| Febre e elevação das transaminases (2 a 5 vezes o nível normal) | |
| Meningite asséptica | |
| Síndrome de Guillain-Barré | |
| Pericardite | |
| Aborto espontâneo | |
| **FEBRE Q CRÔNICA (ANTÍGENO DE FASE I E IgG ≥ 800 E IgA ≥ 100)** | |
| Endocardite com hemocultura negativa | |
| Paciente com valvopatia e | |
| Febre inexplicável | |
| Perda de peso | |
| Fadiga | |
| Aumento da velocidade de hemossedimentação | |
| Elevação das transaminases | |
| Trombocitopenia | |
| Paciente com degradação muito rápida de prótese valvar | |
| Febre em paciente com aneurisma vascular ou prótese | |
| Osteomielite asséptica | |
| Pericardite crônica | |

### Múltiplos abortos espontâneos

Em geral, a evolução é favorável, mesmo sem tratamento, exceto em determinados hospedeiros. Nas gestantes, com sintomas ou assintomáticas, a febre Q compromete a gestação. Quando infectada durante o primeiro trimestre, a paciente habitualmente sofre aborto espontâneo. Quando a paciente é infectada mais tardiamente, a doença pode resultar em morte fetal ou prematuridade, embora muitos desfechos possam ser normais. Também pode haver desenvolvimento de infecção uterina crônica em metade das pacientes infectadas durante a gestação; posteriormente, essas mulheres podem sofrer múltiplos abortos espontâneos. Cerca de 30 a 50% dos pacientes com lesões de valvas cardíacas ou lesões vasculares podem apresentar endocardite crônica nos primeiros 2 anos. Essa evolução não é prevenida com tratamento regular.

Pacientes com endocardite crônica por febre Q apresentam infecção crônica com febre baixa, degradação progressiva da função valvar e insuficiência cardíaca progressiva. A febre é intermitente, e, com frequência, não há vegetações no ecocardiograma. Por conseguinte, a endocardite não é frequentemente considerada no diagnóstico diferencial inicial. Se não for diagnosticada, a doença agrava-se progressivamente, e pode-se observar a ocorrência de êmbolos (principalmente cerebrais), bem como insuficiência renal, esplenomegalia e hepatomegalia. Observa-se também a presença de baqueteamento digital. A principal pista para o diagnóstico em um paciente com valvopatia é a presença de doença inexplicável (fadiga, perda de peso e febre inexplicáveis), anormalidade biológica (leucopenia, aumento da velocidade de hemossedimentação, trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas) ou rápida degradação de prótese valvar. Foi relatada a ocorrência de osteomielite crônica, hepatite e infecção de aneurisma e de prótese vascular.[20]

Pode-se observar a presença de leucopenia; a trombocitopenia é frequente, assim como elevação dos níveis das enzimas hepáticas. Também pode haver anticoagulante lúpico associado a anticorpos antifosfolipídio (ver Capítulo 242), bem como anticorpos antimúsculo liso. Durante a endocardite, observa-se com frequência a presença de anticorpos antinucleares, micro-hematúria e fator reumatoide.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se principalmente na sorologia (ver Tabela 311.4). A detecção direta por meio de cultura e PCR ou imuno-histoquímica em amostras de valva, fígado ou sangue também é útil, porém a avaliação sorológica por IFA constitui o método de referência. Dois antígenos (de fase I e de fase II) podem ser testados. O diagnóstico de febre Q aguda é obtido quando se obtém uma soroconversão ou um aumento de 4 vezes com o antígeno da fase II. Um único teste sérico com títulos de anticorpos IgG de 200 ou mais e IgM de 50 ou mais contra a fase II também é diagnóstico. Na febre Q crônica, os anticorpos estão presentes em títulos mais elevados e são dirigidos contra a fase I e a II. A IgG dirigida contra a fase I, em títulos de 800 ou 1.600, é diagnóstica de infecção crônica, assim como a IgA em títulos de 100 ou mais. A sorologia mostra-se útil no acompanhamento de pacientes com febre Q aguda e doença subjacente, bem como naqueles com febre Q crônica tratada. Pode-se efetuar uma cultura em um laboratório de BSL-3. Embora se tenha relatado a realização de cultura axênica, *C. burnetii* cresce mais comumente em monocamadas de células (notavelmente células endoteliais de pulmão humano).

A ecocardiografia de rotina pode ser justificada para diagnosticar ou excluir a possibilidade de endocardite em todos os pacientes com febre Q aguda, nos quais a prevalência global de endocardite é de cerca de 3%.[20b] Em pacientes com infecção vascular ou com endocardite de prótese valvar, a tomografia por emissão de pósitrons (PET)-fluorodesoxiglicose (FDG)/tomografia computadorizada (TC) demonstrou ser útil.

## TRATAMENTO

O tratamento é direto durante a febre Q aguda. A doxiciclina constitui o antimicrobiano mais eficiente e deve ser prescrita por 2 semanas. Alguns pacientes com hepatite não respondem bem a ele, em decorrência de uma resposta imune excessiva, mas melhoram rapidamente com um ciclo curto de glicocorticoides. Nas gestantes, o cotrimoxazol durante toda a gestação pode diminuir a probabilidade de desfecho desfavorável. Quanto à endocardite, há necessidade de tratamento bactericida. A eficácia antimicrobiana *in vitro* é reduzida pelo pH baixo dos vacúolos intracelulares do hospedeiro no interior dos quais *C. burnetii* reside. A hidroxicloroquina aumenta o pH desses vacúolos e restaura o efeito bactericida da doxiciclina. Em pacientes com endocardite, o tratamento

recomendado consiste em uma combinação de doxiciclina (200 mg/dia) e hidroxicloroquina (dose de 600 mg/dia, ajustada, em seguida, para alcançar uma concentração plasmática de 1 mg/mℓ). Esse esquema é prescrito por 18 a 36 meses, com base nos resultados sorológicos. Um resultado favorável mais rápido pode ser obtido com níveis séricos de doxiciclina superiores a 5 µg/mℓ. Algumas cepas podem ser resistentes à doxiciclina, e novos macrolídios podem proporcionar uma alternativa. O principal efeito adverso desse tratamento é a fotossensibilidade, de modo que é necessário evitar a exposição ao sol. Um tratamento alternativo consiste em uma combinação de doxiciclina e ofloxacino por 3 anos ou mais.

## PREVENÇÃO

A prevenção baseia-se no controle veterinário dos animais. Atualmente, dispõe-se de uma vacina na Austrália.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Kim YS, Kim DM, Yoon NR, et al. Effects of rifampin and doxycycline treatments in patients with uncomplicated scrub typhus: an open-label, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2018;67:600-605.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Blanton LS. The rickettsioses: a practical update. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:213-229.
2. Tomassone L, Portillo A, Nováková M, et al. Neglected aspects of tick-borne rickettsioses. *Parasit Vectors*. 2018;11:1-11.
3. McFee RB. Tick borne illness: Rocky mountain spotted fever. *Dis Mon*. 2018;64:185-194.
4. Sathiamoorthi S, Smith WM. The eyes and tick-borne disease in the United States. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27:530-537.
5. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of Rocky Mountain spotted fever in the emergency department: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2018;55:42-50.
6. Eldin C, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-9.
7. Angelakis E, Bechan Y, Raoult D. The history of epidemic typhus. *Microbiol Spectr*. 2016;4:1-9.
8. Rauch J, Eisermann P, Noack B, et al. Typhus group rickettsiosis, Germany, 2010-2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1213-1220.
9. Xu G, Walker DH, Jupiter D, et al. A review of the global epidemiology of scrub typhus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-27.

9b. Zheng C, Jiang D, Ding F, et al. Spatiotemporal patterns and risk factors for scrub typhus from 2007 to 2017 in Southern China. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1205-1211.

10. Jung LY, Jeon M, Choi SH, et al. Relative bradycardia in scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:1316-1318.
11. Mahajan SK, Mahajan SK. Neuropsychiatric manifestations of scrub typhus. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8:421-426.
12. Jain D, Nand N, Giri K, et al. Scrub typhus infection, not a benign disease: an experience from a tertiary care center in Northern India. *Med Pharm Rep*. 2019;92:36-42.
13. Koralur M, Singh R, Varma M, et al. Scrub typhus diagnosis on acute specimens using serological and molecular assays: a 3-year prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91:112-117.

14. Saraswati K, Day NPJ, Mukaka M, et al. Scrub typhus point-of-care testing: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-18.
15. Ismail N, McBride JW. Tick-borne emerging infections: ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med*. 2017;37:317-340.
16. McFee RB. Tick borne illness: anaplasmosis. *Dis Mon*. 2018;64:181-184.
17. Fanoy E, Dijkstra F, van der Hoek W, et al. Familiarity of general practitioners with Q fever decreases hospitalization risk. *Neth J Med*. 2018;76:184-189.
18. Kelm DJ, White DB, Fadel HJ, et al. Pulmonary manifestations of Q fever: analysis of 38 patients. *J Thorac Dis*. 2017;9:3973-3978.
19. de Lange MMA, Gijsen LEV, Wielders CCH, et al. Should acute Q-fever patients be screened for valvulopathy to prevent endocarditis? *Clin Infect Dis*. 2018;67:360-366.
20. Mongardon N, Dubory A, Dorget A, et al. Vascular infection and vertebral destruction in a patient with Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:226.
20b. Melenotte C, Epelboin L, Million M, et al. Acute Q fever endocarditis: a paradigm shift following the systematic use of transthoracic echocardiography during acute Q fever. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1987-1995.

**Um paciente com 50 anos com febre Q aguda procura assistência médica depois de 7 dias de febre, quando se tornou espontaneamente afebril. Você deve:**

- A. Prescrever doxiciclina durante 15 dias.
- B. Efetuar uma avaliação clínica e/ou ecocardiográfica se o paciente tiver um fator cardiovascular subjacente predisponente para endocardite crônica.
- C. Efetuar uma ecografia hepática para detecção de hepatomegalia.
- D. Explicar ao paciente que, em decorrência de sua cura espontânea, ele não precisa de acompanhamento.
- E. Investigar a possível fonte ambiental da doença.

Concluir questão

**Um menino de 6 anos é diagnosticado com febre maculosa das Montanhas Rochosas e apresenta febre alta. Você prescreve:**

- A. Um tratamento com doxiciclina ajustada para o peso da criança.
- B. Cloranfenicol IV.
- C. Ciprofloxacino VO.
- D. Eritromicina IV.
- E. Ceftriaxona IV.

Concluir questão

**Um paciente com exposição a piolhos do corpo e febre retorna do leste do Congo e você suspeita de tifo transmitido por piolhos. Você:**

- A. Prescreve imediatamente 2 comprimidos de doxiciclina de 100 mg.
- B. Prescreve cloranfenicol IV.
- C. Coleta uma amostra de sangue para sorologia e aguarda os resultados para iniciar o tratamento.
- D. Coleta uma amostra de sangue para reação em cadeia da polimerase e aguarda os resultados para iniciar o tratamento.
- E. Efetua uma biopsia e aguarda o resultado para iniciar o tratamento.

Concluir questão

**Uma gestante que viajou para a Tailândia foi diagnosticada com tifo rural. Essa paciente deve ser tratada com qual dos seguintes fármacos?**

- A. Doxiciclina.
- B. Ciprofloxacino.
- C. Cloranfenicol.
- D. Rifampicina.
- E. Estreptomicina.

Concluir questão

**Qual dessas doenças transmitidas por picada de carrapato pode apresentar superinfecção comum por leveduras ou bactérias oportunistas?**

- A. Erliquiose monocítica humana.
- B. Infecção por *Ehrlichia canis*.
- C. Febre maculosa das Montanhas Rochosas.
- D. Anaplasmose granulocítica humana.

E. Febre por picada de carrapato africano.

Concluir questão

312

# ZOONOSES

J. STEPHEN DUMLER E MEGAN E. RELLER

## DEFINIÇÃO

As zoonoses – termo derivado das palavras gregas *zōio* (animal) e *nósos* (doença) – são doenças infecciosas transmitidas de animais, tanto selvagens quanto domésticos, para seres humanos ou de seres humanos para animais. De acordo com o Global Burden of Disease Study de 2016, dos 44 bilhões de casos incidentes atribuídos a 328 doenças e lesões, 55% foram causados por doenças infecciosas ou transmissíveis.[1] Entre as doenças transmissíveis, destacam-se, essencialmente, as doenças infecciosas emergentes ou reemergentes, das quais 60 a 75% são zoonoses. Os patógenos zoonóticos, ou suas toxinas, podem ser transmitidos por diversas vias diferentes: por contato direto com animais ou seus produtos (p. ex., tecido, urina ou excrementos); por meio de mordidas e arranhaduras de animais; por artrópodes vetores; e pelo consumo de água ou alimentos contaminados. O vírus Zika, *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti* e *Plasmodium knowlesi* são patógenos zoonóticos bem conhecidos transmitidos por vetores.[2] Entretanto, muitos patógenos transmitidos por artrópodes vetores, como *Plasmodium falciparum* ou *Bartonella quintana,* não são zoonóticos já que são transmitidos entre seres humanos por meio do vetor e carecem de reservatório animal. De modo semelhante, muitas infecções adquiridas do meio ambiente não são zoonoses; são exemplos a melioidose (*Burkholderia pseudomallei*) e a histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*). A compreensão da epidemiologia e da transmissão das infecções zoonóticas *versus* não zoonóticas é fundamental para a implementação de medidas de controle em níveis locais, regionais e internacionais.

Implícito na distinção entre *zoonose* e *antroponose*[a] está o conceito de *spillover* (transbordamento) de hospedeiros reservatórios animais.[3] O transbordamento zoonótico ocorre quando as barreiras que impedem que um agente zoonótico tenha acesso a um ser humano e o infecte são violadas ou falham. Infelizmente, os mecanismos específicos envolvidos nem sempre estão bem definidos e podem ser difíceis de prever, o que afeta a nossa capacidade de nos preparar para a emergência de novas zoonoses. Essas barreiras incluem (1) fatores relacionados com a interação entre o hospedeiro reservatório e os patógenos, incluindo tanto a distribuição e a densidade do hospedeiro reservatório quanto a prevalência de patógenos dentro dos hospedeiros e a probabilidade de sua liberação do hospedeiro reservatório infectado; (2) a capacidade do patógeno de sobreviver e de se disseminar após a sua liberação; e (3) exposições específicas ao hospedeiro humano e fatores de risco que afetam a capacidade do patógeno de entrar no hospedeiro humano e de se propagar no seu interior, como barreiras estruturais, imunidade à infecção e predisposição genética à infecção. Não é de surpreender a dificuldade de prever as infecções zoonóticas, visto que barreiras distintas não são igualmente compartilhadas por cada combinação de patógeno/reservatório em virtude da enorme diversidade genômica dos animais, seres humanos e microrganismos.[4]

## EPIDEMIOLOGIA

Durante muitos milênios, os seres humanos têm sido associados à vida selvagem e a animais domésticos, tanto animais de criação quanto animais de companhia. Cães, ovelhas, cabras e outros animais foram domesticados por 10.000 a 30.000 anos; hoje, nos EUA, aproximadamente 60% das pessoas têm um animal de estimação, sendo cães e gatos os mais frequentes. Há também outros animais de estimação, como peixes, aves, répteis, hamsters, porquinhos-da-índia, coelhos e cavalos. Nos EUA, animais exóticos, como grandes felinos, primatas e ursos, são aceitos legalmente, com ou sem permissão em muitos estados (16 e 20, respectivamente). O lazer relacionado à vida selvagem faz com que mais de 90 milhões de residentes nos EUA estejam sob maior risco de contrair zoonoses; 72 milhões gostam de observar, alimentar ou fotografar aves e outros animais selvagens. Há uma expectativa de que a mudança climática aumente o risco de zoonoses nos próximos 50 anos em virtude das temperaturas extremas que precipitam mais chuvas e tempestades violentas; da elevação do nível do mar e inundações passíveis de ter impacto em doenças diarreicas zoonóticas; da perda da biodiversidade; do colapso dos ecossistemas; do aumento das pragas; e da propagação e aumento de vetores Neoptera (insetos que picam) e acarídeos (carrapatos e ácaros) de patógenos zoonóticos.[5]

As zoonoses emergentes são adquiridas, em sua maioria, por contato com a vida selvagem. Em modelos analíticos recentes ponderados para viés de relato, os fatores-chave para previsão de emergência de zoonoses consistem em sua origem em regiões de floresta tropical, no aumento da biodiversidade dos mamíferos e nas mudanças no uso antropogênico da terra relacionadas com as práticas agrículas[6,7] (Figura 312.1). Em modelos não ponderados que não levam em consideração o viés de relato, a residência em áreas urbanas ou terrenos para construção relacionados diretamente com a atividade humana foram, de longe, o preditor mais forte de risco. Análises detalhadas utilizando conjuntos de dados refinados, como estes, ajudarão cada vez mais a definir mecanismos gerais, de modo que a atenção possa ser concentrada em ambientes específicos de alto risco para a detecção e a implementação precoces de intervenções com o objetivo de minimizar ou anular o risco e a emergência de zoonoses.

As zoonoses são transmitidas por um ou mais de vários mecanismos: (1) contato direto com animais ou com materiais infectados e/ou inalação relacionada; (2) mordidas e arranhaduras de animais; (3) picadas ou transmissão mecânica por artrópodes vetores; e (4) consumo de alimentos contaminados (Tabela 312.1). O contato direto com animais é um mecanismo bem documentado para adquirir patógenos zoonóticos virais, bacterianos, protozoários e fúngicos. O risco é particularmente alto para as pessoas cujas ocupações ou lazer envolvem o contato com animais. Por exemplo, em um estudo de veterinários realizado em Oregon, a dermatofitose relacionada com contato foi a zoonose mais comum, e a raiva, a mais perigosa; os gatos constituíram a fonte mais provável de zoonoses relacionadas com contato. Existem também riscos consideráveis para agricultores, trabalhadores em abatedouros e outros profissionais. A leptospirose, que provavelmente é uma das zoonoses mais negligenciadas em todo o mundo, com uma estimativa de 1 milhão de casos e quase 60.000 mortes por ano, é comumente adquirida por meio de contato direto com a urina contaminada de roedores; entretanto, muitos animais selvagens e domésticos podem se tornar colonizados e excretar o espiroqueta na urina.[8] A *Coxiella burnetii* tem distribuição mundial e é adquirida pela inalação de poeira contaminada com excreções, como leite, urina e fezes e/ou produtos do parto de animais infectados.[9]

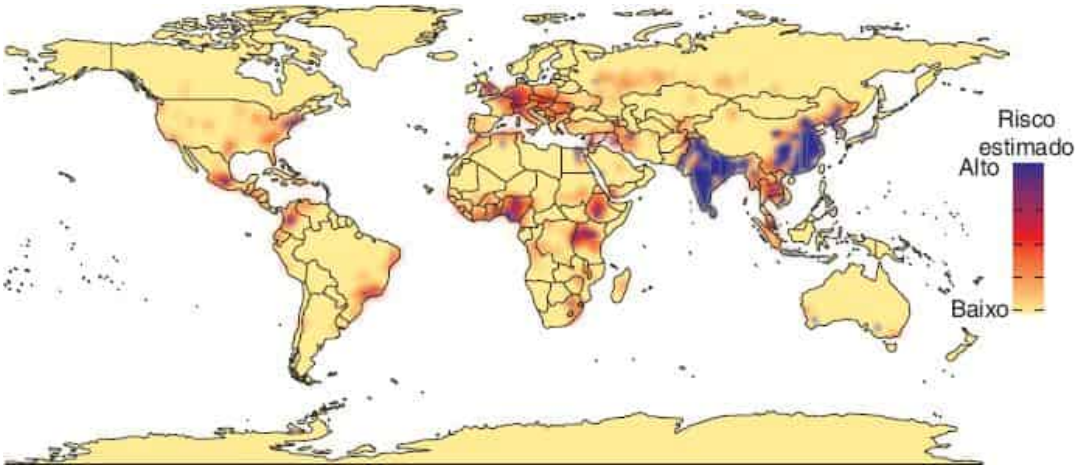


**FIGURA 312.1 Mapa de calor de locais de risco estimado de doenças infecciosas zoonóticas emergentes após considerar o viés de relato.** Escala de risco estimado à direita do mapa de calor: o maior risco é representado em *azul*; o menor risco, em *amarelo*. (Adaptada de Allen T, Murray KA, Zambrana-Torrelio C. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun.* 2017;8:1124.)

**Tabela 312.1** Exemplos de zoonoses de emergência e reemergência recentes.

| DOENÇA/AGENTE ETIOLÓGICO | TRANSMISSÃO | HOSPEDEIRO RESERVATÓRIO | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS |
|---|---|---|---|
| **VÍRUS** | | | |
| Vírus Bourbon | Carrapatos? | ? | Febre, fadiga, exantema, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos; leucopenia, trombocitopenia |
| Vírus Heartland | Picadas do carrapato *Amblyomma americanum* | Cervo? | Febre, cefaleia, fadiga, anorexia, náuseas, mialgia, artralgia; trombocitopenia, leucopenia |
| Vírus Zika | Picadas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* | Primatas não humanos, ovelhas, morcegos, roedores | Exantema, febre, artralgia, conjuntivite, mialgia, cefaleia, dor retro-orbital; microcefalia congênita, síndrome de Guillain-Barré |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Influenza aviária (H5N1) | Inalação | Aves domésticas, aves aquáticas selvagens e domésticas, outras aves | Doença semelhante à influenza, dispneia, dificuldade na respiração, pneumonia viral com ou sem síndrome de desconforto respiratório aguda, insuficiência respiratória, doenças de múltiplos órgãos |
| **BACTÉRIAS E RIQUÉTSIAS** | | | |
| Febre Q<br>*Coxiella burnetii* | Exposição indireta (aerossol) | Cabras, ovelhas, gado, animais selvagens | Aguda: febre, fadiga, fotofobia, cefaleia; tosse com pneumonia; hepatite; crônica: endocardite, imunossupressão, insuficiência renal crônica |
| Riquetsiose da febre maculosa<br>Riquetsiose *maculatum*<br>*Ricketssia parkeri*<br>Febre do carrapato da costa do Pacífico<br>*Rickettsia* "*philipii*" 364D | Carrapatos *Amblyomma maculatum*<br>Carrapatos *Dermacentor occidentalis* | Pequenos mamíferos, gado?<br>Pequenos mamíferos | Febre, exantema, escara, mialgia, calafrios, fadiga, artralgia, cefaleia, linfadenopatia<br>Febre, cefaleia, mialgia, artralgia, mal-estar, linfadenopatia (crianças), exantema, escara |
| Peste<br>*Yersinia pestis* | Pulgas | Pequenos mamíferos | Febre, calafrios, cefaleia, carbúnculos, linfadenopatia com bubões, pneumonia, sepse |
| **PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS** | | | |
| Malária zoonótica<br>*Plasmodium knowlesi* | Mosquitos do grupo *Anopheles leucosphyrous* | Macacos | Febre, calafrios, cefaleia, tremores, mal-estar, mialgia, tosse, náuseas, dor |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | abdominal, vômitos, diarreia |
| Babesiose<br>*Babesia microti* | Carrapatos *Ixodes scapularis* | Pequenos mamíferos | Febre, anemia, trombocitopenia, nível elevado de lactato desidrogenase, hiperbilirrubinemia, aumento da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase |
| Doença de Chagas<br>*Trypanosoma cruzi* | Insetos triatomíneos dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus* | Roedores, guaxinins, gambás, coiotes | Chagoma (sinal de Romaña), febre, linfadenopatia, edema, hepatoesplenomegalia, miocardite, meningoencefalite; miocardiopatia (arritmia, insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular/de ramo, tromboembolismo); gastrintestinais (disperistalse, megaesôfago, megacólon) |
| *Baylisascariasis*<br>*Baylisascaris* spp. | Ingestão de materiais contaminados | Guaxinins, gambás, texugos | Larva migrans (visceral, neural); neurorretinite subaguda unilateral difusa |
| **FUNGOS** | | | |
| Talaromicose<br>*Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei* | Contato direto, contato indireto? | Ratos-de-bambu | Febre, lesão(ões) cutânea(s) ou subcutânea(s), mal-estar, anemia, dispneia, perda de peso, linfadenopatia, tosse não produtiva, anemia |

Além da lesão direta do tecido, picadas e arranhões de animais constituem uma causa comum de infecções zoonóticas. Nos EUA, de acordo com as estimativas, ocorrem 4,5 milhões de mordidas de cães anualmente, das quais 900.000 resultam em infecção; por conseguinte, cerca de 1 em cada 72 pessoas é afetada. Exemplos de patógenos incluem *Capnocytophaga canimorsus*, a partir de mordidas de cães, e *Pasteurella multocida* e *Bartonella henselae*, o agente etiológico da doença da arranhadura do gato, a partir de mordidas de gatos. Em algumas regiões do mundo, a raiva endêmica é alarmante.

Talvez as mais conhecidas sejam as zoonoses transmitidas por picadas de artrópodes, como mosquitos, moscas ou carrapatos e ácaros. As infecções virais zoonóticas transmitidas por vetores incluem o vírus do Nilo ocidental, o vírus da encefalite equina do leste, o vírus Hendra, entre outros. *P. knowlesi*, *B. microti*, *Leishmania* spp. e *Trypanosoma* spp. são exemplos de infecções por protozoários zoonóticos transmitidas por vetores. A *Leishmania* está associada a epidemias (799.000 casos em 2016) no sul da Ásia, norte da África e América do Sul. *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *T. brucei gambiense*, os agentes da tripanossomíase africana e da doença do sono humana, são transmitidos pela picada de moscas-tsé-tsé na África; em 2016, houve quase 11,5 milhões de novos casos. Os carrapatos e os ácaros são os vetores mais importantes de doença zoonótica no mundo desenvolvido. Nos EUA, no período de 2012 a 2016, 217.000 de 242.000 (90%) casos notificados de zoonose transmitida por vetores foram atribuídos a infecções transmitidas por carrapatos, particularmente *B. burgdorferi* (Figura 312.2); estudos recentes fornecem evidências de que o número real de infecções por *B. burgdorferi* seja mais de 10 vezes aquele relatado. Em todo o mundo, os carrapatos, os piolhos e os ácaros também constituem causas significativas, porém pouco reconhecidas de zoonoses bacterianas transmitidas por vetores. Exemplos de doenças zoonóticas bacterianas transmitidas por vetores negligenciadas incluem a borreliose, febre recorrente transmitida por carrapatos e piolhos; as riquetsioses do grupo da febre maculosa, transmitidas principalmente por carrapatos de corpo duro (ixodídeos); e as riquetsioses do grupo do tifo, transmitidas por pulgas e piolhos. O tifo rural, que é causado pela riquétsia *Orientia tsutsugamushi* e transmitido pela larva de um ácaro trombiculídeo, ocorre em grande parte da Ásia e Oceania e, agora, está emergindo na África e na América do Sul; estima-se que seja responsável por até 1 milhão de infecções a cada ano em todo o mundo.[10]

Muitas infecções zoonóticas importantes são adquiridas pelo consumo de água ou alimentos contaminados. A lista de possíveis agentes patogênicos é vasta e inclui vírus (como o vírus da hepatite E); príons (como a encefalopatia espongiforme bovina); bactérias (como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria* e *Brucella*); protozoários (como *Cyclospora*, *Cryptosporidium*,[11] *Toxoplasma* e *Giardia*); e helmintos (como *Taenia*, *Trichinella*, *Opisthorchis* e *Clonorchis*).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das zoonoses são tão variáveis quanto as das infecções não zoonóticas. Os sinais e sintomas podem ser referentes à pele, ao sistema digestório, sistema respiratório, sistema nervoso central, sistema musculoesquelético ou órgãos principais, como fígado, rins e coração; as infecções zoonóticas também podem se manifestar com febre indiferenciada, sepse ou síndromes semelhantes ao choque tóxico. Para as manifestações clínicas associadas a agentes zoonóticos específicos ou síndromes, devem-se consultar os capítulos específicos que tratam de cada um deles. Embora a maioria das zoonoses seja adquirida localmente, a identificação precoce exige uma anamnese abrangente, incluindo possíveis exposições a animais e viagens domésticas e internacionais.

## DIAGNÓSTICO

A diferenciação das doenças zoonóticas das não zoonóticas é complexa e representa um desafio, porém inclui, com frequência, as mesmas abordagens diagnósticas gerais. É fundamental obter detalhes suficientes da anamnese que possam sugerir uma exposição zoonótica e o seu tipo específico. A aquisição de informações sobre a exposição potencial a animais precisa ser minuciosa e deve incluir ocupação, viagens, lazer e animais de estimação (p. ex., répteis, pássaros exóticos). Deve-se indagar sobre viagens para áreas suburbanas e rurais, onde geralmente os carrapatos são mais prevalentes, bem como sobre viagens internacionais. É preciso perguntar sobre possíveis contatos diretos ou indiretos com animais, incluindo mordidas e arranhaduras, bem como exposição a vetores associados a infecções zoonóticas. Por fim, deve-se perguntar sobre a ingestão de tipos específicos de alimentos associados a zoonoses transmitidas por alimentos, como laticínios não pasteurizados associados a *Brucella* e *Listeria*.

É importante efetuar um cuidadoso exame físico, incluindo avaliação completa da pele à procura de exantema, escaras, úlceras ou outras lesões. Exames gerais de laboratório e exames de imagem, quando solicitados, podem fornecer dados adicionais. Dependendo do agente suspeito específico, a confirmação da etiologia pode exigir a realização de hemocultura, esfregaço de sangue, sorologia em amostras de fase aguda e convalescente para documentar uma elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpos e/ou teste molecular. A notificação compulsória é necessária no caso de alguns agentes para proteger a saúde pública.[12] Alguns exames estão apenas disponíveis em grandes laboratórios de referência ou nos U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

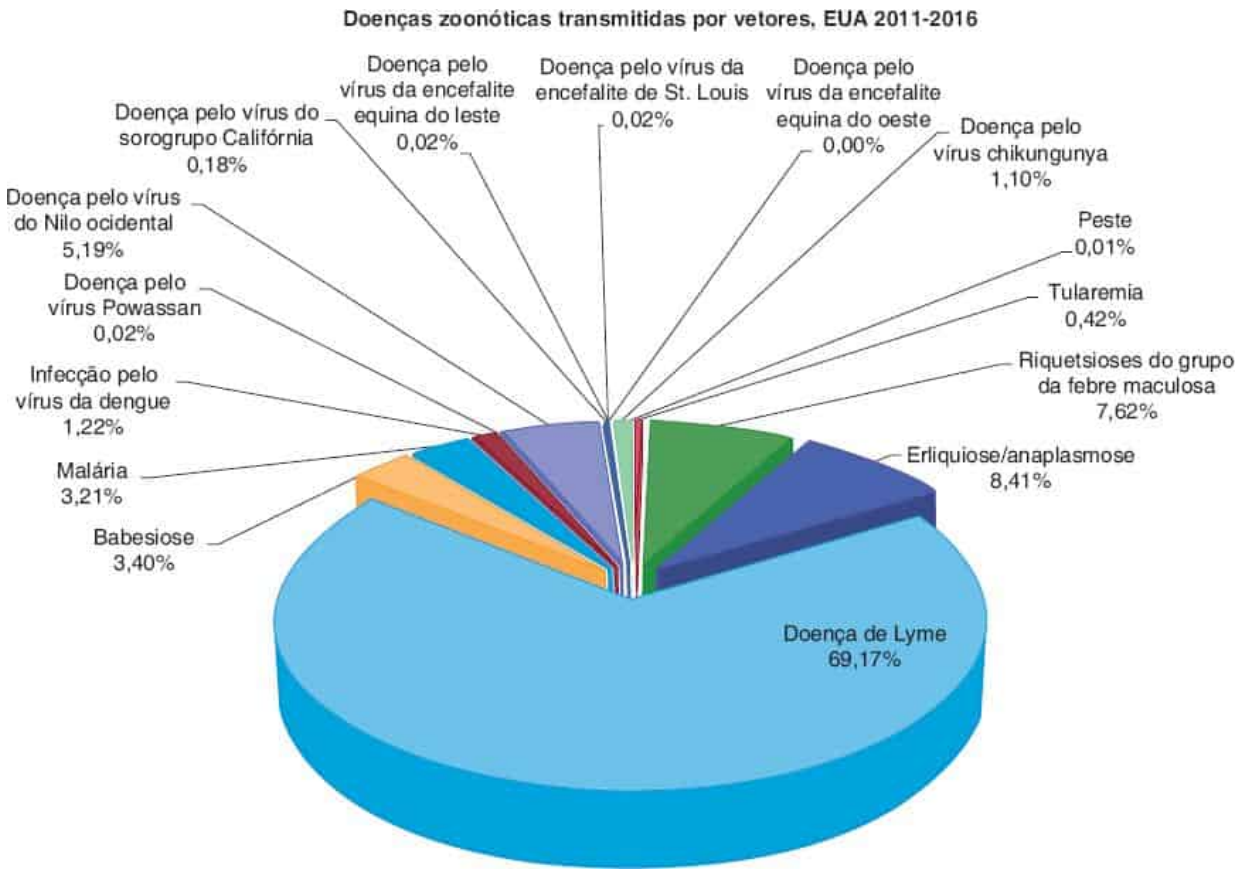


**FIGURA 312.2 Proporção de zoonoses transmitidas por vetores por agente patogênico, conforme notificado aos Centers for Disease Control and Prevention nos EUA, entre 2011 e 2016; *N* = 286.017 casos. (Dados das referências 9 a 14.)**

## TRATAMENTO

Por mais diversificadas que sejam, as zoonoses têm tratamentos específicos, com base na identificação do agente etiológico. Essas informações são fornecidas com detalhes nos capítulos pertinentes deste livro.

## PREVENÇÃO

A prevenção das doenças zoonóticas exige o uso de proteção pessoal (lavagem das mãos frequente, uso de luvas e desinfetantes) para evitar o contato direto com animais infectados; a aplicação de repelentes de insetos para minimizar a exposição a vetores e suas picadas; e evitar o consumo de carnes mal cozidas, laticínios não pasteurizados, frutos do mar crus e água de torneira em áreas do mundo onde o saneamento é inadequado. Para algumas doenças, dispõe-se de vacinas, e os indivíduos com risco decorrente da ocupação (como fazendeiros, veterinários, trabalhadores florestais, pessoas que trabalham em laboratórios de microbiologia), ao lazer ou a viagens para áreas endêmicas devem ser vacinados. Quando possível, os animais de estimação e

animais domésticos de fazenda também devem ser vacinados. Os indivíduos imunocomprometidos que são hospedeiros potenciais precisam ser particularmente cuidadosos.

Por fim, alguns patógenos justificam o isolamento do paciente para evitar a disseminação. Historicamente, essa lista inclui vírus da febre hemorrágica, hantavírus, raiva, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e antraz; entretanto, a lista cresceu, e unidades de biocontenção podem ser cada vez mais necessárias em hospitais de cuidados terciários.

Foi argumentado que serão necessárias análises mais sofisticadas para calcular o impacto econômico das doenças infecciosas emergentes, cuja maioria é de etiologia zoonótica, de modo a fornecer uma base racional e justificativa para as políticas de saúde global e estratégias de mitigação que no futuro deverão ser implementadas, com despesas consideráveis. Exemplos dessas estratégias globais que foram propostas como tendo alto impacto na prevenção de infecções zoonóticas são a implementação de controles sobre o comércio e o consumo de animais selvagens; a identificação de conversões do uso da terra que mais provavelmente levam ao surgimento de zoonoses; e programas de vigilância global direcionados para a identificação dos novos patógenos de potencial zoonótico antes de sua emergência.[13]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico das zoonoses é altamente variável e depende do agente específico e da doença. Entretanto, algumas zoonoses apresentam taxas elevadas de fatalidade de casos.

[a]N.R.T.: Denominam-se antroponoses (ou antropozoonoses) as doenças nas quais o ser humano é o único reservatório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211-1259.
2. Pisarski K. The global burden of disease of zoonotic parasitic diseases: top 5 contenders for priority consideration. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4:1-9.
3. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:502-510.
4. McMahon BJ, Morand S, Gray JS. Ecosystem change and zoonoses in the Anthropocene. *Zoonoses Public Health*. 2018;65:755-765.
5. Watts N, Adger WN, Ayeb-Karlsson S, et al. The Lancet Countdown: tracking progress on health and climate change. *Lancet (London, England)*. 2017;389:1151-1164.
6. Han BA, Kramer AM, Drake JM. Global patterns of zoonotic disease in mammals. *Trends Parasitol*. 2016;32:565-577.
7. Allen T, Murray KA, Zambrana-Torrelio C. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun*. 2017;8:1-10.
8. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:1-19.
9. Trinh P, Zaneveld JR, Safranek S, et al. One health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: a mini-review. *Front Public Health*. 2018;6:1-9.
10. Bonell A, Lubell Y, Newton PN, et al. Estimating the burden of scrub typhus: a systematic review. *Plos Negl Trop Dis*. 2017;11:1-17.
11. Benedict KM, Collier SA, Marder EP, et al. Case-case analyses of cryptosporidiosis and giardiasis using routine national surveillance data in the United States—2005-2015. *Epidemiol Infect*. 2019;147:1-5.
12. Adams DA, Thomas KR, Jajosky RA, et al. Summary of notifiable infectious diseases and conditions—United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;64:1-143.
13. Cunningham AA, Daszak P, Wood JLN. One Health, emerging infectious diseases and wildlife: two decades of progress? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;1-8.

**Qual das seguintes alternativas *não* é uma zoonose?**

- A. Bailisascaríase.
- B. Malária por *Plasmodium falciparum*.
- C. Tifo rural.
- D. Peniciliose por *Talaromyces*.
- E. Malária por *Plasmodium knowlesi*.

Concluir questão

**Um homem de 18 anos estava jogando *frisbee* com seu cachorro. Durante uma tentativa de pegar o *frisbee*, o cão mordeu inadvertidamente a mão do homem e perfurou a sua pele. Sabe-se que as mordidas de animais domésticos transmitem agentes infecciosos que podem causar doenças após mordidas e arranhões. Qual das seguintes alternativas é frequentemente uma consequência de mordidas de cães?**

- A. Infecção por parvovírus B19.
- B. Filariose por *Dirofilaria immitis*.
- C. Toxoplasmose.
- D. Infecção cutânea e sepse por *Capnocytophaga canimorsus*.
- E. Leishmaniose.

Concluir questão

**Um homem de 59 anos estava andando em um matagal ao longo da margem de um rio no sul de Connecticut, no mês de junho. Dentro de 1 semana, apresentou febre, dor abdominal e mialgias, e também estava hipotenso. Os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia e nível elevado de**

**bilirrubina direta e indireta. Qual dos seguintes é um dos possíveis agentes zoonóticos responsáveis por esse processo?**

- A. *Plasmodium vivax*.
- B. *Plasmodium knowlesi*.
- C. Vírus da hepatite E.
- D. *Brucella melitensis*.
- E. *Babesia microti*.

Concluir questão

**O transbordamento (*spillover*) zoonótico descreve a situação em que os agentes zoonóticos superam as barreiras que normalmente impedem o seu acesso à infecção de hospedeiros humanos. Qual das seguintes opções é considerada uma barreira importante que precisa ser violada para que possam ocorrer transbordamento e infecções zoonóticas emergentes subsequentes?**

- A. Densidade da população urbana humana.
- B. Densidade de animais hospedeiros reservatórios.
- C. Erradicação de artrópodes vetores em regiões endêmicas.
- D. Diminuição da diversidade dos hospedeiros de vida selvagem em regiões endêmicas.
- E. Alteração do microbioma dos artrópodes vetores em regiões endêmicas.

Concluir questão

**Algumas infecções zoonóticas são adquiridas pelo consumo de água ou alimentos contaminados. Qual das seguintes infecções está associada a esse mecanismo de transmissão?**

- A. Borreliose do grupo da febre recorrente.
- B. Listeriose.
- C. Infecção pelo vírus Powassan.
- D. Leptospirose.
- E. Melioidose.

Concluir questão

313

# ACTINOMICOSE

ITZHAK BROOK

## DEFINIÇÃO

A actinomicose é uma infecção bacteriana subaguda a crônica incomum, que induz inflamação tanto supurativa quanto granulomatosa. A doença caracteriza-se por edema localizado com supuração, formação de abscessos, fibrose tecidual e trajetos fistulosos. A infecção dissemina-se por contiguidade e, com frequência, forma fístulas que eliminam "grânulos de enxofre" característicos, mas não patognomônicos. As infecções das regiões oral e cervicofacial são as mais comuns, porém qualquer parte do corpo pode ser infectada, incluindo as regiões torácica, abdominal e pélvica, além do sistema nervoso central (SNC). A doença musculoesquelética, cutânea ou disseminada é rara, porém ocorre. Algumas vezes, a actinomicose simula outras doenças, particularmente neoplasia maligna.[1]

## O patógeno

Os actinomicetos do gênero *Actinomyces, Propionibacterium* e *Bifidobacterium* são os principais patógenos. Entretanto, 98 a 99% das actinomicoses são causadas por espécies de bactérias anaeróbias ou microaerofílicas não formadoras de esporos do gênero *Actinomyces*, família Actinomycetaceae, ordem Actinomycetales. Das 30 espécies de *Actinomyces*, oito podem causar doenças nos seres humanos: *A. israelii*, *A. gerencseriae* (anteriormente conhecido como *A. israelii* do sorotipo II), *A. odontolyticus*, *A. naeslundii*, *A. meyeri*, *A. viscosus*, *A. pyogenes* e *A. georgiae* estritamente anaeróbios. *Actinomyces israelii* é a espécie mais comum que provoca doença em seres humanos. *Propionibacterium propionicum* (anteriormente conhecido como *Arachnia propionica*) e *B.*

*dentium* (anteriormente conhecido como *A. eriksonii*) também estão associados a infecções clinicamente indistinguíveis.[2] Os microrganismos são bacilos gram-positivos filamentosos, ramificados, pleomórficos, anaeróbios não álcool-acidorresistentes ou microaerofílicos e não formadores de esporos. Os microrganismos do gênero *Actinomyces* são bactérias fastidiosas, que exigem meios de cultura enriquecidos; um ambiente com 6 a 10% de $CO_2$ pode ajudar no seu crescimento, que leva de 2 a 3 semanas em cultura. As infecções por *Actinomyces* são, em sua maioria, polimicrobianas e envolvem outras bactérias aeróbias e anaeróbias. Os isolados de ocorrência concomitante mais comuns dependem do local de infecção e incluem: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Eikenella corrodens*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, estreptococos aeróbios e anaeróbios, *Staphylococcus* e família Enterobacteriaceae.

## EPIDEMIOLOGIA

As espécies dos *Actinomyces* são membros da flora endógena das mucosas da cavidade oral, do sistema digestório inferior, dos brônquios e do sistema genital feminino. Não foi documentado nenhum reservatório ambiental externo, como solo ou palha, e tampouco foi demonstrada a transmissão interpessoal de espécies patogênicas de *Actinomyces*. Embora possa ocorrer infecção em todas as faixas etárias, ela raramente é observada em crianças ou pacientes com mais de 60 anos. A maioria dos casos é encontrada em indivíduos nas décadas médias da vida. Na maioria das séries, foi relatada uma razão entre homem e mulher de 3:1. A explicação para essa proporção reside na maior prevalência de higiene oral precária e em traumatismo oral nos homens. Nos EUA, a incidência anual relatada é de menos de 100 casos. Todavia, em virtude da natureza fastidiosa do microrganismo, muitos casos não são diagnosticados, e a verdadeira incidência é, provavelmente, muito maior.

## BIOPATOLOGIA

As espécies de *Actinomyces* são agentes de baixa patogenicidade e exigem a ruptura da barreira mucosa para causar doença. Em geral, a actinomicose

ocorre em indivíduos imunocompetentes, mas pode acometer pacientes com diminuição das defesas do hospedeiro. Os fatores de risco incluem esteroides, bifosfonatos, leucemia tratada com quimioterapia, vírus da imunodeficiência humana (HIV), alcoolismo, receptores de transplante de pulmão e rim, além de lesão tecidual local causada por traumatismo, cirurgia recente ou irradiação. As doenças oral e cervicofacial estão comumente associadas a cáries dentárias e extrações, gengivite e traumatismo gengival, infecção da dentição secundária em erupção, tonsilite crônica, otite ou mastoidite, diabetes melito, imunossupressão, imunodeficiência, desnutrição e doença neoplásica. Em geral, surgem infecções pulmonares após aspiração de secreções orofaríngeas ou gastrintestinais; essas infecções têm sido relatadas em pacientes com doenças pulmonares subjacentes, como enfisema, bronquite crônica e bronquiectasia. A infecção gastrintestinal ocorre com frequência, após perda da integridade da mucosa, como cirurgia, traumatismo, corpos estranhos, apêndice perfurado ou diverticulite, neoplasias e cirurgia do cólon de emergência. O uso prolongado (> 2 anos) de dispositivos intrauterinos (DIU) aumenta o risco de desenvolvimento de actinomicose do sistema genital feminino.

Outras espécies de bactérias que frequentemente são copatógenos com espécies de *Actinomyces* podem contribuir na disseminação da infecção ao inibir as defesas do hospedeiro e reduzir a tensão de oxigênio local. Quando o microrganismo já está estabelecido localmente, ele pode se disseminar de maneira progressiva para os tecidos adjacentes. A infecção tende a se propagar sem considerar as barreiras anatômicas, incluindo planos fasciais e canais linfáticos. O resultado consiste em infecção supurativa e endurecida crônica (habitualmente com trajetos fistulosos e fibrose, em particular na infecção pélvica e abdominal). As paredes fibróticas da massa antes da supuração são de natureza "lenhosa" e podem ser confundidas com neoplasia. A disseminação hematogênica pode ser fulminante, porém é rara.

As espécies de *Actinomyces* crescem em agrupamentos microscópicos ou macroscópicos de filamentos emaranhados, circundados por neutrófilos. Com frequência, são observados plasmócitos e células gigantes multinucleadas nas lesões, assim como grandes macrófagos com citoplasma espumoso ao redor de centros purulentos. Quando visíveis, esses

agrupamentos, conhecidos como grânulos de enxofre (originalmente denominados drusas), são de cor amarelo-pálida e exsudam através dos trajetos fistulosos. Constituídos por agregados de microrganismos e fosfato de cálcio, esses grânulos (1 a 2 mm de diâmetro) são circundados por uma loculação purulenta central. Os centros exibem propriedade de coloração basofílica, com raios eosinofílicos que terminam em "clavas" piriformes. Pode haver 1 a 6 grânulos por loculação, e pode-se verificar a presença de até 50 loculações em uma lesão. Além disso, podem-se observar células gigantes com múltiplos centros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os médicos precisam estar atentos para as manifestações clínicas típicas, como actinomicose cervicofacial após foco de infecção dental, actinomicose pélvica em mulheres com DIU e actinomicose pulmonar em tabagistas com higiene dental precária.[3,4]

### Cervicofacial

A infecção cervicofacial constitui a manifestação mais comum da actinomicose (Figura 313.1).[5,6] Em geral, é odontogênica e evolui de maneira crônica ou subaguda, como tecido mole indolor ou doloroso, que se caracteriza por edema ou massa lentamente progressivos e não hipersensíveis, acometendo a região submandibular ou paramandibular. Entretanto, também pode haver acometimento dos espaços submentual e retromandibular, da articulação temporomandibular, das bochechas, do queixo e da parte superior da mandíbula. A massa pode ter consistência lenhosa, em decorrência da fibrose tecidual. Dependendo da composição da flora sinérgica concomitante, o início da actinomicose pode ser agudo, subagudo ou crônico. Quando *Staphylococcus aureus* ou os estreptococos beta-hemolíticos estão envolvidos, a manifestação inicial pode consistir em abscesso doloroso agudo ou celulite flegmonosa. A dor e o trismo podem ser desproporcionais ao grau de inflamação aparente. A forma crônica da doença constitui a apresentação mais comum e caracteriza-se por infiltração indolor e endurecimento azulado ou avermelhado que, em geral, progride para formar múltiplos abscessos e tratos fistulosos que drenam pus que

pode conter grânulos de enxofre em até 25% dos casos. Também pode haver infecção periapical, trismo, dispneia disfagia, febre, dor e leucocitose. A infecção pode estender-se até a artéria carótida, a língua,[7] os seios paranasais, as orelhas, a mastoide, a órbita, as glândulas salivares, a faringe, o músculo masseter, a tireoide, a laringe, a traqueia ou o tórax. O osso (mais comumente a mandíbula) pode ser invadido a partir do tecido mole adjacente, resultando em periostite e osteomielite. A infecção da coluna cervical ou de ossos do crânio pode levar ao empiema subdural e invasão do SNC. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose (escrófula), infecções fúngicas, nocardiose, infecções supurativas causadas por outros microrganismos e neoplasias.

**FIGURA 313.1 Actinomicose da mandíbula, observada no Letterman General Hospital, São Francisco, Califórnia, em um sargento que perfurou o assoalho da boca ao palitar os dentes.** (Cortesia de Office of Medical History, Office of the Surgeon General, U.S. Army.)

## Torácica

A actinomicose torácica é um processo indolente e lentamente progressivo, que acomete o parênquima pulmonar e o espaço pleural. Essa forma é responsável por 15 a 30% dos casos de actinomicose e é causada pela aspiração de material infeccioso da orofaringe e, raramente, após perfuração esofágica, por extensão no mediastino a partir do pescoço, por disseminação a partir de um foco abdominal ou por disseminação hematogênica para o pulmão. A infecção pode se disseminar a partir de um foco pneumônico através das fissuras do pulmão, acometendo a pleura e a parede torácica, com formação final de fístula e drenagem contendo grânulos de enxofre (Figura 313.2). O mediastino, o endocárdio e o pericárdio dificilmente podem ser também afetados. Raramente são encontrados grânulos no escarro. A incidência dessa complicação, bem como a destruição das vértebras torácicas e costelas adjacentes, declinou na era dos antimicrobianos.

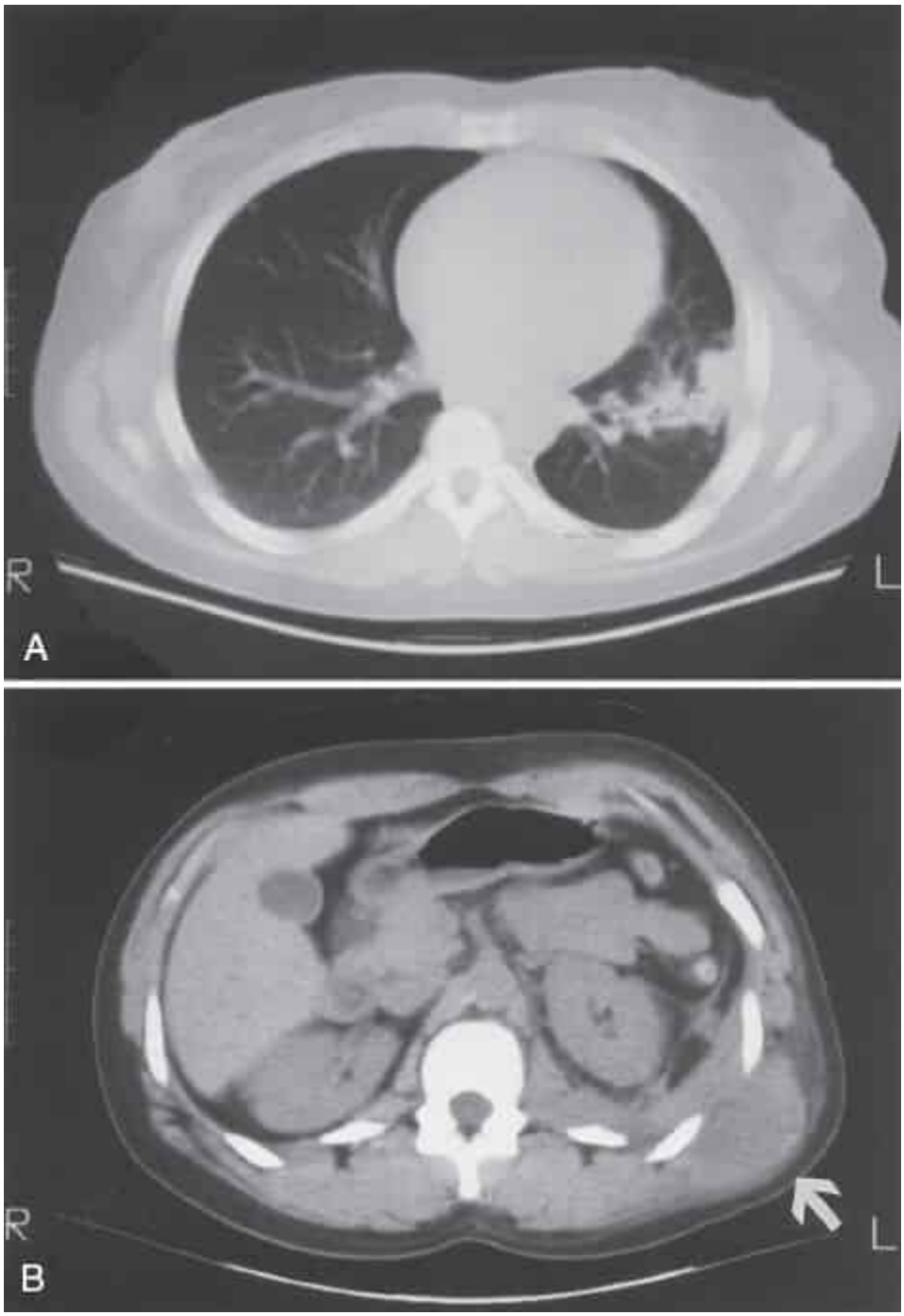


**FIGURA 313.2 Tomografia computadorizada do tórax de mulher de 43 anos com actinomicose pulmonar. A.** Há consolidação do pulmão, com espessamento da pleural adjacente à doença parenquimatosa. **B.** Abscesso que se estende na mama esquerda e inferiormente ao sulco costofrênico, até o retroperitônio e na parede abdominal lateral (*seta*).

As queixas de pacientes com actinomicose torácica são inespecíficas. As mais comuns consistem em dor torácica, tosse produtiva, dispneia, perda de peso e febre. A anemia, a leucocitose leve e a elevação da velocidade de hemossedimentação são relativamente comuns. Com frequência, obtém-se uma história de doença pulmonar subjacente, e raramente os pacientes são examinados no início com infecção no estágio inicial. A lesão pulmonar consiste em lesão expansiva ou pneumonite, podendo assemelhar-se à tuberculose, particularmente quando ocorre formação de cavidade; ou à blastomicose, que pode destruir as costelas posteriormente, mas que raramente forma trajetos fistulosos. A nocardiose, o aspergiloma, o carcinoma broncogênico, a criptococose, a pneumonia por aspiração e o linfoma também podem simular a actinomicose torácica.[8] É comum a ocorrência de espessamento pleural, derrame ou enfisema.

## Abdominal

A actinomicose abdominal responde por aproximadamente 20% de todos os casos de actinomicose. Trata-se de um processo inflamatório localizado e crônico, que pode surgir semanas, meses ou anos após a perda da integridade da mucosa gastrintestinal por cirurgia, câncer ou traumatismo. Pode ocorrer também extensão a partir do tórax, da pelve ou por meio de disseminação hematogênica.[9] A região ileocecal é acometida com mais frequência (habitualmente após perfuração do apêndice), com formação de lesão expansiva. A infecção estende-se lentamente para os órgãos contíguos, em particular para o fígado, e pode acometer tecidos retroperitoneais, a coluna vertebral ou a parede abdominal. A disseminação hepática, renal ou esplênica é uma complicação incomum. Pode haver formação de trajetos fistulosos persistentes, e os que envolvem a região perianal podem simular a doença de Crohn (ver Capítulo 132) ou a tuberculose (ver Capítulo 308). A fibrose extensa das lesões actinomicóticas, reconhecidas pelo examinador como massas, sugere frequentemente a existência de um tumor. Um achado frequente na tomografia computadorizada (TC) é a presença de massa infiltrativa com realce heterogêneo denso do meio de contraste. Os sinais e sintomas constitucionais são inespecíficos, e os mais comuns consistem em febre,

diarreia ou constipação intestinal, perda de peso, náuseas, vômitos, dor e sensação de massa.

## Pélvica

A infecção pélvica é observada em pacientes com uso prolongado de DIU e também pode ocorrer em consequência de extensão de uma infecção intestinal, comumente a partir de doença ileocecal indolente.[10] As manifestações podem variar desde corrimento vaginal crônico até doença inflamatória pélvica com abscessos tubo-ovarianos ou massas pseudomalignas. Em geral, as pacientes apresentam sangramento ou corrimento vaginal anormal, dor abdominal ou pélvica, menorragia, febre e perda de peso.

A endometrite constitui a forma mais precoce da infecção, seguida de abscessos tubo-ovarianos. Pode ocorrer também extensão para o útero, a bexiga, o reto, a parede abdominal, o peritônio, os ossos pélvicos, o tórax e a circulação sistêmica.

## Sistema nervoso central

As infecções no SNC são muito raras e, em geral, manifestam-se como um único ou vários abscessos cerebrais encapsulados,[11] que aparecem como lesões com realce em anel, com parede espessa que pode ser irregular ou nodular na TC contrastada. Não há características que possam distinguir facilmente a actinomicose de outras causas de abscessos cerebrais crônicos. Raramente, são encontradas lesões nodulares ou expansivas, denominadas *actinomicetomas* ou *granulomas actinomicóticos*.[12] Os achados mais comuns consistem em cefaleia e sinais neurológicos focais. As infecções actinomicóticas do SNC ocorrem, em sua maioria, a partir de disseminação hematogênica de um foco primário distante; todavia, ocorre também extensão direta da doença cervicofacial. A formação de fístula não constitui uma característica da doença do SNC. A meningite causada por *Actinomyces* é crônica e de localização basilar; a pleocitose do líquido cerebrospinal é habitualmente linfocítica. Por conseguinte, pode ser diagnosticada de modo incorreto como meningite tuberculosa. A meningite da actinomicose é caracteristicamente uma paquimeningite que envolve

espessamento da dura-máter.[13] A extensão para o espaço epidural ou subdural, bem como para o espaço epidural da coluna vertebral, também pode ocorrer a partir de focos adjacentes.

## DIAGNÓSTICO

Os exames microbiológicos e patológicos apropriados são essenciais para o estabelecimento do diagnóstico. Um alto índice de suspeita deve ser comunicado ao laboratório de microbiologia, juntamente com material de fístulas, de aspiração profunda com agulha ou de amostras de biopsia. A aspiração por agulha guiada por TC ou ultrassonografia pode ser utilizada para obter uma amostra de biopsia. É importante evitar a contaminação da amostra pela flora normal e a administração de terapia antimicrobiana antes da obtenção de uma amostra. É necessário efetuar uma cultura para anaeróbios, e não se dispõe de meios seletivos para restringir o sobrecrescimento da microflora associada em relação ao *Actinomyces* de crescimento lento. A presença no pus ou em amostras de tecido de microrganismos gram-positivos não álcool-acidorresistentes com ramificação filamentosa sugere o diagnóstico. Os aspectos morfológicos característicos dos grânulos de enxofre são úteis. Em cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina, eles consistem em massas basofílicas redondas ou ovais, com um arranjo de clavas terminais eosinofílicas que se irradiam. Entretanto, as espécies de *Actinomyces* raramente são visíveis em cortes corados pela hematoxilina e eosina; a visualização é facilitada por corantes especiais, como metenamina de prata de Gomori, ácido *p*-aminossalicílico, McCallen-Goodpasture e Brown-Brenn. Recomenda-se a obtenção de múltiplas amostras de biopsia em diferentes níveis do tecido para melhorar o diagnóstico histopatológico. Os grânulos precisam ser diferenciados de estruturas semelhantes que algumas vezes são produzidas em infecções causadas por *Nocardia, Monosporium, Cephalosporium, Staphylococcus* (botriomicose) e outros microrganismos. Em geral, *Actinomyces* e *Arachnia* podem ser diferenciados de outros anaeróbios gram-positivos pela velocidade de seu crescimento (lento), pela produção de catalase (negativo, com exceção de *A. viscosus*) e pela detecção por cromatografia gás-líquido dos ácidos acético, láctico e succínico produzidos em caldo de glicose-levedura-peptona. A coloração específica com teste de

anticorpo monoclonal conjugado com fluorescência, a espectrometria de massa com ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz-tempo de voo e métodos moleculares podem ser utilizados, porém essas técnicas não estão prontamente disponíveis em laboratórios de microbiologia clínica.

Os métodos de imagem, como radiografia convencional, TC e ressonância magnética, não fornecem um diagnóstico específico, mas permitem uma definição mais acurada das dimensões e da extensão da infecção.

## TRATAMENTO

Normalmente, a terapia antimicrobiana prolongada (*i. e.*, 6 a 12 meses) tem sido recomendada para pacientes com todas as formas clínicas de actinomicose para prevenir a recrudescência da doença. Entretanto, recomenda-se a individualização dos ciclos de tratamento, visto que a duração da terapia depende da carga inicial da doença, do local de infecção e da resposta clínica e radiológica. Indica-se uma drenagem adequada na presença de abscessos.

A penicilina G constitui o fármaco de escolha no tratamento da infecção causada por qualquer espécie de *Actinomyces.* É administrada em altas doses durante um período prolongado, visto que a infecção tende a sofrer recorrência. Pode-se esperar que a maior parte das infecções de localização profunda respondam à penicilina G intravenosa, na dose de 18 a 24 milhões de unidades/dia, administrada por 2 a 6 semanas, seguida de fenoxipenicilina oral, na dose de 2 a 4 g/dia. Algumas semanas adicionais de terapia com penicilina oral podem ser suficientes para a doença cervicofacial não complicada; os casos complicados e a doença pulmonar ou abdominal extensa podem exigir tratamento durante 12 a 18 meses. Há poucas evidências de resistência adquirida de *Actinomyces* à penicilina G durante a terapia prolongada. A combinação de uma penicilina (*i. e.*, amoxicilina, piperacilina) e de um inibidor da betalactamase (*i. e.*, clavulanato, tazobactam) oferece a vantagem de uma cobertura

contra copatógenos aeróbios e anaeróbios resistentes à penicilina.[14] Outros antibióticos de primeira linha incluem a amoxicilina, a tetraciclina, a eritromicina e a clindamicina. A ceftriaxona, o imipeném e as fluoroquinolonas também têm sido utilizados com sucesso. O metronidazol, os aminoglicosídeos, a oxacilina e a cefalexina não são efetivos. O teste de sensibilidade a antimicrobianos *in vitro* para *Actinomyces* é difícil, e os resultados podem não ser preditivos de efeitos antimicrobianos *in vivo.*

Não foi estabelecida a necessidade de utilizar a terapia antimicrobiana combinada para erradicar os microrganismos que são isolados em associação ao *Actinomyces*. Em uma série, foi obtida um cura clínica e microbiológica em mais de 85% dos casos de actinomicose cutânea com amoxicilina/ácido clavulânico, 875/125 mg VO, 2 vezes/dia, por até 12 semanas.[15] Entretanto, como muitos desses microrganismos são patógenos conhecidos, o tratamento é habitualmente adequado, particularmente nas infecções da parte inferior do abdome. Em alguns casos, a remoção cirúrgica do tecido infectado também pode ser necessária, particularmente na presença de tecido necrótico extenso ou fístulas, quando não é possível excluir a possibilidade de doença maligna e quando grandes abscessos não podem ser drenados por aspiração percutânea. Se houver sintomas bem definidos relacionados com o uso de DIU, e se o esfregaço de Papanicolaou demonstrar a presença de *Actinomyces* por meio de anticorpo específico marcado por fluorescência, o DIU deve ser retirado. Pode-se indicar a administração de agentes antimicrobianos por um período de 2 semanas. As infecções mais graves exigem tratamento prolongado.

## PROGNÓSTICO

A disponibilidade de terapia antimicrobiana melhorou acentuadamente o prognóstico de todas as formas de actinomicose. No momento atual, as taxas de cura são altas, e nem a deformidade nem a morte são comuns.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyanova L, Koralov R, Mateva L, et al. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiol*. 2015;10:613-628.
2. Könönen E, Wade WG. *Actinomyces* and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:419-442.
3. Paulo CO, Jordao S, Correia-Pinto J, et al. Actinomycosis, a lurking threat: a report of 11 cases and literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51:7-13.
4. Bonnefond S, Catroux M, Melenotte C, et al. Clinical features of actinomycosis: a retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-7.
5. Shikino K, Ikusaka M, Takada T. Cervicofacial actinomycosis. *J Gen Intern Med*. 2015;30:263.
6. Moturi K, Kaila V. Cervicofacial actinomycosis and its management. *Ann Maxillofac Surg*. 2018;8:361-364.
7. Sadeghi S, Azais M, Ghannoum J. Actinomycosis presenting as macroglossia: case report and review of literature. *Head Neck Pathol*. 2018. [Epub ahead of print.]
8. Higashi Y1, Nakamura S, Ashizawa N, et al. Pulmonary actinomycosis mimicking pulmonary aspergilloma and a brief review of the literature. *Intern Med*. 2017;56:449-453.
9. Lisa-Gracia M, Martín-Rivas B, Pajarón-Guerrero M, Arnáiz-García A. Abdominal actinomycosis in the last 10 years and risk factors for appendiceal actinomycosis: review of the literature. *Turk J Med Sci.* 2017;47:98-102.
10. García-García A, Ramírez-Duran N, Sandoval-Trujillo H, et al. Pelivic actinomycosis. *Can J Infect Dis Med Mircrobiol*. 2017;2017:1-17.
11. Hwang CS, Lee H, Hong MP, et al. Brain abscess caused by chronic invasive actinomycosis in the nasopharynx: a case

report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-4.
12. Mishra A, Prabhuraj AR, Bhat D, et al. Intracranial actinomycosis manifesting as a parenchymal mass lesion: a case report and review of literature. *World Neurosurg*. 2019;122:190-194.
13. Ravindra N, Sadashiva N, Mahadevan A, et al. Central nervous system actinomycosis—a clinicoradiologic and histopathologic analysis. *World Neurosurg*. 2018;116:e362-e370.
14. Steininger C, Willinger B. Resistance patterns in clinical isolates of pathogenic *Actinomyces* species. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:422-427.
15. Bonifaz A, Tirado-Sanchez A, Calderon L, et al. Treatment of cutaneous actinomycosis with amoxicillin/clavulanic acid. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:59-64.

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre o tratamento da actinomicose?**

A. O tratamento deve ser guiado pelo teste de sensibilidade a antimicrobianos *in vitro*.

B. A terapia prolongada com penicilina é limitada pela aquisição cada vez mais frequente de resistência a esse fármaco.

C. A actinomicose cervicofacial e torácica geralmente exige terapia antimicrobiana combinada.

D. A penicilina G constitui o fármaco de escolha e deve ser administrada em altas doses por um período prolongado, visto que a infecção tende a sofrer recorrência.

E. A intervenção cirúrgica quase nunca é necessária se a escolha e a duração da antibioticoterapia forem corretamente prescritas.

Concluir questão

**A actinomicose cervicofacial:**

A. É uma rara manifestação da infecção.

B. É habitualmente causada por extensão de comprometimento intratorácico primário.

C. É agudamente acompanhada de sintomas de dor e trismo desproporcionalmente graves.

D. Não tem propensão a se propagar além dos tecidos moles do pescoço, embora sua extensão para esses tecidos moles possa ser acentuada.

E. É uma doença crônica.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre a epidemiologia da actinomicose?**

- A. Não ocorre transmissão de pessoa para pessoa.
- B. Os reservatórios externos incluem o solo e a palha.
- C. Os indivíduos diagnosticados são, em sua maioria, idosos.
- D. Os homens e as mulheres são igualmente afetados.
- E. Ocorre predominantemente em climas tropicais.

Concluir questão

314

# NOCARDIOSE

FREDERICK S. SOUTHWICK

## DEFINIÇÃO

A nocardiose refere-se às infecções causadas por espécies de *Nocardia*. Embora a pneumonia seja mais comum, *Nocardia* também pode infectar o sistema nervoso central (SNC) e a pele. Com menos frequência, esse microrganismo pode se disseminar por todo o corpo. Em geral, essas infecções ocorrem em pacientes com imunidade deficiente.

## Etiologia

As espécies de *Nocardia* são bacilos gram-positivos aeróbios delgados, que formam filamentos ramificados.[1] As bactérias coram-se de modo irregular e têm aparência de rosário na coloração de Gram. A definição das espécies de *Nocardia* têm sido problemática. A classificação original baseava-se na capacidade do microrganismo de utilizar nutrientes específicos e de decompor substratos, como adenina, caseína, ureia, gelatina e xantina. Entretanto, o sequenciamento gênico e a hibridização DNA-DNA possibilitaram a definição atual da verdadeira taxonomia.[2] A espécie denominada *N. asteroides* era previamente descrita como causa mais comum de doença humana. Todavia, essas bactérias foram, em sua maioria, identificadas de modo incorreto pelos padrões atuais. O número de espécies que causam doença humana é grande e inclui *N. abscessus*, complexo *N. brevicatena/paucivorans*, complexo *N. nova*, complexo *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscaviarum*, *N. veterana*, *N. brasiliensis* e *N. pseudobrasiliensis*.

## EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Nocardia* são ubíquas e originam-se principalmente no solo. Apesar de serem encontradas em todo o ambiente, elas raramente provocam infecções sintomáticas nos seres humanos. Como a nocardiose não é uma doença de notificação compulsória, sua frequência é, em grande parte, desconhecida. A incidência anual foi estimada em 0,4 em 100.000. O risco de infecção sintomática por *Nocardia* é bastante aumentado (estimado em 140 a 340 vezes) em indivíduos imunocomprometidos, incluindo pacientes tratados com agentes imunossupressores após transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos[3] e pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os corticosteroides são os agentes imunossupressores mais frequentes associados à nocardiose.[4] Todavia, foram também relatados casos em pacientes tratados com anticorpo antifator de necrose tumoral α (infliximabe) e com outros imunossupressores.[5] É importante ter em mente que a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima nem sempre protege contra *Nocardia*. Outros grupos de risco incluem pacientes com câncer, doença de Cushing, doença granulomatosa crônica e disgamaglobulinemia. Pacientes com distúrbios pulmonares crônicos, particularmente com proteinose alveolar, também são mais suscetíveis a essa infecção. Em cerca de um terço dos pacientes com nocardiose, não é possível identificar nenhuma condição predisponente.

## BIOPATOLOGIA

A maioria das espécies de *Nocardia* entra no hospedeiro pelo sistema respiratório ou, menos comumente, por inoculação na pele. As bactérias invasoras induzem uma resposta dos neutrófilos, que inibe o microrganismo, porém não o mata. As bactérias são fagocitadas por neutrófilos e macrófagos e ficam englobadas em um fagolisossomo delimitado por membrana. Nesse ambiente fechado, os neutrófilos e os macrófagos podem matar muitas espécies de bactéria por meio da síntese de superóxido e peróxido de hidrogênio. Entretanto, *Nocardia* pode sobreviver nesse ambiente hostil, produzindo superóxido dismutase, uma enzima que inativa esses subprodutos tóxicos do oxigênio. Além disso, as espécies de *Nocardia* produzem um ácido micólico, denominado fator corda, que inibe

a fusão dos lisossomos com o compartimento fagolisossômico, impedindo que as proteases tóxicas e outros produtos antibacterianos alcancem as bactérias intracelulares. Os lipídios extraíveis da parede celular comprometem a fagocitose e inibem a morte das bactérias. Além dos neutrófilos e dos macrófagos, as imunidades celular e humoral também desempenham um papel na proteção do hospedeiro contra a invasão por *Nocardia*, o que explica a ampla gama de pacientes imunocomprometidos que correm risco aumentado de contrair a nocardiose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A nocardiose não têm características patognomônicas, e é comum haver um atraso no estabelecimento do diagnóstico.[6] A ausência de resposta da infecção pulmonar ou cutânea à antibioticoterapia convencional deve levantar a possibilidade de infecção por espécies de *Nocardia*. A possibilidade de nocardiose sempre deve ser considerada no paciente imunocomprometido.[7]

### Nocardiose pulmonar

Cerca de dois terços dos pacientes com nocardiose apresentam infecção pulmonar.[8] Em geral, a doença pulmonar é de início subagudo, simulando uma infecção fúngica ou micobacteriana, e é mais frequentemente diagnosticada de modo incorreto como tuberculose. As queixas mais comuns consistem em tosse persistente, que produz escarro purulento, febre, anorexia e perda de peso. Menos comumente, os pacientes podem relatar dor torácica pleurítica e dispneia. A hemoptise é rara, mas pode desenvolver-se em pacientes com grandes lesões cavitárias. Em certas ocasiões, foi relatado o início agudo de pneumonia no hospedeiro imunocomprometido.

### Infecção do sistema nervoso central

Cerca de 5% dos pacientes com infecção por *Nocardia* apresentam comprometimento do SNC. O abscesso cerebral multilocular constitui a manifestação mais comum do SNC e geralmente representa a disseminação bacteriana transitória do pulmão. Podem ocorrer lesões em qualquer região

do encéfalo, e os sintomas dependem da localização. A cefaleia é a queixa inicial habitual e, com frequência, está localizada na área do abscesso. Os pacientes podem apresentar déficits neurológicos, bem como crises convulsivas. Os achados combinados de nódulo pulmonar na radiografia de tórax e lesão do SNC com realce anelar frequentemente são considerados de modo incorreto como carcinoma de pulmão metastático. Outros diagnósticos que devem ser considerados quando o hospedeiro imunocomprometido apresenta um foco tanto no pulmão quanto no SNC incluem a aspergilose disseminada e a toxoplasmose. A meningite é manifestação menos comum do SNC e, com frequência, está associada ao abscesso cerebral (40% dos casos de meningite). A contagem de células do LCS em geral revela um predomínio de neutrófilos, e a cultura do LCS pode ser positiva, particularmente se for mantida por um período prolongado.

## Infecção cutânea

Em geral, a infecção cutânea é causada por *N. brasiliensis* e normalmente ocorre após uma solução de continuidade na pele, que é contaminada por solo. Foi relatada a ocorrência de doença cutânea em associação a traumatismo, ferida pós-operatória, picadas de insetos, arranhões em arbustos espinhosos ou até mesmo arranhadura de gatos. No início, observa-se a formação de uma pústula ou de um nódulo não flutuante moderadamente eritematoso no local de inoculação. O eritema, que pode se estender ao longo do sistema linfático, está associado à linfadenopatia hipersensível. Essa forma de infecção cutânea foi denominada doença *linfocutânea* ou *esporotricoide.* Manifestações cutâneas semelhantes são observadas em outras etiologias, incluindo doença da arranhadura do gato, tularemia, *Mycobacterium marinum* e esporotricose. No hospedeiro imunocomprometido, a infecção disseminada pode se manifestar por múltiplos nódulos elevados e eritematosos, e constitui um achado sombrio. Em regiões tropicais da América do Sul e da América Central, as espécies de *Nocardia* podem causar ulcerações e grandes lesões semelhantes a tumores, denominadas *micetomas*, que habitualmente acometem as pernas.

## DIAGNÓSTICO

### Radiologia

Na doença pulmonar, os achados na radiografia de tórax são variáveis e, com mais frequência, são observados nódulos pulmonares ou lesões expansivas (Figura 314.1). Com menos frequência, ocorrem consolidação, lesões cavitárias com nível hidroaéreo, infiltrados intersticiais e derrames pleurais. A TC do tórax frequentemente demonstra áreas de baixa atenuação dentro das consolidações, múltiplos nódulos e extensão da infecção para a parede torácica. Pacientes com AIDS têm mais probabilidade de apresentar múltiplos nódulos pulmonares, lesões cavitárias e infiltrados dos lobos superiores. Em alguns pacientes, particularmente naqueles com função imune normal, pode ocorrer resolução do infiltrado. Entretanto, o paciente pode apresentar abscesso cerebral vários meses depois, em razão da disseminação transitória. Na infecção do SNC, as imagens de TC ou de ressonância magnética com contraste habitualmente mostram uma ou mais lesões com realce anelar (Figura 314.2). Os abscessos cerebrais causados por *Nocardia* são mais comumente multiloculados; nos demais aspectos, os achados radiológicos assemelham-se àqueles observados em outras causas bacterianas de abscesso cerebral. A tomografia por emissão de pósitrons não é útil na diferenciação do abscesso cerebral por *Nocardia* do tumor, visto que ambos apresentam captação aumentada.

### Histopatologia

Em geral, são necessários procedimentos invasivos para o diagnóstico específico. Na infecção pulmonar, recomenda-se a broncoscopia com biopsia transbrônquica ou com agulha fina. O aspirado por agulha guiado por TC é o procedimento diagnóstico de escolha para o abscesso cerebral. Em geral, o exame histopatológico revela uma resposta inflamatória aguda, com predomínio de neutrófilos. Em geral, são encontrados abscessos micronodulares com formação capsular mínima. A coloração de Gram ou a coloração de Brown-Brenn revelam formas gram-positivas, ramificadas e em rosário. A morfologia é idêntica à do *Actinomyces*; entretanto, o alto conteúdo lipídico de sua parede celular frequentemente torna a *Nocardia* positiva na coloração álcool-acidorresistente modificada, enquanto as

espécies de *Actinomyces* são negativas. Entretanto, a álcool-acidorresistência pode ser variável quando são coradas colônias de *Nocardia* obtidas de culturas e não é confiável para amostras clínicas diretas.

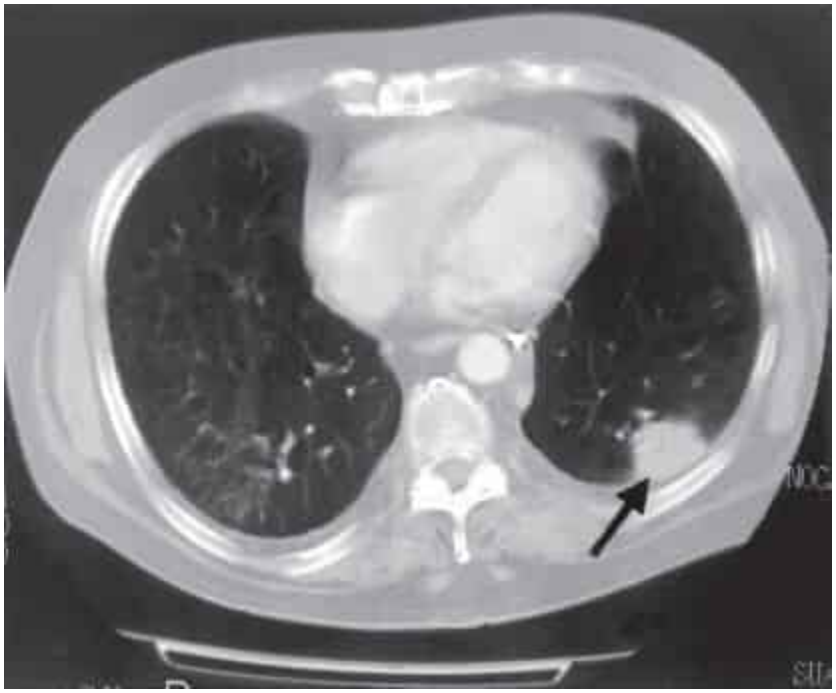

**FIGURA 314.1 Tomografia computadorizada do tórax mostrando uma lesão pulmonar nodular periférica (*seta*) causada pela infecção por *Nocardia*.**

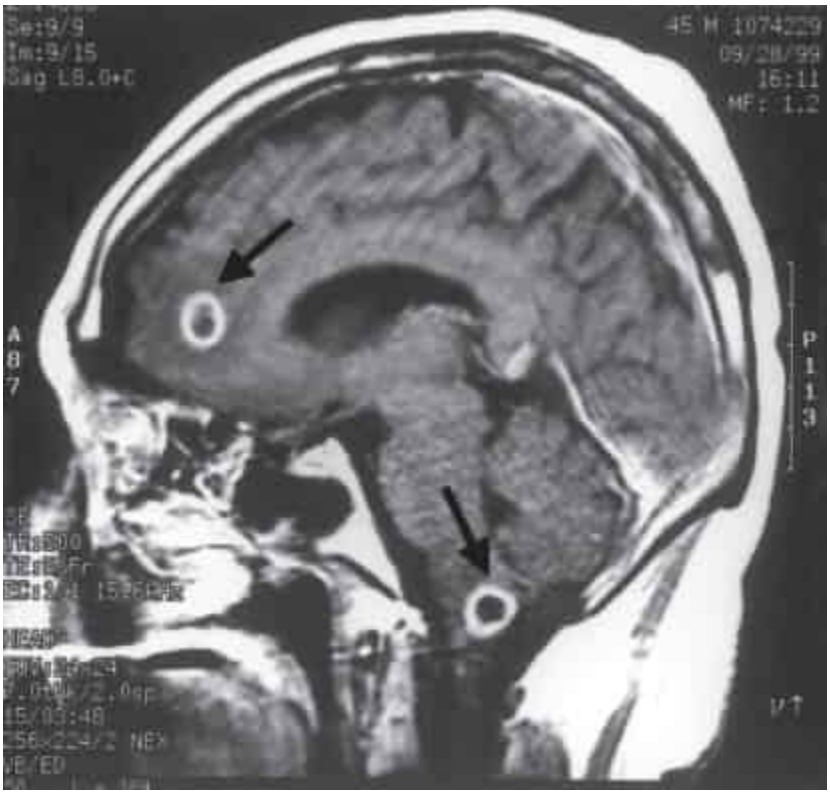


**FIGURA 314.2 Múltiplas lesões cerebrais com realce de gadolínio (*setas*) causadas pela infecção por *Nocardia*.**

## Cultura

O isolamento do microrganismo em cultura proporciona um diagnóstico definitivo em amostras de aspirado por agulha de abscesso cerebral, e um diagnóstico presuntivo quando os microrganismos crescem a partir de amostras respiratórias e cutâneas. *Nocardia* cresce melhor em condições aeróbias, com 5 a 10% de dióxido de carbono. Como os microrganismos crescem lentamente em ágar-sangue, levando 3 a 5 dias para formar colônias, pode haver sobrecrescimento de outros microrganismos. Quando há suspeita de *Nocardia*, o laboratório clínico deve ser notificado para possibilitar o uso de meios seletivos e incubação prolongada.[9] O sequenciamento gênico do RNA ribossômico 16S possibilita a rápida determinação da espécie dos isolados.[10] Deve-se efetuar sempre um teste de sensibilidade a antibióticos para orientar a terapia de escolha.

## TRATAMENTO

Em razão da raridade da nocardiose, não foram realizados ensaios clínicos prospectivos de tratamento, e todas as recomendações baseiam-se em estudos retrospectivos e em testes de sensibilidade *in vitro*. As sulfonamidas continuam sendo o tratamento de escolha para doença pulmonar e cutânea. O sulfametoxazol-trimetoprima administrado por via oral, em uma dose de 800/160 mg (1 comprimido de dupla concentração), 3 vezes/dia, é o esquema mais comumente utilizado em adultos. Quando pacientes com *Nocardia* disseminada e/ou no SNC são tratados apenas com sulfonamidas, a sobrevida é de menos de 50%. Uma das espécies mais comuns que causam doenças disseminadas, *N. farcinica*, também é uma das espécies mais comuns de *Nocardia* resistentes às sulfonamidas. Nessas condições mais graves, recomenda-se geralmente a terapia combinada,[12] e o esquema exato é orientado pelo teste de sensibilidade a antibióticos. Um esquema empírico recomendado é sulfametoxazol-trimetoprima 15 mg/kg/dia IV do componente trimetoprima em 2 a 4 doses fracionadas, amicacina (7,5 mg/kg a cada 12 horas) e ceftriaxona (2 g 2 vezes/dia) ou imipeném (500 mg, 4 vezes/dia). Em um estudo retrospectivo, pacientes que não responderam ao sulfametoxazol-trimetoprima apresentaram resposta ao imipeném, com ou sem amicacina. A linezolida (600 mg, 2 vezes/dia) foi utilizada com sucesso em um pequeno número de infecções do SNC. Entretanto, a terapia prolongada com esse fármaco pode resultar em toxicidade da medula óssea e justifica o monitoramento semanal das contagens hematológicas do sangue periférico. A fluoroquinolona mais recente, o moxifloxacino (400 mg/dia VO) demonstrou ter atividade contra várias cepas de *Nocardia*, incluindo *N. farcinica* e *N. brasiliensis*, e esse agente pode ser útil em pacientes que não conseguem tolerar as sulfonamidas; entretanto, foi relatada a ocorrência de recidiva. A minociclina (100 mg VO, 2 vezes/dia) e a amoxicilina-clavulanato (875/125 mg VO, 2 vezes/dia) são outros tratamentos

alternativos potencialmente efetivos para *Nocardia*. Em razão da natureza intracelular da *Nocardia* e da velocidade lenta de crescimento dessas bactérias, é habitualmente necessário um tratamento antibiótico de 6 a 12 meses de duração no hospedeiro imunocomprometido e de 4 a 6 meses no hospedeiro normal para prevenir a recidiva.[13]

Além disso, para pacientes com abscesso cerebral ou abscessos subcutâneos, a drenagem cirúrgica e o uso de antibióticos são necessários para a cura.[14]

## PROGNÓSTICO

A mortalidade global da nocardiose é de aproximadamente 25%. Em indivíduos saudáveis nos demais aspectos, a nocardiose pulmonar apresenta melhor prognóstico (mortalidade de 15%). A taxa de sobrevida é pior em pacientes com bacteriemia, pacientes com infecção aguda (sintomas de < 3 semanas), pacientes tratados com corticosteroides ou agentes citotóxicos, pacientes com doença disseminada acometendo dois ou mais órgãos não contíguos e pacientes com meningite.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog*. 2018;114:369-384.
2. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, et al. The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *J Clin Microbiol*. 2017;56:1-10.
3. Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, et al. *Nocardia* infection in solid organ transplant recipients: a multicenter European case-control study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:338-345.
4. Lebeaux D, Freund R, van Delden C, et al. Outcome and treatment of nocardiosis after solid organ transplantation: new

insights from a European study. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1396-1405.

5. Abreu C, Rocha-Pereira N, Sarmento A, et al. *Nocardia* infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21: 6491-6498.
6. Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, et al. Manifestations and outcomes of nocardia infections: comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-7.
7. Coussement J, Lebeaux D, Rouzaud C, et al. *Nocardia* infection in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:545-551.
8. Ott SR, Meier N, Kolditz M, et al. Pulmonary nocardiosis in Western Europe—clinical evaluation of 43 patients and population-based estimates of hospitalization rates. *Int J Infect Dis*. 2019;81:140-148.
9. Sood R, Tyagi R, Selhi PK, et al. Role of FNA and special stains in rapid cytopathological diagnosis of pulmonary nocardiosis. *Acta Cytol*. 2018;62:178-182.
10. Mazzaferri F, Cordioli M, Segato E, et al. Nocardia infection over 5 years (2011-2015) in an Italian tertiary care hospital. *New Microbiol*. 2018;41:136-140.
11. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, et al. Antibiotic susceptibility testing and species identification of Nocardia isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010-2015. *Clin Microbiol Infect*. 2018. [Epub ahead of print.]
12. Restrepo A, Clark NM. Nocardia infections in solid organ transplantation: guidelines from the Infectious Diseases

Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019. [Epub ahead of print.]
13. Tashiro H, Takahashi K, Kusaba K, et al. Relationship between the duration of trimethoprim/sulfamethoxazole treatment and the clinical outcome of pulmonary nocardiosis. *Respir Investig*. 2018;56:166-172.
14. Xu Q, Zhan R, Feng Y, et al. Successful treatment of multifoci nocardial brain abscesses: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1-14.

**Como a *Nocardia* pode ser contraída por seres humanos?**

- A. Disseminação de pessoa para pessoa.
- B. Disseminação de animais para seres humanos (infecção zoonótica).
- C. Inalação de poeira.
- D. Picada por mosquitos.
- E. Picada por carrapatos.

Concluir questão

**Um homem de 50 anos caiu de bicicleta em uma estrada suja, raspando o braço. Nas 2 semanas seguintes, observou a ocorrência de edema progressivo do braço associado a aumento dos linfonodos e estrias de eritema. Também desenvolveu febre de 38,3°C e a contagem de leucócitos do**

**sangue periférico foi de 12.500 (90% de PMN). Como você trataria esse paciente?**

- A. Iniciar a administração de um antibiótico antiestafilocócico.
- B. Obter um *swab* da superfície da pele eritematosa para cultura.
- C. Obter hemoculturas.
- D. Obter uma biopsia de tecido para exame histopatológico e cultura.
- E. Obter um teste de antígeno urinário para histoplasmose.

Concluir questão

**Um receptor de transplante renal de 55 anos, que recebeu corticosteroides em altas doses para rejeição do transplante, apresenta cefaleia intensa, que persiste por 2 semanas. As dores são agudas, localizadas na região temporal esquerda e não aliviam com paracetamol ou ácido acetilsalicílico. É internado após sofrer uma crise de grande mal que começou com movimentos tônico-clônicos do braço e da perna do lado direito. A tomografia computadorizada (TC) contrastada revela um abscesso multiloculado com realce anelar na região temporal esquerda. Efetua-se uma biopsia de agulha guiada por TC. A coloração de Gram da amostra revela formas gram-positivas ramificadas em rosário, acompanhadas de**

**numerosos PMN. Qual é a maneira mais simples e mais rápida de estabelecer se esse paciente apresenta nocardiose ou actinomicose?**

A. A coloração álcool-acidorresistente modificada para *Nocardia* é positiva.

B. A coloração álcool-acidorresistente modificada para espécies de *Actinomyces* é positiva.

C. Reação em cadeia da polimerase da amostra.

D. Cultura para aeróbios e anaeróbios.

E. PET.

Concluir questão

**Qual seria o melhor plano de tratamento para um paciente com abscesso cerebral por *Nocardia*?**

A. Ceftriaxona e metronidazol combinados com drenagem cirúrgica.

B. Penicilina em alta dose isoladamente.

C. Sulfametoxazol-trimetoprima combinado com imipeném.

D. Clindamicina combinada com drenagem cirúrgica.

E. Sulfametoxazol-trimetoprima combinado com imipeném e drenagem cirúrgica.

Concluir questão

**Por quanto tempo um paciente com infecção dos tecidos moles por *Nocardia* deve ser tratado?**

A. 7 a 10 dias.

B. 2 semanas.

C. 1 mês.

D. 2 meses.

E. 6 meses.

Concluir questão

# 315 AGENTES ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS

DAVID A. STEVENS E DAVID W. DENNING

Dispõe-se de métodos para a realização de testes de sensibilidade a agentes antifúngicos *in vitro* como ferramentas padronizadas. Existe também uma variedade de ensaios para o monitoramento terapêutico do soro e outros líquidos corporais. À medida que são identificadas mais mutações comuns que induzem resistência, torna-se possível desenvolver métodos de rastreamento molecular capazes de detectar os genes de resistência em isolados clínicos, antes da obtenção dos resultados dos testes de sensibilidade. A prevalência crescente da resistência a fármacos[1] exige programas de manejo cuidadoso de agentes antifúngicos.[2]

## ANTIFÚNGICOS AZÓIS

### Mecanismo de ação

O anel azol confere atividade antifúngica a uma variedade de compostos orgânicos sintéticos. A *N*-substituição dos imidazóis criou uma família de fármacos denominados *triazóis,* que dispõem do mesmo mecanismo de ação dos imidazóis, um espectro de atividade semelhante ou mais amplo e de menor efeito sobre a síntese de esteróis nos seres humanos. Tanto os imidazóis quanto os triazóis inibem a C-14α desmetilação do lanosterol nos fungos, levando a uma redução das concentrações de ergosterol, que é essencial para a membrana citoplasmática normal dos fungos. Em alguns estudos, o principal fator farmacodinâmico para a resposta aos agentes antifúngicos triazóis tem sido a razão entre a exposição total ao fármaco (área sob a curva) e a concentração inibitória mínima (CIM). Tendo em vista sua interação com o sistema do citocromo P450 (CYP) e, em alguns

casos, as bombas de glicoproteína P, os azóis, como classe, apresentam um grande número de interações medicamentosas, das quais apenas algumas serão discutidas aqui. Em qualquer paciente no qual se considera o uso de terapia com azóis, é preciso consultar a bula do medicamento para determinar qual ou quais das outras medicações do paciente podem resultar em interação medicamentosa significativa.

Os triazóis mais novos contêm propriedades que os tornam preferíveis ao cetoconazol.[3] Essas propriedades incluem não apenas uma menor inibição hormonal, mas também uma melhor distribuição nos líquidos corporais, formulações tanto parenterais quanto orais, menor hepatotoxicidade e espectro mais amplo. Alguns também apresentam menos interações medicamentosas. A resistência aos azóis está surgindo em espécies previamente sensíveis.[4] Os mecanismos de resistência incluem aumento do efluxo do fármaco e alteração ou aumento da C-14α desmetilase. Algumas das mutações comuns nessa desmetilase em isolados de *Aspergillus* de certas áreas geográficas, resultando em resistência, podem ter surgido em consequência do uso disseminado de fungicidas azóis na agricultura. Todos esses agentes dessa classe têm o potencial de embriotoxicidade e teratogenicidade, e devem ser evitados durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre.[5]

## Itraconazol

### Formulações e farmacologia

O itraconazol é comercializado como cápsula e como suspensão oral em ciclodextrina (um anel oligossacarídeo). O anel aprisiona o fármaco hidrofóbico e insolúvel em água, tornando-o, assim, solúvel; em seguida, é liberado na membrana lipídica do enterócito após administração oral. A solução pode ser administrada por sonda nasoentérica em pacientes intubados e torna mais conveniente a administração das doses a lactentes e crianças pequenas. A absorção oral da cápsula é significativamente intensificada pelo alimento, enquanto a absorção da solução é melhor em jejum. A coadministração de bebida à base de cola com cápsulas de itraconazol aumenta sua absorção. Os níveis máximos com ambas as preparações são alcançados 4 a 6 horas após a administração de uma dose.

O estado de equilíbrio dinâmico só é alcançado depois de 13 a 15 dias, quando a meia-vida de eliminação (T ½ β) é de cerca de 19 a 22 horas. A absorção da cápsula é acentuadamente reduzida em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea, provavelmente em decorrência de hipocloridria, mucosite e alterações intestinais da doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), bem como em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), em razão da enterite; todavia, esse problema pode ser aliviado com o uso da solução.

Nas micoses profundas, recomenda-se uma dose inicial de itraconazol de 200 mg, 3 vezes/dia, nos primeiros 3 dias para a rápida obtenção de níveis séricos e teciduais elevados. O hidroxi-itraconazol, um metabólito do itraconazol, aparece no sangue em quantidades aproximadamente 2 vezes maiores que as do fármaco original; apresenta atividade antifúngica e farmacocinética semelhantes às do composto original.

Os bioensaios do itraconazol fornecem concentrações muito mais altas do que a medição por cromatografia líquida de alta pressão; a diferença resulta da sensibilidade do organismo do bioensaio ao hidroxi-itraconazol. As concentrações de itraconazol nos tecidos, no pus e em secreções brônquicas geralmente são mais altas que as concentrações plasmáticas. Os níveis oculares são baixos. As concentrações na saliva persistem por 8 horas após a administração da solução e podem ser benéficas no tratamento da doença oral ou na erradicação da colonização oral. O fármaco é metabolizado no fígado e excretado nas fezes na forma de metabólitos. Menos de 0,5% da ciclodextrina sofre absorção a partir do líquido administrado. Não se observa nenhuma quantidade significativa de itraconazol bioativo na urina. As concentrações plasmáticas não aumentam em pacientes com insuficiência renal e nem diminuem com a hemodiálise. A meia-vida é prolongada em indivíduos com cirrose.

## Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns consistem em náuseas e desconforto abdominal dose-dependentes, porém os sintomas raramente exigem a interrupção da terapia. O fracionamento da dose e a administração do fármaco 2 vezes/dia podem melhorar a tolerância e aumentar os níveis sanguíneos. Podem ocorrer hipopotassemia e edema com doses de 400

mg/dia ou mais. Em certas ocasiões, foi observada a ocorrência de exantema alérgico. O itraconazol raramente é hepatotóxico. A diarreia, a náuseas e outras queixas gastrintestinais são mais frequentes com a solução. Raramente, observa-se um efeito inotrópico negativo, que se manifesta na forma de início subagudo de insuficiência cardíaca.

## Interações medicamentosas

Os níveis sanguíneos são reduzidos praticamente à metade em pacientes em uso de medicamentos que diminuem a acidez gástrica. Algumas das interações medicamentosas mais notáveis são observadas com a rifampicina, rifabutina, isoniazida, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, que diminuem os níveis sanguíneos de itraconazol. O itraconazol diminui os níveis sanguíneos de rifampicina e aumenta os níveis de alguns anti-histamínicos, causando potencialmente taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*), bem como elevação dos níveis de varfarina, benzodiazepínicos, agentes redutores da colesterol hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, digoxina, quinidina, ciclosporina, tacrolimo, metilprednisolona, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ritonavir, indinavir) e alcaloides da vinca.

## Usos

O itraconazol mostra-se útil no tratamento da aspergilose invasiva, aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergilose pulmonar crônica, blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose meníngea e não meníngea, paracoccidioidomicose, esporotricose, feo-hifomicose, candidíase mucosa, dermatofitose (incluindo onicomicose) e tinha versicolor. O itraconazol também é útil na prevenção de recidivas da histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS. Além disso, pode ser útil na profilaxia contra infecções fúngicas durante a neutropenia e como tratamento empírico para episódios febris na neutropenia.

# Fluconazol

## Formulações e farmacologia

O fluconazol está atualmente disponível em comprimidos orais e vaginais, em pó para suspensão oral e em formulação intravenosa. O fluconazol é bem absorvido pelo sistema digestório. Após administração de uma dose oral, 60 a 75% aparecem em sua forma inalterada na urina. A absorção oral não diminui em pacientes com AIDS ou naqueles que usam agentes bloqueadores $H_2$. O fluconazol penetra no encéfalo, na saliva, no escarro e na urina.

A meia-vida aumenta na presença de diminuição da função renal. Foi recomendada uma redução da dose em caso de diminuição da função renal; entretanto, como a toxicidade com uma alta exposição é mínima, essa redução precisa ser ponderada contra um tratamento insuficiente. Recomenda-se o dobro da dose em pacientes submetidos a hemofiltração, em decorrência de sua rápida depuração. Pacientes submetidos à hemodiálise devem receber uma dose diária após cada sessão.

## Interações medicamentosas

Entre outras indicações medicamentosas, o fluconazol pode causar aumento significativo dos níveis sanguíneos de fenitoína, glipizida, gliburida, tolbutamida, varfarina, rifabutina, cisaprida, quinidina ou ciclosporina. A rifampicina diminui os níveis sanguíneos de fluconazol em cerca de 25%.

## Efeitos adversos

Os efeitos adversos são incomuns. Mesmo com tratamento crônico, incluindo doses que ultrapassam 400 mg/dia, os sintomas mais comuns consistiram em cefaleia, queda dos cabelos e anorexia; 10% dos pacientes apresentaram elevação dos níveis de aspartato aminotransferase. A alopecia é reversível na maioria dos casos. Foi descrita a ocorrência de neurotoxicidade após doses extremamente altas de 2.000 mg/dia.

## Indicações

### *Candidíase (ver Capítulo 318)*

Contanto que a infecção não seja causada por *Candida* resistente ao fluconazol, esse fármaco mostra-se efetivo no tratamento da candidíase orofaríngea e esofágica. Uma dose única de 150 mg é aproximadamente tão efetiva quanto o tratamento tópico da candidíase vulvovaginal. Na candidemia, candidíase de localização profunda em pacientes imunossuprimidos ou em pacientes com doença grave ou rapidamente progressiva, em particular no início do tratamento, antes da identificação das sensibilidades, prefere-se o uso de uma preparação de equinocandina ou anfotericina. O fluconazol pode ser útil na profilaxia (em recém-nascidos prematuros, alguns pacientes imunocomprometidos, pacientes submetidos a cirurgia intra-abdominal e pancreatite grave) e na terapia de manutenção oral por ocasião da alta hospitalar. O uso desse fármaco na profilaxia pode resultar em mudanças para espécies menos sensíveis na flora do paciente. Em pacientes com endocardite por *Candida*, a terapia com fluconazol a longo prazo tem sido utilizada para prevenir recidivas após terapias com anfotericina B.

### *Meningite criptocócica (ver Capítulo 317)*

Os ensaios clínicos realizados em pacientes com AIDS levaram à prática convencional de tratamento com anfotericina B ou anfotericina B mais flucitosina durante pelo menos as primeiras 2 semanas. Em seguida, o tratamento pode ser substituído por fluconazol, na dose de 400 mg/dia, durante 2 meses, se o paciente estiver clinicamente estável. A propensão dos pacientes com AIDS a sofrerem recidiva levou à terapia de manutenção com fluconazol, na dose de 200 mg/dia, pelo menos até que a terapia antirretroviral produza um aumento das contagens de células CD4 para valores que se aproximem do normal. As cápsulas de itraconazol são inferiores ao fluconazol na terapia de manutenção. A ocorrência de recidiva decorrente da resistência ao fluconazol é rara. O fluconazol mostra-se efetivo na erradicação dos focos geniturinários, e em pacientes sem AIDS é útil para aqueles que completaram um ciclo de anfotericina B e correm alto risco de recidiva.

## *Outras micoses*

O fluconazol é útil no tratamento da meningite por *Coccidioides* e coccidioidomicose não meníngea disseminada; entretanto, uma comparação direta com o itraconazol mostrou uma tendência favorável ao itraconazol, em virtude de sua eficácia superior nas infecções ósseas. Os dois fármacos apresentam eficácia semelhante no tratamento das infecções de tecidos moles e pulmonares. A esporotricose cutânea, a dermatofitose, a histoplasmose e a blastomicose podem responder ao fluconazol, porém os resultados são inferiores aos obtidos com o itraconazol.

### *Profilaxia em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida*

O fluconazol reduziu a incidência de candidíase oral e vulvovaginal e criptococose em pacientes com infecção avançada pelo HIV, porém os efeitos sobre outras micoses são insignificantes. O custo, a falta de efeito sobre a taxa de sobrevida e a possibilidade de resistência ao azol levaram o comitê consultivo da Infectious Diseases Society of America a não recomendar a profilaxia de rotina com fluconazol em pacientes com AIDS.

## Voriconazol

### Formulações e farmacologia

O voriconazol é comercializado na forma de comprimidos, solução oral e solução em sulfobutil éter betaciclodextrina para administração intravenosa. É depurado por metabolismo hepático, com menos de 2% da dose excretada em sua forma inalterada na urina. O voriconazol exibe uma farmacocinética não linear em adultos, em decorrência da saturação das vias de depuração em doses mais altas, porém apresenta cinética linear em crianças, nas quais a depuração do fármaco é habitualmente rápida. A principal enzima envolvida na depuração é a CYP2C19 e CYP3A4 hepática. Essa enzima apresenta polimorfismos genéticos significativos, que afetam o metabolismo do voriconazol. Apesar dessas diferenças no metabolismo, ocorre sobreposição dos níveis plasmáticos alcançados, e não há necessidade de ajuste da dose inicial com base no genótipo ou grupo racial. Diferentes estudos sugeriram que existe uma correlação entre os resultados

favoráveis e as concentrações séricas superiores a 1 a 2 μg/mℓ, e observa-se a ocorrência de efeitos colaterais neurológicos/psiquiátricos, hepáticos ou cardíacos com níveis acima de 5 μg/mℓ, de modo que o monitoramento terapêutico é recomendado, com ajustes da dose se houver necessidade.

São recomendadas doses de ataque padrões, seguidas de doses de manutenção de 50% do normal em pacientes com mais de 75 anos ou naqueles com cirrose hepática leve a moderada. Não há necessidade de ajustes posológicos na presença de disfunção renal, e o voriconazol não é depurado significativamente pela hemodiálise. Em virtude da possível nefrotoxicidade da ciclodextrina, a formulação intravenosa deve ser utilizada com cautela em pacientes com depuração da creatinina inferior a 50 mℓ/min.

## Interações medicamentosas

O voriconazol apresenta muitas interações medicamentosas. A rifampicina, a carbamazepina, os barbitúricos de ação longa, os glicocorticoides e o ritonavir induzem as enzimas hepáticas responsáveis pela depuração do voriconazol e, portanto, reduzem os níveis do fármaco. Ocorre aumento acentuado dos níveis de sirolimo. A redução da depuração da pimozida, da quinidina e de alguns anti-histamínicos pode ser suficiente para que o paciente corra risco de prolongamento do QT. A ciclosporina, o tacrolimo, a varfarina, os cumarínicos orais, as estatinas hipolipemiantes, os benzodiazepínicos, os bloqueadores dos canais de cálcio, as sulfonilureias, a metadona e os alcaloides da vinca podem ser coadministrados, podendo, porém, ser necessário reduzir as doses desses fármacos, e foi sugerido o monitoramento clínico ou laboratorial. A coadministração de voriconazol com omeprazol eleva os níveis dos dois fármacos. O voriconazol com rifabutina, fenitoína ou efavirenz resulta em níveis mais baixos de voriconazol e mais elevados do outro fármaco. Foram documentadas outras interações, e quaisquer inibidores, bloqueadores ou indutores do citocromo P450 podem apresentar uma interação com o voriconazol.

## Efeitos adversos

O evento adverso relatado com mais frequência consiste em distúrbio visual reversível e transitório, que começa aproximadamente 30 minutos após a administração de uma dose. Os pacientes devem ser orientados a evitar atividades que exijam acuidade visual precisa enquanto apresentam alterações visuais. Foi também relatada a ocorrência de alucinações e confusão associadas a níveis sanguíneos mais elevados. As anormalidades das enzimas hepáticas correlacionam-se com níveis sanguíneos mais altos. A fotossensibilidade pode ser grave e tem sido associada a câncer de pele em casos raros. Foi observada a ocorrência de prolongamento do intervalo QT e de taquiarritmias em pacientes com fatores de risco pró-arritmogênicos, como distúrbios hidreletrolíticos. Foi constatado o aparecimento de periostite após terapia prolongada, aparentemente relacionada com os átomos de fluoreto na molécula. Raramente, foi relatada a ocorrência de leucoencefalopatia.

## Indicações

### *Aspergilose (ver Capítulo 319)*

O voriconazol foi licenciado para o tratamento da aspergilose invasiva, com base em um ensaio clínico comparativo não cego e randomizado, em que, depois de 12 semanas, 53% dos pacientes randomizados para o grupo do voriconazol, porém apenas 32% daqueles designados aleatoriamente para o grupo da anfotericina B, tiveram resultados bem-sucedidos.

## *Outras micoses*

O voriconazol também foi licenciado para o tratamento da fusariose e scedosporiose invasivas, com base em altas taxas de resposta nessas doenças. As infecções causadas pelo complexo *Scedosporium apiospermum* podem responder, porém as infecções por *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* geralmente são resistentes. O fármaco mostra-se eficaz na candidíase esofágica, na candidíase invasiva e na candidíase refratária. Embora o voriconazol tenha características interessantes para uso profilático, houve preocupação quanto ao surgimento de zigomicoses com uso a longo prazo.

## Posaconazol

### Formulações e farmacologia

O posaconazol está disponível em suspensão oral e na forma de comprimidos. Em geral, obtém-se uma maximização da absorção da suspensão pelo fracionamento da dose diária em 4 doses, podendo ser intensificada pela administração da suspensão com alimento gorduroso ou após sua ingestão. Alguns suplementos dietéticos comerciais têm o mesmo efeito do que refeições gordurosas e são mais bem tolerados. Sua meia-vida é de 20 a 35 horas. A depuração é principalmente por excreção fecal, e apenas 13% são excretados por meio de depuração renal. O metabolismo hepático, por meio de glicuronidação com difosfato de uridina, desempenha apenas um pequeno papel na depuração, e não ocorre oxidação mediada por CYP. O posaconazol é concentrado nos fagócitos. A dose é de 800 mg/dia no tratamento das micoses profundas, porém uma dose de 600 mg tem sido utilizada com sucesso na profilaxia, e foram usadas doses de 100 a 200 mg na candidíase mucosa. No estado de equilíbrio dinâmico, a administração de 800 mg/dia da solução produz uma concentração máxima ($C_{máx.}$) de 4,2 μg/mℓ. Os níveis sanguíneos são imprevisíveis com a solução, e os resultados no tratamento da aspergilose correlacionam-se com os níveis. Aconselha-se o monitoramento terapêutico, e foi constatada uma correlação entre níveis superiores a 0,7 μg/mℓ e a eficácia do fármaco na profilaxia. Não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência hepática ou renal ou em caso de hemodiálise. A dosagem para o comprimido oral de 100 mg é de 300 mg, 2 vezes/dia, como dose de ataque no primeiro dia e, em seguida, 300 mg/dia. As concentrações sanguíneas após a administração dos comprimidos parecem ser pouco afetadas pelo alimento ou por medicamentos que afetam o pH ou a motilidade gástrica. Os efeitos colaterais dos comprimidos incluem sonolência, diarreia e flatulência. Uma formulação intravenosa do posaconazol também produz níveis séricos confiáveis.

### Interações medicamentosas

Embora o posaconazol tenha menos interações do que o itraconazol e o voriconazol, são observadas muitas interações significativas, incluindo

aumento dos níveis de bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, sirolimo, tacrolimo, quinidina, atazanavir, amiodarona, cisaprida, corticosteroides, digoxina, benzodiazepínicos, metilprednisolona e fármacos para a disfunção erétil. Os níveis de posaconazol são reduzidos pela cimetidina, pelo efavirenz, pela metoclopramida, rifampicina e, em alguns estudos, por inibidores da bomba de prótons e diarreia. O posaconazol com fenitoína, carbamazepina ou rifabutina resulta em níveis mais baixos de posaconazol e níveis elevados do outro fármaco.

### Efeitos adversos

A escassez de efeitos colaterais assemelha-se à do fluconazol. Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de sintomas gastrintestinais, cefaleia, exantema acneiforme da face e anormalidade da função hepática. As anormalidades dos eletrólitos devem ser corrigidas antes do tratamento para evitar a ocorrência de arritmias.

### Indicações

O posaconazol conta com um espectro de atividade muito amplo contra fungos filamentosos, incluindo numerosos zigomicetos, e a menor reatividade cruzada entre os azóis a mutações na via de síntese do ergosterol que causam resistência. O principal interesse no medicamento tem sido como profilaxia e terapia de resgate das micoses refratárias. Sua eficácia na prevenção de micoses oportunistas foi demonstrada nos pacientes que correm maior risco, pacientes transplantados com doença de enxerto-*versus*-hospedeiro e pacientes com neoplasias hematológicas e neutropenia. Foram demonstrados resultados impressionantes na terapia de resgate na aspergilose e na coccidioidomicose. A candidíase superficial também responde ao posaconazol.

## Isavuconazol

### Formulações e farmacologia

O isavuconazônio é um profármaco hidrossolúvel que é clivado quase por completo por esterases plasmáticas a isavuconazol. Está disponível para uso

por via oral ou intravenosa. A dose recomendada é uma dose de ataque de 372 mg (equivalente a 200 mg de isavuconazol), 3 vezes/dia, durante 2 dias, seguida de mudança para 1 vez/dia. A farmacocinética é linear. O fármaco liga-se altamente às proteínas. Após administração oral, são alcançados níveis máximos em 2 a 3 horas. Sua meia-vida longa, de 60 a 130 horas. Se for administrado por via intravenosa, o frasco não deve ser agitado para evitar a precipitação. A mudança da via intravenosa para a via oral a qualquer momento é facilitada pelo fato de que não há alteração da farmacocinética. O medicamento é dotado de forte efeito pós-antifúngico (sua atividade inibitória persiste por muito tempo após a remoção do fármaco). A farmacologia não é afetada pelas refeições, pela presença de comprometimento renal ou pela idade, raça ou sexo do paciente. A insuficiência hepática produz pequenas alterações farmacológicas, porém não se recomenda nenhuma alteração da dose.

## Efeitos adversos e interações medicamentosas

Embora haja interações com as enzimas CYP3A4 hepáticas, a frequência de interações medicamentosas parece ser menor que a dos outros triazóis. Ocorre aumento dos níveis de metotrexato. Os intervalos QT exibem encurtamento, e o fármaco está contraindicado para pacientes com intervalo QT curto familiar.

Os efeitos colaterais observados em ensaios clínicos consistem em náuseas (26%), vômitos (25%), diarreia (22%), e ocorrem cefaleia, hipopotassemia, dispneia, tosse e edema com frequência de 10 a 20% cada. A frequência global de efeitos colaterais graves em ensaios clínicos comparativos parece ser menor que a do voriconazol.

## Usos

O entusiasmo demonstrado por esse fármaco está diretamente relacionado à sua atividade em pacientes com zigomicose ou aspergilose. A atividade antifúngica *in vitro* é ampla, e as maiores exceções incluem espécies de *Fusarium* e *Wangiella.* De maneira notável, essa atividade contra espécies de zigomicetos é ampla e, provavelmente, menos variável que a do posaconazol. Em uma pequena série de pacientes, a atividade demonstrou

ser promissora contra a criptococose, paracoccidioidomicose, coccidioidomicose, histoplasmose e blastomicose.

### Cetoconazol

A principal vantagem do cetoconazol, um agente administrado por via oral, é seu menor custo em comparação com o custo dos triazóis, embora a recente fabricação de genéricos de triazóis tenha diminuído essa vantagem. Embora o fármaco administrado em uma dose de 400 mg/dia seja bastante efetivo no tratamento de muitas micoses, seu uso foi suplantado pelos triazóis, porém menos nas micoses cutâneas. O aumento da dose em casos de resposta precária produziu mais evidências de aumento de toxicidade do que aumento de eficácia. Isso é interessante, visto que o cetoconazol provoca uma redução dose-dependente nos níveis séricos de testosterona e cortisol, que é acentuada o suficiente para permitir seu uso no tratamento da síndrome de Cushing e câncer de próstata. Apesar de raro, o efeito colateral mais grave consiste em hepatite. Algumas vezes, observa-se também a presença de sintomas gastrintestinais e as consequências do comprometimento dos hormônios sexuais (p. ex., irregularidades menstruais, ginecomastia). A absorção oral é afetada na presença de hipocloridria.

## PREPARAÇÕES DE ANFOTERICINA

### Mecanismo de ação

A anfotericina B é uma molécula lipofílica, que exerce seu efeito antifúngico por meio de sua inserção na membrana citoplasmática do fungo. A anfotericina B provoca aumento da permeabilidade da membrana. A perda de moléculas intracelulares compromete a viabilidade do fungo. O início de ação é rápido. A anfotericina B também age sobre a oxidação, o que pode potencializar a atividade antifúngica.

### Espectro de atividade e mecanismos de resistência

A anfotericina B mostra-se ativa contra a maioria dos fungos,[6] e seu espectro de atividade não é influenciado pela escolha da formulação. Quando ocorre resistência,[7–9] ela geralmente é atribuída a uma redução na biossíntese de ergosterol e na síntese de esteróis alternativos, que diminuem a capacidade da anfotericina B de interagir com a membrana do fungo; podem ser também produzidos sequestradores de oxidantes. A resistência primária é comum nas espécies de *Scedosporium* e *Trichosporon.* Entre as espécies de *Candida,* a resistência primária é observada com frequência significativa, mais frequentemente em *C. lusitaniae.* É raro haver desenvolvimento de resistência em isolados de espécies normalmente sensíveis. Em alguns estudos, o principal fator farmacodinâmico da resposta *in vivo* tem sido a razão entre a concentração sérica máxima e a CIM.

## Formulações disponíveis

Existem quatro formulações de anfotericina B disponíveis no comércio nos países desenvolvidos: a anfotericina B desoxicolato (ABD) e três formulações associadas a lipídios – a anfotericina B lipossomal, o complexo lipídico de anfotericina B e a dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD). Todas as formulações precisam ser infundidas em dextrose a 5%, sem adição de eletrólitos. Os frascos de infusão não precisam ser protegidos na luz. Na tentativa de produzir formulações lipídicas de menor custo, alguns defenderam a mistura de ABD com uma emulsão lipídica parenteral. Embora se tenha observado a ocorrência de menor nefrotoxicidade em adultos aos quais foi administrada essa preparação, em uma dose de 1 mg/kg/dia, em comparação com infusões de ABD em dextrose a 5%, não foi constatada nenhuma vantagem em crianças. As concentrações séricas de anfotericina B também foram mais baixas com a emulsão lipídica, levantando a possibilidade de que a anfotericina B estivesse simplesmente se agregando na emulsão lipídica; entretanto, não foi possível perceber a turvação no lipídio de aparência leitosa. O uso dessas preparações deve ser reservado para contextos de investigação.

## Anfotericina B desoxicolato

### *Formulação*

A ABD para uso intravenoso é uma suspensão coloidal. Se for colocado um filtro com poros de diâmetro de 0,22 μm na linha de infusão, uma quantidade considerável do fármaco será removida por ele. O acréscimo de eletrólito agrega os coloides, de modo que a solução torna-se turva, e isso precisa ser evitado. A ABD está disponível na forma de genérico em diversos fabricantes, e as diferenças nas formulações podem explicar, em parte, a variação observada dos efeitos tóxicos entre os indivíduos.

## *Farmacologia*

A maior parte da anfotericina B deixa rapidamente a circulação, e apenas uma pequena porcentagem é excretada na urina ou na bile. A anfotericina B é armazenada no fígado e em outros órgãos; o fármaco parece entrar mais uma vez na circulação lentamente. Os níveis sanguíneos não são influenciados pela insuficiência hepática ou renal. A hemodiálise não altera os níveis sanguíneos, exceto em alguns pacientes com plasma lipêmico, o que pode resultar em perda do fármaco, em razão de sua aderência à membrana de diálise. As concentrações de anfotericina B em líquidos de áreas inflamadas, como pleura, peritônio, articulações, humor vítreo e humor aquoso, correspondem a cerca de dois terços do nível sérico mínimo. A anfotericina B penetra pouco nas meninges normais ou inflamadas, na saliva, nas secreções brônquicas, no encéfalo, no pâncreas, nos músculos, no osso, no humor vítreo e no líquido amniótico normal. As concentrações na urina assemelham-se às concentrações no soro. As concentrações séricas máximas com doses intravenosas convencionais são de cerca de 0,5 a 2 μg/mℓ; essas concentrações caem rapidamente e, em seguida, aproximam-se lentamente de um platô de cerca de 0,2 a 0,5 μg/mℓ. A meia-vida inicial é de aproximadamente 24 horas; a meia-vida da fase β e de cerca de 15 dias. É possível detectar concentrações séricas durante pelo menos 7 semanas após o término do tratamento, refletindo, presumivelmente, a liberação das membranas celulares. O fármaco também apresenta propriedades imunomoduladoras complexas, que têm importância clínica potencial.

## *Nefrotoxicidade*

A ABD provoca redução dose-dependente na taxa de filtração glomerular. O efeito vasoconstritor direto da anfotericina B sobre as arteríolas renais aferentes resulta em diminuição do fluxo sanguíneo glomerular e tubular renal. Outros efeitos sobre o rim incluem perda de potássio, magnésio e bicarbonato, além de diminuição da produção de eritropoetina. A perda da função renal deve-se à destruição das células tubulares renais, à ruptura da membrana basal tubular e à perda das unidades funcionais do néfron. A sobrecarga salina, como a infusão de 1 ℓ de solução salina antes da administração da ABD, tem sido associada à redução da nefrotoxicidade em alguns estudos. A perda de potássio exige, com frequência, uma reposição de potássio oral ou intravenoso. A acidose tubular renal em consequência da perda de bicarbonato raramente exige reposição alcalina; entretanto, outros fármacos e doenças que promovem acidose podem atuar de maneira sinérgica.

A azotemia causada pela anfotericina B frequentemente é mais grave em pacientes em uso de outros fármacos nefrotóxicos. A hipotensão, a depleção do volume intravascular e outras doenças renais preexistentes aumentam os problemas associados à azotemia induzida pela anfotericina B. Essas toxicidades são reduzidas pelo uso das formulações lipídicas de anfotericina B.

No início do tratamento com ABD, a azotemia pode aumentar rapidamente; com frequência, melhora ligeiramente e, em seguida, estabiliza-se depois de vários dias. Os adultos sem outra doença renal apresentam um nível sérico médio de creatinina de 2 a 3 mg/dℓ com doses terapêuticas, e o tratamento não deve ser interrompido, a não ser que a azotemia ultrapasse esse nível. A tentativa de administrar ABD a um adulto sem causar azotemia leva habitualmente a um tratamento inadequado.

## *Outras toxicidades crônicas*

É comum a ocorrência de náuseas, anorexia e vômitos. Ocorre flebite se forem utilizados cateteres em veias periféricas. Observa-se o desenvolvimento gradual de anemia normocítica normocrômica. O hematócrito raramente cai abaixo de 20 a 25%, a não ser que haja outras causas de anemia. Raramente, pode-se observar a presença de trombocitopenia, leucopenia modesta, elevação das transaminases,

arritmias, coagulopatia, enterite hemorrágica, zumbido, vertigem, encefalopatia, crises convulsivas, hemólise ou disestesia das plantas dos pés. A anfotericina B continua sendo o agente parenteral de primeira escolha durante a gravidez, apesar de suas toxicidades potenciais.

## *Reações agudas*

Cerca de 30 a 45 minutos após o início das primeiras infusões de ABD, podem ocorrer calafrios, febre e taquipneia, que alcançam um pico em 15 a 30 minutos e, em seguida, diminuem lentamente no decorrer de 2 a 4 horas. Pacientes com doença cardíaca ou pulmonar subjacente podem apresentar hipoxemia. Essas reações são menos comuns em crianças pequenas ou em pacientes que recebem corticosteroides. Infusões subsequentes com a mesma dose causam reações progressivamente mais leves. A pré-medicação com paracetamol ou o acréscimo de hidrocortisona, 25 a 50 mg, à solução de infusão pode diminuir as reações. A meperidina administrada logo no início de um episódio de calafrios reduz os tremores, mas pode induzir náuseas ou vômitos. A preocupação sobre esse tipo de reação em um paciente instável levou alguns médicos a utilizar uma dose-teste de 1 mg administrada durante um período de 15 minutos para avaliar a ocorrência de reação subsequente durante 1 hora antes de decidir se é possível administrar uma dose terapêutica completa. Pacientes com micoses rapidamente progressivas devem receber uma dose terapêutica completa em 24 horas. Essas reações não devem ser confundidas com anafilaxia nem devem ser consideradas como contraindicação para o uso de anfotericina B. As reações alérgicas verdadeiras são extremamente raras.

## *Administração*

A ABD é infundida durante um intervalo de 2 a 4 horas. Em geral, as infusões de 1 hora de duração parecem ser seguras em indivíduos que toleraram infusões mais lentas. A infusão rápida em pacientes com grave comprometimento da função renal pode levar ao desenvolvimento de hiperpotassemia aguda acentuada e fibrilação ventricular.

Pacientes que recebem uma dose diária estável podem passar a receber uma dose dupla em dias alternados, de modo a reduzir a frequência da

toxicidade associada à infusão, particularmente a anorexia, e tornar a terapia ambulatorial mais conveniente. Em geral, doses acima de 1,5 mg/kg não são administradas nesse esquema, visto que a toxicidade dessas infusões ainda não está bem descrita. A infusão contínua de anfotericina B com doses de até 2 mg/kg/24 horas é outra abordagem (com base em dados limitados) para reduzir a toxicidade, porém essa conduta não é consistente com a observação de que o principal fator farmacodinâmico de eficácia da anfotericina B é a concentração máxima do fármaco.

### *Dosagem*

Com frequência, doses diárias de ABD de 0,3 mg/kg são suficientes na candidíase esofágica. Uma dose de 0,5 mg/kg é apropriada para a blastomicose, a histoplasmose disseminada e a esporotricose extracutânea. Em geral, são administradas doses de 0,6 a 1 mg/kg a pacientes com meningite criptocócica; aqueles com coccidioidomicose podem precisar de doses de 1 mg/kg. Pacientes com mucormicose ou com aspergilose invasiva recebem doses diárias de 1 a 1,5 mg/kg até obter claramente uma melhora. Com frequência, são utilizadas doses de 0,5 a 1 mg/kg em pacientes neutropênicos que recebem anfotericina B empírica. Raramente, indica-se a instilação local de anfotericina B no líquido cerebrospinal (LCS), nas articulações ou na pleura. Uma exceção é a meningite por Coccidioides, que pode ser tratada com ABD intratecal, visto que pode produzir resultados superiores à terapia sistêmica com azóis, particularmente a longo prazo, embora com toxicidade muito maior. Em certas ocasiões, utiliza-se a administração intraocular na endoftalmite fúngica; doses de 10 μg parecem evitar a toxicidade retiniana.

## Formulações de anfotericina B associada a lipídios

### *Farmacologia e toxicidade*

As três formulações associadas a lipídios apresentam padrões farmacocinéticos muito diferentes.[9b] Quando comparadas com base em dosagens iguais (miligrama/quilograma), as formulações lipídicas produzem concentrações teciduais de anfotericina B que variam de 90% menores a 500% maiores que as obtidas com ABD, sendo a redução relativa

mais consistente observada nos rins. Normalmente, as formulações associadas a lipídios são administradas em doses 3 a 12 vezes mais altas do que aquelas usadas com ABD. Em geral, todas as três formulações precisam ser administradas em doses mais altas em animais experimentais para alcançar o mesmo efeito terapêutico da ABD.

Essas doses mais altas, porém equipotentes, são notavelmente mais bem toleradas do que a ABD, com redução tanto na frequência quanto na gravidade das reações associadas à infusão aguda e nefrotoxicidade crônica. Uma exceção é a ABCD, que geralmente induz reações agudas associadas à infusão, semelhantes àquelas observadas com ABD.

Os ensaios clínicos randomizados que compararam a ABD como tratamento para micose definida limitam-se a demonstrações de que a eficácia da anfotericina B lipossomal é semelhante na meningite criptocócica e maior na histoplasmose. Comparações randomizadas com ABD em pacientes com câncer persistentemente neutropênicos e febris demonstraram, de maneira consistente, melhor perfil de tolerabilidade, porém com poucos dados relativos ao efeito antifúngico diferencial. O conjunto de dados abertos sobre taxas de eficácia das formulações associadas a lipídios são semelhantes aos da ABD. Embora o custo das formulações lipídicas seja notavelmente maior que o da ABD, o custo de aquisição do composto precisa ser avaliado em relação à morbidade da nefrotoxicidade associada à ABD e dos custos financeiros relacionados com seu tratamento, monitoramento e manejo.

## EQUINOCANDINAS ANTIFÚNGICAS

### Características gerais

As equinocandinas antifúngicas atuam ao inibir a síntese de 1,3-β-D-glucano na parede celular dos fungos. Nos estudos realizados, o principal fator farmacodinâmico da resposta *in vivo* tem sido a razão entre a concentração máxima e a CIM. Atualmente, existem três equinocandinas licenciadas: a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina. Esses agentes assemelham-se entre si, têm poucas interações medicamentosas, apresentam uma taxa de efeitos adversos notavelmente baixas e apresentam espectros antifúngicos essencialmente idênticos. Dos três fármacos, a

caspofungina é a que apresenta a mais ampla variedade de indicações aprovadas e dados clínicos mais numerosos. A micafungina tem dados mais detalhados sobre seu uso em recém-nascidos e crianças. A anidulafungina parece ter menos interações medicamentosas. Todas as três são lipopeptídios cíclicos que precisam ser administrados por via intravenosa.

As equinocandinas são fungicidas contra todas as espécies de *Candida*, incluindo isolados resistentes a outros agentes. A atividade reduzida contra isolados de *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii*, e um efeito paradoxal pelo qual altas concentrações permitem o crescimento *in vitro*, foram observados em uma minoria de isolados de *Candida* e não parecem ser clinicamente relevantes. Apesar de ser incomum, a resistência é cada vez mais observada, e foram descritos casos de desenvolvimento de resistência durante o tratamento, particularmente no caso de *C. glabrata*. Todas as equinocandinas são ativas contra espécies de *Aspergillus,* porém sua atividade limita-se a elementos de hifas em crescimento e divisão, de modo que são fungistáticas. Sua atividade contra outros fungos é limitada.

## Caspofungina

### Formulações e farmacologia

A depuração da caspofungina ocorre por meio de uma combinação de degradação química espontânea, hidrólise e *N*-acetilação. Não há necessidade de ajuste da dose na presença de comprometimento da função renal ou hemodiálise. Indivíduos com insuficiência hepática moderada apresentam uma redução modesta da depuração da caspofungina, e recomenda-se uma redução da dose diária habitual. A penetração nos tecidos infectados parece ser adequada.

### Interações medicamentosas

A caspofungina tem poucas interações medicamentosas significativas. A coadministração com ciclosporina aumenta a exposição à caspofungina e tem sido associada a níveis elevados de transaminases hepáticas, de modo que o uso concomitante desses fármacos exige cautela. A caspofungina diminui a exposição ao tacrolimo em cerca de 20%, e pode ser necessário um ajuste da dose. A rifampicina reduz os níveis sanguíneos de

caspofungina em cerca de 30%, de modo que a dosagem diária de caspofungina deve ser aumentada de 50 para 70 mg se esses fármacos forem coadministrados. De modo semelhante, dados limitados sobre outros indutores da depuração do fármaco (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona e carbamazepina) sugerem que é possível a ocorrência de níveis reduzidos de caspofungina, devendo-se considerar um aumento da dose diária para 70 mg.

## Efeitos adversos

De modo geral, as reações adversas à caspofungina tem sido infrequentes e de menor importância. Foi relatada a ocorrência de flebite e sintomas possivelmente relacionados com a liberação de histamina durante a infusão rápida.

## Indicações

A caspofungina está indicada para o tratamento da candidíase invasiva, da candidíase esofágica e da aspergilose invasiva em pacientes refratários ou intolerantes a outros tratamentos. Tendo em vista sua atividade contra esses dois principais patógenos oportunistas, o uso da caspofungina no tratamento empírico em situações de alto risco é racional e respaldado por ensaios clínicos.

# Micafungina

A micafungina tem um espectro *in vitro* e propriedades semelhantes aos da caspofungina. É igualmente fungicida para espécies de *Candida* e não é fungicida *in vitro* para *Aspergillus.*

## Formulações e farmacologia

A micafungina é sensível à luz. Após infusão intravenosa, a meia-vida terminal é de aproximadamente 15 horas. A dose recomendada é de 100 a 150 mg/dia. A administração de uma dose única ao dia produz um estado de equilíbrio dinâmico em 3 dias. O metabolismo parece ocorrer principalmente por meio de excreção fecal, e menos de 1% é excretado na

urina. O fármaco parece penetrar particularmente bem nos pulmões, no fígado, nos rins e na mucosa gástrica, de modo que a dose não precisa ser ajustada na presença de insuficiência hepática ou renal.

### Interações medicamentosas

A micafungina apresenta menos interações medicamentosas do que a caspofungina. Não há interações com a ciclosporina ou a rifampicina.

### Efeitos adversos

A micafungina tem um excelente perfil de segurança. A liberação de histamina, que se manifesta mais proeminentemente por eritema no corpo, pode ser evitada por meio de infusão lenta. Foi relatada a ocorrência de flebite.

### Indicações

A eficácia da micafungina é boa na candidíase invasiva e na esofagite por *Candida,* à semelhança da anfotericina ou da caspofungina. Um ensaio clínico de profilaxia em pacientes neutropênicos submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas mostrou uma eficácia do fármaco na dose de 50 mg/dia. A experiência limitada sugere uma atividade comparável com a caspofungina contra a aspergilose invasiva.

## Anidulafungina

### Formulações e farmacologia

A anidulafungina é lentamente degradada pela abertura química de sua estrutura em anel. Uma dose de 100 mg produz uma $C_{máx.}$(concentração máxima alcançada) de 8,6 µg/mℓ em um tempo de concentração máxima ($T_{máx.}$) de 6 a 7 horas. A meia-vida é de 30 a 50 horas. O estado de equilíbrio dinâmico é alcançado em 3 a 10 dias. Não há necessidade de ajuste da dose na presença de insuficiência renal ou hepática.

### Interações medicamentosas

A anidulafungina não tem nenhuma interação significativa com as enzimas CYP. Não atua como indutor, inibidor ou substrato e não apresenta nenhuma interação com fármacos depurados por essas vias ou com fármacos que as induzem. A ausência de metabolismo sugere que deveria ser a melhor equinocandina para uso na presença de insuficiência hepática.

### Efeitos adversos

Em certas ocasiões, foram observados sintomas mediados pela histamina (p. ex., exantema, urticária, rubor, prurido, dispneia, hipotensão); entretanto, esses sintomas não são frequentes quando a velocidade de infusão não ultrapassar 1,1 mg/minuto. Outras reações adversas à anidulafungina geralmente são raras e de menor importância (diarreia, hipopotassemia, elevação das provas de lesão hepática, neutropenia, náuseas, cefaleia, dermatite).

### Indicações

A anidulafungina está indicada para o tratamento da candidíase invasiva e da candidíase esofágica. Ensaios clínicos randomizados indicam que esse fármaco é, pelo menos, tão eficaz quanto o fluconazol. A ineficácia contra *C. parapsilosis* pode representar uma maior preocupação com essa equinocandina.

## FLUCITOSINA

### Formulação e farmacologia

A flucitosina (5-fluorocitosina) é o análogo flúor de um constituinte corporal normal, a citosina. A flucitosina é comercializada em cápsulas de 250 a 500 mg. A absorção pelo sistema digestório é rápida e completa, e cerca de 90% são excretados de modo inalterado na urina. As concentrações no LCS correspondem a cerca de 74% das concentrações séricas medidas simultaneamente; este fármaco também tem boa penetração no humor aquoso, nas articulações, nas secreções brônquicas, no líquido peritoneal, no encéfalo, na bile e no osso e é prontamente depurado por hemodiálise e diálise peritoneal.

A meia-vida da flucitosina no soro de pacientes com função renal normal é de 3 a 5 horas, e é mais prolongada em recém-nascidos. As alterações da função hepática não exercem influência, porém a função renal diminuída prolonga a meia-vida.

## Mecanismos de ação e resistência

Uma CIM de 10 μg/mℓ ou menos é considerada suscetível. Em geral, os isolados de espécies de *Candida* são sensíveis, assim como a maioria dos isolados de *Cryptococcus neoformans.* Com frequência, a flucitosina é ativa contra isolados de espécies de *Aspergillus* e contra fungos filamentosos pigmentados de melanina que causam cromoblastomicose. O mecanismo de ação antifúngica parece ser a desaminação da 5-fluoruracila e, em seguida, conversão por meio de várias etapas em ácido 5-fluorodesoxiuridílico monofosfato, um inibidor não competitivo da timidilato sintetase, que interfere na síntese do DNA, ou conversão em 5-fluoruridina trifosfato, que é incorporado no RNA e provoca transcrição aberrante. Em alguns estudos, o principal fator farmacodinâmico da resposta foi a proporção de tempo em que o nível sanguíneo ultrapassou a CIM. A resistência pode ser decorrente de uma perda da citosina permease, que possibilita a passagem da flucitosina através da membrana celular fúngica, ou à perda de qualquer uma das enzimas que levam à sua conversão em formas que interferem na síntese de DNA ou de RNA.

## Administração e dosagem

A flucitosina é administrada por via oral, 100 a 150 mg/kg/dia, em 4 doses fracionadas. Como aproximação, a dose diária total deve ser reduzida a 75 mg/kg com uma depuração de creatinina de 26 a 50 mℓ/min e para 37 mg/kg quando a depuração de creatinina for de 13 a 25 mℓ/min. De maneira ideal, em pacientes com azotemia, o nível sanguíneo deve ser medido 2 horas após a última dose e imediatamente antes da próxima. Esses valores obtidos devem variar entre 10 e 100 μg/kg. Pacientes que necessitam de hemodiálise podem receber uma única dose de 37,5 mg/kg após a diálise. As doses subsequentes são ajustadas de acordo com o nível sanguíneo.

A flucitosina, quando administrada isoladamente a pacientes com funções renal, hematológica e gastrintestinal normais, raramente está associada a efeitos adversos, incluindo exantema, diarreia e disfunção hepática. Na presença de azotemia (como aquela causada pela administração concomitante de anfotericina B), podem aparecer leucopenia, trombocitopenia e enterocolite. Essas complicações parecem ser muito mais frequentes em pacientes cujos níveis sanguíneos de flucitosina alcançam e, em particular, ultrapassam 100 a 125 μg/mℓ. Em pacientes tratados com flucitosina e cuja função renal esteja alterada, é necessário determinar as concentrações séricas do fármaco 2 vezes/semana, e as contagens de leucócitos e de plaquetas e as provas de função hepática devem ser determinadas com frequência semelhante. Em pacientes que desenvolvem subitamente diarreia ou dor abdominal intensa, ou que apresentam evidências laboratoriais compatíveis com toxicidade da flucitosina, é necessário determinar os níveis do fármaco, e deve-se considerar sua interrupção até que a situação seja esclarecida. Pacientes com toxicidade medular e gastrintestinal em consequência da flucitosina frequentemente toleram o fármaco em uma dose reduzida. Raramente, foi relatada a ocorrência de vômitos, perfuração intestinal, confusão, alucinações, cefaleia, sedação e euforia. A flucitosina está contraindicada durante a gravidez.

A conversão da flucitosina em 5-fluoruracila no corpo humano ocorre em grau suficiente para possivelmente considerar a toxicidade da medula óssea e do sistema digestório. É provável que o fármaco seja secretado no intestino, onde a flucitosina sofre desaminação pelas bactérias intestinais e é reabsorvida como 5-fluoruracila.

A flucitosina apresenta efeito benéfico em pacientes com criptococose, candidíase e cromoblastomicose. Entretanto, não constitui o fármaco de escolha para qualquer uma dessas infecções, visto que sua eficácia clínica nas primeiras duas micoses é inferior à da anfotericina B, a resistência primária ao fármaco não é incomum na infecção por *Candida* e a resistência secundária ao fármaco é comum na criptococose e na cromoblastomicose.

A flucitosina e a anfotericina B são pelo menos aditivas em seus efeitos. A flucitosina possibilita o uso de uma dose mais baixa de anfotericina B com o mesmo efeito terapêutico, enquanto a anfotericina B evita o

aparecimento de resistência secundária ao fármaco. Essas vantagens foram confirmadas em dois estudos multicêntricos de grande porte sobre a meningite criptocócica, e foi demonstrado um efeito antifúngico mais rápido.

É mais difícil manejar a terapia com flucitosina em pacientes com diminuição da reserva da medula óssea. A flucitosina intravenosa não está mais disponível na maioria dos países, porém é utilizada na mesma dose da formulação em cápsulas.

Nos pacientes em que ocorreu resistência à flucitosina, embora seja raro, durante a terapia combinada, esse uso está associado ao risco de toxicidade, sem evidência de que a flucitosina possa contribuir para o efeito terapêutico.

### Uso durante a gravidez

A anfotericina B e derivados lipídicos parecem ser seguros durante a gravidez. O fluconazol é teratogênico durante o primeiro trimestre, porém é seguro se for utilizado em dose única baixa. O itraconazol parece ser seguro, mas pode estar associado a um aumento de perda fetal. Dispõe-se de dados insuficientes sobre outros agentes antifúngicos.[10]

## OUTROS AGENTES

Combinações de agentes antifúngicos estão sendo cada vez mais utilizadas em um esforço de melhorar as taxas de resposta muito precárias em algumas doenças e combinar fármacos com diferentes mecanismos de ação. Embora possa ser relativamente fácil demonstrar uma sinergia *in vitro,* existem poucos exemplos dela em estudos de modelos animais e ainda menos em pacientes. Os custos são altos, e os efeitos colaterais provavelmente são aumentados. As vantagens clínicas da combinação de anfotericina-flucitosina na criptococose ainda não foram documentadas definitivamente em outras situações.

Os imunomoduladores, particularmente as citocinas, são promissores, porém existem dados clínicos insuficientes para determinar em que situações e como esses fármacos poderiam ser utilizados.[11] O fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos demonstrou ser efetivo

em um ensaio clínico, quando administrado profilaticamente durante a terapia de indução em pacientes com leucemia que correm alto risco.

O tratamento das várias formas de tinha e onicomicose com agentes sistêmicos é discutido no Capítulo 409. Embora o *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) seja agora classificado entre os fungos, os fármacos utilizados em seu tratamento não são aqueles usados no tratamento das micoses (ver Capítulo 321).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kontoyiannis DP. Antifungal resistance: an emerging reality and a global challenge. *J Infect Dis*. 2017;216:S431-S435.
2. Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, et al. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection*. 2019;47:603-610.
3. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol*. 2017;133:86-96.
4. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-resistant aspergillosis: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl 3):S436-S444.
5. Ledoux MP, Denis J, Nivoix Y, et al. Isavuconazole: a new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity. *J Mycol Med*. 2018;28:15-22.
6. Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, et al. Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69:1672-1683.
7. Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist*. 2017;10:249-259.

8. Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*. 2018;360:739-742.
9. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e383-e392.
9b. Groll AH, Rijnders BJA, Walsh TJ, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2019;68:S260-S274.
10. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:14-22.
11. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;16:603-616.

# 316

# MICOSES ENDÊMICAS

CAROL A. KAUFFMAN, JOHN N. GALGIANI E
GEORGE R. THOMPSON, III

## BLASTOMICOSE

### DEFINIÇÃO

A blastomicose (blastomicose norte-americana) é uma micose endêmica que provoca principalmente infecção dos pulmões e da pele e, com menos frequência, infecção dos sistemas osteoarticular e geniturinário.[1]

### O patógeno

O *Blastomyces dermatitidis* é um fungo dimórfico térmico. No ambiente, em que ocorre na fase de bolor, o microrganismo produz conídios, que, quando aerossolizados e inalados, provocam infecção. Em temperatura de 37°C, em meios de cultura e nos tecidos, o microrganismo é uma levedura de aparência distinta, com diâmetro de 5 a 20 µm, com uma parede celular espessa refrativa; produz brotos isolados de base ampla (Figura 316.1).

### EPIDEMIOLOGIA

*Blastomyces dermatitidis* é encontrado em muitas áreas geográficas diferentes em todo o mundo, porém a maioria dos casos de blastomicose é relatada nas regiões centro-sul e centro-norte dos EUA[2] e nas províncias canadenses, em torno dos Grandes Lagos. Acredita-se que o nicho natural de *B. dermatitidis* seja o solo e a vegetação em decomposição, particularmente em áreas onde há rios e lagos. Embora a maioria dos casos seja de ocorrência esporádica, foram observados vários surtos bem

descritos, frequentemente em associação a atividades ao longo de cursos de água. O paciente típico que desenvolve blastomicose é um homem de meia-idade com ocupação ou lazer ao ar livre. A associação de desenvolvimento de blastomicose em caçadores e seus cães é bem conhecida em áreas endêmicas.

## BIOPATOLOGIA

Após a inalação dos conídios, *B. dermatitidis* transforma-se na fase de levedura e provoca infecção pulmonar. Embora muitos pacientes manifestem apenas sintomas pulmonares, outros apresentam lesões cutâneas na ausência de comprometimento de outros órgãos ou têm infecção disseminada. É provável que a maioria dos pacientes sofra disseminação hematogênica assintomática após a infecção pulmonar inicial. Por conseguinte, as lesões cutâneas devem ser consideradas uma manifestação da disseminação hematogênica do microrganismo. Exceto em casos raros, a blastomicose não é adquirida por inoculação. A imunidade celular, envolvendo linfócitos T e macrófagos, constitui um importante componente da resposta do hospedeiro à infecção com *B. dermatitidis*, porém os neutrófilos também desempenham um papel. Os pacientes com blastomicose são, em sua maioria, hospedeiros saudáveis. Os pacientes imunossuprimidos têm mais tendência a apresentar doença grave. A infecção em um hospedeiro imunossuprimido pode ocorrer após nova exposição a *B. dermatitidis* ou, com menos frequência, por reativação de um foco latente de infecção adquirida vários anos antes.

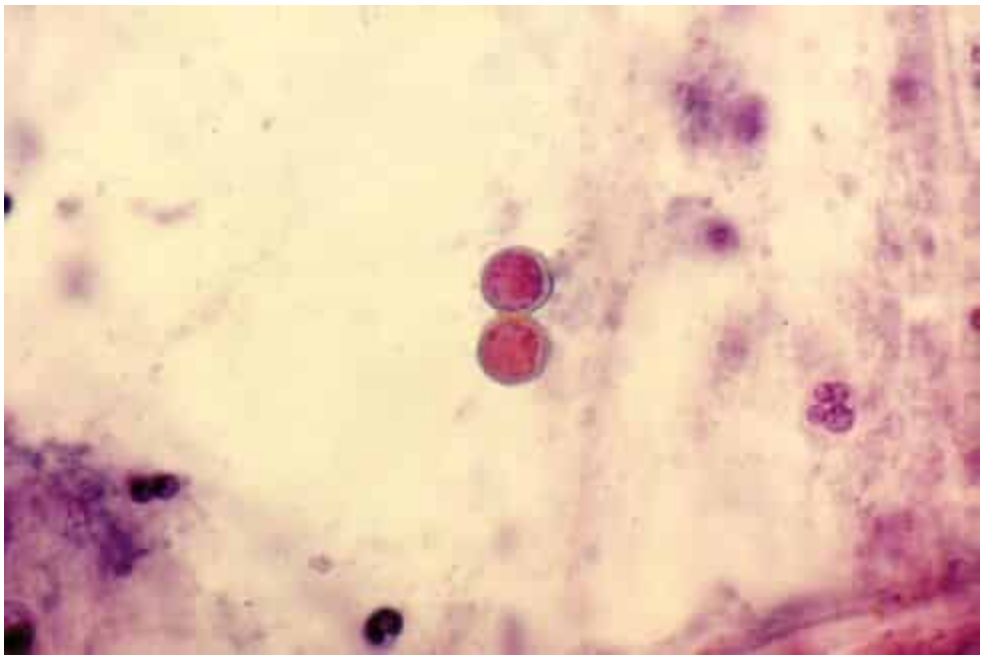

**FIGURA 316.1 Coloração de Papanicolaou de amostra de escarro, mostrando uma levedura de parede espessa com brotamento de base ampla, típica de *Blastomyces dermatitidis.***

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Pulmonar

Os pacientes com blastomicose pulmonar aguda são, em sua maioria, assintomáticos, ou acredita-se que tenham pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes com pneumonia aguda apresentam febre, mal-estar, tosse não produtiva e infiltrado pulmonar, que exibe infiltrados lobares ou multilobares, irregulares ou nodulares em radiografias de tórax. O desenvolvimento de lesões cutâneas constitui um forte indício de blastomicose. A blastomicose pulmonar crônica precisa ser diferenciada da tuberculose, de outras infecções fúngicas e do câncer de pulmão. É comum observar a ocorrência de febre, sudorese noturna, perda de peso, fadiga, tosse, produção de escarro, hemoptise e dispneia. Na radiografia de tórax, as lesões são cavitárias, nodulares, fibróticas ou com aparência semelhante a tumor. Não é comum observar a presença de linfadenopatia hilar e mediastinal e derrame pleural. A doença pulmonar fulminante com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) ocorre raramente,

porém tem uma elevada taxa de mortalidade. Ainda não se sabe se isso resulta da inalação de um grande número de conídios ou de uma resposta exuberante do hospedeiro. Os corticosteroides podem ser benéficos, e a oxigenação por membrana extracorpórea algumas vezes pode salvar a vida do paciente com doença grave.

### Infecção disseminada

As lesões cutâneas constituem a manifestação mais comum da blastomicose disseminada. Elas podem ser solitárias ou múltiplas, habitualmente bem circunscritas e indolores. Podem ocorrer pápulas, nódulos, placas ou úlceras; com frequência, são verrucosas e desenvolvem múltiplas áreas puntiformes de drenagem no centro. Do ponto de vista clínico, as lesões simulam aquelas associadas a micobactérias não tuberculosas, outras infecções fúngicas, pioderma gangrenoso e uso de brometo. Manifestação incomum, observada em pacientes imunocomprometidos, é o aparecimento de centenas de lesões pustulosas que prontamente revelam o microrganismo quando aspiradas.

Outra manifestação da blastomicose disseminada é o comprometimento osteoarticular. A osteomielite pode estar associada a lesões cutâneas contíguas ou aparecer em locais distantes das lesões cutâneas. É útil obter uma cintilografia óssea em todos os pacientes com blastomicose disseminada, em razão da propensão do microrganismo a infectar o osso. O comprometimento geniturinário pode ser assintomático ou pode estar associado a sinais de prostatismo e à presença de um nódulo ao exame digital. Os achados de ocorrência infrequente incluem nódulos laríngeos e orofaríngeos; lesões oculares; comprometimento do sistema nervoso central (SNC) na forma de meningite ou lesões expansivas intracerebrais;[3] e disseminação para fígado, baço e linfonodos.

## DIAGNÓSTICO

O exame diagnóstico definitivo para a blastomicose consiste no crescimento do microrganismo a partir de aspirado, amostra de biopsia de tecido, escarro ou líquido corporal.[4] A fase de bolor leva várias semanas para crescer à temperatura ambiente. Uma vez ocorrido o crescimento, o microrganismo

pode ser rapidamente identificado como *B. dermatitidis* por meio de uma sonda de DNA altamente específica e sensível. O exame histopatológico de lesões cutâneas ou pulmonares, o exame citológico do escarro, o lavado broncoalveolar ou outros líquidos teciduais e a coloração fluorescente de calcoflúor do escarro ou de material purulento de lesões pustulares devem ser realizados à procura da levedura grande e distinta de paredes espessas, com único brotamento de base larga. A identificação dos microrganismos característicos possibilita um diagnóstico provisório de blastomicose e a instituição da terapia antifúngica antes da obtenção dos resultados de cultura.

Há um imunoensaio enzimático para antígenos da parede celular de *B. dermatitidis* para uso em amostra de soro, urina ou líquido de lavado broncoalveolar (LBA). A sensibilidade desse ensaio varia de acordo com diferentes relatos. Como *B. dermatitidis* e *H. capsulatum* compartilham muitos antígenos de parede celular, esse ensaio é frequentemente positivo em pacientes com histoplasmose, bem como naqueles com blastomicose. Os testes de anticorpos para blastomicose têm sido problemáticos, porém um novo ensaio parece ter maior sensibilidade. A reação em cadeia da polimerase em amostras de tecido demonstrou ser útil se o exame histopatológico e a cultura não forem diagnósticos.

## TRATAMENTO

A Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicou diretrizes para o tratamento da blastomicose.[5] Com exceção dos pacientes que apresentam blastomicose pulmonar aguda, a qual sofreu resolução completa antes do estabelecimento do diagnóstico, todos os pacientes com blastomicose devem ser tratados com um agente antifúngico. Os pacientes que apresentam blastomicose pulmonar ou disseminada leve a moderada devem ser tratados com itraconazol, 200 mg 1 ou 2 vezes/dia. O tratamento dura de 6 a 12 meses para obter cura micológica e prevenir a ocorrência de recidivas. O fluconazol não é tão efetivo quanto o itraconazol. O voriconazol mostra-se efetivo em pacientes que não toleram o itraconazol, enquanto o

posaconazol tem sido efetivo em alguns pacientes. As equinocandinas não são ativas contra *B. dermatitidis* e não devem ser utilizadas.

Os pacientes com blastomicose pulmonar ou disseminada grave, todos os pacientes com infecção do SNC e a maioria dos pacientes imunossuprimidos devem ser inicialmente tratados com uma formulação lipídica de anfotericina B. A dose é de 3 a 5 mg/kg/dia, exceto para a infecção do SNC, para a qual se deve utilizar uma dose de 5 mg/kg/dia. Após ocorrer melhora clínica, habitualmente dentro de várias semanas, a terapia pode ser modificada para itraconazol, 200 mg, 2 vezes/dia, durante um total de pelo menos 12 meses de tratamento. Para todos os pacientes que são tratados com itraconazol, deve-se determinar os níveis séricos quando se alcança um estado de equilíbrio dinâmico depois de 2 semanas de tratamento, de modo a assegurar uma absorção adequada. As concentrações séricas devem ser superiores a 1 μg/mℓ. Os corticosteroides têm sido úteis como terapia adjuvante em pacientes com SDRA associada à blastomicose, porém essa prática continua sendo controversa.

### PROGNÓSTICO

O prognóstico para pacientes com blastomicose pulmonar ou disseminada é excelente; mais de 90% são curados. A maioria das mortes relatadas ocorre em pacientes com pneumonia ou SDRA fulminante.

## HISTOPLASMOSE

### DEFINIÇÃO

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum nos EUA. As infecções são, em sua maioria, autolimitadas, porém o microrganismo tem a capacidade de causar infecções pulmonares agudas e crônicas e infecção disseminada.[6]

## O patógeno

*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* é um fungo dimórfico térmico. No ambiente e em temperaturas inferiores a 35°C, o fungo assume a forma de bolor, que produz conídios. Ele forma tanto macroconídios tuberculados, que são úteis na identificação laboratorial, quanto microconídios, que constituem a forma infecciosa. Nos tecidos e a temperaturas de 35 a 37°C, *H. capsulatum* transforma-se em minúsculas leveduras ovais de 2 a 4 µm, que se reproduzem por brotamento e que parasitam os macrófagos. A histoplasmose africana é causada por uma subespécie diferente, *H. capsulatum* var *duboisii*, e apresenta diferentes manifestações clínicas, particularmente comprometimento da pele, do tecido subcutâneo, dos linfonodos e do osso, e só raramente acomete pulmões ou outros órgãos internos.

## EPIDEMIOLOGIA

Embora seja encontrada em todo o mundo, a histoplasmose é principalmente uma doença da América do Norte e da América Central. *Histoplasma capsulatum* é endêmico nos vales dos rios Mississippi e Ohio, estendendo-se até a bacia de St. Lawrence; existem microfocos em áreas isoladas distintas em vários estados do leste dos EUA. O solo, as cavernas e os prédios abandonados, que contêm altas concentrações de fezes de aves ou guano de morcegos, sustentam o crescimento exuberante do microrganismo. A cada ano, são infectados milhares de indivíduos que vivem em áreas endêmicas para *H. capsulatum*. Os casos são, em sua maioria, esporádicos, e a fonte exata de exposição é desconhecida. Surtos de fontes pontuais foram descritos em associação à manipulação do solo; à limpeza de sótãos, pontes ou celeiros; à renovação ou demolição de antigas estruturas repletas de guano; e à espeleologia.

## BIOPATOLOGIA

Após inalação de microconídios nos alvéolos, ocorre infecção pulmonar localizada. Os neutrófilos e os macrófagos fagocitam o microrganismo, que agora se encontra na fase de levedura; o microrganismo é capaz de

sobreviver e de ser transportado no interior dos macrófagos até os linfonodos hilares e mediastinais e por todo o sistema reticuloendotelial por meio de disseminação hematogênica. Essa disseminação provavelmente ocorre na maioria dos indivíduos infectados;, nos hospedeiros normais é assintomática. Depois de várias semanas, as células T especificamente sensibilizadas por antígenos de *H. capsulatum* ativam os macrófagos, que então adquirem a capacidade de matar os fungos intracelulares. A histoplasmose é um exemplo clássico da importância fundamental do sistema imune celular na contenção de patógenos intracelulares.

A extensão da doença é determinada pelo número de conídios inalados e também pela resposta imune do hospedeiro. Um pequeno inóculo pode causar infecção grave em pacientes imunossuprimidos. Os indivíduos com maior risco incluem aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), linfoma ou receptores de transplante de órgãos, bem como aqueles em uso de corticosteroides ou inibidores do fator de necrose tumoral. A exemplo de algumas outras micoses endêmicas (ver Coccidioidomicose, Paracoccidioidomicose, mais adiante), a histoplasmose pode resultar dos *distúrbios de imunodeficiência monogênicos* mais recentemente descritos, incluindo defeitos na via de interleucina (IL)-12/interferona gama (IFN-γ) e resposta mediada por IL-17 produzida por células T auxiliares.[7] Esta última inclui *síndrome de hiper-IgE* autossômica dominante (também conhecida como síndrome de Job), que tem sido associada a casos de histoplasmose.

A reativação da infecção latente ocorre em pacientes que apresentam imunidade celular deficiente, conforme evidenciado pela ocorrência de histoplasmose em indivíduos imunossuprimidos que cresceram na área endêmica, mas que não retornaram a essa região por muitos anos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Histoplasmose pulmonar aguda

A infecção é assintomática na maioria das pessoas infectadas pelo *H. capsulatum*. Os pacientes que apresentam infecção pulmonar sintomática habitualmente têm doença autolimitada que começa várias semanas após a exposição e que se caracteriza por febre, calafrios, fadiga, tosse não

produtiva, desconforto na parte anterior do tórax e mialgias. Na radiografia de tórax, observa-se um infiltrado nodular lobar ou multilobar difuso.[8]

O diagnóstico diferencial de histoplasmose pulmonar aguda inclui pneumonia por *Blastomyces dermatitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp. e *Chlamydia pneumoniae*. Quando há aumento dos linfonodos hilares ou mediastinais, deve-se considerar fortemente a possibilidade de histoplasmose. A blastomicose pulmonar aguda é mais difícil de diferenciar, em decorrência da sobreposição das áreas endêmicas, da obtenção frequente de histórico comparável de atividades ao ar livre e dos achados semelhantes nas radiografias.

Em pacientes que apresentaram exposição intensa a *H. capsulatum*, como a que pode ocorrer durante a demolição de prédios antigos ou uma exploração espeleológica em uma caverna intensamente infestada, bem como em pacientes imunossuprimidos, a histoplasmose pulmonar aguda pode ser potencialmente fatal. Picos elevados de febre, calafrios, prostração, dispneia e tosse são proeminentes. As radiografias de tórax revelam infiltrados pulmonares reticulonodulares, e pode ocorrer síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

## Histoplasmose pulmonar crônica

A histoplasmose pulmonar cavitária crônica é uma forma de histoplasmose progressiva e, com frequência, fatal; desenvolve-se quase exclusivamente em pacientes idosos que apresentam doença pulmonar obstrutiva crônica. Os sintomas consistem em febre, fadiga, anorexia, perda de peso, tosse produtiva com escarro purulento e hemoptise. Na radiografia de tórax, os achados habituais consistem em infiltrados unilaterais ou bilaterais dos lobos superiores, com múltiplas cavidades e fibrose extensa nos lobos inferiores.[9] A histoplasmose pulmonar crônica simula a tuberculose, outras pneumonias fúngicas (particularmente a blastomicose e a esporotricose) e infecções micobacterianas não tuberculosas em relação a sinais, sintomas e achados radiográficos.

## Complicações da histoplasmose pulmonar

Os linfonodos mediastinais e hilares frequentemente calcificam-se com a resolução da infecção; anos depois, podem erodir para o interior dos brônquios, causando hemoptise e expectoração de broncólitos. A mediastinite granulomatosa é uma síndrome incomum, que se caracteriza por inflamação contínua e necrose dos linfonodos mediastinais. Os linfonodos aumentados são prontamente visíveis em radiografias de tórax; a tomografia computadorizada (TC) revela a presença de necrose central e, em alguns casos, acometimento de estruturas adjacentes, incluindo o esôfago, as vias respiratórias e os vasos sanguíneos. Embora ocorra habitualmente resolução dos sintomas sem tratamento, as síndromes obstrutivas podem ser graves, e os linfonodos podem persistir por vários anos.

A mediastinite fibrosante é uma rara complicação da histoplasmose, em que o hospedeiro responde à infecção com fibrose excessiva inapropriada. Pode ocorrer obstrução das vias respiratórias, da veia cava superior ou das artérias pulmonares, com consequente insuficiência cardíaca direita progressiva e insuficiência respiratória. A obstrução bilateral da vascularização pulmonar é menos comum do que o acometimento unilateral e está associada a um prognóstico mais sombrio. Observa-se a ocorrência de alargamento mediastinal nas radiografias de tórax; TC e angiografia definem a extensão da invasão e da obstrução das estruturas mediastinais.

Pericardite é a manifestação de uma reação inflamatória local à histoplasmose adjacente. Os pacientes respondem imediatamente a medicamentos anti-inflamatórios, sem terapia antifúngica. O comprometimento hemodinâmico, apesar de ser incomum, exige drenagem do líquido pericárdico; apenas raramente foi documentada a progressão para pericardite constritiva.

## Histoplasmose disseminada

A histoplasmose disseminada sintomática ocorre sobretudo em pacientes imunossuprimidos, em particular os que apresentam AIDS, os com contagens de células $CD4^+$ inferiores a 150/μℓ e aqueles que apresentam neoplasia maligna hematológica, além de pacientes submetidos a transplantes de órgãos ou indivíduos em uso de corticosteroides ou de inibidores do fator de necrose tumoral. Os sinais e sintomas consistem em

calafrios, febre, anorexia, perda de peso, hipotensão, dispneia, hepatoesplenomegalia e lesões cutaneomucosas. Pode-se observar a ocorrência de pancitopenia, infiltrados pulmonares difusos na radiografia de tórax e TC, achados de coagulação intravascular disseminada e insuficiência respiratória aguda. Essa síndrome é indistinguível da sepse de causa bacteriana ou viral. Em pacientes com AIDS, o diagnóstico diferencial inclui citomegalovírus, infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* e tuberculose.

A histoplasmose disseminada progressiva crônica é uma forma fatal de histoplasmose que ocorre principalmente em homens de meia-idade a idosos sem doença imunossupressora identificada. A doença caracteriza-se por febre, sudorese noturna, perda de peso, anorexia e fadiga. Os pacientes têm aparência de estar cronicamente doentes; a hepatoesplenomegalia e as ulcerações mucocutâneas são comuns; pode haver desenvolvimento de insuficiência suprarrenal. O aumento da velocidade de hemossedimentação, os níveis elevados de fosfatase alcalina, a pancitopenia e os infiltrados reticulonodulares difusos na radiografia e TC do tórax são típicos. Os pacientes com essa forma de histoplasmose frequentemente apresentam febre de origem indeterminada. É necessário excluir a possibilidade de tuberculose miliar, linfoma e sarcoidose.

Na infecção disseminada, foi relatado o comprometimento de quase todos os sistemas de órgãos. Deve-se investigar a presença de insuficiência suprarrenal em qualquer paciente com hipotensão inexplicada, hiponatremia e hiperpotassemia. A TC do abdome revela um acentuado aumento das glândulas suprarrenais. O comprometimento do sistema nervoso central manifesta-se como meningite ou como lesões focais na ressonância magnética, e é mais comum em pacientes com AIDS. As lesões cutâneas, que também são mais comuns em pacientes com AIDS, podem ser papulares, pustulosas ou ulceradas. A endocardite por *Histoplasma* é uma forma rara de infecção disseminada.

## DIAGNÓSTICO

O exame diagnóstico definitivo para histoplasmose é o crescimento do microrganismo em cultura. Infelizmente, *H. capsulatum* pode levar até 6

semanas para crescer *in vitro*. As amostras de tecido, o líquido do LBA, o escarro e o sangue são apropriados para cultura. Em pacientes com evidências de disseminação, as hemoculturas são mais bem realizadas pelo sistema de lise-centrifugação (tubo Isolator™); com frequência, as biopsias de medula óssea e de fígado revelam *H. capsulatum* no contexto de disseminação. Se for considerado o diagnóstico de histoplasmose pulmonar, o laboratório deve ser informado, de modo que um meio de cultura especial que diminua o crescimento de fungos comensais possa ser utilizado na cultura de amostras pulmonares. Uma vez detectado o crescimento de um bolor, sondas de DNA altamente específicas para *H. capsulatum* possibilitam a rápida identificação do microrganismo.

No paciente em estado agudo, deve-se efetuar uma biopsia de tecido para pesquisa das leveduras ovais distintas de 2 a 4 μm com brotos isolados, que possibilita um rápido diagnóstico presuntivo. As colorações histológicas de rotina não revelam as leveduras minúsculas; o material de biopsia precisa ser corado por prata metenamina ou ácido periódico de Schiff. Em pacientes com doença disseminada, a medula óssea, o fígado e as lesões cutâneas e mucocutâneas habitualmente revelam numerosos microrganismos. Os microrganismos também podem ser identificados no interior dos neutrófilos em esfregaços de sangue periférico de pacientes com infecção disseminada aguda. Em pacientes com histoplasmose pulmonar crônica ou com mediastinite granulomatosa, a biopsia de pulmão ou de linfonodos pode revelar o microrganismo.

A sorologia desempenha um importante papel no diagnóstico das formas de histoplasmose tanto aguda quanto crônica.[10,10b] Dispõe-se de ensaios de fixação do complemento que utilizam antígenos de micélio e de levedura e ensaios de imunodifusão. Uma elevação de quatro vezes nos títulos de fixação do complemento ou o aparecimento de uma banda M no ensaio de imunodifusão são muito sugestivos de histoplasmose. Um imunoensaio enzimático mais recente demonstrou ser positivo em até 90% dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda.[11] A sorologia raramente é útil em pacientes imunossuprimidos, que frequentemente não podem desenvolver uma resposta de anticorpos. Como os testes sorológicos não são definitivos em pacientes com linfadenopatia mediastinal, os resultados precisam ser sempre confirmados por biopsia tecidual.

Um imunoensaio enzimático para detecção do antígeno polissacarídico de *H. capsulatum* na urina e no soro é extremamente útil em pacientes com infecção disseminada e naqueles com histoplasmose pulmonar aguda. Quase 75% dos pacientes que tiveram exposição maciça e que demonstram infiltrados pulmonares difusos e mais de 90% dos pacientes que apresentam histoplasmose disseminada têm um resultado positivo no teste de antígeno urinário. O ensaio tem menos utilidade em pacientes com histoplasmose cavitária crônica, porém é mais útil na mediastinite granulomatosa ou fibrosante. Reações falso-positivas são observadas de maneira rotineira na blastomicose. Em geral, os níveis do antígeno tornam-se indetectáveis com terapia bem-sucedida. Algumas vezes, a reação em cadeia da polimerase pode ser útil quando a cultura e a sorologia são negativas.

## TRATAMENTO

A IDSA publicou diretrizes para o tratamento da histoplasmose. O itraconazol constitui o fármaco de escolha para a histoplasmose leve a moderada, enquanto formulações lipídicas de anfotericina B devem ser utilizadas como terapia inicial para infecções graves e potencialmente fatais. O voriconazol ou o posaconazol têm sido utilizados em menos pacientes, porém parecem ser efetivos. O fluconazol é menos ativo e deve ser considerado agente de segunda linha. As equinocandinas não são efetivas na histoplasmose.

Para todos os pacientes tratados com itraconazol, deve-se determinar os níveis séricos quando for alcançado um estado de equilíbrio dinâmico depois de 2 semanas de terapia, para assegurar uma absorção adequada. As concentrações séricas devem ser superiores a 1 μg/mℓ.

### Histoplasmose pulmonar

Em geral, pacientes com histoplasmose pulmonar aguda não recebem tratamento; com frequência, o diagnóstico só é estabelecido após a resolução dos sintomas. Entretanto, se o paciente permanecer sintomático durante pelo menos 4 semanas,

deve-se instituir a terapia com itraconazol, 200 mg, 1 ou 2 vezes/dia, durante 6 a 12 semanas. Todos os pacientes com histoplasmose pulmonar grave e todos os pacientes imunossuprimidos devem ser tratados com um agente antifúngico. Recomenda-se a formulação lipídica da anfotericina B, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, por várias semanas, até que seja observada uma resposta, quando então a terapia pode ser modificada para itraconazol VO, 200 mg, 3 vezes/dia, por 3 dias, e, em seguida, 200 mg, 2 vezes/dia. Recomenda-se um ciclo curto de metilprednisolona para pacientes nos quais ocorre desenvolvimento de desconforto respiratório em associação à histoplasmose pulmonar aguda.

Deve-se administrar terapia antifúngica a todos os pacientes com histoplasmose pulmonar crônica. Recomenda-se o itraconazol, 200 mg, 2 vezes/dia, durante 12 a 24 meses. Com frequência, administra-se uma prova terapêutica de itraconazol por 6 a 12 semanas a pacientes com mediastinite granulomatosa sintomática, embora não haja dados comprovando que esse tratamento seja efetivo. A ressecção cirúrgica dos linfonodos que causam sintomas obstrutivos pode ser benéfica. A terapia antifúngica não oferece nenhum benefício a pacientes com mediastinite fibrosante. A cirurgia não está indicada e está associada a uma elevada taxa de mortalidade operatória. *Stents* intravasculares têm sido utilizados com sucesso em pacientes com obstrução vascular.

**Histoplasmose disseminada**

Todos os pacientes com histoplasmose disseminada sintomática devem receber terapia antifúngica. Os pacientes que apresentam apenas sintomas leves a moderados com doença disseminada aguda e a maioria dos pacientes com histoplasmose disseminada progressiva crônica podem ser tratados com itraconazol, 200 mg, 2 vezes/dia, após uma dose de ataque de 200 mg, 3 vezes/dia, por 3 dias. Em geral, um total de 12 meses de terapia é adequado, porém a duração do tratamento pode ser maior em pacientes com doença progressiva crônica.

Os pacientes que apresentam histoplasmose disseminada moderadamente grave a grave devem ser tratados com anfotericina B lipossomal, 3 mg/kg/dia. A terapia pode ser modificada para itraconazol quando o paciente responde ao tratamento, geralmente em poucas semanas, e deve-se continuar por um total de 12 meses. Nos pacientes imunossuprimidos, a terapia com itraconazol, na dose de 200 mg/dia, deve continuar até resolução da imunossupressão. Em pacientes com AIDS, a terapia imunossupressora pode ser interrompida com segurança naqueles que tiveram 1 ano de terapia, que estejam recebendo terapia antirretroviral e cujas contagens de $CD4^+$ sejam superiores a 150 células/μℓ, com HIV indetectável no sangue durante pelo menos 6 meses.

A prevenção da histoplasmose é difícil, visto que pode ocorrer exposição sem o conhecimento da pessoa em áreas altamente endêmicas. Os indivíduos imunossuprimidos devem ser aconselhados a evitar áreas de demolição, exploração de cavernas e limpeza de construções em fazendas ou sótãos. Em um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo de pacientes com AIDS, constatou-se que o itraconazol, na dose de 200 mg/dia, foi efetivo na prevenção da infecção. As recomendações incluem o uso de profilaxia apenas em pacientes com contagens de células $CD4^+$ inferiores a 150/μℓ e que estejam residindo em uma área altamente endêmica, com taxa de histoplasmose de mais de 10 casos por 100 pacientes por ano. Não há recomendações para a profilaxia de outros pacientes imunossuprimidos.

## PROGNÓSTICO

A histoplasmose pulmonar aguda é habitualmente uma doença autolimitada. Em geral, os pacientes que precisam de tratamento respondem prontamente aos agentes antifúngicos. Entretanto a resposta dos pacientes com histoplasmose pulmonar cavitária crônica é, com frequência, precária, sobretudo me razão da doença pulmonar subjacente grave. A fibrose

mediastinal tem prognóstico sombrio, porém a colocação de *stent* intravascular levou a uma melhora em muitos pacientes. Os pacientes com histoplasmose disseminada, até mesmo aqueles com AIDS avançada, em geral respondem prontamente à terapia antifúngica; a maioria das mortes em pacientes imunossuprimidos ocorre quando o estabelecimento do diagnóstico é atrasado. Os pacientes idosos com histoplasmose disseminada progressiva crônica apresentam uma resposta mais lenta, porém habitualmente completa, à terapia.

## COCCIDIOIDOMICOSE

### DEFINIÇÃO

A coccidioidomicose é uma infecção fúngica sistêmica causada por espécies de *Coccidioides*, endêmicas em algumas regiões áridas do hemisfério ocidental (Tabela 316.1).

**Tabela 316.1** Coccidioidomicose: características clínicas e tratamento.

| CARACTERÍSTICA | DESCRIÇÃO |
|---|---|
| Fungos causadores | *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii* |
| Distribuição geográfica primária | Regiões áridas do hemisfério ocidental, incluindo partes do Arizona, Califórnia, Novo México e Washington; oeste do Texas; partes da América Central e da América do Sul |
| Principal via de aquisição | Respiratória (inalação de artroconídios) |
| Principal local da doença | Mais comumente os pulmões; a disseminação para pele, ossos, |

| | |
|---|---|
| | meninges e outras vísceras é incomum, porém grave |
| Infecção oportunista em hospedeiros imunocomprometidos | Pneumonia difusa e infecções disseminadas comuns em pacientes com defeitos dos linfócitos T ou durante a terapia com altas doses de corticosteroides ou com inibidores do TNF-α |
| Fármaco de escolha para a maioria dos pacientes | Não há necessidade de nenhum agente antifúngico para a pneumonia não complicada; fluconazol ou itraconazol para as formas progressivas de infecção |
| Terapia alternativa | Anfotericina B (particularmente na pneumonia difusa ou nas infecções rapidamente progressivas), voriconazol, posaconazol |

## O patógeno

*Coccidioides immitis* e *C. posadasii* são fungos dimórficos classificados como Ascomicetos por homologia dos genes ribossômicos. Em seu estado vegetativo, os micélios com septos verdadeiros amadurecem, produzindo artroconídios, células individuais de aproximadamente 2 a 5 μm de diâmetro. Após a infecção, um artroconídio aumenta para formar uma esférula de até 75 μm de diâmetro e sofre septação interna, produzindo um grande número de endósporos. Quando ocorre ruptura das esférulas, são liberados grupos de endósporos que produzem mais esférulas no tecido infectado ou retornam ao estado de micélio se forem removidas do corpo.

# EPIDEMIOLOGIA

*Coccidioides* pode ser isolado do solo dos baixos desertos do Arizona, de Los Angeles e do Vale Central da Califórnia; de partes de outros estados norte-americanos, incluindo Novo México, Nevada e Texas; e de partes da América Central e América do Sul.[13] Áreas isoladas de endemicidade foram encontradas inesperadamente em outros lugares, como no estado de Washington. Existem regiões endêmicas em áreas áridas que se caracterizam por precipitação moderada, invernos amenos e baixa umidade. Todavia, até mesmo nas áreas mais altamente endêmicas as colônias de fungos são escassas e ocupam apenas uma minúscula fração da área total. Os micélios desenvolvem-se sob a superfície durante os períodos de chuva, e os artroconídios surgem quando a terra seca. As taxas de infecção são maiores durante os meses secos e, em certas ocasiões, acentuadas quando o solo é removido por tempestades de vento ou equipamentos de construção. A exposição a fardos de algodão ou outros fômites contaminados raramente pode resultar em infecção fora das regiões endêmicas. Não foi relatada a transmissão interpessoal da infecção pulmonar e não há necessidade de precauções de isolamento, mesmo em áreas de cuidados agudos. Desde 2013, as espécies de *Coccidioides* não são mais listadas e controladas pelos Centers for Disease Control and Prevention como agentes selecionados.

### Incidência e prevalência

Em geral, o risco anual de infecção nas áreas mais fortemente endêmicas é de 3%, resultando em cerca de 150.000 novas infecções por ano. A doença clínica relatada após a infecção está aumentando. Por exemplo, no período de 1998 a 2011, o número de infecções notificadas aumentou mais de oito vezes. Com uma exposição inusitadamente intensa, como em sítios arqueológicos ou durante manobras militares em regiões endêmicas, pode-se observar o desenvolvimento de infecções na maioria dos indivíduos expostos por apenas alguns dias. De todas as infecções nos EUA, Arizona e Califórnia contribuem com 66 e 31%, respectivamente.

## BIOPATOLOGIA

A inalação de apenas um único artroconídio até o bronquíolo terminal inicia praticamente todas as infecções por coccídios. A proliferação do fungo

provoca inflamação granulomatosa, que está associada a esférulas intactas, bem como inflamação aguda, incluindo eosinófilos, associada à ruptura e proliferação das esférulas. Com frequência, a pneumonia focal está associada à adenopatia hilar ipsilateral; com menos frequência, a infecção causa aumento dos linfonodos peritraqueais, supraclaviculares e cervicais. As lesões que ocorrem em outros locais resultam de disseminação hematogênica, e a maioria torna-se aparente nos primeiros 2 anos após a infecção inicial. Embora a disseminação progressiva ocorra em menos de 1% das infecções, até 8% dos indivíduos com infecção autolimitada apresentam cicatrizes coriorretinianas assintomáticas, o que sugere que a disseminação hematogênica subclínica pode ser frequente. Algumas semanas após a infecção, a imunidade duradoura mediada pelas células T normalmente impede a proliferação do fungo, o que permite a resolução da inflamação e impede a reinfecção no futuro. Entretanto, a infecção é controlada sem esterilização das lesões, e existe a possibilidade de reativação da infecção latente até mesmo muitos anos depois em pacientes cuja imunidade celular se torna deficiente. Os distúrbios de imunodeficiência monogênicos da resposta mediada por IL-12/IFN-γ e pela IL-17 produzida por células T auxiliares podem predispor à coccidioidomicose, assim como à histoplasmose e paracoccidioidomicose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dois terços das infecções são assintomáticos e detectados apenas pelo achado de hipersensibilidade dérmica a antígenos do fungo. Os pacientes que adoecem habitualmente apresentam síndromes pulmonares que, de forma eventual, são autolimitadas. Todavia, alguns pacientes desenvolvem complicações ou formas progressivas de infecção que exibem uma ampla variedade de manifestações, e representam problemas difíceis quanto ao manejo.

### Infecções pulmonares primárias

Os sintomas surgem nos primeiros 5 a 21 dias após a exposição. Nos residentes ou em visitantes recentes do sul do Arizona, a coccidioidomicose responde por cerca de um terço dos casos de pneumonia adquirida na

comunidade. As queixas mais comuns, porém inespecíficas, consistem em febre, perda de peso, fadiga, tosse seca e dor torácica pleurítica. A artralgia de múltiplas articulações sem derrame significativo também é frequente, e é designada como "reumatismo do deserto". Em certas ocasiões, surgem manifestações cutâneas, incluindo exantema maculopapular não pruriginoso de curta duração, eritema multiforme ou eritema nodoso. Essas manifestações artríticas ou dermatológicas são mediadas por imunocomplexos circulantes ou por outros fenômenos imunológicos, e não pela disseminação do fungo, e desaparecem sem destruição dos tecidos. As radiografias de tórax podem não revelar qualquer anormalidade ou podem mostrar infiltrados pulmonares, que são segmentares ou lobares. Com frequência, a adenopatia hilar é um achado característico que pode sugerir linfoma pela sua aparência. Podem ocorrer derrames pleurais peripneumônicos, que em geral desaparecem sem intervenção, embora as culturas de biopsias pleurais habitualmente revelem espécies de *Coccidioides.* A eosinofilia pode ser um achado proeminente nas contagens diferenciais do sangue periférico, e a velocidade de hemossedimentação geralmente está elevada. Com frequência, os sintomas persistem por muitas semanas antes que ocorra claramente melhora, e a doença, em particular o cansaço, pode persistir por meses.

O processo pulmonar primário provoca uma variedade de sequelas. A mais frequente consiste no desenvolvimento de um nódulo pulmonar (Figura 316.2) que tipicamente mede de 1 a 4 cm e se localiza a 5 cm do hilo. Apesar de sua natureza benigna, os nódulos coccidioides podem causar preocupação, em virtude de sua semelhança com massas malignas (ver Capítulos 78 e 182). A tomografia por emissão de pósitrons normalmente é positiva. Por essas razões, o tratamento habitualmente exige aspiração por agulha percutânea ou ressecção.

Outra consequência da coccidioidomicose pulmonar é a cavitação do infiltrado, que ocorre em cerca de 5% dos casos de pneumonia. As cavitações são, em sua maioria, solitárias e de paredes finas, situadas em um lobo superior, próximo à pleura. Em certas ocasiões, podem causar dor, hemoptise ou infiltrados adjacentes. As cavitações podem adquirir micetomas de espécies de *Coccidioides* ou de algum outro fungo colonizador. Raramente, a cavitação sofre ruptura, formando um

piopneumotórax. Na metade das vezes, trata-se do primeiro sintoma de infecção por coccídios e normalmente ocorre em homens jovens saudáveis nos demais aspectos. A presença de um nível hidroaéreo no espaço pleural, detectável por radiografia, frequentemente ajuda a diferenciar esse problema de um pneumotórax espontâneo. A ressecção cirúrgica imediata da cavitação constitui o tratamento preferido dessa complicação. A complicação pulmonar menos comum consiste em infecção fibrocavitária persistente, que progride para o comprometimento de ambos os pulmões.

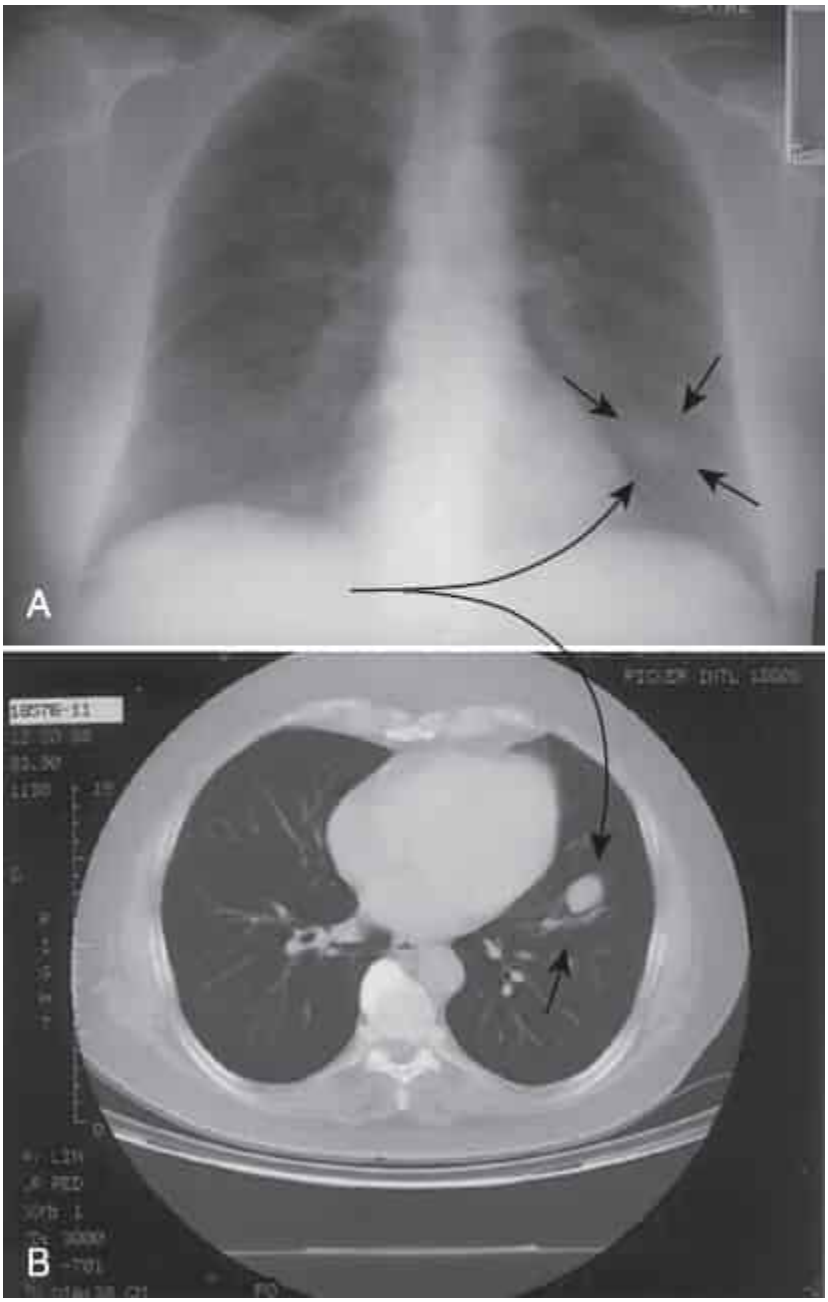


**FIGURA 316.2** **Coccidioidomicose. A.** Nódulo benigno secundário à coccidioidomicose (*setas*). **B.** Tomografia computadorizada do nódulo mostrado em A (*setas*).

## Disseminação extrapulmonar

A coccidioidomicose em pacientes com deficiências da imunidade celular, como receptores de órgãos sólidos, pacientes que recebem terapia

imunossupressora, indivíduos com AIDS ou linfoma e mulheres durante o terceiro trimestre de gravidez, resulta habitualmente em disseminação extrapulmonar. As mutações dos genes para gamainterferona ou receptor de interleucina-12 também predispõem os indivíduos à disseminação. Todavia, a infecção disseminada ocorre em alguns pacientes que não apresentam doença subjacente nem manifestam uma suscetibilidade aumentada a outras infecções. A infecção disseminada é mais provável nos homens do que nas mulheres e em indivíduos de determinada ascendência, como africanos, filipinos ou nativos americanos, em comparação com brancos. As localizações mais comuns das lesões disseminadas incluem a pele (pápulas cutâneas ou abscessos subcutâneos), as articulações (particularmente o joelho) e os ossos. A coccidioidomicose espinal afeta mais frequentemente segmentos da coluna (em geral, torácica e lombar) e pode causar abscessos epidurais ou paravertebrais.[14] Além da terapia com azóis (ver adiante), a instabilidade espinal e o comprometimento neurológico são indicações cirúrgicas para descompressão e fusão. Essas infecções podem produzir uma ou muitas lesões e, com frequência, são de apresentação subaguda ou crônica. Em pacientes amplamente imunossuprimidos, as infecções por coccídios podem ser mais fulminantes, com detecção de fungemia por hemoculturas e desenvolvimento de infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos. Embora os rins e a bexiga raramente possam ser acometidos, *Coccidioides* pode ser isolado de amostras concentradas de urina, em razão da disseminação focal para a próstata. Diferentemente da histoplasmose, é raro que o sistema digestório seja acometido na coccidioidomicose.

## DIAGNÓSTICO

A infecção pregressa por espécies de *Coccidioides* pode ser detectada por teste cutâneo para hipersensibilidade tardia.[15] O diagnóstico é definitivamente estabelecido pelo isolamento de espécies de *Coccidioides* a partir de amostras clínicas. No exame direto de amostras respiratórias ou tecido, as esférulas aparecem como grandes estruturas com paredes refringentes e organização interna; são também observadas em preparações histológicas coradas pela hematoxilina-eosina, prata ou ácido periódico de Schiff. A coloração de Gram não detecta as esférulas. Em cultura, o

crescimento dos micélios é frequentemente evidente na primeira semana de incubação, e o uso de sonda de DNA com *kits* comerciais disponíveis possibilita a rápida identificação do gênero. O isolamento de espécies de *Coccidioides* pode ser difícil em pacientes que apresentam apenas secreções respiratórias escassas associadas à pneumonia inicial, bem como do líquido cerebrospinal (LCS) de pacientes com meningite.

O diagnóstico presuntivo de coccidioidomicose baseia-se, com frequência, na detecção de anticorpos específicos no soro. Nas primeiras semanas da infecção inicial, detecta-se um anticorpo do tipo precipitina (IgM), por técnicas de imunodifusão. Mais tarde, surgem anticorpos do tipo fixadores do complemento (IgG). Entretanto, esses testes podem fornecer resultados falso-negativos em até metade das vezes durante as primeiras semanas da doença. Do ponto de vista quantitativo, as concentrações de anticorpos fixadores do complemento são mais elevadas nas infecções mais extensas e diminuem em pacientes cujas infecções são controladas. Uma maneira importante de estabelecer o diagnóstico de meningite por *Coccidioides* consiste na detecção do antígeno do fungo ou de anticorpos de fixação do complemento no LCS, juntamente com outras anormalidades, como leucocitose, elevação da concentração de proteínas ou baixa concentração de glicose. A eosinofilia do LCS pode sugerir coccidioidomicose, porém nem sempre está presente. Dispõe-se também de *kits* comerciais de imunoensaios enzimáticos mais recentes, que geralmente são mais sensíveis do que os testes sorológicos mais antigos; todavia, em certas ocasiões, produzem resultados falso-positivos. Algumas vezes são encontrados antígenos coccidioides na urina ou no soro de pacientes com infecção disseminada. Foi desenvolvido um ensaio de reação em cadeia da polimerase em tempo real, quantitativo e específico para o gênero *Coccidioides* para o diagnóstico precoce de coccidioidomicose. Em 2014, um teste cutâneo para *Coccidioides* tornou-se clinicamente disponível; quando positivo, indica infecção passada.

## TRATAMENTO

O papel da terapia antifúngica nas infecções primárias não complicadas não está bem-estabelecido, visto que não foram

realizados ensaios clínicos para determinar se o tratamento reduz o curso dos sintomas ou diminui a probabilidade de complicações.[16] Entretanto, o valor do tratamento é evidente em pacientes com doença progressiva. Como muitas infecções por *Coccidioides* são crônicas, o tratamento inicial frequentemente consiste em agentes antifúngicos azóis por via oral, como fluconazol e itraconazol.[17] As respostas a esses dois fármacos são semelhantes, porém o itraconazol é preferido em pacientes com infecções ósseas. As doses desses azóis são de 400 mg/dia ou mais, e o tratamento é habitualmente mantido por 1 ano ou mais. São obtidas respostas satisfatórias em cerca de dois terços dos pacientes. O fluconazol é uma terapia efetiva para a meningite por *Coccidioides* e reduziu acentuadamente o número de pacientes tratados com anfotericina B intratecal. Infelizmente, a interrupção da terapia com azóis é, com frequência, seguida de recorrência dos sintomas, em particular em pacientes com meningite por *Coccidioides*. Por conseguinte, muitos pacientes precisam de terapia prolongada ou até mesmo por toda a vida para controlar a atividade da doença. As evidências limitadas disponíveis para os antifúngicos azóis mais recentes (voriconazol, posaconazol) indicam que eles também são efetivos em alguns pacientes e, algumas vezes, úteis nas infecções refratárias. A anfotericina B continua sendo uma escolha racional quando o tratamento com antifúngicos azóis fracassa. As doses diárias variam de 0,4 a 1 mg/kg para a formulação de desoxicolato original e de até 5 mg/kg/dia para as formulações lipídicas mais recentes. Em certas ocasiões, no paciente com rápida progressão da doença, uma formulação de anfotericina B pode produzir uma resposta terapêutica mais rápida e, portanto, constitui a terapia inicial preferida. Além dos agentes antifúngicos, a remoção cirúrgica do tecido necrótico pode ser essencial para controlar o dano progressivo de lesões específicas.

## PROGNÓSTICO

Após a resolução da infecção inicial, a maioria dos pacientes mantém uma imunidade permanente, e as infecções após reexposição são raras. Entretanto, a interrupção dos sintomas é obtida sem erradicação completa de *Coccidioides*, e a recorrência da infecção original muitos anos após esse episódio constitui um risco bem reconhecido para imunossupressão profunda intercorrente. O retratamento de pacientes que apresentam doença reumática com modificadores da resposta biológica ou fármacos antirreumáticos modificadores da doença após coccidioidomicose parece ser seguro para alguns pacientes. Em pacientes nos quais não é possível controlar a infecção inicial, a doença normalmente segue uma evolução prolongada. Embora a infecção seja mais debilitante do que fatal, pode ocorrer insuficiência respiratória fulminante; se não for tratada, a meningite por *Coccidioides* quase sempre será fatal em 2 anos.

## ESPOROTRICOSE

### DEFINIÇÃO

A esporotricose é uma infecção subaguda ou crônica, habitualmente localizada em estruturas cutâneas ou linfocutâneas, embora possa ocorrer infecção pulmonar, osteoarticular e disseminada em pacientes com estados variáveis de imunodeficiência.

### O patógeno

As espécies de *Sporothrix* são fungos dimórficos térmicos. No ambiente, a temperaturas inferiores a 35 a 37°C, o microrganismo é um bolor e produz conídios, a forma infecciosa. Nos tecidos e a 35 a 37°C, as espécies de *Sporothrix* assumem a fase de levedura.

### EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Sporothrix* são encontradas em todo o mundo, em climas que variam de temperados a tropicais.[18] O microrganismo é encontrado em uma variedade de nichos ambientais, incluindo solo, esfagno, feno, madeira em decomposição e outras vegetações. A infecção é observada quase

totalmente em indivíduos cuja ocupação, lazer ou condições de habitação os colocam em contato com o microrganismo no meio ambiente. Os casos de esporotricose são, em sua maioria, esporádicos, porém já foram descritos surtos. Um surto extenso, que ocorreu durante muitos anos no Rio de Janeiro, acometendo principalmente crianças e mulheres, foi atribuído a gatos domésticos infectados.

## BIOPATOLOGIA

A infecção quase sempre é adquirida pela inoculação de conídios e permanece localizada nas estruturas cutâneas, subcutâneas e linfáticas imediatas e contíguas. A inalação de conídios ocorre menos comumente e resulta em esporotricose pulmonar e raramente disseminada. A resposta típica do hospedeiro à infecção por *Sporothrix* consiste em uma reação neutrofílica e granulomatosa mista. A imunidade celular é importante na contenção da infecção. Em indivíduos que apresentam doenças subjacentes, incluindo alcoolismo, diabetes melito e doença pulmonar obstrutiva crônica, as espécies de *Sporothrix* têm mais tendência a acometer estruturas osteoarticulares e pulmões. Observa-se a ocorrência de disseminação generalizada em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), embora seja um evento claramente raro em hospedeiros normais.[19]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Linfocutâneas

Dias a semanas após a inoculação de conídios de espécies de *Sporothrix*, aparece uma lesão papular no local de inoculação; essa lesão torna-se nodular e, com frequência, ulcera (Figura 316.3). A drenagem não é macroscopicamente purulenta, e a lesão não é extremamente dolorosa. Ocorrem lesões semelhantes ao longo da distribuição linfática, proximal à lesão primária. As lesões cutâneas fixas verrucosas ou ulcerativas não exibem extensão linfática. O diagnóstico diferencial de esporotricose linfocutânea inclui infecções por *Nocardia* (ver Capítulo 314); infecções por micobactérias atípicas (ver Capítulo 309), particularmente

*Mycobacterium marinum*; infecções por *Leishmania brasiliensis* (ver Capítulo 327); e tularemia (ver Capítulo 295).

## Viscerais e osteoarticulares

A esporotricose pulmonar ocorre com mais frequência em homens de meia-idade que apresentam doença pulmonar crônica e abuso de álcool. É comum a ocorrência de febre, sudorese noturna, perda de peso, fadiga, dispneia, tosse, escarro purulento e hemoptise. As radiografias de tórax revelam cavidades unilaterais ou bilaterais dos lobos superiores, com quantidades variáveis de fibrose e lesões nodulares. A doença simula a tuberculose por reativação. A esporotricose osteoarticular é encontrada com mais frequência em homens de meia-idade e ocorre mais frequentemente em etilistas. As articulações mais comumente acometidas são joelho, cotovelo, punho e tornozelo. Foi relatada a ocorrência de bursite isolada, tenossinovite e síndromes de compressão de nervos. A inoculação local pode ser seguida de infecção osteoarticular; todavia, na maioria dos pacientes, isso ocorre secundariamente à disseminação hematogênica. A esporotricose disseminada, que se manifesta por lesões cutâneas ulcerativas disseminadas, com ou sem comprometimento visceral, é incomum; a maioria dos casos foi relatada em pacientes com infecção avançada pelo HIV.

**FIGURA 316.3 Esporotricose linfocutânea.** A lesão no local de inoculação ulcerou. (De Watanakunakorn C. Photoquiz. *Clin Infect Dis.* 1996;22:765.)

## DIAGNÓSTICO

O método mais efetivo para estabelecer o diagnóstico de esporotricose consiste no crescimento de espécies de *Sporothrix* em cultura de material aspirado de uma lesão, amostra de biopsia de tecido, escarro ou líquido corporal. O crescimento da fase de bolor do microrganismo é evidente em poucos dias. O exame histopatológico do material de biopsia mostra um processo granulomatoso e piogênico misto; com frequência, os microrganismos estão presentes em pequenas quantidades e, em geral, não são visualizados. A sorologia é oferecida por alguns laboratórios de referência, porém não é padronizada. O teste de reação em cadeia da polimerase, obtido em um laboratório de referência de fungos, tem sido utilizado para confirmar o diagnóstico.[20]

## TRATAMENTO

Como a esporotricose é uma infecção localizada subaguda a crônica, são preferidos os agentes antifúngicos orais; a anfotericina B é reservada para as infecções viscerais graves.[21] A

Infectious Diseases Society of America publicou diretrizes para o tratamento da esporotricose. O itraconazol é o fármaco de escolha para a esporotricose linfocutânea. A dose habitual é de 200 mg/dia, e o tratamento deve continuar por várias semanas após o desaparecimento de todas as lesões, o que ocorre geralmente em 3 a 6 meses. A solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) tem sido utilizada no tratamento da esporotricose há quase um século. A dose inicial é de 5 a 10 gotas, 3 vezes/dia, em água ou suco, com aumento da dose no decorrer de um período de várias semanas, até um máximo de 40 a 50 gotas, 3 vezes/dia. A SSKI tem muitos efeitos colaterais, incluindo edema das glândulas salivares, gosto metálico, exantema e febre; a única vantagem é o seu baixo custo. O fluconazol é menos efetivo do que o itraconazol; entretanto, em pacientes ocasionais, pode ser utilizado em uma dose de 400 a 800 mg/dia. O voriconazol não é ativo contra espécies de *Sporothrix*, e dispõe-se de uma experiência mínima com o uso do posaconazol.

A esporotricose osteoarticular e a esporotricose pulmonar são habitualmente tratadas com itraconazol, 200 mg, 2 vezes/dia, durante 1 a 2 anos. Outros azóis são menos efetivos, e a SSKI é ineficaz. Em um paciente em estado grave com esporotricose pulmonar, deve-se utilizar uma formulação lipídica de anfotericina B como terapia inicial, em uma dose de 3 a 5 mg/kg/dia. Quando o paciente já demonstra melhora, o fármaco pode ser substituído por itraconazol. Uma formulação lipídica de anfotericina B, em uma dose de 3 a 5 mg/kg/dia, constitui o fármaco de escolha na esporotricose disseminada. O tratamento pode ser modificado para o itraconazol, na dose de 200 mg 2 vezes/dia, após estabilização do paciente. Os pacientes com infecção pelo HIV e esporotricose disseminada devem continuar o tratamento de manutenção com itraconazol durante toda a vida, em uma dose de 200 mg/dia.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico em pacientes com esporotricose cutânea ou linfocutânea é excelente. Obtém-se uma cura em quase todos os pacientes. As formas extracutâneas de esporotricose não respondem bem ao tratamento, em parte pela demora no estabelecimento do diagnóstico e, em parte, em decorrência da identificação frequente de doenças subjacentes nesses pacientes. O prognóstico da esporotricose disseminada em pacientes com infecção pelo HIV melhorou nesses últimos anos com o tratamento antirretroviral efetivo.

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE

### DEFINIÇÃO

A paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana) é uma micose subaguda a crônica, endêmica na América Central e na América do Sul. A doença caracteriza-se sobretudo por lesões pulmonares, das mucosas e cutâneas, porém ocorre também doença disseminada.

#### O patógeno

*Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii* são fungos dimórficos térmicos. No ambiente e a temperaturas inferiores abaixo de 35°C, os microrganismos crescem na forma de bolor. Nos tecidos e a 37°C *in vitro*, o microrganismo assume a forma de levedura, com múltiplas células-filhas de base estreita ligadas à célula-mãe.

### EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Paracoccidioides* são encontradas apenas em áreas úmidas da América Central e da América do Sul. Mais de 80% dos casos ocorrem no Brasil. O solo é o suposto nicho ecológico dessas espécies. A doença é mais prevalente em homens de meia-idade a idosos de áreas rurais. Embora a doença classicamente se desenvolva mais tarde durante a vida, é provável que a exposição inicial ocorra muitos anos antes. Casos observados em áreas fora das Américas Central e do Sul foram todos associados a uma residência anterior dos indivíduos na área endêmica.

## BIOPATOLOGIA

A paracoccidioidomicose desenvolve-se após a inalação de conídios aerossolizados encontrados no ambiente. Após alcançar os alvéolos, a fase de micélio converte-se em fase de levedura. Na maioria dos pacientes, as manifestações da doença não surgem por ocasião da infecção inicial. A imunidade celular parece constituir sobretudo o mecanismo de defesa do hospedeiro contra *P. brasiliensis*. O quadro histopatológico inclui respostas tanto neutrofílicas quanto granulomatosas. Em pacientes infectados pelo HIV e em outros pacientes imunossuprimidos, a paracoccidioidomicose manifesta-se como infecção amplamente disseminada. À semelhança da histoplasmose e da coccidioidomicose, os pacientes com paracoccidioidomicose podem apresentar um distúrbio de imunodeficiência monogênico subjacente envolvendo a via de IL-12/IFN-γ.[22] A reativação da infecção latente adquirida há anos constitui a suposta patogenia da maioria dos casos da forma adulta crônica da paracoccidioidomicose e dos casos que aparecem anos após o paciente ter deixado a área endêmica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Paracoccidioidomicose aguda-subaguda (juvenil)

A forma aguda-subaguda da paracoccidioidomicose ocorre em menos de 10% dos pacientes. Trata-se de uma doença do sistema reticuloendotelial, com ampla disseminação para fígado, baço, linfonodos e medula óssea.[23] Normalmente, os pacientes com menos de 30 anos apresentam essa forma de paracoccidioidomicose; entretanto, os adultos de idade mais avançada, particularmente os que são imunossuprimidos, também podem manifestar esse tipo de doença rapidamente progressiva. Em pacientes com infecção pelo HIV, ocorre progressão rápida com múltiplas lesões cutâneas, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, comprometimento pulmonar grave e hipoxemia.

### Paracoccidioidomicose crônica (do adulto)

A paracoccidioidomicose crônica é lentamente progressiva ao longo de muitos anos e constitui a forma observada em mais de 90% dos pacientes.

O comprometimento pulmonar é proeminente e, na clínica, simula tuberculose e outras pneumonias fúngicas crônicas. Nas radiografias, são observadas lesões nodulares, intersticiais ou cavitárias, que tendem a se localizar nos campos pulmonares médio e inferior. Muitos pacientes também apresentam lesões mucosas ulcerativas ou nodulares, sobretudo na parte anterior das narinas, na cavidade oral e na laringe; essas lesões são lentamente destrutivas e podem levar a disfonia e estenose das vias respiratórias. As lesões cutâneas, particularmente na face, também são comuns e podem ser papulares, nodulares, ulcerativas ou semelhantes a placas. As lesões mucocutâneas precisam ser diferenciadas da leishmaniose mucocutânea e do carcinoma espinocelular.[24] Foi relatada a ocorrência de comprometimento suprarrenal em mais de 90% dos casos de necropsia, porém a insuficiência adrenocortical só é observada em cerca da metade dos casos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da paracoccidioidomicose é estabelecido pelo crescimento de *P. brasiliensis* em cultura. O microrganismo pode levar até 4 semanas para crescer. Em pacientes em estado grave, o exame direto dos líquidos corporais, do escarro ou do material purulento tratados com hidróxido de potássio ou coloração fluorescente de calcoflúor, ou o exame histopatológico de amostras de biopsia de tecido podem fornecer um diagnóstico presuntivo. A aparência característica do *P. brasiliensis* consiste em células de levedura de paredes espessas, que apresentam múltiplas células-filhas de levedura em brotamento de base estreita e ligadas circunferencialmente – um aspecto morfológico distinto comparado ao timão de um navio.

Dispõe-se de uma variedade de ensaios de imunodifusão, imunoensaios enzimáticos e ensaios de fixação do complemento em áreas endêmicas, porém sua sensibilidade e especificidade variam enormemente. O ensaio de imunodifusão parece ser o mais útil. Foi relatado que o teste de reação em cadeia da polimerase apresenta altas sensibilidade e especificidade.

## TRATAMENTO

O itraconazol (200 mg/dia durante 6 a 12 meses) constitui o fármaco de escolha para o tratamento da paracoccidioidomicose. O cetoconazol, em uma dose de 200 a 400 mg/dia, durante 1 ano, é efetivo e menos caro do que o itraconazol, porém a incidência de efeitos colaterais é maior, e ocorrem recidivas com mais frequência em comparação com o itraconazol. O fluconazol é menos efetivo e não deve ser utilizado. Em um estudo-piloto aberto e randomizado, foi constatado que o voriconazol é tão efetivo quanto o itraconazol, e existem alguns relatos do uso bem-sucedido de posaconazol e isavuconazol.[25] As sulfonamidas têm sido utilizadas durante anos no tratamento da paracoccidioidomicose e constituem a forma de tratamento mais barata. Entretanto, as taxas de recidiva são maiores em comparação com os azóis. A anfotericina B é efetiva, porém raramente utilizada, exceto em pacientes imunossuprimidos com doença disseminada potencialmente fatal. Os pacientes infectados pelo HIV têm sido tratados, em sua maioria, com anfotericina B como tratamento inicial, seguido de terapia supressora com itraconazol ou sulfametoxazol-trimetoprima durante toda a vida.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com paracoccidioidomicose apresentam uma excelente resposta à terapia antifúngica. Os que apresentam comprometimento pulmonar extenso por ocasião do diagnóstico correm alto risco de fibrose progressiva, apesar da terapia antifúngica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e357-e366.

2. Castillo CG, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:247-264.
3. Walkty A, Keynan Y, Karlowsky J, et al. Central nervous system blastomycosis diagnosed using the MVista Blastomyces quantitative antigen enzyme immunoassay test on cerebrospinal fluid: a case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90: 102-104.
4. Frost HM, Novicki TJ. Blastomyces antigen detection for diagnosis and management of blastomycosis. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3660-3662.
5. McBride JA, Gauthier GM, Klein BS. Clinical manifestations and treatment of blastomycosis. *Clin Chest Med*. 2017;38:435-449.
6. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, et al. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:207-227.
7. Lee PP, Lau YL. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. *Front Immunol*. 2017;8:1-22.
8. Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A, et al. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. 2018;18:1-14.
9. Di Mango AL, Zanetti G, Penha D, et al. Endemic pulmonary fungal diseases in immunocompetent patients: an emphasis on thoracic imaging. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13:263-277.
10. Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1612-1620.
10b. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-550.

11. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, et al. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clin Infect Dis*. 2016;62:896-902.
12. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2017;38:412-415.
13. McCotter OZ, Benedict K, Engelthaler DM, et al. Update on the epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol*. 2019;57:S30-S40.
14. Martinez-Del-Campo E, Kalb S, Rangel-Castilla L, et al. Spinal coccidioidomycosis: a current review of diagnosis and management. *World Neurosurg*. 2017;108:69-75.
15. Gabe LM, Malo J, Knox KS. Diagnosis and management of coccidioidomycosis. *Clin Chest Med*. 2017;38:417-433.
16. Thompson GR 3rd, Lewis JS 2nd, Nix DE, et al. Current concepts and future directions in the pharmacology and treatment of coccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2019;57:S76-S84.
17. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Executive summary: 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:717-722.
18. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol*. 2015;53:3-14.
19. Moreira JA, Freitas DF, Lamas CC. The impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: a systematic review. *Infection*. 2015;43:267-276.
20. Rodriguez-Brito S, Camacho E, Mendoza M, et al. Differential identification of *Sporothrix* spp. and *Leishmania*

spp. by conventional PCR and qPCR in multiplex format. *Med Mycol*. 2015;53:22-27.
21. García Carnero LC, Lozoya Pérez NE, González Hernández SE, et al. Immunity and treatment of sporotrichosis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4:1-14.
22. Schimke LF, Hibbard J, Martinez-Barricarte R, et al. Paracoccidioidomycosis associated with a heterozygous STAT4 mutation and impaired IFN-γ immunity. *J Infect Dis*. 2017;216:1623-1634.
23. Marques de Macedo P, Almeida-Paes R, Freitas DFS, et al. Acute juvenile paracoccidioidomycosis: a 9-year cohort study in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-4.
24. Trindade AH, Meira HC, Pereira IF, et al. Oral paracoccidioidomycosis: retrospective analysis of 55 Brazilian patients. *Mycoses*. 2017;60:521-525.
25. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:715-740.

**Um homem de 26 anos, de Michigan, sofreu um acidente de motocicleta; foi arremessado e raspou o ombro esquerdo na sujeira do solo. Duas semanas depois, surge uma lesão nodular no local da lesão. Essa lesão sofre ulceração e, em seguida, aparecem várias outras lesões nodulares proximais à lesão inicial, que se tornam ulceradas, no decorrer das 3 semanas seguintes. O paciente não apresenta sinais nem sintomas sistêmicos de**

**infecção. Qual é o microrganismo mais provável causador dessa infecção?**

- A. *Leishmania brasiliensis*.
- B. *Mycobacterium marinum*.
- C. *Nocardia asteroids*.
- D. *Sporothrix schenckii*.

Concluir questão

**Para considerar a possibilidade de um diagnóstico de paracoccidioidomicose, deve-se obter uma história de residência:**

- A. No Oriente Médio.
- B. Na América do Sul.
- C. No Sudeste Asiático.
- D. Na América do Norte.
- E. Na África.

Concluir questão

**Um homem de 72 anos, de Kentucky, que apresenta enfisema e doença da artéria coronária, procura assistência médica. Ele tem febre, sudorese noturna, perda de peso de 9 kg, tosse e produção de escarro com hemoptise ocasional nos últimos 4 a 5 meses. A radiografia de tórax revela infiltrados cavitários bilaterais nos lobos superiores e alterações enfisematosas. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Coccidioidomicose.
- B. Esporotricose.
- C. Blastomicose.
- D. Histoplasmose.

Concluir questão

**Um homem de 64 anos, do Michigan Superior, anteriormente saudável, desenvolve duas lesões cutâneas na face e uma na coxa, no final do verão. Lembra-se de que passou vários dias com sensação febril, mialgias e tosse seca poucas semanas antes do aparecimento das primeiras lesões cutâneas. No início do verão, limpou o matagal em volta de sua casa. Ao exame físico, o paciente apresenta três lesões verrucosas indolores, duas das quais têm áreas puntiformes que drenam uma pequena**

**quantidade de material purulento na face e na coxa esquerda. A radiografia de tórax revela um infiltrado no lobo posterior esquerdo. A biopsia de uma das lesões cutâneas mostra uma resposta tecidual piogranulomatosa e corantes especiais revelam a presença de leveduras de paredes espessas com uma única célula-filha em brotamento de base larga. A etiologia mais provável das lesões cutâneas e do infiltrado pulmonar desse paciente é:**

- A. Coccidioidomicose.
- B. Histoplasmose.
- C. Blastomicose.
- D. Esporotricose.
- E. Criptococose.

Concluir questão

**Um paciente em Seattle, Washington, é diagnosticado com pneumonia adquirida na comunidade, que ocorreu 2 semanas após assistir a uma conferência de negócios em Phoenix, Arizona. A probabilidade de que a etiologia da infecção seja *Coccidioides* é de:**

- A. 80%.

- B. 30%.
- C. 15%.
- D. 5%.
- E. Menos de 1%.

Concluir questão

317

# CRIPTOCOCOSE

CAROL A. KAUFFMAN E SHARON C-A CHEN

## DEFINIÇÃO

A criptococose ocorre com mais frequência, em indivíduos imunossuprimidos, particularmente naqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A manifestação clínica mais comum consiste em meningite, porém ocorre também comprometimento pulmonar, bem como acometimento de outros órgãos.[1]

### O patógeno

*Cryptococcus neoformans* – e, com muito menos frequência, *Cryptococcus gattii* – são as espécies predominantes de *Cryptococcus* que causam infecções em seres humanos. No ambiente, existem espécies de *Cryptococcus* na forma de leveduras, que têm cápsulas mínimas e são facilmente aerossolizadas e inaladas. Nos tecidos, as leveduras são envolvidas por uma grande cápsula de polissacarídeo, que é um importante fator de virulência. *Cryptococcus neoformans* é encontrado no solo e cresce bem em excrementos de aves que têm elevado teor de nitrogênio. *Cryptococcus gattii* é mais restrito geograficamente, porém a sua distribuição aumentou nessa última década. Muitos casos são ainda observados na Austrália e no Sudeste Asiático, onde o nicho ecológico do organismo é a árvore de eucalipto; entretanto, são também relatados casos no Brasil, no noroeste do Pacífico e em outras áreas da América do Norte. A maior parte deste capítulo concentra-se em *C. neoformans*.

## EPIDEMIOLOGIA

Antes da ampla disponibilidade da terapia antirretroviral (TARV), a criptococose acometia 5 a 10% dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), quase sempre aqueles com contagens de células CD4 inferiores a 50 células/μℓ. A criptococose é, agora, observada menos comumente na Europa e na América do Norte nessa população, porém é extremamente comum na África, onde a sua prevalência entre pacientes infectados pelo HIV é estimada em até 30%.[2]

Na população sem AIDS, a criptococose é uma infecção oportunista frequente em pacientes que foram submetidos a transplante de órgãos sólidos, naqueles tratados com corticosteroides e outras terapias imunossupressoras ou em pacientes que apresentam doenças subjacentes, como diabetes melito, insuficiência renal, cirrose ou doença pulmonar crônica. Em alguns pacientes, o único fator de risco parece ser a idade avançada. Em todas as séries de casos relatadas, com exceção daquelas que tratam apenas de pacientes com infecção pelo HIV, cerca de 20% dos casos não têm doença subjacente conhecida. Com frequência, *C. gattii* provoca doença em hospedeiros normais.

## BIOPATOLOGIA

O microrganismo é inalado do ambiente; de início, causa infecção pulmonar. Nesse estágio, a principal defesa do hospedeiro consiste em fagocitose e destruição do patógeno por macrófagos e neutrófilos, em um processo dependente do complemento. As células *natural killer* também têm a capacidade de matar o microrganismo. Todavia, em última análise, a imunidade de células T constitui o determinante mais importante do hospedeiro para limitar a replicação de *C. neoformans*. Na maioria dos hospedeiros normais, o microrganismo permanece localizado nos pulmões e não provoca infecção sintomática. É provável que alguns microrganismos existam dentro de granulomas subpleurais encapsulados em muitos pacientes que tiveram infecção pulmonar. Se o hospedeiro se tornar imunossuprimido, o microrganismo pode então sofrer reativação e disseminar-se para outros locais. *Cryptococcus neoformans* é claramente neurotrópico, e a principal manifestação da doença consiste em meningoencefalite. Entretanto, é provável que ocorra disseminação para

muitos órgãos, particularmente em indivíduos com deficiência da imunidade de células T.

Os fatores de virulência de *C. neoformans* incluem a cápsula, que exige opsonização para a sua fagocitose eficiente, e a produção de melanina, que demonstrou ocorrer *in vivo* e que permite ao organismo resistir à morte intracelular. Esses dois fatores podem ajudar a explicar a virulência dos criptococos quando alcançam o sistema nervoso central (SNC). Os níveis de anticorpos e de complemento são baixos no encéfalo, de modo que a fagocitose do organismo é mínima. O tecido cerebral fornece altas concentrações de substratos, como catecolaminas, para os sistemas enzimáticos de fenol oxidase de *C. neoformans* que produzem melanina, auxiliando, assim, a sobrevivência dos criptococos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Infecção do sistema nervoso central

A infecção do SNC constitui a manifestação mais comum da criptococose. O quadro típico consiste em meningoencefalite subaguda a crônica. Em geral, os pacientes apresentam cefaleia cada vez mais intensa no decorrer de um período de várias semanas, embora alguns pacientes manifestem a cefaleia ao longo de vários dias. Outros sinais e sintomas incluem rigidez de nuca, letargia, alterações da personalidade, confusão, anormalidades visuais (fotofobia, diplopia, diminuição da acuidade visual, papiledema, paralisias de nervos extraoculares), náuseas e vômitos. Com menos frequência, ocorrem perda auditiva, ataxia e crises convulsivas. Ocorre febre apenas em cerca da metade dos pacientes. Os pacientes idosos com meningite criptocócica podem apresentar apenas demência, sem outros achados neurológicos. Os pacientes com AIDS frequentemente apresentam sintomas sutis do SNC, porém apresentam, em geral, febre e outros sintomas constitucionais, e manifestam rapidamente sinais de disseminação.[3]

### Infecção pulmonar

Em pacientes não infectados pelo HIV, o fator de risco subjacente mais comum para a infecção criptocócica pulmonar[4] é a doença pulmonar

obstrutiva crônica, seguida do uso de corticosteroides e transplante de órgãos sólidos. *Cryptococcus neoformans* pode ser meramente um colonizador das vias respiratórias em alguns pacientes; em outros, a infecção sintomática, manifestada por febre, tosse e dispneia, exige tratamento com agente antifúngico. A lesão típica observada na criptococose pulmonar é um nódulo pleural. Entretanto, foi observada a ocorrência de pneumonite difusa, múltiplas lesões nodulares, lesões cavitárias, lesões semelhantes a massas e infiltrados pulmonares difusos na criptococose pulmonar. Os pacientes com infecção avançada pelo HIV têm tendência a apresentar infiltrados difusos, que podem progredir rapidamente para a insuficiência respiratória aguda. Todos os pacientes imunossuprimidos que apresentam criptococose pulmonar e todos aqueles com quaisquer sintomas do SNC devem ser submetidos à punção lombar para descartar a possibilidade de meningite. Continua havendo controvérsia sobre a necessidade de punção lombar em hospedeiros normais com criptococose pulmonar isolada e com teste negativo de antígeno sérico.

### Comprometimento de outros órgãos

Foi relatado que *C. neoformans* infecta a maioria dos órgãos durante o curso da infecção disseminada, particularmente em pacientes com AIDS. As lesões cutâneas constituem um indício proeminente de disseminação, embora possa ocorrer criptococose cutânea isolada em receptores de transplante de órgãos, bem como em receptores imunocompetentes. Foi relatada a ocorrência de pápulas semelhantes ao molusco contagioso (ver Capítulo 410) ou de exantema acneiforme, nódulos, úlceras, placas, fístulas e celulite. Pode ocorrer comprometimento focal na próstata e em outros órgãos do sistema geniturinário, em estruturas osteoarticulares, nas mamas e nos olhos, na laringe e em outras estruturas da cabeça e do pescoço. A próstata, em particular, demonstrou ser um santuário a partir do qual os criptococos persistentes podem se disseminar posteriormente.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de criptococose é estabelecido quando a levedura cresce em cultura. As amostras apropriadas para cultura incluem líquido cerebrospinal

(LCS), sangue, escarro, material de lesões cutâneas e outros líquidos corporais ou tecidos que aparentemente estão infectados. O organismo cresce em vários dias na maioria dos meios de ágar convencionais. A maior parte dos sistemas de hemocultura automatizados possibilita o rápido crescimento de *C. neoformans.* A visualização da cápsula e a realização de alguns testes simples possibilitam a diferenciação de *C. neoformans* de outras leveduras. A biopsia de tecido mostra uma levedura de 5 a 10 μm circundada por uma cápsula. O diagnóstico definitivo da criptococose pode ser estabelecido por meio da coloração de mucicarmina, que cora seletivamente a cápsula polissacarídica de rosa intenso. No LCS ou em outros líquidos corporais, a coloração com tinta nanquim é útil, visto que possibilita a visualização das células de levedura em brotamento, circundadas pela grande cápsula; entretanto, a obtenção de um teste negativo não exclui a possibilidade de diagnóstico de criptococose (sensibilidade de aproximadamente 50% na meningoencefalite criptocócica).

O teste de aglutinação em látex para o antígeno polissacarídico criptocócico (CRAG) é um exame diagnóstico altamente sensível e específico. O CRAG é positivo no LCS de quase 100% e no do soro de cerca de 75% dos pacientes com meningite.[5] Nos pacientes com AIDS, o CRAG sérico é quase sempre positivo e constitui uma excelente ferramenta de rastreamento. Nesses pacientes, os títulos no LCS e no soro estão excepcionalmente elevados, em razão da enorme carga dos organismos. Em pacientes sem AIDS que apresentam criptococose pulmonar, o ensaio do CRAG é positivo em apenas 25 a 50% dos casos. Os resultados falso-positivos com o ensaio CRAG são incomuns, porém foram relatados em pacientes com infecções causadas por *Trichosporon asahii*, em razão de antígenos de reação cruzada compartilhados por ambos os fungos.

Uma técnica mais recente, a análise de fluxo lateral (LFA) para a detecção do antígeno polissacarídico criptocócico, foi desenvolvida como ensaio de tira reagente, semelhante aos testes de gravidez; ela pode ser realizada no soro ou no LCS no local de assistência por médicos que cuidam do paciente. Essa técnica demonstrou ser tão específica e sensível quanto o teste do CRAG clássico.

Normalmente, o LCS de pacientes com meningite criptocócica apresenta número aumentado de leucócitos (porém raramente > 500/μℓ), predomínio de linfócitos (embora os neutrófilos algumas vezes sejam proeminentes no início da infecção), níveis elevados de proteína e diminuição da glicose. Com mais frequência, os pacientes com AIDS apresentam achados normais ou apenas discretamente anormais, em consequência de sua resposta imune acentuadamente deficiente. Apesar dos achados normais do LCS no que diz respeito às células, às proteínas e à glicose, todos os pacientes com AIDS que apresentam cefaleia precisam efetuar um teste de CRAG ou LFA e uma cultura do LCS. É de suma importância obter uma pressão de abertura quando se realiza uma punção lombar. Em pacientes com AIDS, em particular, a pressão intracraniana extremamente elevada (> 350 $mmH_2O$) tem sido associada a resultados precários e precisa ser reduzida de modo agressivo.

Todos os pacientes com meningite criptocócica devem ser submetidos a tomografia computadorizada ou ressonância magnética do encéfalo à procura de lesões expansivas e para avaliação do tamanho dos ventrículos. Deve-se considerar se os hospedeiros normais com criptococose pulmonar isolada precisam de exames de imagem do encéfalo em cada contexto individual. A hidrocefalia obstrutiva é incomum, porém exige um procedimento de derivação para diminuir a pressão. Com mais frequência, a elevação da pressão intracraniana na infecção criptocócica está associada a ventrículos de tamanho normal e é causada por bloqueio nas vilosidades aracnoides ou pelo aumento do edema cerebral (ou por ambos), talvez relacionado com o efeito osmótico da cápsula polissacarídica. Nessa situação, são utilizados diferentes métodos para reduzir a pressão.

## TRATAMENTO

Foram publicadas diretrizes para o tratamento da infecção criptocócica pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) e pela Organização Mundial da Saúde.[6]

### Infecção do sistema nervoso central

Os primeiros ensaios clínicos randomizados multicêntricos realizados em pacientes sem AIDS mostraram a superioridade da combinação de anfotericina B e flucitosina durante 6 semanas em comparação com a anfotericina B isolada durante 10 semanas. Ensaios clínicos randomizados subsequentes na era dos azóis foram realizados apenas na população com AIDS. Esses estudos confirmaram o benefício do acréscimo da flucitosina à anfotericina B para terapia de indução e mostraram que o tratamento inicial com fluconazol isolado ou com anfotericina B isolada não é tão efetivo quanto o tratamento com anfotericina B e flucitosina. A combinação de anfotericina B e flucitosina demonstrou ser o esquema fungicida mais rápido, e um número crescente de relatos tem documentado que a atividade fungicida rápida que elimina os organismos do LCS está associada a melhores desfechos. Os esquemas que utilizam a anfotericina B com fluconazol ou a flucitosina com fluconazol[A1] são menos efetivos, porém constituem alternativas razoáveis quando não se dispõe do esquema preferido de anfotericina B com flucitosina. Diferentemente da meningite bacteriana, a administração de dexametasona adjuvante não é benéfica e parece ser prejudicial em pacientes infectados pelo HIV.[A2]

As recomendações atuais para pacientes com AIDS consistem em administrar terapia de indução com desoxicolato de anfotericina B IV, 0,7 a 1 mg/kg/dia, combinado com flucitosina oral, 100 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas, durante pelo menos 2 semanas, seguida de terapia de consolidação com fluconazol oral, em uma dose de 400 mg/dia durante um período mínimo de 8 semanas, e, em seguida, terapia supressora com fluconazol, 200 mg/dia. As formulações lipídicas de anfotericina B, em doses diárias de 3 a 5 mg/kg, estão sendo cada vez mais utilizadas por serem menos nefrotóxicas; entretanto, essas formulações frequentemente não estão disponíveis nos países em desenvolvimento. A terapia de indução com anfotericina B (1 mg/kg/dia, durante 4 semanas) mais flucitosina (100 mg/kg/dia, durante 2 semanas) está associada a um aumento da sobrevida

entre pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica, em comparação com anfotericina B como monoterapia ou anfotericina B mais fluconazol (400 mg, 2 vezes/dia, durante 2 semanas).[A3]

Em um ensaio clínico randomizado de combinações de agentes antifúngicos, foram testadas estratégias de tratamento que pudessem ser mais sustentáveis em áreas subdesenvolvidas do mundo, a fim de tratar a meningite criptocócica na África. A administração de anfotericina B (1 mg/kg/dia) mais flucitosina (100 mg/kg/dia) durante 1 semana e de fluconazol (1.200 mg/dia) mais flucitosina durante 2 semanas demonstrou ser efetiva como terapia de indução[A4] e pode ser utilizada no tratamento da meningite criptocócica em ambientes com recursos limitados.

Em pacientes submetidos a 12 meses de tratamento antifúngico, que apresentem contagens de células $CD4^+$ superiores a 100/μℓ e cuja carga do vírus HIV seja indetectável com terapia antirretroviral, pode-se interromper o tratamento supressor. Recomenda-se a terapia supressora com fluconazol durante 6 a 12 meses para receptores de transplante. As recomendações nas diretrizes da IDSA para indivíduos não infectados pelo HIV e não submetidos a transplante consistem em tratamento com desoxicolato de anfotericina B, 0,7 a 1,0 mg/kg/dia, mais flucitosina, 100 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas, durante pelo menos 4 semanas, como terapia de indução seguida de terapia de consolidação com fluconazol, 400 mg/dia, durante 8 semanas, e terapia supressora com fluconazol, 200 mg/dia, durante 6 a 12 meses. Pode-se utilizar formulações lipídicas de anfotericina B, e a maioria dos médicos prescreve uma dose de 3 a 5 mg/kg/dia em pacientes sem AIDS.

Apenas um ensaio clínico de tratamento utilizou o voriconazol em combinação com anfotericina B, e existem relatos de casos sobre o uso do voriconazol e do posaconazol no tratamento de resgate da meningite criptocócica. Trata-se de alternativas razoáveis se não for possível utilizar outros azóis. As equinocandinas não são ativas contra *C. neoformans*; portanto, não devem ser utilizadas.

Uma observação importante feita nos ensaios clínicos de tratamento da AIDS foi o papel da hipertensão intracraniana como causa de morte precoce na meningite criptocócica. É obrigatório ter uma abordagem agressiva para o diagnóstico e o tratamento da hipertensão intracraniana tanto com AIDS quanto sem AIDS, e a conduta deve incluir punções lombares diárias ou colocação de um dreno lombar temporário ou ventriculostomia até que a pressão de abertura permaneça abaixo de 190 $mmH_2O$. Punções lombares repetidas têm sido associadas a um aumento da taxa de sobrevida. O tratamento com corticosteroides, acetazolamida ou manitol não provou ser eficaz.

Pode ocorrer desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) em pacientes com AIDS tratados com TARV efetiva com aumento das contagens de células $CD4^+$ (ver Capítulo 367). Os sintomas de meningite reaparecem e resultam da resposta inflamatória, e não de uma recidiva da doença. A SIRI está associada a um influxo de linfócitos CD4 e monócitos no LCS.[7] Em um ensaio clínico controlado randomizado, pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica, que anteriormente não haviam recebido TARV, foram distribuídos de modo aleatório para iniciar a TARV mais precocemente (1 a 2 semanas após o diagnóstico de meningite) ou tardiamente (5 semanas após o estabelecimento do diagnóstico). Embora a incidência de SIRI criptocócica reconhecida não tenha apresentado nenhuma diferença significativa entre os grupos de TARV precoce e tardia, o atraso da TARV para 5 semanas após o estabelecimento do diagnóstico foi associado a um aumento significativo da sobrevida, particularmente entre pacientes com escassez de leucócitos no LCS.[A5] A SIRI também pode ocorrer em receptores de transplante nos quais a terapia imunossupressora seja diminuída rapidamente. Em geral, não há necessidade de nenhum tratamento específico para a SIRI leve; todavia, algumas vezes são necessários corticosteroides se houver elevação da pressão intracraniana e/ou evidências de edema cerebral.

**Infecções pulmonares e outras infecções não meníngeas**

O tratamento da criptococose não meníngea depende da gravidade da infecção. Muitos pacientes com infecção pulmonar isolada ou com outras infecções focais não estão em estado grave, e recomenda-se a administração de fluconazol oral, 400 mg/dia, durante 6 a 12 meses. Em pacientes com doença grave, o tratamento é o mesmo apresentado anteriormente para a infecção do SNC.

## PROGNÓSTICO

O desfecho em pacientes com AIDS e naqueles sem AIDS com meningite criptocócica melhorou acentuadamente no mundo desenvolvido.[8] Nos EUA, em uma série de casos de pacientes HIV-positivos com infecção criptocócica (cerca de 70% com meningite), a taxa de mortalidade precoce foi de apenas 17%, porém mais de 50% dos pacientes morreram em cerca de 42 meses.[8b] Entretanto, na África, a mortalidade da meningite criptocócica em pacientes com AIDS aproxima-se de 100% em algumas áreas, em decorrência da falta de acesso ao tratamento específico. Entre pacientes com HIV, aqueles que apresentam um perfil predominante de citocinas $T_H1$ no LCS e no sangue por ocasião do diagnóstico parecem ter uma melhor sobrevida.[9] A demência, que habitualmente ocorre em pacientes idosos, a perda da audição e a perda visual podem não ser revertidas, mesmo quando se obtém a cura micológica.

O fluconazol, 200 mg 3 vezes/semana, é seguro e efetivo como profilaxia primária contra a doença criptocócica em adultos negativos para antígeno criptocócico, infectados pelo HIV, com contagens de células CD4 inferiores a 200 células/μℓ, antes e no decorrer do tratamento antirretroviral precoce.[A6]

A1. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole

monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010;50:338-344.

A2. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:542-554.

A3. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal theory for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291-1302.

A4. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1004-1017.

A5. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487-2498.

A6. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:933-941.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:179-206.
2. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:873-881.
3. Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:16-23.
4. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019;57:133-150.
5. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, et al. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-

care laboratory testing. *J Clin Microbiol*. 2019;57:1-8.
6. Gassiep I, Douglas J, Emeto TI, et al. Cryptococcal infections over a 15 year period at a tertiary facility & impact of guideline management. *Mycoses*. 2018;61:633-638.
7. Meya DB, Okurut S, Zziwa G, et al. Cellular immune activation in cerebrospinal fluid from Ugandans with cryptococcal meningitis and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*. 2015;211:1597-1606.
8. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1122-1132.
8b. Hevey MA, Presti RM, O'Halloran JA, et al. Mortality after cryptococcal infection in the modern antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82:81-87.
9. Mora DJ, Fortunato LR, Andrade-Silva LE, et al. Cytokine profiles at admission can be related to outcome in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *PLoS ONE*. 2015;10:1-17.

**Um paciente com meningite criptocócica teve melhora da cefaleia e da náuseas após uma punção lombar diagnóstica inicial. A anfotericina B e a flucitosina foram iniciadas imediatamente após a punção; entretanto, 2 dias depois, houve recorrências desses sintomas, e o paciente também apresenta certo grau de turvação da visão. Qual é a provável razão pelo retorno dos sintomas?**

○ A. Reação à anfotericina B.

B. Infecção bacteriana secundária relacionada com a punção lombar.

C. Elevação da pressão intracraniana.

D. Resistência do criptococo à anfotericina B.

E. Resistência do criptococo à flucitosina.

Concluir questão

**Qual é o tratamento para a condição descrita na questão 1?**

A. Efetuar punções lombares repetidas para reduzir a pressão elevada.

B. Modificar o tratamento para fluconazol.

C. Continuar a anfotericina B, porém interromper a flucitosina.

D. Acrescentar ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas.

E. Tratamento sintomático apenas.

Concluir questão

**Qual dos seguintes tratamentos é preferido para um paciente com AIDS que apresenta meningite criptocócica?**

- A. Fluconazol e flucitosina.
- B. Voriconazol e anfotericina B.
- C. Posaconazol e caspofungina.
- D. Anfotericina B e flucitosina.
- E. Fluconazol.

Concluir questão

**Qual é a principal defesa do hospedeiro contra espécies de *Cryptococcus*?**

- A. Anticorpo imunoglobulina A.
- B. Células *natural killer*.
- C. Linfócitos T.
- D. Complemento.
- E. Neutrófilos.

Concluir questão

**O diagnóstico de meningite criptocócica pode ser estabelecido em poucas horas pela realização de qual dos**

**seguintes exames?**

- A. Cultura do líquido cerebrospinal.
- B. Ressonância magnética.
- C. Teste de tira reagente de fluxo lateral para o antígeno criptocócico.
- D. Ensaio do anticorpo imunoglobulina M contra criptococo.
- E. Coloração de Gram do líquido cerebrospinal.

Concluir questão

# CANDIDÍASE

CAROL A. KAUFFMAN E PETER G. PAPPAS

## DEFINIÇÃO

A candidíase compreende uma ampla variedade de síndromes clínicas causadas por leveduras do gênero *Candida*. Entre as espécies que provocam infecção em seres humanos, *Candida albicans* é a mais comum; *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* são responsáveis pela maioria dos demais casos de infecção. Outros organismos, como *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* e *Candida guilliermondii*, constituem causas menos comuns de infecção.

## O patógeno

As espécies de *Candida* são organismos leveduriformes de 2 a 6 μm, que se reproduzem por brotamento. Com exceção de *C. glabrata*, a maioria das espécies forma pseudo-hifas (brotos alongados que permanecem fixados à célula-mãe) e hifas em tecidos.

As espécies de *Candida* produzem um amplo espectro de doenças cuja gravidade varia desde uma infecção localizada das membranas mucosas até doença disseminada potencialmente fatal. A resposta imune do hospedeiro constitui o principal determinante da gravidade da infecção. As infecções locais estão, com frequência, relacionadas com a proliferação excessiva de *Candida* em consequência de alterações na microbiota normal. Em geral, ocorrem infecções invasivas que permanecem dentro de um sistema orgânico, como infecções do trato urinário, decorrentes de anormalidades anatômicas locais. No hospedeiro imunossuprimido, particularmente no paciente com neutropenia, é comum haver disseminação visceral.

## EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Candida* residem normalmente nos tratos gastrintestinal e geniturinário e na pele. Como colonizadoras, as espécies de *Candida* não causam infecção, a não ser que haja algum defeito nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou que fatores exógenos, como uso de antibióticos ou ruptura e/ou maceração da pele, tenham perturbado a ecologia da microbiota normal. *Candida albicans* é a espécie colonizadora mais comumente encontrada nos seres humanos; *C. glabrata* é a segunda espécie mais comum, enquanto *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e outras são encontradas com menos frequência. Nessas últimas décadas, houve mudança nas espécies de *Candida* que colonizam e infectam pacientes, visto que *C. glabrata*, uma espécie que é cada vez mais resistente ao fluconazol, tornou-se um patógeno proeminente em muitos hospitais. Em muitas partes do mundo, a emergência de *C. auris*, uma espécie de *Candida* multidrogarresistente anteriormente incomum, criou novos desafios na compreensão da epidemiologia, no tratamento e na prevenção desse organismo.

Apesar de ser incomum, foi observada a aquisição de *Candida* de fontes ambientais. Com mais frequência, a espécie de *Candida* associada à transmissão por meio de líquidos ou dispositivos contaminados, particularmente cateteres intravenosos centrais, tem sido *C. parapsilosis.*

A candidíase é a infecção fúngica oportunista mais comum, em virtude da ubiquidade desse fungo e do número crescente de pacientes com fatores de risco para a infecção por esses organismos.[1] O hospedeiro imunossuprimido clássico com risco de adquirir infecção grave por *Candida* é o paciente neutropênico com neoplasia maligna hematológica que foi tratado com agentes citotóxicos e corticosteroides. Entretanto, a candidíase é cada vez mais encontrada em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI). Os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções graves por *Candida* em pacientes em UTI incluem diabetes melito,[2] uso de antimicrobianos de amplo espectro, cateteres venosos centrais de demora, procedimentos cirúrgicos prévios, insuficiência renal, nutrição parenteral, pancreatite, qualquer forma de diálise e pontuação elevada na Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Determinadas populações de UTI, em particular recém-nascidos de peso muito baixo ao

nascer e vítimas de queimaduras, correm risco ainda mais alto de infecção por *Candida* do que o paciente típico de UTI.

A manifestação primária da infecção por *Candida* em pacientes com HIV/AIDS é a infecção mucocutânea, principalmente a candidíase orofaríngea. O desenvolvimento de infecção de mucosa por *Candida* está relacionado com a deficiência da imunidade de células T, que se reflete por uma baixa contagem de linfócitos CD4. Com o uso de terapia antirretroviral apropriada, a candidíase orofaríngea tornou-se uma infecção oportunista incomum.

## BIOPATOLOGIA

O modo habitual de infecção por *Candida* consiste em sua saída de seu nicho normal para entrada na corrente sanguínea ou outros tecidos; em geral, a fonte é o sistema digestório, porém a pele e o sistema geniturinário constituem outras fontes. A primeira defesa do hospedeiro em resposta a esse evento consiste em fagocitose e destruição por neutrófilos, monócitos e macrófagos. Os monócitos inflamatórios que expressam o receptor de quimiocina C-C 2 (CCR2) e seus derivados residentes nos tecidos desempenham um papel antifúngico essencial, particularmente nas primeiras 48 horas após a infecção por *Candida*. A fagocitose é intensificada na presença de anticorpos anti- *Candida* específicos e complemento. Vários mecanismos diferentes operam no interior de neutrófilos e dos macrófagos, possibilitando a destruição das leveduras. Por conseguinte, os pacientes que apresentam leucopenia, em particular aqueles com ruptura da mucosa intestinal induzida por quimioterapia, correm alto risco de invasão por espécies de *Candida*. Quando *Candida* tem acesso à corrente sanguínea, a regra consiste em disseminação hematogênica da levedura. A biopsia dos órgãos afetados revela múltiplos microabscessos compostos de neutrófilos (no hospedeiro que tem essas células), leveduras em brotamento e, com frequência, hifas ou pseudo-hifas. Com o decorrer do tempo, as lesões apresentam uma resposta neutrofílica e granulomatosa mista.

A imunidade das células T constitui uma importante defesa do hospedeiro contra a infecção por *Candida* nas superfícies mucosas.

Diferentemente daqueles com neutropenia, os pacientes com deficiência da imunidade de células T correm risco de candidíase mucocutânea persistente e recorrente, porém é raro ocorrer desenvolvimento de infecção invasiva. A ubiquitina ligase, Casitas B linfoma B (CBLB), um ativador de células T e indutor da diferenciação dessas células, é crucial para restringir a magnitude da resposta imune inata contra a infecção por *C. albicans*, porém ao mesmo tempo confere proteção subótima ao hospedeiro. Por conseguinte, a CBLB pode constituir um alvo potencial de fármacos para a candidíase sistêmica.[3]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Candidíase mucocutânea

#### *Candidíase orofaríngea*

As lesões localizadas das membranas mucosas e cutâneas constituem as formas mais comuns de infecção por *Candida*. A candidíase orofaríngea, ou *sapinho* (ver Capítulo 397), pode resultar de fatores locais ou de disfunção das células T. Os fatores locais incluem o uso de antimicrobianos de amplo espectro ou corticosteroides inalados, xerostomia e radioterapia da cabeça e do pescoço. Com frequência, ocorre estomatite de dentadura em indivíduos que usam dentaduras superiores completas, particularmente aqueles que não as removem à noite.

A candidíase orofaríngea secundária à disfunção das células T é mais comumente observada em pacientes com infecção pelo HIV (ver Capítulo 366) e constitui a infecção oportunista mais frequente descrita em pacientes com AIDS. O aparecimento de candidíase orofaríngea em um indivíduo anteriormente saudável sem nenhum fator de risco conhecido deve levantar imediatamente a suspeita de infecção pelo HIV.

A candidíase orofaríngea manifesta-se com placas brancas na mucosa bucal, no palato, na orofaringe ou na língua (Figura 318.1). A raspagem das lesões com um abaixador de língua revela uma mucosa eritematosa e não ulcerada sob as placas. A estomatite de dentadura quase sempre se manifesta como palato eritematoso doloroso sem placas. A queilite angular, ou perleche, que consiste na presença de rachaduras dolorosas nas comissuras labiais, pode ocorrer com ou sem candidíase orofaríngea.

## *Esofagite*

A esofagite[5] pode acompanhar a candidíase orofaríngea ou pode ocorrer independentemente das lesões na orofaringe (ver Capítulo 129). O desenvolvimento de esofagite por *Candida* quase sempre está relacionado à disfunção imune, e não simplesmente a fatores locais. Ocorre esofagite por *Candida* em pacientes com AIDS que apresentam baixas contagens de células CD4, pacientes com leucemia e outros pacientes em uso de agentes imunossupressores. A esofagite por *Candida* raramente é observada em hospedeiros normais sob os demais aspectos. O sintoma clássico da esofagite por *Candida* consiste em odinofagia localizada em uma área subesternal distinta. O diagnóstico diferencial inclui ulcerações decorrentes de herpes simples ou citomegalovírus e, em pacientes com AIDS, úlceras idiopáticas.

**FIGURA 318.1 Candidíase orofaríngea.**

## *Vulvovaginite*

A vulvovaginite por *Candida* é uma infecção comum em mulheres em idade reprodutiva e constitui a manifestação mucocutânea mais frequente da infecção por *Candida*. Os fatores de risco incluem condições associadas a níveis elevados de estrogênio, como uso de contraceptivos orais e gravidez, diabetes melito, tratamento com corticosteroides ou antimicrobianos de

amplo espectro e infecção pelo HIV. Os sintomas consistem em desconforto vaginal, corrimento e prurido vulvar. O corrimento habitualmente assemelha-se à coalhada, mas também pode ser ralo e aquoso. Os lábios do pudendo apresentam-se eritematosos e edemaciados, e as paredes da vagina revelam eritema e placas brancas. Embora a maioria das mulheres tenha apenas alguns episódios durante a sua vida, uma minoria apresenta recorrências frequentes; na maioria dessas pacientes, não é possível identificar nenhum fator de risco distinto, e acredita-se que a causa seja uma desregulação imune local.

## *Candidíase cutânea*

A infecção da pele por *Candida* (ver Capítulo 412) ocorre principalmente nas áreas intertriginosas ou sob um grande pano ou mamas pendulares. As lesões são eritematosas, pruriginosas e, com frequência, pustulares; têm uma borda distinta e quase sempre estão associadas a lesões-satélites menores, o que ajuda a diferenciar a candidíase da tinha crural ou tinha do corpo. A onicomicose por *Candida* resulta em unhas espessas, opacas e onicolíticas. *Candida* também pode causar paroníquia, particularmente em indivíduos cuja ocupação envolve a imersão frequente das mãos na água.

## *Candidíase mucocutânea crônica*

Essa síndrome incomum começa habitualmente na infância e caracteriza-se por candidíase orofaríngea recalcitrante e recidivante, esofagite, vaginite, onicomicose e lesões cutâneas hiperceratóticas na face, no couro cabeludo e nas mãos. A candidíase mucocutânea crônica autossômica dominante está associada a mutações no domínio CC de *STAT1*, levando a respostas deficientes de $T_H1$ e $T_H17$. Alguns pacientes apresentam endocrinopatias autoimunes associadas, incluindo hipoparatireoidismo, hipotireoidismo e hipoadrenalismo (poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica [APECED]), causadas por uma mutação de perda de função do gene regulador autoimune, *AIRE*; nesses pacientes, são encontrados autoanticorpos contra a interleucina-17 (IL-17) e a IL-22. (Ver Síndrome poliglandular autoimune do tipo 1, no Capítulo 218.)

## Infecções disseminadas

### *Candidemia*

A candidemia constitui a manifestação mais comum da infecção disseminada por *Candida*.[6] Entretanto, a candidemia implica meramente a presença de *Candida* no sangue; ela não define a extensão do comprometimento visceral. *Candida* obtida de hemocultura nunca deve ser considerada contaminante; deve sempre levar à pesquisa da provável fonte e extensão da doença. Os fatores de risco para a candidemia incluem terapia antimicrobiana de amplo espectro, cateteres intravenosos centrais, nutrição parenteral, insuficiência renal, pancreatite, qualquer tipo de diálise, procedimentos cirúrgicos envolvendo o sistema digestório, neutropenia e tratamento com corticosteroides.[7] A mortalidade atribuível à candidemia aproxima-se de 40%. A taxa de mortalidade é mais alta em indivíduos idosos e recém-nascidos e entre pacientes com sepse grave e controle inadequado da fonte.

Embora a candidemia seja a manifestação mais óbvia de infecção grave por espécies de *Candida*, pode ocorrer choque séptico, com invasão de múltiplas vísceras, na ausência de hemoculturas positivas. O quadro clínico de candidíase invasiva é indistinguível daquele da infecção bacteriana. O quadro histológico característico consiste em múltiplos microabscessos em diversos órgãos. Os olhos, os rins, o fígado, o baço e o encéfalo são os locais mais comumente acometidos, porém pode ocorrer comprometimento de praticamente todos os órgãos. O aparecimento de lesões cutâneas e retinianas fornece um indício clínico para o diagnóstico de candidíase invasiva. As lesões cutâneas indolores e não pruriginosas são papulares a pustulosas e circundadas por uma zona de eritema (Figura 318.2). As lesões oculares clássicas aparecem como exsudados brancos distintos na retina (Figura 318.3); com extensão no corpo vítreo, a retina torna-se escurecida.

### *Endocardite*

A endocardite por *Candida* é uma complicação incomum e, com frequência, fatal da candidemia. Ocorre mais frequentemente em usuários de substâncias intravenosas, pacientes que apresentam próteses valvares cardíacas, marca-passo intracardíaco e aqueles com cateteres venosos

centrais. Em geral, as hemoculturas são persistentemente positivas, e a ecocardiografia revela grandes vegetações, que podem facilmente embolizar em grandes vasos.

### *Candidíase disseminada crônica (hepatoesplênica)*

Essa síndrome quase sempre ocorre em pacientes leucêmicos, que tiveram um episódio de neutropenia. Após normalização da contagem de neutrófilos, observa-se o desenvolvimento de febre que, com frequência, é muito alta, hipersensibilidade do quadrante superior direito à palpação e náuseas. Em geral, o nível de fosfatase alcalina está elevado, e são observadas lesões em saca-bocado distintas no fígado, no baço e, algumas vezes, nos rins, na tomografia computadorizada (Figura 318.4). A biopsia dessas lesões revela microabscessos que podem conter leveduras em brotamento.

## Infecções invasivas focais

Essas formas de candidíase resultam de inoculação local, disseminação contígua ou disseminação hematogênica. É provável que a disseminação hematogênica,[8] que frequentemente não é detectada, constitua o mecanismo patogênico mais comum.

**FIGURA 318.2** **Lesões cutâneas na candidíase invasiva.**

**FIGURA 318.3** **Comprometimento da retina.**

## *Infecções do trato urinário*

A candidúria é um achado frequente em pacientes hospitalizados e está relacionada com determinados fatores, como diabetes melito, tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, dispositivos urinários de demora e anormalidades estruturais do sistema geniturinário. A maioria dos pacientes com candidúria apresenta apenas colonização da bexiga, e não uma infecção verdadeira. A infecção do trato urinário por espécies de *Candida* pode se originar de dois mecanismos. Os pacientes com candidemia podem desenvolver múltiplos microabscessos secundários à disseminação hematogênica para os rins. Outros pacientes, que apresentam os fatores de risco assinalados anteriormente, podem desenvolver cistite ou infecção ascendente com pielonefrite. Os pacientes com cistite ou pielonefrite apresentam sintomas indistinguíveis daqueles com infecções bacterianas. Pode haver desenvolvimento de uma bola fúngica composta de hifas em qualquer nível do sistema coletor, levando à obstrução, com infecção subsequente.

## *Infecções osteoarticulares*

As infecções osteoarticulares surgem secundariamente à disseminação hematogênica ou inoculação exógena que ocorre durante uma injeção intra-articular, um procedimento cirúrgico ou ocorrência de traumatismo. A osteomielite vertebral constitui a manifestação mais comum da candidíase osteoarticular. Podem ocorrer sintomas como dor lombar e febre muitas semanas após um episódio de fungemia.

## *Endoftalmite*

A endoftalmite exógena ocorre em consequência de traumatismo ou cirurgia oftálmica. Com mais frequência, o procedimento envolvido é a extração de catarata, com ou sem implantação de lente, e *C. parapsilosis* é a espécie infectante mais comum. A infecção primária ocorre na câmara anterior, porém a câmara posterior também acaba sendo acometida. A endoftalmite endógena por *Candida* resulta de disseminação hematogênica da corioide e da retina, e constitui uma das complicações mais graves da

candidemia. As lesões brancas características são visíveis na retina; com a evolução da infecção, ocorre vitrite; o risco de perda da visão é muito alto.

## *Peritonite*

Pode ocorrer peritonite por *Candida* após cirurgia ou perfuração intestinal. Os sintomas são iguais aos observados na peritonite bacteriana. Em geral, esse tipo de infecção é polimicrobiana, e é comum haver formação de abscessos. Em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua, observa-se em geral o desenvolvimento de peritonite por *Candida* como infecção tardia após episódios prévios de peritonite bacteriana. Normalmente, observa-se a presença de dialisado turvo, dor abdominal e febre.

## *Meningite*

A meningite aguda por *Candida* ocorre como parte de infecção disseminada, particularmente em lactentes com baixo peso ao nascer. A meningite crônica, que é uma manifestação incomum da candidíase, assemelha-se à meningite criptocócica ou tuberculosa em relação aos sintomas e aos achados no líquido cerebrospinal.

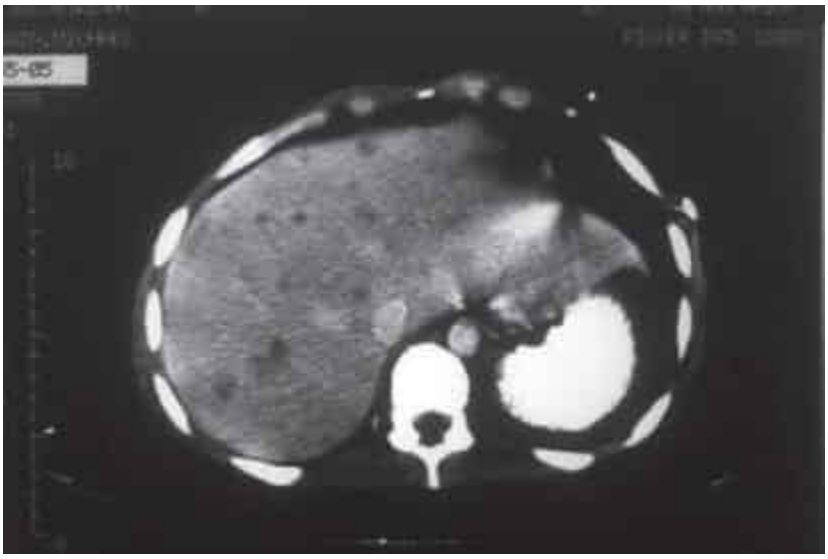

**FIGURA 318.4 Tomografia computadorizada de um paciente com candidíase disseminada crônica (candidíase hepatoesplênica). Observar as lesões em sacabocado distintas no fígado.**

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de candidíase mucocutânea é, com frequência, estabelecido clinicamente. As culturas raramente estão indicadas. A confirmação pode ser obtida por raspagem das lesões e realização de uma preparação de hidróxido de potássio ou coloração de Gram à procura de leveduras em brotamento (ver Capítulo 407). Nos casos em que a doença é recorrente ou não responde ao tratamento-padrão, é necessário efetuar uma cultura das lesões para estabelecer se o agente etiológico é uma espécie mais resistente, como *C. glabrata* ou *C. krusei*. Em caso de suspeita de esofagite, a endoscopia revela lesões semelhantes a placas ou ulcerações, e a biopsia mostra a invasão da mucosa por leveduras em brotamento e pseudo-hifas.

O diagnóstico de candidíase invasiva é mais difícil. Em geral, são obtidas evidências de disseminação em hemoculturas ou cultura de outros locais estéreis do corpo. Entretanto, as hemoculturas não são sensíveis o suficiente para que os médicos as utilizem como base para estabelecer o diagnóstico de candidíase invasiva em todos os casos ou para descartar a possibilidade de candidíase como diagnóstico. Além disso, são necessários

1 a 4 dias para que ocorra crescimento, e esse atraso é problemático em um paciente em estado grave.

A ponta dos cateteres intravenosos que foram removidos deve ser enviada para cultura. Entretanto, nenhum estudo avaliou o número de leveduras passível de indicar a presença de infecção, e muitos médicos aceitam o crescimento de qualquer levedura como confirmação de infecção que requer tratamento. Muitas formas focais de candidíase são indistinguíveis da infecção bacteriana, e deve-se efetuar uma biopsia para exame histopatológico e cultura.

Em pacientes em estado grave com suspeita de candidíase, o desenvolvimento de lesões cutâneas pustulares ou lesões típicas da retina pode ser útil. Deve-se pesquisar a presença de leveduras em brotamento típicas de espécies de *Candida* em esfregaço de material obtido de pústulas em lâmina com coloração de Gram, ou por meio de biopsia de uma lesão e coloração do corte histológico com um corante de prata. Todos os pacientes com candidemia ou com suspeita de infecção disseminada por *Candida* devem efetuar um exame oftalmológico com dilatação da pupila, de preferência por um oftalmologista, à procura de lesões típicas da retina.

Os exames de imagem são valiosos para certas formas de candidíase, particularmente a candidíase disseminada crônica, e podem ser de grande ajuda na definição da extensão da doença em outros tipos de infecção por *Candida*, como infecções osteoarticulares e do trato urinário e endocardite.

Técnicas que não utilizam cultura estão sendo cada vez mais usadas para auxiliar no diagnóstico de candidíase invasiva,[9] incluindo a β-D-glucana, um componente da parede celular dos fungos, como espécies de *Candida*.[9b] O ensaio para β-D-glucana não é específico para infecções causadas por *Candida*, porém apresenta uma sensibilidade moderadamente boa em pacientes com alto risco de candidíase invasiva. A PCR não está padronizada, porém alguns estudos mostram que ela é mais sensível do que a β-D-glucana e as hemoculturas. Uma técnica mais rápida pode identificar espécies de *Candida* a partir de amostra de sangue total pelo uso da tecnologia de biossensor magnético.[10]

## TRATAMENTO

A Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicou diretrizes para o tratamento das várias formas de candidíase.[11] Naturalmente, a doença mucocutânea é tratada de maneira muito diferente da infecção disseminada potencialmente fatal. Como os exames diagnósticos não são sensíveis, a terapia empírica está indicada em algumas circunstâncias; em pacientes com maior risco de infecção por *Candida*, a profilaxia antifúngica pode diminuir esse risco (ver adiante em Prevenção).

**Infecções mucocutâneas**

Na maioria dos casos, as infecções mucocutâneas devem ser inicialmente tratadas com cremes de aplicação local, soluções, pastilhas ou suspensões.[12] Na candidíase orofaríngea, as pastilhas de clotrimazol (10 mg, 4 ou 5 vezes/dia) são preferidas à suspensão de nistatina (comumente utilizada como "bochecho e deglutição" 4 vezes/dia). Os pacientes com AIDS podem não responder ao tratamento local, particularmente quando as contagens de células CD4 estão baixas; nessa situação, administra-se fluconazol oral, 100 a 200 mg/dia. Na vaginite, diversos cremes e comprimidos vaginais (miconazol, clotrimazol e outros) são efetivos, porém muitas mulheres preferem tomar um único comprimido de 150 mg de fluconazol VO. A vaginite recorrente é um problema terapêutico mais complicado, que frequentemente exige tratamento supressor crônico com fluconazol.[13] A esofagite deve ser sempre tratada com um agente de absorção sistêmica; o tratamento habitual consiste em fluconazol, 200 mg/dia, durante 14 dias.

Em pacientes com AIDS avançada e com baixas contagens de células CD4, que frequentemente tomam fluconazol para a prevenção da candidíase recorrente, pode haver desenvolvimento de doença refratária ao fluconazol. Nesses pacientes, o aumento da dose de fluconazol ou a sua substituição por suspensão de itraconazol, 200 mg/dia, voriconazol, 200 mg, 2 vezes/dia, ou suspensão de posaconazol, 400 mg/dia, devem ser efetivos. Se os comprimidos e as soluções orais não forem mais eficazes, a

anfotericina B, a caspofungina, a anidulafunginda e a micafungina IV são agentes alternativos que podem ser utilizados. Os pacientes com a síndrome da candidíase mucocutânea crônica precisam de terapia supressora permanente com agentes azóis orais.

**Candidemia e candidíase invasiva**

Todos os pacientes com candidemia devem ser tratados com um agente antifúngico, incluindo pacientes com uma única hemocultura positiva para *Candida* e aqueles com *Candida* positiva em material de pontas de cateteres vasculares. A justificativa dessa recomendação baseia-se na elevada taxa de focos metastáticos em órgãos importantes associada à candidíase disseminada por via hematogênica. Ensaios clínicos controlados randomizados mostraram a eficácia dos seguintes agentes antifúngicos no tratamento da candidemia: fluconazol, 400 ou 800 mg/dia; as três equino-candinas – caspofungina, 50 mg/dia, anidulafungina, 100 mg/dia, e micafungina, 100 mg/dia;[A1] voriconazol, 3 mg/kg, 2 vezes/dia; anfotericina B, 0,7 mg/kg/dia; e uma formulação lipídica de anfotericina B, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia. As diretrizes da IDSA recomendam uma equinocandina como terapia inicial em pacientes com neutropenia e também para aqueles sem neutropenia. O fluconazol é uma alternativa aceitável, porém apenas para pacientes em estado não grave e que provavelmente não apresentam uma espécie de *Candida* resistente aos azóis. O isavuconazol não é tão eficaz quanto a caspofungina.[A1b] Os pacientes estabilizados clinicamente e que apresentam um isolado, como *C. albicans*, que provavelmente seja sensível ao fluconazol, podem passar de uma equinocandina para o fluconazol. O voriconazol pode ser utilizado como terapia de descalonamento se o organismo for sensível, porém oferece pouca vantagem em relação ao fluconazol. As formulações de anfotericina B são utilizadas com pouca frequência, exceto em pacientes com neutropenia e recém-nascidos.

Os cateteres vasculares devem ser removidos quando possível, visto que foi constatado que a sua retirada ajuda a eliminar mais rapidamente a *Candida* do sangue. Deve-se obter hemoculturas repetidas para assegurar a resolução da fungemia, e o tratamento deve ser continuado por 2 semanas após a data da primeira hemocultura negativa. Uma revisão quantitativa em nível de pacientes individuais de sete ensaios clínicos randomizados para o tratamento da candidíase invasiva constatou uma taxa de mortalidade global em todo o conjunto de dados de 31,4%. Os preditores significativos de mortalidade incluíram aumento da idade; uso de terapia imunossupressora; e infecção por *C. tropicalis*. Um aumento da sobrevida e a obtenção de sucesso clínico foram encontrados com o uso de uma equinocandina e a retirada de cateteres venosos centrais.

Como os exames diagnósticos não são sensíveis, os pacientes em estado grave passíveis de apresentar candidíase invasiva podem precisar de tratamento antes da confirmação por cultura. Essa abordagem é utilizada com frequência em pacientes neutropênicos e está sendo usada cada vez mais no ambiente de UTI.[14] Em ensaios randomizados de tratamento clínico, a anfotericina B lipossomal, a caspofungina e o voriconazol demonstraram ser efetivos para uso empírico em pacientes com neutropenia. Um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de tratamento empírico com fluconazol em pacientes de UTI não conseguiu demonstrar qualquer benefício; entretanto, houve problemas reconhecidos com a escolha do parâmetro de avaliação escolhido, e a taxa de candidemia foi muito baixa para possibilitar uma avaliação adequada do tratamento empírico. As diretrizes da IDSA recomendam que o tratamento empírico seja reservado para pacientes em estado crítico e com febre, que apresentam fatores de risco para a candidíase invasiva. O tratamento preferido consiste em uma equinocandina. Em um ensaio clínico randomizado de 260 pacientes em estado crítico, sem neutropenia e não submetidos a transplante, com sepse adquirida na UTI, colonização por *Candida* e falência de múltiplos

órgãos, tratados com antibióticos de amplo espectro, a micafungina empírica (100 mg/dia, durante 14 dias) diminuiu a taxa de nova infecção fúngica invasiva, porém não aumentou a sobrevida livre de infecção fúngica com 28 dias.[A2] Dados convincentes para tratamento precoce foram obtidos de um estudo de 224 pacientes com candidemia que apresentaram choque séptico. Foram observadas taxas de mortalidade de até 98% em pacientes nos quais houve um atraso de mais de 24 horas após o início do choque na instituição da terapia antifúngica e controle da fonte, definida como drenagem de abscessos e retirada dos cateteres venosos centrais.

A endocardite deve ser tratada com uma formulação lipídica de anfotericina B, com ou sem flucitosina. As equinocandinas constituem uma alternativa aceitável. É necessário substituir as valvas infectadas. Em alguns pacientes nos quais a substituição da valva não foi uma opção, a supressão permanente com fluconazol pareceu ser efetiva.

Em geral, a candidíase disseminada crônica precisa de vários meses de tratamento para a cura. A maioria dos pacientes começa o tratamento com uma formulação lipídica de anfotericina B ou uma equinocandina; esse tratamento é substituído por fluconazol, que é mantido até o desaparecimento das lesões na tomografia computadorizada. Esse processo de resolução radiográfica pode precisar de vários meses.

**Infecções invasivas focais**

O tratamento das infecções focais depende do sistema de órgãos acometido. Talvez as infecções do trato urinário sejam as de tratamento mais simples. Os pacientes com candidúria, em sua maioria, não são infectados, porém apenas colonizados; a remoção da pressão seletiva dos antimicrobianos e dos cateteres de demora elimina a candidúria em muitos desses pacientes. Naqueles que apresentam infecção, recomenda-se o uso de fluconazol oral, em uma dose de 200 mg/dia, durante 2 semanas. A irrigação da bexiga com anfotericina B não deve ser efetuada,

visto que erradica apenas a colonização vesical, exige a colocação de um cateter na bexiga e está associada a uma elevada taxa de recorrência. Nenhum dos agentes antifúngicos mais recentes desempenha algum papel no tratamento das infecções do trato urinário.

As infecções osteoarticulares precisam de meses de tratamento. Inicialmente, pode-se administrar uma formulação de anfotericina B ou uma equinocandina, seguida de tratamento a longo prazo com um azol. A peritonite associada à diálise peritoneal ambulatorial crônica pode ser tratada com anfotericina B, fluconazol ou uma equinocandina, dependendo da espécie de *Candida* causadora da infecção. A administração intraperitoneal de anfotericina B pode ser extremamente irritante e não deve ser tentada. Deve-se remover o cateter de diálise. A meningite deve ser tratada inicialmente com uma formulação lipídica de anfotericina B e flucitosina; os pacientes com doença mais crônica podem passar a utilizar o fluconazol para um tratamento de duração mais longa.

O tratamento das infecções oculares por *Candida* varia de acordo com a extensão do comprometimento ocular. As lesões diagnosticadas precocemente no estágio de comprometimento da corioide ou da retina talvez possam ser tratadas efetivamente com agentes antifúngicos sistêmicos isoladamente (anfotericina B, uma equinocandina, fluconazol ou voriconazol). Muitos especialistas preferem utilizar um agente, como o voriconazol ou o fluconazol, que alcance concentrações mais elevadas no olho. As lesões que se estendem para o vítreo exigem tratamento mais agressivo. Os melhores resultados foram obtidos com vitrectomia via *pars plana*, injeção de anfotericina B ou de voriconazol no vítreo e um agente antifúngico sistêmico, como fluconazol ou voriconazol por várias semanas. O tratamento precisa ser individualizado e realizado em conjunto com um oftalmologista que tenha experiência no tratamento dessa infecção. O tratamento da endoftalmite associada a implante de lente intraocular exige retirada do implante, vitrectomia e injeções locais

de anfotericina B, bem como tratamento com fluconazol ou voriconazol.

## PREVENÇÃO

Em determinadas populações com risco mais elevado de infecções fúngicas invasivas, os agentes antifúngicos profiláticos podem prevenir a infecção. As populações para as quais se recomenda a profilaxia incluem receptores de transplante de células-tronco, pacientes com leucemia aguda submetidos à quimioterapia de indução, receptores de transplante de fígado de alto risco e receptores de transplante de pâncreas e intestino delgado; nesses grupos, vários agentes diferentes são efetivos. Na população de UTI, a profilaxia com fluconazol pode ser efetiva, porém só é recomendada em unidades que tenham uma elevada taxa de candidíase invasiva, e apenas em pacientes com maior risco de infecção. Em um ensaio clínico controlado com placebo de caspofungina como profilaxia antifúngica em adultos internados na UTI durante pelo menos 3 dias, sob ventilação mecânica, tratados com antibióticos e com acesso central e pelo menos um fator de risco adicional, a caspofungina foi segura e demonstrou uma tendência a reduzir a incidência de candidíase invasiva quando utilizada como profilaxia; todavia, a diferença não foi estatisticamente relevante.[A3] É essencial restringir o uso da profilaxia para indivíduos com maior risco de candidíase, de modo a evitar o uso disseminado de azóis, com desenvolvimento subsequente de espécies resistentes. Uma vacina experimental mostrou ser promissora na redução da candidíase vulvovaginal sintomática recorrente.[A4]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico em pacientes com infecções mucocutâneas é excelente. O prognóstico para as infecções invasivas focais depende do órgão acometido e do estado imunológico do paciente. Por exemplo, enquanto a pielonefrite pode responder de modo satisfatório à terapia antifúngica, a endocardite e a meningite são mais difíceis de tratar e apresentam prognóstico sombrio. A candidíase invasiva apresenta uma alta taxa de mortalidade. O tratamento

precoce com um agente antifúngico efetivo é de suma importância para um desfecho favorável.

### Recomendações de grau A

A1. Kullberg BJ, Vasquez J, Mootsikapun P, et al. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2368-2377.

A1b. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive *Candida* infections: the ACTIVE trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1981-1989.

A2. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure. The EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1555-1564.

A3. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vasquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1219-1226.

A4. Edwards JE Jr, Schwartz MM, Schmidt CS, et al. A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis-a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1928-1936.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strollo S, Lionkia MS, Adjemian J, et al. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002-2012. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:7-13.

2. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. *Candida* sp. infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2019;8:1-41.
3. Xiao Y, Tang J, Guo H, et al. Targeting CBLB as a potential therapeutic approach for disseminated candidiasis. *Nat Med*. 2016;22:906-914.
4. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol.* 2019;13:25-32.
5. Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of esophageal candidiasis and outcomes of patients at a single center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:200-202.
6. Colombo AL, de Almeida Junior JN, Slavin MA, et al. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e344-e356.
7. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol*. 2016;54:1-22.
8. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1445-1456.
9. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part 2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1678-1686.

9b. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-550.

10. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:892-899.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:409-417.
12. Eschenauer GA, Nguyen MH, Clancy CJ. Is fluconazole or an echinocandin the agent of choice for candidemia. *Ann Pharmacother*. 2015;49:1068-1074.
13. Tang Y, Yu F, Huang L, et al. The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *J Clin Lab Anal*. 2019;33:1-6.
14. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, et al. Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS ONE*. 2016;11:1-14.

**As infecções causadas por *Candida glabrata* são mais difíceis de tratar por qual das seguintes razões?**

- A. *Candida glabrata* é mais virulenta.
- B. *Candida glabrata* não pode ser fagocitada por neutrófilos.
- C. *Candida glabrata* é resistente aos antifúngicos azóis.
- D. *Candida glabrata* forma prontamente hifas e invade os tecidos.
- E. *Candida glabrata* tem uma grande cápsula de polissacarídeo.

Concluir questão

**Um paciente com AIDS procura assistência médica pela ocorrência de dor retroesternal na deglutição. Ele não tem candidíase orofaríngea, e não há linfadenopatia cervical. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Doença do refluxo gastresofágico.
- B. Pericardite.
- C. Embolia pulmonar.
- D. Candidíase esofágica.
- E. Angina.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções *não* é um fator de risco para candidemia?**

- A. Pontuação alta no APACHE II.
- B. Cateter venoso central.
- C. Deficiência da imunidade de células T.

D. Procedimento cirúrgico prévio.

E. Neutropenia.

Concluir questão

**Um homem de 70 anos que está na unidade de terapia intensiva após cirurgia abdominal para intestino perfurado apresenta hipotensão e febre. Tem um cateter central, está recebendo nutrição parenteral e antibióticos de amplo espectro e apresenta insuficiência renal, exigindo terapia de substituição renal. Qual é a abordagem mais apropriada ao tratamento após a obtenção de hemoculturas?**

A. Tratar com fluconazol quando o laboratório informar que houve crescimento de leveduras nas culturas.

B. Tratar com uma equinocandina após o laboratório identificar a levedura nas hemoculturas, como *C. glabrata*.

C. Tratar imediatamente com anfotericina B após a obtenção de hemoculturas.

D. Tratar com fluconazol após o laboratório identificar a levedura na hemocultura como *C. glabrata*.

E. Tratar imediatamente com uma equinocandina após a obtenção de hemoculturas.

Concluir questão

**Qual dos seguintes achados é útil para orientar o médico no diagnóstico de candidíase invasiva?**

A. Lesões cutâneas papulares indolores em base eritematosa no tórax e no braço esquerdo.

B. Nódulos eritematosos dolorosos que se desenvolvem nas canelas.

C. Eritema bilateral que se dissemina nas pernas e nos pés.

D. Lesões de tipo molusco na fronte, acompanhadas de febre.

E. Vesículas pruriginosas que aparecem em grupos no tronco.

Concluir questão

319

# ASPERGILOSE

THOMAS J. WALSH

## DEFINIÇÃO

A *aspergilose* é uma doença causada por uma ou mais espécies do gênero *Aspergillus.* Estruturas semelhantes a esporos, denominadas *conídios*, são aerossolizadas da forma filamentosa do fungo em crescimento no meio ambiente. Quando os conídios alcançam o tecido, eles germinam para formar filamentos invasivos, denominados *hifas*.

## Os patógenos

As espécies mais comuns que infectam os seres humanos são *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flatus*, *Aspergillus terreus* e *A. niger*, habitualmente identificadas em cultura pelos aspectos microscópicos característicos das hifas e das estruturas que produzem conídios. Quando algumas espécies não são facilmente identificadas, podem ser descritas pelo laboratório clínico como "espécie de *Aspergillus*" ou "*Aspergillus* sp.". *Aspergillus fumigatus* pode ser designado como "complexo de espécies de *A. fumigatus*". Algumas espécies dentro do complexo de *A. fumigatus* podem ser particularmente resistentes aos medicamentos. *Aspergillus terreus* é resistente à anfotericina B. As espécies de *Aspergillus* nos tecidos aparecem como hifas septadas dicotomicamente ramificadas (em forma de Y). As espécies de *Scedosporium* e *Fusarium* também podem produzir hifas septadas em tecidos. A presença de septos e de ramificação dicotômica diferencia as espécies de *Aspergillus* dos Mucorales, que são os organismos causadores de mucormicose (ver Capítulo 320).

## EPIDEMIOLOGIA

As espécies de *Aspergillus* são organismos onipresentes no ambiente externo, sendo encontrados no solo, na matéria em decomposição e no ar a temperaturas de 40 a 50°C. São facilmente isoladas de casas, particularmente dos porões, de espaços muito baixos, colchões, umidificadores, ductos de ventilação, plantas em vasos, poeira, condimentos (p. ex., pimenta) e amostras de maconha. Provocam aborto em bovinos e são patógenos importantes de organismos marinhos, insetos e aves domésticas e selvagens. A aflatoxina, um dos carcinógenos mais potentes conhecidos, é produzida por cepas de *Aspergillus flavus* em temperatura ambiente em grãos, especiarias e nozes armazenados. A ingestão de aflatoxina pré-formada em alimentos pode causar necrose hepática ou carcinoma hepatocelular (ver Capítulo 186) em animais e seres humanos.

As espécies de *Aspergillus* podem ser adquiridas de conídios transportados pelo ar em ambientes hospitalares e ambulatoriais. A aspergilose hospitalar está associada à reforma de prédios, construção nova, ar não filtrado, sistemas de ventilação contaminados e materiais à prova de fogo. A água hospitalar, que pode se tornar aerossolizada durante certas atividades, como banho de chuveiro, constitui uma fonte potencial mais recentemente descrita de espécies de *Aspergillus*. Como patógenos humanos, as espécies de *Aspergillus* podem causar doença invasiva aguda, infecção crônica ou sintomas alérgicos.[1,2] A Tabela 319.1 apresenta uma classificação da aspergilose.

A aspergilose invasiva aguda desenvolve-se em populações de pacientes imunocomprometidos, particularmente naqueles com neoplasias malignas hematológicas,[3] transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), anemia aplásica grave, imunodeficiências primárias e transplantes de órgãos sólidos, particularmente coração, pulmão e fígado. Foi constatado que a deficiência genética do receptor de reconhecimento de padrões solúvel, denominado PTX3 (pentraxina longa 3), causada pelo haplótipo homozigótico (h2/h2) no gene *PTX3* de células do doador, leva a comprometimento da capacidade antifúngica dos neutrófilos e aumento do risco de aspergilose invasiva em receptores de TCTH. Os fatores de risco clínico observados com mais frequência consistem em neutropenia

persistente, uso de corticosteroides, outros agentes imunossupressores, doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) e doença por citomegalovírus (CMV). A mortalidade da aspergilose invasiva aguda varia de até 100% com infecção do sistema nervoso central (SNC) a aproximadamente 65% com infecção pulmonar em receptores de TCTH. O reconhecimento precoce das manifestações clínicas, seguido de instituição do tratamento antifúngico, pode melhorar o prognóstico sombrio da aspergilose invasiva aguda.

A aspergilose invasiva complica os cuidados de até 13% dos pacientes com imunocomprometimento. Nos EUA, durante o período de 2009 a 2013, com o uso da correspondência de escore de propensão (*propensity score matching*), a aspergilose invasiva foi associada a um aumento das taxas de mortalidade hospitalar e reinternação em 30 dias, bem como a uma duração excessiva de internação hospitalar e custos (custos excessivos, de até 600 milhões de dólares por ano).[4]

**Tabela 319.1** Classificação da aspergilose.

| CATEGORIA | FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSE |
|---|---|
| Aspergilose invasiva aguda | Aspergilose pulmonar invasiva |
| | Empiema |
| | Infecção traqueobrônquica |
| | Aspergilose extrapulmonar |
| | Sinusite aguda |
| | Rinite focal |
| | Infarto cerebral, cerebelar ou do tronco encefálico |
| | Endoftalmite |
| | Osteomielite |
| | Abscesso epidural |

| | |
|---|---|
| | Aspergilose cardíaca<br>Miocardite<br>Endocardite<br>Pericardite<br>Aspergilose gastrintestinal<br>Infecção renal<br>Lesões cutâneas (nódulos, úlceras)<br>Aspergilose disseminada |
| Aspergilose crônica | Aspergiloma<br>Aspergilose pulmonar necrosante crônica<br>Aspergilose pulmonar cavitária crônica<br>Otomicose por *Aspergillus* |
| Formas alérgicas de aspergilose | Aspergilose broncopulmonar alérgica<br>Alveolite alérgica extrínseca<br>Sinusite alérgica por *Aspergillus* |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Aspergilose invasiva

As manifestações clínicas clássicas da *aspergilose pulmonar invasiva* em hospedeiros imunocomprometidos consistem em febre e infiltrados pulmonares focais, além de nódulos ou densidades em forma de cunha semelhantes a infartos.[5] Pode-se observar presença de tosse, dor pleurítica e hemoptise. Os infiltrados pulmonares focais podem progredir para uma cavidade com a recuperação da neutropenia; também podem se manifestar como broncopneumonia no paciente imunossuprimido. Em todas essas entidades, a patologia pulmonar consiste em infarto hemorrágico causado pela capacidade do organismo de invadir as paredes dos vasos sanguíneos (angioinvasão). Esses processos levam à formação de um centro necrótico

circundado por um anel de hemorragia e edema, que se correlaciona com o *sinal de halo* em torno da densidade nodular. Pode haver desenvolvimento de derrame pleural concomitante, que representa empiema por *Aspergillus*. A aspergilose traqueobrônquica em pacientes imunocomprometidos manifesta-se como doença ulcerativa, pseudomembranosa ou semelhante à placa das vias respiratórias de grande calibre, o que pode prenunciar uma invasão do parênquima pulmonar.

A sinusite aguda por *Aspergillus* pode ocorrer concomitantemente ou de forma independente da aspergilose pulmonar invasiva. Embora os sintomas possam incluir febre, pressão localizada e dor, podem estar ausentes em pacientes com grave imunocomprometimento. Ao exame com espéculo ou na endoscopia, é possível observar escaras no septo nasal e conchas nasais. A sinusite aguda por *Aspergillus* das células etmoidais e seios esfenoidais pode evoluir para a trombose do seio cavernoso, com sintomas atribuíveis aos nervos cranianos III, IV, $V_{1,2}$ e VI. O *A. flavus* tem alta propensão a causar sinusite aguda.

Os alvos teciduais da *aspergilose extrapulmonar* e *disseminada* incluem mais comumente o SNC, no qual abscessos e infartos são característicos. Os pacientes com aspergilose do SNC apresentam paresia focal, déficits de nervos cranianos e crises convulsivas. O nível de glicose no líquido cerebrospinal (LCS) está em geral normal, e as culturas de LCS são negativas. Outras manifestações extrapulmonares incluem endoftalmite, infarto do miocárdio, doença gastrintestinal, infarto renal, lesões cutâneas e síndrome de Budd-Chiari. As úlceras esofágicas e a trombose mesentérica podem produzir sangramento gastrintestinal. A infecção renal pode manifestar-se como dor no flanco e hematúria.

A endocardite por *Aspergillus*[6] começa como infecção isolada em usuários de substâncias intravenosas ou após cirurgia de valva cardíaca. A endocardite por *Aspergillus* manifesta-se mais comumente como embolia arterial significativa. As hemoculturas, que raramente são positivas, podem ter seu crescimento retardado em até 14 a 21 dias. O diagnóstico é difícil; apesar da substituição de valva com tratamento antifúngico, a mortalidade aproxima-se de 100%. A pericardite por *Aspergillus* pode surgir de lesões pulmonares contíguas ou por meio de infecção transmural a partir de infecção do endocárdio.

Em geral, a *aspergilose localmente invasiva* desenvolve-se em pacientes imunocomprometidos como úlceras cutâneas, rinite focal, osteomielite e artrite séptica.[7] As úlceras cutâneas têm sido associadas ao uso de esparadrapos e suportes para braços contaminados. A infecção por via hematogênica em usuários de substâncias ilícitas intravenosas pode se manifestar como focos de disseminação no encéfalo, nos pulmões, nos rins e ossos. Pode haver desenvolvimento de ceratite, endoftalmite e infecção de feridas de queimaduras em consequência de inoculação traumática em pacientes imunocompetentes nos demais aspectos.

## Aspergilose pulmonar crônica

O *aspergiloma* aparece na radiografia de tórax como uma bola em uma cavidade. A bola de fungos consiste em hifas emaranhadas e restos celulares em uma cavidade pré-formada por tuberculose pulmonar prévia, histoplasmose ou sarcoidose fibrocística (Figura 319.1). Os pacientes sintomáticos apresentam tosse, hemoptise, dispneia, perda de peso, fadiga, dor torácica ou febre. Normalmente, a cultura de escarro é positiva para espécies de *Aspergillus*, em particular *A. niger*. A aspergilose pleural pode complicar a ressecção cirúrgica do aspergiloma ou pode se desenvolver de maneira espontânea como fístula broncopleural ou concomitantemente com tuberculose.

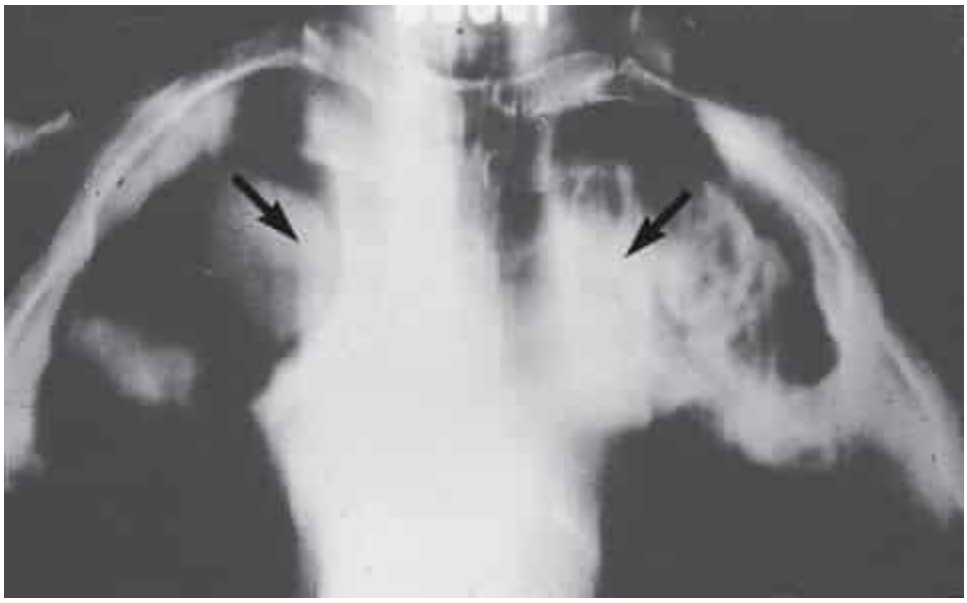

**FIGURA 319.1 Tomografia de aspergilomas pulmonares (*setas*).**

Como estágio no processo de reparo de tecido pulmonar infartado em pacientes com neutropenia, pode-se observar o desenvolvimento de um ou mais "aspergilomas" aparentes em lesões consolidadas durante a recuperação da neutropenia. Esses aspergilomas aparentes não se desenvolvem em cavidades preexistentes e criam um "sinal de ar em crescente", ou sinal de Monod, durante sua formação.

A *aspergilose pulmonar necrosante crônica* e a *aspergilose pulmonar cavitária crônica* ocorrem em pacientes com doença pulmonar crônica subjacente, naqueles com imunossupressão crônica, como a que decorre do uso prolongado de corticosteroides sistêmicos, ou em ambos. Caracteristicamente, a aspergilose pulmonar necrosante crônica provoca uma destruição inflamatória lentamente progressiva do tecido pulmonar sobreposta à doença pulmonar crônica. As manifestações clínicas de agravamento da função pulmonar, tosse e dispneia na aspergilose pulmonar necrosante crônica podem ser indistinguíveis da doença respiratória crônica primária concomitante.

A aspergilose pulmonar cavitária crônica é definida como a presença de múltiplas cavidades relacionadas com *Aspergillus*, que podem ou não conter um aspergiloma. Os pacientes com aspergilose pulmonar cavitária crônica podem apresentar déficits geneticamente mediados das defesas inatas do

hospedeiro. As cavidades progressivas da aspergilose pulmonar cavitária crônica, que ocorrem em associação a sintomas de tosse, hemoptise e dispneia, tendem a coalescer com a perda de tecido pulmonar funcional.

A *otomicose por Aspergillus* é uma infecção crônica que acomete o meato acústico externo, com sintomas de dor, prurido, hipoacusia e secreção ótica em pacientes com comprometimento da imunidade mucocutânea, como os que apresentam eczema crônico, hipogamaglobulinemia, diabetes melito ou infecção pelo HIV, e aqueles tratados com corticosteroides. O *Aspergillus* pode acometer a orelha média e estender-se nas células mastóideas se a membrana timpânica tiver sido perfurada.

## Formas alérgicas de aspergilose

A *aspergilose broncopulmonar alérgica*[8,9] desenvolve-se com mais frequência em pacientes com história de asma ou fibrose cística. A aspergilose broncopulmonar alérgica, que ocorre em pacientes geneticamente suscetíveis expostos a antígenos específicos de *Aspergillus*, caracteriza-se por obstrução episódica das vias respiratórias, febre, eosinofilia, culturas de escarro positivas, tampões mucosos contendo hifas, presença de flocos castanhos macroscopicamente visíveis (hifas) no escarro, infiltrados transitórios e marcas paralelas em "trilhos de bonde" ou em anel nas radiografias de tórax, bronquiectasia proximal, contração do lobo superior e níveis totais elevados de imunoglobulinas G e E (IgG e IgE). Pode-se observar a presença de eosinofilia no sangue, no escarro e no tecido pulmonar. Os tampões de muco contribuem para o desenvolvimento de infiltrados pulmonares, atelectasia e inflamação peribrônquica. As marcas paralelas ou em anel são produzidas por brônquios espessados e ectásicos, enquanto as alterações do lobo superior resultam de fibrose apical progressiva. Os infiltrados pulmonares na aspergilose broncopulmonar alérgica podem ser não segmentares e transitórios em associação à eosinofilia e asma; como alternativa, podem ser segmentares e estar associados à obstrução brônquica por tampões de muco, podendo não haver asma nem eosinofilia.

A*alveolite alérgica extrínseca* é uma forma alérgica incomum de doença pulmonar por *Aspergillus*, que tem sido mais frequentemente

associada ao *Aspergillus clavatus* em indivíduos que trabalham com malte. A pneumonite por hipersensibilidade com dispneia e febre desenvolve-se aproximadamente 4 horas após a exposição. Pode-se observar a presença de infiltrados intersticiais reticulonodulares difusos por ocasião do aparecimento dos sintomas. Os pacientes apresentam precipitinas IgG e reações imunes mediadas por células contra antígenos de *Aspergillus*. São encontrados granulomas no tecido pulmonar. Diferentemente da aspergilose broncopulmonar alérgica, a eosinofilia não constitui uma característica da alveolite alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

A sinusite alérgica por *Aspergillus* é uma forma não invasiva de doença sinusal que normalmente se manifesta em pacientes com asma, pólipos nasais, opacificação dos seios e eosinofilia. O aspirado dos seios produz material mucinoso contendo eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden (cristais romboides de lisofosfolipase derivados de eosinófilos) e elementos de hifas. A sinusite alérgica por *Aspergillus* e a aspergilose broncopulmonar alérgica podem coexistir em alguns pacientes. As formas avançadas de sinusite alérgica por *Aspergillus* podem se manifestar com proptose e neuropatia óptica, exigindo intervenção cirúrgica imediata.

## DIAGNÓSTICO

### Aspergilose invasiva

O diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva e de aspergilose disseminada é difícil. Nenhuma das manifestações clínicas anteriormente citadas é diagnóstica de aspergilose invasiva. Os avanços realizados na tomografia computadorizada (TC) revelaram aspectos característicos dos nódulos, sinais de halo, infiltrados em forma de cunha e sinais de ar em crescente em pacientes imunocomprometidos com aspergilose pulmonar invasiva (Figura 319.2).[10] Por exemplo, as consolidações em forma de infarto e o espessamento da parede brônquica lisa são mais frequentes na aspergilose pulmonar invasiva, enquanto as consolidações em forma de massa e nódulos centrolobulares (< 10 mm, agrupados) são mais frequentes na tuberculose.[11] Entretanto, as infecções causadas por espécies de *Fusarium*, espécies de *Scedosporium*, Mucorales e *Pseudomonas aeruginosa* podem ser radiologicamente indistinguíveis da aspergilose

pulmonar invasiva. A confirmação microbiológica, quando possível, é importante para diferenciar a aspergilose de outras infecções por fungos filamentosos. O lavado broncoalveolar (LBA), a aspiração por agulha percutânea, a biopsia toracoscópica videoassistida (VATS) e, se necessário, a biopsia pulmonar aberta são procedimentos-padrão para estabelecer um diagnóstico microbiológico de aspergilose invasiva. As amostras obtidas desses procedimentos podem demonstrar hifas septadas com ramificação dicotomicamente à microscopia direta ou crescimento de espécies de *Aspergillus* em cultura. Cada um desses procedimentos está associado a resultados falso-negativos, bem como a complicações. Por outro lado, a presença de *Aspergillus* ao exame direto ou em cultura de um hospedeiro imunocomprometido com nódulos pulmonares ou infiltrados bem circunscritos está associada a uma alta probabilidade de diagnóstico de aspergilose invasiva.

A galactomanana, que é um heteropolissacarídeo da parede celular de *Aspergillus*, é um biomarcador útil liberado na circulação e nos espaços alveolares durante a aspergilose pulmonar invasiva. A detecção de galactomanana por imunoensaio enzimático (EIA) no soro ou no LBA acima de determinados limiares fornece uma forte evidência microbiológica para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos com manifestações clínicas características. Entretanto, foram relatados resultados falso-positivos em pacientes nos casos em que foi utilizado Plasmalyte para o LBA, bem como em outras micoses invasivas profundas, como a blastomicose e a histoplasmose. A galactomanana sérica pode estar falsamente negativa em pacientes que recebem profilaxia ou tratamento empírico antifúngico.

O (1→3)-β-D-glicana é outro polissacarídeo da parede celular de *Aspergillus*, detectado no soro na presença de doença invasiva. A sensibilidade do ensaio espectrofotométrico com *Limulus* para a detecção de (1→3)-β-D-glicana em pacientes com aspergilose invasiva parece ser comparável à do EIA para galactomanana. Entretanto, como o (1→3)-β-D-glicana também está presente na parede celular de outros fungos de importância clínica, incluindo espécies de *Candida*, a especificidade do (1→3)-β-D-glicana para espécies de *Aspergillus* é menor que a da galactomanana.

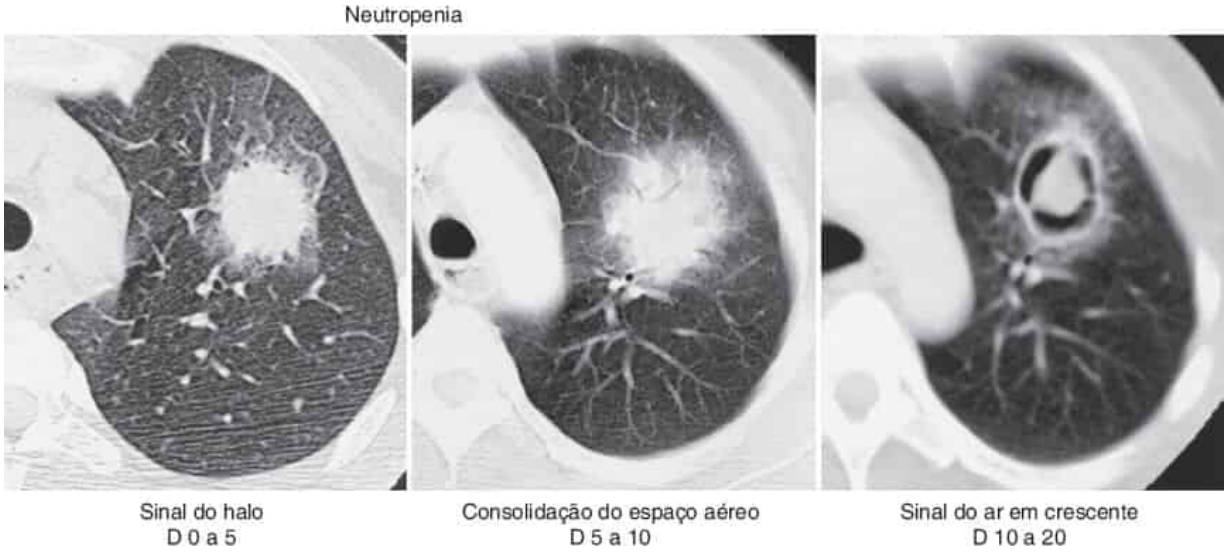


**FIGURA 319.2 Evolução da radiografia da aspergilose invasiva em um hospedeiro imunocomprometido. D = dias após a lesão ser observada pela primeira vez.**

Atualmente, as ferramentas de diagnóstico molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), quantitativa, para o diagnóstico de aspergilose invasiva parecem ter acurácia equivalente em comparação com o EIA e o teste de β-D-glicana.[12,13,13b] Por fim, o uso combinado de exames de imagem complementares aprimorados, microscopia, metodologia de cultura, biomarcadores de parede celular e, possivelmente, PCR, em associação com uma cuidadosa avaliação dos fatores de risco e das manifestações clínicas à cabeceira do paciente, deverá melhorar o diagnóstico de aspergilose invasiva e possibilitar a instituição precoce do tratamento. Por exemplo, a combinação dos testes de galactomanana e PCR pode estabelecer o diagnóstico mais precoce de aspergilose e reduzir a incidência de doença invasiva em pacientes com distúrbios hematológicos de alto risco.[A1] Dados cada vez mais numerosos sustentam o monitoramento da galactomanana sérica como marcador de resposta terapêutica.[14]

O diagnóstico de aspergilose extrapulmonar localmente invasiva, que provoca lesões mucocutâneas, osteomielite e artrite séptica, é mais bem-estabelecido por meio de biopsia, microscopia direta e cultura. O diagnóstico de ceratite por *Aspergillus* é estabelecido por meio de cultura cuidadosa de lesões da córnea por um oftalmologista.

## Formas alérgicas de aspergilose

O diagnóstico de aspergilose broncopulmonar alérgica baseia-se na presença de uma combinação de critérios clínicos, biológicos e radiológicos (Figura 319.3). Os critérios de consenso para o estabelecimento de um diagnóstico de aspergilose broncopulmonar alérgica diferem-se, dependendo da presença de fibrose cística. Em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica sem fibrose cística (ver Capítulo 83), os critérios para aspergilose broncopulmonar alérgica incluem asma, reação cutânea imediata ao antígeno de *A. fumigatus*, concentração sérica total de IgE superior a 1.000 ng/mℓ, níveis séricos elevados de IgE específica contra *A. fumigatus*, anticorpos séricos precipitantes contra *A. fumigatus*, bronquiectasia central, eosinofilia do sangue periférico e infiltrados pulmonares característicos. Essas últimas duas características (eosinofilia e infiltrados pulmonares) não são consideradas essenciais, visto que podem estar presentes apenas durante a fase aguda da aspergilose broncopulmonar alérgica.

Em pacientes com fibrose cística, um desafio é distinguir entre a aspergilose broncopulmonar alérgica e um episódio de deterioração clínica com colonização por espécies de *Aspergillus*. Os critérios atuais da Cystic Fibrosis Foundation ajudam a definir a aspergilose broncopulmonar alérgica nesse contexto: agravamento clínico (tosse, sibilos, aumento da produção de escarro, intolerância ao exercício e diminuição da função pulmonar); hipersensibilidade imediata a *A. fumigatus* (teste cutâneo positivo ou resposta da IgE); concentração sérica total de IgE superior a 1.000 ng/mℓ, anticorpos precipitantes contra *A. fumigatus*; anormalidades na radiografia de tórax (bronquiectasia central; tampões de muco; ou alterações inexplicáveis em comparação com uma radiografia de tórax anterior).

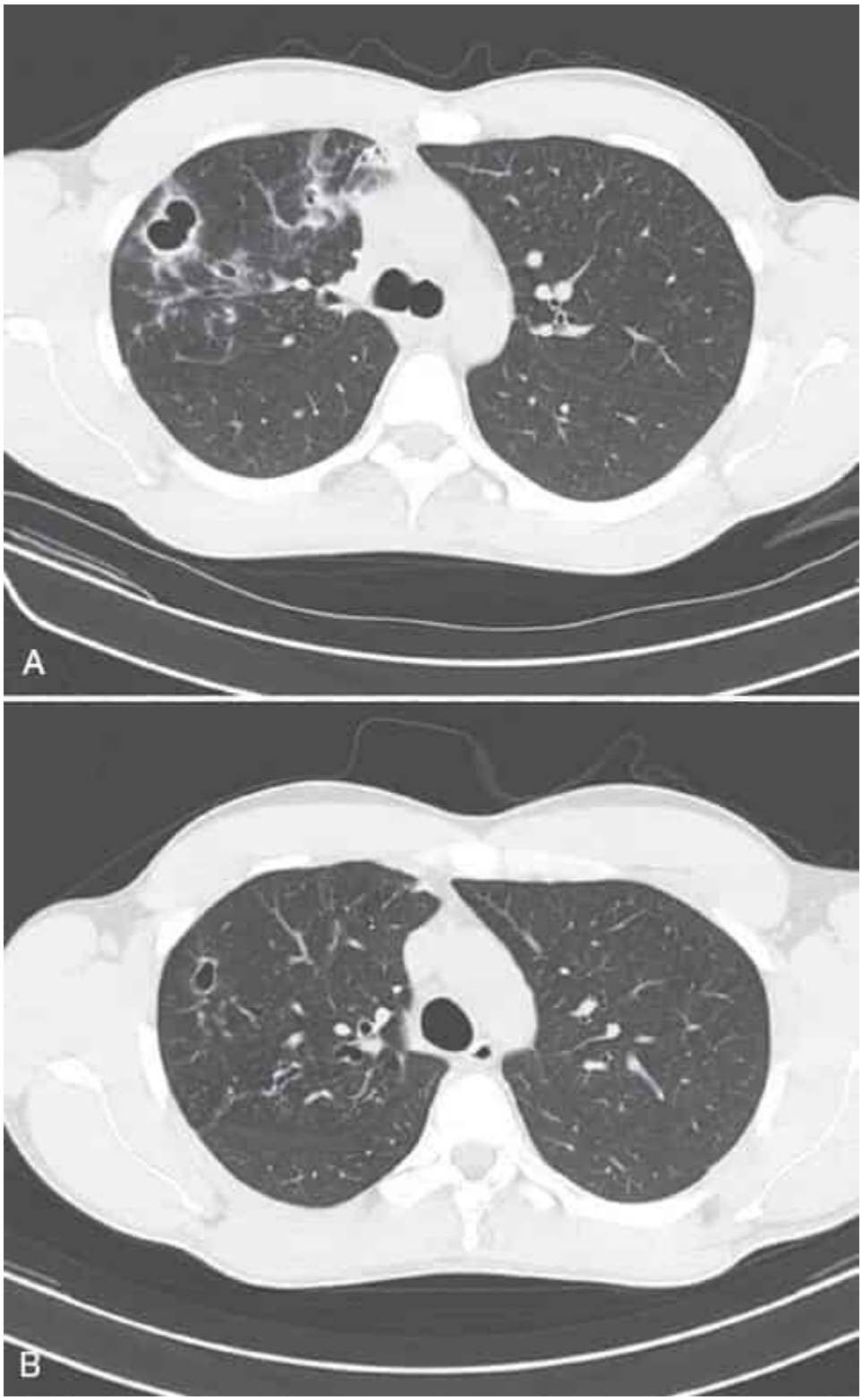


**FIGURA 319.3 Aspergilose broncopulmonar alérgica em um paciente com longa história de asma. A.** Imagem de TC em corte

fino, mostrando a bronquiectasia com alterações císticas no lobo superior direito. Esse paciente tinha um histórico subjacente de asma, níveis acentuadamente elevados de imunoglobulina E e outros achados compatíveis com aspergilose broncopulmonar alérgica. **B.** O mesmo paciente após tratamento com esteroides sistêmicos; houve acentuada melhora da bronquiectasia cística. (Cortesia da Dra. Anne E. O'Donnell.)

Uma resposta bifásica ao teste cutâneo pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico. O teste de escarificação com antígenos de *Aspergillus* produz uma reação imediata de pápula e eritema, que é mediada pela IgE e bloqueada por anti-histamínicos, mas não por corticosteroides. O teste intradérmico com os antígenos produz uma reação tardia (6 a 8 horas), mediada pela IgG e pelo complemento e bloqueada por corticosteroides.

Uma história de exposição ocupacional é de importância crítica para o diagnóstico de alveolite alérgica extrínseca. Uma história típica de episódios recorrentes que se desenvolvem em 24 horas após a inalação de antígenos de conídios em um ambiente agrícola, juntamente com um teste de escarificação negativo, um teste intradérmico positivo e granulomas com imunoglobulinas e complemento no tecido, é compatível com o diagnóstico de alveolite alérgica extrínseca por *Aspergillus.*

Sinusite recorrente em paciente com asma, pólipos nasais, eosinofilia, opacificação dos seios e aspirado dos seios que produz um material mucinoso contendo eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e elementos de hifas estabelecem um diagnóstico da sinusite alérgica por *Aspergillus*.

| **Tabela 319.2** | Tratamento antifúngico para a aspergilose invasiva.* |
|---|---|
| **TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA EM ADULTOS†** | |
| *Fármaco de escolha:* Voriconazol | Tratamento IV: 6 mg/kg a cada 12 h para duas doses; em seguida, 4 mg/kg a cada 12 h |

| | |
|---|---|
| | Tratamento oral: 300 mg ou 4 mg/kg 2 vezes/dia |
| *Alternativas* (ver texto para as condições): | |
| Anfotericina B lipossomal | 3 a 5 mg/kg/dia IV |
| Isavuconazol | Tratamento IV ou oral: 372 mg (profármaco isavuconazônio) a cada 8 h por 6 doses; em seguida, 372 mg a cada 24 h |
| TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA OU DE RESGATE EM ADULTOS† | |
| Complexo lipídico de anfotericina B | 5 mg/kg/dia IV |
| *ou* | |
| Caspofungina | 70 mg/dia IV para a primeira dose; em seguida, 50 mg/dia IV |
| *ou* | |
| Posaconazol | 200 mg VO (suspensão) 4 vezes/dia ou 400 mg VO 2 vezes/dia |
| | 300 mg VO (comprimido de liberação tardia) ou IV 2 vezes/dia 1; em seguida, 300 mg/dia VO ou IV |
| *ou* | |
| Itraconazol | 400 mg VO (cápsulas) por dia (em 1 ou 2 doses) ou 2,5 mg/kg VO (solução) 2 vezes/dia |

*Ver a bula para modificação da dosagem de agentes antifúngicos na presença de doença hepática ou comprometimento renal. † A duração da terapia antifúngica depende da resposta terapêutica das lesões documentadas, da carga da doença, da imunocompetência do hospedeiro e do tipo de aspergilose (p. ex., invasiva aguda *versus* crônica *versus* alérgica). As diretrizes da Infectious Diseases Society of America recomendam pelo menos 6 a 12 semanas para a aspergilose pulmonar invasiva. Os pacientes imunossuprimidos continuam o tratamento durante todo o período de imunossupressão e até a resolução das lesões. Em pacientes com diagnóstico prévio de aspergilose invasiva, a terapia antifúngica deve ser mantida ou reiniciada durante períodos subsequentes de imunossupressão (p. ex., quimioterapia, transplante de células-tronco, doença do enxerto *versus* hospedeiro), para evitar a recrudescência. Ver referência 16 para mais detalhes.

## TRATAMENTO

### Aspergilose invasiva

A base do tratamento da aspergilose invasiva consiste em (1) tratamento antifúngico (Tabela 319.2), (2) reversão da imunossupressão e, quando apropriado, (3) ressecção cirúrgica das lesões infectadas.[15,16] As doses dos antifúngicos estão listadas na Tabela 319.2. Recomenda-se o voriconazol na maioria dos pacientes para o tratamento primário da aspergilose invasiva, incluindo infecção pulmonar, disseminada e extrapulmonar isolada. Essa recomendação baseia-se em um ensaio clínico controlado randomizado, mostrando que o voriconazol é superior ao desoxicolato de anfotericina B (D-AmB) como tratamento primário da aspergilose invasiva. Entretanto, nem todos os pacientes são candidatos ao tratamento com voriconazol. Isso inclui pacientes com elevação substancial das transaminases hepáticas, disfunção hepática e história de intolerância ao voriconazol. Esses pacientes podem ser tratados com isavuconazol, que tem potencial de ser igualmente efetivo, com menos eventos adversos relacionados com o medicamento e farmacocinética mais previsível; esse fármaco está se tornando o tratamento de escolha.[A2] Outra opção é a anfotericina B lipossomal (L-AmB) como tratamento primário. Essa recomendação baseia-se no ensaio clínico randomizado que demonstrou uma eficácia comparável de cerca de 70% com o uso

de doses de 3 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia de L-AmB em pacientes com neoplasias malignas predominantemente hematológicas. A L-AmB ou o isavuconazol também estão indicados como tratamento primário para pacientes nos quais há suspeita ou documentação de mucormicose concomitante. O surgimento recente de resistência ao voriconazol pode ameaçar a futura utilidade dessa classe de agentes antifúngicos.[17]

O tratamento antifúngico de segunda linha ou de resgate está indicado para pacientes que são intolerantes ao tratamento primário, ou cuja infecção não responde a ele. Entre os agentes antifúngicos utilizados nessa situação, estão incluídos uma formulação lipídica de anfotericina B, posaconazol, itraconazol ou uma equinocandina (a caspofungina é o único agente licenciado para essa indicação). Em pacientes que já estão recebendo tratamento com voriconazol, outras possibilidades incluem uma mudança de classe para uma formulação lipídica e o uso de outro azol. Essas decisões são complicadas e exigem uma consulta com especialista em doenças infecciosas, devendo-se considerar os fatores farmacocinéticos e do hospedeiro.

A terapia antifúngica para a aspergilose invasiva deve ser continuada até resolução das lesões, resultados negativos das culturas e biomarcadores e redução das predisposições subjacentes reversíveis. Deve-se considerar o reinício do tratamento em pacientes que responderam anteriormente se a imunossupressão for reinstituída ou se houver recorrência da neutropenia.

A reversão da imunossupressão é um fator de importância crítica no manejo bem-sucedido da aspergilose invasiva. A recuperação da neutropenia e a redução da dose diária, além da suspensão dos corticosteroides, quando possível, constituem duas das formas mais importantes de melhorar a resposta do hospedeiro. Dependendo do protocolo utilizado, as transfusões de granulócitos podem estabilizar as lesões causadas por *Aspergillus* até haver recuperação da neutropenia. O fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulante de colônias

de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) podem acelerar a recuperação da neutropenia. O papel do GM-CSF, do G-CSF ou da interferona-γ em pacientes imunocomprometidos sem neutropenia e com aspergilose invasiva ainda precisa ser definido.[18]

O tratamento cirúrgico das lesões infectadas é um importante componente coadjuvante do tratamento primário para várias formas de aspergilose invasiva: endocardite, pericardite, osteomielite, abscesso epidural, infecção de cateteres vasculares e dispositivos protéticos e infecção da pele e dos tecidos moles. O tratamento cirúrgico também é importante em várias condições de aspergilose pulmonar invasiva: hemoptise recorrente de uma única lesão cavitária, invasão de uma lesão pulmonar na parede torácica e lesões pulmonares contíguas com grandes vasos ou com o pericárdio. O empiema por *Aspergillus* exige drenagem torácica fechada e, possivelmente, desbridamento da cavidade pleural infectada. O desbridamento da aspergilose sinusal, em particular quando há infecção das células etmoidais e dos seios frontais, pode evitar a extensão para a órbita ou para o seio cavernoso. A ressecção cirúrgica de lesões selecionadas do SNC pode estar indicada para o estabelecimento de um diagnóstico, para reduzir o aumento da pressão intracraniana e/ou para proteger os centros neurais críticos. A localização das lesões do SNC e as sequelas neurológicas após a ressecção são fatores fundamentais no manejo neurocirúrgico da aspergilose.

A infusão local de agentes antifúngicos, particularmente no tratamento intravítreo da endoftalmite, fornece altas concentrações para os compartimentos que podem não ser alcançados pela terapia sistêmica. A irrigação tópica com voriconazol, anfotericina B ou, se disponível, pimaricina constitui um importante adjuvante no manejo da ceratite por *Aspergillus.*

**Aspergilose crônica**

O tratamento clínico tem benefício limitado no tratamento do aspergiloma; entretanto, alguns pacientes podem se beneficiar do

uso prolongado de um triazol antifúngico. O tratamento com um triazol antifúngico durante toda a vida deve ser contrabalançado com a história natural de resolução espontânea de aproximadamente 10% dos aspergilomas. Por outro lado, o tratamento clínico com itraconazol ou voriconazol constitui o tratamento-padrão para aspergilose pulmonar cavitária crônica. Normalmente, os pacientes com aspergilose pulmonar cavitária crônica obtêm melhora dos sintomas e estabilização ou melhora das alterações radiológicas. Os pacientes com aspergilose primária necrosante crônica também recebem um triazol antifúngico; todavia, a avaliação da resposta é mais difícil, devido à doença pulmonar crônica subjacente. O papel da ressecção cirúrgica em pacientes com aspergiloma solitário ou com aspergilose pulmonar cavitária crônica é limitado, devido a desenvolvimento de fístula broncopleural, infecção do espaço pleural por *Aspergillus* e, potencialmente, maior agravamento da função pulmonar já comprometida. Entretanto, a ressecção cirúrgica pode desempenhar um papel mais importante no tratamento de pacientes com hemoptise recorrente e grave, nos quais os benefícios da remoção da cavidade habitualmente superam os riscos conhecidos. A embolização da arterial brônquica e a instilação intracavitária direta transtorácica de agentes antifúngicos para o aspergiloma têm benefícios apenas transitórios, porém risco substancial.

As soluções de irrigação tópicas de ácido bórico, ácido acético ou um creme de azol antifúngico podem ser efetivos no tratamento da otomicose por *Aspergillus.* O voriconazol, o posaconazol ou o itraconazol podem ser necessários nos casos refratários ou com membrana timpânica perfurada.

**Formas alérgicas de aspergilose**

A aspergilose broncopulmonar alérgica é tratada com uma combinação de corticosteroides e itraconazol. Essa recomendação baseia-se em dois ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados com placebo para o tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica. Esses estudos

demonstraram que o itraconazol (200 mg VO 2 vezes/dia, durante 16 semanas) resultou em melhora significativa da doença, conforme evidenciado por melhora da tolerância ao exercício e da função pulmonar, redução da dose de corticosteroides, aumento do intervalo entre os ciclos de corticosteroides e redução dos parâmetros inflamatórios eosinofílicos e da concentração de IgE. Em um ensaio clínico randomizado de itraconazol ou prednisolona VO, durante 4 meses, para o tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica de estágio agudo como complicação da asma, foi constatado que a prednisolona é mais efetiva na redução da resposta. Entretanto, o itraconazol também foi efetivo em um número considerável de pacientes e com menos efeitos colaterais do que a prednisolona.[A3] Embora a terapia com corticosteroides constitua a base do tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica, a administração crônica de corticosteroides provoca imunossupressão grave e anormalidades metabólicas multissistêmicas. O acréscimo de itraconazol diminui a carga de organismos, atenua o estímulo antigênico para a inflamação brônquica destrutiva e proporciona um efeito poupador de corticosteroides. O uso intermitente de corticosteroides ou o aumento substancial da dose em pacientes submetidos a tratamento crônico podem produzir rápida resolução de episódios sintomáticos acentuados ou deterioração do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_1$). No momento atual, não há evidências sobre a eficácia e a segurança da terapia anti-IgE (omalizumabe) em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica e fibrose cística.[A4]

A alveolite alérgica extrínseca é mais bem tratada pela retirada dos pacientes do ambiente alergênico. Uma história ocupacional acurada e do ambiente domiciliar é de importância crítica para essa intervenção.

A sinusite alérgica por *Aspergillus* é tratada por meio de drenagem endoscópica para aliviar a obstrução pela mucina de consistência firme. O itraconazol e os corticosteroides nasais e sistêmicos, isoladamente ou em combinação, podem ser

benéficos em alguns pacientes com sinusite alérgica por *Aspergillus*. É necessário ter cautela com o uso crônico de corticoides sistêmicos ou nasais. O itraconazol pode ter um efeito poupador de corticosteroides.

**Tratamento antifúngico combinado**

Combinações de polienos, triazóis e equinocandinas estão sendo exploradas. O agregado de estudos observacionais clínicos, *in vitro* e *in vivo* bem conduzidos sustenta a interação aditiva ou sinérgica de um triazol e de uma equinocandina no tratamento primário da aspergilose pulmonar invasiva. Em um ensaio clínico randomizado designado para estudar a terapia de combinação para a aspergilose invasiva, pacientes com neoplasias malignas hematológicas e/ou TCTH alogênico foram distribuídos de modo aleatório para receber tratamento inicial com uma combinação de voriconazol e anidulafungina ou monoterapia com voriconazol.[A5] O tratamento combinado foi associado a uma redução da mortalidade de todas as causas em 6 semanas, em comparação com a monoterapia com voriconazol, porém essa diferença não alcançou superioridade estatística. Em pacientes com provável aspergilose invasiva, o tratamento de combinação foi associado a um benefício significativo de sobrevivência.

## PREVENÇÃO

Diversas estratégias podem ser utilizadas na prevenção da aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos: profilaxia primária, tratamento empírico e profilaxia secundária. O posaconazol é licenciado para profilaxia da aspergilose invasiva em pacientes com neoplasias malignas hematológicas e em receptores de TCTH. Essa recomendação nas neoplasias malignas hematológicas baseia-se em um ensaio clínico randomizado de pacientes submetidos à quimioterapia para leucemia mieloide aguda ou mielodisplasia. O posaconazol impediu significativamente as infecções fúngicas invasivas de forma mais efetiva do que o fluconazol ou o itraconazol e aumentou a sobrevida global.

Entretanto, ocorreram mais eventos adversos com o posaconazol. O voriconazol também é utilizado para essa indicação, porém com menos evidências.[A6] Em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego que comparou o fluconazol com o voriconazol em receptores de TCTH para a prevenção de micoses, foram constatadas tendências não significativas à ocorrência de menos infecções por *Aspergillus* com o voriconazol. O estudo também demonstrou que, no contexto do monitoramento intensivo e de tratamento antifúngico empírico estruturado, a sobrevida livre de fungos em 6 meses não diferiu entre receptores de TCTH alogênicos tratados com profilaxia com fluconazol ou voriconazol. O tratamento antifúngico empírico proporciona um tratamento precoce para pacientes imunocomprometidos com febre persistente e uma profilaxia sistêmica para hospedeiros de alto risco, com ou sem infiltrados pulmonares. A L-AmB, a anfotericina aerossolizada,[A7] a caspofungina e o voriconazol têm sido utilizados para essa estratégia. A profilaxia secundária da aspergilose invasiva com voriconazol é utilizada em pacientes com história pregressa de aspergilose, que estão programados para um ciclo subsequente de imunossupressão passível de aumentar o risco de recorrência.

Reduzir a exposição a conídios transportados pelo ar, como por meio de filtração HEPA do ar do hospital, evitar atividades capazes de aumentar a exposição a aerossóis de conídios (manutenção do quarto, exposição à poeira e materiais contaminados [p. ex., plantas em vasos]), bem como providenciar sistemas de distribuição de água limpa são ações que podem reduzir a aquisição de *Aspergillus* por pacientes imunossuprimidos ou com neutropenia.

Em pacientes com formas alérgicas de aspergilose, o uso de corticosteroides e de itraconazol, isoladamente ou em combinação, pode evitar as exacerbações debilitantes. A toxicidade da administração crônica de prednisona exige o uso de estratégias para sua administração intermitente ou a administração de itraconazol poupador de corticosteroides.

## PROGNÓSTICO

A aspergilose invasiva não tratada está associada a grave morbidade e alta mortalidade em pacientes imunocomprometidos. Obtém-se melhora do prognóstico por instituição precoce da terapia antifúngica, reversão da imunossupressão e tratamento bem-sucedido da doença primária subjacente. Em pacientes com aspergilose crônica, cuidados de suporte especializados multidisciplinares podem melhorar os resultados e a qualidade da vida.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:405-414.

A2. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:760-769.

A3. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest*. 2018;153:656-664.

A4. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD010288.

A5. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-89.

A6. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive

fungal disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111-5118.

A7. Xia D, Sun WK, Tan MM, et al. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2015;30:78-84.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colombo AL, de Almeida Junior JN, Slavin MA, et al. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e344-e356.
2. Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e357-e366.
3. Gletsou E, Ioannou M, Liakopoulos V, et al. Aspergillosis in immunocompromised patients with haematological malignancies. *J BUON*. 2018;23:7-10.
4. Zilberberg MD, Nathanson BH, Harrington R, et al. Epidemiology and outcomes of hospitalizations with invasive aspergillosis in the United States, 2009-2013. *Clin Infect Dis*. 2018;67:727-735.
5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;3:270-277.
6. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, et al. Fungal endocarditis: update on diagnosis and management. *Am J Med*. 2016;129:1037-1043.
7. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al. *Aspergillus* arthritis: analysis of clinical manifestations, diagnosis, and treatment of 31 reported cases. *Med Mycol*. 2017;55:246-254.

8. Muldoon EG, Strek ME, Patterson KC. Allergic and noninvasive infectious pulmonary aspergillosis syndromes. *Clin Chest Med*. 2017;38:521-534.
9. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:1317-1334.
10. Davda S, Kowa XY, Aziz Z, et al. The development of pulmonary aspergillosis and its histologic, clinical, and radiologic manifestations. *Clin Radiol*. 2018;73:913-921.
11. Kim SH, Kim MY, Hong SI, et al. Invasive pulmonary aspergillosis-mimicking tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:9-17.
12. Moura S, Cerqueira L, Almeida A. Invasive pulmonary aspergillosis: current diagnostic methodologies and a new molecular approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1393-1403.
13. Jenks JD, Salzer HJF, Hoenigl M. Improving the rates of *Aspergillus* detection: an update on current diagnostic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:39-50.

13b. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-550.

14. McCarthy MW, Walsh TJ. Galactomannan antigenemia as a biomarker for therapeutic response of invasive aspergillosis: implications for clinical trial design and patient care. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:601-604.
15. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary

of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(suppl 1):e1-e38.

16. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:433-442.
17. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, et al. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371:1-10.
18. Bassetti M, Peghin M, Vena A. Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: a review. *Infect Dis Ther*. 2018;7:17-27.

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre o tratamento da aspergilose invasiva?**

A. A reversão da imunossupressão é de importância crítica para o sucesso do tratamento.

B. A terapia antifúngica combinada, incluindo um triazol, constitui o tratamento de escolha, visto que a monoterapia habitualmente não é efetiva.

C. Não existem biomarcadores que possam ser utilizados clinicamente para acompanhar a resposta ao tratamento.

D. Raramente há necessidade de tratamento cirúrgico quando é possível administrar tratamento antifúngico contínuo e prolongado.

E. A terapia antifúngica sistêmica é suficiente para o tratamento do comprometimento ocular.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é correta sobre o tratamento de diferentes formas de aspergilose crônica?**

A. Voriconazol a longo prazo apresenta uma alta taxa de sucesso na cura do aspergiloma.

B. A embolização dos ramos bronquiais constitui uma alternativa efetiva para a cura do aspergiloma.

C. A resposta ao tratamento antifúngico na aspergilose pulmonar necrosante crônica é monitorada de maneira conveniente por meio de tomografia computadorizada (TC) seriada.

D. Recomenda-se a ressecção cirúrgica para tratamento definitivo do aspergiloma solitária e da aspergilose pulmonar cavitária crônica.

E. A ressecção cirúrgica desempenha um importante papel no tratamento da doença complicada por hemoptise.

Concluir questão

**Ocorre aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) com mais frequência em pacientes que apresentam:**

- A. Abuso de substâncias intravenosas.
- B. Estado imunocomprometido.
- C. Asma.
- D. Deficiência de $\alpha_1$-antitripsina.
- E. Exposição ocupacional (p. ex., pessoas que trabalham com malte).

Concluir questão

320

# MUCORMICOSE

DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

## DEFINIÇÃO

A mucormicose é o termo unificador utilizado para descrever as infecções causadas por fungos que pertencem à ordem dos Mucorales. A zigomicose, um termo alternativo empregado para descrever essas infecções que comportam risco à vida, tornou-se menos acurado, com base em uma reclassificação taxonômica recente (utilizando métodos moleculares) que aboliu o Zygomycetes como classe (e colocou a ordem dos Mucorales no subfilo Mucormycotina).[1] Normalmente, os organismos da ordem Mucorales causam infecções angioinvasivas agressivas, de início agudo e, com frequência, fatais, particularmente em hospedeiros imunossuprimidos.

## EPIDEMIOLOGIA

Os fungos da ordem Mucorales estão distribuídos em todo o mundo e são encontrados em substratos orgânicos em decomposição. A verdadeira incidência da mucormicose não é conhecida e, provavelmente, é subestimada, em razão das dificuldades no diagnóstico *ante mortem.* A frequência relativa das famílias da ordem Mucorales que causam infecção difere. Em uma revisão de mais de 900 casos relatados, as espécies infectantes mais comuns, com confirmação microbiológica, foram *Rhizopus* (47%), *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* (5%), *Saksenaea* (5%) e *Rhizomucor pusillus* (4%). Alguns Mucorales causadores de infecção apresentam associações geográficas e de hospedeiro específicas. Por exemplo, os Mucorales termófilos, *Saksenaea vasiformis elegans*, apresentam distribuições geográficas específicas, conforme observado em vítimas de lesões sofridas

em combate no Afeganistão, que desenvolveram infecções necrosantes dos tecidos moles. Além disso, grandes desastres naturais têm sido associados a infecções necrosantes dos tecidos moles rapidamente progressivas por espécies raramente isoladas, como as causadas por *Apophysomyces elegans* nas vítimas do tornado de Joplin, em 2011.

Os fatores de risco clássicos para a mucormicose incluem neoplasia maligna hematológica, transplante de células-tronco hematopoéticas ou de órgãos sólidos,[2] diabetes melito mal controlado, acidemia crônica, prematuridade, debilitação crônica profunda, traumatismo, queimaduras e, muito raramente, uso de substâncias intravenosas.[3] Pode-se observar o desenvolvimento de infecções cutâneas nosocomiais em feridas cirúrgicas e em locais de inserção de cateteres intravenosos. Por fim, a ocorrência inesperada de mucormicose tem sido cada vez mais observada em pacientes com leucemia e em receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas tratados com medicamentos ativos contra *Aspergillus*, como o voriconazol (que não tem atividade anti-Mucorales). Essa associação tem sido objeto de debate.

## BIOPATOLOGIA

As espécies da ordem Mucorales são fungos saprofíticos de crescimento rápido. O crescimento angioinvasivo resulta em infarto e necrose do tecido circundante, que constitui a marca fundamental da mucormicose. Os principais modos de transmissão consistem em inalação, ingestão e inoculação cutânea, sendo a inalação de esporos provenientes do ambiente a forma mais comum. A transmissão cutânea ou percutânea ocorre com a ruptura traumática das barreiras da pele e constitui o modo mais importante de transmissão em hospedeiros imunocompetentes. A aquisição gastrintestinal, apesar de ser menos comum, já ocorreu em pacientes com ingestão repetida de esporos durante a desnutrição grave, ingestão de substâncias não nutritivas (pica), produtos fitoterápicos/homeopáticos contaminados ou comprimidos de alopurinol.

A imunidade do hospedeiro em indivíduos saudáveis impede a germinação dos esporos de fungos, a não ser que o inóculo seja grande.[4,5] Para provocar infecção invasiva, os esporos precisam vencer as respostas

imunes tanto inata quanto adaptativa para germinar em hifas. Os defeitos da atividade fagocítica causados por números insuficientes (*i. e.*, neutropenia) e os defeitos funcionais provocados por glicocorticoides, hiperglicemia e/ou acidose permitem a livre proliferação de fungos, em razão da ausência de respostas efetivas e coordenadas do hospedeiro.[6] A mucormicose é, com frequência, disseminada em pacientes gravemente imunossuprimidos, com altas taxas de mortalidade.

O ferro livre é um componente essencial da patogenia da mucormicose, conforme sugerido pela predisposição a essas infecções dos pacientes com sobrecarga de ferro. Com frequência, esses pacientes recebem tratamento com quelante de ferro. Tanto a sobrecarga de ferro quanto a administração de desferoxamina para quelação do ferro constituem fatores de risco para a mucormicose angioinvasiva. O *Rhizopus oryzae* pode utilizar desferoxamina como xenossideróforo para formar um complexo de ferroxamina e obter mais ferro para uso. Um fato tranquilizador é que os agentes quelantes de ferro mais novos (p. ex., deferasirox) não estão associados a um aumento do risco de mucormicose; pelo contrário, em modelos pré-clínicos, o deferasirox exibiu efeitos fungicidas diretos contra fungos da ordem Mucorales por meio de inanição de ferro.

Historicamente, o diabetes melito mal controlado (tipos 1 e 2) tem sido um importante fator predisponente, relatado em 36 a 88% de todos os casos de mucormicose. Em particular, os pacientes diabéticos com cetoacidose são suscetíveis à mucormicose. O soro humano normal é incapaz de sustentar o crescimento de *R. oryzae*, diferentemente do soro de pacientes diabéticos que tem essa capacidade. A acidose interrompe a atividade inibidora normal do soro ao atenuar a capacidade de ligação da transferrina ao ferro do fungo. Além disso, ocorre disfunção quantitativa e qualitativa dos neutrófilos e das células fagocíticas em pacientes diabéticos com cetoacidose, e isso pode desempenhar um papel na patogenia da mucormicose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da mucormicose depende do estado imunológico subjacente do hospedeiro e de sua condição médica.[7] Por conseguinte, a

mucormicose pulmonar é mais comum em pacientes com neutropenia ou tratados com corticosteroides (p. ex., receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas e de órgãos sólidos). Por outro lado, a mucormicose rino-orbital ou rinocerebral constitui a apresentação característica em pacientes com cetoacidose diabética. Por fim, a mucormicose cutânea em hospedeiros tanto imunocompetentes quanto imunocomprometidos normalmente é observada após traumatismo local ou queimaduras, resultando em degradação da integridade da pele e/ou lesões dos tecidos subcutâneos. As síndromes infecciosas associadas a fungos da ordem Mucorales são agrupadas, com base na apresentação clínica, em seis categorias: (1) rinocerebral, (2) pulmonar, (3) cutânea, (4) gastrintestinal, (5) disseminada e (6) apresentações incomuns, conforme descrito a seguir.

## Mucormicose rinocerebral

A mucormicose rinocerebral refere-se a uma infecção que se origina nos seios paranasais após a inalação de esporos de Mucorales e que se estende até a órbita (sino-orbital) ou o encéfalo (rinocerebral), particularmente em pacientes com cetoacidose diabética ou naqueles com neutropenia profunda.[8] A mucormicose rinocerebral constitui a manifestação mais comum. Os sinais e sintomas precoces de invasão dos seios podem ser indistinguíveis das causas comuns de sinusite. Os sintomas comuns consistem em dor sinusal, congestão, cefaleia, dor na boca, sintomas otológicos e hiposmia/anosmia. Os tecidos acometidos tornam-se vermelhos; em seguida violáceos; por fim, negros, em virtude de trombose e necrose tecidual. Os sinais de infecção extensa e rapidamente progressiva consistem em escara necrótica da cavidade nasal e conchas nasais, lesões faciais e lesões exofíticas ou necróticas do palato duro. Uma escara preta dolorosa no palato ou na mucosa nasal é um sinal diagnóstico clássico, porém tardio. A ausência desse achado não exclui a possibilidade de infecção rinocerebral, visto que são observadas lesões nasais ou palatinas necróticas em apenas 50% dos pacientes nos primeiros 3 dias após o início da infecção. A extensão na região periorbital não é incomum na apresentação. Os sinais e sintomas de comprometimento periorbital e orbital incluem edema periorbital, celulite pré-septal e/ou orbital, proptose, quemose, visão turva ou oftalmoplegia externa rapidamente progressiva,

diplopia, gangrena de pálpebra, descolamento da retina e endoftalmite. Além disso, os pacientes com doença rino-orbital ou rinocerebral extensa podem apresentar paralisia do nervo trigêmeo ou de outro nervo craniano, o que é compatível com os achados histológicos frequentes de invasão perineural. A infecção pode progredir rapidamente pelos seios cavernosos até o sistema nervoso central, resultando em trombose do seio cavernoso e da artéria carótida interna. Uma secreção nasal sanguinolenta pode ser o único sinal indicando que a infecção invadiu o encéfalo por meio das conchas nasais. Os pacientes com infecção avançada podem apresentar neuropatias cranianas e/ou alteração da consciência; destruição óssea; trombose da artéria da retina, da artéria carótida interna, do seio cavernoso e, com menos frequência, do seio sagital; necrose do lobo frontal; abscessos epidurais e subdurais; e/ou aneurisma da artéria basilar.

As radiografias simples e os achados do líquido cerebrospinal carecem de sensibilidade para o diagnóstico de mucormicose rinocerebral. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são mais úteis para revelar o comprometimento dos tecidos moles em torno das bainhas nervosas e destruição óssea. Com frequência, a TC revela espessamento da mucosa, níveis hidroaéreos e erosão óssea. O espessamento orbital pode ser detectado mais precocemente com o uso da RM. A TC e a RM das órbitas podem não apresentar anormalidades durante os estágios iniciais da mucormicose, ressaltando a importância do exame de imagem seriado no monitoramento da progressão da doença. Com frequência, o espessamento dos músculos extraorbitais constitui o primeiro sinal de comprometimento orbital e deve levar à terapia antifúngica empírica imediata, seguida de exploração cirúrgica ou biopsia.

O diagnóstico acurado e a intervenção médica e cirúrgica imediata são fundamentais, em virtude da rápida progressão da infecção. O diagnóstico definitivo de lesões necróticas por meio de biopsia e a rápida avaliação histológica de cortes congelados devem ser efetuados o mais cedo possível, visto que o tempo levado para iniciar o tratamento afeta diretamente o desfecho. Em uma revisão de 929 casos de mucormicose documentada, as taxas de mortalidade foram as seguintes: 62% na mucormicose rinocerebral, 24% no comprometimento sino-orbital e 16% na doença sinusal isolada. A

sinusite isolada é passível de cura por meio de intervenção cirúrgica no momento correto e tratamento antifúngico sistêmico.

## Mucormicose pulmonar

As manifestações clínicas da mucormicose pulmonar são indistinguíveis daquelas da aspergilose pulmonar invasiva (ver Capítulo 319).[9] Os pacientes podem apresentar febre refratária aos antibióticos de amplo espectro, tosse não produtiva e dispneia progressiva. Com menos frequência, observa-se a presença de dor torácica pleurítica, hemoptise e derrame pleural. Se os principais vasos sanguíneos pulmonares forem invadidos por hifas fúngicas, pode ocorrer hemoptise maciça e potencialmente fatal. A mucormicose pulmonar pode progredir e invadir órgãos adjacentes ao atravessar os planos teciduais, incluindo o diafragma, a parede torácica e a pleura (Figura 320.1). As pistas para distinguir a mucormicose pulmonar da aspergilose pulmonar invasiva incluem a presença de pansinusite, história de profilaxia com agentes antifúngicos contra *Aspergillus*, mas não contra Mucorales (p. ex., voriconazol, equinocandinas) e, possivelmente, ausência contínua de antígeno detectável de *Aspergillus galactomannan* no soro. Em raras circunstâncias, a mucormicose pulmonar pode se manifestar como lesão endobrônquica ou traqueal com evolução menos fulminante, particularmente em pacientes diabéticos. A mucormicose traqueobrônquica pode causar obstrução das vias respiratórias, ou erosão dos principais vasos sanguíneos pulmonares, ou hemoptise fatal. Os sintomas de apresentação mais comuns consistem em febre, tosse, dispneia e hemoptise.[10] Em hospedeiros mais imunocompetentes, a mucormicose pulmonar pode se manifestar com formas mais atípicas e lentamente progressivas. À semelhança das espécies de *Aspergillus*, os fungos Mucorales podem formar micetomas em cavidades pulmonares preexistentes e causar pneumonia lentamente necrosante e síndromes de hipersensibilidade. Os pesquisadores também implicaram espécies de *Rhizopus* na alveolite alérgica que ocorre em trabalhadores agrícolas ou trabalhadores em serraria (doença do trabalhador do setor madeireiro).

Na maioria dos casos, o diagnóstico patológico é estabelecido por biopsia transbrônquica. Como o agente antifúngico de primeira linha

normalmente utilizado na aspergilose é o voriconazol, que carece de atividade contra fungos da ordem Mucorales, o atraso no estabelecimento do diagnóstico de mucormicose pulmonar no momento oportuno e o atraso na instituição da terapia antifúngica (p. ex., anfotericina B) agravam rapidamente o desfecho.

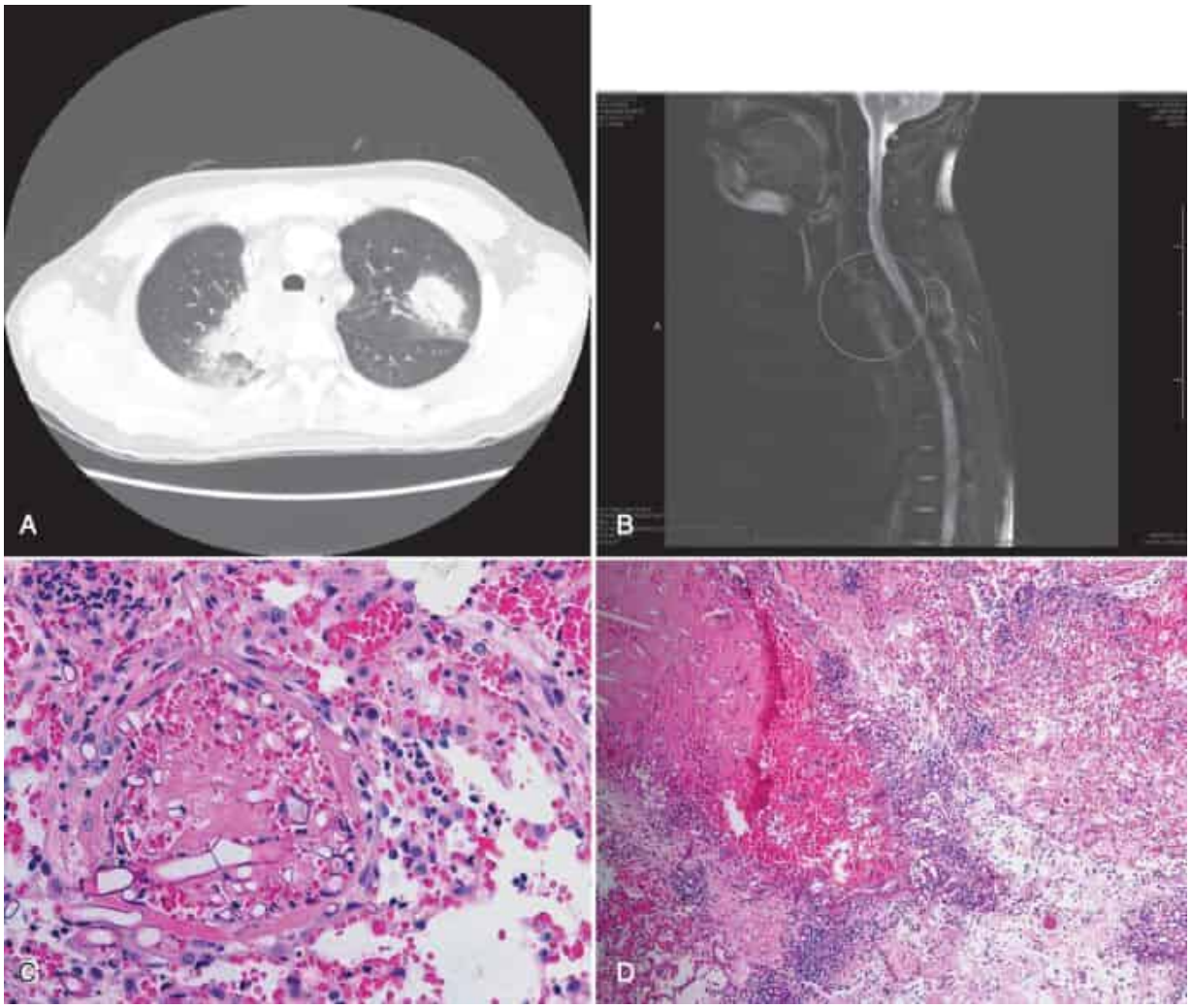


**FIGURA 320.1 Mucormicose pulmonar progressiva e extensa em um paciente com leucemia ativa e neutropenia.** São mostradas as extensões características da infecção através dos planos teciduais até a traqueia (produzindo uma fístula) e o mediastino (**A**), bem como a coluna vertebral adjacente (**B**). As características histopatológicas de necrose profunda e hemorragia, bem como fungos Mucorales, de septação escassa, base larga e em forma de fita também são mostradas (**C** e **D**). A cultura de uma amostra de biopsia de tecido permaneceu negativa. O paciente morreu 3 semanas após o diagnóstico, apesar do uso agressivo de uma formulação lipídica em alta dose de anfotericina B (AMB) e tratamento imune adjuvante.

## Mucormicose da pele e tecidos moles

Normalmente, ocorre mucormicose cutânea em vítimas de lesões cutâneas ou musculares graves.[11] A mucormicose cutânea começa como eritema e endurecimento da pele em um local de punção e progride para a necrose, com escara preta. As infecções cutâneas podem estender-se rapidamente para a fáscia profunda e as camadas musculares. A fasciite necrosante é rara e tem prognóstico sombrio. Os pacientes com neutropenia, em particular, são suscetíveis à invasão dos vasos linfáticos e sanguíneos, ao infarto e à necrose com disseminação eventual. Curiosamente, a pele parece ser um local menos comum de comprometimento secundário com mucormicose disseminada do que com infecções por outros bolores hialinos, como espécies de *Fusarium* ou *Scedosporium.* Mesmo assim, as lesões cutâneas em pacientes com suspeita de mucormicose devem suscitar preocupações sobre a doença disseminada e exigem avaliação clínica cuidadosa. Como o diagnóstico diferencial de lesões cutâneas necróticas é amplo, particularmente em pacientes neutropênicos, deve-se obter amostras de biopsia do centro da lesão até a gordura subcutânea. A excisão e o desbridamento amplo das lesões cutâneas, com o tratamento antifúngico sistêmico e, em certas ocasiões, oxigenoterapia hiperbárica, podem reduzir ainda mais as taxas de mortalidade.

## Mucormicose gastrintestinal

A mucormicose gastrintestinal primária é rara. Pode se manifestar como enterocolite necrosante e acometer qualquer parte do sistema alimentar, com taxas de mortalidade de mais de 85%. Ocorre principalmente em pacientes desnutridos e lactentes prematuros, nos quais o estômago é o local mais comumente afetado, seguido de cólon e íleo. Fígado, baço e pâncreas também podem ser acometidos. Os médicos descreveram a ocorrência de abscessos hepáticos após a ingestão de fitoterápicos contaminados por *Mucor indicus.* Os fungos podem invadir a parede do intestino e os vasos sanguíneos, resultando em perfuração intestinal, peritonite e hemorragia gastrintestinal maciça. Em pacientes com neutropenia, a disseminação no sistema digestório provavelmente é mais comum do que se acreditava anteriormente, visto que 75% dos casos de mucormicose gastrintestinal são

diagnosticados *post mortem*. Os sinais e sintomas de mucormicose gastrintestinal incluem febre, distensão abdominal, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, melena, hematêmese, hematoquezia e lesões do apêndice e do íleo semelhantes a massa. Um número crescente de casos de mucormicose gastrintestinal está sendo relatado em hospedeiros imunocompetentes em todo o mundo.[12]

## Mucormicose disseminada

A mucormicose disseminada é raramente aparente *ante mortem*. Os pacientes gravemente imunossuprimidos (p. ex., aqueles com neutropenia prolongada e profunda, receptores de transplante de células-tronco alogênico com doença do enxerto *versus* hospedeiro grave) e os pacientes que recebem terapia de quelação do ferro com desferoxamina correm maior risco. Os sintomas variam, dependendo do local de disseminação e do grau de infarto vascular dos órgãos afetados. O órgão mais comum como fonte de disseminação é o pulmão, e o sítio mais comum de propagação é o encéfalo. O diagnóstico de mucormicose disseminada representa um desafio e exige um alto grau de suspeição, visto que a infecção pode se manifestar como um evento vascular agudo inesperado. A biopsia de locais suspeitos é fundamental, em razão do baixo rendimento das hemoculturas e do isolamento subótimo do fungo de amostras respiratórias. Sem tratamento adequado no momento oportuno, praticamente todos os pacientes com mucormicose disseminada morrem.

## Apresentações clínicas raras da mucormicose

A mucormicose tem manifestações multifacetadas, que envolvem qualquer órgão. Os autores relatam casos isolados de comprometimento de traqueia, mediastino, osso, coração, rim, otite externa e córnea. Mais recentemente, houve relatos de mucormicose renal em pacientes com abuso de substâncias intravenosas e/ou aqueles que recebem corticosteroides. A mucormicose cerebral, que frequentemente se manifesta como abscesso cerebral acometendo os núcleos da base e em associação à endocardite infecciosa, normalmente tem sido observada em pacientes em uso de substâncias intravenosas ilícitas.[13] Os relatos de peritonite em pacientes submetidos à

diálise peritoneal ambulatorial contínua têm sido raros. Em todos os casos de mucormicose relacionada com o uso de dispositivos, é essencial proceder à remoção imediata do dispositivo e administrar várias semanas de terapia antifúngica sistêmica para a resolução da infecção.

## DIAGNÓSTICO

Os sinais e sintomas clínicos da mucormicose são inespecíficos. Por conseguinte, é de suma importância ter um alto grau de suspeição em populações de pacientes suscetíveis.[14] A análise de biopsia e a obtenção de culturas de locais estéreis continuam fundamentais. Em geral, os *swabs* de tecidos e as culturas de escarro das secreções sinusais e do líquido do lavado broncoalveolar não levam ao diagnóstico. Por exemplo, ocorre contaminação fúngica de amostras clínicas, visto que o pequeno tamanho dos esporangiósporos (cerca de 6 μm de largura) possibilita a sua fácil dispersão por meio de propagação pelo ar. As partículas desse tamanho podem ser propagadas pelo ar, até mesmo com movimentos muito leves, com consequente contaminação das amostras clínicas. Por conseguinte, o crescimento em cultura pode não representar uma mucormicose invasiva clinicamente significativa. Entretanto, o valor das culturas positivas para Mucorales (em particular as culturas repetidas) como indicação importante de infecção em pacientes imunocomprometidos é muito alto. O local de infecção tem grande impacto sobre a probabilidade de um diagnóstico histopatológico. Com a sua facilidade de acesso, os seios da face constituem o principal local de infecção definitiva.

### Histopatologia

Diversas colorações, incluindo hematoxilina e eosina, o método de Grocott-Gomori de nitrato de prata e metenamina e o ácido periódico de Schiff, revelam elementos característicos de hifas nos tecidos. O exame histopatológico do tecido infectado normalmente revela a presença de hifas largas (3 a 25 μm de diâmetro), de paredes finas e principalmente asseptadas características; dilatação bulbosa focal; e ramificação irregular não dicotômica em ângulos retos ocasionais, acompanhando a necrose do tecido e a angioinvasão fúngica (ver Figura 320.1). Ocorre invasão

perineural em 90% dos tecidos que contêm nervos. As respostas inflamatórias à mucormicose podem variar desde neutrofílica, granulomatosa e/ou piogranulomatosa até inflamação mínima com hemorragia. Além disso, é possível examinar diretamente as hifas de fungos com o uso de uma preparação de hidróxido de potássio de uma amostra de tecido ou líquido de lavado broncoalveolar. Embora a contaminação seja sempre uma possibilidade, a identificação de elementos fúngicos em uma amostra obtida de um hospedeiro imunocomprometido é considerada significativa. O tratamento com colorações fluorescentes, como calcoflúor branco e Blankofluor®, pode melhorar a detecção de elementos de hifas durante o exame microscópico. Pode ser importante usar procedimentos de coloração aprimorados quando o número de organismos é pequeno, ou quando a quantidade de tecido é limitada.

## Cultura

Os fungos da ordem Mucorales caracterizam-se pela produção de grandes hifas semelhantes a fitas, com diâmetros irregulares e, apenas ocasionalmente, septos, levando à categorização desses organismos principalmente como fungos asseptados. A identificação pode ser confirmada pela observação das estruturas de frutificação saciformes características (esporângios), que produzem internamente esporos amarelos ou marrons esféricos (esporangiósporos). Os esporos variam de 3 a 11 μm de diâmetro e são facilmente aerossolizados. As hemoculturas raramente são positivas para esses patógenos, apesar da sua natureza angioinvasiva. Paradoxalmente, até mesmo quando são identificadas hifas fúngicas no exame histopatológico, as culturas de fungos podem não ser positivas, em virtude da friabilidade das hifas não septadas, tornando-as suscetíveis a danos durante a manipulação dos tecidos. Todavia, é importante coletar várias amostras clínicas adequadas. É possível melhorar o isolamento de fungos da ordem Mucorales de tecido por meio de picagem (sem homogeneização) das amostras de tecido e uso de técnicas de cultura que simulam o crescimento de fungos *in vivo*, incluindo incubação a 35 a 37°C em condições relativamente semianaeróbias.

A identificação morfológica dos fungos da ordem Mucorales exige a sua cultura para examinar as estruturas de frutificação reprodutivas. A maioria desses fungos cresce rapidamente na maior parte dos meios fúngicos (p. ex., ágar dextrose de Sabouraud) quando incubados a 25 a 30°C. Esses fungos são sensíveis ao inibidor de proteína, ciclo-heximida; o acréscimo desse agente aos meios fúngicos pode não garantir um isolamento ideal. As características morfológicas isoladamente, em particular quando avaliadas por indivíduos com experiência em identificação de fungos, pode proporcionar um alto nível de acurácia comparável com a dos métodos moleculares.

Os dados sobre a sensibilidade das espécies de Mucorales aos agentes antifúngicos são limitados, e o teste de concentração inibitória mínima (CIM) raramente está disponível fora dos laboratórios de pesquisa. Os parâmetros de avaliação da CIM para esses fungos de crescimento rápido são inconsistentes, não padronizados e, algumas vezes, difíceis de interpretar. Como os limiares interpretativos da CIM para fungos da ordem Mucorales precisam ser ainda definidos, a correlação entre as respostas clínicas e os valores de CIM é incerta. Os Mucorales são resistentes a muitos agentes antifúngicos, incluindo flucitosina, cetoconazol, fluconazol, voriconazol e as equinocandinas. Além disso, apresentam sensibilidade variável ao itraconazol. A anfotericina B e o posaconazol, um novo triazol, são os agentes mais ativos *in vitro*, embora as suas atividades sejam diferentes entre as diversas famílias de fungos Mucorales. A atividade de combinações antifúngicas contra esses fungos ainda precisa ser comprovada *in vivo*.

A importância da diferenciação precoce entre fungos da ordem Mucorales e fungos oportunistas mais comuns, como espécies de *Aspergillus*, gerou considerável interesse no desenvolvimento de exames complementares sem o uso de cultura ou histopatologia, como a detecção de antígenos específicos ou ácidos nucleicos por meio de técnicas de reação em cadeia da polimerase ou de hibridização *in situ*. As técnicas moleculares para a detecção de fungos da ordem Mucorales são poucas, não estão amplamente disponíveis e estão em fase de investigação, porém são promissoras.[15] Essa é uma importante necessidade ainda não atendida para o manejo da mucormicose.

## TRATAMENTO

A abordagem ao manejo dos casos de suspeita de mucormicose e a avaliação da resposta ao tratamento são apresentadas na Figura 320.2. O tratamento bem-sucedido da mucormicose baseia-se em uma estratégia multifacetada que inclui: (1) tentativas agressivas de estabelecimento do diagnóstico e início rápido do tratamento antifúngico efetivo, (2) desbridamento cirúrgico extenso e (3) rápido controle das condições clínicas subjacentes.[16]

Mais uma vez, o diagnóstico precoce é fundamental para o desfecho. As pequenas lesões focais podem ser submetidas à ressecção cirúrgica antes que possam progredir e acometer estruturas críticas ou órgãos distais. Com frequência, os pacientes têm apresentações clínicas indolentes até ocorrer invasão ou disseminação extensas da infecção.

### Tratamento antifúngico

A administração tardia do tratamento antifúngico sistêmico aumenta a probabilidade de morte do paciente. A maior parte do conhecimento sobre a atividade dos antifúngicos atualmente utilizados provém de pequenas séries de casos, anedotas e modelos animais de infecção. Por conseguinte, a abordagem ideal ao tratamento é incerta. A maior parte da experiência clínica tem sido com a anfotericina B. Anteriormente, a terapia antifúngica recomendada para a mucormicose incluía o desoxicolato de anfotericina B na dose máxima tolerada, habitualmente 1,0 a 1,5 mg/kg/dia. Os efeitos nefrotóxicos e tóxicos sistêmicos da anfotericina B regular levaram ao desenvolvimento das formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal, complexo lipídico de anfotericina B, dispersão coloidal de anfotericina B). Esses agentes são menos nefrotóxicos do que a anfotericina B regular e podem ser administrados em doses mais altas (p. ex., 5 a 10 mg/kg/dia); entretanto, não há evidências convincentes de que essa

estratégia esteja associada a melhores resultados.[17] As formulações lipídicas de anfotericina B são agora consideradas os fármacos de escolha para a mucormicose. Além disso, a utilização de anfotericina B percutânea ou em aerossol associada com terapia sistêmica concomitante tem sido bem-sucedida em pacientes selecionados com mucormicose pulmonar. O tratamento tópico com anfotericina B e com outros polienos (natamicina) pode ser efetivo contra a mucormicose primária cutânea ou ocular. O tratamento da mucormicose com combinações à base de anfotericina B tem sido bem-sucedido em pequenas séries de casos retrospectivos. Em particular, foi sugerida a obtenção de um benefício com a combinação de anfotericina B lipossomal-equinocandina em 41 pacientes diabéticos com mucormicose rino-orbital, em comparação com pacientes que receberam complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) ou anfotericina B lipossomal isoladamente. Esse benefício foi mais pronunciado em pacientes com comprometimento cerebral. Por outro lado, não há evidências de que a terapia combinada seja benéfica em pacientes com câncer hematológico subjacente que desenvolvem mucormicose.[18]

Embora os azóis tenham sido, tradicionalmente, inativos contra fungos da ordem Mucorales, o posaconazol, um novo triazol de amplo espectro, demonstrou ter atividade promissora. Entre os estudos abertos e os levantamentos retrospectivos que avaliaram a suspensão de posaconazol como terapia de resgate (800 mg/dia) em pacientes com mucormicose refratária, o agente apresentou uma taxa de resposta que se aproxima de 70%. Além disso, o posaconazol foi bem tolerado. São necessários estudos adicionais para determinar o possível valor do posaconazol isoladamente ou em associação com uma formulação lipídica de anfotericina B ou outro agente (p. ex., o deferasirox). O posaconazol apresenta limitações, visto que a absorção da suspensão oral está abaixo do ideal em pacientes com mucosite, diarreia grave, terapia com inibidores de bomba de prótons ou ingestão oral inadequada. A absorção do posaconazol VO é

maximizada quando o fármaco é administrado com alimentos ricos em gordura em doses fracionadas (4 vezes/dia). Por fim, as concentrações plasmáticas de posaconazol em estado de equilíbrio dinâmico são apenas alcançadas com cerca de 1 semana de tratamento. A nova fórmula de posaconazol (comprimidos de posaconazol, 300 mg/dia) não foi estudada adequadamente na mucormicose. Em um ensaio clínico aberto de braço único recente de 37 pacientes com mucormicose, o isavuconazol (dose de ataque de 372 mg a cada 8 horas, por seis doses IV/VO, seguida de 372 mg VO ou IV a cada 12 a 24 horas após a última dose), um novo triazol, demonstrou ter eficácia semelhante em comparação com a anfotericina B em uma análise de controle de casos equivalentes.[19]

A duração do tratamento antifúngico deve ser determinada de modo individual. A quase normalização dos exames de imagem, a obtenção de resultados negativos nas amostras de biopsia de acompanhamento e as culturas do local afetado, bem como a recuperação da imunossupressão constituem importantes indicadores para a interrupção do tratamento antifúngico.

**Cirurgia**

O desbridamento cirúrgico de lesões cutâneas é crucial e deve ser realizado sem demora, em virtude da natureza agressivamente invasiva da mucormicose. É fundamental a implementação e um esforço coordenado entre todas as especialidades envolvidas (cirurgia, doenças infecciosas, cabeça e pescoço, oftalmologia, patologia, microbiologia clínica e cirurgia plástica), e o internista pode desempenhar um papel vital na coordenação desse esforço.

A remoção repetida de tecido necrótico ou medidas cirúrgicas agressivas, como enucleação do olho, podem ser necessárias para o controle da infecção. As decisões sobre a extensão do desbridamento frequentemente são tomadas à beira do paciente. A TC ou a RM antes da cirurgia e a análise intraoperatória de cortes conjugados ajudam a determinar a extensão do

comprometimento do tecido e suas margens. As baixas contagens de plaquetas, como as que podem ser observadas em pacientes com neoplasias hematológicas malignas subjacentes, precisam ser corrigidas com transfusões antes da intervenção cirúrgica. Infelizmente, os problemas hemorrágicos podem limitar as opções cirúrgicas. A cirurgia, com terapia antifúngica sistêmica, demonstrou melhorar significativamente as taxas de sobrevida.

**Manejo de comorbidades e tratamentos adjuvantes**

Foram propostas medidas adjuvantes para melhorar a imunidade do hospedeiro e a viabilidade do tecido, bem como para impedir a proliferação dos fungos. A rápida correção das condições subjacentes – como controle da hiperglicemia, reversão da cetoacidose,[20] rápida redução gradual da terapia com glicocorticoides e interrupção do tratamento com desferoxamina – pode influenciar os resultados. O oxigênio hiperbárico constitui um tratamento adjuvante benéfico na mucormicose, particularmente em pacientes diabéticos com doença rinocerebral. Especificamente, o aumento da pressão de oxigênio alcançado parece melhorar a atividade dos neutrófilos e a atividade oxidativa dos antifúngicos poliênicos. Além disso, as altas concentrações de oxigênio podem inibir o crescimento dos organismos *in vitro* e melhorar a velocidade de cicatrização de feridas por meio do aumento da liberação dos fatores de crescimento tecidual. Todavia, esse tratamento não foi estudado vigorosamente para determinar a sua eficácia, de modo que ele não pode ser recomendado de modo rotineiro. Os pesquisadores propuseram várias estratégias de aumento do sistema imunológico como terapia adjuvante, incluindo a administração de citocinas (p. ex., fator de estimulação de colônias de granulócitos [G-CSF], interferona). Em pacientes com neutropenia refratária, a transfusão de granulócitos pode ser benéfica até haver a sua recuperação. Essas medidas adjuvantes, apesar de serem promissoras, ainda não foram estudadas o suficiente. Por fim, o novo quelante de ferro, o deferasirox, tem sido considerado como

agente antifúngico adjuvante com base em estudos pré-clínicos e na experiência humana muito limitada com pacientes que apresentam mucormicose refratária. Os resultados do ensaio clínico duplo-cego randomizado DEFEAT Mucor de pequeno porte foram publicados em 2012.[A1] Vinte pacientes com mucormicose comprovada ou provável foram randomizados para tratamento com anfotericina B lipossomal mais deferasirox (20 mg/kg/dia, durante 14 dias) ou anfotericina B lipossomal mais placebo. Embora os eventos adversos relatados tenham sido semelhantes entre os dois grupos do estudo, foram constatadas taxas de mortalidade significativamente mais altas nos pacientes randomizados para tratamento com deferasirox em 30 dias (45% *versus* 11%) e 90 dias (82% *versus* 22%, $P$ = 0,01). Todavia, os pacientes no braço de tratamento com deferasirox eram mais propensos do que os pacientes do braço do placebo a apresentar neoplasia maligna ativa, neutropenia e/ou tratamento com corticosteroides, e menos tendência a receber antifúngicos adicionais, tornando os resultados desse estudo-piloto menos conclusivos. Entretanto, os dados atualmente disponíveis não sustentam um papel para o tratamento inicial com deferasirox na mucormicose. A aquisição de maior conhecimento sobre os atributos de virulência singulares dos fungos da ordem Mucorales, com base na análise genômica, poderá ajudar no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.

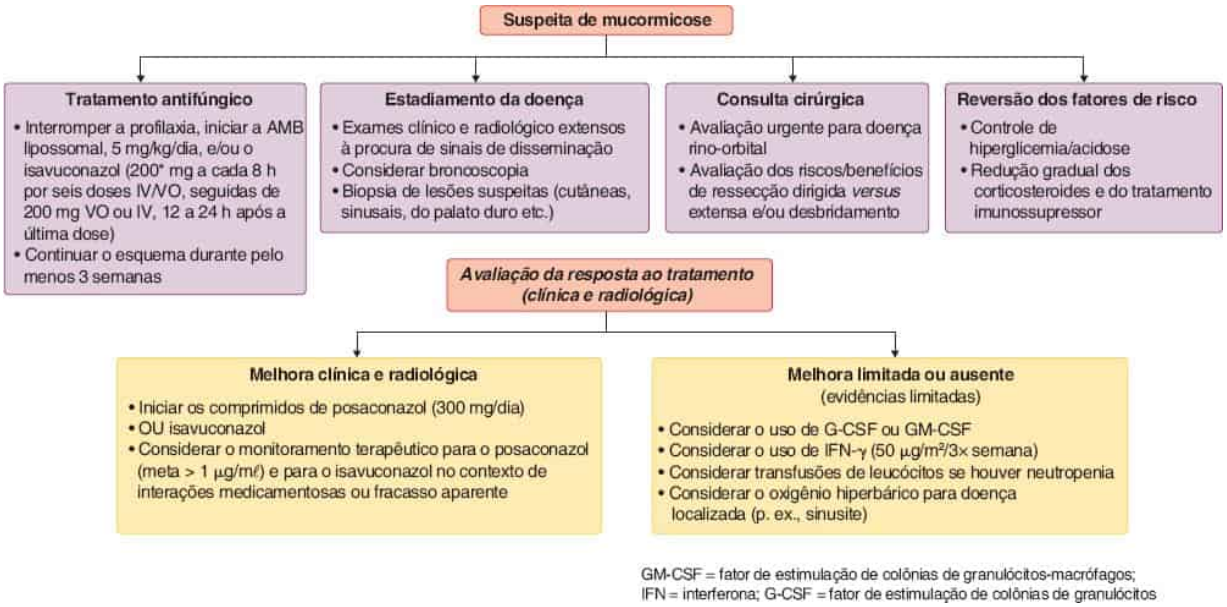


**FIGURA 320.2 Diagrama da abordagem ao tratamento de pacientes com suspeita de mucormicose. *200 mg de isavuconazol = 372 mg de sulfato de isavuconazônio.**

A1. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:715-722.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30: 143-163.
2. Song Y, Qiao J, Giovanni G, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1-6.

3. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:26-34.
4. Baldin C, Ibrahim AS. Molecular mechanisms of mucormycosis—the bitter and the sweet. *PLoS Pathog*. 2017;13:1-9.
5. Ibrahim AS, Voelz K. The mucormycete-host interface. *Curr Opin Microbiol*. 2017;40:40-45.
6. Petrikkos G, Tsioutis C. Recent advances in the pathogenesis of mucormycoses. *Clin Ther*. 2018;40:894-902.
7. Manesh A, Rupali P, Sullivan MO, et al. Mucormycosis—a clinicoepidemiological review of cases over 10 years. *Mycoses*. 2019;62:391-398.
8. Nezafati S, Kazemi A, Asgari K, et al. Rhinocerebral mucormycosis, risk factors and the type of oral manifestations in patients referred to a university hospital in Tabriz, Iran. *Mycoses*. 2018;61:764-769.
9. Kontoyiannis DP, Yang H, Song J, et al. Prevalence, clinical and economic burden of mucormycosis-related hospitalizations in the United States: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-6.
10. He R, Hu C, Tang Y, et al. Report of 12 cases with tracheobronchial mucormycosis and a review. *Clin Respir J*. 2018;12:1651-1660.
11. Castrejón-Pérez AD, Welsh EC, Miranda I, et al. Cutaneous mucormycosis. *An Bras Dermatol*. 2017;92:304-311.
12. Kaur H, Ghosh A, Rudramurthy SM, et al. Gastrointestinal mucormycosis in apparently immunocompetent hosts—a review. *Mycoses*. 2018;61:898-908.

13. Kerezoudis P, Watts CR, Bydon M, et al. Diagnosis and treatment of isolated cerebral mucormycosis: patient-level data meta-analysis and Mayo Clinic experience. *World Neurosurg*. 2019;123:425-434.
14. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56(suppl 1):93-101.
15. Dadwal SS, Kontoyiannis DP. Recent advances in the molecular diagnosis of mucormycosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:845-854.
16. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102:433-444.
17. Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:3116-3123.
18. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, et al. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:811.e1-811.e8.
19. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:828-837.
20. Gebremariam T, Lin L, Liu M, et al. Bicarbonate correction of ketoacidosis alters host-pathogen interactions and alleviates mucormycosis. *J Clin Invest*. 2016;126:2280-2294.

**Qual é a melhor maneira de diagnosticar a mucormicose?**

- A. Galactomanana sérica.
- B. β-D-glicana sérico.
- C. Anticorpos anti-Mucorales.
- D. Reação em cadeia da polimerase (PCR).
- E. Biopsia e cultura de tecido.

Concluir questão

**Todas as seguintes condições constituem fatores de risco comuns para a mucormicose, *exceto*:**

- A. Sobrecarga de ferro.
- B. Diabetes melito inadequadamente controlado.
- C. Condições de aglomeração.
- D. Traumatismo grave de tecidos moles.
- E. Imunossupressão grave crônica.

Concluir questão

**Quais são as espécies mais comuns de Mucorales causadoras de mucormicose?**

- A. *Mucor* spp.
- B. *Cunninghamella bertholletiae*.
- C. *Rhizomucor* spp.
- D. *Rhizopus* spp.
- E. *Apophysomyces* spp.

Concluir questão

**Qual dos seguintes azóis tem atividade mais potente contra fungos da ordem Mucorales?**

- A. Fluconazol.
- B. Posaconazol.
- C. Voriconazol.
- D. Itraconazol.
- E. Cetoconazol.

Concluir questão

# 321

# PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS*

JOSEPH A. KOVACS

## DEFINIÇÃO

*Pneumocystis jirovecii* é um fungo que provoca pneumonia quase exclusivamente em pacientes imunodeficientes. A pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) tem sido a infecção oportunista potencialmente fatal mais comum em indivíduos com HIV/AIDS. Embora a frequência da PCP tenha diminuído em pacientes infectados pelo HIV, inicialmente em associação ao uso generalizado da profilaxia anti-*Pneumocystis* e, mais tarde, com a introdução da terapia antirretroviral combinada efetiva para HIV/AIDS, ela continua sendo diagnosticada com regularidade em indivíduos infectados pelo HIV e em outros pacientes imunodeficientes.[1] Ao longo dessas últimas duas décadas, houve um acentuado aumento nos surtos de PCP entre receptores de transplantes renais, particularmente na Europa e na Austrália.

## O patógeno

O *Pneumocystis* é um fungo ascomiceto pertencente ao subfilo Taphrinomycotina, mais estritamente relacionado com espécies de *Schizosaccharomyces*, *Taphrina* e *Saitoella*. Os estudos moleculares envolvendo o sequenciamento completo do genoma demonstraram que o gênero *Pneumocystis* abrange um grupo de organismos estritamente relacionados que apresentam espécies singulares, em que cada uma delas pode infectar apenas uma única espécie de hospedeiro.[2] Isso levou à aplicação de nomes a cada uma das espécies do grupo de organismos anteriormente conhecidos como *Pneumocystis carinii*, um nome que é agora reservado a uma espécie que infecta ratos. O organismo que infecta os seres humanos recebeu o novo nome de *P. jirovecii*. Apesar dessa mudança de nome, a sigla de PCP (pneumonia por *Pneumocystis*) continua sendo utilizada para designar a doença nos seres humanos.

As espécies de *Pneumocystis* exibem uma especificidade estrita de hospedeiros: por exemplo, as tentativas de transmitir *Pneumocystis* de ratos ou seres humanos para camundongos têm sido infrutíferas. Os estudos de evolução molecular sugerem que as espécies de *Pneumocystis* coevoluíram com seus hospedeiros, havendo divergência de *Pneumocystis* de rato e de camundongo há 33 milhões de anos, de acordo com as estimativas. Os estudos sobre *Pneumocystis* têm sido substancialmente dificultados pela incapacidade do crescimento de qualquer espécie em cultura por um período prolongado. Assim, o ciclo de vida do *Pneumocystis* é desconhecido, embora tenham sido propostos possíveis ciclos de vida com base em estudos morfológicos; há evidências substanciais que sustentam a existência de uma fase sexuada no ciclo de vida. Existem duas formas facilmente reconhecidas do organismo: a forma trófica (cerca de 2 a 6 μm de diâmetro) e os cistos (também denominados ascos; cerca de 6 a 8 μm de diâmetro), que podem conter até oito corpos intracísticos (ascósporos); são também observadas outras formas intermediárias. Estima-se que as formas tróficas, que têm formato amorfo, ultrapassem em número os cistos, que são esféricos, na proporção de cerca de 10:1 em um pulmão infectado. O genoma de *P. jirovecii*, de cerca de 8,2 milhões de pares de bases, é acentuadamente contraído em comparação com outros fungos e perdeu múltiplas vias metabólicas, incluindo enzimas necessárias para a síntese de todos os aminoácidos *de novo*, enzimas necessárias para síntese e degradação de quitina e anidrase carbônica, uma enzima importante na regulação do pH intracelular.[3] Esses achados sugerem que *Pneumocystis* viva exclusivamente no hospedeiro mamífero e seja incapaz de sobreviver no ambiente externo.

*Pneumocystis* desenvolveu mecanismos para evitar as respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro. Os betaglicanos são mascarados por proteínas de superfície, e as enzimas necessárias para a síntese de mananas de cadeia externa foram perdidas; ambos podem ser identificados por receptores de reconhecimento de padrões do hospedeiro. A proteína de superfície mais abundante de *Pneumocystis*, a glicoproteína de superfície principal, é encontrada tanto nos cistos quanto nas formas tróficas, e é codificada por uma família de genes de múltiplas cópias, dos quais apenas um é aparentemente expresso em determinado organismo, o que confere a *Pneumocystis* o

potencial de variabilidade antigênica. Embora, até o momento, tenha sido encontrada apenas uma única espécie de *Pneumocystis* que infecta os seres humanos, as técnicas de tipagem molecular demonstraram um elevado nível de diversidade entre isolados de *Pneumocystis* humanos.

## EPIDEMIOLOGIA

*Pneumocystis* tem uma distribuição mundial. Os estudos sorológicos realizados mostram uma alta prevalência de anticorpos anti-*Pneumocystis* em todas as populações estudadas até o momento. Na América e na Europa, estudos sorológicos demonstraram que a maioria dos seres humanos desenvolve anticorpos contra *Pneumocystis* em idade precoce, sugerindo que se trata de um organismo onipresente. Para sustentar essa hipótese, um estudo sobre necropsia realizado em crianças com menos de 1 ano, sem problemas médicos subjacentes significativos, identificou a presença de infecção do tecido pulmonar por *Pneumocystis* por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em 100% dos casos.

Estudos em animais demonstraram que *Pneumocystis* é transmitido por via respiratória, e que são necessários os cistos para a transmissão. A infecção humana parece ser transmitida da mesma maneira. Não há evidências de que água ou fômites possam desempenhar um papel na transmissão. Um pequeno número de estudos em animais e dados muito limitados em seres humanos sugerem que a transmissão pode ocorrer por via transplacentária.

Tendo em vista a estrita especificidade de *Pneumocystis* por seu hospedeiro, a fonte de organismos que infectam os seres humanos é presumivelmente constituída por outros humanos, por meio de exposição direta ou indireta; *Pneumocystis* não é uma zoonose. Estudos baseados na PCR identificaram o DNA de *Pneumocystis* em amostra de ar obtida em estreita proximidade com pacientes com PCP, e os surtos, particularmente em pacientes com transplante renal, têm sido associados a uma única cepa de *Pneumocystis*. Esses achados sugerem que os pacientes com PCP podem transmitir o *Pneumocystis* a outros pacientes suscetíveis.[4] Como a PCP clinicamente aparente é rara, e tendo em vista a alta penetração da infecção em populações humanas saudáveis em uma idade jovem, a infecção por *Pneumocystis* também é provavelmente adquirida de seres humanos aparentemente saudáveis, nos quais a infecção subclínica (assintomática ou minimamente sintomática) precisa ser muito comum para possibilitar essa disseminação rápida e ampla. A elevada frequência de detecção em lactentes sugere um importante papel na transmissão.

Embora a infecção por *Pneumocystis* seja disseminada em hospedeiros imunocompetentes, ela não parece causar doença significativa. A PCP clinicamente significativa ocorre de maneira exclusiva em pacientes com graves níveis de imunodeficiência, que em geral estão associados a um alto risco de outros patógenos oportunistas. As populações que correm risco incluem aquelas com imunodeficiências congênitas (ver Capítulo 236), particularmente a imunodeficiência combinada grave (IDCG), a síndrome de hiperimunoglobulina M (IgM) e, em menor grau, a deficiência do receptor de interleucina 21 (IL-21); pacientes com infecção pelo HIV (ver Capítulo 361) e linfoma associado ao vírus linfotrópico T humano 1 (ver Capítulo 176); pacientes submetidos à quimioterapia para o tratamento de neoplasias malignas, em particular linfoma; pacientes transplantados que estão recebendo terapia imunossupressora; e pacientes em tratamento com ciclos prolongados de fármacos imunossupressores (ver Capítulo 32), particularmente corticosteroides, incluindo terapia intermitente para doenças como granulomatose com poliangiite (anteriormente granulomatose de Wegener), lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia por IgA, certas doenças dermatológicas e câncer de mama. Os agentes biológicos (ver Capítulo 33), como o alentuzumabe, o rituximabe e aqueles dirigidos para o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), também estão associados a um aumento do risco absoluto de PCP (p. ex., 0,18 a 0,4% em pacientes tratados com agentes anti-TNF-α no Japão), bem como o idelalisibe, o ibrutinibe, a gencitabina e o iguratimode (este último aprovado na China e no Japão).[5,6]

Entre pacientes com infecção pelo HIV, o melhor preditor do risco de desenvolvimento de PCP é a contagem de células CD4: os pacientes com contagens de células CD4 inferiores a 200 células/μℓ e, em particular, aqueles com contagens inferiores a 100 células/μℓ correm maior risco. Os pacientes com história pregressa de PCP e aqueles com febre inexplicada, perda de peso ou candidíase oral também correm maior risco. Entre outras populações de pacientes, os parâmetros laboratoriais não são tão úteis na quantificação do risco, embora pacientes não infectados pelo HIV com contagens de células CD4 inferiores a 200 células/μℓ também pareçam correr risco aumentado.[7] Outras informações sobre o risco são fornecidas na seção Prevenção.

Durante muitos anos, acreditou-se que o desenvolvimento de PCP resultava de uma reativação de infecção latente por organismos que permaneciam viáveis após a ocorrência de infecção em uma idade precoce, à

semelhança da tuberculose. Entretanto, estudos epidemiológicos moleculares recentes, baseados na detecção de mutações no gene da di-hidropteroato sintase (DHPS) de *Pneumocystis*, bem como a genotipagem dos isolados de surtos de PCP, principalmente em pacientes submetidos a transplante renal, forneceram evidências convincentes de que a cepa infectante é, com frequência, recentemente adquirida. Estudos moleculares também documentaram que, na maioria dos casos de PCP não associados a surtos, é possível identificar múltiplas cepas em amostras respiratórias. Em pacientes que desenvolvem PCP recorrente, essa recorrência pode ser decorrente de uma recidiva, particularmente nos casos de recorrência precoce, ou à reinfecção por uma nova cepa. PCP recorrente ocorre quase exclusivamente em pacientes infectados pelo HIV, nos quais o risco era superior a 50% no início da epidemia de AIDS, antes da disponibilidade da terapia antirretroviral combinada (TARV) e do amplo uso da prevenção anti-*Pneumocystis.*

## BIOPATOLOGIA

Estudos realizados em animais forneceram importantes informações sobre a patogenia da infecção por *Pneumocystis*. A exposição a um animal infectado por *Pneumocystis* por apenas 1 dia resulta em transmissão da infecção. Em animais saudáveis, observa-se o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa em aproximadamente 5 a 6 semanas, levando ao controle e à eliminação do organismo antes que a carga de organismos produza sintomas. As células CD4 são de importância crítica nesse controle, embora outras populações, incluindo as células B e os macrófagos, também sejam importantes; as células B parecem desempenhar um importante papel na apresentação de antígenos.[8,9] As células CD8 podem contribuir para a inflamação associada. Em modelos de animais imunodeficientes, a incapacidade de controlar a replicação de *Pneumocystis* leva à pneumonia grave em 2 a 3 meses. Dados limitados em seres humanos sugerem uma evolução temporal semelhante. As respostas inflamatórias do hospedeiro, em parte atribuíveis aos betaglicanos derivados do organismo, parecem desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento dos sintomas pulmonares.[10] Isso pode explicar o aparecimento de sintomas de PCP em pacientes nos quais os corticosteroides estão sendo reduzidos de modo gradual, bem como a exacerbação da hipoxia que se desenvolve cerca de 4 dias após o início do tratamento anti-*Pneumocystis* (na ausência de terapia concomitante com corticosteroides).

A patologia pulmonar em pacientes com PCP é característica. A coloração pela hematoxilina e eosina demonstra um exsudato intra-alveolar, eosinofílico, espumoso e acelular associado à inflamação intersticial leve (Figura 321.1). Com a progressão da doença, observa-se a formação de membrana hialina, bem como de fibrose intersticial e intraluminal. Embora a coloração pela prata metenamina destaque os cistos espalhados por todo o exsudato eosinofílico, a coloração de Giemsa de cortes finos, bem como as micrografias eletrônicas, revelam um exsudato composto quase inteiramente de *Pneumocystis.* Pode-se observar também uma patologia atípica, incluindo granulomas não caseosos e alterações císticas intrapulmonares.

Conforme assinalado anteriormente, os pacientes com determinadas imunodeficiências congênitas, em particular pacientes com IDCG, que apresentam defeitos globais das células T e B, e pacientes com síndrome de hiper-IgM, cujo defeito primário reside na sinalização de CD40-CD40L, correm risco aumentado de desenvolver PCP. Entre os pacientes infectados pelo HIV, os polimorfismos no gene de FcγRIIa e no gene do receptor de quimiocina para CCRL2 foram associados, cada um deles, a um risco aumentado de desenvolvimento de PCP em estudos individuais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em seres humanos não imunossuprimidos, a infecção por *Pneumocystis* não está associada a nenhuma síndrome clínica bem-definida. *Pneumocystis* foi identificado em lactentes por meio de PCR e pode estar associado a uma síndrome respiratória leve, porém uma suposta associação com a síndrome de morte súbita do lactente não foi sustentada pelos dados obtidos de estudos bem-controlados. *Pneumocystis* foi detectado por meio de PCR em amostras pulmonares de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e uma história de PCP foi associada a um padrão obstrutivo na espirometria em pacientes infectados pelo HIV; entretanto, o papel que ele desempenha, se houver algum, no desenvolvimento ou na progressão da DPOC (ver Capítulo 82) ainda não foi elucidado.

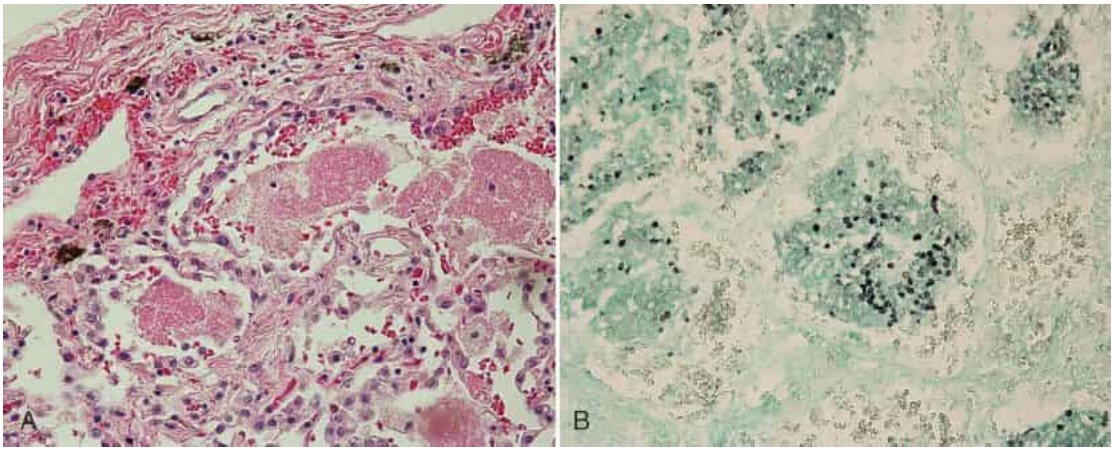


**FIGURA 321.1 Histopatologia do pulmão de um paciente que morreu de pneumonia por *Pneumocystis* (PCP). A.** O corte corado por hematoxilina e eosina mostra o exsudato intra-alveolar eosinofílico acelular característico, que é típico da PCP. **B.** A coloração do tecido pulmonar pela prata metenamina do mesmo paciente demonstra a presença de cistos de coloração preta espalhados pelos exsudatos intra-alveolares.

A pneumonia constitui a principal manifestação clínica da infecção por *Pneumocystis* em pacientes imunossuprimidos. Normalmente, a PCP manifesta-se com febre, tosse não produtiva e dispneia, que inicialmente só ocorre ao esforço; entretanto, sem tratamento, ocorre progressão inevitável para a dispneia em repouso. Apenas um ou dois desses sintomas podem estar inicialmente presentes. O aparecimento dos sintomas pode ser insidioso, ao longo de algumas semanas, como é comum observar em pacientes com infecção pelo HIV;[11]um início mais rápido, no decorrer de apenas alguns dias, é mais frequente em pacientes sem AIDS. A produção de escarro purulento é incomum, e ocorrem calafrios e dor torácica em uma minoria de pacientes. Os pacientes com infecção pelo HIV podem apresentar outras manifestações de imunodeficiência, incluindo perda de peso e candidíase oral.

Em pacientes sem AIDS, os corticosteroides constituem um fator de risco comum.[12] Podem aparecer manifestações clínicas à medida que os corticosteroides são reduzidos de maneira gradual, o que presumivelmente representa o desmascaramento de uma resposta inflamatória à infecção à medida que a imunossupressão diminui.

Raramente a doença extrapulmonar pode acometer pele, olhos (coroidite), sistema nervoso central, medula óssea, glândula tireoide, baço, fígado, sistema digestório, linfonodos ou múltiplos órgãos na doença disseminada. Pode ocorrer doença extrapulmonar, com ou sem pneumonia concomitante. O uso de pentamidina em aerossol para profilaxia foi associado a um aumento do risco de doença extrapulmonar em pacientes infectados pelo HIV; todavia, mesmo nessa circunstância, ela continua sendo extremamente rara. Os sintomas estão relacionados com o local específico acometido e podem ser inespecíficos; com frequência, o diagnóstico é estabelecido na necropsia.

## DIAGNÓSTICO

Tendo em vista os sintomas inespecíficos, particularmente no início da doença, os médicos precisam ter um elevado índice de suspeita de PCP, mesmo em pacientes não reconhecidamente imunossuprimidos; muitos pacientes com infecção pelo HIV não têm conhecimento de seu estado até apresentar infecção oportunista. O conhecimento da contagem de células CD4 mais recente é útil na avaliação de pacientes infectados pelo HIV, visto que a PCP é rara naqueles cuja contagem de células CD4 é superior a 200 células/$\mu\ell$.

O exame físico e os exames laboratoriais de rotina habitualmente não são úteis para estabelecer o diagnóstico, visto que muitos processos pulmonares, tanto infecciosos quanto não infecciosos, podem se manifestar de maneira semelhante. Além disso, embora os pacientes possam ter taquipneia e estar aparentemente em angústia respiratória, os que apresentam manifestações precoces no curso da doença podem ter um exame pulmonar totalmente normal. A linfopenia é comum, porém é uma manifestação da doença subjacente, em vez da PCP. Os níveis de lactato desidrogenase podem estar elevados, porém têm pouca especificidade.

A avaliação inicial deve incluir uma radiografia de tórax e avaliação da oxigenação arterial por meio de gasometria arterial ou oximetria de pulso. Normalmente, a radiografia de tórax revela infiltrados peri-hilares ou intersticiais bilaterais difusos, que evoluem para um padrão alveolar difuso (Figura 321.2). Entretanto, a PCP tem sido associada à doença unilateral, doença focal, consolidação, nódulos, cavidades, pneumotórax e, raramente, derrames pleurais. Em até 30% dos pacientes com infecção pelo HIV, a radiografia de tórax aparece normal; nessa situação, uma tomografia computadorizada (TC) do tórax, em particular TC de alta resolução, é invariavelmente anormal, mostrando, em geral, um padrão irregular ou difuso de vidro fosco (ver Figura 321.2).[13]

A oxigenação arterial em repouso frequentemente está anormal, embora esteja dentro dos limites normais em 30% ou mais dos casos. O teste de esforço induz dessaturação e aumento no gradiente alveoloarterial (A-a $O_2$) na maioria dos pacientes com PCP, mesmo naqueles com oxigenação normal em repouso ou radiografia de tórax normal. É também comum haver anormalidade na capacidade de difusão em repouso. Todavia, embora muitos desses exames tenham alta sensibilidade para a PCP, a sua especificidade é baixa, visto que outros processos respiratórios exibem anormalidades semelhantes.

Em geral, os testes sorológicos não são úteis no diagnóstico de PCP. Embora os títulos de anticorpos contra proteínas recombinantes de *Pneumocystis*, como a glicoproteína de superfície principal, possam estar elevados em pacientes com PCP, esses exames não demonstraram ter utilidade no estabelecimento do diagnóstico em pacientes selecionados. Embora os níveis de β-D-glicana no soro e no lavado broncoalveolar (LBA) estejam elevados em muitos pacientes, trata-se também de um exame inespecífico, visto que outras infecções fúngicas também podem levar a elevações, e certas condições não relacionadas com infecções fúngicas podem produzir resultados falso-positivos. Por conseguinte, embora pareça ter alta sensibilidade, e a PCP seja menos provável em pacientes com baixos níveis, até o momento não se dispõe de dados adequados de ensaios clínicos prospectivos bem-conduzidos para respaldar o uso rotineiro desse ensaio para o diagnóstico definitivo de PCP.

Como não é possível cultivar o *Pneumocystis*, o diagnóstico definitivo de PCP exige a detecção do organismo em uma amostra pulmonar. Isso pode ser obtido por qualquer uma das colorações colorimétricas ou imunológicas ou por técnicas moleculares. Até o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-*Pneumocystis*, na década de 1980, as colorações colorimétricas eram usadas de modo rotineiro, e elas continuam sendo utilizadas em muitos centros, pelas considerações de custo. Essas colorações incluem metenamina prata de Gomori, azul de toluidina O, Gram-Weigert e violeta de cresil, que coram a parede do cisto do *Pneumocystis*, bem como corantes do tipo Giemsa, incluindo Diff-Quik, que podem corar tanto as formas tróficas, que constituem a forma mais abundante do organismo, quanto os corpos intracísticos dentro dos cistos, mas não a parede do cisto. O *Pneumocystis* também pode ser detectado por calcoflúor branco, Papanicolaou, ácido periódico de Schiff e, raramente, coloração de Gram. Nenhum dos corantes colorimétricos é específico para *Pneumocystis*. Os corantes da parede do cisto, como metenamina prata de Gomori e azul de toluidina O, podem corar outros fungos, e as colorações do tipo Giemsa também coram as células de fundo e restos celulares. Estes últimos exigem experiência substancial para a sua interpretação correta.

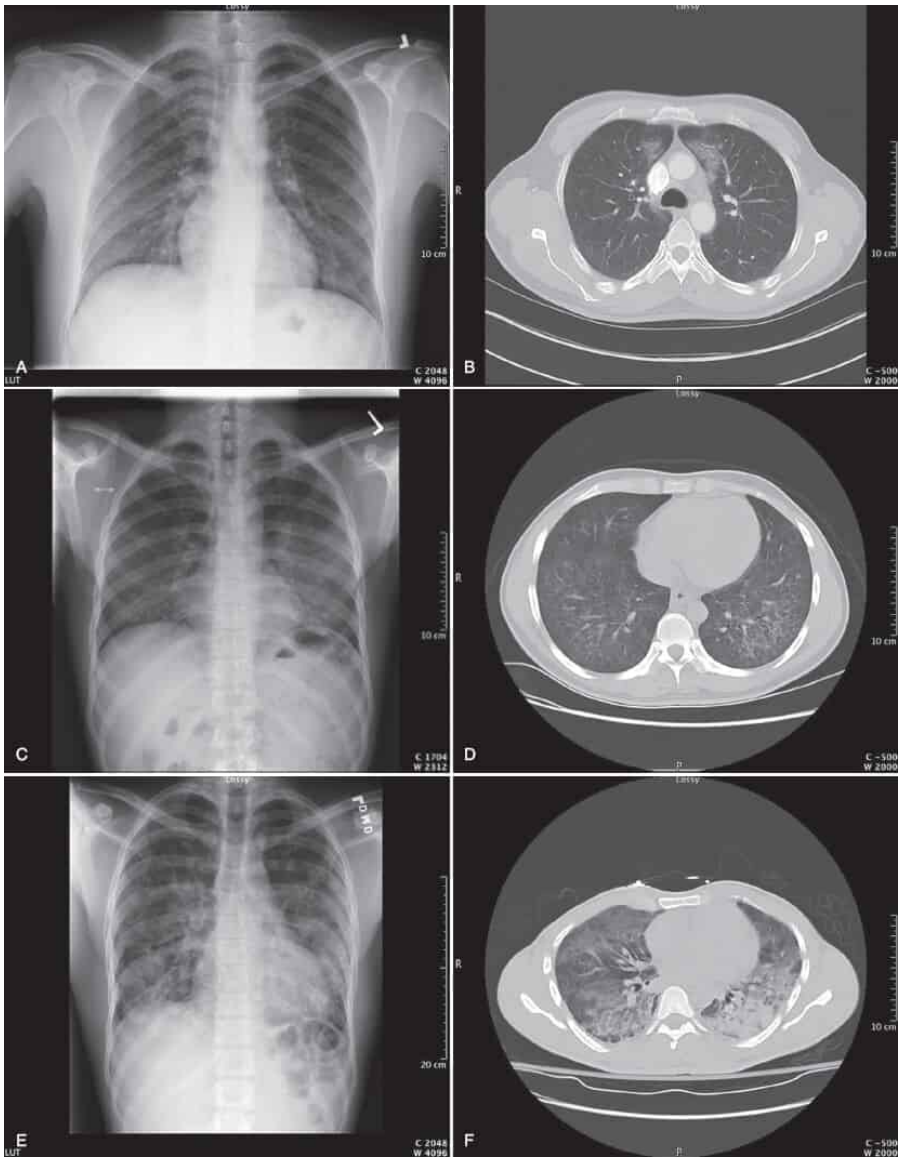


**FIGURA 321.2 Radiografias de tórax (A, C, E) e tomografias computadorizadas (TC) correspondentes (B, D, F) de três pacientes com HIV diagnosticados com pneumonia por *Pneumocystis* confirmada por laboratório.** O paciente 1 não apresentou sintomas; tinha anormalidades mínimas em uma radiografia de tórax incidental (**A**), sugerindo um processo intersticial; e teve infiltrados focais na TC (**B**). O paciente 2 apresentou febre e perda de peso, porém sem dispneia. A oximetria de pulso demonstrou saturação de 99% em repouso, com diminuição para 89% com exercício. A radiografia de tórax (**C**) revelou infiltrados bilaterais dos lobos inferiores, e a TC (**D**) mostrou infiltrados intersticiais bilaterais dos lobos inferiores com manchas de atenuação em vidro fosco. O paciente 3 apresentou uma história de 2 semanas de febre, sudorese noturna, falta de ar e fraqueza. A sua $Pa_{O2}$, por ocasião do diagnóstico, foi de 67 mmHg, e o gradiente A-a $O_2$ foi de 53 mmHg. A radiografia de tórax (**E**) revelou infiltrados bilaterais nos campos pulmonares médio e inferior, e a TC (**F**) mostrou infiltrados bilaterais, com consolidação pulmonar inferior.

Os ensaios imunofluorescentes que utilizam anticorpos monoclonais anti-*Pneumocystis* apresentam diversas vantagens sobre os corantes colorimétricos.[14] São específicos para *Pneumocystis* e não exibem reatividade cruzada

com outros organismos, incluindo fungos; podem ser realizados e interpretados rapidamente; e apresentam sensibilidade aumentada, em particular no exame de amostras de escarro induzido (Figura 321.3).

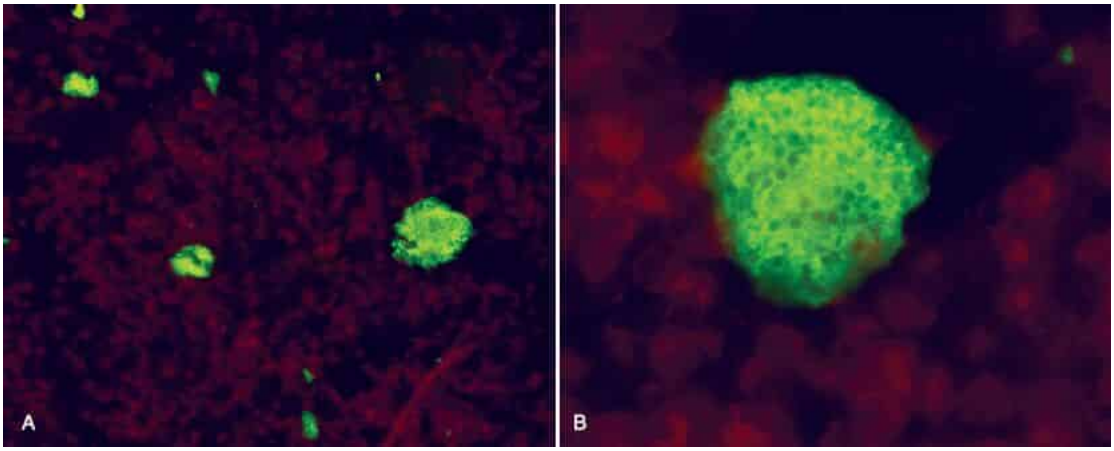


**FIGURA 321.3 Detecção imunofluorescente de *Pneumocystis* utilizando um teste de anticorpo imunofluorescente direto para examinar uma amostra de escarro induzido. A.** O baixo aumento (100× o original) possibilita a visualização de vários agrupamentos de organismos de coloração verde brilhante. **B.** Com grande aumento (400× o original), podem ser observados organismos individuais dentro de um único agrupamento.

As técnicas moleculares, principalmente os ensaios baseados na PCR, têm sido extensamente avaliadas para o diagnóstico de PCP. Os testes de PCR são 10 a 100 vezes mais sensíveis do que as colorações para a detecção de *Pneumocystis*; isso pode permitir o estabelecimento do diagnóstico com uso de amostras como lavados orais, que apresentam menor carga de organismos do que o escarro induzido ou o LBA.[15] Entretanto, esse aumento de sensibilidade está associado a uma especificidade diminuída, visto que possibilita a detecção de organismos em pacientes que, em última análise, não apresentam PCP. Esta última situação reflete, presumivelmente, uma colonização ou infecção subclínica, que não exige tratamento anti-*Pneumocystis* específico. Os ensaios de PCR quantitativos podem ajudar a diferenciar a colonização da infecção clinicamente significativa.[16] Os ensaios baseados na PCR estão sendo utilizados com frequência crescente para diagnóstico definitivo, porém carecem de padronização entre os laboratórios. Os alvos gênicos mais comumente utilizados para amplificação por PCR incluem o gene da grande subunidade rRNA mitocondrial e a família de genes MSG. Resultados falso-negativos raros podem resultar de mutações no gene-alvo.[17] Nos EUA, não existe nenhum produto comercial disponível aprovado pela Food and Drug Administration, embora existam *kits* comerciais disponíveis na Europa.

Com o aprimoramento dos métodos de detecção para *Pneumocystis*, houve uma melhora paralela na aquisição de amostras. Antes da epidemia da AIDS, era necessária uma biopsia pulmonar aberta para o diagnóstico. Durante a década de 1980, a broncoscopia, inicialmente com escovados e biopsia, e, em seguida, com LBA, demonstrou ter uma sensibilidade superior a 90% para o diagnóstico de PCP. Hoje, o LBA continua sendo a principal modalidade de diagnóstico em muitos centros. Embora o escarro expectorado tenha baixo rendimento para o diagnóstico, o escarro induzido, particularmente quando combinado com coloração imunofluorescente, pode ter uma sensibilidade que se aproxima de 90%. Todavia, em muitos centros, o rendimento diagnóstico é muito mais baixo, provavelmente, em parte, em razão da variabilidade dos métodos utilizados para indução e processamento. Em condições ideais, a indução de escarro deve ser a primeira etapa no diagnóstico, seguido de broncoscopia com LBA (Figura 321.4). A biopsia broncoscópica ou pulmonar aberta é raramente necessária para estabelecer o diagnóstico. A análise por PCR do escarro expectorado, de aspirados nasofaríngeos, de amostras de lavado orofaríngeo e de amostras de sangue total têm sido diagnóstica em estudos limitados.

O diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares em pacientes imunossuprimidos é muito amplo e inclui infecções como adenovírus, citomegalovírus, tuberculose, criptococose, histoplasmose, aspergilose e toxoplasmose, bem como processos não infecciosos, como tumor, insuficiência cardíaca congestiva, embolia

pulmonar, pneumonite induzida por radiação e por quimioterapia e, particularmente em pacientes infectados pelo HIV, pneumonite intersticial inespecífica e sarcoma de Kaposi.

## TRATAMENTO

O tratamento anti-*Pneumocystis* específico deve ser iniciado imediatamente quando houver suspeita do diagnóstico em um paciente potencialmente suscetível.[18] Os esquemas posológicos com eficácia documentada estão listados na Tabela 321.1. Embora não exista nenhum estudo controlado que possa definir a duração ideal do tratamento, os pacientes infectados pelo HIV devem ser tratados durante 21 dias, e os pacientes sem HIV, durante pelo menos 14 dias.[19] Em pacientes infectados pelo HIV com doença moderada a grave ($Pa_O2$ < 70 mmHg ou gradiente A-a $O_2$ > 35 mmHg), deve-se administrar tratamento concomitante com corticosteroide.[A1] Por outro lado, o uso de corticosteroides em pacientes sem HIV não está bem-definido, conforme discutido adiante. O diagnóstico deve ser definitivamente confirmado por indução de escarro ou broncoscopia o mais rápido possível; todavia, o atraso dessa confirmação por alguns dias após o início do tratamento não vai diminuir o rendimento diagnóstico, visto que os organismos podem ser detectados em amostras clínicas por mais de 3 semanas após o início do tratamento. Na ausência de diagnóstico confirmado, o tratamento empírico corre risco de retardar o tratamento apropriado de outra infecção, de administrar um tratamento inapropriado com toxicidades conhecidas e de realizar um procedimento definitivo, como a broncoscopia, quando o paciente não responde ao tratamento e, consequentemente, apresenta comprometimento pulmonar mais grave.

O tratamento de escolha para a PCP ou doença extrapulmonar por *Pneumocystis*, independentemente de sua gravidade, é o sulfametoxazol-trimetoprima, que combina inibidores de duas enzimas da via de síntese de folato de *Pneumocystis*: o sulfametoxazol, um inibidor da di-hidropteroato sintase (DHPS), e a trimetoprima, um inibidor da di-hidrofolato redutase (DHFR).[20] O sulfametoxazol-trimetoprima está disponível em formulações tanto oral quanto intravenosa. O tratamento oral deve ser reservado para pacientes com doença leve a moderada, nos quais a má absorção não constitui uma preocupação. O tratamento ambulatorial deve ser reservado para pacientes com doença leve a moderada que certamente retornarão para acompanhamento.

A elevada incidência de PCP durante os primeiros anos da epidemia da AIDS levou à identificação de vários novos agentes com atividade anti-*Pneumocystis*, e esses fármacos foram extensamente avaliados em ensaios clínicos controlados randomizados, principalmente em pacientes infectados pelo HIV. Em pacientes com doença leve a moderada (gradiente de A-a $O_2$ < 45 mmHg), o sulfametoxazol-trimetoprima apresenta eficácia superior em comparação com a atovaquona e eficácia semelhante em comparação com trimetoprima-dapsona e clindamicina-primaquina. Em estudos de menor força e menor porte, o sulfametoxazol-trimetoprima e a pentamidina demonstraram eficácia semelhante.

As principais toxicidades associadas ao sulfametoxazol-trimetoprima consistem em febre, exantema, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos e elevações das transaminases. Foi também relatada a ocorrência de hiperpotassemia e cristalúria, e a hiponatremia é observada principalmente em associação à administração intravenosa. As toxicidades aparecem habitualmente depois da primeira semana de tratamento. As toxicidades são muito mais comuns em pacientes infectados pelo HIV, ocorrendo em cerca de 50 a 60%; desses pacientes, 15 a 35% interrompem o tratamento, em razão dos eventos adversos. Embora o ácido folínico possa diminuir as toxicidades associadas a alguns inibidores da DHFR, como a pirimetamina, ele não deve ser administrado com sulfametoxazol-trimetoprima; em um ensaio controlado por placebo, não diminuiu os efeitos colaterais, porém foi associado a um aumento do risco de falha terapêutica e morte.

Os esquemas alternativos para pacientes com doença leve a moderada incluem trimetoprima-dapsona, clindamicina-primaquina e atovaquona. À semelhança do sulfametoxazol, a dapsona é um inibidor da DHPS de *Pneumocystis*. As reações adversas à trimetoprima-dapsona consistem em exantema, febre, náuseas, vômitos, elevações das transaminases, metemoglobinemia, anemia e hiperpotassemia leve. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com reações adversas ao sulfametoxazol-

trimetoprima também apresentam reações adversas à trimetoprima-dapsona. As toxicidades associadas à clindamicina-primaquina incluem febre, exantema, diarreia, anemia, neutropenia, elevações das transaminases e metemoglobinemia (ver Capítulo 149). No caso da dapsona e da primaquina e, em menor grau, do sulfametoxazol, a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (ver Capítulo 152) pode aumentar o risco de anemia hemolítica e metemoglobinemia. Em um ensaio clínico randomizado que comparou o sulfametoxazol-trimetoprima, a trimetoprima-dapsona e a clindamicina-primaquina em 181 pacientes infectados pelo HIV com doença leve a moderada, as taxas de resposta e as toxicidades foram semelhantes entre os três braços, com taxa global de falha terapêutica de 9% no dia 21 e taxa de toxicidade com limitação da dose de 31%. Elevações pronunciadas das transaminases foram mais comuns no grupo do sulfametoxazol-trimetoprima, e as toxicidades hematológicas graves foram mais comuns no grupo da clindamicina-primaquina.

A atovaquona é uma hidroxinaftoquinona com atividade contra *Toxoplasma* e a malária, bem como contra *Pneumocystis*. A atovaquona (formulação inicial em comprimidos) foi menos efetiva do que o sulfametoxazol-trimetoprima em um ensaio clínico randomizado de pacientes infectados pelo HIV com doença leve a moderada, e, em outro estudo, mostrou uma tendência a apresentar menos eficácia em comparação com a pentamidina. A presença de baixos níveis séricos de atovaquona e a diarreia preexistente foram associadas a uma falha terapêutica. A formulação atual é uma suspensão que apresenta biodisponibilidade aproximadamente 50% maior do que a formulação em comprimidos, podendo resultar em melhores respostas. A atovaquona deve ser tomada com alimentos, visto que isso aumenta a sua biodisponibilidade, porém deve ser evitada em pacientes com absorção gastrintestinal potencialmente diminuída (p. ex., diarreia). O efavirenz pode diminuir as concentrações plasmáticas de atovaquona. As toxicidades de atovaquona incluem exantema, febre, elevações das transaminases, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia e anemia.

As alternativas terapêuticas ao sulfametoxazol-trimetoprima em pacientes com doença que exige tratamento parenteral limitam-se à clindamicina-primaquina (porém apenas a clindamicina está disponível para administração intravenosa) e pentamidina. A caspofungina e outras equinocandinas, que são inibidores da β-1,3-glicana sintase, não podem ser recomendadas, visto que não foram efetuados ensaios clínicos para documentar sua eficácia; β-1,3-glicana está presente no cisto, mas não na forma trófica do organismo.

A pentamidina foi o primeiro fármaco que demonstrou ter atividade anti-*Pneumocystis*. Os dados disponíveis sugerem que o sulfametoxazol-trimetoprima e a pentamidina têm eficácia semelhante; o sulfametoxazol-trimetoprima constitui o esquema preferido, visto que as toxicidades associadas à pentamidina são mais frequentes e potencialmente mais graves. A pentamidina IV foi originalmente associada à hipotensão grave, porém a infusão lenta (> 1 hora) é habitualmente bem tolerada. As toxicidades associadas à pentamidina, que são observadas em cerca de 50 a 60% dos pacientes e que, com frequência, resultam em interrupção do fármaco, incluem nefrotoxicidade, hipoglicemia, hiperglicemia, febre, neutropenia, trombocitopenia, hipotensão, hiperpotassemia, elevações das transaminases e pancreatite. A hipoglicemia pode ser potencialmente fatal e pode preceder o desenvolvimento de hiperglicemia; esta última pode ser irreversível. Raramente, são relatadas *torsade de pointes* (ver Capítulo 59).

**Tratamento adjuvante com corticosteroides**

O início do tratamento específico anti-*Pneumocystis* está associado a um agravamento da oxigenação depois de aproximadamente 3 a 4 dias; isso resulta, provavelmente, da resposta inflamatória do hospedeiro aos organismos danificados pelo tratamento. Ensaios clínicos controlados randomizados demonstraram que o acréscimo precoce de corticosteroides à terapia específica anti-*Pneumocystis* em pacientes infectados pelo HIV pode impedir essa deterioração e melhorar a sobrevida, sem aumento significativo de complicações oportunistas diferentes da infecção localizada por herpes simples.[A1] No maior estudo desse tipo, a terapia com corticosteroides foi associada a uma redução de 50% na insuficiência respiratória e mortalidade; esse benefício foi limitado a pacientes com doença moderada a grave (E-Figura 321.1). Em pacientes infectados pelo HIV, os corticosteroides e o tratamento específico anti-*Pneumocystis* devem ser iniciados ao mesmo tempo. O acréscimo de corticosteroides depois de 72 horas demonstrou não ter nenhum benefício, embora

seja razoável adicioná-los quando os pacientes exibem deterioração depois desse período. Embora o esquema ideal ainda não tenha sido definido por ensaios clínicos controlados, o esquema de redução gradual da dose do estudo de maior porte é o mais comumente utilizado (ver Tabela 321.1).

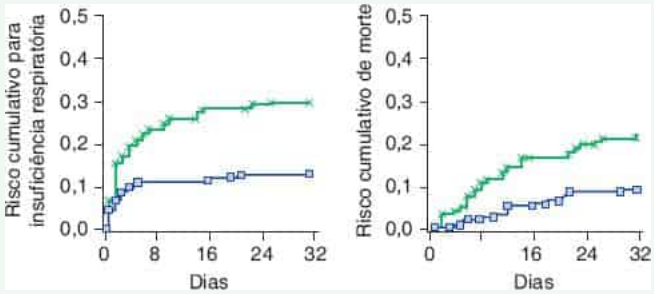


**E.FIGURA 321.1 Riscos cumulativos para desfecho desfavorável em um ensaio clínico randomizado de terapia com corticosteroides em pacientes com infecção pelo HIV e pneumonia por *Pneumocystis*, medidos ao longo de um período de 31 dias.** O risco para insuficiência respiratória (*à esquerda*) foi de 0,14 no grupo de tratamento com corticosteroides (*quadrado azul*) e de 0,30 no grupo de tratamento padrão (*X verde*) (*P* = 0,004). Os riscos de morte (*à direita*) foram de 0,11 e 0,23, respectivamente (*P* = 0,009). A terapia com corticosteroides foi associada a uma redução significativa em ambos os desfechos. (Modificada de Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1990;323:1451-1457. Copyright 1990, Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A utilização ideal de corticosteroides em pacientes sem HIV que frequentemente os recebem como parte dos esquemas de tratamento para a sua doença subjacente está menos clara, visto que não se dispõe de dados de ensaios clínicos controlados randomizados; pode ser necessário individualizar a dosagem para equilibrar os efeitos imunossupressores que possivelmente contribuíram para o desenvolvimento da PCP com os efeitos anti-inflamatórios que podem melhorar a disfunção pulmonar potencialmente fatal.[21] Uma análise retrospectiva de 31 pacientes sugeriu que o aumento dos corticosteroides para um equivalente de 60 mg/dia ou mais de prednisona foi associado a um benefício clínico. Entretanto, em um estudo de coorte retrospectivo subsequente de 323 pacientes hospitalizados com PCP documentada, sem HIV, foi concluído que a adição precoce de corticosteroides não foi associada a melhora dos desfechos respiratórios.[22] Nesse ponto, seria razoável administrar corticosteroides a pacientes sem HIV com doença moderada a grave se não estivessem recebendo esses fármacos, utilizando o mesmo esquema dos pacientes infectados pelo HIV; em pacientes que já tomam corticosteroides em doses mais baixas, deve-se aumentar a dose para os níveis citados.

**Início da terapia antirretroviral**

Tendo em vista que muitos pacientes com infecção pelo HIV que são diagnosticados com PCP não estão recebendo tratamento antirretroviral, uma questão importante é saber quando iniciar a TARV após o estabelecimento do diagnóstico de PCP. Estudos retrospectivos e prospectivos sugeriram que, em geral, é seguro iniciar a TARV enquanto os pacientes estão sendo tratados para a PCP, e a TARV precoce pode estar associada a um melhor desfecho. Em um ensaio clínico randomizado de 282 pacientes que analisou a instituição precoce *versus* tardia de TARV em pacientes com infecções oportunistas agudas, 63% dos quais tinham PCP, o braço de início precoce (início da TARV 12 dias em média após o início da terapia para a infecção oportunista) apresentou diminuição da taxa de progressão da AIDS ou morte. Achados semelhantes na tuberculose em países em desenvolvimento ressaltaram o benefício do início precoce da TARV.

As principais preocupações relativas ao início do TARV incluem o risco de reações adversas aos fármacos, que podem ser confundidas com reações adversas ao tratamento anti-PCP; o risco de toxicidades sobrepostas, que podem complicar o manejo; e o risco de reconstituição imune (ver Capítulo 367), que foi raramente relatada, mas que pode comportar risco à vida. Por conseguinte, muitos médicos iniciam a TARV durante ou imediatamente após o término do tratamento anti-*Pneumocystis*, pressupondo que o paciente apresenta melhora clínica, é capaz de tolerar medicamentos por via oral e aceita o compromisso de um tratamento por toda a vida. Entretanto, é difícil definir com precisão os parâmetros para esse tipo de abordagem. Os pacientes que iniciaram a TARV de forma precoce devem ser monitorados rigorosamente quanto à recorrência dos sintomas, que podem representar uma reconstituição imune.

**Falha do tratamento**

A abordagem ideal ao manejo de pacientes cujo tratamento fracassa não foi bem-definida. Em pacientes com deterioração respiratória progressiva, é fundamental confirmar o diagnóstico de PCP, em vez de estabelecer um diagnóstico presuntivo, e descartar a possibilidade de outros processos concomitantes (p. ex., outras infecções, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar); deve-se considerar a broncoscopia para facilitar essas determinações. O tratamento parenteral deve ser utilizado para eliminar as preocupações de absorção, e devem-se acrescentar corticosteroides, se isso já não tiver sido feito. Como os pacientes que finalmente respondem podem sofrer deterioração clínica em 3 a 4 dias, conforme assinalado anteriormente, é razoável aguardar 5 a 8 dias antes de considerar uma mudança no tratamento farmacológico.

Apenas o sulfametoxazol-trimetoprima e a pentamidina estão disponíveis em formulações parenterais. Dispõe-se de clindamicina parenteral, porém a primaquina só está disponível em comprimidos. Nenhum ensaio clínico randomizado examinou a eficácia relativa desses agentes em pacientes cujo tratamento fracassou. Em pacientes que não receberam sulfametoxazol-trimetoprima, esta deve ser a primeira opção como agente alternativo, pressupondo que o paciente não tenha tido anteriormente uma reação adversa passível de ameaçar a sua vida. Pode-se considerar uma rápida dessensibilização (semelhante à dessensibilização da penicilina), idealmente com consulta de um especialista em alergia, em pacientes com reações adversas anteriores; todavia, os pacientes com histórico de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica não devem ser submetidos a uma reexposição. Estudos de coorte retrospectivos e metanálises constataram que a clindamicina-primaquina é superior à pentamidina em pacientes que não responderam a um esquema de primeira linha, porém existem vieses potenciais nessas análises (p. ex., a gravidade da doença ou a capacidade de tomar medicamentos orais podem ter afetado a escolha do esquema de resgate), embora alguns estudos tenham procurado corrigi-los. Não há dados disponíveis para recomendar uma mudança para um agente alternativo, em vez de acrescentar um agente alternativo (se a toxicidade não for um problema); ambas as abordagens já foram utilizadas.

**Resistência**

Embora não seja possível cultivar o *Pneumocystis*, os estudos moleculares identificaram mutações em genes que são alvos da terapia anti-*Pneumocystis*, e essas mutações parecem representar o desenvolvimento de resistência do *Pneumocystis* a esses agentes. As mutações mais bem-caracterizadas foram identificadas no gene DHPS do *Pneumocystis*, que é o alvo do sulfametoxazol e da dapsona. Foram identificadas duas mutações no sítio ativo dessa enzima, que podem ocorrer de maneira individual ou em conjunto, com maior frequência em pacientes submetidos a tratamento profilático com sulfametoxazol-trimetoprima ou dapsona; os estudos *in vitro* sugerem que essas mutações conferem resistência. A relevância clínica dessas mutações continua incerta; alguns estudos constataram desfechos piores em pacientes com essas mutações, porém outros não encontraram essa associação. Os pacientes nos quais essas mutações foram identificadas retrospectivamente foram, em sua maioria, tratados com sucesso com medicamentos contendo sulfa. Diferentemente da DHPS, existem relatos muito limitados sugerindo que o gene DHFR do *Pneumocystis*, que constitui o alvo da trimetoprima e da pirimetamina, desenvolveu mutações potenciais de resistência a fármacos.

A atovaquona liga-se, presumivelmente, ao complexo mitocondrial $bc_1$ do *Pneumocystis* e, portanto, inibe o transporte de elétrons. Foram identificadas diversas mutações no gene do citocromo B do *Pneumocystis*, que presumivelmente representam uma resistência em pacientes aos quais se administra profilaxia com atovaquona. Entretanto, essas mutações não têm sido associadas a um desfecho clínico.

Como a presença dessas mutações não foi definitivamente associada a um agravamento do prognóstico, as decisões clínicas não devem ser baseadas na sua identificação. Os métodos para a identificação de mutações de DHPS não estão prontamente disponíveis nos EUA, porém estão disponíveis na Europa por meio de um *kit* comercial de PCR;[23] a sua detecção deve continuar sendo uma ferramenta de pesquisa até que a sua importância clínica possa ser mais bem-definida.

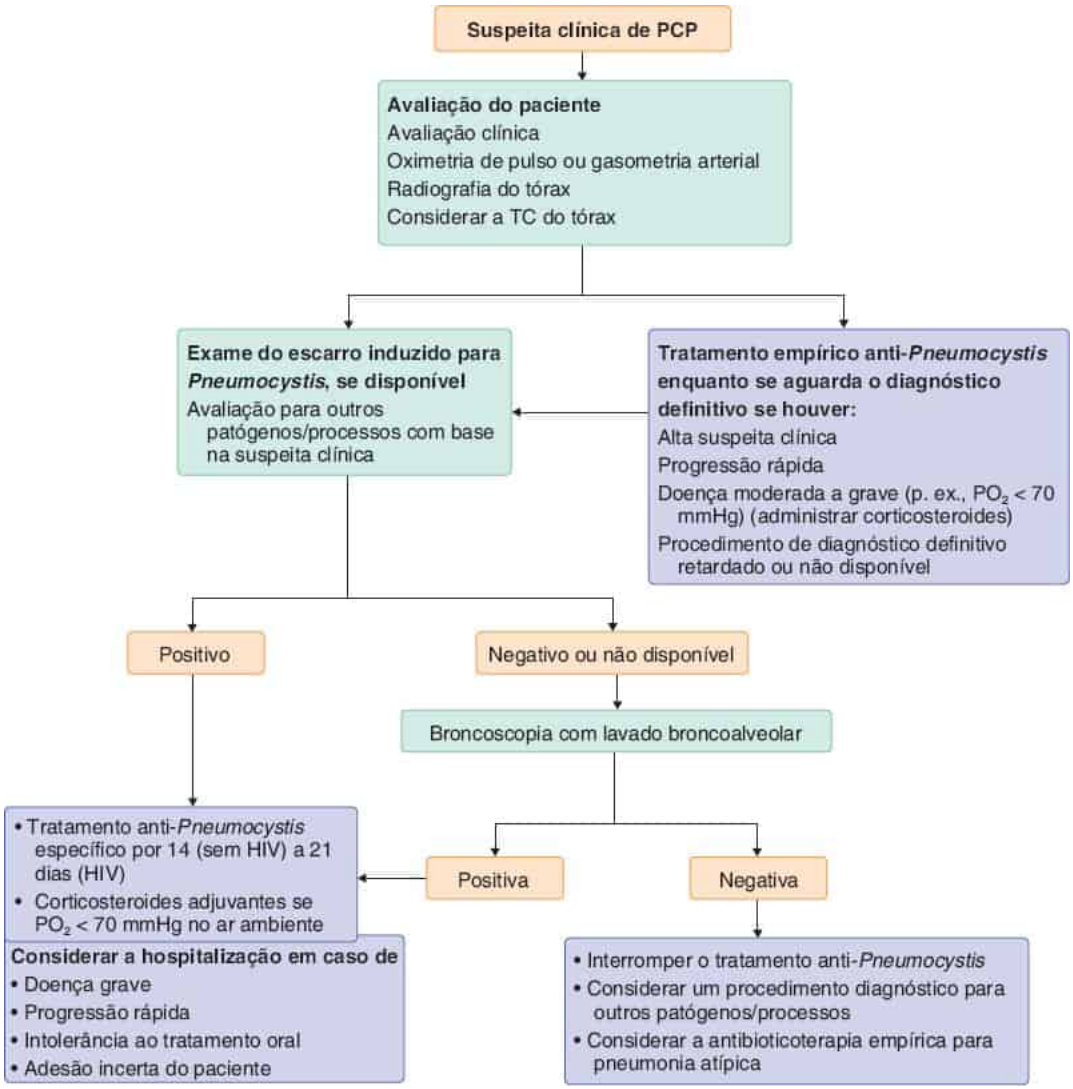


**FIGURA 321.4 Algoritmo para a avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia por *Pneumocystis* (PCP). TC = tomografia computadorizada; HIV = vírus da imunodeficiência humana.**

| Tabela 321.1 | Esquemas de medicamentos para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis* (PCP). |
|---|---|

| INDICAÇÃO | ESQUEMA DE PREFERÊNCIA | MEDICAMENTO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE | COMENTA |
|---|---|---|---|---|---|
| PCP leve: $PaO_2 \geq 70$ mmHg ou gradiente A-2 $O_2 \leq 35$ mmHg | Preferido | Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) | VO | 2 comprimidos de dupla concentração (800 SMX + 160 TMP), 3 vezes/dia | |
| | Alternativo | Trimetoprima mais | VO | 5 mg/kg, 3 vezes/dia (15 mg/kg/dia) | Se possíve verificar presenç deficiên G6PD a do uso |
| | | Dapsona | VO | 100 mg/dia | |
| | Alternativo | Clindamicina mais | VO | 450 mg, 4 vezes/dia, ou 600 mg, 3 vezes/dia | Se possíve verificar presenç deficiên G6PD a do uso |
| | | Primaquina | VO | 30 mg/dia (base) | |
| | Alternativo | Atovaquona | VO | 750 mg, 2 vezes/dia com alimento | |
| PCP moderada a grave: $PaO_2 < 70$ mmHg ou gradiente A-a $O_2 > 35$ mmHg; PCP moderada (gradiente A-a $O_2$ de 35 a 45 mmHg); pode ser tratada com esquema oral | Preferido | SMX-TMP | IV | 5 mg/kg a cada 8 h de TMP e 25 mg/kg a cada 8 h de SMX (15 mg/kg/dia de TMP e 75 mg/kg/dia de SMX) | Pode mud para o tratamen oral apó obtençã melhora clínica |
| | Alternativo | Pentamidina | IV | 3 a 4 mg/kg/dia | Infundir du > 60 mir |
| | Alternativo | Clindamicina mais | IV | 600 mg a cada 6 h ou 900 mg a cada 8 h | Pode mud para o tratamen oral apó obtençã melhora clínica |
| | | Primaquina | VO | 30 mg/dia (base) | Não se dis de nenh formulaç parenter |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Terapia adjuvante para PCP moderada a grave: $Pa_{O_2}$ < 70 mmHg ou gradiente A-a $O_2$ > 35 mmHg | Preferido | Prednisona | VO | 40 mg, 2 vezes/dia, nos dias 1 a 5; 40 mg/dia, nos dias 6 a 10; 20 mg/dia, nos dias 11 a 21 | Iniciar o m cedo po e nas primeira h; para tratamer iniciado tardiame sua efic não foi demons |
| | Preferido | Metilprednisolona | IV | 30 mg, 2 vezes/dia, nos dias 1 a 5; 30 mg/dia, nos dias 6 a 10; 15 mg/dia, nos dias 11 a 21 | Utilizar se houver necessi de tratar parenter |

Nota: Os pacientes infectados pelo HIV devem receber tratamento por 21 dias; os pacientes sem HIV devem receber pelo menos 14 dias de tratamento. G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase.

## PREVENÇÃO

Embora o *Pneumocystis* seja transmitido pelo ar, a exposição ao organismo parece ser ubíqua nos seres humanos, sugerindo que pode ser difícil evitar a exposição. Atualmente, não há necessidade de isolamento respiratório de pacientes com PCP ativa, embora seja razoável evitar que um paciente suscetível compartilhe um quarto com um paciente com PCP. Surtos recentes em pacientes submetidos a transplante renal e hepático sugerem fortemente uma fonte comum de infecção; nesses contextos, a melhor compreensão dos padrões de transmissão pode levar a melhores diretrizes para evitar a disseminação da infecção. É importante ressaltar que, nesses surtos, a ampla instituição de profilaxia anti-*Pneumocystis* foi a intervenção que interrompeu os surtos.

Um grande avanço no manejo de pacientes com risco de desenvolvimento de PCP foi a demonstração de que o sulfametoxazol-trimetoprima foi altamente efetivo na prevenção da doença em uma população pediátrica suscetível. Estudos subsequentes, conduzidos principalmente em pacientes infectados pelo HIV, demonstraram que outros esquemas de medicamentos também foram efetivos. Isso levou à ampla utilização da profilaxia anti-*Pneumocystis* em uma ampla variedade de populações suscetíveis.

Duas questões importantes na administração da profilaxia são a identificação de populações em risco e a definição do período de risco durante o qual a profilaxia deve ser fornecida. Os pacientes com AIDS correm risco particularmente alto; antes do uso de profilaxia ou do TARV, a incidência cumulativa de PCP nessa população foi estimada em 60 a 80%. A contagem mais recente de células CD4 é um marcador substituto validado em pacientes infectados pelo HIV: os pacientes com contagens de células CD4 abaixo de 200 células/μℓ, na ausência de TARV, correm risco substancialmente aumentado de desenvolver PCP, e recomenda-se a profilaxia primária nesse grupo. Embora 10 a 15% dos pacientes que desenvolvem PCP tenham contagens mais altas de células CD4, a incidência é muito baixa nessa população, tendo em vista o grande número de pacientes que se enquadram nessa categoria. Os pacientes com contagens de células CD4 acima de 200 células/μℓ, porém com uma porcentagem de células CD4 inferior a 14% ou com história de doença definidora de AIDS, também são candidatos à profilaxia. Além disso, os pacientes que desenvolvem PCP devem receber profilaxia após a conclusão bem-sucedida do esquema de tratamento (profilaxia secundária). Em pacientes pediátricos com infecção pelo HIV, nos quais a contagem normal de células CD4 modifica-se com a idade, as diretrizes baseiam-se na idade atual. Recomenda-se a profilaxia para crianças com mais de 6 anos, com contagens de células CD4 abaixo de 200 células/μℓ ou 15%; para crianças entre

1 e menos de 6 anos, com contagens de células CD4 inferiores a 500 células/μℓ ou 15%; e para todas as crianças com menos de 12 meses.[24]

Antes da disponibilidade da TARV, quando pacientes com infecção pelo HIV iniciavam a profilaxia, eles se comprometiam a continuá-la durante toda a vida, visto que o declínio imunológico era irreversível. Entretanto, com a TARV, o controle da replicação do HIV leva a um aumento da contagem de células CD4, que está associado a uma redução concomitante no risco de desenvolvimento de PCP. Diversos estudos mostraram que, quando a contagem de células CD4 é superior a 200 células/μℓ durante pelo menos 3 meses (de maneira ideal, em situação de replicação controlada do HIV), a profilaxia pode ser interrompida com segurança, visto que o risco de desenvolvimento de PCP não é maior do que em pacientes cujas contagens de células CD4 nunca caíram abaixo de 200 células/μℓ. Na maioria desses estudos, a contagem mediana de células CD4 era superior a 300 células/μℓ, e as cargas virais de HIV encontravam-se abaixo dos limites de detecção na maior parte dos pacientes. Estudos observacionais recentes sugeriram que a profilaxia também pode ser interrompida com segurança em pacientes com contagens de células CD4 entre 100 e 200 células/μℓ, nos quais o HIV é virologicamente suprimido; entretanto, nesses estudos, não foram definidos os critérios específicos para interrupção (p. ex., duração da supressão viral). Uma abordagem razoável seria suspender a profilaxia primária ou secundária nesses pacientes se a carga viral permanecer abaixo dos limites de detecção por 3 a 6 meses. Em pacientes com contagens de células CD4 abaixo de 100 células/μℓ, deve-se manter a profilaxia, independentemente da carga viral.

Entre os pacientes não infectados pelo HIV, a contagem de células CD4 não é medida de maneira rotineira, e não foi demonstrado ter o mesmo valor preditivo para o desenvolvimento de PCP, em comparação com pacientes infectados pelo HIV; entretanto, contagens de células CD4 inferiores a 200 células/μℓ parecem aumentar a sua suscetibilidade. Em uma metanálise de profilaxia da PCP em uma variedade de tipos de pacientes imunocomprometidos sem infecção pelo HIV, foi constatado que a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima foi, de modo geral, altamente efetiva,[A2] e uma dose com metade da concentração por dia parece ser tão eficaz quanto doses mais altas e menos tóxica.[A3] As recomendações para a profilaxia da PCP nessas populações baseiam-se em parâmetros clínicos, incluindo a identificação empírica de períodos de risco e a estimativa dos níveis de imunossupressão.[25] Uma profilaxia muito ampla não foi implementada, em virtude dos efeitos colaterais associados a esses esquemas; por exemplo, existe a preocupação de que o sulfametoxazol-trimetoprima possa causar supressão da medula óssea, o que iria interferir no enxerto ou causar nefrotoxicidade, provocando lesão do rim transplantado.

Os fatores de risco para pacientes não infectados pelo HIV incluem doença subjacente, idade avançada, uso de agentes imunossupressores, radioterapia, doença do enxerto *versus* hospedeiro e infecção concomitante por citomegalovírus (ver Capítulo 352). Os pacientes com neoplasias malignas, em particular neoplasias malignas hematológicas, porém cada vez mais com tumores sólidos também, correm risco de PCP principalmente em razão dos tratamentos que eles recebem; a incidência pode variar de 1 a 43% na ausência de profilaxia e depende altamente da intensidade e da duração da imunossupressão. Na ausência de profilaxia, o risco relatado de desenvolvimento de PCP em pacientes transplantados, com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (ver Capítulo 168) ou com transplante de órgãos sólidos (ver Capítulo 43), é de cerca de 5 a 15%, embora pacientes submetidos a transplante de pulmão e de coração-pulmão pareçam ter uma incidência mais elevada (até 43%). Entre os pacientes com doença vascular do colágeno, o risco relatado é inferior a 2% sem profilaxia, enquanto foi relatado que pacientes com granulomatose com poliangiite (anteriormente granulomatose de Wegener) (ver Capítulo 254) apresentam risco de até 12%, presumivelmente em razão do uso de esquemas de tratamento mais imunossupressores. Em pacientes com doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), a incidência em um estudo de coorte retrospectivo de grande porte foi de cerca de 1% por ano, com maior risco para a doença de Crohn, em comparação com a colite ulcerativa. É difícil quantificar o risco atual de desenvolvimento de PCP em populações sem HIV, em decorrência do uso disseminado da profilaxia e da evolução dos esquemas imunossupressores. Em um recente estudo de coorte de pacientes submetidos a TCTH, o risco de PCP no contexto de profilaxia amplamente utilizada foi de 0,28 a 0,63%, e aproximadamente 25% dos casos ocorreram mais de 270 dias após o transplante.[26]

Para facilitar o manejo da profilaxia em populações de risco sem HIV, foram desenvolvidas diversas diretrizes por grupos de especialistas, que fizeram recomendações com base na força dos dados disponíveis.[27] Nos receptores de transplante de células-tronco alogênicas, recomenda-se a profilaxia a partir do momento do enxerto até pelo menos 6 meses após o transplante e por mais tempo em pacientes que continuam recebendo tratamento imunossupressor ou que apresentam doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica. Nos receptores de transplante

de células-tronco autólogas, que apresentam menor risco de PCP, deve-se considerar uma profilaxia por 3 a 6 meses se o grau de imunossupressão for substancial, em razão de uma doença subjacente ou tratamento (p. ex., pacientes com leucemia ou com linfoma que recebem terapia de condicionamento intensiva ou imunossupressora). Os pacientes com câncer que apresentam as seguintes condições devem receber profilaxia, conforme indicado: leucemia linfocítica aguda, durante todo o tratamento; terapia com alentuzumabe, durante 2 meses após a conclusão e até alcançar uma contagem de células CD4 superior a 200 células/μℓ; terapia com idelalizibe com ou sem rituximabe, ou com corticosteroides prolongados, ou temozolomida combinada com radioterapia, pelo menos durante o tratamento ativo; terapia com análogos da purina ou outros esquemas que causam depleção de células T, considerar até uma contagem de células CD4 superior a 200 células/μℓ.

Em pacientes com transplante de órgãos sólidos, a profilaxia não foi universalmente adotada; tem sido utilizada sobretudo em centros com incidência conhecida superior a 3%. As diretrizes recomendam a administração de profilaxia por 6 a 12 meses na maioria dos pacientes com transplante de órgãos sólidos, com períodos mais longos, até mesmo durante toda vida, em receptores de transplante de coração, pulmão, fígado e intestino.

Conforme assinalado, vários surtos de PCP foram recentemente relatados em pacientes submetidos a transplante renal, e muitos deles desenvolveram a doença mais de 1 ano após o transplante. Assim, alguns autores sugerem que pode ser necessária uma profilaxia permanente nessa população de pacientes.[28] Os fatores de risco identificados em estudos de casos-controle incluíram idade avançada, infecção recente ou concomitante por citomegalovírus e tratamento para a rejeição. Fármacos imunossupressores específicos, como o micofenolato de mofetila e a ciclosporina, não foram consistentemente implicados. Foram também relatados raros surtos em pacientes submetidos a transplante de fígado.

Em pacientes com doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132), que parecem correr risco aumentado com o uso de agentes imunossupressores mais novos, os dados são limitados; entretanto, as diretrizes baseadas em consenso recomendam a profilaxia para pacientes que recebem imunomoduladores triplos, incluindo um inibidor da calcineurina ou um agente anti-TNF. Não se chegou a nenhum consenso em relação a esquemas menos intensivos. Em pacientes com doenças do tecido conjuntivo ou vasculite, não há atualmente nenhuma diretriz de consenso.

A terapia com corticosteroide (ver Capítulo 32) é um fator de risco bem-descrito em pacientes não infectados pelo HIV, e, em alguns estudos, cerca de 90% dos pacientes recebem esse tratamento antes do desenvolvimento de PCP. A administração de doses mais altas e maior duração do tratamento aumentam o risco. Entretanto, nem todos os pacientes que recebem corticosteroides correm risco; por exemplo, os pacientes asmáticos tratados com corticosteroides correm baixo risco. Embora não haja diretrizes de consenso sobre o uso da profilaxia em pacientes tratados com corticosteroides, uma abordagem razoável é fornecer profilaxia a pacientes com doença imunossupressora ou inflamatória subjacente, que recebem pelo menos 20 mg de prednisona ou equivalente por mais de 1 mês. Outros agentes imunossupressores (ver Capítulo 32), como inibidores da calcineurina, sirolimo, antagonistas do TNF e rituximabe, também parecem aumentar o risco de desenvolvimento de PCP, principalmente nas populações de pacientes assinaladas anteriormente.

O sulfametoxazol-trimetoprima é o agente de primeira linha para profilaxia em todas as populações (Tabela 321.2). As alternativas incluem dapsona isoladamente ou em combinação com pirimetamina mais leucovorina, atovaquona e pentamidina em aerossol administrada pelo nebulizador Respirgard II®. Em um ensaio clínico randomizado de 843 pacientes infectados pelo HIV, que comparou o sulfametoxazol-trimetoprima com dapsona e pentamidina em aerossol, não foram constatadas diferenças significativas baseadas na intenção de tratar, porém foram observadas as menores taxas de falha enquanto os pacientes estavam recebendo sulfametoxazol-trimetoprima. Por outro lado, o sulfametoxazol-trimetoprima foi superior à pentamidina em aerossol em outro estudo randomizado. Em outros ensaios clínicos randomizados de grande porte em pacientes infectados pelo HIV, os seguintes esquemas mostraram ter uma eficácia semelhante: atovaquona suspensão e dapsona, atovaquona suspensão e pentamidina em aerossol e dapsona-pirimetamina e pentamidina em aerossol. Não foi conduzido ensaio clínico randomizado desses esquemas em populações não infectadas pelo HIV, porém a experiência clínica sugere que eles também são efetivos nessas populações. Estudos observacionais realizados principalmente em populações pediátricas sem HIV sugerem que a administração mensal de pentamidina IV também é efetiva. Os pacientes que recebem pirimetamina mais sulfadiazina e leucovorina para o tratamento da toxoplasmose não precisam de profilaxia anti-*Pneumocystis* adicional, visto que esse esquema também previne a PCP.

**Tabela 321.2** Esquemas de fármacos para prevenção da pneumonia por *Pneumocystis* (PCP).

| INDICAÇÃO | FÁRMACO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| Preferido | Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) | VO | 1 comprimido de dupla concentração (800 mg de SMX + 160 mg de TMP) ou 1 comprimido de concentração simples (400 mg de SMX + 80 mg/dia de TMP) | Também ativo na prevenção da toxoplasmose |
| Alternativo | SMX-TMP | VO | 1 comprimido de dupla concentração (800 mg de SMX + 160 mg de TMP) 3 vezes/semana | Também ativo na prevenção da toxoplasmose |
| Alternativo | Dapsona | VO | 100 mg/dia ou 50 mg 2 vezes/dia | Teste para deficiência de G6PD antes de sua utilização |
| Alternativo | Dapsona mais | VO | 50 mg/dia | Também ativa na prevenção da toxoplasmose |
| | Pirimetamina mais | VO | 50 mg, 1 vez/semana | |
| | Leucovorina | VO | 25 mg, 1 vez/semana | Deve ser administrada com pirimetamina para minimizar a toxicidade |
| Alternativo | Atovaquona | VO | 1.500 mg/dia com alimento | Provavelmente ativa na prevenção da toxoplasmose; o efavirenz pode diminuir as concentrações |
| Alternativo | Pentamidina | Aerossol | 300 mg por meio de nebulizador Respirgard II®, 1 vez/mês | Não é ativa na prevenção da toxoplasmose |
| | Pentamidina | IV | 4 mg/kg | Dados |

| | | |
|---|---|---|
| | administrada durante > 1 h | observacionais limitados principalmente em populações pediátricas; não é ativa na prevenção da toxoplasmose |

Nota: Os pacientes que recebem tratamento com pirimetamina-sulfadiazina e atovaquona para toxoplasmose não parecem necessitar de profilaxia adicional para a PCP; os pacientes que recebem tratamento com clindamicina-pirimetamina para toxoplasmose necessitam de profilaxia adicional para PCP. G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase.

Embora a combinação de sulfadoxina e pirimetamina também seja eficaz, ela está contraindicada para pacientes com alergia à sulfonamida. Além disso, como a síndrome de Stevens-Johnson e outras reações cutâneas potencialmente fatais são mais comuns com essa combinação do que com sulfametoxazol-trimetoprima, e tendo em vista que a sua meia-vida longa resulta em depuração lenta após a interrupção do fármaco, a sulfadoxina mais pirimetamina provavelmente não deve ser utilizada em pacientes tolerantes à sulfa se o sulfametoxazol-trimetoprima estiver disponível.

Os pacientes infectados pelo HIV com história pregressa de alergia leve às sulfas (p. ex., exantema leve, excluindo aqueles que ocorrem na síndrome de Stevens-Johnson ou na necrólise epidérmica tóxica), frequentemente podem ser reexpostos com segurança ao sulfametoxazol-trimetoprima. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o escalonamento da dose por um período de 6 a 13 dias está associado a uma melhor tolerância do que uma reexposição direta ao sulfametoxazol-trimetoprima em dose completa, e até 75% dos pacientes podem continuar o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima durante pelo menos 6 meses.

## PROGNÓSTICO

A mortalidade por PCP não tratada aproxima-se de 100%. Com tratamento, a taxa de sobrevida de pacientes infectados pelo HIV com PCP confirmada alcança, atualmente, 95%, porém foi relatada uma taxa de sobrevida mais precária de 75% em pacientes sem infecção pelo HIV. Os fatores de risco de morte em pacientes infectados pelo HIV incluem hipoxia mais grave, idade avançada, episódios recorrentes de PCP, baixo nível de hemoglobina e presença de comorbidades. Embora a mortalidade de pacientes internados em unidade de terapia intensiva seja elevada, houve um aumento da sobrevida de pacientes infectados pelo HIV nesses últimos anos, que agora se aproxima de 75%.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD006150.

A2. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005590.

A3. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:1-10.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Salzer HJF, Schafer G, Hoenigl M, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*. 2018;96:52-65.
2. Ma L, Chen Z, Huang da W, et al. Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts. *Nat Commun*. 2016;7:1-14.

3. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A molecular window into the biology and epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1-49.
4. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *J Hosp Infect*. 2016;93:1-8.
5. Jiang X, Mei X, Feng D, et al. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in lymphoma patients subjected to rituximab-contained therapy: a systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:1-15.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2017. http://www.nccn.org. Accessed May 7, 2019.
7. Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, et al. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: a systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:1-6.
8. Hoving JC, Kolls JK. New advances in understanding the host immune response to *Pneumocystis*. *Curr Opin Microbiol*. 2017;40:65-71.
9. Opata MM, Hollifield ML, Lund FE, et al. B lymphocytes are required during the early priming of CD4+ T cells for clearance of *Pneumocystis* infection in mice. *J Immunol*. 2015;195:611-620.
10. Kutty G, Davis AS, Ferreyra GA, et al. Beta-glucans are masked but contribute to pulmonary inflammation during *Pneumocystis* pneumonia. *J Infect Dis*. 2016;214:782-791.
11. Shibata S, Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. Respir Investig. 2019. [Epub ahead of print.]
12. Calero-Bernal ML, Martin-Garrido I, Donazar-Ezcurra M, et al. Intermittent courses of corticosteroids also present a risk for *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV patients. *Can Respir J*. 2016;2016:1-7.
13. Ebner L, Walti LN, Rauch A, et al. Clinical course, radiological manifestations, and outcome of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV patients and renal transplant recipients. *PLoS ONE*. 2016;11:e0164320.
14. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2386-2396.
15. Sasso M, Chastang-Dumas E, Bastide S, et al. Performances of four real-time PCR assays for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2016;54:625-630.
16. Fauchier T, Hasseine L, Gari-Toussaint M, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* by quantitative PCR to differentiate colonization and pneumonia in immunocompromised HIV-positive and HIV-negative patients. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1487-1495.
17. Le Gal S, Robert-Gangneux F, Pepino Y, et al. A misleading false-negative result of *Pneumocystis* real-time PCR assay due to a rare punctual mutation: a French multicenter study. *Med Mycol*. 2017;55:180-184.
18. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2405-2413.
19. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents:recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National

Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed March 27, 2019.
20. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:435-447.
21. Fujikura Y, Manabe T, Kawana A, Kohno S. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:55-61.
22. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, et al. Early corticosteroids for *Pneumocystis* pneumonia in adults without HIV are not associated with better outcomes. *Chest*. 2018;154:636-644.
23. Montesinos I, Delforge ML, Ajjaham F, et al. Evaluation of a new commercial real-time PCR assay for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and identification of dihydropteroate synthase (DHPS) mutations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87:32-36.
24. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf. Accessed March 27, 2019.
25. Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, et al. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation. *Pharmacol Res*. 2018;134:61-67.
26. Williams KM, Ahn KW, Chen M, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:573-580.
27. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2397-2404.
28. Goto N, Futamura K, Okada M, et al. Management of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplantation to Prevent Further Outbreak. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:81-90.

**Um homem de 47 anos, anteriormente saudável, chega ao serviço de emergência com queixa de história de 2 semanas de dispneia, tosse improdutiva e temperatura de 39,4°C. O exame físico revela taquipneia, sem estertores ou roncos. O paciente apresenta candidíase na mucosa oral. A radiografia de tórax e a oximetria de pulso estão normais. Qual das seguintes afirmativas é verdadeira?**

A. A radiografia de tórax e a oximetria de pulso normais descartam a possibilidade de pneumonia por *Pneumocystis*.

B. Uma tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*, visto que quase sempre está anormal, mesmo nos casos de radiografia de tórax normal.

C. Um resultado positivo no teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Pneumocystis* confirma definitivamente o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*, visto que a especificidade da PCR para a PPC aproxima-se de 100%.

D. A cultura de escarro induzido, mas não expectorado, em ágar Sabouraud confirma o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis* em 2 a 3 dias.

E. A broncoscopia com lavado broncoalveolar é útil se for positiva para *Pneumocystis*, porém tem baixa sensibilidade (cerca de 40 a 50%); é necessária uma biopsia pulmonar aberta para confirmar o diagnóstico de PPC em cerca de 50% dos pacientes.

Concluir questão

**Uma jovem de 25 anos, com história pregressa de uso de substâncias intravenosas, procura atendimento com história de febre e tosse improdutiva de 1 semana de duração. A radiografia de tórax revela infiltrados bilaterais difusos. A $Pa_O2$ em repouso na apresentação é de 96 mmHg, com gradiente A-a de 15 mmHg. Um teste de HIV rápido é positivo. A coloração de uma amostra de escarro induzido para *Pneumocystis* é positiva, e inicia-se a administração de sulfametoxazol-trimetoprima, dois comprimidos de dupla concentração, 3 vezes/dia. A paciente retorna para casa e recebe acompanhamento na clínica. Três dias depois, ela retorna com queixa de dispneia crescente quando anda. A $Pa_O2$ em repouso diminui para 86 mmHg, com gradiente A-a de 30 mmHg. Qual é o manejo mais apropriado para essa paciente?**

A. Suspender o sulfametoxazol-trimetoprima e iniciar a pentamidina.

B. Suspender o sulfametoxazol-trimetoprima e iniciar a clindamicina-primaquina.

C. Efetuar uma broncoscopia para descartar a possibilidade de outras infecções e avaliar a paciente à procura de embolia pulmonar.

D. Iniciar prednisona, 40 mg/dia, além do sulfametoxazol-trimetoprima.

E. Continuar o sulfametoxazol-trimetoprima; não há necessidade de mudar o tratamento.

Concluir questão

**Um homem de 38 anos, com história recente de candidíase, é internado com febre e tosse improdutiva. O diagnóstico estabelecido é de infecção pelo HIV e pneumonia por *Pneumocystis*, e inicia-se o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima. O paciente gostaria de começar logo o tratamento com medicações anti-HIV. Como a terapia antirretroviral combinada (TARV) desse paciente deve ser planejada?**

A. Iniciar a TARV 2 meses após interromper o tratamento anti-*Pneumocystis*.

B. Iniciar imediatamente a TARV se a carga plasmática viral de HIV for superior a 100.000 cópias/mℓ, e 2 meses após a interrupção do tratamento anti-*Pneumocystis*, se a carga plasmática viral de HIV for inferior ou igual a 100.000 cópias/mℓ.

C. O momento de iniciar a TARV deve se basear na contagem de células CD4. Se a contagem de células CD4 for inferior ou igual a 350 células/μℓ, a TARV deve ser iniciada no primeiro mês após concluir o tratamento. Se a contagem de células CD4 for superior a 350 células/μℓ, a terapia pode ser adiada até a ocorrência de uma queda da contagem de células abaixo desse nível.

D. Iniciar a TARV nas primeiras 2 semanas após iniciar a terapia anti-*Pneumocystis*, se possível.

E. Não administrar TARV até a normalização da radiografia de tórax para minimizar o risco de desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI).

Concluir questão

**Um paciente submetido a transplante renal há 6 meses e tratado com micofenolato de mofetila, ciclosporina e prednisona para imunossupressão crônica é diagnosticado com pneumonia por *Pneumocystis*. Esse é o quarto receptor de transplante renal com diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis* nesse último ano. Os pacientes submetidos a transplante renal nesse centro não recebem rotineiramente profilaxia anti-*Pneumocystis*, visto que não foi observado nenhum caso de pneumonia por *Pneumocystis* nos últimos 10 anos. Qual é a melhor estratégia de manejo para interromper esse surto de pneumonia por *Pneumocystis*?**

A. Colocar o paciente em isolamento respiratório, a fim de evitar a disseminação do organismo para outros pacientes transplantados.

B. Limpar as paredes, o assoalho e o teto dos quartos dos pacientes na clínica e no serviço de internação com alvejante, para eliminar a fonte de *Pneumocystis*.

C. Pacientes com risco de infecção devem lavar-se diariamente com uma solução antisséptica de iodopovidona para minimizar a colonização por *Pneumocystis*.

D. Iniciar a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima em todos os pacientes submetidos a transplante durante pelo menos 6 meses e por mais tempo em pacientes de alto risco (p. ex., os que precisam de imunossupressão adicional para rejeição de enxerto).

E. Iniciar a profilaxia com clindamicina-pirimetamina em todos os pacientes submetidos a transplante durante pelo menos 4 meses e por mais tempo em pacientes de alto risco (p. ex., os que precisam de imunossupressão adicional para rejeição de enxerto).

Concluir questão

**Mulher de 35 anos procura atendimento; ela tem cefaleia e fraqueza do braço direito. A RM revela múltiplas lesões com realce em anel. O teste do anticorpo IgG antitoxoplasma é positivo, porém a IgM é negativa. O líquido cerebrospinal é positivo para *Toxoplasma* por PCR. O teste de HIV é positivo, e os exames laboratoriais incluem contagem de células CD4 de 27 células/μℓ e carga viral de HIV de 42.500 cópias/mℓ. A paciente declarou que recebeu sulfametoxazol-trimetoprima durante muitos anos para uma infecção do trato urinário, e ela acredita que desenvolveu um exantema nos cotovelos, porém não concluiu o tratamento. Iniciou o tratamento com pirimetamina-sulfadiazina-leucovorina para toxoplasmose do SNC. Como você deve planejar a profilaxia anti-*Pneumocystis* nessa paciente?**

A. Não há necessidade de nenhuma profilaxia anti-*Pneumocystis* específica.

B. Iniciar a administração de dapsona, 100 mg/dia, visto que a paciente pode ter alergia ao sulfametoxazol-trimetoprima.

C. Iniciar a administração de atovaquona, 1.500 mg/dia, visto que a paciente pode ter alergia ao sulfametoxazol-trimetoprima, e pacientes com alergias às sulfas frequentemente são alérgicos à dapsona.

D. Iniciar a administração de azitromicina, 1.200 mg/semana, para fornecer profilaxia contra *Pneumocystis* e o complexo *Mycobacterium avium*.

E. Iniciar a administração de sulfametoxazol-trimetoprima, 1 comprimido de dupla concentração por dia; substituir pela dapsona se a paciente desenvolver exantema.

Concluir questão

322

# MICETOMA E INFECÇÕES POR FUNGOS DEMATIÁCEOS

PETER G. PAPPAS E DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

## DEFINIÇÃO

Os fungos dematiáceos representam um grande grupo de organismos fúngicos, que se caracterizam pela presença de melanina abundante na parede celular, produzindo uma coloração preto-amarronzada em meios de cultura artificial, que pode ser observada em amostras histopatológicas. Um termo relacionado, a *feo-hifomicose*, refere-se amplamente à infecção causada por esses fungos pigmentados. Os dois termos são empregados, com frequência, como sinônimos. Em geral, as infecções por fungos dematiáceos são classificadas em três grandes categorias: micetoma (p. ex., pé de Madura), cromomicose (também conhecida como cromoblastomicose) e feo-hifomicose.[1,2] O micetoma (um tumor produzido por fungos) é uma doença de interesse histórico, que foi descrita em 1842, no distrito de Madura, Índia, o que explica os termos "pé de Madura", "maduromicose" e "maduromicetoma".

## Os patógenos

Foram identificados mais de 100 fungos dematiáceos que causam doenças em seres humanos. Os organismos mais comuns e suas doenças relacionadas estão listados na Tabela 322.1. A taxonomia dos fungos dematiáceos é um pouco confusa, visto que esses agentes pertencem a diferentes classes, incluindo Hyphomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Coelomycetes e Zygomycetes. Os agentes mais comuns da feo-hifomicose incluem espécies dos seguintes gêneros: *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*,

*Exophiala*, *Cladosporium*, *Cladophialophora*, *Fonsecaea*, *Exserohilum*, *Ochroconis*, *Phialophora*, *Phaeoacremonium* e *Chaetomium*. Esses agentes são saprófitas comuns do solo e da matéria em decomposição, e alguns são importantes patógenos de plantas. Nos tecidos, esses organismos existem como células leveduriformes, como hifas septadas ou como uma combinação de levedura e hifas. A maioria desses organismos tem pigmentação de melanina (coloração acastanhada) nas paredes celulares ao exame microscópico.

**Tabela 322.1** Fungos dematiáceos e doenças associadas.

| CONDIÇÃO CLÍNICA | AGENTES ETIOLÓGICOS COMUNS |
|---|---|
| Cromomicose | *Fonsecaea pedrosoi*<br>*Cladophialophora carrionii*<br>*Phialophora verrucosa* |
| Doença cutânea ou subcutânea | *Exophiala jeanselmei*<br>*Exophiala dermatitidis*<br>*Phialophora* spp.<br>*Bipolaris* spp.<br>*Alternaria* spp. |
| Sinusite | *Bipolaris* spp.<br>*Curvularia* spp.<br>*Exserohilum* spp.<br>*Alternaria* spp. |
| Sistema nervoso central | *Cladophialophora bantiana*<br>*Verruconis* (*Ochroconis*) *gallopava*<br>*Rhinocladiella mackenziei* |

| | |
|---|---|
| | *Chaetomium atrobrunneum*<br>*Exophiala dermatitidis* |
| Associada aos cuidados de saúde | *Exserohilum rostratum*<br>*Exophiala* spp. |
| Disseminada | *Exophiala dermatitidis*<br>*Exophiala jeanselmei*<br>*Bipolaris* spp.<br>*Verruconis* (*Ochroconis*) *gallopava*<br>*Phialophora* spp.<br>*Lomentospora* (*Scedosporium*) *prolificans* |
| Eumicetoma | *Madurella mycetomatis*<br>*Exophiala* spp.<br>*Curvularia* spp.<br>*Leptosphaeria senegalensis* |
| Fungos não dematiáceos | *Pseudallescheria boydii*<br>*Acremonium* spp.<br>*Fusarium* spp. |

Na maioria dos casos, a cromomicose é causada por três espécies: *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladosporium carrionii* e *Phialophora verrucosa*. O aspecto histológico distinto caracteriza-se pela presença de corpos marrom-escuros, de paredes espessas, conhecidos como *células escleróticas* ou *moedas de cobre*, que representam microrganismos individuais e podem ser observados em agrupamentos ou como células individuais. Os fungos causadores da cromomicose são indistinguíveis entre si no exame histológico do tecido.

O micetoma é causado por dois grupos de microrganismos: (1) os actinomicetos aeróbios filamentosos (actinomicetoma) e (2) uma ampla variedade de fungos saprófitas do solo e de plantas lenhosas (eumicetoma). O eumicetoma responde por cerca de 50% dos casos de micetoma.[3] Diversas espécies de *Nocardia* (p. ex., *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides*), espécies de *Actinomadura* (p. ex., *Actinomadura pelletierii*, *Actinomadura madurae*) e espécies de *Streptomyces* (p. ex., *Streptomyces somaliensis*) causam actinomicetoma. Na maioria dos casos, o eumicetoma é causado por espécies de *Madurella* (p. ex., a *Madurella mycetomatis* é responsável por 70% de todos os casos de eumicetoma no mundo inteiro). Outras causas de eumicetoma incluem alguns fungos não dematiáceos, como espécies de *Fusarium*, espécies de *Acremonium*, *Pseudallescheria boydii* e vários feo-hifomicetos, incluindo espécies de *Exophiala* e *Curvularia*. O eumicetoma ainda é caracterizado com base na coloração da drenagem granular: os micetomas de grãos brancos a amarelos (piedra branca) normalmente são causados por hialo-hifomicetos (p. ex., *P. boydii*, espécies de *Fusarium*, espécies de *Acremonium*), enquanto os eumicetomas de grãos pretos são causados por espécies de *Madurella* e outros fungos menos comuns.[4]

## EPIDEMIOLOGIA

Os agentes dematiáceos são encontrados em todo o mundo. Embora não haja uma área endêmica específica para a maioria dessas infecções, algumas observações são relevantes. A sinusite fúngica alérgica associada a fungos dematiáceos parece ser mais comum no sul dos EUA. As infecções crônicas dos membros inferiores são mais comumente observadas em homens e em áreas tropicais. A cromomicose é mais prevalente em populações rurais nos trópicos e é hiperendêmica em determinadas áreas geográficas, como Madagascar, Índia, Brasil e outros países mais pobres da África e da América do Sul. Em geral, as infecções cutâneas ocorrem em consequência de traumatismo leve da pele e inoculação direta do microrganismo.

A feo-hifomicose é uma importante infecção fúngica emergente em regiões com medicina avançada, particularmente entre pacientes imunocomprometidos, como receptores de transplantes de órgãos sólidos e

de células-tronco hematopoéticas, pacientes com neutropenia prolongada e outros indivíduos imunocomprometidos.[5,6] Os fatores de risco para a infecções extracutâneas incluem abuso de drogas intravenosas, sinusite crônica, imersão em água doce e imunossupressão crônica. A feo-hifomicose é relatada em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), porém é muito menos comum do que outros fungos oportunistas. A doença invasiva extracutânea também pode ocorrer em pacientes hígidos, porém é muito menos comum. Dados recentes sugerem sutis alterações imunológicas do paciente, incluindo mutações *CARD-9* e outros distúrbios associados à deficiência de TH-17, em um subgrupo desses indivíduos considerados previamente "normais".[7,8]

Nos EUA, uma epidemia de meningite fúngica, abscesso epidural, sacroileíte, osteomielite vertebral, discite e artrite periférica acometeu mais de 750 pessoas e foi causada por *Exserohilum rostratum* após injeção de acetato de metilprednisolona contaminado de uma única farmácia de manipulação; isso é um exemplo dramático do risco de infecções por fungos dematiáceos após procedimentos invasivos em ambientes de cuidados de saúde.[9] Relatos anteriores de infecção causada por espécies de *Exophiala* após injeções de esteroides contaminados, implantes mamários infectados, outros materiais protéticos e, mais raramente, cateteres intravasculares e líquidos intravenosos contaminados reforçam ainda mais a importância desses microrganismos como patógenos potenciais associadas aos cuidados de saúde.

O micetoma tem uma distribuição mundial, porém ocorre principalmente em zonas tropicais. O distúrbio é muito prevalente na Índia, na América Latina, no Oriente Médio e na África Subsaariana (o denominado "cinturão do micetoma"). O Sudão apresenta uma carga particularmente elevada de micetoma.[10] O micetoma de aquisição endógena é esporádico na América do Norte e na Europa. Além disso, a frequência relativa do actinomicetoma e do eumicetoma difere entre áreas geográficas. O eumicetoma é mais comum na Índia e na África, enquanto o actinomicetoma é mais comum nas Américas Central e do Sul. Além disso, os agentes etiológicos do micetoma diferem em sua distribuição geográfica. Por exemplo, *P. boydii* é o agente mais comum de micetoma na América do Norte, enquanto as espécies de *Actinomadura* e *Nocardia* predominam nas

Américas Central e do Sul. *Leptosphaeria senegalensis* e *M. mycetomatis* são predominantes na África Subsaariana e na Índia (Figura 322.1).

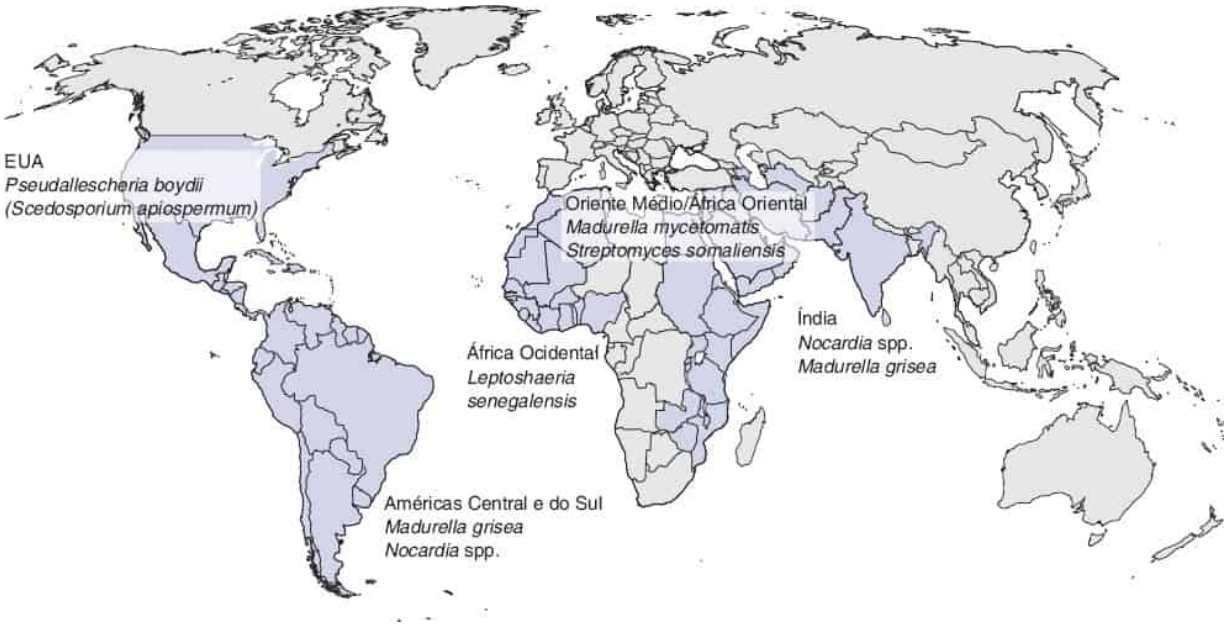


**FIGURA 322.1 Agentes predominantes do micetoma, de acordo com a região.**

A razão entre pacientes do sexo masculino e do sexo feminino com micetoma é de 5:1. A doença é normalmente observada em áreas rurais e em indivíduos suscetíveis a sofrer traumatismos locais e contaminação a partir do solo. Por conseguinte, os agricultores, os jardineiros, os lenhadores, os pastores e as pessoas que trabalham ao ar livre e descalças são mais suscetíveis a essa infecção.

O traumatismo local (p. ex., farpas de madeira) introduz um organismo causador de micetoma na pele e nos tecidos subcutâneos e inicia uma cadeia de eventos que levam à inflamação granulomatosa supurativa crônica, tumefação, formação de diversos trajetos fistulosos em seios da face, abscessos profundos, fibrose e formação de cicatriz, bem como extensão até o tecido conjuntivo adjacente através de linhas de menor resistência (fáscia) e, por fim, até os ossos, músculos, nervos e bainhas tendíneas, causando distorção anatômica macroscópica do local afetado.

A genética e a imunopatogenia do micetoma não estão bem-definidas, porém parece haver diferenças na suscetibilidade dos hospedeiros, visto que

alguns indivíduos infectados apresentam reações de hipersensibilidade reduzidas ou tardias, ou polimorfismos em genes que codificam as quimiocinas (p. ex., CCL50) e as citocinas (p. ex., interleucina-10). O micetoma não parece ser mais comum em hospedeiros imunocomprometidos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A *cromomicose* manifesta-se como uma lesão cutânea ou subcutânea, cujo tamanho pode variar desde uma pequena pápula até uma grande placa confluente, acometendo uma grande porção de uma extremidade.[11] São observadas lesões únicas ou múltiplas e, em alguns casos, pode ocorrer ulceração. As lesões podem permanecer inalteradas quanto ao tamanho e à consistência durante meses ou anos, porém a maioria tenda a progredir na ausência de tratamento específico. As lesões crônicas podem tornar-se secas e formar uma crosta com borda elevada, que pode ser lisa ou irregular, mas que pode adquirir uma aparência verrucosa. Diversas lesões podem coalescer para formar placas maiores, nas quais pode haver formação de uma cicatriz central. Em geral, as lesões cutâneas permanecem limitadas a um local anatômico, embora possam ocorrer linfangite nodular e doença cutânea multifocal em consequência de autoinoculação. As complicações comuns consistem em desfiguração local, em razão da formação de cicatrizes e extenso comprometimento do tecido. É raro haver doença disseminada acometendo vísceras.

A *feo-hifomicose superficial* caracteriza-se por tinha negra e piedra negra.[12] A tinha negra é um escurecimento da pele causado pelo crescimento de *Phaeoannellomyces werneckii* no estrato córneo. A piedra negra está associada ao espessamento focal da haste dos pelos e resulta da colonização da haste pela *Piedraia hortae.* A *feo-hifomicose cutânea* acomete estruturas mais profundas da pele e resulta em dermatomicose e onicomicose; com frequência, é causada por agentes como espécies de *Scytalidium* e *Phyllosticta*.

A *feo-hifomicose subcutânea* pode ser confundida clinicamente com a cromomicose. Os pacientes apresentam nódulos subcutâneos ou cistos, que resultam de inoculação direta ou de traumatismo penetrante. Os

microrganismos mais comuns incluem *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala dermatitidis*, *Alternaria alternans* e espécies de *Phialophora*. Após traumatismo ou cirurgia da córnea, pode ocorrer *ceratite micótica* em consequência de infecção por espécies de *Curvularia*, *Exophiala* e *Exserohilum*.

As *infecções relacionadas com corpos estranhos* são observadas em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica, nos quais ocorre desenvolvimento de peritonite fúngica; em pacientes com cateteres intravenosos de demora e em outros dispositivos, como implantes mamários.

A *sinusite fúngica*[13] está comumente associada a fungos dematiáceos e pode se manifestar como sinusite fúngica alérgica, uma bola de fungo em uma cavidade sinusal ou como sinusite fúngica invasiva com extensão até ossos, tecidos moles e sistema nervoso central. Este último processo destrutivo é indistinguível da zigomicose rinocerebral ou da sinusite invasiva por *Aspergillus*. As espécies de *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum* e *Alternaria* são os agentes mais comuns causadores de sinusite fúngica invasiva.

A feo-hifomicose *sistêmica* pode resultar da extensão direta de uma área colonizada ou de disseminação de uma fonte distante. A maioria dos pacientes com doença sistêmica apresenta imunossupressão subjacente significativa, enquanto os microrganismos têm propensão a acometer o encéfalo, os pulmões, o endocárdio e outros órgãos. Entre pacientes com doença primária do sistema nervoso central, *Cladophialophora bantiana*, *Rhinocladiella mackenziei* e *Chaetomium altrobrunneum* constituem os agentes etiológicos mais comuns, e a maioria é formada por pacientes saudáveis, com pouca ou nenhuma imunodeficiência subjacente. Entre os pacientes imunocomprometidos, *Verruconis* (*Ochroconis*) *gallopava*, espécies de *Bipolaris* e *Exophiala dermatitidis* são mais comumente observados.

Em pacientes imunocomprometidos graves, particularmente aqueles com neoplasias malignas hematológicas ou receptores de transplante de células-tronco, com ou sem neutropenia prolongada e profunda, a infecção por *Lomentospora* (*Scedosporium*) *prolificans* pode se manifestar como disseminação de múltiplos órgãos. A infecção causada por esse patógeno

multidrogarresistente está associada a uma taxa de mortalidade excepcionalmente alta.

O micetoma é uma infecção lentamente progressiva e crônica que começa no tecido celular subcutâneo e dissemina-se pelos tecidos até estruturas contíguas. Em geral, a lesão limita-se a um local anatômico. As manifestações clínicas e a história natural do micetoma são variáveis e, em certo grau, estão relacionadas com o agente patogênico envolvido. Por exemplo, a progressão do eumicetoma tende a ser mais lenta que a do actinomicetoma. Além disso, as lesões do eumicetoma tendem a ser mais confinadas e a apresentar menor inflamação ou formação de granulomas e fístulas, porém mais fibrose em comparação com as lesões do actinomicetoma. O pé é o local mais comum acometido no micetoma (Figura 322.2), seguido das mãos; entretanto, qualquer outra parte do corpo pode ser acometida. Um edema nodular e/ou papular indolor constitui uma manifestação precoce comum do micetoma, seguido de evolução lenta para um endurecimento fixo e indolor. Normalmente, essa infecção segue uma evolução rígida e crônica, estendendo-se, algumas vezes, por várias décadas. Caracteriza-se por ciclos recorrentes de supuração, formação de fístulas que drenam, superinfecção bacteriana e formação de cicatriz. As fístulas antigas fecham, enquanto novas aparecem, e é comum haver lesões-satélites. Os sintomas constitucionais são raros. A presença de febre indica, com frequência, superinfecção bacteriana. Pode ocorrer comprometimento importante do osso, simulando uma osteomielite crônica com lesões ósseas cavitárias, reação perióstea ou esclerose (observadas na radiografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética [RM]), osteoporose e formação reativa do periósteo do osso. Todavia, as fraturas patológicas são raras. Como os nervos são relativamente preservados, é incomum haver manifestações neuropáticas. Nos casos crônicos, refratários e avançados, pode-se observar a ocorrência de deformidade inexorável e má utilização dos membros, em consequência da destruição dos tecidos mais profundos.[14] O micetoma não sofre disseminação hematogênica; por conseguinte, não há disseminação visceral, embora possa ocorrer linfadenite regional.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção por fungos dematiáceos é sugerido pelo exame direto de uma amostra clínica com preparação de hidróxido de potássio a 10% ou por meio de colorações especiais para demonstrar a pigmentação nas paredes celulares desses microrganismos. Em pacientes com cromomicose, o achado de células escleróticas ou moedas de cobre na biopsia de pele é característico e, em geral, não há necessidade de corantes especiais. Em pacientes com outras formas de feo-hifomicose, a coloração de Fontana-Masson é útil para distinguir os microrganismos com conteúdo significativo de melanina. A cultura continua sendo o meio pelo qual se estabelece um diagnóstico etiológico específico, e a identidade do microrganismo baseia-se, em grande parte, na morfologia microscópica e das colônias.[15] Foi desenvolvido um ensaio diagnóstico baseado na reação em cadeia da polimerase para *Exserohilum rostratum* no contexto do surto de meningite fúngica, e esse ensaio serve como marcador confiável de infecção em pacientes expostos. Entretanto, estudos sorológicos e diagnóstico molecular para outros organismos ainda não estão amplamente disponíveis.

**FIGURA 322.2 Apresentação clínica do micetoma.** Um agricultor de 40 anos, da área rural da Venezuela, com história de 10 anos de edema do pé e deformidade lentamente progressiva após uma lesão causada por um martelo, apresentou placas crostosas crônicas, vários abscessos hipersensíveis confluentes com fistulização e liberação de grãos pretos. A amplitude de movimento das articulações do tornozelo e do pé do paciente estava limitada, porém as articulações não estavam dolorosas. Foram realizadas biopsia de pele profunda com coloração pela hematoxilina e eosina, coloração com ácido periódico de Schiff, radiografia do pé, coleta de amostras para esfregaços de grãos pretos e cultura micológica. A radiografia do pé revelou osteofibrose, destruição das faces articulares, osteoporose e anquilose, e foi observado o crescimento de *Madurella* spp. na cultura. (Cortesia de Dr. M. Mendoza, Instituto de Biomedicina, Laboratorio de Micología, San Jose Caracas, Venezuela.)

O diagnóstico de micetoma é complicado pelo fato de que os agentes etiológicos frequentes não são fúngicos. Deve-se suspeitar do diagnóstico na presença de drenagem granular de uma lesão cutânea característica.

Entretanto, pode ser difícil cultivar grãos em tecido isoladamente, visto que podem ser compostos de microrganismos mortos. Além disso, os grãos podem ser contaminados por bactérias ou fungos de superfície. Por conseguinte, uma amostra de biopsia de tecido profundo é ideal para coloração (hematoxilina e eosina, coloração de Gram, coloração de Ziehl-Neelsen modificada, metenamina prata de Gomori, ácido periódico de Schiff), bem como para culturas seletivas apropriadas de bactérias e fungos. Como alternativa, a aspiração de grãos de trajetos fistulosos fechados pode fornecer material adequado para cultura. A cultura deve ser mantida por várias semanas, visto que alguns dos agentes causadores de micetoma (p. ex., espécies de *Nocardia* e *Streptomyces*) podem precisar de 4 a 6 semanas para que sejam detectados pela metodologia de cultura.

## Diagnóstico diferencial

As manifestações específicas da cromomicose, da feo-hifomicose cutânea e subcutânea e do micetoma são frequentemente confundidas com outras entidades. É importante considerar a possibilidade de tumores cutâneos benignos ou malignos, outras lesões granulomatosas crônicas (p. ex., granuloma causado por espinhos) e leishmaniose verrucosa. É preciso ponderar a possibilidade de infecções cutâneas e subcutâneas profundas causadas por outros fungos (p. ex., blastomicose, esporotricose, criptococose e coccidioidomicose) e por bactérias de ordem superior (p. ex., nocardiose, micobacteriose). Em certas ocasiões, lesões cutâneas sem fístulas podem assemelhar-se a formas incomuns de esporotricose (esporotricose linfática micetomatosa) e infecção dermatofítica granulomatosa. Esta última afecção, que normalmente é observada em africanos e que algumas vezes é denominada pseudomicetoma (granuloma de Majocchi), consiste em um endurecimento granulomatoso indolor da pele e dos tecidos subcutâneos causado por dermatófitos que podem estar associados a grãos constituídos por fungos. Diferentemente do micetoma, o pseudomicetoma limita-se à pele e aos tecidos subcutâneos e não se dissemina para tecidos mais profundos. A botriomicose grave crônica (normalmente causada por *Staphylococcus aureus*), que cursa com exsudatos purulentos, grãos e trajetos fistulosos de drenagem, pode ser confundida com micetoma. A actinomicose (ver Capítulo 313), que é

causada por actinomicetos microaerofílicos endógenos, também tem tendência à formação de grãos e de trajetos fistulosos com drenagem, porém caracteriza-se por sua localização no pescoço, no tórax, no abdome e na pelve. A diferenciação entre micetomas com comprometimento ósseo e osteomielite crônica ou tumores ósseos pode representar um desafio. A ultrassonografia tem sido utilizada de maneira confiável para diferenciar o micetoma de um tumor ou osteomielite. O sinal de pontos em círculos observado na RM (minúsculos focos hipodensos, representando grãos dentro de lesões esféricas de alta hiperintensidade, que representam granulomas espalhados por áreas de fibrose) pode fornecer uma pista diagnóstica precoce e específica para o micetoma.

## TRATAMENTO

A excisão cirúrgica de uma lesão cutânea ou subcutânea é, com frequência, curativa na cromomicose,[16] embora o tratamento antifúngico seja habitualmente administrado em conjunto com a cirurgia. Há poucas evidências empíricas e alguns ensaios clínicos de pequeno porte que avaliaram a eficácia do tratamento antifúngico nessa condição. Mais detalhes sobre os agentes antifúngicos sistêmicos podem ser encontrados no Capítulo 315. Historicamente, a 5-flucitosina oral (5-FC 150 mg/kg/dia em 4 doses fracionadas) tem sido defendida para o tratamento oral da cromomicose, com base em sua atividade *in vitro* moderada e na experiência clínica. Em razão de sua disponibilidade limitada, elevado custo e toxicidade potencial, a 5-FC é raramente utilizada para esse propósito. Os triazóis, incluindo o itraconazol (200 mg VO, 2 vezes/dia), o voriconazol (200 mg, 2 vezes/dia) e o posaconazol (300 mg/dia), demonstram a melhor atividade *in vitro*, embora os estudos clínicos realizados com esses agentes serem muito limitados. A terbinafina (500 mg VO, 2 vezes/dia) tem sido utilizada com sucesso no tratamento da cromomicose e constitui uma alternativa efetiva. A duração do tratamento, com ou sem excisão cirúrgica, é geralmente de 3 a 12 meses, a depender da resposta clínica.

Na feo-hifomicose, os triazóis de amplo espectro, incluindo o itraconazol, o voriconazol, o posaconazol e o isavuconazol, demonstram excelente atividade *in vitro* contra os fungos dematiáceos patogênicos mais comuns. A anfotericina B tem atividade *in vitro* modesta contra a maioria desses fungos e é habitualmente reservada para pacientes com doença disseminada ou que comporta risco à vida. A maioria dos pacientes com infecções epidêmicas por *Exserohilum rostratum* tem sido tratada com sucesso com voriconazol (por via intravenoso, seguida de via oral), com ou sem formulação lipídica de anfotericina B, para o comprometimento grave do sistema nervoso central. O posaconazol tem sido utilizado como terapia de resgate para pacientes que não toleram o voriconazol ou nos quais esse fármaco não teve sucesso. Entre os triazóis, o posaconazol provavelmente oferece o maior potencial nesse ambiente clínico, com base na experiência descrita de pacientes com infecção do sistema nervoso central. A duração do tratamento antifúngico para qualquer uma das feo-hifomicose sistêmicas não está bem definida, porém o tratamento provavelmente deve ser continuado durante pelo menos 4 a 6 meses ou até 1 mês após a resolução de todos os sinais e sintomas de doença.

O tratamento para o micetoma deve ser individualizado. O manejo ideal não está bem definido, e a literatura fornece apenas estudos heterogêneos e não controlados. Assim, não existe nenhum tratamento padrão-ouro para o micetoma. O tratamento bem-sucedido depende da diferenciação do actinomicetoma do eumicetoma, da identificação do patógeno causador e da extensão da invasão tecidual.

No actinomicetoma, o tratamento consiste em terapia antimicrobiana crônica (durante pelo menos 9 a 12 meses), com cirurgia citorredutora limitada em casos selecionados.[17] Vários esquemas (sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclinas, dapsona, estreptomicina) foram utilizados em diferentes sequências e combinações, a depender do microrganismo (p. ex., sulfametoxazol-trimetoprima, com ou sem dapsona, para espécies

de *Nocardia*, estreptomicina com dapsona para *A. madurae*). Em geral, a estreptomicina parenteral é reservada para os casos refratários que não respondem ao tratamento oral. A resposta à terapia é lenta (habitualmente 4 semanas), e a recidiva é comum. Pode haver necessidade de vários ciclos de terapia para a doença recorrente crônica.

Os melhores resultados do tratamento no eumicetoma foram obtidos com a utilização prolongada (pelo menos 9 a 12 meses) de um imidazol, como cetoconazol, 200 a 400 mg/dia, ou itraconazol, 200 a 400 mg/dia, combinado com cirurgia apropriada. A atividade *in vitro* e a experiência clínica com os azóis mais novos (voriconazol, posaconazol e isavuconazol) e com a terbinafina são promissoras, porém os dados disponíveis são muito limitados.[18] Os estudos clínicos com anfotericina B para casos refratários foram, em geral, decepcionantes, e muitos dos agentes causadores demonstram resistência *in vitro* a esse fármaco.

A cirurgia frequentemente desempenha um papel central no eumicetoma, visto que a maior parte da doença é refratária ao tratamento antifúngico isolado. A necessidade e a extensão da cirurgia dependem do agente etiológico específico e do grau de invasão tecidual. A cirurgia com margens amplas para lesões localizadas é habitualmente curativa. O desbridamento extenso e a cirurgia desfigurante são reservados para os casos graves e refratários.

O prognóstico do micetoma depende do sítio anatômico e do grau de comprometimento tecidual. A extensão para estruturas ósseas está associada às piores consequências a longo prazo. Por conseguinte, o diagnóstico e a intervenção precoces são fundamentais para otimizar os resultados. Por fim, o micetoma é uma infecção frequentemente ignorada, que representa uma carga socioeconômica significativa em muitas regiões empobrecidas do mundo. Assim, é notável que o micetoma seja atualmente reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como *doença tropical negligenciada*.[19] Espera-se que, ao ganhar

essa posição, maiores esforços sejam envidados para educação, prevenção, tratamentos específicos e pesquisas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Emmanuel P, Dumre SP, John S, et al. Mycetoma: a clinical dilemma in resource limited settings. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17:35.
2. Wong EH, Revankar SG. Dematiaceous molds. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:165-178.
3. Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:123-129.
4. Zijlstra EE, van de Sande WW, Welsh O, et al. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:100-112.
5. McCarty TP, Baddley JW, Walsh TJ, et al. Phaeohyphomycosis in transplant recipients: results from the Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Med Mycol*. 2015;53:440-446.
6. Revankar S, Baddley J, Chen S, et al. A Mycoses Study Group international prospective study of phaeohyphomycosis: an analysis of 99 proven/probable cases. *Open Forum Infect Dis*. 2017;1-7.
7. Alves de Medeiros AK, Lodewick E, Bogaert DJ, et al. Chronic and invasive fungal infections in a family with CARD9 deficiency. *J Clin Immunol*. 2016;36:204-209.
8. Lanternier F, Barbati E, Meinzer U, et al. Inherited CARD9 deficiency in 2 unrelated patients with invasive *Exophiala* infection. *J Infect Dis*. 2015;211:1241-1250.

9. Renfrow JJ, Frenkel MB, Hsu W. Fungal contamination of methylprednisolone causing recurrent lumbosacral intradural abscess. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:552-553.
10. Fahal A, Mahgoub el S, El Hassan AM, et al. Mycetoma in the Sudan: an update from the Mycetoma Research Centre, University of Khartoum, Sudan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;1-19.
11. Fahal AH, Suliman SH, Hay R. Mycetoma: the spectrum of clinical presentation. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3:1-11.
12. Caviedes MP, Torre AC, Eliceche ML, et al. Cutaneous phaeohyphomycosis. *Int J Dermatol*. 2017;56:415-420.
13. Kalin-Hajdu E, Hirabayashi KE, Vagefi MR, Kersten RC. Invasive fungal sinusitis: treatment of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:522-533.
14. Bitan O, Wiener-Well Y, Segal R, Schwartz E. Mycetoma (Madura foot) in Israel: recent cases and a systematic review of the literature. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:1355-1361.
15. Ahmed AA, van de Sande W, Fahal AH. Mycetoma laboratory diagnosis: review article. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-17.
16. Gismalla MDA, Ahmed GMA, MohamedAli MM, et al. Surgical management of eumycetoma: experience from Gezira Mycetoma Center, Sudan. *Trop Med Health*. 2019;47:1-6.
17. Arenas R, Fernandez Martinez RF, Torres-Guerrero E, et al. Actinomycetoma: an update on diagnosis and treatment. *Cutis*. 2017;99:E11-E15.
18. Wilby KJ. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isavuconazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43:281-290.
19. Burki TK. Starting from scratch—the unique neglect of mycetoma. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1011-1012.

**Qual dos seguintes microrganismos está mais comumente associado a infecções do sistema nervoso central?**

- A. *Exserohilum rostratum*.
- B. *Alternaria alternans*.
- C. *Cladophialophora bantiana*.
- D. *Scedosporium prolificans*.
- E. *Exophiala* spp.

Concluir questão

**Qual dos seguintes microrganismos foi associado à epidemia ocorrida nos EUA envolvendo acetato de metilprednisolona injetável, levando a centenas de casos de meningite, infecções parameníngeas e infecções articulares periféricas?**

- A. *Alternaria alternans*.
- B. *Curvularia spicifera*.
- C. *Exophiala dermatitidis*.
- D. *Exserohilum rostratum*.
- E. *Fonsecaea pedrosoi*.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o micetoma?**

A. Ocorre principalmente nas mãos e na face.

B. Pode ser causado por patógenos fúngicos ou bacterianos, dependendo da localização geográfica.

C. Dissemina-se por via hematogênica para órgãos distantes.

D. É observado mais comumente em hospedeiros imunocomprometidos.

E. Pode ser facilmente tratado com terapia antifúngica apenas.

Concluir questão

**Qual das seguintes características é verdadeira sobre a cromomicose?**

A. Esse distúrbio caracteriza-se por lesões cutâneas nodulares e/ou subcutâneas distintas.

B. Com frequência, a infecção ocorre após inoculação cutânea através de traumatismo mínimo.

C. Na maioria dos casos, a doença é causada por três microrganismos: *Fonsecaea*, *Cladosporium* e *Phialophora*.

D. Os achados histológicos característicos são as células escleróticas ou “moedas de cobre”.

E. Todas as alternativas anteriores são verdadeiras.

Concluir questão

**Qual é a causa mais comum do eumicetoma na América Latina?**

A. *Fusarium* spp.

B. *Nocardia brasiliensis*.

C. *Pseudallescheria boydii*.

D. *Streptomyces* spp.

E. *Madurella mycetomatis*.

Concluir questão

# TERAPIA ANTIPARASITÁRIA

RICHARD D. PEARSON

Apesar dos grandes progressos na redução do impacto das infecções por protozoários e helmintos, incluindo a acentuada diminuição das mortes por malária e a quase erradicação do verme-da-guiné, *Dracunculus medinensis*, as doenças parasitárias continuam sendo uma importante causa de morbidade e de mortalidade em todo o mundo, particularmente nas regiões tropicais desfavorecidas. Nos EUA, as doenças parasitárias são encontradas com mais frequência entre imigrantes e viajantes internacionais para áreas endêmicas e entre os indivíduos imunocomprometidos, que são cada vez mais numerosos, em razão do vírus da imunodeficiência/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), de transplante de órgãos, do uso de medicamentos imunossupressores, de neoplasias, entre outros. Há diversos medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças causadas por protozoários e helmintos, porém os médicos que atuam em países industrializados podem não estar familiarizados com o seu uso. Este capítulo concentra-se nas suas indicações terapêuticas, farmacologia e principais efeitos colaterais. Surgem generalizações que ajudam a organizar uma enorme quantidade de informações.

Ao considerar a quimioterapia das doenças parasitárias, e útil classificar as infecções naquelas causadas por protozoários – organismos unicelulares que podem se multiplicar por divisão celular – e por helmintos – vermes multicelulares dotados de estruturas internas complexas. Os protozoários multiplicam-se em seus hospedeiros humanos. Podem ser agrupados naqueles que vivem em condições aeróbias na corrente sanguínea ou em tecidos e naqueles que residem em condições anaeróbias no sistema digestório ou na vagina. As infecções sistêmicas mais importantes causadas por protozoários são atribuíveis a membros do filo Apicomplexa, que são

responsáveis pela malária, babesiose, toxoplasmose e criptosporidiose (criptosporidíase), bem como a membros da ordem Kinetoplastida, que são responsáveis pela doença de Chagas, pela tripanossomíase africana humana (doença do sono) e leishmaniose. As amebas e outros tipos de protozoários também podem causar doença.

Os helmintos são subdivididos em nematódeos ou vermes cilíndricos, que podem ser ainda agrupados naqueles que vivem no sistema digestório e naqueles encontrados em outras partes do corpo, e nos platelmintos ou vermes achatados, que são subdivididos em cestódios ou tênias e trematódeos.

Informações detalhadas sobre o diagnóstico e o tratamento de doenças parasitárias específicas podem ser encontradas nos capítulos que se seguem, nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (ver Índice de A-Z; https://www.cdc.gov/az/a.html),[1] e em livros didáticos de doenças tropicais. Nos EUA, muitos medicamentos antiparasitários estão disponíveis no comércio, enquanto outros só podem ser obtidos diretamente do fabricante, de farmácias especiais ou do CDC Drug Service. Alguns estão disponíveis por meio de novos protocolos de medicamentos em investigação. Nesses últimos anos, surgiram grandes desafios em consequência da escassez de alguns medicamentos antiparasitários e, nos EUA, do extraordinário aumento no custo de outros. Vários medicamentos utilizados no tratamento de patógenos bacterianos e fúngicos também são efetivos no tratamento de doenças parasitárias. Eles são discutidos em outros capítulos (ver Capítulos 271 e 315).

## DOENÇAS CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

### Malária (espécies de *Plasmodium*): tratamento e prevenção

Há vários medicamentos disponíveis para o tratamento e a profilaxia da malária. A maioria atua sobre espécies de *Plasmodium* dentro dos eritrócitos. O fármaco antimalárico preferencial depende da espécie infectante e da probabilidade de resistência (ver Capítulo 324). A resistência à cloroquina agora está disseminada entre *Plasmodium*

*falciparum* na maioria das regiões do mundo e está bem documentada em *Plasmodium vivax* em algumas áreas. A terapia combinada à base de artemisinina (ACT), incluindo a combinação em dose fixa de ***arteméter-lumefantrina***, constitui o tratamento preferencial para a malária aguda adquirida em áreas com resistência à cloroquina. A combinação ***atovaquona-proguanil*** em dose fixa ou o antibiótico ***doxiciclina*** são comumente utilizados para profilaxia em viajantes para áreas que apresentam espécies de *Plasmodium* resistentes à cloroquina. A cloroquina é utilizada no tratamento e na profilaxia em áreas onde as espécies de *Plasmodium* são sensíveis. A primaquina e a tafenoquina por via oral matam os hipnozoítos de *P. vivax* e *Plasmodium vivax* no fígado. Recomendações específicas para países para profilaxia e tratamento são fornecidas pelo CDC (www.cdc.gov/travel/) e em "CDC Health Information for International Travel 2018."[2]

As ***artemisininas*** são os medicamentos disponíveis de ação mais rápida para o tratamento da malária.[3] São derivados da lactona sesquiterpênica da planta denominada *Artemisia annua*, da qual deriva o *qinghaosu*, o fitoterápico chinês para a febre. São compostos que contêm endoperóxidos. Na presença de ferro intraparasitário, as artemisininas são convertidas em radicais livres e outros intermediários, que alquilam proteínas específicas da malária e atuam rapidamente para matar os parasitas intraeritrocitários. As artemisininas são administradas com um segundo medicamento antimalárico com mecanismo de ação diferente e meia-vida mais longa, de modo a prevenir o desenvolvimento de resistência.[4] A via de administração das artemisininas varia; algumas são bem absorvidas por via oral, enquanto outras precisam ser administradas por via intravenosa, intramuscular ou por supositório. Em virtude de suas meias-vidas curtas, esses medicamentos não são utilizados para profilaxia. Os efeitos colaterais nos seres humanos são comuns, porém raramente levam à interrupção do tratamento. Foi observada a ocorrência de hemólise tardia, até 4 semanas após o tratamento, em pacientes tratados com artesunato[5] ou algumas outras artemisininas. Foi observada a ocorrência de toxicidade neurológica e disfunção cerebelar em cães aos quais foi administrada terapia crônica com altas doses de artemisinina, porém esses problemas não surgiram em seres humanos tratados para a malária aguda.

A combinação em dose fixa de ***arteméter-lumefantrina*** é utilizada em todo o mundo (incluindo os EUA) para o tratamento da malária resistente à cloroquina. A combinação é administrada com alimento, porém deve-se evitar o consumo de suco de toronja (*grapefruit*). Em adultos, as reações adversas comuns consistem em cefaleia, anorexia, tontura, astenia, artralgia e mialgia. As mais comuns em crianças incluem febre, tosse, vômitos, anorexia e cefaleia. Esses efeitos colaterais habitualmente não levam à interrupção da terapia. O aspecto de maior preocupação é o fato de que a lumefantrina pode resultar em prolongamento do intervalo QT; portanto, o seu uso está contraindicado em indivíduos com QTc anormal. Esse fármaco também inibe a CYP206 e, assim, pode reduzir o metabolismo de outros medicamentos, incluindo os que prolongam o QTc. Pode diminuir também a eficácia dos contraceptivos orais. Deve-se ter cuidado ao rever a lista de medicamentos do paciente para possíveis interações.

O ***artesunato*** está disponível nos CDC como protocolo de novo fármaco investigacional de acesso expandido para o tratamento intravenoso da malária grave (para informações mais detalhadas, entre em contato com CDC Malaria Hot Line). O gliconato de quinidina não está mais disponível nos EUA. O artesunato é rapidamente hidrolisado a di-hidroartemisinina, que é responsável pelo efeito antimalárico. Estudos realizados em regiões endêmicas de malária sugerem que o artesunato por via parenteral apresenta maior taxa de sucesso e menor taxa de eventos adversos do que a quinidina. Além dos efeitos colaterais com o arteméter descritos anteriormente, o artesunato tem sido associado a hemólise tardia (não relacionada com a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD]), que ocorre até 4 semanas após a terapia.

A ***atovaquona-proguanil***, uma preparação em dose fixa, é uma combinação utilizada no tratamento da malária não complicada, resistente e sensível à cloroquina, bem como para profilaxia. A atovaquona é um composto altamente lipofílico, com baixa solubilidade aquosa. A sua administração com alimentos aumenta em duas vezes a absorção do fármaco. As concentrações plasmáticas não aumentam de modo proporcional com a dose. A atovaquona liga-se altamente às proteínas, com meia-vida superior a 60 horas. Sofre extenso ciclo êntero-hepático e, por fim, é excretada em sua forma inalterada nas fezes. A atovaquona inibe

seletivamente o transporte de elétrons nas mitocôndrias de *Plasmodium* suscetível em nível do complexo do citocromo $bc_1$, resultando em colapso do potencial de membrana mitocondrial. Afeta também a biossíntese de pirimidina, que está obrigatoriamente acoplada ao transporte de elétrons no *Plasmodium*. Ocorre rápido desenvolvimento de resistência quando a atovaquona é utilizada isoladamente no tratamento da malária. Em geral, a atovaquona é bem tolerada, mas pode causar náuseas, vômitos, diarreia, exantema e prurido.

O proguanil é absorvido lentamente após administração oral. O nível sérico cai para zero em 24 horas, de modo que é necessário administrá-lo diariamente. Seu metabólito triazina, o cicloguanil, inibe a di-hidrofolato redutase em espécies suscetíveis de *Plasmodium*. A resistência é bem documentada quando o proguanil é utilizado isoladamente. Além disso, esse fármaco atua de modo sinérgico com a atovaquona, causando colapso do potencial de membrana mitocondrial em espécies suscetíveis de *Plasmodium*.

A combinação de atovaquona-proguanil é a mais bem tolerada das opções para a prevenção da malária resistente à cloroquina. É iniciada 1 a 2 dias antes da partida e continuada durante todo o tempo de exposição e por 7 dias depois. São administradas doses mais altas de atovaquona-proguanil em um período de 3 dias no tratamento da malária aguda não complicada. Os efeitos colaterais potenciais incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, prurido e exantema. Foram observadas elevações transitórias e assintomáticas das enzimas hepáticas com doses utilizadas no tratamento.

A ***cloroquina*** era antigamente a base do tratamento e da prevenção da malária, porém o seu uso é agora limitado pela resistência generalizada entre *P. falciparum* e, em alguns locais, particularmente em Papua-Nova Guiné e Indonésia, *P. vivax*. A cloroquina, uma 4-aminoquinolina, tem sabor amargo, porém é bem absorvida pelo sistema digestório. Sua meia-vida, que varia entre pessoas é, em média, de 4 dias, o que permite a sua administração 1 vez/semana para profilaxia. A cloroquina é concentrada nas vesículas digestivas que contêm hemoglobina dos parasitas intraeritrocitários assexuados. Inibe a heme polimerase do parasita, que incorpora complexos de ferriprotoporfirina tipo IX, potencialmente tóxicos

para o parasita, em hemozoína cristalina insolúvel atóxica. As cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina transportam ativamente o fármaco para fora do compartimento intraparasitário. A hidroxicloroquina, que é utilizada em doenças reumatológicas, também é efetiva contra espécies de *Plasmodium* sensíveis à cloroquina.

Em geral, a cloroquina é bem tolerada quando utilizada nas doses recomendadas para a profilaxia e o tratamento da malária. Os efeitos colaterais consistem em cefaleia, náuseas, vômitos, visão turva, tontura e fadiga. Alguns indivíduos de ascendência africana apresentam prurido, que responde a anti-histamínicos. Os efeitos colaterais raros incluem despigmentação do cabelo, exacerbação da psoríase, discrasias sanguíneas, crises convulsivas, efeitos neuropsiquiátricos e reações em pessoas com porfiria. Ocorreu dano à retina em indivíduos que receberam cloroquina em altas doses para o tratamento de doenças reumatológicas, porém isso não foi documentado como problema em indivíduos que tomaram o fármaco semanalmente, durante um período de muitos anos, para profilaxia da malária. Podem ocorrer colapso cardiopulmonar em morte após superdosagem acidental, bem como em adultos na tentativa de suicídio. Uma dose pequena de apenas 5 g de cloroquina pode ser fatal, a não ser que o tratamento seja imediatamente iniciado com respiração mecânica, anticonvulsivantes e suporte da pressão arterial.

A ***doxiciclina***, na dose de 100 mg/dia para adultos, proporciona uma profilaxia efetiva contra todas as espécies de *Plasmodium*. É iniciada 1 a 2 dias antes da exposição e continuada durante todo o tempo de exposição e por 4 semanas após a partida de uma área endêmica de malária. A doxiciclina ou a tetraciclina também são administradas frequentemente com quinina para o tratamento da malária aguda resistente à cloroquina, porém nem a doxiciclina nem a tetraciclina atuam rapidamente o suficiente para serem utilizadas isoladamente como tratamento em geral, a doxiciclina é bem tolerada, porém pode causar sintomas gastrintestinais e esofagite por "pílula". Para evitar esta última, o medicamento deve ser tomado com um copo cheio de água, e a pessoa deve permanecer em pé por uma hora ou mais após a sua ingestão. Outros efeitos colaterais potenciais importantes incluem dermatite de fotossensibilidade, vaginite por *Candida albicans* e colite por *Clostridium difficile*. Por fim, a doxiciclina e a tetraciclina não

devem ser utilizadas em crianças com menos de 8 anos nem em mulheres grávidas ou durante a lactação, a não ser que os benefícios potenciais superem os riscos.

A ***mefloquina***, um composto metanol da quinolina derivado da quinina, era, no passado, comumente utilizada para profilaxia e, em certas ocasiões, no tratamento da malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina. O seu uso agora é limitado porque há preocupações sobre problemas neuropsiquiátricos e outras toxicidades e porque estão disponíveis alternativas melhores.

A mefloquina só está disponível para administração oral. Sofre absorção lenta e incompleta, e 99% ligam-se às proteínas. Tem meia-vida variável, de 6 a 23 dias, com média de aproximadamente 14 dias. É metabolizada e excretada lentamente através da bile e das fezes. Seu uso está associado a náuseas, tontura, sonhos vívidos, fadiga e cansaço. Os efeitos colaterais menos comuns, porém de maior preocupação, consistem em ansiedade, depressão, psicose aguda e crises convulsivas. A mefloquina está contraindicada para indivíduos com história de epilepsia ou transtornos psiquiátricos. Ela também deprime a condução atrioventricular e não deve ser utilizada em indivíduos que tomam betabloqueadores para indicações cardíacas. A mefloquina agora apresenta uma advertência em tarja preta da Food and Drug Administration (FDA). Embora não seja aprovada para uso durante a gravidez ou em crianças com peso abaixo de 15 kg, a mefloquina tem sido utilizada nessas situações, quando seus benefícios potenciais são considerados superiores aos riscos. Foi relatada a ausência de efeitos adversos nos desfechos da gravidez (como natimortos e abortos), e não foi observado nenhum efeito sobre a taxa de baixo peso ao nascer e prematuridade.[6]

A ***primaquina***, uma 8-aminoquinolina, e a ***tafenoquina***, um análogo, matam o estágio de hipnozoíto de *P. vivax* e *P. ovale* no fígado. A primaquina é utilizada em um curso de 14 dias no final do tratamento ou profilaxia para a prevenção de recidivas tardias em indivíduos que estão ou que podem ter sido infectados por essas espécies de *Plasmodium*. Constitui também uma alternativa à profilaxia primária diária para *P. vivax* e outras espécies. Nesse caso, a primaquina é iniciada 1 ou 2 dias antes da exposição e continuada durante toda a exposição e por 7 dias após o viajante deixar

uma área endêmica de malária. A tafenoquina é administrada em dose única de 300 mg após o tratamento da malária aguda por *P. vivax* e *P. ovale*, de modo a prevenir a ocorrência de recidiva. Ela também pode ser utilizada para profilaxia primária em viajantes; são administrados 200 mg/dia, durante 3 dias antes da viagem e, em seguida, semanalmente enquanto a pessoa se encontra na região de malária, durante a semana após deixar a região e uma dose final 7 dias após a dose prévia na região de malária.

A primaquina é absorvida por via oral e é rapidamente convertida em carboxiprimaquina, que tem meia-vida de aproximadamente 7 dias. Em geral, é bem tolerada, porém alguns pacientes apresentam cólicas abdominais, desconforto epigástrico e náuseas. A tafenoquina é mais bem absorvida, tem meia-vida de aproximadamente 15 dias e menos probabilidade de causar problemas gastrintestinais. A principal preocupação com a primaquina e a tafenoquina é a ocorrência de hemólise em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (ver Capítulo 152). É necessário determinar o estado da G6PD no paciente antes da administração do fármaco. Raramente, a primaquina provoca neutropenia, metemoglobinemia, hipertensão ou arritmias. Ambos os medicamentos estão contraindicados durante a gravidez e em mães que amamentam, em razão de possível ocorrência de hemólise potencialmente fatal se o feto ou o lactente tiver deficiência de G6PD. A tafenoquina pode causar reações psiquiátricas graves e está contraindicada para indivíduos com histórico de psicose ou de esquizofrenia.

O ***sulfato de quinina***, um alcaloide da cinchona, é o mais antigo dos agentes antimaláricos. Tem gosto muito amargo. É rapidamente absorvido após administração oral e apresenta meia-vida de 16 a 18 horas em pessoas com malária. A quinina tem a menor razão entre efeito terapêutico e toxicidade entre todos os fármacos antimaláricos. Os efeitos colaterais, conhecidos em seu conjunto como cinchonismo, consistem em zumbido, diminuição da audição, cefaleia, náuseas, vômitos, disforia e distúrbios visuais. Estão relacionados com a dose e são reversíveis. A quinina também tem sido associada à ocorrência de hipoglicemia grave em indivíduos com infecções maciças por *P. falciparum* em consequência da utilização de glicose pelo *Plasmodium* intraeritrocitário e liberação de insulina do pâncreas. A hipoglicemia pode ser tratada e prevenida pela administração

intravenosa de glicose. As complicações raras associadas à quinina incluem hemólise maciça em pacientes com infecção grave por *P. falciparum*, resultando em hemoglobinúria e insuficiência renal (febre hemoglobinúrica), reações de hipersensibilidade cutânea, agranulocitose e hepatite. A quinina pode causar paralisia respiratória em pessoas com miastenia *gravis*. Estimula as contrações uterinas durante a gravidez e pode resultar em aborto, porém salvou a vida de muitas mulheres grávidas com malária por *P. falciparum*. O cloridrato de quinina administrado por via intravenosa pode causar depressão miocárdica, colapso vascular periférico, depressão respiratória e até mesmo morte.

O ***gliconato de quinidina***, o estereoisômero da quinina, não está mais disponível nos EUA. É utilizado no tratamento intravenoso de pacientes com malária complicada e naqueles que não conseguem tomar antimaláricos por via oral. O gliconato de quinidina foi, no passado, amplamente utilizado no tratamento da ectopia ventricular, porém foi substituído por novos agentes antiarrítmicos, o que diminuiu a sua disponibilidade em muitos hospitais. Os efeitos colaterais incluem prolongamento do intervalo QT, arritmias e hipotensão, particularmente se for infundido com muita rapidez. Os indivíduos que recebem quinidina por via intravenosa devem ser monitorados em uma unidade de terapia intensiva. A terapia deve ser substituída por um medicamento antimalárico oral o mais breve possível.

## Toxoplasmose, babesiose e encefalite amebiana

*Toxoplasma gondii* (ver Capítulo 328) e as espécies de *Babesia* (ver Capítulo 332) são outros patógenos importantes do filo Apicomplexa. A ***pirimetamina*** e a ***sulfadiazina*** são utilizadas no tratamento da toxoplasmose. Esses fármacos inibem as etapas sequenciais da via metabólica do ácido fólico. A pirimetamina inibe de preferência a di-hidrofolato redutase. É bem absorvida por via oral. O principal efeito colateral consiste em anemia macrocítica, que pode ser prevenida pela administração concomitante de ***leucovorina.*** As sulfonamidas reduzem a atividade da di-hidropteroato sintetase e a ligação do ácido *p*-aminobenzoico a ela. Na toxoplasmose ocular com comprometimento macular, os corticosteroides são utilizados juntamente com terapia anti-

*Toxoplasma* para minimizar a resposta inflamatória local. A ***clindamicina*** e a ***pirimetamina*** ou a ***atovaquona*** e a ***pirimetamina*** constituem opções terapêuticas em pacientes que não toleram as sulfonamidas. Os indivíduos com AIDS, com contagens de células $CD4^+$ inferiores a 100/μℓ e com evidências sorológicas de infecção por *T. gondii* devem receber profilaxia com um dos seguintes esquemas: ***sulfametoxazol-trimetoprima, pirimetamina*** e ***dapsona, pirimetamina*** e ***atovaquona*** ou ***atovaquona*** isolada, diariamente. A ***espiramicina,*** um macrolídio, é utilizada no tratamento da toxoplasmose durante a gravidez. A pirimetamina está atualmente em falta. O sulfametoxazol-trimetoprima é uma alternativa potencial quando a pirimetamina não está disponível. Dispõe-se de dois esquemas terapêuticos para a babesiose. Em geral, a combinação de ***clindamicina*** e ***quinina*** é utilizada em indivíduos com babesiose grave, porém os efeitos colaterais são comuns. Com frequência, é necessário um tratamento a longo prazo (≥ 6 semanas) para pacientes imunocomprometidos. A ***atovaquona*** e a ***azitromicina*** são mais bem toleradas e são utilizadas no tratamento da babesiose menos grave (ver Capítulo 332). Por fim, o acréscimo de ***miltefosina,*** um medicamento antileishmânia[7] aprovado pela FDA, a esquemas de múltiplos fármacos melhorou a probabilidade de sobrevida em indivíduos com encefalite amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* ou *Balamuthia.* Atualmente, é recomendada como parte de esquemas de múltiplos fármacos no tratamento da encefalite amebiana granulomatosa, bem como da meningoencefalite amebiana primária causada por *Naegleria*.[8]

## Protozoários intestinais e vaginais

Vários patógenos luminais importantes, incluindo *Entamoeba histolytica* (ver Capítulo 331), *Giardia lamblia* (ver Capítulo 330) e *Trichomonas vaginalis* (ver Capítulo 332), vivem em condições anaeróbias no intestino ou na vagina. Os 5-nitroimidazois, o metronidazol e o tinidazol, constituem a terapia de primeira linha contra esses patógenos, porém foi documentada a ocorrência de giardíase e tricomoníase refratárias. O tinidazol apresenta uma farmacodinâmica mais favorável e, em geral, é mais bem tolerado. Como nem o metronidazol nem o tinidazol erradicam de modo confiável os cistos de *E. histolytica* no cólon, administra-se também paromomomicina,

um aminoglicosídeo pouco absorvido, ou iodoquinol, ambos os quais são ativos no lúmen do intestino. Qualquer um desses medicamentos ou o furoato de diloxanida são utilizados isoladamente no tratamento de indivíduos com excreção assintomática de cistos.

A giardíase também pode ser tratada com nitazoxanida, que é bem tolerada. Há disponível uma formulação líquida para crianças. A nitazoxanida é o único fármaco efetivo no tratamento da criptosporidiose (ver Capítulo 329). Pode curar pacientes imunocompetentes, mas não aqueles com AIDS. O sulfametoxazol-trimetoprima, que inibe etapas sucessivas da via do ácido fólico, constitui o medicamento de escolha para *Cystoisospora* (*Isospora*) *belli* e *Cyclospora cayetanensis*. O ciprofloxacino é uma alternativa de segunda linha para o primeiro. Tetraciclina, metronidazol ou nitazoxanida podem ser utilizados no tratamento da infecção sintomática por *Balantidium coli*.

O ***metronidazol***, um 5-nitroimidazol, é rapidamente absorvido após administração oral e tem meia-vida de 8 horas. Ocorre metabolismo de mais da metade de cada dose no fígado. Os metabólitos e o fármaco original remanescente são excretados na urina. O metronidazol é ativado pela redução de seu grupo 5-nitro por meio de uma sequência de etapas intermediárias, envolvendo proteínas microbianas de transporte de elétrons de baixo potencial redox. O fármaco concentra-se em microrganismos anaeróbios sensíveis e serve como escoadouro de elétrons. O uso do metronidazol está frequentemente associado a náuseas, vômitos, diarreia e gosto metálico. Esses efeitos são menos comuns com as doses mais baixas recomendadas no tratamento da giardíase do que as doses mais altas administradas na amebíase. Outros efeitos indesejáveis incluem cefaleia, tontura, vertigem e dormência. Ocorrem reações semelhantes ao dissulfiram potencialmente graves em pacientes que consomem álcool enquanto utilizam metronidazol.

O ***tinidazol***, outro 5-nitroimidazol, apresenta um mecanismo de ação e espectro de atividade semelhantes aos do metronidazol, porém com farmacodinâmica mais favorável; em geral, é bem tolerado. O tinidazol tem sido amplamente utilizado em todo o mundo para o tratamento da giardíase, amebíase intestinal e tricomoníase. Em comparação com o metronidazol, o tinidazol temi meia-vida mais longa, esquema posológico de menor duração

e menos complicado, bem como menos efeitos colaterais gastrintestinais. Ele também pode causar graves reações do tipo dissulfiram após a ingestão de álcool.

A ***nitazoxanida***, um derivado nitrotiazolil-salicilamida da tiazolida, temi amplo espectro de atividade contra protozoários e helmintos. É formulada como líquido para crianças. A nitazoxanida é bem absorvida por via oral e hidrolisada a seu metabólito ativo, a tizoxanida, que sofre conjugação a glicuronídeo de tizoxanida. O composto original não é detectável no soro. São observadas concentrações máximas dos metabólitos em 1 a 4 horas. São excretados na urina e na bile. A tizoxanida liga-se fortemente às proteínas. Embora seu mecanismo antiparasitário de ação seja incerto, esse fármaco inibe as reações de transporte de elétrons dependentes da piruvato:ferrodoxina oxidorredutase, que são essenciais ao metabolismo dos microrganismos aeróbios suscetíveis. A nitazoxanida é muito bem tolerada em crianças e adultos.

## TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA (DOENÇA DO SONO), DOENÇA DE CHAGAS E LEISHMANIOSE

Os Kinetoplastida, *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei gambiense*, que causam a tripanossomíase africana humana (doença do sono), *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença de Chagas; e as espécies de *Leishmania*, que causam a leishmaniose cutânea, mucosa e visceral, frequentemente representam desafios terapêuticos significativos.[9]

### Tripanossomíase africana (doença do sono)

A ***suramina,*** a ***pentamidina,*** a ***eflornitina*** e o ***melarsoprol*** são utilizados no tratamento da tripanossomíase africana humana (ver Capítulo 325). A suramina ou a pentamidina são recomendadas para o estágio hemolinfático de *T. brucei rhodesiense* e *T. brucei gambiense*, respectivamente. Ambos os medicamentos estão associados a efeitos colaterais potencialmente graves, e a suramina pode causar reações graves em indivíduos coinfectados por *Onchocerca volvulus*. A ***eflornitina,*** que é muito mais bem tolerada, mostra-se efetiva contra os estágios da infecção por *T. brucei gambiense* no

sistema hemolinfático e sistema nervoso central (SNC). Não tem atividade contra *T. brucei rhodesiense*. Infelizmente, a eflornitina é de elevado custo, e os suprimentos são limitados. Está disponível nos EUA pelos CDC. Pode ser utilizada isoladamente; todavia, com frequência, a eflornitina é coadministrada com nifurtimox para a infecção do SNC por *T. brucei gambiense*. O melarsoprol é utilizado em indivíduos com comprometimento do SNC por *T. brucei rhodesiense* e *T. brucei gambiense*, quando não há eflornitina disponível. O melarsoprol pode resultar em toxicidade grave, incluindo reações encefalopáticas potencialmente fatais.

## Doença de Chagas

***Benznidazol*** ou ***nifurtimox*** por via oral são utilizados no tratamento das infecções por *T. cruzi* (ver Capítulo 326). O benznidazol tem sido o fármaco de escolha em áreas endêmicas da América Latina, e o nifurtimox, nos EUA.[10] Ambos os medicamentos estão disponíveis nos CDC. Eles reduzem a mortalidade e diminuem a duração da doença de Chagas aguda. O tratamento é recomendado para indivíduos com infecção recente, bem como para crianças assintomáticas e adultos até a meia-idade com infecção por *T. cruzi* de estágio indeterminado. A porcentagem de indivíduos que obtêm cura parasitológica com o tratamento tem sido questionada. Nem o benznidazol nem o nifurtimox são capazes de reverter as manifestações cardíacas ou gastrintestinais da doença de Chagas crônicas. Os efeitos colaterais são comuns com ambos os medicamentos, e tanto a sua frequência quanto gravidade aumentam com a idade. O benznidazol é administrado diariamente durante 1 mês e está associado a dermatite alérgica, neuropatia periférica, insônia e sintomas gastrintestinais, incluindo anorexia e perda de peso. O nifurtimox é administrado diariamente, durante 3 meses, e está associado a anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, cefaleia, tontura ou vertigem, parestesias, fraqueza e polineuropatia.

## Leishmaniose (cutânea, mucosa e visceral)

O tratamento da leishmaniose cutânea depende do tamanho, do número, da complexidade e da localização das lesões cutâneas, de seu impacto estético, da espécie de *Leishmania* infectante e de sua propensão a causar doença da

mucosa.[11] As lesões não complicadas adquiridas na Europa, na África e na Ásia, onde o comprometimento da mucosa é raro, podem ser acompanhadas sem terapia caso pareçam cicatrizar de modo espontâneo. As opções de tratamento relacionadas com as lesões incluem crioterapia; termoterapia, que exige um sistema de fornecimento especializado; ou injeção intralesional de ***estibogliconato de sódio***, que não está disponível nos EUA. Outra opção é o tratamento tópico com aplicação direta de ***paromomicina***. Uma pomada contendo 15% de paromomicina e 12% de cloreto de metilbenzetônio em parafina branca, que foi desenvolvida em Israel, tem sido utilizada. Uma formulação do exército dos EUA de paromomicina tópica também parece ser promissora.

A terapia antileishmânia por via parenteral ou oral é utilizada em indivíduos com leishmaniose cutânea complicada e naqueles que estão ou que podem estar infectados por *Leishmania braziliensis* ou por espécies relacionadas do Novo Mundo potencialmente associadas à leishmaniose mucosa.[12] A ***miltefosina*** foi aprovada pela FDA para o tratamento oral da leishmaniose cutânea causadas por *Leishmania braziliensis*. Sua eficácia para outras espécies de *Leishmania* varia. A ***anfotericina B lipossomal*** e a ***anfotericina B desoxicolato*** são alternativas por via parenteral efetivas, porém mais tóxicas. O ***estibogliconato de sódio*** e o ***antimoniato de meglumina*** já foram amplamente utilizados, porém a sua toxicidade, a necessidade de administração parenteral e a resistência crescente limitaram o seu uso. O fluconazol e outros agentes antifúngicos imidazois apresentam atividade contra algumas espécies de *Leishmania*.

A leishmaniose mucosa é menos responsiva ao tratamento do que a leishmaniose cutânea, e as recidivas são comuns.[13] As opções terapêuticas são anfotericina B lipossomal, miltefosina, anfotericina B desoxicolato, estibogliconato de sódio ou antimoniato de meglumina.

A leishmaniose visceral é uma doença potencialmente fatal. A anfotericina B lipossomal constitui o fármaco preferencial. A miltefosina e a anfotericina B desoxicolato são alternativas. O estibogliconato de sódio ou o antimoniato de meglumina são utilizados em algumas geográficas onde a resistência ainda não surgiu.

A **anfotericina B lipossomal** foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA para o tratamento da leishmaniose visceral (ver Capítulo 327) nos

EUA. Os lipossomos fornecem a anfotericina aos macrófagos, no interior dos quais residem as leishmânias. A anfotericina B lipossomal é mais bem tolerada do que a anfotericina B desoxicolato, que é uma alternativa. Outras preparações de anfotericina B associadas a lipídios parecem ser efetivas, porém foram menos extensamente estudadas e não estão aprovadas pela FDA para essa indicação.

A ***miltefosina***, um alquilfosfolipídio e análogo da fosfocolina, inicialmente desenvolvido como agente antineoplásico, foi aprovada pela FDA para o tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose cutânea por *L. braziliensis*. Uma grande vantagem desse medicamento é a sua administração oral.[14] A farmacocinética caracteriza-se por uma meia-vida de eliminação longa e acúmulo extenso do fármaco. O mecanismo de ação é incerto, porém a miltefosina induz alterações semelhantes à apoptose no parasita. Os efeitos colaterais são frequentes, porém geralmente leves a moderados. A toxicidade gastrintestinal dependente da dose pode resultar em náuseas, vômitos e diarreia, que tendem a diminuir com a administração continuada do medicamento. As elevações das enzimas hepáticas e da creatinina são comuns, porém habitualmente transitórias. A miltefosina é embriotóxica e, portanto, está contraindicada durante a gravidez. Uma cobertura contraceptiva é obrigatória em mulheres em idade fértil durante e por 4 meses após a terapia. Foram relatadas recidivas após o tratamento da leishmaniose visceral. São frequentes em indivíduos com AIDS concomitante.

O ***estibogliconato de sódio*** e o ***antimoniato de meglumina***, que são fármacos de antimônio pentavalente, eram no passado utilizados no tratamento da leishmaniose visceral, porém a resistência agora é comum entre isolados de *Leishmania donovani* na Índia, em países vizinhos e em algumas outras áreas do mundo. Os antimoniais pentavalentes exigem administração parenteral. Os efeitos colaterais aumentam com a idade e consistem em sintomas gastrintestinais, pancreatite, mialgias, cefaleia, mal-estar, níveis elevados de enzimas hepáticas e, em certas ocasiões, supressão da medula óssea. As alterações inespecíficas da onda ST-T são comuns. Foi relatada a ocorrência de morte súbita em indivíduos idosos e naqueles que recebem mais do que a dose recomendada.

## DOENÇAS CAUSADAS POR HELMINTOS

O tratamento das doenças causadas por helmintos é discutido com base na sua taxonomia e no local de infecção. Dispõe-se de vários fármacos anti-helmínticos. Vários deles têm múltiplas indicações. No final dessa seção, são fornecidas informações sobre a sua farmacologia.

### Vermes cilíndricos (nematódeos) intestinais

Os vermes cilíndricos intestinais (nematódeos ou nematelmintos) (ver Capítulo 335) estão entre os parasitas mais prevalentes do mundo. O *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e *Trichuris trichiura* infectam, cada um deles, milhões de pessoas em todo o mundo. *Strongyloides stercoralis* é menos comum, mas pode progredir para uma hiperinfecção potencialmente fatal em indivíduos imunocomprometidos. Muitos residentes de áreas pobres abrigam mais de uma dessas espécies. Dispõe-se de vários medicamentos para o tratamento do *Enterobius vermicularis* (oxiúro) e outros vermes cilíndricos intestinais. O albendazol, o mebendazol, o pamoato de pirantel e a ivermectina substituíram os medicamentos anti-helmínticos mais antigos, que eram tóxicos, como a piperazina e o tiabendazol, ou menos efetivos.

O ***albendazol*** apresenta amplo espectro de atividade. Mostra-se ativo contra o *A. lumbricoides,* os ancilostomídeos e *T. trichiura*. É administrado em dose única de 400 mg e tem sido amplamente utilizado em programas de tratamento em massa em áreas onde esses vermes cilíndricos transmitidos pelo solo são prevalentes.[15] Entretanto, a reinfeção é comum, e, com frequência, o tratamento é repetido em intervalos de 3 a 4 meses. Os CDC recomendam o tratamento presuntivo de imigrantes de regiões endêmicas com uma dose única de albendazol antes de sua chegada aos EUA. São recomendadas doses diárias de albendazol, durante 3 dias, para indivíduos com infecção maciça por *T. trichiura*. O albendazol, 400 mg 2 vezes/dia, durante 7 dias, é utilizado como alternativa à ivermectina no tratamento da infecção por *Strongyloides stercolaris*. A administração desses medicamentos pode não ser bem-sucedida, e, com frequência, eles são utilizados juntos por períodos mais longos para tratar pacientes com hiperinfecção disseminada. O albendazol é efetivo contra o *Enterobius*

*vermicularis*, o oxiúro, em uma dose única que é repetida em 2 semanas. Pode ser utilizado para a larva *migrans* cutânea, que é causada por estágios migratórios do *Ancylostoma braziliense* e outros nematódeos intestinais de animais. Trata-se do fármaco de escolha para a triquinose e também tem sido utilizado no tratamento de espécies de *Trichostrongylys* e *Capillaria philippinensis*. Nos EUA, houve um aumento maciço no custo do albendazol.

O ***mebendazol***, 100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 3 dias, apresenta um espectro de atividade semelhante ao do albendazol contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e *T. trichiura*. Nesse esquema, é mais efetivo do que uma dose única de albendazol e é considerado o tratamento preferencial para infecções maciças por *T. trichiura*. Uma dose única de 500 mg de mebendazol tem sido utilizada em programas de tratamento em massa. O mebendazol é efetivo no tratamento de oxiúros, quando administrado em uma dose de 100 mg VO, seguida de uma segunda dose depois de 2 semanas. Trata-se de uma alternativa ao albendazol no tratamento da triquinose. O mebendazol é pouco absorvido e é ineficaz contra *S. stercoralis*.

O ***pamoato de pirantel*** é um fármaco relativamente seguro, pouco absorvido, de venda livre, com atividade contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e oxiúros, porém não é efetivo contra *T. trichiura* ou *S. stercoralis*. Quando utilizado na infecção por oxiúros, é administrado como suspensão oral em uma dose de 11 mg/kg (até uma dose máxima de 1 g), que é repetida depois de 2 semanas.

A ***ivermectina***, em dose oral de 200 µg/kg/dia, durante 2 dias, é considerada o tratamento preferencial para a infecção não complicada por *S. stercoralis*. Em indivíduos imunocomprometidos com hiperinfecção, são administradas doses diárias até que os exames de fezes e de escarro sejam negativos para a presença de larvas durante 2 semanas. A ivermectina também é efetiva contra a larva *migrans* cutânea e *A. lumbricoides*, mas não contra ancilostomídeos. Trata-se de uma alternativa ao mebendazol no tratamento de *T. trichiura*.

## Vermes cilíndricos (nematódeos) sistêmicos

A ***dietilcarbamazina*** é o fármaco preferencial para o tratamento das infecções por filárias linfáticas (ver Capítulo 335) causadas por *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* e *Brugia timori*, bem como para a eosinofilia pulmonar tropical. A dietilcarbamazina promove a eliminação das microfilárias dessas espécies do hospedeiro e também provoca dano ou destruição dos vermes adultos. Os efeitos colaterais inflamatórios são comuns, decorrentes, em parte, da liberação de lipopolissacarídeo das bactérias *Wolbachia* endossimbióticas no interior das filárias moribundas. *Wolbachia* é necessária para o desenvolvimento das filárias e constitui um alvo potencial de fármacos. A terapia a longo prazo com doxiciclina resulta em sua eliminação e tem sido utilizada para tratamento. A dietilcarbamazina também é utilizada nas infecções por *Loa loa* em indivíduos com níveis aceitavelmente baixos de microfilaremia (< 800/mℓ). Pode ocorrer encefalopatia em consequência do tratamento de pacientes com níveis mais elevados. Nesse caso, a aférese ou tratamento com albendazol são utilizados inicialmente para reduzir o número de microfilárias. A dietilcarbamazina não deve ser utilizada para a oncocercose. Ela mata rapidamente as microfilárias de *O. volvulus*, e a liberação de antígenos do parasita e de *Wolbachia* pode resultar em respostas inflamatórias oculares e sistêmicas graves. Esta última, conhecida como reação de Mazzotti, pode ser potencialmente fatal e caracteriza-se por febre, urticária, linfadenopatia, taquicardia, hipotensão, artralgias, edema periférico e dor abdominal. A dietilcarbamazina também tem sido utilizada profilaticamente para prevenção da loíase

A ***ivermectina*** constitui o tratamento preferencial para a oncocercose. É administrada em dose única de 150 μg/kg. O medicamento não mata os vermes adultos de *Onchocerca volvulus*, porém diminui a produção de ovos e reduz as microfilárias na pele e nos olhos. Em geral, o retratamento é necessário em intervalos de 6 a 12 meses até que o paciente não tenha mais sintomas. Para a infecção por *Onchocerca volvulus*, o tratamento bianual leva a reduções substanciais nas taxas de infecção em comunidades depois de quatro ou cinco ciclos de terapia. A ivermectina apresenta atividade contra as microfilárias de *W. bancrofti* e espécies de *Brugia*, porém não mata os vermes adultos e não é recomendada para o tratamento desses microrganismos. A ivermectina não deve ser administrada a pessoas com

infecções maciças concomitantes por *Loa loa,* visto que ela mata rapidamente as microfilárias de *Loa loa* e pode resultar em encefalopatia.

## Tênias (cestódios)

O ***praziquantel*** apresenta amplo espectro de atividade contra tênias (ver Capítulo 333) e trematódeos. Trata-se do medicamento preferencial para tênias adultas no trato intestinal humano. É efetivo contra *Taenia solium* (tênia-do-porco), *Taenia saginata* (tênia-do-boi), *Taenia asiatica* (tênia-asiática), *Diphyllobothrium latum* (tênia-do-peixe) e *Hymenolepis nana* (tênia-anã), quando administrado em dose única. A niclosamida, que não é absorvida, representa uma alternativa efetiva para o tratamento da *T. saginata* e do *D. latum.* Esse fármaco também mata vermes adultos de *T. solium,* porém a desintegração dos vermes e a liberação de ovos viáveis no lúmen intestinal levantam a possibilidade teórica de autoinfecção. No caso de *H. nana,* uma dose de nitazoxanida, 500 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias, fornece uma alternativa ao praziquantel. A nitazoxanida também apresenta atividade contra *T. saginata* e, possivelmente, outras espécies de tênia.[16]

A neurocisticercose causada pelo estágio larvar ou tecidual de *T. solium* constitui uma importante causa de crises convulsivas e outras anormalidades do SNC em residentes e imigrantes de áreas endêmicas da América Latina e outras regiões endêmicas. Os sintomas podem resultar da presença física de cisticercos, porém a inflamação induzida pela liberação de antígenos de cisticercos mortos é, com frequência, mais importante. Tanto o albendazol quanto o praziquantel são capazes de eliminar os cisticercos presentes no cérebro; o albendazol tem farmacocinética superior. O uso desses fármacos depende da síndrome clínica.[17] A administração concomitante aumenta o efeito parasiticida em pacientes com múltiplos cisticercos cerebrais, sem aumento dos efeitos colaterais.[A1] Os corticosteroides são administrados com a terapia anti-helmíntica para reduzir a resposta inflamatória. A recomendação dos CDC para uso do albendazol é de 15 mg/kg/dia em 2 doses fracionadas, durante 15 dias; para o praziquantel, é de 50 mg/kg/dia, durante 15 dias.[18] A administração concomitante de corticosteroides aumenta o nível sérico de albendazol, porém diminui o do praziquantel. Nem o albendazol nem o praziquantel devem ser utilizados em pessoas com cisticercos no olho ou na medula

espinal, visto que a liberação de antígenos com a morte dos cisticercos pode desencadear uma reação inflamatória localmente destrutiva.

A cirurgia ou um procedimento que consiste em aspiração percutânea, injeção de substâncias químicas e reaspiração (PAIR) constitui a abordagem preferida para cistos de *Echinococcus granulosus*. O albendazol é utilizado na doença inoperável causada por *E. granulosus* e *Echinococcus multilocularis* e em indivíduos nos quais o tratamento clínico é preferido por outras razões. O albendazol, administrado em uma dose de 400 mg, 2 vezes/dia para adultos, geralmente durante 1 a 6 meses, pode curar cerca de um terço dos cistos hepáticos não complicados por *Echinococcus granulosus*. O albendazol também é administrado antes do procedimento PAIR ou cirurgia guiados por ultrassonografia, de modo a evitar a disseminação no peritônio se houver extravasamento do conteúdo do cisto. A supressão da medula óssea potencialmente fatal e a hepatite são preocupações em indivíduos que recebem tratamento prolongado com albendazol em altas doses.

## Trematódeos

O ***praziquantel*** é o fármaco preferencial para o tratamento de todas as formas de esquistossomose (ver Capítulo 334), bem como de infecções intestinais, pulmonares e hepáticas por trematódeos (ver Capítulo 334), com exceção de *Fasciola hepatica*. Na esquistossomose, dependendo da espécie envolvida, são administradas duas ou três doses de praziquantel em 1 dia. A oxamniquina constitui uma alternativa para o *Schistosoma mansoni*, porém é mais tóxica e menos efetiva. O praziquantel ou o albendazol podem ser utilizados no tratamento do trematódeo hepático *Clonorchis sinensis*. Em geral, *F. hepatica* é tratada com triclabendazol. O bitionol, que é mais tóxico, e a nitazoxanida são alternativas.

## Farmacologia dos medicamentos utilizados nas doenças causadas por helmintos

O ***albendazol*** é pouco solúvel em água, porém é bem absorvido quando administrado com uma refeição gordurosa. Sofre rápido metabolismo de primeira passagem no fígado a sulfóxido de albendazol, que apresenta

excelente atividade anti-helmíntica. A meia-vida sérica do sulfóxido de albendazol é de 8 a 9 horas. A eliminação do sulfóxido de albendazol e de outros metabólitos ocorre principalmente pelos rins. O albendazol liga-se à tubulina dos parasitas suscetíveis, inibindo a montagem dos microtúbulos e diminuindo a absorção de glicose. Ele não afeta a tubulina humana. Ele também inibe a fumarato redutase nos helmintos. A administração concomitante de dexametasona, que é frequentemente utilizada para prevenir o edema cerebral em indivíduos com neurocisticercose, aumenta os níveis séricos em aproximadamente 50%. A concentração de albendazol no líquido cerebrospinal (LCS) corresponde a cerca de 40% a do soro.

Em geral, o albendazol é bem tolerado quando administrado em dose única para o tratamento das infecções intestinais por nematódeos, embora possa haver desenvolvimento de desconforto gastrintestinal, ou embora possa ocorrer migração de vermes adultos de *A. lumbricoides* a partir do nariz ou da boca, ou possam ser observados nas fezes. O albendazol administrado em doses mais altas e por mais tempo é utilizado em indivíduos com neurocisticercose. Os corticosteroides são administrados concomitantemente para reduzir a inflamação intracraniana e o aumento da pressão intracraniana. O albendazol está contraindicado para pacientes com cisticercos no olho ou na medula espinal. A terapia prolongada com albendazol em altas doses, como aquela recomendada para doença equinocócica, pode ser complicada por alopecia, hepatite ou supressão da medula óssea, a qual nem sempre é reversível após a interrupção do medicamento. O albendazol é embriotóxico em animais e está contraindicado durante a gravidez.

A ***dietilcarbamazina***, um derivado da piperazina, é bem absorvida por via oral e apresenta uma meia-vida de 8 horas. O fármaco original e seus metabólitos são excretados pelos rins. Embora o mecanismo de ação permaneça incerto, o componente piperazina pode resultar em paralisia dos helmintos sensíveis. A dietilcarbamazina também altera as membranas de superfície das microfilárias suscetíveis, resultando, assim, em destruição pelo sistema imune do hospedeiro. Os efeitos colaterais incluem aqueles causados pelo medicamento e aqueles que resultam da liberação de antígenos do parasita e do lipopolissacarídeo de *Wolbachia* endossimbiótica abrigada pelas filárias. Os efeitos adversos consistem em náuseas, vômitos,

anorexia, cefaleia, mal-estar, fraqueza, artralgias e, raramente, reações psicóticas agudas. Em pacientes com filaríase linfática, pode haver desenvolvimento de edema localizado ou nódulos ao longo do sistema linfático durante o tratamento, e podem ocorrer linfedema ou hidrocele transitórios.

A ***ivermectina*** é uma lactona macrocíclica produzida por *Streptomyces avermitilis*. Apresenta amplo espectro de atividade contra helmintos e artrópodes, incluindo *Sarcoptes scabiei*, a causa da escabiose. É bem absorvida após administração oral. A ivermectina liga-se fortemente às proteínas, tem meia-vida sérica de 12 horas e acumula-se no tecido adiposo e no fígado. Sofre recirculação êntero-hepática e, por fim, é eliminada nas fezes. A ivermectina ativa a abertura dos canais de cloreto regulados em helmintos e artrópodes suscetíveis. O resultado consiste em influxo de íons cloreto e paralisia do mecanismo de bombeamento faríngeo dos helmintos. Em geral, a ivermectina é bem tolerada nos seres humanos, porém pode-se observar o desenvolvimento de reações inflamatórias em resposta a antígenos liberados dos parasitas moribundos.

O ***mebendazol*** é apenas ligeiramente hidrossolúvel e é relativamente pouco absorvido pelo sistema digestório. Isso é vantajoso para o tratamento de parasitas intestinais, porém limita a sua eficácia contra helmintos estabelecidos em tecidos. O fármaco absorvido é metabolizado no fígado e excretado na urina. O mebendazol liga-se seletivamente à tubulina dos helmintos, bloqueia a sua montagem em microtúbulos e inibe a captação de glicose. Isso leva à depleção das reservas de glicogênio e, por fim, à morte do parasita. O mebendazol é relativamente bem tolerado nas doses utilizadas no tratamento dos helmintos intestinais. Em um pequeno número de pacientes, ocorrem dor abdominal transitória e diarreia. O mebendazol está contraindicado durante a gravidez.

O ***praziquantel*** é bem absorvido após administração oral. Sofre extenso metabolismo de primeira passagem, e os metabólitos, que são inativos, são excretados na urina. Cerca de 80% do praziquantel estão ligados às proteínas, com meia-vida sérica de 4 a 6 horas. O praziquantel é rapidamente captado por cestódios e trematódeos suscetíveis. No caso dos esquistossomos, o praziquantel provoca dano ao tegumento, resultando em vacuolização intensa e aumento da permeabilidade ao cálcio. Os

esquistossomos adultos são paralisados e translocados até o fígado por meio da circulação portal. Os antígenos sequestrados são expostos em sua superfície, possibilitando a ligação de anticorpos e fagócitos, com consequente destruição imune. O praziquantel é uma alternativa ao albendazol no tratamento da neurocisticercose. A administração concomitante de corticosteroides, que são necessários para diminuir a inflamação e o edema cerebral, reduz a concentração sérica de praziquantel. A concentração no LCS corresponde a 15 a 20% da concentração sérica.

O praziquantel está frequentemente associado a efeitos colaterais transitórios e leves, incluindo cefaleia, cansaço, tontura, náuseas, vômitos e desconforto abdominal, porém raramente são graves o suficiente para interromper o tratamento. Foram relatadas reações adversas atribuídas à liberação de antígenos dos parasitas em pacientes tratados para a esquistossomose e paragonimíase pulmonar. O aumento da pressão intracraniana em consequência da liberação de antígenos dos cisticercos é uma consequência potencialmente fatal em pacientes que recebem praziquantel para o tratamento da neurocisticercose. Os corticosteroides devem ser administrados concomitantemente. O praziquantel está contraindicado para indivíduos com cisticercos no olho ou na medula espinal.

A1. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Cysticercosis Working Group in Peru. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687-695.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A-Z Index, Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/az/a.html. Accessed May 7, 2019.

2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book: health information for international travel. 2018. https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home. Accessed May 7, 2019.
3. Roussel C, Caumes E, Thellier M, et al. Artesunate to treat severe malaria in travellers: a review of efficacy and safety and practical implications. *J Travel Med*. 2017;24:1-9.
4. Tilley L, Straimer J, Gnadig NF, et al. Artemisinin action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol*. 2016;32:682-696.
5. Aldámiz-Echevarría Lois T, López-Polín A, Norman FF, et al. Delayed haemolysis secondary to treatment of severe malaria with intravenous artesunate: report on the experience of a referral centre for tropical infections in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2017;15:52-56.
6. González R, Pons-Duran C, Piqueras M, et al. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011444.
7. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1398-1404.
8. Dunn AL, Reed T, Stewart C, Levy RA. *Naegleria fowleri* that induces primary amoebic meningoencephalitis: rapid diagnosis and rare case of survival in a 12-year-old Caucasian girl. *Lab Med*. 2016;47:149-154.
9. Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, et al. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2017;390:2397-2409.
10. Scarim CB, Jornada DH, Machado MGM, et al. Thiazole, thio and semicarbazone derivatives against tropical infective diseases: Chagas disease, human African trypanosomiasis

(HAT), leishmaniasis, and malaria. *Eur J Med Chem*. 2019;162:378-395.

11. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:79-99.
12. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:24-45.
13. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:101-111.
14. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392:951-970.
15. Clements AC, Doi SA, et al. Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2017;10066:287-297.
16. Coyle CM. Neurocysticerosis: an individualized approach. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:153-168.
17. White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, et al. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2018;66:1159-1163.
18. Parasites—Cysticercosis, Resources for Health Professionals. https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/health_professionals/index.html. Accessed May 7, 2019.

**Um distrito de saúde regional em uma área da África rural com recursos limitados deseja tratar empiricamente as crianças em idade escolar para helmintos intestinais, de modo a aumentar o seu crescimento e desenvolvimento intelectual. Qual dos seguintes medicamentos seria a melhor escolha?**

- A. Albendazol.
- B. Ivermectina.
- C. Dietilcarbamazina.
- D. Pamoato de pirantel.
- E. Praziquantel.

Concluir questão

**Planos estão sendo elaborados para iniciar um novo hospital no Sudeste Asiático, onde *Schistosoma japonicum, Fasciolopsis buski* e *Clonorchis sinensis* são endêmicos. Qual dos seguintes medicamentos anti-helmínticos deve estar disponível para o tratamento dessas doenças?**

- A. Nitazoxanida.
- B. Praziquantel.
- C. Albendazol.

D. Atovaquona/proguanil.

E. Tinidazol.

Concluir questão

**Um jovem de 24 anos está planejando uma viagem de 7 dias a uma reserva de caça na Tanzânia, África Oriental. O paciente tem história de depressão, que é bem controlada com fluoxetina diária. Qual dos seguintes medicamentos seria a melhor opção para profilaxia da malária?**

A. Mefloquina semanalmente.

B. Arteméter/lumefantrina diariamente.

C. Cloroquina semanalmente.

D. Pirimetamina diariamente.

E. Atovaquona/proguanil diariamente.

Concluir questão

**Mulher de 55 anos apresentou febre e cefaleia de 1 dia de duração em maio. Voltou 7 dias antes de uma viagem de 3 semanas a reservas de caça na Tanzânia, África Oriental.**

**Ela está bem de saúde e não está tomando nenhum medicamento. Nega a ocorrência de tosse, produção de escarro, náuseas, vômitos, diarreia, disúria e exantema. No exame físico, a temperatura é de 40°C, a pressão arterial é de 120/85 mmHg, a frequência cardíaca é de 120 bpm, e a frequência respiratória, de 18 respirações por minuto. Não apresenta exantema, o pescoço é flexível, o tórax está limpo à ausculta e percussão, e o abdome está macio e não apresenta hipersensibilidade, com ruídos intestinais normais. O técnico de laboratório de plantão nunca fez um esfregaço para malária, e o hospital não oferece testes diagnósticos rápidos. Os resultados de um laboratório de referência estarão disponíveis em 24 horas. Qual das seguintes alternativas seria a melhor conduta?**

- A. Tratar com mefloquina.
- B. Tratar se forem identificados parasitas no laboratório de referência.
- C. Tratar com cloroquina.
- D. Tratar com arteméter/lumefantrina.
- E. Tratar com doxiciclina.

Concluir questão

**Mulher de 27 anos apresenta diarreia de 3 semanas de duração. Recentemente, voltou da região da bacia Amazônica da América do Sul, depois de uma visita de 6 semanas. Permaneceu em casas locais, bebeu água da torneira e aventurou-se na alimentação. Teve quatro a seis evacuações de fezes moles por dia, distensão e dor abdominal em cólica intermitente. No exame físico, a temperatura é de 37,0°C, a pressão arterial é de 120/62 mmHg, a frequência cardíaca é de 70 bpm e a frequência respiratória, de 12 respirações por minuto. A paciente não está em estado de desconforto. Os sons intestinais são normais. O abdome é macio, não apresenta hipersensibilidade nem massa ou hepatoesplenomegalia. O exame retal é normal. A paciente é HIV-negativa. Os exames de fezes são positivos para o antígeno de *Criptosporidium* e antígeno de *Giardia.* Qual é a melhor opção de tratamento?**

- A. Nitazoxanida.
- B. Tinidazol.
- C. Metronidazol.
- D. Albendazol.
- E. Praziquantel.

Concluir questão

324

# MALÁRIA

PHILIP J. ROSENTHAL E MOSES R. KAMYA

## DEFINIÇÃO

A malária é causada por uma infecção por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*, que são todos transmitidos por picadas de mosquitos anofelinos infectados.[1,2] Normalmente, a malária se caracteriza por uma doença febril aguda, em que os parasitas infectam grande número de eritrócitos, e envolve, classicamente, episódios recorrentes de febre e calafrios. Foi descrita pela primeira vez há milhares de anos e recebeu esse nome com base na crença de que era causada pelo mau ar dos pântanos que cercavam Roma. A malária é comum e causa centenas de milhões de doenças a cada ano na maior parte dos trópicos. Pode ocorrer doença grave, principalmente com a infecção por *Plasmodium falciparum,* com desenvolvimento agudo de disfunção orgânica grave, ou quando a infecção crônica e repetida leva à anemia grave. A malária por *P. falciparum* matou cerca de meio milhão de pessoas por ano nos últimos anos, acometendo principalmente crianças na África Subsaariana.

## O patógeno

*Plasmodium falciparum* é responsável pela maioria dos episódios de malária grave. É endêmico na maioria das áreas de malária e é, sem comparação, a espécie predominante na África. *Plasmodium vivax* é quase tão comum quanto *P. falciparum*, exceto na África, porém provoca doença grave com muito menos frequência. Entretanto, os estudos realizados sugerem que a doença grave associada à infecção por *P. vivax* é mais comum do que se acreditava anteriormente.[3] *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae* constituem causas muito menos comuns de doença e,

em geral, não provocam doença grave. Um quinto parasita que causa infecções em seres humanos é *Plasmodium knowlesi*, um parasita de macacos, que é uma zoonose bastante comum em partes do Sudeste Asiático e que tem sido responsável por casos de malária, inclusive doença grave, em indivíduos expostos a vetores que picam macacos em áreas de florestas.

## EPIDEMIOLOGIA

### Malária em países endêmicos

A malária é a doença parasitária mais importante dos seres humanos, com centenas de milhões de casos e centenas de milhares de mortes a cada ano. A doença é endêmica na maior parte dos trópicos, incluindo muitas partes das Américas do Sul[a] e Central, África, Oriente Médio, subcontinente indiano, Sudeste Asiático e Oceania. A transmissão, a morbidade e a mortalidade são maiores na África, onde predomina a infecção por *P. falciparum*. Na maioria das outras áreas endêmicas, é comum a doença causada por *P. falciparum* e por *P. vivax*. Em áreas altamente endêmicas, o grupo de maior risco é constituído por crianças pequenas, que sofrem a maioria dos episódios da doença e a maioria das mortes. Um segundo grupo de alto risco é representado por mulheres grávidas, com elevado risco de morbidade materna e fetal por malária causada por *P. falciparum*, incluindo muitas mortes secundárias ao baixo peso ao nascer. Em áreas altamente endêmicas, além da extensa mortalidade observada, a malária provoca grande dano, em virtude dos seus efeitos adversos sobre o desenvolvimento infantil; da contribuição para o absenteísmo na escola e no trabalho; e, de modo global, dos bilhões de dólares em rendimentos perdidos entre os cidadãos mais necessitados dos países mais pobres do mundo. Em áreas de países em desenvolvimento com menores níveis de transmissão da malária, esta pode ser epidêmica, com aumentos intermitentes de transmissão, que causam grande morbidade em populações relativamente não imunes. Embora a carga representada pela malária permaneça enorme, com o aumento das atividades de controle em todo o mundo, foi estimado que a mortalidade diminuiu em 57% entre 2000 e 2015, com 446.000[4] ou 631.000[5] mortes relatadas em 2015, utilizando diferentes modelos de

abordagem. Entretanto, após conquistas notáveis, parece que houve uma estabilização na morbidade e mortalidade, com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) essencialmente inalteradas desde 2015.

## Malária em viajantes

A malária também é comum em viajantes de qualquer idade que se deslocam de áreas não endêmicas para os trópicos, podendo se manifestar em indivíduos que retornaram a áreas não endêmicas até muitos meses após a viagem. Com efeito, a malária é a causa documentada mais comum de doença febril em viajantes que retornam dos trópicos para países desenvolvidos. A malária também é raramente transmitida em áreas consideradas não endêmicas, incluindo os EUA, quando parasitas importados são transmitidos por mosquitos anofelinos locais, por hemocomponentes ou por meio de disseminação congênita da infecção.

## Transmissão da malária

A malária é transmitida por diversas espécies de mosquitos do gênero *Anopheles*, que variam quanto à sua distribuição geográfica, preferências ecológicas e suscetibilidade às medidas de controle de mosquitos. Os mosquitos anofelinos picam à noite, de modo que as medidas pessoais de controle de mosquitos concentram-se em evitar as picadas durante o sono. Os níveis de transmissão da malária em áreas endêmicas variam acentuadamente, desde áreas onde os residentes são apenas raramente expostos a picadas infecciosas até regiões da África onde os indivíduos podem receber centenas de picadas infecciosas a cada ano.

## Mudanças recentes na epidemiologia da malária

Um grande esforço para erradicar a malária depois da Segunda Guerra Mundial levou à eliminação da doença em muitas áreas, incluindo os EUA e a Europa; entretanto, não conseguiu controlar a doença na maior parte dos trópicos. Durante as décadas seguintes, os aprimoramentos no controle da malária foram poucos, e a morbidade da malária agravou-se em muitas áreas, impulsionada pela perda de entusiasmo pelo controle dos vetores; pela resistência crescente dos mosquitos aos inseticidas; e, em particular,

pela resistência dos parasitas aos fármacos antimaláricos comumente utilizados. Mais de 50 anos depois, foi iniciado um novo e grande esforço para controlar e, por fim, erradicar a malária.[6] As principais medidas de controle incluem a pulverização de inseticidas em lugares fechados, a distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas, o fornecimento imediato de medicamentos efetivos para pacientes com malária e administração de medicamentos específicos para prevenir a infecção em grupos de alto risco. Os esforços recentes levaram a reduções documentadas nos níveis de morbidade e de mortalidade da malária em algumas áreas, notavelmente partes da África, Ásia e Oceania, com níveis relativamente baixos de intensidade de transmissão. É de grande interesse saber se os recentes progressos que resultaram de esforços intensificados de controle podem trazer melhorias sustentadas às regiões do mundo mais afetadas pela malária, em particular, regiões altamente endêmicas da África e da Ásia.

## Malária e vírus da imunodeficiência humana

A malária não difere tão acentuadamente entre os indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras pessoas como no caso das outras infecções oportunistas típicas. Entretanto, foram estabelecidas várias interações entre a malária e a infecção pelo HIV. Em primeiro lugar, a infecção pelo HIV parece prejudicar a resposta imune adquirida à malária, aumentando, consequentemente, a sua incidência e gravidade. Em segundo lugar, a malária aguda eleva a carga viral do HIV e, dessa maneira, pode aumentar o risco de transmissão do vírus. Em terceiro lugar, a infecção pelo HIV pode estar associada a uma redução da eficácia do tratamento antimalárico, particularmente em caso de imunossupressão grave. Em quarto lugar, os tratamentos para cada uma das infecções podem ter impacto sobre o outro, levando a efeitos inesperados sobre a eficácia ou a toxicidade dos fármacos. Por fim, as intervenções de rotina na infecção pelo HIV podem afetar a incidência da malária; em particular, o sulfametoxazol-trimetoprima administrado diariamente, um esquema de rotina em pacientes infectados pelo HIV, oferece uma proteção parcial contra a malária. Como tanto a infecção pelo HIV quanto a malária são comuns em muitas áreas, em particular na África Subsaariana, até mesmo associações modestas são importantes. Por conseguinte, a coinfecção da

malária em indivíduos infectados pelo HIV pode constituir um importante fator na promoção da disseminação do HIV na África. Todavia, a crescente implementação de telas mosquiteiras tratadas com inseticida, a profilaxia contra infecções oportunistas com sulfametoxazol-trimetoprima e o tratamento antirretroviral provavelmente irão diminuir de modo substancial o risco de malária em pacientes infectados pelo HIV, de modo que o risco naqueles que recebem tratamento ótimo não será substancialmente maior do que na população geral.

## BIOPATOLOGIA

### Ciclo de vida do parasita

A malária é transmitida pela picada de fêmeas infectadas de mosquitos anofelinos. Durante a alimentação, os mosquitos injetam esporozoítos, que circulam até o fígado e infectam os hepatócitos, causando infecção hepática assintomática (Figura 324.1). Subsequentemente, ocorre liberação de merozoítos a partir do fígado, que infectam rapidamente os eritrócitos para iniciar o estágio eritrocitário assexuado da infecção, que é responsável pela doença humana. Múltiplos ciclos de desenvolvimento dos eritrócitos, com produção de merozoítos que invadem outros eritrócitos, levam a um grande número de parasitas circulantes e à ocorrência de doença clínica. Cada ciclo eritrocítico tem uma duração aproximada de 24 horas para *P. knowlesi*; 48 horas para *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*; e 72 horas para *P. malariae*. Alguns parasitas eritrocitários também se desenvolvem em gametócitos sexuais, que são captados pelos mosquitos. No mosquito, os gametócitos amadurecem em gametas e, após a fusão dos gametas masculino e feminino, produzem zigotos, que se desenvolvem em oocinetos, oocistos e, em seguida, em esporozoítos na glândula salivar, que são infecciosos para os seres humanos, completando o ciclo de vida e a infecção. *Plasmodium vivax* e *P. ovale* também causam infecção hepática crônica, em que os hipnozoítos persistem nos hepatócitos em um estado dormente, não sendo erradicados pela maioria dos tratamentos para a doença aguda; subsequentemente, pode haver evolução para a infecção eritrocitária e recidiva da doença clínica.

## Características patogênicas dos parasitas da malária

A febre é a característica clínica mais comum da malária. A febre coincide com a ruptura de grandes números de eritrócitos infectados por esquizontes na conclusão do ciclo eritrocítico e com níveis circulantes elevados do fator de necrose tumoral (TNF). A malária por *P. falciparum* grave está associada a níveis muito elevados de TNF e de outras citocinas inflamatórias, porém as funções específicas das citocinas na patogenia não estão bem compreendidas. *Plasmodium falciparum* infecta eritrócitos de todas as idades, de modo que ele tem a capacidade de provocar parasitemias elevadas de modo rotineiro, com infecção de mais de 1% dos eritrócitos e mais de $10^5$ de eritrócitos infectados por microlitro de sangue. Os parasitas não *P. falciparum* infectam um número menor de eritrócitos, limitando, assim, a extensão da infecção e a morbidade. Os parasitas não *P. falciparum* têm mais tendência a causar infecções altamente sincrônicas, que, se não forem tratadas, levam a ciclos regulares de febre a cada 48 horas (*P. vivax* e *P. ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*), frequentemente com sintomas mínimos entre os episódios de febre.

A contribuição dos determinantes de virulência do parasita para a gravidade da malária não está bem elucidada. Uma característica biológica importante da infecção por *P. falciparum* é a capacidade dos parasitas de mediar a aderência dos eritrócitos infectados a certo número de ligantes nas células endoteliais. Por meio desse mecanismo, os eritrócitos infectados pelos estágios mais maduros dos parasitas eritrocitários não circulam, porém se aderem aos pequenos vasos sanguíneos no encéfalo e de outros órgãos. Esse fenômeno, denominado citoaderência, permite aos parasitas evitar a sua passagem pelo baço, onde os eritrócitos anormais seriam eliminados. A citoaderência provavelmente também desempenha um importante papel na mediação das manifestações graves da malária por *P. falciparum*, com alterações inflamatórias locais mediadas por grandes números de parasitas aderentes, com consequente disfunção orgânica. A malária por *P. falciparum*, em particular, pode evoluir para a malária cerebral, incluindo coma; para o edema pulmonar não cardiogênico, incluindo comprometimento respiratório grave; e para a insuficiência renal, anemia grave, acidose, hipoglicemia e outras síndromes de disfunção orgânica. Durante a gravidez, há uma seleção de um subgrupo de cepas de

*P. falciparum* que se fixam especificamente a ligantes da placenta. As mulheres grávidas em áreas endêmicas, particularmente aquelas em sua primeira gravidez que carecem de anticorpos específicos contra os parasitas ligados à placenta, correm alto risco de morbidade, incluindo anemia, em virtude das altas cargas de parasitas na placenta e desfecho fetal sombrio, incluindo retardo do crescimento intrauterino, aborto espontâneo e baixo peso ao nascer.

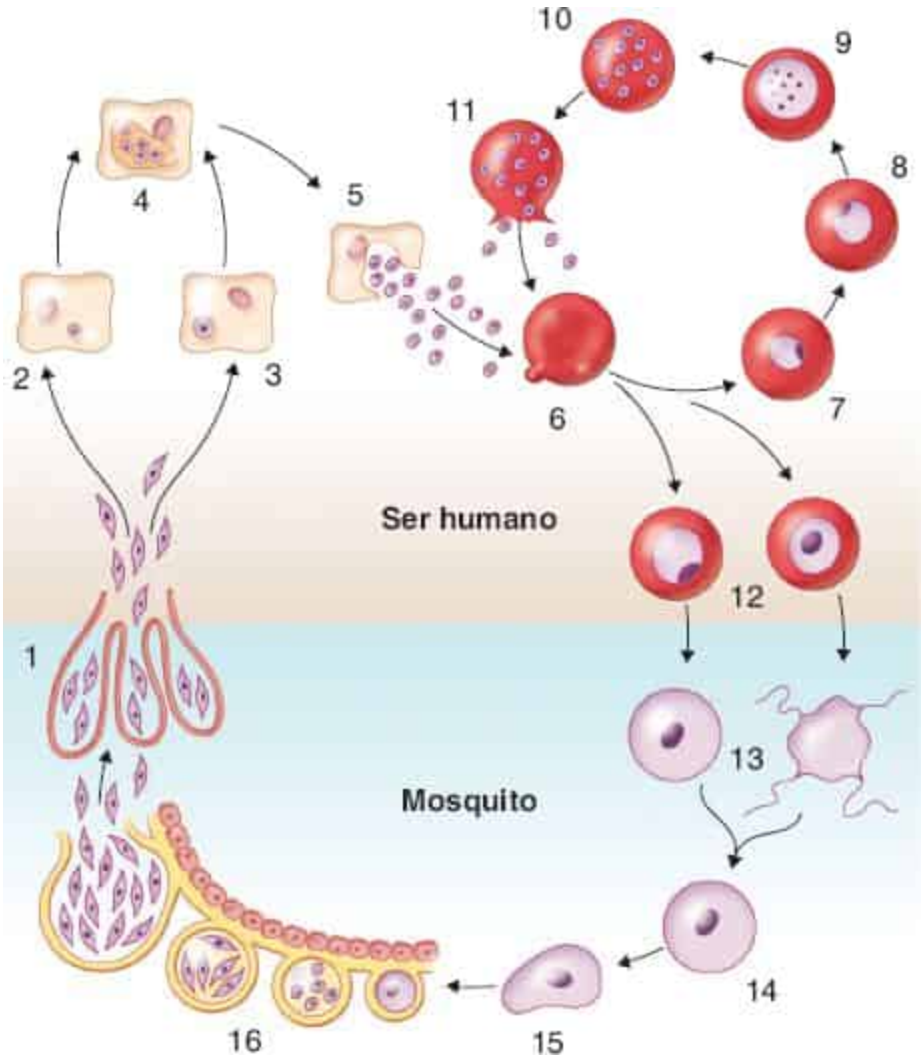


**FIGURA 324.1 Ciclo biológico do parasita da malária.** As *metades superior* e *inferior* do diagrama indicam as fases do ciclo do parasita no ser humano e no mosquito anofelino, respectivamente. A partir da glândula salivar de uma fêmea do mosquito *Anopheles*, os esporozoítos são injetados sob a pele (1). Em seguida, circulam pela corrente sanguínea até o fígado (2) e amadurecem no interior dos hepatócitos, transformando-se em esquizontes teciduais (4). Até 30 mil parasitas são então liberados na corrente sanguínea, na forma de merozoítos (5), produzindo infecção sintomática à medida que invadem e destroem os eritrócitos. Entretanto, na infecção por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, alguns parasitas

permanecem dormentes no fígado, como hipnozoítos (3), que podem mais tarde se desenvolver em esquizontes teciduais e merozoítos, resultando em recaída. Na corrente sanguínea, os merozoítos (5) invadem os eritrócitos (6) e amadurecem nos estágios assexuados em forma de anel (7, 8), trofozoíto (9) e esquizonte (10). Os esquizontes maduros provocam os eritrócitos hospedeiros e liberam a próxima geração de merozoítos (11), que invadem células ainda não infectadas. Alguns parasitas eritrocitários diferenciam-se em formas sexuadas (gametócitos masculinos e femininos) (12). Quando ingeridos pelo mosquito, os gametócitos amadurecem em gametas masculinos e femininos (13), fundem-se para formar os zigotos (14) e, em seguida, desenvolvem-se em oocinetos, que invadem o intestino do mosquito (15) e transformam-se em oocistos (16). Os oocistos maduros produzem esporozoítos, que migram para a glândula salivar do mosquito (1), possibilitando outra infecção humana. (De Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:600.)

A anemia grave constitui uma causa comum de morte por malária por *P. falciparum*, particularmente em crianças que residem em áreas endêmicas. A anemia é causada pela destruição de eritrócitos infectados e não infectados, diminuição da hematopoese e sangramento. Em muitas áreas endêmicas, as crianças pequenas assintomáticas são, em sua maioria, infectada com *P. falciparum*, e a infecção crônica provoca anemia crônica. Outros fatores que contribuem para a anemia consistem em déficits nutricionais e infecções por nematódeos intestinais. As crianças que apresentam infecções frequentes por malária e anemia crônica estão mal equipadas para enfrentar o agravamento agudo da anemia causado pela malária grave. Com acesso limitado aos cuidados de saúde, as crianças, se

levadas ao médico, o são em uma fase tardia da evolução da doença, o que resulta em muitas mortes.

Os parasitas da espécie *P. falciparum* utilizam a variação antigênica para escapar da resposta imune do hospedeiro. A principal proteína que medeia a citoaderência dos eritrócitos infectados às células endoteliais, a proteína de membrana eritrocitária de *P. falciparum* 1 (PfEMP-1), é transportada até a superfície do eritrócito e constitui um alvo das reações imunes do hospedeiro que limitam a infecção. A família da PfEMP-1 compreende cerca de 60 proteínas, porém apenas uma variante da PfEMP-1 é expressa na superfície de um eritrócito infectado. Durante o curso da infecção, os parasitas frequentemente variam a expressão da PfEMP-1 para impedir as respostas do hospedeiro. Esse fator e a alta variabilidade na sequência de muitas moléculas de PfEMP-1 apresentam um amplo repertório de antígenos e, provavelmente, ajudam a explicar a aquisição lenta da imunidade antimalárica protetora. A variação antigênica e outros aspectos da diversidade imunológica não estão claramente elucidados nos parasitas causadores da malária não *P. falciparum*, porém cada espécie parece ter a capacidade de causar infecções repetidas.

Os plasmódios parasitas diferentes de *P. falciparum* não causam citoaderência dos eritrócitos infectados; além disso, infectam um menor número de eritrócitos e são muito menos comumente responsáveis pela ocorrência de doença complicada e grave. Entretanto, relatos recentes sugerem que *P. vivax* pode causar doença grave, em particular comprometimento respiratório, mais comumente do que antes se havia verificado. *Plasmodium vivax* também é particularmente propenso a causar ruptura esplênica, porém essa complicação pode ser observada com todas as espécies causadoras de malária. *Plasmodium malariae* causa mais comumente uma doença febril leve, porém a infecção crônica ou repetida tem sido associada ao desenvolvimento de glomerulonefrite mediada por imunocomplexos com síndrome nefrótica (ver Capítulo 113). Relatos recentes indicam que *P. knowlesi* pode causar doença grave, incluindo mortes. O ciclo eritrocítico curto (de 24 horas) do *P. knowlesi*, que possibilita uma replicação mais rápida desses parasitas em comparação com os outros, pode explicar, em parte, a propensão desse parasita zoonótico a causar doença grave.

## Imunidade e genética do hospedeiro

A natureza das respostas imunes dos seres humanos à malária ainda não está bem caracterizada, porém as respostas protetoras exigem infecções múltiplas e respostas aparentemente humorais e celulares. Nos locais onde a malária por *P. falciparum* é comum, a doença afeta principalmente as crianças. Depois de alguma proteção durante os primeiros meses de vida, provavelmente em virtude dos efeitos protetores dos anticorpos antiplasmódios maternos e da hemoglobina fetal, as crianças pequenas são infectadas com frequência, apresentam repetidas doenças febris da malária e correm alto risco de doença grave. Com episódios repetidos de malária, as crianças desenvolvem imunidade parcial. A imunidade desenvolve-se de forma gradual, com alguma proteção contra a malária grave depois de apenas algumas infecções, proteção crescente contra a doença sintomática e, por fim, forte proteção contra a infecção. Por conseguinte, nas áreas de alta endemicidade, as crianças pequenas sofrem episódios frequentes de malária, particularmente em torno dos 6 meses até 5 anos; as crianças de mais idade são frequentemente infectadas, porém raramente são sintomáticas; e os adultos apresentam menos comumente parasitemia identificável da malária. Entretanto, a imunidade contra a malária não é completa, a doença pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade. Além disso, a imunidade exige reforço por infecções repetidas, de modo que os adultos correm risco aumentado de doença se retornarem para uma área altamente endêmica depois de uma longa permanência em uma área não endêmica.

Diversos polimorfismos genéticos humanos oferecem proteção contra a malária. O mais bem caracterizado é a hemoglobina falciforme (ver Capítulo 154). Os heterozigotos para hemoglobina S são parcialmente protegidos contra a malária grave por *P. falciparum*, levando a um polimorfismo equilibrado, em que a vantagem de sobrevida do polimorfismo possibilita a persistência da doença falciforme nos homozigotos. Outros polimorfismos eritrocitários que também têm probabilidade de oferecer proteção contra a malária incluem as hemoglobinas C e E, as talassemias (ver Capítulo 153), a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (ver Capítulo 152) e a ovalocitose (ver Capítulo 152). O antígeno Duffy, um receptor de quimiocitocina dos

eritrócitos de função incerta, constitui o principal receptor dos eritrócitos humanos para a fixação e invasão subsequente do por *P. vivax.* A maioria dos africanos carece do antígeno Duffy eritrocitário, o que explica a prevalência incomum de *P. vivax* na maior parte da África.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Malária não complicada

A maioria dos episódios de malária, até mesmo na infecção por *P. falciparum*, não apresenta nenhuma complicação. O período de incubação após uma picada infecciosa é, em geral, de 10 a 14 dias para *P. falciparum* e de cerca de 2 semanas para as outras espécies, embora esse período possa ser muito mais longo, particularmente na malária não causada por *P. falciparum* e em indivíduos com imunidade prévia. A característica essencial da malária é a febre, frequentemente com pródromo inespecífico semelhante a uma gripe, incluindo cefaleia e fadiga, seguidas de um paroxismo clássico da malária, incluindo calafrios, febre alta e, em seguida, sudorese. Os pacientes podem se sentir muito bem entre os episódios febris. Normalmente, a febre é irregular no início da doença; todavia, sem tratamento, pode tornar-se regular, com ciclos de 48 horas (*P. vivax* e *P. ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*), particularmente na doença não causada por *P. falciparum*. É comum a ocorrência de cefaleia, mal-estar, mialgias, artralgias, calafrios, confusão, tosse, dor torácica, dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. As crises convulsivas são, com frequência, convulsões febris simples, particularmente em crianças pequenas; entretanto, podem representar também evidências de doença neurológica grave. Os achados físicos podem estar ausentes ou podem incluir sinais de anemia, icterícia, esplenomegalia e hepatomegalia discreta. O exantema e a linfadenopatia não são típicos na malária, de modo que a sua presença sugere outra causa para a febre. Os exames laboratoriais geralmente revelam anemia, trombocitopenia e anormalidades das funções hepática e renal.

### Malária grave por *P. falciparum*

A malária grave pode ser definida como uma apresentação de sinais de doença grave ou disfunção orgânica (incluindo prostração, comprometimento da consciência, convulsões, desconforto respiratório, choque, acidose, anemia grave, sangramento excessivo, hipoglicemia, icterícia, hemoglobinúria e comprometimento renal) ou cargas elevada de parasitas (em geral, parasitemia periférica > 5% ou > 200.000 parasitas/μℓ). A malária cerebral,[7] que constitui a complicação grave mais comum em crianças, é geralmente definida como uma alteração da consciência na presença de malária por *P. falciparum*. As convulsões são comuns, e pode-se observar a presença de coma profundo, postura anormal, achados neurológicos focais e padrões respiratórios anormais. A taxa de mortalidade é de 15 a 25%, com taxa de cerca de 10% de persistência de sequelas neurológicas; entretanto, muitos pacientes apresentam uma notável melhora com tratamento apropriado.

A anemia grave é uma apresentação comum, particularmente em crianças pequenas. As transfusões, que são evitadas quando possível, desempenham um papel essencial no tratamento de pacientes com anemia grave. A insuficiência respiratória é causada por edema pulmonar não cardiogênico e é mais comum em adultos do que em crianças. A ventilação mecânica, quando disponível, pode salvar a vida do paciente. A insuficiência renal aguda também é mais comum em adultos e, em geral, deve-se à hipoperfusão e necrose tubular aguda; a hemofiltração e a hemodiálise, quando disponíveis, são valiosas. A febre hemoglobinúrica, incluindo hemólise intravascular e hemoglobinúria, tem etiologia incerta, mas pode ser causada pelo quinino. Pode-se observar disfunção hepática, incluindo icterícia, que também pode ser causada por hemólise. É comum haver esplenomegalia, e pode ocorrer ruptura do baço. A hipoglicemia é comum, decorrente do consumo de glicose pelos parasitas, do aumento da demanda, do comprometimento da gliconeogênese e da secreção de insulina induzida pelo quinino; os níveis de glicemia devem ser observados rigorosamente, com reposição da glicose, se necessário. A acidose metabólica, particularmente a acidose láctica é comum; o valor de tratamentos específicos para a acidose ou da reidratação agressiva é incerto. Podem-se observar distúrbios eletrolíticos. A coagulopatia, causada pelo consumo de fatores da coagulação, e a trombocitopenia acentuada,

provocada pelo aumento da renovação das plaquetas, podem levar à ocorrência de sangramento significativo. A infecção bacteriana e a sepse podem coexistir com a malária; justifica-se o uso presuntivo de antibióticos quando são observados sinais de sepse.

### Complicações da malária não causada por *P. falciparum*

A grande maioria das infecções por parasitas não *P. falciparum* não apresenta complicações em áreas endêmicas e em viajantes não imunes. Entretanto, a infecção por *P. vivax* é comum em muitas áreas, e estudos realizados em vários locais da Ásia e da Oceania mostraram que ela constitui a causa de cerca de um quarto das crianças internadas com malária grave, com taxa de mortalidade de cerca de 1%. As características importantes da malária grave por *P. vivax* incluem anemia grave e desconforto respiratório. Todas as formas de malária, porém em particular a infecção por *P. vivax*, podem ser complicadas por ruptura esplênica. As infecções crônicas podem ser complicadas por esplenomegalia hiper-reativa, com esplenomegalia maciça e achados de hiperesplenismo. As infecções crônicas também podem levar à síndrome nefrótica, particularmente na infecção por *P. malariae*.

## DIAGNÓSTICO

### Características clínicas

Em indivíduos com doença febril e risco de malária, é essencial estabelecer imediatamente o diagnóstico e é importante distinguir as diferentes espécies que infectam os seres humanos, visto que o tratamento difere de acordo com a espécie infectante. A malária constitui a causa mais comum de doença febril em muitas áreas, e, com os recursos limitados para estabelecimento do diagnóstico, ela frequentemente é diagnosticada com base apenas na sua manifestação como doença febril. Entretanto, prefere-se o diagnóstico formal. Em viajantes que retornam de áreas endêmicas com febre, os detalhes da história podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico. A malária é mais provável em indivíduos que não utilizaram medidas de prevenção da infecção ou em viajantes para as áreas de maior endemicidade, como a África Subsaariana rural. Em geral, a malária por *P.*

*falciparum* apresenta um período de incubação bastante curto em indivíduos não imunes, de modo que ela se manifesta nos primeiros 1 a 2 meses após o retorno em mais de 90% dos viajantes. A infecção por outras espécies da malária pode se manifestar dentro de alguns meses e, raramente, mais de 1 ano após a exposição.

## Esfregaço sanguíneo

O esfregaço sanguíneo espesso constitui o método padrão de diagnóstico nas áreas endêmicas de malária. Nesse procedimento, deixa-se secar uma gota de sangue em uma lâmina, os eritrócitos são lisados, e os parasitas são então corados pelo método de Giemsa. Os parasitas são facilmente identificados por microscopistas treinados, e é possível estimar a sua densidade com base nas contagens em relação às dos leucócitos. Entretanto, os esfregaços de sangue espessos não permitem identificar a morfologia dos eritrócitos, que é útil no diagnóstico das espécies, que é difícil para aqueles com treinamento limitado. O esfregaço de sangue fino corado pelo método de Giemsa oferece uma melhor forma de caracterizar a morfologia dos parasitas, porém o processo é muito menos eficiente do que o esfregaço espesso. Por conseguinte, os esfregaços espessos constituem o procedimento padrão para o estabelecimento do diagnóstico em áreas de alta endemicidade, enquanto os esfregaços finos são preferidos nos locais onde a malária é incomum e onde os técnicos de laboratório têm tempo suficiente para examinar vários campos microscópicos. É importante distinguir as espécies infectantes de parasitas da malária. Na infecção por *P. falciparum*, observam-se, em geral, apenas parasitas assexuados com forma em anel. Os trofozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* são encontrados em eritrócitos aumentados (e ovoides no caso de *P. ovale*) que contêm inclusões conhecidas como pontos de Schüffner. Os trofozoítos intraeritrocitários de *P. malariae* e *P. knowlesi* têm, com frequência, uma forma alongada. São também observados gametócitos do estágio sexuado (que têm uma forma oblonga característica no *P. falciparum*) nos esfregaços de sangue; a maioria dos tratamentos não erradica os gametócitos, de modo que a persistência dessas formas durante algumas semanas não constitui um sinal de fracasso do tratamento.

## Detecção do antígeno

A detecção de antígeno constitui um novo método importante de diagnóstico da malária. Atualmente, dispõe-se de vários testes simples, que incorporam a detecção colorimétrica de um ou dois antígenos em um ensaio que exige treinamento limitado e apenas alguns minutos.[8] Os ensaios mais comumente realizados na África utilizam a proteína rica em histidina 2 (HRP2), uma proteína abundante e de longa duração, porém expressa apenas por *P. falciparum*. Outros ensaios identificam a lactato desidrogenase e aldolase dos plasmódios, que são produzidas por todas as espécies causadoras de malária humana. Alguns testes utilizam dois antígenos para identificar separadamente *P. falciparum* e todas as infecções causadas por todas as espécies de plasmódio. Testes diagnóstico rápidos tornaram-se um componente padrão de muitos programas de controle da malária. Um teste foi aprovado nos EUA. Entretanto, com muitos testes diferentes disponíveis em todo o mundo, a padronização não é ótima, e o papel específico de testes rápidos de antígenos para o diagnóstico da malária em diferentes situações epidemiológicos ainda não foi estabelecido. Além disso, há evidências crescentes de ausência da HRP2 em *P. falciparum* em algumas áreas, incluindo partes da América do Sul e outras regiões, levando à preocupação de que os exames diagnósticos baseados em HRP2 possam omitir alguns casos de malária por *P. falciparum*.

## Outros exames diagnósticos

Testes sorológicos estão disponíveis para identificar infecções por malária anteriores, porém as respostas desenvolvem-se lentamente e persistem por um longo período, de modo que esses testes apresentam valores limitados diagnósticos. Os parasitas da malária podem ser identificados por meio de ensaios de amplificação molecular utilizando *primers* que codificam sequências específicas de gênero e espécie. Esses testes são altamente sensíveis e convenientes para fins de pesquisa, visto que podem ser realizados em DNA extraído a partir de sangue seco em papel de filtro no ambiente de campo. Os ensaios quantitativos por reação em cadeia da polimerase são mais sensíveis, porém a amplificação isotérmica mediada por alça e ensaios relacionados são altamente sensíveis e mais práticos em

muitas situações de campo. Entretanto, os ensaios moleculares não são práticos para diagnóstico de rotina, em razão do tempo necessário, do significado incerto de um resultado positivo em áreas endêmicas onde a parasitemia de baixo nível pode ser clinicamente insignificante e do custo e das exigências de logística.

| **Tabela 324.1** | Tratamento da malária.* |
|---|---|
| ***PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA, *PLASMODIUM VIVAX* RESISTENTE OU ESPÉCIES NÃO IDENTIFICADAS** | |
| **DOENÇAS NÃO COMPLICADAS** | |
| Arteméter 20 mg, lumefantrina 120 mg | 4 comprimidos VO, 2 vezes/dia, durante 3 dias |
| *ou* | |
| Atovaquona 250 mg, proguanil 100 mg | 4 comprimidos/dia, durante 3 dias |
| *ou* | |
| Quinino | 650 mg de sulfato de quinino, 3 vezes/dia, durante 3 a 7 dias |
| mais | |
| Doxiciclina | 100 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias |
| ou mais | |
| Clindamicina | 600 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias |

| | |
|---|---|
| *ou* | |
| Mefloquina | 750 mg seguidos de 500 mg em 6 a 8 h; pode ser também administrada em dose única de 1.250 mg, embora essa dose seja menos bem tolerada do que a dose fracionada |
| **MALÁRIA POR P. FALCIPARUM COMPLICADA OU INCAPACIDADE DE TOLERAR MEDICAMENTOS ORAIS†** | |
| Artesunato IV‡ | 2,4 mg/kg a cada 12 h no dia 1; em seguida, diariamente por 2 dias adicionais |
| *ou* | |
| Gliconato de quinidina IV§,‖ | 10 mg/kg durante 1 a 2 h; em seguida, 0,02 mg/kg/min *ou*<br>15 mg/kg durante 4 h; em seguida, 7,5 mg/kg durante 4 h a cada 8 h |
| *ou* | |
| Dicloridrato de quinino IV§,‖ | 20 mg/kg durante 4 h; em seguida, 10 mg/kg a cada 8 h |
| *ou* | |
| Arteméter IM‖ | 3,2 mg/kg IM; em seguida, 1,6 mg/kg/dia |
| ***P. FALCIPARUM* E OUTRAS ESPÉCIES SENSÍVEIS À CLOROQUINA** | |
| Fosfato de cloroquina | 1 g, seguido de 500 mg em 6, 24 e 48 h<br>*ou*<br>1 g às 0 e 24 h; em seguida, 0,5 g em 48 h |

| | |
|---|---|
| *mais* (apenas para *P. vivax* e *P. ovale*) | |
| Primaquina¶ | 30 mg de base (52,6 mg de fosfato de primaquina) ao dia, durante 14 dias |
| *ou* | |
| Tafenoquina¶ | Dose única de 300 mg |

*As dosagens referem-se aos sais, a não ser quando indicado, e são para adultos. Para dosagem pediátrica e recomendações completas dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ver http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf. †Os esquemas IV devem ser administrados até que o paciente possa tolerar os agentes orais e, então, são seguidos de um ciclo de tratamento oral (doxiciclina, clindamicina ou ciclo completo de tratamento com outros fármacos, conforme listado), quando o paciente conseguir tolerar isso. ‡Disponível nos EUA em bases experimental nos CDC. §Deve-se efetuar monitoramento cardíaco durante a administração por via intravenosa de quinidina ou quinino. ||Não disponível nos EUA. ¶Utilizar primaquina somente após a demonstração de níveis normais de glicose-6-fosfato desidrogenase. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

## TRATAMENTO

O tratamento da malária por *P. falciparum* tem sido, por muitos anos, um desafio em razão da resistência aos fármacos.[9,10] Recomenda-se a terapia combinada à base de artemisinina (TCA) em quase todos os países endêmicos para a malária por *P. falciparum* (Tabela 324.1).[11] A malária não causada por *P. falciparum* ainda é geralmente tratada com cloroquina, embora a resistência a esse fármaco esteja aumentando no *P. vivax*; a malária por *P. vivax* resistente pode ser tratada com outros medicamentos utilizados no tratamento da malária por *P. falciparum*.

### Cloroquina e outras aminoquinolinas

A cloroquina tem sido amplamente utilizada no tratamento da malária há mais de 70 anos. Continua sendo o tratamento preferencial para a malária não causada por *P. falciparum* e para a malária por *P. falciparum* nas poucas áreas onde não foi

observada nenhuma resistência (América Central e Caribe); em geral, é rapidamente efetiva e bem tolerada. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, a primaquina ou a tafenoquina também precisam ser administradas para erradicar as formas hepáticas dormentes e, assim, evitar a ocorrência de recidiva subsequente recorrente. A cloroquina continua efetiva para quimioprofilaxia semanal na prevenção da malária em áreas sem resistência. A amodiaquina e a piperaquina provavelmente compartilham mecanismos de ação com a cloroquina, porém são rotineiramente ativas contra parasitas resistentes à cloroquina, em razão da sua maior potência em comparação com a cloroquina e de algumas diferenças nos mecanismos de resistência; cada uma é, hoje em dia, um componente de uma TCA (Tabela 324.2). A amodiaquina é ligeiramente menos bem tolerada do que outras aminoquinolinas. Em geral, é segura para uso a curto prazo; entretanto, raramente, pode causar toxicidade hepática e medular grave, particularmente com administração crônica, de modo que o seu uso não é recomendado para quimioprofilaxia. A TCA com di-hidroartemisinina-piperaquina demonstrou ter eficácia excelente na maioria das regiões; entretanto, recentemente, foram observadas falhas frequentes no Sudeste Asiático, mediadas por resistência a ambos os componentes do esquema.

**Mefloquina e lumefantrina**

A mefloquina proporciona tratamento e quimioprofilaxia efetivos para a maioria das cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e para outras espécies. A resistência à mefloquina é incomum, porém foi observada em partes do Sudeste Asiático, com falhas da TCA com artesunato-mefloquina. A mefloquina é um dos três fármacos recomendados para quimioprofilaxia contra *P. falciparum* pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A tolerância a doses quimioprofiláticas e, em particular, a doses terapêuticas de mefloquina é frequentemente limitada pelas toxicidades neurológica e gastrintestinal (GI). A lumefantrina é apenas utilizada em combinação e oferece um tratamento efetivo

com arteméter, a TCA mais amplamente utilizada no tratamento da malária por *P. falciparum*.

**Quinino e quinidina**

O quinino tem sido utilizado no tratamento da malária por centenas de anos. Esse medicamento exerce uma rápida ação contra todas as espécies, com resistência conhecida limitada, exceto no Sudeste Asiático, onde os fracassos contra a malária por *P. falciparum* são bastante comuns. O quinino pode ser utilizado no tratamento da malária não complicada, porém a toxicidade GI e outros efeitos tóxicos inespecíficos levam a uma dificuldade em tolerar um ciclo de tratamento completo de 7 dias. Esse problema é evitado pela combinação de um ciclo de 3 dias de quinino com outros agentes. Na doença grave, o quinino por via intravenosa (IV) tem sido o tratamento padrão durante muitos anos, porém apresenta eficácia inferior em comparação com o artesunato IV. Nos EUA, não se dispõe atualmente de quinino e quinidina por via IV, e o artesunato IV constitui o tratamento padrão para a malária grave.

**Primaquina e tafenoquina**

A primaquina (normalmente 30 mg/dia, durante 14 dias)[A1] e a tafenoquina (dose única de 300 mg)[A2,A3] são aminoquinolinas relacionadas e constituem os únicos fármacos disponíveis para erradicar as formas hepáticas dormentes de *P. vivax* e *P. ovale*. Essas formas podem levar a recidivas após tratamento com cloroquina e outros agentes. A primaquina e a tafenoquina também são fármacos alternativos para a quimioprofilaxia contra *P. falciparum* e outras espécies. Os dois fármacos podem causar hemólise ou metemoglobinemia (ver Capítulo 149) em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (ver Capítulo 152). Deve-se efetuar um teste para detectar a possibilidade de deficiência antes da administração desses fármacos. Como nova estratégia para diminuir a transmissão, uma dose baixa única de primaquina em associação com terapia combinada à base de artemisinina é um tratamento bem tolerado

para a malária não complicada por *P. falciparum* e pode diminuir a transmissão para os mosquitos em indivíduos com níveis normais de G6PD.[12]

**Inibidores do metabolismo do folato**

Os inibidores da di-hidrofolato redutase e da di-hidropteroato sintase são utilizados em esquemas de combinação em dose fixa para o tratamento e a prevenção da malária. Para tratamento, a sulfadoxina-pirimetamina tem sido amplamente utilizada no tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada, porém houve um acentuado aumento da resistência na maioria das áreas endêmicas. O proguanil, um inibidor da di-hidrofolato redutase, é combinado com atovaquona (ver adiante). Para quimioprofilaxia, a sulfadoxina-pirimetamina não é mais recomendada, em razão da resistência aos fármacos e de uma toxicidade dermatológica rara, porém potencialmente fatal. Entretanto, doses menos frequentes em esquemas de terapia preventiva intermitentes têm sido bem toleradas e diminuíram a malária em grupos africanos de alto risco, particularmente em mulheres grávidas e crianças pequenas, embora a eficácia seja limitada pela resistência aos fármacos. A quimioprevenção sazonal da malária com uma combinação mensal de sulfadoxina-pirimetamina e amodiaquina durante a estação da transmissão é agora recomendada para o controle da malária em áreas da África com transmissão altamente sazonal e resistência limitada aos fármacos. O sulfametoxazol-trimetoprima diariamente, um tratamento profilático comum para prevenção das infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV, tem oferecido alguma proteção contra a malária na África.

**Artemisininas**

A artemisinina, o componente ativo de um fitoterápico da China, e vários de seus análogos produzem uma rápida eliminação dos parasitas da malária circulante e também apresentam atividade contra os gametócitos, limitando a transmissão da doença. Todos esses fármacos são de ação curta, levando a recrudescências

frequentes da infecção após monoterapia de curta duração. Por esse motivo, e para limitar o desenvolvimento de resistência, as artemisininas são agora utilizadas em combinação com fármacos de ação mais longa para o tratamento da malária em esquemas de 3 dias. Várias dessas combinações tornaram-se os tratamentos-padrão para a malária por *P. falciparum* na maioria dos países endêmicos (ver Tabela 324.2). Os principais esquemas consistem em combinações em doses fixas de arteméter-lumefantrina (a única TCA aprovada nos EUA), artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina e di-hidroartemisinina-piperaquina. Todos esses esquemas demonstraram uma excelente eficácia na África em crianças[A4,A6] e em mulheres grávidas;[A7] diferentes esquemas tiveram eficácia ótima em diferentes regiões. As TCA também demonstraram excelente eficácia no tratamento da malária por *P. vivax*.[A8] Outras TCA que não são atualmente recomendadas pela OMS, mas que estão disponíveis para o tratamento da malária em alguns países e que também demonstraram boa eficácia, incluem artesunato-pironaridina,[A9] arterolano-piperaquina,[A10] artemisinina-piperaquina e artemisinina-naftoquina.[A11] A resistência às artemisininas é uma preocupação recente, com evidência de tempo prolongado para a eliminação dos parasitas no Sudeste Asiático, sugerindo uma diminuição da resposta do *P. falciparum* ao medicamento.[13] Mais preocupante é o fato de que a eficácia das TCA diminuiu recentemente em partes do Sudeste Asiático, mais notavelmente com a di-hidroartemisinina-piperaquina, em que a resistência a ambos os componentes do esquema leva a uma elevada taxa de fracasso clínico.[A12]

As artemisininas também desempenham um papel essencial no tratamento da malária grave. Foi demonstrado que o artesunato IV é superior à quinino no tratamento da malária grave em uma população principalmente de adultos na Ásia e em crianças africanas,[A13] notavelmente com vantagens de sobrevida em comparação com o quinino em ambas as populações. Em ambientes com infraestrutura limitada, o arteméter

intramuscular[A14] e o artesunato intramuscular[A15] ou intrarretal também demonstraram eficácia excelente. Atualmente, o artesunato IV deve ser considerado um tratamento de primeira linha para a malária grave nos EUA, onde não está rotineiramente disponível; entretanto, pode ser facilmente obtido dos CDC para essa indicação. Em geral, as artemisininas são muito bem toleradas, com toxicidade mínima, embora possa ocorrer hemólise tardia após o tratamento, em particular com o artesunato IV.[14]

**Atovaquona-proguanil**

Essa combinação em dose fixa de um inibidor da di-hidrofolato redutase e atovaquona, com mecanismo antimalárico singular, tem excelente eficácia contra a maioria das infecções por *P. falciparum*. Foi aprovada para o tratamento e para a quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum* e outras espécies nos EUA, onde agora é amplamente utilizada para ambas as indicações. A combinação de atovaquona-proguanil oferece excelente eficácia, com toxicidade mínima. Os efeitos adversos podem incluir sintomas GI, elevação das enzimas hepáticas, cefaleia e exantema. O seu uso disseminado nos países em desenvolvimento é limitado pelo elevado custo e pela preocupação acerca da resistência, visto que o desenvolvimento de resistência a cada componente é prontamente adquirida; entretanto, foi sugerido que os parasitas resistentes à atovaquona são incapazes de completar o seu desenvolvimento nos mosquitos, impedindo a transmissão desses parasitas.[15]

**Antibióticos**

Alguns antibacterianos são antimaláricos de ação lenta. As tetraciclinas e a clindamicina não devem ser utilizadas isoladamente no tratamento da malária, porém combinadas com quinino para possibilitar um tratamento de menor duração com esse fármaco. Além disso, a doxiciclina mostra-se efetiva na quimioprofilaxia da maioria dos casos de malária por *P. falciparum* e é recomendada para esse propósito pelos CDC, em particular

para pessoas que viajam para regiões do Sudeste Asiático onde há uma alta resistência a outros medicamentos.

**Tratamento da malária grave**

A malária grave é uma emergência médica, que exige tratamento parenteral. Com o tratamento imediato e os cuidados de suporte apropriados, é possível obter recuperações rápidas, mesmo em indivíduos muito doentes. O tratamento padrão da malária grave consiste em artesunato IV, que precisa ser obtido dos CDC. Se a aquisição for demorada, o tratamento a curto prazo com um agente oral é apropriado até a disponibilidade do artesunato IV. Os cuidados apropriados na malária grave incluem cuidados de enfermagem rigorosos; manutenção dos líquidos, dos eletrólitos e da glicose; suporte respiratório e hemodinâmico; e considerar a necessidade de transfusões sanguíneas, anticonvulsivantes, antibióticos para o tratamento de infecções bacterianas e hemodiálise ou hemofiltração. A reanimação agressiva, a transfusão sanguínea para a anemia moderada, a exsanguinotransfusão e o tratamento específico da acidose têm valor incerto. Após a doença aguda, o artesunato IV deve ser seguido de medicamentos orais de ação mais longa, normalmente um ciclo completo de TCA oral, combinação de atovaquona-proguanil, mefloquina ou quinino mais doxiciclina ou clindamicina.

**Tabela 324.2** Recomendações para o tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* nos países em desenvolvimento.*

| ESQUEMA | OBSERVAÇÕES |
|---|---|
| Arteméter-lumefantrina | Tratamento de primeira linha em muitos países; aprovado pela FDA |
| Artesunato-amodiaquina (ASAQ) | Tratamento de primeira linha em muitos países da África |

| | |
|---|---|
| Artesunato-mefloquina | Tratamento-padrão em partes do Sudeste Asiático |
| Di-hidroartemisinina-piperaquina | Recentemente limitado pela resistência no Sudeste Asiático, porém altamente efetivo em outras partes |

*Recomendações modificadas de World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva: World Health Organization; 2015. FDA = Food and Drug Administration.

## PREVENÇÃO

As intervenções fundamentais no controle da malária em regiões endêmicas consistem em controle dos mosquitos vetores por meio de pulverização de inseticidas em ambientes fechados; proteção contra picadas de mosquito por meio de mosquiteiros impregnados de inseticida; uso rotineiro de tratamentos combinados à base em artemisinina, que proporcionam um controle imediato da malária e que têm atividade contra os gametócitos, limitando, assim, a transmissão para os mosquitos; e uso selecionado de tratamentos preventivos intermitentes para diminuir a incidência da malária em grupos de alto risco. Uma tela mosquiteira tratada com piperonila butóxido de ação longa e a pulverização de ambientes fechados com piretroide demonstraram melhorar o controle da transmissão da malária em comparação com mosquiteiros com inseticidas padrões de ação longa.[A16,A17]

A ivermectina, que é utilizada no tratamento de algumas infecções por helmintos, também é mosquitocida e pode reduzir a transmissão da malária quando administrada, além do tratamento padrão da malária.[A18]

Ainda não há nenhuma vacina para prevenir a malária, porém há extensas pesquisas em andamento sobre possíveis vacinas. RTS,S, que se baseia em um antígeno de esporozoíto imunogênico, é o candidato mais avançado a vacina. Diversos ensaios clínicos mostraram uma proteção em crianças imunizadas com RTS,S, com proteção de cerca de 25 a 50% contra a malária no ano de imunização; entretanto, foram observados níveis mais baixos de proteção em crianças muito pequenas, em áreas de maior exposição à malária e por períodos mais longos de tempo.[A19,A21] Com base

nesses resultados, surgiu um novo conceito, que consiste na imunização sazonal contra malária, com administração de vacinas de ação curta durante a estação de alta transmissão da infecção.[16] Foi evitada a infecção humana controlada em todos os 9 (100%) voluntários adultos saudáveis e virgens de malária que, 10 semanas antes, foram imunizados com esporozoítos de *Plasmodium falciparum* atenuados por radiação e inoculados por mosquitos.[17] Outras abordagens em fase de estudo incluem vacinas que contêm antígenos da fase eritrocitária, hepática e sexuada.

## Medidas preventivas para viajantes para regiões endêmicas da malária

É importante que os viajantes não imunes (ver Capítulo 270) para áreas endêmicas sejam protegidos contra a malária potencialmente letal. Os viajantes devem diminuir a exposição aos mosquitos anofelinos que picam à noite com o uso de inseticidas e repelentes e devem dormir em quartos com telas nas janelas ou equipados com mosquiteiros impregnados de inseticida. O conselho padrão para viajantes para áreas endêmicas também consiste em usar doses baixas de medicamentos preventivos, selecionados com base no perfil de resistência da região específica. A cloroquina continua sendo recomendada em regiões endêmicas de malária na América Central e no Caribe. Para quase todas as outras áreas, os CDC recomendam o uso da combinação atovaquona-proguanil diariamente, mefloquina semanal ou doxiciclina diária; os detalhes da posologia variam, porém é importante continuar o tratamento após o retorno da viagem, de modo a eliminar os parasitas à medida que surgem do fígado (Tabela 324.3). A primaquina e a tafenoquina (aprovada pela FDA em 2018) oferecem esquemas alternativos de quimioprevenção. Para as áreas com alto risco de malária por *P. vivax*, algumas autoridades recomendam um ciclo completo de tratamento com primaquina após a viagem, de modo a eliminar o estágio hepático dormente. Em todas as quimioprofilaxias, é importante reconhecer que não há métodos para evitar os mosquitos nem esquemas farmacológicos que sejam totalmente protetores, de modo que é essencial considerar a possibilidade de malária como causa de febre em pessoas que retornam de viagens (ver Capítulo 270).

| Tabela 324.3 | Quimioprofilaxia da malária.* |
|---|---|
| **ÁREAS COM *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA** | |
| Combinação de atovaquona-proguanil | 1 comprimido (250 mg de atovaquona/100 mg de proguanil) por dia |
| Mefloquina | 250 mg por semana |
| Doxiciclina | 100 mg/dia |
| Primaquina† | 30 mg/dia durante a exposição (quimioprofilaxia) ou 30 mg/dia durante 14 dias (profilaxia terminal contra o *P. vivax* e o *P. ovale*) |
| Tafenoquina† | 200 mg/dia, durante 3 dias antes da viagem; em seguida, 200 mg por semana durante a viagem |
| **ÁREAS SEM *P. FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA** | |
| Fosfato de cloroquina | 500 mg por semana |

*As recomendações podem mudar com base nos padrões de resistência aos fármacos. Para mais detalhes e dosagem pediátrica, ver diretrizes dos Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov). Iniciar a mefloquina 1 a 2 semanas antes da viagem, e a doxiciclina, combinação de atovaquona-proguanil e primaquina, 2 dias antes; continuar a administração por 4 semanas após deixar a área endêmica (1 semana para combinação de atovaquona-proguanil e tafenoquina; 2 semanas para a primaquina). Todas as doses referem-se aos sais, a não ser que indicado. †Utilizar a primaquina somente após a demonstração de níveis normais de glicose-6-fosfato desidrogenase.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com malária causada por *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* geralmente respondem bem à cloroquina e apresentam uma recuperação sem complicações. A resistência à cloroquina está aumentando com o *P. vivax* em muitas áreas; as falhas do tratamento inicial habitualmente não são perigosas, porém devem ser seguidas de tratamento com outro esquema, como TCA, combinação de atovaquona-proguanil ou mefloquina. Em geral, os pacientes com malária por *P. falciparum* também respondem bem ao tratamento imediato, contanto que a doença não esteja em um estágio muito avançado na apresentação. A taxa de mortalidade em pacientes com malária por *P. falciparum* não complicada é de cerca de 0,1%. Os principais fatores que contribuem para a maioria das mortes por malária por *P. falciparum* provavelmente consistem em atraso entre o aparecimento dos sintomas e a apresentação para o tratamento definitivo e o uso de tratamentos subótimos. A apresentação do paciente com alto nível de parasitemia (> 200.000 parasitas/μℓ ou > 5% de parasitemia) ou com sinais de malária grave é preditiva de prognóstico sombrio. Todavia, com suporte agressivo, até mesmo indivíduos com doença grave frequentemente podem apresentar recuperações completas.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:215-228.

A2. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:229-241.

A3. Graves PM, Choi L, Gelband H, et al. Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD008152.

A4. Four Artemisinin-Based Combinations (4ABC) Study Group. A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med*. 2011;8:1-16.

A5. Yeka A, Kigozi R, Conrad MD, et al. Artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in Uganda: a randomized trial. *J Infect Dis*. 2016;213:1134-1142.

A6. Sirima SB, Ogutu B, Lusingu JPA, et al. Comparison of artesunate-mefloquine and artemether-lumefantrine fixed-dose combinations for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children younger than 5 years in sub-Saharan Africa: a randomised, multicentre, phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1123-1133.

A7. PREGACT study group. Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria. *N Engl J Med*. 2016;374:913-927.

A8. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD008492.

A9. Pryce J, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD006404.

A10. Toure OA, Valecha N, Tshefu AK, et al. A phase 3, double blind, randomized study of arterolane maleate-piperaquine phosphate vs artemether-lumefantrine for falciparum malaria in adolescent and adult patients in Asia and Africa. *Clin Infect Dis*. 2016;62:964-971.

A11. Laman M, Moore BR, Benjamin JM, et al. Artemisinin-naphthoquine versus artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Papua New Guinean children: an open-label randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11:1-18.

A12. Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:357-365.

A13. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647-1657.

A14. Esu E, Effa EE, Opie ON, et al. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010678.

A15. Kremsner PG, Adegnika AA, Hounkpatin AB, et al. Intramuscular artesunate for severe malaria in African children: a multicenter randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2016;13:1-22.

A16. Tiono AB, Ouedraogo A, Ouattara D, et al. Efficacy of Olyset Duo, a bednet containing pyriproxyfen and permethrin, versus a permethrin-only net against clinical malaria in an area with highly pyrethroid-resistant vectors in rural Burkina Faso: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:569-580.

A17. Protopopoff N, Mosha JF, Lukole E, et al. Effectiveness of long-lasting piperonyl butoxide-treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes: a cluster, randomised controlled, two-by-two factorial design trial. *Lancet*. 2018;391:1577-1588.

A18. Ouédraogo AL, Bastiaens GJ, Tiono AB, et al. Efficacy and safety of the mosquitocidal drug ivermectin to prevent malaria transmission after treatment: a double-blind, randomized, clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:357-365.

A19. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Four-year efficacy of RTS,S/AS01E and its interaction with malaria exposure. *N Engl J Med*. 2013;368:1111-1120.

A20. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;386:31-45.

A21. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. *N Engl J Med*. 2016;374:2519-2529.

[a]N.R.T.: No Brasil, a malária é endêmica nas florestas dos estados que compõem a Região Amazônica (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), onde há presença do mosquito *Anopheles*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet*. 2018;391:1608-1621.
2. Cowman AF, Healer J, Marapana D, et al. Malaria: biology and disease. *Cell*. 2016;167:610-624.
3. Karnad DR, Nor MBM, Richards GA, et al. Intensive care of severe malaria: report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2018;43:356-360.
4. World Health Organization. World Malaria Report 2018. Geneva, Switzerland: WHO; 2018.
5. Gething PW, Casey DC, Weiss DJ, et al. Mapping *Plasmodium falciparum* mortality in Africa between 1990 and 2015. *N Engl J Med*. 2016;375:2435-2445.
6. Newby G, Bennett A, Larson E, et al. The path to eradication: a progress report on the malaria-eliminating countries. *Lancet*. 2016;387:1775-1784.
7. Luzolo AL, Ngoyi DM. Cerebral malaria. *Brain Res Bull*. 2019;145:53-58.
8. Mukkala AN, Kwan J, Lau R, et al. An update on malaria rapid diagnostic tests. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-8.
9. Plewes K, Leopold SJ, Kingston HWF, et al. Malaria: what's new in the management of malaria? *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:39-60.

10. Rout S, Mahapatra RK. Plasmodium falciparum: multidrug resistance. *Chem Biol Drug Des*. 2019;93:737-759.
11. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
12. Dicko A, Brown JM, Diawara H, et al. Primaquine to reduce transmission of *Plasmodium falciparum* malaria in Mali: a single-blind, dose-ranging, adaptive randomized phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:674-684.
13. Haldar K, Bhattacharjee S, Safeukui I. Drug resistance in plasmodium. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:156-170.
14. Rolling T, Agbenyega T, Krishna S, et al. Delayed haemolysis after artesunate treatment of severe malaria—review of the literature and perspective. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:143-149.
15. Goodman CD, Siregar JE, Mollard V, et al. Parasites resistant to the antimalarial atovaquone fail to transmit by mosquitoes. *Science*. 2016;352:349-353.
16. Greenwood B, Dicko A, Sagara I, et al. Seasonal vaccination against malaria: a potential use for an imperfect malaria vaccine. *Malar J*. 2017;16:1-5.
17. Mordmüller B, Surat G, Lagler H, et al. Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine. *Nature*. 2017;542:445-449.

**Um jovem adulto norte-americano se consulta com você antes de viajar para o Quênia. Os esquemas apropriados para a prevenção da malária em viajantes de um país desenvolvido para áreas com malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina incluem:**

A. Combinação de atovaquona-proguanil, mefloquina ou artemisinina.

B. Combinação de atovaquona-proguanil, mefloquina ou doxiciclina.

C. Combinação de arteméter-lumefantrina, combinação de atovaquona-proguanil ou doxiciclina.

D. Quinino, artemisinina ou combinação de sulfadoxina-pirimetamina.

Concluir questão

**As razões para a propensão do *P. falciparum* a causar malária grave incluem todas as seguintes, exceto:**

A. Citoaderência dos eritrócitos infectados por *P. falciparum* ao endotélio vascular.

B. Infecção dos eritrócitos de todas as idades.

C. Alta prevalência de resistência aos agentes antimaláricos disponíveis.

D. Patogenicidade crescente com o aumento da idade do paciente.

Concluir questão

**A região com maior morbidade e mortalidade da malária no mundo é:**

- A. África.
- B. Sudeste Asiático.
- C. América do Sul.
- D. Oceania.
- E. Oriente Médio.

Concluir questão

**A região do mundo com parasitas da malária mais altamente resistentes é:**

- A. África.
- B. Sudeste Asiático.
- C. América do Sul.
- D. Oceania.
- E. Oriente Médio.

Concluir questão

**Uma criança de Gana é internada com febre, alteração da consciência, insuficiência renal aguda e parasitemia de 7% com *P. falciparum*. A malária grave deve ser tratada com:**

- A. Tratamento combinado à base de artemisinina por via oral.
- B. Combinação de atovaquona-proguanil ou mefloquina.
- C. Quinino ou quinidina.
- D. Artesunato intravenoso, quando disponível, e quinino ou quinidina intravenosa como suporte.

Concluir questão

# 325 TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA (DOENÇA DO SONO)

WILLIAM A. PETRI, JR.

## DEFINIÇÃO

A tripanossomíase africana humana, comumente conhecida como doença do sono, é uma doença parasitária transmitida por vetores para seres humanos e animais pela picada da mosca-tsé-tsé (do gênero *Glossina*). A infecção é causada por protozoários do gênero *Trypanosoma* e espécie *brucei*.[1] Nos seres humanos, existem duas formas da doença causadas por duas subespécies distintas, que são idênticas na sua morfologia, mas que diferem na sua localização geográfica e apresentação clínica. *Trypanosoma brucei gambiense* é normalmente encontrado na África Ocidental e na África Central, enquanto o *Trypanosoma brucei rhodesiense* ocorre na África Oriental. *Trypanosoma b. gambiense* apresenta uma evolução mais crônica, enquanto *T. b. rhodesiense* causa doença de evolução mais rápida; ambos apresentam estágios avançados, caracterizados por meningoencefalite, resultando em coma e morte se o paciente não for tratado. Existe uma terceira subespécie, *T. brucei*, que provoca uma infecção crônica no gado, denominada nagana; entretanto, os seres humanos não são suscetíveis a esse parasita. A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é discutida no Capítulo 326.

### O patógeno

O parasita, por ser um micróbio extracelular, precisa escapar da eliminação imune para estabelecer uma infecção persistente. A superfície do tripanossoma é recoberta por uma densa camada homogênea de glicoproteínas de superfície variantes (VSG, *variant surface glycoproteins*), que são imunodominantes. Cada tripanossoma expressa apenas uma VSG de cada vez, porém apresenta mais de 1.000 cópias silenciosas diferentes do gene VSG, e a mudança para uma nova VSG ocorre em uma frequência de cerca de $1 \times 10^{-6}$ parasitas. Por conseguinte, os tripanossomas que expressam determinada VSG serão finalmente eliminados pela resposta dos anticorpos do hospedeiro, porém qualquer tripanossoma que tenha efetuado uma mudança para uma nova VSG escapará da eliminação imune, resultando em novo pico de parasitemia. A recombinação entre os alelos de VSG assegura um repertório praticamente ilimitado de novas VSG; assim, a erradicação do parasita mediada por anticorpos é impossível.

## EPIDEMIOLOGIA

A tripanossomíase africana humana é, hoje, um problema relativamente menor do que no século passado, em parte pelas epidemias cíclicas que ocorriam no passado, bem como pelos recentes aumentos nos esforços da saúde pública para o controle da doença do sono.[2] Entretanto, continua sendo uma ameaça iminente para 60 milhões de pessoas que vivem em áreas infestadas pela mosca-tsé-tsé, segundo estimativas, nos 36 países da África Subsaariana e provoca morbidade significativa, sendo responsável por 1,5 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade em toda a África.[3]

A primeira epidemia ocorreu na bacia do Congo e em Uganda, entre 1896 e 1906, impulsionada, em parte, por desastres naturais que dizimaram populações de animais domésticos e por secas regionais, bem como por mudanças na distribuição da população influenciadas pelo colonialismo. A segunda epidemia ocorreu em numerosos países endêmicos, na década de 1920; o controle foi obtido após grandes esforços envidados para rastrear sistematicamente e tratar indivíduos, seguidos de extensos programas de controle de vetores, incluindo desmatamento e pulverização de inseticidas. Esses atos quase tiveram sucesso em deter a transmissão na década de 1960; entretanto, a independência de muitas nações africanas aproximadamente nessa época dificultou a sustentabilidade dos programas de prevenção e de controle. A incidência começou a aumentar na década de 1970 e

alcançou o seu auge na década seguinte, levando à terceira epidemia do século XX. Entretanto, nos últimos 15 anos, o aumento do acesso das populações de risco ao diagnóstico e ao tratamento levou a uma redução de 68% na incidência de casos notificados.

Apesar do aumento dos esforços de vigilância nesses últimos 15 anos, ainda existem áreas de risco que carecem de programas ativos de monitoramento, e acredita-se que muitas pessoas morram de tripanossomíase africana humana sem diagnóstico acurado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou uma incidência anual de 12.000 casos em 2007, o que representa uma redução drástica em comparação com a incidência estimada de 300.000 casos da década anterior. Estima-se que 300.000 a 500.000 pessoas sejam infectadas, contribuindo para cerca de 100.000 mortes a cada ano. Mais de 90% dos casos notificados são decorrentes de *T. b. gambiense*, a maioria na República Democrática do Congo.

A distribuição geográfica inclui áreas onde o vetor, o parasita, os hospedeiros reservatórios e os hospedeiros humanos coabitam (Figura 325.1). Em geral, incluem áreas focais do continente africano dentro de 15° de latitude norte e 15° de latitude sul, com predileção por áreas rurais. Os seres humanos que correm maior risco de infecção são aqueles que dependem da pecuária, agricultura, pesca e caça para a sua subsistência. Com frequência, a doença concentra-se em focos de áreas rurais, com impacto socioeconômico significativo sobre as aldeias afetadas. Com poucas exceções, essa infecção nunca é encontrada em áreas urbanas. Houve menos de 50 casos notificados anualmente fora da África, representando, habitualmente, o resultado de viagens de norte-americanos ou de europeus para reservas de caça africanas.

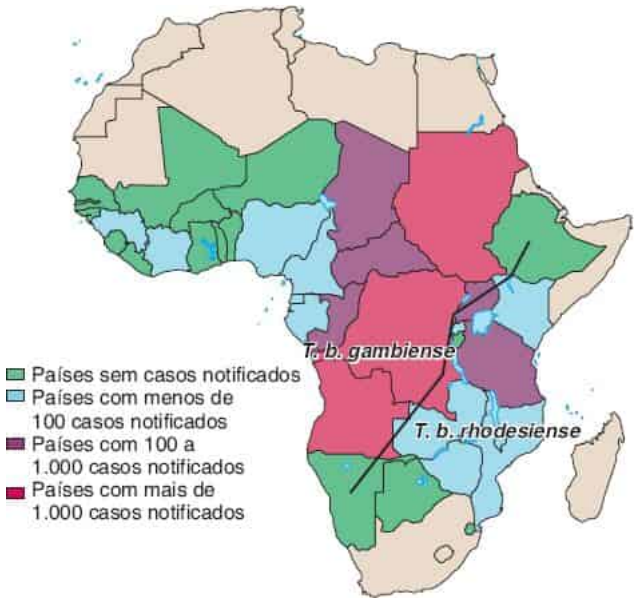


**FIGURA 325.1 Mapa da tripanossomíase africana humana.** Esses 36 países da África Subsaariana são considerados endêmicos para a tripanossomíase africana humana. As *áreas sombreadas* representam a incidência relatada no período de 1997 a 2006. A *linha preta* representa aproximadamente a linha divisória entre os dois parasitas, embora possa ocorrer alguma sobreposição.

O *T. b. gambiense* é transmitido pela mosca-tsé-tsé do grupo *Glossina palpalis*, cuja sequência do genoma foi relatada. Normalmente, as moscas-tsé-tsé são encontradas ao longo das margens dos rios, entre áreas arborizadas nas regiões mais tropicais da África Central e África Ocidental. Os reservatórios de *T. b. gambiense* e o foco das campanhas de saúde pública são principalmente os seres humanos. Em consequência, a doença por *T. b. gambiense* geralmente não é considerada zoonótica; o papel do reservatório animal para esse parasita permanece indeterminado, embora infecções naturais tenham sido descritas em animais domésticos, como cães, ovinos, gado e suínos.

*Trypanosoma b. rhodesiense* é transmitido por moscas-tsé-tsé pertencentes ao grupo *Glossina morsitans*, que são comumente encontrados entre áreas de bosques e savana da África Oriental e África Central. A doença por *T.*

*b. rhodesiense* é zoonótica, em que numerosas espécies de animais selvagens e domésticos atuam como reservatórios. Nessa infecção, o reservatório animal desempenha uma importante função no ciclo, sustentando a transmissão do parasita e as infecções humanas. As espécies domésticas, em particular o gado, têm o potencial de desencadear surtos e, de maneira não surpreendente, têm servido como foco de campanhas de prevenção bem-sucedidas.

## BIOPATOLOGIA

Após a picada de uma mosca-tsé-tsé carregando tripomastigotas metacíclicos, pode haver formação de uma reação (cancro) no local de inoculação. Esse sintoma é observado na infecção por *T. b. rhodesiense* e ocorre, com mais frequência, em viajantes, porém raramente aparece na infecção causada por *T. b. gambiense.* Subsequentemente, os parasitas disseminam-se pelos sistemas sanguíneo e linfático, uma fase considerada como estágio I da doença. A propagação dos parasitas no sistema nervoso central (SNC) define o estágio II da doença, que é invariavelmente fatal se ela não for tratada. O parasita parece permanecer extracelular durante toda a evolução da infecção.

Ocorrem picos e ondas de parasitemia durante o estágio I da doença, resultando no sintoma clássico de febre intermitente. Esses surtos de febre correspondem a uma resposta inflamatória do tipo 1 (ver Capítulo 42), em que macrófagos classicamente ativados produzem níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF) e óxido nítrico. Isso ajuda no controle da parasitemia, mas também contribui para o dano aos tecidos. Subsequentemente, podem ocorrer respostas inflamatórias do tipo 2, com alta produção de interleucina-10, o que limita a produção de TNF e de óxido nítrico após controle da parasitemia inicial. As respostas dos anticorpos são dirigidas contra as VSG e outros antígenos dos tripanossomas (p. ex., antígenos de parasitas lisados), porém há também produção de autoanticorpos. Os episódios febris generalizados são observados juntamente com linfadenopatia e inflamação do miocárdio e pericárdio. Normalmente, o comprometimento cardíaco é mais grave na infecção por *T. b. rhodesiense.* Além disso, podem-se observar anemia, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada e doença renal.

No estágio II da doença, os parasitas atravessam a barreira hematencefálica e invadem o SNC. Há desenvolvimento de meningoencefalite aguda, com infiltração do encéfalo por uma variedade de células inflamatórias, incluindo macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células de Mott (plasmócitos com inclusões citoplasmáticas esféricas compostas de imunoglobulina) e células morulares (células plasmocitoides com vesículas hialinas transparentes no citoplasma). Essas células inflamatórias são encontradas nas meninges, que sofrem espessamento, bem como nos espaços perivasculares e no neurópilo. Com frequência, observa-se a presença de edema, hemorragia e lesões granulomatosas; além disso, podem ocorrer trombose e degeneração neuronal.

A resistência genética à tripanossomíase africana deve-se a um polimorfismo comum (em indivíduos de ascendência africana) no gene $APOL_1$, um componente de lipoproteína de alta densidade. Esse produto gênico medeia a resistência do soro ao parasita. Uma consequência adversa desse polimorfismo é que os indivíduos com duas cópias do alelo variante (15% dos afro-americanos) correm risco aumentado de doença renal crônica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da tripanossomíase africana humana diferem com base no organismo infectante. *Trypanosoma b. gambiense* provoca mais uma doença crônica, com duração média estimada de 3 anos, enquanto a infecção por *T. b. rhodesiense* progride muito mais rapidamente, levando ao coma e à morte em questão de semanas a meses. Entretanto, a infecção por *T. b. gambiense* também é conhecida por causar um rápido declínio. Existem outras semelhanças, incluindo um estágio hemolinfático inicial (estágio I) e um estágio tardio, caracterizado por doença proeminente do SNC, incluindo meningoencefalite (estágio II).[4]

### Doença do sono da África Ocidental

A infecção começa após a picada de uma mosca infectada por *T. b. gambiense.* No local da inoculação, pode se desenvolver um cancro tripanossomal doloroso, endurecido e eritematoso 1 a 2 semanas após a picada, com resolução espontânea depois de várias semanas. Em certas ocasiões, o cancro pode ulcerar. Entretanto, essas características são raramente observadas no momento da apresentação clínica e, algumas vezes, a sua ocorrência é desconhecida na anamnese; por conseguinte, muitos indivíduos desenvolvem doença disseminada sem o reconhecimento da infecção localizada.

O estágio hemolinfático, quando os parasitas se disseminam por todo o corpo, pode se manifestar clinicamente apenas várias semanas ou meses após a picada inicial. Os sintomas típicos consistem em picos febris intermitentes, acompanhados, em certas ocasiões, por cefaleias e mal-estar. Essas características podem persistir por semanas ou meses, em virtude da natureza cíclica da parasitemia e da produção de anticorpos contra os vários antígenos expressos sequencialmente pelo parasita.

A linfadenopatia (ver Capítulo 159) é um achado comum na doença do sono da África Ocidental. Embora possa ocorrer linfadenopatia regional após a picada inicial, a linfadenopatia generalizada na cabeça e no pescoço frequentemente é observada quando a doença crônica se desenvolve. O achado clássico consiste em aumento dos linfonodos no trígono cervical posterior, comumente conhecido como sinal de Winterbottom; entretanto, outros linfonodos cervicais e supraclaviculares também podem ser acometidos. Os linfonodos afetados são distintos, móveis, elásticos, porém não hipersensíveis à palpação; com o passar do tempo, podem tornar-se mais endurecidos em razão da fibrose.

Outros sintomas relatados incluem prurido, ocasionalmente acompanhado de exantema, artralgias e edema periarticular, bem como edema transitório das extremidades e da face. Os sintomas menos comuns incluem características compatíveis com disfunção neuroendócrina, como perda de libido e impotência, amenorreia e infertilidade, alopecia e ginecomastia. Os sinais da doença incluem hepatomegalia e esplenomegalia; disfunção cardíaca, incluindo taquicardia; anormalidades eletrocardiográficas, como prolongamento do intervalo QTc e alterações de repolarização; e, com menos frequência, pericardite ou miocardite. Podem ocorrer anemia hemolítica e alterações nos resultados das provas de função hepática.

Meses ou até mesmo anos após a infecção inicial, observa-se o desenvolvimento da doença no estágio II, caracterizada por cefaleias, sonolência diurna e alterações neuropsiquiátricas. As alterações comportamentais, como irritabilidade, confusão, incapacidade de concentração e cansaço, estão entre os primeiros sinais de doença do SNC; foi também descrita a ocorrência de psicose. Os achados neurológicos são numerosos e incluem uma variedade de distúrbios motores e sensitivos, como achados extrapiramidais, disestesias e comprometimento visual. Esses sintomas deram à infecção o seu nome comum de doença do sono; manifestam-se por sonolência diurna e irritabilidade noturna. A doença no estágio avançado caracteriza-se por edema cerebral e meningoencefalite. Progressivamente, a perda da função neurológica pode levar à paralisia, e muitos indivíduos podem sucumbir à pneumonia por aspiração ou à desnutrição; de outro modo, o coma leva à morte na ausência de tratamento.

### Doença do sono da África Oriental

Em comparação com a doença do sono gambiense, a doença do sono da África Oriental é mais rapidamente progressiva. A picada infecciosa está associada, com mais frequência, ao desenvolvimento de um cancro, embora alguns estudos relatem a presença em apenas 20% dos pacientes. É necessário um período de incubação de vários dias a semanas de duração antes que os sintomas se manifestem. Os sintomas iniciais incluem febre intermitente alta, que pode se assemelhar àquelas observada na malária. A linfadenopatia não é tão comum com esse organismo infectante, e normalmente o sinal de Winterbottom está ausente. As alterações cutâneas são mais proeminentes, e os exantemas no estágio inicial da infecção são particularmente comuns em expatriados com infecção. Além disso, as manifestações cardíacas são mais comuns e clinicamente relevantes; foi documentada a ocorrência de taquicardia, arritmias, miocardite e insuficiência cardíaca congestiva, que podem ser graves o suficiente para causar morte antes do desenvolvimento de doença grave do SNC. A doença do SNC assemelha-se àquela da doença do sono da África Ocidental, porém o início é mais precoce, e a taxa de deterioração é mais rápida. As anormalidades hematológicas consistem em anemia,[5] trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. Sem tratamento, pode ocorrer morte depois de semanas ou meses.

## DIAGNÓSTICO

Os indícios epidemiológicos e os achados clínicos podem, juntos, sugerir o diagnóstico de tripanossomíase africana humana, porém o diagnóstico definitivo depende da demonstração do parasita. No estágio inicial da doença, a microscopia óptica e a coloração de Giemsa podem ser utilizadas para visualizar os parasitas altamente móveis em amostras frescas de líquido obtido de cancros ou de aspirados de linfonodos. Os esfregaços de sangue periférico, incluindo esfregaços espessos e finos e aspirados de medula óssea corados pelo método de Giemsa, têm sido bem-sucedidos. Os esfregaços de sangue demonstram maior sensibilidade quando realizados na doença em

estágio I, quando a parasitemia é elevada (Figura 325.2); o limiar para a visualização de parasitas no esfregaço espesso é de aproximadamente 5.000 parasitas/mℓ. O desempenho é superior na infecção por *T. b. rhodesiense*, em virtude da maior carga de parasitas. Se o exame do esfregaço inicial for negativo, devem-se efetuar exames subsequentes. As técnicas de concentração, incluindo exame do creme leucocitário, devem ser utilizadas quando tecnicamente viáveis. A cultura de qualquer um desses líquidos pode ter maior sensibilidade do que as preparações em esfregaços.

O líquido cerebrospinal (LCS) também precisa ser analisado para determinar o tratamento mais apropriado. As anormalidades do LCS frequentemente começam com aumento das contagens de células e progridem para elevação da pressão de abertura e dos níveis de proteína total, com aumento da imunoglobulina M (IgM) policlonal. A doença em estágio II é definida pela presença de mais de 5 leucócitos/μℓ, presença de tripanossomas e nível elevado de proteína total (> 370 mg/ℓ) no LCS. Métodos diagnósticos mais recentes, incluindo a análise do LCS pela reação em cadeia da polimerase e teste de aglutinação em látex para IgM do LCS, são promissores, porém exigem validação para determinar os resultados após tratamento de pacientes com resultados positivos.

A alocação de recursos para esta doença tropical negligenciada nesses últimos anos possibilitou um progresso lento, porém empolgante no campo do diagnóstico da tripanossomíase africana humana. Os genomas das espécies de *T. brucei* foram mapeados, e foram desenvolvidos ensaios moleculares para conseguir distinguir espécies causadoras de tripanossomíase africana humana com um único teste de reação em cadeia da polimerase. Foram desenvolvidos novos usos da espectrometria de massa, que utilizam a análise da assinatura proteômica para identificar impressões (*fingerprints*) específicas da tripanossomíase africana humana no hospedeiro.

**FIGURA 325.2** ***Trypanosoma rhodesiense* no sangue periférico.** O parasita apresenta um núcleo, um cinetoplasto posterior, membrana ondulante e flagelo (1.500×).

Em contraste com esses métodos altamente técnicos e de alto custo, outros testes apropriados para o campo estão sendo validados, incluindo o teste dot-ELISA, que seria capaz de fornecer informações sobre o estágio da doença. Há também testes sorológicos para o diagnóstico da infecção por *T. b. gambiense.* O teste de aglutinação em cartão para tripanossomíase por *T. b. gambiense* (CATT) é comumente utilizado por programas de rastreamento; a sensibilidade varia de 87 a 98%, dependendo da população em estudo, e a sua especificidade pode alcançar 95%. Não se dispõe de testes sorológicos para a infecção por *T. b. rhodesiense.* Os testes sorológicos rápidos para a infecção por *T. b. gambiense* incluem o Sero-Strip para tripanossomíase africana humana (que utiliza um método de tira) e o teste Sero + K SeT para tripanossomíase africana humana (que utiliza um dispositivo de fluxo lateral) para teste em amostra de sangue ou de plasma, respectivamente. Os Collaborating Centres da OMS para a tripanossomíase africana humana são importantes recursos para exames diagnósticos clínicos.

## TRATAMENTO

Há um número muito pequeno de fármacos disponíveis para o tratamento da tripanossomíase africana humana, e aqueles comumente utilizados são muito tóxicos (Tabela 325.1). O tratamento depende do organismo infectante e do estágio da doença. A distribuição dos medicamentos é feita pela OMS em Genebra. Na doença em estágio I com infecção por *T. b. gambiense*, a pentamidina é o fármaco preferencial.[A1] O esquema padrão consiste na administração parenteral diária durante 1 semana; todavia, estudos estão sendo conduzidos para determinar a eficácia da redução do tratamento para 3 doses.

A suramina também é utilizada na doença em estágio I com infecção por *T. b. rhodesiense*. Esse medicamento é difícil de misturar e administrar. A suramina precisa ser administrado em uma infusão intravenosa lenta periodicamente, durante 3 semanas. Embora a anafilaxia seja rara (cerca de 1 em 20.000 pacientes), recomenda-se uma dose de teste antes de se iniciar o tratamento completo. Vários efeitos colaterais exigem monitoramento rigoroso, sendo a nefrotoxicidade o mais importante. Recomenda-se a realização de exame de urina antes de cada dose, e o fármaco deve ser interrompido se a proteinúria persistir e se forem observados cilindros no sedimento urinário.

A combinação de nifurtimox e eflornitina constitui o tratamento de primeira escolha da doença em estágio II por *T. b. gambiense*.[A2] O nifurtimox é administrado por via oral, enquanto a eflornitina exige administração intravenosa frequente. O melarsoprol continua sendo o único agente disponível para o tratamento da infecção pelo *T. b. rhodesiense* no estágio II. Trata-se de um medicamento altamente efetivo, porém extremamente tóxico utilizado na doença em estágio II causada por qualquer organismo. Os efeitos colaterais são numerosos, porém o mais importante é a encefalopatia potencialmente fatal, que pode se desenvolver em decorrência do arsênio (altamente fatal) ou como reação inflamatória. O uso concomitante de esteroides é útil para reduzir o risco de encefalopatia e morte, sem comprometer a eficácia do melarsoprol. O aumento gradual no primeiro ciclo de tratamento, entre 2 e 3,6 mg/kg em doses fracionadas, 3 vezes/dia, durante 3 dias, também demonstrou reduzir os riscos de encefalopatia. A resistência ao melarsoprol é disseminada. O mecanismo de resistência a esse fármaco tem sido atribuído a mutações que afetam uma aquagliceroporina (AQP2), um transportador de solutos e fármacos do parasita.[6]

A tafenoquina, que é um agente antimalárico oral pertencente à família da 8-aminoquinolina, tem atividade *in vitro* contra *T. brucei*. No momento, não se sabe se esse medicamento será uma alternativa clinicamente útil.[7] Outra alternativa possível e recente, a pafuramidina oral (100 mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias), pode proporcionar uma taxa de cura global de cerca de 90% em 12 meses, porém o seu uso foi interrompido em virtude da sua toxicidade renal tardia.

Há poucas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do estágio avançado da tripanossomíase africana. Entretanto, o fexinidazol oral,[8] administrado 1 vez/dia, demonstrou ser efetivo e seguro no tratamento da infecção por *T. b. gambiense*, em comparação com a terapia combinada com nifurtimox e eflornitina na infecção de estágio avançado.[A3]

## PREVENÇÃO

Até o momento, não existe nenhuma vacina contra a tripanossomíase africana humana. As bases da prevenção incluem a busca de casos ativos com tratamento precoce e controle dos vetores.[9] Em virtude da natureza de cada infecção, a vigilância dos casos ativos é mais apropriada para a infecção por *T. b. gambiense*, porém o controle dos vetores é mais efetivo para a prevenção da infecção por *T. b. rhodesiense*. O objetivo do achado de casos ativos é identificar indivíduos infectados que ainda podem estar no estágio assintomático ou inicial. Essa abordagem, que é mais adequada para a doença causada por *T. b. gambiense*, normalmente consiste em exame de rastreamento para linfadenopatia, seguido de teste CATT. Se os resultados de ambos forem positivos, o paciente deve ser submetido a uma avaliação mais detalhada, com aspirado de linfonodos e exames de sangue. Se for constatada a presença de tripanossomas, o paciente deve ser tratado. As medidas de controle de vetores incluem pega-moscas e telas impregnadas de inseticidas; as armadilhas são facilmente mantidas pelos habitantes, porém as telas necessitam de retratamento regular, e, portanto, a sua manutenção é mais trabalhosa e mais cara. A pulverização em massa, outrora considerada um método bem-sucedido até a década de 1960, não é mais praticada. Entretanto, se uma epidemia ocorrer, a pulverização do solo ou aérea, combinada com a interferência no hábitat do animal reservatório, pode constituir o método mais efetivo para obter um rápido controle dos vetores.

**Tabela 325.1** Medicamentos utilizados no tratamento da tripanossomíase africana humana.

| MEDICAMENTO | CLASSE | ESTÁGIO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE EM ADULTOS | EFEITOS ADVERSOS |
|---|---|---|---|---|---|
| ***TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE*** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Pentamidina | Diamidina aromática | I | IM ou IV | 4 mg/kg/dia, durante 7 dias | Dor, sintoma hipoglicem hiperglicen anormalida eletrolítica leucopenia trombocito |
| Eflornitina | Inibidor da ornitina carboxilase | II | IV | 100 mg/kg a cada 6 h, durante 14 dias | Sintomas GI, toxicidade medula ós crises convulsiva |
| Eflornitina mais nifurtimox | | | | Nifurtimox, 15 mg/kg/dia VO, em 3 doses × 10 dias; eflornitina, 400 mg/kg/dia IV, em duas infusões de 2 h (cada dose diluída em 250 ml de água para injeção), × 7 dias | |
| ***TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE*** | | | | | |
| Suramina | Naftilamina polissulfonada derivada da ureia | I | IV | 1 g IV nos dias 1, 3, 7, 14, 21 (após uma dose de teste de 100 a 200 mg) | Anafilaxia, nefrotoxici febre, exantema, prurido, artralgias, neuropatia periférica reversível toxicidade medula ós |
| Melarsoprol | Arsenical trivalente | II | IV | 1,2 mg/kg a cada 8 h, por 3 dias consecutivos a cada semana, durante 3 semanas (dose diária | Síndromes encefalopá neuropatia periférica, paralisia, arritmias cardíacas, sintomas G exantema, |

| | | |
|---|---|---|
| | máxima de 180 mg) | prurido, trombofleb |

GI = gastrintestinal; IM, via intramuscular; IV, via intravenosa.

Os viajantes para áreas endêmicas devem estar cientes dessa doença e devem seguir medidas básicas de proteção. É necessário usar roupas protetoras de peso pelo menos médio; as cores neutras são mais efetivas, visto que as moscas são atraídas por cores brilhantes e escuras. As moscas-tsé-tsé são atraídas por veículos em movimento, porém descansam na sombra ou em arbustos. Embora o uso de repelente de insetos seja prudente para outras doenças transmitidas por vetores que podem ser endêmicas nessas áreas, não foi comprovado que ele reduza substancialmente o risco de picadas de mosca-tsé-tsé. Não existe nenhuma quimioprofilaxia recomendada para os viajantes.

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Pohlig G, Bernhard SC, Blum J, et al. Efficacy and safety of pafuramidine versus pentamidine maleate for treatment of first stage sleeping sickness in a randomized, comparator-controlled, international Phase 3 clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:1-17.

A2. Kansiime F, Adibaku S, Wamboga C, et al. A multicentre, randomised, non-inferiority clinical trial comparing a nifurtimox-eflornithine combination to standard eflornithine monotherapy for late stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis in Uganda. *Parasit Vectors*. 2018;11:1-11.

A3. Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, et al. Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanasome brucci gambiense* trypanasomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:144-154.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, Priotto G. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2017;390:2397-2409.
2. Aksoy S, Buscher P, Lehane M, et al. Human African trypanosomiasis control: achievements and challenges. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-6.
3. Bottieau E, Clerinx J. Human African trypanosomiasis: progress and stagnation. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:61-77.
4. Mogk S, Bosselmann CM, Mudogo CN, et al. African trypanosomes and brain infection—an unsolved question. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2017;92:1675-1687.
5. Stijlemans B, De Baetselier P, Magez A, et al. African trypanosomias—associated anemia: the contribution of the interplay between parasites and the mononuclear phagocyte system. *Front Immunol*. 2018;9:1-15.
6. Fairlamb AH, Horn D. Melarsoprol resistance in African trypanosomiasis. *Trends Parasitol*. 2018;34:481-492.
7. Carvalho L, Martinez-Garcia M, Perez-Victoria I, et al. The oral antimalarial drug tafenoquine shows activity against *Trypanosoma brucei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59: 6151-6160.
8. Scarim CB, Jornada DH, Machado MGM, et al. Thiazole, thio and semicarbazone derivatives against tropical infective diseases: Chagas disease, human African trypanosomiasis (HAT), leishmaniasis, and malaria. *Eur J Med Chem*. 2019;162:378-395.
9. Keating J, Yukich JO, Sutherland CS, et al. Human African trypanosomiasis prevention, treatment and control costs: a systematic review. *Acta Trop*. 2015;150:4-13.


**Os fatores de risco para a doença do sono incluem qual(is) dos seguintes?**

- A. Picada pela mosca-tsé-tsé.
- B. Residência em áreas urbanas do norte da África.
- C. Áreas rurais da África Subsaariana.
- D. A e C.
- E. A e B.

Concluir questão

**A apresentação clínica da doença do sono inclui qual(is) das seguintes características?**

- A. Cancro no local da picada.
- B. Febre e cefaleia.
- C. Linfadenopatia.
- D. A e C.
- E. A, B e C.

Concluir questão

**O(s) exame(s) diagnóstico(s) para a doença do sono é(são):**

- A. Visualização do parasita no cancro, em linfonodos ou no sangue.
- B. Reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido cerebrospinal.
- C. Sorologia.
- D. A e C.
- E. A, B e C.

Concluir questão

**Qual dos seguintes fármacos é utilizado no tratamento de pacientes com doença do sono em estágio I causada por *T. b. gambiense*?**

- A. Pentamidina.

- B. Melarsoprol.
- C. Eflornitina.
- D. A e B.
- E. A, B e C.

Concluir questão

**A doença do sono da África Oriental:**

- A. É mais rapidamente progressiva do que a da África Ocidental.
- B. Caracteriza-se por febre alta.
- C. Está comumente associada a linfadenopatia.
- D. A e B.
- E. A, B e C.

Concluir questão

326

# DOENÇA DE CHAGAS

LOUIS V. KIRCHHOFF

## DEFINIÇÃO

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*. Os termos *doença de Chagas*, *tripanossomíase americana* e *infecção por T. cruzi* são sinônimos.

### O patógeno

Várias dezenas de espécies estão incluídas no gênero *Trypanosoma*, porém apenas o tripanossoma africano *Trypanosoma brucei* (com as subespécies *T. b. gambiense*[África Ocidental] e *T. b. rhodesiense*[África Oriental]) (ver Capítulo 325) e o tripanossoma americano *T. cruzi* causam doença em seres humanos. Muitas espécies de insetos triatomíneos, também denominados *barbeiros*, atuam como vetores para o *T. cruzi*, e muitas espécies de mamíferos domésticos e selvagens, bem como os seres humanos, estão envolvidos no complexo ciclo biológico desse microrganismo fascinante. Os vetores são infectados pela ingestão de sangue de mamíferos que apresentam parasitas em sua corrente sanguínea. Em seguida, os parasitas multiplicam-se no intestino dos insetos e, por fim, são eliminados nas fezes do vetor. A transmissão para um novo hospedeiro mamífero ocorre quando as fezes do vetor carregadas de parasitas entram em contato com superfícies vulneráveis, como as mucosas da boca e do nariz, a conjuntiva ou soluções de continuidade da pele. Quando entram em contato com tecidos do novo hospedeiro, os parasitas penetram nas células locais e multiplicam-se intracelularmente; à medida que as células parasitadas sofrem ruptura, os parasitas são liberados no sistema linfático e na corrente sanguínea. Os microrganismos que estão na circulação entram em novas células situadas em locais distantes e, dessa maneira, mantêm um processo incessante de multiplicação assíncrona. O ciclo biológico completa-se quando os parasitas são carregados no sangue sugado pelos vetores. Além da transmissão por vetores, *T. cruzi* pode ser transmitido pelo sangue ou órgãos doados de pessoas infectadas, da mãe para o feto, pela ingestão de bebidas ou alimentos contaminados,[1] por pessoas infectadas em contatos sexuais[2] e em acidentes de laboratório.

## EPIDEMIOLOGIA

## Epizootiologia de *T. cruzi*

Os vetores triatomíneos que transmitem *T. cruzi* são encontrados nas Américas, desde o sul da Argentina até a metade do sul dos EUA. O parasita foi isolado de mais de 100 espécies de mamíferos domésticos e selvagens, dos quais a maior parte provavelmente adquiriu a infecção ao ingerir vetores infectados ou por meio de transmissão congênita. Os tatus, os roedores do gênero *Neotoma*, os guaxinins e os gambás são mamíferos selvagens reservatórios típicos, e estas e outras espécies que abrigam *T. cruzi* podem ser encontradas em grandes números no sul e sudoeste dos EUA.

Normalmente, os seres humanos adquirem a infecção por *T. cruzi*, que é duradoura, quando vivem em casas localizadas em áreas enzoóticas, onde o ciclo silvestre de transmissão é ativo. O processo começa quando espécies de vetores adaptadas a viver em habitações humanas estabelecem residência em nichos nas casas de madeira, de taipa e de pedra que são típicas em muitas regiões endêmicas. Esses vetores tornam-se domiciliares e, em seguida, ingerem sangue, principalmente à noite, dos seres humanos que ocupam as habitações que eles invadiram, bem como de animais domésticos que dormem no local, particularmente cães. Assim, a doença de Chagas é principalmente um problema de saúde pública entre pessoas pobres que vivem em áreas rurais.

## Epidemiologia da doença de Chagas nos países endêmicos

A doença de Chagas é uma zoonose endêmica no México e em todos os países das Américas Central e do Sul. Não é endêmica em nenhuma das ilhas do Caribe. Em 2014, a Organização Pan-Americana de Saúde estimou que, nos 21 países endêmicos, 6 milhões de pessoas apresentem infecção crônica por *T. cruzi*, 30.000 novos casos ocorram a cada ano e até 14.000 mortes sejam causadas anualmente pela doença de Chagas.[3] Desde 1991, um importante programa internacional de controle de vetores nos países do cone sul da América do Sul (Chile, Argentina, Paraguai, Brasil, Bolívia e Uruguai) obteve uma acentuada redução na transmissão vetorial de *T. cruzi* por meio de melhorias nas habitações, educação das pessoas com risco de adquirir a infecção e pulverização de inseticidas de efeito residual. As reduções substanciais nas taxas de prevalência em crianças em idade escolar e em doadores de sangue constituem uma evidência clara do sucesso do programa. O Uruguai, o Chile e o Brasil foram certificados como livres da transmissão vetorial em 1997, 1999 e 2006, respectivamente. Foi também obtida uma acentuada redução da transmissão na Argentina. Programas semelhantes foram iniciados na América Central e nos países andinos. Paralelamente aos programas de controle de vetores, foi implementado um rastreamento de doadores em quase toda a área endêmica, e, com a exceção notável do México, a transmissão de *T. cruzi* por transfusão foi, em grande parte, eliminada.

## Epidemiologia da doença de Chagas nos EUA

Conforme já assinalado, o ciclo silvestre de *T. cruzi* é observado em grande parte das regiões sul e sudoeste dos EUA, porém foram relatados apenas seis casos autóctones (doença transmitida a partir de um indivíduo e adquirida por outro indivíduo no mesmo local) de doença de Chagas aguda: três no Texas e três no Tennessee, em Louisiana e na Califórnia, respectivamente. Além disso, nos primeiros 4 anos de rastreamento de doadores de sangue, que iniciou em janeiro de 2007, durante os quais foram testados cerca de 29 milhões de unidades, foram identificados apenas 16 doadores infectados por *T. cruzi*, que parecem ter adquirido a infecção de forma autóctone. Nos últimos 30 anos ou mais, foram notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) menos de 30 casos de doença de Chagas aguda adquirida em laboratório ou importados. Apenas uma dessas últimas infecções ocorreu em um turista que retornou aos EUA, porém três casos foram relatados na Europa e um no Canadá. Por conseguinte, a doença de Chagas aguda é extremamente rara nos EUA, e não há indicação de que a sua incidência esteja aumentando.

Uma estimativa recente estabeleceu o número de pessoas infectadas por *T. cruzi* vivendo atualmente nos EUA em cerca de 240.000 a 300.000.[4] Vários estudos realizados antes do início do rastreamento de doadores de sangue, em 2007, identificaram pessoas infectadas por *T. cruzi* na população de doadores, e foram descritos nove casos de transmissão por transfusão nos EUA e no Canadá. Desde que o rastreamento foi iniciado em 2007, foram examinadas mais de 50 milhões de unidades, e mais de 3.000 doadores infectados por *T. cruzi* foram identificados e permanentemente excluídos da doação. A taxa confirmada de infecção por *T. cruzi* em doadores é de cerca de 1 em 13.300. Com a meta de reduzir o enorme custo do rastreamento universal (100 a 200 milhões de dólares por ano), foi implementado um protocolo de rastreamento seletivo aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), baseado em resultados negativos de testes anteriores.

Na Europa, a infecção é observada principalmente em imigrantes da América Latina para a Espanha, a Itália, a França, o Reino Unido e a Suíça. A soroprevalência geral entre esses imigrantes é de cerca de 4%, com soroprevalência de 18% entre imigrantes da Bolívia.[5] Nos EUA, o transplante de órgãos de três pessoas com infecção crônica por *T. cruzi* não diagnosticada resultou em doença de Chagas aguda em cinco receptores, um dos quais morreu da infecção. Até o momento, foram relatados dois casos de transmissão congênita de *T. cruzi*. Nos EUA, uma estimativa razoável do número de recém-nascidos anualmente com doença de Chagas congênita situa-se na faixa de 63 a 315. O fato de que a maioria dos lactentes com doença de Chagas congênita é assintomática e o baixo nível de conhecimento da doença de Chagas entre cuidadores provavelmente explicam a escassez de casos relatados.

## BIOPATOLOGIA

Na doença de Chagas aguda, pode aparecer uma lesão inflamatória, denominada chagoma, no local de entrada dos parasitas. As alterações histológicas locais consistem em parasitismo intracelular de músculos e de outros tecidos subcutâneos, infiltração

linfocitária, edema intersticial e hiperplasia dos linfonodos que drenam a área. Com a disseminação sistêmica dos parasitas através dos vasos linfáticos e da corrente sanguínea, os músculos, incluindo o miocárdio, são os tecidos mais intensamente parasitados, porém os microrganismos podem invadir praticamente qualquer tecido. Pode haver desenvolvimento de miocardite em associação a áreas focais de cardiomiócitos infectados, inflamação e necrose. Os pseudocistos característicos, observados em cortes de tecidos infectados por *T. cruzi*, consistem, na verdade, em células hospedeiras carregadas de formas do parasita em multiplicação (Figura 326.1). Em alguns pacientes, é possível observar parasitas no líquido cerebrospinal (LCS).

Em indivíduos com doença de Chagas crônica, o coração é o órgão mais comumente afetado. Os corações obtidos em necropsias de pacientes que morreram de miocardiopatia de Chagas habitualmente exibem uma aparência global que reflete aumento biventricular e adelgaçamento das paredes ventriculares (Figura 326.2). Com frequência, observam-se trombos murais, e um aneurisma apical do ventrículo esquerdo é típico em pacientes com doença avançada. Em nível celular, o processo subjacente a essas anormalidades patológicas macroscópicas consiste em inflamação crônica com infiltração de células mononucleares, fibrose intersticial difusa e atrofia das células miocárdicas. A inflamação crônica afeta o sistema de condução e também provoca uma variedade de distúrbios do ritmo, incluindo bradiarritmias e fibrilação atriais; contrações ventriculares prematuras; bloqueio de ramo, frequentemente do ramo direito; taquicardia ventricular; e bloqueio atrioventricular de terceiro grau. Os parasitas raramente são visualizados em tecidos infectados pelos métodos histológicos convencionais; entretanto, vários estudos que utilizaram ensaios da reação em cadeia da polimerase (PCR) constataram uma correlação entre a intensidade da inflamação e a presença de parasitas. As evidências acumuladas até o momento implicam a persistência dos parasitas e a consequente inflamação crônica nos tecidos afetados – em vez de mecanismos autoimunes – como base da patogenia em pacientes com infecção crônica por *T. cruzi*.

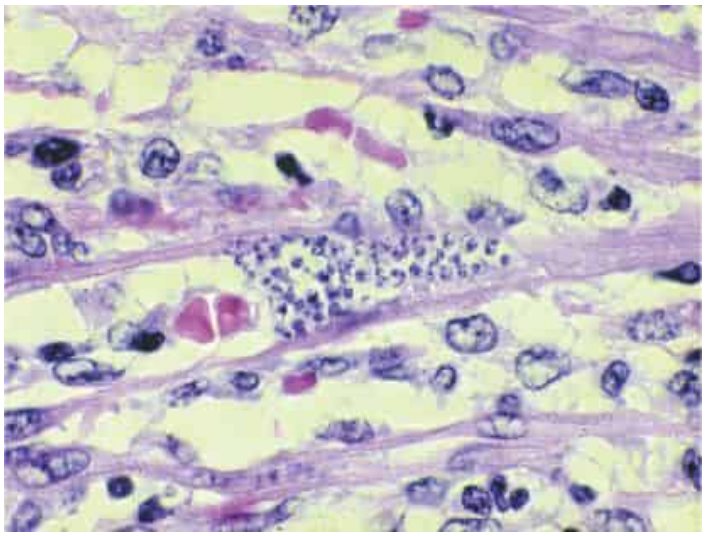

**FIGURA 326.1** ***Trypanosoma cruzi* no músculo cardíaco de uma criança que morreu de miocardite chagásica aguda.** Um miócito infectado contendo várias dezenas de amastigotas de *T. cruzi* encontra-se no centro do campo (coloração pela hematoxicilina e eosina, 900×).

A dilatação e a hipertrofia observadas ao exame macroscópico do esôfago ou do cólon de um paciente com doença de Chagas crônica do sistema digestório (megadoença) podem ser notáveis. São observadas lesões inflamatórias focais com infiltração linfocitária ao exame microscópico de tecidos afetados. Além disso, há uma redução do número de neurônios no plexo mioentérico, e verifica-se fibrose periganglionar e intraganglionar, com proliferação de células de Schwann e linfocitose. Na maioria dos pacientes, as consequências clínicas dessa denervação parassimpática limitam-se ao esôfago ou ao cólon (ou a ambos), porém os ureteres, a árvore biliar e outras vísceras ocas também podem ser afetadas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Doença de Chagas aguda

A doença de Chagas aguda é habitualmente uma doença de crianças, embora possa ocorrer em qualquer idade. Normalmente, os sintomas são leves e inespecíficos (Tabela 326.1).[6,7] Quando o parasita entra por uma solução de continuidade na pele ou no local de picada do vetor, conforme já assinalado, pode aparecer um chagoma com linfadenopatia local. O sinal de Romaña, o achado clássico na doença de Chagas aguda, consiste em edema indolor das pálpebras e dos tecidos perioculares e pode aparecer quando a conjuntiva for a porta de entrada dos parasitas. Esses sinais locais iniciais podem ser seguidos de febre, mal-estar, anorexia e edema da face e dos membros inferiores. Além disso, pode haver linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia. Pode-se observar o desenvolvimento de miocardite grave, e as mortes são causadas, em sua maioria, pela

insuficiência cardíaca congestiva resultante. A meningoencefalite constitui uma complicação rara. Em pacientes não tratados, ocorre resolução espontânea da doença aguda ao longo de um período de 6 a 8 semanas, à medida que o paciente passa para o estágio indeterminado da doença de Chagas, que se caracteriza por parasitemia subpatente, ausência de sinais e sintomas associados e anticorpos contra *T. cruzi* facilmente detectáveis.

**FIGURA 326.2 Radiografia de tórax de um paciente da Bolívia com infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*, distúrbios do ritmo e miocardiopatia.** Os fios do marca-passo podem ser observados na área do ventrículo esquerdo.

## Cardiopatia chagásica crônica

Apenas 10 a 30% dos indivíduos com infecção crônica pelo *T. cruzi* desenvolvem doença clinicamente manifesta. Com mais frequência, envolve distúrbios do ritmo ou miocardiopatia.[8] Os sintomas da doença de Chagas cardíaca podem surgir de modo insidioso ao longo de anos e, com frequência, décadas após a infecção inicial. Os achados clínicos refletem os distúrbios do ritmo, a insuficiência cardíaca congestiva e o tromboembolismo que caracterizam a doença. A tontura, a síncope e até mesmo as convulsões podem resultar de uma ampla variedade de arritmias. Com frequência, a miocardiopatia leva à insuficiência biventricular, e a insuficiência cardíaca direita pode predominar em pacientes com doença avançada. A doença de Chagas crônica constitui um fator de risco independente para o acidente vascular encefálico.

## Doença de Chagas gastrintestinal crônica (megadoença)

O esôfago e o cólon são os segmentos do sistema digestório mais comumente afetados em indivíduos com infecção crônica por *T. cruzi.* Em pacientes com megaesôfago, os sintomas assemelham-se aos da acalasia idiopática (ver Capítulo 129) e podem incluir tosse, disfagia, odinofagia e regurgitação. Em alguns pacientes com disfunção esofágica avançada, observa-se o desenvolvimento de hipersalivação e consequente hipertrofia das glândulas salivares. Pode ocorrer aspiração, particularmente durante o sono, e, em pacientes não tratados, é comum a ocorrência de episódios repetidos de pneumonite por aspiração. A perda de peso e até mesmo a caquexia em pacientes com megaesôfago grave podem se combinar com a pneumonite para causar a morte. Os pacientes com megacólon chagásico apresentam dor abdominal intermitente e constipação intestinal crônica e, nos casos avançados, podem decorrer várias semanas entre as evacuações. Raramente, a obstrução aguda, em certas ocasiões com vólvulo, pode levar à perfuração, sepse e morte.

## IMUNOSSUPRESSÃO E TRANSPLANTE EM PACIENTES INFECTADOS POR *T. CRUZI*

Quando indivíduos portadores crônicos de *T. cruzi* tornam-se imunossuprimidos, pode ocorrer reativação da infecção, algumas vezes com uma intensidade que é atípica da doença de Chagas aguda em pessoas imunocompetentes.[9] A incidência global de reativação em indivíduos imunossuprimidos que abrigam cronicamente o parasita não é conhecida. Foi relatada a ocorrência de reativação após transplante renal, e, em raros casos, foram envolvidos abscessos do sistema nervoso central e lesões cutâneas. A opinião consensual é a de que a doença de Chagas não deveria constituir uma contraindicação para o transplante de rim. Em pacientes infectados por *T. cruzi* que são submetidos ao procedimento, deve-se efetuar, entretanto, um monitoramento periódico à procura de sinais e sintomas de doença de Chagas aguda, incluindo uma cuidadosa avaliação neurológica, e devem-se realizar testes parasitológicos quando ocorrer doença aguda no pós-operatório.

**Tabela 326.1** Manifestações clínicas e diagnóstico da doença de Chagas.

| FASE OU FORMA | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | DIAGNÓSTICO | SUCESSO DO TRATAMENTO |
|---|---|---|---|
| Infecção aguda | Em geral, sintomas leves e inespecíficos | Preparação a fresco de sangue ou PCR | 80 a 100% |
| Infecção congênita | Assintomática ou sintomas leves e | Preparação a fresco de | 80 a 100% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | inespecíficos | sangue ou PCR | |
| Infecção crônica | Assintomática, sem alterações no ECG | Sorologia positiva | Pode diminuir a progressão para a miocardiopatia |
| Miocardiopatia | Arritmias, síncope, disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, anormalidades de condução ECG | Sorologia positiva | Benefício não estabelecido |
| Gastrintestinal | Dilatação do esôfago, do cólon ou de ambos | Sorologia positiva | Benefício não estabelecido |
| Reativação em hospedeiros imunossuprimidos | Miocardite aguda, abscessos do SNC, chagomas cutâneos | Preparação a fresco de sangue ou PCR | Supressão dos sintomas agudos e da parasitemia, porém o benefício a longo prazo não está claro |

SNC = sistema nervoso central; ECG = eletrocardiograma; PCR = reação em cadeia da polimerase. Adaptada de Bern C. Chagas disease. *N Engl J Med*. 2015;373:456-466.

A reativação da infecção por *T. cruzi* também pode ocorrer em indivíduos coinfectados pelo parasita e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Foram descritas dezenas desses pacientes. Em muitos desses casos, é notável observar o desenvolvimento de abscessos cerebrais por *T. cruzi*, que não ocorrem em pacientes imunocompetentes com doença de Chagas crônica. Foi demonstrado um aumento das cargas virais de HIV no contexto da doença de Chagas aguda reativada. Os cálculos baseados nos estudos epidemiológicos sobrepostos de infecções pelo HIV e por *T. cruzi* nos países endêmicos sugerem que a incidência de reativação desta última é baixa em indivíduos coinfectados.

## DIAGNÓSTICO

### Doença de Chagas aguda

A primeira etapa na consideração do diagnóstico de doença de Chagas aguda é estabelecer que o indivíduo corre risco de infecção por *T. cruzi*. Os fatores de risco consistem em residência recente ou transfusão de sangue em uma área endêmica, no caso de um recém-nascido, nascimento de uma mãe com risco associado à localização geográfica ou à transfusão de sangue, ou acidente laboratorial envolvendo o parasita. O diagnóstico definitivo da doença de Chagas aguda só pode ser estabelecido pela detecção dos parasitas. Os testes sorológicos para IgM específica de *T. cruzi* não são acurados o suficiente para justificar o seu uso. Em indivíduos imunocompetentes com suspeita da doença de Chagas aguda, a abordagem mais produtiva consiste no exame de preparações a fresco de sangue anticoagulado ou do creme leucocitário à procura de parasitas altamente móveis na corrente sanguínea. Eles também podem ser visualizados em esfregaços corados pelo método de Giemsa. Em pacientes imunocomprometidos infectados, os parasitas algumas vezes podem ser encontrados em outras amostras, como aspirados de linfonodos, amostras de biopsia de lesões cutâneas, medula óssea, tecido endomiocárdico, LCS e líquido pericárdico.

Quando esses métodos diretos não conseguem detectar os microrganismos em um indivíduo de risco, as amostras devem ser testadas com ensaio de PCR (ver adiante).[10] Os ensaios de PCR demonstraram ser mais sensíveis do que os métodos diretos descritos anteriormente para a detecção de *T. cruzi*. Outro método é a hemocultura ou a cultura de outras amostras em meio líquido especializado, porém a utilidade dessa abordagem é limitada pela sua baixa sensibilidade (50 a 70% para a hemocultura) e pelo fato de que as culturas levam, no mínimo, 2 semanas para se tornarem positivas. Nos recém-nascidos cujo sangue é negativo tanto no exame direto quanto no ensaio da PCR imediatamente após o nascimento, deve-se efetuar uma avaliação sorológica para a IgG específica de *T. cruzi* 6 a 9 meses mais tarde, quando os anticorpos maternos já terão desaparecido.

### Doença de Chagas crônica

A infecção crônica por *T. cruzi* é habitualmente diagnosticada pela detecção de anticorpos IgG, que se ligam especificamente aos antígenos do parasita, e, em quase todos os casos, não há necessidade de isolamento do microrganismo. Não há evidências confiáveis sobre a existência de "doença de Chagas crônica soronegativa". Atualmente, dispõe-se no comércio de mais de 30 testes sorológicos para o diagnóstico da doença de Chagas em países endêmicos, onde eles são amplamente utilizados para testar amostras clínicas e proceder ao rastreamento dos doadores de sangue. Embora esses testes tenham, em geral, uma alta sensibilidade e especificidade, ocorrem reações falso-positivas, normalmente com amostras de indivíduos que apresentam outras doenças infecciosas ou doenças autoimunes. A Organização Mundial da Saúde recomendou a realização do teste com dois ensaios baseados em diferentes formatos. Nos EUA, o sistema do teste ELISA *T. cruzi*

Ortho® (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) e o ensaio Abbott Prism® Chagas (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) foram aprovados pela FDA para rastreamento do sangue doado. O Abbott ESA Chagas e o Chagas RIPA foram liberados pela FDA para teste de confirmação de amostras de doadores que são positivas nos testes de rastreamento.

Em estudos realizados em seres humanos, a sensibilidade dos ensaios de PCR variou de 44,7 a 100%, sendo a maioria superior a 90%. Em geral, aceita-se que o nível de sensibilidade desses ensaios não é alto o suficiente para justificar o seu uso em testes de confirmação de amostras sorologicamente positivas de doadores. Por outro lado, os exames de PCR podem ser úteis em indivíduos com resultados sorológicos limítrofes, em pacientes com suspeita de doença de Chagas congênita ou aguda, nos quais os parasitas não são detectados ao exame microscópico, e em pacientes infectados que receberam tratamento específico. Em todas essas pessoas, em razão de problema de sensibilidade, apenas os resultados positivos de PCR podem ser considerados verdadeiramente indicativos do estado de infecção.

## TRATAMENTO

### Fármacos antiparasitários

Os dois fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Chagas (benznidazol e nifurtimox) são insatisfatórios, e a necessidade de um esquema farmacológico parasitologicamente curativo constitui o desafio atual mais importante na pesquisa da doença de Chagas (ver também Capítulo 323).[11] O benznidazol é considerado o fármaco preferencial pela maioria dos especialistas da América Latina.[12]

O benznidazol é um derivado do nitroimidazol. As taxas de cura são semelhantes ou, talvez, um pouco maiores do que as obtidas com o nifurtimox. Foi observada uma taxa de cura superior a 90% com o benznidazol em lactentes com infecção congênita. Os efeitos colaterais podem incluir exantema, neuropatia periférica e granulocitopenia. A dose oral recomendada de benznidazol é de 5 a 10 mg/kg/dia para as crianças e de 5 mg/kg/dia para os adultos, com duração de 60 dias em ambos os casos.[13]

O nifurtimox é um derivado do nitrofurano, que tem sido utilizado há mais de três décadas. O nifurtimox reduz os sintomas e as taxas de mortalidade em pacientes com doença de Chagas aguda, e cerca de 70% obtêm uma cura parasitológica. O nifurtimox também pode curar uma quantidade substancial de crianças no estágio indeterminado; todavia, infelizmente, as taxas de cura podem ser inferiores a 10% em adultos com infecção crônica por *T. cruzi* de longa duração. As desvantagens do nifurtimox incluem o seu longo ciclo de tratamento e, em certas ocasiões, efeitos colaterais incômodos, incluindo queixas GI, como anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso e dor abdominal.

Os pacientes tratados com esse fármaco também podem apresentar sintomas neurológicos, como insônia, inquietação, parestesias, espasmos, polineurite e até mesmo crises convulsivas. Nos adultos, a dose oral recomendada é de 8 a 10 mg/kg/dia. Nos adolescentes, a dose é de 12,5 a 15 mg/kg/dia, e, nas crianças de 1 a 10 anos, é de 15 a 20 mg/kg/dia. O nifurtimox deve ser administrado diariamente em quatro doses fracionadas, e o tratamento deve ser continuado por 90 a 120 dias. Nos EUA, o nifurtimox só pode ser obtido a partir do CDC Drug Service (404-639-3670).

Os especialistas estão de acordo com a indicação de tratamento para todos os pacientes com infecções agudas ou congênitas, bem como para crianças de até 18 anos com infecção crônica. Essa recomendação é apoiada por vários estudos que sugerem que a maioria desses pacientes parece obter uma cura parasitológica. Além disso, seria razoável tratar qualquer indivíduo a partir de 18 anos com infecção por *T. cruzi* adquirida nos últimos 17 anos. Há também um amplo consenso de que os indivíduos com infecção sintomática avançada por *T. cruzi* não devem receber nenhum tratamento específico. Portanto, o problema restante é saber se os adultos com infecções em estágio indeterminado de longa duração, que, de longe, constituem o maior grupo de pacientes infectados por *T. cruzi*, devem ser tratados. Esta é uma questão polêmica, visto que a carga de um ciclo completo de um medicamento pode ser substancial e que as taxas de cura parasitológica são muito baixas. Em pacientes assintomáticos, o benznidazol pode converter até 90% dos pacientes com PCR positiva que são capazes de tolerar o fármaco em negativos durante 1 ano;[A1,A2] entretanto, não há evidências claras de que esse tratamento possa retardar o início dos sintomas, diminuir a velocidade de progressão da doença ou reduzir as taxas de mortalidade. Em um ensaio clínico randomizado de benznidazol em 3.000 pacientes de 18 a 75 anos com doença de Chagas e doença cardíaca incipiente, a positividade da PCR foi significativamente suprimida nos pacientes tratados com benznidazol durante 5 anos de acompanhamento; entretanto, não foi constatada nenhuma redução significativa na deterioração cardíaca clínica ou nas mortes.[A3] Uma área de esperança nesse cenário sombrio de fármacos para a doença de Chagas está relacionada com o fato de o tratamento antes da gravidez ser capaz de reduzir a probabilidade de transmissão congênita subsequente do *T. cruzi*. Em vários estudos conduzidos na Argentina e na Espanha, envolvendo agora um total de mais de 250 lactentes nascidos de mulheres que foram tratadas com benznidazol ou nifurtimox antes ou durante o estudo, quando tinham menos de 18 anos ou quando adultas, foi constatado que nenhum lactente apresentou doença de Chagas congênita.[14] Esse resultado foi comparado com taxas históricas de transmissão congênita de 2 a 10%, e também com uma taxa de 16% em um dos ensaios clínicos em que houve um braço sem tratamento. O fato de que, nas atuais perspectivas sobre a eficácia do tratamento, uma

proporção substancial das meninas e mulheres tratadas não teriam sido curadas parasitologicamente torna esse resultado inesperado. De qualquer modo, os resultados sugerem que todas as meninas de qualquer idade, bem como todas as mulheres em idade reprodutiva, que apresentam risco geográfico ou materno de doença de Chagas, devem ser submetidas a rastreamento sorológico. Aquelas que apresentam resultados positivos, após descartar a possibilidade de gravidez, devem ser tratadas com um ciclo completo de benznidazol, com o objetivo de reduzir a taxa de transmissão congênita aos recém-nascidos que poderão ter, mesmo vários anos depois.

**Tratamento da doença de Chagas sintomática**

Foi desenvolvido um algoritmo para a avaliação de indivíduos com diagnóstico recente de doença de Chagas (Figura 326.3). Os pacientes infectados por *T. cruzi* que desenvolvem doença cardíaca ou GI sintomática devem ser encaminhados a especialistas apropriados. Além do possível uso de nifurtimox ou benznidazol, o tratamento da doença de Chagas aguda e crônica é sintomático (ver Capítulo 54). Em pacientes com cardiopatia chagásica crônica sintomática, o tratamento deve ser direcionado para o controle dos sintomas com os anticoagulantes e fármacos cardiotrópicos utilizados em pacientes com miocardiopatia de outras causas.[15] Alguns dados sugerem que o carvedilol (titulado até 25 mg, 2 vezes/dia) pode reduzir a mortalidade na miocardiopatia chagásica.[A4] Os marca-passos são úteis em pacientes com arritmias graves. Os cardioversores-desfibriladores implantáveis podem ser úteis em pacientes selecionados com arritmias por cardiopatia chagásica, porém essa questão necessita de mais investigação em ensaios clínicos randomizados prospectivos.[16]

O transplante cardíaco (ver Capítulo 53) é uma opção em pacientes com cardiopatia chagásica de estágio terminal, e mais de 150 desses pacientes já foram submetidos ao procedimento no Brasil e nos EUA.[17] À semelhança do caso de outros pacientes infectados por *T. cruzi* que são imunossuprimidos, a reativação representa um risco, porém é passível de controle. A utilidade e os efeitos colaterais da profilaxia a longo prazo com benznidazol ou nifurtimox para reativação em pacientes infectados por *T. cruzi* após transplante cardíaco não foram avaliados. A sobrevivência a longo prazo de pacientes com doença de Chagas com transplante cardíaco parece ser maior que a de pacientes submetidos a transplante cardíaco por outras razões, provavelmente pelo fato de que as lesões da patologia associada a *T. cruzi* afetam principalmente o coração.

O megaesôfago chagásico deve ser normalmente tratado como na acalasia idiopática (ver Capítulo 129), que habitualmente responde à dilatação do esfíncter esofágico inferior com balão quando os sintomas são leves. Pode haver necessidade de tratamento cirúrgico em pacientes que não respondem a

tentativas repetidas de dilatação com balão. A miotomia laparoscópica está sendo utilizada com frequência crescente no tratamento do megaesôfago chagásico, como é o caso da acalasia.

O megacólon chagásico em seu estágio inicial pode ser tratado com dieta rica em fibras e laxantes ou enemas ocasionais. Pode ocorrer impactação fecal, exigindo desimpactação manual, e o megacólon tóxico exige cirurgia. Em pacientes com megacólon avançado, pode haver desenvolvimento de vólvulo (ver Capítulo 133) quando o cólon sigmoide aumentado e alongado sofre torção e dobra-se sobre si mesmo; o vólvulo provoca diversos sintomas e, em muitos casos, exige cirurgia imediata. Entretanto, mesmo com a resolução dos sintomas associados ao vólvulo sem intervenção cirúrgica, o tratamento cirúrgico, em geral, acaba sendo necessário em razão da tendência de recorrência do vólvulo. Vários procedimentos cirúrgicos são utilizados no tratamento do megacólon chagásico avançado, e todos eles incluem a ressecção do sigmoide e a retirada de parte do reto.

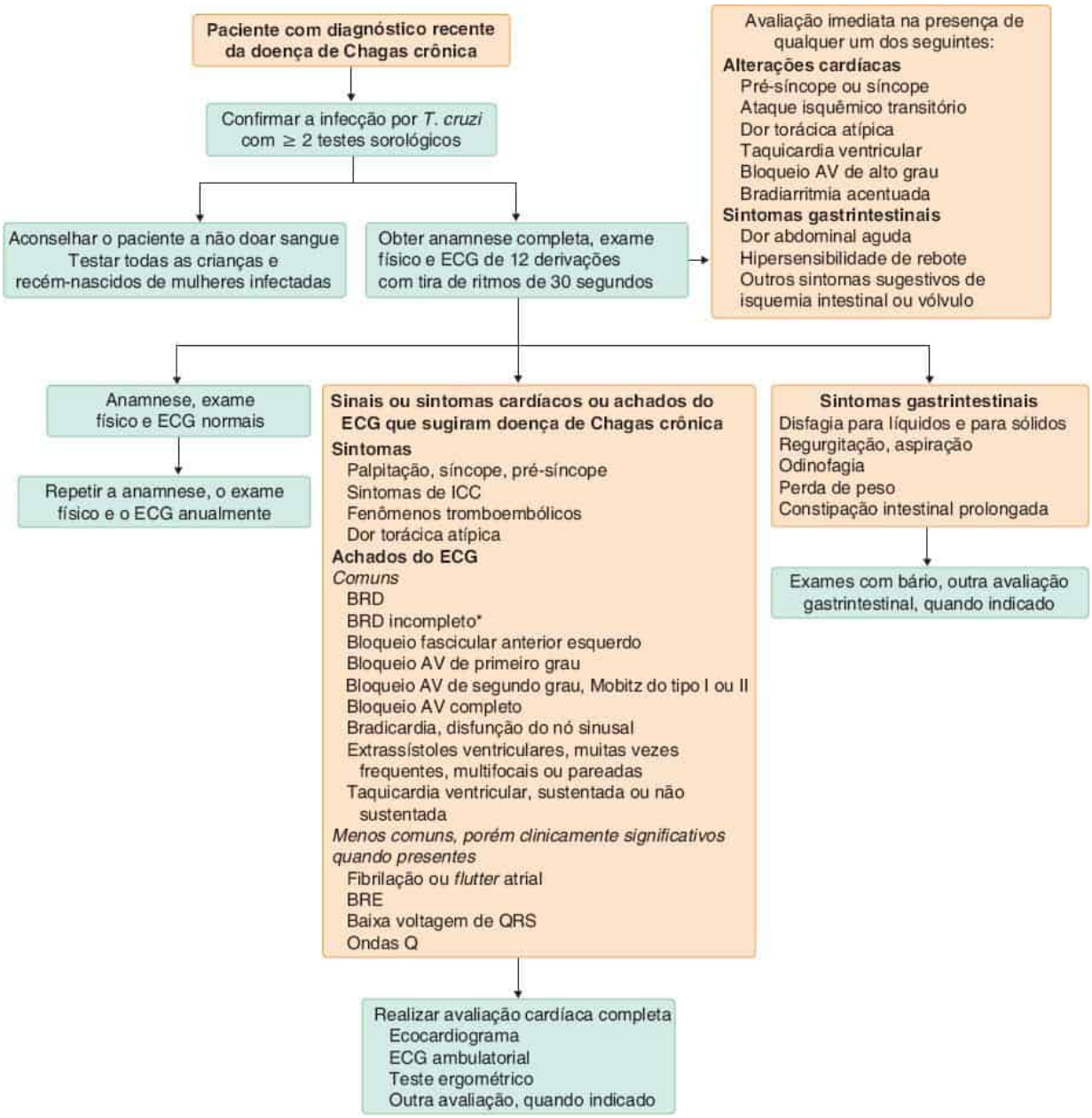


**FIGURA 326.3** **Algoritmo para a avaliação basal de um paciente com diagnóstico recente de infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*.** AV = atrioventricular; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ECG = eletrocardiograma; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; BRD = bloqueio de ramo direito. (De Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-2181.)

## PREVENÇÃO

A redução do contato humano com os vetores triatomíneos por meio de educação das pessoas de risco, a melhoria das habitações e a pulverização de inseticidas para aplicação residual nos países endêmicos resultaram na redução ou eliminação da transmissão vetorial de *T. cruzi* em uma importante parte das áreas endêmicas, e espera-se que esse progresso continue.[18] O rastreamento sorológico do sangue doado eliminou essencialmente a transmissão dos parasitas relacionada com a transfusão na maioria das áreas endêmicas. É possível evitar surtos de doença de Chagas aguda por meio de transmissão oral pela implementação de melhores padrões de segurança alimentar. O tratamento farmacológico de mulheres infectadas por *T. cruzi* antes da gravidez diminui a probabilidade de transmissão congênita. Nenhum protocolo foi definido e validado para a prevenção da reativação da infecção por *T. cruzi* em indivíduos com infecção crônica que apresentam imunossupressão iatrogênica ou pelo HIV. É necessário um esquema de tratamento que seguramente leve à cura parasitológica, de modo a prevenir o aparecimento ou a progressão da doença de Chagas crônica sintomática.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com doença de Chagas aguda é, em geral, excelente, visto que a maioria dos indivíduos com infecção aguda apresenta apenas sintomas leves que sofrem resolução espontânea, mesmo sem tratamento específico. O paciente ocasional que apresenta miocardite chagásica aguda sintomática geralmente melhora se for tratado precocemente. Nos indivíduos com infecção crônica por *T. cruzi*, o risco cumulativo para o desenvolvimento de disfunção cardíaca ou GI relacionada é de apenas 10 a 30%. Uma ferramenta para a avaliação do escore de risco validada pode estimar o prognóstico na ausência de transplante cardíaco (Tabela 326.2).

**Tabela 326.2** Previsão de morte na cardiopatia chagásica.

| CARACTERÍSTICA | | PONTOS |
|---|---|---|
| Sexo masculino | | 2 |
| Classe funcional III ou IV | | 5 |
| Baixa voltagem do QRS na eletrocardiografia | | 3 |
| Miocardiopatia na radiografia de tórax | | 5 |
| Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ecocardiografia | | 3 |
| Taquicardia ventricular não sustentada no monitoramento de Holter | | 3 |
| **Mortalidade em 10 anos:** | 0 a 6 pontos | 9% |

| | |
|---|---|
| 7 a 11 pontos | 37% |
| 12 a 20 pontos | 85% |

Adaptada de Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.

A1. Molina I, Gomez I, Prat J, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1899-1908.

A2. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1295-1306.

A3. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:939-947.

A4. Martí-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD009077.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robertson LJ, Devleesschauwer B, Alarcon de Noya B, et al. *Trypanosoma cruzi*: time for international recognition as a foodborne parasite. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-6.
2. Gomes C, Almeida AB, Rosa AC, et al. American trypanosomiasis and Chagas disease: sexual transmission. *Int J Infect Dis*. 2019;81:81-84.
3. Pan American Health Organization. Chagas disease. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743. Accessed May 15, 2019.
4. Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, et al. Estimating the burden of Chagas disease in the United States. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-7.
5. Antinori S, Galimberti L, Bianco R, et al. Chagas disease in Europe: a review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med*. 2017;43:6-15.
6. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2015;373:456-466.

7. Echeverria LE, Morillo CA. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:119-134.
8. Perez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94.
9. Salvador F, Sanchez-Montalva A, Valerio L, et al. Immunosuppression and Chagas disease: experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:854-860.
10. Schijman AG. Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop*. 2018;184:59-66.
11. Sales Junior PA, Molina I, Fonseca Murta SM, et al. Experimental and clinical treatment of Chagas disease: a review. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:1289-1303.
12. Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, et al. Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2596-2601.
13. Thakare R, Dasgupta A, Chopra S. An update on benznidazole for the treatment of patients with Chagas disease. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54:15-23.
14. Murcia L, Simon M, Carrilero B, et al. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017;215:1452-1458.
15. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, et al. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1510-1524.
16. Carmo AAL, de Sousa MR, Agudelo JF, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in Chagas heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol*. 2018;267:88-93.
17. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:597-603.
18. Cucunubá ZM, Nouvellet P, Peterson JK, et al. Complementary paths to Chagas disease elimination: the impact of combining vector control with etiological treatment. *Clin Infect Dis*. 2018;66:S293-S300.

**Qual ou quais das seguintes medidas têm sido importantes nessas últimas décadas na redução da transmissão de *Tripanossoma cruzi***

**(doença de Chagas) nos países endêmicos?**

A. Melhoria nas condições das habitações.

B. Identificação e tratamento dos recém-nascidos com doença de Chagas congênita.

C. Pulverização de inseticidas em casas com risco, de modo a eliminar os insetos vetores.

D. Todas as alternativas anteriores.

E. A e C.

Concluir questão

**Em qual dos seguintes pacientes a doença de Chagas crônica (infecção por *Trypanosoma cruzi*) tende a ser a causa dos sinais e sintomas do paciente?**

A. Homem de 56 anos que vive na região rural do Brasil com demência de início precoce.

B. Mulher boliviana de 58 anos com dor abdominal causada por obstrução do intestino delgado.

C. Homem de 62 anos com perda de peso, hemoptise e anemia.

D. Homem boliviano de 20 anos com síncope e bloqueio cardíaco de terceiro grau recorrentes e ritmo ventricular ectópico no eletrocardiograma.

E. Criança de 7 anos com diarreia intermitente e eosinofilia.

Concluir questão

**Qual dos seguintes países da América Latina apresenta a menor prevalência de doença de Chagas?**

- A. Bolívia.
- B. República Dominicana.
- C. Colômbia.
- D. Argentina.
- E. Equador.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é falsa?**

- A. De todos os países em que a doença de Chagas é endêmica, a Bolívia é o país que apresenta maior prevalência.
- B. Várias centenas de casos de transmissão da doença de Chagas por transfusão foram relatados nos EUA e no Canadá antes da implementação do rastreamento de doadores, em 2007.
- C. A transmissão de *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas) por transfusão foi em grande parte eliminada nos países endêmicos por meio de rastreamento sorológico dos doadores de sangue.
- D. Nos EUA, no Canadá e nos países endêmicos, dispõe-se de ensaios altamente acurados para o diagnóstico da doença de Chagas.
- E. *Trypanosoma cruzi* encontra-se amplamente distribuído em mamíferos selvagens e insetos vetores no sul e sudoeste dos EUA.

Concluir questão

**O atual consenso de especialistas em doença de Chagas sustenta que os seguintes grupos de pessoas com infecção por *T. cruzi* devem receber tratamento específico (benznidazol ou nifurtimox), exceto:**

- A. Lactentes com doença de Chagas congênita.
- B. Pacientes com mais de 50 anos que apresentam cardiopatia chagásica sintomática avançada.
- C. Crianças e adolescentes até 18 anos.
- D. Pacientes com AIDS e infecção por *T. cruzi* aguda reativada.
- E. Adultos com doença de Chagas aguda e sintomas leves.

Concluir questão

# 327

# LEISHMANIOSE

PIERRE A. BUFFET E SIMON L. CROFT

## DEFINIÇÃO

A leishmaniose é causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*, que geralmente são transmitidos entre hospedeiros mamíferos por fêmeas de mosquitos flebotomíneos. O parasita existe em uma forma flagelada extracelular, o promastigota, no intestino do mosquito, e em uma forma intracelular, o amastigota, que sobrevive e se multiplica em um compartimento fagolisossômico de macrófagos no mamífero hospedeiro. Nos seres humanos, a doença afeta a pele/mucosas ou órgãos internos e varia, quanto à sua gravidade, desde uma lesão cutânea solitária e limitada, de cura espontânea, até comprometimento cutâneo multilesional disseminado, e desde um nódulo solitário até uma doença visceral potencialmente fatal, que acomete o baço, o fígado e a medula óssea.

Essa doença complexa é causada por 20 espécies de *Leishmania*, que estão amplamente distribuídas pela Europa, Ásia, África, América do Sul e América Central, com focos limitados no Sudeste Asiático.[1] As características das principais espécies de *Leishmania* estão resumidas na Tabela 327.1. Há a estimativa de 1,5 a 2,0 milhões de novos casos a cada ano, com até 70.000 mortes, embora esse número provavelmente seja uma subestimativa, visto que a leishmaniose não é uma doença de notificação compulsória em muitos dos 101 países e territórios onde se sabe que ela ocorre. Muitas infecções por *Leishmania* são assintomáticas ou diagnosticadas vários meses após o aparecimento dos sintomas.

Os aspectos clínicos são considerados em seções separadas para a leishmaniose visceral (LV) e a leishmaniose cutânea/mucosa (LC, LM).

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção é estabelecida no mamífero hospedeiro após uma picada da fêmea do mosquito pertencente a espécies de *Phlebotomus* na Europa, na Ásia e na África ou a espécies de *Lutzomyia* nas Américas. Diferentes espécies de mosquito estão associadas à transmissão de diferentes espécies de *Leishmania*. As espécies que causam LC apresentam, em sua maioria, um ciclo de transmissão zoonótica (adquiridas de outro mamífero), com exceção da *Leishmania tropica*, que frequentemente é antroponótica (transmitida entre seres humanos). Normalmente, a LV é antroponótica (no caso de *Leishmania donovani*) ou zoonótica (no caso da *Leishmania infantum*). Os mamíferos hospedeiros predominantes (os reservatórios) estão associados a diferentes espécies de *Leishmania* em diversos ecossistemas (Figura 327.1).

A LV é causada por *L. donovani* ou *L. infantum* (que é idêntica a *Leishmania chagasi* na América do Sul). Essas espécies apresentam diferentes distribuições geográficas, sendo a maior incidência encontrada nas comunidades mais pobres de seis países (Bangladesh, Nepal, Índia, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil), e a infecção é potencialmente fatal se não for tratada. Estima-se que 1 em cada 5 a 50 infecções sejam sintomáticas, dependendo das espécies dos parasitas e da imunidade do hospedeiro, estima-se que uma em cada cinco infecções é assintomática. Desde 2005, foi desenvolvido um programa regional para eliminar a LV, durante o qual houve uma redução da incidência anual em mais de 90% no subcontinente indiano. Entretanto, a carga econômica da infecção permanece enorme.[2]

**Tabela 327.1** Características das principais espécies de *Leishmania*.

| *LEISHMANIA* SPP. | SUBGÊNERO DE *LEISHMANIA* | DISTRIBUÇÃO: VELHO MUNDO | DISTRIBUÇÃO: NOVO MUNDO | FORMA PRIMÁRIA | FORMAS SECUNDÁRIA |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *L. donovani* | *Leishmania* | Subcontinente indiano<br>África Oriental | | LV | LDPC<br>LC, LM<br>IOLV |
| *L. infantum*<br>*(L. chagasi)* | *Leishmania* | Europa<br>Ásia | América do Sul e América Central | LV | LC, LM<br>IOLV |
| *L. major* | *Leishmania* | Ásia<br>Norte da África e África Oriental<br>Europa | | LC | |
| *L. tropica* | *Leishmania* | Ásia<br>Europa | | LC | Recidivante |
| *L. aethiopica* | *Leishmania* | Etiópia | | LC | LCD |
| *L. mexicana* | *Leishmania* | | América Central | LC | |
| *L. amazonensis* | *Leishmania* | | América Central e América do Sul | LC | LCD |
| *L. braziliensis* | *Viannia* | | América do Sul | LC<br>LM | LCDiss<br>Linfa |
| *L. panamensis* | *Viannia* | | América Central e América do Sul | LC | LM<br>Linfa |
| *L. guyanensis* | *Viannia* | | América do Sul | LC | LM<br>Linfa |
| *L. peruviana* | *Viannia* | | América do Sul | LC | |
| *L. martiniquensis/ siamensis* | *Leishmania?* | Sudeste Asiático/Caribe | | LC, LV | LCD |

LC = leishmaniose cutânea; LCD = leishmaniose cutânea difusa; LCDiss = leishmaniose cutânea disseminada; Linfa = linfangite nodular; LM = leishmaniose mucosa; IOLV = infecção oportunista com LV em pacientes infectados pelo HIV; LDPC = leishmaniose dérmica pós-calazar; LV = leishmaniose visceral.

A LC, que sofre cura espontânea em 20 a 90% dos pacientes em 3 a 18 meses (dependendo da espécie infectante e da localização geográfica), está amplamente distribuída, porém é difícil estimar sua prevalência em razão da subnotificação. A prevalência está associada à idade, possivelmente relacionada com a aquisição de imunidade e fatores de risco, incluindo a presença de animais domésticos, roedores e outros mamíferos hospedeiros. Foram identificadas as condições ecológicas dos mosquitos, incluindo hábitats sombreados e úmidos em fendas e tocas de mamíferos. A urbanização, o desmatamento e a migração resultaram em mudanças nos padrões da doença, com ocorrência da transmissão em ciclos peridomésticos. Foram relatadas outras formas de

transmissão, como por transplante de órgãos, agulhas intravenosas compartilhadas por usuários de substâncias ou exposição laboratorial.

## BIOPATOLOGIA

A infecção é inicialmente estabelecida na pele após a inoculação de promastigotas metacíclicos infectantes pelo flebótomo. Essas formas infectantes apresentam um revestimento de glicoproteína (um lipofosfoglicano) que lhes confere resistência ao complemento e que permite a sua fixação às células hospedeiras, invadindo-as. Os peptídios na saliva dos flebotomíneos (p. ex., maxadilana) causam vasodilatação e eritema e ajudam a estabelecer a infecção na camada dérmica da pele. As respostas iniciais à infecção envolvem infiltração por neutrófilos e invasão por macrófagos residentes. A progressão da doença depende da espécie de parasita e das respostas do hospedeiro. Tanto na LV quanto na LC, a progressão da doença depende da manutenção de um estado imunossupressor específico para o parasita. Na doença estabelecida, os macrófagos do hospedeiro encontram-se em um estado desativado, porém tornam-se ativados de maneira espontânea ou após tratamento. Em seguida, são capazes de matar os parasitas, que são sensíveis ao óxido nítrico e aos radicais de oxigênio no compartimento fagolisossômico. A resolução da doença, após a ativação dos macrófagos, é potencializada por uma resposta das células T auxiliares tipo 1 ($T_H1$) após interação das células apresentadoras de antígenos (p. ex., células dendríticas) com células T $CD4^+$ e $CD8^+$ e secreção subsequente de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., interleucina-1, [IL-1], interferona-γ, fator de necrose tumoral α). Todavia, em formas clínicas como a LV ativa ou a LC difusa, predomina uma resposta das células $T_H2$, em que ocorre infrarregulação da atividade dos macrófagos após a produção de citocinas, como IL-4, IL-10 e IL-13 e fator de crescimento transformador β. Esse perfil foi definido em modelos experimentais, principalmente em camundongos consanguíneos, e os estudos clínicos realizados sustentam a noção de um perfil geralmente semelhante em infecções polares típicas em seres humanos. Os padrões imunológicos podem ser mais complexos em algumas formas clínicas, e a imunidade antiparasitária também desempenha um papel patogênico e contribui para o dano tecidual.

Nos pacientes com LV, a ausência de uma resposta imune específica de células T aos antígenos de *Leishmania* está associada a uma progressão descontrolada da infecção. Isso está relacionado com os níveis elevados de IL-10 e a redução na produção de interferona-γ. A suscetibilidade genética a *L. donovani* no Sudão tem sido associada a uma família de carreadores de solutos (anteriormente NRAMP1), que regula a ativação dos macrófagos, e a um polimorfismo no gene de IL-4. Na LC simples localizada, os pacientes apresentam uma resposta do tipo $T_H1$ e uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio (DTH). Com frequência, a DTH é medida pelo teste cutâneo de Montenegro, que também pode ser utilizado em estudos de prevalência epidemiológica. As infecções crônicas exibem uma resposta do tipo $T_H2$, mais predominantemente em pacientes com LC difusa, nos quais há anergia total ao antígeno de *Leishmania* e ausência de DTH. Os pacientes com LM apresentam uma reposta de células $T_H1$ ou $T_H2$, ou ambas, e uma resposta de DTH forte ou fraca. A leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPC), uma sequela rara da cura da LV, é pouco compreendida. Os papéis das células T $CD4^+$ e $CD25^+$ parecem ser diferentes nas formas indiana e sudanesa da LDPC.

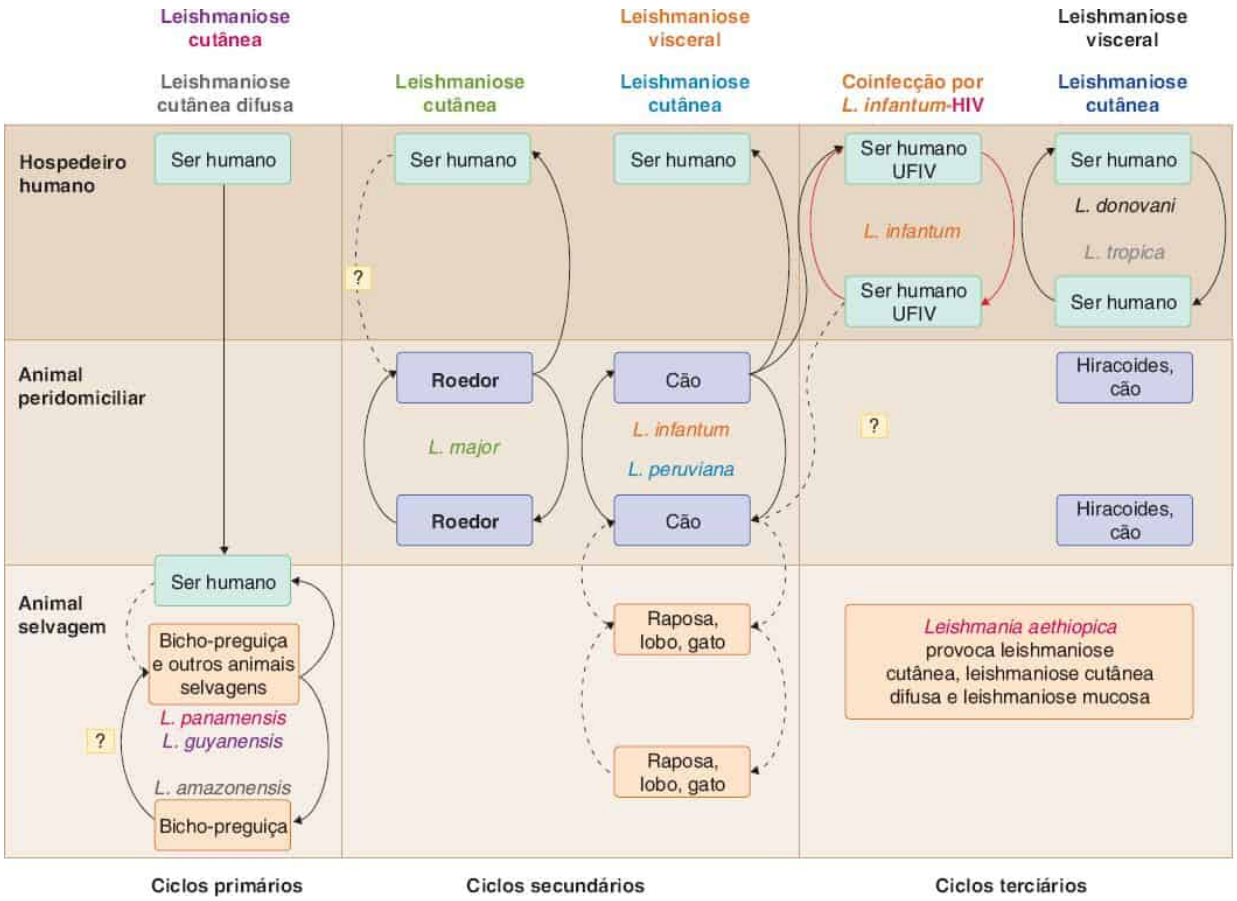


**FIGURA 327.1 Ciclos de vida zoonótico e antroponótico das principais espécies de *Leishmania* do Velho Mundo e Novo Mundo.** A leishmaniose é frequentemente designada como *doença complexa*, visto que diferentes formas da doença podem ser causadas pela mesma espécie de parasita, enquanto formas semelhantes da doença podem ser causadas por diferentes espécies de parasitas. UFIV = uso de fármacos por via intravenosa.

## LEISHMANIOSE VISCERAL

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da LV, frequentemente designada como calazar quando causada por *L. donovani*, ocorre algumas semanas a meses após a infecção inicial. Os sinais e sintomas clínicos, como febre, esplenomegalia e hepatomegalia, não distinguem a LV da esplenomegalia hiper-reativa da malária ou de outras doenças infecciosas ou hematológicas. A anemia moderada a grave, a leucopenia leve a moderada, a trombocitopenia, a inflamação sistêmica e a hipergamaglobulinemia policlonal, isoladamente ou combinadas, sugerem o diagnóstico, porém não o confirmam. Por conseguinte, os testes parasitológicos são indispensáveis antes da tomada de decisão terapêutica.[3]

### DIAGNÓSTICO

#### Parasitologia

A visualização microscópica dos amastigotas em amostras de linfonodos, medula óssea, fígado, baço ou outros órgãos era habitualmente a primeira etapa no diagnóstico. Como a aspiração do baço provoca complicações que comportam risco à vida em cerca de 0,1% dos pacientes, ela só deve ser realizada em instalações especializadas e somente se não for possível utilizar outros métodos de menor risco. Continua sendo utilizada em campo, em virtude do maior custo, das restrições logísticas e da menor sensibilidade do aspirado de medula óssea. A reação

em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível do que o exame microscópico e tornou-se o exame de primeira linha em vários hospitais de referência e centros de pesquisa.[4] A PCR quantitativa com limiares validados possibilita um diagnóstico acurado com amostras de sangue venoso, evitando, assim, a aspiração de medula óssea.

### Sorologia

Os testes sorológicos com base em anticorpos fluorescentes indiretos (IFA), ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA) ou *Western blot* exibem alto desempenho, porém necessitam de equipamento que não está adequadamente adaptado ao ambiente de campo. O teste de aglutinação direta (DAT) e a imunocromatografia (tira) utilizando o antígeno rK39 apresentam alta acurácia diagnóstica e podem ser utilizados em centros de saúde periféricos. Qualquer que seja o teste sorológico utilizado, os anticorpos específicos permanecem detectáveis por vários anos após a cura ou a infecção assintomática.

### Testes de detecção de antígeno

Um teste de aglutinação em látex que detecta um antígeno de carboidrato de baixo peso molecular e termoestável na urina de pacientes com LV demonstrou ter boa especificidade, porém sensibilidade baixa a moderada na África Oriental e no subcontinente indiano. O desenvolvimento adicional de testes baseados em antígeno levará a novos produtos.[5]

## Manifestações complexas da leishmaniose visceral

## COINFECÇÃO POR LEISHMANIOSE VISCERAL – VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Embora as manifestações clínicas em pacientes com LV infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sem imunossupressão grave, sejam geralmente semelhantes àquelas de pacientes imunocompetentes, podem-se observar características clínicas atípicas em pacientes com baixas contagens de células T $CD4^+$ (< 200 $\mu\ell$). Neste último grupo, os médicos podem solicitar uma investigação para LV, mesmo na ausência de sinais clássicos (p. ex., ausência de esplenomegalia). Uma proporção substancial de pacientes coinfectados por leishmaniose e HIV podem ter outras infecções oportunistas que complicam o diagnóstico clínico. A carga parasitária é habitualmente maior, e os parasitas podem ser encontrados em outros tecidos além do baço, do fígado, da medula óssea ou dos linfonodos (p. ex., intestino ou pulmão), particularmente em pacientes com grave imunossupressão. Por conseguinte, a sensibilidade do exame microscópico, da cultura ou da PCR do sangue (sangue normal ou creme leucocitário) ou dos aspirados de medula óssea geralmente é maior do que em pacientes com LV imunocompetentes. Dados limitados também demonstraram alta sensibilidade do teste de aglutinação em látex na urina de pacientes coinfectados por leishmaniose e HIV. Por outro lado, a sensibilidade dos testes sorológicos encontra-se diminuída em pacientes coinfectados, embora os resultados dos estudos sejam equívocos e dependam de vários fatores, como formato do teste, região de endemicidade e nível de imunossupressão. Por exemplo, o DAT demonstrou ter alta sensibilidade na Etiópia. Pode-se obter um aumento de sensibilidade pelo uso de uma combinação sequencial de diferentes testes sorológicos.

## LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR

Após tratamento bem-sucedido da doença visceral por *L. donovani*, em uma proporção de pacientes há progressão para a doença cutânea disseminada.[6] Essa evolução foi relatada em até 20% dos pacientes no Sudão e 0,5% na Índia e em Bangladesh, embora estudos recentes tenham demonstrado um aumento na proporção de casos de LDPC nesses países. Em uma pequena proporção de pacientes com LDPC, ocorre uveíte com prognóstico visual sombrio. Estudos realizados na Índia mostraram que os esfregaços têm mais tendência a apresentar amastigotas se as amostras forem obtidas de lesões nodulares, em vez de lesões papulares ou maculares da LDPC. Os testes sorológicos, como DAT, ELISA e imunocromatografia rK39, têm valor limitado, visto que um achado positivo pode resultar de anticorpos persistentes após o episódio anterior de LV. Entretanto, a sorologia pode ser útil quando a história pregressa de LV é incerta.

# TRATAMENTO

**Princípios gerais**

O manejo terapêutico de pacientes com LV exige renutrição, antibióticos de amplo espectro, se houver suspeita de superinfecção bacteriana, transfusão nos casos de anemia grave e hidratação adequada, particularmente quando a anfotericina B é utilizada para o tratamento leishmanicida específico.

A resposta clínica aos agentes leishmanicidas depende da forma clínica e das espécies infectantes, ou até mesmo das subespécies (zimodema). Muitos agentes leishmanicidas são tóxicos, de elevado custo ou de administração difícil nas condições de campo. Nenhuma opção satisfatória única para o tratamento da maioria das formas clínicas ou espécies foi validada. Embora as decisões terapêuticas e o acompanhamento tenham se tornado relativamente simples para o tratamento da LV em países não endêmicos e em alguns países endêmicos, com base na anfotericina B lipossomal, um agente poderoso e bem tolerado,[7] continua havendo mais complexidade no tratamento da LV na África Oriental e nos países endêmicos, onde a anfotericina B lipossomal não está disponível.[8] A decisão sobre o tratamento da LV recidivante em pacientes imunocomprometidos e para a LC ou LM frequentemente exige o conselho de especialistas.

**Leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes**

**Monoterapias**

A *anfotericina B lipossomal* alcança taxas de cura elevadas na Índia, e, atualmente, recomenda-se um único ciclo de tratamento de 10 mg/kg no programa nacional de eliminação da LV. Na África Oriental, as doses de anfotericina B lipossomal necessárias para curar a LV (30 a 50 mg/kg cumulativamente) são acentuadamente mais altas do que aquelas utilizadas na Índia, e o fármaco fracassa em cerca de 20% dos pacientes, até mesmo com essas doses mais altas.[A1] Mostra-se efetiva no tratamento da LDPC.[9] A anfotericina B lipossomal está associada a menos febre e calafrios relacionados com a infusão, menos toxicidade renal e redução no número de infusões e tempo de internação hospitalar, em comparação com o desoxicolato de anfotericina B convencional. A melhor tolerância renal da anfotericina B lipossomal é particularmente benéfica em pacientes com insuficiência renal ou com transplante de rim, bem como naqueles com aumento dos níveis séricos de creatinina durante o tratamento com desoxicolato de anfotericina B. A anfotericina B lipossomal é o agente leishmanicida com melhor relação risco-benefício. Atualmente, trata-se da opção de primeira linha na maioria dos países não endêmicos, tanto em crianças quanto em adultos. O elevado custo da anfotericina B lipossomal reduziu o seu uso nos países endêmicos, e maior implementação é facilitada, em grande parte, por doações. Na Índia, 100% dos pacientes com LV no grupo de tratamento com anfotericina B lipossomal e 98% no grupo de tratamento convencional apresentaram uma resposta de cura aparente no trigésimo dia. As taxas de cura em 6 meses foram semelhantes: 95,7% no tratamento com anfotericina B lipossomal e 96,3% no tratamento convencional.[A2] A *anfotericina B* (dose cumulativa de 7 a 15 mg/kg) cura mais de 98% dos pacientes na Índia enquanto o tratamento da infecção visceral com por *L. infantum/chagasi* exige pelo menos uma dose de 14 mg/kg (em geral, dose cumulativa de 21 mg/kg durante 110 dias).

A *pentamidina* mostra-se eficiente no tratamento da LV apenas quando são administradas altas doses (mais de sete injeções de 4 mg/kg). Essas injeções são tóxicas, de modo que a pentamidina não é mais utilizada no tratamento da LV. Doses mais baixas (menos de quatro injeções de 4 mg/kg) induzem muito menos eventos adversos e ainda são utilizadas na profilaxia secundária da LV em pacientes infectados pelo HIV (injeções quinzenais a mensais).

Os *antimoniais pentavalentes* (estibogliconato de sódio, antimoniato de meglumina) ainda são prescritos como fármaco de primeira intenção em muitas áreas. No subcontinente indiano (principalmente no norte de Bihar), *L. donovani* é resistente aos antimoniais pentavalentes. Nos últimos 40 anos, a sua eficácia diminuiu de 90% para menos de 40%. Em outros focos de LV, as taxas de falha do tratamento inicial não ultrapassam 10%, contanto que a dosagem seja respeitada (20 mg/kg/dia de antimônio pentavalente durante 28 dias). Em um país endêmico, a mortalidade em pacientes tratados pode ultrapassar 10%, com uma correlação positiva entre toxicidade e idade. Os antimoniais pentavalentes estão contraindicados para pacientes com doença cardíaca, renal ou

hepática ou de idade avançada, bem como para mulheres grávidas. As formulações genéricas têm demonstrado em geral, mas não de maneira constante, uma atividade e tolerância idênticas às do estibogliconato de sódio.

A *miltefosina* é uma alquilfosfocolina. A forma oral (2,5 mg/kg/dia, durante 28 dias) é muito efetiva para a LV na Índia. Em pacientes da Etiópia com LV (28% com infecção pelo HIV), a mortalidade foi significativamente maior com o estibogliconato de sódio (genérico) do que com a miltefosina (9,7 *versus* 2,1%), apesar da menor eficácia parasitológica da miltefosina (92,1 *versus* 99,3%). A miltefosina está contraindicada para mulheres grávidas e para as que podem engravidar. Em virtude dos níveis persistentes do fármaco, é necessário observar medidas contraceptivas por mais de 3 meses após o tratamento. Em comparação com uma década atrás, foi observado um aumento substancial na taxa de insucesso da miltefosina oral no tratamento da leishmaniose visceral na Índia e no Nepal, desde 2012.

A *paromomicina* (sulfato de aminosidina) (15 mg/kg em forma de sulfato, equivalentes a 11 mg de base por quilograma por via intramuscular, durante 21 dias) é altamente efetiva na Índia, onde foi registrada em 2006. Na África Oriental, a sua eficácia é significativamente menor. À semelhança da situação observada com a miltefosina, a longevidade do produto provavelmente seria mais bem preservada em combinação do que como monoterapia.

**Combinações/coadministração**

Ciclos mais curtos de terapia combinada estão sendo investigados para limitar a extensão da resistência aos antimoniais pentavalentes, bem como para prevenir o aparecimento de resistência à paromomicina ou à miltefosina. Como apenas a miltefosina pode ser administrada por via oral, essa abordagem baseia-se, pelo menos em parte, em produtos administrados por via parenteral. A combinação de antimônio e paromomicina foi aprovada para uso, visto que foram relatadas taxas de cura elevadas na África Oriental; todavia, esse tratamento ainda exige a administração de muitas injeções. As combinações de anfotericina com miltefosina oral (sequencial) e de paromomicina intramuscular com miltefosina podem alcançar taxas de cura de até 98% com ciclos de tratamento de 7 a 10 dias. Uma única infusão de anfotericina B lipossomal seguida de miltefosina oral tem sido altamente efetiva na Índia; entretanto, são necessários estudos de confirmação nesse país e em outros locais.

**Leishmaniose visceral em pacientes imunodeficientes**

**Coinfecção por *Leishmania infantum*-HIV**

À semelhança de outras infecções oportunistas importantes durante a infecção pelo HIV, o tratamento pode ser subdividido em esquema inicial e profilaxia secundária. No tratamento inicial, a eficácia do antimoniato de meglumina e a da anfotericina B são semelhantes. Os efeitos adversos graves dos derivados do antimônio são mais comuns nesse contexto. As doses de anfotericina B lipossomal administradas a pacientes imunodeficientes são mais altas (40 mg/kg em dose cumulativa) do que aquelas administradas a pacientes imunocompetentes. Quando a imunossupressão terapêutica pode não ser reduzida, ou quando não é possível otimizar o tratamento antirretroviral altamente ativo, propõe-se, com frequência, uma profilaxia secundária. O complexo lipídico de anfotericina B reduz moderadamente a frequência de recorrências. Em geral, procede-se à administração descontínua da anfotericina B lipossomal, porém foi relatada uma redução progressiva de sua eficácia, levando, algumas vezes, a uma ausência completa de responsividade. A miltefosina é outra opção, particularmente se a redução da carga parasitária é corroborada por PCR quantitativa com limiar validado (uma baixa carga residual provavelmente está associada a um menor risco de resistência). A administração de pentamidina, 1 ou 2 vezes/mês, constitui outra opção potencialmente interessante, visto que os níveis desse medicamento persistem por semanas ou meses após uma única administração. A tolerância pancreática deve ser monitorada rigorosamente.

**Coinfecção por *Leishmania donovani*-HIV**

Os pacientes devem se beneficiar do tratamento antirretroviral efetivo. A experiência com a coinfecção por *L. infantum*-HIV é, em parte, transponível. O risco potencial de desenvolvimento de resistência aos agentes leishmanicidas é ainda mais significativa nesse contexto, visto que *L.*

*donovani* (mas não *L. infantum*) pode ser transmitida por flebotomíneos de seres humano para seres humanos. A anfotericina B lipossomal 30 mg/kg mais a miltefosina alcançaram uma taxa de cura inicial mais elevada do que a anfotericina B lipossomal isoladamente (40 mg/kg) na África Oriental,[A3] porém a definição da melhor estratégia para alcançar uma cura sustentada sem recidiva e com prevenção de não responsividade aos fármacos exige mais pesquisas, incluindo a identificação de um esquema farmacológico efetivo e de custo acessível para profilaxia secundária.

## LEISHMANIOSE CUTÂNEA

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora os sinais e sintomas da LC possam variar de maneira considerável (Figura 327.2) – desde lesões nodulares puras até o desenvolvimento de ulceração através de lesões crostosas secas e placas escamosas –, são observadas algumas características bastante constantes. Em primeiro lugar, a ocorrência de infiltração firme é quase constante (com exceção da mácula inicial da LDPC). Em segundo lugar, a evolução é subaguda. Uma lesão que alcança o seu tamanho máximo em menos de 1 semana tem mais tendência a ser causada por LC. Por fim, exceto em pacientes com numerosas papulopústulas satélites, a(s) lesão(ões) é(são) nitidamente definida(s). A colonização da ulceração da LC por bactérias pode conferir à lesão uma aparência purulenta, enquanto a superinfecção evidente acrescenta um anel eritematoso que transborda de maneira distinta sobre a margem infiltrada da ulceração, fazendo com que uma lesão habitualmente fria e indolor se torne quente e dolorosa. Diversas condições dermatológicas, como infecção estafilocócica ou estreptocócica, úlcera por micobactérias, hanseníase, infecção fúngica, câncer, sarcoidose e úlcera tropical, simulam as lesões da LC ou da LM (ver Figura 327.2).[10] Como o tratamento é de elevado custo e potencialmente tóxico, é necessário obter a confirmação do diagnóstico.[11]

### DIAGNÓSTICO

#### Parasitologia

A raspagem, a aspiração por agulha fina ou a biopsia de lesões fornecem amostras adequadas para a identificação dos amastigotas (Figura 327.3). A raspagem deve ser efetuada tanto no centro quanto nas bordas da lesão com uma lâmina de bisturi curva. A anestesia local reduz consideravelmente o desconforto do paciente e aumenta a sensibilidade. O uso de um anestésico local contendo epinefrina (contraindicado para lesões nas extremidades) ou o pinçamento da lesão entre o polegar e o dedo até empalidecer parece ajudar a obter uma raspagem sem sangramento, otimizando, assim, o exame microscópico. Um fragmento de pele de 2 a 4 mm obtido por biopsia com *punch* fornece material abundante, o que facilita a pesquisa de parasitas escassos e o estabelecimento de um diagnóstico alternativo por cultura (p. ex., micobactérias, fungos), bem como exame histopatológico. A cultura de uma amostra de biopsia exige homogeneização em meio salino ou de cultura em condições estéreis.

O material obtido por qualquer um desses métodos pode ser utilizado para exame microscópico, cultura e PCR. O método mais amplamente disponível consiste no exame microscópico de material corado pelo Giemsa.[12] A cultura do parasita em meios específicos (como meio de Schneider suplementado por soro fetal bovino ou meio de Novy-Nicolle-McNeal) possibilita a identificação, a caracterização e o armazenamento dos isolados. A detecção de ácidos nucleicos do parasita por diagnóstico molecular (principalmente por PCR) aumenta a sensibilidade e possibilita a identificação das espécies de *Leishmania*. Isso é particularmente útil em regiões (p. ex., Novo Mundo) onde coexistem várias espécies de *Leishmania*, com vários resultados clínicos e respostas ao tratamento. Tanto a cultura quanto a identificação da espécie baseada em métodos moleculares, incluindo agora a espectrometria de massa, exigem uma infraestrutura laboratorial substancial e experiência técnica.

#### Sorologia

O diagnóstico sorológico é de uso limitado na LC, em virtude de sua baixa sensibilidade e especificidade variável. O teste cutâneo de leishmanina (ou de Montenegro) (LST) avalia a resposta mediada por células contra *Leishmania* spp. O LST exige a realização de cultura e fixação – de preferência – de espécies locais de *Leishmania* e, portanto, carece de padronização. A produção de formulações comerciais do LST não é sustentável. À semelhança dos testes sorológicos, o LST não distingue infecções passadas de presentes.

## Manifestações complexas da leishmaniose cutânea

### LEISHMANIOSE MUCOSA

Uma proporção de infecções de LC (cerca de 1 a 10% no Brasil, na Bolívia e no Peru), causadas por *Leishmania braziliensis* ou *L. guyanensis*, progride para uma infecção metastática da mucosa da cavidade oral/nasal ou da laringe, frequentemente 1 a 5 anos após a cicatrização da lesão cutânea inicial simples. A infecção da mucosa por *Leishmania braziliensis* também foi relatada em viajantes que retornam de países endêmicos.[13] A imunopatologia revela uma extensa destruição do tecido local. A rinite alérgica, a paracoccidioidomicose ou outras micoses profundas, o cancro oral (*cancrum oris*), a hanseníase e a sarcoidose podem simular as lesões da LM. A sorologia positiva (p. ex., IFA, ELISA) ou o LST indicam a possibilidade de LM. Os parasitas são escassos nas lesões da mucosa. Por conseguinte, uma pesquisa de parasitas em amostras de mucosa – obtidas por raspagem ou biopsia – por meio de exame microscópico ou cultura carece de sensibilidade. A PCR provou ser a abordagem mais sensível para confirmar a LM.

### LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA

Os pacientes com LC difusa apresentam uma resposta anérgica a antígenos de *Leishmania*, e os nódulos não ulcerativos, carregados de parasitas, disseminam-se do local inicial de infecção para diversos locais da pele. Não existe cura espontânea, e o tratamento é difícil. Essa forma da doença é encontrada na América do Sul e na África Oriental, frequentemente associada à infecção por *Leishmania amazonensis* e *Leishmania aethiopica.*

### LEISHMANIOSE CUTÂNEA RECIDIVANTE

A LC recidivante caracteriza-se pelo desenvolvimento de lesões que contêm tecido granulomatoso. Com frequência, as lesões levam muitos anos para cicatrizar e podem surgir anos após a cicatrização de uma lesão simples localizada. Pode haver formação de novas úlceras e pápulas ao longo da borda da antiga cicatriz. As infecções normalmente estão associadas à infecção por *L. tropica* e são difíceis de tratar.

### TRATAMENTO

As consequências clínicas da LC são dermatológicas; o comprometimento visceral concomitante é excepcional. A intensidade do desconforto, relacionado com uma ou várias lesões exsudativas ou de aparência desagradável, e o impacto das cicatrizes atróficas, hipopigmentadas ou hiperpigmentadas dependem da topografia das lesões. No Novo Mundo, o comprometimento da mucosa pode afetar até 1 a 15% dos pacientes, com maior incidência na Bolívia. O risco de metástase (inicialmente nasal e, em seguida, acometendo toda a zona otorrinolaríngea) tem influenciado fortemente as decisões terapêuticas. Foi recomendado o tratamento sistêmico de qualquer LC do Novo Mundo, porém dados recentes indicam que, provavelmente, deve-se considerar uma estratégia diferente.[14] A excisão cirúrgica inadequada e os antimoniais pentavalentes ou a pentamidina sistêmica, administrados em doses excessivas ou sem acompanhamento suficiente, podem constituir paradoxalmente um risco significativo para pacientes com LC.[15]

O tratamento local com injeções intralesionais de antimoniais pentavalentes[16] (de preferência, após uma breve aplicação de nitrogênio líquido),[A4] a terapia fotodinâmica e a termoterapia constituem opções atrativas para evitar esquemas sistêmicos potencialmente tóxicos, de elevado custo ou impraticáveis.[17] Todavia, a aplicação desses métodos é dificultada por restrições logísticas e exige profissionais de saúde habilitados. Uma pomada tópica eficiente ou métodos físicos simples e indolores resolveriam a maioria desses problemas. Uma pomada contendo paromomicina demonstrou ter eficácia com tolerância local aceitável em pacientes com LC causada por várias espécies na África do Norte e na América Central, bem como em viajantes.[A5,A6] Um algoritmo para decisões terapêuticas precisas é proposto na e-Figura 327.1. Quando o tratamento local não pode administrado ou não teve sucesso, utiliza-se o tratamento sistêmico. O tratamento oral com medicamentos relativamente atóxicos (fluconazol em alta dose,[A7] miltefosina) seria a opção mais simples, porém não existe nenhum esquema farmacológico ideal que tenha sido solidamente validado até o momento.[18] A monoterapia com miltefosina oral tem sido bem-sucedida no Brasil e em

viajantes com formas completas.[A8] Na LC causada por *L. guyanensis* ou por *Leishmania panamensis*, a pentamidina em baixas doses, administrada em uma a três injeções, geralmente proporciona cura em mais de 75% dos pacientes.[A9] A eficácia da anfotericina B lipossomal na LC é variável.[19]

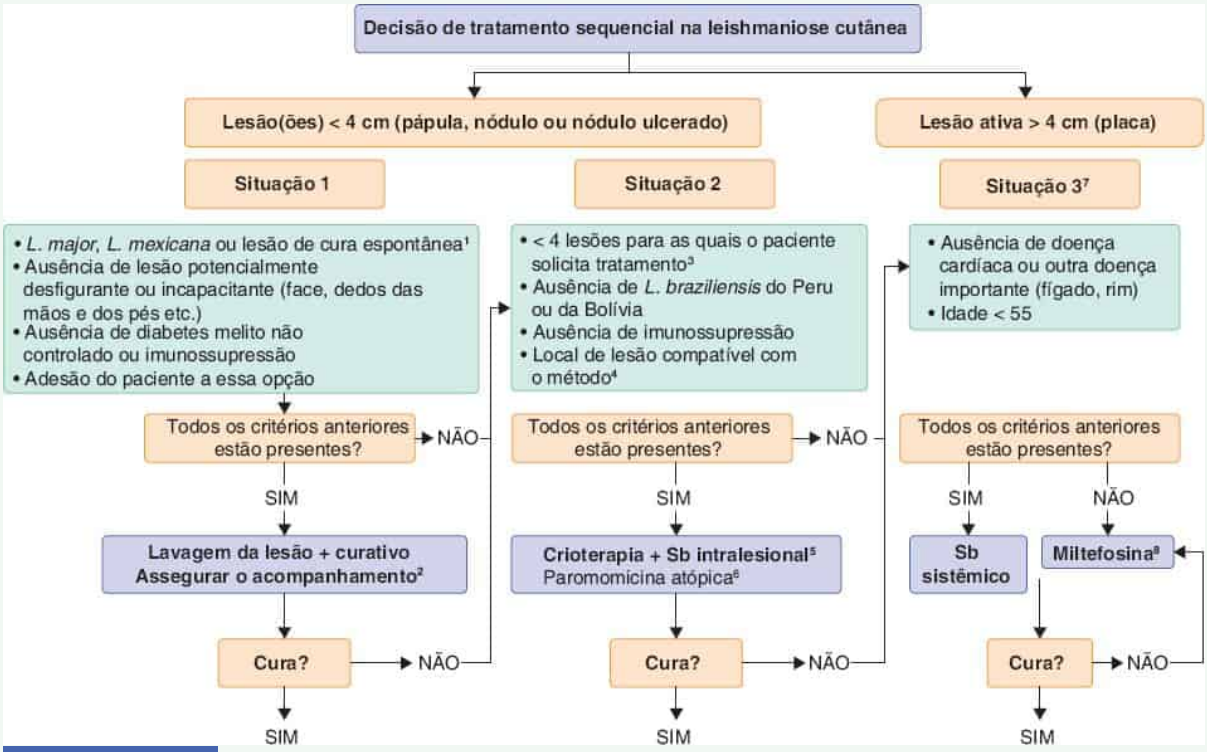


**E.FIGURA 327.1 Algoritmo das opções de tratamento na leishmaniose cutânea (LC) – um exemplo de tomada de decisão. 1.** As lesões de cura espontânea exibem achatamento ou redução na superfície da ulceração e/ou endurecimento. **2.** Lavagem das lesões, uso de curativo e acompanhamento em todas as situações. **3.** A disseminação linfática em si não influencia a decisão quanto ao tratamento, exceto quando aumenta o número de lesões que exigem tratamento. **4.** Podem ser aplicadas injeções na maioria das lesões dos membros, tronco, bochecha, parte superior da bochecha, queixo e fronte, incluindo aquelas de localização próxima a grandes articulações. A injeção nas orelhas, nos dedos das mãos e dos pés é muito dolorosa. Em crianças, a medicação prévia com protóxido de nitrogênio equimolar mais oxigênio inalado facilita a injeção. **5.** Quando não se dispõe de crioterapia ou nos locais onde ela não está disponível, podem ser adotados métodos físicos mais simples. Sb = antimonial pentavalente. **6.** Em 2017, a formulação de paromomicina tópica validada estava apenas disponível em ensaios clínicos ou para uso compassivo. **7.** Em caso de gravidez, aguardar até depois do parto ou administrar anfotericina B lipossomal. **8.** A miltefosina deve ser utilizada com cautela ou com adaptação da dose (ou ambas) na presença de comprometimento hepático ou renal ou em caso de sintomas gastrintestinais.

**FIGURA 327.2** **Características clínicas da leishmaniose cutânea (LC). A.** Formas típicas de LC. **A1.** Lesão papulonodular. **A2.** Lesão escamosa. **A3.** Lesão crostosa. **A4.** Lesão ulcerada. **A5.** Lesão superinfectada. **B.** Formas atípicas de LC e leishmaniose mucosa. **B1.** Múltiplas pápulas na face (*L. infantum*, ilhas Baleares). **B2.** Linfangite nodular (*L. braziliensis*, Brasil). **B3.** Múltiplas lesões com numerosas pápulas periféricas (*L. major*, Tunísia). **B4.** Disseminação inicial para a mucosa nasal (septo anterior, *L. braziliensis*, Bolívia). **B5.** Infiltração e ulceração das tonsilas (*L. infantum*, França). **C.** Manifestações clínicas que não consistem em LC. **C1.** Múltiplas pápulas (sífilis secundária tardia) (ver Capítulo 303). **C2.** Linfangite nodular (esporotricose) (ver Capítulo 316). **C3.** Ulceração crostosa única (infecção por *Mycobacterium ulcerans)* (ver Capítulo 309). **C4.** Infecção aguda ulcerada por *Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272). **C5.** Ceratoacantoma de nódulo ulcerado (ver Capítulo 193).

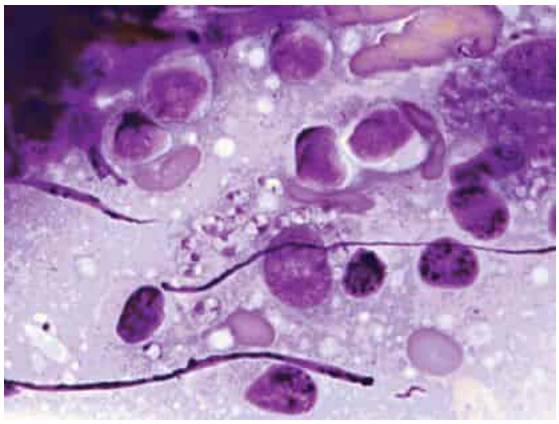

**FIGURA 327.3 Amastigotas de *Leishmania major* em raspados de uma úlcera cutânea.**

## PREVENÇÃO

Não existem vacinas para a doença humana nem esquemas farmacológicos profiláticos. A leishmanização, que consiste na inoculação de indivíduos com parasitas virulentos vivos para causar uma lesão limitada local e proporcionar proteção, era usada para a LC (p. ex., no Irã), porém não é recomendada pela Organização Mundial da Saúde.[20] Os flebotomíneos são sensíveis à maioria dos inseticidas, e foram feitas tentativas para controlar a transmissão com pulverização residual nas casas. Os mosquiteiros impregnados de inseticida e as coleiras para cães (para prevenir a transmissão da LC zoonótica) têm sido investigados. A alta incidência de transmissão vertical e venérea em cães pode levar ao fracasso dos programas de eliminação em focos de *L. infantum*, enquanto o estado de portador assintomático prolongado de *L. donovani* em seres humanos ameaça os esforços de eliminação no subcontinente indiano.

## PROGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes não tratados, a LV estabelecida leva finalmente à morte. A LV tem excelente prognóstico, com uma taxa de mortalidade inferior a 2% em pacientes tratados cedo o suficiente com anfotericina B lipossomal. A mortalidade aumenta quando ocorrem hemorragia (principalmente do sistema digestório ou do pulmão) ou infecção bacteriana secundária, habitualmente após uma evolução prolongada sem tratamento ou ausência de resposta da LV aos fármacos de primeira linha. A recaída após o tratamento é muito frequente em pacientes com coinfecção pelo HIV com baixas contagens iniciais ou contagens persistentemente baixas de células $CD4^+$. Em pacientes imunossuprimidos, a LV contribui para um desfecho fatal. Uma proporção de pacientes infectados por *L. donovani* apresenta LDPC semanas a anos após o episódio inicial, e isso pode, raramente, levar ao comprometimento ocular grave. A LC causada por *L. braziliensis* pode metastatizar para o nariz e outras membranas mucosas com frequência variável em diferentes áreas. A LC causada por *L. tropica* frequentemente sofre recidiva (LC recidivante). Uma pequena proporção de pacientes infectados por *L. amazonensis* e por *L. aethiopica* apresenta LC difusa. Mesmo quando tratadas, muitas lesões da LC deixam cicatrizes desfigurantes, hipotróficas, hipopigmentadas ou hiperpigmentadas e estigmatização.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Khalil EA, Weldegebreal T, Younis BM, et al. Safety and efficacy of single dose versus multiple doses of AmBisome for treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa: a randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:1-9.

A2. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362:504-512.

A3. Diro E, Blesson S, Edwards T, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl*

*Trop Dis*. 2019;13:1-19.

A4. Saghafipour A, Mozaffari E, Rezaei F. The evaluation of intralesional glucantime and cryotherapy plus intralesional glucantime therapeutic efficacy on zoonotic cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. *J Clin Pediatr*. 2017;5:6689-6697.

A5. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2013;368:524-532.

A6. Soto J, Soto P, Ajata A, et al. Topical 15% paromomycin-aquaphilic for Bolivian *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68:844-849.

A7. Galvão EL, Rabello A, Cota GF. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-24.

A8. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84: 255-260.

A9. Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-13.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392:951-970.
2. Sunyoto T, Boelaert M, Meheus F. Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:57-69.
3. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:79-99.
4. Hossain F, Ghosh P, Khan MAA, et al. Real-time PCR in detection and quantitation of *Leishmania donovani* for the diagnosis of visceral leishmaniasis patients and the monitoring of their response to treatment. *PLoS ONE*. 2017;12:1-16.
5. Ben-Abid M, Galai Y, Habboul Z, et al. Diagnosis of Mediterranean visceral leishmaniasis by detection of Leishmania-related antigen in urine and oral fluid samples. *Acta Trop*. 2017;167:71-72.
6. Zijlstra EE. The immunology of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Parasit Vectors*. 2016;9:1-9.
7. Sundar S, Chakravarty J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:237-252.
8. Alves F, Bilbe G, Blesson S, et al. Recent development of visceral leishmaniasis treatments: successes, pitfalls, and perspectives. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1-30.
9. den Boer M, Das AK, Akhter F, et al. Safety and effectiveness of short-course AmBisome in the treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis: a prospective cohort study in Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2018;67:667-675.
10. Meireles CB, Maia LC, Soares GC, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Acta Trop*. 2017;172:240-254.
11. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:911-926, 927-918.
12. Taxy JB, Goldin HM, Dickie S, et al. Cutaneous Leishmaniasis: contribution of routine histopathology in unexpected encounters. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:195-200.

13. Solomon M, Sahar N, Pavlotzky F, et al. Mucosal leishmaniasis in travelers with *Leishmania braziliensis* complex returning to Israel. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:642-648.
14. Uribe-Restrepo AF, Prieto MD, Cossio A, et al. Eligibility for local therapies in adolescents and adults with cutaneous leishmaniasis from southwestern Colombia: a cross-sectional study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100:306-310.
15. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:101-117.
16. Berbert TRN, de Mello TFP, Wolf Nassif P, et al. Pentavalent antimonials combined with other therapeutic alternatives for the treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:1-21.
17. Wolf Nassif P, DE Mello TFP, Navasconi TR, et al. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Parasitology*. 2017;144:995-1004.
18. Pedras MJ, Carvalho JP, Silva RED, et al. Mucosal leishmaniasis: the experience of a Brazilian referral center. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51:318-323.
19. Guéry R, Henry B, Martin-Blondel G, et al. Liposomal amphotericin B in travelers with cutaneous and muco-cutaneous leishmaniasis: not a panacea. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-12.
20. Le Rutte EA, Chapman LAC, Coffeng LE, et al. Policy recommendations from transmission modeling for the elimination of visceral leishmaniasis in the Indian Subcontinent. *Clin Infect Dis*. 2018;66:S301-S308.

**Uma paciente de 60 anos apresenta febre sem calafrios durante 10 dias, que começou 1 mês depois de uma viagem da China para a Europa durante 6 meses. O exame clínico revela esplenomegalia e hepatomegalia. Os parâmetros laboratoriais mostram anemia, leucopenia e trombocitopenia.**

- A. As duas hipóteses mais prováveis de diagnóstico são uma condição hematológica e leishmaniose visceral.
- B. As duas hipóteses mais prováveis de diagnóstico são infecção bacteriana e doença de Chagas.
- C. As duas hipóteses mais prováveis de diagnóstico são infecção viral e histoplasmose.
- D. Nenhuma das alternativas anteriores é acurada.

Concluir questão

**Uma criança de 3 anos apresenta febre, esplenomegalia, anemia, leucopenia e trombocitopenia. O exame direto de um aspirado de medula óssea (esfregaço corado pelo método de Giemsa) para *amastigotas de Leishmania* é negativo. O exame laboratorial seguro e mais sensível e específico para confirmar o diagnóstico de leishmaniose visceral é:**

- A. Reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa para *Leishmania* em amostra de sangue.
- B. Pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania*.

C. Aguardar um resultado positivo da cultura de *Leishmania* a partir do aspirado de medula óssea.

D. Exame direto de aspirado do baço (esfregaço corado pelo método de Giemsa).

E. O exame direto do aspirado de medula óssea é sensível o suficiente para descartar o diagnóstico de leishmaniose visceral.

Concluir questão

**Um paciente de 22 anos HIV-positivo com febre, esplenomegalia e pancitopenia apresenta leishmaniose visceral confirmada por PCR quantitativa de uma amostra de sangue periférico. Os seguintes achados sugerem uma forma complicada:**

A. Hemorragias da mucosa.

B. Presença de esplenomegalia 5 cm abaixo da margem costal.

C. Tosse.

D. Trombocitopenia moderada.

Concluir questão

**Uma criança de 2 anos apresenta leishmaniose visceral não complicada confirmada por exame parasitológico. A opção de tratamento com a janela terapêutica mais favorável consiste em:**

A. Anfotericina B lipossomal, 10 mg/kg/dia nos dias 1 e 2 por infusão IV lenta.

B. Mesilato de pentamidina, 4 mg/kg/dia durante 10 dias por infusão IV lenta.

C. Desoxicolato de anfotericina B, 0,5 mg/kg/dia durante 14 dias por infusão IV lenta.

D. Antimoniato de meglumina (antimonial pentavalente), 20 mg SbV/kg/dia durante 28 dias por infusão IV lenta.

E. Miltefosina, 2,5 mg/kg VO, durante 28 dias.

Concluir questão

**Uma paciente de 35 anos apresenta ulceração crostosa subaguda e indolor no antebraço, que apareceu 1 mês após a sua viagem para Israel. O seguinte achado torna o diagnóstico de leishmaniose cutânea improvável:**

- A. A lesão alcançou seu tamanho máximo em menos de 1 semana.
- B. A lesão está infiltrada.
- C. A lesão teve uma borda vermelha dolorosa nos últimos 4 dias.
- D. A lesão tem formato oval.
- E. A lesão apresenta pequenas pápulas periféricas.

Concluir questão

328

# TOXOPLASMOSE

JOSE G. MONTOYA

## DEFINIÇÃO

*Toxoplasma gondii* é um protozoário parasita que infecta a maioria das espécies de animais homeotérmicos, incluindo seres humanos, e que pode causar toxoplasmose. O termo *toxoplasmose* é reservado para a doença, quando as manifestações clínicas estão presentes, enquanto a expressão *infecção por Toxoplasma* é preferida para se referir à presença assintomática do parasita. A toxoplasmose pode resultar em morbidade e mortalidade significativas do feto, do recém-nascido e de indivíduos imunocomprometidos. Entretanto, a toxoplasmose também pode se manifestar em pacientes imunocompetentes, na forma de coriorretinite, linfadenopatia, pneumonia, abscessos cerebrais, miosite, miocardite e hepatite. Em modelos de animais e em estudos epidemiológicos de seres humanos, a infecção por *Toxoplasma* tem sido associada a alterações comportamentais, doença mental e comprometimento neurocognitivo, embora ainda não tenham sido obtidas evidências convincentes e conclusivas sobre essas associações.

Uma forma mais agressiva de toxoplasmose congênita e do adulto parece ocorrer em determinados locais geográficos na América Latina, onde foi relatada a ocorrência de pneumonia, febre de origem indeterminada, abscessos cerebrais e morte em indivíduos HIV-negativos e imunocompetentes nos demais aspectos. Estudos epidemiológicos recentes estabeleceram o papel de novos fatores de risco para a aquisição da infecção aguda, incluindo a ingestão de água não tratada, ostras, mexilhões ou amêijoas.

## O patógeno

*Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular, com alta capacidade de invasão das células hospedeiras, em virtude da existência de uma forma invasiva móvel com capacidade de rápida replicação (taquizoíto ou trofozoíto), equipada por um complexo apical evolutivamente único e por um mecanismo de motilidade por deslizamento baseada na actina.[1] O ciclo sexuado do parasita só ocorre no intestino delgado de animais que pertencem à família dos felinos, que constituem o hospedeiro

definitivo. O ciclo assexuado ocorre em tecidos e células de seus hospedeiros intermediários (p. ex., seres humanos).

*Toxoplasma gondii* mantém uma estrutura populacional clonal em determinadas áreas do mundo, que consiste em três linhagens principais: os tipos I, II e III e cepas atípicas. Entretanto, estudos recentes relataram uma diversidade genética mais ampla observada na América do Norte e na América Latina. Foi também sugerido que o parasita teve a sua origem na América do Sul.[2] Na Europa, as cepas do tipo II predominam e estão mais comumente associadas à toxoplasmose humana, tanto em infecções congênitas quanto em pacientes imunocomprometidos. Na América do Norte, os tipos II, I/III e cepas atípicas parecem ser igualmente comuns. Na América Latina, as cepas do tipo I e atípicas são significativamente mais comuns, e a maioria foi relata em infecções humanas no Brasil e na Guiana Francesa. Essas cepas atípicas da América Latina, inicialmente denominadas cepas exóticas, pertencem a vários haplogrupos, que são endêmicos na América Latina e que mostraram estar associados a manifestações clínicas mais graves; os médicos precisam considerar o diagnóstico de toxoplasmose em pacientes que apresentam pneumonia, febre de origem indeterminada, abscessos cerebrais, linfadenopatia ou coriorretinite, que são provenientes da América Latina e das ilhas do Caribe ou que viajam para esses locais.

Na natureza, o parasita é encontrado em várias formas, incluindo o taquizoíto (Figura 328.1A), o oocisto que contém esporozoítos (Figura 328.1B) e o cisto tecidual que contém bradizoítos (Figura 328.1C). O taquizoíto é a forma de proliferação rápida do parasita, que é responsável pelas manifestações clínicas da toxoplasmose observadas na infecção aguda ou na reativação de uma infecção latente. O cisto tecidual é a forma metabólica mais lenta do parasita, que é responsável pela infecção crônica e por sua transmissão por meio do consumo de carne em seres humanos e animais. Acredita-se que os cistos teciduais persistem nos tecidos durante toda a vida do hospedeiro; eles não podem ser erradicados pelos fármacos atualmente disponíveis, porém a ideia de persistência do parasita durante a vida do hospedeiro foi recentemente questionada.[3,4] Os cistos teciduais variam quanto a seu tamanho e formato, desde cistos mais jovens, que contêm apenas alguns bradizoítos, até cistos teciduais mais antigos, que podem conter vários milhares de bradizoítos e que podem alcançar um tamanho de mais de 100 μm. O sistema nervoso central (SNC), o olho e os músculos esquelético, liso e cardíaco parecem constituir os locais mais comuns de formação de cistos teciduais (*i. e.*, infecção latente). Os oocistos são principalmente responsáveis pela disseminação mundial e em larga escala do parasita entre diferentes populações de outros animais e seres humanos. Os animais domésticos e selvagens pertencentes à família Felidae eliminam oocistos após a ingestão de qualquer uma das

formas infecciosas do parasita: taquizoítos, cistos teciduais ou oocistos. Até 10 milhões de oocistos podem ser eliminados nas fezes de um animal infectado em um único dia por períodos que variam de 7 a 20 dias. Os oocistos podem permanecer viáveis por até 18 meses em solo úmido, o que resulta em um reservatório ambiental a partir do qual hospedeiros incidentais podem se infectados.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da infecção por *T. gondii* varia de maneira significativa, de acordo com a localidade geográfica e o nível socioeconômico da população. Pode ser baixa, de apenas 7% na Inglaterra, ou elevada, alcançando 78% no Brasil. A soroprevalência aumenta com a idade, devido ao tempo crescente de exposição, e está inversamente associada ao nível socioeconômico, em virtude da forte influência dos hábitos alimentares e higiênicos na transmissão do parasita. Nos EUA, a soroprevalência global ajustada por idade da infecção por *T. gondii* foi recentemente relatada em 11%; entretanto, pode ser mais alta em determinadas áreas geográficas e grupos étnicos e socioeconômicos. A soroprevalência do parasita diminuiu durante os últimos 30 anos nos EUA e em vários outros países,[5] mas parece estar estável ou aumentando em determinadas localidades geográficas, como os trópicos (p. ex., América Latina).

Os seres humanos e os animais não felinos são hospedeiros incidentais e tornam-se infectados principalmente pela ingestão de carne infectada contendo cistos teciduais ou de alimentos, água ou solo contaminados e que contenham oocistos. A infecção também pode ocorrer durante a gestação por transmissão vertical do parasita da mãe para o filho. Além disso, os seres humanos podem ser infectados por meio de transplante de órgãos e, mais raramente, em consequência de acidentes de laboratório. A ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos teciduais, de água não tratada, alimentos ou solo contaminados com oocistos constitui a principal via de infecção pelo parasita nos seres humanos. Foi constatado que a água não tratada constitui a fonte de grandes epidemias de toxoplasmose no Canadá e no Brasil.

Os principais fatores de risco para a infecção por *T. gondii* nos EUA incluem o consumo de: carne moída crua, carne de cordeiro malpassada; ingestão de carne curada produzida localmente, seca ou defumada; consumo de ostras, amêijoas ou mexilhões; trabalhar com carne; ingerir leite de cabra não pasteurizado; e ter três ou mais gatos. Vários estudos epidemiológicos de grande porte estabeleceram que a água não tratada constitui um possível veículo para a transmissão de *T. gondii*, e, nos EUA, foi constatado que o seu consumo está associado a uma tendência a um aumento do risco de infecção aguda.

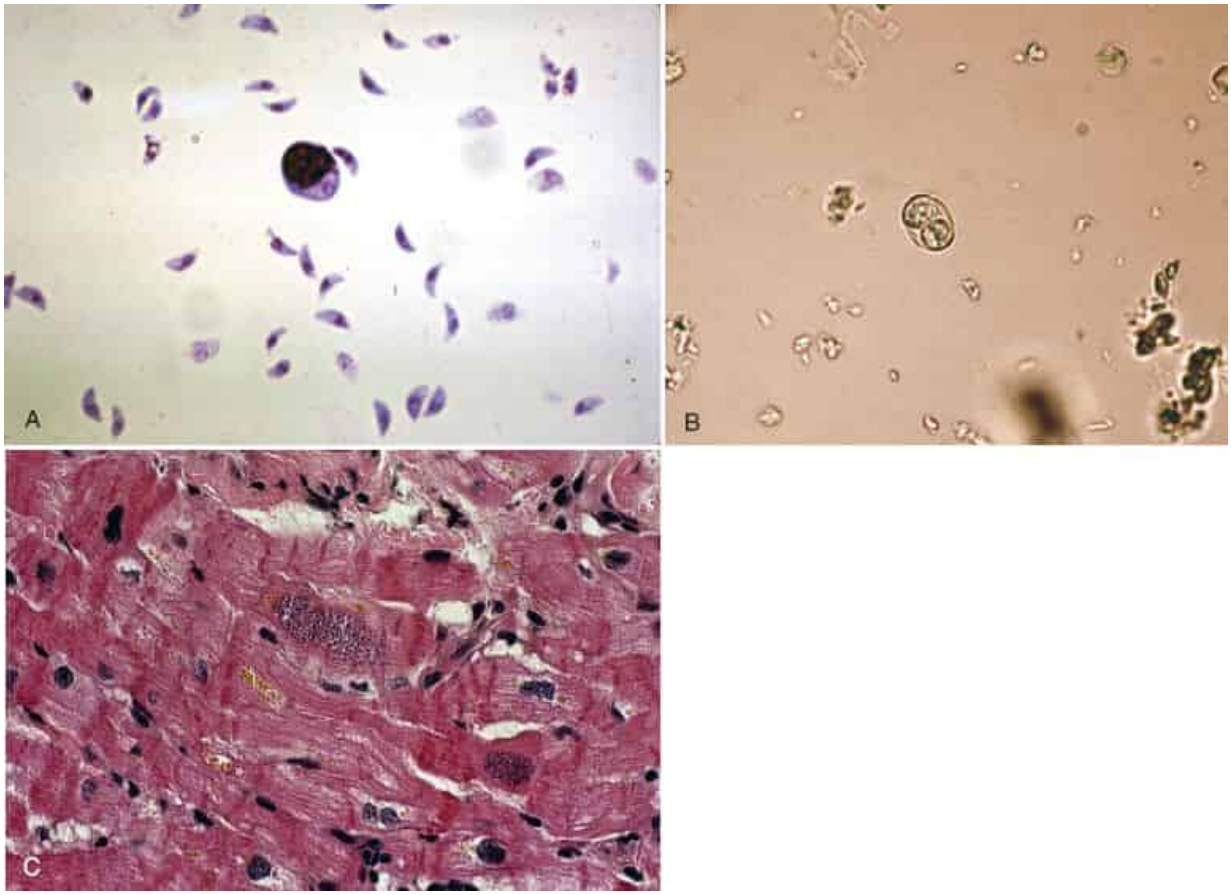


**FIGURA 328.1 O *Toxoplasma gondii* é encontrado na natureza principalmente em três formas. A.** Os taquizoítos têm a forma de um arco, medem de 2 a 3 μ m de largura e 5 a 7 μm de comprimento e podem ser corados com a coloração de Wright-Giemsa. **B.** Os oocistos isolados das fezes de gato são subesféricos a esféricos e medem 10 × 12 μm de diâmetro. **C.** Observa-se um cisto tecidual no tecido miocárdio humano corado pela hematoxilina e eosina. Os cistos teciduais variam quanto à sua forma e tamanho e podem alcançar mais de 100 μm.

Em até 50% dos indivíduos com infecção aguda por *T. gondii*, não é possível identificar a presença de um fator de risco conhecido para a infecção aguda. Por conseguinte, a tentativa de estabelecer se um paciente corre risco de toxoplasmose apenas com base na história epidemiológica é uma tarefa inútil. Não se deve excluir a possibilidade de toxoplasmose do diagnóstico diferencial de pacientes que apresentam síndromes sugestivas da doença, baseando-se apenas em uma história epidemiológica negativa.

A soroprevalência de *T. gondii* em pacientes imunocomprometidos reflete a da população específica a partir da qual provêm. A infecção latente pode ser reativada nesses pacientes, particularmente naqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), bem como em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas e transplante renal, cardíaco e hepático. Nesses pacientes, é importante estabelecer se eles foram infectados pelo parasita antes da ocorrência de imunossupressão grave ou da realização do transplante, visto que o teste sorológico na imunossupressão grave ou após transplante pode não ser confiável. Cerca de 30% dos pacientes com AIDS que são infectados por *T. gondii* desenvolverão toxoplasmose por meio de reativação de sua infecção crônica, se a sua contagem de CD4 cair para menos de 200 células/μℓ e se não estiverem em uso de profilaxia primária anti-*Toxoplasma*. O advento da terapia antirretroviral altamente ativa, além do uso da profilaxia primária anti-*Toxoplasma* contribuiu claramente para o declínio da incidência da toxoplasmose em pacientes com AIDS. Entre os pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), os receptores soropositivos para *Toxoplasma* antes do transplante alogênico e que, em seguida, desenvolvem doença do enxerto *versus* hospedeiro correm maior risco de reativação.

Nos transplantes de órgãos sólidos, o maior risco de toxoplasmose é observado quando um aloenxerto de um doador soropositivo para *Toxoplasma* ($D^+$) é transplantado em um receptor soronegativo ($R^-$). Em pacientes $D^+/R^-$, existe um risco de 25% de desenvolver toxoplasmose potencialmente fatal se não for instituída uma profilaxia anti-*Toxoplasma* efetiva. Recomenda-se fortemente que o estado sorológico de *Toxoplasma* do doador e do receptor seja estabelecido antes da realização do transplante. Os resultados dos testes sorológicos são menos confiáveis no período pós-transplante, e eles podem variar de maneira significativa, sem qualquer relevância clínica.

Pode ocorrer transmissão de *T. gondii* para o feto durante a gravidez, quando a mulher adquire a infecção primária durante a gestação. Nos EUA, a incidência de soroconversão em mulheres grávidas foi estimada em 0,27%. A taxa global de transmissão do parasita (prevalência da toxoplasmose congênita) em mulheres com soroconversão foi estimada entre 50 e 60% antes da instituição da espiramicina, em uma tentativa de diminuir a transmissão vertical, e de 25 a 30% posteriormente. A taxa de transmissão aumenta com a idade gestacional em que a infecção materna é adquirida. Em mulheres que foram tratadas para toxoplasmose durante a gestação, essa taxa pode ser de apenas 4,5% durante o primeiro trimestre, de 31,7% durante o segundo trimestre e alcançar 63% no terceiro trimestre. A probabilidade de doença grave é inversamente proporcional à idade gestacional em que a infecção materna é adquirida. Embora não se disponha de dados objetivos sobre a prevalência de toxoplasmose congênita nos EUA, foi estimado que, entre os aproximadamente 4,0 milhões de nascidos vivos por ano, a infecção congênita por *T. gondii* ocorra em 400

a 5.000 recém-nascidos. A incidência global anual da toxoplasmose congênita[6] foi estimada em 190.100 casos. Isso equivale a uma carga de 1,2 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade. São observadas cargas particularmente altas na América do Sul e em alguns países do Oriente Médio e de baixa renda. A toxoplasmose também causa morbidade e mortalidade significativa nos EUA.[7]

A transmissão congênita em mulheres infectadas antes da concepção só raramente tem sido relatada em pacientes imunossuprimidas, naquelas com infecção aguda pouco antes da concepção (*i. e.*, dentro de 3 meses antes da concepção) e naquelas que foram reinfectadas por uma cepa mais virulenta.

## BIOPATOLOGIA

### Patogenia

Após a infecção oral com cistos teciduais (p. ex., carne contaminada) ou oocistos (p. ex., solo, água ou alimentos contaminados), a parede de ambas as formas infecciosas sofre ruptura pelos sucos digestivos do sistema digestório. Os bradizoítos (dos cistos) e os esporozoítos (dos oocistos) são liberados e convertidos na forma de taquizoítos de formação rápida. Os taquizoítos têm a capacidade de infectar células contíguas ou tecidos distantes por via hematogênica ou linfática. Os taquizoítos parecem sofrer migração ativa e rápida através das células epiteliais e podem se deslocar para locais distantes enquanto são extracelulares (infecção aguda) ou no interior de células imunes infectadas subvertidas pelo parasita para facilitar a sua própria disseminação (*i. e.*, hipótese do cavalo de Troia).[8] A formação do vacúolo do parasita no interior das células infectadas parece constituir um importante mecanismo para a sobrevida e a subversão de *Toxoplasma*.[9] A característica histológica dos taquizoítos consiste em necrose circundada por inflamação.

Nos indivíduos imunocompetentes, o sistema imune controla a proliferação dos taquizoítos e induz a sua conversão em bradizoítos, facilitando a formação final de cistos teciduais (infecção crônica). Os cistos teciduais persistem durante toda a vida da maioria dos indivíduos infectados e é possível isolar *T. gondii* de tecidos de indivíduos que morreram de outras causas diferentes da toxoplasmose.

Aparentemente, a ativação de uma resposta imune bem coordenada é necessária para a resistência bem-sucedida contra *T. gondii.* As respostas imunes inata, humoral

adaptativa e celular, que provavelmente estão envolvidas na prevenção da proliferação descontrolada de taquizoítos, incluem a ativação do sistema de monócitos-macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* (NK) e células T αβ e αγ; células T $CD4^+$ e $CD8^+$ citotóxicas e específicas contra *T. gondii*; e interferona-γ, interleucina-12, fator de necrose tumoral-α, interleucina-10 e outras citocinas, fator de crescimento transformador-β, moléculas coestimuladoras (p. ex., ligante de CD28, CD40) e, em certo grau, imunoglobulinas. Os estudos realizados mostraram que as respostas imunes inatas do tipo 1, que envolvem células *natural killer* produtoras de interferona-γ e neutrófilos, em vez de células T produtoras de interferona-γ, predeterminam a resistência do hospedeiro a *T. gondii*. Mais recentemente foi sugerido que a infecção por *T. gondii* pode induzir alterações imunes a longo prazo, associadas a um comprometimento da função do timo, resultando em um estado de imunodeficiência relativa que facilita a disseminação e a persistência dos parasitas. Em pacientes imunocomprometidos previamente infectados por *T. gondii*, uma redução franca das respostas imunes mediadas por células T ou comprometimento grave das respostas imunes mediadas por células B podem facilitar a reativação da infecção (*i. e.*, conversão dos bradizoítos no interior dos cistos teciduais em taquizoítos de rápida proliferação). Nesse contexto, a toxoplasmose é 100% letal se não for tratada.

## Patologia

Os dados sobre a patologia da toxoplasmose provêm, em sua maioria, de estudos de recém-nascidos com infecção congênita e de pacientes imunossuprimidos. As lesões do SNC de pacientes com toxoplasmose caracterizam-se por necrose significativa e inflamação circundante. Nos casos de infecção congênita, as áreas necróticas podem sofrer calcificação, levando a achados radiológicos típicos sugestivos, porém não diagnósticos de toxoplasmose. A hidrocefalia pode resultar de obstrução do aqueduto do mesencéfalo (de Sylvius) ou do forame interventricular (de Monro) por concentrações muito elevadas de proteína (p. ex., > 1.000 mg/dℓ). Os taquizoítos e os cistos teciduais podem ser visualizados próximo a focos necróticos, próximo a nódulos gliais ou no seu interior, nas regiões perivasculares e no tecido do encéfalo não acometido por alterações inflamatórias.

A formação de múltiplos abscessos cerebrais é relativamente comum em pacientes com AIDS. Nas áreas ao redor dos abscessos, podem-se observar também edema, vasculite, hemorragia e infarto cerebral secundário ao comprometimento vascular. As características associadas importantes na encefalite toxoplasma consistem em arterite, manguito perivascular e astrocitose. Foi descrita uma “forma difusa” de encefalite toxoplasma com achados histopatológicos de nódulos

microgliais disseminados, sem formação de abscessos na substância cinzenta do cérebro, cerebelo e tronco encefálico.

O comprometimento pulmonar por *T. gondii* no paciente imunodeficiente pode levar a pneumonite intersticial, pneumonite necrosante, consolidação, derrame pleural ou empiema ou todas essas condições. A coriorretinite em pacientes com AIDS caracteriza-se por pan-oftalmite segmentar e áreas de necrose coagulativa associada a cistos teciduais e taquizoítos.

A linfadenite toxoplasmósica em indivíduos imunocompetentes pode resultar em padrões de achados que frequentemente são diagnósticos da doença: hiperplasia folicular reativa; agrupamentos irregulares de histiócitos epitelioides que comprimem e distorcem as margens dos centros germinativos; e distensão focal dos seios por células monocitoides.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Deve-se considerar a possibilidade de toxoplasmose no diagnóstico diferencial de vários sintomas clínicos em pacientes imunocompetentes, fetos, recém-nascidos, lactentes, crianças, adultos e imunocomprometidos (Tabela 328.1). Os sintomas resultam da infecção primária ou da reativação do parasita, devido à imunodeficiência mediada por células T ou imunodeficiência grave mediada por células B. A infecção primária pode ser assintomática em um número significativo de indivíduos, e pode não haver os fatores de risco convencionais para a infecção aguda em determinado paciente. Por conseguinte, não se deve excluir a possibilidade de toxoplasmose aguda ou de infecção por *T. gondii*, devido à ausência de fatores de risco epidemiológicos (p. ex., exposição a gatos ou consumo de carne malcozida) ou de sintomas em determinado paciente. Por esse motivo, se o objetivo for detectar cada caso de infecção primária por *T. gondii* em determinada população de pacientes (p. ex., gestantes), apenas métodos de rastreamento sistemático e universal podem alcançar esse objetivo; testar apenas pacientes sintomáticos ou aqueles com fatores de risco epidemiológicos convencionais resultará na omissão de um número significativo de casos agudos.

A gravidade da toxoplasmose devida à infecção primária ou reativação em determinado paciente ou população pode ser influenciada pela cepa infectante, pelo tamanho do inóculo, pela forma infecciosa (p. ex., oocisto *versus* cisto), pela genética do hospedeiro (p. ex., presença de HLA-DQ3) ou pelo estado efetivo de imunossupressão. Pacientes infectados em determinados locais geográficos (p. ex., América do Sul) têm apresentações clínicas mais agressivas, incluindo infecção primária mais grave e doença devida à reativação. Essas observações precisam ser consideradas quando se avaliam viajantes doentes que retornam dessas áreas

endêmicas ou pacientes que nasceram nessas áreas e nos quais a toxoplasmose por reativação foi incluída no seu diagnóstico diferencial.

A linfadenopatia por toxoplasmose pode ser totalmente assintomática, ou pode ser acompanhada de outros sintomas, como febre (temperatura de até 40°C), cefaleia, mal-estar geral e fadiga. Pode ser localizada ou generalizada. Um linfonodo occipital aumentado, indolor e solitário pode constituir a única manifestação da toxoplasmose em uma criança, mulher grávida ou adulto. Entretanto, foi relatada a ocorrência de linfadenopatia generalizada cervical, axilar e abdominal. Em geral, os linfonodos medem 1 a 3 cm de tamanho, não são supurativos e não apresentam hipersensibilidade à palpação. Em geral, regridem nas primeiras 12 semanas, porém foi observada uma recidiva leve da linfadenopatia entre o terceiro e o sexto mês. A recorrência de linfadenopatia toxoplasma depois do sexto mês é extremamente rara.

**Tabela 328.1** Manifestações clínicas da toxoplasmose nos seres humanos.

| CATEGORIAS CLÍNICAS | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SÍNDROMES |
|---|---|
| Infecção primária | |
| Indivíduos imunocompetentes e mulheres grávidas | Os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos. Entretanto, em cerca de 10% dos pacientes, foram relatados os seguintes sintomas ou síndromes, isoladamente ou em várias combinações: febre, linfadenopatia, cefaleia, mialgias, artralgias, faringite, rigidez de nuca, náuseas, dor abdominal, anorexia, exantema, confusão, otalgia, dor ocular, mal-estar generalizado, fadiga |
| | Coriorretinite, resultando em visão turva, dor ocular, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, escotoma, fotofobia ou epífora |
| | Hepatite; miosite; miocardite |
| | Doença disseminada, pneumonia, abscessos cerebrais e até mesmo morte foram observados em indivíduos imunocompetentes infectados por cepas atípicas de *T. gondii* (p. ex., na América Latina) |

| | |
|---|---|
| Toxoplasmose congênita | |
| Feto | A ultrassonografia pode ser normal, ou pode revelar hidrocefalia, calcificações cerebrais ou hepáticas, esplenomegalia, ascite, pericardite. A morte fetal também pode resultar de infecção fulminante |
| Recém-nascido | O recém-nascido pode estar totalmente normal, apresentar doença inespecífica ou achados anormais ao exame físico, incluindo coriorretinite, estrabismo, cegueira, convulsões, encefalite, perímetro cefálico anormal (microcefalia ou hidrocefalia), retardo psicomotor ou deficiência intelectual, hepatoesplenomegalia, pneumonite, diarreia, hipotermia, icterícia, petéquias, exantema. Pode-se observar a presença de calcificações intracranianas nos exames de imagem do encéfalo. Os recém-nascidos também podem morrer em consequência de infecção fulminante |
| Crianças e adultos | As crianças podem continuar sofrendo as sequelas crônicas da doença congênita. Entretanto, podem nascer aparentemente normais e podem tornar-se sintomáticas pela primeira vez na infância, na adolescência ou na idade adulta, principalmente na forma de reativação da coriorretinite adquirida congenitamente |
| Infecção crônica | Assintomática. Entretanto, alguns pesquisadores sugeriram um papel da infecção crônica em indivíduos com esquizofrenia, transtorno bipolar e problemas comportamentais, incluindo maior incidência de acidentes por veículos motorizados |

| | |
|---|---|
| | Pode ocorrer coriorretinite como reativação da doença congênita ou adquirida pós-natal em indivíduos imunocompetentes |
| Reativação da infecção crônica em pacientes imunocomprometidos | Múltiplos abscessos cerebrais, encefalite difusa, convulsões, coriorretinite, febre de origem indeterminada, pneumonia, miocardite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, exantema |

A doença ocular causada por *T. gondii* pode ser assintomática ou sintomática e pode resultar de infecção congênita ou adquirida pós-natal.[10] Em ambas as condições (congênita e adquirida pós-natal), a coriorretinite toxoplasmósica pode ser descoberta por ocasião do diagnóstico da infecção ou na forma de reativação da infecção latente subsequente, dentro de vários meses a anos mais tarde. Até 17% dos pacientes com infecção aguda pelo parasita no Brasil e em um surto de toxoplasmose no Canadá apresentaram coriorretinite toxoplasmósica sintomática concomitante por ocasião do diagnóstico da infecção aguda. Foram descritos casos semelhantes na Europa e nos EUA. O tipo de cepa de *T. gondii* parece ser um fator contribuinte, que determina a gravidade e a recorrência da toxoplasmose ocular. A doença ocular sintomática consiste, principalmente, em retinocoroidite, que pode resultar em visão turva, dor ocular, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, escotoma, fotofobia ou epífora. A morfologia das lesões retinianas no exame de fundoscopia é considerada característica da toxoplasmose. Em geral, há um infiltrado esbranquiçado ativo fixado à borda de pigmentação escura de uma cicatriz antiga (Figura 328.2). Entretanto, as lesões da retina tendem a ser menos típicas em pacientes idosos ou imunocomprometidos.

Outras síndromes menos comuns, porém bem documentadas, foram associadas à infecção aguda, incluindo hepatite, miosite, miocardite e lesões cutâneas. Em pacientes imunocompetentes, na América Latina, foi observada a ocorrência de doença mais agressiva, incluindo pneumonia, abscessos cerebrais e morte.

A infecção primária pode ser observada em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, quando um aloenxerto de doador soropositivo é transplantado em um receptor soronegativo ($D^+/R^-$). Foi relatada a ocorrência de toxoplasmose disseminada e localizada nesse contexto, incluindo miocardite, pneumonia, febre de origem indeterminada e encefalite.

A doença congênita pode ser assintomática no feto, no recém-nascido, na criança ou no adulto. Entretanto, a maior parte da prole infectada finalmente desenvolverá sinais e sintomas de toxoplasmose (ver Tabela 328.1). A tríade clássica de

coriorretinite, hidrocefalia (Figura 328.3A e B) e calcificações cerebrais é altamente sugestiva de toxoplasmose e é observada principalmente em lactentes cujas mães não foram tratadas contra o parasita durante a gestação. Um exame realizado por um oftalmologista pediátrico experiente pode revelar coriorretinite toxoplasmósica ativa ou inativa. Foram relatadas novas lesões em até 30% das crianças com infecção congênita examinadas até os 11 anos, quando as mães foram tratadas, porém em até 70% quando as mães não receberam tratamento.

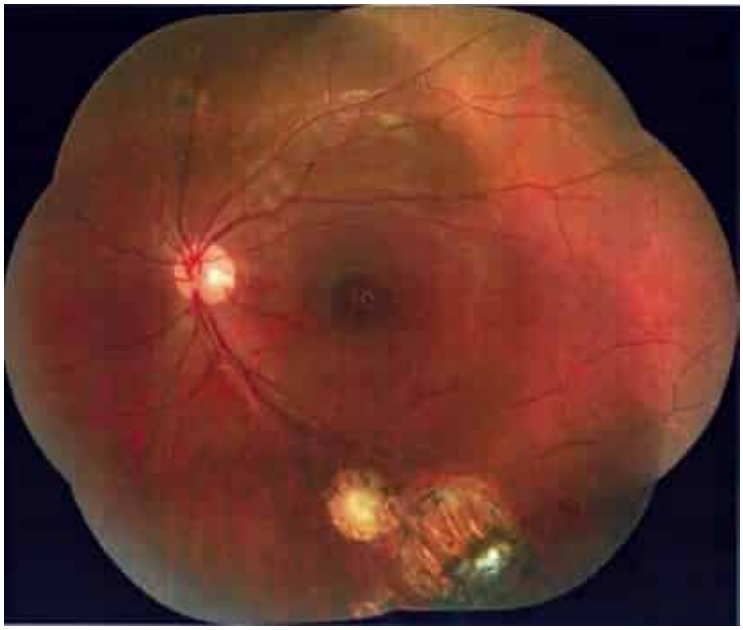

**FIGURA 328.2 A morfologia das lesões retinianas ao exame de fundoscopia é considerada característica da retinocoroidite toxoplasmósica. Um infiltrado esbranquiçado ativo está habitualmente fixado à borda pigmentada escura de uma antiga cicatriz.**

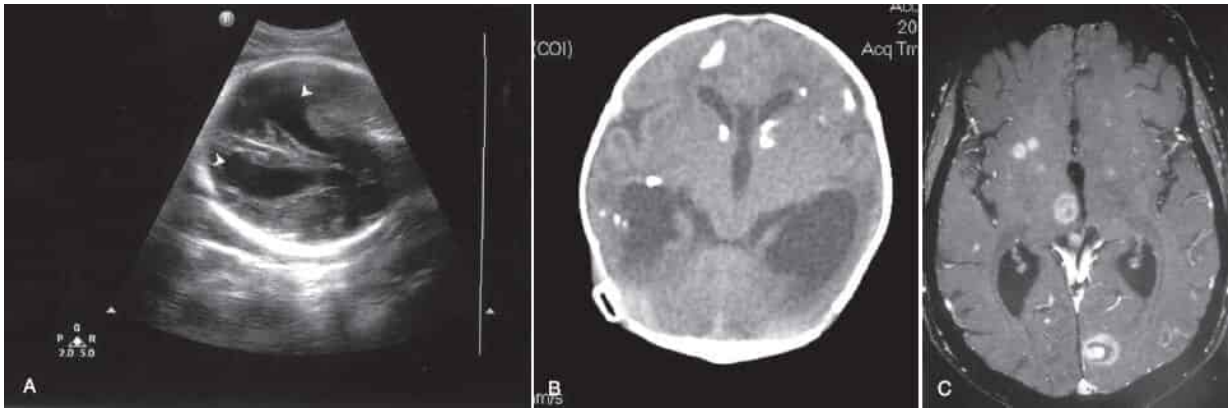


**FIGURA 328.3 Manifestações radiológicas da toxoplasmose do sistema nervoso central. A.** Ultrassonografia de um feto com infecção congênita por *T. gondii* nos EUA, revelando hidrocefalia. **B.** Tomografia computadorizada do cérebro de um recém-nascido com infecção congênita por *T. gondii* nos EUA, revelando hidrocefalia e calcificações. **C.** Ressonância magnética do cérebro de um paciente com AIDS, revelando múltiplas lesões cerebrais com realce em anel.

Acredita-se que a infecção crônica seja assintomática. Todavia, vários estudos sugeriram, recentemente, a possibilidade de que a infecção crônica possa desempenhar um papel na predisposição de indivíduos infectados a apresentar maior frequência de acidentes de trânsito, doença mental (p. ex., esquizofrenia, transtorno bipolar) e anormalidades comportamentais. O comprometimento neurocognitivo tem sido associado à infecção latente por *T. gondii* em pacientes HIV-positivos, cuja infecção pelo HIV foi controlada com sucesso com terapia antirretroviral.[11]

Em geral, observa-se uma reativação franca da infecção crônica em pacientes com comprometimento significativo da imunidade mediada por células T ou com grave comprometimento da imunidade mediada por células B. A toxoplasmose por reativação pode causar abscessos cerebrais, encefalite difusa, convulsões, coriorretinite, febre de origem indeterminada, pneumonia, miocardite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e exantema. Embora seja comum descrever a presença de múltiplos abscessos cerebrais (Figura 328.3C) em pacientes com encefalite toxoplasma, foi relatada a identificação de encefalite difusa sem lesões expansivas por ressonância magnética, com mortalidade muito alta. A febre com pneumonia pode ser a única manifestação de toxoplasmose em pacientes imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e de órgãos sólidos. A pneumonite toxoplasma pode se manifestar com tosse, dispneia, hipoxia e infiltrados bilaterais difusos ou localizados. Foi relatado que a maioria dos pacientes com pneumonia toxoplasma apresenta

opacidades bilaterais em vidro fosco, que podem ser confundidas com pneumonia por *Pneumocystis*, etiologias virais, pneumonia atípica ou estrongiloidíase. Com frequência, foi descrita a ocorrência de febre isolada em pacientes submetidos a TCTH alogênico e pacientes com transplante hepático. Foi descrita a ocorrência de reativação no tecido cardíaco causando insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e pericardite.

## DIAGNÓSTICO

Os métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecção por *T. gondii* e de toxoplasmose incluem testes sorológicos, reação em cadeia da polimerase (PCR), exame microscópico de tecido e líquidos corporais e tentativas de isolamento do parasita (Tabela 328.2).

O primeiro passo é estabelecer se o paciente nunca foi infectado por *Toxoplasma* ou se apresenta infecção aguda ou latente por *T. gondii*; isso pode ser obtido por meio de testes sorológicos. Esses testes podem determinar o estado dessa infecção, independentemente da presença ou ausência de sintomas. As ferramentas sorológicas disponíveis incluem métodos para a detecção de imunoglobulina G (IgG), IgM, IgA e IgE específicas de *T. gondii* e teste de avidez de IgG e aglutinação diferencial (AC/HS).

Com o uso de *kits* comerciais para a detecção de IgG e IgM, a maioria dos laboratórios hospitalares ou comerciais consegue diagnosticar de modo confiável a ausência de infecção por *T. gondii* (IgG negativa/IgM negativa) e a presença de infecção crônica (IgG positiva/IgM negativa). Entretanto, o diagnóstico da infecção aguda representa um maior desafio. Observa-se um resultado positivo do teste de IgM durante a infecção aguda, que pode permanecer positivo por meses a anos em certos indivíduos, sem qualquer relevância clínica aparente. Além disso, os *kits* comerciais de IgM foram desenvolvidos para serem extremamente sensíveis, de modo que uma infecção aguda raramente passe despercebida; em consequência, a sua especificidade é um tanto reduzida. Entre os pacientes que são IgM-positivos em laboratórios hospitalares ou comerciais, foi constatado que 78% têm infecção crônica quando o soro é testado no laboratório de referência nacional para o estudo e o diagnóstico da toxoplasmose nos EUA (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL], Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology/; 650-853-4828; toxolab@pamf.org).[13] No PAMF-TSL, efetua-se uma bateria de testes confirmatórios (avidez, aglutinação diferencial, IgA, IgE), além do teste do corante padrão-ouro para IgG e o ensaio imunoabsorvente ligado a enzima de captura tipo duplo (em sanduíche) para IgM, com a finalidade de confirmar os resultados positivos de IgM obtidos em laboratórios hospitalares ou comerciais. Esses testes são utilizados em várias combinações, dependendo da situação clínica de cada paciente e das perguntas

do médico assistente. Para uma interpretação adequada dos resultados dos testes sorológicos obtidos no PAMF-TSL, é também crucial ter informações clínicas relevantes disponíveis para o consultor médicos. (Por exemplo, os resultados de baixa positividade para IgG e teste de IgM positivo com resultado elevado no teste de avidez de IgG significam a ausência de risco de toxoplasmose congênita em mulher com 16 semanas de gestação; entretanto, os mesmos resultados podem sustentar fortemente o diagnóstico de encefalite toxoplasma em um paciente com AIDS que apresenta múltiplas lesões cerebrais). No PAMF-TSL, podem ser fornecidas três interpretações aos resultados finais dos testes sorológicos: (1) agudo, isto é, os resultados são compatíveis com uma infecção recentemente adquirida; (2) crônico, compatível com uma infecção adquirida no passado distante; e (3) indeterminado, em que não é possível excluir uma infecção recentemente adquirida – é necessária uma amostra mais precoce ou subsequente para tentar estabelecer se a infecção é aguda ou crônica. Para os resultados dos testes sorológicos compatíveis com uma infecção aguda, os consultores médicos do PAMF-TSL procuram estabelecer a data aproximada em que a infecção foi adquirida.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose (devido à infecção primária ou à reativação de uma infecção crônica) exige a identificação de taquizoítos em tecidos ou líquidos corporais, ou a amplificação do DNA do parasita em qualquer líquido corporal (ver Tabela 328.2). Os taquizoítos podem ser visualizados em cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina ou em preparações citológicas sem qualquer coloração específica; entretanto, são mais bem visualizados com os corantes de Wright-Giemsa (ver Figura 328.1A) e de imunoperoxidase específica de *T. gondii*. A PCR em tempo real (em qualquer amostra de líquido corporal, incluindo o líquido cerebrospinal) tornou-se um método útil para o diagnóstico de toxoplasmose em pacientes imunocomprometidos, bem como para o diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita (no líquido amniótico). O isolamento do parasita em qualquer líquido corporal também é diagnóstico de toxoplasmose e pode ser realizado em laboratórios de referência. O diagnóstico de toxoplasmose pode ser sustentado indiretamente pelo uso de ferramentas sorológicas, demonstração de cistos nos tecidos (ver Figura 328.1C) circundados por uma resposta inflamatória e tentativas de isolamento do parasita (ver Tabela 328.2).

**Tabela 328.2** Métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecção por *T. gondii* e de toxoplasmose* em seres humanos.

| MÉTODO | INTERPRETAÇÃO CLÍNICA |
|---|---|
| Testes sorológicos | |

| | |
|---|---|
| IgG | Um resultado positivo estabelece que o paciente foi infectado por *T. gondii*. Entretanto, pode-se obter um resultado negativo em pacientes infectados nas primeiras 4 semanas antes da coleta de soro ou em pacientes incapazes de produzir IgG (p. ex., hospedeiros imunocomprometidos) |
| IgM | Um resultado positivo sugere uma infecção aguda, porém não é necessariamente diagnóstico<br>Os soros com resultados positivos para IgM devem ser enviados a um laboratório de referência para testes de confirmação, que incluem um ensaio de IgM mais específico e outros testes, incluindo avidez, teste de aglutinação diferencial de taquizoítos fixados com acetona (AC) versus formol (HS) (AC/HS) e IgA e IgE.[†] Podem-se observar resultados positivos do teste de IgM em pacientes com infecção crônica, devido à persistência da resposta da IgM ou de resultados falso-positivos observados em certos *kits* comerciais |
| Testes confirmatórios para resultados positivos de IgM | Teste de avidez de IgG; aglutinação diferencial (AC/HS); IgA, IgE realizados em laboratório de referência.[†] No PAMF-TSL, um resultado do teste de avidez de IgG alto[‡] ou um resultado de AC/HS não agudo indicam que o paciente foi infectado há mais de 4 meses (avidez) ou 12 meses (AC/HS) |
| Reação em cadeia da polimerase (PCR) | Os genes B1 e o elemento repetitivo de 529 pb são os genes-alvo mais comumente utilizados para amplificação<br>O teste da PCR pode ser realizado em qualquer fluido corporal, incluindo líquido amniótico, sangue periférico, líquido cerebrospinal, líquido do lavado broncoalveolar, humor vítreo, humor aquoso, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido ascítico e urina. A PCR também pode ser realizada em qualquer tecido<br>Um resultado positivo do teste em qualquer líquido corporal estabelece que o paciente apresenta |

| | |
|---|---|
| | toxoplasmose aguda ou reativada. Entretanto, um resultado positivo do teste de PCR em tecido é mais difícil de interpretar, visto que ele não diferencia a toxoplasmose sintomática de uma infecção latente<br>Embora a extração do DNA seja mais complicada, pode ser tentada em tecido embebido em parafina |
| Visualização direta do parasita | A identificação de taquizoítos em qualquer líquido corporal ou tecido é diagnóstica de toxoplasmose, devido a uma infecção aguda ou reativação de uma infecção crônica. Os taquizoítos podem ser identificados por hematoxilina e eosina ou exames citológicos, porém são mais bem visualizados pela coloração de Wright-Giemsa ou de imunoperoxidase<br>A identificação de cistos por coloração pela hematoxilina e eosina ou imunoperoxidase confirma a presença de *T. gondii* no hospedeiro, mas não estabelece necessariamente que o paciente tenha toxoplasmose<br>Entretanto, uma forte resposta inflamatória em torno dos cistos é altamente sugestiva de toxoplasmose, explicando, possivelmente, os sintomas do paciente |
| Tentativas de isolar o parasita | O isolamento positivo do parasita em qualquer líquido corporal estabelece o diagnóstico de toxoplasmose<br>Pode-se tentar o isolamento de *T. gondii* em culturas de células ou na cavidade peritoneal de camundongos em laboratórios de referência. Esses exames podem ser importantes para tentar estabelecer uma correlação entre a genética do parasita e suas manifestações clínicas |
| Histologia do linfonodo | A tríade histológica clássica é considerada diagnóstica: hiperplasia folicular, histiócitos epitelioides que entram em contato com as margens dos centros germinativos e células |

| | |
|---|---|
| | monocitoides que distendem focalmente as paredes dos seios |

*Infecção por *T. gondii*= presença assintomática do parasita. Toxoplasmose = presença de sinais e sintomas ativos. †Por exemplo, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org. ‡A janela de exclusão para a infecção aguda varia para diferentes *kits* de avidez (habitualmente entre 3 e 5 meses).

## Pacientes imunocompetentes, mulheres grávidas e pacientes com linfadenopatia

Nesses pacientes, o primeiro objetivo no diagnóstico é estabelecer se eles já foram infectados por *T. gondii*. Se os resultados dos testes de IgG e IgM específicas contra *T. gondii* forem negativos, pode-se excluir a possibilidade de o parasita ser responsável pelos sintomas do paciente. Durante a gravidez, esses resultados confirmam que a mãe não foi exposta a *T. gondii*, mas que, se for exposta, ela corre risco de adquirir a infecção primária durante a gravidez e, assim, transmitir o *T. gondii* ao feto. Na tentativa de determinar se o paciente está infectado por *T. gondii*, é importante realizar os testes de IgG e IgM, visto que, durante as primeiras 4 semanas de infecção aguda, a IgG ainda pode ser negativa, enquanto a IgM torna-se positiva. Nesses casos, a soroconversão pode ser diagnosticada pela obtenção de um novo resultado positivo do teste de IgG em uma amostra de soro subsequente. Em casos raros, os pacientes infectados podem ser negativos para IgG, em virtude de sua incapacidade de produzi-la.

Se o paciente for IgG-positivo, o próximo objetivo é determinar se ele apresenta infecção aguda ou teve infecção crônica (p. ex., > 6 meses). Se o título de IgG estiver baixo (p. ex., um teste do corante no PAMF-TSL ≤ 512), e o resultado do teste de IgM for negativo, isso significa que o paciente foi essencialmente infectado há mais de 6 meses. Com esses resultados, um paciente cujos sintomas ou linfadenopatia iniciaram nos primeiros 6 meses após a obtenção das amostras de soro tem pouca probabilidade de ter um diagnóstico de toxoplasmose. Na mulher grávida cujo soro foi obtido nos primeiros 6 meses de gestação, esses resultados significam que a sua infecção foi adquirida antes da concepção, e que o risco de toxoplasmose congênita é essencialmente nulo.

Se o paciente tiver um resultado positivo do teste de IgM confirmado em um laboratório de referência como indicação de infecção recentemente adquirida, e se o início dos sintomas ou a linfadenopatia diminuir dentro do tempo previsto pelos resultados do teste sorológico para a aquisição de *T. gondii*, o paciente terá um diagnóstico de toxoplasmose aguda. No caso da mulher grávida, se o tempo previsto de aquisição da infecção estiver dentro de sua idade gestacional, ela terá um

diagnóstico de toxoplasmose durante a gestação e correrá risco de transmitir o parasita para o feto.

Em pacientes com linfadenopatia, o exame histológico do tecido de linfonodo obtido por biopsia excisional pode ser diagnóstico ou patognomônico de linfadenite toxoplasma (ver anteriormente em Patologia).

## Diagnósticos pré e pós-natal de toxoplasmose congênita

Após confirmação ou elevada suspeita do diagnóstico de toxoplasmose aguda ou de infecção por *T. gondii* na mãe, o próximo passo é procurar estabelecer se o feto foi infectado. Recomenda-se fortemente uma consulta aos centros de referência para o estudo e diagnóstico da toxoplasmose congênita.

As anormalidades na ultrassonografia podem ser compatíveis com toxoplasmose congênita ou sugestivas de sua presença (ver Figura 328.3A), porém não são diagnósticas. O método preferencial para o diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita consiste em PCR em uma amostra de líquido amniótico obtida com 18 semanas de gestação. Deve-se evitar qualquer tentativa de diagnóstico de toxoplasmose congênita no líquido amniótico obtido antes de 18 semanas de gestação, visto que os estudos realizados até agora incluíram apenas mulheres grávidas com idade gestacional de 18 semanas ou mais. Além disso, foram relatados resultados falso-negativos em mulheres cuja amniocentese foi realizada antes de 18 semanas de gestação. A sensibilidade global da PCR em amostra de líquido amniótico foi relatada entre 64 e 92% e é altamente dependente da idade gestacional em que a mãe adquiriu a infecção.

No recém-nascido, a toxoplasmose congênita pode ser confirmada pelos resultados positivos dos testes sorológicos específicos para *T. gondii* ou da PCR. As amostras para sorologia devem ser obtidas a partir do sangue periférico do lactente. Deve-se evitar o sangue do cordão umbilical, em virtude da alta taxa de contaminação com o sangue materno. Entretanto, ainda existe um pequeno grau de contaminação com sangue materno na amostra de sangue do recém-nascido obtida por punção venosa periférica nos primeiros 5 dias de vida para anticorpos IgM e nos primeiros 10 dias de vida para anticorpos IgA. A doença congênita é diagnosticada por um resultado positivo do ensaio de aglutinação imunoabsorvente para IgM (depois de 5 dias de vida) ou ensaio imunoabsorvente ligado a enzima para IgA (depois de 10 dias). Os lactentes com infecção congênita podem ter resultado positivo para ambos os ensaios; positivo para um e negativo para o outro; ou negativo para ambos.[14] Um resultado positivo de IgM específica contra *T. gondii* no líquido cerebrospinal (LCS) é diagnóstico de doença congênita, porém recomenda-se fortemente um teste do LCS por PCR, em vez de IgM, em razão da maior sensibilidade do teste de PCR. O diagnóstico também pode ser estabelecido por uma PCR positiva no sangue

periférico, no LCS ou na urina. O LCS de lactentes infectados pode apresentar níveis muito elevados de proteína (p. ex., ≥ 1.000 mg/dℓ). A resposta celular no LCS caracteriza-se por linfocitose, e pode-se observar eosinofilia. Os exames de imagem do encéfalo podem revelar calcificações ou hidrocefalia; a tomografia computadorizada é superior à ultrassonografia na detecção dessas anormalidades do SNC (ver Figura 328.3B).

## Doença ocular

O teste sorológico e a PCR podem ser úteis no diagnóstico de coriorretinite toxoplasmósica. Um paciente IgG-negativo/IgM-negativo não tem probabilidade de apresentar doença ocular causada por toxoplasmose. Entretanto, os pacientes devem ser testados em laboratórios de referência (p. ex., PAMF-TSL), visto que a IgG específica contra *T. gondii* pode estar presente, porém em níveis muito baixos a ponto de serem apenas detectados por um método padrão de referência, como o teste do corante. Em pacientes com lesões oculares típicas de coriorretinite toxoplasmósica (ver Figura 328.2), um resultado positivo do teste de IgG em título relativamente baixo (p. ex., um teste do corante ≤ 512 no PAMF-TSL) e um resultado negativo de IgM são diagnósticos de doença ocular, em virtude da reativação do parasita. Se o teste sorológico revelar um resultado positivo da IgM e um teste confirmatório no PAMF-TSL estabelecer o diagnóstico de infecção aguda em pacientes de 1 ano ou mais, a doença ocular tem mais probabilidade de resultar de comprometimento ocular no contexto de uma infecção recente ou adquirida pós-natal.

Em pacientes com lesões de aparência atípica ou nos quais a resposta aos fármacos anti-*Toxoplasma* é atípica ou ausente, deve-se considerar uma carga imune específica contra *T. gondii* (humor aquoso) ou PCR nos líquidos oculares (o humor vítreo é preferível ao humor aquoso, pela provável maior sensibilidade, porém a sua obtenção está associada a maior risco).

## Pacientes imunocomprometidos

Aparentemente, é raro ocorrer infecção aguda em pacientes imunocomprometidos. Todavia, pode ocorrer doença potencialmente fatal quando a infecção latente do paciente é reativada por AIDS, TCTH, transplante de órgãos sólidos ou outras doenças caracterizadas por grave deficiência de células T ou de células B.

A toxoplasmose também pode se desenvolver quando *T. gondii* é transmitido de um doador soropositivo para um receptor soronegativo por meio de um aloenxerto infectado (p. ex., coração, fígado, rim). Por conseguinte, para estabelecer o risco de toxoplasmose e ter um elevado índice de suspeita quando os pacientes desenvolvem doenças sugestivas de toxoplasmose, todos os pacientes imunocomprometidos devem ser testados para IgG específica contra *T. gondii* tão logo sejam diagnosticados com a

doença subjacente ou se tenha estabelecido que apresentarão imunossupressão subsequentemente. Além disso, os testes sorológicos podem não ser confiáveis quando a imunossupressão é avançada ou grave. Os resultados dos testes sorológicos após a realização de transplante para anticorpos IgG podem permanecer positivos ou podem aumentar, diminuir ou até mesmo se tornar negativos. Por conseguinte, os exames sorológicos para *Toxoplasma* antes do transplante são fundamentais para a interpretação dos resultados dos resultados dos testes subsequentes e avaliação clínica. Os doadores de órgãos sólidos também devem ser testados para IgG específica contra *T. gondii*, visto que o seu aloenxerto tem o potencial de transmitir o parasita ao paciente transplantado (p. ex., coração, coração-pulmão, rim, rim-pâncreas, fígado, fígado-pâncreas). A toxoplasmose em receptores de transplante de órgãos sólidos provoca morbidade substancial, incluindo doença disseminada, e mortalidade.

Em pacientes com AIDS com suspeita de encefalite toxoplasma com presença de múltiplas lesões cerebrais e com realce em anel (ver Figura 328.3C), contagem de células CD4 inferior a 200 células/μℓ e IgG positiva específica contra *T. gondii*, a resposta ao tratamento específico anti-*Toxoplasma* é considerado um critério diagnóstico adicional de encefalite toxoplasma. Nesses pacientes, os exames diagnósticos invasivos (p. ex., punção lombar, biopsia do cérebro) são considerados desnecessários, a não ser que eles não respondam ao tratamento em um período de 7 a 10 dias. Esse paradigma diagnóstico não deve ser aplicado a outras populações de pacientes imunossuprimidos (p. ex., pacientes transplantados), visto que o seu diagnóstico diferencial frequentemente inclui outros patógenos, como infecções por fungos invasivos. Nesses pacientes, logo no início da doença do sistema nervoso central, deve-se tentar um exame do LCS por PCR ou biopsia do cérebro.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose em pacientes imunossuprimidos depende da PCR, da visualização direta do parasita e da tentativa de seu isolamento (ver Tabela 328.2). A PCR em amostra de líquidos corporais constitui o método diagnóstico de escolha em pacientes imunossuprimidos com risco de toxoplasmose, que desenvolvem febre inexplicável (p. ex., no sangue total), pneumonia (p. ex., no líquido do lavado broncoalveolar), lesões cerebrais (p. ex., no LCS) ou outras síndromes compatíveis. Teoricamente, a PCR pode ser realizada em qualquer líquido corporal ou tecido, e os laboratórios validaram o seu uso na maioria dos líquidos e em alguns tecidos. As tentativas de identificar o taquizoíto ou o cisto tecidual por meio de microscopia podem ser melhoradas pelo uso de coloração de imunoperoxidase específica para *T. gondii*. O exame do LCS por PCR ou a biopsia cerebral devem ser inicialmente considerados em pacientes com AIDS que tenham baixa probabilidade de apresentar encefalite toxoplasmósica, como os que apresentam uma única lesão na ressonância magnética, são soronegativos para a infecção por *T. gondii*, têm uma

contagem de células CD4 acima de 200 células/μℓ ou que não respondem a um esquema anti-*Toxoplasma* apropriado.

## TRATAMENTO

Os princípios de terapia antiparasitária são discutidos no Capítulo 323. O tratamento da toxoplasmose está indicado para pacientes imunocompetentes com infecção aguda na presença de febre contínua, miocardite, miosite, hepatite, pneumonia, lesões cerebrais, lesões cutâneas e linfadenopatia acompanhada de sintomas graves ou persistentes. O tratamento também está indicado para pacientes com coriorretinite ativa, devido à infecção primária ou à reativação de uma infecção latente (Tabela 328.3). Em pacientes imunocompetentes, o tratamento é prescrito por 3 a 4 semanas ou até o desaparecimento dos sintomas, o que for mais longo. Na linfadenite toxoplasmósica, o sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) (40 mg de SMX/8 mg/kg/dia de TMP, em 2 doses fracionadas durante 1 mês) aumentou a taxa de cura para 65%, em comparação com uma taxa de resolução de 13% com placebo.[A1] O tratamento também é recomendado com frequência para todas as gestantes com suspeita ou diagnóstico de infecção primária durante a gestação (Tabela 328.4), na tentativa de evitar a transmissão do parasita para o feto (espiramicina) ou, caso a infecção congênita tenha ocorrido, iniciar o tratamento do feto *in utero* (pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico). Durante a gravidez, são prescritos esquemas de tratamento para a duração da gestação. Houve controvérsia mundial sobre a eficácia da espiramicina na redução da incidência da toxoplasmose congênita e da pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico para diminuir a frequência de sinais clínicos nos filhos infectados. Embora nenhum estudo definitivo tenha refutado a sua eficácia, vários estudos epidemiológicos concluíram de maneira errônea que não havia nenhuma evidência de benefício. Entretanto, desde 2006, vários estudos relataram uma forte associação entre o tratamento pré-natal de mulheres infectadas durante a gestação (com espiramicina ou pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico) e reduções na incidência da toxoplasmose congênita e na frequência de sinais clínicos nos filhos infectados. A espiramicina é recomendada para mulheres grávidas com diagnóstico definitivo ou alta suspeita de infecção aguda durante a gravidez, adquirida antes de 18 semanas de gestação. A espiramicina deve ser administrada durante toda a gestação, a não ser que haja suspeita ou documentação de infecção fetal. A infecção fetal deve ser investigada por meio de PCR do líquido amniótico com 18

semanas de gestação para verificar se há amplificação do DNA de *Toxoplasma*, e com ultrassonografia de acompanhamento realizada mensalmente. Recomenda-se o tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico em mulheres grávidas com diagnóstico definitivo ou com alta suspeita de infecção aguda durante a gravidez, que tenha sido adquirida depois de 18 semanas de gestação, cuja PCR no líquido amniótico seja positiva para a presença de DNA do *Toxoplasma*, ou cuja ultrassonografia de acompanhamento seja sugestiva de toxoplasmose congênita do feto no contexto de infecção aguda por *Toxoplasma* durante a gestação. Além disso, os recém-nascidos e os lactentes com diagnóstico ou com suspeita de toxoplasmose congênita também devem ser tratados durante o primeiro ano de vida (ver Tabela 328.4).

O tratamento em doses mais altas está indicado com urgência para todos os pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose em razão da reativação de infecção latente ou da infecção primária adquirida por exposição natural ao parasita ou por meio de transplante de órgãos sólidos (ver Tabela 328.3). Sem tratamento, a toxoplasmose nesses pacientes apresenta uma taxa muito elevada de morbidade e mortalidade.

**Tabela 328.3** Esquemas de tratamento para pacientes com toxoplasmose aguda ou primária e para pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose por reativação.*

| | **PACIENTES IMUNOCOMPETENTES COM INFECÇÃO AGUDA†** | **PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS** |
|---|---|---|
| Pirimetamina (VO) | 50 mg a cada 12 h por 2 dias, seguidos de 25 a 50 mg/dia | Dose de ataque de 200 mg, seguida de 50 mg/dia (< 60 kg) a 75 mg/kg (> 60 kg) |
| *mais* | | |
| Ácido folínico‡ | 10 a 20 mg/dia (durante o tratamento com pirimetamina e por 1 semana depois) | 10 a 20 mg/dia (até 50 mg/dia; durante o tratamento com pirimetamina e por 1 semana depois) |

| | | |
|---|---|---|
| | *mais sulfadiazina ou clindamicina ou atovaquona, nas seguintes doses:* | *mais sulfadiazina ou clindamicina ou atovaquona, nas seguintes doses:* |
| Sulfadiazina (VO) | 75 mg/kg (primeira dose), seguida de 50 mg/kg a cada 12 h (máximo de 4 g/dia) | 1.000 mg (< 60 kg) a 1.500 mg (> 60 kg) a cada 6 h |
| *ou* | | |
| Clindamicina (VO ou IV) | 300 mg a cada 6 h | 600 mg a cada 6 h (até 1.200 mg a cada 6 h) |
| *ou* | | |
| Atovaquona (VO) | 1.500 mg VO, 2 vezes/dia | 1.500 mg VO, 2 vezes/dia |
| Sulfametoxazol-trimetoprima (VO ou IV) | 10 mg/kg/dia (de trimetoprima) em 2 ou 3 doses | 10 mg/kg/dia (de trimetoprima) em 2 ou 3 doses (doses de até 15 a 20 mg/kg/dia têm sido utilizadas) |
| Pirimetamina e ácido folínico | As mesmas doses acima | As mesmas doses acima |
| *mais* | | |
| Claritromicina (VO) | 500 mg a cada 12 h | 500 mg a cada 12 h |
| *ou* | | |
| Dapsona (VO) | 100 mg/dia | 100 mg/dia |
| *ou* | | |
| Azitromicina (VO) | 900 a 1.200 mg/dia | 900 a 1.200 mg/dia |

Após o uso bem-sucedido de um esquema combinado durante a fase aguda ou primária do tratamento, os mesmos fármacos com metade da dose são habitualmente utilizados para manutenção ou profilaxia secundária. *Esquemas preferidos: pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico ou sulfametoxazol-trimetoprima. Há uma assistência para o diagnóstico e manejo de pacientes com toxoplasmose no Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org. † Particularmente no contexto de miocardite, miosite, hepatite, pneumonia, lesões cerebrais ou cutâneas e linfadenopatia acompanhadas de sintomas graves ou persistentes. Também indicados para aqueles com doença ocular ativa, devido à infecção primária ou reativação. ‡Ácido folínico = leucovorina; o ácido fólico não deve ser utilizado como substituto para o ácido folínico.

**Tabela 328.4** Esquemas de tratamento para gestantes que provavelmente adquiriram a infecção por *Toxoplasma gondii* durante a gestação e para lactentes com suspeita ou diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita.

| | DURANTE A GESTAÇÃO | NA DOENÇA CONGÊNITA |
|---|---|---|
| Espiramicina (oral) | Recomendada para mulheres grávidas com suspeita ou diagnóstico confirmado de ter adquirido a infecção durante a gestação e antes de 18 semanas de gestação. A espiramicina deve ser administrada até o parto em mulheres com resultados negativos do teste de PCR do líquido amniótico e ultrassonografia de acompanhamento normal ou baixa suspeita de infecção fetal<br>A espiramicina não é teratogênica e está disponível nos EUA apenas por meio do procedimento | Não recomendada durante a gravidez se não houver documentação ou suspeita de infecção do feto. Na presença de infecção fetal, devem-se administrar pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico (ver adiante) |

| | | |
|---|---|---|
| | Investigational New Drug (IND) na Food and Drug Administration (301-796-1400). É necessária uma consulta médica prévia*<br>Dosagem: 1 g (3 milhões de unidades) a cada 8 h (para um total de 3 g ou 9 milhões de unidades por dia) | |
| Pirimetamina (oral) mais sulfadiazina (oral) mais ácido folínico† (oral) | Recomendados para mulheres com ≥ 18 semanas de gestação com suspeita ou confirmação de infecção aguda adquirida com 18 semanas ou mais de gestação ou que apresentam um resultado positivo do teste de PCR do líquido amniótico ou ultrassonografia anormal sugestiva de toxoplasmose congênita<br>A pirimetamina é teratogênica e não deve ser utilizada durante a gestação antes da de 18 semanas (em alguns centros da Europa, é utilizada a partir de 14 semanas)<br>A sulfadiazina não deve ser utilizada sozinha<br>Dosagens:<br>Pirimetamina: 50 mg a cada 12 h, durante 2 | **Lactentes** (o esquema de tratamento é habitualmente recomendado por 1 ano):<br>Pirimetamina: 1 mg/kg a cada 12 h, durante 2 dias, seguido de 1 mg/kg/dia durante 2 a 6 meses, seguido de 1 mg/kg/dia a cada segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira<br>Sulfadiazina: 50 mg/kg a cada 12 h<br>Ácido folínico† (leucovorina): 10 mg 3 vezes/semana<br>Prednisona (se a proteína do LCS for ≥ 1 g/dℓ ou na presença de coriorretinite grave): 0,5 mg/kg a cada 12 h (até que a proteína do LCS esteja < 1 g/dℓ ou se houver resolução da coriorretinite grave) |

| | | |
|---|---|---|
| | dias, seguidos de 50 mg/dia<br>Sulfadiazina: 75 mg/kg (primeira dose), seguidos de 50 mg/kg a cada 12 h (máximo de 4 g/dia)<br>Ácido folínico† (leucovorina): 10 a 20 mg/dia (durante o tratamento com pirimetamina e por mais 1 semana depois) | Crianças de mais idade com doença ativa (habitualmente, 1 a 2 semanas após a resolução das manifestações clínicas):<br>Pirimetamina: 1 mg/kg a cada 12 h (máximo de 50 mg), durante 2 dias, seguido de 1 mg/kg/dia (máximo de 25 mg)<br>Sulfadiazina: 75 mg/kg (primeira dose), seguidos de 50 mg/kg a cada 12 h<br>Ácido folínico† (leucovorina): 10 a 20 mg, 3 vezes/semana<br>Prednisona (coriorretinite grave):<br>1 mg/kg/dia, em doses fracionadas 2 vezes/dia; máximo de 40 mg/dia, redução rápida |

*Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org; ou U.S. (Chicago) National Collaborative Treatment Trial Study (NCCTS), 773-834-4152. †O ácido fólico não deve ser utilizado como substituto para o ácido folínico. LCS = líquido cerebrospinal; PCR = reação em cadeia da polimerase.

## PREVENÇÃO

### Infecção primária

Cerca de 50% dos pacientes podem ser inadvertidamente infectados pelo parasita sem apresentar um fator de risco reconhecido para a infecção aguda, apenas o teste sorológico sistemático pode estabelecer se um paciente foi exposto a *T. gondii*. Por conseguinte, toda gestante e todo paciente imunocomprometido devem ser submetidos a rastreamento para IgG e IgM específicas contra *T. gondii*,

independentemente da história epidemiológica. As gestantes e os indivíduos imunocomprometidos soronegativos devem ser aconselhados sobre como maximizar seus esforços de prevenção, de modo a evitar a infecção por *T. gondii*. Além disso, as gestantes soronegativas devem efetuar testes seriados durante a gestação, em uma tentativa de diagnosticar a soroconversão o mais cedo possível. Em alguns países, como a França, as mulheres grávidas soronegativas são obrigadas por lei a efetuar um teste a cada mês para IgG e IgM específicas contra *T. gondii*.[15] Para mulheres com soroconversão, oferece-se um tratamento com espiramicina (se tiver sido infectada antes de 18 semanas de gestação) ou pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico (se tiver sido infectada depois de 18 semanas). Para as mães cujo líquido amniótico seja positivo na PCR ou para as quais a ultrassonografia do feto seja altamente sugestiva de toxoplasmose congênita, oferece-se o tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. Embora a infecção frequentemente ocorra na ausência de fatores de risco conhecidos para a infecção aguda, as intervenções de educação para evitar a exposição ao parasita demonstraram ser efetivas na redução da incidência de soroconversão durante a gestação.

A maioria dos estudos epidemiológicos em todo o mundo reconheceu a carne contaminada e malcozida como um dos principais fatores de risco para transmissão do parasita. Isso parece ser o caso na Europa, na América do Norte e na América Latina. Os cistos teciduais na carne tornam-se inviáveis por meio de irradiação gama (0,4 kGy), aquecimento até 67°C ou congelamento até −20°C por 48 horas, seguido de descongelamento.[16] A carne curada, seca ou defumada tem sido associada à infecção aguda e não deve ser considerada livre de *Toxoplasma*. Foi relatado que a exposição ao solo e as atividades relacionadas com o solo desempenham um papel mais proeminente na transmissão em determinadas áreas geográficas, como a América Latina.

Em receptores soronegativos de órgão sólido de um doador soropositivo, foi relatada a eficácia do SMX-TMP durante pelo menos 6 meses ou da pirimetamina durante pelo menos 6 semanas na prevenção da infecção primária no paciente recém-imunossuprimido.

## Reativação da infecção latente em pacientes imunocomprometidos e pacientes com doença ocular

Os fármacos utilizados na prevenção da reativação da infecção latente em hospedeiros imunodeprimidos incluem SMX-TMP (p. ex., concentração simples de 400 mg de SMX e 80 mg de TMP, 1 comprimido/dia) e atovaquona (1.500 mg/dia). Foi também relatada a eficácia da dapsonapirimetamina e da sulfadoxina-pirimetamina, porém o seu uso parece ser limitado em virtude da toxicidade hematológica potencial.

A profilaxia contra a reativação da infecção latente foi bem-sucedida em pacientes com AIDS infectados por HIV e *T. gondii* (IgG soropositivos para *Toxoplasma*) e cujas contagens de células T $CD4^+$ são inferiores a 200 células/μℓ. Para fins profiláticos, o SMX-TMP provavelmente não deve ser utilizado abaixo de uma dose mínima de 800 mg de SMX/160 mg VO de TMP, 2 vezes/dia, em um esquema de 3 vezes/semana ou de 400 mg de SMX/80 mg de TMP, 1 vez/dia. Em pacientes com AIDS, a administração de 100 mg de dapsona mais 50 mg de pirimetamina VO, 2 vezes/semana, ou atovaquona (1.500 mg/dia) também tem sido efetiva na prevenção da encefalite toxoplasmósica. Os achados nesses estudos foram extrapolados para pacientes imunossuprimidos sem AIDS em razão da ausência de dados nessa população de pacientes.

Os receptores soropositivos para *Toxoplasma* de TCTH alogênico (ver Capítulo 168), que desenvolvem doença do enxerto *versus* hospedeiro, representam um desafio singular. A reativação da toxoplasmose pode se manifestar por uma doença inespecífica (p. ex., febre ou pneumonia), e potencialmente fatal. Com frequência, a doença não é reconhecida. A profilaxia com atovaquona foi proposta como esquema alternativo nesses pacientes, tendo em vista a toxicidade potencial da medula óssea do SMX-TMP. Alguns pesquisadores propuseram uma estratégia preventiva, em que pacientes soropositivos para *Toxoplasma*, que são submetidos a TCTH alogênico, são monitorados de maneira rotineira (p. ex., semanalmente, durante os primeiros 100 dias) com PCR para *T. gondii*.[17] Os pacientes positivos receberiam profilaxia com SMX-TMP ou atovaquona.

A interrupção da profilaxia contra a encefalite toxoplasmósica demonstrou ser segura em pacientes com AIDS que receberam terapia antirretroviral altamente ativa e que demonstram elevação das contagens de células T $CD4^+$ para pelo menos 200 células/μℓ, e cuja carga viral se manteve indetectável durante pelo menos 6 meses.

Em pacientes com toxoplasmose ocular que sofrem recidivas frequentes (p. ex., mais de dois episódios por ano), a administração de 400 mg SMX/80 mg/dia de TMP, durante pelo menos 1 ano, demonstrou ser efetiva na prevenção das recorrências.[A2]

## PROGNÓSTICO

A infecção primária tem um amplo espectro de manifestações nos seres humanos, desde assintomática na maioria dos indivíduos até pneumonia ou doença potencialmente fatal se for adquirida em certas áreas do mundo. A infecção primária também pode ser fatal no feto e em indivíduos imunocomprometidos. O diagnóstico e o tratamento precoces podem fazer uma grande diferença no prognóstico desses pacientes.

No momento atual, ainda não está claro se a infecção crônica em indivíduos imunocompetentes é clinicamente irrelevante. Diversos pesquisadores propuseram

que a infecção latente pelo parasita pode desempenhar um papel significativo na doença mental (p. ex., esquizofrenia) e na propensão do indivíduo infectado a sofrer acidentes com veículos motorizados. Os pacientes imunocompetentes podem reativar a infecção crônica na retina, e o prognóstico é influenciado pela proximidade das lesões à mácula, pelo comprometimento de um ou de ambos os olhos e pelo número de recidivas. Acredita-se que o tratamento possa retardar a progressão dessas lesões e acelerar a sua cura.

A reativação da infecção latente em indivíduos imunossuprimidos com defeitos significativos da imunidade mediada por células T ou mediada por células B, se não for tratada, é 100% fatal. Mesmo quando tratados em uma unidade de terapia intensiva, a toxoplasmose disseminada em pacientes imunocomprometidos apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 80%.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2010;3:e67-e69.

A2. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:762-766.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Whitelaw JA, Latorre-Barragan F, Gras S, et al. Surface attachment, promoted by the actomyosin system of *Toxoplasma gondii* is important for efficient gliding motility and invasion. *BMC Biol*. 2017;15:1-23.
2. Bertranpetit E, Jombart T, Paradis E, et al. Phylogeography of *Toxoplasma gondii* points to a South American origin. *Infect Genet Evol*. 2017;48:150-155.
3. Rougier S, Montoya JG, Peyron F. Lifelong persistence of toxoplasma cysts: a questionable dogma? *Trends Parasitol*. 2017;33:93-101.
4. Sasai N, Pradipta A, Yamamoto M. Host immune response to *Toxoplasma gondii*. *Int Immunol*. 2018;30:113-119.

5. Ben-Harari RR, Connolly MP. High burden and low awareness of toxoplasmosis in the United States. *Postgrad Med*. 2019;1-6.
6. Wallon M, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: a plea for a neglected disease. *Pathogens*. 2018;7:1-9.
7. Lykins J, Wang K, Wheeler K, et al. Understanding toxoplasmosis in the United States through "large data" analyses. *Clin Infect Dis*. 2016;63:468-475.
8. Weidner JM, Kanatani S, Uchtenhagen H, et al. Migratory activation of parasitized dendritic cells by the protozoan *Toxoplasma gondii* 14-3-3 protein. *Cell Microbiol*. 2016;18:1537-1550.
9. Clough B, Frickel EM. The toxoplasma parasitophorous vacuole: an evolving host-parasite frontier. *Trends Parasitol*. 2017;33:473-488.
10. Jones JL, Bonetti V, Holland GN, et al. Ocular toxoplasmosis in the United States: recent and remote infections. *Clin Infect Dis*. 2015;60:271-273.
11. Bharti AR, McCutchan A, Deutsch R, et al. Latent *Toxoplasma* infection and higher *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G levels are associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1655-1660.
12. Rostami A, Karanis P, Fallahi S. Advances in serological, imaging techniques and molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Infection*. 2018;46:303-305.
13. Dhakal R, Gajurel K, Pomares C, et al. Significance of a positive *Toxoplasma* immunoglobulin M test result in the United States. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3601-3605.
14. Pomares C, Montoya JG. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2016;54:2448-2454.
15. Peyron F, Mc Leod R, Ajzenberg D, et al. Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two diverging approaches. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-6.
16. Opsteegh M, Kortbeek TM, Havelaar AH, et al. Intervention strategies to reduce human *Toxoplasma gondii* disease burden. *Clin Infect Dis*. 2015;60:101-107.
17. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. *Toxoplasma* prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and

recommendations. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:283-292.

**Deve-se suspeitar de toxoplasmose nos seguintes grupos de pacientes:**

A. Apenas pacientes que são donos de gados.

B. Apenas pacientes que consomem carne malcozida ou crua.

C. Pacientes com síndromes clínicas sugestivas de toxoplasmose, independentemente de sua história epidemiológica.

D. Pacientes que são donos de gatos ou que consomem carne malcozida ou crua.

Concluir questão

**O diagnóstico de linfadenite causada por toxoplasmose pode ser estabelecido por meio de:**

A. Amplificação do DNA de *Toxoplasma* a partir do tecido de linfonodos afetados pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

B. Isolamento da cepa de *Toxoplasma* por inoculação de tecido de linfonodo macerado na cavidade peritoneal de camundongos de laboratório de referência.

C. Em amostra de biopsia de linfonodo, presença da tríade histológica clássica: hiperplasia folicular reativa, agrupamentos irregulares de histiócitos epitelioides em contato com as margens dos centros germinativos e distensão focal dos seios com células monocitoides.

D. Em amostra de biopsia de linfonodo, presença de granulomas caseosos e necrosantes.

E. Exame microscópico de tecido de linfonodos com coloração de Wright-Giemsa para identificar a presença de taquizoítos ou de cistos teciduais.

Concluir questão

**O diagnóstico definitivo de toxoplasmose em receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas ou de medula óssea pode ser estabelecido pelos seguintes métodos, *exceto*:**

A. Amplificação do DNA de *Toxoplasma* no líquido cerebrospinal por PCR em pacientes com encefalite.

B. Amplificação do DNA de *Toxoplasma* no líquido do lavado broncoalveolar por PCR em pacientes com pneumonia.

C. Amplificação do DNA de *Toxoplasma* no humor vítreo por PCR em pacientes com lesões retinianas atípicas.

D. Amplificação do DNA de *Toxoplasma* no sangue periférico por PCR em pacientes com febre de origem indeterminada.

E. Amplificação do DNA de *Toxoplasma* em tecido cerebral por PCR em pacientes com encefalite.

Concluir questão

**Todas as gestantes devem efetuar um teste para IgG e IgM contra *Toxoplasma* o mais cedo possível durante a gestação, de modo a estabelecer se elas apresentam infecção aguda (IgG/IgM para**

***Toxoplasma* positivas, confirmadas com testes adicionais em um laboratório de referência) ou se correm risco de adquirir uma infecção aguda durante a gestação (IgG/IgM para *Toxoplasma* negativas). As gestantes identificadas com infecção aguda por *Toxoplasma* ou com toxoplasmose durante a gravidez adquiridas antes de 18 semanas de gestação devem ser tratadas com o seguinte medicamento:**

- A. Espiramicina.
- B. Pirimetamina.
- C. Sulfadiazina.
- D. Ácido folínico.
- E. Clindamicina.

Concluir questão

329

# CRIPTOSPORIDIOSE

CIRLE A. WARREN E ALDO A.M. LIMA

## DEFINIÇÃO

A criptosporidiose é uma doença que ocorre em seres humanos e animais, causada por protozoários parasitas do gênero *Cryptosporidium* (Apicomplexa).[1] As espécies de *Cryptosporidium* são os principais parasitas transmitidos pela água em todo o mundo, e foram documentadas mais de 14 espécies que infectam os seres humanos.[2] Duas espécies, *C. hominis* e *C. parvum* genótipo bovino (*C. pestis*), são consideradas de grande importância para a saúde pública. Quatro (*C. cuniculus*, *C. meleagridis*, *C. viatorum* e *C. felis*) e oito (*C. parvum*, *C. fayeri*, *C. canis*, *C. suis*, *C. ubiquitum*, *C. scrofarum*, *C. muris* e *C. andersoni*) das 14 espécies nomeadas são consideradas de importância moderada e pequena para a saúde pública, respectivamente. De 30 espécies, nove são compartilhadas entre os seres humanos e o gado.

## O patógeno

A família Cryptosporidiidae apresenta um esporocisto oculto e completa seu ciclo monoxênico em um hospedeiro, no qual pode causar infecções predominantemente intestinais, da cloaca e gástricas.

O ciclo de vida começa com a ingestão de oocistos de *Cryptosporidium* (2 a 5 μm) pelo hospedeiro vertebrado, com excistação subsequente no lúmen do intestino delgado para liberar quatro esporozoítos (Figura 329.1). Os esporozoítos fixam-se às células epiteliais do hospedeiro e penetram nelas para formar vacúolos parasitóforos intracelulares, porém extracitoplasmáticos, nos quais se desenvolvem em trofozoítos e, subsequentemente, em merontes do tipo 1 (esquizontes). Por meio de

divisão nuclear assexuada, multiplicam-se e liberam seis a oito merozoítos do tipo 1, que invadem células do hospedeiro adjacentes e desenvolvem-se em merontes do tipo 2 ou trofozoítos para completar o ciclo reprodutivo assexuado. Os merontes do tipo 2 sofrem duas divisões nucleares e liberam quatro merozoítos do tipo 2, que podem infectar as células do hospedeiro e desenvolver-se em forma masculina (microgamonte) ou feminina (macrogameta). Os microgametas liberados do microgamonte podem penetrar nos macrogametas para formar zigotos. Cerca de 20% dos zigotos desenvolvem-se em oocistos autoinfecciosos de parede fina, dos quais cerca de 80% se tornam oocistos de parede espessa, os quais são excretados nas fezes.

Os oocistos de *Cryptosporidium* apresentam pelo menos cinco características que fazem desse organismo um problema comum e que ajudam a definir o risco potencial de disseminação entre pessoas e de surtos de doença transmitida por alimentos e pela água. Em primeiro lugar, os oocistos de *Cryptosporidium* são resistentes a muitos desinfetantes químicos, como o cloro. Em segundo lugar, o organismo é altamente infeccioso, e a dose infecciosa mediana de *C. parvum* é de 132 oocistos ou menos. Em terceiro lugar, o tamanho dos oocistos, de 2 a 5 μm, possibilita sua passagem através de muitos filtros convencionais. Em quarto lugar, o ciclo de vida monoxênico permite a excreção de oocistos infecciosos em grande número nas fezes, os quais podem ser facilmente disseminados. Em quinto lugar, o microrganismo está associado a diferenças geográficas, sazonais e socioeconômicas na distribuição de *Cryptosporidium* spp.

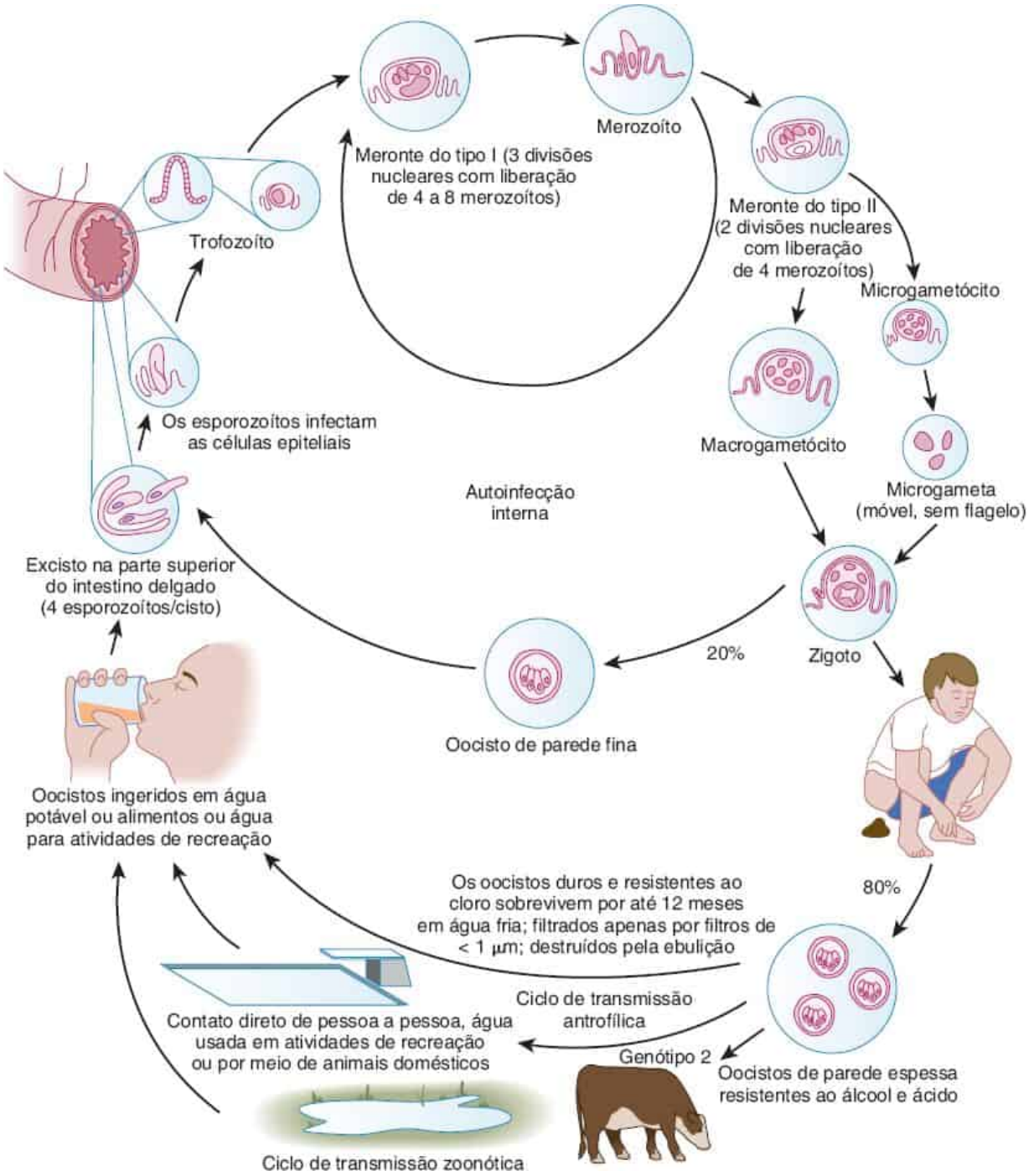


**FIGURA 329.1 Ciclo de vida de *Cryptosporidium* spp. (Redesenhada com autorização, de Kosek M, Alcantara C, Lima AAM, et al. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-269.)**

## EPIDEMIOLOGIA

A criptosporidiose é sazonal e está relacionada com a precipitação e as variações de temperatura em todo o mundo. A excistação de *C. parvum* aumenta em água com temperaturas de até 46°C (luz solar natural durante 12 horas). Recentemente, dois surtos de transmissão pela água fizeram com que a criptosporidiose se tornasse alvo de atenção da saúde pública. Em janeiro de 1989, foi relatado um aumento do número de casos de criptosporidiose em Swindon e Oxfordshire, no Reino Unido, com um pico alcançado em março. O mapeamento dos endereços onde ocorreram os casos iniciais mostrou uma associação com o abastecimento de água. Esse surto resultou em 516 casos e, portanto, despertou o interesse público e levou a uma investigação oficial. O segundo surto ocorreu no início da primavera de 1993, em Milwaukee, Wisconsin, e foi o maior surto documentado de doença transmitida por água nos EUA, com uma estimativa de 403.000 pessoas com diarreia aquosa aguda e, potencialmente, 112 mortes. Os achados desse surto indicaram que os oocistos de *Cryptosporidium* passaram pelo sistema de filtração de uma das usinas de tratamento de água da cidade. A contaminação de piscinas, particularmente de piscinas maiores, de piscinas com público mais heterogêneo, como as piscinas municipais, e as piscinas para crianças pequenas, está associada a mais casos.[3,4] Foram também relatados surtos transmitidos por alimentos em associação a sidra de maçã, leite não pasteurizado, salada de frango, vegetais, produtos crus e mariscos contaminados.[5]

A prevalência da criptosporidiose varia de acordo com a região geográfica, e as taxas mais elevadas são observadas em crianças em países em desenvolvimento.[6] Em um estudo de coorte de nascimentos em vários locais, foi avaliada a carga de diarreia da comunidade específica de patógeno em países em desenvolvimento. O *Cryptosporidium* foi um dos cinco patógenos, incluindo norovírus GII, rotavírus, *Campylobacter* e astrovírus, que exibiu as maiores cargas de diarreia atribuíveis ao patógeno no primeiro ano de vida.[7] No Global Enteric Multicenter Study (GEMS) de diarreia moderada a intensa, com uso de ensaio molecular quantitativo, foi constatado que o *Cryptosporidium* constitui uma das causas mais comuns de diarreia em crianças com menos de 5 anos na África e na Ásia.[8] Em

crianças com menos de 5 anos, rotavírus, *Cryptosporidium* spp. e *Shigella* spp. demonstraram ser responsáveis pela maioria das mortes associadas a doença diarreicas.[9] A criptosporidiose continua sendo uma causa significativa de infecção intestinal entre indivíduos com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) que não estão recebendo terapia antirretroviral efetiva.[10] Em ambientes com recursos suficientes, a criptosporidiose revelou ser uma importante causa de diarreia entre indivíduos HIV-negativos submetidos a transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas.[11]

## BIOPATOLOGIA

Os oocistos e os esporozoítos de *Cryptosporidium* interagem com as células hospedeiras, no processo de excistação, motilidade por deslizamento, fixação, invasão, formação de vacúolo parasitóforo, manutenção intracelular e dano às células do hospedeiro. Os oocistos de *Cryptosporidium* spp. utilizam suas cisteína e serina proteases e a aminopeptidase para excistação na parte superior do intestino delgado, liberando esporozoítos infecciosos, que invadem o epitélio da mucosa e, em certas ocasiões, as células M das placas de Peyer, estendendo-se, com frequência, até o íleo terminal e o cólon. Os esporozoítos secretam proteínas a partir das organelas apicais para sua locomoção e adesão. Em pacientes imunocomprometidos, os microrganismos podem ser encontrados em todo o intestino, no trato biliar, no pâncreas e no sistema respiratório. Conforme assinalado anteriormente, os trofozoítos sofrem reprodução assexuada por merogonia, formando merontes do tipo 1 e, em seguida, do tipo 2. Os esporozoítos e os merozoítos são internalizados por uma maquinaria de invasão semelhante e reorganização da actina. A adesão do parasita é mediada por duas classes de proteínas, as glicoproteínas semelhantes à mucina e as proteínas de adesão relacionadas com a trombospondina. O parasita utiliza proteases para o processamento proteolítico de proteínas complexas de superfície e apicais para a invasão e a saída das células do hospedeiro. A entrada na célula do hospedeiro ocorre em 30 segundos e depende do citoesqueleto de actomiosina do parasita para entrar nos vacúolos parasitóforos bimembranares derivados do hospedeiro em um nicho intracelular único, porém extracitoplasmático. Ocorre formação de

actina polimerizada densa na fusão da base das bimembranas do hospedeiro-parasita. A invasão de células do hospedeiro leva ao deslocamento da borda microvilosa, à atrofia das vilosidades, ao embotamento e hiperplasia das células das criptas e à infiltração acentuada por linfócitos, plasmócitos e alguns neutrófilos na lâmina própria, com apoptose das células infectadas e alteração significativa da permeabilidade intestinal. A suprarregulação do fator nuclear κB e a cascata pró-inflamatória provoca diarreia secretora e levemente inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α, as interleucinas-1β e 8 e a lactoferrina, estão significativamente aumentadas nas infecções murinas e humanas. As interleucinas-1β e 8 suprarregulam a ciclo-oxigenase 2, resultando na síntese de prostaglandina nas células epiteliais e na produção de substância P pelas células inflamatórias; em seu conjunto, esses produtos diminuem a absorção efetiva de sódio e aumentam a secreção efetiva de cloreto, causando a diarreia secretora frequentemente observada nessa infecção.

As respostas imunes, tanto inata quanto adaptativa, estão associadas à imunidade contra a criptosporidiose. Duas quimiocinas, CXCL-10 e, talvez, CXCL-8 foram inicialmente implicadas na atração das células pró-inflamatórias. A ativação do sistema imune envolve a estimulação inicial pela interleucina 15, que pode ser importante na eliminação inicial do parasita. As células T $CD4^+$ e a interferona-γ desempenham um importante papel na defesa imune final contra essa infecção, provavelmente mais do que as células B ou as células $CD8^+$.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A criptosporidiose é uma infecção cosmopolita e autolimitada em hospedeiros imunocompetentes, que afeta todas as faixas etárias e ambos os sexos. Nos países em desenvolvimento, a doença ocorre, com mais frequência, em crianças com menos de 5 anos, em razão das taxas elevadas de exposição orofecal e do desenvolvimento de imunidade parcial em

crianças mais velhas e adultos. Nos países desenvolvidos, a doença ocorre em todas as idades, e a maioria dos casos está associada a pequenos surtos transmitidos pela água, frequentemente com contaminação da água usada em atividades recreativas. Os pacientes de países desenvolvidos, são, com mais frequência, adultos. O período de incubação é de cerca de 1 semana, com faixa de 1 a 30 dias. A diarreia pode ser de início súbito, frequentemente com fezes aquosas e volumosas, dor abdominal, náuseas, vômitos, distensão, mal-estar, fadiga, perda de peso e febre ocasional. Em crianças pequenas que correm risco nos países em desenvolvimento, pode ter impacto a longo prazo sobre a atividade física, o desempenho escolar e o desenvolvimento da função cognitiva. Raramente, foi relatada a ocorrência de infecção respiratória e tosse. Nos hospedeiros normais, a doença habitualmente dura 1 a 3 semanas, porém algumas vezes pode se estender por mais de 1 mês. Normalmente, a eliminação de oocistos dura 1 a 2 semanas, mas pode se prolongar por até 2 meses. Os pacientes com imunodeficiência de células T, como os que apresentam neoplasias malignas hematológicas (particularmente crianças), deficiências primárias de células T (imunodeficiência combinada grave e deficiência do ligante CD40) e com HIV/AIDS, correm alto risco de desenvolver doença mais grave e apresentam um aumento do risco de morte.

## Hospedeiro imunocompetente

Os dados sobre a história natural da criptosporidiose em hospedeiros imunocompetentes foram obtidos, em grande parte, de países desenvolvidos, e essas informações provêm de surtos transmitidos pela água, de pacientes que procuram assistência médica, de viajantes, pessoas que trabalham com animais, crianças em creches e seus contatos. Os pacientes nos surtos e os viajantes são, em sua maioria, adultos e habitualmente apresentam diarreia, com duração mediana de 14 dias e variação de 1 a 100 dias. A duração e a intensidade da diarreia parecem ser semelhantes nas infecções por *C. parvum* e *C. hominis*. A recorrência da diarreia é comum e é observada em 30 a 41% dos pacientes. Relatos do Reino Unido descrevem dor abdominal (96%), vômitos (65%), febre (59%) e diarreia sanguinolenta (11%). As manifestações clínicas em 285 indivíduos pesquisados com diagnóstico laboratorial confirmado de

infecção por *Cryptosporidium* no surto maciço de Milwaukee mostraram uma duração mediana de 9 dias (faixa de 1 a 55 dias) com diarreia aquosa em 93%, cólicas abdominais em 84%, febre em 57% e vômitos em 48%. Os pacientes podem continuar eliminando oocistos durante 7 meses, apesar de serem assintomáticos.

## Criptosporidiose da infância nos países em desenvolvimento

Nos países em desenvolvimento, a criptosporidiose está associada a diarreia prolongada (7 a 13 dias) ou persistente (≥ 14 dias), aumento da carga total de diarreia, risco de desnutrição e mortalidade infantil. No Brasil, um estudo de caso-controle aninhado de uma coorte de crianças mostrou que as crianças com menos de 1 ano com criptosporidiose apresentaram aumento subsequente da carga de diarreia e déficits de crescimento. Esses achados foram estendidos para uma favela no Peru, onde a criptosporidiose foi associada a oscilação e atraso do crescimento. Isso também foi válido para crianças com infecções assintomáticas, que são ainda mais comuns em áreas endêmicas. O impacto a longo prazo da diarreia e criptosporidiose na infância também foi avaliado em um estudo de coorte no Brasil, em que foi demonstrado que as crianças com mais morbidade por diarreia ou criptosporidiose no início da vida (0 a 2 anos) tiveram redução da aptidão física e comprometimento da função cognitiva aos 6 a 9 anos. Atualmente, vários estudos mostraram que os oocistos são eliminados por mais tempo, e seu número é maior na infecção por *C. hominis* do que por *C. parvum*. No Brasil, um estudo de coorte de recém-nascidos demonstrou que as crianças com infecção por *C. hominis* apresentam lactoferrina fecal mais elevada e retardo do crescimento em comparação com crianças infectadas por *C. parvum*. Diarreia, náuseas, vômitos e mal-estar generalizado estão mais frequentemente associados à infecção por *C. hominis*. A análise da família de subtipos de *C. hominis* (Ia, Ib, Id e Ie) indicou que o Ib está mais comumente associado a náuseas, vômitos e mal-estar generalizado.

## Hospedeiros imunocomprometidos

As baixas contagens de linfócitos $CD4^+$ em pacientes infectados pelo HIV estão associadas à diarreia grave por criptosporidiose. Por exemplo, os pacientes com contagens de células $CD4^+$ superiores a 180/μℓ apresentam habitualmente doença transitória ou autolimitada, enquanto aqueles com contagens de células $CD4^+$ inferiores a 50/μℓ frequentemente exibem doença grave, com evacuação de mais de 2 ℓ de fezes por dia. O estado de portador assintomático do parasita é comum em indivíduos com HIV/AIDS em ambientes com recursos limitados. A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) levou a uma redução das taxas de criptosporidiose em pacientes com HIV/AIDS. A HAART também pode inibir diretamente o desenvolvimento dos esporozoítos e a invasão do parasita nas células do hospedeiro. Os pacientes com outros distúrbios imunes, como imunodeficiência de células T (imunodeficiência combinada grave e deficiência de ligante CD40) ou com neoplasias malignas hematológicas, particularmente crianças, correm maior risco de doença mais grave, prolongada ou extensa, em que a infecção se estende, em certas ocasiões, para a vesícula biliar, o ducto pancreático e, até mesmo, a árvore brônquica. Nesses pacientes, foram descritas várias complicações, incluindo pancreatite, colecistite, colangite esclerosante, papilite e estenose do ducto biliar terminal com cirrose biliar subsequente. Mais recentemente, a infecção por *Cryptosporidium* spp. foi reconhecida como uma das causas de diarreia em receptores de transplante. Em um conjunto de casos de âmbito nacional de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos na França, ocorreu, em média, 3,4 anos (0 a 19,8) após o transplante.[12] Nesse grupo de pacientes imunocomprometidos, foi relatada a ocorrência de coinfecção por outros patógenos, comprometimento extraintestinal (trato biliar e pulmões) e recidiva.

## DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas e os achados ao exame físico de pacientes com criptosporidiose não são exclusivos. O diagnóstico diferencial deve incluir outras causas de gastrenterite infecciosa, como *Giardia*, *Cyclospora*, *Isospora*, microsporídios, patotipos de *Escherichia coli* (enteropatogênica [EPEC], enteroagregativa [EAEC], difusamente aderente [DAEC], ênterohemorrágica [EHEC], enteroinvasiva [EIEC] e enterotoxigênica [ETEC]),

*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, rotavírus, norovírus e outros. O diagnóstico definitivo de infecção entérica por *Cryptosporidium* é estabelecido pelo exame de fezes.[13] Até três amostras de fezes com fixação e concentração antes da coloração permanente ou análise por reação em cadeia da polimerase podem aumentar as taxas de detecção. Os oocistos são corados pela coloração álcool-acidorresistente, coloração de Ziehl-Neelsen modificada, coloração fluorescente com auramina-fenol ou colorações imunofluorescentes. A coloração álcool-acidorresistente exige cerca de 500.000 oocistos por grama para sua detecção em fezes formadas, enquanto a imunofluorescência é, pelo menos, 10 vezes mais sensível, e os imunoensaios ligados a enzima disponíveis no comércio apresentam sensibilidade e especificidade que se aproximam de 100% para *Cryptosporidium*. O teste de reação em cadeia da polimerase pode detectar 50 a 500 oocistos por milímetro de fezes líquidas e pode ser utilizado para diferenciar, ou até mesmo para quantificar, as espécies e genótipos de *Cryptosporidium*.

## TRATAMENTO

A nitazoxanida surgiu como o único candidato promissor para o tratamento da criptosporidiose. O fármaco é licenciado nos EUA para o tratamento da criptosporidiose em crianças e adultos sem imunodeficiência, e foi relatado que produz uma redução da duração da diarreia e da eliminação de oocistos em vários ensaios clínicos duplos-cegos controlados por placebo. Um ensaio clínico da nitazoxanida no Egito em adultos (500 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias) e crianças (200 mg dos 4 aos 11 anos e 100 mg de 1 aos 3 anos, 2 vezes/dia, durante 3 dias) com criptosporidiose mostrou que 80% apresentaram resolução da diarreia *versus* 41% do grupo tratado com placebo. Um segundo ensaio clínico de um ciclo de 3 dias de tratamento mostrou a resolução dos sintomas em 4 dias em 96% dos pacientes tratados com comprimidos de nitazoxanida (500 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias) *versus* apenas 41% dos que receberam placebo.

De acordo com uma metanálise, não há evidências de uma redução na duração ou frequência da diarreia com a nitazoxanida, porém o fármaco resultou em eliminação significativamente maior dos oocistos do que o placebo em indivíduos imunocompetentes. Em pacientes com HIV/AIDS, a HAART surgiu como terapia mais importante para prevenir e reduzir a gravidade e a frequência da criptosporidiose. Em receptores de transplante, foi relatado que ciclos prolongados de tratamento antiparasitário e/ou redução da imunossupressão tiveram sucesso.[14] O tratamento com reidratação oral ou reposição intravenosa de líquidos na doença mais grave é fundamental para prevenir a desidratação e o risco de morte imediata.

## PREVENÇÃO

A prevenção da disseminação de uma pessoa para outra pode ser obtida com diretrizes de higiene pessoal, como lavagem frequente das mãos após utilizar ou limpar o banheiro, trocar fraldas e cuidar de uma pessoa com diarreia. Recomenda-se que os indivíduos com criptosporidiose sejam afastadas do local de trabalho por até 48 horas após o último episódio de diarreia. É necessária a disponibilidade de instalações para lavagem das mãos, que devem ser usadas em fazendas para facilitar a higiene pessoal. Como os surtos de criptosporidiose estão associados, em sua maioria, a oocistos na água de abastecimento, a pesquisa de rotina da água tratada à procura desse parasita é fundamental para a prevenção de disseminação significativa dessa doença. Recomenda-se fortemente a otimização das abordagens de múltiplas barreiras, incluindo tratamento químico e filtração da água e sistemas de tratamento. A radiação ultravioleta e o ozônio são efetivos na inativação dos cistos de *Cryptosporidium* e *Giardia* na água e podem ser úteis no controle da transmissão de protozoários transmitidos pela água. Em uma revisão sistemática da literatura, foi constatado que a disponibilidade e o uso de instalações sanitárias e o tratamento da água estão associados a uma probabilidade menor de infecções por protozoários em geral, embora apenas o tratamento da água tenha reduzido de maneira significativa as infecções por *Cryptosporidium* spp.[15]

## PROGNÓSTICO

A criptosporidiose é habitualmente uma doença autolimitada. Entretanto, os sintomas gastrintestinais e articulares podem persistir por vários meses após a infecção inicial por *Cryptosporidium*.[16] Nas epidemias, a taxa de mortalidade pode alcançar 3 por 10.000 indivíduos sintomáticos na população geral. As crianças nos países em desenvolvimento frequentemente apresentam retardo do crescimento, como reflexo da própria doença ou das condições que levaram à infecção. Em pacientes com AIDS e imunocomprometimento grave, a criptosporidiose pode ser difícil de erradicar e está associada a um prognóstico sombrio.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Vanathy K, Parija SC, Mandal J, et al. Cryptosporidiosis: a mini review. *Trop Parasitol*. 2017;7:72-80.
2. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:85-94.
3. Hlavsa MC, Roellig DM, Seabolt MH, et al. Using molecular characterization to support investigations of aquatic facility-associated cryptosporidiosis—Alabama, Arizona, and Ohio, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:493-497.
4. Bonadonna L, La Rosa G. A review and update on waterborne viral diseases associated with swimming pools. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1-11.
5. Painter JE, Hlavsa MC, Collier SA, et al. Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2011-2012. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64(suppl 3):1-14.
6. Shrivastava AK, Kumar S, Smith WA, Sahu PS. Revisiting the global problem of cryptosporidiosis and recommendations. *Trop Parasitol*. 2017;7:8-17.

7. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. 2015;3:e564-e754.
8. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet*. 2016;388:1291-1301.
9. GBD 2016 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1211-1228.
10. Wang RJ, Li JQ, Chen YC, et al. Widespread occurrence of *Cryptosporidium* infections in patients with HIV/AIDS: epidemiology, clinical feature, diagnosis, and therapy. *Acta Trop*. 2018;187:257-263.
11. Costa D, Razakandrainibe R, Sautour M, et al. Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in France (2015-2017). *Exp Parasitol*. 2018;192:108-112.
12. Lanternier F, Amazzough K, Favennec L, et al. *Cryptosporidium* spp infection in solid organ transplantation: the nationwide "TRANSCRYPTO" study. *Transplantation*. 2017;101: 826-830.
13. Khurana S, Chaudhary P. Laboratory diagnosis of cryptosporidiosis. *Trop Parasitol*. 2018;8:2-7.
14. Speich B, Nair G, Castellanos-Gonzalez A, et al. Treatment of *Cryptosporidium*: what we know, gaps, and the way forward. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2:181-187.
15. Speich B, Croll D, Furst T, et al. Effect of sanitation and water treatment on intestinal protozoa infection: a systematic review

and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:87-99.
16. Rehn M, Wallensten A, Widerstrom M, et al. Post-infection symptoms following two large waterborne outbreaks of *Cryptosporidium hominis* in Northern Sweden, 2010-2011. *BMC Public Health*. 2015;15:1-6.

**A infecção por *Cryptosporidium*:**

A. Pode ser assintomática, porém compromete o crescimento da criança.

B. Produz imunidade protetora sólida.

C. É prontamente tratada com agentes antimicrobianos de amplo espectro.

D. É primariamente causada por patógeno transmitido por alimentos.

E. Pode ser diagnosticada com coloração de iodo para parasitas.

Concluir questão

**A criptosporidiose:**

A. Provoca habitualmente diarreia sanguinolenta em pacientes imunocomprometidos.

B. Não pode ser transmitida por contato direto, visto que exige maturação fora do hospedeiro.

C. Trata-se de uma importante causa de diarreia moderada a grave nos países em desenvolvimento.

D. Não causa doença recidivante.

E. Trata-se de uma doença aguda.

Concluir questão

**O risco de adquirir infecção por *Cryptosporidium* é:**

A. Reduzido pela cloração da água.

B. Maior em pacientes imunocomprometidos.

C. Removido por filtros que removem partículas de mais de 6 mm.

D. Exige a ingestão de mais de $10^5$ oocistos do parasita.

E. Os adultos são mais suscetíveis do que as crianças nos países em desenvolvimento.

Concluir questão

**Os principais surtos de criptosporidiose foram associados a:**

A. Ingestão de água potável contaminada.

B. Ingestão de água contaminada usada em atividades recreativas.

C. Exposição a animais infectados.

D. Ingestão de alimento contaminado.

E. Contato com indivíduos ou animais infectados.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o tratamento ou a prevenção da criptosporidiose?**

A. A nitazoxanida reduz a eliminação dos oocistos em hospedeiros imunocompetentes.

B. A desinfecção por meio de cloração evita a criptosporidiose.

C. A nitazoxanida cura a criptosporidiose em pacientes imunocompetentes.

D. A filtração é um método eficiente para a prevenção da criptosporidiose.

E. O ozônio e a irradiação ultravioleta não são adequados para a prevenção da criptosporidiose.

Concluir questão

330

# GIARDÍASE

THEODORE E. NASH E DAVID R. HILL

## DEFINIÇÃO

*Giardia lamblia* (*Giardia duodenalis*, *Giardia intestinalis*) é um protozoário parasita onipresente do intestino delgado de seres humanos e outros mamíferos. Trata-se da infecção parasitária mais comum do sistema digestório nos EUA, bem como no mundo inteiro, responsável por surtos de diarreia e doença endêmica esporádica.[1,2]

## O patógeno

*Giardia* tem um ciclo de vida simples. O trofozoíto, que mede 9 a 21 μm de comprimento, 5 a 15 μm de largura e 2 a 4 μm de espessura (Figura 330.1), reside no intestino delgado e é responsável pelas manifestações da doença. Apresenta quatro pares de flagelos, dois núcleos e um disco de sucção ventral, por meio do qual pode aderir às células epiteliais intestinais. A superfície dorsal é piriforme e exibe simetria bilateral, com os dois núcleos altamente característicos, mais bem visualizados após coloração. Na parte inferior do intestino delgado, o trofozoíto desenvolve-se em um cisto resistente ao ambiente. A detecção de proteínas solúveis da parede do cisto nas fezes forma a base de muitos dos ensaios de antígeno em amostras de fezes.

Os cistos excretados são maduros e infecciosos. São ovais e medem cerca de 8 a 12 μm de comprimento e 7 a 10 μm de largura (Figura 330.2). Após ingestão e exposição a ácido e às proteases no estômago e no intestino, os cistos excistam no intestino delgado, produzindo dois trofozoítos a partir de cada cisto, que rapidamente se dividem de novo. O

número de trofozoítos *in vitro* duplica a cada 6 horas nos isolados de crescimento mais rápido.

Várias *Giardia* idênticas do ponto de vista morfológico, porém geneticamente distintas, infectam os seres humanos e animais e são agora divididas em oito grupos, denominados *assemblages*.[a] Os seres humanos, bem como alguns animais, são normalmente infectados pelo *assemblage* A ou B. Esses dois *assemblages* são, do ponto de vista genético e biológico, diversos e parecem ser duas espécies distintas.[3]

**FIGURA 330.1** ***Giardia lamblia*.** Esta micrografia eletrônica de varredura revela alguns dos detalhes ultraestruturais externos exibidos por um protozoário parasita flagelado *G. lamblia*.

*Giardia* está bem adaptada a sua existência como parasita. Conta com dois núcleos funcionais iguais e carece de mitocôndrias e peroxissomos. Apresenta metabolismo simplificado e depende do hospedeiro para nutrientes, como purinas, pirimidinas, cisteína e colesterol. O isolado WB, o

*assemblage* A, tem um genoma compacto (11,7 Mb), com promotores excepcionalmente curtos. O citoesqueleto rígido do parasita é composto de famílias singulares de proteínas estruturais e carboidratos.

*Giardia* é o único parasita intestinal que sofre variação antigênica. Apenas uma de uma família de cerca de 250 proteínas variantes específicas (VSP) é expressa na superfície do trofozoíto de cada vez.[4] Tanto a seleção imune quanto a biológica dos trofozoítos que expressam VSP específicas ocorrem em seres humanos e animais com giardíase. As VSP expressas precisam ser compatíveis com o ambiente intestinal do hospedeiro e provavelmente não são reconhecidas por seu sistema imune, visto que os anticorpos contra VSP são inibitórios ou citotóxicos. Embora todas as VSP sejam transcritas, todos os transcritos, exceto um, são eliminados por mecanismos baseados no RNA de interferência, resultando na expressão de uma única proteína de superfície VSP. Não se sabe exatamente como a seleção e a mudança ocorrem.

## EPIDEMIOLOGIA

*Giardia* está entre as infecções parasitárias mais comuns nos seres humanos; é altamente infecciosa, e, com frequência, os cistos são excretados em grande quantidade (até $10^7$ cistos por grama de fezes), particularmente em crianças pequenas. Os cistos podem sobreviver por meses na água fria, são relativamente resistentes à cloração, porém são intolerantes à dessecação e ao calor, em comparação com os ovos relativamente resistentes de *Cryptosporidium* e dos helmintos. Em condições experimentais, entre 10 e 100 cistos são suficientes para estabelecer uma infecção em quase todos os casos. Em consequência, a ingestão de água ou alimento contendo baixos níveis de contaminação podem resultar em infecção. Nos EUA, são relatadas cerca de 20.000 infecções/ano; entretanto, em razão da subnotificação, o número verdadeiro estimado de infecções é de mais de 1 milhão de casos/ano.

As infecções são mais comuns em crianças pequenas e são mais frequentes nos meses de verão e outono. A giardíase é adquirida após a ingestão de água ou alimentos contaminados ou por meio de contato de uma pessoa com outra. Nas décadas passadas, ocorreram grandes surtos em

países ricos, como os EUA, após a ingestão de água potável contaminada, obtida de fontes de superfície, como reservatórios, lagos e rios de montanha.[5] Entretanto, com a melhoria das medidas de tratamento da água, a ingestão de água contaminada de piscinas e lagos é, agora, a fonte mais comum de surtos. Mochileiros que ingerem água de superfície não tratada continuam correndo risco de infecção. Em 2011 e 2012, 1 a 2% dos casos de giardíase foram associados a um surto detectado. Nos EUA, a taxa de incidência global é de cerca de 6 por 100.000 indivíduos.[6]

Embora os surtos decorrentes de alimentos contaminados ou de indivíduos infectados que manipulam alimentos sejam bem descritos, eles são documentados com menos frequência. Em todo o mundo, a transmissão de uma pessoa para outra pode constituir o modo mais frequente de infecção e representa a principal maneira de infecção de crianças em creches, onde a infecção pode ser comum. Ocorre disseminação de uma pessoa para outra entre membros da família com crianças infectadas e após práticas sexuais que levam ao contato fecal-oral.[7] Em regiões de baixa renda e altamente endêmicas, quase todas as crianças são infectadas em torno de 2 a 3 anos, muitas delas de modo persistente.[8] Embora possa ocorrer desenvolvimento de imunidade parcial em adultos previamente expostos, a reinfecção de crianças após tratamento é comum em regiões altamente endêmicas. As viagens de longa duração, particularmente para o sul da Ásia, aumentam o risco de giardíase. No viajante que retorna com diarreia intermitente ou persistente, deve-se excluir a possibilidade de giardíase.

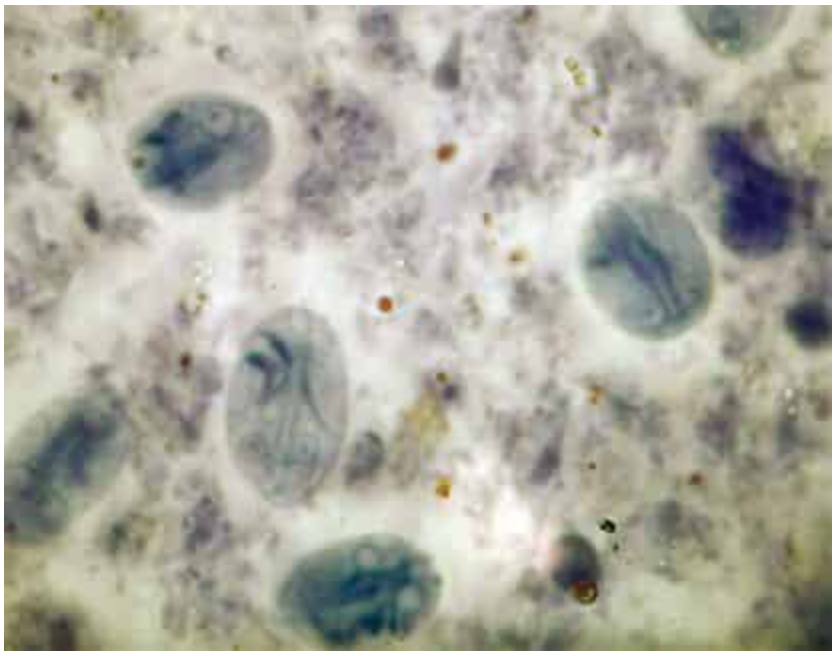

**FIGURA 330.2 Coloração de cistos de *Giardia lamblia* das fezes pela hematoxilina férrica.**

A compreensão da imunidade nos seres humanos baseia-se principalmente em modelos animais, que têm aplicabilidade limitada à infecção e doença nos seres humanos. Além disso, alguns dos achados são divergentes. Nas infecções experimentais clássicas em seres humanos, relatadas por Rendtorff et al., na década de 1950, ocorreu cura espontânea em cerca de 84% das pessoas. Em um estudo experimental mais recente em seres humanos, em que o parasita infectante foi bem caracterizado, e o inóculo conhecido, a reexposição ao mesmo isolado após tratamento resultou em infecções assintomáticas e breves em duas pessoas, sugerindo o desenvolvimento de imunidade parcial. Os seres humanos com hipogamaglobulinemia mostram-se suscetíveis a *Giardia* e apresentam doença mais grave, que é resistente ao tratamento. Estudos realizados em animais sustentam que os anticorpos intestinais (particularmente imunoglobulina A [IgA]) desempenham um importante papel na imunidade protetora, enquanto a imunidade de células T e a interleucina-17 (IL-17) desempenham um papel essencial no controle da infecção por *G. lamblia*.

As infecções por *Giardia* não são mais graves nem mais comuns na maioria dos outros estados imunossuprimidos e em indivíduos com

deficiência seletiva de IgA. Embora a maioria dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana responda ao tratamento habitual, um subgrupo desenvolve infecções recorrentes ou repetidas, cujo tratamento é difícil.

## BIOPATOLOGIA

As infecções por *Giardia* envolvem interações complexas entre o hospedeiro e o parasita. As duas *assemblages* (A e B) que infectam os seres humanos são compostos por isolados geneticamente distinguíveis, que podem variar em sua infectividade, antigenicidade e virulência. Os isolados da *assemblage* B são particularmente heterogêneos em comparação com a *assemblage* A. Além disso, os hospedeiros humanos variam na suscetibilidade à infecção e à doença e na resposta ou tolerância à infecção. Os mecanismos patogênicos precisam explicar as manifestações clínicas variadas, bem como a situação contrastante em que são observadas altas taxas de infecção e de doença em surtos de giardíase transmitidos pela água em regiões onde as infecções são esporádicas, como nos EUA, em comparação com as infecções em sua maior parte assintomáticas em crianças de regiões de baixa renda e altamente endêmicas. Além disso, a infecção por *Giardia* pode levar a má absorção, perda de peso e deficiências nutricionais em alguns contextos, enquanto se observa pouco efeito sobre os parâmetros nutricionais em outros contextos.

*Giardia* é estritamente um parasita intraluminal, que adere ao epitélio por meio de um disco adesivo ou de sucção. A invasão do epitélio não ocorre ou é rara. O número de trofozoítos no intestino pode ser grande a ponto de os microrganismos aderentes cobrirem a maior parte da superfície epitelial. Isso pode prejudicar a borda em escova epitelial e contribuir para a deficiência de dissacaridase observada em alguns pacientes. Diversos estudos demonstraram uma disfunção direta da barreira de células epiteliais *in vitro* e *in vivo* nos seres humanos. Não há evidências de produção de uma enterotoxina clássica, embora seja possível que proteínas secretadas ou de superfície possam causar lesão das células ou possam estimular uma resposta imune. Dos pacientes com giardíase persistente após o tratamento, cerca da metade apresentou inflamação em amostras de biopsia do intestino

delgado, sustentando o ponto de vista de que as respostas inflamatórias crônicas contribuem para a doença, pelo menos nesse subgrupo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas, a evolução e a duração das infecções por *Giardia* são variáveis. As infecções podem ser autolimitadas ou persistentes, assintomáticas ou sintomáticas.[9] Em geral, os pacientes não estão tão doentes quanto os que apresentam diarreias bacterianas. As manifestações agudas da doença, que ocorrem comumente em viajantes e em surtos, caracterizam-se por diarreia, náuseas, anorexia, desidratação, flatulência, eructação, fezes fétidas, distensão, cólica abdominal e perda de peso. A má absorção é mais comumente observada na infecção crônica. A febre e os vômitos são incomuns. A presença de sangue, muco e células polimorfonucleares nas fezes, que não constitui uma característica habitual de infecções do intestino delgado, deve sugerir um diagnóstico alternativo ou adicional. A desidratação, apesar de ser incomum, pode ser grave e exigir hospitalização; a hospitalização por giardíase ocorre de fato nos EUA. Em certas ocasiões, haverá predomínio de náuseas e vômitos, sugerindo outras causas.

Em infecções experimentais com inoculação de cistos, foi constatada a eliminação de cistos nas fezes 6 a 15 dias (9 dias, em média) após a inoculação. Em infecções experimentais mais recentes, foi detectado o antígeno de *Giardia* 1 dia antes da excreção de cistos. Em um surto de origem alimentar bem documentado, 74% dos indivíduos ficaram doentes, com um período de incubação de 2 a 19 dias e pico de sintomas em 5 a 6 dias. Os sintomas continuaram por um período mediano de 18 dias.

Os sintomas agudos podem desaparecer, aumentar e diminuir ou estabilizar-se em uma fase crônica, que pode ser prolongada, com duração de semanas a meses. Os sintomas de longa duração devem levar a uma pesquisa do parasita. A deficiência de lactose é comum e pode persistir por algumas semanas após o tratamento; precisa ser distinguida em pacientes sintomáticos da recidiva ou reinfecção. Nos casos extremos, a má absorção e a perda de peso são graves e simulam o espru.

Um cenário típico é representado por uma pessoa leve a moderadamente doente, que se queixa de um número aumentado de evacuações urgentes de fezes de consistência mole, com flatulência, cólica, anorexia e perda de peso. Pode haver períodos durante os quais a pessoa se sente melhor, mas logo sofre recidiva e fica perceptivelmente pior. Depois de alguns dias a várias semanas, ela procura assistência médica. À semelhança de outras causas de diarreia infecciosa, os sintomas podem continuar após o tratamento bem-sucedido. Alguns pacientes desenvolvem síndrome do intestino irritável (ver Capítulo 127). Raramente, *Giardia* é encontrada no ducto colédoco e ducto pancreático e pode causar colecistite e pancreatite. As manifestações extraintestinais e as consequências a longo prazo são incomuns, porém foram documentadas em uma série de casos esporádicos em um terço dos pacientes. As manifestações podem incluir exantema, artrite reativa, queixas oculares e deficiências cognitivas.

Em regiões altamente endêmicas, a infecção é quase universal aos 2 a 3 anos, e as taxas de prevalência permanecem altas durante toda infância, geralmente acima de 20%. Nesses contextos, apesar da elevada prevalência e da reinfecção constante, *Giardia* constitui uma causa incomum de diarreia aguda, em comparação com outros agentes, como rotavírus, *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Shigella*, *Campylobacter* e *Cryptosporidium*. Entretanto, *Giardia* tem sido associada à ocorrência de diarreia de duração mais prolongada (≥ 14 dias), e a infecção crônica foi associada em múltiplos locais de estudo a um retardo do crescimento.[10,11] A diarreia persistente em consequência de infecção por *Giardia* constitui uma causa de desnutrição.[12] Por outro lado, visitantes virgens de *Giardia* frequentemente desenvolvem giardíase sintomática ao visitar ou trabalhar em regiões altamente endêmicas.[13] Alguns estudos sugerem que a giardíase pode proteger contra outros patógenos entéricos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de giardíase baseia-se na detecção de cistos, trofozoítos, antígenos específicos de parasita ou DNA específico em amostras fecais. Como a excreção de cistos pode ser variável ou em baixas concentrações, uma única pesquisa de ovos e parasitas tem uma sensibilidade de apenas 50

a 80%, e podem ser necessários vários exames de fezes. Na maioria dos laboratórios, os testes de antígenos fecais são padronizados; são mais sensíveis em comparação com a microscopia. Detectam cerca de 80% das infecções em comparação com os testes moleculares, porém ainda não se sabe ao certo se essas infecções omitidas são clinicamente relevantes. Os métodos de detecção moleculares são superiores à detecção de antígenos fecais.[14] Nem os testes de antígenos nem os moleculares exigem um microscopista treinado. O exame de amostras de biopsia do intestino delgado ou do conteúdo intestinal à procura de trofozoítos era o padrão-ouro anterior para diagnóstico, porém hoje ele raramente é necessário para estabelecer ou confirmar ou diagnóstico. Nas infecções de baixa intensidade, esses métodos podem fornecer resultados falso-negativos, exigindo a repetição do teste.

Outros achados laboratoriais são inespecíficos. A contagem de leucócitos e os resultados das provas de função hepática são habitualmente normais. Pode haver distúrbios eletrolíticos se a diarreia e os vômitos forem intensos. As fezes não apresentam leucócitos, lactoferrina, sangue nem muco. Em geral, os níveis de imunoglobulina estão normais, porém anormalmente baixos ou ausentes em indivíduos suscetíveis com hipogamaglobulinemia.

## TRATAMENTO

Os detalhes da terapia antiparasitária em geral são fornecidos no Capítulo 323. O tinidazol, um fármaco nitroimidazol aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), semelhante ao metronidazol e ao albendazol, tem sido o tratamento de escolha;[A1,A2] outros nitroimidazóis (p. ex., ornidazol e secnidazol), que não estão aprovados nos EUA, também são efetivos. O tinidazol é administrado em dose única e, quando comparado com o metronidazol, tem menos efeitos colaterais e maior eficácia. Nos adultos, a dose é de 2 g VO; em crianças, a dose é de 50 mg/kg em dose única, com um máximo de 2 g. O metronidazol tem sido utilizado durante décadas no tratamento da giardíase, porém nunca foi aprovado pela FDA para essa indicação; exige múltiplas

doses de 250 mg VO, 3 vezes/dia, durante 5 a 7 dias para adultos e de 15 mg/kg/dia, em 3 doses fracionadas, por 5 a 7 dias, para crianças. Os efeitos colaterais gastrintestinais do metronidazol são relativamente comuns, e não se deve consumir álcool concomitantemente, devido à possibilidade de uma reação de tipo dissulfiram com ambos os fármacos. O albendazol (400 mg/dia, durante 5 dias), que atualmente não está aprovado pela FDA no tratamento da giardíase, pode constituir uma alternativa aceitável ao metronidazol, com menos efeitos secundários; entretanto, a experiência com esse fármaco é limitada. A nitazoxanida tem ampla atividade contra protozoários, helmintos e bactérias e foi aprovada pela FDA no tratamento da giardíase. A nitazoxanida é administrada em uma dose de 100 mg VO, a cada 12 horas, durante 3 dias, para crianças de 12 meses a 3 anos; uma dose de 200 mg VO, a cada 12 horas, durante 3 dias, para crianças de 4 a 11 anos; e uma dose de 500 mg VO, a cada 12 horas, durante 3 dias, para indivíduos com mais de 12 anos. Como está disponível em suspensão líquida, bem como em comprimidos de 500 mg, pode ser mais fácil de administrar a crianças pequenas. Deve ser administrada com alimentos. Os efeitos colaterais consistem, em sua maioria, em sintomas gastrintestinais e cefaleia.

A paromomicina, um aminoglicosídeo não absorvível, tem sido utilizado em mulheres grávidas para evitar os eventos adversos teóricos dos nitroimidazóis no feto, particularmente durante o primeiro trimestre. É administrada a adultos em uma dose de 500 mg, 3 vezes/dia, durante 5 a 10 dias, e a crianças, 25 a 35 mg/kg/dia VO, em 3 doses fracionadas, durante 5 a 10 dias. A quinacrina e furazolidona (aprovadas pela FDA, porém habitualmente não disponíveis) também são ativas contra *Giardia*, porém devem ser reservadas para uso em situações específicas.

Em geral, os pacientes apresentam alívio dos sintomas com o tratamento. O insucesso do tratamento é frequentemente anunciado por um retorno dos sintomas vários dias a semanas após a interrupção da terapia e exige retratamento com classe de fármacos ou com um aumento da dose da terapia inicial. Casos

clínicos de infecções resistentes aos nitroimidazóis estão sendo cada vez mais observados, particularmente em viajantes que retornam do sul da Ásia.[15,16] Em geral, respondem ao tratamento combinado; a quinacrina e o metronidazol têm sido mais efetivos, porém o metronidazol mais albendazol também demonstram ter eficácia.[17]

## PREVENÇÃO

A prevenção da infecção requer higiene pessoal escrupulosa, despejo adequado dos esgotos, remoção ou destruição dos cistos dos abastecimentos de água e prevenção da contaminação de alimentos e da água. Os cistos são relativamente lábeis e sensíveis ao aquecimento e à filtração com filtros pequeno volume de água de 0,2 a 1 µm. O aquecimento (até a ebulição) é preferido, visto que outros patógenos encontrados nas fezes também são inativados. Os cistos não apresentam sensibilidade confiável à cloração, visto que as concentrações de cloro, a temperatura da água, a turbidez e o pH presente durante o tratamento dos abastecimentos de água comerciais são subótimos. Quatro gotas de alvejante a 5,25% em um litro durante 1 hora à temperatura ambiente são suficientes para matar os cistos. Em temperaturas mais baixas, a inativação pode não ser completa.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Pasupulet V, Escobedo AA, Despande A, et al. Efficacy of 5-nitromidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:1-11.

A2. Escobedo AA, Ballesteros J, Gonzalez-Fraile E, et al. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for *Giardia* infections in children. *Acta Trop*. 2016;153:120-127.

[a]N.R.T.: O termo *assemblage* que, pelo costume, é utilizado sem tradução, se refere a grupos genotípicos, com características moleculares distintas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ryan U, Hijjawi N, Feng Y, et al. *Giardia*: an under-reported foodborne parasite. *Int J Parasitol*. 2019;49:1-11.
2. Minetti C, Chalmers RM, Beeching NJ, et al. Giardiasis. *BMJ*. 2016;355:1-9.
3. Faria CP, Zanini GM, Dias GS, et al. New multilocus genotypes of *Giardia lamblia* human isolates. *Infect Genet Evol*. 2017;54:128-137.
4. Certad G, Viscogliosi E, Chabé M, et al. Pathogenic mechanisms of *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Trends Parasitol*. 2017;33:561-576.
5. Hamilton KA, Waso M, Reyneke B, et al. *Cryptosporidium* and *Giardia* in wastewater and surface water environments. *J Environ Qual*. 2018;47:1006-1023.
6. Painter JE, Gargano JW, Collier SA, et al. Giardiasis surveillance—United States, 2011-2012. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64(suppl 3):15-25.
7. Reses HE, Gargano JW, Liang JL, et al. Risk factors for sporadic *Giardia* infection in the USA: a case-control study in Colorado and Minnesota. *Epidemiol Infect*. 2018;146:1071-1078.
8. Rogawski ET, Bartelt LA, Platts-Mills JA, et al. Determinants and impact of *Giardia* infection in the first 2 years of life in the MAL-ED birth cohort. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:153-160.

9. Einarsson E, Ma'ayeh S, Svard SG. An up-date on *Giardia* and giardiasis. *Curr Opin Microbiol*. 2016;34:47-52.
10. Bartelt LA, Platts-Mills JA. Giardia: a pathogen or commensal for children in high-prevalence settings? *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:502-507.
11. Donowitz JR, Alam M, Kabir M, et al. A prospective longitudinal cohort to investigate the effects of early life giardiasis on growth and all cause diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2016;63:792-797.
12. Fink MY, Singer SM. The intersection of immune responses, microbiota, and pathogenesis in giardiasis. *Trends Parasitol*. 2017;33:901-913.
13. Soriano-Arandes A, Garcia-Carrasco E, Serre-Delcor N, et al. Travelers' diarrhea in children at risk: an observational study from a Spanish database. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35: 392-395.
14. Mero S, Kirveskari J, Antikainen J, et al. Multiplex PCR detection of *Cryptosporidium* sp, *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* directly from dried stool samples from Guinea-Bissauan children with diarrhea. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49:655-663.
15. Nabarro LE, Lever RA, Armstrong M, et al. Increased incidence of nitroimidazole-refractory giardiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London: 2008-2013. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:791-796.
16. Carter ER, Nabarro LE, Hedley L, et al. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infect*. 2017;24:37-42.
17. Lalle M, Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1921-1933.

**Uma jovem de 24 anos passa 4 dias em Cancún e, 2 dias após retornar aos EUA, apresenta diarreia, com múltiplas evacuações de fezes de consistência mole por dia. A paciente normalmente tem boa saúde, mas há 2 anos foi diagnosticada com giardíase. Como os sintomas atuais são semelhantes, ela procura assistência médica para avaliação. O médico solicita um exame parasitológico de fezes. Qual é a resposta correta?**

A. A giardíase é o diagnóstico provável, visto que os sintomas são semelhantes.

B. Solicitar um exame parasitológico de fezes é a melhor maneira de estabelecer o diagnóstico dos sintomas dessa paciente.

C. O diagnóstico de giardíase é improvável.

D. A amebíase é mais comum do que a giardíase em pessoas que viajam para o México.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um rapaz de 25 anos apresentou diarreia e perda de peso. Foi diagnosticado com giardíase após avaliação da diarreia, que também incluiu uma coprocultura e teste para *Clostridium difficile*, visto que ele tem um histórico de sinusite crônica intermitentemente tratada com**

**antibióticos. Foi tratado para infecção por *Giardia* com metronidazol e, no início, respondeu. Entretanto, houve retorno dos sintomas, e ele mais uma vez foi diagnosticado com giardíase. Qual é o passo mais apropriado na avaliação desse paciente?**

- A. Repetir a avaliação para *C. difficile*.
- B. Retratamento com um segundo ciclo de metronidazol.
- C. *Giardia* é resistente, e deve-se efetuar um teste de sensibilidade a fármacos.
- D. Solicitar os níveis quantitativos de imunoglobulina.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Uma mãe com filhos de 2 e 7 anos apresenta diarreia intensa. Cinco semanas antes, a família passou o fim de semana em um acampamento. Havia água de torneira proveniente de um poço profundo protegido da contaminação de superfície. Três semanas antes de adoecer, os dois filhos começaram a frequentar uma nova escola para o verão. A paciente apresentou dois episódios de desidratação, exigindo reidratação. Na avaliação, constata-se que ela está infectada por *Giardia*. A fonte mais provável da infecção é:**

- A. A viagem de acampamento.
- B. A água da torneira.
- C. Os filhos.
- D. A água da casa.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Mulher de 45 anos foi diagnosticada com giardíase sintomática há 6 meses e tratada com sucesso; agora, retorna ao trabalho com queixa de apatia, dor abdominal intermitente e evacuação ocasional de fezes de consistência mole. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Intolerância à lactose.
- B. Giardíase recorrente.
- C. Diarreia bacteriana.
- D. Síndrome do intestino irritável pós-giardíase.

Concluir questão

**Um menino filipino de 10 anos que reside em uma área rural das Filipinas está participando de uma pesquisa de parasitas entéricos em crianças. Constata-se que o paciente apresenta *Giardia* nas fezes, porém é assintomático e está bem nutrido. Qual das seguintes opções é uma razão para não tratar essa criança?**

A. A criança tem probabilidade de ser reinfectada no ambiente domiciliar.

B. O tratamento da giardíase em crianças está associado a efeitos farmacológicos adversos graves.

C. O tratamento geralmente não é bem-sucedido em áreas endêmicas.

D. A criança está muito velha para que o tratamento seja útil.

Concluir questão

# 331

# AMEBÍASE

WILLIAM A. PETRI, JR.

## DEFINIÇÃO

A amebíase resulta da infecção pelo protozoário parasita entérico *Entamoeba histolytica*. A amebíase pode causar colonização assintomática, diarreia, disenteria e colite, bem como disseminação extraintestinal, provocando abscessos hepáticos, e, raramente, cerebrais (Figura 331.1).

### O patógeno

*Entamoeba histolytica* tem uma baixa dose infecciosa (< 100 organismos), é resistente ao cloro e estável no meio ambiente. Essas propriedades a tornam uma ameaça aos suprimentos de água e alimentos, como demonstrou o surto de abscessos hepáticos amebianos ocorrido em 1998, em Tbilisi, Geórgia, decorrente da contaminação da água municipal. Suas propriedades destrutivas para os tecidos constituem a razão pela qual o parasita é denominado *histolytica*.

## EPIDEMIOLOGIA

A maioria das infecções por *E. histolytica* ocorre no mundo em desenvolvimento, incluindo o subcontinente indiano, o Sudeste Asiático, a África Subsaariana e as Américas Central e do Sul, em consequência de transmissão fecal-oral. Um levantamento sorológico nacional realizado no México demonstrou a presença de anticorpos contra *E. histolytica* em 8,4% da população. Em uma favela urbana de Fortaleza, no Brasil, 25% da população testada apresentaram anticorpos contra *E. histolytica*, e a prevalência em crianças de 6 a 14 anos foi de 40%. Em Dhaka, Bangladesh, onde doenças diarreicas constituem a principal causa de morte infantil, a incidência anual de infecção por *E. histolytica* em uma coorte de crianças em idade pré-escolar foi de 40%. A incidência anual de abscesso hepático amebiano foi de 21 casos por 100.000 habitantes na cidade de Hué, Vietnã. A melhor estimativa atual da Organização Mundial da Saúde é que a infecção por *E. histolytica* resulta em 34 a 50 milhões de casos sintomáticos por ano em todo o mundo e em até 100.000 mortes.

Nos EUA, a amebíase constitui a terceira infecção parasitária mais comum depois da giardíase e da criptosporidiose (1,2 caso/100.000 pessoas). A maioria dos casos nos países industrializados ocorre em viajantes e em imigrantes de regiões endêmicas, bem como em indivíduos institucionalizados. Nos viajantes que regressam, a diarreia é o principal motivo de consulta de um médico, e a amebíase constitui a segunda causa mais comum de diarreia nesses viajantes. Nos EUA, as elevadas taxas anteriormente relatadas de infecção por *E. histolytica* em homens homossexuais refletem, na verdade, uma alta prevalência de infecção por *E. dispar* nessa população. Por outro lado, na Ásia, a amebíase representa, com mais frequência, um sintoma inicial de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e da síndrome da imunodeficiência adquirida, em razão do risco comum de aquisição tanto da infecção pelo HIV quanto da amebíase por meio de práticas homossexuais entre homens. O paciente típico com abscesso hepático amebiano nos EUA é um imigrante hispânico do sexo masculino de 20 a 40 anos. Vários grupos correm risco aumentado de amebíase grave, incluindo indivíduos muito jovens ou idosos, pessoas desnutridas, mulheres grávidas e pacientes tratados com corticosteroides.

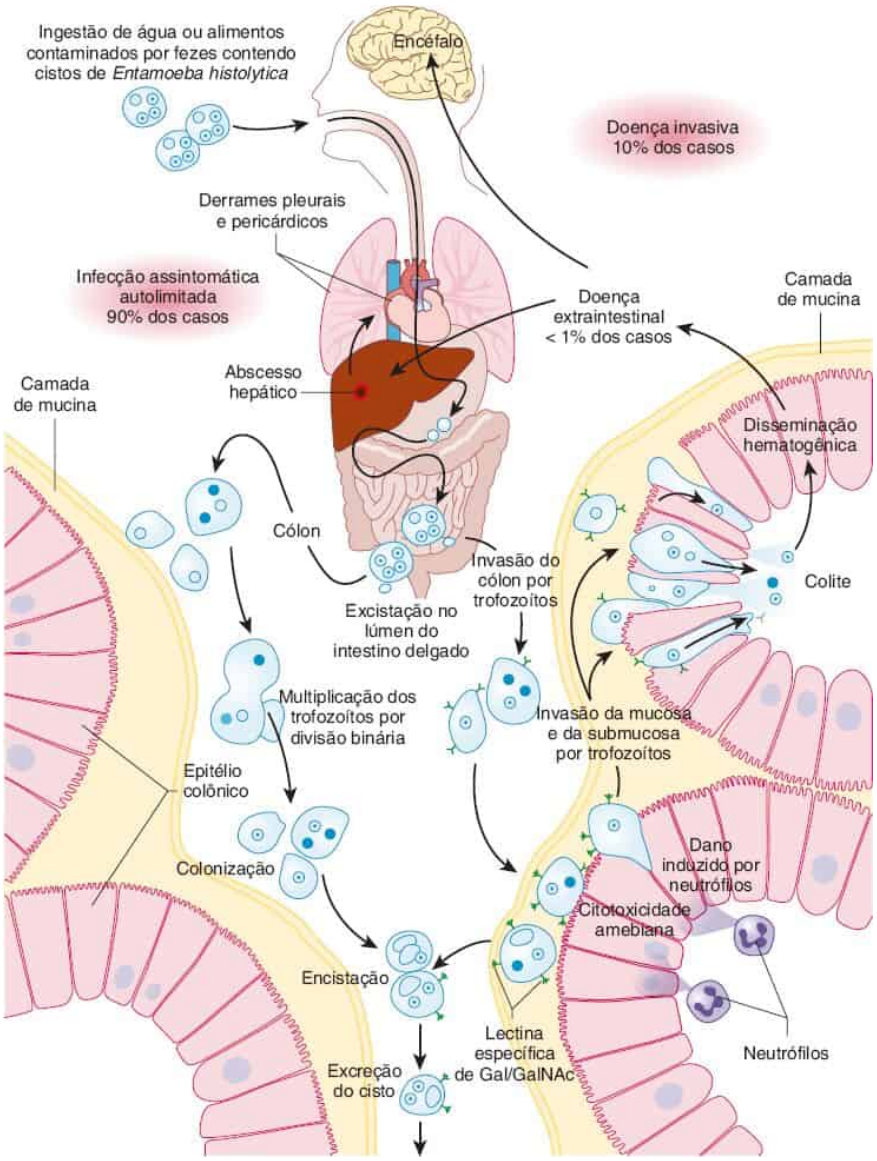


**FIGURA 331.1 Ciclo de vida da *Entamoeba histolytica*.** A infecção é normalmente iniciada pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes contendo cistos de *E. histolytica*. A forma cística infectante do parasita sobrevive à sua passagem pelo estômago e pelo intestino delgado. Ocorre excistação no lúmen intestinal, onde são formados os trofozoítos móveis e potencialmente invasivos. Na maioria das infecções, os trofozoítos agregam-se na camada de mucina intestinal e formam novos cistos, resultando em uma infecção autolimitada e assintomática. Entretanto, em alguns casos, a aderência ao epitélio colônico e sua lise, mediadas pela galactose e lectina específica de *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), iniciam a invasão do cólon pelos trofozoítos. Os neutrófilos que respondem à invasão contribuem para a proteção celular no local. Uma vez invadido o epitélio intestinal, pode ocorrer disseminação extraintestinal para o peritônio, o fígado e outros locais. Fatores que controlam a invasão, em oposição à encistação, provavelmente incluem sensor de quórum (*quorum sensing*)[a] do parasita, sinalizado pela lectina específica de Gal/GalNAc, por interações das amebas com a flora bacteriana do intestino e pelas respostas imunes inata e adquirida do hospedeiro. (Redesenhada, com a autorização, de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

## BIOPATOLOGIA

A destruição das células do hospedeiro é necessária para a invasão do intestino pelo parasita. O processo de destruição das células do hospedeiro foi experimentalmente dividido em etapas sequenciais de aderência, de um processo semelhante a um mordisco, denominado *trogocitose amebiana*, e citotoxicidade dependente de contato, seguidos finalmente de fagocitose do "cadáver" da célula do hospedeiro.[1] O contato inicial do parasita com o hospedeiro é mediado pela galactose e lectina específica *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc) do parasita, que se liga a determinantes de carboidratos no epitélio intestinal do hospedeiro. As células humanas morrem por apoptose induzida por *E. histolytica*, um processo que exige a ligação da lectina Gal/GalNAc a um receptor da célula do hospedeiro, bem como vesículas intracelulares ácidas do parasita, que podem atuar como veículos de fornecimento para uma proteína amebiana formadora de poros. *Entamoeba histolytica* inicia a apoptose das células do hospedeiro pela ativação direta do mecanismo apoptótico distal da célula hospedeira; a caspase 3 é ativada poucos minutos após a aderência da *E. histolytica*, um inibidor da caspase 3 bloqueia a destruição de *E. histolytica*, e camundongos com deficiência de caspase 3 ou hiperexpressão de bcl-2 são resistentes à infecção amebiana. O reconhecimento e a ingestão do cadáver apoptótico da célula do hospedeiro são necessários para a infecção colônica pelo parasita, e múltiplos ligantes e receptores estão envolvidos, incluindo a lectina Gal/GalNAc, um receptor de fosfatidilserina, a proteína de *E. histolytica* rica em serina e colectinas. Após a ingestão do cadáver da célula do hospedeiro, outros fatores do parasita participam da invasão da mucosa intestinal. Por exemplo, *E. histolytica* codifica pelo menos 44 genes de cisteína proteinase, que foram implicados na degradação de glicoproteínas mucinas do cólon; na digestão da matriz extracelular, da hemoglobina e vilina; e na inativação da interleucina-18 (IL-18).

A resposta imune inata à infecção amebiana inclui a ativação da via alternativa do complemento com recrutando de neutrófilos, por meio de C3a e C5a, para o local de infecção; entretanto, as amebas resistem à destruição pelo complexo de ataque à membrana por meio da lectina Gal/GalNAc. No modelo murino de amebíase intestinal, a resistência inata é conferida por células não hematopoéticas, sugerindo, assim, a importância da produção epitelial de citocinas, como fator de necrose tumoral α (TNF-α), IL-1α, IL-6, IL-8, oncogene-α relacionado com o crescimento (GRO-α) e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos. Os granulócitos constituem a resposta imune celular inata mais precoce (em 1 a 2 dias) na amebíase tanto intestinal quanto hepática. Em um modelo murino, a depleção de neutrófilos ou eosinófilos resulta em doença hepática e intestinal amebiana exacerbada.[2] Os macrófagos e os linfócitos T também são recrutados em torno do terceiro dia de uma infecção. Os macrófagos adquirem atividade amebicida após estimulação *in vitro* com interferona-γ (IFN-γ), TNF-α ou fator de estimulação de colônias 1. Células *natural killer* podem ser importantes, em parte, como fonte de IFN-γ, bem como os mastócitos infiltrantes, em razão de sua capacidade de contribuir para a resposta imune inata por meio da produção de IL-6 e TNF-α.

A resposta imune adquirida reflete os papéis opostos da IL-4 e da IFN-γ na persistência e na eliminação da infecção amebiana, respectivamente. Camundongos consanguíneos da cepa CBA são suscetíveis à amebíase intestinal e desenvolvem uma resposta imune fenotípica $T_H2$ rápida, que é deletéria na medida em que a inibição de IL-4 pode converter a resposta em resposta de IFN-γ de cura. Nos seres humanos, a imunidade adquirida efetiva está associada a uma resposta sistêmica de IFN-γ e a uma resposta mucosa de IgA dirigidas contra a lectina Gal/GalNAc. Foi constatado que crianças com IgA da mucosa contra a lectina Gal/GalNAc apresentam 86% menos infecções novas por *E. histolytica* no ano seguinte. De modo semelhante, o risco de amebíase foi 50% menor em crianças que estavam no percentil 50 ou acima para a produção de IFN-γ por células mononucleares do sangue periférico estimuladas com antígeno amebiano solúvel. A composição do microbioma intestinal está associada a amebíase sintomática, provavelmente pela indução de uma resposta imune inflamatória.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Amebíase intraluminal assintomática

O estado de portador assintomático que elimina cistos constitui o tipo mais comum de infecção amebiana. Todas as infecções por *E. moshkovskii* e por *E. dispar* e até 80% das infecções por *E. histolytica* são assintomáticas.[4] Os indivíduos com infecção assintomática representam um risco para a comunidade, visto que constituem uma fonte de novas infecções, bem como um risco para eles próprios, visto que em 1 em cada 10 a 20 indivíduos colonizados ocorre a progressão para a infecção sintomática. O hospedeiro tem uma propensão sobre o fato de a infecção ser

assintomática, visto que as crianças heterozigotas para o haplótipo HLA da classe II, DQB1*0601/DRB1*1501, demonstraram ser protegidas contra a infecção sintomática com amebíase. Além disso, certos genótipos de *E. histolytica* parecem estar associados a uma tendência à colonização, em oposição à invasão.

## Diarreia amebiana

A diarreia amebiana sem disenteria é a doença amebiana mais comum.[5] É definida como a ocorrência de diarreia em um indivíduo infectado por *E. histolytica*. Não há necessidade da presença de muco ou de sangue visível ou microscópico nas fezes para o diagnóstico de diarreia amebiana. Em um estudo de uma coorte de crianças em idade pré-escolar em Bangladesh, de base comunitária, a incidência anual de infecção, diarreia e disenteria amebianas foi de 45%, 9% e 3%, respectivamente. A duração média da diarreia amebiana foi de 3 dias em um estudo. Provoca cerca de 2% dos casos de diarreia grave o suficiente para justificar uma avaliação hospitalar em países em desenvolvimento, como Bangladesh.

## Disenteria ou colite amebiana

A ocorrência de diarreia com muco ou sangue visível ou microscópico em um paciente com infecção por *E. histolytica* define a disenteria ou colite amebiana. Cerca de 15 a 33% dos pacientes com diarreia por *E. histolytica* também apresentam disenteria amebiana. Normalmente, o início dos sintomas é gradual, no decorrer de um período de 3 a 4 semanas após a infecção, com hipersensibilidade abdominal e diarreia cada vez mais grave como principais queixas. Os pacientes com disenteria de causa bacteriana habitualmente apresentam 1 ou 2 dias de sintomas. De maneira surpreendente, ocorre febre em apenas uma minoria de pacientes com colite amebiana. Em crianças pequenas, pode-se observar o desenvolvimento de intussuscepção, perfuração, peritonite ou colite necrosante (Figura 331.2). As manifestações incomuns de colite amebiana incluem megacólon tóxico (0,5% dos casos, exigindo, em geral, intervenção cirúrgica) e ameboma (tecido de granulação no lúmen do cólon, cuja aparência simula um câncer de cólon).

## Abscesso hepático amebiano

O abscesso hepático amebiano é 10 vezes mais comum nos homens do que nas mulheres, porém é incomum em crianças. O paciente típico com abscesso hepático amebiano nos EUA é um imigrante de uma área endêmica, um homem de 20 a 40 anos com febre, dor no quadrante superior direito, leucocitose, níveis séricos anormais de transaminase e fosfatase alcalina e defeito observado em exames de imagem do fígado.[6] Entre os viajantes, o intervalo médio entra a exposição e a apresentação clínica pode ser de até 18 meses.[7] A maioria dos pacientes tem inicialmente 2 a 4 semanas de febre, tosse e dor abdominal no quadrante superior direito ou epigástrio. O comprometimento da superfície diafragmática do fígado pode levar à dor pleural do lado direito ou dor referida para o ombro ou hemidiafragma direito elevado observado em uma radiografia de tórax (Figura 331.3). Um achado típico consiste em hepatomegalia com ponto de hipersensibilidade sobre o fígado, abaixo das costelas ou nos espaços intercostais.

Se for observado um defeito compacto no fígado, o diagnóstico diferencial inclui (1) amebíase (mais comum em homens com história de viagem ou residência em um país em desenvolvimento), (2) abscesso piogênico ou bacteriano (com suspeita particularmente em mulheres, pacientes com colecistite, indivíduos idosos, pacientes com diabetes melito e indivíduos com icterícia), (3) abscessos equinocócicos (que seria um achado incidental, visto que o abscesso equinocócico não deveria causar dor nem febre) e (4) câncer. A maioria dos pacientes com abscesso hepático amebiano apresenta níveis séricos detectáveis de antígeno circulante, bem como anticorpos antiamebianos séricos.

Nas crianças, a dor abdominal é relatada infrequentemente na presença de abscesso hepático amebiano. Mais comumente, observa-se a ocorrência de febre alta, distensão abdominal, irritabilidade e taquipneia. Algumas dessas crianças são internadas com febre de origem indeterminada. A hepatomegalia ocorre com frequência, porém a indução de hipersensibilidade hepática não está bem documentada. Em um relato, quatro de cinco crianças com menos de 5 anos morreram de abscesso hepático amebiano, visto que não houve suspeita do diagnóstico.

As manifestações extraintestinais incomuns da amebíase incluem extensão direta do abscesso hepático para a pleura ou o pericárdio e abscesso cerebral. Em geral, a morte resulta de ruptura do abscesso hepático no peritônio,

no tórax ou pericárdio; entretanto, pode ser também causada por dano hepático extenso e insuficiência hepática.

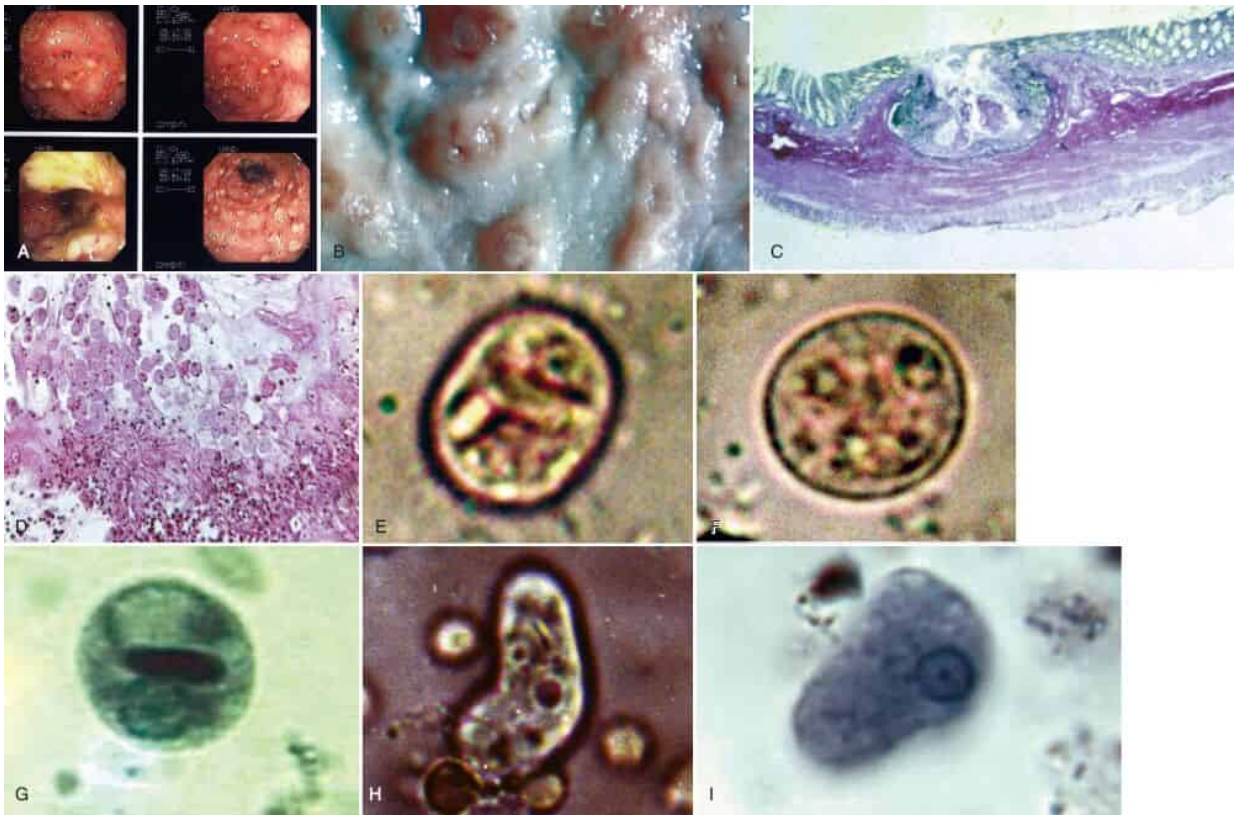


**FIGURA 331.2 Características endoscópicas e patológicas da amebíase intestinal. A.** Aparência colonoscópica da amebíase intestinal. **B.** Úlceras colônicas com diâmetro médio de 1 a 2 mm no exame patológico macroscópico. **C.** Corte transversal de uma úlcera colônica em formato de frasco (coloração pela hematoxilina e eosina, aumento de 20×). **D.** Resposta inflamatória à invasão intestinal por *Entamoeba histolytica* (coloração pela hematoxilina e eosina, aumento de 100×). **E** e **F.** Cistos de *E. histolytica* em preparação salina (aumento de 1.000×). **G.** Cisto em fezes corado pelo iodo (aumento de 1.000×). **H.** Trofozoíto de *E. histolytica* com eritrócito ingerido em uma preparação salina de fezes (aumento de 1.000×). **I**. Trofozoíto de fezes corado com tricromo (aumento de 1.000×). (***B–D***, Da coleção de lâminas do falecido Dr. Harrison Juniper.) (De Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

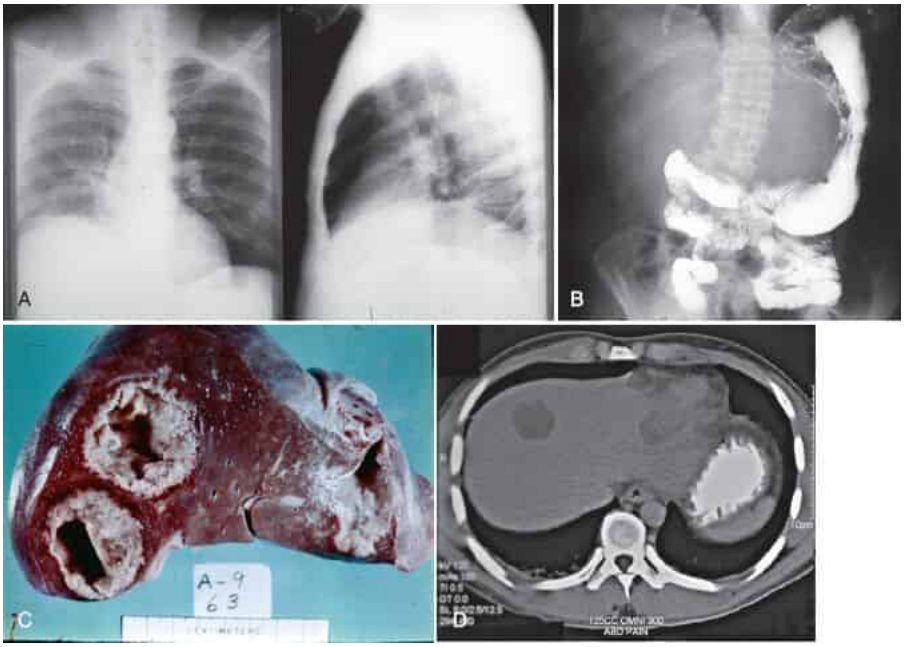


**FIGURA 331.3 Características radiográficas e patológicas da amebíase extraintestinal. A.** Radiografias de tórax posteroanterior esquerda e lateral direita de um paciente com abscesso hepático amebiano. Os achados incluem hemidiafragma direito elevado e evidências de atelectasia. **B.** Estreitamento luminal revelado por exame com enema baritado em um paciente com ameboma. **C.** Dois abscessos no lobo direito e um abscesso no lobo esquerdo de um paciente com abscesso hepático amebiano. **D.** Tomografia computadorizada de abdome, mostrando um abscesso no lobo direito e outro abscesso no lobo esquerdo em um paciente com abscesso hepático amebiano. (De Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

### Outras infecções extraintestinais

A amebíase torácica é o tipo mais comum de amebíase extra-abdominal depois do abscesso hepático e ocorre em cerca de 10% dos pacientes com abscesso hepático amebiano. Desenvolve-se por extensão direta a partir do fígado. A amebíase pericárdica é a forma seguinte de comprometimento extraintestinal mais comum, que pode resultar de ruptura de um abscesso hepático no lobo esquerdo do fígado para o pericárdio, ou da extensão da amebíase pleural do lado direito. Foram encontrados abscessos amebianos cerebrais em cerca de 0,5 a 5% dos pacientes com abscesso hepático amebiano. Em uma série de 18 pacientes com amebíase cerebral diagnosticada, os achados do exame neurológico inicial foram normais em 13 deles. Outros focos de infecção são raros, porém foi relatada a formação de fístula retovesical amebiana, bem como comprometimento da faringe, do coração, da aorta e da escápula. Pode surgir uma infecção cutânea em consequência da saída dos trofozoítos do reto.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de amebíase é mais bem estabelecido pela combinação de sorologia e identificação do parasita nas fezes ou em locais de invasão extraintestinais por PCR ou detecção de antígeno (como pus obtido por aspiração com agulha fina de um abscesso hepático).[8] O exame parasitológico de fezes *não* deve ser utilizado para o diagnóstico de amebíase (Tabela 331.1). A abordagem diagnóstica mais sensível consiste no uso combinado de detecção de antígeno específico de *E. histolytica* ou reação em cadeia da polimerase mais sorologia.[9] A colite amebiana também pode ser diagnosticada por colonoscopia, que pode revelar úlceras distintas características ou erosões com exsudatos brancos ou amarelos, particularmente no ceco, e que pode identificar os trofozoítos em cerca de 90% dos pacientes.[10]

**TRATAMENTO** (ver também Capítulo 323)

O tratamento para a infecção invasiva difere daquele da infecção não invasiva, que pode ser tratada com paromomicina (Tabela 331.2). As infecções invasivas exibem tratamento com nitroimidazóis, particularmente metronidazol, tinidazol, secnidazol e ornidazol. Na colite amebiana, o tinidazol reduz as taxas de fracasso do tratamento e os efeitos adversos, em comparação com o metronidazol.[A1] No raro caso de colite amebiana fulminante, é prudente acrescentar antibióticos de amplo espectro para tratar bactérias intestinais que podem se espalhar no peritônio. Os parasitas persistem em até metade dos pacientes tratados com um nitroimidazol, de modo que o tratamento deve ser seguido de paromomicina ou de furoato de diloxanida, um agente de segunda linha, para curar a infecção luminal. Um rastreamento de fármacos de alto rendimento identificou a auranofina, um fármaco aprovado pela U.S. Food and Drug Administration, utilizado no tratamento da artrite reumatoide, como agente potencialmente ativo contra *E. histolytica*. Deve-se considerar a drenagem de um abscesso hepático em pacientes que não apresentam resposta clínica à terapia farmacológica nos primeiros 5 a 7 dias ou naqueles com alto risco de ruptura do abscesso, definido por uma cavidade com diâmetro superior a 5 cm ou pela presença de lesões no lobo esquerdo. Aspiração com agulha percutânea ou a drenagem com cateter constituem o procedimento preferencial para drenagem de um abscesso hepático. Em certas ocasiões, há necessidade de intervenção cirúrgica para drenagem de um abscesso hepático, abdome agudo, sangramento gastrintestinal ou megacólon tóxico.

**Tabela 331.1** Sensibilidade dos exames para diagnóstico de amebíase.

| EXAME | COLITE | ABSCESSO HEPÁTICO |
|---|---|---|
| Microscopia: fezes | 25 a 60% | 10 a 40% |
| Detecção de antígeno nas fezes | 80% | < 40% |
| Detecção de antígeno no soro | 65% | > 95% |
| Microscopia: líquido do abscesso | ND | ≤ 20% |
| PCR em tempo real | > 95% | > 95% |
| Teste sorológico (hemaglutinação indireta) | | |
| Fase aguda | 70% | 70 a 80% |
| Fase convalescente | > 90% | > 90% |

ND = não disponível; PCR = reação em cadeia da polimerase. Modificada de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

## PREVENÇÃO

A viabilidade por meio da prevenção por meio de vacinação com a lectina Gal/GalNAc do parasita é sustentada por dados substanciais obtidos de estudos em seres humanos, modelos animais e *in vitro*.[11] Essa vacina encontra-se nas fases finais de desenvolvimento pré-clínico para a prevenção de amebíase em lactentes e crianças nos países em desenvolvimento. O fornecimento de um sistema de saneamento e água limpa e práticas sexuais seguras para evitar a transmissão fecal-oral são de grande importância, porém não são universalmente efetivos em virtude da baixa dose infecciosa e da resistência dos cistos ao cloro.[12]

## PROGNÓSTICO

O tratamento da amebíase é altamente efetivo. Não foi relatada resistência aos fármacos.

## AMEBAS DE VIDA LIVRE

Podem-se observar raras infecções do sistema nervoso central por amebas de vida livre dos gêneros *Naegleria*, *Balamuthia*, *Acanthamoeba* e *Sappinia*. *Naegleria fowleri* é o agente da meningoencefalite amebiana primária, que ocorre em crianças e adultos jovens previamente saudáveis, que nadaram em água doce 2 a 5 dias antes do início da meningoencefalite. O líquido cerebrospinal apresenta um predomínio de polimorfonucleares, e podem ser identificadas amebas móveis em uma preparação a fresco de líquido cerebrospinal. A doença é inexoravelmente progressiva até a morte na maioria dos pacientes. Em um caso de tratamento bem-sucedido, foi utilizada uma combinação de anfotericina B e miconazol por via intratecal e intravenosa e rifampicina oral. *Acanthamoeba* pode causar ceratite[13] em indivíduos com lesões da córnea (habitualmente decorrente do uso de lentes de contato), bem como encefalite amebiana granulomatosa no indivíduo imunocomprometido. A encefalite amebiana granulomatosa é causada por *Balamuthia* e *Sappinia*;[14] em geral, está associada a achados neurológicos focais e tem uma evolução subaguda. A miltefosina deve constituir parte da terapia combinada (Tabela 331.3).

**Tabela 331.2** Terapia farmacológica para o tratamento da amebíase.

| FÁRMACO | DOSAGEM PARA ADULTOS | EFEITOS COLATERAIS |
|---|---|---|
| **ABSCESSO HEPÁTICO AMEBIANO** | | |
| Metronidazol | 750 mg VO, 3 vezes/dia × 10 dias | Efeitos colaterais principalmente GI: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, desconforto abdominal ou gosto metálico desagradável<br>Reação de intolerância a bebidas alcoólicas semelhante ao dissulfiram<br>Neurotoxicidade, incluindo convulsões, neuropatia periférica, tontura, confusão, irritabilidade |
| *ou* | | |
| Tinidazol | 2 g VO, 1 vez/dia × 5 dias | Efeitos colaterais principalmente GI e reação de intolerância às bebidas alcoólicas do tipo dissulfiram, conforme observado com o metronidazol |
| *Seguido de um agente luminal* | | |
| Paromomicina | 30 mg/kg/dia VO, em 3 doses fracionadas ao dia × 5 a 10 dias | Efeitos colaterais principalmente GI: diarreia, desconforto GI |
| *ou* | | |
| Furoato de diloxanida | 500 mg VO, 3 vezes/dia × 10 dias | Efeitos colaterais principalmente GI: flatulência, náuseas, vômitos<br>Prurido, urticária |

| | | |
|---|---|---|
| **COLITE AMEBIANA** | | |
| Metronidazol | 750 mg VO, 3 vezes/dia × 5 a 10 dias | Iguais aos do abscesso hepático amebiano |
| *Mais um agente luminal* (igual ao abscesso hepático amebiano) | | |
| **COLONIZAÇÃO INTESTINAL ASSINTOMÁTICA** | | |
| Tratamento com um agente luminal como para o abscesso hepático amebiano | | |

GI = gastrintestinal; VO = via oral. Modificada de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

**Tabela 331.3** Amebas de vida livre.

| MICRORGANISMO | DOENÇA | EPIDEMIOLOGIA | DIAGNÓSTICO | EVOLUÇÃO CLÍNICA | TRA |
|---|---|---|---|---|---|
| *Naegleria fowleri* | Encefalite amebiana primária | Exposição à água doce quente | Preparação a fresco de LCS para amebas, PCR | Morte em 1 a 2 semanas após o início | Tera co co ar B, m rif flu az |
| *Acanthamoeba* spp. | Ceratite | Traumatismo da córnea, habitualmente por lentes de contato | Raspado da córnea para pesquisa de amebas e cistos | Subaguda | Poli- he bi cl pr he |
| *Acanthamoeba* spp. | Encefalite amebiana granulomatosa | Indivíduos imunodeficientes (transplante de órgãos, HIV/AIDS) | Biopsia de abscesso cerebral ou cutâneo – IFA ou PCR | Subaguda | Tera co co m pe ur (fl ou itr e/ su |
| *Balamuthia mandrillaris* | Encefalite amebiana granulomatosa | Indivíduos imunodeficientes, mas também imunocompetentes | Biopsia do cérebro | Subaguda | Tera co co m pe flu |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | su<br>m<br>az<br>ou<br>cl |
| *Sappinia* | Encefalite amebiana | Paciente único, sem imunodeficiência | Azitr<br>pe<br>itr<br>flu |

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; LCS = líquido cerebrospinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IFA = anticorpo fluorescente indireto; PCR = reação em cadeia da polimerase. Modificada de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri* and *Sappinia diploidea. FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50:1-26.

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Pandey S, Gupta GK, Wanjari SJ, et al. Comparative study of tinidazole versus metronidazole in treatment of amebic liver abscess: a randomized control trial. *Indian J Gastroenterol*. 2018;37:196-201.

[a]N.R.T.: Este termo (*quorum sensing*) se refere a um mecanismo de comunicação ou interação celular que se dá por meio da produção e difusão de pequenas moléculas sinalizadoras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Gwairgi MA, Ghildyal R. Nuclear transport in *Entamoeba histolytica*: knowledge gap and therapeutic potential. *Parasitology*. 2018;145:1378-1387.
2. Noor Z, Watanabe K, Abhyankar MM, et al. Role of eosinophils and tumor necrosis factor alpha in Interleukin-25-Mediated protection from amebic colitis. *MBio*. 2017;8:1-10.
3. Gilchrist CA, Petri SE, Schneider BN, et al. Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis*. 2016;213:1579-1585.
4. Ali IK. Intestinal amebae. *Clin Lab Med*. 2015;35:393-422.
5. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. *Entamoeba histolytica*: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1-6.
6. Mohidin B, Green SF, Duggineni S. Amoebic liver abscess. *QJM*. 2018;111:821-822.
7. Lachish T, Wieder-Finesod A, Schwartz E. Amebic liver abscess in Israeli travelers: a retrospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:1015-1019.
8. Guevara Á, Vicuna Y, Costales D, et al. Use of real-time polymerase chain reaction to differentiate between pathogenic *Entamoeba histolytica* and the nonpathogenic *Entamoeba dispar* in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100:81-82.
9. Saidin S, Othman N, Noordin R. Update on laboratory diagnosis of amoebiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:15-38.
10. Horiki N, Furukawa K, Kitade T, et al. Endoscopic findings and lesion distribution in amebic colitis. *J Infect Chemother*. 2015;21:444-448.
11. Min X, Feng M, Guan Y, et al. Evaluation of the C-terminal fragment of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin intermediate subunit as a vaccine candidate against amebic liver abscess. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-17.
12. Shirley DT, Farr L, Watanabe K, et al. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:1-9.
13. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on *Acanthamoeba keratitis*: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*. 2015;22:1-19.
14. Ong TYY, Khan NA, Siddiqui R. Brain-eating amoebae: predilection sites in the brain and disease outcome. *J Clin Microbiol*. 2018;55:1989-1997.


**Os indivíduos com risco aumentado de amebíase incluem os seguintes, *exceto*:**

- A. Diabéticos.
- B. Nativos das ilhas do Pacífico.
- C. Homens que fazem sexo com homens.
- D. Residentes em instituições para deficiência intelectual.
- E. Crianças em países em desenvolvimento.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é *falsa* sobre o parasita *Entamoeba dispar*?**

A. É tão prevalente quanto *E. histolytica* em todo o mundo.

B. Constitui uma causa de colite amebiana e abscesso hepático.

C. É mais comum do que *E. histolytica* na América do Norte.

D. Tem aparência idêntica à de *E. histolytica* no exame parasitológico de fezes.

E. É transmitida por via fecal-oral.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre o diagnóstico de amebíase intestinal?**

A. A sorologia é positiva na fase aguda em mais de 90% dos casos.

B. Na maioria dos casos, os resultados para sangue oculto nas fezes são positivos.

C. O exame parasitológico é sensível e específico.

D. O teste de detecção de antígeno fecal específico para *Entamoeba histolytica* apresenta sensibilidade de mais de 80% para o diagnóstico.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é falsa sobre a amebíase extraintestinal?**

A. O abscesso hepático amebiano é muito mais comum nos homens do que nas mulheres e é raro em crianças.

B. O abscesso cerebral amebiano é observado apenas em pacientes com abscesso hepático amebiano.

C. O abscesso hepático amebiano pode ser tratado sem drenagem em muitos casos.

D. A superinfecção bacteriana do abscesso hepático amebiano é comum.

Concluir questão

# 332

# BABESIOSE E OUTRAS DOENÇAS CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

SAM R. TELFORD, III E PETER J. KRAUSE

## BABESIOSE

A babesiose é uma doença transmitida por carrapatos, semelhante à malária e causada por parasitas esporozoários do gênero *Babesia*.

## EPIDEMIOLOGIA

Com poucas exceções, as espécies de *Babesia* são transmitidas por carrapatos ixodídeos. Por conseguinte, quando seres humanos são intensamente expostos a carrapatos duros, a babesiose deve ser incluída no diagnóstico diferencial de um paciente que apresenta febre e anormalidades hematológicas.

Três padrões epidemiológicos são aparentes em todo o mundo. O primeiro envolve *Babesia microti* mantida por roedores, que é um complexo de espécies distribuídas em todo o Holártico. No nordeste dos EUA e nos estados superiores do centro-oeste, foram relatados, em média, 1.400 casos de babesiose por *B. microti* no período de 2011 a 2014, os primeiros 4 anos em que a babesiose humana foi designada como doença infecciosa de notificação compulsória pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Em comparação, são notificados cerca de 30.000 casos de doença de Lyme por ano nos EUA. Embora se acredite que tanto a babesiose quanto a doença de Lyme sejam subnotificadas. O vetor de *B. microti* é o mesmo da doença de Lyme (ver Capítulo 305), o carrapato do cervo *Ixodes dammini*, também conhecido como populações de *I. scapularis* do norte.[1] Com efeito, é comum a ocorrência concomitante de babesiose e doença de Lyme. Os indivíduos imunocompetentes, bem como os imunocomprometidos, correm risco. Nessa última década, a ocorrência de *B. microti* foi cada vez mais relatada em uma distribuição expandida nos EUA, a partir dos focos originais na costa da Nova Inglaterra e região superior do centro-oeste, e é possível encontrar casos de babesiose onde a doença de Lyme é intensamente zoonótica. Além disso, foram relatados casos de babesiose por *B. microti* ou semelhante a *B. microti* na Austrália, no Canadá, na China, na Alemanha, no Japão, na Polônia, na Espanha, na África do Sul e em Taiwan; os vetores para essas espécies não foram definitivamente identificados. O segundo padrão é representado por casos de babesiose por *Babesia divergens*, espécies semelhantes a *B. divergens*, ou espécies estreitamente relacionadas (p. ex., *Babesia venatorum*), que foram descritas na Ásia e na Europa. Quase todos os casos na Europa foram observados em pacientes esplenectomizados residentes em locais onde o carrapato da mamona (*Ixodes ricinus*) e o cervo são comuns. Recentemente, foi constatado que *Babesia venatorum* é endêmica no nordeste da China. Nos EUA, foram descritos alguns casos de infecções semelhantes às causadas por *Babesia divergens* (designada como MO-1). O terceiro

padrão de babesiose envolve casos esporádicos por diversas espécies de *Babesia*. Incluem *Babesia duncani* (WA-1) e parasitas do tipo CA do oeste dos EUA; uma infecção semelhante a *B. divergens* (MO-1); uma infecção semelhante a *B. motasi* (KO-1) na Coreia; e espécies de *Babesia* não identificadas ou pouco caracterizadas da China, Colômbia, Egito, Índia, México, Moçambique e África do Sul.

Embora os carrapatos vetores zoonóticos conhecidos (*I. dammini*, *I. ricinus)* tenham períodos sazonais característicos de atividade (maio a agosto), e a maioria dos casos relatados seja adquirida nesse período, a babesiose pode ser diagnosticada em qualquer época do ano. Foram relatados mais de 230 casos de babesiose adquirida por transfusão, decorrentes de *B. microti*, e três casos decorrentes de *B. duncani*. Acredita-se que o número real de casos seja muito maior. Atualmente, a babesiose é a doença transmitida por transfusão mais comumente relatada nos EUA, e o número desses casos está aumentando, incluindo os que terminam em morte (ver Capítulo 167). Ocorrem casos durante todo o ano, e cerca de 10% dos casos são observados em áreas não endêmicas, visto que o sangue infectado por *Babesia* é exportado para áreas não endêmicas, ou as pessoas tornam-se infectadas em áreas endêmicas e, posteriormente, doam sangue em áreas não endêmicas. Foram relatados alguns casos de babesiose de transmissão transplacentária.

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia da infecção por *Babesia* está diretamente relacionada com o desenvolvimento de parasitemia. Foram relatadas parasitemias no sangue periférico de 70% ou mais, embora a maioria dos casos tenha parasitemias de 0,5 a 5%.

A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias parece explicar melhor as manifestações clínicas mais comuns, que consistem em febre, sudorese, calafrios, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia e palidez. Esses achados não são observados quando a lise dos eritrócitos é decorrente de causas não infecciosas, o que sugere que a liberação de merozoítos atua como fator desencadeante da cascata pró-inflamatória. Durante a fase aguda da infecção humana por *B. microti*, são detectadas concentrações séricas elevadas de TNF, bem como de interferona-γ, interleucinas 2 e 6, E-selectina, molécula de adesão celular vascular 1 e molécula de adesão intracelular 1, que retornam a seus valores basais dentro de 3 meses após a resolução da infecção.

A doença grave causada pela infecção por *Babesia* inclui um conjunto complexo de anormalidades metabólicas e disfunção orgânica. A doença pulmonar constitui a complicação mais comum em indivíduos que apresentam infecção grave por *Babesia*, e até 20% dos pacientes sofrem de edema pulmonar não cardiogênico. As citocinas pró-inflamatórias parecem mediar as complicações pulmonares da infecção por *Babesia*, pelo menos em parte. As citocinas pró-inflamatórias parecem mediar as complicações pulmonares da infecção por *Babesia*, pelo menos em parte. É também provável que a doença pulmonar e de outro órgão-alvo seja mediada, pelo menos em parte, por estase vascular.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de um quarto das infecções por *B. microti* em adultos e metade das infecções em crianças são subclínicas.[2] Essa estimativa provém de um estudo epidemiológico que determinou a frequência de indivíduos que apresentavam soroconversão durante a estação da transmissão no

verão, mas que não relataram qualquer doença, juntamente com um relato cuidadoso de casos sintomáticos. A maioria das pessoas apresenta doença leve a moderada, de cerca de 1 semana de duração. Observa-se um início gradual de mal-estar, anorexia, fadiga, febre (temperatura alta, de até 40°C), sudorese e mialgia. Foi também relatada a ocorrência de náuseas, vômito, cefaleia, calafrios, labilidade emocional, depressão, hemoglobinúria e hiperestesia. Os achados ao exame físico consistem em febre, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. As anormalidades laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia e leucopenia. Em geral, a parasitemia varia desde apenas detectável em esfregaço sanguíneo até 5% em indivíduos previamente saudáveis, mas pode alcançar 85% em paciente com asplenia e outros pacientes imunocomprometidos. Nos casos mais graves, os níveis séricos de desidrogenase láctica, bilirrubinas e transaminases podem estar elevados. Pode ocorrer doença recidivante persistente em indivíduos altamente imunocomprometidos, que não conseguem eliminar a infecção durante meses ou mais de 1 ano, apesar de múltiplos ciclos de antibióticos. A taxa de caso-fatalidade da babesiose por *B. microti* foi estimada em 6 a 9% em pacientes hospitalizados, porém pode alcançar 20% em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo aqueles que adquirem a infecção por meio de transfusão de sangue. A revisão do banco de dados de Medicare (2006-2013) demonstrou que cerca de 1% de 10.000 casos em pacientes com mais de 65 anos morreu nos primeiros dias após o diagnóstico. Em geral, a babesiose grave ocorre apenas em indivíduos com asplenia, doença maligna, coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplante de órgãos, tratamento imunossupressor ou idade inferior a 2 meses ou superior a 50 anos. Cerca de um terço dos pacientes com asplenia e babesiose tratados, sem histórico de doença autoimune, podem apresentar anemia hemolítica autoimune a quente, que exige tratamento imunossupressor.[3]

Os casos de babesiose por *B. divergens* tendem a ser graves, pelo menos em parte, por serem relatados principalmente em pacientes imunocomprometidos. Quase todos os pacientes europeus que apresentam infecção por *B. divergens* foram esplenectomizados, e cerca de um terço dos pacientes morreu. Nesses pacientes, houve início agudo de doença com hemoglobinúria, febre alta não periódica persistente (temperatura de 40 a 41°C), calafrios, sudorese intensa, cefaleia e mialgia, bem como dor lombar e abdominal. Podem ocorrer vômitos e diarreia. Há casos em que se observa o rápido desenvolvimento de insuficiência respiratória, renal ou hepática. Nos casos fatais, os pacientes tornam-se comatosos, com falência múltipla de órgãos. Foram também relatadas infecções semelhantes àquelas causadas por *B. duncani*, *B. venatorum* e *B. divergens* em hospedeiros imunocomprometidos, evolução grave semelhante da doença. Por outro lado, a infecção por *B. venatorum* em 48 pacientes imunocompetentes no nordeste da China foi semelhante à infecção causada por *B. microti*, com recuperação completa de todos os pacientes, incluindo sete pacientes que foram hospitalizados.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de babesiose baseia-se nos achados epidemiológicos e clínicos e é confirmado por exames laboratoriais. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes que vivem em regiões endêmicas de *Babesia* ou que viajam para essas áreas, ou que receberam transfusão de sangue nos últimos 6 meses e cujos achados clínicos são compatíveis com babesiose. O diagnóstico pode ser confirmado pelo exame de um esfregaço de sangue fino corado pelo método de Giemsa para a presença de parasitas dentro dos eritrócitos. Em pacientes imunocomprometidos, as parasitemias tendem a exceder uma célula infectada por campo de imersão em óleo e, portanto, são

rapidamente detectadas. Na babesiose por *B. microti* (Figura 332.1), pode ser necessário proceder ao exame de uma lâmina durante 10 minutos ou por um número necessário de campos para alcançar uma contagem de 200 leucócitos (que não são infectados, mas que servem como marcador para esforço) e esfregaços repetidos, realizados 2 vezes/dia. As colorações de Romanowsky padronizadas (Giemsa, Wright) que utilizam protocolos para a malária são ideais. As inclusões artificiais limitam-se principalmente a precipitados de coloração (que podem ser determinados por sua presença nos espaços plasmáticos entre as células), corpúsculos de Howell-Jolly ou de Heinz (ver Capítulo 148) ou plaquetas sobrepostas a eritrócitos, que sempre apresentam um halo de coloração pálida quando visualizadas dessa maneira. As espécies de *Babesia* contam com cromatina claramente definida, com citoplasma de coloração mais clara (Figura 332.2A). Podem ser confundidas com trofozoítos imaturos da malária. Nem os anéis de malária nem os da babesiose apresentam hemozoína (pigmento malárico), de modo que isso não constitui uma boa característica para distinguir as duas doenças. Parasitas piriformes emparelhados, dispostos em *v*, são sugestivos de infecção por *B. divergens* ou infecção semelhante a *B. divergens* (Figura 332.2B). Podem-se observar anéis de todos os tamanhos em todas as espécies. Com frequência, é possível observar múltiplos parasitas em eritrócitos individuais, bem como agregados de parasitas extracelulares. As formas em tétrade (Figura 332.2C) e as formas em cruz de Malta (Figura 332.2D) são diagnósticas, porém raramente são observadas na babesiose por *B. microti*. Parecem ser mais comuns nas infecções por *B. duncani* ou do tipo CA.

Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) são mais sensíveis do que os esfregaços sanguíneos nos casos em que a parasitemia é esparsa e podem ser tão bons ou melhores do que um esfregaço sanguíneo para estabelecer o diagnóstico na prática clínica. Os ensaios de PCR em tempo real, realizados em casa, forneceriam a confirmação quase tão rapidamente quanto a microscopia, com a vantagem agregada de aumento da sensibilidade.[4]

O teste sorológico é útil para confirmar uma infecção por *B. microti*. O teste de imunofluorescência indireta (IFAT), que utiliza um antígeno de eritrócitos de *hamster* infectado é sensível e específico e constitui hoje o método sorológico de escolha. A análise de amostras de soro pareadas da fase aguda e da fase convalescente é mais útil para a confirmação de infecção por *B. microti*. A presença de IgM específica do parasita pode indicar que o paciente apresenta infecção aguda, mesmo na ausência de parasitemia prontamente demonstrável. Em geral, a sorologia não tem utilidade na babesiose por *B. divergens* (embora o IFAT seja geralmente sensível e específico), em virtude de sua história natural fulminante. Como a parasitemia ocorre antes de uma resposta de anticorpos, e o tempo de duplicação de *B. divergens* pode ser curto, de apenas 8 h, o tratamento precisa ser iniciado imediatamente, com base na suspeita clínica e nos resultados laboratoriais iniciais. A sorologia para *B. duncani* é complicada por uma elevada taxa de resultados falso-positivos, e a especificidade depende do estabelecimento cuidadoso de um limiar de diluição diagnóstico. Não há antígenos para outras espécies diferentes de *Babesia* que infectam seres humanos.

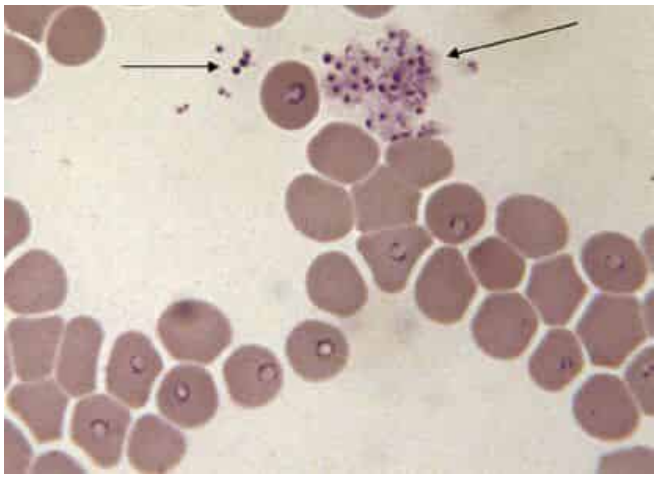

**FIGURA 332.1** ***Babesia microti***. Infecção humana, ilha de Nantucket. Predomínio de formas em anel com agrupamento de parasitas extraeritrocitários (*seta*) livres no plasma.

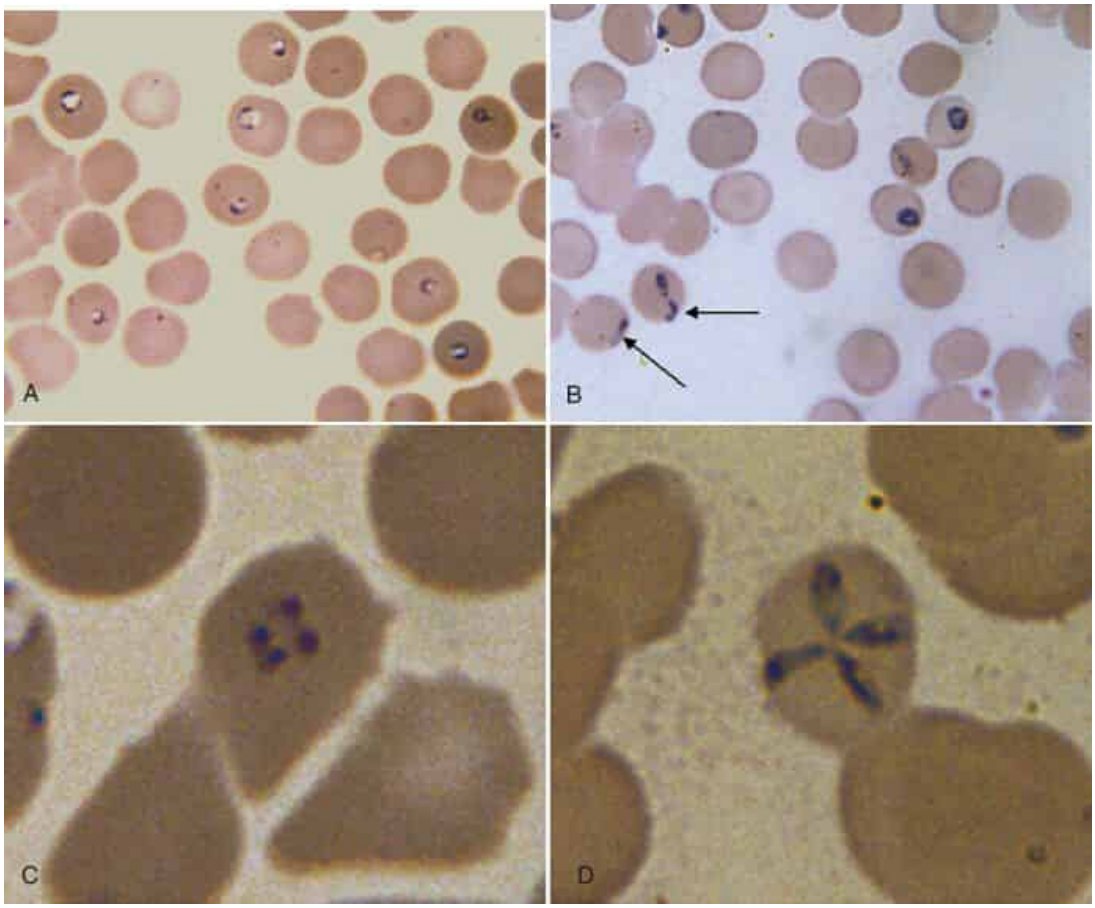


**FIGURA 332.2 Diagnóstico de infecção por *Babesia*. A.** Campo típico em esfregaço fino, mostrando as formas em anel de *B. microti*, com vacúolo ou citoplasma "esbranquiçado", demarcado por uma cromatina definida de coloração escura. **B.** Semelhante a *B. divergens* (MO-1) com anéis robustos; formas agrupadas e parasitas piriformes emparelhados, indicados por *setas*. **C.** Formas de tétrade de *B. microti*. **D.** MO-1, cruz de Malta clássica. (Lâmina de microscópio de um caso humano de MO-1 gentilmente fornecida por Dr. J. F. Beattie, Department of Pathology, The Medical Center, Bowling Green, Ky.)

Os vetores conhecidos da babesiose humana são carrapatos que também transmitem o agente da doença de Lyme, da anaplasmose granulocítica humana, infecção por *Borrelia miyamotoi,* infecção semelhante a *Ehrlichia muris* e vírus da encefalite transmitido por carrapato. Por conseguinte, deve-se considerar a possibilidade de coinfecções em todos os pacientes com babesiose. A doença aguda em pacientes coinfectados com doença de Lyme e babesiose é mais grave e mais persistente do que em pacientes que só apresentam doença de Lyme.

## TRATAMENTO

A infecção por *B. microti* leve a moderada ocorre normalmente em indivíduos imunocompetentes. A terapia nesses pacientes deve consistir na combinação de

atovaquona (750 mg VO, 2 vezes/dia, durante 7 a 10 dias) e azitromicina (dose inicial de 500 a 1.000 mg, seguida de 250 mg/dia VO, durante 7 a 10 dias). Para hospedeiros imunocomprometidos, deve-se aumentar a dose de azitromicina para 600 a 1.000 mg/dia VO, durante 7 a 10 dias).[5,6] Um ensaio clínico randomizado prospectivo demonstrou que os pacientes tratados com atovaquona e azitromicina eliminaram a parasitemia tão efetivamente quanto os que receberam clindamicina e quinina, com menos efeitos colaterais.

A babesiose grave ocorre habitualmente em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo lactentes prematuros, indivíduos com mais de 50 anos, pacientes que apresentam asplenia, neoplasia maligna, infecção pelo HIV ou que estão em uso de medicamentos imunossupressores. Na babesiose grave, recomenda-se um ciclo de 7 a 10 dias da combinação de atovaquona (750 mg VO, 2 vezes/dia) e azitromicina (500 mg IV, 1 vez/dia). Uma combinação alternativa consiste em clindamicina (300 a 600 mg IV, a cada 6 horas) e quinina (650 mg VO, a cada 8 horas).

Um achado incidental de parasitas (p. ex., durante um hemograma manual ou em um centro de doação de sangue que efetua o rastreamento de maneira proativa) em um indivíduo saudável nos demais aspectos não necessita de tratamento.

Em certas ocasiões, o tratamento pode não ter sucesso em pacientes de alto risco ou naqueles que precisam interromper a quinina, em virtude do aparecimento de efeitos colaterais, como zumbido intenso e desconforto gastrintestinal, ou pela rara ocorrência de resistência a antibióticos com atovaquona e azitromicina. Pode ser necessário um ciclo prolongado de tratamento para eliminar a parasitemia em certos pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles com linfoma de células B ou outras condições tratadas com rituximabe, pacientes com neoplasia maligna que também apresentam asplenia, pacientes submetidos a transplante de órgãos ou de células-tronco e pacientes com HIV/AIDS. Nesses casos, a terapia combinada que deve ser utilizada pode incluir dois ou mais dos seguintes agentes antimicrobianos: artemisinina, atovaquona, azitromicina, clindamicina, doxiciclina, atovaquona-proguanil, pentamidina, quinina e sulfametoxazol-trimetoprima. Uma vez identificada a combinação efetiva, ela deve ser continuada durante pelo menos 6 semanas e por 2 semanas além do tempo em que não for mais possível visualizar a *Babesia* no esfregaço sanguíneo, ou em que as amostras de sangue para PCR se tornarem negativas. Outros fármacos demonstraram ser efetivos contra *B. microti* em modelos de laboratório (p. ex., robenidina, primaquina, artesunato e quinolonas semelhantes à endoquina), porém aguardam a realização de ensaios clínicos.

Deve-se considerar a exsanguinotransfusão em pacientes em estado grave com parasitemia de mais de 10%, evidências de hemólise grave ou comprometimento orgânico. Nos casos particularmente graves de babesiose, deve-se realizar exsanguinotransfusão parcial ou completa (um a três volumes de sangue), além do tratamento com atovaquona e azitromicina. A aférese pode ajudar a reduzir os fatores circulantes (p. ex., produtos inflamatórios liberados pelo parasita) que contribuem para a patologia.

## PREVENÇÃO

A prevenção depende da redução do risco de picadas de carrapato. Os indivíduos imunocomprometidos devem ter cuidado especial no uso de proteção pessoal e podem até mesmo evitar locais altamente endêmicos, como a costa da Nova Inglaterra e Long Island, nos EUA, durante os meses de maio a julho, quando o risco é maior. O uso de repelentes, como DEET, ou a aplicação de permetrina à roupa reduzem acentuadamente a fixação dos carrapatos. Esses produtos devem ser aplicados a calçados, meias e barras das calças. O uso de calças compridas de cores claras e a colocação das barras dentro das meias também ajudam a evitar o acesso dos carrapatos aos locais de fixação. Deve-se efetuar um exame diário à procura de carrapatos fixados; a melhor maneira de detectá-los é sentir novas protuberâncias no corpo ensaboado debaixo do chuveiro. Qualquer carrapato fixado deve ser imediatamente retirado por tração simples, que é mais bem efetuada com o uso de pinças, conforme ilustrado na Figura 311.3 no Capítulo 311. À semelhança do agente da doença de Lyme, os carrapatos precisam estar fixados durante pelo menos 36 a 48 horas antes que haja um inóculo suficiente de esporozoítos de *Babesia*. A prevenção comunitária deve-se concentrar na educação pública sobre os riscos de infecção transmitida por carrapatos, redução do hábitat dos carrapatos (remoção com escova e jardinagem em quintais) ou redução dos hospedeiros reprodutivos dos carrapatos. A redução dos cervos diminuirá a abundância do carrapato de veado vetor da babesiose por *B. microti*. O rastreamento das doações de sangue para anticorpos anti-*B. microti* e DNA de *B. microti* (por meio de PCR) pode diminuir o risco de babesiose associada à transfusão.[7,8]

## PROGNÓSTICO

Pode ocorrer morte em pacientes com babesiose grave, porém não foram relatadas outras sequelas a longo prazo em pacientes que receberam tratamento adequado. Na maioria dos pacientes que completam o esquema de tratamento, o DNA de *B. microti* torna-se indetectável pela PCR no decorrer de 3 meses. A infecção não implica imunidade protetora com base em modelos de laboratório de roedores, embora as infecções subsequentes sejam limitadas em sua duração e intensidade. Foram relatadas infecções recrudescentes, principalmente em indivíduos imunocomprometidos.

# OUTROS PROTOZOÁRIOS ENTÉRICOS

Os tratos gastrintestinal e urogenital podem conter representantes dos quatro grupos principais de protozoários (amebas, esporozoários, flagelados e ciliados). A diarreia e outros sinais e sintomas do sistema digestório inferior podem ser causados por diversos protozoários. O diagnóstico clínico específico é difícil, visto que é necessário um suporte de parasitologia clínica especializada para determinar se um agente detectado em uma amostra de fezes é uma espécie patogênica. Todavia, os novos testes de detecção de antígenos realizados no local de assistência do paciente ou os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) são sensíveis e específicos quando podem ser utilizados. É necessária a identificação do patógeno, visto que as opções de tratamento diferem dependendo do agente. Com exceção da infecção por *Trichomonas vaginalis* (sexualmente transmitida), todos os protozoários entéricos são adquiridos pela ingestão de alimentos ou materiais contaminados por fezes humanas; um pequeno subgrupo pode exibir manifestações extraintestinais. Tendo em vista um modo de transmissão compartilhado (fecal-

oral), a demonstração da presença de qualquer um desses protozoários em uma amostra de fezes de um paciente justifica uma pesquisa intensificada à procura de patógenos clinicamente significativos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia/intestinalis*, *Cyclospora cayetanensis*,[8b] *Cystoisospora belli* e *Cryptosporidium parvum/hominis*). Outros protozoários, muitos dos quais se assemelham, em sua morfologia, a patógenos verdadeiros, são comumente detectados nas fezes de pacientes com distúrbios do sistema digestório inferior, porém os dados que sustentam seu papel como agentes etiológicos são fracos.

A criptosporidiose (ver Capítulo 329), a giardíase (ver Capítulo 330) e a amebíase (ver Capítulo 331) são discutidas em capítulos separados. A tricomoníase e a enterite por coccídios são discutidas aqui, visto que são infecções relativamente comuns.

## Tricomoníase

### EPIDEMIOLOGIA

*Trichomonas vaginalis* está entre os mais prevalentes de todos os protozoários patogênicos e representa uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais comuns nos EUA e, provavelmente, em todo o mundo.[9] Foi constatada a infecção de até 30% das estudantes universitárias e de 40% das mulheres grávidas na Nigéria. A maior incidência da infecção é observada em mulheres com múltiplos parceiros sexuais e naquelas com outras IST (ver Capítulo 269): 24% das mulheres HIV-positivas na África do Sul estavam infectadas por *T. vaginalis* em seu primeiro rastreamento pré-natal, e foi constatado que 4,5% de 10.000 mulheres que foram atendidas em clínicas de IST para clamídia e gonorreia com teste de NAAT no Reino Unido apresentaram infecção por *T. vaginalis*. *Trichomonas vaginalis* também pode ser transmitido de mães infectadas para as filhas recém-nascidas, porém raramente é sintomático em meninas antes da menarca. O parasita tem a capacidade de sobreviver por algum tempo em ambientes úmidos, e pode ocorrer transmissão não venérea, embora seja incomum. A tricomoníase, à semelhança de outras IST, pode aumentar a probabilidade de transmissão do HIV.

### BIOPATOLOGIA

*Trichomonas vaginalis*, conhecido coloquialmente como flagelado, é classificado no filo Metamonada e na classe Parabasalia, juntamente com outro patógeno humano, *Dientamoeba fragilis* (anteriormente considerado como ameba). Os trofozoítos de 10 a 15 µm de comprimento multiplicam-se por divisão binária longitudinal na superfície epitelial da vagina ou da uretra, bem como nas secreções vaginais ou uretrais e, portanto, são transmitidos pela relação sexual. Nenhuma forma cística é conhecida, e os trofozoítos morrem facilmente por secagem.

Os parabasalídeos são um grupo filogenético irmão da classe Eopharingia, que inclui espécies de *Giardia*. Carecem de mitocôndrias e são anaeróbios; todos eles apresentam uma organela celular singular, o hidrogenossomo, que é um vestígio da mitocôndria e que serve como local para o metabolismo anaeróbio do piruvato. Ocorre produção de uma hemolisina, que pode causar dano epitelial.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tricomoníase é uma das três causas comuns de vaginite ou vaginose (juntamente com a vaginose bacteriana e a candidíase vulvovaginal).[10] Caracteriza-se por um corrimento espumoso cinza a verde-amarelado ralo; eritema vulvovaginal; eritema ectocervical ou colo "em morango" observável principalmente por colposcopia; pH superior a 4,5; presença aumentada de leucócitos polimorfonucleares; e resultado positivo do teste de odor, em que um odor fétido de peixe é intensificado pela adição de hidróxido de potássio. O período de incubação da tricomoníase é de 5 a 28 dias. Além de um corrimento espumoso, a vaginite pode ser acompanhada de irritação vulvovaginal, dispareunia, dor abdominal e disúria. Pode ocorrer agravamento dos sintomas durante a menstruação. Estudos baseados em populações indicam que até metade das infecções por *T. vaginalis* em mulheres e a maioria das infecções em homens são assintomáticas. *Trichomonas vaginalis*, que frequentemente pode ser isolado dos parceiros de mulheres infectadas, pode produzir uretrite sintomática. Nesses casos, o corrimento uretral é geralmente escasso. Foi relatada a ocorrência de faringite com NAAT positivo para *T. vaginalis*. Raramente, *T. vaginalis* está associado a epididimite, ulcerações superficiais do pênis que habitualmente estão localizadas sob o prepúcio ou prostatite. A infecção por *T. vaginalis* não está associada a um maior risco de progressão do câncer de próstata.

## DIAGNÓSTICO

As diretrizes dos CDC (http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm#a2) recomendam que todas as mulheres com infecção sexualmente transmissível sejam testadas especificamente para infecção por *T. vaginalis*, e as mulheres HIV-positivas devem ser testadas anualmente. O manejo sindrômico do corrimento vaginal/fluxograma de corrimento vaginal da OMS para o diagnóstico de tricomoníase tem um valor preditivo positivo de 99,93%.[11] Nas mulheres, é necessário examinar as secreções vaginais e uretrais. *Trichomonas vaginalis* é identificado em preparações a fresco de secreções vaginais em cerca de 60% das mulheres infectadas, confirmando, assim, o diagnóstico. *Trichomonas vaginalis* vivo apresenta movimentos de contração ou de "cambalhota" em preparações a fresco, e, em geral, verifica-se a presença de leucócitos polimorfonucleares. A coloração por anticorpos imunofluorescentes diretos é mais sensível do que as preparações a fresco, porém é mais difícil do ponto de vista técnico. A cultura é um método de diagnóstico ainda mais sensível; há *kits* comerciais para cultura, porém os resultados só ficam disponíveis em 3 a 7 dias. Em certas ocasiões, *T. vaginalis* é identificado em esfregaços corados pelo Papanicolaou; a coloração de Giemsa também pode ser utilizada (Figura 332.3). Nos homens, uma preparação a fresco de material de raspado da parte anterior da uretra com alça de platina revela a presença do microrganismo em cerca da metade dos casos. A massagem prostática antes da coleta de urina para a cultura de *Trichomonas* é uma abordagem diagnóstica mais sensível. *Trichomonas vaginalis* não é encontrado no sistema digestório, e a presença de tricômonas em preparações a fresco de fezes ou em esfregaços de fezes fixadas coradas (hematoxilina férrica ou tricromo) representa mais provavelmente o comensal *Pentatrichomonas* (anteriormente *Trichomonas*) *hominis*. A sorologia tem uso clínico limitado, em virtude de problemas de sensibilidade e especificidade, e visto que a evidência de exposição não implica a existência de doença atual. Atualmente, há diversos testes rápidos realizados no local de assistência do paciente dispensados pelo CLIA, de nível moderado pelo CLIA ou aprovados pela FDA, assim como NAAT em laboratórios clínicos comerciais; todos

têm excelentes sensibilidades e especificidades[12] e quase sempre superam os exames clássicos baseados em microscopia.

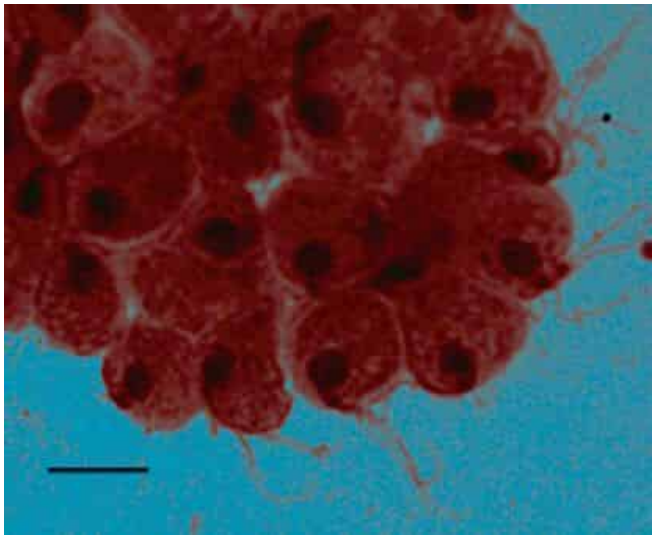

**FIGURA 332.3** ***Trichomonas vaginalis*, esfregaço corado pelo Giemsa de trofozoítos cultivados.** (Microscopia de campo claro, 630×. A barra de escala é de 15 μm.)

## TRATAMENTO

(ver também Capítulo 323)

O tratamento de escolha consiste em tinidazol, em dose única de 2 g VO em adultos, ou metronidazol, em dose única oral de 2 g ou 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias, e o tratamento por 7 dias apresenta maior taxa de cura.[A1] O tinidazol é o mais bem tolerado. O tratamento em dose única (metronidazol ou tinidazol) assegura a adesão do paciente ao tratamento, mas pode produzir náuseas e gosto metálico na boca, particularmente com o metronidazol. Tanto o tinidazol quanto o metronidazol têm efeito semelhante ao dissulfiram, e os pacientes que consomem álcool dentro de 24 horas após a administração de metronidazol ou 72 horas após o tinidazol podem apresentar náuseas intensa, vômitos e rubor. O uso do tinidazol e do metronidazol está relativamente contraindicado durante a gravidez, em decorrência da falta de estudos bem controlados. Os fracassos do tratamento com metronidazol são incomuns, porém bem documentados. As mulheres HIV-positivas devem ser tratadas durante 7 dias com 500 mg/dia de metronidazol em virtude do recrudescimento frequente com a terapia de dose única. Alguns casos de falha do tratamento em mulheres com sistema imune intacto resultam de reinfecção, outros casos, de baixa adesão ao tratamento; todavia, alguns são decorrentes dos parasitas resistentes ao metronidazol. Pode-se tentar um ciclo repetido de metronidazol (2 g/dia VO, durante 5 dias). Se os pacientes permanecerem refratários ao tratamento apropriado, pode-se testar a sensibilidade ao metronidazol pelos CDC (disponível em www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/DiagnosticProcedures.htm). O gel de metronidazol por

via intravaginal não alcança níveis terapêuticos, porém foi documentada melhora clínica com ácido bórico intravaginal.

## PREVENÇÃO

Os preservativos (masculinos ou femininos) reduzem o risco de adquirir tricomoníase. Os parceiros sexuais devem ser tratados concomitantemente de modo a evitar a reinfecção, visto que quase 20% dos parceiros sexuais masculinos são coinfectados.

## PROGNÓSTICO

As complicações raras incluem doença inflamatória pélvica. A infecção durante a gestação pode levar a um retardo do crescimento fetal. Não existe imunidade natural ou adquirida, de modo que a reinfecção pode ser comum.

# Enterite por coccídios

## EPIDEMIOLOGIA

Os coccídios, com 43 gêneros e mais de 1.700 espécies reconhecidas, são patógenos veterinários bem conhecidos. Pelo menos dois coccídios, *Cyclospora cayetanensis* (um eimerídeo) e *Cystoisospora belli* (um sarcocistídeo), são agentes causadores de enterite nos seres humanos. Apesar de sua ubiquidade (foram descritas cerca de 100 espécies), as espécies de *Sarcocystis* têm sido causas raras de enterite em seres humanos e uma causa ainda menos comum de miosite,[13] embora o *Sarcocystis nesbitti* tenha causado uma doença caracterizada por febre, mialgia, cefaleia e miosite em 89 estudantes universitários que tinham viajado para a Malásia. *Cyclospora cayetanensis* pode ter um reservatório tanto animal quanto humano, porém acredita-se que *Cystoisospora belli* seja uma antroponose. A ciclosporíase é uma causa de gastrenterite em áreas tropicais e subtropicais, e esses casos são comumente relatados no Peru, no México, no Haiti, nos países de Caribe e no Nepal. Durante o período de 1996 a 2016, foram notificados 595 casos de ciclosporíase por meio da FoodNet [https://wwwn.cdc.gov/foodnetfast/], porém esse programa de vigilância abrange apenas 10 estados (15% da população dos EUA). Surtos envolvendo centenas de casos são comuns e invariavelmente atribuídos a produtos frescos contaminados, como framboesas, manjericão, ervilhas ou saladas variadas. Esses surtos têm sazonalidade distinta, e a maioria dos casos é observada nos meses de junho e julho. A ciclosporíase é comumente diagnosticada em viajantes internacionais, e foram relatados grandes surtos em navios de cruzeiro.

A isosporíase/cistoisosporíase ainda não estão bem estudadas, embora tenham sido descritas em pacientes militares durante a Primeira Guerra Mundial. Sua ocorrência é relatada principalmente em pacientes com AIDS.

## BIOPATOLOGIA

Os oocistos são eliminados nas fezes e devem esporular durante pelo menos 1 dia (*Cystoisospora belli*) ou 5 a 11 dias (*Cyclospora cayetanensis*) antes de alcançar a infectividade. Os esporozoítos são liberados no intestino delgado e penetram nos enterócitos (no caso de *Cyclospora*

*cayetanensis*, principalmente no jejuno). *Cyclospora cayetanensis* parece ter um ciclo de desenvolvimento complicado, com pelo menos dois ciclos merogônicos no intestino, levando à formação de gametas. Os gametas fundem-se no citoplasma do enterócito, e ocorre deposição de uma parede de oocisto em torno do zigoto. O ciclo sexuado começa cerca de 1 semana após a infecção, com liberação de oocistos no lúmen intestinal e, subsequentemente, fora do corpo por meio das fezes. Amostras de biopsia de pacientes infectados demonstram infiltrados mononucleares e eosinofílicos na lâmina própria, bem como alterações na morfologia das vilosidades. Os seres humanos parecem ser hospedeiros intermediários de certas espécies de *Sarcocystis*, com liberação de esporozoítos no intestino delgado, que entram na rede vascular e formam cistos no músculo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Depois de um período de incubação de aproximadamente 1 semana, os microrganismos produzem diarreia aquosa, náuseas, vômitos, dor abdominal, mialgias, anorexia e fadiga. A doença é habitualmente autolimitada, porém os sintomas podem ser prolongados (10 a 12 semanas) e podem estar associados a esteatorreia, flatulência e perda de peso substancial em indivíduos imunocomprometidos, particularmente aqueles com AIDS. As infecções também podem ser assintomáticas. No caso de *S. nesbitti*, a apresentação dominante consiste em febre e mialgias proeminentes. *Cystoisospora* têm sido detectados na vesícula biliar e aparentemente provocam infecção subclínica em indivíduos imunocompetentes, porém estão associados a colecistite acalculosa em pacientes imunossuprimidos.[14] A sarcocistose pode consistir em infecção por espécies zoonóticas ou por espécies em que os seres humanos são os hospedeiros definitivos. No primeiro caso, diversas espécies causam infecção aberrante, com tropismo para o músculo; em consequência, podem ocorrer mialgias e edema. No segundo caso, os microrganismos colonizam habitualmente o epitélio intestinal, porém não estão associados a doença. Raramente, pode ocorrer doença diarreica. Ambos os tipos de sarcocistose são adquiridos pela ingestão de carne malcozida.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado pela identificação de coccídios em amostras de fezes coradas pela coloração de álcool-acidorresistente modificada ou preparações de safranina modificada, ou por microscopia de contraste de fase ou microscopia de campo claro (utilizando iodo como meio de contraste) de preparações a fresco (Figura 332.4). *Cyclospora cayetanensis* e *Cystoisospora belli* podem ser sensivelmente detectados por microscopia fluorescente em preparações a fresco. Os CDC podem ajudar a confirmar a identificação desses protozoários entéricos por telediagnóstico (envio de uma imagem digital dos achados de microscopia suspeitos). A PCR é específica e pode ser sensível, dependendo do modo de extração do DNA, porém não existem ensaios disponíveis aprovados pela FDA; o suporte para PCR pode ser solicitado aos CDC por meio dos departamentos estaduais de saúde pública. *Sarcocystis nesbitti* e provavelmente outras espécies de *Sarcocystis* zoonóticas parecem sofrer um ciclo assexuado aberrante apenas nos seres humanos e podem não produzir oócitos a serem liberados no intestino; por conseguinte, o diagnóstico exige uma biopsia muscular e demonstração de sarcocistos por histologia ou detecção do DNA do microrganismo por PCR.

## TRATAMENTO

A reidratação é importante, assim como para qualquer doença diarreica grave. Ambas as infecções podem responder ao tratamento com 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima, 2 vezes/dia, durante 7 a 10 dias. Os pacientes infectados pelo HIV podem necessitar de um ciclo mais longo de tratamento. O uso disseminado da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima para *Pneumocystis* reduziu a incidência de diarreia por coccídios em pacientes com infecção pelo HIV. Nenhum tratamento específico tem sido recomendado para a sarcocistose.

## PREVENÇÃO

Na comunidade, a prevenção da contaminação da água e dos alimentos (principalmente vegetais e frutas) por fezes humanas ou de animais reduz o risco de transmissão. A lavagem dos vegetais e das frutas em água reduz o inóculo potencial, porém não elimina todos os riscos. A sarcocistose pode ser evitada ao assegurar que a carne seja bem cozida.

## PROGNÓSTICO

Foi relatada a ocorrência de artrite reativa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reiter, colecistite e colangite como complicações da enterite por coccídios, principalmente em pacientes com AIDS. De outro modo, o tratamento parece erradicar o microrganismo. Não se sabe se pode ocorrer reinfecção. Os relatos de desenvolvimento extraintestinal de *Cystoisospora belli* e *Cyclospora cayetanensis* sugerem a possibilidade de reinvasão do intestino, com consequente recrudescência dos sinais e sintomas.

## Outros protozoários entéricos

Vários outros protozoários transmitidos por contaminação fecal-oral têm sido associados a doença entérica (Tabela 332.1). Os microsporídios foram classicamente considerados como protozoários, porém sabe-se agora que são fungos intracelulares obrigatórios;[15] formam um grupo diverso, e pelo menos sete gêneros foram implicados como patógenos humanos. São discutidos aqui, uma vez que os laboratórios de parasitologia diagnóstica continuam confirmando o diagnóstico desses agentes. *Dientamoeba*, *Blastocystis*, *Balantidium* e alguns dos microsporídios residem no lúmen do intestino, enquanto outros invadem e multiplicam-se no interior dos enterócitos. A infecção intensa pode resultar em diarreia. Alguns dos microsporídios causam conjuntivite ou outra doença ocular. Os protozoários entéricos devem ser considerados no diagnóstico diferencial de pacientes com diarreia persistente e sintomas abdominais, particularmente naqueles com história de viagem internacional recente. O estabelecimento de um diagnóstico clínico raramente é possível; o diagnóstico é estabelecido por exames laboratoriais, principalmente por exame parasitológico. São necessários microscopistas experientes, visto que esses parasitas podem ser confundidos com restos fecais. Os protozoários patogênicos também precisam ser diferenciados de comensais, como *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Pentatrichomonas hominis* e *Chilomastix mesnili.* O tratamento consiste na administração do fármaco antiprotozoário apropriado e em reidratação, conforme indicado na Tabela 332.1 (ver também Capítulo 323).

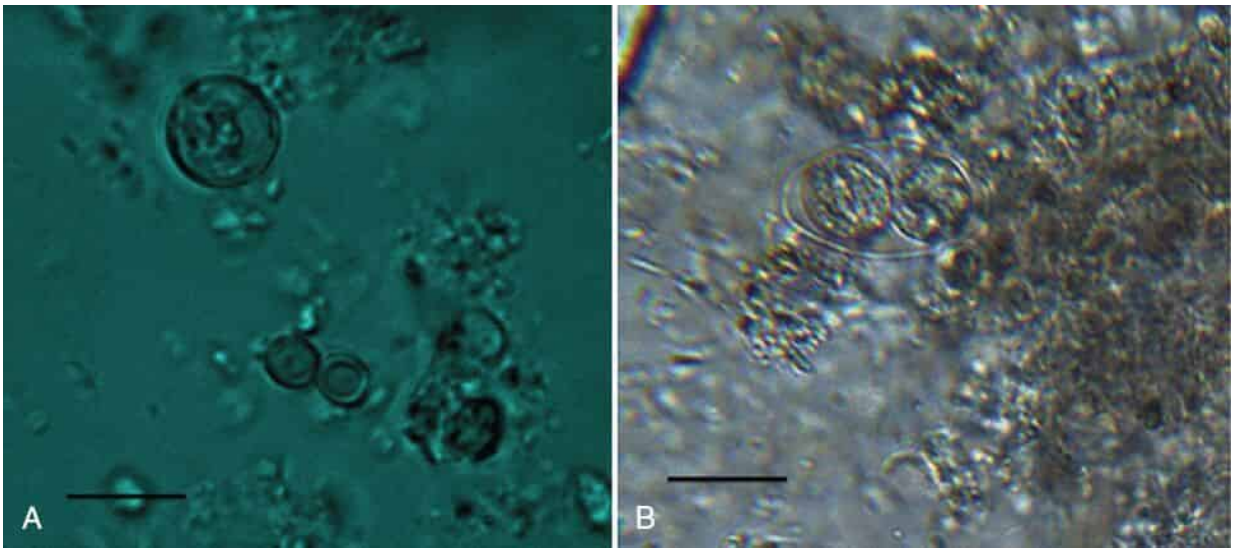


**FIGURA 332.4 Diagnóstico de enterite por coccídios. A.** *Cyclospora cayetanensis*, visto em fezes humanas fixadas em formol, não esporulado. (Microscopia de campo claro, 1.000×, com filtro de contraste verde. A barra de escala é de 10 µm.) Observar o par de células leveduriformes na porção inferior direita da fotomicrografia. **B.** *Cystoisospora belli*, visto em fezes humanas fixadas em formol, parcialmente esporulado. (Microscopia de campo claro, 400×. A barra de escala é de 15 µm.)

**Tabela 332.1** Outros protozoários internos.

| MICRORGANISMO | EPIDEMIOLOGIA | MANIFESTAÇÕES | TRATAMENTO* |
|---|---|---|---|
| *Balantidium coli* | Principalmente uma infecção de animais, em particular suínos; todavia, afeta também seres humanos | Assintomática ou leve e de resolução espontânea; em certas ocasiões, mais grave com dor abdominal, sangue e muco nas fezes | Tetraciclina (500 mg, 4 vezes/dia, durante 10 dias). Alternativa: metronidazol (750 mg, 3 vezes/dia, durante 5 dias) ou iodoquinol (650 mg, 3 vezes/dia, durante 20 dias) |
| *Blastocystis hominis* | Provavelmente mundial, incluindo América do Norte; | A patogenicidade é debatida | A necessidade de tratamento é debatida, porém foi relatada uma melhora |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | frequentemente encontrado com *Giardia lamblia* | | sintomática com metronidazol (750 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias) ou sulfametoxazol-trimetoprima (800 mg de SMX/160 mg de TMP, 2 vezes/dia, durante 7 dias) |
| *Dientamoeba fragilis* | Distribuição mundial; com frequência, encontrada com *Enterobius* | Frequentemente assintomática; foi relatada a ocorrência de diarreia | Paromomicina (25 a 35 mg/kg/dia, em 3 doses, durante 7 dias), metronidazol (500 a 750 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias) ou iodoquinol (650 mg, 3 vezes/dia, durante 20 dias) |
| Microsporídios† (Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis, Anncaliia sp., *Tubulinosema* sp., *Nosema* sp., *Pleistophora* sp., *Vittaforma* sp.) | Distribuição mundial aparente | Pacientes com AIDS que apresentam diarreia persistente e emaciação; casos autolimitados em indivíduos imunocompetentes; a doença ocular é cada vez mais reconhecida | A fumagilina oral (20 mg, 3 vezes/dia) tem sido efetiva para E. bieneusi, porém foi associada à trombocitopenia. O albendazol (400 mg, 2 vezes/dia) tem sido efetivo para *E. intestinalis*. O tratamento com HAART pode levar a uma resposta clínica em pacientes infectados pelo |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | HIV com diarreia por microsporídios |
| Espécies de *Sarcocystis* | Distribuição mundial, mais comumente em locais de produção de gado ou suínos | Frequentemente assintomática; podem ocorrer náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia; foi relatada a ocorrência de enterite necrosante eosinofílica. A infecção é habitualmente assintomática para S. hominis e S. suihominis em que os seres humanos são hospedeiros definitivos (os parasitas sofrem reprodução sexuada); as espécies de Sarcocystis zoonóticas causam infecção aberrante com tropismo muscular, causando mialgias e edema | Nenhum tratamento específico |

*Baseado nas recomendações dos CDC, www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Acessado em 9 de maio de 2019. As doses e durações são para adultos. † Associados à diarreia grave e persistente em indivíduos com AIDS. AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HAART = terapia antirretroviral altamente ativa; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

A1. Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1251-1259.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gray JS, Estrada-Peña A, Zintl A. Vectors of babesiosis. *Annu Rev Entomol*. 2019;64:149-165.
2. Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, et al. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:357-370.
3. Woolley AE, Montgomery MW, Savage WJ, et al. Post-babesiosis warm autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med*. 2017;376:939-946.
4. Wang G, Wormser GP, Zhuge J, et al. Utilization of a real-time PCR assay for diagnosis of *Babesia microti* infection in clinical practice. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015;6:376-382.
5. Kletsova EA, Spitzer ED, Fries BC, et al. Babesiosis in Long Island: review of 62 cases focusing on treatment with azithromycin and atovaquone. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16:1-17.
6. Krause PJ. Human babesiosis. *Int J Parasitol*. 2019;49:165-174.
7. Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, et al. Screening for *Babesia microti* in the U.S. blood supply. *N Engl J Med*. 2016;375:2236-2245.
8. Villatoro T, Karp JK. Transfusion-transmitted babesiosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143:130-134.

8b. Giangaspero A, Gasser RB. Human cyclosporiasis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e226-e236.

9. Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis—are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? *Microb Cell*. 2016;3:404-419.
10. Meites E, Gaydos CA, Hobbs MM, et al. A review of evidence-based care of symptomatic trichomoniasis and asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(suppl 8):S837-S848.
11. Bouchemal K, Bories C, Loiseau PM. Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:811-825.
12. Gaydos CA, Klausner JD, Pai NP, et al. Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in women and men. *Sex Transm Infect*. 2017;93:531-535.
13. Fayer R, Esposito DH, Dubey JP. Human infections with *Sarcocystis* species. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:295-311.
14. Lai KK, Goyne HE, Hernandez-Gonzalo D, et al. *Cystoisospora belli* infection of the gallbladder in immunocompetent patients: a clinicopathologic review of 18 cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:1070-1074.
15. Han B, Weiss LM. Microsporidia: obligate intracellular pathogens within the fungal kingdom. *Microbiol Spectr*. 2017;5:1-17.

**Mulher de 35 anos procura o serviço de emergência, em Toronto, com histórico de 2 dias de febre, cefaleia e mal-estar. Acabou de retornar de uma viagem, durante o mês de junho, de 2 semanas na ilha de Nantucket. Foi constatada a presença de exantema circular de 7,5 cm em expansão em um dos membros, e foi estabelecido o diagnóstico de doença de Lyme aguda. Foi prescrita uma dose de 100 mg de doxiciclina, 2 vezes/dia, durante 21 dias. Um mês depois, a paciente retorna com febre, cefaleia, calafrios, mialgia e fadiga. Não voltou a viajar e trabalha como advogada. O hemograma completo revela hematócrito de 35, nível de hemoglobina de 12, contagem 3.000 (60% de neutrófilos, 35% de linfócitos e 5% de monócitos) e contagem de plaquetas de 120.000. O esfregaço de sangue é normal. Qual é a causa mais provável dos sintomas recorrentes?**

- A. Vírus Epstein-Barr.
- B. Anaplasmose humana.
- C. Síndrome mielodisplásica.
- D. Erliquiose humana.
- E. Babesiose.

Concluir questão

**Um biologista de 30 anos procurou assistência médica com histórico de 3 semanas de diarreia aquosa não sanguinolenta, com náuseas e febre baixa. Estava anteriormente com boa saúde e, 6 semanas atrás, tinha voltado de uma viagem de campo ao Panamá, onde permaneceu durante 1 mês. Apresentou vários episódios de diarreia no Panamá, que responderam rapidamente ao subsalicilato de bismuto. Permaneceu hidratado, de modo que sua atividade não foi restringida. Neste momento, ele procura assistência médica em virtude da ausência de resposta da diarreia ao subsalicilato de bismuto ou à loperamida. Os achados no exame físico são normais, assim como o hemograma completo, com exceção de eosinofilia leve. O paciente admite consumir alimentos locais e não beber sempre água engarrafada. Não**

**são observados leucócitos no exame de fezes, porém verifica-se a presença de cristais de Charcot-Leyden. O exame parasitológico de fezes demonstra oocistos de 30 × 15 µm com uma parede celular nitidamente definida e um único esporoplasto. São também encontrados raros cistos de *Entamoeba* spp. com oito núcleos. Qual das seguintes opções forneceria a informação mais crucial para o tratamento desse caso?**

- A. Teste para toxina de *Clostridium difficile*.
- B. Estado de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- C. Teste para norovírus.
- D. Identificação específica de *Entamoeba* sp.
- E. Definir se a diarreia passível de tratamento com subsalicilato de bismuto era qualitativamente semelhante à diarreia apresentada agora.

Concluir questão

**Uma paciente casada, de 40 anos, apresenta corrimento vaginal de odor fétido de 3 dias de duração. É sexualmente ativa com o marido e queixa-se de história recorrente de corrimento nesses últimos 6 meses, normalmente 1 semana após a relação sexual, mas não a cada relação sexual. O corrimento desaparece em 2 semanas se ela mantiver abstinência sexual. Uma preparação a fresco do corrimento revela células flageladas com movimento em "cambalhota", e estabelece-se o diagnóstico de tricomoníase. Metronidazol, 250 mg VO, 3 vezes/dia, é prescrito durante 7 dias. A paciente retorna 2 meses depois com o mesmo corrimento, declarando que havia melhorado após o tratamento, mas que o corrimento voltou nesta última semana. Qual das seguintes opções é a explicação mais provável para a recorrência dos sintomas?**

- A. O marido da paciente apresenta infecção por *Trichomonas* e está reinfectando a paciente.
- B. A paciente apresenta tricomoníase resistente aos antibióticos.

C. O diagnóstico original baseado no exame de uma preparação a fresco isoladamente foi incorreto.

D. A paciente não aderiu ao tratamento.

Concluir questão

# 333 CESTÓDIOS

A. CLINTON WHITE JR. E ENRICO BRUNETTI

## DEFINIÇÃO

### Os patógenos

Os parasitas cestódios são membros do reino animal, subfilo Cestoda. Os organismos caracterizam-se por vários estágios do ciclo de vida, que normalmente ocorrem em hospedeiros distintos. A fase adulta é a tênia, que é adquirida por meio da ingestão de tecidos não cozidos que abrigam as formas larvárias. Após a ingestão, as larvas excistam e o escólex fixa-se ao intestino. Os segmentos, denominados *proglótides*, desenvolvem-se na base do escólex e são deslocados do escólex por novas proglótides, formando uma cadeia ou tênia. O hospedeiro no qual a tênia se desenvolve é denominado *hospedeiro definitivo*. As proglótides contêm órgãos sexuais masculinos e femininos e produzem muitos ovos. As proglótides ou seus ovos são eliminados nas fezes. Os seres humanos são os hospedeiros definitivos de vários tipos de tênias diferentes, incluindo as espécies de *Taenia*, *Diphyllobothrium* e *Hymenolepis nana*. Os seres humanos também podem ser hospedeiros acidentais das tênias de cão e de gato do gênero *Dipylidium* (Tabela 333.1).

Os hospedeiros intermediários abrigam a forma larvária do parasita. A infecção ocorre após a ingestão dos ovos. Sob a influência dos líquidos gástricos e intestinais, os ovos eclodem, liberando as larvas invasivas (oncosferas), que migram para os tecidos, onde produzem formas teciduais. Essas formas nos tecidos variam entre os organismos e podem incluir o cisticerco (uma bexiga contendo um único escólex invaginado), o cenuro (uma bexiga com múltiplos escólices), a hidátide (estrutura cística com uma camada germinativa, que forma numerosos protoescólices) ou o plerocercoide (forma sólida observada em espécies de *Spirometra*). Os seres humanos podem abrigar as formas intermediárias de *Taenia solium* (cisticercose), grupo *Echinococcus granulosus* (hidatidose cística), *Echinococcus multilocularis* (hidatidose alveolar) e, raramente, outros organismos (Tabela 333.2). Os seres humanos podem servir como hospedeiros tanto definitivos quanto intermediários para duas espécies, *T. solium* e *H. nana*. No caso de *T. solium*, os seres humanos são os hospedeiros obrigatórios da fase de tênia (tênia do porco), mas também podem abrigar a forma cística (cisticercose). No caso de *H. nana*, ambos os estágios normalmente se desenvolvem em uma única pessoa, com a forma cisticercoide na parede intestinal e a tênia no lúmen.

## INFECÇÕES POR TÊNIAS INTESTINAIS

### Espécies *Diphyllobothrium* (tênia do peixe)

As tênias do gênero *Diphyllobothrium* são grandes parasitas segmentados, adquiridos pela ingestão de peixes de água doce malcozidos ou em conserva (sushi, sashimi, ceviche, *carpaccio*, *gefilte fish*

[bolinho de peixe típico da culinária judaica]). As tênias desenvolvem-se em poucas semanas e podem sobreviver por mais de 10 anos.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A espécie de *Diphyllobothrium* são encontradas em todo o mundo, incluindo focos na Europa, nas Américas do Norte e do Sul e na Ásia. Acredita-se que talvez 20 milhões de indivíduos estejam infectados no mundo inteiro. Os principais focos incluem Rússia, Japão e América do Sul. A doença era, no passado, altamente endêmica na Escandinávia, onde agora é raramente diagnosticada.

**Tabela 333.1** Infecções comuns por tênias em seres humanos.

| ORGANISMO | HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO | NOME COMUM | APRESENTAÇÃO CLÍNICA | TRATAMENTO |
|---|---|---|---|---|
| *Diphyllobothrium* spp. | Peixe | Tênia do peixe | Eliminação de segmentos, anemia perniciosa | Praziquantel, niclosamida |
| *Hymenolepis nana* | Seres humanos | Tênia anã | Assintomática, diarreia | Praziquantel, niclosamida |
| *Taenia saginata* | Gado | Tênia bovina | Assintomática, eliminação de segmentos | Praziquantel, niclosamida |
| *Taenia asiatica* | Porcos | Tênia asiática | Assintomática, eliminação de vermes | Praziquantel, niclosamida |
| *Taenia solium* | Porcos | Tênia da carne de porco | Assintomática, eliminação de segmentos | Praziquantel, niclosamida |
| *Dipylidium caninum* | Pulgas | Tênia do cão | Eliminação de segmentos | Praziquantel, niclosamida |

**Tabela 333.2** Infecções por larvas de cestódios em seres humanos.

| ORGANISMO | NOME COMUM | ÓRGÃOS ACOMETIDOS |
|---|---|---|
| *Taenia solium* | Cisticercose | Encéfalo, líquido cerebrospinal, olho, músculo |
| Grupo*Echinococcus* | Hidatidose cística | Fígado, pulmão, outros |

| | | |
|---|---|---|
| *granulosus* | | |
| *Echinococcus multilocularis* | Hidatidose alveolar | Fígado |
| *Taenia multiceps, Taenia* spp. | Cenurose | Encéfalo, olhos |
| Espécies de *Spirometra* | Esparganose | Tecido subcutâneo, vísceras |

Na maioria dos casos, a infecção tem pouco impacto sobre o hospedeiro. Entretanto, uma espécie, *Diphyllobothrium latum*, contém os receptores de vitamina $B_{12}$ na superfície da tênia, que podem competir com o hospedeiro, levando à deficiência da vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 155). Essa manifestação só foi descrita na Escandinávia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Na maioria dos indivíduos infectados, as espécies de *Diphyllobothrium* produzem poucos sintomas ou nenhum. Alguns podem se queixar de sintomas gastrintestinais (desconforto abdominal, náuseas, perda de peso). A principal manifestação clínica é a observação de proglótides eliminadas nas fezes. Pode-se observar o desenvolvimento de anemia perniciosa na infecção por *D. latum*, com sintomas de anemia ou neuropatia periférica. O diagnóstico depende da observação dos ovos operculados característicos nas fezes.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Uma dose oral única de praziquantel (5 a 10 mg/kg) é habitualmente adequada como tratamento (Tabela 333.3). A niclosamida pode ser utilizada como alternativa (2 g [adultos] ou 50 mg/kg [crianças] em dose única mastigada ou deglutida), porém não está disponível nos EUA. Os parasitas nos peixes podem ser mortos por meio de cozimento (> 56°C, > 5 minutos) ou congelamento (−20°C, 24 horas). O peixe infectado também pode ser identificado por meio de inspeção.

## *Hymenolepis nana*

*Hymenolepis nana* é a tênia anã humana. *Hymenolepis diminuta*, uma tênia do rato, também pode causar infecção em seres humanos.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

*Hymenolepis nana* é prevalente em todo o mundo, com estimativas de pelo menos 50 a 75 milhões de pessoas infectadas. A infecção ocorre após a ingestão de ovos. As larvas são liberadas, invadem e desenvolvem-se em formas cisticercoides nas vilosidades intestinais. Depois de alguns dias, os cisticercoides amadurecem, invadem o lúmen e são transformados em um escólex, formando pequenas tênias (de até 5 cm de comprimento), que começam a produzir ovos em 2 a 3 semanas. A autoinfecção no intestino ou por via fecal-oral pode levar a infecções graves.

| Tabela 333.3 | Tratamento para as infecções intestinais por tênias. | | |
|---|---|---|---|
| | **PRAZIQUANTEL** | **NICLOSAMIDA** | **NITAZOXANIDA** |
| **Dosagem** | | | |
| Adultos | 5 a 10 mg/kg para todas as faixas etárias (25 mg/kg para *Hymenolepis nana*) | 2 g (4 comprimidos) | 500 mg |
| Crianças > 34 kg | | 1,5 g (3 comprimidos) | 200 mg |
| Crianças 11 a 34 kg | | 1 g (2 comprimidos) | 100 mg |
| **Administração** | Dose única | Dose única; os comprimidos precisam ser mastigados e deglutidos | 2 vezes/dia, durante 3 dias |
| **Efeitos colaterais** | Leves, porém frequentes, incluindo tontura, mialgias, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal | Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, sonolência, tontura, cefaleia, prurido | |
| **Gravidez** | | Não há efeitos mutagênicos conhecidos; considerada segura, quando indicada | |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As infecções são, em sua maioria, assintomáticas. Entretanto, algumas crianças podem ser infectadas por centenas ou milhares de vermes, que podem causar dor abdominal, fezes de consistência mole, diarreia e má absorção. O diagnóstico depende da observação dos ovos característicos nas fezes. Pode ser necessária mais de uma amostra.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O praziquantel (15 a 25 mg/kg em dose única oral) é habitualmente efetivo no tratamento da infecção por *H. nana*,[1] porém pode ser necessário repeti-lo na infecção

maciça (Tabela 333.3). A nitazoxanida (100 mg VO, 2 vezes/dia, durante 3 dias, para crianças de 1 a 3 anos, 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 3 dias para crianças de 4 a 11 anos e 500 mg VO, 2 vezes/dia, durante 3 dias, para crianças de mais idade) é uma terapia alternativa razoável, cuja eficácia é de cerca de 75 a 82%. A niclosamida também pode ser utilizada como opção, porém precisa ser continuada por 7 dias. A transmissão ocorre por via fecal-oral e pode ser evitada com melhor higiene. A quimioterapia em massa foi utilizada para controlar a infecção em algumas populações.

### *Dipylidium caninum*

*Dipylidium caninum* é uma tênia comum em cães e gatos. Os cães são infectados pela ingestão de pulgas, que transportam a forma cisticercoide nas cavidades do corpo. As tênias também podem se desenvolver em crianças que ingeriram pulgas. A infecção é disseminada em todo o mundo, porém a infecção humana é incomum.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A infecção pode ser assintomática. Em alguns casos, as proglótides móveis podem ser observadas nas fezes. As proglótides assemelham-se a grãos de arroz em seu tamanho e formato. O diagnóstico depende da identificação de ovos nas fezes ou da identificação das proglótides.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não foram realizados ensaios clínicos sobre o tratamento da infecção por *Dipylidium*, porém é provável que a infecção responda aos esquemas utilizados para outras tênias (Tabela 333.3). A principal medida de prevenção consiste no tratamento dos animais de estimação contra pulgas e tênias.

### *Taenia saginata*

A teníase refere-se à infecção pela forma da tênia de uma das três espécies de *Taenia. Taenia solium* e *T. asiatica* são adquiridas com a ingestão de carne de porco malcozida. *Taenia saginata*, denominada tênia da carne bovina, é uma infecção intestinal comum em todo o mundo. O gado bovino atua como hospedeiro intermediário, abrigando os cisticercos teciduais nos músculos. Os seres humanos são os hospedeiros definitivos obrigatórios, que abrigam a forma da tênia.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

*Taenia saginata* é comum em todo o mundo, em áreas onde há criação de gado, e o material fecal humano contamina os pastos. Acredita-se que cerca de 45 a 60 milhões de indivíduos sejam infectados. Essa espécie é encontrada na maioria dos continentes. Foram observadas taxas muito altas (> 20% da população) na África Oriental, em Bali e no Tibete. É também endêmica no Oriente Médio, nas Américas e na Europa. *Taenia saginata* também é comum em outras partes da Ásia, porém muitos dos estudos epidemiológicos não diferenciam *T. saginata* de *T. asiatica*.

As tênias da espécie *T. saginata* são adquiridas pela ingestão de carne bovina malcozida. O escólex fixa-se à parede intestinal, e as proglótides formam-se na base do escólex. As proglótides aumentam gradualmente e são deslocadas do escólex por novas proglótides. A cadeia de proglótides

pode alcançar um comprimento de até 9,15 m. As proglótides terminais são eliminadas periodicamente nas fezes. Normalmente, as proglótides terminais são esbranquiçadas e medem 2 a 3 cm de comprimento, 0,5 a 1 cm de largura e 1 a 2 mm de espessura.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Podem-se observar sintomas leves (p. ex., náuseas, desconforto abdominal, anorexia e prurido). As proglótides móveis podem causar desconforto à medida que saem do ânus e podem ser observadas nas fezes.

Os ovos também podem ser observados nas fezes. Eles medem 40 µm de diâmetro e são circundados por estrias radiais marrons; os embriões apresentam seis ganchos. Entretanto, os ovos das três espécies de *Taenia* são morfologicamente indistinguíveis. As proglótides podem ser diferenciadas daquelas de *T. solium* pela contagem do número de ramos uterinos (a presença de ≥ 14 ramos sugerem *T. saginata*). Entretanto, as proglótides de *T. saginata* não podem ser prontamente diferenciadas daquelas de *T. asiatica*.

### TRATAMENTO, PREVENÇÃOE PROGNÓSTICO

A teníase pode ser tratada com praziquantel em dose única (Tabela 333.3). A niclosamida em dose única também é efetiva. A nitazoxanida também tem sido utilizada no tratamento de *T. saginata*. A teníase pode ser prevenida por meio da inspeção da carne bovina. Além disso, o cozimento a 56°C durante 5 minutos ou o congelamento a −20°C por 7 ou 10 dias destroem as larvas infectantes. São observados apenas sintomas menores, que são autolimitados, com ou sem tratamento.

## *Taenia asiatica*

*Taenia asiatica* constitui uma causa de teníase na Ásia, denominada *teníase asiática*. A infecção é adquirida pela ingestão de carne de porco malcozida. Os porcos são infectados pela ingestão de ovos de portadores de tênias. *Taenia asiatica* tem sido amplamente descrita na China, em Taiwan, na Coreia, na Indonésia e no Sudeste Asiático. As manifestações clínicas, o diagnóstico, o tratamento e a prevenção da infecção por *T. asiatica* são semelhantes aos da infecção por *T. saginata.*

## *Taenia solium*

*Taenia solium*, também conhecida como tênia do porco, pode causar tanto infecção pela tênia quanto infecção larvar, denominada *cisticercose*. As infecções pela tênia de *T. solium* são causadas pela ingestão de carne de porco infectada e malcozida. O escólex sofre evaginação e fixa-se ao intestino, formando proglótides. As proglótides amadurecem gradualmente à medida que são separadas do escólex por novas proglótides. Com frequência, os vermes adultos medem 3,05 a 6,10 metros de comprimento. No interior das proglótides maduras, há desenvolvimento de milhares de ovos microscópicos. Os ovos são excretados nas fezes ou eliminados com as proglótides. Em contrapartida, a ingestão dos ovos resulta no desenvolvimento da infecção larvar, denominada cisticercose (ver adiante). Por conseguinte, o estado de portador de tênia representa um risco de autoinfecção, bem como de infecção de outras pessoas.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

*Taenia solium* é comum no mundo inteiro, em áreas onde os porcos são criados e onde estes têm acesso a material fecal humano. Acredita-se que apenas alguns milhões de indivíduos abriguem a forma de tênia. A infecção pela tênia do porco é altamente endêmica na América Latina, na África Subsaariana, no sul, leste e Sudeste Asiático.

As tênias de *T. solium* são adquiridas pela ingestão de carne de porco malcozida. O escólex fixa-se à parede intestinal e as proglótides formam-se em sua base. As proglótides aumentam gradualmente à medida que são deslocadas do escólex por novas proglótides. As proglótides terminais são eliminadas periodicamente nas fezes. Essas proglótides são normalmente esbranquiçadas e medem 2 cm de comprimento, 0,5 a 1 cm de largura e 1 a 2 mm de espessura.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Podem-se observar sintomas leves (p. ex., náuseas, desconforto abdominal, anorexia e prurido). Pode-se observar a presença de proglótides nas fezes. O diagnóstico é estabelecido pelo achado de ovos nas fezes. Os ovos medem 40 µm de diâmetro e são circundados por estrias radiais marrons; os embriões apresentam seis ganchos e são morfologicamente indistinguíveis daqueles das outras espécies de *Taenia*.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A teníase pode ser tratada com praziquantel em dose única. Entretanto, o praziquantel deve ser utilizado com cautela em áreas onde prevalece a cisticercose, visto que pode precipitar sintomas, como convulsões. A niclosamida em dose única também é efetiva. É possível prevenir a teníase por meio de inspeção da carne de porco. Além disso, o cozimento a 56°C durante 5 minutos ou o congelamento a −20°C durante 7 ou 10 dias destroem as larvas infectantes. As medidas atuais de controle incluem quimioterapia em massa para populações inteiras com praziquantel (ver adiante na seção sobre cisticercose).

# INFECÇÕES POR CESTÓDIOS TECIDUAIS (CISTOS)

## *Taenia solium* (cisticercose)

## DEFINIÇÃO

*Taenia solium* constitui a causa da infecção larvar humana denominada cisticercose. Os porcos são os hospedeiros normais das formas larvares (cisticerco). Quando ingeridos pelos porcos, os ovos eclodem, liberando as larvas invasivas (denominadas *oncosferas*), que invadem o intestino, migram para os tecidos (particularmente para os músculos) e amadurecem em cisticercos nos tecidos. O cisticerco consiste em uma bexiga translúcida fina, que contém um escólex invaginado, que está pronto para formar uma tênia após sua ingestão por um hospedeiro humano. Os ovos também são infecciosos para as pessoas, incluindo o portador de tênia. Os ovos pegajosos fixam-se às mãos do portador de tênia e são transmitidas VO ao portador ou a contatos próximos. Após sua ingestão, os ovos podem migrar até os tecidos, onde formam cistos (cisticercose). A presença de cisticercos no sistema nervoso central (SNC) é denominada *neurocisticercose*. A neurocisticercose inclui

cisticercos no parênquima cerebral (neurocisticercose parenquimatosa) e cisticercos nos ventrículos, no espaço subaracnóideo, na coluna vertebral e no olho (neurocisticercose extraparenquimatosa).

## EPIDEMIOLOGIA

A cisticercose é encontrada em todas as regiões do mundo onde são criados porcos que têm acesso a material fecal humano.[2] Entretanto, dispõe-se de dados exatos sobre a incidência e a prevalência apenas de um número limitado de estudos, em decorrência da necessidade de exames de neuroimagem para estabelecer o diagnóstico. No século XIX, a infecção era altamente endêmica na Europa. Entretanto, com a melhoria dos padrões de vida, a transmissão local limita-se, atualmente, a algumas áreas rurais no sul e leste da Europa. A cisticercose é disseminada em áreas rurais da América Latina. Nas aldeias endêmicas, mais de 10% da população podem apresentar anormalidades nos exames de neuroimagem compatíveis com neurocisticercose.[3] Os estudos realizados ressaltaram a importância da cisticercose na África Subsaariana. A cisticercose é disseminada na Índia, no Nepal, no Sudeste Asiático e em partes da China. Na Índia, a manifestação mais comum da neurocisticercose consiste em crises convulsivas e em uma única lesão expansiva. Nos EUA, são diagnosticados mais de 2 mil casos por ano. A maior parte é observada em imigrantes de aldeias que criam porcos no México e na América Latina. Todavia, existem também casos importados da Ásia e algumas infecções adquiridas localmente.

## BIOPATOLOGIA

Na cisticercose, a patogenia e a biopatologia variam de acordo com a localização dos cisticercos e a resposta inflamatória do hospedeiro. Os cisticercos no parênquima cerebral suprimem inicialmente a resposta inflamatória do hospedeiro. Depois de um período silencioso, estimado em vários anos, os cisticercos perdem a capacidade de suprimir a resposta inflamatória do hospedeiro, levando à inflamação parenquimatosa, que, normalmente, manifesta-se por convulsões. Os cisticercos induzem uma resposta granulomatosa, que degrada gradualmente os parasitas. Em alguns casos, ocorrem resolução das lesões. Todavia, em outros, a degradação leva à formação de granulomas calcificados. Essas lesões calcificadas podem sofrer inflamação intermitente (conforme evidenciado pela ocorrência de edema ou pelo realce com contraste na ressonância magnética [RM]) e podem causar convulsões recorrentes durante um período de vários anos. Em alguns casos, os cisticercos desenvolvem-se dentro dos ventrículos cerebrais e podem causar mecanicamente hidrocefalia obstrutiva. Os cisticercos no espaço subaracnóideo podem causar aracnoidite crônica, que pode se manifestar por vasculite e acidente vascular encefálico, hidrocefalia comunicante, meningite basilar e, em alguns casos, efeito expansivo. Os cisticercos também podem se desenvolver na coluna vertebral (manifestados na forma de radiculite), no olho, no tecido subcutâneo e no músculo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas variam de acordo com a localização dos cisticercos e as respostas associadas do hospedeiro (Figura 333.1).[4] Todas as formas da doença podem estar associadas a cefaleias. Em geral, os cisticercos parenquimatosos estão associados a convulsões, enquanto a cisticercose ventricular e subaracnóidea está associada à hidrocefalia.

### Lesão contrastada única

Uma lesão contrastada única constitui a manifestação mais comum da cisticercose na Índia e no EUA. Normalmente, os pacientes apresentam convulsões, que podem ser focais ou focais com generalização secundária. Muitos pacientes apresentarão uma única crise convulsiva ou algumas crises durante o período no qual ocorre degeneração do cisticerco, porém a duração das crises é, por fim, autolimitada na maioria dos casos. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem lesões calcificadas, que constituem um fator de risco para crises convulsivas recorrentes.

## Cisticercos parenquimatosos múltiplos

Em pacientes com lesões múltiplas, a principal apresentação consiste em convulsões, associadas à inflamação parenquimatosa. Diferentemente dos pacientes que apresentam uma única lesão, as convulsões têm mais tendência a sofrer recorrência.

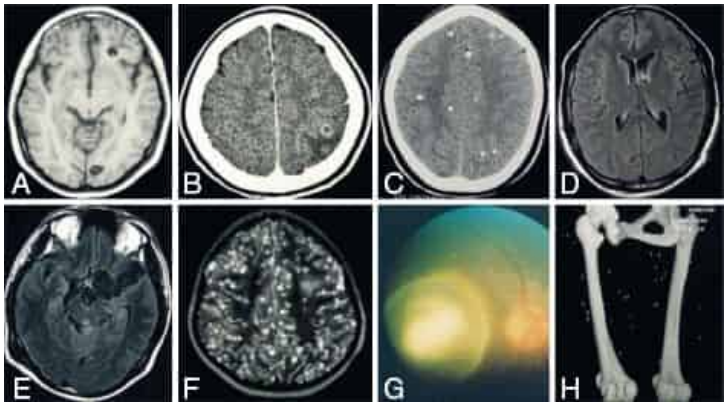


**FIGURA 333.1 A neurocisticercose humana pode ser classificada com base nos exames de neuroimagem. A.** Múltiplas lesões císticas. **B.** Lesão contrastada única. **C.** Calcificações múltiplas. **D.** Cisticercos intraventriculares. **E.** Cisticercos subaracnóideos. **F.** Infecção difusa com edema cerebral, denominada encefalite cisticercal. **G.** Cisticercos oculares. **H.** Calcificações musculares difusas. (Reimpressa de Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:653-661.)

## Lesões calcificadas

Muitos pacientes não apresentam manifestações até o desenvolvimento de lesões calcificadas. Os pacientes com lesões calcificadas podem apresentar crises convulsivas recorrentes durante um período de vários anos. Alguns casos estão associados ao desenvolvimento de esclerose mesial temporal e epilepsia refratária (ver Capítulo 375).

## Cisticercos ventriculares

Normalmente, os cisticercos manifestam-se por hidrocefalia obstrutiva. O paciente pode apresentar cefaleia, náuseas, vômitos, tontura, alteração do estado mental ou papiledema com visão alterada. Trata-se de uma emergência médica, que pode ser fatal se não for tratada.

## Cisticercos subaracnóideos

Os cisticercos nas cisternas basilares são frequentemente acompanhados de cisticercos em outros locais, incluindo cisticercos parenquimatosos ou calcificações, cisticercos ventriculares e cisticercos da coluna vertebral ou oculares. Os pacientes podem apresentar doença atribuível aos cisticercos nesses locais. Os cisticercos nas cisternas basilares têm propensão particular a causar aracnoidite. As manifestações da aracnoidite podem incluir comprometimento vascular (acidente vascular encefálico de vasos de grande ou pequeno calibre), sinais meníngeos ou hidrocefalia comunicante (cefaleia, náuseas, vômitos, tontura e alteração do estado mental).

## DIAGNÓSTICO

As principais manifestações clínicas da neurocisticercose (p. ex., crises convulsivas e hidrocefalia) não são específicas, e é difícil identificar os parasitas. As principais ferramentas utilizadas para o diagnóstico de neurocisticercose consistem em exames de neuroimagem. A tomografia computadorizada (TC) é sensível para identificar as calcificações parenquimatosas, que aparecem como nódulos de 2 a 5 mm. A TC também pode revelar cisticercos parenquimatosos ou hidrocefalia obstrutiva. A RM é mais sensível para a identificação dos cisticercos, principalmente no espaço subaracnóideo e nos ventrículos. As sequências tridimensionais, como *fast imaging employing steady-state acquisition* (FIESTA), são particularmente efetivas para os cisticercos ventriculares e subaracnóideos. Normalmente, os cisticercos são redondos, com 1 a 2 cm de diâmetro. O líquido cístico é habitualmente isodenso com o líquido cerebrospinal. Nos cisticercos não inflamados, as paredes podem não ser visíveis. Entretanto, a maioria dos casos exibe realce das paredes císticas ou dos tecidos circundantes e edema associado. Em alguns casos, o escólex pode ser visível como nódulo sólido de 1 a 2 mm, cilindro ou espiral no lado das lesões císticas. Os testes sorológicos são úteis para confirmar o diagnóstico. Os ensaios que utilizam antígeno bruto, incluindo o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, estão associados a baixa sensibilidade e especificidade e não são confiáveis. O ensaio *immunoblot*, que utiliza glicoproteínas de membrana semipurificadas é altamente específico para o diagnóstico. A sensibilidade é excelente nos casos de cisticercos extraparenquimatosos ou parenquimatosos múltiplos. Todavia, a sensibilidade é baixa em pacientes com lesões únicas com realce ou que apresentam apenas calcificações. Os ensaios de detecção de antígeno são sensíveis e mais específicos para casos viáveis e estão cada vez mais disponíveis nos EUA. Critérios diagnósticos revisados publicados recentemente definiram a neurocisticercose como diagnóstico definitivo ou, então, como diagnóstico provável.[5]

## TRATAMENTO

O tratamento varia de acordo com as manifestações clínicas e a forma de infecção.[6,7] As crises convulsivas devem ser tratadas com agentes antiepilépticos (ver Capítulo 375). Normalmente, a fenitoína e a carbamazepina são utilizadas e podem controlar as crises convulsivas. Os novos fármacos antiepilépticos podem ser mais efetivos. Não há parasitas viáveis em pacientes que apresentam apenas lesões calcificadas, de modo que a principal medida consiste em controlar os sintomas (p. ex., fármacos antiepilépticos para pacientes com crises convulsivas). Em pacientes que apresentam hidrocefalia, a cirurgia para restabelecer o fluxo do líquido cerebrospinal (LCS) constitui o passo inicial crítico no tratamento do paciente. O papel dos medicamentos antiparasitários (ver Capítulo 323) varia de acordo com a forma de infecção. Ensaios clínicos controlados e randomizados demonstraram uma resolução mais rápida das lesões císticas parenquimatosas com menos crises generalizadas em pacientes

tratados com corticosteroides e albendazol (15 mg/kg/dia em duas doses diárias), em comparação com os que receberam placebo.[A1] O praziquantel (50 a 100 mg/kg/dia em três doses diárias) pode ser utilizado como alternativa. Existem dados emergentes sobre o uso dos dois fármacos em combinação, que pode demonstrar maior atividade cisticida em pacientes com mais de dois cisticercos parenquimatosos.[A2] Vários ensaios clínicos realizados em indivíduos com lesões únicas contrastadas demonstraram uma resolução radiológica ligeiramente mais rápida e menor número de crises convulsivas nos pacientes tratados com esteroides e fármacos antiparasitários.[A3,A4] Os esteroides em doses mais altas podem diminuir as crises convulsivas próximo ao momento do tratamento antiparasitário, porém as diferenças não são acentuadas. Para pacientes com cisticercos nos ventrículos, o tratamento envolve habitualmente a remoção dos cisticercos. Essa remoção pode ser mais bem realizada por meio de neuroendoscopia para os cisticercos nos ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Entretanto, a principal abordagem alternativa consiste em *shunt* ventriculoperitoneal. Os esteroides e os medicamentos antiparasitários de uso crônico podem diminuir a taxa de insucesso do *shunt*, que habitualmente resulta da obstrução do *shunt* pelos cisticercos ou por restos proteináceos. Não foram realizados ensaios clínicos controlados sobre o tratamento da cisticercose subaracnóidea. Todavia, a opinião de especialistas sustenta o tratamento da cisticercose subaracnóidea com ciclos prolongados de fármacos antiparasitários (p. ex., albendazol durante meses), doses mais altas de albendazol ou combinações de albendazol e praziquantel. Os anti-inflamatórios crônicos (p. ex., prednisolona 1 mg/kg/dia, ou dexametasona, 24 mg/dia) também são de importância fundamental. Os pacientes que serão tratados com esteroides crônicos devem ser submetidos a rastreamento para infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e por *Strongyloides* antes de iniciar a terapia com esteroides. O metotrexato é cada vez mais recomendado como agente poupador de esteroides. Os pacientes com hidrocefalia devem ser tratados com desvio do LCS (p. ex., *shunt* ventriculoperitoneal). Antes do tratamento com agentes antiparasitários, os pacientes devem efetuar um exame de fundo de olho. Os parasitas intraoculares podem provocar respostas inflamatórias acentuadas após tratamento com fármacos antiparasitários. Como essa inflamação pode levar à cegueira, a maioria das autoridades recomenda a extração dos parasitas antes de iniciar a terapia antiparasitária. Entretanto, há também relatos de tratamento dos parasitas intraoculares com fármacos antiparasitários.

## PREVENÇÃO

Embora a transmissão de *T. solium* seja potencialmente evitável, os esforços de erradicação na população demonstraram ser muito difíceis. Todavia, recentemente, a transmissão da infecção por *T. solium* foi interrompida em uma região altamente endêmica do Peru por um programa que dá ênfase ao tratamento antiparasitário em massa da população com niclosamida, tratamento dos suínos com oxfendazol e vacinação dos leitões.[A5]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico varia de modo significativo entre as diferentes formas de neurocisticercose. As lesões parenquimatosas com realce e as lesões císticas parenquimatosas finalmente sofrem resolução,

porém isso pode levar meses a anos. Os pacientes que apresentam ou que desenvolvem calcificações correm risco permanente de crises convulsivas recorrentes. Os pacientes com doença ventricular ou subaracnóidea correm alto risco de morbidade e mortalidade. Entretanto, uma série recente de casos não observou nenhuma morte com o tratamento ideal.

## Hidatidose cística (grupo do *Echinococcus granulosus*)

### DEFINIÇÃO

A equinococose cística, também denominada hidatidose cística, é causada pelo estágio larvar de cestódios do complexo *Echinococcus granulosus*. Inicialmente, acreditava-se que todos esses parasitas fossem de uma única espécie, *E. granulosus*. Todavia, os estudos moleculares mostraram que o *E. granulosus* compreende diversas espécies e genótipos diferentes. Nos seres humanos, as manifestações clínicas variam desde uma infecção assintomática até doença grave e potencialmente fatal.

Os cistos de equinocócicos consistem em tecido do hospedeiro periparasitário (pericisto ou adventícia), que engloba o endocisto larvar, e o endocisto em si. O endocisto tem uma camada externa, laminada e acelular e uma camada interna ou germinativa, que dá origem às cápsulas prolígeras e ao protoescólex. O cisto é preenchido com líquido claro, numerosas cápsulas prolígeras e protoescólex. Alguns cistos também podem abrigar cistos filhos de tamanho variável. Os protoescólices transformam-se em tênias no hospedeiro canino definitivo, mas também podem formar novos cistos quando liberados nos tecidos de mamíferos.

### EPIDEMIOLOGIA

As espécies *E. granulosus* ocorrem em todos os continentes e em zonas circumpolares, temperadas, subtropicais e tropicais. A maior prevalência do parasita é encontrada em partes da Eurásia, África, Austrália e América do Sul. Nas zonas endêmicas, a prevalência dos parasitas varia desde esporádica até alta, porém apenas alguns países podem ser considerados livres de *E. granulosus*.

É difícil determinar a verdadeira incidência da equinococose cística, em virtude da taxa lenta de crescimento e apresentação clínica variável. Os relatos epidemiológicos baseiam-se, em sua maioria, em pesquisas hospitalares e cirúrgicas, que subestimam acentuadamente as verdadeiras taxas de infecção, particularmente em grupos de baixo nível socioeconômico com acesso limitado ao diagnóstico e ao tratamento.

Todavia, desde meados da década de 1980, os levantamentos baseados na comunidade em massa, utilizando aparelhos portáteis de ultrassom, foram conduzidos em muitas áreas rurais remotas do mundo. A sensibilidade e a especificidade do ultrassom demonstraram ser superiores às da sorologia nos levantamentos de prevalência.[8] Esses estudos mostraram a carga real da doença, revelando taxas de infecção da população de até 6,6%.

*Echinococcus granulosus* existe na forma de um complexo de espécies e cepas, que diferem em uma variedade de critérios que podem ter impacto na epidemiologia, na patologia e no controle da equinococose cística. Até o momento, foram identificados 10 genótipos distintos (G1 a G10). Foram identificadas algumas espécies distintas (*Echinococcus equinus*, *Echinococcus ortleppi*). A maioria dos isolados de *E. granulosus* de pacientes humanos até agora apresentou o genótipo de ovelhas (G1).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação da equinococose cística humana é multifacetada. Os pacientes procuram assistência médica quando um grande cisto exerce algum efeito mecânico sobre a função de órgãos ou quando a ruptura de um cisto provoca reações de hipersensibilidade aguda. Com frequência, o cisto é diagnosticado de modo incidental durante uma ultrassonografia, radiografia de tórax ou cintilografia corporal realizadas por outra razão clínica. O fígado é o local mais frequente de cistos equinocócicos, representando cerca de 70% dos casos.[9] Os pulmões constituem o segundo local mais comum. Todavia, em certas ocasiões, a equinococose cística pode ocorrer em praticamente qualquer outro órgão.

Os sintomas comuns consistem em desconforto e dor na parte superior do abdome, falta de apetite e massa abdominal. Os achados físicos incluem hepatomegalia, massa palpável na superfície do fígado ou em outros órgãos e distensão abdominal. Outras manifestações incluem icterícia, dores semelhantes a cólicas, hipertensão portal, ascite e compressão da veia cava inferior. Se os cistos no pulmão sofrerem ruptura nos brônquios, os sintomas podem consistir em tosse intensa, sabor salgado na boca ou vômito de material hidático e membranas císticas. Os pacientes podem apresentar uma massa no tórax, dor torácica, tosse crônica, pneumotórax, pneumonite eosinofílica, derrame pleural, embolia pulmonar parasitária, hemoptise ou biliptise. Os cistos no coração podem produzir massa cardíaca, derrame pericárdico e embolia. Os cistos na mama precisam ser diferenciados de neoplasias. Os cistos localizados na coluna vertebral e no encéfalo podem provocar sintomas neurológicos graves, incluindo paralisia e crises convulsivas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de equinococose cística baseia-se em métodos de imagens e na sorologia, porém esta última só desempenha um papel confirmatório. Os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos. A ruptura do cisto na árvore biliar pode causar elevação da fosfatase alcalina, algumas vezes em associação com hiperamilasemia e eosinofilia (até 60% dos casos). A não ser que o cisto tenha sofrido ruptura, a eosinofilia é de baixo grau ou está ausente.

### Exames de imagem

As modernas ferramentas de imagens (ultrassonografia, TC e, em menor grau, RM) são fundamentais para o diagnóstico e o tratamento clínico da equinococose cística. A ultrassonografia é o procedimento de escolha para o diagnóstico da equinococose cística assintomática.[10] O ultrassom também é útil em estudos longitudinais, como o monitoramento da resposta dos cistos ao tratamento e o registro da velocidade de crescimento dos cistos. Em 2003, o Informal Working Group on Echinococcosis, da Organização Mundial da Saúde (OMS), propôs uma classificação padronizada com base no ultrassom (Figura 333.2). Essa classificação define seis estágios dos cistos, que foram distribuídos em três grupos clínicos. O grupo ativo compreende cistos em desenvolvimento, que podem ser uniloculares (CE1) ou multivesiculares com cistos filhos (classe CE2) e que geralmente são considerados viáveis. O grupo transicional (classe CE3) contém cistos que habitualmente estão começando a degenerar. Existem dois tipos de CE3: o "sinal do lírio de água" para as membranas flutuantes, que nesse estágio são conhecidos como subclasse CE3a, e cistos predominantemente sólidos, com cistos filhos, ou subclasse CE3b. Essa subdivisão baseia-se na resposta diferente ao tratamento percutâneo (ver mais adiante) e ao albendazol, que geralmente é adequado para CE3a e inadequado para CE3b. Em um estudo que utilizou a espectroscopia por RM, foi constatado que CE3a e CE3b podem apresentar diferentes características metabólicas. O grupo

inativo (classes CE4 e CE5) exibe involução e sinais de solidificação do conteúdo do cisto, com graus crescentes de calcificação, e quase sempre é considerado não viável.

A TC tem a vantagem de investigar qualquer órgão, de detectar cistos menores localizados fora do fígado, de localizar cistos com precisão e, algumas vezes, de diferenciar cistos parasitários de não parasitários. A RM pode apresentar algumas vantagens sobre a TC na avaliação de lesões residuais pós-cirúrgicas, recorrências e infecções extra-hepáticas selecionadas, como infecções cardíacas. Além disso, um estudo realizado mostrou que a RM reproduz melhor do que a TC as características da equinococose cística definidas pela ultrassonografia. Se não for possível efetuar uma ultrassonografia, em decorrência da localização do cisto ou por motivos específicos do paciente, a RM com séries intensamente ponderadas em T2 é preferível à TC. As radiografias simples são utilizadas para cistos localizados nos pulmões, nos ossos e nos músculos, bem como para a detecção de cistos calcificados.

## Sorologia

Os testes sorológicos são úteis para a confirmação de diagnóstico por imagem presuntivo. Entretanto, dispõe-se de muitos testes, que não são padronizados. Sua sensibilidade varia de acordo com a localização dos cistos. Os cistos hepáticos têm mais tendência a induzir uma resposta imune do que os cistos pulmonares, cerebrais ou esplênicos. Em geral, os resultados dos testes sorológicos são positivos quando o endocisto está separado (CE3a) e nos estágios ativo (CE2) e transicional (CE3b). Os resultados dos testes sorológicos são, em geral, negativos em pacientes com cistos inativos (CE4 e CE5). Os títulos tendem a diminuir lentamente quando o cisto torna-se inativo (CE4, CE5) e após cirurgia radical. Os títulos podem permanecer positivos após cirurgia conservadora, em que a fonte de antígeno (a camada germinativa) não é removida por completo. Em geral, os títulos de anticorpos aumentam imediatamente após tratamentos clínicos ou percutâneos, em virtude da mobilização do antígeno após ruptura da integridade do cisto.

## Outros procedimentos diagnósticos

A aspiração do cisto com agulha fina, realizada sob orientação ultrassonográfica, em com acesso trans-hepático, sob cobertura anti-helmíntica, é útil para a diferenciação da equinococose cística, neoplasias malignas, abscessos e cistos não parasitários. O procedimento precisa ser realizado na presença de um anestesista preparado para enfrentar uma possível reação anafilática rara.

## TRATAMENTO

O tratamento apropriado depende de fatores individuais do paciente, das características do cisto, dos recursos terapêuticos disponíveis e da preferência do médico.[11] Foram realizados poucos ensaios clínicos randomizados para avaliar as opções de tratamento, de modo que se dispõe de um baixo nível de evidências para sustentar determinada modalidade terapêutica em comparação com outra.

### Cirurgia

Durante muito tempo, a cirurgia tem sido a única opção de tratamento da equinococose cística. Entretanto, nessas últimas duas décadas, o tratamento médico, os procedimentos percutâneos e uma conduta expectante foram introduzidos com sucesso e substituíram a cirurgia como tratamento de escolha em casos selecionados. A cirurgia continua sendo o principal tratamento nos cistos complicados (*i. e.*, cistos com ruptura,

fístula biliar, compressão de estruturas vitais, superinfecção ou hemorragia), cistos com elevado risco de ruptura ou grandes cistos com muitas vesículas filhas, que não são adequados para tratamentos percutâneos. A cirurgia pode ser realizada como procedimento aberto, com técnicas radicais ou conservadoras, ou por laparoscopia; entretanto, há controvérsias quanto à técnica mais segura e mais efetiva e em quais casos ela deve ser aplicada. Em todos os casos hepáticos, recomenda-se a profilaxia peroperatória com albendazol, desde 1 semana antes da cirurgia até 4 semanas no pós-operatório, como medida de cautela para minimizar o risco de extravasamento de líquido e consequente equinococose secundária decorrente da disseminação dos protoescólices na cavidade abdominal. Algumas autoridades também utilizam tratamento com praziquantel. A maioria dos especialistas recomenda evitar o uso pré-operatório de fármacos antiparasitários na doença pulmonar e intracraniana.

**Tratamentos percutâneos**

As técnicas percutâneas proporcionam uma alternativa à cirurgia e aos derivados do benzimidazol. Essas modalidades de tratamento têm por objetivo destruir a camada germinativa com agentes escolicidas ou evacuar todo o endocisto. O método mais popular cujo objetivo é destruir a camada germinativa é o PAIR (punção, aspiração, injeção de agente escolicida e reaspiração). Muitas técnicas de cateterização modificadas são utilizadas para evacuar o endocisto e, em geral, são reservadas para os cistos de drenagem difícil ou que tendem a sofrer recidiva após o método PAIR, como cistos multivesiculados ou cistos com conteúdo predominantemente sólido ou cistos filhos. Um número crescente de artigos relatou a segurança no tratamento de cistos equinocócicos abdominais, particularmente hepáticos. Em um estudo em 5.943 punções percutâneas de cistos equinocócicos, ocorreu anafilaxia letal em 0,03% dos procedimentos, enquanto reações alérgicas reversíveis complicaram 1,7% dos procedimentos. A administração profilática de albendazol durante pelo menos 30 dias após a punção é uma medida de cautela que deveria sempre acompanhar a realização de PAIR. Em geral, o PAIR é bem-sucedido na indução de solidificação permanente nos cistos CE1 e CE3a. Alguns relatos com acompanhamento a longo prazo indicam que os cistos multivesiculares (*i. e.*, CE2 e CE3b) tendem a sofrer recorrência repetida após o PAIR.

**Quimioterapia**

O albendazol (ver Capítulo 323) é o fármaco antiparasitário de escolha para a equinococose cística. É administrado por via oral, em uma dose de 10 a 15 mg/kg/dia; a administração deve ser contínua, sem interrupções do tratamento. Todavia, a dosagem e a duração ideais do tratamento com albendazol não foram avaliadas de modo formal, e os dados de ensaios clínicos de pequeno porte geralmente não levam em consideração as características dos cistos. Uma revisão sistemática recente sobre o efeito do albendazol mostrou que a eficácia do medicamento pode ter sido exagerada em estudos retrospectivos não randomizados anteriores. O albendazol induz a solidificação em cistos CE1 e CE3a pequenos e médios, enquanto geralmente exerce pouco efeito sobre os cistos CE1 e CE3a gigantes (diâmetro > 10 cm). Não tem nenhum efeito na maioria dos casos de cistos CE2 e CE3.

Os efeitos adversos dos benzimidazóis (ver Capítulo 323) incluem hepatotoxicidade, leucopenia, trombocitopenia e alopecia. A elevação das aminotransferases pode

resultar da eficácia relacionada com o fármaco ou de toxicidade real do fármaco. Embora os riscos teratogênicos sejam teóricos, é boa prática, entretanto, evitar seu uso durante a gestação, quando possível, e retardar o tratamento até depois do parto, a não ser que seu uso seja absolutamente necessário.

**Conduta expectante**

Os cistos hepáticos inativos que não apresentam complicações, como compressão de órgãos adjacentes, estão sendo cada vez mais monitorados sem ser tratados.[13] São necessários estudos prospectivos para confirmar a segurança dessa opção.

**Acompanhamento**

O acompanhamento é crucial para avaliar a eficácia do tratamento. É necessário um acompanhamento a longo prazo, geralmente por mais de 5 anos, para avaliar recorrências locais, que têm sido relatadas em até 10 anos após tratamento aparentemente bem-sucedido. Quando a combinação de exames de imagem e sorologia não é conclusiva, deve-se efetuar uma aspiração com agulha fina para assegurar a viabilidade do conteúdo do cisto.

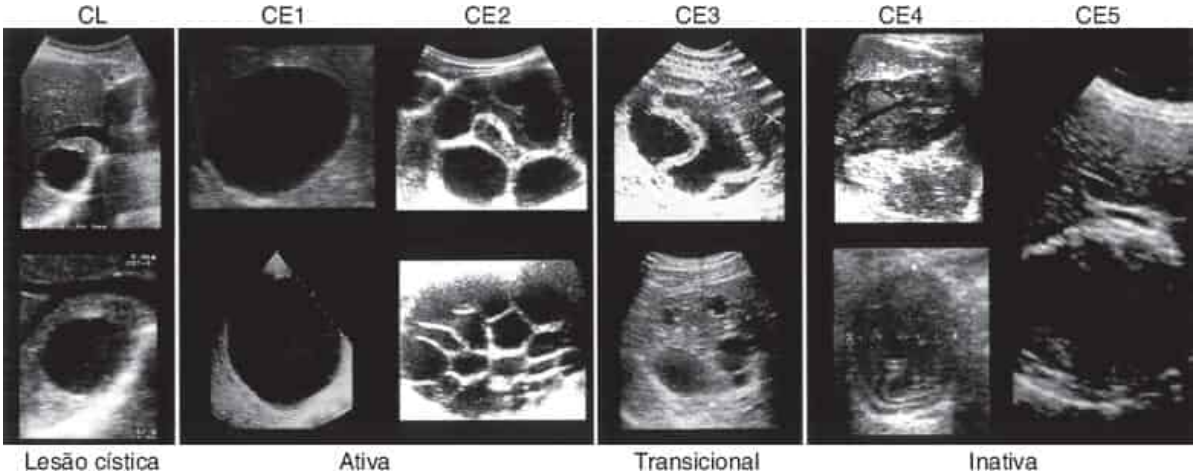


**FIGURA 333.2 Classificação padronizada da equinococose cística por ultrassonografia do Informal Working Group on Echinococcosis da OMS.** As lesões CL são lesões císticas que carecem de parede distinta e que podem apresentar outros diagnósticos. As lesões CE1 são lesões císticas com parede visível, que podem apresentar protoescólex ("areia hidática"). As lesões CE2 incluem septos internos. As lesões CE3 podem ser separadas da parede (CE3a, fileira superior) ou podem apresentar cistos filhos com espessamento interno (CE3b, fileira inferior). As lesões CE4 são lesões heterogêneas com degeneração. As lesões CE5 exibem calcificação espessa.

## Hidatidose alveolar (*Echinococcus multilocularis*)

A hidatidose alveolar é causada pelas formas teciduais de *Echinococcus multilocularis*. Nos tecidos, normalmente no fígado, *E. multilocularis* cresce como massa de brotamento, em vez de uma grande lesão cística. Os tecidos assemelham-se aos tecidos pulmonares, o que explica o nome "alveolar". Os hospedeiros definitivos normais são caninos, incluindo lobos e raposas. Os hospedeiros

intermediários normais são os roedores. Os seres humanos são infectados acidentalmente por meio de contato com solo contendo ovos.

## EPIDEMIOLOGIA

*Echinococcus multilocularis* é endêmico em áreas árticas e alpinas do hemisfério norte. É altamente endêmico na China Ocidental, no Tibete e na região central da Ásia. Nesses últimos anos, *E. multilocularis* surgiu como importante problema em áreas dos Alpes da Europa Central e áreas florestais adjacentes.[14]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A infecção por *E. multilocularis* em seres humanos quase sempre acomete o fígado, onde se manifesta como massa semelhante a tumor, que se expande de modo gradual durante décadas. Os principais sintomas consistem em desconforto hepático e edema. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de massa característica nos estudos de imagem, sendo a etiologia confirmada por testes sorológicos.[15]

### TRATAMENTO

A cirurgia continua sendo a base do tratamento de *E. multilocularis.* Quando viável, todos os tecidos infectados devem ser removidos. O tratamento aparentemente curativo deve ser seguido de um ciclo de 2 anos de albendazol para diminuir o risco de recidiva. Em alguns casos, a ressecção só é viável quando acompanhada de transplante de fígado. Nos casos que não são passíveis de ressecção cirúrgica, a administração de ciclos prolongados de albendazol pode suprimir o crescimento da lesão. Após tratamento com benzimidazóis, a mortalidade assemelha-se àquela da população geral da mesma idade e gênero.

## Outras infecções por larvas de cestódios

A esparganose é causada pela infecção pelo estágio larvar (plerocercoide) de *Spirometra mansonoides*. A infecção é adquirida pela ingestão ou aplicação de carne infectada (rãs, aves, peixes) ou exposição da pele à carne infectada (p. ex., cataplasmas de tecidos infectados). Após a infecção, os plerocercoides desenvolvem-se nos tecidos, manifestando-se normalmente como nódulos subcutâneos ou do sistema nervoso central ou, em certas ocasiões, como sintomas de larva *migrans*. Em geral, o tratamento envolve a remoção do nódulo.

A cenurose é uma infecção rara por cestódios larvares, causada pela infecção humana com o estágio larvar das tênias caninas, *Taenia multiceps* e *Taenia serialis*. No tecido, a larva forma uma lesão cística que contém múltiplos escólices (o cenuro). Em geral, a lesão cística é solitária e, com mais frequência, é identificada no encéfalo, no olho ou nos tecidos moles. O tratamento envolve habitualmente a remoção.

*Echinococcus oligarthrus* e *Echinococcus vogeli* têm sido associados à hidatidose policística no norte da América do Sul. *Taenia crassiceps* foi identificada no olho e em tecidos de hospedeiros imunocomprometidos. Organismos semelhantes a *Hymenolepis* também foram identificados em tecidos de pacientes com AIDS.

## Recomendações de grau A

A1. Baird A, Wiebe S, Zunt JR, et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:1424-1429.

A2. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687-695.

A3. Zhao BC, Jiang HY, Ma WY, et al. Albendazole and corticosteroids for the treatment of solitary cysticercal granuloma: a network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-15.

A4. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*. 2014;55:1452-1459.

A5. Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, et al. Elimination of *Taenia solium* transmission in northern Peru. *N Engl J Med*. 2016;374:2335-2344.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Webb C, Cabada MM. Intestinal cestodes. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:504-510.
2. Coral-Almeida M, Gabriël S, Abatih EN, et al. Taenia solium human cysticercosis: a systematic review of sero-epidemiological data from endemic zones around the world. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:1-20.
3. Moyano LM, O'Neal S, Ayvar V, et al. High prevalence of asymptomatic neurocysticercosis in an endemic rural community in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-11.
4. Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease –a review. *Acta Trop*. 2017;166:218-224.
5. Del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci*. 2017;372:202-210.
6. Coyle CM. Neurocysticerosis: an individualized approach. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:153-168.
7. White AC Jr, Coyle CE, Rajshekhar V, et al. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: practice guidelines by the Infectious Diseases Society (IDSA) of America and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2018;66:1159-1163.
8. Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM, et al. Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the HERACLES project. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:769-778.
9. Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C, et al. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatal*. 2016;8:1169-1181.

10. Barosa R, Pinto J, Caldeira A, Pereira E. Modern role of clinical ultrasound in liver abscess and echinococcosis. *J Med Ultrason*. 2017;44:239-245.
11. Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, et al. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv Parasitol*. 2017;96:259-369.
12. Nabarro LE, Amin Z, Chiodini PL. Current management of cystic echinococcosis: a survey of specialist practice. *Clin Infect Dis*. 2015;60:721-728.
13. Stojkovic M, Rosenberger KD, Steudle F, et al. Watch and wait management of inactive cystic echinococcosis—does the path to inactivity matter—analysis of a prospective patient cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-10.
14. Gottstein B, Stojkovic M, Vuitton DA, et al. Threat of alveolar echinococcosis to public health —a challenge for Europe. *Trends Parasitol*. 2015;31:407-412.
15. Bulakci M, Kartal MG, Yilmaz S, et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22:247-256.

**Os cistos ativos na classificação do Informal Working Group on Echinococcosis, da Organização Mundial da Saúde (OMS), são:**

- A. CE1.
- B. CE1, CE2.
- C. CE3a, CE3b.
- D. CE4.
- E. CE4, CE5.

Concluir questão

**O risco de choque anafilático letal após punção de cisto equinocócico é de:**

- A. 2%.
- B. 3%.
- C. 4%.
- D. 5%.

E. Menos de 1%.

Concluir questão

**A melhor técnica de imagem para estadiamento dos cistos da equinococose cística (EC) do fígado é:**

A. Tomografia computadorizada (TC).

B. Ressonância magnética (RM).

C. Ultrassonografia.

D. Tomografia por emissão de pósitrons (PET).

E. Cintilografia.

Concluir questão

**Em um paciente que apresenta crises convulsivas e cisticercose calcificada com edema circundante na RM, o tratamento mais adequado consiste em:**

A. Fármacos antiepilépticos isoladamente.

B. Fármacos antiepilépticos e albendazol.

C. Fármacos antiepilépticos e prednisona.

D. Fármacos antiepilépticos, albendazol e prednisona.

E. Colocação de *shunt* ventriculoperitoneal.

Concluir questão

**Em um paciente que apresenta múltiplos cisticercos subaracnóideos complicados por meningite basilar, qual das seguintes abordagens tem sido associada aos melhores resultados?**

- A. Tratamento com um ciclo de 2 semanas de albendazol e dexametasona.
- B. Remoção dos cisticercos por craniotomia aberta.
- C. Tratamento com ciclos prolongados de albendazol, dexametasona e metotrexato.
- D. Remoção neuroendoscópica dos cisticercos intraventriculares.
- E. Desvio do líquido cerebrospinal para hidrocefalia.

**Concluir questão**

334

# INFECÇÕES POR TREMATÓDEOS

EDGAR M. CARVALHO, ALDO A.M. LIMA,
LUIS A. MARCOS E EDUARDO GOTUZZO

## ESQUISTOSSOMOSE

### DEFINIÇÃO

A esquistossomose, que é uma das doenças parasitárias mais importantes dos seres humanos, representa um problema de saúde pública global no mundo em desenvolvimento. A doença é causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, e calcula-se que 250 milhões de indivíduos estejam infectados, enquanto 779 milhões correm alto risco de infecção. A mortalidade por esquistossomose é estimada em 13.000 mortes por ano, e a carga da doença é calculada em 3,3 milhões de vidas-ano ajustadas por incapacidade perdidas por ano.[1]

#### O patógeno

Seis espécies principais de *Schistosoma* afetam os seres humanos – *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi* e *S. guineensis* – e foi estabelecido o sequenciamento do genoma de *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum*. Essas espécies diferem biologicamente umas das outras, bem como em sua distribuição geográfica e tipo de doença que provocam. Os esquistossomos são trematódeos parasitas digenéticos. Embora sejam distintos do ponto de vista morfológico, as espécies de *Schistosoma* que infectam os seres humanos compartilham algumas características. O macho grande (0,6 a 2,2 cm × 2 a 4 mm) apresenta um canal ginecofórico ventral no qual a fêmea (1,2 a 2,6 cm × 1 a 2 mm) é mantida durante a cópula.

### EPIDEMIOLOGIA

A esquistossomose ocorre principalmente em áreas rurais voltadas para a agricultura e periurbanas. Os programas de controle da esquistossomose estão avançando e ajudando na redução da doença.[2] Todavia, a esquistossomose é ainda endêmica em 78 países. *Schistosoma mansoni* é encontrado na Península Arábica, no Egito, na Líbia, no Sudão, na maioria dos países da África Subsaariana, no Brasil, em Suriname e na Venezuela. *Schistosoma haematobium* é endêmico no Oriente Médio e na maior parte do continente

africano, incluindo as ilhas de Madagascar e Maurício. *Schistosoma japonicum* é endêmico na China, na Indonésia e nas Filipinas; foi também relatado na Tailândia. *Schistosoma intercalatum* foi relatado em 10 países da África. *Schistosoma mekongi* é encontrado no Camboja e Laos.

A endemicidade da esquistossomose depende do destino dado, nas áreas urbanas à urina (*S. haematobium*) e às fezes (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi*, *S. guineensis*), da presença de caramujos hospedeiros adequados e da exposição humana às cercárias. Os caramujos de água doce, que são os hospedeiros intermediários, consistem em espécies de *Biomphalaria* na África e *Biomphalaria glabrata* (*Australorbis*) e *Tropicarbis* na América do Sul e no Caribe. Em alguns casos, a endemicidade da esquistossomose pode ser mantida por reservatórios animais. É o caso de *S. japonicum*, que infecta cães e vacas.

## Etiologia e ciclo de vida

Os vermes adultos vivem nas veias mesentéricas (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* e *S. guineensis*) ou no plexo venoso em torno das extremidades inferiores dos ureteres e da bexiga (*S. haematobium*) (Figura 334.1). Nesses locais, eles iniciam sua reprodução sexuada pela liberação. Uma vez depositados no hospedeiro, os ovos podem permanecer na veia mesentérica, ficar retidos nos intestinos, escapar para o lúmen intestinal e migrar pelo sangue da veia porta para o fígado (*S. mansoni*, *S. japonicum*). Os ovos de *S. haematobium* podem ser retidos nos intestinos e na bexiga e podem escapar para o lúmen do intestino ou da bexiga. Após serem excretados na água doce com as fezes ou urina, os ovos eclodem e liberam miracídios ciliados móveis, que penetram no caramujo, o hospedeiro intermediário. Depois da multiplicação assexuada no caramujo, o desenvolvimento das cercárias, as formas infecciosas nos seres humanos, leva de 4 a 7 semanas. Após deixar o caramujo, as cercárias podem sobreviver na água doce por quase 72 horas. Quando ocorre penetração na pele do hospedeiro humano, as cercárias perdem suas caudas e transformam-se em esquistossômulos. Os esquistossômulos migram para os pulmões e, em cerca de 6 semanas, amadurecem e transformam-se em vermes adultos, que descem até seu hábitat final. Os ovos viáveis podem ser vistos nas excreções (*i. e.*, fezes ou urina) 5 a 9 semanas após a penetração das cercárias. O tempo de vida dos vermes varia de 5 a 10 anos.

# BIOPATOLOGIA

A patogenia da esquistossomose humana aguda está principalmente relacionada com a deposição dos ovos, a liberação de antígenos dos vermes adultos e dos ovos e com uma resposta inflamatória exagerada, caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-1 e IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF).

Na esquistossomose crônica, a lesão tecidual é mediada por granulomas induzidos pelos ovos e pelo aparecimento subsequente de fibrose. Em *S. haemotobium*, os ovos

infectados induzem a formação de granuloma no trato urinário. Como o hábitat de *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum* é constituído pelos vasos sanguíneos mesentéricos, os intestinos são principalmente acometidos, e a embolia de ovos resulta em comprometimento secundário do fígado. A genética do hospedeiro, a resposta imunológica e a carga de parasitas, medida pela contagem dos ovos nas fezes, estão associadas a uma probabilidade maior de comprometimento hepatoesplênico. A IL-4, a IL-13 e a IL-17 têm sido associadas à formação de granuloma e fibrose hepática. As enzimas e os antígenos liberados dos ovos sensibilizam os linfócitos do hospedeiro, que migram até as áreas de deposição de ovos e recrutam outros tipos de células, como macrófagos, eosinófilos e fibroblastos. O tamanho desses granulomas e a fibrose resultante levam à maioria das lesões fibro-obstrutivas crônicas características da esquistossomose. No fígado, os granulomas resultam em obstrução perissinusoidal do fluxo sanguíneo portal, hipertensão portal, esplenomegalia, varizes esofágicas e circulação colateral portossistêmica. Não há redução da perfusão das células hepáticas; consequentemente, os resultados das provas de função hepática permanecem normais por um longo período.

**FIGURA 334.1 Ciclo de vida do esquistossomo.**

Nas populações infectadas pelo esquistossomo, a intensidade da infecção aumenta durante as primeiras duas décadas de vida, quando as crianças acumulam os vermes, e, em seguida, declina. Embora haja uma redução da exposição com a idade, a menor intensidade da infecção em indivíduos de mais idade deve-se, em parte, à resistência adquirida. Existe uma associação entre a IgE específica contra o parasita, os eosinófilos e a resistência à reinfecção. Na população infectada por *S. haematobium*, a IgE aumenta progressivamente com a idade, e os anticorpos IgE dirigidos contra antígenos dos vermes

adultos estão associados a baixas intensidades subsequentes de reinfecção. Foram encontradas associações semelhantes entre os níveis elevados de IgE e uma alta razão IgE/IgG4 e a resistência à infecção em indivíduos expostos a *S. mansoni* no Brasil e no Quênia. Por outro lado, a suscetibilidade à reinfecção foi associada à IgG4, que pode atuar como anticorpo bloqueador, inibindo a ação da IgE. Um gene codominante principal, denominado *SM1*, no genoma do hospedeiro humano controla a intensidade da infecção por *S. mansoni*.

A modulação da resposta imune é uma característica da esquistossomose crônica, e os antígenos de *S. mansoni* inframodulam a resposta imune pelo aumento da produção de citocinas reguladoras, como IL-10, e frequência das células T reguladoras.[3] A infecção por *S. mansoni* atenua as manifestações clínicas do diabetes melito tipo 1 e da encefalite autoimune experimental em camundongos. Nos seres humanos, *S. mansoni* atenua as manifestações clínicas da asma e está inversamente associado ao desenvolvimento de mielopatia relacionada com a infecção pelo vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1). A infecção por *S. mansoni* pode comprometer a resposta imunológica às vacinas e alterar as manifestações de outras doenças infecciosas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da esquistossomose são divididas em dermatite por cercária de *Schistosoma*, esquistossomose aguda e esquistossomose crônica.[4] A dermatite por cercária de *Schistosoma* ou coceira do nadador é observada principalmente quando cercárias aviárias penetram na pele e são destruídas. A dermatite por cercária é um fenômeno de sensibilização, que ocorre em indivíduos previamente expostos. As cercárias desencadeiam uma resposta inflamatória aguda, com edema, infiltração precoce de neutrófilos e linfócitos e invasão posterior dos eosinófilos. Ocorre um exantema papular pruriginoso nas primeiras 24 horas após a penetração das cercárias, que alcança sua intensidade máxima em 2 a 3 dias.

A esquistossomose aguda ocorre habitualmente 20 a 50 dias após a exposição primária. Embora seja assintomática nas áreas endêmicas, a esquistossomose aguda está se tornando um problema clínico frequente e importante em indivíduos não imunes de regiões urbanas, que são expostos pela primeira vez a uma infecção maciça em uma área endêmica. A síndrome clínica (*i. e.*, febre, calafrios, hepatoesplenomegalia e eosinofilia acentuada), originalmente descrita na infecção por *S. japonicum*, e ainda mais comum com essa espécie, está sendo cada vez mais diagnosticada no Brasil e na África em indivíduos com infecção por *S. mansoni*. Nessa fase, foi também documentada a ocorrência de mal-estar, diarreia, perda de peso, tosse, dispneia, dor torácica, insuficiência respiratória restritiva e pericardite. São encontrados níveis elevados de TNF e de imunocomplexos circulantes no sangue do paciente nessa fase da doença, e eles coincidem com o desenvolvimento de dor abdominal, diarreia e perda de peso e com manifestações respiratórias e pericárdicas, respectivamente. A doença aguda não é observada em indivíduos que vivem em áreas endêmicas de esquistossomose.

Na esquistossomose crônica, os principais sintomas de comprometimento intestinal consistem em dor abdominal, evacuações irregulares e sangue nas fezes. Pode ocorrer polipose do cólon secundária à esquistossomose, particularmente no Egito.

O comprometimento hepatoesplênico constitui a causa mais importante de morbidade na infecção por *S. mansoni* e *S. japonicum*. Os pacientes podem permanecer assintomáticos até a manifestação de fibrose hepática e desenvolvimento de hipertensão portal. A fibrose hepática é causada por uma reação granulomatosa aos ovos de *Schistosoma* que foram transportados até o fígado. Embora a intensidade da infecção esteja claramente ligada à lesão hepática, a resposta imune, a extensão da deposição de colágeno e os fatores genéticos podem potencializar a doença em alguns indivíduos com infecções apenas moderadas ou inibir a doença em outros com infecções maciças.

Pode ocorrer hematêmese por hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas. Observa-se a presença de anemia, bem como diminuição dos níveis séricos de albumina. Alguns pacientes apresentam doença hepatoesplênica grave, com doença hepática descompensada. Em seguida, observa-se a ocorrência de icterícia, ascite e insuficiência hepática. A infecção concomitante por espécies de *Salmonella* e, em menor grau, por outras bactérias gram-negativas, com *S. mansoni* ou *S. haematobium* leva a um quadro de febre prolongada, hepatoesplenomegalia e leucocitose leve com eosinofilia. A coinfecção por *S. mansoni* e pelo vírus da hepatite B ou C exacerba a patologia hepática. A glomerulonefrite e o hiperesplenismo são outras complicações associadas à esquistossomose hepatoesplênica. A hipertensão pulmonar está sendo cada vez mais reconhecida com o uso de tecnologias de diagnóstico mais avançadas. A hipertensão pulmonar tem sido detectada em 10,7% dos pacientes com fibrose hepática. Em países endêmicos para *S. mansoni*, até 30% de todos os casos de hipertensão pulmonar são decorrentes de esquistossomose. A esquistossomose cerebral é observada em pacientes com infecção por *S. japonicum*. Pode ocorrer apenas 6 semanas após a infecção, e a manifestação mais comum consiste em crises focais. Em certas ocasiões, podem ser observados sinais e sintomas da encefalite generalizada. Na infecção por *S. mansoni*, o comprometimento neurológico caracteriza-se principalmente por mielite transversa. Foi documentada uma associação entre *S. mansoni* ou *S. haematobium* e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em áreas onde ambos os agentes infecciosos são encontrados. Embora a resposta imune de pacientes com esquistossomose esteja alterada pelo HIV, não foi relatada sua associação a qualquer alteração definida no grau de infecção ou na gravidade das manifestações da esquistossomose.

Na infecção por *S. haematobium*, o principal sistema orgânico acometido é o trato urinário. A resposta granulomatosa aguda aos ovos dos parasitas nos estágios iniciais provoca doença do trato urinário, como ulceração uretral e polipose da bexiga. Na doença crônica, habitualmente em pacientes de mais idade, os granulomas na extremidade inferior dos ureteres causam obstrução ao fluxo de urina e podem causar hidroureter e hidronefrose. Nessa fase, observa-se também a ocorrência de fibrose e calcificação da bexiga. Até 70% dos indivíduos infectados apresentam hematúria, disúria ou polaciúria.

Os achados radiológicos incluem hidronefrose, hidroureter, estenoses ureterais, dilatação ou distorção, calcificações ureterais, ureterolitíase, bexiga calcificada, pólipos, redução da capacidade vesical, contração irregular da parede da bexiga ou bexiga dilatada, em decorrência de fibrose do colo vesical. Foi relatado um aumento da incidência de carcinoma de células escamosas da bexiga (ver Capítulo 187) em áreas endêmicas de infecção por *S. haematobium*, porém o mecanismo de carcinogênese não é conhecido. Em certas ocasiões, são encontrados ovos de *S. haematobium* nos pulmões, com arterite pulmonar focal subsequente e hipertensão pulmonar.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de esquistossomose só pode ser estabelecido pelo achado de ovos de esquistossomo nas fezes, na urina ou em uma amostra de biopsia, habitualmente do reto (Tabela 334.1).[5,6] Uma história de contato com água contaminada e a presença de manifestações clínicas apropriadas constituem etapas importantes no estabelecimento do diagnóstico. Como os ovos de esquistossomo podem estar presentes em pequeno número, deve-se efetuar uma concentração por sedimentação. Todos os ovos das fezes, da urina ou de tecidos devem ser examinados com grande aumento para determinar sua viabilidade com base na visualização da atividade dos cílios das células excretoras em forma de chama do miracídio encapsulado. Os ovos mortos podem persistir por um longo período após tratamento bem-sucedido ou morte natural dos vermes. A presença apenas de ovos mortos não exige necessariamente tratamento. Como a intensidade da infecção está associada à morbidade, recomenda-se o uso de técnicas quantitativas. Para o *S. mansoni* e o *S. japonicum*, utiliza-se o método do esfregaço espesso de Kato-Katz. Em pacientes com infecção crônica por *S. mansoni* e *S. japonicum* e doença hepática, o diagnóstico é algumas vezes estabelecido pela documentação de ovos em amostras de fígado. A ultrassonografia possibilita a determinação do grau de fibrose hepática. A infecção por *S. mekongi* e *S. intercalatum* é diagnosticada pelo exame das fezes à procura de ovos.

O exame de urina para os ovos de *S. haematobium* pode ser realizado por métodos diretos ou de concentração. As amostras devem ser obtidas ao meio-dia, quando a excreção de ovos é máxima. Após o diagnóstico de infecção por *S. haematobium*, recomenda-se a avaliação de patologia do trato urinário por ultrassonografia. Em razão de um aumento na incidência de carcinoma da bexiga, deve-se efetuar uma vigilância para câncer em pacientes com infecção por *S. haematobium* (ver Capítulo 187).

**Tabela 334.1** Diagnóstico da esquistossomose.

| ESQUISTOSSOMO | OVOS | DIAGNÓSTICO |
|---|---|---|
| *S. haematobium* | Encontrados principalmente na urina, mas | Obter uma amostra de urina ao meio-dia (quando os ovos são excretados); pode ser |

| | | |
|---|---|---|
| | também encontrados nas fezes ou em amostras de biopsia retal<br>Ovos: 143 × 50 mm; fusiformes: redondos na extremidade anterior, cônicos na extremidade posterior, afilando até uma espícula terminal delicada | necessária mais de uma amostra<br>Examinar a urina diretamente ou após filtragem de 10 ml de urina através de uma membrana Nuclepore™<br>Teste de antígeno na urina circulante para o diagnóstico de infecção leve e teste sorológico para o diagnóstico de infecção precoce ou leve<br>Biopsia retal nos casos suspeitos com urina negativa para ovos e para antígeno catódico circulante |
| *S. mansoni* | Ovos nas fezes: 155 × 66 µm; ovais com espícula lateral longa | Examinar as fezes à procura de ovos<br>Utilizar o método do esfregaço espesso de Kato-Katz para avaliação quantitativa<br>Teste do antígeno catódico circulante na urina, teste sorológico ou biopsia retal para o diagnóstico de casos com fezes negativas, particularmente em pacientes com infecção leve |
| *S. japonicum* | Encontrados nas fezes<br>Ovos: 89 × 67 mm; ovais ou redondos, com espícula lateral curta, algumas vezes curvas | Examinar as fezes à procura de ovos<br>Esfregaço espesso de Kato-Katz (para avaliação quantitativa)<br>Teste do antígeno catódico circulante na urina, teste sorológico ou biopsia retal para casos de infecção leve, particularmente com manifestações menos comuns |

| | | |
|---|---|---|
| | | (p. ex., esquistossomose cerebral) |
| *S. mekongi* | Encontrados nas fezes<br>Ovos: 60 × 32 μm; menores do que os ovos de *S. japonicum* | Examinar as fezes à procura de ovos |
| *S. intercalatum* | Encontrados nas fezes<br>Ovos: 180 × 65 μm; espícula terminal | Examinar as fezes à procura de ovos |

Os ensaios moleculares e de imunodiagnóstico são úteis no diagnóstico da infecção aguda, bem como em doenças associadas à infecção leve, como na mielorradiculopatia por *Schistosoma* associada à infecção por *S. mansoni* e *S. haematobium*. Os testes sorológicos demonstraram ser clinicamente úteis no diagnóstico, em decorrência da detecção de anticorpos contra antígenos de *S. mansoni*. Entretanto, os testes sorológicos são incapazes de distinguir entre exposição ativa e passada. A quantificação do antígeno catódico circulante (CCA) na urina tem maior sensibilidade do que o método de Kato-Katz e também tem sido utilizado no monitoramento da eficácia da quimioterapia antiesquistossomo.[7] Observa-se uma redução significativa dos níveis de antígeno ou a negatividade do teste com apenas 10 dias após o tratamento. As técnicas moleculares para a detecção do DNA do esquistossomo em amostras de fezes, urina e sangue também aumentam a sensibilidade.[8]

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A quimioterapia constitui a principal modalidade para a profilaxia, controle e cura da esquistossomose. São utilizados vários compostos, incluindo metrifonato, oxamniquina, praziquantel e derivados da artemisinina (artesunato e arteméter) para profilaxia, controle e tratamento da esquistossomose. O praziquantel, um derivado pirazino isoquinolina, constitui o fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose por quatro razões: alta eficácia contra todas as espécies de esquistossomos e contra cestódios, ausência de efeitos colaterais graves em curto e a longo prazo, administração em dose única oral e custo competitivo. Uma revisão recente confirmou que o praziquantel em dose única (40 mg/kg) é um tratamento efetivo para a infecção por *S. mansoni*.[A1] As doses menores podem ser

menos efetivas e não se obtém nenhum benefício adicional de doses mais altas. A oxamniquina (40 mg/kg) também é efetiva, e, com base em evidências limitadas até o momento, não se sabe ao certo qual intervenção é mais efetiva. Pesquisas complementares ajudarão a otimizar as doses em crianças pequenas. Uma metanálise também confirmou que os derivados da artemisinina, diferentemente da oxamniquina, utilizados em combinação com praziquantel, aumentam as taxas de cura no tratamento da esquistossomose, mas não os derivados de artemisinina ou a oxamniquina isoladamente.A2

O tratamento padrão recomendado consiste em uma dose única de praziquantel, 40 mg/kg, para a infecção por *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. intercalatum*. Na infecção por *S. japonicum*, recomenda-se uma dose total de 60 mg/kg, fracionada em duas ou três doses em um único dia. Embora não se tenha constatado nenhuma diferença significativa nas taxas de cura globais entre os esquemas de tratamento de dose única (40 mg/kg) e dose dupla (40 mg/kg, com intervalo de 2 semanas) de praziquantel para *S. haematobium*, o efeito do tratamento duplo resultou em uma redução significativa da intensidade da infecção e da micro-hematúria, o que pode ter impacto na redução da morbidade. *Schistosoma mekongi* pode necessitar de dois tratamentos com 60 mg/kg de peso corporal. Com essas doses de praziquantel, as taxas de cura registradas são de 75 a 85% para *S. haematobium*, de 63 a 85% para *S. mansoni*, de 80 a 90% para *S. japonicum*, de 89% para *S. intercalatum* e de 60 a 80% para infecções duplas por *S. mansoni* e *S. haematobium*. Foi observada uma redução na eficácia do praziquantel em pacientes coinfectados pelo HTLV-1.

O praziquantel é bem tolerado e mostra-se efetivo em pacientes de todas as idades e para diferentes formas clínicas de esquistossomose, incluindo casos hepatoesplênicos avançados (*S. mansoni*), esquistossomose cerebral (*S. japonicum*) e síndromes neurológicas (*S. mansoni* e *S. haematobium*), possivelmente em associação com corticosteroides. Todavia, o praziquantel tem baixo efeito profilático, o que reduz sua eficácia em áreas de alta transmissão. Houve vários registros de eliminação persistente de ovos de esquistossomos após o tratamento, levantando uma preocupação acerca do surgimento de resistência a fármacos. Revisão sistemática e metanálise mostram que o artesunato ou o arteméter apresentam efeito profilático confirmado em diferentes ensaios clínicos realizados na China. São necessários mais estudos para examinar a combinação de quimioterapia antiesquistossomo para a infecção por *S. haematobium*, em que o tratamento padrão repetido não consegue eliminar a infecção.

Os efeitos do praziquantel sobre os esquistossomos podem ser resumidos em três aspectos: contração muscular, lesão tegumentar (*i. e.*, vacuolização e formação de vesículas) e alterações metabólicas (*i. e.*, diminuição da captação de glicose, excreção de lactato e conteúdo de glicogênio). Os canais de íons cálcio ($Ca^{2+}$) do esquistossomo constituem, até o momento, os únicos alvos moleculares identificados da ação do praziquantel. O fármaco também pode interferir na captação de adenosina, o que é importante, visto que os esquistossomos são incapazes de sintetizar purinas *de novo*. Diversos fármacos (p. ex., fenitoína, rifampicina, antifúngicos azóis) diminuem as concentrações plasmáticas de praziquantel, visto que eles inibem a via do citocromo P450. A cloroquina e a cimetidina também diminuem a biodisponibilidade do praziquantel. A atividade dos praziquantel também depende do sistema imune do paciente. Vários estudos relataram que esse fármaco induz a exposição dos antígenos de superfície do verme, que podem atuar como alvos para a resposta imune.

Os eventos adversos mais comuns observados com o uso de praziquantel ou de oxamniquina estão relacionados com o sistema digestório: dor ou desconforto abdominais, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Esses sintomas podem ser observados em até 50% dos pacientes, porém são habitualmente bem tolerados. Outros efeitos colaterais estão relacionados com o sistema nervoso central (SNC) (p. ex., cefaleia, tontura, sonolência) e com a pele (p. ex., prurido, erupções) ou podem ser inespecíficos (p. ex., febre, fadiga). Em geral, a experiência cumulativa de muitos estudos permite chegar à conclusão de que o praziquantel é um fármaco extremamente bem tolerado, que exige supervisão médica mínima e que, portanto, é particularmente apropriado para programas de quimioterapia em massa. A administração de praziquantel em massa tem sido utilizada como base de programas para o controle e a prevenção da morbidade da esquistossomose. Entretanto, essa abordagem isoladamente não é suficiente para eliminar ou interromper a transmissão dessa doença. É necessário o desenvolvimento de vacinas anti-*Schistosoma*.[9] Medidas adicionais, como abastecimento de água limpa, uso de moluscicidas, saneamento adequado e melhoria das condições socioeconômicas, também devem ser implementados para controlar a doença.[10,11]

## TREMATÓDEOS HEPÁTICOS

A distribuição geográfica, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento das infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares estão resumidos na Tabela 334.2.

**Tabela 334.2** Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento das infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares em seres

| | humanos. | | |
|---|---|---|---|
| **TREMATÓDEOS, NÚMERO DE PESSOAS INFECTADAS E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA** | **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS FASES AGUDA E CRÔNICA** | **DIAGNÓSTICO*** | **TRATAMENTO†** |
| **TREMATÓDEOS HEPÁTICOS** | | | |
| *Fasciola* spp.<br>17 milhões<br>Cosmopolita | Aguda<br>‡Hepatomegalia, eosinofilia, febre, dor abdominal, lesões semelhantes a metástases na TC do fígado | Fezes negativas<br>Sorologia (Fas2 ELISA) | TCZ |
| | Crônica<br>§Obstrução biliar, cálculos biliares, fibrose, colangite | Ovos nas fezes<br>Fas2 ELISA | |
| *Opisthorchis* spp.<br>11,2 milhões<br>Ásia | ‡Febre, mal-estar, artralgia, linfadenopatia, exantema<br>§Icterícia, colangite, colangiocarcinoma | Sorologia<br>Ovos nas fezes | PZQ |
| *Clonorchis* spp.<br>35 milhões<br>Ásia, Europa Oriental | ‡Febre, exantema, mal-estar e desconforto abdominal do QSD | Sorologia<br>Ovos nas fezes | PZQ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | §Coledocolitíase, colangite, colecistite, abscesso hepático e possível colangiocarcinoma | | |
| **TREMATÓDEOS INTESTINAIS** | | | |
| *Fasciolopsis buski* e outros¶<br>50 milhões<br>Ásia e África do Norte | Inflamação do intestino delgado, ulceração, secreção de muco, enteropatia perdedora de proteína, má absorção | Ovos nas fezes | PZQ |
| **TREMATÓDEOS PULMONARES** | | | |
| *Paragonimus* spp.<br>23 milhões<br>Ásia, Américas, África | ‡Dor abdominal, dor pleurítica, tosse, eosinofilia<br>§Hemoptise, tosse, derrames pleurais crônicos, cistos pulmonares | Sorologia do abscesso<br>Ovos no escarro ou nas fezes | PZQ ou TCZ |

*Para a morfologia e o tamanho dos ovos, ver texto na seção Diagnóstico. †Para esquemas farmacológicos, ver texto na seção Tratamento. ‡ Aguda. §Crônica. Para a infecção crônica, prefere-se uma técnica de sedimentação (técnica sugerida: técnica de sedimentação rápida ou de Kato-Katz). ¶O diagnóstico e o tratamento também são válidos para outros trematódeos intestinais. TC = tomografia computadorizada; ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; PZQ = praziquantel; QSD = quadrante superior direito; TCZ = triclabendazol.

## Fasciolíase

A fasciolíase é uma zoonose causada por *Fasciola hepatica* (adulto: 30 × 13 mm) ou *F. gigantica* (adulto: 75 × 20 mm). Os hospedeiros naturais mais comuns consistem em gado, ovinos e caprinos.

### EPIDEMIOLOGIA

A infecção tem distribuição mundial. Segundo estimativas, 2,6 milhões de indivíduos são infectados por esse parasita, principalmente na América do Sul, na África e na Ásia. As

maiores taxas de prevalência (> 60%) foram relatadas no Peru e na Bolívia.

## BIOPATOLOGIA

O ciclo de vida começa quando os ovos do parasita nas fezes são depositados na água; os miracídios aparecem, desenvolvem-se e eclodem em 9 a 14 dias e invadem muitas espécies de caramujos de água doce (*Lymnaea* spp.), nos quais se multiplicam como esporozoítos, rédias e cercárias durante um período de 4 a 7 semanas. Em seguida, deixam o caramujo como cercárias livres, que subsequentemente se fixam a agrião, alface, alfafa, hortelã, salsinha ou *khat*. A principal fonte de infecção consiste no consumo de vegetais crus ou água contaminados com metacercárias. As mulheres apresentam maior incidência da doença, com infecções e complicações mais graves do que as observadas nos homens.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após o consumo de vegetais contaminados, as larvas sofrem excistação no duodeno e, em seguida, migram pela parede intestinal até o fígado através da cavidade peritoneal. Em 4 semanas, alcançam o fígado, penetram na cápsula de Glisson e causam inflamação e dor. Antes da invasão do fígado, pode ocorrer diarreia aguda com 2 a 5 dias de duração. Durante sua migração pelo fígado, o processo inflamatório é acompanhado de febre, dor e eosinofilia. Em alguns casos, pode ocorrer hemorragia intensa, que se manifesta como hematoma hepático subcapsular. A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) ou a ultrassonografia podem detectar essas lesões iniciais. Além disso, a migração do parasita deixa um rastro que pode ser observado em cortes histológicos ou em exames de imagem. Algumas vezes, os trematódeos morrem e deixam cavidades cheias de restos necróticos, que, por fim, são substituídos por tecido cicatricial e que, em seguida, tornam-se calcificados. Depois de 3 a 5 meses de migração no fígado, as larvas juvenis finalmente alcançam os ductos biliares. Durante essa fase invasiva, migratória ou aguda, as manifestações clínicas consistem em febre prolongada, hepatomegalia, dor abdominal e eosinofilia. São observadas múltiplas lesões hipodensas na TC, semelhantes a metástases; entretanto, mudam de posição, atenuação e forma no decorrer do tempo, visto que os parasitas continuam migrando. Do ponto de vista clínico, a fasciolíase aguda assemelha-se à colecistite aguda, porém com o acréscimo de eosinofilia significativa. Pode ocorrer em viajantes com hematoma subcapsular agudo ou lesões semelhantes a metástases observadas na TC do fígado. Nessa fase, há ausência notável de hiperbilirrubinemia. Outras manifestações incluem anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, tosse, diarreia, urticária, linfadenopatia e artralgias. Em certas ocasiões, as larvas juvenis alcançam outros locais ectópicos ou extra-hepáticos, como tecido subcutâneo, pâncreas, olhos, encéfalo e parede do estômago, entre outros. Em áreas endêmicas, a manifestação da fase aguda pode se sobrepor à infecção crônica.

A chegada do parasita nos ductos biliares marca o início da fase crônica. Os trematódeos maduros consomem os hepatócitos e o epitélio dos ductos e residem por anos nos ductos hepático e colédoco e, algumas vezes, na vesícula biliar. Nessa fase crônica, o fígado contém grandes ductos biliares dilatados, de paredes espessas e calcificados, com bile marrom-amarelada. Os ductos biliares apresentam parede hiperplásica espessa, com acentuada fibrose. Em geral, os sintomas refletem a obstrução biliar, com dor em cólica no quadrante superior direito e na área epigástrica. Não há eosinofilia em metade dos casos crônicos. Pode-se observar o desenvolvimento de superinfecção bacteriana desses cistos, com consequente colangite. Outras complicações incluem hemobilia e fibrose hepática. A fosfatase alcalina está comumente elevada, em decorrência da obstrução biliar que, algumas vezes, exige intervenção cirúrgica. No exame de imagem, as lesões iniciais podem, com frequência, ser confundidas com metástases hepáticas. Outros achados na TC incluem hepatomegalia, lesões hipodensas semelhantes a faixas em locais subcapsulares, múltiplas áreas nodulares hipodensas (lesões semelhantes a abscessos) ou lesões ramificadas de baixa densidade, serpiginosas, tortuosas ou semelhantes a túneis, que variam de 2 a 10 mm. A TC também pode revelar a presença de hematoma subcapsular, realce da cápsula de Glisson, granuloma necrótico e calcificações císticas. Após sua maturação, os trematódeos adultos começam a depositar ovos, que são eliminados pelo esfíncter de Oddi no intestino e evacuados no ambiente com as fezes. Os parasitas adultos podem viver nos ductos biliares por até 13 anos. Em populações endêmicas, a infecção crônica tem sido descrita como levemente sintomática, ao passo que, em viajantes ou residentes temporários, foi relatado que ela provoca obstrução biliar, com visualização dos parasitas adultos na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CRPE).[12,13]

Em resumo, a apresentação clínica típica da fasciolíase aguda precisa ser diferenciada da colecistite; a observação de disseminação hepática, com febre e eosinofilia, deve levantar a possibilidade dessa infecção; e, em crianças e adolescentes, a toxocaríase sistêmica deve ser incluída no diagnóstico diferencial.

### Clonorquíase e opistorquíase

A clonorquíase é a doença causada por *Clonorchis sinensis*, também denominada trematódeo hepático chinês ou oriental (adulto: 10 a 25 mm × 3 a 5 mm). A opistorquíase é causada por *Opisthorchis viverrini* (adulto: 5 a 10 mm × 1 a 2 mm) e por *Opisthorchis felineus* (adulto: 7 a 12 mm × 2 a 3 mm). Os hospedeiros naturais mais comuns são: cães, gatos, porcos e alguns mamíferos selvagens de pequeno porte.

## EPIDEMIOLOGIA

A estimativa global do número de pessoas infectadas com ambas as infecções é de 46,2 milhões: 35 milhões para *C. sinensis* (15 milhões na China), 10 milhões para *O. viverrini* (8 milhões na Tailândia e 2 milhões na República Democrática Popular do Laos) e 1,2

milhão para *O. felineus*. Há 601 milhões e 79,8 milhões de indivíduos com risco de infecção por *Clonorchis* e *Opisthorchis*, respectivamente. Ambas as infecções são endêmicas no Extremo Oriente, no Sudeste Asiático e na Europa Oriental. O *C. sinensis* é endêmico no nordeste da China, sul da Coreia, Japão, Taiwan, norte do Vietnã e parte mais ao leste da Rússia, enquanto *O. viverrini* é endêmico no Laos, na Tailândia, no Vietnã e no Camboja. A infecção por *O. felineus* é prevalente na Rússia, na Ucrânia e no Cazaquistão.[14]

## BIOPATOLOGIA

O ciclo de vida começa quando o verme adulto deposita ovos totalmente desenvolvidos, que, em seguida, alcançam o ambiente por meio das fezes. Os ovos eclodem na água, e os miracídios infectam o primeiro hospedeiro intermediário, o caramujo de água doce (*Bithynia* spp. ou *Parafossarulus* spp.), no interior do qual se transformam em esporocistos, rédias e cercárias. As cercárias são liberadas do caramujo e, em seguida, penetram em peixes de água doce, que representam o segundo hospedeiro intermediário (*Cyclocheilichthys* spp., *Puntius* spp., *Hampala dispar*). As cercárias sofrem encistamento como metacercárias nos músculos e sob as escamas. Em geral, a infecção é adquirida pela ingestão de produtos de peixes ciprinoides crus ou malcozidos em áreas rurais ou pratos como *koi-pla*, uma salada feita de peixe cru. As metacercárias passam pelo estômago e alcançam o intestino delgado ilesas. Em seguida, por meio da ampola de Vater, elas alcançam os ductos biliares, onde amadurecem em vermes adultos no decorrer de 4 semanas e depositam ovos operculados amarelos. Os parasitas podem viver por até 45 anos no hospedeiro humano.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A clonorquíase como infecção aguda causada por *C. sinensis* é habitualmente assintomática; entretanto, alguns pacientes podem apresentar febre, exantema, mal-estar e desconforto abdominal no quadrante superior direito do abdome.[15] As infecções crônicas podem se manifestar como colangite piogênica recorrente, colecistite, icterícia obstrutiva, hepatomegalia, colecistite, tumores hepáticos múltiplos, colelitíase ou pancreatite. Em portadores crônicos com elevada carga de parasitas, pode haver desenvolvimento de colangiocarcinoma, particularmente na Tailândia.[16]

A opistorquíase como infecção aguda causada por *O. viverrini* pode provocar dor abdominal no quadrante superior direito, flatulência, fadiga e sensação de calor sobre o abdome. Na fase crônica, ocorre hepatomegalia leve, principalmente em pacientes com infecção mais maciça (com contagem de ovos > 10.000/g). A icterícia e a esplenomegalia não são observadas. A ocorrência de cálculos no ducto intra-hepático e a colangite supurativa recorrente constituem manifestações comuns da opistorquíase. Sempre que for detectada a presença de icterícia e de colangite ascendente, deve-se suspeitar de colangiocarcinoma relacionado com trematódeos.

Na opistorquíase causada por *O. felineus*, a infestação ocorre habitualmente após o consumo de peixe cru, ligeiramente salgado e congelado (*stroganina*), e aparecem sintomas agudos dentro de 2 a 4 semanas, incluindo febre alta, náuseas, vômitos, dor abdominal, mal-estar, artralgias, linfadenopatia e exantema. A eosinofilia periférica é um achado comum, particularmente nas primeiras 2 a 6 semanas da infecção, juntamente com níveis elevados das enzimas hepáticas. Na infecção crônica, a eosinofilia é habitualmente mais leve. Os pacientes podem apresentar colangite supurativa e abscessos hepáticos, decorrentes de obstrução biliar. A ultrassonografia ou a TC demonstram as alterações patológicas no fígado, incluindo dilatação do ducto intra-hepático e alterações periductais.

As consequências patológicas e clínicas desses trematódeos estão relacionadas a intensidade e a duração das infestações cumulativas. Em geral, causam inflamação em torno da árvore biliar, hiperplasia grave das células epiteliais, metaplasia de células produtoras de mucina na mucosa e fibrose periductal progressiva. Existem associações evidentes entre a infecção por *O. viverrini* e colangiocarcinoma.[17] Vários compostos *N*-nitroso e seus precursores ocorrem em baixos níveis nos alimentos fermentados, como pasta de peixe em conserva (*pla ra*), um condimento que é um componente típico da culinária do nordeste da Tailândia e Laos.

## TREMATÓDEOS INTESTINAIS

O trematódeo intestinal mais comum dos seres humanos é *Fasciolopsis buski* (adulto: 20 a 75 mm × 8 a 20 mm). É encontrado principalmente nas partes centrais e no Sudeste Asiático. *Fasciolopsis buski* é um parasita comum em porcos. Outros trematódeos intestinais incluem *Heterophyes* (adulto: 1 a 2 mm de comprimento), *Metagonimus yokogawai* (adulto: 1 a 2,5 mm × 0,4 a 0,75 mm) e *Echinostoma* spp. (adulto: 6,5 × 1 a 2 mm).

### EPIDEMIOLOGIA

Foram relatadas mais de 50 espécies de trematódeos intestinais do Extremo Oriente, Oriente Médio e África do Norte como causa de infecção em seres humanos. *Heterophyes heterophyes* também pode ser encontrado na região do delta do rio Nilo, no Egito. Estima-se que 40 a 50 milhões de indivíduos estejam infectadas por uma ou várias espécies de trematódeos intestinais. Os ciclos de vida dessas espécies são semelhantes. O verme adulto, fixado à parede intestinal de seres humanos, produz ovos, que são eliminados nas fezes. Os ovos alcançam a água e os miracídios desenvolvem-se e penetram no primeiro hospedeiro intermediário – os caramujos. Durante as 6 a 7 semanas de permanência nos caramujos hospedeiros, os miracídios transformam-se em esporocistos, rédias e cercárias. As cercárias deixam os caramujos para se encistar no segundo hospedeiro intermediário, que pode consistir em caramujos de água doce, peixes, girinos ou vegetais. Os seres humanos são infectados pela ingestão de caules crus, folhas

(principalmente brotos de bambu), agrião ou castanha-de-água com metacercárias encistadas. No duodeno humano, as metacercárias fixam-se às paredes e tornam-se vermes adultos em aproximadamente 3 meses.

## BIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora a maioria das infecções por trematódeos intestinais seja assintomática, eles podem causar inflamação, ulceração e secreção de muco no local de fixação, particularmente no duodeno e no jejuno. Com efeito, já foi observada a ocorrência de hemorragia gastrintestinal, perfuração e abscessos. O diagnóstico diferencial inclui febre tifoide, tuberculose intestinal e amebíase. Nesses casos endêmicos, a colite ulcerativa e outras doenças inflamatórias do intestino são incomuns. Na infecção maciça, foi relatada a ocorrência de obstrução intestinal, enteropatia perdedora de proteína, má absorção, absorção reduzida de vitamina $B_{12}$, hipoalbuminemia e anasarca. O verme adulto provoca dano traumático, tóxico e obstrutivo à mucosa intestinal. Alguns casos foram diagnosticados por visualização direta do parasita adulto por meio de esofagogastroduodenoscopia.

# TREMATÓDEOS PULMONARES

A paragonimíase é uma zoonose causada por espécies de *Paragonimus* (tamanho do adulto: 10 × 5 mm). Os hospedeiros reservatórios incluem felinos, caninos, viverrídeos, mustelídeos, alguns roedores e porcos. Sabe-se que pelo menos 10 espécies de *Paragonimus* causam doença humana; dessas, *Paragonimus westermani* é a mais comum.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 23 milhões de indivíduos sejam infectados no mundo inteiro por espécies de *Paragonimus*, enquanto 293 milhões correm risco de infecção. A paragonimíase humana está distribuída principalmente no Sudeste Asiático, no Japão, na Coreia, na China e nas Filipinas, onde *P. westermani* é a principal espécie. Em outras áreas de baixa endemicidade, foram descritas outras espécies, como *P. mexicanus* na América Latina, *P. kellicotti* na América do Norte, *P. heterotremus* na Índia e *P. africanus* e *P. uterobilateralis* na África Central.

## BIOPATOLOGIA

O ciclo de vida começa quando os ovos não embrionados são excretados no escarro ou, como alternativa, podem ser deglutidos e eliminados nas fezes. No ambiente externo, os ovos tornam-se embrionados, e os miracídios eclodem, procuram o primeiro hospedeiro intermediário, um caramujo (das famílias Pleuroceridae e Thiaridae) e penetram em seus tecidos moles. No interior do caramujo, ocorre reprodução assexuada durante várias

semanas, com transformação em esporocistos, rédias e cercárias; estas últimas emergem do caramujo e invadem o segundo hospedeiro intermediário, um crustáceo, como caranguejo ou lagostim, onde se encistam e transformam-se em metacercárias. Este é o estágio infectante para o hospedeiro mamífero. A infecção em seres humanos ocorre pela ingestão de caranguejo ou lagostim inadequadamente cozido ou em conserva, que contêm metacercárias do parasita. As metacercárias sofrem excistação no duodeno, penetram na parede intestinal e migram pela cavidade peritoneal até os pulmões. Durante a migração pelo peritônio e diafragma, o processo inflamatório provoca dor abdominal e tosse seca. Quando invadem os pulmões, tornam-se encapsuladas e desenvolvem-se em adultos. As infecções podem persistir por 20 anos nos seres humanos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, a paragonimíase resulta do consumo de crustáceos crus ou malcozidos, particularmente caranguejos. Nos EUA, recentemente, foram relatados alguns casos autóctones no centro-oeste em pessoas que consumiram lagostim cru enquanto acampavam durante o verão. As pessoas infectadas são, em sua maioria, assintomáticas e apresentam doença subclínica. Durante o primeiro mês de infecção, a dor abdominal pode representar a migração das larvas juvenis pela cavidade abdominal antes de alcançar os pulmões. A irritação do diafragma ou da pleura pode causar tosse seca. Em seguida, podem ocorrer febre, dor torácica, fadiga e urticária, bem como eosinofilia. Os derrames pleurais podem ser observados nesse estágio, com eosinofilia significativa na análise do líquido pleural, que pode constituir o primeiro indício para o diagnóstico. Com efeito, as manifestações pleurais predominam no início do processo patológico, enquanto as lesões do parênquima pulmonar predominam posteriormente na evolução da doença. Além disso, podem ocorrer pneumotórax e eosinofilia apenas 1 mês após o início da infecção. Os vermes migratórios podem causar bronquiectasia, pneumonite intersticial, hemorragia transitória ou broncopneumonia. Mais uma vez, as lesões pulmonares e a eosinofilia levantam a possibilidade de paragonimíase. A tosse e a hemoptise recorrente constituem achados clínicos comuns nessa fase. O estágio crônico ocorre quando os vermes são pareados em um cisto no parênquima pulmonar. Os ovos são produzidos 6 semanas após a infecção e, se houver comunicação com a árvore brônquica, podem ser observados em uma amostra de escarro examinada ao microscópio, ou podem ser deglutidos e eliminados nas fezes. A coloração ferrugem do escarro é causada pela presença dos ovos de *Paragonimus* de pigmentação castanha a marrom; o escarro desses pacientes foi classicamente descrito como semelhante a “limalhas de ferro”. Podem-se observar cristais de Charcot-Leyden.

Em cerca de 80% dos pacientes, observam-se eosinofilia do sangue periférico e níveis séricos elevados de IgE total. Os achados comuns na TC do tórax consistem em derrame pleural, hidropneumotórax, nódulos pulmonares ou consolidação dos espaços aéreos e cistos. A forma ectópica mais comum é a paragonimíase cerebral, que se manifesta como

meningite eosinofílica ou meningoencefalite,[19] tumor cerebral ou apenas calcificações residuais de uma infecção passada.

## MANEJO DAS INFECÇÕES POR TREMATÓDEOS HEPÁTICOS, INTESTINAIS E PULMONARES

### DIAGNÓSTICO

Em geral, a transmissão das infecções por trematódeos veiculadas por alimentos é geograficamente restrita, e sua distribuição constitui um dos fatores mais importantes na suspeita do diagnóstico. No contexto clínico apropriado, os dados laboratoriais e os exames de imagem podem fornecer informações para reduzir as possibilidades no diagnóstico diferencial. As infecções agudas por trematódeos exigem um alto grau de suspeita. Os testes sorológicos, a visualização direta das larvas migratórias ou a terapia empírica com resposta clínica significativa (incluindo redução da eosinofilia) constituem os principais critérios para a confirmação do diagnóstico. Na fase crônica, o diagnóstico é habitualmente estabelecido pela visualização dos ovos nas fezes ou, no caso do *Paragonimus*, no escarro. Deve-se efetuar uma técnica de sedimentação em uma série de pelo menos três amostras de fezes em dias ou até mesmo semanas alternadas. O imunodiagnóstico é uma excelente ferramenta, particularmente em pacientes que não apresentam ovos demonstráveis em amostras clínicas.

Se houver forte suspeita de fasciolíase aguda, o próximo passo deve consistir em sorologia. O ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) baseado em catepsina L1 tem sensibilidade de 92% e especificidade de 84%. Se o resultado for negativo, o diagnóstico é improvável. Se não houver disponibilidade e sorologia, a TC do fígado pode visualizar as lesões características semelhantes a faixas. Entretanto, como as lesões parasitárias são muito semelhantes a metástases, pode ser necessária uma biopsia de fígado. Se a sorologia ou a TC não estiverem disponíveis, uma prova terapêutica com triclabendazol com resolução clínica (incluindo eosinofilia) constitui o principal critério para o diagnóstico. Na fasciolíase crônica, a técnica de sedimentação rápida de Lumbreras constitui o método de escolha para a detecção dos ovos nas fezes. Pelo menos três exames de fezes são recomendados. Se forem negativos, a sorologia pode ser útil. A ultrassonografia e a TC apresentam baixa sensibilidade nessa fase. Em geral, a CPRE detecta os parasitas adultos no ducto biliar quando realizada por outras razões. Entretanto, a CPRE pode ser útil para eliminar os parasitas adultos que causam obstrução biliar.

Na opistorquíase, a sorologia ou os exames de fezes podem ser realizados como abordagem ao diagnóstico. O ELISA baseado em Ov-CP-1 tem sensibilidade de 95% e especificidade de 96%. No caso de *C. sinensis*, o ELISA apresenta sensibilidade entre 81,3 e 96% e especificidade entre 92,6 e 96,2%. Para detectar os ovos e medir a intensidade da infecção, prefere-se a técnica de Kato-Katz. Os ovos dos trematódeos intestinais podem ser detectados por uma técnica de sedimentação das fezes, de preferência em amostras de fezes consecutivas.

Na paragonimíase, o ensaio *immunoblot* realizado com extrato de antígeno bruto de *P. westermani* tem sido utilizado no U.S. Centers for Disease Control and Prevention; a sensibilidade do teste é de 96% e a especificidade, de 99%. Isso seria o primeiro passo ideal para confirmar o diagnóstico. Na fase aguda, a localização precisa das larvas migratórias é desconhecida, e uma biopsia pode não necessariamente alcançar o parasita. Quando os achados sorológicos são negativos (ou quando não estão disponíveis), uma prova terapêutica com praziquantel ou triclabendazol com resposta clínica positiva em 48 a 72 horas constitui um importante critério para o diagnóstico. Na fase crônica, é necessário examinar várias amostras de escarro por uma técnica de sedimentação para aumentar a sensibilidade. Os exames de fezes são complementares, visto que os ovos podem ser deglutidos pelo hospedeiro e, em seguida, eliminados nas fezes. Quando um cisto pulmonar contém parasitas adultos com ovos, porém não têm comunicação com os brônquios principais, o exame sorológico está indicado para a confirmação do diagnóstico. Se não estiver disponível, justifica-se a realização de biopsia.

Ao exame com microscópio óptico, as características morfológicas e o tamanho dos ovos podem ser suficientes para identificar o trematódeo específico.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Na fasciolíase, a administração de 10 mg/kg de triclabendazol, 1 ou 2 vezes, apresenta uma taxa de cura de mais de 90% e constitui o tratamento de escolha; entretanto, foram relatados casos de fracasso. A cura é obtida quando os exames de fezes permanecem negativos durante pelo menos 3 meses. Em geral, a sorologia pode levar mais de 1 ano para sua resolução. No tratamento da fase crônica, os parasitas mortos podem, em certas ocasiões, provocar obstrução biliar, o que pode exigir uma consulta para cirurgia. Em caso de fracasso, alguns especialistas recomendam pelo menos doses duplas de triclabendazol durante 2 dias, e até mesmo múltiplos ciclos são necessários para a resolução da infecção.

Na infecção por *O. viverrini*, uma dose única de praziquantel (40 a 50 mg/kg) apresenta uma taxa de cura de 91 a 97%. Na clonorquíase, a dose recomendada de praziquantel é de 25 mg/kg 3 vezes por 1 dia (dose total de 75 mg/kg), que apresenta uma taxa de cura de 83 a 85%. Foi constatado que a tribendimidina apresenta eficácia comparável à do praziquantel no tratamento da infecção por *C. sinensis*, com menos eventos adversos em um ensaio clínico randomizado aberto.[A3] A tribendimidina (100 a 600 mg VO) constitui uma alternativa eficaz ao praziquantel no tratamento da infecção por *O. viverrini*;[A4] entretanto, pode ou pode não ser tão eficaz.[A5]

Para os trematódeos intestinais, recomenda-se o praziquantel, 25 mg/kg VO, 3 vezes/dia, por 1 dia.

Na paragonimíase, o praziquantel, 25 mg/kg VO, 3 vezes/dia, por 3 dias, ou o triclabendazol, 10 mg/kg VO, 1 ou 2 vezes, são altamente efetivos. Nos casos ectópicos, a cirurgia pode ser necessária. No acompanhamento, os exames de fezes negativos durante as semanas seguintes podem confirmar a cura. Entretanto, como a taxa de reinfecção é alta em indivíduos que residem em áreas endêmicas, um exame de fezes subitamente positivo é altamente sugestivo de nova infecção, em vez de ausência de resposta ao tratamento.

A prevenção da infecção por esses trematódeos depende de diversos fatores, incluindo reconhecer sua distribuição geográfica e evitar o consumo de vegetais, peixes e lagostins crus ou de água contaminada em áreas endêmicas. É necessário fornecer uma orientação médica adequada aos indivíduos que viajam ou que planejam residir em áreas endêmicas, não apenas para prevenir a infecção por trematódeos, mas também pelo risco de coinfecção por outros parasitas. O controle desses trematódeos em animais não é possível, em razão dos reservatórios de animais selvagens, porém representa um desafio nas infecções em seres humanos. Envolve mudanças de hábitos culturais, alimentares e sanitários estabelecidos há muito tempo. A quimioterapia maciça em populações altamente endêmicas pode reduzir a infecção nos seres humanos e em animais selecionados.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD000528.

A2. Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS ONE*. 2012;7:1-15.

A3. Xu LL, Jiang B, Duan JH, et al. Efficacy and safety of praziquantel, tribendimidine and mebendazole in patients with co-infection of *Clonorchis sinensis* and other helminths. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:1-10.

A4. Sayasone S, Odermatt P, Vonghachack Y, et al. Efficacy and safety of tribendimidine against *Opisthorchis viverrini:* two randomised, parallel-group, single-blind, dose-ranging, phase 2 trials. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1145-1153.

A5. Sayasone S, Keiser J, Meister I, et al. Efficacy and safety of tribendimidine versus praziquantel against *Opisthorchis viverrini* in Laos: an open-label, randomised, non-inferiority, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:155-161.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tchuenté L-AT, Rollinson D, Stothard JR, et al. Moving from control to elimination of schistosomiasis in sub-Saharan Africa: time to change and adapt strategies. *Infect Dis Poverty*. 2017;6:42-55.
2. King CH, Sutherland LJ, Bertsch D. Systemic review and meta-analysis of the impact of chemical-based mollusciciding for control of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* transmission. *Plos Negl Trop Dis*. 2015;9:1-23.
3. De Almeida TVVS, Fernandes JS, Lopes DM, et al. Schistosoma mansoni antigens alter activation markers and cytokine profile in lymphocytes of patients with asthma. *Acta Trop*. 2017;166:268-279.
4. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, et al. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-19.
5. Ogongo P, Kariuki TM, Wilson RA. Diagnosis of schistosomiasis mansoni: an evaluation of existing methods and research towards single worm pair detection. *Parasitology*. 2018;6:1-12.
6. Wu Y, Liu J, Lin Y, et al. Diagnosis, monitoring, and control of schistosomiasis—an update. *J Biomed Nanotechnol*. 2018;14:430-455.
7. Kittur N, Castleman JD, Campbell CH Jr, et al. Comparison of *Schistosoma mansoni* prevalence and intensity of infection, as determined by the circulating cathodic antigen urine assay or the Kato-Katz fecal assay: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:605-610.
8. Utzinger J, Becker SL, van Lieshout L, et al. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:529-542.
9. Hotez PJ, Bottazzi ME, Bethony J, et al. Advancing the development of a human schistosomiasis vaccine. *Trends Parasitol*. 2019;35:104-108.
10. Abou-El-Naga IF. Towards elimination of schistosomiasis after 5000 years of endemicity in Egypt. *Acta Trop*. 2018;181:112-121.
11. Toor J, Alsallaq R, Truscott JE, et al. Are we on our way to achieving the 2020 goals for schistosomiasis morbidity control using current World Health Organization guidelines? *Clin Infect Dis*. 2018;66:S245-S252.
12. Webb CM, Cabada MM. Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of Fasciola infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:409-414.
13. Machicado C, Machicado JD, Maco V, et al. Association of *Fasciola hepatica* infection with liver fibrosis, cirrhosis, and cancer: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-11.

14. Zheng S, Zhu Y, Zhao Z, et al. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: a review. *Parasitol Res*. 2017;116:11-19.
15. Harrington D, Lamberton PHL, McGregor A. Human liver flukes. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:680-689.
16. Qian MB, Utzinger J, Keiser J, et al. Clonorchiasis. *Lancet*. 2016;387:800-810.
17. Feng M, Cheng X. Parasite-associated cancers (blood flukes/liver flukes). *Adv Exp Med Biol*. 2017;1018:193-205.
18. Fischer PU, Weil GJ. North American paragonimiasis: epidemiology and diagnostic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:779-786.
19. Bahr NC, Trotman RL, Samman H, et al. Eosinophilic meningitis due to infection with *Paragonimus kellicotti*. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1271-1274.

**Os achados clínicos e laboratoriais na infecção por *Schistosoma haematobium* incluem:**

- A. Dor abdominal decorrente de inflamação intestinal.
- B. Hepatoesplenomegalia.
- C. Hematúria, hidroureter e hidronefrose.
- D. Hipertensão portal.
- E. Insuficiência renal.

Concluir questão

**A fibrose hepática em consequência da infecção por *Schistosoma mansoni* caracteriza-se por qual dos seguintes achados?**

- A. É observada apenas em adultos.
- B. Hepatoesplenomegalia e hematêmese decorrente do sangramento de varizes esofágicas e gástricas.

C. Cirrose hepática.

D. Icterícia e aumento das transaminases.

E. Hipoalbuminemia e edema.

Concluir questão

**O diagnóstico de esquistossomose aguda por *Schistosoma mansoni*:**

A. Deve ser estabelecido pelo exame de fezes.

B. Pode ser estabelecido pela detecção de ovos na urina.

C. Pode ser estabelecido pela reação em cadeia da polimerase em tempo real nas fezes.

D. Pode ser estabelecido por biopsia retal.

E. Pode ser estabelecido pela detecção de anticorpos ou antígenos circulantes catódicos.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre a esquistossomose humana?**

A. Pode ser tratada profilaticamente com praziquantel.

B. O praziquantel constitui, atualmente, o tratamento de escolha.

C. Recomenda-se a combinação de praziquantel e oxamniquina.

D. Não existe nenhuma terapia combinada disponível.

E. A sensibilidade ou a resistência ao praziquantel não foram relatadas.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira sobre os tratamentos baseados em derivados da artemisinina na esquistossomose humana?**

A. O artesunato apresenta taxas aumentadas de cura.

B. O arteméter apresenta taxas aumentadas de cura.

C. O praziquantel mais derivados da artemisinina aumentaram as taxas de cura.

D. O artesunato não pode ser utilizado como tratamento profilático.

E. A oxamniquina aumentou as taxas de cura em comparação com o praziquantel.

Concluir questão

***Fasciola hepatica* é adquirida pela ingestão de:**

A. Mariscos não cozidos.

B. Agrião.

C. Produtos de carne de peixe fresco.

D. Peixe fresco.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

***Paragonimus* é adquirido pela ingestão de:**

- A. Caranguejo ou lagostim não cozidos.
- B. Agrião.
- C. Produtos de carne de peixe fresco.
- D. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**O tratamento de escolha para *Opisthorchis viverrini* ou clonorquíase consiste em:**

- A. Albendazol.
- B. Praziquantel.
- C. Ivermectina.
- D. Triclabendazol.
- E. Emetina.

Concluir questão

**O colangiocarcinoma está associado no Sudeste Asiático no estado de portador crônico de:**

- A. *Fasciola hepatica*.
- B. *Strongyloides*.
- C. *Toxoplasma*.

- D. *Opisthorchis viverrini*.
- E. *Taenia*.

Concluir questão

**Um homem de 33 anos apresenta derrame pleural e eosinofilia. Nas semanas seguintes, ele desenvolve hemoptise recorrente. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Tuberculose.
- B. Estrongiloidíase.
- C. *Toxocara*.
- D. *Fasciola hepatica*.
- E. *Paragonimus*.

Concluir questão

# 335 INFECÇÕES POR NEMATÓDEOS

DAVID J. DIEMERT

## DEFINIÇÃO

As infecções por nematódeos (ou nematelmintos) são altamente prevalentes em todo o mundo, afetando milhões de pessoas. Os nematódeos são vermes cilíndricos complexos e não segmentados, com órgãos especializados que incluem um revestimento externo protetor ou cutícula, um sistema digestório funcional e completo e sistemas muscular, nervoso e reprodutivo. A maioria das espécies é de vida livre no solo ou na água, porém algumas parasitam os seres humanos.

Os nematódeos de importância clínica podem ser classificados naqueles que afetam principalmente o sistema digestório, onde os vermes adultos se estabelecem e provocam doença, e naqueles que afetam outros tecidos e sistemas orgânicos. O primeiro grupo abrange o verme cilíndrico *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, o oxiúro *Enterobius vermicularis*, o verme filiforme *Trichuris trichiura* e o verme *Strongyloides stercoralis*. Em certas ocasiões, os nematódeos intestinais zoonóticos, como *Trichostrongylus* e *Anisakis*, também infectam e causam doença em seres humanos. Os nematódeos que invadem e causam doença principalmente em tecidos fora do sistema digestório incluem os que provocam filariose linfática (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, o verme-da-guiné *Dracunculus medinensis* e espécies de *Trichinella* e *Angiostrongylus*.

Os nematódeos que infectam os seres humanos medem desde alguns milímetros até mais de um metro de comprimento e, com frequência, sobrevivem por meses a anos dentro de seu hospedeiro. Com exceção de *S. stercoralis* e *Capillaria philippinensis*, os vermes adultos não incapazes de completar seu ciclo de vida dentro de um hospedeiro humano. Em vez disso, os vermes adultos sexualmente maduros se reproduzem e produzem ovos ou larvas que precisam ter pelo menos um estágio de desenvolvimento fora do hospedeiro, seja no meio ambiente ou em um hospedeiro intermediário.

As infecções por nematódeos raramente são fatais; com mais frequência, resultam em morbidade crônica, como anemia ferropriva causada por ancilostomídeos ou cegueira decorrente da oncocercose. Na maioria dos nematódeos, a gravidade das manifestações clínicas da infecção é proporcional ao número de vermes abrigados por determinado hospedeiro. Embora as infecções leves por apenas alguns vermes sejam habitualmente assintomáticas, aparecem características patológicas com cargas mais intensas de vermes.

As infecções por nematódeos são prevalentes em regiões temperadas e tropicais da África, da Ásia e da América Latina. São transmitidas pela ingestão oral de ovos embrionados ou pela penetração de larvas infecciosas através da pele, tanto por contato direto com solo contaminado quanto pela picada de um artrópode vetor. As infecções por nematódeos são comuns em áreas com falta de saneamento, onde o ambiente é contaminado por fezes humanas, bem como em climas que mantêm a sobrevivência do inseto vetor, se este estiver envolvido no ciclo de vida do nematódeo.

## INFECÇÕES INTESTINAIS POR NEMATÓDEOS

### Ascaridíase

#### O patógeno

*Ascaris lumbricoides*, popularmente conhecido como lombriga, é adquirido pela ingestão oral de ovos embrionados. No estômago, a camada externa protetora do ovo é dissolvida pelo ácido gástrico, liberando as larvas no intestino delgado, onde elas penetram na parede intestinal e entram na circulação portal. As larvas migram para o sistema vascular pulmonar, onde penetram nos alvéolos, ascendem pela árvore brônquica e são então deglutidas de volta para o trato intestinal, onde se desenvolvem em vermes adultos, 9 a 11 semanas após a ingestão dos ovos.

Os vermes adultos (Figura 335.1), cujo comprimento varia entre 15 e 50 cm, sobrevivem no hospedeiro por cerca de 18 meses. As fêmeas adultas de *Ascaris* liberam mais de 200.000 ovos por dia, que são eliminados nas fezes. Os ovos fertilizados (Figura 335.2) tornam-se infecciosos após embrionados no solo quente, úmido e sombreado. Os ovos são resistentes a temperaturas extremas e à dessecação e podem sobreviver por até 15 anos no ambiente.

**FIGURA 335.1 Massa de vermes adultos de *Ascaris lumbricoides* recuperada de uma criança após a administração de mebendazol. (Reproduzida, com autorização, de Dickson Despommier.)**

**FIGURA 335.2 Ovo fertilizado não embrionado de *Ascaris lumbricoides.* (Reproduzida, com autorização, de Dickson Despommier.)**

## EPIDEMIOLOGIA

*Ascaris lumbricoides* é a infecção por nematódeo mais prevalente em todo o mundo, afetando cerca de 800 milhões de pessoas na África Subsaariana, no sul e no Sudeste Asiático e na América Latina, principalmente em áreas rurais de alta densidade populacional, com falta de saneamento adequado ou tratamento de esgoto, ou onde as fezes humanas não tratadas são utilizadas como fertilizante.[1] O clima constitui um importante determinante da doença, visto que são necessárias uma temperatura alta e umidade adequada para o embrionamento dos ovos no solo. Em áreas endêmicas, a prevalência e a intensidade da infecção aumentam expressivamente durante os primeiros 2 a 3 anos de vida, permanece elevada entre 4 e 15 anos e, em seguida, declina na vida adulta.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções de baixa intensidade por *A. lumbricoides* são habitualmente assintomáticas. As manifestações clínicas estão associadas a cargas elevadas de vermes e resultam da migração das larvas através dos pulmões e do parasitismo do sistema digestório pelos vermes adultos. Durante a migração pelos pulmões, as larvas de *A. lumbricoides* podem induzir uma intensa reação, que se deve tanto à ruptura física quanto a uma resposta de hipersensibilidade aos antígenos secretados. Esse fenômeno é mais comum em áreas nas quais a transmissão é sazonal, como na Península Arábica, onde normalmente ocorrem surtos de pneumonite após a estação chuvosa, em

virtude do reinício da transmissão. Os sintomas consistem em início súbito de sibilos, dispneia, tosse não produtiva paroxística e febre alta e podem durar 2 a 3 semanas antes de sua resolução espontânea. Os sintomas respiratórios podem coincidir ou podem ser precedidos de exantema urticariforme, angioedema, dor abdominal e vômitos.

Nas infecções moderadas ou intensas, a obstrução pode ser causada por uma massa de vermes no intestino delgado ou pela migração de vermes para a árvore biliar, o ducto pancreático e o apêndice. A obstrução intestinal é mais comum em crianças pequenas, em virtude do menor tamanho do lúmen, e caracteriza-se por dor abdominal em cólica e vômitos, que podem progredir para sinais de perfuração intestinal. A ascaridíase hepatobiliar e pancreática é mais comum em adultos. A infecção intestinal crônica pode se manifestar como dor e distensão abdominais, diarreia e náuseas. Os efeitos mais insidiosos, particularmente em crianças, incluem diminuição da absorção de proteínas e gordura, desenvolvimento de deficiências de vitamina A e vitamina C e intolerância à lactose, que, em conjunto, levam a retardo do crescimento e comprometimento do desenvolvimento cognitivo.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ascaridíase é habitualmente estabelecido por meio de exame microscópico de uma amostra de fezes à procura de ovos característicos de casca espessa.[2] Entretanto, durante a fase pulmonar da infecção, não haverá ovos detectáveis nas fezes, visto que os vermes adultos ainda não amadureceram e começaram a produzir ovos; em vez disso, as larvas, bem como eosinófilos ou cristais de Charcot-Leyden (formados a partir da degradação dos eosinófilos), podem ser visualizadas ao exame microscópico do escarro. Em geral, a doença pulmonar também se caracteriza por eosinofilia periférica e infiltrados transitórios em radiografias do tórax. O diagnóstico de obstrução intestinal ou biliar causada por *A. lumbricoides* é habitualmente estabelecido por meio de ultrassonografia ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

### TRATAMENTO

A ascaridíase intestinal é habitualmente curada com uma dose única de albendazol VO (Tabela 335.1).[A1,A2] As alternativas incluem mebendazol, ivermectina e pamoato de pirantel. Não se recomenda nenhum tratamento específico para os sintomas de ascaridíase pulmonar, visto que a condição é autolimitada. Nos casos graves de obstrução biliar, incluindo colangite, a CPRE com ou sem ressecção da ampola de Vater é altamente bem-sucedida e pode evitar a necessidade de cirurgia.

## PREVENÇÃO

A maneira definitiva de prevenção da infecção por *Ascaris* é melhorar a higiene e a eliminação adequada dos resíduos humanos.[3] Em comunidades endêmicas onde essas medidas não são viáveis, o controle da morbidade consiste na administração em massa regular (em geral, anualmente) de um medicamento anti-helmíntico, como albendazol ou mebendazol, a crianças em idade pré-escolar e escolar.[4]

## Ancilostomídeos

### O patógeno

Nos seres humanos, a infecção por ancilostomídeos é causada quase exclusivamente por duas espécies: *N. americanus* e *A. duodenale*. Entretanto, infecções incidentais pelos ancilostomídeos zoonóticos *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Bunostomum phlebotomum* e *Uncinaria stenocephala* podem causar lesões dermatológicas autolimitadas, conhecidas como larva *migrans* cutânea (Figura 335.3). Além disso, foi relatado que o *Ancylostoma ceylanicum*, um ancilostomídeo que normalmente infecta gatos, provoca doença intestinal em seres humanos, particularmente na Ásia, enquanto *A. caninum* foi implicado como causa da enterite eosinofílica na Austrália.

Ocorre infecção quando a pele exposta entra em contato com larvas filariformes infectantes no solo ou na grama contaminados por fezes. As larvas penetram na pele, entram na circulação aferente e são transportadas até a circulação pulmonar, onde penetram na parede alveolar, ascendem pela árvore brônquica até a laringe e são deglutidas no sistema digestório. As larvas amadurecem em vermes adultos sexualmente maduros 5 a 9 semanas

após a penetração na pele. Os ancilostomídeos adultos residem no lúmen do intestino delgado, onde se fixam à mucosa por meio de dente cortantes (*A. duodenale*), ou por meio de uma placa redonda cortante (*N. americanus*). Após o acasalamento no trato intestinal do hospedeiro, as fêmeas adultas produzem ovos que são eliminados do corpo pelas fezes; as fêmeas adultas de *A. duodenale* depositam aproximadamente 28.000 ovos por dia, enquanto a produção das fêmeas de *N. americanus* é, em média de cerca de 10.000 ovos por dia. Os ovos dos ancilostomídeos eclodem em solo quente, úmido e arenoso e liberam larvas que podem infectar outro hospedeiro. Os seres humanos são os únicos hospedeiros definitivos desses dois parasitas, e não há hospedeiros intermediários nem reservatórios. *Ancylostoma duodenale* sobrevive, em média, 1 ano no intestino humano, enquanto *N. americanus* vive 3 a 5 anos.

**Tabela 335.1** Tratamento dos nematódeos intestinais.

| NEMATÓDEO | TRATAMENTO |
|---|---|
| *Ascaris lumbricoides* | Albendazol, 400 mg em dose única. Alternativas: mebendazol, 500 mg, 1 vez/dia ou 100 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias, ivermectina, 150 a 200 µg/kg em dose única, ou pamoato de pirantel, 11 mg/kg, 1 vez/dia, não devendo a dose diária máxima ultrapassar 1 g |
| Ancilostomídeos (Necator americanus e *Ancylostoma duodenale*) | Albendazol, 400 mg/dia, durante 3 dias. Alternativas: mebendazol, 500 mg/dia ou 100 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias, ou pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 dias, não devendo a dose diária máxima ultrapassar 1 g. Tribendimidina, 400 mg em dose única, isoladamente ou em combinação, comparável ao albendazol |
| *Trichuris trichiura* | Albendazol, 400 mg/dia, durante 3 dias. Alternativa: mebendazol, 100 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias, ivermectina, 200 µg/kg/dia, durante 3 dias |
| *Enterobius vermicularis* | Pamoato de pirantel, 11 mg/kg/dia, em dose única, com uma segunda dose 2 semanas depois; dose máxima de 1 g. Alternativas: com segunda dose 2 semanas depois; dose máxima de 1 g. Alternativas: mebendazol, 100 mg em dose única, ou albendazol, 400 mg em dose única, repetida em 2 semanas |
| *Strongyloides stercoralis* | Infecção não complicada: ivermectina 200 mg/kg/dia, durante 2 dias.* Alternativa: albendazol, 400 mg, 2 vezes/dia durante 7 dias |
| *Trichostrongylus* spp. | Pamoato de pirantel, 11 mg/kg em dose única; dose máxima de 1 g. Alternativas: albendazol, 400 mg/dia, durante 10 dias, ou mebendazol, 500 mg/dia, durante 10 dias |
| *Capillaria philippinensis* | Albendazol, 400 mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias. Alternativa: mebendazol, 500 mg/dia, durante 20 dias |

*Pode ser necessário prolongar o tratamento em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada.

**FIGURA 335.3 Lesão típica de larva *migrans* cutânea.** Uma lesão serpiginosa e eritematosa é aparente, causada pela migração intradérmica de um ancilóstomo de cão (*Ancylostoma caninum*) ou de gato (*Ancylostoma braziliense*). (Reproduzida, com autorização, de Gregory L. Zalar.)

## EPIDEMIOLOGIA

Mais de 450 milhões de indivíduos são infectados por ancilostomídeos em todo o mundo.[5] *Necator americanus* é disseminado, enquanto a infecção por *A. duodenale* é mais restrita em sua distribuição geográfica. A maior prevalência da infecção é observada em áreas rurais de países tropicais e menos desenvolvidos, onde as condições socioeconômicas e ambientais favorecem a transmissão. O clima representa um importante determinante da transmissão, e umidade adequada e temperatura quente são essenciais para o desenvolvimento das larvas no solo. Determinantes igualmente importantes para a infecção são a pobreza e a falta de acesso a condições sanitárias adequadas e a um abastecimento de água limpa. Em crianças que vivem em áreas endêmicas, a prevalência aumenta com a idade até alcançar um ponto de estabilidade em torno dos 10 anos, enquanto a intensidade da infecção aumenta em uma taxa mais lenta durante a infância, alcança um platô em torno dos 20 anos e, em seguida, aumenta novamente no indivíduo idoso. Há controvérsias sobre até que ponto essa dependência de idade reflete diferenças na exposição, na imunidade adquirida ou em uma combinação de ambos os fatores.

Embora a larva *migrans* cutânea seja encontrada em toda a área dos trópicos, nos EUA ela é diagnosticada principalmente em viajantes que recentemente retornaram de férias de alguma praia tropical, em particular do Caribe, Brasil, México e Sudeste Asiático. Em certas ocasiões, foram relatados casos autóctones (que se originam do local onde são encontrados) nos EUA, habitualmente em estados costeiros do sudeste, como Flórida e Carolina do Sul. A larva *migrans* cutânea surge quando a pele exposta entra em contato com os estágios larvais dos ancilóstomos do cão ou do gato, *A. caninum* e *A. braziliense*, respectivamente, presentes no solo úmido ou na areia contaminados com fezes de animais. Outros ancilostomídeos de animais, como *U. stenocephala* e *B. phlebotomum*, são causas menos comuns.

## BIOPATOLOGIA

A principal patologia da infecção por ancilostomídeos deve-se à perda de sangue gastrintestinal associada e consequente anemia ferropriva. Os ancilostomídeos fixam-se à mucosa intestinal e secretam enzimas que possibilitam a invasão da submucosa e a ingestão de tecido viloso e sangue. As hemoglobinases dentro do canal digestivo do ancilostomídeo degradam a hemoglobina do hospedeiro para uso como fonte essencial de nutrientes. A quantidade de perda de sangue está diretamente relacionada com a carga total de vermes. *Ancylostoma duodenale* provoca mais perda de sangue do que *N. americanus*: cada verme de *N. americanus* é responsável por

uma perda diária de sangue de 0,03 a 0,1 mℓ, enquanto o valor correspondente de *A. duodenale* situa-se entre 0,15 e 0,26 mℓ.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas da infecção por ancilostomídeos são decorrentes das manifestações agudas associadas à migração das larvas através da pele e de outros tecidos, ou às manifestações agudas e crônicas resultantes do parasitismo do sistema digestório pelos vermes adultos. A exposição repetida da pele às larvas de ancilostomídeos pode resultar em uma reação de hipersensibilidade, conhecida como "coceira de solo", um exantema eritematoso e papular pruriginoso, que aparece mais comumente nas mãos e nos pés. Em contrapartida, quando larvas de ancilostomídeo zoonótico penetram na pele para produzir larva *migrans* cutânea, mais comumente nos pés, nas coxas e nas nádegas, elas são incapazes de completar seu ciclo de vida no hospedeiro humano e, por fim, morrem após provocar uma síndrome clínica típica de trajetos serpiginosos eritematosos e intensamente pruriginosos (ver Figura 335.3). Essas lesões aparecem depois de um período de incubação de alguns dias, podem ser isoladas ou múltiplas e avançam por uma distância de milímetros a alguns centímetros a cada dia. Pode haver desenvolvimento de lesões papulares ou vesiculobolhosas ao longo desses trajetos, bem como infecção bacteriana secundária em consequência de arranhadura. As lesões não tratadas habitualmente cicatrizam de modo espontâneo em algumas semanas a meses após a morte das larvas na pele.

A migração das larvas de ancilostomídeos através dos pulmões pode induzir sintomas pulmonares leves e transitórios, que consistem em tosse seca, faringite, sibilos e febre baixa. Raramente, pode ocorrer doença sintomática aguda após a ingestão oral de larvas de *A. duodenale*, conhecida como síndrome de Wakana, que se caracteriza por náuseas, vômitos, irritação da faringe, tosse, dispneia e rouquidão.

Os sinais e sintomas abdominais causados pela infecção por ancilostomídeos são raros. Na verdade, as manifestações da doença causada por ancilostomídeos surgem quando a perda de sangue intestinal ultrapassa as reservas nutricionais do hospedeiro e resulta em anemia ferropriva. Em geral, apenas as infecções por ancilostomídeos de intensidade moderada e alta (≥ 2.000 ovos por grama de fezes) produzem doença clínica, que se assemelha à anemia ferropriva secundária a outras causas (ver Capítulo 150). Além disso, as perdas de proteínas associadas à infecção intensa por ancilostomídeos podem resultar em hipoproteinemia e anasarca. À medida que a anemia ferropriva se desenvolve e se agrava, podem ocorrer fraqueza, palpitação, desmaios, tontura, dispneia, cansaço e cefaleia. Raramente, pode haver constipação intestinal ou diarreia com sangue oculto nas fezes ou melena franca, particularmente em crianças; além disso, pode haver um desejo intenso de comer terra (pica). A infecção fulminante por ancilostomídeos pode causar apatia, coma e até mesmo morte, particularmente em lactentes. Como as crianças e as mulheres em idade fértil apresentam redução das reservas de ferro, elas correm risco particular de doença sintomática. A anemia ferropriva grave causada por ancilostomídeos durante a gravidez pode resultar em consequências adversas para a mãe, o feto (aborto, restrição do crescimento intrauterino) e o recém-nascido (anemia, atraso do crescimento). Em crianças, a anemia e a desnutrição proteica associadas ao parasitismo intestinal crônico provocam comprometimento a longo prazo do desenvolvimento físico e cognitivo.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção por ancilostomídeos é estabelecido pela identificação microscópica dos ovos característicos nas fezes. Não é possível diferenciar os ovos de *N. americanus* e de *A. duodenale*, visto que ambos são incolores e têm uma única casca hialina e fina com extremidades arredondadas; em média, medem 55 a 75 µm por 36 a 40 µm. Podem-se utilizar técnicas de concentração de ovos, como o método de sedimentação com formol-etil acetato, para detectar até mesmo infecções leves, embora um exame direto a fresco seja adequado para a detecção de infecções moderadas a graves. Além disso, a eosinofilia é um achado comum na infecção crônica, bem como durante a migração das larvas através dos pulmões.

## TRATAMENTO

O tratamento recomendado para a infecção intestinal por ancilostomídeos consiste em três doses diárias de 400 mg de albendazol VO (ver Tabela 335.1). Foi constatado que a tribendimidina, em uma dose única oral de 400 mg, isoladamente ou em combinação, apresenta um perfil de eficácia

semelhante e não inferior ao albendazol. [A3] As alternativas menos efetivas incluem mebendazol, pamoato de pirantel e albendazol em dose única. Deve-se considerar uma suplementação de ferro em pacientes com anemia significativa ou sintomática. No caso da larva *migrans* cutânea, embora a doença seja autolimitada e ocorra resolução espontânea em poucas semanas a alguns meses, o tratamento com uma dose única de ivermectina leva a uma resolução mais rápida dos sintomas e das manifestações cutâneas. O albendazol constitui um tratamento alternativo para a larva *migrans* cutânea.

## PREVENÇÃO

O método ideal para a prevenção da infecção por ancilostomídeos consiste em melhorar a higiene e proceder à eliminação adequada dos resíduos humanos. Até que essas medidas sejam implementadas, o controle da doença em comunidades endêmicas consiste na administração em massa regular (pelo menos anualmente) de um medicamento anti-helmíntico, como albendazol ou mebendazol. No caso da larva *migrans* cutânea, os turistas devem ser aconselhados a utilizar calçados ou sandálias quando estiverem andando em praias e a evitar praias frequentadas por gatos e cães de rua.

## Tricuríase

### O patógeno

*Trichuris trichiura*, ou tricocéfalo, não tem uma fase migratória nos tecidos como *A. lumbricoides* e os ancilostomídeos, e todo seu ciclo de vida do hospedeiro é limitado ao sistema digestório. Após a ingestão oral dos ovos embrionados, as larvas são liberadas no intestino delgado, onde sofrem uma série de mudas antes de serem transportadas passivamente até o cólon transverso e descendente. A extremidade anterior estreita do verme adulto mergulha no epitélio colunar, enquanto a parte posterior faz protrusão no lúmen, possibilitando, assim, a liberação dos ovos nas fezes, que, em seguida, são eliminados no ambiente, onde precisam embrionar em solo quente e úmido para completar o ciclo de vida. Os vermes adultos podem medir até 50 mm de comprimento e sobrevivem no hospedeiro durante aproximadamente 1,5 a 2 anos. O período entre a ingestão de ovos e sua detecção nas fezes é de cerca de 90 dias.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial estimada da tricuríase é de 477 milhões, mais comumente em áreas rurais pobres dos trópicos e subtrópicos, onde a eliminação de resíduos humanos é inadequada. As crianças são infectadas mais frequentemente do que os adultos e têm mais tendência a apresentar cargas mais altas de vermes. Os seres humanos são os únicos hospedeiros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções por *T. trichiura* são, em sua maioria, assintomáticas. A doença assintomática é observada principalmente em crianças, visto que a maioria das infecções graves (> 10.000 ovos por grama de fezes) ocorre nessa faixa etária. As infecções intensas podem ser acompanhadas de disenteria aguda ou colite crônica, que se assemelha à doença inflamatória intestinal, resultando em dor abdominal e diarreia. A inflamação crônica da mucosa e o edema do cólon e do reto podem levar ao tenesmo prolongado, resultando em prolapso retal. A colite crônica por *Trichuris* também pode levar à desnutrição, comprometimento do crescimento e anemia.

## DIAGNÓSTICO

A infecção é diagnosticada pela identificação microscópica dos ovos típicos em forma de barril com tampas bipolares em esfregaços diretos ou concentrados de amostras de fezes.

## TRATAMENTO

Embora a infecção por *T. trichiura* responda menos efetivamente do que o *A. lumbricoides* ou os ancilostomídeos ao tratamento com albendazol ou mebendazol, o tratamento recomendado consiste em um ciclo de 3 dias com um desses dois fármacos benzimidazóis, conforme listado na Tabela 335.1. O acréscimo de ivermectina (200 μg/kg) a qualquer um desses medicamentos aumenta significativamente a taxa de resposta.[A4]

## PREVENÇÃO

À semelhança de *A. lumbricoides* e dos ancilostomídeos, o controle da tricuríase em áreas endêmicas consiste na administração em massa regular de medicamentos anti-helmínticos, principalmente a crianças em idade pré-escolar e idade escolar, embora doses únicas de albendazol ou de mebendazol sejam pouco efetivas para esse nematódeo intestinal.

## Enterobíase

### O patógeno

*Enterobius vermicularis*, ou oxiúro, é transmitido por via fecal-oral. Os ovos embrionados presentes nas unhas dos dedos das mãos, nas roupas de cama ou roupas de vestir são ingeridos e eclodem no intestino delgado, onde as larvas se desenvolvem em vermes adultos que medem entre 2 e 5 mm. Os vermes adultos migram para o intestino grosso, onde se acasalam. As fêmeas grávidas migram à noite para o ânus, onde depositam um grande número de ovos (11.000 por verme) na pele perianal e perineal, onde eles rapidamente se tornam embrionados em 6 horas. Se ainda estiverem na pele, as larvas infecciosas são liberadas e podem migrar de volta para o reto através do ânus (retroinfecção); como alternativa, ocorre autoinfecção quando os ovos são transferidos para a boca após a coçadura da pele onde foram depositados os ovos, comumente em crianças. Nas mulheres infectadas, as larvas também podem migrar no trato genital e estabelecer uma infecção ectópica.

## EPIDEMIOLOGIA

*Enterobius vermicularis* é encontrado em todo o mundo e constitui a infecção por nematódeo mais prevalente em climas temperados. A transmissão é particularmente frequente nas escolas primárias e creches, onde as crianças ficam em contato próximo umas das outras.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora as infecções por oxiúros possam ser assintomáticas, o prurido perianal constitui o sintoma mais comum, causado por uma resposta alérgica às proteínas do verme. O prurido pode ser intenso e resultar em privação crônica do sono. Raramente, o verme adulto de *E. vermicularis* pode precipitar apendicite. Quando as larvas migram para o trato genital feminino, pode haver desenvolvimento de vulvovaginite, salpingite ou peritonite.

## DIAGNÓSTICO

A infecção por oxiúros é diagnosticada pela identificação dos ovos ao exame microscópico de um pedaço de fita de celofane aplicada à região perianal imediatamente após o despertar e antes do banho. Os ovos característicos de *E. vermicularis* são ovais e ligeiramente achatados em um dos lados. É raro encontrar ovos nas fezes ou vermes adultos na área perianal. Pode ser necessário repetir o exame.

## TRATAMENTO

A infecção por oxiúros é tratada com dose única de pamoato de pirantel, mebendazol ou albendazol, que precisa ser repetida 2 semanas depois, visto que os medicamentos não matam os ovos nem as larvas em desenvolvimento (ver Tabela 335.1). Tendo em vista a elevada taxa de transmissão, todos os membros da casa e os indivíduos em contato próximo com o paciente (p. ex., outras crianças que frequentam a mesma creche) também devem ser tratados. A roupa de cama e a roupa íntima devem

ser cuidadosamente lavadas em água quente e secadas com secador quente para matar os ovos remanescentes.

## Estrongiloidíase

### O patógeno

*Strongyloides stercoralis* ou verme filiforme é endêmico em regiões de clima quente em todo o mundo, incluindo partes dos EUA. Ocorre infecção quando a pele exposta entra em contato com larvas filariformes de vida livre no solo contaminado com fezes humanas. À semelhança dos ancilostomídeos, as larvas penetram na pele, entram na circulação e migram até os capilares pulmonares, onde penetram nos alvéolos, ascendem pela árvore brônquica até a faringe e são deglutidas no sistema digestório. O desenvolvimento posterior em vermes adultos ocorre na parte superior do intestino delgado, onde os parasitas vivem mergulhados na mucosa. Diferentemente da maioria dos nematódeos, *S. stercoralis* se reproduz por partenogênese, sem a presença aparente de um verme-macho no hospedeiro humano. As fêmeas adultas começam a depositar ovos nos primeiros 25 a 30 dias após a infecção. Os ovos embrionados eclodem rapidamente no lúmen do intestino e liberam larvas rabditiformes não infecciosas, que migram para o cólon e são excretadas nas fezes. Como alternativa, as larvas podem penetrar diretamente na mucosa do cólon ou na pele perianal após migrar fora do ânus e entrar diretamente na circulação, um mecanismo conhecido como autoinfecção. Esse fenômeno pode levar à manutenção do parasitismo por décadas no hospedeiro.

As larvas filariformes infecciosas desenvolvem-se no solo por transformação direta das larvas rabditiformes, ou indiretamente a partir dos ovos produzidos por vermes adultos de vida livre, que se desenvolveram a partir de larvas rabditiformes no solo quente, úmido e arenoso.

A síndrome da barriga inchada, um tipo menos comum de estrongiloidíase que acomete lactentes que vivem na África Central e em Papua-Nova Guiné, foi atribuída à infecção por *S. fuelleborni*, normalmente uma zoonose de primatas não humanos.

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção por *S. stercoralis* é endêmica nas regiões tropicais e subtropicais da África Subsaariana, Ásia, América Latina e áreas do leste e sul da Europa, com uma prevalência mundial de até 100 milhões.[6] Nos EUA, a infecção é diagnosticada com mais frequência em imigrantes, geralmente do Sudeste Asiático, embora a estrongiloidíase ainda seja endêmica em partes rurais dos Apalaches. *Strongyloides stercoralis* também pode ser transmitido sexualmente por meio de contato oroanal, mais frequentemente entre homens que fazem sexo com homens. Foi também relatada uma transmissão por meio de transplante de órgãos sólidos de doadores infectados.

## BIOPATOLOGIA

No indivíduo imunologicamente competente, a infecção em geral não resulta em doença sintomática. Entretanto, podem ocorrer complicações graves da infecção em indivíduos com imunodeficiência mediada por células, como aqueles em uso crônico de corticosteroides, receptores de transplante de órgãos sólidos, pacientes com doença de Hodgkin e outros linfomas, pacientes com leucemia e aqueles infectados pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 1. Nesses pacientes, o ciclo de autoinfecção de *S. stercoralis* pode se tornar amplificado, levando a uma síndrome de hiperinfecção com grande aumento da carga total de vermes no indivíduo infectado. A hiperinfecção pode resultar em disseminação potencialmente fatal de larvas e vermes adultos em locais aberrantes, como cérebro, pâncreas e rins. Por motivos desconhecidos, a síndrome da imunodeficiência adquirida tem sido associada à síndrome da hiperinfecção ou à estrongiloidíase disseminada. Com frequência, a estrongiloidíase disseminada é acompanhada de sepse bacteriana, decorrente da translocação de microrganismos entéricos transportados pela migração das larvas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções por *S. stercoralis*, particularmente em hospedeiros imunocompetentes, são, em sua maioria, assintomáticas ou estão associadas apenas a manifestações gastrintestinais leves, como dor abdominal, distensão e diarreia aquosa. Em menos de 20% dos indivíduos infectados, ocorre sangramento gastrintestinal, que se manifesta

por hematoquezia ou melena. As causas raras de morbidade incluem obstrução do intestino delgado, íleo paralítico e uma síndrome de má absorção (particularmente em crianças).

Durante a fase migratória das larvas pelos pulmões, os sintomas são raros em pacientes imunocompetentes, embora possa haver eosinofilia periférica. Entretanto, os sinais e sintomas pulmonares em pacientes imunocomprometidos com síndrome de hiperinfecção podem ser graves e podem assemelhar-se aos da síndrome do desconforto respiratório do adulto, com início agudo de dispneia, tosse produtiva e hemoptise acompanhada de febre, taquipneia e hipoxemia.

A migração das larvas filariformes a partir do ânus pode levar a uma manifestação dermatológica, conhecida como *larva currens*, que se caracteriza por trajetos de lesões maculopapulares eritematosas, serpiginosas e migratórias, principalmente na pele das nádegas, da virilha e da parte inferior do abdome.

Em indivíduos com deficiência da imunidade celular, podem ocorrer autoinfecção, resultando em cargas de vermes excepcionalmente altas (*i. e.*, hiperinfecção) e estrongiloidíase disseminada. Como a infecção assintomática por *S. stercoralis* pode persistir por várias décadas após a infecção inicial, é importante lembrar que uma alteração do estado imunológico associada a determinadas condições, como administração de agentes imunossupressores seguida de transplante de órgãos sólidos, pode resultar em síndrome da hiperinfecção, embora a infecção tenha sido previamente assintomática. O aumento maciço no número de larvas de *Strongyloides*, decorrente da hiperinfecção, pode se manifestar como enterite aguda, com diarreia intensa e doença ulcerativa do intestino delgado e intestino grosso. Durante a infecção disseminada, as larvas e, algumas vezes, os vermes adultos penetram na mucosa intestinal, migram para locais aberrantes, incluindo o sistema nervoso central, e resultam em abscessos metastáticos e meningite por microrganismos gram-negativos, decorrente do transporte de bactérias entéricas pela migração dos parasitas. As complicações menos comuns da doença disseminada incluem glomerulonefrite e síndrome nefrótica por lesão mínima, síndrome do desconforto respiratório agudo e hemorragia alveolar.[7] A mortalidade em decorrência da hiperinfecção e doença disseminada pode ser elevada, porém o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento estão associados à melhora dos resultados.

Os lactentes com síndrome da barriga inchada causada por *S. fuelleborni* frequentemente apresentam ascite abdominal aguda, que não é acompanhada de diarreia ou febre. A ascite decorre da perda de proteína gastrintestinal; pode ser significativa o suficiente para causar comprometimento respiratório e está associada a uma elevada taxa de mortalidade.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da infecção por *S. stercoralis* baseia-se na identificação microscópica das larvas nas fezes, em outros líquidos (como escarro) ou tecidos. A estrongiloidíase intestinal pode ser diagnosticada pela identificação de larvas em esfregaços diretos de fezes recentes, embora a sensibilidade de uma única amostra fecal seja baixa, de apenas 30%. É possível aumentar a sensibilidade por meio de exame de várias amostras fecais, uso de técnicas de concentração e plaqueamento da amostra de fezes e inspeção dos trajetos de colônicas criados por bactérias arrastadas pela migração das larvas.

A síndrome da hiperinfecção e a estrongiloidíase disseminada podem ser diagnosticadas pela detecção de larvas filariformes em líquido duodenal obtido por endoscopia, em amostra de escarro ou no lavado broncoalveolar. As larvas também têm sido identificadas no líquido cerebrospinal, na urina, em lavado peritoneal, na pele e no encéfalo de indivíduos imunocomprometidos.

A eosinofilia flutuante é comum na estrongiloidíase intestinal não complicada, particularmente durante a fase de migração pulmonar da infecção inicial. Entretanto, a eosinofilia pode estar ausente em pacientes com hiperinfecção e disseminação. De fato, os pacientes com hiperinfecção e eosinofilia apresentam um melhor prognóstico do que aqueles sem eosinofilia.

O diagnóstico sorológico com uso de um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), que detecta anticorpos dirigidos contra as larvas filariformes, é muito sensível, até mesmo em hospedeiros imunocomprometidos com estrongiloidíase disseminada, embora possam ser obtidos resultados falso-positivos em casos de coinfecção por outros nematódeos, particularmente filária. A especificidade é melhorada com o uso dos ensaios mais recentes de sistemas de imunoprecipitação de luciferase (LIPS), que incorporam antígenos recombinantes específicos de *Strongyloides*. Os ensaios de LIPS têm a vantagem adicional de rápida reversão para soronegatividade após o tratamento, em comparação com o declínio lento dos títulos de ELISA.

## TRATAMENTO

A estrongiloidíase intestinal não complicada pode ser tratada efetivamente com ivermectina (200 µg/kg de peso corporal, 1 ou 2 vezes/dia), com taxas de cura, definidas como ausência de larvas por métodos parasitológicos 1 ano após o tratamento, que ultrapassam 85 a 90%.[A5,A5b] O albendazol é um tratamento alternativo (ver Tabela 335.1).[8] A diminuição dos títulos de anticorpos e da contagem de eosinófilos indica uma resposta ao tratamento na ausência de exposição continuada. Depois de 6 meses, os títulos de ELISA devem diminuir de modo significativo, enquanto os ensaios de LIPS devem reverter para negatividade. Entretanto, estudos de acompanhamento a longo prazo mais recentemente relatados, por até 4 anos após tratamento com ivermectina, mostraram que foram novamente detectadas larvas em 14 de 21 pacientes, observados desde 30 dias após o tratamento, e foi detectado o DNA de *S. stercoralis* em todos os pacientes, tanto em 30 dias após o tratamento quanto em amostras de fezes subsequentes. Esses dados sugerem que a cura parasitológica a longo prazo é improvável, de modo que a estrongiloidíase precisa ser considerada uma infecção crônica, para a qual é necessário reavaliar os esquemas de administração de ivermectina.[9]

Em pacientes imunocomprometidos com hiperinfecção ou doença disseminada, o tratamento diário com ivermectina deve ser prolongado. Alguns especialistas recomendam continuar o tratamento por até 2 semanas após a obtenção de resultados negativos nos exames de fezes (*i. e.*, à procura de um ciclo autoinfecção). Em pacientes gravemente doentes que são incapazes de tolerar a terapia oral, foram utilizadas preparações de ivermectina veterinária intravenosa e enema de ivermectina. A terapia combinada com ivermectina e albendazol também pode ser utilizada no tratamento da estrongiloidíase disseminada, porém não se dispõe de dados sobre um efeito de melhora do prognóstico em comparação com a monoterapia.

## PREVENÇÃO

Nas áreas endêmicas, é possível reduzir o risco de infecção ao minimizar o contato da pele com solo contaminado, porém a eliminação dessa infecção só ocorrerá com melhorias no saneamento e no tratamento de resíduos humanos. Para prevenir a hiperinfecção em indivíduos já infectados, o diagnóstico deve ser estabelecido antes do início da imunossupressão, se possível, como antes de transplante de órgãos ou quimioterapia do câncer. Todas as pessoas que residiram ou que viajaram para uma área endêmica devem ser submetidas a rastreamento à procura de infecção assintomática, de preferência por sorologia ou, se esta não for possível, pelo exame microscópio de pelo menos três amostras fecais para investigar a presença de larvas. Os pacientes com resultados positivos no rastreamento devem ser tratados empiricamente com ivermectina. Os indivíduos com testes negativos no rastreamento, porém com eosinofilia inexplicada e história de exposição, também devem ser considerados para tratamento empírico. Em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, recomenda-se a documentação da resposta com pelo menos três exames de fezes negativos consecutivos ou um ensaio de LIPS negativo antes de proceder ao transplante.

## NEMATODÍASES INTESTINAIS INCOMUNS

Os seres humanos podem atuar como hospedeiros incidentais de alguns nematódeos que normalmente parasitam os intestinos de outros animais.

### *Trichostrongylus*

Foram relatadas infecções humanas por várias espécies do gênero *Trichostrongylus* no Irã, Extremo Oriente e Austrália. Os seres humanos tornam-se infectados quando ingerem larvas com vegetais folhosos que foram contaminados com solo contendo fezes de animais herbívoros. Os vermes do gênero *Trichostrongylus* assemelham-se aos ancilostomídeos quanto à sua morfologia, aparência dos ovos no exame de fezes e patologia induzida. As infecções intensas podem ser acompanhadas de diarreia e anemia. Os medicamentos recomendados para o tratamento incluem pamoato de pirantel, albendazol ou mebendazol (ver Tabela 335.1).

## Anisaquíase

A anisaquíase resulta da ingestão das larvas de nematódeos que normalmente infectam mamíferos marinhos, como golfinhos, baleias e focas. As larvas dos gêneros *Anisakis*, *Phocanema* e *Pseudoterranova* infectam a carne de várias espécies de peixes de água salgada que atuam como hospedeiros intermediários. O consumo de peixe cru ou malcozido, frequentemente na forma de *sushi* ou *sashimi*, resulta na liberação de larvas infecciosas no estômago, seguida de invasão do estômago ou da parede duodenal, provocando dor na parte superior do abdome que pode ser intensa. Os anisaquídeos não são capazes de se desenvolver nos seres humanos e morrem em poucos dias; em consequência, pode ocorrer uma reação granulomatosa eosinofílica, simulando um tumor gástrico. O diagnóstico e o tratamento são acompanhados de remoção endoscópica do parasita. A infecção é prevenida pelo cozimento ou congelamento dos frutos do mar antes de seu consumo. É interessante assinalar que salgar, defumar ou marinar os peixes não matam essas larvas.

## *Capillaria philippinensis*

O nematódeo *C. philippinensis* pode causar grave infecção intestinal, que tem sido relatada principalmente nas Filipinas e na Tailândia, embora também tenha sido observada no Japão, Taiwan, Coreia e Egito. Os vermes adultos assemelham-se a *Trichinella spiralis*, embora possam biologicamente simular *S. stercoralis*, visto que apresentam um ciclo de reprodução autoinfeccioso, em que as larvas podem se desenvolver em vermes adultos sem deixar o hospedeiro. Embora o ciclo de vida ainda não esteja totalmente elucidado, esse nematódeo provavelmente parasita aves aquáticas que se alimentam de peixes e crustáceos, que atuam como hospedeiros intermediários. Os seres humanos tornam-se infectados pela ingestão de peixe ou camarão infectados crus ou malcozidos. Os vermes adultos deslocam-se até as criptas da mucosa do intestino delgado, onde depositam as larvas, resultando, algumas vezes, em infecção fulminante. A doença clínica consiste em diarreia intensa associada a anorexia, vômitos e perda de peso. Foram relatadas altas taxas de mortalidade, de até 10%, em que a morte resulta de má absorção grave e enteropatia perdedora de proteínas. O diagnóstico depende da visualização dos ovos ou das larvas nas fezes. O tratamento preferencial consiste em albendazol ou mebendazol (ver Tabela 335.1).

# NEMATÓDEOS TECIDUAIS

Os nematódeos teciduais podem ser divididos naqueles cujo principal hospedeiro são os seres humanos (filarioses) e naqueles que habitualmente infectam animais, mas que podem infectar, acidentalmente, os seres humanos. Vários nematódeos zoonóticos, como *Toxocara*, *Trichinella* e *Angiostrongylus*, infectam os seres humanos após a ingestão oral acidental de ovos ou de larvas, que são incapazes de completar seu ciclo de vida no hospedeiro. As manifestações clínicas resultam, principalmente, da migração aberrante de larvas por vários tecidos.

## Toxocaríase

### DEFINIÇÃO

A ingestão acidental de ovos embrionados do verme canino *Toxocara canis* ou, com menos frequência, do ascarídeo felino *Toxocara cati*, pode levar ao desenvolvimento das síndromes clínicas de larva *migrans* visceral e larva *migrans* ocular. Os sintomas são causados pela migração das larvas através dos órgãos do corpo, resultando em doença grave e até mesmo morte.

### EPIDEMIOLOGIA

As infecções por *Toxocara* em animais são ubíquas em todo o mundo. Nos seres humanos, as crianças são infectadas com mais frequência, provavelmente em consequência da exposição ao solo contaminado com fezes de cão ou de gato ao brincar ao ar livre. A larva *migrans* visceral é encontrada mais comumente em crianças com menos de 5 anos, enquanto a larva *migrans* ocular afeta normalmente crianças entre 5 e 10 anos.

### BIOPATOLOGIA

O ciclo de vida do *Toxocara* no hospedeiro animal assemelha-se ao de *A. lumbricoides* em seres humanos; as larvas penetram na parede intestinal após serem liberadas dos ovos ingeridos, migram pela circulação até os

pulmões, entram no espaço alveolar e ascendem pela árvore brônquica até serem deglutidos de volta ao sistema digestório, onde se desenvolvem em vermes adultos que podem produzir ovos. Entretanto, quando ovos embrionados de *Toxocara* são ingeridos pelos seres humanos, as larvas liberadas migram por todo o corpo (mais comumente para os pulmões, o fígado, o sistema nervoso central [SNC] e, em certas ocasiões, os olhos), porém são incapazes de se desenvolver em vermes adultos. Por fim, as larvas morrem, induzindo reações significativas de hipersensibilidade imediata e tardia, resultando na formação de granuloma eosinofílico. A larva *migrans* visceral e a larva *migrans* ocular parecem ser mutuamente exclusivas, sugerindo que diferentes cepas de *Toxocara* podem ter diferentes tropismos para tecidos. Por outro lado, a larva *migrans* visceral pode resultar de infecções repetidas, enquanto a larva *migrans* ocular pode ser manifestação da infecção em crianças que não foram previamente sensibilizadas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos seres humanos, a maioria das infecções por *Toxocara* é assintomática. A larva *migrans* visceral caracteriza-se por febre baixa, sintomas pulmonares, incluindo tosse e sibilos, e, com menos frequência, hepatoesplenomegalia acompanhada de dor no quadrante superior direito.[10] Os sintomas aparecem de modo gradual e desaparecem depois de 4 a 8 semanas. A miocardite, a nefrite e a doença do SNC são menos comuns. O comprometimento do SNC pode resultar em crises convulsivas, encefalopatia, sintomas neuropsiquiátricos ou meningoencefalite eosinofílica.

Normalmente, a larva *migrans* ocular manifesta-se como comprometimento visual unilateral que, algumas vezes, é acompanhado de estrabismo. O grau de perda de visão depende da estrutura ocular específica acometida, e pode ocorrer cegueira permanente. A larva *migrans* ocular que acomete a retina pode ser difícil de distinguir das outras causas de lesões intrarretinianas focais, como o retinoblastoma ou a tuberculose.

## DIAGNÓSTICO

Pode-se suspeitar de toxocaríase com base na apresentação clínica compatível e em uma história de exposição a cães ou gatos. Com frequência, observa-se a presença de eosinofilia e hipergamaglobulinemia. O teste sorológico com ELISA, em combinação com *immunoblot* para a detecção de anticorpos anti-*Toxocara* pode fornecer informações, embora não estabeleça a distinção entre infecção ativa e exposição anterior. O desenvolvimento recente de ELISA que incorporam antígenos recombinantes, de *T. canis* aumentou a sensibilidade e a especificidade do ensaio. A biopsia de tecidos para documentar a presença das larvas não é recomendada, em virtude de sua baixa sensibilidade.

A tomografia computadorizada e a angiografia com fluoresceína podem ser úteis no diagnóstico da larva *migrans* ocular, particularmente para diferenciá-la do retinoblastoma e de outras causas de lesões expansivas intraoculares. Esse diagnóstico também é sugerido por níveis elevados de anticorpos anti-*Toxocara* no humor aquoso e vítreo em comparação com o soro.

### TRATAMENTO

O albendazol (400 mg administrados 2 vezes/dia, durante 5 dias) constitui o tratamento preferencial da toxocaríase aguda (Tabela 335.2). O mebendazol não é recomendado, em virtude de sua baixa biodisponibilidade oral. Em pacientes com grave comprometimento pulmonar, cardíaco ou neurológico, os corticosteroides podem reduzem a gravidade e a duração dos sintomas. A larva *migrans* ocular é tratada por vitrectomia, corticosteroides, albendazol ou uma combinação deles.

Ver também Capítulo 323.

## PREVENÇÃO

A larva *migrans* visceral e a larva *migrans* ocular podem ser prevenidas por meio de tratamento anti-helmíntico periódico de cães e gatos, descarte adequado das fezes dos animais de estimação, cobertura das caixas de areia, lavagem das mãos após brincar com cães ou gatos e manter as crianças longe de áreas onde animais de estimação defecaram.

| Tabela 335.2 | Tratamento das infecções teciduais por nematódeos. |
|---|---|
| **INFECÇÃO POR NEMATÓDEOS** | **TRATAMENTO** |
| Toxocaríase | Albendazol, 400 mg, 2 vezes/dia, durante 5 dias |
| Triquinelose | Albendazol, 400 mg, 2 vezes/dia, durante 8 a 14 dias* |
| Angiostrongilíase | O tratamento com albendazol ou mebendazol é controverso, mas pode aliviar os sintomas. |
| Gnatostomíase | Albendazol, 400 mg/dia, durante 3 semanas<br>Alternativa: ivermectina, 200 µg/kg/dia, durante 2 dias<br>+/– Remoção cirúrgica |
| Filariose linfática | Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia divididos em 3 doses durante 12 dias,† mais doxiciclina, 100 a 200 mg/dia durante 6 semanas |
| Oncocercose | Ivermectina, 150 mg/kg em dose única (alternativa: moxidectina, 8 mg em dose única), repetida a cada 6 a 12 meses até a resolução dos sintomas, mais doxiciclina, 200 mg/dia, durante 6 semanas‡ |
| Loíase | Dietilcarbamazina, 8 a 10 mg/kg/dia divididos em três doses, durante 21 dias†‡ |
| *Mansonella perstans* | Doxiciclina, 200 mg/dia, durante 6 semanas |
| *Mansonella ozzardi* | Ivermectina, 200 µg/kg em dose única |
| *Mansonella streptocerca* | Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia divididos em três doses, durante 12 dias<br>Alternativa: ivermectina, 150 µg/kg em dose única |
| Dracunculíase | Extração do verme adulto |

*O tratamento só é efetivo se for iniciado durante a fase intestinal da infecção. †Iniciar com uma dose de 50 mg no primeiro dia, 50 mg 3 vezes/dia no segundo dia, 100 mg 3 vezes/dia no terceiro e, em seguida, 8 a 10 mg/kg/dia do dia 4 em diante. ‡Com frequência, é necessário repetir o tratamento depois de 6 meses se houver persistência dos sintomas e da eosinofilia.

## Bailisascaríase

A bailisascaríase é uma zoonose rara causada pela infecção por *Baylisascaris procyonis*, um parasita ascarídeo do guaxinim e de outros pequenos carnívoros. Na América do Norte, a infecção está mais comumente associada ao contato com guaxinins ou a ambientes contaminados com suas fezes e ocorre predominantemente em lactentes e crianças pequenas que ingerem os ovos embrionados enquanto brincam na terra. Do ponto de vista clínico, a doença manifesta-se como larva *migrans* neural, em virtude da invasão do SNC pelas larvas após os ovos ingeridos serem liberados no sistema digestório. Os achados característicos consistem em febre, alteração do estado mental, déficits neurológicos focais e convulsões. O exame do líquido cerebrospinal (LCS) revela meningite eosinofílica. *Baylisascaris procyonis* também tem sido associado à larva *migrans* ocular. A infecção pode ser fatal ou pode resultar em comprometimento neurológico ou visual permanente. Na presença de larva *migrans* neural, a resposta ao tratamento com anti-helmínticos é precária, porém os corticosteroides podem ser úteis. Foi relatado o uso bem-sucedido da fotocoagulação por *laser* na larva *migrans* ocular. O albendazol profilático (25 mg/kg/dia, durante 20 dias) iniciado poucos dias após uma exposição pode evitar a doença clínica.

## Triquinelose

## DEFINIÇÃO

*Trichinella* infecta uma variedade de hospedeiros mamíferos, sendo o porco doméstico o reservatório mais importante em todo o mundo. Os seres humanos são infectados com a ingestão de carne de porco crua ou malcozida ou outras carnes de animais domésticos ou selvagens, que são contaminadas com larvas encistadas no tecido muscular.[11] Embora as larvas se desenvolvam em adultos no trato intestinal humano, com acasalamento e produção larvas, a doença clínica caracteriza-se nem tanto pela infecção intestinal, porém mais pelas larvas recém-nascidas que penetram na parede intestinal e se disseminam por todo o corpo.

## EPIDEMIOLOGIA

Várias espécies diferentes de *Trichinella* podem causar doença em seres humanos, embora *Trichinella spiralis* seja a mais comum. *Trichinella spiralis* é enzoótica em todo o mundo em animais selvagens, onívoros e carnívoros, incluindo ursos, javalis e ratos. *Trichinella nativa* afeta predominantemente carnívoros (p. ex., morsas, ursos-polares e focas) que vivem no Ártico e nas regiões subárticas da América do Norte, Europa e Ásia. *Trichinella* é introduzida em populações de animais domésticos, habitualmente porcos ou cavalos, por meio de sua alimentação com pedaços de carne não processada de animais infectados, mais comumente ratos. Graças aos regulamentos que proíbem essa prática nos EUA, no Canadá e na União Europeia, a infecção humana pelo consumo de produtos de carne de porco malcozida ou defumada ou carne bovina contaminada com larvas encistadas foi praticamente eliminada,[12] embora ainda ocorra no resto do mundo. Com efeito, a ingestão de carne de animais de caça malcozida, particularmente carne de urso ou de javali, constitui agora a fonte mais comum de infecção nesses locais. Uma importante fonte de infecção por *T. nativa* em populações nativas do Alasca e Ártico canadense é o consumo de carne de morsa não cozida.

## BIOPATOLOGIA

A triquinelose, também denominada triquinose, resulta da ingestão de tecido muscular estriado contendo larvas infecciosas encistadas. As larvas são liberadas do tecido muscular pelas enzimas digestivas no estômago e, em seguida, migram para a parte superior do intestino delgado, onde se desenvolvem rapidamente em vermes adultos sexualmente maduros depois de apenas 2 dias. Os vermes adultos vivem mergulhados no epitélio colunar, onde crescem e alcançam um comprimento de 3 mm (fêmeas) ou 1,5 mm (machos). As fêmeas começam a produzir larvas recém-nascidas 5 dias após o acasalamento. Os vermes adultos permanecem viáveis por mais 3 a 5 semanas, quando a imunidade adquirida se desenvolve, levando à sua expulsão do hospedeiro.

As larvas recém-nascidas apresentam um estilete semelhante a uma espada em sua cavidade oral, que possibilita sua penetração na lâmina própria e entrada nos vasos linfáticos e sanguíneos do hospedeiro, possibilitando sua migração por todo o corpo. As larvas entram em todos os tipos de células, onde elas habitualmente morrem, com exceção das células musculares estriadas e células musculares cardíacas. Únicas entre os nematódeos, as larvas maduras de *Trichinella* têm uma fase intracelular, desenvolvendo e transformando as células musculares em "células cuidadoras" (*nurse cells*), que sustentam o crescimento e o desenvolvimento das larvas (Figura 335.4). Nessas células cuidadoras, as larvas de *Trichinella* podem sobreviver por décadas. Embora as células cuidadoras não resultem em nenhuma doença na maioria dos mamíferos, elas podem induzir uma reação granulomatosa eosinofílica nos seres humanos, que pode resultar em dano e disfunção significativos do tecido.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos seres humanos, a doença clínica pode ser dividida em uma fase inicial, seguida de uma fase sistêmica ou muscular. A fase inicial da infecção que ocorre alguns dias após a ingestão das larvas pode estar associada a diarreia leve, dor abdominal e vômitos. Essa fase é autolimitada e, em geral, sofre resolução espontânea nos primeiros 10 dias.

A disseminação sistêmica das larvas de *Trichinella* pode resultar em manifestações miocárdicas, pulmonares e neurológicas focais, embora habitualmente apenas nos indivíduos com infecção mais intensa. Essa fase sistêmica da infecção começa, em geral, 2 a 3 semanas após a ingestão de larvas infecciosas e pode persistir por várias semanas. Normalmente, as manifestações clínicas consistem em febre, edema periorbital ou facial, miosite inflamatória difusa (ver Capítulo 253), que se caracteriza por mialgias e hipersensibilidade muscular, e

hemorragias petequiais, que são observadas com mais facilidade na pele subungueal e nas conjuntivas. A invasão do miocárdio pelas larvas[13] pode levar à miocardite (ver Capítulo 54), que pode resultar em insuficiência cardíaca ou arritmias.

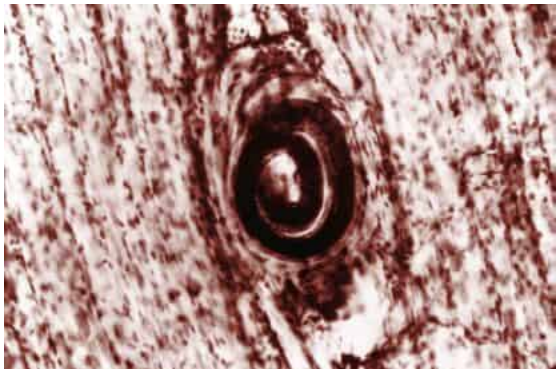

**FIGURA 335.4 "Célula cuidadora" (*nurse cell*) no tecido muscular contendo uma larva de *Trichinella spiralis*.** (Cortesia do Dr. I. Kagan, Centers for Disease Control and Prevention.)

À semelhança da maioria dos nematódeos, a gravidade dos sintomas está relacionada com a carga total de vermes. Como os vermes adultos são incapazes de se reproduzir dentro do hospedeiro, o número de larvas encistadas ingeridas constitui o determinante mais importante do número de larvas que invadem o músculo e outros tecidos.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar do diagnóstico de triquinelose em indivíduos com apresentação clínica compatível, história de ingestão de carne crua ou malcozida, eosinofilia e aumento das enzimas musculares, como creatinoquinase e lactato desidrogenase. O diagnóstico definitivo depende da visualização das *nurse cells* em uma amostra de biopsia muscular ou na detecção do DNA específico de *Trichinella* pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), embora essa ferramenta não esteja amplamente disponível. Os achados na biopsia muscular podem ser normais, até mesmo em pacientes com infecção intensa, por um erro de amostragem. A detecção de anticorpos anti-*Trichinella* pode ser muito útil no estabelecimento do diagnóstico; a técnica de ELISA é o método mais comumente utilizado. É possível detectar anticorpos dentro de apenas 12 dias após a infecção inicial.

### TRATAMENTO

Durante a fase intestinal da infecção, recomenda-se o albendazol em uma dose de 400 mg administrados 2 vezes/dia, durante 8 a 14 dias, para eliminar os vermes adultos e prevenir a liberação de larvas recém-nascidas (ver Tabela 335.2). Embora não se saiba se o albendazol é efetivo contra larvas recém-nascidas, a administração desse medicamento durante a fase sistêmica da infecção pode agravar potencialmente os sintomas ao exacerbar a resposta inflamatória do hospedeiro às larvas mortas. O tratamento da doença sistêmica grave, incluindo miocardite e doença neurológica, deve ser direcionado para a redução da inflamação, mais comumente com corticosteroides, embora o albendazol também deva ser administrado nesses casos, visto que os corticosteroides podem retardar a expulsão dos vermes adultos do intestino, aumentando, assim, o número de larvas recém-nascidas que podem ser liberadas. Deve-se considerar também o tratamento sintomático com antipiréticos e analgésicos.

Ver também Capítulo 323.

## PREVENÇÃO

A infecção da infecção por *Trichinella* consiste no cozimento completo da carne para eliminar as larvas encistadas. O congelamento da carne em −20°C durante pelo menos 3 dias elimina *T. spiralis*, mas não todas as outras espécies de *Trichinella*. É importante assinalar que as técnicas de cura e defumação não são confiáveis para matar esse nematódeo.

## Angiostrongilíase

### DEFINIÇÃO

*Angiostrongylus cantonensis* e *Angiostrongylus costaricensis* são nematódeos que normalmente infectam roedores, principalmente ratos. Os vermes adultos do *A. cantonensis* ou verme pulmonar do rato, habitam as artérias pulmonares de roedores. As larvas produzidas migram para a faringe, são deglutidas e, em seguida, eliminadas nas fezes. Certos moluscos, como caracóis e lesmas, e camarões servem como hospedeiros intermediários até serem ingeridos por hospedeiros definitivos. As larvas liberadas migram para o cérebro, onde se desenvolvem em vermes adultos imaturos antes de seguir seu trajeto pela circulação pulmonar, transformando-se em adultos sexualmente maduros. Os seres humanos são incidentalmente infectados após ingerir moluscos crus ou malcozidos ou vegetais frescos contaminados com partes de moluscos infectados. As larvas podem migrar até o SNC, mas não podem se desenvolver mais. Diferentemente de *A. cantonensis*, as larvas de *A. costaricensis* podem se desenvolver em vermes adultos sexualmente maduros nos vasos linfáticos e arteríolas mesentéricas locais dos seres humanos e liberar ovos e larvas no tecido intestinal, causando uma reação granulomatosa eosinofílica intensa.

### EPIDEMIOLOGIA

As infecções humanas por *A. cantonensis* ocorrem principalmente no Sudeste Asiático e Pacífico Sul e, com menos frequência, no Brasil, Caribe e Luisiana nos EUA.[14] A angiostrongilíase abdominal causada por *A. costaricensis* foi relatada principalmente na América Latina, em particular em crianças pequenas.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após a ingestão, as larvas de *A. cantonensis* penetram na parede intestinal e migram para o cérebro, as meninges e, com menos frequência, para a medula espinal e os olhos. Pode haver desenvolvimento de febre, cefaleia intensa, meningismo, náuseas, vômitos, crises convulsivas e déficits neurológicos focais. A infecção por *A. costaricensis* pode simular apendicite, com dor abdominal do lado direito, vômitos e febre. Com menos frequência, pode ocorrer sangramento gastrintestinal.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção por *A. cantonensis* baseia-se em uma história de ingestão de alimentos potencialmente contaminados, na presença de eosinofilia periférica e na detecção de eosinófilos e, raramente, larvas no LCS. Na angiostrongilíase do SNC ou intestinal, não são encontrados ovos nem larvas nas fezes, embora ambos possam ser observados em amostras de tecido para pesquisa de *A. costaricensis*. Não se dispõe de sorologia no comércio.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A maioria dos pacientes infectados por ambas as espécies de *Angiostrongylus* recupera-se por completo depois de cerca de 2 semanas. O uso de anti-helmínticos (ver Capítulo 323) é controverso, e há apenas alguns relatos de benefício com o uso de albendazol ou mebendazol, que habitualmente são administrados em combinação com analgésicos e corticosteroides para aliviar os sintomas. As punções lombares seriadas para remoção do LCS podem aliviar os sintomas de pressão intracraniana elevada provocada pela infecção por *A. cantonensis*. O cozimento adequado do alimento e a lavagem dos vegetais podem evitar essa infecção.

## Gnatostomíase

*Gnathostoma spinigerum* é um nematódeo intestinal de cães e gatos, e os hospedeiros intermediários incluem pequenos crustáceos (copépodes), anfíbios, peixes de água doce e aves. A infecção humana ocorre em todo o Extremo Oriente, Tailândia e América Latina, particularmente no México, em virtude do consumo de hospedeiros invertebrados crus ou malcozidos que abrigam larvas. As larvas são liberadas no intestino e, subsequentemente, migram pelo corpo, porém são incapazes de alcançar a maturidade sexual nos seres humanos. A apresentação clínica mais comum consiste em edemas subcutâneos migratórios, dolorosos e pruriginosos. Além disso, podem ocorrer meningite eosinofílica e larva *migrans* ocular, com resultados potencialmente devastadores, incluindo paralisia, hemorragia subaracnóidea e perda visual permanente. Em geral, observa-se eosinofilia periférica, frequentemente significativa; em caso de meningite, os eosinófilos também são encontrados no LCS. Embora não se disponha de teste sorológico nos EUA, ele pode ser realizado por laboratórios na Tailândia e no Japão. Recomenda-se o tratamento da doença cutânea com um ciclo de 3 semanas de albendazol ou com um ciclo de 2 dias de ivermectina (ver Tabela 335.2). Em caso de comprometimento neurológico ou ocular, os anti-helmínticos não são aconselhados, visto que eles podem agravar as manifestações. A gnatostomíase pode ser evitada com cozimento adequado dos peixes.

## Filarioses

### DEFINIÇÃO E PATOLOGIA

As filarioses são infecções por nematódeos transmitidas por artrópodes, endêmicas principalmente nas áreas tropicais do mundo, em que os vermes adultos maduros vivem nos vasos linfáticos ou no tecido conjuntivo (Tabela 335.3). Oito espécies de filárias infectam os seres humanos: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia timori*, *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*, *Mansonella perstans* e *Mansonella ozzardi*. As primeiras três são as filarioses mais comuns em todo o mundo. Embora sejam habitualmente fatais, essas infecções podem resultar em incapacidade e desfiguração significativas, como linfedema irreversível dos membros (*W. bancrofti* e *B. malayi*) ou cegueira (*O. volvulus*). A maioria das filarioses exige exposição prolongada para que a doença se manifeste, de modo que sua ocorrência é incomum em viajantes que permanecem pouco tempo em áreas endêmicas.

No caso de todas as filárias, a infecção começa com a picada de um artrópode vetor infectado, que deposita larvas infectantes, denominadas microfilárias, na pele ou no sangue. Durante vários meses, as microfilárias amadurecem em vermes adultos capazes de se acasalar para produzir microfilárias, que podem ser ingeridas por outro artrópode vetor para completar o ciclo de vida. Os vermes adultos podem sobreviver por 5 a 17 anos no hospedeiro humano; as microfilárias vivem entre 5 meses e 5 anos. Os seres humanos constituem o único hospedeiro definitivo na maioria das filárias, com exceção de *B. malayi* e *M. perstans*.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da infecção são variadas. Na maioria dos casos, a gravidade da doença é proporcional à carga de vermes abrigados por um indivíduo, e as infecções relativamente leves são, em geral, assintomáticas. No caso de várias das filarioses, a resposta inflamatória do hospedeiro à infecção só se torna aparente com a morte dos vermes adultos ou das microfilárias. Isso pode ser desencadeado pela exposição aos antígenos das filárias que estavam previamente escondidos do sistema imune, ou pela liberação de endossimbiontes bacterianos do gênero *Wolbachia*, que residem no interior de diversas filárias. *Wolbachia* são da ordem Rickettsiales e são encontradas na hipoderme dos vermes adultos e nos oocistos, embriões e microfilárias; desempenham um papel crítico na viabilidade e fertilidade dos vermes.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das infecções por filárias depende habitualmente do exame microscópico de amostras de sangue ou de pele à procura das microfilárias características (ver Tabela 335.3). As microfilárias de diferentes espécies de filárias medem entre 170 e 320 µm de comprimento e podem ser diferenciadas com base na fonte tecidual da amostra, na presença ou ausência de bainha e no arranjo dos núcleos na cauda. Para algumas espécies de filárias, as microfilárias são encontradas no sangue apenas durante certos períodos do dia para coincidir com os hábitos de picada do artrópode vetor, o que deve ser levado em consideração no momento da coleta da amostra de sangue

para microscopia. A sorologia não é útil nas áreas endêmicas, visto que a obtenção de um resultado positivo não distingue uma infecção anterior da atual, e observa-se uma considerável reatividade cruzada antigênica entre as filárias e outros nematódeos. Entretanto, a detecção de anticorpos antifilária pode ser útil em viajantes a longo prazo que retornam ou em expatriados que não são originalmente de áreas endêmicas.

**Tabela 335.3** Filárias que parasitam seres humanos.

| | | | *MICROFILÁRIAS* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **ESPÉCIE** | **DISTRIBUIÇÃO** | **VETOR** | **LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA** | **PERIODICIDADE** | **PRESENÇ DE BAINH** |
| *Wuchereria bancrofti* | Trópicos em todo o mundo | Mosquitos | Sangue | Noturna, subperiódica | + |
| *Brugia malayi* | Índia, Sudeste Asiático | Mosquitos | Sangue | Noturna, subperiódica | + |
| *Brugia timori* | Indonésia | Mosquitos | Sangue | Noturna | + |
| *Onchocerca volvulus* | África, América do Sul | Borrachudos *Simulium* | Pele, olho | Nenhuma ou mínima | – |
| *Loa loa* | África Ocidental e Central | Moscas *Chrysops* | Sangue | Diurna | + |
| *Mansonella perstans* | África, América do Sul, Caribe | Mosquitos-pólvora | Sangue | Nenhuma | – |
| *Mansonella ozzardi* | América Central, América do Sul e Caribe | Mosquitos-pólvora, borrachudos *Simulium* | Sangue | Nenhuma | – |
| *Mansonella streptocerca* | África Ocidental e Central | Mosquitos-pólvora | Pele | Nenhuma | – |

**TRATAMENTO**

A dietilcarbamazina (DEC), a ivermectina e o albendazol constituem os principais medicamentos contra as filárias, embora tenham eficácias variáveis contra as diferentes espécies de filárias (ver Tabela 335.2). A DEC é macrofilaricida (ativa contra os vermes adultos) de *W. bancrofti*, espécies de *Brugia* e *L. loa*, embora sejam necessários ciclos prolongados ou repetidos para alcançar esse efeito. Com mais frequência, o objetivo é suprimir a produção de microfilárias pelas fêmeas adultas, o que pode ser obtido com doses únicas de medicamentos antifilária administrados isoladamente ou em combinação, anualmente ou a cada semestre. A redução das microfilárias no sangue ou na pele pode, em alguns casos, melhorar os sintomas ou prevenir a progressão da doença, além de interromper a transmissão. Além disso, a atuação contra *Wolbachia* endossimbiontes de algumas espécies de filárias com ciclos estendidos de antibióticos, como a doxiciclina, pode ser macrofilaricida.

## FILARIOSE LINFÁTICA

## DEFINIÇÃO

Os três agentes etiológicos da filariose linfática, *W. bancrofti*, *B. malayi* e *B. timori*, são transmitidos aos seres humanos pela picada de um mosquito infectado. Posteriormente, as microfilárias depositadas na ferida da picada migram, através do tecido subcutâneo, para o sistema linfático, onde os vermes adultos se desenvolvem depois de cerca de 4 a 12 meses. Os vermes em espiral residem nos linfonodos e podem se estender para os vasos linfáticos aferentes e para o tecido subcutâneo adjacente. Os linfáticos dos membros inferior e superior e dos órgãos genitais masculinos são mais comumente afetados. Após o acasalamento, as fêmeas, que medem entre 4 e 10 cm de comprimento, isto é, duas vezes o comprimento dos machos, liberam mais de 10.000 microfilárias por dia, que migram para dentro da corrente sanguínea até serem ingeridas por mosquitos. Nas áreas mais endêmicas, as microfilárias estão presentes no sangue periférico apenas à noite, quando as picadas dos mosquitos vetores são mais prováveis. As filárias adultas vivem entre 5 e 8 anos no hospedeiro, embora tenham sido relatadas infecções de várias décadas de duração.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 70 milhões de indivíduos sejam afetados pela filariose linfática em todo o mundo; a maioria dos casos é provocada por *W. bancrofti* e menos de 5 milhões são causados por *B. malayi*. *Brugia timori* é de menor importância, e sua distribuição é restrita ao sudeste da Indonésia. *Wuchereria bancrofti* é amplamente distribuída nos trópicos, particularmente no Sudeste Asiático, no subcontinente indiano, na África, na América do Sul, no Caribe e no Pacífico Sul. Os principais vetores da filariose bancroftiana são mosquitos *Culex* em áreas urbanas e mosquitos anofelinos em áreas rurais da África e espécies de *Aedes* no Pacífico.

Os seres humanos são o único hospedeiro definitivo de *W. bancrofti*. Entretanto, *B. malayi*, pode ser zoonótica, e tanto espécies de macacos quanto felinos servem como hospedeiros reservatórios. A filariose por *Brugia* é encontrada principalmente na Índia, na Malásia e em outras áreas do Sudeste Asiático.

## BIOPATOLOGIA

A patologia das infecções por filárias deve-se principalmente à obstrução da circulação linfática, em consequência do dano induzido pelos vermes adultos, especificamente linfangite inflamatória local com componentes de resposta imune inata e adaptativa, levando à hipertrofia das paredes dos vasos. Essa resposta inflamatória pode ser desencadeada pela liberação de antígenos dos vermes mortos ou moribundos, porém as evidências sugerem que ela também é induzida pelos vermes vivos e antígenos de *Wolbachia*, que são excretados ou secretados no meio circundante. A lesão inflamatória também é exacerbada por infecções bacterianas e fúngicas secundárias.

A resposta inflamatória inicial leva à proliferação endotelial e do tecido conjuntivo e à dilatação dos vasos, o que compromete a função linfática normal e resulta em linfedema, que inicialmente é reversível. Entretanto, a morte dos vermes resulta em uma reação granulomatosa aos antígenos liberados do verme e de *Wolbachia*. A infiltração de células gigantes, bem como plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos, pode provocar obstrução completa do lúmen do vaso linfático. Com o decorrer do tempo, a fibrose progressiva e a obstrução do fluxo linfático resultam em edema irreversível. Embora possam ocorrer recanalização e colateralização dos vasos linfáticos, a função linfática permanece comprometida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da filariose linfática abrangem um amplo espectro, desde infecção assintomática até obstrução linfática crônica grave acompanhada de linfedema e aumento de tamanho do membro ou da parte do corpo afetados (elefantíase). Outros desfechos clínicos comuns incluem linfadenite episódica aguda, ou febre por filária, e eosinofilia pulmonar tropical. Os indivíduos afetados que vivem em regiões endêmicas são, em sua maioria, clinicamente assintomáticos, embora se possa observar a presença de microfilárias no sangue. Apesar de não haver uma resposta inflamatória significativa, na ultrassonografia, pode-se observar dilatação dos linfáticos afetados, o que precede o início da doença clinicamente aparente.

Por motivos desconhecidos, os indivíduos recém-expostos podem desenvolver reações inflamatórias agudas, que podem progredir rapidamente para alterações crônicas ou irreversíveis, em comparação com aqueles nascidos em áreas endêmicas. Os episódios graves de linfadenite, frequentemente com comprometimento genital, podem

levar ao desenvolvimento relativamente rápido de linfedema e elefantíase dentro de 1 ano após a apresentação. Em geral, ocorre rápida resolução dos achados se o indivíduo for imediatamente removido da área endêmica. Em geral, não se detectam microfilárias nesses pacientes.

## Linfadenite aguda

Ocorrem episódios agudos de linfadenite retrógrada, mais comumente em adolescentes de áreas endêmicas, com frequência em resposta a vermes adultos moribundos. O aumento eritematoso e doloroso de um linfonodo afetado, mais comumente inguinal, precede o início da linfangite e é acompanhado de febre e calafrios. Em geral, os episódios duram cerca de 1 semana; com frequência, sofrem recorrência e podem ser incapacitantes. A defervescência é abrupta e está associada à descamação da pele sobrejacente. Nos homens, a linfadenite inguinal pode ser complicada por epididimite e orquite. Os pacientes com febre por filária podem apresentar microfilaremia, porém isso não ocorre com frequência.

## Elefantíase

Episódios repetidos da linfadenite levam, por fim, à dilatação dos vasos linfáticos, resultando em linfedema crônico depois de um período de meses a anos (Figura 335.5). Os membros, as mamas e os órgãos genitais são mais comumente afetados, embora, na infecção por *B. malayi*, habitualmente apenas as partes inferiores das pernas estejam envolvidas. No início, o edema é de natureza depressível, porém o tecido subcutâneo acaba perdendo sua elasticidade, o que resulta em edema lenhoso, com espessamento do tecido subcutâneo e hiperqueratose. A infecção bacteriana ou fúngica secundária contribui de modo significativo para o processo patológico crônico da elefantíase.

Na filariose bancroftiana, a hidrocele constitui uma manifestação comum da filariose crônica em homens e, algumas vezes, pode se tornar maciça e debilitante. O linfedema da vulva é observado com menos frequência nas mulheres. O comprometimento dos linfáticos retroperitoneais pode levar à sua ruptura, produzindo quilúria ou quilocele intermitentes.

## Eosinofilia pulmonar tropical

Ocorre desenvolvimento de eosinofilia pulmonar tropical (ver Capítulo 161) em uma pequena minoria de indivíduos com infecções por filárias. A síndrome é mais comumente observada em homens jovens que vivem no sul da Índia, embora também ocorra no Paquistão, no Sri Lanka, no Sudeste Asiático e no Brasil. Os achados clínicos característicos consistem em tosse paroxística noturna, sibilos e febre baixa, que são acompanhados de perda de peso e eosinofilia. Os níveis de imunoglobulina E (IgE) total e de anticorpos antifilária normalmente estão elevados. As radiografias de tórax podem mostrar infiltrados intersticiais difusos ou opacidades mosqueadas. Sem tratamento, pode-se desenvolver doença pulmonar restritiva crônica.

**FIGURA 335.5 Elefantíase ou linfedema crônico decorrente da infecção por *Wuchereria bancrofti*.** (Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention.)

## DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico definitivo baseia-se no exame microscópico de um esfregaço de sangue corado pelo método de Giemsa para microfilárias. Embora os esfregaços sanguíneos espessos sejam relativamente pouco sensíveis, exceto em casos de alta microfilaremia, as técnicas de concentração ou de filtração podem aumentar o rendimento diagnóstico. As microfilárias características medem 250 a 320 µm de comprimento. A coleta de sangue deve ser programada de acordo com a periodicidade conhecida das microfilárias.

Está disponível um teste de cartão imunocromatográfico rápido para *W. bancrofti* (não há nenhum teste equivalente para infecções por *Brugia*), que tem a vantagem de não exigir a coleta noturna de sangue, visto que detecta o antígeno circulante do verme adulto, e não as microfilárias. Foram desenvolvidos métodos de PCR para detectar os antígenos de filárias no sangue, embora não estejam amplamente disponíveis. A detecção sorológica dos anticorpos antifilária tem valor limitado, em razão da extensa reatividade cruzada antigênica com outros nematódeos. Além disso, os indivíduos com infecção ativa não podem ser distinguidos daqueles previamente infectados, e indivíduos meramente expostos, porém não infectados, também podem ter resultados sorológicos positivos.

A ultrassonografia dos vasos linfáticos do cordão espermático em homens pode ser utilizada para visualizar o "sinal da dança das filárias", que é patognomônico de um ninho de filárias.

Os pacientes com elefantíase podem não apresentar microfilaremia. Por conseguinte, o diagnóstico depende de anamnese e exame físico compatíveis no contexto de uma epidemiologia apropriada, e pode ser confirmado por um teste de antígeno positivo ou, nos homens, por ultrassonografia do escroto sugestiva. Deve ser diferenciada da podoconiose, um linfedema tropical que resulta da exposição a longo prazo dos pés descalços ao solo de barro vermelho derivado de rocha vulcânica, que pode ser uma doença inflamatória mediada por células T.

## TRATAMENTO

O tratamento da filariose linfática difere de acordo com a meta a ser alcançada: o controle da doença ou a cura individual do paciente. Em áreas endêmicas, a administração anual de medicamentos em massa, com uma combinação de fármacos antifilária, pode reduzir a transmissão ao diminuir o número de microfilárias disponíveis no sangue para os mosquitos que picam. Esses programas utilizam diferentes combinações de dois fármacos de DEC em dose única, ivermectina e albendazol, administradas pelo menos uma vez por ano, embora um estudo recente tenha demonstrado uma redução sustentada da microfilaremia por 3 anos após a coadministração de todos os três medicamentos em dose única.[A6] A DEC é administrada com o albendazol, exceto em áreas onde a oncocercose ou a loíase também são endêmicas, visto que, nesses casos, utiliza-se a ivermectina mais albendazol.

Todos os indivíduos com infecção ativa por uma filária parasita linfática, sejam eles sintomáticos ou assintomáticos, devem ser tratados com um medicamento antifilária (ver Tabela 335.2). O tratamento preferencial consiste em DEC (6 mg/kg/dia, durante 12 dias). Nos EUA, a DEC só está disponível no serviço de medicamentos dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html). Em pacientes com altos níveis de microfilárias no sangue, o tratamento pode ser iniciado em uma dose baixa de 50 mg/dia, que é aumentada nos primeiros 3 dias para reduzir os efeitos colaterais do tratamento, como febre, cefaleia, tontura, náuseas, vômitos, exantema, mialgias e artralgias. Normalmente, ocorre resolução desses efeitos colaterais depois de alguns dias de tratamento, e podem-se administrar antipiréticos, anti-histamínicos e, se os sintomas forem graves, corticosteroides.

DEC é tanto microfilaricida quanto parcialmente macrofilaricida. Em indivíduos que não irão retornar para áreas endêmicas, tratamentos repetidos com DEC são frequentemente tentados para eliminar os vermes adultos, em vez de reduzir apenas os níveis de microfilárias no sangue. Normalmente, ciclos de DEC são repetidos a cada 6 a 12 meses. Embora a carga de vermes adultos seja reduzida na maioria dos indivíduos tratados, todos os parasitas são eliminados em menos de um quarto dos casos. Em homens com vermes adultos vivos visíveis nos linfáticos do escroto por ultrassonografia, podem ser realizados exames seriados para monitorar os efeitos do tratamento.

Infelizmente, não é comum que o linfedema causado pela filariose linfática seja reversível por meio de tratamento com DEC, exceto nos estágios muito iniciais. Entretanto, as sequelas crônicas da filariose linfática podem ser limitadas pela prevenção de infecção bacteriana e fúngica secundária por meio de higiene meticulosa e tratamento imediato das infecções suspeitas com antimicrobianos. A elevação do membro, a fisioterapia e o uso de meias elásticas podem diminuir o agravamento do linfedema. Em geral, a cirurgia não está indicada, exceto para os casos de hidrocele.

Curiosamente, o tratamento direcionado contra *Wolbachia* endossimbionte demonstrou se efetivo na eliminação dos vermes adultos de *W. bancrofti* e *Brugia*. A doxiciclina, 100 ou 200 mg/dia, durante 4 a 8 semanas, reduz a fertilidade das fêmeas, com consequente supressão da microfilaremia por até 1 ano, e também diminui o número de vermes adultos vivos. Tendo em vista a duração do tratamento, esses esquemas não são ideais para programas de controle da doença em países endêmicos.

A DEC é altamente efetiva no tratamento da eosinofilia pulmonar tropical. O tratamento com uma dose de 6 mg/kg/dia durante 14 a 21 dias, leva à resolução dos sintomas dentro de 1 semana, embora possa ocorrer recidiva até mesmo depois de um intervalo de anos.

Ver também Capítulo 323.

## PREVENÇÃO

O tratamento em massa anual com doses únicas de dois medicamentos antifilária pode reduzir de maneira significativa a prevalência da infecção em uma comunidade. Em algumas áreas, o sal de cozinha enriquecido com DEC tem sido utilizado para reduzir os níveis de microfilaremia em comunidades afetadas, de modo a interromper a transmissão. O controle de vetores com o uso de mosquiteiros tratados com inseticida e a pulverização interna residual de inseticidas podem ter alguma eficácia.

# ONCOCERCOSE

## DEFINIÇÃO

A oncocercose, ou cegueira do rio, causada pelo nematódeo *O. volvulus*, é transmitida aos seres humanos pelos borrachudos *Simulium*. As microfilárias infectantes desenvolvem-se em machos e fêmeas adultos ao longo de um período de vários meses e vivem por 9 a 14 anos enrolados dentro de nódulos fibrosos subcutâneos (oncocercomas). As fêmeas adultas medem entre 20 e 70 cm de comprimento e permanecem confinadas nos nódulos; os machos têm apenas 3 a 5 cm de comprimento e migram livremente pelos tecidos subcutâneos entre nódulos para inseminar as fêmeas. As fêmeas maduras produzem até 1.500 microfilárias por dia, que deixam o nódulo para migrar, principalmente, através da pele e dos tecidos oculares. As microfilárias vivem dentro do hospedeiro durante 12 a 18 meses.

## EPIDEMIOLOGIA

A oncocercose é endêmica na África Equatorial, com pequenos focos no Iêmen e em uma área na fronteira entre Brasil e Venezuela. Estima-se que cerca de 18 milhões de indivíduos estejam infectados e que 270.000 estejam cegos em razão desse parasita. Mais de 99% dos casos ocorrem na África Subsaariana, e a Nigéria é o país de endemicidade mais alta. Como os borrachudos *Simulium* necessitam de água corrente e bem oxigenada para a deposição dos ovos e a reprodução, os casos concentram-se ao redor de riachos e rios, frequentemente nas áreas mais férteis para agricultura.

A cegueira causada por *O. volvulus* resulta em morbidade significativa, incapacidade a longo prazo e redução da produtividade econômica. Além disso, a oncocercose tem sido associada a uma redução da expectativa de vida em pelo menos 10 anos, em comparação com a de indivíduos não infectados na mesma área, um efeito que parece ser independente da cegueira que se desenvolve.

## BIOPATOLOGIA

As alterações patológicas observadas na oncocercose devem-se, principalmente, a uma reação inflamatória às microfilárias, em maior parte na pele, nos olhos e nos linfonodos. Os vermes adultos contidos nos nódulos são relativamente isolados da resposta imune do hospedeiro. O dano aos tecidos resulta de uma resposta imune celular às microfilárias moribundas, que se torna mais pronunciada à medida que a infecção persiste. O grau de dano tecidual está diretamente relacionado com a intensidade da infecção, bem como com a magnitude da resposta do hospedeiro. A ceratite esclerosante, a principal causa da cegueira, resulta de uma reação inflamatória à morte das microfilárias intraoculares, que é dependente das citocinas das células T auxiliares tipo 2 ($T_H2$). Com o passar do tempo, a neovascularização e a formação de cicatrizes na córnea levam à opacificação da córnea e, por fim, cegueira. Na pele, respostas imunes semelhantes resultam em prurido e angioedema. A inflamação de baixo grau contínua na pele provoca, por fim, a perda da elasticidade e a atrofia. São também observadas alterações inflamatórias crônicas e fibrose nos linfonodos.

À semelhança dos nematódeos responsáveis pela filariose linfática, os vermes adultos de *O. volvulus* contêm bactérias *Wolbachia* endossimbióticas, que são obrigatórias para o desenvolvimento, a sobrevivência e a fertilidade desses vermes. Proteínas pró-inflamatórias de *Wolbachia*, liberadas pelas microfilárias moribundas, podem ser responsáveis por uma parte significativa da imunopatologia associada à oncocercose. Por exemplo, foi demonstrado que os antígenos de *Wolbachia* interagem com o sistema imune inato por meio de um mecanismo mediado pelo receptor *toll-like* 2.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Oncodermatite

A oncocercose manifesta-se comumente na forma de dermatite papular difusa, que é intensamente pruriginosa.[15] Em indivíduos com infecção intensa em áreas endêmicas, o prurido é intratável, levando a arranhadura e escoriação até o ponto de sangramento e até mesmo suicídio. As reações de hipersensibilidade, a escabiose, as picadas de insetos e a dermatite atópica ou de contato devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da dermatite papular aguda observada na oncocercose. A pele das áreas afetadas torna-se edemaciada e espessa, perde sua elasticidade e adquire uma textura de casca de laranja. Pode ocorrer dermatite liquenificada (designada como *sowda*); consiste em erupção intensamente pruriginosa limitada a um membro, habitualmente a perna, com pápulas e placas hiperpigmentadas acompanhadas de edema de todo o membro. Com o passar do tempo, a pele sofre atrofia, e aparecem rugas finas, particularmente sobre as nádegas. O prurido é incomum nessa fase. Podem ocorrer áreas de despigmentação, mais comumente nas canelas, um fenômeno conhecido como pele de leopardo.

### Nódulos subcutâneos

Os oncocercomas subcutâneos que contêm vermes adultos são mais frequentemente palpáveis sobre proeminências ósseas. Na África, os nódulos são mais comumente encontrados nos quadris e nos membros inferiores; na América do Sul, localizam-se habitualmente na cabeça e na parte superior do corpo. Os nódulos medem entre 0,5 e 3 cm de diâmetro e são livremente móveis. Em indivíduos com infecção leve, como expatriados, os nódulos não são habitualmente detectáveis.

### Lesões oculares

O comprometimento ocular inicial caracteriza-se por conjuntivite, lacrimejamento excessivo e fotofobia em resposta às microfilárias moribundas. Nesse momento da evolução da doença, observam-se ceratite pontilhada ou opacidades da córnea em flocos de neve. Durante 20 a 30 anos, o quadro progride para a ceratite esclerosante, neovascularização e opacificação da córnea. A câmara anterior do olho também pode estar acometida, com irite, iridociclite e glaucoma secundário. A doença ocular posterior pode se manifestar como coriorretinite, neurite óptica e atrofia óptica.

### Linfadenopatia

A linfadenopatia é encontrada, com frequência, nas áreas inguinais e femorais na África e na cabeça e no pescoço na América Latina. A doença avançada na região inguinal pode resultar na denominada virilha pendente, com pele atrófica alongada contendo linfonodos indolores e fibróticos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo tem sido tradicionalmente estabelecido pela observação de microfilárias móveis sem bainha, com 200 a 300 µm de comprimento, que são liberadas de cortes superficiais da pele. Para obter um fragmento de pele, um pedaço fino da pele sobre uma proeminência óssea, levantado com uma agulha, é fatiado com uma lâmina de bisturi, ou utiliza-se um instrumento *punch* esclerocorneal para obter um pequeno pedaço de pele. É fundamental evitar a contaminação do sangue, de modo a evitar qualquer confusão com microfilárias transmitidas por sangue nos casos em que pacientes estão coinfectados por outras filárias. Normalmente, são obtidos seis fragmentos, um de cada escápula, crista ilíaca e face lateral de cada panturrilha, que são então incubados com soro fisiológico aquecidos e examinados ao microscópio à procura de microfilárias móveis depois de até 24 minutos de incubação, embora períodos mais longos, de até 24 horas, possam ser necessários. Técnicas mais recentes, que incluem amplificação por PCR do DNA das filárias diretamente dos fragmentos de pele é muito mais sensível do que a visualização direta, porém não está amplamente disponível. Na doença ocular, as microfilárias livres podem ser visíveis ao exame com lâmpada de fenda na câmara anterior ou no humor aquoso.

Podem-se obter amostras de nódulos subcutâneos, ou estes podem ser examinados na ultrassonografia para demonstrar a presença de vermes adultos. Em geral, os testes sorológicos são positivos para anticorpos antifilária, porém não são específicos, em virtude da considerável reatividade cruzada antigênica com outros nematódeos. A eosinofilia é um achado comum, porém inconsistente.

No passado, o teste de Mazzotti era utilizado para o diagnóstico de oncocercose. Nesse teste, uma dose de DEC era administrada a pacientes com suspeita de oncocercose. Na infecção por *O. volvulus*, observa-se uma intensa reação cutânea pruriginosa dentro de algumas horas. Todavia, em pacientes com infecções de alta intensidade, a reação de Mazzotti podia ser grave e, até mesmo, agravar a doença ocular, resultando em perda visual permanente. Em consequência, esse teste não é mais recomendado, embora alguns sugiram a aplicação de uma pequena quantidade de creme contendo DEC à pele para provocar uma reação de Mazzotti localizada.

## TRATAMENTO

A ivermectina ou a moxidectina constituem o tratamento preferencial para a oncocercose (ver Tabela 335.2). A administração de uma dose única de ivermectina (150 µg/kg) ou de moxidectina (8 mg [idade > 12 anos]) é efetiva para melhorar a doença ocular e dermatológica ao destruir as microfilárias e suprimir sua liberação das fêmeas. Como nem a ivermectina nem a moxidectina são ativas contra os vermes adultos, é necessário repetir o tratamento a cada 6 a 12 meses, provavelmente durante pelo menos 10 anos nos indivíduos sem novas exposições. Por motivos desconhecidos, o prurido em expatriados com infecção leve pode exigir um tratamento mais agressivo e frequente nos primeiros 2 anos. Dentro de 24 horas após o tratamento, podem ocorrer febre e prurido em reação à morte das microfilárias ou aos antígenos liberados de *Wolbachia*, particularmente nos pacientes com altos níveis de microfilárias antes do tratamento. Outro agente potencial é a moxidectina (dose única oral de 8 mg), que parece ser tão efetiva ou, até mesmo, mais efetiva do que a ivermectina.[A7]

O uso da ivermectina ou da moxidectina em áreas onde *L. loa* (ver adiante) é coendêmica deve ser feito com cautela, visto que o tratamento pode precipitar reações graves, incluindo encefalopatia em pacientes com altos níveis de microfilaremia por *L. loa*. O LoaScope é um videomicroscópio baseado em telefone celular que, com o uso de um *smartphone* acoplado a um dispositivo óptico simples, fornece um rápido método de contato, favorável ao campo e acurado para a quantificação das microfilárias de *L. loa*. Permitiu uma estratégia de testar e não tratar, para identificar indivíduos com altos níveis sanguíneos de microfilárias de *L. loa* circulantes, que correm risco particular de eventos adversos graves e que devem ser excluídos das estratégias de administração de medicamentos em massa para a eliminação da filariose linfática e oncocercose.[16] A DEC nunca deve ser utilizada no tratamento da oncocercose, em razão da ocorrência frequente de reações graves à morte das microfilárias, que variam desde urticária e angioedema até hipotensão e morte. Embora a suramina (disponível no serviço de medicamentos dos CDC nos EUA) seja ativa contra vermes adultos de *O. volvulus*, ela só é utilizada em raras situações, em virtude de sua toxicidade excessiva. A nodulectomia tem sido bem-sucedida na resolução da infecção em alguns casos.

A doxiciclina, 200 mg/dia, administrada por 4 a 6 semanas, seguida de ivermectina em dose única, produziu depleção dos endossimbiontes *Wolbachia* dos vermes adultos, resultando em efeito macrofilaricida significativo e supressão da embriogênese e produção das microfilárias por até 18 meses nos vermes adultos remanescentes.[A8] Esse esquema é cada vez mais recomendado para pacientes com oncocercose que deixaram uma área endêmica e que não serão novamente expostos.

Ver também Capítulo 323.

## PREVENÇÃO

A administração em massa regular de ivermectina a comunidades afetadas forma o núcleo da estratégia de erradicação global da oncocercose. A implementação desse programa ficou mais fácil com a doação do medicamento pelo fabricante. Além de beneficiar os indivíduos infectados, a administração do medicamento em massa reduz as microfilárias disponíveis para os vetores e, assim, interrompe o ciclo de transmissão. Para os que viajam para áreas endêmicas, o uso de repelentes de insetos pode ser benéfico.

# LOÍASE

## DEFINIÇÃO

A loíase é causada pela infecção pelo nematódeo *L. loa*, também conhecido como verme ocular africano. *Loa loa* são transmitidos por moscas do gênero *Chrysops* durante uma refeição de sangue. Os vermes adultos desenvolvem-se durante um período de 1 a 4 anos e vivem até 17 anos. Migram livremente no tecido subcutâneo, incluindo a subconjuntiva ou a esclera do olho. As fêmeas adultas medem entre 40 e 70 mm de comprimento; os machos são menores, medindo entre 25 e 35 mm. Após o acasalamento, as fêmeas liberam microfilárias no sangue. As microfilárias de *L. loa* exibem periodicidade diurna, que coincide com os hábitos alimentares de *Chrysops*, com pico da microfilaremia em torno do meio-dia.

## EPIDEMIOLOGIA

A loíase é endêmica nas regiões de florestas tropicais da África Central e Ocidental, sendo a maior prevalência observada no Gabão, na República dos Camarões, na República Democrática do Congo, na Nigéria e na República Centro-Africana.[17] A loíase exige um menor período de exposição do que outras infecções por filárias e pode ser observada em viajantes que retornam ou em expatriados que passaram um longo período na África.

## BIOPATOLOGIA

Nem os vermes adultos nem as microfilárias de *L. loa* têm qualquer efeito patológico direto. Em um subgrupo de indivíduos infectados, ocorre uma resposta de hipersensibilidade, denominada *edema de Calabar*, às secreções dos vermes adultos ou das microfilárias liberadas, resultando em angioedema localizado recorrente que, com frequência, precede a migração dos vermes. Esses pacientes apresentam níveis séricos elevados de anticorpos IgE e eosinofilia. Essa reação é mais comumente observada em visitantes do que em residentes nativos de áreas endêmicas. Diferentemente de outras filárias, *L. loa* não contém endossimbiontes de *Wolbachia*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os indivíduos com loíase são, em sua maioria, assintomáticos, apesar da microfilaremia. As manifestações clínicas da infecção são mais comuns em visitantes que permanecem por longo tempo em áreas endêmicas do que em nativos dessas regiões. O edema de Calabar recorrente constitui o achado mais comum nesses indivíduos, que habitualmente não apresentam microfilaremia. Consistem em edemas não eritematosos com 5 a 20 cm de diâmetro, que normalmente ocorrem nas extremidades e na face e têm duração de alguns dias. Com frequência, o início é precedido de prurido e dor. Em certas ocasiões, os vermes adultos podem migrar pela subconjuntiva ou esclera do olho, causando dor intensa e inflamação (Figura 335.6). As complicações raras da infecção incluem nefropatia e encefalite, que habitualmente se desenvolvem em pacientes com altos níveis de microfilárias após

receber tratados com DEC ou ivermectina para infecções por outras filárias. A fibrose endomiocárdica, que resulta da infiltração eosinofílica do miocárdio, foi relatada em associação com a loíase.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende do exame microscópico de um esfregaço de sangue corado pelo método de Giemsa à procura de microfilárias características com bainha. A amostra de sangue deve ser coletada entre 10 horas e 14 horas, em virtude da periodicidade diurna das microfilárias. Como os indivíduos que não são nativos de áreas endêmicas habitualmente não apresentam microfilaremia, o diagnóstico depende de uma história compatível, dos achados clínicos, da eosinofilia periférica e dos níveis elevados de anticorpos antifilária. Algumas vezes, os vermes adultos podem ser cirurgicamente removidos enquanto migram pelo olho ou através dos tecidos subcutâneos. Os edemas de Calabar precisam ser diferenciados dos oncocercomas e de outras causas de angioedema.

## TRATAMENTO

A DEC (8 a 10 mg/kg/dia, durante 21 dias) é ativa contra os vermes adultos e as microfilárias de *L. loa* (ver Tabela 335.2). Em geral, aumenta-se a dose de 50 mg/dia no primeiro dia para a dose completa no quarto dia, de modo a minimizar a probabilidade de complicações associadas ao tratamento, das quais as mais graves consistem em glomerulonefrite e encefalopatia potencialmente fatal. As complicações associadas ao tratamento são mais comuns com níveis elevados de microfilárias pré-tratamento e resultam de reações alérgicas do hospedeiro à morte das microfilárias. Anti-histamínicos e corticosteroides podem ser administrados para reduzir os efeitos colaterais alérgicos. Como alternativa, pode-se utilizar a aférese para remover as microfilárias circulantes antes de iniciar a DEC. O albendazol, que é microfilaricida, mas que carece de atividade contra os vermes adultos, tem sido utilizado para reduzir os níveis das microfilárias antes do tratamento com DEC. Podem ser necessários ciclos repetidos de DEC em cerca da metade dos pacientes antes da resolução completa das manifestações clínicas. A eosinofilia ou os níveis de anticorpos antifilária persistentes ou crescentes 6 meses após o tratamento também devem levar a uma reavaliação para a necessidade de retratamento. Os vermes adultos no olho podem ser cirurgicamente removidos.

A ivermectina é microfilaricida, porém não tem efeito macrofilaricida, e pode provocar encefalopatia tóxica em indivíduos com altos níveis de microfilárias. Em áreas onde a oncocercose é coendêmica, essa infecção deve ser descartada e tratada antes do início da DEC para evitar a toxicidade das microfilárias moribundas de *O. volvulus*.

Ver também Capítulo 323.

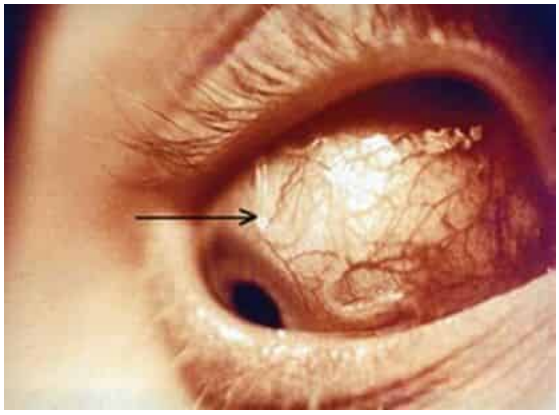

**FIGURA 335.6 Verme adulto de *Loa loa* migrando pelo olho (*seta*).**

## PREVENÇÃO

A quimioprofilaxia semanal com DEC administrada em uma dose de 300 mg é efetiva na prevenção da loíase em residentes de longa duração de áreas endêmicas.

## INFECÇÕES POR FILÁRIAS MENOS COMUNS

### *Mansonella perstans*

A infecção por *M. perstans* ocorre em toda a África Ocidental e Central, no nordeste da América do Sul e em partes do Caribe. As microfilárias são transmitidas por mosquitos-pólvora *Culicoides* e desenvolvem-se em vermes adultos que vivem nas cavidades serosas do corpo, como os espaços pleural, pericárdico e peritoneal, bem como nos tecidos mesentéricos e retroperitoneais. As infecções são, em sua maioria, assintomáticas, porém foram relatados nódulos indolores da conjuntiva, com edema das pálpebras. Além disso, podem ocorrer angioedema transitório e edemas tipo Calabar, febre, cefaleia, artralgias e manifestações neurológicas. As microfilárias não apresentam periodicidade e podem ser observadas em esfregaços sanguíneos corados. A eosinofilia é comum. *Mansonella perstans* abriga endossimbiontes de *Wolbachia*, e o tratamento com doxiciclina, 200 mg/dia durante 6 semanas, demonstrou ser altamente efetivo na supressão da microfilaremia por até 3 anos, sugerindo que o tratamento é macrofilaricida.

### *Mansonella ozzardi*

As infecções por *M. ozzardi* ocorrem nas Américas Central e do Sul e em partes do Caribe, particularmente no Haiti. Os vetores incluem borrachudos *Simulium* e mosquitos-pólvora. Os vermes adultos ficam localizados nas cavidades peritoneal e torácica ou nos linfáticos; as microfilárias circulam no sangue, sem periodicidade. Em geral, a infecção resulta em eosinofilia assintomática, embora possam ocorrer artrite e sintomas alérgicos, como urticária e linfadenopatia, em resposta aos vermes moribundos. Foi relatado que a administração de ivermectina em dose única de 200 µg/kg produz supressão da microfilaremia a longo prazo e melhora dos sintomas. Nem a DEC nem os benzimidazóis são efetivos.

### *Mansonella streptocerca*

*Mansonella streptocerca* é endêmica na zona de florestas tropicais da África Ocidental e Central e é transmitida pela picada de mosquitos-pólvora. À semelhança de *O. volvulus*, os vermes adultos vivem nos tecidos subcutâneos, assim como as microfilárias. Diferentemente da oncocercose, as microfilárias não invadem o olho. A infecção é habitualmente assintomática, embora uma dermatite pruriginosa com despigmentação, semelhante à oncodermatite, possa afetar o tronco e os membros superiores. É comum haver adenopatia axilar ou inguinal associada. As microfilárias apresentam caudas características em forma de gancho e podem ser visualizadas em fragmentos de pele. Em áreas onde a oncocercose é coendêmica, as amostras de pele precisam ser coradas para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus*. A DEC é microfilaricida e macrofilaricida e é administrada na dose de 6 mg/kg/dia, durante 12 dias. A ivermectina é efetiva contra as microfilárias, mas não contra os vermes adultos.

## Infecções por filárias zoonóticas

Uma infecção acidental rara em seres humanos pelo verme do coração do cão, *Dirofilaria immitis*, ocorre em todo o mundo. As microfilárias de *D. immitis*, que são transmitidas por mosquitos, não conseguem alcançar a maturidade nos seres humanos, porém embolizam no pulmão após sua morte no ventrículo direito. A maioria das infecções é assintomática, porém alguns indivíduos apresentam tosse, dor torácica e hemoptise compatíveis com infarto pulmonar. As radiografias de tórax revelam lesões numulares típicas, que podem ser confundidas com carcinoma. Outras filárias de animais, incluindo *Dirofilaria repens* de cães e *Dirofilaria tenuis* de guaxinins, podem infectar os seres humanos e resultar em nódulos subcutâneos, que podem ser migratórios. Em geral, não há eosinofilia nem anticorpos antifilária nas infecções zoonóticas por filárias. A remoção cirúrgica das lesões é tanto diagnóstica quanto curativa.

## Dracunculíase

A dracunculíase é uma doença desfigurante causada pelo nematódeo *Dracunculus medinensis* ou verme-da-guiné. Embora tenha sido previamente encontrada no subcontinente indiano e na América Latina, é atualmente endêmica

em apenas quatro países da África Subsaariana (Sudão do Sul, Chade, Mali e Etiópia), graças aos esforços combinados para sua erradicação. Em 2017, foram identificados menos de 50 casos. A transmissão para os seres humanos ocorre por meio da ingestão de copépodes, minúsculos crustáceos que são hospedeiros intermediários e abrigam as larvas infectantes. As larvas liberadas penetram na parede intestinal e migram até os tecidos subcutâneos, onde se desenvolvem em vermes adultos. Depois de aproximadamente 1 ano, as fêmeas induzem lesões cutâneas vesiculares, habitualmente nos membros inferiores, que finalmente sofrem ulceração. Em contato direto com água doce, a fêmea libera milhares de larvas móveis, que podem então completar o ciclo de transmissão ao infectar copépodes na água. Os vermes adultos medem até 1 metro de comprimento. A febre e sintomas alérgicos, incluindo sibilos e urticária, podem preceder a ruptura das vesículas ou podem ocorrer com a tentativa de extração do verme. A infecção bacteriana secundária das lesões cutâneas é frequente. Embora não seja comumente fatal, a dracunculíase pode resultar em incapacidade significativa.

Tradicionalmente, os vermes que emergem são extraídos ao enrolar lentamente alguns centímetros do parasita em um palito diariamente, tomando o cuidado para não o romper. Pode-se tentar também a remoção cirúrgica, porém ela pode exacerbar os sintomas alérgicos. Não se dispõe de nenhuma quimioterapia efetiva para essa infecção. Os esforços de prevenção têm sido altamente bem-sucedidos na interrupção da transmissão e levaram à erradicação do parasita em muitos países. As estratégicas incluem a filtração da água potável por meio de tecido fino, orientação dos indivíduos infectados para não entrar em contato com água doce, tratamento das fontes de água com larvicidas e abastecimento de água potável segura de poços.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;358:1-10.

A2. Adegnika AA, Zinsou JF, Issifou S, et al. Randomized, controlled, assessor-blind clinical trial to assess the efficacy of single-versus repeated-dose albendazole to treat *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, and hookworm infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2535-2540.

A3. Moser W, Coulibaly JT, Ali SM, et al. Efficacy and safety of tribendimidine, tribendimidine plus ivermectin, tribendimidine plus oxantel, pamoate, and albendazole plus oxantel pamoate against hookworm and concomitant soil-transmitted helminth infection in Tanzania and Côte d'Ivoire: a randomised, controlled, single-blinded, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1162-1171.

A4. Knopp S, Mohammed KA, Speich B, et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against *Trichuris trichiura*: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1420-1428.

A5. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:1-7.

A5b. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1181-1190.

A6. King CL, Suamani J, Sanuku N, et al. A trial of a triple-drug treatment for lymphatic filariasis. *N Engl J Med*. 2018;379:1801-1810.

A7. Opoku NO, Bakajika DK, Kanza EM, et al. Single dose moxidectin versus ivermectin for *Onchocerca volvulus* infection in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:1207-1216.

A8. Abegunde AT, Ahuja RM, Okafor NJ. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD011146.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. *Lancet*. 2018;391:252-265.

2. Lamberton PH, Jourdan PM. Human ascariasis: diagnostics update. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2:189-200.
3. Farrell SH, Coffeng LE, Truscott JE, et al. Investigating the effectiveness of current and modified World Health Organization guidelines for the control of soil-transmitted helminth infections. *Clin Infect Dis*. 2018;66:S253-S259.
4. Ásbjörnsdóttir KH, Means AR, Werkman M, Walson JL. Prospects for elimination of soil-transmitted helminths. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:482-488.
5. Loukas A, Hotez PJ, Diemert D, et al. Hookworm infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-18.
6. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: a neglected tropical disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:135-151.
7. Martinez-Perez A, Roure Diez S, Belhassen-Garcia M, et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-12.
8. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD007745.
9. Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, et al. Strongyloidiasis outside endemic areas: longterm parasitological and clinical follow-up after ivermectin treatment. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1558-1565.
10. Ma G, Holland CV, Wang T, et al. Human toxocariasis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e14-e24.
11. Rostami A, Gamble HR, Dupouy-Camet J, et al. Meat sources of infection for outbreaks of human trichinellosis. *Food Microbiol*. 2017;64:65-71.
12. Wilson NO, Hall RL, Montgomery SP, et al. Trichinellosis surveillance—United States, 2008-2012. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64:1-8.
13. Nunes MC, Guimaraes Junior MH, Diamantino AC, et al. Cardiac manifestations of 6 parasitic diseases. *Heart*. 2017;103:651-658.
14. Barratt J, Chan D, Sandaradura I, et al. *Angiostrongylus cantonensis*: a review of its distribution, molecular biology and clinical significance as a human pathogen. *Parasitology*. 2016;143:1087-1118.
15. Showler AJ, Kubofcik J, Ricciardi A, et al. Differences in the clinical and laboratory features of imported onchocerciasis in endemic individuals and temporary residents. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100:1216-1222.
16. Kamgno J, Pion SD, Chesnais CB, et al. A test-and-not-treat strategy for onchocerciasis in *Loa loa*-endemic areas. *N Engl J Med*. 2017;377:2044-2052.
17. Whittaker C, Walker M, Pion SDS, et al. The population biology and transmission dynamics of *Loa loa*. *Trends Parasitol*. 2018;34:335-350.

**Uma jovem de 21 anos que mora na zona rural da Indonésia está no terceiro trimestre de gravidez e apresenta anemia microcítica grave com hematócrito de apenas 19%. Nega a ocorrência de sangramento vaginal, porém apresenta consistentemente fezes escurecidas, que são positivas quando testadas para sangue oculto. Os exames laboratoriais de sangue também são notáveis pela eosinofilia e pelos baixos níveis séricos de albumina. Qual das seguintes infecções parasitárias tem mais probabilidade de resultar nessa síndrome?**

○ A. Enterobíase.

- B. Amebíase.
- C. Infecção por *Diphyllobothrium latum*.
- D. Infecção por ancilostomídeos.
- E. Estrongiloidíase.

Concluir questão

**Um casal acaba de retornar de sua lua de mel no Caribe com queixa de exantema intensamente pruriginoso nos pés, nas nádegas e nas pernas. No exame, a erupção consiste em múltiplas lesões vermelhas, serpiginosas e elevadas. Passaram a maior parte do tempo relaxando em uma praia particular do *resort* onde ficaram hospedados. Qual é o organismo causador mais provável?**

- A. *Dracunculus medinensis*.
- B. *Ancylostoma duodenale*.
- C. *Ancylostoma braziliense*.
- D. *Strongyloides stercoralis*.
- E. *Enterobius vermicularis*.

Concluir questão

**Um receptor de transplante renal de 60 anos, da zona rural do leste de Kentucky, foi internado com história de 14 dias de febre e diarreia profusa. Seus medicamentos incluem prednisona, ciclosporina, micofenolato de mofetila e lisinopril. O exame laboratorial é notável por uma contagem de leucócitos de 13.000 por μℓ, dos quais 25% são eosinófilos. No hospital, as hemoculturas são repetidamente positivas para *Escherichia coli*. Além de tratar a bacteriemia com terapia antibacteriana, qual dos seguintes medicamentos está indicado para tratar a infecção parasitária predisponente mais provável?**

- A. Pamoato de pirantel.
- B. Ivermectina.
- C. Praziquantel.
- D. Mebendazol.
- E. Metronidazol.

Concluir questão

**Um menino que recentemente emigrou da Guatemala para os EUA com os pais é levado ao serviço de emergência, pois apresentou letargia e dor abdominal intensa, que persistiram por cerca de 2 dias. Ele é incapaz de andar em razão da dor. No exame físico, o paciente está afebril; os sons intestinais estão ausentes, e observa-se uma hipersensibilidade abdominal difusa significativa, que é mais pronunciada no quadrante inferior direito. Os exames radiográficos sugerem obstrução intestinal aguda no íleo. Como essa criança foi infectada pelo organismo causador mais provável?**

- A. Ingerindo água contaminada com cistos.
- B. Ingerindo solo contaminado com ovos embrionados.
- C. Andando descalço fora de casa, possibilitando, assim, a penetração de larvas presentes no solo contaminado na pele.
- D. Nadando em lagos que abrigam caracóis e cercárias.
- E. Ingerindo carne malcozida infectada por cistos.

Concluir questão

**Um menino no Quênia é levado ao médico, pois apresentou episódios de diarreia com raias de sangue, febre e dor na parte inferior do abdome. O exame de um esfregaço das fezes ao microscópio revela numerosos ovos ovais com tampas bipolares. Qual das seguintes complicações poderá ocorrer se a criança não for tratada para o helminto causador?**

- A. Obstrução do duodeno.
- B. Prolapso retal.
- C. Sintomas semelhantes aos da asma.
- D. Meningite por microrganismos gram-negativos.
- E. Anemia megaloblástica grave.

Concluir questão

**Mulher de 40 anos do sul da Índia apresenta linfedema grave no membro inferior direito e na mama esquerda. Já apresenta essa condição há pelo menos uma década, e trata-se de**

**uma doença comum em sua aldeia na zona rural. Ela agora tem dificuldade em ir para o trabalho e está extremamente envergonhada com sua deformidade a ponto de não tentar se aventurar fora de casa, exceto à noite. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Filariose linfática.
- B. Loíase.
- C. Oncocercose.
- D. Dracunculíase.
- E. Podoconiose.

Concluir questão

**Uma estudante de 28 anos, graduada em antropologia física, apresentou edemas incomuns em diferentes partes do corpo nos últimos 2 meses. Os edemas variam de tamanho, de 5 a 15 cm, e geralmente duram 2 a 4 dias antes de desaparecer. São precedidos de dor leve e intenso prurido, que dura algumas horas. A pesquisa de campo realizada para sua dissertação baseia-se em estudos observacionais de gorilas no Gabão. O hemograma completo é notável pela eosinofilia muito acentuada (4.000/µℓ), bem como um achado incomum no esfregaço de sangue periférico (com amostra coletada ao meio-dia) que leva a uma ligação urgente pelo técnico de laboratório. Qual é a explicação mais provável para o fenômeno observado no esfregaço de sangue?**

- A. Microfilária de *Onchocerca volvulus*.
- B. Microfilária de *Wuchereria bancrofti*.
- C. Promastigota de *Trypanosoma brucei gambiense*.
- D. Larva de *Dracunculus medinensis*.
- E. Microfilária de *Loa loa*.

Concluir questão

**Duas semanas após comer carne-seca que preparou de um puma que abateu enquanto caçava, um homem de Oklahoma desenvolve vômitos e diarreia intensos, seguidos, 2 dias depois, de febre de 38,7°C, cefaleia latejante e mialgias. Depois de mais alguns dias de sintomas contínuos, ele procura assistência médica. A contagem de leucócitos na apresentação é de 17.300/µℓ, com 25% de eosinófilos. Qual dos seguintes exames laboratoriais seria mais útil para estabelecer o diagnóstico correto?**

A. Concentração sérica de creatinina.

B. Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

C. Exame de um esfregaço de sangue corado pelo método de Giemsa, utilizando um microscópio óptico.

D. Concentração sérica de creatinoquinase.

E. Biopsia de pele.

Concluir questão

**Um menino de 7 anos que nunca viajou para fora da América do Norte apresenta redução da acuidade visual do olho direito. A leucocoria visível é evidente para os pais que levam a criança ao pediatra, o qual consulta um oftalmologista. A fundoscopia revela uma única lesão da retina. Supondo que a condição ocular desse paciente seja causada por um verme parasita, qual é o meio mais provável pelo qual esse menino ficou infectado?**

A. Foi picado por um borrachudo infectado.

B. Comeu sujeira enquanto brincava em um parque público de Boston.

C. Nadou em um lago contendo caracóis.

D. Andou descalço fora de casa, enquanto visitava a casa de verão da família na zona rural da Virgínia Ocidental.

E. Comeu ceviche durante as férias com a família no México.

Concluir questão

**Uma paciente de 35 anos que recentemente imigrou da República dos Camarões para os EUA apresenta dermatite atrófica crônica e ceratite pontilhada. Os exames laboratoriais revelam uma contagem de eosinófilos no sangue periférico de 3.500/μℓ. São observadas microfilárias nas câmaras anteriores de ambos os olhos ao exame com lâmpada de fenda. Ao considerar o tratamento dessa paciente, qual dos seguintes medicamentos antiparasitários deve ser contraindicado?**

A. Ivermectina.

B. Dietilcabamazina (DEC).

C. Albendazol.

- D. Pamoato de pirantel.
- E. Praziquantel.

Concluir questão

# 336

# TERAPIA ANTIVIRAL (EXCETO PARA HIV)

JOHN H. BEIGEL E SHYAMASUNDARAN KOTTILIL

Embora algumas infecções virais sejam autolimitadas, outras podem causar morbidade e mortalidade significativas. Para muitas dessas infecções, há terapia efetiva. Neste capítulo, serão discutidos os agentes antivirais atualmente disponíveis para o tratamento de infecções causadas por outros vírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nem todos os agentes mencionados estão aprovados em todos os países.

Os fármacos atualmente disponíveis podem ser classificados naqueles que inibem diretamente a replicação viral em nível celular (agentes antivirais), naqueles que modificam a resposta do hospedeiro à infecção (imunomoduladores), e naqueles que inativam diretamente as partículas virais (microbicidas/virucidas). Os agentes antivirais podem ser classificados com base em seu mecanismo de ação. Por exemplo, os análogos de ácidos nucleicos inibem a síntese do DNA ou do RNA por meio de sua competição com os ácidos nucleicos endógenos e bloqueiam a DNA polimerase ou RNA transcriptase virais. Em comparação, os inibidores da protease impedem a replicação viral por meio de sua ligação às enzimas que clivam os precursores das proteínas virais em proteínas ativas.

As estratégias antivirais que não são consideradas neste capítulo incluem medidas de destruição locais, que destroem simultaneamente os tecidos do hospedeiro e os vírus, como a crioterapia, o *laser* e o tratamento de verrugas com podofilina. Embora sejam efetivas, essas medidas só apenas úteis nas infecções mucocutâneas distintas ou localizadas.

## AGENTES ANTIVIRAIS PARA INFECÇÕES PELO VÍRUS DA HEPATITE B

Em geral, a infecção aguda pelo vírus da hepatite B (ver Capítulo 139) não necessita de tratamento antiviral. Os agentes antivirais atualmente aprovados para a hepatite B crônica (ver Capítulo 140) incluem seis análogos de ácidos nucleicos (adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, fumarato de tenofovir desoproxila [TDF] e tenofovir alafenamida [TAF], bem como dois imunomoduladores (interferona peguilada alfa-2b e interferona peguilada alfa-2a [PEG]) (Tabelas 336.1 a 336.3).[1] O tratamento pode ser iniciado com quaisquer medicamentos antivirais aprovados, porém o tenofovir, o TAF, o entecavir e a peginterferona alfa-2a geralmente são os agentes preferidos. O tenofovir ou o entecavir são preferidos em pacientes com cirrose compensada (ver Capítulo 144). A meta do tratamento antiviral é suprimir a replicação do HBV e reduzir a progressão da doença hepática e suas complicações.

**Tabela 336.1** Agentes antivirais para infecções pelo vírus da hepatite.

| INFECÇÃO VIRAL | FÁRMACO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE HABITUAL NO ADULTO |
|---|---|---|---|
| Hepatite B crônica | Fumarato de tenofovir desoproxila | VO | 300 mg/dia |
| | Tenofovir alafenamida | VO | 25 mg/dia |
| | Entecavir | | |
| | Vírus virgens | VO | 0,5 mg/dia; a duração ideal da terapia é desconhecida |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Vírus resistentes à lamivudina | VO | 1 mg/dia; a duração ideal da terapia é desconhecida |
| | Interferona-alfa-2b | SC | 6 MU/m$^2$ (até 10 MU) 3 vezes/semana, durante 16 a 24 semanas |
| | Peginterferona-alfa-2a | SC | 180 µg/semana, durante 48 semanas |
| | Adefovir | VO | 10 mg/dia |
| | Lamivudina | VO | 100 mg/dia |
| | Telbivudina | VO | 600 mg/dia |
| Hepatite C crônica | Ledipasvir/sofosbuvir | VO | 90 mg/400 mg, 1 vez/dia, durante 12 a 24 semanas |
| | Sofosbuvir/velpatasvir | VO | 400 mg/100 mg/dia durante 12 semanas |
| | Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir | VO | 400 mg/100 mg/100 mg/dia durante 12 semanas |
| | Daclatasvir/sofosbuvir | VO | 60 mg/400 mg/dia durante 12 a 24 semanas |
| | Grazoprevir/elbasvir | VO | 100 mg/50 mg/dia durante 12 a 16 semanas |
| | Glecaprevir/pibrentasvir | VO | 300 mg/120 mg/dia durante 8 a 16 semanas |
| | Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir + dasabuvir | VO | 12,5 mg/75 mg/50 mg (2 comprimidos 1 vez/dia) + dasabuvir 250 mg, 2 vezes/dia, durante 12 a 24 semanas (+ RBV para o genótipo 1a) |
| | Daclatasvir/asunaprevir | VO | 60 mg/400 mg/dia durante 24 semanas |
| | Sofosbuvir | VO | 400 mg, 1 vez/dia, durante 12 a 24 semanas |
| | Simeprevir | VO | 150 mg, 1 vez/dia, durante 12 semanas |
| | Peginterferona-alfa-2 | SC | 180 µg/semana, durante 48 semanas |
| | *ou* peginterferona-alfa-2b | SC | 1,5 µg/kg/semana, durante 48 semanas |

| | | |
|---|---|---|
| *mais* ribavirina | VO | 800 a 1.200 mg/dia, dependendo do peso |

**Tabela 336.2** Mecanismos de excreção e limiares de ajuste da dose.

| | PRINCIPAL VIA DE ELIMINAÇÃO | LIMIAR PARA AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL | AJUSTE PARA A INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA | AJUSTE ESPECIAL PARA INDIVÍDUOS IDOSOS |
|---|---|---|---|---|
| Adefovir | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Entecavir | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Lamivudina | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Ledipasvir/sofosbuvir | Renal | CrCl < 30 mℓ/min/1,73 $m^2$ | Sem ajuste | |
| Sofosbuvir/velpatasvir | Renal | CrCl < 30 mℓ/min/1,73 $m^2$ | Sem ajuste | |
| Voxilaprevir | Hepática | CrCl < 30 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir | Renal | Sem ajuste | Contraindicado | |
| Ribavirina | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Peginterferona alfa-2a | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Elevação progressiva da alanina transaminase | > 60 anos, considera uma redução |
| Telbivudina | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Sofosbuvir | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Simeprevir | Hepática | Sem ajuste | Sem ajuste | |
| Boceprevir | Hepática | Sem ajuste | Sem ajuste | |
| Daclatasvir | Hepática | Sem ajuste | Sem ajuste | |
| Asunaprevir | Hepática | Sem ajuste | Contraindicado | |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Hepática | Sem ajuste | Contraindicado | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Grazoprevir/elbasvir | Hepática | Sem ajuste | Contraindicado |

**Tabela 336.3** Efeitos adversos significativos (advertência em tarja preta da FDA).

| FÁRMACO | SINOPSE DOS ALERTAS DE BULA |
|---|---|
| Adefovir | Podem ocorrer exacerbações agudas graves da hepatite B com a cessação do tratamento<br>Pode ocorrer nefrotoxicidade em pacientes com risco de disfunção renal<br>Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose |
| Entecavir | Podem ocorrer exacerbações agudas graves da hepatite B com a cessação do tratamento<br>Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose |
| Gazoprevir/elbasvir | Reativação do vírus da hepatite B em pacientes com HCV e HBV |
| Interferona-alfa | Pode causar ou agravar distúrbios neuropsiquiátricos, autoimunes, isquêmicos e infecciosos |
| Lamivudina | Podem ocorrer exacerbações agudas graves da hepatite B com a cessação do tratamento<br>Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose |
| Ledipasvir/sofosbuvir | Reativação do vírus da hepatite B em pacientes com HCV e HBV |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mais dasabuvir | Insuficiência hepática em pacientes com cirrose hepática descompensada |
| Voxilaprevir | Insuficiência hepática em pacientes com cirrose hepática descompensada |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Insuficiência hepática em pacientes com cirrose hepática descompensada |
| Ribavirina | A monoterapia não é efetiva<br>Anemia hemolítica<br>Teratogênica e embriocida |
| Sofosbuvir | Bradicardia potencialmente fatal quando administrado com amiodarona<br>Insuficiência hepática em pacientes com cirrose hepática descompensada |
| Telbivudina | Podem ocorrer exacerbações agudas graves da hepatite B com a cessação do tratamento<br>Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose |
| Tenofovir mais TAF | Podem ocorrer exacerbações agudas graves da hepatite B com a cessação do tratamento |

Os pacientes com hepatite B crônica (antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg] positivo por > 6 meses, DNA do HBV sérico detectável > 20.000 UI/mℓ e nível de alanina aminotransferase [ALT] de mais de duas vezes o valor normal) devem ser avaliados para tratamento. Os pacientes com hepatite B clinicamente descompensada (p. ex., com icterícia ou outros sinais) precisam, em geral, de tratamento antiviral. A terapia na hepatite B e na hepatite B crônica com antígeno (HBeAg)-positivo deve ser continuada até que o paciente obtenha uma soroconversão de HBeAg e o DNA do HBV sérico seja indetectável, seguida de pelo menos 6 meses de tratamento adicional após o aparecimento de anti-HBe. A terapia na hepatite B crônica HBeAg-negativa deve continuar durante pelo menos 1 ano. Os pacientes com cirrose descompensada ou hepatite B recorrente após transplante de fígado devem receber tratamento durante toda a vida.

## Fumarato de tenofovir desoproxila

O tenofovir, um análogo nucleotídico do monofosfato de adenosina, foi aprovado pela primeira vez para o tratamento da infecção pelo HIV. O TDF é um profármaco éster do tenofovir, com uma biodisponibilidade efetiva de tenofovir de 25%. Sua administração após uma refeição com alto teor de gordura aumenta a biodisponibilidade oral.

### Usos clínicos

O tenofovir está aprovado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos com evidências de replicação viral ativa e elevações persistentes dos níveis séricos de aminotransferases ou doença histologicamente ativa. O tratamento com tenofovir é mais efetivo do que o adefovir ou o entecavir na produção de uma melhora histológica e supressão viral em pacientes com hepatite B crônica negativa para HBeAg ou positiva para HBeAg.[A1] O tenofovir também demonstrou ter eficácia em pacientes com HBV resistente à lamivudina.

### Toxicidade

O tenofovir é geralmente seguro e bem tolerado por um período de até 5 anos. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em náuseas, diarreia, vômitos e anorexia. Foi relatada a ocorrência de acidose láctica com esteatose hepática, principalmente quando o fármaco é utilizado em combinação com outros análogos de nucleosídios. Foram relatadas exacerbações agudas de hepatite B após a interrupção do tenofovir em pacientes coinfectados pelo HIV e HBV.

### Resistência aos antivirais

Ocorrem mutações na polimerase do HBV que conferem sensibilidade reduzida ao tenofovir durante o uso prolongado do medicamento (> 12 meses). Estudos *in vitro* mostraram que as mutações do HBV resistentes ao adefovir estão associadas a uma redução de três a cinco vezes na resposta ao tenofovir, embora as implicações clínicas não sejam conhecidas.

## Tenofovir alafenamida

O TAF, um novo profármaco do tenofovir, é um sucessor do TDF. O TAF é convertido intracelularmente em tenofovir. Seu metabólito difosfato ativo é direcionado especificamente para a DNA polimerase RNA dependente do HBV ou do HIV. O TAF está, até mesmo, aprovado para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B. O TAF acumula-se no tecido linfático e no fígado e penetra nas células de maneira mais eficiente do que o TDF. Por essas razões, o TAF pode ser administrado em uma dose mais baixa, resultando, assim, em níveis plasmáticos mais baixos de tenofovir e em risco bem menor de toxicidade renal ou alterações da densidade óssea.

### Usos clínicos

Nos ensaios clínicos realizados, o TAF não foi inferior ao TDF na obtenção de níveis de DNA do HBV abaixo de 29 UI/mℓ.[A2] Os pacientes tratados com TAF apresentaram reduções significativamente menores da densidade mineral óssea no quadril e na coluna vertebral em indivíduos tanto HBeAg-positivos quanto HBeAg-negativos, e os pacientes HBeAg-positivos também tiveram um aumento médio menor nos níveis séricos de creatinina.

Pacientes tratados com TDF durante 96 semanas, que em seguida passaram para o TAF, apresentaram melhora da função renal e da densidade mineral óssea 24 semanas após a mudança do medicamento.

### Toxicidade

Quando comparado com o TDF, o TAF demonstrou ter menos efeitos adversos na função renal (glomerular e tubular) e na densidade mineral óssea (coluna vertebral, quadril).

### Resistência aos antivirais

O TAF está associado ao surgimento reduzido ou insignificante de resistência (ao tenofovir). As observações clínicas mostram uma incidência muito baixa de resistência genotípica ao TFV em pacientes virgens de tratamento tratados com TAF ou TDF. Em pacientes tratados com elvitegravir, cobicistate e entricitabina combinados com TAF ou TDF, o desenvolvimento de resistência ao fármaco não ultrapassou 1% no HIV e no HBV.

## Entecavir

O entecavir, que é um análogo de nucleosídio desoxiguanosina com atividade antiviral específica contra os hepadnavírus, é mais potente do que a lamivudina e conserva alguma atividade contra variantes de HBV resistentes à lamivudina. É bem absorvido após administração oral, e sua meia-vida prolongada (128 a 149 horas) possibilita sua administração 1 vez/dia.

### Usos clínicos

O entecavir está aprovado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos com evidências de replicação viral ativa e elevações persistentes dos níveis séricos de aminotransferases ou de doença histologicamente ativa. Em comparação com a lamivudina ou a telbivudina, o entecavir é mais eficaz na redução dos níveis de DNA do HBV e na normalização das aminotransferases séricas, bem como na melhora das anormalidades histológicas. À semelhança do tenofovir, o entecavir pode ser utilizado nas infecções por HBV resistente à lamivudina, porém são necessárias doses mais altas e períodos mais prolongados de tratamento.

### Toxicidade

Os efeitos adversos relatados durante o tratamento com entecavir consistem em cefaleia, fadiga, tontura, náuseas, dor abdominal, rinite, febre, diarreia, tosse e mialgia. Foi relatada a ocorrência de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose. Foram observadas exacerbações graves de hepatite B após a interrupção da terapia.

### Resistência aos antivirais

Pode ocorrer avanço virológico em até 4% dos pacientes; entretanto, ele habitualmente não é indicativo de vírus resistentes. A verdadeira resistência ao entecavir, que é causada por mutações específicas na polimerase do HBV, é incomum (1,2% depois de 5 anos de tratamento). Estudos *in vitro* mostraram que as mutações de resistência ao entecavir são suscetíveis ao adefovir e tenofovir, porém dispõe-se de muito poucos dados clínicos de suporte.

## Interferonas

As interferonas são citocinas glicoproteicas com um complexo conjunto de propriedades antivirais, imunomoduladoras e antineoplásicas. As interferonas são atualmente classificadas como α, β ou γ. As fontes naturais dessas classes são, em geral, os leucócitos, os fibroblastos e os linfócitos; entretanto, podem ser agora produzidas pela tecnologia do DNA recombinante. Embora o mecanismo de ação completo da interferona ainda não esteja definido, as interferonas geralmente induzem a síntese de novo RNA celular e proteínas, que medeiam efeitos antivirais por meio de vários mecanismos diferentes.

Em geral, as interferonas precisam ser administradas diariamente ou várias vezes por semana. Entretanto, a combinação da interferona com polietilenoglicol para formar peginterferona prolonga de modo significativo a absorção e proporciona níveis plasmáticos mais elevados e mais sustentados, que possibilitam sua administração 1 vez/semana.

### Usos clínicos

Na hepatite B ativa crônica, o tratamento com interferona-alfa leva à perda do DNA do HBV e à melhora bioquímica e histológica em cerca de 25 a 40% dos pacientes. A administração de PEG-interferona-alfa-2a ou PEG-interferona-alfa-2b durante 48 semanas converte cerca de 30% dos casos no estado soronegativo depois de 6 meses de tratamento. Não se sabe se a terapia combinada com interferonas e agentes antivirais confere um benefício adicional, em comparação com a monoterapia no tratamento de hepatite B crônica.

## Adefovir

O adefovir, um análogo acíclico do monofosfato de adenosina, é administrado por via oral como profármaco, o adefovir dipivoxila, que sofre rápida conversão enzimática em adefovir no epitélio intestinal.

### Usos clínicos

Na hepatite B crônica, a administração prolongada de adefovir mostra-se efetiva na melhora das anormalidades histológicas do fígado, diminuindo os níveis de DNA do HBV e normalizando os marcadores bioquímicos (ALT) em pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positiva e HBeAg-negativa. O adefovir é um agente antiviral ligeiramente mais fraco e, portanto, não é considerado como terapia de primeira linha, porém é útil para os vírus resistentes (mostra-se efetivo contra a hepatite B crônica resistente à lamivudina) e para a coinfecção pelo HIV/HBV (ver adiante).

### Toxicidade

A nefrotoxicidade constitui o principal efeito adverso, que se manifesta por elevação dos níveis séricos de creatinina e, algumas vezes, hipofosfatemia, ambas as quais são habitualmente reversíveis com a interrupção do fármaco. Os efeitos colaterais comuns incluem astenia, cefaleia, náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, foram observadas exacerbações graves da hepatite B após a cessação do tratamento.

### Resistência aos antivirais

A resistência ao adefovir em consequência de mutações pontuais na polimerase do HBV desenvolve-se em cerca de 6% dos pacientes depois de 3 anos de tratamento. Em geral, a lamivudina mantém sua atividade contra variantes resistentes ao adefovir.

## Lamivudina

A lamivudina é um análogo do nucleosídio desoxicitidina, que é ativa contra retrovírus e hepadnavírus. O trifosfato inibe a polimerase do HBV, e sua incorporação no DNA viral resulta em término da cadeia de DNA.

### Usos clínicos

A lamivudina suprime a replicação do vírus da hepatite B, melhora as anormalidades histológicas do fígado, diminui a progressão da fibrose e reduz o risco de complicações tardias. A monoterapia com lamivudina parece ser inferior aos agentes antivirais mais recentes, bem como à monoterapia com interferona, para o controle sustentado da replicação do HBV. A terapia combinada com lamivudina e interferona demonstrou ter benefício inconsistente em comparação com qualquer um dos fármacos isoladamente. A dose para o HBV é menor que a do HIV.

### Toxicidade

O efeitos adversos da lamivudina consistem em diarreia, cefaleia e elevação das enzimas hepáticas. Ocorreram graves exacerbações após tratamento da hepatite B, incluindo casos fatais após a interrupção da lamivudina, particularmente em pacientes coinfectados pelo HBV e HIV.

### Resistência aos antivirais

A resistência à lamivudina causada por mutações na polimerase do HBV é comum durante o tratamento prolongado da hepatite B e surge em cerca de 20% dos pacientes tratados anualmente. A resistência está associada a aumento da replicação viral e elevação das aminotransferases.

### Telbivudina

A telbivudina é um análogo sintético do nucleosídio timidina com atividade contra o HBV, incluindo algumas variantes resistentes à lamivudina. A forma trifosfato inibe competitivamente a DNA polimerase (transcriptase reversa) do HBV.

#### Usos clínicos

Em ensaios clínicos comparativos com lamivudina ou adefovir, a telbivudina demonstrou uma maior resposta virológica na semana 52 (60% *versus* 40% dos indivíduos apresentaram DNA do HBV negativo pela análise com reação em cadeia da polimerase). O desenvolvimento de resistência à telbivudina é de até 5% depois de 1 ano e de 25% depois de 2 anos. Os vírus resistentes à telbivudina exibem resistência cruzada à lamivudina. Em virtude do acentuado desenvolvimento de resistência e resistência cruzada, a telbivudina não é considerada como tratamento de primeira linha para a hepatite B.

#### Toxicidade

Os efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, náuseas e vômitos. Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite B em pacientes que interromperam a terapia anti-HBV. A miopatia, que se manifesta por dores ou fraqueza musculares com níveis séricos elevados de creatinoquinase, raramente é relatada.

#### Considerações especiais: coinfecção pelo HIV/HBV

A lamivudina, o entecavir, o tenofovir e o TAF apresentam atividade contra o HIV e o HBV. A monoterapia com esses agentes no tratamento do HBV não deve ser utilizada em pacientes coinfectados pelo HIV, em virtude do desenvolvimento de resistência do HIV. A entricitabina só está aprovada para o tratamento do HIV, mas também é fracamente ativa contra o HBV. A interrupção dessa medicação, à semelhança da interrupção do tenofovir ou da lamivudina, pode causar exacerbações agudas e, por vezes, fulminantes da hepatite B em pacientes coinfectados pelo HIV/HBV.

Quando o tratamento concomitante do HBV e do HIV é justificado, deve-se considerar o uso de tenofovir mais entricitabina, tenofovir mais lamivudina ou TAF mais entricitabina como suporte nucleosídico de um esquema antirretroviral totalmente supressor.[2] Se não for possível utilizar o tenofovir ou o TAF, o entecavir constitui um fármaco alternativo como parte de um esquema antirretroviral. Em pacientes coinfectados que precisam de tratamento para o HBV, mas não para o HIV, ou que já estão bem controlados com terapia viral anti-HIV, mas que agora necessitam de tratamento da hepatite B, deve-se considerar a monoterapia com peginterferona alfa-2a. Se houver necessidade de modificar o esquema antirretroviral, em razão da falha virológica do HIV, e o HBV estiver adequadamente suprimido, os agentes antivirais ativos contra o HBV deverão ser continuados para o tratamento do HBV.

## AGENTES ANTIVIRAIS PARA INFECÇÕES PELO VÍRUS DA HEPATITE C

O tratamento da hepatite C *aguda* continua sintomático, e, em geral, a terapia antiviral não está indicada. Entretanto, na hepatite C *crônica* (ver Capítulo 140), o tratamento tem por objetivo alcançar uma resposta virológica sustentada (ausência de RNA do vírus da hepatite C [HCV] durante pelo menos 12 semanas após a conclusão do tratamento), de modo a prevenir a morbidade e a mortalidade associadas à doença hepática e às complicações a longo prazo, como carcinoma hepatocelular, insuficiência hepática, transplante e morte. O tratamento demonstrou diminuir a inflamação e a cirrose hepática, além de reduzir o risco de carcinoma hepatocelular.

Os esquemas sem interferona são preferidos aos esquemas à base de interferona (ver Tabela 140.5 no Capítulo 140 e Tabelas 336.1 a 336.3).[3] O ledipasvir/sofosbuvir, o sofosbuvir com simeprevir ou o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com dasabuvir são esquemas preferidos para o genótipo 1 do HCV.[A3] O

sofosbuvir e a ribavirina baseada no peso são preferidos para os genótipos 2 e 3 do HCV. O ledipasvir/sofosbuvir e o sofosbuvir com simeprevir são esquemas preferidos para o genótipo 4 do HCV. O sofosbuvir/velpatasvir e o ledipasvir/sofosbuvir são considerados esquemas primários para o HCV dos genótipos 5 ou 6.

Os esquemas à base de interferona são agora reservados geralmente para pacientes que não têm acesso aos esquemas sem interferona. Sofosbuvir em combinação com ribavirina e interferona peguilada têm boa eficácia para todos os genótipos. Simeprevir com ribavirina e interferona peguilada podem ser utilizados como esquemas alternativos para os genótipos 1 e 4. Para o retratamento após o insucesso do esquema inicial, geralmente é necessária uma consulta com especialista.

## Ledipasvir/sofosbuvir

O ledipasvir é um inibidor da NS5A do HCV. O sofosbuvir é um profármaco nucleotídio que, quando trifosforilado, inibe a NS5B do HCV, uma RNA-polimerase dependente de RNA. Tanto a NS5A quanto a NS5B são importantes na replicação viral do HCV. O ledipasvir/sofosbuvir está disponível como combinação na forma de comprimido oral de dose fixa, 1 vez/dia.

### Usos clínicos

A combinação ledipasvir/sofosbuvir está atualmente aprovada para o tratamento da infecção crônica pelo HCV dos genótipos 1, 4, 5 e 6 sem cirrose e dos genótipos 1 e 4 com cirrose descompensada. Em pacientes virgens de tratamento, com ou sem cirrose, o tratamento deve continuar por 12 semanas. Esse esquema tem sido associado a uma resposta virológica sustentada de 99% em 12 semanas, e pode-se reduzir a duração do tratamento para até 8 semanas, sem mudança significativa de sua eficácia.[A4] Em pacientes com tratamentos prévios, recomenda-se um tratamento de 12 semanas para aqueles sem cirrose e de 24 semanas para aqueles com cirrose; a resposta virológica sustentada também é de 94 a 99%.[A5] A combinação ledipasvir/sofosbuvir também foi recomendada no tratamento da infecção crônica pelo HCV de genótipo 4.

### Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns consistem em cefaleia e fadiga. Podem ocorrer interações medicamentosas significativas com determinadas medicações, como rifampicina ou hipérico.

### Resistência

A resistência ao componente individual do fármaco pode ocorrer, porém é rara. O ledipasvir é ativo contra vírus resistentes ao sofosbuvir, e este último mantém sua atividade contra vírus resistentes ao ledipasvir, de modo que a importância clínica das mutações de resistência não é conhecida.

## Sofosbuvir/velpatasvir

O velpatasvir é um potente inibidor pangenotípico da NS5A do HCV, que está aprovado para o tratamento de pacientes com hepatite C em combinação com sofosbuvir, um inibidor da NS5B. A combinação sofosbuvir/velpatasvir está disponível em comprimido de dose fixa.

### Usos clínicos

A combinação sofosbuvir/velpatasvir está atualmente aprovada para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica com infecção crônica pelo HCV dos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com qualquer grau de lesão hepática, incluindo cirrose descompensada. Recomenda-se o acréscimo de ribavirina no tratamento de pacientes com cirrose descompensada. A duração do tratamento é de 12 semanas e está associada a uma resposta virológica sustentada em mais de 99% dos pacientes.[A6]

### Toxicidade

As reações adversas mais comuns associadas ao tratamento com sofosbuvir/velpatasvir de 12 semanas de duração consistem em fadiga e cefaleia. Pode ocorrer bradicardia significativa com o uso concomitante de

sofosbuvir/velpatasvir e amiodarona, o que está contraindicado.

### Resistência aos antivirais

Os mutantes NS5A preexistentes não parecem influenciar o resultado do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir. Variantes de resistência de NS5A, que conferem resistência *in vitro* ao velpatasvir, foram isoladas do sangue de alguns pacientes que sofreram recidiva. A importância desses mutantes não está totalmente elucidada.

## Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

O velpatasvir é um poderoso inibidor pangenotípico de NS5A do HCV, que é utilizado no tratamento de pacientes com hepatite C em combinação com o sofosbuvir, um inibidor de NS5B. O voxilaprevir é um inibidor de segunda geração da serina protease do HCV. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou uma combinação de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir em comprimido de dose fixa única para o tratamento de pacientes com HCV que anteriormente foram tratados com outros agentes antivirais de ação direta.

### Usos clínicos

A combinação sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir está atualmente aprovada no tratamento de pacientes adultos com infecção crônica pelo HCV dos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com qualquer grau de lesão hepática, sem cirrose ou cirrose compensada, que foram anteriormente tratados com um esquema de agentes antivirais de ação direta contra o HCV. A duração do tratamento é de 12 semanas e está associada a uma resposta virológica sustentada em mais de 99% dos pacientes.[A7]

### Toxicidade

As reações adversas mais comuns associadas a 12 semanas de tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir consistem em fadiga, cefaleia, náuseas e diarreia. Pode ocorrer bradicardia significativa com o uso concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e amiodarona, o que está contraindicado.

### Resistência aos antivirais

Os mutantes de NS5A ou NS3 preexistentes não parecem influenciar o resultado do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. As variantes de resistência NS5A que conferem resistência *in vitro* ao velpatasvir têm sido isoladas do sangue de pacientes que sofrem de recidiva. A importância desses mutantes não está totalmente elucidada.

## Glecaprevir/pibrentasvir

Uma combinação de dose fixa de glecaprevir, um inibidor da NS3/4A protease, e de pibrentasvir, um inibidor da NS5A, está aprovada para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HCV dos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sem cirrose e com cirrose compensada (Child-Pugh A). A combinação está disponível em pílula única.

### Usos clínicos

A combinação glecaprevir/pibrentasvir está atualmente aprovada para o tratamento de pacientes adultos com infecção crônica pelo HCV dos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com todos os graus de lesão hepática, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A). A duração do tratamento é de 8 semanas para pacientes sem cirrose e de 12 semanas para aqueles com cirrose, o que está associado a uma resposta virológica sustentada em mais de 99% dos pacientes.[A8] A pílula de glecaprevir/pibrentasvir também está indicada para o tratamento de pacientes adultos com infecção pelo HCV de genótipo 1, que anteriormente foram tratados com um esquema contendo um inibidor de NS5A do HCV ou um inibidor da NS3/4A protease, mas não para os que falharam a ambos. Em pacientes com genótipo 1 anteriormente tratados, que não responderam a um esquema de HCV prévio contendo um inibidor de NS5A (mas não NS3), recomenda-se um tratamento de 16 semanas. Para pacientes com genótipo 1 anteriormente tratados, que não responderam a um esquema de HCV prévio contendo um inibidor de NS3 (mas não NS5A), recomenda-se um tratamento de 12 semanas para pacientes com HCV de genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 que não

responderam a esquemas prévios de HCV que não incluíram um inibidor de NS3 ou de NS5A, recomenda-se um tratamento de 8 semanas (pacientes sem cirrose) ou de 12 semanas (com cirrose). Em pacientes com HCV de genótipo 3 que não responderam a esquemas anteriores que não incluíram um inibidor de NS3 ou NS5a, recomenda-se um tratamento de 16 semanas. A combinação glecaprevir/pibrentasvir é o único esquema sem interferona que demonstrou ser efetivo em pacientes com doença renal crônica em estágio 4 ou 5 e com todos os genótipos do HCV.[A9]

### Toxicidade

As reações adversas mais comuns associadas a um tratamento de 12 semanas com glecaprevir/pibrentasvir consistem em fadiga e cefaleia em cerca de 10% de todos os pacientes.

### Resistência aos antivirais

Os mutantes NS5A ou NS3 preexistentes não parecem influenciar o resultado do tratamento com glecaprevir/pibrentasvir. Variantes de resistência NS5A e NS3, que conferem resistência *in vitro* a ambos os fármacos, têm sido isoladas do sangue de alguns pacientes que sofrem recidiva. A importância desses mutantes não está totalmente elucidada.

## Daclatasvir

O daclatasvir é um inibidor da NS5A, que pode ser utilizado em combinação com sofosbuvir ou asunaprevir no tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C.

### Usos clínicos

O daclatasvir está aprovado pela FDA para o tratamento de pacientes adultos com infecção pelo HCV de genótipos 1 ou 3 em combinação com sofosbuvir. A duração do tratamento é de 12 semanas. O tratamento está aprovado para pacientes com ou sem cirrose, porém a taxa de resposta é reduzida naqueles com cirrose. O daclatasvir é metabolizado por meio de CYP3A, de modo que a dose precisa ser reduzida na presença de inibidores fortes de CYP3 e aumentada com indutores de CYP3A.

### Toxicidade

As reações adversas mais comuns associadas ao tratamento com sofosbuvir/daclatasvir de 12 semanas consistem em cefaleia, fadiga e náuseas. Podem ocorrer bradicardia significativa com o uso concomitante de sofosbuvir e amiodarona, o que está contraindicado.

### Resistência aos antivirais

Os mutantes NS5A preexistentes não parecem influenciar o resultado do tratamento com sofosbuvir/daclatasvir. Variantes de resistência de NS5A, que conferem resistência *in vitro* ao daclatasvir, têm sido isoladas do sangue de alguns pacientes que sofrem recidiva, porém a importância desses mutantes não está totalmente elucidada.

## Daclatasvir/asunaprevir

O asunaprevir é um inibidor de NS3 (serinoprotease) do HCV, enquanto o daclatasvir é um potente inibidor de NS5A. A combinação está aprovada para o tratamento de pacientes com hepatite C na Europa e no Japão.

### Usos clínicos

A combinação está aprovada para o tratamento de adultos que apresentam infecção pelo vírus da hepatite C de genótipo 1 com cirrose compensada, que não são elegíveis ou que não toleram a terapia à base de interferona e que não responderam à terapia à base de interferona. A combinação resultou em altas taxas de resposta em pacientes com genótipos 1a e 1b quando tratados durante 24 semanas.[A10]

### Toxicidade

Os eventos adversos mais comuns consistem em nasofaringite, cefaleias e fadiga.

### Resistência aos antivirais

Polimorfismos de NS5A e NS3 preexistentes podem levar a uma redução das taxas de resposta à combinação de daclatasvir/asunaprevir, de modo que esses pacientes são tratados por um período prolongado de tempo (24 semanas).

## Grazoprevir/elbasvir

O grazoprevir é um inibidor de segunda geração de NS3/4A (serinoprotease) do HCV, enquanto o elbasvir é um potente inibidor de NS5A. A combinação está disponível em comprimido único de dose fixa e foi aprovada para o tratamento de pacientes com hepatite C.

### Usos clínicos

A combinação grazoprevir/elbasvir está indicada com ou sem ribavirina no tratamento da infecção crônica por HCV dos genótipos 1 ou 4 em adultos. Em pacientes com genótipo 1a, indica-se a realização de um teste dos polimorfismos associados à resistência de NS5A antes de indicar o tratamento. Para pacientes adultos virgens de tratamento com hepatite C de genótipo 1a (sem polimorfismos), genótipo 1b e genótipo 4, recomenda-se uma duração total de 12 semanas. Para pacientes com hepatite por genótipo 1 que anteriormente receberam tratamento, recomenda-se o acréscimo de ribavirina, com tratamento de 12 semanas. Em pacientes com genótipo 1 e polimorfismos de NS5A, recomenda-se o acréscimo de ribavirina, com duração total de 16 semanas. Uma importante vantagem dessa combinação em relação àquela baseada no uso de sofosbuvir é sua administração a pacientes com comprometimento renal significativo, incluindo pacientes submetidos a hemodiálise,[A11] visto que ambos os fármacos são metabolizados pelo fígado. Por outro lado, essa combinação está contraindicada para pacientes com doença hepática descompensada. A combinação grazoprevir/elbasvir pode ser utilizada em pacientes com doença renal crônica em estágio 4 ou 5 e HCV dos genótipos 1 ou 4.

### Toxicidade

As reações adversas mais comuns associadas ao tratamento com grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas consistem em cefaleias, fadiga, náuseas e diarreia. O uso concomitante de ribavirina também está associado ao desenvolvimento de anemia.

### Resistência aos antivirais

A presença de cinco polimorfismos preexistentes associados à resistência de NS5A (M28A/G/T, Q30 H/K/R/Y, L31F/M/V, H58D, Y93H/N/S) no HCV de genótipo 1a está associada a uma taxa de resposta mais baixa quando os pacientes são tratados com grazoprevir/elbasvir isoladamente; entretanto, são obtidas taxas elevadas de resposta quando se acrescenta a ribavirina e a duração total do tratamento é ampliada para 16 semanas. Por conseguinte, recomenda-se o teste de polimorfismo associado à resistência em pacientes com HCV de genótipo 1a.

## Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mais dasabuvir

O ombitasvir é um inibidor da NS5A do HCV, enquanto o paritaprevir é um inibidor da NS3/4A protease do de HCV. O ritonavir não tem nenhuma atividade contra o HCV, porém é um inibidor da CYP3A hepática e é acrescentado para aumentar os níveis de paritaprevir. Esses três fármacos são coformulados em um comprimido, que é fornecido com dasabuvir, um inibidor da NS5B polimerase do HCV.

### Usos clínicos

A combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mais dasabuvir está atualmente aprovada para o tratamento da infecção crônica pelo HCV de genótipo 1. Em pacientes sem cirrose, o tratamento durante 12 semanas tem sido associado a uma resposta virológica sustentada de 97 a 99%. No caso do genótipo 1a, o acréscimo de ribavirina pode diminuir a falha virológica.[A12]

### Toxicidade

As numerosas interações medicamentosas que ocorrem em razão da inibição da CYP3A pelo ritonavir devem ser rigorosamente avaliadas antes de iniciar a terapia. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas e diarreia, bem como exantema, cefaleia e fadiga.

### Resistência

Foram observadas mutações que surgem com o tratamento em pacientes com falha virológica, embora o significado clínico disso não seja conhecido.

## Sofosbuvir

### Usos clínicos

O sofosbuvir está atualmente aprovado como componente de um esquema de tratamento antiviral combinado para o HCV dos genótipos 1 a 4. Para os genótipos 1 e 4, o sofosbuvir é utilizado em combinação com peginterferona e ribavirina durante 12 semanas. Esse esquema tem sido associado a uma resposta virológica sustentada de cerca de 90% em 12 semanas. Nos genótipos 2 e 3, o sofosbuvir em combinação com ribavirina durante 12 ou 24 semanas também tem sido associado a uma resposta virológica sustentada de cerca de 90%. Em pacientes que não conseguem tolerar um esquema à base de interferona (doenças autoimunes, doença hepática descompensada, leucopenia, trombocitopenia, anemia ou doença cardíaca preexistente), o sofosbuvir pode ser utilizado com simeprevir ou com ribavirina durante 24 semanas.

### Toxicidade

Os efeitos colaterais comuns consistem em cefaleia, fadiga, anemia e diarreia. Foram relatadas pancitopenias graves e depressão também grave. O sofosbuvir é um substrato do transportador de fármacos P-gp, e os medicamentos que são potentes indutores de P-gp (p. ex., rifampicina ou hipérico) podem diminuir a concentração plasmática de sofosbuvir.

### Resistência

O aparecimento de resistência durante o tratamento com sofosbuvir é extremamente raro.

## Simeprevir

O simeprevir é um inibidor da protease, que se liga à NS3/4A da hepatite C.

### Usos clínicos

O simeprevir está atualmente aprovado para o tratamento da hepatite C crônica de genótipo 1, como terapia inicial ou para uso após falha da terapia anterior à base de interferona. O simeprevir é administrado por 12 semanas em combinação com peginterferona alfa e ribavirina, seguido de peginterferona alfa e ribavirina por um período adicional de 12 semanas (virgem de tratamento) ou 36 semanas (sem resposta prévia). Em pacientes virgens de tratamento, a resposta virológica é de cerca de 80%. Embora não seja tão efetivo quanto o sofosbuvir, o simeprevir é superior a outros inibidores da protease e tornou-se o tratamento de segunda linha na hepatite C por genótipo 1 (aprovado pela FDA) e genótipo 4 (não aprovado pela FDA).

### Toxicidade

As reações adversas mais comuns consistem em efeitos colaterais dermatológicos (incluindo exantema, prurido e fotossensibilidade) e gastrintestinais.

### Resistência

A resistência intrínseca da NS3 ao simeprevir pode ser causada pelo polimorfismo Q80K. Deve-se efetuar um rastreamento dos pacientes para a mutação basal desse gene antes de iniciar o tratamento.

## Boceprevir

O boceprevir é um inibidor da protease, que se liga à NS3/4A do vírus da hepatite C.

### Usos clínicos

O boceprevir está atualmente aprovado apenas para o tratamento do genótipo 1 em pacientes com doença hepática compensada. É utilizado em combinação com peginterferona e ribavirina em pacientes virgens de tratamento, bem como em pacientes que não responderam de modo adequado ao peginterferona e à ribavirina. O boceprevir não deve ser utilizado como monoterapia. O fármaco é iniciado 4 semanas após a instituição da terapia com PEG-interferona e ribavirina, e a terapia combinada é continuada por um período adicional de 24 a 44 semanas, com base na resposta virológica. Os indivíduos com níveis de RNA do HCV indetectáveis nas semanas 8 e 24 podem ser considerados para um tratamento de menor duração (28 semanas no total). Em pacientes com evidências de falha virológica (nível de RNA do HCV > 100 UI/mℓ com 12 semanas de tratamento ou nível detectável com 24 semanas), o tratamento com todos os três fármacos deve ser interrompido. Em virtude de sua eficácia inferior, o boceprevir não é considerado como terapia de primeira linha para a hepatite C.

### Toxicidade

Os efeitos colaterais comuns incluem fadiga, náuseas, tremores, alopecia e disgeusia. Os pacientes devem ser monitorados à procura de efeitos colaterais graves, como anemia e neutropenia, que, em certas ocasiões, podem limitar a dose. Em pacientes que desenvolvem anemia durante a terapia combinada, incluindo boceprevir, o manejo pode consistir em reduzir a dose de ribavirina. O boceprevir é um forte inibidor do citocromo P450 3A4/5, de modo que é necessário considerar as interações medicamentosas (incluindo medicamentos de venda livre e contraceptivos orais).

### Resistência

Pode ocorrer resistência ao boceprevir durante o tratamento. Como o boceprevir e o telaprevir são estruturalmente semelhantes, podem surgir mutações de resistência cruzada, e os pacientes não devem ser novamente tratados com outro inibidor da protease.

## Telaprevir

O telaprevir foi previamente aprovado para o tratamento da infecção crônica pelo HCV, porém foi retirado do mercado em 2014.

## Interferona peguilada 2b e ribavirina

### Usos clínicos

Nem a ribavirina nem a interferona devem ser utilizados como monoterapia para a hepatite C. No genótipo 1, a combinação de peginterferona e ribavirina pode ser considerada em indivíduos virgens de tratamento, que não podem receber esquemas sem interferona, embora as taxas de resposta virológica sustentada sejam significativamente inferiores. Maior duração do tratamento, de até 72 semanas, pode melhorar a resposta virológica. A peginterferona e a ribavirina devem ser administradas durante 24 semanas para o HCV dos genótipos 2 e 3 e durante 48 semanas para os genótipos 4, 5 e 6.

### Toxicidade

Os efeitos colaterais comuns da administração de interferona incluem sintomas semelhantes aos da gripe (febre, calafrios, cefaleia, mal-estar), porém esses sintomas habitualmente se tornam menos graves com tratamentos repetidos. As principais toxicidades incluem supressão da medula óssea, particularmente granulocitopenia e trombocitopenia, que geralmente são reversíveis com a interrupção do tratamento. Os transtornos neuropsiquiátricos podem se manifestar por depressão, ansiedade, sonolência, confusão e alterações comportamentais. Outros efeitos colaterais incluem fadiga profunda e anorexia, perda de peso, hipotireoidismo ou

hipertireoidismo, alopecia e cardiotoxicidade, com arritmias e miocardiopatia reversível. Alguns efeitos colaterais (p. ex., hipotireoidismo) podem surgir 1 ano ou mais após a conclusão do tratamento.

A ribavirina sistêmica está frequentemente associada a anemia hemolítica (em até 60% em algumas séries) e, algumas vezes, a anormalidades eletrolíticas, incluindo hipocalcemia e hipomagnesemia. Foi relatada a ocorrência de arritmias, prurido, exantema, náuseas e mialgia, bem como efeitos colaterais neurológicos, incluindo insônia e irritabilidade. A ribavirina pode ser gonadotóxica e teratogênica em seres humanos.

### Considerações especiais: coinfecção pelo HIV/HCV

Os esquemas de tratamento iniciais para pacientes com coinfecção por HCV/HIV são iguais aos recomendados para indivíduos sem infecção pelo HIV. Entretanto, quando tanto o HCV quanto o HIV são tratados, é necessário considerar as interações medicamentosas e as toxicidades aditivas.[4] O ledipasvir pode aumentar os níveis de tenofovir, e os esquemas para o HIV sem tenofovir ou TAF devem ser considerados. A combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mais dasabuvir apresenta interações com muitos agentes antirretrovirais. Esse esquema pode ser utilizado com a maioria dos inibidores de nucleosídios e raltegravir, porém, para o uso de outros inibidores da protease, particularmente esquemas com reforço de ritonavir, é necessária consulta com um especialista.

Os agentes antivirais para HIV, didanosina (DDI) e zidovudina (AZT) (ver Capítulo 334), não devem ser utilizados com ribavirina. Os níveis de DDI e seu metabólito ativo são aumentados quando o fármaco é administrado com ribavirina, podendo causar insuficiência hepática, neuropatia periférica grave, pancreatite e acidose láctica. A administração de AZT com ribavirina pode causar anemia neutropênica grave, e a combinação não deve ser utilizada. Se a ribavirina for a terapia preferida, deve-se considerar a suspensão da DDI e da AZT antes de iniciar a ribavirina.

## AGENTES ANTIVIRAIS PARA INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS

### Aciclovir e valaciclovir

O aciclovir, um análogo acíclico do nucleosídio guanosina, é convertido em sua forma ativa por meio de monofosforilação inicial por uma timidinoquinase (TK) codificada pelo vírus. Embora as células humanas normais apresentem TK, a afinidade do aciclovir pela TK viral é aproximadamente 200 vezes maior do que pela TK humana. Em seguida, o monofosfato sofre duas fosforilações adicionais mediadas por enzimas da célula hospedeira em trifosfato de aciclovir (trifosfato de acicloguanosina), que inibe preferencialmente a DNA polimerase viral. As concentrações mais altas da forma ativada nas células infectadas e sua afinidade pelas polimerases virais resultam em baixa toxicidade para as células normais do hospedeiro.

O valaciclovir é o profármaco éster de L-valil do aciclovir. A adição do éster L-valil promove maior absorção oral, e o valaciclovir é, em seguida, convertido em aciclovir; o profármaco proporciona uma biodisponibilidade três a cinco vezes maior do que o aciclovir oral.

### Usos clínicos

O aciclovir e o valaciclovir (Tabelas 336.4 a 336.6) são utilizados principalmente no tratamento de infecções causadas por herpes-vírus simples (HSV [Capítulo 350])[5] e vírus varicela-zóster (VZV [Capítulo 351]). Dependendo do país, o aciclovir está disponível em pomada ou creme para uso tópico, cápsulas orais e formulações intravenosa e oftálmica. O valaciclovir só está disponível em cápsula por via oral.

**Tabela 336.4** Agentes antivirais para infecções por herpes-vírus.

| INFECÇÃO VIRAL | FÁRMACO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE HABITUAL NO ADULTO |
|---|---|---|---|
| **HERPES-VÍRUS SIMPLES** | | | |
| Herpes genital | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Primeiro episódio | Aciclovir | VO | 400 mg, 3 vezes/dia ou 200 mg, 5 vezes/dia, durante 7 a 10 dias |
| | Fanciclovir | VO | 250 mg, 3 vezes/dia durante 7 a 10 dias |
| | Valaciclovir | VO | 1 g 2 vezes/dia durante 7 a 10 dias |
| Recorrente | Aciclovir | VO | 800 mg, 3 vezes/dia, durante 2 dias, ou 400 mg, 3 vezes/dia, ou 200 mg, 5 vezes/dia durante 5 dias |
| | Fanciclovir | VO | 1.000 mg, 2 vezes/dia por 2 doses |
| | Valaciclovir | VO | 500 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias, ou 1 g/dia durante 5 dias |
| Supressão | Aciclovir | VO | 400 mg, 2 vezes/dia ou 200 mg, 3 vezes/dia |
| | Fanciclovir | VO | 250 mg, 2 vezes/dia |
| | Valaciclovir | VO | 500 mg/dia ou 1 g/dia (10 ou mais episódios/ano) |
| Herpes orolabial | Penciclovir a 1% | Tópico | Aplicar creme a cada 2 h enquanto acordado, durante 4 dias |
| | Aciclovir a 5% | Tópico | Aplicar creme 5 vezes/dia durante 4 dias |
| | Docosanol a 10% | Tópico | Aplicar creme 5 vezes/dia até a cicatrização |
| | Valaciclovir | VO | 2 g a cada 12 h × 2 doses |
| | Aciclovir | VO | 400 mg, 5 vezes/dia, durante 5 dias |
| | Fanciclovir | VO | 1.500 mg em dose única |
| Doença mucocutânea | Aciclovir | IV | 5 mg/kg/8 h durante 7 a 14 dias |
| | Aciclovir | VO | 400 mg, 5 vezes/dia durante 7 a 14 dias |
| | Valaciclovir | VO | 500 mg ou 1 g, 2 vezes/dia durante 7 a 10 dias |
| Encefalite | Aciclovir | IV | 10 mg/kg/8 h durante 10 dias |
| Neonatal | Aciclovir | IV | 10 a 20 mg/kg/8 h durante 14 a |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 21 dias |
| Ceratoconjuntivite | Trifluridina | Tópico | 1 gota de solução a 1% a cada 2 h, até 9 gotas/dia |
| | Vidarabina | Tópico | Fita de 1,3 cm de pomada a 3%, 5 vezes/dia |
| HSV resistentes ao aciclovir | Foscarnet | IV | 40 mg/kg a cada 8 a 12 h, até cicatrização |
| **CITOMEGALOVÍRUS** | | | |
| Retinite por CMV | Ganciclovir | IV | 5 mg/kg/12 h durante 14 a 21 dias (manutenção: 5 mg/kg/dia) |
| | Valganciclovir | VO | 900 mg, 2 vezes/dia durante 21 dias (manutenção: 900 mg/dia) |
| | Cidofovir | IV | 5 mg/kg 1 vez/semana × 2 semanas (manutenção: 5 mg/kg a cada 2 semanas) |
| | Foscarnet | IV | 60 mg/kg/8 h ou 90 mg/kg a cada 12 h durante 14 a 21 dias (manutenção: 90 a 120 mg/kg/dia) |
| | Fomivirseno | Intravítreo | 330 µg a cada 2 semanas × 2 semanas (manutenção: 330 µg a cada mês) |
| Infecção pelo HIV, colite e esofagite por CMV | Ganciclovir | IV | 5 mg/kg/12 h durante 14 a 21 dias (até a resolução dos sintomas) |
| Profilaxia (transplante) | Valganciclovir | VO | 900 mg/dia |
| | Ganciclovir | IV | 5 mg/kg/12 h durante 7 a 14 dias; em seguida, 5 mg/kg IV, 1 vez/dia |
| Profilaxia (transplante de células-tronco) | Letermovir | VO ou IV | 480 mg/dia até 100 dias após o transplante |
| Profilaxia (infecção avançada pelo HIV) | Ganciclovir | IV | 5 mg/kg/dia |
| **VÍRUS VARICELA-ZÓSTER** | | | |
| Varicela | Aciclovir | VO | 800 mg 4 vezes/dia, durante 5 dias |
| Varicela em hospedeiros imunocomprometidos | Aciclovir | IV | 10 mg/kg/8 h, durante 7 a 10 dias |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Herpes-zóster em hospedeiros imunocomprometidos | Aciclovir | IV | 10 mg/kg/8 h, durante 7 a 10 dias |
| Herpes-zóster em hospedeiros normais | Aciclovir | VO | 800 mg, 5 vezes/dia, durante 7 a 10 dias |
| | Valaciclovir | VO | 1 g, 3 vezes/dia, durante 7 dias |
| | Fanciclovir | VO | 500 mg, 3 vezes/dia, durante 7 dias |

**Tabela 336.5** Mecanismos de excreção e limiares de ajuste da dose.

| | PRINCIPAL VIA DE ELIMINAÇÃO | LIMIAR PARA AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL | AJUSTE PARA A INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA | AJUSTE PARA A OBESIDADE |
|---|---|---|---|---|
| Aciclovir IV | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | Dose por peso ideal |
| Aciclovir VO | Renal | CrCl < 25 mℓ/min/1,73 $m^2$ | Sem ajuste | Dose por peso ideal |
| Valaciclovir | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | Desconhecido |
| Fanciclovir | Renal | CrCl < 60 mℓ/min | Sem ajuste | Desconhecido |
| Foscarnet | Renal | CrCl < 1,4 mℓ/min/kg | Sem ajuste | Desconhecido |
| Ganciclovir IV | Renal | CrCl < 70 mℓ/min | Sem ajuste | Desconhecido |
| Valganciclovir | Renal | CrCl < 60 mℓ/min | Sem ajuste | Desconhecido |
| Letermovir | Hepática | Evitar a via intravenosa se CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste em caso de comprometimento leve ou moderado | Desconhecido |
| Cidofovir | Renal | CrCl < 55 mℓ/min | Sem ajuste | Desconhecido |

**Tabela 336.6** Efeitos adversos significativos (advertência em tarja preta da FDA).

| FÁRMACO | SINOPSE DOS ALERTAS DE BULA |
|---|---|
| Cidofovir | Comprometimento renal, incluindo insuficiência renal; pré-hidratar e utilizar probenecida<br>Neutropenia<br>Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode causar hipospermia ou aspermia |
| Foscarnet | Nefrotoxicidade; pré-hidratar<br>Crises convulsivas relacionadas com distúrbios dos minerais e eletrólitos |

| | |
|---|---|
| Ganciclovir | Neutropenia, anemia, trombocitopenia<br>Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode causar hipospermia ou aspermia |
| Valganciclovir | Neutropenia, anemia, trombocitopenia<br>Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode causar hipospermia ou aspermia |

O aciclovir ou o valaciclovir por via oral diminuem a duração dos sintomas em cerca de 50% e reduzem a duração da eliminação viral em cerca de 90% nos episódios iniciais de herpes genital. Dois ou 3 dias de terapia parecem ser suficientes para o herpes genital recorrente. A supressão crônica é altamente efetiva na redução das recorrências clínicas e virais, e o valaciclovir diminui em 48% o risco de transmissão do HSV genital entre parceiros heterossexuais. No herpes labial, o tratamento com valaciclovir oral por 1 dia melhora o tempo de cicatrização e diminui a dor, enquanto a pomada de aciclovir não tem nenhum benefício clínico consistente.

O aciclovir parenteral está indicado para o tratamento inicial da infecção da mucosa ou cutânea por HSV em pacientes imunocomprometidos, em infecções neonatais por HSV e infecções disseminadas ou invasoras de órgãos em pacientes imunocompetentes. Em algumas circunstâncias, é possível efetuar mudança subsequente para o valaciclovir oral. O aciclovir parenteral em altas doses constitui a terapia preferencial para o tratamento da encefalite por HSV.

O aciclovir e o valaciclovir estão indicados para a infecção aguda por VZV (varicela) em adultos. O aciclovir parenteral deve ser utilizado para a infecção aguda grave por VZV, incluindo pneumonia, encefalite, trombocitopenia e hepatite grave, ou em hospedeiros imunocomprometidos. O aciclovir também está indicado para a reativação do VZV (herpes-zóster). Em adultos tratados nas primeiras 24 h após o desenvolvimento do exantema da varicela, o aciclovir diminui a gravidade da doença e o número de lesões, porém o valaciclovir oral pode ser mais efetivo do que o aciclovir oral. Recomenda-se o aciclovir por via intravenosa para o herpes-zóster em hospedeiros imunocomprometidos. Tanto a quimioprofilaxia com aciclovir quanto a com valaciclovir reduzem a incidência de HSV recorrente em receptores de transplantes de células-tronco e de órgãos sólidos, porém o valaciclovir é superior para a prevenção da doença por citomegalovírus (CMV).

### Toxicidade

O aciclovir e o valaciclovir apresentam excelentes perfis de segurança e, em geral, são bem tolerados. Os efeitos colaterais comuns consistem em náuseas, vômitos e cefaleia. Os principais efeitos adversos incluem disfunção renal e toxicidade do sistema nervoso central (SNC). A desidratação e a disfunção renal preexistente predispõem ao desenvolvimento de comprometimento renal. Os efeitos colaterais neurológicos incluem tremor, mioclonia, confusão, letargia, agitação e alucinação. A disfunção renal predispõe ao desenvolvimento de neurotoxicidade. Raramente, foi também relatada a ocorrência de neutropenia e outros sinais de toxicidade da medula óssea.

### Resistência aos antivirais

Apesar do uso disseminado do aciclovir, o desenvolvimento de resistência do HSV em indivíduos imunocompetentes é incomum (prevalência < 1%). Todavia, a resistência aos antivirais é maior em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com infecção pelo HIV (prevalência de 5%) ou transplante de medula óssea (prevalência de até 30%). Podem ocorrer infecções por VZV refratárias e resistentes a fármacos em pacientes altamente imunocomprometidos. O foscarnet e o cidofovir por via intravenosa podem ser efetivos nas infecções causadas por vírus resistentes ao aciclovir.

## Penciclovir e fanciclovir

O penciclovir é um análogo da guanina acíclico que, diferentemente do aciclovir não é um terminador obrigatório de cadeia e pode ser incorporado ao DNA. O penciclovir é fosforilado pela TK viral a monofosfato de penciclovir, que é então convertido em trifosfato de penciclovir. O penciclovir demonstra atividade *in vitro* contra o VZV e o HSV comparável à do aciclovir. A biodisponibilidade do penciclovir após administração oral é inferior a 2%. Por outro lado, o fanciclovir é um profármaco oral, que é desacetilado e oxidado no fígado para formar penciclovir; a biodisponibilidade do penciclovir é, em média, de 77% após a administração de fanciclovir.

## Usos clínicos

O penciclovir e o fanciclovir são utilizados no tratamento das infecções por HSV e VZV. O penciclovir está disponível na forma de creme tópico e, em alguns países, como formulação intravenosa. O fanciclovir está disponível em cápsula.

O penciclovir tópico, que está aprovado para o tratamento do HSV labial recorrente, diminui a dor e as lesões em cerca de 1 dia. O fanciclovir está aprovado para o tratamento do HSV labial recorrente e das infecções genitais e para o herpes-zóster, e sua eficácia assemelha-se à do valaciclovir ou aciclovir. O fanciclovir também pode ser utilizado para terapia supressora.

## Toxicidade

O penciclovir tópico é bem tolerado; as reações adversas consistem, em sua maioria, em irritação local e eritema leve. Os efeitos adversos do fanciclovir oral incluem cefaleia, tontura, náuseas e diarreia.

## Resistência aos antivirais

A resistência ao penciclovir no HSV tem sido rara em indivíduos imunocompetentes; entretanto, como no caso da resistência ao aciclovir, é mais frequente em hospedeiros imunocomprometidos (2,1%). Os isolados do HSV resistentes ao aciclovir exibem, em sua maioria, resistência cruzada ao penciclovir.

# Ganciclovir e valganciclovir

O ganciclovir é um análogo da desoxiguanosina acíclico, com atividade antiviral contra diversos herpes-vírus, incluindo HSV, VZV, CMV (ver Capítulo 352), vírus Epstein-Barr (EBV [Capítulo 353]) e herpes-vírus humano 8. O ganciclovir apresenta atividade contra o HSV e o VZV, porém com mais reações adversas em comparação como o aciclovir. É muito mais ativo do que o aciclovir contra o CMV e EBV. A biodisponibilidade do ganciclovir oral é inferior a 10%. O valganciclovir, o profármaco L-valil do ganciclovir, aumenta a biodisponibilidade deste último para cerca de 60% após a administração oral.

## Usos clínicos

O ganciclovir está disponível como cápsula oral, injeção parenteral e implante ocular; o valganciclovir só está disponível como comprimido. O ganciclovir e o valganciclovir são efetivos no tratamento da retinite por CMV, para a qual são comparavelmente ativos. Na ausência de reconstituição imune, é necessária uma terapia de supressão a longo prazo. Esses fármacos também são utilizados em doenças por CMV potencialmente fatais em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outras condições de imunocomprometimento, bem como para a prevenção da doença por CMV em pacientes submetidos a transplante. Em pacientes imunocomprometidos com infecções invasivas por CMV, o ganciclovir por via intravenosa produz taxas de resposta clínica de 70 a 90%, embora as taxas de resposta sejam mais baixas na pneumonite por CMV após transplante de células-tronco ou na encefalite por CMV em pacientes com AIDS. O valganciclovir oral proporciona resultados a longo prazo semelhantes aos do ganciclovir por via intravenosa no tratamento da doença por CMV.

A profilaxia a longo prazo com ganciclovir ou valganciclovir diminui a incidência de doença por CMV após transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco, porém essa terapia apresenta efeitos colaterais substanciais, incluindo supressão da medula óssea. Esses fármacos também podem ser utilizados como terapia preventiva para pacientes que apresentam viremia ou antigenemia por CMV. Na prevenção da doença por CMV, a terapia preventiva com valganciclovir pode ser igualmente efetiva à profilaxia crônica com valaciclovir.

## Toxicidade

O efeito adverso mais comum observado com o uso de ganciclovir e de valganciclovir é a supressão da medula óssea, particularmente neutropenia e trombocitopenia, que ocorrem em até 50% dos pacientes tratados com ganciclovir por via intravenosa. Foi também relatada a ocorrência de febre, edema, flebite, cefaleia, neuropatia, desorientação, náuseas, anorexia, exantema e mialgia com a terapia com ganciclovir. Os implantes intravítreos de ganciclovir podem causar hemorragia vítrea e descolamento da retina.

### Resistência aos antivirais

A resistência ao ganciclovir em consequência de mutações na quinase do CMV e, algumas vezes, na DNA polimerase está relacionada com o tempo de exposição ao ganciclovir e com o grau de imunossupressão. A resistência pode estar associada a doença progressiva durante o uso continuado do ganciclovir; foscarnet e o cidofovir constituem tratamentos alternativos.

## Letermovir

O letermovir é o primeiro agente da classe de antivirais da 3,4-di-hidroquinazolina não nucleosídios, que inibe o complexo de DNA terminase do CMV. Essa enzima é necessária para o processamento do DNA.

### Usos clínicos

O letermovir está indicado para uma população muito específica – como profilaxia da infecção e doença por CMV em receptores CMV soropositivos de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. Embora o ganciclovir e o valganciclovir sejam efetivos na prevenção da infecção por CMV, seu uso é limitado pela mielossupressão. A profilaxia com letermovir evita de maneira significativa mais infecções por CMV em comparação com o placebo. O uso do letermovir no tratamento da doença ativa por CMV ou em outras indicações não foi avaliado, de modo que o fármaco não pode ser recomendado até que sejam disponíveis dados adicionais.

### Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns consistem em náuseas, vômitos e diarreia, porém eles ocorrem com uma taxa semelhante à do placebo. A taxa de eventos adversos cardíacos (principalmente taquicardia e fibrilação atrial) é mais alta em pacientes tratados com letermovir do que em indivíduos que recebem placebo (13% *versus* 6%). O letermovir é um inibidor dos transportadores OATP1B1/3 e apresenta numerosas interações medicamentosas, incluindo com agentes imunossupressores e antimicrobianos. Recomenda-se fortemente uma consulta com um farmacologista clínico especializado. Em pacientes com CrCl inferior a 50 mℓ/min e tratados com letermovir por via IV, pode ocorrer acúmulo do veículo intravenoso, hidroxipropil betadex.

### Resistência aos antivirais

O desenvolvimento de resistência durante o uso do letermovir é raro. O letermovir é totalmente ativo contra CMV que são resistentes ao cidofovir, foscarnet ou ganciclovir.

## Foscarnet

O foscarnet é um análogo pirofosfato, que atua como inibidor não competitivo de muitas RNA e DNA polimerases. Quando um nucleotídio é incorporado a uma fita de DNA ou RNA polimerase, ocorre liberação de pirofosfato. O foscarnet inibe diretamente as polimerases virais sem fosforilação, de modo que o HSV e o VZV deficientes em TK e resistentes ao aciclovir são sensíveis a esse agente.

### Usos clínicos

Na doença por CMV extrarretiniana, o foscarnet demonstrou ter eficácia semelhante à do ganciclovir. O foscarnet é tão efetivo quanto o ganciclovir no tratamento da retinite por CMV em pacientes com AIDS, e a terapia combinada com ganciclovir pode ser superior à monoterapia com qualquer um dos agentes para a retinite recalcitrante. A escolha do agente pode ser determinada pelo perfil de efeitos colaterais. O foscarnet também é ativo no tratamento das infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir.

### Toxicidade

A nefrotoxicidade com azotemia e proteinúria limita a dose e ocorre em mais de um terço dos pacientes. Uma velocidade de infusão lenta e o uso de hidratação salina reduzem o risco. Outros efeitos colaterais comuns incluem anemia (30 a 50% dos pacientes), granulocitopenia, diarreia, náuseas, vômitos, febre, crises convulsivas, parestesia, cefaleia e úlceras genitais. Podem ocorrer distúrbios eletrolíticos acentuados, incluindo hipofosfatemia,

hipocalcemia, hipopotassemia e hipomagnesemia. O foscarnet pode prolongar o intervalo QT e pode estar associado a arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsade de pointes*.

### Resistência aos antivirais

O desenvolvimento de resistência do CMV ao foscarnet em consequência de mutações na DNA polimerase viral é incomum, exceto após administração prolongada. Em pacientes com AIDS que apresentam retinite, é possível detectar uma resistência ao foscarnet em 13% dos pacientes aos 6 meses e em 37% aos 12 meses.

## Cidofovir

O cidofovir, que é um derivado fosfonato acíclico da citosina, é fosforilado à sua forma difosfato ativa por enzimas celulares do hospedeiro. O difosfato de cidofovir competitivamente inibe a DNA polimerase viral e a síntese de DNA viral. Apesar de sua meia-vida sérica curta, os efeitos antivirais são prolongados, graças às concentrações intracelulares prolongadas do metabólito fosforilado.

### Usos clínicos

O cidofovir está disponível no comércio como infusão intravenosa, e há formulações em fase de investigação, como gel tópico e injeções intravítreas e intralesionais. O cidofovir por via intravenosa está aprovado para o tratamento da retinite por CMV. Em virtude de sua toxicidade, ele é geralmente reservado para uso quando a terapia com ganciclovir ou foscarnet falha. Dados limitados sugerem que o cidofovir por via intravenosa pode ser efetivo em outras infecções por CMV (pneumonite, gastrenterite), infecções por HSV resistentes ao aciclovir ou ao foscarnet, certas formas de doença por papilomavírus humano, infecções invasivas por adenovírus em receptores de transplante e, possivelmente, infecção pelo vírus BK em pacientes submetidos a transplante renal. Além disso, dados *in vivo* e em animais sugerem que o cidofovir é eficaz contra a varíola, a vacínia e infecção pela varíola do macaco.

### Toxicidade

A nefrotoxicidade relacionada com a dose, que se caracteriza por aumento do nível sérico de creatinina, proteinúria e disfunção tubular, constitui o principal efeito colateral de cidofovir por via intravenosa. A hidratação adequada e a administração concomitante de probenecida via oral reduzem o risco. Outros efeitos colaterais comuns incluem diarreia, astenia, náuseas, vômitos, neutropenia, febre e exantema. Foi relatada a ocorrência de irite, alterações da pressão intraocular, perda de acuidade visual e uveíte com o uso do cidofovir por via intravenosa. O cidofovir intravítreo é efetivo, porém é localmente tóxico.

### Resistência aos antivirais

A exposição sustentada ao cidofovir não induz resistência com facilidade, embora se tenha descrito a ocorrência de resistência infrequente com o HSV e o CMV.

## Fomivirseno

O fomivirseno, que é um oligonucleotídio antissentido que inibe a replicação do CMV, está atualmente disponível como injeção intravítrea, que é efetiva tanto para a retinite por CMV recém-diagnosticada quanto para a retinite por CMV que não responde aos tratamentos habituais, embora faltem comparações diretas com outros agentes. A administração intravítrea de fomivirseno pode causar elevação da pressão intraocular, irite, vitreíte e cataratas em 10 a 20% dos pacientes. Os corticosteroides tópicos podem ser úteis no tratamento de alterações inflamatórias.

## Docosanol

O docosanol, que é um álcool graxo saturado de 22 carbonos que inibe a penetração intracelular de vírus com envelope lipídico, está aprovado como creme de venda livre para o tratamento de herpes labial. Foi constatado que as aplicações tópicas frequentes reduzem o tempo de cessação da dor e cicatrização, porém falta uma comparação direta com outros agentes. Os efeitos colaterais comuns consistem em reação local, exantema e prurido

## AGENTES ANTIVIRAIS PARA INFECÇÕES PELO VÍRUS INFLUENZA

Os agentes antivirais atualmente aprovados para o tratamento da influenza incluem dois inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir), um inibidor da endonuclease (baloxavir marboxila) e dois adamantanos (amantadina e rimantadina) (Tabelas 336.7 e 336.8). A escolha do tratamento para influenza deve ser determinada pelas cepas circulantes, pela resistência dessas cepas aos antivirais e pelos perfis de efeitos colaterais.

### Oseltamivir, zanamivir e peramivir (inibidores da neuraminidase)

O oseltamivir, o zanamivir e o peramivir são análogos do ácido siálico, que inibem o vírus influenza por sua interação competitiva com as neuraminidases dos vírus influenza A e B. A neuraminidase da influenza cliva resíduos de ácido siálico terminais e destrói os receptores reconhecidos pelas hemaglutininas virais. Por meio desse mecanismo, os fármacos inibem a liberação de vírus das células infectadas, impedindo, assim, agregados virais e disseminação no sistema respiratório.

O oseltamivir é administrado por via oral na forma de profármaco de fosfato, que é rapidamente absorvido e hidrolisado à forma ativa, o carboxilato de oseltamivir. A biodisponibilidade ultrapassa 75%. Por outro lado, a biodisponibilidade oral do zanamivir é baixa, de modo que o fármaco é fornecido na forma de pó inalado por via oral. O peramivir só está disponível como solução para infusão parenteral.

### Usos clínicos

O oseltamivir e o zanamivir são efetivos no tratamento e na profilaxia de infecções agudas pelos vírus influenza A e B. O tratamento precoce em adultos diminui a duração e a gravidade da doença e reduz as complicações das vias respiratórias inferiores, o uso de antibióticos e, juntamente com o oseltamivir, as hospitalizações. Em indivíduos ambulatoriais de baixo risco, o oseltamivir alivia os sintomas mais rapidamente do que o placebo e também diminui o risco de complicações respiratórias inferiores. Em estudos de coorte de indivíduos hospitalizados, o tratamento com oseltamivir foi associado a uma redução significativa da mortalidade. O zanamivir também é efetivo no alívio dos sintomas e na redução do risco de complicações respiratórias inferiores. Tanto o zanamivir quanto o oseltamivir também são altamente efetivos na prevenção da influenza. O peramivir está aprovado como infusão intravenosa de dose única para a influenza não complicada. Entretanto, como infusão administrada 1 ou 2 vezes/dia a pacientes hospitalizados com influenza, sua eficácia assemelha-se à do oseltamivir.[A13] A combinação de oseltamivir com outros agentes antivirais (amantadina e ribavirina) não melhora a eficácia em comparação com o oseltamivir isoladamente.[A14]

**Tabela 336.7** Agentes antivirais para infecções pelo vírus influenza.

| VÍRUS | FÁRMACO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE HABITUAL NO ADULTO |
|---|---|---|---|
| Vírus influenza A e B | Oseltamivir | VO | 75 mg, 2 vezes/dia, durante 5 dias |
| | Peramivir | IV | 600 mg IV em dose única |
| | Zanamivir | Inalação | 10 mg, 2 vezes/dia por inalador, durante 5 dias |
| | Baloxavir marboxila | VO | 40 a ≤ 80 kg: 40 mg em dose única<br>> 80 kg: 80 mg em dose única |
| Vírus influenza A | Amantadina | VO | 100 mg, 2 vezes/dia ou 200 mg/dia, durante 5 dias |
| | Rimantadina | VO | 100 mg, 2 vezes/dia, durante 5 dias |

| Tabela 336.8 | Mecanismos de excreção e limiares de ajuste da dose. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **PRINCIPAL VIA DE ELIMINAÇÃO** | **LIMIAR PARA AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL** | **AJUSTE PARA A INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA** | **AJUSTE ESPECIAL PARA INDIVÍDUOS IDOSOS** |
| Amantadina | Renal | CrCl < 50 mℓ/min/1,73 $m^2$ | Sem ajuste | > 65 anos: 100 mg/dia |
| Rimantadina | Hepática e renal | CrCl < 10 mℓ/min/1,73 $m^2$ | 100 mg/dia | 100 mg/dia |
| Oseltamivir | Renal | CrCl < 60 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Peramivir | Renal | CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste | |
| Zanamivir | Renal | Sem ajuste | Sem ajuste | |
| Baloxavir marboxila | Hepática | Não avaliado com CrCl < 50 mℓ/min | Sem ajuste na presença de comprometimento leve ou moderado | Não avaliado em pacientes com > 65 anos |

### Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns com o oseltamivir consistem em náuseas e vômitos. Os fármacos também estão associados a cefaleia, exantema e, possivelmente, níveis anormais de aminotransferases. Em geral, o zanamivir é bem tolerado, porém foi relatada a ocorrência de broncospasmo grave principalmente em pacientes com doença subjacente das vias respiratórias. Os efeitos colaterais mais comuns do peramivir incluem náuseas, diarreia e neutropenia leve.

### Resistência aos antivirais

A resistência ao oseltamivir pode ser preexistente (disseminada ou local) ou pode surgir durante o tratamento. No hospedeiro imunocomprometido e, possivelmente, em indivíduos com H5N1 ou H1N1, o desenvolvimento de resistência está associado ao insucesso do tratamento. A resistência ao zanamivir é rara, e este fármaco conserva sua eficácia clínica contra as variantes mais comuns resistentes ao oseltamivir.

## Baloxavir marboxila

O baloxavir marboxila é um profármaco que é convertido por hidrólise em baloxavir. O baloxavir, que pertence a uma nova classe de agentes antivirais para o tratamento da influenza, inibe a atividade de endonuclease da proteína polimerase ácida (PA), que é uma enzima específica da influenza no complexo de RNA polimerase viral, responsável pela replicação gênica do vírus.

### Usos clínicos

O baloxavir marboxila está indicado para o tratamento da influenza A e B aguda em adultos e crianças com mais de 12 anos. A eficácia clínica assemelha-se à do oseltamivir, porém o baloxavir marboxila é singular por ser administrado em dose única.[A15] Atualmente, não se dispõe de dados para respaldar seu uso em gestantes, em crianças com menos de 12 anos ou para profilaxia.

### Toxicidade

O baloxavir marboxila é bem tolerado, com poucos efeitos colaterais. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em diarreia e bronquite e ocorrem em taxa semelhante ao placebo.

### Resistência aos antivirais

A resistência circulante ao baloxavir é atualmente rara, embora a resistência emergente ao tratamento tenha sido de 20 a 23% em pacientes de 1 a 11 anos e de 3 a 11% em pacientes de 12 a 64 anos.

## Amantadina e rimantadina (adamantanos)

Os vírus H1N1 e H3N2 atualmente circulantes são altamente resistentes aos adamantanos. A não ser que as cepas circulantes sejam documentadas como sensíveis, esses compostos não devem ser utilizados. A amantadina e a rimantadina são aminas tricíclicas simétricas com atividade contra muitos vírus influenza A (ver Capítulo 340). Ao inibir a função dos canais iônicos da proteína M2 do vírus influenza A, esses fármacos interferem no desnudamento do vírus e na liberação do genoma viral.

### Usos clínicos

A amantadina e a rimantadina diminuem a duração e gravidade da infecção não complicada pelo vírus influenza A por cepas sensíveis, se forem iniciadas nos primeiros 2 dias após o aparecimento dos sintomas, porém não se sabe ao certo se reduzem o risco de complicações. Ambos os fármacos são formulados para administração oral, e a amantadina também tem uma formulação de xarope pediátrico. Nos últimos anos, aumentos acentuados na resistência aos antivirais em isolados de comunidades limitaram a utilidade desses medicamentos.

Quando os vírus sensíveis à adamantina estão circulando, tanto a rimantadina quanto a amantadina são efetivas quando utilizadas para profilaxia (em geral, média de 66% para a rimantadina e de 74% para a amantadina). Apesar da profilaxia, ainda podem ocorrer infecções subclínicas, que desencadeiam respostas imunes protetoras contra vírus antigenicamente relacionados.

### Toxicidade

A amantadina provoca efeitos colaterais no SNC em 10 a 30% dos adultos jovens saudáveis que tomam a dose padrão para adultos; a frequência é significativamente menor com a rimantadina. Efeitos colaterais neuropsiquiátricos consistem em ansiedade, nervosismo, insônia e, particularmente nos idosos ou em pacientes com insuficiência renal, alucinações, confusão, desorientação e psicose ou coma. A amantadina (ou, com menos frequência, a rimantadina) está associada a um risco aumentado de crises convulsivas. Ambos os fármacos provocam efeitos secundários gastrintestinais. Ocorre hipotensão ortostática em 1 a 5%. São observados efeitos colaterais anticolinérgicos, incluindo boca seca, em pacientes que tomam amantadina.

### Resistência aos antivirais

A ocorrência de mutações pontuais em M2 confere resistência de alto nível a esses medicamentos, tornando-os ineficazes. Essas variantes resistentes surgem comumente durante o tratamento e são transmissíveis.

# OUTROS AGENTES ANTIVIRAIS

## Ribavirina

A ribavirina é um nucleosídio de purina, com atividade antiviral contra alguns vírus de DNA e muitos vírus de RNA, incluindo vírus influenza A e B, parainfluenza, coronavírus, incluindo a síndrome respiratória do Oriente Médio (ver Capítulo 352), vírus do sarampo (ver Capítulo 343), vírus sincicial respiratório (RSV [ver Capítulo 338]), retrovírus (ver Capítulo 354), arenavírus, como o vírus de Lassa (ver Capítulo 357) e alguns hantavírus (ver Capítulo 357) e vírus da hepatite C (ver Capítulo 140).

### Usos clínicos

A administração de ribavirina em aerossol tem sido utilizada no tratamento da bronquiolite e pneumonia por RSV em crianças e no tratamento das infecções por vírus influenza A e B. Foi observado um benefício limitado com a ribavirina oral na influenza não complicada. A ribavirina em aerossol combinada com imunoglobulina intravenosa, particularmente com o anticorpo monoclonal anti-RSV, palivizumabe, parece reduzir a mortalidade da infecção por RSV em receptores de transplante de medula óssea e outros pacientes imunocomprometidos.

A ribavirina sistêmica reduz a mortalidade associada à febre de Lassa e à febre hemorrágica asiática (coreana) com síndrome renal (ver Capítulo 357), porém não a mortalidade em pacientes com síndrome cardiopulmonar associada a hantavírus. Parece ter atividade na febre hemorrágica da Crimeia-Congo e em infecções pelo vírus Nipah. A ribavirina é frequentemente recomendada como tratamento das febres hemorrágicas de etiologia desconhecida ou secundárias a arenavírus ou buniavírus em caso desses vírus serem utilizados como armas biológicas.

Tendo em vista a amplitude da atividade da ribavirina contra muitos vírus, ela frequentemente é utilizada em doenças infecciosas emergentes (p. ex., síndrome respiratória aguda grave [SARS] e síndrome respiratória do Oriente Médio). Entretanto, as concentrações necessárias para demonstrar eficácia em culturas de células e modelos de animais podem ser significativamente mais altas do que as que podem ser obtidas em seres humanos. Por conseguinte, é necessário ter cautela quando se sugere o uso da ribavirina no tratamento dessas doenças.

A ribavirina pode melhorar a resposta virológica sustentada na infecção crônica pelo vírus da hepatite C quando utilizada com interferonas peguiladas, porém os novos agentes antivirais de ação direta são utilizados sem ribavirina. Entretanto, a ribavirina é ainda utilizada em pacientes com resistência viral ao grazoprevir/elbasvir, bem como naqueles com cirrose (combinada com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com dasabuvir e com sofosbuvir mais ledipasvir em pacientes que anteriormente receberam tratamento.

## Imiquimode

O imiquimode e o composto relacionado, resiquimode, são modificadores da resposta imune de uso tópico, que carecem de efeitos antivirais diretos. Em vez disso, esses agentes induzem a ativação das células imunes (monócitos, macrófagos, células *natural killer*) para produzir citosinas antivirais, particularmente interferona-α e fator de necrose tumoral α.

O imiquimode em creme tópico está aprovado para o tratamento do condiloma acuminado (ver Capítulo 349). Em pacientes imunocompetentes, o imiquimode leva à eliminação completa das verrugas em 37 a 52% dos pacientes. É administrado como creme tópico, 3 vezes/semana, durante um período máximo de 16 semanas, e lavado para sua remoção 6 a 10 horas após a aplicação.

Os efeitos colaterais são principalmente locais e incluem eritema, irritação, hipersensibilidade e (com menos frequência) erosão. Em geral, os efeitos colaterais desaparecem com a interrupção do fármaco.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2017;42:168-175.

A2. Abdul Basit S, Dawood A, Ryan J, et al. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:707-716.

A3. Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, et al. Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials: comparative effectiveness and safety of direct-acting antiviral agents for treatment-naive hepatitis C genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-10.

A4. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.

A5. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-1493.

A6. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-2607.

A7. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-2146.
A8. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67:263-271.
A9. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448-1455.
A10. Tamori A, Hai H, Uchida-Kobayashi S, et al. Outcomes for cirrhotic patients with hepatitis C virus 1b treated with asunaprevir and daclatasvir combination. *Ann Hepatol*. 2017;16:734-741.
A11. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585-594.
A12. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-1992.
A13. Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antivir Ther*. 2013;18:651-661.
A14. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1255-1265.
A15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379:913-923.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee HM, Banini BA. Updates on chronic HBV: current challenges and future goals. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019. [Epub ahead of print.]
2. Singh KP, Crane M, Audsley J, et al. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31:2035-2052.
3. AASLD, IDSA, IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org/. Accessed June 28, 2019.
4. Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero JV, et al. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:807-816.
5. Sawleshwarkar S, Dwyer DE. Antivirals for herpes simplex viruses. *BMJ*. 2015;351:1-5.

**Um homem de 47 anos que faz sexo com homens foi diagnosticado recentemente com HIV (RNA do HIV = 22.400 cópias e CD4 = 70 células/mℓ) e hepatite B (antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg] positivo). Começou a tomar tenofovir, entricitabina e efavirenz, com boa resposta (carga viral do HIV < 50 e CD4 = 220). Dois meses depois, ele começa a passar por vários dias de náuseas intensa e vômitos e é incapaz de manter seus medicamentos. O paciente lembra de seu aconselhamento sobre os riscos de desenvolver resistência ao HIV com doses intermitentes e interrompe então todos os medicamentos. Náuseas e vômitos desaparecem nos dias subsequentes. Ele está entre empregos e planejou uma viagem. Como agora se sente bem, com bom controle do HIV, decide permanecer sem medicação. Sete semanas depois, sente mal-estar e fraqueza generalizada. O exame bioquímico do sangue revela: bilirrubina total, 7,7 mg/dℓ; alanina aminotransferase (ALT), 2.157 U/ℓ; aspartato aminotransferase (AST), 2.693 U/ℓ; e fosfatase alcalina (Alk-P), 137 U/ℓ. Qual das seguintes opções é mais provavelmente responsável por sua condição clínica atual?**

- A. HIV.
- B. Hepatite B.
- C. Hepatite D.
- D. Sífilis.
- E. Fitoterápicos.

Concluir questão

**Um homem de 48 anos apresenta HIV (CD4 de 560 e RNA de 14.000) e hepatite B (nível de ALT de cinco vezes o limite superior da normalidade e DNA do HBV de 35.000 UI/mℓ). Recomenda-se um tratamento para HIV e HBV. Entretanto, o paciente está preocupado com os efeitos tóxicos dos medicamentos. Em virtude da contagem elevada de células CD4 e da carga viral relativamente baixa do HIV, ele não quer iniciar o tratamento para o HIV, porém deseja ser tratado para o HBV. Qual dos seguintes fármacos seria o tratamento mais apropriado?**

- A. Tenofovir.
- B. Entecavir.
- C. Ribavirina.
- D. Peginterferona-alfa-2a.
- E. Entricitabina.

Concluir questão

**Um homem de 44 anos com hepatite C crônica, hipertensão, infecção pelo HIV e diabetes melito (tratado com lisinopril, dolutegravir/abacavir/lamivudina, pantoprazol, insulina, levotiroxina e ácido acetilsalicílico) foi tratado com sofosbuvir e velpatasvir durante 12 semanas. Teve boa resposta virológica (nível de RNA do vírus da hepatite C [HCV] menor do que o limite inferior de detecção na quarta semana). Na nona semana, o paciente é levado de ambulância até o serviço de emergência após sofrer colapso no trabalho. Perdeu a consciência no local de trabalho e foi reanimado com sucesso na ambulância. Ao exame, o paciente não tem febre nem exantema cutâneo, porém o exame da boca revela descamação irregular da língua. Qual das seguintes opções é a causa mais provável dessa apresentação?**

A. O paciente apresenta arritmia, em razão da interação medicamentosa entre o velpatasvir e o lisinopril; o tratamento para o HCV deve ser interrompido imediatamente, e ele deve ser internado na unidade coronariana.

B. O paciente desenvolveu insuficiência renal progressiva e apresenta toxicidade, decorrente dos níveis elevados de sofosbuvir.

C. O paciente apresenta hipoglicemia grave em consequência do tratamento para HCV.

D. O paciente apresenta hemólise maciça, levando à anemia grave.

E. O paciente pode apresentar sífilis secundária, de modo que ele deve receber tratamento com penicilina benzatina.

Concluir questão

**Um homem de 61 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) o procura com história de febre, tosse, mialgia e dispneia leve de 36 horas de duração. O ensaio de antígeno rápido de um *swab* de garganta é positivo para vírus influenza B. Os medicamentos atuais incluem tiotrópio, prednisona 10 mg/dia e salbutamol, quando necessário. Ao ser diagnosticado com influenza B, ele solicita o medicamento de menor custo, visto que ele recentemente perdeu o seguro de saúde. Qual das seguintes opções é o tratamento mais apropriado?**

A. Amantadina.

B. Rimantadina.

C. Oseltamivir.

D. Zanamivir.

E. Não há necessidade de nenhum tratamento.

Concluir questão

**Uma jovem de 18 anos é levada ao serviço de emergência pelos pais porque apresentou confusão crescente. Quatro dias atrás, teve um exantema na face e no tórax, que se disseminou para os braços. O exantema é pruriginoso, com vesículas repletas de líquido, que finalmente formam crostas. O irmão mais novo foi recentemente diagnosticado com varicela, e os pais não lembram que ela já tenha tido varicela ou tenha recebido a vacina contra varicela. Ao ser examinada, a paciente se apresenta sonolenta, porém capaz de responder a estímulos; murmura, porém não obedece a comandos. Não há rigidez de nuca.**

**A punção lombar revela contagem de leucócitos de 65 células/µℓ, todos os quais são linfócitos. Qual das seguintes opções constitui o tratamento mais adequado?**

- A. Aciclovir intravenoso.
- B. Valaciclovir.
- C. Ganciclovir intravenoso.
- D. Foscarnete intravenoso.
- E. Não há necessidade de tratamento.

Concluir questão

337

# RESFRIADO COMUM

BRUCE BARRETT E RONALD B. TURNER

## DEFINIÇÃO

O resfriado comum é uma síndrome clínica, caracterizada por rinorreia e obstrução nasal, que frequentemente é acompanhada de faringite, espirros, tosse e mal-estar geral. A síndrome do resfriado comum está entre as doenças mais prevalentes e está associada a um elevado custo, considerando-se, em particular, o consequente absenteísmo escolar e laboral. O resfriado comum é uma construção tanto clínica quanto cultural. Embora, provavelmente, seja sempre causado por um vírus, ele não é definido pelo agente etiológico específico.

## Os patógenos

Os rinovírus humanos são vírus de RNA que infectam o epitélio das vias respiratórias superiores. Os rinovírus, que há muito tempo são conhecidos como vírus do resfriado comum, causam até metade de todas as doenças do resfriado comum.[1] Os mais de 150 genótipos de rinovírus são classificados em espécies A, B ou C, com base na homologia de sequência. Os rinovírus constituem causas importantes de exacerbações da bronquite crônica (ver Capítulo 82) e da asma (ver Capítulo 81). A infecção por rinovírus pode causar bronquiolite em lactentes e crianças pequenas e constitui a causa predominante de exacerbação da asma infantil. Entre pacientes idosos, particularmente os que apresentam doença pulmonar, a infecção por rinovírus é uma importante causa de hospitalização, pneumonia e morte.

A síndrome do resfriado comum também pode ser causada por coronavírus (ver Capítulo 342), vírus parainfluenza (ver Capítulo 339), vírus sincicial respiratório (ver Capítulo 338), metapneumovírus (ver

Capítulo 91), adenovírus (ver Capítulo 341), bocavírus (ver Capítulo 347) e vírus influenza (ver Capítulo 340; Tabela 337.1).[2] Certos patógenos bacterianos, como *Mycoplasma pneumoniae* (ver Capítulo 301), *Bordetella pertussis* (ver Capítulo 297), estreptococo do grupo A (ver Capítulo 274), *Streptococcus pneumoniae* (ver Capítulo 273) e *Haemophilus influenzae* (ver Capítulo 284), são, algumas vezes, o único patógeno identificável em um indivíduo com síndrome do resfriado comum, porém o papel desses microrganismos, que colonizam as vias respiratórias superiores em indivíduos saudáveis, não está bem esclarecido. A detecção concomitante de mais de um vírus ou de um vírus com um patógeno bacteriano é bastante comum.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência do resfriado comum diminui com a idade, desde cerca de seis episódios sintomáticos por ano em crianças pequenas até aproximadamente dois episódios por ano em adultos. As infecções assintomáticas também são comuns. A incidência da doença é maior em adultos com exposição ocupacional ou domiciliar a crianças, bem como em crianças pequenas que frequentam creches. O resfriado comum ocorre durante todo o ano em climas temperados, porém sua incidência aumenta expressivamente entre o início do outono e o final da primavera. As razões para a sazonalidade dos rinovírus (e de outros vírus respiratórios) não estão bem elucidadas.[3] Nos climas tropicais, os resfriados podem ocorrer durante todo o ano, sem sazonalidade definida.

## BIOPATOLOGIA

Os patógenos respiratórios são transmitidos de pessoa para pessoa por contato direto com indivíduos infectados ou com objetos contaminados no meio ambiente, por aerossóis de partículas grandes ou por aerossóis de partículas pequenas. Os rinovírus podem ser transmitidos principalmente por contato direto; entretanto, dados recentes sugerem que outros mecanismos também desempenham um papel. Por exemplo, o vírus sincicial respiratório (ver Capítulo 338) pode ser disseminado por contato direto ou aerossóis de partículas grandes, enquanto o vírus influenza (ver

Capítulo 340) pode ser transmitido mais por aerossóis de partículas pequenas.

A síndrome do resfriado comum é iniciada pela infecção viral das células epiteliais nas passagens nasais ou parte superior da faringe. Os vírus influenza e adenovírus provocam dano evidente ao epitélio respiratório. Por outro lado, os rinovírus e o vírus sincicial respiratório têm pouco ou nenhum impacto detectável sobre o epitélio. Independentemente da histopatologia, todos esses vírus estimulam uma resposta inflamatória inespecífica do hospedeiro, que parece ser responsável por muitos dos sintomas associados ao resfriado comum.

**Tabela 337.1** **Vírus associados ao resfriado comum.**

| GRUPO DE VÍRUS | TIPOS ANTIGÊNICOS | PORCENTAGEM DE CASOS |
|---|---|---|
| Rinovírus | > 150 | 30 a 60 |
| Coronavírus | 5 | 10 a 15 |
| Vírus parainfluenza | 5 | 5 |
| Vírus sincicial respiratório | 2 | 5 a 10 |
| Vírus influenza | 3 | 5 a 15 |
| Adenovírus | 47 | 5 |
| Metapneumovírus | 2 | 5 |
| Bocavírus | 2 | 5 a 20 |

De Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1217-1224; Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112(Suppl 6A):4s-12s; Szilagyi PG, Blumkin A, Treanor JJ, et al.

Incidence and viral aetiologies of acute respiratory illnesses (ARIs) in the United States: a population-based study. *Epidemiol Infect.* 2016;144:2077-2086.

A obstrução nasal do resfriado comum parece resultar principalmente do aumento do fluxo sanguíneo nasal e do acúmulo de sangue nos vasos de capacitância das passagens nasais. As vias simpática e parassimpática são acometidas. O aumento da secreção nasal associado ao resfriado comum também pode contribuir para a obstrução nasal. A rinorreia resulta, principalmente, do aumento da permeabilidade vascular, com extravasamento de soro nas secreções nasais, produzindo tanto transudatos quanto exsudatos. O aumento da produção de muco contribui para a secreção durante os estágios posteriores da doença.

A tosse (ver Capítulo 77) ocorre na maioria dos resfriados e tende a ser de maior duração do que os outros sintomas. Diversos fatores podem desempenhar um papel na patogenia da tosse. A tosse pode estar relacionada com a infecção das vias respiratórias inferiores, a irritação dos receptores das vias respiratórias superiores com reatividade das vias mediada neurologicamente ou o gotejamento pós-nasal com irritação da faringe ou da traqueia.

O risco de infecção após exposição aos vírus respiratórios depende, principalmente, da presença de anticorpos neutralizantes específicos. As respostas dos anticorpos aos rinovírus, adenovírus e vírus influenza são protetoras contra a infecção subsequente. A frequência de infecção por esses vírus resulta do grande número de sorotipos distintos de rinovírus e adenovírus e da capacidade dos vírus influenza de se comportar como se houvesse múltiplos sorotipos do vírus, em virtude da rápida mutação dos antígenos de superfície. Os vírus parainfluenza, os vírus sinciciais respiratórios e os metapneumovírus não produzem imunidade protetora, de modo que a reinfecção é comum, embora os anticorpos preexistentes possam moderar a gravidade da doença.

A suscetibilidade ao resfriado comum e sua patogenia são processos multifatoriais, com mecanismos imunes inatos e adaptativos influenciados pela predisposição genética,[4] pela exposição prévia a antígenos e pelo estado de saúde geral. Os polimorfismos de lectina de ligação à manose e vários receptores *toll-like* podem conferir uma suscetibilidade ou proteção parcial. As citocinas inflamatórias associadas à gravidade da doença

incluem várias interferonas, interleucinas e outros fatores, que aumentam acentuadamente nas secreções nasais, mas que, em geral, não mudam muito no soro. Pesquisas recentes sugerem que o microbioma respiratório possa estar envolvido. Genes específicos e influências epigenéticas sobre a expressão desses genes podem predispor a níveis mais elevados de citocinas inflamatórias e a uma doença respiratória mais grave. Os pacientes com infecção por rinovírus também podem apresentar comprometimento da fagocitose de determinadas bactérias, como *H. influenza* e *S. pneumoniae*.[4b]

Embora os mecanismos específicos não sejam bem compreendidos, várias décadas de pesquisas mostraram que a suscetibilidade ao resfriado comum é influenciada pela saúde mental. Os fatores de risco incluem estresse percebido, isolamento social, estilo emocional negativo e história de eventos da vida estressantes.[5] Os estudos observacionais sugerem que as pessoas que praticam exercícios regulares apresentam episódios de resfriado comum em menor número e mais leves do que aquelas que não o fazem.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A incubação do resfriado comum é geralmente curta, variando de 2 a 8 dias, embora os adenovírus possam ter um período de incubação de até 13 dias. Em geral, a síndrome do resfriado comum persiste por 5 a 10 dias, porém cerca de 25% dos casos podem persistir por até 2 semanas. Com frequência, o primeiro sintoma relatado consiste em dor ou irritação de garganta. Os espirros também constituem um sintoma inicial comum. A obstrução nasal e a rinorreia desenvolvem-se rapidamente e, no segundo ou terceiro dia após o início da doença, constituem frequentemente os sintomas mais incômodos. Em geral, a tosse aparece mais tarde na doença e, com frequência, é o sintoma mais incômodo após a resolução do resfriado.[6] A tosse pós-viral pode persistir por várias semanas. Quando solicitados a avaliar o quanto os resfriados os incomodam, os indivíduos tendem a identificar o mal-estar geral ou a interferência nas atividades diárias como mais importantes do que a gravidade dos sintomas específicos.

Os achados físicos limitam-se, em geral, às vias respiratórias superiores. O edema do epitélio nasal e o aumento da secreção nasal podem ser

evidentes para o examinador. A mudança na cor ou na consistência das secreções nasais é comum durante o curso da doença e não constitui uma indicação de sinusite ou superinfecção bacteriana. A parte posterior da faringe pode exibir sinais de inflamação semelhantes à faringite estreptocócica. Podem ocorrer tosse paroxística ou sibilos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial do resfriado comum inclui doenças não infecciosas, bem como outras infecções das vias respiratórias superiores. A rinite alérgica (ver Capítulo 398) apresenta um complexo sintomático semelhante ao do resfriado comum, embora a presença de prurido nasal ou conjuntival sugira uma doença alérgica. A maioria dos pacientes consegue diferenciar com segurança essas doenças.

Ocorre comprometimento dos seios paranasais no resfriado não complicado, e, com frequência, é difícil diferenciar a sinusite bacteriana sobreposta (ver Capítulo 398) de um resfriado não complicado. Os sintomas sinonasais que persistem sem melhora por mais de 10 dias e que são acompanhados de dor sinusal maxilar unilateral e secreção purulenta podem sugerir a presença de sinusite bacteriana, que pode responder aos antibióticos.[7]

Quando os sintomas são mais graves – com início rápido, febre e cefaleia ou dores musculares, acompanhadas de faringite ou tosse – pode-se estabelecer o diagnóstico de "doença semelhante à influenza". Embora a doença semelhante à influenza seja mais provavelmente produzida por infecção pelo vírus influenza do que por outros patógenos, qualquer um dos vírus do resfriado pode causar essa variante mais grave do resfriado comum.[8,9]

Os exames laboratoriais de rotina não são úteis para o diagnóstico ou o tratamento do resfriado comum. Embora os patógenos virais associados ao resfriado comum possam ser detectados, particularmente pela reação em cadeia da polimerase, esses exames têm pouco valor clínico. As contagens de leucócitos e contagem diferencial, bem como as radiografias ou a tomografia computadorizada dos pulmões ou dos seios paranasais, também não apresentam valor clínico comprovado. Em pacientes com exsudatos

faríngeos, aumento dos linfonodos cervicais e febre, um teste rápido para faringite estreptocócica (ver Capítulo 274) pode ser útil.

## TRATAMENTO

Nenhum tratamento demonstrou reduzir a duração do resfriado comum ou ter impacto substancial na gravidade geral da doença. Entretanto, vários tratamentos podem proporcionar benefício sintomático limitado, que precisa ser equilibrado com o potencial de efeitos colaterais.

### Agentes antivirais e antibióticos

Em geral, a terapia antiviral específica não é útil no tratamento do resfriado comum. O oseltamivir e o zanamivir (ver Capítulo 336), que são inibidores da neuraminidase, têm efeito modesto nas infecções pelo vírus influenza, porém a dificuldade de diferenciar a influenza do resfriado comum e a necessidade de iniciar o tratamento em uma fase muito precoce da doença constituem limitações práticas ao uso desses fármacos. A terapia antibacteriana não tem nenhum benefício. Apesar de décadas de esforços para reduzir a prescrição de antibióticos no resfriado comum, essa prática continua sendo perturbadoramente comum.

### Congestão nasal

Os agentes adrenérgicos tanto tópicos quanto orais (Tabela 337.2) apresentam eficácia limitada como descongestionantes nasais.[A1] Embora não se tenha feito nenhuma comparação direta, é geralmente aceito que os agentes tópicos de venda livre, como xilometazolina ou oximetazolina, são mais efetivos do que os medicamentos orais para congestão nasal. O uso prolongado de agentes adrenérgicos tópicos deve ser evitado para prevenir o desenvolvimento de um efeito de rebote aparente quando o medicamento é interrompido (rinite medicamentosa). A absorção sistêmica de oximetazolina e xilometazolina raramente foi associada a bradicardia, hipotensão e coma. Os efeitos colaterais sistêmicos dos agentes adrenérgicos orais, como a

pseudoefedrina, incluem estimulação do sistema nervoso central, que pode causar insônia, nervosismo ou palpitações. Os descongestionantes adrenérgicos provavelmente devem ser evitados por pacientes que apresentam hipertensão ou doença cardíaca. A solução salina nasal é um tratamento barato e seguro para a congestão nasal, porém as pesquisas até o momento não demonstraram nenhum benefício substancial no resfriado comum.

**Rinorreia**

O tratamento da rinorreia é feito principalmente por bloqueio da estimulação colinérgica da secreção glandular. O brometo de ipratrópio intranasal reduz a rinorreia nos resfriados em 22 a 31%, em comparação com placebo.[A2] Os efeitos colaterais mais comuns do ipratrópio intranasal consistem em irritação e sangramento nasais, que são duas vezes mais comuns naqueles que recebem ipratrópio intranasal, em comparação com placebo.[A3] Os anti-histamínicos de primeira geração (sedativos), em virtude de suas propriedades anticolinérgicas, podem ter efeitos benéficos leves sobre a rinorreia. Os principais efeitos colaterais associados aos histamínicos consistem em sedação e ressecamento dos olhos, da boca e do nariz.

**Tosse**

A tosse durante os resfriados é produzida por vários mecanismos diferentes, de modo que o tratamento deve ser direcionado para a causa subjacente mais provável (ver Capítulos 77 e 401). Se a tosse for causada por obstrução nasal ou gotejamento pós-nasal, ela poderá responder ao tratamento com um anti-histamínico ou com uma combinação de anti-histamínico e descongestionante. Se uma tosse mais persistente resultar de doença reativa das vias respiratórias induzida por vírus ou de infecção viral das vias respiratórias inferiores, os pacientes poderão se beneficiar da terapia com broncodilatadores (ver Capítulo 81). A supressão da tosse inespecífica com codeína, dextrometorfano ou moguisteína não é útil no tratamento da tosse associada ao resfriado. Os expectorantes como a guaifenesina não são agentes

antitussígenos e não são úteis no tratamento da tosse nos resfriados.

**Sintomas relacionados com a dor**

Com muita frequência, ocorrem cefaleia e dores no corpo entre pessoas com resfriados, particularmente naquelas com sintomas que as qualificam para um diagnóstico de doença semelhante à influenza. O paracetamol (p. ex., 750 a 1.000 mg a cada 4 a 6 horas) e os agentes anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., ibuprofeno, 200 mg a cada 4 a 6 horas) são efetivos para a dor, incluindo faringite, cefaleia, dor de ouvido e mialgias que podem acompanhar o resfriado comum. Entretanto, esses analgésicos não aliviam a congestão nasal, a rinorreia ou a tosse.

**Terapias combinadas**

As terapias combinadas para o resfriado disponíveis em venda livre (p. ex., analgésicos, descongestionantes, anti-histamínicos e/ou antitussígenos) podem ter benefícios modestos em comparação com o placebo, porém quaisquer benefícios sintomáticos devem ser avaliados contra os possíveis efeitos colaterais.[A4] As terapias especificamente direcionadas para os sintomas de obstrução nasal, rinorreia ou faringite do paciente são preferíveis para evitar os efeitos colaterais de medicamentos desnecessários.

**Outros medicamentos**

As pastilhas de zinco (p. ex., acetato de zinco ou gliconato de zinco, em doses de ≥ 75 mg/dia de zinco elementar) podem melhorar as taxas de recuperação do resfriado comum em 20 a 40%.[A5] Entretanto, as pastilhas de zinco podem estar associadas a afta e náuseas ocasional, enquanto o zinco intranasal pode causar irritação nasal ou epistaxe. As formulações de equinácea são de benefício incerto no tratamento do resfriado comum.[A6]

| **Tabela 337.2** | Tratamentos para o resfriado comum. |
|---|---|

| MEDICAMENTO | DOSE E DURAÇÃO | EFEITOS COLATERAIS |
|---|---|---|
| Agentes adrenérgicos tópicos: oximetazolina | 2 a 3 *sprays* de solução a 0,05% a cada 12 h, quando necessário, por até 3 dias | Congestão nasal de rebote com uso prolongado<br>Sensação de ardência ou queimação nasal |
| Agentes adrenérgicos orais: pseudoefedrina | 60 mg a cada 4 a 6 h até 240 mg/dia, quando necessário, para a congestão nasal | Insônia<br>Agitação |
| Anti-histamínicos: clorfeniramina | 4 mg VO a cada 4 a 6 h até 24 mg/dia, quando necessário, para a rinorreia ou os espirros | Sedação |
| Anticolinérgicos: brometo de ipratrópio | 2 *sprays* por narina de solução a 0,06% a cada 6 a 8 h, quando necessário, para a rinorreia | Ressecamento nasal |

## PREVENÇÃO

Em geral, não se dispõe de quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia para o resfriado comum.[A7] A imunização ou quimioprofilaxia contra a influenza

(ver Capítulo 340) podem ser úteis na prevenção da resfriados causados por esse patógeno, porém a influenza é responsável por apenas uma pequena proporção de todos os resfriados. A vitamina C (ácido ascórbico) tem, no máximo, eficácia limitada na prevenção ou no tratamento do resfriado comum.[A8] A equinácea pode ter benefício muito modesto como terapia preventiva.[A9] Vários ensaios clínicos randomizados também sugerem que o exercício pode ajudar a prevenir o resfriado comum.[A10] Outras intervenções não farmacológicas apontadas como profilaxia efetiva para o resfriado comum, porém de benefício não comprovado, incluem zinco, vitamina E, *ginseng* e lavagem das mãos. A lavagem das mãos tem benefícios inegáveis para a saúde pública e pode ser recomendada, apesar das evidências limitadas específicas para a prevenção do resfriado comum. As outras intervenções citadas aqui, embora sejam provavelmente seguras, não tem nenhum benefício demonstrável e podem simplesmente contribuir para os gastos desnecessários com cuidados de saúde relacionados com o resfriado comum.

## PROGNÓSTICO

O resfriado comum habitualmente tem pouca importância clínica, visto que é possível esperar uma recuperação completa. Entretanto, essas doenças são frequentemente complicadas por otite média (ver Capítulo 398), sinusite (ver Capítulo 398) ou pneumonia (ver Capítulo 91) que podem constituir um resultado direto da infecção viral ou que podem ser causadas por superinfecção bacteriana. As exacerbações da asma (ver Capítulo 81) e a bronquite (ver Capítulo 82) constituem complicações importantes do resfriado comum. Nos indivíduos idosos que estão debilitados ou que apresentam doença pulmonar avançada, o resfriado comum pode levar à hospitalização ou à morte. A infecção por rinovírus dentro de uma família também parece facilitar a transmissão familiar de *S. pneumoniae,* que pode resultar em pneumonia.[10]

A1. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, et al. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD009612.
A2. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD008231.
A3. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD009345.
A4. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004976.
A5. Hemilä H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, et al. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:1-6.
A6. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD000530.
A7. Simancas-Racines D, Franco JV, Guerra CV, et al. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD002190.
A8. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000980.
A9. Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *JAMA*. 2015;313:618-619.
A10. Grande AJ, Keogh J, Hoffmann TC, et al. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD010596.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenberg SB. Update on human rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:555-571.
2. Szilagyi PG, Blumkin A, Treanor JJ, et al. Incidence and viral aetiologies of acute respiratory illnesses (ARIs) in the United

States: a population-based study. *Epidemiol Infect*. 2016;144:2077-2086.

3. Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Med Hypotheses*. 2016;86:104-119.
4. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and their receptors. *Chest*. 2019;155: 1018-1025.

4b. Finney LJ, Belchamber KBR, Fenwick PS, et al. Human rhinovirus impairs the innate immune response to bacteria in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1496-1507.

5. Janicki Deverts D, Cohen S, Doyle WJ. Dispositional affect moderates the stress-buffering effect of social support on risk for developing the common cold. *J Pers*. 2017;85:675-686.
6. Eccles R, Dicpinigaitis P, Turner RB, et al. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey. *Postgrad Med*. 2016;128:485-491.
7. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434.
8. Varghese BM, Dent E, Chilver M, et al. Epidemiology of viral respiratory infections in Australian working-age adults (20-64 years): 2010-2013. *Epidemiol Infect*. 2018;146:619-626.
9. Prill MM, Dahl RM, Midgley CM, et al. Severe respiratory illness associated with rhinovirus during the enterovirus D68 outbreak in the United States, August 2014-November 2014. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1528-1534.

10. Karppinen S, Terasjarvi J, Auranen K, et al. Acquisition and transmission of *Streptococcus pneumoniae* are facilitated during rhinovirus infection in families with children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1172-1180.

**A maior proporção dos resfriados comuns é causada por:**

- A. Rinovírus.
- B. Adenovírus.
- C. Vírus influenza.
- D. Vírus parainfluenza.
- E. Coronavírus.

Concluir questão

**As imunizações aprovadas pela Food and Administration (FDA) estão disponíveis para:**

- A. Adenovírus.
- B. Vírus influenza.
- C. Rinovírus.
- D. Vírus parainfluenza.
- E. Coronavírus.

Concluir questão

**Após a infecção, anticorpos neutralizantes específicos proporcionam uma imunidade protetora contra:**

- A. Vírus parainfluenza.
- B. Vírus sinciciais respiratórios.
- C. Rinovírus.
- D. Metapneumovírus.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Os exames clínicos úteis para o diagnóstico de resfriado comum incluem:**

- A. Reação em cadeia da polimerase (PCR).
- B. Títulos de anticorpos.
- C. Contagens de leucócitos e contagem diferencial.
- D. Exame radiológico dos seios.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções tem sido associada a um *aumento* da suscetibilidade ao resfriado comum:**

- A. Exercício moderado.
- B. Exposição à temperatura fria.
- C. Estilo emocional positivo.
- D. Deficiência de lectina de ligação à manose.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

338

# VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

H. KEIPP TALBOT E EDWARD E. WALSH

## DEFINIÇÃO

O vírus sincicial respiratório (RSV), que provoca surtos anuais no inverno em climas temperados, constitui a causa mais importante de bronquiolite e pneumonia em lactentes pequenos, uma causa comum de doença em crianças de mais idade e adultos jovens e uma doença que pode ser grave em indivíduos idosos, adultos com doença cardiopulmonar subjacente e em indivíduos com grave imunocomprometimento.

### O patógeno

O RSV é um vírus de RNA de fita simples envelopado da família Paramyxoviridae, do gênero *Pneumovirus,* relacionado com o metapneumovírus humano. As duas glicoproteínas transmembranas principais (proteína G [proteína de ligação]; proteína F [proteína de fusão]) apresentam epítopos neutralizantes, e as duas proteínas não estruturais (NS1 e NS2) bloqueiam a atividade antiviral da interferona tipo I, enquanto uma forma secretada de G portadora do motivo de quimiocina CX3C pode modular as respostas imunes. Podem-se distinguir dois grupos principais do vírus (A e B), cada um deles com múltiplos genótipos.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, as epidemias começam no sul, no final do outono, migram regularmente para o norte e exibem um pico em fevereiro e março nos climas mais frios.[1] Nas áreas tropicais, o RSV pode ocorrer durante todo o ano, com picos observados durante a estação chuvosa. O RSV causa

anualmente cerca de 100.000 hospitalizações e é responsável por 60% dos casos de bronquiolite e 25% dos casos de pneumonia em lactentes. A mortalidade é rara nos EUA (< 400 mortes por ano), porém o número de mortes é substancialmente maior nos países subdesenvolvidos.[2] Cerca da metade dos lactentes é infectada em seu primeiro inverno, e todos até os 2 anos. O RSV é transmitido principalmente por contato direto com fômites de grandes partículas de secreções respiratórias, em vez de aerossolização de partículas pequenas.

Entre 1 e 3% das infecções primárias resultam em hospitalização, porém o nível socioeconômico mais baixo, as aglomerações, a prematuridade subjacente, as anormalidades cardíacas congênitas, a displasia broncopulmonar e a imunossupressão estão associados a um risco aumentado de doença grave. A doença grave também está associada a polimorfismos específicos nas regiões promotoras de genes das citocinas. A hospitalização é mais frequente entre 1 e 6 meses, alcançando um pico com 2 meses, com uma taxa de 25,9 para cada 1.000 crianças. Entretanto, os lactentes hospitalizados são, em sua maioria, saudáveis e normais, sem quaisquer fatores de risco identificáveis. A carga global do RSV em lactentes de 0 a 6 meses é de 132 consultas, 55 atendimentos em serviços de emergência e 17 hospitalizações por 1.000. A reinfecção ocorre com frequência durante a vida, embora a doença subsequente seja menos grave e a hospitalização seja rara na maioria das crianças de mais idade e adultos jovens; entretanto, pode causar doença grave e hospitalização em indivíduos com condições cardíacas ou pulmonares subjacentes.

Embora frequentemente não seja considerada em adultos, a infecção por RSV é comum e pode ser grave no indivíduo idoso. A RSV é responsável por 15 a 20% das doenças respiratórias ambulatoriais em indivíduos com mais de 45 anos atendidos por médicos, e a taxa de mortalidade associada ao RSV entre indivíduos a partir de 65 anos corresponde a cerca de 90% da mortalidade por influenza A e é mais de duas vezes a da influenza B. A infecção por RSV está implicada em 6 a 15% das internações para sintomas pulmonares agudos durante o inverno entre indivíduos idosos da comunidade, um número que é semelhante ao da influenza.[3,4]

A infecção por RSV tem sido documentada em até 10% dos receptores de transplante de medula óssea (ver Capítulo 168), pacientes com leucemia

aguda (ver Capítulo 163) e receptores de transplante de coração/pulmão (ver Capítulos 53 e 93) durante os meses de inverno. Nesse contexto, surtos hospitalares podem ocorrer rapidamente se os pacientes não forem adequadamente isolados.

## BIOPATOLOGIA

O vírus entra mais comumente pelo nariz ou pelos olhos e, em seguida, dissemina-se das vias respiratórias superiores para as inferiores. Os achados patológicos incluem infiltração peribronquiolar linfocítica com edema, obstrução e necrose. Em pacientes infectados, observa-se o desenvolvimento de bronquiolite com múltiplas áreas de atelectasia e pneumonia com infiltração intersticial de células mononucleares, bem como alvéolos preenchidos por edema e necrose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os lactentes apresentam sintomas respiratórios superiores de hiperemia conjuntival, secreção nasal mucopurulenta, tosse e febre baixa depois de um período de incubação de 2 a 8 dias. Com frequência, a otite média (ver Capítulo 398) está associada a infecção bacteriana secundária. Depois de vários dias, aparecem sintomas das vias respiratórias inferiores em 25 a 50% dos lactentes, com tosse, sibilos, taquipneia e uso dos músculos acessórios à medida que a doença progride. Os sibilos expiratórios, os roncos e estertores finos constituem os achados mais comuns no exame pulmonar. Pode-se observar o desenvolvimento de apneia súbita em lactentes de menos idade. A hiperinflação e a pneumonite intersticial difusa constituem os achados radiográficos mais frequentes. A eliminação do vírus em altos títulos dura 7 a 10 dias, porém os lactentes imunocomprometidos podem excretar o vírus por 1 mês ou mais, mesmo quando assintomáticos. Ocorre coinfecção por outros vírus respiratórios em até 30% dos pacientes; entretanto, em geral, não é clinicamente perceptível nem está definitivamente associada a uma doença mais grave.

Normalmente, os adultos com RSV começam a apresentar sintomas respiratórios superiores, porém muitos pacientes têm sintomas respiratórios inferiores, particularmente sibilos. A eliminação do vírus em baixos títulos

frequentemente persiste por 10 dias ou mais. Nos indivíduos idosos, as taxas de ataque do RSV são de 3 a 5% por ano; os sibilos são mais comuns do que na influenza (ver Capítulo 340),[5] enquanto a febre é menos comum. Os sintomas podem evoluir para a insuficiência respiratória. Em indivíduos idosos debilitados ou em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica subjacente ou insuficiência cardíaca, pode se desenvolver doença grave. As taxas de ataque em surtos nosocomiais de casas de repouso são, em média, de 10 a cerca de 90%, com crepitações e sibilos evidentes em um terço dos pacientes e pneumonia confirmada por radiografia em cerca de 10%. A incidência de superinfecção bacteriana em adultos hospitalizados com RSV é de cerca de 30%, semelhante àquela de outros vírus respiratórios comuns, inclusive influenza.[6]

Nos receptores de transplante de medula óssea, o RSV em geral manifesta-se inicialmente com sintomas respiratórios superiores.[7] Em cerca de 30% dos pacientes, ocorre, em seguida, doença das vias respiratórias inferiores, frequentemente com sintomas graves.

## DIAGNÓSTICO

Nos lactentes, um diagnóstico presuntivo é sugerido por sintomas típicos durante a estação epidêmica; entretanto, com frequência, o diagnóstico não é considerado em adultos. O diagnóstico pode ser estabelecido pela reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), que constitui o exame de escolha e que apresenta alta sensibilidade e especificidade.[7b] A cultura viral, que pode levar até 10 dias, apresenta sensibilidade de apenas cerca de 75%.

Nos adultos, o diagnóstico é frequentemente atrasado,[7c] a cultura viral tem baixa sensibilidade (30%), enquanto a RT-PCR detecta a infecção em três quartos dos casos de cultura negativa que são soropositivos, utilizando amostras de soro das fases aguda e convalescente. Em virtude de sua sensibilidade muito baixa, a detecção de antígenos por imunofluorescência e imunoensaio enzimático não é útil em adultos, mesmo se estiverem imunocomprometidos. Em pacientes com imunocomprometimento, as radiografias de tórax demonstram a presença de infiltrados intersticiais e alveolares difusos. Um indício clínico útil para a presença de RSV consiste

na presença frequente de sinusite radiologicamente comprovada. Os sintomas das vias respiratórias superiores distinguem essa doença da pneumonia por citomegalovírus (ver Capítulo 352).

## TRATAMENTO

O tratamento na maioria dos lactentes é sintomático e, em geral, limita-se à hidratação e oxigênio suplementar. Os broncodilatadores não demonstraram ser efetivos, embora sejam utilizados em certas ocasiões. De modo semelhante, os glicocorticoides não demonstraram qualquer benefício na maioria dos estudos. A ribavirina inalada (2 g administrados por aerossol, 3 vezes/dia, durante 3 a 5 dias) pode ser benéfica para lactentes com alto risco de doença grave e para aqueles gravemente doentes, embora os ensaios clínicos realizados não tenham demonstrado nenhum benefício na maioria dos lactentes.

Não foram conduzidos estudos controlados por placebo sobre o efeito da ribavirina inalada em adultos com doença grave por RSV; entretanto, as evidências sugerem um possível benefício em adultos imunocomprometidos com pneumonia por RSV (2 g a cada 8 horas, durante 5 a 10 dias), particularmente se o medicamento for iniciado antes do desenvolvimento dos sintomas respiratórios inferiores.

Alguns estudos que utilizaram terapia com anticorpos (o anticorpo monoclonal palivizumabe, 15 mg/kg em dose única, ou imunoglobulina policlonal) combinados com ribavirina inalada sugerem um benefício no tratamento da pneumonia por RSV em adultos imunossuprimidos, embora não haja estudos randomizados conclusivos. Um inibidor experimental da entrada do RSV por via oral e um análogo de nucleosídio oral mostraram-se promissores na redução da carga viral em modelos humanos experimentais de infecção por RSV e, atualmente, são objeto de ensaios clínicos.[8–10] Várias outras abordagens antivirais estão sendo ativamente estudadas. Pode ocorrer superinfecção bacteriana, em que os microrganismos mais frequentes consistem

em *Streptococcus pneumoniae* (ver Capítulo 273) e *Haemophilus influenzae* (ver Capítulo 284). Nesses pacientes, o tratamento antimicrobiano apropriado (ver Capítulo 91) é obrigatório.

## PREVENÇÃO

A adesão aos princípios padrão de controle de infecção (p. ex., luvas, aventais, lavagem frequente das mãos) reduz de modo substancial a propagação nosocomial. Ainda não há vacina disponível.[11] As vacinas de nanopartículas RSV F têm sido imunogênicas e bem toleradas, porém não demonstraram proteger adultos idosos contra a infecção por RSV.[12] O anticorpo monoclonal humanizado anti-RSV parenteral (palivizumabe, 15 mg/kg por mês, durante a estação do RSV) demonstrou ser benéfico quando administrado de modo profilático a grupos específicos de lactentes de alto risco. A profilaxia com palivizumabe em lactentes pré-termo tardios saudáveis (32 a 35 semanas de gestação) também pode reduzir em 50% os sibilos posteriores durante o primeiro ano de vida.[A1]

## PROGNÓSTICO

A infecção por RSV em adultos com imunocomprometimento grave, como receptores de transplante de medula óssea (ver Capítulo 168) e aqueles com leucemia aguda (ver Capítulo 173) submetidos à quimioterapia citotóxica pode estar associada a uma taxa de mortalidade de 60% quando há desenvolvimento de pneumonia. A linfopenia (< 100/μℓ) e a irradiação corporal total em alta dose estão associadas a doença mais grave, porém a progressão para a pneumonia é muito incomum em pacientes com contagens absolutas de linfócitos acima de 1.000/μℓ. Nos receptores de transplante de pulmão, pode ocorrer síndrome de bronquiolite obliterante em 10 a 50% dos pacientes como sequela tardia da infecção por RSV.

A taxa de mortalidade é rara em lactentes saudáveis nos demais aspectos, porém pode alcançar 37% naqueles com distúrbios cardíacos. Nas crianças, a ligação entre bronquiolite grave e asma subsequente ainda não foi explicada. Em lactentes normais e adultos saudáveis, o desfecho geralmente é bom, porém o risco de mortalidade em adultos é maior na

infecção por RSV do que na influenza.[13,13b] Os adultos idosos hospitalizados podem apresentar taxas de mortalidade de cerca de 10%.

A1. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-1799.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis*. 2018;217:1356-1364.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946-958.
3. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, et al. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. *J Hosp Infect*. 2018;100:463-468.
4. Colosia AD, Yang J, Hillson E, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: a systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12:1-20.
5. Lee N, Chan MC, Lui GC, et al. High viral load and respiratory failure in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *J Infect Dis*. 2015;212:1237-1240.
6. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:385-390.

7. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, et al. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. Clinical syndromes and infection prevention principles. *Int J Infect Dis*. 2017;62:86-93.

7b. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1243-1253.

7c. Lee N, Walsh EE, Sander I, et al. Delayed diagnosis of respiratory syncytial virus infections in hospitalized adults: individual patient data, record review analysis and physician survey in the United States. *J Infect Dis*. 2019;220:969-979.

8. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, et al. Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2015;373:2048-2058.

9. Stevens M, Rusch S, DeVincenzo J, et al. Antiviral activity of oral JNJ-53718678 in healthy adult volunteers challenged with respiratory syncytial virus: a placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2018;218:748-756.

10. Xing Y, Proesmans M. New therapies for acute RSV infections: where are we? *Eur J Pediatr*. 2019;178:131-138.

11. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e245-e311.

12. Falloon J, Yu J, Esser MT, et al. An adjuvanted, postfusion F protein–based vaccine did not prevent respiratory syncytial virus illness in older adults. *J Infect Dis*. 2017;216:1362-1370.

13. Kwon YS, Park SH, Kim MA, et al. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza

infection in adults. *BMC Infect Dis*. 2017;1-9.
13b. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69:197-203.

**Uma senhora de 78 anos com história de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca procura seu médico 5 dias depois do Ano Novo com queixa de 3 dias de congestão nasal, agravamento da tosse, aumento do escarro e dispneia crescente. Apresenta temperatura de 38,8°C e sibilância inspiratória e expiratória difusa. A $SaO_2$ com 2 ℓ/min de $O_2$ nasal é de 90%. Recebeu a vacina influenza há 2 meses, porém declara que, durante as férias, estava com vários membros da família, incluindo crianças pequenas, com "gripe". Qual é o exame diagnóstico ideal para identificar a infecção pelo vírus sincicial respiratório (RSV)?**

A. Sorologia para demonstrar um único título elevado de imunoglobulina sérica IgG contra o RSV.

B. Ensaio de detecção rápida do antígeno do RSV em *swab* nasal ou amostra de lavagem nasal.

C. Cultura viral de *swab* nasal ou amostra de lavagem nasal.

D. Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) de *swab* nasal ou amostra de lavagem nasal.

Concluir questão

**Um homem de 42 anos com leucemia mieloide aguda recebeu um transplante de células-tronco alogênico do irmão há 20 dias e agora apresenta congestão nasal e rinorreia. A contagem de leucócitos é de 400/μℓ, com contagem de linfócitos de 50/μℓ. Uma amostra de *swab* nasal é positiva para RSV por PCR multiplex. O exame dos pulmões é normal, e a radiografia de tórax está limpa. A $SaO_2$ é de 96% ao respirar ar ambiente. Qual das seguintes afirmativas é mais acurada em relação a esse paciente?**

A. A intervenção terapêutica nunca está indicada para sintomas das vias respiratórias superiores associados à infecção por RSV nesse tipo de paciente.

B. A infusão de palivizumabe (um anticorpo monoclonal neutralizante anti-RSV) eliminará o vírus das vias respiratórias superiores, acelerando a recuperação.

C. A progressão da infecção por RSV para comprometimento das vias respiratórias inferiores é incomum, a não ser que a contagem de linfócitos seja inferior a 50/μℓ.

D. Em estudos não randomizados, a administração de ribavirina inalada está associada a um risco diminuído de progressão para a doença das vias respiratórias inferiores.

E. O uso de infusão intravenosa de IgG em combinação com ribavirina inalada demonstrou fornecer resultados ótimos.

Concluir questão

**Um homem de 56 anos com DPOC com 2 ℓ/min de $O_2$ domiciliar procura o médico em fevereiro com uma doença de 3 dias caracterizada por rinite, faringite, aumento da tosse diária e mudança na cor e na quantidade de produção de escarro. O paciente não tem febre, e a frequência respiratória é de 26, com pulso de 110. Apresenta falta de ar e sibilos no exame físico. A contagem de leucócitos é de 6.700, com contagem diferencial normal; a radiografia de tórax permanece inalterada em comparação com radiografias anteriores, e a $SaO_2$ é de 78% com 2 ℓ/min de $O_2$, o que está significativamente abaixo do valor basal de 92%. É internado no hospital, e são fornecidos cuidadosamente 4 ℓ de $O_2$ nasal. O *swab* nasal é positivo para o RSV por RT-PCR, e a coloração de Gram de uma amostra de escarro revela mais de 25 leucócitos por campo de grande aumento, com flora mista. Além da higiene padrão das mãos, quais das seguintes**

**medidas de prevenção de infecção devem ser implementadas?**

- A. Uso de aventais e luvas para o contato com todos os pacientes.
- B. Isolamento do paciente em um quarto de pressão negativa.
- C. Uso de luvas, aventais e máscara para todos os contatos.
- D. Nenhuma das opções anteriores.
- E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**Uma estudante de medicina de 24 anos é atendida no serviço de saúde estudantil em razão de congestão nasal, faringite leve e sibilância no final de julho. Apresenta histórico de asma leve não tratada desde a infância. Um teste rápido de antígeno para influenza A é negativo, e o teste rápido de antígeno para RSV é fracamente positivo. No exame físico, os pulmões mostram sibilos expiratórios, porém estão limpos. Três dias antes, ela retornou de uma região rural da Tailândia, onde trabalhou por 2 meses em uma clínica de medicina familiar. Qual das seguintes afirmativas é mais correta?**

- A. O teste rápido de antígeno para RSV é confiável e confirma a presença do vírus como causa dos sintomas dessa paciente.

B. A infecção por RSV é incomum no mês de julho, de modo que o teste de antígeno positivo deve ser considerado como resultado falso-positivo.

C. O RSV constitui a causa mais comum de exacerbações da asma em adultos jovens, de modo que o teste de antígeno positivo deve ser considerado definitivo.

D. Para confirmar o diagnóstico de RSV, deve-se efetuar um ensaio de RT-PCR.

Concluir questão

# 339 DOENÇA POR VÍRUS PARAINFLUENZA

GEOFFREY A. WEINBERG E KATHRYN M. EDWARDS

## DEFINIÇÃO

Os vírus parainfluenza humanos (hPIV) representam causas importantes de um amplo espectro de doenças respiratórias. Nos lactentes e nas crianças pequenas, esses vírus provocam infecções agudas das vias respiratórias superiores e inferiores, que incluem desde o resfriado comum (ver Capítulo 337) e otite média (ver Capítulo 398) até o crupe grave, a bronquiolite e a pneumonia (ver Capítulo 91). Em crianças de mais idade e adultos, as infecções por hPIV limitam-se habitualmente às vias respiratórias superiores (ver Capítulo 90), embora os indivíduos imunocomprometidos possam desenvolver insuficiência respiratória fatal.

## O patógeno

Os hPIV são vírus de RNA não segmentados, de fita simples e envelopados, que pertencem a dois gêneros da família Paramyxoviridae. Os membros dessa família também incluem o vírus sincicial respiratório (RSV [ver Capítulo 338]), o metapneumovírus humano (ver Capítulo 337), o vírus do sarampo (ver Capítulo 343), o vírus da caxumba (ver Capítulo 345), os vírus Hendra e Nipah e os vírus animais patogênicos da doença de Newcastle, da cinomose canina e da peste bovina. O genoma do hPIV codifica seis proteínas estruturais. A hemaglutinina-neuraminidase (HN) e as proteínas de fusão (F), que estão expostas no envelope lipídico de duas camadas em torno do complexo nucleocapsídio-RNA helicoidal, medeiam tanto a fixação às glicoproteínas do hospedeiro que contêm ácido siálico quanto a penetração do vírus dentro das células de mamíferos suscetíveis. Essas proteínas conservaram sua estabilidade antigênica durante muitos

anos, diferentemente da deriva (*drift*) antigênica e da mudança (*shift*) antigênica da hemaglutinina e neuraminidase dos vírus da influenza. Os quatro sorotipos do hPIV são denominados tipos 1 a 4, incluindo dois subgrupos (A e B) do vírus tipo 4.

Os hPIV sofrem replicação nas células epiteliais ciliadas que revestem o sistema respiratório em sua superfície luminal. Esse tropismo seletivo é compatível com a ausência de doença invasiva ou viremia no hospedeiro imunocompetente. A formação de sincícios, que é observada em culturas celulares do vírus e nos pulmões de pacientes imunocomprometidos com pneumonia grave, não é considerada importante nas infecções típicas de indivíduos anteriormente saudáveis.

## EPIDEMIOLOGIA

Os hPIV são onipresentes, com distribuição geográfica mundial.[2,3] Sua transmissão ocorre, principalmente, por fômites de grandes partículas pelo contato próximo entre pessoas. A atividade do vírus parainfluenza exibe padrões tanto endêmicos quanto epidêmicos, e cada sorotipo favorece diferentes faixas etárias e síndromes clínicas distintas, porém com sobreposição suficiente para impossibilitar o estabelecimento de um diagnóstico específico baseado apenas em dados clínicos e epidemiológicos.

A infecção primária pelo hPIV ocorre no início da infância. Entre os vírus parainfluenza, o tipo 3 (hPIV-3) geralmente infecta em primeiro lugar os lactentes, de modo que 50 a 67% dos lactentes demonstram evidências sorológicas de infecção no primeiro ano de vida. Em seguida, os vírus parainfluenza 1 e 2 (hPIV-1 e hPIV-2, respectivamente) infectam crianças entre 2 e 5 anos. O vírus parainfluenza 4 (hPIV-4) provoca menos comumente infecções respiratórias sintomáticas; em alguns estudos, o hPIV-4 é encontrado, com mais frequência, em coinfecção viral com outros patógenos.[4]

Até o início da década de 1960, o hPIV-1 causava doença endêmica anual nos EUA. Entretanto, nessas últimas décadas, o hPIV-1 tem sido associado a surtos bienais no outono de anos ímpares. As infecções por hPIV-2 seguem, em grande parte, esse mesmo padrão curioso, porém

ocorrem com muito menos frequência do que as infecções por hPIV-1. As infecções por hPIV-3 permanecem endêmicas durante todo o ano, com picos no final da primavera. O período de incubação para todos os sorotipos de hPIV é entre 3 e 6 dias em adultos infectados experimentalmente, porém as infecções naturais em crianças têm períodos de incubação de 2 a 4 dias.

Os hPIV ocupam o segundo lugar depois do RSV como causa de infecções agudas das vias respiratórias superiores e inferiores em crianças pequenas nos EUA. Em um estudo de base populacional realizado em crianças com menos de 5 anos hospitalizadas com febre ou infecção aguda das vias respiratórias, 7% das crianças apresentaram infecção pelo hPIV confirmada por laboratório (por meio de cultura celular e técnicas de amplificação molecular), em comparação com 19% com infecções por RSV e 6% com infecções pelos vírus influenza A ou B.[5] A taxa de hospitalização para infecção com hPIV em crianças com menos de 5 anos foi de 1,02 por 1.000 crianças por ano. Se forem extrapolados para toda a população dos EUA, esses dados sugerem que aproximadamente 23.000 hospitalizações anuais por hPIV ocorrem em crianças com menos de 5 anos. As taxas de consultas no serviço de emergência e de cuidados de saúde ambulatoriais atribuíveis às infecções por hPIV em crianças pequenas são 10 a 50 vezes maiores do que as taxas de hospitalização. Além disso, a imunidade contra a infecção por hPIV não é completa nem durável, de modo que as crianças de mais idade e os adultos podem apresentar infecção sintomática, exigindo, algumas vezes, consultas no consultório médico e hospitalizações.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Infecção primária

A doença associada à infecção primária por hPIV varia de acordo com a idade e o sorotipo viral. As condições médicas subjacentes, como comprometimento cardiopulmonar e distúrbios imunológicos, aumentam a gravidade da doença. Estudos de coorte e de famílias longitudinais de grande porte demonstraram que as infecções por hPIV são responsáveis por cerca de 65% dos casos de crupe, 20 a 40% das infecções respiratórias inferiores e 20% das infecções respiratórias superiores em crianças pequenas. A maioria das crianças já teve infecção primária por hPIV por

ocasião de seu ingresso na escola primária. Por conseguinte, embora o hPIV também cause infecções das vias respiratórias superiores em adultos, elas são reinfecções, em vez de infecções primárias (ver adiante). Em geral, o hPIV-1 e o hPIV-2 estão mais comumente associados ao crupe, enquanto a infecção por hPIV-3 manifesta-se, com frequência, como doença febril indiferenciada, bronquiolite ou pneumonia.

Normalmente, a infecção começa com sinais e sintomas respiratórios superiores, notavelmente coriza, rinorreia, faringite sem adenopatia cervical e febre baixa. Em geral, os sintomas persistem por 3 a 5 dias. Cerca de 15 a 25% das crianças infectadas desenvolvem sinais de crupe ou progridem para a doença das avias respiratórias inferiores (p. ex., bronquiolite, pneumonia) que é indistinguível da infecção por RSV.

O crupe caracteriza-se por tosse ladrante rouca, com estridor inspiratório notável, dispneia e desconforto respiratório. Esses sintomas, que geralmente são espasmódicos, resultam de inflamação e edema subglóticos. Em certas ocasiões, pode haver desenvolvimento de estridor grave, tornando difícil a diferenciação da epiglotite causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (ver Capítulo 284), embora a epiglotite seja muito menos comum nos EUA desde que a vacinação Hib universal tornou-se rotineira em 1990.

O crupe é muito raro em adultos, porém tem sido associado ao hPIV em casos isolados. A epiglotite é observada com mais frequência em adultos, porém está mais comumente associada à infecção estafilocócica ou estreptocócica. A epiglotite é uma emergência médica em pacientes de todas as idades e precisa ser distinguida do crupe para possibilitar seu tratamento adequado, incluindo intubação de emergência das vias respiratórias. Em pacientes com suposta via respiratória estável o suficiente para possibilitar uma radiografia urgente em vez de traqueostomia de emergência, as diferenças entre essas duas entidades são claramente demonstradas em radiografias laterais do pescoço, nas quais o edema subglótico e o estreitamento são observados no crupe, enquanto o edema da epiglote é observado na epiglotite (Figuras 339.1 e 339.2). As crianças com bronquiolite ou com pneumonia causada por hPIV apresentam tosse, estertores e sibilos associados a hipoxia, e, com frequência, as radiografias de tórax revelam retenção de ar.

## Reinfecção

A reinfecção por hPIV é menos grave e, normalmente, causa rinorreia em crianças e adultos normais. Estima-se que a reinfecção por hPIV seja responsável por 1 a 15% de todas as doenças respiratórias agudas em adultos, cuja maioria se manifesta com infecções simples das vias respiratórias superiores. Entretanto, à semelhança do RSV, alguns adultos podem desenvolver doença grave, que exige hospitalização e até mesmo suporte ventilatório.[6,7] Nesses pacientes, é comum a ocorrência de febre, tosse, dispneia e sibilos. São observadas alterações radiográficas, principalmente infiltrados lobares ou intersticiais, em mais de 50% dos adultos hospitalizados com infecção por hPIV.

## Pacientes idosos e imunocomprometidos

Os surtos de infecção por hPIV em casas de repouso podem incluir alta incidência de pneumonia, e as infecções por hPIV causam, com frequência, pneumonia grave em crianças e adultos imunocomprometidos. Entre residentes idosos saudáveis de instituições de cuidados prolongados, as infecções por hPIV são tão comuns quanto as infecções causadas por vírus influenza A, vírus influenza B ou RSV. Em 10% das crianças e em 2 a 7% dos adultos com leucemia ou receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas ou transplante de órgãos sólidos, observa-se o desenvolvimento de infecções por hPIV, das quais cerca de 90% são causadas por hPIV-3. Embora 80 a 90% das infecções por hPIV entre pacientes com neoplasia maligna sejam adquiridas na comunidade, ocorreram surtos nosocomiais, até mesmo em unidades de transplante de células-tronco.

Cerca de 25% dos receptores de transplante de células-tronco infectados pelo hPIV desenvolvem doença respiratória inferior, em grande parte nos primeiros 100 dias após o transplante, quando a linfopenia e a neutropenia são mais pronunciadas. Os fatores de risco mais fortes identificados para infecção por hPIV nesse contexto incluem neutropenia, linfopenia, doença mais grave e uso de corticoides, particularmente em doses mais altas.[8] A febre, a tosse, a dispneia e a produção de escarro constituem os sintomas mais comuns. Foi também relatada a ocorrência de coinfecção por

*Aspergillus* (ver Capítulo 319) e outros patógenos em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas com pneumonia.

## DIAGNÓSTICO

Embora se possa suspeitar do hPIV em bases clínicas e epidemiológicas, o diagnóstico específico exige o isolamento do vírus e a detecção do antígeno ou do RNA virais em secreções respiratórias. Os ensaios de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) são altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico. Como alternativa, culturas de células de rim de macaco ou de células renais embrionárias humanas podem ser utilizadas para o crescimento do vírus, cujos efeitos citopáticos são detectados em 5 a 10 dias (com exceção do hPIV-4, que exige até 3 semanas). Os testes rápidos de imunofluorescência direta ou indireta são menos sensíveis e específicos do que a cultura ou a PCR, porém ainda são utilizados em alguns laboratórios clínicos.

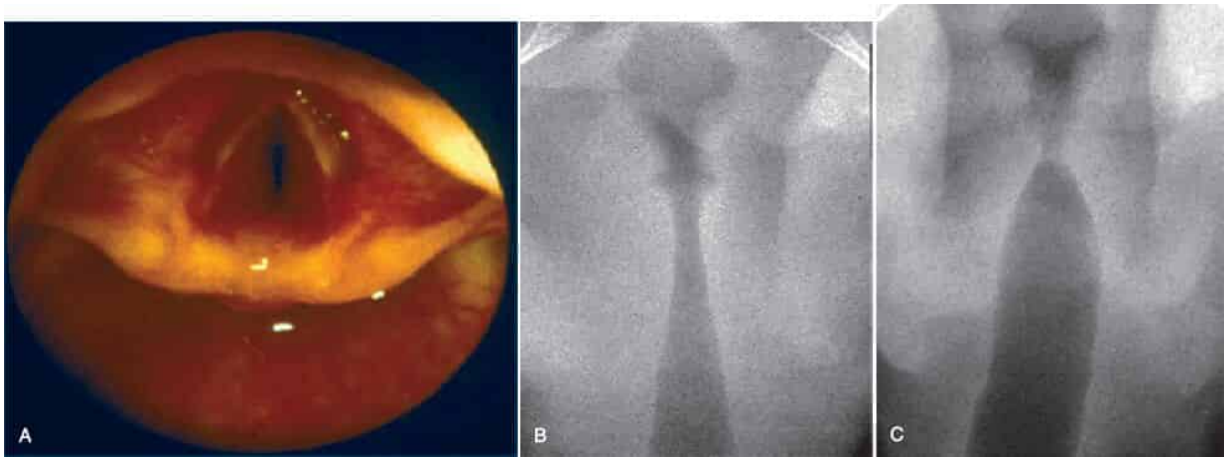


**FIGURA 339.1 Edema subglótico. A.** Vista endoscópica do edema subglótico no crupe viral. **B.** Apresentação radiológica do edema subglótico no crupe viral, causando estreitamento ("sinal do campanário") da sombra aérea traqueal, em comparação com (C), uma sombra traqueal normal. (De Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

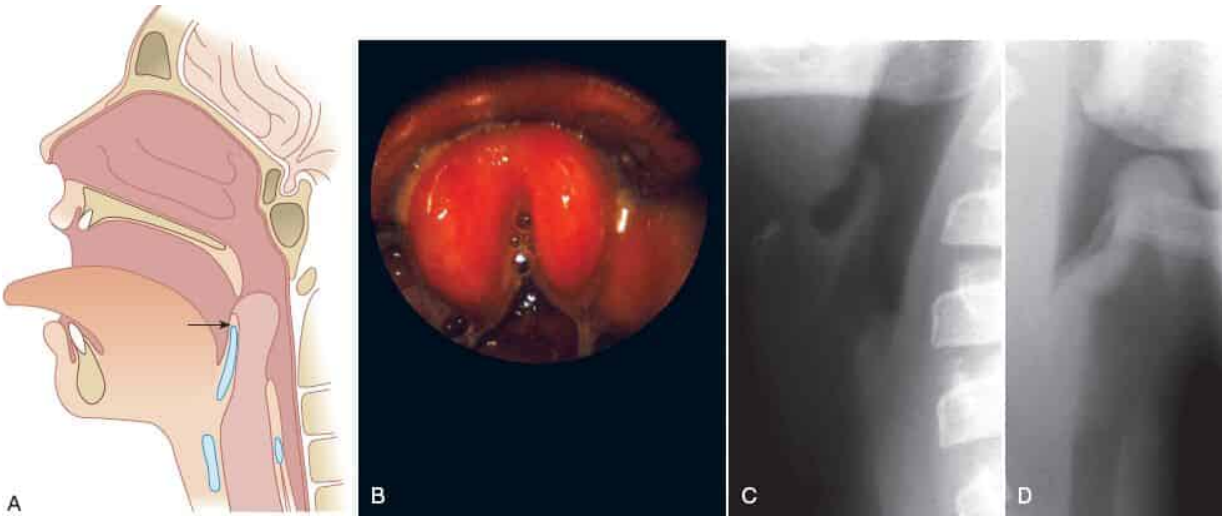


**FIGURA 339.2** **Epiglotite.** Vistas esquemática (**A**) e endoscópica (**B**). **C.** Radiografias laterais do pescoço típicas de uma criança normal e (**D**) de uma criança com epiglotite ("sinal do polegar" da epiglote edemaciada). (De Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

O diagnóstico definitivo de infecção por vírus parainfluenza em adultos, mesmo por RT-PCR, pode ser mais difícil do que em crianças, talvez em razão da eliminação de uma menor quantidade de vírus em adultos parcialmente imunes. Entretanto, o vírus habitualmente pode ser isolado das secreções nasofaríngeas ou do líquido do lavado broncoalveolar em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas com pneumonia.

## TRATAMENTO

Atualmente, não se dispõe de tratamento antiviral específico para a infecção por hPIV. A ribavirina em aerossol apresenta atividade *in vitro* contra o hPIV e está aprovada para uso na infecção por RSV. Embora tenha demonstrado poucos benefícios em crianças e adultos imunocomprometidos com pneumonia grave por hPIV, até mesmo quando administrada concomitantemente com imunoglobulina intravenosa, alguns especialistas prescrevem ribavirina em aerossol ou intravenosa, com ou sem

imunoglobulina intravenosa, a pacientes imunocomprometidos com doença grave.

Em crianças anteriormente saudáveis com crupe, recomenda-se amplamente um conforto geral, o que habitualmente significa sentar no colo de um dos pais ou do cuidador. O ar umidificado (névoa) demonstrou repetidamente não ter nenhum benefício; na verdade, seu uso está associado a efeitos adversos, incluindo ansiedade, dificuldade no monitoramento cardiorrespiratório e contaminação bacteriana e fúngica dos umidificadores de névoa quente e fria. Pode-se administrar oxigênio com a extremidade do tubo próximo ao nariz e à boca (oxigênio "*blow-by*").

As crianças com crupe leve a moderado (*i. e.*, sem estridor ou retração significativa da parede torácica em repouso, ou com estridor e retração, porém sem agitação) podem tomar dexametasona VO, 0,6 mg/kg de peso corporal, e ser observadas; se melhorarem, podem receber alta para casa.[A1] As crianças com crupe grave (estridor, retração da parede torácica e agitação) podem beneficiar-se do oxigênio "*blow-by*", epinefrina racêmica inalada (0,05 mℓ/kg de peso corporal de uma solução a 2,25% de epinefrina racêmica para nebulização, até uma dose máxima de 0,5 mℓ) ou L-epinefrina nebulizada (0,5 mℓ/kg de L-epinefrina 1:1.000, até uma dose máxima de 5 mℓ) e dexametasona concomitante.[A2] As crianças devem ser internadas no hospital se não houver melhora clínica significativa depois de várias horas de observação e tratamento.

A dexametasona VO é tão efetiva quanto a dexametasona intramuscular ou a budesonida nebulizada, e sua administração é mais fácil. Os corticosteroides diminuem a necessidade de hospitalização e visitas de retorno, diminuem o tempo de permanência nos serviços de emergência e após internação hospitalar e a necessidade de intubação. Em geral, não há razões para instituir a antibioticoterapia ou a terapia com broncodilatadores de ação curta em crianças com crupe.

As terapias investigacionais para a infecção por hPIV incluem medidas inespecíficas, bem como específicas. A inalação de uma

mistura de hélio e oxigênio pode diminuir o trabalho da respiração e melhorar a troca gasosa em crianças com crupe moderado a grave; entretanto, ainda não se dispõe de dados de ensaios clínicos adequadamente controlados. O novo agente antiviral DAS181, uma proteína de fusão sialidase com atividade contra os vírus influenza e parainfluenza, demonstrou ter efeitos benéficos em um pequeno número de adultos e crianças com infecção grave por hPIV e está sendo objeto de ensaios clínicos.[9]

## PREVENÇÃO

Existem ensaios clínicos em andamento de vacinas vivas atenuadas de hPIV. Foram utilizadas duas abordagens para produzir vacinas hPIV-3 vivas atenuadas intranasais. Uma das abordagens consiste em atenuar um isolado de hPIV-3 por meio de repetidas passagens em temperatura fria e manipulação por tecnologia recombinante. A segunda abordagem consiste em utilizar um PIV-3 bovino relacionado, porém não virulento, como suporte no qual são inseridos genes do hPIV-3 para produzir um vírus de vacina quimérico atenuado. Outro candidato a vacina em estudo utiliza o vírus PIV-3 bovino-humano quimérico, porém com um gene de RSV adicional inserido no genoma do vírus da vacina em uma tentativa de prevenir ambas as infecções comuns em crianças pequenas. Existem também vacinas contra a infecção por hPIV-1 (com ou sem componentes do RSV) em desenvolvimento.

## PROGNÓSTICO

Em crianças saudáveis nos demais aspectos, a mortalidade após infecção por hPIV é inferior a 0,1%. Em comparação, a mortalidade após pneumonia por hPIV em pacientes submetidos a transplante de células-tronco alcança 10 a 30%.

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Fernandes RM, Oleszczuk M, Woods CR, et al. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews. *Evid Based Child Health*. 2014;9:733-747.

A2. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD006619.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:538-554.
2. Thea DM, Seidenberg P, Park DE, et al. Limited utility of polymerase chain reaction in induced sputum specimens for determining the causes of childhood pneumonia in resource-poor settings: findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl 3):S289-S300.
3. Benet T, Sanchez Picot V, Messaoudi M, et al. Microorganisms associated with pneumonia in children <5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:604-612.
4. Xiao NG, Duan ZJ, Xie ZP, et al. Human parainfluenza virus types 1-4 in hospitalized children with acute lower respiratory infections in China. *J Med Virol*. 2016;88:2085-2091.
5. Abedi GR, Prill MM, Langley GE, et al. Estimates of parainfluenza virus-associated hospitalizations and cost among children aged less than 5 years in the United States, 1998-2010. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:7-13.
6. Russell E, Ison MG. Parainfluenza virus in the hospitalized adult. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1570-1576.

7. Russell E, Yang A, Tardrew S, et al. Parainfluenza virus in hospitalized adults: a 7-year retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2019;68:298-305.
8. Seo S, Xie H, Leisenring WM, et al. Risk factors for parainfluenza virus lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:163-171.
9. Waghmare A, Wagner T, Andrews R, et al. Successful treatment of parainfluenza virus respiratory tract infection with DAS181 in 4 immunocompromised children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:114-118.

**Uma menina de 2 anos chega ao serviço de emergência com estridor e dispneia de 4 horas de duração. Os pais relatam que, durante cerca de 3 dias, apresentou febre baixa, coriza e rinorreia. Quando acordou esta manhã, eles ouviram uma tosse ladrante vinda do quarto da criança e perceberam que sua respiração estava cada vez mais ruidosa no caminho para o hospital. No exame físico, a criança não tem aparência tóxica, porém está desconfortável, com estridor inspiratório óbvio e tosse ladrante rouca. Quais são o diagnóstico mais provável e o plano de tratamento mais adequado?**

A. A criança provavelmente tem pneumonia bacteriana adquirida na comunidade; obter uma radiografia de tórax e administrar antibióticos orais.

B. A criança provavelmente apresenta pneumonia viral adquirida na comunidade; obter uma radiografia de tórax, porém não administrar antibióticos orais.

C. A criança provavelmente apresenta epiglotite; obter uma radiografia lateral do pescoço, iniciar antibióticos intravenosos e, em seguida, proteger as vias respiratórias.

D. A criança provavelmente apresenta crupe; mantê-la quieta, permitindo que ela fique no colo da mãe, fornecer oxigênio *blow-by*, administrar dexametasona oral e observar se há alguma melhora.

E. A criança provavelmente apresenta crupe; efetuar um exame cuidadoso da faringe na tentativa de visualizar a epiglote, fornecer oxigênio por máscara reinalante e administrar dexametasona IM e epinefrina SC.

Concluir questão

**O avô da criança da Questão 1 foi submetido a transplante de medula óssea para neoplasia maligna 4 semanas antes de a neta adoecer. A menina o visitou extensivamente em casa alguns dias antes de ficar doente. Agora, 4 dias depois desse contato, o avô queixa-se de febre, tosse, dispneia e aumento da produção de escarro. A esposa está preocupada, visto que ele "não parecia tão mal" desde a**

**realização do transplante. Qual das seguintes afirmativas caracteriza melhor a doença desse paciente?**

A. Ele provavelmente apresenta pneumonia por hPIV e adquiriu a infecção da neta; deve ser internado no hospital e tratado com ribavirina em aerossol ou IV e imunoglobulina intravenosa, tendo em vista o alto risco de mortalidade.

B. Ele provavelmente adquiriu infecção por hPIV da neta; entretanto, como as vias respiratórias do adulto são maiores, é improvável que apresente crupe sintomático; a tranquilização e o monitoramento contínuo em casa são suficientes.

C. Ele provavelmente apresenta pneumonia adquirida na comunidade e deve receber antibióticos.

D. Ele provavelmente apresenta pneumonia por *Pneumocystis* e deve ser hospitalizado para administração de sulfametoxazol-trimetoprima IV. Não há necessidade de outros exames complementares, que não seriam custo-efetivos.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

# 340

# INFLUENZA

MICHAEL G. ISON E FREDERICK G. HAYDEN

## DEFINIÇÃO

A influenza é uma doença viral respiratória febril aguda, que habitualmente ocorre em surtos anuais de gravidade variável e, em certas ocasiões, provoca epidemias mundiais (pandemias). Infecções zoonóticas esporádicas, algumas vezes associadas a uma transmissão limitada entre seres humanos, estão sendo cada vez mais documentadas. Os vírus da influenza infectam o sistema respiratório, são altamente contagiosos e, classicamente, produzem sintomas sistêmicos proeminentes no início da doença. A infecção pelo vírus influenza causa várias síndromes clínicas em adultos, incluindo resfriados comuns não febris (ver Capítulo 337), faringite (ver Capítulos 274 e 401), traqueobronquite (ver Capítulo 90), pneumonia (ver Capítulo 91) e uma variedade de complicações não respiratórias. Por outro lado, as infecções por outros vírus respiratórios, como o vírus sincicial respiratório (RSV [ver Capítulo 338]) ou adenovírus (ver Capítulo 341), podem produzir doença semelhante à influenza. Os vírus influenza A causaram cinco pandemias de gravidade variável nos últimos 120 anos (e-Tabela 340.1). A pandemia de 1918-1919 causou pelo menos 500.000 mortes nos EUA e mais de 40 milhões em todo o mundo, enquanto a pandemia por H1N1 de 2009 foi associada a mortalidade substancialmente menor. As epidemias sazonais podem causar enorme morbidade, perdas econômicas e, com frequência, mortalidade significativa. Nos EUA, a cada ano, as epidemias sazonais de influenza estão associadas, segundo estimativas, a 4,3 a 16,7 milhões de consultas médicas, 140.000 a 710.000 hospitalizações e 12.000 a 56.000 mortes por causas respiratória e circulatória.

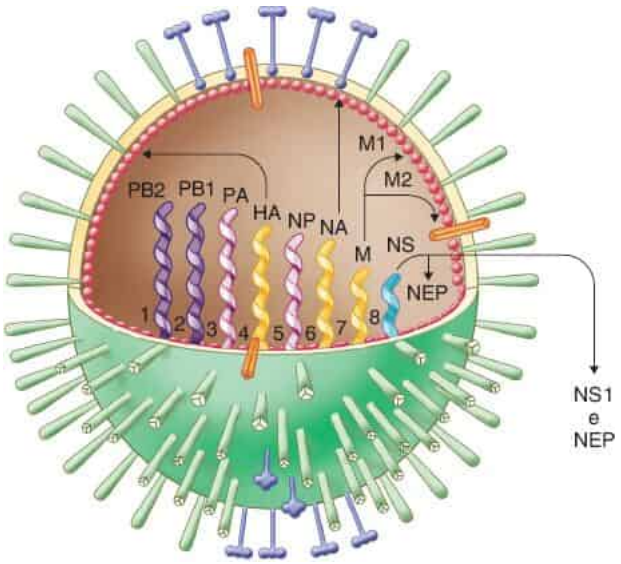


**E.FIGURA 340.1 Diagrama da estrutura do vírus influenza.** Oito segmentos de RNA viral estão contidos dentro do envelope lipídico e da cápsula da matriz (M1). Cada um codifica uma ou mais proteínas, que formam o vírus ou que regulam sua replicação intracelular. As supostas funções de cada um estão relacionadas na Tabela 340.2. (Cortesia do Dr. Robert. G. Webster.)

| e-Tabela 340.1 | Subtipos antigênicos de vírus influenza a associados à influenza pandêmica e de tipo pandêmico. |
|---|---|

| ANO INÍCIO | INTERVALO (ANOS) | DESIGNAÇÃO DO SUBTIPO | GRAU DE ALTERAÇÃO ANTIGÊNICA NA PROTEÍNA DE SUPERFÍCIE INDICADA* | GRAVIDADE DA PANDEMIA (MORTALIDADE) |
|---|---|---|---|---|
| 1889 | 42 a 59 | H3N? | H+++N? | Grave |
| 1918 | 29 | H1N1† | H+++N+++ | Muito grave |
| 1957 | 39 | H2N2 | H+++N+++ | Grave |
| 1968 | 11 | H3N2 | H+++N– | Moderada‡ |
| 1977 | 9 | H1N1 | H+++N+++ | Insignificante§ |
| 2009 | 32 | H1N1 | H++N++ | Leve-moderada§ |

*Em comparação com o vírus anterior ou circulante. †Anteriormente designado como H0N1 (protótipo do vírus suíno) ou Hsw1N1. ‡A população tinha alguma imunidade contra a N2 neuramini-dase. §A população de mais idade estava, em grande parte, imune, graças à infecção prévia por vírus anteriores circulantes, antigenicamente idênticos (1977) ou relacionados (2009); os indivíduos nascidos depois de 1957 foram principalmente afetados. O impacto do vírus pandêmico de 2009, com base na estimativa de anos de vida perdidos, foi comparável àquele observado na pandemia de 1968 nos EUA. + = alteração menor; ++ = alteração moderada; +++ = alteração significativa; – = nenhuma alteração.

## O patógeno

Os vírus influenza pertencem à família Orthomyxoviridae e são divididos em quatro tipos (A, B, C e D), com base em sua composição de proteínas e outras propriedades (e-Tabela 340.2). O vírion (e-Figura 340.1) é uma partícula pleomórfica envelopada de tamanho médio, coberta por dois tipos de espículas de glicoproteína de superfície, a hemaglutinina trimérica (H ou HA) e a neuraminidase tetramérica em forma de cogumelo (N ou NA). O envelope é composto de uma bicamada lipídica que recobre a proteína da matriz (M1) que circunda o genoma viral, constituído de oito segmentos de RNA de fita simples e de sentido negativo nos vírus influenza A e B. Os vírus influenza C apresentam sete segmentos e apenas uma única glicoproteína de superfície. A replicação do genoma ocorre no núcleo das células infectadas, e múltiplas proteínas e vias celulares estão envolvidas durante a infecção das células hospedeiras.

**e-Tabela 340.2** Proteínas do vírus influenza A.

| DESIGNAÇÃO | LOCALIZAÇÃO (TAMANHO APROXIMADO) | FUNÇÃO | OUTRA |
|---|---|---|---|
| Hemaglutinina (HA) | Superfície, transmembranar (566 aa) | Fixação à célula por meio de receptores contendo ácido siálico e penetração; fusão das membranas da célula hospedeira e do vírus | Antígenos específicos de tipo, subtipo e cepa; antígeno-chave em vacinas inativadas |
| Neuraminidase (NA) | Superfície, transmembranar (454 aa) | Liberação e disseminação do vírus; a atividade enzimática provoca remoção de resíduos de ácido siálico dos receptores | Antígenos específicos de tipo, subtipo e cepa; atividade ligada ao risco de pneumonia; local de ação dos inibidores da neuraminidase |

| | | | |
|---|---|---|---|
| M1 ou matriz | Interna (252 aa) | Principal proteína estrutural do envelope; montagem do vírus | Antígeno específico de tipo; epítopos da célula T conservados |
| M2 | Superfície, transmembranar (97 aa) | Canal iônico; desnudamento e brotamento do vírus | Influenza A apenas; local de ação da amantadina/rimantadina; ectodomínio como possível candidato à vacina |
| Nucleoproteína (NP) | Interna (498 aa) | Principal componente do complexo de ribonucleoproteína; associada ao RNA e proteínas polimerases | Antígeno específico de tipo; epítopos da célula T conservados |
| Proteínas polimerases (PB1, PB2, PA) | Interna (PB1-757 aa, PB2-759 aa, PA-716 aa) | Replicação do RNA viral e transcrição do mRNA (RNA polimerase dependente de RNA, ligação do capuz [*cap*], endonuclease) | Determinante da eficiência da replicação; mutações PB2 específicas associadas à adaptação a mamíferos; local de ação dos inibidores da polimerase |
| NS1 | Não estrutural (230 aa) | Multifuncional; regulação da síntese de RNA e proteína virais; interações com as proteínas do hospedeiro | Antagonista da interferona; inibição da sinalização imune inata |
| NEP (NS2) | Interna (121 aa) | Fator de exportação nuclear | Do *splicing* do mRNA NS1 |
| PB1-F2 | Não estrutural (87 aa) | Fator pró-apoptótico; efeitos pró-inflamatórios; antagonista da interferona | Expresso da fase de leitura 1+ de PB1 de certos vírus |
| PA-X | Não estrutural (41 a 61 aa) | Atividade de endonuclease; inibição da síntese de proteínas do hospedeiro | Modulação da resposta do hospedeiro à infecção; expressa pela mudança de estrutura ribossômico 1+ |

Modificada de Krug RA, Fodor E. Chapter 4, The virus genome and its replication. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, eds. *Textbook of Influenza.* 2nd ed. Oxford: John Wiley and Sons; 2013:57-66. Nota: A influenza B também apresenta oito segmentos gênicos, um dos quais codifica as proteínas NA e NB, sendo esta última uma proteína de membrana de função incerta, enquanto outro codifica as proteínas M1 (matriz) e BM2, atuando, esta última, como canal iônico, porém não inibida pelos adamantanos. As proteínas não estruturais estão presentes apenas em células infectadas. Outras proteínas pequenas não estruturais (PB1-N40) foram descritas na influenza A e estão em fase de estudo.

Enquanto os vírus influenza B e C são principalmente patógenos humanos, os vírus influenza A infectam principalmente aves aquáticas e, algumas vezes, estabelecem linhagens que circulam em outros hospedeiros animais, incluindo outras aves, suínos, cavalos, mamíferos marinhos e cães. O vírus influenza D parece ser patogênico no gado e, talvez, em outros animais domésticos. Os vírus influenza A são ainda classificados em subtipos, com base em suas glicoproteínas HA e NA. Atualmente, são reconhecidos 16 subtipos HA e nove subtipos NA em aves, e dois outros são reconhecidos em morcegos. Apenas três subtipos HA (H1, H2 e H3) e dois NA (N1 e N2) foram documentados até agora na epidemia e pandemia de vírus influenza A humanos, embora

outros HA (p. ex., H5, H6, H7, H9, H10) e NA (p. ex., N4, N7, N8, N9) tenham sido observados em infecções zoonóticas. Cada cepa é identificada pelo tipo, subtipo se influenza A, local, número da amostra e ano de isolamento.

## EPIDEMIOLOGIA

### Variação antigênica e genética

Os vírus influenza são únicos entre os vírus respiratórios no que concerne a seu grau de variação genética e antigênica, comportamento epidemiológico e frequente associação a uma excessiva mortalidade durante surtos em comunidades – características e uma patogenicidade que exemplificam a transmissibilidade eficiente do vírus influenza humano de um hospedeiro para outro. A mudança de antigenicidade das glicoproteínas de superfície é responsável, em grande parte, pelas epidemias repetidas de influenza. Os anticorpos dirigidos contra HA podem neutralizar a infecciosidade viral e, portanto, constituem o principal determinante da imunidade. As vacinas atuais baseiam-se, em grande parte, na indução da inibição da hemaglutinação (HAI) ou anticorpos neutralizantes contra HA. Os anticorpos anti-NA limitam a replicação do vírus e, provavelmente, reduzem a gravidade da infecção. A variação envolve alterações da antigenicidade relativamente menores (deriva [*drift*] antigênica) ou maior (mudança [*shift*] antigênica). A variação antigênica significativa é muito menos frequente na influenza B ou C do que na influenza A.

A deriva (*drift*) antigênica resulta de mutações pontuais no segmento gênico HA, que provocam substituições de aminoácidos em pelo menos um de cinco sítios antigênicos essenciais em HA. A deriva (*drift*) também pode ocorrer em NA e em epítopos da célula T em proteínas internas. Com frequência, surgem variantes antigênicas (a cada ano ou em intervalos de poucos anos) dentro de um vírus influenza A ou B. Por exemplo, a variante H3N2 original, A/Aichi/68, sofreu sucessivas derivas, resultando em cepas epidêmicas que incluem a circulação recente do vírus semelhante a A/Kansas/14/2017 (H3N2). A seleção imunológica favorece a transmissão da nova variante em relação à antiga, em virtude da menor frequência de anticorpo contra o novo vírus na população.[1]

A mudança (*shift*) antigênica resulta do aparecimento de um novo vírus de influenza A com glicoproteínas HA ou HA e NA, que são novas para os seres humanos ou que reaparecem depois de décadas de ausência. Em virtude da falta de imunidade da população, uma nova cepa com transmissão eficiente de pessoa para pessoa pode causar pandemia. As origens de novas cepas pandêmicas e a base para sua possível recirculação ainda não estão totalmente elucidadas. Os vírus da gripe aviária serviram, com mais frequência, como reservatório de novos genes para vírus pandêmicos. O rearranjo de segmentos gênicos pode ocorrer quando dois vírus influenza infectam simultaneamente uma única célula, e eventos de rearranjo, em que os vírus humanos adquiriram genes aviários, levaram aos vírus pandêmicos de 1957 e 1968. Como os suínos podem sustentar a replicação dos vírus tanto humanos quanto aviários, foi postulado que eles servem como um receptor misto para a geração de novas cepas ou como hospedeiro no qual os vírus aviários podem adaptar-se a mamíferos. O vírus H1N1 da pandemia de 2009 surgiu como rearranjo quádruplo que obteve segmentos gênicos dos vírus de linhagem suína da Ásia e da América do Norte que abrigavam genes derivados de vírus suínos, aviários e humanos.

Podem ocorrer múltiplos eventos de rearranjo ao longo de anos antes do aparecimento de um vírus pandêmico. Por exemplo, o vírus da pandemia de 1918 parece ter sido composto principalmente de genes aviários, que sofreram adaptação em um hospedeiro mamífero antes de causar a pandemia. Ocorre também um rearranjo intrassubtipo frequente entre vírus influenza A humanos sazonais, levando, algumas vezes, a novas variantes antigênicas e, algumas vezes, a uma virulência alterada.

### Influenza epidêmica ou interpandêmica

Uma epidemia de influenza é um surto confinado a uma localização geográfica. Nos climas temperados, as epidemias de infecção pelo vírus influenza A em comunidades frequentemente exibem um padrão característico, alcançando normalmente um pico acentuado em 2 ou 3 semanas após o reconhecimento inicial, com persistência de 6 a 10 semanas. O aumento no número de crianças em idade escolar com doença respiratória febril constitui, com frequência, a primeira indicação de influenza em uma comunidade, seguida rapidamente de doença em adultos e, 1 a 2 semanas mais tarde, de aumento no número de internações hospitalares de pacientes com complicações relacionadas com a influenza. As taxas de hospitalização em indivíduos de alto risco aumentam duas a cinco vezes durante grandes epidemias. O absenteísmo na escola e no trabalho aumenta, assim como a

mortalidade por pneumonia e condições subjacentes, particularmente em indivíduos idosos durante as epidemias de A/H3N2. As epidemias ocorrem quase exclusivamente no final do outono e durante os meses de inverno nas zonas temperadas, porém a atividade pode se estender para os meses da primavera. A atividade do vírus influenza pode ocorrer durante todo o ano nos trópicos ou pode exibir outros padrões.[2] As razões para a sazonalidade distinta da influenza nos climas temperados são incertas, mas podem incluir o calendário escolar, o aumento do contato próximo em ambientes fechados e a baixa umidade absoluta, que afeta a transmissibilidade pelo ar. Os feriados de inverno retardam os picos das epidemias sazonais e deslocam o risco de infecção para os adultos.[3] Algumas vezes, ocorrem surtos em grupos de excursão (por terra ou por navio) e em instalações de cuidados crônicos nos meses de verão, particularmente após o aparecimento de uma variante de deriva (*drift*). As diferenças regionais no momento de ocorrência, na magnitude e nos vírus causadores de surtos de influenza são comuns. Durante as epidemias, as taxas de ataque global variam normalmente de 5 a 20% nos adultos. Podem ocorrer taxas de ataque de 40 a 50% em populações semifechadas, como em hospitais e instituições de cuidados crônicos, e em faixas etárias altamente suscetíveis, como crianças. Os vírus influenza A e B, dois subtipos diferentes de influenza A, duas linhagens diferentes de influenza B ou duas cepas diferentes dentro de um único subtipo podem cocircular ou podem ocorrer de modo sequencial durante uma estação em determinado local. Além disso, ocorrem surtos simultâneos de vírus influenza A e RSV ou outros vírus respiratórios. As cepas que circulam no final da epidemia de uma estação são algumas vezes responsáveis pelo surto da próxima estação (o denominado fenômeno da onda anunciadora).

As mortes relacionadas com pneumonia e influenza oscilam anualmente, com picos nos meses de inverno nos climas temperados. Quando essas mortes ultrapassam o limiar esperado, a causa consiste normalmente no vírus influenza A, porém o vírus influenza B ou o RSV podem ser, ocasionalmente, responsáveis. As estações com influenza A/H3N2 dominante estão associadas a taxas de mortalidade duas a três vezes maiores que as estações com H1N1 e B dominantes. Embora a mortalidade seja habitualmente maior durante uma pandemia, há mortalidade substancial nas epidemias. Durante a influenza sazonal, mais de 85% das mortes relacionadas com pneumonia e influenza ocorrem em indivíduos com 65 anos ou mais. O risco de mortalidade é particularmente elevado em indivíduos a partir dos 85 anos. Os eventos cardiovasculares (p. ex., infarto do miocárdio) e o agravamento de outras doenças crônicas contribuem de modo substancial para o aumento da mortalidade durante as epidemias de influenza.

## Influenza pandêmica

As pandemias de influenza A resultam da emergência de um novo vírus capaz de transmissão sustentada entre pessoas e para o qual a população não tem nenhuma imunidade ou apresenta imunidade limitada. O vírus dissemina-se por todo o mundo, circulando, com frequência, fora da estação habitual de influenza e, habitualmente, entre pessoas de todas as idades. A imunidade preexistente decorrente de uma infecção anterior por vírus antigenicamente relacionados pode proporcionar uma proteção parcial, como a que ocorreu em adultos de idade mais avançada durante a pandemia de H1N1 de 2009. As pandemias estão associadas a taxas elevadas de morbidade, particularmente em crianças, e, algumas vezes, a um aumento notável da taxa de mortalidade em mulheres grávidas e adultos jovens e de meia-idade. Por exemplo, mais de 90% das mortes nas pandemias de 1918 e 2009 ocorreram em indivíduos com menos de 65 anos. Na pandemia de 2009, adultos hospitalizados com H1N1 tiveram mais tendência a apresentar pneumonia grave, choque, sepse e falência de órgãos e a precisar de cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI) do que os pacientes com a influenza sazonal.

O intervalo entre as pandemias é variável (10 a 40 anos) e imprevisível. As pandemias mais graves foram associadas a alterações antigênicas importantes em ambas as glicoproteínas de superfície principais. Dependendo da suscetibilidade da população e, talvez, de alterações no vírus, uma ou mais ondas, por vezes com gravidade aumentada, podem seguir-se à onda inicial. À medida que o nível de imunidade na população aumenta, a deriva antigênica dentro do subtipo pode causar repetidas epidemias nos anos seguintes, e o excesso de mortalidade em indivíduos com menos de 65 anos pode prosseguir por alguns anos. Por exemplo, a pandemia do vírus H1N1 em 2009 continuou causando infecções fatais pelo menos 10 anos após seu surgimento inicial.

## Influenza zoonótica

As infecções zoonóticas podem ser adquiridas de suínos, aves domésticas ou, raramente, outros animais. Embora a maioria dos vírus da influenza aviária não cause infecções diretamente em seres humanos, as infecções zoonóticas pelos vírus aviários H5, H7, H9 e, raramente, outros subtipos continuam representando ameaças potenciais de

pandemia.[4] A princípio reconhecida como um agrupamento de casos humanos em Hong Kong, em 1997, uma epizootia de infecções por H5N1 aviária afetou aves domésticas em muitas áreas da Ásia, Oriente Médio, Europa e África e continua causando doenças humanas esporádicas, com elevada mortalidade e casos esporádicos de transmissão não sustentada entre seres humanos. Desde 2013, ondas repetidas de infecções por H7N9 aviárias na China foram associadas a taxa de fatalidade de casos de aproximadamente 35% em pacientes hospitalizados.[5] Os surtos incluíram agrupamentos familiares limitados, transmissão nosocomial, muitas doenças mais leves na comunidade e propagação geográfica crescente em aves domésticas e seres humanos. Esse vírus continua evoluindo geneticamente, levando, assim, ao aparecimento de variantes com alteração da antigenicidade e, recentemente, com aumento da virulência para aves (alta patogenicidade) e, possivelmente, para seres humanos; em consequência, é atualmente considerado como uma alta ameaça pandêmica. O fechamento de mercados de aves vivas e, talvez, as reduções sazonais das infecções aviárias foram associados a uma rápida diminuição do número de indivíduos afetados. A imunização em massa das aves domésticas foi associada a uma acentuada redução dos casos humanos durante a estação do inverno de 2017 a 2019.

Nos EUA, infecções zoonóticas raras têm sido reconhecidas há décadas em indivíduos expostos a suínos. Desde 2012, os vírus H3N2 suínos recombinantes, que adquiriram o gene M e, algumas vezes, outros genes do vírus H1N1 pandêmico de 2009 (designado como variante H3N2 ou H3N2v) causaram centenas de infecções esporádicas, particularmente no contexto de feiras agrícolas, algumas vezes seguidas de transmissão limitada entre seres humanos e infecções graves. Outros vírus de origem suína variante (H1N1v, H1N2v) também causaram infecção zoonótica.

## BIOPATOLOGIA

A infecção pelo vírus influenza é transmitida de uma pessoa para outra por meio de secreções respiratórias contendo vírus. Os aerossóis de gotículas grandes e pequenas a curta distância (1 a 2 metros) parecem contribuir, mas pode ocorrer também transmissão por outras vias, incluindo a contaminação pelas mãos de fômites com secreções, seguida de autoinoculação nos olhos ou no nariz. Pode ocorrer infecção por vírus aviários após contato direto com aves infectadas ou seus excrementos, exposição a ambientes contaminados e aerossóis infecciosos, ingestão de alimentos malcozidos e, algumas vezes, inoculação na conjuntiva.

Os padrões de ligação a receptores celulares e o tropismo tecidual dos vírus influenza constituem determinantes essenciais em sua transmissibilidade e patogenia. A transmissão eficiente do vírus entre seres humanos depende da fixação e da replicação do vírus em células que apresentam sialossacarídeos de ligação α-2,6 no trato respiratório superior e árvore traqueobrônquica. Em comparação, os sialossacarídeos de ligação α-2,3, que constituem os receptores preferidos dos vírus aviários, estão concentrados sobre as células nos bronquíolos distais, alvéolos e conjuntiva. Após o vírus iniciar a infecção no epitélio das vias respiratórias, ocorrem ciclos sucessivos de replicação viral que infectam grande número de células e resultam em destruição do epitélio respiratório e, algumas vezes, dos pneumócitos, por meio de efeitos citopáticos diretos ou apoptose. A virulência, que é uma característica multigênica com contribuições de HA, NA, NS e de proteínas polimerases, varia amplamente entre cepas e não está necessariamente ligada à transmissibilidade.

O período de incubação é, em média, de 2 dias e varia de cerca de 1 a 4 dias na influenza sazonal, mas pode alcançar até 1 semana e, possivelmente, mais nas infecções causadas por vírus aviários. A quantidade de vírus e a duração de sua replicação no sistema respiratório geralmente estão correlacionadas com a gravidade da doença e os níveis de resposta das citocinas-quimiocinas pró-inflamatórias do hospedeiro. As respostas celulares inatas rápidas são induzidas por meio de receptores *toll-like* e pelo gene induzível por ácido retinoico I (*RIG-1*), que detectam o RNA viral e levam à produção de citocinas e interferonas (IFN). Ocorrem níveis elevados de mediadores, como IFN-α, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF-α) no sangue e nas secreções respiratórias, contribuindo para os sintomas sistêmicos e a febre. As respostas deficientes de IFN têm sido associadas a influenza grave.

A duração da replicação viral depende da idade, do estado imunológico, das condições subjacentes, da cepa viral e do método de ensaio. Na influenza sazonal, a detecção do vírus nas vias respiratórias superiores geralmente continua por 3 a 5 dias nos adultos, porém é mais longa no indivíduo idoso e em pacientes hospitalizados, podendo persistir por semanas a meses em hospedeiros imunocomprometidos. Ocorre replicação viral de maior nível e mais prolongada, algumas vezes por várias semanas, nas vias respiratórias inferiores de pacientes com pneumonia viral, incluindo pacientes com infecções pandêmicas por H1N1 de 2009 ou H5N1 e H7N9 aviários. Normalmente, essa

evolução ocorre em associação a respostas plasmáticas elevadas de citocinas-quimiocinas pró-inflamatórias, particularmente, IL-6, IL-8 e proteína inflamatória dos macrófagos 1β (MIP-1β), refletindo, provavelmente, a produção no pulmão infectado. Raramente, a viremia ou disseminação extrapulmonar são detectadas na influenza humana, porém ambas são observadas em alguns pacientes com infecções por H5N1 aviário, em que a replicação gastrintestinal também pode ocorrer, e com infecção grave causada por cepas pandêmicas ou sazonais. A detecção do RNA viral no sangue está associada a um prognóstico mais sombrio, particularmente em pacientes imunocomprometidos.

As amostras de biopsia nasal e brônquica de indivíduos com influenza não complicada revelam descamação do epitélio colunar ciliado e perda dos cílios. Os pulmões na influenza fatal podem revelar bronquite necrosante, dano alveolar difuso com necrose epitelial, edema alveolar e hemorragia e formação de membrana hialina, seguida, posteriormente, de metaplasia escamosa e fibrose. Há desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias em consequência da alteração da flora bacteriana, dano ao epitélio brônquico com depuração mucociliar reduzida, diminuição das funções dos polimorfonucleares e macrófagos alveolares, acúmulo de líquido alveolar e supressão de outras respostas imunes do hospedeiro.

A imunidade humoral à influenza parece ser, em grande parte, específica para o subtipo e durável para determinada cepa. A primeira infecção por vírus influenza A de uma criança resulta em memória imune do vírus e de seu subtipo, e as infecções ou imunizações subsequentes reforçam as respostas dos anticorpos, contribuindo, talvez, para a proteção contra subtipos AH relacionados (p. ex., redução do risco de doença por H7N9 em consequência de infecção inicial por H3N2).[6] Os anticorpos do ensaio imunoabsorvente ligado à enzima e imunofluorescentes neutralizantes, inibidores da hemaglutinação (HAI), anti-NA, fixadores do complemento começam a surgir no soro de indivíduos com infecção primária pelo vírus influenza durante a segunda semana após a infecção e alcançam um pico em 4 semanas.[7] Anticorpos secretores desenvolvem-se nas vias respiratórias superiores, eles consistem predominantemente em anticorpos de imunoglobulina A (IgA). As respostas dos anticorpos são mais rápidas nas infecções subsequentes ou após imunização em adultos. A imunidade protetora contra a infecção pelo vírus influenza é mediada por anticorpos neutralizantes, e a proteção contra a doença geralmente está associada a títulos séricos de HAI de 1:40 ou mais, títulos séricos de anticorpos neutralizantes de 1:8 ou mais, ou títulos de anticorpos neutralizantes nasais iguais ou superiores a 1:4, embora os títulos protetores possam variar de acordo com a cepa, bem como com a idade e o estado imunológico geral do paciente. Os anticorpos não neutralizantes contra outras proteínas virais, incluindo anticorpos anti-NA, podem inibir a replicação do vírus por meio de citotoxicidade celular dependente de anticorpos, citotoxicidade dependente de complemento e outros mecanismos, como prevenção da liberação do vírus das células.

Em geral, as respostas imunes celulares específicas contra o tipo desenvolvem-se 1 semana após a infecção e são consideradas importantes no término da replicação viral. Os linfócitos de memória de infecções anteriores podem limitar a gravidade da doença, mesmo na ausência de anticorpos específicos, e podem conferir certo grau de imunidade heterossubtípica. As respostas dos linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ específicas para o vírus contra epítopos conservados em proteínas internas parecem contribuir.

Um número crescente de fatores genéticos do hospedeiro está sendo reconhecido como capaz de aumentar o risco de influenza grave. Um alelo do gene transmembrana 3 induzido por IFN (*IFITM3*) foi associado à doença pandêmica grave por H1N1 e aviária por H7N9.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Síndrome da influenza

O início abrupto de febre, calafrios, tremores, cefaleia, mialgia e mal-estar é característico da influenza, porém ocorre em menos de dois terços dos casos. No início, predominam os sintomas sistêmicos, e ocorre prostração nos casos mais graves. As mialgias, a artralgia, o mal-estar e a cefaleia são habitualmente os sintomas iniciais mais incômodos, porém sua gravidade está, em geral, relacionada com o nível de febre. Algumas vezes, observam-se sintomas oculares, incluindo fotofobia, lacrimejamento, ardência e dor ao mover os olhos. A conjuntivite é característica em algumas infecções pelo vírus aviário H7, mas não em casos de H7N9 zoonótico recentes. Os sintomas respiratórios, em particular tosse seca e rinorreia, são normalmente precoces na doença, porém são obscurecidos pelos sintomas sistêmicos. A obstrução nasal, a rouquidão e a faringite também são comuns. A pandemia de H1N1 de 2009 e a doença por influenza aviária estão associadas a náuseas, vômitos e diarreia em

alguns adultos. À medida que a doença sistêmica diminui, as queixas e os achados respiratórios tornam-se mais aparentes. A tosse constitui o sintoma mais frequente e incômodo e pode ser acompanhada de desconforto ou ardência subesternal. A tosse, o cansaço e o mal-estar podem persistir por várias semanas antes da recuperação completa. Entre pacientes imunossuprimidos, em particular receptores de transplantes de células-tronco e de órgãos sólidos, a febre e os sintomas clínicos inicialmente podem ser mínimos a ausentes. Entretanto, apesar da escassez de sintomas de apresentação, esses pacientes podem apresentar evolução para a doença grave das vias respiratórias inferiores.

A febre constitui o achado físico inicial mais comum, porém pode ser mínima ou ausente, particularmente em pacientes idosos ou hospedeiros imunocomprometidos. Em geral, a temperatura aumenta rapidamente e alcança um pico de 38° a 40°C nas primeiras 12 horas após o início, concomitantemente com sintomas sistêmicos. Em geral, a febre é contínua, mas pode ser intermitente, particularmente se forem administrados antipiréticos. Normalmente, a duração da febre em adultos é de cerca de 3 dias, mas pode durar apenas 1 a 5 dias ou mais. No início da evolução da doença, o paciente tem aparência tóxica, com rosto ruborizado e pele quente e úmida. Os olhos são lacrimejantes e apresentam hiperemia. É comum haver secreção nasal clara. Ocorre hiperemia da mucosa do nariz e da garganta, porém não se observa exsudato. Com frequência, observam-se linfonodos cervicais pequenos e hipersensíveis. Roncos dispersos transitórios ou áreas localizadas de estertores são encontrados em menos de 20% dos casos.

O mesmo padrão de doença ocorre com qualquer cepa do vírus influenza A ou B. A doença é mais frequente e grave em fumantes. Nas crianças, as temperaturas máximas são, com frequência, mais elevadas, a adenopatia cervical pode ser mais frequente, e a náuseas, os vômitos e a dor abdominal são mais comuns do que em adultos. Os adultos de idade avançada, particularmente idosos enfermos, desenvolvem febre, mialgias, faringite e cefaleia com menos frequência, porém apresentam taxas mais altas de alteração do estado mental e complicações pulmonares. Nas infecções zoonóticas pelos vírus H5N1 ou H7N9 aviários, as queixas das vias respiratórias superiores são menos frequentes, as queixas gastrintestinais são mais comuns, e a pneumonia viral progressiva com alta taxa de mortalidade é muito mais provável. O vírus influenza C geralmente provoca doença esporádica das vias respiratórias superiores ou bronquite febril.

Os indivíduos com maior risco de complicações associadas à influenza e hospitalização (Tabela 340.1) incluem mulheres grávidas (em particular durante o segundo e o terceiro trimestres ou no período pós-parto imediato), pacientes com obesidade mórbida, indivíduos imunossuprimidos e pacientes com várias doenças comórbidas. Os adultos hospitalizados com influenza sazonal apresentam, em sua maioria, exacerbações de qualquer doença cardiopulmonar (p. ex., isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou metabólica (p. ex., diabetes melito), e cerca de um terço tem pneumonia.

## Complicações respiratórias

Foram descritas três síndromes pneumônicas – pneumonia viral por influenza primária, pneumonia bacteriana secundária e pneumonia viral e bacteriana mista (ver Capítulo 91) –, porém há considerável sobreposição em suas apresentações clínicas e evoluções. As infecções pelos vírus influenza A e B estão frequentemente associadas a outras complicações do sistema respiratório, incluindo exacerbações da bronquite crônica, asma ou fibrose cística; crupe e bronquiolite em crianças pequenas; e otite média, sinusite e, raramente, parotidite ou traqueíte bacteriana. Com frequência, a influenza aparentemente não complicada provoca traqueobronquite e é muitas vezes acompanhada de depuração traqueobrônquica anormal, hiperatividade das vias respiratórias e disfunção das pequenas vias respiratórias por várias semanas. Foi também descrita uma síndrome simulando a embolia pulmonar, com alteração transitória nos exames de perfusão.

| Tabela 340.1 | Uso da vacina influenza em populações e situações especiais. |
|---|---|

Quando o suprimento de vacina é limitado, os esforços de vacinação devem concentrar-se nos indivíduos com maior risco de complicações relacionadas com a influenza listados a seguir:

**POPULAÇÕES COM MAIOR RISCO DE COMPLICAÇÕES MÉDICAS ATRIBUÍVEIS À INFLUENZA GRAVE**

- Todas as crianças de 6 a 59 meses

- Todas as pessoas com ≥ 50 anos
- Adultos e crianças que apresentam doenças pulmonares crônicas (incluindo asma) ou cardiovasculares (exceto hipertensão isolada), renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas ou metabólicas (incluindo diabetes melito)
- Indivíduos imunocomprometidos por qualquer causa (incluindo imunossupressão causada por medicamentos ou por infecção pelo HIV)
- Mulheres que estão ou estarão grávidas durante a estação da influenza
- Crianças e adolescentes (de 6 meses a 18 anos) em uso de medicamentos que contenham ácido acetilsalicílico ou salicilato e que possam correr risco de apresentar a síndrome de Reye após infecção pelo vírus influenza
- Residentes de casas de repouso e outras instituições de cuidados prolongados
- Nativos americanos/nativos do Alasca e
- Indivíduos com obesidade extrema (IMC ≥ 40)

**INDIVÍDUOS QUE VIVEM OU CUIDAM DE PESSOAS COM MAIOR RISCO DE COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM A INFLUENZA**

- Profissionais de saúde, incluindo médicos, enfermeiros e outros profissionais em ambientes de cuidados de pacientes internados e ambulatoriais, pessoas que trabalhem em emergências médicas (p. ex., paramédicos e técnicos de emergência médica) e funcionários de casas de repouso e instituições de cuidados prolongados que tenham contato com pacientes ou residentes e estudantes dessas profissões que terão contato com pacientes
- Contatos domiciliares (incluindo crianças) e cuidadores de crianças de ≤ 59 meses (*i. e.*, < 5 anos) e adultos com ≥ 50 anos, particularmente contatos de crianças com < 6 meses e
- Contatos domiciliares (incluindo crianças) e cuidadores de pessoas com condições médicas que as coloquem em alto risco para complicações graves da influenza

**INDIVÍDUOS IMUNOCOMPROMETIDOS**

- A LAIV deve ser evitada em pacientes imunocomprometidos
- Estudos sugerem melhora da imunogenicidade com o uso da vacina influenza em alta dose

**PESSOAS COM HISTÓRIA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ APÓS VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA**

História de síndrome de Guillain-Barré nas primeiras 6 semanas após uma dose anterior de qualquer tipo de vacina influenza é considerada como necessidade de precaução para vacinação. Os indivíduos que não correm alto risco de complicações graves da influenza e que são conhecidos por terem apresentado a síndrome de Guillain-Barré nas primeiras 6 semanas após vacina influenza geralmente não devem ser vacinados. A quimioprofilaxia sazonal é uma opção para essas pessoas. Entretanto, os benefícios da vacinação contra a influenza podem superar os riscos para certas pessoas com histórico de síndrome de Guillain-Barré e que também correm alto risco de complicações graves da influenza

**PESSOAS COM HISTÓRIA DE ALERGIA AO OVO**

Para pessoas que relatam história de alergia ao ovo:

- As pessoas com histórico de alergia ao ovo que apresentaram apenas urticária após exposição ao ovo devem receber a vacina influenza. Qualquer vacina influenza aprovada, recomendada e apropriada para a idade (IIV, RIV4 ou LAIV4), que seja apropriada para o estado de saúde do receptor pode ser utilizada
- Os indivíduos que relatam ter sofrido reações ao ovo, envolvendo outros sintomas além da urticária, como angioedema, angústia respiratória, tontura ou vômitos recorrentes; ou que

necessitaram de epinefrina ou outra intervenção médica de emergência, também podem receber qualquer vacina influenza aprovada, recomendada e apropriada para a idade (IIV, RIV4 ou LAIV4), que seja apropriada para o estado de saúde do indivíduo. Deve-se administrar a vacina selecionada em ambiente médico hospitalar ou ambulatorial (incluindo, mas não necessariamente limitado a hospitais, clínicas, serviços de saúde e consultórios médicos). A administração da vacina deve ser supervisionada por um profissional de saúde capaz de reconhecer e tratar reações alérgicas graves

- Uma reação alérgica grave anterior à vacina influenza, independentemente do componente suspeito como responsável pela reação, é uma contraindicação para a aplicação futura da vacina

O receptor da vacina deve ser observado por 15 min após a administração de qualquer vacina

IMC = índice de massa corporal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IIV = vacina influenza inativada; LAIV = vacina influenza viva atenuada; RIV = vacina influenza recombinante. Modificada de Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2018-2019 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67:1-20.

A pneumonia viral por influenza primária grave e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA [ver Capítulo 96]) associada são incomuns durante as epidemias, porém são responsáveis por 20 a 50% das pneumonias em pacientes hospitalizados durante pandemias. A SDRA também tem sido a principal manifestação da pandemia de H1N1 grave de 2009 ou doença por H5N1 e H7N9 aviária. A pneumonia viral grave ocorre predominantemente em indivíduos com distúrbios pulmonares e cardíacos subjacentes, durante a gravidez ou em estados de imunodeficiência, embora até 40% dos casos relatados e a maioria dos pacientes com H5N1 não tenham nenhuma doença subjacente reconhecida. Após um início típico de influenza, os pacientes frequentemente apresentam tosse progressiva, dispneia, algumas vezes hemoptise e até mesmo cianose nos primeiros 3 a 7 dias. Os infiltrados pulmonares bilaterais e a hipoxemia, que frequentemente indicam SDRA, podem evoluir rapidamente. A coloração do escarro pelo método de Gram pode revelar uma quantidade abundante de leucócitos polimorfonucleares, porém com flora bacteriana escassa. O escarro e o aspirado endotraqueal habitualmente fornecem títulos elevados de vírus influenza, porém as amostras das vias respiratórias superiores são algumas vezes negativas, mesmo com ensaios de detecção do RNA viral.

Em pacientes com superinfecção bacteriana clássica, a melhora transitória durante 1 a 4 dias pode ser seguida de recrudescência da febre, aumento da tosse, produção de escarro, dor torácica pleurítica e área localizada de consolidação. Alguns pacientes desenvolvem pneumonia fulminante. A coloração de Gram e a cultura de amostra de escarro ou as hemoculturas revelam, com mais frequência, *Streptococcus pneumoniae* (ver Capítulo 273), *Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272), incluindo *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade, *Haemophilus influenzae* (ver Capítulo 284) ou *Streptococcus pyogenes*. Em geral, esses pacientes respondem à antibioticoterapia específica, embora as infecções estafilocócicas possam ser particularmente virulentas e possam causar lesões pulmonares destrutivas. As pneumonias secundárias causadas por uma variedade de patógenos bacterianos nosocomiais são comuns em pacientes hospitalizados com influenza, em particular os que necessitam de ventilação mecânica. O uso de corticosteroides em altas doses parece constituir um fator de risco para superinfecção bacteriana, aspergilose invasiva e aumento da mortalidade (ver Capítulo 319).

Além disso, durante um surto de influenza, são observadas muitas síndromes menos distintas; os pacientes podem apresentar traqueobronquite viral (ver Capítulo 90), formas mais leves de pneumonia viral localizada ou infecção viral e bacteriana mista. Muitos desses pacientes respondem aos antibióticos. Os hospedeiros imunocomprometidos, incluindo receptores de transplante e pacientes com leucemia aguda submetidos à quimioterapia, podem apresentar altas taxas de pneumonia e mortalidade associada após a influenza, se não forem tratados com medicamentos antivirais e antimicrobianos apropriados.

## Complicações não respiratórias

A influenza grave, incluindo tanto a doença pandêmica H1N1 de 2009 quanto a doença aviária por H5N1 ou H7N9, pode estar associada a uma síndrome de sepse (ver Capítulo 100), insuficiência renal aguda (ver Capítulo 112) e falência de múltiplos órgãos. A linfopenia e a trombocitopenia são comuns na influenza grave; podem ocorrer síndrome hemofagocítica e coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166). Foi reconhecida uma ampla variedade de complicações extrapulmonares em associação à influenza.[8] A miosite com músculos da perna

doloridos e níveis séricos elevados de creatinoquinase é incomum em adultos, porém a rabdomiólise (ver Capítulo 105) pode ser grave e causar mioglobinúria. As mulheres grávidas correm maior risco de trabalho de parto prematuro e aborto espontâneo. Pode ocorrer síndrome do choque tóxico (ver Capítulo 272), causada por uma infecção das vias respiratórias por *S. aureus* ou *Streptococcus pyogenes* portador de toxina, e surtos de infecção meningocócica (ver Capítulo 282) foram associados às infecções pelos vírus influenza A e B. Raramente, ocorrem miocardite (ver Capítulo 54) ou pericardite (ver Capítulo 68), podendo resultar em doença grave. As complicações neurológicas incluem meningite asséptica (ver Capítulo 384), mielite (ver Capítulo 383), encefalopatia (ver Capítulo 386), encefalite necrosante, síndrome de Guillain-Barré pós-influenza (ver Capítulo 392) ou encefalite ou cerebelite imunomediadas. A síndrome de Reye (ver Capítulo 141), que constitui uma complicação hepática e do sistema nervoso central bem reconhecida das infecções pelos vírus influenza A e B em crianças e, raramente, em adultos, está associada ao uso de salicilatos. As possíveis associações com síndrome de Parkinson de início tardio ou com transtornos neuropsiquiátricos nos filhos de mulheres com infecção intraparto permanecem incertas.

## DIAGNÓSTICO

### Clínico

Em casos individuais, a influenza com frequência não pode ser distinguida de uma infecção por vários outros vírus ou por patógenos não virais que produzem manifestações clínicas semelhantes (ver Capítulos 90 e 401). Por outro lado, quando as autoridades de saúde pública relatam uma epidemia de influenza em determinada comunidade, e um paciente adulto é examinado com doença respiratória febril típica, é altamente provável que esses sintomas sejam causados por uma infecção pelos vírus influenza A ou B. Nessas circunstâncias, a ocorrência de febre e de tosse tem valor preditivo positivo de cerca de 80% para influenza comprovada por exames laboratoriais em adultos e crianças ambulatoriais. Entretanto, o valor preditivo de doença semelhante à influenza em pacientes hospitalizados é muito menor.

Os pacientes devem ser questionados acerca de viagens recentes e exposições a pessoas doentes, aves domésticas, suínos e seus ambientes. Uma história de viagem positiva deve levar a uma revisão da possível presença de vírus respiratórios novos ou emergentes na região. Para fatores de risco para influenza zoonótica, estão disponíveis exames laboratoriais específicos na maioria dos departamentos de saúde.

### Laboratorial

Atualmente, os métodos moleculares suplantaram a cultura como padrão de referência no diagnóstico da influenza. A detecção do RNA viral por meio do teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) rápido (20 minutos ou menos) pode fornecer resultados confiáveis (com sensibilidade de 92 a 95% e especificidade > 98%) no local de cuidados e constitui o teste de escolha para pacientes com suspeita de infecção pelo vírus influenza e que estão hospitalizados ou que pertencem a grupos de risco especiais (p. ex., hospedeiros imunocomprometidos) ou que são candidatos a tratamento antiviral.[9,9b] Essa ligação do NAAT com a decisão sobre o uso de agentes antivirais é aceitável, contanto que o teste não leve a um atraso significativo na instituição do tratamento. Ensaios comerciais que detectam o vírus influenza e uma variedade de outros vírus respiratórios podem ser realizados em 1 a 2 horas.

Os testes de diagnóstico rápidos de influenza mais antigos podem detectar antígenos do vírus influenza em menos de 15 minutos, porém apresentam baixa sensibilidade (< 20 a 70%) em adultos, de modo que os resultados negativos não devem orientar as decisões de tratamento individuais. Entretanto, esses testes podem ser úteis na investigação de surtos, enquanto são aguardados os resultados de testes mais definitivos. Em virtude da especificidade limitada (em geral, 90 a 95%) de alguns testes rápidos, seu valor preditivo é baixo fora da estação da influenza, embora os leitores ópticos pareçam melhorar sua confiabilidade. As mudanças nos regulamentos da FDA limitam agora o diagnóstico rápido de influenza a testes com sensibilidade de pelo menos 80%.

A cultura viral de secreções nasais, do escarro ou da traqueia durante os primeiros 2 ou 3 dias da doença é menos sensível do que o NAAT e, em geral, leva 48 horas ou mais. Os métodos sorológicos são menos úteis clinicamente, visto que exigem uma amostra de soro da fase convalescente obtida 14 a 21 dias após o início da infecção. Variantes resistentes a agentes antivirais podem surgir durante a terapia ou, raramente, podem circular na comunidade, e a progressão clínica, apesar de 5 a 7 dias de terapia antiviral, exige exames para resistência a antivirais.

A detecção de infecções bacterianas secundárias baseia-se, em geral, em exames microbiológicos padrão (p. ex., hemocultura, coloração de Gram e cultura do escarro, teste de antígeno urinário). Em pacientes hospitalizados, um baixo nível sérico de procalcitonina pode ajudar a discriminar a pneumonia viral da pneumonia mista por vírus influenza-bacteriana e reduzir o uso de antibióticos (ver Capítulo 91).[A1]

## PREVENÇÃO

### Vacinação

Nos EUA, recomenda-se a imunização anual contra a influenza para todas as pessoas a partir de 6 meses (ver Capítulo 15).[10,11] Os indivíduos com maior risco de complicações relacionadas com a influenza ou os que cuidam dessas pessoas ou são expostos a elas continuam sendo prioridades dos esforços de imunização (ver Tabela 340.1), particularmente quando ocorrem atrasos ou escassez de vacinas. As políticas de vacinação contra a influenza diferem entre os países. Como a imunização contra a influenza beneficia tanto a mãe quanto os lactentes, a OMS classificou as mulheres grávidas como grupo de maior prioridade, seguido (em nenhuma ordem particular) dos profissionais de saúde, crianças de 6 a 59 meses, indivíduos idosos e indivíduos com condições de alto risco. A imunização materna beneficia tanto a mãe quanto a criança.[12]

A vacina sazonal deve ser administrada a cada ano, no outono, tão logo disponível, de preferência até outubro, antes da estação da influenza em áreas temperadas do norte. As vacinas tetravalentes com dois antígenos de linhagem A (H1N1, H3N2) e dois de linhagem B (Yamagata, Victoria) estão preferidas às vacinas trivalentes, em virtude de seu melhor espectro de cobertura.

As vacinas influenza inativadas cultivadas em ovo, administradas por via intramuscular para indivíduos a partir de 6 meses, uma vacina inativada em alta dose e uma vacina inativada com adjuvante MF-59 para pessoas a partir de 65 anos e uma vacina intranasal viva atenuada para indivíduos saudáveis nos demais aspectos, entre 2 e 49 anos, estão atualmente autorizadas nos EUA (e-Tabela 340.3). Uma vacina inativada desenvolvida em cultura de células de mamífero e uma vacina HA produzida com DNA recombinante, particularmente úteis para os que apresentam alergia grave ao ovo, também foram aprovadas para uso sazonal. As disparidades raciais e étnicas nas taxas de vacinação contra a influenza persistem, e as taxas para grupos-alvo essenciais, incluindo mulheres grávidas e profissionais de saúde, permanecem abaixo do ideal. A imunização dos profissionais de saúde, que representa uma importante questão de segurança para os pacientes, pode ser reforçada por estratégias para melhorar o acesso e, em particular, por exigências do empregador.

**e-Tabela 340.3** Vacinas influenza atualmente aprovadas nos EUA (estação de 2017–2018).*

| TIPO DE VACINA | SUBSTRATO PARA PRODUÇÃO | NÚMERO DE EMPRESAS | FAIXA ETÁRIA (ANOS) APROVADA PELA FDA | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE EM ADULTOS |
|---|---|---|---|---|---|
| Vacina influenza inativada, trivalente (IIV3), dose padrão | Ovos | Múltiplas | ≥ 4† | IM | 0,5 mℓ contendo 15 µg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada, tetravalente (IIV4) | Ovos | Múltiplas | ≥ 0,5† | IM | 0,5 mℓ contendo 15 µg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada com | Ovos | 1 | ≥ 65 | IM | 0,5 mℓ contendo |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| adjuvante, trivalente (aIIV3), dose padrão | | | | | 15 µg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada, trivalente (IIV3), dose alta | Ovos | 1 | ≥ 65 | IM | 0,5 mℓ contendo 60 mg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada, trivalente, cultura celular (ccIIV3) | Células MDCK | 1 | ≥ 18 | IM | 0,5 mℓ contendo 15 µg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada, tetravalente, cultura celular (ccIIV4) | Células MDCK | 1 | ≥ 18 | IM | 0,5 mℓ contendo 15 µg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada recombinante, trivalente (rIIV3) | Células de inseto | 1 | ≥ 18 | IM | 0,5 mℓ contendo 45 mg por antígeno HA |
| Vacina influenza inativada recombinante, tetravalente (rIIV4) | Células de inseto | 1 | ≥ 18 | IM | 0,5 mℓ contendo 45 mg por antígeno HA |
| Vacina influenza viva atenuada, tetravalente (LIV4)‡ | Ovos | 1 | 2 a 49‡ | Intranasal | 0,2 mℓ |

*As bulas das vacinas aprovadas nos EUA estão disponíveis em: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm. † O limite inferior de idade para aprovação depende da vacina específica. ‡A LAIV está aprovada apenas para pessoas não grávidas saudáveis nos demais aspectos. Seu uso deve ser evitado em contatos próximos e cuidadores de pacientes gravemente imunossuprimidos que necessitam de um ambiente protegido e em crianças e adolescentes que recebem terapia concomitante com ácido acetilsalicílico. aIIV3 = vacina influenza inativada com adjuvante, trivalente; ccIIV3 = vacina influenza inativada de cultura celular, trivalente; ccIIV4 = vacina influenza inativada de cultura celular, tetravalente; HA = hemaglutinina; IIV3 = vacina influenza inativada, trivalente; IIV4 = vacina influenza inativada, tetravalente; IM = intramuscular; LIV4 = vacina influenza viva atenuada, tetravalente; rIIV3 = vacina influenza inativada recombinante, trivalente; rIIV4 = vacina influenza inativada recombinante, tetravalente.

As vacinas inativadas (ver Capítulo 15), administradas por injeção intramuscular, oferecem cerca de 50 a 70% de proteção contra a influenza sazonal em adultos saudáveis, apesar de variações substanciais de sua eficácia de ano para ano,[A2] e reduzem o absentismo laboral, o uso de recursos de cuidados de saúde e antibióticos quando a vacina está bem adaptada para a cepa epidêmica. Em média, a eficácia da vacinação parece declinar em cerca de 7% por mês durante pelo menos 6 meses após a vacinação.[13]

A imunogenicidade e, portanto, as taxas de proteção com vacinas sazonais inativadas são mais baixas em indivíduos idosos, particularmente residentes doentes em casas de repouso, e em pacientes imunossuprimidos. A

eficácia da vacina influenza para a prevenção da doença respiratória aguda atendida clinicamente entre idosos em casas de repouso é estimada em 20 a 40%, em média. Em pacientes ambulatoriais de alto risco, a imunização reduz as internações por pneumonia, influenza e eventos cardiovasculares principais,[A3] bem como a mortalidade de todas as causas durante a estação da influenza. Tanto as vacinas inativadas em dose mais alta (quatro ou três vezes mais HA por cepa) quanto a vacina inativada com adjuvante são mais imunogênicas e protetoras do que a vacina padrão contra a influenza sazonal em indivíduos idosos ambulatoriais e constituem as vacinas preferidas para essas pessoas.[A4] A vacina em dose alta também resulta em melhor proteção entre pacientes submetidos a transplante renal.[A5] A imunização de crianças parece reduzir a doença respiratória em contatos domiciliares e na comunidade.[A6] A imunização dos profissionais de saúde reduz o risco de transmissão aos pacientes, bem como seu próprio risco de infecção.

Como a proteção é acentuadamente reduzida ou ausente em algumas estações e em alguns grupos de pacientes, novas vacinas com melhor imunogenicidade estão sendo desenvolvidos. Os adjuvantes de óleo em água (p. ex., MF-59, AS03) são imunogênicos em doses menores de HA e parecem ser particularmente efetivos para induzir respostas imunes adequadas a novos vírus influenza. Para vacinas H5 e H7, duas doses com adjuvante de óleo-em-água parecem ser necessárias para obter uma imunogenicidade adequada. Uma vacina H5N1 com adjuvante AS03 (contendo apenas 3,75 µg de antígeno HA) foi aprovada para adultos nos EUA, em 2013. Uma vacina com virossomo-adjuvante está aprovada na Europa.

Com a vacina inativada, ocorrem febre e sintomas sistêmicos em taxas comparáveis às de adultos que receberam placebo, porém são mais comuns em crianças pequenas. Entre adultos, 25% ou mais podem apresentar reações leves no local da injeção. As reações no local de injeção e as queixas sistêmicas (cefaleia, fadiga, mialgia, artralgia) são mais frequentes após vacinas inativadas com alto conteúdo de HA ou adjuvante de óleo-em-água. A vacina intranasal provoca coriza e faringite em adultos.

Raramente, ocorrem reações de hipersensibilidade a proteínas do ovo residuais ou a outros componentes da vacina, e sua administração está contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade anafilática ao ovo de galinha, a não ser que o paciente tenha sido dessensibilizado. A vacina inativada não provoca exacerbação da asma, mas raramente pode estar associada à síndrome de Guillain-Barré em adultos de idade mais avançada.

## Medicamentos

O oseltamivir VO e o zanamivir inalado são efetivos para a quimioprofilaxia das infecções pelos vírus influenza A e B, incluindo profilaxia pós-exposição em contatos domiciliares (Tabela 340.2), e cada um deles reduz o risco de infecções sintomáticas pelo vírus influenza em cerca de 60 a 80%. Em virtude da resistência disseminada das cepas circulantes, a rimantadina e a amantadina não são mais efetivas para profilaxia ou tratamento. Quando surge um surto, os indivíduos de alto risco não imunizados podem receber quimioprofilaxia e vacina inativada simultaneamente, com interrupção da quimioprofilaxia depois de 14 dias. Como alternativa, se a vacina não estiver disponível ou for contraindicada, se for pouco compatível, ou se o paciente estiver altamente imunossuprimido, a quimioprofilaxia pode ser continuada durante o período de surto da comunidade. Quando administrados tanto a pacientes quanto à equipe, esses fármacos mostram-se úteis no manejo de surtos nosocomiais.[14] Deve-se considerar o uso de doses terapêuticas (2 vezes/dia) para profilaxia pós-exposição em hospedeiros imunocomprometidos e em indivíduos expostos a novos vírus influenza, de modo a aumentar a eficácia e, possivelmente, reduzir o desenvolvimento de resistência a agentes antivirais.

A maioria das autoridades de saúde pública não recomenda o uso rotineiro de quimioprofilaxia antiviral, em grande parte por preocupações sobre a promoção de resistência aos antivirais e disponibilidade de medicamentos. No ambiente comunitário, o monitoramento rigoroso e o início precoce do tratamento antiviral constituem uma abordagem alternativa após suspeita de exposição ao vírus influenza. Em geral, a quimioprofilaxia não é recomendada se mais de 2 a 3 dias tiverem transcorrido desde a exposição a uma pessoa com influenza sazonal.

## Precauções

Ao entrar em um estabelecimento de cuidados de saúde, os pacientes sintomáticos devem proceder ao controle de fonte (p. ex., uso de máscara) e seguir instruções na higiene respiratória e etiqueta de tosse. Os pacientes hospitalizados com suspeita ou com diagnóstico de influenza devem ser tratados com precauções-padrão e de gotículas e, quando possível, devem permanecer em quartos particulares. As máscaras faciais parecem fornecer uma proteção equivalente em comparação com respiradores do tipo N95 no ambiente ambulatorial, porém a

adesão a um respirador desse tipo adequadamente ajustado deve proporcionar melhor proteção em ambiente de internação. Deve-se utilizar um respirador tipo N95 com outras precauções (incluindo luvas, avental e proteção ocular com proteção facial ou óculos; quarto de isolamento para infecção transmitida pelo ar) durante procedimentos que geram aerossóis. Outras estratégias para prevenção da influenza nosocomial incluem vacinação contra a influenza dos profissionais de saúde e dos pacientes, conduta adequada dos profissionais de saúde e visitantes doentes e medidas de engenharia (p. ex., trocas adequadas de ar). A implementação precoce e a adesão ao uso de máscaras e higiene das mãos parecem reduzir ligeiramente o risco de infecções secundárias em contatos domiciliares.

**Tabela 340.2** Recomendações de doses de antivirais em adultos.

| FÁRMACO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | TRATAMENTO | PROFILAXIA | REDUÇÕES DA DOSE | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|---|
| Oseltamivir | Oral | 75 mg, 2 vezes/dia | 75 mg, 1 vez/dia† | CrCl ≤ 60 mℓ/min | Efeitos colatera gastrintestina e (muito raramente) d SNC |
| Zanamivir | Inalado | 10 mg, 2 vezes/dia | 10 mg, 1 vez/dia† | Evitar em indivíduos com doença das vias respiratórias subjacente | É importante o treinamento r uso do inalador |
| Peramivir* | Intravenoso | 600 mg em dose IV única na doença não complicada | Não estudado | CrCl < 50 mℓ/min | Dose única aprovada par a influenza não complicada em adultos nos EUA |
| Laninamivir* | Inalado | 40 mg em dose única na doença não complicada (Japão) | 20 mg, 1 vez/dia, durante 2 dias (Japão) | Evitar em indivíduos com doença das vias respiratórias subjacente | Atualmente em fase de investigação nos EUA; aprovado no Japão |
| Zanamivir* | Intravenoso | 600 mg a cada 12 h | Não estudado | CrCl < 80 mℓ/min | Atualmente em fase de investigação nos EUA |
| Favipiravir* | Oral | 1.600 mg, 2 vezes no dia 1; 1.600 mg, 2 vezes (Japão) nos dias 2 a 5 | Não estudado | Evitar durante a gravidez | Aprovado no Japão, porém em fase de investigação nos EUA; inibitório para vírus resistentes a |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NAI e adamantano; teratogênico |
| Pimodivir | Oral | 600 mg a cada 12 h | Não estudado | | Atualmente em fase de investigação nos EUA; inibitório para vírus resistentes a NAI e adamantano |
| Baloxavir | Oral | 80 ou 40 mg em dose única na doença não complicada | Não estudado | Dose baseada no peso | Aprovado nos EUA, em 2018; inibitóri para vírus resistentes a NAI e adamantano |
| Amantadina | Oral | 100 mg, 2 vezes/dia | 100 mg, 2 vezes/dia | Idade > 64 anos, CrCl < 50 a 80 mℓ/min | Efeitos colatera gastrintestina e do SNC<br>Atualmente, as cepas circulantes sã resistentes |
| Rimantadina | Oral | 100 mg, 2 vezes/dia | 100 mg, 2 vezes/dia | Idade > 64 anos, CrCl < 10 mℓ/min ou disfunção hepática grave | Menor risco de efeitos colaterais do SNC do que a amantadina<br>Atualmente, as cepas circulantes sã resistentes |

*O favipiravir oral está aprovado no Japão, porém apenas para tratamento de infecções por vírus influenza novos ou reemergentes, quando outros fármacos não são efetivos ou não são efetivos o suficiente; esquemas de doses mais altas estão sendo estudados nos EUA. †As doses terapêuticas totais para profilaxia pós-exposição (dosagem 2 vezes/dia) são apropriadas para infecções causadas por novos vírus influenza e em hospedeiros imunocomprometidos. A duração padrão do tratamento na doença não complicada é de 5 dias, exceto para o baloxavir ou o peramivir IV, para os quais uma dose única é suficiente. Deve-se considerar maior duração do tratamento (p. ex., 10 dias) para infecções em pacientes gravemente doentes, hospedeiros imunossuprimidos ou infecções causadas por novos vírus. Doses mais altas (p. ex., 150 mg ou 225 mg, 2 vezes/dia) de oseltamivir têm sido utilizadas em pacientes com doença grave das vias respiratórias inferiores, imunocomprometimento ou infecções por vírus novos. A duração da profilaxia depende do contexto epidemiológico; uma duração de 2 semanas após imunização ou de 7 a 10 dias para profilaxia pós-exposição é adequada. A profilaxia antiviral pode interferir na resposta à vacina viva atenuada intranasal, mas não à vacina inativada intramuscular. SNC = sistema nervoso central; CrCl = depuração da creatinina; NAI = inibidor da neuraminidase.

O risco de infecções zoonóticas pode ser reduzido evitando a exposição a aves domésticas ou suínos potencialmente infecciosos e seus ambientes. Embora o vírus H5N1 de alta patogenicidade provoque surtos letais em aves domésticas, o vírus H7N9 de baixa patogenicidade não causa doença discernível em aves afetadas. As pessoas que viajam para países afetados devem evitar visitar mercados que vendem aves vivas, praticar frequentemente a higiene das mãos e não consumir produtos derivados de carnes de aves malcozidas. Evitar

fazendas, mercados com animais vivos e feiras agrícolas, particularmente por pessoas de risco, pode reduzir o risco de infecção por vírus influenza suína.

## TRATAMENTO

### Pacientes hospitalizados

O tratamento antiviral (ver Tabela 340.2) é recomendado o mais cedo possível para pacientes com suspeita ou com diagnóstico de influenza e que manifestam doença grave, complicada ou progressiva; que estão hospitalizados ou que apresentam condições subjacentes passíveis de aumentar o risco de complicações (ver Tabela 340.1), incluindo adultos com mais de 64 anos e crianças com menos de 5 anos.[15] Em pacientes com doença grave ou com condições de alto risco, as decisões sobre o início da terapia antiviral não devem aguardar a confirmação laboratorial de influenza.

A pneumonia fulminante pelo vírus influenza, particularmente após infecção por H1N1 pandêmico de 2009 ou pelo vírus da influenza aviária, exige internação em unidade de terapia intensiva, incluindo suporte ventilatório (ver Capítulo 97), frequentemente com terapia de substituição renal e, algumas vezes, oxigenação por membrana extracorpórea. Os adultos internados com pneumonia adquirida na comunidade (ver Capítulo 91) durante a estação da influenza devem receber inicialmente terapia antiviral precoce[16,16b] e antibióticos, sendo a terapia subsequente guiada pelos resultados dos exames microbiológicos. As complicações da UTI, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica, são comuns. A terapia precoce com inibidor da neuraminidase parece reduzir a mortalidade em pacientes se for instituía antes do início da insuficiência respiratória. As formulações intravenosas de peramivir e zanamivir fornecem altos níveis confiáveis do fármaco em pacientes gravemente doentes,[A7] e o zanamivir está disponível para uso compassivo em um número muito limitado de países. Entretanto, o zanamivir intravenoso não é tão efetivo quanto o oseltamivir VO em pacientes hospitalizados com influenza.[A8]

As doses duplas de oseltamivir e as combinações de oseltamivir, amantadina e ribavirina não parecem ser, do ponto de vista clínico, mais efetivas do que as doses-padrão, embora possam eliminar mais rapidamente os vírus da influenza.[A9] Ciclos mais longos (p. ex., 10 dias) e, talvez, doses mais altas são justificados em pacientes em estado crítico e em hospedeiros imunocomprometidos, nos quais se indica o monitoramento para eliminação virológica.[17] Uma dose única de peramivir[A10] parece ser tão efetiva quanto um esquema de 5 dias de oseltamivir no tratamento da influenza não complicada. Se o peramivir IV for utilizado em pacientes hospitalizados, aconselha-se uma dosagem diária.

O acréscimo de sirolimo ao oseltamivir pode ter acelerado a eliminação do vírus e a recuperação clínica em pacientes com H1N1 pandêmico de 2009 submetidos a ventilação mecânica,[A11] e o acréscimo de naproxeno e claritromicina ao oseltamivir durante 2 dias pode reduzir a mortalidade, em comparação com o oseltamivir isoladamente em adultos hospitalizados.[A12] Os corticosteroides sistêmicos administrados para a pneumonia associada à influenza ou a SDRA têm sido associados a uma replicação viral prolongada, efeitos adversos e aumento da mortalidade, de modo que seu uso rotineiro deve ser evitado.

Durante a terapia, o desenvolvimento de resistência ao oseltamivir é raro, porém é mais comum em crianças e em hospedeiros imunocomprometidos, o que destaca a necessidade de monitoramento contínuo da sensibilidade em pacientes de alto risco com eliminação viral sintomática persistente depois de 5 a 7 dias de tratamento. O zanamivir é inibitório para a maioria das variantes resistentes ao oseltamivir, e sua administração por via intravenosa é atualmente preferida para o tratamento de infecções graves com resistência suspeita ou comprovada ao oseltamivir. O baloxavir e o pimodivir, que são inibidores de polimerase, estão sendo objetos de estudo em combinação com inibidores da neuraminidase em pacientes hospitalizados com influenza.

### Pacientes ambulatoriais

Pode-se considerar também o tratamento nos primeiros 2 dias após o início dos sintomas em pacientes ambulatoriais de baixo risco com doença febril não complicada, nos quais a terapia reduz a

duração dos sintomas em 1 a 2 dias, o tempo de recuperação funcional e o risco de complicações respiratórias que levam ao uso de antibióticos.[A13] A terapia precoce com oseltamivir também diminui o risco de pneumonia e de hospitalização, e até mesmo seu uso tardio parece reduzir a mortalidade em pacientes hospitalizados.[A14] Embora a instituição da terapia seja mais efetiva se for iniciada nos primeiros 2 dias após o aparecimento dos sintomas, seu início mais tardio parece reduzir a mortalidade. Recentemente, o baloxavir foi aprovado para o tratamento da doença não complicada pelo vírus influenza A. O baloxavir em dose única apresenta eficácia clínica semelhante, porém efeitos antivirais maiores do que o oseltamivir em adolescentes e adultos ambulatoriais, incluindo aqueles com comorbidades;[A15] o baloxavir parece ser mais efetivo do que o oseltamivir na influenza B. Em alguns pacientes tratados, observa-se a emergência de vírus influenza A com redução da sensibilidade ao baloxavir.

A rimantadina ou a amantadina VO reduzem a duração da febre e dos sintomas na influenza A não complicada causada por cepas suscetíveis (ver Tabela 340.2), porém esses fármacos não são atualmente recomendados, em virtude da resistência antiviral disseminada.

O zanamivir inalado raramente pode estar associado a broncospasmo, algumas vezes grave, e a nebulização da forma comercial que contém lactose está contraindicada para pacientes intubados. O oseltamivir está associado a náuseas, vômitos, exantema e, possivelmente, sintomas neuropsiquiátricos raros.

As medidas sintomáticas incluem antipiréticos e supressores da tosse. Os salicilatos não devem ser utilizados, particularmente em crianças com menos de 16 anos, em virtude de sua associação com a síndrome de Reye.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com influenza tem uma recuperação completa, mas pode precisar de várias semanas para retornar a seu estado funcional anterior. O risco de infarto agudo do miocárdio está mais de seis vezes aumentado nos primeiros 7 dias após o diagnóstico.[18] A influenza em indivíduos idosos pode causar perda prolongada da função e comprometimento das atividades da vida diária.

A taxa de mortalidade da influenza sazonal ou da doença pandêmica por H1N1 de 2009 foi baixa (cerca de 1 em 10.000 pessoas), porém o impacto sobre a mortalidade foi diferente de acordo com as faixas etária e os grupos de risco. Embora cerca de 90% das mortes relacionadas com a influenza sazonal ocorram em indivíduos com mais de 65 anos ou com alto risco, pela presença de comorbidades, a maioria das mortes pelo vírus pandêmico em 2009 ocorreu em pacientes com menos de 65 anos. A mortalidade é de cerca de 5 a 10% nos adultos hospitalizados com influenza sazonal, porém ela alcança até 40 a 60% nas infecções zoonóticas por H5N1 e H7N9. As infecções bacterianas (ver Capítulo 91) foram associadas a mais de 90% das pneumonias fatais na pandemia de 1918 e a cerca de 20 a 40% na pandemia de H1N1 de 2009. A detecção de RNA viral no sangue é um achado de prognóstico sombrio, que pode refletir a elevada carga viral nas vias respiratórias inferiores. Quando a pneumonia viral evolui para a insuficiência respiratória, a taxa de mortalidade é, com frequência, igual ou superior a 50%, porém o risco é reduzido pela terapia antiviral precoce e suporte de alta qualidade na unidade de terapia intensiva.

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A2. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD001269.

A3. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-1720.

A4. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med*. 2017;376:2427-2436.

A5. Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100:662-669.

A6. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis*. 2017;65:719-728.

A6b. Radonovich LJ Jr, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:824-833.

A7. Nakamura S, Miyazaki T, Izumikawa K, et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir compared with oseltamivir in high-risk patients infected with influenza A and B viruses: a multicenter randomized controlled study. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:1-8.

A8. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:135-146.

A9. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1255-1265.

A10. Whitley R, Laughlin A, Carson S, et al. Single dose peramivir for the treatment of acute seasonal influenza: integrated analysis of efficacy and safety from two placebo-controlled trials. *Antivir Ther*. 2015;20:709-719.

A11. Wang CH, Chung FT, Lin SM, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2014;42:313-321.

A12. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, et al. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest*. 2017;151:1069-1080.

A13. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385:1729-1737.

A14. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1328-1334.

A15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379:913-23.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neher RA, Bedford T, Daniels RS, et al. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:E1701-E1709.
2. Hirve S, Newman LP, Paget J, et al. Influenza seasonality in the tropics and subtropics—when to vaccinate? *PLoS ONE*. 2016;11:1-12.
3. Ewing A, Lee EC, Viboud C, et al. Contact, travel, and transmission: the impact of winter holidays on influenza dynamics in the United States. *J Infect Dis*. 2017;215:732-739.
4. Bui CM, Chughtai AA, Adam DC, et al. An overview of the epidemiology and emergence of influenza A infection in humans over time. *Arch Public Health*. 2017;75:1-7.
5. Su S, Gu M, Liu D, et al. Epidemiology, evolution, and pathogenesis of H7N9 influenza viruses in five epidemic waves since 2013 in China. *Trends Microbiol*. 2017;25:713-728.
6. Gostic KM, Ambrose M, Worobey M, et al. Potent protection against H5N1 and H7N9 influenza via childhood hemagglutinin imprinting. *Science*. 2016;354:722-726.
7. Gounder AP, Boon ACM. Influenza pathogenesis: the effect of host factors on severity of disease. *J Immunol*. 2019;202:341-350.

8. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11:372-393.
9. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:394-409.
9b. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1243-1253.
10. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66:1-20.
11. Treanor JJ. Clinical practice: influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2016;375:1261-1268.
12. Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: final report of a World Health Organization working group. *Vaccine*. 2017;35:5738-5750.
13. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis*. 2017;64:544-550.
14. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68:895-902.
15. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66:957-965.
16. Zheng S, Tang L, Gao H, et al. Benefit of early initiation of neuraminidase inhibitor treatment to hospitalized patients with avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1054-1060.
16b. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, et al. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multiseason cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1896-1902.
17. Ison MG. Antiviral treatments. *Clin Chest Med*. 2017;38:139-153.
18. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345-353.

**Uma jovem de 23 anos que está grávida de 6 meses apresenta febre, tosse crescente e dispneia e 4 dias de duração durante um surto conhecido de gripe na comunidade. O exame físico revela temperatura de 39°C, pulso de 110, respiração de 25, $SaO_2$ (ar ambiente) de 92%, estertores bibasilares, sopro sistólico 2/6 na borda esquerda do coração e edema pré-tibial 1+ bilateral, sem cordões ou hipersensibilidade da panturrilha. O exame do abdome mostra um útero grávido com batimentos cardíacos fetais normais. O *swab* nasal é negativo para antígeno da influenza no teste rápido. A contagem de leucócitos é de 4.000, com 75% de polimorfonucleares (PMN), 15% de linfócitos e 10% de monócitos. A radiografia de tórax revela densidades irregulares bilaterais da zona média e inferior do pulmão. A ultrassonografia dos membros inferiores não mostra nenhuma evidência de trombose venosa profunda. Você administra oxigênio, procede à internação da paciente, solicita**

**consultas materno-fetais e pulmonares urgentes e, enquanto isso, decide iniciar qual dos seguintes esquemas?**

- A. Antibióticos para pneumonia adquirida na comunidade (PAC), paracetamol e oseltamivir oral.
- B. Antibióticos para PAC, paracetamol e glicocorticoides sistêmicos.
- C. Zanamivir inalado e oseltamivir oral.
- D. Oseltamivir oral, corticosteroides sistêmicos.
- E. Antibióticos para PAC, paracetamol e antitussígenos.

Concluir questão

**Mulher com 55 anos realiza um acompanhamento de rotina no final de novembro. Além da obesidade moderada (índice de massa corporal [IMC] de 32) e tabagismo prolongado de meio maço de cigarros por dia, ela não apresenta nenhuma condição médica crônica reconhecida. Recusou as vacinas influenza no passado, alegando alergia ao ovo, e, com frequência, não comparece nas consultas agendadas. Relata que ocorre edema da língua após a ingestão de ovos. Você aconselha:**

- A. Vacina de hemaglutinina recombinante intramuscular.
- B. Teste com proteína de ovo oral no consultório, seguido de vacina intramuscular padrão.
- C. Vacina influenza viva atenuada intranasal.
- D. Vacina influenza intradérmica.
- E. Consulta com especialista em alergia, seguida de dessensibilização, se necessário, e vacina intramuscular padrão.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos, que voltou há 2 dias de uma viagem de negócios a Shanghai, chega ao serviço de emergência com 3 dias de febre, fadiga e tosse não produtiva em janeiro. Nega a ocorrência de faringite ou coriza, porém relata náuseas. Nenhum de seus companheiros de viagem relata a ocorrência de doença. Lembra ter caminhado por vários mercados durante a viagem, porém não lembra de ter visto aves domésticas vivas. O exame físico revela temperatura de 38,5°C, pulso de 95, respiração de 18 e tórax limpo. Um teste rápido de antígeno é negativo para influenza. Após consultar as autoridades locais de saúde pública, você envia um *swab* nasofaríngeo para exame diagnóstico, inicia o oseltamivir oral e interna o paciente para observação rigorosa. No dia seguinte, o resultado do *swab* é**

**negativo para vírus respiratórios, porém o paciente apresenta agravamento da tosse e desconforto respiratório, com $SaO_2$ de 85% com máscara facial de 5 ℓ/min. As radiografias de tórax revelam opacificações em vidro fosco bilaterais. A contagem de leucócitos é de 3,0, com 10% de linfócitos; contagem de plaquetas de 95.000; nível sérico de creatinina de 1,2 mg/dℓ. O eletrocardiograma mostra alterações inespecíficas da onda ST-T. A troponina sérica está normal. Os antibióticos são iniciados, uma consulta pulmonar é solicitada, e o paciente é intubado para suporte com ventilação mecânica. A coloração de Gram de um aspirado traqueal revela alguns PMN, porém apenas formas bacterianas raras. A reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) no aspirado é positiva para influenza A. Você decide ajustar o esquema da seguinte maneira:**

- A. Mudança para zanamivir IV.
- B. Duplicação da dose oral de oseltamivir por sonda nasogástrica.
- C. Acréscimo de zanamivir inalado.
- D. Acréscimo de amantadina.
- E. Acréscimo de glicocorticoides sistêmicos.

Concluir questão

**Uma paciente afro-americana de 52 anos sem história médica pregressa comparece à sua clínica com 3 dias de febre, tosse, mialgias, coriza e faringite. Ela não recebeu a vacina influenza e não teve nenhum contato com pessoas doentes. O exame físico revela temperatura de 37,6°C, pulso de 68, respiração de 14 e tórax limpo. A radiografia de tórax não apresenta infiltrados. Atualmente, há influenza significativa circulando na região, e 18% de todos os *swabs* para vírus respiratórios fornecem resultados positivos para influenza A/H3N2. Qual é sua conduta?**

- A. Prescrever antibióticos para PAC.
- B. Prescrever oseltamivir oral durante 5 dias.
- C. Prescrever corticosteroides para o manejo dos sintomas.
- D. Administrar uma dose intravenosa única de peramivir.
- E. Recomendar terapia sintomática com medicamentos de venda livre.

Concluir questão

**Um homem com 72 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão e diabetes melito tipo 2 procura seu médico de atenção primária. Nunca recebeu a vacina influenza, pois não gosta de injeções, porém foi hospitalizado no ano passado em razão da influenza A/H1N1. Permaneceu no hospital por 12 dias e precisou ser intubado. Ele quer receber a vacina influenza, mas deseja ter certeza se essa vacina irá lhe proporcionar o mais alto nível de proteção contra a gripe. Portanto, você recomenda:**

- A. Uma dose única de vacina viva atenuada inalada tetravalente.
- B. Uma dose única de vacina influenza inativada intradérmica, trivalente.
- C. Uma vacina injetável inativada trivalente em dose única alta.
- D. Duas doses de vacina inativada tetravalente injetável, com intervalo de 2 a 4 semanas.
- E. Uma dose única de vacina influenza recombinante.

Concluir questão

# 341

# DOENÇAS POR ADENOVÍRUS

MICHAEL G. ISON

## DEFINIÇÕES

Os adenovírus humanos, que são membros da família Adenoviridae e do gênero *Mastadenovirus*, são divididos em sete espécies (A, B, C, D, E, F e G; Tabela 341.1). O sequenciamento e o diagnóstico molecular modernos identificaram mais de 80 sorotipos. Os adenovírus são vírus de DNA de fita dupla, não envelopados, que codificam 20 proteínas precoces e 15 proteínas tardias. A fibra globular projeta-se a partir da base da fibra (Figura 341.1).

## EPIDEMIOLOGIA

Os adenovírus causam uma variedade de infecções, desde infecções respiratórias virais autolimitadas e leves, conjuntivite e diarreia, até doença disseminada grave. Os adenovírus apresentam distribuição mundial, e as infecções ocorrem durante todo o ano, sem variabilidade sazonal significativa. A maioria das infecções ocorre como eventos esporádicos, embora tenham sido descritas epidemias locais ou regionais. A infecção respiratória assintomática é comum e está associada a um estado de portador prolongado, particularmente nas fezes e no tecido tonsilar. Os pacientes com infecção por adenovírus são, em sua maioria, crianças, geralmente com menos de 5 anos, e a maioria das pessoas apresenta evidências sorológicas de exposição ao adenovírus aos 10 anos. Apenas cerca de 25% dos casos sintomáticos são observados em adultos.[1] Os adenovírus 1, 2 e 5 são mais comuns entre crianças, enquanto os adenovírus 3, 4 e 7 são mais comuns em adultos.

Os recentes surtos graves ocorridos nos EUA resultaram em casos que exigiram hospitalização, e a transmissão nosocomial pode causar infecções graves em profissionais de saúde. O adenovírus constitui a principal causa de infecções respiratórias virais entre recrutas militares. Diferentemente da circulação do adenovírus durante todo o ano em civis, são identificados picos da doença nas primeiras 4 semanas de exercícios de treinamento entre recrutas militares. As taxas de adenovírus entre recrutas militares diminuíram de maneira significativa com o uso disseminado de uma vacina oral de vírus vivo atenuado em 1971, aumentaram quando os suprimentos de vacina se esgotaram em 1999 e, em seguida, declinaram mais uma vez após a aprovação, em 2011, de uma vacina oral de vírus tipos 4 e 7 vivos atenuados (e-Figura 341.1).[2]

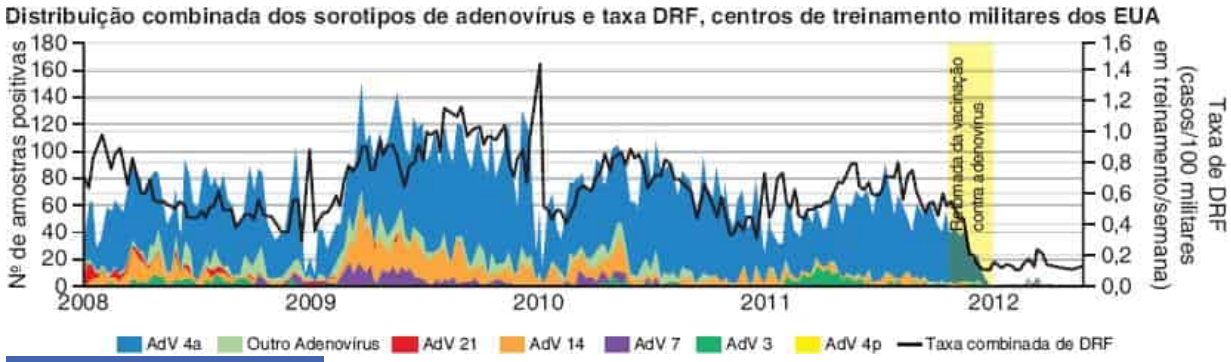


**E.FIGURA 341.1 Distribuição dos sorotipos de adenovírus em centros de treinamento militares dos EUA, antes e depois da reintrodução da vacinação contra adenovírus.** DRF = doença respiratória febril. (De Hoke CH Jr, Snyder CE Jr. History of the restoration of adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live oral [*Adenovirus Vaccine*] in the context of the Department of Defense acquisition system. *Vaccine.* 2013;31:1623-1632.)

| **Tabela 341.1** | Correlação dos sorogrupos e sorotipos dos adenovírus com os principais locais de infecção. | |
|---|---|---|
| **SUBGRUPO** | **SOROTIPO** | **PRINCIPAIS LOCAIS DE INFECÇÃO** |

| | | |
|---|---|---|
| A | 12, 18, 31,* 61 | Sistema respiratório, trato urinário, sistema digestório |
| B1 | 3, 7, 16, 21, 50, 68, 66, 68 | Sistema respiratório, olhos (incluindo febre faringoconjuntival), sistema digestório |
| B2 | 11,† 14,‡ 34,† 35,† 55,‡ 66 | Trato urinário, sistema respiratório |
| C | 1, 2, 5, 6, 57 | Sistema respiratório, trato urinário, sistema digestório (particularmente hepatite) |
| D | 8§ a 10, 13, 15, 17, 19§, 20, 22 a 30, 32, 33, 36, 37§ a 39, 42 a 49, 51, 53, 54, 58, 56, 60, 62, 63 a 65, 67, 69, 70 a 71 | Olhos, sistema digestório |
| E | 4 | Infecção das vias respiratórias superiores, pneumonia |
| F | 40,* 41* | Sistema digestório |
| G | 52 | Sistema digestório |

*Associado à gastrenterite infantil. †Associado a cistite hemorrágica e nefrite intersticial. ‡Associado à pneumonia epidêmica com alta taxa de mortalidade. §Associado a epidemias.

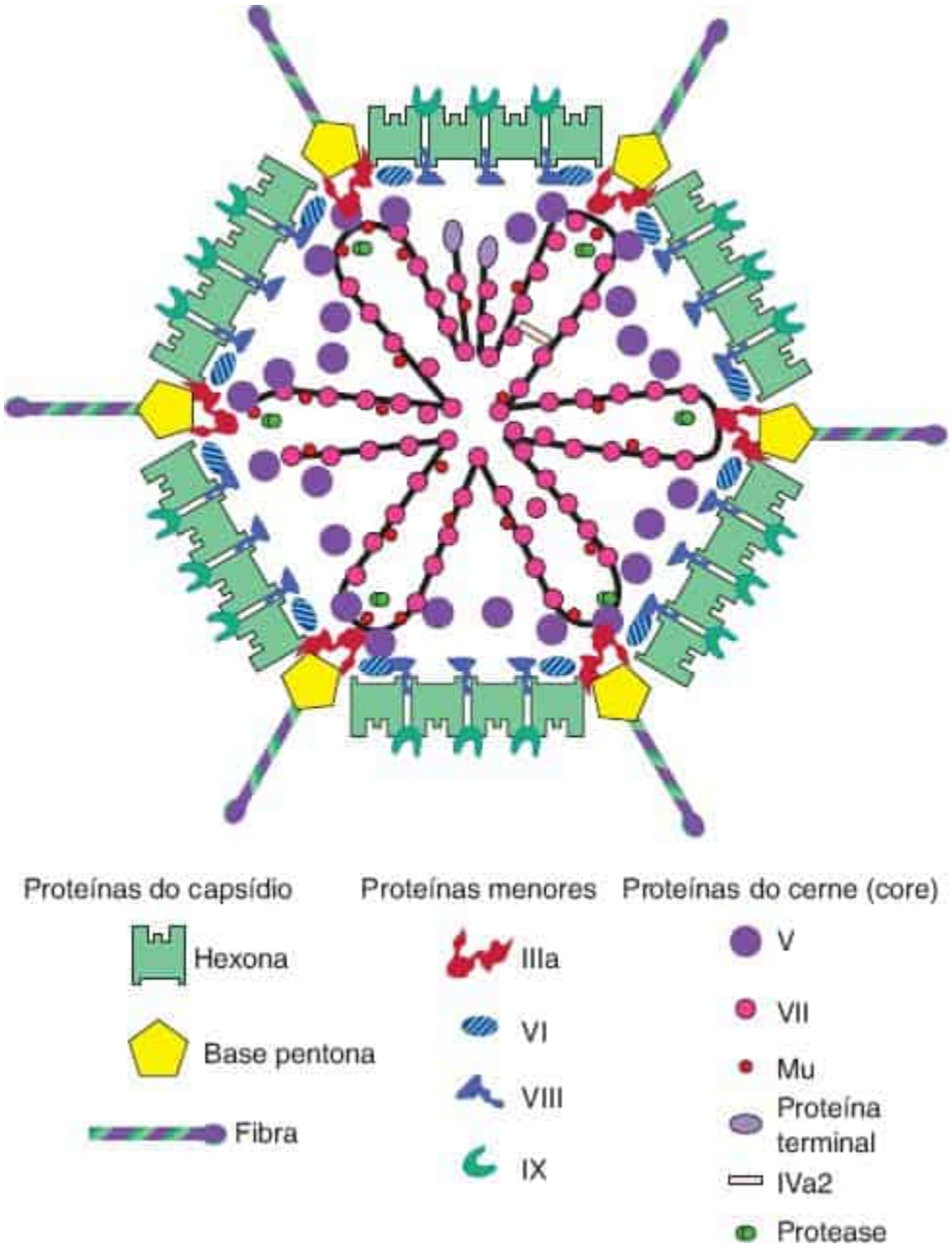


**FIGURA 341.1 Adenovírus.**

## BIOPATOLOGIA

Os adenovírus entram em hospedeiros suscetíveis pela boca, nasofaringe ou conjuntiva ocular. A proteína da fibra do vírus liga-se a um receptor celular, que varia de acordo com o sorotipo. Com a infecção inicial, a replicação local pode induzir considerável dano celular, em virtude da infecção

invasiva dos tecidos. Observa-se a ocorrência de bronquite necrosante, bronquiolite, pneumonia intersticial e membranas de fibrina e hialinas dentro dos alvéolos durante as infecções pulmonares. Nas infecções oculares, há desenvolvimento de infiltrados exsudativos e mononucleares sob o epitélio. A replicação resulta em células epiteliais descamadas, que induzem hipertrofia do tecido linfático regional e dos centros germinativos proliferativos ativos. Essa reação pode causar adenoides inchadas ou intussuscepção (ver Capítulo 133) associada a aumento dos linfonodos mesentéricos, particularmente em crianças.

Os componentes das respostas imunes inata e adaptativa são importantes no controle da replicação do adenovírus. Os macrófagos alveolares e as células de Kupffer ajudam a eliminar o adenovírus do pulmão e do fígado e também secretam citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interferona-gama (IFN-γ) e as interleucinas IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-12. Os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ desempenham um papel particularmente importante no controle e na eliminação dos adenovírus que se replicam em seres humanos, e as contagens absolutas de linfócitos e de linfócitos T $CD4^+$ exibem uma correlação inversa com a infecção por adenovírus e o risco de desenvolvimento de infecções adenovirais disseminadas em pacientes imunossuprimidos submetidos a transplantes.

Anticorpos neutralizantes e não neutralizantes específicos dos grupos e dos tipos são produzidos em resposta à infecção e também desempenham um papel na limitação da infecção. Os anticorpos específicos de grupos não neutralizam o vírus, mas podem confirmar a infecção. Os anticorpos neutralizantes podem proteger contra as manifestações da doença no hospedeiro previamente infectado ou contra a reinfecção pelo mesmo sorotipo, porém não eliminam o estado de portador.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções por adenovírus apresentam uma ampla variedade de manifestações clínicas que estão ligadas ao tipo de vírus (Tabela 341.1), bem como à idade e imunocompetência do hospedeiro. As síndromes comuns incluem infecções do sistema respiratório, dos olhos, do sistema

digestório, do sistema geniturinário e do sistema nervoso central (SNC). Ocorre também infecção disseminada, particularmente em pacientes imunossuprimidos. Foram também propostas associações do adenovírus com a obesidade.

## Infecções do sistema respiratório

Cerca de 10% das pneumonias na infância e até 5% das pneumonias adquiridas na comunidade em algumas séries de adultos[3,4] podem ser atribuíveis ao adenovírus. Os sintomas típicos consistem em congestão nasal, coriza e tosse, que podem simular infecções da coqueluche (ver Capítulo 297). Os sintomas sistêmicos comuns consistem em mal-estar generalizado, febre, calafrios, mialgia, cefaleia e dor abdominal. Observa-se também a ocorrência de tonsilite exsudativa e adenopatia cervical. Se esses sinais e sintomas forem acompanhados de conjuntivite, a doença é designada como febre faringoconjuntival. A otite média é uma apresentação comum, particularmente entre lactentes com menos de 1 ano. Os casos em crianças e adultos, particularmente em recrutas militares, são indistinguíveis de outras infecções respiratórias virais, como influenza (ver Capítulo 340), parainfluenza (ver Capítulo 339) e vírus sincicial respiratório (ver Capítulo 338). Foram descritos surtos recentes de pneumonia por adenovírus algumas vezes grave e fatal, que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com pneumonia grave.[5]

## Infecções oculares

A febre faringoconjuntival e a ceratoconjuntivite epidêmica constituem as duas manifestações mais comuns da infecção ocular por adenovírus. Normalmente, a febre faringoconjuntival é uma forma leve de conjuntivite folicular aguda, que acompanha a faringite febril ou adenite cervical depois de um período de incubação de 6 a 9 dias, podendo afetar ambos os olhos. Pode ocorrer comprometimento conjuntival bulbar e palpebral. As piscinas ou os lagos representam uma fonte comum de infecção. Normalmente, ocorre resolução dos sintomas sem tratamento e sem sequelas.

A ceratoconjuntivite epidêmica é uma doença mais grave, com edema das pálpebras, dor, lacrimejamento e fotofobia.[6] Podem ocorrer opacidades

da córnea dolorosas, embora normalmente desapareçam com o tempo. Em geral, a doença acomete apenas um olho e é autolimitada. Entretanto, pode raramente resultar em dano permanente da córnea, e pode ocorrer também grande descolamento de toda a camada epitelial da córnea. A recuperação pode levar até 4 semanas. A doença é altamente contagiosa, incluindo transmissão nosocomial para membros a equipe de saúde; em consequência, é necessário um controle rigoroso da infecção, até mesmo em casos suspeitos.

## Infecção do sistema digestório

O adenovírus pode infectar qualquer parte do sistema digestório e causar febre, náuseas, vômitos e diarreia. Até 10% dos casos pediátricos de diarreia são causados por adenovírus, frequentemente com sintomas que persistem por 8 a 12 dias. Alguns adenovírus também podem causar adenite mesentérica, que pode simular clinicamente uma apendicite e, raramente, resulta em intussuscepção (ver Capítulo 133). São observadas inclusões de adenovírus em cerca de um terço a metade dos apêndices removidos na cirurgia.

## Infecções do sistema geniturinário

Em crianças com infecção por adenovírus 11 e 21, foi relatada a ocorrência de cistite hemorrágica, que normalmente se manifesta como sangue microscópico ou macroscópico na urina e dor e cólica da bexiga. Os adultos podem apresentar uretrite, com ou sem cistite, causada pelos adenovírus 19 e 37. Ambas as doenças normalmente desaparecem com o passar do tempo, sem nenhuma intervenção.

## Outras manifestações do adenovírus

Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de meningite (ver Capítulo 384) e encefalite (ver Capítulos 359 e 386) em associação com a infecção por adenovírus. A infecção por adenovírus também pode causar miocardite e cardiomiopatia dilatada (ver Capítulo 54).

Vários estudos constataram uma associação entre a detecção de adenovírus no líquido amniótico e anormalidades fetais. Em particular,

lesões hepáticas ecogênicas, com ou sem hidropisia e defeitos neurais em fetos, foram mais comuns em pacientes com adenovírus detectado no líquido amniótico.

## Doenças por adenovírus em pacientes imunocomprometidos

A infecção primária por adenovírus ou a reativação de infecção provoca uma ampla variedade de síndromes infecciosas em crianças e adultos imunocomprometidos. Na população de pacientes com transplante de células-tronco hematopoéticas (ver Capítulo 168), a incidência da doença varia de 3 a 47%.[7] Os fatores de risco consistem em transplante alogênico, enxertos com depleção de células T, uso de alentuzumabe e doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda. Podem ocorrer doença respiratória grave, hepatite, colite, cistite hemorrágica e ceratoconjuntivite adenoviral. A linfopenia grave (< 300 células/μℓ) está associada à doença disseminada. Embora a doença disseminada afete apenas 1 a 7% dos receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas, ela está associada a um risco significativo de mortalidade (8 a 26%).

Entre vários receptores de transplante de órgãos sólidos, é comum a viremia assintomática por adenovírus.[8] Entretanto, a progressão para doença sintomática é mais comum em receptores de transplante de intestino delgado e de fígado, receptores de transplante pediátricos, pacientes que recebem anticorpos antilinfocitários e pacientes com estado de adenovírus doador positivo/receptor negativo. A hepatite adenoviral, habitualmente causada pelos adenovírus 1, 2 ou 5, é mais comum entre receptores de transplante de fígado e pode ser diagnosticada pela detecção de viremia ou visualização de inclusões intranucleares virais em amostra de biopsia. A enterocolite por adenovírus ocorre em receptores de transplante de intestino delgado e pode simular uma rejeição. A pneumonia adenoviral está associada a perda do enxerto, morte ou progressão para a bronquiolite obliterante em receptores de transplante de pulmão. O adenovírus causa cistite hemorrágica, com ou sem nefrite intersticial, em receptores de transplante renal. Normalmente, esses pacientes apresentam febre, hematúria e disfunção renal de início recente. Em amostras de biopsia, o

DNA do adenovírus está associado a um prognóstico mais sombrio entre pacientes pediátricos de transplante cardíaco.

As infecções primárias por adenovírus podem causar doença grave e frequentemente fatal em crianças com síndromes de imunodeficiência primária, incluindo doença por imunodeficiência combinada grave (ver Capítulo 236). Foram relatados casos fatais em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), porém a maioria dos casos é autolimitada, particularmente em pacientes que recebem terapia antirretroviral altamente ativa ou sem linfopenia CD4 significativa.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de adenovírus depende do isolamento do vírus do tecido infectado e de evidências histopatológicas de replicação local ou sintomas clínicos compatíveis com a infecção. A detecção do vírus isoladamente não é diagnóstica de doença por adenovírus, visto que ele pode estar latente em alguns tecidos e pode ser eliminado intermitentemente da garganta ou nas fezes durante meses a anos após a infecção primária. A reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa apresenta maior rendimento diagnóstico do que a cultura ou a detecção de antígeno fluorescente direto. Os ensaios de PCR quantitativa também são úteis para prever a progressão da doença disseminada em receptores pediátricos de transplante de células-tronco hematopoéticas e, em menor grau, receptores adultos, bem como para determinar a resposta a intervenções terapêuticas. É fundamental reconhecer que, particularmente em pacientes imunocomprometidos e naqueles com doença não pulmonar, o uso de *swabs* nasais para detecção do adenovírus, utilizando um dos numerosos ensaios de painéis virais respiratórios disponíveis no comércio, pode não ter sucesso na detecção de infecção por adenovírus. É necessário efetuar exames de amostras relevantes (p. ex., fezes para a doença gastrintestinal, urina para a doença do trato urinário, sangue para a doença sistêmica e disseminada e *swabs* ou líquido ocular para a doença ocular) para uma detecção acurada do adenovírus.

## TRATAMENTO

Não existem agentes antivirais especificamente aprovados para o tratamento dos adenovírus. A ribavirina não tem sido útil. O cidofovir, que é um potente inibidor do adenovírus em cultura de células, tem sido utilizado (de preferência em uma dose de 1 mg/kg, 3 vezes/semana), porém os dados sugerem que sua razão entre eficácia e toxicidade, predominantemente nefrotoxicidade, é muito estreita para que seja clinicamente útil, exceto nas infecções graves.[9]

O brincidofovir, um fármaco experimental, não é nefrotóxico e está sendo objeto de estudo ativo em pacientes pediátricos e adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas,[10] nos quais tem sido, em geral, bem tolerado e demonstrou suprimir o adenovírus, em comparação com placebo.[A1,A2] Outros ensaios clínicos estão em andamento. Uma abordagem mais recente, que utiliza células T específicas de adenovírus e multivírus, também está sendo estudada em ensaios clínicos prospectivos.[11]

## PREVENÇÃO

A atenção estrita para precauções de contato e contra a transmissão por gotículas pode evitar surtos associados a cuidados de saúde e institucionais de infecções por adenovírus, incluindo ceratoconjuntivite epidêmica. Uma vacina oral viva atenuada de adenovírus 4 e 7 é bem tolerada, com eficácia de 99,3%.[A3] Atualmente, a vacina só está indicada e disponível para o pessoal militar dos EUA, dos 17 aos 50 anos.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico está fortemente ligado à imunocompetência. Normalmente, os pacientes imunocompetentes apresentam doença autolimitada, que, em geral, pode ser tratada com cuidados sintomáticos, embora algumas epidemias, incluindo uma epidemia por adenovírus 7 e 14, tenham resultado em altas taxas de fatalidade de casos. Em adultos imunocomprometidos, a presença de viremia por adenovírus persistentes ou crescentes indica

infecção progressiva; nesses casos, a redução da imunossupressão e a instituição de terapia antiviral estão associadas a melhores desfechos. Em comparação, pacientes com recuperação em curso ou prevista das contagens de linfócitos podem eliminar a viremia sem intervenção específica.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*. 2017;129:2033-2037.

A2. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a randomized placebo-controlled phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:512-521.

A3. Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U.S. military recruits. *Vaccine*. 2013;31:2963-2971.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kajon AE, Lamson DM, Bair CR, et al. Adenovirus type 4 respiratory infections among civilian adults, northeastern United States, 2011-2015(1). *Emerg Infect Dis*. 2018;24:201-209.
2. Clemmons NS, McCormic ZD, Gaydos JC, et al. Acute respiratory disease in US Army trainees 3 years after reintroduction of adenovirus vaccine 1. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:95-98.
3. Tan D, Zhu H, Fu Y, et al. Severe community-acquired pneumonia caused by human adenovirus in immunocompetent

adults: a multicenter case series. *PLoS ONE*. 2016;11:1-12.

4. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415-427.
5. Kajon AE, Ison MG. Severe infections with human adenovirus 7d in 2 adults in family, Illinois, USA, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:730-733.
6. Jhanji V, Chan TC, Li EY, et al. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 2015;60:435-443.
7. Lee YJ, Prockop SE, Papanicolaou GA. Approach to adenovirus infections in the setting of hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;30:377-387.
8. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019. [Epub ahead of print.]
9. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: state-of-the-art and real-life current approach: a position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol*. 2018;28:1-7.
10. Ramsay ID, Attwood C, Irish D, et al. Disseminated adenovirus infection after allogeneic stem cell transplant and the potential role of brincidofovir—case series and 10 year experience of management in an adult transplant cohort. *J Clin Virol*. 2017;96:73-79.
11. Qian C, Campidelli A, Wang Y, et al. Curative or pre-emptive adenovirus-specific T cell transfer from matched unrelated or third party haploidentical donors after HSCT, including UCB

transplantations: a successful phase I/II multicenter clinical trial. *J Hematol Oncol*. 2017;10:1-4.

**No início do mês de outubro, um recruta do exército dos EUA em sua terceira semana de exercícios de treinamento básico apresenta doença respiratória febril, caracterizada por tosse minimamente produtiva, febre, rinorreia, congestão conjuntival leve e linfadenopatia cervical. A radiografia de tórax demonstra infiltrados bilaterais escassos. Vários outros membros de sua tropa tiveram uma doença semelhante. Foi adequadamente vacinado, incluindo vacina adenovírus oral. Qual dos seguintes vírus constitui provavelmente a causa da doença desse recruta?**

- A. Influenza A/H1N1.
- B. Influenza A/H3N2.
- C. Adenovírus 14.
- D. Influenza B.
- E. Rinovírus.

Concluir questão

**Uma paciente de 30 anos vai até seu consultório com conjuntivite, edema das pálpebras, dor, lacrimejamento e**

**fotofobia. Qual é a informação mais provável a ser discutida com essa paciente?**

A. A doença é provavelmente causada pelos adenovírus 8, 19 ou 37.

B. A visão turva é comum e provavelmente exigirá ausência no trabalho.

C. O problema normalmente só acomete um olho.

D. A infecção é contagiosa, de modo que é fundamental efetuar uma cuidadosa higiene das mãos e não compartilhar nada que entre em contato com o seu olho.

E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Uma paciente de 54 anos, saudável nos demais aspectos, vai ao seu consultório no mês de julho, com história de 3 dias de tosse, congestão nasal, mal-estar generalizado, febre, mialgias, tonsilite e adenopatia cervical. A radiografia de tórax é normal. Você realiza uma reação em cadeia da polimerase (PCR) para vírus respiratórios multiplex, que se torna positiva para adenovírus. O que você recomenda a essa paciente?**

A. Internação para avaliação da febre.

B. Dose única de cidofovir IV (1 mg/kg).

C. Moxifloxacino, 400 mg/dia, durante 7 dias, para prevenção de superinfecção bacteriana.

D. Tratamento sintomático com pastilhas para a tosse e paracetamol.

E. Notificar o caso ao departamento de saúde para rastreamento de contatos.

Concluir questão

342

# CORONAVÍRUS PRÉ-2019

SUSAN I. GERBER E JOHN T. WATSON

## DEFINIÇÃO

Os coronavírus humanos eram, até 2003, reconhecidos como uma causa frequente de sintomas de resfriado comum; em certas ocasiões, como causa de doença das vias respiratórias inferiores; e, raramente ou nunca como causa de doença grave. Em 2003, um novo coronavírus foi identificado em seres humanos como o agente etiológico do surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*).[1,2] O surto de SARS demonstrou que os coronavírus podem ser patógenos humanos graves e levou à descoberta de outros coronavírus humanos novos, bem como de múltiplos coronavírus novos em morcegos, o provável reservatório do coronavírus da SARS. Em 2012, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) surgiu e forneceu outro exemplo da capacidade dos coronavírus de causar doença grave nos seres humanos.[3,4] Então, em 2019, o coronavírus SARS 2 (SARS-CoV-2) surgiu e causou a doença de coronavírus 2019 (COVID-19), que levou à maior pandemia global em pelo menos um século (Capítulo 342A).

### Os patógenos

Os coronavírus são membros da família Coronaviridae, que inclui duas subfamílias, Coronavirinae e Torovirinae. Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples e de sentido positivo, com genoma de cerca de 30 kb, o maior genoma entre os vírus de RNA. Esses vírus foram denominados coronavírus, visto que, na microscopia eletrônica, apresentam projeções claviformes na superfície, que lhes conferem a aparência de uma coroa. O genoma codifica quatro ou cinco proteínas estruturais (uma proteína de

espícula [S],[a] uma pequena proteína do envelope [E], uma proteína de membrana [M], uma proteína do nucleocapsídio [N] e, algumas vezes, uma proteína hemaglutinina-esterase [HE]), um número variável de fases de leitura aberta distribuídas entre os genes estruturais e uma poliproteína, que é processada em múltiplas proteínas (habitualmente 16) não estruturais. Essas proteínas não estruturais participam da replicação do vírus, porém não são incorporadas ao vírion. Os coronavírus também foram isolados de uma variedade de animais e aves e, em suas respectivas espécies, causam uma ampla variedade de doenças respiratórias, gastrintestinais (GI), neurológicas e sistêmicas. Os coronavírus são divididos em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta. Os vírus 229E e NL63 são alfacoronavírus, enquanto OC43 e HKU1 são betacoronavírus. O coronavírus da SARS, o coronavírus da MERS e o SARS-CoV-2 são betacoronavírus, porém pertencem a linhagens diferentes. A detecção e a caracterização de novos coronavírus em morcegos ampliaram enormemente nossa compreensão da diversidade existente entre os coronavírus e, provavelmente, continuará a fazê-lo.

## Coronavírus pré-2019

### EPIDEMIOLOGIA

Os coronavírus comuns em seres humanos – 229E, OC43, NL63 e HKU1 – parecem ser transmitidos por meio de contato próximo, o que provavelmente inclui a contaminação das mãos no contato de uma pessoa para outra ou a partir de fômites, seguida de autoinoculação nas superfícies mucosas da boca, do nariz ou dos olhos, ou inalação de gotículas e, possivelmente, de aerossóis infecciosos. As infecções são sazonais, com pico de casos nos EUA de dezembro a março.[4b] Dados recentes sugerem que cerca de 25% dos casos são de um contato doméstico infectado.[4c]

Os sintomas surgem 2 a 4 dias após a infecção. Esses coronavírus são detectados em pacientes com doenças respiratórias agudas, com mais frequência, com doença leve das vias respiratórias superiores (*i. e.*, resfriado comum) e também em pacientes com doenças respiratórias mais graves, incluindo pneumonia, bronquiolite e crupe. As infecções por coronavírus são detectadas precocemente na infância, e podem ocorrer

infecções repetidas ao longo da vida. Cerca de 50% das crianças apresentam anticorpos contra OC43 aos 3 anos, e cerca de 70% dos adultos os têm. Até 75% das crianças apresentam anticorpos contra NL63 e 229E com 3 a 4 anos. Estudos à procura de infecções semelhantes àquelas provocadas por 229E e OC43 sugerem que os coronavírus estão associados a cerca de 15% dos casos de resfriado comum e a até 10% dos casos de doenças respiratórias agudas em crianças e adultos. Individualmente, 229E, OC43, HKU1 e NL63 são detectados em menos de 1 a 4% dos casos, e suas contribuições individuais variam de acordo com a localização e o ano. Foi relatada a ocorrência de doença grave em surtos entre pacientes idosos residentes em casas de repouso. Em um surto associado à infecção por OC43, por exemplo, 23 residentes e 24 funcionários da equipe relataram doenças semelhantes à influenza, e 3 residentes morreram. Entretanto, alguns relatos observaram taxas de detecção de coronavírus entre crianças hospitalizadas com doença respiratória aguda e/ou febre semelhante às taxas de controles assintomáticos, levantando, assim, a questão sobre o papel do vírus na doença mais grave e na hospitalização. Os coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 podem ser detectados ao longo do ano, porém o pico de detecção é, com frequência, durante os meses de outono e inverno nos climas temperados. Um segundo patógeno viral respiratório pode ser detectado em 20 a 60% das amostras positivas para um desses coronavírus.

A maioria das infecções documentadas por coronavírus da SARS em seres humanos ocorreu em indivíduos enfermos com doença semelhante à SARS durante o surto global de 2002-2003. É provável que os mercados de animais silvestres na província de Guangdong, na China, tenham desempenhado um papel fundamental na amplificação e na introdução do vírus nos seres humanos; entretanto, a fonte original do vírus causador do surto consistiu provavelmente em morcegos. A detecção de múltiplos coronavírus semelhantes ao da SARS e de outros coronavírus em morcegos sugere que esses animais constituem uma fonte rica de coronavírus. Um coronavírus recentemente isolado de morcegos apresenta uma identidade de sequência de nucleotídios de 95% com os vírus da SARS e pode infectar os seres humanos por meio do receptor ECA2. Embora os animais tenham sido a fonte original das infecções humanas, a disseminação global do coronavírus da SARS ocorreu por transmissão entre seres humanos e

envolveu gotículas, transmissão por fômites e, em alguns casos, provavelmente transmissão por aerossóis de pequenas partículas. A maior parte das transmissões ocorreu em residências, hospitais ou outros estabelecimentos de cuidados de saúde; houve pouca transmissão na comunidade.

O coronavírus da MERS foi reconhecido pela primeira vez na Península Arábica, em 2012. Foram detectados coronavírus semelhantes ao coronavírus da MERS em morcegos, sugerindo que esses animais podem constituir uma fonte desse vírus. Entretanto, os dromedários parecem atuar como reservatórios do vírus e veículo para transmissão humana. Os dromedários no Oriente Médio e na África podem abrigar coronavírus vivos da MERS, e os camelos jovens nessas áreas apresentam quase universalmente títulos de anticorpos detectados aos 2 anos. Além disso, em seres humanos sem exposição prévia conhecida a outros casos humanos de MERS, a exposição direta a dromedários durante as 2 semanas anteriores está independentemente associada ao desenvolvimento de MERS.[5] A disseminação de pessoa para pessoa ocorre em ambientes de cuidado de saúde e está associada à maioria dos casos relatados de transmissão. Por exemplo, um surto de 186 casos na República da Coreia, em 2015, resultou de um único viajante infectado que retornava da Península Arábica.[6] A transmissão entre membros da mesma família em residências também foi relatada, porém até o momento não houve nenhuma evidência de transmissão sustentada na comunidade. O período de incubação é estimado em pouco mais de 5 dias (com variação de 2 a 14 dias), e casos esporádicos em seres humanos e agrupamentos de infecções por coronavírus da MERS continuam sendo relatados.

## BIOPATOLOGIA

Os coronavírus humanos caracterizados até o momento infectam os seres humanos pelo sistema respiratório. Os locais onde o vírus se replica são determinados, pelo menos em parte, pelas células que expressam os respectivos receptores. Os receptores para os coronavírus 229E e NL63 são a aminopeptidase N e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), respectivamente. Os receptores para os coronavírus OC43 e HKU1 ainda

não foram determinados, porém o OC43 pode utilizar várias moléculas de superfície celular como receptores, incluindo o ácido neuramínico 9-*O*-acetilado. O principal receptor para o coronavírus da SARS é a ECA2, porém o vírus liga-se também a duas lectinas do tipo C expressas em células dendríticas, a DC-SIGN e a L-SIGN. A aminopeptidase N é expressa em várias células, incluindo células respiratórias, gastrintestinais, epiteliais renais e mieloides, porém se sabe que o 229E infecta apenas células epiteliais respiratórias. A ECA2 é encontrada em diversos tecidos, incluindo os pulmões, o sistema digestório, o coração e os rins. O coronavírus da SARS tem sido consistentemente detectado em pneumócitos do pulmão e em enterócitos do sistema digestório e, em certas ocasiões, é encontrado em outras células, incluindo células tubulares distais do rim e macrófagos em vários tecidos. Estudos de necropsia sugerem que a infecção nos pulmões leva inicialmente a um dano alveolar difuso e, mais tarde, pode resultar em um processo de reparo, que inclui fibrose das paredes alveolares. Não se sabe se o NL63, que também utiliza a ECA2 como receptor, infecta outros locais além do sistema respiratório. O receptor do coronavírus da MERS é a exopeptidase dipeptidil peptidase 4 (DPP4), também conhecida como CD26. A DPP4 é encontrada em muitos tipos de células diferentes, incluindo células epiteliais brônquicas não ciliadas, células epiteliais bronquiolares, células epiteliais alveolares, células endoteliais e culturas de órgãos de pulmão *ex vivo*. Além disso, a DPP4 é expressa nas células epiteliais do rim, do intestino delgado, do fígado e da próstata, bem como nos leucócitos ativados.

É provável que a doença associada às infecções por coronavírus resulte dos efeitos citopáticos do vírus e da resposta imune e inflamatória do hospedeiro à infecção viral. Entretanto, ainda não se sabe como essa interação contribui para a doença. A evolução bifásica da SARS em alguns pacientes, com início de doença grave na segunda semana da doença e diminuição do número de linfócitos, sugere que a resposta do hospedeiro e a imunossupressão induzida pelo vírus desempenhem um papel no processo patológico. De forma semelhante, parece que a resposta do hospedeiro e a imunossupressão induzida pelo vírus também possam contribuir para a doença causada pelo coronavírus da MERS.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções pelos coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 estão comumente associadas a doenças respiratórias agudas, que habitualmente são leves e compatíveis com o resfriado comum (ver Capítulo 337), mas que também podem resultar em toda a variedade de doenças respiratórias agudas, incluindo pneumonia (ver Capítulo 91),[6b] crupe (ver Capítulo 401), bronquiolite e bronquite (ver Capítulo 90). Os coronavírus humanos endêmicos comuns representam cerca de 5% dos adultos hospitalizados com doenças respiratórias agudas.[6]

Os mais bem estudados desses coronavírus, os coronavírus humanos 229E e OC43, causam sintomas respiratórios (p. ex., rinorreia, congestão nasal, faringite e tosse), bem como sintomas sistêmicos (p. ex., febre, cefaleia e mal-estar) quando inoculados por via intranasal em voluntários adultos. Os sintomas surgem 2 e 4 dias após a inoculação, porém cerca de 30% dos voluntários que excretam o vírus não apresentam nenhuma doença associada. Em geral, os sintomas persistem por cerca de 1 semana, porém algumas vezes estendem-se por até 3 semanas. A infecção prévia não induz altos níveis de imunidade protetora. Os seres humanos podem ser reinfectados pelos coronavírus respiratórios ao longo da vida, e voluntários humanos podem ser reinfectados sintomaticamente com a mesma cepa do coronavírus 1 ano depois da primeira infecção. À semelhança de outras infecções, a gravidade da doença varia entre pacientes durante o mesmo surto e entre grupos de pacientes durante surtos diferentes na mesma comunidade.

Diferentemente da doença leve associada ao 229E e ao OC43, a infecção pelo coronavírus da SARS quase sempre resulta em grave doença, que exige hospitalização, frequentemente em uma unidade de terapia intensiva (UTI), com alta taxa de letalidade. Evidências radiológicas de pneumonia foram observadas em quase todos os indivíduos infectados pelo coronavírus da SARS, e foi constatado o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (ver Capítulo 96), que exige internação em UTI e ventilação mecânica, em 20% ou mais dos pacientes. A manifestação clínica inicial da SARS frequentemente consistiu em sintomas sistêmicos de febre, mal-estar e mialgias 2 a 10 dias (raramente > 10 dias) após a exposição. Vários dias após o aparecimento dos sintomas sistêmicos, foram

observados sintomas das vias respiratórias inferiores de tosse improdutiva e dispneia. Diferentemente dos pacientes com outras infecções virais respiratórias, a maioria dos pacientes nunca apresenta sintomas das vias respiratórias superiores, como rinorreia, faringite e congestão nasal (Tabela 342.1). Durante a evolução da doença, a maioria dos pacientes infectados pelo coronavírus da SARS apresentou níveis elevados das enzimas hepáticas e linfopenia, incluindo uma queda substancial no número de células T $CD4^+$ e $CD8^+$. Em geral, as crianças apresentaram doença menos graves do que os adultos.

O espectro clínico da doença pelo coronavírus da MERS varia desde uma infecção assintomática até doença grave.[7] Os sintomas consistem em tosse, febre, mal-estar, calafrios, artralgias, tremores e dispneia. Cerca de 25% dos pacientes apresentam sintomas GI, que incluem diarreia, vômitos e dor abdominal. Os pacientes em estado grave apresentam pneumonia, que algumas vezes progride para a síndrome do desconforto respiratório agudo.

Os achados laboratoriais incluem leucopenia e linfopenia, e alguns pacientes apresentam trombocitopenia e anormalidades das enzimas hepáticas. Os achados na radiografia de tórax incluem infiltrados irregulares, opacidades lobares e, de modo semelhante ao coronavírus da SARS, aparência de vidro fosco.

## DIAGNÓSTICO

Como a doença é habitualmente leve e não existe nenhum tratamento efetivo, o diagnóstico das infecções pelos coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 não tem sido importante no manejo dos pacientes. Entretanto, o diagnóstico acurado das infecções pelos coronavírus da SARS e da MERS é fundamental para o tratamento dos pacientes individuais e para elaborar uma resposta de saúde pública apropriada.

| Tabela 342.1 | Porcentagem de pacientes hospitalizados infectados pelos coronavírus da SARS e da MERS, com características clínicas e laboratoriais selecionadas de infecções por coronavírus da SARS e da MERS. |
|---|---|

| ACHADO CLÍNICO OU LABORATORIAL | *SARS* | *MERS* |
|---|---|---|
| | **POR OCASIÃO DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR** | **NA APRESENTAÇÃO** |
| Febre | 90 a 100% | Cerca de 90 a 100% |
| Tosse ou dispneia | 40 a 75% | 83% |
| Diarreia | 20 a 30% | 26% |
| Anormalidades na radiografia de tórax | 65 a 90% | 100% |
| Linfopenia* | 50 a 90% | 34% |

*As contagens de linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$ estão diminuídas. MERS = síndrome respiratória do Oriente Médio; SARS = síndrome respiratória aguda grave. De: Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:752-761.

## Infecções pelos coronavírus 229E, OC43, HKU1 e NL63

Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) para coronavírus constituem os exames de escolha para o diagnóstico da infecção. Os ensaios de PCR para coronavírus são, em sua maioria, específicos do tipo – isto é, específicos para o coronavírus da MERS, para o coronavírus da SARS, para 229E, OC43, HKU1 ou NL63 RNA. Os ensaios diagnósticos para coronavírus estão, em geral, tornando-se cada vez mais disponíveis e, algumas vezes, fazem parte de um painel de PCR desenvolvido para a detecção de vírus respiratórios. A presença do vírus também pode ser deduzida por microscopia eletrônica e confirmada por ensaios *in situ* ou imuno-histológicos de tecidos afetados. Os exames imuno-histológicos e de hibridização *in situ* positivos documentam o local da infecção e ajudam a

sustentar uma ligação entre o vírus e a doença. Vários imunoensaios enzimáticos ou fluorescentes para anticorpos têm sido utilizados com sucesso na detecção e de infecção. A maioria dos ensaios detecta anticorpos imunoglobulina G (IgG), porém os ensaios de anticorpos de neutralização do vírus são mais específicos. Os testes sorológicos para detectar uma elevação diagnóstica dos anticorpos entre amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente para infecções pelos coronavírus 229E, OC43, HKU1 e NL63 não são úteis no manejo da doença aguda, mas podem ter utilidade para estudos epidemiológicos.

## SARS

Três características dos casos de SARS ajudam a orientar a abordagem ao diagnóstico. Em primeiro lugar, a SARS tem sido documentada apenas em indivíduos que tiveram alguma exposição potencial – isto é, a pacientes com SARS, a uma localização com transmissão da SARS, a um laboratório que trabalha com o coronavírus da SARS ou a um ambiente onde podem estar localizados animais infectados com SARS (p. ex., sul da China). Em segundo lugar, quase 100% dos pacientes infectados desenvolveram anormalidades na radiografia de tórax com aproximadamente 10 dias de doença. Por fim, a SARS quase sempre se desenvolve nos primeiros 10 dias após a exposição. Por conseguinte, a suspeita de SARS e uma avaliação diagnóstica podem ser limitadas a pacientes que apresentam doença grave das vias respiratórias inferiores e que tiveram alguma exposição potencial à SARS até 10 dias antes do início da doença.

A confirmação laboratorial da infecção pelo coronavírus da SARS no início da doença demonstrou ser difícil, mesmo com o uso de ensaios sensíveis de PCR em tempo real. Diferentemente da maioria das infecções virais respiratórias, os títulos mais elevados de vírus ou de RNA viral foram encontrados em amostras clínicas obtidas no início da segunda semana de doença. Durante a primeira semana da doença, a melhor maneira de detectar a infecção consiste em um ensaio de PCR sensível ou imunoensaio enzimático sensível para o antígeno de proteína N em amostras respiratórias e de soro. Durante a segunda semana, as amostras respiratórias ou de fezes têm mais probabilidade de serem positivas para o RNA viral. Algumas vezes, são detectados anticorpos no início da segunda semana de doença;

todavia, algumas vezes, esses anticorpos não são detectados até 4 semanas após o início da doença. Como os anticorpos contra o coronavírus da SARS estavam raramente presentes antes do surto de 2003, um único resultado de anticorpos positivos em um indivíduo doente podia ser considerado diagnóstico de infecção aguda pelo coronavírus da SARS. Entretanto, como a reemergência do coronavírus da SARS terá um impacto social, econômico e sobre a saúde pública substancial, e como anticorpos de reação cruzada ocasionais são induzidos por outros coronavírus, um teste de anticorpos de neutralização e um teste de confirmação por um laboratório de referência são necessários para confirmar o diagnóstico. Os serviços de saúde pública devem ser consultados para questões relativas aos exames diagnósticos para SARS.

### MERS

Deve-se considerar um diagnóstico de infecção pelo coronavírus da MERS em pacientes com infecção respiratória aguda grave de causa desconhecida e possível exposição ou ligação epidemiológica à Península Arábica.[8,8b] Os ensaios de PCR têm sido utilizados para detectar o RNA em amostras das vias respiratórias superiores (nasofaríngeas, orofaríngeas) e, de preferência, em amostras das vias respiratórias inferiores (escarro, aspirado traqueal e lavado broncoalveolar, que apresentam as maiores cargas virais), bem como no soro, nas fezes e na urina. Um caso confirmado de infecção pelo coronavírus da MERS exige uma PCR positiva em pelo menos dois alvos gênicos específicos ou um único alvo positivo com sequenciamento de um segundo.

Diversos ensaios sorológicos podem detectar anticorpos contra proteínas do nucleocapsídio e das espículas. A sensibilidade e a especificidade desses ensaios para diagnóstico de infecção atual ou passada pelo coronavírus da MERS ainda não foram determinadas. Os serviços de saúde pública devem ser consultados para questões relativas aos exames diagnósticos para MERS.

## TRATAMENTO

Não existe nenhum tratamento viral específico para as infecções pelos coronavírus 229E, OC43, HKU1 e NL63, porém as doenças são leves e, em geral, desaparecem em alguns dias a 1 semana. Os pacientes necessitam de tratamento sintomático ou, raramente, tratamento das complicações da infecção.

O tratamento das infecções pelos coronavírus da SARS e da MERS é mais complexo. Para o coronavírus da MERS, uma combinação de interferona beta-1b recombinante e lopinavir-ritonavir, quando administrada dentro de 7 dias após o início dos sintomas, mostrou reduzir a mortalidade de 44% para 28% entre pacientes hospitalizados com doença confirmada laboratorialmente.[A1b] Atualmente, no entanto, não há consenso para o tratamento do coronavírus da MERS e nenhum medicamento antiviral se mostrou eficaz para a SARS. Com a elevada taxa de mortalidade associada a ambos os vírus, são utilizadas medidas de suporte, incluindo ventilação mecânica e esquemas de oxigenação (ver Capítulo 96). No surto de coronavírus da SARS, dados *in vitro* mostraram pouco ou nenhum efeito antiviral com a ribavirina e sugeriram que a interferona-alfa, a imunoglobulina da fase de convalescença da SARS e o lopinavir mais ritonavir poderiam ter sido úteis. Embora muitas pessoas tenham sido tratadas durante o surto, a falta de grupos de controle faz com que seja impossível determinar qual ou quais das terapias foram benéficos, se alguma o foi. Para o coronavírus da MERS, os dados *in vitro* e os modelos em animais demonstram efeitos inibidores de vários agentes antivirais, incluindo interferonas, ribavirina e lopinavir/ritonavir. As opções de imunoterapia em fase de avaliação incluem plasma convalescente e anticorpos monoclonais e policlonais. Todavia, não existe nenhum consenso atual disponível sobre sua eficácia no tratamento da infecção humana.

## PREVENÇÃO

A lavagem das mãos e outras medidas de controle de infecção provavelmente diminuem a disseminação dos coronavírus em casa, em estabelecimentos de cuidados de saúde e outros ambientes. Essas estratégias são focadas em reforçar a necessidade de que os pacientes com doenças respiratórias cubram o nariz e a boca quanto tossem ou espirram, utilizem lenços para conter as secreções respiratórias e lavem as mãos após contato com secreções respiratórias. A equipe de profissionais de saúde deve utilizar boas práticas de controle de infecções.

Nos primeiros 4 meses após o início do surto de SARS de 2003, o surto foi contido, e a transmissão entre seres humanos foi interrompida sem uma vacina ou terapia antiviral efetiva, porém com a implementação das ferramentas clássicas de saúde pública de detecção precoce dos casos, isolamento e rastreamento e manejo dos contatos, incluindo quarentena dos contatos. No caso da MERS, a efetividade dessas medidas na interrupção da transmissão também foi repetidamente demonstrada, de maneira mais notável nos surtos associados a estabelecimentos de cuidados de saúde.

Os casos de infecção pelo coronavírus da SARS adquirido em laboratório e a transmissão subsequente da doença a outros indivíduos após esse caso reforçam a importância da atenção estrita às práticas seguras de laboratório. Como a reemergência da SARS pode levar à sua propagação mundial, as comunidades de saúde pública e cuidados de saúde locais, nacionais e globais precisam ser alertadas rapidamente e atualizadas de maneira regular sobre novos casos e sobre o estado de transmissão.

Recomenda-se uma atenção estrita às precauções-padrão de contato e contra a transmissão pelo ar para pacientes infectados pelos coronavírus da SARS e da MERS em ambientes hospitalares. As infecções pelo coronavírus da MERS continuam ocorrendo no Oriente Médio, e as comunidades de saúde pública e cuidados de saúde locais, nacionais e globais devem ser imediatamente notificadas sobre a ocorrência de um caso. O desenvolvimento de uma vacina está em andamento para os coronavírus tanto da SARS quanto da MERS.

## PROGNÓSTICO

Os pacientes com infecções por coronavírus típicas adquiridas na comunidade normalmente se recuperam por completo. Entretanto, os pacientes com comprometimento cardíaco, pulmonar ou do sistema imune correm risco aumentado de apresentar doença mais grave das vias respiratórias inferiores, e os surtos de infecções por coronavírus humanos em pacientes idosos em instituições de cuidados prolongados podem causar doenças respiratórias inferiores graves e morte. No surto de SARS, quase 10% dos pacientes morreram. A taxa de mortalidade foi particularmente elevada, aproximando-se dos 50%, em pacientes idosos e pacientes com doenças subjacentes. Embora a maioria dos sobreviventes da infecção pelo coronavírus da SARS tenha obtido uma recuperação completa, até 25% apresentaram achados pulmonares anormais, como opacidades em vidro fosco na radiografia de tórax ou resultados anormais das provas de função pulmonar (p. ex., diminuição da capacidade de difusão) 6 meses ou mais após sua doença. A taxa de mortalidade da MERS foi inicialmente relatada em cerca de 40%, porém agora é menor com a identificação de menos casos graves e indivíduos soropositivos sem infecção óbvia.[9]

## Coronavírus 2 da síndrome respiratória grave (SARS-CoV-2) e COVID-19

Ver Capítulo 342A.

A1b. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, et al. Interferon beta-1b and lopinavir-ritonavir for Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2020;383:1645-1656.

[a]N.R.T.: A proteína S (*Spike*) parece ser a responsável pela infecção, pois liga o vírus aos receptores celulares do hospedeiro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS). http://www.cdc.gov/sars. Accessed June 8, 2019.
2. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/. Accessed June 8, 2019.
3. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Middle East respiratory syndrome (MERS). http://www.cdc.gov/coronavirus/mers. Accessed June 8, 2019.
4. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/. Accessed June 8, 2019.
5. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:49-55.
6. Kim SW, Park JW, Jung HD, et al. Risk factors for transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during the 2015 outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis*. 2017;64:551-557.
7. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:584-594.

8. Ahmed AE, Al-Jahdali H, Alshukairi AN, et al. Early identification of pneumonia patients at increased risk of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2018;70:51-56.
9. Sikkema RS, Farag E, Himatt S, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in camel workers in Qatar during 2013-2014: a case-control study. *J Infect Dis*. 2017;215:1702-1705.

**O coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) foi detectado em que tipo de amostra?**

- A. Amostra do sistema respiratório.
- B. Soro.
- C. Fezes.
- D. Urina.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é mais verdadeira sobre os coronavírus humanos comuns (OC43, 229E, NL63 e HKU1)?**

- A. Sempre que for detectado um coronavírus humano comum, existem sintomas clínicos graves associados.

B. Os coronavírus humanos comuns são detectados em indivíduos com sintomas clínicos leves ou sem sintomas.

C. Todos os resfriados comuns estão associados a coronavírus humanos comuns.

D. Os coronavírus humanos comuns nunca foram associados ao crupe ou à pneumonia.

Concluir questão

342A

# CORONAVÍRUS 2 DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA GRAVE (SARS-COV-2) E COVID-19

LEE GOLDMAN, VINCENT R. RACANIELLO E MAGDALENA E. SOBIESZCZYK

No final de 2019, um novo coronavírus,[1b] o sétimo a sabidamente infectar seres humanos, surgiu na província chinesa de Hubei. O vírus, posteriormente denominado *coronavírus 2 causador de síndrome respiratória aguda grave* (SARS-CoV-2), e a doença por ele provocada (COVID-19) provocaram uma pandemia mundial que não se via desde a pandemia de *influenza* de 1918.[1c]

## EPIDEMIOLOGIA

Embora não seja conhecida a origem precisa do SARS-CoV-2, ele provavelmente é proveniente de morcegos, tendo em vista sua semelhança com uma linhagem de coronavírus SARS-símile que circulou sem ser percebida nos morcegos durante décadas. O ancestral comum provavelmente emergiu nos seres humanos em novembro de 2019, embora uma origem mais antiga não possa ser descartada.[1]

Exceto pelos casos muito iniciais, essencialmente toda a transmissão de SARS-CoV-2 ocorre, aparentemente, entre seres humanos. A princípio, o vírus coloniza a nasofaringe, de onde se propaga predominantemente por gotículas respiratórias e aerossóis, bem como, em menor grau, por superfícies contaminadas. As gotículas que contêm vírus são produzidas quando as pessoas falam, tossem ou espirram, e um pequeno número de eventos superpropagadores é responsável pela maioria das infecções.[1d] O vírus consegue sobreviver por aproximadamente 3 horas em suspensão no ar, com dinâmica semelhante à do SARS-CoV-1; contudo, ainda não foi plenamente esclarecido o papel dos aerossóis na propagação da infecção nos seres humanos. O vírus infectante também pode ser detectado em superfícies de plástico e aço inoxidável por até 72 horas, embora os títulos do vírus diminuam bastante ao longo desse período. Para efeito de comparação, nenhum vírus viável é habitualmente encontrado em papelão após 24 horas ou em superfícies de cobre após 4 horas.[2] A transmissão vertical da mãe para o feto pode ocorrer, embora não seja comum. O vírus é eliminado nas fezes e pode se disseminar nas gotículas da descarga do vaso sanitário,[3] embora a transmissão fecal-oral seja provavelmente mínima. As taxas de infecção humana são um pouco menores quando a temperatura ambiente máxima é superior a 11°C e quando o índice de luz ultravioleta é mais elevado.[3b]

Após a exposição, o período de incubação médio é de aproximadamente 5 dias,[4] com ocorrência de aproximadamente 98% dos casos em 12 dias[5] e quase todos os casos em 14 dias. A localização dos casos é complicada, pelo fato de que uma proporção substancial deles, com estimativas variando de cerca de um terço a dois terços, é totalmente assintomática, pré-sintomática ou sem sintomas suficientes para levantar suspeitas,[5b] mas que pode transmitir o vírus.[5c] Aparentemente, a transmissão do vírus começa cerca de 2 a 3 dias antes do aparecimento dos sintomas,[6] atinge seu pico na primeira semana de infecção, torna-se incomum 5 dias após o aparecimento dos sintomas,[7] torna-se extremamente incomumente 10 dias após o aparecimento dos sintomas nas formas leves a moderadas da doença, 15 dias no caso de pacientes em estado grave ou imunocomprometidos[7b] ou 3 dias após a resolução clínica.[8]

O risco de transmissão é maior entre os contatos domiciliares (aproximadamente 6%) do que nos ocupacionais ou sociais (aproximadamente 1,3%). Em todos os contatos, conversas demoradas (> 30 minutos) ou contatos mais próximos (p. ex., compartilhar um quarto ou veículo) aumentam significativamente a transmissão,[8b] que é muito menos comum em ambientes externos (ao ar livre), talvez com risco de apenas cerca de 5% quando comparado ao de ambientes fechados.[8c]

Nos EUA, a COVID-19 é mais prevalente em comunidades mais pobres e de minorias.[8d] As principais explicações para isso parecem ser evidências específicas para edifícios e vizinhanças,[8e] aglomeração e proximidade de indivíduos infectados,[8f,8g] incapacidade de evitar transporte público ou de autoisolamento,[9] comorbidades e menor acesso ao sistema de saúde. O risco de contrair a infecção é igual em homens e mulheres, mas os homens têm probabilidade quase três vezes maior de precisar de tratamento intensivo e 1,4 maior de morte do que as mulheres.[9b]

Casos de COVID-19 ocorreram em todos os países e o número de casos aumentou substancialmente no fim de 2020.[a] Nos primeiros dias de junho de 2021, mais de 170 milhões de casos de SARS-CoV-2 foram confirmados no mundo, com aproximadamente 3,7 milhões de mortes. Só nos EUA, mais de 34 milhões de casos foram confirmados, com mais de 610 mil mortes.[b] Atrás dos EUA, que têm o maior número de casos confirmados, vêm a Índia e o Brasil, com 28 milhões e 17 milhões de casos confirmados, respectivamente.[9c] Todavia, esses números estão aumentando e continuarão a aumentar substancialmente porque os número de casos confirmados ainda está crescendo em aproximadamente 17 mil por dia nos EUA e mais de 450 mil por dia em todo o planeta.

Nos EUA, as taxas de mortalidade de março de 2020 a janeiro de 2021 foram 23% superiores às esperadas, e o excesso de mortes foi maior na população negra não hispânica do que em outros grupos étnicos.[9d] A pandemia de COVID-19 também reduziu substancialmente o número de internações nos EUA por condições como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE),[9e] embora tenha aumentado o número de testes positivos para substâncias psicoativas[9f] e de consultas em pronto-socorro em decorrência de superdosagem de opioides.[9g] Nos EUA, de modo geral, aproximadamente um terço do aumento de mortes por todas as causas durante a pandemia foi, até janeiro de 2021, atribuível ao aumento de mortes por outras causas que não a COVID-19.[9h,9i]

## BIOPATOLOGIA

SARS-CoV-2 é inalado para o nariz e a garganta, onde ataca as células epiteliais nasais e brônquicas e se liga à enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2; do inglês, *angiotensin-converting enzyme 2*), um receptor de superfície que normalmente participa na regulação da pressão arterial. ACE-2 também é expressa em outros tecidos, sobretudo nos pulmões, nos rins, no sistema digestório e nas células epiteliais vasculares. A expressão do gene *ACE-2* no epitélio nasal aumenta com a idade,[10] mas a ocorrência de formas mais graves de infecção pelo SARS-CoV-2 em adultos, especialmente nos mais velhos, pode ser consequência da imunossenescência em vez de ligação do vírus ao receptor ACE-2. Um prerrequisito para a penetração do SARS-CoV-2 nas células é a clivagem da glicoproteína S (*spike*) em dois locais por proteases celulares, incluindo a serinoprotease 2 transmembrana (TMPRSS2; do inglês, *transmembrane serine protease 2*),[11] cuja atividade é exacerbada por esteroides androgênicos. Indivíduos com erros imunes inatos da interferona do tipo I[11b] ou autoanticorpos contra interferona tipo I [11c] (muito mais comuns em homens) correm risco aumentado de formas graves da infecção e explicam 14% desses casos. Um *cluster* de genes na região 3p21.31 (que codifica um receptor celular para interferona e para proteínas relacionadas com inflamação e doença pulmonar) é o único local detectado por GWAS (estudo de associação genômica ampla) consistentemente associado com as formas mais graves de infecção.[11d,11e] Todavia, outras variantes, inclusive em *TYK2* no cromossomo 19 (um alvo do baricitinibe), também foram implicadas.[11f] O ciclo de reprodução do coronavírus consegue identificar potencialmente alvos para o tratamento (Figura 3.2A.1). É mais provável que crianças e adolescentes apresentem anticorpos com reatividade cruzada provenientes de coronavírus sazonais (Capítulo 342) e proteção contra formas graves ou até mesmo sintomáticas de infecção.[11g]

O vírus se propaga da nasofaringe para os pulmões, onde pode provocar uma resposta inflamatória intensa associada a edema alveolar e resultar na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA; Capítulo 96), e para outros tecidos que expressam o receptor ACE-2, inclusive os vasos sanguíneos, o coração e os intestinos. Em alguns pacientes, uma "tempestade de citocinas" pode provocar aumento da permeabilidade vascular, trombose, coagulação intravascular disseminada (Capítulo 166) e falência de órgãos. Ao contrário do choque séptico (Capítulo 100), que se caracteriza por vasodilatação, os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 tendem a apresentar constrição vascular, o que explica, em parte, por que aqueles com hipertensão arterial, diabetes melito, idosos e obesos correm um risco muito maior de desenvolver formas graves da doença, ao contrário dos pacientes asmáticos, nos quais não parece tão elevado.

Em fevereiro de 2021, variantes do SARS-CoV-2 foram detectadas no Brasil, na África do Sul e no Reino Unido, todas com subsequente propagação para os EUA e outros locais do planeta. Essas três variantes se

mostraram mais contagiosas do que o vírus original,[11h] e a do Reino Unido parece vir acompanhada por uma taxa de mortalidade 60% maior.[11i]

### Anatomopatologia

Nos pulmões, a intensa lesão alveolar difusa, os exsudatos e as membranas hialinas[12] são acompanhados por lesão endotelial, microangiopatia e microtrombose, bem como angiogênese vascular.[13] Miocardite linfocítica e pericardite também podem ocorrer.[13b] Esses achados vasculares diferenciam, geralmente, a infecção por SARS-CoV-2 dos achados em pacientes com *influenza* (Capítulo 340). Nos rins, SARS-CoV-2 provoca disfunção tubular proximal, que pode evoluir para necrose tubular aguda (Capítulo 112).[13c]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após um período de incubação médio de 5 dias, mas ocasionalmente de até 14, surgem sinais e/ou sintomas que incluem febre, tosse, dispneia, alterações do paladar e do olfato, fadiga, mialgias, queixas gastrintestinais, calafrios, cefaleia e dor de garganta (Tabela 342A.1). Alguns pacientes apresentam erupções cutâneas, rinorreia e conjuntivite. De modo geral, portadores assintomáticos, que podem transmitir a infecção, desenvolvem posteriormente sintomas,[13d] mas 30 a 40% das pessoas infectadas permanecem assintomáticas.[13e]

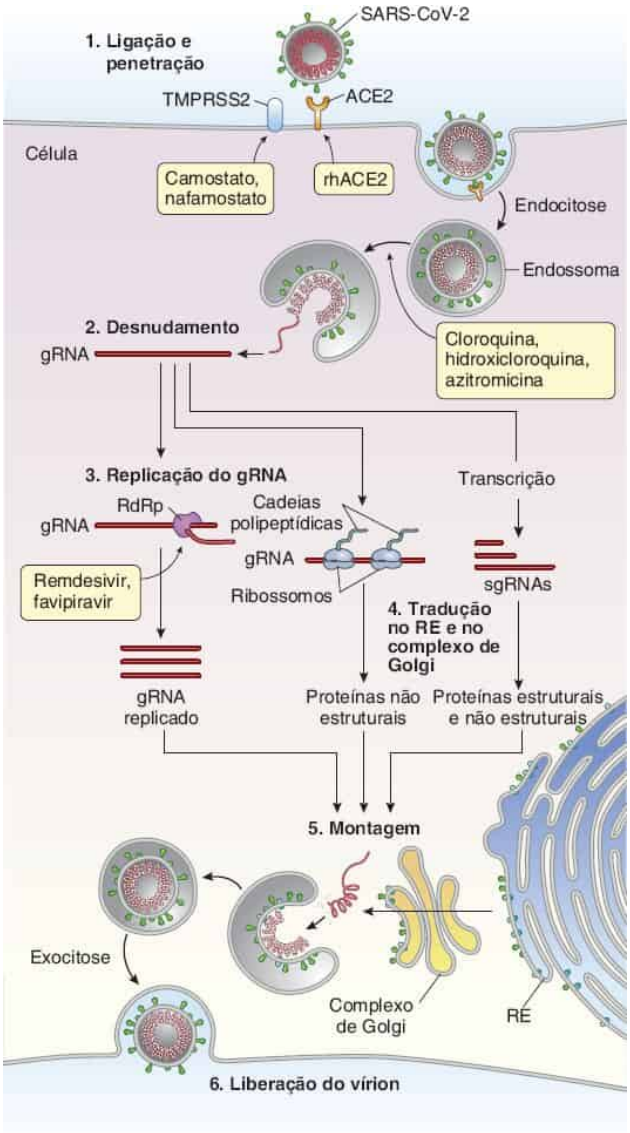


**FIGURA 342A.1 Possíveis alvos no ciclo de vida do coronavírus.** ACE = enzima conversora de angiotensina; gRNA = RNA genômico; RE = retículo endoplasmático; RdRp = RNA polimerase RNA-dependente; rhACE2 = enzima conversora de angiotensina humana recombinante 2; RNA = ácido ribonucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 causador de síndrome respiratória aguda grave; sgRNA = RNA subgenômico; TMPRSS2 = serinoprotease 2 transmembrana. (De Guy RK, DiPaola RS, Romanelli F, et al. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science.* 2020;368:829-830.)

Embora muitos pacientes apresentem sintomas leves, alguns desenvolvem tosse intensa, hipoxia e SARA (Capítulo 96).[13f] Manifestações extrapulmonares ocorrem em quase todos os órgãos.[14] As complicações cardíacas incluem trombose, infarto do miocárdio, miocardite (em aproximadamente 2% de pacientes jovens saudáveis)[14b] e arritmias.[15] As complicações neurológicas podem incluir mioclonia, convulsões, *delirium*[15b] e encefalite.[15c] A perda do paladar e do olfato é neuromediada, refletindo o acometimento encefálico. Aproximadamente 25% dos pacientes hospitalizados apresentam diarreia.[16] Lesão renal é comum, e aproximadamente um terço dos pacientes que precisam de ventilação mecânica também necessita de diálise renal. As lesões cutâneas podem incluir eritema acral com lesões que simulam eritema pérnio (Capítulo 72), erupções maculopapulares, urticária e vesículas (Capítulo 412).[16b]

| Tabela 342A.1 | Sinais/sintomas de COVID-19 em casos sintomáticos. |
|---|---|
| | **% APROXIMADO DE PACIENTES** |
| Febre | 70 a 90% |
| Tosse seca | 60 a 85% |
| Dispneia | 50 a 80% |
| Alterações do paladar ou do olfato | 40 a 80% |
| Fadiga | 40 a 60% |
| Queixas gastrintestinais* | 15 a 60% |
| Mialgias | 15 a 45% |
| Calafrios | 15 a 30% |
| Cefaleia | 10 a 20% |
| Dor de garganta | 10 a 20% |
| Rinorreia | 5 a 10% |

*Incluindo náuseas, vômitos, diarreia.

Em várias séries, a idade mediana dos pacientes hospitalizados é, habitualmente, 50 a 55 anos, com a maioria (60% ou mais) do sexo masculino. Dos pacientes hospitalizados, aproximadamente 15% precisam de cuidados intensivos, em torno de 12%, de ventilação mecânica e aproximadamente 3 a 4% demandam diálise renal.[17,18] Não há evidências de que inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou inibidores da renina-angiotensina-aldosterona influenciem de maneira adversa a evolução da doença.

Especialmente em crianças e adolescentes, mas ocasionalmente em adultos, a COVID-19 pode precipitar inflamação vascular e multissistêmica grave semelhante à doença de Kawasaki (Capítulo 254).[19,20] Felizmente, a infecção não parece ter efeitos adversos no desfecho neonatal.[20b]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de COVID-19 se fundamenta na detecção de RNA de SARS-CoV-2 por meio de ensaios de reação da cadeia da polimerase (PCR), habitualmente em *swabs* nasofaríngeos.[20c] Em vários estudos, 20 a mais de 50% dos pacientes com testes positivos são assintomáticos, embora alguns desses indivíduos desenvolvam posteriormente sintomas porque foram testados durante o período de incubação, antes do surgimento dos sintomas. A acurácia da testagem depende da aquisição da amostra, da cronologia da testagem em relação à exposição, da carga viral e das características do ensaio.[21] Estimativas da sensibilidade variam de 80 a mais de 95%, com resultados falso-negativos sendo mais comuns antes do aparecimento dos sintomas;[21b] a especificidade do teste é de aproximadamente 99%.[21c] O risco de resultado falso-positivo parece ser muito baixo, embora possa ocorrer contaminação durante o processamento. e alguns pacientes que se recuperaram continuam eliminando vírus ativo ou partículas virais inativas por um período desconhecido de tempo. Em comparação aos *swabs* nasofaríngeos, os *swabs* de faringe e das narinas são menos sensíveis. Ensaios de fluxo lateral, rápidos e menos dispendiosos, para detectar antígeno viral na saliva são menos sensíveis que os *swabs* nasais, mas seu uso parece razoável para detecção de vírus transmissíveis. Como a testagem da saliva pode ser realizada diariamente, essa abordagem tem o potencial de aumentar a detecção e limitar a transmissão.

Cerca de 60% dos pacientes hospitalizados com RNA viral detectável no escarro ou na saliva também o têm nas fezes e até 40% no soro. Nas amostras respiratórias, o RNA viral permanece detectável por um período médio de 14 dias nos pacientes com formas leves da doença e 21 dias naqueles com formas graves. A duração mediana

relatada do vírus nas fezes, 22 dias, é superior à média nas amostras respiratórias ou no soro (16 dias).[22] A probabilidade de coletar vírus com capacidade de replicação diminui após o aparecimento dos sintomas e varia de acordo com a gravidade da doença.

Linfocitopenia, algumas vezes grave, é encontrada em mais de 80% dos pacientes internados, e leucopenia e trombocitopenia são encontradas em aproximadamente um terço dos pacientes internados.[23] É comum encontrar níveis elevados de dímero D, proteína C reativa, desidrogenase láctica (LDH) e creatinoquinase; até 50% dos pacientes hospitalizados apresentam níveis anormais de enzimas hepáticas. Embora inicialmente as radiografias de tórax de alguns pacientes sejam normais, o achado mais comum em pacientes com COVID-19 é uma opacificação progressiva em vidro fosco, mais evidente na tomografia computadorizada de tórax.

O exame sorológico para detectar anticorpos consegue determinar quem já teve uma infecção, com sensibilidade superior a 90% e alto grau de especificidade. Todavia, nem todos os anticorpos detectáveis têm a capacidade de neutralizar o vírus, e não se deve inferir que um teste de anticorpo positivo signifique proteção contra infecção futura.

## TRATAMENTO

### Princípios gerais

Pacientes com formas leves de COVID-19 conseguem melhora espontânea com cuidados de suporte e não precisam ser hospitalizados. É indicado o autoisolamento em casa, sendo preferível o isolamento em outros ambientes caso não haja possibilidade do isolamento domiciliar.

Todavia, aproximadamente 20% dos pacientes sintomáticos estão adoecidos o suficiente para exigir hospitalização.[24] No intervalo entre a apresentação e a comprovação da COVID-19 por *swab* nasofaríngeo, é razoável prescrever antibioticoterapia empírica ou, na temporada, tratamento para *influenza* (Capítulo 340) para os pacientes em estado muito grave.[25,25b]

Tratamento com anticorpos e soro convalescente parece ser efetivo para pacientes ambulatoriais que correm alto risco de formas graves da doença. Nos hospitalizados, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios podem exercer efeitos benéficos adicionais. Os benefícios de agentes antivirais específicos são menos evidentes.

Cerca de 5% dos pacientes sintomáticos desenvolvem doença crítica, e essencialmente todos eles precisam de ventilação invasiva.[26] Além das medidas de isolamento, o tratamento de suporte é geralmente semelhante ao prescrito para a SARA (Capítulo 96). Na enfermaria que não UTI o tratamento respiratório enfoca a colocação do paciente em decúbito ventral e ventilação não invasiva (VNI), tipicamente com a meta de manter a saturação de oxigênio acima de 90% (Capítulos 96 e 97). A VNI com capacete (*helmet*) não é melhor que oxigênio por cateter nasal de alto fluxo (CNAF).[A1b] Oxigenação por membrana extracorpórea parece ser benéfica em pacientes selecionados de modo apropriado.[26b]

### Agentes antivirais

Em pacientes hospitalizados com formas graves da doença, o rendesivir (infusão intravenosa [IV] de 200 mg no dia 1, seguida por infusão IV única diária de 100 mg nos dias 2 a 10) reduziu o tempo de recuperação mediano de aproximadamente 15 dias para cerca de 11,[A1,A2] e um benefício similar é alcançável, aparentemente, com 5 dias de tratamento.[A3] Para efeito de comparação, o rendesivir não reduziu a taxa de mortalidade em um grande estudo internacional de pacientes hospitalizados[A3b] e não foi benéfico em um outro de indivíduos com formas moderadas da doença.[A4] O rendesivir foi aprovado, com base em dados cumulativos,[A4b] pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), mas não é recomendado pela Organização Mundial da Saúde.[26c] A plitidepsina (Aplidin®), um depsipeptídeo cíclico que inibe o fator de alongamento da tradução eucariótico 1A e com atividades antitumorais, antivirais e imunossupressoras, exibe impressionante atividade antiviral *in vitro* contra SARS-CoV-2 e, atualmente, é avaliada em estudos clínicos.[26d]

A combinação de lopinavir (400 mg a cada 12 horas) e ritonavir (100 mg a cada 12 horas) não é benéfica.[A5,A5b] O acréscimo de interferona beta-1b (três doses de 8 milhões de UI em dias alternados) e ribavirina (400 mg a cada 12 horas) na fase inicial da doença consegue encurtar o intervalo de

tempo até que um *swab* nasofaríngeo se torne negativo de uma mediana de 12 para uma de 7 dias,[A6] embora a terapia apenas com interferona não tenha se mostrado benéfica em pacientes hospitalizados.[26e] A hidroxicloroquina não se mostrou benéfica em múltiplos estudos,[A7,A8-A8d,A9] tampouco a azitromicina.[A9b]

**Agentes anti-inflamatórios**

Corticosteroides sistêmicos reduzem a taxa de mortalidade de aproximadamente um terço dos pacientes em estado crítico,[A10] com benefícios semelhantes aos da dexametasona (≥ 6 mg/dia IV ou por via oral [VO] por até 10 dias)[A11,A11b] e hidrocortisona (200 a 400 mg IV durante aproximadamente 7 dias).[A12,A13] Todavia, os corticosteroides sistêmicos, além de não serem benéficos, ainda podem ser deletérios em pacientes com formas menos graves da doença, em decorrência do risco aumentado de infecção secundária.

O tratamento com medicamentos que bloqueiam as interleucinas e, como resultado, conseguem reduzir a resposta inflamatória à COVID-19 exibe eficácia variável. Embora o tocilizumabe (um inibidor da interleucina [IL]-6) não tenha se mostrado eficaz em vários estudos,[A14,A14d] em estudos de maior porte (na dose de 8 mg/kg IV, 1 ou 2 vezes) reduziu a evolução da doença em pacientes hospitalizados[A14e] e a taxa de mortalidade naqueles em estado grave e em estado crítico que precisam de oxigenoterapia,[A14f,A14g] incluindo os que fazem uso de corticosteroide sistêmico. Para efeito de comparação, o sarilumabe (outro inibidor de IL-6) teve resultados inconsistentes, e a anacinra (um inibidor da IL-1) não se mostrou eficaz.[A14h,A14i]

Baricitinibe (um inibidor de Janus quinase, na dose diária de 4 mg VO) foi aprovado pela FDA para uso emergencial, em combinação com rendesivir, para tratamento de formas moderadas a graves da doença, com base em um estudo que mostrou redução de 8 dias no tempo de recuperação médio, além de diminuição do *endpoint* combinado de morte ou necessidade de ventilação em pacientes hospitalizados que estejam recebendo altos fluxos de oxigênio ou VNI.[A14j] Um estudo de pequeno porte sugeriu benefícios da colchicina VO (0,5 mg, 3 vezes/dia, durante 5 dias, depois 2 vezes/dia durante 5 dias) para reduzir a intensidade clínica em pacientes com formas moderadas a graves da doença.[A14k]

**Terapia com anticorpos e plasma convalescente**

O tratamento com anticorpos (p. ex., banlanivimabe, associado ou não a etesevimabe, ou a combinação de casirivimabe mais indevimabe) não se mostrou efetivo em pacientes hospitalizados,[A15] porém promissor na redução da carga viral, das hospitalizações e das consultas em pronto-socorro de pacientes ambulatoriais com sintomas leves a moderados.[A15b,A15e] Como resultado, a combinação de banlanivimabe (700 mg) e etesevimabe (1.400 mg) é recomendada para os pacientes que correm alto risco de evolução para doença grave ou hospitalização.[26f] Nanocorpos sintéticos que interferem na ligação do vírus SARS-CoV-2 ao receptor ACE-2 são promissores para prevenção futura e estratégias de tratamento.[26g,26h]

Em um estudo randomizado de adultos mais velhos com formas leves da doença, a terapia com plasma convalescente com altos títulos de anticorpos reduziu de maneira significativa a evolução para formas graves da doença.[A16] Em outro estudo randomizado do uso de plasma convalescente em pacientes com formas graves da doença com angústia respiratória e/ou hipoxemia, o tratamento reduziu a carga viral e melhorou significativamente a porcentagem de pacientes que receberam alta hospitalar ou que melhoraram em 28 dias, mas aparentemente não melhorou os pacientes em estado crítico que apresentavam choque ou falência de órgãos ou precisavam de ventilação mecânica.[A16b] Plasma convalescente não se mostrou favorável em outros estudos randomizados de pacientes com formas leves[A16c] ou graves da doença,[A16d] e os dados gerais sugerem que não há efeitos benéficos.[A16e]

**Outros medicamentos**

Dados sugerem que os pacientes em uso de IECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina em razão de outras indicações devem continuar a usá-los;[A17] entretanto, não há evidências de que esses medicamentos tenham efeitos benéficos.[27] As recomendações são semelhantes para os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Como os homens correm risco de formas mais graves da doença em virtude dos efeitos androgênicos em TMPRSS2, os agentes antiandrogênicos têm utilidade potencial. Em um pequeno estudo, progesterona (100 mg por via subcutânea [SC], 2 vezes/dia, durante 5 dias) acelerou a melhora clínica de pacientes do sexo masculino.[A17b]

Como não há dados de estudos randomizados, o valor da anticoagulação profilática é incerto.[27b] Todavia, heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doses profiláticas (p. ex., enoxaparina 40 mg SC, 1 vez/dia) ou fondaparinux (2,5 mg/dia) é tão eficaz quanto os esquemas com doses mais altas[A17c] atualmente preconizados para pacientes hospitalizados.[27c,27d]

## PREVENÇÃO

Os pilares da prevenção são proteção respiratória e distanciamento. Dados observacionais sugerem que o distanciamento de 1 metro reduz o risco de infecção em cerca de 80%, com maior proteção quanto maior ele for;[28] o distanciamento físico é um meio efetivo de minimizar a propagação viral.[28b] O isolamento social é, de modo geral, reconhecido como responsável pela redução da velocidade da pandemia na Califórnia e em Nova York, embora os dados sugiram que a imposição mais precoce de restrições em Nova York poderia ter salvo milhares de vidas. O rastreamento dos contactantes, como indicado para o controle epidêmico, possibilita o isolamento deles e é importante no controle de epidemias.[29,30–30c] Estima-se que essas medidas combinadas evitaram 5 milhões ou mais de infecções nos EUA durante os primeiros meses da pandemia.[31]

As máscaras faciais são, obviamente, uma intervenção preventiva efetiva.[31b,31c] Máscaras cirúrgicas descartáveis reduzem a infecção em aproximadamente 75 a 85% e são discretamente superiores às de pano,[32] enquanto as máscaras N95 ou equivalentes reduzem o risco em talvez 95% ou mais.[33] A proteção ocular, utilizada mais comumente em unidades de saúde, também reduz o risco de infecção em aproximadamente 80%. Hidroxicloroquina não é efetiva como profilaxia pré[A18] ou pós-exposição.[A18b,A18c] Luz ultravioleta, inclusive luz solar, consegue inativar o vírus[34] e o uso de luz ultravioleta na faixa de 205 a 230 nm pode ser seguro o bastante para exposição humana recorrente. Anticorpos monoclonais têm o potencial de prevenir doença clínica em pacientes expostos de alto risco,[35] e a administração profilática de banlanivimabe foi 57% efetiva na prevenção de infecção em um ensaio randomizado de residentes e equipe de saúde em unidades de longa permanência.[A18d]

Várias vacinas foram avaliadas em estudos clínicos[36–38] e estão disponíveis em um número crescente de países, com os dados sugerindo até 95% de eficácia na prevenção de infecção e até 98 a 99% nas formas graves da infecção ou morte em adultos (Tabela 342A.2)[A19,A19e] e adolescentes.[A19f] Dados experimentais no mundo real confirmam as elevadas taxas de proteção observadas nos estudos randomizados.[38b–38d] Embora a maioria das vacinas exija a aplicação de uma segunda dose de "reforço",[38e] uma dose apenas pode ser adequada em indivíduos previamente infectados.[38f] A eficiência de neutralização das vacinas contra as novas variantes do vírus parece ser um pouco menor,[A19g,38g,38h] sobretudo a da vacina AstraZeneca contra a variante B.1.351, que foi observada pela primeira vez na África do Sul;[A19h] entretanto, a eficácia global das vacinas contra as variantes emergentes é incerta.[38i] Duas vacinas chinesas apresentaram efetividade em torno de 75%.[A19i] Efeitos colaterais graves da vacinação são incomuns, com raros casos de trombocitopenia trombótica,[38j,38k] trombose de seio venoso cerebral[38l] e miocardite, com relatos de anafilaxia em 0,025% dos casos.[38m] Ao final de maio de 2021, cerca de 42% da população dos EUA estava plenamente vacinada e 51% pelo menos parcialmente.

## PROGNÓSTICO

Atualmente é difícil determinar a taxa de letalidade precisa da COVID-19 dado o número grande, embora incerto, de casos assintomáticos, da ampla variação de taxa de mortalidade entre os grupos etários e do fato de que as séries de casos publicadas incluíram um número substancial de pacientes que ainda estavam hospitalizados e até mesmo em estado crítico. Em uma série de Wuhan, a taxa de letalidade notificada foi de 2,3%, mas de aproximadamente 50% nos casos críticos. Nessa série, não ocorreram mortes de pacientes com menos de 9 anos, mas a taxa de mortalidade foi de 8% naqueles com 70 a 79 anos e 15% nos com mais de 80.[39] Na cidade de Nova York, durante a pandemia de 2020 (primavera), a taxa de letalidade global em pacientes com infecções confirmadas foi de 1,4%: 0,1% na faixa dos 25 a 44 anos; 0,9% na dos 45 a 64; 4,8% na dos 65 a 74; e 14% para pessoas com 75 anos ou mais.[39b] Nos EUA, outra estimativa foi a da taxa de letalidade de 1,3% (o número de mortes dividido pelo número total estimado de infecções, diagnosticadas ou não), após serem levadas em consideração todas essas variáveis;[40]

contudo, os dados atuais sugerem uma queda de quase 50% da taxa de mortalidade ajustada em comparação com a fase inicial da pandemia.[40b] Por exemplo, estima-se que a taxa de letalidade da infecção na Islândia seja de 0,3%,[40c] e estimativas dinamarquesas baseadas em dados de soroprevalência, inclusive casos assintomáticos, são de 0,09% para pessoas com menos de 70 anos.[40d] O U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimou os riscos relativos por grupo etário (Tabela 342A.3).

Além da idade, os fatores de prognóstico ruim incluem sexo masculino, comorbidades subjacentes (sobretudo hipertensão arterial, obesidade e diabetes melito), fragilidade física ou mental,[40e] nível elevado de dímero D (> 1 μg/mℓ), carga viral maior,[40f] níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios[40g] e formas mais graves da doença.[41,41b,42,43] O uso de medicamentos anti-hipertensivos, inclusive inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), não parece influenciar os desfechos.[44] Populações negras apresentam taxas de infecção e mortalidade mais altas, embora não pareçam ter taxa de letalidade[d] hospitalar mais elevada.[45]

Mais de 95% dos pacientes infectados parecem desenvolver anticorpos e 90% ou mais desenvolvem anticorpos neutralizantes.[46] A imunidade aos coronavírus sazonais (Capítulo 342) é relativamente breve;[46b] entretanto, após a infecção pelo SARS-CoV-2, ela parece durar pelo menos 6 meses.[46c,46d] A infecção prévia reduz o risco de infecção subsequente em aproximadamente 80 a 85%, mas apenas 50% em pessoas com mais de 65 anos.[46e,46f] Todavia, a probabilidade de resultado positivo em um teste de amplificação de ácido nucleico subsequente é reduzida em 90% em pacientes com anticorpos detectáveis pós-infecção.[46g]

As sequelas a longo prazo da COVID-19 e suas complicações nos sobreviventes ainda não são conhecidas; contudo, uma minoria substancial de pacientes apresenta sintomas persistentes perceptíveis[46h,46i] – os mais comuns na consulta de acompanhamento após 4 a 6 meses são fadiga, astenia, ansiedade e depressão,[46j] anormalidades na difusão pulmonar[46k] e redução da resistência física.

**Tabela 342A.2** Vacinas para SARS-CoV-2 com dados publicados de eficácia oriundos de estudos randomizados.

| Nome da vacina | Tipo de vacina | Posologia |
|---|---|---|
| Moderna (mRNA-1273)* | mRNA | 2 doses (28 dias de intervalo) |
| Pfizer-BioNTech (BNT162b2)* | mRNA | 2 doses (21 dias de intervalo) |
| Johnson & Johnson (Ad26.CoV2.S)† | Vetor viral | 1 dose |
| AstraZeneca/Oxford (ChAdOx1)* | Vetor viral | 2 doses (28 dias de intervalo) |
| Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Gam-COVID-Vac [Sputnik V])* | Vetor viral | 2 doses (21 dias de intervalo) |
| CoronaVac (Instituto Butantan) | Vírus inativado | 2 doses (14 a 28 dias de intervalo) |

*Todas são cerca de 90 a 95% eficazes 2 semanas após a segunda dose e cerca de 98% contra doenças graves.

†Dose única, cerca de 60 a 70% de eficácia geral, 85 a 99% de eficácia contra doença grave em 28 a 50 dias.

**Tabela 342A.3** Risco de infecção, hospitalização e morte por COVID-19 segundo grupo etário: razões de taxa de incidência em comparação com o grupo de 5 a 17 anos.[c]

| | 0 a 4 ANOS | 5 a 17 ANOS | 18 a 29 ANOS | 30 a 39 ANOS | 40 a 49 ANOS | 50 a 64 ANOS | 65 a 74 ANOS | 75 a 84 ANOS | > 85 ANOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Casos | < 1× | Grupo de | 2× | 2× | 2× | 2× | 1× | 1× | 2× |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | referência | | | | | | | |
| Hospitalização | 2× | Grupo de referência | 6× | 10× | 15× | 25× | 40× | 65× | 95× |
| Morte | 2× | Grupo de referência | 10× | 45× | 130× | 440× | 1.300× | 3.200× | 8.700× |

Todas as taxas são relativas à categoria de 5 a 17 anos. Por exemplo, em comparação com as pessoas de 5 a 17 anos, a taxa de morte é 45 vezes maior no grupo com 30 a 39 anos e 8.700 vezes mais alta no de pessoas com mais de 85 anos.
Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention. More Resources about COVID-19: Data and Surveillance: Special Populations Data – Hospitalization and Death by Age. Última atualização em 18 de fevereiro de 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html. Acesso em: 22 jun. 2021.

## VARIANTES DO SARS-COV-2

Em maio de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atribuiu nomenclaturas simples para as principais variantes do SARS-CoV-2, com o uso de letras do alfabeto grego. A OMS atribuiu nomenclaturas às variantes designadas como variantes de interesse (VOI) ou variantes de preocupação (VOC).

Uma VOC está associada a uma ou mais das seguintes alterações em um grau de significância para a saúde pública global:

- Aumento da transmissibilidade ou alteração prejudicial na epidemiologia da COVID-19 ou
- Aumento da virulência ou mudança na apresentação clínica da doença ou
- Diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou diagnósticos, vacinas e terapias disponíveis.

A VOI é aquela que, em comparação com a variação original, apresenta em seu genoma mutações que modifiquem o fenótipo do vírus e:

- Foi identificada como causadora de transmissão comunitária, de múltiplos casos ou de *clusters* (agrupamentos de casos) de COVID-19 ou foi detectada em vários países ou
- Foi de outra forma avaliada como uma VOI pela OMS em consulta com o Grupo de Trabalho de Evolução do SARS-CoV-2.

No Brasil, em 21 de fevereiro de 2022, às 18h50, haviam sido constatados:

| CASOS | ÓBITOS | INCIDÊNCIA/100 MIL HABITANTES | MORTALIDADE/100 MIL HABITANTES |
|---|---|---|---|
| 28.245.551 | 644.604 | 13.440,8 | 306,7 |

## LINHA DO TEMPO DA COVID-19

- **12 de dezembro de 2019**

  Um grupo de pacientes em Wuhan, China, começa a apresentar dispneia e febre

- **31 de dezembro de 2019**

  O escritório da OMS na China é informado de vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan. Todos os casos estavam conectados ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, na mesma cidade

- **2 de janeiro de 2020**

  A OMS ativa seu sistema de manejo em três níveis

- **10 de janeiro de 2020**

  O CDC publica informações sobre o novo coronavírus em seu *website*

- **12 de janeiro de 2020**

  O Ministério de Saúde Pública da Tailândia comprova um caso importado do novo coronavírus confirmado por laboratório

- **17 de janeiro de 2020**

  O CDC começa a rastrear passageiros de voos diretos e de conexão provenientes de Wuhan, China; San Francisco e Los Angeles, Califórnia; e de Nova York

- **20 de janeiro de 2020**

  O CDC comprova o primeiro caso de COVID-19 confirmado por laboratório nos EUA

- **22 de janeiro de 2020**

  A OMS confirma a propagação interpessoal do novo coronavírus

- **27 de janeiro de 2020**

  Nos EUA, a FDA anuncia que “tomará ações importantes para acelerar a elaboração de medidas médicas para atacar o novo coronavírus” em conjunto com outras agências, como o CDC

- **31 de janeiro de 2020**

  A OMS declara o surto de coronavírus uma Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional

- **4 de fevereiro de 2020**

  A FDA aprova o uso de um teste para detecção de SARS-CoV-2 desenvolvido pelo CDC

- **11 de fevereiro de 2020**

  A Organização das Nações Unidas (ONU) propõe um nome oficial para a doença causada pelo SARS-CoV-2: COVID-19

- **14 de fevereiro de 2020**

  A França anuncia a primeira morte por coronavírus na Europa (um turista chinês de 80 anos)

- **23 de fevereiro de 2020**

  A Itália se torna um *hotspot* global de COVID-19. O governo italiano emite decreto-lei com medidas urgentes para conter e controlar a emergência epidemiológica causada pela COVID-19, efetivamente fechando o país

- **24 de fevereiro de 2020**

  Irã anuncia seus primeiros dois casos de infecção pelo coronavírus em 19 de fevereiro e, menos de 1 semana depois, são notificados 61 casos e 12 mortes, mais do que qualquer outro país na época, com exceção da China

- **26 de fevereiro de 2020**

  As autoridades de saúde brasileiras informam que um homem de 61 anos (em São Paulo), recém-regressado de uma viagem de negócios à Itália, havia testado positivo para o coronavírus, o primeiro caso conhecido na América Latina

- **29 de fevereiro de 2020**

  Em 19 de fevereiro, as autoridades de saúde americanas anunciam a morte de um paciente em decorrência do coronavírus – na época, acreditava-se que se tratava da primeira morte por esse vírus nos EUA. Na verdade, duas pessoas haviam ido a óbito antes, mas o diagnóstico só foi feito meses depois

- **11 de março de 2020**

A OMS declara a pandemia de COVID-19

- **16 de março de 2020**

  Vários países na América Latina impõem restrições a seus cidadãos para reduzir a velocidade de propagação do coronavírus. A Venezuela anuncia quarentena nacional, iniciada em 17 de março. Equador e Peru implementam *lockdowns*, enquanto Colômbia e Costa Rica fecham as fronteiras

- **17 de março de 2020**

  A Moderna Therapeutics inicia o primeiro estudo em seres humanos de uma vacina para proteger contra a pandemia de COVID-19 em uma instalação de pesquisa em Seattle, Washington.

  Líderes europeus votam a favor do fechamento de, pelo menos, 26 países para todos os visitantes do restante do mundo durante pelo menos 30 dias. Essa proibição de viagens não essenciais fora do bloco é a primeira resposta coordenada à epidemia da União Europeia

- **24 de março de 2020**

  A Índia anuncia *lockdown* de 21 dias

- **28 de março de 2020**

  A FDA emite uma autorização de emergência do uso de sulfato de hidroxicloroquina e fosfato de cloroquina em alguns pacientes hospitalizados com COVID-19.

  O CDC alerta contra o uso de fosfato de cloroquina sem indicação médica após uma pessoa ficar muito doente e outra morrer em decorrência da ingestão desse medicamento (formulação para uso em aquário) para prevenir COVID-19

- **2 de abril de 2020**

  A essa altura, a pandemia já havia acometido mais de 1 milhão de pessoas em 171 países nos seis continentes, com pelo menos 51 mil mortes

- **10 de abril de 2020**

  Os EUA ultrapassam a Itália como líder mundial no número de mortes por COVID-19 (23.036 mortes). Em Moscou, o número de pessoas hospitalizadas com COVID-19 dobra em relação à semana anterior

- **24 de abril de 2020**

  A OMS cria a iniciativa COVAX – um programa com entidades filantrópicas para ampliar a distribuição dos imunizantes para COVID-19 e garantir que nações de baixa renda não sejam negligenciadas

- **26 de abril de 2020**

  Médicos do Reino Unido observam aumento das notificações de síndrome inflamatória grave, com manifestações semelhantes à doença de Kawasaki, em crianças previamente saudáveis. Os casos ocorreram naquelas que testaram positivo para infecção atual ou recente pelo SARS-CoV-2. Posteriormente, essa condição passa a ser denominada síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-C), condição inflamatória que acomete crianças com COVID-19

- **30 de abril de 2020**

  As companhias aéreas passam a exigir o uso de máscaras faciais dos passageiros e tripulantes nos EUA e na Europa

- **1º de maio de 2020**

  A agência americana FDA emite uma autorização para uso emergencial do agente antiviral rendesivir para o tratamento de COVID-19 suspeita ou confirmada em laboratório em adultos e crianças internados com formas graves da doença

- **22 de maio de 2020**

  O Brasil supera a Rússia como a segunda contagem mais elevada de infecções em todo o planeta, com mais de 330 mil notificações. Peru e Chile estão entre os países com contagens mais altas de infecção *per capita* (em torno de 1 em 300). Dados do Equador indicam um dos piores surtos do planeta. Os EUA ainda são o epicentro global, com mais de 1,6 milhão de casos; o número de mortes se aproxima de 100 mil

- **28 de maio de 2020**

  As mortes por COVID-19 ultrapassam 100 mil nos EUA

- **4 de junho de 2020**

  O número de casos conhecidos no planeta aumenta mais rápido do que nunca, com mais de 100 mil novas infecções por dia

- **11 de junho de 2020**

  A OMS declara que os países da África demoraram 98 dias para atingir a marca de 100 mil casos de infecção pelo coronavírus, mas apenas 18 dias para dobrar esse número. Dez países são responsáveis por quase 80% de todos os casos, e a África do Sul tem 25% de todos eles

- **25 de junho de 2020**

  O CDC expande a lista de pessoas que correm risco de apresentar formas graves de COVID-19, passando a incluir aquelas com nefropatia crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, imunocomprometimento secundário a transplante de órgãos sólidos, cardiopatias graves, doença falciforme e diabetes melito do tipo 2

- **10 de julho de 2020**

  Hong Kong fecha escolas em meio à terceira onda de COVID-19

- **15 de julho de 2020**

  Tóquio eleva o nível de alerta da pandemia

- **16 de julho de 2020**

  Um estudo realizado na Coreia do Sul constata que crianças maiores propagam o vírus de modo comparável aos adultos

- **17 de julho de 2020**

  A Índia atinge 1 milhão de casos e 25 mil mortes. *Lockdowns* são reinstituídos

- **Agosto de 2020**

  A variante C.37 é detectada pela primeira vez no Peru

- **22 de agosto de 2020**

  O número de mortes em virtude do SARS-CoV-2 em todo o planeta ultrapassa 800 mil

- **22 de setembro de 2020**

  As mortes por COVID-19 ultrapassam 200 mil nos EUA.

  O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) emite recomendação para o uso da vacina Pfizer-BioNTech em pessoas com 16 anos e mais velhas para a prevenção de COVID-19

- **Outubro de 2020**

  Detectada pela primeira vez a variante beta na África do Sul, considerada variante de preocupação.

  A linhagem B.1.617 do novo coronavírus é detectada pela primeira vez na Índia. A cepa é encontrada em 66 países, incluindo o Brasil, que teve os primeiros casos confirmados no dia 20 de

maio

- **17 de novembro de 2020**

  A FDA autoriza o primeiro teste domiciliar para o coronavírus

- **Novembro de 2020**

  Detectada pela primeira vez a variante alfa (B.1.1.7) do SARS-CoV-2 (variante de preocupação) em uma amostra coletada em setembro no Reino Unido

- **11 de dezembro de 2020**

  A FDA aprova a vacina da Pfizer

- **14 de dezembro de 2020**

  O Reino Unido começa a vacinação contra COVID-19

- **14 de dezembro de 2020**

  As mortes por COVID-19 ultrapassam 300 mil nos EUA

- **18 de dezembro de 2020**

  A FDA aprova a vacina da Moderna contra COVID-19

- **20 de dezembro de 2020**

  Israel começa a vacinação contra COVID-19

- **30 de dezembro de 2020**

  A vacina da AstraZeneca e da University of Oxford é aprovada para uso emergencial no Reino Unido e começa a ser distribuída no ano-novo

- **31 de dezembro de 2020**

  A OMS emite validação para uso emergencial da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19, a primeira a receber essa validação.

  A OMS informa que a variante do SARS-CoV-2, identificada inicialmente no Reino Unido, é detectada em 31 outros países, territórios e regiões. A variante do vírus encontrada na África do Sul é notificada em quatro outros países. Estudos são iniciados para determinar o impacto no desempenho da vacina

- **2 de janeiro de 2021**

  Variante gama do coronavírus (variante de preocupação) é detectada pela primeira vez no Japão em quatro turistas que visitaram o Amazonas

- **3 de janeiro de 2021**

  A Índia aprova o uso da vacina AstraZeneca/Oxford, bem como o de uma vacina produzida localmente (Covaxin®)

- **4 de janeiro de 2021**

  O número de casos confirmados de COVID-19 ultrapassa 85 milhões

- **5 de janeiro de 2021**

  O Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) da OMS recomenda que os pacientes recebam duas doses da vacina Pfizer-BioNTech em um intervalo de 21 a 28 dias.

  O Reino Unido adia a administração da segunda dose da vacina Pfizer-BioNTech para 12 semanas a fim de vacinar mais pessoas, atitude que gera debate entre os especialistas

- **7 de janeiro de 2021**

Pesquisadores brasileiros que supervisionam a fase III de ensaios clínicos da vacina Sinovac no país anunciam que esta é 100% efetiva na prevenção de sinais/sintomas graves de COVID-19 e 78% nas formas leves da doença.

Um estudo publicado na revista científica *JAMA* relata que 59% de todas as transmissões de COVID-19 provêm de indivíduos assintomáticos, inclusive 35% daqueles pré-sintomáticos e 24% dos que jamais se tornam sintomáticos.

O Reino Unido aprova a vacina da Moderna para uso emergencial

---

- **10 de janeiro de 2021**

  Os casos confirmados de COVID-19 ultrapassam 3 milhões na África

---

- **11 de janeiro de 2021**

  O número de casos confirmados de COVID-19 ultrapassa 19 milhões em todo o planeta.

  A Indonésia autoriza o uso emergencial da vacina Sinovac, e é o primeiro país a fazê-lo (exceto pela China)

---

- **15 de janeiro de 2021**

  O número de mortes por COVID-19 ultrapassa 2 milhões em todo o planeta

---

- **16 de janeiro de 2021**

  A Índia começa a vacinação contra COVID-19 com o uso da vacina da Bharat Biotech e da Oxford-AstraZeneca

---

- **18 de janeiro de 2021**

  O número de casos confirmados de COVID-19 ultrapassa 95 milhões em todo o planeta

---

- **20 de janeiro de 2021**

  Um ano transcorreu desde que a OMS declarou que o surto de COVID-19 é uma emergência de preocupação internacional

---

- **26 de janeiro de 2021**

  O SAGE da OMS emite recomendações para o uso da vacina da Moderna, que incluem a administração de duas doses com um intervalo de 28 dias, que pode ser estendido para até 42 dias, dependendo da situação epidemiológica dos países. O SAGE não recomenda que a dose seja dividida. Os especialistas também não aconselham a vacina para gestantes, a menos que elas sejam profissionais de saúde ou corram alto risco de exposição ao coronavírus.

  O número de casos de COVID-19 ultrapassa 100 milhões em todo o planeta

---

- **29 de janeiro de 2021**

  A vacina da Johnson & Johnson (dose única) demonstra 66% de eficácia total na prevenção de formas moderadas a graves de COVID-19 28 dias após a aplicação. A proteção foi constatada até mesmo 14 dias após a vacinação. A vacina também demonstra 85% de eficácia na prevenção de formas graves da doença e 100% de proteção contra hospitalização e morte

---

- **5 de fevereiro de 2021**

  O número de pacientes vacinados no planeta supera o número de infecções notificadas de COVID-19, segundo o Diretor-Geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus. Contudo, mais de 3/4 das pessoas vacinadas vivem em apenas 10 países. Existem cerca de 130 países que ainda não administraram uma única dose de vacina contra COVID-19

---

- **18 de fevereiro de 2021**

  O número de casos confirmados de COVID-19 ultrapassa 110 milhões em todo o planeta

---

- **2 de março de 2021**

  O painel da OMS de especialistas internacionais emite recomendação contra o uso de hidroxicloroquina para prevenir a infecção pelo coronavírus e aconselha os pesquisadores a reconsiderar estudos com essa substância

- **22 de março de 2021**

  Segundo ensaios clínicos realizados nos EUA, a vacina da AstraZeneca é 79% efetiva na prevenção de formas graves da infecção e hospitalização em pessoas de diferentes grupos etários e etnias

- **31 de março de 2021**

  Ensaios clínicos da vacina Pfizer-BioNTech relatam 100% de efetividade em crianças com 12 a 15 anos, promovendo fortes respostas de anticorpos

- **7 de abril de 2021**

  A European Medicine Agency concluiu que os casos de coágulos sanguíneos incomuns são "efeitos colaterais muito raros" da vacina criada pela AstraZeneca e pela University of Oxford, e reafirma que os benefícios da vacina são superiores aos riscos

- **15 de abril de 2021**

  Na média, uma em cada quatro pessoas recebeu vacina contra COVID-19 nos países de alta renda, enquanto apenas 1 em cada 500 de todas as doses foram administradas em países pobres (declaração do Dr. Richard Mihigo, coordenador do programa de desenvolvimento de vacinas e imunização do WHO Regional Office for Africa)

- **17 de abril de 2021**

  O número de mortes em decorrência de COVID-19 ultrapassa 3 milhões em todo o planeta

- **21 de abril de 2021**

  A Índia enfrenta uma segunda onda da pandemia, com 315.735 novas infecções em todo o país – o maior número de casos relatados em 1 dia em um país desde o início da pandemia

- **28 de abril de 2021**

  A Dra. Carissa F. Etienne, Diretora da Organização Pan-Americana da Saúde, declara que vários países estão relatando aumento do número de casos em pessoas mais jovens

- **30 de abril de 2021**

  O número de casos confirmados de COVID-19 ultrapassa 150 milhões em todo o planeta

- **21 de maio de 2021**

  O número de mortes por COVID-19 na América Latina e no Caribe ultrapassa um milhão. Cinco países são responsáveis pela maioria (quase 89%) das mortes: 44,3% no Brasil, 22,1% no México, 8,3% na Colômbia, 7,3% na Argentina e 6,7% no Peru. No entanto, apenas 21,6% da população dessas regiões foi vacinada até essa data, de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde

- **28 de maio de 2021**

  O número de mortes por COVID-19 supera 3,5 milhões em todo o planeta

- **1º de junho de 2021**

  A OMS adiciona a vacina Sinovac a sua lista de uso emergencial

- **7 de junho de 2021**

  Apesar do declínio mundial de infecções por coronavírus nas 6 semanas anteriores, ocorre aumento de 25% da doença na África

- **14 de junho de 2021**

  A vacina Novavax® tem eficácia global de 90,4%, segundo os resultados do estudo de fase III nos EUA e no México. A vacina é 100% efetiva contra as formas moderadas e graves de COVID-19 e 93,2% contra as VOC e VOI do SARS-CoV-2.

  A variante C.37 passa a ser denominada lambda, e a OMS passa a considerá-la uma VOI

- **18 de junho de 2021**

  Os casos de COVID-19 na África aumentam em 52% em relação à semana anterior e as mortes, em 32%, de acordo com Tedros Adhanom Ghebreyesus, acrescentando que menos de 1% da população do continente africano foi vacinada

- **20 de junho de 2021**

  Uma análise preliminar dos resultados de um estudo de fase III da vacina Soberana 2, de Cuba, mostra eficácia de 62%. Essa vacina passa a ser administrada naquele país

- **1º de julho de 2021**

  A União Europeia lança oficialmente seu certificado digital da COVID-19, que inclui informações do estado vacinal da pessoa

- **7 de julho de 2021**

  O número de mortes por COVID-19 ultrapassa 4 milhões em todo o planeta

- **9 de julho de 2021**

  O subcomitê do Global Advisory Committee on Vaccine Safety da OMS afirma que as evidências sugerem uma “provável associação causal” entre miocardite e vacinas de RNA mensageiro. Essa declaração foi feita após dados dos EUA descreverem 40,6 casos de miocardite por milhão de segundas doses em homens e 4,2 casos por milhão em mulheres com 12 a 29 anos

- **12 de julho de 2021**

  A agência FDA emite um alerta sobre possível aumento de risco de síndrome de Guillain-Barré 42 dias após a aplicação da vacina da Johnson & Johnson, embora não tenha sido confirmada uma relação causal

- **28 de julho de 2021**

  A Pfizer afirma que uma terceira dose de sua vacina poderia aumentar a imunidade

- **30 de julho de 2021**

  Israel afirma que oferecerá uma terceira dose de reforço da vacina Pfizer para pessoas com mais de 60 anos, sendo o primeiro país a oferecê-la em ampla escala

- **5 de agosto de 2021**

  O número de casos notificados de COVID-19 ultrapassa 200 milhões em todo o planeta

- **6 de agosto de 2021**

  Dados preliminares de um estudo na África do Sul sugerem que a vacina de dose única da Johnson & Johnson é extremamente efetiva contra formas graves e morte pela variante delta do coronavírus. No estudo, que incluiu 500 mil profissionais de saúde, foram constatados 95% de efetividade na prevenção de morte e 71% de efetividade na prevenção de hospitalização por essa variante

- **13 de agosto de 2021**

  As agências reguladoras americanas aprovam a aplicação de uma dose de reforço das vacinas contra COVID-19 para pessoas imunocomprometidas

- **18 de agosto de 2021**

  Nos EUA, as autoridades anunciam que começarão a oferecer doses de reforço das vacinas da Pfizer e da Moderna para o público americano 8 meses após a segunda dose

- **23 de agosto de 2021**

  A FDA aprova a primeira vacina contra COVID-19 para pessoas com 16 anos e mais velhas

- **31 de agosto de 2021**

  A OMS informa que está monitorando uma nova variante do coronavírus, conhecida como mu, identificada pela primeira vez na Colômbia, em janeiro de 2021

- **16 de setembro de 2021**

  O Dr. John Nkengasong, Diretor do CDC da África, informa que, entre junho e agosto de 2021, pelo menos 72 mil pessoas morreram no continente africano em decorrência de uma terceira onda de COVID-19

- **21 de setembro de 2021**

  A Johnson & Johnson libera evidências que sua vacina apresenta 74% de eficácia contra formas graves ou críticas de COVID-19, 89% contra hospitalização e 83% contra a morte relacionada a COVID-19. O estudo ENSEMBLE 2, fase III, também descobriu que uma dose de reforço incrementou em 100% a proteção contra formas graves ou críticas de COVID-19 14 dias após a vacinação, quando aplicada 56 dias após a primeira dose

- **24 de setembro de 2021**

  A OMS acrescenta os anticorpos monoclonais casirivimabe e indevimabe a seus tratamentos preconizados para COVID-19. A recomendação é que sejam prescritos para formas não graves da COVID-19 que correm risco mais elevado de internação hospitalar, assim como para pacientes com as formas graves ou críticas da COVID-19 que não desenvolveram anticorpos contra o coronavírus. Essas recomendações baseiam-se em quatro ensaios controlados randomizados e no estudo RECOVERY, no Reino Unido

- **1º de outubro de 2021**

  A Merck afirma que seu agente antiviral, molnupiravir, comprovadamente reduz em 50% o risco de hospitalização ou morte quando administrado a pessoas que correm alto risco de manifestações clínicas graves nos estágios iniciais da doença

- **1º de novembro de 2021**

  O número de mortes confirmadas por COVID-19 ultrapassa 5 milhões em todo o planeta

- **3 de novembro de 2021**

  A OMS libera o uso emergencial da vacina Covaxin®, da Bharat Biotech, tornando-a a oitava vacina a receber essa recomendação

- **4 de novembro de 2021**

  O Reino Unido emite autorização para o uso do antiviral molnupiravir, da Merck

- **11 de novembro de 2021**

  Uma análise da OMS de dados de 13 países africanos encontra uma taxa de letalidade de 10,2% em pacientes diabéticos com COVID-19, em contraste com uma taxa de letalidade de 2,5% em todos aqueles com COVID-19

- **23 de novembro de 2021**

Um estudo publicado no periódico *The Lancet* afirma que a vacina Covaxin®, da Bharat Biotech, é 50% efetiva contra COVID-19 sintomática, valor inferior aos resultados publicados no estudo clínico de fase III, que mostravam 77,8% de efetividade contra COVID-19 sintomática

- **24 de novembro de 2021**

  Uma nova variante, posteriormente denominada ômicron, é pela primeira vez notificada pela OMS na África do Sul

- **25 de novembro de 2021**

  Uma pesquisa da OMS em 25 nações africanas constatou que, na média, apenas 27% dos profissionais de saúde (1,3 milhão de pessoas) estavam plenamente vacinados contra COVID-19

- **26 de novembro de 2021**

  A OMS considera a ômicron uma variante de preocupação, dadas as numerosas mutações, algumas das quais merecem atenção

- **7 de dezembro de 2021**

  A OMS faz uma advertência contra o uso de plasma convalescente em pacientes com COVID-19, informando que “não melhora a sobrevida nem reduz a necessidade de ventilação mecânica”

- **14 de dezembro de 2021**

  Especialistas da OMS alertam contra a tirada de conclusões sobre o impacto da variante ômicron na trajetória da pandemia

- **17 de dezembro de 2021**

  A OMS libera o uso emergencial da vacina Covovax™, produzida pelo Serum Institute of India (parte da iniciativa COVAX)

- **21 de dezembro de 2021**

  A OMS libera o uso emergencial da vacina Nuvaxovid™ (proteína *spike* recombinante)

- **22 de dezembro de 2021**

  A OMS recomenda que os profissionais de saúde usem máscaras N95 ou FFP ou então cirúrgicas quando adentrarem o quarto de pacientes com COVID-19, sobretudo em condições de ventilação insatisfatória.

  Tedros Adhanom Ghebreyesus informa que apenas 50% dos países-membros da OMS atingiram a meta de vacinação de 40% da população.

  Em 2021, 3,5 milhões de pessoas morreram de COVID-19, um número maior do que a combinação de mortes em decorrência de HIV, malária e tuberculose em 2020. Cerca de 50 mil pessoas morreram em virtude de COVID-19 a cada semana.

  A FDA autorizou o uso emergencial de Paxlovid™ (combinação de nirmatrelvir + ritonavir) contra COVID-19

- **28 de dezembro de 2021**

  A Índia libera o uso emergencial da vacina Corbevax, desenvolvida pelo Texas Children’s Hospital e pelo Baylor College of Medicine nos EUA, a qual é mais de 90% efetiva contra a cepa ancestral de Wuhan da COVID-19 e mais de 80% contra a variante delta em termos de prevenção de infecção sintomática

- **2 de janeiro de 2022**

  Israel relata um caso de gestante não vacinada infectada tanto pelo vírus influenza quanto pelo novo coronavírus. O caso resultou em um novo termo – “flurona”

- **5 de janeiro de 2022**

  A FDA autoriza o uso emergencial de doses de reforço da vacina Pfizer para adolescentes com 12 a 15 anos

---

- **14 de janeiro de 2022**

  A OMS recomenda mais dois agentes para o tratamento da COVID-19. Baricitinibe, um agente oral prescrito para artrite reumatoide, deve ser receitado para pacientes com formas graves ou críticas de COVID-19 e associado a corticosteroides. O outro agente, sob recomendação condicional, é o sotrovimabe, um anticorpo monoclonal prescrito para pacientes com as formas leves a moderadas de COVID-19 com alto risco de hospitalização, como adultos mais velhos, pessoas com comorbidades e aquelas não vacinadas contra COVID-19

---

- **19 de janeiro de 2022**

  O governo dos EUA lança um *website* para que a população possa acessar e solicitar quatro testes rápidos grátis para COVID-19. A propagação da variante ômicron levou os países a rever suas estratégias de testagem para COVID-19

---

- **21 de janeiro de 2022**

  O SAGE da OMS recomenda que doses de reforço sejam administradas a grupos de alto risco, como profissionais de saúde e adultos mais velhos, em países que conseguiram atingir níveis moderados a altos de imunização. Segundo Kate O'Brien, Diretora do Departamento de Imunização, Vacinas e Imunobiológicos, isso não significa que devam ser oferecidas doses de reforço para todas as pessoas de todos os grupos etários. O principal foco é a vacinação do maior número de pessoas em todo o planeta para evitar o surgimento de novas mutações.

  Dois anos já se passaram desde que a OMS declarou o surto de COVID-19 uma emergência internacional

---

- **1º de fevereiro de 2022**

  Segundo a OMS, 30 países ainda não vacinaram 10% da população e 83 países ainda não atingiram a meta de 40% estabelecida para o fim de 2021

---

- **3 de fevereiro de 2022**

  Apenas 11% da população africana está plenamente vacinada

---

- **7 de fevereiro de 2022**

  O Diretor-Geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, durante o African Union Summit, afirma que houve um aumento preocupante do número de mortes por COVID-19 em muitas regiões do planeta desde que a variante ômicron foi identificada. Quase 90 milhões de casos foram notificados à OMS em 10 semanas, mais do que em todo o ano de 2020.

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1731-1743.

A1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813-1826.

A2. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-1578.

A3. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1827-1837.

A3b. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511.

A4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1048-1057.

A4b. Qaseem A, Yost J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Should remdesivir be used for the treatment of patients with COVID-19? Rapid, living practice points from the American College of Physicians (version 2). *Ann Intern Med*. 2021;174:673-679.

A5. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-1799.

A5b. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396:1345-1352.

A6. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395:1695-1704.

A7. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.

A8. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2041-2052.

A8b. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2165-2176.

A8c. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:623-631.

A8d. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2030-2040.

A9. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208857.

A9b. Butler CC, Dorward J, Yu L-M, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;397: 1063-1074.

A10. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341.

A11. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.

A11b. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1307-1316.

A12. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1298-1306.

A13. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1317-1329.

A14. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2333-2344.

A14b. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:24-31.

A14c. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:32-40.

A14d. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384:1503-1516.

A14e. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384:20-30.

A14f. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:1491-1502.

A14g. Horby PW, Campbell M, Staplin N, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-1645.

A14h. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:522-532.

A14i. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021.

A14j. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;384:795-807.

A14k. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7:e001455.

A15. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:905-914.

A15b. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:229-237.

A15c. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:238-251.

A15d. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:632-644.

A15e. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19. Accessed November 23, 2020.

A16. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021;384:610-618.

A16b. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:460-470.

A16c. NIH halts trial of COVID-19 convalescent plasma in emergency department patients with mild symptoms. National Institutes of Health. March 2, 2021. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-trial-covid-19-convalescent-plasma-emergency-department-patients-mild-symptoms. Accessed March 17, 2021.

A16d. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;384:619-629.

A16e. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021;325:1185-1195.

A17. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:254-264.

A17b. Ghandehari S, Matusov Y, Pepkowitz S, et al. Progesterone in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of men hospitalized with moderate to severe COVID-19: a randomized, controlled pilot trial. *Chest*. 2021. [Epub ahead of print.]

A17c. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1620-1630.

A18. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:195-202.

A18b. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:517-525.

A18c. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:417-427.

A18d. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al. Effect of bamlanivimab vs placebo on incidence of COVID-19 among residents and staff of skilled nursing and assisted living facilities: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021. [Epub ahead of print.]

A19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111.

A19b. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-2615.

A19c. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020;396:1979-1993.

A19d. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397:671-681.

A19e. Janssen investigational COVID-19 vaccine: interim analysis of phase 3 clinical data released. National Institutes of Health. January 29, 2021. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released. Accessed March 17, 2021.

A19f. Frenck RW r J, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021. [Epub ahead of print.]

A19g. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021;384:1899-1909.

A19h. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021;384:1885-1898.

A19i. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021. [Epub ahead of print.]

[a]N.R.T.: Ver Boletim epidemiológico atualizado da ONU em <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--15-february-2022>.

[b]N.R.T.: Em fevereiro de 2022, o número de casos de COVID-19 notificados nos EUA era de 78,4 milhões, com 933.000 mortes.

[c]N.R.T.: É interessante ver dados mais recentes em <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>

[d]N.R.T.: Lembrar que taxa de letalidade é o número de mortes em relação às pessoas que apresentam a doença ativa, e não em relação à população toda – ou seja, é a porcentagem de pessoas infectadas que evoluem para óbito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Pekar J, Worobey M, Moshiri N, et al. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei province. *Science*. 2021;372:412-417.

1c. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html. Accessed February 26, 2020.

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26:450-452.

1d. Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature*. 2021;589:82-87.

2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-1567.

3. Li Y-Y, Wang J-X, Chen X. Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Phys Fluids*. 2020;32:065107.

3b. Sehra ST, Salciccioli JD, Wiebe DJ, et al. Maximum daily temperature, precipitation, ultraviolet light, and rates of transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2482-2487.

4. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.

5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-582.

5b. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2035057.

5c. Rasmussen AL, Popescu SV. SARS-CoV-2 transmission without symptoms. *Science*. 2021;371:1206-1207.

6. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672-675.

7. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1156-1163.

7b. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, et al. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation? *Clin Infect Dis*. 2021;72:1467-1474.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. Updated September 10, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html. Accessed October 13, 2020.

8b. Ng OT, Marimuthu K, Koh V, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:333-343.
8c. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, et al. Outdoor transmission of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: a systematic review. *J Infect Dis*. 2021;223:550-561.
8d. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths : a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:362-373.
8e. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al. Transmission of SARS-COV-2 infections in households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1631-1634.
8f. Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. An outbreak of Covid-19 on an aircraft carrier. *N Engl J Med*. 2020;383:2417-2426.
8g. Letizia AG, Ramos I, Obla A, et al. SARS-CoV-2 transmission among marine recruits during quarantine. *N Engl J Med*. 2020;383:2407-2416.
9. Emeruwa UN, Ona S, Shaman JL, et al. Associations between built environment, neighborhood socioeconomic status, and SARS-CoV-2 infection among pregnant women in New York City. *JAMA*. 2020;324:390-392.
9b. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020;11:1-10.
9c. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease [COVID-19] Dashboard. https://covid19.who.int/. Accessed June 8, 2021.
9d. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA*. 2021;325:1786-1789.
9e. Bhambhvani HP, Rodrigues AJ, Yu JS, et al. Hospital volumes of 5 medical emergencies in the COVID-19 pandemic in 2 US medical centers. *JAMA Intern Med*. 2020;181:272-274.
9f. Wainwright JJ, Mikre M, Whitley P, et al. Analysis of drug test results before and after the US declaration of a national emergency concerning the COVID-19 outbreak. *JAMA*. 2020;324:1674-1677.
9g. Ochalek TA, Cumpston KL, Wills BK, et al. Nonfatal opioid overdoses at an urban emergency department during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2020;324:1673-1674.
9h. Rossen LM, Branum AM, Ahmad FB, et al. Excess deaths associated with COVID-19, by age and race and ethnicity - United States, January 26-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1522-1527.
9i. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-July 2020. *JAMA*. 2020;324:1562-1564.
10. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323:2427-2429.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.
11b. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370:422.
11c. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370:423.
11d. Kaiswer J. Found: genes that sway the course of coronavirus. *Science*. 2020;370:275-276.
11e. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1522-1534.

11f. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature*. 2021;591:92-98.
11g. Guthmiller JJ, Wilson PC, Remembering seasonal coronaviruses, *Science*, 370, 2020, 1272-1273
11h. Centers for Disease Control and Prevention. About variants of the virus that causes COVID-19. Updated February 12, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html. Accessed February 26, 2021.
11i. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021;372:n579.
12. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323:2518-2520.
13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-128.
13b. Topol EJ. COVID-19 can affect the heart. *Science*. 2020;370:408-409.
13c. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. 2020;98:1296-1307.
13d. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17:1-25.
13e. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:655-662.
13f. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2451-2460.
14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-1032.
14b. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*. 2021. [Epub ahead of print.]
15. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1254-1273.
15b. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Netw Open*. 2020;3:1-12.
15c. Lersy F, Benotmane I, Helms J, et al. Cerebrospinal fluid features in patients with coronavirus disease 2019 and neurological manifestations: correlation with brain magnetic resonance imaging findings in 58 patients. *J Infect Dis*. 2021;223:600-609.
16. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*. 2020;69:973-974.
16b. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-77.
17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323:2052-2059.
18. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020;369:m1996.
19. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*.

2020;395:1771-1778.
20. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-346.
20b. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, et al. Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3:1-11.
20c. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. Laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019—frequently asked questions. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2996-3001.
21. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782-793.
21b. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173:262-267.
21c. Mustafa Hellou M, Górska A, Mazzaferri F, et al. Nucleic acid amplification tests on respiratory samples for the diagnosis of coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:341-351.
22. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
23. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
24. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145-151.
25. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1757-1766.
25b. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev*. 2020;29:1-15.
26. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1839-1841.
26b. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396:1071-1078.
26c. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379.
26d. White KM, Rosales R, Yildiz S, et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*. 2021;371:926-931.
26e. Kupferschmidt K. Global trial eliminates drugs, pivots to new ones. *Science*. 2020;370:388-389.
26f. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's statement on the emergency use authorization of the bamlanivimab plus etesevimab combination for the treatment of COVID-19. National Institutes of Health. Updated March 2, 2021. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-bamlanivimab-plus-etesevimab-eua/. Accessed March 17, 2021.
26g. Schoof M, Faust B, Saunders RA, et al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike. *Science*. 2020;370:1473-1479.

26h. Linsky TW, Vergara R, Codina N, et al. De novo design of potent and resilient hACE2 decoys to neutralize SARS-CoV-2. *Science*. 2020;370:1208-1214.
27. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-2440.
27b. Chowdhury JF, Moores LK, Connors JM. Anticoagulation in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1675-1678.
27c. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n311.
27d. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA*. 2020;324:2548-2549.
28. Matrajt L, Leung T. Evaluating the effectiveness of social distancing interventions to delay or flatten the epidemic curve of coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1740-1748.
28b. Badr HS, Du H, Marshall M, et al. Association between mobility patterns and COVID-19 transmission in the USA: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1247-1254.
29. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020;368:619.
30. Li Z, Chen Q, Feng L, et al. Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396:63-70.
30b. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1151-1160.
30c. Worobey M, Pekar J, Larsen BB, et al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. *Science*. 2020;370:564-570.
31. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2020;584:262-267.
31b. Chou R, Dana T, Jungbauer R, et al. Masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in health care and community settings: a living rapid review. *Ann Intern Med*. 2020;173:542-555.
31c. Van Dyke ME, Rogers TM, Pevzner E, et al. Trends in county-level COVID-19 incidence in counties with and without a mask mandate—Kansas, June 1–August 23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1777-1781.
32. Chughtai AA, Seale H, Macintyre CR. Effectiveness of cloth masks for protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:e1-e5.
33. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:1973-1987.
34. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. Simulated sunlight rapidly inactivates SARS-CoV-2 on surfaces. *J Infect Dis*. 2020;222:214-222.
35. Liu L, Wang P, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies directed to multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*. 2020;584:450-456.
36. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396:479-488.

37. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383:1920-1931.
38. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467-478.
38b. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines against COVID-19 among hospitalized adults aged ≥ 65 years - United States, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:674-679.
38c. Pilishvili T, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines among health care personnel - 33 U.S. Sites, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:753-758.
38d. Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. *JAMA*. 2021. [Epub ahead of print.]
38e. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA*. 2021;325:1318-1320.
38f. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet.* 2021;397:1057-1058.
38g. Wang P, Liu L, Iketani S, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021;2021.01.25.428137.
38h. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, et al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med*. 2021. [Epub ahead of print.]
38i. Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants. *JAMA*. 2021;325:821-822.
38j. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2124-2130.
38k. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092-2101.
38l. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021. [Epub ahead of print.]
38m. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, et al. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *JAMA*. 2021;325:1562-1565.
39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-1242.
39b. Yang W, Kandula S, Huynh M, et al. Estimating the infection-fatality risk of SARS-CoV-2 in New York City during the spring 2020 pandemic wave: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:203-212.
40. Basu A. Estimating the infection fatality rate among symptomatic COVID-19 cases in the United States. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39:1229-1236.
40b. Asch DA, Sheils NE, Islam MN, et al. Variation in US hospital mortality rates for patients admitted with COVID-19 during the first 6 months of the pandemic. *JAMA Intern Med*. 2021;181:471-478.
40c. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383:1724-1734.

40d. Erikstrup C, Hother CE, Pedersen OBV, et al. Estimation of SARS-CoV-2 infection fatality rate by real-time antibody screening of blood donors. *Clin Infect Dis*. 2021;72:249-253.

40e. Izurieta HS, Graham DJ, Jiao Y, et al. Natural history of coronavirus disease 2019: risk factors for hospitalizations and deaths among >26 million US Medicare beneficiaries. *J Infect Dis*. 2021;223:945-956.

40f. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. 2020;38:661-671.

40g. Mueller AA, Tamura T, Crowley CP, et al. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020;1:1-12.

41. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.

41b. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Characteristics of hospitalized COVID-19 patients discharged and experiencing same-hospital readmission—United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1695-1699.

42. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763-1770.

43. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020;584:430-436.

44. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324:168-177.

45. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2534-2543.

46. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020;370:1227-1230.

46b. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396:1595-1606.

46c. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *bioRxiv*. November 16, 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.15.383323v1. Accessed December 9, 2020.

46d. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med*. 2021;384:533-540.

46e. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397:1204-1212.

46f. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet*. 2021;397:1459-1469.

46g. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 seropositive antibody test with risk of future infection. *JAMA Intern Med*. 2021;181:672-679.

46h. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-232.

46i. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-615.

46j. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:416-427.
46k. Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1525-1534.

# SARAMPO

MARTIN G. OTTOLINI

## DEFINIÇÃO

O termo *sarampo* descreve uma doença viral respiratória e sistêmica prolongada, extremamente contagiosa, que se caracteriza por febre alta, exantema maculopapular eritematoso, tosse, coriza e conjuntivite. O vírus do sarampo, que é um membro da família Paramyxoviridae, do gênero *Morbillivirus,* exibe pelo menos 24 genótipos distintos, porém comporta-se como um único sorotipo, visto que a infecção natural ou a imunização adequada confere ampla proteção contra todos os tipos.

## EPIDEMIOLOGIA

Na década de 1950, e início da década de 1960, o sarampo era onipresente nos EUA, com mais de 500.000 casos notificados anualmente, e quase todas as pessoas eram infectadas ao alcançar a idade adulta. Em 2000, uma vacina viva atenuada em duas doses levou o sarampo endêmico a ser declarado "erradicado" dos EUA.[2] Todavia, entre 2009 e 2014, a incidência anual variou de 55 a 667 casos, com média de 10 surtos anuais. Aumentos recentes podem estar relacionados a um aumento das viagens internacionais para e a partir de países com sarampo endêmico ou com surtos, combinado com uma vulnerabilidade local em consequência das taxas reduzidas de imunização.[2b]

A incidência global do sarampo diminuiu de 29 milhões de casos estimados, em 2000, para cerca de 7 milhões em 2016, com uma redução das mortes anuais por sarampo de cerca de 650.000 em 2000 para 90.000 em 2016.[3] Entretanto, a proteção global com pelo menos uma imunização

estagnou desde 2010, em uma taxa de cerca de 85%, e apenas cerca de 60% dos indivíduos receberam as duas imunizações necessárias.[4] Em 2015, apenas 16% dos países de baixa renda alcançaram a meta de uma cobertura de mais de 90% da primeira dose, objetivo que foi alcançado por 91% dos países de alta renda.[5]

Múltiplos fatores desafiam a meta "teoricamente possível" de eliminação do sarampo: as restrições financeiras do esquema de duas doses, a elevada densidade da população, o aumento da mobilidade, as regiões com infraestrutura de cuidados de saúde fraca, periodicamente agravada por conflitos armados ou desastres naturais, e o surgimento de uma atitude de evitação da vacina eletiva, particularmente nos países desenvolvidos.[6] A dificuldade continua para chegar até as crianças em Índia, Nigéria, Paquistão, Etiópia, Indonésia e República Democrática do Congo. Em 2014, ocorreu um aumento de quase 10 vezes no número de casos de sarampo nas Ilhas Filipinas e no Sudeste Asiático depois que um tufão devastou a infraestrutura de cuidados de saúde no final de 2013. Esse desastre natural convergiu com taxas de imunização regionalmente mais baixas dos EUA, possibilitando a ocorrência do surto de 2014-2015 associado a um parque de diversão no sul da Califórnia, em que a epidemiologia molecular implicou o mesmo genótipo B3 em ambos os surtos.[7]

O sarampo pode ser o patógeno mais contagioso conhecido para os seres humanos, e ele não tem nenhum outro reservatório. Seu número de reprodução básico, o $R_0$, que representa o número de contatos virgens potencialmente infectados pela exposição a um indivíduo contagioso, foi estimado em 12 a 18,[8]um $R_0$ muito mais alto do que o $R_0$ de dois a três para o vírus Ebola (ver Capítulo 357) e a influenza (ver Capítulo 340). O sarampo associado a viagens ocorre com mais frequência em homens adultos jovens que viajam para e a partir da Ásia para turismo, negócios ou visitas sociais. Dos viajantes observados em 24 *sites* na U.S. Global TravEpiNet network, 16% eram elegíveis para uma dose adicional da vacina sarampo-caxumba-rubéola (MMR); contudo, mais da metade não havia recebido a vacina.[9] Infelizmente, mesmo duas doses de vacina não garantem uma proteção contra a infecção se houver exposição a um caso ativo, apesar das evidências de uma boa resposta dos anticorpos.[10]

## BIOPATOLOGIA

O vírus do sarampo propaga-se de maneira muito efetiva pelo contato com grandes gotículas ou inalação de pequenas gotículas aerossolizadas, que podem permanecer suspensas por horas após a saída de um indivíduo infectado.[11] Diferentemente de outros paramixovírus, que infectam e inflamam principalmente o epitélio respiratório, o vírus do sarampo tem como alvo o sistema imune. Inicialmente, o vírus do sarampo infecta as células dendríticas das vias respiratórias ou na conjuntiva, que migram para linfonodos regionais, onde infectam células T que expressam CD150 (SLAM) e células B. Em seguida, os linfócitos infectados seguem seu trajeto para outros tecidos linfoides, incluindo o baço, as tonsilas e outros linfonodos para propagar a infecção. O vírus pode entrar no sistema nervoso central (SNC) por meio de linfócitos infectados. A infecção do sistema digestório, rim, fígado e pele ocorre pela circulação de células imunes infectadas. O vírus do sarampo infecta posteriormente o epitélio respiratório por meio do receptor de Nectina-4, dissemina-se de uma célula para outra, causando dano e descamação e é então expelido como gotículas infecciosas pela tosse, repetindo o ciclo.

O vírus do sarampo escapa do reconhecimento imune ao inibir os interferonas tipo 1, de modo que a replicação extensa do vírus e a disseminação sistêmica precedem a doença clínica. As lesões da mucosa bucal (manchas de Koplik) e o exantema clássico resultam da infecção do epitélio capilar pelo vírus do sarampo, com formação de células sinciciais e produção local de óxido nitroso e fator de necrose tumoral α. As respostas imunes das células T do hospedeiro específicas contra o vírus levam à necrose eventual das células infectadas, com eliminação do vírus. São observadas respostas precárias das células T especificas contra o vírus do sarampo em indivíduos com grave desnutrição e imunocomprometimento, com necrose celular reduzida e eliminação viral retardada, explicando, assim, as alterações cutâneas menos óbvias, porém prolongadas.

O aspecto mais dramático da infecção pelo vírus do sarampo pode ser a supressão transitória, porém profunda, do sistema imune, possivelmente tendo como alvo as células que expressam CD150 (SLAM). Enquanto induz uma resposta das células T citotóxicas que elimina as células infectadas e induz a produção de células B de memória específicas contra o

vírus do sarampo, o vírus provoca depleção concomitante de subgrupos de células T e B tanto regionais quanto circulantes, com perda da memória imunológica. A depleção dos linfócitos no epitélio intestinal e respiratório leva a um aumento da morbidade e da mortalidade por outras infecções e explica o aumento de mortalidade de todas as causas após infecção pelo vírus do sarampo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Deve-se suspeitar de sarampo na presença de febre e de exantema maculopapular (não vesicular). O período de incubação é de 7 a 21 dias, com início de febre e mal-estar (pródromo), bem como uma combinação mais específica de tosse "cruposa (asfixiante) ou estridente", coriza, conjuntivite e fotofobia, que começa depois de cerca de 10 dias após a exposição (Figura 343.1).[12] As manchas de Koplik (Figura 343.2),[13] que consistem em pápulas branco-azuladas elevadas dentro de ambas as bochechas, podem aparecer nessa fase; apesar de serem patognomônicas, elas frequentemente passam despercebidas ou são diagnosticadas incorretamente como candidíase oral e desaparecem quando surge o exantema. O clássico exantema maculopapular eritematoso que esmaece à pressão começa na face, espalha-se pelo corpo e torna-se confluente e mais escuro no decorrer de vários dias (Figura 343.3A). O exantema é mais sutil em pacientes de pele escura (Figura 343.3B), nos quais o diagnóstico pode ser retardado. Nos indivíduos desnutridos e imunossuprimidos, observa-se comumente uma dermatite descamativa prolongada (Figura 343.3C). A temperatura corporal é alta, alcança 39 a 40,5°C, começa com o pródromo e continua durante pelo menos 4 dias durante o exantema. Os pacientes são contagiosos para outros pacientes desde 4 dias antes até 4 dias depois do início do exantema. À medida que o exantema escurece e desaparece, a pele frequentemente descama e se desprende. Nos indivíduos com proteção pós-imunização diminuída ou incompleta,[14] o exantema e os sintomas clínicos podem ser mais leves.

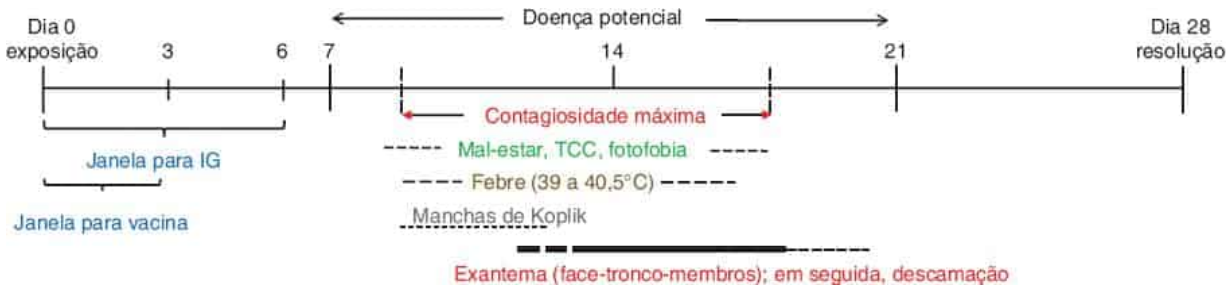


**FIGURA 343.1** **Progressão clínica do sarampo. TCC = tosse, coriza, conjuntivite; IG = imunoglobulina.**

**FIGURA 343.2** **Manchas de Koplik típicas.**

**FIGURA 343.3 O exantema variável do sarampo. A. Exantema eritematoso clássico, conjuntivite e coriza. B. É difícil perceber o exantema na pele escura, porém o paciente apresenta conjuntivite e coriza típicas. C. Dermatite descamativa prolongada em uma criança desnutrida com sarampo.**

### Complicações

Antes de sua eliminação nos EUA, as complicações comuns do sarampo incluíam pneumonia viral primária ou bacteriana secundária (6%), otite média (7%) e diarreia (8%). As complicações graves raras incluem sangramento GI e coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166). Os indivíduos imunossuprimidos podem desenvolver pneumonia viral de células gigantes fatal.

## DIAGNÓSTICO

Muitas doenças em crianças e adultos apresentam exantemas morbiliformes e achados sistêmicos, de modo que os médicos precisam recorrer a sua experiência e julgamento para decidir se há um risco substancial de que a doença de um paciente possa ser sarampo e represente o caso índice de um surto potencial (Tabela 343.1). Os pacientes podem apresentar leucopenia e linfopenia acentuadas, porém a suspeita de infecção pelo vírus do sarampo

precisa ser confirmada por meio de teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) de amostras obtidas de locais de eliminação do vírus, incluindo a nasofaringe, orofaringe, conjuntiva e até mesmo urina, ou por sorologia confirmatória.[15] A recuperação do vírus por PCR ou cultura possibilita a genotipagem do isolado pelo epidemiologista e ajuda a controlar os surtos. Os indivíduos infectados não vacinados podem apresentar níveis elevados do anticorpo imunoglobulina M específico contra o sarampo logo no primeiro dia do exantema, enquanto a sorologia das fases aguda e convalescente pode detectar uma elevação de quatro vezes ou mais nos anticorpos específicos contra o sarampo. Os médicos devem conferir com os especialistas de saúde pública regionais ou nacionais se há um caso de sarampo confirmado.

## TRATAMENTO

O tratamento é de suporte, com controle da febre, hidratação, nutrição e observação à procura de complicações graves de pneumonia e encefalite (ver Prognóstico). Os médicos que raramente se deparam com casos de sarampo podem ficar alarmados com a prolongada febre alta e o mal-estar. A internação hospitalar para hidratação ou outros problemas precisa ser ponderada contra o desafio do controle da infecção.

Recomenda-se a suplementação de vitamina A para reduzir a mortalidade geral; com efeito, a vitamina reduz potencialmente o risco de xeroftalmia, cicatrizes da córnea e cegueira, bem como a diarreia debilitante prolongada do sarampo, particularmente em populações com deficiência de vitamina A ou desnutrição.[A1] A dose é de 50.000 unidades para lactentes com menos de 6 meses, 100.000 unidades para crianças de 6 a 11 meses e 200.000 unidades para pacientes com mais de 12 meses tanto no primeiro quanto no segundo dias de apresentação. Pode-se administrar um segundo ciclo 4 a 6 semanas depois a pacientes com achados oftálmicos de deficiência de vitamina A.

| Tabela 343.1 | Como diagnosticar o sarampo. |
|---|---|
| **PRINCÍPIO GERAL** | **QUESTIONAMENTOS A FAZER** |
| O sarampo é adquirido apenas de uma pessoa com sarampo | Viagem para áreas endêmicas ou regiões com surtos?<br>Avisos do serviço de saúde/CDC sobre a ocorrência de sarampo local?<br>Suspeita de contatos doentes com fatores de risco? |
| O indivíduo precisa ser suscetível | Imunidade natural (nascido antes de 1957, história de infecção)?<br>O paciente está inadequadamente imunizado ou está imunossuprimido? |
| A maioria dos pacientes tem aparência doente | Doente o suficiente para considerar uma “internação” hospitalar (um exantema em um indivíduo saudável nos demais aspectos é raramente sarampo)? |
| Há uma evolução previsível de achados sistêmicos | Tosse cruposa, coriza e conjuntivite?<br>Febre alta contínua por vários dias?<br>As manchas de Koplik precedem o exantema? (frequentemente não reconhecidas) |
| O exantema é impressionante, com poucas exceções | Paciente previamente saudável com cor de pele mais clara – há um exantema distinto (ver Figura 343.3A)?<br>Difícil de distinguir em razão da cor da pele mais escura nesse lactente previamente saudável (ver Figura 343.3B)? |

| | |
|---|---|
| | Progressão “cabeça-tronco-membros”, com confluência crescente?<br>O paciente está desnutrido/imunossuprimido (o exantema pode estar ausente/atípico; ver Figura 343.3C) |
| Outros diagnósticos são muito mais comuns | Enterovírus (ver Capítulo 355), parvovírus (ver Capítulo 347), roséola (ver Capítulo 410), rubéola (ver Capítulo 344), EBV (ver Capítulo 346), toxina estreptocócica/estafilocócica (ver Capítulos 272 e 273); toxina?<br>Risco de riquetsioses (ver Capítulo 311) na região, exposição ao ar livre?<br>Doença de Kawasaki (ver Capítulo 254), outras vasculites ou doença imunológica?<br>Riscos de toxicidade medicamentosa – novos medicamentos (ver Capítulo 239)? |
| A experiência do médico examinador é de importância fundamental | Médicos das décadas de 1960-1980 ou com experiência global?<br>Consenso da equipe? Será uma emergência de saúde pública?<br>Capacidade de rápida confirmação por sorologia IgM aguda ou PCR? |

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; EBV = vírus Epstein-Barr; IgM = imunoglobulina M; PCR = reação em cadeia da polimerase.

## PREVENÇÃO

### Imunização com vacinas de vírus vivos

A imunização com vacina de vírus de sarampo vivo atenuado, frequentemente na forma de MMR e, algumas vezes, com varicela

(MMRV) estimula os anticorpos de ação longa e a imunidade celular. As estratégias de imunização são elaboradas para proteger o indivíduo e para assegurar que pelo menos 89 a 94% da população sejam protegidos, um nível necessário para diminuir a progressão do sarampo na população, denominado *imunidade de rebanho*.

Devem-se administrar duas imunizações, pelo menos com intervalo de 1 mês, quando os efeitos protetores, mas também inibitórios da vacina dos anticorpos maternos de transferência passiva diminuem (ver Capítulo 15).[16] A primeira dose é administrada rotineiramente aos 9 a 12 meses, mas já pode ser administrada com 6 meses, se o lactente tiver nascido durante um surto ou em uma situação do alto risco ou esteja viajando para uma dessas regiões. Se for administrada antes de 9 meses, é necessária uma terceira dose para assegurar que duas doses sejam administradas após a perda dos anticorpos maternos. Entretanto, uma dose precoce adicional, administrada aos 5 a 6 meses, não proporciona nenhum benefício adicional na redução de hospitalizações subsequentes ou na mortalidade.[A2] A segunda dose pode ser administrada 1 mês a vários anos depois, frequentemente por ocasião do ingresso da criança na escola formal. À medida que a população mundial passar a confiar na imunidade proporcionada pelas vacinas, poderão ser necessárias doses adicionais na idade adulta. Por exemplo, apenas 82% dos recrutas militares recentes dos EUA tinham títulos detectáveis de anticorpos contra o sarampo, ou seja, abaixo do nível desejado para a imunidade do rebanho, e os recrutas com mais de 30 anos tinham taxas ainda mais baixas, sugerindo, possivelmente, títulos decrescentes.

Uma vacina em aerossol experimental poderia se tornar uma opção atrativa, particularmente nos países em desenvolvimento. Embora a vacina em aerossol seja imunogênica, ela não é tão boa quanto a vacinação subcutânea regular (soropositividade subsequente de 85 *versus* 95%).[A3]

## Segurança das vacinas

A vacina sarampo é altamente segura, com efeitos colaterais mínimos. As reações comuns consistem em febre, 7 a 12 dias após a imunização em menos de 15% dos casos, e exantemas transitórios ou linfadenopatia em menos de 5% das crianças e 20% dos adultos. Até 25% das mulheres pós-puberais virgens apresentam artralgia, que raramente persiste ou sofre

recorrência, 1 a 3 semanas após a imunização. Ocorrem convulsões febris em 1 em cada 3.000 a 4.000 lactentes, 6 a 14 dias após a imunização, e foram registradas ocorrências muito raras de anafilaxia ou trombocitopenia. Nenhuma evidência sustenta qualquer relação causal entre a administração da vacina sarampo e os transtornos do espectro autista ou distúrbios autoimunes, incluindo síndrome de Guillain-Barré, doença inflamatória intestinal ou diabetes melito tipo 1.

A imunização é incentivada para indivíduos com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em estágio inicial, que recebem tratamento bem-sucedido com agentes antivirais, e deve-se considerar a reimunização para crianças que apresentam reconstituição imune mais tarde durante a vida. As vacinas MMR são evitadas em mulheres grávidas ou naquelas que podem engravidar no decorrer dos 28 dias subsequentes, em grande parte para evitar a exposição ao componente da rubéola, embora os problemas associados a vacinas em relação a qualquer componente sejam extraordinariamente raros. As vacinas MMR ou MMRV devem ser evitadas em pacientes com imunodeficiência primária ou adquirida (ver Capítulos 236 e 360), incluindo HIV em estágio avançado ou terapia imunossupressora sistêmica atual, bem como em pacientes que recentemente receberam hemocomponentes contendo anticorpos (imunoglobulina ou sangue total), que podem inibir as vacinas. A vacina sarampo e outras imunizações devem ser planejadas aproximadamente no momento de indução e recuperação da imunossupressão para o grupo crescente de pacientes submetidos a imunoterapias direcionadas para alvos.

## Isolamento de indivíduos infectados suspeitos e profilaxia pós-exposição

O isolamento imediato de casos suspeitos e a quarentena de quaisquer contatos sem imunidade presuntiva constituem práticas padrão. Os pacientes hospitalizados são mantidos idealmente em quartos de isolamento com pressão de ar negativa, utilizando precauções contra a transmissão pelo ar.

Se for identificado um risco de exposição precocemente, pode-se efetuar o rastreamento dos contatos para imunidade natural ou imunização

adequada; quando indicado, pode-se administrar uma dose de vacina sarampo nas primeiras 72 horas após a exposição.[17] A imunoprofilaxia passiva com preparações de imunoglobulina humana pode proporcionar níveis protetores de anticorpos antissarampo em pacientes que foram expostos 3 a 6 dias antes, em mulheres grávidas, em pacientes que apresentam infecção pelo HIV em estágio avançado ou naqueles que têm outras contraindicações para a vacina.[A4]

## Evitação de vacinas

A evitação voluntária ou o adiamento da imunização contra o sarampo constituem um problema crescente, e 3% dos pais pesquisados nos EUA recusam a administração de MMR a seus filhos, enquanto outros 25% relatam um atraso da imunização, frequentemente por oportunidades perdidas ou por recursos limitados de cuidados de saúde, porém algumas vezes por uma preocupação sobre um número excessivo de vacinas ou efeitos colaterais potenciais. O desafio global continua sendo eliminar as barreiras à imunização de todas as populações contra o sarampo no momento adequado.

# PROGNÓSTICO

As taxas de mortalidade são de 2 a 3 por 1.000, em sua maior parte em lactentes ou adultos com mais de 30 anos, porém as taxas de mortalidade aumentam para 6 a 30% em populações com desnutrição e deficiência de vitamina A. As complicações do SNC assumem várias formas e consistem mais comumente em encefalite aguda com infecção dos tecidos neuronais em 1 a 3 casos por 1.000, com taxa de mortalidade de 10% e sequelas permanentes em 25% dos sobreviventes. Pode ocorrer encefalite pós-infecciosa precoce, talvez relacionada com uma resposta imune do hospedeiro ao mimetismo molecular pelo vírus, mesmo na ausência de exantema, podendo levar a sintomas recidivantes e desfechos fatais em cerca de uma em cada 1.000 crianças infectadas e 1 a 2 por 1.000.000 de crianças imunizadas. Uma infecção persistente dos neurônios, denominada *encefalite de corpos de inclusão por sarampo*, é uma doença progressivamente fatal, que pode ocorrer em crianças muito pequenas ou

em indivíduos imunossuprimidos.[18] A complicação mais dramática a longo prazo do sarampo é a pan-encefalite esclerosante subaguda (PEES; ver Capítulo 346), que ocorre em 1 em cada 25.000 indivíduos vários anos após a infecção pelo vírus do sarampo (não imunização), mais frequentemente em crianças infectadas em tenra idade. A PEES reflete a disseminação lenta de um vírus possivelmente mutado de um neurônio para outro, com perda neuronal progressiva e morte em 1 a 3 anos.[19]

## Grau A Recomendações de grau A

A1. Bello S, Meremikwu MM, Ejemot-Nwadiaro RI, et al. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD007719.

A2. Schoeps A, Nebié E, Fisker AB, et al. No effect of an additional early dose of measles vaccine on hospitalization or mortality in children: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018;36:1965-1971.

A3. Low N, Bavdekar A, Jeyaseelan L, et al. A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles. *N Engl J Med*. 2015;372:1519-1529.

A4. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, et al. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD010056.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Jiang Y, Qin Y, Chen M. Host-pathogen interactions in measles virus replication and anti-viral immunity. *Viruses*. 2016;8:1-16.
2. Fiebelkorn AP, Redd SB, Gastañaduy PA, et al. A comparison of postelimination measles epidemiology in the United States,

2009-2014 versus 2001-2008. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:40-48.

2b. Strebel PM, Orenstein WA. Measles. *N Engl J Med*. 2019;381:349-357.

3. Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, et al. Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:1148-1153.

4. Measles vaccines: WHO position paper—April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92: 205-227.

5. Global routine vaccination coverage, 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91:537-543.

6. Orenstein WA, Hinman A, Nkowane B, et al. Measles and rubella global strategic plan 2012-2020 midterm review. *Vaccine*. 2018;36:A1-A34.

7. Furuse Y, Oshitani H. Global transmission dynamics of measles in the measles elimination era. *Viruses*. 2017;9:1-10.

8. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e420-e428.

9. Hyle EP, Rao SR, Jentes ES, et al. Missed opportunities for measles, mumps, rubella vaccination among departing U.S. adult travelers receiving pretravel health consultations. *Ann Intern Med*. 2017;167:77-84.

10. Hahne SJ, Nic Lochlainn LM, van Burgel ND, et al. Measles outbreak among previously immunized healthcare workers, the Netherlands, 2014. *J Infect Dis*. 2016;214:1980-1986.

11. Bhattacharjee S, Yadava PK. Measles virus: background and oncolytic virotherapy. *Biochem Biophys Rep*. 2018;13:58-62.

12. Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017;390:2490-2502.

13. Famularo G. Koplik's spots and measles. *Am J Med*. 2018;131:e249-e250.

14. Oya M, Hakozaki Y, Kubota T. Modified measles. *Intern Med*. 2017;56:885.
15. Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH. Viral exanthems: an update on laboratory testing of the adult patient. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:538-550.
16. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017—recommendations. *Vaccine*. 2019;37:219-222.
17. Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, et al. Effectiveness of measles vaccination and immune globulin post-exposure prophylaxis in an outbreak setting—New York City, 2013. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1843-1847.
18. Watanabe S, Shirogane Y, Sato Y, et al. New insights into measles virus brain infections. *Trends Microbiol*. 2019;27:164-175.
19. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*. 2017;65:226-232.

**Qual das seguintes afirmativas relata de maneira mais acurada o progresso realizado na erradicação do sarampo?**

A. Apenas 60% da população mundial recebeu pelo menos uma imunização contra o sarampo.

B. Do ano de 2000 a 2015, as mortes por sarampo foram reduzidas de mais de 650.000 para cerca de 134.000 anualmente.

C. A redução do sarampo continua sendo uma prioridade relativamente baixa para as organizações que promovem a prevenção de doenças.

D. Os EUA ainda apresentam propagação endêmica do sarampo, resultando em 1 a 2.000 casos por ano.

E. Todas as afirmativas anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas sobre a transmissibilidade do sarampo é verdadeira?**

A. Após o início da infância, a suscetibilidade ao sarampo diminui naturalmente.

B. A transmissão do sarampo exige a exposição direta, face a face, com uma pessoa infectada pelo vírus do sarampo.

C. O sarampo pode ser o patógeno mais contagioso conhecido entre as doenças infecciosas humanas.

D. A infecção natural com sarampo confere proteção contra a infecção, que é perdida depois de 5 a 10 anos.

E. Mesmo o recém-nascido de mãe imunizada pode ser infectado.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas resume com mais precisão a progressão do sarampo?**

A. A presença de lesões da mucosa oral branco-azuladas, conhecidas como manchas de Koplik, é observada paralelamente ao aparecimento e regressão do exantema cutâneo.

B. A contagiosidade máxima pode preceder o surgimento de um exantema visível.

C. A administração da vacina durante os primeiros 6 dias após exposição de um indivíduo virgem de tratamento reduzirá acentuadamente o risco de desenvolver sarampo.

D. O exantema aparece inicialmente nas mãos e nos pés e, em seguida, dissemina-se centralmente para o tronco de um indivíduo infectado.

E. Todas as afirmativas anteriores.

Concluir questão

**As terapias que provaram reduzir a gravidade do sarampo em indivíduos infectados incluem qual das seguintes opções?**

A. Administração da vacina MMR quando surge o exantema para reforçar a imunidade ativa.

B. Administração oral de um inibidor da neuraminidase, 2 vezes/dia, durante 5 dias, nas primeiras 48 horas da infecção.

C. Administração intravenosa de um inibidor da timidinoquinase até a resolução da febre.

D. Suplementação oral com vitamina A, particularmente se o indivíduo estiver desnutrido.

E. Antibióticos profiláticos para reduzir o risco de infecção bacteriana secundária.

**Concluir questão**

# RUBÉOLA

SUSAN E. REEF

## DEFINIÇÃO

A rubéola, também conhecida como sarampo alemão,[a] é uma doença viral aguda, que habitualmente se manifesta na forma de exantema maculopapular generalizado de 1 a 3 dias de duração, febre baixa ou ausente e sintomas clínicos associados, como linfadenopatia, artropatia e conjuntivite. Entretanto, cerca de 20 a 50% dos indivíduos infectados com rubéola podem não apresentar exantema nem outros sintomas.

### O patógeno

O vírus da rubéola é um membro da família Togaviridae e do gênero *Rubivirus*. Esse vírus é constituído de RNA de fita simples envelopado, com um único tipo antigênico. Mede de 50 a 70 nm de diâmetro e apresenta duas proteínas do envelope (E1, E2) e uma proteína do cerne (c). A proteína de cerne é circundada por um envelope de lipoproteínas de uma única camada com projeções semelhantes a espículas, que contêm duas glicoproteínas, E1 e E2. Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos.

## EPIDEMIOLOGIA

Na era anterior à vacina, ocorriam epidemias de rubéola aproximadamente a cada 6 a 9 anos nos EUA. A última grande epidemia norte-americana, que ocorreu no período de 1964 a 1965, resultou em 12,5 milhões de casos, segundo estimativas, e em aproximadamente 20 mil casos de síndrome da rubéola congênita. Em 1969, vacinas vivas atenuadas de rubéola foram

licenciadas nos EUA e introduzidas no programa de imunização infantil de rotina. Em 1979, a vacina do vírus da rubéola RA 27/3 substituiu as vacinas do vírus da rubéola anteriores. Desde 2003, 18 casos ou menos têm sido notificados anualmente nos EUA, e a rubéola não é mais endêmica nesse país.[1]

Em 2015, a rubéola endêmica e a síndrome da rubéola congênita foram consideradas eliminadas nas Américas, e o número de casos de rubéola notificados globalmente diminuiu para cerca de 22 mil em 2016. Entretanto, a rubéola e a síndrome da rubéola congênita continuam sendo importantes para a saúde pública global, e é provável que a incidência global seja substancialmente subestimada, visto que os casos de rubéola em muitos países podem ser identificados erroneamente como casos de sarampo. A verdadeira incidência anual da síndrome da rubéola congênita no momento atual não é conhecida, porém se estima que, agora, apenas 9% das gestantes em todo o mundo sejam soronegativas para rubéola.[2] Todavia, a entrada de pessoas da África e da Ásia buscando asilo na Europa e nos EUA representa um desafio contínuo.[3]

Em 2016, 78% dos países membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) incluíram a rubéola no esquema de imunização infantil nacional. No final de 2017, quatro de seis regiões da OMS (Américas, Europa, Pacífico Ocidental, Sudeste Asiático)[4] estabeleceram o controle da rubéola e as metas de prevenção e eliminação da síndrome da rubéola congênita.

## BIOPATOLOGIA

### Rubéola

O vírus da rubéola é transmitido de pessoa para pessoa por meio de gotículas eliminadas das secreções respiratórias de indivíduos infectados. O primeiro ponto de entrada é a nasofaringe, onde ocorre replicação do vírus que, em seguida, propaga-se para os linfonodos. A viremia subsequente pode estabelecer o vírus em múltiplos órgãos, incluindo a placenta. A viremia ocorre entre 8 e 9 dias após a exposição e alcança seu pico em 10 a 17 dias, imediatamente antes do aparecimento do exantema, que habitualmente ocorre 16 a 18 dias após a exposição. Embora os indivíduos com rubéola sejam considerados apenas moderadamente contagiosos, eles

podem eliminar o vírus 7 dias antes do início do exantema até aproximadamente 5 a 7 dias ou mais depois de seu desaparecimento. Os indivíduos com infecções clínicas e subclínicas são considerados contagiosos.

### Rubéola congênita

A viremia pelo vírus da rubéola pode infectar a placenta de gestantes, e a replicação viral pode infectar todos os órgãos do feto. Em amostras de tecido, as infecções pelo vírus da rubéola exercem diversos efeitos, que variam desde pequenos focos de células infectadas em tecido aparentemente normal até hipoplasia, vasculite generalizada e destruição celular. A característica essencial da infecção fetal é a infecção crônica, que persiste durante toda a vida fetal, com eliminação do vírus até 1 ano.

Os lactentes com síndrome da rubéola congênita podem eliminar grandes quantidades de vírus das secreções corporais, particularmente da garganta. O vírus da rubéola pode ser encontrado nas secreções nasofaríngeas de mais de 80% dos lactentes infectados durante o primeiro mês de vida. Esse vírus é encontrado em 11% dos lactentes infectados entre 9 e 12 meses e em apenas 3% no segundo ano de vida. A eliminação do vírus por lactentes com síndrome da rubéola congênita pode resultar em surtos nosocomiais, de modo que apenas os indivíduos imunes ao vírus da rubéola devem ter contato com lactentes que apresentam síndrome da rubéola congênita ou infecção congênita, mesmo na ausência de sinais clínicos de síndrome da rubéola congênita.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Rubéola adquirida no período pós-natal

A rubéola adquirida, que ocorre em 50 a 80% dos indivíduos infectados pelo vírus da rubéola, caracteriza-se por exantema maculopapular generalizado, que habitualmente persiste por 1 a 3 dias (Figura 344.1). Em geral, o exantema começa na face e no pescoço e progride em direção descendente. O exantema é mais tênue do que o do sarampo (ver Capítulo 343) e não coalesce. Em virtude da natureza leve do exantema, pode ser

difícil detectá-lo em indivíduos de pele mais escura. Em geral, as crianças apresentam poucos sintomas prodrômicos ou nenhum, de modo que, em geral, o exantema constitui o primeiro sinal da doença. Todavia, em crianças de mais idade e em adultos, o exantema é frequentemente precedido de um pródromo de 1 a 5 dias de febre baixa, mal-estar e sintomas das vias respiratórias superiores. O período de incubação é de 14 dias, com variação de 12 a 23 dias. Durante a segunda semana após a exposição, pode-se observar a ocorrência de linfadenopatia, particularmente occipital e pós-auricular.

A doença por rubéola é habitualmente leve e resulta em poucas complicações. É comum observar a presença de artralgia e artrite em adultos infectados, particularmente em mulheres na pós-puberdade. Outras complicações menos comuns incluem trombocitopenia (1 em 3 mil casos de rubéola) e encefalite (1 em 6 mil casos de rubéola).

## Síndrome da rubéola congênita

As consequências mais graves da infecção pelo vírus da rubéola surgem quando uma mulher se torna infectada durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre.[5] As complicações podem incluir aborto, morte fetal ou nascido vivo com uma constelação de defeitos congênitos, conhecida como síndrome da rubéola congênita. Os defeitos mais comuns da síndrome da rubéola congênita afetam os olhos (p. ex., cataratas, retinopatia pigmentar, microftalmia, glaucoma congênito), as orelhas (p. ex., comprometimento da audição neurossensorial) e o coração (p. ex., persistência do canal arterial, estenose arterial pulmonar). Outras manifestações clínicas da síndrome da rubéola congênita podem consistir em microcefalia, atraso do desenvolvimento e púrpura, incluindo eritropoese dérmica (síndrome de *blueberry muffin*).

**FIGURA 344.1 Exantema da rubéola na pele do dorso de uma criança.** A distribuição assemelha-se àquela do sarampo, porém as lesões são menos intensamente vermelhas. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 712.)

Entre as mulheres grávidas infectadas pelo vírus da rubéola durante as primeiras 10 semanas de gestação, até 90% dos nascidos vivos podem apresentar síndrome da rubéola congênita. Entre mulheres infectadas durante as primeiras 20 semanas de gravidez, a taxa de síndrome da rubéola congênita em nascidos vivos é de 20%. Os lactentes que nascem com infecção pelo vírus da rubéola, mas que não apresentam quaisquer sinais ou sintomas aparentes de síndrome da rubéola congênita, são considerados como lactentes que só apresentam infecção por rubéola congênita.

## DIAGNÓSTICO

### Rubéola adquirida no período pós-natal

Tendo em vista que muitas doenças que apresentam exantema podem simular a infecção pelo vírus da rubéola, e como 20 a 50% das infecções pelo vírus da rubéola podem ser subclínicas, os exames laboratoriais constituem a única maneira de confirmar o diagnóstico. Algumas doenças com apresentação clínica semelhante à da rubéola incluem escarlatina (ver Capítulo 410), roséola (ver Capítulo 410), quinta doença (ver Capítulo 347) e sarampo (ver Capítulo 343).

Durante os primeiros 4 dias após o aparecimento do exantema, a detecção do RNA do vírus da rubéola por meio da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) constitui o método mais sensível para estabelecer o diagnóstico.[6] Para um diagnóstico posterior, o anticorpo imunoglobulina M (IgM) é geralmente detectável por até 6 semanas após o início do exantema. O diagnóstico tardio também pode ser estabelecido com base em uma elevação significativa do título de anticorpos IgG em amostras pareadas das fases aguda e convalescente. A amostra de soro da fase aguda deve ser coletada nos primeiros 7 a 10 dias após o aparecimento do exantema, enquanto a amostra de soro da fase convalescente deve ser coletada 14 a 21 dias após a primeira amostra.

O vírus da rubéola pode ser isolado da nasofaringe (*i. e.*, nariz, garganta) e de amostras sangue, urina e líquido cerebrospinal (LCS) de indivíduos com rubéola e com a síndrome da rubéola congênita. Os resultados mais frequentemente positivos são obtidos de *swabs* da garganta. O vírus da rubéola pode ser isolado durante o período prodrômico e por até 2 semanas após o aparecimento do exantema. Para culturas virais, as amostras devem ser obtidas durante o momento de secreção máxima do vírus – até 4 dias após o início do exantema.

### Diagnóstico em gestantes

Nos EUA, todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a rastreamento para anticorpos IgG antirrubéola como parte do pré-natal de rotina. As gestantes com resultado positivo do teste sorológico para anticorpos IgG contra o vírus da rubéola são consideradas imunes se não tiverem um

histórico de exposição recente ao vírus da rubéola. As mulheres grávidas suscetíveis devem ser vacinadas após o parto. As gestantes expostas ao vírus da rubéola devem ser avaliadas quanto a evidências de infecção aguda pelo teste de anticorpos IgM no soro ou elevação significativa dos anticorpos IgG em amostras de soro das fases aguda e convalescente. As gestantes com evidências de infecção aguda devem ser monitoradas clinicamente e avaliadas quanto à idade gestacional por ocasião da infecção, de modo a determinar o risco de infecção fetal.

## Rubéola congênita

O diagnóstico da síndrome da rubéola congênita em lactentes pode ser confirmado por métodos sorológicos ou virológicos. Os anticorpos IgM séricos podem estar presentes em um lactente com síndrome da rubéola congênita por um período de até 1 ano após o nascimento. Entretanto, o anticorpo IgM pode não ser detectável durante o primeiro mês de vida. Por conseguinte, os lactentes com menos de 1 mês e que apresentam sintomas compatíveis com a síndrome da rubéola congênita devem ser submetidos a um novo teste com 1 mês. A síndrome da rubéola congênita também pode ser confirmada pela documentação de um título persistente de IgG sérica contra rubéola além do tempo esperado de transferência passiva de anticorpos IgG materno (*i. e.,* um título de anticorpo antirrubéola que não declina na taxa esperada de uma dupla diluição por mês).

O vírus da rubéola de lactentes com infecção congênita pode ser isolado mais comumente de *swabs* da garganta e, com menos frequência, de amostras de urina e do LCS. Os lactentes com rubéola congênita podem excretar o vírus por até 1 ano; entretanto, as amostras para isolamento do vírus têm mais tendência a serem positivas se forem obtidas nos primeiros 6 meses após o nascimento. O vírus da rubéola em lactentes com síndrome da rubéola congênita também pode ser detectado pela RT-PCR com o uso das mesmas amostras para isolamento viral.

## TRATAMENTO

Não existe nenhum tratamento específico para a rubéola ou para a síndrome da rubéola congênita. Em indivíduos com rubéola, o

tratamento sintomático pode ser justificado para as manifestações clínicas, como artralgias, mialgias e febre. Os lactentes com síndrome da rubéola congênita devem ser avaliados e tratados por especialistas de suas manifestações clínicas específicas.

## PREVENÇÃO

### Imunização passiva

A administração de imunoglobulina após exposição ao vírus da rubéola não previne a infecção nem a viremia, mas pode modificar ou suprimir os sintomas. Por conseguinte, não se recomenda a imunoglobulina para profilaxia pós-exposição de rotina da rubéola em qualquer circunstância.

### Imunização ativa

A administração de uma dose de vacina rubéola atenuada viva (RA 27/3, RCV) induz soroconversão do anticorpo IgG antirrubéola em 95% ou mais dos indivíduos. A imunidade é considerada a longo prazo, provavelmente durante toda a vida da pessoa. A RCV está disponível como formulação monovalente ou em combinação com vacinas sarampo-caxumba (MMR) e sarampo-caxumba-varicela (MMRV) (ver Capítulo 15).

Nos EUA, a política de vacinação de rotina contra a rubéola consiste em imunizar as crianças com a primeira dose de MMR com 12 a 15 meses e administrar uma segunda dose com 4 a 6 anos. A vacina MMRV também pode ser administrada a crianças de até 12 anos. Os indivíduos nascidos a partir de 1957 e que não apresentam contraindicações médicas (p. ex., gravidez) devem receber pelo menos uma dose de MMR, a não ser que tenham documentação de uma dose de vacina de vírus da rubéola vivo ou evidências laboratoriais de imunidade ou confirmação laboratorial da doença. Uma terceira vacinação no início da vida adulta pode soroconverter a maioria dos indivíduos soronegativos, apesar de uma vacinação anterior.[7] Os grupos de alto risco que devem ser vacinados incluem profissionais da área da saúde, indivíduos que frequentam estabelecimentos de ensino superior, militares, viajantes internacionais e mulheres não grávidas reprodutivas.

Em estudos de acompanhamento de mais de 2.700 mulheres suscetíveis que estavam inadvertidamente grávidas e que receberam uma vacina antirrubéola atenuada viva, nenhum lactente nasceu com síndrome da rubéola congênita. Entretanto, em virtude do risco teórico de síndrome da rubéola congênita em lactentes nascidos de mulheres grávidas vacinadas com RCV, a vacina não deve ser administrada a gestantes, e a gravidez deve ser evitada durante pelo menos 28 dias após tomar a vacina. A administração da RCV durante a gravidez geralmente não é considerada como indicação para a interrupção da gravidez.

## PROGNÓSTICO

Como a rubéola é habitualmente uma doença leve, o prognóstico é excelente, com recuperação completa em quase todas as pessoas. São observadas mortes em 0 a 50% dos pacientes que desenvolvem encefalite por rubéola. O prognóstico em lactentes com síndrome da rubéola congênita depende das manifestações clínicas e do acesso a cuidados médicos de qualidade.

[a]N.R.T.: Este nome se deve ao fato de a doença ter sido descrita pela primeira vez na Alemanha, no século XVIII.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Grant GB, Reef SE, Patel M, et al. Progress in rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:1256-1260.
2. Pandolfi E, Gesualdo F, Rizzo C, et al. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2017;27:530-537.
3. Hagstam P, Böttiger B, Winqvist N. Measles and rubella seroimmunity in newly arrived adult immigrants in Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51:122-130.
4. Orenstein WA, Cairns L, Hinman A, et al. Measles and rubella global strategic plan 2012-2020 midterm review report: background and summary. *Vaccine*. 2018;36(suppl 1):A35-A42.
5. Schwarz ER. Consequences of perinatal infections with rubella, measles, and mumps. *Curr Opin Virol*. 2017;27:71-77.
6. Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH. Viral exanthems: an update on laboratory testing of the adult patient. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:538-550.
7. Siira L, Nokleby H, Barlinn R, et al. Response to third rubella vaccine dose. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;1-6.

# CAXUMBA

MANISHA PATEL E JOHN W. GNANN, JR.

## DEFINIÇÃO

A caxumba é uma infecção viral sistêmica aguda, que ocorre mais comumente em crianças, é, em geral, autolimitada e caracteriza-se, clinicamente, por parotidite não supurativa.

### O patógeno

O vírus da caxumba é um membro da família Paramyxoviridae. Os vírions da caxumba são partículas envelopadas, aproximadamente esféricas e pleomórficas, com diâmetro médio de 200 nm. Espículas de glicoproteína projetam-se a partir da superfície do envelope. Um nucleocapsídio helicoidal, composto de nucleoproteínas e de RNA de fita simples, de sentido negativo, linear e não segmentado, de aproximadamente 15,3 quilobases de tamanho, codifica sete proteínas principais, bem como várias proteínas menores. Os seres humanos são os únicos hospedeiros naturais do vírus da caxumba, embora a infecção possa ser induzida experimentalmente em uma variedade de espécies de mamíferos. *In vitro*, o vírus da caxumba pode ser cultivado em muitas linhagens celulares de mamíferos e em ovos de galinha embrionados. Embora o vírus da caxumba seja considerado um vírus monotípico, 12 genótipos foram designados com base na heterogeneidade da sequência dentro do genoma viral.

## EPIDEMIOLOGIA

Antes do surgimento das vacinas, a caxumba era principalmente uma doença que acometia crianças em idade escolar (5 a 9 anos), com 90% das

crianças em áreas urbanas já infectadas em torno dos 14 anos. Embora a incidência relatada nos EUA tenha alcançado um pico em 1942, com 251 casos por 100.000 habitantes, a caxumba era uma doença endêmica com maior atividade sazonal entre janeiro e maio, resultando em milhões de casos anualmente. Após o licenciamento da vacina caxumba viva, em 1967, a incidência da caxumba diminuiu para 88 casos por 100.000 habitantes em 1968. Em 1985, foram notificados apenas 2.982 casos de caxumba, uma incidência de 1,3 por 100.000 habitantes, o que representou um declínio de 98% em relação ao número de casos notificados em 1968. Ocorreu um ressurgimento de 1986 a 1987, quando foram notificados 20.621 casos, sendo mais da metade observada em crianças de mais idade e adolescentes de 10 a 19 anos, sugerindo, portanto, uma lacuna de imunidade em decorrência da falta de vacinação ou exposição à doença. Após o ressurgimento, surtos esporádicos de caxumba em escolas de ensino fundamental foram atribuídos à falha da vacina entre receptores de uma dose. Depois de 1989, quando o Advisory Committe on Immunization Practices (ACIP) dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicou uma recomendação de que todas as crianças devessem receber uma segunda dose da vacina sarampo-caxumba-rubéola (MMR) por ocasião de seu ingresso na escola para melhorar o controle do sarampo, a incidência da caxumba mais uma vez diminuiu para 1,0 por 100.000 habitantes em 1992. As taxas continuaram caindo até 2006, quando um segundo ressurgimento na região central dos EUA aumentou a incidência para 2,2 casos por 100.000 habitantes, principalmente em estudantes universitários vacinados com duas doses. Em resposta a esse ressurgimento, o ACIP recomendou duas doses de MMR para adultos de alto risco, incluindo profissionais de saúde, viajantes internacionais e estudantes que concluíram o ensino médio. Em 2010, outro surto de caxumba resultou em 3.500 casos em Nova Iorque e Nova Jersey, com maior taxa observada entre meninos de 13 a 17 anos, que frequentavam escolas judaicas que seguiam a sua tradição; cerca de 90% dos casos haviam recebido pelo menos duas doses de uma vacina contendo caxumba, sugerindo, assim, que a sua doença resultara de exposição intensa, particularmente entre meninos na escola.[1b] Em outro surto na cidade de Nova Iorque, 90% dos casos haviam recebido pelo menos uma dose da vacina, enquanto 77% receberam duas doses. A eficácia do esquema de duas doses para a prevenção da caxumba foi de

86%. No surto que ocorreu em Guam, no período de 2009 e 2010, 287 dos 505 casos de caxumba ocorreram entre crianças em idade escolar, embora 93% tivessem recebido duas doses da vacina; a aglomeração em casa e as altas taxas de contato com os alunos foram identificadas como fatores de risco para a transmissão. Um terceiro ressurgimento ocorreu no período de 2016 e 2017, decorrente de surtos em ambientes onde o contato pessoal próximo e prolongado era comum, como campus universitários.[1] A maior incidência foi observada entre adultos jovens de 18 a 24 anos; mais de 80% dos casos com estado de vacinação conhecido haviam recebido pelo menos duas doses.[2] Embora ocorra falha primária da vacina (resposta imune protetora inicial insuficiente), o insucesso secundário da vacina (diminuição da imunidade) constitui um fator de risco quando a exposição à infecção é alta, como em surtos que ocorrem em ambientes de contatos próximos.[3] Esses achados sugerem a necessidade de uma nova vacina caxumba com maior duração de proteção.

## BIOPATOLOGIA

A caxumba é altamente contagiosa e pode ser transmitida em condições experimentais por meio de inoculação do vírus na mucosa nasal ou bucal, sugerindo que a maioria das infecções naturais resulta da propagação de secreções das vias respiratórias superiores por gotículas. O período de incubação médio da caxumba é de 18 dias. A replicação viral primária ocorre nas células epiteliais das vias respiratórias superiores, seguida de disseminação do vírus para os linfonodos regionais e viremia subsequente. Como o vírus pode ser isolado da saliva durante 5 a 7 dias antes e até 9 dias depois do aparecimento dos sintomas clínicos, um indivíduo infectado é potencialmente capaz de transmitir a caxumba por um período de até 2 semanas.

No início do curso da infecção pelo vírus da caxumba, são detectadas respostas transitórias dos anticorpos IgM, seguidas pelo aparecimento de anticorpos IgG e linfócitos T citotóxicos. A IgG específica para caxumba pode ser detectada durante a primeira semana de infecção aguda, alcança um pico em 3 a 4 semanas e, então, persiste por décadas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Antes do surgimento das vacinas, estima-se que 30% das infecções pelo vírus da caxumba em crianças fossem subclínicas ou associadas apenas a sintomas inespecíficos de infecção respiratória superior; as taxas de infecção subclínica entre populações altamente vacinadas são desconhecidas, porém provavelmente são mais altas.

### Parotidite

Em geral, a caxumba começa com uma fase prodrômica curta de febre baixa, mal-estar, cefaleia e anorexia.[4] As crianças pequenas podem se queixar inicialmente de dor de ouvido. Em seguida, observa-se o desenvolvimento característico de hipersensibilidade e aumento da glândula parótida, em que o lóbulo da orelha é deslocado para a frente e obscurece o ângulo da mandíbula (Figura 345.1). As glândulas parótidas são mais comumente acometidas, embora outras glândulas salivares possam, em certas ocasiões, aumentar de tamanho. Inicialmente, a parotidite pode ser unilateral; entretanto, em 90% dos casos, ocorre edema da glândula parótida contralateral dentro de 2 a 3 dias. O aumento doloroso da glândula parótida progride por um período de cerca de 3 dias, seguido de defervescência e resolução da dor e do edema da glândula em cerca de 7 dias.

**FIGURA 345.1** **Caxumba.** Criança com edema submandibular decorrente de parotidite da caxumba. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #:4491.)

## Meningite asséptica

Ocorre meningite sintomática em até 10% dos casos; cerca de 50% dos pacientes com parotidite da caxumba apresentam pleocitose do líquido cerebrospinal (LCS), sem qualquer evidência clínica de meningite. Quatro a 5 dias após o início da parotidite, observa-se habitualmente o desenvolvimento de sinais e sintomas de inflamação meníngea (cefaleia, rigidez de nuca, vômitos e letargia), juntamente com febre alta, embora a meningite, em certas ocasiões, possa preceder a parotidite. Com efeito, 40 a 50% de todos os casos documentados de meningite por caxumba ocorrem em pacientes que nunca apresentam parotidite clínica. Por motivos inexplicados, o comprometimento sintomático do sistema nervoso central (SNC) pela caxumba é duas a três vezes mais comum em meninos do que em meninas. Em geral, o exame do LCS revela uma pressão de abertura normal e pleocitose de células mononucleares, com contagem média de células de 450/μℓ. Pode-se observar uma predominância de leucócitos polimorfonucleares no LCS em alguns pacientes precocemente no curso da meningite por caxumba. A proteína do LCS está, em geral, normal ou

levemente elevada (< 100 mg/dℓ). A hipoglicorraquia, que não é habitual na meningite viral, pode ser observada em 10 a 30% dos pacientes com meningite por caxumba. O vírus da caxumba pode ser isolado do LCS. Enquanto os sintomas da meningite por caxumba normalmente regridem em 7 a 10 dias, as anormalidades do LCS podem persistir por até 5 semanas.

## Encefalite

O espectro da doença do SNC induzida pela caxumba varia desde meningite asséptica leve (que é comum) até encefalite grave (que é rara). Observa-se o desenvolvimento de alguns casos de encefalite concomitantemente com a parotidite, e acredita-se que resultem da extensão direta da infecção viral do epêndima do plexo corióideo para os neurônios parenquimatosos. Outros casos de encefalite por caxumba ocorrem 1 a 2 semanas após o início da parotidite e podem representar uma encefalite pós-infecciosa desmielinizante. Os achados clínicos na encefalite por caxumba incluem obnubilação (e, menos comumente, delírio), crises generalizadas e febre alta. Outros achados neurológicos podem incluir crises focais, afasia, paresia e movimentos involuntários.

## Orquite

A epididímo-orquite é rara em meninos de pouca idade com caxumba, porém acomete 15 a 35% dos homens pós-puberais com caxumba. A orquite é mais frequentemente unilateral (ocorre comprometimento bilateral em 17 a 38% dos casos) e resulta da replicação do vírus da caxumba nos túbulos seminíferos, com consequente infiltração linfocítica e edema. Normalmente, a orquite desenvolve-se em 1 semana após o início da parotidite, embora, à semelhança da meningite por caxumba, possa ocorrer antes da parotidite ou até mesmo na sua ausência. A orquite da caxumba caracteriza-se por edema testicular acentuado e dor intensa acompanhada de febre, náuseas e cefaleia. Ocorre resolução da dor e do edema nos primeiros 5 a 7 dias, porém a hipersensibilidade testicular residual pode persistir por várias semanas. A orquite pode ser seguida de atrofia testicular em 35 a 50% dos casos; entretanto, a esterilidade constitui uma complicação incomum, mesmo em homens com orquite bilateral.

## Outras manifestações

A caxumba pode causar inflamação de outros tecidos glandulares, incluindo pancreatite e tireoidite. Foi relatada a ocorrência de ooforite e mastite em mulheres pós-puberais com caxumba. Anormalidades transitórias da função renal são comuns na caxumba, e o vírus pode ser facilmente isolado da urina; entretanto, é raro haver dano renal significativo. Outras manifestações infrequentes da caxumba incluem surdez neurossensorial (transitória ou permanente), artrite, miocardite e trombocitopenia. Não foi esclarecido se a caxumba materna durante o primeiro trimestre de gravidez resulta em aumento da frequência de abortos espontâneos, e não existe nenhuma evidência que tenha ligado a caxumba materna a malformações congênitas.

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de caxumba baseia-se habitualmente nos achados clínicos em uma criança com febre e parotidite, particularmente se o indivíduo tem suscetibilidade conhecida e se foi exposto à caxumba durante as 2 a 3 semanas anteriores. Uma apresentação clínica atípica (p. ex., meningite ou orquite sem parotidite) exige confirmação laboratorial. A cultura para vírus da caxumba foi, em grande parte, substituída por ensaios de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). A detecção do vírus da caxumba por RT-PCR ou a obtenção de uma cultura positiva para vírus da caxumba confirmam o diagnóstico. A demonstração sorológica da imunoglobulina M (IgM) contra o vírus da caxumba também pode ajudar no diagnóstico de caxumba; todavia, podem ocorrer resultados falso-negativos, em particular em indivíduos anteriormente vacinados. A IgM é detectável durante a primeira semana da doença e persiste por pelo menos 6 semanas, porém pode ser mais transitória em pessoas vacinadas. A detecção da IgM é melhorada se as amostras de soro forem coletadas por mais de 3 dias após o aparecimento dos sintomas. A soroconversão ou uma elevação significativa no título de anticorpos IgG em amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente também podem ser diagnósticas, porém a sua detecção pode representar um maior desafio em pessoas vacinadas, cujos títulos de IgG já podem estar elevados. Cerca de 30% dos pacientes

apresentam níveis séricos elevados de amilase, que podem ser decorrentes de parotidite ou de pancreatite.

O diagnóstico diferencial de uma síndrome semelhante à caxumba inclui infecções causadas por outros vírus, como vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353), herpes-vírus humano tipo 6, adenovírus (ver Capítulo 341), vírus influenza A (ver Capítulo 340), vírus parainfluenza (ver Capítulo 339), vírus coxsackie (ver Capítulo 355) ou vírus da coriomeningite linfocítica. Entre 101 casos esporádicos de parotidite avaliados nos EUA, no período de 2009 a 2011, por exemplo, os vírus mais comumente detectados foram o vírus Epstein-Barr (23%) e o herpes-vírus humano tipo 6 (10%); o vírus da caxumba não foi detectado em nenhuma amostra, embora 17% dos casos tenham demonstrado uma IgM positiva para caxumba. Mais recentemente, várias centenas de casos de parotidite associada à influenza A (H3N2) foram relatados durante a estação da influenza de 2014–2015.[5] Certas bactérias, como *Staphylococcus*, podem causar parotidite supurativa. Pode ocorrer também aumento da glândula parótida em pacientes com AIDS, particularmente crianças. O aumento de tamanho da glândula parótida também pode estar associado a síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252), sarcoidose (ver Capítulo 89), amiloidose (ver Capítulo 179), ingestão de tiazidas, sensibilidade ao iodo, tumor ou obstrução do ducto salivar. Um exame cuidadoso deve diferenciar a parotidite da linfadenopatia.

## TRATAMENTO

O manejo de um paciente com caxumba consiste em medidas conservadoras para proporcionar alívio sintomático, hidratação adequada e nutrição. O tratamento da orquite consiste em repouso no leito, suporte escrotal, analgésicos e compressas de gelo. Os pacientes com comprometimento significativo do SNC precisam de hospitalização para observação e para cuidados de suporte. Atualmente, não há nenhum papel estabelecido para agentes antivirais, interferona, corticosteroides ou imunoterapia passiva no tratamento da caxumba.

## PREVENÇÃO

A base da prevenção da caxumba é a imunização ativa com vacina caxumba viva atenuada (ver Capítulo 15). Nos EUA, a vacina caxumba é administrada em combinação com as vacinas sarampo e rubéola (MMR) a crianças de 12 a 15 meses, com administração de uma segunda dose aos 4 a 6 anos.[6] A eficácia mediana da vacina é estimada em 78% (com variação de 49 a 91%) para uma dose de MMR e de 88% (com variação de 31 a 95%) para duas doses. A maioria dos adultos (> 90%) nascidos nos EUA antes de 1957 foram naturalmente infectados e, portanto, são imunes, porém a vacina caxumba está indicada para adultos suscetíveis. Os adultos de alto risco, como profissionais de saúde, viajantes internacionais e estudantes que frequentam faculdades ou outras instituições de graduação após o ensino médio devem receber duas doses de MMR se não tiveram outras evidências de imunidade presuntiva. A administração da vacina caxumba viva está contraindicada em mulheres grávidas. A vacinação também não é recomendada em indivíduos que receberam terapia com imunoglobulina, que pode interferir na resposta imune à vacina, nos 3 meses precedentes ou em indivíduos com grave imunossupressão sistêmica causada por doença ou por tratamento médico.

A cepa Jeryl-Lynn (JL) do vírus da caxumba atenuado, que é utilizada nos EUA desde 1967, é uma vacina muito bem tolerada, embora tenham sido relatados raros casos de febre, parotidite e, possivelmente, meningite asséptica após a imunização. A partir de 1988, foi reconhecido um aumento da frequência de casos de meningite por caxumba relacionada com a vacina em outros países. Esses casos foram observados após a administração de vacinas MMR contendo outras cepas do vírus da caxumba, como Urabe AM9 ou Leningrad 3. Esse problema não foi observado nos EUA, onde a cepa da vacina caxumba JL continua sendo utilizada. Apesar de diferenças genotípicas na cepa JL da vacina caxumba (genótipo A) e da cepa circulante atualmente predominante nos EUA (genótipo G), o soro de indivíduos vacinados com a cepa JL da vacina caxumba neutraliza efetivamente as cepas do vírus da caxumba do genótipo G.

Com frequência, surgem questões sobre a prevenção quando o indivíduo sem história de doença pelo vírus da caxumba ou de vacinação é exposto a um paciente com caxumba ativa. A imunidade presuntiva do indivíduo

exposto pode ser determinada por teste sorológico (IgM) contra o vírus da caxumba por ELISA). Entretanto, nem a presença nem o nível de IgG específica contra caxumba podem prever totalmente a proteção contra a caxumba, embora os soros de casos tenham tendência a apresentar títulos mais baixos de anticorpos neutralizantes pré-exposição e concentrações mais baixas de IgG específica contra caxumba, em comparação com o soro de casos sem caxumba. Além disso, verifica-se apenas uma correlação moderada entre o nível de anticorpos IgG séricos específicos contra caxumba e as respostas dos anticorpos neutralizantes do vírus. É possível que o nível de imunidade necessário para proteger contra a caxumba clínica clássica dependa do inóculo inicial do vírus, de modo que a proteção pode não ser absoluta em determinado título de anticorpos.

Em ambientes de exposição intensa, em que ocorrem surtos com evidências de transmissão contínua, apesar de uma alta cobertura com vacinação de duas doses, uma terceira dose de vacina sarampo-caxumba-rubéola é benéfica e é recomendada pelos Centers for Disease Control and Prevention para grupos determinados pela saúde pública como grupos de risco para a caxumba e suas complicações.[7–9] A vacina caxumba pode ser administrada com segurança a um indivíduo cujo estado imune não seja conhecido, embora não se tenha determinado a eficácia da vacinação pós-exposição na prevenção da caxumba.

Para fins de controle de infecção, os pacientes com caxumba necessitam de precauções padrão e precauções de gotículas durante pelo menos 5 dias após o início da parotidite. No ambiente ambulatorial, o paciente com suspeita de caxumba deve utilizar uma máscara e ser isolado de outras pessoas potencialmente suscetíveis. Quando um paciente com caxumba é hospitalizado, é necessário um quarto particular; os cuidadores devem utilizar máscara, e o paciente também deve utilizar uma máscara enquanto estiver sendo transportado.

## PROGNÓSTICO

As sequelas da parotidite da caxumba a longo prazo são incomuns. As complicações e as taxas de hospitalização são menores entre pacientes vacinados, em comparação com os indivíduos não vacinados. A meningite

por caxumba é, em geral, benigna, e as complicações neurológicas significativas são raras. A recuperação da encefalite por caxumba é geralmente completa, porém foram relatadas complicações, como estenose do aqueduto com hidrocefalia, distúrbios convulsivos e retardo psicomotor. A taxa de mortalidade global de encefalite por caxumba é de 1,5%. Ocorre imunidade duradoura após a infecção natural; todavia, em certas ocasiões, pode ocorrer reinfecção sintomática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Clemmons NS, Redd SB, Gastañaduy PA, et al. Characteristics of large mumps outbreaks in the United States, July 2010-December 2015. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1684-1690.

1. Shah M, Quinlisk P, Weigel A, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated university-affiliated setting before and after a measles-mumps-rubella vaccination campaign—Iowa, July 2015–May 2016. *Clin Infect Dis*. 2018;66:81-88.

2. O'Leary ST, Kimberlin DW, Maldonado YA. Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7:93-99.

3. Fields VS, Safi H, Waters C, et al. Mumps in a highly vaccinated Marshallese community in Arkansas, USA: an outbreak report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:185-192.

4. Bockelman C, Frawley TC, Long B, et al. Mumps: an emergency medicine-focused update. *J Emerg Med*. 2018;54:207-214.

5. Rolfes MA, Millman AJ, Talley P, et al. Influenza-associated parotitis during the 2014-2015 influenza season in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;67:485-492.

6. O'Leary ST, Maldonado YA, Byington CL. Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. *J Pediatric*

*Infect Dis Soc*. 2017;6:215-218.
7. Cardemil CV, Dahl RM, James L, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med*. 2017;377:947-956.
8. Marin M, Marlow M, Moore KL, et al. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:33-38.
9. Clemmons N, Hickman C, Lee A, et al. Manual for surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 9: mumps. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.pdf. Accessed May 15, 2019.

**Uma estudante universitária de 19 anos apresenta história de febre, cefaleia leve e parotidite bilateral de 1 dia de duração. Relata que recebeu todas as vacinas infantis apropriadas. Depois de examiná-la, você suspeita de caxumba. Qual é sua melhor opção para exame diagnóstico?**

○ A. Coleta de urina para cultura do vírus da caxumba.

○ B. Coleta de *swab* de garganta para cultura do vírus da caxumba.

○ C. Coleta de *swab* de garganta para reação em cadeia da polimerase (PCR) do vírus da caxumba.

D. Coleta de líquido cerebrospinal (LCS) para PCR do vírus da caxumba.

E. Coleta de amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente para imunoglobulina G (IgG) contra a caxumba por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

Concluir questão

**Um homem de 68 anos que está bem de saúde liga para seu consultório para aconselhamento. Seu neto de 15 anos visitou sua casa há 3 dias e agora foi diagnosticado com caxumba. O paciente cresceu nos EUA e relata que sua mãe lhe disse que nunca teve caxumba. Ele não se lembra de ter recebido a vacina contra a caxumba. Ouviu também histórias sobre a orquite por caxumba e está muito preocupado. O que você recomenda?**

A. Administrar a vacina sarampo-caxumba-rubéola (MMR) o mais rápido possível.

B. Administrar globulina hiperimune contra caxumba o mais rápido possível.

C. Efetuar um teste cutâneo para caxumba.

D. Enviar uma amostra de sangue para sorologia IgG para caxumba.

E. Enviar uma amostra de sangue para sorologia IgM para caxumba.

Concluir questão

**Há um surto atual de caxumba em sua comunidade, envolvendo, principalmente, alunos do ensino médio e estudantes universitários. Vários de seus pacientes adultos solicitaram que fossem testados para a suscetibilidade à caxumba, visto que não se lembram de ter tido caxumba e não podem fornecer nenhuma documentação de vacinação. Com base nos resultados sorológicos da IgG para caxumba, você identificou alguns pacientes que são soronegativos e, portanto, suscetíveis à caxumba. Qual dos seguintes pacientes deve receber vacinação contra a caxumba?**

A. Homem de 31 anos com diabetes melito tipo 1, doença renal crônica e hipertensão.

B. Homem de 23 anos que recentemente foi diagnosticado com AIDS (contagem de linfócitos $CD4^+$ = 41 células por mℓ) e está recebendo terapia antirretroviral.

C. Mulher de 36 anos que recentemente emigrou da América Central, está grávida (idade gestacional de 20 semanas) e tem um filho adolescente em casa.

D. Homem de 55 anos com transplante cardíaco realizado há 2 anos e que atualmente está passando bem com um esquema de micofenolato, tacrolimo e prednisona contra rejeição.

E. Mulher de 40 anos que teve uma exacerbação da sarcoidose com comprometimento pulmonar e do SNC e está em redução gradual e prolongada dos corticosteroides e está tomando agora 30 mg/dia de prednisona.

Concluir questão

346

# INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR CITOMEGALOVÍRUS, VÍRUS EPSTEIN-BARR E VÍRUS LENTOS[a]

JOSEPH R. BERGER E AVINDRA NATH

## INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus (CMV) humano é um herpes-vírus onipresente, que é adquirido durante toda a vida (ver Capítulo 352). Nas crianças, o CMV constitui uma causa importante[1] e relativamente comum de déficits neurológicos congênitos. Nos EUA, as taxas de soroprevalência são de 40% em adolescentes e de 60 a 90% em adultos. A infecção primária é habitualmente assintomática em adultos jovens saudáveis, mas pode estar associada a uma síndrome transitória semelhante à mononucleose. O CMV resulta em incapacidade neurológica significativa no contexto da imunossupressão, particularmente em receptores de transplante, em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e naqueles com neoplasias malignas hematológicas. O CMV pode comprometer as meninges, o encéfalo, a medula espinal, os nervos periféricos e o músculo. Além disso, à semelhança de alguns outros herpes-vírus, notavelmente o vírus varicela-zóster (VZV) e os herpes-vírus simples 1 e 2 (HSV), o CMV constitui uma causa de retinite e de necrose aguda da retina.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

### Encefalite por citomegalovírus

Em pacientes com AIDS, a encefalite por CMV geralmente só ocorre na presença de imunossupressão profunda (contagens de linfócitos T CD4 < 100 células/μℓ). A apresentação mais típica em pacientes com AIDS consiste em encefalopatia difusa subaguda, que evolui ao longo de um período de várias semanas e que se caracteriza por cefaleia, comprometimento sensorial e cognitivo, apatia e isolamento social. Praticamente todos os pacientes com encefalite por CMV apresentam infecção sistêmica pelo vírus. O exame neurológico revela atividade mental anormal e características motoras variáveis, incluindo hiper-reflexia, ataxia e fraqueza. A presença de ventriculite por CMV é característica, e pode-se observar um aumento ventricular progressivo. Outras características podem sugerir encefalite do tronco encefálico, incluindo oftalmoplegia internuclear, nistagmo, paralisia de nervos cranianos, paresia do olhar, ataxia e quadriparesia. Pode-se observar a ocorrência de infarto cerebral em consequência de vasculite causada por CMV, hemorragia subaracnóidea aguda e hemorragia intracerebral. Além disso, podem ocorrer mielite, polirradiculite e neurite multifocal com encefalite por CMV. A oftalmoscopia pode revelar lesões distintas na retina (ver Capítulo 352), podendo servir como indício útil para o diagnóstico. O CMV também pode ser transmitido verticalmente e causar infecção congênita no feto, resultando na tríade clássica de coriorretinite, microcefalia e calcificações cerebrais.

Em pacientes com encefalite por CMV, os exames de imagem do cérebro apresentam sensibilidade limitada e especificidade baixa. É possível visualizar um realce ependimal ou meníngeo, bem como áreas de infarto focal ou necrose. A ressonância magnética (RM) pode revelar lesões de difusão restrita e de alta intensidade de sinal T2, revestindo o epêndima dos ventrículos laterais. O aumento ventricular progressivo é sugestivo de ventriculite por CMV. Raramente, a infecção por CMV pode manifestar-se como lesão expansiva cerebral.

Os achados no líquido cerebrospinal (LCS) são variáveis. Os pacientes apresentam, em sua maioria, níveis elevados de proteína e pleocitose do LCS; entretanto, os leucócitos podem estar ausentes e os níveis de glicose podem estar normais ou diminuídos. Diferentemente de outras infecções virais que causam, em geral, um predomínio de linfócitos no LCS, pode

ocorrer pleocitose acentuada com preponderância de leucócitos polimorfonucleares em pacientes com ventriculoencefalite por CMV. O CMV raramente consegue ser cultivado a partir do LCS. A reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real do LCS para CMV apresenta alta sensibilidade e especificidade; entretanto, o diagnóstico é, com frequência, difícil e depende de um elevado índice de suspeita clínica. A sorologia para CMV não é útil no diagnóstico de infecção ativa. O exame histopatológico revela células multinucleadas com inclusões citomegálicas intranucleares (Figura 346.1).

## Mielite

A mielite transversa por CMV, que pode ser observada em pacientes tanto imunocompetentes quanto imunossuprimidos, é, do ponto de vista neurológico, indistinguível de outras formas de mielite transversa (ver Capítulos 372 e 383).[2] A mielite necrosante grave por CMV, que em geral apresenta extensão longitudinal e que acomete vários segmentos da medula espinal, pode ocorrer no hospedeiro imunossuprimido, particularmente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e está comumente associada à polirradiculite. Foram descritos alguns casos de mielite necrosante na ausência de uma síndrome de polirradiculite típica, em que os pacientes apresentam paraplegia aguda ou progressiva e distúrbios na função do esfíncter uretral e retal. Os reflexos são preservados ou estão aumentados nas pernas, a não ser que haja neuropatia concomitante. É possível demonstrar um nível sensitivo. A combinação de queixas radiculares e de pleocitose polimorfonuclear do LCS pode servir como indício para o diagnóstico. À semelhança da encefalite por CMV, o diagnóstico é mais bem estabelecido por PCR do LCS por CMV.

## Polirradiculomielite

Antes do advento dos antirretrovirais altamente ativos, até 25% dos pacientes que morriam de AIDS apresentavam doença neuromuscular em decorrência do CMV, localizada predominantemente nas regiões perineurais e epineurais. A polirradiculomielite por CMV em pacientes infectados pelo HIV manifesta-se de forma subaguda, durante um período de vários dias a

semanas. Os sintomas iniciais de parestesia ou dor disestésica localizada no períneo e nos membros inferiores são seguidos de paraparesia de rápida progressão, com hipotonia e ausência ou diminuição dos reflexos dos membros inferiores. A retenção urinária é característica, e a incontinência do esfíncter retal é comum. Normalmente, vários achados sensitivos são obscurecidos pela fraqueza. Os sinais de Babinski e a diminuição da sensibilidade abaixo de determinado nível no tronco são evidências de mielite associada. Com o passar do tempo, os sintomas progridem e ascendem para acometer os membros superiores e, algumas vezes, os nervos cranianos. Em geral, o exame do LCS revela pleocitose polimorfonuclear, elevação proeminente dos níveis de proteína e baixo nível de glicose. A RM da medula espinal pode ser normal ou pode exibir realce do cone medular, da cauda equina, das meninges e das raízes dos nervos. Os exames eletrofisiológicos revelam neuropatia axonal, com evidência de denervação aguda. Pode ocorrer diminuição variável da condução nervosa.

O aparecimento da síndrome da cauda equina aguda em um paciente com AIDS ou em um receptor de transplante de órgão sólido ou de medula óssea é sugestivo de infecção pelo CMV, particularmente na presença de pleocitose polimorfonuclear do LCS; entretanto, essa síndrome não é patognomônica. Outras condições que podem produzir uma síndrome da cauda equina em pacientes com AIDS incluem meningite linfomatosa, sífilis, toxoplasmose, outras infecções por herpes-vírus e meningite criptocócica ou bacteriana. Em pacientes com infecção pelo CMV, foi também observada a ocorrência de neuropatia motora e sensitiva multifocal progressiva, que evolui no decorrer de um período de semanas a meses. A parestesia e a disestesia são rapidamente seguidas de fraqueza motora proeminente, que acomete tanto os membros superiores quanto inferior de modo assimétrico. A atrofia neurogênica pode ser proeminente. A biopsia de nervos revela neurite necrosante com infiltrados de células mononucleares e polimorfonucleares e citomegalócitos localizados ao redor de capilares endoneurais nos troncos e raízes dos nervos. Alguns pacientes podem apresentar arterite necrosante. À semelhança da encefalite e da mielite por CMV, a PCR para CMV no LCS constitui a medida mais útil para o diagnóstico.

## TRATAMENTO

As complicações neurológicas do CMV devem ser tratadas com ganciclovir (5 mg/kg IV, a cada 12 horas) mais foscarnet (60 mg/kg IV, a cada 8 horas, ou 90 mg/kg IV, a cada 12 horas, até obter melhora sintomática), seguidos de terapia de manutenção com valganciclovir oral (900 mg/dia) e foscarnet IV (90 a 120 mg/kg IV durante 2 horas, a cada 24 horas). Entretanto, as evidências de eficácia nessas condições são limitadas principalmente a relatos de casos e a pequenas séries. Nenhum dos medicamentos penetra adequadamente no SNC. O cidofovir é um agente de segunda linha (5 mg/kg por infusão intravenosa durante 1 hora, 1 vez/semana, por 2 semanas consecutivas, com hidratação salina e probenecida, 2 g VO 3 horas antes da dose e 1 g VO, 2 horas e 8 horas após a dose). Surgiram cepas de CMV resistentes a esses fármacos, e houve desenvolvimento de encefalite por CMV na presença da terapia de manutenção com ganciclovir para a retinite por CMV. A terapia de manutenção (foscarnet e ganciclovir) ou fármacos diferentes devem ser considerados em pacientes que já estão submetidos à monoterapia supressiva ou naqueles com pleocitose persistente no LCS. Há necessidade de terapia de manutenção, que consiste no mesmo esquema administrado em semanas alternadas, a não ser que o paciente tenha uma reconstituição imunológica, como após o uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em pacientes com AIDS ou a interrupção dos esquemas imunossupressores em pacientes transplantados ou com câncer. O tratamento intravítreo da retinite por CMV possibilita concentrações mais altas do agente antiviral no local de ação. Implantes de ganciclovir demonstraram produzir um controle local efetivo da retinite a longo prazo. Outros agentes (foscarnet, cidofovir e fomivirseno) exigem injeções intravítreas semanais.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico para sobrevida a longo prazo, particularmente com a AIDS, é muito sombrio, e a maioria dos pacientes só apresenta recuperação neurológica limitada.

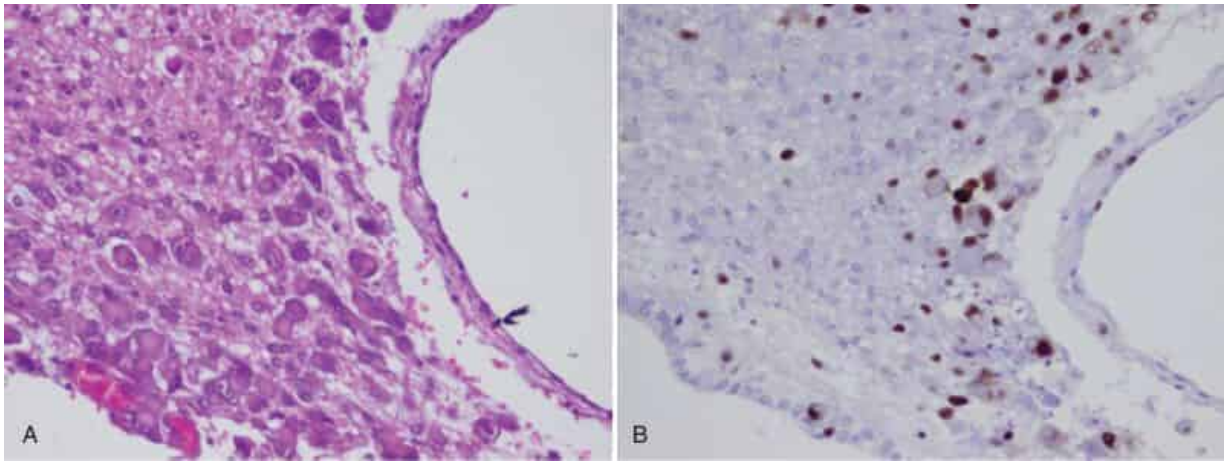


**FIGURA 346.1 Patologia da encefalite por CMV. A.** São observadas grandes células na região perivascular, algumas das quais são multinucleadas. **B.** As inclusões citomegálicas estão presentes no núcleo e coram-se com um anticorpo anti-CMV *(em marrom*). Aumento de 40×. (Cortesia de Martha Quezado, National Institutes of Health, Bethesda, MD.)

## INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR

O vírus Epstein-Barr (EBV), que constitui a principal causa da mononucleose infecciosa (ver Capítulo 353), apresenta distribuição mundial. Os indivíduos em áreas com alta densidade populacional e baixo nível social adquirem o vírus no início da infância. Entretanto, estudos soroepidemiológicos indicam que mais de 90% dos indivíduos são infectados pelo EBV em torno dos 30 anos.

Ocorrem manifestações neurológicas em 1 a 5% dos pacientes com infecção primária pelo EBV, e essas manifestações podem constituir os achados clínicos predominantes. O distúrbio neurológico mais comum associado à mononucleose infecciosa é a meningoencefalite, que é rara no início da infância e que é observada, com mais frequência, em pessoas entre 15 e 25 anos. Seu início pode ser gradual, ao longo de vários dias, ou pode

ser explosivo. As manifestações mais típicas consistem em febre, cefaleia, rigidez de nuca leve, confusão, letargia, crises convulsivas e hiper-reflexia. Alguns pacientes podem apresentar predominantemente ataxia, cerebelite ou outras características neurológicas focais, incluindo hemiparesia, crises focais e achados do tronco encefálico. Anormalidades de sinal hiperintenso na RM craniana ponderada em T2 e de recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*) são observadas com frequência, porém não são diagnósticas. A PCR para o EBV no LCS e a comparação dos níveis de anticorpos contra EBV no soro e no LCS podem ser úteis para o diagnóstico.

O tratamento com ganciclovir (10 mg/kg/dia IV, durante 3 semanas, seguidos de 1.000 mg/dia VO por mais 3 semanas ou até a eliminação do vírus) tem sido utilizado em alguns casos, porém, não tem valor comprovado. O prognóstico para pacientes com meningoencefalite por EBV é excelente, frequentemente com resolução completa em 1 a 2 semanas.

Outra consequência neurológica do EBV observada em pacientes imunossuprimidos, particularmente na AIDS, é o linfoma primário do sistema nervoso central (SNC). Nessa população de pacientes, até 90% dos linfomas primários do SNC estão associados ao EBV, embora raramente sejam observados em pacientes imunocompetentes.

## INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL CAUSADAS POR VÍRUS LENTOS

### Vírus linfotrópico T humano tipo 1 e vírus da imunodeficiência humana

Esses vírus e suas sequelas neurológicas são considerados nos Capítulos 354 e 366, respectivamente.

### Pan-encefalite esclerosante subaguda

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A pan-encefalite esclerosante subaguda (PEES), que é causada pelo vírus do sarampo (ver Capítulo 343), afeta habitualmente crianças, mas pode ocorrer em adultos jovens.[3] Em geral, os pacientes apresentam um histórico de sarampo nos primeiros 2 anos de vida, e especula-se que essa exposição precoce do hospedeiro possibilita a emergência de replicação viral persistente e defeituosa, visto que o genoma do vírus da PEES, particularmente o gene da matriz, difere do sarampo de tipo selvagem. A PEES ocorre depois de um período de latência de meses a anos após a infecção aguda do sarampo. Em consequência das estratégias efetivas de vacinação contra o vírus do sarampo, a incidência de PEES diminuiu acentuadamente nos EUA para cerca de quatro a cinco casos por ano. Entretanto, a doença ainda persiste em certas áreas do mundo (p. ex., no subcontinente indiano e no Oriente Médio), em razão das baixas taxas de vacinação contra o sarampo.

A substância cinzenta está mais proeminentemente acometida. As características patológicas da PEES incluem gliose, perda da mielina e infiltrados perivasculares de linfócitos e plasmócitos nas substâncias branca e cinzenta. A perda de células neuronais é observada em estágios mais avançados da doença. Nos neurônios e na glia, são identificadas inclusões intranucleares de Cowdry tipo A, que contêm nucleocapsídios virais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A PEES começa habitualmente com alterações cognitivas e comportamentais, como irritabilidade e labilidade emocional; a cegueira cortical constitui, com frequência, uma característica inicial. A retinite macular também pode constituir uma manifestação precoce. A progressão está associada à disfunção motora, incluindo mioclonia proeminente, com acentuado comprometimento da musculatura axial, declínio cognitivo, coreoatetose, distonia e rigidez. Sua evolução progride no decorrer de um período de 1 a 3 anos para quadriparesia rígida e um estado vegetativo, frequentemente acompanhado de alterações autonômicas, como hipertermia, sudorese excessiva e alteração do pulso e da pressão arterial. A condição afeta mais frequentemente os meninos do que as meninas. As

alterações da retina, como retinite macular e alterações pigmentares, podem preceder as manifestações neurológicas em vários meses.

Normalmente, o eletroencefalograma revela complexos periódicos uni ou bilaterais, com rajadas sincrônicas de duas ou três ondas lentas de alta amplitude por segundo, com recorrência em intervalos regulares de 5 a 8 segundos e uma relação de 1:1 com contrações mioclônicas. A RM do cérebro revela lesões de alta intensidade de sinal, que são difusas na substância branca subcortical e periventricular com atrofia cortical, mas que também podem raramente acometer os núcleos da base e o tronco encefálico. Nos estágios iniciais da doença, a RM pode ser normal. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro revela atrofia generalizada. Os níveis de proteína, glicose e células no LCS estão habitualmente normais; o LCS caracteriza-se por uma alta concentração de imunoglobulinas, bandas oligoclonais e síntese intratecal de anticorpos contra antígenos do vírus do sarampo. Os títulos séricos de anticorpos contra o vírus do sarampo também estão elevados. Em geral, esses achados são característicos para estabelecer o diagnóstico, porém, o RNA do vírus do sarampo pode ser detectado no encéfalo por PCR. Raramente, a biopsia do encéfalo é necessária para um diagnóstico definitivo nos casos atípicos. O vírus do sarampo também pode causar encefalite subaguda em um hospedeiro imunocomprometido. Nesses pacientes, a importância da disfunção cognitiva e motora assemelha-se àquela observada na PEES; entretanto, no contexto clínico, seu início subagudo, a evolução mais rápida e a presença de crises generalizadas, em vez de mioclonia, são característicos. As anormalidades cerebrais englobam inclusões intranucleares abundantes, porém a inflamação é mínima, e os títulos de anticorpos contra o vírus do sarampo não estão elevados nem no soro nem no LCS. Por essa razão, a biopsia cerebral geralmente é necessária para estabelecer o diagnóstico.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe nenhum tratamento estabelecido e inequivocadamente efetivo para a PEES, porém foi relatada a interrupção da evolução da doença em alguns pacientes com PEES após tratamento a

longo prazo com interferona-α intratecal, com ribavirina intravenosa ou inosina pranobex VO. Cerca de 5% dos pacientes apresentam remissão espontânea, porém a PEES evolui de modo inexorável para o coma, o comprometimento do tronco encefálico e a morte dentro de 2 a 5 anos no restante dos pacientes. Em crianças imunossuprimidas, como as que apresentam infecção pelo HIV, a PEES pode ser fulminante e pode resultar em morte no decorrer de várias semanas até 3 a 4 meses.

## Pan-encefalite progressiva por rubéola

A infecção pelo vírus da rubéola durante a gravidez pode causar uma síndrome da rubéola congênita. As manifestações consistem em microcefalia, cataratas, glaucoma, defeitos cardíacos congênitos e comprometimento da audição neurossensorial. A pan-encefalite progressiva por rubéola é um distúrbio raro, que se assemelha à PEES, mas que é causada pelo vírus da rubéola (ver Capítulo 344). Ocorre como complicação da síndrome da rubéola congênita ou, de maneira mais característica, após a rubéola infantil. Com o advento da imunização disseminada contra rubéola, esse distúrbio foi quase eliminado nos EUA, porém ainda é observado com uma incidência de até 100 mil casos[4] em regiões do mundo onde as crianças não são universalmente vacinadas.

Um intervalo de anos separa a infecção precoce do início da deterioração neurológica, que se caracteriza por alterações comportamentais, comprometimento cognitivo, ataxia cerebelar, espasticidade e, algumas vezes, crises convulsivas. A mioclonia é uma característica menos proeminente do que na PEES. O LCS revela pleocitose leve e bandas oligoclonais. Os anticorpos intratecais do LCS contra o vírus da rubéola ou o isolamento do vírus do encéfalo ou de linfócitos do sangue periférico confirmam a etiologia. As alterações patológicas consistem em inflamação perivascular e nódulos microgliais; em geral, a substância branca está mais acometida do que a substância cinzenta, e há preservação dos axônios, diferentemente da PEES, em que predominam as anormalidades da substância cinzenta. Não existe nenhum tratamento efetivo, e o prognóstico assemelha-se ao da PEES.

## Leucoencefalopatia multifocal progressiva

### DEFINIÇÃO

Essa doença desmielinizante está associada à infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC, um papovavírus que está amplamente distribuído nos seres humanos e que precisa sofrer rearranjos genéticos em sua região de controle não codificantes para conseguir se replicar eficientemente no tecido glial. A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi a primeira doença desmielinizante associada de modo inequívoco a uma infecção viral.

### EPIDEMIOLOGIA

Os exames sorológicos indicam que a infecção ocorre predominantemente na infância, e mais de metade da população já foi infectada aos 20 anos. A partir daí, são observados incrementos menores da soropositividade do vírus JC em cada década. Apesar da ampla disseminação da infecção pelo vírus JC, a LMP raramente é observada na ausência de imunossupressão celular subjacente e, mesmo assim, não é muito comum. Além disso, é raramente observada na infância. Até a epidemia da AIDS, a LMP era mais comumente observada em pacientes com distúrbios linfoproliferativos (62% dos casos) e, com menos frequência, com doenças mieloproliferativas (7%), doenças carcinomatosas (2%), outros estados de imunodeficiência e distúrbios granulomatosos, como tuberculose e sarcoidose. A prevalência da LMP aumentou drasticamente durante a pandemia da AIDS: até 5% dos pacientes com AIDS desenvolveram LMP na era pré-HAART. Mesmo com uma profunda redução na incidência de LMP relacionada com a AIDS após a introdução da HAART, a AIDS continua sendo o distúrbio subjacente mais comum associado à doença. Embora a LMP tenha sido observada com o uso de uma variedade de agentes imunomoduladores/imunossupressores, existe uma associação exclusiva entre a LMP e o anticorpo monoclonal, o natalizumabe, um inibidor de integrina α4β1 e α4β7 utilizado no tratamento de esclerose múltipla (ver Capítulo 383) e doença de Crohn (ver Capítulo 132).[5] Em certas populações tratadas com natalizumabe, a taxa de incidência de LMP é igual ou ultrapassa aquela observada com a AIDS.[6]

Em geral, o risco de LMP com outros agentes é várias ordens de magnitude menor do que com o natalizumabe.

## BIOPATOLOGIA

A desmielinização, que normalmente é multifocal, mas que, em certas ocasiões, é unifocal, constitui a principal característica da LMP (Figura 346.2). Essas lesões podem ocorrer em qualquer área da substância branca. As lesões variam de 1 mm a vários centímetros de tamanho; as lesões maiores podem refletir a coalescência de múltiplas lesões menores. A outra característica histopatológica essencial da LMP é a presença de núcleos oligodendrogliais aumentados e hipercromáticos e astrócitos bizarros aumentados, com núcleos hipercromáticos lobulados. O exame ao microscópio eletrônico revela os vírions JC, que medem 28 e 45 nm de diâmetro e aparecem isolados ou em conjuntos cristalinos e densos nas células oligodendrogliais e, com menos frequência, nos astrócitos reativos. Normalmente, não há infiltrados inflamatórios, exceto em pacientes que apresentam reconstituição do sistema imunológico, como pacientes infectados pelo HIV tratados com HAART, nos quais é possível encontrar macrófagos e linfócitos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal característica da LMP é a presença de sinais e sintomas neurológicos focais associados a evidências radiológicas de doença da substância branca na ausência de efeito expansivo. Os sintomas iniciais mais comuns incluem fraqueza, anormalidades da fala e da linguagem e distúrbios cognitivos e comportamentais. Em cerca de 20 a 30% dos casos, ocorrem distúrbios da marcha, perda sensitiva e comprometimento visual. As crises convulsivas e os sintomas relacionados com o tronco encefálico são menos comuns. Os sinais observados ao exame físico acompanham paralelamente os sintomas relatados, com detecção de fraqueza, normalmente hemiparesia, em mais da metade dos pacientes na avaliação inicial. Em cerca de 25% dos casos, são observadas alterações da marcha, problemas cognitivos e transtornos da fala e da linguagem (p. ex., disartria e disfasia) como manifestações precursoras. A ataxia dos membros e do

tronco, que normalmente reflete o comprometimento cerebelar, é detectada em até 10% dos pacientes. Ocorrem sintomas neuro-oftálmicos em 50% dos pacientes com LMP, constituindo, com frequência, a manifestação inicial do distúrbio. O déficit visual mais comum consiste em hemianopsia homônima ou quadrantanopsia secundária a lesões das radiações ópticas. Pode-se observar o desenvolvimento de cegueira cortical. Outras manifestações neuro-oftálmicas incluem agnosia óptica, alexia sem agrafia e anormalidades oculomotoras. Ocorrem distúrbios sensitivos na LMP; entretanto, são claramente menos comuns do que o comprometimento da força muscular ou função visual.

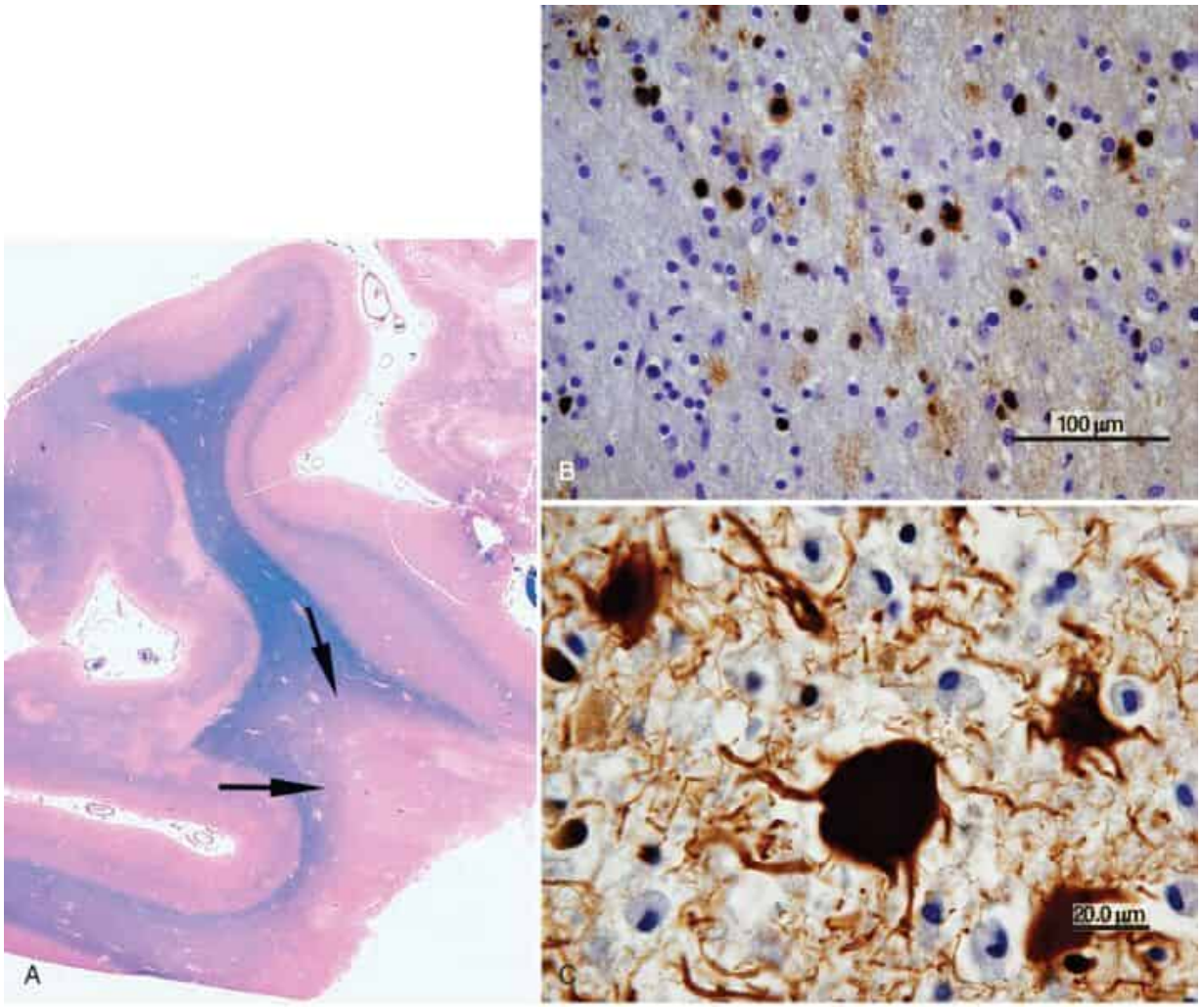


**FIGURA 346.2** **Patologia da leucoencefalopatia multifocal progressiva. A.** Observa-se uma área de desmielinização na substância branca, que não se cora com Luxol *fast blue*. **B.** A coloração imuno-histoquímica com anticorpo contra papovavírus mostra núcleos de coloração marrom nos oligodendrócitos, indicando infecção pelo vírus JC. **C.** A coloração imuno-histoquímica para proteína ácida fibrilar da glia mostra grandes astrócitos bizarros. (Cortesia do Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore.)

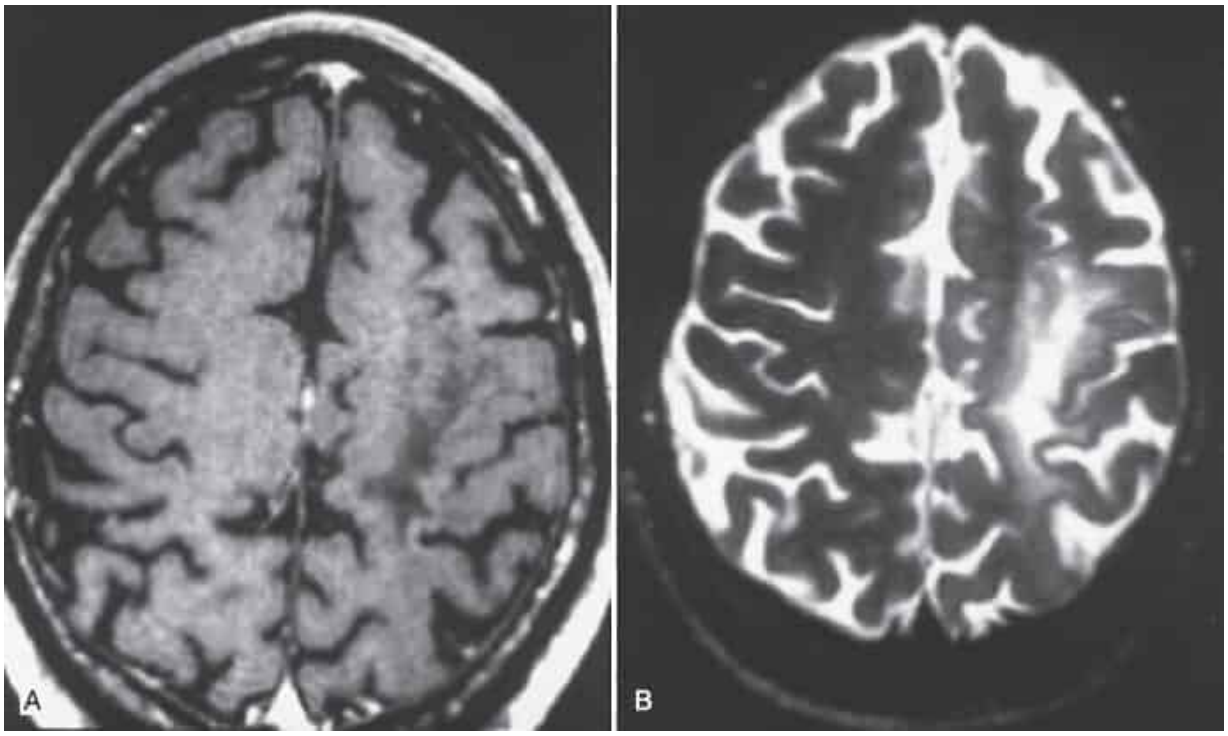


**FIGURA 346.3 Imagens de ressonância magnética do crânio da leocoencefalopatia multifocal progressiva. A.** Uma imagem ponderada em T1 mostra anormalidade de sinal hipointenso da substância branca do lobo frontal esquerdo. **B.** Na imagem ponderada em T2, a lesão é hiperintensa.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LMP pode ser fortemente sugerido pelas manifestações clínicas e pelos resultados das imagens radiográficas. Uma apresentação clínica e uma RM do cérebro compatível com LMP, na ausência de outros distúrbios passíveis de explicar os achados, em associação a uma PCR do LCS positiva para vírus JC, são consideradas diagnósticas de LMP. A biopsia do cérebro com demonstração da tríade histopatológica característica da LEMP, associada a evidências imuno-histoquímicas ou de microscopia eletrônica do vírus JC, continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.

A TC do cérebro revela lesões hipodensas da substância branca afetada, que geralmente exibem uma aparência "recortada", decorrente do

comprometimento das fibras arqueadas subcorticais situadas diretamente abaixo do córtex. A RM do crânio mostra uma lesão hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 ou FLAIR nas regiões afetadas (Figura 346.3) e habitualmente revela uma lesão hipointensa nas imagens ponderadas em T1. Observa-se um realce de contraste fraco, normalmente na periferia das lesões, em cerca de 5 a 10% dos casos patologicamente confirmados de LMP associada à AIDS e em 40 a 50% dos casos de LMP associada ao natalizumabe na RM. Um realce de contraste é uma característica normalmente observada em associação à síndrome inflamatória de reconstituição imune (ver Capítulo 367). As lesões dos lobos frontal e parieto-occipital predominam, porém as lesões podem ser observadas em outros locais, incluindo núcleos da base, cápsulas interna e externa e estruturas da fossa posterior (cerebelo e tronco encefálico).

Os resultados da análise de rotina do LCS não são diagnósticos, porém o nível de proteínas pode estar elevado. A PCR quantitativa ultrassensível para o vírus JC no LCS não é apenas altamente sensível, mas também específica.

## TRATAMENTO

Embora diversos compostos possam prevenir a replicação do vírus JC *in vitro*, não existe atualmente nenhuma medicação efetiva para a LMP. O melhor tratamento consiste na recuperação de um sistema imune normal por meio do tratamento da causa subjacente. A terapia baseada em células, dirigida contra o vírus BK[7] e o inibidor de PD-1, o pembrolizumabe, são promissores no tratamento da LMP,[8] porém são necessários estudos complementares antes de sua ampla adoção. Na LMP relacionada com a AIDS, um esquema antirretroviral efetivo melhora o prognóstico. Na LMP associada ao natalizumabe, a plasmaférese pode acelerar a eliminação do fármaco. Quando o sistema imune se recupera, os pacientes podem desenvolver uma síndrome inflamatória de reconstituição imune da LMP, em que o retorno de uma resposta imune robusta é acompanhado de agravamento clínico e radiológico paradoxal.

## PROGNÓSTICO

Anteriormente, a LMP era considerada uma doença fatal, com sobrevida média de 3 a 4 meses no paciente típico. Após a introdução da HAART, cerca de 50% dos pacientes com LMP associada à AIDS sobrevivem por mais de 12 meses, frequentemente com recuperação clínica e radiológica parcial ou quase completa.[9] Os fatores associados a uma evolução mais benigna incluem a presença de LEMP como manifestação de definição da AIDS, contagens altas ou crescentes de linfócitos T $CD4^+$, realce de contraste das lesões nos exames radiográficos e qualquer evidência clínica ou radiológica de recuperação. Os linfócitos T específicos contra o vírus JC parecem ser de importância crítica no controle da infecção.

[a]N.R.T.: Doenças por vírus lento são as viroses caracterizadas por períodos de incubação lento (meses a anos), início insidioso das manifestações clínicas e evolução clínica prolongada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kawasaki H, Kosugi I, Meguro S, et al. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int*. 2017;67:72-82.
2. Arslan F, Yilmaz M, Paksoy Y, et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis: a review of nine well-documented cases. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:7-12.
3. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*. 2017;65:226-232.
4. Orenstein WA, Cairns L, Hinman A, et al. Measles and rubella global strategic plan 2012-2020 midterm review report: background and summary. *Vaccine*. 2018;36(suppl 1):A35-A42.
5. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017;88:1197-1205.
6. Misbah SA. Progressive multi-focal leucoencephalopathy—driven from rarity to clinical mainstream by iatrogenic immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2017;188:342-352.
7. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, et al. Allogeneic BK virus-specific T cells for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1443-1451.

8. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380:1597-1605.
9. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:123-137.

**Os indícios para o diagnóstico de encefalite por citomegalovírus (CMV) em um paciente com AIDS, que apresenta comprometimento cognitivo, incluem todas as seguintes opções, exceto qual das seguintes:**

A. Imunossupressão profunda (contagem de células CD4 < 100 células/mℓ).

B. Lesões com realce em anel na substância branca do cérebro na ressonância magnética (RM).

C. Presença de retinite por CMV caracterizada por manchas algodonosas e/ou presença de pneumonite por CMV.

D. Preponderância de polimorfonucleares no líquido cerebrospinal (LCS).

E. Aumento ventricular progressivo na tomografia computadorizada (TC) ou RM do cérebro.

Concluir questão

**Qual dos seguintes distúrbios apresenta o maior risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)?**

- A. Sarcoidose.
- B. Esclerose múltipla tratada com natalizumabe.
- C. Leucemia linfocítica crônica.
- D. AIDS.
- E. Câncer de pulmão de pequenas células.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é o tratamento mais efetivo para a LMP?**

- A. Restaurar o sistema imune pela eliminação do agente terapêutico agressor ou por meio de tratamento da infecção pelo HIV com terapia antirretroviral.
- B. Ciclofosfamida.
- C. Camptotecina.
- D. Mefloquina.
- E. Mirtazapina.

Concluir questão

347

# PARVOVÍRUS

NEAL S. YOUNG

## DEFINIÇÃO

O parvovírus B19, que foi descoberto em meados da década de 1970 pela observação, ao microscópio eletrônico, de uma reação de precipitina anormal do soro de um doador de sangue normal (ocupando a posição 19 na placa B), foi inicialmente ligado à doença humana pela identificação do anticorpo imunoglobulina M (IgM) específico contra o vírus ou do próprio vírus no soro de pacientes com doença falciforme sofrendo uma crise aplásica transitória (ver Capítulo 154). A doença comum causada pelo vírus foi identificada mais tarde, durante surtos da quinta doença, uma exantemática altamente contagiosa da infância, que há muito se suspeitava fosse de etiologia viral. A capacidade do parvovírus de persistir e de se manifestar como síndrome hematológica isolada foi demonstrada por sua presença no fígado fetal na necropsia de recém-nascidos com hidropisia e em pacientes imunossuprimidos com aplasia pura da série vermelha crônica (ver Capítulo 156).[1]

## O patógeno

Os parvovírus formam pequenos capsídios icosaédricos de cerca de 25 nm. Apresentam um genoma limitado de DNA de fita simples. Os aproximadamente 5.600 nucleotídios do parvovírus B19 apresentam uma variação de sequência notavelmente pequena entre os isolados; duas variantes, V9 e A6, são de importância clínica incerta.

A família Parvoviridae contém muitos vírus patogênicos de animais: o vírus da panleucopenia felina, causador de uma agranulocitose fatal em gatos; o parvovírus canino, que provavelmente surgiu a partir do vírus

felino como variante de hospedeiro na década de 1970, produzindo uma pandemia global e podendo causar miocardite fatal em filhotes; infecção pelo vírus da doença aleutiana do visom, um modelo de doença por imunocomplexos; e o parvovírus suíno, responsável por morte fetal em ninhadas de porcos. Os anticorpos contra vírus adeno-associados humanos, que são dependentes de parvovírus utilizados como vetores de terapia gênica, ocorrem naturalmente nos seres humanos, porém o B19 é o único parvovírus conhecido como patogênico nos seres humanos.

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo B19 é global; as taxas de infectividade, deduzidas a partir da presença de anticorpos IgG contra o parvovírus no soro, são semelhantes em todo o mundo. Apenas populações isoladas, como tribos na Amazônia e residentes de ilhas remotas da costa da África, escaparam à exposição. A infecção pelo parvovírus B19 é comum na infância, e metade dos adolescentes de 15 anos apresentam anticorpos antiparvovírus B19 específicos. A infecção persiste durante toda vida adulta, e os indivíduos idosos são, em sua maioria, soropositivos. Nos climas temperados, a maior parte das infecções ocorre na primavera, sendo típica a ocorrência de pequenas epidemias a intervalos de poucos anos. A transmissão é respiratória por disseminação de gotículas, e as taxas de infecção secundária em contatos domiciliares são altas. Podem ocorrer infecções nosocomiais, e o parvovírus B19 tem sido transmitido em hemocomponentes, particularmente componentes misturados, como concentrados de fatores VIII e IX. Atualmente, os fabricantes de derivados plasmáticos efetuam o rastreamento voluntário por meio de medição quantitativa do DNA do B19, de modo a reduzir o risco de transmissão iatrogênica. A ausência de envelope lipídico e o genoma de DNA estável fazem com que o parvovírus sejam notavelmente resistentes à inativação pelo calor ou a detergentes solventes.

## BIOPATOLOGIA

A biologia dos Parvoviridae os torna particularmente dependentes da função auxiliar das células hospedeiras ou de outros vírus. Os parvovírus

autônomos propagam-se em células em divisão ativa; a família Parvoviridae inclui parvovírus que causam doenças em animais. Os vírus adeno-associados crescem em culturas de tecido infectadas por adenovírus e herpes-vírus e constituem vetores populares para a transdução e terapia gênica. O B19 é o membro típico do gênero *Erythrovirus*, que inclui vírus símios muito semelhantes, todos os quais sofrem melhor propagação nas células progenitoras eritroides, que são responsáveis pela produção de eritrócitos na medula óssea. A replicação ativa do vírus pode ser detectada pela presença de formas intermediárias de fita dupla por métodos de hibridização do DNA simples. O mapa de transcrição dos eritrovírus difere acentuadamente daquele de outros Parvoviridae. Apenas três genes produzem proteínas com função conhecida. Muitos determinantes antigênicos reconhecidos pelo sistema imune do hospedeiro estão localizados em alças helicoidais que formam a superfície de cada capsômero. A maior parte do capsídio é composta de uma proteína estrutural principal, denominada VP2, porém cerca de 5% do capsídio são constituídos pela proteína estrutural menor, a VP1, que difere da VP2 apenas por 226 aminoácidos adicionais na extremidade aminoterminal; essa região única de VP1 está localizada externamente à superfície do capsídio e contém epítopos lineares reconhecidos por sua capacidade de neutralizar anticorpos.

A única célula hospedeira natural conhecida do parvovírus B19 é o progenitor eritroide humano. O tropismo do vírus pela célula eritroide hospedeira resulta de seu receptor celular, o globosídeo, um glicolipídio neutro também conhecido como antígeno eritrocitário P. Raros indivíduos com o fenótipo p, caracterizado pela ausência congênita de globosídeo nos eritrócitos, são geneticamente não suscetíveis à infecção pelo parvovírus B19; esses indivíduos não apresentam evidências sorológicas de infecção prévia e seus progenitores eritroides da medula óssea proliferam normalmente na presença de altas concentrações do vírus. O parvovírus mata os progenitores eritroides pela expressão de sua proteína não estrutural, e é possível que algumas células, como os megacariócitos, possam ser lisadas pela expressão restrita de proteínas virais na ausência de propagação do vírus. O B19 pode ser propagado de modo eficiente em cultura de tecido de células hematopoéticas humanas primárias, cuja

diferenciação eritropoética é estimulada pela eritropoetina. Há evidências de que o DNA do parvovírus possa se integrar no genoma das células precursoras eritroides em cultura de tecido.[2]

A resposta imune-humoral é dominante na infecção pelo parvovírus B19. Os níveis da quimiocina CXCL-10 aumentam na presença de viremia aguda.[3] A produção de anticorpos naturais exibe uma correlação com o desaparecimento do vírus do sangue e a presença de IgG parece conferir uma proteção duradoura contra uma segunda infecção. A infecção pelo parvovírus pode persistir se a produção de imunoglobulina é defeituosa, como a situação em que os anticorpos não conseguem neutralizar os vírus; a reatividade dos anticorpos à região aminoterminal única da VP1 é particularmente importante.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Quinta doença

As infecções pelo parvovírus B19 são, em sua maioria, assintomáticas. A manifestação clínica mais comum da infecção consiste em eritema infeccioso ou quinta doença, uma doença exantemática da infância, que se caracteriza pela aparência de "bochechas esbofeteadas" (Figura 347.1). Em voluntários adultos inoculados por via intranasal com B19, foi constatada a ocorrência precoce de queixas inespecíficas semelhantes às da influenza, juntamente com viremia; a erupção cutânea 1 semana depois correspondeu ao aparecimento de anticorpos antivirais. Esses sintomas mais específicos da infecção pelo parvovírus B19 são secundários à formação e depósito de imunocomplexos. Em geral, os testes sorológicos demonstram soroconversão, anticorpos IgM ou aparecimento de anticorpos IgG contra o parvovírus. O exantema da quinta doença pode ser evanescente, e recorrências podem ser provocadas pela luz solar, calor, emoção ou exercício. A quinta doença pode ser confundida com a rubéola. Nos adultos, o exantema é menos característico, pode manifestar-se como púrpura palpável, pode estar associado a prurido em até 50% dos pacientes, e sua visualização pode ser difícil em indivíduos de pele escura.[4]

### Artropatia por B19

Diferentemente do curso leve observado em crianças com a quinta doença, a infecção aguda por parvovírus em adultos, particularmente em mulheres de meia-idade imunocompetentes, pode causar artropatia significativa. Em pacientes idosos, pode ocorrer não apenas artralgia, como também artrite inflamatória verdadeira. O comprometimento articular simétrico das mãos, dos tornozelos, dos joelhos e dos punhos pode lembrar a artrite reumatoide (ver Capítulo 248), e o resultado do teste para fator reumatoide pode ser positivo. A artropatia por B19 regride habitualmente em poucas semanas, e não há destruição articular. O parvovírus não constitui a causa da artrite reumatoide, porém relatos de casos sugerem que a infecção pelo B19 pode simular, precipitar ou agravar uma variedade de doenças reumatológicas, incluindo artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e fibromialgia. Os autoanticorpos que podem aparecer durante a infecção podem representar a ligação entre o vírus e suas manifestações imunomediadas.

**FIGURA 347.1** **Eritema infeccioso.** Nessa infecção pelo parvovírus B19, uma criança desenvolverá eritema proeminente nas bochechas, conhecido como “bochechas esbofeteadas” (**A**), seguido de eritema rendilhado nos membros (**B**) e nas nádegas. Isso também é conhecido como quinta doença.

## Crise aplásica transitória

Em pacientes que apresentam neoplasias malignas hematológicas submetidos recentemente a transplantes de células-tronco hematopoéticas,

que exibem hemólise subjacente ou têm alta demanda de produção de eritrócitos circulantes, a infecção aguda pelo parvovírus B19 provoca crise aplásica transitória, uma interrupção abrupta na produção de eritrócitos que exacerba ou, em estados previamente compensados, provoca anemia grave.[5,6] A eritropoese é temporariamente suprimida em todas as infecções pelo parvovírus B19, porém os níveis de hemoglobina permanecem estáveis, em razão do longo tempo de vida dos eritrócitos. As crises de anemia associada a uma redução ou ausência de reticulócitos na esferocitose hereditária ou na doença falciforme praticamente são sempre secundárias à infecção pelo parvovírus B19. Verifica-se a presença de parvoviremia em pacientes com crise aplásica transitória, e a produção de eritrócitos é reiniciada após a produção de anticorpos contra o vírus e a resolução da infecção. Em geral, a crise aplásica transitória é um evento único na vida do paciente, sugerindo, assim, a indução de imunidade protetora de longa duração. Embora seja autolimitada, a crise aplásica frequentemente exige transfusão e pode levar ao desenvolvimento de anemia grave e, em certas ocasiões, fatal, que precipita insuficiência cardíaca congestiva ou acidentes vasculares encefálicos. A crise aplásica transitória está associada a morfologia estereotípica da medula óssea, ausência de precursores eritroides em maturação e presença de *pronormoblastos gigantes* (Figura 347.2), que representam o efeito citopático da infecção pelo parvovírus.

As contagens de leucócitos e de plaquetas podem sofrer uma queda modesta durante a crise aplásica transitória, particularmente em pacientes com função normal do baço. Casos esporádicos de agranulocitose podem ser decorrentes do B19; foi relatada a ocorrência de trombocitopenia e pancitopenia, e o B19 pode precipitar uma síndrome hemofagocítica benigna associada ao vírus.

## Infecção persistente

Em pacientes que não conseguem produzir uma resposta de anticorpos apropriada, o parvovírus B19 persiste na circulação, frequentemente em níveis muito elevados ($> 10^{12}$ cópias de genoma por m$\ell$). Os pacientes não desenvolvem as características clínicas da quinta doença, mas apresentam uma síndrome totalmente hematológica de aplasia pura da série vermelha.

A anemia é grave e exige transfusão; não há reticulócitos no sangue, assim como precursores eritroides na medula óssea. A observação de pronormoblastos gigantes na medula pode levar ao diagnóstico. Ocorre incapacidade de produzir anticorpos neutralizantes contra o parvovírus B19 em pacientes com imunodeficiência congênita (síndrome de Nezelof), com imunodeficiência iatrogênica (quimioterapia ou fármacos imunossupressores) e com imunodeficiência adquirida. A aplasia pura da série vermelha secundária ao parvovírus pode constituir a primeira manifestação da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), porém essa apresentação é menos comum na era da terapia antirretroviral altamente ativa.

## Hidropisia fetal

A infecção da mulher grávida pelo parvovírus B19, seguida de transmissão transplacentária ao feto, pode levar a um desfecho adverso, que consiste em aborto ou hidropisia fetal.[7] O parvovírus infecta o fígado do feto, o local de produção de eritrócitos durante o desenvolvimento inicial. A hidropisia resulta de anemia grave, bem como, talvez, de miocardite, contribuindo para a insuficiência cardíaca congestiva. Estudos prospectivos estimaram em 30% o risco de infecção transplacentária e em 9% o risco de perda fetal em mulheres expostas ao B19 durante a gestação. A infecção durante o segundo trimestre representa maior risco de hidropisia no recém-nascido; o parvovírus B19 é responsável por 10 a 20% de todos os casos de hidropisia fetal não imune. O risco de aborto espontâneo como resultado da infecção no primeiro trimestre é mais difícil de quantificar. A probabilidade de infecção aumenta nos anos de epidemia e correlaciona-se com o nível de contato da gestante com crianças. Embora a maior parte das infecções por B19 durante a gravidez provavelmente não leve à perda fetal nem a anomalias congênitas, essa infecção constitui uma causa de morte fetal. Malformações congênitas não foram consistentemente associadas à infecção intrauterina por parvovírus. Entretanto, uma anemia grave ao nascimento, com histologia da medula óssea compatível com aplasia pura da série vermelha constitucional (anemia de Diamond-Blackfan) ou anemia diseritropoética congênita, ocorreu em lactentes salvos por meio de transfusões de sangue intrauterinas ou exsanguinotransfusão ao nascimento.

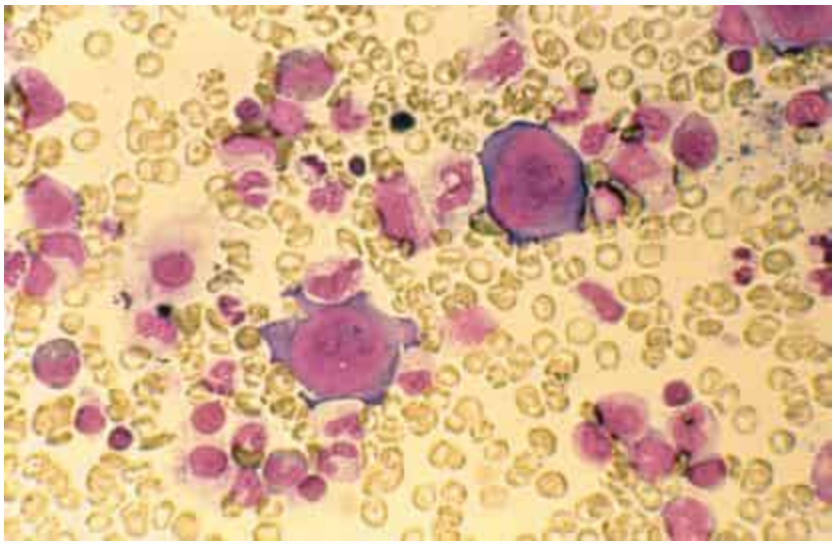

**FIGURA 347.2 Aspirado de medula óssea de um paciente com aplasia pura da série vermelha crônica secundária à infecção por parvovírus B19 persistente.** Os precursores eritroides maduros estão ausentes, e os pronormoblastos gigantes proeminentes são típicos da infecção por B19.

## Outras síndromes

A quinta doença pode ser acompanhada de níveis elevados de aminotransferases hepáticas, e a infecção por parvovírus tem sido associada a hepatite grave, porém habitualmente autolimitada, em algumas crianças. A presença de sequências genéticas do B19 em tecido cardíaco levou a um diagnóstico de miocardite por parvovírus. Evidências sorológicas e de DNA de infecção pelo B19 implicaram o parvovírus em alguns pacientes com vasculite necrosante, doença de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schönlein e arterite de células gigantes. A síndrome do exantema em "luvas e meias", um exantema localizado nas mãos e nos pés e caracterizado por edema, eritema, parestesia e prurido, foi associado ao B19. A síndrome da fadiga crônica pode acompanhar a infecção pelo parvovírus. Podem ocorrer meningite, encefalite e uma variedade de complicações neurológicas na quinta doença e na infecção pelo parvovírus.

Efeitos tardios e sutis da infecção viral, não relacionados com a infecção persistente, podem incluir agravamento das manifestações da

malária (ver Capítulo 324), particularmente a gravidade da anemia. A infecção viral prévia também foi associada a infartos cerebrais em pacientes com doença falciforme[8] e a acidentes vasculares encefálicos isquêmicos arteriais em populações pediátricas.[9]

Entretanto, são obtidos resultados falso-positivos quando o diagnóstico de infecção se baseia na detecção do genoma amplificado do B19 por reações em cadeia da polimerase; além disso, o parvovírus B19 pode persistir em baixos níveis em diversos tecidos de indivíduos normais durante muitos meses após a infecção. Por exemplo, o sequenciamento do genoma completo detectou o B19 e 0,12% dos indivíduos sem doença infecciosa aparente, habitualmente, mas nem sempre com abundância viral relativamente baixa.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial baseia-se em testes sorológicos e de DNA[10] (Tabela 347.1). Os anticorpos específicos contra o vírus são medidos em imunoensaios marcados com enzima em fase sólida comerciais padronizados, que em geral utilizam proteínas recombinantes do capsídio. Os formatos de "captura" são preferidos para detectar a IgM sérica, que se liga inicialmente a uma fase sólida recoberta por anticorpos anticadeia μ, seguida de adição de antígeno viral e de um anticorpo monoclonal antiviral. Os anticorpos IgM são positivos em quase todos os casos de quinta doença na avaliação inicial e aparecem poucos dias após o início da crise aplásica transitória; a IgM pode persistir por vários meses após a infecção aguda. A IgG é habitualmente determinada por ensaios indiretos convencionais. A IgG circula mais tarde do que a IgM, geralmente no final da primeira semana de doença. Embora os títulos de IgG estejam, em geral, mais altos 1 ano após uma infecção aguda, a variação interpessoal substancial e a presença de IgG em uma grande proporção da população fazem com que a medida da IgG seja menos útil do que outros exames para o diagnóstico do parvovírus. São necessários ensaios de DNA para o diagnóstico da infecção por B19 persistente, em que a produção de anticorpos está ausente ou mínima. O parvovírus também pode ser encontrado no soro de pacientes com crise aplásica transitória inicial. Os métodos de hibridização direta são

confiáveis e detectam títulos virais clinicamente relevantes e superiores a $10^6$ unidades internacionais (ordens de magnitude abaixo dos níveis presentes na infecção tanto aguda quanto persistente). Os métodos de amplificação gênica são mais sensíveis, porém menos confiáveis, em decorrência da obtenção de resultados falso-positivos. O vírus pode ser detectado no líquido amniótico, e tanto o vírus quanto os anticorpos IgM contra o B19 são encontrados no sangue do cordão umbilical; o soro da mãe apresenta soroconversão durante a gravidez, porém a IgM materna pode estar ausente no início da hidropisia fetal.

## PREVENÇÃO

Existem vacinas efetivas contra os parvovírus animais, e a infecção humana pelo B19 também pode ser provavelmente prevenida. Um imunógeno recombinante em desenvolvimento para o vírus humano carece de DNA e, portanto, não é infeccioso; os capsídios vazios foram desenvolvidos por meio de engenharia para hiperexpressar a proteína estrutural menor VP1 altamente imunogênica, e uma dose única de 2,5 µg de capsídios vazios induziu uma excelente resposta de anticorpos neutralizantes em voluntários normais. A vacinação poderia prevenir a crise aplásica transitória em pacientes com doença falciforme e outras anemias hemolíticas, a aplasia pura da série vermelha em alguns indivíduos imunodeficientes e a hidropisia se mães soronegativas forem inoculadas no início da gravidez. Infelizmente, ainda não houve interesse comercial pelo desenvolvimento de uma vacina.

**Tabela 347.1** Diagnóstico do parvovírus B19.

| DOENÇA | IgM | IgG | *DOT BLOT* DO B19* | PCR DO B19 |
|---|---|---|---|---|
| Quinta doença | +++ | ++ | – | + |
| Síndrome de | ++ | + | – | + |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| poliartropatia | | | | |
| Crise aplásica transitória | +/– | +/– | ++ | ++ |
| Anemia persistente | +/– | +/– | ++ | ++ |
| Hidropisia/infecção congênita | +/– | + | +/– | ++ |
| Infecção anterior | – | ++ | – | +/– |

*Sensibilidade de cerca de $10^6$ cópias de genoma por mℓ. Ig = imunoglobulina; PCR = reação em cadeia da polimerase.

## TRATAMENTO

A maior parte das infecções por parvovírus em crianças e adultos normais não necessita de terapia específica. O isolamento dos indivíduos infectados é impraticável, à exceção dos casos hospitalizados. A aplasia pura da série vermelha e a infecção persistente pelo parvovírus B19 podem ser drasticamente interrompidas pela suspensão da terapia imunossupressora ou pela administração de fármacos antirretrovirais efetivos a pacientes com AIDS. As imunoglobulinas comerciais representam uma boa fonte de anticorpos contra o parvovírus, e a infecção persistente pelo B19 responde a um ciclo de 5 ou 10 dias de IgG, 0,4 g/kg, com declínio imediato do DNA viral no soro, conforme determinado por métodos de hibridização, acompanhado de reticulocitose e aumento dos níveis de hemoglobina. Esse esquema demonstrou ser curativo na imunodeficiência congênita; entretanto, o parvovírus em pacientes com AIDS pode persistir em níveis mais baixos e a recidiva da anemia pode exigir a administração repetida de IgG. A terapia com imunoglobulina pode precipitar o exantema da quinta doença e a artralgia. Pode ocorrer resolução espontânea da hidropisia fetal, porém transfusões de sangue intrauterinas têm sido utilizadas com

sucesso aparente. A artropatia crônica tem sido tratada sintomaticamente com anti-inflamatórios, porém a administração de imunoglobulina não desempenha nenhum papel. Tão importante quanto o reconhecimento da infecção por parvovírus é evitar a interpretação incorreta dos exames laboratoriais, como sorologia positiva para IgG ou resultados limítrofes da IgM e do DNA, assim como procedimentos incorretamente guiados que retardam os tratamentos alternativos adequados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematologica*. 2018;103:221-230.
2. Janovitz T, Wong S, Young NS, et al. Parvovirus B19 integration into human CD36+ erythroid progenitor cells. *Virology*. 2017;511:40-48.
3. Weseslindtner L, Aberle JH, Hedman L, et al. The chemokine CXCL-10 is a marker of infection stage in individuals with DNAemia due to parvovirus B19. *J Infect Dis*. 2017;215:214-220.
4. Qiu J, Soderlund-Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:43-113.
5. Obeid KM. Infections with DNA viruses, adenovirus, polyomaviruses, and parvovirus B19 in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:501-521.
6. Wolfromm A, Rodriguez C, Michel M, et al. Spectrum of adult Parvovirus B19 infection according to the underlying predisposing condition and proposals for clinical practice. *Br J Haematol*. 2015;170:192-199.

7. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017;109:311-323.
8. Ogunsile FJ, Currie KL, Rodeghier M, et al. History of parvovirus B19 infection is associated with silent cerebral infarcts. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:1-4.
9. Fullerton HJ, Luna JM, Wintermark M, et al. Parvovirus B19 infection in children with arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48:2875-2877.
10. Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH. Viral exanthems: an update on laboratory testing of the adult patient. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:538-550.

**Uma criança de 5 anos é trazida pelos pais preocupados em razão do súbito aparecimento de uma erupção cutânea no rosto e no tórax. A paciente não tem outras queixas nem achados físicos. O irmão mais velho apresentou os mesmos sintomas, e uma "epidemia" de quinta doença foi divulgada no distrito local da escola. Qual é a medida apropriada?**

A. Solicitar testes sorológicos apropriados para vírus capazes de causar exantema, incluindo sarampo, rubéola, herpes-vírus humano 6 e parvovírus; em seguida, tratar de acordo.

B. Tranquilizar a criança e a família.

C. Tranquilizar a família, porém recomendar que a criança não vá à escola até o exantema desaparecer.

D. Efetuar testes em todos os membros da família para anticorpos dirigidos contra o parvovírus B19 e para a presença de vírus por ensaios de DNA sensíveis.

E. Determinar o DNA do B19; se for positivo, administrar um ciclo curto de imunoglobulina.

Concluir questão

**Você realiza o acompanhamento de uma jovem de 18 anos que apresenta doença falciforme e crises dolorosas apenas ocasionais, com terapia com hidroxiureia. Os pais informam que ela está mais cansada do que o normal, sem vontade de ir à escola e dorme grande parte do dia. Você está ciente de uma epidemia de quinta doença na comunidade. Qual é sua resposta aos pais dessa jovem?**

A. Tranquilize-os de que ela está apresentando infecção por parvovírus, que não é uma infecção grave da infância.

B. Hospitalize imediatamente a paciente e administre imunoglobulina humana para eliminar qualquer infecção ativa por parvovírus.

C. Recomende a realização de exames laboratoriais nos próximos dias, incluindo hemograma e sorologia para parvovírus B19. Se a hemoglobina estiver abaixo do normal, efetue uma transfusão; em seguida, se for detectada a presença de imunoglobulina G (IgG) anti-B19, administre imunoglobulina.

D. Faça com que essa paciente tenha uma consulta naquele dia para determinar o nível de hemoglobina e a contagem de reticulócitos. Se ambos estiverem abaixo do esperado, administre concentrados de hemácias.

E. Solicite aos pais que estejam alertas a novas queixas preocupantes, seja uma erupção cutânea ou sintomas articulares, que exigiriam, então, uma avaliação mais extensa.

Concluir questão

**Mulher de 38 anos com três filhos apresenta história de várias semanas de dor intensa nas articulações e edema, particularmente das mãos e dos joelhos, bem como rigidez matinal e fadiga. Relata que dois de seus filhos tiveram um exantema algumas semanas antes do aparecimento de sua doença, e que havia suspeita de um surto de parvovírus na comunidade. No exame físico, a paciente apresenta edema leve e acentuada hipersensibilidade das articulações falângicas proximais, hipersensibilidade à palpação dos joelhos, porém sem erupção cutânea. O rastreamento**

**laboratorial em grande parte não é revelador, incluindo hemograma e bioquímica do sangue normais, velocidade de hemossedimentação, anticorpo antinuclear e fator reumatoide. Entretanto, o teste sorológico para anticorpos contra o parvovírus B19 revela um nível elevado de anti-IgG e nível de IgM acima do normal. O que você recomenda?**

A. Tranquilizar a paciente de que ela provavelmente tem uma doença autolimitada e prescrever medicamentos anti-inflamatórios não esteroides para o controle dos sintomas.

B. Realizar um teste de reação em cadeia da polimerase para detecção do parvovírus B19; se o vírus for detectado, administrar imunoglobulina.

C. Efetuar uma avaliação invasiva – incluindo artroscopia, biopsia sinovial, biopsia de medula óssea e exame de imagem cardíaco – para detectar outras evidências de infecção por parvovírus.

D. Monitorar os ensaios sorológicos e determinar o B19 por amplificação gênica antes de decidir a terapia.

E. Encaminhar a paciente a um especialista, visto que não há evidências suficientes para ligar os sintomas a uma infecção por parvovírus.

Concluir questão

**Uma jovem de 23 anos no segundo trimestre de gravidez relata que seus filhos foram expostos a um surto de parvovírus B19 na escola e agora apresentam a erupção conhecida como “bochechas esbofeteadas”. Ela se sente bem. Qual é seu conselho?**

A. Como o parvovírus leva à perda fetal precoce, aborto no segundo trimestre e malformação congênita, você deve recomendar a interrupção precoce da gravidez.

B. Espera vigilante dos sintomas.

C. Transfusão intrauterina de eritrócitos.

D. Injeções de imunoglobulina.

E. Teste sorológico e ultrassonografia.

Concluir questão

**Um homem de 30 anos com anemia grave demonstra ser HIV-positivo no rastreamento. Os exames laboratoriais revelam uma contagem muito baixa de reticulócitos, e não há eritroblastos no exame de medula óssea. O homem é**

**soronegativo para o parvovírus B19. Que terapia você recomenda?**

- A. Transfusões de sangue.
- B. Terapia com imunoglobulina, seguida de terapia antirretroviral altamente ativa.
- C. Corticosteroides.
- D. Timectomia.
- E. Terapia antirretroviral altamente ativa.

Concluir questão

# 348

# VARÍOLA, VARÍOLA DO MACACO E OUTRAS INFECÇÕES POR POXVÍRUS

BRETT W. PETERSEN E INGER K. DAMON

## DEFINIÇÃO

A doença humana causada por poxvírus caracteriza-se por manifestações cutâneas. A doença pode ser localizada ou sistêmica, dependendo do poxvírus específico e da via de introdução. Os ensaios baseados no DNA, incluindo o sequenciamento do DNA, constituem os métodos mais precisos para a identificação e a diferenciação dos gêneros, espécies, cepas e variantes dos poxvírus. O conteúdo de guanosina mais citosina dos orthopoxvírus, yatapoxvírus, vírus do molusco contagioso e parapoxvírus é de aproximadamente 33%, 32%, 60% e 63%, respectivamente.

### Os patógenos

Todos os poxvírus descritos neste capítulo (Tabela 348.1) pertencem à família Poxviridae, subfamília Chordopoxvirinae.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

O reconhecimento das características epidemiológicas das doenças por poxvírus é importante na avaliação do possível agente etiológico de determinada lesão suspeita por poxvírus. O conhecimento dos reservatórios zoonóticos, das localizações geográficas e da capacidade de transmissão epidêmica é de importância crítica na avaliação clínica e nas medidas de controle. Todas as infecções humanas por poxvírus são de natureza zoonótica, com exceção do molusco contagioso e da varíola, que são patógenos exclusivamente humanos. A transmissão do vírus para seres

humanos e para animais ocorre por meio de contato direto com lesões, por fômites ou pela inalação de gotículas respiratórias.

| **Tabela 348.1** | Taxonomia dos poxvírus conhecidos por infectar seres humanos. |
|---|---|
| **GÊNERO** | **ESPÉCIE** |
| *Orthopoxvirus* | Vírus da varíola, vírus da vaccínia, vírus da varíola bovina (cowpox), vírus da varíola do macaco, supostas espécies novas da Geórgia e do Alasca |
| *Parapoxvirus* | Vírus orf, vírus do nódulo do ordenhador, vírus da estomatite papular bovina, vírus da varíola da foca |
| *Yatapoxvirus* | Vírus de tanapox (vírus da doença semelhante à Yaba), vírus do tumor do macaco de Yaba |
| *Molluscipoxvirus* | Vírus do molusco contagioso |

As infecções por parapoxvírus e *molluscipoxvirus* são endêmicas em todo o mundo; as infecções por orthopoxvírus e yatapoxvírus são geograficamente restritas, provavelmente pela distribuição dos hospedeiros reservatórios competentes. O vírus da varíola (o agente causador da varíola, uma doença declarada erradicada em 1980) é o único poxvírus com exigência de notificação compulsória aos sistemas de saúde pública de acordo com as International Health Regulations. Além do vírus da varíola, os vírus da varíola do macaco do clado da bacia do Congo são considerados agentes selecionados pelo governo dos EUA; precisam ser notificados e manipulados apropriadamente se forem descobertos e se as amostras forem mantidas nos EUA. Além disso, como a disponibilidade de exames laboratoriais diagnósticos é limitada em muitas partes do mundo, a verdadeira incidência e prevalência das infecções por poxvírus são incertas.

## Orthopoxvírus

A epidemiologia da varíola, causada pelo *orthopoxvirus variola*, foi elucidada por meio de estudos detalhados realizados no final da campanha de erradicação. Em geral, a transmissão do vírus da varíola entre seres humanos ocorria por meio da inalação de grandes gotículas respiratórias do vírus infeccioso transportadas pelo ar. Em geral, a transmissão exigia um contato prolongado entre pessoas ou outro contato próximo, embora a transmissão pelo ar por distâncias mais longas não tenha sido relatada.[2] Ocorria também transmissão por fômites ou por contato com material infeccioso do exantema. Dados em conjunto, reunidos durante a campanha de erradicação da varíola, sugerem uma taxa de ataque secundário de 58,4% em contatos próximos ou domiciliares não vacinados e uma taxa de ataque secundário de 3,8% em contatos próximos ou domiciliares previamente vacinados. As taxas de fatalidade de casos da varíola maior variaram com o tipo de doença manifestada, porém foram registradas taxas agregadas de 10 a 30% em vários surtos. A gravidade da doença exibiu uma correlação com a intensidade do exantema e também foi mais grave em crianças e gestantes. A varíola menor ou alastrim, uma variante da varíola com uma taxa de fatalidade de casos de menos de 1%, tinha características de transmissão semelhante da doença entre seres humanos.

A varíola do macaco apresenta uma epidemiologia mais complexa. O vírus é zoonótico, e foram descritas duas cepas do vírus geneticamente distintas, cada uma delas com parâmetros clínicos e epidemiológicos aparentes distintos. Infecções humanas na África Ocidental e África Central foram identificadas pela primeira vez em 1970. Pesquisas realizadas no Zaire, na bacia do Congo, atualmente República Democrática do Congo, demonstraram que a transmissão da varíola do macaco entre seres humanos era menos prevalente que a da varíola. A taxa de ataque secundário em contatos não vacinados de casos de varíola do macaco foi calculada em 9,3% *versus* 37 a 88% para a varíola. A vacinação anterior contra varíola (administrada 3 a 19 anos antes) forneceu aparentemente uma proteção de 85% na prevenção da aquisição da doença em contatos e também reduziu a gravidade da doença. De modo global, a maioria dos casos identificados adquiriu a doença a partir de suposta exposição a animais; apenas 28% dos casos foram atribuídos à transmissão entre pessoas. Foi observada uma taxa

de fatalidade de casos de aproximadamente 10% em indivíduos não vacinados, e a maioria dos casos fatais e manifestações mais graves da doença ocorreu em crianças com menos de 5 anos. Em uma série mais recente de 122 casos confirmados na Nigéria, a taxa de fatalidade de casos foi de 6%.[2b] Levantamentos sorológicos sugeriram que pode ter ocorrido infecção subclínica em até 28% dos contatos próximos dos pacientes com varíola do macaco em algumas comunidades; essa taxa relativamente baixa pode contribuir para a raridade de transmissão inter-humana mantida por gerações em situações de contato domiciliar e outros contatos próximos. Entretanto, estudos mais recentes de taxas de ataque domiciliares em um surto sugeriram que até 50% das infecções podem ser transmitidos entre seres humanos, e a soroprevalência de anticorpos antiorthopoxvírus em indivíduos não vacinados é de cerca de 20 a 25% na África Central e Ocidental.[3,4]

Entre os casos primários, foi identificado um contato próximo recente – por meio de caça, esfolamento, matança, cozimento e ato de brincar com carcaças – com *Cercopithecus*, *Colobus* e *Cercocebus* (primatas); *Cricetomys* (roedor terrestre) e *Funisciurus* e *Heliosciurus* (espécies de esquilos). Amostras de animais coletadas em áreas da África Ocidental e África Central em torno de casos humanos demonstraram uma soroprevalência específica para orthopoxvírus em diversos membros dessas espécies, e o próprio vírus foi isolado de um tipo de esquilo (*Funisciurus anerythrus*) e de um macaco do Velho Mundo (*Cercocebus atys*). A hipótese prevalecente é a de que uma ou mais espécies de esquilos ou roedores sejam os prováveis reservatórios da doença.

A doença reemergiu em 1996 na República Democrática do Congo, dessa vez com 88% dos casos provenientes de contato inter-humano secundário, presumivelmente em decorrência de interrupção da vacinação de rotina contra a varíola em 1980, após sua erradicação. A mortalidade foi de apenas 1%. Levantamentos sorológicos ecológicos mostraram soroprevalência do orthopoxvírus em roedores terrestres (*Cricetomys emini*) e em um porco doméstico (*Sus scrofa*).

O vírus da varíola do macaco foi introduzido nos EUA, em 2003, por meio de uma remessa de animais de Gana, país da África Ocidental. O vírus foi identificado como pertencente a um clado distinto do vírus da varíola do

macaco, incluía isolados prévios da varíola do macaco da África Ocidental, bem como isolados derivados de surtos anteriores em colônias de primatas. Os casos nos EUA apresentaram exantema menos pronunciado e doença menos grave, sem mortalidade nem transmissão inter-humana. Quando os casos descritos nos EUA (2003) foram comparados com casos na bacia do Congo (1980 a 1986), a doença nos EUA foi menos grave com base em critérios clínicos, na extensão do exantema e na taxa de fatalidade de casos após controle para a idade e o estado de vacinação. Esses dados, juntamente com estudos de modelos animais e comparação dos genomas dos vírus da varíola do macaco da África Ocidental e da bacia do Congo, sugerem pelo menos duas populações ou clados do vírus. A aparente diminuição da patogenicidade e transmissibilidade da infecção pelo vírus da varíola do macaco do clado da África Ocidental levou, em parte, à sua desclassificação como agente selecionado dos EUA, em 2013.

O vírus cowpox (varíola bovina) é encontrado na Europa e na Ásia e é mantido em roedores; na Grã-Bretanha, os reservatórios consistem em ratazanas (*myodes glareolus*) e camundongos da floresta. A infecção humana é uma zoonose. O gato doméstico tem sido uma fonte comum de infecção humana, o que provavelmente explica a ocorrência de casos em crianças; 26% de 54 casos ocorreram em crianças com menos de 12 anos. A maioria dos casos em felinos e seres humanos ocorre entre julho e outubro nos EUA, com apenas casos esporádicos entre janeiro e junho. Surtos recentes na Europa documentaram ratazanas de estimação ou ratazanas para alimentação de répteis como fonte de transmissão aos seres humanos. O vírus cowpox é prevalente em zoológicos da Europa, onde guepardos, leões, tamanduás, rinocerontes, elefantes e ocapis em certas ocasiões transmitem a infecção para os tratadores de animais. Nenhum caso de varíola bovina foi detectado desde 1976; todavia, recentemente, foram relatados dois casos de uma nova infecção por orthopoxvírus no país de Geórgia em homens que foram expostos a vacas doentes.[5] Outra nova infecção por orthopoxvírus, com apresentação clínica semelhante ao cowpox, foi relatada em um paciente no Alasca, porém a fonte da infecção não foi esclarecida.

A vaccínia é o vírus vivo contido em preparações da vacina varíola utilizada para erradicar essa doença. Nos EUA, a vacina é recomendada para a equipe de laboratórios que utilizam orthopoxvírus competentes para

replicação, bem como para militares selecionados. Os contatos de pessoas vacinadas em certas ocasiões desenvolvem infecções por vaccínia. A origem da vaccínia é desconhecida, e nenhum hospedeiro natural do vírus é conhecido. Estudos recentes forneceram maior distinção entre o vírus da varíola bovina (cowpox) e o vírus da vaccínia, ambos os quais têm sido utilizados como vacina varíola, e sugerem que os vírus da vaccínia podem ter se originado do vírus horsepox. Foram descritas variantes da vaccínia, incluindo o bufalopox a partir de contato com animais infectados na Índia e vírus da vaccínia em pessoas que trabalham com gado leiteiro no Brasil e na Colômbia.

## Parapoxvírus

A infecção humana representa um risco ocupacional em agricultores, trabalhadores em abatedouros, cirurgiões veterinários, estudantes e pessoas que participam de matança de animais associada a práticas religiosas (p. ex., Eid al-Adha). É mais comum nas estações de parto de ovelhas e de vacas e em indivíduos que trabalham com ovelhas. Recentemente, foi relatado um novo poxvírus com 88% de semelhança com vírus *Parapoxvirus* em um paciente no Tennessee e em outro no Missouri, ambos os quais tinham contato regular com cavalos.[8]

Os fatores responsáveis pela transmissão continuada têm sido atribuídos à estabilidade ambiental do vírus orf em material de crostas, bem como à manifestação de infecções crônicas em alguns animais. Foi identificado um novo parapoxvírus em caçadores de veados, que apresentaram lesões cutâneas após a caça e evisceração de veados.

## Molluscipoxvírus

O vírus do molusco contagioso ocorre em todo o mundo, e relatos crescentes da doença têm acompanhado paralelamente o número de casos notificados de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Os modos tradicionais de transmissão estão associados a traumatismo leve da pele, como escoriações, contato direto com uma lesão e, em alguns casos, fômites (p. ex., toalhas compartilhadas). Entretanto, a doença parece ser sexualmente transmissível e as lesões genitais são mais comuns do que

lesões em outras partes do corpo. As crianças em creches ou escolas podem transmitir a doença a outras crianças. Pode ocorrer disseminação secundária das lesões por autoinoculação (escoriação de lesões primárias e disseminação para áreas da pele normal), e pelo barbear. Não existe nenhum reservatório animal conhecido.

### Yatapoxvírus

O vírus tanapox é restrito à África, principalmente ao Quênia e à República Democrática do Congo, e provavelmente apresenta um reservatório símio. A transmissão direta de primatas para seres humanos por meio de solução de continuidade da pele tem sido raramente descrita em tratadores de animais; entretanto, um inseto ou artrópode intermediário pode estar envolvido na transmissão do vírus tanapox aos seres humanos. Não foi relatada nenhuma transmissão inter-humana. O vírus do tumor do macaco Yaba provoca infecções localizadas após contato com lesões infectadas de primatas. Pouco se sabe sobre a epidemiologia desse vírus.

## BIOPATOLOGIA

As infecções pelo vírus da varíola eram iniciadas, em sua maioria, pela inalação de gotículas respiratórias e implantação do vírus na mucosa orofaríngea e respiratória. Nenhum local primário de infecção era evidente quando a via de exposição era por inalação. A doença também podia ser introduzida por meio de suspensões do vírus obtidas de crostas de pacientes que eram introduzidas por via percutânea, constituindo a prática da variolação. Nesses casos (quando realizada adequadamente), a doença era habitualmente menos virulenta, com presença de uma lesão infecciosa primária localizada e o período de incubação assintomático era truncado. Por fim, a transmissão por fômites, como roupas ou roupas de cama sujas, era raramente relatada.

Após sua entrada, o vírus migra para os linfonodos locais e, em seguida, dissemina-se para o sistema reticuloendotelial, de modo a se replicar ainda mais. Nesse momento, o indivíduo está assintomático. Em 10 a 14 dias, ocorre viremia secundária, que anuncia o pródromo da doença sintomática. Durante esse período, o vírus dissemina-se na orofaringe e na epiderme. A

ausência de uma estrutura queratinizada na mucosa da orofaringe leva à ulceração e liberação do vírus na saliva; o vírus replica-se na epiderme, causando as erupções maculares, papulares, vesiculares e pustulosas características da varíola.

Em experimentos realizados em macacos, são observados altos níveis de interferonas tipo I, interleucina-6 e interferona-γ; a presença de D-dímeros e de trombocitopenia sugere coagulação intravascular disseminada. Observa-se também a ocorrência de apoptose, com perda de células T nos órgãos linfoides. É interessante assinalar que os níveis do fator de necrose tumoral α (TNF-α) foram mínimos nos animais infectados, com notável redução da expressão de genes regulados pelo fator nuclear κB e TNF-α.

Nos seres humanos, as lesões virais características da doença desenvolvem-se principalmente na epiderme, onde as células da camada de Malpighi sofrem edema, vacuolização e degeneração por balonização. O citoplasma continua aumentando, observa-se uma perda de material nuclear, e a coalescência de vacúolos por meio de ruptura celular cria uma degeneração reticulada nas camadas intermediária e superior do estrato espinhoso. Nos estágios seguintes, ocorre formação da vesícula. São encontrados títulos elevados do vírus dentro das lesões. Nas superfícies mucosas, a ausência de estrato córneo possibilita que a necrose causada pela proliferação dos vírus dentro do epitélio crie úlceras e leve à liberação de grandes quantidades de vírus dentro da orofaringe. A avaliação de outros órgãos na varíola humana só foi efetuada em casos selecionados de necropsia. Nos pulmões, são observadas alterações patológicas leves.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Orthopoxvírus

#### *Varíola*

A infecção pelo vírus da varíola adquirida naturalmente caracteriza-se por febre e exantema distinto, com várias apresentações clínicas diferentes (Tabela 348.2). Quando a doença ainda existia, o período de incubação assintomático de 10 a 14 dias (com variação de 7 a 17 dias) era seguido de febre, que rapidamente alcançava cerca de 38 a 40°C), algumas vezes com

petéquias dérmicas. Os sintomas constitucionais associados consistiam em dor nas costas, cefaleia, vômitos e prostração. Dentro de 1 ou 2 dias após a incubação, aparecia um exantema sistêmico, com distribuição centrífuga característica (*i. e.*, lesões presentes em maior número na mucosa oral, na face e nas extremidades do que no tronco). Normalmente, a febre desaparecia com o desenvolvimento do exantema. As lesões apareciam comumente nas palmas das mãos e plantas dos pés. As lesões do exantema eram inicialmente maculares e, em seguida, evoluíam para o estágio de pápulas, quando aumentavam e progrediam para vesículas com 4 ou 5 dias e para pústulas no sétimo dia. Quando as lesões se tornavam pustulosas, a febre normalmente retornava. As lesões tornavam-se crostosas com 14 dias e, em seguida, perdiam as crostas. As lesões cutâneas nos estágios vesicular e pustuloso eram profundas e encontravam-se no mesmo estágio de desenvolvimento em qualquer área do corpo (Figura 348.1). O tipo habitual de doença era classificado em três categorias, com base na extensão do exantema na face e no corpo: confluente, semiconfluente e distinta. Na *doença confluente comum*, nenhuma área de pele era visível entre as lesões do exantema vesiculopustuloso no tronco ou na face. Na *doença semiconfluente comum* e *distinta*, áreas de pele normal eram visíveis entre as lesões exantemáticas no tronco e na face, respectivamente. Ocorriam manifestações menos graves (varíola modificada ou varíola sem erupção) em indivíduos não vacinados e, mais comumente, vacinados. A taxa de mortalidade correlacionava-se com a intensidade do exantema.

**Tabela 348.2** Tipos de varíola de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

| TIPO DE VARÍOLA DE ACORDO COM A OMS | DEFINIÇÃO CLÍNICA |
|---|---|
| Varíola sem erupção | Febre, ausência de exantema |
| Modificada | Como a varíola comum, com evolução |

| | |
|---|---|
| | acelerada |
| Distinta comum | Febre, exantema; áreas de pele normal entre as pústulas, mesmo no rosto |
| Semiconfluente comum | Febre, exantema; pústulas confluentes no rosto, distintas em outros lugares |
| Confluente comum | Febre, exantema; pústulas confluentes no rosto e nos antebraços |
| Plana | Febre, eritema e edema da pele; vesículas macias, planas e bolhosas |
| Hemorrágica, precoce | Febre (persistente), hemorragias e petéquias, exantema purpúrico no início da doença |
| Hemorrágica, tardia | Febre (persistente), exantema, hemorragia na base das vesículas no estágio tardio da doença |

Quatro tipos clínicos principais de varíola podem ser subagrupados, de acordo com o esquema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS): *varíola ordinária* (cerca de 90% dos casos), que produzia viremia, febre, prostração e exantema, com taxas de mortalidade geralmente proporcionais à extensão do exantema, e que variavam conforme descrito anteriormente; *varíola modificada* (*vaccínia*) (5% dos casos) que produzia um leve pródromo com poucas lesões cutâneas em indivíduos anteriormente vacinados, com taxa de mortalidade bem abaixo de 10%; *varíola plana* (cerca de 5% dos casos hospitalizados), que produzia lesões de desenvolvimento lento, difíceis de identificar, visto que pareciam estar niveladas com a pele (edematosa) no estágio vesicular, e que quase sempre era fatal; e *varíola hemorrágica* (< 1% dos casos), que induzia sangramento na pele e nas membranas mucosas e era invariavelmente fatal. Um tipo distinto da forma comum, com pródromo febril e exantema típicos, resultava da infecção pela varíola menor ou alastrim. Os indivíduos com

essa forma da doença não estavam tão doentes ou toxêmicos quanto os indivíduos com varíola maior. A vacinação prévia não era necessariamente protetora contra as formas hemorrágicas da doença, porém parecia proteger contra as formas planas da doença.

**FIGURA 348.1 Lesões pustulosas de varíola e início da cicatrização no rosto e na parte superior do tronco.** (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 7055. Fotografia de Stan Foster.)

Na varíola plana, a doença era anunciada pelo início abrupto de febre de 38,3 a 38,9°C e pelo aparecimento do exantema depois de 3 a 4 dias. Com frequência, o enantema oral era confluente, e relatava-se também a ocorrência de descamação da mucosa retal. No estágio papulovesicular da doença, as lesões apareciam como pequenas endentações (no sexto dia),

com hemorragias na base, e eram circundadas por um anel eritematoso. No sétimo ou oitavo dia, as lesões mostravam-se planas. Foram relatadas lesões bolhosas que descamavam. A febre persistia durante toda evolução da doença, e, com frequência, eram observadas complicações respiratórias com 7 ou 8 dias da doença. Foi também relatada a ocorrência de trombocitopenia, neutropenia e linfocitose.

Nas formas hemorrágicas da varíola, a doença começava com febre e sintomas prodrômicos típicos; a febre nunca regredia. Após o início da febre, as petéquias e erupções purpúricas tornavam-se aparentes; observava-se também a ocorrência de hemorragias subconjuntivais, hematúria e sangramento vaginal. Em geral, os pacientes morriam no sexto dia da doença, bem antes de qualquer exantema vesiculopustuloso clássico se tornar evidente. Na doença hemorrágica tardia, após o início da febre, observava-se o desenvolvimento de lesões maculopapulares típicas, porém a febre não regredia. A lesão evoluía lentamente, e áreas de hemorragia eram evidentes na base das lesões. O sangramento ocorria nas membranas mucosas, a trombocitopenia era profunda, e ocorria morte entre 8 e 10 dias da doença.

## *Varíola do macaco*

Depois de um período de incubação de 7 a 17 dias (com média de 12 dias), começa um pródromo de febre, cefaleia, dor nas costas e fadiga.[9] A erupção cutânea evolui de modo semelhante à da varíola. As lesões evoluem no mesmo estágio em qualquer parte do corpo, de máculas, pápulas e vesículas para pústulas e, em seguida, formam crostas e cicatrizes (Figura 348.2). Após a resolução do exantema, a hipopigmentação é seguida de hiperpigmentação das lesões cicatrizadas. A linfadenopatia cervical, pós-auricular, submandibular e inguinal pronunciada distingue clinicamente a varíola do macaco da varíola.

## *Vaccínia*

A infecção pelo vírus da vaccínia por meio de múltiplas punções com agulha bifurcada constitui o esquema atual de vacinação contra varíola utilizada para os profissionais de laboratório que trabalham com

orthopoxivírus, para profissionais de saúde e militares dos EUA. Com mais frequência, a infecção progride por meio de um curso padronizado de eventos, desde vesículas a pústulas. Espera-se que a única vacina contra a varíola atualmente aprovada nos EUA tenha um perfil de segurança semelhante às vacinas históricas contra a varíola. As principais complicações incluem vaccínia progressiva, eczema vacinal, vaccínia generalizada, encefalite pós-vacinal, infecção acidental e miopericardite.

**FIGURA 348.2 Exantema da varíola do macaco na cabeça (A) e nos membros (B) em uma menina de 7 anos no Zaire central.** (De Peters W, Pasvol G. *Tropical Medicine and Parasitology.* 5th ed. New York: Mosby; 2002:238.)

A *vaccínia progressiva*, que é uma complicação rara e frequentemente fatal da vacina em pessoas com graves deficiências da imunidade celular, ocorre em cerca de 1 em cada 1 milhão de vacinas, com uma taxa de fatalidade de casos de cerca de 35%. A vaccínia progressiva caracteriza-se por crescimento e disseminação frequentemente indolores do vírus da vaccínia além do local de inoculação, levando, com frequência, à necrose e,

algumas vezes, a metástases para outras partes do corpo. Deve-se considerar a possibilidade de vaccínia progressiva se a infecção pelo vírus da vaccínia continuar progredindo, expandindo-se sem cicatrização aparente por mais de 15 dias após a vacinação.

O *eczema vacinal* pode ocorrer em indivíduos com história de dermatite atópica (eczema), independentemente de sua gravidade ou atividade, em decorrência de propagação ou disseminação local do sítio de vacinação primário ou do contato com o local de vacinação sem crosta de outra pessoa. Um exantema papular, vesicular ou pustuloso localizado ou generalizado pode desenvolver-se em qualquer parte do corpo ou pode estar localizada em lesões eczematosas prévias. Pode ocorrer doença sistêmica, com febre, mal-estar e linfadenopatia. Na campanha nacional de vacinação contra varíola nos EUA, em 1968, houve 66 casos (sem nenhuma morte) de eczema vacinal entre 14,5 milhões de vacinados (4,6 casos/milhão) e 60 casos (uma morte) entre seus vários milhões de contatos.

A *vaccínia generalizada* descreve o exantema vesicular que surge após a vacinação. Excluindo a disseminação associada ao eczema vacinal e vaccínia progressiva, tem sido extremamente raro documentar o vírus nessas lesões. Acredita-se que a vaccínia generalizada verdadeira represente o produto da disseminação virêmica do vírus, e nenhum fator predisponente foi identificado. Foi estimado que a vaccínia generalizada ocorra em cerca de 242 de cada milhão de vacinações primárias. Os estudos realizados durante o programa de vacinação realizado nos EUA, em 2002, indicam que a maioria dos casos previamente relatados como vaccínia generalizada provavelmente consistiu em exantemas generalizados causadas por respostas inflamatórias ou alérgicas à vacina, e não uma vaccínia generalizada verdadeira, levando, assim, à designação de "pustulose não viral pós-vacinal".

A *encefalomielite pós-vacinação* é uma complicação rara, porém grave, que habitualmente só ocorre em vacinados primários. Os pacientes apresentam, de maneira variável, características clínicas e diagnósticas sugestivas de encefalomielite desmielinizante pós-imunização ou de invasão viral direta do sistema nervoso. Normalmente, essa reação pós-vacinação ocorre 11 a 15 dias após a vacinação. Os sintomas consistem em febre, cefaleia, vômitos, confusão, delírio, desorientação, inquietação,

sonolência ou letargia, crises convulsivas e coma. O líquido cerebrospinal pode apresentar pressão elevada; entretanto, geralmente tem uma contagem de células e perfil bioquímico normais. O diagnóstico é de exclusão, e não se dispõe de nenhum exame específico para sua confirmação. Entretanto, foi documentado que alguns casos apresentam respostas de imunoglobulina M (IgM) ou IgG antiorthopoxvírus no líquido cerebrospinal.

Ocorre *infecção acidental* quando o vírus a partir do local de vacinação é transferido para outro local ou para outra pessoa por meio de contato íntimo da pele. Em geral, essa complicação ocorre com primovacinados, e não com revacinados. A autoinoculação acidental, que acomete mais comumente a face, a boca, os lábios ou os órgãos genitais, habitualmente não é grave e não exige tratamento específico. A inoculação do olho ou da pálpebra é mais grave e pode ameaçar a visão se não for avaliada e tratada adequadamente (Figura 348.3). Entre 1963 e 1968, foi observada a ocorrência de vaccínia ocular em 348 indivíduos, incluindo 22 que apresentaram evidências de comprometimento da córnea e 11 que tiveram defeitos permanentes.

Com infecções pelo vírus da vaccínia associado à varíola bovina (p. ex., vírus da varíola do búfalo na Índia e vírus da vaccínia no Brasil e na Colômbia), foram descritas até 10 lesões nas mãos e nos braços de agricultores expostos; a febre, a linfadenopatia, a dor nas costas e a fadiga também são sintomas associados.[10] Acredita-se que a transmissão ocorra por contato desprotegido com lesões ativas presentes nas tetas e úberes dos animais. Foi relatada a transmissão inter-humana do vírus da vaccínia associado à varíola bovina em familiares por meio de contato com exsudatos das lesões.

**FIGURA 348.3 Autoinoculação de vaccínia de um olho.** (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 3322.)

## *Vírus cowpox*

As lesões da varíola bovina geralmente são restritas às mãos e ao rosto; a maioria dos pacientes (72%) apresenta apenas uma lesão. Múltiplas lesões podem ser causadas por várias inoculações primárias, por autoinoculação e, muito raramente, por disseminação linfática ou virêmica. A lesão da varíola bovina passa pelos estágios de mácula, pápula, vesícula e pústula antes de formar uma crosta negra dura. Em geral, a lesão é muito dolorosa, e é comum a ocorrência de eritema e edema nos estágios vesicular avançado e pustuloso. Os pacientes habitualmente apresentam linfadenite, febre e mal-estar geral. Essas características são geralmente graves em crianças, e ausência na escola ou no trabalho é comum. Cerca de 30% podem ser hospitalizados. A maioria dos pacientes leva 6 a 8 semanas para se recuperar, porém podem ser necessárias até 12 semanas. Em certas ocasiões, podem ocorrer infecção muito grave e morte, normalmente em indivíduos imunossuprimidos e em pacientes com distúrbios cutâneos, como dermatite atópica. A cicatriz é habitualmente permanente.

## Parapoxvírus

As lesões, como as do vírus orf,[11] começam como pápulas eritematosas e progridem, em 1 a 2 semanas, para lesões-alvo com centro vermelho, circundado por um halo branco e halo inflamado externo. Em seguida, as lesões progridem para um estágio nodular e, então, papilomatoso, que frequentemente tem uma superfície "exsudativa". Em alguns pacientes, as lesões podem aumentar e persistir por semanas antes de sua resolução por um estágio de formação de crosta, que também pode persistir por várias semanas. Em certas ocasiões, lesões granulomatosas muito grandes podem exigir desbridamento ou remoção cirúrgica.

A maioria dos pacientes tem apenas uma lesão, porém pode haver desenvolvimento de múltiplas lesões primárias. A reação sistêmica é relativamente incomum, e, com frequência, a lesão não é particularmente dolorosa. Observa-se a presença de linfadenopatia em alguns pacientes, e a linfangite é relativamente incomum. Pode haver desenvolvimento de eritema multiforme (ver Capítulo 411) em até um terço dos pacientes.

## Vírus do molusco contagioso

A infecção ocorre quando o vírus do molusco contagioso entra em contato com pele não intacta. A lesão característica começa como uma pequena pápula que, quando amadurece, consiste em um nódulo distinto de 2 a 5 mm de diâmetro, liso, em forma de cúpula, perolado ou da cor da pele, que frequentemente é umbilicado (ver Figura 411.9 no Capítulo 411).[12] Um material caseoso, esbranquiçado ou amarelado é facilmente espremido das lesões. A maioria dos pacientes apresenta 1 a 20 lesões; todavia, em certas ocasiões, pode haver centenas de lesões. Em razão das múltiplas infecções simultâneas ou da disseminação mecânica, as lesões podem tornar-se confluentes ao longo de uma linha de arranhadura, e, algumas vezes, são observadas lesões-satélite.

Nas crianças, as lesões do molusco ocorrem principalmente no tronco e nas extremidades proximais dos membros; nos adultos, as lesões tendem a ocorrer no tronco, na região púbica e nas coxas. Entretanto, em todos os casos, a infecção pode ser transmitida a outras áreas por autoinoculação. Em homens infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV),

podem ocorrer lesões do molusco ao longo da linha da barba, resultando em comprometimento ocular.

As lesões individuais persistem por cerca de 2 meses, enquanto a doença permanece habitualmente por 6 a 9 meses. Os indivíduos com comprometimento da imunidade celular, incluindo pessoas com infecção pelo HIV, tendem a apresentar infecção mais grave e prolongada.

### Yatapoxvírus

A infecção por tanapox começa com uma curta doença febril (38 a 39°C), que persiste por 2 a 4 dias e, algumas vezes, é acompanhada de cefaleia, dor nas costas ou prostração. A erupção de uma lesão é frequentemente anunciada por prurido no local da erupção. A lesão aparece como mácula hiperpigmentada, que frequentemente apresenta uma elevação central e evolui para uma pápula, com induração palpável. Cerca de 80% apresentam um nódulo solitário, porém podem ocorrer até 10 lesões. A maioria das lesões (72%) é observada nos membros inferiores, e o menor número ocorre na face e em áreas normalmente cobertas por roupa.

A febre e os sintomas sistêmicos diminuem com o aparecimento da lesão. Em seguida, a pápula torna-se semelhante a uma pústula, porém não contém líquido; pode haver desenvolvimento de umbilicação ou pseudocrosta. Normalmente, a pápula evolui para um nódulo firme, elevado e de localização profunda. No final da primeira semana, a lesão é circundada por eritema e pele endurecida, e é comum a presença de linfangite regional. Em seguida, as lesões ulceram ou transformam-se em nódulos maiores (de até 2 cm de diâmetro) em cerca de 2 semanas, quando a resposta inflamatória local diminui, e as lesões começam a granular. A resolução das lesões ocorre em 6 semanas. A infecção parece conferir imunidade durante toda a vida.

## DIAGNÓSTICO

Antes de sua erradicação, a varíola era relativamente fácil de reconhecer. A varicela (ver Capítulo 351) produz um exantema de distribuição centrípeta e raramente aparece nas palmas das mãos e plantas dos pés; na varicela, a febre prodrômica e as manifestações sistêmicas são leves, as lesões são de

natureza superficial, e podem-se observar lesões em diferentes estágios de desenvolvimento na mesma área do corpo. Outras doenças e condições que poderiam ser confundidas com a varíola em estágio vesicular incluem a varíola do macaco, a vaccínia generalizada, o herpes-zóster disseminado ou a infecção por herpes-vírus simples (ver Capítulos 350 e 351), reações (erupções) a fármacos, eritema multiforme (ver Capítulo 411), infecções por enterovírus (ver Capítulo 355), escabiose (ver Capítulo 104), picadas de insetos, impetigo (ver Capítulo 412) e molusco contagioso. As doenças confundidas com a varíola hemorrágica incluíam leucemia aguda (ver Capítulo 173), meningococemia (ver Capítulo 282) e púrpura trombocitopênica idiopática (ver Capítulo 163). Os Centers for Disease Control and Prevention desenvolveram um protocolo para a avaliação de pacientes quanto à probabilidade de varíola (disponível em https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/algorithm-protocol.html) e um algoritmo para avaliação laboratorial do estágio vesiculopustuloso do exantema (disponível em https://www.cdc.gov/smallpox/lab-personnel/laboratory-procedures/rash-testing.html).

## Orthopoxvírus

Atualmente, os testes baseados em ácido nucleico e os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) constituem a primeira abordagem para o diagnóstico de infecções por orthopoxvírus. Os testes sorológicos são, em grande parte, específicos para o gênero, detectam a presença de IgG e habitualmente não possibilitam uma diferenciação entre espécies, embora os níveis de IgM possam ajudar a diferenciar uma infecção por orthopoxvírus recente de vacinação remota. A cultura viral e a avaliação por meio de microscopia eletrônica de partículas de vírions de amostras clínicas do exantema constituem outras opções. Se o diagnóstico de varíola está sendo considerado, a cultura viral exige um ambiente de isolamento com nível 4 de biossegurança (BSL-4), que é sancionado pela OMS para uso do vírus da varíola.

## Parapoxvírus

O diagnóstico diferencial das lesões causadas por parapoxvírus pode incluir ectima gangrenoso em consequência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (ver Capítulo 290), vaccínia ou infecção pelo vírus da varíola bovina, antraz cutâneo (ver Capítulo 278), erisipeloide (ver Capítulo 279), tularemia (ver Capítulo 295) e tumor. Os agricultores reconhecem a infecção e tendem a não procurar assistência médica para os casos de rotina, de modo que cerca de 45% dos casos relatados podem não ter contato conhecido com animais infectados, e o diagnóstico clínico desses casos pode ser difícil. Com a microscopia eletrônica de coloração negativa, os vírions com morfologia característica de parapoxvírus em geral são visualizados com facilidade em extratos de lesões, proporcionando um diagnóstico rápido e seguro do gênero. O vírus pode crescer em cultura de células, e pode-se obter sua detecção por PCR. Foram também desenvolvidos diagnósticos baseados em proteínas específicos e genéricos para espécies de parapoxvírus.

## Vírus do molusco contagioso

Em geral, a aparência clínica das lesões do molusco é característica o suficiente para possibilitar o estabelecimento de um diagnóstico clínico. Normalmente, podem ser observados vírions em formato de tijolo em grandes números se o material caseoso espremido da lesão for examinado por microscopia eletrônica. O vírus não tem sido cultivado em sistemas padronizados de cultura de tecido. A histopatologia característica dessas lesões é diagnóstica, porém os métodos de PCR também podem identificar o molusco contagioso.

## Yatapoxvírus

A distribuição geográfica limitada dos vírus tanapox e o histórico de viagem do paciente ajudam no diagnóstico de infecção por tanapox. As características clínicas únicas que diferenciam a infecção por tanapox de outras infecções por orthopoxvírus consistem na natureza nodular da lesão exantemática, na escassez de lesões, na evolução benigna da doença e na resolução demorada do exantema. As lesões nodulares sólidas e ulceradas são maiores e desenvolvem-se mais lentamente do que as da varíola do

macaco, porém são menores e desenvolvem-se mais rapidamente do que as das úlceras tropicais.

O vírus tanapox pode ser detectado por microscopia eletrônica, porém a aparência dos vírions não é capaz de excluir a possibilidade de infecção por outros poxvírus em formato de tijolo morfologicamente semelhantes. O teste do ácido nucleico ou a cultura de linhagem celular podem estabelecer o diagnóstico definitivo.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

### Orthopoxvírus

A vacinação com vacina varíola constitui a base para a prevenção da infecção por orthopoxvírus e foi o principal método utilizado na erradicação da varíola. Dispõe-se de estoques de vacina caso haja recorrência da varíola e foram desenvolvidas diretrizes clínicas para seu uso em situação de emergência (disponível em https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6402a1.htm).[13] Entretanto, nos EUA, a vacina varíola está atualmente recomendada apenas para as equipes de laboratório que trabalham com orthopoxvírus infecciosos, determinados profissionais de saúde e certos militares. Em parte, em razão de procedimentos de pré-rastreamento rigorosos, os eventos adversos recentes são raros com a vacinação, porém se estima que a miopericardite ocorra em uma taxa de 5,7 por 1.000 primovacinados, com base em dados de ensaios clínicos com ACAM2000. Uma vacina varíola de replicação deficiente (MVA-BN), que foi desenvolvida para uso em indivíduos com infecção pelo HIV e dermatite atópica, demonstrou ter excelente imunogenicidade e menos efeitos adversos.[13b]

A administração precoce de imunoglobulina antivaccínia (VIG) pode reduzir a mortalidade do eczema vacinal de 30 a 40% para 7%, e a VIG também pode ser útil em outras complicações (p. ex., vaccínia progressiva, vaccínia generalizada grave ou infecção por contato) da administração de vacina de vaccínia (varíola), bem como para infecções por outros orthopoxvírus. Entretanto, a VIG

isoladamente não tem benefício definido para o tratamento da própria infecção pelo vírus da varíola.

Os agentes antivirais (ver Capítulo 336) com atividade *in vitro* e *in vivo* contra poxvírus incluem especificamente a 5-iodo-2'-desoxiuridina, a adenina arabinosídeo e a trifluorotimidina. Em virtude de sua toxicidade sistêmica, esses compostos têm sido utilizados topicamente para o tratamento das infecções oculares por orthopoxvírus. *In vitro*, o cidofovir mostra-se ativo contra a varíola bovina, a vaccínia, a varíola do macaco e a varíola; *in vivo*, protege animais expostos quando administrado de modo profilático ou precocemente na evolução da doença. O cidofovir é conhecido por sua toxicidade renal e é administrado com hidratação e probenecida. O brincidofovir tem sido efetivo no tratamento da infecção sistêmica pela varíola do coelho nesses animais e foi utilizado como parte de um esquema de múltiplos fármacos no tratamento de um caso de vaccínia progressiva.[14]

O tecovirimat é uma pequena molécula antiviral efetiva em modelos animais de infecção sistêmica por orthopoxvírus[15,16] e tem sido utilizado com sucesso como parte de um esquema de múltiplos fármacos para o tratamento de um caso humano de eczema vacinal e de um caso de vaccínia progressiva. Faz parte do U.S. Strategic National Stockpile e foi aprovado pela U.S Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da varíola humana em julho de 2018.

**Parapoxvírus**

Os trabalhadores com risco de infecção por parapoxvírus tornam-se, em sua maioria, infectados, e a reinfecção também ocorre. A vacina utilizada para controlar o vírus orf em carneiros é totalmente virulenta e tem causado infecção humana. As opções de tratamento são limitadas; relatos não científicos descreveram o uso do cidofovir tópico e intralesional, e outras opções podem incluir formulações tópicas de compostos moduladores da interferona, como o imiquimode.

**Vírus do molusco contagioso**

A infecção pelo molusco contagioso é benigna, e a recuperação é habitualmente espontânea, porém o tratamento pode ser procurado por motivos estéticos, particularmente no caso de lesões faciais ou múltiplas. As opções incluem crioterapia, curetagem mecânica e tratamentos químicos, como podofilina ou podofilox, cantaridina, iodo e tretinoína.[17] A irritação tem sido um efeito colateral de muitos dos tratamentos químicos. Foi relatado o benefício da aplicação tópica de um creme ou uma suspensão antiviral de cidofovir a 3%, assim como o uso de cimetidina potencialmente imunomoduladora ou terapia com imiquimode tópico. Entretanto, nenhuma terapia apresenta benefício documentado por ensaios clínicos randomizados bem controlados,[A1] embora a solução de hidróxido de potássio tópica a 10%, aplicada 2 vezes/dia, seja algumas vezes recomendada. A cobertura das lesões e a higiene adequada das mãos após o contato com lesões devem prevenir a transmissão na maioria das situações. Em indivíduos com AIDS e molusco, a terapia antirretroviral altamente ativa, com consequente melhora da contagem de células $CD4^+$, parece ser eficaz.

## PROGNÓSTICO

A varíola do macaco e a varíola causam doença humana, com taxas de mortalidade que variam de 10 a 40%; entretanto, as variantes de varíola menor tinham taxas de mortalidade de menos de 1%. As infecções pelo vírus da vaccínia e vírus da varíola bovina causam habitualmente doença autolimitada, mas que pode ser grave e fatal em indivíduos com imunossupressão ou com certas condições cutâneas, como dermatite atópica. As infecções por yatapoxvírus são autolimitadas, e ocorre resolução da doença em algumas semanas. As infecções por parapoxvírus manifestam-se principalmente por sintomas localizados, e ocorre resolução das lesões dentro de 1 mês ou mais em hospedeiros não imunocompetentes. A infecção por molusco contagioso é benigna, habitualmente com recuperação espontânea, porém a infecção pode persistir por vários meses.

A1. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD004767.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Oliveira GP, Rodrigues RAL, Lima MT, et al. Poxvirus host range genes and virus-host spectrum: a critical review. *Viruses*. 2017;9:1-17.
2. Costantino V, Kunasekaran MP, Chughtai AA, et al. How valid are assumptions about re-emerging smallpox? A systematic review of parameters used in smallpox mathematical models. *Mil Med*. 2018;183:e200-e207.

2b. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:872-879.

3. Emergence of monkeypox in West Africa and Central Africa, 1970-2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93:125-132.
4. Leendertz SAJ, Stern D, Theophil D, et al. A cross-sectional serosurvey of anti-orthopoxvirus antibodies in central and western Africa. *Viruses*. 2017;9:1-12.
5. Vora NM, Li Y, Geleishvili M, et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N Engl J Med*. 2015;372:1223-1230.
6. Springer YP, Hsu CH, Werle ZR, et al. Novel orthopoxvirus infection in an Alaska resident. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1737-1741.
7. Schrick L, Tausch SH, Dabrowski PW, et al. An early American smallpox vaccine based on horsepox. *N Engl J Med*.

2017;377:1491-1492.

8. Osadebe LU, Manthiram K, McCollum AM, et al. Novel poxvirus infection in 2 patients from the United States. *Clin Infect Dis*. 2015;60:195-202.
9. Doshi RH, Guagliardo SAJ, Doty JB, et al. Epidemiologic and ecologic investigations of monkeypox, Likouala Department, Republic of the Congo, 2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:281-289.
10. Oliveira JS, Figueiredo PO, Costa GB, et al. Vaccinia virus natural infections in Brazil: the good, the bad, and the ugly. *Viruses*. 2017;9:1-21.
11. Caravaglio JV, Khachemoune A. Orf virus infection in humans: a review with a focus on advances in diagnosis and treatment. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:684-689.
12. Leung AKC, Barankin B, Hon KLE. Molluscum contagiosum: an update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11:22-31.
13. Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, et al. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-26.

13b. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, et al. Phase 3 efficacy trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. *N Engl J Med*. 2019;381:1897-1908.

14. Chittick G, Morrison M, Brundage T, et al. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: a favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res*. 2017;143:269-277.
15. Melamed S, Israely T, Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of smallpox. *Vaccines (Basel)*. 2018;6:1-20.

16. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*. 2018;379:44-53.
17. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Molluscum contagiosum: review and update on management. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:504-515.

**Um jovem de 24 anos o procura em seu consultório. Ele apresenta uma lesão nodular de 2 cm no antebraço direito. Não tem aparência de estar com doença sistêmica. Relata que recentemente foi tratado para malária. Na semana anterior, teve temperatura de 39,4°C. Recentemente, voltou de trabalho na África em uma reserva de primatas na República Democrática do Congo. A biopsia e as micrografias eletrônicas da lesão demonstram a presença de partículas de poxvírus. Qual é seu diagnóstico?**

- A. Vírus tanapox (espécie de *Yatapoxvirus*).
- B. Varíola do macaco (espécie de *Orthopoxvirus*).
- C. Miíase.
- D. Vírus orf (espécie de *Papapoxvirus*).
- E. Varíola (*Orthopoxvirus variola*).

Concluir questão

**Mulher de 35 anos é atendida no serviço de emergência com exantema pustuloso extenso, que cobre mais de 30% de seu corpo. As lesões são aparentes nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. A distribuição é centrífuga. As lesões são redondas e semelhantes a chumbo grosso. A paciente está tendo dificuldade em deglutir em razão de dor. Tem marcas nos braços. Ao ser questionada, ela relata "estar com gripe" há 7 dias, apesar de ter recebido a vacina contra gripe há 2 meses. Revela um histórico de uso intravenoso de substâncias ilícitas e afirma utilizar agulhas limpas do laboratório. Ela trabalha como microbiologista clínica em um laboratório de virologia que tem uma coleção de materiais de arquivo. Recentemente, caracterizou várias amostras clínicas históricas desconhecidas para atualizar o inventário. Qual seria seu próximo passo?**

- A. Instituir precauções contra a transmissão pelo ar e ligar para o serviço de saúde.
- B. Tirar fotos das lesões, obter hemoculturas, coletar amostras e enviá-las para análise bacteriana e iniciar o tratamento para endocardite.
- C. Efetuar um teste de reagina plasmática rápido.
- D. Indagar sobre o estado de vacinação da paciente.
- E. Obter uma consulta com especialista em doenças infecciosas.

Concluir questão

**Um jovem de 25 anos vai a seu consultório com uma única lesão vesiculopustulosa na fronte. Ele trabalha em uma fazenda com ovelhas e cabras, nenhuma das quais está doente. A esposa é pós-doutoranda e trabalha em um laboratório que estuda o vírus da varíola do macaco. Você descobre que ela foi recentemente vacinada, há 3 semanas, com vacina contra varíola antes de começar a trabalhar no laboratório. Qual é a causa mais provável da lesão na fronte desse paciente?**

- A. Vírus da vaccínia.
- B. Vírus orf.
- C. Vírus da varíola do macaco.
- D. Varíola.
- E. Pseudo cowpox.

Concluir questão

**Uma estudante graduada de epidemiologia chega ao serviço de emergência com histórico de exantema de 5 dias de duração. Inicialmente, o exantema se manifestou como**

**pequenas manchas vermelhas, que em seguida se tornaram vesiculares. Apresenta também adenopatia dolorosa nos linfonodos cervicais e axilares. Descreve a ocorrência de febre antes do início do exantema. Voltou da África há 1 semana. No avião, estava com febre. Trabalhou na República Democrática do Congo (RDC) com problemas de saúde materno-fetais das comunidades indígenas na região equatorial da RDC. Viveu na comunidade e ajudou em todas as atividades domésticas e da aldeia. Você suspeita que ela possa ter varíola do macaco. Que agente antiviral você poderia considerar se esse diagnóstico for confirmado?**

- A. Tecovirimat ou brincidofovir.
- B. Aciclovir.
- C. Ganciclovir.
- D. Adefovir.
- E. Estavudina.

Concluir questão

**No caso da questão 4, que amostra você obteria para estabelecer o diagnóstico?**

- A. Lesões do eczema e soro.

- B. Hemocultura.
- C. Bioquímica do soro.
- D. Hemograma completo.
- E. Esfregaços espessos e finos.

Concluir questão

349

# PAPILOMAVÍRUS

WILLIAM BONNEZ E JOHN M. DOUGLAS JR.

## DEFINIÇÃO

Os papilomavírus humanos (HPV) formam um grupo de pequenos vírus de DNA, que causam uma variedade de lesões benignas e malignas da pele e das membranas mucosas. As doenças associadas ao HPV mais comumente reconhecidas incluem verrugas (ver Capítulo 411) em locais anogenitais (condiloma acuminado), em outras superfícies da pele (verruga comum, bem como verruga plana) e na superfície plantar do pé (verruga plantar). Além disso, a infecção pelo HPV provoca lesões intraepiteliais escamosas ou cânceres incipientes do colo do útero, também conhecidos como neoplasia intraepitelial cervical, e de outros locais anogenitais. O HPV é considerado o agente etiológico de uma variedade de cânceres, particularmente câncer do colo do útero.

## O patógeno

O HPV é um membro da família Papillomaviridae. À semelhança de todos os papilomavírus, o HPV é não envelopado, mede 55 nm de diâmetro e apresenta um genoma de DNA circular de fita dupla de aproximadamente 7.900 pares de bases, envolto por um capsídio icosaédrico. O genoma do HPV contém três regiões funcionais: os genes precoces (total de seis – E1, E2, E4, E5, E6 e E7), que são expressos logo após a infecção e que controlam a replicação, a transcrição e a proliferação celular; os genes tardios (total de dois – L1 e L2), que são expressos em estágios posteriores da infecção e que codificam as proteínas estruturais do capsídio; e a região de controle longa, que contém sequências reguladoras que controlam a replicação e a transcrição dos genes precoces e dos genes tardios. Os

papilomavírus completam seu ciclo de vida apenas em células epiteliais de diferenciação terminal e, portanto, não podem crescer em culturas de monocamada de células. A taxonomia do papilomavírus baseia-se em um sistema de genotipagem, que envolve o uso da relação de sequência do DNA do gene que codifica a L1, a proteína principal do capsídio, com diferentes tipos definidos por apresentarem menos de 90% de homologia.

Do ponto de vista taxonômico, os papilomavírus são classificados por gênero (letras gregas) e espécies (números), contendo, cada um deles, um ou mais tipos. Os tipos de HPV estão incluídos, em sua maioria, em três grandes gêneros: alfa (principalmente os tipos da mucosa ou genital), beta e gama (ambos os quais causam lesões cutâneas). Atualmente, foram identificados 230 tipos de HPV, dos quais mais de 40 infectam a pele e a mucosa genitais [http://pave.niaid.nih.gov/#explore/reference_genomes/human_genomes]. Entre os tipos genitais, aproximadamente 15 são considerados de alto risco, visto que estão associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e a cânceres do colo do útero, de ânus, pênis, vulva, vagina e orofaringe, enquanto outros são considerados de baixo risco, visto que estão associados, em grande parte, a verrugas genitais e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau.

## EPIDEMIOLOGIA

As infecções por HPV são transmitidas principalmente por contato direto da pele ou das membranas mucosas com uma lesão infectada. Normalmente, a infecção genital por HPV é contraída por meio de relação sexual, embora o contato genital sem penetração, o contato orogenital e o contato manual-genital também constituam possíveis vias de transmissão. Além disso, a infecção genital por HPV pode ser transmitida de mães infectadas para a boca e as vias respiratórias superiores dos recém-nascidos no perinatal. Na infecção não genital por HPV, o contato pessoal da pele com a pele também desempenha um importante papel, embora, no caso das verrugas plantares, a transmissão por fômites a partir de superfícies úmidas possa representar uma importante fonte de infecção. Tanto a infecção genital quanto a não genital podem ser transmitidas para novos locais por autoinoculação.

Nos EUA, no que concerne ao HPV genital, estima-se que aproximadamente 45% da população masculina e feminina de 18 a 69 anos, ou cerca de 80 milhões de pessoas, estejam infectados, com ocorrência anual de cerca de 14 milhões de novas infecções, tornando o HPV genital a infecção sexualmente transmissível mais comum.[1] A prevalência de verrugas anogenitais é estimada em aproximadamente 1% na população adulta sexualmente ativa. A aquisição da infecção começa logo após a iniciação sexual, com incidência estimada de 40 a 60% de pelo menos um tipo nos primeiros 2 anos após o início da atividade sexual. Os fatores de risco para a infecção incluem variáveis relacionadas com a provável exposição (p. ex., idade mais jovem no início da atividade sexual, aumento do número de parceiros recentes e ao longo da vida e número de parceiros dos parceiros sexuais), a suscetibilidade (p. ex., falta de circuncisão nos homens) e a ausência de fatores de prevenção (p. ex., falta de uso consistente de preservativos ou imunização). As infecções são, em sua maioria, assintomáticas e desaparecem sem tratamento; estima-se que apenas 10% persistam por mais de 2 anos.[2,3] A incidência e a prevalência da infecção genital por HPV e de verrugas genitais estão diminuindo de maneira mais drástica nos países que apresentam programas de imunização mais bem-sucedidos, incluindo uma redução de 60 a 70% em mulheres norte-americanas com menos de 25 anos.[4,5]

A infecção oral pelo HPV é habitualmente assintomática; entretanto, quando sintomática, assume a aparência de verrugas ou papilomas. Nos EUA, sua prevalência em adultos é menor que a da infecção genital – aproximadamente 5 a 7% em mulheres e quase 12% em homens,[6] dos quais quase a metade é causada por tipos de alto risco. As infecções orais por HPV oncogênicos recém-adquiridas são raras em homens saudáveis, e ocorre resolução da maioria das infecções no decorrer de 1 ano. A infecção cutânea pelo HPV normalmente é reconhecida como verrugas comuns e plantares, particularmente em crianças, nas quais foram relatadas taxas de incidência anual de até 30%.

Todos os tipos e as manifestações da infecção por HPV são mais comuns em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, como os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou os que recebem terapia imunossupressora. Entre mulheres ou homens que

fazem sexo com homens infectados pelo HIV, a prevalência de lesões intraepiteliais escamosas anais de alto grau é de cerca de 13 a 30%, respectivamente; em relação à população geral, essas incidências de câncer anal apresentam aumento de 7 e 30 vezes, respectivamente. Continua havendo controvérsia sobre a possibilidade da infecção genital por HPV de aumentar a suscetibilidade à infecção pelo HIV.

O câncer do colo do útero diminuiu nos países desenvolvidos, desde a introdução de programas de rastreamento citológico, embora ainda ocorram cerca de 13 mil casos e 4.200 mortes anualmente nos EUA.[7] O câncer do colo do útero é o quarto câncer mais comum e letal em mulheres em todo o mundo, e 85% dos 530 mil casos anuais ocorrem em países menos desenvolvidos. Considerando todos os locais anatômicos, mais de 31.500 cânceres associados ao HPV (1,7% de todos os cânceres) ocorrem nos EUA a cada ano, sendo cerca de 60% entre mulheres.[8] A acentuada elevação na incidência de cânceres orais associados ao HPV nos homens é preocupante.[9]

## BIOPATOLOGIA

As infecções pelo HPV provocam doença ao induzir a proliferação do epitélio da pele e das membranas mucosas. Nas lesões benignas, como verrugas e condilomas, todas as camadas epiteliais estão acometidas, exceto o estrato basal de replicação dos queratinócitos. A proliferação do estrato espinhoso é denominada acantose; a do estrato granuloso, paraqueratose; e a do estrato córneo, hiperqueratose. O crescimento global é denominado papilomatose, visto que normalmente ocorre, em grande parte, acima da superfície do tecido, mas também está associado a um aprofundamento da camada epidérmica da membrana basal. É também acompanhada de grandes células com núcleo (ou núcleos) retraído hipercromático, circundado por um halo (denominadas coilócitos) no estrato acantoso. Para o citopatologista, a coilocitose constitui a característica essencial da infecção pelo HPV.

A epidermodisplasia verruciforme é uma doença autossômica recessiva incomum com verrugas difusas, que resulta da mutação de um de dois genes adjacentes, *EVER1/TMC6* e *EVER2/TMC8*, que codificam, cada um

deles, proteínas envolvidas no fator de transcrição NF-κB, que participa no controle da imunidade celular.

Nas lesões pré-cancerosas ou cancerosas, a discariose é causada pela proliferação das células do estrato basal, que também exibem mitoses anormais. Essa discariose progride ao substituir as camadas superiores do epitélio estratificado, causando neoplasia intraepitelial de graus crescentes 1 a 3, de acordo com a proporção em terços do epitélio acometido. O comprometimento de toda espessura define o carcinoma *in situ*. A ruptura do estrato basal indica câncer invasivo. As neoplasias intraepiteliais (NI) do colo do útero, da vagina, da vulva, do pênis e do ânus também são designadas pelos acrônimos de NIC, NIVA, NIV, NIP e NIA, respectivamente. No caso do colo do útero, a lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) é o equivalente do condiloma plano e NIC1, enquanto a lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) regrupa o NIC2 e 3. Paralelamente a essas alterações, as neoplasias intraepiteliais cervicais baixa e alta (NICB e NICA, respectivamente) são agora termos também utilizados em histologia. Quanto mais alto é o grau citológico ou histológico da neoplasia, maior é a prevalência relativa intralesional de tipos de HPV de alto risco.

Em nível celular, a infecção começa na camada mais baixa e menos diferenciada do epitélio, as células basais, onde são expostas a microtraumatismos. A transcrição e a expressão de proteínas são altamente coordenadas com o nível de diferenciação celular. No estrato basal, o genoma viral se estabelece no núcleo como um episssomo, que se replica em tandem com a replicação celular, mantendo, assim, um número de cópias estável de genomas virais. À medida que as células basais migram para cima e diferenciam-se nas camadas superficiais do epitélio, ocorrem replicação do DNA viral vegetativo completo e expressão de proteínas estruturais, com montagem de vírions infecciosos na camada mais superficial do epitélio. Os vírions são liberados com a descamação das células mortas durante a renovação celular normal.

A infecção persistente por vários tipos de alto risco de HPV genital está firmemente estabelecida como causa do carcinoma espinocelular e adenocarcinoma do colo do útero, e o HPV 16, em particular, desempenha um papel etiológico em outros cânceres anogenitais e espinocelulares da orofaringe. Existem também associações dos tipos de beta-HPV com câncer

espinocelular da pele. O DNA do HPV pode ser detectado em mais de 99% dos casos de câncer do colo do útero, sendo 70% dos cânceres causados pelos dois tipos mais comuns de alto risco, o HPV 16 e o HPV 18. A patogenia do câncer induzido pelo HPV envolve a integração do vírus no genoma do hospedeiro, com consequente ruptura do gene regulador da transcrição E2 e aumento da expressão das proteínas E6 e E7. Essas proteínas apresentam atividade oncogênica e afetam o crescimento celular por sua ligação a proteínas supressoras de tumor, a E6 com p53 e a E7 com a proteína supressora de tumor do retinoblastoma, interrompendo, assim, a apoptose e a regulação do ciclo celular.

O risco oncogênico do HPV varia não apenas de acordo com o tipo, em que o HPV 16 é o mais oncogênico, mas também de acordo com variantes (*i. e.*, que compartilham 95 a 98% da homologia do DNA) em determinado tipo. Uma alta carga viral também pode contribuir para o risco. Embora a infecção persistente por um tipo de alto risco seja *necessária* para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, ela não é considerada *suficiente*, visto que não há desenvolvimento de câncer na maioria das mulheres persistentemente infectadas. Os possíveis cofatores incluem tabagismo, uso prolongado de contraceptivos hormonais, multiparidade, deficiência de micronutrientes, imunodeficiência (p. ex., infecção pelo HIV) e, possivelmente, outras infecções (*i. e.*, *Chlamydia trachomatis* e herpes-vírus simples tipo 2). Além disso, os dados que sustentam um risco familiar de câncer do colo do útero apontam para possíveis fatores genéticos, incluindo genes que controlam a resposta imune (p. ex., HLA, TNF) e o ciclo celular (p. ex., p53).

O epitélio escamoso da ectocérvice e o epitélio colunar da endocérvice formam uma junção escamocolunar que, a partir do nascimento e durante toda a vida, retrocede para a endocérvice, deslocando-se por uma área denominada zona de transformação, onde surge o câncer do colo do útero (ver Capítulo 189). Existem também junções escamocolunares, porém sem zona de transformação, no ânus e na laringe, e as lesões benignas ou malignas causadas pelo HPV frequentemente surgem no epitélio que está em estreita proximidade (ver Capítulo 136 para o câncer anal).

A resposta imune à infecção pelo HPV é menos robusta do que para a maioria das infecções virais. As proteínas virais e os vírions infecciosos

desenvolvem-se em células superficiais com contato limitado com o sistema imune, e não há lise celular nem viremia para desencadear uma resposta inflamatória. Além disso, o HPV suprime vários componentes da resposta imune, incluindo a via da interferona e a expressão de citocinas inflamatórias e MHC I. O anticorpo contra o HPV desenvolve-se em apenas cerca de 60% dos indivíduos infectados, frequentemente 6 a 12 meses após a infecção. Em contrapartida, a dinâmica da resposta imune é bastante diferente após a imunização, com soroconversão de quase 100% em vários meses e níveis de anticorpos muitas vezes mais altos do que aqueles observados após infecção natural. A alta eficácia profilática das vacinas papilomavírus deve-se à imunidade humoral e à produção intensa de anticorpos neutralizantes. Uma vez estabelecida a infecção por papilomavírus, a imunidade celular parece ser de importância crítica para a eliminação da infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da infecção pelo HPV variam de acordo com o local anatômico e o tipo de vírus. As verrugas comuns são pápulas exofíticas, hiperceratóticas, que normalmente ocorrem nas mãos, mas que podem ocorrer em qualquer superfície da pele, incluindo, em certas ocasiões, a pele genital; são mais comumente causadas por HPV dos tipos 1, 2, 4, 27 e 57. As verrugas plantares, que são causadas por tipos semelhantes de HPV, são pápulas hiperceratóticas. Podem ocorrer como verrugas plantares profundas, que frequentemente são muito dolorosas e de crescimento endofítico. Normalmente, estão associadas ao HPV dos tipos 1 ou 63. As verrugas em mosaico mais superficiais e indolores são normalmente causadas por HPV dos tipos 2 ou 4. Por outro lado, as verrugas planas, que são pequenas pápulas cuja parte superior é plana, que ocorrem mais comumente na face, nas mãos e nas pernas, são causadas por um grupo diferente de tipos de HPV não genitais (p. ex., tipos 3, 10, 28, 38, 42, 49, 75 e 76).

A epidermoplasia verruciforme manifesta-se habitualmente na infância como verrugas difusas, que respondem de modo insatisfatório ao tratamento. As verrugas difusas da epidermodisplasia verruciforme podem

estar associadas a dois tipos de lesões: verrugas planas causadas pelos mesmos tipos de HPV que nos hospedeiros normais, e lesões escamosas do tipo tinha versicolor causadas por tipos associados à epidermodisplasia verruciforme. Estes últimos estão associados ao desenvolvimento de câncer espinocelular em áreas expostas ao sol em 30 a 70% dos indivíduos a partir dos 30 anos. Pode-se observar o desenvolvimento de lesões cutâneas semelhantes e, raramente, cânceres de pele associados em outros pacientes com defeitos adquiridos da imunidade celular ou que estão imunossuprimidos.

As verrugas anogenitais são crescimentos papilomatosos, que ocorrem em toda a pele e mucosa anogenital, normalmente em locais de atrito genital. São encontrados HPV dos tipos 6 ou 11 em cerca de 85% dos casos, e aproximadamente metade dos indivíduos infectados desenvolve verrugas. As verrugas perianais (ver Capítulo 136) são mais comuns em indivíduos com história de sexo anal e, com frequência, estão associadas a verrugas intra-anais, porém também pode ocorrer sem esse contato, como por meio de autoinoculação durante a higiene. As verrugas anogenitais podem variar desde lesões planas ou papulares até o condiloma acuminado pedunculado clássico, em formato de couve-flor. Normalmente, as verrugas são assintomáticas e são percebidas pelo paciente como uma protuberância ou inadvertidamente durante um exame genital, embora possam causar prurido, ardência, dor ou, raramente, sangramento. Em mulheres grávidas, foi relatada a obstrução do canal do parto.

As manifestações clínicas mais comuns da infecção oral pelo HPV incluem papilomas orais de células escamosas e condiloma acuminado, causados por HPV dos tipos 6 e 11. As verrugas comuns da pele, que são causadas pelo HPV cutâneo, são menos frequentes e diferenciadas por histologia. A hiperplasia epitelial focal é um distúrbio incomum com predileção para norte-americanos nativos e sul-africanos. Manifesta-se como pápulas redondas e planas, que podem ser confluentes e principalmente associadas ao HPV dos tipos 13 e 32. As verrugas causadas pelos tipos genitais também podem ocorrer raramente nas vias respiratórias superiores, onde produzem uma grave papilomatose respiratória recorrente, que pode causar rouquidão e até mesmo comprometimento das vias respiratórias. As lesões intraepiteliais escamosas ou neoplasias

intraepiteliais são mais comumente encontradas no colo do útero, como resultado de rastreamento para câncer do colo do útero por citologia (exame de Papanicolaou [Pap]) ou teste molecular de HPV, com confirmação por colposcopia e biopsia. Esses precursores potenciais de câncer e os consequentes cânceres também podem ocorrer em outros locais anogenitais (vulva, vagina, ânus[10] e pênis).[11] As lesões intraepiteliais escamosas não são, em sua maioria, visíveis nas superfícies mucosas sem a aplicação de ácido acético a 3 a 5% e aumento. Nos órgãos genitais externos, podem aparecer como pápulas hiperpigmentadas planas.

A papulose bowenoide combina hiperpigmentação, histologia neoplásica intraepitelial e citoarquitetura de um condiloma. Pode transformar-se em doença de Bowen, que é um carcinoma *in situ*.

## DIAGNÓSTICO

Em geral, as verrugas tanto cutâneas (Figura 349.1) quanto genitais (Figura 349.2) apresentam um quadro clínico facilmente reconhecido e podem ser diagnosticadas por anamnese e exame físico, sem necessidade de exames laboratoriais. A aplicação de ácido acético a 3 a 5% à mucosa genital ou anal ou à pele provoca branqueamento das lesões de HPV e facilita enormemente o exame, particularmente quando combinado com aumento por meio de lupa ou colposcopia. As lesões orais também são geralmente identificadas por anamnese e exame físico.

O diagnóstico diferencial das verrugas cutâneas inclui queratoses seborreicas e solares, nevos, acrocórdons irritados, calos e carcinoma espinocelular (ver Capítulos 193 e 411). O líquen plano (ver Capítulo 409) pode simular verrugas planas e calos do pé, porém as verrugas plantares podem ser diferenciadas dos calos quando a raspagem da lesão revela pontuações vermelho-escuro, que consistem em pequenos vasos sanguíneos trombosados. As verrugas genitais precisam ser diferenciadas do condiloma plano da sífilis secundária (ver Capítulo 303), que normalmente consiste em lesões planas e úmidas. As lesões genitais frequentemente são confundidas com molusco contagioso, que se manifesta como pápulas lisas, pálidas ou inflamadas em formato de cúpula, normalmente com uma depressão central (ver Capítulo 411). A biopsia para exame histopatológico pode ser útil para

lesões encontradas em todos os locais anatômicos que são atípicas ou que não respondem à terapia, aquelas sugestivas de lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou câncer (p. ex., pigmentadas, endurecidas, fixas, hemorrágicas ou ulceradas) ou lesões em pacientes imunocomprometidos.

Tradicionalmente, as lesões intraepiteliais escamosas do colo do útero têm sido detectadas por citologia cervical com testes de Papanicolaou, com avaliação dos resultados anormais por colposcopia e biopsia para exame histopatológico. Entretanto, o teste para HPV é mais sensível do que o teste de Papanicolaou para detecção de neoplasia intraepitelial cervical 2/3 e mais efetivo na prevenção de câncer do colo do útero.[A1] O teste de DNA do HPV em combinação com citologia (coteste) pode aumentar a sensibilidade do rastreamento em mulheres com mais de 30 anos e permite ampliar o intervalo entre rastreamentos de um período a cada 3 anos para a cada 5 anos.[12] Os testes para HPV também são recomendados para rastreamento de mulheres cujos resultados do Papanicolaou mostram a presença de células escamosas atípicas de significado indeterminado, que é um resultado equívoco. O teste para HPV não foi validado e não é recomendado para rastreamento de infecção em outros locais (p. ex., ânus, orofaringe).

**FIGURA 349.1** **Verruga plantar.** Uma pápula ou placa verrucosa hiperceratótica sob um ponto de pressão na planta do pé é característica. Os HPV tipos 1 (mirmécia), 2 (mosaico) e 4 são os mais comuns. Como as verrugas plantares são empurradas para dentro da pele pela pressão exercida durante a marcha ou a posição ortostática, elas habitualmente são as mais resistentes ao tratamento.

**FIGURA 349.2 Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) genital. A.** Infecção por HPV vulvovaginal. **B.** Infecção por HPV do pênis. (De Vermund SH, Bhatta MP. Papillomavirus infections. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004.).

## TRATAMENTO

O manejo da infecção por HPV é direcionado para o diagnóstico e o tratamento das próprias lesões, visto que não existe nenhuma terapia específica para o vírus. Ocorre resolução espontânea de muitas lesões, de modo que o tratamento tem por objetivo a melhora ou prevenção dos sintomas ou, no caso de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, a prevenção de progressão para o câncer. O tratamento envolve a destruição das lesões por técnicas físicas ou por agentes citotóxicos de aplicação tópica ou injetados. Como o tratamento não erradica a infecção em tecidos adjacentes, as lesões recorrentes são comuns.

O tratamento das verrugas depende de sua localização e de seu tamanho, das preferências do paciente e da experiência do médico. O tratamento de primeira linha recomendado das verrugas comuns e plantares consiste na aplicação tópica de ácido salicílico. O tratamento de segunda linha das lesões recalcitrantes inclui crioterapia,[A2] que também pode ser utilizada para verrugas planas, bleomicina intralesional, terapia com *laser* de corante pulsado e excisão cirúrgica. O tratamento recomendado das verrugas genitais (Tabela 349.1) inclui podofilotoxina aplicada pelo paciente (solução de 0,5 ou 0,15% ou gel aplicado 2 vezes/dia, durante 3 dias, repetido semanalmente para quatro ciclos), imiquimode ou sinecatequinas, bem como crioterapia administrada pelo clínico, ácido tricloroacético ou excisão cirúrgica; os tratamentos alternativos incluem cirurgia a *laser*, coagulação infravermelha e eletrocirurgia.[13] As lesões orais podem ser tratadas por meio de técnicas físicas de destruição local (excisão com bisturi a frio, crioterapia ou cirurgia a *laser*), enquanto as opções para papilomas laríngeos incluem microdesbridamento, cirurgia a *laser* ou terapia com *laser* fotodinâmica.

Para as lesões cervicais, o tratamento depende do estadiamento histológico após colposcopia e biopsia e do contexto clínico (ver http://www.asccp.org/Guidelines-2/Management-Guidelines-2). Os princípios gerais são os seguintes: como a neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 habitualmente regride de modo espontâneo, recomenda-se o acompanhamento (por meio de citologia, teste para HPV ou colposcopia), sem tratamento. Em geral, recomenda-se o tratamento para todas as lesões de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2/3, exceto em mulheres grávidas, que apresentam taxas mais elevadas de regressão espontânea e maior risco de complicações do trato reprodutivo após o tratamento, bem como em mulheres jovens com neoplasia intraepitelial cervical de grau 2. As opções de tratamento incluem uma variedade de técnicas ablativas e excisionais, como

criocirurgia, procedimento de excisão eletrocirúrgica em alça e cirurgia a *laser*. O tratamento é 90 a 95% efetivo na prevenção de recorrência das lesões, e ensaios clínicos comparativos mostraram eficácia semelhante para diferentes modalidades de tratamento.

| Tabela 349.1 | Tratamento recomendado para verrugas genitais. |
|---|---|
| **APLICADO PELO PACIENTE** | |
| Solução ou gel de podofilotoxina; o medicamento deve ser aplicado até 4 ciclos semanais (2 vezes/dia, durante 3 dias, seguidos de 4 dias sem tratamento) | |
| Imiquimode creme a 3,75% (aplicado 1 vez/dia ao deitar) ou creme a 5% (aplicado 1 vez/dia ao deitar, 3 vezes/semana) por 6 a 10 h, por até 16 semanas | |
| Sinecatequinas pomada a 15%; aplicada 3 vezes/dia, por até 16 semanas | |
| **ADMINISTRADO PELO PROFISSIONAL DE SAÚDE** | |
| Crioterapia com nitrogênio líquido ou criossonda; aplicação uma vez a cada 1 a 2 semanas* | |
| Ácido tricloroacético ou bicloroacético solução a 80 a 90%; aplicação semanal* | |
| Cirurgia no consultório* (excisão, eletrocautério, curetagem) | |

*Uso seguro durante a gravidez.

## PREVENÇÃO

### Prevenção primária

A prevenção primária da infecção pelo HPV depende de evitar qualquer contato com lesões infecciosas e reduzir a suscetibilidade por meio de

imunização. Por exemplo, o uso de calçados em vestiários pode prevenir verrugas plantares. Na infecção genital por HPV, o uso correto e consistente de preservativo pode reduzir o risco de infecção pelo HPV e das doenças associadas ao HPV, que consistem em verrugas genitais, lesões intraepiteliais escamosas cervicais e câncer do colo do útero. O uso de preservativo também ajuda na eliminação das lesões cervicais existentes por HPV. A circuncisão pode reduzir a prevalência da infecção genital por HPV nos homens, porém ainda não foi esclarecido se ela afeta a transmissão ou a eliminação dessas infecções.[A3]

De maior importância para a prevenção são as vacinas contra papilomavírus humano (ver Capítulo 15), que são compostas de partículas semelhantes a vírus, cuja montagem é feita a partir da proteína principal do capsídio, L1 (Tabela 349.2). Existe uma vacina nonavalente que estende a cobertura da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 para tipos de HPV de alto risco adicionais (31, 33, 45, 52 e 58). Além de proteger contra a neoplasia intraepitelial cervical, o adenocarcinoma *in situ* e o câncer do colo do útero, ela também protege contra a neoplasia intraepitelial vulvar, a neoplasia intraepitelial vaginal e os cânceres de vulva ou vagina em mulheres, bem como contra a neoplasia intraepitelial anal[A4,A5] e o câncer anal em homens. Além disso, a vacinação protege tanto homens quanto mulheres contra verrugas genitais.[A5b] A vacina bivalente (tipos 16 e 18) está aprovada para a neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma cervical *in situ* e câncer do colo do útero associados a esses dois tipos de HPV. A vacina nonavalente é agora a única vacina disponível nos EUA. A vacinação contra o HPV não tem nenhum benefício terapêutico contra infecções ou lesões já existentes, porém pode diminuir a taxa de recorrência da doença após tratamento bem-sucedido. Como a proteção efetiva só se desenvolve nos indivíduos sem infecção atual ou anterior, é importante administrar a vacina antes do início da atividade sexual para obter todo seu benefício.

Além dos efeitos colaterais locais transitórios no local da injeção intramuscular, que estão principalmente relacionados com o adjuvante, as vacinas HPV têm sido muito seguras.[14] A longevidade da proteção ainda não foi estabelecida, porém alcançou pelo menos 10 anos com o esquema de três doses. Atualmente, são recomendados esquemas de duas doses para

alguns indivíduos, em razão da resposta dos anticorpos excelente e durável.[A6,A7] A vacina HPV não contém nenhum vírus vivo e pode ser administrada com segurança a indivíduos imunocomprometidos.

| **Tabela 349.2** | Recomendações do U.S. Advisory Committee on Immunization Practices para vacinação contra HPV.* |
|---|---|

**QUEM VACINAR**

População imunocompetente

- 11 a 12 anos (entretanto, pode começar aos 9 anos; deve começar aos 9 anos em crianças com histórico de abuso sexual)
- Homens de 13 a 21 anos; pode ser considerada em homens heterossexuais de 13 a 26 anos

Indivíduos imunocomprometidos (com alterações das células B e T, HIV, neoplasia maligna, transplante, autoimunidade ou uso de agentes imunossupressores) de ambos os sexos

- A vacinação é recomendada o mais cedo possível entre 9 e 26 anos

**COMO VACINAR**

*Dosagem e calendário recomendados*: 0,5 mℓ IM

- Se a vacinação for iniciada antes dos 15 anos, administrar um esquema de duas doses: 0 e 6 a 12 meses
- Se a vacinação for iniciada aos 15 anos ou mais, administrar um esquema de três doses: 0, 1 a 2 meses e 6 meses

**CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS**

Modificação do calendário: se doses forem omitidas, a série não precisa ser reiniciada, mas a segunda e a terceira doses devem ser administradas o mais rápido possível

*Rastreamento de câncer do colo do útero*: nenhuma alteração no intervalo recomendado

Situações especiais: as mulheres com verrugas genitais, resultados anormais do teste de Papanicolaou ou teste para HPV positivo provavelmente não estão infectadas por todos os tipos da vacina e devem ser imunizadas para outras recomendações; os homens com verrugas genitais também devem ser imunizados por outras recomendações

Mulheres grávidas e durante a lactação: o uso da vacina não é recomendado durante a gravidez, com base na falta de dados; pode ser utilizada em mulheres durante o aleitamento

*Indivíduos imunocomprometidos*: não há preocupação quanto à segurança, visto que a vacina não é infecciosa, porém a resposta imune e a eficácia podem ser reduzidas

Não recomendada para mulheres ou homens abaixo de 9 e acima de 26 anos

*Essas recomendações foram adaptadas, refletindo que a vacina HPV nonavalente é a única disponível nos EUA. (Modificada de Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-304. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination–updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1405-1408. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017. Atlanta, GA: February 6, 2017. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html).

Atualmente, o estado de vacinação contra o HPV não altera as recomendações sobre rastreamento do câncer do colo do útero. Entretanto, essa recomendação pode mudar no futuro, se a alta cobertura da vacina continuar reduzindo as taxas de prevalência de infecções cervicais por HPV.[15] Por exemplo, em países nos quais a vacina tem sido utilizada em mulheres, a prevalência de verrugas genitais femininas diminuiu de modo substancial; quando a cobertura da vacina ultrapassa 50%, essa proteção (imunidade de rebanho) pode estender-se a mulheres e homens não

vacinados. As evidências também sugerem que a vacinação contra o HBV reduziu a incidência de neoplasia intraepitelial cervical e testes de Papanicolaou anormais e, na Finlândia, a incidência de câncer associado ao HPV. A vacina tem sido efetiva na redução da prevalência do HPV oral,[16] porém não tem sido efetiva na prevenção de infecção anal e de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau anais em homens infectados pelo HIV.

### Prevenção secundária

O rastreamento e o tratamento das lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau constituem uma das estratégias mais bem-sucedidas de prevenção de câncer (Capítulo 189). O valor do rastreamento citológico para lesões intraepiteliais anais (ver Capítulo 136) em homens HIV-positivos que fazem sexo com homens é controverso, porém seu uso atualmente não está recomendado, em razão dos dados limitados sobre a história natural dessas lesões precursoras, da confiabilidade dos métodos de rastreamento e da segurança e eficácia do tratamento.

## PROGNÓSTICO

Embora a história natural da infecção pelo HPV não esteja totalmente caracterizada, a maioria das infecções e lesões pré-malignas é autolimitada na maioria dos pacientes imunocompetentes. Ainda não foi esclarecido se as infecções que não são mais detectáveis foram eliminadas pelo sistema imune ou se permanecem latentes no estrato basal do epitélio, com potencial de reativação; todavia, a maior prevalência de infecção detectável na infecção pelo HIV avançada, em comparação com a infecção inicial, bem como em indivíduos imunossuprimidos, sustenta a possibilidade de infecção a longo prazo. Muitas, senão a maioria das lesões clínicas sofrem resolução espontânea após o paciente desenvolver imunidade celular. Estima-se que a regressão espontânea no decorrer de 1 ano ocorra em 25% das verrugas genitais e em mais de 50% das verrugas comuns em crianças.

A história natural da neoplasia intraepitelial cervical tem sido mais intensamente estudada, em virtude de sua relação com o câncer do colo do útero, embora muitas questões permaneçam sem resposta. As estimativas de probabilidade de regressão *versus* risco de progressão para câncer invasivo

são de 90 e 1%, respectivamente, para a neoplasia intraepitelial cervical de grau 1, de 40 e 5% para a neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 e de 32 e 30% para a neoplasia intraepitelial cervical de grau 3. As lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e de alto grau podem representar um *continuum* do mesmo processo ou processos distintos, em que as lesões de baixo grau representam uma infecção habitualmente transitória, caracterizada pela produção de proteína do capsídio (e, provavelmente, vírions infecciosos) e apenas anormalidades celulares menores, enquanto as lesões de alto grau representam a proliferação de células imaturas, em consequência da atividade de proteínas oncogênicas de tipos de alto risco (Figura 349.3). Com frequência, a infecção inicial leva a uma lesão intraepitelial escamosa de baixo grau transitória, com infecção persistente em menos de 10% dos casos. Entretanto, a infecção persistente pode levar diretamente a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau no decorrer de vários anos e pode progredir para o câncer invasivo depois de várias décadas. A história natural das lesões intraepiteliais escamosas em outros locais anogenitais não está tão bem definida, porém essas lesões podem estar associadas a taxas mais altas de regressão espontânea.

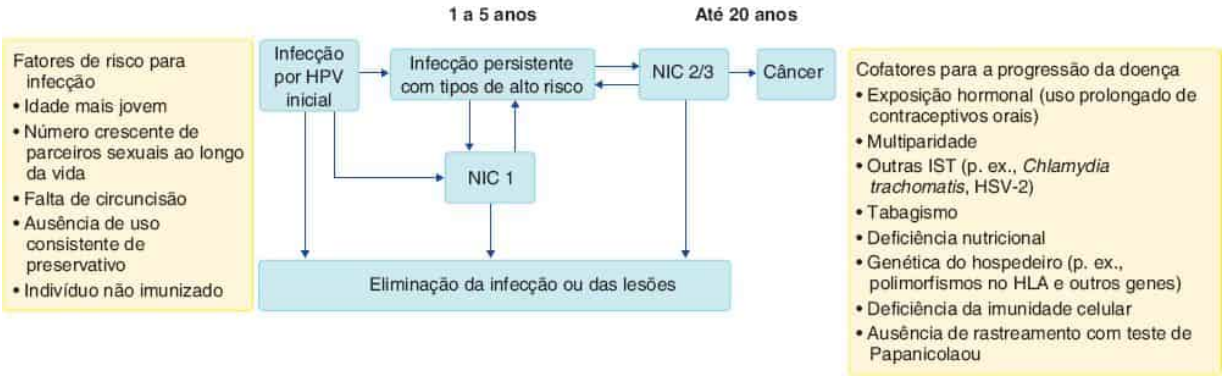


**FIGURA 349.3 História natural da infecção genital e câncer do colo do útero pelo papilomavírus humano (HPV).** NIC = neoplasia intraepitelial cervical; HSV = herpes-vírus simples; IST = infecções sexualmente transmissíveis.

A maioria dos pacientes com infecção por HPV apresenta um prognóstico excelente, com ocorrência infrequente de câncer entre o grande número de indivíduos infectados. O tratamento pode acelerar a resolução

das verrugas cutâneas e genitais e mostra-se altamente efetivo nas lesões cervicais. Entre mulheres com neoplasia intraepitelial cervical de grau 3, estudos a longo prazo indicaram que os 30% de risco de câncer em mulheres não tratadas podem ser reduzidos para menos de 1% com tratamento.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.

A2. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, et al. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:518-526.

A3. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19:125-131.

A4. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.

A5. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-2159.

A5b. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394:497-509.

A6. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316:2411-2421.

A7. D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-

analysis. *Vaccine*. 2017;35:2892-2901.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, et al. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2017;280:1-8.
2. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
3. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses*. 2017;9:1-10.
4. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis*. 2017;216:594-603.
5. Lewis RM, Markowitz LE, Gargano JW, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among sexually experienced males and females aged 14-59 years, United States, 2013-2014. *J Infect Dis*. 2018;217:869-877.
6. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167:714-724.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
8. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention. HPV-associated cancer statistics. Atlanta, GA: 2017.

https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/. Accessed May 13, 2019.

9. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, et al. Epidemiological trends of head and neck cancer in the United States: a SEER population study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75:2562-2572.
10. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, et al. An overview of human papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019;12:1-6.
11. Douglawi A, Masterson TA. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Curr Opin Urol*. 2019;29:145-149.
12. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-686.
13. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
14. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf*. 2018;41:329-346.
15. Niccolai LM, Meek JI, Brackney M, et al. Declines in human papillomavirus (HPV)-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, United States, 2008-2015. *Clin Infect Dis*. 2017;65:884-889.
16. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36:262-267.

**Uma jovem de 24 anos procura o serviço de saúde universitário para aconselhamento. Envolveu-se em uma relação romântica com um homem de 25 anos e está pensando em iniciar um relacionamento sexual, porém tem medo de fazê-lo, visto que ele tem verrugas genitais, e ela ouviu dizer que o HPV é uma infecção incurável. Recebeu três doses da vacina HPV quadrivalente há 5 anos e quer saber se seu possível parceiro pode ser testado para determinar se ela será protegida contra o tipo de HPV com o qual está infectado. Qual das seguintes afirmativas é a recomendação mais adequada?**

A. O parceiro dessa mulher deve procurar o serviço de saúde para avaliação e tratamento das verrugas e tipagem do HPV. Se for um tipo incluído na vacina HPV, a atividade sexual é segura.

B. Tanto a paciente quanto seu parceiro devem ser vacinados, quando então a atividade sexual será segura.

C. Ela deve evitar relações vaginais, mas pode praticar sexo oral com segurança.

D. O parceiro dela deve procurar o serviço de saúde para avaliação e tratamento das verrugas, mas não para a realização de exames. A atividade sexual seria segura com o uso de preservativos.

E. A paciente deve ser testada para determinar se ela apresenta níveis protetores de imunidade para confirmar se a atividade sexual seria segura.

Concluir questão

**Uma jovem de 28 anos apresenta protuberâncias genitais 6 meses após um breve encontro sexual durante as férias. As lesões são levemente pruriginosas, porém assintomáticas nos demais aspectos. A paciente está preocupada que isso represente uma recorrência de um episódio anterior de verrugas genitais e gostaria de renovar uma prescrição de creme de imiquimode. O exame físico é notável pela presença de lesões condilomatosas bilaterais úmidas nos lábios menores do pudendo e linfadenopatia inguinal bilateral não hipersensível. Qual dos seguintes exames diagnósticos seria mais apropriado neste caso?**

A. Biopsia de pele da lesão.

B. Exame de sangue para sífilis.

C. *Swab* da lesão para teste do papilomavírus humano (HPV).

D. Teste de Papanicolaou e um coteste para HPV do colo do útero.

E. Seria mais econômico não realizar nenhum teste, porém, deve-se iniciar um ciclo empírico de imiquimode.

Concluir questão

**Você recomendou uma vacina HPV 9-valente para um homem bissexual de 17 anos que visita sua clínica de saúde para adolescentes. Ele leu que essa vacina, como muitas outras, pode ter efeitos colaterais graves e quer saber por que ela poderia ser benéfica para ele. Qual das seguintes opções NÃO constitui um benefício potencial da vacina HPV para esse paciente?**

- A. Prevenção de verrugas genitais.
- B. Prevenção do câncer do colo do útero em uma futura parceira.
- C. Prevenção de verrugas plantares.
- D. Prevenção de câncer anal.
- E. Prevenção de câncer orofaríngeo.

Concluir questão

**O teste molecular para HPV é recomendado em qual das seguintes situações clínicas?**

A. Em combinação com um teste de Papanicolaou para rastreamento de câncer do colo do útero em uma mulher de 35 anos.

B. Rastreamento para câncer oral em um homem de 50 anos.

C. Em combinação com um teste de Papanicolaou para rastreamento de câncer do colo do útero em uma mulher de 26 anos que já recebeu a vacina HPV.

D. Em combinação com um teste de Papanicolaou para rastreamento de câncer do colo do útero em uma mulher de 22 anos.

E. Rastreamento para câncer anal em um homem de 45 anos que faz sexo com homens.

Concluir questão

**Um homem de 45 anos infectado pelo HIV assistiu recentemente a uma reportagem que alertava sobre os problemas de saúde relacionados com o HPV em homens infectados pelo HIV. Ele agora o procura para obter aconselhamento. Ao considerar como abordar as preocupações desse paciente, todas as seguintes afirmativas são verdadeiras, exceto:**

A. Indivíduos infectados pelo HIV correm risco aumentado de câncer do colo do útero e anal.

B. As lesões relacionadas com o HPV são mais difíceis de tratar em indivíduos infectados pelo HIV.

C. O HPV pode aumentar o risco de aquisição do HIV em indivíduos não infectados pelo HIV.

D. Foi comprovado que o rastreamento do câncer com testes de Papanicolaou anais previne o câncer anal em homens infectados pelo HIV que fazem sexo com homens.

E. Embora seu benefício protetor não seja comprovado, as vacinas HPV podem ser administradas com segurança a indivíduos infectados pelo HIV.

Concluir questão

# 350

# INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS SIMPLES

RICHARD J. WHITLEY E JOHN W. GNANN, JR.

## DEFINIÇÃO

### O patógeno

Os textos da Grécia Antiga contêm descrições de lesões cutâneas disseminadas, que agora reconhecemos como doença causada pelo herpes-vírus simples (HSV), um membro da família Herpesviridae. Em 1968, foram demonstradas diferenças antigênicas e biológicas bem definidas entre o HSV tipo 1 (HSV-1) e o HSV tipo 2 (HSV-2). Entre os herpes-vírus, o HSV-1 e o HSV-2 estão mais estreitamente relacionados, com aproximadamente 60% de homologia genômica. Do ponto de vista histórico, o HSV-1 foi, com mais frequência, associado a infecções não genitais, enquanto o HSV-2 era associado a doenças genitais; entretanto, essa distinção está agora se tornando menos definida com o reconhecimento de que o HSV-1 provoca mais da metade das infecções genitais em algumas populações. Esses dois vírus podem ser distinguidos de forma mais confiável pela análise das enzimas de restrição do DNA ou sequenciamento do genoma, porém as diferenças na expressão de antígenos e nas propriedades biológicas também servem como métodos de diferenciação.

A inclusão na família Herpesviridae baseia-se na estrutura do vírion (E-Figura 350.1). O HSV contém DNA de fita dupla em seu cerne central, apresenta um peso molecular de aproximadamente 100 milhões e codifica pelo menos 80 polipeptídios. O cerne de DNA é circundado por um capsídio, que consiste em 162 capsômeros dispostos em simetria icosadeltaédrica. O capsídio tem 100 a 110 nm de diâmetro. O tegumento,

que consiste em material amorfo, está firmemente aderente ao capsídio. Circundando frouxamente o capsídio e o tegumento, há um envelope de bicamada lipídica, derivado das membranas celulares do hospedeiro. O envelope consiste em poliaminas, lipídios e glicoproteínas. Essas glicoproteínas conferem propriedades características ao vírus e fornecem antígenos exclusivos, que constituem os alvos da resposta imune do hospedeiro. De maneira notável, a glicoproteína G (Gg) confere especificidade antigênica ao HSV, resultando em uma resposta de anticorpos que possibilita a distinção sorológica entre HSV-1 (Gg-1) e HSV-2 (Gg-2).

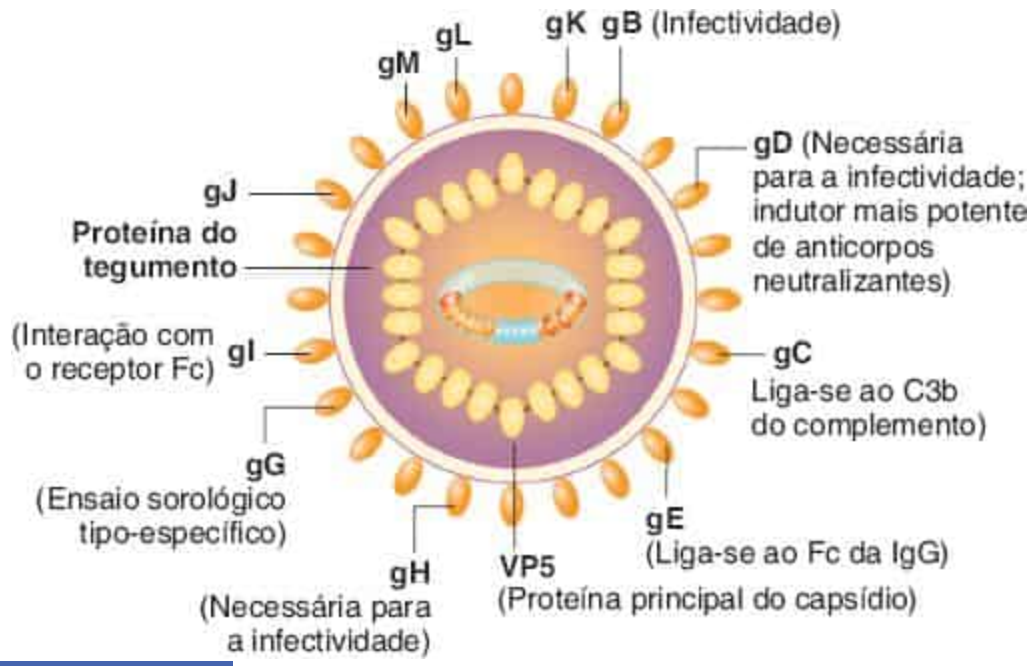


**E.FIGURA 350.1 Diagrama esquemático do vírion do herpes simples.** IgG = imunoglobulina G.

## EPIDEMIOLOGIA

As infecções por HSV são muito comuns em todo o mundo, em países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Não foram descritos vetores animais das infecções por HSV humanas, e não se observa nenhuma variação sazonal na incidência das infecções por HSV. O HSV é transmitido de indivíduos infectados para indivíduos suscetíveis durante o contato pessoal próximo, e o vírus precisa entrar em contato com as superfícies

mucosas ou a pele escoriada para iniciar a infecção. Como cerca da metade da população mundial apresenta infecções por HSV, e tendo em vista que essas infecções raramente são fatais, existe um grande reservatório de HSV na comunidade, perpetuando a transmissão de pessoa para pessoa.

Estudos de soroprevalência demonstraram que a aquisição da infecção por HSV-1 está relacionada com fatores socioeconômicos e comportamentais. Os anticorpos, que indicam infecção passada, são encontrados precocemente na vida em indivíduos de grupos socioeconômicos menos favorecidos, presumivelmente em consequência de condições de vida com aglomerações, que proporcionam maior oportunidade de contato direto com indivíduos infectados. São produzidos anticorpos em até 75 a 90% dos indivíduos de populações socioeconômicas menos favorecidas no final da primeira década de vida. Em contrapartida, apenas 30 a 40% dos indivíduos nos grupos socioeconômicos médios ou mais favorecidos são soropositivos em torno da metade da segunda década de vida.

Como as infecções pelo HSV-2 são habitualmente adquiridas por meio de contato sexual, os anticorpos dirigidos contra esse vírus raramente são observados antes do início da atividade sexual. Observa-se aumento progressivo nas taxas de infecção pelo HSV-2 em todas as populações, começando na adolescência. De modo global, cerca de 15 a 20% dos norte-americanos apresentam infecção genital por HSV-2. As taxas de infecção por HSV-2 são mais altas entre mulheres, indivíduos negros não hispânicos, homens que fazem sexo com homens e indivíduos imunocomprometidos. A infecção por herpes genital demonstrou ser um importante fator de risco para a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV; Capítulo 362).

A doença genital por HSV durante a gestação pode resultar em transmissão do vírus para o feto, mais frequentemente relacionada com a eliminação do HSV nas secreções genitais no momento do parto. A incidência de eliminação cervical em mulheres grávidas com infecção assintomática por HSV-2 é de cerca de 1%. Os lactentes que desenvolvem doença neonatal são, em sua maioria, nascidos de mulheres que são totalmente assintomáticas para a infecção genital por HSV no momento do parto e que não apresentam história pregressa de herpes genital nem de

parceiro sexual com relato de exantema vesicular genital. Essas mulheres constituem 60 a 80% de todas as mulheres cujos filhos adquirem infecção por HSV neonatal. As mulheres que apresentam infecção primária sintomática ou assintomática no terceiro trimestre de gestação correm risco de 30 a 50% de transmissão de infecção para a criança.

## BIOPATOLOGIA

A replicação do HSV é um processo em múltiplas etapas (e-Figura 350.2). Após ligação do vírion à célula hospedeira e liberação do nucleocapsídio no citoplasma, ocorrem desnudamento do DNA, que é transportado até o núcleo. Essa liberação é seguida de transcrição dos genes precoces imediatos, que codificam as proteínas reguladoras, seguida da expressão das proteínas codificadas pelos genes precoces e, em seguida, tardios. Essas proteínas incluem enzimas necessárias para a replicação viral e as proteínas estruturais.

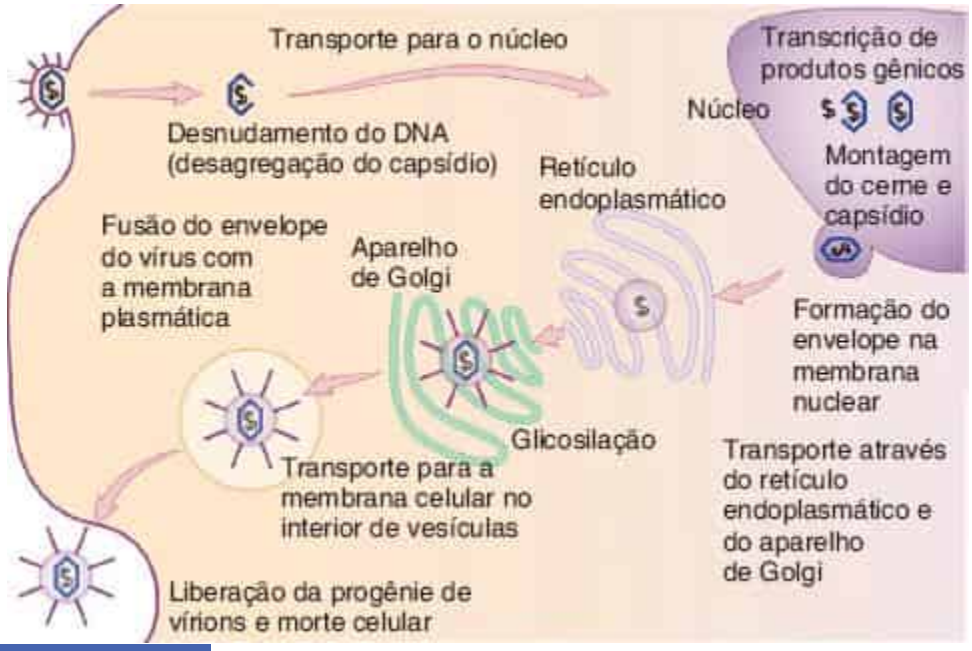


**E.FIGURA 350.2 Diagrama esquemático da replicação do herpes-vírus simples.**

A montagem do cerne e do capsídio do vírus ocorre dentro do núcleo. A formação do envelope na membrana nuclear e o transporte para fora do

núcleo ocorrem por meio do retículo endoplasmático e aparelho de Golgi. A glicosilação da membrana viral ocorre no aparelho de Golgi. Os vírions maduros são transportados para a membrana externa da célula hospedeira no interior de vesículas. A liberação da progênie de vírus é acompanhada de morte da célula.

Um fator crítico na transmissão do HSV é o contato íntimo entre uma pessoa que está eliminando o vírus e um hospedeiro suscetível. Após inoculação na pele ou nas membranas mucosas, o HSV sofre replicação nas células epiteliais; o período de incubação é de 4 a 6 dias (e-Figura 350.3). À medida que a replicação prossegue, ocorrem lise celular e inflamação local, resultando na formação das vesículas características em uma base eritematosa. Durante a infecção primária, os linfonodos na área de replicação viral podem aumentar. A viremia pode resultar em disseminação visceral em pacientes imunocomprometidos. Em todos os hospedeiros, o vírus geralmente ascende pelos nervos sensitivos periféricos para alcançar os gânglios das raízes dorsais. A replicação do HSV dentro do tecido neural é seguida de disseminação do vírus para outras superfícies mucosas e da pele por meio dos nervos sensitivos periféricos. O HSV replica-se ainda mais nas células epiteliais e reproduz as lesões da infecção inicial até que a infecção seja contida por meio das respostas imunes do hospedeiro.

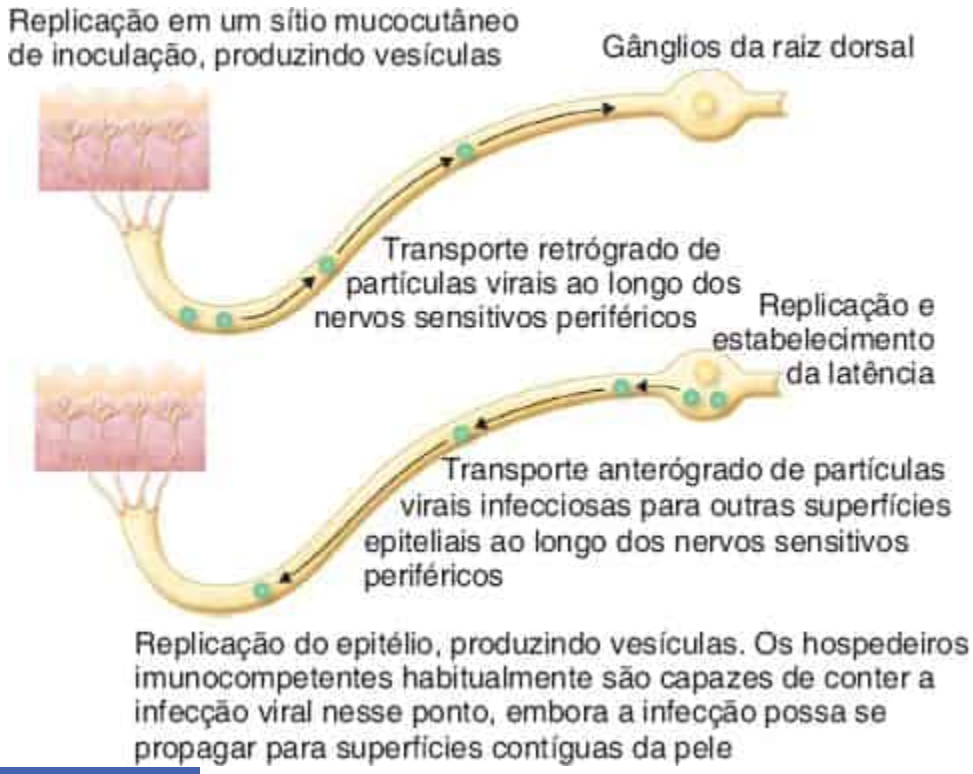


**E.FIGURA 350.3 Diagrama esquemático da infecção primária por herpes-vírus simples.**

As alterações histopatológicas induzidas pela replicação do HSV assemelham-se na infecção tanto primária quanto recorrente, incluindo balonização das células infectadas e aparecimento de cromatina condensada dentro dos núcleos das células, seguido de degeneração dos núcleos. As células perdem as membranas plasmáticas intactas e formam células gigantes multinucleadas. Elas também podem exibir inclusões intranucleares, conhecidas como corpos de Cowdry tipo A, que são sugestivos, mas não diagnósticos, de infecção por HSV. Com a lise celular, ocorre acúmulo de líquido vesicular transparente contendo grandes quantidades de vírus entre as camadas da epiderme e da derme. A derme revela uma intensa resposta inflamatória, que é mais acentuada na infecção primária do que na doença recorrente. À medida que o processo de cicatrização progride, o líquido vesicular claro torna-se pustuloso com o acúmulo de células inflamatórias. A pústula sofre ruptura, resultando em uma úlcera que, em seguida, forma uma crosta; é incomum haver formação de cicatrizes.

As alterações vasculares na área da infecção incluem manguito perivascular e necrose hemorrágica. Essas alterações são particularmente proeminentes quando há comprometimento de outros órgãos além da pele, como no caso da encefalite por herpes simples ou infecção neonatal disseminada por HSV. Os linfáticos locais podem apresentar evidências de infecção com intrusão de células inflamatórias, em decorrência de drenagem de secreções infectadas a partir da área de replicação viral. Com o desenvolvimento das defesas do hospedeiro, pode-se detectar um influxo de células mononucleares para o tecido infectado.

Uma característica peculiar de todos os herpes-vírus é sua capacidade de estabelecer infecção latente, isto é, de persistir em um estado aparentemente inativo durante períodos variáveis e, em seguida, sofrer reativação (e-Figura 350.4). O genoma viral latente pode ser extracromossômico ou pode estar integrado no DNA da célula hospedeira, dependendo do vírus.

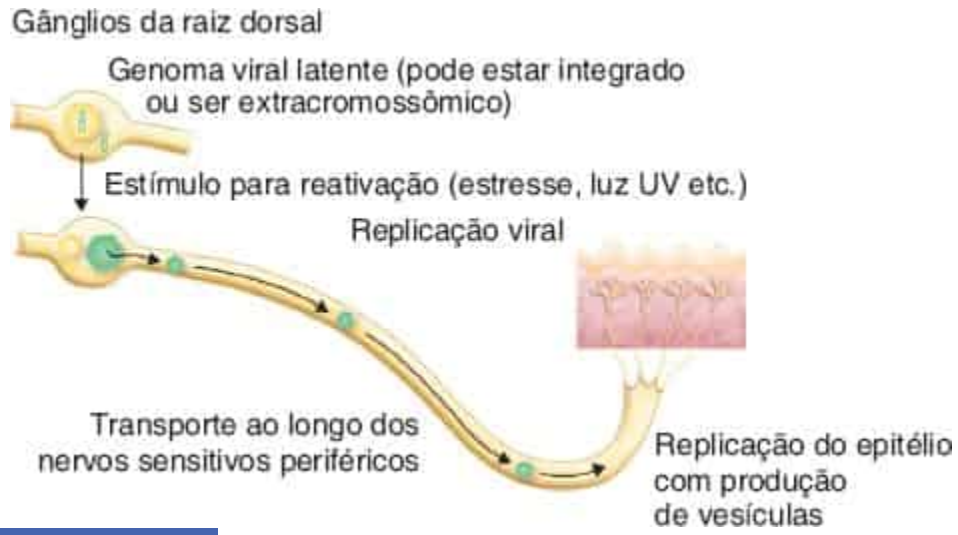


**E.FIGURA 350.4 Diagrama esquemático da latência e reativação do herpes-vírus simples.** UV = ultravioleta.

A latência é estabelecida quando o HSV alcança os gânglios das raízes dorsais após transmissão retrógrada por meio de vias neurais sensitivas. O vírus latente pode ser reativado e pode entrar em um ciclo replicativo a qualquer momento. A reativação do vírus latente é um fenômeno biológico bem reconhecido, embora não seja claramente compreendido do ponto de

vista molecular. Estímulos associados à reativação do HSV latente incluem estresse, febre, menstruação e exposição à luz ultravioleta. Ainda não foi definido precisamente como esses fatores interagem ao nível do gânglio. A reativação pode ser clinicamente assintomática ou pode produzir doença potencialmente fatal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Gengivoestomatite

A gengivoestomatite (habitualmente causada pelo HSV-1) ocorre, com mais frequência, em crianças com menos de 5 anos. A doença caracteriza-se por febre, faringite, edema de faringe e eritema, seguidos pelo desenvolvimento de lesões vesiculares ou ulcerativas na mucosa oral ou faríngea. As infecções recorrentes por HSV-1 da orofaringe manifestam-se mais frequentemente como herpes simples labial (aftas) e aparecem habitualmente na borda do vermelhão do lábio (Figura 350.1). As recorrências são desencadeadas por febre, estresse e exposição à luz ultravioleta, bem como por outros fatores. As lesões intraorais como manifestação de doença recorrente são incomuns.

### Herpes genital

Historicamente, o herpes genital era atribuído ao HSV-2, porém pelo menos 50% de todos os novos casos primários em adultos jovens são causados pelo HSV-1.[1] Um aspecto notável é que bem mais de 50% dos episódios iniciais de herpes genital causados por HSV-1 ou HSV-2 são subclínicos. A infecção primária sintomática em mulheres envolve habitualmente lesões na vulva, na vagina e no colo do útero. Nos homens, a infecção primária sintomática está associada, com mais frequência, a lesões na glande, no prepúcio ou no corpo do pênis. Em indivíduos de ambos os sexos, a doença primária está associada a febre, mal-estar, anorexia e adenopatia inguinal bilateral. Com frequência, as mulheres apresentam disúria e retenção urinária em consequência do comprometimento uretral. Observa-se o desenvolvimento de meningite asséptica em até 10% dos indivíduos com infecção primária. Pode ocorrer radiculomielite sacral tanto em homens quanto em mulheres, resultando em neuralgias, retenção urinária ou

constipação intestinal. A cura completa da infecção primária pode levar várias semanas. O primeiro episódio de infecção genital é menos grave em indivíduos que anteriormente apresentaram infecções pelo HSV-1 em outros locais. Os anticorpos dirigidos contra o HSV-1 parecem diminuir a gravidade da doença clínica inicial pelo HSV-2.

As infecções genitais recorrentes, tanto em homens quanto em mulheres, podem ser particularmente angustiantes. A frequência das recorrências varia de modo significativo de um indivíduo para outro, porém é sempre menor na doença genital por HSV-1 do que por HSV-2. No primeiro ano após o herpes genital inicial causado por HSV-2, o número mediano de recorrências sintomáticas é de quatro.

Apenas 10 a 25% dos indivíduos com infecção por HSV-2 confirmada por sorologia têm consciência de que apresentam herpes genital. As investigações que utilizaram a reação em cadeia da polimerase (PCR) constataram que 80 a 90% dos indivíduos infectados pelos HSV-2 têm episódios transitórios de eliminação viral assintomática do trato genital em 10 a 20% dos dias. A eliminação viral assintomática de pacientes não diagnosticados constitui a fonte mais comum de novas transmissões.

## Ceratite herpética

A ceratite por herpes simples (ver Capítulo 395) é habitualmente causada pelo HSV-1 e, com frequência, é acompanhada de conjuntivite. Nos EUA, é considerada a causa infecciosa mais comum de cegueira. As lesões características da ceratoconjuntivite por HSV consistem em úlceras dendríticas, que são mais bem detectadas por coloração da córnea com fluoresceína. Foi também relatada a ocorrência de comprometimento estromal profundo, podendo resultar em prejuízo da visão.

## Outras manifestações cutâneas

As infecções por HSV podem ocorrer em qualquer local da pele. Em profissionais de saúde, é comum a ocorrência de lesões nos dedos das mãos, conhecidas como panarício herpético. De modo semelhante, em lutadores, pode-se observar o desenvolvimento de lesões cutâneas disseminadas, conhecidas como herpes do gladiador, em consequência do contato físico.

**FIGURA 350.1** **Herpes labial com vesículas agrupadas clássicas.**

### Meningite por herpes

O HSV pode causar meningite linfocítica.[2] A meningite por HSV-2, associada ao herpes genital sintomático ou assintomático, pode causar episódios recorrentes de meningite. Os sintomas consistem em febre, meningismo e cefaleia, que podem ser intensos. A meningite por HSV é habitualmente autolimitada e não progride para a encefalite por herpes.

## INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS SIMPLES EM HOSPEDEIROS IMUNOCOMPROMETIDOS

As infecções por HSV em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, são habitualmente decorrentes da reativação de infecção latente e, do ponto de vista clínico, são mais graves, podem ser progressivas e exigir maior tempo para a cura. As manifestações das infecções por HSV nessa população de pacientes incluem pneumonite,[3]esofagite, hepatite, colite, doença cutânea disseminada e infecções do sistema nervoso central (SNC). Os indivíduos com infecção pelo HIV podem apresentar ulcerações perineais ou orofaciais extensas. Também foi constatado que as infecções por HSV são de maior gravidade em indivíduos com queimaduras extensas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de infecção por HSV exige a detecção do DNA viral por PCR ou pelo isolamento do vírus. A amplificação do DNA tornou-se o método diagnóstico de escolha na avaliação de amostras de líquido cerebrospinal (LCS) à procura de evidência de infecção do SNC por HSV.[4] A PCR é agora amplamente utilizada para confirmação do HSV como causa de infecções mucocutâneas ou oculares. A cultura viral não é mais utilizada com frequência, porém sua realização é essencial quando é necessário avaliar a possível resistência do isolado do HSV a agentes antivirais.

Na ausência de PCR ou de laboratório de virologia para diagnóstico, o exame citológico de raspado de uma lesão clínica pode ser útil para o estabelecimento de um diagnóstico presuntivo de infecção por HSV (esfregaço de Tzanck). A coloração do material com anticorpos monoclonais específicos contra o HSV melhora a sensibilidade da técnica.

Dispõe-se no comércio de ensaios sorológicos específicos para tipos que estabelecem de maneira segura se um indivíduo apresenta infecção pelo HSV-1 ou HSV-2 (ou ambos). Esses testes baseiam-se nas diferenças antigênicas entre a glicoproteína G do HSV-1 e do HSV-2.

## TRATAMENTO

Em pacientes *imunocomprometidos* com doença cutânea extensa por HSV ou doença orgânica visceral, o tratamento de escolha consiste em aciclovir IV (5 a 10 mg/kg a cada 8 horas, durante 5 a 7 dias, com ajuste da dose para a função renal). É preciso ter cautela quando o aciclovir é administrado por via intravenosa, visto que o fármaco pode cristalizar nos túbulos renais se a infusão for muito rápida. O valaciclovir (500 a 1.000 mg, 2 ou 3 vezes/dia) e o fanciclovir (250 a 500 mg, 3 vezes/dia) são agentes antivirais administrados por via oral, que apresentam melhores perfis farmacocinéticos em comparação com o aciclovir oral. Esses medicamentos constituem alternativas efetivas para a infecção por HSV que não comporta risco à vida.

Os hospedeiros imunocomprometidos de alto risco correm risco de desenvolver infecção por HSV resistente ao aciclovir. Em geral, a resistência deve-se a uma mutação que resulta em alteração ou deficiência da enzima timidinoquinase, que é essencial na ativação do aciclovir. Esses pacientes podem ser tratados com foscarnet intravenoso ou cidofovir, porém ambos os fármacos podem ter efeitos adversos significativos (ver as Tabelas 336.4 e 336.5 no Capítulo 336).

Em hospedeiros *imunocompetentes* com infecções mucocutâneas, a administração de aciclovir VO (200 mg 5 vezes/dia, durante 5 dias) reduz as lesões e acelera a recuperação.[A1] O valaciclovir VO (1 g/dia durante 5 dias ou 500 mg 2 vezes/dia, durante 3 dias) e o fanciclovir oral (1 g 2 vezes/dia, durante 1 dia) são igualmente efetivos e mais convenientes.[5] O aciclovir de uso tópico tem eficácia mínima e não é recomendado.[A2] Normalmente, os pacientes imunocompetentes com meningite por HSV melhoram com ou sem terapia antiviral específica. O tratamento desses pacientes pode concentrar-se em reidratação e analgesia, em vez de terapia com aciclovir IV.

O HSV tem sido utilizado para terapia gênica experimental. Com a remoção do gene $\gamma_1$*34,5,* tanto a neurovirulência quanto a propensão a estabelecer latência são abolidas. Esses vírus desenvolvidos por engenharia estão sendo testados experimentalmente em pacientes com glioblastoma multiforme e câncer colorretal metastático.

## PREVENÇÃO

### Prevenção secundária

Não se recomenda o rastreamento de pacientes assintomáticos para herpes simples genital.[6] Todos os pacientes que apresentam recorrências genitais sintomáticas por HSV devem ser considerados candidatos à terapia antiviral supressora crônica. Os possíveis esquemas incluem aciclovir oral, 400 mg,

2 vezes/dia, valaciclovir oral, 500 mg ou 1 g/dia, e fanciclovir oral, 250 mg, 2 vezes/dia.[A3] Esses esquemas foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o herpes genital, mas não para o herpes labial para o qual o benefício da supressão viral é pequeno com agentes orais e não comprovado com agentes típicos. Entretanto, a terapia supressora antiviral não proporciona uma prevenção confiável da meningite recorrente por HSV-2.

### Prevenção primária

Atualmente, as vacinas experimentais para HSV-1 e HSV-2 continuam em fase de investigação; entretanto, nenhuma está, no momento, em ensaios clínicos de fase III. Em um ensaio clínico randomizado recente, o uso pericoital de gel de tenofovir, um microbicida antiviral, reduziu em cerca de 50% a aquisição do HSV-2 em mulheres.[A4] O aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir são administrados a receptores de transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea no período pós-transplante imediato, em um esforço de prevenir a reativação da doença latente. O valaciclovir (500 mg/dia) pode diminuir a transmissão do HSV-2 de uma pessoa para outra quando tomado pelo parceiro infectado em um casal discordante. A terapia supressora de um indivíduo infectado pelo HSV-2, porém soronegativo para HIV, não previne a aquisição do HIV a partir de parceiros HIV-soropositivos.

## ENCEFALITE POR HERPES SIMPLES

A encefalite por herpes simples[7] caracteriza-se por necrose hemorrágica do lobo temporal (ver Capítulo 386). A doença é, no início, unilateral e pode propagar-se para o lobo temporal contralateral (Figura 350.2). Nos EUA, trata-se, atualmente, da causa mais comum de encefalite esporádica focal, ocorrendo em aproximadamente 1 em 150.000 a 500.000 indivíduos por ano. Mais de 90% dos casos em adultos são causados pelo HSV-1. A verdadeira patogenia da encefalite por herpes simples exige maior esclarecimento, embora se tenha especulado que o vírus primário ou recorrente possa alcançar o lobo temporal por vias neurais ascendentes, como os tratos do nervo trigêmeo ou os nervos olfatórios. A encefalite pelo HSV-1 está associada a defeitos nos genes da via do receptor *toll-like.*[8]

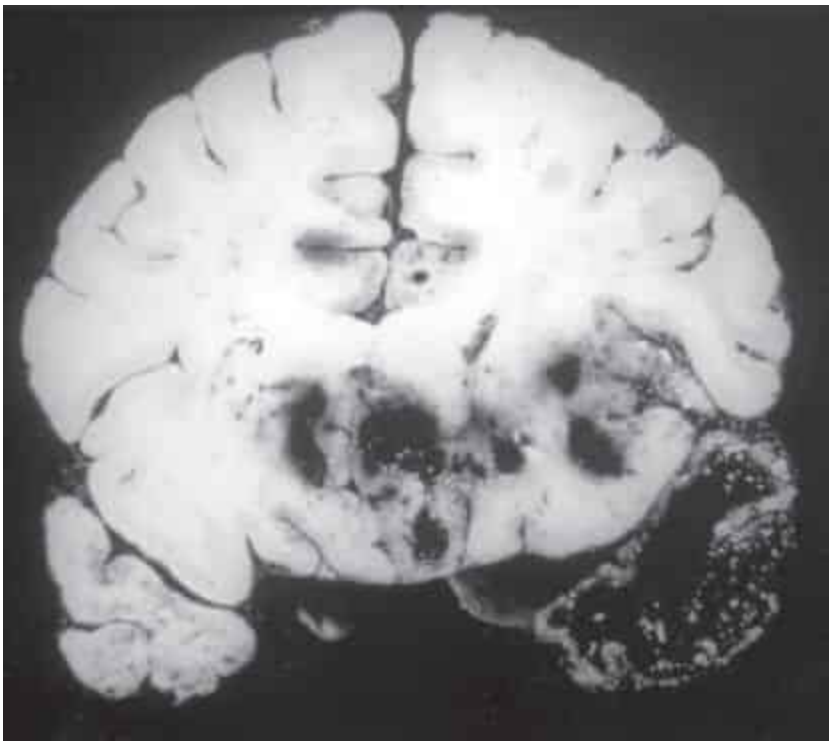

**FIGURA 350.2 Necrose hemorrágica do lobo temporal na encefalite por herpes simples.**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da encefalite por herpes simples refletem o comprometimento do lobo temporal e consistem em cefaleia, febre, alteração do estado de consciência, alterações comportamentais, afasia e outras anormalidades neurológicas focais. As crises convulsivas também são comuns. Nesses pacientes, os achados do LCS são variáveis, porém habitualmente revelam pleocitose linfocítica (25 a 75 leucócitos/μℓ, 75 a 90% de células mononucleares). A concentração de proteína está levemente elevada (65 a 85 mg/dℓ), e o nível de glicose está, em geral, normal. A ressonância magnética (que é mais sensível do que a tomografia computadorizada) pode sugerir o diagnóstico pela demonstração de anormalidades do lobo temporal, que são unilaterais nos estágios iniciais da doença. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do DNA do HSV por PCR do LCS.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Sem terapia antiviral efetiva, a mortalidade ultrapassa 70%, e menos de 10% dos pacientes voltam a ter uma função neurológica basal. Com terapia adequada, utilizando aciclovir IV (10 mg/kg a cada 8 horas, durante 14 a 21 dias), a taxa de mortalidade pode ser reduzida para 10 a 25%, e 40 a 55% dos pacientes são capazes de reassumir as atividades da vida diária. A administração de valaciclovir oral a longo prazo após tratamento com aciclovir não tem nenhum benefício.[A5]

Foram relatados casos de encefalite por HSV recorrente, porém, acredita-se agora que muitos casos de sintomas neurológicos recidivantes sejam decorrentes de fenômenos autoimunes pós-infecciosos, particularmente a encefalite com anticorpos antirreceptor de *N*-metil-D-aspartato (ver Capítulo 386).[9]

## INFECÇÃO NEONATAL POR HERPES-VÍRUS SIMPLES

Nos EUA, de acordo com as estimativas, a infecção neonatal por HSV ocorre em aproximadamente 1 em cada 3.500 partos a cada ano.[10] Cerca de 70% dos casos são causados pelo HSV-2 e, em geral, resultam do contato do feto com secreções genitais maternas infectadas no momento do parto. As manifestações da infecção neonatal por HSV podem ser divididas em três categorias: doença da pele, dos olhos e da boca; encefalite; e infecção disseminada. Como o próprio nome sugere, a doença da pele, dos olhos e da boca consiste em lesões cutâneas, sem comprometimento de outros sistemas orgânicos. O comprometimento do SNC pode ocorrer com encefalite ou infecção disseminada e, em geral, resulta em encefalite difusa. A análise do LCS revela, de modo característico, níveis elevados de proteína e pleocitose mononuclear. A infecção disseminada acomete múltiplos sistemas de órgãos e pode causar coagulação intravascular disseminada, pneumonite hemorrágica, encefalite e lesões cutâneas. O diagnóstico é difícil na

ausência de lesões da pele, o que ocorre em até 36% dos casos. A taxa de mortalidade em cada categoria de classificação da doença varia de zero na doença da pele, dos olhos e da boca a 5% na encefalite e 25% em recém-nascidos com infecção disseminada, mesmo com o tratamento antiviral apropriado. Além da elevada mortalidade associada a essas infecções, a morbidade é significativa, visto que as crianças com encefalite ou doença disseminada desenvolvem-se normalmente em apenas 40% dos casos, mesmo com terapia antiviral apropriada (aciclovir, 20 mg/kg a cada 8 horas, durante 14 dias, para as infecções da pele, dos olhos e da boca, e durante 21 dias para a doença do sistema nervoso central ou disseminada). A terapia supressora com aciclovir (300 mg, 3 vezes/dia) durante 6 meses pode melhorar significativamente o desfecho neurológico.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1-17.

A2. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, et al. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD010095.

A3. Le Cleach L, Trinquart L, Do G, et al. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD009036.

A4. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany AB, et al. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:530-539.

A5. Gnann JW Jr, Skoldenberg B, Hart J, et al. Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:683-691.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med*. 2016;375: 666-674.
2. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, et al. Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-9.
3. Luzzati R, D'Agaro P, Busca A, et al. Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in the non-ventilated immunocompromised host: burden and predictors. *J Infect*. 2019;78:127-133.
4. Akkaya O, Guvenc HI, Yuksekkaya S, et al. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis. *Clin Lab*. 2017;63:827-832.
5. Sawleshwarkar S, Dwyer DE. Antivirals for herpes simplex viruses. *BMJ*. 2015;351:1-5.
6. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, et al. Serologic screening for genital herpes: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2531-2543.
7. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: an update. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19:1-12.
8. Sironi M, Peri AM, Cagliani R, et al. *TLR3* mutations in adult patients with herpes simplex virus and varicella-zoster virus encephalitis. *J Infect Dis*. 2017;215:1430-1434.
9. Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015;85:1736-1743.
10. Wang A, Wohrley J, Rosebush J. Herpes simplex virus in the neonate. *Pediatr Ann*. 2017;46:e42-e46.

**Mulher de 55 anos procura o serviço de emergência no mês de setembro com febre, afasia expressiva e**

**comportamento incomum. O marido relata que os sintomas apareceram há aproximadamente 6 horas. Ela é uma caminhante ativa, que passa muito tempo ao ar livre. O exame físico, além da febre e da afasia expressiva, é normal. Os achados no líquido cerebrospinal são os seguintes: proteína 75 mg/dℓ, 36 leucócitos (75% de linfócitos e 25% de neutrófilos), nenhum eritrócito e nível normal de glicose. A tomografia computadorizada da cabeça é normal. Qual das seguintes opções é causa mais provável da doença dessa paciente?**

- A. Encefalite por enterovírus.
- B. Raiva.
- C. Infecção aguda pelo HIV.
- D. Herpes-vírus simples.
- E. Vírus do Nilo ocidental.

Concluir questão

**Você decide realizar exames complementares na paciente da questão anterior, de modo a determinar o melhor tratamento. Qual das seguintes opções tem mais probabilidade de confirmar o diagnóstico?**

- A. Nível sérico de imunoglobulina M (IgM).

- B. Eletroencefalograma.
- C. Nível sérico de IgG (fases aguda e convalescente).
- D. Biopsia de nuca.
- E. Análise por reação em cadeia da polimerase (PCR) do líquido cerebrospinal.

Concluir questão

# 351

# VÍRUS VARICELA-ZÓSTER (CATAPORA, HERPES-ZÓSTER)

JEFFREY COHEN

## DEFINIÇÃO

A infecção primária pelo vírus varicela-zóster resulta no exantema da varicela (catapora). Esse vírus estabelece uma infecção latente no sistema nervoso central (SNC) e pode sofrer reativação mais tarde, no decorrer da vida, causando herpes-zóster (cobreiro).

### O patógeno

O vírus varicela-zóster é um membro da família alfa-herpes-vírus e apresenta um cerne de DNA circundado por um nucleocapsídio que, por sua vez, é circundado por um envelope viral cravejado de glicoproteínas. Os anticorpos contra as glicoproteínas virais são importantes para neutralizar a infectividade do vírus e para proteger contra a infecção primária. O vírus codifica uma timidinoquinase, que fosforila o aciclovir, que, por sua vez, inibe a replicação do DNA viral por meio de inibição do DNA polimerase do vírus varicela-zóster.

## EPIDEMIOLOGIA

Antes do advento de uma vacina efetiva, mais de 95% das crianças em climas temperados eram infectadas pelo vírus varicela-zóster. Em comparação, a infecção é habitualmente retardada até a idade adulta nos climas tropicais. Em geral, a varicela ocorre em crianças com menos de 5 anos. O herpes-zóster é menos comum em áreas tropicais, provavelmente em razão de um retardo na aquisição da varicela. A varicela é mais comum

no inverno e a na primavera, enquanto o herpes-zóster não tem nenhuma predileção sazonal.

A infecção primária por varicela pode ocorrer após exposição à catapora ou ao herpes-zóster. O vírus é transmitido por gotículas e aerossóis de pacientes ou por contato com lesões vesiculares. Os indivíduos tornam-se infecciosos cerca de 2 dias antes do aparecimento do exantema e assim continuam até que todas as lesões tenham crostas. Embora 60 a 90% dos contatos domiciliares suscetíveis desenvolvam varicela, apenas 20 a 30% dos indivíduos suscetíveis expostos ao herpes-zóster tornam-se infectados. Mais de 95% das infecções primárias resultam nos sintomas da varicela, e os segundos episódios de varicela são raros. A varicela é mais grave em pessoas com comprometimento da imunidade celular, incluindo pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e lactentes cujas mães apresentam varicela 5 dias antes até 2 dias depois do parto.

Cerca de 50% dos indivíduos que tiveram varicela e vivem até os 85 anos desenvolverão herpes-zóster. O risco de herpes-zóster aumenta com a idade (particularmente a partir dos 50 anos) e com o comprometimento crescente da imunidade celular. Talvez em razão do avanço dos cuidados médicos e do reconhecimento pelos médicos, a incidência relatada de herpes-zóster aumentou em quatro vezes no decorrer das últimas seis décadas,[1] embora a hospitalização para o herpes-zóster tenha diminuído em adultos desde 2008, aparentemente como resultado da vacina contra herpes-zóster.[2,2b] Os homens com AIDS apresentam um risco 20 vezes maior de desenvolver herpes-zóster do que controles de idade equivalente. Menos de 5% dos indivíduos apresentam um segundo episódio de herpes-zóster, porém o herpes-zóster recorrente é mais comum em pessoas com comprometimento da imunidade celular.

## BIOPATOLOGIA

A varicela é transmitida pelas vias respiratórias. Acredita-se que o vírus infecta as células epiteliais e os linfócitos na orofaringe e nas vias respiratórias superiores ou na conjuntiva, e, subsequentemente, os linfócitos infectados disseminam o vírus por todo o corpo. Em seguida, o vírus penetra na por meio das células endoteliais nos vasos sanguíneos e espalha-

se pelas células epiteliais, onde causa o exantema vesicular da varicela. As lesões são inicialmente vesiculares, porém tornam-se pustulares após a infiltração de células inflamatórias. Mais tarde, as lesões se rompem e secam, formando crostas que habitualmente não deixam cicatrizes. Durante a infecção primária, os neurônios dos gânglios dos nervos cranianos e da raiz dorsal sofrem infecção latente pelo vírus.

Se a imunidade celular específica contra o vírus varicela-zóster declinar, o vírus pode ser reativado a partir de um gânglio, seguir seu trajeto pelo axônio e replicar-se em células epiteliais, causando herpes-zóster nos dermátomos. Em indivíduos com grave imunocomprometimento, a viremia de alto grau durante a reativação provoca herpes-zóster disseminado.

Os anticorpos, que habitualmente estão presentes por ocasião em que a varicela se manifesta clinicamente, persistem durante toda a vida. Os anticorpos são importantes para a proteção contra a varicela, conforme evidenciado pela capacidade da imunoglobulina antivaricela de atenuar a doença. As células T citotóxicas aparecem 2 a 3 dias após o início da varicela e limitam sua gravidade. A varicela é mais grave em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, mas não em pacientes com hipogamaglobulinemia. A imunidade celular, e não os anticorpos, é necessária para prevenir a reativação do vírus e o herpes-zóster.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Varicela

A varicela começa com febre e mal-estar seguidos, dentro de 1 a 2 dias, de exantema vesicular disseminado e pruriginoso (Figura 351.1).[3] O período de incubação habitual da varicela é de 2 semanas (com variação de 10 a 21 dias) após exposição a um indivíduo infectado. As lesões começam como pápulas, que se transformam em vesículas, seguidas de pústulas e, por fim, formação de crostas. As lesões surgem na cabeça e, em seguida, espalham-se para o tronco e, por fim, para os membros; a mucosa também pode estar afetada. Normalmente, há 200 a 500 lesões em diferentes estágios na pele. Novas lesões ocorrem por até 5 dias em hospedeiros normais, e a formação de crostas é completa em 2 semanas.

A complicação mais comum de varicela é a superinfecção bacteriana das lesões cutâneas. A infecção por estreptococos do grupo A (ver Capítulo 274) ou por *Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272) podem causar celulite, bacteriemia e fasciite necrosante. Outras complicações incluem ataxia cerebelar, pneumonite viral, hepatite e trombocitopenia. As complicações menos frequentes consistem em meningite viral, encefalite, vasculopatia (que se manifesta como acidente vascular encefálico [AVE]), coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166) e síndrome de Reye (mais comum em crianças que recebem ácido acetilsalicílico) (ver Capítulo 141). As complicações que acometem os pulmões e o fígado são mais comuns em crianças com comprometimento da imunidade celular, incluindo as que recebem esteroides sistêmicos, crianças com doença pulmonar crônica ou cutânea, adultos e mulheres grávidas no terceiro trimestre de gestação. A síndrome da varicela fetal, que ocorre em fetos infectados durante o primeiro trimestre, caracteriza-se por atrofia dos membros com cicatrizes da pele, coriorretinite ou cataratas e anormalidades do sistema nervoso central. Os pacientes com AIDS e com contagens moderadamente reduzidas de células CD4 podem desenvolver lesões recorrentes da varicela na ausência de nova exposição, enquanto os pacientes com contagens de células CD4 inferiores a 200/μℓ podem desenvolver varicela progressiva, com ocorrência de novas lesões durante pelo menos 1 mês ou lesões verrucosas crônicas.

**FIGURA 351.1 Criança com varicela.** (Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention.)

## Herpes-zóster

Em indivíduos saudáveis, o herpes-zóster manifesta-se com dor localizada e aumento da sensibilidade por 1 a 3 dias antes do desenvolvimento de um exantema vesicular nos dermátomos, que não cruza a linha média (Figura 351.2).[4] Com mais frequência, o herpes-zóster ocorre nos dermátomos inervados pelos gânglios trigeminais ou torácicos. Em geral, o exantema é acompanhado de prurido, formigamento ou dor. As lesões passam de vesículas para pústulas, e a formação de crostas é habitualmente completa em 10 dias. Em hospedeiros normais, algumas lesões podem desenvolver-se fora do dermátomo, em razão de uma viremia de baixo grau. Alguns pacientes com "zóster sem herpes" nunca desenvolvem exantema. Em indivíduos com deficiência acentuada da imunidade celular, a reativação frequentemente está associada a uma viremia de alto grau, com disseminação para grandes áreas da pele e comprometimento de múltiplos

órgãos. Em consequência, os pacientes com neoplasias malignas subjacentes têm mais tendência a desenvolver complicações graves das infecções por herpes-zóster, e, em certas ocasiões, o herpes-zóster está associado a uma neoplasia maligna hematológica oculta.[5]

Uma complicação temida do herpes-zóster é a neuralgia pós-herpética (ver Capítulo 27), com dor que persiste durante pelo menos 1 mês após a resolução do exantema. Os fatores de risco incluem idade avançada e imunossupressão grave.[6] Os pacientes podem apresentar alodinia (sensação de dor após estímulos não dolorosos), parestesias, disestesias ou dor neuropática intensa. A neuralgia pós-herpética é mais comum em indivíduos com mais de 50 anos. Outras complicações do herpes-zóster incluem superinfecção bacteriana; doença ocular, que acomete qualquer uma das estruturas do olho, em razão da reativação do gânglio trigeminal no nervo oftálmico; paralisia facial causada por reativação no nervo craniano VII; síndrome de Ramsay Hunt, com dor e vesículas na orelha, dormência na parte anterior da língua e paralisia facial ipsilateral, decorrente da reativação no gânglio geniculado do nervo craniano VII; neuropatia motora; e meningite.[7] A vasculopatia por herpes-zóster, que ocorre por ocasião da manifestação do herpes-zóster ou alguns meses mais tarde, pode se manifestar com acidente vascular encefálico, decorrente da inflamação das artérias cerebrais.

**FIGURA 351.2 Herpes-zóster em dermátomos.** (Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention.)

A necrose progressiva da parte externa da retina, com algumas células oculares inflamatórias, ocorre quando o vírus varicela-zóster sofre reativação no olho de indivíduos com grave imunocomprometimento, incluindo pacientes com AIDS e com baixas contagens de células CD4. Em contrapartida, a necrose aguda de retina, com acentuada resposta inflamatória, ocorre quando o vírus sofre reativação em indivíduos saudáveis nos demais aspectos. Os pacientes com AIDS ou os receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas podem apresentar pancreatite, hepatite e pneumonite na ausência de exantema ou precedendo seu aparecimento. Em um estudo, foi constatada a presença do antígeno do vírus varicela-zóster em 74% das biopsias de artéria temporal em pacientes com arterite de células gigantes (ver Capítulo 255), em comparação com apenas 8% dos controles.[8]

## DIAGNÓSTICO

Os casos de varicela e de herpes-zóster são diagnosticados, em sua maioria, com base em sua apresentação clínica. A presença de exantema vesicular disseminado, com lesões em vários estágios de evolução, é, em geral, suficiente para o diagnóstico de varicela. O diagnóstico diferencial inclui

impetigo (ver Capítulo 412), infecções por enterovírus (ver Capítulo 355), herpes simples (ver Capítulo 350), síndrome de Stevens-Johnson (ver Capítulo 411) e psoríase gutata (ver Capítulo 409). Um exantema vesicular em dermátomo que não cruza a linha média em um paciente com história pregressa de dor na região é habitualmente diagnóstico de herpes-zóster. O herpes simples é a doença mais comum que se assemelha ao herpes-zóster.

Quando o diagnóstico de varicela ou de herpes-zóster precisa ser confirmado de modo definitivo, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para o vírus varicela-zóster, a partir de líquido vesicular, constitui o teste mais sensível e específico.[9] A PCR para vírus varicela-zóster no sangue pode ser útil para o diagnóstico de herpes-zóster visceral em indivíduos altamente imunocomprometidos, antes do início do exantema. A PCR para o vírus varicela-zóster no líquido cerebrospinal e a síntese intratecal de anticorpos específicos contra o vírus varicela-zóster são úteis para o diagnóstico de doenças neurológicas causadas por esse vírus. A cultura é menos sensível do que a PCR, visto que o vírus é muito lábil. O teste de anticorpos fluorescente direto no líquido das vesículas é rápido, porém é menos sensível do que a PCR. A detecção de células gigantes multinucleadas (esfregaço de Tzanck) é menos específica, visto que as lesões do herpes-vírus simples exibem uma aparência semelhante. As amostras de biopsia revelam corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos e células gigantes multinucleadas.

A sorologia para o vírus varicela-zóster é útil para determinar a necessidade de profilaxia pós-exposição em indivíduos que correm alto risco da doença após exposição à varicela ou ao herpes-zóster. Os ensaios imunoabsorventes ligados à enzima são menos sensíveis do que o teste de aglutinação em látex e podem não detectar anticorpos nos indivíduos vacinados.

## TRATAMENTO

### Varicela

O tratamento sintomático consiste em paracetamol para a febre e loção ou banhos para o prurido. Embora o aciclovir esteja aprovado para o tratamento da varicela, o fármaco não é

recomendado em crianças saudáveis nos demais aspectos, visto que ele diminui apenas modestamente os sintomas em cerca de 1 dia. O aciclovir reduz a disseminação visceral em indivíduos imunocomprometidos, para os quais se recomenda o aciclovir IV (500 mg/m$^2$ a cada 8 horas para crianças, 10 mg/kg a cada 8 horas para adultos) durante 7 a 10 dias ou até que todas as lesões tenham crostas. O aciclovir oral (20 mg/kg, 4 vezes/dia para crianças ou 800 mg, 5 vezes/dia para adultos), administrado nas primeiras 24 horas após o início do exantema, reduz a duração dos sintomas e é recomendado para o tratamento de adolescentes, adultos, recém-nascidos cujas mães desenvolveram varicela próximo ao parto, indivíduos imunocomprometidos, crianças com doença pulmonar crônica ou doença cutânea e indivíduos com complicações da varicela. O aciclovir também deve ser considerado para contatos domiciliares de pessoas com varicela ou para gestantes no terceiro trimestre de gestação; esses pacientes frequentemente apresentam doença mais grave. O valaciclovir oral também está aprovado para o tratamento de crianças de 2 anos até menos de 18 anos com varicela (20 mg/kg, 3 vezes/dia, com dose máxima de 1 g). O valaciclovir oral (1 g, 3 vezes/dia) ou o fanciclovir (500 mg, 3 vezes/dia) resultam em níveis dos agentes antivirais mais altos do que o aciclovir oral e podem ser utilizados em mulheres não grávidas.

**Herpes-zóster**

O aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir (durante 7 dias nas mesmas doses que aquelas usadas na varicela) estão aprovados para o tratamento do herpes-zóster. O valaciclovir oral e o fanciclovir resultam em níveis mais elevados de atividade antiviral do que o aciclovir oral. Embora a terapia deva ser iniciada nos primeiros 3 dias após o aparecimento do exantema, ela ainda pode ser benéfica quando novas lesões continuam ocorrendo depois desse período. Como os pacientes com menos de 50 anos habitualmente têm pouca dor associada ao herpes-zóster, a terapia antiviral frequentemente não é utilizada nesses pacientes,

a não ser que tenham dor moderada a intensa, que doença acometa os olhos, apresentem outras complicações ou sejam imunocomprometidos. Os agentes antivirais (ver anteriormente) reduzem a duração das lesões e a dor associada ao herpes-zóster, mas não a incidência de neuralgia pós-herpética.[A1] Em indivíduos gravemente imunocomprometidos, o aciclovir IV (7 a 10 dias ou até que todas as lesões tenham crostas) diminui o risco de disseminação visceral. O valaciclovir oral ou o fanciclovir podem ser utilizados em indivíduos com imunocomprometimento menos grave.

Os corticosteroides (p. ex., prednisona, 60 mg/dia, com redução gradual ao longo de 21 dias), em combinação com aciclovir, reduzem a dor aguda e melhoram a qualidade de vida em indivíduos com mais de 50 anos, porém não reduzem o risco de neuralgia pós-herpética. Os pacientes com dor moderada a intensa frequentemente necessitam de narcóticos.

O tratamento de neuralgia pós-herpética é um desafio.[10] A gabapentina (iniciada em uma dose de 300 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 1.200 mg, 3 vezes/dia) ou a pregabalina (iniciada em uma dose de 75 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 300 mg, 2 vezes/dia) podem reduzir a dor.[A2] Outros agentes incluem a nortriptilina (iniciada em uma dose de 25 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 150 mg/dia), adesivos de lidocaína e capsaicina tópica (que por si só provoca dor que não é tolerada em até um terço dos pacientes). Pode haver necessidade de analgésicos opioides (ver Tabela 27.4), porém há preocupações quanto à sua eficácia e segurança a longo prazo.

**Tratamento das complicações por vírus varicela-zóster e vírus varicela-zóster resistente ao aciclovir**

O aciclovir IV é recomendado para indivíduos com necrose aguda da retina. Os corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia, durante 3 a 5 dias) e o aciclovir IV (10 a 15 mg/kg a cada 8 horas, durante 14 dias) são recomendados para indivíduos sem imunocomprometimento que apresentam vasculopatia pelo vírus

varicela-zóster. O herpes-zóster que acomete o olho deve ser avaliado por um oftalmologista, de modo a determinar o possível valor da terapia tópica ou intraocular, bem como a necessidade de reduzir a pressão intraocular para o tratamento de glaucoma ou utilizar midriáticos para prevenção de sinequias.

As infecções por vírus varicela-zóster resistentes ao aciclovir são raras e limitam-se quase exclusivamente a pacientes com AIDS ou a receptores de transplante. O foscarnet (40 mg/kg a cada 8 horas) durante 2 semanas ou até que todas as lesões tenham crostas, constitui o tratamento de escolha para vírus varicela-zóster resistente ao aciclovir.

## PREVENÇÃO

### Varicela

Os pacientes com varicela ou herpes-zóster são considerados infecciosos até que todas as lesões estejam totalmente cobertas com crostas. As precauções de transmissão pelo ar e por contato são recomendadas para a varicela, enquanto apenas as precauções de contato são necessárias para indivíduos imunocompetentes com herpes-zóster localizado.

Recomenda-se a vacina contra varicela viva atenuada para crianças de 1 a 12 anos e para indivíduos a partir dos 13 anos sem imunidade contra o vírus. A vacina tem 92% de eficácia na proteção contra a varicela sintomática e mais de 95% na proteção contra a doença grave.[A3] São administradas duas doses da vacina SC. A vacina contra varicela também é administrada como parte da vacina contra sarampo, caxumba, rubéola (MMRV) em crianças de 1 a 12 anos nos EUA. A taxa de doença por varicela diminuiu em 90% nos EUA durante os primeiros 13 anos após a aprovação da vacina.

As complicações mais comuns da vacina contra varicela consistem em dor no local da injeção, febre e leve exantema nas primeiras 2 semanas após a vacinação. Com frequência, o exantema localiza-se na área de administração da vacina e, com frequência, é papular; em alguns indivíduos saudáveis, o exantema pode ser disseminado, embora haja menos lesões, e

os sintomas sejam muito menos graves do que com o vírus selvagem. Em indivíduos com grave comprometimento da imunidade celular, o exantema é mais comum, pode ser extenso e pode ser acompanhado de disfunção orgânica. A vacina contra varicela estabelece latência e pode causar herpes-zóster, embora essa complicação seja observada menos comumente com o vírus da vacina do que com o vírus selvagem. A cepa da vacina contra varicela pode ser transmitida a terceiros, apenas por indivíduos vacinados que desenvolveram exantema. A vacina contra varicela está contraindicada para mulheres grávidas e indivíduos que recebem terapia imunossupressora em altas doses (p. ex., ≥ 2 mg/kg/dia de prednisona) ou com neoplasias malignas hematológicas. Deve-se considerar vacinação em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagem de células T $CD4^+$ específica para a idade de 15% ou mais e adolescentes e adultos com contagens de células T $CD4^+$ de 200 células/μℓ ou mais. Não se recomenda a realização de testes sorológico para verificar a imunidade em profissionais de saúde que receberam duas doses de vacina, visto que os ensaios de anticorpos atualmente disponíveis no comércio não são sensíveis o suficiente para detectar níveis protetores de anticorpos.

## Herpes-zóster

Duas doses intramusculares de vacina de subunidades contendo glicoproteína E do vírus varicela-zóster e o sistema adjuvante $AS01_B$ (chamado HZ/su) tiveram eficácia de 97% contra o herpes-zóster em todas as faixas etárias,[A4] com eficácia de 90% em pessoas com mais de 70 anos.[A5] Essa vacina foi aprovada pela FDA e é recomendada de preferência em lugar da vacina contra herpes-zóster atenuada pelo Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) para a prevenção do herpes-zóster e suas complicações em pessoas a partir de 50 anos. Essa vacina é recomendada para adultos imunocompetentes, incluindo os que anteriormente receberam a vacina contra herpes-zóster viva atenuada,[11] em virtude de sua melhor eficácia, apesar de mais efeitos colaterais locais e, algumas vezes, sistêmicos. Uma vacina contra herpes-zóster atenuada também foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para indivíduos a partir dos 50 anos e é recomendada pelo ACIP para indivíduos a partir de 60 anos (ver Capítulo 15). A vacina é cerca de 50% protetora na prevenção do herpes-

zóster e 66% eficaz na prevenção da neuralgia pós-herpética, embora sua eficácia contra o herpes-zóster decline ligeiramente depois de 3 anos.[12] A dor transitória e o eritema no local da injeção não são raros, porém não foram relatadas complicações graves atribuíveis à vacina. Além disso, a vacina pode ser administrada com segurança a adultos com história pregressa de herpes-zóster. No entanto, ela está contraindicada para pessoas com neoplasias malignas hematológicas, AIDS ou infecção pelo HIV com contagem de células CD4 de 200/μℓ ou menos e para indivíduos que recebem altas doses de terapia imunossupressora (p. ex., ≥ 20 mg/dia de prednisona) ou terapia com antifator de necrose tumoral alfa.

## Profilaxia pós-exposição

Nos indivíduos expostos à varicela, dispõe-se de três opções. A vacina contra varicela é preferida se houve exposição nos primeiros 3 dias, e o paciente não estiver imunocomprometido.[A6] A eficácia da vacina é estimada em 70 a 90% em pessoas saudáveis. A VariZIG® (anteriormente disponível como imunoglobulina antivaricela) previne ou atenua a varicela em 90% das pessoas suscetíveis se for administrada nos primeiros 4 dias após a exposição. A FDA aprovou a VariZIG® para uso nos primeiros 10 dias após a exposição; entretanto, deve ser administrada o mais cedo possível após a exposição. A VariZIG® (administrada por via intramuscular na dose de 125 unidades/10 kg de peso corporal, até uma dose máxima de 625 unidades) está indicada para indivíduos suscetíveis com risco de varicela grave (p. ex., mulheres grávidas, lactentes pré-termo, recém-nascidos cujas mães apresentam varicela entre 5 dias antes e 2 dias depois do parto, indivíduos imunocomprometidos), que estão em contato próximo com pacientes que apresentam varicela ou herpes-zóster. A VariZIG® não tem nenhum efeito no tratamento do herpes-zóster.

Estima-se que o aciclovir oral (40 a 80 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas, durante 1 semana, começando 7 a 9 dias após a exposição) seja 80 a 85% efetivo como profilaxia pós-exposição. Com frequência, é utilizado quando a exposição ocorreu há muito tempo para a administração de vacina ou VariZIG.

## PROGNÓSTICO

Nos EUA, antes da vacinação, cerca de 200 crianças morriam de varicela a cada ano. Atualmente, a varicela constitui a causa subjacente de morte em média anual de menos de 3 norte-americanos com menos de 20 anos.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.

A2. Wang SL, Wang H, Nie HY, et al. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-9.

A3. Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:1-12.

A4. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087-2096.

A5. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-1032.

A6. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001833.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Kawai K, Yawn BP, Wollan P, et al. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:221-226.
2. Pham MA, Bednarczyk RA, Becker ER, et al. Trends in U.S. community hospitalizations due to herpes zoster: 2001-2015.

*Vaccine*. 2019;37:882-888.

2b. Harpaz R, Leung JW. The epidemiology of herpes zoster in the United States during the era of varicella and herpes zoster vaccines: changing patterns among older adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69:341-344.

3. Lo Presti C, Curti C, Montana M, et al. Chickenpox: an update. *Med Mal Infect*. 2019;49:1-8.

4. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster—typical and atypical presentations. *Postgrad Med*. 2017;129:567-571.

5. Schmidt SA, Mor A, Schonheyder HC, et al. Herpes zoster as a marker of occult cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2017;74:215-235.

6. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: a cohort study. *Neurology*. 2016;87:94-102.

7. Kim SH, Choi SM, Kim BC, et al. Risk factors for aseptic meningitis in herpes zoster patients. *Ann Dermatol*. 2017;29:283-287.

8. Gilden D, White T, Khmeleva N, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015;84:1948-1955.

9. Park SY, Kim JY, Kim JA, et al. Diagnostic usefulness of varicella-zoster virus real-time polymerase chain reaction analysis of DNA in saliva and plasma specimens from patients with herpes zoster. *J Infect Dis*. 2017;217:51-57.

10. Song D, He A, Xu R, et al. Efficacy of pain relief in different postherpetic neuralgia therapies: a network meta-analysis. *Pain Physician*. 2018;21:19-32.

11. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of

herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-108.

12. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, et al. Effectiveness and duration of protection provided by the live-attenuated herpes zoster vaccine in the Medicare population ages 65 years and older. *Clin Infect Dis*. 2017;64:785-793.

**Qual dos seguintes indivíduos corre menor risco de infecção grave por varicela e tem menos probabilidade de se beneficiar de um agente antiviral?**

A. Recém-nascido cuja mãe desenvolveu varicela 2 dias depois do parto.

B. Lactente de 1 mês.

C. Menina de 16 anos.

D. Homem de 40 anos.

E. Indivíduo com 12 anos com fibrose cística.

Concluir questão

**Qual dos seguintes indivíduos corre menor risco de herpes-zóster grave, e não haveria a necessidade de administrar um agente antiviral?**

A. Mulher de 40 anos com herpes-zóster que acomete o olho.

B. Homem de 65 anos sem doença subjacente.

C. Mulher de 30 anos em tratamento para o linfoma de Hodgkin.

D. Mulher de 40 anos com dor intensa associada ao exantema.

E. Homem de 45 anos sem outra doença subjacente.

Concluir questão

**Qual dos seguintes indivíduos não deve receber a vacina varicela?**

A. Lactente de 6 meses.

B. Menino de 12 anos que nunca teve varicela e que apresentou sarcoma de Ewing, em remissão há 2 anos.

C. Homem de 20 anos infectado pelo HIV sem história de varicela e com contagem de células CD4 de 250 células/mℓ.

D. Homem de 25 anos sem história de varicela.

E. Criança de 1 ano.

Concluir questão

**Qual dos seguintes indivíduos deve receber a vacina contra herpes-zóster?**

A. Mulher de 80 anos.

B. Homem de 65 anos com doença de Hodgkin.

C. Homem de 45 anos.

D. Mulher de 66 anos em uso de 25 mg/dia de prednisona para o lúpus.

E. Homem de 60 anos com HIV e contagem de células CD4 de 200/mℓ.

Concluir questão

**Um homem de 30 anos submetido a transplante de células-tronco hematopoéticas há 2 meses apresenta exantema vesicular disseminado. Parou de tomar profilaxia com valaciclovir. Qual é o teste mais sensível e específico para determinar se o exantema é causado pelo VZV?**

A. Coloração direta por anticorpos fluorescentes das células de uma lesão cutânea.

B. Cultura de lesão cutânea para VZV.

C. PCR da lesão cutânea para VZV.

D. Esfregaço de Tzanck (citologia) de lesão cutânea.

E. Teste de anticorpo para VZV.

Concluir questão

352

# CITOMEGALOVÍRUS

W. LAWRENCE DREW E GUY BOIVIN

## DEFINIÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família dos herpes-vírus e compartilha com os outros membros a capacidade de produzir uma infecção latente de longa duração. As doenças clínicas causadas por esse vírus resultam, em sua maioria, da reativação do vírus latente em pacientes com comprometimento do sistema imune, embora a infecção primária nesses pacientes também possa ser devastadora.

### O patógeno

O CMV apresenta um genoma linear de DNA de fita dupla, com cerca de 250.000 pares de bases, que codificam cerca de 160 proteínas. Ao exame microscópico, a característica essencial da infecção por CMV consiste em uma grande célula (citomegálica) de 25 a 35 µm, que contém uma grande inclusão intranuclear basofílica central (Figura 352.1), designada como o olho de coruja.

## EPIDEMIOLOGIA

Diversos mecanismos são responsáveis pela disseminação desse vírus, incluindo contato vertical (*in utero*, durante o parto vaginal e pelo leite materno) e horizontal (saliva, genital, urina, sangue). Essas vias de transmissão levam, em seu conjunto, a uma soroprevalência de 15 a 20% aos 15 anos nos países desenvolvidos, com maior soroprevalência em contextos de nível socioeconômico mais baixo. A partir dessa idade, há uma tendência crescente e contínua de 1 a 2% por ano, decorrente, em parte, da

transmissão sexual. Em consequência, cerca de 50% da população geral dos EUA apresentam anticorpos positivos aos 35 anos, e, depois dessa idade, ocorre uma taxa de aumento de 1% por ano. Nos países subdesenvolvidos, até 90% dos indivíduos podem ser soropositivos aos 2 anos.[1] Presumivelmente, as condições de vida aglomeradas possibilitam a propagação do vírus por meio de contato próximo com líquidos corporais. Um estudo recente mostrou que o CMV permanecia viável em metal e madeira por um período de até 1 hora, em vidro e plástico por até 3 horas, e em borracha, tecido e bolachas, por até 6 horas. Foi constatado que o CMV tinha mais probabilidade de ser isolado a partir de superfícies úmidas e altamente absorventes. Essas observações foram consideradas particularmente importantes, visto que as crianças podem eliminar ativamente o CMV na saliva e na urina por meses a anos, e a exposição a líquidos corporais de crianças pequenas representa um risco substancial de exposição a CMV entre as mulheres reprodutiva. Dois mecanismos adicionais de transmissão incluem a transfusão de sangue e o transplante de órgãos. Um fato epidemiológico final importante é a possível ocorrência de reinfecção por uma cepa diferente de CMV em indivíduos CMV-soropositivos, particularmente naqueles que estão imunocomprometidos, em mulheres grávidas ou em pessoas sexualmente promíscuas.

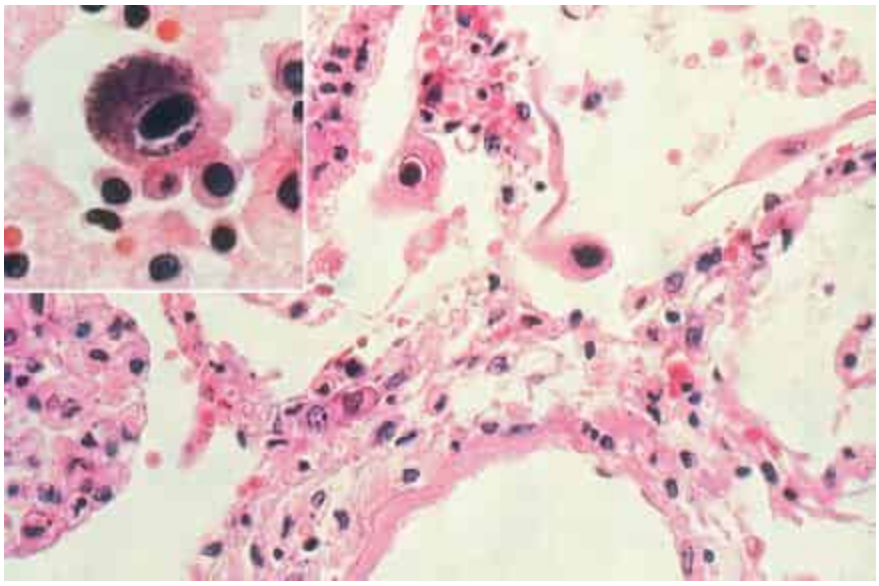

**FIGURA 352.1 Pneumonia por citomegalovírus (CMV).** Uma amostra de biopsia de pulmão foi corada com hematoxilina e eosina e ampliada 250 vezes. O detalhe mostra uma inclusão em "olho de coruja" do CMV.

## BIOPATOLOGIA

Nos indivíduos totalmente imunocompetentes, o CMV constitui uma causa rara de doença de órgãos-alvo clinicamente evidente. Quando os mecanismos imunes estão deficientes, particularmente aqueles mediados por linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$, o vírus latente se replica e provoca efeitos tanto diretos quanto indiretos. Exemplos de doenças diretamente mediadas por vírus incluem a retinite necrosante e a esofagite por CMV. Por outro lado, a pneumonite por CMV manifesta-se, com frequência, na forma de alterações histológicas sutis acompanhadas de replicação viral limitada, o que sugere que a lesão imunomediada pode constituir o principal mecanismo patológico. Essa lesão pode resultar da suprarregulação e liberação de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa, a interferona-gama e a interleucina-2. A lesão tecidual imunomediada também pode ser efetuada por linfócitos T citotóxicos $CD8^+$ dirigidos contra células-alvo infectadas pelo CMV. As manifestações clínicas da infecção por CMV, incluindo meningoencefalite, retinite, enterite, vasculite, pneumonite, miocardite, linfadenite, hepatite, adrenalite e pancreatite,

refletem a variedade de tipos de células que o CMV é capaz de infectar. Os efeitos indiretos do CMV incluem aumento do risco de algumas infecções bacterianas e doenças fúngicas invasivas, reativação de outros herpes-vírus, imunossenescência, rejeição, perda de enxerto e morte.

A resposta imune à infecção por CMV envolve os braços tanto humoral quanto mediado por células, porém a resposta das células T citotóxicas $CD8^+$ parece ser o mecanismo mais importante. As glicoproteínas do envelope do CMV que participam na entrada do vírus são gB, gH/gL e gCII. A imunidade humoral dirigida contra gB tem sido detectada em soros da fase convalescente e mostrou bloquear a entrada dos vírus, a transmissão intercelular e a formação de sincício nas células infectadas pelo CMV. Não é surpreendente que a gB seja o alvo primário de vacinas experimentais.

A latência ou persistência do genoma viral em células hospedeira, sem qualquer evidência de replicação produtiva do vírus, é fundamental na patogenia do CMV. Acredita-se que os monócitos e as células progenitoras da medula óssea sejam locais de latência do CMV humano. A reativação do estado latente tem sido classicamente associada à imunossupressão. A exposição a um ambiente rico em citocinas e fatores de crescimento resulta em ativação das vias de transdução de sinais, geração de níveis elevados de fatores de transcrição intracelulares e produção de vírus viáveis.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Infecção congênita e neonatal

No mundo desenvolvido, ocorre infecção congênita em cerca de 0,2 a 0,7% dos recém-nascidos. Assim, nos EUA, cerca de 40.000 lactentes nascem excretando CMV a cada ano, e cerca 10% desses recém-nascidos exibem evidências clínicas de doença congênita, como microcefalia, calcificação intracerebral, hepatoesplenomegalia e exantema. Aproximadamente 90% desses recém-nascidos clinicamente infectados sobrevivem, porém, metade dos sobreviventes apresentará perda auditiva unilateral ou bilateral, deficiência intelectual ou ambas. As mães da maioria dos lactentes com esses estigmas tiveram infecção primária durante a gravidez, embora seja agora bem reconhecido que a infecção congênita clinicamente evidente também ocorre em lactentes nascidos de mães com infecção por CMV

passada. Em mães com infecção primária, a amniocentese negativa reduz acentuadamente a probabilidade de comprometimento auditivo e torna a ocorrência de sequelas mais graves altamente improvável.[2] Em lactentes nascidos de mulheres com infecção por CMV primária, porém inicialmente assintomáticos, um nível de DNA do CMV de 12.000 cópias/mℓ ou mais por ocasião do nascimento aumenta a probabilidade de sequelas associadas ao vírus, com aumento do risco de déficit auditivo se a carga viral no sangue for de 17.000 cópias/mℓ ou mais. Até 14% dos lactentes infectados assintomáticos ao nascimento acabam desenvolvendo problemas de aprendizagem ou perda auditiva.[3]

## Infecção em indivíduos imunocompetentes

Praticamente todas as infecções por CMV que ocorrem em indivíduos imunocompetentes são assintomáticas. Em alguns pacientes, pode haver desenvolvimento de uma doença clínica semelhante à mononucleose infecciosa (ver Capítulo 353), porém com faringite e linfadenopatia mínimas. Nesses pacientes, ocorre desenvolvimento de linfocitose atípica, que se assemelha à infecção pelo vírus Epstein-Barr, porém observa-se um resultado negativo no teste de anticorpo heterófilo. A reativação do CMV é mais comum em indivíduos idosos e debilitados[4] e é particularmente comum (33%) em pacientes imunocompetentes em estado crítico, nos quais está associada a hospitalização prolongada e mortalidade, embora não se saiba ao certo se ele causa esses efeitos.[5]

## Infecção em receptores de transplante

Quando um receptor CMV-soronegativo recebe um órgão sólido de um doador CMV-soropositivo, as doenças resultantes incluem a *síndrome do CMV*, que se caracteriza por febre, neutropenia, linfócitos atípicos e, com frequência, esplenomegalia. A doença por CMV também pode ocorrer no órgão transplantado. Por exemplo, a hepatite por CMV em receptores de transplante de fígado está associada a febre, hiperbilirrubinemia e elevação das enzimas hepáticas; em consequência, pode ocorrer insuficiência hepática, exigindo retransplante.[6] Os receptores de transplante de órgão sólido podem desenvolver doença por CMV em consequência de reativação

de infecção latente, reinfecção por cepa exógena ou transmissão do CMV de um doador soropositivo para um indivíduo soronegativo (infecção primária). Felizmente, a doença em receptores CMV-soropositivos é menos grave do que a que resulta de infecção primária. A infecção por CMV ocorre mais comumente em receptores de transplantes de pulmão ou de fígado do que em receptores de transplantes renais.

A pneumonia por CMV pode ocorrer após transplante de órgão sólido, porém é mais comum após transplante de células-tronco.[7] A febre, a tosse improdutiva e a dispneia podem progredir rapidamente. O diagnóstico é sugerido por infiltrados intersticiais a nodulares, em vez de densidades alveolares em radiografias de tórax. Diferentemente do transplante de órgãos sólidos, a doença por CMV após transplante de células-tronco resulta habitualmente da reativação do CMV latente em um receptor soropositivo, em vez de nova infecção primária.

O CMV pode causar doença em todo o sistema digestório. A colite, que é uma síndrome comum em receptores de transplante, manifesta-se como diarreia, perda de peso e febre. Caracteriza-se por hemorragias submucosas difusas e ulcerações.

## Infecção em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida

Na era que antecedeu a terapia antirretroviral altamente ativa, retinite por CMV ocorria em cerca de um terço dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), com mais frequência em indivíduos com contagens de células CD4 inferiores a 50/μℓ. Em geral, começa com visão turva unilateral, moscas volantes, diminuição da acuidade e perda dos campos visuais e, em seguida, progride até a cegueira se não for tratada. O exame da retina é anormal, e o achado de hemorragias aparentes e exsudatos constitui o melhor exame diagnóstico (Figura 352.2). A colite por CMV assemelha-se àquela observada em receptores de transplante, porém a esofagite também é comum e caracteriza-se por ulceração distal, que pode ser isolada, porém extensa. A doença neurológica por CMV ocorre em diversas formas, incluindo encefalite e síndrome de polirradiculopatia/mielite. Com a eficácia da terapia antirretroviral

combinada, houve uma acentuada redução na incidência de todas essas síndromes por CMV; entretanto, elas são ainda observadas antes do tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou quando esse tratamento é interrompido ou não é efetivo. Mesmo na era atual do tratamento do HIV, as evidências de infecção por CMV com imunoglobulina G positiva estão associadas a um aumento do risco de eventos graves não definidores de AIDS e morte não relacionada com a AIDS, particularmente eventos cardiovasculares e vasculares encefálicos, sugerindo, assim, um papel da coinfecção pelo CMV em distúrbios vasculares/orgânicos degenerativos em pacientes infectados pelo HIV.[8]

## DIAGNÓSTICO

O ensaio do DNA viral pela reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível do que a cultura viral e constitui o melhor teste para a detecção precoce da doença por CMV. Esse ensaio, que é principalmente realizado em amostra de sangue total ou plasma, pode fornecer uma quantificação, que é particularmente útil para sustentar o diagnóstico de doença por CMV, possibilitando uma intervenção antiviral preventiva e monitoramento da terapia. Os anticorpos monoclonais também podem ser utilizados para quantificar a viremia por meio de contagem direta de células positivas para antígeno de CMV em leucócitos do sangue periférico (antigenemia) (Figura 352.3). O teste de antigenemia é menos sensível do que o ensaio da PCR e não é apropriado para a avaliação de grandes volumes.

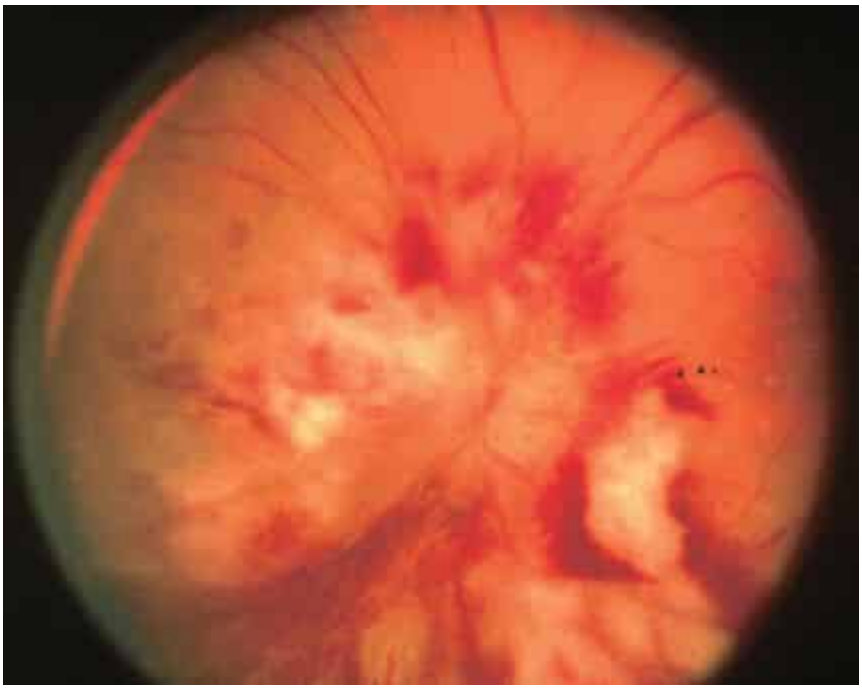

**FIGURA 352.2** **Retinite por citomegalovírus observada por exame oftalmoscopia direta.**

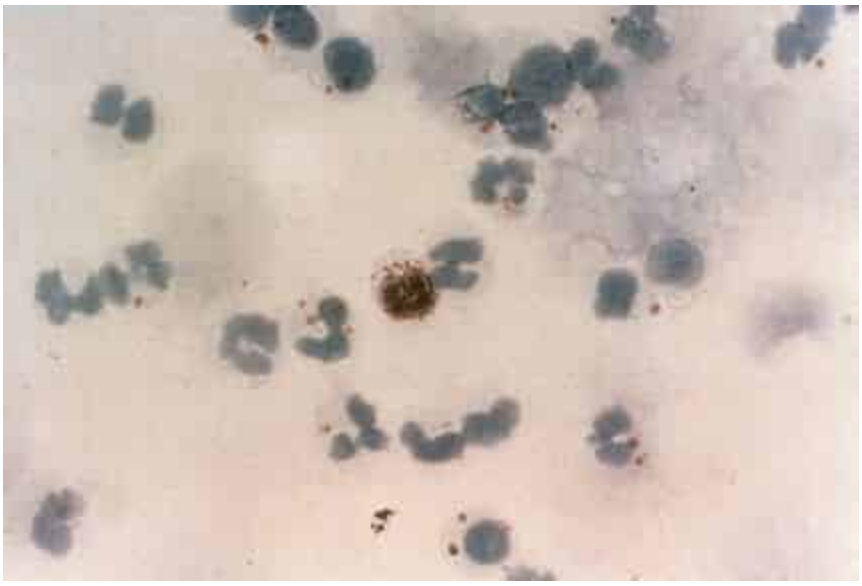

**FIGURA 352.3** **Leucócitos do sangue periférico corados com anticorpo monoclonal para o antígeno pp65 do citomegalovírus pela técnica de imunoperoxidase (aumento de 500×).**

A cultura viral, que era anteriormente o padrão-ouro para o diagnóstico de CMV, foi suplantada pelos ensaios descritos anteriormente. A cultura de rotina pode exigir pelo menos 4 a 6 semanas, enquanto os métodos mais recentes já descritos fornecem resultados dentro de 1 dia. Pode ser difícil determinar o significado clínico de culturas positivas de CMV, particularmente em pacientes imunossuprimidos. Por exemplo, o CMV pode estar presente na saliva ou na urina de até 60 a 90% dos receptores de transplante e pacientes com AIDS, e o vírus nesses locais não prova que o CMV seja a causa da doença de um paciente. As anormalidades citológicas e histológicas não são medidas sensíveis de infecção por CMV, porém são específicas e indicadoras de doença por CMV.

## PREVENÇÃO

Uma vacina contra CMV não viável, que contém o antígeno gB com adjuvante MF59, diminui a infecção primária em mulheres jovens em cerca de 45%,[A1] porém não está disponível no comércio. Outros candidatos a vacinas estão sendo desenvolvidos, porém permanecem experimentais, incluindo uma nova estratégia de vacina baseada no complexo gH pentamérico.

Como o CMV é transmitido pela troca de secreções ou excreções, a infecção pode ser diminuída ao reduzir a exposição a líquidos corporais. Por exemplo, a transmissão por meio de relação vaginal ou sexo anal, que constituem riscos bidirecionais, pode ser diminuída por meio de “sexo seguro”. De modo semelhante, limitar o contato de mulheres grávidas soronegativas com as secreções e excreções de crianças, particularmente crianças em idade pré-escolar em creches, pode diminuir a infecção primária e, por sua vez, a doença congênita.

O risco de adquirir a doença por CMV pode ser reduzido em pacientes imunossuprimidos soronegativos por meio do uso de hemocomponentes ou enxertos de órgãos de doadores CMV-soronegativos. O valganciclovir e o ganciclovir proporcionam uma profilaxia efetiva no transplantes de órgãos sólidos e são comumente administrado por um período de 3 a 6 meses após o transplante.[A2] Entretanto, pode ocorrer doença de órgãos-alvo por CMV de início tardio quando o agente antiviral é finalmente interrompido. A

profilaxia tem sido incomum em receptores de transplante de células-tronco, e normalmente esses pacientes têm sido monitorados em intervalos semanais (do dia 10 até o dia 100 após o transplante) para o DNA do CMV ou antigenemia, com introdução de terapia antiviral preventiva se ocorrer viremia.[A3] Com essa estratégia, a infecção não é prevenida, porém, evita-se a doença de órgãos-alvo.[8b] Mais recentemente, o letermovir, um substituto da CMV terminase, em uma dose de 120 ou 240 mg/dia, demonstrou reduzir a incidência da infecção por CMV nesses pacientes,[A4] e tornou-se um importante complemento da terapia moderna.[9] Outra alternativa é o maribavir (um benzimidazol ribosídeo, administrado na dose de 400 mg 2 vezes/dia, por até 12 semanas), que é tão efetivo quanto o valganciclovir, mas que apresenta mais toxicidade.[9b] A globulina hiperimune específica do CMV (CMVIG) não é efetiva no tratamento de mulheres grávidas com infecção primária por CMV e na prevenção da infecção congênita.[A5] A CMVIG tem sido utilizada de modo profilático em receptores de transplante de órgãos soronegativos de alto risco, nos quais reduziu a doença e a mortalidade por CMV. Entretanto, esse fármaco é de custo muito elevado, e os agentes antivirais são alternativas mais comumente utilizadas. O valaciclovir ou o valganciclovir também podem ser utilizados na prevenção da reativação do CMV em pacientes em estado crítico,[A6] porém não foi estabelecido definitivamente se essa terapia reduz a mortalidade.

## TRATAMENTO

O valganciclovir oral, o ganciclovir intravenoso, o ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral, o foscarnet IV, o cidofovir IV e a injeção intraocular de ganciclovir juntamente com valganciclovir são tratamentos efetivos das doenças por CMV estabelecidas (Tabela 352.1). Esses fármacos (particularmente ganciclovir/valganciclovir) também podem ser usados de modo preventivo (*i. e.*, quando a carga viral alcança um nível predeterminado, até mesmo antes do desenvolvimento da doença clínica).

O ganciclovir (di-hidroxipropoximetilguanosina [DHPG]) é um análogo de nucleosídio administrado por via intravenosa, na dose

de 5 mg/kg, 2 vezes/dia, durante a indução inicial (2 a 3 semanas); a terapia de manutenção consiste em 5 mg/kg, 1 vez/dia (ver Capítulo 336). O valganciclovir (profármaco oral do ganciclovir) alcança níveis comparáveis ao ganciclovir IV, 5 mg/kg, quando administrado por via oral em uma dose de 900 mg. A resposta inicial na retinite (melhora ou estabilização da visão ou aparência oftalmoscópica) é observada em cerca de 75% dos pacientes tratados com ganciclovir ou valganciclovir. A retinite por CMV também pode ser tratada localmente por meio de injeção intraocular de ganciclovir, porém essa abordagem deve ser acompanhada de valganciclovir para tratamento e/ou prevenção da doença extraocular de órgãos-alvo. O ganciclovir juntamente com globulina hiperimune anti-CMV pode reduzir a mortalidade da pneumonia por CMV após transplante de células-tronco de cerca de 85 para 40%, embora o benefício do anticorpo não seja comprovado. Pode ocorrer resistência ao ganciclovir em consequência de mutações no gene da proteinoquinase (*UL97*) e/ou no gene da DNA polimerase (*UL54*). Pode ser necessária a administração do fator de estimulação de colônias de granulócitos para compensar a neutropenia.

O foscarnet ou ácido fosfonofórmico bloqueia o sítio de ligação de pirofosfato da DNA polimerase viral, impedindo a clivagem do pirofosfato a partir do desoxinucleotídio trifosfato. A terapia inicial recomendada com foscarnet é de 60 mg/kg IV a cada 8 horas, ou 90 mg/kg a cada 12 horas. A dose de manutenção varia de 90 a 120 mg/kg/dia. Os efeitos adversos incluem comprometimento renal, anemia, hipocalcemia (particularmente cálcio ionizado), hipomagnesemia e hipofosfatemia. Pode-se observar o desenvolvimento de resistência ao foscarnet em decorrência de mutações no gene da DNA polimerase. Embora seja efetivo no tratamento da retinite por CMV, sua toxicidade e a ausência de uma formulação oral fazem com que o foscarnet seja uma segunda escolha no tratamento da doença por CMV. Algumas vezes, é utilizado em combinação com ganciclovir em certas

infecções, como doença do sistema nervoso central, ou no tratamento do vírus resistentes ao ganciclovir.

O cidofovir, ou 3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil citosina (HPMPC), é um análogo de nucleotídio, que não exige fosforilação pela enzima codificada pelo vírus. Por conseguinte, mostra-se ativo contra cepas de CMV resistentes ao ganciclovir que apresentam mutações de resistência apenas no *UL97*, o gene da proteinoquinase. Quando ocorrem mutações da DNA polimerase (*UL54*) em pacientes tratados com ganciclovir, a resistência cruzada ao cidofovir é frequente. Essas mutações de resistência também ocorrem em pacientes tratados apenas com cidofovir. O fármaco apresenta uma meia-vida extremamente longa, que possibilita sua administração intravenosa apenas a cada 2 semanas durante o tratamento de manutenção.

O cidofovir é nefrotóxico, particularmente para o túbulo renal proximal, porém esse efeito colateral parece ser reduzido por meio de pré-hidratação e terapia concomitante com probenecida. Em virtude de sua toxicidade, o cidofovir é um agente de segunda ou de terceira linha para o CMV. Outros fármacos em fase de investigação incluem o brincidofovir, o maribavir e o letermovir.[10]

**Tabela 352.1** **Tratamento da doença por citomegalovírus.**

| | TRATAMENTO PREFERIDO | TRATAMENTO ALTERNATIVO |
|---|---|---|
| Retinite por citomegalovírus (CMV)* | Valganciclovir, 900 mg VO, 2 vezes/dia ± injeção intraocular de ganciclovir | Ganciclovir IV; foscarnet IV; mais injeção intraocular de ganciclovir |
| Lesões que ameaçam a visão | | |
| Lesões | Valganciclovir, 900 mg, 2 | Ganciclovir IV ou |

| | | |
|---|---|---|
| periféricas | vezes/dia VO | foscarnet IV |
| Tratamento de manutenção | Valganciclovir, 900 mg/dia VO | Ganciclovir IV ou foscarnet IV |
| Recidiva | Reindução com ganciclovir IV ou valganciclovir, 900 mg, 2 vezes/dia VO ± injeção intraocular de ganciclovir | |
| Resistência ao ganciclovir | Foscarnet IV ± injeção intraocular de ganciclovir | Cidofovir (se houver apenas mutação *UL97*) |
| Doença gastrintestinal por CMV | Ganciclovir IV durante 3 a 6 semanas ou valganciclovir, 900 mg, 2 vezes/dia VO, durante 3 a 6 semanas | Foscarnet IV, durante 3 a 6 semanas |
| Doença neurológica por CMV | Ganciclovir IV + foscarnet IV | |
| Síndrome de viremia do CMV | Valganciclovir, 900 mg, 2 vezes/dia VO ou ganciclovir IV até a resolução da viremia | Foscarnet IV |
| Resistência ao ganciclovir | Foscarnet IV | |

*Se ainda não tiver sido iniciada, a terapia antirretroviral deve ser instituída concomitantemente com a terapia anti-CMV, exceto, possivelmente, no tratamento da doença do sistema nervoso central. Na retinite, a terapia anti-CMV deve ser continuada até que a contagem de células CD4 ultrapasse 100 a 150 células/μℓ durante ≥ 6 meses e a retinite seja inativa. Se a terapia anti-CMV for interrompida, os exames oftalmológicos mensais regulares devem ser continuados. As recidivas precoces de retinite

por CMV em pacientes que recebem tratados sistêmico resultam habitualmente da penetração inadequada do fármaco, e a reindução com o mesmo fármaco é, com frequência, efetiva. Pode ocorrer resistência farmacológica em pacientes tratados durante ≥ 3 meses. O tratamento desses pacientes pode ser orientado pela genotipagem. IV = via intravenosa; VO = via oral. (Adaptada de: Drew WL, Erlich KS. Management of herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, and varicella-zoster virus). In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, et al., eds. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2012*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:433).

## PROGNÓSTICO

Em pacientes imunocompetentes, ocorre resolução espontânea da síndrome do CMV semelhante à mononucleose. As infecções em pacientes imunocomprometidos são muito mais graves e podem resultar em falha de um órgão sólido transplantado e/ou doença sistêmica por CMV. Na pneumonia por CMV, é frequente a ocorrência de morte até mesmo com terapia antiviral, particularmente após transplante de células-tronco. Em pacientes com AIDS, a infecção por CMV geralmente sofre resolução quando as contagens de células CD4 ultrapassam 100/μℓ, porém constitui um sinal de prognóstico grave se as contagens não retornam a esses níveis.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, et al. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34:313-319.

A2. Mumtaz K, Faisal N, Husain S, et al. Universal prophylaxis or preemptive strategy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2015;15:472-481.

A3. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:1-10.

A4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781-1789.

A5. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370:1316-1326.

A6. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, et al. Safety and efficacy of antiviral therapy for prevention of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:774-783.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29:1-6.
2. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, et al. Clinical implications for children born with congenital cytomegalovirus infection following a negative amniocentesis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:33-38.
3. Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56:9-18.
4. Thomasini RL, Pereira DS, Pereira FSM, et al. Aged-associated cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation and cytomegalovirus relationship with the frailty syndrome in older women. *PLoS ONE*. 2017;12:1-12.
5. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:28-37.

6. Yadav SK, Saigal S, Choudhary NS, et al. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: current approach to diagnosis and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7:144-151.
7. Fuji S, Einsele H, Kapp M. Cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplant patients: current and future therapeutic options. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:372-376.
8. Lichtner M, Cicconi P, Vita S, et al. Cytomegalovirus coinfection is associated with an increased risk of severe non-AIDS-defining events in a large cohort of HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2015;211:178-186.
8b. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e260-e272.
9. Razonable RR. Role of letermovir for prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:286-291.
9b. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *N Engl J Med*. 2019;381:1136-1147.
10. Frange P, Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med Mal Infect*. 2018;48:495-502.

**Qual dos seguintes exames é o melhor exame complementar para documentar uma infecção por**

**citomegalovírus (CMV) clinicamente importante?**

- A. Cultura tecidual de sangue.
- B. Cultura tecidual de urina.
- C. Citologia da urina.
- D. Anticorpo imunoglobulina M (IgM) específico contra CMV no sangue.
- E. Reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa para o DNA do CMV.

Concluir questão

**A retinite por CMV é mais bem diagnosticada por qual dos seguintes exames?**

- A. PCR do humor vítreo.
- B. Cultura tecidual do sangue.
- C. Exame oftalmológico.
- D. Biopsia de retina.
- E. PCR para CMV no sangue.

Concluir questão

**Qual é a melhor opção para o tratamento da infecção por CMV?**

- A. Valganciclovir oral.
- B. Cidofovir.
- C. Foscarnete.
- D. Valganciclovir intravenoso.
- E. Ganciclovir oral.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmativas é verdadeira?**

- A. Quase 90% dos adultos nos EUA são infectados pelo CMV em torno dos 25 anos.
- B. A infecção primária por CMV é habitualmente assintomática.
- C. Os aerossóis constituem a principal via de disseminação do CMV na população.
- D. Todos os pacientes CMV-soronegativos devem receber transfusões de sangue apenas de doadores CMV-soronegativos.
- E. A retinite constitui a manifestação mais frequente da infecção por CMV em receptores de transplante.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é verdadeira sobre receptores de transplante de células-tronco (TCT)?**

A. Apenas os pacientes receptores CMV-soronegativos precisam ser monitorados para a viremia do CMV.

B. O valganciclovir é o melhor medicamento profilático.

C. A imunoglobulina hiperimune contra CMV deve ser administrada a todos os receptores antes do transplante.

D. Três meses de tratamento com valganciclovir fornecem uma prevenção de 95% da doença por CMV de início tardio.

E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

353

# INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR

ROBERT T. SCHOOLEY

## DEFINIÇÃO

O vírus Epstein-Barr (vírus EB), um membro da família dos gama-herpes-vírus humanos, é o agente etiológico da mononucleose infecciosa e de uma gama diversificada de síndromes neoplásicas.

## EPIDEMIOLOGIA

O vírus EB, que é onipresente na população humana, é encontrado em 90 a 95% dos adultos em todo o mundo. Como no caso de outros herpes-vírus, a infecção pelo vírus EB persiste por toda a vida. O vírus reside nos linfócitos B e é eliminado de maneira intermitente e assintomática nas secreções orofaríngeas, o que explica a maior parte de sua transmissão na população humana. O vírus não é contagioso por contato casual e, em geral, é adquirido no início da infância pelo compartilhamento de fômites contaminados com saliva, ou durante a adolescência pelo beijo, embora possa ser adquirido em qualquer momento da vida. Além da disseminação orofaríngea, o vírus pode ser transmitido por transfusão sanguínea ou por doação de órgãos para transplante.

As infecções por vírus EB na infância são, em sua maioria, clinicamente silenciosas, porém a infecção em adolescentes e adultos leva à síndrome clínica da mononucleose infecciosa em 25 a 50% das vezes, dependendo do contexto. A incidência da mononucleose infecciosa é maior na faixa etária dos 15 aos 24 anos. As taxas de incidência são iguais em homens e em mulheres, porém o pico de incidência ocorre 2 anos mais cedo nas mulheres

do que nos homens. As taxas de incidência são menores em populações de nível socioeconômico mais baixo, em que a probabilidade de aquisição é maior na infância do que na adolescência.

## BIOPATOLOGIA

O vírus EB penetra nos linfócitos B por meio da molécula CD21 na superfície das células B ou células epiteliais nasofaríngeas.[1] Uma vez no interior da célula, o vírus expressa várias proteínas nucleares (denominadas *antígenos nucleares de Epstein-Barr* [EBNA, *Epstein-Barr nuclear antigens*]), que ativam proteínas de membrana latentes codificadas pelo vírus EB e outros produtos gênicos responsáveis pela regulação do crescimento das células B. Esses eventos estão associados à transformação ou imortalização das células B, que constitui a característica fenotípica da infecção das células B. As células B transformadas pelo vírus EB proliferam vigorosamente e mantêm o DNA do vírus EB dentro dos núcleos celulares da progênie em um estado epissomal. Durante a infecção aguda pelo vírus EB, até 20% das células B do sangue periférico expressam EBNA.

A resposta do hospedeiro à infecção aguda pelo vírus EB consiste em uma resposta imune celular e humoral vigorosa e coordenada. A resposta imune humoral inclui anticorpos IgM e IgG, que são dirigidos contra o capsídio viral (VCA) e contra o EBNA, bem como anticorpos heterófilos dirigidos contra antígenos de superfície de eritrócitos de carneiro. Os anticorpos heterófilos são úteis no diagnóstico e estão presentes em algum momento em até 90% dos casos. Esses anticorpos constituem um epifenômeno na defesa do hospedeiro e não exibem reação cruzada com qualquer antígeno viral conhecido.

A resposta imune celular inclui tanto células *natural killer*, quanto linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ específicos para o EB. A expansão do subgrupo $CD8^+$ de linfócitos T durante a infecção aguda pelo vírus EB inclui um subgrupo de grandes células ativadas, que podem ser visualizadas em esfregaços de sangue periférico convencionais como linfócitos *atípicos*. Essa vigorosa resposta imune celular está associada à liberação de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral, interleucina-1 e interleucina-6, que são

responsáveis por muitos sinais e sintomas da mononucleose infecciosa. No decorrer de um período de 4 a 6 semanas após a avaliação inicial na maioria dos pacientes, os mecanismos imunes adaptativos adquirem o controle da proliferação de células B impulsionada pelo vírus EB e o vírus entra em um período duradouro de simbiose com o hospedeiro. O vírus é eliminado de modo assintomático cerca de 15% do tempo nos líquidos orofaríngeos de adolescentes e adultos saudáveis e soronegativos para o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e é eliminado até mesmo com mais frequência em indivíduos com defeitos das células T, como os que ocorrem na infecção pelo HIV-1 ou na imunossupressão associada a aloenxertos de órgãos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os casos de infecção aguda pelo vírus EB são, em sua maioria, clinicamente silenciosos. A síndrome da mononucleose infecciosa consiste na tríade clínica de febre, faringite (ver Capítulo 401) e linfadenopatia, em associação com linfocitose atípica e a aparecimento transitório de heterófilos.

O período de incubação entre a exposição e o aparecimento dos sintomas é, em geral, de 30 a 50 dias. O início dos sintomas pode ser abrupto, ou pode ser precedido de um pródromo inespecífico de mal-estar e febre baixa de vários dias. Embora a síndrome clássica inclua febre, faringite e adenopatia, os achados podem ser dominados por apenas um ou por qualquer combinação desses sintomas.[3] Outras manifestações clínicas comuns incluem cefaleia, mal-estar e anorexia. Ao exame físico, os pacientes são habitualmente febris. Em geral, observa-se a presença de eritema faríngeo, aumento das tonsilas (ver Figura 401.4 no Capítulo 401) e adenopatia cervical. Pode-se observar também a ocorrência de edema periorbital leve. Os achados abdominais podem incluir esplenomegalia ou hepatomegalia ou ambas. A esplenomegalia pode ser demonstrada por ultrassonografia em praticamente todos os pacientes com mononucleose infecciosa, embora a esplenomegalia palpável só esteja presente em cerca de 20% dos pacientes. O aumento do baço torna-se habitualmente máximo na segunda ou na terceira semana da doença e pode não ser detectável na

apresentação inicial. Pode ocorrer adenopatia em outras regiões não cervicais, porém ela habitualmente é muito menos proeminente do que nessa localização cervical.

Podem ocorrer infecções primárias mais graves em indivíduos com mais de 30 anos.[4] Cerca de 5% dos pacientes apresentam exantema, que pode ser de natureza macular, escarlatiforme ou pruriginosa. A administração de ampicilina ou seus derivados provoca erupção maculopapular pruriginosa em 15 a 30% dos pacientes com infecção aguda pelo vírus EB em séries recentes, em comparação com 80 a 100% nos relatos anteriores.[5] Os pacientes com exantema induzido pela ampicilina durante a infecção aguda pelo vírus EB geralmente toleram o fármaco e outros derivados da penicilina quando administrados posteriormente durante a vida.

## DIAGNÓSTICO

Como as manifestações clínicas da infecção aguda pelo vírus EB são variáveis, e outros microrganismos podem causar síndromes clínicas semelhantes, são necessários instrumentos laboratoriais para confirmar um diagnóstico etiológico. Os anticorpos heterófilos contra eritrócitos de carneiro são classicamente utilizados para o diagnóstico de mononucleose infecciosa induzida pelo EB. Embora sejam demonstráveis, em última análise, em cerca de 90% das infecções sintomáticas pelo EB, esses anticorpos estão presentes em apenas dois terços dos pacientes na avaliação inicial. Se as pesquisas de anticorpos forem negativas no início, e houver alta suspeita clínica, justifica-se a repetição do exame na segunda ou terceira semana da doença. Os anticorpos anti-EB continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção aguda pelo EB; entretanto, se os anticorpos heterófilos forem demonstrados em um caso típico de mononucleose infecciosa, não há necessidade, em geral, de exames sorológicos específicos para o EB. Os anticorpos IgM contra o antígeno do capsídio do vírus EB (VCA) constituem o exame sorológico mais útil no diagnóstico da infecção aguda pelo EB.[6] Títulos relativamente altos de anticorpos IgG anti-VCA persistem por toda a vida após a infecção inicial e não são úteis no estabelecimento do diagnóstico de infecção aguda pelo EB. A elevação dos anticorpos anti-EBNA é mais lenta do que aqueles dirigidos

contra antígenos do capsídio, e a infecção aguda pode ser diagnosticada pela demonstração de soroconversão a esse antígeno.

Entre os patógenos que causam síndromes clínicas que podem ser confundidas com infecção aguda pelo EB, o citomegalovírus (ver Capítulo 352) é o mais frequente. Os pacientes com infecção pelo citomegalovírus têm menos tendência a apresentar doença de início agudo, e a faringite constitui, com menos frequência, uma manifestação proeminente da doença. A infecção pelo *Toxoplasma gondii* (ver Capítulo 328) também pode se manifestar como doença febril inespecífica, que pode ser confundida com a mononucleose infecciosa. Em certas ocasiões, a faringite estreptocócica (ver Capítulo 274) e a estomatite primária por herpes (ver Capítulo 350) podem causar sintomas, que podem ser confundidos com os da infecção aguda pelo EB. Nenhuma dessas síndromes está associada a anticorpos heterófilos ou outras evidências sorológicas de infecção aguda pelo EB. Em geral, o diagnóstico diferencial é efetuado por exames sorológicos dirigidos para esses microrganismos ou por cultura. Entretanto, os médicos devem estar cientes de que certos microrganismos, como os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (ver Capítulo 274) e o herpes-vírus simples, também são comuns na população humana e podem ser demonstrados em indivíduos cujos sintomas são, entretanto, decorrentes da infecção aguda pelo EB.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Como o vírus é habitualmente transmitido por pessoas assintomáticas que eliminam o vírus por via oral e é tão comum na população humana, não se justifica a realização de intervenções epidemiológicas para dirigidas para pacientes com infecção aguda para prevenir sua disseminação. Ainda não foi desenvolvida nenhuma vacina. Em geral, a evolução clínica é autolimitada e habitualmente não exige intervenção terapêutica específica, além do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) ou paracetamol para controlar a febre e aliviar a dor leve, exceto na presença de complicações específicas, como nos casos em que a linfadenopatia ameaça as vias respiratórias, ou em certos casos de anemia hemolítica autoimune (ver Capítulo 151) ou trombocitopenia (ver Capítulo 163). Os corticosteroides em ciclos curtos

têm sido utilizados para acelerar a recuperação sintomática nos casos em que os sintomas são graves ou refratários.[A1] Entretanto, os corticosteroides não devem ser utilizados de maneira rotineira e não devem ser administrados por um ciclo de mais de 10 a 14 dias com redução gradual da dose, que começa com uma dose equivalente a 0,5 mg/kg de prednisona. Embora a replicação de vírus EB possa ser inibida *in vitro* ou *in vivo* pelo aciclovir e por agentes antivirais relacionados, os sintomas da mononucleose infecciosa são desencadeados principalmente pela resposta imune ao vírus e surgem após o período de replicação viral máxima. Os agentes antivirais não demonstraram acelerar significativamente a resolução dos sintomas nem prevenir as complicações da doença.[A2]

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes recupera-se rotineiramente dos sinais e sintomas agudos da mononucleose infecciosa no decorrer de um período de 2 a 3 semanas, embora muitos pacientes possam ter um período variável de mal-estar e fadiga, que pode se estender por outras 3 a 4 semanas. Alguns pacientes podem levar mais tempo para obter uma recuperação completa e podem apresentar fadiga e dificuldade de concentração por até 6 meses após o diagnóstico. Os sintomas frequentemente aumentam e diminuem de intensidade e podem ser extremamente incômodos. Em geral, a melhor abordagem para esses pacientes é tranquilizá-los. Os corticosteroides não são benéficos nessa situação. A recuperação pode ser menos direta em pacientes com certas complicações específicas da infecção aguda pelo vírus EB (descritas na próxima seção). A morte por mononucleose infecciosa é rara. Quando ocorre, está associada mais frequentemente complicações neurológicas, ruptura do baço ou síndrome linfoproliferativa ligada ao X (discutida adiante).

### Complicações

Embora a maioria dos pacientes tenha uma recuperação espontânea da infecção aguda pelo EB, podem surgir certas complicações. Em alguns pacientes, essas complicações dominam os achados clínicos, e a soroconversão para vírus EB pode constituir a única evidência de infecção

aguda. A complicação mais grave da infecção aguda pelo vírus EB surge em indivíduos com a síndrome linfoproliferativa ligada ao X. Essa síndrome ocorre em homens que apresentam mutações na proteína associada à molécula sinalizadora de ativação dos linfócitos (SLAM, *signaling lymphocyte activation molecule*), SAP, que regula as células T, e as células *natural killer* (NK). Esses indivíduos saudáveis nos demais aspectos apresentam sintomas clínicos graves, linfocitose pronunciada constituída por células T e B e hepatite grave. Se os pacientes sobreviverem à infecção aguda, a síndrome pode evoluir para agamaglobulinemia progressiva ou linfoma nos meses que se segue. O defeito genético associado a essa síndrome pode ser diagnosticado *in utero*, e o transplante de medula óssea precoce tem sido recomendado para prevenção da síndrome clínica devastadora associada à aquisição da infecção por EB.

Diversas complicações específicas de sistemas orgânicos menos graves são observadas substancialmente com mais frequência do que a síndrome linfoproliferativa ligada ao X. Os pacientes devem ser especificamente alertados sobre a possibilidade de ruptura do baço, uma complicação atribuída à esplenomegalia (ver Capítulo 159) e à distensão associada da cápsula esplênica, que ocorre com mais frequência na segunda ou terceira semana da doença, quando outros sintomas estão regredindo. Pode ser acompanhada de traumatismo, porém também pode ocorrer sem evento precedente óbvio. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar atividades passíveis de causar traumatismo abdominal por um período de 6 a 8 semanas após o aparecimento dos sintomas. A dor no quadrante superior esquerdo, particularmente a dor que se irradia para a região subescapular, deve levar à suspeita desse diagnóstico. À semelhança de outras complicações da infecção aguda pelo EB, a ruptura do baço pode, em certas ocasiões, ocorrer em pacientes sem outras manifestações clínicas proeminentes de infecção aguda pelo EB. Outras complicações hematológicas incluem anemia hemolítica autoimune (ver Capítulo 151), trombocitopenia (ver Capítulo 163) e neutropenia (ver Capítulo 158). Em geral, essas complicações surgem de uma combinação de anticorpos autorreativos e hiperesplenismo, são geralmente autolimitadas e regridem com a resolução da doença. Os corticosteroides podem ser benéficos em casos mais graves de anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia.

Podem ocorrer também complicações neurológicas durante a infecção aguda pelo EB. O DNA do vírus EB tem sido detectado no tecido cerebral de raros pacientes com manifestações clínicas compatíveis com encefalite por herpes simples (ver Capítulo 386). Embora esses pacientes tenham um prognóstico muito mais satisfatórios do que aqueles com encefalite por herpes simples, eles devem receber aciclovir ou ganciclovir parenteral. Outras complicações neurológicas incluem meningite asséptica (ver Capítulo 384), cerebelite, mononeurite múltipla (ver Capítulo 395), paralisia de Bell (ver Capítulo 392), síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) e mielite transversa (ver Capítulos 372 e 383). Essas complicações podem ser clinicamente dramáticas; todavia, em geral, são autolimitadas e estão associadas a uma recuperação completa em 85% dos pacientes sem terapia antiviral específica.

A hepatomegalia leve é comum na mononucleose infecciosa aguda, e espera-se observar evidências bioquímicas de hepatite (ver Capítulo 139) em praticamente todos os casos de infecção aguda. Entretanto, as complicações hepáticas mais graves são incomuns. As complicações renais, cardíacas, pulmonares e do músculo esquelético são raras.

## OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Além da mononucleose infecciosa, o vírus EB está associado a neoplasia e distúrbios linfoproliferativos, que são observados, com mais frequência, em pacientes com defeitos da imunidade celular, embora não sejam restritos a esses pacientes.

### Doença linfoproliferativa pós-transplante

A proliferação das células B estimulada pelo EB, que não é regulada o suficiente na presença de períodos prolongados de imunodeficiência grave de células T, pode resultar em proliferação policlonal de células B que inicialmente se assemelha àquela observada na mononucleose infecciosa aguda. Embora ocorra com mais frequência em casos de transplante de órgãos, particularmente quando os pacientes são imunossuprimidos com agentes dirigidos especificamente para os linfócitos T, essa síndrome pode ser observada em outras condições com níveis e duração semelhantes de

imunodeficiência, como na infecção pelo HIV-1. A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)[8] é impulsionada com frequência, mas não invariavelmente, pelo EB. A DLPT associada ao vírus EB é observada mais precocemente no período pós-transplante do que casos não associados ao vírus EB e ocorre mais frequentemente quando o doador é soropositivo para vírus EB e o receptor é soronegativo. A DLPT é mais comum em associação com a doença do enxerto *versus* hospedeiro, em pacientes submetidos à esplenectomia antes do transplante e em pares de paciente/doador com graus mais elevados de incompatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA) e em transplante de órgãos que exigem imunossupressão mais acentuada, incluindo transplantes de vários órgãos, bem como transplantes de pulmão, pâncreas, fígado e coração.

Os pacientes com DLPT frequentemente apresentam febre, adenopatia e esplenomegalia. Se a imunodeficiência persistir, esses distúrbios passam, com frequência, de um estágio policlonal, que pode ser revertido pela restauração da imunidade, para um estágio monoclonal ou oligoclonal, que é progressivo, apesar da restauração da imunodeficiência celular. Esses tumores são observados com menos frequência hoje em dia, em que a imunossupressão associada a aloenxertos é mais bem tratada e menos intensa.

Em geral, não é difícil estabelecer o diagnóstico no contexto clínico apropriado, que deve ser confirmado por meio de exame histopatológico. Os níveis plasmáticos elevados de DNA do vírus EB estão associados a um risco aumentado de DLPT, porém o monitoramento preventivo do DNA do vírus EB não demonstrou ser clinicamente útil. O valor preditivo dos níveis elevados de DNA do vírus EB para a DLPT não está tão bem estabelecido após transplante de órgão sólido, em comparação com o transplante de medula óssea.

Há algumas evidências de que a DLPT possa ser menos frequente em pacientes tratados com aciclovir ou ganciclovir após transplante, todavia, esses agentes são menos úteis após o desenvolvimento da síndrome. O manejo bem-sucedido depende da extensão com que a condição de imunossupressão pode ser revertida antes da evolução da clonalidade restrita. A terapia com anticorpos anti-CD20, com ou sem quimioterapia,

constitui o tratamento de escolha para a DLPT. A radioterapia também é utilizada em alguns pacientes.

## Linfoma de Burkitt

O vírus EB foi inicialmente descrito em pacientes com linfoma de Burkitt africano. O tumor é composto de pequenas células B não clivadas e, a não ser que seja tratado de maneira agressiva, é rapidamente fatal.[9] Esse linfoma de células B agressivo, com predileção para a cabeça e o pescoço, é endêmico na África equatorial e está geograficamente ligado à malária por *Plasmodium falciparum*. O DNA do vírus EB é facilmente demonstrado em amostras de biopsia do tumor, e são encontrados altos títulos de anticorpos contra antígenos estruturais do vírus EB no plasma. Casos esporádicos de linfomas de células B abdominais com aspecto histológico compatível com o do linfoma de Burkitt também são observados, porém estão associados ao vírus EB em apenas cerca de 25% dos casos. De modo semelhante, o tumor é observado em pacientes com infecção pelo HIV-1.

Embora o risco de linfoma de Burkitt associado ao HIV aumente com o avanço da imunodeficiência, ele pode ocorrer em pacientes com contagens de células CD4 relativamente preservadas. A terapia antirretroviral diminui, mas não elimina o risco de linfoma de Burkitt em indivíduos infectadas pelo HIV-1. Apesar do comportamento clínico de alto grau do tumor, ele deve ser vigorosamente tratado, visto que é, em geral, muito responsivo à quimioterapia combinada, com ou sem radioterapia (ver Capítulo 176).

## Linfoma de Hodgkin

O vírus EB também está associado a um subgrupo de linfomas de Hodgkin (ver Capítulo 177),[10] particularmente aqueles com subtipos histológicos de depleção de linfócitos ou celularidade mista. O DNA e as proteínas do vírus EB são detectados nas células de Reed-Sternberg, que são características do linfoma de Hodgkin. A terapia para o linfoma de Hodgkin associado ao vírus EB é dirigida para o tumor. A abordagem específica utilizada baseia-se na histologia e na extensão da doença (ver Capítulo 177) e não é determinada por sua relação com o vírus EB em determinado paciente.

## Linfoma do sistema nervoso central

O vírus EB também está associado ao linfoma do sistema nervoso central (SNC) (ver Capítulo 176).[11] Esse tumor era, com mais frequência, observado no contexto pós-transplante, antes da epidemia do HIV, porém agora constitui a neoplasia no SNC mais frequente em indivíduos infectados pelo HIV-1. O principal desafio no diagnóstico diferencial é a infecção por *T. gondii* (ver Capítulo 328). Embora o diagnóstico histológico seja definitivo, as abordagens neurodiagnósticas não invasivas, juntamente com a demonstração do DNA do vírus EB no líquido cerebrospinal (LCS) por meio de reação em cadeia da polimerase, podem fortemente sustentar o diagnóstico de linfoma, descartando a possibilidade do diagnóstico de infecção por *T. gondii*. A radioterapia pode ser utilizada, porém seus efeitos são, em geral, paliativos.

## Carcinoma nasofaríngeo

O vírus EB também tem sido associado a certos casos de carcinoma nasofaríngeo (ver Capítulo 181).[12,12b] Esse tumor é raro nos países ocidentais, porém é muito mais frequente no sul da China e na população inuíte do Alasca. Em geral, os casos associados ao vírus EB são histologicamente menos diferenciados do que as formas esporádicas do carcinoma nasofaríngeo. O DNA do vírus EB pode ser demonstrado no tecido tumoral, e são encontrados no plasma títulos elevados de anticorpos IgA e IgG contra os antígenos do capsídio EB.[13] O prognóstico para esse tumor é sombrio, embora seja frequentemente tratado com radioterapia (ver Capítulo 181).

## Outras neoplasias associadas ao EB

O vírus EB colabora com outro gama-herpes-vírus humano, o herpes-vírus humano tipo 8, para causar linfoma de derrame primário na população infectada pelo HIV-1. Esses tumores agressivos ocorrem em cavidades do corpo, como os espaços pleural, peritoneal e pericárdico. O DNA do vírus EB também pode ser encontrado em tumores angiocêntricos faciais da linha média, moderada a lentamente progressivos, com fenótipos de células T e células NK. Do ponto de vista clínico, essa neoplasia manifesta-se como

uma síndrome previamente conhecida como granuloma letal da linha média (ver Capítulo 176). O vírus EB também desempenha um papel essencial na patogenia de um tumor de células B angiocêntrico associado ao EB, que se manifesta clinicamente como granulomatose linfomatoide e linfo-histiocitose hemofagocítica (ver Capítulo 160).[14]

## Leucoplasia pilosa oral

Essa manifestação clínica da infecção por vírus EB caracteriza-se por uma lesão semelhante a placa ondulada ou "pilosa", que se estende ao redor das faces laterais da língua (ver Capítulo 397). A leucoplasia pilosa oral é mais frequentemente observada em pacientes com formas crônicas de imunodeficiência celular, em particular naqueles com infecção pelo HIV-1 e contagens de células CD4 inferiores a 200/μℓ. Com mais frequência, é clinicamente confundida com a candidíase mucocutânea (ver Capítulo 318), mas pode ser diferenciada em virtude de sua distribuição restrita à superfície lateral da língua. Diferentemente da candidíase oral, ela não acomete a mucosa bucal, o palato ou a faringe e não é facilmente removida por raspagem superficial. As biopsias, demonstram um padrão histopatológico característico, bem como a presença de antígenos e DNA do vírus EB no interior das células epiteliais escamosas. Embora as lesões possam ser esteticamente incômodas, elas em geral não são dolorosas. No caso da leucoplasia pilosa oral associada ao HIV-1, ocorre resolução das lesões com quimioterapia antirretroviral bem-sucedida.

## Infecção ativa crônica pelo EB

Foram descritos alguns pacientes sem defeito aparente da imunidade celular nos quais a infecção crônica pelo vírus EB tem sido associada à hepatite ou doença pulmonar intersticial (ou ambas) persistentes ou intermitentes.[15] Esses raros pacientes com doença sistêmica orgânica genuína não devem ser confundidos com aqueles que apresentam síndrome da fadiga crônica ou fibromialgia reumática (ver Capítulo 258). A síndrome clínica inespecífica, que é observada com mais frequência em mulheres jovens e de meia-idade, caracteriza-se por mal-estar e dificuldade de concentração, sem achados físicos objetivos. Embora se tenha postulado um papel etiológico ou

contribuinte para o EB, não há evidências de que o vírus possa desempenhar algum papel nessa condição.

A1. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD004402.

A2. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD011487.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Chen J, Sathiyamoorthy K, Zhang X, et al. Ephrin receptor A2 is a functional entry receptor for Epstein-Barr virus. *Nat Microbiol*. 2018;3:172-180.
2. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ*. 2015;350:1-7.
3. Ebell MH, Call M, Shinholser J, et al. Does this patient have infectious mononucleosis? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2016;315:1502-1509.
4. Wemel AC, Mayet A, Bellier S, et al. Severe infectious mononucleosis in immunocompetent adults. *Med Mal Infect*. 2017;47:540-545.
5. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51:154-162.
6. Niller HH, Bauer G. Epstein-Barr virus: clinical diagnostics. *Methods Mol Biol*. 2017;1532: 33-55.

7. Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol*. 2017;105:406-418.
8. Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:549-562.
9. Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:1333-1343.
10. Farrell PJ. Epstein-Barr virus and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:29-53.
11. Lukas RV, Gondi V, Stupp R, et al. Primary central nervous system lymphoma—part 2: modern therapeutic management and future directions. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32:e11-e19.
12. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2016;387: 1012-1024.
12b. Chen Y-P, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394:64-80.
13. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:513-522.
14. Shao X, Xu Y, Xu X, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective analysis of 23 patients in China. *Isr Med Assoc J*. 2018;20:80-85.
15. Kimura H, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Immunol*. 2017;8:1-6.

354

# OUTROS RETROVÍRUS DIFERENTES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

CHARLES R. M. BANGHAM E WILLIAM A. BLATTNER

## DEFINIÇÃO

Atualmente, existem quatro membros da família dos vírus linfotrópicos T humanos (HTLV): o HTLV-1, descoberto em 1979; o HTLV-2, descoberto em 1982; o HTLV-3 e o HTLV-4, descobertos em 2005. Foi estabelecida uma relação causal entre o HTLV-1 e a leucemia/linfoma de células T do adulto e várias condições degenerativas crônicas, mais notavelmente a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET),[1] enquanto a doença associada ao HTLV-2 é rara, e não foi constatada nenhuma associação de doença com o HTLV-3 ou o HTLV-4.

## Os patógenos

Dentro dos táxons dos vírus de RNA de transcrição reversa, os vírus HTLV, juntamente com o vírus da leucemia bovina, são classificados na subfamília Retroviridae dentro do gênero *Deltaretrovirus* (anteriormente denominado *Oncovirus*). A estrutura molecular desses vírus o distingue do outro grupo de retrovírus humanos complexos, os retrovírus da imunodeficiência humana, HIV-1 e HIV-2 (ver Capítulo 362), que são membros do gênero *Lentivirus*. Tanto os deltarretrovírus quanto os lentivírus são capazes de provocar infecção assintomática prolongada. Todavia, *in vitro*, o HIV-1 e o HIV-2 apresentam efeito citopático sobre as células T humanas, enquanto o HTLV-1 e o HTLV-2 são capazes de transformar células T em linhagens celulares imortalizadas. Os HTLV são vírus diploides de RNA de fita simples, que se

replicam por meio de cDNA, um intermediário proviral, pela transcriptase reversa, uma polimerase viral.

## EPIDEMIOLOGIA

O HTLV-1 está amplamente disseminado em todo o mundo, e estima-se que 5 a 10 milhões de indivíduos estejam infectados, com desenvolvimento da neoplasia maligna agressiva de células T, a leucemia/linfoma de células T do adulto, em 2 a 6%, e ocorrência de doenças inflamatórias crônicas, em particular MAH/PET, em outros 1 a 5% ao longo da vida desses indivíduos.[2] À semelhança do HIV, a epidemiologia molecular sugere que os quatro principais subtipos de HTLV identificados em seres humanos surgiram da transmissão isolada entre espécies, de símios para os seres humanos. A descoberta do HTLV-3 e do HTLV-4 foi feita em Camarões, onde vírus estreitamente relacionados de primatas não humanos levaram à sua descoberta em seres humanos com exposição, como caçadores de animais selvagens. Existem quatro subtipos geográficos de HTLV-1 relacionados com essa transmissão entre espécies: o subtipo A cosmopolita; o subtipo B da África Central; o subtipo C australo-melanésio (aborígenes de Papua-Nova Guiné, Melanésia e Austrália); e o subtipo D africano central/pigmeu. A África Central também apresenta alguns subtipos raros (E, F, G). Dentro do grupo cosmopolita, existem quatro subgrupos: transcontinental, japonês, africano ocidental e norte-africano. O vírus australo melanésio difere em nível molecular das cepas japonesa e africana em 5 a 10%, como resultado da evolução independente dos vírus nessas populações separadas por dezenas de milhares de anos. A estabilidade genética do HTLV-1, em comparação com o HIV-1, reflete a observação de que o HTLV persiste no hospedeiro principalmente por meio da proliferação de células que abrigam o DNA proviral, em vez da infecção de novas células. Do ponto de vista filogenético, os subtipos HTLV diferem entre si em aproximadamente 30 a 40%.

O HTLV-1 não está presente em todas as populações humanas, porém é encontrado em agrupamentos geográficos: sul do Japão; Melanésia; Austrália (em aborígenes); África Ocidental, Central e do Sul e, como resultado do tráfico de escravos da África, Caribe e EUA (em afro-americanos); Américas Central e do Sul; e região de Mashhad no Irã. Na Europa Ocidental, a infecção pelo HTLV-1 está predominantemente ligada aos padrões de

migração, porém a alta prevalência da infecção pelo HTLV-1 na Romênia permanece inexplicada. O HTLV-1 é encontrado em algumas populações nativas da América do Norte, bem como em indivíduos que migraram das regiões endêmicas. Há evidências crescentes de infecção por HTLV-1 no subcontinente indiano e na China, porém sua extensão é incerta. O HLTV-2 é encontrado em nativos americanos em toda América do Norte, América Central e América do Sul, bem como na África Ocidental. Ocorrem também infecções pelo HTLV-2 nos EUA e na Europa em usuários de substâncias injetáveis, nos quais o vírus é transmitido pelo compartilhamento de agulhas e outras práticas de injeção, bem como por contato sexual. O HTLV-3 e o HTLV-4 foram originalmente detectados na República dos Camarões e foram detectados apenas em algumas pessoas, porém ainda não se sabe qual é sua extensão na África Ocidental.

## Vias de transmissão

O HTLV, à semelhança do HIV-1, é transmitido sexualmente, por via perinatal e por transfusão ou uso de substâncias injetáveis (Tabela 354.1).

### *Transmissão sexual*

A transmissão sexual do HTLV-1 do homem para a mulher, da mulher para o homem e de homens para homens já foi documentada. O HTLV-1 está quase exclusivamente associado a células: a transmissão entre indivíduos exige a transferência de linfócitos, de modo que os hemocomponentes sem células não são infecciosos. A infecção concomitante com outras infecções sexualmente transmissíveis, em particular aquelas associadas a lesões genitais ulcerativas e inflamatórias, amplifica o risco de transmissão. Na infecção pelo HTLV-1, a elevada carga viral está associada a um aumento da transmissão. Nas regiões endêmicas do vírus, ocorre uma elevação da soroprevalência do HTLV-1 característica, que é dependente da idade. Esse aumento torna-se evidente pela primeira vez na adolescência; é mais acentuado nas mulheres do que nos homens e, nelas, continua depois dos 40 anos, enquanto as taxas nos homens alcançam um platô em torno dos 40 anos. Esse padrão reflete uma transmissão mais eficiente de homem para mulher. No caso do HTLV-2, as taxas são iguais em ambos os sexos,

sugerindo, assim, que podem existir diferenças na cinética de transmissão entre os dois vírus.

| Tabela 354.1 | Transmissão de HTLV-1 e HTLV-2. | |
|---|---|---|
| **MODO DE TRANSMISSÃO** | **HTLV-1** | **HTLV-2** |
| **DA MÃE PARA O LACTENTE** | | |
| Transplacentária | Sim | Desconhecida |
| Leite materno | Sim | Provável |
| **SEXUAL** | | |
| Do homem para a mulher | Sim | Sim |
| Da mulher para o homem | Sim | Sim |
| Do homem para o homem | Sim | Desconhecida |
| **PARENTERAL** | | |
| Exsanguinotransfusão | Sim | Sim |
| Uso de substâncias injetáveis | Sim | Sim |
| **COFATORES** | | |
| Lesões genitais ulcerativas | Sim | Desconhecida |
| Produtos de transfusão celular | Sim | Sim |
| Compartilhamento de "material"* | Sim | Sim |
| **CARGA VIRAL ELEVADA** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Da mãe para o lactente | Sim | Desconhecida |
| Heterossexual | Sim | Desconhecida |

*Insumos para injeção intravenosa, como agulhas.

## *Transmissão perinatal*

A transmissão do HTLV-1 por meio do leite materno é mais eficiente do que a transmissão *in utero* ou perinatal. Os principais fatores de risco que aumentam a eficiência da transmissão incluem cargas pró-virais elevadas e maior duração da amamentação (> 6 meses). Em média, 20% dos lactentes amamentados por mães HTLV-1-positivas, sofrem soroconversão para HTLV-1, enquanto apenas 1 a 2% dos lactentes alimentados com mamadeira tornam-se infectados. Por outro lado, a transmissão *in utero* e perinatal é responsável por praticamente todos os casos de transmissão do HIV-1 da mãe para o filho no Ocidente, enquanto o aleitamento materno responde por 15 a 20% das infecções pelo HIV de lactentes na África. O HTLV-2 pode ser detectado no leite materno, e, à semelhança do HTLV-1, o aleitamento é responsável por muitas infecções na infância.

## *Transfusão e uso de substâncias injetáveis*

A transmissão parenteral, seja por transfusão, seja pelo uso de substâncias injetáveis, representa uma importante fonte de infecção pelo HTLV. Entre doadores de sangue nos EUA que são HTLV-positivos confirmados, os principais fatores de risco consistem em uso de substâncias intravenosas, nascimento em partes do Caribe ou no Japão, onde o vírus é endêmico, e contato sexual com uma pessoa que apresenta esse perfil.

Nos EUA, mais de 50% das infecções por HTLV entre possíveis doadores de sangue submetidos ao rastreamento são causadas pelo HTLV-2, e a realização de rastreamento efetivo pode eliminar a infecção relacionada com transfusões. Em comparação, o HTLV-1 predomina em outros países onde ocorrem infecções pelo HTLV. Entre usuários de substâncias injetáveis, a maioria das infecções por HTLV também é decorrente do HTLV-2.

Tanto o HTLV-1 quanto o HTLV-2 são transmitidos apenas por contato direto entre células, por meio de uma estrutura especializada, denominada

sinapse virológica, enquanto o HIV-1 é transmitido por sinapse virológica ou pelo plasma ou produtos de plasma. Cerca de 50% dos receptores de sangue HTLV-1 ou HTLV-2-positivo apresentam soroconversão, em comparação com mais de 95% para o HIV-1.

A única doença documentada associada à transmissão do HTLV-1 ou do HTLV-2 por transfusão é a síndrome neurológica desmielinizante associada ao HTLV, MAH/PET. A leucemia não tem sido associada à transfusão de sangue HTLV-positivo. O transplante de órgãos sólidos de doadores infectados por HTLV-1 está associado a uma alta taxa de transmissão e rápido início e progressão da MAH/PET.

### *Outros meios de infecção*

O *contato casual* sem contato sexual nem exposição a componentes celulares do sangue não constitui uma fonte de infecção. Existem dados limitados sobre profissionais de saúde e pessoas que trabalham em laboratório que sofreram picadas de agulha ou exposição da pele ou das membranas mucosas. Entretanto, o risco de infecção deve ser avaliado pela anamnese, em particular de contatos sexuais e transfusões sanguíneas, e deve-se monitorar a possível ocorrência de soroconversão.

### *Coinfecção pelo HIV*

A coinfecção pelo HTLV-1 e pelo HIV-1 parece aumentar a progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) por meio de mecanismos ainda não explicados, possivelmente relacionados com os efeitos do HTLV-1 sobre a proliferação celular das células T infectadas pelo HIV-1 e/ou expressão de correceptor modulando a permissividade das células CD4. As contagens elevadas de células CD4 decorrentes do HTLV-1 em pacientes com coinfecção pelo HIV/HTLV-1 podem subestimar o grau de imunossupressão. Podem ocorrer MAH/PET e leucemia/linfoma de células T do adulto em pacientes coinfectados, porém as manifestações clínicas da coinfecção pelo HIV/HTLV na era da terapia antirretroviral precoce e totalmente supressora não estão bem elucidadas.

## BIOPATOLOGIA

## Virologia

Os vírus HTLV, que são vírus de RNA de fita que contêm um genoma diploide, replicam-se por meio de um DNA intermediário, que se integra no genoma da célula T alvo como provírus, resultando em uma infecção permanente durante toda a vida do indivíduo. O HTLV-1 mede cerca de 100 nm de diâmetro e apresenta um envelope externo fino e eletrondenso e um cerne aproximadamente esférico e também eletrondenso. O genoma proviral total contém 9.032 nucleotídios, com duas sequências idênticas, denominadas *repetições terminais longas* (LTR, *long terminal repeats*) nas extremidades 5′ e 3′ do genoma, que contêm elementos reguladores que controlam a expressão do vírus e a produção de vírions. Os genes estruturais retrovirais (*gag* e *pol*) codificam grandes poliproteínas sobrepostas que, mais tarde, são processadas em produtos peptídicos funcionais pela protease codificada pelo vírus e por proteases celulares. Os genes virais são *gag* (antígeno específico de grupo), *pol* (polimerase/integrase/protease) e *env* (envelope). Além disso, o HTLV-1 tem uma série de genes reguladores, *tax* e *rex*, bem como vários produtos gênicos menores que regulam a infecção e a expressão viral. Um único gene viral (fator zíper de leucina básica [*HBZ*]) codificado pela fita negativa do provírus do HTLV-1 e transcrito a partir da LTR da extremidade 3′. A proteína Tax desempenham um papel central no aumento da transcrição dos produtos gênicos virais e celulares, que promovem a replicação do vírus e a transformação dos linfócitos T humanos. A Tax, por meio de sua ligação a complexos de fatores de transcrição, promove a ativação transcricional do genoma viral, e, por meio de ligação a proteínas reguladoras essenciais da via de sinalização do NF-κB, a Tax também promove a ativação celular e a patogenia da doença. Por meio de sua ligação a amplificadores reguladores da célula e por meio da revogação de genes supressores essenciais, a Tax inicia a imortalização das células T infectadas. Entretanto, o gene *tax* é suscetível a mutações genéticas e é expresso em apenas cerca de 60% dos casos de leucemia/linfoma de células T do adulto. A proteína viral Rex estabiliza o mRNA viral e é essencial para a exportação do gag/pol completo e do mRNA do Env de *splicing* simples do núcleo para o citoplasma. O *HBZ*, o único gene viral expresso de maneira consistente em todos os pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto, parece ser essencial para a infecção persistente pelo HTLV-1. O HBZ inibe a ativação mediada pela Tax da transcrição dos genes virais por meio

da LTR da extremidade 5′, que, em última análise, reprime a expressão de proteínas virais, enquanto promove simultaneamente a proliferação e a sobrevivência das células infectadas. Uma pessoa típica infectada pelo HTLV-1 apresenta entre 10.000 e 100.000 clones de células T infectadas, que parecem sobreviver durante toda a vida do hospedeiro. A maior parte (95%) das células infectadas consiste em células T auxiliares ($CD4^+$); 5% da carga são transportados em células T citotóxicas ($CD8^+$). A carga proviral (a porcentagem de leucócitos mononucleares infectados no sangue), que frequentemente ultrapassa 5%, é limitada pela resposta dos linfócitos T citotóxicos do hospedeiro. A maior parte dos linfócitos T citotóxicos específicos para o HTLV-1 reconhecem a proteína Tax, porém é o reconhecimento da proteína HBZ que está associado a um controle eficiente do vírus. Um indivíduo com resposta eficiente dos linfócitos T citotóxicos à HBZ apresenta uma menor carga proviral e, consequentemente, corre menor risco de doenças tanto inflamatórias quanto malignas causadas pelo HTLV-1.

## Ciclo de vida do vírus

O estágio inicial da infecção pelo HTLV envolve a transmissão a partir de um linfócito infectado em contato com uma célula não infectada, por meio de uma estrutura especializada, denominada sinapse virológica. Após a infecção, o ciclo de vida do vírus envolve a fusão da membrana, seguida de transcrição reversa a partir de um molde de RNA de um provírus de DNA circular, que é transportado até o núcleo e integrado no genoma do hospedeiro. Durante a fase crônica prolongada da infecção, a replicação viral é realizada principalmente por meio de proliferação das células que contêm DNA proviral, e não por meio de ciclos repetidos de infecção de célula para célula. Para a entrada do vírus, o HTLV-1 utiliza três moléculas distintas para a infecção de células T ativadas: proteoglicanos de sulfato de heparana, neuropilina 1 e transportador de glicose 1. O HTLV-2, que infecta quase exclusivamente as células T $CD8^+$, também utiliza a neuropilina 1 e o transportador de glicose 1 para sua entrada na célula. Após captação e desnudamento, o RNA viral é transcrito em DNA de fita dupla pela transcriptase reversa, uma DNA polimerase dependente de RNA complexada com o RNA no cerne da partícula viral. Esse DNA viral de dupla fita é integrado ao núcleo da célula hospedeira pela integrase codificada pelo vírus, resultando, assim, em infecção permanente da célula. Os elementos da LTR

virais são essenciais para a integração e a regulação da expressão do genoma viral, que é controlada principalmente pela Tax e HBZ.

## Patogenia da leucemia de células T do adulto

O HTLV-1 provoca leucemia/linfoma de células T do adulto por meio de um processo em múltiplos estágios.[3] O padrão clonal de integração do HTLV-1 no genoma do hospedeiro na leucemia/linfoma de células T do adulto indica que a doença origina-se de uma única célula tumoral transformada, que se desenvolveu a partir de uma infecção viral *antes* da transformação, e não depois como vírus passageiro. O genoma do HTLV-1 integrado é incompleto em alguns casos de leucemia/linfoma de células T do adulto, porém sempre inclui um gene *HBZ* intacto. A Tax é uma oncoproteína que interage com numerosas proteínas celulares para reprogramar os processos celulares, de modo a alterar a transcrição, a regulação do ciclo celular, o reparo do DNA e a apoptose, permitindo que as células com mutações carcinogênicas potenciais possam sobreviver e escapar da morte celular. O HBZ também é uma proteína ontogênica essencial envolvida na modulação de vias celulares relacionadas com o crescimento e a sobrevida das células, a resposta imune e a diferenciação de células T.

Em alguns portadores saudáveis, a proliferações oligoclonal de células T pode mais tarde progredir para a transformação maligna ou pode desaparecer de modo espontâneo. Em esfregaços de sangue periférico de portadores saudáveis, observa-se a presença de "células em flor" morfologicamente anormais (Figura 354.1), que representam células T com núcleos profundamente lobulados, que se assemelham às células da leucemia/linfoma de células T do adulto, e essas células são detectadas em número aumentado em indivíduos com alta carga viral de HTLV.

## Patogenia da mielopatia/paraparesia espástica

A superprodução do vírus, medida pelas cargas virais elevadas parece resultar de respostas imunes deficientes do hospedeiro. Acredita-se que as alterações patológicas locais no tecido neuronal sejam o resultado dos efeitos tóxicos das citocinas liberadas pelas células infectadas pelo HTLV-1 e pelas células T antivirais locais. Infiltrados mononucleares (principalmente de células T) intensos estão associados à perda neuronal progressiva. As lesões

estão dispersas por todo o sistema nervoso central (SNC), porém são particularmente frequentes na medula espinal, onde causam a maior parte dos sinais e sintomas da MAH/PET.[4]

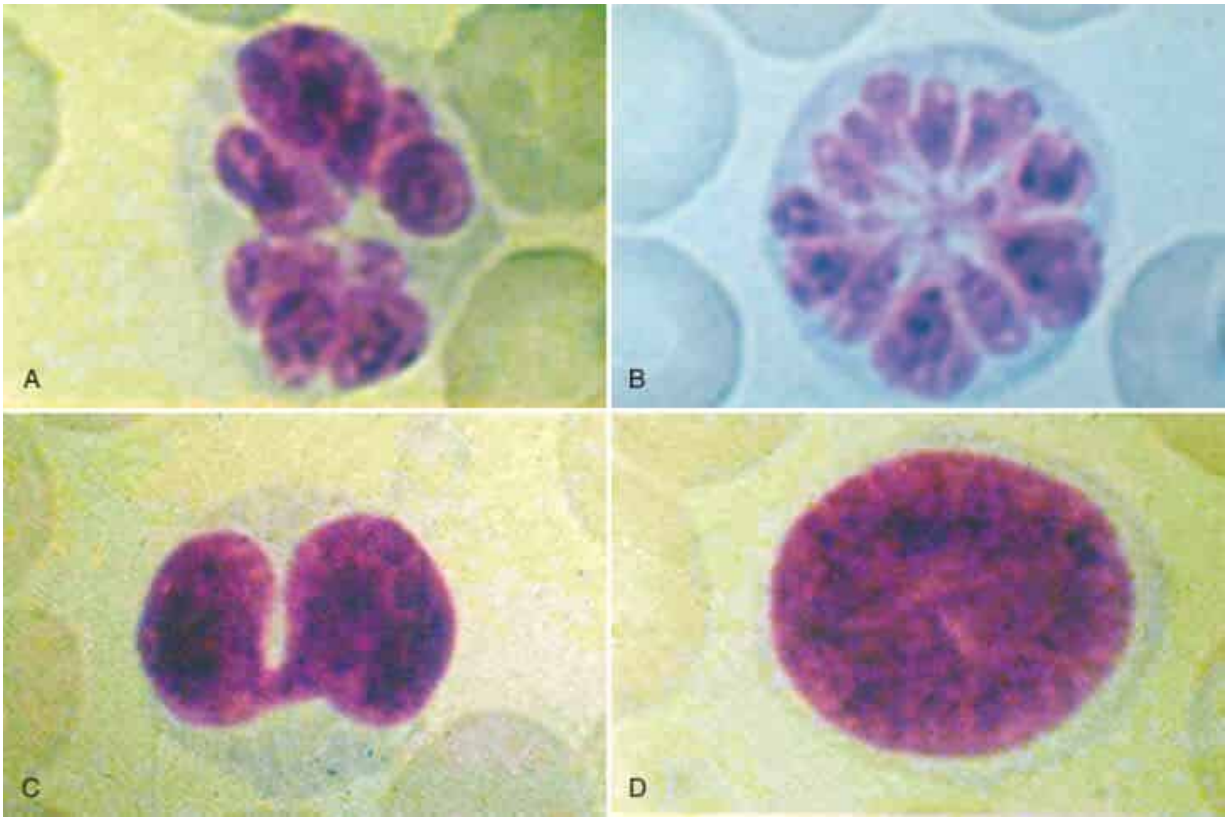


**FIGURA 354.1 Fotomicrografias que mostram as características morfológicas das células leucêmicas observadas em diferentes subtipos de leucemia/linfoma de células T do adulto (LTA). A** e **B.** Morfologia polilobulada do tipo agudo, com a "célula em flor" altamente característica mostrada em **B. C.** Célula clivada típica observada na LTA do tipo crônico. **D.** Morfologia típica de LTA indolente. (Cortesia de K. Yamaguchi e K. Takatsuki.)

## LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A incidência cumulativa da leucemia/linfoma de células T do adulto ao longo da vida de indivíduos infectados pelo HTLV-1 situa-se entre 2 e 6%, com

cerca de 2.500 a 5.000 casos por ano nos cerca de 5 a 10 milhões de indivíduos infectados em todo o mundo. Quase todos os pacientes que desenvolvem essa doença são infectados na lactância, visto que a doença tem um longo período de latência.[5]

Normalmente, a doença manifesta-se na quinta à sétima décadas de vida;[6] o risco é ligeiramente maior em homens infectados pelo HTLV-1. A taxa de incidência ajustada para a idade da leucemia/linfoma de células T do adulto nos EUA é de 0,05 caso por 100.000 homens e de 0,03 por 100.000 mulheres. Em áreas endêmicas para o HTLV-1, como sul do Japão e as ilhas do Caribe, a leucemia/linfoma de células T do adulto é responsável por metade ou mais das neoplasias malignas linfoides do adulto. A leucemia/linfoma de células T do adulto é raramente observada em crianças; todavia, em uma série de casos pediátricos, quatro dos oito pacientes compartilharam uma deleção homozigótica no *locus* do gene *p16*, e foi detectada uma deleção dos éxons 7 e 8 do *p53* em outra criança, sugerindo a interação de uma predisposição genética com a infecção viral para acelerar a progressão da doença.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença mais comum causada pelo HTLV-1 é a leucemia/linfoma de células T do adulto (Tabela 354.2), que é um linfoma de alto grau (ver Capítulo 176), habitualmente de morfologia celular grande, média ou pleiotrópica e estágio clínico avançado.[7] A forma aguda da leucemia/linfoma de células T do adulto, que responde por cerca de 55% dos casos, caracteriza-se por uma leucemia de células T maduras agressiva, que se manifesta com contagem elevada de leucócitos, hipercalcemia e comprometimento cutâneo frequente. O tipo linfoma (cerca de 20% dos casos) compartilha todas as características, com exceção do comprometimento do sangue periférico. Outros casos assemelham-se à leucemia pró-linfocítica T e são denominados de *leucemia/linfoma de células T do adulto crônica* (cerca de 20% dos casos). Um subgrupo de casos crônicos com níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LDH) e ureia sanguínea e baixos níveis de albumina compartilha as características de sobrevida das formas aguda agressiva e de linfoma da leucemia/linfoma de células T do adulto, incluindo uma resposta insatisfatória ao tratamento. A leucemia/linfoma de células T do adulto

indolente (cerca de 5%) pode assemelhar-se clinicamente à micose fungoide/síndrome de Sézary (ver Capítulo 176), em que o comprometimento cutâneo manifesta-se da forma de eritema ou placas infiltrativas ou tumores (Figura 354.2).[8] Algumas vezes, observa-se um longo pródromo de sinais (p. ex., exantemas cutâneos) e sintomas (p. ex., febre) na leucemia/linfoma de células T do adulto crônica e indolente antes da transformação no tipo agudo ou de linfoma, que é rapidamente fatal.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar o diagnóstico em todo adulto que apresenta linfoma de células T maduras e hipercalcemia ou comprometimento cutâneo (ou ambos), com "células em flor" características (Figura 354.1). O diagnóstico é estabelecido pelo exame do soro para anticorpos anti-HTLV-1. A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode detectar a infecção, identificar o tipo de vírus e quantificar a carga pró-viral. A "célula em flor" citologicamente distinta (uma condição *sine qua non* da leucemia/linfoma de células T do adulto) também é observada em portadores aparentemente saudáveis. Alguns casos com características clínicas negativas são negativos para anticorpo anti-HTLV-1, porém positivos provírus detectados por PCR em células sanguíneas ou em amostras de biopsia. Em mais de 90% dos casos, o receptor de quimiocina C-C 4 (CCR4) é expresso nas células da leucemia/linfoma de células T do adulto.

## TRATAMENTO

O tratamento baseia-se no tipo de leucemia/linfoma de células T do adulto e em sua história natural, mas também é influenciado pela idade do paciente e pela presença de certos biomarcadores.

### Leucemia/linfoma de células T do adulto indolente e crônica

A espera vigilante tem sido tradicionalmente recomendada para pacientes com doença indolente e para alguns pacientes com doença crônica que apresentam um perfil de biomarcadores favorável (níveis normais de LDH, ureia e albumina), visto que a terapia citoablativa aumenta o risco de infecções oportunistas

letais. Entretanto, dados de estudos observacionais sugerem que é possível aumentar a sobrevida em 5 anos por meio de tratamento da leucemia/linfoma de células T do adulto indolente e de casos crônicos selecionados com altas doses do agente antiviral zidovudina (500 a 1.000 mg/dia em doses fracionadas) em combinação com a interferona-α (6 a 9 milhões de unidades). Na ausência de ensaios clínicos controlados para definir a dose e a duração ideais do tratamento, a zidovudina e a interferona são continuados indefinidamente ou enquanto forem tolerados.

**Leucemia/linfoma de células T do adulto aguda, do tipo linfoma e crônica agressiva**

Um esquema de três combinações sucessivas de fármacos (vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona [VCAP], doxorrubicina, ranimustina e prednisona [AMP] e vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona [VECP] [ver Capítulo 176]) produz uma taxa de 28% de sobrevida sem progressão em 1 ano; um tempo de sobrevida mediano de 13 meses e uma taxa de sobrevida global em 3 anos de 24%; entretanto, esse esquema está associado a complicações hematológicas e infecciosas. Uma série retrospectiva de casos relatou uma taxa de sobrevida a longo prazo de 20 a 40% após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (ver Capítulo 168), porém com taxa de mortalidade significativa relacionada com o tratamento.[9] O padrão atual de cuidados para pacientes com formas agressivas de leucemia/linfoma de células T do adulto e fatores de prognóstico favorável consiste em VCAP-AMP-VECP isoladamente. Para pacientes com perfil de prognóstico desfavorável (trombocitopenia, eosinofilia, comprometimento da medula óssea, níveis elevados de LDH, nível sérico elevado de interleucina-5, expressão de CCR4, proteína relacionada à resistência pulmonar, mutação *p53* e/ou deleção de *p16*), recomenda-se a quimioterapia VCAP-AMP-VECP seguida de transplante de células-tronco alogênico.

O mogalizumabe (um anticorpo monoclonal anti-CCR4 humanizado) demonstrou ter benefício modesto em pacientes que não responderam ou que sofreram recidiva após terapia

convencional.[A1] Outras terapias, como lenalidomida e inibidores da histona desacetilase, demonstraram alguma promessa, porém necessitam de mais estudos. Ainda não foi estabelecido se a terapia com receptor de antígeno quimérico de células T (CART) será útil.

**Tabela 354.2** Doenças associadas ao HTLV.

| DIAGNÓSTICO | NATUREZA DA SÍNDROME | FORÇA DA ASSOCIAÇÃO |
|---|---|---|
| **DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1** | | |
| Leucemia/linfoma de células T do adulto | Doença linfoproliferativa maligna agressiva de linfócitos T maduros | Forte |
| Mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET) | Síndrome de desmielinização progressiva crônica dos tratos motores longos da medula espinal | Forte |
| Polimiosite (ver Capítulo 253) | Síndrome inflamatória degenerativa dos músculos esqueléticos | Provável |
| Miosite por corpos de | Doença muscular | Possível |

| | | |
|---|---|---|
| inclusão esporádica (ver Capítulo 253) | inflamatória associada ao HTLV recém-descrita | |
| Dermatite infecciosa | Eczema generalizado crônico em adultos e crianças; possibilidade de pré-leucemia e imunodeficiência | Forte |
| Uveíte (ver Capítulo 395) | Infiltração inflamatória da úvea do olho | Forte |
| Síndrome de Sjögren/ceratoconjuntivite seca (ver Capítulo 252) | Perda da produção de lágrimas e olhos secos e boca seca | Provável |
| Alveolite linfocítica pulmonar/alveolite fibrosante criptogênica | Infiltrado pulmonar envolvendo linfocitose T nos pulmões de pacientes com MAH/PET e uveíte por HTLV | Possível |
| Bronquiectasia (ver Capítulo 84) | Associada a infecções pulmonares repetidas ou crônicas | Provável |

| | | |
|---|---|---|
| Artrite associada ao HTLV | Poliatropatia das grandes articulações; fator reumatoide positivo, com células HTLV-1-positivas que infiltram a sinóvia | Provável |
| Imunodeficiência (ver Capítulo 236) | Subclínica (p. ex., diminuição da resposta ao PPD) ou clínica (p. ex., associação à tuberculose clínica e resposta precária à terapia para estrongiloidíase sintomática); associação do HTLV-1 com infecção por estrongiloides [estrongiloidíase] disseminada; esquistossomose | Provável |
| Condições clínicas diversas | Relatos de casos de câncer de pulmão de pequenas células com integração do HTLV-1 | Incerta |

| | | |
|---|---|---|
| | monoclonal e câncer do colo do útero invasivo | |
| **DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-2** | | |
| Mielopatia associada ao HTLV | Aumento do número de casos entre doadores de sangue | Definida, porém rara |

MAH = mielopatia associada ao HTLV-1; PD = derivado proteico purificado; PET = paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1.

**FIGURA 354.2 Comprometimento cutâneo na leucemia/linfoma de células T do adulto.** (De Tomita H, Fumihide O, Kuwatsuka S, et al. Attenuation of an adult T-cell leukemia lesion after treatment of a concomitant simplex infection: a case study. *Virol J.* 2012;9:224. http://www.virologyj.com/content/9/1/224. Creative Commons Attribution License.)

## PROGNÓSTICO

Houve pouca mudança no prognóstico da leucemia/linfoma de células T do adulto nos últimos 25 anos. A leucemia/linfoma de células T do adulto indolente apresenta um prognóstico relativamente favorável, com taxa de sobrevida em 5 anos de 70%. No subtipo crônico, a sobrevida em 5 anos é de apenas 20%, incluindo o subgrupo mais favorável de pacientes com níveis de

LDH, ureia e albumina. Nas formas agressivas da doença aguda e de tipo linfoma, a sobrevida mediana sem doença é de 0,6 ano, com sobrevida global de apenas 0,8 ano, em razão da mortalidade associada ao rápido crescimento do tumor, às complicações infecciosas e às complicações metabólicas, particularmente hipercalcemia. Os fatores de prognóstico negativos significativos[10] também incluem baixo estado de desempenho por ocasião do diagnóstico, idade mais avançada, estágio avançado e níveis séricos elevados de LDH, bem como perfis de tumor genético adversos.[11] Em geral, a morte resulta do rápido crescimento das células tumorais, da hipercalcemia, da sepse bacteriana e das complicações por microrganismos oportunistas e outras infecções.

## MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O HTLV-1 provoca uma síndrome neurológica inflamatória crônica, conhecida como MAH/PET. A incidência cumulativa é aproximadamente metade da taxa para a leucemia/linfoma de células T do adulto, com aproximadamente 1 a 2% dos portadores afetados. A MAH/PET tem aproximadamente duas vezes mais probabilidade de ocorrer em mulheres. A maior parte dos casos em adultos é observada na faixa etária dos 30 aos 50 anos, porém já ocorreram casos em crianças com apenas 3 anos. O período médio de latência antes do início da MAH/PET é menor que o da leucemia/linfoma de células T do adulto, e a exposição tanto no início da vida quanto na idade adulta pode causar MAH/PET. Foram relatados mais de uma dúzia de casos de mielopatia associada ao HTLV-2, porém a ocorrência é muito rara, em comparação com portadores de HTLV-1.

A patogenia resulta do tráfego de células T infectadas em áreas perivasculares e no parênquima da medula espinal, onde causam astrocitose. A inflamação crônica das substâncias branca e cinzenta da medula espinal resulta em degeneração progressiva das colunas lateral e posterior, seguida, com o decorrer do tempo, de perda da mielina e dos axônios nas colunas anteriores.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas consistem em marcha rígida, espasticidade, fraqueza dos membros inferiores, dor lombar, incontinência urinária, impotência e (raramente) ataxia. Normalmente, os pacientes apresentam marcha rígida que evolui (em geral, lentamente) para a espasticidade e fraqueza crescentes, com desenvolvimento posterior de incontinência e impotência, embora sintomas vesicais e dor lombar possam ter sido observados durante meses ou anos. Diferentemente da esclerose múltipla clássica (ver Capítulo 383), em que podem ser observadas remissões, a MAH/PET caracteriza-se por uma evolução inexoravelmente progressiva. Embora possam ocorrer lesões em qualquer parte do SNC na MAH/PET, a degeneração dos neurônios motores longos na medula espinal é responsável pela maior parte dos sinais e sintomas. A progressão da doença é habitualmente lenta, porém alguns casos exibem progressão aguda, particularmente aqueles associados à transfusão de sangue HTLV-1-positivo ou a infecção associada a transplante. Outras manifestações de doença *autoimune* associada ao HTLV-1 podem ser observadas concomitantemente com a síndrome neurológica.

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar do diagnóstico em pacientes com perda inexplicada das funções do trato piramidal. O diagnóstico é confirmado pela pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 no soro. As bandas de imunoglobulina oligoclonais no líquido cerebrospinal (LCS) de pacientes com MAH/PET reagem a antígenos do HTLV-1, e a razão dos anticorpos anti-HTLV-1 entre LCS e soro é maior que 1. A quantificação por PCR do provírus HTLV-1 associado a células no LCS também é diagnóstica. Com frequência, as lesões da medula espinal aparecem hiperintensas na imagem de ressonância magnética ponderada em T2.

## TRATAMENTO

Foram realizados poucos ensaios clínicos controlados randomizados sobre o tratamento da MAH/PET. A International Retrovirology Association elaborou diretrizes para o manejo da MAH/PET, utilizando o sistema GRADE internacionalmente aceito

(https://htlv.net/HAMpdf). As evidências mais fortes de benefícios são para os corticosteroides: 1 g/dia de metilprednisolona em pulsos IV, durante 3 a 5 dias, seguida de baixa dose (p. ex., 5 mg/dia) de prednisolona oral a longo prazo como manutenção. Podem ser necessárias doses mais altas de esteroides orais. Uma variedade de terapias de preservação de esteroides tem sido utilizada, notavelmente ciclosporina, 2,5 mg/kg/dia em doses fracionadas, azatioprina, 25 a 100 mg/dia, salazopirina, 1.000 a 1.500 mg/dia, e metotrexato, 7,5 a 12,5 mg/semana com recuperação com folato; entretanto, são necessários estudos complementares para determinar a eficácia a longo prazo. Até o momento, não há evidências para sustentar o uso isolado da terapia antirretroviral, embora as enzimas transcriptase reversa e integrase do HTLV possam ser inibidas *in vitro*. Tampouco há evidências suficientes para sustentar o uso de outras terapias, embora o estudo recente com mogamulizumabe seja promissor.[12]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da MAH/PET é sombrio, com progressão inexorável da deterioração neurológica. Depois de 20 anos, cerca de 50% dos pacientes estão confinados a uma cadeira de rodas.

## OUTRAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS AO HTLV

A MAH/PET é o arquétipo de uma série de síndromes inflamatórias induzidas pelo HTLV-1, que se caracterizam por uma alta carga viral e pela infiltração de células mononucleares nos tecidos. Os exemplos incluem a polimiosite do músculo esquelético, a miosite por corpos de inclusão esporádica, a uveíte (30 a 40% dos casos em áreas endêmicas para o HTLV),[13] comprometimento pulmonar (alveolite linfocítica pulmonar, alveolite fibrosante criptogênica, bronquiectasia), síndrome de Sjögren/ceratoconjuntivite seca e dermatite infecciosa, que é uma síndrome pediátrica caracterizada pela incapacidade de eliminar infecções cutâneas bacterianas (Tabela 354.2). Os portadores de HTLV-1 também apresentam taxas elevadas de câncer do colo do útero invasivo, tuberculose, infestações

parasitárias (particularmente estrongiloidíase), escabiose e eczema generalizado refratário associado à dermatite infecciosa. Um estudo prospectivo de usuários de substâncias HTLV-2-positivos mostrou excesso de mortes relacionadas com asma e aumento da frequência de infecções da pele e dos tecidos moles.

## PREVENÇÃO

Com frequência, os pacientes procuram assistência médica quando confrontados com o resultado positivo para HTLV, com base no rastreamento de bancos de sangue. É necessária uma confirmação com *Western blot* ou PCR. Os pacientes confirmados com HTLV-positivo devem ser orientados sobre o fato de que as complicações relacionadas com a infecção pelo HTLV-1 são incomuns, e que o HTLV-2 raramente causa doença. Em segundo lugar, é preciso ressaltar que esses vírus não são transmitidos com facilidade, porém o paciente deve ser avisado sobre como a transmissão pode ser evitada. Em terceiro lugar, o paciente deve ser aconselhado sobre a distinção entre HTLV e HIV, visto que o maior medo que os pacientes podem experimentar é saber que são portadores do "vírus da AIDS". Outras diretrizes para a prevenção incluem as seguintes:

- O sangue para doação deve ser submetido a rastreamento antes da transfusão, e os doadores positivos devem ser excluídos da doação
- Todos os doadores para transplante de órgãos sólidos devem ser submetidos a rastreamento para a infecção pelo HTLV-1, e o uso desses órgãos deve ser cuidadosamente considerado em relação ao possível receptor, tendo em vista a elevada taxa de MAH/PET
- As mães positivas para HTLV-1/HTLV-2 devem ser desencorajadas a amamentar, de modo a evitar a transmissão da mãe para o lactente, exceto em situações específicas, em que a doença diarreica em lactentes não amamentados apresenta um risco ainda maior de morbidade e mortalidade
- Os casais discordantes para o vírus devem utilizar preservativos. Entretanto, tendo em vista a frequência relativamente baixa de transmissão sexual em cada relação sexual, os casais que desejam engravidar podem fazer coincidir a relação sexual desprotegida com

períodos de fertilidade máxima. Essas decisões exigem uma cuidadosa discussão entre o médico e a paciente.

Diferentemente do HIV, a profilaxia pós-exposição (exposição sexual) não é recomendada de modo rotineiro, visto que não foi estabelecida a eficácia dessa profilaxia para a infecção por HTLV nos seres humanos. As vacinas contendo vírus inteiros e antígenos recombinantes do envelope do HTLV-1 tiveram sucesso na prevenção da infecção pelo HTLV-1 em macacos e em um coelho. Entretanto, é pouco provável que uma vacina para seres humanos tenha alta prioridade, em virtude da incidência relativamente baixa da doença clínica.

A1. Phillips AA, Fields P, Hermine O, et al. Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2019;104:993-1003.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bangham CRM. Human T cell leukemia virus type 1: persistence and pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:43-71.
2. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma—a tale of two proteins: tax and HBZ. *Viruses*. 2016;8:1-23.
3. Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood*. 2017;129:1071-1081.
4. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:1-17.

5. Malpica L, Pimentel A, Reis IM, et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood Adv*. 2018;2:607-620.
6. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: a nationwide survey. *Cancer Sci*. 2017;108: 2478-2486.
7. Khanlari M, Ramos JC, Sanchez SP, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma can be indistinguishable from other more common T-cell lymphomas. The University of Miami experience with a large cohort of cases. *Mod Pathol*. 2018;31:1046-1063.
8. Bravo FG. Infective dermatitis: a purely cutaneous manifestation of HTLV-1 infection. *Semin Diagn Pathol*. 2019. [Epub ahead of print.]
9. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature T cell and NK/T cell lymphomas: an international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23: 1826-1838.
10. Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2017;130:39-47.
11. Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga JI, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2018;131:215-225.
12. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (anti-CCR4) in HTLV-1-associated myelopathy. *N Engl J Med*. 2018;378:529-538.

13. Terada Y, Kamoi K, Komizo T, et al. Human T cell leukemia virus type 1 and eye diseases. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33:216-223.

**Uma paciente branca de 35 anos do subúrbio de Chicago chega a seu consultório após ter marcado uma consulta de emergência por ter sido recusada pela primeira vez como doadora de sangue, em decorrência de um teste positivo para vírus. A paciente recebeu no início da década de 1980 uma transfusão de sangue quando era criança e está preocupada sobre a possibilidade de AIDS. Quando você entra em contato com o banco de sangue, descobre que o resultado do teste é positivo para HTLV-2 (com base em múltiplas bandas no *Western blot*) e negativo para HIV. Após explicar-lhe a diferença entre HIV e HTLV, você faz as seguintes recomendações:**

A. Ela deve efetuar um hemograma completo a cada 6 meses para monitoramento de possível leucemia.

B. Deve consultar anualmente um neurologista, à procura de doença neurológica.

C. Se ela engravidar, deve evitar o aleitamento.

D. Ela pode retomar sua atividade sexual sem nenhuma restrição.

E. Ela deve efetuar um teste para células CD4 para assegurar que ela não apresenta AIDS.

Concluir questão

**Qual dos seguintes fatores distingue particularmente o HTLV-1 do HIV-1?**

- A. Infecção assintomática prolongada.
- B. Transmissão sexual.
- C. Integração no genoma do hospedeiro.
- D. Tem como alvo as células T $CD4^+$.
- E. Células imortalizadas.

Concluir questão

# 355

# ENTEROVÍRUS

JOSÉ R. ROMERO

## DEFINIÇÃO

Os enterovírus pertencem ao gênero Enterovírus da família Picornaviridae. Com o advento da virologia molecular, as mais de 100 cepas identificadas são classificadas com base na análise filogenética da sequência de ácido nucleico da VP1, a principal proteína de capsídio dos enterovírus (Tabela 355.1).

### Os patógenos

Os enterovírus são pequenos vírus (30 nm de diâmetro) icosaédricos e não envelopados. O capsídio viral é composto de quatro proteínas virais (VP1 a VP4). Os enterovírus apresentam um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo, de cerca de 7,4 quilobases. A extremidade 5′ do genoma está ligada de modo covalente a uma pequena proteína, a VPg. O genoma está organizado em uma longa região (cerca de 740 nucleotídios) 5′ não traduzida que precede uma única fase de leitura aberta contínua medindo cerca de 6,63 quilobases. Essa fase que é seguida de uma região não traduzida 3′ curta e de uma cauda de poliadenilato terminal, produz uma única poliproteína grande, que sofre modificação pós-tradução para produzir quatro proteínas do capsídio, sete proteínas não estruturais e vários intermediários proteicos funcionais. As regiões não traduzidas 5′ e 3′ da VPg participam na replicação do genoma viral. A região não traduzida 5′ dos enterovírus é essencial para a tradução e contém determinantes de neurovirulência nos poliovírus.

**Tabela 355.1** Classificação dos enterovírus.

| ESPÉCIES | SOROTIPOS |
|---|---|
| Enterovírus A | CV- A2-A8, A10, A12, A14, A16<br>EV- A71, A76, A90-A92, A114, A119-A121 |
| Enterovírus B | CV- A9<br>CV- B1-B6<br>E- 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33<br>EV- B69, B73-B75, B77, B78, B79-B88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107, B110-113 |

| | |
|---|---|
| Enterovírus C | PV- 1-3<br>CV- A1, A11, A13, A17, A19-A22, A24<br>EV- C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-C118 |
| Enterovírus D | EV- D68, D70, D94, D111, D120 |

## EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo, estima-se em 1 bilhão ou mais o número de infecções por enterovírus que ocorrem anualmente. Nos EUA, cerca de 30 a 50 milhões de infecções por ano resultam em aproximadamente 10 a 15 milhões de casos sintomáticos, em que o vírus coxsackie A6, vírus ECHO 11, vírus ECHO 18, vírus coxsackie A9, vírus coxsackie B4, vírus ECHO 30, vírus ECHO 6 e enterovírus D69 são responsáveis por aproximadamente 50% das infecções enterovirais.[1]

Os seres humanos são o único reservatório conhecido dos enterovírus. As infecções por enterovírus são sazonais, e a maioria ocorre durante o verão e no início do outono em regiões temperadas. Por exemplo, mais de 80% das infecções nos EUA ocorrem no período de junho a outubro. Entretanto, os surtos observados ressaltam sua ocorrência pansazonal. Em regiões tropicais e subtropicais, as infecções ocorrem durante todo o ano, com aumento da incidência na estação chuvosa.

De modo global, os sorotipos dominantes dos enterovírus circulantes podem variar anualmente de acordo com a região geográfica. Nos EUA, 13 sorotipos são responsáveis por quase 70% de todos os isolados relatados (Tabela 355.2).

Mais de 80% das infecções ocorrem em indivíduos com menos de 20 anos, sendo a incidência mais alta observada em lactentes e em crianças de até 4 anos. Quase 45% de todas as infecções ocorrem em lactentes com menos de 1 ano. Entre os membros da família de crianças infectadas, pode-se observar evidências clínicas ou sorológicas de infecção secundária em mais de 50% dos indivíduos suscetíveis. Verifica-se uma preponderância do sexo masculino em indivíduos com menos de 20 anos (razão entre sexo masculino e sexo feminino de 1,4:1), mas não em indivíduos de mais idade.

Foram relatados surtos localizados de enterovírus em unidades neonatais, berçários, creches, escolas, acampamentos, equipes esportivas e estabelecimentos militares. Surtos em toda a comunidade são comuns. Ocorreram surtos regionais extensos de EV-A71 na região da Ásia-Pacífico. Ocorreram também pandemias ocasionais, como conjuntivite hemorrágica aguda causada por EV-D70 e CV-A24.

Programas de vacinação antipólio efetivos erradicaram o poliovírus selvagem do sorotipo 2 em todo o mundo. O sorotipo 3 foi detectado pela última vez em 2012, porém ainda não foi declarado como erradicado. Os casos de sorotipo 1 parecem agora ser restritos ao Afeganistão, Paquistão e Nigéria, onde infelizmente permanecem endêmicos.[2] Apesar das taxas de vacina poliomielite de mais de 95%, os poliovírus selvagens de genótipo tipo 1 tem circulado persistentemente no sul de Israel e de maneira intermitente em outras áreas, felizmente sem nenhum caso de paralisia, conforme determinado por vigilância intensificada.

O uso de vacinas de poliovírus vivo atenuado levou ao problema dos poliovírus derivados de vacina (VDPV), em consequência da excreção de cepas da vacina (Sabin) com neurorreversão de indivíduos que apresentam imunodeficiências humorais primárias, mas não humorais secundárias nem outras imunodeficiências, ou como resultado de uma recombinação natural entre cepas de Sabin e membros das espécies de *Enterovirus C*.[3] Os VDPV que podem circular no ambiente com evidências de transmissão de pessoa para pessoa foram denominados *poliovírus derivados da vacina circulantes* (cVDPV). Um terceiro grupo de VDPV, designado VDPV ambíguos, é constituído por isolados clínicos de indivíduos sem imunodeficiência conhecida ou isolados de esgoto, cuja fonte original é desconhecida. À semelhança do poliovírus de tipo selvagem, os cVDPV podem causar paralisia flácida aguda em indivíduos não imunizados ou incompletamente imunizados e têm causado múltiplos surtos em todo o mundo. Para eliminar o risco de poliomielite causada por VDPV, seria necessário interromper todas as vacinas orais de poliovírus vivo atenuado. Como etapa inicial em direção a essa meta, foi iniciada, em 2016, mudança sincronizada global da vacina poliomielite oral trivalente para uma vacina bivalente contendo apenas poliovírus atenuados dos tipos 1e 3.[4]

**Tabela 355.2** Os 13 sorotipos de enterovírus mais comuns relatados pelos laboratórios do sistema de vigilância de enterovírus nacional aos CDC, 2009-2013.

| SOROTIPO DE ENTEROVÍRUS | PORCENTAGEM |
|---|---|
| Vírus coxsackie A6 | 12,3 |
| Vírus ECHO 11 | 7,9 |
| Vírus ECHO 18 | 5,6 |
| Vírus coxsackie A9 | 5,1 |
| Vírus coxsackie B4 | 5,0 |
| Vírus ECHO 30 | 5,0 |
| Vírus ECHO 6 | 5,0 |
| Enterovírus D68 | 4,3 |
| Vírus coxsackie B5 | 4,1 |
| Vírus coxsackie B3 | 4,1 |
| Vírus ECHO 9 | 4,0 |
| Vírus coxsackie B1 | 3,5 |

| | |
|---|---|
| Vírus coxsackie A16 | 2,9 |
| Total | 69,1 |

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus and parechovirus surveillance–United States, 2009-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:940-943.

## BIOPATOLOGIA

Os poliovírus e a maioria dos enterovírus não pólio são transmitidos por via fecal-oral. As exceções notáveis incluem CV-A21 e EV-D68, que são disseminados por via respiratória, e EV-D70, que pode ser transmitido por meio de fômites contaminados ou secreções oculares e respiratórias. As evidências também sustentam a transmissão transplacentária dos enterovírus.

A ingestão de enterovírus resulta em infecção das células da faringe e, por ser o vírus acidorresistente, do sistema digestório inferior. A replicação viral inicial, que se acredita ocorra nos tecidos da mucosa da nasofaringe e do intestino (*i. e.*, tonsilas e placas de Peyer), leva à disseminação para os linfonodos cervicais profundos e mesentéricos. A replicação posterior nesses locais resulta em viremia menor, com disseminação para múltiplos órgãos, incluindo fígado, pulmões, coração e sistema nervoso central (SNC). A replicação do vírus nesses locais provoca muitas das manifestações clínicas da infecção e é seguida de viremia significativa, que pode infectar o SNC se este foi poupado durante a viremia inicial. O vírus é eliminado por anticorpos neutralizantes tipo específicos dirigidos para as proteínas do capsídio com 7 a 10 após a infecção. Os anticorpos IgA aparecem nos tratos respiratório e gastrintestinal 2 a 4 semanas após a infecção.

A resposta imune humoral do hospedeiro é fundamental na prevenção e na erradicação das infecções por enterovírus. As imunodeficiências de células B congênitas ou adquiridas podem resultar em infecção crônica ou prolongada. Evidências experimentais sugerem que as interferonas são importantes para limitar a propagação do poliovírus uma vez ocorrida a infecção. As células *natural killer* e as células T gama ou delta podem desempenhar um papel na regulação da resposta das células T do hospedeiro.

Os achados histopatológicos em pacientes que morreram de poliomielite revelam necrose neuronal em associação a infiltrados mononucleares e polimorfonucleares, de distribuição inicialmente perivascular, mas que posteriormente são encontrados de modo difuso na substância cinzenta dos cornos anteriores da medula espinal, formação reticular do rombencéfalo, núcleos vestibulares e núcleos do teto do cerebelo. Nas infecções do SNC por enterovírus não pólio em hospedeiros imunocompetentes, os achados incluem edema das meninges e do parênquima cerebral, com infiltração linfocítica perivascular microscópica, aumento do número de oligodendrócitos e áreas focais de necrose e hemorragia. Nos casos de miocardite por enterovírus (ver Capítulo 54), a inflamação de células mononucleares está associada a necrose miocárdica disseminada, seguida de fibrose, que pode ser focal, mas que resulta em dano ao miocárdio.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação das infecções por enterovírus é, em geral, de 3 a 6 dias, com variação de 2 dias a 2 semanas. Dependendo do sorotipo e da idade do paciente, até 90% dos indivíduos infectados podem apresentar infecções subclínicas.[5] Os enterovírus são responsáveis por uma grande variedade de síndromes clínicas, que afetam quase todos os sistemas orgânicos, e não existe um sorotipo de enterovírus que esteja exclusivamente associado a uma única doença ou síndrome clínica (Tabela 355.3).

A síndrome enteroviral mais frequente, que é observada em cerca de 50 a 80% dos casos, consiste em doença febril inespecífica, que acomete mais comumente lactentes, crianças de 1 a 3 anos e crianças maiores. O início da doença é abrupto, com febre, falta de apetite, letargia, irritabilidade, vômitos, diarreia[6] e sintomas das vias respiratórias superiores. Os achados físicos são mínimos e consistem em hiperemia faríngea e conjuntival leve e linfadenopatia. Pode-se observar a presença de exantema em cerca de 25% dos casos.

**Tabela 355.3** Manifestações clínicas das infecções por enterovírus não pólio.*

| SÍNDROME CLÍNICA | VÍRUS COXSACKIE DO GRUPO A† | VÍRUS COXSACKIE DO GRUPO B | VÍRUS ECHO | ENTEROVÍRUS |
|---|---|---|---|---|
| Infecção assintomática | Todos os sorotipos | Todos os sorotipos | Todos os sorotipos | Todos os sorotipos |
| Doença febril indiferenciada (“gripe de verão”), com ou sem sintomas respiratórios | Todos os sorotipos | Todos os sorotipos | Todos os sorotipos | D68, D70, A71 |
| Meningite asséptica (frequentemente associada a exantema) | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 22, 24 | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 30, 31, 33 | D70, A71 |
| Encefalite | 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16 | 1, 2, 3, 4, 5 | 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, | D70, A71 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 18, 19, 25, 30, 33 | |
| Paralisia flácida aguda (semelhante à poliomielite) | 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 21, 24 | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 30 | D68?, D70, A71 |
| Miopericardite | 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 14, 16 | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 25, 30 | |
| Pleurodinia | 1, 2, 4, 6, 9, 10, 16 | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 25, 30 | |
| Herpangina | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 22 | 1, 2, 3, 4, 5 | 6, 9, 11, 16, 17, [22], 25 | A71 |
| Doença mão-pé-boca | 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16 | 2, 5 | 7 | A71 |
| Exantemas | 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16 | 1, 2, 3, 4, 5 | 2, 4, 5, 6, 9, 11, 16, 18, 25 | A71 |
| Resfriado comum | 2, 10, 21, 24 | 1, 2, 3, 4, 5 | 2, 4, 8, 9, 11, 20, 25 | |
| Infecções das vias respiratórias inferiores (bronquiolite, pneumonia) | 7, 9, 16 | 1, 2, 3, 4, 5 | 4, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 30 | D68, A71, C104 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Conjuntivite hemorrágica aguda§ | 24 | | | D70 |
| Doença generalizada do recém-nascido | 3, 9, 16 | 1, 2, 3, 4, 5 | 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 30 | |

*Muitos sorotipos de enterovírus foram implicados na maioria dessas síndromes, pelo menos em casos esporádicos. Os sorotipos listados são aqueles que foram clara ou frequentemente implicados. Os sorotipos com forte associação estão sublinhados. † Como a detecção de muitos dos vírus coxsackie do grupo A exigia originalmente a inoculação em camundongos lactentes, eles provavelmente são subnotificados como causa de doença. §A conjuntivite sem hemorragia é, com frequência, observada em associação a outras manifestações em pacientes infectados por muitos vírus coxsackie dos grupos A e B e vírus ECHO, particularmente vírus coxsackie A9, A16 e B1 a B5 e vírus ECHO 2, 7, 9, 11, 16 e 30. Fonte: Modlin JR. Enterovirus. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, com poucas modificações.

## DIAGNÓSTICO

As técnicas de amplificação de ácido nucleico (p. ex., reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa [RT-PCR] e amplificação de sequência baseada no ácido nucleico) constituem os métodos preferidos para a detecção e a identificação de todos os enterovírus.[7] Diversos estudos documentaram que as técnicas de amplificação de ácido nucleico são mais sensíveis e mais rápidas do que a cultura de células para a detecção de enterovírus no líquido cerebrospinal (LCS). A RT-PCR pode detectar a presença de enterovírus no LCS, sangue, tecidos, fezes e outros líquidos corporais em poucas horas, e os resultados podem reduzir o tempo de hospitalização, diminuir o uso de antibióticos e reduzir os custos associados aos cuidados de saúde.

O teste sorológico é de uso limitado, porém uma alteração de quatro vezes no título de anticorpos contra um sorotipo específico de enterovírus em amostras pareadas de soro das fases aguda e convalescente pode estabelecer o diagnóstico. Não se recomenda a cultura de células, em virtude de sua sensibilidade limitada, positividade prolongada até mesmo após a possível resolução da síndrome clínica relacionada e dos vários dias necessários para a detecção do vírus.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Em geral, ocorre resolução das infecções febris inespecíficas por enterovírus em menos de 5 dias, sem quaisquer sequelas. Entretanto, em decorrência da preocupação sobre a possibilidade de infecção bacteriana oculta, um número significativo de lactentes e crianças é hospitalizado para avaliação e terapia empírica. Após a infecção, o vírus pode ser eliminado na nasofaringe durante 2 a 6 semanas e nas fezes durante vários meses.

## SÍNDROMES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

### Infecções do sistema nervoso central

### PARALISIA FLÁCIDA AGUDA

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Durante as epidemias de poliovírus, 90 a 95% das infecções são subclínicas. Em outros 4 a 8% dos pacientes, a infecção resulta em febre, fadiga, cefaleia, anorexia, mialgia e faringite, que desaparecem em 2 a 3 dias. Ocorre desenvolvimento de poliomielite paralítica em menos de 1 a 2% dos indivíduos infectados.

Casos esporádicos de paralisia flácida aguda também podem ser observados com outros enterovírus, particularmente vírus coxsackie CV-A7 e enterovírus EV-A71 e EV-D68.[8] Recentemente, o EV-A71 causou um surto de paresia na Austrália, e 95% dos pacientes apresentaram RNA enteroviral nas fezes; ocorreu resolução em cerca de 90% dos casos dentro de 1 ano.[9] Em um surto recente de paralisia flácida entre crianças no Colorado, foi documentada uma infecção precedente ou concomitante por EV-D68 em 12 de 25 casos, e acredita-se que tenha sido a causa provável nos outros 13 casos. Entretanto, no Japão, apenas 9 de 58 casos de paralisia flácida aguda foram ligados ao EV-D68, e o vírus foi detectado no LCS em apenas 1 caso.[10] Entre 59 casos de mielite flácida aguda de etiologia desconhecida na Califórnia, entre 2012 e 2015, 54 foram precedidos de doença respiratória ou gastrintestinal ou ocorreram de modo concomitante, porém apenas um terço dos pacientes apresentou evidências sorológicas ou em culturas de infecção enteroviral.[11] Com exceção do EV-A71 e EV-D68, a paralisia associada a enterovírus não pólio tende a ser mais leve, e a febre está ausente no momento do início da paralisia. Os membros superiores, a face e os nervos cranianos são mais comumente acometidos. As vias sensitivas permanecem intactas.

O LCS pode revelar uma contagem normal de células e pleocitose linfocítica leve (< 100 células/μℓ) em associação a um leve aumento das proteínas e concentração normal de glicose. Os exames de neuroimagem geralmente não são úteis, porém, pode-se observar um aumento de sinal nas imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 nas regiões do corno anterior da medula espinal em pacientes cuja paralisia flácida aguda é causada por poliovírus e enterovírus não pólio.

#### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe nenhum tratamento específico. Os esforços devem concentrar-se no monitoramento para desenvolvimento de insuficiência respiratória ou comprometimento das vias respiratórias, bem como no controle da dor associada aos espasmos musculares.

A taxa de mortalidade associada à poliomielite espinal é de cerca de 5%. As taxas de mortalidade por enterovírus associados à paralisia flácida aguda por enterovírus não pólio não são conhecidas. Antes do desenvolvimento de métodos

modernos de suporte respiratório e cardiovascular, taxas de mortalidade superiores a 50% eram comuns em pacientes com poliomielite bulbar ou medular. O resultado da paralisia é altamente variável e pode incluir desde resolução completa até persistência durante toda a vida. Os maiores ganhos na recuperação da força ocorrem nos primeiros 6 meses de convalescença. Os membros paralíticos tornam-se atróficos, levando, assim, a deformidades esqueléticas. Os pacientes com enterovírus não pólio apresentam habitualmente uma recuperação mais rápida e menos atrofia do que aqueles com poliomielite clássica. Entretanto, no surto recente de EV-D68 no Colorado, cerca de 75% dos pacientes tiveram uma melhora limitada ou nenhuma melhora da paralisia flácida em 30 dias, e os outros 25% só tiveram uma recuperação parcial nesse mesmo período.

Uma síndrome de atrofia muscular pós-poliomielite, que pode ser observada em 25 a 85% dos indivíduos, 2 a 3 décadas após a recuperação da doença paralítica, caracteriza-se pelo desenvolvimento gradual de fraqueza, dor e atrofia. Os possíveis mecanismos envolvidos incluem envelhecimento e abandono neuronal nas conexões neuromusculares comprometidas ou, com menos probabilidade, reativação/infecção por poliovírus contínua.

## MENINGITE

Os enterovírus, particularmente os das espécies de Enterovirus B, constituem a causa dominante de meningite viral (ver Capítulo 384) em todas as idades. Em um levantamento recente realizado nos EUA no período de 2011 a 2014, foi documentado que quase 52% de todos os casos de meningite e de encefalite consistiram em infecções enterovirais.[12]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O quadro clínico varia de acordo com a idade. Os sintomas predominantes de meningite em recém-nascidos consistem em febre inespecífica, irritabilidade, letargia e má alimentação, frequentemente com fontanela tensa e exantema generalizado. Nos recém-nascidos com meningoencefalite, os achados clínicos podem consistir em febre, letargia, convulsões, fontanela tensa e anormalidades neurológicas focais. Nos casos graves, pode-se observar a presença de hepatite, miocardite ou pneumonite, isoladamente ou em combinação.

Em lactentes e crianças de mais idade, o início abrupto de febre constitui o sintoma inicial mais frequente. A febre pode persistir por 1 a 5 dias e pode exibir um padrão bifásico. É comum haver irritabilidade ou letargia. Outros sintomas inespecíficos incluem má alimentação, vômitos, diarreia e exantema. Ocorre cefaleia em quase todas as crianças com idade suficiente para relatá-la. É comum haver exantema, mal-estar, faringite, dor abdominal e mialgia, e o paciente pode relatar fotofobia. Ocorrem convulsões em menos de 5% dos casos. O exame pode revelar uma fontanela tensa. Os sinais de irritação meníngea (*i. e.,* rigidez de nuca, sinais de Brudzinski e Kernig) são observados em menos de 10% dos lactentes com menos de 3 meses e aumentam com a idade.

Em adolescentes e adultos, a cefaleia quase sempre está presente e é intensa o suficientemente para exigir o uso de analgésicos narcóticos para seu controle. Alguns pacientes relatam um alívio temporário da cefaleia após a punção lombar. A febre não é universal, porém ocorrem fotofobia, sinais de irritação meníngea, náuseas, vômitos e rigidez de nuca em mais de dois terços dos pacientes. A mialgia é relatada em 20 a 90% dos pacientes. Os achados menos frequentes incluem exantema e dor abdominal.

Em geral, a análise do LCS revela pleocitose linfocítica leve a moderada (< 500 células/ $\mu\ell$).[13] Entretanto, alguns pacientes podem apresentar contagens de linfócitos superiores a 1.000 ou podem ter pleocitose neutrofílica em um estágio precoce da evolução da doença e, em seguida, podem progredir para um predomínio de linfócitos horas a dias mais tarde. Em uma pequena porcentagem de pacientes, em particular lactentes, não há pleocitose, embora se possa detectar a presença do enterovírus. A concentração de proteínas pode estar aumentada. Embora a concentração de glicose geralmente seja normal, pode ocorrer hipoglicorraquia, particularmente em associação a meningite por vírus coxsackie do grupo B. Nos casos de meningite, o exame de neuroimagem geralmente não revela qualquer característica. O teste de amplificação de ácido nucleico pode detectar os enterovírus no LCS. Os sorotipos identificados com mais frequência em amostras de LCS são de espécies de enterovírus B.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte, com controle da febre e da dor. Os agentes antivirais atualmente disponíveis não são úteis. Pode não haver necessidade de hospitalização em adolescentes e adultos que parecem estar bem, se for possível excluir com segurança a possibilidade de uma causa bacteriana. Em crianças e lactentes, ou quando não é possível excluir com segurança uma infecção bacteriana em adultos, a hospitalização e a terapia antimicrobiana empírica inicial são aconselháveis (ver Capítulo 384), enquanto se aguardam os resultados das culturas bacterianas do sangue e do LCS. Podem ser necessários líquidos intravenosos para prevenir a desidratação. O controle da cefaleia pode exigir o uso de analgésicos narcóticos. As complicações incomuns em todas as idades incluem coma, aumento da pressão intracraniana e secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

A maioria dos pacientes recupera-se por completo. Nos lactentes e nas crianças, a duração da doença é geralmente inferior a 1 semana. Nos adultos, a recuperação completa pode levar até 3 semanas.

## ENCEFALITE

Os enterovírus são responsáveis por até 22% das causas identificáveis de encefalite viral (ver Capítulo 386). No maior relatório de encefalite relacionada ao enterovírus, 73% dos casos confirmados ocorreram em indivíduos com menos de 20 anos, incluindo cerca de 40% dos casos em pacientes com menos de 10 anos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O início dos achados neurológicos pode ser abrupto, ou pode ser precedido por febre, cefaleia, mal-estar, mialgia, sintomas respiratórios superiores, exantema, náuseas, vômitos ou diarreia. É comum a ocorrência de sonolência, letargia e alterações da consciência. Os pacientes podem apresentar irritabilidade, alterações da personalidade ou alucinações. Ocorrem crises generalizadas ou focais em até 30% dos pacientes, e uma minoria de pacientes pode evoluir para o coma. A rigidez de nuca e a ataxia constituem achados físicos frequentes. Em quase 30% dos pacientes, são relatados achados neurológicos focais, como hemiplegia, hemicoreia e parestesias. A natureza focal das crises convulsivas e os achados neurológicos anormais podem lembrar a encefalite por herpes-vírus simples (ver Capítulo 350).

Entre encefalites por enterovírus, o EV-A71 está associado exclusivamente a encefalite grave do tronco encefálico (rombencefalite), principalmente em crianças. A manifestação inicial pode ser um pródromo de doença da mão-pé-boca ou herpangina, que é seguida de mioclonia que pode estar associada a ataxia, tremores ou anormalidades dos nervos cranianos e rápido início de edema pulmonar neurogênico, choque, coma e apneia.

A avaliação do LCS pode revelar pleocitose linfocítica leve a moderada (< 500 células/ $\mu\ell$), porém a contagem de leucócitos do LCS pode ser normal. A concentração de proteínas pode estar aumentada e pode constituir a única anormalidade. Em geral, a concentração de glicose está normal. Com frequência, os enterovírus podem ser detectados por teste de amplificação de ácido nucleico no LCS.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte, com monitoramento do desenvolvimento de insuficiência respiratória ou comprometimento das vias respiratórias. Quase 50% dos pacientes necessitam de cuidados intensivos. Em pacientes com achados neurológicos focais, justifica-se o uso de aciclovir empírico (10 a 15 mg/kg a cada 8 horas) até excluir a possibilidade de herpes-vírus simples.

A duração mediana de hospitalização é de menos de 1 semana, e a mortalidade é inferior a 10%. Entretanto, na rombencefalite grave por EV-A71, a mortalidade pode aproximar-se de 70%. As sequelas a longo prazo após a rombencefalite incluem mioclonia, paralisia do nervo abducente, diplegia facial, ataxia, disartria, oftalmoplegia internuclear e apneia central.

## Miopericardite

Membros da espécie de enterovírus B e, em particular, os vírus coxsackie do grupo B são responsáveis por cerca de um terço dos casos de miocardite aguda (ver Capítulo 54). A maioria dos casos ocorre em adultos jovens.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Uma infecção das vias respiratórias superiores pode preceder o aparecimento de sintomas cardíacos em 1 a 2 semanas. Pode haver febre, e os sintomas iniciais comuns consistem em dispneia, dor torácica e fadiga. O exame físico pode revelar um ritmo de galope ou um atrito pericárdico.

Pode-se observar a presença de cardiomegalia na radiografia de tórax. Os achados eletrocardiográficos variam e incluem complexos QRS de baixa voltagem, depressão do segmento ST, inversão da onda T, ondas Q patológicas, arritmias ventriculares e bloqueio cardíaco. Os achados ecocardiográficos consistem em diminuição da fração de ejeção, dilatação ventricular e derrame pericárdico. Os níveis sanguíneos de troponina frequentemente estão elevados. A ressonância magnética cardíaca pode ajudar a localizar áreas de miocardite. Recomenda-se a biopsia do miocárdio em pacientes selecionados que apresentam insuficiência cardíaca refratária ou suspeita de miocardite de células gigantes (ver Capítulo 54); pode-se detectar o enterovírus por meio de testes de amplificação de ácido nucleico.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

O tratamento de suporte consiste em repouso no leito e tratamento da insuficiência cardíaca (ver Capítulo 53), das arritmias (ver Capítulos 58 e 59) e da pericardite, com ou sem derrame pericárdico (ver Capítulo 68). Em geral, a terapia imunossupressora não é recomendada (ver Capítulo 54). Em cerca de um terço dos pacientes com miocardite aguda, observa-se o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada crônica. Em pacientes com pericardite, pode haver futuro desenvolvimento de derrames pericárdicos recorrentes ou pericardite constritiva crônica.

## Exantemas e enantemas

As infecções por enterovírus podem resultar em amplo espectro de exantemas e enantemas febris, incluindo tipos macular, papular, maculopapular, morbiliforme, rubeoliforme, vesicular, urticariforme, papulopustuloso e escarlatiniforme. Os exantemas são mais comumente observados em crianças com 15 anos ou menos. Qualquer sorotipo é capaz de causar vários exantemas diferentes. Com exceção do CV-A16, nenhum sorotipo está associado a um exantema único. O vírus ECHO 9 e o CV-A9 podem causar exantemas petequiais ou purpúricos que lembram os da meningococemia (ver Capítulo 282).

## Doença mão-pé-boca e herpangina

A doença mão-pé-boca normalmente está associada a espécies de enterovírus A, em particular CV-A16, CV-A6 e EV-A71.[14,15] A herpangina também é mais comumente causada por vírus coxsackie do grupo A nas espécies de enterovírus A, porém também tem sido associada a vírus coxsackie do grupo B, vírus ECHO e enterovírus das espécies de enterovírus B.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A doença de mão-pé-boca começa com febre baixa, mal-estar, anorexia e dor oral. Em 1 a 2 dias, aparecem máculas orais e, em seguida, sofrem rápida vesiculação e ulceração. Normalmente, as lesões orais estão distribuídas na mucosa bucal e na língua, mas também podem ocorrer no palato, na úvula, nos pilares anteriores e nas gengivas. Em cerca de dois terços dos pacientes, o enantema é acompanhado de exantema, com vesículas hipersensíveis de 3 a 7 mm no dorso das mãos e dos pés, afetando frequentemente as palmas das mãos e as plantas dos pés. Podem aparecer lesões nas nádegas, que não tendem a ser vesiculares. A doença mão-pé-boca associada ao CV-A6 apresenta uma distribuição mais ampla de lesões cutâneas, que aumentam e tornam-se vesiculares. Pode ocorrer onicomadese (perda das unhas dos dedos das mãos) 1 a 2 meses após a infecção.

A herpangina começa com febre alta, particularmente em pacientes jovens. Outros achados incluem faringite, linfadenopatia cervical leve, sialorreia, anorexia, disfagia, dor abdominal e vômitos. O exame da boca e da garganta revela lesões papulovesiculares de 1 a 2 mm, branco-acinzentadas com uma aréola de eritema, localizadas principalmente nos pilares anteriores das fauces. O palato mole, a úvula e as tonsilas também podem ser acometidos. Raramente, as superfícies bucais posteriores e a face dorsal da língua podem ser afetadas. Durante um período de 2 a 3 dias, as lesões aumentam de tamanho, alcançando 3 a 4 mm. Em média, ocorrem cinco lesões.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Em geral, ocorre resolução da doença mão-pé-boca em menos de 1 semana, enquanto a resolução da herpangina é geralmente observada em 10 dias, ambas normalmente sem intercorrências, sem a necessidade de hospitalização e sem sequelas. Os lactentes e as crianças pequenas podem necessitar de hospitalização para a administração de líquidos parenterais. A doença associada ao CV-A6 apresenta maior taxa de hospitalização. A doença mão-pé-boca causada por EV-A71 pode preceder o desenvolvimento de rombencefalite potencialmente fatal (ver Encefalite). As vacinas EV-71 experimentais são mais de 90% efetivas contra a doença mão-pé-boca relacionada ao EV-71 e mais de 80% efetivas contra doenças graves associadas ao EV-71, porém não proporcionam proteção contra as infecções por vírus coxsackie A16.

## Conjuntivite hemorrágica aguda

A conjuntivite hemorrágica aguda (ver Capítulo 395) está associada ao EV-D70 e CV-A24. As doenças causadas pelos dois sorotipos são indistinguíveis uma da outra. Entretanto, a conjuntivite hemorrágica aguda causada por CV-A24 pode ser mais comumente acompanhada de sintomas respiratórios superiores e sistêmicos e pode estar associada a hemorragia conjuntival menos grave. É comum observar taxas elevadas de episódios secundários dentro das famílias. Outros enterovírus podem causar conjuntivite aguda ou ceratoconjuntivite, porém geralmente sem manifestações hemorrágicas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um período de incubação de cerca de 1 a 2 dias precede o rápido aparecimento de edema palpebral associado a lacrimejamento, fotofobia, visão turva e dor ocular intensa. As hemorragias subconjuntivais características variam quanto a seu tamanho, desde petéquias a grandes manchas. Embora ocorra ceratite transitória com frequência, ela raramente resulta em opacidades subepiteliais. A adenopatia pré-auricular é comum, mas não a febre. Em certas ocasiões, pode ocorrer secreção mucopurulenta ocular.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. A doença persiste habitualmente por 1 a 2 semanas, porém a recuperação completa é, em geral, a regra. Em alguns pacientes, pode-se observar o desenvolvimento de radiculomielopatia lombar transitória e doença semelhante à paralisia flácida aguda.

## Síndromes das vias respiratórias

Os enterovírus podem causar síndromes das vias respiratórias superiores e inferiores, isoladamente ou em associação a outras síndromes. Conforme determinado pelo teste de amplificação de ácido nucleico, os enterovírus são responsáveis por até 15% das síndromes das vias respiratórias superiores. Eles também causam 18% das síndromes respiratórias inferiores em crianças hospitalizadas e 25% de hospitalizações em pacientes com sibilos agudos. O EV-D68 e EV-C104 estão sendo cada vez mais reconhecidos como causas de doença do trato respiratório.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O "resfriado de verão" por enterovírus (ver Capítulo 3337) consiste em congestão nasal, rinorreia e espirros. Pode haver mal-estar e tosse. Normalmente, a febre e faringite estão ausentes ou são mínimas.

A faringite, a tonsilite ou a faringotonsilite começam de maneira abrupta, com febre e dor de garganta. A nasofaringe, as tonsilas, a úvula e o palato mole apresentam eritema e inflamação. Pode-se observar a presença de petéquias, e a linfadenite cervical é comum. Outras síndromes associadas aos enterovírus incluem bronquite (ver Capítulo 902) e bronquiolite.

As pneumonias por enterovírus começam de maneira gradual, com coriza, anorexia e febre baixa. Pode-se observar a presença de tosse não produtiva, taquipneia, retrações, batimento das asas do nariz e sibilos. Nos casos graves, pode haver desenvolvimento de cianose. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados peri-hilares, consolidação irregular, aprisionamento de ar e atelectasia. O EV-D68 tornou-se uma causa de doença respiratória significativa, principalmente em crianças e lactentes, mas também em adolescentes e adultos. Em 70 a 80% dos casos, foi relatada uma condição pulmonar subjacente, como asma ou sibilos. As síndromes respiratórias associadas ao EV-D68 incluem pneumonia, bronquiolite,

bronquite asmática, exacerbação da asma e sibilos. Os sinais e sintomas incluem tosse, sibilos, dispneia, taquicardia e retrações inter e subcostais. A paralisia flácida aguda é uma complicação rara. Curiosamente, a febre pode estar ausente, porém a hipoxia é comum. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados e atelectasia.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

O tratamento é de suporte e consiste em controle da febre e dor. Em crianças de mais idade e adultos, a hospitalização habitualmente não é necessária. A resolução ocorre em 7 dias ou menos. A hospitalização e a internação em unidade de terapia intensiva (UTI) podem ser necessárias para suporte respiratório da infecção por EV-D68. A morte é incomum, porém ocorre.

## Miosite

## PLEURODINIA

Os vírus coxsackie do grupo B constituem a principal causa de pleurodinia esporádica e epidêmica, porém a síndrome também pode ser causada por um número limitado de vírus ECHO e por vírus coxsackie do grupo A nas espécies de enterovírus A e B.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O início da doença é abrupto em cerca de 75% dos pacientes. No restante, o início da dor torácica pleurítica é precedido por um pródromo de cefaleia, mal-estar, anorexia e mialgia vaga, de até 10 dias de duração. A dor pode ser referida para as costelas inferiores ou para o esterno e pode irradiar para os ombros, o pescoço ou a escápula. A dor é exacerbada pela respiração profunda, tosse, espirros ou movimento. Durante os paroxismos, os pacientes tendem a ser taquipneicos e a apresentar respiração superficial. Outros achados podem incluir dor abdominal, cefaleia, tosse, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. A febre pode ser bifásica.

O exame físico geralmente não revela hipersensibilidade muscular, miosite óbvia ou tumefação muscular. Pode-se observar a presença de atrito pleural em 25% dos pacientes. A radiografia de tórax é habitualmente normal.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

O tratamento é de suporte, com ênfase no uso de analgésicos não esteroides (p. ex., ibuprofeno, 200 a 400 mg por dose, a cada 4 a 6 horas) ou hidrocodona (5 a 10 mg, 4 vezes/dia), isoladamente ou em combinação com paracetamol para controlar a dor. Os sintomas podem persistir por 1 a 14 dias (3,5 dias, em média), e ocorre resolução sem sequelas, embora sintomas recorrentes possam ser observados em 25% dos pacientes.

## MIOSITE INFLAMATÓRIA

Múltiplos sorotipos de enterovírus estão associados à miosite focal ou generalizada. Em pacientes com imunodeficiências de células B, pode haver desenvolvimento de uma síndrome semelhante à dermatomiosite.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os achados inespecíficos incluem febre e calafrios. Os músculos acometidos podem estar fracos, hipersensíveis e edemaciados. As evidências químicas de miosite podem ser obtidas por níveis séricos elevados de creatinoquinase, mioglobinemia e mioglobinúria.

#### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. Com exceção dos pacientes com imunodeficiências de células B, a recuperação é completa e rápida.

## Infecções por enterovírus em populações especiais

## PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIAS DE CÉLULAS B

Os enterovírus não pólio e poliovírus podem resultar em infecções crônicas ou prolongadas em pacientes com imunodeficiências de células B congênitas ou adquiridas (ver Capítulo 236), como aqueles com agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome de hiper-IgM, síndrome da imunodeficiência combinada grave ou imunodeficiência comum variável, ou em pacientes que recebem quimioterapia ou terapias imunomoduladoras, particularmente rituximabe e obinutuzumabe, que são submetidos a transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Podem ocorrer meningoencefalite, infecções pulmonares e gastrenterite grave. Os sintomas iniciais podem consistir apenas em cefaleias persistentes e letargia. À medida que a doença progride, são observados outros achados neurológicos, que podem incluir ataxia, perda das habilidades cognitivas e de memória, demência, labilidade emocional, parestesias, fraqueza, disartria e crises convulsivas. As manifestações extra-SNC incluem uma síndrome semelhante à dermatomiosite, edema, exantemas e hepatite. O LCS revela uma concentração de proteínas persistentemente elevada e pleocitose. O enterovírus pode ser detectado no LCS por RT-PCR.

#### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As crianças com imunodeficiência humoral (ver Capítulo 236) devem receber terapia de reposição com imunoglobulina durante toda a vida, na tentativa de prevenir a ocorrência de infecção crônica. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem meningoencefalite crônica, que, em última análise, é habitualmente

fatal. Foram relatadas infecções graves ou fatais por enterovírus em indivíduos tratados com rituximabe.

## PREVENÇÃO

A lavagem das mãos constitui o principal método para a prevenção das infecções por enterovírus. Apenas as infecções por poliovírus são atualmente evitáveis por meio de vacinação. Ensaios clínicos bem-sucedidos de vacinas de EV-71 inativado foram concluídos na China.[A1,A2] Sua eficácia em outras regiões do mundo dependerá de sua capacidade de proteger contra doenças causadas pelos diferentes genótipos encontrados em todo o mundo.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2024-2032.

A2. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370:818-828.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Abedi GR, Watson JT, Pham H, et al. Enterovirus and human parechovirus surveillance --United States, 2009-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:940-943.
2. Polioeradication.org. Global wild poliovirus 2012 -2017. http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/09/WPV_2012-2017_19SEP17.pdf Accessed May 13, 2019.
3. Jorba J, Diop OM, Iber J, et al. Update on vaccine-derived polioviruses -- worldwide, January 2016 -June 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:1185-1191.
4. Hampton LM, Farrell M, Ramirez-Gonzalez A, et al. Cessation of trivalent oral poliovirus vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine -- worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:934-938.
5. Noor A, Krilov LR. Enterovirus infections. *Pediatr Rev*. 2016;37:505-515.
6. Gosert R, Heininger U, Hirsch HH. Enterovirus detection in patients with acute gastroenteritis in Switzerland. *J Med Virol*. 2018;90:685-691.
7. Harvala H, Broberg E, Benschop K, et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Virol*. 2018;101:11-17.

8. Hopkins SE. Acute flaccid myelitis: etiologic challenges, diagnostic and management considerations. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:1-7.
9. Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, et al. Clinical characteristics and functional motor outcomes of enterovirus 71 neurological disease in children. *JAMA Neurol*. 2016;73:300-307.
10. Chong PF, Kira R, Mori H, et al. Clinical features of acute flaccid myelitis temporally associated with an enterovirus D68 outbreak: results of a nationwide survey of acute flaccid paralysis in Japan, August-December 2015. *Clin Infect Dis*. 2018;66:653-664.
11. Van Haren K, Ayscue P, Waubant E, et al. Acute flaccid myelitis of unknown etiology in California, 2012-2015. *JAMA*. 2015;314:2663-2671.
12. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65:359-363.
13. Ahlbrecht J, Hillebrand LK, Schwenkenbecher P, et al. Cerebrospinal fluid features in adults with enteroviral nervous system infection. *Int J Infect Dis*. 2018;68:94-101.
14. Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37: 391-398.
15. Cai K, Wang Y, Guo Z, et al. Clinical characteristics and managements of severe hand, foot and mouth disease caused by enterovirus A71 and coxsackievirus A16 in Shanghai, China. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1-8.

**Uma caloura universitária de 18 anos apresenta-se ao serviço de emergência no início do outono para avaliação de cefaleia intensa de 36 horas de duração. Teve dois episódios de vômitos sem jato e queixa-se de mialgia difusa, fotofobia e fonofobia. Não teve contato com pessoas doentes e nunca foi sexualmente ativa. Recebeu vacinas meningocócica e meningocócica B recombinantes no verão antes de entrar na faculdade, e as vacinas infantis estão completas. Não tem histórico clínico pregressa significativa e não toma nenhum medicamento. Os achados ao exame físico são os seguintes: temperatura, 38,5°C; frequência cardíaca, 100/min; frequência respiratória, 20/min; pressão arterial, 110/70 mmHg. A paciente parece estar levemente angustiada, porém está desperta, alerta e falante. Há leve hiperemia da faringe. O pescoço apresenta**

**hipersensibilidade à flexão. O exame neurológico revela sinais de Kernig e Brudzinski positivos. A fundoscopia revela discos ópticos normais. Qual das alternativas a seguir é a etiologia mais provável da síndrome dessa paciente?**

- A. Vírus ECHO 9.
- B. *Neisseria meningitidis* tipo C.
- C. Vírus da imunodeficiência humana.
- D. *Haemophilus influenzae* tipo b.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um homem de 18 anos é levado ao serviço de emergência para avaliação de febre de 2 dias de duração e cefaleia. O início da febre foi súbito. Oito horas atrás, apresentou cefaleia e rigidez de nuca e teve três episódios de vômitos. Queixa-se de fotofobia. Nas últimas 2 semanas, dois irmãos mais novos tiveram doenças febris inespecíficas. Sua imunização infantil está atualizada, incluindo vacinas meningocócica e meningocócica B conjugada. Os achados ao exame físico são os seguintes: temperatura, 38,2°C, frequência cardíaca, 96/min; frequência respiratória, 29/min; pressão arterial, 118/78 mmHg. O paciente parece estar moderadamente angustiado, porém está desperto e alerta. O pescoço apresenta hipersensibilidade à flexão e o exame neurológico revela sinais de Kernig e Brudzinski positivos. A punção lombar realizada revela os seguintes achados: eritrócitos, 0; leucócitos, 75/mℓ: 95% de linfócitos, 5% de neutrófilos; proteína, 65 mg/dℓ; glicose, 90 mg/dℓ; coloração de Gram, nenhum organismo identificado. Qual dos seguintes exames teria mais probabilidade de estabelecer a etiologia da síndrome desse adolescente?**

A. Detecção do agente etiológico em cultura celular do líquido cerebrospinal (LCS).

B. Detecção do agente etiológico do LCS por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR).

C. Imagem de ressonância magnética do cérebro.

D. Teste sorológico para identificação do agente etiológico do LCS.

E. Hemocultura.

Concluir questão

**Um homem de 31 anos está sendo avaliado para o aparecimento súbito de dor torácica envolvendo as costelas inferiores e o esterno. A dor, descrita como dor lancinante e que ocasionalmente se irradia para o ombro direito, é exacerbada pela inspiração profunda ou pelo movimento. O início da dor foi precedido de 5 dias de febre, cefaleia, mal-estar e anorexia. A história clínica pregressa não fornece dados que possam contribuir. Os achados do exame físico são os seguintes: temperatura, 38,5°C; frequência cardíaca, 116/min; frequência respiratória, 32/min; pressão arterial 128/88 mmHg. O paciente está obviamente com dor, porém está desperto e alerta. As orelhas, o nariz e a garganta estão normais. O pescoço é flexível. As bulhas cardíacas estão normais. Apresenta taquipneia e respiração superficial, porém os pulmões estão limpos. Os resultados do exame abdominal são normais. A radiografia de tórax e o eletrocardiograma são normais. Qual das seguintes alternativas é a síndrome mais provável?**

A. Pneumonia por enterovírus 68.

B. Miocardite por vírus coxsackie B3.

C. Pleurodinia por vírus coxsackie B5.

- D. Herpangina por vírus coxsackie A4.
- E. Pancreatite por vírus coxsackie B1.

Concluir questão

**Uma grande epidemia de meningite por vírus ECHO 30 na comunidade está afetando todas as faixas etárias. Qual das seguintes alternativas é o modo mais provável de transmissão do vírus?**

- A. Respiratória.
- B. Fômites.
- C. Transmitido pelo sangue.
- D. Fecal-oral.
- E. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

**Uma jovem de 27 anos é avaliada para febre, dor oral e exantema. A doença começou há 4 dias, com temperatura de 37,9°C. A paciente tem estado ligeiramente febril todos os dias, e a temperatura máxima registrada não foi superior a 38°C. Dois dias antes de ser examinada, desenvolveu múltiplas úlceras orais dolorosas. A dor aumenta com o consumo de alimentos ácidos. Na manhã do dia de sua consulta, a paciente desenvolveu um exantema no dorso das mãos, palmas e plantas dos pés. Não tem história clínica pregressa significativa, e o único medicamento que toma é um contraceptivo oral. O filho de 2 anos recuperou-se recentemente de uma doença febril breve e autolimitada. Os achados do exame físico são os seguintes: temperatura, 37,8°C; frequência cardíaca, 82/min; frequência respiratória, 16/min; pressão arterial, 110/65 mmHg. Não apresenta a angústia aguda. O exame da**

**boca revela 10 a 12 úlceras orais, medindo, cada uma, 1 a 3 mm de diâmetro na mucosa bucal e na língua. A paciente apresenta linfadenopatia submandibular leve. As bulhas cardíacas são normais e os pulmões estão limpos. O exame abdominal é normal. O exame da pele do dorso das mãos, das palmas e das plantas dos pés revela diversas vesículas hipersensíveis, medindo, cada uma delas, aproximadamente 3 a 5 mm de diâmetro. Qual das seguintes alternativas é a síndrome mais provável dessa paciente?**

- A. Gengivoestomatite herpética primária.
- B. Herpangina.
- C. Sífilis secundária.
- D. Febre maculosa das Montanhas Rochosas.
- E. Doença mão-pé-boca.

Concluir questão

356

# ROTAVÍRUS, NOROVÍRUS E OUTROS VÍRUS GASTRINTESTINAIS

MANUEL A. FRANCO E HARRY B. GREENBERG

## DEFINIÇÃO

Os vírus constituem a causa principal de gastrenterite infecciosa aguda, uma síndrome que consiste em vômitos, diarreia aquosa ou ambos, que começa de maneira abrupta em indivíduos saudáveis. Dois vírus distintos são responsáveis por grande parte desses casos. Antes da introdução e da ampla utilização das vacinas contra rotavírus nos últimos 15 anos, os rotavírus eram responsáveis por mais de 400 mil mortes anualmente. Os rotavírus continuam sendo a causa mais frequente de gastrenterite grave esporádica em crianças pequenas e, atualmente, são responsáveis pela morte de cerca de 600 crianças por dia em todo o mundo,[1] principalmente nos países em desenvolvimento que ainda não implementaram a vacina disseminada contra o rotavírus. Os norovírus são a principal causa de gastrenterite infecciosa epidêmica em lactentes e adultos nos países desenvolvidos. Por exemplo, surtos de gastrenterite em ambientes fechados, como navios de cruzeiro e casas de repouso, constituem manifestação típica das infecções por norovírus. Todavia, os norovírus também representam uma causa cada vez mais comum de gastrenterite grave esporádica em crianças pequenas e adolescente.[2]

## Os patógenos

### *Norovírus*

Os norovírus, que são representados por um dos cinco gêneros da família Caliciviridae, são vírus icosaédricos não envelopados, com genoma de NRA de fita simples de sentido positivo relativamente pequeno. O gênero norovírus é ainda classificado em cinco genogrupos (GI a GV), dos quais apenas três (GI, GII e GIV) são conhecidos por infectarem seres humanos. Os vírus de cada genogrupo são ainda divididos em genótipos (foram descritos mais de 25) e subgrupos. O vírus Norwalk é um vírus protótipo de genótipo I (GI.1), do genogrupo 1. O genoma do norovírus tem aproximadamente 7,7 quilobases de tamanho e consiste em três fases de leitura aberta, das quais a primeira codifica as proteínas não estruturais que são essenciais para a replicação do vírus. A segunda fase de leitura aberta codifica a proteína principal do capsídio, a proteína viral 1 (VP1). Quando a VP1 é expressa como proteína recombinante, ocorre automontagem de 180 moléculas em partículas semelhantes ao vírus (VLP, *virus-like particles*), que se assemelham estreitamente a vírions e que demonstraram ser de importância fundamental no estudo da epidemiologia e imunidade dos norovírus. Os

norovírus humanos só recentemente foram cultivados *in vitro* de maneira reproduzível em enteroides humanos,[3] de modo que o diagnóstico depende, em geral, da amplificação dos genes do vírus por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR; ver adiante) ou do uso de VLP como antígenos recombinantes para análise sorológica.

## Rotavírus

Os rotavírus, que pertencem à família Reoviridae, são vírus icosaédricos não envelopados grandes, com um genoma segmentado de RNA de fita dupla e um revestimento de proteína de três camadas. Os rotavírus são classificados em grupos A a G, com base na presença de epítopos antigênicos de reação cruzada e sua relação genética global. Os rotavírus do grupo A são os patógenos virais entéricos encontrados com mais frequência em seres humanos jovens e muitas outras espécies de mamíferos. Os vírus do grupo B têm sido identificados de modo esporádico em surtos de doença diarreica em adulto na China e, mais recentemente, em estudos de crianças com gastrenterite esporádica, principalmente na Índia. Os rotavírus do grupo C são principalmente patógenos veterinários e, com pouca frequência, estão associados a doença diarreica em seres humanos e em animais em todo o mundo, em comparação com os rotavírus do grupo A. Os rotavírus dos grupos D a G têm isolados apenas de animais, principalmente de espécies de aves. Os rotavírus são partículas de 100 nm, que apresentam três camadas concêntricas de proteínas: o cerne é constituído de VP1, VP2, VP3 e do genoma segmentado de RNA de fita dupla; a camada intermediária é formada por VP6, a proteína viral estrutural antigênica e mais abundante; e a camada externa é composta de VP7 e VP4. O genoma, que é constituído de 11 segmentos de RNA de fita dupla, que juntos medem aproximadamente 18 quilobases e comprimento, codifica seis proteínas estruturais e seis proteínas não estruturais. Conforme observado em praticamente todos os outros vírus de RNA, a RNA polimerase do rotavírus é propensa a erros e, juntamente com a pressão seletiva, como a evolução da imunidade, impulsiona a diversidade viral. Nos rotavírus, o rearranjo de genes, que consiste na mistura de segmentos de genes de diferentes vírus parentais em células coinfectadas por duas ou mais cepas, e o rearranjo do genoma viral também contribuem para a diversidade genética. O rearranjo de segmentos gênicos entre cepas de rotavírus de animais e de seres humanos também ocorre em ambientes naturais, particularmente em países menos desenvolvidos. Recentemente, foi desenvolvido um método livre de vírus auxiliar eficiente e prático para recuperar rotavírus recombinantes, e esse método certamente levará à melhor compreensão da biologia dos rotavírus, bem como a uma possibilidade maior de desenvolver vacinas eficientes.[4]

## Outros agentes

Outros agentes virais que causam gastrenterite infecciosa aguda em seres humanos, que é difícil de diferenciar da doença causada por rotavírus e norovírus, incluem o sapovírus (à semelhança do norovírus, um membro da família Caliciviridae), os adenovírus entéricos (ver Capítulo 341) que pertencem aos tipos 40 e 41, e os astrovírus (Tabela 356.1). A frequência de detecção (por ensaios de PCR) desses vírus em indivíduos com gastrenterite aguda depende do ambiente, porém são quase sempre detectados com muito menos frequência do

que os rotavírus e os norovírus. Os coronavírus (ver Capítulo 342), os torovírus, os picobirnavírus, os picornavírus (ver Capítulo 355), os bocavírus, os parechovírus e os pestivírus também têm sido isolados ocasionalmente de indivíduos com gastrenterite aguda, porém os seus papéis como agentes etiológicos de doença entérica ainda não foram comprovados. Entre pacientes com gastrenterite aguda, nenhum agente etiológico é encontrado em cerca de 25 a 50% dos casos.

## EPIDEMIOLOGIA

### Norovírus

Com o passar do tempo, os norovírus parecem sofrer variação antigênica em resposta à aquisição de imunidade na população geral, de modo muito semelhante aos vírus da influenza.[5] Atualmente, os casos de gastrenterite em todo o mundo são, com mais frequência, causados pela cepa do norovírus GII.4; entretanto, novas cepas geralmente evoluem a cada 2 a 4 anos, em virtude da variação antigênica. Com frequência, ocorrem surtos em ambientes de contato humano próximo, como estabelecimentos militares, navios de cruzeiro, casas de repouso e escolas, particularmente com clima frio e seco (Tabela 356.1). A disseminação viral é intensificada pelo nível muito elevado de infectividade dos norovírus, visto que os dados sugerem que 1 a 10 partículas constituem uma dose infecciosa.

Os norovírus dos genótipos GII.4 e GII.3 também são responsáveis por cerca de 12 a 20% dos casos de gastrenterite esporádica em crianças com menos de 5 anos em países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento.[6] Nos EUA, onde a vacinação contra o rotavírus está agora disseminada, os norovírus recentemente ultrapassaram os rotavírus como principal causa de consultas médicas para gastrenterite em crianças com menos de 5 anos. Em um estudo de coorte de nascimento em oito locais na América do Sul, África e Ásia, os rotavírus tiveram a maior carga atribuível em locais sem vacina contra rotavírus.

### Rotavírus

A incidência da doença por rotavírus é semelhante em crianças de países desenvolvidos e em desenvolvimento, sugerindo que as medidas de higiene púbica, como acesso à água limpa, não substituem a necessidade de vacina efetiva. Nos países desenvolvidos, antes da implementação de vacinas altamente efetivas, o rotavírus constituía uma importante carga econômica, porém raramente a causa de doença fatal; após a implementação de vacinas, houve mudança na epidemiologia da doença por rotavírus; assim, por exemplo, o pico de incidência em crianças não vacinadas na Finlândia está agora ocorrendo entre 6 e 16 anos e, nos indivíduos idosos, a partir dos 70 anos.[7]

Nas zonas temperadas do mundo, a doença por rotavírus ocorre principalmente durante picos epidêmicos nos meses mais frios do ano (Tabela 356.1). Entretanto, esse padrão não é observado em países localizados dentro de 10° do Equador, onde a doença ocorre de forma endêmica durante todo o ano. Antes da introdução da vacinação contra o rotavírus, uma onda anual de doença por rotavírus disseminava-se pelos EUA e Europa, seguindo padrões espaço-temporais específicos e recorrentes. Nos EUA, esse padrão de disseminação tem sido

correlacionado a variações nas taxas de natalidade, sugerindo que o número de lactentes que apresentam sua primeira infecção constitui um dos principais fatores impulsionadores da epidemia de rotavírus. As altas taxas de natalidade nos países em desenvolvimento também podem influenciar a distribuição epidemiológica diferencial dos rotavírus. O uso generalizado da vacina contra rotavírus reduziu acentuadamente ou até eliminou essa propagação espaço-temporal do rotavírus nos EUA e na Europa.

Os anticorpos dirigidos contra as duas proteínas de capsídio externas constituem a base da classificação sorotípica dos rotavírus em sorotipos G (glicoproteína, VP7) e P (sensível à protease, VP4). Por motivos técnicos, os reagentes de sorotipagem P raramente estão disponíveis e a classificação baseia-se no genótipo P (fornecido entre colchetes). Em todo o mundo, as infecções em seres humanos são causadas, em sua maioria, por apenas cinco tipos de rotavírus do grupo A; o P[8]G1 é, de longe, o mais comum (cerca de 53% das cepas), seguido de P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9 e P[8]G4. Em algumas áreas em desenvolvimento, como a Índia, o Brasil e a África, os rotavírus P[6]G9, G5 e G8, respectivamente, também são encontrados com frequência. Algumas cepas de rotavírus humanas podem ter surgido após rearranjo com rotavírus bovino ou suíno. Recentemente, foi observada uma alta prevalência dos vírus G12 em vários países, sugerindo que esse sorotipo pode representar uma cepa de rotavírus emergente. Os resultados de um grande estudo multicêntrico na África Subsaariana e no sul da Ásia, onde ocorre a maioria das mortes por gastrenterite em crianças com menos de 5 anos, confirmaram que o rotavírus constitui o agente etiológico mais comum dessa síndrome e representa uma importante carga nutricional nas crianças.

**Tabela 356.1** Características epidemiológicas e clínicas dos norovírus e rotavírus.

| | NOROVÍRUS | ROTAVÍRUS | ASTROVÍRUS |
|---|---|---|---|
| Epidemia | Ocorre durante todo o ano; os surtos tendem a apresentar um pico em clima frio | Durante todo o ano em países equatoriais; pico no inverno em outros | Epidemia no inverno em crianças e endêmico durante todo o ano |
| Fator-chave da epidemia | Variação antigênica de cepas promovida pela pressão imunológica exercida pela população | Tamanho da coorte de nascimentos suscetíveis | Desconhecido |
| Transmissão | Surtos | Fecal-oral | Fecal-oral |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | transmitidos por via fecal-oral, pela água e pelos alimentos | | |
| Gravidade da diarreia em crianças | Leve a moderada, mas pode ser grave | Mais grave | Mais leve do que a dos rotavírus ou norovírus |
| Reservatório | Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos dos norovírus que infectam seres humanos | Principalmente os seres humanos, porém os rotavírus de animais de fazenda e animais de estimação (particularmente nos países em desenvolvimento) podem infectar os seres humanos, porém raramente se disseminam | Os seres humanos são o único reservatório de astrovírus que infectam humanos |
| Prevenção | Vacina baseada na proteína viral 1 em desenvolvimento | Várias vacinas vivas atenuadas disponíveis | Nenhuma vacina em desenvolvimento |
| Predisposição pela idade | Todas as idades | Principalmente crianças < 5 anos; a transmissão da doença em contatos familiares de mais idade é relativamente baixa (< 25%) | Geralmente crianças, porém os adultos também podem contrair a doença |

## BIOPATOLOGIA

## Norovírus

Os antígenos de grupo histossanguíneo (HBGA) são os receptores para os norovírus e determinam a suscetibilidade à doença de maneira específica para a cepa. Os HBGA são oligossacarídeos de carboidratos complexos, ligados a proteínas ou lipídios que são expressos nos epitélios da mucosa do sistema digestório. Todas as três principais famílias de HBGA, as famílias ABO, Lewis e secretora, estão envolvidas na ligação dos norovírus. O estado secretor de uma pessoa é controlado pelo gene de fucosiltransferase 2 (*FUT2*). Os indivíduos com estado secretor negativo são especificamente resistentes à infecção pelo vírus Norwalk (GI.1) e também a alguns vírus GII.

Embora o RNA do norovírus tenha sido detectado na corrente sanguínea de até 15% dos pacientes com gastrenterite por norovírus, o local de replicação viral primária é, mais provavelmente, o sistema digestório. Recentemente, norovírus humanos foram cultivados com sucesso e transferidos *in vitro* em culturas enteroides de células epiteliais intestinais derivadas de células-tronco humanas diferenciadas. De forma coerente com a forte associação de vômitos à doença por norovírus, o esvaziamento gástrico é retardado. Amostras de biopsia de jejuno proximal mostram atenuação das vilosidades, com hiperplasia das células da cripta e vacuolização citoplasmática, algumas vezes com aumento da apoptose das células epiteliais. É provável a ocorrência de uma alteração funcional da barreira epitelial. A eficácia e a persistência da imunidade a longo prazo são atualmente desconhecidas no contexto da infecção natural, em que a dose infecciosa é, em geral, muito baixa. A recente cultura bem-sucedida de norovírus sugere que o papel dos anticorpos neutralizantes como determinante de proteção por fim poderá ser cuidadosamente examinado.

## Rotavírus

No caso dos rotavírus, os HBGA também foram recentemente propostos como receptores que determinam a suscetibilidade à doença de maneira específica para a cepa. Os rotavírus replicam-se nas células da pontas das vilosidades do intestino delgado, onde o processo patológico inclui encurtamento e atrofia das vilosidades, vacuolização dos enterócitos, infiltração mononuclear da lâmina própria e distensão das cisternas do retículo endoplasmático. Todavia, a gravidade da doença clínica não foi diretamente relacionada com a extensão da doença intestinal, porém relacionada com os níveis de RNA viral nas fezes.

Durante as fases iniciais da doença, a alteração na secreção, motilidade e permeabilidade intestinais contribui para o mecanismo biopatológico da diarreia. Posteriormente, durante a doença, pode ocorrer má absorção. A NSP4 do rotavírus, que é codificada pelo gene 10 do rotavírus, é uma enterotoxina viral que medeia, pelo menos em parte, os componentes secretores iniciais da diarreia. Foi também postulado que a infecção viral aumenta a motilidade intestinal ao estimular o sistema nervoso entérico, possivelmente por meio da NSP4. Ainda não foi determinado se e em que grau o efeito enterotóxico da NSP4 é clinicamente relevante em crianças ou em outras espécies de animais. Os indivíduos infectados apresentam um curto período de viremia, porém suas consequências clínicas não estão bem estabelecidas, a não ser sua correlação com o nível da febre. No entanto, a maioria

das crianças infectadas por rotavírus apresenta elevações discretas das enzimas hepáticas, sugerindo, assim, a ocorrência comum de hepatite leve.

Os níveis séricos de IgA contra o rotavírus, medidos pouco depois da infecção natural em crianças, geralmente exibem uma correlação com os níveis de IgA intestinal e também parecem estar relacionados com a proteção. Uma explicação para as infecções recorrentes por rotavírus (e por norovírus) é que a proteção contra reinfecção é mediada pela IgA intestinal, que não é duradoura nos seres humanos. Outra explicação é que a proteção dependente de anticorpos neutralizantes contra uma ou ambas as proteínas externas do capsídio altamente variáveis do rotavírus. Entretanto, uma vacina P[8]G1 monovalente induz proteção significativa contra cepas de diferentes sorotipos, sustentando, assim, a conclusão de que a imunidade protetora contra a infecção por rotavírus é, em grande parte, heterotípica. Recentemente, uma análise de anticorpos monoclonais humanos dirigidos contra VP4 ou VP7 demonstrou que, de fato, a imunidade heterotípica contra essas proteínas é muito comum.[8]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Norovírus

As manifestações clínicas da infecção por norovírus são variáveis e dependem, em parte, da idade do indivíduo infectado. Cerca de um terço das infecções é assintomática, e os sintomas consistem em diarreia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, febre e mal-estar, que geralmente persistem por 1 a 3 dias. Em crianças com menos de 11 anos, a doença normalmente começa com vômitos de início súbitos e pode durar de 4 a 6 dias. O vírus pode ser eliminado em baixos títulos por até 8 semanas em indivíduos saudáveis nos demais aspectos e por mais de 1 ano em pacientes com síndromes de imunodeficiência grave. Em recém-nascidos e lactentes prematuros, os vômitos frequentemente não constituem um sintoma, e a infecção tem sido associada à enterocolite necrosante. Para sustentar o diagnóstico de surtos de norovírus, foram propostos os seguintes quatro critérios: (1) vômitos em mais da metade dos indivíduos afetados; (2) período de incubação médio (ou mediano) de 24 a 48 horas; (3) duração média (ou mediana) da doença de 12 a 60 horas; e (4) ausência de patógenos bacterianos em coproculturas.

### Rotavírus

A diarreia e desidratação por rotavírus tendem a ser mais graves do que a doença causada por outros patógenos entéricos na infância. A diarreia por rotavírus é aquosa, persiste durante cerca de 5 dias, é frequentemente precedida pelo início súbito de vômitos e, com frequência, é acompanhada de febre e desidratação. O período de incubação do rotavírus é estimado em menos de 48 horas. A excreção dos vírus nas fezes persiste por 10 dias na maioria das crianças e pode se estender por até 57 dias. Os períodos de excreção são mais longos no exame por ensaios de PCR sensíveis, em vez do imunoensaio em fase sólida. Em torno dos 5 anos, em um ambiente sem vacinação, praticamente todas as crianças adquirem imunidade naturalmente ao rotavírus, e a doença muito grave é rara depois dessa idade.

## DIAGNÓSTICO

### Norovírus

A PCR com transcrição reversa (RT-PCR) constitui, atualmente, o procedimento de escolha para detectar o norovírus em amostras clínicas, em alimentos e na água. Embora os ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (ELISA) para a detecção dos norovírus estejam disponíveis na Europa, sua sensibilidade depende do genótipo, e a especificidade e sensibilidade para diagnóstico variam, com base na diversidade das cepas circulantes na população. Além disso, esses imunoensaios não são facilmente adaptáveis para a detecção de novas cepas. O RNA do norovírus é detectado por RT-PCR em amostras de fezes de até 16% dos indivíduos saudáveis, um achado que complica o diagnóstico de gastrenterite por norovírus. Embora a relação entre os sintomas da doença e a carga viral não tenha sido totalmente estabelecida, foi proposta uma RT-PCR quantitativa, em tempo real, para estabelecer um limiar relativo de positividade para atribuir a doença ao norovírus.

### Rotavírus

Antes da introdução da vacina contra rotavírus nos países desenvolvidos, bem mais de 50% dos episódios de diarreia moderada a grave em crianças pequenas durante a "estação" do rotavírus eram causados pelo próprio rotavírus. Em países tropicais, a presença de outros patógenos entéricos e a ausência de ocorrência sazonal da doença por rotavírus tornam mais difícil determinar quais episódios diarreicos são causados por rotavírus sem a realização de um ensaio diagnóstico. Dispõe-se no comércio de numerosos ELISA para rotavírus, que são geralmente sensíveis, específicos e fáceis de usar na maioria das condições. A PCR tem sensibilidade aumentada para a detecção do rotavírus e possibilitou a tipagem fácil dos vírus. Entretanto, com métodos baseados na PCR, até 29% das crianças saudáveis com menos de 1 ano podem ser positivas para rotavírus, de modo que é difícil associar a detecção do RNA do vírus com a gastrenterite. Por conseguinte, é preferível o uso de ELISA ou de RT-PCR quantitativa (utilizando um nível limiar como no caso do norovírus) para o diagnóstico de gastrenterite por rotavírus.

## PREVENÇÃO

### Norovírus

O desenvolvimento de uma vacina contra norovírus para seres humanos representa provavelmente um desafio, em virtude da heterogeneidade antigênica entre cepas circulantes, propensão dos norovírus a sofrer variação antigênica, diminuição da imunidade e ausência de uma correlação bem estabelecida de proteção.[9] Todavia, um novo candidato a vacina, baseado em VLP, recentemente demonstrou ter eficácia promissora no contexto viral experimental.[A1]

Os higienizadores à base de álcool de alta porcentagem (99,5% de etanol) e os antissépticos de iodopovidona a 10% são superiores a outros higienizadores à base de álcool

para reduzir a contaminação por norovírus. O simples sabonete antimicrobiano doméstico e a lavagem das mãos com água da torneira também diminuem a contaminação viral.

## Rotavírus

A primeira vacina, que foi uma mistura de rotavírus *rhesus*-humano recombinantes, contendo, cada um, uma proteína G de um sorotipo comum de rotavírus humano, foi licenciada para uso nos EUA; todavia, posteriormente, foi retirada do mercado, em virtude de sua associação com intussuscepção. Subsequentemente, em estudos de grande porte, duas vacinas de segunda geração demonstraram ser seguras, efetivas e com relação custo-benefício favorável em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Essas duas vacinas contra rotavírus atuais foram baseadas em duas abordagens diferentes. Um tipo de vacina utilizou uma vacina pentavalente modificada feita de uma mistura de rotavírus bovino e humano recombinantes. Outra abordagem é uma vacina monovalente de vírus humano atenuado. Nenhuma dessas vacinas previne a infecção subsequente por rotavírus ou a doença leve, porém ambos os tipos evitam efetivamente a doença grave, particularmente nos países desenvolvidos.

As taxas de proteção nos países desenvolvidos e de renda média com essas duas vacinas contra rotavírus são muito semelhantes,[10] variando de 70 a 80% contra qualquer doença por rotavírus a 90 a 100% contra a gastrenterite grave. Em locais com poucos recursos, a vacina pode ser administrada a recém-nascidos com segurança e sucesso.[A2] Embora ambas as vacinas aprovadas possam aumentar ligeiramente o risco de intussuscepção,[11] os seus benefícios persistentes[12] superam de longe esse risco de baixo nível. Mesmo nos EUA, onde a carga de doença grave por rotavírus é a menor, a vacina contra rotavírus reduziu de modo significativo a utilização dos cuidados de saúde e despesas com diarreia em crianças.

Nos EUA, a vacinação também teve um efeito inesperado sobre a diarreia induzida por rotavírus entre indivíduos não vacinados, sugerindo, portanto, a indução de imunidade de rebanho. O U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (ver Capítulo 15) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam agora o uso rotineiro dessas vacinas.

Atualmente, várias outras vacinas contra rotavírus estão se tornando disponíveis, em grande parte para reduzir os custos; todavia, à semelhança das vacinas em uso, são apenas cerca de 50% eficazes contra as doenças graves nos países em desenvolvimento mais pobres.[A3] Entretanto, mesmo com essa eficácia reduzida, as duas vacinas aprovadas ainda apresentam uma relação custo-benefício favorável nos países menos desenvolvidos.

## TRATAMENTO

Como tanto a doença por norovírus quanto a doença por rotavírus desaparecem em questão de dias sem nenhum tratamento, a meta terapêutica básica é prevenir a desidratação aguda. A solução de sais de reidratação por via oral recomendada, que agora tem uma osmolaridade de 331 mmol/ℓ, é tão efetiva quanto as soluções de osmolaridade mais elevadas. Após reidratação, recomenda-se uma rápida realimentação apropriada para a idade. A doença por

rotavírus induz deficiência de lactase intestinal autolimitada, porém os produtos que contêm lactose, particularmente o leite materno, não devem ser suspensos.

A imunoterapia passiva oral com diversas preparações de imunoglobulinas pode reduzir a duração da infecção por rotavírus, porém provavelmente só é viável em termos econômicos para pacientes imunodeficientes ou para lactentes com baixo peso ao nascer nos países desenvolvidos. Recentemente, em Bangladesh, um fragmento de anticorpo de cadeia pesada, derivado de lhamas, específico contra o rotavírus, foi capaz de reduzir a taxa de evacuações em lactentes do sexo masculino com diarreia grave associada a rotavírus.[A4] O *Lactobacillus*, uma bactéria presente no iogurte, é segura e, em estudos limitados, parece ser moderadamente efetiva no tratamento da gastrenterite aguda por rotavírus. Entretanto, diferentes preparações de lactobacilos variam acentuadamente na dose das bactérias, e não foi elaborada nenhuma recomendação geral sobre seu uso. Vários estudos realizados em países em desenvolvimento mostraram que a suplementação com zinco (10 mg/dia para lactentes com menos de 6 meses e 20 mg/dia para crianças de mais idade) é útil no tratamento e na prevenção da diarreia; todavia, são necessários estudos adicionais para determinar se o tratamento será útil em todos os países em desenvolvimento e países desenvolvidos.

No momento, não se recomenda o tratamento farmacológico da diarreia por rotavírus ou norovírus. A racecadotrila (4,5 mg/kg/dia), um inibidor da encefalinase que atua sobre o sistema nervoso entérico, demonstrou ser útil como adjuvante no tratamento da diarreia por rotavírus em alguns estudos, mas não em todos eles. A ondansetrona (0,15 mg/kg/dia), um antagonista da serotonina, é efetiva na redução da êmese da gastrenterite durante a fase de reidratação oral.[A5] Em vários estudos de pequeno porte, a nitazoxanida (15 mg/kg/dia) foi útil no tratamento da gastrenterite por rotavírus.[A6] São necessários mais estudos antes que qualquer uma dessas várias preparações possa ser geralmente recomendada para o tratamento da diarreia por rotavírus.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Leroux-Roels G, Cramer JP, Mendelman PM, et al. Safety and immunogenicity of different formulations of norovirus vaccine candidate in healthy adults: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Infect Dis*. 2018;217:597-607.

A2. Bines JE, At Thobari J, Satria CD, et al. Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) to target rotavirus from birth. *N Engl J Med*. 2018;378:719-730.

A3. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017;376:1121-1130.

A4. Sarker SA, Jakel M, Sultana S, et al. Anti-rotavirus protein reduces stool output in infants with diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*.

2013;145:740-748.

A5. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al. Oral ondansetron versus domperidone for acute gastroenteritis in pediatric emergency departments: multicenter double blind randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2016;11:1-15.

A6. Mahapatro S, Mahilary N, Satapathy AK, et al. Nitazoxanide in acute rotavirus diarrhea: a randomized control trial from a developing country. *J Trop Med*. 2017;2017:1-5.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013. *Clin Infect Dis*. 2016;62:S96-S105.
2. Shah MP, Hall AJ. Norovirus illnesses in children and adolescents. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:103-118.
3. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016;353:1387-1393.
4. Kanai Y, Komoto S, Kawagishi T, et al. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:2349-2354.
5. de Graaf M, van Beek J, Koopmans MP. Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:421-433.
6. Cannon JL, Barclay L, Collins NR, et al. Genetic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States from 2013 to 2016 demonstrated emergence of novel GII.4 recombinant viruses. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2208-2221.
7. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, et al. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*. 2017;215:1666-1672.
8. Nair N, Feng N, Blum LK, et al. VP4- and VP7-specific antibodies mediate heterotypic immunity to rotavirus in humans. *Sci Transl Med*. 2017;9:1-13.
9. O'Brien SJ, Sanderson RA, Rushton SP. Control of norovirus infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:14-19.
10. Markkula J, Hemming-Harlo M, Salminen MT, et al. Rotavirus epidemiology 5-6 years after universal rotavirus vaccination: persistent rotavirus activity in older children and elderly. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49:388-395.

11. Tate JE, Mwenda JM, Armah G, et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1521-1528.
12. Enweronu-Laryea CC, Armah G, Sagoe KW, et al. Sustained impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus gastroenteritis hospitalizations in children <5 years of age, Ghana, 2009-2016. *Vaccine*. 2018;36:7131-7134.

**O principal agente da gastrenterite esporádica grave em crianças pequenas em todo o mundo é:**

- A. Rotavírus.
- B. Norovírus.
- C. Astrovírus.
- D. Todas as alternativas anteriores.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**O diagnóstico mais provável de um adulto com gastrenterite viral aguda relacionada com um surto transmitido por alimentos, é:**

- A. Rotavírus.
- B. Norovírus.
- C. Poliovírus.
- D. Todas as alternativas anteriores.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**O diagnóstico de gastrenterite aguda por norovírus e por rotavírus pode, de maneira ideal, ser estabelecido com:**

- A. Cultura viral.
- B. Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).
- C. Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) quantitativa, utilizando um nível limiar.
- D. Alternativas B ou C.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

# 357 FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

DANIEL G. BAUSCH

## DEFINIÇÃO

A febre hemorrágica viral é uma doença sistêmica aguda, que consiste classicamente em febre, em uma constelação de sinais e sintomas inicialmente inespecíficos e em propensão à hemorragia e choque. Pode ser causada por mais de 30 vírus diferentes de quatro famílias taxonômicas – Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae e Flaviviridae (Tabela 357.1)[1] –, embora nem todos os vírus dessas famílias provoquem a síndrome. Todos são vírus de RNA de fita simples com envelope lipídico, com pequenos genomas (10 a 19 quilobases), que podem ser inativados de modo relativamente fácil no ambiente. Praticamente todos os vírus causadores de febre hemorrágica são zoonóticos e são mantidos na natureza por uma variedade de reservatórios mamíferos, habitualmente com uma estreita ligação entre o vírus e a espécie específica que atua como reservatório. Dependendo do vírus, a transmissão primária para seres humanos pode incluir o contato com excrementos de animais infectados ou picada de um vetor artrópode. A transmissibilidade entre seres humanos e a patogenicidade variam de acordo com o vírus específico e, algumas vezes, até mesmo entre cepas do mesmo vírus. Muitos dos vírus causadores de febre hemorrágica são considerados como ameaças potenciais de bioterrorismo (ver Capítulo 18).

**Tabela 357.1** Principais vírus causadores de febre hemorrágica.

| VÍRUS | DOENÇA | DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA DOENÇA | PRINCIPAL RESERVATÓRIO/VETOR | CASOS ANUAIS ESTIMADOS | RAZÃ ENTR CASC INFEC |
|---|---|---|---|---|---|
| **FILOVIRIDAE** | | | | | |
| Vírus Ebola* | Doença pelo vírus Ebola† | África Subsaariana | Morcego frugívoro? | –‡ | 1:1 |
| Vírus Marburg | Doença pelo vírus Marburg† | África Subsaariana | Morcego frugívoro: morcego frugívoro egípcio (*Roussetus aegyptiacus*), talvez outros | –‡ | 1:1 |
| **ARENAVIRIDAE§,‖** | | | | | |
| **Grupo do Velho Mundo** | | | | | |
| Lassa | Febre de Lassa | África Ocidental | Roedor: *Mastomys natalensis* | 50.000 a 100.000 | 1:5 a |
| Lujo¶ | FH de Lujo | Zâmbia | Desconhecido, presumivelmente roedor | Desconhecido | Desco |
| **Grupo do Novo Mundo** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Junín | FH argentina | Pampas argentinos | Roedor: *Calomys musculinus* | Cerca de 100 | 1:1,5 |
| Machupo | FH boliviana | Departamento de Beni, Bolívia | Roedor: *Calomys callosus* | ≤ 50 | 1:1,5 |
| Guanarito | FH venezuelana | Estado Portuguesa, Venezuela | Roedor: *Zygodontomys brevicauda* | ≤ 50 | 1:1,5 |
| Sabiá** | Nome proposto: FH brasileira | Área rural próxima a São Paulo, Brasil? | Desconhecido, presumivelmente roedor | Desconhecido | 1:1,5 |
| Chapare[††] | FH de Chapare | Cochabamba, Bolívia | Desconhecido, presumivelmente roedor | Desconhecido | Desco |
| **BUNYAVIRIDAE[§]** | | | | | |
| **Grupo do Velho Mundo** | | | | | |
| Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava-Belgrade, outros | FH com síndrome renal | Hantaan: nordeste da Ásia<br>Seoul: áreas urbanas em todo o mundo<br>Puumala e Dobrava-Belgrade: Europa | Roedores<br>Hantaan: rato de campo listado (*Apodemus agrarius*)<br>Seoul: rato marrom ou norueguês (*Rattus norvegicus*)<br>Puumala: *Clethrionomys glareolus*<br>Dobrava-Belgrade: rato do campo de pescoço amarelo (*Apodemus flavicollis*) | 50.000 a 150.000 | Hanta<br>Outros |
| **Grupo do Novo Mundo** | | | | | |
| Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, outros | Síndrome pulmonar por hantavírus | Américas | Roedores<br>Sin Nombre: ratos de cervo (*Peromyscus maniculatus*)<br>Andes: *Oligoryzomys longicaudatus*<br>Laguna Negra: *Calomys laucha* | 50.000 a 150.000 | Sin No 1:1<br>Outros 1:20 |
| Febre do Vale do Rift | Febre do Vale do Rift | África Subsaariana, Madagascar, Arábia | Gado doméstico/mosquitos (*Aedes* silvestre e outros) | 100 a 100.000[‡,‡‡] | 1:100 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Saudita, Iêmen | | | |
| FH da Crimeia-Congo | FH da Crimeia-Congo | África, Bálcãs, sul da Rússia, Oriente Médio, Índia, Paquistão, Afeganistão, China Ocidental | Vertebrados selvagens e domésticos/carrapatos (principalmente espécie de *Hyalomma*) | Cerca de 500 | 1:1 a 2 |
| **FLAVIVIRIDAE** | | | | | |
| Febre amarela | Febre amarela | África Subsaariana, América do Sul até Panamá | Macaco/mosquito (*Aedes aegypti*, outras espécies de *Aedes* e *Haemagogus*) | 5.000 a 200.000[§§] | 1:2-20 |
| Dengue | FH da dengue | Trópicos e subtrópicos em todo o mundo | Ser humano/mosquito (*Ae. aegypti* e *albopictus*) | 100.000 a 200.000[§§] | 1:10 a dep da i infe pré con gen do s infe |
| FH de Omsk | FH de Omsk | Sibéria Ocidental | Roedor/carrapato (principalmente espécies de *Dermacentor* e *Ixodes*) | 100 a 200 | Desco |
| Doença da Floresta de Kyasanur | Doença da Floresta de Kyasanur | Estado de Karnataka, Índia; Província de Yunnan, China; Arábia Saudita | Vertebrados (roedores, morcegos, aves, macacos, outros)/carrapato (espécies de *Haemaphysalis* e outras) | Cerca de 500 | Desco |
| FH Alkhumra[‖‖] | Nome proposto: FH de Alkhumra | Arábia Saudita, Egito | Carrapatos? | ≤ 50 | Desco |

*Cinco espécies ou subtipos de vírus Ebola são reconhecidos, com razões associadas variáveis de casos de fatalidade (Tabela 357.2). Todos são endêmicos na África Subsaariana, com exceção do vírus Ebola de Reston, que é encontrado nas Filipinas. [†]O reconhecimento crescente de que a hemorragia é observada apenas em uma minoria de pacientes com infecções pelo vírus levou à preferência do termo "doença por vírus Ebola/Marburg", em vez de "febre hemorrágica de Ebola/Marburg". [‡]Embora ocorra alguma transmissão endêmica dos filovírus (vírus Ebola > vírus Marburg) e do vírus da febre do Vale do Rift, esses vírus foram, com mais frequência, associados a surtos. [§]As famílias de vírus Arenaviridae e Bunyaviridae são, com base em sua sorologia, filogenética e distribuição geográfica, divididas em complexos do Velho Mundo (*i. e.,* África e Ásia) e do Novo Mundo (*i. e.*, as Américas). [‖]Além dos arenavírus listados na tabela, os vírus Flexal e Tacaribe causaram doença humana em consequência de acidentes de laboratório. Outro arenavírus, Whitewater Arroyo, foi observado em indivíduos doentes na Califórnia, porém seu papel como patógeno não foi claramente

estabelecido. ¶Foram observados apenas cinco casos (quatro deles fatais) em um surto ocorrido em 2008. O caso-índice veio da África do Sul, de Zâmbia. **Foram observados apenas três casos (um fatal), dois deles em consequência de acidentes de laboratório. ††Descoberto e reconhecido até o momento apenas em um pequeno surto ocorrido em 2003, em que foi obtida uma amostra de sangue de um caso fatal, e foi isolado o vírus Chapare. Foram fornecidos poucos outros detalhes. ‡‡Embora o vírus da febre do Vale do Rift possa ser encontrado em toda a África Subsaariana, ocorrem habitualmente grandes surtos na região do Vale do Rift da África Oriental. §§Com base em estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS). Ocorre uma subnotificação significativa. A incidência pode flutuar amplamente de acordo com o local e o tempo. ||||O Alkhumra é considerado por alguns como uma variante do vírus da doença da Floresta de Kyasanur. Há discordância sobre a ortografia correta do vírus, escrito como Alkhurma em algumas publicações. FH = febre hemorrágica.

## EPIDEMIOLOGIA

### Manutenção na natureza e transmissão a seres humanos

Com exceção do vírus da dengue, para o qual os seres humanos podem ser agora considerados reservatórios, os vírus da febre hemorrágica são zoonóticos e mantidos na natureza em reservatórios mamíferos (ver Tabela 357.1). Embora as febres hemorrágicas virais em seu conjunto possam ser encontradas em todo o mundo, a área endêmica de qualquer vírus da febre hemorrágica é habitualmente menor do que a extensão de seu reservatório natural ou do vetor artrópode. Com exceção do vírus da dengue e de alguns hantavírus, a infecção humana é, em geral, pouco frequente. Os seres humanos são os hospedeiros terminais.

Os vírus das febres hemorrágicas podem ser transmitidos aos seres humanos por exposição direta e habitualmente inadvertida das membranas mucosas ou da pele rachada ao sangue ou excrementos infectados de seu reservatório animal ou, no caso dos flavivírus e da maioria dos buniavírus, pela picada de um vetor artrópode. A dose infecciosa na maioria dos vírus das febres hemorrágicas parece ser baixa, algumas vezes da ordem de apenas alguns vírions. A transmissão por aerossol não constitui um modo predominante de disseminação, se alguma vez ocorrer; entretanto, estudos realizados em primatas não humanos mostram que a transmissão de muitos vírus de febre hemorrágica é possível por meio de aerossóis artificialmente criados, levantando, assim, a possibilidade de seu uso potencial como armas biológicas (ver Capítulo 18).

### *Vírus transmitidos por morcegos*

Os filovírus (do latim *filo*, "filamento", referindo-se à sua forma filamentosa), os vírus Marburg e Ebola, constituem, talvez, os mais temidos de todos os vírus das febres hemorrágicas.[2] Os morcegos frugívoros parecem constituir o reservatório dos filovírus, com transmissão para os seres humanos provavelmente a partir da exposição a excremento ou saliva de morcegos infectados. Os primatas não humanos, particularmente gorilas e chimpanzés, e outros animais selvagens podem ser infectados, presumivelmente por exposição semelhante a morcegos, e podem transmitir os filovírus aos seres humanos por meio de contato com sangue e líquidos corporais desses animais, habitualmente em associação com sua caça. Os primatas não humanos, que também são hospedeiros terminais que desenvolvem doença grave e habitualmente fatal, semelhante àquela observada em seres humanos, podem ser presas mais fáceis de caçadores quando doentes. Como os vírus da febre hemorrágica são rapidamente inativados por aquecimento, é provável que ocorra infecção pela exposição durante o abate e a preparação, e não pelo consumo de carne cozida. Nas Filipinas, o vírus Ebola Reston tem sido isolado de suínos que presumivelmente foram infectados por exposição a morcegos. O surto de doença por vírus Ebola na África Ocidental de 2013 a 2016 superou todos os surtos de Ebola anteriores combinados, com 28.616 casos notificados e 11.310 mortes; entretanto, um surto ocorrido no período de 2018 a 2019 no nordeste da República Democrática do Congo resultou em mais de 1.500 casos notificados e mais de mil mortes.[3]

### *Vírus transmitidos por roedores*

Os arenavírus (do latim *arena*, "areia", para se referir à sua aparência arenosa na microscopia eletrônica) são divididos em complexos do Velho Mundo (ou coriomeningite linfocítica/Lassa) e do Novo Mundo (ou Tacaribe).[4] O vírus de Lassa e o vírus Lujo são encontrados na África, enquanto os vírus de Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá e Chapare são encontrados na América do Sul. Embora possa haver diferenças sutis entre as síndromes produzidas pelos arenavírus do Novo Mundo, elas são, em geral, agrupadas simplesmente como febres hemorrágicas da América do Sul.

O gênero Hantavírus da família Bunyaviridae é, de modo semelhante, dividido em complexos do Velho Mundo e do Novo Mundo. Os hantavírus do Velho Mundo, como os vírus Hantaan, Seoul e Puumala, entre muitos outros, causam febres hemorrágicas, com comprometimento renal proeminente em toda a Europa e Ásia. Os hantavírus do Novo Mundo, como Sin Nombre e Andes, entre muitos outros, causam uma febre hemorrágica viral, denominada síndrome pulmonar por hantavírus, algumas vezes também designada como síndrome cardiopulmonar por hantavírus para ressaltar o componente cardiogênico significativo dessa doença.

Os arenavírus e os hantavírus patogênicos são mantidos na natureza por meio de infecção assintomática crônica de roedores da família Muridae, com pareamento estrito entre o vírus e a espécie de roedor específicos. A transmissão entre roedores pode ser por transmissão vertical ou horizontal ou ambas, dependendo do vírus específico. A transmissão para seres humanos ocorre por meio de exposição a excrementos de roedores, a partir de aerossóis produzidos quando os roedores urinam ou por inoculação direta nas membranas mucosas, embora os modos de transmissão exatos ainda não tenham sido elucidados. A geração de aerossóis secundária é notoriamente ineficiente, de modo que a manipulação da urina excretada constitui um mecanismo menos provável de infecção. Na África Ocidental, o vírus de Lassa é algumas vezes contraído quando roedores são capturados e preparados para consumo ou, mais raramente, por meio de mordida do roedor. Dados experimentais sugerem que os seres humanos podem ser infectados por arenavírus pela via oral. A transmissão do vírus de Lassa[5] parece estar aumentando na África Ocidental, com propagação em nível epidêmico na Nigéria, em 2018 e 2019.

Os roedores que transmitem os vírus de Lassa, Machupo e muitos dos hantavírus do Velho Mundo invadem comumente o ambiente peridoméstico, colocando em risco, assim, donas de casa, crianças e outras pessoas que passam seu tempo em casa. Em contrapartida, os reservatórios para os vírus Junín, Guanarito e a maioria dos hantavírus do Novo Mundo normalmente habitam campos agrícolas, terras florestais e outros hábitats rurais, colocando em risco, assim, os trabalhadores ao ar livre, os campistas e caminhantes.

## *Vírus transmitidos por mosquitos*

O vírus da febre do Vale do Rift é mantido em animais domésticos, como gado bovino, búfalos, ovelhas, cabras e camelos, nos quais provoca, com frequência, aborto espontâneo. O vírus pode ser transmitido aos seres humanos por exposição direta a esses animais, particularmente durante o parto, ou por mosquitos. Os agricultores, os que trabalham em matadouros e os veterinários correm risco particular.[6]

O vírus da febre amarela é mantido em um ciclo entre macacos e mosquitos das copas das árvores de floresta. Ocorrem casos esporádicos quando os seres humanos são picados por esses mosquitos. São observados surtos maiores quando os seres humanos trazem o vírus de volta a ambientes mais povoados, onde o mosquito urbano *Aedes aegypti* pode disseminar o vírus diretamente entre seres humanos. Os *Aedes aegypti*, que normalmente depositam os ovos em recipientes artificiais ao redor da casa e que picam durante o dia, tornam-se infecciosos poucas semanas após alimentar-se em um macaco ou ser humano com viremia. Um surto de febre amarela em Angola e na República Democrática do Congo em 2016,[7] e o aumento da transmissão em 2017 a 2018 na América Latina, em particular no Brasil, resultaram em milhares de casos e levaram a campanhas de vacinação em massa de milhões de pessoas.

Embora os primatas não humanos também sejam um reservatório de cepas silvestres de dengue, o vírus agora está adaptado e mantido em seres humanos, com um ciclo de transmissão regular semelhante ao da febre amarela urbana. Apesar da presença do vírus da dengue nos trópicos em todo o mundo, menos de 10% dos indivíduos infectados desenvolvem febre hemorrágica, principalmente crianças entre 4 e 12 anos.

## *Vírus transmitidos por carrapatos*

Os vírus que causam a febre hemorrágica da Crimeia-Congo,[8] a febre hemorrágica de Omsk, a doença da Floresta de Kyasanur e a febre hemorrágica de Alkhumra são mantidos em pequenos mamíferos, como roedores, lebres e porcos-espinhos, entre os quais são transmitidos por carrapatos. Os seres humanos são infectados pelas picadas de carrapatos ou por exposição a sangue contaminado ou excrementos dos animais reservatórios. Os carrapatos também transmitem o vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo para mamíferos de grande porte, incluindo gado bovino e outros animais domésticos, cuja viremia transitória e assintomática representa um risco para agricultores, pessoas que trabalham em matadouros e veterinários.

## Transmissão de um ser humano para outro

A transmissão secundária de um ser humano para outro ocorre com muitos dos vírus da febre hemorrágica (ver Tabela 357.1). As taxas de ataque secundário para vírus da febre hemorrágica são, em geral, baixas (menos de 15% para o vírus Ebola Zaire),[9] provavelmente pelo fato de que a transmissão entre seres humanos exige um contato direto com sangue ou líquidos corporais contaminados. Entretanto, conforme evidenciado pelos eventos ocorridos no período de 2013 a 2016 na África Ocidental, o risco de transmissão pode aumentar de maneira significativa em grandes surtos, quando muitos pacientes doentes sobrecarregam os frágeis sistemas de saúde e as medidas de prevenção e controle de infecção colapsam, particularmente quando os profissionais de saúde não são treinados e equipados o suficiente.[10] A infecção entre seres humanos provavelmente ocorre, em geral, por meio de exposição oral ou das mucosas, mais frequentemente no contexto da prestação de cuidados a um membro doente da família (comunidade) ou a um paciente (transmissão nosocomial). Os rituais fúnebres que envolvem tocar o cadáver foram uma importante fonte de infecção durante o surto do vírus Ebola na África Ocidental. A infecção por meio de fômites não pode ser excluída. Em alguns casos, houve suspeita de "superdisseminadores" altamente infecciosos, porém não há evidências de transmissão por aerossol natural entre seres humanos. Apesar das viagens do mundo moderno, os casos importados de febre hemorrágica viral continuam raros e, em geral, não resultam em transmissão secundária, decorrente de práticas de prevenção e controle de infecção rotineiramente mantidas nos países ricos.

Com exceção dos hantavírus e de alguns dos flavivírus, a infecciosidade acompanha paralelamente o estado clínico. Os indivíduos são mais infecciosos tardiamente no curso da doença grave, quando a carga viral se encontra elevada, e os pacientes eliminam o vírus no ambiente por meio de vômitos, diarreia e sangramento. O risco de transmissão durante o período de incubação ou a partir de indivíduos assintomáticos é insignificante, embora tenha ocorrido um caso de febre hemorrágica argentina a partir da transfusão de sangue de um doador assintomático.

# BIOPATOLOGIA

A instabilidade microvascular e o comprometimento da hemostasia constituem as características biopatológicas fundamentais da febre hemorrágica viral. Com exceção da doença causada pelos hantavírus e por alguns dos flavivírus, a patogenia da febre hemorrágica viral parece estar relacionada com a viremia não verificada, e os casos mais fatais são incapazes de produzir uma resposta de anticorpos significativa. Em comparação, o vírus infeccioso é rapidamente eliminado do sangue dos sobreviventes. Na dengue, na febre amarela e nas infecções por hantavírus, em que a viremia é habitualmente eliminada antes da fase mais grave da doença, a resposta imune do hospedeiro pode desempenhar um papel prejudicial. O processo exclusivo de aumento da resposta imune mediada por anticorpos,[11] em que a infecção secundária por um sorotipo diferente do vírus da dengue é mais grave do que a infecção primária, pode desempenhar um papel na patogenia da febre hemorrágica da dengue. Dados de modelos animais sugerem que o inotropismo cardíaco também pode ser inibido, direta ou indiretamente, em algumas febres hemorrágicas virais, em particular na febre de Lassa.

Após a inoculação, o vírus replica-se em primeiro lugar nas células dendríticas e em outros tecidos locais, com migração subsequente para linfonodos regionais e, em seguida, disseminação pela linfa e pelos monócitos sanguíneos para uma ampla variedade de tecidos e órgãos, incluindo fígado, baço, linfonodos, glândulas suprarrenais, pulmões e endotélio. A migração dos macrófagos teciduais resulta em infecção secundária de células parenquimatosas permissivas. Durante a doença aguda, o vírus pode ser encontrado em uma ampla variedade de líquidos corporais, incluindo sangue, saliva, fezes e leite materno.

A interação do vírus com células imunes, particularmente macrófagos e células endoteliais, resulta, direta ou indiretamente (por meio de mediadores solúveis), em ativação das células e no desencadeamento de um processo inflamatório e vasoativo consistente com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. A síntese de fator tecidual de superfície celular desencadeia a via da coagulação extrínseca. O comprometimento da hemostasia pode implicar disfunção das células endoteliais, plaquetas e fatores da coagulação. Com frequência, observa-se a ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CIVD), particularmente com os vírus Ebola, Marburg e da febre hemorrágica da Crimeia-Congo.

Os infiltrados de células inflamatórias, que habitualmente são leves, consistem em uma mistura de células mononucleares e neutrófilos. Em algumas febres hemorrágicas virais, como Ebola, a replicação e a disseminação dos vírus são facilitadas pela supressão da resposta imune adaptativa do hospedeiro induzida pelo vírus. A falha da

resposta imune para responder adequadamente parece constituir um importante determinante da gravidade na febre de Lassa.

O dano tecidual pode ser mediado por necrose direta das células infectadas ou indiretamente por meio de apoptose das células imunes, conforme observado em outras formas de choque séptico. Os órgãos mais afetados variam de acordo com o vírus (Tabela 357.2). Por exemplo, a necrose tubular renal e o edema retroperitoneal são observados nas febres hemorrágicas com síndrome renal, enquanto a pneumonite intersticial e a depressão do miocárdio constituem as características fundamentais da síndrome pulmonar por hantavírus. O fígado é particularmente afetado na febre amarela, com degeneração gordurosa, necrose coagulativa de zona média dos hepatócitos e presença de corpos de Councilman. O encéfalo e as meninges são particularmente afetados na doença da Floresta de Kyasanur e na febre hemorrágica de Omsk e, com frequência, também nas febres hemorrágicas da América do Sul. Observa-se a ocorrência de proliferação reticuloendotelial na doença da Floresta de Kyasanur, com acentuada eritrofagocitose no baço.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A febre hemorrágica viral é observada em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, com um espectro que inclui desde uma infecção relativamente leve ou mesmo assintomática até permeabilidade vascular grave, resultando em choque, falência de múltiplos órgãos e morte. Embora a apresentação clínica possa ser diferente para cada febre hemorrágica viral à medida que a doença progride, os dados limitados não permitem uma clara distinção na maioria dos casos, particularmente nas fases iniciais da doença. Os vírus da dengue e da febre do Vale do Rift causam uma variedade de síndromes, incluindo exantema e comprometimento do sistema nervoso central (SNC) (ver Capítulos 358 e 359). Ocorre febre hemorrágica na minoria das infecções por esses vírus. Depois de um período de incubação que varia de dias a semanas, a maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas inespecíficos, difíceis de distinguir de numerosas outras doenças febris (Tabela 357.2),[12] incluindo febre, mal-estar geral, anorexia, cefaleia, dor torácica ou retroesternal, faringite, mialgia, artralgia e dor lombossacral. A hiperemia ou a hemorragia conjuntivais são frequentes, mas não são acompanhadas de prurido, secreção ou rinite (Figura 357.1). Pode-se observar a presença de bradicardia relativa (sinal de Faget) e hipotensão ortostática, particularmente nas infecções pelos vírus da febre amarela e da dengue. A faringite pode exibir eritema ou, com menos frequência, exsudato, particularmente na febre de Lassa, levando incorretamente a um diagnóstico de faringite estreptocócica ou mononucleose. Com frequência, o paciente apresenta soluço na doença pelo vírus Ebola, embora a patogenia dessa manifestação não esteja bem esclarecida.

Depois dos primeiros dias, aparecem prontamente sinais e sintomas gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos, dor epigástrica e abdominal, hipersensibilidade abdominal e diarreia não sanguinolenta ou constipação intestinal. Um diagnóstico incorreto de apendicite ou de outra emergência abdominal aguda (ver Capítulo 133) leva, algumas vezes, a intervenções cirúrgicas potencialmente perigosas.

É comum a ocorrência de dor e rigidez de nuca, dor retro-orbital, fotofobia e outros sinais meníngeos na febre do Vale do Rift, na doença da Floresta de Kyasanur e na febre hemorrágica de Omsk. A tosse seca, algumas vezes acompanhada de alguns estertores dispersos à ausculta, é comum, porém os sintomas pulmonares proeminentes são raros no início do curso da doença, exceto na síndrome pulmonar por hantavírus. Com exceção da febre amarela, a icterícia não é típica, exceto em pacientes com síndrome de Gilbert subjacente, reações medicamentosas ou coinfecção. A hepatoesplenomegalia é frequente, porém ainda não se sabe se ela é específica da febre hemorrágica viral ou se representa simplesmente a alta prevalência subjacente de hepatoesplenomegalia em populações da África Subsaariana.

**Tabela 357.2** Aspectos biopatológicos e clínicos das febres hemorrágicas virais.

| DOENÇA | PERÍODO DE INCUBAÇÃO (DIAS) | INÍCIO | HEMORRAGIA | EXANTEMA | ICTERÍCIA | CORAÇÃ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **FILOVIRIDAE** | | | | | | |
| Doença por | 3 a 21 | Variável | ++ | + | + | + |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| vírus Ebola | | | | | | |
| Doença por vírus Marburg | 3 a 21 | Abrupto | ++ | + | + | + |
| **ARENAVIRIDAE** | | | | | | |
| Febre de Lassa | 5 a 16 | Gradual | + | +§ | 0 | ++ |
| FH Lujo | 9 a 13 | Abrupto | ++ | + | 0 | ? |
| FH da América do Sul‖ | 4 a 14 | Gradual | +++ | + | 0 | ++ |
| **BUNYAVIRIDAE** | | | | | | |
| FH com síndrome renal | 9 a 35 | Abrupto | +++ | 0 | 0 | ++ |
| Síndrome pulmonar por hantavírus | 7 a 35 | Gradual | 0 (exceto pela infecção pelo vírus dos Andes) | 0 | 0 | +++ |
| Febre do Vale do Rift¶ | 2 a 5 | Abrupto | ++ | + | ++ | +? |
| FH da Crimeia-Congo | 1 a 12** | Abrupto | +++ | 0 | ++ | +? |
| **FLAVIVIRIDAE** | | | | | | |
| Febre amarela | 3 a 6 | Abrupto | +++ | 0 | +++ | ++ |
| FH da dengue | 3 a 15 | Abrupto | ++ | +++ | + | ++ |
| FH de Omsk | 3 a 8 | Abrupto | ++ | 0 | 0 | + |
| Doença da Floresta de Kyasanur | 3 a 8 | Abrupto | ++ | 0 | 0 | + |
| FH de Alkhumra†† | 3 a 8 | Abrupto | ++ | + | + | + |

*Em até um terço dos sobreviventes, observa-se a ocorrência de uveíte que ameaça potencialmente a visão, formação precoce de cataratas e outras sequelas oculares. †São reconhecidas cinco espécies ou subtipos de vírus Ebola com razões associadas variáveis de caso-fatalidade durante os surtos: Zaire, 85%; Sudão, 55%; Bundibugyo, 40%; Floresta Tai (também denominada Costa do Marfim), 0% (apenas um caso reconhecido, que sobreviveu);

Reston, 0% (não patogênico para os seres humanos). ‡A razão de caso-fatalidade foi de 22% no primeiro surto reconhecido de doença por vírus Marburg na Alemanha e na antiga Iugoslávia, em 1967, porém foi consistentemente superior a 80% em surtos que ocorreram na África Central, onde o vírus é endêmico. As possíveis razões para essa discrepância incluem diferenças na qualidade da assistência, patogenicidade das cepas, via e dose infecciosa, prevalência subjacente de imunodeficiência e doenças comórbidas e suscetibilidade genética. §Um exantema morbiliforme ou maculopapular ocorre quase sempre em indivíduos de pele mais clara, que habitualmente são expatriados; todavia, por motivos que ainda não foram elucidados, está raramente presente em africanos de pele mais escura da área endêmica. ‖Os dados são insuficientes para distinguir entre as síndromes produzidas pelos vários arenavírus encontrados nas Américas. Por conseguinte, são frequentemente agrupadas como febres hemorrágicas da América do Sul. ¶Pode-se observar a ocorrência de febre hemorrágica, encefalite e retinite na febre do Vale do Rift, independentemente umas das outras. **O período de incubação da FH da Crimeia-Congo varia de acordo com o modo de transmissão: normalmente de 1 a 3 dias após uma picada de carrapato e 5 a 6 dias após o contato com sangue ou tecidos de animais infectados. ††Com base em observações preliminares. Foram relatados menos de 100 casos. ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; FH = febre hemorrágica; 0 = sinal normalmente não observado/órgão normalmente afetado; + = sinal ocasionalmente observado/órgão ocasionalmente afetado; ++ = sinal comumente observado/órgão comumente afetado; +++ = sinal característico/comprometimento grave do órgão.

Podem ser observadas várias formas de exantema, incluindo morbiliforme, maculopapular, petequial e equimótico (Tabela 357.2). Um exantema maculopapular no tronco ou na face pode constituir um indicador precoce e relativamente específico, porém insensível, de doença pelo vírus Ebola ou Marburg. O exantema quase sempre ocorre em pessoas de pele clara com febre de Lassa, mas, por motivos não esclarecidos, raramente em negros.

Nos casos graves, os pacientes progridem depois de 7 a 10 dias de doença para uma instabilidade vascular, que pode se manifestar por hiperemia e hemorragia conjuntivais, rubor facial, edema, sangramento, hipotensão, choque e proteinúria. O edema facial e o edema do pescoço constituem sinais clássicos e relativamente específicos de febre de Lassa e da febre hemorrágica de Lujo. A probabilidade de hemorragia clinicamente perceptível varia de acordo com o vírus infectante (Tabela 357.2) e pode se manifestar como hematêmese, melena, hematoquezia, metrorragia, petéquias, púrpura, epistaxe e sangramento gengival ou de locais de punção (Figura 357.2). A hemoptise e a hematúria são infrequentes. A hemorragia quase nunca é observada nos primeiros dias de doença. A febre hemorrágica da Crimeia-Congo caracteriza-se por grandes equimoses. Manifestações do SNC, incluindo delírio, tremor, anomalias da marcha, convulsões e soluços, podem ser observados na doença em estágio terminal, particularmente na doença da Floresta de Kyasanur, na febre hemorrágica de Omsk e nas febres hemorrágicas da América do Sul, sobretudo a febre hemorrágica argentina. Entretanto, os achados do líquido cerebrospinal (LCS) estão habitualmente normais, com exceção de pacientes que apresentam meningoencefalite decorrente de doença da Floresta de Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk, nas quais é comum a ocorrência de um nível elevado de proteínas. A insuficiência renal é comum, particularmente na febre hemorrágica com síndrome renal e na febre de Lassa, e está associada a um prognóstico sombrio.

As doenças bifásicas são classicamente observadas nas febres hemorrágicas por flavivírus, em que um período quiescente de alguns dias (febre amarela, dengue hemorrágica e febre do Vale do Rift) a semanas (doença da Floresta de Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk) precede as manifestações mais graves, incluindo hemorragia, choque, insuficiência renal e meningoencefalite. Fases progressivas distintas de doença e recuperação são classicamente descritas na febre hemorrágica com síndrome renal (pródromo, hipotensão, oligúria/insuficiência renal, diurese e convalescença) e na febre amarela (infecção, intoxicação, recuperação), porém não são observadas em todos os casos. As manifestações iniciais na síndrome pulmonar por hantavírus podem ser leves e inespecíficas, porém a doença pode progredir de modo a exigir ventilação mecânica e suporte vasopressor nas primeiras 24 horas; podem ocorrer bradicardia sinusal e taquicardia ou fibrilação ventricular. Pode haver desenvolvimento de encefalite e retinite na febre do Vale do Rift, independentemente da presença ou da ausência de febre hemorrágica viral.

**FIGURA 357.1 Hemorragia subconjuntival e edema facial em um menino com febre de Lassa em Serra Leoa.**

O edema pulmonar intersticial não cardiogênico bilateral, consistente com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) constitui a característica essencial da síndrome pulmonar por hantavírus, embora as radiografias de tórax possam ser normais no início da doença, mesmo quando os pacientes se queixam de dispneia. Apenas cerca de 30% dos pacientes com síndrome pulmonar por hantavírus apresentam evidências radiográficas de edema pulmonar na avaliação inicial, embora se desenvolva em praticamente todos os indivíduos nas primeiras 48 horas.

As mulheres grávidas com febre hemorrágica viral habitualmente apresentam doença grave, incluindo aborto espontâneo e sangramento vaginal. Entretanto, foram observados sintomas inicialmente leves, que progridem para doença grave e até mesmo fatal, talvez pelo fato de que a tolerância imune da gravidez atenua as manifestações clínicas inflamatórias iniciais.

## DIAGNÓSTICO

Em virtude de sua gravidade associada, risco de disseminação secundária, alto grau de investigação pública e falta de familiaridade da maioria dos médicos, deve-se procurar uma consulta com especialista que tenha experiência com febres hemorrágicas virais tão logo se considere a possibilidade de diagnóstico. O momento de "soar o alarme" de febre hemorrágica viral é uma decisão de caso para caso, que cabe ao médico assistente juntamente com especialistas na área. As febres hemorrágicas virais são, em sua maioria, raras, e as precauções universais de prática rotineira são protetoras na maioria dos casos, pelo menos nas fases iniciais da doença.

A apresentação inespecífica inicial das febres hemorrágicas virais torna seu diagnóstico clínico extremamente difícil, em particular fora do contexto de um surto reconhecido, que habitualmente é detectado quando ocorrem grupos de casos, sobretudo quando envolvem profissionais de saúde. O diagnóstico diferencial inclui uma ampla gama de doenças febris, que variam de acordo com a região geográfica (Tabela 357.3). Uma história epidemiológica completa (incluindo detalhes de viagem, possíveis exposições e riscos ocupacionais), os detalhes da evolução dos sintomas, o exame físico e os resultados laboratoriais básicos preliminares (Tabela 357.4) são fundamentais. Deve-se considerar um diagnóstico de febre hemorrágica viral em pacientes com síndrome clinicamente compatível que, dentro do período de incubação da febre hemorrágica viral em questão, (1) residem em uma área endêmica ou viajaram para essa área (ver Tabela 357.1); (2) tiveram um possível contato direto com sangue ou líquidos corporais de uma pessoa que estava doente com febre hemorrágica viral aguda, como profissionais de saúde, indivíduos que cuidam de membros da família em casa ou que preparam corpos para

enterro e funcionários de laboratório; (3) tiveram contato com animais selvagens vivos ou recentemente mortos (em particular, primatas não humanos) em uma área onde a febre hemorrágica viral é endêmica ou que recentemente chegaram dessa região (embora o contato direto com o animal reservatório habitualmente não seja relatado, mesmo nos casos confirmados); (4) trabalharam em laboratório ou em instalações para animais, onde são manipulados vírus da febre hemorrágica; ou (5) tiveram relação sexual desprotegida com um homem que se recuperou de uma febre hemorrágica viral no último ano.

**FIGURA 357.2 Hemorragia em um paciente com doença pelo vírus Ebola.** (De Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease.* New York: Cambridge University Press; 2008.)

**Tabela 357.3** Diagnóstico diferencial das febres hemorrágicas virais.

| DOENÇA | CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS E COMENTÁRIOS |
|---|---|
| **PARASITAS** | |
| Malária | Classicamente apresenta paroxismos de febre e calafrios; manifestações hemorrágicas menos comuns; esfregaços para malária ou resultado de teste rápido habitualmente positivos; coinfecção (ou parasitemia assintomática basal) comum; responde a agentes antimaláricos |
| Amebíase | Além da diarreia sanguinolenta, não são geralmente observadas outras manifestações hemorrágicas; identificação de trofozoítos amebianos nas fezes por microscopia ou ensaios de antígenos; responde aos agentes antiparasitários |
| Giardíase | Resultado positivo do teste de antígenos nas fezes ou identificação de trofozoítos ou cistos nas fezes; responde a agentes antiparasitários |
| Tripanossomíase africana (estágios | Particularmente a forma da África Oriental; o exame do |

| | |
|---|---|
| agudos) | esfregaço de sangue periférico/creme leucocitário pode revelar tripanossomas |
| **BACTÉRIAS (INCLUINDO ESPIROQUETAS, RIQUÉTSIAS, *EHRLICHIA* E *COXIELLA*)** | |
| Febre tifoide | Além da diarreia sanguinolenta, não é comum observar outras manifestações hemorrágicas; responde aos antibióticos |
| Disenteria bacilar (incluindo shigelose, campilobacteriose, salmonelose e *Escherichia coli* êntero-hemorrágica e outros) | Além da diarreia sanguinolenta, não são bem observadas outras manifestações hemorrágicas; responde aos antibióticos |
| *Capnocytophaga canimorsus* | Associada a mordidas de cão e gato, normalmente em indivíduos com imunodeficiência subjacente, notavelmente pacientes com asplenia; responde aos antibióticos |
| Meningococemia | A CIVD induzida por bactérias pode simular a diátese hemorrágica das FHV; a hemorragia nas primeiras 24 a 48 h após o início da doença e a doença rapidamente progressiva são típicas; as grandes equimoses típicas da meningococemia são incomuns nas FHV, com exceção da FH da Crimeia-Congo; podem ser utilizados testes séricos rápidos de aglutinação em látex para a detecção de antígeno bacteriano na septicemia meningocócica; pode responder aos antibióticos (sua administração precoce é fundamental) |
| Estafilococcemia | A CIVD induzida por bactérias pode simular a diátese hemorrágica da FHV; pode responder aos antibióticos |
| Aborto séptico | História de gravidez e teste de gravidez positivo |
| Peste septicêmica ou pneumônica | A CIVD induzida por bactérias pode simular a diátese hemorrágica da FHV; as grandes equimoses típicas da peste são incomuns nas FHV, com exceção da FH da Crimeia-Congo; a peste pneumônica pode simular a síndrome pulmonar de hantavírus; pode responder aos antibióticos |
| Faringite estreptocócica ou por vírus Epstein-Barr | Pode simular a faringite exsudativa algumas vezes observada na febre de Lassa |
| Tuberculose | A hemoptise da tuberculose pulmonar avançada pode sugerir FHV; todavia, em geral, a tuberculose tem uma evolução da doença muito mais lenta |
| Tularemia | As formas ulceroglandular e pneumônica mais comuns; responde aos antibióticos |
| Emergências por abdome agudo | Apendicite, peritonite e hemorragia de úlcera gastrintestinal alta |
| Pielonefrite e glomerulonefrite pós- | Pode similar a FH com síndrome renal |

| | |
|---|---|
| estreptocócica | |
| Antraz (forma inalatória ou gastrintestinal) | Manifestações pulmonares proeminentes e alargamento do mediastino na radiografia de tórax na forma inalatória; responde aos antibióticos |
| Pneumonia bacteriana atípica (Legionella, Mycoplasma, *Chlamydophila pneumoniae* e *C. psittaci*, outras) | Pode simular a síndrome pulmonar por hantavírus; exposição a aves; com frequência, não há sintomas até a fase tardia da doença na psitacose; responde aos antibióticos |
| Febre recorrente | Febres recorrentes e sintomas gripais, com comprometimento neurológico direto e esplenomegalia; espiroquetas visíveis no sangue durante o período febril; responde aos antibióticos |
| Leptospirose | Icterícia, insuficiência renal e miocardite nos casos graves; responde aos antibióticos |
| Riquétsias do grupo da febre maculosa (incluindo febre da picada do carrapato africano, febre maculosa do Mediterrâneo, febre maculosa das Montanhas Rochosas) | Período de incubação de 7 a 10 dias após a picada do carrapato, em comparação com 1 a 3 dias na FH da Crimeia-Congo; normalmente, são observadas lesões necróticas (escaras) no local de picada do carrapato em algumas riquetsioses, enquanto pode haver apenas equimose leve no local de picada na FH da Crimeia-Congo; o exantema (quando presente) da riquetsiose acomete classicamente as palmas das mãos e as plantas dos pés |
| Febre Q (*Coxiella burnetii*) | Amplo espectro de doença, incluindo hepatite, pneumonite, encefalite e doença multissistêmica com hemorragia; responde aos antibióticos |
| Erliquiose | Diagnóstico por sorologia e PCR; o esfregaço de sangue pode ser útil; responde aos antibióticos |
| **VÍRUS** | |
| Influenza | Componente respiratório proeminente na apresentação clínica; ausência de manifestação hemorrágica; o resultado do teste rápido para influenza pode ser positivo; pode responder a fármacos contra a influenza |
| Infecção por arbovírus (incluindo dengue e febre do Nilo ocidental) | A encefalite é incomum; entretanto, quando presente, pode simular as FHV com comprometimento neurológico significativo (doença da Floresta de Kyasanur, FH de Omsk); habitualmente menos grave do que a FHV; não foi relatada a ocorrência de hemorragia |
| Hepatite viral (incluindo as hepatites A, B e E; vírus Epstein-Barr e citomegalovírus) | Icterícia atípica na FH, exceto na febre amarela; os resultados dos testes para antígenos da hepatite são positivos; pode-se observar uma infecção fulminante semelhante à FHV em indivíduos com imunodeficiência subjacente |
| | |

| | |
|---|---|
| Herpes simples ou varicela-zóster | Infecção fulminante com hepatite (com ou sem exantema vesicular); a elevação das transaminases e a leucopenia são típicas; pode-se observar a presença de doença disseminada em indivíduos saudáveis nos demais aspectos; resposta precária ao aciclovir, a não ser que seja reconhecido precocemente |
| HIV/AIDS | Síndrome de soroconversão ou HIV/AIDS com infecções secundárias, particularmente septicemia |
| Sarampo | O exantema pode simular aquele observado nos estágios precoces de algumas FHV e, algumas vezes, pode ser hemorrágico; a proeminência da coriza e dos sintomas respiratórios superiores no sarampo deve ajudar a efetuar a diferenciação; prevenível com vacinação |
| Rubéola | O exantema pode simular aquele observado nos estágios precoces de algumas FHV; em geral, trata-se de uma doença leve; prevenível com vacinação |
| Varíola hemorrágica ou plana | Lesões hemorrágicas ou maculares difusas; diferentemente das FHV, o exantema pode acometer a mucosa oral, as palmas das mãos e as plantas dos pés; a varíola silvestre foi erradicada |
| Infecção por alfavírus (incluindo chikungunya e o'nyong-nyong) | Normalmente, a dor articular é uma característica proeminente |
| **FUNGOS** | |
| Histoplasmose | A doença pulmonar pode simular a síndrome pulmonar por hantavírus; entrada recente em minas ou cavernas |
| **ETIOLOGIAS NÃO INFECCIOSAS** | |
| Intermação | História de exposição a calor extremo; ausência de sudorese; a hemorragia não é típica, mas pode ocorrer CIVD |
| Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) | A apresentação é habitualmente menos aguda que na FHV; podem ocorrer sintomas neurológicos proeminentes na PTT; fatores da coagulação normais e ausência de CIVD; com frequência, responde aos corticosteroides (PTI) ou à plasmaférese (PTT) |
| Glaucoma agudo | Pode simular as manifestações oculares agudas da febre do Vale do Rift |
| Neoplasias malignas hematológicas (leucemia, linfoma) | Podem assemelhar-se à reação leucemoide observada ocasionalmente na FH com síndrome renal |
| Sensibilidade a fármacos ou superdosagem | Síndrome de Stevens-Johnson e superdosagem de anticoagulantes (varfarina) |
| Envenenamento por substâncias químicas industriais e agrícolas | Particularmente anticoagulantes, porém com ausência de outros sintomas de FHV |

| | |
|---|---|
| Envenenamento por picada de cobra hematotóxica | História de picada de cobra |

CIVD = coagulação intravascular disseminada; FH = febre hemorrágica; PCR = reação em cadeia da polimerase; FHV = febre hemorrágica viral.

| Tabela 357.4 | Exames laboratoriais clínicos indicados e achados característicos em pacientes com febre hemorrágica viral. |
|---|---|
| **EXAME** | **ACHADOS CARACTERÍSTICOS E COMENTÁRIOS** |
| Contagem de leucócitos | Precoce: leucopenia moderada (exceto na infecção por hantavírus, na qual se observa classicamente a ocorrência de leucocitose precoce com imunoblastos)<br>Tardia: leucocitose com desvio para a esquerda; granulocitose mais sugestiva de infecção bacteriana |
| Hemoglobina e hematócrito | Hemoconcentração (particularmente observada na febre hemorrágica com síndrome renal e na síndrome pulmonar por hantavírus) |
| Contagem de plaquetas | Trombocitopenia leve a moderada |
| Eletrólitos | Alterações do sódio, do potássio e do equilíbrio acidobásico, dependendo do equilíbrio hídrico e do estágio da doença |
| Ureia/creatinina | Pode ocorrer insuficiência renal tardiamente na doença |
| Bioquímica do soro (AST [TGO], ALT [TGP], amilase, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatinoquinase, lactato desidrogenase [LDH], lactato) | Em geral, valores aumentados, particularmente na doença grave; AST > ALT. Um nível de lactato > 4 mmol/l (36 mg/dl) pode indicar hipoperfusão persistente e sepse. Normalmente, ocorre acentuada elevação da lactato desidrogenase na síndrome pulmonar por hantavírus |
| Velocidade de hemossedimentação (VHS) | Normal ou aumentada |
| Gasometria | A acidose metabólica pode indicar choque e hipoperfusão |
| Estudos da coagulação (TP, TTP, fibrinogênio, plaquetas, D-dímero) | CIVD comum nos vírus Ebola, Marburg, Lujo, FH da Crimeia-Congo e infecções por arenavírus do Novo Mundo |
| Exame de urina | Proteinúria comum; em certas ocasiões, pode-se observar hematúria. O sedimento pode revelar cilindros hialinos granulosos e células redondas com inclusões citoplasmáticas |
| Hemocultura | Útil no início para excluir a FHV e, posteriormente, para avaliar a possibilidade de infecção bacteriana secundária. A amostra de sangue deve ser coletada antes de instituição da antibioticoterapia |
| Coprocultura | Útil para excluir a possibilidade de FHV (a favor de disenteria bacilar hemorrágica) |

| | |
|---|---|
| Esfregaços de sangue espesso e fino | Podem ajudar no diagnóstico de parasitas do sangue (malária e tripanossomas), sepse bacteriana (meningococo, *Capnocytophaga* e antraz) e erliquiose. Todos negativos na FHV, a não ser na presença de coinfecção |
| Teste rápido, PCR e outro ensaio para malária | Negativos na FHV, a não ser que haja coinfecção com malária |

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CIVD = coagulação intravascular disseminada; FH = febre hemorrágica; PCR = reação em cadeia da polimerase; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial; FHV = febre hemorrágica viral.

O índice de suspeita deve ser particularmente elevado para indivíduos que têm ocupações específicas de alto risco, incluindo profissionais da área de saúde, trabalhadores em matadouros, veterinários, agricultores, caçadores, taxidermistas e viajantes que recentemente retornaram de áreas endêmicas.[13,14] A SDRA (ver Capítulo 96) ou outro comprometimento respiratório em um indivíduo que vive em uma área endêmica de hantavírus do Novo Mundo devem levar à consideração da síndrome pulmonar por hantavírus. Deve-se avaliar o risco de infecção por carrapato, incluindo exame físico à procura de escara, se houver suspeita de febre hemorrágica viral transmitida por carrapatos. Entretanto, a maioria das febres hemorrágicas virais é rara, mesmo em pessoas que apresentam um dos fatores de risco, de modo que é sempre necessário investigar ativamente diagnósticos alternativos, em particular a malária e a febre tifoide em áreas em que elas são endêmicas. É preciso considerar a possibilidade de atos de bioterrorismo (ver Capítulo 18) se houver forte suspeita de febre hemorrágica viral em um paciente sem qualquer um dos fatores de risco anteriormente mencionados, em particular quando ocorrem grupos de casos. É preciso notificar imediatamente todos os casos às autoridades de saúde locais, estaduais e federais.

## Exames laboratoriais

É fundamental obter uma confirmação laboratorial imediata, de preferência com ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR).[15] Em geral, os ensaios de PCR apresentam sensibilidade e especificidade superiores a 90%. Podem ser obtidos resultados falso-negativos quando se efetua o teste em um paciente em uma fase muito inicial da doença, quando os níveis do vírus podem estar ainda abaixo do limiar de detecção. Se ainda houver suspeita de febre hemorrágica viral apesar de um resultado negativo, o paciente deve ser monitorado, tratado de maneira empírica, se necessário, e, se ainda estiver doente, repetir o teste alguns dias depois quando, com a exceção das infecções por flavivírus, a carga viral normalmente deve ter aumentado para um nível detectável.

Os ensaios imunoabsorventes ligados à enzima para o antígeno viral e o anticorpo imunoglobulina M, a cultura de vírus e a imuno-histoquímica em tecidos *post mortem* também apresentam, em geral, sensibilidade e especificidade acima de 90%, embora o diagnóstico sorológico de infecção por flavivírus seja, com frequência, complicado por reações cruzadas. A sensibilidade e a especificidade dos exames diagnósticos rápidos recém-desenvolvidos ainda estão sendo avaliadas. Nos EUA, os testes para as febres hemorrágicas virais podem ser providenciados por meio do Centers for Disease Control and Prevention.

## TRATAMENTO

A raridade da maioria das febres hemorrágicas virais e sua ocorrência típica em ambientes remotos e pobres em recursos dificultam a realização de estudos controlados sobre o tratamento. Em geral, as diretrizes de tratamento seguem as recomendadas para o choque séptico (ver Capítulo 100). As diretrizes de consenso para cuidados de suporte de pacientes com vírus Ebola incluem isolamento em unidade de terapia intensiva, onde é possível efetuar um monitoramento rigoroso e fornecer cuidados de suporte críticos.[16,17]

### Diretrizes de manejo clínico

#### Manejo dos distúrbios hidreletrolíticos

A instabilidade microvascular grave, frequentemente complicada por vômitos, diarreia grave e, algumas vezes, volumosa e diminuição do aporte de líquidos, normalmente exige reposição ativa de líquido e suporte com agentes vasopressores para prevenir o choque, enquanto se evita a ocorrência de graves desequilíbrios eletrolíticos. Embora a estratégia ideal de reposição de líquidos não seja

conhecida, a reidratação excessivamente agressiva e não monitorada pode levar a um aumento significativo do terceiro espaço e edema pulmonar, particularmente na síndrome pulmonar por hantavírus.

**Hemocomponentes e manejo da coagulação intravascular disseminada**

Embora a hemorragia possa ser profusa em algumas febres hemorrágicas virais, particularmente a febre hemorrágica da Crimeia-Congo e as doenças pelo vírus Ebola e Marburg, os hemocomponentes não devem ser administrados empiricamente, porém apenas para atender os parâmetros clínicos e laboratoriais na presença de hemorragia clinicamente significativa. Devem-se administrar transfusões, de preferência com concentrados de hemácias, para manter uma concentração de hemoglobina superior a 7,0 g/dℓ, enquanto se evita a sobrecarga de volume, levando em consideração que a anemia crônica em consequência de malária e desnutrição pode ser frequente em pacientes que residem em determinadas áreas geográficas. O sangue total representa uma alternativa razoável, se não houver disponibilidade de concentrados de hemácias.

Deve-se avaliar a possibilidade de CIVD (ver Capítulo 166) com base nos parâmetros laboratoriais relevantes (Tabela 357.4), como níveis de D-dímeros. Em geral, não se administram transfusões de plaquetas a pacientes com CIVD, a não ser que eles tenham hemorragia grave. Quando administradas, a contagem de plaquetas geralmente deve aumentar em pelo menos 5 a 10 × $10^3$μℓ por unidade de plaquetas transfundidas, embora a resposta possa ser menor, se houver CIVD em progressão e consumo de plaquetas. O comprometimento da agregação plaquetária pode promover hemorragia em algumas febres hemorrágicas virais, particularmente a febre de Lassa, mesmo quando as contagens de plaquetas não estão drasticamente baixas. Deve-se considerar a transfusão de plasma fresco congelado (PFC) (15 a 20 mℓ/kg) na presença de hemorragia ou com níveis de fibrinogênio inferiores a 100 mg/dℓ. Podem-se administrar concentrado de fibrinogênio (dose total de 2 a 3 g) ou crioprecipitado (1 U/10 kg) em vez de PFC, embora este último tenha a vantagem teórica de conter todos os fatores da coagulação. Pode-se administrar vitamina K (10 mg IV ou VO em 3 dias consecutivos) particularmente se houver suspeita de desnutrição ou doença hepática subjacentes. O ácido fólico também pode ser algumas vezes acrescentado para evitar o efeito prejudicial da deficiência aguda de folato sobre a produção de plaquetas, particularmente em pacientes desnutridos, embora a eficácia desse tratamento seja desconhecida.

**Oxigenação e ventilação**

Nas fases iniciais da doença e na ausência de edema pulmonar iatrogênico, é possível sustentar a maioria dos pacientes com oxigênio administrado por cânula nasal ou máscara facial. A exceção é a síndrome pulmonar por hantavírus, na qual a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica precoces (ver Capítulo 97) podem, com frequência, salvar a vida do paciente. Em pacientes neurologicamente normais que apresentam hipoxemia, a ventilação com pressão positiva não invasiva pode constituir um adjuvante útil para a oxigenação passiva. Quando há necessidade de ventilação mecânica, devem-se utilizar volumes correntes de proteção de 6 mℓ/kg de peso corporal ideal. A oxigenação por membrana extracorpórea tem sido utilizada com benefício aparente na síndrome pulmonar por hantavírus.

**Antibióticos e infecção secundária**

Até que se possa confirmar um diagnóstico de febre hemorrágica viral, os pacientes devem receber cobertura imediata com terapia antibacteriana ou antiparasitária apropriada, com consideração específica para a malária (ver Capítulo 324) e as riquetsioses transmitidas por carrapatos (ver Capítulo 311). Como existe a preocupação de translocação das bactérias intestinais para a corrente sanguínea, os esquemas administrados devem proporcionar uma cobertura para os microrganismos entéricos. Em seguida, esses medicamentos devem ser interrompidos, a não ser que haja evidência de coinfecção. Deve-se suspeitar de infecção bacteriana secundária quando os pacientes apresentam febre persistente ou recente depois de cerca de 2 semanas de doença, uma fase em que a maioria das febres hemorrágicas virais resulta em morte ou entram em fase de resolução.

**Terapia antiviral**

A única terapia antiviral específica atualmente disponível para qualquer febre hemorrágica viral é a ribavirina, embora esse uso não indicado na bula não esteja aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Tabela 357.5). Os melhores dados disponíveis são para a febre hemorrágica com síndrome renal. Embora a ribavirina seja considerada, há muito tempo, como padrão de tratamento da febre de Lassa, são necessários mais estudos para confirmar sua eficácia nessa doença. Dados empíricos sugerem sua eficácia em outras febres hemorrágicas por arenavírus, porém os resultados são mistos, e falta um consenso sobre o uso do fármaco na febre hemorrágica da Crimeia-Congo. Em geral, os dados *in vitro* mostram a atividade da ribavirina contra os vírus da dengue, da febre amarela, da febre do Vale do Rift e da febre hemorrágica de Omsk, porém não foram realizados estudos clínicos. Os principais efeitos colaterais da ribavirina IV consistem em anemia hemolítica leve a moderada, que raramente exige transfusão e que desaparece com a interrupção do tratamento, e calafrios, quando a infusão do fármaco é demasiado rápida. Foi relatada a eficácia do fitoterápico chinês *chongcao shenkang* na febre hemorrágica com síndrome renal.

Em um ensaio clínico conduzido durante o surto do vírus Ebola na África Ocidental, o ZMapp, uma combinação de anticorpos monoclonais, reduziu a mortalidade de 37 para 22%, embora o recrutamento de pacientes não tenha sido suficiente para alcançar os parâmetros estatísticos determinados.[A1] Entretanto, dois anticorpos intravenosos mais recentes parecem ser superiores.[A1b] O favipiravir, um inibidor da RNA polimerase, demonstrou ser eficaz apenas nos casos mais leves de doença pelo vírus Ebola. Durante o surto, foi observado um benefício em termos de sobrevida nos pacientes tratados com artesunato-amodiaquina, em lugar de arteméter-lumefantrina, como tratamento empírico para a possível presença de malária, porém essa associação precisa ser mais investigada.

Foi relatado que a transfusão de plasma de fase convalescente adequadamente titulado nos primeiros 8 dias de doença reduziu a taxa de fatalidade de casos da febre hemorrágica argentina de 15 a 30% para menos de 1%. Todavia, esse tratamento foi associado a uma síndrome neurológica de fase convalescente, caracterizada por febre, sinais cerebelares e paralisia de nervos cranianos, em 10% dos pacientes tratados. Os estudos em animais mostram que o plasma convalescente também é eficaz na febre de Lassa, porém apenas quando contém um título elevado de anticorpos neutralizantes, e se houver uma correspondência antigênica estreita entre os vírus infecciosos do doador e do receptor. O plasma convalescente também parece ser eficaz na febre hemorrágica da Crimeia-Congo e na febre do Vale do Rift, porém não existem dados controlados. Um ensaio clínico do plasma convalescente para doença pelo vírus Ebola não demonstrou nenhuma eficácia.

Vários imunomoduladores, incluindo ibuprofeno, corticosteroides, antifator de necrose tumoral α, inibidores do óxido nítrico, estatinas e interleucinas, não demonstraram ter benefício conclusivo no tratamento da sepse. Em um estudo de pequeno porte, a interleucina-2 recombinante reduziu o grau de insuficiência renal aguda na febre hemorrágica com síndrome renal, porém são necessários mais estudos antes que possa ser considerada como padrão de cuidados. Os ensaios clínicos de corticosteroides na febre hemorrágica com síndrome renal mostraram resultados mistos. Os corticosteroides (p. ex., 200 mg/dia de hidrocortisona IV, divididos em duas a quatro doses diárias ou administrados por infusão contínua) são apenas recomendados quando há forte suspeita de insuficiência suprarrenal, quando a pressão arterial alvo não é mantida, apesar da reposição adequada de líquidos e vasopressores, ou quando há suspeita de edema cerebral.

**Manejo da gravidez**

A evacuação do útero em pacientes grávidas parece reduzir a mortalidade materna e deve ser considerada, tendo em vista a mortalidade materna e fetal extremamente elevada associada à febre hemorrágica viral. Entretanto, esse procedimento precisa ser realizado com extrema cautela, visto que pode ser considerado de alto risco em relação à possível transmissão nosocomial. Embora seja tecnicamente contraindicada durante a gravidez (Categoria X da FDA), tendo em vista a mortalidade materna e fetal muito elevada, a ribavirina deve, entretanto, ser considerada como medida passível de salvar a mãe que apresenta febre hemorrágica viral para a qual o medicamento é eficaz (Tabelas 357.2 e 357.5). Experiências recentes após essa abordagem no manejo de pacientes com febre de Lassa na Nigéria levaram a resultados favoráveis.

**Controle da dor e outras considerações**

O paracetamol oral ou parenteral, o tramadol, os opiáceos ou outros analgésicos devem ser utilizados, quando necessário, para o controle da dor (ver Tabela 27.4), devendo-se efetuar um ajuste, quando necessário, para a insuficiência hepática. Deve-se evitar o uso de salicilatos e de anti-inflamatórios não esteroides, em razão do risco de hemorragia. Recomenda-se a terapia profilática para úlceras gastrintestinais de estresse com inibidores da bomba de prótons ou antagonistas dos receptores $H_2$ de histamina (ver Tabela 129.1). Com frequência, justifica-se o uso de antieméticos, como as fenotiazinas. Em geral, as crises convulsivas podem ser controladas com medicamentos convencionais (ver Capítulo 375).

**Alta hospitalar e monitoramento**

Como o estado clínico e a infectividade do paciente geralmente exibem uma correlação com o nível de viremia, pode-se afirmar com segurança que os pacientes que se recuperaram da doença aguda não apresentam mais viremia e podem receber alta sem a preocupação de transmissão subsequente, com exceção do risco de transmissão sexual (ver adiante) e, em mulheres infectadas durante a gestação, possível transmissão para o lactente por meio do leite materno. Com frequência, utiliza-se um teste de PCR negativo como critério para alta hospitalar, porém a PCR não avalia a presença de vírus infeccioso.

**Tabela 357.5** Terapia com ribavirina para a febre hemorrágica viral.

| INDICAÇÃO | VIA DE ADMINISTRAÇÃO | DOSE* | INTERVALO |
|---|---|---|---|
| Tratamento | IV† | 30 mg/kg (máximo 2 g)‡ | Dose de ataque, seguida de: |
| | IV† | 15 mg/kg (máximo de 1 g)‡ | a cada 6 h durante 4 dias, seguida de: |
| | IV† | 7,5 mg/kg (máximo de 500 mg)‡ | a cada 8 h durante 6 dias |
| Profilaxia | VO | 35 mg/kg (máximo de 2,5 g)‡ | Dose de ataque, seguida de: |
| | VO | 15 mg/kg (máximo de 1 g)‡ | a cada 8 h durante 10 dias |

*Testes de farmacocinética e de sensibilidade para a ribavirina não foram extensamente realizados para cada febre hemorrágica viral. A dose intravenosa utilizada provém daquela considerada eficaz na febre de Lassa. Foi também relatada a eficácia da ribavirina oral em muitas febres hemorrágicas virais, particularmente na febre hemorrágica da Crimeia-Congo, porém, dispõe-se de poucos dados controlados. A administração intravenosa é fortemente sugerida, sempre que possível. †O fármaco deve ser diluído em 150 mℓ de solução salina a 0,9% e infundido lentamente. ‡Reduzir a dose em indivíduos com insuficiência renal significativa diagnosticada (depuração da creatinina inferior a 50 mℓ/min). IV = via intravenosa; VO = via oral.

## PREVENÇÃO

### Prevenção e controle da infecção

É prudente colocar o paciente em um quarto com fluxo de ar negativo, quando disponível, porém não há necessidade de câmaras de isolamento hermeticamente fechadas. Devem-se utilizar mosquiteiros tratados com inseticida e telas de quarto em ambientes ao ar livre, de modo a evitar a transmissão de vírus da febre hemorrágica transmitidos por artrópodes. O acesso ao paciente deve limitar-se a um pequeno número de funcionários designados, com instruções e treinamento específicos sobre as diretrizes de prevenção e controle de infecção. Embora as precauções de barreira normais de enfermagem para evitar a exposição ao sangue e líquidos corporais por via parenteral ou de gotículas sejam habitualmente adequadas para prevenção da infecção, recomenda-se o uso

de medidas de proteção específicas, incluindo equipamento protetor pessoal, se houver suspeita do diagnóstico de febre hemorrágica viral.[18] Outros componentes essenciais da prevenção e controle de infecção incluem proporção adequada entre funcionários e paciente, eliminação de resíduos e procedimentos de desinfecção. Devem-se utilizar precauções de aerossóis de pequenas partículas quando certos procedimentos, como intubação endotraqueal, podem gerar aerossóis.

## Rastreio dos contatos

A apresentação inicial inespecífica das febres hemorrágicas virais representa um sério desafio para uma vigilância epidemiológica efetiva. Felizmente, as baixas taxas de ataque secundárias possibilitam medida de segurança, mesmo quando os casos passam despercebidos, contanto que seja mantida uma barreira adequada de enfermagem. Além disso, como os casos leves, cujo reconhecimento pode ser ainda mais difícil, não são habitualmente muito infecciosos, um diagnóstico omitido ou tardio nesses pacientes provavelmente não representará um problema do ponto de vista de controle de infecção.

As pessoas com contato direto desprotegido com um paciente durante a fase sintomática de febre hemorrágica viral transmissível entre seres humanos devem ser monitoradas diariamente à procura de sinais de doença durante o período de incubação mais longo possível, começando após o último contato (Tabela 357.2). Tendo em vista as taxas de ataque secundárias geralmente baixas, em particular fora dos cuidadores, o rastreamento generalizado dos contatos, os exames laboratoriais e a profilaxia pós-exposição não estão indicados para contatos casuais. Os contatos próximos devem verificar diariamente a temperatura e registrar os resultados em um diário. Apesar da falta de evidência de transmissão durante o período de incubação, recomenda-se habitualmente que os indivíduos expostos evitem todo contato próximo com membros da casa que possa resultar em exposição a líquidos corporais, como relação sexual, beijo e compartilhamento de utensílios durante todo o período de incubação. Não há justificativa para o confinamento de indivíduos assintomáticos, porém as pessoas que desenvolvem febre ou outros sinais e sintomas sugestivos de febre hemorrágica viral devem ser imediatamente isoladas até que se possa excluir o diagnóstico.

## Vacinas

As vacinas para as febres hemorrágicas virais encontram-se em vários estágios de desenvolvimento. A vacina febre amarela atenuada viva 17D geralmente apresenta um excelente perfil de proteção e segurança, apesar do reconhecimento de raros eventos adversos graves em indivíduos idosos.[A2] A confirmação de vacinação prévia com 17D deve excluir essencialmente a possibilidade de diagnóstico de febre amarela, a não ser que o paciente estivesse imunocomprometido na época da vacinação.[19]

Existe também uma vacina viva atenuada altamente eficaz, Candid 1, para a febre hemorrágica argentina, embora esteja aprovada apenas na Argentina. Essa vacina também pode ser efetiva na febre hemorrágica boliviana, porém não fornece proteção contra outras infecções por arenavírus.

Um ensaio clínico de fase III de uma vacina à base de vírus da estomatite vesicular de replicação competente recombinante, que expressa uma glicoproteína de superfície do vírus Ebola Zaire, demonstrou que essa vacina tem uma eficácia de 100% e tem sido cada vez mais utilizada em surtos dentro de ensaios clínicos.[A3,A4] Os efeitos adversos foram frequentes, porém em sua maioria de menor importância, embora se tenha relatado a ocorrência de artrite, dermatite e vasculite induzidas pela vacina. Várias outras vacinas de vírus Ebola estão em fase de desenvolvimento.[20]

Embora uma vacina tetravalente de vírus da dengue tenha sido inicialmente promissora e tenha sido adotada por diversos países,[A5] a dengue pode ser mais grave em pessoas virgens de dengue que foram vacinadas e contraíram subsequentemente a doença. Vacinas experimentais para a febre hemorrágica com síndrome renal,[21] para a febre do Vale do Rift, a febre hemorrágica de Omsk e a doença da Floresta de Kyasanur podem ser eficazes, porém a maioria ainda não foi amplamente testada e não está totalmente aprovada nem disponível. Diversas vacinas candidatas mostraram ser eficazes em animais infectados pelos vírus Marburg e Lassa.

## Profilaxia pós-exposição

A profilaxia pós-exposição só deve ser considerada em indivíduos com exposição distinta de alto risco, definida da seguinte maneira: (1) penetração da pele por um instrumento cortante contaminado (p. ex., lesão por picada de

agulha); (2) exposição das membranas mucosas ou da pele rachada ao sangue ou a secreções corporais (p. ex., respingos de sangue nos olhos ou na boca); (3) participação em procedimentos de emergência sem equipamento de proteção pessoal adequado (p. ex., reanimação após parada cardíaca, intubação ou aspiração); e (4) contato prolongado (*i. e.*, horas) e contínuo em um espaço fechado, sem equipamento de proteção individual adequado. Os pacientes mais infecciosos são aqueles que apresentam condições clínicas graves, habitualmente em um estágio avançado do curso da doença. Não se deve utilizar profilaxia quando a única exposição ocorreu durante o período de incubação ou após resolução da doença aguda.

A profilaxia pós-exposição com ribavirina oral tem sido recomendada para a febre de Lassa, outras infecções por arenavírus e febre hemorrágica da Crimeia-Congo, embora não se disponha de dados sistemáticos sobre sua eficácia, e os eventos adversos menores e frequentes possam ser algumas vezes confundidos com os sinais iniciais da doença. A ribavirina oral, quando utilizada, deve ser iniciada imediatamente após a exposição, mas não antes de um aconselhamento entre o paciente e o médico. O medicamento não deve ser tomado com alimentos. Deve-se determinar os níveis basais de hemoglobina, hematócrito, bilirrubina e creatinina, e a terapia deve ser ajustada ou reconsiderada se houver desenvolvimento de anemia significativa ou insuficiência renal.

Administra-se plasma de fase convalescente como profilaxia pós-exposição para a febre hemorrágica argentina. Numerosas vacinas experimentais, anticorpos monoclonais e outros compostos demonstraram ter eficácia como profilaxia pós-exposição em modelos de animais, particularmente no caso das infecções por filovírus, porém não se dispõe de dados confiáveis sobre sua eficácia em seres humanos.[22]

### Controle dos reservatórios e vetores

Uma medida de prevenção essencial para os vírus Ebola e Marburg consiste em evitar qualquer contato com morcegos, impedindo principalmente a entrada em cavernas e minas em áreas endêmicas. Pode-se indicar o uso de equipamento de proteção individual para mineiros e outros indivíduos que trabalham nesses ambientes. Os seres humanos também devem evitar a exposição a sangue fresco, líquidos corporais ou carne de animais selvagens, particularmente de primatas não humanos.

Para os vírus transmitidos por roedores, cujos reservatórios frequentemente colonizam as habitações humanas, recomenda-se melhorar a "higiene da aldeia", como eliminar o armazenamento desprotegido de lixo e alimentos e tampar buracos que permitam o acesso dos roedores às casas. A prevenção dos vírus da febre hemorrágica transmitidos por mosquitos depende do controle dos mosquitos *Aedes* em torno e dentro da casa, principalmente pela eliminação de recipientes de água estagnada limpa, que servem de hábitats para as larvas e pelo uso de telas em janelas e portas, mosquiteiros tratados com inseticidas, roupas protetoras, repelente de mosquitos e inseticidas com bomba de aerossol em espaços fechados. Medidas análogas podem ajudar a proteger as pessoas de picadas de carrapatos.

## PROGNÓSTICO

A evolução clínica de febre hemorrágica viral ocorre com muita rapidez. Nos casos fatais, a morte ocorre habitualmente nos primeiros 7 a 10 dias após o aparecimento dos sintomas de febre hemorrágica na infecção por filovírus e em cerca de 2 semanas nas infecções por arenavírus e alguns dos outros vírus. Em geral, a mortalidade não resulta diretamente de exsanguinação, e observa-se a ocorrência de sangramento externo em uma minoria de casos de febre hemorrágica viral. Acredita-se que a maioria das mortes resulte de um processo semelhante ao choque séptico (ver Capítulo 100), quando o volume intravascular circulante efetivo insuficiente leva à hipotensão, disfunção celular e falência de múltiplos órgãos. A meningoencefalite, a insuficiência renal, a insuficiência respiratória, a rabdomiólise e as arritmias cardíacas podem contribuir para a morte em alguns pacientes. Foi documentada a ocorrência de trombose coronariana ou acidente vascular encefálico relacionados com a trombocitose e um estado hipercoagulável durante o início da recuperação da doença pelo vírus Ebola.

Os indicadores comuns de prognóstico sombrio incluem choque, hemorragia, manifestações neurológicas, níveis elevados de viremia (ou medições substitutas de antígeno ou cópias de genoma),[23] neutropenia, níveis elevados de alanina e aspartato aminotransferases[23b] e gravidez, particularmente durante o terceiro trimestre, em que a taxa de mortalidade materna e fetal pode ultrapassar 90%.

Entretanto, foram relatados casos leves e até mesmo assintomáticos em situações consideradas como as febres hemorrágicas virais mais virulentas. As razões para essa heterogeneidade são, em grande parte, desconhecidas,

porém foram postuladas diferenças na via e dose de infecção, comorbidades subjacentes e predisposição genética do hospedeiro.

Durante o surto de vírus Ebola na África Ocidental, a taxa de fatalidade de casos nos 27 pacientes que receberam cuidados nos EUA e na Europa foi de apenas 18,5%, em comparação com 31 a 76% na África Ocidental.[24] Não se sabe se essa diferença está relacionada com o uso de terapias experimentais, melhores cuidados intensivos, predisposição genética ou menos condições comórbidas.

## Sequelas

A convalescença da doença pelo vírus Ebola é prolongada, frequentemente com 1 ano ou mais de artralgia persistente, complicações oculares (incluindo uveíte com possível ameaça da visão, que pode resultar em formação precoce de catarata),[25] dor abdominal, fadiga extrema, anorexia e sequelas de saúde mental. O vírus Ebola pode persistir por meses ou até anos em compartimentos teciduais imunologicamente protegidos, incluindo testículos/sêmen, câmaras do olho, SNC e feto, placenta e saco/líquido amniótico de mulheres infectadas durante a gravidez. Foi detectada a presença de RNA do vírus Ebola no sêmen durante 1 ano após a doença aguda, com evidências raras de transmissão sexual do homem para a mulher no decorrer de 1 ano após a recuperação.[26] Em consequência, recomenda-se a abstinência ou uso de preservativos para relação sexual segura durante pelo menos 1 ano após a recuperação ou até que a eliminação do vírus do sêmen possa ser confirmada por meio de exame laboratorial.

Foram observados dois casos de recrudescência do vírus Ebola em indivíduos tratados em contextos com recursos abundantes, com persistência prolongada do vírus – uveíte dentro de 14 semanas após a recuperação e meningite com crises convulsivas 9 meses após a recuperação. O vírus Ebola foi isolado do líquido da câmara anterior do olho e do LCS, porém ambos os pacientes finalmente eliminaram o vírus e recuperaram-se.

A perda de audição, que pode ser permanente, é observada em até 30% dos sobreviventes da febre de Lassa,[27] bem como após a febre hemorrágica venezuelana. Surge pela primeira vez durante a convalescença, pode ser unilateral ou bilateral e não está associada à gravidade da doença aguda nem ao tratamento com ribavirina. Ocorreu retinopatia óptica com perda da visão em sobreviventes da febre do Vale do Rift. O tratamento das sequelas da febre hemorrágica viral é, em geral, de suporte,[28] com exceção da uveíte, para a qual o tratamento de urgência com esteroides tópicos e atropina pode salvar a visão do paciente.

A amamentação deve ser evitada durante a convalescença, a não ser que não haja outra maneira de alimentar o lactente. A prevenção adequada da infecção e as precauções de controle devem ser implementadas quando se atendem todos os partos de mulheres que foram infectadas por filovírus durante a gravidez.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, et al. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375:1448-1456.

A1b. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-2303.

A2. Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434-444.

A3. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376:330-341.

A4. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017;389:505-518.

A5. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-1206.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hidalgo J, Richards GA, Jiménez JIS, et al. Viral hemorrhagic fever in the tropics: report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2017;42:366-372.
2. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: ecology, molecular biology, and evolution. *Adv Virus Res*. 2018;100:189-221.
3. Bausch DG. West Africa 2013 Ebola: from virus outbreak to humanitarian crisis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;411:63-92.
4. Sarute N, Ross SR. New world arenavirus biology. *Annu Rev Virol*. 2017;4:141-158.
5. Geisbert TW. Predicting outcome and improving treatment for Lassa fever. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:594-595.
6. Kenawy MA, Abdel-Hamid YM, Beier JC. Rift Valley fever in Egypt and other African countries: historical review, recent outbreaks and possibility of disease occurrence in Egypt. *Acta Trop*. 2018;181:40-49.
7. Hamer DH, Angelo K, Caumes E, et al. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:340-341.
8. Spengler JR, Bente DA, Bray M, et al. Second international conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2018;150:137-147.
9. Dean NE, Halloran ME, Yang Y, et al. Transmissibility and pathogenicity of Ebola virus: a systematic review and meta-analysis of household secondary attack rate and asymptomatic infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1277-1286.
10. Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, et al. Ebola virus disease. *Lancet*. 2019;393:936-948.
11. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017;358:929-932.
12. de Almeida RR, Paim B, de Oliveira SA, et al. Dengue hemorrhagic fever: a state-of-the-art review focused in pulmonary involvement. *Lung*. 2017;195:389-395.
13. Scaggs Huang FA, Schlaudecker E. Fever in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:163-188.
14. Sigfrid L, Reusken C, Eckerle I, et al. Preparing clinicians for (re-)emerging arbovirus infectious diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:229-239.
15. Reusken CB, Ieven M, Sigfrid L, et al. Laboratory preparedness and response with a focus on arboviruses in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:221-228.
16. Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet*. 2018;391:700-708.
17. Clément C, Adhikari NKJ, Lamontagne F. Evidence-based clinical management of Ebola virus disease and epidemic viral hemorrhagic fevers. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:247-264.
18. World Health Organization. Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola. September 2014. http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/en/. Accessed May 24, 2019.
19. Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, et al. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1209-1217.
20. Venkatraman N, Silman D, Folegatti PM, et al. Vaccines against Ebola virus. *Vaccine*. 2018;36:5454-5459.
21. Jung J, Ko SJ, Oh HS, et al. Protective effectiveness of inactivated hantavirus vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 2018;217:1417-1420.

22. Fischer WA 2nd, Vetter P, Bausch DG, et al. Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e183-e192.
23. de La Vega MA, Caleo G, Audet J, et al. Ebola viral load at diagnosis associates with patient outcome and outbreak evolution. *J Clin Invest*. 2015;125:4421-4428.
23b. Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:750-758.
24. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med*. 2016;374:636-646.
25. Shantha JG, Mattia JG, Goba A, et al. Ebola Virus Persistence in Ocular Tissues and Fluids (EVICT) study: reverse transcription-polymerase chain reaction and cataract surgery outcomes of Ebola survivors in Sierra Leone. *EBioMedicine*. 2018;30:217-224.
26. Deen GF, Broutet N, Xu W, et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors—final report. *N Engl J Med*. 2017;377:1428-1437.
27. Mateer EJ, Huang C, Shehu NY, et al. Lassa fever-induced sensorineural hearing loss: a neglected public health and social burden. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-11.
28. World Health Organization. Clinical care for survivors of Ebola virus disease. Interim guidance. 2016. http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/guidance-survivors/en/. Accessed: May 24, 2019.

**Duas doenças distintas causadas por hantavírus são a síndrome pulmonar por hantavírus e a:**

- A. Febre hemorrágica argentina.
- B. Febre de Lassa.
- C. Síndrome hepática por hantavírus.
- D. Febre hemorrágica com síndrome renal.
- E. Leucemia de células T do adulto.

Concluir questão

**A ribavirina, um agente antiviral, está mais claramente indicada para qual das seguintes febres hemorrágicas virais?**

- A. Doença pelo vírus Ebola.
- B. Febre amarela.
- C. Febre hemorrágica com síndrome renal.
- D. Febre hemorrágica de Omsk.
- E. Febre do Vale de Rift.

Concluir questão

**As síndromes de febres hemorrágicas virais:**

A. Em geral, podem ser facilmente diferenciadas de outras doenças febris, comuns em bases clínicas no início da evolução da doença.

B. Podem ser confirmadas apenas por meio de cultura do vírus em um laboratório de alta contenção.

C. Em geral, caracterizam-se por hemorragia abundante, levando frequentemente à exsanguinação e morte.

D. Normalmente, apresentam períodos de incubação de vários dias a semanas.

E. Devem ser rotineiramente tratadas com corticosteroides intravenosos.

Concluir questão

**Qual das seguintes medidas é o componente mais essencial de controle da transmissão do vírus de Lassa entre seres humanos?**

A. Isolamento imediato de todos os pacientes durante o período de incubação.

B. Colocação de mosquiteiros tratados com inseticidas e telas nos quartos dos pacientes.

C. Uso de “trajes espaciais” por profissionais de saúde que trabalham nas enfermarias de isolamento de pacientes.

D. Colocação dos pacientes suspeitos em quartos hermeticamente fechados.

E. Precauções de enfermagem de barreira de rotina (luvas, aventais e máscaras).

Concluir questão

**Uma jovem de 23 anos saudável nos demais aspectos é examinada com queixas de febre, mal-estar, cefaleia e mialgias nos últimos 5 dias. Recentemente, retornou de uma viagem de missão religiosa, durante a qual ajudou médicos e enfermeiros no tratamento de pacientes em uma região pobre da Bolívia. Encontra-se em sofrimento moderado, com os seguintes sinais vitais: temperatura, 39°C; pressão arterial, 105/65 mmHg; pulso, 120; e frequência respiratória, 24. Há hiperemia conjuntival e observa-se um exantema petequial no tronco. Os achados laboratoriais iniciais revelam leucopenia moderada, hemoconcentração e**

**trombocitopenia leve a moderada. Você suspeita de infecção por qual dos seguintes vírus da febre hemorrágica?**

- A. Vírus Machupo.
- B. Vírus Lujo.
- C. Vírus Ebola.
- D. Vírus Junín.
- E. Vírus Sin Nombre.

Concluir questão

358

# ARBOVÍRUS CAUSADORES DE FEBRE E SÍNDROMES EXANTEMÁTICAS

STANLEY J. NAIDES

## FEBRE DO CARRAPATO DO COLORADO

### DEFINIÇÃO

A febre do carrapato do Colorado (febre da montanha da América do Norte) é uma doença febril aguda, normalmente bifásica e, com frequência, autolimitada, que é observada nas regiões das Montanhas Rochosas, nas cordilheiras Sierra Nevada e Wasatch e nas regiões montanhosas de Black Hills. O vírus é transmitido pela picada do carrapato duro *Dermacentor andersoni* (carrapato da madeira das Montanhas Rochosas), e a extensão de ocorrência da doença corresponde à distribuição do vetor. Outros coltivírus, como os vírus Salmon River, Eyach, Banna, Beijing e Gansu, também foram implicados em doenças humanas.

### O patógeno

O agente etiológico, o vírus da febre do carrapato do Colorado, é um membro do gênero *Coltivirus*, da família Reoviridae. Os coltivírus apresentam um genoma constituído de 12 segmentos de RNA de fita dupla. O vírus da febre do carrapato do Colorado é o membro protótipo.

### EPIDEMIOLOGIA

*Dermacentor andersoni* é encontrado em altitudes de 1.200 a 3.000 metros. As temperaturas das estações tendem a influenciar sua distribuição, sendo o vetor encontrado em altitudes mais elevadas nas estações mais quentes e em

altitudes mais baixas nas estações mais frias. A exposição dos seres humanos ocorre habitualmente durante atividades recreativas ao ar livre nessas áreas. Ocorre exposição ocasional em áreas não endêmicas, decorrente de carrapatos exportados da região endêmica em roupas, equipamento de caminhada ou bagagem. Em geral, as infecções ocorrem entre março e setembro, quando o carrapato adulto é mais abundante. Os carrapatos são mais numerosos em hábitats secos e rochosos voltados para o sul, que favorecem a presença de pequenos roedores (p. ex., tâmias, esquilos-terrestres, saguis), com cobertura de vegetação rasteira, tocas e umidade para os carrapatos. O vírus da febre do carrapato do Colorado é encontrado em ninfas e carrapatos adultos que passam o inverno no hospedeiro roedor, no qual a viremia persiste por várias semanas a meses. Na área endêmica, até 14% dos carrapatos *D. andersoni* são portadores do vírus da febre do carrapato do Colorado. Os seres humanos são hospedeiros incidentais. Nos EUA, a febre do carrapato do Colorado não é uma doença notificável federal, porém foram notificados 83 casos no período de 2002 a 2012 no Arizona, Colorado, Montana, Oregon, Utah e Wyoming.[1] O número verdadeiro de casos é, provavelmente, muito maior e inclui casos subclínicos, leves e não notificados.

A distribuição geográfica da febre de carrapato do Colorado pode ser maior do que as regiões montanhosas endêmicas bem reconhecidas. Casos confirmados por sorologia na Califórnia foram atribuídos ao vírus relacionado com a febre do carrapato do Colorado, S1-14-03, que é transmitido por *D. variabilis* (carrapato-do-cão americano). O vírus Salmon River provoca uma doença semelhante à febre do carrapato do Colorado em praticantes de *rafting* no Rio Salmon, em Idaho. Outro vírus semelhante, o vírus Eyach, foi implicado na doença neurológica observada na França e na Alemanha e foi isolado dos carrapatos de veado, *Ixodes ricinus* e *I. ventalloi*. A febre do carrapato do Colorado tem sido relatada raramente na China continental.

## BIOPATOLOGIA

O vírus da febre do carrapato do Colorado replica-se em células-tronco $CD34^+$ na medula óssea e leva ao desenvolvimento de leucopenia e

trombocitopenia leves a moderadas. O vírus também sofre replicação em precursores eritrocitários condicionados e pode ser detectado nos eritrócitos circulantes até 4 semanas após a infecção.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em 90% dos casos, os pacientes relatam uma picada ou exposição a carrapatos, porém sem reação local notável à picada. Depois de um período médio de incubação de 3 a 4 dias (com variação de 0 a 14 dias), ocorre febre de início súbito em associação com mal-estar, calafrios, mialgia, fraqueza, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbitária e hiperestesia cutânea. Pode-se observar a presença de congestão conjuntival e orofaríngea, enantema do palato, linfadenopatia e esplenomegalia. A ausência de sintomas respiratórios e gastrintestinais proeminentes ajuda a excluir outras doenças febris. O exantema petequial ou maculopapular, observado em 15% dos pacientes, pode ser confundido com o exantema da febre maculosa das Montanhas Rochosas (ver Capítulo 311). A doença apresenta um padrão de febre em "sela", que consiste em resolução da febre inicial na primeira semana e recrudescência depois de um intervalo de 2 a 3 dias. Pode ocorrer um terceiro episódio de febre.

Observa-se o desenvolvimento de leucopenia 5 a 6 dias após o início da doença. Podem ocorrer trombocitopenia e anemia leves.

A infecção no adulto pode ser complicada por miocardite, pneumonite, hepatite, orquite e epididimite, e podem ocorrer meningite asséptica ou encefalite em até 10% das infecções em crianças.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é confirmado pela demonstração do genoma viral da febre do carrapato do Colorado ou por anticorpos IgM de fase aguda específicos. O genoma viral pode ser detectado até 6 semanas após a infecção por meio de métodos baseados em ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) em sangue ou coágulos sanguíneos armazenados. Os vírions nos eritrócitos circulantes podem ser detectados por marcação com anticorpo imunofluorescente. O

anticorpo IgM antivírus da febre do carrapato do Colorado é detectado por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) de captura de anticorpo ou por fixação do complemento. Os ensaios de neutralização que utilizam células Vero ou BHK-21 têm sido úteis.

A diferenciação entre febre do carrapato do Colorado e febre maculosa das Montanhas Rochosas (ver Capítulo 311) pode ser difícil antes do aparecimento do exantema típico desta última. Entretanto, a febre maculosa das Montanhas Rochosas não exibe um padrão de febre em "sela" e é 20 vezes menos comum do que a febre do carrapato do Colorado na área endêmica ocidental.

### TRATAMENTO

O tratamento é de suporte. O ácido acetilsalicílico (AAS) está contraindicado para evitar a trombocitopenia como complicação.

## PROGNÓSTICO

A fraqueza extrema e o mal-estar podem persistir por várias semanas a meses após a resolução da febre. Os pacientes mais avançada apresentam recuperação prolongada. Setenta por cento dos pacientes com mais de 30 anos podem ainda apresentar fadiga 3 semanas após a febre, enquanto as crianças e os adolescentes podem se recuperar por completo em 1 semana. Foram relatados casos raros de transmissão materno-fetal. Por fim, ocorre recuperação completa, exceto quando a evolução da doença é complicada por agressão neurológica. Os pacientes não devem doar sangue por um período de 6 meses.

# DENGUE

## DEFINIÇÃO

A dengue é uma doença febril aguda, caracterizada por dor muscular e articular intensa, exantema, mal-estar e linfadenopatia. A gravidade das queixas musculoesqueléticas deu origem ao apelido *febre quebra-ossos*. A

dengue ocorre nos climas tropicais e subtropicais do Caribe, das Américas Central e do Sul, da Ásia e da África. A distribuição do mosquito estende-se na parte sudeste dos EUA, onde a dengue ressurgiu na década de 1980. Depois da Segunda Guerra Mundial, uma pandemia global foi associada à erosão dos programas de controle de mosquitos, propagação da população humana em ambientes rurais, aumento das viagens aéreas, deterioração da infraestrutura de saúde pública e aquecimento global. A cada ano, mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo são infectadas pelo vírus da dengue.[2]

## O patógeno

O vírus da dengue é um membro da família Flaviviridae, que consiste em vírus de RNA de fita simples com envelope lipídico, de aproximadamente 50 nm de diâmetro. Existem quatro sorotipos de dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Não foi observada nenhuma proteção cruzada entre os sorotipos, de modo que a dengue pode se desenvolver após infecção por outro sorotipo. A infecção por um segundo sorotipo faz com que o indivíduo corra risco de desenvolver febre hemorrágica (ver Capítulo 357).

## EPIDEMIOLOGIA

A dengue é transmitida aos seres humanos pela picada da fêmea dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. O mosquito *A. albopictus* tornou-se a praga dominante em muitos centros urbanos. Os membros das duas espécies de mosquitos adquirem o vírus da dengue ao picar seres humanos, normalmente durante o dia. Os mosquitos reúnem-se em água estagnada ao redor das habitações humanas; normalmente, não são encontrados na floresta. No hospedeiro humano, o vírus da dengue pode alcançar um título superior a $10^8$ dose infecciosa mediana por mililitro. O mosquito torna-se infectado quando se alimenta em um hospedeiro com viremia. O vírus continua sua replicação no epitélio do intestino médio e nas glândulas salivares do mosquito-fêmea, que permanece infeccioso durante toda a vida. Nos primeiros 8 a 12 dias da infecção inicial, as glândulas salivares do mosquito tornam-se infectadas, e o vírus é eliminado com a saliva durante a próxima refeição de sangue. Um mosquito pode

infectar múltiplos indivíduos, particularmente em virtude de sua inconstância durante a alimentação – os leves movimentos do hospedeiro interrompem sua refeição, quando retorna ao hospedeiro original ou procura outro hospedeiro. Na África Ocidental e na Malásia foram demonstrados ciclos de vida zoonóticos, que envolvem primatas não humanos (*i. e.*, chimpanzés, gibões e macacos) e espécies de *Aedes* que habitam nas copas das árvores de florestas.

Normalmente, o período de incubação é de 4 a 7 dias, mas pode variar de 3 a 14 dias.[3] Durante surtos no sudeste dos EUA e em Porto Rico, o risco de infecção pode alcançar 79% em hospedeiros sem imunidade anterior, e pode-se observar o desenvolvimento de doença clínica em até 20%. A imunidade contra o sorotipo infectante é provavelmente duradoura, porém os indivíduos permanecem suscetíveis aos outros sorotipos. O pico de transmissão ocorre após grandes chuvas, quando a água da chuva coletada em recipientes domésticos possibilita a expansão das populações de mosquitos. As epidemias tendem a ocorrer em ciclos de 3 a 5 anos, porém, observa-se a ocorrência regular de casos interepidêmicos.

A dengue representa um risco particular para as pessoas que visitam os trópicos e constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade infantis em áreas endêmicas. A globalização e as mudanças climáticas contribuíram para a expansão da distribuição geográfica. Em um estudo de indivíduos que agora vivem nos EUA, mas que nasceram, viveram ou viajaram para países com dengue endêmica, 19% apresentam anticorpos IgG contra a dengue, porém 85% deles não têm anamnese de dengue. A dengue é responsável por cerca de 2% das doenças febris em viajantes que retornam aos EUA.

## BIOPATOLOGIA

A febre hemorrágica da dengue (ver Capítulo 357) e a síndrome do choque da dengue constituem formas de reinfecção da dengue, que se caracterizam por extravasamento capilar e hemorragia. A infecção prévia por um sorotipo alternativo permite que os anticorpos dirigidos contra o sorotipo anteriormente encontrado se combinem com o sorotipo recém-infectante. Embora os anticorpos contra o sorotipo da primeira exposição não sejam

neutralizantes, eles possibilitam aumento da captação dos macrófagos mediada por anticorpos, levando, assim, à ativação dos macrófagos e aumento da replicação e carga virais. A excreção de mediadores inflamatórios vasoativos pelos macrófagos resulta em extravasamento vascular que, quando grave, provoca choque. Podem ocorrer intumescimento das células endoteliais e edema perivascular. Raramente, pode ocorrer síndrome do choque da dengue com infecção primária. A variação na capacidade da cepa de gerar aumento dos anticorpos, bem como diferenças na virulência, pode ser responsável por diferenças no comportamento clínico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção da dengue é, com frequência, subclínica. Quando sintomática, a dengue pode se manifestar como dengue clássica, febre hemorrágica da dengue ou síndrome do choque da dengue. Os pacientes também podem apresentar doença leve, que se caracteriza por febre inespecífica, anorexia e cefaleia.[4]

A dengue clássica, que normalmente acomete crianças de mais idade e adultos não nativos, caracteriza-se por febre de início súbito, cefaleia frontal intensa, dor retro-orbitária, mialgia e, em muitos casos, náuseas, vômitos, exantema, linfadenopatia e artralgia. Durante os surtos, a perda do apetite e a sede podem constituir sintomas iniciais, cujo reconhecimento pode reduzir o tempo levado para a identificação do caso. Os pacientes podem apresentar fraqueza generalizada, alteração do paladar, calafrios e hiperestesia cutânea. A dengue clássica é autolimitada; entretanto, alguns pacientes evoluem para a febre hemorrágica da dengue ou síndrome do choque da dengue, que se caracteriza por extravasamento capilar, hipotensão, estreitamento da pressão do pulso e choque. A dengue durante a gravidez pode ser grave.[5]

O exame físico revela febre, bradicardia relativa, hiperemia da esclera, hipersensibilidade à compressão ocular e congestão faríngea. Aparece um exantema macular transitório no primeiro ou no segundo dia da doença. No segundo e terceiro dias, a febre e outros sintomas podem melhorar. A febre é normalmente, mas não de modo consistente, bifásica. Depois de um

intervalo típico de 2 dias, ocorre recrudescência da febre e de outros sintomas, porém com menos intensidade. Pode haver desenvolvimento de linfadenopatia generalizada não dolorosa nas regiões cervical posterior, epitroclear e inguinal. O exantema também sofre recorrência e aparece como manchas de palidez de 2 a 5 mm, circundadas por eritema e, em certas ocasiões, acompanhadas de disestesia em queimação das palmas das mãos e plantas dos pés. O exantema pode descamar.

## DIAGNÓSTICO

Uma história adequada de viagem e o reconhecimento da ocorrência da doença na comunidade podem levar à consideração da dengue no diagnóstico diferencial. Um exame diagnóstico realizado no local de assistência do paciente para a proteína não estrutural 1 do vírus da dengue e IgM específica contra dengue é útil, mas nem sempre conclusivo.[6] Dispõe-se de ensaios baseados na PCR específicos para o sorotipo. O anticorpo IgM específico surge 3 a 5 dias após a infecção. O anticorpo IgG aparece 9 a 10 dias após a infecção. A reatividade cruzada com outros flavivírus impede um diagnóstico específico do sorotipo. O teste de neutralização com inibição da hemaglutinação é mais específico, e o teste de fixação do complemento para IgG em amostras de soro pareadas é útil. A viremia é de intensidade adequada nas infecções por DEN-1, DEN-2 e DEN-3 para possibilitar o isolamento viral. A viremia nas infecções por DEN-4 é, com frequência, mais intensa e mais difícil de detectar por meio de inoculação de células de mosquito *in vitro*.

A leucopenia desenvolve-se no segundo dia de febre, cai para 1.000 a 2.000 células/mℓ no quinto ou sexto dia e está associada à granulocitopenia. Na febre hemorrágica da dengue, a trombocitopenia com menos de 100.000 células/mℓ e o prolongamento do tempo de protrombina são característicos. Podem-se detectar proteinúria leve a moderada e alguns cilindros.[7] Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) podem estar elevados.

## TRATAMENTO, PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

Ocorre resolução abrupta da dengue clássica em 5 a 7 dias, porém a fadiga e a depressão podem se estender por várias semanas; a sobrevida é uniforme. O prognóstico de pacientes com febre hemorrágica da dengue (ver Capítulo 357) e síndrome do choque da dengue depende do diagnóstico precoce e da introdução de medidas de suporte. O tratamento é de suporte e consiste em antipiréticos e analgésicos. A reanimação inicial de pacientes com síndrome do choque (ver Capítulo 98) com soluções cristaloides e coloidais está indicada para aqueles com síndrome do choque da dengue moderadamente grave. São utilizados plasma fresco congelado e hemocomponentes quando necessário, porém seu benefício não está bem definido.[8] A maioria dos pacientes infectados recupera-se por completo, porém a taxa de mortalidade geral é de cerca de 1%, em decorrência do prognóstico mais sombrio do choque e da febre hemorrágica da dengue (ver Capítulo 357)

Uma nova vacina tetravalente contra a dengue pode prevenir cerca de dois terços dos casos de dengue e cerca de 95% dos casos graves.[A1,A2b] A vacina está aprovada para uso nos EUA e no México, porém uma preocupação sobre um aumento dependente de anticorpo da infecção pós-vacinação[9] levou à maior cautela em sua administração disseminada.

## VÍRUS DA FEBRE DO NILO OCIDENTAL

### DEFINIÇÃO

A febre do Nilo ocidental é uma doença febril aguda associada a mal-estar, exantema, cefaleia, mialgia e linfadenopatia. A infecção envolve um ciclo de ave-mosquito-ser humano. Ocorre viremia em todas as variedades de aves. Os morcegos, gatos, tâmias, coelhos domésticos, cavalos, gambás, esquilos, cães, ovelhas, lhamas e alpacas podem ser infectados.

### O patógeno

O vírus da febre do Nilo ocidental, que é o flavivírus mais amplamente distribuído, é transmitido por uma variedade de espécies de mosquitos. O mosquito vetor varia: *Culex univittatus*, *C. pipiens* e *C. molestus* no Oriente Médio e na África; *Mansonia metallicus* em Uganda; e *C. tritaeniorhynchus* na Ásia. Após a introdução na área de Nova York, em 1999, *C. pipiens* tornou-se o vetor mais importante nos EUA. Outras espécies de mosquitos podem transportar o vírus.

## EPIDEMIOLOGIA

A transmissão viral envolve mosquitos e aves silvestres, enquanto os mamíferos, incluindo os seres humanos, são hospedeiros finais incidentais. Nas áreas endêmicas, mais de 60% dos adultos jovens apresentam anticorpos, sugerindo, assim, uma alta prevalência de doença febril inaparente ou indiferenciada em crianças. Não há predomínio quanto ao sexo. Entre 0,5 e 1% dos indivíduos infectados apresenta uma doença mais grave. Normalmente, o período de incubação é de 3 a 15 dias, mas pode ser de apenas 1 dia. Nos EUA, o vírus do Nilo ocidental surgiu em Nova York e espalhou-se por toda região continental dos EUA, Canadá, México, Caribe, América Central e América do Sul. Na América, as aves da família Corvidae (p. ex., corvos, gralhas) são frequentemente infectadas, e o reconhecimento de aumento da mortalidade em populações de corvos continua servindo como sentinela para a presença do vírus do Nilo ocidental. Além da transmissão pelo mosquito, o vírus tem sido transmitido por transplante de órgãos, por meio de transfusão sanguínea, por via transplacentária e em laboratório. Em 2016, foram notificados 2.150 casos de doença pelo vírus do Nilo ocidental aos Centers for Disease Control and Prevention e 61% desses casos foram neuroinvasivos.[10]

## BIOPATOLOGIA

O vírus do Nilo ocidental cresce em uma variedade de células *in vitro* e produz efeitos citopáticos em células de *A. albopictus*. Os indivíduos que desenvolvem encefalite apresentam evidências de inflamação cerebral difusa e degeneração neuronal, com detecção precoce do vírus em diversos locais. Inicialmente, o vírus replica-se nos queratinócitos e nas células

dendríticas residentes na pele, que, em seguida, migram para linfonodos locais, onde a replicação gera viremia e disseminação para os órgãos. O tráfego das células imunes ou a ruptura da barreira hematencefálica possibilitam a neuroinvasão.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de 80% das infecções são assintomáticas, e a maior parte das infecções restantes é leve e manifesta-se por febre, mal-estar, cefaleia, náuseas, anorexia, linfadenopatia generalizada e mialgia depois de um período de incubação de 1 a 6 dias.[11] À semelhança da febre do carrapato do Colorado e da dengue, a febre do Nilo ocidental pode ser bifásica. Ocorre exantema macular ou roseolar não pruriginoso no tórax, no dorso e nos braços de metade dos pacientes, com início durante ou com a resolução da febre. O exantema persiste por até 1 semana e, em seguida, desaparece com descamação. Os pacientes podem apresentar vômito, diarreia, dor abdominal e faringite. Podem ocorrer meningite asséptica ou encefalite (ver Capítulo 359) nos indivíduos idosos e, menos comumente, nos indivíduos muito jovens. Pode-se observar o desenvolvimento de doença neurológica grave, incluindo meningite, mielite, encefalite e paralisia flácida dos membros e dos músculos respiratórios, lembrando a poliomielite (ver Capítulo 355).[12] Podem ocorrer também mielite anterior ou hepatite. A doença é habitualmente mais leve nas crianças do que nos adultos.

## DIAGNÓSTICO

O vírus do Nilo ocidental pode ser isolado de até 77% dos pacientes com febre do Nilo ocidental no primeiro dia da doença, porém o isolamento do vírus é menos comum em pacientes com encefalite (ver Capítulo 359). A viremia em baixos títulos pode persistir nos primeiros 5 dias da doença. Os testes em amostras de soros da fase aguda e da fase convalescente para anticorpos específicos contra o vírus, utilizando ELISA ou imunofluorescência, são diagnósticos. Entretanto, a IgM específica contra o vírus pode persistir no soro por até 1 ano após a infecção em uma minoria de pacientes. O exame do líquido cerebrospinal (LCS) pode revelar pleocitose linfocítica (1.800 células/$\mu\ell$), com algum aumento das proteínas,

porém com concentração normal de glicose. O RNA do vírus é detectado no LCS por RT-PCR em cerca de 50% dos casos, porém a detecção da IgM específica contra o vírus do Nilo ocidental no LCS é mais sensível e diagnóstica de neuroinvasão, visto que a IgM normalmente não atravessa a barreira hematencefálica. Os ensaios de neutralização ajudam a distinguir anticorpos de reação cruzada contra outros flavivírus. A RT-PCR pode detectar o RNA viral em amostras humanas, bem como em amostras de aves e insetos.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O tratamento é de suporte. Não se dispõe de agentes antivirais aprovados. A infecção é controlada pelo desenvolvimento endógeno de anticorpos neutralizantes contra a proteína E, a proteína do envelope viral. Uma vacina viva atenuada demonstrou ser segura e imunogenética, porém não está atualmente disponível.[13]

## PROGNÓSTICO

Em geral, a doença persiste por 3 a 6 dias antes de uma recuperação rápida. Em pacientes com doença neurológica durante a doença aguda, cerca de 50% apresentam sequelas a longo prazo, incluindo fadiga, depressão, fraqueza, tremor, cefaleia e dificuldades de memória e em achar palavras. São observadas taxas de mortalidade de 10% ou mais em pacientes com encefalite (ver Capítulo 359).

## VÍRUS ZIKA

O vírus Zika (ver Capítulo 359) pode causar febre, exantema, artralgia e conjuntivite – assemelhando-se, em geral, à dengue e ao vírus chikungunya, porém com infecção habitualmente mais leve. As manifestações mais graves são neurológicas: síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) e microcefalia fetal. O vírus Zika é discutido no Capítulo 359.

# FEBRE DO FLEBÓTOMO

## DEFINIÇÃO

A febre do flebótomo (*i. e.*, febre do mosquito-palha, *pappataci* e febre de 3 dias) é uma doença febril autolimitada, aguda e leve, transmitida pela picada de mosquitos *Phlebotomus*.

### O patógeno

Os vírus da febre do flebótomo são membros do gênero *Phlebovirus*, família Bunyaviridae. Esta última consiste em um grupo de vírus de RNA de fita simples, que medem 80 a 120 nm de diâmetro, apresentam envelope lipídico e apresentam três segmentos no genoma. Um vírus relacionado, o vírus Toscana, hospedado pelo *Phlebotomus perniciosus* e *P. perfiliewi*, causa uma doença semelhante em países que circundam a bacia norte do Mediterrâneo e está emergindo na Europa Ocidental. Os vírus Punique, Granada e da febre do flebótomo da Turquia relacionados podem causar doenças febris semelhantes, meningite aguda ou meningoencefalite. Em 2009, um novo flebovírus causador de febre alta e trombocitopenia, com taxa de casos de fatalidade de até 30%, surgiu na Ásia.[14]

## EPIDEMIOLOGIA

A distribuição do vírus acompanha paralelamente a de *Phlebotomus* encontrados em toda a bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio, na Índia Ocidental e no Paquistão. Na América Central, espécies de mosquitos *Lutzomyia* podem transmitir o vírus. Esses minúsculos mosquitos-palha passam através dos mosquiteiros para se alimentar nas primeiras horas da noite. O vírus é mantido por transmissão transovariana e transestadial. Durante os surtos, os seres humanos podem atuar como reservatório. A infecção humana é mais comum em áreas rurais durante os meses do verão.[15] O período de incubação é de 2 a 6 dias. Os flebótomos deslocam-se por saltos, limitando, assim, sua extensão de propagação. O uso de *sprays* contra insetos localmente é efetivo para diminuir o risco.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O vírus da febre do flebótomo provoca uma doença febril aguda associada a mal-estar, cefaleia, fotofobia, dor ocular, alteração do paladar, mialgia e artralgia. As mialgias podem ser localizadas em regiões específicas (p. ex., no tórax) e simular síndromes regionais, como pleurodinia. Pode aparecer um exantema macular ou urticariforme. O exame pode revelar bradicardia relativa depois do primeiro dia, hiperemia conjuntival, papiledema leve ou pequenas vesículas no palato. A febre tem duração de 2 a 4 dias e, em seguida, desaparece. A fraqueza e o mal-estar podem persistir durante a convalescença. Cerca de 15% dos pacientes apresentam recrudescência em 2 a 12 semanas. Pode ocorrer meningite asséptica com pleocitose leve do líquido cerebrospinal. Pode-se observar a ocorrência de leucopenia e linfopenia periféricas no início da doença. Entretanto, a leucopenia pode ser tardia em alguns pacientes, aparecendo no terceiro dia da doença, pode-se observar uma linfocitose relativa de rebote.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da febre do flebótomo é confirmado pelo isolamento do vírus após inoculação intracerebral em camundongos lactentes, pela detecção do genoma viral por meio de RT-PCR ou pela detecção de anticorpo IgM específico por meio de ELISA.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte, e a recuperação é completa. Foi proposto o uso da ribavirina (ver Capítulo 336) como opção terapêutica.

## FEBRE DO VALE DO RIFT

A febre do Vale do Rift, que é uma doença febril de início agudo, está frequentemente associada a ondas epizoóticas de aborto espontâneo no gado bovino.[16]

## DEFINIÇÃO

O vírus da febre do Vale do Rift é um membro da família Bunyaviridae, do gênero Phlebovirus; entretanto, diferentemente de outros membros do gênero, é transmitido por mosquitos *Aedes*.

## EPIDEMIOLOGIA

A febre do Vale do Rift ocorre em quase toda a África, porém a maioria dos surtos epizoóticos ocorrem na África Oriental e do Sul, embora tenham ocorrido surtos na Arábia Saudita e no Iêmen, em 2000 e na Mauritânia, em 1998, 2003, 2010 e 2012. Os principais vetores iniciais são provavelmente as espécies de *Aedes* associadas a inundações, embora as moscas *Stomoxys* tenham também mostrado a capacidade de transmitir o vírus. As águas rasas ao longo dos rios e riachos desempenham um importante papel como locais de reprodução dos mosquitos. Os mosquitos que se alimentam no gado presente nas proximidades possibilitam a ocorrência de um surto epizoótico local e amplificação do vírus em populações de mosquitos locais, incluindo *C. pipiens* no Egito e *C. theileri* na África Oriental. A exposição a gado abortado aumenta o risco de infecção em seres humanos.

Normalmente, a febre hemorrágica em seres humanos surge 1 a 2 semanas após uma onda de aborto no gado. Os casos humanos iniciais ocorrem, em geral, em indivíduos que têm contato próximo com o gado. O vírus é altamente transmissível por meio de aerossolização dos líquidos do gado. Embora o risco de infecção humana grave seja inferior a 1%, a exposição extensa associada a surtos pode resultar em morbidade e mortalidade significativas. Por exemplo, no surto egípcio de 1977-1978 associado ao movimento de camelos provenientes do Sudão, estima-se que 200.000 indivíduos tenham sido infectados, com 600 mortes. O vírus Zinga, isolado na África Central e em Madagascar e reconhecido como responsável por doença humana leve, é uma cepa do vírus da febre do Vale do Rift.

## BIOPATOLOGIA

O vírus da febre do Vale do Rift cresce bem em uma variedade de culturas de células e tem efeitos citopáticos. Após a infecção pela picada de um mosquito, o vírus é transportado pelos linfáticos até os linfonodos regionais, onde sua replicação possibilita a amplificação do inóculo de entrada e o desenvolvimento de viremia, com disseminação sistêmica. A replicação viral no fígado, baço, linfonodos, glândulas suprarrenais, pulmão e tecido renal é altamente citopática. Nos casos graves, podem ocorrer necrose hepática e, raramente, necrose cerebral focal. A encefalite não está associada à viremia, sugerindo, portanto, que essa sequela é imunomediada, e não constitui um efeito direto do vírus. A infiltração por células inflamatórias está associada à necrose focal no cérebro. O aborto espontâneo é comum no gado, porém a perda fetal em seres humanos não está claramente correlacionada com a infecção viral.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções humanas são, em sua maioria, leves, com início abrupto de febre, calafrios, mal-estar e artralgia, depois de um período de incubação de 2 a 6 dias. Entretanto, apesar do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, cerca de 1 a 2% das infecções evoluem para uma doença mais grave, incluindo febre hemorrágica grave associada à necrose hepática e coagulação intravascular disseminada. A recuperação é complicada pela vasculite retiniana ou encefalite, que ocorrem em menos de 0,5% dos pacientes no decorrer de 1 a 4 semanas após a recuperação e que estão associadas à febre recorrente. Nos casos graves, a necrose cerebral focal e a encefalite podem levar a alucinações, estupor, coma e morte.

## DIAGNÓSTICO

A viremia intensa possibilita a detecção do vírus por RT-PCR quantitativa em tempo real. A IgM e a IgG específicas são detectáveis por meio de ELISA em amostras de soro pareadas das fases aguda e convalescente (depois de 1 a 2 semanas).

## TRATAMENTO, PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. A ribavirina (ver Tabela 357.5 e Capítulo 336) tem penetração limitada através da barreira hematencefálica, porém demonstrou, em estudos em animais, ser promissora em combinação com favipiravir, um inibidor seletivo da RNA polimerase dependente de RNA. Nas áreas endêmicas, a vacinação do gado constitui a medida preventiva mais efetiva.

O prognóstico é bom na ausência de retinite ou encefalite. Uma elevada carga viral por ocasião da avaliação inicial é um indicador de prognóstico sombrio.

## FEBRE CHIKUNGUNYA

### DEFINIÇÃO

A febre chikungunya é uma artrite febril, que ocorre em casos esporádicos e em epidemias.

#### Patógeno

O vírus chikungunya, um vírus de RNA de fita simples e envelopado, de 60 a 70 nm de diâmetro, é um membro da família Togaviridae, gênero *Alphavirus*. O vírus chikungunya é transmitido por mosquitos, principalmente por espécies de *Aedes*, mas também por *Mansonia africana* e outros gêneros. Os reservatórios animais conhecidos incluem macacos, babuínos e, no Senegal, espécies de morcego *Scotophilus*. Durante os surtos, os seres humanos constituem o principal reservatório.

### EPIDEMIOLOGIA

O vírus chikungunya, que é endêmico na África Subsaariana, na Índia, nas Filipinas e no Sudeste Asiático, espalhou-se, em 2004–2005, até as Ilhas Seychelles, Maurício e de Mayotte, com um genótipo mais bem adaptado para *A. albopictus*. Em seguida, ocorreu disseminação desse genótipo para a Índia, onde o surto continua com milhões de indivíduos afetados. A emergência global dessa doença é exemplificada por surtos na Ilha da

Reunião, no Butão, em Papua-Nova Guiné, na Itália, na Índia e em várias ilhas do Caribe. Nos EUA, foram notificados casos não relacionados com viagens na Flórida.[17] Normalmente, ocorrem surtos após chuvas fortes. Em áreas urbanas, os surtos são explosivos. Nas áreas endêmicas, as taxas de soroprevalência podem alcançar até 90%, sugerindo, assim, que o tempo necessário para a perda da imunidade de rebanho é a razão pela ausência prolongada de casos em determinada região depois de um surto. A globalização pode contribuir para a crescente tendência à disseminação. Após inoculação, o período de incubação é normalmente de 2 a 3 dias, porém varia de 1 a 12 dias.

## BIOPATOLOGIA

Observa-se o desenvolvimento de viremia intensa nas primeiras 48 horas após a picada do mosquito, com desaparecimento em 2 a 3 dias. O início da inibição da hemaglutinação e dos anticorpos neutralizantes elimina a viremia. Os capilares superficiais na pele acometida com exantema exibem extravasamento de eritrócitos e manguito perivascular. O vírus sofre adsorção às plaquetas humanas, causando sua agregação. A sinovite provavelmente resulta da infecção direta do líquido sinovial pelo vírus chikungunya.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A febre chikungunya caracteriza-se pelo início exclusivo de febre e artralgia grave.[18] É comum a ocorrência de sintomas constitucionais, febre (temperatura até 40°C), calafrios, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbital, hiperemia conjuntival, faringite, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, linfadenopatia tensa e mialgia. Na maioria dos pacientes, ocorre um exantema maculopapular localizado no tronco, nos membros e, em certas ocasiões, na face, nas palmas das mãos e nas plantas dos pés dentro de 1 a 10 dias após o início da doença. O aparecimento do exantema com frequência está associado temporalmente à defervescência inicial; o exantema pode sofrer recorrência com febre e pode ser pruriginoso. Podem ocorrer petéquias isoladas e sangramento de mucosas, porém a hemorragia significativa é rara. Pode ocorrer descamação com a resolução do exantema.

A doença aguda inicial pode ter uma duração de 2 a 3 dias (com variação de 1 a 7 dias). A febre pode recrudescer depois de um intervalo de 1 a 2 dias. A poliartralgia é migratória e afeta predominantemente as pequenas articulações das mãos, dos punhos, dos pés e dos tornozelos, com comprometimento menos proeminente das grandes articulações.[19] As articulações previamente lesionadas podem ser mais gravemente afetadas. Podem ocorrer rigidez e edema, porém os grandes derrames são incomuns. O líquido sinovial apresenta diminuição da viscosidade, com coágulo de mucina pobre e 2.000 a 5.000 leucócitos por mililitro. Os sintomas, incluindo artralgia, artrite e tenossinovite, podem persistir por vários meses a anos. A transmissão materno-fetal pode resultar em infecção neonatal grave. O vírus chikungunya também pode causar sintomas de doença do sistema nervoso central, incluindo encefalite, particularmente no indivíduo muito jovem ou muito idoso.

## DIAGNÓSTICO

A febre chikungunya precisa ser diferenciada da febre da dengue e da febre o'nyong-nyong. O vírus chikungunya pode ser isolado do sangue durante os primeiros 2 a 4 dias de doença. Em alguns pacientes, o antígeno viral pode ser detectado nos soros da fase aguda por meio de ensaio de hemaglutinação, em consequência da intensidade da viremia. Podem ser utilizados ensaios de RT-PCR em tempo real disponíveis no comércio em soro de fase aguda para confirmar o diagnóstico. O anticorpo IgM específico pode ser detectado por 6 meses ou mais. A inibição da hemaglutinação e os anticorpos neutralizantes desenvolvem-se à medida que a viremia é eliminada. Os anticorpos fixadores de complemento são positivos na terceira semana e diminuem lentamente no decorrer do ano seguinte.

A artrite crônica pelo vírus chikungunya precisa ser diferenciada da artrite reumatoide (ver Capítulo 248). Observa-se a presença de pelo menos um isótipo do fator reumatoide em cerca de 25% dos pacientes com artrite chikungunya. O anticorpo antipeptídio citrulinado cíclico é incomum. Os níveis séricos da proteína sinovial 14-33-η estão elevados em apenas 10%

dos pacientes com artrite chikungunya em comparação com uma taxa de positividade de 64% na artrite reumatoide precoce.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. Os anti-inflamatórios não esteroides são úteis. Durante a artrite aguda, os exercícios de amplitude de movimento diminuem a rigidez. Na maioria dos casos, os sintomas articulares leves podem persistir durante meses. Após o surto ocorrido na Ilha da Reunião, em 2006, 70% dos pacientes afetados tiveram episódios de artralgia, normalmente simétrica e incapacitante, com edema das articulações em 63% dentro de 3 anos após a infecção. A artropatia destrutiva é rara, porém as cargas iniciais mais altas do vírus pressagiam maior destruição articular e incapacidade residual.[20] A encefalite pode resultar em uma taxa de mortalidade de cerca de 15%, com certo grau de incapacidade permanente em 30 a 45% dos sobreviventes. Atualmente, uma vacina imunogênica segura encontra-se em fase de investigação.[21]

## FEBRE DE O'NYONG-NYONG

### DEFINIÇÃO

*O'nyong-nyong* significa "quebrador de articulações" no dialeto Acholi do noroeste de Uganda, onde a febre de o'nyong-nyong apareceu pela primeira vez em fevereiro de 1959.

### O patógeno

A febre de o'nyong-nyong assemelha-se clinicamente à febre chikungunya, e os vírus compartilham uma semelhança antigênica. O vírus o'nyong-nyong também é um membro da família Togaviridae, gênero *Alphavirus*.

### EPIDEMIOLOGIA

Dois anos após seu aparecimento, em 1959, o vírus da febre o'nyong-nyong espalhou-se por toda a Uganda e leste da África, acometendo 2 milhões de pessoas. As taxas de ataque determinadas por sorologia variaram de 50 a 60%, com taxas de casos de 9 a 78%. A doença disseminou-se com uma velocidade de 2 a 3 km por dia. Depois da epidemia, o vírus não foi detectado novamente até ser isolado de mosquitos *Anopheles funestus* no Quênia, em 1978. *A. gambiae* também serve como vetor. Levantamentos sorológicos sugeriram que o vírus o'nyong-nyong é endógeno; entretanto, não foram detectados casos até 1996–1997, durante um surto que ocorreu na região Central-Sul de Uganda. Em 2003, ocorreu um surto no oeste da Costa do Marfim. O reservatório vertebrado não humano para o vírus o'nyong-nyong é desconhecido. O período de incubação dura pelo menos 8 dias. Os vetores do vírus da febre o'nyong-nyong incluem *A. funestus*, *A. gambiae* e outras espécies.[22]

O vírus Igbo-ora (que significa "a doença que quebra suas asas") é uma variante do o'nyong-nyong, com homologia de 98,5% em nível genômico entre os dois vírus. O Igbo-ora assemelha-se sorologicamente aos vírus chikungunya e o'nyong-nyong. Em 1984, ocorreu uma epidemia de febre, exantema, artralgia e mialgia em quatro aldeias na Costa do Marfim. O vírus foi isolado dos mosquitos *A. funestus* e *A. gambiae* e de indivíduos afetados.

## BIOPATOLOGIA

Pouco se sabe sobre a biopatologia da febre de o'nyong-nyong.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença começa de maneira súbita com poliartralgia e poliartrite. Quatro a 7 dias depois, o exantema começa com a melhora dos sintomas articulares. O exantema é de natureza uniforme, surge na face e, em seguida, dissemina-se para o tronco e os membros e, em certas ocasiões, para as palmas das mãos. O exantema dura 4 a 7 dias antes de desaparecer. A febre não é proeminente, porém a linfadenopatia cervical posterior pode ser acentuada. A artralgia é incapacitante na maioria dos pacientes por um

período de até 1 semana, porém a dor articular residual pode persistir por vários meses.

## DIAGNÓSTICO

A febre de o'nyong-nyong é difícil de diferenciar da febre chikungunya e também pode ser confundida com o sarampo. Dispõe-se de testes específicos de inibição da hemaglutinação e fixação do complemento. Os antissoros murinos produzidos contra o vírus chikungunya reagem igualmente bem com o vírus o'nyong-nyong, porém os antissoros o'nyong-nyong não reagem bem com vírus chikungunya. Dispõe-se de RT-PCR específica para o vírus o'nyong-nyong em laboratórios de referência.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é sintomático. Embora a dor articular residual frequentemente persista, não parece haver nenhuma sequela a longo prazo.

# FEBRE MAYARO

## DEFINIÇÃO

A febre Mayaro é uma doença febril aguda, que se caracteriza por febre, exantema, artralgia e artrite. O vírus Mayaro foi reconhecido pela primeira vez em Trinidad, em 1954. Causou surtos registrados na Bolívia e no Brasil e é endêmico na região de florestas úmidas na fronteira entre Bolívia, Brasil e Peru. O vírus Mayaro tem como reservatório um macaco e é transmitido aos seres humanos por mosquitos *Haemagogus* que habitam nas copas das árvores da floresta úmida tropical.

### O patógeno

O vírus Mayaro é um membro da família Togaviridae, gênero *Alphavirus*.

## EPIDEMIOLOGIA

O vírus Mayaro foi responsável por um surto em Belterra, no Brasil, em 1988. Oitocentos a 4.000 seringueiros expostos foram infectados, com uma taxa de ataque clínico de 80%. Os trabalhadores florestais e os caçadores continuam correndo maior risco. Os levantamentos sorológicos demonstram casos entre os surtos. Foram documentados casos de infecção pelo vírus Mayaro importados nos EUA e na Europa após viagem na região endêmica das fronteiras entre Brasil, Bolívia e Peru. O vírus foi isolado de uma ave em Louisiana, levantando, assim o espectro de seu aparecimento na América do Norte.

## BIOPATOLOGIA

Ocorre viremia durante os primeiros 1 a 2 dias da doença.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença caracteriza-se pelo início súbito de febre, cefaleia, tontura, calafrios e artralgia nas pequenas articulações das mãos e dos pés. Cerca de 20% dos pacientes apresentam edema articular. Em certas ocasiões, observa-se a presença de linfadenopatia inguinal unilateral. A leucopenia é comum. Ocorre resolução da febre depois de 3 a 7 dias, porém aparece em seguida um exantema maculopapular no tronco e nos membros de cerca de dois terços dos pacientes, que dura cerca de 3 dias.

## DIAGNÓSTICO

Dispõe-se de RT-PCR com ELISA, que constitui o exame diagnóstico de escolha.[23] O vírus Mayaro pode ser isolado do sangue por crescimento em células Vero ou C6/36. Dispõe-se também de uma IgM específica como ELISA de captura de anticorpo.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. A recuperação é completa, porém alguns pacientes apresentam artralgia persistente até 6 meses depois.

## VÍRUS DA FEBRE DO RIO ROSS (POLIARTRITE FEBRIL EPIDÊMICA)

O vírus da febre do Rio Ross causa uma doença febril de início agudo, que se caracteriza por exantema e artralgia. Esse vírus é um membro da família Togaviridae, gênero *Alphavirus*.

### EPIDEMIOLOGIA

Foram observadas epidemias de febre e exantema na Austrália desde 1928. O isolamento do vírus do Rio Ross de mosquitos, sua associação sorológica com poliartrite epidêmica e o isolamento do vírus de pacientes com poliartrite epidêmica na Austrália confirmaram o vírus do Rio Ross como o agente etiológico da poliartrite epidêmica. A soroprevalência tem sido observada em populações endógenas de Papua-Nova Guiné, Nova Guiné Ocidental, Arquipélago de Bismarck, Ilha de Rossel e Ilhas Salomão. Um surto nas Ilhas Fiji afetou mais de 40.000 indivíduos no período de 1979 a 1980. Ocorreu uma epidemia semelhante nas Ilhas Cook no início de 1980. Não são encontrados anticorpos contra o vírus do Rio Ross em indivíduos a oeste da linha de Weber, uma linha hipotética que separa a zona geográfica australiana da zona asiática. Ocorrem casos endêmicos e epidemias nas regiões tropicais e temperadas da Austrália. Queensland e Nova Gales do Sul apresentam uma incidência anual particularmente elevada, associada a uma maior pluviosidade. A forte precipitação habitualmente precede os períodos epidêmicos, com ocorrência subsequente de casos da primavera até o outono. A soroprevalência pode alcançar 6 a 15% nas zonas litorâneas temperadas, porém 27 a 39% nas planícies do sistema fluvial do Vale de Murray. Em Queensland, as taxas anuais de doença variam de 31,5 a 288,3 por 100.000 pessoas-ano. De 1992 a 2006, foram notificados 55.000 casos de infecção pelo vírus do Rio Ross na Austrália.

*Aedes vigilax* é o principal vetor na costa oriental da Austrália, enquanto *A. camptorhynchus* é encontrado nos pântanos salgados do sul da Austrália. *Culex annulirostris* é um vetor que se reproduz em água doce. Outras espécies de *Aedes* australianas e *Mansonia uniformis* também podem servir como vetores. Em surtos que ocorreram nas ilhas do Pacífico, *A. polynesiensis*, *A. aegypti*, *A. vigilax* e *C. annulirostris* podem ter contribuído para a transmissão. Os animais domésticos, os roedores e os marsupiais podem ser hospedeiros intermediários. O vírus pode persistir nos mosquitos *Aedes.*

Existe um predomínio de mulheres entre os indivíduos infectados. As crianças apresentam uma razão entre casos e taxa de ataque mais baixa que a dos adultos. O período de incubação varia de 7 a 11 dias.

O vírus da Floresta de Barmah, outro alfavírus encontrado na Austrália em 1986, pode se manifestar de modo semelhante à poliartrite febril epidêmica. O número de casos notificados anualmente aumentou desde sua descoberta inicial.

## BIOPATOLOGIA

O antígeno do vírus do Rio Ross pode ser detectado em monócitos e macrófagos no início da infecção, porém o vírus intacto não é identificável por microscopia eletrônica ou cultura de células. Os vasos da derme apresentam infiltrados perivasculares leves de células mononucleares, em sua maior parte linfócitos T, em áreas eritematosas e purpúricas. Os vasos nas áreas purpúricas também exibem extravasamento de eritrócitos. O antígeno pode ser demonstrado em células epiteliais na pele eritematosa ou purpúrica e na zona perivascular na pele eritematosa. Entretanto, não foram encontrados antígenos virais na pele normal. A membrana sinovial sofre hipertrofia das células de revestimento e proliferação vascular e infiltração de células mononucleares sob o revestimento. O RNA viral pode ser identificado por RT-PCR. As contagens de células no líquido sinovial variam de 1.500 a 13.800 células/m $\ell$ e consistem em monócitos, macrófagos vacuolados e alguns neutrófilos. Modelos animais da infecção indicam que o vírus do Rio Ross tem como alvo o osso, as articulações e o

músculo esquelético e desencadeia uma resposta inflamatória mediada pelo sistema imune inato.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, ocorre artralgia de maneira abrupta, seguida, em 1 a 2 dias, de exantema macular, papular ou maculopapular, que pode ser pruriginoso.[24] Três quartos dos pacientes apresentam artralgia incapacitante grave, que segue uma distribuição assimétrica e migratória. As articulações comumente afetadas são as articulações metacarpofalângicas, articulações interfalângicas, punhos, joelhos e tornozelos. Os ombros, os cotovelos, os dedos dos pés, a coluna vertebral, o quadril e a articulação temporomandibular também podem ser afetados. As artralgias são mais graves pela manhã e depois de períodos de inatividade. Ocorre sinovite em um terço dos pacientes. O edema poliarticular e a tenossinovite são comuns. Até um terço dos pacientes apresenta parestesias ou dor nas palmas das mãos ou plantas dos pés. Pode ocorrer síndrome do túnel do carpo clássica.

Em alguns indivíduos, o exantema pode preceder ou ocorrer após os sintomas articulares em 11 ou 15 dias, respectivamente. Em certas ocasiões, são observadas vesículas, pápulas ou petéquias. Normalmente, o tronco e as extremidades são acometidos, porém as palmas das mãos, as plantas dos pés e a face também podem ser afetadas. O exantema desaparece ao adquirir uma coloração acastanhada ou por descamação. A febre tende a ser leve a moderada e tem uma duração de 1 a 3 dias. É comum observar a presença de cefaleia, náuseas e mialgia. Podem ocorrer fotofobia leve, sintomas respiratórios e linfadenopatia.

## DIAGNÓSTICO

Nas epidemias australianas que ocorreram antes de 1979, os pacientes tinham anticorpos positivos por ocasião de sua avaliação inicial. Entretanto, na epidemia das ilhas do Pacífico de 1979 a 1980, os pacientes permaneceram com viremia e sorologicamente negativos por até 1 semana após o aparecimento dos sintomas. O vírus no soro é estável durante até 1 mês em temperaturas de 0 a –10°C. O teste na Austrália é atualmente realizado por meio de ELISA indireto. A presença de IgM específica ou

evidências de soroconversão para positividade da IgG sustentam o diagnóstico de infecção recente.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. Os anti-inflamatórios não esteroides proporcionam alívio da dor articular. Metade de todos os pacientes retorna às suas atividades diárias normais em 4 semanas, apesar da poliartralgia residual. Os sintomas articulares podem sofrer recorrência, porém há resolução gradual dos episódios. Em alguns pacientes, os sintomas articulares podem persistir por até 3 anos. O exercício físico leve tende a melhorar esses sintomas.

## SINDBIS

O vírus Sindbis causa uma doença febril de início súbito, associada à artralgia e exantema. É conhecida como doença de Ockelbo na Suécia, como doença de Pogosta na Finlândia e febre de Carélia no istmo da Carélia, na Rússia. Os mosquitos *Aedes*, *Culex* e *Culiseta* transmitem o vírus aos seres humanos, enquanto as aves servem como hospedeiros intermediários.

### EPIDEMIOLOGIA

O vírus foi isolado pela primeira vez de mosquitos *Culex* na aldeia egípcia de Sindbis, em 1952. Com frequência, ocorrem surtos nas áreas de florestas da Suécia, Finlândia e istmo da Carélia, porém foram observados casos esporádicos e pequenos surtos na Uganda, África do Sul, Zimbábue, África Central e Austrália. Os indivíduos envolvidos em atividades ou ocupações ao ar livre correm maior risco. No norte da Suécia, 2,9% da população apresentam positividade para IgG sérica específica contra o vírus Sindbis, indicando infecção prévia.

## BIOPATOLOGIA

As lesões cutâneas apresentam hemorragia perivascular, infiltrados linfocíticos, edema e áreas de necrose. O vírus tem sido isolado de lesões cutâneas. A IgM antiviral pode persistir durante anos, levantando a possibilidade de que a artrite pelo vírus Sindbis esteja associada à persistência viral e a um efeito viral direto sobre a membrana sinovial. A autofagia, um mecanismo intracelular evolutivamente conservado para a reciclagem do material citoplasmático por lisossomos para degradação durante períodos de estresse, pode ser interrompida nos neurônios pela infecção pelo vírus Sindbis, levando à morte celular programada ou apoptose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas iniciais consistem em artralgia e exantema, embora um possa preceder o outro em alguns dias. A artralgia e a artrite comprometem as pequenas articulações das mãos e dos pés, punhos, cotovelos, tornozelos e joelhos.[25] Em certas ocasiões, a artralgia afeta a coluna vertebral. A tendinite é comum e, com frequência, acomete os tendões de Aquiles e extensores das mãos. A febre, quando presente, tende a ser leve a moderada. Os sintomas constitucionais, a cefaleia, fadiga, mal-estar, náuseas, vômitos, faringite e parestesias podem estar presentes, porém habitualmente não são graves. Normalmente, o exantema macular começa no tronco e, em seguida, acomete braços, pernas, palmas das mãos, plantas dos pés e, em certas ocasiões, cabeça. As máculas evoluem para pápulas, que têm tendência a formar vesículas. A vesiculação é proeminente nos pontos de pressão, incluindo as palmas das mãos e as plantas dos pés. À medida que a erupção desaparece, observa-se a permanência de uma coloração acastanhada. As vesículas nas palmas das mãos e plantas dos pés podem tornar-se hemorrágicas. Pode haver recorrência do exantema durante a convalescença.

## DIAGNÓSTICO

A IgM específica detectada por imunoensaio imunoenzimático confirma o diagnóstico de infecção pelo vírus Sindbis. Os títulos de IgM podem diminuir durante um período de 3 a 4 anos.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é de suporte. A artropatia crônica não erosiva é comum na Suécia e na Finlândia, e até metade de todos os pacientes apresenta sintomas articulares 2,5 anos depois da infecção. Em alguns casos, os sintomas podem persistir por até 6 anos.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113-123.

A2. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-1206.

A2b. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381:2009-2019.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Approximate geographic distribution of *Dermacentor andersoni* ticks and counties of residence for confirmed and probable Colorado tick fever (CTF) virus disease cases, United States, 2002–2012. https://www.cdc.gov/coloradotickfever/statistics.html; Accessed May 14, 2019.

2. Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Disease and economic burdens of dengue. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e70-e78.
3. Chang CJ, Chen CS, Tien CJ, et al. Epidemiological, clinical and climatic characteristics of dengue fever in Kaohsiung City, Taiwan with implication for prevention and control. *PLoS ONE*. 2018;13:1-15.
4. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, et al. Dengue. *Lancet*. 2019;393:350-363.
5. de Almeida RR, Paim B, de Oliveira SA, et al. Dengue hemorrhagic fever: a state-of-the-art review focused in pulmonary involvement. *Lung*. 2017;195:389-395.
6. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis*. 2017;215:S89-S95.
7. Gurugama P, Jayarajah U, Wanigasuriya K, et al. Renal manifestations of dengue virus infections. *J Clin Virol*. 2018;101:1-6.
8. Rajapakse S, de Silva NL, Weeratunga P, et al. Prophylactic and therapeutic interventions for bleeding in dengue: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111:433-439.
9. Wichmann O, Vannice K, Asturias EJ, et al. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: the needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. *Vaccine*. 2017;35:5535-5542.
10. Burakoff A, Lehman J, Fischer M, et al. West Nile virus and other nationally notifiable arboviral diseases—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:13-17.
11. Saxena V, Bolling BG, Wang T. West Nile virus. *Clin Lab Med*. 2017;37:243-252.

12. Hawkes MA, Carabenciov ID, Wijdicks EFM, et al. Critical West Nile neuroinvasive disease. *Neurocrit Care*. 2018;29:47-53.
13. Pierce KK, Whitehead SS, Kirkpatrick BD, et al. A live attenuated chimeric West Nile virus vaccine, rWN/DEN4Delta30, is well tolerated and immunogenic in flavivirus-naive older adult volunteers. *J Infect Dis*. 2017;215:52-55.
14. Silvas JA, Aguilar PV. The emergence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:992-996.
15. Downs JW, Flood DT, Orr NH, et al. Sandfly fever in Afghanistan—a sometimes overlooked disease of military importance: a case series and review of the literature. *US Army Med Dep J*. 2017;60-66.
16. Hartman A. Rift Valley fever. *Clin Lab Med*. 2017;37:285-301.
17. Yactayo S, Staples JE, Millot V, et al. Epidemiology of chikungunya in the Americas. *J Infect Dis*. 2016;214:S441-S445.
18. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1231-1239.
19. Sutaria RB, Amaral JK, Schoen RT. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:256-263.
20. Jain J, Nayak K, Tanwar N, et al. Clinical, serological, and virological analysis of 572 chikungunya patients from 2010 to 2013 in India. *Clin Infect Dis*. 2017;65:133-140.
21. Reisinger EC, Tschismarov R, Beubler E, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the measles-

vectored chikungunya virus vaccine MV-CHIK: a double-blind, randomised, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2019;392:2718-2727.
22. Rezza G, Chen R, Weaver SC. O'nyong-nyong fever: a neglected mosquito-borne viral disease. *Pathog Glob Health*. 2017;111:271-275.
23. Waggoner JJ, Rojas A, Mohamed-Hadley A, et al. Real-time RT-PCR for Mayaro virus detection in plasma and urine. *J Clin Virol*. 2018;98:1-4.
24. Liu X, Tharmarajah K, Taylor A. Ross River virus disease clinical presentation, pathogenesis and current therapeutic strategies. *Microbes Infect*. 2017;19:496-504.
25. Mejía CR, López-Vélez R. Tropical arthritogenic alphaviruses. *Reumatol Clin*. 2018;14:97-105.

**Uma jovem de 24 anos apresenta artralgia dos dedos das mãos e dos pés de 3 semanas de duração. A doença começou de maneira súbita, com febre e cefaleia, há 2 semanas, ou seja, cerca de 1 semana após retornar de sua viagem de 2 anos no Peru com as Forças de Paz, ensinando inglês a filhos de lenhadores da Amazônia. Houve resolução da febre e das cefaleias depois da primeira semana de doença. Durante a segunda semana da doença, a paciente percebeu o aparecimento de um exantema vermelho variegado no tronco e nos braços. Ela nega a ocorrência de edema articular. O exame é inespecífico. Os exames laboratoriais excluíram a possibilidade de infecção por parvovírus B19, rubéola, vírus Epstein-Barr, vírus da**

**hepatite B, vírus da hepatite C e vírus coxsackie. O diagnóstico mais provável é de:**

- A. Infecção pelo vírus chikungunya.
- B. Infecção pelo vírus da dengue.
- C. Infecção pelo vírus Mayaro.
- D. Infecção pelo vírus do rio Ross.
- E. Infecção pelo vírus Sindbis.

Concluir questão

**Uma professora aposentada de 72 anos de Long Island, Nova York, com história de diabetes melito tipo 2 dependente de insulina e sinusite crônica estava com boa saúde até setembro, quando apareceram febre, cefaleia, náuseas e mialgia. Percebeu um exantema macular não pruriginoso no tronco logo após o início da febre; 4 dias depois, a pele acometida começou a descamar. Em seguida, a cefaleia começou a piorar. Durante a segunda semana da doença, desenvolveu rigidez de nuca e apresentou obnubilação, quando foi então internada. Uma história social revelou que essa paciente tinha como passatempo a observação de aves, com múltiplos comedouros no quintal de sua casa. O exame constatou sonolência com dificuldade de despertar, rigidez de nuca e paralisia flácida. Foi**

**considerado o diagnóstico diferencial de infecção pelo vírus do Nilo ocidental. Nesse momento, a melhor maneira de demonstrar que a apresentação neurológica é causada pela infecção pelo vírus do Nilo ocidental consiste em:**

A. Detectar o vírus do Nilo ocidental no sangue periférico por meio de detecção do RNA viral baseada na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR).

B. Detectar o anticorpo IgM contra o vírus do Nilo ocidental no soro.

C. Detectar os anticorpos IgM *e* IgG contra o vírus do Nilo ocidental no soro.

D. Separar uma amostra de soro nesse momento e demonstrar uma elevação de quatro vezes no título de IgG antivírus do Nilo ocidental em uma amostra de soro da fase convalescente obtida dentro de 3 semanas.

E. Detectar o anticorpo IgM contra o vírus do Nilo ocidental no líquido cerebrospinal.

Concluir questão

**Uma estudante de medicina de 20 anos de Chicago passou as férias da primavera escalando os rochedos das Montanhas Rochosas com sua namorada. Uma semana depois, durante a prova de química orgânica, apresentou**

**cefaleia e mialgia. Atribuiu os sintomas ao fato de ter estudado durante toda a noite para seu exame. Na tarde do dia em que fez a prova, desenvolveu fotofobia, dor ocular e fraqueza. Na manhã seguinte, percebeu manchas vermelhas puntiformes, que não empalideciam sob pressão no tronco. Relata o início da menstruação, que tem sido regular. No Serviço de Saúde para o Estudante, foi observada a presença de petéquias no palato, exantema petequial no tronco, linfadenopatia generalizada e esplenomegalia leve. Os exames laboratoriais revelaram leucopenia leve e trombocitopenia. Foi estabelecido um diagnóstico presuntivo de febre maculosa das Montanhas Rochosas pelo diretor do serviço de saúde e a paciente começou a ser tratada com doxiciclina. Entretanto, você começa a duvidar do diagnóstico no dia seguinte, quando a paciente não desenvolve o exantema clássico da febre maculosa (ver Capítulo 311). São aguardados os resultados dos exames complementares. O diagnóstico provável é:**

- A. Febre do carrapato do Colorado.
- B. Dengue.
- C. Gonorreia disseminada.
- D. Febre maculosa das Montanhas Rochosas.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Uma jovem de 24 anos, trabalhando como prestadora de serviço em uma organização não governamental sediada na Província de Helmande, no Afeganistão, teve uma licença de emergência para retornar, porque seu pai estava doente em Spirit Lake, Iowa. Quatro dias depois de sua chegada, ela apresentou cefaleia, rigidez de nuca, dor ocular, fotofobia, artralgia e dor torácica. O exame revelou um exantema macular de 2 × 4 cm com pápulas espalhadas na panturrilha. Os exames laboratoriais revelaram leucopenia e linfopenia. O líquido cerebrospinal apresentou discreta pleocitose. O diagnóstico provável é:**

- A. Febre chikungunya.
- B. Dengue.
- C. Febre o'nyong-nyong.
- D. Febre do flebótomo.
- E. Febre do rio Ross.

Concluir questão

**Uma estudante de sociologia de 24 anos, nascida e residente em Boston, passou as férias da primavera no Haiti, estudando esforços de recuperação de terremotos em comunidades rurais. Pouco depois de seu retorno a Boston, apresentou febre de início súbito, cefaleia intensa, dor ocular, náuseas, vômitos, mialgia e artralgia. No dia seguinte, a dor articular e as mialgias tornaram-se intensas. Dois dias depois, procurou assistência médica. O exame revelou mulher de aparência doente, alerta, porém com dor evidente. A temperatura foi de 38°C, o pulso de 104/min, a pressão arterial de 92/50 mmHg e as respirações de 28/min. Numerosas petéquias apareceram no braço esquerdo distalmente ao local de aplicação do manguito de pressão arterial. Os linfonodos cervicais e inguinais estavam palpáveis, mas não hipersensíveis. O exame das articulações foi inespecífico. Os exames laboratoriais revelaram uma contagem de leucócitos de 1.500/mℓ e contagem de plaquetas de 55.000/mℓ. O nível de hemoglobina foi de 19 g/dℓ. O tempo de protrombina foi de 22 segundos. O teste de gravidez foi positivo. A suspeita foi de diagnóstico de infecção pelo vírus da dengue. A sorologia para vírus da dengue foi positiva para IgG contra o sorotipo 1, bem como para os anticorpos IgM e IgG contra o sorotipo 2. O diagnóstico é de:**

- A. Infecção pelo vírus da dengue, clássica.
- B. Infecção pelo vírus da dengue, febre hemorrágica.

C. Infecção pelo vírus da dengue, síndrome do choque.

D. Infecção pelo vírus da dengue, clássica com pré-eclâmpsia.

E. A sorologia é provavelmente falso-positiva, e é provável que a paciente não tenha dengue.

Concluir questão

# 359 ARBOVÍRUS QUE AFETAM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

THOMAS P. BLECK

Os arbovírus, que também são denominados *vírus transmitidos por artrópodes*, podem afetar o sistema nervoso central (SNC). Esses vírus compartilham várias semelhanças clínicas e epidemiológicas e apresentam um genoma de RNA, porém não formam um grupo taxonômico virológico formal. Em geral, os arbovírus têm como reservatórios aves ou pequenos mamíferos e são transmitidos aos seres humanos e a outros mamíferos de grande porte de modo incidental, quando um mosquito ou outro artrópode infectado alimenta-se de sangue.

## EPIDEMIOLOGIA

As doenças humanas são, em sua maioria, subclínicas; alguns pacientes apresentam uma breve doença febril que se assemelha à influenza, e uma pequena porcentagem, habitualmente nos extremos, sofre de meningite ou encefalite.[1] As doenças (Tabela 359.1) refletem as características cotidianas e sazonais de seus insetos vetores. Outros vírus do mesmo gênero causam febre hemorrágica (ver Capítulo 357), e outros arbovírus encontrados com menos frequência também são capazes de produzir encefalite (ver Capítulo 386).

Nos EUA, muitos desses agentes causam doenças de notificação compulsória: vírus St. Louis, do Nilo ocidental, de Powassan, da encefalite equina do leste, da encefalite equina do oeste e da encefalite dos sorogrupos Califórnia. As definições de casos e informações adicionais estão disponíveis em http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm.

As doenças descritas aqui são zoonoses (ver Capítulo 312), isto é, doenças causadas por vírus transmitidos de animais para seres humanos. São mais prevalentes nos trópicos e subtrópicos e são habitualmente localizadas, em virtude das restrições ecológicas para sua transmissão. Estudos recentes confirmam que a maioria dos arbovírus, incluindo dengue e chikungunya,[2] também causa encefalite; esses vírus são discutidos no Capítulo 358.

## BIOPATOLOGIA

As encefalites por arbovírus têm em comum dois processos patológicos: lesão neuronal e glial mediada pela infecção viral intracelular e migração de células imunologicamente ativas dentro do espaço perivascular e parênquima cerebral. Em algumas encefalites por arbovírus, observa-se a presença de edema e proliferação das células endoteliais, destruição das bainhas de mielina em áreas profundas da substância branca e vasculite.

Após a picada de um artrópode infectado, ocorre replicação viral nos tecidos locais e linfonodos regionais. Surge viremia, que dissemina o vírus nos tecidos extraneurais e persiste, dependendo da extensão da replicação nos locais extraneurais, da taxa de eliminação do vírus pelo sistema reticuloendotelial e do aparecimento de anticorpos humorais. Os locais de infecção extraneural variam entre os vírus. Muitos alfavírus e flavivírus comprometem o músculo estriado e o endotélio, enquanto o vírus da encefalite venezuelana está associado à invasão dos tecidos mieloide e linfoide. Durante a viremia, o parênquima neural pode ser invadido, porém o modo de penetração dos vírus através da barreira hematencefálica não está totalmente esclarecido. Os possíveis mecanismos incluem o movimento passivo do vírus através das membranas vasculares e a replicação viral no endotélio capilar cerebral. Os fatores que aumentam a permeabilidade vascular ou que rompem a barreira hematencefálica promovem a invasão do sistema nervoso. Os monócitos infectados também podem transportar o vírus para o SNC. Em infecções experimentais de animais, os flavivírus entram no SNC por meio do epitélio olfatório.

**Tabela 359.1** Vírus transmitidos por artrópodes associados à encefalite humana.

| VÍRUS | INSETO VETOR | HOSPEDEIROS VERTEBRADOS COMUNS | DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA |
|---|---|---|---|
| **TOGAVIRIDAE** | | | |
| Alfavírus | Mosquitos | | |
| Encefalite equina do leste | *Culiseta* spp., *Aedes* spp. e *Coquillettidia* spp. | | Leste dos EUA e costa do Golfo, região do Caribe, América do Sul |
| Encefalite equina do oeste | *Culiseta* spp., *Culex* spp. | | Oeste dos EUA, Canadá |
| Encefalite equina venezuelana | *Aedes* spp., *Culex* spp., *Psorophora* spp. e *Mansonia* spp. | | América do Sul, América Central, Flórida e sudoeste dos EUA |
| **FLAVIVIRIDAE** | | | |
| Sorogrupo japonês | Mosquitos | | |
| Encefalite japonesa | *Culex* e *Aedes* spp. | | Leste e Sudeste Asiático, Índia, Austrália |
| Encefalite do Nilo ocidental | *Aedes* spp., *Culex* spp. e outros | | África, Oriente Médio, América do Norte |
| Encefalite de St. Louis | *Culex* spp. | | Hemisfério Ocidental |
| Encefalite do Vale de Rift | *Culex* spp. | | Austrália |
| Zika | *Aedes* spp. | | Mundial |
| Complexo de encefalites transmitidas por carrapatos | | | |
| Encefalite da Europa Central | *Ixodes* spp. | Caprinos, ovinos | Europa, Rússia |
| Encefalite russa da primavera-verão | *Ixodes* spp. | | Europa, norte e centro da Ásia |
| Doença da floresta de Kyasanur | *Haemaphysalis spinigera* | Roedores, insetívoros | Índia |
| Febre hemorrágica de Omsk | *Dermacentor reticulatus* | Roedores | Ásia Central |
| Powasan | *Ixodes* spp. | Esquilos, marmotas | América do Norte, Rússia |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Loupingi ill* | *Ixodes ricinus* | Pequenos mamíferos, ovinos, aves | Ilhas Britânicas |
| Langat | *Ixodes* spp. | Roedores | Malásia, Tailândia, partes da antiga União Soviética |
| **BUNYAVIRIDAE** | | | |
| Encefalite da Califórnia | *Aedes melanimon*, *Aedes dorsalis* | Roedores, coelhos | Califórnia |
| Encefalite de La Crosse | *Aedes triseriatus* | Tâmias, esquilos | Leste e centro-oeste dos EUA |

A resposta imune ao flavivírus começa com uma resposta inata da interferona à replicação viral. Em seguida, os neurônios produzem quimiocinas, que recrutam vários componentes da resposta imune celular. O tráfego induzido de células T e de monócitos é necessário para eliminar o vírus do SNC, porém também pode causar dano aos neurônios.

O cérebro imaturo é mais suscetível à lesão pelos vírus das encefalites equina do oeste, equina venezuelana e dos sorogrupos Califórnia (Tabela 359.2). A encefalite de St. Louis e a encefalite do Nilo ocidental afetam principalmente os indivíduos idosos, enquanto a encefalite japonesa e a encefalite equina do leste apresentam uma incidência bimodal e acometem tanto crianças quanto indivíduos idosos. Nas áreas endêmicas, a imunidade acumulada com o aumento da idade pode reduzir a incidência da doença em indivíduos idosos para alguns vírus; entretanto, as razões pelo aumento de gravidade da doença por outros vírus permanecem desconhecidas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas clínicos variam de acordo com as causas virais (ver adiante), embora todos compartilhem sinais e sintomas comuns de encefalite (ver Capítulo 386).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende de uma anamnese cuidadosa, que deve incluir exposição a animais vertebrados e artrópodes vetores, idade do paciente, estação do ano e viagens, incluindo o local geográfico de exposição. A confirmação laboratorial da infecção é essencial. Os vírus podem ser isolados do soro da fase aguda ou do sangue total em animais de laboratório ou em cultura de tecido. O diagnóstico correto também pode ser estabelecido por meio de neutralização, fixação de complemento (FC), inibição da hemaglutinação (IH), anticorpos fluorescentes e ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) de soros da fase aguda e da fase convalescente de 3 semanas. A detecção de antígeno e o ELISA de captura de IgM frequentemente possibilitam o estabelecimento do diagnóstico na avaliação inicial ou na primeira semana após o início da doença na maioria dos casos. Os ensaios sensíveis de amplificação de ácido nucleico, que utilizam a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), estão em fase de desenvolvimento para vários dos arbovírus e podem levar a um diagnóstico mais precoce.

### Diagnóstico diferencial

A consideração inicial mais importante consiste em diferenciar as encefalites por arbovírus de outras infecções agudas do SNC, incluindo outras infecções diferentes da encefalite (ver Capítulos 384 e 385), causas de encefalite passíveis de tratamento (ver Capítulo 386) e encefalites paraneoplásica e autoimune (ver Capítulos 384 e 386). A encefalite com antirreceptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que é tão comum quanto a maioria das causas virais de encefalite em algumas partes dos EUA (ver Capítulo 383),[3] constitui uma importante parte do diagnóstico diferencial, em particular em mulheres jovens e especialmente pelo fato de – diferentemente das infecções por arbovírus – responder com frequência ao tratamento imunossupressor.

O pródromo inicial assemelha-se à influenza (ver Capítulo 340). A meningite bacteriana (ver Capítulo 384), particularmente no início ou parcialmente tratada; a endocardite bacteriana infecciosa (ver Capítulo 67); o abscesso cerebral (ver Capítulo 385); o empiema subdural (ver Capítulo 385); e a tromboflebite cerebral podem simular a encefalite viral, e, algumas vezes, o perfil do líquido cerebrospinal (LCS) é semelhante. Outras infecções que, em certas ocasiões, causam meningoencefalite que pode se assemelhar à encefalite viral transmitida por artrópodes incluem tuberculose (ver Capítulo 308), criptococose (ver Capítulo 317), histoplasmose (ver Capítulo 316), coccidioidomicose (ver Capítulo 316), febre maculosa das Montanhas Rochosas (ver Capítulo 311), leptospirose (ver Capítulo 307), malária *falciparum* (ver Capítulo 324), triquinose (ver Capítulo 335), meningite por *Naegleria* (ver Capítulo 384), febre tifoide (ver Capítulo 292), doença de Lyme (ver Capítulo 305) e pneumonia por *Mycoplasma* (ver Capítulo 301).

A meningoencefalite aguda pode resultar de infecções por outros vírus, incluindo herpes-vírus (ver Capítulo 350), vírus de imunodeficiência humana (ver Capítulo 362), vírus de caxumba (ver Capítulo 345), enterovírus (ver Capítulo 355), vírus da coriomeningite linfocítica (ver Capítulo 384), raiva (ver Capítulo 386), influenza (ver Capítulo 340) e as infecções virais exantemáticas da infância (ver Capítulos 343 e 344). A história de exposição, a presença de doença semelhante na comunidade e a ocorrência no verão-outono fornecem os principais indícios sobre uma etiologia arboviral. Os enterovírus (ver Capítulo 355) também provocam surtos no verão-outono, porém a síndrome predominante consiste em meningite asséptica, e a ocorrência concomitante de exantema ou pleurodinia fornece um indício útil. A encefalite por herpes simples (ver Capítulo 386) constitui uma importante consideração diagnóstica, visto que se dispõe de terapia ativa, que deve ser iniciada rapidamente. A presença de sinais neurológicos localizados, os achados de localização na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética (RM) e a detecção de DNA do herpes simples no LCS pela PCR ajudam a diferenciar a encefalite por herpes simples das encefalites por arbovírus.

As doenças não infecciosas do SNC, como acidente vascular encefálico (ver Capítulo 379), raramente podem ser confundidas com encefalite viral. A hemorragia subaracnóidea (ver Capítulo 380) produz meningismo, febre, cefaleia e sinais neurológicos que simulam uma etiologia infecciosa. Em certas ocasiões, as encefalopatias metabólicas apresentam características que sugerem encefalite infecciosa. As doenças neoplásicas ou granulomatosas que comprometem o SNC e uma variedade de doenças de etiologia incerta (doença de Behçet [ver Capítulo 254], síndrome de Reye, esclerose múltipla aguda [ver Capítulo 383] e lúpus eritematoso sistêmico [ver Capítulo 250]) também precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial.

**Tabela 359.2** Características das encefalites por arbovírus de importância nos EUA.

| | ENCEFALITE EQUINA DO LESTE | ENCEFALITE EQUINA DO OESTE | ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA | ENCEFALI NILO OCID |
|---|---|---|---|---|
| Casos anuais de doença sintomática nos EUA | 10 | 0 a 2 casos, principalmente lactentes e crianças | Raros, principalmente em crianças | Até 3.000, principal anos |
| Época do ano | Final do verão, início do outono | Início e metade do verão | Verão | Verão, outo |
| Taxa de caso-fatalidade | 50 a 70%, mais elevada em crianças < 15 anos e adultos > 55 anos | 3 a 5% em crianças | 35% em crianças, < 10% em indivíduos idosos | 14 a 19%, adultos > |
| Dano residual | 30 a 50%, particularmente em crianças | 33% em lactentes | Frequente em crianças | 50%, mais em indiv idosos |
| Achados no | 500 a 2.000 células, | < 500 células, | < 500 células, | < 500 célul |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| líquido cerebrospinal (células/μℓ) | predominantemente neutrófilos | predominantemente linfócitos | predominantemente linfócitos | predomir linfócitos |

## PREVENÇÃO

Pode-se obter um controle pela interrupção do ciclo, incluindo vacinação dos animais reservatórios, controle dos vetores e educação para evitar os vetores. As medidas práticas incluem o uso de roupas de mangas longas e repelentes de insetos, limitar as atividades ao ar livre durante o pico da estação dos mosquitos e eliminação dos reservatórios de água estagnada. Atualmente, dispõe-se de vacinas para a encefalite japonesa.

## TRATAMENTO

O tratamento é sintomático e pode incluir repouso ao leito, antipiréticos e analgésicos. O tratamento empírico precoce na encefalite por herpes simples (ver Capítulo 350) pode ser adequado, enquanto prossegue a avaliação diagnóstica para documentar a encefalite por arbovírus. Até hoje, nenhuma terapia imunológica demonstrou ter um efeito útil em seres humanos.

# ENCEFALITE EQUINA DO LESTE

## EPIDEMIOLOGIA

A doença humana é relativamente rara, com ocorrência de menos de 10 casos por ano na Costa do Golfo e nos estados atlânticos dos EUA, habitualmente em associação a uma epizootia equina envolvendo 100 a 300 animais. Em geral, ocorrem surtos no final do verão e começo do outono. A ocorrência de casos equinos ou de surtos de encefalite fatal em aves exóticas em gaiolas precede o aparecimento de casos humanos em várias semanas ou mais. Foi relatada a ocorrência de epizootias de encefalite equina do leste no Caribe (Hispaniola) e na América do Sul.

Nas regiões temperadas, o vírus da encefalite equina do leste circula entre aves selvagens e mosquitos *Culiseta melanura* em um hábitat de pântanos de água doce. Epizootias equinas e casos humanos associados resultam da extensão do ciclo de transmissão para envolver mosquitos *Aedes* e *Coquillettidia*, que se alimentam em cavalos e seres humanos.

## BIOPATOLOGIA

O cérebro está visivelmente edemaciado e congesto, e a resposta inflamatória é predominantemente polimorfonuclear. As áreas mais afetadas são os núcleos da base, o tálamo, o hipocampo, o córtex frontal e o córtex occipital. A vasculite focal, o edema das células endoteliais, a formação de trombos intravenosos e arteriolares, a desmielinização, a necrose, a lise dos neurônios e a neuronofagia são proeminentes. O vírus da encefalite equina do leste parece utilizar micro-RNA do hospedeiro para limitar a replicação em células mieloides, restringindo, assim, a resposta imune do hospedeiro e causando dano neurológico mais grave.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início é abrupto, com febre alta, vômitos e sonolência. O estupor, o coma, a mioclonia e as convulsões generalizadas aparecem nas primeiras 24 horas até 10 dias depois.[4] Os distúrbios autonômicas (sialorreia) podem ser proeminentes, e a dificuldade respiratória e cianose são frequentes. Em crianças, pode-se observar a presença de edema facial, periorbital ou generalizado.

Com frequência ocorre leucocitose periférica notável com neutrófilos imaturos em pacientes com encefalite equina do leste. O exame do LCS revela 500 a 2.000 leucócitos/μℓ (predominantemente neutrófilos). À medida que a contagem celular total cai, os neutrófilos podem persistir como fração significativa. Podem-se observar eritrócitos, a concentração de proteína está elevada e o nível de glicose está normal.

## DIAGNÓSTICO

A TC e a RM do cérebro frequentemente estão anormais e revelam lesões nos núcleos da base, no tálamo e no tronco encefálico. Raramente, o vírus pode ser isolado do sangue ou do LCS. O diagnóstico sorológico pela demonstração de uma elevação dos títulos de anticorpos em amostras de soro pareadas coletadas com intervalo de tempo apropriado constitui o teste disponível mais prático. Em virtude da rápida evolução da doença clínica, as amostras de soro devem ser obtidas a intervalos de 2 a 3 dias durante a fase aguda da doença.

## PREVENÇÃO

Uma vacina experimental de cultura de células de embrião de pinto inativada por formol é utilizada para proteger as pessoas que trabalham em laboratórios e no campo. A redução das populações de mosquitos pelo uso apropriado de inseticidas pode ser efetiva em ameaças de surtos ou em surtos estabelecidos.

## TRATAMENTO

O tratamento é de suporte. O controle da febre, da pressão intracraniana, das crises convulsivas, dos distúrbios hidreletrolíticos e das vias respiratórias é fundamental. Embora tenham sido relatadas tentativas de terapia imunológica, não se dispõe de dados controlados.

## PROGNÓSTICO

A taxa de caso-fatalidade é de 50 a 70%. A mortalidade, à semelhança da incidência é mais alta em crianças com menos de 15 anos e em indivíduos com mais de 55 anos, sem predileção de gênero. Em geral, a morte ocorre durante a primeira semana; nos pacientes que sobrevivem, a recuperação começa durante a segunda semana e pode progredir rapidamente. Uma boa recuperação funcional está associada a uma evolução prodrômica longa e ausência de coma. O dano residual, observado em 30 a 50% dos pacientes, é frequentemente grave, em particular nas crianças, e caracteriza-se por deficiência intelectual, paralisia espástica e evidência radiográfica de atrofia cerebral.

# ENCEFALITE EQUINA DO OESTE

## EPIDEMIOLOGIA

Foram relatados poucos casos de encefalite equina do oeste nas últimas décadas; a epidemia mais recente ocorreu no Colorado, em 1987. As epidemias ocorrem no início ou no meio do verão e podem surgir após intenso derretimento da neve ou inundações, que são condições favoráveis para a reprodução dos mosquitos. Casos de encefalite em equinos frequentemente precedem o aparecimento de doença humana. A doença afeta principalmente residentes de comunidades rurais, e a incidência é mais alta nos homens do que nas mulheres.

A razão entre infecção inaparente e infecção clínica também depende da idade e varia de cerca de 1:1 em lactentes com menos de 1 ano, a 58:1 em crianças de 1 a 4 anos até mais de 1.000:1 em indivíduos com mais de 14 anos. O vírus da encefalite equina do ocidente também ocorre na América do Sul. Epizootias equinas na Argentina foram associadas a casos humanos.

O vírus da encefalite equina do oeste circula entre aves selvagens e mosquitos *Culex tarsalis. Culex tarsalis* é responsável pela infecção em seres humanos e equinos, que apresentam viremia baixa ou indetectável e que não perpetuam a cadeia de transmissão. Nos climas temperados, a transmissão cessa durante os meses de inverno.

## BIOPATOLOGIA

O exame patológico de cérebros de lactentes revela destruição parenquimatosa maciça; as crianças que morrem meses ou anos após a agressão aguda frequentemente exibem grandes lesões císticas em muitas áreas do encéfalo. Em crianças de mais idade e adultos, a encefalite equina do oeste aguda caracteriza-se por necrose focal e manguito perivascular, predominantemente nos núcleos da base e no tálamo, mas também na substância branca cerebral profunda.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a doença começa com um quadro semelhante à influenza, que consiste em febre, cefaleia, mal-estar e mialgia, com duração de 1 a 4 dias. Em seguida, podem ocorrer sonolência, letargia, fotofobia, vômitos e rigidez de nuca; o comprometimento neurológico pode evoluir rapidamente para estupor, coma e convulsões. Pode-se observar a presença de paresias, déficits de nervos cranianos, tremores e reflexos anormais. Nos casos fatais, os pacientes morrem 1 a 2 dias após o desenvolvimento de coma. Foram documentadas infecções congênitas, que resultam em deterioração neurológica grave e progressiva.

A leucocitose e um desvio para a esquerda são comuns. O LCS contém menos de 500 leucócitos/μℓ (no início, células polimorfonucleares e, em seguida, mononucleares) e concentração elevada de proteína (habitualmente 90 a 110 mg/dℓ).

## DIAGNÓSTICO

O isolamento do vírus do sangue ou LCS quase nunca é bem-sucedido. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de uma elevação de IH, anticorpo fluorescente, FC, ELISA ou anticorpos neutralizantes em soros pareados coletados no momento apropriado (com intervalo de 10 a 14 dias). A demonstração de anticorpos IgM no soro ou no LCS por ELISA fornece um diagnóstico presumível.

## PREVENÇÃO

Uma vacina experimental inativada por formol, desenvolvida em culturas de células de embrião de pinto tem sido utilizada para proteger as pessoas que trabalham em laboratórios, porém não está indicada para outros indivíduos. Em situações de ameaça de epidemia ou nos casos de epidemias em andamento, os residentes devem ser aconselhados a utilizar roupas protetoras, repelentes de insetos e telas nas janelas, além de restringir as atividades ao ar livre cedo pela manhã, no fim da tarde e à noite (horas de maior atividade dos mosquitos). As medidas de saúde pública incluem a pulverização de inseticidas contra o vetor *C. tarsalis* adulto.

### TRATAMENTO

Não existe nenhum tratamento específico para a encefalite equina do ocidente. O tratamento de suporte assemelha-se ao discutido anteriormente para a encefalite equina do leste.

## PROGNÓSTICO

A encefalite equina do oeste é mais grave em lactentes e em crianças pequenas. A taxa de caso-fatalidade situa-se entre 3 e 5%. Em geral, os sobreviventes apresentam recuperação súbita e rápida. Entretanto, cerca de um terço dos lactentes que sobrevivem apresentam deficiência mental, dano cerebelar, coreoatetose e paralisia espástica. As crianças com doença prolongada, que desenvolvem convulsões durante a fase aguda, têm mais tendência a sofrer sequelas neurológicas a longo prazo. Os adultos podem ter uma síndrome de convalescença prolongada, porém os resíduos objetivos são raros.

# ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA

Seis subtipos antigênicos do vírus da encefalite equina venezuelana (I a VI) são reconhecidos sorologicamente, com diversas variantes antigênicas dos subtipos I e III. Os subtipos IAB e IC são responsáveis por epidemias que envolvem seres humanos e equinos. Na Flórida, o subtipo II é enzoótico e produz doença humana esporádica. Na década de 1960, foram desenvolvidos métodos de transmissão do vírus da encefalite equina venezuelana como agente de guerra biológica; uma epidemia de encefalite equina venezuelana, em particular se seres humanos e cavalos ficarem simultaneamente doentes, poderia representar um ataque, mais do que uma doença de ocorrência natural.

## EPIDEMIOLOGIA

Antes de 1973, ocorriam grandes epizootias equinas a intervalos de 5 a 10 anos na Venezuela, na Colômbia, no Equador e no Peru, envolvendo muitos milhares de animais, com taxas de mortalidade de até 40%. A morbidade humana associada também era elevada (até 32.000 casos clínicos). A doença permaneceu quiescente por vários anos, porém reapareceu na região da Costa do Golfo do México na década passada. O último grande surto ocorreu na Venezuela e na Colômbia, em 1995, com mais de 85.000 casos humanos. As infecções em laboratório são comuns em pessoas não vacinadas que trabalham com o vírus ou com animais infectados.

Uma grande variedade de mosquitos vetores, incluindo espécies dos gêneros *Aedes*, *Psorophora* e *Mansonia*, transmite os subtipos IAB e IC durante epidemias epizoóticas.[5] Os equinos são os principais hospedeiros com viremia. O vírus pode estar presente nas excreções faríngeas de pacientes humanos; a disseminação interpessoal por contato ou aerossóis, apesar de possível, não é importante do ponto de vista epidemiológico.

Os outros membros do complexo viral da encefalite equina venezuelana, incluindo o subtipo II na Flórida, apresentam ciclos de transmissão enzoótica envolvendo mosquitos *Culex* e pequenos roedores e marsupiais das florestas. A doença humana é esporádica e relativamente incomum.

## BIOPATOLOGIA

As alterações patológicas no SNC incluem edema, congestão, inflamação meníngea e perivascular, hemorragia intracerebral, degeneração neuronal e vasculite. Além disso, observa-se a ocorrência frequente de degeneração e necrose hepatocelulares, depleção linfoide disseminadas e necrose folicular e pneumonite intersticial. O feto com infecção congênita apresenta necrose maciça e disseminada do tecido cerebral, hemorragia, e reabsorção do material cerebral, resultando em hidranencefalia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome predominante é uma doença autolimitada semelhante à influenza; observa-se o desenvolvimento de encefalite em apenas cerca de 4% dos indivíduos infectados, principalmente crianças com menos de 15 anos. As infecções subclínicas são raras.

Depois de um período de incubação de 2 a 5 dias, ocorre início súbito de febre, calafrios, mal-estar e cefaleia, seguidos de mialgias, náuseas, vômitos e, em certas ocasiões, diarreia. O exame físico revela febre, taquicardia, hiperemia conjuntival e, em alguns casos, faringite não exsudativa. Em geral, a doença aguda regride em 4 a 6 dias, e os sintomas convalescentes podem durar até 3 semanas. Algumas vezes, foi observada uma evolução bifásica; os sintomas agudos podem reaparecer depois de uma breve remissão, em 1 semana após o aparecimento inicial.

Quando ocorre, a encefalite grave caracteriza-se por sinais meníngeos, convulsões, tremor, estupor, coma, paralisia espástica, reflexos anormais, paralisias de nervos cranianos e insuficiência respiratória central. Nos casos graves, ocorre dano neurológico residual. As infecções em mulheres grávidas adquiridas durante o primeiro e o segundo trimestres podem resultar em encefalite fetal e morte.

Com frequência, a contagem de leucócitos periféricos está baixa, com diminuição dos linfócitos e dos neutrófilos, ou normal com linfopenia relativa. Em pacientes com sinais do SNC, o LCS contém até 500 células/$\mu\ell$, predominantemente linfócitos. As concentrações séricas de lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase podem estar elevadas.

## DIAGNÓSTICO

Diferentemente das outras encefalites por arbovírus, o vírus da encefalite equina venezuelana pode ser isolado do sangue ou de swabs ou lavados de garganta nos primeiros 3 ou 4 dias da doença. Em geral, o sorodiagnóstico é mais prático e é obtido por meio de teste de soros pareados coletados no momento apropriado por meio de IH, FC, ELISA, neutralização ou imunoensaio de IgM.

## PREVENÇÃO

Uma vacina viva atenuada experimental, feita a partir do subtipo IAB, é utilizada em pessoas que trabalham em laboratórios. Essa vacina proporciona uma imunidade sólida contra os subtipos IAB e IC, porém proteção

incompleta contra os vírus heterólogos da encefalite equina venezuelana. Um ensaio clínico de fase 1 de uma vacina de DNA sugere que ela é segura e imunogênica. As epidemias e as epizootias podem ser prevenidas por meio de vacinação efetiva dos equinos. A pulverização de inseticidas para reduzir as populações de mosquitos adultos (infectantes) constitui a única maneira de controle imediato na presença de epidemia em evolução. Aconselha-se uma proteção individual contra mosquitos.

**TRATAMENTO**

Não se dispõe de nenhuma terapia específica, e o tratamento de casos de encefalite é de suporte.

## PROGNÓSTICO

A taxa de caso-fatalidade em crianças até 5 anos com encefalite é de aproximadamente 35%, porém é de menos de 10% em indivíduos de mais idade.

# ENCEFALITE JAPONESA

## EPIDEMIOLOGIA

O vírus da encefalite japonesa é um flavivírus que causa epizootias de encefalite clínica em equinos. A doença ocorre em toda a Ásia, incluindo Japão, China, península da Coreia, Taiwan, Okinawa, Vietnã, Filipinas, Burma, Malásia, Bangladesh, leste e sul da Índia, Sri Lanka, Tailândia e Indonésia. Mais de 30 mil casos clínicos ocorrem anualmente, dos quais cerca de um terço é fatal. A encefalite japonesa é uma doença do verão em regiões temperadas, porém ocorre esporadicamente durante todo o ano nos trópicos. O vírus pode ser transmitido por várias espécies de mosquitos *Culex*, mais notavelmente *C. tritaeniorhynchus*.

As epidemias são mais frequentes ao norte da zona tropical, com observação de uma alta incidência no sul da China. Trata-se de uma doença predominantemente rural, cuja incidência é frequentemente mais alta nos homens do que nas mulheres. Nas áreas hiperendêmicas, mais de 70% das populações adultas pesquisadas apresentam anticorpos, e as crianças com menos de 15 anos são principalmente afetadas pela doença. Entretanto, em áreas sem uma alta prevalência de imunidade básica (p. ex., norte da Índia), todas as faixas etárias são afetadas. No Japão, onde as crianças em idade escolar vêm sendo protegidas por campanhas de vacinação dirigidas para essa faixa etária, a encefalite tornou-se proeminente nos idosos. A razão entre infecção clinicamente inaparente e aparente é superior a 500:1 nas crianças e diminui com a idade; na Coreia, a razão entre militares norte-americanos foi estimada em 25:1.

## BIOPATOLOGIA

As alterações neuropatológicas e a distribuição das lesões assemelham-se às descritas na encefalite de St. Louis (ver adiante).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da encefalite japonesa incluem febre de início abrupto, cefaleia e sintomas gastrintestinais. A irritação meníngea, que surge nas primeiras 24 horas é seguida, no segundo ou terceiro dia, pelo aparecimento de irritabilidade, comprometimento da consciência, convulsões (particularmente em crianças), rigidez muscular, achados parkinsonianos, ataxia, tremor grosseiro, movimentos involuntários, déficits de nervos cranianos, paresia, hiperatividade dos reflexos tendíneos profundos e reflexos patológicos.[6] A perda de peso e a desidratação constituem, com frequência, achados notáveis. Nos casos leves, a febre regride depois da primeira semana, e ocorre resolução dos sinais neurológicos, no final da segunda semana após seu início. Nos casos graves, a hiperpirexia, a disfunção neurológica progressiva e o coma levam à morte, habitualmente entre o sétimo e o décimo dia. Cerca de 25% dos pacientes apresentam recuperação prolongada, frequentemente com sequelas permanentes. A ocorrência dessas sequelas correlaciona-se com a gravidade do estágio agudo da doença, e as crianças pequenas são mais suscetíveis. As complicações cardiorrespiratórias são frequentes durante o estágio

agudo nesses pacientes. Um prognóstico sombrio está associado a febre alta prolongada, convulsões frequentes ou prolongadas, elevado conteúdo de proteína do LCS, sinais de Babinski e depressão respiratória precoce. Foi relatada a ocorrência de morte fetal em consequência de infecção transplacentária pela encefalite japonesa.

## DIAGNÓSTICO

Ocorrem leucocitose e neutrofilia periféricas moderadas no início da doença. Os achados habituais incluem pleocitose (predominantemente linfocítica), elevação das proteínas e concentração normal de glicose no LCS.

A RM na encefalite japonesa revela edema nos núcleos da base, tálamos e áreas focais do córtex cerebral; além disso, pode haver evidências de hemorragia nessas áreas. Pode-se observar também um realce nas meninges, no tronco encefálico e na medula espinal.

O vírus é raramente isolado do sangue. O vírus também é raramente recuperado do LCS de pacientes que sobrevivem, mas pode ser recuperado do LCS de um terço daqueles que morrem. Os anticorpos IH e neutralizantes surgem durante a primeira semana, enquanto os anticorpos FC aparecem na segunda semana. As reações cruzadas com outros flavivírus dificultam o sorodiagnóstico. Os anticorpos IgM específicos no soro ou no LCS podem ser detectados por imunoensaios em mais de três quartos dos pacientes por ocasião da internação hospitalar.

## PREVENÇÃO

As vacinas inativadas mais recentes derivadas de cultura de células Vero, incluindo IC51, CC-JEV e Jenvac, estão disponíveis para uso em indivíduos com mais de 17 anos e demonstraram ser seguras em crianças.[A1] Essas vacinas são mais imunogênicas do que a vacina inativada mais antiga derivada de cérebro de camundongo. Em crianças que recebem a vacina mais um reforço, cerca de 98% continuam apresentando evidências de soroproteção em 5 anos. Na Austrália e na Tailândia, dispõe-se de uma vacina combinada de febre amarela e encefalite japonesa. Uma vacina quimérica, que é efetiva quando administrada concomitantemente com a vacina sarampo-caxumba-rubéola, é promissora para crianças que residem em áreas endêmicas.[A2] Na China, utiliza-se comumente uma vacina de vírus vivo atenuado (SA14-14-2).

A vacina IC51 está aprovada nos EUA para indivíduos a partir de 2 meses que viajam para áreas de alto risco. Em 0,3% dos casos, podem ocorrer urticária generalizada e angioedema. Como são utilizadas duas doses da vacina inativada, e é necessário aproximadamente 1 mês para conferir proteção, a vacinação não constitui uma medida prática em caso de epidemia em curso.

A redução das populações de mosquitos vetores por meio da aplicação de inseticidas pode ajudar a impedir surtos. A imunização de suínos constitui uma estratégia de controle auxiliar.

### TRATAMENTO

O tratamento é de suporte (ver Encefalite equina do leste). Um ensaio clínico randomizado sobre interferona-α não demonstrou nenhum benefício.

## PROGNÓSTICO

A taxa de caso-fatalidade é, provavelmente, de cerca de 25%. Em até 75% dos pacientes foram relatadas sequelas como comprometimento mental, labilidade emocional, coreoatetose, tremor, parkinsonismo, distúrbios autônomos, paralisia e transtornos psiquiátricos.

## FEBRE E ENCEFALITE DO NILO OCIDENTAL

Os indivíduos infectados pelo vírus do Nilo ocidental são, em sua maioria, assintomáticos, com desenvolvimento de febre e, algumas vezes, exantema em cerca de 20% dos casos. As manifestações do SNC, que são potencialmente graves e incapacitantes, ocorrem em menos de 1% dos pacientes, embora essa porcentagem seja mais alta em indivíduos idosos. O vírus do Nilo ocidental é discutido no Capítulo 358.

## VÍRUS ZIKA

O vírus Zika (ver Capítulo 358) é um flavivírus relacionado com o vírus do Nilo ocidental (ver Capítulo 358) e da dengue (ver Capítulo 358). Embora os casos notificados tenham sido transmitidos por *A. aegypti*, particularmente na Oceania, no Brasil e no Caribe, o vírus também foi encontrado em *A. albopictus*, que apresenta uma distribuição muito mais ampla na América do Norte.[8] Os sintomas, que incluem febre, exantema, artralgia e conjuntivite, assemelham-se, com frequência, à dengue (ver Capítulo 358) e ao vírus chikungunya (ver Capítulo 358), porém são habitualmente mais leves. Em um estudo realizado em Yap, quase 75% da população tinham sido infectados com base em pesquisas de anticorpos, porém não houve nenhum caso de hospitalização ou de morte.

O vírus Zika pode causar meningoencefalite, encefalomielite desmielinizante aguda e mielite que se assemelha àquela associada ao vírus do Nilo ocidental.[9] Pode ocorrer síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) em até 1 em 750 casos.[10]

O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do ácido nucleico viral por meio de RT-PCR na primeira semana de doença clínica ou pela detecção de anticorpos IgM por meio de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de captura de IgM (MAC-ELISA) na primeira semana após o aparecimento dos sintomas, com persistência por vários meses. Durante o surto do vírus Zika na Colômbia, cerca de 40% dos casos de síndrome de Guillain-Barré foram associados a evidências imunológicas de infecção recente pelo vírus Zika.

Entretanto, de maior preocupação é o risco para o feto em desenvolvimento.[11] O vírus Zika aumentou o risco de microcefalia fetal para um risco absoluto de cerca de 7% em territórios franceses nas Américas,[12] e o risco de anormalidades neurológicas visíveis para 42% no Rio de Janeiro.[13] As taxas foram superiores a 50% nas infecções durante o primeiro ou segundo trimestre e de 30% nas infecções do terceiro trimestre.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não se dispõe de nenhum tratamento comprovado. As vacinas de vírus Zika em desenvolvimento parecem ser seguras e imunogênicas, porém sua eficácia clínica é incerta.[14]

## ENCEFALITE DE ST. LOUIS

### ETIOLOGIA

O vírus da encefalite de St. Louis, um membro da família Flaviviridae, compartilha relações antigênicas próximas com a encefalite japonesa, a encefalite do vale do Murray e o vírus do Nilo ocidental, e está relacionado com os vírus da febre amarela (ver Capítulo 357) e da dengue (ver Capítulo 358). As cepas associadas a epidemias transmitidas por *Culex pipiens* no norte dos EUA são distintas das cepas endêmicas transmitidas por *C. tarsalis* nos estados ocidentais.

### EPIDEMIOLOGIA

O vírus é encontrado em todas as partes do Hemisfério Ocidental, porém as epidemias só ocorrem na América do Norte e em algumas ilhas do Caribe. Durante os anos de epidemia, o vírus tem sido responsável por até 80% de todos os casos notificados de encefalite de etiologia conhecida nos EUA. Ocorreram epidemias de até 2.000 casos, principalmente em localidades urbano-suburbanas da bacia dos rios Ohio e Mississipi, bem como na parte oriental e central do Texas e na Flórida. Pequenos surtos também ocorreram no oeste dos EUA.[15] Em geral, as epidemias são observadas entre julho e setembro, mas podem surgir mais tarde em regiões quentes, como a Flórida. A exposição prévia e imunidade à dengue podem proporcionar certo grau de proteção cruzada contra a encefalite de St. Louis clínica. A razão infecção inaparente e aparente é de 800:1 em crianças de até 9 anos, de 400:1 em pessoas de 10 a 49 anos e de 85:1 em indivíduos com mais de 60 anos.

Na maior parte do leste dos EUA, o vírus da encefalite de St. Louis circula entre aves selvagens e mosquitos *C. pipiens*, que se reproduzem em água poluída. Na Flórida e em partes do Caribe, *C. nigripalpus* é o principal vetor. No oeste dos EUA, o ciclo também envolve aves selvagens, porém o vetor é *C. tarsalis*, que também é da encefalite equina do oeste. Em virtude da ecologia semelhante dos vírus da encefalite de St. Louis e da encefalite equina do oeste no oeste, ocorrem surtos mistos, principalmente em áreas agrícolas rurais.

As temperaturas de verão acima da média e certas condições, como precipitação deficiente, que criam acúmulos de água estagnada apropriados para a reprodução de *C. pipiens*, estão associadas a epidemias no leste dos EUA. A encefalite de St. Louis nos estados do oeste é favorecida por temperaturas quentes da primavera, intenso derretimento da neve e inundação.

## BIOPATOLOGIA

As alterações patológicas nos casos fatais limitam-se a achados microscópicos. A leptomeningite caracteriza-se por inflamação linfocítica. As alterações parenquimatosas consistem em formação de manguito perivascular linfocítico, formação de nódulos celulares e degeneração neuronal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São reconhecidas três síndromes clínicas: cefaleia febril, meningite asséptica e encefalite. Depois de um período de incubação de 4 a 21 dias, observa-se um período variável de sintomas inespecíficos, incluindo febre (temperatura de 38 a 41°C), cefaleia, mal-estar, sonolência, mialgia e faringite, que pode ser seguido de início agudo ou subagudo de sinais meníngeos, encefalíticos ou ambos. A náuseas, os vômitos e a fotofobia são comuns.

Ocorrem anormalidades neurológicas em até 25% dos pacientes. As anormalidades extrapiramidais e alteração da consciência constituem os achados mais significativos. Outros achados incluem meningismo, déficits de nervos cranianos (particularmente o nervo facial), reflexos anormais, tremores, contrações mioclônicas, nistagmo e ataxia. As anormalidades motoras são infrequentes, e as alterações sensitivas são extremamente incomuns. As convulsões, que ocorrem em 10% dos pacientes, constituem um sinal de prognóstico sombrio, assim como uma temperatura alta persistente de 40 a 41°C. Os sinais de pressão intracraniana acentuadamente elevada são incomuns. Em certas ocasiões, uma síndrome semelhante à de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) tem sido associada à encefalite de St. Louis, tanto como manifestação aguda quanto durante o período de convalescença.

Nos casos não complicados de encefalite de St. Louis, observa-se a presença de leucocitose neutrofílica periférica moderada e desvio para a esquerda. A pressão do LCS está elevada, ocorre elevação discreta do nível de proteína, e a concentração de glicose está normal; verifica-se a presença de pleocitose de até 500 células/$\mu\ell$, com predomínio de neutrofilia precoce, que muda para linfócitos em questão de dias. Os níveis séricos de creatinoquinase, aspartato aminotransferase e aldolase estão frequentemente elevados. Normalmente, o eletroencefalograma revela atividade delta polimórfica, mais proeminente nas regiões frontal e temporal; as convulsões eletrográficas são comuns. A TC está normal, porém a RM pode revelar edema de estruturas profundas, como a substância negra. Em um terço dos pacientes, observa-se a presença de hiposmolalidade, presumivelmente em consequência da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ver Capítulo 221).

Os sintomas geniturinários (urgência, polaciúria, incontinência e retenção), a hematúria microscópica, a piúria, a proteinúria e a elevação da ureia sanguínea são frequentes. O antígeno viral da encefalite de St. Louis em células do sedimento urinário tem sido detectado por técnicas fluorescentes, e foram identificadas partículas semelhantes ao vírus na urina por imunomicroscopia eletrônica.

## DIAGNÓSTICO

O vírus da encefalite de St. Louis é raramente isolado do sangue ou do LCS obtido durante a fase aguda da doença. O diagnóstico sorológico é estabelecido pela demonstração de mudança nos títulos de anticorpos; os testes de IH, fluorescência, ELISA e neutralização demonstram a presença de anticorpos na primeira semana após o início da doença, com elevação dos títulos durante as 2 semanas seguintes. Os anticorpos FC surgem 10 a 20 dias após o início. O diagnóstico precoce e rápido é possível pela detecção de anticorpos IgM por meio de ELISA no soro e no LCS. Podem ocorrer reações cruzadas sorológicas em indivíduos com exposições prévias à dengue, ao vírus do Nilo ocidental e a outros flavivírus relacionados. A RT-PCR fornece um diagnóstico mais específico, porém sua sensibilidade é incerta.

## PREVENÇÃO

Não se dispõe de vacina para a encefalite de St. Louis. A vigilância da atividade viral em vetores e aves hospedeiras é utilizada para definir o risco de infecção humana e iniciar medidas de controle de vetores. Em um surto estabelecido, as únicas medidas efetivas de controle consistem em evitar as picadas de mosquito e pulverizar para reduzir os mosquitos adultos infectados.

### TRATAMENTO

O tratamento é de suporte.

### PROGNÓSTICO

Ocorre uma síndrome convalescente, caracterizada por fraqueza, fadiga, nervosismo, tremor, insônia, irritabilidade, depressão, dificuldade de concentração e cefaleias, em 30 a 50% dos indivíduos idosos, que desaparece em 80% no decorrer de 3 anos. A taxa global de caso-fatalidade é de aproximadamente 9%. A mortalidade é insignificante em indivíduos com menos de 20 anos, porém aumenta acentuadamente depois dos 55 anos, alcançando cerca de 30% nos pacientes com mais de 65 anos. Cerca de 50% das mortes ocorrem durante a primeira semana, e 80% nas primeiras 2 semanas após o início da doença.

## ENCEFALITE DO VALE DE MURRAY E ENCEFALITE DE ROCIO

A encefalite do Vale de Murray e a encefalite de Rocio, que se assemelham à encefalite japonesa na patogenia e características clínicas, são causadas por flavivírus estreitamente relacionados. A encefalite do Vale de Murray tem ocorrido em pequenas epidemias nos vales dos rios Murray e Darling em Vitória e Nova Gales do Sul, na Austrália. O vírus é endêmico no norte da Austrália e na Nova Guiné, onde é mantido em um ciclo de ave e mosquito. A encefalite de Rocio tem causado epidemias com 1.000 casos ou mais no estado de São Paulo, Brasil.

## ENCEFALITE TRANSMITIDA POR CARRAPATOS

### PATÓGENOS

Um complexo de seis flavivírus antigenicamente relacionados, transmitidos por carrapatos, causa encefalite: os vírus Powassan, da encefalite transmitida por carrapato, da encefalite ovina (*louping ill*), da doença da Floresta de Kyasanur, da febre hemorrágica de Omsk e de Langat. A síndrome predominante consiste em febre hemorrágica (ver Capítulo 357), porém a meningoencefalite pode ser um componente do espectro da doença. São identificados dois tipos de vírus da encefalite transmitida por carrapato (encefalite da Europa Central e encefalite russa de primavera-verão) por testes sorológicos; esses dois subtipos são ecologicamente distintos e diferem quanto à sua virulência nos seres humanos. Os vírus Powassan e o vírus da encefalite *louping ill* constituem causas raras de encefalite na América do Norte e nas Ilhas Britânicas, respectivamente. No nordeste da China, foi relatado um vírus relacionado, denominado vírus *Alongshan*.[15b] Esses vírus são facilmente diferenciados por sorologia dos flavivírus transmitidos por mosquitos, porém induzem reações cruzadas dentro do complexo.

### EPIDEMIOLOGIA

A encefalite transmitida por carrapato ocorre na Europa (incluindo na Europa Oriental e na Ucrânia), no sul da Escandinávia e no leste da Rússia durante os meses de verão, que corresponde ao pico da população de carrapatos vetores. São notificadas várias centenas a mais de 2.000 casos anualmente, com taxas de morbidade de até 20 por 100.000 habitantes. Os adultos com mais de 20 anos são principalmente afetados, e os indivíduos que frequentam áreas de florestas densamente infestadas por carrapatos correm maior risco. Na Europa, a doença é relativamente leve (taxa de caso-fatalidade de 1 a 2%), porém ela é grave no Extremo Oriente (20 a 25%).

Na Europa, o vetor da encefalite transmitida por carrapato é *Ixodes ricinus* e, no Extremo Oriente, *Ixodes persulcatus*. O carrapato vetor também serve como reservatório do vírus. As larvas de carrapato parasitam pequenos roedores, que servem como hospedeiros virêmicos amplificadores durante a primavera e o verão. Os

grandes vertebrados (cabras, carneiros e gado) são hospedeiros das ninfas e dos carrapatos adultos. Ocorrem surtos em famílias ou grupos de indivíduos que ingerem leite ou queijo não pasteurizados de cabras ou ovelhas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções inaparentes são comuns. Na Europa, a encefalite sintomática transmitida por carrapato normalmente (mas nem sempre), apresenta uma evolução bifásica, que começa 7 a 14 dias após a exposição, com doença semelhante à influenza de 1 semana de duração, seguida de um período de remissão clínica por vários dias e, em seguida, início abrupto de meningite asséptica ou meningoencefalite. Em geral, a meningoencefalite é benigna, embora possam ocorrer doença paralítica grave, mielite, mielorradiculite e formas bulbares.

No Extremo Oriente, a encefalite transmitida por carrapato começa de maneira súbita, com febre, cefaleia e sintomas gastrintestinais, seguidos rapidamente de aparecimento de depressão sensorial, como convulsões e paralisia. A paralisia bulbar e a mielite cervical constituem achados frequentes. Nos casos fatais, a morte ocorre na primeira semana após o início da doença. Ocorrem também meningite asséptica e formas mais leves de encefalite. Foram descritas formas crônicas de encefalite transmitida por carrapato, com presença de anormalidades clínicas e patológicas ativas dentro de 1 ano ou mais após o início.

## DIAGNÓSTICO

A RM do cérebro em pacientes com encefalite transmitida por carrapato mostra evidências de edema nos núcleos da base, no tálamo e no tronco encefálico em cerca de 20% dos casos. A RM da medula espinal pode revelar lesões das células do corno anterior, que correspondem à fraqueza do neurônio motor inferior ao exame.

O isolamento do vírus do sangue também é possível na fase inicial da doença. O diagnóstico sorológico é estabelecido por técnicas de IH, FC, neutralização ou ELISA.

## PREVENÇÃO

Na Europa Oriental e na antiga União Soviética, as vacinas são utilizadas em grupos de alto risco (trabalhadores em florestas e agricultores, militares).[16] Na Áustria, a imunização da população geral resultou em acentuado declínio da incidência. Em áreas de alta atividade de encefalite transmitida por carrapato, pode-se recomendar evitar a exposição aos carrapatos pelo uso de roupas protetoras e uso de repelentes.

### TRATAMENTO

O tratamento é de suporte (ver Encefalite equina do leste).

## PROGNÓSTICO

Na encefalite transmitida por carrapato da Europa, a convalescença é, com frequência, prolongada, e pode ocorrer paralisia residual nos casos graves. No Oriente, os sobreviventes frequentemente exibem paralisia residual, particularmente paralisia do neurônio motor inferior dos membros superiores ou do cíngulo do membro superior em consequência de comprometimento da medula espinal.

### Encefalite da *louping ill*

O vírus da *louping ill* provoca encefalite em ovelhas (raramente no gado, em cavalos e suínos) na Escócia, no norte da Inglaterra e na Irlanda. Foram identificados casos humanos esporádicos. O vírus da *louping ill* é mantido na natureza por carrapatos *I. ricinus* e por uma variedade de hospedeiros, incluindo pequenos mamíferos, aves que residem no solo (tetraz) e, provavelmente, ovelhas. As características clínicas da encefalite da *louping ill* assemelham-se à forma europeia da encefalite transmitida por carrapato.

### Encefalite pelo vírus Powassan

A encefalite pelo vírus Powassan foi documentada em um número crescente de casos no nordeste dos EUA e leste do Canadá nesses últimos anos.[17] O vírus não está associado a doença em animais. O ciclo de transmissão do vírus Powassan envolve *Ixodes cookei*, *Ixodes marxi* e, possivelmente, outras espécies de carrapatos, juntamente com mamíferos, em particular roedores e carnívoros. A encefalite pelo vírus Powassan caracterizada por febre e sintomas inespecíficos, seguidos de sinais de encefalite, que frequentemente são graves. As alterações do sangue periférico e do LCS assemelham-se às descritas em outras formas de encefalites por flavivírus. A taxa de caso-fatalidade é de cerca de 50%, e pode-se observar a persistência de paralisia residual nos sobreviventes.

## ENCEFALITE PELO SOROGRUPO CALIFÓRNIA

Pelo menos quatro membros do sorogrupo Califórnia da família Bunyaviridae (gênero *Bunyavirus*) – vírus La Crosse, vírus da encefalite da Califórnia, vírus Jamestown Canyon e vírus da lebre-americana – causam encefalite. O vírus da encefalite da Califórnia ocorre no oeste dos EUA (Califórnia, Novo México, Utah, Texas) e foi implicado apenas raramente em infecções humanas. Por outro lado, o vírus La Crosse, de distribuição mais ampla na metade leste dos EUA e sul do Canadá, é um importante patógeno humano. Os vírus Jamestown Canyon e da lebre-americana também foram implicados em casos esporádicos de encefalite humana na parte centro norte dos EUA e Canadá. Os vírus do sorogrupo Califórnia foram implicados em doença humana na China e na antiga União Soviética.

### EPIDEMIOLOGIA

A encefalite por sorogrupo Califórnia ocorre como doença endêmica, mais do que epidêmica, com casos individuais ou pequenos agrupamentos de casos espalhados pelas áreas afetadas. São relatados 70 a 120 casos a cada ano, geralmente entre julho e setembro, com pico de incidência em agosto. O vírus afeta principalmente indivíduos com menos de 15 anos que vivem em áreas rurais e suburbanas caracterizadas por florestas de madeira de lei decíduas. É mais prevalente nos estados do norte-centro, onde é responsável por até 20% dos casos de infecção aguda do SNC em crianças. São reconhecidos "pontos quentes" focais (comunidades, até mesmo quintais) de atividade viral recorrente no verão. A razão entre infecção inaparente e aparente foi estimada de modo variável entre 26:1 e 157:1.

O vetor do vírus La Crosse é o *Aedes triseriatus*, que se reproduz em buracos de árvores das florestas e em recipientes artificiais, em particular pneus descartados. Esse vetor também serve como reservatório do vírus La Crosse. Os roedores silvestres (esquilos, tâmias) contribuem para o ciclo de transmissão como hospedeiros com viremia. Os seres humanos adquirem a doença ao serem picados por um mosquito infectado. *Aedes communis*, *A. stimulans*, *A. triseriatus* e, possivelmente, anofelinos estão envolvidos na transmissão do vírus de Jamestown Canyon, enquanto os veados são os principais hospedeiros vertebrados.

### BIOPATOLOGIA

As características histopatológicas no SNC assemelham-se, do ponto de vista qualitativo, às de outras encefalites virais. Entretanto, a ausência de lesões inflamatórias no cerebelo, no bulbo e na medula espinal pode constituir uma característica distintiva da infecção pelo vírus La Crosse.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da infecção pelo vírus do sorogrupo Califórnia inclui doença febril inespecífica, meningite asséptica e meningoencefalite. A doença começa com febre, cefaleia, faringite e sintomas gastrintestinais. Nos casos leves, os sinais do SNC aparecem no terceiro dia após o início e regridem em 7 a 8 dias. Na forma mais grave, os sinais neurológicos surgem nas primeiras 24 a 48 horas após o início, habitualmente na forma de crises generalizadas, elevação da pressão intracraniana e alteração da consciência, e persistem por mais tempo. A encefalite pode ser grave no estágio agudo, porém a doença é quase sempre autolimitada, e a morte é extremamente rara.

A contagem de leucócitos do sangue periférico encontra-se elevada, com predomínio de células polimorfonucleares e desvio para a esquerda. O LCS apresenta até 500 linfócitos/$\mu\ell$; o nível de proteína está normal ou levemente elevado, e a concentração de glicose é normal. O eletroencefalograma revela retardo

generalizado na faixa delta e teta; a atividade de ondas delta focal relacionada com a destruição cortical e as crises focais também são achados comuns.

## DIAGNÓSTICO

Diferentemente das outras encefalites por arbovírus, a RM do cérebro em pacientes com encefalites pelo sorogrupo Califórnia pode revelar lesões que acometem o lobo temporal em um padrão semelhante ao da encefalite por herpes simples. O vírus não pode ser recuperado do sangue ou do LCS obtidos durante a fase aguda. O diagnóstico é mais bem estabelecido por contraimunoeletroforese, IH, FC, anticorpo fluorescente, ELISA e teste de neutralização para anticorpos em soros pareados da fase aguda e da fase convalescente. Os métodos mais práticos, sensíveis e confiáveis são o teste de IH com o antígeno do vírus La Crosse e ELISA de captura de anticorpo IgM. O RNA viral pode ser detectado no LCS ou no tecido cerebral por RT-PCR, embora a sensibilidade do teste ainda não esteja determinada.

## PREVENÇÃO

Não existe nenhuma vacina para a encefalite da Califórnia, embora as pesquisas envolvendo vacinas à base de DNA pareçam ser promissoras. Os métodos de controle de vetores são de utilidade incerta nessa doença. Em pontos quentes definidos de atividade viral recorrente, os locais de reprodução de *A. triseriatus* devem ser eliminados, particularmente por drenagem ou eliminação da água estagnada (p. ex., pneus descartados ou banho de pássaros) e oclusão dos buracos em árvores. Os pais devem proteger as crianças limitando sua exposição e utilizando repelentes de mosquitos.

## TRATAMENTO

O tratamento é de suporte.

## PROGNÓSTICO

A taxa de caso-letalidade é inferior a 1%. O risco de sequelas neuropsiquiátricas permanentes é incerto, porém foi relatada a ocorrência de hemiparesia e distúrbios convulsivos persistentes.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Dubischar KL, Kadlecek V, Sablan B Jr, et al. Safety of the inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IXIARO in children: an open-label, randomized, active-controlled, phase 3 study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:889-897.

A2. Huang LM, Lin TY, Chiu CH, et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*. 2014;32:5363-5369.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Burakoff A, Lehman J, Fischer M, et al. West Nile virus and other nationally notifiable arboviral diseases—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:13-17.
2. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, et al. The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2018;28:1-24.
3. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. *Adv Pharmacol*. 2018;82:235-260.

4. Berlin D, Gilani AI, Grewal AK, et al. Eastern equine encephalitis. *Pract Neurol*. 2017;17:387-391.
5. Forrester NL, Wertheim JO, Dugan VG, et al. Evolution and spread of Venezuelan equine encephalitis complex alphavirus in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-19.
6. Sunwoo JS, Lee ST, Jung KH, et al. Clinical characteristics of severe Japanese encephalitis: a case series from South Korea. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:369-375.
7. Capeding MR, Alberto ER, Bouckenooghe A, et al. Five-year antibody persistence following a Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) booster in JE-CV-primed children in the Philippines. *J Infect Dis*. 2018;217:567-571.
8. Yun SI, Lee YM. Zika virus: an emerging flavivirus. *J Microbiol*. 2017;55:204-219.
9. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, et al. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017;390:2099-2109.
10. da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, et al. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol*. 2017;74:1190-1198.
11. Nithiyanantham SF, Badawi A. Maternal infection with Zika virus and prevalence of congenital disorders in infants: systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health*. 2019;110:638-648.
12. Hoen B, Schaub B, Funk AL, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018;378:985-994.
13. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375:2321-2334.
14. Gaudinski MR, Coates EE, Houser KV, et al. Safety and pharmacokinetics of the Fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: a phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. *PLoS Med*. 2018;15:1-20.
15. White GS, Symmes K, Sun P, et al. Reemergence of St. Louis encephalitis virus, California, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:2185-2188.
15b. Wang Z-D, Wang B, Wei F, et al. A new segmented virus associated with human febrile illness in China. *N Engl J Med*. 2019;380:2116-2125.
16. Beran J, Lattanzi M, Xie F, et al. Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. *Vaccine*. 2019;37:4623-4629.
17. Fatmi SS, Zehra R, Carpenter DO. Powassan virus—a new reemerging tick-borne disease. *Front Public Health*. 2017;5:1-12.

# SEÇÃO 25

## § HIV E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA


**360** EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

**361** IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

**362** BIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

**363** PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

**364** TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL PARA INFECÇÃO PELO HIV E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

**365** COMPLICAÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

**366** MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS DA AIDS

**367** SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE NA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

360

# EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

LARRY W. CHANG E THOMAS C. QUINN

## ESTATÍSTICAS GLOBAIS

## PERSPECTIVA HISTÓRICA

Quatro décadas após o reconhecimento inicial da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nos EUA, a doença se tornou epidêmica em todos os países do mundo. Inicialmente relatada como uma doença que acometia principalmente homens que fazem sexo com homens (HSH), a AIDS foi rapidamente identificada em muitos outros grupos de risco, e tornou-se evidente que era causada por um agente infeccioso transmitido por atividades sexuais, por via parenteral (transfusões de sangue e injeção intravenosa de drogas ilícitas) e de forma perinatal da mãe para o filho. As primeiras investigações na década de 1980 demonstraram que o agente etiológico da AIDS era o vírus da imunodeficiência humana (HIV), com dois tipos, o HIV-1 (o tipo circulante predominante) e o HIV-2. Após o desenvolvimento de exames laboratoriais para detecção de anticorpos contra o HIV, tornou-se possível rastrear e monitorar a propagação crescente do HIV em todo o mundo, determinar definitivamente os modos e

as probabilidades de transmissão e estudar a história natural da infecção pelo HIV. Anos após seu reconhecimento, a infecção pelo HIV se disseminou rapidamente, causou uma epidemia maciça e se tornou uma das principais causas de morte em todo o planeta. Os esforços de prevenção e tratamento com medicamentos antirretrovirais (ARVs) atenuaram a propagação e diminuíram a taxa de mortalidade em alguns países, mas nos países em desenvolvimento onde o impacto social, demográfico, cultural e econômico da epidemia de AIDS foi maior, esses ganhos foram inicialmente muito limitados e muito lentos para reverter a tendência crescente da epidemia. Mais recentemente, com o aumento da disponibilidade de medicamentos ARVs e outras intervenções de prevenção em muitos desses países, a taxa anual de aumento de novas infecções pelo HIV atingiu o pico e a taxa de mortalidade diminuiu na maioria deles, mas não em todos os locais.

Desde que a epidemia do HIV iniciou na primeira metade do século XX, mais de 76 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 35 milhões morreram em decorrência dessa infecção.[1] Em 2016, de acordo com estimativas do Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS), 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV (PVHIV) (Tabela 360.1 e Figura 360.1). Os adultos constituíram a maioria dos infectados; as crianças (menos de 15 anos) foram responsáveis por 2,1 milhões de infecções. Globalmente, as PVHIV foram divididas igualmente por gênero, embora houvesse uma variação regional substancial. Por exemplo, as mulheres representavam 59% dos adultos que viviam com a infecção pelo HIV na África Subsaariana, em comparação com 35% fora dessa região. A África Subsaariana continuou a apresentar a maioria das PVHIV e as taxas de prevalência do HIV mais altas, mas grandes epidemias ocorrem em todo o mundo (Figura 360.2 e ver Tabela 360.1). O aumento contínuo da população de PVHIV reflete os efeitos combinados da transmissão contínua do vírus e o impacto benéfico do tratamento antirretroviral (TARV), o que resulta em menos mortes.[2]

Em 2016, 1,8 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV em todo o mundo, o que representou um declínio de 16% desde 2010 e um declínio acentuado em relação aos mais de 3 milhões de infecções anuais registradas durante o pico da epidemia na década de 1990 (ver Figura 360.1B e Tabela

360.1). Esses declínios foram mais proeminentes nas crianças, nas quais as novas infecções diminuíram 47% desde 2010; o declínio em adultos ocorreu mais lentamente, 11% desde 2010. Apesar desse progresso, as quedas permaneceram bem abaixo do ritmo necessário para cumprir a meta das Nações Unidas para 2020 de 500.000 infecções por ano. O progresso tem sido desigual entre as regiões do planeta, havendo declínios mais acentuados de novas infecções pelo HIV na África Oriental e na África do Sul (29%), em comparação com o aumento preocupante de 60% das novas infecções na Europa Oriental e na Ásia Central. Populações de baixa e média rendas constituem mais de 90% das novas infecções, e a África Subsaariana isoladamente é responsável por 64% de todas as novas infecções pelo HIV no mundo.

A principal forma de transmissão do HIV em todo o mundo em 2016 foi a transmissão sexual heterossexual, embora as infecções continuem a se espalhar em altas taxas em populações-chave, como homens que fazem sexo com homens (HSH) e usuários de drogas intravenosas (UDIVs). Essas e outras populações-chave continuam a desempenhar papéis importantes em todas as principais epidemias regionais (e-Figura 360.1). Fora da África Subsaariana, as populações-chave e seus parceiros representaram 80% das novas infecções pelo HIV em 2015. Em geral, as mulheres são infectadas pelo HIV aproximadamente na mesma taxa que os homens. No entanto, as novas infecções em mulheres jovens de 15 a 24 anos foram 44% mais altas do que em homens, o que é uma preocupação particular porque essa faixa etária representa 34% de todas as novas infecções pelo HIV em 2016 e faz parte de um aumento demográfico contínuo.

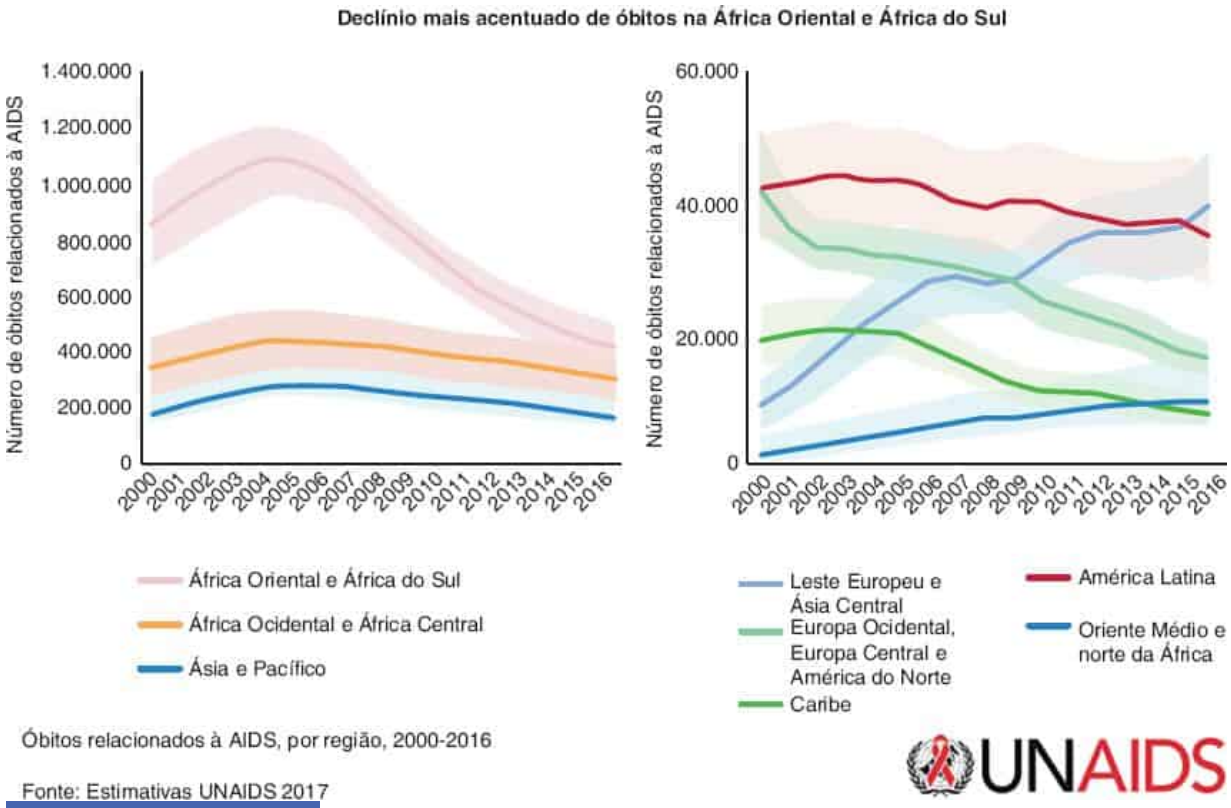


**E.FIGURA 360.1 Tendências em óbitos relacionados à AIDS por região do planeta, 2000 a 2016.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneve: UNAIDS; 2017.)

O HIV continua a ser uma fonte importante de morbidade e mortalidade em todo o planeta, embora um progresso significativo tenha sido alcançado na ampliação do tratamento. As mortes pelo HIV diminuíram de um pico de 1,9 milhão em 2005 para 1,0 milhão em 2016 (Figura 360.1C), provavelmente em decorrência do maior acesso ao tratamento para HIV e de menos casos de novas infecções. As disparidades de taxa de mortalidade associada ao gênero são substanciais, com 27% menos mortes de mulheres em comparação com os homens, provavelmente em razão da maior adesão ao tratamento das mulheres. Houve quedas ainda mais acentuadas da taxa de mortalidade infantil pelo HIV, com 120.000 mortes em 2016 em comparação com 210.000 em 2010, um declínio de 43%. A exemplo das reduções de novas infecções pelo HIV, o declínio de mortes consequentes às doenças relacionadas à AIDS foi mais acentuado no leste e no sul da África. Em contrapartida, tem havido um aumento preocupante da taxa de

mortalidade relacionada à AIDS no Oriente Médio, no norte da África, no Leste Europeu e na Ásia Central (e-Figura 360.2).

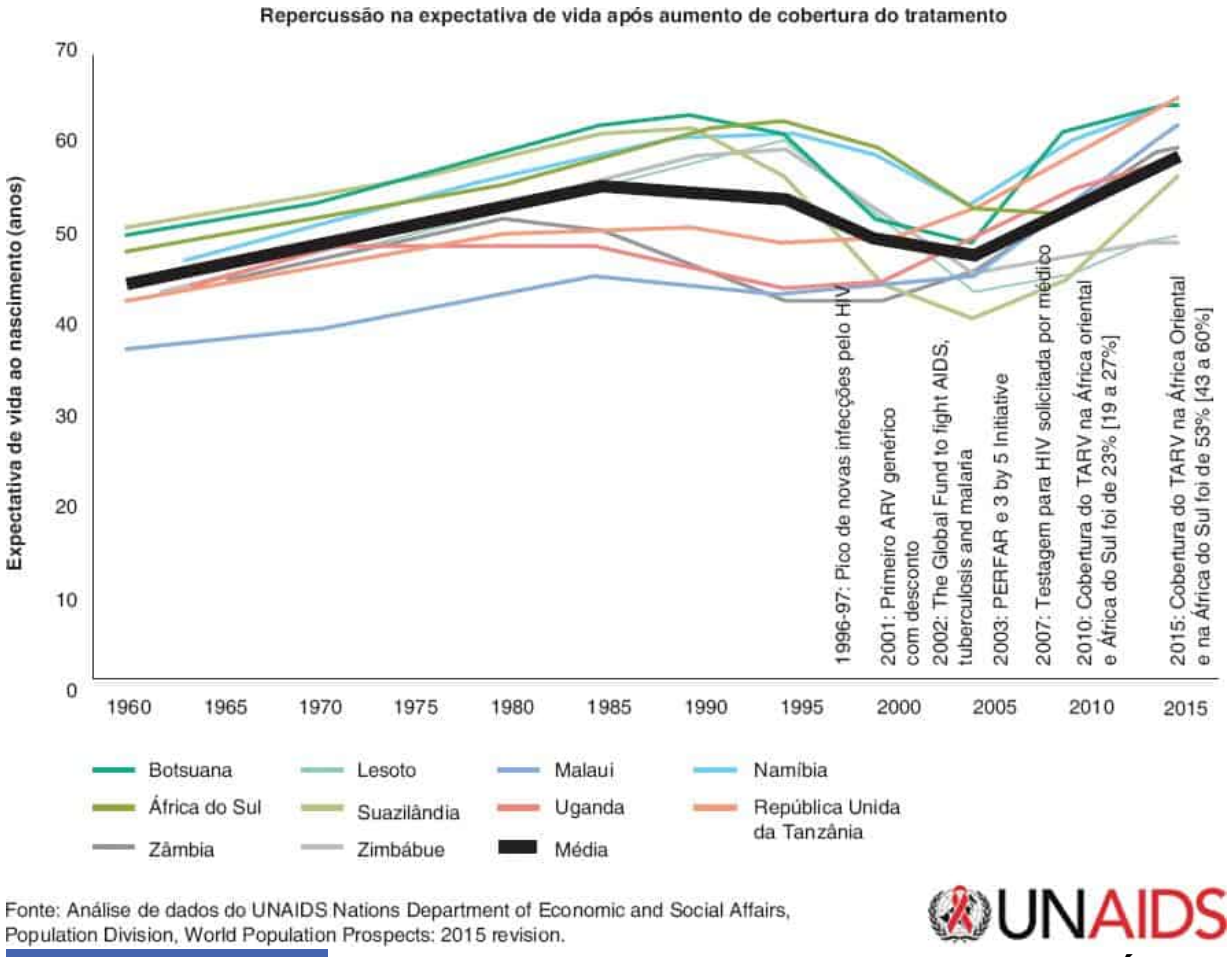


Fonte: Análise de dados do UNAIDS Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division, World Population Prospects: 2015 revision.

UNAIDS

**E.FIGURA 360.2 Expectativa de vida em 10 países da África Oriental e África do Sul, 1960-2016.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.) ARV = antirretroviral; TARV = tratamento antirretroviral.

## IMPACTO E RESPOSTA GLOBAIS

Durante as primeiras duas décadas da epidemia, as taxas de mortalidade por AIDS aumentaram constantemente e a expectativa média de vida em alguns países da África Subsaariana caiu de 62 para 47 anos. Por exemplo, no Haiti, a expectativa de vida era quase 6 anos menor do que seria na ausência de AIDS. No Camboja houve redução da expectativa de vida de mais de 4

anos. Em 1995, nos EUA, a AIDS era a principal causa de morte de americanos entre 25 e 44 anos. Globalmente, o HIV já ceifou cerca de 35 milhões de vidas.

O advento do tratamento da infecção pelo HIV, que ocorreu em 1996 em países de alta renda, promoveu declínios significativos da taxa de mortalidade associada ao HIV. No entanto, países de baixa renda e a maioria dos países de renda média (com a notável exceção do Brasil) inicialmente não tiveram amplo acesso a esses medicamentos. Em uma sessão especial sem precedentes de 2001 da United Nations General Assembly on AIDS, 189 nações concordaram que a AIDS era uma questão de segurança nacional e internacional da mais alta prioridade. O Global Fund for AIDS, Tuberculosis, and Malaria foi criado em 2002 e levantou fundos de doações privadas e de países industrializados para ajudar a apoiar o acesso a cuidados e tratamento em países de baixa renda. A essa nova organização juntou-se ao U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR), que começou em 2004 e continua a fornecer tratamento e cuidados para indivíduos infectados pelo HIV em todo o mundo, bem como recursos adicionais para aumentar os esforços de prevenção da transmissão. O PEPFAR tornou-se o maior engajamento global em saúde da história dos EUA.

**Tabela 360.1** Características e estatísticas regionais relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana e à síndrome da imunodeficiência adquirida no final de 2016.

| REGIÃO | ADULTOS E CRIANÇAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS | ADULTOS E CRIANÇAS RECÉM-INFECTADOS PELO HIV | PRINCIPAIS FORMAS DE TRANSMISSÃO EM ADULTOS VIVENDO COM HIV/AIDS |
|---|---|---|---|
| África Oriental e África do Sul | 19.400.000 | 790.000 | Hetero |

| | | | |
|---|---|---|---|
| África Ocidental e África Central | 5.100.000 | 270.000 | Hetero |
| África do Norte e Oriente Médio | 230.000 | 18.000 | Hetero, UDIV |
| Ásia e Pacífico | 5.100.000 | 270.000 | Hetero, UDIV |
| América Latina | 1.800.000 | 97.000 | HSH, UDIV, Hetero |
| Caribe | 310.000 | 18.000 | Hetero, HSH |
| Europa Oriental e Ásia Central | 1.600.000 | 190.000 | UDIV, Hetero, HSH |
| Europa Ocidental e Central e América do Norte | 2.100.000 | 73.000 | HSH, UDIV, Hetero |
| Total | 36.700.000 | 1.800.000 | |

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; Hetero = transmissão sexual heterossexual; HIV = vírus da imunodeficiência humana; UDIV = transmissão pelo uso de drogas intravenosas; HSH = transmissão sexual entre homens que fazem sexo com homens.

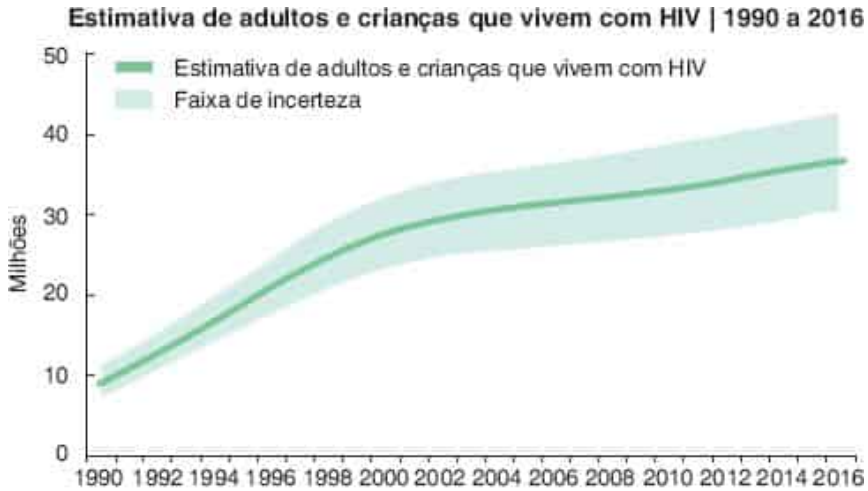
Estimativa de adultos e crianças que vivem com HIV | 1990 a 2016
Estimativa de adultos e crianças que vivem com HIV
Faixa de incerteza
Milhões
50
40
30
20
10
0
1990 1992 1994 1996 1998 2000 2002 2004 2006 2008 2010 2012 2014 2016

A

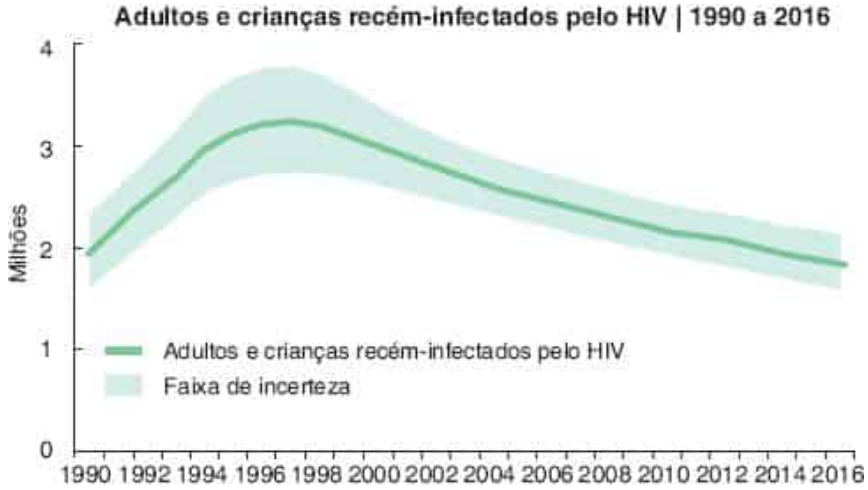
Adultos e crianças recém-infectados pelo HIV | 1990 a 2016
Adultos e crianças recém-infectados pelo HIV
Faixa de incerteza
Milhões
4
3
2
1
0
1990 1992 1994 1996 1998 2000 2002 2004 2006 2008 2010 2012 2014 2016

B

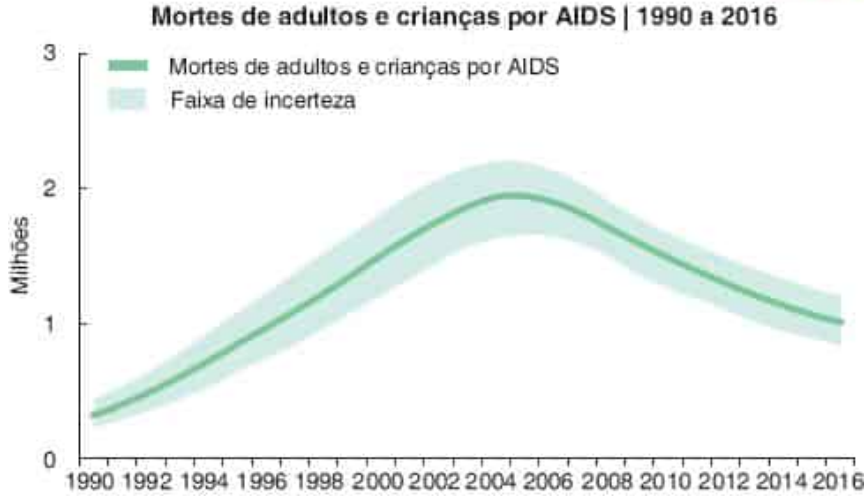
Mortes de adultos e crianças por AIDS | 1990 a 2016
Mortes de adultos e crianças por AIDS
Faixa de incerteza
Milhões
3
2
1
0
1990 1992 1994 1996 1998 2000 2002 2004 2006 2008 2010 2012 2014 2016

C

**FIGURA 360.1 Em 2016, um total de 36,7 milhões de pessoas viviam com a infecção pelo HIV.** Tendências globais relacionadas ao número de pessoas que vivem com HIV (**A**), novas infecções (**B**), óbitos (**C**), de 1990 a 2016. (Dados de WHO, 2017.)

Em sinergia com essas novas fontes de financiamento ocorreram várias iniciativas globais estimulando o aumento da cobertura de tratamento para o HIV e acesso aos serviços. Exemplos proeminentes incluem a 3-by-5 Initiative lançada em 2003 com a meta de ter 3 milhões de pessoas que vivem com HIV em tratamento até 2005. Em 2011, a confirmação de que a supressão da carga viral do HIV por meio do tratamento resultava em uma redução de 90% do risco de transmissão do vírus marcou o início da era do Tratamento como Prevenção. Mais recentemente, em 2014, as metas 90-90-90 foram lançadas pela UNAIDS. As metas 90-90-90 significam que, até 2020, 90% de todas as pessoas que vivem com HIV (PVHIV) deveriam conhecer seu estado sorológico, 90% de todas as pessoas com diagnóstico de infecção pelo HIV deveriam receber tratamento antirretroviral (TARV) e 90% de todas as pessoas que recebem TARV deveriam apresentar supressão do HIV, o que significa que cerca de 73% de todas as PVHIVs estariam com supressão viral em 2020. Diretrizes de tratamento da OMS em 2015, que recomendam TARV para todas as PVHIV, independentemente da contagem de linfócitos T CD4, também incentivaram maior acesso a testagem e aos cuidados relacionados ao HIV. As metas 90-90-90 fazem parte de uma estrutura de cascata de prevenção e cuidado para o HIV, um conceito importante para a focalização da atenção nas lacunas dos serviços de HIV (e-Figura 360.3)

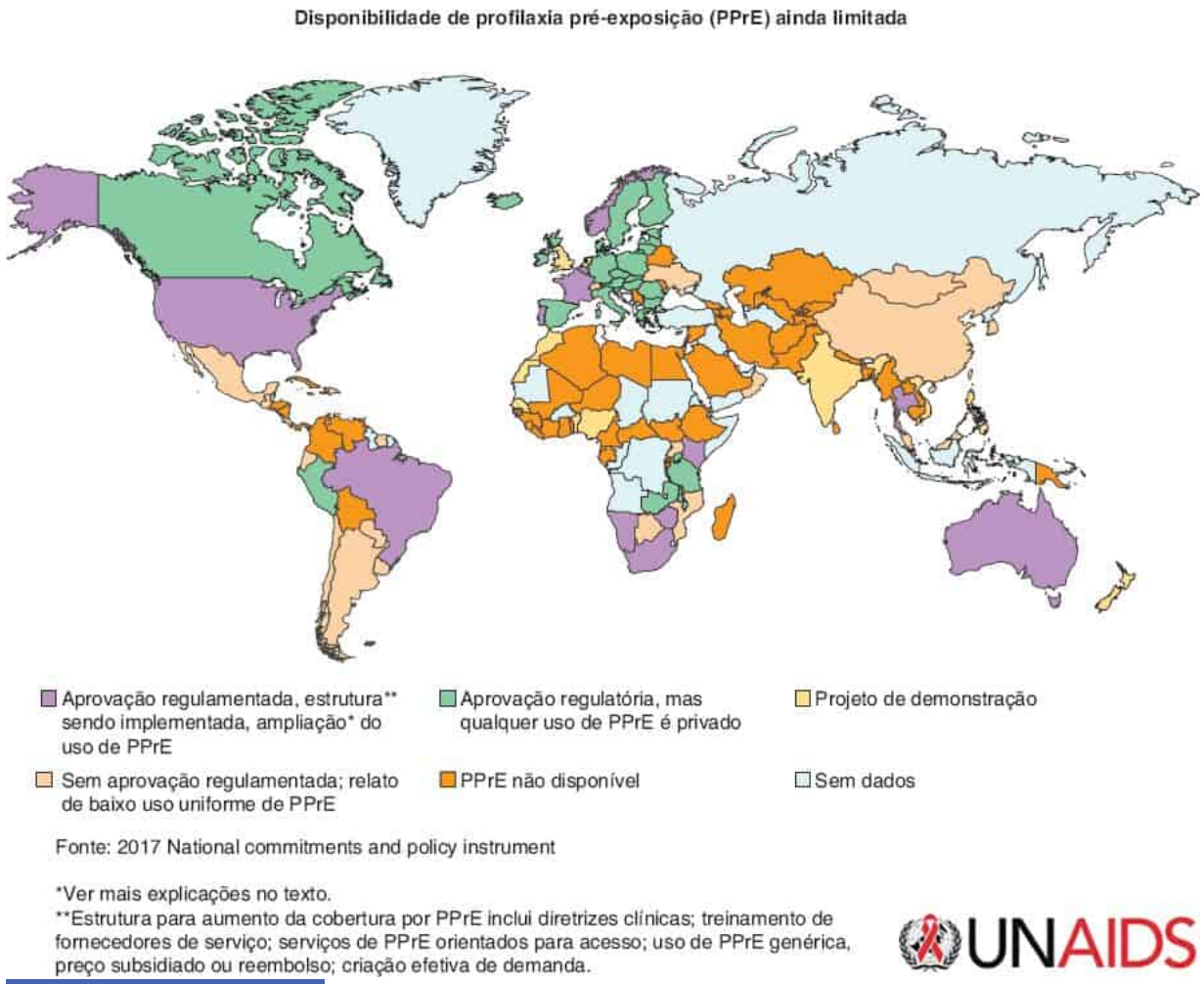


**E.FIGURA 360.3 Disponibilidade de profilaxia pré-exposição (PPrE) por país, 2017.** (Dados da UNAIDS. UNAIDS 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.)

Em 2016, estimou-se que 70% das PVHIV em todo o mundo conheciam seu estado sorológico. Também foi estimado que 77% dessas pessoas estavam em tratamento, o que significa que cerca de 53% das PVHIV estavam em tratamento (Figuras 360.3 e 360.4). Entre as pessoas sob tratamento, estima-se que 82% apresentavam supressão viral. Assim, em 2016, cerca de 44% de todas as PVHIV apresentavam supressão viral (Figura 360.4). Embora isso represente um progresso notável desde o início dos anos 2000, ainda existem lacunas significativas em termos de testagem e fornecimento de cuidados. Há também uma variação regional considerável, com progressos nas metas 90-90-90 bem avançados ou

alcançados em países da Europa Ocidental, da Europa Central e da América do Norte, mas esse progresso não se repete no Leste Europeu, na Ásia Central, no Oriente Médio e no norte da África (e-Figura 360.1). Também há grande variação dentro das regiões. Por exemplo, Botswana é o primeiro país da África a ter atingido a meta 90-90-90.[3]

Em 2016, especificamente em relação ao acesso ao tratamento do HIV, cerca de 19,5 milhões de pessoas estavam em tratamento, um aumento de 35 vezes desde 2005 (ver Figura 360.4). A trajetória de acesso ao tratamento tem sido consistentemente ascendente na última década e meia e tem como objetivo atingir as metas do UNAIDS para 2020 com 30 milhões de pessoas fazendo uso de TARV. Pessoas que vivem com HIV (PVHIV) também parecem ter acesso ao TARV após a infecção inicial pelo HIV, embora 29% das pessoas em todo o mundo ainda iniciem o tratamento com contagens de linfócitos T $CD4^+$ inferiores a 200/μℓ. A rápida expansão da cobertura do TARV é uma das conquistas mais notáveis da história recente da saúde pública. Como resultado dos aumentos rápidos na cobertura do tratamento, as perdas na expectativa de vida foram amplamente revertidas em muitos países (e-Figura 360.2).[4] Os modelos e as evidências empíricas iniciais sugerem que a escalada do tratamento em direção às metas 90-90-90 em conjunto com outras intervenções de prevenção do HIV exercerão um impacto substancial na redução da incidência do HIV.[5] O acesso ampliado ao tratamento para gestantes que vivem com HIV já resultou em grandes declínios na transmissão vertical do HIV.

Embora o progresso na prevenção do HIV e no acesso aos serviços de tratamento tenha sido impressionante, muitos desafios permanecem. Isso inclui disparidades significativas relacionadas ao gênero, com os homens tendendo a apresentar cobertura mais baixa do TARV (47%) em comparação às mulheres (60%). Os homens também têm menos probabilidade de apresentar supressão da carga viral. É menos provável que os jovens infectados pelo HIV conheçam seu estado sorológico, recebam tratamento e apresentem supressão da carga viral em comparação com os grupos de idade mais avançada. Populações-chave, profissionais do sexo, HSH, usuários de drogas intravenosas (UDIV), pessoas transgênero e população carcerária enfrentam barreiras adicionais para testagem e cuidados, o que levou a lacunas desproporcionais na prevenção do HIV e

aos cuidados. O acesso ao teste de carga viral aumentou rapidamente: 8,1 milhões de PVHIV tiveram acesso ao teste de carga viral do HIV em 2016, em comparação com 4,4 milhões no ano anterior, contudo, mais de 50% das pessoas em tratamento permanecem sem testes de carga viral periódicos. Em quase todos os países-alvo, a adoção global da circuncisão masculina voluntária, que reduz o risco de homens heterossexuais contraírem HIV em cerca de 55% e de HSH em cerca de 20%,[A1] permanece bem abaixo das metas de 90% da Organização Mundial da Saúde. Os preservativos, uma ferramenta efetiva de prevenção do HIV, continuam subutilizados. Globalmente, programas abrangentes de redução de danos para UDIV, incluindo programas de fornecimento de seringas e agulhas descartáveis e terapia de substituição de opioides, também foram implementados com pouca frequência. Por fim, o estigma, a discriminação e as leis de criminalização do HIV constituem entraves para a aceitação e a adesão aos serviços para o HIV, principalmente nas populações-chave.

Numerosas estratégias estão sendo usadas na resposta global contínua para superar os desafios existentes em toda a continuidade do cuidado. Isso inclui a expansão de intervenções relativamente novas, como a profilaxia pré-exposição (PPrE), tanto sob demanda[A2] quanto diariamente[A3] para pessoas HIV-soronegativas de alto risco (e-Figura 360.3)[A4] e autotestagem para HIV e testagem com base na comunidade para aumentar a conscientização sobre o estado sorológico do HIV. O atendimento diferenciado, uma abordagem centrada no cliente para a prestação de serviços de HIV, é outra abordagem que está sendo implementada e tenta simplificar e adaptar os serviços para HIV às circunstâncias individuais do paciente (p. ex., PVHIV estáveis que seguem o TARV e apresentam cargas virais indetectáveis precisariam de menos consultas médicas, ou um grupo de PVHIV pode formar grupos de tratamento e apoio com base na comunidade). O TARV mais recente, mais barato e aprimorado em muitas regiões do planeta também pode facilitar o acesso e melhorar os desfechos dos pacientes. A adesão das PVHIV ao tratamento e a retenção quando estão sob cuidados também são áreas críticas que precisam ser fortalecidas para atingir as metas globais. Nos próximos anos, recursos adicionais serão necessários para alcançar milhões de pessoas infectadas pelo HIV

adicionais que precisam de tratamento e milhões de pessoas HIV-soronegativas que se beneficiariam dos serviços de prevenção do HIV.

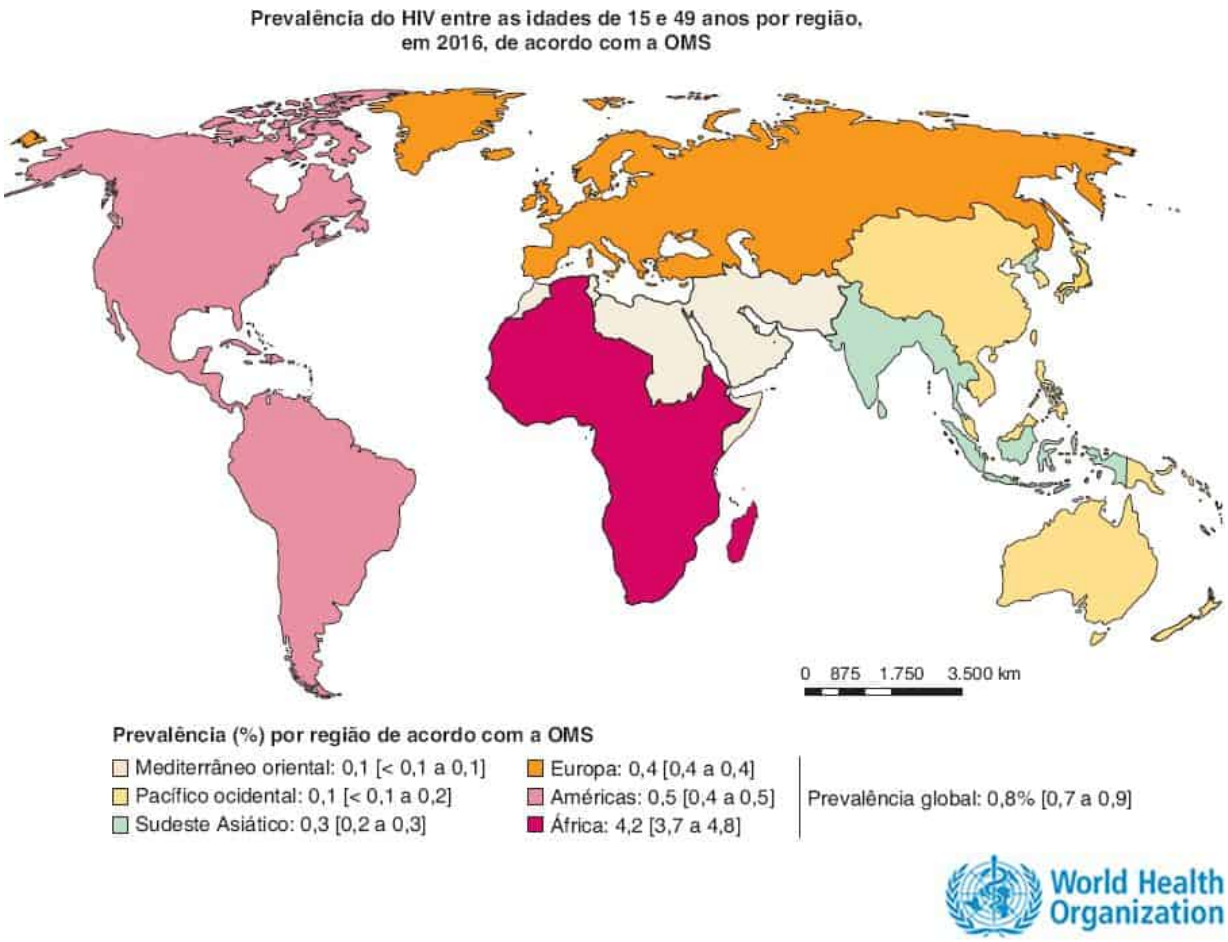


**FIGURA 360.2 Prevalência de HIV em adultos de 15 a 49 anos, em 2016, por região de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).** Os limites e nomes apresentados e as designações utilizadas neste mapa não implicam a expressão de qualquer opinião por parte da Organização Mundial da Saúde sobre a situação jurídica de qualquer país, território, cidade ou área de suas autoridades, ou sobre a delimitação de suas fronteiras ou limites. (Dados da OMS, 2017.)

## EPIDEMIAS REGIONAIS E RESPOSTAS

## África Oriental e África do Sul

Os 19 países que compõem a África Oriental e África do Sul representam o epicentro da pandemia global de HIV/AIDS (ver Tabela 360.1).[6] Na primeira metade do século XX na África Subsaariana, os seres humanos foram inicialmente infectados por um retrovírus semelhante, relacionado a chimpanzés e macacos do Velho Mundo (*Cercocebus atys*). Esse retrovírus então evoluiu no hospedeiro humano para o que atualmente conhecemos como HIV. Por anos, a infecção permaneceu limitada a regiões rurais remotas da África, mas com a urbanização, os indivíduos infectados migraram para os principais centros urbanos, onde a transmissão foi amplificada e o HIV se espalhou para milhares de indivíduos em um período relativamente curto e, por fim, transformou-se em uma pandemia.

Atualmente, mais da metade das PVHIV encontram-se no leste e no sul da África. A prevalência geral do HIV era de 7,0% em 2016, mas variou amplamente entre os países, com um declínio modesto em relação às taxas regionais de até 9% na virada do século. As taxas de prevalência de HIV mais altas no mundo são encontradas na Suazilândia (27,2%). A África do Sul, o país mais populoso da região, apresenta uma prevalência de HIV de 18,9%. A principal forma de transmissão é o contato heterossexual (ver Tabela 360.1). O número de novas infecções pelo HIV nas regiões oriental e meridional da África caiu de 1,1 milhão em 2010 para 790.000 em 2016, um declínio de 29%. No entanto, alguns países, como Etiópia e Madagascar, apresentaram aumento no número de novas infecções no mesmo período. Vale mencionar que a África do Sul isoladamente foi responsável por um terço das novas infecções pelo HIV em 2016. Uma intervenção-chave para prevenir o HIV, a circuncisão masculina voluntária, aumentou apenas modestamente nessa região (e-Figura 360.4).

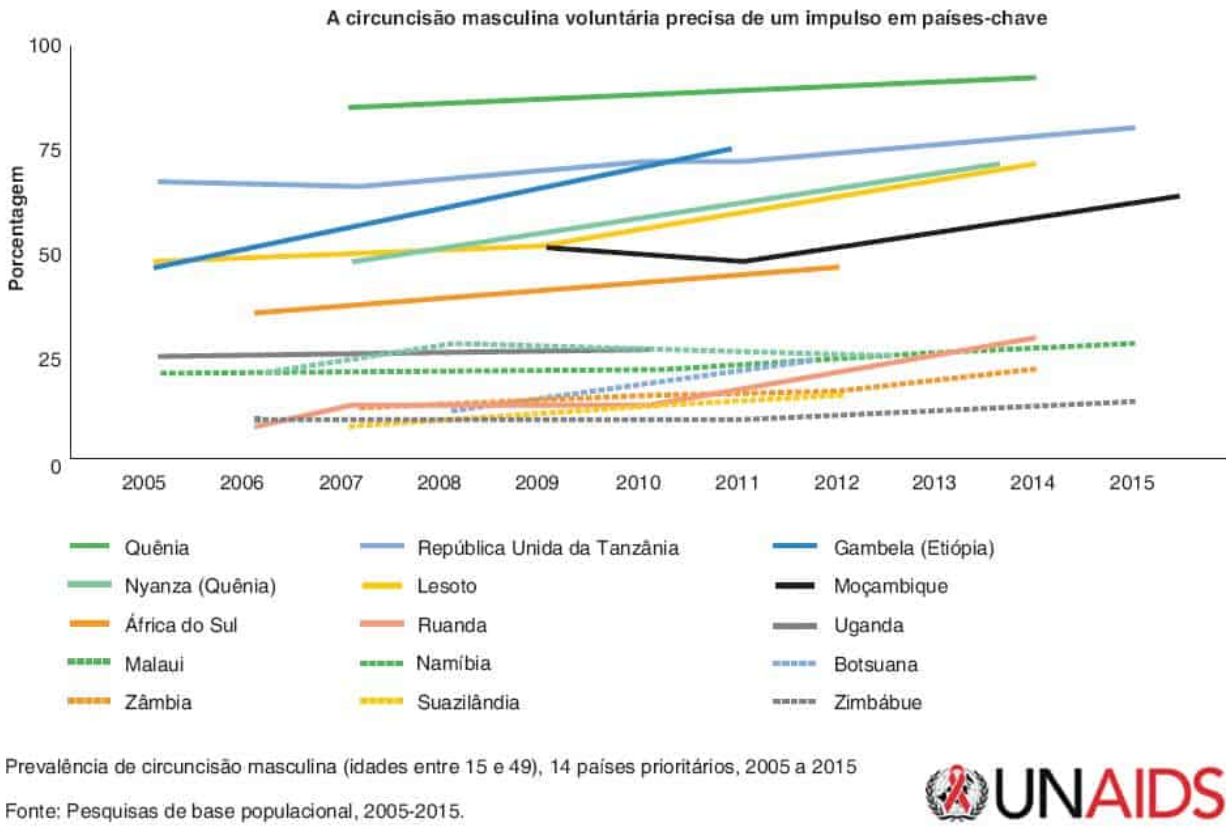


**E.FIGURA 360.4 Prevalência de circuncisão masculina (idades 15 a 29 anos) em 14 países da África Subsaariana, 2005 a 2015.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.)

O conhecimento do estado sorológico para HIV na África oriental e na África do Sul aumentou drasticamente na última década. Atualmente, cerca de 75% de todas as PVHIV nessa região conhecem seu estado sorológico (e-Figura 360.5), 60% estão em tratamento, e cerca de 50% apresentam supressão viral, ainda aquém das metas 90-90-90 de supressão viral de 73% para 2020. No entanto, um progresso significativo foi realizado graças à melhora no fornecimento de tratamento, com cerca de 11,7 milhões de pessoas em tratamento na África oriental e na África do Sul em 2016, o triplo do número de 2010 (e-Figura 360.5). Como resultado, a taxa de mortalidade relacionada à AIDS nessa região diminuiu 42% desde 2010, mas ainda houve 420.000 mortes em 2016. O apoio contínuo de serviços de tratamento e prevenção será necessário se essa região quiser manter e aprimorar os avanços recentes.

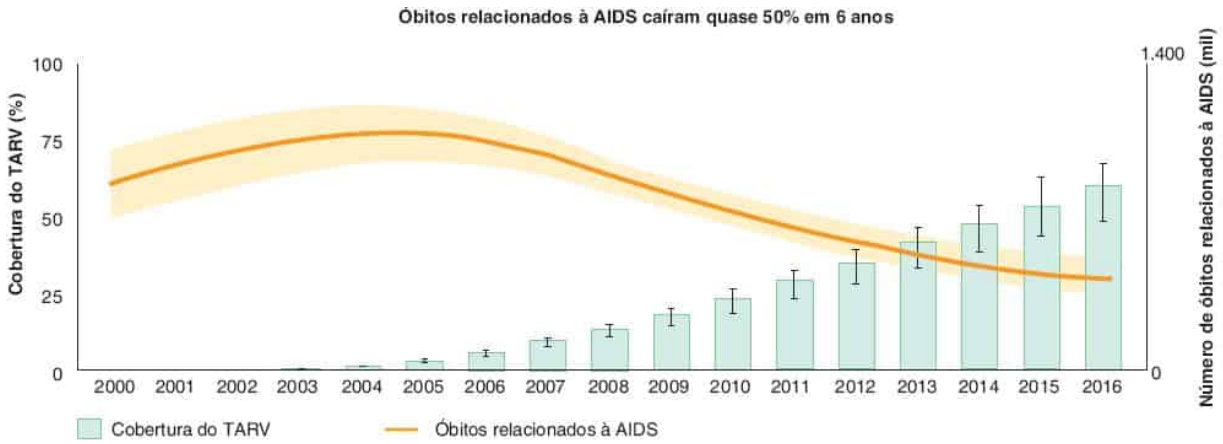


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, África Oriental e África do Sul, 2000-2016

A melhora da cobertura do TARV foi, em grande parte, responsável por um declínio acentuado da taxa de mortalidade relacionada à AIDS na África Oriental e na África do Sul: os estimados 420.000 (350.000 a 510.000) óbitos relacionados à AIDS em 2016 foram 42% inferiores às que ocorreram em 2010. A diminuição de óbitos devido a doenças relacionadas à AIDS foi ainda maior entre as crianças (de 0 a 14 anos), passando de cerca de 130.000 (99.000 a 150.000) em 2010 para 58.000 (41.000 a 80.000) em 2016.
As doenças relacionadas com a AIDS ainda são causas importantes de óbitos na região, sobretudo de mulheres com 15 a 24 anos (1).
Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

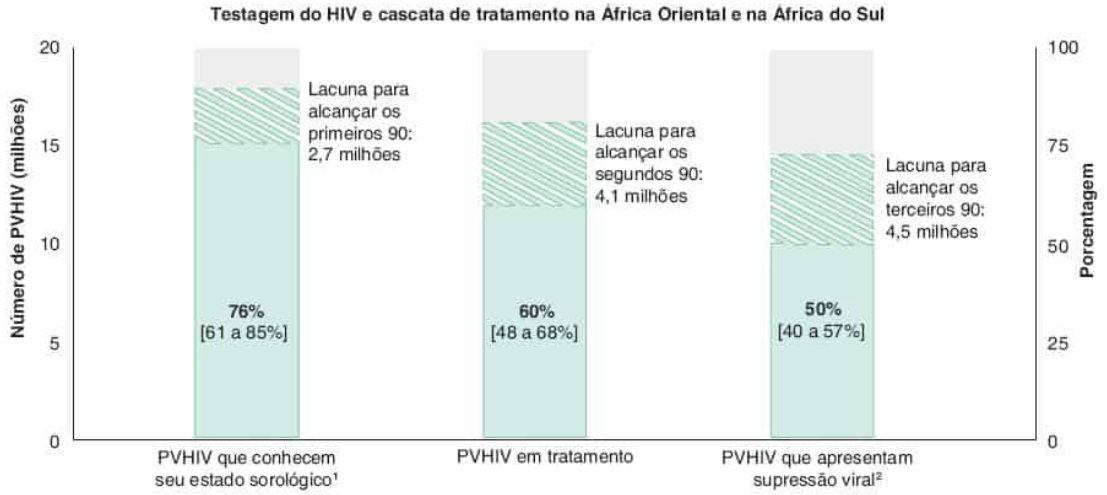


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral entre pessoas que vivem com HIV, África Oriental e África do Sul, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; para obter mais detalhes, ver anexo sobre métodos.
¹Medida de 2016 derivada de dados relatados por 17 países, que representaram 99% das pessoas que vivem com HIV na África Ocidental e na África Central.
²Medida de 2016 derivada de dados relatados por 11 países. Regionalmente, 37% de todas as pessoas sob TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.5 Tendências de óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000-2016 (A), testagem para HIV e cascata de tratamento em 2016 (B) na África Oriental e África do Sul.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.)

PVHIV = pessoas vivendo com HIV; TARV = tratamento antirretroviral.

## África Ocidental e África Central

Essa região inclui 24 países e é responsável por 17% das PVHIV em todo o mundo. A prevalência geral do HIV era de 2,0% nessa região, com uma variação de prevalência de 6,2% na Guiné Equatorial a 0,4% em Níger. A principal forma de transmissão é o contato heterossexual (Tabela 360.1). O número de infecções pelo HIV nessa região diminuiu modestamente em 9% de 2010 a 2016, ou seja, de 400.000 para 370.000. Em países como Congo, Gana e Libéria, o número de novas infecções aumentou em mais de 15%. É importante ressaltar que a Nigéria foi responsável por 59% das novas infecções pelo HIV nessa região em 2016 em decorrência de sua grande população; no entanto, o número de novas infecções diminuiu na Nigéria em 6% entre 2010 e 2016.

O conhecimento do estado sorológico para HIV permanece abaixo do ideal nessa região, onde apenas 42% das PVHIV sabem de sua condição, 35% estão em tratamento e cerca de 25% apresentam supressão viral (e-Figura 360.6), bem abaixo das metas do UNAIDS. Não surpreende que a taxa de mortalidade relacionada à AIDS permaneça substancial nessa região (310.000 mortes em 2016) – uma diminuição menos significativa do que a observada nas regiões oriental e meridional da África (e-Figura 360.6). Os programas de testagem, prevenção e tratamento do HIV precisarão ser expandidos nessa região para melhorar o enfrentamento da epidemia em evolução.

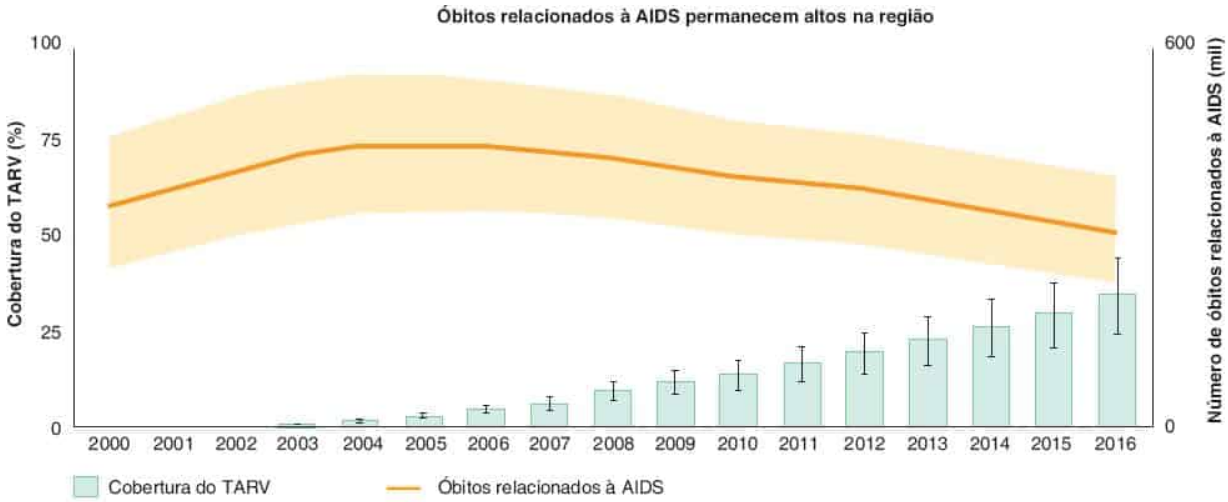


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, África Ocidental e África Central, 2000 a 2016

A expansão relativamente lenta dos serviços de tratamento do HIV impediu a redução dos óbitos relacionados à AIDS na África Ocidental e na África Central.
A epidemia custou a vida a cerca de 310.000 (220.000 a 400.000) adultos e crianças em 2016, 21% menos do que a estimativa de 390.000 (300.000 a 480.000) óbitos devido a causas relacionadas à AIDS em 2010.
Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

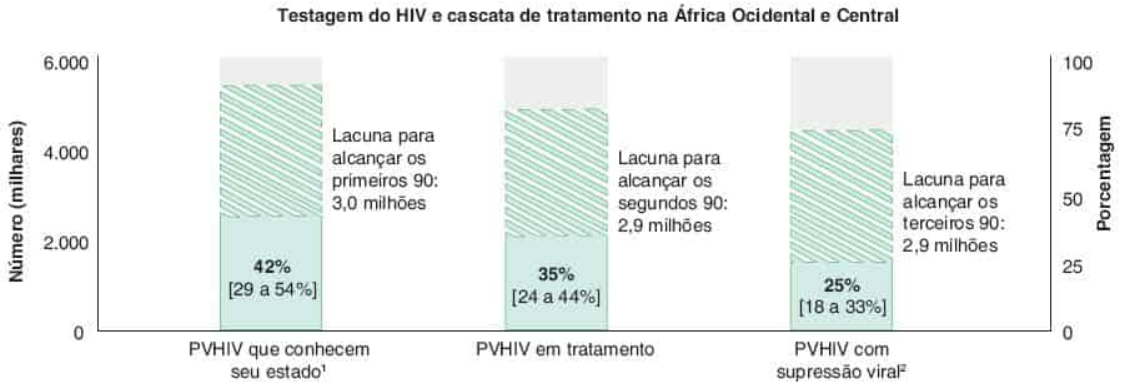


Conhecimento do estado sorológico para HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, África Ocidental e África Central, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.
¹Medida de 2016 derivada de dados relatados por 13 países, que representavam 88% das pessoas que vivem com HIV na região.
²Medida de 2016 derivada de dados relatados por 14 países. Regionalmente, 13% de todas as pessoas em TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.6 Tendências de óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000-2016 (A), testagem para HIV e cascata de tratamento em 2016 (B), África Ocidental e África Central.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.)

TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

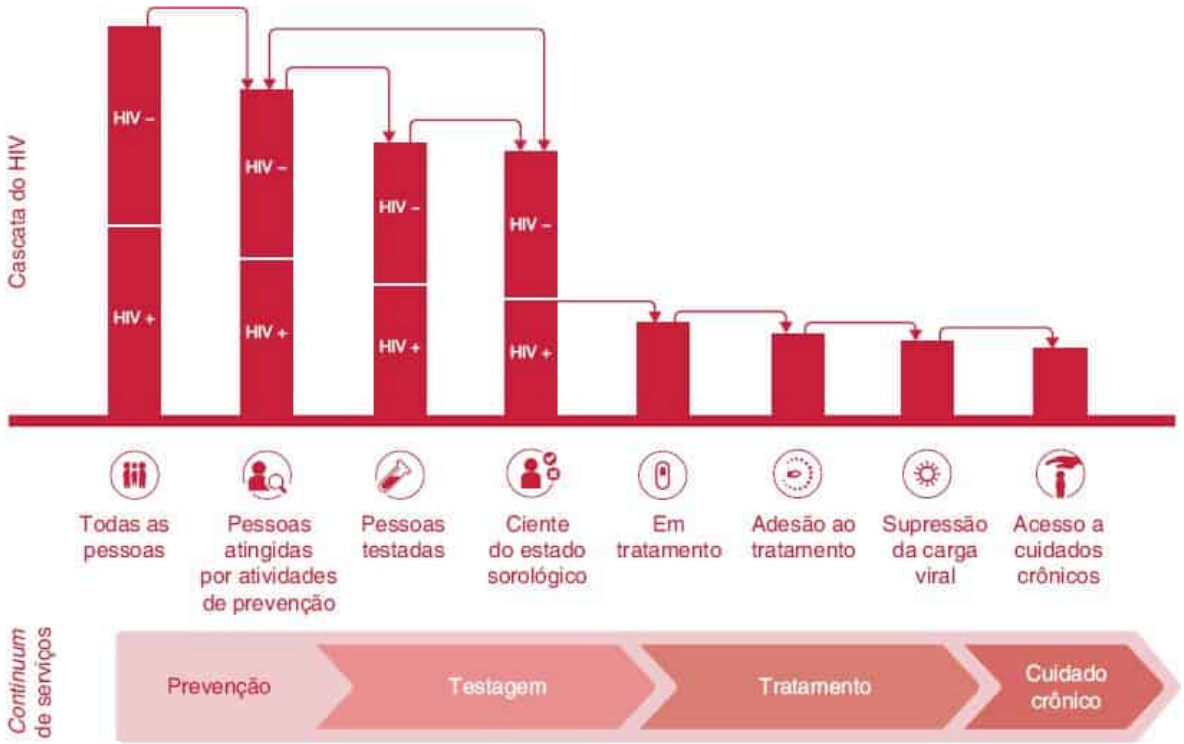


Fonte: WHO Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021

**FIGURA 360.3 A cascata de prevenção e tratamento do HIV descreve o *continuum* de serviços para prevenir e tratar a infecção pelo HIV.** (Dados de WHO Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021. Geneva: OMS; 2016.)

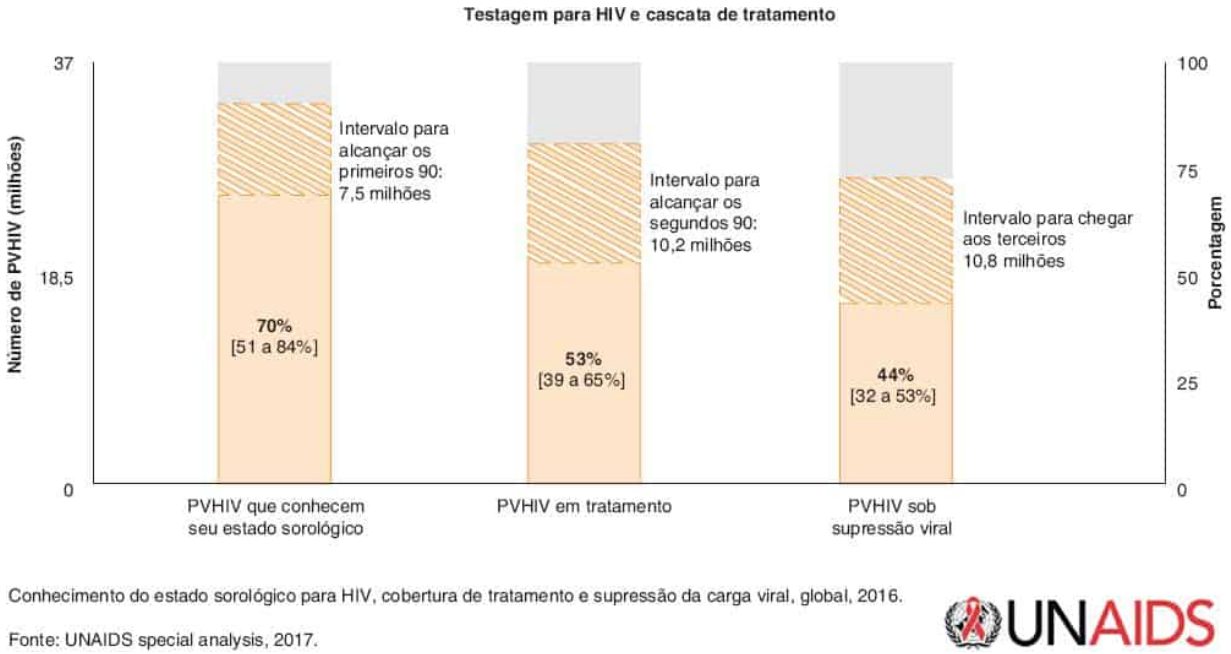


**FIGURA 360.4 Tendências globais no número de pessoas vivendo com HIV em tratamento antirretroviral e meta para 2020. PVHIV = pessoas que vivem com HIV.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.)

## Norte da África e Oriente Médio

Essa região inclui 21 países e contém 230.000 PVHIV. A prevalência do HIV é, em média, inferior a 0,1% nesses países. O número de novos casos de HIV no norte da África e no Oriente Médio permaneceu estável entre 2010 e 2016 em cerca de 18.000 casos anuais. Certos países tiveram quedas em novos casos durante esse período, como Marrocos (42%) e Irã (14%). Todavia, Egito apresentou aumento de 76% e Iêmen apresentou aumento de 44%. Três países – Irã, Sudão e Somália – foram responsáveis por 65% de todas as novas infecções pelo HIV nessa região. A epidemia nessa região é causada principalmente por uma combinação de uso de drogas intravenosas e transmissão heterossexual.

O conhecimento do estado sorológico para o HIV em 2016 era de 58% (e-Figura 360.7). O acesso aos fármacos antirretrovirais (ARVs) das PVHIV foi de 24%, o que está muito longe das metas globais, mas representa uma duplicação do acesso desde 2010. A supressão viral em

todas as PVHIV foi de 16%, muito inferior à meta do UNAIDS de 73% de supressão viral. Ao contrário da maioria das outras regiões, as mortes relacionadas à AIDS no norte da África e no Oriente Médio aumentaram de 3.600 mortes em 2010 para 11.000 mortes em 2016, um aumento impressionante de 205%. Essa região ainda precisa de esforços adicionais substanciais para fechar as principais lacunas nas cascatas de tratamento e prevenção.

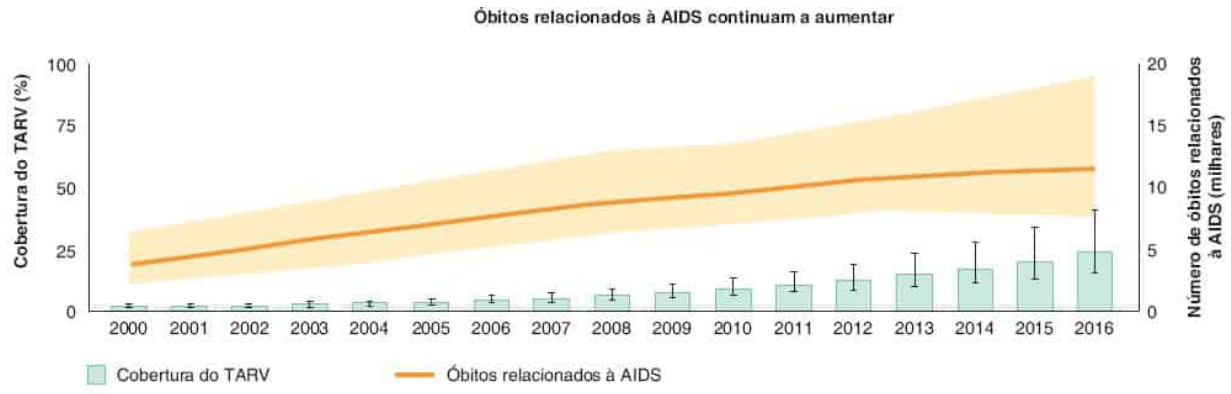


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, Oriente Médio e norte da África, 2000 a 2016*

O Oriente Médio e o norte da África são regiões do mundo onde os óbitos relacionados à AIDS continuam aumentando. O número anual de adultos e crianças que morrem devido a doenças relacionadas à AIDS aumentou de cerca de 3.600 (2.200 a 6.400) em 2000 para mais de 11.000 (7.700 a 19.000) em 2016. Os óbitos relacionados à AIDS mais do que dobraram entre 2000 e 2010 no Egito, na República Islâmica do Irã, no Kuwait, no Marrocos, no Sudão, na Tunísia e no Iêmen, o que pode ser explicado pelo aumento da incidência em alguns países e pela limitação do acesso ao tratamento em outros. Em países onde a cobertura do tratamento se expandiu, os óbitos relacionados à AIDS diminuíram significativamente desde 2010 (p. ex., 37% na Argélia e 28% no Djibouti).

Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

*As estimativas para o Kuwait são apenas para cidadãos do país.

A

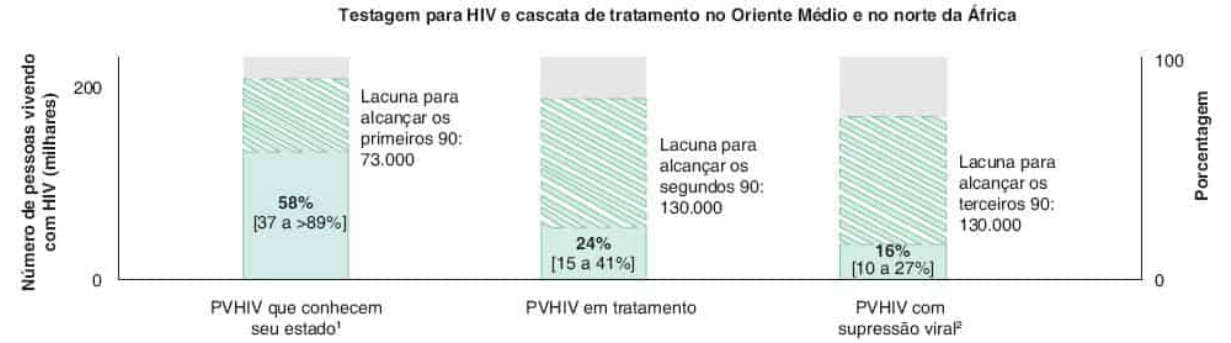


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, Oriente Médio e norte da África, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.
¹Medida de 2016 derivada de dados relatados por seis países, que responderam por 80% das pessoas vivendo com HIV na região.
²Medida de 2016 derivada de dados relatados por seis países. Em todo o mundo, 34% de todas as pessoas em TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.7 Tendências em óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000 a 2016 (A), testagem para HIV e cascata de tratamento em 2016 (B), Oriente Médio e norte da África.** (Data de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.) TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

## Ásia e Pacífico

A Ásia e o Pacífico, que abrangem 30 países e 60% da população mundial, têm o segundo maior número de indivíduos infectados pelo HIV no mundo, estimado em 5,1 milhões, cerca de 14% do total global.[7] Com exceção da Tailândia, onde a prevalência do HIV é 1,1%, os níveis nacionais de prevalência do HIV permanecem comparativamente baixos, menos de 1%, na maioria dos países da Ásia e do Pacífico. No entanto, baixas prevalências em grandes populações podem resultar em cargas totais substanciais de HIV. Por exemplo, a taxa de prevalência nacional de HIV em adultos da Índia de 0,3% oferece poucos indícios da grave situação que o país enfrenta, onde cerca de 2,1 milhões de pessoas viviam com HIV no final de 2016 – um dos maiores números do mundo depois da África do Sul. Em 2016, ocorreram 270.000 novas infecções nessa região, uma queda de 13% em relação a 2010; no entanto, houve uma variação significativa por país (p. ex., a Tailândia apresentou uma redução de 50%, enquanto as novas infecções anuais aumentaram no Paquistão em 39% e nas Filipinas em notáveis 141%).

Em toda a região, a epidemia continua a envolver principalmente as populações-chave, embora mais recentemente a epidemia em muitas partes esteja se expandindo continuamente para as populações de baixo risco por meio da transmissão aos parceiros sexuais das populações-chave. Por exemplo, na China, onde a epidemia era anteriormente impulsionada pelo uso de drogas intravenosas, a transmissão heterossexual tornou-se o modo predominante de transmissão do HIV. Para agravar a tragédia da epidemia na China, relatórios da província de Henan, na China central, demonstram que dezenas de milhares e possivelmente mais moradores rurais foram infectados ao vender seu sangue a centros de coleta que não seguiam os procedimentos básicos de segurança para doação de sangue.

O conhecimento da sorologia para HIV na Ásia e no Pacífico aumentou de modo constante e em 2016 era de 71% (e-Figura 360.8). A conscientização do estado sorológico foi particularmente alto na Malásia (96%) e na Tailândia (91%), mas bastante baixo em alguns países como a Indonésia (35%). Cerca de 2,4 milhões de PVHIV nessa região estão em TARV, representando 47% dessa população, um aumento notável de apenas 19% de cobertura em relação a 2010, embora ainda bem abaixo das metas 90-90-90 do UNAIDS. As taxas de supressão viral são estimadas em 39%

de todas as PVHIV, uma lacuna muito significativa. Com o aumento do acesso ao tratamento, a taxa de mortalidade caiu para 170.000 mortes em 2016, uma redução de 29% em relação a 2010. Embora algum progresso tenha sido realizado nessa região, esforços adicionais substanciais são necessários para alcançar as populações-chave, abordar as disparidades no acesso ao serviço e tratamento e alcançar as metas 90-90-90.

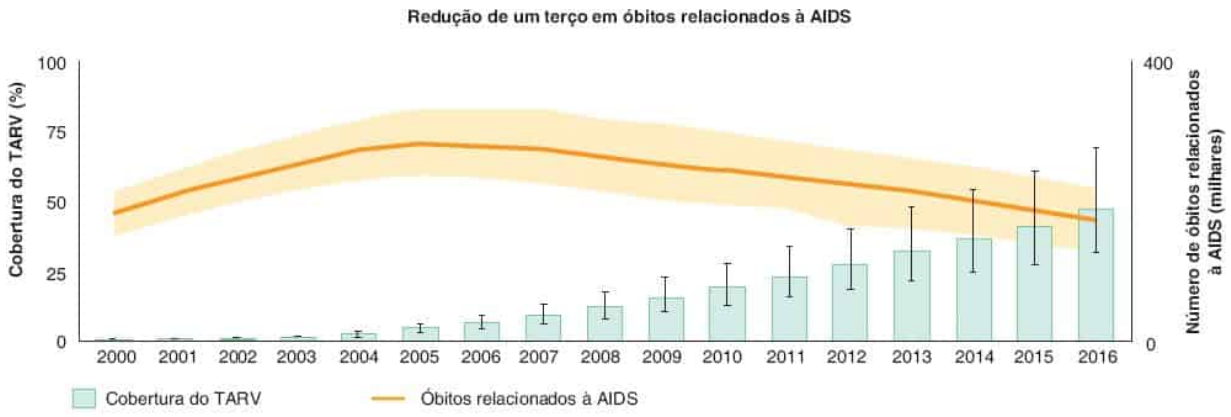


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, Ásia e Pacífico, 2000-2016

A maior disponibilidade de TARV levou à redução de quase um terço de óbitos por doenças relacionadas à AIDS na região, de cerca de 240.000 (190.000 a 300.000) em 2010 para 170.000 (130.000 a 220.000) em 2016. Os óbitos relacionados à AIDS diminuíram cerca de 52% em Mianmar, enquanto os óbitos relacionados à AIDS na Indonésia aumentaram em 68% e no Paquistão em 319%.

Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

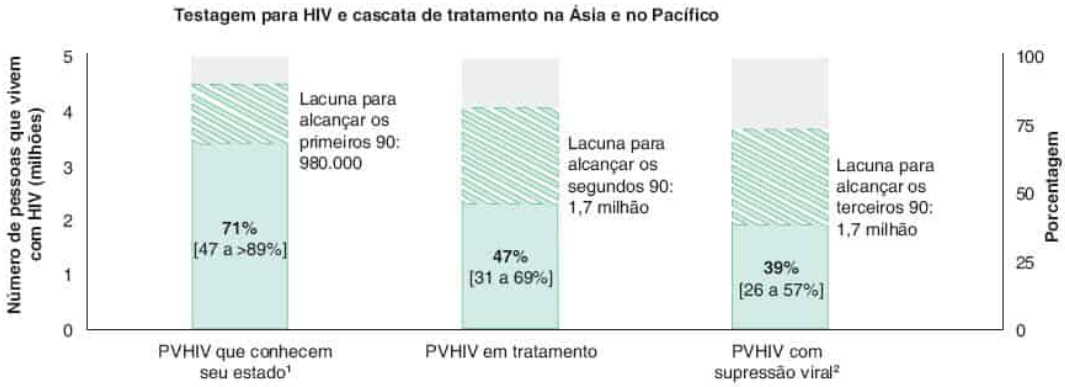


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, Ásia e Pacífico, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.

B

**E.FIGURA 360.8 Tendências de óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000-2016 (A), testagem para HIV e cascata de tratamento em 2016, (B) na Ásia e no Pacífico.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.) TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

## Europa Oriental e Ásia Central

Os 17 países que compõem essa região incluem 1,6 milhão de PVHIV. A prevalência do HIV, em média, é de 0,9%, mas, em contraste com outras

regiões, a epidemia do HIV em muitos países da Europa Oriental e Ásia Central está crescendo.[8] Estima-se que 190.000 novos casos de HIV tenham ocorrido em 2016, um notável aumento de 60% em relação a 2010, quando houve 120.000 novos casos. A epidemia do HIV nessa região é fortemente impulsionada por UDIVs, que representaram 42% de todas as novas infecções em 2015, e é configurada por dois países, Rússia e Ucrânia. A Rússia foi responsável por 81% de todas as novas infecções pelo HIV na região em 2016; a Ucrânia respondeu por 9%. Nos últimos anos, a Federação Russa apresentou um aumento excepcional nas infecções pelo HIV descritas e cerca de metade delas é atribuída ao uso de drogas intravenosas e a outra metade ao sexo heterossexual. O número de novos casos de HIV na Rússia aumentou 108% entre 2010 e 2016.

O conhecimento do estado sorológico para HIV na região melhorou lentamente, com 63% deles em 2016 (e-Figura 360.9). O acesso ao TARV melhorou desde 2010, quando apenas 12% de todas as PVHIV estavam em tratamento, para atuais 28% com acesso aos fármacos ARVs. No entanto, as taxas de cobertura permanecem terrivelmente baixas quando comparadas às metas globais. Entre aqueles que estão em tratamento, a supressão viral é boa, mas em razão das baixas taxas de acesso ao tratamento, apenas 22% de todas as PVHIV nessa região apresentam supressão viral. Os usuários de drogas intravenosas (UDIVs), a população de maior risco para infecção pelo HIV na Europa Oriental e na Ásia Central, costumam ter menos probabilidade de receber tratamento quando são clinicamente elegíveis. Não surpreendentemente, as mortes relacionadas à AIDS nessa região continuaram a aumentar. Em 2016, houve 40.000 mortes relacionadas à AIDS, um aumento de 25% em relação a 2010. Se mais recursos não forem utilizados e intervenções efetivas não forem implementadas nos países mais afetados nessa região, é provável que a epidemia nesses países continue a piorar na próxima década.

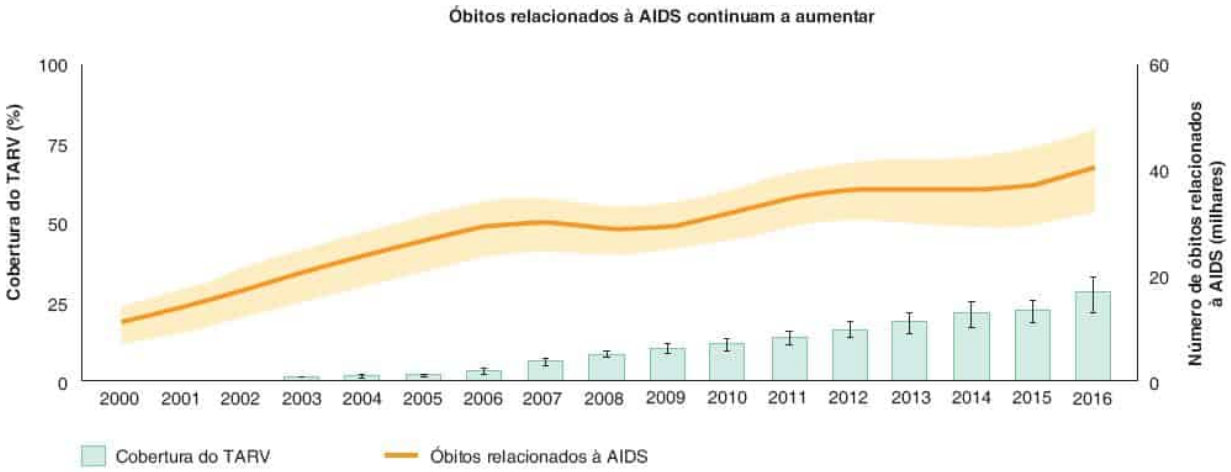


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, Europa Oriental e Ásia Central, 2000-2016

A baixa cobertura de programas de testagem e tratamento do HIV e o número crescente de novas infecções estão contribuindo para uma tendência crescente da taxa de mortalidade relacionada à AIDS. O número anual de óbitos devido a causas relacionadas à AIDS aumentou de cerca de 32.000 (27.000 a 37.000) em 2010 para 40.000 (32.000 a 49.000) em 2016, um aumento de 25%. A maior parte desse aumento ocorreu na Federação Russa, onde a epidemia registrou 30.550 óbitos em 2016 (1).

Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

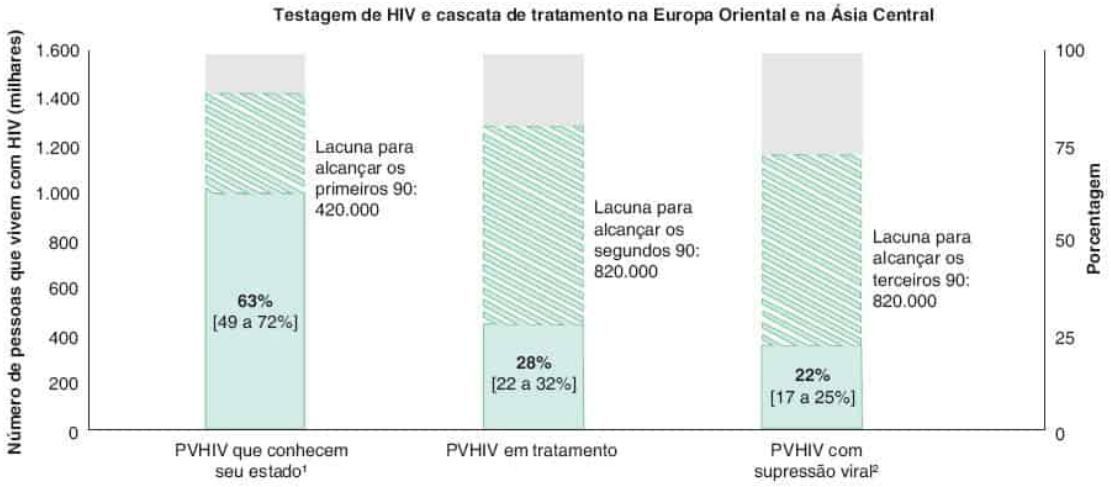


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, Europa Oriental e Ásia central, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.
[1]Medida de 2016 derivada de dados relatados por 12 países, que representavam 99% das PVHIV na região.
[2]Medida de 2016 derivada de dados relatados por 13 países. Na região, 93% de todas as pessoas em TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.9 Tendências em óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000-2016 (A), testagem para HIV e cascata de tratamento em 2016 (B), Europa Oriental e Ásia Central.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.)

TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

## América Latina

Estima-se que 1,8 milhão de adultos e crianças vivam com HIV nos 17 países que compõem a América Latina. A prevalência geral do HIV é de 0,5% nessa região. O Brasil, com sua grande população geral, é responsável por 830.000 pessoas infectadas pelo HIV. Em 2016, o número de novas infecções pelo HIV foi de 96.000, uma mudança pouco apreciável em relação a 2010, quando houve 94.000 novas infecções. Embora alguns países tenham apresentado diminuições significativas de mais de 20% em novas infecções desde 2010 (p. ex., Colômbia, El Salvador, Nicarágua e Uruguai), outros países apresentaram aumentos, incluindo Chile (34%) e Guatemala (23%). Em razão de suas dimensões, o Brasil foi responsável por cerca de 50% de todas as novas infecções pelo HIV nessa região. A transmissão do HIV na América Latina é predominantemente por transmissão heterossexual ou homossexual. Populações-chave em certas áreas continuam a ser desproporcionalmente afetadas pela epidemia.

Em geral, a América Latina teve um bom desempenho com o aumento do acesso aos serviços de testagem para HIV, com 81% das PVHIV cientes de sua condição sorológica (e-Figura 360.10). Em 2016, havia 1,0 milhão de pessoas vivendo com HIV sob TARV nessa região, quase o dobro do número de 2010, representando 58% de todas as PVHIV. Em 2016, foi estimado que 46% das PVHIV apresentavam supressão viral, índice bem abaixo das metas 90-90-90. Países como Bolívia, Paraguai e Guatemala têm, em particular, lutado para aumentar o acesso aos ARVs, com apenas cerca de um terço das PVHIV tendo acesso aos ARVs nesses países. A taxa de mortalidade por AIDS diminuiu pouco na América Latina. De 2010 a 2016, houve uma queda de 12%, chegando a 36.000 mortes anuais. Alguns países se saíram particularmente bem, como Peru, Honduras e Colômbia: todos apresentaram quedas de taxas de mortalidade superiores a 45%. Por outro lado, Bolívia, Guatemala, Paraguai e Uruguai apresentaram aumento no número de mortes relacionadas à AIDS. Mais recursos, reduções do

custo do TARV e outras estratégias serão necessários para mover essa região em direção às metas de controle da epidemia.

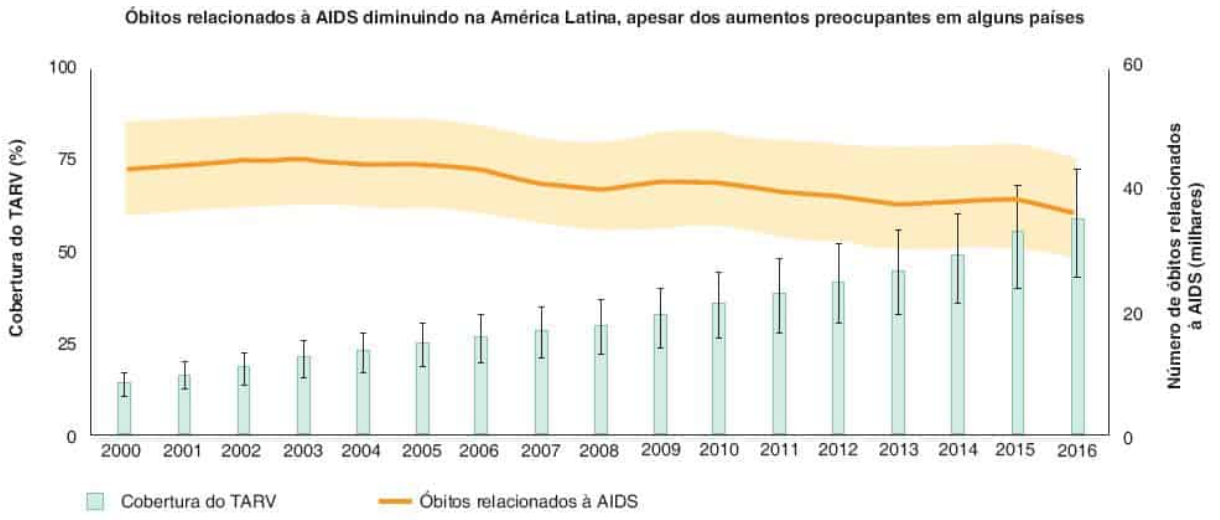


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, América Latina, 2000-2016

A cobertura relativamente alta e crescente de tratamento do HIV desempenhou o papel principal na redução da taxa de mortalidade relacionada à AIDS em cerca de 12%, de cerca de 43.000 (35.000 a 51.000) em 2000 para 36.000 (28.000 a 45.000) em 2016. A maior parte do declínio foi alcançado no Peru, em Honduras e na Colômbia, onde os óbitos relacionados à AIDS diminuíram 62%, 58% e 45%, respectivamente. As taxas de mortalidade relacionadas à AIDS ainda estavam aumentando em vários países, principalmente na Guatemala e no Paraguai.

Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

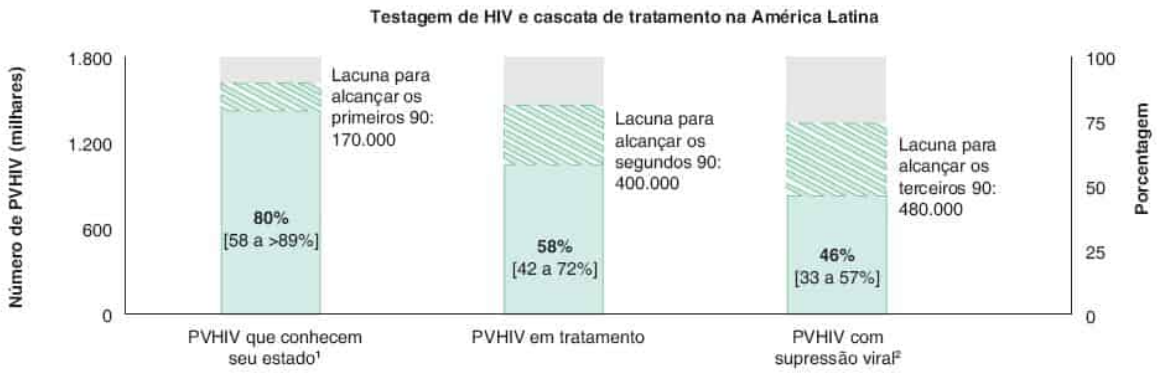


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, América Latina, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.
¹Medida de 2016 derivada de dados relatados por 14 países, que representavam 87% das PVHIV na América Latina.
²Medida de 2016 derivada de dados relatados por 14 países. Regionalmente, 87% de todas as pessoas em TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.10 Tendências em óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000-2016 (A), e testagem de HIV e cascata de tratamento em 2016 (B), América Latina.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.) TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

## Caribe

Os 16 países da região do Caribe eram responsáveis por 310.000 PVHIV em 2016. A prevalência geral da infecção pelo HIV era de 1,3%. Em vários países do Caribe, as taxas de prevalência do HIV em adultos são superadas apenas pelas taxas da África Subsaariana, o que torna essa região a segunda mais afetada do mundo. O Haiti e as Bahamas continuam sendo os mais afetados, com uma prevalência nacional estimada de 2,1% no Haiti e 3,3% nas Bahamas. O número de novos casos em 2016 permaneceu praticamente o mesmo dos anos anteriores. Quatro países – Cuba, República Dominicana, Haiti e Jamaica – foram responsáveis pela maioria das novas infecções. As novas infecções dobraram em Cuba entre 2010 e 2016, enquanto o Haiti e Trinidad e Tobago apresentaram declínios de quase 25%. A transmissão sexual, tanto homossexual como heterossexual, ainda é a principal forma de transmissão em toda a região, embora haja evidências de que a disseminação do HIV esteja aumentando por meio do compartilhamento de material de uso de drogas infectado.

O conhecimento do estado sorológico para HIV nessa região é de 64%. De todas as PVHIV, 52% recebem TARV, quase o dobro em 2010, e 34% estão reprimidas, o que permanece bem aquém das metas do UNAIDS (e-Figura 360.11). Com o aumento do acesso ao tratamento, as mortes relacionadas à AIDS diminuíram. Em 2016, estima-se que tenham ocorrido 9.400 mortes relacionadas à AIDS, uma redução de 55% em relação a 2010. Os recursos para o tratamento e prevenção do HIV nessa região permanecem limitados e medidas e apoio adicionais serão necessários para atingir as metas 90-90-90.

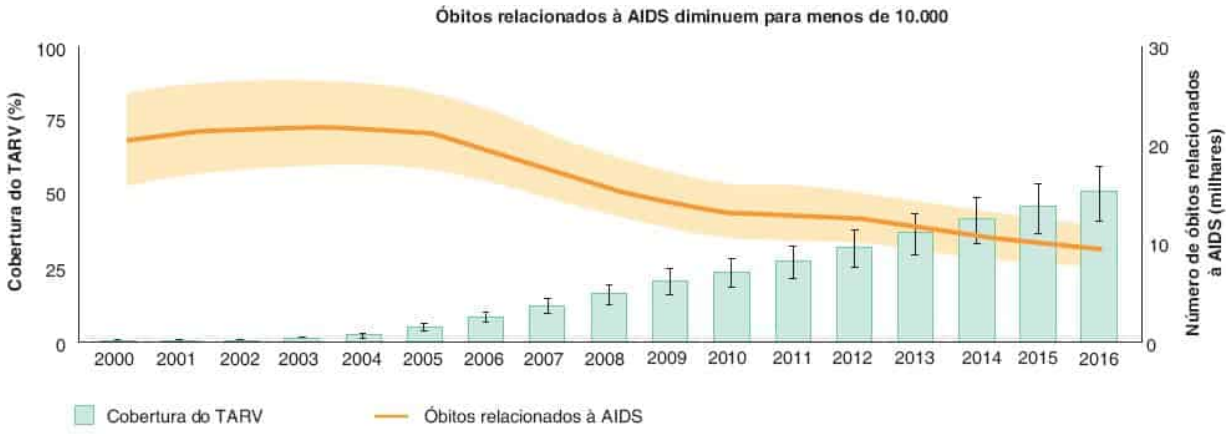


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, Caribe, 2000-2016

O número de pessoas que tiveram acesso ao TARV nos últimos 6 anos mais do que dobrou, e isso desempenhou um papel essencial na redução dos óbitos relacionados à AIDS de cerca de 21.000 (16.000 a 26.000) em 2000 para cerca de 9.400 (7.300- 12.000) em 2016.

Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

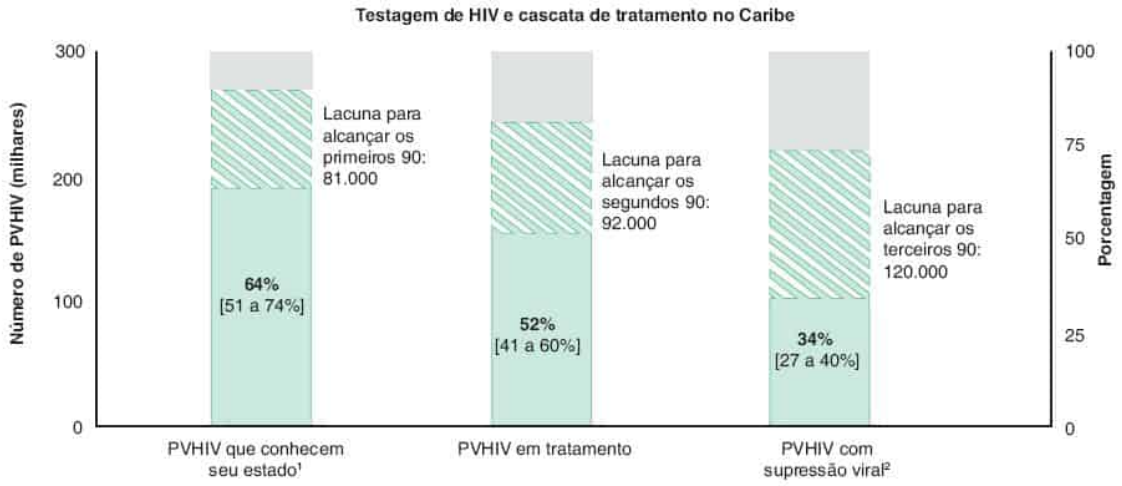


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, Caribe, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.
¹Medida de 2016 derivada de dados relatados por 14 países, que representavam 87% das PVHIV na América Latina.
²Medida de 2016 derivada de dados relatados por 14 países. Regionalmente, 87% de todas as pessoas em TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.11 Tendências em óbitos relacionados à AIDS e cobertura de TARV, 2000-2016 (A), testagem para HIV e cascata de tratamento em 2016 (B), Caribe.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017.) TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

## Europa Ocidental e Central e América do Norte

Quarenta países constituem essa região de alta renda espalhada por dois continentes, onde residem 2,1 milhões de pessoas com HIV. A prevalência geral do HIV é de 0,3%, e nenhum país apresenta prevalência superior a 0,5%. O número de novas infecções pelo HIV diminuiu modestamente (9%) de 2010 a 2016, com uma estimativa de 79.000 novas infecções em 2016. Os EUA (ver mais adiante) foram responsáveis por cerca de 50% de todas essas novas infecções. Alguns países apresentaram quedas substanciais no mesmo período, como a Holanda (redução de 55%). No entanto, a República Tcheca (aumento de 80%), a Sérvia (aumento de 70%) e a Eslováquia (aumento de 60%) seguiram na direção oposta.

A epidemia de HIV na Europa Ocidental resulta de uma infinidade de epidemias que diferem em sua cronologia, sua escala e seus efeitos nas populações. O sexo inseguro entre homens continua sendo o fator mais importante de disseminação na América do Norte e na maioria dos países da Europa Ocidental. Uma grande proporção de novos diagnósticos de HIV nessa região também envolve relações heterossexuais. O uso de drogas intravenosas ainda é um meio de transmissão importante, principalmente nos países bálticos (Estônia, Letônia e Lituânia). A maioria dos dados de países de alta renda demonstra que a epidemia atingiu as camadas pobres e marginalizadas da sociedade. A introdução recente da PPrE provavelmente resultou na redução da transmissão do HIV entre HSH em certos ambientes.

Em 2016, essa região com abundância de recursos apresentava 85% das pessoas com HIV cientes de sua condição (e-Figura 360.12). Em 2016, 76% de todas as PVHIV estavam em tratamento, um aumento de 46% em relação a 2010. De todas as PVHIV, estima-se que 64% apresentam supressão viral, atingindo as metas de 73% da UNAIDS para supressão viral. Como resultado da expansão da testagem e do tratamento, as mortes relacionadas à AIDS diminuíram cerca de 58% de 2000 a 2016, com uma taxa atual de 18.000 mortes anuais. Apesar dos sucessos significativos, as populações marginalizadas continuam a compartilhar desproporcionalmente o fardo das novas infecções e da mortalidade. Novos esforços e estratégias serão necessários para atingir as metas da UNAIDS.

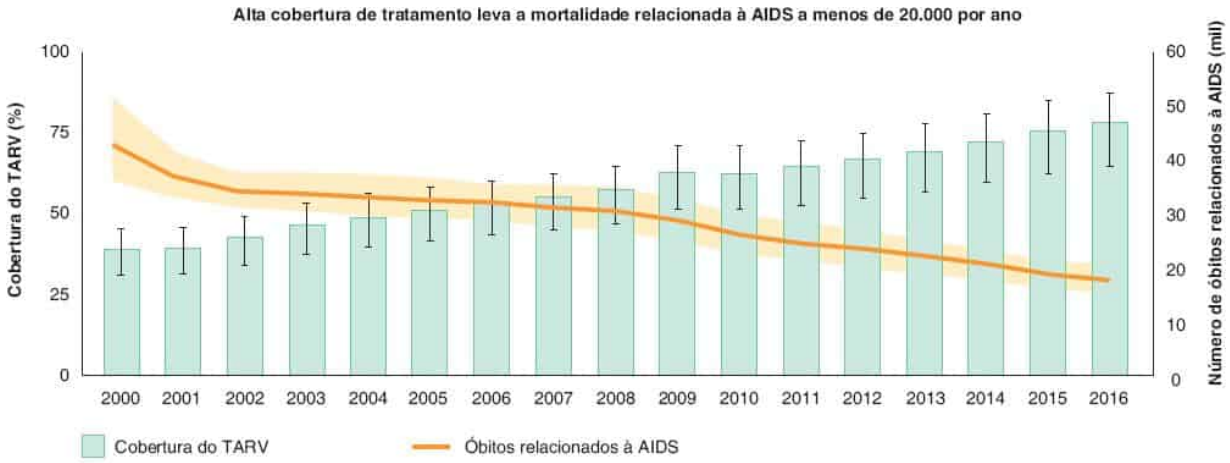


Cobertura do TARV e número de óbitos relacionados à AIDS, Europa Ocidental e Central e América do Norte, 2000-2016

A alta e crescente cobertura do TARV foi crucial na redução dos óbitos relacionados à AIDS de cerca de 43.000 (36.000 a 52.000) em 2000 para cerca de 18.000 (15.000 a 20.000) em 2016.

Fonte: 2017 Global AIDS Monitoring, estimativas UNAIDS 2017.

A

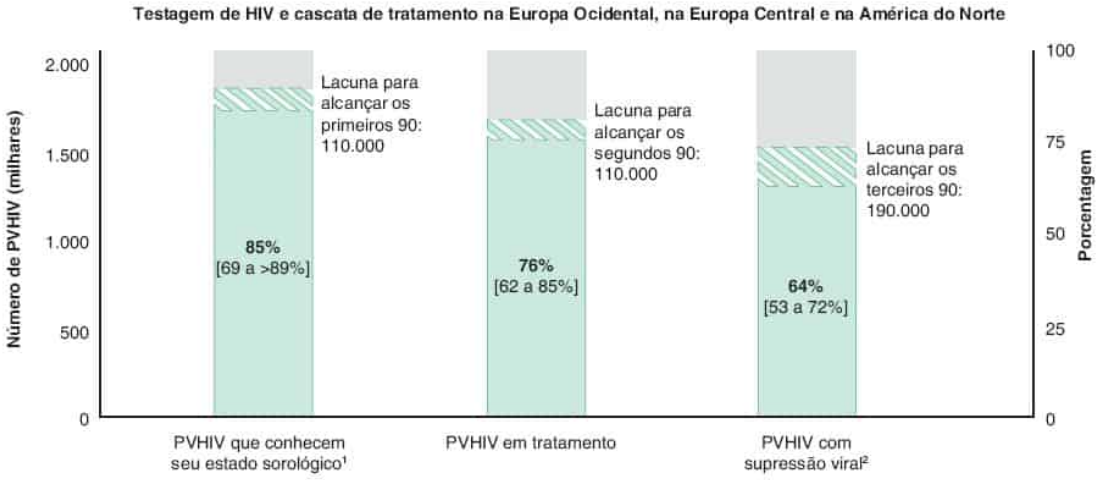


Conhecimento do estado sorológico do HIV, cobertura do TARV e supressão viral em PVHIV, Europa Ocidental e Central e América do Norte, 2016

Fonte: Análise especial da UNAIDS, 2017; ver anexo sobre métodos para obter mais detalhes.
¹Medida de 2016 derivada de dados relatados por 25 países, que representavam 99% das PVHIV na Europa Ocidental, na Europa Central e América do Norte.
²Medida de 2016 derivada de dados relatados por 14 países. Regionalmente, 100% de todas as pessoas em TARV foram relatadas como tendo realizado um teste de carga viral durante o período do relatório.

B

**E.FIGURA 360.12 Tendências em óbitos relacionados à AIDS e cobertura do TARV, 2000-2016 (A), testagem do HIV e cascata de tratamento em 2016 (B), Europa Ocidental e Central e América do Norte.** (Dados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017.

Geneva: UNAIDS; 2017.) TARV = tratamento antirretroviral; PVHIV = pessoas vivendo com HIV.

## Estados Unidos

Os primeiros cinco casos de HIV nos EUA foram relatados em 1981. Em 2015, estimava-se que 1,1 milhão de pessoas HIV-positivas vivessem nos EUA.[9] A prevalência nacional da infecção pelo HIV em adultos foi estimada em cerca de 0,5%. Esse aumento do número de PVHIV reflete resultados mistos relacionados aos esforços dos EUA para combater sua epidemia. Um número maior de pessoas infectadas pelo HIV está vivendo mais em razão do TARV; contudo, os primeiros grandes ganhos obtidos na prevenção não foram sustentados. Entre as PVHIV, cerca de 162.500 (15%) ainda não sabiam que estavam infectadas pelo HIV em 2015. Dos 973.000 que foram diagnosticados, cerca de 76% eram homens. Desses homens, cerca de 36% eram negros/afro-americanos, 35% eram caucasianos e 23% eram hispânicos/latinos. No caso das mulheres, 59% eram negras/afro-americanas, 17% eram caucasianas e 19% eram hispânicas/latinas. No caso dos homens, a maioria (71%) das infecções foi atribuída ao contato sexual com homens,[10] dos quais 10% são decorrentes de contato heterossexual e 10% por uso de drogas intravenosas. Em contrapartida, 75% das infecções nas mulheres foram atribuídas ao contato heterossexual e 22% ao uso de drogas intravenosas. É importante salientar as enormes diferenças regionais e estaduais em relação à prevalência do HIV (Figura 360.5). As taxas mais altas de diagnóstico da infecção pelo HIV são encontradas nos estados do sul, do nordeste e na Califórnia.

O número de novos casos de HIV em 46 estados com notificações baseadas em nomes confidenciais variou apenas pouco desde o final da década de 1990, embora tenha havido uma tendência recente de queda modesta. Em 2016, havia cerca de 40.300 novas infecções pelo HIV, uma queda de cerca de 6% em relação a 2011. Cerca de 70% dessas novas infecções em 2016 ocorreram em HSH; 24% ocorreram em heterossexuais e 6% ocorreram em UDIV sem contato sexual entre homens. Os homens representaram 81% de todos os novos diagnósticos. Desde 2011, houve um declínio modesto de novas infecções pelo HIV em heterossexuais, UDIV e

homens homossexuais e bissexuais caucasianos (cerca de 10 a 15%). Por outro lado, não houve declínio nos homens homossexuais e bissexuais negros/afro-americanos, e as infecções, na verdade, aumentaram em homossexuais e bissexuais hispânicos/latinos em cerca de 14%. Como resultado, o contato sexual entre homens afrodescendentes e o contato sexual entre homens hispânicos/latinos representam percentuais cada vez maiores de todas as novas infecções pelo HIV nos EUA.

Em 2016, a taxa de diagnósticos de infecção pelo HIV em adultos e adolescentes era de 14,7 por 100.000 habitantes. No entanto, houve variações marcantes em relação à raça e ao gênero. Por exemplo, enquanto a taxa masculina era de 24,3, a taxa feminina era de 5,4. A taxa para negros/afro-americanos foi de 43,6 em comparação a 17 para hispânicos/latinos, 12,9 para pessoas de várias raças, 10,2 para nativos americanos/nativos do Alasca, 8,5 para havaianos nativos/outras etnias do Pacífico, 5,5 para asiáticos e 5,2 para caucasianos. Negros/afro-americanos, que representam 12% da população dos EUA, atualmente representam 44% dos novos diagnósticos de HIV, e hispânicos/latinos, que representam 18% da população, representam 25% dos novos diagnósticos de HIV. Em relação à idade, em 2016, a maior taxa foi de pessoas com 25 a 29 anos (34,8), seguidas por pessoas com 20 a 24 anos (30,3). Semelhante às taxas de prevalência de HIV, também houve variação geográfica nas novas taxas de diagnóstico do HIV (ver Figura 360.5), com as taxas mais altas sendo encontradas no sul dos EUA (p. ex., Geórgia 31,8, Flórida 28), na região nordeste dos EUA (p. ex., Maryland 21,7, Nova Iorque 17,2), na Califórnia (15,2) e em Nevada (21,4).

Nos EUA, mais de 700.000 pessoas com AIDS morreram desde o início da epidemia. A taxa de mortalidade atingiu o pico em 1995 e tem diminuído constantemente desde então com a cobertura do TARV cada vez mais eficaz, embora a inclinação para declínio seja modesta ou plana por mais de uma década (Figura 360.6). Em 2015, ocorreram 15.800 mortes de pessoas com infecção pelo HIV diagnosticada, uma taxa de 4,9 em 100.000. As disparidades raciais/étnicas eram evidentes, com taxas de mortalidade de

negros/afro-americanos (17,5%) muito mais altas do que as de hispânicos/latinos (4,4%) e brancos (2,5%; negros/afro-americanos foram responsáveis por 45% de todas as mortes de pessoas em decorrência da infecção pelo HIV diagnosticada, hispânicos/latinos 16% e caucasianos 32%.

Declínios posteriores na mortalidade exigirão maior sucesso no incentivo ao diagnóstico da infecção pelo HIV e no início dos cuidados. Estima-se que 15% das PVHIV nos EUA desconheçam seu estado sorológico. Além disso, em 2014, 38% das PVHIV não procuraram atendimento para a infecção pelo HIV, e apenas 49% de todas as PVHIV apresentavam supressão viral nos EUA (Figura 360.7). A supressão viral foi especialmente baixa em pessoas com 13 a 24 anos (27%) em comparação com 55 a 57% de supressão em pessoas com mais de 45 anos. Negros/afro-americanos também apresentaram as taxas mais baixas de supressão viral (43%) em comparação com outras raças. Novos recursos e estratégias serão necessários para eliminar essas disparidades e lacunas no *continuum* de atendimento aos portadores de HIV.

Uma vez que a epidemia é de longa data, a complacência aumentou e muitos esforços de prevenção diminuíram como resultado do declínio da taxa de mortalidade. A crescente adoção da PPrE pela maioria dos HSH oferece esperança, mas é atenuada pelo aumento das taxas de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) entre os HSH e o acesso desigual à PPrE para outros grupos de alto risco. Esforços renovados para melhorar o tratamento e esforços de prevenção serão necessários para reduzir as taxas de novas infecções pelo HIV e a taxa de mortalidade associada ao HIV.

# DIAGNÓSTICO

## Rastreamento de infecção pelo HIV

Embora os pacientes com infecção aguda pelo HIV possam manifestar sintomas como febre, cefaleia ou mal-estar ou sinais como linfadenopatia – mais comumente cerca de 2 semanas após a infecção, quando a contagem viral atinge o pico – estima-se que 10 a 60% dos pacientes não apresentarão sinais nem sintomas.[11] Os achados que mais aumentam a probabilidade de infecção precoce pelo HIV incluem úlceras genitais, perda de peso, vômitos

e linfadenopatia. No entanto, como a anamnese e o exame físico têm valor muito limitado para a realização do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, a testagem laboratorial é crucial para o estabelecimento do diagnóstico.[12]

A U.S. Preventive Services Task Force on HIV recomenda que os médicos façam o rastreamento da infecção pelo HIV em todos os adolescentes e adultos entre 15 e 65 anos. Os adultos mais jovens e os idosos com risco aumentado também devem ser rastreados. Além disso, a U.S. Preventive Services Task Force on HIV recomenda que os médicos façam testagem para HIV em todas as gestantes, incluindo aquelas em trabalho de parto que não tenham sido testadas e cujo estado sorológico de HIV não seja conhecido. Essas recomendações são baseadas em evidências crescentes dos benefícios do TARV precoce para pessoas infectadas pelo HIV e sua efetividade na prevenção da transmissão. Essas recomendações de rastreamento se baseiam no fato de que cerca de 15% dos indivíduos infectados pelo HIV nos EUA não sabem disso, bem como no fato de que a identificação e o tratamento da infecção pelo HIV estão associados à redução significativa do risco de progressão para AIDS, eventos relacionados à AIDS e óbito em indivíduos com doença imunologicamente avançada. Um estudo randomizado (HPTN 052) demonstrou claramente que o TARV está associado a diminuição substancial do risco de transmissão de pessoas HIV-positivas para parceiros sexuais não infectados.[A4] Além disso, as evidências também demonstram que a identificação e o tratamento de gestantes reduzem drasticamente as taxas de transmissão de mãe para filho. Os benefícios gerais do rastreamento da infecção pelo HIV em adolescentes, adultos e gestantes são, portanto, substanciais.

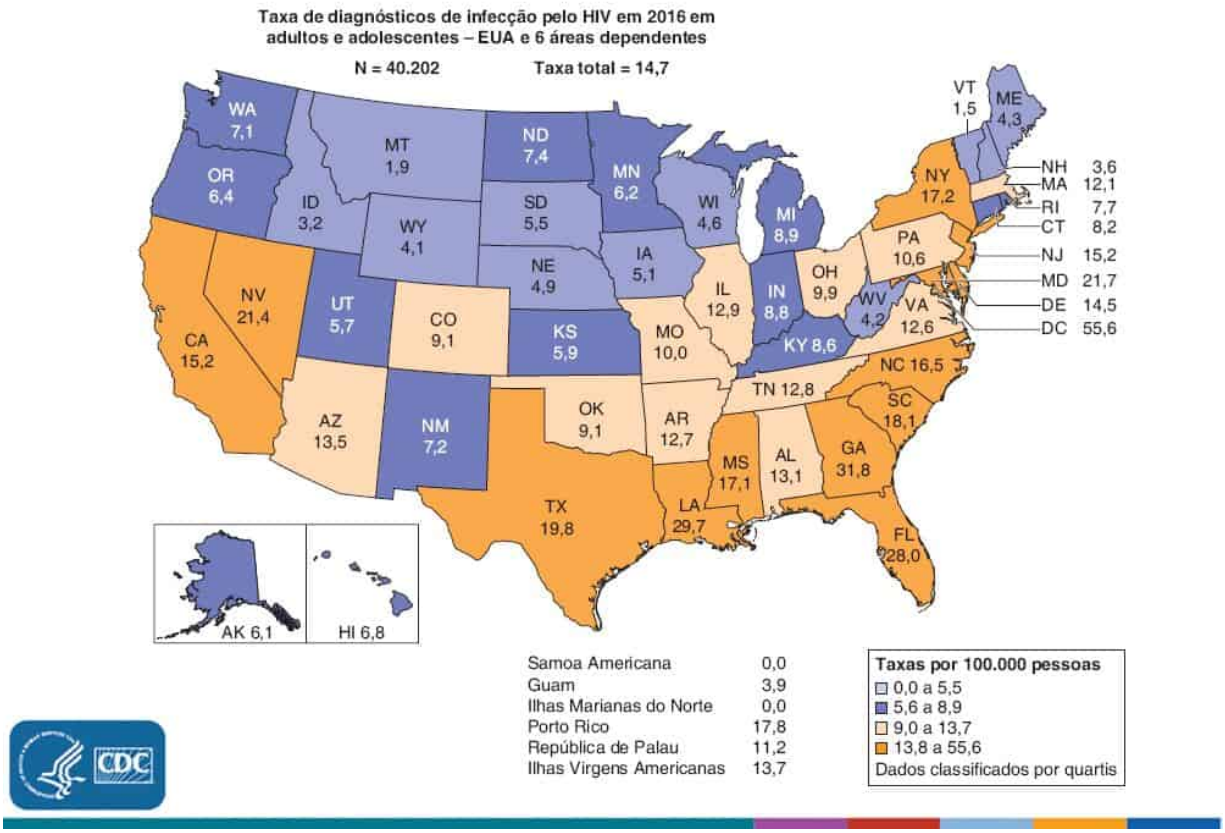


**FIGURA 360.5 Novos diagnósticos de HIV nos EUA nas subpopulações mais afetadas, 2016.** Nota: Os dados para o ano de 2016 são preliminares e baseados em 6 meses de atraso na notificação. (Dados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2016.)

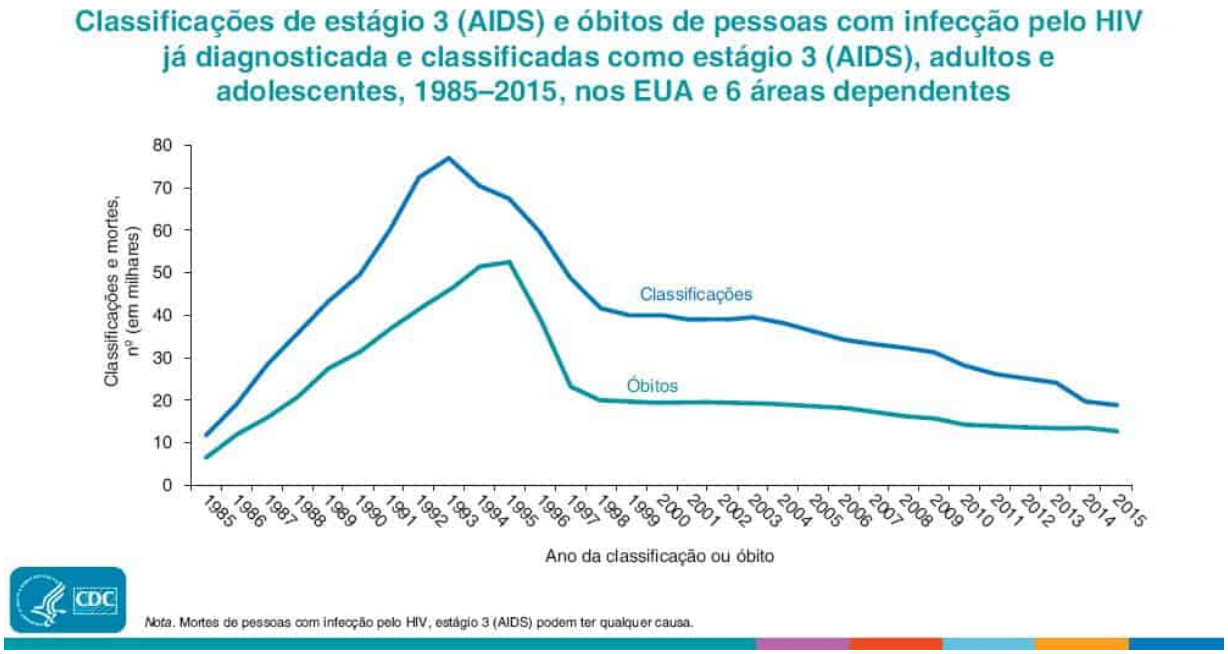


**FIGURA 360.6 Tendências das classificações de AIDS e mortes de adultos e adolescentes nos EUA e áreas dependentes, 1985-2015.** (Dados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2016.)

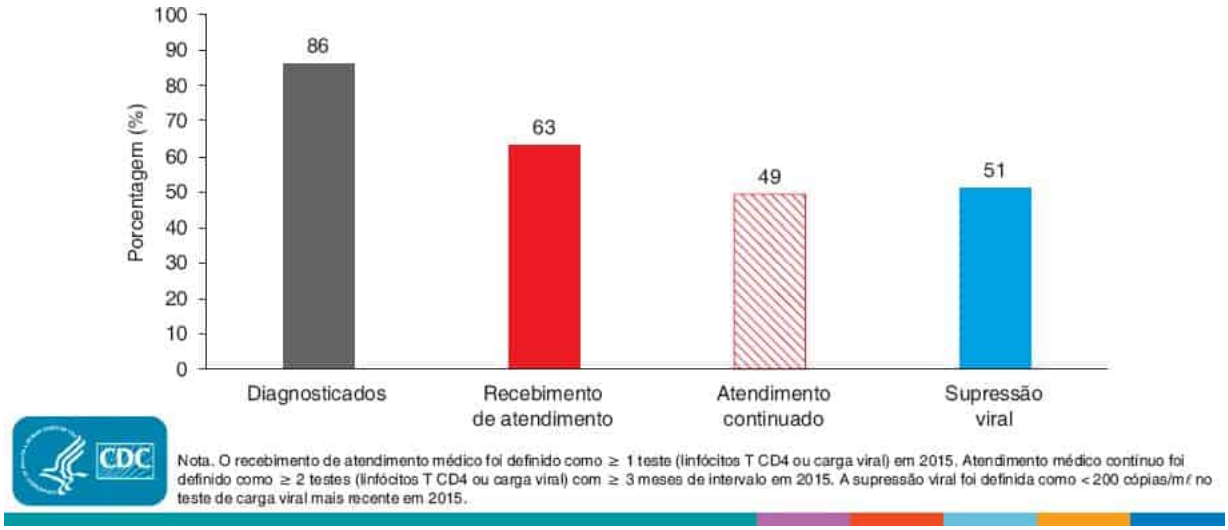


**FIGURA 360.7 *Continuum* da atenção ao HIV nos EUA em 2015.** (Dados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2016.)

Com base nos dados de prevalência do HIV, os HSH e os usuários ativos de drogas intravenosas ilícitas correm risco muito alto de contrair HIV e se qualificariam para rastreamento do HIV mais frequente.[13] Os fatores de risco comportamentais para a infecção pelo HIV incluem ter relações sexuais vaginais ou anais desprotegidas; parceiros sexuais infectados pelo HIV, bissexuais ou UDIVs ou trocar sexo por drogas ou dinheiro. Outras pessoas consideradas de alto risco incluem aquelas que solicitaram testes para outras ISTs. Os pacientes podem solicitar a testagem para HIV na ausência dos fatores de risco relatados. Indivíduos sem risco aumentado de infecção pelo HIV incluem os que não são sexualmente ativos, aqueles que são sexualmente ativos em relacionamentos monogâmicos exclusivos com parceiros não infectados e aqueles que não se enquadram em nenhuma das categorias mencionadas anteriormente. É reconhecido que essas categorias de risco não são mutuamente exclusivas, o grau de risco sexual é um *continuum* e os indivíduos podem não estar cientes dos fatores de risco de seus parceiros sexuais para a infecção pelo HIV. Para pacientes com menos de 15 anos e mais de 65 anos, seria razoável que os médicos considerassem os fatores de risco do HIV individualmente, sobretudo no caso de indivíduos com novos parceiros sexuais. No entanto, os médicos devem ter em mente que adolescentes e adultos também podem relutar em revelar fatores de risco para HIV.

A evidência é insuficiente para determinar os intervalos de tempo ideais para a testagem do HIV. Uma abordagem razoável seria rastreamento único de adolescentes e adultos para identificar pessoas que já são HIV-soropositivas, com repetição do rastreamento em indivíduos que sabidamente correm risco de infecção pelo HIV, em indivíduos ativamente envolvidos em comportamentos de risco, e aqueles que vivem ou recebem cuidados médicos em um ambiente de alta prevalência (soroprevalência de HIV > 1%). Os ambientes de alta prevalência incluem ambulatórios de IST, penitenciárias, abrigos para pessoas em situação de rua, programas de tuberculose, ambulatórios que atendem HSH e ambulatórios para adolescentes com alta prevalência de ISTs. Atualmente, uma abordagem razoável seria rastrear novamente os grupos com risco *muito alto* de nova infecção pelo HIV pelo menos uma vez por ano e os indivíduos com *risco aumentado* em intervalos um pouco mais longos (3 a 5 anos). As mulheres

testadas para HIV durante gestações anteriores devem ser rastreadas para HIV em todas as gestações subsequentes. Os U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) também recomendam que todas as pessoas com idade entre 13 e 65 anos sejam testadas para HIV em unidades de saúde localizadas em áreas onde a prevalência de infecção pelo HIV não diagnosticada seja maior que 0,1% e que pessoas com risco aumentado para HIV sejam testadas novamente pelo menos uma vez por ano.

## Exames laboratoriais

O diagnóstico da infecção pelo HIV geralmente baseia-se na combinação de detecção sorológica de anticorpos tipo imunoglobulina contra proteínas específicas do HIV, detecção de antígenos de HIV (p. ex., p24), ou detecção de RNA do HIV. O algoritmo de testagem preferido nos EUA usa um imunoensaio combinado de quarta geração para HIV-1/HIV-2, que detecta o antígeno p24 do HIV e os anticorpos anti-HIV, seguido por um teste confirmatório com um imunoensaio de diferenciação de anticorpo contra HIV-1/HIV-2 e teste de RNA do HIV conforme necessário para casos indeterminados.[14] Os testes combinados são muito acurados, com sensibilidade e especificidade maiores que 99,5%. Os resultados estão, tipicamente, disponíveis em 1 a 2 dias na maioria dos laboratórios de análises clínicas. Em ambientes com recursos limitados, diferentes algoritmos são recomendados, usando tipicamente uma combinação de dois testes rápidos diferentes para detecção de anticorpos.

A acurácia do diagnóstico da infecção pelo HIV tem melhorado a cada geração de testes sorológicos. Enquanto os testes de primeira geração eram baseados em lisado viral integral e um imunoensaio enzimático indireto, os testes de segunda geração usam antígenos peptídicos sintéticos e recombinantes que melhoraram a sensibilidade e a especificidade. Os ensaios de terceira geração têm usado formatos de ensaio “sanduíche” que possibilitam a detecção simultânea de anticorpos imunoglobulina M (IgM) e IgG. Atualmente, os ensaios de quarta geração associam a testagem de anticorpos e antígenos. Com o aumento da sensibilidade desses exames laboratoriais, o “período de janela” em que os anticorpos contra HIV podem não ser detectados em razão de infecção aguda ou muito recente diminuiu gradualmente de 6 semanas para menos de 3 semanas. Esse encurtamento

da janela é importante sobretudo quando não há suspeita de infecção aguda. Em pacientes com sintomas e sinais de infecção aguda pelo HIV ou potencial exposição recente ao HIV, a testagem direta com ensaios sensíveis, como o teste de ácido nucleico (RNA do HIV), é garantido.

Os testes rápidos representam um grande avanço na testagem sorológica para HIV. O teste rápido para detecção do HIV pode usar amostras de sangue ou líquido oral e fornece resultados em até 5 minutos. A sensibilidade e a especificidade dos testes rápidos também são maiores que 99,5%; no entanto, resultados inicialmente positivos precisam ser confirmados por métodos convencionais. A testagem rápida pode ser oferecida em diversos ambientes, incluindo ambulatórios, *vans* móveis, feiras de saúde e locais de culto. A testagem rápida está se tornando a opção preferida para todos os pacientes que solicitam rastreamento com resultado imediato e oportunidades para intervenção e aconselhamento rápidos. Os testes rápidos são particularmente importantes na tomada de decisão no caso de exposições ocupacionais ou não ocupacionais, quando os pacientes provavelmente não retornarão para obter os resultados e as taxas de soroprevalência são altas, como ambulatórios de IST ou departamentos de emergência, e quando pacientes apresentam doença aguda que poderia ser uma complicação relacionada ao HIV e o estado sorológico não é conhecido.

Em 2012, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o primeiro teste para HIV domiciliar (OraQuick®), que possibilita a detecção de anticorpos contra HIV-1 e HIV-2. Esse teste pode ser comprado em drogarias ou pode ser encomendado *online*, e os resultados são obtidos 20 a 40 minutos após a coleta de uma amostra de líquido oral (a pessoa esfrega as gengivas superior e inferior e coloca a amostra em um frasco com revelador fornecido como parte do *kit*). Como acontece com todos os testes rápidos para HIV, os resultados positivos são preliminares e precisam ser confirmados por meio de um teste padrão de anticorpos contra HIV.[a] Em ensaios clínicos, o autoteste com esse ensaio rápido de HIV apresentou sensibilidade de 92% e especificidade de 99,98% em comparação com o imunoensaio enzimático (EIA) padrão de rastreamento. No Brasil existe também a possibilidade de fazer o teste rápido com amostras de sangue capilar em unidades básicas de saúde (o teste é gratuito).

Outros métodos para estabelecer a infecção pelo HIV incluem o isolamento viral ou a detecção qualitativa ou quantitativa do ácido nucleico do HIV por meio de técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), teste de DNA de cadeia ramificada ou amplificação baseada na sequência de ácido nucleico. As limitações desses ensaios incluem o custo, a necessidade de punção venosa e maior tecnologia laboratorial e o intervalo de tempo entre a coleta da amostra e os resultados do teste. Nenhum desses testes é considerado superior aos testes sorológicos de rotina. No entanto, a detecção viral é útil em situações específicas, como o diagnóstico de infecção neonatal pelo HIV quando o anticorpo materno é transferido passivamente para o feto, potencialmente fornecendo um resultado sorológico falso-positivo em um recém-nascido não infectado, em pacientes com resultados sorológicos indeterminados, ou naqueles que possam estar no período de janela imunológica.

Em 2014, o CDC avaliou e ofereceu um algoritmo de testagem atualizado para o diagnóstico da infecção pelo HIV nos EUA (Figura 360.8). Nesse algoritmo, toda a testagem sorológica inicial é realizada por imunoensaio de quarta geração para HIV-1/HIV-2 aprovado pela FDA. As amostras que são reativas no ensaio de quarta geração devem ser retestadas/confirmadas por um ensaio de anticorpos de segunda geração aprovado pela FDA que diferencia os anticorpos do HIV-1 de outros anticorpos contra o HIV, proporcionando um diagnóstico definitivo de HIV-1 ou HIV-2. Indivíduos soropositivos devem iniciar cuidados médicos que incluem exames laboratoriais adicionais, como carga viral, contagem de linfócitos T CD4 e ensaios de resistência aos ARVs para estadiamento da doença pelo HIV e seleção de esquemas iniciais de ARVs. As amostras que são reativas no ensaio de quarta geração, mas negativas no ensaio de diferenciação de anticorpos contra HIV-1/HIV-2, devem ser testadas novamente por meio de um teste de ácido nucleico aprovado pela FDA para RNA do HIV-1. Nessas circunstâncias, um teste de ácido nucleico reativo indica infecção aguda pelo HIV, embora níveis de RNA de menos de 1.000 cópias/m$\ell$ possam indicar um raro resultado falso-positivo. Um resultado negativo indicaria ausência de HIV-1 e um resultado falso-positivo no ensaio inicial de quarta geração ou, raramente, infecção recente de HIV-2. Se a infecção pelo HIV-2 for uma possibilidade, pesquisa de anticorpo

específico contra HIV-2 ou PCR em tempo real para DNA/RNA de HIV-2 pode ser considerada.

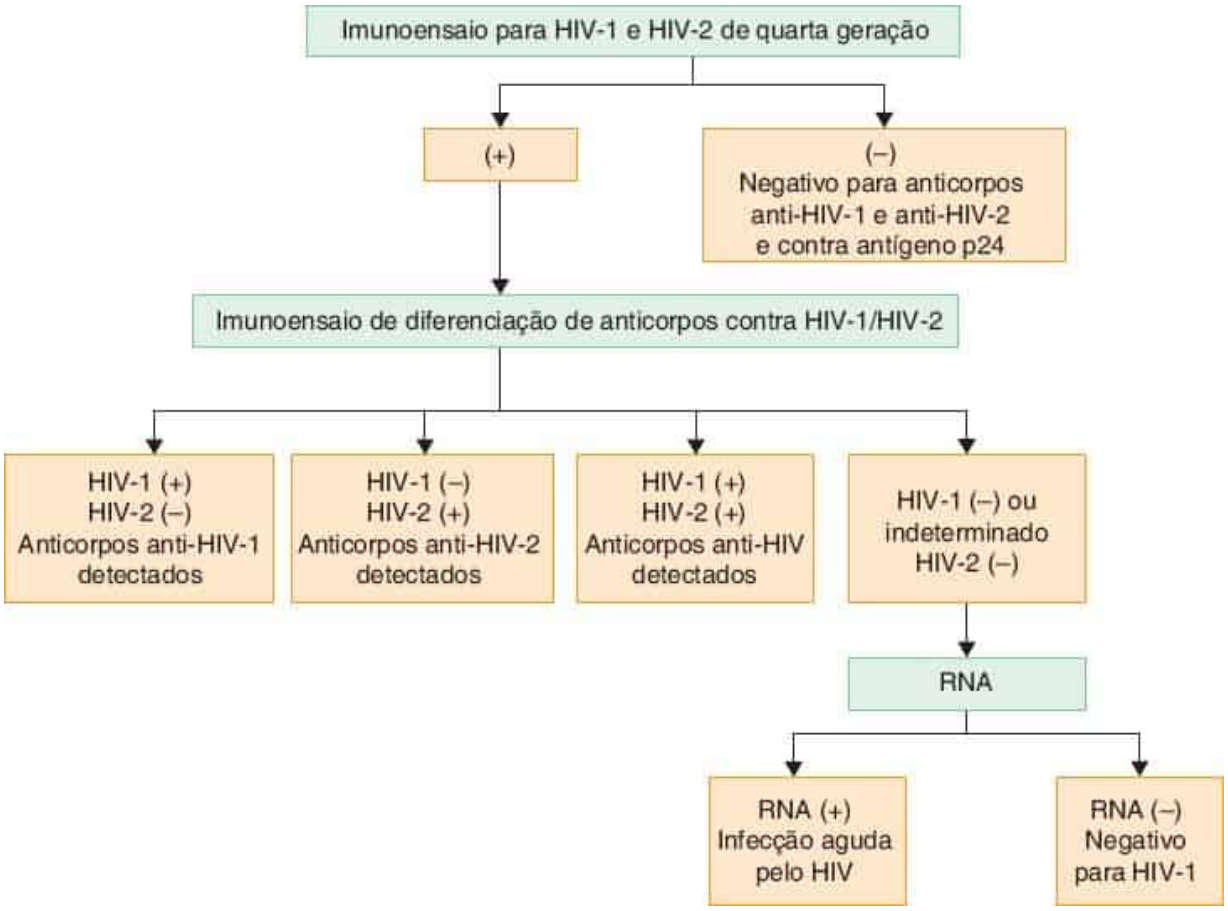


**FIGURA 360.8 Algoritmo de testagem para diagnóstico do HIV avaliado nos EUA.** *Testes adicionais são necessários para descartar infecção dupla pelo HIV-1 e HIV-2. (Modificada de Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Published June 27, 2014.)

O algoritmo descrito anteriormente enfatiza a alta sensibilidade durante a testagem inicial pelo imunoensaio de quarta geração, no qual podem ocorrer resultados falso-positivos e negativos para anticorpos nos testes, mas esses podem ser elucidados durante a testagem laboratorial subsequente, conforme recomendado. O novo algoritmo de diagnóstico

substitui o algoritmo anterior mais comumente usado que consiste em *Western blot* com um ensaio de diferenciação de anticorpos HIV-1/HIV-2 como teste complementar e inclui um teste de RNA para elucidar imunoensaios reativos com resultados negativos de testes complementares. Em estudos retrospectivos, este algoritmo teve um desempenho melhor do que o *Western blot* na identificação de pessoas HIV-soropositivas, detecção de infecções agudas pelo HIV e diagnóstico de infecções não suspeitas pelo HIV-2.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Sharma SC, Raison N, Khan S, et al. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. *BJU Int*. 2018;121:515-526.

A2. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-2246.

A3. Riddell J 4th, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: a review. *JAMA*. 2018;319:1261-1268.

A4. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265.

[a]N.R.T.: No Brasil, também é possível comprar esse tipo de autoteste nas farmácias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bekker LG, Alleyne G, Baral S, et al. Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society-Lancet Commission. *Lancet*. 2018;392:312-358.
2. Shrivastava R, Fonjungo PN, Kebede Y, et al. Role of public-private partnerships in achieving UNAIDS HIV treatment targets. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:1-10.
3. Gaolathe T, Wirth KE, Holme MP, et al. Botswana's progress toward achieving the 2020 UNAIDS 90–90–90 antiretroviral treatment and virologic suppression goals: results of a population-based survey. *Lancet HIV*. 2016;3:e221-e230.
4. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:492-500.
5. Grabowski MK, Serwadda DM, Gray RH, et al. HIV prevention efforts and incidence of HIV in Uganda. *N Engl J Med*. 2017;377:2154-2166.
6. Vermund SH, Sheldon EK, Sidat M. Southern Africa: the highest priority region for HIV prevention and care interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12:191-195.
7. Jung IY, Rupasinghe D, Woolley I, et al. Trends in mortality among ART-treated HIV-infected adults in the Asia-Pacific region between 1999 and 2017: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD) and Australian HIV

Observational Database (AHOD) of IeDEA Asia-Pacific. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:1-13.

8. Bailey H, Turkova A, Thorne C. Syphilis, hepatitis C and HIV in Eastern Europe. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:93-100.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas, 2014. HIV Surveillance Supplemental Report 2016;21(No. 4). http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/. Accessed May 24, 2019.
10. Singh S, Song R, Johnson AS, et al. HIV incidence, prevalence, and undiagnosed infections in U.S. men who have sex with men. *Ann Intern Med*. 2018;168:685-694.
11. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med*. 2016;374:2120-2130.
12. Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32:1-55.
13. DiNenno EA, Prejean J, Irwin K, et al. Recommendations for HIV screening of gay, bisexual, and other men who have sex with men—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:830-832.
14. Peruski AH, Dong X, Selik RM. Trends in testing algorithms used to diagnose HIV infection, 2011-2015, United States and 6 dependent areas. *J Clin Virol*. 2018;103:19-24.

361

# IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

JOEL N. BLANKSON E ROBERT F. SILICIANO

## INFECÇÃO PRIMÁRIA

A história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) é ilustrada na Figura 361.1. O pico de viremia aparece cerca de 2 semanas após a primeira detecção do HIV no sangue, seguido pela redução até um ponto de ajuste de carga viral cerca de 1 mês após a infecção.[1] Durante a infecção aguda pelo HIV-1, a replicação viral maciça ocorre em linfócitos T $CD4^+$ na ausência de uma resposta imune adaptativa. Os linfócitos T $CD4^+$ no tecido linfoide associado ao intestino (GALT) e outros locais da mucosa expressam níveis elevados do correceptor CCR5 do HIV e são, portanto, particularmente propensos à infecção e à depleção pelas variantes R5 do HIV-1 que são comumente transmitidas. Em modelos animais, foi demonstrado que aproximadamente 30% dos linfócitos T $CD4^+$ de memória são infectados e depletados 4 dias após a infecção. Isso contrasta com a infecção crônica, na qual menos de 1% de todos os linfócitos T $CD4^+$ apresentam infecção produtiva. Como resultado dessa infecção inicial maciça, tipicamente são observados níveis plasmáticos de mais de 1 milhão de cópias/m$\ell$ de RNA do HIV-1 associado ao vírion em um período de 2 semanas após a infecção, e os pacientes tendem a apresentar um conjunto de sinais e sintomas conhecidos como *síndrome retroviral aguda*.[2] Na infecção primária pode haver declínio significativo das contagens de linfócitos T $CD4^+$ no sangue periférico, resultando em infecções oportunistas (IOs). Em várias semanas, o desenvolvimento de uma resposta efetiva de linfócitos T citolíticos específicos para o HIV-1

resulta no controle parcial da replicação viral, e o nível de RNA do HIV-1 plasmático (comumente conhecido como "carga viral") diminui e atinge um nível estacionário conhecido como ponto de ajuste (*set point*). A magnitude do ponto de ajuste da carga viral durante a segunda fase assintomática da infecção reflete um equilíbrio dinâmico entre a replicação viral e a resposta imune específica ao HIV-1. Esse ponto de ajuste determina a velocidade de progressão para a fase final, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) clínica. O ponto de ajuste médio é de aproximadamente 30.000 cópias de RNA de HIV-1 por mililitro, e a maioria dos pacientes com esse nível de viremia desenvolverá AIDS em um período de 5 a 10 anos se não forem tratados. Pacientes com ponto de ajuste de cargas virais muito mais altas tendem a ser progressores rápidos que desenvolvem AIDS muito mais rapidamente; inversamente, os pacientes com cargas virais muito mais baixas tendem a ser não progressores a longo prazo.

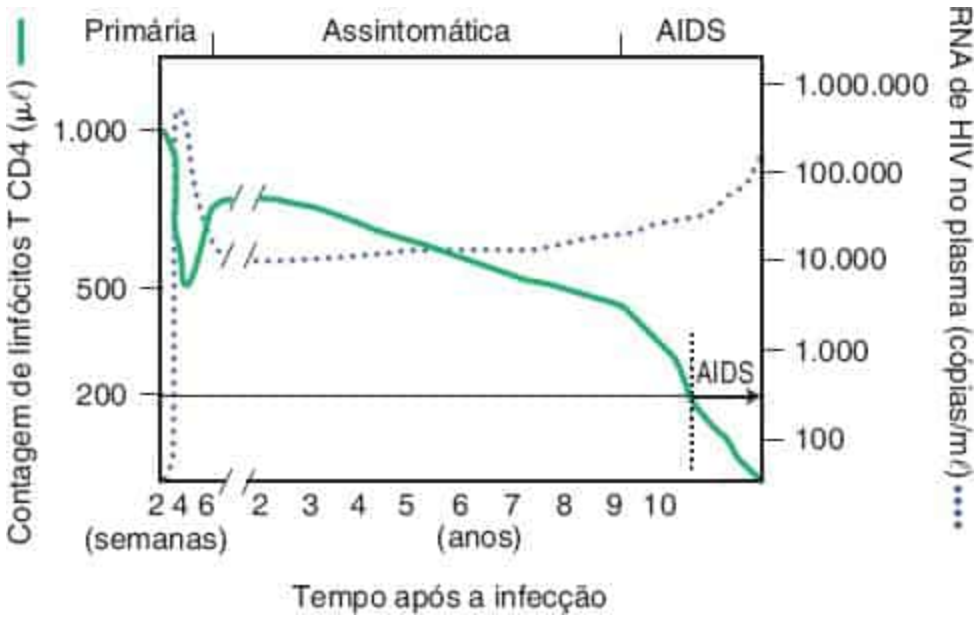


**FIGURA 361.1 História natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1).** A contagem de linfócitos T CD4 e a carga viral são mostradas nas três fases da infecção. AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida.

Os controladores de elite, que representam menos de 1% dos indivíduos infectados pelo HIV, suprimem espontaneamente a viremia, mas também

demonstram inflamação crônica que aumenta o risco de comorbidades. Nesses indivíduos, os linfócitos T de memória residentes específicos para HIV são abundantes nos tecidos linfoides e exibem propriedades funcionais distintas.[3] Um dos achados mais comuns em controladores de elite é o antígeno leucocitário humano (HLA)-B*27 e/ou alelos HLA-B*57. No geral, os controladores de elite são hospitalizados quase duas vezes mais frequentemente do que pessoas HIV-positivas sob controle clínico, possivelmente em razão de ativação imunológica residual, e as hospitalizações por condições cardiovasculares são um contribuinte importante.[4]

## IMUNIDADE ESPECÍFICA PARA O VÍRUS DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O hospedeiro desenvolve uma resposta imune vigorosa à infecção pelo HIV-1. Acredita-se que o vírus ative as células dendríticas plasmocitoides por meio de receptores *toll-like*, resultando na secreção de interferonas do tipo I e outras citocinas inflamatórias. Enquanto as interferonas do tipo I têm propriedades antivirais diretas e aumentam a resposta imune específica ao HIV-1, a secreção excessiva pode ser fundamental na ativação imune patogênica dos linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ (Figura 361.2). As células *natural killer* (NK) são efetores importantes na resposta imune inata que se tornam ativadas quando a infecção de células-alvo pelo HIV-1 ou outros vírus resulta na infrarregulação (*downregulation*) de moléculas do HLA ou na expressão de ligantes específicos.[5] Pacientes que expressam determinados alelos do gene NK apresentam maior probabilidade de se tornarem não progressores a longo prazo, sugerindo que essas células possam desempenhar um papel protetor, possivelmente controlando a replicação precoce do HIV-1, levando ao desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa efetiva. As células dendríticas mieloides são fundamentais na apresentação dos antígenos do HIV-1 aos linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ específicos do HIV-1, o que resulta no início da resposta imune adaptativa. Eles expressam moléculas CD4 e foi demonstrado que se ligam ao HIV-1. Acredita-se que, no processo de apresentação do antígeno, essas células

possam transmitir inadvertidamente o HIV-1 para agregados (*clusters*) de linfócitos T CD4$^+$ ativados.

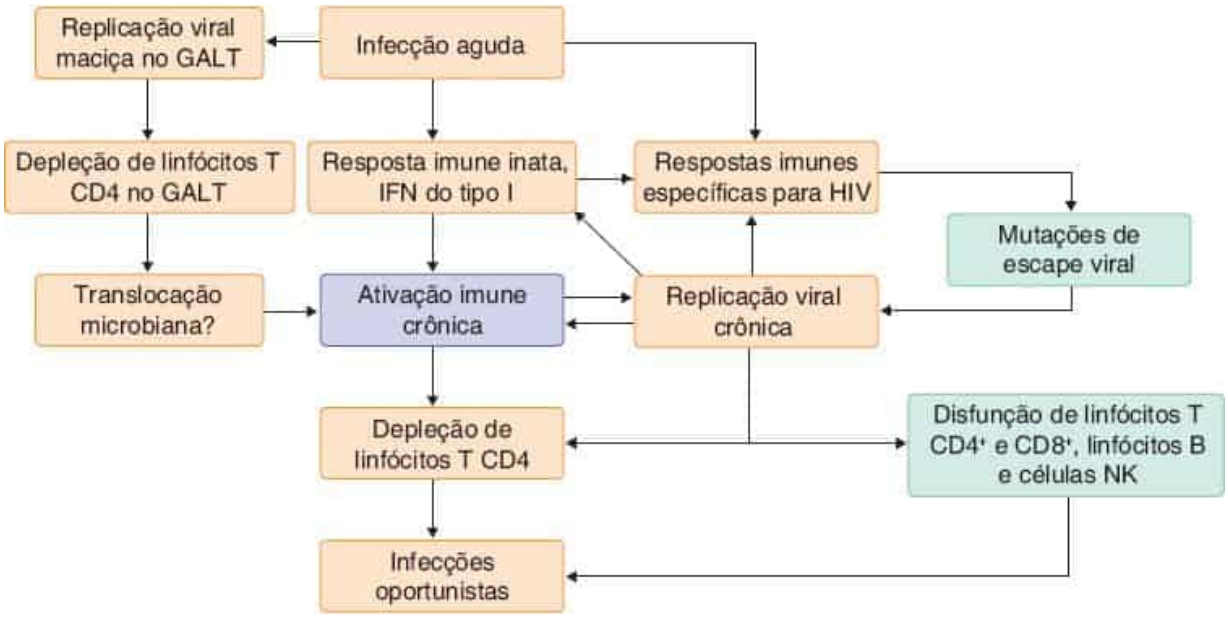


**FIGURA 362.2 Parâmetros envolvidos na ativação imune crônica e depleção de linfócitos T CD4$^+$.** GALT = tecido linfoide associado ao intestino; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IFN = interferona; NK = *natural killer*.

O papel da resposta humoral na infecção pelo HIV-1 não está claro. Os anticorpos específicos para o HIV-1, que são usados para diagnosticar a infecção pelo HIV-1, não se desenvolvem até que ocorra o pico de viremia. Existe, portanto, um período de janela imunológica na infecção primária de HIV-1 durante o qual há viremia, mas não há anticorpos detectáveis. Um subconjunto dos anticorpos que acabam aparecendo consegue prevenir a infecção, bloqueando a interação da proteína gp120 do envelope do HIV-1 com o linfócito T CD4 e as proteínas correceptoras na superfície das células-alvo. Esses são chamados anticorpos neutralizantes, são encontrados em títulos relativamente baixos e apresentam acesso limitado às regiões críticas da gp120. Estudos sugerem que os anticorpos neutralizantes mais efetivos só se desenvolvem 2 a 3 anos após a infecção. Esses anticorpos amplamente neutralizantes acabar sendo a base de uma vacina ao prevenir novas infecções.[6] No entanto, embora os anticorpos neutralizantes, em

geral, possam exercer uma pressão seletiva significativa sobre o vírus, o escape imunológico por meio da rápida evolução viral é comum, e a maior parte das evidências sugere que esses anticorpos não são importantes no controle da replicação viral na maioria dos não progressores a longo prazo.

A depleção seletiva de linfócitos T $CD4^+$ é o principal motivo de a infecção pelo HIV-1 resultar em imunossupressão tão profunda. Esses linfócitos T auxiliares são importantes em todos os aspectos da resposta imune adaptativa. A capacidade de proliferação dos linfócitos T $CD4^+$ específicos contra HIV-1 e a secreção de citocinas-chave, como a interleucina-2 (IL-2), é perdida logo após a infecção primária, de modo que toda a resposta específica para HIV-1 se torna falha.

Os linfócitos T $CD8^+$ contribuem para o controle da infecção pelo HIV-1 por meio da lise direta das células infectadas e pela secreção de fatores solúveis, como a proteína 1β inflamatória dos macrófagos, que se ligam aos receptores de quimiocinas, evitando, assim, a entrada do HIV-1 nas células-alvo. No entanto, a resposta dos linfócitos T $CD8^+$ específicos contra o HIV-1 que controla parcialmente a replicação do HIV-1 após o pico de viremia na infecção primária não atinge imunidade esterilizante,[7] em parte em decorrência de um reservatório de vírus latente nos linfócitos T $CD4^+$ de memória em repouso que se desenvolve logo após a infecção. Essas células quiescentes provavelmente não produzem proteínas do HIV-1 e, portanto, não são reconhecidas pelos linfócitos T citolíticos. Além disso, a resposta dos linfócitos T citolíticos em pacientes com a doença progressiva é de baixa qualidade, com capacidade proliferativa limitada. Além disso, a baixa fidelidade da transcriptase reversa do HIV-1 resulta no desenvolvimento de mutações a cada ciclo de replicação. As mutações que levam ao escape das respostas dos linfócitos T citolíticos têm uma vantagem seletiva e são, portanto, selecionadas rapidamente.

## EFEITO DA REPLICAÇÃO DO HIV-1 NO SISTEMA IMUNE

Apesar de a resposta imune específica contra o HIV-1 ajudar a limitar a taxa de replicação viral, a imunidade esterilizante é alcançada e a replicação viral continua a exercer um impacto negativo sobre o sistema imune. A

replicação viral contínua resulta em ativação imune crônica (Figura 361.2). O mecanismo não é compreendido. A resposta imune crônica ao vírus resulta em inflamação inespecífica, e a translocação microbiana resultante da depleção de linfócitos T $CD4^+$ no tecido linfoide associado ao intestino (GALT) também é importante. Independentemente do mecanismo, a ativação imunológica parece conduzir à depleção dos linfócitos T $CD4^+$. O nível de marcadores de ativação imune nos linfócitos T $CD8^+$ se correlaciona melhor com a taxa de declínio de linfócitos T CD4 do que a magnitude da carga viral em pacientes não tratados.

Níveis aumentados de marcadores de ativação são observados nas células NK, nos linfócitos B, nos linfócitos T $CD4^+$ e nos linfócitos T $CD8^+$. A ativação é acompanhada por aceleração da renovação dessas células. A função das células NK fica comprometida, o que predispõe ao controle insatisfatório de outros vírus. Os defeitos dos linfócitos B resultam em hipergamaglobulinemia e na produção de autoanticorpos. Respostas fracas de anticorpos às vacinas também são observadas à medida que a contagem de linfócitos T $CD4^+$ diminui.

Estudos sobre dinâmica viral deixam claro que a maioria das células com infecção produtiva vive apenas um curto período (cerca de 1 dia) antes de sucumbir aos efeitos citopáticos virais ou aos linfócitos T citolíticos ou às células NK do hospedeiro. Embora a perda de linfócitos T $CD4^+$ infectados contribua para a depleção de linfócitos T CD4, há depleção acentuada de linfócitos T $CD4^+$, embora em qualquer momento durante a infecção crônica apenas 1% ou menos dessas células tenham infecção produtiva. No entanto, estudos mais recentes sugeriram que linfócitos T $CD4^+$ sem infecção produtiva também são suscetíveis à morte celular por uma resposta pró-apoptótica e pró-inflamatória do hospedeiro. Assim, acredita-se atualmente que a morte de linfócitos T $CD4^+$ infectados sem infecção produtiva e a ativação imune crônica que leva à morte de linfócitos T $CD4^+$ não infectados sejam os principais mecanismos para a depleção de linfócitos T CD4. O suporte para esta ideia vem de estudos sobre o vírus da imunodeficiência símia intimamente relacionado ao HIV que se replica em hospedeiros símios naturais sem causar ativação imunológica ou depleção de linfócitos T CD4. Além da perda quantitativa de linfócitos T $CD4^+$ na infecção pelo HIV-1, observa-se uma distorção acentuada do repertório de

linfócitos T CD4 e há diminuição qualitativa da resposta de memória em reconhecer antígenos muito antes de a contagem de linfócitos T $CD4^+$ cair para 200/μℓ. A ativação crônica e a alta taxa de renovação dessas células por fim resulta no declínio progressivo de linfócitos T CD4 que é característico da infecção pelo HIV-1.

Existem evidências de exaustão imunológica dos linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$, e há declínio nas características qualitativas da resposta dos linfócitos T $CD8^+$ a outros vírus de infecção crônica, como citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (EBV). Isso pode ser o resultado de anergia ou depleção dos linfócitos T $CD4^+$ que são necessários para sustentar as respostas funcionais dos linfócitos T $CD8^+$.

## CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A imunodeficiência clínica está associada aos estágios avançados da infecção pelo HIV-1, quando já ocorreu depleção profunda dos linfócitos T $CD4^+$.[8] No entanto, algum nível de imunodeficiência pode ocorrer logo após a infecção em decorrência de alterações qualitativas na resposta imune relacionadas à replicação viral em evolução. Como resultado, os pacientes são mais suscetíveis a infecções como causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 308) antes que a contagem de linfócitos T CD4 atinja o limite de 200/μℓ que define a AIDS. Os pacientes também são muito mais suscetíveis a neoplasias malignas, como linfoma não Hodgkin (Capítulo 176) em qualquer contagem de linfócitos T $CD4^+$. Outras IOs surgem em contagens de linfócitos T $CD4^+$ razoavelmente previsíveis. As infecções por *Pneumocystis jiroveci* (Capítulo 321) ocorrem em contagens de linfócitos T CD4 inferiores a 200/μℓ, *Cryptococcus neoformans* (Capítulo 317) e infecções por *Toxoplasma gondii* (Capítulo 328) ocorrem em contagens de linfócitos T CD4 inferiores a 100/μℓ e complexo *Mycobacterium avium* (Capítulo 309) e infecções por citomegalovírus (Capítulo 346) ocorrem em contagens de linfócitos T CD4 abaixo de 50/μℓ. Considerando que essas infecções são uma consequência da imunidade celular diminuída, há também aumento acentuado de infecções pneumocócicas invasivas

(Capítulo 273) em pacientes infectados pelo HIV-1, possivelmente em decorrência de defeitos na imunidade humoral.

## Resposta ao tratamento antirretroviral

O tratamento com determinadas combinações de agentes antirretrovirais (TARV) suprime a replicação viral para níveis abaixo dos limites de detecção dos testes comerciais atuais (20 cópias de RNA do HIV-1 por mililitro de plasma). Evidências atuais sugerem que o TARV provoque interrupção completa ou quase completa da replicação viral nos pacientes que aderem ao esquema terapêutico prescrito, mas viremia vestigial persiste em razão de reservatórios virais estáveis, incluindo o reservatório latente nos linfócitos T $CD4^+$ em repouso. Essa supressão da replicação viral geralmente é acompanhada por aumento substancial das contagens de linfócitos T $CD4^+$. O aumento inicial das contagens de linfócitos T $CD4^+$ ocorre principalmente como consequência da migração dessas células dos linfonodos (onde estão 98% dos linfócitos T CD4) para o sangue periférico conforme a inflamação diminui no tecido linfoide. Posteriormente, ocorre aumento na produção de linfócitos T $CD4^+$ de memória na maioria dos indivíduos. A produção de linfócitos T *näive*, às vezes, também é observada em níveis mais baixos. Estudos clínicos demonstraram que os pacientes que apresentam reconstituição imunológica significativa podem interromper com segurança a terapia profilática para IOs. No entanto, não está claro se os pacientes que mantêm cargas virais indetectáveis durante o TARV, mas não atingiram reconstituição imunológica significativa de linfócitos T CD4, ainda correm risco de IOs. Dois grandes estudos demonstraram que, embora o uso conjunto de IL-2 com TARV cause aumento significativo das contagens de linfócitos T $CD4^+$ nesses pacientes, a reconstituição imunológica intensificada não está associada a benefícios clínicos.

Assim como um declínio é observado na resposta funcional dos linfócitos T $CD4^+$ logo após a infecção primária, há melhora qualitativa na função dos linfócitos T $CD4^+$ logo após o início do TARV. Em alguns casos, há respostas imunes exageradas às IOs que levam à síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI; Capítulo 367), sobretudo quando há controle rápido da replicação viral após o início do TARV. A SIRI geralmente se apresenta como agravamento paradoxal da doença algumas semanas após o

início do TARV e pode ocorrer até mesmo antes de haver alterações significativas nas contagens absolutas dos linfócitos T $CD4^+$. A SIRI tem sido descrita para praticamente todas as IOs conhecidas e, em alguns casos, ocorre em resposta a infecções anteriormente não reconhecidas. Não houve ensaios clínicos para o tratamento dessa condição, mas anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides têm sido usados rotineiramente com graus variáveis de sucesso (Capítulo 367).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med*. 2016;374:2120-2130.
2. Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, et al. Acute retroviral syndrome is associated with high viral burden, CD4 depletion, and immune activation in systemic and tissue compartments. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1540-1549.
3. Roan NR. Resident T cells stand up to HIV. *Sci Immunol*. 2018;3:1-4.
4. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211:1692-1702.
5. Mikulak J, Oriolo F, Zaghi E, et al. Natural killer cells in HIV-1 infection and therapy. *AIDS*. 2017;31:2317-2330.
6. Moir S, Fauci AS. B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev*. 2017;27:33-48.
7. Migueles SA, Connors M. Success and failure of the cellular immune response against HIV-1. *Nat Immunol*. 2015;16:563-570.
8. Basilissi M, Tincati C, Merlini E, et al. Mucosal cell populations may contribute to peripheral immune

abnormalities in HIV-infected subjects introducing cART with moderate immune-suppression. *PLoS ONE*. 2019;14:1-11.

**Qual é a causa mais provável de depleção de linfócitos T CD4 em pacientes infectados pelo HIV?**

- A. Ativação imune crônica.
- B. Destruição direta de células com infecção produtiva pelo HIV.
- C. Infecção por patógenos oportunistas.
- D. Distúrbios metabólicos.

Concluir questão

**Com que contagem de linfócitos T CD4 os pacientes se tornam suscetíveis a *Pneumocystis jiroveci*?**

- A. 50/μℓ.
- B. 100/μℓ.
- C. 200/μℓ.
- D. 500/μℓ.

Concluir questão

**Os pacientes infectados pelo HIV-1 são extremamente suscetíveis à doença pneumocócica invasiva em virtude de:**

- A. Ativação imunológica.
- B. Disfunção de linfócitos B.
- C. Apoptose de linfócitos T $CD8^+$.
- D. Aumento da exposição ao pneumococo.
- E. Hipoesplenismo.

Concluir questão

**Após a infecção pelo HIV quando os pacientes desenvolvem a síndrome retroviral aguda?**

- A. 2 semanas.
- B. 6 semanas.
- C. 3 dias.
- D. 3 meses.

Concluir questão

**Qual é o mecanismo da queda de cópias de RNA do HIV-1 para o nível do ponto de ajuste na infecção primária?**

- A. O desenvolvimento de uma resposta imune de linfócitos T $CD4^+$ específica para HIV-1.
- B. O estabelecimento do reservatório latente.
- C. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.
- D. O desenvolvimento de resposta imune de linfócitos T $CD8^+$ específicos contra HIV-1.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir é a maior barreira à erradicação do HIV-1?**

- A. O estabelecimento do reservatório latente.
- B. Ativação imunológica crônica.
- C. Disfunção de linfócitos B.
- D. Translocação microbiana.

Concluir questão

362

# BIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

FRANK MALDARELLI

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) compromete a imunidade de modo progressivo e provoca óbito por infecções oportunistas (IOs) ou doenças neoplásicas. Desde a identificação e a caracterização do HIV houve aprimoramento do diagnóstico e melhora da prevenção e do tratamento, com consequente redução das taxas de morbidade e mortalidade.[1] As descobertas inovadoras sobre o retrovírus que causa AIDS (1983 a 1985) foram seguidas pela caracterização dos produtos genéticos do HIV e a elucidação da replicação viral, o que levou à identificação de alvos antivirais críticos e diretamente ao desenvolvimento de terapia antirretroviral combinada efetiva (cART, sigla do inglês) em 1995 a 1996. Conforme descrito no Capítulo 364, a introdução da cART alterou o equilíbrio da propagação da epidemia, com menos mortes do que novas infecções. Esse quadro transformado da epidemia do HIV apresenta novos desafios. O tamanho crescente da população infectada pelo HIV em tratamento, a taxa de mortalidade elevada em indivíduos infectados apesar do tratamento e o surgimento de resistência aos medicamentos antivirais tornam a descoberta de estratégias para erradicar ou controlar o HIV na ausência da cART um imperativo de saúde pública. Aqui, resumimos os conceitos básicos da biologia do HIV, mas nossa compreensão do HIV permanece incompleta; estudos novos e em andamento que caracterizam as interações vírus-hospedeiro continuarão a identificar novos alvos antivirais e resultarão na criação de estratégias inovadoras para erradicar o HIV.

## CLASSIFICAÇÃO E ORIGEM

HIV pertence ao gênero *Lentivirus*, subfamília Orthoretrovirinae da família Retroviridae; todos os retrovírus são definidos pela existência de uma enzima específica, a transcriptase reversa, que catalisa a síntese de DNA a partir de um modelo de RNA, o evento central e único na replicação do retrovírus que permite a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro. Retroviridae é uma grande família de vírus que infecta diversos hospedeiros vertebrados, principalmente mamíferos e aves. Os retrovírus são responsáveis por um espectro de doenças, incluindo imunodeficiências e distúrbios neoplásicos, neurológicos, hematológicos, encefalíticos e inflamatórios. Membros do gênero *Lentivirus* causam doenças crônicas, recidivantes ou progressivas, incluindo imunodeficiências, em várias espécies de mamíferos.

O HIV foi identificado pela primeira vez após investigação intensiva de pacientes identificados com AIDS. As culturas de células inoculadas com plasma ou cocultivadas com linfócitos de indivíduos com AIDS apresentaram efeito citopático evidente; material livre de células transmitiu a infecção para culturas recentes não infectadas e a citopatologia era reproduzida; as culturas continham atividade enzimática da transcriptase reversa e vírions com morfologia característica de um lentivírus. O vírus foi inicialmente denominado vírus linfotrópico T humano III (HTLV-III) por causa de sua relação aparente com os outros retrovírus humanos, o HTLV-I e o HTLV-II; estudos subsequentes revelaram apenas uma relação distante com o HTLV, e o novo vírus foi renomeado e passou a ser chamado HIV. O plasma de indivíduos infectados continha anticorpos substanciais contra o vírus, possibilitando o desenvolvimento de ensaios imunossorventes ligados à enzima (ELISA) e *Western blot* (WB) úteis para diagnóstico, vigilância epidemiológica e proteção de hemoderivados.

Após o desenvolvimento das primeiras ferramentas para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, análises adicionais identificaram indivíduos com AIDS sintomática que não apresentavam respostas sorológicas características do HIV, levando à identificação de um segundo vírus de imunodeficiência distinto, denominado HIV-2. O HIV-2 apresentou

distribuição restrita sobretudo à África Ocidental e a países com laços econômicos, políticos ou culturais com a África Ocidental.

O HIV é geneticamente diverso, e a origem e a disseminação das variantes virais que circulam atualmente nos seres humanos foram rastreadas por meio da análise de sequências de ácido nucleico do HIV e do vírus intimamente relacionado em primatas; essas análises indicam fortemente que o HIV emergiu de transmissões zoonóticas dos primatas para humanos, provavelmente durante o período de 1890 a 1930 na África Central e na África Ocidental. A transmissão zoonótica exige contato íntimo com sangue e líquidos corporais; arranhões, mordidas e o abate de animais infectados capturados fornecem mecanismos prontos para transmissão. Oportunidades para a transmissão zoonótica provavelmente ocorreram por milhares de anos os motivos de uma propagação epidêmica não ter ocorrido até recentemente ainda não foram elucidados. Vários fatores contribuíram para a propagação da epidemia durante o final dos séculos XIX e XX, incluindo aumentos substanciais da densidade populacional humana, desnutrição contribuindo para imunodeficiência subjacente, êxodos populacionais decorrentes de crises políticas e desenvolvimento de infraestrutura, como estradas, facilitando as viagens humanas e potencial propagação por longas distâncias.

Análises genéticas e amostragens adicionais de espécies de primatas não humanos lançam uma nova luz sobre as fontes da epidemia do HIV. A variabilidade genética relativamente alta do HIV tem sido útil, tanto para fins de classificação quanto para a caracterização da origem e disseminação do HIV. Atualmente, quatro grupos distintos foram identificados: um grande grupo de vírus encontrados em todo o mundo (M, para "principal" [do inglês *main*]), um grupo relativamente pequeno de vírus na África Central (O, para "outro") e dois pequenos grupos em indivíduos com origem na África Ocidental, denotados N e P (cerca de 20 e 2 infecções, respectivamente). As reconstruções filogenéticas demonstram linhagens distintas para grupos de HIV-1, indicando que cada uma é o resultado de um evento zoonótico distinto (Figura 362.1). Os vírus do grupo M estão intimamente relacionados a um vírus da imunodeficiência símia semelhante, encontrada em espécies de chimpanzés (denominado $SIV_{cpz}$ – vírus da imunodeficiência símia; cpz para indicar o reservatório animal

específico). O grupo O está mais intimamente relacionado ao SIV presente em gorilas das planícies ocidentais e nos chimpanzés. Em contrapartida, o HIV-2 é altamente relacionado ao $SIV_{smm}$, um lentivírus comumente presente em macacos do Velho Mundo (*Cercocebus atys*), que tem uma distribuição nativa incluindo a África Ocidental e a África Central, onde o HIV-2 foi identificado.

Os vírus do grupo M representam a maioria das infecções em humanos e são bastante diversos, com pelo menos nove subtipos, denotados A a D, F a H, J e K. A análise das relações das sequências de ácido nucleico revela uma visão geral filogenética "semelhante a uma estrela" (ver Figura 362.1), indicando que, em geral, todas as variantes atuais emergiram de um ancestral comum. Estudos das primeiras sequências virais identificadas revelaram que é provável que o HIV tenha se diversificado logo após a transmissão a partir de reservatórios animais. A recombinação entre esses subtipos pode ocorrer (ver Figura 362.1, *A/D*; ver mais adiante), produzindo novos vírus recombinantes que são classificados como formas circulantes recombinantes.

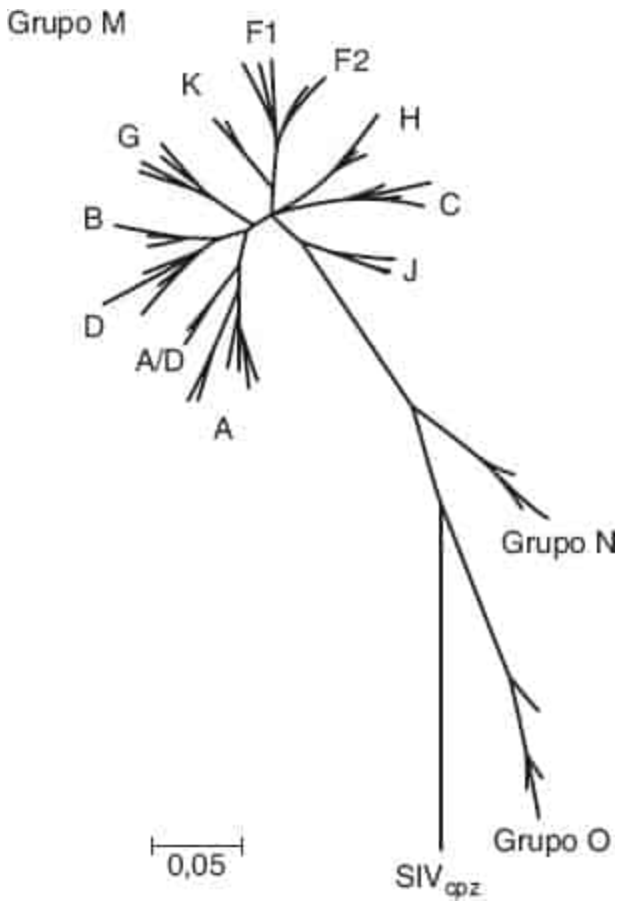


**FIGURA 362.1 Relações filogenéticas de grupos e subtipos de HIV-1.** As sequências de referência da RT HIV foram alinhadas em árvores filogenéticas de máxima verossimilhança construídas e enraizadas no ancestral distante, a sequência de chimpanzé SIV ($SIV_{cpz}$). Os vírus do grupo M se irradiam como uma estrela, consistente com a presença de um ancestral comum. Um exemplo de sequências recombinantes (A/D) contendo porções dos subtipos parentais A e D é identificado como intermediário entre os subtipos parentais. Os grupos O e N estão distantemente relacionados ao grupo M e provavelmente representam eventos zoonóticos independentes. Marcador = distância genética representando a diferença percentual. (Banco de dados de sequência de HIV, http://www.hiv.lanl.gov/.).

Após o surgimento da AIDS, o HIV se espalhou rapidamente pelo mundo; enquanto a África manteve um grupo altamente diverso de vírus, os efeitos fundadores resultaram na disseminação de um ou de um número limitado de subtipos de vírus em países fora da África. A epidemia nos EUA foi iniciada pelo vírus do subtipo B; embora inicialmente atribuída a relatos de casos individuais de pessoas, análises cuidadosas e exaustivas rastrearam a epidemia do HIV da África aos EUA, passando pelo Haiti, e as primeiras expansões nas principais áreas metropolitanas, tendo a cidade de Nova York como um nexo crítico.

Todos os métodos laboratoriais atuais que detectam o HIV identificam *todas* as variantes do HIV-1 e HIV-2. Em indivíduos de origem geográfica relevante, sobretudo África Ocidental, é de suma importância caracterizar a infecção precisamente para direcionar a terapia de forma adequada; o HIV-2 e o HIV-1 do grupo O são naturalmente resistentes aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídios (ITRNN) e aos inibidores de fusão. Como as infecções duplas pelo HIV-1/HIV-2 são possíveis, é imperativo que todos os indivíduos de regiões endêmicas para esses dois vírus (sobretudo África Ocidental) sejam testados para ambos, HIV-1 e HIV-2.

## ESTRUTURA E BIOLOGIA MOLECULAR

### Estrutura e organização do genoma

Como todos os retrovírus, o HIV se replica por meio de um intermediário de DNA. O vírion contém duas cópias de RNA de fita simples de polaridade (+) (denominado RNA viral), e a célula infectada de forma estável contém DNA viral de fita dupla integrado ao genoma do hospedeiro (denominado provírus). Conforme mostrado na Figura 362.2 e na e-Figura 362.1, o RNA viral e o provírus apresentam uma organização genômica distinta nas regiões 3′ e 5′ não traduzidas. As regiões não traduzidas em cada extremidade do genoma contêm uma repetição terminal curta, bem como sequências únicas nas regiões 5′ (U5) e 3′ (U3) que são duplicadas durante a replicação, gerando uma sequência duplicada mais longa denominada *repetição terminal longa* (LTR) em cada extremidade do provírus.

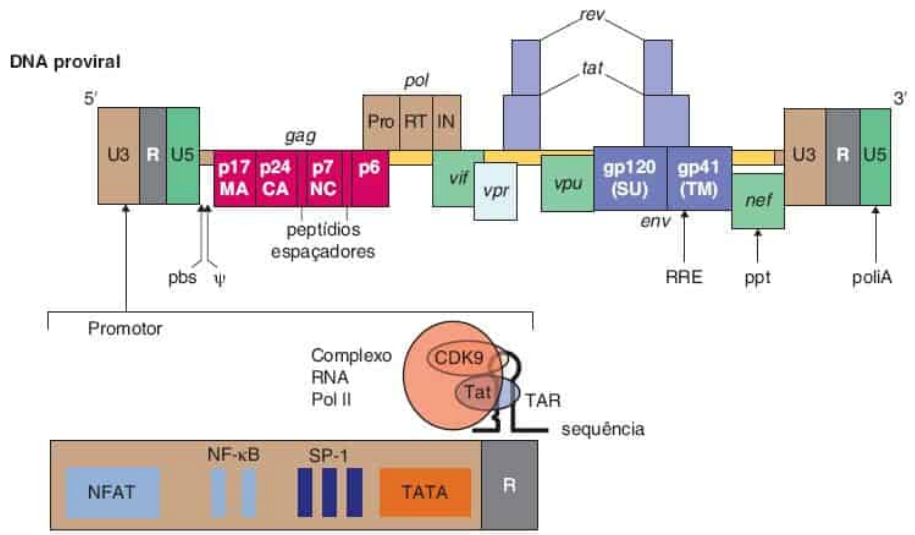


| Gene do HIV | | | Dependente de Rev | Parceiro de ligação* | Função | Inibidor aprovado pela FDA |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *gag* ("antígeno de grupo") | | | SIM | | | |
| | p17 Matriz MA | | | Membrana do hospedeiro | Ligação às membranas celulares | |
| | p24 Capsídio CA | | | Gag, TRIM5-alfa | Estrutura do vírion | |
| | p1 + p2 | | | | Peptídios espaçadores | |
| | P7 NC | | | RNA do HIV | Facilitação da transcrição reversa | |
| | p6 | | | TSG101 | Precursor de ligação de Gag/Pol a balsas lipídicas (*lipid rafts*) da membrana | |
| *pol* ("polimerase") | | | SIM | | | |
| | Protease | | | | Processamento da poliproteínas gag/pol | SIM |
| | RT | | | | Transcrição do RNA viral | SIM |
| | RNase H | | | | Degrada RNA do híbrido RNA:DNA | |
| | Integrase | | | | Integra DNA linear do HIV ao genoma do hospedeiro | SIM |
| *vpr* ("proteína viral R") | | | SIM | | Incerto | |
| *vif* ("fator de infecciosidade viral") | | | SIM | Família de proteínas APOBEC | Evasão da resposta imune inata | |
| *tat* ("transativador da transcrição") | | | NÃO | Fatores de transcrição | Regulação transcricional | |
| *rev* ("regulador da expressão de proteínas virais") | | | NÃO | MCR | Processamento pós-transcrição do RNA | |
| *vpu, env* | | | SIM | | | |
| | vpu ("proteína viral U") | | | CD4 | Evasão da resposta imune adaptativa | |
| | | | | Teterina | Evasão da resposta imune inata | |
| | env ("envelope") | | | | | |
| | | gp120 | | | | SIM |
| | | gp41 | | | | SIM |
| *nef* ("fator regulador negativo") | | | NÃO | SERINC3/5 | Infecciosidade do vírion | |
| | | | | MHC1 | Evasão da resposta imune inata | |
| | | | | CD4 | Evasão da resposta imune inata | |

**E.FIGURA 362.1 Organização e função do genoma do HIV.** Representação do DNA proviral com repetição terminal longa completa (LTR). Os genes do HIV estão escritos em itálico e letras

minúsculas. Os produtos gênicos estão escritos em letras maiúsculas (em fonte normal). Os genes (não desenhados em escala) são codificados por cores e a função do produto do gene correspondente é resumida. Os componentes do hospedeiro que interagem com cada produto gênico são notados e os produtos gênicos para os quais existem medicamentos aprovados pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) estão indicados. *Rev = proteína reguladora do HIV-1.

O HIV codifica nove genes cujos produtos são necessários para as funções de neutralização imunológica estrutural, enzimática, regulatória e inata (e-Figura 362.1). Por convenção, os genes do HIV são denotados em itálico e letra minúscula (*gag*, *pol* etc.) com nomes que refletem amplamente sua função, localização no vírion ou um vestígio histórico de classificação viral anterior (p. ex., *gag*, "antígeno de grupo"). Já foram caracterizados genes adicionais com funções de regulação ou replicação (*tat, rev, vpr*) ou no bloqueio de respostas imunes ao HIV (*vif, vpu, nef*); todos eles críticos para a infecção pelo HIV *in vivo*.

## Estrutura do vírion

O vírion do HIV contém produtos dos genes virais e componentes celulares essenciais para transmitir a infecção e estabelecer o estado proviral.[2] Os vírions do HIV são partículas quase esféricas com um diâmetro de 80 a 120 nm, compostos por um cerne (*core*) viral envolvido por uma membrana lipídica (Figura 362.3).

O *core* do vírion maduro é uma estrutura cônica composta pelo capsídio p24 do HIV (CA), que envolve os componentes necessários para a replicação: duas cópias do molde do RNA genômico do HIV complexado ao nucleocapsídio p6 do HIV (NC); iniciador $tRNA^{lis}$; as enzimas transcriptase reversa protease e integrase do HIV; e Vif do HIV. O envelope viral, que é derivado da membrana plasmática da célula hospedeira quando o HIV apresenta brotamento, contém as proteínas virais Gp120 (SU) e Gp41 (TM), bem como uma proteína de matriz estrutural, MA.

## Ciclo de replicação

### Eventos iniciais na replicação

#### *Ligação e fusão*

A replicação do vírus é iniciada pelo contato direto dos vírions ou células infectadas com as células hospedeiras suscetíveis (Figura 362.4).[3] A infecção produtiva exige interações específicas e essenciais mediadas por complexos triméricos da glicoproteína Env de superfície consistindo em sp120 SU HIV ligada de forma não covalente a gp41 TM HIV. A fase de fixação é mediada exclusivamente pela glicoproteína do envelope SU, que se engata a duas proteínas distintas da superfície celular para fixação, um receptor e um correceptor (Figura 362.4). O HIV inicialmente se liga ao CD4, o que leva a uma alteração conformacional em Env, o que facilita a ligação ao correceptor. Tipicamente, as proteínas SU usam o receptor 5 de quimiocina humana (CCR5) ou o receptor 4 de quimiocina humana (CXCR4) para infectar linfócitos T $CD4^+$, mas vírus trópicos duplos CCR5/CXCR4 também circulam. Embora a infecção pelo vírus possa ser propagada utilizando CCR5 ou CXCR4 como correceptor, a infecção inicial provavelmente exige vírus com tropismo para CCR5.[4] Populações humanas apresentam um número significativo de indivíduos que codificam um gene CCR5 mutante, que não sintetizam CCR5 funcional. A infecção pelo HIV de indivíduos homozigotos para mutação CCR5 é extremamente rara, sugerindo que o início da infecção quase sempre exige interações com CCR5.[5] A inibição da interação do correceptor e SU foi alcançada farmacologicamente, e o inibidor de correceptor aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA denominado maraviroque apresenta atividade anti-HIV potente. Infelizmente, o HIV consegue sofrer mutação para usar o receptor CXCR4 e, portanto, não é mais tratado efetivamente com maraviroque.[6] Um anticorpo monoclonal recém-desenvolvido, o ibalizumabe, dirigido a um domínio CD4 extracelular, interrompe a ligação de Env-CD4 sem bloquear a função imune de CD4; o ibalizumabe mostrou resultados promissores em ensaios clínicos e é aprovado pela FDA para infecção pelo HIV MDR (multifármaco-resistente).

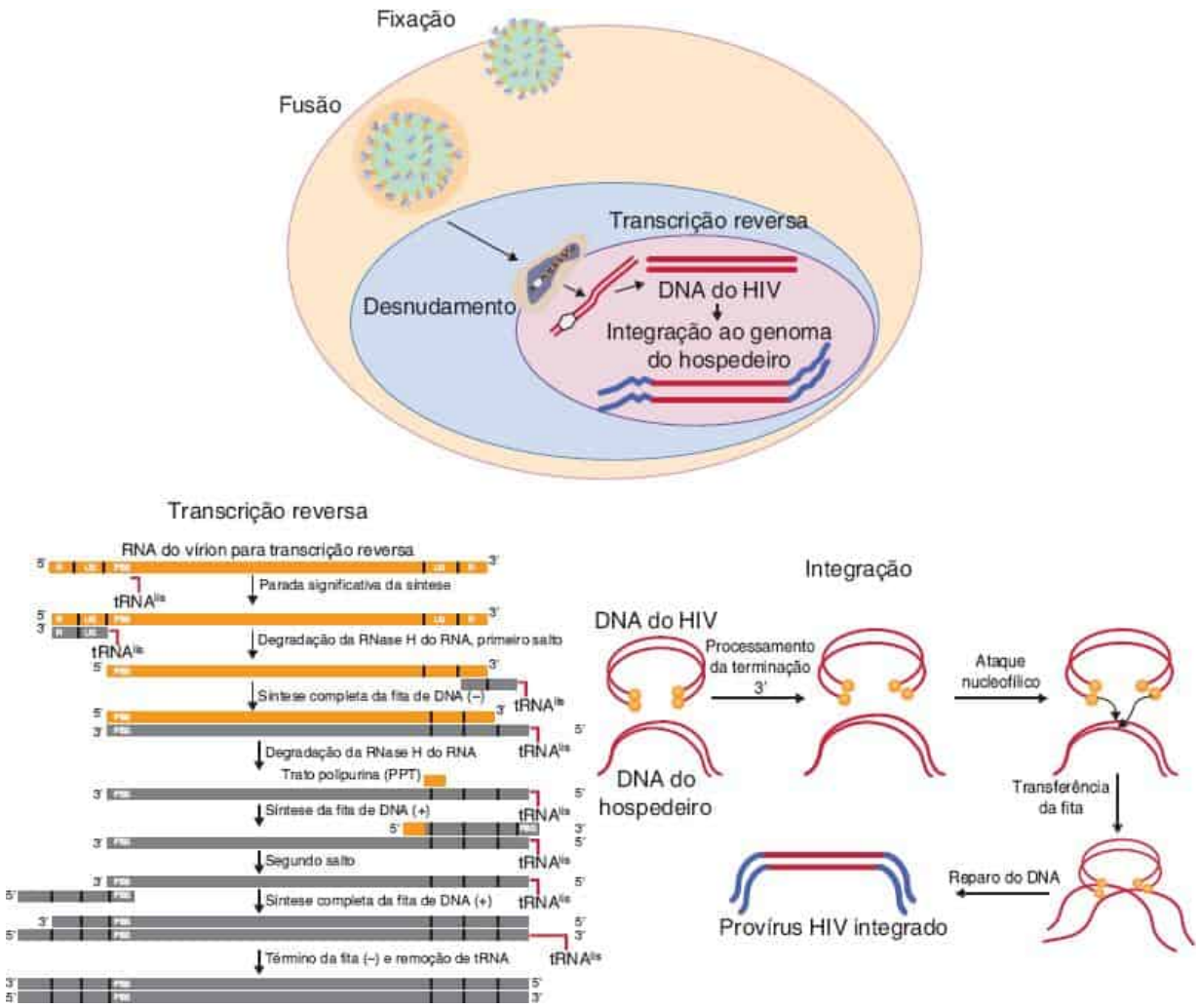


**FIGURA 362.2 Eventos iniciais na replicação do HIV incluem fixação, fusão, desnudamento, transcrição reversa e integração no genoma do hospedeiro.** Detalhes da transcrição reversa e integração do HIV estão descritos.

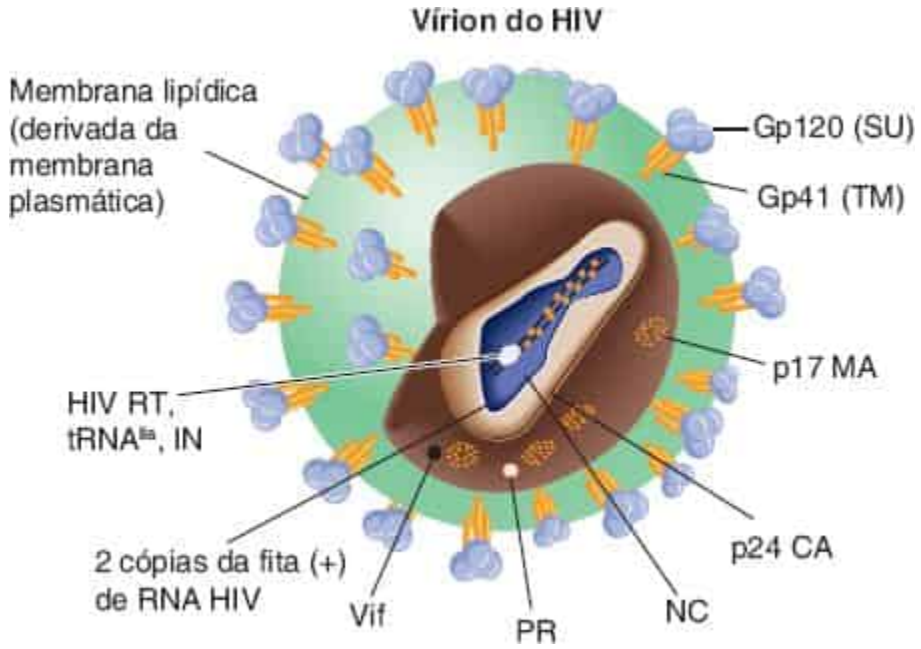


**FIGURA 362.3 Vírion do HIV.** O HIV é um vírus envelopado composto por duas cópias de RNA viral com polaridade (+), enzimas necessárias para a replicação contidas em um cerne (*core*) viral envolvido por membrana derivada por brotamento da célula infectada.

O envolvimento do receptor e do correceptor resulta em alteração conformacional em Gp41, que reorganiza sua estrutura e fornece energia suficiente para conduzir a fusão da membrana. A fusão de membrana mediada por TM pode ser inibida usando inibidores de peptídios específicos que se ligam a Gp41; um desses inibidores de fusão peptídica, a enfuvirtida, é usado na prática clínica.

## *Desnudamento*

Após a entrada nos linfócitos T CD4, o cerne (*core*) do HIV é desnudado (Figura 362.4).[8] O desnudamento representa um ponto de controle (*checkpoint*) crítico para a atividade antiviral inata que pode restringir fortemente a infecciosidade. Uma proteína hospedeira induzível por interferona, TRIM5-alfa, consegue bloquear o desnudamento de vários vírus por meio de interações com o cerne (*core*) viral; infelizmente,

TRIM5-alfa não consegue conter o HIV-1 ou HIV-2. TRIM5-alfa está sob seleção genética substancial, com uma das taxas mais rápidas de seleção positiva de qualquer gene humano. Estudos sugerem que a versão atual de TRIM5-alfa existente em populações humanas pode ter sido selecionada durante uma epidemia anterior para proteger contra uma infecção retroviral antiga. Nesse modelo, resumido simplesmente como “os generais estão sempre lutando a última guerra, especialmente se a ganharem”, TRIM5-alfa atual foi selecionada no passado para prevenir uma infecção retroviral. Infelizmente, a TRIM5-alfa atual não consegue conter o HIV, e o desnudamento ocorre de modo inalterado nas células humanas. Os requisitos, a localização intracelular precisa e a cinética da remoção do HIV permanecem mal compreendidos, mas disruptores farmacológicos do processo (PF74) estão atualmente sendo estudados.

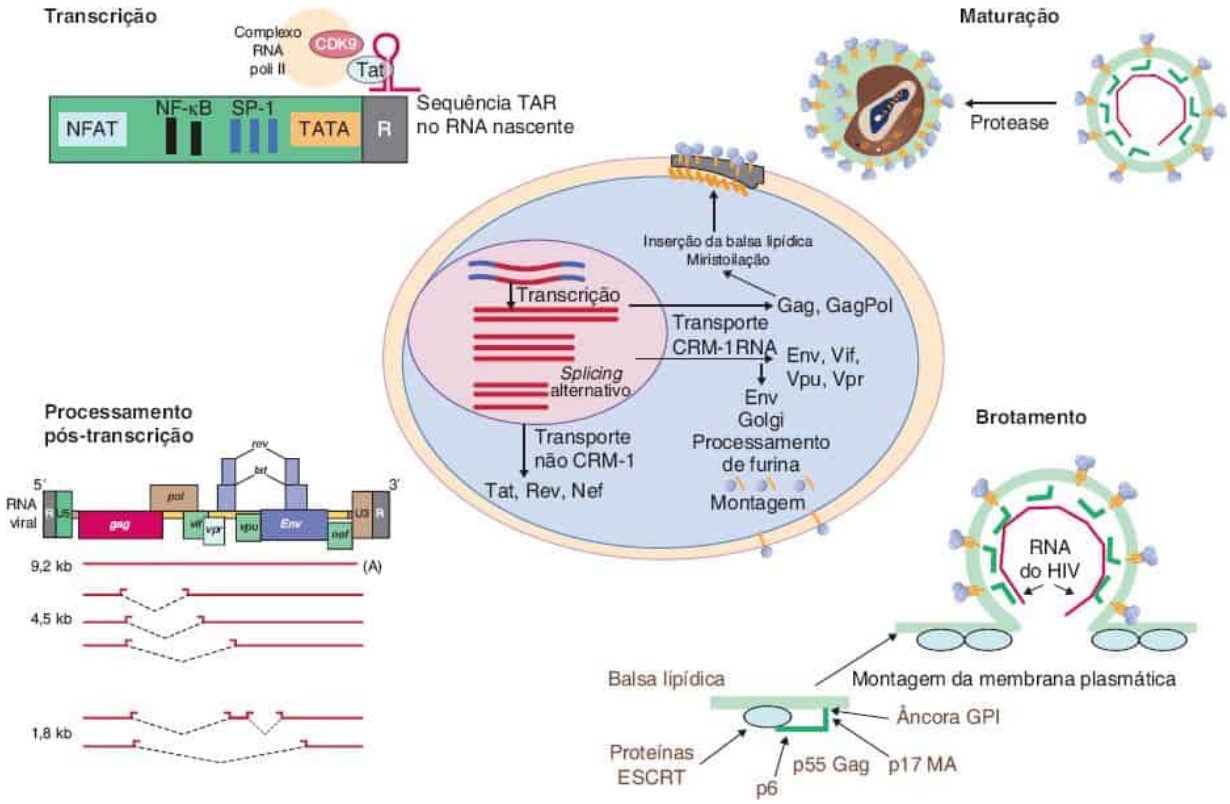


**FIGURA 362.4 Eventos tardios na replicação do HIV.** Após o estabelecimento do provírus, a transcrição, a tradução do processamento pós-transcricional, a montagem do vírion, o brotamento e a maturação do vírion ocorrem por cooptação de processos celulares.

## *Transcrição reversa: replicação do genoma viral*

Após a remoção do revestimento, o HIV tem novo acesso aos trifosfatos de nucleosídios, possibilitando a ocorrência da transcrição reversa (TR). Embora tradicionalmente se acredite que ocorra no citoplasma (Figura 362.4), a TR não é necessária para a importação do núcleo, e o processo pode ocorrer no núcleo. As fitas (+) do RNA do HIV são complexadas à transcriptase reversa e um $tRNA^{lis}$ específico que funciona como um iniciador localizado em um sítio de ligação do iniciador específico (ver e-Figura 362.1) próximo à extremidade 5′ do molde de RNA e RNA do HIV. A transcrição reversa é um processo de várias etapas (Figura 362.2) que primeiro sintetiza uma cópia do DNA do genoma do RNA e, em seguida,

corta o RNA do híbrido RNA-DNA usando a função RNase H da transcriptase reversa.[9] A remoção do RNA está incompleta, e o RNA residual em uma região denominada trato de polipurina (ver Figura 362.2) serve para iniciar a "rodada" seguinte de síntese de DNA. Durante a transcrição reversa, vários eventos de transferência de fita ocorrem, possibilitando recombinações frequentes. A TR é extremamente propensa a erros, com apenas uma função de edição rudimentar. Como resultado, a transcrição reversa completa produz aproximadamente uma mutação por vírion sintetizado por ciclo de replicação. O ciclo de replicação do HIV, estimado em 1 a 2 dias, é relativamente curto e o tamanho da população em replicação é substancial. A combinação de síntese rápida e propensa a erros em uma grande população de replicação resulta em uma população geneticamente diversa que pode responder rapidamente à pressão imunológica ou seletiva dos fármacos. Assim, a rápida replicação propensa a erros, reunida com a recombinação, representa um importante determinante patogênico do HIV.

A transcrição reversa foi o primeiro alvo para o tratamento antirretroviral (TARV), e vários inibidores diretos e alostéricos da transcrição reversa foram desenvolvidos. Todos os inibidores da transcrição reversa inibem a síntese de DNA RNA-dependente ou a síntese de DNA DNA-dependente. Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios e nucleotídios (ITRN) são análogos didesoxi de desoxinucleotídios que são incorporados à medida que o modelo é copiado e atuam como terminadores de cadeia, bloqueando a síntese de ácido nucleico adicional. Os inibidores da transcrição reversa não análogos de nucleosídios (ITRNN) ligam-se à transcriptase reversa em um domínio hidrofóbico próximo ao local ativo, deformando a estrutura da enzima e interrompendo a síntese de ácido nucleico.

## Transporte e integração nuclear

O DNA do HIV recém-sintetizado integra-se ao genoma do hospedeiro. Um complexo da proteína integrase do HIV, DNA do HIV recém-sintetizado e proteínas associadas foi rotulado como *intassomo*.[10] Estudos estruturais revelaram um multímero de moléculas de integrase ligadas às extremidades do DNA retroviral, aproximando as extremidades do DNA, posicionadas

para integração no genoma em um processo de várias etapas (ver Figura 362.2). A integração é um alvo de grande sucesso para o tratamento antirretroviral (TARV), e os inibidores que bloqueiam a transferência da fita de DNA do HIV para o genoma do hospedeiro são, atualmente, opções de antirretrovirais (ARVs) de primeira linha na prática clínica (Capítulo 364).

## *Evasão inicial da imunidade intracelular: Vif e Vpu*

A infecção pelo HIV desencadeia um conjunto complexo de respostas imunológicas, e vários fatores virais atuam para neutralizar a imunidade inata e adaptativa. Conforme descrito anteriormente, o HIV consegue infectar células humanas porque um mecanismo de restrição que efetivamente bloqueia o desnudamento por TRIM5-alfa não consegue detectar o vírus invasor. A infecção resulta na ativação de dois genes adicionais induzidos por interferona, a família ABOBEC (enzima de edição de mRNA de apolipoproteína B, semelhante ao polipeptídio catalítico) de enzimas de edição de ácido nucleico e BST-2 (teterina). O HIV, por sua vez, codifica funções específicas para neutralizar tais mecanismos antivirais.

A família de proteínas APOBEC induzida por interferona são enzimas de edição de ácido nucleico capazes de catalisar a remoção de grupos amino da porção citosina da citidina; na cópia, essas citidinas desaminadas emparelham-se com adenosina, não guanina, e o resultado final é a introdução de múltiplas mutações de G para A, com hipermutação e inativação viral completa. APOBEC pode, na ausência de fatores virais, ser incorporada em novos vírions. Como resultado, durante a "rodada" seguinte de infecção, após o HIV entrar em uma nova célula hospedeira, a APOBEC continua a hipermutar o genoma do HIV recém-transcrito reversamente. Para bloquear a inativação do HIV mediada por APOBEC, um produto do gene viral, Vif (ver e-Figura 362.1), liga-se diretamente às proteínas APOBEC, redirecionando-as para degradação por vias de ubiquitinação. O redirecionamento de APOBEC para eliminação, em vez de incorporação de vírions, neutraliza efetivamente uma resposta imune inata potente.

Um segundo produto da indução de interferona é o antígeno estromal 2 da medula óssea (BST-2), CD317 ou teterina. O BST-2 é fixado à membrana plasmática em ambos os terminais amino e carboxi e é enriquecido no brotamento do vírion. Teterina consegue bloquear o

processo de brotamento de forma direta. Os vírions recém-brotados contêm uma extremidade da molécula de teterina na membrana do vírion, enquanto a outra extremidade da teterina permanece na membrana celular, bloqueando efetivamente a liberação do vírion. Para contrabalançar esse mecanismo do hospedeiro, a proteína Vpu codificada pelo HIV bloqueia efetivamente a teterina por meio de vários mecanismos, incluindo a ligação direta e o redirecionamento da proteína para a degradação intracelular.

## Etapas tardias na replicação

### *Transcrição e tradução: exploração de processos celulares para equilibrar a elaboração de produtos de genes virais*

Após o estado proviral estar estabelecido, o HIV produz RNA viral e proteínas usando fatores virais em conjunto com os mecanismos celulares de transcrição e tradução. Assim, o HIV se replica sem desmontar as funções celulares, mas empregando interações específicas dos fatores do hospedeiro, o que garante uma abundância equilibrada de produtos de genes virais.

### *Transcrição*

O provírus integrado é expresso junto à cromatina do hospedeiro. A porção U3 da repetição terminal longa do HIV contém locais de ligação para fatores de transcrição comuns em linfócitos e em linhagens de macrófagos-monócitos, incluindo proteína ativadora 1 (AP-1), proteína específica 1 (SP-1), fator nuclear kappa B (NF-κB) e locais de ligação do fator nuclear de linfócitos T ativados (NFAT). O transativador de fator de transcrição viral da transcrição (Tat) estimula bastante a transcrição por meio da ligação a um intensificador (*enhancer*) de RNA específico, denominado região de transativação (TAR), e do recrutamento de fatores de transcrição adicionais (Figura 362.4).

### *Processamento pós-transcricional*

O RNA de comprimento total consiste em um mRNA primário *capped* (com modificação de guanosina) de aproximadamente 9,2 kb que sofre *splicing* alternativo produzindo três classes amplas de espécies de RNA: RNA sem *splicing* de 9,2 kb, responsável pela tradução de *gag*/*pol*; uma série de espécies distintas de RNA de 4,5 kb de *splicing* único, responsáveis pela tradução de *vif, vpr* e *vpu/env*; e espécies com *splicing* múltiplo de 1,8 kb, responsáveis por *tat, rev* e *nef.* RNAs de 1,8 kb com *splicing* múltiplo são expressos constitutivamente, mas os mRNAs de HIV com *splicing* único e sem *splicing* precisam de transporte específico para fora do núcleo. O mecanismo de retenção no núcleo não é claro, mas as sequências cis regulatórias existentes em *gag*/*pol* e *env* resultam em retenção nuclear. Para exportar RNAs do HIV sem *splicing* e com *splicing* único, a proteína viral Rev se liga a uma região específica na porção *env* do RNA sem *splicing* e com *splicing* simples, denotado como o elemento responsivo Rev (RRE). O RRE é uma sequência de c.240 nt que se dobra em uma estrutura específica à qual Rev se liga. O complexo Rev-RNA então envolve o aparelho de transporte nuclear CRM-1 do hospedeiro, que transporta o RNA para fora do núcleo. Há apropriação de elementos do hospedeiro, portanto, resultando em um equilíbrio de espécies de mRNA de 9,2, 4,5 e 1,8 kb.

Os retrovírus transcrevem todos os seus genes a partir de um único promotor. O comprimento total do RNA do HIV é processado expressando todos os nove produtos gênicos e encapsidado como o genoma viral nos vírions. Para fornecer espécies de mRNA suficientes para expressar todas as proteínas do HIV, o processamento do RNA é altamente regulado por *splicing* alternativo e transporte diferencial de RNA (ver Figura 362.4).

## *Tradução de mRNA*

Todos os RNAs do HIV são traduzidos por ribossomos celulares no retículo endoplasmático liso ou rugoso. A abundância de algumas proteínas do HIV é regulada por mecanismos de tradução e modificações pós-tradução mediadas por mecanismos do hospedeiro que são críticos para a função da proteína viral.

O RNA do HIV de comprimento total serve como RNA para encapsidação no vírion e para a síntese de Gag/Pol. Gag é sintetizada como um precursor de poliproteína de 55 kDa em quantidades relativamente abundantes. A proteína Gag é N-miristoilada, possibilitando sua ligação às membranas celulares. Os produtos do gene *pol* são traduzidos por meio de mecanismos de mudança da matriz de leitura (*frameshifting*), que é relativamente ineficiente, e a abundância relativa de produtos do gene da enzima *pol* é substancialmente menor do que as proteínas Gag, controlando efetivamente os níveis de enzimas em favor de uma abundância de proteínas estruturais.

As proteínas Vpu e Env do HIV são traduzidas a partir de um mRNA bicistrônico de 4,5 kb, possibilitando a produção efetiva das proteínas Vpu e Env. Como Vpu sequestra o CD4 por meio de interações proteína-proteína diretas nas membranas intracelulares (ver adiante), evita as interações CD4-Env que prenderiam Env dentro da célula. Assim, a expressão coordenada de Vpu com Env garante uma expressão eficiente de Env. Env é sintetizado como um precursor gp160 de Env SU e TM, inseridos por cotradução no lúmen das membranas do retículo endoplasmático rugoso e glicosilado predominantemente em vários locais de N-glicosilação.

Espécies de mRNA que sofreram *splicing* múltiplo e codificam *tat*, *rev* e *nef* são traduzidas logo após a infecção; Tat e Rev são transportados para o núcleo, onde ativam a transcrição e o transporte (ver anteriormente). Nef desempenha várias funções citoplasmáticas relacionadas à evasão da imunidade do hospedeiro, ligando-se a MHC-1 e CD4, redirecionando-os para longe das membranas plasmáticas. Assim, no início do ciclo infeccioso, as moléculas do sistema imunológico que ajudam a identificar e atingir as células infectadas pelo vírus são infrarreguladas na superfície celular das células infectadas, facilitando a replicação viral.

## *Transporte e montagem dos componentes do vírion: uma dança elegante*

As etapas tardias da replicação do vírus são complexas, mas o isolamento das etapas identificou várias interações críticas do hospedeiro com os

componentes do vírion que representam áreas ativas para o desenvolvimento de terapêuticas úteis.

As proteínas do vírion do HIV e as espécies de RNA do vírion se direcionam para a membrana plasmática, onde ocorre a montagem do vírion. Precursores da poliproteína nascente Gag e GagPol sofrem modificações cotradução que direcionam Gag para as membranas.[11] Gag exibe propriedades de automontagem, mas a montagem inicial correta do cerne (*core*) do vírion em uma forma hexagonal inclui a incorporação do RNA do vírion e fatores adicionais. O RNA do vírion sofre dimerização em grande parte por meio de interações diretas RNA-RNA que exigem sequências especializadas do RNA, designadas sequências psi, na região 5′ do genoma, favorecendo a incorporação apenas de espécies de RNA do HIV que não sofreram *splicing*. O precursor da poliproteína Gag pode se ligar diretamente ao RNA do HIV, fornecendo um mecanismo potencial para o transporte até a membrana celular. Gag também se acumula em microdomínios de membrana especializados enriquecidos com fosfolipídios saturados com esfingomielina e colesterol típicos de balsas lipídicas (*lipid rafts*) e se liga a componentes do complexo endossômico necessário para transporte (ESCRT) (ver Figura 362.4). A via ESCRT está, normalmente, envolvida na remodelação da membrana intracelular e nos processos de cisão necessários para eventos como biogênese de organelas, formação de lisossomos e citocinese. Ao recrutar ESCRT para locais de montagem do HIV na membrana plasmática, o HIV se engaja em uma via altamente especializada para executar o brotamento. Estudos bem elaborados sobre a transmissão do HIV sugeriram que esses eventos também participam da transmissão intercelular do HIV em "sinapses virológicas", áreas especializadas de contato entre as células.

Durante o processo de brotamento, o HIV sofre vários eventos de maturação, incluindo o processamento proteolítico das proteínas precursoras Gag e GagPol pela protease do HIV (ver Figura 362.4). A protease é incorporada como parte do precursor GagPol, autoclivada e, em seguida, prossegue para processar Gag e GagPol em proteínas componentes. O processamento é essencial para a infecciosidade do vírion e os inibidores de protease são extremamente efetivos no tratamento da infecção pelo HIV. Durante o processamento, a estrutura central (*core*)

começa a se dobrar pela introdução de pentâmeros de CA em pontos críticos da estrutura hexagonal, dobrando efetivamente a estrutura em um cone semelhante ao fulereno que encapsida o RNA-$tRNA^{lis}$ dimérico do HIV e as enzimas virais. Inibidores de maturação que bloqueiam o processamento ligando-se a Gag em vez de inibir a protease representam um novo alvo antiviral.

A glicoproteína precursora Env do HIV é processada por uma protease celular semelhante à furina em produtos maduros, gp120 (SU) e gp41, que se direcionam para as membranas plasmáticas através das membranas de Golgi e pós-Golgi. Como o receptor celular CD4 também é processado por meio de mecanismos semelhantes, a ligação de Env-CD4 intracelular pode impedir efetivamente Env de atingir a superfície celular. A proteína Vpu do HIV, que se liga diretamente e redireciona o CD4 para a degradação proteolítica, aumenta, assim, a proporção de Env que atinge a superfície celular e os locais de brotamento do HIV.

A proteína transmembrana do antígeno 2 da célula do estroma da medula óssea (BST-2/teterina) evita a liberação de partículas do HIV-1 por retenção do vírions nas membranas das células infectadas. Polimorfismos de nucleotídio único em *BST-2*/teterina estão associados a risco reduzido de transmissão vertical do HIV-1 e progressão para AIDS em adultos.[12]

Novos fatores de restrição, proteínas incorporadoras de serina (SERINC) 3 e 5, foram identificados como redutores da infecciosidade do vírion. SERINC3 e SERINC5 são proteínas integrais da membrana plasmática que reduzem a infecciosidade quando incorporadas aos vírions durante o processo de brotamento. A proteína Nef do HIV redireciona efetivamente SERINC3/5 da superfície, aumentando, assim, a infecciosidade. Esses estudos revelam novos alvos potenciais para o desenvolvimento de outros antivirais.

## RESUMO

Ao completar o ciclo infeccioso, o HIV produz uma progênie para a próxima rodada de infecção, obstrui as respostas imunes adaptativas e inatas e estabelece um estado proviral na célula infectada. Apesar dos múltiplos mecanismos de evasão imune, a maioria das células infectadas (>

99,9%) morre em 1 a 2 dias após a infecção. Assim, o vírus tem um período surpreendentemente curto para se engajar nas vias celulares críticas para a replicação completa, enquanto as células sofrem destruição. Uma minoria de células sobrevive à infecção e persiste por períodos prolongados. Como consequência, a terapia antirretroviral atual que visa às etapas ativas da replicação do HIV não erradica a infecção pelo HIV. Os mecanismos de persistência permanecem pouco compreendidos, mas provavelmente incluem mecanismos transcricionais e imunológicos. Pesquisas adicionais serão essenciais para determinar os mecanismos de persistência[13] e para identificar novas estratégias para curar a infecção pelo HIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. HIV/AIDS Data and Statistics. 2018. http://www.who.int/hiv/data/en/. Accessed May 31, 2019.
2. Hellmund C, Lever AM. Coordination of genomic RNA packaging with viral assembly in HIV-1. *Viruses*. 2016;8:1-13.
3. Bracq L, Xie M, Benichou S, Bouchet J. Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. *Front Immunol*. 2018;9:1-14.
4. Joseph SB, Swanstrom R. The evolution of HIV-1 entry phenotypes as a guide to changing target cells. *J Leukoc Biol*. 2018;103:421-431.
5. Kou J, Kuang YQ. Mutations in chemokine receptors and AIDS. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;161:113-124.
6. Jiang X, Feyertag F, Meehan C, et al. Characterising the diverse mutational pathways associated with R5-tropic maraviroc resistance: HIV-1 that uses the drug-bound CCR5 coreceptor. *J Virol*. 2015;89:11457-11472.
7. Bettiker RL, Koren DE, Jacobson JM. Ibalizumab. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:354-358.
8. Mamede JI, Cianci GC, Anderson MR, Hope TJ. Early cytoplasmic uncoating is associated with infectivity of HIV-1.

*Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E7169-E7178.
9. Larsen KP, Mathiharan YK, Kappel K, et al. Architecture of an HIV-1 reverse transcriptase initiation complex. *Nature*. 2018;557:118-122.
10. Engelman AN, Cherepanov P. Retroviral intasomes arising. *Curr Opin Struct Biol*. 2017;47:23-29.
11. Tomasini MD, Johnson DS, Mincer JS, et al. Modeling the dynamics and kinetics of HIV-1 Gag during viral assembly. *PLoS ONE*. 2018;13:1-31.
12. Kamada AJ, Bianco AM, Zupin L, et al. Protective role of *BST2* polymorphisms in mother-to-child transmission of HIV-1 and adult AIDS progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72:237-241.
13. Mzingwane ML, Tiemessen CT. Mechanisms of HIV persistence in HIV reservoirs. *Rev Med Virol*. 2017;27:1-12.

**Qual dos seguintes animais representa a fonte mais provável do HIV-1?**

- A. Macaco do Velho Mundo (*Cercocebus atys*).
- B. Chimpanzé.
- C. Gorila.
- D. Macacos.
- E. Mandril.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir inibe a infecção pelo HIV ao introduzir numerosas mutações G para A no genoma do HIV?**

- A. Teterina.
- B. APOBEC.
- C. TRIM5-alfa.
- D. Vif.

Concluir questão

**O HIV-2 é naturalmente resistente a qual dos seguintes agentes?**

- A. Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídios (ITRNN).
- B. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios (ITRN).
- C. Inibidores de protease (IP).
- D. Inibidores da integrase (INI).

Concluir questão

**A montagem do vírion do HIV ocorre:**

- A. Na membrana plasmática.
- B. No citoplasma.
- C. Na membrana nuclear.
- D. No núcleo.

Concluir questão

**Os inibidores da protease (IP) do HIV inibem qual das seguintes etapas da replicação do HIV?**

- A. Processamento proteolítico de precursores Gag e Gag/Pol do HIV.
- B. Processamento proteolítico do precursor Env.
- C. Processamento proteolítico do cerne (*core*) do HIV durante o desnudamento do vírion.
- D. Processamento proteolítico do intassomo antes da integração.

Concluir questão

363

# PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

CARLOS DEL RIO E MYRON S. COHEN

Mais de 35 anos se passaram desde o primeiro relato de um caso de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, no final de 2017, havia aproximadamente 36,9 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV/AIDS e mais de 35 milhões morreram em consequência da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os esforços de prevenção do HIV são proeminentes desde que o vírus foi descoberto como a causa da AIDS, conforme resumido na Figura 363.1. Intervenções comportamentais focadas em pessoas HIV-soronegativas foram importantes na queda da incidência em nível populacional em alguns países, mas o aumento da cobertura do tratamento antirretroviral (TARV) – atualmente há mais de 18 milhões de pessoas em tratamento – exerceu um impacto significativo no número de novas infecções. No entanto, ainda ocorreram 1,8 milhão de novas infecções em 2017, e pouco progresso foi alcançado na redução da incidência do HIV nos grupos de maior risco. Nos últimos anos, várias novas estratégias de prevenção promissoras demonstraram eficácia em ensaios clínicos e atualmente estão sendo implementadas. Este capítulo fornecerá uma visão detalhada das abordagens de prevenção do HIV que são úteis para o clínico.

## FORMAS DE TRANSMISSÃO E PREVENÇÃO

### Transmissão sexual

A principal forma de transmissão do HIV em todo o mundo é o contato sexual. No entanto, a distribuição geográfica dos casos atribuíveis à transmissão homossexual ou heterossexual varia acentuadamente. Nos EUA, a maioria dos casos de infecção pelo HIV transmitidos sexualmente ocorre em homens que fazem sexo com homens (HSH), e a transmissão heterossexual é responsável por um número menor de novas infecções, exceto entre mulheres. No entanto, a transmissão heterossexual é o principal modo de transmissão no resto do mundo e continua sendo a principal forma de aquisição da doença na África. A transmissão sexual do HIV é relativamente ineficiente, mas fatores comportamentais e biológicos influenciam a probabilidade de transmissão do HIV em determinado contato sexual. A ocorrência simultânea de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) clássicas (sobretudo doenças ulcerativas genitais, como a causada por herpes-vírus simples) aumenta muito a infecciosidade e a suscetibilidade de um indivíduo. As ISTs aumentam a concentração de HIV nas secreções genitais, o que aumenta a probabilidade de transmissão.

O risco de aquisição do HIV por ato sexual foi estimado em 5 a cada 10.000 para a relação sexual insertiva peniana-vaginal desprotegida e 50 a cada 10.000 para a relação anal receptiva desprotegida. No entanto, o risco não é estável e varia dependendo do estágio da infecção e de outros cofatores amplificadores. O risco de transmissão do HIV é maior na fase inicial e na fase avançada da infecção pelo HIV (Figura 363.2), demonstrando que a concentração viral nas secreções genitais é o preditor mais forte do risco de transmissão.

## Estratégias de prevenção

As estratégias tradicionais para a prevenção da transmissão sexual do HIV têm enfocado o incentivo à abstinência, a redução de comportamentos sexuais inseguros (especialmente a relação anal desprotegida e relacionamentos simultâneos), o incentivo ao uso adequado de preservativo e o tratamento de ISTs. Essas intervenções focam principalmente em pessoas HIV-soronegativas.

**FIGURA 363.1 Oportunidades de prevenção do vírus da imunodeficiência humana (HIV).** TARV = tratamento antirretroviral; PPE = profilaxia pós-exposição; PPrE = profilaxia pré-exposição. (Modificada de Cohen MS. Recent developments in HIV prevention. AIDS. 2008, Abstract TUPL0102.)

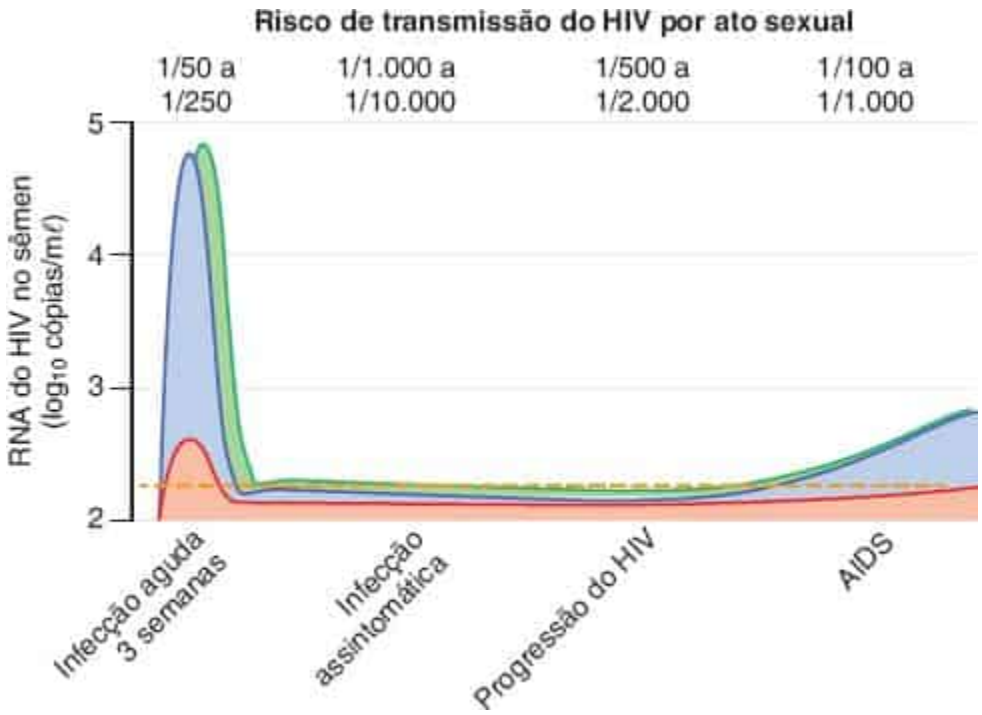


**FIGURA 363.2 Predição da eficiência da transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) de acordo com a carga viral no sistema genital.** Probabilidade de transmissão do HIV de homem para mulher por ato sexual, em função do estágio da doença pelo HIV no caso índice. *Linha tracejada* = limite potencial para transmissão do HIV; *laranja* = efeito teórico de uma intervenção biológica projetada para reduzir a excreção viral; *azul* = distribuição esperada da carga viral no sêmen entre os homens ao longo do tempo. (Modificada de Cohen MS, Pilcher CD. Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. *J Infect Dis*. 2005;191:1391-1393.)

Em situações nas quais a decisão de se envolver em atividade sexual foi tomada e o estado sorológico para HIV do parceiro é positivo, desconhecido ou questionável, práticas sexuais seguras ("sexo seguro") devem ser implementadas. O uso consistente de preservativos de látex é comprovadamente efetivo na prevenção da transmissão do HIV tanto em nível individual quanto populacional. O preservativo deve ser feito de látex e tem de ser usado de modo apropriado. Preservativos de pele natural não

devem ser usados porque não impedem a transmissão do HIV. Lubrificantes à base de vaselina aumentam a probabilidade de ruptura dos preservativos de látex e devem ser evitados. Se necessário, lubrificantes à base de água, como o gel K-Y®, devem ser usados.

A efetividade dos preservativos na prevenção da transmissão heterossexual do HIV foi estimada em 87%, mas pode ser tão baixa quanto 60% ou tão alta quanto 96%. A efetividade dos preservativos durante a relação anal é, provavelmente, mais baixa porque a frequência de rompimento e deslizamento do preservativo é consideravelmente maior do que durante a relação vaginal. A circuncisão representa uma estratégia alternativa para proteger os homens do HIV. Estudos clínicos randomizados demonstraram um benefício protetor da circuncisão masculina, com o risco de aquisição de infecção pelo HIV por meio de relações heterossexuais diminuindo em aproximadamente 60%, com redução crescente na aquisição de HIV ao longo do tempo. No entanto, esse benefício não foi confirmado para HSH.

## *Prevenção antirretroviral*

O TARV é uma ferramenta poderosa para diminuir a replicação do HIV e, portanto, a infecciosidade e o risco subsequente de transmissão por contato sexual. No estudo HPTN 052, TARV precoce para pacientes infectados pelo HIV iniciado a uma contagem de linfócitos T CD4 de 350 a 550/μℓ reduziu a transmissão sexual do HIV-1 em 96%.[A1] Estudos observacionais também sugerem que o uso mais amplo de antirretrovirais (ARVs) em nível populacional consegue reduzir a incidência do HIV. Os ARVs também são efetivos para a prevenção do HIV quando administrados profilaticamente a indivíduos HIV-negativos em risco como profilaxia pré-exposição (PPrE). Em um estudo randomizado, a administração diária de uma combinação de tenofovir e entricitabina como PPrE a HSH diminuiu o risco de infecção pelo HIV em 44%.[A2] Outros estudos usando tenofovir com entricitabina mostram diminuição de até 85% nas infecções,[1] embora os achados tenham variado entre os estudos dependendo da adesão.[A3-A6b] Com base nesses estudos, em 2013 a Food and Drug Administration aprovou o uso de uma coformulação de tenofovir e entricitabina como PPrE para evitar a transmissão sexual do HIV. Um gel vaginal contendo tenofovir promoveu

uma redução de 39% no risco de infecção pelo HIV entre as mulheres em um estudo,[A7] mas não em uma análise de intenção de tratar em um grande ensaio randomizado.[A8] O uso de um anel vaginal mensal contendo dapivirina comprovadamente reduziu a infecção pelo HIV em cerca de 30%; entretanto, tal produto ainda não está disponível comercialmente.[A9]

O CDC (Centers for Disease Control and Prevention, a U.S. Preventive Services Task Force[1b] e o International Antiviral Society-USA Panel (Tabela 363.1) publicaram diretrizes para médicos relacionadas ao uso de PPrE com medicamentos ARVs para evitar a infecção pelo HIV nos EUA. A PPrE com rastreamento frequente e tratamento imediato para aqueles que são infectados pode reduzir a carga de HIV em usuários de drogas intravenosas (UDIVs) e pode fornecer benefícios de saúde para toda a população, mas continua sendo uma intervenção muito cara em função dos preços atuais dos medicamentos.[2]

Quatro ensaios clínicos randomizados controlados por placebo demonstraram que a PPrE com doses diárias de fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)/entricitabina (300/200 mg) diminui significativamente a infecção pelo HIV em HSH, heterossexuais de alto risco e UDIVs que compartilham equipamentos de injeção. A eficácia do uso diário de TDF/entricitabina é superior a 90%, mas está altamente correlacionada ao grau de adesão.[3] A combinação TDF/entricitabina é segura e bem tolerada.[4] Em ensaios em que as mulheres aderiram à PPrE oral, a PPrE foi igualmente eficaz em homens e mulheres. No entanto, em estudos de PPrE oral exclusivamente em mulheres, a adesão foi baixa e não foi eficaz.[5] A adesão também foi considerada um problema em mulheres que usam outras formas de PPrE, como a PPrE tópica, incluindo gel de tenofovir vaginal e o anel de dapivirina mensal,[A10] levando, assim, à conclusão de que uma pesquisa focada é necessária para identificar os agentes e os modos de administração mais efetivos e aceitáveis de PPrE para mulheres.

## *Profilaxia pós-exposição*

Além disso, ARVs podem ser administrados após a exposição para prevenir a aquisição do HIV (profilaxia pós-exposição [PPE]). O CDC, a Canadian Institutes of Health Research (CIHR), a Canadian HIV Trials Network (CIHR), a Organização Mundial da Saúde e organizações profissionais

publicaram diretrizes para a PPE antirretroviral após agressão sexual, uso de drogas intravenosas e outras exposições não ocupacionais ao HIV.[6–8] Nessas diretrizes recomenda-se que as pessoas procurem atendimento nas primeiras 72 horas após a exposição não ocupacional ao sangue, secreções genitais ou outros líquidos corporais potencialmente infectados de uma pessoa infectada, potencialmente infectada ou suspeita de infecção pelo HIV para receber TARV por 28 dias (Tabela 363.2).[9]

## Transmissão em usuários de drogas intravenosas

A principal forma de transmissão do HIV em UDIVs é o compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas. O compartilhamento de equipamentos é comum entre UDIVs e é reforçado pelo ambiente cultural, econômico e legal dessa comunidade. O risco de transmissão do HIV é maior nos UDIVs que compartilham agulhas e usam substâncias que são injetadas com mais frequência, como cocaína ou metanfetaminas.

## Estratégias de prevenção

O principal modo de prevenir a transmissão do HIV em UDIVs é interromper o uso das substâncias psicoativas. Programas educacionais que são culturalmente sensíveis e orientados para o público jovem têm a melhor chance de evitar o uso de drogas.[10] O acesso aos centros de tratamento para UDIVs é a melhor abordagem. No entanto, aproximadamente 80% dos usuários ativos nos EUA não estão em tratamento para abuso de substâncias psicoativas em função de escolha ou por indisponibilidade de centros de tratamento. Para UDIVs que não desejam buscar tratamento ou que não têm acesso ao tratamento, a maneira mais efetiva de prevenir a infecção pelo HIV é evitar o compartilhamento de agulhas e de equipamentos de injeção de drogas. Algumas comunidades adotaram programas que fornecem agulhas e seringas gratuitas para os UDIVs, e há fortes evidências de que esses programas, quando implementados de maneira adequada, são efetivos na redução da transmissão do HIV e não resultam em aumento do uso de drogas. Quando não for possível fornecer equipamento, as agulhas e seringas devem ser limpas após cada uso, de preferência com produtos de limpeza virucidas de fácil acesso, como alvejante à base de cloro (diluído

1:10). Tal como acontece com a transmissão sexual, dados de Vancouver, Canadá, sugerem que o TARV para usuários de drogas intravenosas diminui a incidência de infecção pelo HIV nesses indivíduos. Um ensaio clínico randomizado conduzido em UDIVs na Tailândia demonstrou a redução de 49% na aquisição do HIV quando o tenofovir foi administrado como PPrE. Como resultado, o CDC emitiu orientações para o uso de PPrE em usuários de drogas intravenosas, mas recomendou o uso de tenofovir mais entricitabina em vez de tenofovir isoladamente como o esquema de PPrE preferido para UDIVs. No entanto, essa é uma indicação *off-label*. Um recente surto de HIV em UDIVs e pessoas dependentes de opioides prescritos na zona rural de Indiana é um lembrete de que a atual epidemia de opioides pode levar a surtos de HIV que se espalham rapidamente.

| **Tabela 363.1** | Esquemas de profilaxia pré-exposição. |
|---|---|

A PPrE deve ser considerada para pessoas HIV-soronegativas:

- quando a incidência de HIV na população for ≥ 2% ao ano ou que sejam parceiros soronegativos de pessoas infectadas pelo HIV cujo HIV não esteja totalmente suprimido
- que não apresentem osteopenia, osteoporose ou depuração (clearance) de creatinina < 60 ml/min; a PPrE deve ser usada com cautela em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B

O esquema preferido é fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina

HIV = vírus da imunodeficiência humana; PPrE = profilaxia pré-exposição. Dados de Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-EUA panel. *JAMA*. 2016;316:191-210.

| **Tabela 363.2** | Esquemas de profilaxia pós-exposição. |
|---|---|

**NÚMERO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS**

| |
|---|
| Um esquema com dois medicamentos é efetivo, mas o uso de três medicamentos é preferido; 28 dias de tratamento são recomendados |
| **ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL PREFERIDO** |
| TDF + 3TC (ou FTC) como os dois primeiros medicamentos |
| LPV/r ou ATV/r é o terceiro medicamento preferido, mas RAL, DRV/r ou EFV são alternativas |

3TC = lamivudina; ATV = atazanavir; DRV = darunavir; EFV = efavirenz; FTC = entricitabina; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LPV = lopinavir; /r = reforçado com ritonavir; RAL = raltegravir; TDF = tenofovir. Adaptada de Ford N, Mayer KH. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 3):S161-S164.

## Transmissão do HIV por hemoderivados e outros tecidos

O HIV é transmitido por meio da transfusão de sangue e hemoderivados de um único doador, incluindo sangue total, plasma fresco congelado, concentrado de hemácias, crioprecipitado, fatores de coagulação e plaquetas (Capítulo 167). A exclusão confidencial de doadores, bem como a instituição de rastreamento de anticorpos contra HIV em 1985, seguida por testagem adicional para anticorpos contra o HIV-2 e antígeno p24 em 1996 e testagem para ácido nucleico em 2002, reduziu o risco de infecção pelo HIV por transfusão de sangue ou hemoderivados para aproximadamente 1 em 2.135.000. Foi descrita a transmissão do HIV por transplante de fígado, coração, rim, pâncreas, ossos e, possivelmente, pele. Em contrapartida, tecidos relativamente avasculares, como córneas e tecidos processados, não foram associados à transmissão.

## Estratégias de prevenção

A instituição da testagem de anticorpos contra HIV para sangue e hemoderivados doados em 1985 teve o efeito mais dramático na redução da incidência de transmissão relacionada à transfusão (Capítulo 167). Quando combinados com autoexclusão voluntária e testagem de ácido nucleico, o

suprimento de sangue na maioria dos países tornou-se praticamente livre do HIV. Os processos de inativação por calor para crioprecipitados e concentrados de fator de coagulação eliminaram a transmissão do HIV por esses hemoderivados. Outros produtos, como preparações de imunoglobulina e vacinas contra hepatite B, são produzidos por métodos de fracionamento que inativam o HIV e nunca foram associados à sua transmissão. Os doadores de órgãos e tecidos devem ser avaliados e rastreados sorologicamente de maneira semelhante aos doadores de sangue. Além disso, sêmen e osso de um doador vivo são colocados em quarentena até que a testagem subsequente tenha descartado definitivamente a possibilidade de soroconversão tardia no doador.

## Transmissão para profissionais de saúde

Estudos detalhados examinando o risco associado a exposições específicas a profissionais de saúde, como ferimentos com agulhas e exposição das membranas mucosas, demonstraram baixo risco de aquisição de doenças no local de trabalho. Mais de 3.628 profissionais de saúde foram examinados prospectivamente em estudos de vigilância cuidadosamente planejados em 10 centros médicos de alta incidência. O risco geral de soroconversão após uma perfuração percutânea por agulha contaminada a partir de uma fonte confirmada de infecção pelo HIV é de 0,3% por exposição. Em um estudo retrospectivo conduzido pelo CDC foi constatado que o risco de transmissão do HIV para profissionais de saúde é mais elevado quando o dispositivo que causa a lesão estiver visivelmente contaminado com sangue, quando o dispositivo tiver sido usado para inserção em uma veia ou artéria, quando o dispositivo causar lesão profunda ou quando o paciente-fonte morrer em até 2 meses após a exposição. A exposição das mucosas ao sangue infectado pelo HIV resultou em soroconversão apenas raramente, e estima-se que o risco de transmissão seja de 0,09% por exposição.

## Estratégias de prevenção

Em agosto de 1987, o CDC publicou diretrizes recomendando que os princípios de “precauções universais” fossem incorporados à rotina das unidades de saúde para minimizar a exposição dos profissionais de saúde ao

sangue e líquidos corporais que possam estar infectados com patógenos transmitidos pelo sangue, como o HIV. As precauções universais baseiam-se na premissa de que qualquer paciente possa estar infectado por agentes infecciosos transmitidos pelo sangue e é difícil, senão impossível, diferenciar pessoas infectadas das não infectadas. Todas as amostras contendo sangue ou líquidos tintos de sangue obtidas de *qualquer* paciente devem ser consideradas como de risco e devem ser manuseadas como tal. O uso de precauções universais ajuda a minimizar a transmissão de muitas doenças transmissíveis além do HIV.

Capotes, óculos de proteção e máscaras geralmente não são necessários, exceto em circunstâncias nas quais seja provável que ocorram respingos de sangue ou respingos de líquidos que contenham sangue. Os profissionais de saúde com abrasões cutâneas, soluções de continuidade na pele ou dermatite ativa devem evitar o contato direto com o paciente e não devem processar equipamentos ou materiais contaminados. O manuseio de instrumentos perfurocortantes representa o maior risco de transmissão do HIV aos profissionais de saúde. Embora os ferimentos por materiais perfurocortantes não possam ser eliminados inteiramente, o número de exposições pode ser reduzido substancialmente se forem seguidas as precauções universais. Antes de um instrumento perfurocortante ser usado, deve-se pensar onde o instrumento será descartado após o uso. Coletores de material perfurocortante devem estar prontamente disponíveis em todas as áreas de atendimento ao paciente e identificados pelo profissional de saúde *antes* do uso de perfurocortantes. Esses coletores devem ser verificados com frequência e não devem ficar abarrotados (existe uma linha demarcando o volume máximo). As agulhas usadas nunca devem ser manipuladas, dobradas, quebradas ou reencapadas. Reencapar as agulhas é a atividade mais comum que resulta em perfurações. Os instrumentos mais modernos contam com desenvolvimento tecnológico que prescinde da conformidade do profissional de saúde, como as agulhas com bainha automática e também têm sido importantes para diminuir o risco de lesões perfurantes.

Os agentes antirretrovirais (ARVs) também são usados para PPE em profissionais de saúde. Um estudo de caso-controle sugeriu que o risco de soroconversão do HIV após a exposição ocupacional diminuiu em

aproximadamente 81% com o uso de zidovudina isoladamente. As recomendações subsequentes incorporaram os ARVs mais novos, bem como a estratificação de risco para o tipo de exposição, no manejo da exposição ocupacional ao HIV. Em 2013, o CDC emitiu recomendações revisadas para o uso de PPE após exposição ao HIV entre profissionais de saúde. Os elementos essenciais no manejo de um profissional de saúde após uma perfuração por agulha (exposição percutânea) ou exposição de membrana mucosa incluem avaliação adequada do doador (paciente) e receptor (profissional de saúde) no momento da exposição, aconselhamento do profissional de saúde e acompanhamento por testagem para HIV. Não há mais a necessidade de determinar a gravidade da exposição para direcionar o número de ARVs a serem utilizados; atualmente, recomenda-se um protocolo com três ou mais medicamentos – o esquema preferido é composto por tenofovir/entricitabina mais raltegravir. Os medicamentos ARVs para PPE devem ser iniciados nas primeiras 72 horas após a exposição e continuados por 4 semanas.

## INTERVENÇÕES DE PREVENÇÃO PARA INDIVÍDUOS INFECTADOS

O TARV administrado a indivíduos infectados pelo HIV diminui o risco de transmissão do HIV em mais de 96% e, portanto, a supressão da replicação do HIV alcançando níveis indetectáveis é a intervenção mais efetiva para diminuir a transmissão do HIV a partir de uma pessoa infectada pelo HIV (indetectável = intransmissível ou I = I).[a] Como resultado, atualmente as diretrizes de TARV do U.S. Department of Health and Human Services recomendam o início do TARV, independentemente da contagem de linfócitos T CD4 e monitoramento de supressão viral. A testagem universal em grande escala e o tratamento de indivíduos infectados é uma estratégia interessante para países com alta prevalência de HIV, mas sua eficácia quando comparada ao tratamento padrão atual tem sido mista.[A10b,A10c]

Além disso, o CDC, a Health Resources and Services Administration, o National Institutes of Health e a Infectious Diseases Society of America publicaram recomendações conjuntas para incorporar a prevenção do HIV no ambiente de cuidados médicos do HIV.[a] Essas diretrizes refletem quatro

prioridades básicas: (1) rastreamento de comportamento de risco e ISTs; (2) fornecimento de orientações gerais e personalizadas sobre redução de risco aos pacientes; (3) quando indicado, encaminhamento de pacientes para outros serviços de redução de risco e outros serviços que possam afetar a redução de risco (p. ex., tratamento de abuso de substâncias psicoativas); e (4) garantia de que os pacientes recebam aconselhamento de parceiros e serviços de referência. Pessoas infectadas pelo HIV devem ser rastreadas e tratadas para ISTs. As diretrizes de tratamento de doenças/infecções sexualmente transmissíveis do CDC de 2010 recomendam que todos os pacientes com infecção pelo HIV recém-diagnosticada sejam submetidos a exames para detecção de gonorreia, infecção por *Chlamydia*, infecção pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) e sífilis. O rastreamento de ISTs curáveis (gonorreia, infecção por *Chlamydia* e sífilis) deve ser realizado pelo menos uma vez por ano em pacientes sexualmente ativos. Rastreamento mais frequente para ISTs poderia ser apropriado dependendo dos comportamentos de risco individuais, da epidemiologia local das ISTs e de as ISTs incidentes serem detectadas por rastreamento ou pelas manifestações clínicas.

## PREVENÇÃO EM DESENVOLVIMENTO

Conforme mostrado na Figura 363.1, muitas estratégias de prevenção estão disponíveis e algumas estão em desenvolvimento. As estratégias de vacinação estão cada vez mais focadas na geração de diferentes tipos de anticorpos. Anticorpos neutralizantes amplos oferecem proteção quase completa em primatas contra a infecção por vários meses, sugerindo a viabilidade de uma vacina protetora.[11] Agentes ARVs intravenosos em diferentes classes seriam um avanço para a PPE e PPrE, e tais agentes estão em fase 2 de teste. A administração de tenofovir tópico de liberação lenta a partir de um anel cervical está sendo examinada em dois ensaios clínicos.

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.

A2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-2599.

A3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.

A4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-434.

A5. Choopanya K, Martin M, Sutharasami P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.

A6. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-2246.

A6b. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2214-2230.

A7. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329:1168-1174.

A8. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372:509-518.

A9. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med*. 2016;375:2121-2132.

A10. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, et al. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J*

*Med*. 2016;375:2133-2143.

A10b. Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, et al. Effect of universal testing and treatment on HIV incidence—HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med*. 2019;381:207-218.

A10c. Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, et al. HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med*. 2019;381:219-229.

[a]N.R.T.: A Nota Informativa nº 5, de 14 de maio de 2019, divulgada pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde (DIAHV/SVS) do Ministério da Saúde, atualiza informações sobre o conceito do termo indetectável = intransmissível para pessoas vivendo com HIV (PVHIV). O termo é válido desde que as PVHIV estejam com carga viral indetectável há pelo menos 6 meses. A justificativa para o uso do conceito está apoiada nas evidências científicas de que as PVHIV em tratamento antirretroviral (TARV) e carga viral indetectável não transmitem o vírus por via sexual. O termo indetectável = intransmissível (I = I) já é utilizado por cientistas e instituições de referência sobre o HIV em abrangência mundial.

[b]N.R.T.: No Brasil, ver *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*, 2018, do Ministério da saúde (http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2016;316:191-210.

1b. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:2203-2213.

2. Bernard CL, Brandeau ML, Humphreys K, et al. Cost-effectiveness of HIV preexposure prophylaxis for people who inject drugs in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165:10-19.

3. Riddell J 4th, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: a review. *JAMA*. 2018;319:1261-1268.

4. Desai M, Field N, Grant R, et al. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ*. 2017;359:1-16.

5. Heumann CL. Biomedical approaches to HIV prevention in women. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-6.
6. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*. 2018;320:379-396.
7. Tan DHS, Hull MW, Yoong D, et al. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. *CMAJ*. 2017;189:E1448-E1458.
8. Ford N, Mayer KH. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis*. 2015;60(suppl 3):S161-S164.
9. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, et al. HIV. *Lancet*. 2018;392:685-697.
10. Reddon H, Marshall BDL, Milloy MJ. Elimination of HIV transmission through novel and established prevention strategies among people who inject drugs. *Lancet HIV*. 2019;6:e128-e136.
11. Dashti A, DeVico AL, Lewis GK, et al. Broadly neutralizing antibodies against HIV: back to blood. *Trends Mol Med*. 2019;25:228-240.

**Após a exposição ocupacional de um profissional de saúde ao HIV (perfuração com agulha), o manejo deve incluir qual dos seguintes?**

A. O estado sorológico para HIV do paciente fonte de exposição deve ser determinado.

B. A profilaxia pós-exposição não deve conter mais do que dois agentes antirretrovirais.

C. A terapia antirretroviral deve ser iniciada nas primeiras 72 horas após a exposição e continuada por 4 semanas.

D. Todos os itens acima estão corretos.

E. Apenas A e C estão corretos.

Concluir questão

**A estratégia mais efetiva para a prevenção da transmissão sexual do HIV de um parceiro infectado para um não infectado é:**

A. Aconselhamento e testagem voluntários de HIV.

B. Terapia antirretroviral do parceiro infectado.

C. Terapia antirretroviral do parceiro não infectado.

D. Tratamento imediato de infecções sexualmente transmissíveis.

E. Evitar sexo oral.

Concluir questão

**A exclusão confidencial de doadores, o rastreamento de anticorpos contra o HIV, a pesquisa de anticorpos contra o antígeno p24 e HIV-2 e a testagem de ácido nucleico reduziram o risco de infecção pelo HIV por meio da transfusão de sangue ou hemoderivados para:**

- A. Aproximadamente 1 em 20.000.
- B. Aproximadamente 1 em 200.000.
- C. Aproximadamente 1 em 2.000.000.
- D. Aproximadamente 1 em 20.000.000.

Concluir questão

**A efetividade dos preservativos na prevenção da transmissão heterossexual do HIV foi estimada em:**

- A. Tão baixa quanto 60% e tão alta quanto 96% (cerca de 87%).
- B. Maior para sexo anal do que vaginal.
- C. Igual para preservativos de látex e de pele natural.
- D. Melhorada por lubrificantes à base de vaselina.

Concluir questão

**O risco de transmissão do HIV é maior em:**

A. Pacientes que fazem uso de agentes antirretrovirais (ARVs).

B. Pacientes com infecção sexualmente transmissível, como verrugas genitais.

C. Infecção inicial pelo HIV e infecção avançada.

D. Um episódio de infecção viral concomitante, como gripe (*influenza*).

Concluir questão

364

# TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL PARA INFECÇÃO PELO HIV E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

ROY M. GULICK

O desenvolvimento de tratamento antirretroviral (TARV) efetivo para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma das conquistas mais notáveis da medicina moderna. A abordagem terapêutica com três fármacos foi usada pela primeira vez em meados da década de 1990 e resultou em redução de dois terços nas mortes relacionadas ao HIV em 2 anos nos países desenvolvidos e diminuição contínua subsequentemente. Atualmente, um total de 32 medicamentos antirretrovirais estão aprovados pela agência Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, e os esquemas com a combinação de três medicamentos constituem o padrão de atendimento. Os benefícios do TARV foram estendidos aos países em desenvolvimento, e mais de 21 milhões de pessoas atualmente recebem TARV em todo o mundo. Atualmente, estima-se que a expectativa de vida de um indivíduo infectado pelo HIV recebendo TARV apropriado seja quase a mesma da população em geral, tanto em países desenvolvidos[1] como em países em desenvolvimento.[2]

## QUANDO COMEÇAR O TARV?

O tratamento da infecção pelo HIV deve ser iniciado o mais rápido possível. Grandes ensaios clínicos randomizados conduzidos em países desenvolvidos e em desenvolvimento demonstraram redução consistente da progressão clínica em indivíduos que iniciaram o TARV imediatamente em comparação com aqueles que iniciaram o tratamento tardiamente, independentemente de sua contagem de linfócitos T CD4.[A1-A3] Além disso, atualmente está bem estabelecido que o TARV em um indivíduo infectado pelo HIV com supressão de viremia reduz o risco de transmissão para outras pessoas em mais de 90%.[A4]

As diretrizes atuais em todo o planeta recomendam o início do TARV em *todos* os pacientes infectados pelo HIV, em virtude dos benefícios clínicos na pessoa infectada e da redução da transmissão do HIV para outras pessoas. Os esquemas de TARV atuais são potentes, convenientes e geralmente bem tolerados.

## O QUE INICIAR?

Desde 1987, a agência FDA aprovou 32 medicamentos antirretrovirais de sete classes mecanísticas (Tabela 364.1). As metas do TARV são suprimir a replicação viral, evitar o surgimento de cepas virais resistentes aos medicamentos, aumentar as respostas imunológicas, diminuir os eventos clínicos e prolongar a vida saudável.[3–7] Os medicamentos antirretrovirais interferem nas etapas individuais do ciclo de replicação do HIV (Figura 364.1). A primeira etapa do ciclo é a entrada do HIV, um processo composto por três etapas que se inicia com a ligação da glicoproteína de membrana externa do HIV (gp120) ao receptor CD4 na superfície do linfócito T $CD4^+$. Essa ligação induz uma alteração conformacional em gp120, permitindo a segunda etapa da entrada do HIV, que é a ligação a um segundo receptor celular, o receptor de quimiocina, seja CCR5 (ligado por vírus R5) ou CXCR4 (ligado por vírus X4). Algumas cepas de HIV apresentam tropismo duplo e podem se ligar ao receptor CCR5 ou CXCR4, e alguns indivíduos são infectados por uma população mista de cepas virais R5 e X4. A ligação do HIV ao receptor de quimiocina induz uma alteração conformacional adicional, permitindo que a proteína viral gp41 perfure a membrana da célula-alvo e, em seguida, dobre-se sobre si mesma em uma interação "espiral enrolada" (*coil-on-coil*), levando à fusão das membranas virais e celulares e à extrusão do conteúdo da partícula viral (RNA viral, proteínas virais) no citoplasma da célula.

Dentro da célula, o RNA viral é transcrito em DNA viral por uma enzima viral específica chamada *transcriptase reversa do HIV*. Após a transcrição, duas fitas de DNA viral formam um complexo de fita dupla catalisado por uma segunda enzima específica do vírus chamada *integrase do HIV*, que também promove o transporte do complexo do DNA viral para o núcleo da célula e a transferência da fita de DNA – a integração aleatória do DNA viral no genoma celular. No ponto de integração do DNA viral, a célula é infectada por toda a vida. A célula pode entrar em um período latente, com uma vida útil celular de até 60 anos, ou pode ser ativada para transcrever o DNA celular e viral em RNA e, em seguida, traduzir o RNA em proteínas, incluindo proteínas virais, que se agrupam na superfície da célula e então brotam como novas partículas virais. Após o brotamento, uma terceira enzima viral específica, a *protease do HIV*, cliva as proteínas precursoras virais, uma etapa necessária para a maturação e a infecciosidade viral. Uma célula infectada produz centenas a milhares de partículas virais, e muitas serão capazes de reiniciar o processo ao encontrar outros linfócitos T $CD4^+$.

**Tabela 364.1** Fármacos antirretrovirais.

| CLASSE MECANÍSTICA DO FÁRMACO | NOME GENÉRICO | ABREVIATURA(S) | ANO DE APROVAÇÃO PELA FDA NOS EUA |
|---|---|---|---|
| **INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA DO HIV ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDIOS (ITRN)** | | | |
| | zidovudina | ZDV, AZT | 1987 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | didanosina | ddI | 1991* |
| | zalcitabina | ddC | 1992† |
| | estavudina | d4T | 1994* |
| | lamivudina | 3TC | 1995 |
| | abacavir | ABC | 1998 |
| | tenofovir | TDF | 2001 |
| | fumarato de desoproxila | | |
| | entricitabina | FTC | 2003 |
| | tenofovir alafenamida | TAF | 2015 |
| **INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA DO HIV NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDIOS (ITRNN)** | | | |
| | nevirapina | NVP | 1996 |
| | delavirdina | DLV | 1997* |
| | efavirenz | EFV | 1998 |
| | etravirina | ETR | 2008 |
| | rilpivirina | RPV | 2010 |
| | doravirina | DOR | 2018 |
| **INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV (IP)** | | | |
| | saquinavir | SQV | 1995 |
| | ritonavir | RTV | 1996 |
| | indinavir | IDV | 1996 |
| | elfinavir | NFV | 1997 |
| | amprenavir | APV | 1999† |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | lopinavir/ritonavir | LPV/r | 2000 |
| | atazanavir | ATV | 2003 |
| | fosamprenavir | FPV | 2003 |
| | tipranavir | TPV | 2005 |
| | darunavir | DRV | 2006 |
| **INIBIDORES DE ENTRADA DO HIV (IE)** | | | |
| | enfuvirtida | ENF, T-20 | 2003 |
| | maraviroque | MVC | 2007 |
| | ibalizumabe | IBA | 2018 |
| **INIBIDORES DA INTEGRASE DO HIV (INI)** | | | |
| | raltegravir | RAL | 2007 |
| | elvitegravir | EVG | 2011 |
| | dolutegravir | DTG | 2013 |
| | bictegravir | BIC | 2018‡ |

*Retirada planejada do mercado. †Retirado do mercado. ‡Atualmente disponível apenas como parte de uma combinação de dose fixa (p. ex., com TAF/entricitabina). FDA = Food and Drug Administration; HIV = vírus da imunodeficiência humana

Os medicamentos antirretrovirais (ARVs) inibem as etapas do ciclo de replicação do HIV (Figura 364.1). Três tipos de inibidores de entrada do HIV têm como alvo a primeira etapa do ciclo de vida do HIV, a entrada viral, inibindo as alterações conformacionais após a ligação com o receptor CD4 (inibidores pós-ligação de CD4), ligação ao receptor de quimiocina CCR5 (antagonistas de CCR5) ou fusão de membrana (inibidores de fusão). Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios (ITRN) têm como alvo específico a enzima viral *transcriptase reversa*. Uma segunda classe de inibidores da transcriptase reversa do HIV são os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídios (ITRNN), que se ligam a uma parte diferente da mesma enzima. Os inibidores da integrase (INIs) inibem especificamente a enzima *integrase do HIV* ao direcionar particularmente a transferência do DNA viral para o genoma da célula hospedeira. Os inibidores de *protease do HIV* (IP) ligam-se ao sítio ativo da enzima protease viral e evitam a clivagem da proteína precursora, a maturação viral e a infecciosidade.

Atualmente, existem nove esquemas aprovados pela FDA de um comprimido, 1 vez/dia; os médicos e os pacientes aprovam essa apresentação e isso resulta em excelente adesão,

com taxas de supressão viral de mais de 85% em alguns grupos (Tabela 364.2).[A5-A9c] No entanto, alguns esquemas ARVs compostos por dois agentes, administrados como tratamento inicial ou de manutenção, alcançaram eficácia não inferior aos esquemas padrão composto por três medicamentos em estudos randomizados de fase 3, incluindo a combinação de dolutegravir com lamivudina ou rilpivirina.[A10,A11] Potência, conveniência e tolerabilidade são qualidades essenciais aos esquemas de fármacos ARVs mais recentes e são responsáveis pelo benefícios clínicos persistentes. Os atuais esquemas iniciais recomendados nas diretrizes para TARV dos EUA (Tabela 364.3) são combinações de dois análogos de nucleosídios juntamente com um terceiro ARV (inibidor da integrase). Globalmente, o esquema ARV mais utilizado é constituído por dois análogos de nucleosídios combinados a um não análogo de nucleosídio (ITRNN), o efavirenz.

## QUANDO ALTERAR O TARV?

Em um paciente estável fazendo TARV, o RNA do HIV deve ser monitorado a cada 3 a 6 meses. Mesmo com taxas de supressão viral de mais de 85%, alguns pacientes apresentarão falha virológica, com nível de carga viral suprimido uma vez e então detectado repetidamente acima do limite do teste de RNA do HIV (20, 40 ou 50 cópias/mℓ). Os motivos para a falha do esquema medicamentoso incluem falha na adesão, resistência medicamentosa ou resistência cruzada, uso prévio de TARV, uso de esquemas de ARVs menos potentes, níveis de medicamentos e interações medicamentosas, penetração em reservatórios de tecido (p. ex., sistema genital, sistema nervoso central [SNC]), experiência do médico abaixo do ideal e outras razões desconhecidas. Em geral, um nível de adesão de 80 a 85% pode atingir supressão viral efetiva.[7b] Além disso, mais de um fator pode exercer papel em um paciente individualmente. Um dos desafios perante a falha do esquema terapêutico é tentar determinar sua causa e então selecionar o próximo esquema que possa abordar e superar o motivo da falha inicial.

As diretrizes dos EUA para TARV recomendam abordar a falha virológica alterando os esquemas de ARVs assim que a falha for confirmada. A falha virológica pode ser definida como a detecção repetida de níveis de RNA do HIV em um paciente que adira ao TARV. É improvável que a manutenção dos níveis de RNA do HIV suprimidos abaixo do nível de detecção do ensaio resultem em surgimento de cepas virais resistentes aos medicamentos. Níveis confirmados superiores a 200 cópias/mℓ (e certamente superiores a 500 cópias/mℓ) levarão à seleção de cepas virais farmacorresistentes e resultarão em falha do tratamento. Mais controversos são os níveis repetidos de RNA do HIV entre o nível de detecção e 200 cópias/mℓ (viremia baixa), que podem representar um ponto de ajuste viral mais alto do que a replicação viral em andamento e podem não exigir mudança de tratamento.

O HIV é propenso a erros na replicação genética e, portanto, um indivíduo é infectado não apenas por um vírus, mas por um *grupo* de cepa virais relacionadas com padrões mutacionais genéticos distintos. A farmacorresistência é conferida por cepas virais com substituições específicas de aminoácidos em proteínas virais (transcriptase reversa do HIV, integrase do HIV, protease do HIV) que são selecionadas na presença de um medicamento antirretroviral. Por exemplo, com a replicação viral em evolução na presença de um análogo

de nucleosídio, entricitabina ou lamivudina, uma cepa viral com a substituição de valina por metionina na posição de aminoácido 184 (denotado M184V) da transcriptase reversa de HIV será selecionada e conferirá resistência completa a essas medicações. Os fármacos cujas substituições únicas conferem resistência são considerados como uma barreira baixa à resistência e incluem os análogos de nucleosídios entricitabina e lamivudina, os ITRNN efavirenz e nevirapina e os inibidores da integrase elvitegravir e raltegravir. Os medicamentos que exigem múltiplas substituições são considerados como uma barreira mais elevada à resistência, incluindo o análogo de nucleosídio zidovudina, a maioria dos IP do HIV e os inibidores da integrase bictegravir e dolutegravir. Fármacos com padrões de resistência sobrepostos levam à resistência cruzada. Por exemplo, um paciente que desenvolve resistência à entricitabina em função da substituição M184V apresentará resistência cruzada completa à lamivudina, embora o paciente nunca tenha tomado lamivudina. A farmacorresistência pode ser avaliada por um genótipo do HIV que identifique substituições de aminoácidos que tenham de ser correlacionadas à resistência aos medicamentos ou um fenótipo do HIV que avalie o crescimento viral na presença de cada um dos ARVs.[8]

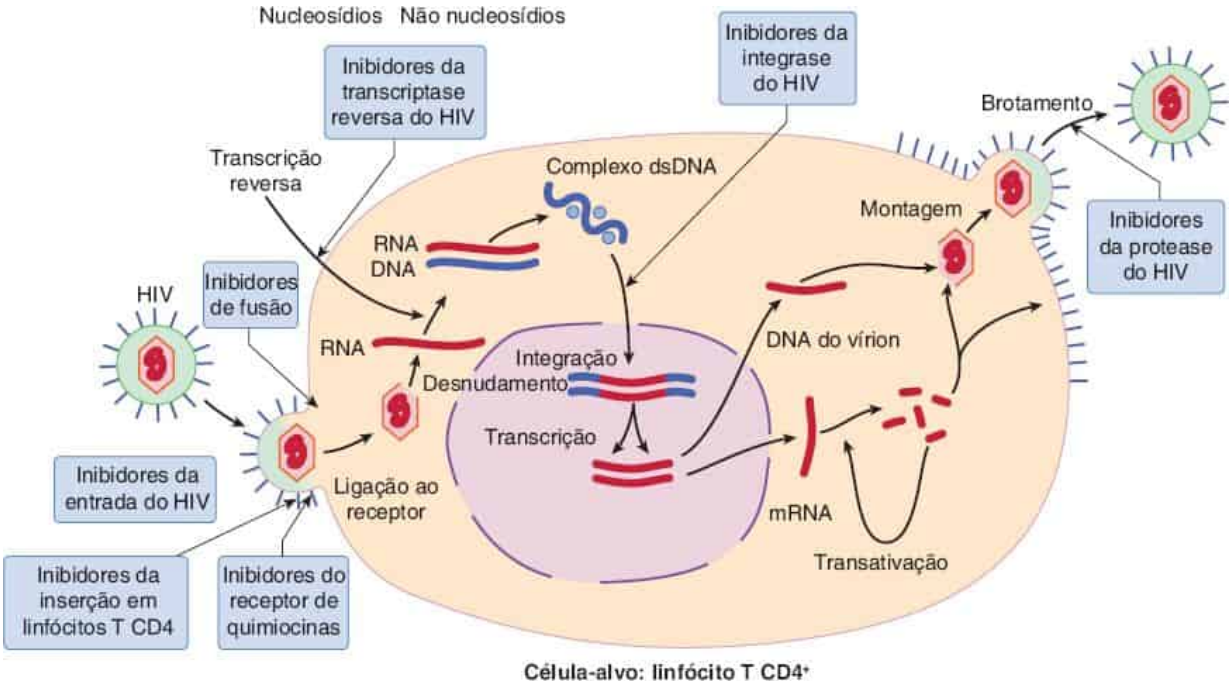


**FIGURA 364.1 Ciclo de vida do vírus da imunodeficiência humana (*HIV*) e mecanismos de ação das sete classes de medicamentos antirretrovirais.** Ver o texto (seção O que começar?) para obter detalhes.

**Tabela 364.2** Antirretrovirais em dose fixa combinada (DFC).

| CLASSE(S) DE | NOMES GENÉRICOS | ABREVIATURA(S) | DOSES | ANO DE APROVAÇAO |
|---|---|---|---|---|

| FÁRMACO | | | | NA FDA (EUA) |
|---|---|---|---|---|
| 2 ITRN | zidovudina + lamivudina | ZDV/3TC | 2 vezes/dia | 1997 |
| 3 ITRN | abacavir + zidovudina + lamivudina | ABC/ZDV/3TC | 2 vezes/dia | 2000 |
| IP com reforço | lopinavir + ritonavir | LPV/RTV | 1 ou 2 vezes/dia | 2000 |
| 2 ITRN | tenofovir fumarato de desoproxila + entricitabina | TDF/FTC | 1 vez/dia | 2004 |
| 2 ITRN | abacavir + lamivudina | ABC/3TC | 1 vez/dia | 2004 |
| 2 ITRN + ITRNN | tenofovir fumarato de desoproxila + entricitabina + efavirenz* | TDF/FTC/EFV* | 1 vez/dia | 2006 |
| 2 ITRN + ITRNN | tenofovir fumarato de desoproxila + entricitabina + rilpivirina* | TDF/FTC/RPV* | 1 vez/dia | 2011 |
| 2 ITRN + INI com reforço | fumarato de tenofovir desoproxila + entricitabina + elvitegravir | TDF/FTC/EVG/c* | 1 vez/dia | 2012 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | + cobicistate* | | | |
| 2 ITRN + INI | abacavir + lamivudina + dolutegravir* | ABC/3TC/DTG* | 1 vez/dia | 2014 |
| IP com reforço | atazanavir + cobicistate | ATV/c | 1 vez/dia | 2015 |
| IP com reforço | darunavir + cobicistate | DRV/c | 1 vez/dia | 2015 |
| 2 ITRN + INI com reforço | tenofovir alafenamida + entricitabina + elvitegravir + cobicistate* | TAF/FTC/EVG/c* | 1 vez/dia | 2015 |
| 2 ITRN + ITRNN | tenofovir alafenamida + entricitabina + rilpivirina* | TAF/FTC/RPV* | 1 vez/dia | 2016 |
| 2 ITRN | tenofovir alafenamida + entricitabina | TAF/FTC | 1 vez/dia | 2016 |
| 2 ITRN + INI | tenofovir alafenamida + entricitabina + bictegravir* | TAF/FTC/BIC* | 1 vez/dia | 2018 |
| 2 ITRN + IP com reforço | tenofovir alafenamida + entricitabina | TAF/FTC/DRV/c* | 1 vez/dia | 2018 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | + darunavir + cobicistate* | | | |
| 2 ITRN + ITRNN | fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + doravirina* | TDF/3TC/DOR* | 1 vez/dia | 2018 |

*Um comprimido, esquema de tratamento antirretroviral (TARV) 1 vez/dia. INI = inibidor da integrase; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídio; ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídio; IP = inibidor de protease.

| **Tabela 364.3** | Recomendações de esquemas iniciais de medicamentos antirretrovirais. |
|---|---|
| **ESQUEMA*** | **FÁRMACOS** |
| Baseado no inibidor de integrase (INI) | bictegravir/tenofovir alafenamida/entricitabina (coformulado)<br>dolutegravir/abacavir†/lamivudina (coformulado)<br>dolutegravir + ou fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina (coformulado) ou tenofovir alafenamida/entricitabina (coformulado)<br>raltegravir + ou fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina (coformulado) ou tenofovir alafenamida/entricitabina (coformulado) |

De Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf. October 25, 2018. Ver também as diretrizes de The International Antiviral Society–EUA (IAS-EUA),[4] da European AIDS Clinical Society (EACS) e da Organização Mundial de Saúde. †Para pacientes HLA-B* 5701-negativos.

Outro enigma clínico comum é a falha imunológica – um paciente que faz uso de TARV que atinge a supressão viral, mas não consegue aumentar a contagem de linfócitos CD4. A causa da falha imunológica não é clara, mas associações com vários fatores, incluindo contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200/μℓ no momento do início do TARV, idade avançada, coinfecções, medicamentos mais antigos (p. ex., zidovudina; a combinação de didanosina e tenofovir), ativação imune persistente e perda de potencial regenerativo foram descritos. Não há tratamento aceito para falha imunológica. Nem alterar nem adicionar ARVs resulta em melhor resposta dos linfócitos T CD4. As terapias de base imunológica foram estudadas, mas não são efetivas. Por exemplo, em dois grandes ensaios clínicos

randomizados, a interleucina-2 foi associada a aumento da contagem de linfócitos T CD4, mas não conseguiu demonstrar benefícios clínicos associados. O manejo atual é continuar o TARV, otimizar a profilaxia de infecções oportunistas (IOs) e acompanhar atentamente o paciente.

## MUDAR PARA QUAL TARV?

A meta atual para todos os pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV, independentemente da experiência do tratamento, é suprimir ao máximo a carga viral abaixo do nível de detecção do ensaio. Em um paciente com experiência de tratamento, isso é feito por meio da revisão do histórico de TARV com foco na adesão, tolerabilidade e possíveis interações medicamentosas; realização de testes de resistência a medicamentos (genótipo do HIV para a primeira ou segunda falha; genótipo e fenótipo do HIV para falha mais avançada); identificação de medicações suscetíveis e classes de medicamentos; e, em última análise, conceber um esquema subsequente com pelo menos dois (e de preferência três) agentes ARVs altamente ativos.

Nos últimos anos, vários ARVs tornaram essa meta possível, incluindo medicamentos em classes mecanísticas existentes com atividade contra vírus resistentes a outras classes (o inibidor de protease darunavir e o ITRNN etravirina) e medicamentos com novos mecanismos de ação (o inibidor de fusão enfuvirtida; o antagonista CCR5 maraviroque; o inibidor pós-fixação de CD4 ibalizumabe; e os inibidores da integrase). Alguns estudos mostram que novos esquemas ARVs ativos resultam em supressão viral na maioria dos pacientes com experiência em tratamento por longos períodos.[A12] Um estudo também descreveu que a inclusão de análogos de nucleosídios em esquemas subsequentes não é necessária se o esquema contiver mais de dois ARVs ativos.[A13] A monoterapia, entretanto, não parece ser adequada para a supressão crônica do HIV.[A13b]

## EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE

Os ARVs (como todos os medicamentos) estão associados a efeitos adversos e toxicidade. Provavelmente, o efeito adverso mais comum do TARV como grupo seja gastrintestinal (náuseas, vômitos, diarreia), embora alguns medicamentos estejam mais associados a esses efeitos do que outros (p. ex., zidovudina, ritonavir). As toxicidades podem ser divididas de acordo com a gravidade e as classes dos medicamentos. Toxicidades com risco à vida ocorrem e incluem hepatite medicamentosa associada aos ITRNN e inibidores de protease (IP). Desses, o ITRNN nevirapina é o único causador de hepatite medicamentosa com mais frequência em pacientes com contagens de linfócitos T CD4 mais altas (> 250/μℓ em mulheres e > 400/μℓ em homens), provavelmente em decorrência de um mecanismo imunológico. Uma reação de hipersensibilidade potencialmente fatal, caracterizada por erupção cutânea e sinais/sintomas constitucionais, está associada ao análogo de nucleosídio abacavir e, menos comumente, aos ITRNN etravirina e nevirapina. Um interessante estudo descreveu a associação da reação de hipersensibilidade ao abacavir a um *locus* genético que pode ser rastreado em pacientes (HLA-B*5701, a um custo de aproximadamente US$ 50); se

o medicamento for evitado em pacientes com o marcador genético, o risco de reação de hipersensibilidade é minimizado. A acidose láctica está associada aos análogos de nucleosídios mais antigos (particularmente estavudina e zalcitabina). Os ITRNN, embora estruturalmente não relacionados, estão todos associados à erupção cutânea; a síndrome de Stevens-Johnson raramente é descrita com uso de etravirina ou nevirapina. Embora a teratogenicidade seja descrita para o efavirenz (categoria D da FDA para gestação), as recomendações mais recentes permitem o uso ou continuação[9] do medicamento em gestantes. Um relatório preliminar descreveu defeitos do tubo neural em recém-nascidos de mulheres que faziam uso de dolutegravir no momento da concepção. O efavirenz também está associado a um risco pequeno, mas aumentado, de suicídio.

Os efeitos adversos agudos podem ser preocupantes para o paciente e podem levar a uma adesão abaixo do ideal. Os médicos devem estar em contato próximo com o paciente que esteja iniciando um novo esquema antirretroviral e ter um baixo limiar para substituir medicamentos ofensivos para efeitos colaterais ou toxicidades. Conforme observado, provavelmente o efeito adverso mais comum dos medicamentos antirretrovirais seja a toxicidade gastrintestinal, embora isso geralmente possa ser controlado pela ingestão dos ARVs com alimentos. A zidovudina causa anemia, neutropenia e fadiga. O efavirenz causa efeitos adversos no SNC (p. ex., sonhos vívidos, sonolência) em até 50% das pessoas e deve ser administrado em jejum ao deitar. O atazanavir causa aumento da bilirrubina indireta por inibir a uridina 5′-difosfoglucuronosiltransferase, e está associado a icterícia evidente, mas não está associado a outras anormalidades nas provas de função hepática.

Com a expectativa atual de TARV vitalício, as toxicidades crônicas e cumulativas também são importantes. O aumento dos eventos cardiovasculares está associado a alguns fármacos, mas não a todos, IP[10] e, de forma controversa, ao abacavir. Indinavir e atazanavir causam cálculos renais. Alterações metabólicas, incluindo hiperglicemia e diabetes melito, hiperlactatemia e/ou hiperlipidemia, estão associadas à estavudina e a alguns IP. Alterações morfológicas ocorrem e podem ser muito angustiantes para os pacientes, incluindo lipoatrofia (perda de gordura na face e nos membros) associada à estavudina e à zidovudina e lipoacumulação (ganho de gordura em mamas, abdome e/ou coxim dorsocervical [corcova de búfalo]) associado a alguns IP. Alguns ITRN, incluindo didanosina e estavudina, desencadeiam neuropatia periférica tóxica progressiva. Fumarato de tenofovir desoproxila está associado a disfunção tubular renal proximal (síndrome de Fanconi) caracterizada por hipofosfatemia, proteinúria, glicosúria e, por fim, elevação da creatinina. O fumarato de tenofovir desoproxila e os IP também foram associados à perda de densidade mineral óssea durante o primeiro ano de tratamento que parece estabilizar-se depois desse período.[11] Uma formulação mais recente de tenofovir, tenofovir alafenamida, está associada a menos toxicidade renal e óssea. Novos medicamentos antirretrovirais e agentes ARVs experimentais frequentemente são desenvolvidos e selecionados para melhorar a tolerabilidade e diminuir a toxicidade.

## POPULAÇÕES ESPECIAIS

### Infecção aguda e profilaxia

As diretrizes atuais recomendam que um indivíduo identificado com infecção aguda pelo HIV inicie TARV com três medicamentos. O TARV reduz os sinais e sintomas da infecção aguda pelo HIV e também evita a transmissão contínua do HIV. Em razão do risco de infecção pelo HIV farmacorresistente, estimada em cerca de 17% nos EUA, o TARV deve ser iniciado enquanto se aguardam os resultados da genotipagem do HIV. As diretrizes recomendam iniciar um esquema contendo IP ou dolutegravir e, em seguida, ajustar quando os resultados da genotipagem estiverem disponíveis.

## Infecção oportunista aguda

Um paciente infectado pelo HIV não tratado que apresenta uma IO aguda deve iniciar o TARV. Foi realizado um estudo de pacientes com IO tratável diagnosticada nas 2 semanas anteriores (a maioria com pneumonia por *Pneumocystis*) separados aleatoriamente em grupos que iniciaram o TARV em 48 horas ou esperaram pelo menos 4 semanas. Houve significativamente menos eventos clínicos (progressão da doença e óbito) no grupo que iniciou o TARV mais cedo. Estudos adicionais de pacientes com tuberculose (TB) também demonstraram benefícios clínicos ao iniciar o TARV mais cedo, sobretudo quando a contagem de linfócitos T CD4 for inferior a 50/μℓ.[12] Atualmente, iniciar o TARV em 2 semanas de uma IO é considerado o tratamento padrão. No entanto, deve-se tomar cuidado com infecções oportunistas do SNC (p. ex., meningite criptocócica ou tuberculosa) porque alguns estudos em países em desenvolvimento demonstraram aumento da taxa de mortalidade em pacientes que iniciaram o TARV mais cedo.

## Coinfecção por hepatite B

Se for iniciado tratamento para qualquer uma das infecções virais, ambas precisam ser tratadas de maneira ideal: dois medicamentos ativos para hepatite B e três medicamentos ativos para HIV. Os ARVs entricitabina, lamivudina e tenofovir apresentam atividade contra ambos os vírus; assim, um esquema adequado para tratar ambas as infecções seria tenofovir (qualquer das formulações), entricitabina (ou lamivudina) e um terceiro ARV. A suspensão de medicamentos com atividade contra a hepatite B pode resultar em exacerbação grave de hepatite.

## Coinfecção por hepatite C

O momento ideal para tratar a infecção pelo HCV em um paciente HIV-positivo não é conhecido. Os IP da hepatite C mais novos não estão relacionados aos IP do HIV e não apresentam atividade contra o HIV. Podem ocorrer interações medicamentosas significativas entre os ARVs e os medicamentos para hepatite C, sendo necessário parecer do infectologista.

## Gestação

As *U.S. Perinatal Treatment Guideline* recomendam TARV para todas as gestantes para evitar a transmissão vertical do HIV, independentemente da contagem de linfócitos T CD4

ou do nível de RNA do HIV.[13,a] Com base na eficácia, na tolerabilidade, na conveniência e na segurança, os medicamentos preferenciais na gestação incluem os pares de ITRN abacavir/lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina (ou lamivudina) combinados a um terceiro medicamento: o IP potencializado com ritonavir atazanavir ou darunavir; ou os inibidores da integrase, dolutegravir (após o primeiro trimestre) ou raltegravir. Outros medicamentos são considerados alternativas e não há dados suficientes sobre os medicamentos mais novos (os inibidores da integrase, bictegravir).[b] As diretrizes dos EUA também recomendam a continuação do efavirenz em gestantes se apresentarem supressão viral máxima.

## TARV PARA PREVENÇÃO

Uma das estratégias de prevenção do HIV mais bem-sucedidas é o uso do TARV, tanto em pessoas infectadas como não infectadas pelo HIV (ver também Capítulo 363). O primeiro exemplo disso foi a prevenção da transmissão da mãe infectada pelo HIV para o filho, por meio da administração de TARV à mãe. Em um estudo clássico de meados da década de 1990, o uso de um único ARV, a zidovudina, por uma gestante infectada pelo HIV reduziu o risco de transmissão para o filho de 25% para 8%. O padrão atual de cuidado é tratar a mãe com três ARVs, com redução resultante no risco de transmissão para menos de 0,5%.

Um grande estudo multinacional separou de modo aleatório indivíduos infectados pelo HIV com contagens de linfócitos T CD4 de 350 a 550/μℓ que eram monogâmicos e cujos parceiros não estavam infectados pelo HIV para iniciar o TARV imediatamente e para esperar até que a contagem de linfócitos T CD4 caísse para menos de 250/μℓ e acompanhou os parceiros soronegativos para infecção pelo HIV. Das 46 infecções pelo HIV, 43 ocorreram no grupo que não estava sob TARV e apenas 3 ocorreram em indivíduos recebendo TARV (nenhum deles tinha concentrações detectáveis dos fármacos); portanto, tratar o parceiro infectado pelo HIV com ARVs foi associado a pelo menos 93% de redução na transmissão ao parceiro HIV-negativo.

Administrar TARV em indivíduos sob risco e não infectados pelo HIV para evitar a infecção é uma estratégia que tem sido explorada. A recomendação de profilaxia pós-exposição (PPE) baseia-se em um estudo de caso-controle antigo de profissionais de saúde expostos ao HIV, no qual fazer uso de zidovudina foi associado a uma redução de 81% no risco de soroconversão em comparação com a ausência da profilaxia. Nos EUA, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda a administração de três ARVs nas primeiras 72 horas após a exposição significativa (ocupacional ou não ocupacional) ao HIV (manter o esquema por 4 semanas).[14]

A profilaxia pré-exposição (PPrE)[15] é uma estratégia na qual dois ARVs são administrados a indivíduos em risco não infectados pelo HIV para reduzir o risco de aquisição da infecção pelo HIV. Estudos recentes em homens que fazem sexo com homens mostraram uma redução de mais de 85% nas novas infecções pelo HIV.[A14,A15] Outros estudos demonstram a eficácia da PPrE em heterossexuais africanos[A16,A17] e usuários de drogas injetáveis tailandeses.[A18] Notavelmente, outros estudos de PPrE em mulheres africanas não mostraram benefício, principalmente em decorrência da adesão deficiente.[A19,A20] A

orientação atual do CDC recomenda PPrE para indivíduos de alto risco com dois ARVs, sendo fumarato de tenofovir desoproxila/entricitabina (coformulado) incluído após exclusão de infecção pelo HIV aguda ou crônica juntamente com monitoramento contínuo do estado sorológico para HIV e da função renal, rastreamento de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e aconselhamento para redução de risco e distribuição de preservativos.

## CURA

Embora o TARV atual seja extremamente efetivo, não é curativo. Logo após a infecção, o HIV estabelece um reservatório de linfócitos T $CD4^+$ latentes que pode persistir por décadas. Mesmo após anos de supressão viral prolongada induzida por TARV, o reservatório de células latentes não diminui significativamente. Estratégias de intensificação de cobertura do TARV por meio da troca (*switch*) ou acréscimo de ARVs não tiveram sucesso em diminuir o reservatório viral. A cura do HIV é muito desejada e poderia ser esterilizante (eliminação completa do HIV) ou funcional (supressão do HIV sem TARV).[16] A cura esterilizante mais bem documentada é o caso de um homem com infecção pelo HIV bem controlada usando TARV que desenvolveu leucemia mieloide aguda e passou por radioterapia e quimioterapia citotóxica e, por fim, recebeu o transplante de medula óssea de um doador que apresentava deleção no gene que codifica o receptor CCR5, que é necessário para a entrada do HIV nas células do hospedeiro. Depois de mais de 10 anos sem TARV e sem HIV detectável, ele foi considerado curado. Em comparação, o tratamento de um paciente com HIV e leucemia linfocítica aguda com células-tronco com edição da proteína 9 (Cas9) associada a repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas não foi bem-sucedido, presumivelmente porque muitos linfócitos residuais também foram enxertados.[16b] Um exemplo de cura funcional é a coorte VISCONTI, na qual 14 indivíduos infectados pelo HIV tratados durante a infecção aguda que descontinuaram o TARV mantiveram a viremia suprimida. Atualmente, a cura da infecção pelo HIV é uma área ativa de pesquisa.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265.

A2. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.

A3. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373:808-822.

A4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375:830-839.

A5. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for

treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:461-471.

A6. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2:e127-e136.

A7. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385:2606-2615.

A8. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:2063-2072.

A9. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:2073-2082.

A9b. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381:803-815.

A9c. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381:816-826.

A10. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018;391:839-849.

A11. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393:143-155.

A12. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:587-596.

A13. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:908-917.

A13b. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T, et al. Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with

chronic human immunodeficiency virus infection: the randomized noninferiority MONotherapy of tiviCAY trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1498-1505.

A14. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-2246.

A15. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387:53-60.

A16. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.

A17. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-434.

A18. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.

A19. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-422.

A20. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372:509-518.

[a]N.R.T.: No Brasil, ver recomendações do Ministério da saúde no *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*, 2018.

[b]N.R.T.: A Anvisa publicou, em 25/11/2019, a aprovação de Biktarvy® (bictegravir, entricitabina e tenofovir alafenamida) para tratamento de infecção pelo HIV em adultos e crianças com mais de 6 anos e com peso corporal de pelo menos 25 kg. O paciente precisa tomar apenas um comprimido ao dia, com ou sem alimentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lohse N, Obel N. Update of survival for persons with HIV infection in Denmark. *Ann Intern Med*. 2016;165:749-750.
2. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:492-500.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (10/25/18). http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed April 19, 2019.
4. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320:379-396.
5. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. October 2018, version 9.1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.1-english.pdf. Accessed April 19, 2019.
6. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Second Edition June 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1. Accessed June 15, 2017.
7. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, et al. HIV. *Lancet*. 2018;392:685-697.

7b. Byrd KK, Hou JG, Hazen R, et al. Antiretroviral adherence level necessary for HIV viral suppression using real-world data. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82:245-251.

8. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, et al. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol*. 2016;46:292-307.

9. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States; December 7, 2018. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf. Accessed April 19, 2019.
10. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;5:e291-e300.
11. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019;30:1125-1135.
12. Zanetti HR, Mendes EL, Palandri Chagas AC, et al. Triad of the ischemic cardiovascular disease in people living with HIV? Association between risk factors, HIV infection, and use of antiretroviral therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:1-6.
13. Bernstein HB, Wegman AD. HIV infection: antepartum treatment and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61:122-136.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV—United States; 2018. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856. Accessed April 19, 2019.
15. U.S. Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf. Accessed April 19, 2019.
16. Margolis DM. Towards an HIV cure: a view of a developing field. *J Infect Dis*. 2017;215:S109-S110.
16b. Xu L, Wang J, Liu Y, et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:1240-1247.

**Qual contagem de linfócitos T CD4 deve levar ao início do tratamento antirretroviral (TARV) em um indivíduo infectado pelo HIV?**

○ A. Menos de 200/μℓ.

○ B. Menos de 350/μℓ.

C. Menos de 500/μℓ.

D. O tratamento deve ser iniciado independentemente da contagem de linfócitos T CD4.

Concluir questão

**Qual estratégia não é recomendada para TARV inicial?**

A. Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios (ITRN) + um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídio (ITRNN).

B. Três ITRN.

C. Dois ITRN + um inibidor de protease (IP).

D. Dois ITRN + um inibidor da integrase (INI).

Concluir questão

**Quando se deve alterar um esquema antirretroviral em caso de falha no tratamento?**

A. RNA do HIV repetidamente 50 a 200 cópias/mℓ.

B. RNA do HIV repetidamente maior que 500 cópias/mℓ.

C. Qualquer RNA de HIV confirmado acima do limite de detecção.

D. Contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200/μℓ.

Concluir questão

**Qual é o melhor esquema para tratamento concomitante de infecções pelo HIV e pelo vírus da hepatite B (HBV)?**

A. Zidovudina/lamivudina + darunavir/ritonavir.

B. Abacavir/lamivudina + raltegravir.

C. Tenofovir (qualquer formulação)/entricitabina + zidovudina.

D. Tenofovir (qualquer formulação)/entricitabina + dolutegravir.

Concluir questão

**A profilaxia pré-exposição ao HIV (PPrE) deve ser oferecida a todos, *exceto*:**

A. Usuário ativo de heroína.

B. Parceiro HIV-soronegativo de um indivíduo HIV-soropositivo com de 250.000 cópias de RNA do HIV/mℓ.

C. Uma mulher heterossexual com vários parceiros sexuais que “nem sempre usam preservativo”.

D. Um homem homossexual em uma relação monogâmica com um parceiro HIV-soronegativo.

Concluir questão

365

# COMPLICAÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

HENRY MASUR E COLLEEN HADIGAN

## COMPLICAÇÕES MICROBIANAS

Os casos iniciais da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram identificados quando doenças infecciosas incomuns ocorreram em pacientes que não tinham diagnóstico prévio de imunodeficiência. Pneumonia por *Pneumocystis* (PCP), encefalite por *Toxoplasma*, retinite por citomegalovírus (CMV) e bacteriemia por complexo *Mycobacterium avium* (MAC), bem como sarcoma de Kaposi e linfoma do sistema nervoso central (SNC) eram tão incomuns em pacientes previamente saudáveis que foi rapidamente levantada a suspeita de alguma nova forma de imunodeficiência, sobretudo quando pacientes manifestaram individualmente várias dessas infecções, seja em série ou concomitantemente, e quando o número desses pacientes aumentou rapidamente. As síndromes infecciosas específicas eram tão características dessa nova síndrome que sua ocorrência em pacientes antes saudáveis foi logo considerada como "definidora de AIDS" até que a etiologia retroviral da síndrome foi descoberta e exames laboratoriais para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornaram-se disponíveis para testagem clínica generalizada.

Os primeiros anos da epidemia de AIDS foram dedicados a aprender como reconhecer e tratar essas doenças infecciosas oportunistas e tumores. No início da epidemia, os médicos foram prejudicados pela falta de disponibilidade de ferramentas diagnósticas acuradas para muitos desses patógenos oportunistas. Além disso, havia poucas opções terapêuticas e preventivas para alguns dos microrganismos etiológicos mais comuns. À medida que melhores técnicas de diagnóstico foram desenvolvidas e terapias medicamentosas efetivas foram descobertas e testadas, os pacientes sobreviveram às infecções oportunistas com uma frequência crescente. A demonstração de que a quimioprofilaxia específica poderia evitar muitas dessas doenças infecciosas também melhorou modestamente a qualidade e o tempo de sobrevida do paciente. No entanto, a sobrevida do paciente não melhorou drasticamente até que os esquemas antirretrovirais foram desenvolvidos para fornecer supressão persistente do HIV e reconstituição imune, o que reduziu ou eliminou substancialmente a ocorrência de infecções oportunistas subsequentes.

Apesar da ampla disponibilidade de esquemas antirretrovirais efetivos nos EUA desde o final da década de 1990, as infecções oportunistas (IOs) relacionadas à AIDS ainda são vistas com frequência em muitas unidades de saúde, especialmente em populações mais vulneráveis.

Nos EUA, aproximadamente 10% dos pacientes infectados pelo HIV desconhecem esse fato. Esse grupo geralmente procura unidades de saúde em razão de IOs que constituem o indício inicial da infecção pelo HIV.

Além disso, um número substancial de pacientes está ciente de sua infecção pelo HIV, mas não está sob cuidados em virtude de fatores econômicos, comportamentais ou sociais. Esses pacientes também apresentam infecções oportunistas iniciais ou em série porque não estão se beneficiando de tratamento antirretroviral (TARV) estável e efetivo.

Mesmo pacientes que iniciam o TARV e seguem cuidadosamente os esquemas prescritos podem apresentar IOs. Nas primeiras semanas ou meses após o início do TARV, infecções oportunistas podem se desenvolver em decorrência da reconstituição imune ou desmascaramento (síndrome inflamatória da reconstituição imune [SIRI]), ou seja, síndromes infecciosas podem ocorrer em razão do aumento da resposta imune a microrganismos latentes ou ao antígeno residual (ver Capítulo 367). Além disso, mesmo os pacientes que apresentam supressão viral persistente e aumento das contagens de linfócitos T $CD4^+$ decorrente do TARV continuam a correr maior risco ao longo da vida de contrair determinadas infecções, como doença pneumocócica e tuberculose (TB), embora a magnitude do risco diminua à medida que a contagem de linfócitos T $CD4^+$ aumenta. Por fim, algumas infecções oportunistas ocorrem mesmo quando as contagens de linfócitos T $CD4^+$ estão altas.

À medida que os pacientes vivem mais, estão desenvolvendo morbidade e mortalidade crônicas crescentes em razão de certos vírus latentes, como papilomavírus humano (HPV) (Capítulo 349),[1] vírus da hepatite C (HCV)[2] e vírus da hepatite B (HBV) (Capítulo 140),[3] bem como o vírus JC e o herpes-vírus humano 8 (HHV-8) (Capítulo 367).[4] A progressão da infecção por HCV e HBV é acelerada em pacientes HIV-positivos em comparação com pacientes não infectados pelo HIV, levando ao desenvolvimento precoce de cirrose, insuficiência hepática e hepatoma. O HPV está associado a carcinoma de colo do útero e carcinoma anal, bem como a cânceres bucais. O vírus JC está associado à doença neurológica progressiva e o HHV-8 está associado ao sarcoma de Kaposi e outros processos neoplásicos, incluindo a doença de Castleman multicêntrica. Esses processos crônicos associados a vírus latentes estão causando morbidade e mortalidade crescentes.

Além de infecções oportunistas e neoplasias malignas, uma complicação inesperada da doença crônica do HIV, mesmo em pacientes com cargas virais suprimidas, é um estado inflamatório persistente que parece estar relacionado à viremia. Essa viremia está frequentemente abaixo do nível de detecção dos exames de sangue padronizados e pode estar relacionada à replicação viral em reservatórios mal compreendidos. O estado inflamatório persistente parece acelerar a doença aterosclerótica cardiovascular e cerebrovascular, doença renal e doença hepática. Esse estado inflamatório persistente interage com as disfunções metabólicas relacionadas à AIDS, incluindo disglicemias e dislipidemias, que exacerbam e complicam a aterosclerose acelerada induzida pela inflamação (ver Capítulo 366).[5]

## BIOPATOLOGIA

A infecção pelo HIV causa disfunção imune celular por mecanismos multifacetados que incluem a redução do número e da função dos linfócitos CD4. O defeito imunológico em pacientes infectados pelo HIV é único: em nenhuma outra população a constelação de PCP, encefalite por *Toxoplasma*, retinite por CMV, complexo *Mycobacterium avium* disseminado (MAC), meningite criptocócica, criptosporidiose, microsporidiose e sarcoma de Kaposi ocorre com tanta frequência. Também é notável que algumas infecções que poderiam ocorrer em pacientes com infecção pelo HIV e contagens de linfócitos T $CD4^+$ baixas sejam de fato incomuns. É raro diagnosticar pneumonia por CMV ou MAC, bacteriemia ou meningite por *Listeria monocytogenes* ou infecção disseminada por HSV ou VZV.

As IOs que ocorrem em pacientes HIV-positivos diferem substancialmente não apenas em incidência, mas também na história natural, em comparação com IOs que ocorrem em pacientes com outras imunodeficiências, como aquelas causadas por corticosteroides ou inibidores da calcineurina. Por exemplo, PCP é caracteristicamente muito mais indolente em pacientes HIV-positivos do que em

receptores de transplante de células-tronco ou pacientes que fazem quimioterapia para câncer. É muito mais provável que a toxoplasmose envolva o sistema nervoso central (SNC) em pacientes HIV-positivos, mas é observada de modo mais frequente disseminada em receptores de transplantes. Uma terapia efetiva pode exigir cursos mais longos nos pacientes com HIV/AIDS do que nos pacientes com outras doenças imunossupressoras. Além disso, após a resposta clínica à terapia, as recidivas são extremamente comuns em pacientes HIV-positivos com PCP, retinite por CMV, bacteriemia por MAC ou meningite criptocócica se os pacientes não apresentarem reconstituição imune sob TARV.

O número de linfócitos T CD4 circulantes é um excelente indicador do prognóstico e da suscetibilidade à infecção oportunista dos pacientes com infecção pelo HIV/AIDS (Figura 365.1). O monitoramento prospectivo da contagem de linfócitos T $CD4^+$ tornou-se, portanto, a pedra angular do manejo dos pacientes. A carga viral no sangue também é um preditor independente da suscetibilidade do hospedeiro às IOs, mas não é tão sensível e específica para estimar a sobrevida ou para avaliar a suscetibilidade às IOs como as contagens de linfócitos T $CD4^+$. Embora os linfócitos T $CD4^+$ sejam extremamente importantes para as defesas do hospedeiro em todos os pacientes, a contagem de linfócitos T $CD4^+$ circulantes é muito mais útil para prever a suscetibilidade à infecção em pacientes HIV-positivos do que em qualquer outra população de pacientes.

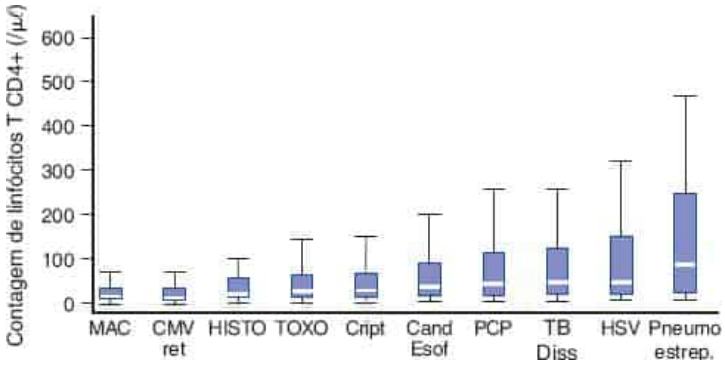


**FIGURA 365.1 Distribuição de contagens de linfócitos $CD4^+$ no diagnóstico de infecção oportunista.**

As IOs específicas que uma pessoa HIV-positiva desenvolve são influenciadas não apenas por seus defeitos imunológicos específicos, mas também por fatores ambientais. Por exemplo, em áreas do mundo onde a exposição ao *M. tuberculosis* é comum, a tuberculose (TB) é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes HIV-positivos, independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$, embora a incidência de TB aumente à medida que a contagem de linfócitos T $CD4^+$ diminui. Por outro lado, em áreas do mundo, como os EUA, onde a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* é relativamente incomum, TB raramente é vista, exceto em imigrantes e pacientes expostos a populações especiais, como pessoas em prisões ou abrigos para população de rua. Infecção por MAC é mais comum que a TB nos EUA (embora a incidência da doença por *M. avium* em pacientes HIV-soropositivos pareça ter diminuído nos EUA nos últimos anos, parcialmente em decorrência da supressão viral mais disseminada promovida pelo TARV). Da mesma maneira, em muitas áreas do mundo em desenvolvimento, os pacientes são expostos a *Salmonella*, *Toxoplasma* e *Cryptococcus* com mais frequência do que nos EUA e, como resultado, a doença em pacientes HIV-positivos é muito mais comum nessas áreas do que nos EUA.

Os estudos do microbioma humano fornecem uma perspectiva interessante sobre os fatores que poderiam influenciar a gama de patógenos que causam doenças nos pacientes HIV-positivos.[6] Por exemplo, pacientes HIV-positivos com contagens de linfócitos T $CD4^+$ mais baixas apresentam

alterações demonstráveis em seu microbioma respiratório em comparação a outras populações de pacientes – que tendem a ser revertidas com o tratamento efetivo do HIV.

Fatores comportamentais também são determinantes importantes para o desenvolvimento de IOs. Usuários de drogas injetáveis apresentam maior probabilidade de serem infectados por HCV e HBV do que pacientes sem história pregressa de uso de drogas injetáveis. Também é mais provável que desenvolvam condições não oportunistas, como infecções por *Staphylococcus aureus*, em razão das exposições parenterais. Homens que fazem sexo com homens que desenvolvem proctite ou colite têm maior probabilidade de apresentar doença retal decorrente de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (especialmente cepas de linfogranuloma venéreo) ou *Shigella* do que homens que não fazem sexo com homens.

Os patógenos que causam doença ativa em pacientes HIV-positivos podem ser microrganismos contraídos recentemente ou podem ser microrganismos latentes reativados e que foram contraídos meses ou anos antes. *Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis jiroveci, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis,* herpes-vírus simples (HSV), herpes-zóster e CMV são exemplos de patógenos que podem causar doença aguda logo após a exposição ou após muitos meses ou anos de latência, conforme determinado pela tipagem molecular ou epidemiologia clínica. Assim, muitos patógenos precisam ser considerados como possíveis agentes etiológicos, embora a exposição tenha ocorrido em um passado distante.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uma das primeiras observações sobre a doença clínica em pacientes com AIDS foi que as manifestações clínicas das IOs não eram idênticas às de outros pacientes imunossuprimidos. Em pacientes com AIDS, por exemplo, é muito mais provável que a PCP se manifeste com sinais/sintomas subagudos ao longo de semanas ou meses do que em pacientes não infectados pelo HIV com câncer ou receptores de transplantes que costumam apresentar sintomas agudos durante alguns dias. Quando os pacientes são diagnosticados com PCP, aqueles com AIDS geralmente são menos hipoxêmicos e apresentam infiltrados radiográficos menos impressionantes, apesar da maior duração dos sinais/sintomas antes do diagnóstico. O número de microrganismos encontrados em amostras de escarro ou no lavado broncoalveolar também é maior em pacientes com AIDS do que em outros indivíduos imunossuprimidos, como pacientes com câncer ou receptores de transplantes, apesar dos sinais/sintomas menos graves. Os pacientes com AIDS também apresentam maior probabilidade de desenvolver toxicidade limitante do tratamento associada ao sulfametoxazol-trimetoprima do que os pacientes com câncer ou receptores de transplante. Eles também apresentam maior probabilidade do que outras populações imunossuprimidas de desenvolver recorrências múltiplas se não receberem quimioprofilaxia.

Nas infecções por *Toxoplasma gondii*, os pacientes com HIV/AIDS desenvolvem caracteristicamente encefalite por *Toxoplasma*. Outras populações imunossuprimidas desenvolvem mais frequentemente doença visceral disseminada que envolve o fígado, o baço ou os rins. De modo semelhante, o CMV causa retinite e colite em pacientes com HIV/AIDS. Em receptores de transplantes de células-tronco, entretanto, a retinite por CMV é relativamente incomum e a pneumonia é frequente.

Alguns patógenos que foram reconhecidos como causadores de doenças frequentes nos pacientes com HIV/AIDS, como *M. avium, Cryptosporidium, Microsporidium, Bartonella* e HHV-8, raramente foram reconhecidos como causas de doenças humanas potencialmente fatais antes da epidemia do HIV/AIDS. Mesmo que os estudos diagnósticos tenham melhorado para esses patógenos, esses microrganismos são reconhecidos com muito mais frequência nos pacientes com HIV/AIDS do que em outras populações de pacientes altamente imunossuprimidos. Por outro lado, como observado anteriormente, alguns patógenos que seriam considerados prováveis de estarem associados à AIDS com

base nos mecanismos de resposta imune do hospedeiro, como *Listeria monocytogenes*, HSV ou herpes-zóster disseminado e *Strongyloides stercoralis* disseminado, raramente são encontrados em pacientes com HIV/AIDS. Os motivos de alguns patógenos serem inesperadamente frequentes, ou inesperadamente incomuns, apesar de exposições ambientais semelhantes, ainda não foram totalmente elucidados.

## DIAGNÓSTICO

O manejo de qualquer infecção em qualquer população de pacientes tende a ser mais efetivo e associado a menos complicações se a causa específica for identificada de maneira conclusiva, a terapia apropriada for iniciada rapidamente e medicamentos desnecessários forem evitados. Para pacientes com infecção pelo HIV, tal abordagem é especialmente apropriada em relação a complicações oportunistas, dada a ampla gama de IOs e infecções não oportunistas que podem causar uma síndrome específica, bem como as causas não infecciosas, incluindo toxicidades dos fármacos, que podem parecer infecções.

Embora a abordagem diagnóstica sempre deva ser individualizada para o paciente, considerando a contagem de linfócitos T $CD4^+$ recente, exposições anteriores e atuais, infecções prévias, história patológica pregressa, achados físicos e exames laboratoriais de rotina da doença atual, alguns testes são consistentemente úteis. As hemoculturas para bactérias e fungos de rotina, um teste de antígeno criptocócico sérico ou um teste sorológico de sífilis geralmente fornecem informações úteis. Se o paciente tiver disfunção pulmonar, a coloração de Gram e a cultura de rotina do escarro expectorado ou induzido geralmente são úteis. Se houver relato de exposição geográfica apropriada, o antígeno de *Histoplasma* sérico e urinário e os anticorpos contra *Coccidioides* também podem ser úteis, assim como um teste de detecção de IgG para *Toxoplasma*.

A utilidade de exames específicos precisa ser validada em cada população de pacientes para determinar seus valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN). Certos testes que são úteis em outras populações de pacientes ou para fins de pesquisa não são necessariamente úteis para diagnosticar IOs clinicamente. Por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para CMV em amostra de sangue é muito útil para o manejo de pacientes que receberam transplantes de células-tronco, porque seus VPP e VPN são altos. No entanto, a PCR para CMV em amostra de sangue de pacientes infectados pelo HIV correlaciona-se principalmente com o grau de imunossupressão e não apresenta VPP e VPN suficientes para ser útil para avaliar a causa da doença do órgão-alvo. A PCR de sangue para o vírus Epstein-Barr (EBV), vírus varicela-zóster (VZV) ou herpes-vírus simples (HSV) também não é útil na maioria das circunstâncias por motivos semelhantes. Um número crescente de laboratórios de análises clínicas está oferecendo outros testes moleculares para patógenos oportunistas, mas é preciso cuidado para ter certeza de que o valor preditivo desses testes é comprovado. Por exemplo, PCR para *Pneumocystis* em lavado broncoalveolar (LBA) pode ter excelente VPN, mas seu VPP é muito baixo porque muitos pacientes imunossuprimidos parecem estar colonizados por *Pneumocystis* e, portanto, um resultado positivo não prova que *Pneumocystis* seja a causa da disfunção pulmonar.

Os exames de imagem são importantes na avaliação do paciente. Por exemplo, pacientes HIV-positivos podem ter processos patológicos, apesar da escassez de sinais/sintomas ou de laudos normais em radiografias de tórax de rotina. A tomografia computadorizada (TC) pulmonar pode revelar achados patológicos inesperados, como infiltrados intersticiais difusos, sugestivos de PCP, apesar da ausência de tosse, dispneia ou dessaturação de oxigênio. Tal achado pode levar a um diagnóstico por meio de escarro induzido ou LBA do processo enquanto a doença é leve e a probabilidade de sucesso do tratamento é alta. A TC do abdome também deve ser considerada em pacientes com febre prolongada ou emaciação e contagens baixas de linfócitos T $CD4^+$, mesmo na ausência de sintomas abdominais, porque pode revelar adenopatia inesperada ou infiltração de órgãos que podem ser biopsiados de maneira mais viável do que outros de manifestações clínicas mais óbvias. A tomografia por emissão de

pósitrons (PET) e cintilografias podem ser úteis para identificar a causa infecciosa de síndromes clínicas.

## TRATAMENTO

### Manejo empírico

Para o manejo inicial de uma síndrome infecciosa presumida em um paciente infectado pelo HIV ou com AIDS, os médicos precisam determinar a urgência de iniciar o tratamento antes que o agente etiológico específico seja definitivamente identificado. Dada a gama de processos que podem causar doenças em pacientes com infecção pelo HIV ou com AIDS, a abordagem ideal é estabelecer a causa específica antes de iniciar a terapia. No entanto, alguns pacientes apresentam quadro muito grave ou deterioração rápida que impedem essa abordagem. Assim, para alguns pacientes, a terapia empírica pode ser a melhor estratégia de manejo, com monitoramento cuidadoso do paciente para determinar se a terapia é efetiva.

Ao avaliar um paciente infectado pelo HIV com qualquer síndrome clínica, especialmente uma síndrome febril, as IOs são considerações imediatas. No entanto, a probabilidade de uma infecção oportunista depende da contagem atual de linfócitos T $CD4^+$: se for superior a 200 a 300/μℓ, a probabilidade da maioria das infecções oportunistas (exceto TB e doença pneumocócica) é baixa (mas não zero). Em qualquer paciente, independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$, as infecções comuns adquiridas na comunidade e não oportunistas também precisam ser consideradas, porque os pacientes HIV-positivos são igualmente suscetíveis a elas, da mesma maneira que pessoas não infectadas pelo HIV. Além disso, síndromes não infecciosas precisam ser aventadas, especialmente conforme a população dos pacientes envelhece e podem ocorrer insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular ou doença renal crônica, potencialmente acelerada pelo estado inflamatório relacionado ao HIV. Os pacientes também podem ter mais de um processo simultaneamente. Um quadro familiar, por exemplo, para um paciente com PCP documentada, seria a falha em reconhecer que o motivo da deterioração pulmonar não é PCP progressiva, mas insuficiência cardíaca sobreposta, hipertensão pulmonar, êmbolos pulmonares ou infecção pulmonar secundária por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, Capítulo 272), *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 273) ou *Cryptococcus neoformans* (Capítulo 317).

Para algumas síndromes, a terapia empírica é apropriada e a resposta ao tratamento fornece um diagnóstico presuntivo. Por exemplo, um esquema empírico de 2 semanas de pirimetamina mais sulfadiazina seria apropriado para um paciente com AIDS que apresenta lesão expansiva no SNC, contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 100/μℓ e imunoglobulina G (IgG) antitoxoplasma positiva sérica, antes de considerar um diagnóstico por biopsia cerebral. Dada a morbidade potencial de uma biopsia cerebral e a alta probabilidade de um paciente com AIDS e toxoplasmose cerebral apresentar melhora clínica e radiológica em 14 dias, tal abordagem foi considerada preferencial em comparação à biopsia cerebral imediata ou mesmo punção lombar, se o paciente apresentar elevação da pressão intracraniana ou potencial para hérnia. Da mesma maneira, para um paciente com contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 200/μℓ que apresente febre, tosse, dispneia, hipoxemia grave e infiltrados pulmonares intersticiais bilaterais difusos, a terapia empírica com ceftriaxona ou vancomicina, mais azitromicina, mais sulfametoxazol-trimetoprima (TMP-SMX) proporciona cobertura adequada contra

causas comuns de pneumonia adquirida na comunidade, bem como PCP, muitas vezes pode ser apropriada se o paciente estiver muito instável para tolerar broncoscopia sem alto risco de intubação.

**Terapia definitiva**

No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza, entre outras diretrizes, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (de 2018), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes (2018) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais (2018) (ver http://www.aids.gov.br/).

Os tratamentos das IOs são modificados à medida que novos medicamentos e novos dados ficam disponíveis. Assim, as principais diretrizes para a AIDS nos EUA agora são atualizadas imediatamente *online* (www.aidsinfo.nih.gov). Para hepatite C (Capítulo 140), as recomendações estão mudando tão rapidamente que o *site* deve ser consultado antes do início da terapia, a menos que o provedor esteja muito familiarizado com os dados mais recentes (www.hcvguidelines.org).

Os pacientes infectados pelo HIV também correm risco de contrair infecções sexualmente transmissíveis (Capítulos 269, 299 e 303). Em geral, o tratamento para essas infecções é semelhante ao recomendado para pacientes não infectados pelo HIV.

A instituição de fármacos terapêuticos ou preventivos demanda considerações cuidadosas sobre a farmacocinética e interações medicamentosas. Pacientes HIV-positivos frequentemente apresentam disfunções orgânicas que podem alterar a absorção ou a excreção de medicamentos. Esses pacientes também costumam fazer uso de vários medicamentos (relacionados ou não à AIDS) que podem interagir com consequências clinicamente importantes em relação à eficácia ou à toxicidade dos medicamentos. Tal terapia demanda, portanto, considerável experiência e consulta a dados atualizados para orientação.

Quando um paciente com infecção pelo HIV/AIDS que não esteja recebendo TARV desenvolve uma infecção oportunista, estudos prospectivos demonstram que o paciente terá uma sobrevida mais longa e menos complicações definidoras de AIDS se o TARV for iniciado imediatamente.[A1] A definição de “imediato”, isto é, a decisão de quando iniciar o TARV, é uma análise complexa que precisa levar em conta vontade e capacidade do paciente de seguir o TARV, evolução da infecção oportunista se o TARV não for iniciado, acesso a cuidados médicos e medicamentos após a hospitalização, capacidade de absorver os medicamentos, potenciais interações do TARV com outros medicamentos, incluindo aqueles usados para tratar a infecção oportunista, capacidade do paciente de tolerar potenciais toxicidades dos medicamentos e possíveis consequências se ocorrer a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). O princípio geral é iniciar o TARV o mais rápido possível, mas cada paciente precisa ser avaliado para determinar o intervalo ideal entre o reconhecimento de uma IO e o início do tratamento antirretroviral. Pacientes HIV-positivos que apresentam tuberculose ou meningite criptocócica que não estejam fazendo TARV exigem considerações especiais em termos de determinação de quando iniciar o TARV e quais agentes antirretrovirais usar. Por exemplo, o TARV pode ser adiado com segurança 6 meses após o início do tratamento da tuberculose se a contagem de linfócitos T $CD4^+$ for de 200/μℓ ou mais alta, e pode ser mais seguro atrasar o TARV até 5 a 6 semanas após o início da terapia antifúngica em pacientes com meningite criptocócica.[A2,A3]

Quando os pacientes que já estão fazendo TARV desenvolverem uma IO ou qualquer outra complicação não diretamente relacionada ao medicamento em si, o TARV deve ser continuado. O esquema deve ser reavaliado para garantir que seja ótimo em termos de atividade antiviral, tolerabilidade, toxicidade potencial e interações medicamentosas e a capacidade do paciente de atingir níveis séricos adequados, dada sua capacidade de absorver medicamentos orais.

## PREVENÇÃO

Logo após o reconhecimento inicial da AIDS, antes da era do TARV ou da quimioprofilaxia específica para patógeno, os médicos reconheceram que a PCP ocorria em 60 a 80% dos pacientes infectados pelo HIV na América do Norte. Além disso, muitos dos pacientes que sobreviveram ao primeiro episódio de PCP desenvolveram um ou mais episódios subsequentes. Uma das primeiras intervenções que comprovadamente prolongou a vida dos pacientes foi a instituição de profilaxia contra *Pneumocystis* em pacientes que apresentavam candidíase oral, leucoplaquia pilosa oral, episódio anterior de PCP ou contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 200/μℓ. Posteriormente, o conceito de quimioprofilaxia primária e terapia supressiva crônica foi estendido a outros patógenos, como complexo *M. avium* (MAC) e *Toxoplasma*.

Essas observações sobre *Pneumocystis*, MAC e *Toxoplasma* levaram ao desenvolvimento de uma estratégia preventiva abrangente para minimizar o impacto das IOs nos indivíduos HIV-positivos que sejam imunologicamente vulneráveis, conforme medição da contagem de CD4 e carga viral ou por experiência anterior com IO (CDC-NIH-IDSA Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents, http://www.aidsinfo.nih.gov).[A4] A quimioterapia específica para prevenção primária é indicada durante a imunossupressão, com os limiares de contagem de linfócitos T $CD4^+$ dependendo do patógeno. A terapia supressiva crônica deve ser continuada por períodos que dependem do patógeno e da contagem de linfócitos T $CD4^+$ do paciente. As recomendações para a profilaxia primária estão resumidas na Tabela 365.2; informações mais completas sobre a profilaxia primária e secundária estão disponíveis em CDC-NIH-IDSA Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents[a] (http://www.aidsinfo.nih.gov). À medida que o manejo da infecção pelo HIV evolui, os critérios para iniciar e interromper a profilaxia estão sendo modificados. Por exemplo, há um reconhecimento crescente de que a doença por MAC é cada vez menos comum nos EUA e, portanto, a profilaxia para MAC não é mais recomendada.

**Tabela 365.1** Profilaxia para prevenir o primeiro episódio de infecção oportunista.

| INFECÇÃO OPORTUNISTA | INDICAÇÃO | PREFERÊNCIA | ALTERNATIVA |
|---|---|---|---|
| Pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) | • Contagem de linfócitos T $CD4^+$ < 200/μℓ, *ou*<br>• Linfócitos T $CD4^+$ < 14% *ou*<br>• Contagem de linfócitos T $CD4^+$ > 200, mas < 250/μℓ se não for possível monitoramento da contagem linfócitos T $CD4^+$ a cada 3 meses | • TMP-SMX 1 comp. concentração dupla (DS)/dia VO<br>*Ou*<br>• TMP-SMX 1 comp. concentração | • TMP-SMX 1 comp. DS VO, 3 vezes/semana<br>*Ou*<br>• Dapsona 100 mg/dia VO ou 50 mg VO, 2 vezes/dia<br>*Ou* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **Nota:** Os pacientes que estão recebendo pirimetamina/sulfadiazina para tratamento ou supressão da toxoplasmose não precisam de profilaxia de PCP | simples (SS) diariamente | • Dapsona 50 mg/dia VO + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg) VO semanalmente<br>*Ou*<br>• Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina25 mg VO semanalmente<br>*Ou*<br>• Pentamidina 300 mg aerossol via nebulizador Respirgard II™ 1 vezes/mês<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg/dia VO<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/dia VO |
| Encefalite por *Toxoplasma gondii* | • Pacientes positivos para IgG contra *Toxoplasma* com contagem de linfócitos T $CD4^+$ < 100/µℓ<br>**Nota:** todos os esquemas recomendados para profilaxia primária contra toxoplasmose também são efetivos como profilaxia de PCP | TMP-SMX 1 DS/dia VO | • TMP-SMX 1 comp. DS VO 3 vezes/semana<br>*Ou*<br>• TMP-SMX 1 comp. SS VO, 1 vez/dia<br>*Ou*<br>• Dapsona 50 mg/dia VO + (pirimetamina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 50 mg + leucovorina 25 mg) VO semanalmente<br>*Ou*<br>• Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg VO semanalmente<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg/dia VO<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/dia VO |
| Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (TB) (tratamento de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* [ILTB])[a] | • Teste de rastreamento (+) para ILTB, sem evidências de TB ativa e sem tratamento prévio para TB ativa ou ILTB<br>*Ou*<br>• Contato próximo com pessoa com TB infecciosa, sem evidências de TB ativa, independentemente dos resultados do teste de rastreamento | • INH 300 mg + piridoxina 25 a 50 mg/dia VO por 9 meses<br>*Ou*<br>• INH 900 mg VO, 2 vezes/semana (por DOT) + piridoxina 25 a 50 mg/dia VO por 9 meses | • Rifampicina 600 mg/dia VO por 4 meses<br>*Ou*<br>• [Rifapentina (ver dose a seguir) VO + INH 900 mg VO + piridoxina 50 mg VO] 1 vez/semana por 12 semanas *dose de rifapentina*:<br>• 32,1 a 49,9 kg: 750 mg<br>• 50 mg: 900 mg<br>Rifapentina recomendada apenas para pacientes recebendo |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | raltegravir ou esquema de TARV à base de efavirenz<br>Para pacientes expostos à TB MDR, seguir recomendações específicas do Ministério da Saúde |
| Infecção por *Streptococcus pneumoniae* | Para indivíduos que não receberam nenhuma vacina pneumocócica, independentemente da contagem de linfócitos T CD4$^+$, seguido por:<br>• se contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 200/µℓ<br>• se a contagem de linfócitos T CD4$^+$ < 200/µℓ<br>Para indivíduos que já receberam VPP 23-valente<br>Revacinação<br>• Se a idade for 19 a 64 anos e ≥ 5 anos desde a primeira dose de VPP 23-valente<br>• Se a idade ≥ 65 anos, e se ≥ 5 anos desde a dose anterior de VPP 23-valente | VPC 13-valente 0,5 mℓ IM 1×<br>VPP 23-valente 0,5 mℓ IM pelo menos 8 semanas após a VPC 13-valente<br>VPP 23-valente pode ser oferecida pelo menos 8 semanas após receber<br>VPC 13-valente ou pode esperar até que a contagem de linfócitos T CD4+ aumente para ≥ 200 µℓ<br>Uma dose de VPC 13-valente deve ser administrada pelo menos 1 ano após a última aplicação de VPP 23-valente<br>• VPP 23-valente 0,5 mℓ IM ou SC 1× | VPP 23-valente 0,5 mℓ IM 1× |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | • VPP 23-valente 0,5 mℓ IM ou SC 1× | |
| Vírus influenza A e B | Todos os pacientes infectados pelo HIV | Vacina antigripal com vírus inativado anualmente<br>A vacina antigripal com vírus atenuado é ***contraindicada*** para pacientes infectados pelo HIV | |
| Infecção por *Histoplasma capsulatum* | Contagem de linfócitos T $CD4^+$ ≤ 150/μℓ e alto risco decorrente da exposição ocupacional ou residência em uma comunidade com taxa hiperendêmica de histoplasmose (> 10 casos/100 pacientes-ano) | Itraconazol 200 mg/dia VO | |
| Coccidioidomicose | Um teste sorológico de IgM ou IgG positivo recente em pacientes que vivem em uma área endêmica de doença e com contagem de linfócitos T $CD4^+$ < 250 μℓ | Fluconazol 400 mg/dia VO | |
| Infecção pelo vírus varicela-zóster (VZV)[b] | Prevenção pré-exposição:<br>Pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ ≥ 200/μℓ que não foram vacinados, não têm história pregressa de varicela ou herpes-zóster, ou que são soronegativos para VZV<br>**Nota:** O teste sorológico de VZV de rotina em adultos e adolescentes infectados pelo HIV não é recomendado<br>Prevenção pós-exposição: | Prevenção pré-exposição:<br>Vacinação primária contra varicela (Varivax™), 2 doses (0,5 ml SC cada) administradas com 3 meses de intervalo<br>Se ocorrer doença em razão do vírus vacinal, recomenda-se | Prevenção pré-exposição:<br>Os contactantes domiciliares suscetíveis ao VZV de pacientes HIV-positivos suscetíveis devem ser vacinados para evitar a transmissão potencial do VZV aos seus |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Contato próximo com uma pessoa com varicela ou herpes-zóster; e é suscetível (ou seja, sem histórico de vacinação ou de qualquer condição, ou conhecido como soronegativo para VZV) | tratamento com aciclovir<br>Prevenção pós-exposição:<br>Imunoglobulina humana antivaricela-zósterc (IGHAV) 125 UI por 10 kg (máximo de 625 UI) IM, administrada o mais rápido possível e nos primeiros 10 dias após a exposição<br>Os indivíduos que recebem alta dose mensal de IGHAV (> 400 mg/kg) provavelmente estarão protegidos se a última dose de IGHAV tiver sido administrada < 3 semanas antes da exposição | contactantes HIV-positivos<br>Prevenção alternativa pós-exposição:<br>• Aciclovir 800 mg VO, 5 vezes/dia durante 5 a 7 dias<br>*Ou*<br>• Valaciclovir 1 g VO, 3 vezes/dia durante 5 a 7 dias<br>Essas alternativas não foram estudadas na população HIV-positiva<br>Se a terapia antiviral for usada, as vacinas contra varicela não devem ser administradas até pelo menos 72 h após a última dose do medicamento antiviral |
| Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) | Idade 9 a 26 anos | Para os pacientes que completaram uma série de vacinação com a vacina bivalente ou tetravalente recombinante, os médicos podem considerar a vacinação adicional com a | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | vacina nonavalente recombinante<br>• Vacina HPV 9-valente 0,5 mℓ IM nos meses 0, 1 a 2 e 6[d] | |
| Infecção pelo vírus da hepatite A (HAV) | Pacientes suscetíveis ao HAV com doença hepática crônica ou usuários de drogas injetáveis ou HSH | Vacina contra hepatite A 1 mℓ IM (2 doses em 0 e 6 a 12 meses)<br>A resposta de anticorpos IgG deve ser avaliada 1 mês após a vacinação; os que não respondem devem ser revacinados quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ > 200 μℓ | Para pacientes suscetíveis à infecção pelo HAV e pelo vírus da hepatite B (HBV) (ver adiante):<br>Vacina combinada HAV e HBV (Twinrix®), e 1 ml IM como uma série de 3 doses (0, 1 e 6 meses) ou 4 doses (dias 0, 7, 21 a 30 e 12 meses) |
| Infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) | • Pacientes sem infecção crônica por HBV ou sem imunidade ao HBV (*i. e.*, anti-HBs < 10 UI/mℓ)<br>• Pacientes com anti-HBc isolado e DNA de HBV negativo<br>• A vacinação precoce é recomendada antes que a contagem de linfócitos T CD4⁺ caia para menos de 350/μℓ)<br>No entanto, em pacientes com contagens de linfócitos T CD4⁺ baixas, a vacinação não deve ser adiada até que a contagem de linfócitos T CD4⁺ atinja > 350/μℓ, porque alguns pacientes | • Vacina HBV IM (Engerix-B®[f] 20 μg/mℓ ou Recombivax®[g] HB® 10 μg/mℓ), 0, 1 e 6 meses<br>*Ou*<br>• Vacina HBV IM (Engerix-B® 40 μg/mℓ ou Recombivax HB® 20 μg/mℓ), 0, 1, 2 e 6 meses<br>*Ou*<br>• Vacina conjugada com CpG (Heplisav | Alguns especialistas recomendam a vacinação com doses de 40 μg de ambas as vacinas contra o HBV |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | com contagens < 200/µℓ respondem à vacinação | B®)[h] 9H nos meses 0 e 1<br>*Ou*<br>• Vacina combinada (Twinrix®), 1 mℓ IM como uma série de 3 doses (0, 1 e 6 meses) ou 4 doses (dias 0, 7, 21 a 30 e 12 meses)<br>O nível de anticorpos anti-HBs deve ser avaliado 1 mês após a conclusão da série vacinal. Pacientes com anti-HBs < 10 UI/mℓ em 1 mês são considerados não respondedores | |

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines. DOT = terapia diretamente observada; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IM = intramuscular; IV = intravenosa; HSH = homens que fazem sexo com homens; VO = via oral; VPC = vacina pneumocócica conjugada; VPP = vacina pneumocócica polissacarídica. Comp. SS = 80 mg de TMP + 400 mg de SMX. Comp. DS = 160 mg de TMP + 800 mg de SMX.

[a]N.R.T.: Ver 2ª edição atualizada (2019) do *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.

[b]N.R.T.: Ver 4ª edição do *Guia de Vigilância em Saúde* (2019) em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf.

[c]N.R.T.: Imunoglobulina humana antivaricela (IGHAV) é obtida de plasma humano contendo títulos altos de IgG contra o VZV. Contém de 10 a 18% de globulina e timerosol como conservante. Geralmente as apresentações contêm 125 UI por frasco, com o volume variando de 1,25 a 2,5 mℓ.

[d]N.R.T.: No Brasil cada dose de 5 mℓ da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16, e 18 (recombinante) do Instituto Butantan contém aproximadamente 20 µg de proteína L1 do HPV 6, 40 µg de proteína L1 do HPV 11, 40 µg de proteína L1 do HPV 16 e 20 µg de proteína L1 do HPV 18. A vacina nonavalente foi aprovada pela ANVISA em dezembro de 2017.

[e]N.R.T.: No Brasil cada dose (1,0 mℓ) de Twinrix® contém: vírus da hepatite A (inativado) + antígeno de superfície da hepatite B. O vírus da hepatite A é produzido com células diploides humanas (MRC-5) e adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado, enquanto o antígeno de superfície da hepatite B é produzido em célula de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de DNA recombinante e adsorvido em fosfato de alumínio.

[f]N.R.T.: No Brasil a vacina Engerix® B é apresentada em 1 seringa monodose de 10 mcg/0,5 mℓ ou 20 mcg/1,0 mℓ.

[g]N.R.T.: No Brasil a vacina RECOMBIVAX® HB é uma suspensão injetável estéril apresentada nas seguintes formulações:

• 5 mcg de antígeno de superfície da hepatite B: 1 frasco-ampola de dose única com 0,5 mℓ.

• 10 mcg de antígeno de superfície da hepatite B: 1 frasco-ampola de dose única com 1,0 mℓ.

[h] N.R.T.: Não é produzida no Brasil.

| **Tabela 365.2** | Tratamento de infecções oportunistas associadas à infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (inclui recomendações para tratamento agudo e para profilaxia secundária/supressão crônica/terapia de manutenção). | | |
|---|---|---|---|
| **INFECÇÃO OPORTUNISTA** | **TERAPIA PREFERENCIAL** | **TERAPIA ALTERNATIVA** | **OUTROS COMENTÁRIOS** |
| Pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) | Pacientes que desenvolvem PCP apesar da profilaxia com TMP-SMX em geral podem ser tratados com doses padrão de TMP-SMX<br>Duração do tratamento PCP: 21 dias<br>*Para PCP moderada a grave*:<br>• TMP-SMX: [TMP 15 a 20 mg e SMX 75 a 100 mg]/kg/dia IV administrado 6/6 h ou 8/8 h, pode mudar para VO após melhora clínica<br>*Para PCP leve a moderada*:<br>• TMP-SMX: [TMP 15 a 20 mg e SMX 75 a 100 mg]/kg/dia, administrado por via oral em 3 doses divididas<br>*Ou* | *Para PCP moderada a grave*:<br>• Pentamidina 4 mg/kg IV por infusão diária durante ≥ 60 min; pode reduzir a dose para 3 mg/kg IV por dia em razão das toxicidades<br>*Ou*<br>• Primaquina 30 mg (base) VO/dia + (clindamicina 600 mg 6/6 h IV ou 900 mg IV, 8/8 h) ou (clindamicina 450 mg VO 6/6 h ou 600 mg VO, 8/8 h)<br>*Para PCP leve a moderada*:<br>• Dapsona 100 mg/dia VO + TMP 5 mg/kg VO, 3 vezes dia<br>*Ou*<br>• Primaquina 30 mg (base) VO/dia + (clindamicina | *Indicações para corticosteroides adjuvantes:*<br>• $Pa_{O_2}$ < 70 mmHg ao ar ambiente, *ou*<br>• Gradiente alveoloarterial de $O_2$ > 35 mmHg<br>*Doses de prednisona (começando o mais cedo possível e nas primeiras 72 h após ser iniciada a terapia da PCP)*:<br>• Dias 1 a 5: 40 mg VO, 2 vezes dia<br>• Dias 6 a 10: 40 mg VO, 1 vez/dia<br>• Dias 11 a 21: 20 mg VO, 1 vez/dia<br>Metilprednisolona IV pode ser administrada como 75% da dose de prednisona<br>O benefício do corticosteroide iniciado 72 h após o início do tratamento é desconhecido, mas alguns médicos o usam para PCP moderada a grave<br>Sempre que possível, os pacientes devem ser testados para G6PD antes do uso de dapsona ou primaquina. Terapia |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | • TMP-SMX: (160 mg/800 mg ou DS) 2 comp. VO, 3 vezes/dia<br>*Profilaxia secundária, após a conclusão do tratamento da PCP*:<br>• TMP-SMX DS: 1 comp. VO/dia<br>*Ou*<br>• TMP-SMX (80 mg/400 mg ou SS): 1 comp. VO/dia | 450 mg VO, 6/6 h ou 600 mg VO, 8/8 h)<br>*Ou*<br>• Atovaquona 750 mg VO, 2 vezes/dia, com alimentos<br>*Profilaxia secundária, após a conclusão do tratamento da PCP*:<br>• TMP-SMX DS: 1 comp. VO, 3 vezes semana<br>*Ou*<br>• Dapsona 100 mg VO, 1 vez/dia<br>*Ou*<br>• Dapsona 50 mg VO, 1 vez/dia + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg)<br>VO semanal<br>*Ou*<br>• Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg VO semanalmente<br>*Ou*<br>• Pentamidina aerossol 300 mg mensalmente via nebulizador Respirgard II™<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg VO, 1 vez/dia<br>*Ou* | alternativa deve ser usada em pacientes com deficiência de G6PD<br>Os pacientes que estão recebendo pirimetamina/sulfadiazina para tratamento ou supressão da toxoplasmose não precisam de profilaxia adicional para PCP<br>Se TMP-SMX for interrompido em decorrência de reação adversa leve, a reinstituição deve ser considerada após a resolução da reação. A dose pode ser aumentada gradualmente (dessensibilização), reduzida ou a frequência modificada<br>O TMP-SMX deve ser descontinuado permanentemente em pacientes com síndrome de Stevens-Johnson possível ou diagnosticada |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | • Atovaquona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg VO, 1 vez/dia | |
| Encefalite por *Toxoplasma gondii* | *Tratamento da infecção aguda*:<br>• Pirimetamina 200 mg VO, 1 vez/dia, seguido por terapia baseada no peso corporal:<br>• Se < 60 kg, pirimetamina 50 mg VO, 1 vez/dia + sulfadiazina 1.000 mg VO, 6/6 h + leucovorina 10 a 25 mg VO, 1 vez/dia<br>• Se ≥ 60 kg, pirimetamina 75 mg VO, 1 vez/dia + sulfadiazina 1.500 mg VO, 6/6 h + leucovorina 10 a 25 mg VO, 1 vez/dia<br>• A dose de leucovorina pode ser aumentada para 50 mg/dia ou 2 vezes/dia<br>*Duração da terapia aguda*:<br>• Pelo menos 6 semanas; maior duração se a doença clínica ou radiológica for extensa ou a resposta for | *Tratamento da infecção aguda*:<br>• Pirimetamina (leucovorina) + clindamicina 600 mg IV ou VO, 6/6 h<br>*Ou*<br>• TMP-SMX (TMP 5 mg/kg e SMX 25 mg/kg) IV ou VO, 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg VO, 2 vezes/dia com alimentos + pirimetamina (leucovorina)<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg VO, 2 vezes/dia com alimentos + sulfadiazina 1.000 a 1.500 mg VO, 6/6 h (dosagem baseada no peso, como na terapia preferencial)<br>*Ou*<br>• Atovaquona 1.500 mg VO, 2 vezes/dia com alimentos | Se a pirimetamina não estiver disponível ou se houver atraso em sua obtenção, TMP-SMX deve ser utilizado no lugar da pirimetamina-sulfadiazina<br>Para pacientes com história pregressa de alergia à sulfa, a dessensibilização à sulfa deve ser tentada usando uma das várias estratégias publicadas<br>A atovaquona deve ser administrada até que as doses terapêuticas de TMP-SMX sejam alcançadas<br>Corticosteroides adjuvantes (p. ex., dexametasona) devem ser administrados apenas quando clinicamente indicado para tratar o efeito expansivo associado a lesões focais ou edema associado; suspender assim que for clinicamente viável<br>Anticonvulsivantes devem ser administrados a pacientes com história de convulsões e mantidos durante o tratamento agudo, mas não devem ser usados como profilaxia para convulsões |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | incompleta em 6 semanas<br>• Após a conclusão da terapia aguda, todos os pacientes devem iniciar a terapia de manutenção crônica<br>*Terapia de manutenção crônica*:<br>• Pirimetamina 25 a 50 mg VO, 1 vez/dia + sulfadiazina 2.000 a 4.000 mg/dia VO (em 2 a 4 doses divididas) + leucovorina 10 a 25 mg VO, 1 vez/dia | *Terapia de manutenção crônica:*<br>• Clindamicina 600 mg VO, 8/8 h + (pirimetamina 25 a 50 mg + leucovorina 10 a 25 mg) VO, 1 vez/dia<br>*Ou*<br>• TMP-SMX DS 1 comprimido 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Comprimido TMP-SMX DS I, 1 vez/dia<br>*Ou*<br>• Atovaquona 750 a 1.500 mg VO, 2 vezes/dia + (pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg) VO, 1 vez/dia<br>*Ou*<br>• Atovaquona 750 a 1.500 mg VO, 2 vezes/dia + sulfadiazina 2.000 a 4.000 mg/dia VO (em 2 a 4 doses divididas)<br>*Ou*<br>• Atovaquona 750 a 1.500 mg VO, 2 vezes/dia com alimentos | Se a clindamicina for usada no lugar da sulfadiazina, uma terapia adicional deve ser adicionada para evitar PCP<br>As doses de pirimetamina e leucovorina são as mesmas da terapia preferida |
| Doença por *Mycobacterium tuberculosis* (TB)[i] | Após a coleta da amostra para cultura e testes de diagnóstico | *Tratamento para tuberculose MDR*<br>Resistente a INH: | O corticosteroide adjuvante melhora a sobrevida em casos de meningite |

molecular, o tratamento empírico da TB deve ser iniciado em indivíduos com apresentação clínica e radiográfica sugestiva de TB

*Fase inicial (2 meses, administrado diariamente, 5 a 7 vezes/semana por DOT*):

- INH + [RIF ou RFB] + PZA + EMB

Fase de continuação:

- INH + [RIF ou RFB] diariamente (5 a 7 vezes/semana)

Duração total da terapia (para TB fármaco-sensível):

- TB pulmonar fármaco-sensível: 6 meses
- TB pulmonar e cultura positiva após 2 meses de tratamento de TB: 9 meses
- TB extrapulmonar com infecção do SNC: 9 a 12 meses
- TB extrapulmonar com envolvimento ósseo ou articular: 6 a 9 meses
- TB extrapulmonar em outros locais: 6 meses
- (RIF ou RFB) + EMB + PZA + (moxifloxacino ou levofloxacino) por 2 meses; seguido por (RIF ou RFB) + EMB + (moxifloxacino ou levofloxacino) por 7 meses

Resistente a rifamicinas +/− outros fármacos:

- O esquema e a duração do tratamento devem ser individualizados com base no padrão de resistência, respostas clínicas e microbiológicas e com consulta a especialistas experientes

tuberculosa e pericardite tuberculosa. Ver texto para recomendações de medicações, dose e duração

Todas as rifamicinas podem causar interações farmacocinéticas significativas com medicamentos antirretrovirais

O monitoramento terapêutico deve ser considerado em pacientes que fazem uso de rifamicina e TARV concomitante

SIRI paradoxal que não seja grave pode ser tratada com AINEs sem mudança na terapia para TB ou HIV

Para SIRI grave, considerar prednisona e reduzir gradualmente ao longo de 4 semanas com base nos sintomas clínicos

Por exemplo:

- Se estiver recebendo RIF: prednisona 1,5 mg/kg/dia durante 2 semanas, então 0,75 mg/kg/dia durante 2 semanas

| | | | |
|---|---|---|---|
| | A duração total da terapia deve ser baseada no número de doses recebidas, não no tempo de calendário | | • Se estiver recebendo RFB: prednisona 1,0 mg/kg/dia durante 2 semanas, então 0,5 mg/kg/dia durante 2 semanas<br>Um cronograma de redução mais gradual ao longo de alguns meses pode ser necessário para alguns pacientes |
| Doença disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) | *Pelo menos 2 medicamentos como terapia inicial*:<br>• Claritromicina 500 mg VO 2 vezes/dia + etambutol 15 mg/kg/dia VO<br>*Ou*<br>• (Azitromicina 500 a 600 mg/dia + etambutol 15 mg/kg/dia) VO se a interação medicamentosa ou intolerância impedir o uso de claritromicina<br>*Duração*:<br>• Pelo menos 12 meses de terapia, pode descontinuar se não houver sinais e sintomas de doença persistente por MAC (> 6 meses), contagem de linfócitos T $CD4^+$ > 100/μℓ em resposta ao TARV | A adição de um terceiro ou quarto medicamento deve ser considerada para pacientes com imunossupressão avançada (contagens de linfócitos T CD4+ < 50/ml), altas cargas micobacterianas (> 2 log UFC/ml de sangue), ou na ausência de TARV efetivo<br>*As terceira ou quarta opções de medicamentos podem incluir:*<br>• RFB 300 mg/dia VO (pode ser necessário ajuste da dosagem com base nas interações medicamentosas)<br>• Amicacina 10 a 15 mg/kg/dia IV ou estreptomicina 1 g/dia IV ou IM<br>*Ou*<br>• Moxifloxacino 400 mg/dia VO | Recomenda-se o teste de sensibilidade à claritromicina e à azitromicina<br>Os AINEs podem ser usados em pacientes que apresentam sintomas moderados a graves atribuídos à SIRI<br>Se os sinais/sintomas de SIRI persistirem, corticosteroides sistêmicos a curto prazo (4 a 8 semanas) (equivalente a 20 a 40 mg de prednisona) podem ser usados |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *Ou*<br>• Levofloxacino 500 mg/dia VO | |
| Salmonelose | • Ciprofloxacino 500 a 750 mg VO (ou 400 mg IV) 12/12 h, se suscetível<br>*Duração da terapia*:<br>Para gastrenterite sem<br>bacteriemia:<br>• Se a contagem de linfócitos T CD4+ for ≥ 200/μℓ: 7 a 14 dias<br>• Se a contagem de linfócitos T CD4⁺ for < 200/μℓ: 2 a 6 semanas<br>*Para gastrenterite com*<br>*bacteriemia:*<br>• Se a contagem de linfócitos T CD4+ for ≥ 200/μℓ: 14 dias; duração maior se a bacteriemia persistir ou se a infecção for complicada (p. ex., se houver focos metastáticos de infecção)<br>• Se a contagem de linfócitos T CD4⁺ for < 200/μℓ: 2 a 6 semanas<br>*A profilaxia secundária deve ser considerada para*:<br>• Pacientes com gastrenterite | • Levofloxacino 750 mg (VO ou IV) 24/24 h<br>*Ou*<br>• Moxifloxacino 400 mg (VO ou IV) 24/24 h<br>*Ou*<br>• TMP, 160 mg-SMX 800 mg (VO ou IV) 12/12 h<br>*Ou*<br>• Ceftriaxona 1 g IV 24/24 h<br>*Ou*<br>• Cefotaxima 1 g IV 8/8 h | Todos os pacientes infectados pelo HIV com salmonelose devem receber tratamento antimicrobiano em razão do aumento do risco de bacteriemia (em 20 a 100 vezes) e mortalidade (em até 7 vezes) em comparação com indivíduos HIV-negativos<br>Reidratação oral ou IV, se indicada<br>Agentes antimotilidade devem ser evitados<br>O papel da profilaxia secundária a longo prazo em pacientes com bacteriemia por *Salmonella* recorrente não está bem estabelecido. Deve-se pesar os benefícios em relação aos riscos da exposição a longo prazo aos antibióticos<br>TARV efetivo reduz a frequência, a gravidade e a recorrência das infecções por *Salmonella* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | recorrente +/− bacteriemia por *Salmonella*<br>*Ou*<br>• Pacientes com contagem de linfócitos T $CD4^+$ < 200/µℓ com diarreia grave | | |
| Candidíase mucocutânea | *Para candidíase orofaríngea; episódios iniciais (por 7 a 14 dias):*<br>Terapia oral<br>• Fluconazol 100 mg/dia VO<br>*Ou*<br>Terapia tópica<br>• Clotrimazol, 10 mg VO, 5 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Miconazol, comprimido mucoadesivo bucal de 50 mg – aplicar à superfície da mucosa sobre a fossa canina 1 vez/dia (não engolir, mastigar ou esmagar)<br>*Para candidíase esofágica (por 14 a 21 dias):*<br>• Fluconazol 100 mg/dia (até 400 mg/dia) VO ou IV<br>*Ou*<br>• Itraconazol, solução oral, 200 mg VO, 1 vez/dia<br>*Para candidíase vulvovaginal não* | *Para candidíase orofaríngea; episódios iniciais (por 7 a 14 dias)*:<br>Terapia oral<br>• Solução oral de itraconazol 200 mg/dia VO<br>*Ou*<br>• Posaconazol suspensão oral 400 mg, 2 vezes/dia durante 1 dia, a seguir 400 mg/dia<br>Terapia tópica<br>• Suspensão de nistatina 4 a 6 mℓ, 4 vezes/dia ou 1 a 2 pastilhas, 4 a 5 vezes/dia<br>*Para candidíase esofágica (por 14 a 21 dias)*:<br>• Voriconazol 200 mg VO ou IV, 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Anidulafungina 100 mg IV, 1 vez, em seguida 50 mg IV, 1 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Caspofungina 50 mg IV 1 vez/dia | O uso crônico ou prolongado de azóis pode promover o desenvolvimento de resistência<br>Maior taxa de recidiva de candidíase esofágica observada com uso de equinocandinas do que com o uso de fluconazol<br>A terapia supressiva geralmente não é recomendada, a menos que os pacientes apresentem recorrências frequentes ou graves<br>*Se a decisão for usar terapia supressiva*:<br>Candidíase orofaríngea:<br>• Fluconazol 100 mg/dia VO ou 3 vezes/semana<br>*Ou*<br>• Solução oral de itraconazol 200 mg/dia VO<br>Candidíase esofágica:<br>• Fluconazol 100 a 200 mg/dia VO |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *complicada*:<br>• Fluconazol oral 150 mg, 1 dose<br>*Ou*<br>• Azois tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol ou terconazol) por 3 a 7 dias<br>*Para candidíase vulvovaginal grave ou recorrente*:<br>• Fluconazol 100 a 200 mg/dia VO por ≥ 7 dias<br>*Ou*<br>• Antifúngicos tópicos por ≥ 7 dias | *Ou*<br>• Micafungina 150 mg IV, 1 vez/dia<br>*Ou*<br>• Desoxicolato de anfotericina B 0,6 mg/kg/dia IV<br>*Ou*<br>• Formulação lipídica de anfotericina B 3 a 4 mg/kg IV diariamente<br>*Para candidíase vulvovaginal não complicada*:<br>• Itraconazol, solução oral, 200 mg/dia VO por 3 a 7 dias | *Ou*<br>• Posaconazol 400 mg VO, 2 vezes/dia<br>Candidíase vulvovaginal:<br>• Fluconazol 150 mg VO, 1 vezes/semana |
| Criptococose | *Meningite criptocócica*<br>Terapia de indução (durante pelo menos 2 semanas, seguida por terapia de consolidação):<br>• Anfotericina B lipossomal 3 a 4 mg/kg/dia IV + flucitosina 25 mg/kg VO 4 vezes/dia (**Nota:** a dose de flucitosina deve ser ajustada em pacientes com disfunção renal)<br>Terapia de consolidação (durante pelo menos 8 semanas, seguida de terapia de manutenção):<br>• Fluconazol 400 mg/dia VO (ou IV) | *Meningite criptocócica*<br>Terapia de indução (durante pelo menos 2 semanas, seguida por terapia de consolidação):<br>• Desoxicolato de anfotericina B 0,7 mg/kg/dia IV + flucitosina 25 mg/kg VO, 4 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia IV + flucitosina 25 mg/kg VO 4 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Anfotericina B lipossomal 3 a 4 mg/kg/dia IV + fluconazol 800 mg/dia VO ou IV | A combinação de flucitosina à anfotericina B foi associada à esterilização mais rápida do LCS e à redução do risco de recidiva subsequente<br>Pacientes recebendo flucitosina devem ter os níveis sanguíneos monitorados (o nível máximo 2 h após a dose deve ser 30 a 80 mg/ml) ou monitoramento cuidadoso de hemogramas para detecção de citopenia. A posologia deve ser ajustada em |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Terapia de manutenção:<br>• Fluconazol 200 mg/dia VO durante pelo menos 12 meses<br>*Para criptococose não SNC, extrapulmonar e doença pulmonar difusa*:<br>• Tratamento igual ao da meningite criptocócica<br>*Criptococose não SNC com sintomas leves a moderados e infiltrados pulmonares focais*:<br>• Fluconazol, 400 mg/dia VO por 12 meses | *Ou*<br>• Desoxicolato de anfotericina B 0,7 mg/kg/dia IV + fluconazol 800 mg/dia VO ou IV<br>*Ou*<br>• Fluconazol 400 a 800 mg/dia VO ou IV + flucitosina 25 mg/kg VO 4 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Fluconazol 1.200 mg/dia VO ou IV<br>Terapia de consolidação (durante pelo menos 8 semanas, seguida por terapia de manutenção):<br>• Itraconazol 200 mg VO, 2 vezes/dia durante 8 semanas – menos efetivo do que o fluconazol<br>Terapia de manutenção:<br>• Nenhuma recomendação de terapia alternativa | pacientes com insuficiência renal<br>A pressão de abertura deve sempre ser medida quando for feita punção lombar. Punções lombares repetidas ou shunt de LCS são essenciais para o controle efetivo da pressão intracraniana elevada<br>Corticosteroides e manitol não são efetivos na redução da PIC e NÃO são recomendados<br>Corticosteroides não devem ser usados rotineiramente durante a terapia de indução, a menos que seja para o tratamento de SIRI |
| Histoplasmose | *Doença disseminada moderadamente grave a grave*<br>Terapia de indução (durante pelo menos 2 semanas ou até melhora clínica):<br>• Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia IV<br>Terapia de manutenção | *Doença disseminada moderadamente grave a grave*<br>Terapia de indução (durante pelo menos 2 semanas ou até melhora clínica):<br>• Complexo lipídico de anfotericina B 3 mg/kg/dia IV<br>*Ou* | Itraconazol, posaconazol e voriconazol podem apresentar interações significativas com certos agentes do TARV. Essas interações são complexas e podem ser bidirecionais<br>Monitoramento terapêutico do |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | • Itraconazol 200 mg VO, 3 vezes/dia durante 3 dias, em seguida 200 mg VO, 2 vezes/dia<br>*Doença disseminada menos grave*<br>Terapia de indução e manutenção:<br>• Itraconazol 200 mg VO, 3 vezes/dia durante 3 dias, depois 200 mg VO, 2 vezes/dia<br>Duração da terapia:<br>• Pelo menos 12 meses<br>*Meningite*<br>Terapia de indução (4 a 6 semanas):<br>• Anfotericina B lipossomal 5 mg/kg/dia | • Sulfato de anfotericina B colesteril 3 mg/kg/dia IV<br>Alternativas ao itraconazol para terapia de manutenção ou tratamento de doença menos grave:<br>• Voriconazol 400 mg VO, 2 vezes/dia durante 1 dia, em seguida 200 mg,[i] 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Posaconazol 400 mg VO, 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Fluconazol 800 mg/dia VO<br>*Meningite*:<br>• Nenhuma recomendação de terapia alternativa<br>Terapia de supressão a longo prazo:<br>• Fluconazol 400 mg/dia VO | medicamento e ajuste da dosagem podem ser necessários para garantir a eficácia do antifúngico triazólico e dos ARVs e reduzir as toxicidades relacionadas à concentração<br>A concentração sérica aleatória de itraconazol + hidroitraconazol deve ser > 1 µg/mℓ<br>A experiência clínica com voriconazol ou posaconazol no tratamento da histoplasmose é limitada |
| | Terapia de manutenção:<br>• Itraconazol 200 mg VO, 2 vezes/dia a 3 vezes/dia durante ≥ 1 ano e até a resolução dos achados anormais no LCS<br>Terapia de supressão a longo prazo:<br>Para pacientes com infecção disseminada ou do | | A histoplasmose pulmonar aguda em pacientes infectados pelo HIV com contagens de linfócitos T $CD4^+$ > 300/µℓ deve ser tratada como hospedeiro não imunocomprometido |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | SNC grave após a conclusão de pelo menos 12 meses de terapia; e aqueles que recaem apesar da terapia apropriada:<br>• Itraconazol 200 mg/dia VO | | |
| Doença por citomegalovírus (CMV) | *Retinite por CMV*<br>Terapia de indução (seguida por terapia de manutenção crônica)<br>Para lesões que constituam ameaça imediata à visão (dentro de 1.500 mícrons da fóvea):<br>• Injeções intravítreas de ganciclovir (2 mg) ou foscarnete (2,4 mg), 1 a 4 doses durante 7 a 10 dias para atingir alta concentração intraocular mais rápido; *mais*<br>• Valganciclovir 900 mg VO, 2 vezes/dia durante 14 a 21 dias, depois 900 mg, 1 vez/dia<br>Para lesões periféricas<br>• Valganciclovir 900 mg VO, 2 vezes/dia durante 14 a 21 dias, depois 900 mg 1 vezes/dia<br>Manutenção crônica<br>• Valganciclovir 900 mg/dia VO durante 3 a 6 meses até a recuperação | *Retinite por CMV*<br>Para lesões que constituam ameaça imediata à visão (dentro de 1.500 mícrons da fóvea): Terapia intravítrea conforme listado na seção Preferencial, além de um dos seguintes:<br>Terapia de indução sistêmica alternativa (seguida por terapia de manutenção crônica)<br>• Ganciclovir 5 mg/kg IV, 12/12 h por 14 a 21 dias<br>*Ou*<br>• Foscarnete 90 mg/kg IV, 12/12 h ou 60 mg/kg, 8/8 h por 14 a 21 dias<br>*Ou*<br>• Cidofovir 5 mg/kg/semana IV por 2 semanas; hidratação com solução salina antes e após a terapia e | A escolha da terapia para retinite por CMV deve ser individualizada, com base na localização e gravidade das lesões, nível de imunossupressão e outros fatores (p. ex., medicamentos concomitantes e capacidade de adesão ao tratamento)<br>Dados os benefícios evidentes da terapia sistêmica na prevenção do envolvimento ocular contralateral, reduzir a doença visceral por CMV e melhorar a sobrevida, sempre que possível, o tratamento deve incluir formulações de ação sistêmica<br>O implante ocular de ganciclovir, que é efetivo no tratamento da retinite por CMV, não está mais disponível. Para retinite com risco de perda da visão, injeções intravítreas |

imunológica induzida por TARV

*Esofagite ou colite por CMV*:

- Ganciclovir 5 mg/kg IV, 12/12 h; pode mudar para valganciclovir 900 mg VO, 12/12 h assim que o paciente conseguir tolerar a terapia oral
- Duração: 21 a 42 dias ou até a resolução dos sinais/sintomas
- A terapia de manutenção geralmente não é necessária, mas deve ser considerada após as recidivas

*Pneumonia por CMV bem documentada e histopatologicamente confirmada*:

- A experiência no tratamento de pneumonite por CMV em pacientes com HIV é limitada. O uso de ganciclovir IV ou foscarnete IV é razoável (doses iguais às da retinite por CMV)
- A duração ideal da terapia e o papel do valganciclovir oral não foram estabelecidos

*Doença neurológica por CMV*

**Nota: O tratamento deve ser iniciado**

probenecida, 2 g VO, 3 h antes da dose, seguido de 1 g VO, 2 h e 8 h após a dose (total de 4 g). (Nota: esse esquema deve ser evitado em pacientes com alergia à sulfa em razão da hipersensibilidade cruzada com probenecida)

Manutenção crônica (por 3 a 6 meses até a recuperação imune induzida por TARV):

- Ganciclovir 5 mg/kg IV, 5 a 7 vezes/semana

*Ou*

- Foscarnete 90 a 120 mg/kg IV, 1 vez/dia

Ou

- Cidofovir 5 mg/kg IV a cada 2 semanas com hidratação salina e probenecida como acima

*Esofagite ou colite por CMV:*

- Foscarnete 90 mg/kg IV, 12/12 h ou 60 mg/kg, 8/8 h para pacientes com tratamento que limite a toxicidade ao ganciclovir ou com resistência ao ganciclovir

*Ou*

de ganciclovir ou foscarnete podem ser administradas para atingir concentrações oculares mais altas mais rapidamente

O acompanhamento oftalmológico de rotina (ou seja, a cada 3 meses) é recomendado após a interrupção da terapia de manutenção crônica para detecção precoce de recidiva ou URI e, em seguida, periodicamente após reconstituição imunológica sustentada

A URI pode se desenvolver no quadro de reconstituição imune

*Tratamento de URI*

- Corticosteroide periocular ou ciclos curtos de esteroide sistêmico

A terapia inicial em pacientes com retinite, esofagite, colite e pneumonite por CMV deve incluir início ou otimização do TARV

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **imediatamente**<br>• Ganciclovir 5 mg/kg IV 12/12 h + (foscarnete 90 mg/kg IV, 12/12 h ou 60 mg/kg IV, 8/8 h) para estabilizar a doença e maximizar a resposta, continuar até a melhora sintomática e resolução dos sintomas neurológicos<br>• A duração ideal da terapia e o valor do valganciclovir oral não foram estabelecidos<br>• Otimizar TARV para obter supressão viral e reconstituição imune | • Valganciclovir 900 mg VO, 12/12 h em doença mais leve e se capaz de tolerar terapia VO<br>*Ou*<br>• Duração: 21 a 42 dias ou até a resolução dos sinais/sintomas<br>• Para doença leve, se TARV puder ser iniciado sem demora, considerar suspensão da terapia para CMV | |
| Doença pelo herpes-vírus simples (HSV) | *Lesões orolabiais (por 5 a 10 dias):*<br>• Valaciclovir 1 g VO, 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Fanciclovir 500 mg VO, 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Aciclovir 400 mg VO, 3 vezes/dia<br>*HSV genital inicial ou recorrente (por 5 a 14 dias)*:<br>• Valaciclovir 1 g VO, 2 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Fanciclovir 500 mg VO, 2 vezes/dia | *Para HSV resistente ao aciclovir*<br>Terapia preferencial:<br>• Foscarnete 80 a 120 mg/kg/dia IV em 2 a 3 doses divididas até a resposta clínica<br>Terapia alternativa:<br>• Cidofovir IV (dosagem como na retinite por CMV), *ou*<br>• Trifluridina tópica, *ou*<br>• Cidofovir tópico, *ou*<br>• Imiquimode tópico<br>• Duração da terapia: 21 a 28 dias ou mais | Pacientes com infecções por HSV podem ser tratados de modo episódico quando ocorrerem lesões sintomáticas ou de modo supressivo diário para prevenir recorrências<br>A composição extemporânea de produtos tópicos pode ser preparada usando solução oftálmica de trifluridina e formulação IV de cidofovir |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *Ou*<br>• Aciclovir 400 mg VO, 3 vezes/dia<br>*HSV mucocutâneo grave*:<br>• Terapia inicial aciclovir 5 mg/kg IV, 8/8 h<br>• Após as lesões começarem a regredir, modificar para a terapia VO conforme mencionado antes<br>Continuar até que as lesões estejam completamente curadas<br>*Terapia supressiva crônica:*<br>Para pacientes com recidivas graves de herpes genital ou que desejem minimizar a frequência de recorrências:<br>• Valaciclovir 500 mg VO, 2 vezes/dia<br>• Fanciclovir 500 mg VO, 2 vezes/dia<br>• Aciclovir 400 mg VO, 2 vezes/dia<br>• Continuar indefinidamente, independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$ | | |
| Doença pelo vírus varicela-zóster (VZV) | *Infecção primária por varicela (catapora)*<br>*Casos não complicados (por 5 a 7 dias*):<br>• Valaciclovir 1 g VO, 3 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Fanciclovir 500 mg VO, 3 vezes/dia | *Infecção primária por varicela (catapora)*<br>Casos não complicados (por 5 a 7 dias):<br>• Aciclovir 800 mg VO, 5 vezes/dia<br>*Herpes-zóster agudo localizado em um dermátomo*: | O parecer de um oftalmologista com experiência no tratamento da retinite por VZV é fortemente recomendado<br>A duração da terapia para retinite por VZV não está bem definida e deve ser |

| | | |
|---|---|---|
| *Casos graves ou complicados*:<br>• Aciclovir 10 a 15 mg/kg IV, 8/8 h por 7 a 10 dias<br>• Pode alterar para valaciclovir, fanciclovir ou aciclovir VO após defervescência se não houver evidências de envolvimento visceral<br>*Herpes-zóster agudo localizado em um dermátomo*:<br>• Por 7 a 10 dias; considerar duração maior se as lesões demorarem a desaparecer<br>• Valaciclovir 1 g VO, 3 vezes/dia<br>*Ou*<br>• Fanciclovir 500 mg, 3 vezes/dia<br>*Lesão cutânea extensa ou envolvimento visceral*:<br>• Aciclovir 10 a 15 mg/kg IV, 8/8 h até que a melhora clínica seja evidente<br>• Pode mudar para terapia VO (valaciclovir, fanciclovir ou aciclovir) após melhora clínica (ou seja, quando não há formação de novas vesículas ou melhora dos sinais/sintomas de VZV visceral), para completar 10 a 14 dias | • Por 7 a 10 dias; considerar duração maior se as lesões demorarem a desaparecer<br>• Aciclovir 800 mg VO, 5 vezes/dia | determinada com base nas respostas clínicas, virológicas e imunes, além das respostas oftalmológicas<br>A otimização do TARV é recomendada para infecções por VZV graves e difíceis de tratar (p. ex., retinite, encefalite) |

| | |
|---|---|
| *Necrose retiniana externa progressiva (NREP):*<br>• (Ganciclovir 5 mg/kg +/− foscarnete 90 mg/kg) IV, 12/12 h + (ganciclovir 2 mg/0,05 mℓ +/− foscarnete 1,2 mg/0,05 mℓ) injeção intravítrea 2 vezes/semana<br>• Iniciar ou otimizar TARV<br>Necrose retiniana aguda (NRA):<br>• (Aciclovir 10 a 15 mg/kg IV, 8/8 h) + (ganciclovir 2 mg/0,05 ml injeção intravítrea 2 vezes/semana, 1 a 2 doses) por 10 a 14 dias, seguido por valaciclovir 1 g VO, 3 vezes/dia durante 6 semanas | |

TARV = tratamento antirretroviral; ARV = antirretroviral; SNC = sistema nervoso central; DOT = terapia diretamente observada; EMB = etambutol; PIC = pressão intracraniana; SIRI = síndrome inflamatória de reconstituição imune; URI = uveíte de recuperação imunológica; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; IP = inibidor de protease; PZA = pirazinamida; RFB = rifabutina; RIF = rifampicina; TMP-SMX = trimetoprima/sulfametoxazol; LCS = líquido cerebrospinal; DS = dose dupla; SS = dose padrão.

[i] N.R.T.: No Brasil ver *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil:* Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2ª edição atualizada, 2019 (http://www.AIDS.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-parao-controle-da-tuberculose-no-brasil).

Embora a reconstituição imune com TARV (Capítulo 367) seja o método mais efetivo para evitar IOs, muitos pacientes com contagens de linfócitos T $CD4^+$ baixas e viremia não controlada continuarão a se beneficiar da quimioprofilaxia. Essa profilaxia pode ser descontinuada quando os pacientes atendem aos critérios de redução induzida por TARV da carga viral e aumento da contagem de linfócitos T $CD4^+$.

As estratégias preventivas se concentram não apenas na quimioprofilaxia, mas também na imunização e na redução da exposição a patógenos oportunistas. Exemplos de intervenções para reduzir a exposição que provavelmente são eficazes incluem: imunização dos contatos domiciliares de pacientes infectados por HIV contra pneumococos e hemófilos para prevenir a propagação desses patógenos respiratórios no domicílio; redução da probabilidade de criptosporidiose restringindo-se a exposição de pacientes infectados por HIV a gatos e cachorros; redução da probabilidade de toxoplasmose evitando-se a exposição de pacientes infectados por HIV a fezes de gato errantes; e limitação da exposição de profissionais de saúde HIV-positivos a pacientes que possam apresentar-se inesperadamente com tuberculose.

Imunizações como a vacina contra HPV e a vacina contra hepatite B também podem ser importantes, porque previnem o desenvolvimento de processos neoplásicos. Vacinas de vírus vivos têm de ser evitadas em pacientes com baixas contagens de linfócitos T $CD4^+$.

## Recomendações de grau A


A1. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39.

A2. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563-571.

A3. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009012.

A4. Aberg J, Powderly W. HIV: primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:1-34.

[j]N.R.T.: No Brasil, ver *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes*, 2018, <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Beachler DC, Sugar EA, Margolick JB, et al. Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol*. 2015;181:40-53.
2. Samandari T, Tedaldi E, Armon C, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in the Human Immunodeficiency Virus Outpatient Study cohort, 2000-2013. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:1-10.
3. Farid Y, Martin C, Delforge M, et al. Epidemiology and clinical management of HIV-HBV coinfected patients in a large AIDS Reference Center in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2018:1-6.
4. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-21.
5. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*. 2018;138:1100-1112.
6. Twigg HL 3rd, Knox KS, Zhou J, et al. Effect of advanced HIV infection on the respiratory microbiome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:226-235.


**Qual das seguintes infecções oportunistas é a mais comum na infecção pelo HIV em pacientes com contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 50/µℓ nos EUA?**

- A. Mucormicose.
- B. Nefropatia por vírus BK.
- C. Nocardiose.
- D. Doença do complexo *Mycobacterium avium.*
- E. Meningite por *Listeria monocytogenes.*

Concluir questão

**Qual dos seguintes exames do sangue periférico é o melhor indicador de suscetibilidade a infecções oportunistas em pacientes HIV-soropositivos?**

- A. Contagem de linfócitos CD4.

- B. Contagem de linfócitos CD8.
- C. Contagem total de linfócitos.
- D. Contagem total de neutrófilos.
- E. Contagem total de leucócitos.

Concluir questão

**Para pacientes infectados pelo HIV em tratamento antirretroviral (TARV) de longa data e cargas virais inferiores a 50 cópias e contagens de linfócitos T $CD4^+$ superiores a 300/μℓ, quais dos seguintes grupos de condições são a principal causa de morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV?**

- A. *Candida*, herpes-zóster e herpes-vírus simples (HSV).
- B. Sarcoma de Kaposi e doença de Castleman multicêntrica.
- C. Leucoencefalopatia multifocal progressiva e linfoma do sistema nervoso central.
- D. Doença hepática, cardíaca e renal acelerada.
- E. Sepse e choque séptico.

Concluir questão

**Para um paciente infectado pelo HIV cuja contagem de linfócitos T $CD4^+$ é de 50/μℓ e que iniciará o TARV nas próximas semanas, qual dos seguintes medicamentos profiláticos seria mais benéfico, nos EUA, enquanto se aguarda a supressão sustentada do HIV?**

- A. Fluconazol.
- B. Valganciclovir.
- C. Valaciclovir.
- D. Sulfametoxazol-trimetoprima.
- E. Caspofungina.

Concluir questão

**Qual das seguintes vacinas seria apropriada para um paciente com infecção pelo HIV recém-diagnosticada (contagem de linfócitos T $CD4^+$ = 100/μℓ, carga viral = 1 milhão de cópias) que recebeu imunizações na infância, mas nenhuma desde então e que começará o TARV mais quimioprofilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima e azitromicina em 1 semana?**

- A. Vacina contra herpes-zóster.
- B. Vacina contra herpes-vírus simples (HSV).
- C. Vacina pneumocócica (conjugada).
- D. Vacina atenuada antigripal.
- E. Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (tríplice viral).

Concluir questão

# MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS DA AIDS

SAMUEL T. MERRICK, SIAN JONES E MARSHALL J. GLESBY

Morbidade e mortalidade por infecções oportunistas (IOs) dominaram os primeiros anos da epidemia do HIV até meados da década de 1990, quando os primeiros inibidores de protease foram introduzidos e a terapia antirretroviral combinada (TARc) começou a atingir supressão viral durável e reconstituição imune. Em razão dos efeitos adversos, da carga de comprimidos e das toxicidades dos primeiros esquemas combinados, ou da preferência do paciente, os médicos muitas vezes continuaram a esperar para iniciar a terapia antirretroviral (TAR) até que a supressão imunológica progredisse para a faixa de 200 a 350 células CD4/μℓ. Essa estratégia ocasionalmente levou ao desenvolvimento de IOs, embora com muito menos frequência. Com a criação de esquemas menos tóxicos e mais bem tolerados, incluindo combinações de dose fixa e esquemas de comprimido único, seguidos pela resposta definitiva à questão longamente debatida de quando iniciar a TAR com os resultados do Calendário Estratégico da Terapia Antirretroviral (CETA) (quanto mais cedo melhor), atualmente as IOs[A1] são em geral vistas apenas em pacientes que desconhecem seu estado sorológico para o HIV ou naqueles que são pouco aderentes ou não têm acesso ao tratamento adequado.

No entanto, podem surgir muitas complicações que são exclusivas da infecção pelo HIV ou que ocorrem em uma idade mais jovem ou com maior frequência do que em indivíduos HIV-negativos. Até certo ponto, isso pode ocorrer em razão da alta prevalência de fatores de risco tradicionais para doenças sistêmicas na população infectada pelo HIV, por exemplo, uso de substâncias, hábitos alimentares inadequados ou tabagismo. Além disso, está se tornando mais claro que o estado inflamatório crônico e a ativação imune causados pela infecção pelo HIV, mesmo quando totalmente suprimidos, podem desempenhar um grande papel nas complicações sistêmicas não infecciosas observadas em pessoas que vivem com HIV (PVHIV). Este capítulo aborda as complicações infecciosas e não infecciosas que podem surgir durante a evolução da infecção pelo HIV, com menos ênfase nas IOs, que serão abordadas em detalhes em um capítulo separado.

## SÍNDROMES RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO

Na maioria dos países ricos, incluindo os EUA, mais da metade das PVHIV tem 50 anos ou mais. Muitas comorbidades são mais comuns na população com HIV em qualquer idade, e síndromes relacionadas ao envelhecimento, como fragilidade e quedas, também podem ocorrer em idades mais precoces do que na população em geral.[1] Há controvérsias sobre se o HIV ou sua inflamação associada e a ativação imunológica aceleram o processo de envelhecimento ou se isso é apenas um fator de risco adicional para comorbidades e distúrbios relacionados ao envelhecimento. No entanto, a multimorbidade – duas ou mais doenças crônicas concomitantes – é comum em adultos mais velhos infectados pelo HIV. A maior prevalência de fatores potencialmente perturbadores, como tabagismo, uso de álcool e substâncias, depressão, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), pobreza e moradia instável, complica ainda mais a atribuição de multimorbidade e síndromes relacionadas ao envelhecimento à infecção pelo HIV.

Em idosos infectados pelo HIV, os médicos devem prestar atenção a polifarmácia, declínio funcional, risco de queda, disfunção cognitiva, depressão, isolamento social e fragilidade. A consulta geriátrica ou a adoção dos princípios de avaliação e cuidados geriátricos podem ser valiosos.

## MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO HIV

O HIV penetra o sistema nervoso central (SNC) precocemente durante a infecção e, de fato, a meningite asséptica pode ser um sinal na infecção primária.[2] Também é provável que haja propagação do SNC na existência de viremia

sistêmica contínua. Foi demonstrada discordância entre as concentrações virais de plasma e líquido cerebrospinal (LCS), e até 10% dos indivíduos com supressão de carga viral do HIV podem ter vírus detectáveis no LCS.[3] A existência de HIV no LCS desencadeia um estado pró-inflamatório evidenciado por níveis elevados de neopterina e citocinas pró-inflamatórias no LCS. Esse estado de inflamação crônica é melhorado, mas não se resolve totalmente com a TAR.

As PVHIV podem desenvolver complicações em qualquer parte do eixo neurológico. Ao contrário das infecções oportunistas do SNC, algumas dessas manifestações podem, na verdade, estar aumentando em incidência desde a introdução da TARc eficaz em função do aumento da sobrevida e do envelhecimento da população infectada pelo HIV.

## Disfunções neurocognitivas

Alterações difusas na substância branca ocorrem mais comumente em PVHIV do que em indivíduos não infectados pelo HIV. Essas alterações se tornam mais extensas quanto maior for a duração da infecção pelo HIV e têm sido associadas a déficits neurocognitivos. Na era pré-TARc, de 20 a 30% dos pacientes desenvolviam demência por AIDS, que é caracterizada por déficits de memória, transtornos psicomotores e alterações de personalidade. Na TARc, essa condição, atualmente renomeada para *demência associada ao HIV* (DAH), é muito menos comum e apresenta incidência de menos de 5%. No entanto, uma forma mais branda de disfunção cognitiva, o *distúrbio neurocognitivo associado ao HIV* (DNAH), pode afetar até 50% das PVHIV.

O DNAH é subdividido em deficiência neurocognitiva assintomática (DNA) e distúrbio neurocognitivo leve (DNL) com base nos critérios de Frascati.[4] Os critérios para DNA e DNL compõem-se por uma pontuação no teste neuropsiquiátrico padronizado de 1 ou mais desvios padrões (DP) abaixo da média em, pelo menos, dois domínios cognitivos. Enquanto os pacientes com DNA são assintomáticos e não apresentam danos funcionais, os indivíduos com DNL serão pelo menos levemente sintomáticos. Pacientes com DAH, entretanto, têm uma pontuação de 2 ou mais DP abaixo da média em testes neuropsiquiátricos e comprometimento significativo nas atividades de vida diária. É importante observar que DAH é um diagnóstico de exclusão.

A replicação ativa do HIV, medida pela carga viral plasmática, é um fator de risco independente para DNAH. No entanto, embora a supressão viral seja o tratamento mais importante para a DAH, não é suficiente para evitar o desenvolvimento de DNAH. A inflamação crônica relacionada a monócitos e macrófagos ativados é considerada um mecanismo importante relacionado ao desenvolvimento de DNAH. Níveis elevados de neopterina e neuroinfiltração da cadeia leve podem ser encontrados no LCS de pacientes com DNAH, consistentes com ativação de macrófagos, apoiando esta hipótese. Os achados iniciais em imagem por ressonância magnética (RM) mostram alterações na substância branca que progridem para atrofia e redução do volume cerebral.[5] Esses achados na imagem correlacionaram-se ao grau de comprometimento neurocognitivo.

Os agentes antirretrovirais (ARV) diferem em sua capacidade de penetrar no LCS e foi desenvolvido um escore de eficácia de penetração no SNC (CPE). Cada fármaco recebe uma pontuação entre 1 e 4 com base nos dados farmacocinéticos disponíveis e nas concentrações alcançáveis no LCS (Tabela 366.1). Ainda permanece controverso se o uso de fármacos com pontuações mais altas de CPE é benéfico. Alguns estudos mostram melhora neurocognitiva quando são usados agentes ARV com maior pontuação de CPE, mas outros não mostram benefício.

"AIDS mania" é uma condição única que foi descrita em indivíduos com AIDS avançada e atualmente é raramente observada. Ao contrário da mania clássica, essa condição é caracterizada mais por irritabilidade do que euforia e não regride se não for tratada.

Efavirenz, um inibidor não nucleosídio da transcriptase reversa (ITRNN), tem sido comumente associado a efeitos colaterais neuropsiquiátricos, como transtornos do sono, depressão e convulsões. Tipicamente, esses efeitos adversos são piores nas primeiras 4 a 6 semanas após o início do tratamento, e muitos pacientes se adaptam ao efavirenz com o tempo. Alguns pacientes, entretanto, nunca são capazes de tolerar o efavirenz. Existem dados de que isso pode, pelo menos em parte, ocorrer em razão de um polimorfismo genético no citocromo CYP2B6, que é a principal via de metabolização do efavirenz. Uma alteração do par de bases de G para T na posição 516 resulta em concentrações plasmáticas de efavirenz significativamente mais altas e maiores efeitos adversos. Esse polimorfismo é super-representado em indivíduos de ascendência africana. A rilpivirina é um ITRNN de segunda geração, que é mais bem tolerado e com menos efeitos adversos no SNC do que o efavirenz, embora também tenha sido relatada depressão com o uso desse medicamento.

| Tabela 366.1 | Escore de eficácia de penetração no SNC (CPE) dos antirretrovirais. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **CLASSE DE ANTIRRETROVIRAL** | **ESCORE CPE*** | | | |
| | ***1*** | ***2*** | ***3*** | ***4*** |
| Inibidor da transcriptase reversa nucleosídico (ITRN) | Tenofovir<br>Zalcitabina (ddC) | Didanosina (ddI)<br>Lamivudina (3TC)<br>Estavudina (d4T) | Abacavir Entricitabina (FTC) | Zidovudina (AZT) |
| Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídico (ITRNN) | | | Efavirenz<br>Etravirina | Nevirapina |
| Inibidores de protease | Nelfinavir<br>Ritonavir<br>Saquinavir/ritonavir<br>Saquinavir<br>Tipranavir/ritonavir | Atazanavir<br>Fosamprenavir | Darunavir/ritonavir<br>Fosamprenavir/ritonavir<br>Lopinavir/ritonavir<br>Indinavir | Indinavir/ritona |
| Inibidor da transferência de cadeia da integrase | | Elvitegravir | Raltegravir | Dolutegravir |
| Inibidor de entrada | | | Maraviroque | |
| Inibidor de fusão | Enfuvirtida (T20) | | | |

*Pontuações CPE: 1 = abaixo da média; 2 = média; 3 = acima da média; 4 = muito acima da média.

Sem surpresa, uma vez que o uso de drogas intravenosas é um fator de risco para o HIV, as PVHIV têm maior prevalência de uso abusivo de substâncias em relação à população em geral. Há também uma prevalência mais alta de condições psiquiátricas comórbidas em PVHIV; indivíduos com problemas de saúde mental subjacentes podem ser mais propensos a comportamentos de alto risco. Por outro lado, PVHIV sem diagnóstico de saúde mental pré-mórbido podem desenvolver depressão e/ou ansiedade como resultado do estresse de lidar com a doença. Distinguir os efeitos de substâncias ilícitas (Capítulo 31) de condições psiquiátricas orgânicas subjacentes pode ser desafiador. O uso ativo de substâncias como metanfetamina ou cocaína, por exemplo, pode fazer com que alguém seja erroneamente diagnosticado com transtorno bipolar. O manejo adequado das questões de saúde mental e uso abusivo de substâncias (Capítulo 31) é muito importante, não apenas para a saúde e o bem-estar geral do paciente, mas também porque essas condições terão impacto negativo significativo na adesão se não forem tratadas adequadamente.

A síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) (Capítulo 367) foi descrita junto a uma variedade de infecções oportunistas logo após o início da TAR. Em geral, os pacientes que apresentam contagens de células CD4 baixas, principalmente inferiores a 50 células/μℓ, ou uma resposta viral rápida aos medicamentos ARV, apresentam maior risco de SIRI. A SIRI também foi descrita como um processo encefálico, que complica a DNAH em pacientes que iniciaram a TAR. A SIRI DNAH pode se apresentar como uma piora da DNAH preexistente ou pode ser a causa de disfunção cognitiva de início recente. Lesões localizadas na substância branca podem ser observadas na ressonância magnética e normalmente apresentam distribuição perivascular. Foi descrita uma

apresentação rara, mas fulminante, com infiltração de células CD8 no cérebro e desmielinização. Esta condição foi fatal em 4 dos 10 casos descritos.

Como em outras apresentações de SIRI, os corticosteroides podem ser usados para atenuar a resposta inflamatória de SIRI DNAH; no entanto, não houve estudos controlados que demonstrassem um benefício claro para o uso de corticosteroides.

## Neuropatia periférica

A neuropatia periférica (Capítulo 392) é a condição neurológica mais comum que afeta as PVHIV. A polineuropatia periférica simétrica distal (HIV-DSP) é de longe a mais comum das neuropatias periféricas observadas e 30 a 67% das PVHIV podem apresentar essa condição. Os pacientes geralmente desenvolvem dormência, dor em queimação e parestesias sob uma distribuição em forma de "bota e luva". HIV-DSP pode ser resultante dos efeitos indiretos da infecção pelo HIV ou da terapia ARV. Na era pré-TARc, HIV-DSP estava associada a uma contagem de CD4 mais baixa e carga viral do HIV mais alta. Os achados patológicos são degeneração distal nos nervos periféricos de fibras mielínicas e amielínicas predominantemente pequenas. Como o HIV não infecta as células de Schwann ou axônios diretamente, acredita-se que o dano ocorra por meio de mecanismos indiretos relacionados a citocinas pró-inflamatórias. A existência de macrófagos infiltrantes na biopsia apoia essa hipótese, embora as biopsias raramente sejam realizadas para fins clínicos.

A HIV-DSP relacionada à TAR é denominada como neuropatia tóxica antirretroviral (ATN) e acredita-se que resulte de inibição diferencial da polimerase do DNA mitocondrial por certos inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN), como didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) e estavudina (d4T). Esses agentes, conhecidos como "fármacos d", são raramente usados atualmente, e os agentes ITRN mais novos apresentam muito menos probabilidade de causar esses sintomas. O diagnóstico geralmente é realizado clinicamente, com base nos sintomas e em um exame neurológico que revela ausência de reflexos no tornozelo e sensação vibratória e de picada de agulha anormais nos pés. Estudos de condução nervosa (NCS) e eletromiografia (EMG) são reservados para casos com apresentações atípicas. Os achados nos NCS tipicamente mostram potenciais de ação de nervos sensoriais e velocidade de condução reduzidos, enquanto a EMG revela características de denervação aguda ou crônica. É difícil, senão impossível, diferenciar HIV-DSP com base na etiologia subjacente para PVHIV que fizeram uso de fármacos d.

No caso de ATN, a remoção do agente agressor pode resultar em melhora, embora não necessariamente na resolução completa dos sintomas. O sucesso com agentes tipicamente usados para tratar a dor neuropática, como antidepressivos e anticonvulsivantes, tem sido baixo. Os agentes que se mostraram mais promissores, capsaicina tópica, lamotrigina, *cannabis* fumada e fator de crescimento do nervo humano recombinante, todos têm barreiras significativas ao seu uso. A lamotrigina deve ser titulada com cuidado para evitar o desenvolvimento de erupções cutâneas graves ou mesmo a síndrome de Stevens-Johnson, e algumas diretrizes não recomendam seu uso em razão da baixa relação risco-benefício. A capsaicina pode causar dor durante a administração, que é forte o suficiente para exigir opiáceos para analgesia. É importante excluir as causas potencialmente tratáveis de neuropatia distal, como diabetes melito, hipotireoidismo ou deficiência de $B_{12}$.

Um tipo menos comum de neuropatia periférica é a mononeurite múltipla (Capítulo 392). Nos estágios iniciais da infecção pelo HIV, a mononeurite múltipla normalmente é causada por inflamação relacionada ao HIV, enquanto, na presença de imunossupressão mais avançada, é importante excluir infecções oportunistas, principalmente o citomegalovírus (CMV). Os pacientes geralmente apresentam uma polineuropatia dolorosa e assimétrica envolvendo vários nervos de forma progressiva. O diagnóstico é confirmado por testes eletrofisiológicos. Para pacientes com a forma de início precoce, o tratamento geralmente é de suporte, pois a condição é autolimitada. No entanto, se for observada vasculite na biopsia do nervo, indica-se o tratamento com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa (IVIG) ou plasmaférese. PVHIV raramente também podem desenvolver mononeuropatias de nervos cranianos ou periféricos. Pacientes com infecção aguda pelo HIV podem apresentar paralisia do nervo facial unilateral ou bilateral (paralisia de Bell). Outras manifestações incluem perda auditiva neurossensorial e "queda" do pé ou punho. O diagnóstico é confirmado por testes eletrofisiológicos. O tratamento com corticosteroides pode ser útil, mas a TAR não demonstrou ser benéfica.

PVHIV raramente podem desenvolver uma polineuropatia desmielinizante inflamatória (PDI). A PDI pode se apresentar agudamente como uma paralisia flácida simétrica ascendente rápida semelhante à síndrome de Guillain-Barré. Os pacientes apresentam arreflexia e fraqueza, mas não apresentam perda sensorial. Eles também podem ter

disfunção autônoma e até desenvolver insuficiência respiratória. Os sintomas atingem o pico por volta das 4 semanas, com recuperação logo em seguida.

A PDI aguda normalmente se desenvolve no início da infecção pelo HIV e pode ocorrer no momento da soroconversão. O LCS na PDI aguda associada ao HIV pode ter pleocitose linfocítica leve (10 a 50 células/μℓ) e proteína ligeiramente elevada. Isso é diferente da síndrome de Guillain-Barré, na qual a análise do LCS tipicamente mostra proteína elevada, mas sem pleocitose.

Uma forma crônica, *polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica* (CIDP), tem um curso recidivante e remitente por mais de 8 semanas. O tratamento para essas condições é semelhante ao de indivíduos não infectados pelo HIV com IVIG, corticosteroides e, potencialmente, plasmaférese.

## Neuropatia autonômica

A neuropatia autonômica é tipicamente observada em quadros de AIDS avançada e pode ser assintomática ou pode ser uma causa de hipotensão ortostática, impotência e anormalidades na sudorese. Taquicardia em repouso pode ser observada em indivíduos assintomáticos. O exame patológico dos gânglios simpáticos revela degeneração neuronal e infiltração perivascular por células T e macrófagos. É importante considerar outras condições tratáveis em pacientes que apresentam esses achados, como cardiomiopatia e insuficiência suprarrenal, que também têm sido associadas à infecção pelo HIV.

Os tratamentos que foram testados para a hipotensão ortostática incluem comprimidos de cloreto de sódio, midodrina,[a] mineralocorticoides e meias de compressão.

## Mielopatia

A infecção pelo HIV tem sido associada ao desenvolvimento de mielopatia vacuolar. Essa entidade pode ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV, mas é mais comum com doença avançada. Na era pré-TARc, a maioria dos pacientes morria em 6 meses após o desenvolvimento dos sintomas. A apresentação típica é de paraparesia espástica lentamente progressiva (semanas a meses), com perda de vibração e sensação de posição. Alguns pacientes podem manifestar espasticidade nas pernas, mas ainda manter a força preservada. Os pacientes também costumam exibir marcha de base ampla. Os sintomas geralmente não envolvem as extremidades superiores. Sintomas urinários, como frequência, urgência e incontinência, são comumente observados. Visto que a demência pelo HIV era anteriormente um achado comum na AIDS avançada, acredita-se que sua coexistência possa ter obscurecido os sintomas de mielopatia concomitante. A RM da coluna geralmente é normal, mas pode mostrar atrofia da medula espinal ou anormalidades irregulares nas imagens ponderadas em T2. A coluna torácica superior tipicamente está envolvida. Os achados do LCS são inespecíficos, como leve elevação dos níveis de proteína ou pleocitose leve, mas ambos podem ser observados quando da infecção pelo HIV, mesmo na ausência de doença neurológica conhecida. A medição dos potenciais evocados somatossensoriais (SEPs) frequentemente é prolongada e pode ser anormal mesmo antes do desenvolvimento da doença clínica.

A patogênese da mielopatia associada ao HIV é desconhecida. No exame patológico, a desmielinização da coluna dorsal e dorsolateral é observada com vacúolos proeminentes nas bainhas de mielina. Não se acredita que o vírus invada diretamente a medula espinal; portanto, as alterações são consideradas relacionadas à ação de citocinas inflamatórias produzidas por macrófagos.

A mielopatia associada ao HIV é um diagnóstico de exclusão e é importante diferenciar de outras causas potencialmente tratáveis. Em particular, a apresentação clinicopatológica da mielopatia associada ao HIV é muito semelhante à observada na deficiência de $B_{12}$ (Capítulo 155).

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV1) (Capítulo 354) é endêmico em áreas da América do Sul, sul do Japão, Caribe, partes do Oriente Médio e Papua-Nova Guiné. Indivíduos que usam drogas injetáveis também podem estar infectados, e PVHIV podem ser coinfectadas pelo HTLV1. O HTLV1 pode causar uma mielopatia conhecida como mielopatia associada ao HTLV1 (HAM) ou, alternativamente, paraparesia espástica tropical. No exame patológico, tipicamente os tratos corticospinais laterais, espinocerebelares e espinotalâmicos estão envolvidos, com preservação relativa das colunas posteriores. O exame do LCS para a produção intratecal de anticorpos para HTLV1 pode ajudar o estabelecimento do diagnóstico.

Um nível sensorial definido, em geral, não é visto na mielopatia associada ao HIV, e um diagnóstico alternativo deve ser investigado se esse achado for encontrado (Capítulo 372). Além disso, os pacientes que apresentam outras

características atípicas, como progressão rápida da doença, dor nas costas ou sintomas constitucionais, devem receber uma avaliação detalhada para a ampla gama de doenças infecciosas e malignas que podem envolver a medula espinal.

O benefício da TARc não está claro na mielopatia associada ao HIV, e a base do tratamento é controlar os sintomas relacionados à espasticidade. Os tratamentos mais comuns incluem baclofeno, tizanidina e toxina botulínica.

### Miopatia

O ITRN zidovudina (AZT) foi associado à miopatia tóxica em 0,4% dos pacientes que receberam o medicamento. Os pacientes geralmente desenvolvem fraqueza no ombro proximal e na cintura pélvica após mais de 6 meses de tratamento. O mecanismo de toxicidade deve-se à inibição da DNA polimerase mitocondrial nos músculos e, na biopsia muscular, destaca-se a presença de fibras vermelhas irregulares e mitocôndrias anormais. A descontinuação do AZT geralmente resulta em melhora da mialgia ou fraqueza, embora os sintomas possam progredir inicialmente antes de melhorar.

Vale ressaltar que, ao contrário dos ITRN fármacos d, o AZT não foi associado à neuropatia periférica. Acredita-se que isso ocorra em função das afinidades distintas do ITRN para ligação à DNA polimerase mitocondrial em diferentes tecidos.

É importante estar atento à toxicidade potencial relacionada ao uso de estatinas, particularmente em pacientes que fazem uso de inibidores de protease (IP) do HIV ou o potenciador farmacocinético cobicistate, porque as interações medicamentosas podem aumentar os níveis sanguíneos de todas as estatinas, exceto pitavastatina.

A polimiosite associada ao HIV (HIV-PM) é uma condição rara, com incidência inferior a 1%, mas se apresenta de forma semelhante à polimiosite autoimune (Capítulo 253). Na verdade, as duas entidades são essencialmente indistinguíveis, tanto clínica quanto patologicamente. A HIV-PM pode ser observada em qualquer estágio da infecção pelo HIV e os pacientes apresentam fraqueza muscular proximal simétrica lentamente progressiva. Entre 25 e 50% dos pacientes queixam-se de mialgias e 90% terão creatinofosfoquinase (CPK) elevada. Os níveis de CPK não se correlacionam ao grau de fraqueza muscular. Como esses achados são inespecíficos, testes adicionais com EMG ou biopsia muscular são necessários para confirmar o diagnóstico. A EMG pode estar normal, apesar da HIV-PM comprovada por biopsia. A biopsia muscular tipicamente revela inflamação com infiltração de linfócitos CD8 e raros focos de necrose dispersos. Assim como na polimiosite autoimune, o tratamento tipicamente é realizado com corticosteroides. As terapias de segunda linha incluem IVIG, metotrexato e azatioprina.

### Disfunção cerebrovascular

Vários estudos de coorte observacionais mostraram taxas mais altas de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e hemorrágico em PVHIV na era TARc.[6] A prevalência de fatores de risco tradicionais, como diabetes melito, hiperlipidemia, tabagismo e hipertensão é elevada em PVHIV em comparação com a população em geral. No entanto, após o ajuste para esses fatores de risco clássicos, o risco elevado ainda foi estimado em 20 a 80%. O aumento da ativação imune e a inflamação crônica foram apontadas como causas prováveis.

## MANIFESTAÇÕES RENAIS DO HIV

A prevalência de doença renal em PVHIV foi relatada entre 2,4 e 12% e a de proteinúria entre 10 e 30%. Tanto a lesão renal aguda (LRA) quanto a doença renal crônica (DRC) ocorrem mais comumente em PVHIV e estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade.[7] A LRA é mais comumente resultado de infecção sistêmica, sepse ou efeitos adversos relacionados aos medicamentos. A DRC é definida como função renal diminuída com uma taxa de filtração glomerular (TFG) de menos de 60 mℓ/min com duração de mais de 3 meses. A DRC pode estar relacionada à própria infecção pelo HIV, aos medicamentos usados para tratar o vírus ou às comorbidades, como diabetes melito e hipertensão arterial, que estão se tornando mais prevalentes conforme a população de PVHIV envelhece.[8]

A infecção pelo HIV também afeta desproporcionalmente os afro-americanos, um grupo que apresenta predisposição semelhante à doença renal. A coinfecção pelo HCV e HIV pode predispor a complicações renais,

pois a infecção pelo HCV por si está associada à formação de imunocomplexos e glomerulonefrite membranoproliferativa.

Além das causas específicas do HIV para a DRC, a nefropatia membranosa pode ser observada em PVHIV que também têm sífilis (Capítulo 303) ou infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) (Capítulo 140).

Diretrizes para o rastreamento e o tratamento da doença renal em pacientes infectados pelo HIV foram desenvolvidas pela HIV Medicine Association (HIVMA), da Infectious Disease Society of America (IDSA). Em resumo, recomenda-se que a TFG seja monitorada no início do estudo, quando a TARc for iniciada ou alterada, e pelo menos duas vezes ao ano em PVHIV que se encontrem estáveis. Em indivíduos com maior risco de desenvolver DRC, medidas mais frequentes devem ser consideradas. A urinálise e a microalbumina/creatinina pontuais devem ser verificadas no início do estudo, quando a TARc é iniciada ou alterada, e pelo menos anualmente em pacientes estáveis.

Os pacientes devem ser encaminhados a um nefrologista para avaliação se houver diminuição persistente da TFG de mais de 25%, o que resulta em uma depuração de menos de 60 mℓ/min, e quando a proteinúria excede 300 mg/dia ou está associada à hematúria. Pacientes com DRC avançada e TFG inferior a 30 mℓ/min também devem ser encaminhados (Figura 366.1).

O controle adequado das comorbidades, como diabetes melito e hipertensão arterial, também é importante para atenuar a progressão da doença renal. A meta para o controle da pressão arterial deve ser 130/80 mmHg. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensinogênio (BRAs) são tipicamente usados como agentes de primeira linha por seus efeitos benéficos na proteinúria.

## Nefropatia associada ao HIV

A nefropatia associada ao HIV (HIVAN) foi descrita pela primeira vez em 1984 e pode manifestar-se como LRA ou DRC. Normalmente, os pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica. Antes da TARc, ela quase sempre progredia rapidamente para doença renal em estágio terminal (ESRD). Ao contrário dos pacientes com proteinúria de faixa nefrótica por outras etiologias, os pacientes com HIVAN tipicamente não apresentam edema periférico. Acredita-se que isso se deva a um componente perdedor de sal concomitante à nefropatia em HIVAN. A HIVAN ocorre quase exclusivamente em indivíduos de origem africana – cerca de 90% dos indivíduos são de tal origem – e é mais comumente observada em casos avançados de AIDS. O próximo grupo demográfico mais comum é o hispânico. É extremamente raro ver HIVAN em um indivíduo caucasiano. A base genética para essa observação foi atribuída a polimorfismos no cromossomo 22q12. Um gene nesse cromossomo codifica a apolipoproteína L1 (APOL1). APOL1 foi encontrada em podócitos e em células renais tubulares e arteriais proximais, entre outras. Demonstrou-se que a superexpressão de APOL1 pode resultar em autofagia e morte celular. Os alelos de risco APOL1 ocorrem por mutações *missense* das variantes G1 e G2. A frequência desses polimorfismos varia geograficamente, observando-se maior frequência na África Ocidental.[9] APOL1 foi associada à diminuição da suscetibilidade à infecção por *Trypanosoma brucei*, e as variantes observadas em indivíduos de origem no oeste da África provavelmente proporcionaram uma vantagem de sobrevivência em algum momento.

A patogênese da HIVAN é atribuída à infecção direta dos podócitos renais pelo HIV, levando a desdiferenciação e apoptose com apagamento dos processos podocitários. Tanto as células epiteliais tubulares como as glomerulares podem estar infectadas. Acredita-se que a inflamação relacionada à infecção viral crônica e à desregulação imune também contribua para a patogênese. O aspecto histopatológico observado a partir da biopsia renal é muito característico na HIVAN e revela glomerulosclerose segmentar focal (GESF) com colapso dos glomérulos e dilatação tubular microcística. O acúmulo de material proteico resulta em rins atipicamente maiores na ESRD. Outras condições que podem resultar em rins maiores, em vez de diminuídos, na ESRD são diabetes melito, doença renal policística e amiloidose.

O risco de HIVAN diminuiu 60% após a TARc, sendo a TARc a base do tratamento para HIVAN. Os IECA são frequentemente usados como terapia adjuvante. Corticosteroides têm sido usados em pacientes com insuficiência renal progressiva, apesar dessas terapias. Reduções na proteinúria e melhora na TFG foram observadas com o uso de esteroides, mas à custa de um risco aumentado de infecção.

## Doença renal por imunocomplexo associada ao HIV

Doença renal por imunocomplexo associada ao HIV (HIVICK) refere-se a um grupo heterogêneo de condições caracterizadas por deposição de imunoglobulina G (IgG) ou imunocomplexo e é o segundo diagnóstico mais

comum realizado na biopsia renal.[10] Glomerulonefropatias de imunocomplexo, nefropatia por IgA e glomerulonefrite semelhante à do lúpus são todas abrangidas pela HIVICK. As manifestações renais dessa doença dependem da localização e extensão dos depósitos glomerulares. Proteinúria pode ser de variação nefrótica. Hematúria, diminuição da TFG e baixos níveis séricos de complemento também são frequentemente observados.

Diferentemente da HIVAN, não parece haver uma associação com APOL1 e, portanto, HIVICK pode ser observada em vários grupos étnicos diferentes. A biopsia geralmente revela deposição de imunocomplexos nas regiões mesangial e perimesangial. Pacientes com HIVICK geralmente apresentam doença renal mais branda e imunossupressão menos avançada quando a doença renal é reconhecida do que aqueles com HIVAN. Há também menos probabilidade de a HIVICK progredir para ESRD do que a HIVAN. O papel da terapia ARV não é claro.

## Microangiopatia trombótica associada ao HIV

As microangiopatias trombóticas (MATs) incluem púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), que pode ser hereditária, adquirida ou relacionada a medicamentos, e síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). As MATs ocorrem com maior frequência em PVHIV, mas apresentam-se de maneira semelhante em indivíduos não infectados pelo HIV. O quinteto clássico para PTT é descrito como febre, trombocitopenia, anemia hemolítica, anormalidades neurológicas e anormalidades renais (Capítulo 163). No entanto, os achados renais são muito menos comuns na PTT do que na SHUa, em que predominam as anormalidades renais. *Grosso modo*, essas duas síndromes são bastante diferentes e, embora a TTP tipicamente responda à plasmaférese, a SHUa é tratada com eculizumabe, um anticorpo monoclonal para complementar C5. (Ver também Microangiopatia trombótica sob o título Hematologia e oncologia, adiante.)

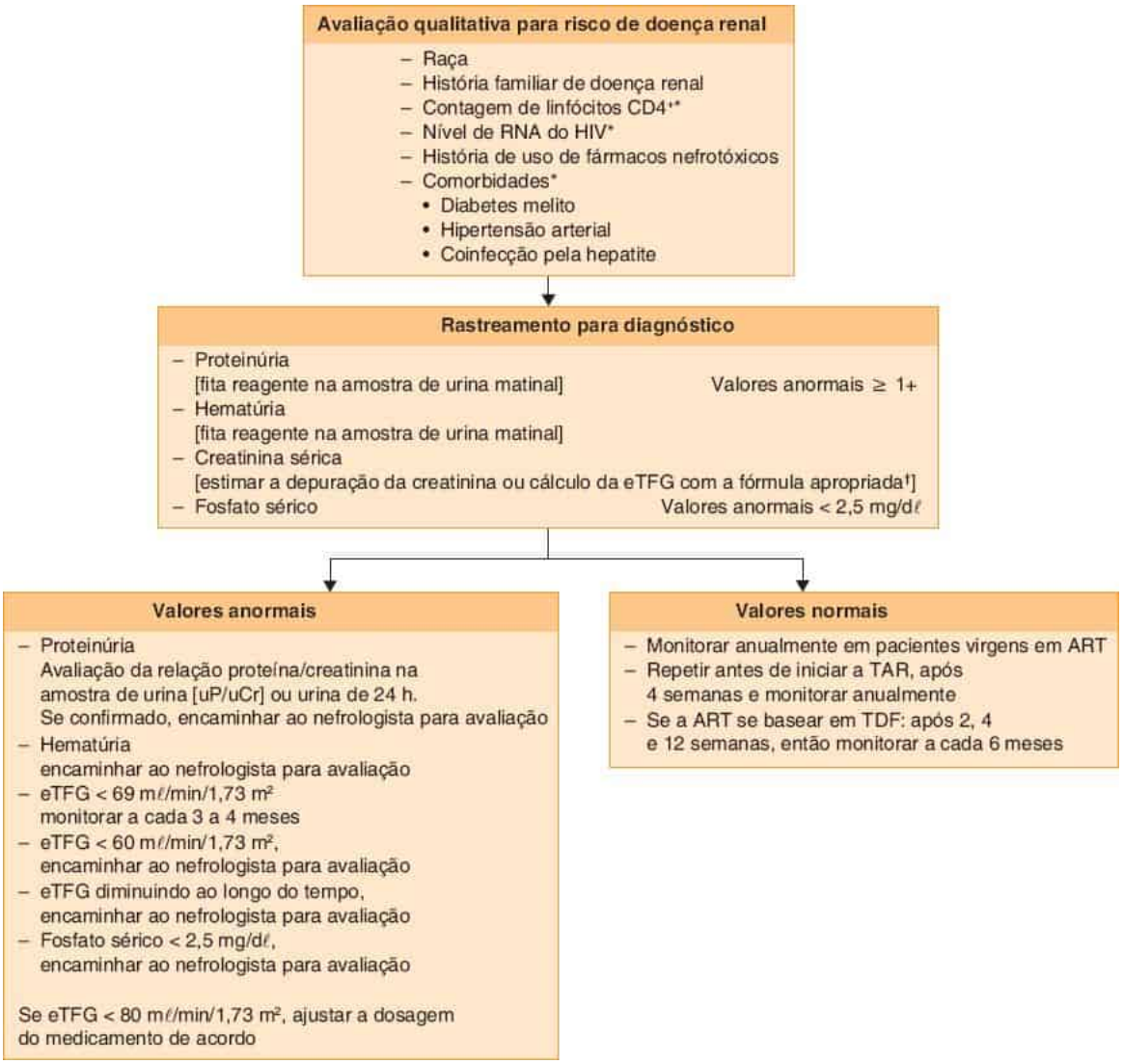


**FIGURA 366.1 Diretrizes para rastreamento e manejo da doença renal em pacientes infectados pelo HIV. *Reavaliação periódica.** † Usar Cockcroft-Gault ou MDRD; usar CKD-EPI apenas se a creatininemia for estimada por Roche IDMS enzimático. ART = terapia antirretroviral; CKD-EPL = colaboração epidemiológica da doença renal crônica; eTFG = taxa de filtração glomerular estimada; MDRD = modificação da dieta na doença renal; TDF = tenofovir. (Modificada de HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. De Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev*. 2012;14:37-53.)

## Nefrotoxicidade induzida por fármacos

Atualmente, o agente ARV mais associado à nefrotoxicidade é o fumarato de tenofovir disoproxila (TDF). O TDF é um ITRN amplamente utilizado para o tratamento do HIV e para a profilaxia pré-exposição (PrEP), em que é administrado como um medicamento formulado com entricitabina (FTC) como Truvada®.

A excreção do tenofovir (TFV) requer uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. O influxo de tenofovir é mediado pelos transportadores de ânions orgânicos humanos (hOAT) 1 e 3 no lado basolateral da célula tubular renal proximal. O efluxo é por meio das proteínas de resistência a múltiplos fármacos (MRPs) 2 e 4. O TDF causa, caracteristicamente, lesão tubular renal proximal, particularmente após uso prolongado. Indivíduos mais velhos, com menor massa corporal ou com comorbidades que predisponham a

complicações renais, como hipertensão arterial e diabetes melito, apresentam risco mais alto de toxicidade renal por TDF. Os pacientes podem apresentar síndrome de Fanconi típica com glicosúria euglicêmica, proteinúria, hipopotassemia, hipouricemia, hipofosfatemia e acidose metabólica ou com apenas um desses achados, mais comumente glicosúria ou hipopotassemia isolada.

Dada a alta prevalência de diabetes e pré-diabetes no mundo desenvolvido, pode ser um desafio determinar se a glicosúria isolada deve-se ao pré-diabetes ou à nefrotoxicidade do TDF. Se houver preocupação com a nefrotoxicidade do TDF, testes adicionais para dano tubular, como medição da excreção fracionada de fósforo, podem ser úteis. A disfunção glomerular com diminuição da TFG pode ser observada como um achado isolado ou pode coincidir com as anormalidades tubulares descritas anteriormente.

A toxicidade do TDF pode ser mais alta em razão das interações medicamentosas que desencadeiam elevação dos níveis plasmáticos de TFV. O ritonavir e o cobicistate são usados intencionalmente como intensificadores farmacocinéticos com certos medicamentos ARV, mas também podem aumentar adversamente a concentração plasmática do TFV. Da mesma forma, ledipasvir/sofosbuvir, que é usado para o tratamento do HCV, pode causar níveis elevados de TFV em pacientes coinfectados.

Polimorfismos no gene *ABCC2*, que codifica o transportador celular MRP2, foram envolvidos em um risco elevado de toxicidade por TDF em indivíduos que têm os alelos CC em vez de CT ou TT na posição 24. Estudos mais recentes também descobriram que polimorfismos em *ABCC4*, que codifica o outro transportador envolvido no efluxo de tenofovir, pode ter impacto semelhante na toxicidade.[11]

O diagnóstico de nefrotoxicidade por TDF baseia-se na apresentação clínica e só requer biopsia renal se a apresentação for atípica. A descontinuação imediata do TDF é crítica se houver suspeita de nefrotoxicidade para evitar danos potencialmente irreversíveis. Uma nova formulação de TDF, alafenamida de tenofovir (TAF), é menos nefrotóxica em razão dos níveis circulantes mais baixos do metabólito tenofovir e do aumento da captação nas células do sistema imune em baixa concentração plasmática. O TAF, portanto, não leva ao acúmulo de TFV nas células tubulares proximais. O TAF foi aprovado para uso em pacientes com TFG de 30 mℓ/min.

Todos os IP do HIV apresentam baixa solubilidade na urina. No entanto, apenas indinavir e atazanavir foram associados a cristalúria e nefrolitíase franca (Capítulo 117) com alguma frequência. A probabilidade de desenvolver cristalúria parece aumentar quanto maior for a duração da terapia.

Foi descrito que 20% dos pacientes que fazem uso de indinavir podem desenvolver cristalúria, mas uma porcentagem muito menor (3%) terá, na verdade, nefrolitíase. Os pacientes podem ser assintomáticos ou se queixar de dor ou desconforto no flanco/irritação ao urinar. Os cálculos são, em grande parte, constituídos por cristais de indinavir ou atazanavir e são radiotransparentes; portanto, uma radiografia de rotina não será reveladora. Os pacientes podem ser instruídos a coar a urina para coletar cristais/cálculos para análise ou outras imagens radiográficas (p. ex., tomografia computadorizada [TC]) podem ser obtidas. A nefrite intersticial (Capítulo 114), que se apresenta como piúria estéril, também foi descrita com indinavir e, em muito menor extensão, com atazanavir. Se não for reconhecido e o medicamento descontinuado, pode evoluir para cicatrizes crônicas e DRC. Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) é outro medicamento frequentemente usado em PVHIV e é uma causa conhecida de nefrite intersticial.

Foscarnete e cidofovir são medicamentos usados para tratar a infecção por CMV e são raramente usados atualmente; no entanto, eles estão associados a um potencial significativo de nefrotoxicidade.

Ao contrário dos IP e ITRNN, os ITRN (com exceção do abacavir) são excretados principalmente pelos rins e devem ter sua dose ajustada para o comprometimento da função renal. Por outro lado, outros agentes ARV, como rilpivirina e dolutegravir, um inibidor da transferência de fita da integrase, e o intensificador farmacocinético, cobicistate, podem aumentar artificialmente os níveis de creatinina, interferindo na secreção tubular de creatinina. A alteração na medição da creatinina é da ordem de 0,14 mg/dℓ. A rilpivirina e o dolutegravir inibem o transportador renal OCT2, que está localizado na membrana basolateral das células tubulares proximais, enquanto o cobicistate inibe predominantemente o transportador renal MATE1 na membrana luminal. A TFG real, entretanto, não é diminuída. É importante estar ciente desse achado para que os medicamentos não sejam subdosados erroneamente. A medição da cistatina C pode ajudar a esclarecer se há nefrotoxicidade real nessa situação.

Alguns pacientes podem usar suplementos proteicos e, em particular, creatina. A creatina é outra causa do aumento artificial da creatinina. É importante consultar os pacientes sobre todos os suplementos que eles usam, pois essas informações podem não ser fornecidas voluntariamente. Também há um equívoco frequente por parte

dos pacientes de que os suplementos são seguros, mas os suplementos podem sofrer interações com agentes ARV e outros medicamentos, além de causar toxicidade.

### Doença renal em estágio terminal

PVHIV e ESRD são candidatas à hemodiálise ou diálise peritoneal, e a mortalidade associada ao início da diálise diminuiu dramaticamente na era TARc. Tal como acontece com a ESRD na população em geral, é importante prever quando pode ser necessário iniciar a terapia de reposição renal. Um enxerto arteriovenoso ou fístula deve ser colocado com antecedência para evitar ou minimizar o tempo que um cateter vascular será necessário para hemodiálise, em razão do risco de infecção. Da mesma maneira, dar tempo suficiente para um cateter Tenckhoff amadurecer pode evitar a necessidade de hemodiálise temporária nos pacientes que planejam iniciar a diálise peritoneal.

Além da necessidade de ajuste da dose com base na TFG, é importante observar que os ITRN, exceto o abacavir, não são fortemente ligados às proteínas e podem ser removidos por diálise; portanto, devem ser administrados após a diálise. Os inibidores da integrase, ITRNN e IP, entretanto, não são tipicamente removidos por diálise.

PVHIV também devem ser consideradas para avaliação de transplante, porque tanto a sobrevivência quanto a mortalidade do enxerto se comparam favoravelmente aos indivíduos não infectados pelo HIV. Um ensaio em andamento, o estudo HOPE, foi projetado para avaliar a segurança do transplante renal a partir de doadores infectados pelo HIV para receptores infectados pelo HIV.

Dada a escassez de rins disponíveis para transplante, se esse estudo for bem-sucedido, ele poderá diminuir significativamente o tempo de espera de PVHIV com necessidade de transplante renal.

A complexidade adicional das interações medicamentosas entre os agentes ARV e os imunossupressores frequentemente usados, que também são metabolizados pela via do citocromo P-450, como o tacrolimo, requer acompanhamento rigoroso e monitoramento dos níveis dos medicamentos, quando possível. A comunicação próxima entre a equipe de transplante e o médico responsável pelo tratamento do HIV é crítica antes que os medicamentos ARV sejam ajustados para evitar consequências potencialmente catastróficas. Dependendo das alterações dos medicamentos ARV, os medicamentos imunossupressores também podem precisar ser ajustados para evitar a rejeição do transplante decorrente da diminuição repentina nos níveis de imunossupressores ou, inversamente, a toxicidade do medicamento a partir dos níveis de imunossupressores supraterapêuticos.

## HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA

### Citopenia

Qualquer linhagem celular hematopoética pode estar diminuída no quadro de infecção pelo HIV, e isso pode se manifestar com uma ou várias linhagens celulares afetadas. A patogênese das citopenias relacionadas ao HIV é multifatorial.[12] O HIV pode infectar diretamente as células progenitoras hematopoéticas. Além disso, a medula óssea, que influencia o desenvolvimento das linhagens celulares, é afetada pelas citocinas inflamatórias geradas pela desregulação imune resultante da infecção pelo HIV. Como tal, as citopenias tendem a aumentar na presença de imunossupressão mais avançada e melhorar após TARc.

As citopenias também podem resultar da infiltração da medula óssea por uma doença maligna ou uma infecção oportunista no quadro de AIDS avançada. Micobactérias disseminadas, especialmente o complexo *Mycobacterium avium*, ou infecções fúngicas, principalmente histoplasmose, devem ser patógenos comuns a serem considerados. Em partes do globo onde a leishmaniose visceral é endêmica, esta é outra etiologia potencialmente importante. A maioria das PVHIV com linfoma de Hodgkin ou linfoma não Hodgkin (LNH) (Capítulos 176 e 177) tem envolvimento da medula óssea no momento da apresentação. A doença de Castleman multicêntrica está associada à desregulação de citocinas e a altos níveis da citocina pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6). Os indivíduos com essa doença geralmente manifestam febre alta, linfadenopatia e citopenias profundas.

Os medicamentos usados tanto no tratamento do HIV quanto no tratamento das suas complicações também são etiologias importantes a serem consideradas. A zidovudina (AZT) foi o primeiro ARV a ser usado no tratamento do HIV e frequentemente causava anemia macrocítica e neutropenia. Atualmente, esse agente raramente é usado porque os agentes mais recentes apresentam perfis de toxicidade mais favoráveis. Curiosamente, o AZT não está

associado à trombocitopenia e, em vez disso, demonstrou ser benéfico no tratamento da trombocitopenia associada ao HIV, conforme discutido posteriormente. Outros medicamentos ainda amplamente usados, como o SMX-TMP e o ganciclovir, comumente causam citopenias, principalmente quando usados no tratamento, em vez de doses profiláticas para infecções oportunistas.

As deficiências nutricionais, em particular $B_{12}$, folato e ferro, são mais comuns em locais com poucos recursos, mas ainda são etiologias importantes a serem consideradas em locais ricos em recursos e são eminentemente tratáveis.

## Anemia

A maior incidência de anemia é observada em PVHIV que ainda não estão fazendo terapia ARV, e a anemia é mais comum em indivíduos com AIDS sintomática. A prevalência de anemia diminuiu de 23% na era pré-TARc para 4% em indivíduos em TARc. Além dos fatores discutidos anteriormente, a anemia isolada pode ser resultado de hemólise mediada por anticorpos ou relacionada a medicamentos e certas infecções (Tabela 366.2).

Autoanticorpos para antígenos de hemácias são observados de maneira relativamente comum em pessoas com HIV. Um estudo observou que 18% das PVHIV apresentavam teste de Coombs direto positivo em comparação com apenas 0,6% do grupo não infectado pelo HIV. Entretanto, a anemia hemolítica autoimune clinicamente significativa (Capítulo 151) é rara. Indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Capítulo 152) apresentam risco de sofrer hemólise na presença de certos medicamentos usados em PVHIV, principalmente dapsona e primaquina. Portanto, é muito importante rastrear a deficiência de G6PD antes do uso de medicamentos que possam causar estresse oxidativo. Acredita-se que a anemia hemolítica da ribavirina ocorra em função da lesão oxidativa às membranas das hemácias, levando ao aumento da hemólise extravascular pelo sistema reticuloendotelial.

A malária (Capítulo 324) é uma causa importante de anemia em pacientes coinfectados na África Subsaariana. A infecção pelo parvovírus B19 (Capítulo 347) pode causar anemia grave, incluindo crise aplásica ou aplasia pura hematocitária, mas é prontamente tratável por IGIV.

Os agentes estimuladores da hematopoese (AEEs) foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da anemia refratária. Os AEEs têm se mostrado eficazes para anemia refratária em PVHIV com níveis de eritropoetina sérica (EPO) inferiores a 500 UI/ℓ. No entanto, o reconhecimento pós-comercialização de uma associação entre o uso de AEE e o aumento das complicações cardiovasculares em pacientes com DRC ou malignidade também levou a uma redução significativa em seu uso em PVHIV.

**Tabela 366.2** Avaliação e manejo da anemia em indivíduos infectados pelo HIV.

| ETIOLOGIA | AVALIAÇÃO | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Infecção pelo HIV não controlada | Carga viral do HIV | Terapia antirretroviral |
| Inflamação crônica | Excluir outras etiologias como a seguir | Agentes estimuladores de hematopoese para anemia refratária |
| Nutricional | $B_{12}$, folato, exames de ferro<br>Endoscopia conforme indicado se o ferro for baixo | Suplementação<br>Tratamento da doença subjacente |
| Relacionada com a medicação | **Rever lista de medicamentos**<br>Supressão da medula óssea: AZT, SMX-TMP, quimioterapia<br>Hemólise (ver abaixo)<br>Dapsona, primaquina, ribavirina | Trocar a medicação sempre que possível, terapia de suporte com agentes estimuladores da hematopoese |

| | | |
|---|---|---|
| Microangiopatia trombótica | Esfregaço periférico para esquistócitos, nível de ADAMTS13 | Plasmaférese para PTT<br>Eculizumabe para SHU atípica |
| Anemia hemolítica | LDH, contagem de reticulócitos, haptoglobina, bilirrubina indireta | |
| 1. Autoimune<br>2. Relacionada à medicação | Teste de Coombs<br>Dapsona, primaquina (deficiência de G6PD) | Corticosteroides<br>Descontinuar dapsona, primaquina<br>Reduzir a dose de ribavirina |
| Parvovírus B19 | PCR para parvovírus B19<br>Biopsia de medula óssea (pronormoblastos) | Imunoglobulina intravenosa |
| Infiltração da medula óssea | Antígeno de urina/sangue do histoplasma<br>Hemocultura para MAI<br>LDH para linfoma<br>Biopsia da medula óssea se os testes não invasivos não forem reveladores | Tratamento da etiologia subjacente |

AZT = zidovudina; SMX-TMP = sulfametoxazol-trimetoprima; ADAMTS13 = desintegrina e metaloproteinase com motivo de trombospondina tipo 1, membro 13; LDH = lactato desidrogenase; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; PCR = reação em cadeia da polimerase; MAI = *Mycobacterium avium-intracellulare*; PTT = púrpura trombocitopênica trombótica; SHU = síndrome hemolítico-urêmica.

## Leucopenia

A infecção pelo HIV foi associada à diminuição do fator estimulador de colônias de granulócitos endógeno (G-CSF), com diminuição resultante nas células progenitoras granulocíticas e macrófagos. O tratamento com medicamentos ARV foi associado à melhora na leucopenia nesse quadro.

Medicamentos como AZT, SMX-TMP e ganciclovir também foram frequentemente envolvidos como agentes causadores de leucopenia. Embora o risco de infecção bacteriana tenha se mostrado mais alto em uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) de menos de 1.000 células/μℓ, e em particular se inferior a 500 células/μℓ, o risco absoluto de infecção bacteriana em PVHIV ainda parece ser relativamente baixo em três a cinco infecções por pessoa-mês conforme descrito em um estudo. No entanto, parece razoável considerar o uso de G-CSF (Capítulo 147) em pacientes que apresentam neutropenia profunda, apesar da remoção do agente agressor. Em apoio a isso, um estudo controlado randomizado de 258 indivíduos com ANC inferior a 0,200 células/μℓ mostrou diminuição na mortalidade quando usado G-CSF em comparação com o grupo-controle.

## Trombocitopenia

A trombocitopenia foi comumente observada na era pré-TARc, com até 40% das PVHIV desenvolvendo trombocitopenia em algum momento da vida.

A TARc também levou à uma redução significativa na incidência de trombocitopenia. Os pacientes podem apresentar trombocitopenia em qualquer estágio da infecção pelo HIV; no entanto, é mais comumente observada na doença avançada. Quando manifestada durante os estágios iniciais da infecção pelo HIV, acredita-se que a autoimunidade desenvolvida por reação cruzada de anticorpos à glicoproteína gp160/120 do envelope do HIV e a glicoproteína plaquetária IIb/IIIa seja um fator que contribui de forma importante para a patogênese.

Para aqueles indivíduos que apresentam trombocitopenia durante os estágios finais da AIDS, a infecção direta de megacariócitos é considerada um mecanismo mais importante.

O estado de ativação imune observado na infecção crônica pelo HIV também está associado a níveis elevados de proteína C reativa (CRP). A CRP é conhecida por ser um fator importante na destruição de plaquetas mediada por IgG em virtude do aumento da fagocitose de plaquetas opsonizadas.

Na ausência de um distúrbio de coagulação sobreposto ou do uso de medicamentos que afetem a atividade plaquetária, como agentes inflamatórios não esteroides (AINEs), é incomum ver sangramento significativo em pacientes com contagens de plaquetas acima de $10 \times 10^3/\mu\ell$.

O tratamento para a trombocitopenia associada ao HIV (Capítulo 163) é a supressão viral com terapia ARV. Para aqueles indivíduos que não respondem a esse tratamento, os corticosteroides, a IVIG ou a imunoglobulina anti-D (se o paciente não for esplenectomizado e for Rh positivo) mostraram-se benéficos. Os corticosteroides aumentam a contagem de plaquetas em 40 a 80% dos indivíduos; no entanto, apenas 10 a 20% apresentam remissão a longo prazo. IVIG é cara e de benefício a curto prazo; portanto, normalmente é reservada para uso antes de procedimentos invasivos ou quando houver um quadro de sangramento agudo. A esplenectomia cirúrgica e a irradiação esplênica têm sido usadas em casos particularmente refratários. É importante certificar-se de que os pacientes sejam vacinados adequadamente contra organismos encapsulados, como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* antes da remoção ou irradiação do baço.

Mais recentemente, análogos do receptor de trombopoetina, como eltrombopague e romiplostim, têm sido usados com algum sucesso em casos de trombocitopenia refratária relacionada ao HIV. Em razão das preocupações sobre o risco potencial elevado de trombose, é importante usar a menor dose desses medicamentos necessária para obter uma contagem de plaquetas aceitável.

## Microangiopatia trombótica

A PTT caracteriza-se por febre, trombocitopenia, anemia hemolítica, anormalidades neurológicas e anormalidades renais (Capítulo 163). A SHUa geralmente não está associada a sintomas neurológicos, mas a lesão renal é um achado importante. Pode ser difícil realizar diferenciação entre essas duas entidades e, juntas, essas duas síndromes constituem as MATs. Uma potencial característica para diferenciação é que a PTT está associada a um nível diminuído da enzima de clivagem do fator de von Willebrand ADAMTS13, mas a SHUa não está. Em indivíduos não infectados pelo HIV, a diminuição da ADAMTS13 é mediada por autoanticorpos e responde à terapia com plasmaférese. Níveis gravemente baixos de ADAMTS13 também foram descritos na PTT associada ao HIV. O tratamento com TAR é, portanto, importante no manejo dessa condição. De fato, a incidência de MAT em PVHIV diminuiu de 1,4 a 7% na era pré-TARc para 0,3% após o uso amplo de TARc. É importante distinguir SHUa de PTT porque a primeira não está associada a anticorpos para ADAMTS13 e não responde à plasmaférese, mas pode responder ao eculizumabe, um anticorpo monoclonal para complemento C5.

## Estado de hipercoagulabilidade

Vários fatores têm sido envolvidos na tendência protrombótica em PVHIV. É provável que um dos principais fatores contribuintes seja o estado pró-inflamatório e a ativação imune observada na infecção crônica pelo HIV. Outros fatores incluem anticorpos antifosfolipídios, como anticoagulante lúpico e deficiência adquirida de proteínas S e C (Capítulo 73). Até 64% das PVHIV apresentam anticorpos anticardiolipina.

É importante observar que os fatores de risco clássicos para trombose, como obesidade, hiperlipidemia e hipertensão arterial, também ocorrem de forma desproporcional na população infectada pelo HIV.

O acetato de megestrol foi usado com frequência na era pré-TARc para estimulação do apetite e como tratamento para a emaciação do HIV. O efeito protrombótico desse medicamento está bem descrito.

## Doenças malignas definidoras de AIDS

Linfoma não Hodgkin sistêmico (LNH), sarcoma de Kaposi (SK) e câncer de colo do útero invasivo são observados em taxas substancialmente mais altas em PVHIV do que na população em geral e constituem o que historicamente tem sido chamado de *doenças malignas definidoras de AIDS*.[13] Antes da TARc, o risco de SK era 2.800 vezes maior em PVHIV do que na população em geral, e de LNH e câncer de colo do útero era 10 vezes e três a quatro vezes mais alto, respectivamente. Essas doenças malignas estão todas associadas a infecções virais oncogênicas específicas. O SK está associado ao herpes-vírus humano 8 (HHV8), também conhecido como herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (SKHV), o LNH está associado ao vírus Epstein-Barr (EBV) e o

câncer de colo do útero, ao papilomavírus humano (HPV). Dessa maneira, o grau de imunossupressão é um fator importante que leva ao aumento da incidência dessas doenças malignas, resultante da falta de controle imunológico dos respectivos vírus oncogênicos. Além do câncer do colo do útero, a incidência de outras doenças malignas definidoras de AIDS diminuiu significativamente desde a introdução da TARc.

A maioria das PVHIV será capaz de tolerar esquemas de quimioterapia padrão. No entanto, é importante estar atento ao potencial de interações medicamentosas em pacientes que estão em esquemas de IP do HIV ou que contenham o potenciador farmacocinético cobicistate. Se houver preocupações relacionadas à toxicidade significativa, pode ser necessário suspender a terapia ARV durante a quimioterapia. Em geral, entretanto, é preferível continuar a terapia ARV sempre que possível.

## Linfoma não Hodgkin

Os LNH definidores de AIDS são todos linfomas de células B maduros (Capítulo 176) e incluem linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), linfoma primário do sistema nervoso central (PCNSL), linfoma de Burkitt, linfoma primário de efusão e linfoma plasmablástico (PBL). O linfoma de grandes células B (DLBCL) e o PCNSL estão intimamente associados à infecção pelo EBV e ocorrem sob imunossupressão mais avançada. O PCNSL, em particular, é tipicamente observado quando as contagens de CD4 são inferiores a 50 células/μℓ. O linfoma de Burkitt está associado ao EBV em 25 a 40% dos casos e pode se desenvolver no início da infecção pelo HIV. A incidência de LNH diminuiu substancialmente após o início da TARc, mais notavelmente o PCNSL; no entanto, o LNH ainda é a doença maligna definidora de AIDS mais comum.

Dos LNHs associados ao HIV, DLBCL é o mais comumente visto e é geralmente tratado com R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona) ou R-EPOCH (rituximabe, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina).

Embora não existam ensaios clínicos randomizados avaliando esses dois esquemas em PVHIV, muitos especialistas preferem R-EPOCH. De 2 a 11% dos pacientes com DLBCL recém-diagnosticados apresentarão rearranjos em *BCL2* e *MYC*. Esses chamados linfomas de duplo-*hit* são altamente agressivos e associados a um prognóstico ruim. A infecção pelo HIV não é uma contraindicação para o transplante autólogo de células-tronco (Capítulo 168) para linfoma recidivante ou refratário, porque os resultados são comparáveis à população em geral. O linfoma de Burkitt é um linfoma que expressa o gene *MYC* obrigatório. Representa 1 a 2% dos LNHs na população HIV-soronegativa, mas 10% nas PVHIV. O tratamento é realizado com um esquema de ciclofosfamida em altas doses e quimioterapia intratecal profilática decorrente da alta propensão de envolvimento do SNC. O linfoma de Burkitt em PVHIV é considerado altamente curável porque os pacientes são capazes de tolerar bem a quimioterapia intensiva, como CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexato/ifosfamida em altas doses, etoposídeo e citarabina em altas doses). Os resultados com CODOX-M/IVAC em PVHIV e linfoma de Burkitt foram semelhantes aos do grupo não infectado pelo HIV em um pequeno estudo.

O linfoma primário do SNC é uma variante rara do DLBCL, limitada ao cérebro, que não apresenta sintomas sistêmicos. Normalmente, o PCNSL ocorre quando a contagem de células CD4 é inferior a 50 células/μℓ e, historicamente, o prognóstico tem sido muito ruim. Anteriormente, a principal modalidade de tratamento utilizada, além da TARc, era a radiação do cérebro inteiro (WBR). No entanto, a progressão da doença era comum com WBR e havia um risco significativo de encefalopatia de início tardio. Atualmente, tem havido um movimento para evitar o uso de WBR e usar metotrexato em alta dose intravenosa.

O linfoma plasmablástico é um linfoma CD20-negativo associado ao EBV, que geralmente envolve a orofaringe. Em tempos pré-TARc, PBL foi associado a um prognóstico ruim, mas as taxas de sobrevivência melhoraram. Não existe um padrão de tratamento para a quimioterapia, mas, embora EPOCH, HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona) e CODOX-M/IVAC tenham sido usados, CHOP é considerado inadequado. Alguns especialistas favorecem o tratamento com EPOCH seguido de transplante autólogo de células-tronco como tratamento de primeira linha.

## Linfoma primário de efusão

A infecção pelo HHV8 também foi associada ao linfoma primário de efusão (LPE) e à doença de Castleman multicêntrica (DCM), muito menos comum. O LPE é um LNH raro de células B, que constitui 2 a 4% dos linfomas associados ao HIV e também pode estar associado à infecção por EBV. O LPE apresenta-se como uma

efusão maligna, que envolve os espaços peritoneal, pleural ou pericárdico, sem evidência de massa tumoral primária. O LPE geralmente ocorre na AIDS avançada e foi associada a SK prévio em 27 a 71% dos pacientes. CHOP é frequentemente usado para tratar LPE, mas não há um padrão de tratamento e o prognóstico geral permanece ruim, com sobrevida média de 6 meses.

## Doença de Castleman multicêntrica

A DCM também está associada à infecção pelo HHV8, e até 70% dos pacientes com DCM podem apresentar SK concomitante. A DCM é um distúrbio linfoproliferativo com alto risco de progressão para linfoma.[13b] Os pacientes tipicamente apresentam febre, perda de peso, linfadenopatia difusa e hepatoesplenomegalia. Anemia e hipergamaglobulinemia são achados laboratoriais comuns. Embora a infecção pelo HHV8 seja universal na DCM associada ao HIV, apenas 40 a 50% dos indivíduos HIV-soronegativos apresentam infecção pelo HHV8. A base subjacente para esses sintomas está relacionada à alta produção da citocina inflamatória IL-6, que é regulada positivamente por produtos virais. Foi demonstrado que o HHV8 infecta células B, que então proliferam como plasmoblastos e secretam uma interleucina-6 codificada pelo vírus (vIL-6), que pode ativar o receptor de IL-6 humano.

A síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, componente M e alterações cutâneas) e a síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, febre, fibrose reticulínica, organomegalia) também foram relatadas em conjunto com DCM.

O SK em PVHIV está associado à infecção latente pelo HHV8; no entanto, acredita-se que a DCM em PVHIV esteja associada à replicação lítica do HHV8 e a altas cargas virais séricas de HHV8, que se correlacionam à gravidade da doença clínica. Como a replicação do HHV8 é sensível aos agentes antivirais foscarnete, ganciclovir e cidofovir *in vitro*, o tratamento recomendado para PVHIV com DCM é o uso de ganciclovir e rituximabe. O etoposídeo às vezes é incluído para pacientes com doença mais agressiva.

Os agentes biológicos que visam diretamente à produção de IL-6 foram estudados apenas em pacientes HIV-soronegativos até agora, e não foram recomendados para uso em pacientes infectados pelo HIV com DCM. Atualmente, o siltuximabe, um anticorpo monoclonal para IL-6, é considerado terapia de primeira linha para a DCM em indivíduos não infectados pelo HIV, que também são soronegativos para HHV8. Tocilizumabe, que tem como alvo o receptor da IL-6, foi aprovado para esse uso no Japão e nos EUA.[14] Em pacientes com doença refratária, o sirolimo é uma opção experimental.[14b]

## Sarcoma de Kaposi

O SK, no quadro de infecção pelo HIV, é visto principalmente em homens que fazem sexo com homens (HSH) e raramente em mulheres ou indivíduos que usam drogas intravenosas como um fator de risco para infecção pelo HIV.[15] PVHIV que desenvolvem SK geralmente apresentam contagens células CD4 menores que 200 células/μℓ, embora possa ocorrer, menos comumente, com contagens de células CD4 mais altas. A manifestação mais comum são lesões purpúreas características na pele, que podem aparecer como nódulos ou placas. O SK também pode afetar as superfícies da mucosa e, na orofaringe, as lesões são mais frequentemente vistas na mucosa gengival e no palato duro. A cor das lesões reflete a patologia subjacente, pois o SK é um tumor angioproliferativo. Proliferação de vasos e células tumorais fusiformes de origem endotelial são evidentes na biopsia. Nas lesões de SK mais desenvolvidas, pode haver um infiltrado inflamatório crônico de fundo composto de linfócitos, plasmócitos e células dendríticas. Deve-se observar que, em indivíduos de pele escura, essas lesões podem ser mais difíceis de serem identificadas e podem ser confundidas com dermatofibromas. A angiomatose bacilar também pode exibir uma aparência semelhante às lesões do SK e requer biopsia para ser distinguida. Portanto, é necessário ter um baixo limiar para biopsia de lesões cutâneas em PVHIV.

A maioria dos pacientes com envolvimento visceral terá evidência de doença cutânea, mas é possível desenvolver a doença visceral isolada. Os locais mais comuns para o SK visceral são os pulmões e o trato gastrintestinal (GI). Nos pulmões, o SK pode se apresentar com doença do parênquima, com ou sem efusões associadas. As efusões pleurais são caracteristicamente hemorrágicas, apresentam um prognóstico ruim e podem exigir pleurodese para controlar os sintomas respiratórios. Lesões semelhantes às observadas na pele podem ser verificadas na broncoscopia. Entretanto, a biopsia não é recomendada em razão da natureza altamente vascular dessas lesões. Da mesma maneira, a endoscopia do trato GI superior ou inferior também pode revelar as lesões clássicas do SK. Embora a endoscopia de rotina não seja recomendada na ausência de sintomas, é importante

avaliar os pacientes com SK quanto a evidências de perda de sangue gastrintestinal, como deficiência de ferro ou fezes positivas para guáiaco, porque a endoscopia para descartar SK visceral seria indicada nesse quadro. Da mesma maneira, uma radiografia de tórax deve ser realizada para descartar SK pulmonar assintomático em qualquer indivíduo com diagnóstico de SK em outra localização.

A TARc é a base do tratamento para SK, e cargas virais de HHV8 séricas diminuídas foram documentadas após o início da TARc. Embora o SK possa ser resolvido apenas com TARc, os pacientes que apresentam uso difuso ou doença disseminada e aqueles que não respondem à TARc precisarão de terapia adicional. A radioterapia foi usada para tratamento no passado, mas a quimioterapia é, atualmente, o método preferencial de tratamento. Os agentes mais comumente usados são doxorrubicina peguilada, daunorrubicina lipossomal e paclitaxel.

Os pacientes podem ter "desmascaramento" de SK previamente não reconhecido ou piora da doença previamente diagnosticada em razão da SIRI, que pode ser observada logo após o início da TARc (Capítulo 367). Embora os corticosteroides tenham sido usados para outras manifestações de reações graves da SIRI, não é recomendado o uso de corticosteroides no SK porque os corticosteroides aumentam a replicação do HHV8. Em vez disso, recomenda-se que a TARc seja continuada e a quimioterapia seja iniciada se o paciente ainda não estiver em tratamento.

## Câncer do colo do útero

Mulheres infectadas pelo HIV são menos capazes de curar a infecção pelo HPV (Capítulo 349) e apresentam risco três a quatro vezes mais alto de desenvolver câncer do colo do útero em comparação com mulheres não infectadas pelo HIV. Esse risco não diminuiu apesar da introdução da TARc. O câncer do colo do útero (Capítulo 189) continua sendo um problema particular em locais com recursos limitados, onde as mulheres não têm acesso imediato ao rastreamento e ao tratamento precoce e é uma das principais causas de mortalidade por câncer nesses países.

As recomendações de rastreamento para mulheres infectadas pelo HIV são ligeiramente diferentes das mulheres HIV-soronegativas;[16] em particular, recomenda-se que as mulheres HIV-soropositivas sejam examinadas ao longo da vida e não interrompam o rastreamento aos 65 anos, como acontece com as mulheres HIV-soronegativas. Um teste de Papanicolaou de colo do útero (Pap) deve ser realizado após 1 ano da atividade sexual e não depois dos 21 anos. Se o teste inicial for normal, ele deve ser repetido entre 6 e 12 meses depois. Se os resultados de três testes consecutivos forem normais, a paciente poderá ser examinada a cada 3 anos a partir de então. Se algum teste de Papanicolaou do colo do útero for anormal, a paciente deve ser encaminhada para colposcopia imediata. Para resultados citológicos ASCUS (células atípicas de significado indeterminado), entretanto, é aceitável repetir a citologia entre 6 e 12 meses e adiar a colposcopia. O coteste (ou seja, citologia de colo do útero e teste de HPV concomitante) não é recomendado para mulheres com menos de 30 anos e não há diretrizes específicas para seu uso. No entanto, se uma mulher tiver um resultado de citologia de colo do útero ASCUS e teste positivo para HPV de alto risco, deve-se realizar colposcopia imediatamente.

O tratamento da displasia do colo do útero é igual ao das mulheres não infectadas pelo HIV. Como as mulheres HIV-soropositivas apresentam maior probabilidade de desenvolver displasia persistente ou recorrente após o tratamento, é importante que elas façam acompanhamento contínuo. Mulheres com displasia de colo do útero também devem fazer o teste de Papanicolaou anal para detectar câncer anal (ver mais adiante).

## Cânceres não definidores de AIDS

Várias doenças malignas, que não se qualificam como doenças malignas definidoras de AIDS, no entanto, ocorrem com uma prevalência elevada em PVHIV.[17] O risco de desenvolver tumores sólidos e linfomas não definidores de AIDS é duas a três vezes maior do que na população em geral. À medida que a idade média das PVHIV está aumentando, a prevalência desses cânceres não definidores de AIDS também está aumentando. Alguns estão associados a infecções virais subjacentes; outros podem ser atribuídos a fatores de risco comportamentais elevados, como tabagismo e consumo de álcool. O papel potencial da imunossupressão ou inflamação crônica relacionada à ativação imune crônica não foi bem definido, mas acredita-se que seja um fator. É importante estar ciente desse risco aumentado para que o rastreamento apropriado possa ser realizado.

O linfoma de Hodgkin (Capítulo 177) não é considerado uma doença maligna definidora de AIDS; no entanto, ocorre uma taxa 5 a 20 vezes maior em PVHIV em comparação com a população em geral, e a incidência não diminuiu apesar da introdução da TARc. As PVHIV se apresentam mais comumente com doença avançada e

sintomas B, como febre, suores e perda de peso. Além disso, há maior incidência de subtipos mais agressivos, como celularidade mista e depleção de linfócitos, em PVHIV em comparação com a população em geral e maior associação com infecção pelo EBV. ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) é o esquema quimioterápico de primeira linha para indivíduos não infectados pelo HIV e também é usado para PVHIV com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário.

O câncer anal (Capítulo 184) está associado à infecção pelo HPV e, na população em geral, é visto mais comumente em mulheres na faixa dos 50 e 60 anos. No quadro da infecção pelo HIV, entretanto, o câncer anal é visto mais comumente em HSH. A diminuição da eliminação do HPV foi associada a contagens de células CD4 mais baixas. Embora incomum na população em geral, a taxa de câncer anal em PVHIV foi 30 vezes maior do que em indivíduos não infectados pelo HIV no estudo *Swiss Cohort*.

Programas de rastreamento foram desenvolvidos paralelamente aos do câncer do colo do útero, na tentativa de evitar que a displasia anal progrida para um câncer invasivo. As diretrizes variam, mas o rastreamento por meio de testes de Papanicolaou anal é recomendado para HSH infectados com HIV, mulheres com histórico de exame histopatológico de colo do útero anormal ou qualquer pessoa com histórico de verrugas anogenitais. Outras diretrizes incluem mulheres com teste de Papanicolaou anormal ou história de relação sexual anal receptiva. Alguns especialistas recomendam o rastreamento de qualquer pessoa com HIV, independentemente da orientação sexual ou histórico de prática sexual, visto que as diretrizes atuais subestimam o risco. Os prestadores de cuidados primários realizam citologia anal (testes de Pap anal) e encaminham qualquer paciente com ASCUS ou anormalidades citológicas de grau superior para anuscopia de alta resolução com biopsia de tecido anormal identificado por coloração com ácido acético. A displasia anal de alto grau pode ser tratada por coagulação infravermelha ou, menos comumente, cirurgia. Lesões mais disseminadas, que não são passíveis de coagulação infravermelha, podem ser tratadas com 5-fluoruracila tópica ou imiquimode. O benefício dessa abordagem, no entanto, não foi validado. O estudo ANCHOR (*Anal Cancer/HSIL Outcomes Research*) é um ensaio randomizado que atualmente envolve PVHIV com lesões intraepiteliais escamosas de alto grau na anuscopia para tratamento imediato (conforme determinado pela preferência médica) ou monitoramento próximo com tratamento apenas se houver progressão da doença. Os resultados desse estudo definirão melhor o padrão de atendimento para essa condição no futuro.

O câncer de pulmão (Capítulo 182) é a causa mais comum de câncer não definidor de AIDS em PVHIV e a principal causa de mortes relacionadas à doença maligna em um grande registro de base populacional nos EUA. O tabagismo é o principal fator de risco para câncer de pulmão, e a prevalência do uso de tabaco em PVHIV é duas a três vezes maior do que na população em geral. Estudos têm mostrado, no entanto, que o risco de câncer de pulmão em PVHIV também é mais alto, independentemente do tabagismo.

Foi descoberto que o câncer colorretal (Capítulo 184) se desenvolve mais cedo e se apresenta com doença mais avançada nas PVHIV.

O risco de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (Capítulo 186) é de três a seis vezes maior em PVHIV em comparação com a população em geral, o que provavelmente está relacionado às altas taxas de coinfecção pelo HBV e HCV observadas. Além disso, as PVHIV com hepatite crônica podem desenvolver fibrose hepática mais rapidamente.

Sabe-se que os cânceres de pele ocorrem com uma frequência muito maior em indivíduos imunocomprometidos. Por exemplo, receptores de transplante de órgãos sólidos apresentam risco entre 65 e 250 vezes maior do que a população em geral. No estudo *Swiss Cohort* de PVHIV, o carcinoma basocelular foi observado mais comumente do que o carcinoma espinocelular, e a taxa geral foi três vezes maior em PVHIV do que na população em geral. No entanto, não houve associação específica com a contagem de células CD4.

O carcinoma de células de Merkel é um tumor neuroendócrino primário raro da pele, que está associado à infecção por poliomavírus. É um tumor muito agressivo e com tendência à recorrência local. Uma taxa de ocorrência 13 vezes maior foi relatada no contexto de infecção pelo HIV.

O câncer de cabeça e pescoço (Capítulo 181) ocorre com uma incidência quatro vezes maior e também está associado à infecção pelo HPV, bem como ao tabagismo e ao consumo de álcool. O manejo não difere substancialmente do paciente não infectado pelo HIV.

Notavelmente, os cânceres de mama e de próstata não apresentam aumento de incidência entre PVHIV.

## RASTREAMENTO E PREVENÇÃO

Além dos exames de Papanicolaou do colo do útero para mulheres com infecção pelo HIV, todas as PVHIV que sejam HSH, apresentem histórico de verrugas anogenitais ou exame histopatológico de colo do útero anormal devem fazer o teste de Papanicolaou anal para rastreamento de câncer anal. Mamografias, colonoscopia e tomografias computadorizadas de tórax, para rastreamento de câncer de mama, cólon e pulmão, respectivamente, devem ser realizadas com base na idade e nos fatores de risco, de acordo com as diretrizes para a população em geral. PVHIV que tenham infecção crônica pelo HBV devem ser rastreadas para carcinoma hepatocelular por exame de imagem hepática a cada 6 meses. Os indivíduos com infecção crônica pelo HCV devem ser examinados da mesma forma se tiverem evidências de cirrose, mesmo que tenham alcançado uma resposta viral sustentada após o tratamento para o HCV.

A importância do aconselhamento para a cessação do tabagismo não pode ser exagerada, porque o tabaco tem um impacto em várias outras doenças malignas além do câncer de pulmão, somado aos seus efeitos cardiovasculares e pulmonares adversos. Os pacientes também devem ser orientados sobre o uso de protetor solar com FPS alto e a fazer exames anuais de câncer de pele se estiverem sob alto risco.

A vacina contra o HPV é segura e eficaz em PVHIV e deve ser administrada a indivíduos com idades entre 9 e 26 anos para prevenção do câncer do colo do útero e anal. Da mesma maneira, a vacina contra o HBV deve ser administrada a todas as PVHIV que não apresentem evidência sorológica de infecção por HBV prévia. Como foi demonstrado que PVHIV com contagens de células CD4 inferiores a 200 células/$\mu\ell$ respondem de forma menos robusta às vacinações, é razoável adiar a imunização de pacientes com contagens de células CD4 baixas até que melhorem.

## MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES DO HIV

### Insuficiência coronariana

PVHIV apresentam taxas mais altas de infarto agudo do miocárdio (IAM) do que a população em geral, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais.[18] Esse risco aumentado também está no subconjunto de pessoas sem fatores de risco cardiovascular principais e naquelas com infecção pelo HIV controlada e assintomática. Embora os dados sejam limitados, o risco de morte cardíaca súbita também pode aumentar na população infectada pelo HIV.

Entre os fatores de risco cardiovascular tradicionais, o tabagismo é responsável por uma proporção considerável do risco entre PVHIV. A prevalência do tabagismo é maior do que na população em geral e seus efeitos adversos podem ser potencializados pelo HIV.

A dislipidemia (Capítulo 195) é outro importante fator de risco cardiovascular modificável em PVHIV. A doença pelo HIV avançada está associada a níveis baixos de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), bem como elevação de triglicerídios e proporção relativamente mais elevada de colesterol LDL denso e pró-aterogênico. O início da TARc na doença avançada pelo HIV frequentemente aumenta o colesterol total e LDL para níveis que poderiam ser esperados na ausência da infecção pelo HIV, algumas vezes denominado fenômeno de “retorno à saúde”. Entretanto, aumentos no colesterol HDL são variáveis e podem permanecer persistentemente baixos em alguns indivíduos, apesar do controle viral. A hipertrigliceridemia é a anormalidade lipídica mais comum em pacientes infectados pelo HIV, especialmente aqueles em certos esquemas de medicamentos ARV contendo IP.

Certos fatores de risco cardiovascular não tradicionais podem desempenhar papéis importantes na infecção pelo HIV em razão de sua maior prevalência em algumas populações. Isso inclui a coinfecção pelo HCV – mais comum em pacientes com histórico de uso de drogas injetáveis e HSH – que pode estar associada ao aumento da aterosclerose subclínica. O uso de cocaína também pode contribuir para a incidência de IAM.

Tal como acontece em certas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, a inflamação e a ativação imune parecem contribuir para a aterosclerose e a ocorrência de eventos cardiovasculares na infecção pelo HIV, mesmo no quadro de supressão viral com TAR. É mais provável que as PVHIV tenham placas ateroscleróticas vulneráveis não calcificadas na angiografia por TC coronária, bem como aumento da inflamação aórtica na tomografia por emissão de pósitrons. Ambas as características radiográficas foram associadas a marcadores de

ativação de macrófagos, assim como outras medidas de aterosclerose subclínica, como aumento da espessura da íntima média da artéria carótida na ultrassonografia.

Dados observacionais sugerem que o uso atual ou recente de certos medicamentos ARV está associado ao aumento do risco de IAM após ajuste estatístico para fatores de risco cardiovascular e potenciais variáveis de confusão. Entra os medicamentos ARV mais usados atualmente, o sinal mais forte foi relacionado ao ITRN abacavir e aos IP darunavir e lopinavir/ritonavir. Embora faltem evidências definitivas de ensaios clínicos randomizados e controlados, e os mecanismos potenciais pelos quais esses medicamentos podem aumentar o risco cardiovascular não sejam compreendidos, os médicos quase sempre têm a opção de selecionar outros medicamentos ARV da mesma classe ou de classes diferentes sem sacrificar a eficácia virológica.

Embora não seja exclusivo do HIV, a resistência à insulina, o diabetes melito, a síndrome metabólica e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) podem ser mais prevalentes do que na população em geral e contribuir para o risco cardiovascular. Conforme discutido mais adiante (ver Manifestações endócrinas do HIV), algumas PVHIV têm excesso de tecido adiposo visceral, que está ligado à aterosclerose subclínica.

Apesar de haver mecanismos patogênicos únicos em PVHIV, a abordagem para prevenção de doenças cardiovasculares reflete a da população em geral, com algumas ressalvas. As ferramentas tradicionais de estratificação de risco, como as American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Pooled Cohort Equations (ACCPCE), podem subestimar as taxas de eventos cardiovasculares na população com HIV, mas são comumente usadas na ausência de equações de risco específicas para HIV validadas. As National Lipid Association Guidelines (NLAG) descrevem a contagem do HIV como um fator de risco cardiovascular importante na estratificação de risco. As estatinas são a base da terapia hipolipemiante, embora os médicos devam estar atentos às interações medicamentosas com certos agentes ARV. Os IP e o cobicistate inibem o metabolismo da maioria das estatinas; lovastatina e sinvastatina não devem ser coadministradas com esses medicamentos (Tabela 366.3), ao passo que atorvastatina e rosuvastatina podem ser usadas com cautela, começando com doses baixas. Pitavastatina não interage significativamente com os medicamentos ARV. A pravastatina é geralmente segura para o uso, embora apenas em doses baixas quando coadministrada com o IP darunavir. A fluvastatina parece ser segura para uso com IP, apesar de os dados serem limitados.

Embora não diminua especificamente a inflamação relacionada ao HIV e a ativação imune, os médicos podem extrapolar as diretrizes da população em geral para considerar ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dosagem para prevenção primária da doença cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV de risco moderado a alto que não tenham contraindicações. Existem interações clinicamente significativas entre certos agentes antiplaquetários e IP e ITRNN que podem resultar em aumento do risco de sangramento ou redução da eficácia antiplaquetária.

## Cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva

Antes da disponibilidade da terapia ARV combinada eficaz, a cardiomiopatia dilatada (Capítulo 52) era uma complicação comum da doença pelo HIV avançada e atribuída ao envolvimento cardíaco direto pelo HIV, infecções oportunistas, deficiências de micronutrientes ou autoimunidade. Dados anedóticos e modelos animais também implicaram a toxicidade mitocondrial dos primeiros fármacos ITRN, como a zidovudina, que raramente são usados atualmente em ambientes com abundância de recursos.

Estudos de ecocardiografia mostraram que a disfunção diastólica é, atualmente, muito mais comum do que a disfunção sistólica em PVHIV, presumivelmente em razão de melhor controle da doença por HIV.[19] A disfunção diastólica nesta população tem sido amplamente atribuída a fatores de risco tradicionais, como idade, aumento do índice de massa corporal, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes melito. A insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção preservada é consequentemente mais comum do que a atribuível à fração de ejeção reduzida. A esteatose e a fibrose cardíacas também podem ser mais prevalentes em PVHIV. O manejo da função ventricular prejudicada e da insuficiência cardíaca não difere da população em geral (Capítulo 53).

## Hipertensão arterial sistêmica

Em alguns estudos, o início da TAR está associado a elevações da pressão arterial sistólica e diastólica, embora os dados sejam conflitantes. A prevalência de hipertensão (Capítulo 70) também pode ser elevada em PVHIV em relação a controles demograficamente semelhantes. Além dos fatores de risco tradicionais, há algumas evidências de que contagem de células CD4 mais baixa, ganho de peso e circunferência abdominal elevada estão associados à

hipertensão incidente. Não há dados definitivos ligando fármacos ARV específicos ou classes de fármacos à hipertensão.

**Tabela 366.3** Fármacos que não devem ser coadministrados com antirretrovirais específicos em razão das interações medicamentosas provadas ou suspeitas.

| ANTIRRETROVIRAL | FÁRMACOS CARDÍACOS | FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES | FÁRMACOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | FÁRMACOS PARA ASMA/DPOC | FÁ AI |
|---|---|---|---|---|---|
| **INIBIDORES DE PROTEASE** | Dronedarona<br>Eplerenona<br>Ivabradina<br>Ranolazina | Lovastatina<br>Sinvastatina | Sildenafila | Budesonida inalatória,* fluticasona,* mometasona*<br>Prednisona*<br>Salmeterol | Ap<br>Da<br>Ec<br>Ri<br>Ti<br>Vo |
| Fosamprenavir ± ritonavir | Acima mais:<br>Flecainida<br>Propafenona | | | | |
| Saquinavir/ritonavir | Acima mais:<br>Amiodarona<br>Disopiramida<br>Dofetilida<br>Flecainida<br>Lidocaína<br>Propafenona<br>Quinidina | | | | |
| Tipranavir/ritonavir | Acima mais:<br>Amiodarona<br>Flecainida<br>Propafenona<br>Quinidina | | | | |
| **ITRNN** | | | | | |
| Etravirina | | | | | Cl |
| **InSTI** | | | | | |
| Dolutegravir | Dofetilida | | | | |
| Elvitegravir/cobicistate | Eplerenona<br>Ivabradina | Lovastatina<br>Sinvastatina | Sildenafila | Salmeterol | Ap<br>Da |

| | |
|---|---|
| Ranolazina | Ec<br>Ri<br>Ti<br>Vo |

*Nota:* esta tabela se concentra nas contraindicações. Outros medicamentos podem precisar ser usados com cautela ou em doses mais baixas com base nas interações medicamentosas. *Não coadministrar, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos dos efeitos adversos dos corticosteroides sistêmicos. CrCl = depuração da creatinina; InSTI = inibidor de transferência de fita da integrase; ITRNN = inibidor não nucleosídio da transcriptase reversa. Modificada de tabelas do Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Diretrizes para o uso de agentes antirretrovirais em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-1. Department of Health and Human Services. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em: 3 set. 2017.

Embora o manejo da hipertensão não seja fundamentalmente diferente no contexto da infecção pelo HIV, os IP podem aumentar as concentrações de bloqueadores dos canais de cálcio coadministrados. Além disso, certos IP (atazanavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) podem prolongar o intervalo PR, sendo necessário cautela com a coadministração de bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores.

## Doença pericárdica

Antes da disponibilidade da terapia ARV combinada, a doença pericárdica, incluindo pericardite sintomática e tamponamento cardíaco (Capítulo 68), era uma importante questão cardiovascular em PVHIV, especialmente naquelas com imunodeficiência avançada. A prevalência de efusão pericárdica entre PVHIV nessa época era de aproximadamente 20%. Atualmente, a efusão pericárdica assintomática é incomum em estudos com ecocardiografia, embora a prevalência possa ser maior por RM.

As causas de pericardite aguda em pacientes infectados pelo HIV que não estão gravemente imunocomprometidos são semelhantes às da população em geral, com aproximadamente 80% considerados idiopáticos (presume-se que a maioria seja de etiologia viral). Em locais com acesso reduzido à terapia ARV e em pacientes com doença avançada pelo HIV, predominam as causas infecciosas (principalmente micobacterianas) e doenças malignas relacionadas à AIDS. A avaliação e o manejo da doença pericárdica são realizados de acordo com a população em geral.

## Hipertensão arterial pulmonar

A prevalência de hipertensão arterial pulmonar em PVHIV é aproximadamente 10 vezes maior do que a hipertensão arterial pulmonar idiopática na população em geral (Capítulo 75). O prognóstico da condição associada ao HIV no contexto de TAR efetiva parece ser semelhante ao da população em geral.

A patogênese da hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV é mal compreendida. Os especialistas não encontraram evidências de invasão viral direta das células endoteliais. Os efeitos adversos diretos das proteínas virais do HIV-1 *nef*, *vpr* e *tat* na vasculatura pulmonar e os efeitos indiretos do HIV por meio da geração de citocinas pró-inflamatórias podem desempenhar papéis importantes. Outros cofatores, como uso de drogas injetáveis e coinfecção com HCV ou HBV, podem contribuir.

Os médicos devem considerar a hipertensão arterial pulmonar no diagnóstico diferencial de dispneia aos esforços no paciente infectado pelo HIV. As causas secundárias de hipertensão arterial pulmonar nessa população incluem doença tromboembólica venosa crônica, apneia obstrutiva do sono e hipertensão portopulmonar em razão de hepatite viral crônica ou outras etiologias.

Como acontece com muitas comorbidades, os aspectos únicos do manejo da hipertensão arterial pulmonar em PVHIV estão relacionados a potenciais interações medicamentosas. Sildenafila, tadalafila e bosentana não devem ser coadministradas com IP ou cobicistate.

## Arritmias cardíacas

Embora PVHIV possam apresentar risco mais alto para morte súbita, a contribuição, se houver, da condução cardíaca anormal não é clara. O prolongamento do QTc pode ser mais prevalente entre PVHIV, em grande parte atribuível a fatores de risco tradicionais, incluindo o uso concomitante de metadona e outros medicamentos. O saquinavir potenciado com ritonavir prolonga o intervalo QTc em voluntários saudáveis, mas este não é um efeito

de classe dos IP. As interações medicamentosas são conhecidas por prolongar o intervalo QTc e os IP ou cobicistate podem teoricamente predispor a *torsade de pointes*. Além disso, medicamentos psicotrópicos, alguns dos quais prolongam o QTc, são comumente usados em pacientes infectados pelo HIV em razão da alta prevalência de comorbidade psiquiátrica.

### Doença valvar

Não há preocupações específicas para o HIV relacionadas à valvopatia. Em particular, a incidência de endocardite infecciosa em pessoas que injetam drogas não difere pelo *status* sorológico do HIV. As taxas de mortalidade, entretanto, são mais altas entre os pacientes infectados pelo HIV com endocardite bacteriana e imunossupressão avançada. O manejo clínico não difere pelo estado sorológico do HIV e a infecção pelo HIV não é uma contraindicação para a cirurgia de troca valvar que seja indicada de outra forma.

## MANIFESTAÇÕES ENDÓCRINAS DO HIV

### Função das suprarrenais

A insuficiência suprarrenal primária (Capítulo 214) era uma complicação comum da AIDS antes da disponibilidade da TAR efetiva. A adrenalite por CMV foi a causa identificável mais comum na necropsia, embora outras infecções oportunistas e doenças malignas capazes de infiltrar as glândulas suprarrenais ou, em alguns casos, o hipotálamo ou hipófise, também tenham sido descritas, incluindo micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, complexo *M. avium*), fungos (*Cryptococcus, Histoplasma*), SK e linfoma. A insuficiência suprarrenal iatrogênica também pode ser causada por medicamentos usados em casos avançados de doença por HIV. Por exemplo, itraconazol e cetoconazol prejudicam a produção de esteroides suprarrenais; o acetato de megestrol, usado como estimulante do apetite na perda de peso, pode suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; e a rifampicina pode aumentar o catabolismo do cortisol.

As interações medicamentosas entre corticosteroides administrados de maneira exógena e medicamentos ARV são, atualmente, as principais causas dos problemas relacionados ao cortisol em PVHIV. Os IP e o fármaco de reforço farmacocinético cobicistate inibem o metabolismo de corticosteroides comumente usados, incluindo fluticasona, budesonida e triancinolona, o que pode levar à exposição sistêmica a corticosteroides, que são administrados topicamente ou por injeção nos espaços articulares, por exemplo. O uso concomitante de IP também aumenta a conversão de prednisona em prednisolona. Essas interações podem causar sintomas transitórios de excesso de corticosteroide, seguidos por sintomas de insuficiência suprarrenal decorrente da inibição da produção endógena de cortisol. Com base em um estudo de interação medicamentosa em voluntários saudáveis, a beclometasona é o corticosteroide inalado de escolha para pacientes que tomam IP e, por extensão, cobicistate.

### Distúrbios da tireoide

A disfunção da glândula tireoide clinicamente aparente não parece mais prevalente em PVHIV, embora a disfunção subclínica possa ser mais comum, especialmente na doença avançada pelo HIV. Esta última inclui a síndrome do eutireoidiano doente, hipotireoidismo subclínico e níveis baixos de $T_4$ isolados. Na doença avançada pelo HIV, vários patógenos e doenças malignas podem infiltrar a glândula tireoide, incluindo *Pneumocystis jiroveci*, tuberculose, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, SK e linfoma.

A doença de Graves (Capítulo 213) pode ocorrer no quadro de início da TAR como manifestação de SIRI. Ao contrário da maioria das manifestações infecciosas, que ocorrem nos primeiros meses, a doença de Graves pode se desenvolver até 3 anos após o início da TAR.

### Distribuição alterada de gordura

Logo após a disponibilidade dos IP, os médicos começaram a relatar casos de distribuição alterada de gordura associada a dislipidemia e resistência à insulina, comumente denominada *síndrome da lipodistrofia associada ao HIV*. Embora os relatórios iniciais incluíssem casos com lipoatrofia subcutânea e acúmulo de gordura abdominal (às vezes denominada *lipo-hipertrofia* ou *adiposidade visceral*), com ou sem aumento da gordura dorsocervical, estudos subsequentes esclareceram que alguns pacientes infectados pelo HIV têm lipoatrofia, alguns têm acúmulo de gordura e alguns têm uma combinação de ambos.

A lipoatrofia tende a ser difusa, porém é mais visível em face, membros e nádegas. É geralmente atribuída à toxicidade mitocondrial pela exposição aos ITRN análogos da timidina (estavudina ou zidovudina). Embora se acreditasse que esses fármacos inibissem especificamente a enzima transcriptase reversa do HIV, mais tarde foi descoberto que eles exerciam efeito fora do alvo, inibindo a DNA polimerase mitocondrial do hospedeiro. Alguns pacientes infectados pelo HIV previamente tratados com análogos da timidina apresentam lipoatrofia residual. Os casos incidentes são considerados incomuns com os esquemas contemporâneos de medicamentos ARV, embora o efavirenz tenha sido associado à perda de gordura nos membros em alguns estudos.

Pacientes com lipoatrofia facial podem ter baixa autoestima e adesão reduzida à TAR, e podem sentir que seu *status* sorológico para HIV é prontamente aparente para outras pessoas. Não há tratamento farmacológico específico para a lipoatrofia, embora o raro paciente que ainda esteja tomando estavudina e zidovudina deva mudar para um medicamento alternativo. Os pesquisadores demonstraram ganhos modestos na gordura dos membros em comparações aleatórias de alteração de estavudina ou zidovudina para outros ITRN, como abacavir ou fumarato de tenofovir disoproxila, que têm menos efeitos inibidores sobre a DNA polimerase mitocondrial *in vitro*. Dois preenchimentos faciais injetáveis temporários são aprovados pela FDA – ácido poli-L-láctico e hidroxiapatita de cálcio. Médicos treinados injetam essas substâncias profundamente na derme em intervalos regulares para induzir o crescimento do colágeno.

PVHIV pode apresentar acúmulo anormal de gordura, geralmente gordura abdominal visceral, mas, às vezes, aumento da camada adiposa dorsocervical, acúmulo de gordura no tronco e na parede torácica superior e aumento das mamas. A prevalência de acúmulo anormal de gordura varia muito entre os estudos, e um grande estudo epidemiológico descobriu que homens e mulheres infectados pelo HIV não apresentavam maiores quantidades de gordura visceral em comparação com controles não infectados. O mesmo estudo também não encontrou relação recíproca entre as quantidades de gordura subcutânea e visceral, sugerindo que as causas da lipoatrofia e do acúmulo de gordura são diferentes. Outros estudos demonstraram aumentos na gordura visceral a partir do início da ART, independentemente do tipo de esquema.

A patogênese do acúmulo de gordura é desconhecida. Nenhuma classe ou fármaco específico de ARVs está claramente associado ao acúmulo de gordura, e a mudança de vários tipos de esquemas, como os baseados em IP para esquemas alternativos, não foi eficaz, sugerindo que o processo possa estar indiretamente relacionado ao controle da infecção pelo HIV em vez de fármacos específicos.

No exame físico, o aumento da gordura abdominal visceral pode ser difícil de ser distinguido da obesidade generalizada, embora o ganho desproporcional de gordura no compartimento visceral possa resultar em um abdome mais firme com gordura subcutânea relativamente menos "pinçável". Medir de forma seriada as circunferências da cintura e do quadril, junto com o peso e o índice de massa corporal, pode ser útil para monitorar as alterações na composição corporal de pacientes que se queixam de alterações na aparência. Os médicos também devem monitorar a glicose em jejum, os painéis lipídicos e as enzimas hepáticas em pacientes com acúmulo de gordura, porque distúrbios metabólicos, incluindo dislipidemia, pré-diabetes/diabetes e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), são comuns.

As opções de manejo para o acúmulo de gordura são limitadas.[20] Os médicos devem aconselhar os pacientes sobre dieta e exercícios de maneira análoga à que aconselham aos pacientes obesos sem infecção pelo HIV. A lipoaspiração dos coxins adiposos dorsocervicais pode ser eficaz, embora a gordura possa voltar a se acumular. A natureza visceral do acúmulo de gordura impede a lipoaspiração abdominal. Algumas mulheres podem se beneficiar da mamoplastia redutora se o aumento das mamas causar sintomas como dor lombar.

A tesamorrelina é um análogo do hormônio liberador do hormônio de crescimento, aprovado pela FDA para o tratamento do acúmulo de gordura abdominal associado ao HIV. A tesamorrelina estimula a hipófise a liberar o hormônio do crescimento, o que aumenta os níveis circulantes do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), resultando em aumento da lipólise. Em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, a injeção subcutânea diária de tesamorrelina reduziu a gordura abdominal em aproximadamente 15% ao longo de 26 semanas, embora a gordura tenha se reativado rapidamente após a interrupção. Os perfis lipídicos[A2] tendem a melhorar e a gordura hepática tende a diminuir com a tesamorrelina. Não há dados de segurança a longo prazo sobre esse medicamento. Elevações de IGF-I estão associadas a maior risco de doenças malignas em estudos epidemiológicos, o que pode ser motivo de preocupação em pacientes infectados pelo HIV, que já apresentam maior risco para certos tipos de câncer. Como a razão risco-benefício geral da tesamorrelina é incerta, os médicos não devem continuar se não houver redução objetiva na circunferência da cintura após 6 meses. Alguns defendem o monitoramento dos níveis de IGF-I a cada 6 meses e a interrupção da tesamorrelina se os níveis excederem o

limite superior do normal para a idade. Embora a tesamorrelina tenha apenas efeitos adversos menores na homeostase da glicose, os médicos devem monitorar os níveis de hemoglobina glicosilada no início e a cada 3 a 4 meses.

## Diabetes melito

A incidência de diabetes melito pode ser maior em PVHIV, embora os dados epidemiológicos sejam conflitantes. Tanto os fatores tradicionais quanto os específicos para o HIV podem contribuir para o risco. Idade crescente, índice de massa corporal mais alto, sexo masculino, raça não caucasiana, coinfecção por HCV e uso de opioides estão associados à incidência de diabetes melito na população HIV-positiva. Estudos mais antigos implicaram tanto os primeiros ITRN, como a estavudina e a zidovudina, quanto os IP de primeira geração, como o indinavir, no desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes.

Dados limitados sugerem que o próprio HIV possa causar, de forma direta, resistência à insulina e diabetes melito, possivelmente por meio dos efeitos das proteínas do HIV, como a *vpr*, na sensibilidade aos glicocorticoides. Dados mais convincentes suportam um papel indireto do vírus por meio da geração de citocinas pró-inflamatórias, que podem afetar diretamente a sinalização da insulina. O indinavir inibe diretamente o transportador de glicose GLUT-4, e uma única dose do fármaco pode induzir reduções demonstráveis na sensibilidade à insulina em voluntários saudáveis. Atualmente, os IP de uso comum não parecem induzir resistência à insulina. Os ITRN mais antigos, como a estavudina, provavelmente induzem a resistência à insulina por meio da toxicidade mitocondrial, o que não é uma preocupação significativa com os medicamentos dessa classe que estão em uso atualmente. A lipoatrofia subcutânea induzida por ITRN mais antigos, especificamente aqueles na categoria do análogo da timidina (estavudina, zidovudina), pode causar resistência à insulina em virtude da incapacidade desse depósito de gordura de armazenar triglicerídios, levando à deposição ectópica de gordura no fígado e músculo esquelético. O aumento da adiposidade visceral (lipo-hipertrofia) em algumas PVHIV também pode contribuir para a resistência à insulina e o risco de diabetes melito. O uso concomitante mais comum de certos medicamentos diabetogênicos em pacientes infectados pelo HIV é um contribuinte adicional para a incidência de diabetes melito. Antes da TAR efetiva, os pacientes com emaciação frequentemente tomavam acetato de megestrol como estimulante do apetite; os efeitos glicocorticoides desse fármaco podem precipitar o diabetes melito. Na mesma época, a pentamidina intravenosa para pneumonia por *Pneumocystis* às vezes causava lesão de células β e, por fim, diabetes. Atualmente, certas estatinas e medicamentos antipsicóticos atípicos são os agentes mais comumente envolvidos.

As diretrizes de tratamento recomendam o rastreamento de pacientes infectados pelo HIV para diabetes anualmente por meio de glicose em jejum ou níveis de hemoglobina glicosilada. Uma advertência importante tanto para o rastreamento quanto para o monitoramento do diabetes na infecção pelo HIV é a preocupação de que a hemoglobina glicosilada possa subestimar a glicemia nessa população. Vários estudos identificaram o uso de ITRN (especificamente abacavir), maior volume corpuscular médio de hemácias e menor contagem de células CD4 como fatores associados a maior discordância entre os níveis de hemoglobina glicosilada e os valores de glicose. Alguns especialistas defendem a medição da glicose em jejum e, possivelmente, a realização de testes orais de tolerância à glicose, em vez de medir a hemoglobina glicosilada para o rastreamento de diabetes nessa população.

O manejo do diabetes melito (Capítulo 216) não difere nas PVHIV, com algumas exceções. A metformina é geralmente o medicamento de primeira linha para o tratamento de diabetes e pré-diabetes, se indicado. Dolutegravir, um inibidor da transferência de fita da integrase, aumenta a exposição à metformina, sendo necessária a redução da dose deste último medicamento. Do mesmo modo, a exposição ao inibidor da dipeptidil peptidase-4 saxagliptina aumenta quando esse medicamento é utilizado concomitantemente com IP ou com o potenciador farmacocinético cobicistate.

## Deficiência de vitamina D

Os dados são conflitantes quanto ao fato de a deficiência de vitamina D ser mais comum em pacientes infectados pelo HIV em relação à população em geral. No entanto, a insuficiência ou deficiência de vitamina D são comuns na infecção pelo HIV. Além dos fatores de risco tradicionais, a ativação imune e a inflamação podem desempenhar um papel. Efavirenz, um ITRNN, pode reduzir os níveis circulantes da forma ativa da vitamina D, induzindo as enzimas do citocromo P-450, que aumentam o catabolismo da vitamina D, para uma forma inativa. Os IP podem

inibir a conversão da vitamina D em metabólitos ativos. Não há dados suficientes para recomendar o rastreamento universal ou a suplementação de vitamina D em pacientes infectados pelo HIV. Os médicos devem verificar os níveis de 25-hidroxivitamina D em pacientes com baixa densidade mineral óssea ou histórico de fratura.

## Doenças osteometabólicas

A infecção pelo HIV está associada a maior risco de baixa densidade mineral óssea e fratura por fragilidade. Metanálise demonstrou prevalência três vezes maior de osteoporose entre indivíduos infectados pelo HIV em comparação com controles não infectados, com taxas mais altas entre aqueles que usam medicamentos ARV e, especificamente, IP. O início da TAR resulta em perda média de densidade mineral óssea de 2 a 6%, semelhante à observada em mulheres na menopausa. Fatores de risco específicos para HIV para diminuição da densidade mineral óssea em alguns estudos incluem baixa contagem no nadir de células CD4, viremia do HIV e uso de IP e fumarato de tenofovir disoproxila. Um profármaco mais recente do tenofovir, o alafenamida de tenofovir, exerce menos efeitos adversos na densidade mineral óssea. A inflamação e a ativação imunológica na infecção pelo HIV não tratada e tratada também podem contribuir para a osteopenia e a osteoporose.

As diretrizes dos EUA recomendam o rastreamento da osteoporose por varredura de absorciometria de raios X duplos (DXA) em homens com 50 anos ou mais e mulheres na pós-menopausa vivendo com HIV. Alguns especialistas também defendem o cálculo do risco de fratura em 10 anos usando a *Fracture Risk Assessment Tool* (Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura) (FRAX) em homens de 40 a 49 anos e mulheres com mais de 40 anos, seguido por varredura DXA se o risco de fratura osteoporótica importante exceder 10%.[21] Dados apoiam a contagem do HIV como uma causa secundária de osteoporose ao usar essa calculadora de risco. Pacientes que sofreram fraturas por fragilidade apresentam alto risco de quedas ou usam glicocorticoides cronicamente (o equivalente a 5 mg ou mais por dia de prednisona por mais de 3 meses) também devem ser rastreados por DXA. Os médicos devem avaliar os pacientes com osteoporose em razão de causas secundárias, como na população em geral. Como parte dos cuidados de rotina, os pacientes com 50 anos ou mais devem ter a altura medida a cada 1 a 2 anos para rastrear a perda de altura por fraturas vertebrais.

Os critérios para iniciar a terapia para osteoporose (Capítulo 230) em pacientes infectados pelo HIV não diferem da população em geral. Os pesquisadores descreveram aumentos esperados na densidade mineral óssea com alendronato e ácido zolendrônico. Os pacientes que usam fumarato de tenofovir disoproxila devem ter a medicação alterada para alafenamida de tenofovir ou um medicamento alternativo com base na história de tratamento. Os IP também devem ser trocados por fármacos alternativos, quando possível.

Em um ensaio randomizado controlado com placebo, a suplementação de cálcio e vitamina D anulou a perda de densidade mineral óssea associada ao início da TAR com a combinação de fumarato de tenofovir disoproxila, entricitabina e efavirenz em pacientes que nunca receberam tratamento.[A3] Essa estratégia não foi estudada com outros esquemas de fármacos ARV, mas pode ser considerada para pacientes com densidade mineral óssea anormal de base conhecida ou múltiplos fatores de risco para osteoporose que estejam iniciando a terapia para HIV.

O fumarato de tenofovir disoproxila causa incomumente a síndrome de Fanconi, e a perda de fosfato urinário associada e a hipofosfatemia podem levar à mineralização óssea defeituosa (osteomalacia) (Capítulo 231), manifestando-se como dor óssea, fraqueza, miopatia, baixa densidade mineral óssea e fratura por fragilidade. A osteomalacia também é causada por deficiência grave de vitamina D e foi raramente relatada em pacientes infectados com HIV recebendo indutores do citocromo P-450, que reduzem os níveis de vitamina D ativa, como efavirenz e rifabutina.

## Hipogonadismo masculino

O hipogonadismo está menos prevalente na era da TARc, embora alguns calculem que 15 a 20% dos homens infectados pelo HIV sejam hipogonádicos atualmente. Os fatores de risco incluem baixa contagem de células CD4 e uso de certos medicamentos, como acetato de megestrol, glicocorticoides e cetoconazol. Os pacientes podem apresentar sintomas e sinais clássicos, incluindo fadiga, baixa energia, humor deprimido, diminuição da libido, disfunção erétil, perda de peso, atrofia testicular e ginecomastia. A densidade mineral óssea também pode estar reduzida.

Embora a maioria dos casos de hipogonadismo em homens infectados pelo HIV seja secundária à disfunção hipofisária ou hipotalâmica (Capítulo 211), o hipogonadismo primário também pode ser observado. Em pacientes com contagens de células CD4 inferiores a 100 células/μℓ, vários patógenos oportunistas e doenças malignas

podem infiltrar a hipófise, o hipotálamo ou os testículos. Estes incluem complexo *M. avium*, *Toxoplasma*, CMV, SK e linfoma. Elevações nas citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), também podem contribuir para o hipogonadismo em todos os estágios da doença pelo HIV.

Os níveis de globulina ligante de hormônios sexuais costumam estar elevados na infecção pelo HIV, o que pode resultar em níveis normais de testosterona total quando os níveis de testosterona livre estão realmente abaixo do normal (Capítulo 221). Consequentemente, os médicos devem examinar os homens sintomáticos com níveis matinais de testosterona livre. A reposição de testosterona por injeções intramusculares ou preparações tópicas pode resultar em melhora sintomática e melhora da qualidade de vida. É importante excluir o câncer de próstata oculto por meio de um exame retal digital e um teste de rastreamento do antígeno específico da próstata antes de iniciar a terapia com testosterona.

### Função ovariana

Alguns estudos observaram início mais precoce da menopausa em mulheres infectadas pelo HIV em relação aos controles, embora seja controverso se a falência ovariana em si está associada à infecção pelo HIV. As irregularidades menstruais são comuns em mulheres infectadas pelo HIV, o que pode complicar o diagnóstico da menopausa com base na anamnese. A baixa contagem de células CD4 foi associada à menopausa precoce em alguns estudos. Mulheres que vivem com HIV também parecem relatar maior número de sintomas da menopausa.

A prevalência de infertilidade aumenta em mulheres infectadas pelo HIV e as taxas de resposta à fertilização *in vitro* também são reduzidas. Os pesquisadores relataram redução da reserva ovariana em mulheres infectadas pelo HIV, avaliada pelos níveis de hormônio antimülleriano. Esse estado foi associado a aumento da ativação de monócitos e aterosclerose subclínica.

## MANIFESTAÇÕES PULMONARES DO HIV

A epidemiologia das manifestações pulmonares associadas ao HIV mudou de complicações predominantemente infecciosas para não infecciosas com o surgimento da TAR potente. A incidência de pneumonia bacteriana, mais comumente causada por *S. pneumoniae*, e pneumonia causada pelo fungo *P. jiroveci* diminuiu significativamente, embora esta última permaneça uma preocupação em pessoas com contagens baixas de células CD4. A tuberculose pulmonar permanece prevalente em muitos locais com recursos limitados, embora sua incidência também seja reduzida com a TAR efetiva e o uso de terapia preventiva com isoniazida. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial pulmonar e câncer de pulmão (discutido anteriormente em Canceres não definidores de AIDS) surgiram como complicações não infecciosas principais.

### Doença pulmonar obstrutiva crônica

Vários estudos epidemiológicos mostraram taxas de prevalência de tabagismo significativamente mais altas em populações infectadas pelo HIV em comparação com a população em geral. Mesmo após o ajuste para exposição ao cigarro, vários estudos demonstraram taxas mais altas de DPOC (Capítulo 82) em PVHIV em relação aos controles não infectados. O HIV é um fator de risco para enfisema, com dados que apoiam o início em uma idade mais precoce e menor limiar de tabaco em anos-maço. A infecção pelo HIV está associada a maiores gravidade e difusão do enfisema, maior taxa de destruição pulmonar contínua e declínio acelerado da função pulmonar.

A patogênese da DPOC em PVHIV é multifatorial. Além da lesão pulmonar induzida pelo tabagismo, a viremia do HIV, a baixa da contagem de células CD4 e a colonização por *P. jiroveci* podem desempenhar papéis. A ativação de monócitos, o aumento da expressão das enzimas metaloproteinase da matriz envolvidas na destruição do tecido pulmonar, as alterações no microbioma e o desequilíbrio oxidante-antioxidante provavelmente contribuem. Lesões pulmonares anteriores por drogas ilícitas inalatórias ou injetáveis também podem predispor alguns pacientes à DPOC. O papel das coinfecções que podem induzir a ativação imunológica, como o CMV, é incerto.

Em um estudo derivado do ensaio clínico START, as taxas de declínio da função pulmonar ao longo de mediana de 2 anos de acompanhamento não diferiram em pacientes com contagens de células CD4 superiores a 500 células/μℓ randomizados para início imediato de TAR *versus* início adiado até a contagem de CD4 diminuir para menos de 350 células/μℓ.[A4] Esses dados sugerem que a TAR por si só não causa declínio na função pulmonar.

O manejo da DPOC em PVHIV não difere fundamentalmente da população em geral, com algumas exceções. As exacerbações agudas da DPOC podem ser mais comuns mesmo no quadro de infecção pelo HIV bem controlada. Conforme observado anteriormente (ver Manifestações endócrinas do HIV), certos corticosteroides inalatórios interagem com IP e cobicistate; beclometasona é o agente preferido para coadministrar. Em razão do risco potencial aumentado de eventos cardiovasculares adversos, o salmeterol não deve ser coadministrado com IP e cobicistate.

## Doença tromboembólica venosa

A incidência de tromboembolismo venoso (Capítulo 74) é maior em PVHIV em relação à população em geral. Os fatores de risco incluem contagem baixa de células CD4, existência de infecções oportunistas e uso de IP mais antigos (indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir). Além disso, a infecção pelo HIV predispõe à hipercoagulabilidade, que pode, em parte, estar relacionada à inflamação crônica.

O manejo da doença tromboembólica venosa na infecção pelo HIV é complicado por interações medicamentosas. A exposição à varfarina pode aumentar com a coadministração de IP ou cobicistate, necessitando de monitoramento cuidadoso da razão normalizada internacional. Entre os novos medicamentos anticoagulantes, edoxabana e rivaroxabana não devem ser coadministrados com IP ou cobicistate, enquanto a dabigatrana é provavelmente segura se a taxa de eliminação da creatinina for de pelo menos 50 mℓ/min. Alguns médicos evitam a apixabana com IP ou cobicistate, embora outros a usem em uma dose 50% reduzida.

## Apneia obstrutiva do sono

Os dados sobre a apneia obstrutiva do sono em PVHIV são limitados, com alguns dados em homens sugerindo uma prevalência semelhante em relação aos controles não infectados, embora os índices de massa corporal tendam a ser mais baixos no grupo infectado pelo HIV. A apneia do sono é provavelmente subdiagnosticada em PVHIV, e os médicos devem considerá-la no diagnóstico diferencial de fadiga e sonolência diurna. Alguns pacientes com deposição anormal de gordura no pescoço e abdome podem ser predispostos à apneia do sono por motivos anatômicos.

## Pneumonite

Várias formas de doença pulmonar intersticial não infecciosa, tanto sintomáticas quanto assintomáticas, eram prevalentes antes da disponibilidade de TAR efetiva; estas são amplamente de interesse histórico na era atual do tratamento.

A pneumonite intersticial linfocítica afeta classicamente crianças infectadas pelo HIV, embora também possa afetar adultos, mesmo em contagens de células CD4 superiores a 350 células/μℓ. Embora geralmente assintomáticos, os pacientes podem apresentar tosse, dispneia e sintomas constitucionais, como febre e perda de peso. O aspecto radiográfico inclui infiltrados reticulonodulares, infiltrados alveolares ou um padrão miliar. A patogênese é desconhecida e o diagnóstico depende da biopsia pulmonar. O início da TAR em um paciente não tratado pode levar à resolução. Caso contrário, o tratamento com corticosteroides com profilaxia para *Pneumocystis* concomitante pode ser indicado.

Pneumonite intersticial inespecífica (Capítulo 86) é comumente um achado assintomático, mas pode se manifestar com febre, dispneia e tosse, tipicamente em pessoas com contagens de células CD4 inferiores a 200 células/μℓ, simulando a pneumonia por *Pneumocystis*. Embora aproximadamente metade dos pacientes tenha radiografias de tórax normais, o espectro de anormalidades na radiografia de tórax inclui infiltrados intersticiais ou alveolares, opacidades em vidro fosco e consolidação. Observa-se infiltração intersticial de células mononucleares no exame histopatológico, embora seja normalmente menos densa do que a observada na pneumonite intersticial linfocítica. O diagnóstico diferencial inclui pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, pneumonia por *Pneumocystis*, tuberculose e outras micobactérias, além de tuberculose, toxoplasmose, pneumonia fúngica, SK e linfoma. A pneumonite intersticial não específica é tipicamente autolimitada e responde à TAR.

A síndrome da linfocitose infiltrativa difusa (CD8) é uma doença sistêmica crônica com envolvimento pulmonar em metade dos pacientes. Ela compartilha características clínicas com pneumonite intersticial linfocítica com a adição de características semelhantes à síndrome de Sjögren, incluindo ressecamento de olhos e boca, linfadenopatia, aumento da glândula parótida (às vezes intenso) e hepatoesplenomegalia. Pode haver manifestações neurológicas associadas, incluindo paralisia do nervo facial, meningite asséptica e polineuropatia. O

aspecto histopatológico é caracterizado por infiltração de células CD8. A TAR, às vezes com corticosteroides adjuvantes, geralmente leva à melhora ou à resolução dos sintomas.

### Outras condições pulmonares

As PVHIV não apresentam maior risco de asma, embora a questão das interações medicamentosas entre os IP ou cobicistaete e o salmeterol e muitos corticosteroides inalatórios se aplique a esse grupo de pacientes. A bronquiectasia pode complicar a pneumonia recorrente em PVHIV e geralmente é diagnosticada por TC de alta resolução. A sarcoidose pode se manifestar como uma síndrome inflamatória de reconstituição imune no contexto da TAR recentemente iniciada.

## MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS DO HIV

A emaciação era tão prevalente na África no início dos anos 1980, no início do que seria a pandemia do HIV, que essa nova e misteriosa doença sem causa conhecida era chamada de "doença do emagrecimento". A incidência e o tipo de manifestações gastrintestinais associadas à infecção pelo HIV traçaram a trajetória de avanços do tratamento, que se alterou das infecções oportunistas do início da epidemia, profundas toxicidades de fármacos do início da TARc no final dos anos 1990, até o presente, em pacientes na terapia supressiva, coinfecções como HBV e HCV e complicações metabólicas como DHGNA e EHNA, que são as complicações GI predominantes. Os sintomas e doenças gastrintestinais permanecem como fatores que contribuem de modo importante para a morbidade em PVHIV, particularmente em pacientes que são incapazes de manter a supressão viral por não adesão ou falta de acesso a TAR, ou que apresentam doença avançada no diagnóstico inicial. Embora os medicamentos ARV de primeira linha mais recentes provoquem muito efeitos adversos gastrintestinais mínimos, alguns pacientes podem permanecer em terapias mais antigas ou utilizando medicamentos de segunda ou terceira linha em decorrência da resistência adquirida ao tratamento. Os medicamentos ARV mais antigos são ainda comumente usados em localidades com recursos limitados.

O próprio sistema digestório é, atualmente, uma área ativa de pesquisa em razão do papel que pode desempenhar no estado inflamatório crônico, que parece contribuir para muitas das complicações do HIV não relacionadas à AIDS, como doenças cardiovasculares, neoplasias e distúrbios metabólicos. Com seu abundante tecido linfoide associado ao intestino, um dos maiores reservatórios de linfócitos T no corpo, é um importante alvo para o HIV, particularmente na infecção aguda. No momento da infecção, há uma depleção rápida e maciça de células CD4 no intestino em razão da citopaticidade viral direta e indireta, em contraste com a depleção mais lenta de linfócitos CD4 circulantes. Embora o estado cronicamente ativado pela imunidade e a homeostase de células T alterada resultante encontrada em pacientes infectados com HIV sejam claramente multifatoriais, atualmente cogita-se que a translocação microbiana decorrente da barreira epitelial intestinal do hospedeiro danificada pode ser um fator contribuinte central. A translocação ocorre quando as bactérias luminais ou outros microrganismos atravessam a barreira epitelial e a lâmina própria e não podem ser contidos nos linfonodos mesentéricos, disseminando-se para vários locais extranodais. Essa atividade é mais pronunciada na infecção aguda e pode ser a causa de sintomas gastrintestinais durante a infecção aguda e inicial. O tratamento precoce pode diminuir, mas não interromper esse processo patogênico; ele continuará, embora em uma velocidade mais lenta durante a infecção crônica, mesmo naqueles em que a terapia é efetiva.[22,23]

Embora os pacientes com HIV bem controlado corram o risco de todas as doenças comuns que podem acometer a indivíduos imunocompetentes, eles continuam a apresentar complicações especificamente relacionadas à infecção pelo HIV. A maioria das complicações infecciosas é observada com incidência crescente conforme a supressão imune progride, particularmente sob contagens de CD4 abaixo de 100 células/μℓ, enquanto as complicações não infecciosas podem ocorrer em qualquer contagem de células CD4.

Essa seção aborda as causas infecciosas e não infecciosas das doenças gastrintestinais, embora as causas infecciosas sejam discutidas com mais detalhes em outro momento.

### Efeitos adversos gastrintestinais de medicamentos antirretrovirais

### INIBIDORES NUCLEOSÍDICOS E NUCLEOTÍDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Todos os medicamentos usados para tratar o HIV podem causar náuseas ou leve desconforto gastrintestinal, embora os medicamentos anteriores, como os ITRN zidovudina (AZT), estavudina (d4T) e didanosina (ddI),

fossem mais difíceis de tolerar do que os mais novos e mais comumente usados ITRN, como tenofovir fumarato de disoproxila (TDF), alafenamida de tenofovir (TAF) e abacavir. A lamivudina (3TC) e a entricitabina (FTC) são bem toleradas e permanecem sendo os pilares das terapias combinadas, particularmente em esquemas de combinação de dose fixa. A pancreatite, às vezes fatal, pode ocorrer com o uso dos medicamentos ARV d4T e ddI. Em razão desse e de outros efeitos adversos, como neuropatia e acidose láctica catastrófica com falência dos órgãos, os fármacos d não são mais usados em locais com abundância de recursos. A acidose láctica (Capítulo 110) frequentemente apresenta-se inicialmente com sintomas vagos, como fadiga, mialgias e poucos sinais nos exames de sangue de rotina, mas pode manifestar-se com taquipneia intensa e níveis de lactato sérico acentuadamente elevados. Atualmente, embora seja incomum, em razão do afastamento de medicamentos mais antigos, como d4T e ddI, o diagnóstico requer um índice muito alto de suspeita em razão da alta morbimortalidade associada ao diagnóstico tardio. A etiologia é atribuída à toxicidade mitocondrial decorrente da inibição cruzada da DNA polimerase mitocondrial. Embora todos os análogos nucleosídicos ou nucleotídicos possam causar toxicidade mitocondrial, a acidose láctica raramente é vista no uso de outros medicamentos além de d4T e ddI. O abacavir pode causar síndrome de hipersensibilidade sutil com febre baixa, desconforto abdominal, náuseas e vômitos e, às vezes, erupção cutânea leve, logo após o início da terapia; a interrupção com subsequente reintrodução em pacientes que manifestaram sinais e sintomas de hipersensibilidade pode levar a reações anafilactoides não mediadas por IgE graves e rápidas e óbito. O teste para positividade do alelo HLA-B-5701 antes do início da terapia eliminou amplamente esse risco. Pacientes previamente marcados com hipersensibilidade ao abacavir, com base em sintomas inespecíficos, podem ser desafiados com segurança com abacavir se forem HLA-B-5701-negativos.

## INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO NUCLEOSÍDICOS

A maioria dos ITRNN é bem tolerada do ponto de vista GI, mas a nevirapina, ainda em uso em locais com poucos recursos, além de apresentar uma taxa mais alta de reações sistêmicas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson, foi descrita como causadora de elevação de transaminases e, raramente, de insuficiência hepática, particularmente em homens com contagem de CD4 superior a 400 células/μℓ e mulheres com contagem de CD4 superior a 250 células/μℓ no momento do início da TAR.

## INIBIDORES DE PROTEASE

Os IP de primeira geração saquinavir (SQV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV) e ritonavir (RTV) costumam causar problemas gastrintestinais significativos, incluindo náuseas, vômitos e, particularmente no caso do RTV e NFV, diarreia. O RTV foi tão mal tolerado em doses de tratamento que foi rapidamente relegado para a terapia de baixa dosagem, em combinação com outros IP, como um reforço farmacocinético, em razão de sua forte inibição das vias do citocromo P-450. O atazanavir (ATV) tem sido associado à colelitíase e quase sempre causa hiperbilirrubinemia benigna leve indireta, semelhante à doença de Gilbert, decorrente da inibição da UDP-glicuroniltransferase. Como pode ocasionalmente atingir níveis que resultam em icterícia escleral, é importante alertar os pacientes com antecedência sobre esse fenômeno potencial, que é reversível com a interrupção do medicamento. Os IP, particularmente RTV e RTV-lopinavir, têm maior probabilidade de causar hipertrigliceridemia, que pode ser bastante significativa e possivelmente contribuir para o risco de pancreatite e doença hepática gordurosa.

## INIBIDORES DE TRANSFERÊNCIA DE FITA DE INTEGRASE

Os medicamentos dessa classe geralmente são bem tolerados, mas há relatos de reação dermatológica com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) com elevação de transaminases concomitante e insuficiência hepática em pacientes em uso de raltegravir.

## OUTROS ANTIRRETROVIRAIS

O inibidor de entrada maraviroque e o inibidor de fusão enfuvirtida apresentam poucos efeitos adversos GI, mas são frequentemente usados em pacientes experientes em tratamento com HIV avançado e resistência multiclasse a ARV, quando os pacientes podem ter ou desenvolver outras manifestações GI comuns a pacientes com imunossupressão profunda. A pentamidina, mesmo na forma de aerossol usada para prevenir a pneumonia por

*Pneumocystis*, também pode causar pancreatite, mas não foi associada à acidose láctica. A alta dosagem de SMX-TMP usada no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis* ou no tratamento de infecções estafilocócicas resistentes à meticilina pode causar hepatite significativa.

## Complicações orais

Os pacientes com HIV podem apresentar uma variedade de complicações não infecciosas na cavidade bucal e nas glândulas salivares; essa área facilmente examinada pode, muitas vezes, servir como uma indicação precoce de infecção pelo HIV não diagnosticada ou progressão de doença existente. A prevalência de complicações bucais relacionadas à supressão imune, como candidíase, leucoplasia pilosa oral (etiologia associada ao vírus Epstein-Barr), gengivite ulcerativa necrosante ou periodontite e doenças malignas como SK diminuiu com a TAR mais ampla, mas outras condições relacionadas a boca seca (xerostomia), tabagismo e dificuldade de acesso a atendimento odontológico aumentaram. A prevalência de doenças ulcerativas e relacionadas ao HPV, como o herpes-vírus simples (HSV) ou úlceras aftosas idiopáticas, permaneceu estável em relação aos primeiros anos da epidemia.

As lesões da leucoplasia pilosa oral (Figura 366.2) não podem ser raspadas, em contraste com a cobertura esbranquiçada observada na candidíase oral ou "sapinho" (Figura 366.3). Este último pode ser tratado com suspensão oral de nistatina ou trociscos de clotrimazol na ausência de sintomas esofágicos concomitantes (ver adiante); azóis orais raramente são necessários e devem ser interrompidos após a resolução da candidíase para evitar o desenvolvimento de resistência aos azóis. A leucoplasia pilosa oral é limitada à parte lateral da língua e não aparece nas superfícies da mucosa oral; não requer nenhum tratamento específico além da TAR efetiva e raramente é necessário realizar uma biopsia para diagnóstico. O eritema gengival linear pode se apresentar como uma linha de gengiva bem demarcada e bem inflamada. Organismos gram-negativos e entéricos, bem como *Candida*, podem estar envolvidos. O tratamento consiste em desbridamento e antibióticos como penicilina ou metronidazol. A gengivite ulcerativa necrosante ou periodontite pode se apresentar como destruição rápida e dolorosa do osso e tecido mole com a mesma flora microbiológica presente no eritema linear gengival. Desbridamento urgente, controle da dor e antibióticos, como no eritema linear gengival, são necessários para preservar o osso alveolar. Também podem ser adicionados agentes antifúngicos orais. O SK geralmente envolve o palato duro ou gengiva (Figura 366.4) e pode causar doença ulcerativa. A biopsia pode ser necessária se o diagnóstico ainda não tiver sido realizado com base na biopsia de lesões cutâneas ou outras lesões viscerais.

**FIGURA 366.2 Lesões de leucoplasia pilosa oral.**

A ulceração aftosa oral idiopática (Figura 366.5) pode ser um problema grave e refratário no HIV avançado, colocando os pacientes em risco nutricional e, às vezes, sendo necessário o uso de corticosteroides tópicos ou, em doenças mais extensas, corticosteroides sistêmicos ou talidomida para tratamento. Ulcerações profundas e bem circunscritas, muitas vezes solitárias em oposição às ulcerações múltiplas mais características do herpes simples, ocorrem com a mesma frequência observada em pacientes imunocompetentes, mas podem ser mais graves e levar mais tempo para curar. Elas devem ser diferenciadas das lesões relacionadas ao HSV, lesões pré-malignas ou

malignas por meio de cultura ou biopsia, conforme indicado. As ulcerações aftosas também podem ser observadas como parte da infecção aguda pelo HIV. Úlceras pré-malignas ou malignas geralmente são indolores, ao contrário de outras lesões ulcerativas. A xerostomia pode ser o resultado de efeitos adversos de medicamentos ou infiltração linfocítica das glândulas salivares manifestada por aumento indolor da parótida e subsequente hipofunção salivar, às vezes como parte da síndrome de linfocitose infiltrativa difusa (DILS). A DILS é mais comumente observada na população pediátrica ou na doença avançada, mas pode ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV. O aumento bilateral da parótida decorrente da infiltração linfocítica ou gordurosa tem um aspecto radiológico característico e raramente são necessárias biopsias para estabelecer o diagnóstico. A xerostomia exerce um grande impacto na qualidade de vida, bem como na saúde dos dentes e gengivas e pode ser muito difícil de tratar. Tipicamente, os agentes lubrificantes de venda livre na forma de géis, pastilhas ou colutórios podem fornecer algum alívio. O líquido salivar artificial por prescrição também pode ser experimentado.

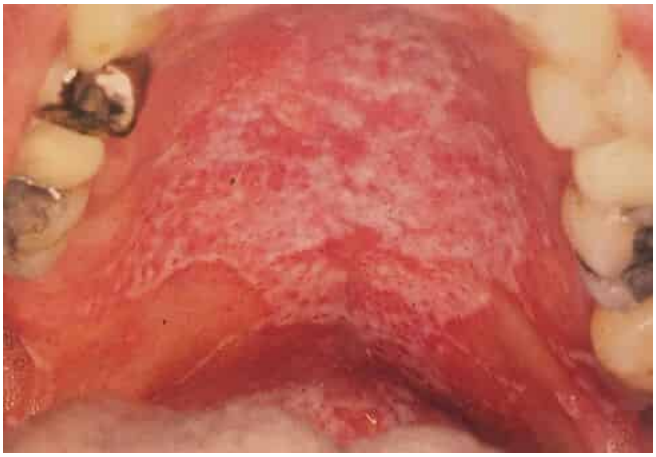

**FIGURA 366.3 Candidíase oral ou "sapinho".**

**FIGURA 366.4 Sarcoma de Kaposi gengival.**

**FIGURA 366.5 Úlcera aftosa oral.**

## Complicações esofágicas

Disfagia e odinofagia podem ser queixas comuns em pacientes com HIV e estão mais comumente relacionadas às complicações infecciosas comuns do HIV em doenças mais avançadas, como candidíase e HSV (CD4 < 200 células/μℓ) ou CMV (CD4 < 50 células/μℓ) e, raramente, histoplasmose (normalmente CD4 < 150 células/μℓ com CD4 médio < 50 células/μℓ). No entanto, também podem ser causadas por ulcerações aftosas idiopáticas, como as observadas na cavidade bucal, que podem ocorrer sob qualquer contagem de células CD4, mas são mais graves na doença avançada. A esofagite eosinofílica é uma entidade cada vez mais reconhecida, que pode causar disfagia e desconforto retroesternal à deglutição. A doença do refluxo gastresofágico (DRGE) é uma queixa comum em pessoas com HIV e pode complicar a terapia ART, porque os medicamentos usados para tratar a DRGE (inibidores da bomba de prótons [IBP] e antagonistas do receptor de histamina-2) são contraindicados ou devem ser usados com cautela com medicamentos ARV comumente usados, como atazanavir e rilpivirina. O uso concomitante de ácidos contendo cálcio ou magnésio pode reduzir as concentrações séricas dos inibidores da integrase raltegravir, dolutegravir e elvitegravir. Eles são contraindicados com raltegravir. A terapia empírica com fluconazol para sintomas típicos de esofagite por *Candida*, que pode se manifestar sem candidíase oral, ou um ensaio de IBP para DRGE ou sintomas consistentes com esofagite eosinofílica, como disfagia, pode ser indicado. Os sintomas persistentes relacionados ao esôfago exigirão estudos de motilidade e/ou avaliação endoscópica com biopsias conforme apropriado e tratamento direcionado à causa subjacente.

## Complicações gástricas

Muitas complicações gástricas mais graves do HIV são infecciosas e observadas apenas na doença avançada com contagens de CD4 de menos de 50 células/μℓ: gastrite por CMV, gastrite ou enterite do complexo *M. avium* e candidíase gástrica. A gastrite e a úlcera péptica podem ser vistas com a mesma frequência e pelas mesmas razões que nas pessoas sem infecção pelo HIV. Considerações semelhantes em relação ao IBP e ao uso de antiácido para sintomas de DRGE se aplicam ao tratamento da gastrite e úlcera, necessitando, às vezes, de mudanças temporárias ou permanentes da medicação ARV se o paciente estiver fazendo uso de atazanavir ou rilpivirina. A gastroparesia é uma complicação tardia do diabetes melito, cada vez mais prevalente na população infectada pelo HIV. Pode complicar a TAR efetiva em razão de náuseas e vômitos. Imagens radiológicas, avaliação endoscópica de esofagogramas por vídeo e estudos do trânsito podem ajudar a elucidar a causa dos sintomas gástricos com tratamento direcionado à causa subjacente específica.

## Complicações no intestino delgado

Em áreas do mundo onde a TAR é amplamente disponível e prescrita, algumas das doenças infecciosas diarreicas mais devastadoras, como a criptosporidiose, uma complicação letal do HIV avançado, diminuíram a ponto de serem vistas ocasionalmente, apenas como a típica diarreia autolimitada do viajante, que o *Cryptosporidium* ainda pode causar. Da mesma maneira, a microsporidiose refratária crônica era difícil de curar na ausência de reconstituição imune com TARV. *Cyclospora* e *Cystoisospora belli* (anteriormente conhecido como *Isospora belli*)

também podem causar diarreia prolongada e perda de peso no HIV avançado, tornando o diagnóstico adequado fundamental, pois é uma enfermidade que pode ser tratada eficazmente com SMX-TMP. A maioria das outras causas infecciosas de diarreia tende a ter apresentação e evolução semelhantes às observadas em pacientes imunocompetentes, como gastrenterites virais ou por *Giardia*, cuja incidência é mais alta em HSH. A enteropatia pelo HIV é uma entidade que pode causar os sintomas típicos de uma doença do intestino delgado, como tumefação, gases, dor abdominal e diarreia aquosa, mas é estabelecida como um diagnóstico de exclusão depois que as causas bacterianas ou parasitárias mais comuns foram eliminadas. As condições para a enteropatia do HIV podem ser estabelecidas no início da doença, com o HIV rompendo a mucosa e, em última instância, causando atrofia das vilosidades e reduzindo a área efetiva do intestino delgado. Embora isso seja mais comum em pacientes com contagens baixas de células CD4, os pacientes podem apresentar sintomas decorrentes de enteropatia do HIV em qualquer contagem de células CD4, particularmente se os sintomas se desenvolverem antes da reconstituição imune, mesmo se o paciente estiver fazendo TAR e estiver totalmente suprimido. A toxicidade do medicamento geralmente pode ser descartada pela obtenção de uma história cuidadosa para estabelecer o momento do início, caso em que a troca da terapia pode levar à resolução dos sintomas. A investigação de doenças diarreicas deve sempre incluir estudos de fezes com colorações apropriadas ou, se disponíveis, ensaios de reação em cadeia da polimerase multiplex (PCR), que têm maior sensibilidade, especialmente para as causas de protozoários. O tratamento deve ser direcionado ao patógeno subjacente ou, no caso de enteropatia pelo HIV, o tratamento da infecção pelo HIV subjacente junto com agentes antimotilidade e suporte nutricional.

## Complicações no intestino grosso

Não existem causas não infecciosas principais de patologias do intestino grosso específicas à infecção pelo HIV. Os pacientes podem apresentar diverticulose, doenças inflamatórias intestinais, constipação intestinal crônica (principalmente se estiverem em tratamento de manutenção com metadona ou opiáceos crônicos para controle da dor) e câncer de cólon ou outras doenças malignas, como linfoma, embora o linfoma seja mais comumente visto no intestino delgado. As causas infecciosas mais comuns de colite relacionada ao HIV, como CMV, ocorrem apenas em contagens de CD4 na faixa de menos de 50 células/μℓ e devem ser diagnosticadas por biopsia durante o exame direto do cólon. No exame histopatológico, as células infectadas são até quatro vezes maiores do que as células normais e exibem membranas espessadas com corpos de inclusão intracitoplasmáticos basofílicos clássicos. Da mesma maneira, com a doença avançada, o SK pode envolver qualquer parte do lúmen gastrintestinal, desde a cavidade bucal até o intestino grosso. A infecção por *Clostridium difficile* foi descrita como a infecção bacteriana mais comumente isolada em pacientes com HIV; no entanto, isso também diminuiu com o tempo, pois os pacientes estão sendo hospitalizados com menos frequência e exigindo menos tratamento antimicrobiano.[24] Também é possível que a integridade intestinal prejudicada e a resposta imune humoral mediada por células possam desempenhar um papel na alta incidência de infecção pelo *C. difficile*.

Outras infecções bacterianas, como *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*, apresentam sintomas típicos de fezes frequentes, de pequeno volume, sanguinolentas ou não. A resistência às espécies de *Campylobacter* é variável. Em pacientes com contagens de células CD4 superiores a 200 células/μℓ com diarreia leve, pode não ser necessário qualquer tratamento, a menos que os sintomas persistam. Doença mais grave, ou doença em pacientes com contagens de células CD4 mais baixas, deve ser tratada com um macrolídios, como a azitromicina, como terapia empírica, dependendo da suscetibilidade aos antibióticos. O risco de bacteriemia por *Salmonella* é maior em PVHIV, então todos os pacientes devem receber tratamento com fluoroquinolona; a recorrência é comum em pacientes com contagens de células CD4 mais baixas e pode exigir terapia antibiótica supressiva. *Shigella* ocorre com maior frequência e gravidade em HSH infectados pelo HIV e, além do tratamento de suporte, os antibióticos são indicados para encurtar a duração dos sintomas e potencialmente prevenir a disseminação para outras pessoas. A resistência antimicrobiana a múltiplos fármacos é um problema fora dos EUA e está sendo observada com mais frequência nos EUA também. O tratamento da *Shigella* deve ser baseado em testes de sensibilidade antimicrobiana. Quando a terapia empírica é garantida, uma fluoroquinolona é apropriada em áreas com baixa ou nenhuma notificação de resistência, ou uma cefalosporina de terceira geração é usada se houver suspeita de resistência. *Entamoeba dispar* e *Blastocystis hominis* geralmente são parasitas não patogênicos e não requerem tratamento. Pacientes com *Entamoeba histolytica* assintomática encontrada na microscopia das fezes ou por PCR devem receber um agente luminal, como a paromomicina, para eliminar os cistos. Pacientes com doença sintomática devem receber metronidazol seguido por um agente luminal para prevenir a recorrência da infecção. O diagnóstico de diarreia infecciosa diferente de CMV depende de estudos de fezes (cultura bacteriana e colorações

para parasitas, testes de antígeno ou, se disponível, PCR multiplex incluindo vírus) e testes para *C. difficile* de acordo com o protocolo laboratorial local. Se nenhuma etiologia for encontrada e os sintomas persistirem, especialmente se a contagem de CD4 for inferior a 50 células/μℓ, a colonoscopia deve ser realizada para visualização direta e a biopsia de quaisquer lesões observadas. O CMV é tipicamente tratado com um esquema de indução de ganciclovir de 2 a 3 semanas seguido de valganciclovir oral até que a reconstituição imune seja alcançada e a terapia não seja mais necessária.

## Complicações hepáticas

A doença hepática permanece como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com HIV, em parte em decorrência da alta prevalência de coinfecção crônica por HBV e HCV resultante de vias de transmissão compartilhadas. Com o advento de medicamentos ARV de ação direta bem tolerados e altamente eficazes para o tratamento do HCV, espera-se que o tratamento generalizado crie o mesmo efeito de "tratamento como prevenção" que é visto com a terapia totalmente supressora do HIV, levando a taxas mais baixas de novas infecções pelo HCV. Embora muitos medicamentos usados para tratar o HIV possam ter toxicidade hepática direta, especialmente no contexto de hepatite crônica, isso é incomum e evitável com o monitoramento adequado e a interrupção imediata do agente agressor. Como mencionado anteriormente, a nevirapina e, raramente, os inibidores da integrase, notadamente o raltegravir, foram associados à insuficiência hepática fulminante, esta última como parte da DRESS. Houve relatos de hipertensão portal não cirrótica associada a ddI, outra razão além do risco de acidose láctica, pancreatite e neuropatia periférica para evitar seu uso. A insuficiência hepática fulminante aguda ocorreu em pacientes com HBV crônico ativo no contexto de SIRI, mesmo durante o uso de TAR, que também seja ativa contra o HBV. É necessário um acompanhamento rigoroso das enzimas hepáticas durante o início da terapia nesses pacientes. Pacientes infectados pelo HIV com HBV devem ter esquemas de medicação ARV, que incluem fármacos ativos contra HBV (ou seja, TDF, TAF, 3TC ou FTC), e os médicos devem estar cientes de que se a interrupção da TAR for necessária, a doença hepática pode piorar. A hepatite autoimune é incomum na infecção pelo HIV, mas foi descrita.

DHGNA e EHNA são importantes e crescentes causas de morbidade em pacientes com HIV tratado de forma efetiva que, atualmente, na maioria dos casos, apresentam expectativa de vida normal. Atualmente, a prevalência de DHGNA na população geral está estimada em até 25%, aumentando para 35% entre pessoas com monoinfecção pelo HIV (sem coinfecção com HCV). DHGNA é o acúmulo de triglicerídios nos hepatócitos, semelhante à esteatose alcoólica, mas com baixo ou nenhum consumo de álcool. A progressão para EHNA com inflamação franca e fibrose ou cirrose parece ocorrer em uma taxa mais alta do que na população não infectada pelo HIV. Fatores de risco tradicionais, como a síndrome metabólica (resistência à insulina, obesidade central e dislipidemia) e obesidade, estão em jogo, mas outros fatores desconhecidos podem aumentar a incidência e a taxa de progressão do HIV, incluindo a interrupção do microbioma intestinal ou toxicidade do medicamento, especialmente com ITRN. O aspecto radiológico pode ser patognomônico, mas a avaliação da fibrose tradicionalmente baseia-se na biopsia hepática. Marcadores não invasivos estão sendo explorados para o estadiamento da doença. O tratamento tem se baseado na modificação dos fatores de risco, mas há estudos em andamento para identificar candidatos a medicamentos para uma terapia mais efetiva, incluindo aqueles com HIV. Na próxima década, a cirrose por doença hepática gordurosa pode suplantar o HCV como a causa mais comum para transplante de fígado.[25,26]

## Complicações pancreáticas

Conforme mencionado anteriormente, d4T e ddI eram causas comuns de pancreatite tóxica e não são mais recomendados para uso em esquemas de medicação ARV por esta e outras razões. A diminuição da incidência de pneumonia por *Pneumocystis* e a redução da necessidade de profilaxia diminuíram drasticamente a necessidade de pentamidina, também uma causa conhecida de pancreatite. Outras infecções oportunistas, como o CMV, foram consideradas possíveis causas de pancreatite. A hipertrigliceridemia tem uma associação conhecida com pancreatite e é prevalente na população infectada pelo HIV, particularmente naqueles que fazem uso de ITRN precocemente, como AZT, d4T e ddI, bem como os IP de primeira geração. Pacientes com hipertrigliceridemia devem ser tratados da mesma maneira que aqueles sem HIV, e mudanças na medicação ARV devem ser realizadas conforme apropriado.

A apresentação e o tratamento da pancreatite são semelhantes aos da população não infectada pelo HIV e requerem a retirada do agente agressor, o tratamento do catalisador infeccioso subjacente ou o tratamento do

próprio HIV após o paciente ter se recuperado da doença aguda.

### Complicações biliares

Como mencionado anteriormente, o atazanavir foi associado a colelitíase e bilirrubinemia indireta benigna. Em casos de desenvolvimento de icterícia escleral, os pacientes podem preferir mudar para uma terapia diferente por motivos cosméticos. A colangiopatia pelo HIV, resultado de estenoses biliares por patógenos oportunistas, como *Microsporidium* ou CMV, raramente é observada na era atual de TAR efetiva. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada pode ser usada para investigar doenças biliares.

### Complicações anorretais

Proctite ou proctocolite como resultado dos patógenos comuns sexualmente transmissíveis *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (tanto linfogranuloma venéreo [LGV] como sorovares não LGV), HSV e *Treponema pallidum* (sífilis) podem aparecer da mesma maneira que na população em geral. No entanto, o LGV, anteriormente encontrado principalmente nas regiões temperadas do mundo como uma proctite ulcerativa com subsequente linfadenopatia inguinal dolorosa e ruptura e drenagem ocasionais, pode aparecer como uma proctocolite hemorrágica dolorosa sem ulceração ou adenopatia. Tem sido cada vez mais observado na população HSH em todo o mundo, embora predominantemente em HSH infectados pelo HIV. Causado pelos sorovares L1, L2 e L3 de clamídia, o diagnóstico definitivo é desafiador em razão da incapacidade de distinguir sorovares LGV de infecções não LGV por clamídia em testes de rotina. O tratamento pode ser baseado apenas na apresentação e na suspeita clínica. A cultura não é sensível nem amplamente disponível. Os anticorpos IgG ou IgA ou títulos por fixação de complemento ou microimunofluorescência podem ser usados para descartar infecção se forem negativos, mas os títulos positivos são apenas de suporte, não diagnósticos, porque não diferenciam infecção passada de infecção recente. O aumento dos títulos com o tempo, se ocorrer, pode ser confirmatório por retrospectiva. Se disponível, o teste de amplificação de ácido nucleico para clamídia, embora não aprovado pela FDA, pode ser usado para apoiar o diagnóstico no quadro de uma proctocolite compatível. O tratamento para LGV é o mesmo que para pacientes não infectados pelo HIV (doxiciclina por 21 dias), mas pode exigir terapia mais prolongada para resolução completa dos sintomas em alguns casos. As infecções por clamídia não LGV podem ser tratadas com azitromicina VO em dose única ou com doxiciclina por 7 dias. A doença ulcerativa por HSV é comum; o CMV e as múltiplas úlceras aftosas recorrentes são menos observadas fora da doença avançada pelo HIV, mas são causas importantes de morbidade em pacientes com contagens de CD4 inferiores a 50 células/$\mu\ell$. Condiloma e displasia anal relacionados ao HPV podem ocorrer em todos os estágios da doença. Eles são mais comuns em HSH, com a prevalência de infecção oncogênica por HPV excedendo 50% nessa população (ver Cânceres não definidores de AIDS). Fissuras anais, fístulas e abscessos perirretais também são mais comuns em HSH (Tabela 366.4).

## MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS DO HIV

Problemas cutâneos são extraordinariamente comuns em pessoas com infecção pelo HIV, com até 90% dos pacientes desenvolvendo alguma complicação na evolução da sua doença. Problemas cutâneos podem ser o primeiro sinal da infecção pelo HIV. Dado que as oportunidades perdidas de diagnosticar o HIV são comuns, os prestadores de cuidados primários e dermatologistas devem estar alertas para apresentações atípicas, mais fulminantes ou persistentes de doenças comuns da pele, bem como condições observadas com menos frequência em pacientes HIV-soronegativos. Elas podem ser amplamente divididas em condições infecciosas, não infecciosas e inflamatórias, com apresentações tipicamente semelhantes às que são vistas em indivíduos imunocompetentes, mas, às vezes, mais graves e prolongadas e possivelmente exigindo terapia mais intensiva (Capítulos 407 a 413). Tal como acontece com muitas outras áreas da medicina do HIV, a incidência e a prevalência de certas condições diminuíram à medida que mais pacientes são diagnosticados precocemente e iniciam a TAR. Essa seção enfoca as condições não infecciosas e inflamatórias, embora seja realizada menção aos problemas infecciosos que são discutidos com mais detalhes em outro momento.

### Abordagem ao paciente

A caracterização adequada das lesões cutâneas, junto com uma avaliação do estado imunológico atual, pode ajudar a restringir o diagnóstico em pacientes infectados pelo HIV. Pápulas (< 1 cm de diâmetro) e placas (> 1 cm de diâmetro) são lesões elevadas e bem circunscritas, que envolvem a derme e a epiderme, enquanto os nódulos envolvem tecidos mais profundos e são tipicamente maiores que 2 cm. Essas lesões podem estar associadas a qualquer uma das grandes categorias de doença cutânea no HIV. Vesículas e bolhas são lesões elevadas, cheias de líquido, que são novamente diferenciadas pelo tamanho menor ou maior que 1 cm, respectivamente. As máculas e manchas são achatadas com bordas definidas, aparecem isoladas ou em grupos.[27] A abordagem das doenças cutâneas em geral é apresentada no Capítulo 407.

## Prurido com e sem achados físicos

O prurido é a queixa dermatológica mais comum na era moderna da TARc e frequentemente tem impacto significativo na qualidade de vida. Condições comuns como xerose, dermatite seborreica, infecções fúngicas e eczema podem se apresentar de forma refratária e mais persistente em pacientes com HIV, mesmo em contagens de células CD4 mais altas, e também podem aparecer como manifestação de apresentação no HIV não diagnosticado. O prurido pode estar presente sem outros achados no exame físico; portanto, uma busca diligente pela doença subjacente deve ser realizada (p. ex., pode ser observado em um subconjunto de pacientes com HCV crônico) (Tabela 366.5).[28]

## Doenças malignas

O SK (Figura 366.6) foi o primeiro câncer definidor de AIDS a ser relatado em 1981, quando os casos foram observados em HSH. A incidência e a prevalência nos EUA diminuíram na era moderna do tratamento. O SK é um tumor vascular que pode afetar qualquer sistema orgânico, mas frequentemente se apresenta como lesões cutâneas, incluindo a cavidade bucal. No entanto, pode manifestar-se com doença visceral, como doença pulmonar ou gastrintestinal, na ausência de lesões cutâneas. Está etiologicamente associado ao HHV8 (KSHV) e, nos EUA, é encontrado predominantemente em HSH, transgêneros e bissexuais, mas também pode afetar mulheres. Apresenta-se como lesões papulosas violáceas ou nodulares e, embora tenha uma aparência típica, a biopsia, que geralmente exibe fascículos de células tumorais fusiformes, deve ser realizada para estabelecer o diagnóstico e diferenciá-lo da angiomatose bacilar, que pode manifestar lesões semelhantes de forma isolada ou em conjunto com SK. O SK que se apresenta em pacientes não tratados, incluindo o SK visceral, pode regredir com o início da TAR e reconstituição imune, mas, às vezes, exigirá terapia local, como crioterapia ou injeções intralesionais de agentes quimioterápicos ou, em casos mais avançados de doença sintomática, quimioterapia sistêmica. O SK pode ser induzido ou exacerbado por corticosteroides concomitantes, como as doses usadas para tratar pneumonia por *Pneumocystis* ou trombocitopenia imune idiopática. A regressão ou estabilização ocorre com a retirada dos esteroides.

Indivíduos infectados pelo HIV compartilham os fatores de risco para carcinomas basocelulares e de células escamosas típicos de indivíduos não infectados pelo HIV, mas desenvolvem esses tumores malignos em uma taxa duas a três vezes maior, em uma idade mais jovem, em vários locais, e às vezes em áreas de pele que não são expostas ao sol.[29] A doença de Bowen e a papulose bowenoide podem ocorrer na área genital de homens e mulheres jovens sexualmente ativos, geralmente apresentando-se como placas eritematosas elevadas e associadas à infecção pelo HPV. A papulose bowenoide frequentemente exibe uma evolução benigna e responde ao tratamento localmente destrutivo ou a agentes tópicos, mas pode progredir para doença de Bowen, que apresenta um risco de 5% de evoluir para carcinoma de células escamosas invasivo. O melanoma maligno ocorre com frequência aumentada e geralmente é mais avançado e agressivo em pacientes que vivem com HIV. Os tumores de células de Merkel podem manifestar-se em uma idade mais jovem do que tipicamente é observado em indivíduos imunocompetentes, mais velhos e de pele clara. Associado ao poliomavírus de Merkel, apresenta-se como uma lesão nodular de tom carnáceo ou azulado, de aumento rápido, indolor e requer um alto índice de suspeita e biopsia para diagnóstico. O tratamento do melanoma e dos cânceres de pele não melanoma em indivíduos infectados pelo HIV é semelhante ao dos indivíduos não infectados pelo HIV.

**Tabela 366.4** Manifestações gastrintestinais do HIV.

| ORAIS | APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO | TRATAMENTO |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Candidíase | Aspecto clínico da candidíase (Figura 366.3)<br>Cultura e teste de sensibilidade raramente para suspeita de resistência | Suspensão de nistatina ou trociscos de clotrimazol<br>Fluconazol oral para doença extensa; interromper quando resolvida para evitar resistência |
| Leucoplasia pilosa oral | Aspecto clínico (ver Figura 366.2) | Nenhum tratamento específico diferente de TAR; vários tratamentos tópicos foram estudados |
| Sarcoma de Kaposi | Aspecto clínico (Figura 366.4)<br>Biopsia indicada se o diagnóstico não tiver sido estabelecido anteriormente<br>Pode haver doença em outro lugar | TAR, injeção intralesional<br>Às vezes, quimioterapia ou radioterapia são indicadas para doença cutânea extensa ou visceral concomitante |
| Ulcerações aftosas | Aspecto clínico (Figura 366.5)<br>Biopsia | Esteroides tópicos<br>Esteroides orais ou talidomida para úlceras extensas ou refratárias |
| HSV | Aspecto clínico<br>Cultura | Antivirais orais |
| Aumento da parótida | Aspecto clínico<br>Imagens podem ser úteis | TAR |
| **ESOFÁGICAS** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| Candidíase | Disfagia, odinofagia<br>Aspecto clínico e raspagens em EGD | Azóis orais |
| HSV | Odinofagia<br>Biopsia em EGD | Antivirais orais |
| CMV | Odinofagia<br>Biopsia em EGD | Ganciclovir, valganciclovir |
| Úlceras aftosas | Odinofagia<br>Biopsia em EGD | Esteroides orais e/ou talidomida |
| **GÁSTRICAS** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| Infecciosas (CMV, MAC, *Candida*) | Doença avançada; náuseas, dispepsia<br>Endoscopia | TAR<br>Tratar o microrganismo subjacente |
| DRGE, gastrite, úlcera péptica | Dispepsia, dor abdominal, sangramento<br>Endoscopia | PPI, H2RA (atenção às interações medicamentosas com TAR) |
| **INTESTINO** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |

| DELGADO | | |
|---|---|---|
| Infecciosas (*Cryptosporidium, Microsporidium, Cyclospora, Giardia*) | Doença avançada<br>Diarreia aquosa de grande volume, distensão abdominal<br>Estudos de fezes | Principalmente reconstituição imune com TAR<br>Metronidazol para *Giardia* |
| Enteropatia | Perda de peso, distensão abdominal, diarreia<br>Excluir outras causas | Principalmente reconstituição imune com TAR<br>Agentes antimotilidade, suporte nutricional |
| **INTESTINO GROSSO** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| CMV | Dor abdominal em cólica, diarreia de pequeno volume<br>Doença avançada<br>Colonoscopia com biopsia | Ganciclovir, valganciclovir<br>TAR |
| *Clostridium difficile* | Dor abdominal em cólica, diarreia, febre<br>Exames de fezes | Metronidazol oral, vancomicina |
| **HEPÁTICAS** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| Hepatites B e C crônica | Transaminite<br>Sorologias e PCR para viremia | HBV: antivirais (p. ex., TAF, lamivudina)<br>HCV: terapia de combinação antiviral de ação direta |
| DHGNA, EHNA | Transaminite<br>Imagem, biopsia hepática | Perda de peso, encaminhamento para especialista |
| Toxicidade de drogas | Transaminite | Retirada ou mudança do agente agressor |
| **PANCREÁTICAS** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| Pancreatite | Dor epigástrica medial, náuseas, vômitos, distúrbios metabólicos | NPO, retirada do agente agressor, se presente |
| **BILIARES** | **APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO** | **TRATAMENTO** |
| Medicamento (atazanavir) | Hiperbilirrubinemia indireta | Benigna, pode alterar o TAR com base nas preocupações do paciente |
| Colangiopatia (infecciosa) | Doença avançada<br>Fosfatase alcalina elevada, desconforto no QSD<br>CPRE | TAR |

| ANORRETAIS | APRESENTAÇÃO/DIAGNÓSTICO | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Proctite (clamídia, sífilis, gonorreia) | Dor, secreção, pode ser assintomática<br>Sorologias, teste de ácido nucleico | Tratamento do organismo subjacente |
| Doença ulcerativa | HSV; cultura<br>Na doença avançada, CMV, aftas; biopsia | Antivirais<br>Antivirais, esteroides, talidomida |
| Displasia anal | Assintomática; Pap, HRA com coloração de ácido acético e biopsia | Tópico, IRC |
| Condiloma | Aspecto clínico<br>Biopsia | Tópico, cirúrgico |
| Fissura, fístula, abscesso | Dor, drenagem | Fissura: diltiazem composto tópico<br>Fístula, abscesso: cirúrgico |

TAR = terapia antirretroviral; CMV = citomegalovírus; EGD = esofagogastroduodenoscopia; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GERD = doença do refluxo gastresofágico; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HRA = anuscopia de alta resolução; H2RA = antagonistas do receptor $H_2$; HSV = herpes-vírus simples; IRC = cautério infravermelho; MAC = complexo *Mycobacterium avium*; DHGNA = doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA = esteato-hepatite não alcoólica; NPO = nada por via oral; PCR = reação em cadeia da polimerase; PPI = inibidor da bomba de prótons; QSD = quadrante superior direito; TAF = alafenamida de tenofovir.

**FIGURA 366.6 Sarcoma de Kaposi cutâneo.**

## Condições inflamatórias

Muitas doenças inflamatórias cutâneas mais graves não são mais observadas com tanta frequência, dada a disponibilidade mais ampla de TAR e as recomendações para ser iniciada em todos os pacientes infectados pelo HIV em qualquer contagem de células CD4. A foliculite pustulosa eosinofílica (Figura 366.7) pode ser intensamente pruriginosa, apresentando-se como múltiplas lesões papulares ou pustulosas originadas de folículos capilares, geralmente em face, pescoço, tronco e membros superiores, embora possa ser encontrada em qualquer parte do corpo. É, tipicamente, uma complicação da doença mais avançada e pode ser particularmente extensa no quadro de reconstituição imune ao iniciar a TAR em pacientes com contagens de células CD4 baixas e cargas virais altas. É tão comum nesse cenário que médico deve alertar o paciente com antecedência sobre a possibilidade de deixar claro que não está relacionado aos medicamentos em si, a menos que isso resulte em um diagnóstico

incorreto de uma alergia medicamentosa. Pode durar vários meses, mas geralmente regredirá. Antibióticos tópicos, como eritromicina, junto com corticosteroides tópicos, podem ajudar; o itraconazol tem sido usado com algum sucesso. A terapia ultravioleta B também foi tentada. Os anti-histamínicos podem ajudar com o prurido, especialmente à noite. A erupção papular pruriginosa do HIV é mais comum na África Subsaariana e acredita-se que seja causada por uma resposta exagerada à picada de artrópodes. Outras condições que podem ser incluídas no diagnóstico diferencial são foliculite bacteriana e acne.

Dermatite psoriasiforme e psoríase franca (Figura 366.8), com ou sem artrite, podem ocorrer no HIV e podem ser bastante graves, particularmente em pessoas com imunossupressão mais avançada. Parece haver uma incidência muito maior em pacientes com HIV e também envolve as articulações em uma porcentagem maior em comparação com aqueles pacientes não infectados pelo HIV. Às vezes, é a condição que se manifesta alertando para o HIV não diagnosticado. A terapia ideal é a TAR, porque a doença frequentemente melhora ou entra em remissão com a reconstituição do sistema imune. A terapia é semelhante ao tratamento de pacientes imunocompetentes, incluindo esteroides tópicos, retinoides tópicos e orais, fototerapia e medicamentos como ciclosporina e metotrexato em doenças mais graves, embora os pacientes que fazem uso desses agentes devam ser acompanhados de perto para a potencial toxicidade. Os inibidores do TNF-α, como o etanercepte e o infliximabe, não foram estudados em ensaios clínicos randomizados, mas foram usados com segurança em pacientes que tiveram falhas ou foram intolerantes a outras terapias.[30] Todos os pacientes tratados com esses medicamentos devem ser rastreados para tuberculose antes do início de terapia.

**Tabela 366.5** Abordagem de lesões cutâneas associadas ao HIV.

| LOCALIZADA *VERSUS* GENERALIZADA | DESCRIÇÃO DA LESÃO | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | ACHADOS CLÍNICOS |
|---|---|---|---|
| Achados cutâneos localizados<br>* Podem ser generalizados em pacientes imunossuprimidos | Pápulas e nódulos | Ectima do molusco contagioso | Pápulas umbilicadas da cor da pele com 2 a 3 mm de pápulas erodidas, ulceradas com crosta sobrejacente |
| | | Furúnculo/carbúnculo | Pápulas e nódulos inflamatórios, sensíveis |
| | | Angiomatose bacilar | Pápulas e nódulos friáveis, cor avermelhada, arroxeada ou cor de carne |
| | | Verruga vulgar | Pápulas hiperceratóticas verruciformes |
| | | Condilomas | Pápulas verruciformes frequentemente pedunculadas da cor da pele |
| | | Prurigo nodular | Pápulas e nódulos escoriados frequentemente hiperceratóticos |
| | | Câncer de pele não melanoma: CCE | Pápulas eritematosas com hiperqueratose variável, crostas e ulceração |
| | | CBC | Pápulas peroladas com telangiectasia sobrejacente |
| | | Sarcoma de Kaposi | Máculas, pápulas ou placas |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | vermelho-acastanhadas |
| | Placas | Celulite | Placas eritematosas; dolorosas e quentes |
| | | Intertrigo | Pápulas e placas eritematosas delgadas com erosões superficiais e descamação discreta; enrugada |
| | | “Sapinho” (candidíase) | Placa branca na mucosa oral, pode ser removida por raspagem |
| | | Leucoplasia pilosa oral | Placa branca não dolorosa ao longo da borda lateral da língua |
| | | Outras infecções fúngicas ou bacterianas | Apresentação cutânea variável |
| | | Placas eritematosas descamativas: dermatite seborreica | Placas eritematosas descamativas gordurosas com distribuição seborreica |
| | | Psoríase | Placas eritematosas bem demarcadas com descamação prateada, frequentemente em superfícies extensoras |
| | Vesículas e bolhas | Impetigo | Vesículas superficiais, erosões, crostas cor de mel |
| | | Foliculite | Pápulas e pústulas foliculares |
| | | Herpes simples | Vesículas agrupadas sobre base eritematosa |
| | | Herpes-zóster | Vesículas agrupadas em distribuição dermatômica |
| | | Tínea bolhosa ou Candida | Predominantemente erosões e algumas vesículas superficiais sobre fundo eritematoso |
| | Exantema + enantema | Doenças virais, exantema agudo do HIV | Erupções maculares morbiliformes, frequentemente associadas a sintomas sistêmicos |
| Achados cutâneos generalizados | Exantema + enantema | Reação medicamentosa | Erupções maculares morbiliformes frequentemente generalizadas |
| | Eritema com descamação | SJS, NET | Máculas e manchas eritematosas a escuras; verificar se há envolvimento de mucosa |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Pápulas, placas | Erupção prurítica papular | Pápula difusa da cor da pele a eritematosa com sinais de escoriação |
| | | Sarna | Pápulas escamosas e hiperceratóticas disseminadas; prurido grave |
| | Eritema com escamação | Eczema/dermatite, xerose | Pápulas e placas escamosas eritematosas, muitas vezes pior no inverno |

CBC = carcinoma basocelular; CCE = carcinoma de células escamosas; SJS = síndrome de Stevens-Johnson; NET = necrólise epidérmica tóxica. De Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17:464.

A dermatite seborreica (Figura 366.9) apresenta-se como placas laranja-avermelhadas escamosas, afeta tipicamente couro cabeludo, testa, sobrancelhas, nariz e bochechas, com uma incidência muito maior em pacientes com HIV do que na população em geral. Embora possa ser mais grave e refratária no HIV avançado, pode ocorrer em qualquer contagem de células CD4 e pode ser um sinal de HIV não diagnosticado. A terapia combinada com corticosteroides tópicos e agentes antifúngicos tópicos geralmente é efetiva. A dermatite atópica também tem uma incidência mais alta em pacientes com HIV e é tratada com esteroides tópicos e anti-histamínicos. A fotodermatite também é mais comum em pacientes com HIV, apresentando-se como placas pruriginosas em áreas expostas ao sol, especialmente naquelas pessoas que fazem uso de medicamentos fotossensibilizantes como SMX-TMP ou dapsona para profilaxia de *Pneumocystis*. Outras lesões que podem aparecer em áreas expostas ao sol são o prurigo nodular, caracterizado por hiperpigmentação nodular e prurido intenso, ou porfiria cutânea tardia, que se apresenta como lesões bolhosas no dorso das mãos, antebraços ou face. O prurigo nodular é quase exclusivamente visto na doença pelo HIV muito avançada, enquanto a porfiria cutânea tardia apresenta uma forte associação com a infecção crônica pelo HCV.

**FIGURA 366.7 Foliculite pustular eosinofílica.**

**FIGURA 366.8** **Psoríase.**

## Complicações infecciosas

### BACTERIANAS

Mesmo com controle viral adequado, complicações infecciosas do HIV ocorrem comumente. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) pode ser uma infecção grave e potencialmente fatal, às vezes exigindo intervenção cirúrgica urgente se ocorrer em um espaço fechado ou em tecido profundo. As taxas de colonização são maiores em pacientes infectados pelo HIV em comparação com a população em geral, particularmente em HSH, explicando a maior incidência de infecções graves. Os furúnculos superficiais podem ser incisados e drenados ou podem drenar espontaneamente, mas as infecções profundas requerem intervenção urgente em razão da rapidez da progressão. A base do tratamento é vancomicina intravenosa e, em infecções menos graves, as cepas comunitárias costumam ser sensíveis à doxiciclina ou ao SMX-TMP. A linezolida deve ser reservada para uso em pacientes com contraindicações aos antibióticos de primeira linha. A angiomatose bacilar ou peliose hepática, causada por espécies de *Bartonella* (Capítulo 299), é uma doença incomum, mas séria, que pode aparecer como lesões muito semelhantes ao SK – lesões vasculares, nodulares ou similares a placas – acompanhadas de febre e sintomas constitucionais. Isso tipicamente é visto apenas na doença avançada e responde bem a eritromicina ou doxiciclina. O diagnóstico pode ser realizado por biopsia. Qualquer pessoa que apresentar uma nova erupção cutânea difusa não pruriginosa deve ser testada para sífilis. O cancro típico da sífilis primária pode estar ausente ou não ser percebido pelo paciente; portanto, a apresentação com erupção cutânea durante a sífilis secundária é muito comum. Todos os pacientes sexualmente ativos com HIV devem ser examinados pelo menos uma vez por ano, mesmo na ausência de sinais ou sintomas, e mais frequentemente para aqueles com múltiplos parceiros em grupos de alto risco, como HSH.[31] Os pacientes devem ser educados que o sexo oral sozinho pode transmitir sífilis. A sorologia é confiável em pacientes infectados pelo HIV, e a sífilis responderá bem à penicilina benzatina intramuscular 2,4 milhões de unidades, sendo a doxiciclina o agente de segunda linha em pacientes com alergia à penicilina. Os pacientes que relatam alergias vagas à penicilina devem ser testados na pele de forma proativa, porque a penicilina é o tratamento de escolha.

### VIRAIS

A erupção cutânea aguda do HIV ocorre em até 70% dos pacientes, normalmente alguns dias após o início da febre, com um aspecto maculopapular que acomete a face, o tronco e, às vezes, as extremidades, incluindo as palmas das mãos e solas dos pés. Qualquer paciente sexualmente ativo que apresente erupção cutânea maculopapular eritematosa com um quadro de doença semelhante a gripe ou mononucleose deve ser testado para HIV.

**FIGURA 366.9 Dermatite seborreica.**

Herpes-zóster (vírus varicela-zóster [VZV]) (Figura 366.10) é muito mais comum em pacientes infectados pelo HIV em todas as contagens de células CD4 do que na população em geral; em pacientes mais jovens deve-se levar em consideração o teste para HIV (Tabela 366.6). Ele se apresentará mais comumente na distribuição do dermátomo tipicamente observada em pessoas sem HIV, mas pode ser visto em vários dermátomos ou disseminado. A terapia antiviral oral deve ser iniciada no momento do diagnóstico, o que geralmente é feito por inspeção visual das lesões vesiculares agrupadas clássicas na distribuição do dermátomo; para VZV em multidermátomos ou disseminado, a terapia intravenosa é o tratamento de escolha. Para manifestações atípicas, a fluorescência direta de raspados das lesões é um método de diagnóstico rápido e específico, embora menos sensível que a PCR. Em pacientes com contagens de CD4 maiores que 200 células/μℓ e carga viral suprimida, a vacinação para VZV foi considerada segura em um pequeno estudo, embora nenhum estudo de eficácia tenha sido realizado. É razoável considerar a vacinação em pacientes com mais de 50 anos com HIV após demonstrar infecção prévia por VZV por meio de sorologia. Dada a gravidade da doença em adultos com comprometimento imune, os pacientes sem evidências de imunidade ao VZV devem ser vacinados quando a contagem de células CD4 for superior a 200 células/μℓ, idealmente com uma carga viral de HIV indetectável também. Os pacientes devem descontinuar os medicamentos ARV crônicos, como aciclovir, fanciclovir e valaciclovir, antes da vacinação e por 14 dias após a vacinação, para permitir uma resposta imune adequada.

O HSV, particularmente a infecção anogenital, é comum em pacientes infectados pelo HIV e tipicamente responde bem à terapia antiviral padrão. A profilaxia com agentes ARV diários é segura e efetiva, apresenta poucas interações medicamentosas e não mostrou desencadeamento de resistência viral. O HSV na doença avançada pode ser difícil de tratar, exigindo ciclos mais longos, doses mais altas ou terapia intravenosa. Quando refratário ao tratamento, a resistência medicamentosa à terapia de primeira linha deve ser considerada e testada. Foscarnete ou cidofovir podem ser experimentados em casos de suspeita de resistência. Embora o foscarnete não seja amplamente usado na era TARc moderna, há relatos de ulceração peniana e vulvar induzida por foscarnete decorrentes de irritação local do próprio medicamento durante a micção, mais comumente em mulheres. Pode ser confundido com o agravamento da doença, mas não requer a interrupção do tratamento e pode ser mitigado por higiene cuidadosa. O cidofovir tópico combinado, embora caro e não amplamente disponível, pode ser eficaz em doenças limitadas. O início da TAR pode levar ao agravamento das infecções cutâneas, incluindo VZV e HSV, e a maior incidência de herpes-zóster, bem como a um aumento da frequência de surtos de HSV tipo 2 nos primeiros meses de terapia ARV.[32]

**FIGURA 366.10** **Herpes-zóster (vírus varicela-zóster).**

| Tabela 366.6 | Manifestações cutâneas que devem promover a consideração do teste de HIV. |
|---|---|
| Candidíase oral | |
| Sífilis secundária | |
| Psoríase | |
| Dermatite seborreica | |
| Exantema viral com ou sem enantema | |
| Herpes-zóster (disseminado) | |

O HPV é onipresente em homens e mulheres sexualmente ativos (Capítulo 349). Os tipos não oncogênicos 6 e 11 são responsáveis por verrugas genitais, que às vezes podem ser bastante extensas e envolver o canal anal. Crioterapia, coagulação infravermelha, tratamentos tópicos como AAS, imiquimode ou podofilina e agentes quimioterápicos intralesionais têm sido usados para tratar verrugas, embora a excisão cirúrgica possa ser necessária. Os tipos oncogênicos, dos quais existem 14, estão associados à displasia e ao câncer do colo do útero e anal. O teste de HPV raramente é indicado, exceto no rastreamento de testes de Papanicolaou de colo do útero ASCUS. O diagnóstico e o tratamento geralmente são baseados na citologia e na histologia. A vacinação é fortemente recomendada usando a vacina HPV nonavalente em um esquema de três doses em homens e mulheres com idade entre 9 e 26 anos.[33] A utilidade da vacinação em idades mais avançadas permanece não comprovada.

O *molusco contagioso* pode causar lesões umbilicadas (Figura 366.11), que podem ser disseminadas, mas geralmente respondem à TAR e à reconstituição imune. A curetagem ou crioterapia tem sido usada para tratamento mais imediato. O vírus Epstein-Barr é considerado a causa da leucoplasia pilosa oral, uma placa indolor encontrada na lateral da língua em casos mais avançados de HIV. Nenhum tratamento específico é indicado além da TAR.

## FÚNGICAS

A existência de candidíase oral deve sempre levar à consideração de realizar teste para HIV (Tabela 366.6). Causada por *Candida albicans*, é uma das manifestações mais comuns na diminuição da função imune em pacientes com HIV e é facilmente tratável com suspensão de nistatina ou trociscos de clotrimazol usados conforme a necessidade em esquemas curtos até a eliminação. O fluconazol pode ser usado em casos mais refratários, mas o uso contínuo pode causar infecção resistente, necessitando de agentes antifúngicos intravenosos alternativos, como equinocandinas ou, em alguns casos, anfotericina. O itraconazol ou voriconazol oral às vezes é usado com resultados variáveis para tratar candidíase refratária. A gama completa de infecções por tínea pode ser observada

em pacientes com HIV e, às vezes, são difíceis de erradicar na ausência da reconstituição imune. Os antifúngicos tópicos constituem o tratamento de escolha, embora às vezes sejam necessários medicamentos orais para infecções mais refratárias. Na era moderna, as lesões criptocócicas cutâneas são bastante raras. Elas se apresentam como pápulas umbilicadas semelhantes em aparência ao molusco, mas geralmente fazem parte de um quadro clínico consistente com doença criptocócica disseminada grave. A histoplasmose cutânea disseminada pode se manifestar como lesões papulopustulares disseminadas associadas à doença sistêmica.[34] As lesões cutâneas associadas à infecção por *Talaromyces marneffei* (anteriormente *Penicillium marneffei*) têm aparência semelhante. A talaromicose geralmente é observada em pessoas com comprometimento imune grave e é endêmica no Sudeste Asiático, sul da Ásia, China e norte da Austrália.

**FIGURA 366.11 Molusco contagioso.**

## OUTRAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

A escabiose aparece de maneira semelhante aos pacientes não infectados pelo HIV, marcada pelos túneis lineares nos espaços interdigitais entre os dedos das mãos e dos pés, bem como escoriações e pápulas mais disseminadas nas axilas e mamilos e genitália. O tratamento tópico, como a permetrina, geralmente é adequado após a demonstração do ácaro no exame direto. A sarna *norueguesa* é caracterizada por crostas espessas de pele repleta de ácaros e pode ser necessário o uso de ivermectina oral além de tratamentos tópicos; é tipicamente vista apenas em doenças muito avançadas pelo HIV e é altamente infecciosa. Alopecia difusa e alopecia *areata* podem ocorrer em PVHIV e foram observadas em associação a alguns IP; elas podem ser transitórias ou persistentes. A descoloração do leito ungueal pode estar presente com o uso de zidovudina. As áreas hiperpigmentadas, geralmente nas palmas das mãos e solas dos pés e quase exclusivamente em pacientes de origem africana, raramente podem se desenvolver como resultado da terapia com entricitabina. Infecções micobacterianas atípicas, como *Mycobacterium marinum*, *M. haemophilum*, *M. fortuitum* e *M. chelonae* podem causar doenças cutâneas que variam de nódulos eritematosos pustulares a feridas ulcerativas que não cicatrizam, embora muito menos frequentemente na era da TAR ampla. A vasculite associada à crioglobulinemia, frequentemente associada ao HCV crônico e encontrada mais frequentemente na coinfecção pelo HIV, pode causar lesões cutâneas purpúricas e fenômeno de Raynaud. O tratamento do HCV subjacente levará a melhora clínica e resolução na maioria dos casos, embora a crioglobulinemia não associada ao HCV possa ser mais difícil de tratar.

### Reações medicamentosas

A necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de Stevens-Johnson são complicações devastadoras que ocorrem muito mais comumente em indivíduos infectados pelo HIV do que em indivíduos não infectados pelo HIV. Os dois principais culpados são o SMX-TMP e a nevirapina, sendo que a última não é mais usada em localidades com abundância de recursos. Outros medicamentos, como fluconazol e clindamicina, foram envolvidos com menos frequência. A síndrome de Stevens-Johnson aparece como eritrodermia grave e difusa e pode progredir para esfoliação da pele e envolvimento da membrana mucosa. É uma doença sistêmica que requer tratamento

semelhante ao das vítimas de queimaduras e apresenta alta taxa de mortalidade em grande parte em razão do risco de superinfecção bacteriana e sepse. As reações morbiliformes típicas a medicamentos são mais comuns em PVHIV e acontecem com maior frequência em contagens de células CD4 mais baixas, sendo o SMX-TMP novamente uma causa muito comum. Na era anterior à TAR efetiva, a dessensibilização a SMX-TMP às vezes era realizada em razão de sua eficácia na profilaxia de *Pneumocystis*, embora não houvesse uma história anterior de síndrome de Stevens-Johnson.

## MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS DO HIV

Tal como na população em geral, as queixas musculoesqueléticas são comuns ao longo da evolução da doença pelo HIV, com elevada incidência de dores em geral e, especificamente, dores musculares ou articulares. Ainda se debate se o próprio HIV é um agente etiológico dessas doenças. Dor em geral, e particularmente dor musculoesquelética, era uma queixa frequente em pacientes com HIV avançado no início da epidemia; não está claro se a prevalência atualmente é mais alta em pacientes tratados em comparação com a população em geral. No entanto, existem várias entidades distintas, exclusivas do HIV ou que ocorrem com maior incidência em indivíduos infectados pelo HIV, incluindo aqueles em terapia supressora, como a artropatia associada ao HIV e a síndrome articular dolorosa.

Existem descrições de artrite pelo HIV como uma artrite estéril soronegativa, autolimitada, de grandes articulações. Particularmente na África, a incidência de artrite soronegativa assimétrica, às vezes denominada *síndrome articular dolorosa*, parece ter aumentado, principalmente em pacientes que não fazem uso de TAR. Há algumas evidências indiretas que sugerem que o HIV possa causar inflamação direta das articulações, como a detecção do antígeno p24 no líquido articular em níveis até 10 vezes maiores do que no soro; no entanto, não há evidências conclusivas neste momento de uma relação causal direta.[35] Pacientes com infecção aguda pelo HIV frequentemente apresentam mialgias e artralgias como parte de suas queixas, mas essas tipicamente são inespecíficas e autolimitadas. Grande parte da literatura sobre complicações reumáticas do HIV foi relatada na era anterior à TAR efetiva, descrevendo condições mais comumente observadas na doença avançada do HIV. No início da epidemia, foi descrita miopatia caracterizada por dor muscular, tipicamente nos músculos proximais das extremidades, acompanhada por enzimas musculares elevadas. Isso costumava estar associado ao uso de zidovudina, posteriormente presumido como decorrente da toxicidade mitocondrial dependente da dose, e geralmente se resolvia com a retirada do medicamento. Da mesma maneira, a acidose láctica, principalmente em razão do uso de estavudina ou didanosina, pode causar inflamação muscular acentuada como parte da síndrome de toxicidade mitocondrial e lesão ou falência de órgãos. Com a evitação desses agentes específicos, a incidência de miopatias e miosite isoladas não é mais um problema comum.

Outra entidade clínica, observada mais comumente na doença avançada, é a piomiosite. Geralmente é causada por *S. aureus*, mas ocasionalmente por outros organismos. A piomiosite tipicamente começa como dor muscular localizada, progredindo para inchaço, febre e endurecimento e, posteriormente, para o desenvolvimento de um ou mais abscessos no músculo estriado grande. Acredita-se que a bactéria semeie músculos traumatizados; o diagnóstico é realizado por imagem e aspiração. Antibióticos e drenagem cirúrgica são os pilares do tratamento.

A síndrome da linfocitose infiltrativa difusa (DILS) parece ser exclusiva de indivíduos infectados pelo HIV. Constitui uma síndrome semelhante à síndrome de Sjogrën e acredita-se que seja causada por uma expansão oligoclonal de linfócitos $CD8^+$ circulantes, causando uma doença infiltrativa que mais comumente envolve as parótidas e o pulmão, mas, em muitos casos, há também infiltração visceral. Os sintomas são semelhantes aos da síndrome de Sjogrën, com aumento da parótida uni ou bilateral, xerostomia e xeroftalmia. Os infiltrados pulmonares podem ser semelhantes aos encontrados na pneumonia por *Pneumocystis*. Achados adicionais podem incluir miosite infiltrativa linfocítica e hepatite, bem como neuropatia periférica dolorosa e nefropatia. A demonstração de infiltrados de células $CD8^+$ na biopsia, tipicamente da glândula salivar, diferencia esta entidade da síndrome de Sjogrën, que é causada pela infiltração de linfócitos $CD4^+$. A doença foi relatada predominantemente em afro-americanos e africanos ocidentais e diminuiu significativamente com a introdução de TAR efetiva.

Osteoporose, osteopenia e deficiência de vitamina D são comuns em PVHIV (ver Manifestações endócrinas do HIV).

Osteonecrose, ou necrose avascular (NAV), afeta mais comumente o quadril. É caracterizada pela interrupção do suprimento sanguíneo para a articulação, levando a morte óssea e destruição da articulação. Traumatismo é uma

causa reconhecida de NAV, mas também há uma variedade de etiologias atraumáticas associadas à osteonecrose, sendo as mais comuns o uso prévio de glicocorticoides e o consumo excessivo de álcool. Há uma discussão sobre se o próprio HIV é um fator de risco independente para o desenvolvimento de NAV; entretanto, a maioria dos estudos mostra uma incidência superior à da população em geral, mesmo na ausência de outros fatores de risco tradicionais. Afeta homens e mulheres, costuma ser bilateral e pode estar presente radiograficamente antes do início dos sintomas.[36] Os pacientes podem apresentar dor no quadril, que se irradia para a virilha e os sintomas são tipicamente progressivos. Os bisfosfonatos têm sido usados com resultados mistos para tentar retardar a progressão da doença, e há uma variedade de procedimentos de preservação das articulações, como descompressão do núcleo ou osteotomia em cunha. O tratamento definitivo envolve artroplastia total do quadril.

A artrite psoriásica (Capítulo 249) teve aumento na gravidade em indivíduos brancos infectados pelo HIV, mas não um aumento na prevalência, em contraste com a África onde, antes rara, a prevalência geral aumentou em pessoas com HIV. Foi descrito que a artrite reumatoide (Capítulo 248) melhora sintomaticamente com contagens de células CD4 mais baixas, com exacerbação concomitante ou nova apresentação em pacientes que iniciam TAR.

A rabdomiólise (Capítulo 105) em pacientes infectados pelo HIV foi observada com o raltegravir e certos IP com maior risco quando usados em conjunto com a terapia com estatinas em virtude da inibição da via do citocromo pelos medicamentos ARV e níveis mais elevados resultantes do medicamento circulante. Deve-se prestar atenção especial às interações medicamentosas com estatinas e TAR, incluindo medicamentos que contenham cobicistate, outro potenciador farmacocinético usado principalmente em esquemas de comprimido único ou em combinação com os IP atazanavir e darunavir como IP potenciados de comprimido único.

A artrite reativa (Capítulo 249) ocorre com frequência semelhante e é causada pelas mesmas etiologias que na população HIV-soronegativa. Tipicamente causada por uma infecção geniturinária ou entérica, como *Shigella, Salmonella, Yersinia* ou *Campylobacter*, as manifestações são semelhantes, incluindo mais comumente oligoartrite, que afeta os membros inferiores, embora às vezes afete as articulações nos membros superiores e, ocasionalmente, as pequenas articulações do mãos ou pés, por vezes acompanhada de entesite. As manifestações extra-articulares podem incluir conjuntivite, uretrite, uveíte e alterações cutâneas, como ceratodermia blenorrágica (lesões hiperceratóticas da pele nas solas dos pés e palmas das mãos) e eritema nodoso. A doença costuma ser autolimitada e pode responder aos AINEs. Doenças mais refratárias podem exigir o uso de corticosteroides orais ou intra-articulares, tendo em mente o potencial de interações medicamentosas com IP. Em casos crônicos que não respondem aos AINEs ou esteroides, podem ser usados agentes modificadores da doença, como sulfassalazina ou inibidores de TNF-α. Os dados são limitados, mas tanto os não biológicos quanto os biológicos podem ser usados com segurança com monitoramento rigoroso em pacientes selecionados. A crioglobulinemia, frequentemente associada ao HCV crônico concomitante, pode causar artralgias na ausência de manifestações cutâneas.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.

A2. Mangili A, Falutz J, Mamputu JC, et al. Predictors of treatment response to tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analog, in HIV-Infected patients with excess abdominal fat. *PLoS ONE*. 2015;10:1-14.

A3. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:815-824.

A4. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, et al; INSIGHT START Pulmonary Substudy Group. Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:980-989.

[a]N.R.T.: A midodrina não está disponível no Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Escota GV, O'Halloran JA, Powderly WG, Presti RM. Understanding mechanisms to promote successful aging in persons living with HIV. *Int J Infect Dis*. 2018;66:56-64.
2. Thakur KT, Boubour A, Saylor D, et al. Global HIV neurology: a comprehensive review. *AIDS*. 2019;33:163-184.
3. Kugathasan R, Collier DA, Haddow LJ, et al. Diffuse white matter signal abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with human immunodeficiency virus type 1 viral escape in the central nervous system among patients with neurological symptoms. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1059-1065.
4. Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disorder. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:117-122.
5. Clifford KM, Samboju V, Cobigo Y, et al. Progressive brain atrophy despite persistent viral suppression in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76: 289-297.
6. Kucab P, Bhattacharya P. Epidemiology of acquired immune deficiency syndrome and cerebrovascular disease in a post antiretroviral era. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26: 1197-1203.
7. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2017;377:2363-2374.
8. Kooij KW, Vogt L, Wit F, et al. Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis*. 2017;216:622-631.
9. Kasembeli AN, Duarate R, Ramsay M, et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in black South Africans. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26: 2882-2890.
10. Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:291-300.
11. Rungtivasuwan K, Avihingsanon A, Thammajaruk N, et al. Influence of ABCC2 and ABCC4 polymorphisms on tenofovir plasma concentrations in Thai HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3240-3245.
12. Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol*. 2015;171:695-709.
13. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-associated malignancies. *Cancer Treat Res*. 2019;177: 1-21.

13b. Oksenhendler E, Boutboul D, Galicier L. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2019;133:1186-1190.

14. Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS. Treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:75-88.

14b. Fajgenbaum DC, Langan R-A, Japp AS, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest*. 2019;130:4451-4463.

15. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-21.
16. Practice Bulletin No. 157: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e1-e2a.

17. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med*. 2018;378:1029-1041.
18. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*. 2018;138:1100-1112.
19. Erqou S, Lodebo BT, Masri A, et al. Cardiac dysfunction among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:98-108.
20. Lake JE, Stanley TL, Apovian CM, et al. Practical review of recognition and management of obesity and lipohypertrophy in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1422-1429.
21. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1242-1251.
22. Koay WLA, Siems LV, Persaud D. The microbiome and HIV persistence: implications for viral remissions and cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:61-68.
23. Thompson CG, Gay CL, Kashuba ADM. HIV persistence in gut-associated lymphoid tissues: pharmacological challenges and opportunities. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33: 513-523.
24. Di Bella S, Friedrich AW, García-Almodóvar E, et al. *Clostridium difficile* infection among hospitalized HIV-infected individuals: epidemiology and risk factors: results from a case-control study (2002-2013). *BMC Infect Dis*. 2015;15:1-8.
25. Verna EC. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:211-223.
26. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017;31:1621-1632.
27. Altman K, Vanness E, Westergard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17:1-12.
28. Tarikci N, Kocatürk E, Güngör Ş, et al. Pruritus in systemic diseases: a review of etiological factors and new treatment modalities. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:1-8.
29. Asgari MM, Ray GT, Quesenberry CP Jr, et al. Association of multiple primary skin cancers with human immunodeficiency virus infection, CD4 count, and viral load. *JAMA Dermatol*. 2017;153:892-896.
30. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, et al. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:974-980.
31. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
32. Fife KH, Mugwanya K, Thomas KK, et al. Transient increase in herpes simplex virus type 2 (HSV-2)-Associated genital ulcers following initiation of antiretroviral therapy in HIV/HSV-2-Coinfected individuals. *J Infect Dis*. 2016;213:1573-1578.
33. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1405-1408.
34. Soza GM, Patel M, Readinger A. Disseminated cutaneous histoplasmosis in newly diagnosed HIV. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29:50-51.
35. Adizie T, Moots RJ, Hodkinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: a practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-7.
36. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, et al. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV. *Rheumatology*. 2017;56:1648-1661.

**Um homem caucasiano de 55 anos, HIV-soropositivo bem controlado, em esquema de resgate composto por atazanavir e coformulado com elvitegravir/cobicistate/fumarato disoproxila de tenofovir/entricitabina, procura você para uma consulta de acompanhamento. Os exames laboratoriais dessa consulta revelam nível de eletrólitos e glicemia sérica dentro da faixa normal, mas nível de creatinina de 1,6 mg/dℓ (o resultado de 5 meses atrás era de 1,2 mg/dℓ). Sua urinálise foi notável para proteína de 100 mg/dℓ e glicose de 150 mg/dℓ sem leucócitos, hemácias ou cilindros. Qual é a causa mais provável da elevação da creatinina?**

- A. Nefropatia associada ao HIV (HIVAN).
- B. Relacionada a medicamentos: cobicistate.
- C. Relacionada a medicamentos: fumarato disoproxila de tenofovir (TDF).
- D. Relacionada a medicamentos: atazanavir.
- E. Hipertensão.

Concluir questão

**Um afro-americano de 25 anos, que foi diagnosticado com HIV há 6 meses em uma feira de saúde, vem até você para uma consulta de acompanhamento clínica agendada. Ele está virologicamente suprimido em um esquema coformulado de dolutegravir/abacavir/lamivudina, e seus exames laboratoriais exibem um aumento na contagem de células CD4 de 50 células/μℓ no momento do diagnóstico para 150 células/μℓ na sua consulta atual. No entanto, o paciente está preocupado com uma nova erupção cutânea que desenvolveu. No exame físico, você observa uma erupção cutânea maculopapular eritematosa, que poupa as palmas das mãos e solas dos pés. Não há evidência de envolvimento da mucosa. Você está preocupado com uma possível reação ao medicamento sulfametoxazol-trimetoprima que ele está tomando para a profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis* e o aconselha a interromper a medicação e alterar para a dapsona. O paciente liga para você 2 dias depois e pede para ser atendido por piora do cansaço e fraqueza, que o impedem de manter a rotina normal da academia. Você recebe os seguintes resultados nos exames de sangue: hemoglobina 9 g/dℓ (valor na última consulta foi 12 g/dℓ), contagem de reticulócitos 3,08% (normal, 0,5 a 2,17%), lactato desidrogenase 300 UI/ℓ (normal, 98 a 192 UI/ℓ), haptoglobina 10 mg/dℓ (normal, 36 a 195 mg/dℓ), contagem de leucócitos e contagem de plaquetas normais. Qual é a causa mais provável da anemia do paciente?**

- A. Infecção disseminada por complexo *Mycobacterium avium* (MAC).
- B. Reação à dapsona.

C. Deficiência de ferro.

D. Deficiência de folato ou de vitamina $B_{12}$.

E. Infecção por parvovírus B19.

Concluir questão

**Um homem de 26 anos com infecção pelo HIV requer a adição de um corticosteroide inalatório para controlar sua asma. Seu esquema antirretroviral é composto por tenofovir alafenamida/entricitabina mais atazanavir/cobicistate. Com base no menor potencial para interações medicamentosas, qual é o corticosteroide preferencial para esse paciente?**

A. Fluticasona.

B. Mometasona.

C. Beclometasona.

D. Budesonida.

E. Todos os corticosteroides inalatórios são contraindicados.

Concluir questão

**Mulher de 54 anos com HIV, em um esquema de fumarato de tenofovir disoproxila, didanosina, ritonavir e atazanavir, mostrando contagem de CD4 de 216 células/µℓ e carga viral de menos de 20 cópias/mℓ por vários anos apresenta-se para uma consulta com taquipneia. Ela não teve febre ou perda de peso e os sintomas, no início, foram graduais nos últimos dias. Ela não apresenta tosse. No exame laboratorial de rotina, a contagem de leucócitos está normal, bicarbonato sérico de 12 mmol/ℓ, glicose de 220 mg/dℓ, creatinina de 1,9 mg/dℓ, intervalo aniônico acentuadamente elevado e gasometria arterial com pH 7,02, $PCO_2$ de 24 mmHg e $PO_2$ de 114 mmHg no ar ambiente. A radiografia de tórax não mostra infiltrados. Você deve:**

A. Iniciar a terapia empírica para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* com alta dosagem de sulfametoxazol-trimetoprima e corticosteroides.

B. Continuar os medicamentos antirretrovirais e iniciar a antibióticos de amplo espectro para a sepse presumida.

C. Trocar do fumarato de tenofovir disoproxila para alafenamida de tenofovir.

D. Descontinuar todos os antirretrovirais e iniciar terapia de suporte.

- E. Iniciar um gotejamento de insulina.

Concluir questão

**Um paciente com infecção aguda pelo HIV encontrada em testes de rotina com uma contagem de CD4 de 432 células/µℓ e uma carga viral de 5.556.000 cópias/mℓ inicia um esquema de quatro medicamentos de tenofovir alafenamida/entricitabina, dolutegravir e darunavir potenciado por ritonavir. Ele se apresenta 4 semanas depois com até 15 evacuações líquidas diárias de grande volume, com leve edema e cólicas abdominais. Ele não exibe um aspecto tóxico, com exame intestinal normal, exceto ruídos intestinais hiperativos. Ele não viajou para fora da cidade de Nova York nos meses anteriores e, até iniciar os medicamentos antirretrovirais, não tomava nenhum medicamento há anos. Ele nunca foi hospitalizado e sempre teve uma vida ativa, incluindo natação diariamente em piscinas locais. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Infecção por *Clostridium difficile*.
- B. Criptosporidiose.
- C. Colite por citomegalovírus.
- D. Enteropatia pelo HIV.
- E. Diarreia induzida por inibidor de protease.

Concluir questão

367

# SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE NA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

MARTYN A. FRENCH E GRAEME MEINTJES

## DEFINIÇÃO

O tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com uma combinação de agentes antirretrovirais (TAR) resulta na restauração das respostas imunes patógeno-específicas e na regressão ou prevenção de infecções oportunistas (IOs) e cânceres na maioria dos indivíduos (Capítulo 365). No entanto, a restauração de uma resposta imune contra um patógeno também pode resultar em alterações imunopatológicas em locais do corpo infectados pelo patógeno. Isso tem sido referido como doença de restauração imune (DRI) para diferenciar da doença por imunodeficiência, mas atualmente é comumente conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) porque o quadro inflamatório é sua característica clínica mais comum.[1,2]

Essencialmente, qualquer patógeno que cause uma infecção como resultado da imunodeficiência celular induzida pelo HIV pode estar associado à SIRI após o início do TAR.[3] No entanto, as manifestações clínicas e a gravidade da SIRI associadas a cada tipo de patógeno variam muito (Tabela 367.1) Por exemplo, a SIRI associada à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, criptococose ou poliomavírus JC (JCV) se manifesta de maneira diferente de uma IO causada por esses patógenos, e a doença resultante é frequentemente grave e pode levar ao óbito. Em contrapartida, o herpes-zóster após o TAR geralmente é indistinguível daquele que ocorre antes da terapia, e apenas o momento do início e sua

frequência aumentada durante o início do TAR sugerem que resulte da SIRI.

A SIRI se desenvolve principalmente durante os primeiros 3 meses de TAR, embora ocasionalmente se manifeste mais tarde. Dois padrões são reconhecidos. *SIRI paradoxal* refere-se ao agravamento ou manifestação atípica (ou ambos) de uma IO estabelecida após o início do TAR. Na maioria dos casos, a infecção foi tratada antes do início do TAR e a resposta imune parece ser contra antígenos residuais do patógeno ou do microrganismo em decomposição. A *SIRI desmascarada* refere-se à doença que ocorre pela primeira vez após o início do TAR e parece resultar de resposta imune contra uma infecção subclínica por um patógeno oportunista ou um diagnóstico perdido de IO. Tipicamente, o desmascaramento promovido pela SIRI se manifesta com apresentações inflamatórias aceleradas ou exageradas da infecção.

**Tabela 367.1** Exemplos de síndrome de reconstituição imune inflamatória.

| PATÓGENO | NOMENCLATURA | MANIFESTAÇÕES TÍPICAS DA DOENÇA |
|---|---|---|
| *Mycobacterium tuberculosis* | SIRI-TB | Exacerbação paradoxal da TB |
| Micobactérias atípicas (não *Mycobacterium tuberculosis*) | SIRI-NMT | Principalmente linfadenite, também doença pulmonar e abdominal |
| Bacilo Calmette-Guérin (BCG) | SIRI-BCG | Linfadenite regional necrosante |
| *Mycobacterium leprae* | SIRI associada à hanseníase | Estado reacional do tipo 1 e *borderline* |

| | | |
|---|---|---|
| *Cryptococcus neoformans* | SIRI-C | Principalmente meningite, também linfadenite |
| *Pneumocystis jiroveci* | SIRI associada à pneumocistose | Exacerbação paradoxal de pneumonite |
| Citomegalovírus (CMV) | Retinite por CMV após TAR ou uveíte de recuperação imune | Retinite aguda após o início de TAR ou uveíte |
| Poliomavírus JC | SIRI-LMP | Leucoencefalopatia multifocal com características inflamatórias |
| Herpes-vírus humano 8 | SIRI-SK | Progressão rápida de lesões do SK existentes e/ou novas lesões |
| Vírus da hepatite B ou C | SIRI associada à hepatite B ou C (que se a assemelha à DILI) | Ressurgimento e/ou elevação das enzimas hepáticas |
| Vírus varicela-zóster (VZV) | | Zóster em um dermátomo ou em múltiplos dermátomos e, raramente, mielite após TAR |

| | |
|---|---|
| Herpes-vírus simples (HSV) | Lesões herpéticas com inflamação exagerada e, raramente, mielite ou encefalite após TAR |
| Vírus do molusco contagioso | Lesões de molusco inflamadas |
| *Malassezia* spp. | Dermatite seborreica com inflamação anormal |

TAR = tratamento antirretroviral; DILI = lesão hepática fármaco-induzida; C = criptococose; SIRI = síndrome inflamatória de reconstituição imune; SK = sarcoma de Kaposi; LMP = leucoencefalopatia multifocal progressiva; TB = tuberculose.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência relatada de SIRI variou de 8% a mais de 40% em diferentes estudos. Até certo ponto, a grande variação reflete a falta de critérios diagnósticos universalmente aceitos. Provavelmente também reflete diferenças nos fatores de risco nas populações de pacientes estudadas. Os fatores de risco mais importantes para SIRI são contagem baixa de linfócitos T $CD4^+$ quando o TAR é iniciado e, em pacientes nos quais a SIRI paradoxal se desenvolve, infecção disseminada e um curto intervalo de tempo entre o tratamento da infecção e o início do TAR.

## PATOGÊNESE

As informações sobre a patogênese da SIRI foram obtidas principalmente pelo estudo de pacientes que apresentam doença associada a uma infecção por micobactérias.[4] Estudos clinicopatológicos e imunológicos têm descrito uma associação da resposta imune celular $T_H1$ contra antígenos micobacterianos, que foi demonstrada pela medição de respostas a teste cutâneo de hipersensibilidade ou a frequência de linfócitos T circulantes

antígeno-específicos que produzem interferona (IFN)-γ. No entanto, há evidências crescentes de que as respostas imunes inatas por células mieloides (monócitos, macrófagos e neutrófilos) e seus mediadores também contribuem para a imunopatologia, particularmente na SIRI paradoxal relacionada à tuberculose (TB). A imunopatogênese da SIRI associada a outros patógenos é menos bem compreendida e parece variar dependendo do patógeno provocador.[5] Por exemplo, SIRI associada à infecção por JCV (SIRI relacionada à leucoencefalopatia multifocal progressiva [SIRI-LMP]) é caracterizada por um infiltrado de células inflamatórias nas áreas afetadas do cérebro predominantemente composto por linfócitos T $CD8^+$. Outras formas de SIRI associadas a infecções virais também parecem ser mediadas por linfócitos T $CD8^+$.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da SIRI são diferentes para cada patógeno associado e, portanto, serão descritas para cada patógeno individualmente. Apenas as doenças que apresentam um problema significativo de manejo do paciente serão discutidas.

### SIRI-TB

*M. tuberculosis* é o patógeno mais comumente envolvido na SIRI, com estimativas de incidência de SIRI paradoxal associada à TB variando de 4 a 54% dos pacientes com infecção pelo HIV e TB tratada. A maioria dos casos de SIRI-TB desenvolve-se nos primeiros 3 meses após o início do TAR. Os pacientes nos quais a SIRI-TB paradoxal se desenvolve apresentam, tipicamente, melhora com o tratamento da TB antes do início do TAR. Após o início do tratamento antirretroviral, surgem recorrências, agravamento ou novas manifestações clínicas ou radiológicas da TB. As manifestações comuns incluem febre, linfadenopatia e piora dos infiltrados pulmonares radiográficos. A compressão traqueal pelos linfonodos intratorácicos ou derrames pleurais maciços pode causar dispneia potencialmente fatal. Ocasionalmente foi descrita insuficiência respiratória como resultado do agravamento de infiltrados pulmonares e síndrome de angústia respiratória aguda (SARA). Em um estudo prospectivo de casos da

África do Sul, a SIRI-TB neurológica representou 12% dos casos de SIRI-TB paradoxal. Meningite e/ou tuberculoma foram as manifestações mais comuns. SIRI-TB pode causar hepatite granulomatosa, tipicamente com hepatomegalia dolorosa à palpação e disfunção hepática colestática. Peritonite decorrente de inflamação peritoneal mediada por SIRI e peritonite secundária à perfuração intestinal ou ruptura esplênica são outras apresentações incomuns. Embora geralmente negativas, as culturas de micobactérias podem ser positivas, principalmente se a SIRI ocorrer no início da terapia anti-TB e em pacientes com TB multifármaco-resistente (MDR). O exame histológico revela, com frequência, granulomas necrosantes.

Altas taxas de TB foram relatadas durante o TAR, especialmente nos primeiros meses de tratamento em locais com escassez de recursos. Esse tipo de TB tem sido denominado TB associada a TAR porque os mecanismos subjacentes às manifestações da TB após o início do TAR são provavelmente heterogêneos. O diagnóstico de TB ativa antes do início do TAR pode não ser realizado nesse grupo de pacientes em razão da insensibilidade inerente da investigação de TB e somente mais tarde serem diagnosticados durante o TAR. Como a recuperação imune induzida por TAR é um processo dependente do tempo e alguns pacientes não respondem imunologicamente, uma proporção de casos pode se desenvolver como resultado de imunodeficiência persistente. Outros pacientes apresentam doença subclínica ativa por ocasião do início do TAR ou TB não diagnosticada, e a progressão para doença sintomática pode ser acelerada com características inflamatórias exageradas pela restauração induzida pelo TAR de uma resposta imune celular contra antígenos de *M. tuberculosis*. Em pacientes desse último grupo, alguns apresentam características clínicas inflamatórias exuberantes que são consistentes com um diagnóstico de desmascaramento de SIRI-TB.

## SIRI-NMT

As manifestações atípicas da doença pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pacientes que iniciaram monoterapia com zidovudina foram a primeira indicação de que a SIRI era uma complicação do TAR. MAC e outras micobactérias atípicas (ou seja, não *Mycobacterium tuberculosis*)

foram associados a SIRI em até 4% dos pacientes que iniciaram o TAR com uma contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 100/μℓ. A doença é geralmente localizada, ao contrário da doença disseminada por micobactérias atípicas de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) que não estão fazendo TAR, e é mais comumente manifestada por febre, sudorese noturna e linfadenite. O desmascaramento da doença é o mais comum. A linfadenite periférica pode supurar e, às vezes, causar secreção fistulosa cutânea crônica. A doença abdominal frequentemente causa dor, que geralmente está associada a linfadenite e, ocasionalmente, a massas omentais, hepatite e inflamação do baço (Figura 367.1). A doença pulmonar e torácica geralmente causa tosse, às vezes associada a dor torácica. O exame microscópico do material de biopsia ou aspirados dos tecidos afetados geralmente revela micobactérias, mas essas não são cultivadas.

Em crianças soropositivas para HIV vacinadas com bacilo Calmette-Guérin (BCG), a linfadenite associada a BCG com ou sem formação de abscesso pode se desenvolver após o início do TAR (Figura 367.2).

A SIRI associada à hanseníase geralmente se manifesta como desmascaramento de infecção subclínica prévia por *Mycobacterium leprae*, com estado reacional limítrofe (*borderline*) e tipo I (Capítulo 310).

## SIRI-criptococose

A proporção de pacientes com infecção pelo HIV e criptococose tratada nos quais se desenvolve SIRI associada à criptococose (SIRI-C) varia de 8 a 49%. A maioria representa uma recorrência da meningite criptocócica tratada anteriormente. Também foram relatadas reações inflamatórias reveladoras de infecção meníngea não reconhecida durante as primeiras semanas de TAR.[6] O momento do início da SIRI-C varia de 4 dias a cerca de 3 anos após o início do TAR. Além da meningite recorrente, as manifestações características do sistema nervoso central (SNC) da SIRI-C incluem criptococoma ou abscessos intracranianos, abscessos da medula espinal, pressão intracraniana elevada recalcitrante, edema do disco óptico, lesões dos nervos cranianos, disartria, hemiparesia e paraparesia. As manifestações extracranianas da SIRI-C incluem linfadenite, doença ocular,

lesões supurativas de tecidos moles e doença pulmonar que pode incluir lesões cavitadas ou nodulares.

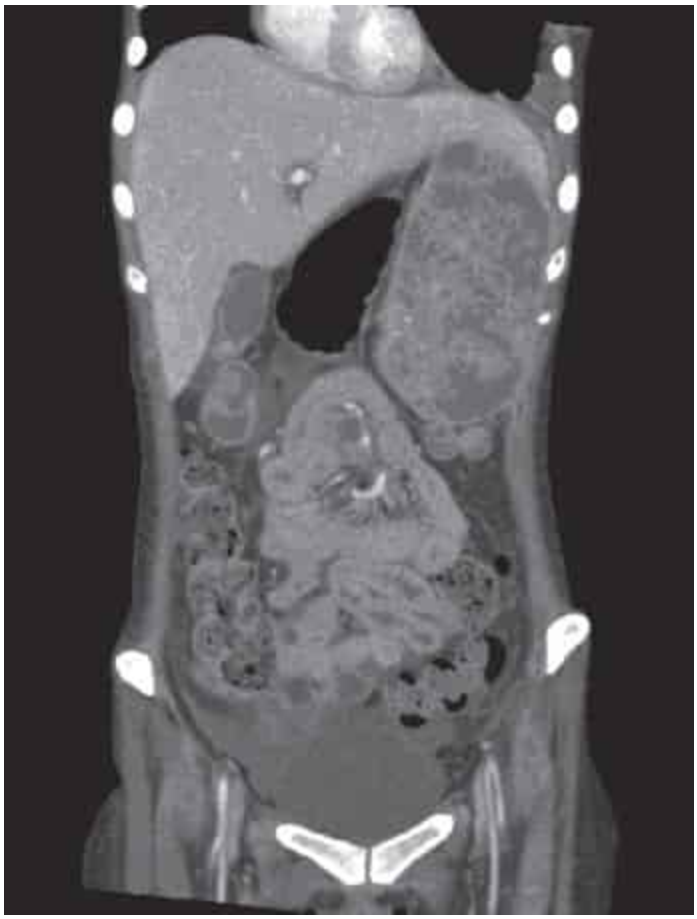

**FIGURA 367.1 Síndrome da reconstituição imune inflamatória associada ao complexo *Mycobacterium avium* manifestada como inflamação necrosante no baço e nos linfonodos abdominais.**

**FIGURA 367.2 Síndrome inflamatória de reconstituição imune associada ao bacilo Calmette-Guérin (BCG) após o início do tratamento antirretroviral para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em uma criança que foi vacinada com BCG logo após o nascimento.** Uma amostra de biopsia da lesão evidenciou a inflamação granulomatosa necrosante.

No diagnóstico de meningite criptocócica, contagens de leucócitos no líquido cerebrospinal (LCS) de 25/μℓ ou menos e níveis de proteína de 50 mg/dℓ ou menos estão associados ao desenvolvimento de SIRI-C. Por outro lado, os perfis do LCS por ocasião da SIRI-C paradoxal podem exibir aumento da contagem de leucócitos e pressão de abertura aumentada de mais de 25 $cmH_2O$, mas essas características se sobrepõem significativamente àquelas observadas em pacientes com recidivas de meningite criptocócica relacionadas à SIRI. Uma cultura positiva para *Cryptococcus* a partir do LCS antes do início do TAR é um indicador de SIRI-C paradoxal. As culturas de LCS ou amostras de tecido obtidas por ocasião da SIRI-C paradoxal geralmente são negativas, mesmo quando criptococos podem ser vistos no exame microscópicos.

A importância da SIRI-C é enfatizada pela descoberta de que o início mais precoce (1 a 2 semanas) de TAR na meningite criptocócica resulta em maior taxa de mortalidade em comparação ao início tardio (5 semanas) de TAR, provavelmente em decorrência do aumento do recrutamento e da

ativação de células imunes quando o TAR é iniciado muito cedo no contexto de uma infecção do SNC parcialmente tratada.[7,8]

## SIRI-pneumocistose

Os pacientes que foram tratados para pneumonite por *P. jiroveci* (PJP) podem apresentar inflamação pulmonar após o início do TAR. Geralmente é caracterizada por febre, tosse, dispneia, desconforto torácico e infiltrados alveolares irregulares na radiografia de tórax (Figura 367.3). Alguns pacientes desenvolvem pneumonia em organização. Essa condição é relativamente rara, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes tratados para PJP antes do TAR.

## SIRI-LMP

A LMP cerebral ocorre quando as respostas imunes celulares não conseguem controlar a infecção de oligodendrócitos e astrócitos pelo JCV. É caracterizada por escassez de células inflamatórias nas lesões cerebrais. O TAR é efetivo em alguns pacientes, provavelmente porque aumenta as respostas imunes celulares contra os antígenos do JCV. No entanto, o TAR também pode resultar em agravamento paradoxal da LMP estabelecida ou no desmascaramento de uma infecção subclínica pelo JCV e aparecimento de LMP pela primeira vez. Essas manifestações de LMP na TAR são, frequentemente, atípicas e os exames de imagem do cérebro revelam alterações associadas à inflamação e as amostras de biopsia do cérebro demonstram infiltrados de células inflamatórias proeminentemente composto por linfócitos T $CD8^+$. Entre 19 e 23% dos casos de LMP em pacientes infectados pelo HIV devem-se a SIRI-LMP paradoxal ou desmascarada. O tempo médio de início é de 7 semanas com TAR e a maioria dos casos ocorre nos primeiros 3 meses, mas muito ocasionalmente até 26 meses após o início do TAR. Preditores de SIRI-LMP ainda não foram identificados. Outras manifestações de SIRI no SNC, cuja incidência varia muito após o TAR, incluem meningite e meningoencefalite criptocócicas, toxoplasmose cerebral, linfoma primário do SNC e encefalite pelo HIV,[9] bem como acidente vascular encefálico (AVE).[10]

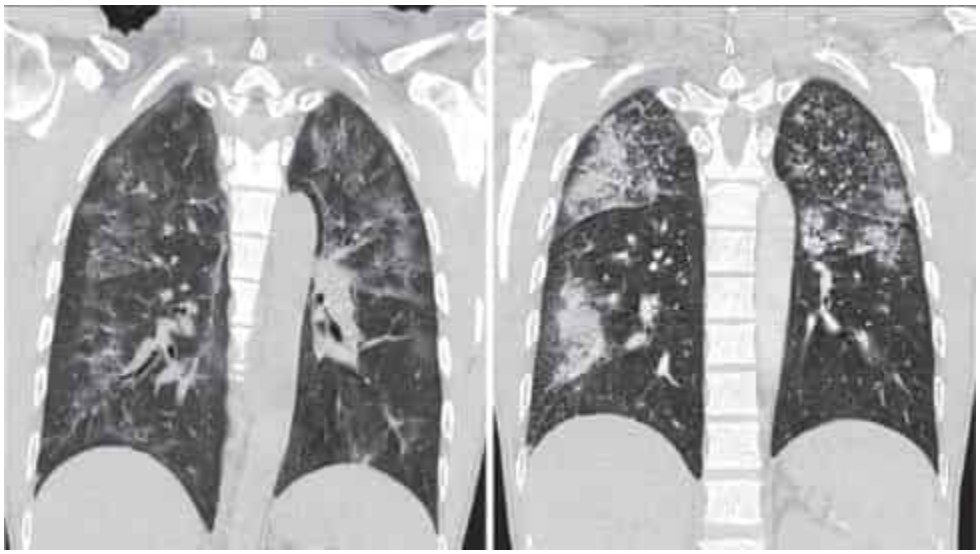

**FIGURA 367.3 Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica associada a pneumocistose.** *À esquerda*, antes do tratamento da infecção por *P. jiroveci*. *À direita*, após tratamento da infecção por *P. jiroveci* e início do TAR.

## SIRI-SK

Um estudo prospectivo do sarcoma de Kaposi (SK) em pacientes de Moçambique que iniciaram TAR constatou que SIRI-SK paradoxal se desenvolveu em 31% dos pacientes com SK pré-TAR, e que SIRI-SK desmascarada se desenvolveu em 7% dos pacientes sem SK pré-TAR. As manifestações clínicas incluíram um número aumentado de lesões cutâneas preexistentes que às vezes exibiam nodularidade e ulceração mais graves, desenvolvimento de novas lesões cutâneas ou mucosas e linfedema. Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de SIRI-SK foram SK antes do tratamento antirretroviral, DNA do herpes-vírus humano 8 detectável no plasma, hematócrito inferior a 30% e nível plasmático de RNA do HIV superior a 5 $\log_{10}$ cópias/m$\ell$. Essa forma de SIRI pode ser fatal quando há agravamento do SK pulmonar ou obstrução das vias respiratórias em razão de lesões expansivas do SK.

Alguns casos de SIRI-SK melhoram sem tratamento, mas a quimioterapia geralmente é necessária.

## SIRI associada ao citomegalovírus

A doença ocular é a manifestação mais comum de SIRI associada à infecção pelo citomegalovírus (CMV). A retinite geralmente se desenvolve durante as primeiras semanas de TAR como um agravamento "paradoxal" da retinite tratada ou como uma nova manifestação de retinite por CMV. A infecção por CMV tratada anteriormente é a causa mais comum de uveíte de recuperação imune (URI), que presumivelmente resulta da restauração de uma resposta imune contra antígenos do CMV residuais no olho. O risco de desenvolvimento de URI associada ao CMV é mais alto em pacientes que apresentaram uma grande proporção da retina afetada pela infecção pelo CMV. Pode se desenvolver até 21 meses após o início do TAR e as manifestações clínicas variam em gravidade, desde vitreíte transitória até uveíte persistente, papilite, edema macular cistoide e descolamento das membranas epirretinianas.

## Doença hepática após TAR associada à infecção pelos vírus das hepatites B e C

Elevações dos níveis séricos de enzimas hepáticas ocorrem em até 18% dos pacientes após o início do TAR. Várias causas foram definidas, mas o fator de risco mais importante é a infecção concomitante pelo vírus da hepatite B (HBV) ou vírus da hepatite C (HCV). Estudos prospectivos de pacientes infectados pelo HIV coinfectados por HBV e/ou HCV que iniciaram TAR demonstraram que 22 a 24% dos pacientes coinfectados pelo HBV, 13,5% dos pacientes coinfectados pelo HCV e 50% dos pacientes coinfectados pelo HBV e pelo HCV apresentaram "exacerbação" de hepatite. As "exacerbações" da hepatite pelo HBV foram associadas a níveis plasmáticos mais altos de vários mediadores imunológicos, sugerindo que, pelo menos, alguns desses casos ocorreram em razão de SIRI relacionada à hepatite B no fígado. Os pacientes que apresentaram "exacerbações" da hepatite B tinham níveis plasmáticos de DNA do HBV e níveis séricos de alanina transaminase mais elevados antes do início do TAR. Hepatite grave após TAR em pacientes infectados pelo HIV e coinfectados pelo HBV ou HBC é incomum, mas ocasionalmente resulta em descompensação hepática e óbito. É difícil determinar com certeza em um caso individual se esse

fenômeno ocorre pela hepatotoxicidade direta do medicamento ou SIRI associada aos vírus da hepatite.

### Doença por herpes-vírus simples e vírus varicela-zóster após TAR

A recorrência ou exacerbação da doença mucocutânea causada pelo herpes-vírus simples (HSV) pode se dar após o início do TAR. Às vezes, as lesões tornam-se hemorrágicas e exibem necrose tecidual significativa. Raramente, a infecção pelo HSV do cérebro ou da medula espinal é desmascarada com o início do TAR e se manifesta como encefalite ou mielite. Lesões de zóster em um dermátomo ou em múltiplos dermátomos também podem se desenvolver após o início do TAR e geralmente são indistinguíveis do zóster que ocorre em pacientes que não recebem TAR. Raramente, mielite está associada à infecção pelo vírus varicela-zóster (VZV).

## DIAGNÓSTICO

Exames imunológicos para o diagnóstico de SIRI não estão disponíveis para uso de rotina. Na ausência de exames específicos, o diagnóstico de SIRI é estabelecido por critérios diagnósticos que levam em consideração a cronologia, as manifestações clínicas e as alterações histopatológicas da doença, bem como a resposta virológica ao TAR medida pela carga de HIV.

## TRATAMENTO

A abordagem geral para o tratamento da SIRI é continuar o TAR e prescrever agentes antimicrobianos apropriados para a infecção ativadora. A suspensão do TAR deve ser considerada apenas em pacientes com doença potencialmente fatal, quando todas as outras medidas falharem. Agentes anti-inflamatórios não devem ser administrados rotineiramente; devem ser reservados para pacientes com inflamação grave, principalmente quando correm risco à vida ou apresentam sinais/sintomas significativos. A corticoterapia é usada com mais frequência, mas sua efetividade varia de um tipo de SIRI para outro. Assim, um ensaio clínico

randomizado na África do Sul demonstrou que corticosteroides (prednisona 1,5 mg/kg/dia durante 2 semanas, depois 0,75 mg/kg/dia durante 2 semanas) constituem uma opção de tratamento segura e efetiva para SIRI-TB paradoxal.[A1] Por outro lado, em uma análise de dados de casos previamente relatados de SIRI-LMP, foi sugerido que a terapia com corticosteroides não é efetiva, embora tenha sido mencionado que pode ser efetiva se usada precocemente. Há evidências informais que sugerem que a corticoterapia pode ser efetiva em outros tipos de SIRI, mas há riscos potenciais no uso de corticosteroides em pacientes com HIV que já estão muito imunodeficientes. Os corticosteroides só devem ser iniciados após serem considerados os riscos e benefícios. A terapia com corticosteroides para SIRI que afeta o olho deve ser supervisionada por um oftalmologista. A terapia com corticosteroides pode agravar o SK.

## PREVENÇÃO

Como a contagem baixa de linfócitos T $CD4^+$ é um fator de risco importante para o desenvolvimento de SIRI, iniciar o TAR em pacientes com contagem de linfócitos T $CD4^+$ superior a 350/μℓ, conforme recomendado pelas diretrizes de tratamento, prevenirá a maioria dos casos. No entanto, isso não é possível em pacientes que são atendidos pela primeira vez com uma IO ou baixa contagem de linfócitos T $CD4^+$. Outras estratégias para prevenir a SIRI paradoxal estão, portanto, sendo investigadas. Um ensaio clínico randomizado demonstrou que o risco de SIRI-TB paradoxal pode ser reduzido em 30% em pacientes de alto risco (contagem de linfócitos T $CD4^+ \leq 100/\mu\ell$) com TB associada ao HIV iniciando TAR pela prescrição de prednisona durante as primeiras 4 semanas de TAR (40 mg/dia durante 2 semanas e depois 20 mg/dia durante 2 semanas).[A2]

Várias observações indicam que uma alta carga de patógenos é um fator de risco importante para SIRI, incluindo a associação à TB disseminada, uma duração mais curta de tratamento de TB ou meningite criptocócica e culturas de LCS positivas para *Cryptococcus* ou *Mycobacterium*

*tuberculosis* antes do início do TAR. Portanto, adiar a instituição do TAR para que a IO possa ser plenamente tratada pode ser benéfico. No entanto, isso pode aumentar o risco de desenvolvimento de outras IOs ou cânceres e a mortalidade. Os resultados de um estudo do AIDS Clinical Trial Group forneceram evidências que apoiam a introdução do TAR 1 a 2 semanas após o início da terapia antimicrobiana, sobretudo em pacientes com PJP. Além disso, ensaios clínicos randomizados demonstraram que, para pacientes com TB associada ao HIV e contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 50/μℓ, o benefício em termos de sobrevida do início do TAR nas primeiras 2 semanas de terapia de TB supera o risco de SIRI e outros eventos adversos.[A3-A6] No entanto, um ensaio clínico mais recente sobre o efeito da cronologia de início do TAR nos desfechos do tratamento da TB para pacientes HIV-soropositivos com contagens de linfócitos T $CD4^+$ de 220/μℓ ou mais mostrou que o TAR pode ser adiado até após a conclusão de 6 meses de tratamento de TB nesta população.[A7] Em contrapartida, foi constatado que o início do TAR ao mesmo tempo do tratamento da meningite criptocócica aumenta a taxa de mortalidade em comparação com o adiamento do TAR até 5 a 6 semanas após o início do tratamento antifúngico.[A8] Aparentemente, a SIRI que afeta o SNC tende a resultar em taxas maiores de morbidade e mortalidade que outros tipos de SIRI. Portanto, uma única abordagem para essa condição pode não ser possível, e uma estratégia para iniciar a terapia antimicrobiana e TAR tem de ser determinada para cada patógeno ou para infecções do SNC.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes nos quais a SIRI se desenvolve é bastante variável, em razão das diferenças na magnitude da infecção causada pelo patógeno, das características imunopatológicas desencadeadas pela resposta imune restaurada e do local do corpo afetado. A maioria dos casos de SIRI é autolimitada e os desfechos geralmente são bons. No entanto, taxas de mortalidade de até 66% foram relatadas para SIRI associada a criptococose. A taxa de mortalidade para SIRI-TB é muito mais baixa, mas as internações hospitalares são comuns. As taxas de mortalidade e hospitalização são particularmente altas quando a SIRI-TB ou SIRI-C afeta o SNC. Na verdade, o envolvimento do SNC por qualquer tipo de SIRI pode resultar

em óbito ou incapacidade neurológica permanente. Por exemplo, taxas de mortalidade de 53% foram relatadas para SIRI-LMP paradoxal e 31% para SIRI-LMP desmascarada. Além disso, os pacientes que sobrevivem a SIRI-LMP podem apresentar sequelas neurológicas, como hemiparesia ou convulsões. Pacientes com linfadenite resultante de SIRI-TB[11] ou SIRI associada a micobactérias atípicas e aqueles com meningite ou lesões cerebrais resultantes de SIRI associada à criptococose podem apresentar recidivas recorrentes.

## Doença autoimune e sarcoidose

Pacientes infectados pelo HIV recebendo TAR apresentam maior suscetibilidade a algumas doenças autoimunes, principalmente doença de Graves e sarcoidose. Embora às vezes sejam chamados de tipos de SIRI, eles parecem ter imunopatogênese diferente.

A1. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

A2. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. PredART Trial Team. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379:1915-1925.

A3. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706.

A4. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.

A5. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection

and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.

A6. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39.

A7. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563-571.

A8. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009012.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, et al. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:751-767.
2. Church LWP, Chopra A, Judson MA. Paradoxical reactions and the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Microbiol Spectr*. 2017;5:1-5.
3. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:191-200.
4. Walker NF, Stek C, Wasserman S, et al. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:512-521.

5. Nelson AM, Manabe YC, Lucas SB. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): what pathologists should know. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34:340-351.
6. Elsegeiny W, Marr KA, Williamson PR. Immunology of cryptococcal infections: developing a rational approach to patient therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1-9.
7. Scriven JE, Rhein J, Hullsiek KH, et al. Early ART after cryptococcal meningitis is associated with cerebrospinal fluid pleocytosis and macrophage activation in a multisite randomized trial. *J Infect Dis*. 2015;212:769-778.
8. Yoon HA, Nakouzi A, Chang CC, et al. Association between plasma antibody responses and risk for *Cryptococcus*-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*. 2019;219:420-428.
9. Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:167-176.
10. Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H, et al. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. *J Infect Dis*. 2017;216:545-553.
11. Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol*. 2016;38:185-198.

**Um fator de risco importante para o desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imune paradoxal associada à tuberculose (SIRI-TB) é:**

A. Iniciar tratamento antirretroviral (TAR) em um paciente com baixa contagem de linfócitos T $CD4^+$.

B. Iniciar TAR em um paciente com alta contagem de linfócitos T $CD4^+$.

C. Iniciar TAR em paciente com TB pulmonar.

D. Iniciar um esquema medicamentoso com inibidor de protease (IP).

E. Iniciar TAR em um paciente com TB resistente à rifampicina.

Concluir questão

**Qual das seguintes afirmações está correta?**

A. Em um paciente infectado pelo HIV com meningite criptocócica, o TAR deve ser iniciado nas 2 semanas seguintes ao início do tratamento contra *Cryptococcus*.

B. Em um paciente infectado pelo HIV com meningite criptocócica, o TAR deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após o início do tratamento contra *Cryptococcus*.

C. Em um paciente infectado pelo HIV com meningite criptocócica e contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 50/μℓ, o TAR deve ser iniciado nas 2 semanas seguintes ao início do tratamento contra *Cryptococcus*.

D. Em um paciente infectado pelo HIV com meningite criptocócica e raros leucócitos no líquido cerebrospinal (LCS), o TAR pode ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento contra *Cryptococcus*.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir está correta?**

A. Todos os pacientes com SIRI devem ser tratados com prednisona.

B. Os pacientes com SIRI nunca devem ser tratados com prednisona.

C. Em pacientes com SIRI, o TAR deve ser interrompido.

D. Em pacientes com SIRI-TB, a prednisona pode ser benéfica.

Concluir questão

**A SIRI pode ser evitada por qual das seguintes opções?**

A. TAR precoce com contagem elevada de linfócitos T $CD4^+$.

B. Profilaxia de infecções oportunistas.

C. Diagnóstico precoce e tratamento de infecções oportunistas.

D. Todas as alternativas anteriores.

Concluir questão

# SEÇÃO 26

## § NEUROLOGIA


**368** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA NEUROLÓGICA

**369** TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NA PRÁTICA CLÍNICA

**370** CEFALEIAS E OUTRAS DORES DE CABEÇA

**371** LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA E LESÃO TRAUMÁTICA DA MEDULA ESPINAL

**372** LESÕES MECÂNICAS E OUTRAS LESÕES DE COLUNA VERTEBRAL, RAÍZES DOS NERVOS E MEDULA ESPINAL

**373** DISFUNÇÃO CEREBRAL REGIONAL: FUNÇÕES MENTAIS SUPERIORES

**374** DÉFICIT COGNITIVO E DEMÊNCIA

**375** EPILEPSIAS

**376** COMA, ESTADO VEGETATIVO E MORTE ENCEFÁLICA

**377** TRANSTORNOS DO SONO

**378** ABORDAGEM ÀS DOENÇAS CEREBROVASCULARES

**379** DOENÇA CEREBROVASCULAR ISQUÊMICA

**380** DOENÇA CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

**381** PARKINSONISMO

**382** OUTROS DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO

**383** ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**384** MENINGITE BACTERIANA, VIRAL E OUTRAS

**385** ABSCESSO CEREBRAL E INFECÇÕES PARAMENÍNGEAS

**386** ENCEFALITE VIRAL AGUDA

**387** DOENÇAS PRIÔNICAS

**388** DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS RELACIONADOS À NUTRIÇÃO E AO ÁLCOOL

**389** DISTÚRBIOS CONGÊNITOS, DE DESENVOLVIMENTO E NEUROCUTÂNEOS

**390** DISTÚRBIOS AUTÔNOMOS E TRATAMENTO

**391** ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E OUTRAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR

**392** NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

**393** DOENÇAS MUSCULARES

**394** DISTÚRBIOS DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

# 368 ABORDAGEM AO PACIENTE COM DOENÇA NEUROLÓGICA

GABRIELE C. DELUCA E ROBERT C. GRIGGS

## INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas são encontradas em todas os domínios da prática clínica. Muitos sintomas de doenças do sistema nervoso fazem parte do dia a dia de pessoas saudáveis, quais sejam trocas de palavras, cefaleia, parestesia, espasmos musculares, tremores ou oscilações do humor com sentimentos de euforia e depressão. O desafio é decifrar quais sintomas estão no espectro de saúde e fisiologia normal ou justificam investigação adicional. A avaliação neurológica demanda uma abordagem pragmática e habilidosa, inserida nos princípios básicos da medicina clínica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O conhecimento da estrutura e função do sistema nervoso é essencial ao método diagnóstico em Neurologia. Por meio de uma anamnese cuidadosa e de um exame neurológico estruturado, o médico consegue interpretar de maneira adequada os sintomas e sinais essenciais para formular hipóteses dentro de um raciocínio anatômico e biopatológico, visando assim à avaliação completa da sintomatologia e de seu potencial comprometimento anatômico e etiológico.[1] O médico experiente consegue, com frequência, chegar rapidamente ao diagnóstico neurológico, extraindo os detalhes mais relevantes da anamnese e gerando uma hipótese que pode ser testada e refinada por meio de um exame neurológico confiável. Ao avaliar os sinais e sintomas de um paciente, é importante chegar a um diagnóstico clínico sem o suporte inicial de exames complementares, os quais podem, com frequência, se mostrar normais quando os sintomas aparecerem pela primeira vez. Além disso, a ampla disponibilidade de investigação neurodiagnóstica por imagens e as análises eletrofisiológicas, bioquímicas e genéticas podem levar à detecção de "anormalidades" incidentais, que, com frequência, causam preocupação desnecessária, avaliação adicional e tratamento potencialmente perigoso. Em geral, o dito popular de que é difícil melhorar um paciente assintomático sempre deve ser lembrado.

Uma abordagem prática para compreender a base de sintomas neurológicos de um paciente consiste no tratamento de três questões essenciais:

1. *Os sintomas são neurológicos?*

   Um paciente pode apresentar um conjunto de sintomas que parecem ser provenientes do sistema nervoso, (p. ex., "vertigem" em um paciente com doença cardiovascular ou o formigamento perioral em um paciente com ataques de pânico), ou apresentam manifestações não neurológicas, mas associadas a lesões do sistema nervoso (tais como o soluço intratável em um paciente com lesão na área postrema do bulbo ou desconforto abdominal causado por mielopatia torácica). É importante permitir que os pacientes descrevam os sintomas com as próprias palavras, sendo perguntas diretas, com frequência, necessárias para caracterizar o problema por completo. Termos como fraqueza, dormência, opressão, câibras e cansaço podem, cada um deles, significar dor, fraqueza ou alteração da sensibilidade para alguns pacientes. O esclarecimento dos sintomas descritos fornece dicas importantes para verificar se existe base neurológica subjacente para a apresentação em questão.

   O contexto também é relevante, porque o relato de distúrbios clínicos gerais e psiquiátricos pode levar à consideração de uma causa não neurológica. Uma história de maus-tratos físicos (ver Capítulo 228) ou uso abusivo de álcool (ver Capítulo 30) e de substâncias psicoativas (ver Capítulo 31) pode acrescentar variáveis desafiadoras e complexidade à interpretação dos sinais e sintomas específicos.

2. *Onde está a lesão?*

A organização do sistema nervoso é tal que as doenças que afetam sua estrutura anatômica geralmente dão origem a grupos bem definidos de sinais e sintomas neurológicos, de acordo com a função interrompida dessas estruturas. Por essa razão, o médico deve formular uma opinião diagnóstica em termos anatômicos. A história neurológica e o exame clínico são mais bem interpretados como uma busca para detectar um padrão de disfunção em que sintomas sugerem uma lesão de unidades neuroanatômicas especificas. O médico deve ter como meta descobrir qual nível do sistema nervoso está envolvido – o sistema nervoso central (supratentorial [Vídeos 368.1 a 381.4], fossa posterior [Vídeos 368.5 e 386.6], medula espinal/coluna vertebral [Vídeo 368.7]) ou o sistema nervoso periférico (células do corno anterior [Vídeo 368.8], raiz nervosa, plexo [Vídeo 368.9 e e-Figura 368.1], nervo periférico [Vídeo 368.10 e e-Figura 368.2], junção neuromuscular [Vídeo 368.11], músculo [Vídeos 368.12 e 368.13 e e-Figuras 368.3 a 368.6]) – e se o processo é localizado (ou focal) (linha média ou lateralizado) ou difuso. Questões relevantes incluem o seguinte: Pode uma doença ser responsável por todos os sinais e sintomas? Uma segunda questão é se a anamnese sugere um foco único (p. ex., acidente vascular encefálico [AVE] ou tumor) ou partes múltiplas de envolvimento do sistema nervoso central (p. ex., esclerose múltipla), ou parte de uma doença sistêmica (p. ex., deficiência de vitamina $B_{12}$, miopatia ou polineuropatia).

**E-FIGURA 368.1** **Plexopatia braquial esquerda. A.** Mulher de 52 anos com plexopatia braquial idiopática esquerda. Atrofia do abdutor do dedo mínimo (ADM) (*seta sólida com ponta aberta*) e músculos (**A**, visualização dorsal) interósseos dorsais (*asterisco*) e desaparecimento gradual acentuada da eminência tenar (*seta tracejada*) da mão esquerda (**B**, visualização palmar). A escápula alada (*seta sólida com ponta fechada*) é demonstrada à esquerda com flexão do ombro em razão da fraqueza do músculo serrátil anterior (**C**). O envolvimento de várias raízes nervosas e de territórios nervosos periféricos no membro superior esquerdo é coerente com lesão do plexo braquial no lado esquerdo (ver a seguir a inervação dos músculos mencionados) (Vídeo 368.9).

*Inervação dos músculos mencionados:*

*ADM – C8 e T1, tronco inferior, ramo profundo do nervo ulnar*

*Interósseos dorsais – C8 e T1, tronco inferior, nervo ulnar*

*Eminência tenar – C8 e T1, tronco inferior, nervo mediano*

*Serrátil anterior – C5, C6, C7, nervo torácico longo*

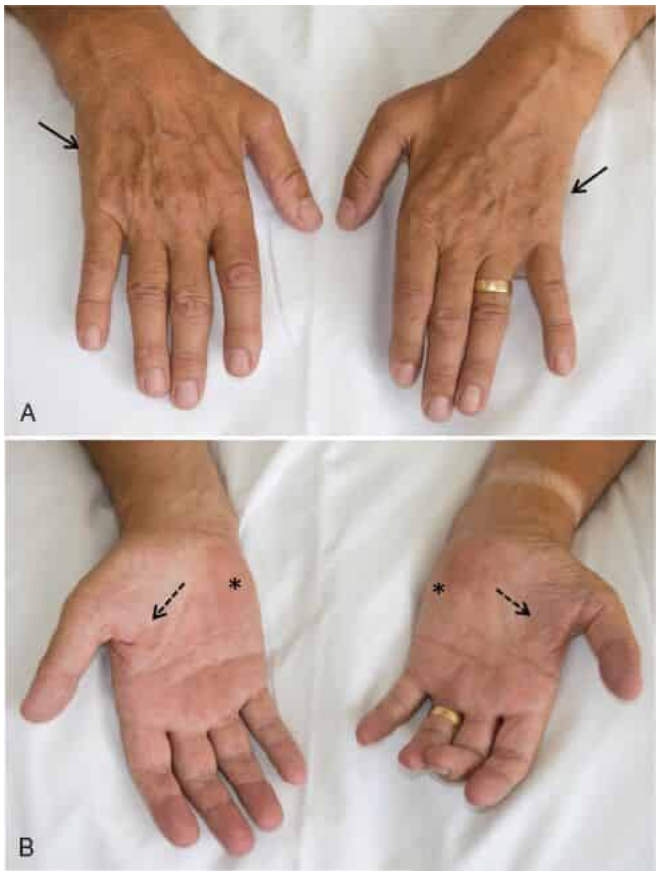


**E-FIGURA 368.2** **Doença de Charcot-Marie-Tooth.** Homem de 69 anos com doença de Charcot-Marie-Tooth. Atrofia do músculo abdutor do dedo mínimo (ADM) (*seta sólida com ponta aberta*) em ambas as mãos (**A**, visualização dorsal) e eminências tenar (*seta tracejada*) e hipotenar (*asterisco*) nas duas mãos (**B**). Esses achados de membro superior, com deformidades dos pés, como dedos em martelo e pé cavo, e alterações na aparência dos membros inferiores (*i. e.*, "garrafa de champagne invertida") (não mostrada) e marcha escarvante (Vídeo 368.10) são aspectos clássicos de neuropatia periférica simétrica dependente de comprimento, como é visto na doença de Charcot-Marie-Tooth.

**E-FIGURA 368.3** **Distrofia miotônica.** Homem de 58 anos com distrofia miotônica do tipo 1. Aspectos faciais, como calvície frontal, ptose e atrofia de músculo temporal (**A**) e fraqueza do músculo orbicular do olho (demonstrada pela incapacidade de ocultar os cílios com fechamento forçado dos olhos (**B**), são sinais típicos de distrofia miotônica. Essas características faciais, além de miotonia clínica, são patognomônicas do diagnóstico (Vídeo 368.12).

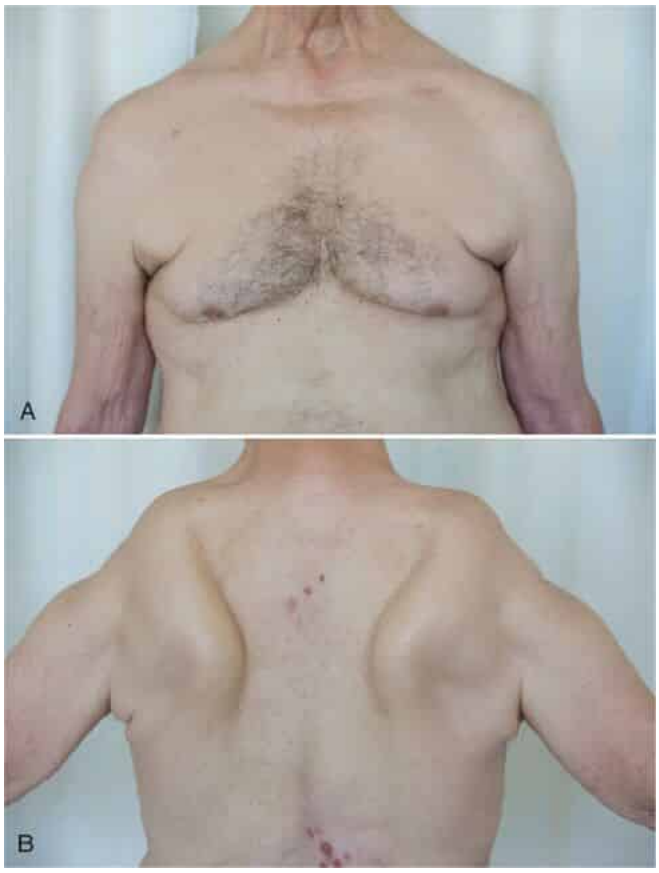


**E-FIGURA 368.4** **Distrofia facioescapuloumeral.** Homem de 80 anos com distrofia facioescapuloumeral. Fraqueza facial assimétrica, redução gradual dos músculos peitorais com cristas axilares proeminentes e diminuição da circunferência do braço (poupando o antebraço, não mostrado) (**A**), acompanhadas por escápula alada (**B**), são aspectos patognomônicos da distrofia facioescapuloumeral. O abdome protuberante e o sinal de Beevor também são aspectos clássicos desse diagnóstico (Vídeo 368.13).

**E-FIGURA 368.5** **Miosite por corpúsculos de inclusão.** Homem de 66 anos com miosite por corpúsculos de inclusão. Trata-se de miopatia inflamatória tipicamente refratária aos medicamentos imunossupressores. Atrofia dos músculos centromediais do antebraço (**A**, vista anterior; **B**, vista lateral). Preservação da flexão nas articulações metacarpofalângicas com paralisia completa de flexão nas articulações interfalângicas proximais e distais (**C**). Esses achados (**A-C**), em combinação com a atrofia do músculo quadríceps femoral (especialmente o vasto medial e o vasto lateral (**D**) e fraqueza do músculo dorsiflexor do tornozelo (não mostrado), são altamente distintos da miosite por corpúsculos de inclusão. Outros músculos comumente envolvidos incluem bíceps braquial, tríceps braquial e flexores do punho.

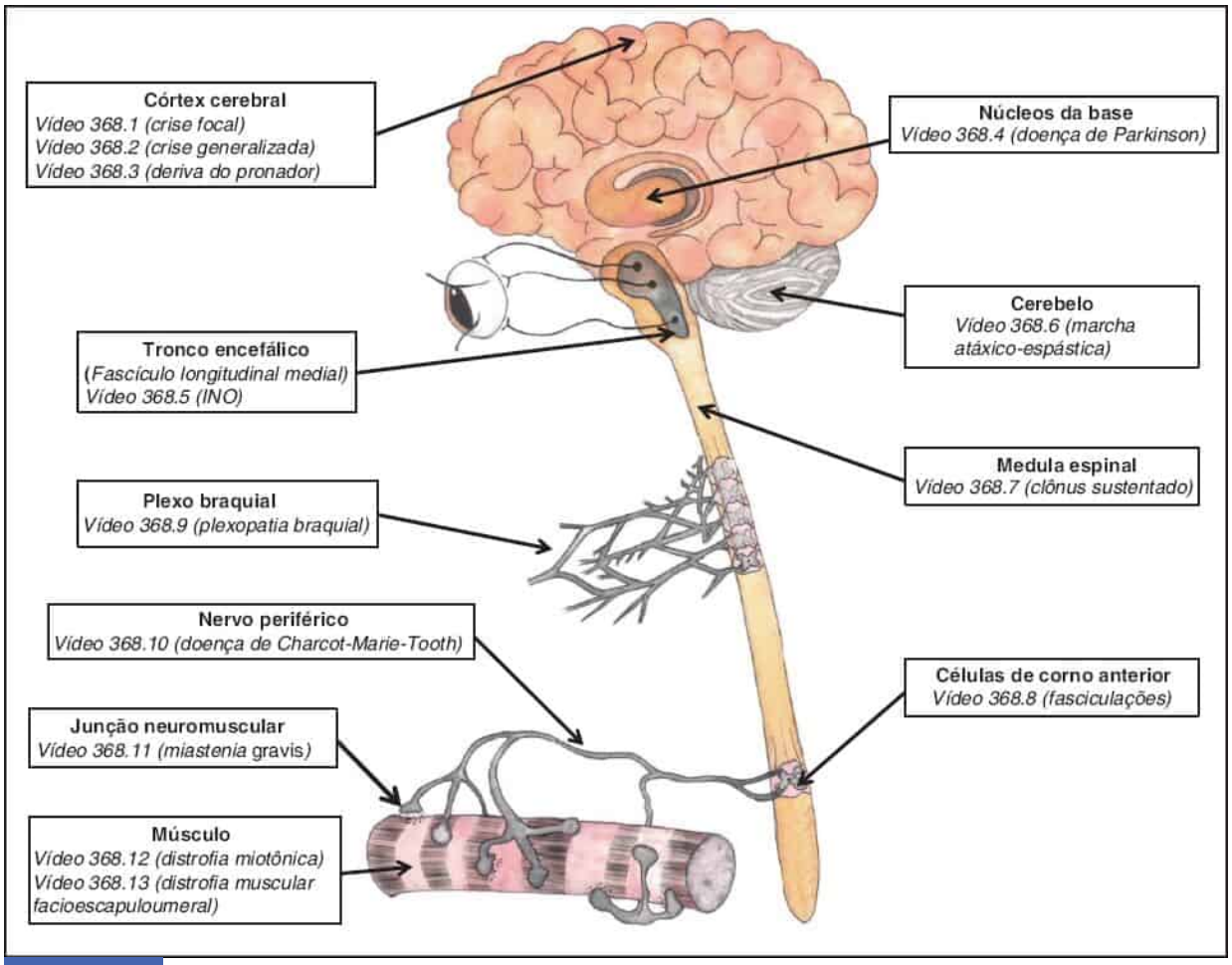


**E-FIGURA 368.6** **Vídeos ilustrativos dos achados neurológicos.**

3. *O que é a lesão?*

No método diagnóstico neurológico, a anamnese geralmente indica a natureza da doença ou o próprio diagnóstico, enquanto o exame neurológico localiza a doença e quantifica sua gravidade. Para se chegar a um diagnóstico, os pontos a seguir são úteis: considerar a anamnese completa do paciente e a velocidade e a duração dos sintomas; determinar se estes têm progredido sem remissão ou se houve platôs ou períodos de retorno ao normal. Sintomas com início agudo sugerem uma causa vascular (ver Capítulo 378) ou convulsão (ver Capítulo 375); sintomas subagudos na evolução sugerem lesão expansiva, como um tumor (ver Capítulo 180) ou abscesso (ver Capítulo 385); sintomas que evoluem, com exacerbações e remissões, sugerem causa inflamatória ou desmielinizante (ver Capítulo 383); e sintomas crônicos e progressivos sugerem uma etiologia degenerativa. Síndromes tóxicas e metabólicas (ver Capítulo 388) são tipicamente difusas e podem se manifestar de maneira aguda ou crônica.

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese

A história neurológica é o componente mais importante do diagnóstico neurológico. Para muitas doenças, a anamnese é quase o único caminho a explorar. Exemplos incluem: cefaleias (ver Capítulo 370), vertigens (ver Capítulo 375), distúrbios do desenvolvimento (ver Capítulo 389), problemas de memória (ver Capítulo 374) e doenças comportamentais (ver Capítulo 369). Com frequência, uma anamnese cuidadosa determina a causa. Quando houver suspeita de um problema neurológico, o médico deve, primeiro, tentar localizar a lesão, um processo que ajuda a determinar se a doença é difusa ou localizada.

A anamnese é, com frequência, o único meio de diagnosticar doenças neurológicas que tipicamente apresentam achados normais ou não localizados no exame neurológico. Tais doenças incluem distúrbios paroxísticos (como os vários distúrbios epilépticos [ver Capítulo 375], narcolepsia [ver Capítulo 377], enxaqueca e a maioria das outras síndromes de cefaleia [ver Capítulo 370], assim como as várias causas da vertigem) e a maioria dos tipos de demência. A história neurológica pode, com frequência, fornecer as primeiras dicas de que um sintoma seja de origem psicológica (ver Capítulo 369).

Para orientar o médico a obter uma história neurológica significativa, os seguintes pontos devem ser considerados:

- *Identifique cuidadosamente a queixa principal.* A queixa principal é importante para fornecer a primeira dica sobre o diagnóstico diferencial, mas é também a razão pela qual o paciente está buscando aconselhamento e tratamento específico. Se a queixa principal não for identificada e tratada de maneira apropriada, o diagnóstico correto poderá passar despercebido, com a condução de uma avaliação diagnóstica não apropriada. O estabelecimento de um diagnóstico que não incorpore a queixa principal do paciente foca a atenção, com frequência, em um processo coincidental e irrelevante para as preocupações do paciente
- *Comece com questões abertas e ouça o paciente com cuidado, o quanto for necessário.* Com frequência, o paciente oferece voluntariamente as informações mais importantes logo no início da anamnese. Uma regra empírica é ouvir o paciente inicialmente durante pelo menos 5 minutos, sem interrompê-lo. Durante esse tempo, tentar entender o estado mental dele pode ser muito útil (incluindo nível de alerta, função cognitiva e comportamento), função de nervos cranianos (p. ex., movimentos oculares [Vídeo 368.5], assimetria facial [Vídeo 368.13], perturbações da fala [Vídeo 368.11]) e função motora (p. ex., aumento ou escassez de movimentos espontâneos, como visualizado nos transtornos de movimento [Vídeo 368.4]. Esse período de escuta e observação intencional propicia ao profissional seguir com questões direcionadas e relevantes, assim como escolher as manobras de exame clínico para formular uma opinião diagnóstica precisa
- *Obtenha um relato paralelo de um acompanhante ou terceiros.* Essas pessoas costumam fornecer informações-chave ou não relatadas pelo paciente sobre o início e a evolução de problemas neurológicos que alteram o estado mental, a saber: episódicos (p. ex., perda da consciência em uma síncope [ver Capítulo 56] ou epilepsia [ver Capítulo 375, Vídeos 368.1 e 368.2]) ou progressivos (p. ex., demência degenerativa [ver Capítulo 374] ou tumor cerebral [ver Capítulo 180]) ou que influenciam a percepção do paciente sobre a doença (p. ex., anosognosia em lesões do hemisfério não dominante). E o mais importante: um acompanhante ou terceiros podem fornecer o contexto da vida real que esclareça a gravidade e o impacto dos sintomas do paciente sobre o *status* funcional dele
- *Obtenha a história patológica pregressa, a história medicamentosa, a história psiquiátrica, a história familiar e social e a história ocupacional.* Muitas doenças neurológicas são complicações de problemas subjacentes ou resultam de efeitos adversos de medicamentos. Por exemplo, a síndrome da vasoconstrição cerebral reversível posterior pode ser uma complicação de doença renal (ver Capítulo 121) e a encefalopatia após cirurgia bariátrica pode ser secundária à insuficiência de tiamina (ver Capítulo 388). O parkinsonismo (ver Capítulo 381) é uma complicação frequente do uso de medicamentos antieméticos (p. ex., metoclopramida ou proclorperazina) e muitos agentes neurolépticos (ver Capítulo 406). Vários problemas neurológicos apresentam um componente hereditário, de modo que a história familiar sempre pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. Exposições ocupacionais participam em vários distúrbios neurológicos, como a síndrome do túnel do carpo (p. ex., lesão repetitiva em operadores de máquinas ou pessoas que trabalham em teclados), neuropatia periférica (p. ex., exposição ao chumbo ou a outra toxina) e parkinsonismo (p. ex., exposição a metais pesados)
- *Resuma a anamnese para o paciente.* Um resumo da anamnese é um meio efetivo de assegurar que todos os detalhes tenham sido cobertos o suficiente para uma tentativa de diagnóstico a ser elaborado. Esse resumo fornece ao médico a oportunidade de preencher lacunas não aparentes quando da obtenção inicial da anamnese, assim como para o paciente ou acompanhante corrigir quaisquer informações
- *Encerre perguntando se o paciente considerou ou ficou preocupado sobre um diagnóstico específico e quais são as expectativas dele sobre a consulta.* Essas perguntas permitem ao médico avaliar as preocupações do paciente e a percepção dos sintomas e/ou problema dele. Alguns têm um diagnóstico específico em mente que os impulsiona a buscar atenção médica. Esclerose múltipla (ver Capítulo 383, Vídeos 368.5 e 368.6), esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391, Vídeo 368.8), doença de Alzheimer (ver Capítulo 374) e tumores cerebrais (ver Capítulo 180) são situações comumente suspeitadas como a causa dos sintomas neurológicos. A

discussão também ajudará a guiar como discutir o prognóstico, especialmente em pacientes com doença neurológica avançada

- *Evite o viés de encaminhamento e mantenha a mente aberta.* Com frequência, os pacientes vão à consulta com um diagnóstico neurológico já em mente, seja ele autoelaborado, seja ele do médico que o encaminhou. Nessas situações, é importante direcionar o paciente para longe de discussões sobre resultados de exames complementares anteriores e das opiniões dos profissionais de saúde prévios. Resultados anormais em exames laboratoriais e estudos de imagem podem ser incidentais ao problema primário do paciente ou, em algumas circunstâncias, simplesmente representar uma variante normal. Além disso, os pacientes sempre procuram *sites* na internet e ajustam os sintomas a um diagnóstico pré-imaginado. Os médicos podem, às vezes, ser influenciados pela opinião dos colegas e, como resultado, não relatar informações que possam provar serem centrais ao diagnóstico.

### Considerações importantes: maus-tratos físicos e uso abusivo de substâncias psicoativas

Lesão traumática (ver Capítulo 371) e uso abusivo de substâncias psicoativas (ver Capítulos 30 e 31) são, em geral, difíceis de detectar pela anamnese e pelo exame físico. Pessoas vítimas de abuso físico, sexual e/ou emocional costumam não ser capazes de informar o abuso ou relutam em fazê-lo, mesmo que tal dano possa causar ou contribuir para os sintomas. Pessoas que abusam de álcool (ver Capítulo 30) ou de toxinas (ver Capítulos 31 e 102) não fazem, tipicamente, um relato acurado do consumo desses agentes, os quais, por si mesmos, provocam várias alterações neurológicas. Assim, a consideração sistemática e sensível da possibilidade dessas causas frequentes de sintomas neurológicos é importante em qualquer paciente. É de suma importância a conscientização e a atenção aos sinais quase sempre sutis que sugerem um traumatismo físico (ver Capítulo 228).

## TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS QUE EXIGEM DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO IMEDIATOS

A maioria dos diagnósticos neurológicos é firmada após uma anamnese completa e cuidadosa e um exame neurológico, que pode ser direcionado ou extremamente minucioso. Entretanto, a velocidade de evolução de algumas doenças determina a necessidade de adequado diagnóstico e intervenção imediata, com intenção de retorno à normalidade, redução de danos secundários e até de salvar uma vida. Coma (ver Capítulo 376), crises e estado de mal epiléptico (ver Capítulo 375), AVE (ver Capítulos 379 e 380), suspeita de meningite e de encefalite (ver Capítulos 384 e 386), traumatismo cranioencefálico e de coluna vertebral (ver Capítulo 371) e compressão aguda da medula espinal são diagnosticados por avaliação clínica e exames complementares, com a instituição de tratamento urgente assim que a ventilação e a circulação cardiovascular estiverem estabilizadas.

Para a compressão aguda da medula espinal, o diagnóstico diferencial inclui mielopatia transversa (ver Capítulo 383), choque medular (ver Capítulo 371), síndrome central medular (ver Capítulo 371), síndrome de hemissecção da medula espinal (Brown-Séquard) (ver Capítulo 371), síndrome do cone medular (ver Capítulo 372) e síndrome da cauda equina (ver Capítulos 346 e 372). A causa pode ser traumatismo raquimedular agudo (ver Capítulo 371), abscesso epidural raquimedular (ver Capítulo 385) ou hematoma epidural raquimedular (ver Capítulo 372). A seguir, vem a investigação emergencial por técnicas de imagens, seguida, se possível, por terapia cirúrgica direcionada.[2]

## EXAME NEUROLÓGICO

O exame neurológico é uma extensão da anamnese, que pode confirmar a existência de doença, detectar achados não suspeitados ou subclínicos, localizar o processo quando houver lesão estabelecida e fornecer um indício da etiologia. Por essas razões, muitos testes de função neurológica são indicados de modo rotineiro para todos os pacientes. Por questões práticas, porém, não existe exame neurológico “completo”; o médico habilitado realiza um exame de base e adiciona/subtrai testes, conforme indicação clínica.

O exame neurológico deve ser adaptado ao contexto clínico do paciente. A abordagem a um paciente ambulatorial é consideravelmente diferente daquela a um paciente em estado crítico. O exame de um paciente com queixas específicas focaliza nos achados pertinentes. Por isso, é indicada uma análise mais detalhada de cognição

em pacientes com transtornos de comportamento ou de memória, com a aplicação de análise mais detalhada de sensibilidade naqueles com queixas de dor, dormência ou fraqueza. É importante realizar todos os testes de rotina em pacientes com anormalidades em uma esfera de disfunção neurológica; caso contrário, pode ocorrer a localização errônea de uma lesão ou doença. Para que desvios do normal sejam reconhecidos e quantificados de maneira adequada, o médico precisa ter ampla experiência na avaliação de rotina de indivíduos sadios.

## Exame geral

Sinais ou sintomas neurológicos específicos devem levar a um exame físico geral focado em situações que possam ter significância neurológica. O exame do couro cabeludo e do crânio deve se concentrar em quaisquer anormalidades de contorno ou simetria. Espessamento localizado do crânio ou um aglomerado de vasos sanguíneos anormais pode sugerir um meningioma subjacente (ver Capítulo 180) ou uma malformação arteriovenosa (ver Capítulo 380); depressões no crânio podem representar a consequência de uma fratura (ver Capítulo 371). A circunferência aumentada da cabeça em um adulto (superior a 55 a 60 cm) é ocasionalmente uma variante normal, quase sempre hereditária, mas pode indicar uma anomalia de longa data do cérebro ou da medula espinal em paciente com doença subjacente do sistema nervoso central. Devem ser avaliadas a amplitude de movimento do pescoço, a elevação do membro inferior retificado e a curvatura da coluna vertebral (escoliose; ver Capítulo 92). Deformidades da coluna vertebral ou dos membros sugerem a causa dos sinais neurológicos que se apresentam ou fornecer uma explicação não neurológica adequada para a queixa principal.

A pele deve ser examinada à procura de neurofibromas e manchas café com leite (p. ex., neurofibromatose do tipo I; ver Capítulo 389), adenoma sebáceo (p. ex., esclerose tuberculosa; ver Capítulo 389), lipomas (p. ex., lipomatose), nevos vasculares (p. ex., síndrome de Sturge-Weber [ver Capítulo 389], se ocorrerem na distribuição do nervo trigêmeo), nevos pilosos marrons/coxim de gordura ou covinha da pele (p. ex., espinha bífida ou mielodisplasia quando encontrada sobre a região sacral). Lesões de nervos periféricos podem estar associadas a alterações vasomotoras ou tróficas na pele sobrejacente e/ou crescimento irregular de pelos e unhas.

A aferição de pressão arterial e de frequência cardíaca (com medições ortostáticas, quando indicado) deve ser realizada rotineiramente. A ausculta da artéria carótida à procura de sopros é indicada a adultos, especialmente se houver sinais e sintomas neurológicos localizados. A avaliação de pulsos periféricos pode fornecer indícios importantes e relevantes sobre as queixas sensoriais ou motoras.

Em geral, para pacientes com sintomas de bexiga, intestino ou membros inferiores, recomenda-se a avaliação do tônus do esfíncter retal. A limitação da amplitude de movimento das articulações ou o inchaço articular indolor podem ser sinais de lesão neurológica não suspeita. O achado de linfonodos aumentados levanta a suspeita de infecção subjacente ou de malignidade que afeta não somente os linfonodos, mas também partes do sistema nervoso.

## Componentes do exame neurológico

O exame neurológico começa com o primeiro contato do paciente e continua durante toda a consulta. O aperto de mão, a maneira de andar e de se sentar, a natureza do vestuário e o comportamento geral podem fornecer dicas úteis que ajudam a guiar a anamnese e o exame. Aspectos faciais, como cristas supraorbitárias e mandíbula proeminentes (acromegalia; ver Capítulo 211), protrusão dos globos oculares e retração das pálpebras com expressão fixa (bócio exoftálmico; ver Capítulo 213), calvície frontal, ptose e queda dos cantos da boca (distrofia miotônica; ver Capítulo 393, Vídeo 368.12, e-Figura 368.3), ptose fatigável e grunhidos (miastenia *gravis*; ver Capítulo 394, Vídeo 368.11) e fácies com aspecto de máscara com frequência reduzida de piscadela (mal de Parkinson; ver Capítulo 381, Vídeo 368.4) servem de alerta para o médico durante a investigação diagnóstica.

Os vários aspectos e detalhes do exame neurológico serão considerados em seções específicas, de acordo com os sintomas e as doenças. As principais divisões do exame incluem estado mental, nervos cranianos, aparelho motor (incluindo reflexos), sensorial, cerebelar/de coordenação e marcha e deverão fazer parte do exame "central" (ou "de base") do médico e ser abordados em todos os pacientes.

Em geral, uma anamnese cuidadosa possibilita uma avaliação adequada de estado mental: nível de consciência, orientação, memória, função de linguagem, afeto e julgamento;[3] anormalidades em quaisquer dessas funções demandam análise mais detalhada. A análise meticulosa do estado mental é indicada também quando a queixa principal sugere um problema cognitivo.

A função de nervos cranianos que deve ser analisada em todos os pacientes inclui acuidade visual (com e sem correção); fundo de olho; campos visuais; pupilas (tamanho e reatividade à luz direta e consensual); motilidade ocular (Vídeo 368.5); movimento da mandíbula, facial, palatal, do pescoço e da língua (p. ex., fasciculações da língua, Vídeo 368.8); e audição.

O exame das funções motoras (ver Capítulo 393) é essencial em todos os pacientes, que devem ser observados à procura de tremor (ver Capítulo 382, Vídeos 368.4 e 368.10) e outros movimentos anormais, e os músculos inspecionados para fasciculações (Vídeo 368.8). Volume muscular (atrofia ou hipertrofia) e tônus (flácido, espástico ou rígido) e força muscular podem ser avaliados rapidamente. A distribuição de fraqueza costuma esclarecer a localização com base no padrão de comprometimento (p. ex., neurônio motor superior, miotomal, periférico [Vídeos 368.9 a 368.11 e 368.13]). A análise de força deve incluir a avaliação de atividades funcionais específicas, incluindo a capacidade de se sentar a partir do decúbito dorsal, levantar-se a partir de posição agachada ou de cadeira profunda, andar apoiado nos calcanhares e na ponta dos pés, erguer os braços sobre a cabeça e cerrar o punho.

Os reflexos de estiramento muscular são o componente mais objetivo do exame motor e úteis para confirmar a localização (*i. e.*, central *versus* periférica) da disfunção motora. Reflexos e respostas plantares deverão levar em conta a simetria esquerda-direita e a disparidade entre reflexos proximais e distais de um membro ou entre reflexos de braços e pernas. Reflexos bicipital, tricipital, braquiorradial, do quadríceps e aquileu deverão ser quantificados de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = hipoativo; 2 = normal; 3 = vivo; 4 = clônus).

A análise de sensibilidade (ver Capítulo 392) não precisa ser detalhada, a menos quando da existência de sintomas e queixas sensoriais. Entretanto, a avaliação de pelo menos uma fibra grande (p. ex., percepção vibratória ou propriocepção com o uso de um diapasão ou pelo movimento de uma articulação distal, respectivamente) e de uma fibra pequena (p. ex., dor ou temperatura com o respectivo uso de um alfinete descartável ou diapasão aquecido) deve ser realizada. Se as alterações sensoriais não seguirem um padrão periférico, a função sensorial cortical deve ser analisada (*i. e.*, discriminação de dois pontos, grafestesia e estereognosia).

A coordenação apendicular (dedo-nariz-dedo, calcanhar a canela) e do tronco (equilíbrio estático) (Vídeo 368.6) deve ser avaliada. Movimentos rápidos e alternados de língua, mãos, dedos e pés (diadococinesia) podem apontar para uma lesão piramidal, extrapiramidal ou cerebelar se a frequência, a amplitude (Vídeo 368.4) ou o ritmo se mostrarem afetados. A assimetria de movimentos sempre deve ser observada.

A avaliação da capacidade de um paciente de ficar em pé e andar fornece indícios importantes sobre as funções motora, sensorial e cerebelar. O paciente deve ser instruído a andar pela sala normalmente, depois apoiado nos calcanhares e na ponta dos pés e depois com marcha em *tandem* (Vídeos 368.4, 368.6 e 368.10). Se um paciente ambulatorial conseguir levantar-se a partir de uma posição agachada e andar nos calcanhares e na ponta dos pés, é provável que a força do membro inferior seja normal, eliminando a necessidade de analisar os músculos de maneira individual. Deve ser pesquisada instabilidade postural (Vídeos 368.4 e 368.6).

## Paciente comatoso

Nos pacientes com nível de consciência reduzido, devem ser consideradas lesões no sistema ativador reticular ascendente, no tálamo ou lesão difusa aos hemisférios cerebrais. Para avaliar essas possibilidades, é necessário um exame rápido, que é consideravelmente diferente daquele de um indivíduo lúcido e orientado (ver Capítulo 376). Nesses pacientes, muitos aspectos do exame neurológico não podem ser analisados, mas informações consideráveis ainda podem ser obtidas. Na inspeção, a atenção deve ser direcionada para o exame do nível de consciência, padrão respiratório, posição das pálpebras e dos olhos no olhar primário, tamanho das pupilas e movimentos espontâneos dos olhos e dos membros. Deve-se buscar por sinais de lesão relacionados com crises convulsivas, incluindo mordida de língua e mucosa jugal. O exame do fundo de olho deve buscar hemorragia (Figura 395.22) ou papiledema (Figura 395.25), e o exame dos reflexos dos nervos cranianos, incluindo reflexos pupilares, corneais, vestíbulo-oculares e de vômito, pode fornecer dados valiosos sobre processos intracranianos e função do tronco encefálico que possivelmente contribuam para tal. A natureza e a distribuição de respostas motoras a estímulos (nociceptivos) ajudam na localização dos processos mórbidos. Reflexos tendinosos, quando obviamente assimétricos, sugerem disfunção de unidade motora. Entretanto, assimetrias discretas são menos importantes que em um paciente acordado, dado que os reflexos têm probabilidade de flutuar de um momento para o outro. Elementos particulares do exame geral também devem ser avaliados rapidamente: evidência de

traumatismo craniano ou raquimedular, sensibilidade do crânio à percussão, rigidez da nuca (mas não em pacientes com traumatismo na cabeça ou no pescoço) e evidências de maus-tratos físicos.

## QUEIXAS COMUNS DE POSSÍVEL ORIGEM NEUROLÓGICA

### Movimentos espontâneos

Tremores musculares, abalos, contrações musculares, cãibras e espasmos (ver Capítulo 382) são sintomas frequentes. A causa de movimentos espontâneos pode estar em qualquer nível do sistema nervoso. Em geral, movimentos que ocorrem em todo um membro ou em mais de um grupo muscular ao mesmo tempo são causados por doença do sistema nervoso central. Movimentos confinados a um único músculo são, provavelmente, reflexo de doença da unidade motora (incluindo os neurônios motores do tronco encefálico e da medula espinal; Vídeo 368.8). Quando surgem movimentos espontâneos de um músculo associados a dor intensa, os pacientes costumam usar o termo "cãibra". Trata-se de um distúrbio clinicamente definido que reflete a intensa contração de um grande grupo de unidades motoras. Cãibras nos membros inferiores são, às vezes, um sinal de doença subjacente de células do corno anterior, raízes dos nervos ou de nervo periférico; entretanto, as cãibras, em geral benignas, são frequentes em pessoas normais e particularmente comuns em pacientes mais velhos. Quando as cãibras são intensas, elas podem provocar contração tão intensa do músculo a ponto de causar lesão muscular e elevação dos níveis de enzimas musculares (p. ex., creatinoquinase) no sangue.

As raras doenças musculares nas quais a deficiência de uma enzima interfere no uso do substrato para o exercício (p. ex., doença de McArdle; ver Capítulo 393) estão com frequência associadas a contraturas musculares intensas provocadas por exercício. Essas contraturas são eletricamente silenciosas na eletromiografia, em contraste com a intensa atividade da unidade motora observada nas cãibras. Tais contraturas não devem ser confundidas com a limitação da amplitude de movimento articular resultante de doença articular ou fraqueza de longa data, também denominadas *contraturas*.

As contraturas musculares intensas da tetania costumam ser dolorosas. Embora a tetania seja em geral um reflexo de hipocalcemia (ver Capítulo 232), às vezes ocorre sem distúrbio eletrolítico demonstrável. A tetania resulta de excitabilidade exagerada dos nervos periféricos. Da mesma forma, na síndrome do tétano produzida por uma toxina clostridial (ver Capítulo 280), contrações musculares intensamente doloridas e potencialmente letais surgem de nervos periféricos superexcitáveis. Vários distúrbios tóxicos, como o envenenamento por estricnina e pela aranha viúva-negra, provocam espasmos neurogênicos similares.

### Dor muscular

A dor muscular aguda na ausência de contrações musculares anormais é um sintoma extremamente comum. Quando essa dor ocorre após exercício extenuante ou no contexto de uma doença viral aguda (p. ex., *influenza*), ela reflete provavelmente uma lesão muscular. Nesses pacientes, o nível sérico de creatinoquinase está, com frequência, aumentado. Não é incomum associar esse sinal de lesão muscular frequente e essencialmente normal à fraqueza ou à doença muscular em evolução e demonstrável. A dor muscular crônica é um sintoma comum, mas raramente relacionado com uma doença muscular definível. Mialgia associada a fraqueza muscular proximal progressiva sugere miopatia inflamatória ou imunomediada subjacente (ver Capítulos 253 e 393).

### Fraqueza

É axiomático que os pacientes apresentem tipicamente sinais motores antes dos sintomas motores e, por outro lado, sintomas sensoriais antes dos sinais sensoriais. Por isso, pacientes com fraqueza, mesmo intensa, podem não informar esses sintomas. Paradoxalmente, o exame de pacientes que se queixam de "fraqueza" não revela, com frequência, achados confirmatórios que documentem a fraqueza.

Quando a fraqueza é confirmada como sintoma de doença neurológica subjacente, a lesão do sistema nervoso periférico (*i. e.*, unidade motora) é, com frequência, a culpada (ver Capítulos 391, 393 e 394). O padrão da fraqueza (*i. e.*, neurônio motor superior *versus* neurônio motor inferior) e sinais e sintomas neurológicos associados ajudam a localizar a lesão responsável (Vídeos 368.3 e 368.6 a 368.13; e-Figuras 368.1 a 368.6). Na ausência de fraqueza objetiva no exame neurológico, o sintoma de fraqueza é mais provavelmente um sintoma de doença fora do sistema nervoso (Tabela 368.1) que atribuível à doença neuromuscular.

| Tabela 368.1 | Situações em geral acompanhadas por fraqueza. |
|---|---|

**CAUSAS NEUROLÓGICAS**

**Sistema nervoso central**

- Lesões de neurônios motores superiores – espasticidade (p. ex., esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, acidente vascular encefálico)
- Transtornos dos núcleos da base – rigidez (p. ex., mal de Parkinson)

**Sistema nervoso periférico**

- Distúrbios da unidade motora (p. ex., neuropatia periférica, miopatia)

**CAUSAS NÃO NEUROLÓGICAS**

- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência respiratória
- Doença renal, doença hepática e outras doenças metabólicas
- Alcoolismo e outras doenças relacionadas com toxinas
- Distúrbios funcionais
- Transtornos psiquiátricos (p. ex., depressão, transtornos factícios, simulação para obtenção de ganhos monetários)

## Fraqueza episódica e intermitente

A queixa de episódios de fraqueza intensa ou de paralisia em um paciente com força normal é incomum e sugere quadro de canalopatia iônica (p. ex., paralisia periódica; ver Capítulo 393) ou distúrbio de junção neuromuscular (p. ex., miastenia *gravis* [Vídeo 368.11] ou síndrome miastênica (ver Capítulo 394) subjacentes. Pacientes com narcolepsia também se queixam, às vezes, de paralisia intermitente como reflexo da paralisia do sono (ver Capítulo 377). Em um paciente com doença desmielinizante, como a esclerose múltipla (ver Capítulo 383), a exposição ao calor também pode causar fraqueza intermitente, mas outros aspectos de uma lesão de neurônio motor superior subjacente são tipicamente encontrados (Vídeos 368.6 e 368.7).

## Tontura

Tontura é um termo vago que pode significar uma de muitas possibilidades para o paciente, incluindo vertigem (ilusão do mundo girando; ver Capítulo 400), instabilidade (desequilíbrio sem sensação anormal na cabeça) e sensação de desfalecimento (sensação de desmaio iminente; ver Capítulo 56) ou de atordoamento (sensação de flutuação difícil de descrever; ver Capítulo 56).[4,5] Vertigem (Figura 400.3) sugere doença do labirinto, do nervo vestibular, do tronco encefálico ou do cerebelo como causa provável. Quando instabilidade e perda de equilíbrio não estão associadas à vertigem, particularmente se a instabilidade parecer desproporcional em relação a outros sintomas do paciente, é provável um transtorno disseminado de função sensorial ou motora (p. ex., esclerose múltipla [Vídeo 368.6] ou doença de Charcot-Marie-Tooth [Vídeo 368.10]). No paciente instável, devem-se também considerar transtornos extrapiramidais (Vídeo 368.4) (p. ex., mal de Parkinson), cerebelares e endócrinos (p. ex., hipotireoidismo). A sensação de desfalecimento não se origina tipicamente de um transtorno neurológico focalizado e deve levar o médico a considerar arritmias cardíacas, síncope de mediação neural (p. ex., vasovagal), causas endócrinas ou autônomas (ver Capítulo 56).

## Marcha e postura anormais

A capacidade de ficar em pé e caminhar de maneira bem coordenada e sem esforço exige integridade de todo o sistema nervoso.[6] Déficits relativamente sutis localizados em uma parte do sistema nervoso provocam anormalidades bem características (Tabela 368.2 e Vídeos 368.4, 368.6 e 368.10).

## Sintomas sensoriais e dor

Os sintomas sensitivos, que podem ser negativos ou positivos, e a dor estão entre as queixas neurológicas mais comuns. Os sintomas negativos se referem à perda de sensibilidade, como dormência, enquanto os positivos, que podem ocorrer de maneira espontânea ou quando evocados por estimulação de receptores sensoriais, incluem parestesias e disestesias. As parestesias se referem a sensação de formigamento, sensação de algo rastejando na pele, prurido, compressão, aperto, frio ou calor. Disestesias referem-se, a sensações anormais, desagradáveis, com frequência de formigamento, desconforto ou dor, e incluem hiperalgesia (aumento da dor de um estímulo que normalmente a provoca) e alodinia (dor evocada por estímulos não dolorosos). Por outro lado, a hipoestesia denota sensibilidade reduzida ao estímulo (p. ex., perda ou comprometimento da percepção tátil) e a hipoalgesia se refere, especificamente, à resposta de dor diminuída a um estímulo normalmente dolorido.

**Tabela 368.2** Distúrbios de marcha característicos.

| DISTÚRBIO ESPECÍFICO | LOCAL DA LESÃO | CARACTERÍSTICAS |
|---|---|---|
| Marcha espástica | Vias corticospinais bilaterais na medula cervical ou torácica ou no cérebro | Espasticidade nos membros inferiores, pés voltados para dentro, “marcha em tesoura” |
| Marcha hemiparética | Unilateral no sistema nervoso central, na medula espinal cervical ou no encéfalo | O membro inferior comprometido faz circundação, pé estendido, braço flexionado |
| Ataxia sensitiva | Colunas posteriores da medula espinal ou nervo periférico | Base alargada; passos altos. Sinal de Romberg |
| Ataxia cerebelar | Tronco encefálico ou cerebelo | Passos com base alargada. Sem sinal de Romberg |
| Marcha parkinsoniana | Núcleos da base | Marcha arrastada, passos curtos |
| Marcha distônica | Núcleos da base; também vias corticospinais | Postura anormal dos braços, da cabeça, do pescoço |
| Distúrbio de marcha do idoso | Multifatorial; doença bi-hemisférica, doença da medula espinal, propriocepção prejudicada, fraqueza muscular | Postura encurvada, passos em base larga; com frequência retropulsão |
| Marcha escarvante | Fraqueza de músculo distal | Passos altos |
| Marcha miopática (gingada) | Fraqueza de músculo proximal | Ambas as pernas fazem circundação para aproximar os joelhos |
| Marcha antálgica | Não neurológica; reflete doença de articulações, ossos ou partes moles | Minimiza dor no quadril, na coluna vertebral, no membro inferior |
| Marcha histérica | Transtorno psiquiátrico ou comportamental | Cambaleando de lado a lado, astasia-abasia associada, movimento bizarro do braço e do tronco |

Se o sintoma for dor (ver Capítulo 27), a meta inicial é determinar se a ela é secundária a uma lesão no sistema nervoso (dor neuropática), doença de estruturas viscerais ou somáticas (dor nociceptiva) ou sem causa orgânica identificável (dor idiopática). A dor neuropática se origina mais em geral de lesões dos nervos periféricos e raízes espinais, mas a interrupção de fibras sensoriais no sistema nervoso central também é uma causa importante dela.

As neuropatias periféricas levam a alterações sensoriais, a depender do tipo de nervo afetado (ver Capítulo 392). Em neuropatias de fibras grandes, as parestesias são comuns; no exame a percepção vibratória e a propriocepção estão comprometidas. Por outro lado, a apreciação de dor e temperatura está relativamente preservada. O movimento pode se tornar desajeitado e atáxico, com perda precoce dos reflexos tendinosos. Quando a perda de propriocepção, é importante os pacientes apresentam movimentos pseudoatetoides das mãos esticadas para fora, ataxia sensorial ou tremores posturais e tremores quando fazem movimentos voluntários (Vídeo 368.10). Em contrapartida, neuropatias predominantes de pequenas fibras comumente se manifestam como dor espontânea ardente ou lancinante. Nessas neuropatias, a dor e a temperatura são afetadas de maneira desproporcional, podendo ocorrer disfunção autônoma. Exemplos de neuropatias de fibras pequenas incluem diabetes (ver Capítulo 216) e alcoolismo (ver Capítulo 30). A maioria das neuropatias sensoriais provoca perda sensorial que se inicia distalmente e depende da distância da terminação nervosa a partir da coluna espinal. Por comparação, lesões que afetam os gânglios da raiz dorsal, que dão origem a neuronopatias sensitivas, também podem envolver o tronco e a face. As alterações sensoriais em uma radiculopatia que se deve a uma lesão de raiz nervosa (ver Capítulo 372) seguem a distribuição do dermátomo comprometido. A dor radicular é, tipicamente, agravada ou intensificada por manobras que estiram a raiz nervosa envolvida, como o teste de elevação da perna reta (manobra de Lasègue) ou por inclinação para a frente com tração do nervo ciático. Quando há envolvimento da raiz nervosa distal, como na síndrome da cauda equina, déficits sensoriais envolvem múltiplas raízes nervosas e podem levar à anestesia em sela e à sensibilidade reduzida associada à eliminação de urina ou fezes.

Lesões da medula espinal podem provocar sintomas sensoriais, cuja natureza depende da parte da medula afetada. Quando há envolvimento das colunas dorsais, como ocorre na esclerose múltipla (ver Capítulo 383), na deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 388) e na espondilose cervical (ver Capítulo 372), os pacientes em geral informam sensação de compressão ou aperto circular na região afetada. Eles também podem experimentar o sinal de Lhermitte (parestesia ou dor que se irradia para baixo nas costas e/ou membros na flexão do pescoço). O exame revela comprometimento da percepção vibratória e da propriocepção, com preservação relativa da sensibilidade álgica e térmica. De maneira inversa, quando há envolvimento dos tratos espinotalâmicos nas colunas anterolaterais (como na cordotomia) ou na síndrome central medular, em que as fibras espinotalâmicas se cruzam (como na siringomielia; ver Capítulo 389), os pacientes apresentarão menos dor e sensação de temperatura, com preservação relativa da percepção vibratória, sensação de posição articular e toque leve. As lesões talâmicas causam perda sensorial de distribuição em hemicorpo contralateral (*i. e.*, face, braço, tronco e perna) e podem ser associadas a uma síndrome de dor talâmica (síndrome de anestesia dolorosa ou de Dejerine-Roussy). Lesões corticais somatossensoriais causam perda sensorial contralateral de distribuição variada; o envolvimento cortical lateral leva à alteração sensorial na face e no braço, quando comparado ao cortical medial, que causa sintomas predominantes da perna. A disfunção de modalidades sensoriais corticais, incluindo problemas com a discriminação de dois pontos, grafestesia e estereognosia, é um aspecto típico. Para ambas as lesões central e periférica, os déficits motores também podem estar presentes e ajudam a localizar a lesão.

## Fadiga

Queixas de fadiga, cansaço e astenia são em geral sintomas de doença fora do sistema nervoso. Quadros clínicos associados a uma queixa de "fraqueza" (p. ex., anemia, disfunção endócrina ou doença inflamatória) e transtornos psiquiátricos e comportamentais (ver Capítulo 369) são causas frequentes de fadiga. A síndrome da fadiga crônica e muitos casos de fibromialgia (ver Capítulo 258) têm a fadiga como um sintoma predominante e incapacitante. Esses distúrbios são definidos, em parte, pela ausência de achados neurológicos consistentes e falta de doença demonstrável no sistema nervoso.

Distúrbios neurológicos associados à fadiga por meio de mecanismos não conhecidos incluem esclerose múltipla (ver Capítulo 383; Vídeos 368.6 e 368.7), mal de Parkinson (ver Capítulo 381; Vídeo 368.4) e doença de neurônios motores (ver Capítulo 391; Vídeo 368.8). Transtornos do sono (ver Capítulo 377) também podem incluir a fadiga como um sintoma proeminente.

## PROCEDIMENTOS NEUROLÓGICOS DIAGNÓSTICOS

### Punção lombar

A punção lombar acessa o líquido cefalorraquidiano (LCR) na cisterna lombar do espaço subaracnoide para fins diagnósticos e terapêuticos. Em média, o desconforto de um paciente deve ser apenas levemente maior do que aquele para retirada de sangue.[7] A ultrassonografia pode ajudar a identificar o melhor local para o procedimento,[A1] e agulhas atraumáticas podem reduzir a dor e a incidência de cefaleia pós-punção lombar.[A2]

A avaliação laboratorial de LCR é crucial para o diagnóstico acurado de infecções meníngeas e de carcinomatose meníngea, sendo útil na avaliação de doenças inflamatórias e desmielinizantes. A análise do LCR também ajuda a avaliar hemorragia, particularmente quando os exames de imagem são inconclusivos (Figura 368.1). Por exemplo, a combinação de menos de 2.000 hemácias/μℓ e ausência de xantocromia exclui o diagnóstico de hemorragia aneurismática subaracnóidea com sensibilidade de 100% e especificidade de 91%.[8] A medição de beta-amiloide-42/total tau e de beta-amiloide-42/tau hiperfosforilado consegue identificar a doença de Alzheimer precocemente com alta acurácia.[9] Em termos de usos terapêuticos, a punção lombar possibilita a remoção de LCR para reduzir a pressão intracraniana (como na hipertensão intracraniana idiopática; ver Capítulo 370) e para se ter acesso ao LCR para administração de medicamentos.

A punção lombar é contraindicada para pacientes com evidência de aumento da pressão intracraniana (p. ex., secundário a hidrocefalia obstrutiva não comunicante, lesão expansiva focal ou hemorragia), diástese hemorrágica (p. ex., trombocitopenia ou razão normalizada internacional [RNI]), prolongada infecção local da pele ou anomalia de desenvolvimento (p. ex., mielomeningocele). Em pacientes com suspeita de meningite ou de encefalite, a punção lombar de emergência é crítica. Entretanto, a administração empírica de agentes antibacterianos ou antivirais não deve aguardar pela punção lombar, se esta for adiada para a obtenção de imagens do cérebro em pacientes com achados localizados ou papiledema ou se houver dificuldades técnicas na execução da punção (ver Capítulo 384).[10] A investigação por neuroimagem deve ser conduzida antes da punção lombar em pacientes com mais de 60 anos, nos imunocomprometidos ou que tenham papiledema, naqueles com nível reduzido de consciência ou com achados localizados no exame neurológico.

O exame de LCR costuma fornecer indícios importantes para o processo patológico envolvido (Tabela 368.3). Uma contagem elevada de leucócitos é vista com infecções e outras doenças inflamatórias, assim como com carcinomatose meníngea. A contagem diferencial de leucócitos pode apontar para uma classe específica de patógeno; leucócitos polimorfonucleares (PMN) sugerem processo bacteriano, enquanto leucócitos mononucleares, sugerem causa viral, fúngica ou imunológica. A concentração de glicose do LCR é tipicamente reduzida para menos de 50% de uma concentração sérica simultânea em infecções bacterianas e fúngicas, assim como com certas infecções virais (p. ex., o vírus da caxumba) e sarcoidose. A concentração de proteína do LCR se eleva em vários distúrbios, incluindo a maioria das infecções e neuropatias desmielinizantes. Se um processo maligno estiver sendo considerado, a citologia do LCR será útil na detecção de tumores cerebrais primários, lesões metastáticas e linfomas.

**FIGURA 368.1 Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). A.** LCR normal cristalino. **B.** Sangue no LCR, que pode ter resultado de punção traumática (sanguinolenta) ou de hemorragia subaracnóidea. Na punção traumática, tubos subsequentes de LCR são em geral menos sanguinolentos. **C.** LCR centrifugado em uma punção traumática (acidente de punção). O sobrenadante está quase transparente. **D.** LCR de um paciente com hemorragia subaracnóidea. Há sangue no fundo do tubo e o sobrenadante é amarelo (xantocrômico) por causa de degradação de células sanguíneas no LCR antes da punção lombar. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003, com permissão.)

A reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) do LCR é um teste rápido, sensível e específico, útil para confirmação de infecções virais, incluindo herpes-vírus simples dos tipos 1 e 2, varicela-zóster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e enterovírus.[11] Para a tuberculose, a PCR é mais específica que um esfregaço para bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR), mas a falta de sensibilidade torna as culturas o padrão-ouro para o diagnóstico. O ensaio *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) é um teste relativamente específico, embora pouco sensível, para neurossífilis (ver Capítulo 303).

Testes especializados de LCR para bandas oligoclonais, mais abundantes no LCR que em uma amostra pareada de soro, são encontrados na maioria dos pacientes com esclerose múltipla (Vídeos 368.6 e 368.7), mas não são específicos para essa doença e podem ser vistos em outros quadros inflamatórios e não inflamatórios, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, neurossarcoidose, angiite cerebral, distúrbios paraneoplásicos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e AVE. A detecção de anticorpos específicos no LCR é útil para diagnosticar um número cada vez maior de doenças neurológicas autoimunes e encefalites (ver Capítulo 383).

## Eletroencefalografia

A eletroencefalografia (EEG), que é o registro e a medição do potencial elétrico do couro cabeludo, fornece informações úteis sobre a função cerebral básica e a atividade elétrica paroxística do cérebro sugestiva de transtorno epiléptico.[12] A EEG padrão registra tipicamente cerca de 30 minutos de atividade cerebral, tanto no estado acordado quanto nos dois primeiros estágios do sono. Os procedimentos de ativação, incluindo a hiperventilação e a fotoestimulação, são conduzidos de modo rotineiro para aumentar a frequência das descargas epileptogênicas. As frequências eletroencefalográficas são divididas em quatro categorias: delta (< 4 Hz), teta (4 a 7 Hz), alfa (8 a 13 Hz) e beta (> 13 Hz). A presença de picos (20 a 70 ms) e ondas agudas (70 a 200 ms) pode indicar um foco epileptogênico.

Nas derivações occipitais, o eletroencefalograma normal em vigília contém um ritmo alfa que se atenua com a abertura dos olhos. No sono normal, a atividade dele mostra aspectos típicos de diferentes estágios de sono leve, profundo e com movimento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*). As anormalidades observadas no eletroencefalograma podem ser amplamente classificadas em alterações em atividade de fundo ou descargas paroxísticas (Figura 368.2 e Tabela 368.4).

A EEG é importante no diagnóstico e na categorização de um transtorno convulsivo e pode ajudar a determinar a probabilidade de recorrência de convulsões. Os estudos de EEG não são muito sensíveis nem completamente específicos para um diagnóstico de convulsão. Apenas cerca de 50% dos pacientes com convulsões apresentam

atividade epileptiforme em um único registro eletrocardiográfico. A repetição do eletroencefalograma com manobras de provocação, como privação do sono, hiperventilação e estimulação fótica, pode aumentar esse percentual para 90%. Por outro lado, cerca de 1% dos adultos e 3,5% das crianças neurologicamente normais e que jamais tiveram uma convulsão apresentam atividade pseudoepileptiforme no eletroencefalograma, que também pode fornecer indícios importantes sobre o diagnóstico e o prognóstico de pacientes com distúrbios de consciência, como coma (ver Capítulo 376) e encefalopatia, e ser um auxiliar útil na determinação da morte cerebral (ver Capítulo 376) e no diagnóstico de transtornos do sono (ver Capítulo 377). Além disso, padrões eletroencefalográficos específicos dão suporte a diagnósticos neurológicos específicos (ver Tabela 368.4; Vídeos 368.1 e 368.2). Mais recentemente, um dispositivo eletroencefalográfico com interface vestível tem se mostrado promissor para registrar de maneira objetiva as convulsões em pacientes ambulatoriais.[13]

**Tabela 368.3** Características do líquido cefalorraquidiano.

| | TURBIDEZ E COR | PRESSÃO DE ABERTURA | CONTAGEM DE LEUCÓCITOS | CONTAGEM DIFERENCIAL DE LEUCÓCITOS | CONTAGEM DE HEMÁCIAS |
|---|---|---|---|---|---|
| Normal | Transparente, incolor | 70 a 180 mm $H_2O$ | 0 a 5 células/μℓ | Mononucleares | 0 |
| Meningite bacteriana | Turvo, opaco ou purulento | ↑ | ↑↑ | PMNs | 0 |
| Meningite viral | Transparente ou turvo, incolor | ↑ | ↑ | Linfócitos | 0 |
| Meningites fúngica e tuberculosa | Turvo, cor de palha | ↑ | ↑ | Linfócitos | 0 |
| Encefalite viral | Transparente ou turvo, cor de palha | Normal a ↑ | ↑ | Linfócitos | 0 (herpes ↑) |
| Hemorragia subaracnóidea | Turvo, rosado | ↑ | ↑ | PMNs e linfócitos | ↑↑ |
| Síndrome de Guillain-Barré | Transparente, amarela | Normal a ↑ | 0 a 5 células/μℓ | Mononucleares | 0 |

PMN = leucócito polimorfonuclear.

**FIGURA 368.2 Eletroencefalogramas normal e anormal. A.** EEG normal de um adulto em vigília com evidências de ritmo alfa posterior de 9 Hz e fechamento dos olhos. **B.** Desaceleração focal sobre a região frontal direita decorrente de gliose subjacente de melanoma metastático ressecado (atividade delta rítmica intermitente focal [FIRDA, *focal intermittent rhythmic activity*]). **C.** Espículas generalizadas de 3 a 4 Hz e descargas paroxísticas (máximas em regiões frontais) em paciente com síndrome de epilepsia primária generalizada (ausência). **D.** Ondas agudas de lobos temporais bilaterais (mediotemporal esquerdo e temporal posterior direito) em paciente com epilepsia de lobo temporal.

**Tabela 368.4** Anormalidades eletroencefalográficas.

| ANORMALIDADE ELETROENCEFALOGRÁFICA | CORRELAÇÃO CLÍNICA |
|---|---|
| **ANORMALIDADES DE RITMO DE FUNDO** | |
| Desaceleração generalizada | A maioria das encefalopatias metabólicas |
| Ondas trifásicas | Encefalopatias hepática, renal e outras encefalopatias metabólicas |
| Desaceleração focal | Grandes lesões de massa (tumor, isquemia ou hemorragia de grande porte) |
| Inatividade cerebral com falta de resposta a todos os estímulos | Morte neocortical, hipotermia, superdosagem de medicamentos |
| **ANORMALIDADES PAROXÍSTICAS** | |

| | |
|---|---|
| Espículas-onda de 3 Hz, padrão exacerbado por hiperventilação | Epilepsia primária generalizada (p. ex., epilepsia de ausência na infância) |
| Espículas-onda de 3 a 4 Hz em sono leve ou com estimulação fótica | Epilepsia primária generalizada (p. ex., epilepsia mioclônica juvenil) |
| Espículas centrais a mediotemporais | Epilepsia benigna com picos centrotemporais |
| Espículas temporais anteriores ou ondas agudas | Epilepsia focal (p. ex., epilepsia do lobo temporal mesial) |
| Descargas epileptiformes periódicas lateralizantes | Acidente vascular encefálico, encefalite por herpes-vírus simples |
| Ondas agudas periódicas generalizadas | Doença de Creutzfeldt-Jakob |
| Supressão de salva | Lesão cerebral anóxica grave, coma por barbiturato |

## Estudo de condução nervosa

A condução nervosa pode ser medida em nervos motores e sensitivos.[14] Um estudo de condução nervosa, que é a gravação e a medição dos potenciais de ação nervosa e muscular provocados em resposta a um estímulo elétrico, pode reunir informações somente das fibras mielinizadas de diâmetro médio a grande, que incluem fibras motoras e sensoriais que transmitem percepção vibratória e propriocepção (fibras proprioceptivas). Fibras pequenas e não mielinizadas responsáveis pela dor e pela temperatura não são avaliadas.

Em um estudo de condução nervosa, as anormalidades podem documentar um quadro de neuropatia e demarcar sua distribuição (*i. e.*, se distal, proximal ou difusa). Além disso, consegue decifrar a modalidade envolvida (*i. e.*, motora *versus* sensorial ou ambas) e se o processo subjacente é predominantemente axonal ou desmielinizante (e-Figura 368.7 e Tabela 368.5).

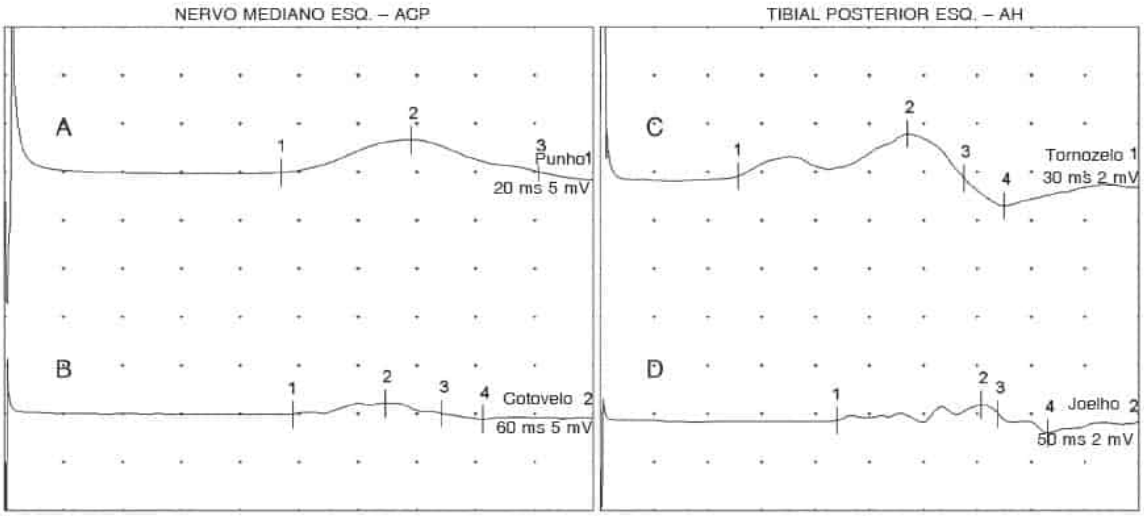


| Nervo/Locais | Latência | Duração | Amp | Velocidade | Distr. |
|---|---|---|---|---|---|
| | ms | ms | mV | m/s | cm |
| MEDIANO ESQ. – ACP | | | | | |
| Punho | 9,40 | 26,95 | 4,4 | | |
| Cotovelo | 29,35 | 34,30 | 1,7 | 11,4 | 22,8 |
| MEDIANO DIR. – ACP | | | | | |
| Punho | 8,55 | 28,8 | 4,7 | | |
| Cotovelo | 28,70 | 36,10 | 2,5 | 11,4 | 23 |
| ULNAR ESQ. – ADM | | | | | |
| Punho | 7,95 | 30,25 | 6,3 | | |
| Acima do cotovelo | 29,10 | 70,85 | 5,2 | 13,2 | 28 |
| FIBULAR COMUM ESQ. – ECD | | | | | |
| Tornozelo | NR | | | | |
| TIBIAL POSTERIOR ESQ. – AH | | | | | |
| Tornozelo | 7,70 | 29,75 | 3 | | |
| Joelho | 21,95 | 29,60 | 1,2 | 26 | 37 |
| TIBIAL POSTERIOR DIREITO – AH | | | | | |
| Tornozelo | NR | | | | |

**E-FIGURA 368.7 Estudos de condução nervosa anormal em paciente com polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. A.** Com a estimulação do nervo mediano no punho e gravação sobre o ventre do músculo abdutor curto do polegar (ACP), a latência normal deve ser inferior a 4,5 ms; aqui a latência motora distal é de 9,4 ms, o que é significativamente prolongado, indicando desmielinização. **B.** Estimulação do nervo mediano no cotovelo e gravação no ACP. A velocidade de condução motora no antebraço pode ser calculada como a distância entre o cotovelo e os pontos de estimulação do punho, dividida pela diferença em latência entre os dois pontos de estimulação (*i. e.*, 22,8 cm/(29,35 a 9,4 ms) = 11,4 m/s). As velocidades de condução normais nos membros superiores são > 50 m/s; aqui existe evidência de alentecimento significativo indicando desmielinização no antebraço. Além disso, a duração do potencial de ação muscular composto com estimulação do cotovelo é significativamente prolongada (marcador 4 – marcador 1), o que corresponde à dispersão temporal, também um marcador de desmielinização. **C.** Estimulação do nervo tibial posterior no maléolo medial gravando sobre o ventre do músculo abdutor do hálux (AH). **D.** Estimulação do nervo tibial atrás do joelho com gravação no músculo AH. A velocidade de condução na perna é normalmente maior que 40 m/s; aqui é de 26 m/s, indicando desmielinização na perna. A amplitude da resposta no joelho (1,2 milivolt) é substancialmente mais baixa que a amplitude no tornozelo (3 milivolts; marcador 2 – marcador 4), indicando bloqueio de condução, outro aspecto de desmielinização. ADM = abdutor do dedo mínimo; ECD = extensor curto dos dedos; NR = não registrado.

## Estudo de estimulação repetitiva

Para diagnosticar alterações da junção neuromuscular, a estimulação repetitiva envia, repetitivamente, um estímulo elétrico supramáximo a um nervo e registra, de modo seriado, a amplitude do potencial de ação muscular

composto. No caso da miastenia *gravis* (ver Capítulo 394), essas amplitudes se tornam progressivamente menores com a estimulação repetitiva nos músculos afetados (Vídeo 368.11). Em contraste, a estimulação repetitiva rápida evoca um incremento nessas amplitudes em síndromes miastênicas pré-sinápticas.

**Tabela 368.5** Anormalidades de estudo de condução nervosa.

| ANORMALIDADE | CORRELAÇÃO CLÍNICA |
|---|---|
| Amplitude de potencial de ação muscular composto reduzida | Neuropatia axonal |
| Latência terminal prolongada | Neuropatia desmielinizante<br>Neuropatia compressiva distal |
| Bloqueio de condução | Neuropatia compressiva focal grave<br>Neuropatia desmielinizante grave |
| Velocidade de condução reduzida | Neuropatia desmielinizante |

## Eletromiografia

A EMG avalia as propriedades da unidade motora ao registrar variações de potencial elétrico detectadas por um eletrodo com agulha inserido no músculo estriado esquelético. Durante a eletromiografia (EMG), a atividade elétrica do músculo é estudada em quatro cenários: atividade insercional (ocorre no primeiro segundo da inserção da agulha), atividade espontânea (atividade elétrica em repouso), atividade voluntária (atividade elétrica com a contração muscular) e padrão de recrutamento (alteração em atividade elétrica com contração máxima; Tabela 368.6). A EMG pode ajudar a apoiar ou excluir um diagnóstico, mas nenhum achado na EMG é patognomônico para uma doença específica. Se o paciente apresentar fraqueza, a EMG é útil na localização das anormalidades para determinar se ela se deve à doença de células do corno anterior (p. ex., doença de neurônios motores; Vídeo 368.8), de raiz nervosa (radiculopatia), do plexo (plexopatia; Vídeo 368.9), de um nervo periférico individual (mononeuropatia) ou de múltiplos nervos periféricos (polineuropatia; Vídeo 368.10). A EMG também consegue detectar doença muscular ao distinguir miopatias ativas (inflamatórias) (p. ex., dermatomiosite, polimiosite, miosite de corpúsculos de inclusão; e-Figura 368.5) de miopatias crônicas (p. ex., miopatias congênitas e algumas metabólicas). Na EMG, as descargas miotônicas sugerem determinadas doenças musculares, incluindo a distrofia miotônica (Vídeo 368.12 e e-Figura 368.3), miotomia congênita ou paramiotonia. É importante observar que pode levar várias semanas para um músculo desenvolver sinais eletromiográficos de degeneração aguda após transecção do nervo. Por essa razão, a EMG conduzida no cenário agudo após a lesão muscular deve ser interpretada com cautela, com a necessidade de posterior repetição.

## Potenciais evocados

Os potenciais evocados medem velocidades de condução de vias sensoriais da periferia até o sistema nervoso central.[15] Três tipos de potenciais evocados são aplicados de modo rotineiro na prática clínica: visual, auditivo de tronco encefálico e somatossensorial.

### Potenciais evocados visuais de padrão reverso

A função da via visual anterior, particularmente o nervo óptico, é avaliada pelo potencial evocado visual de padrão reverso. Uma latência prolongada sem doença ocular implica a velocidade de condução alentecida no nervo óptico e sugere desmielinização subjacente (e-Figura 368.8). Quando houver suspeita de esclerose múltipla, a análise de potencial evocado é útil para documentar a presença de uma lesão desmielinizante não clinicamente evidente.

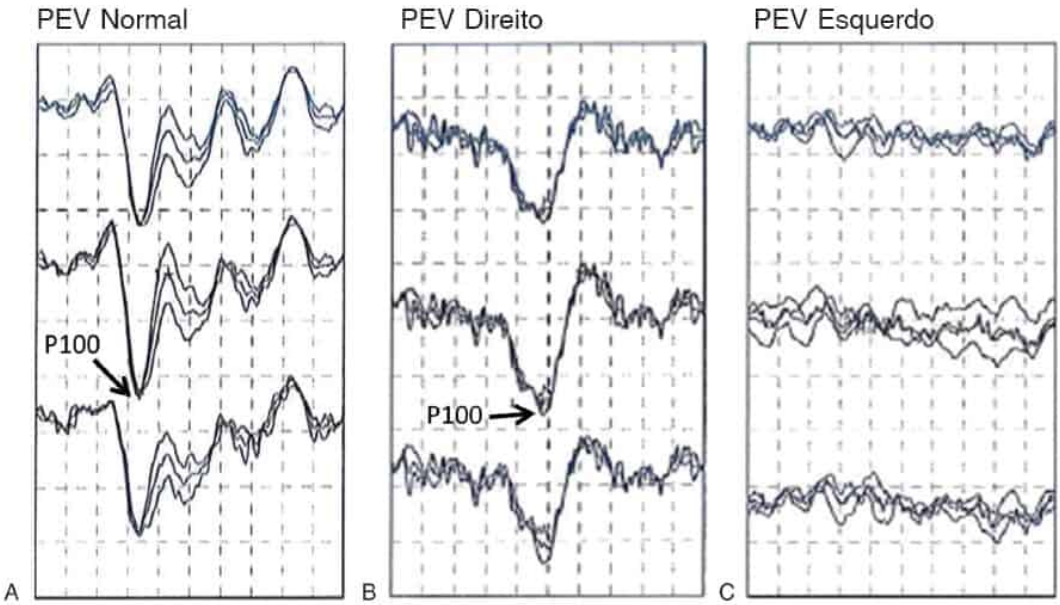


PEV Direito

| Onda | Eletrodo | Latência (ms) | | | | | | | | Estímulo | Média |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N75 | P100 | N145 | | | | | | | |
| C2 | – | 104,40 | 143,40 | 189,30 | | | | | | | 162 |

| Par de marcas | Par 1 | Par 2 | Par 3 | Par 4 |
|---|---|---|---|---|
| Amplitude | N75-P100 | | | |
| C2 | 7,700 uV | | | |

D

PEV Esquerdo

| Onda | Eletrodo | Latência (ms) | | | | | | | | Estímulo | Média |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N75 | P100 | N145 | | | | | | | |
| D2 | – | 118,80 | 134,40 | 148,20 | | | | | | | 286 |

| Par de marcas | Par 1 | Par 2 | Par 3 | Par 4 |
|---|---|---|---|---|
| Amplitude | N75-P100 | | | |
| D2 | 1,400 uV | | | |

E

**E-FIGURA 368.8 Potenciais evocados visuais de padrão reverso, normais e anormais. A.** Potenciais evocados visuais (PEV) de padrão reverso em um paciente normal; a resposta da onda P100 está em 100 ms. **B-E**. PEVs em paciente com desmielinização do nervo óptico secundária a anticorpos de glicoproteína de oligodendrócitos antimielina. As latências da onda P100 são prolongadas em ambos os olhos (**B e D**, direito está em 143,4 ms; **C e E**, esquerdo [dificilmente gravável], em 134,4 ms). Esses achados sugerem defeito de condução em ambos os nervos ópticos. A atenuação intensa de amplitude das respostas de P100 à esquerda sugere perda axonal no nervo óptico esquerdo. Respostas de reversão de padrão são geradas pela média entre 65 e 100 varreduras de reversão de padrão para cada traço. Três traçados separados são sobrepostos para demonstrar coerência das respostas (traços do topo, meio e fundo correspondem a eletrodos O1, Oz e O2 em **A, B** e **C**). Cada divisão horizontal representa 30 ms.

## Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico

A resposta eletrofisiológica aos estímulos auditivos é medida por potenciais evocados auditivos do tronco encefálico. A análise desses potenciais ajuda no diagnóstico de neuroma acústico (ver Capítulo 180) e de outros tumores ou lesões de ângulo cerebelopontino.

## Potenciais evocados somatossensoriais

O potencial evocado somatossensorial avalia a condução após a estimulação de um nervo periférico misto ou cutâneo. As respostas gravadas refletem atividade de fibras grossas, de aferentes mielinizados cutâneos e

musculares no sistema nervoso periférico e as colunas dorsais da medula espinal, do lemnisco medial do tronco encefálico, do núcleo lateral ventroposterior do tálamo e do córtex somatossensorial do hemisfério cerebral contralateral. A análise do potencial evocado somatossensorial é útil quando da suspeita clínica de esclerose múltipla (ver Capítulo 383) e da necessidade de documentar a presença de uma lesão desmielinizante no sistema nervoso central não clínica e radiologicamente evidente. A análise desse potencial evocado é útil também para o prognóstico em pacientes comatosos e para monitoramento intraoperatório de função da medula espinal em pacientes submetidos à cirurgia espinal.

**Tabela 368.6** Anormalidades eletromiográficas.

| ANORMALIDADE | CORRELAÇÃO CLÍNICA |
|---|---|
| **Atividade INSERCIONAL** | |
| Prolongada | Denervação aguda<br>Miopatia ativa (geralmente inflamatória) |
| **Atividade espontânea** | |
| Fibrilações e ondas agudas positivas | Denervação aguda<br>Miopatia ativa (geralmente inflamatória) |
| Fasciculações | Neuropatias crônicas<br>Doença de neurônios motores (fasciculações raras podem ser normais) |
| Descargas miotônicas | Distúrbios miotônicos<br>Deficiência de maltase ácida |
| **Atividade voluntária** | |
| Potenciais neuropáticos: grande amplitude, longa duração, potenciais polifásicos | Neuropatias crônicas e doenças das células do corno anterior |
| Potenciais miopáticos: pequena amplitude, curta duração, potenciais polifásicos | Miopatias crônicas<br>Transtornos de junção neuromuscular |
| **Recrutamento** | |
| Reduzido | Transtornos neuropáticos crônicos |
| Rápido | Miopatias crônicas |

## Exames de imagem

Com base nas vantagens e desvantagens relativas da tomografia computadorizada (TC), da ressonância magnética (RM) e de outras modalidades de neuroimagem, diferentes situações clínicas podem e devem ser avaliadas de maneira diferente (Tabela 368.7). No AVE isquêmico agudo (ver Capítulo 279) sem hemorragia, as anormalidades na TC aparecem tipicamente em 4 a 12 horas e são visualizadas mesmo antes, com infartos de maior porte e infartos embólicos (e-Figura 368.9).[16] A angiografia por TC em AVE isquêmico agudo ajuda a guiar a necessidade de trombectomia mecânica (por via intra-arterial). A TC detecta AVE hemorrágico (ver Capítulo 380) de modo agudo e consegue estimar a idade da lesão. Essa técnica também é a modalidade inicial preferida para detecção de hemorragia intraparenquimatosa e subaracnóidea, sugerindo com frequência se um aneurisma é a causa provável. Tanto a angiografia por TC quanto a angiografia por RM conseguem revelar a anatomia tridimensional de

aneurismas com detalhes suficientes para o planejamento da terapia específica, mas o tratamento cirúrgico/endovascular exige, em geral, arteriografia por cateter. A TC é o método de primeira linha para a avaliação de traumatismo cranioencefálico e diagnóstico de hematoma subdural ou epidural (ver Capítulo 371), geralmente sem exigir uso de contraste intravenoso. Muitos tumores cerebrais são inicialmente reconhecidos em TCs, mas a RM é a modalidade preferida para detecção e caracterização de todos os tumores cerebrais (ver Capítulo 180),[17] incluindo aqueles que possam ser a causa de convulsões de aparecimento recente em adultos.

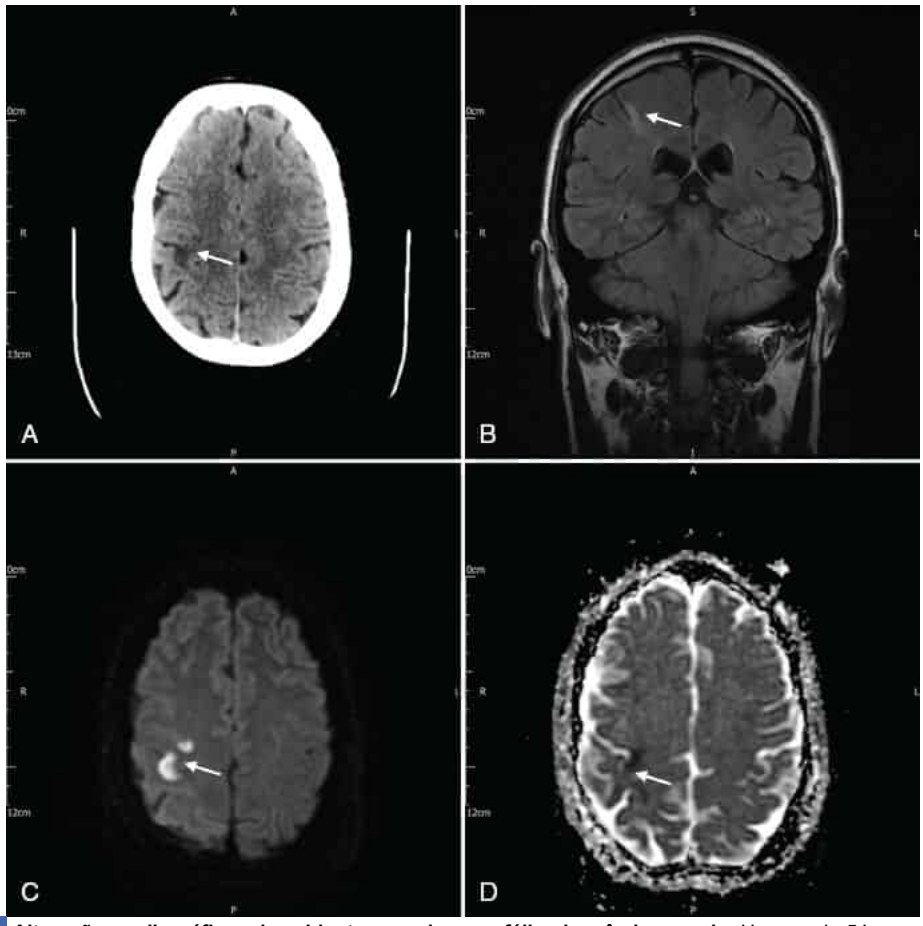


**E-FIGURA 368.9 Alterações radiográficas de acidente vascular encefálico isquêmico agudo.** Homem de 54 anos com fraqueza do músculo pronador esquerdo secundária a lesão isquêmica do território da artéria cerebral média direita. Tomografia computadorizada de crânio sem contraste (visualização axial) demonstra área de baixa atenuação envolvendo o córtex e a substância branca subcortical do "giro pré-central" (**A**), que corresponde à região hiperintensa visualizada na ressonância magnética (sequência de recuperação de inversão atenuada por fluido craniano; T2-FLAIR) (**B**). Hiperintensidade em exames de imagens ponderadas em difusão (DWI) (**C**) e difusão aparente reduzida no mapa (**D**) de coeficiente de difusão aparente (ADC) estão de acordo com um infarto isquêmico agudo no homúnculo cortical motor da área da mão, que responde aos sintomas do paciente (Vídeo 368.3). Áreas de lesão isquêmica estão indicadas por *setas brancas* (**A-D**).

Com frequência, os exames de imagem detectam achados assintomáticos,[18] incluindo lesões cerebrovasculares subclínicas de importância imediata desconhecida. Entretanto, lesões detectadas nas imagens ponderadas em difusão da RM estão associadas a um aumento de três ou mais vezes do risco de anormalidades clínicas,[18b] e até mesmo lesões cerebrovasculares subclínicas muito pequenas (< 3 mm), são preditivas de aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de um AVE isquêmico subsequente.

**Tabela 368.7** Pontos fortes e fracos de modalidades de investigação por imagens selecionadas.

| MODALIDADE | PONTOS FORTES | PONTOS FRACOS |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Tomografia computadorizada (TC) | Rapidez; boa para doença óssea; preferida para traumatismo, sintomas neurológicos agudos e nível reduzido de consciência | Resolução de contraste de partes moles pior que a da ressonância magnética; exposição à radiação ionizante |
| Angiografia convencional | É a melhor resolução espacial para vasos, útil em aneurismas, malformações vasculares e vasculite; fornece informações sobre fluxo e derivação arteriovenosa | Invasiva e geralmente demorada; risco de lesão vascular e de outras complicações |
| Mielografia e cisternografia por TC | Útil em vazamentos de LCR com hipotensão intracraniana para identificar pontos de vazamento | Invasiva, com risco de complicações da punção lombar e instilação de material de contraste |
| Ressonância magnética (RM) | Não invasiva; sem radiação; multiplanar; alta resolução com contraste para partes moles | Menos sensível para doença óssea; contraindicada para pacientes com dispositivos ferromagnéticos ou corpos estranhos; o paciente deve cooperar e tolerar espaço confinado; mais demorada em relação à tomografia computadorizada |
| Angiografia por ressonância magnética | Não invasiva; boa para rastreamento de doença vascular extra e intracraniana; pode ser conduzida com ou sem agente de contraste | Tecnicamente exigente; pode superestimar o grau de estenose vascular (angiografia por ressonância magnética sem contraste); não consegue captar imagens de vasos distais de maneira ideal sem agente de contraste |
| Espectroscopia por ressonância magnética | Pode ajudar a diferenciar grau de tumor ou tumor de não tumor (p. ex., desmielinização tumefativa); pode ajudar no diagnóstico e na classificação de demências como o doença de Alzheimer | Resolução espacial baixa; baixa especificidade; demorada |
| Tomografia por emissão de pósitrons (PET) | Fornece informações quanto à atividade metabólica a depender do traçador usado; a fluorodesoxiglicose (FDG) é a mais utilizada – pode ajudar no diagnóstico de doença de Alzheimer, epilepsia e necrose por radiação | Exige um cíclotron para gerar radioisótopos com meia-vida curta; resolução mais baixa e menos disponível que a ressonância magnética e a tomografia computadorizada; alta exposição à radiação |
| Tomografia computadorizada por emissão de fóton único | Ocasionalmente útil em epilepsia; sensível para processos patológicos difusos | Resolução mais baixa que a da PET, ressonância magnética ou tomografia computadorizada |

| | | |
|---|---|---|
| Ultrassonografia | Rapidez; fácil de usar; pode ser conduzida no leito para avaliar a perviedade vascular | Campo limitado de visão em razão dos ossos; não pode visualizar vasos na porção superior do pescoço e base do crânio; depende do radiologista |
| Doppler transcraniano | Rapidez; fácil de usar; avalia velocidades vasculares quantitativamente; consegue avaliar vasospasmo cerebral e vasos ocluídos | Não fornece imagens de vasos |

A1. Dussourd L, Martinon B, Candille C, et al. Ultrasonography helps emergency physician identify the best lumbar puncture site under the conus medullaris. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25:1-3.

A2. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1197-1204.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lehn A, Gelauff J, Hoeritzauer I, et al. Functional neurological disorders: mechanisms and treatment. *J Neurol*. 2016;263:611-620.
2. Ropper AE, Ropper AH. Acute spinal cord compression. *N Engl J Med*. 2017;376:1358-1369.
3. Schott JM. The neurology of ageing: what is normal? *Pract Neurol*. 2017;17:172-182.
4. Whitman GT. Examination of the patient with dizziness or imbalance. *Med Clin North Am*. 2019;103:191-201.
5. Fife TD. Dizziness in the outpatient care setting. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23: 359-395.
6. Baker JM. Gait disorders. *Am J Med*. 2018;131:602-607.
7. Page-Wilson G, Wardlaw SL, Nguyen KT, et al. Evaluation of pain and stress in healthy volunteers undergoing research lumbar punctures. *Neurology*. 2016;87:438-439.
8. Perry JJ, Alyahya B, Sivilotti ML, et al. Differentiation between traumatic tap and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:1-7.
9. Teunissen CE, Verheul C, Willemse EAJ. The use of cerebrospinal fluid in biomarker studies. *Handb Clin Neurol*. 2017;146:3-20.
10. Glimåker M, Sjölin J, Åkesson S, et al. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: a prospective national cohort study evaluating different guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66:321-328.
11. Wagner K, Springer B, Pires VP, et al. Pathogen identification by multiplex LightMix real-time PCR assay in patients with meningitis and culture-negative cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-8.
12. Viloria Alebesque A, Lopez Bravo A, Bellosta Diago E, et al. Usefulness of electroencephalography for the management of epilepsy in emergency departments. *Neurologia*. 2019;34:215-223.
13. Beniczky S, Conradsen I, Henning O, et al. Automated real-time detection of tonic-clonic seizures using a wearable EMG device. *Neurology*. 2018;90:e428-e434.

14. Domkundwar S, Autkar G, Khadilkar SV, et al. Ultrasound and EMG-NCV study (electromyography and nerve conduction velocity) correlation in diagnosis of nerve pathologies. *J Ultrasound*. 2017;20:111-122.
15. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, et al. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:688-696.
16. Kellogg M, Liang CW, Liebeskind DS. Sudden neurologic deficit. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:857-872.
17. Radue EW, Weigel M, Wiest R, et al. Introduction to magnetic resonance imaging for neurologists. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22:1379-1398.
18. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, et al. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:1-10.
18b. Hilal S, Baaij LGA, de Groot M, et al. Prevalence and clinical relevance of diffusion-weighted imaging lesions: the Rotterdam study. *Neurology*. 2019;93:e1058-e1067.

**Mulher de 55 anos relata fraqueza gradualmente progressiva e dormência nos membros inferiores. Ao exame, o membro inferior direito tem tônus espástico e força de 4–/5 difusa. O membro inferior esquerdo tem tônus normal e força total. A percepção vibratória e a propriocepção estão acentuadamente prejudicadas no membro inferior direito, e a percepção de dor e temperatura está muito comprometida no membro inferior esquerdo. O restante do exame neurológico está normal. Onde você melhor localizaria a lesão?**

- A. Tronco encefálico.
- B. Hemisférios cerebrais.
- C. Diencéfalo.
- D. Sistema nervoso periférico.
- E. Medula espinal.

Concluir questão

**Mulher de 70 anos com hipertensão arterial e diabetes melito sofreu uma queda ao sair da cama e foi levada ao pronto-socorro pela filha. A avaliação por tomografia computadorizada do cérebro mostra hemorragia no verme do cerebelo. Qual dos achados a seguir é o mais provável no exame neurológico?**

- A. Transtorno de movimento involuntário.
- B. Oftalmoplegia internuclear.
- C. Ataxia apendicular.

D. Espasticidade de membro inferior.

E. Ataxia de tronco.

Concluir questão

**Mulher de 24 anos tornou-se abruptamente não responsiva e com o olhar fixo por cerca de 1 minuto. Cerca de 10 segundos depois, ela começou a esfregar as coxas ritmicamente com a mão direita por cerca de 1 minuto. Depois ficou confusa por cerca de 10 minutos e, em seguida, cansada e apresentou cefaleia leve pelo resto do dia. Qual é o diagnóstico mais provável?**

A. Crise de ausência.

B. Crise focal com aspectos discognitivos.

C. Enxaqueca com aura.

D. Epilepsia mioclônica.

E. Síncope.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos notou dificuldade ao andar nos últimos 4 dias. Recentemente, ele perdeu 9 quilos por disfagia, como complicação de radioterapia para um câncer na língua. No exame, ele mostrou fraqueza na dorsiflexão e eversão do tornozelo direito. A inversão do tornozelo direito está normal. Existe uma zona de dormência no dorso do pé direito sobre o primeiro espaço interdigital. Os achados sugerem o envolvimento de qual das opções a seguir?**

A. Nervo femoral.

B. Nervo cutâneo femoral lateral.

C. Nervo obturador.

D. Nervo fibular.

E. Nervo tibial.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos consulta seu médico em razão de fraqueza lentamente progressiva nos membros nos últimos 5 anos. No exame, ele apresenta atrofia dos músculos intrínsecos nas mãos e nos pés. Ele não consegue andar apoiado nos calcanhares e não pode fazer o aperto firme com nenhuma das mãos. Ele apresenta tônus muscular flácido e ausência de reflexos miotáticos e respostas flexoras plantares. Muito provavelmente, ele tem uma lesão que envolve qual das seguintes estruturas?**

- A. Cérebro.
- B. Cerebelo.
- C. Hemisférios cerebrais.
- D. Nervos periféricos.
- E. Medula espinal.

Concluir questão

# 369 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NA PRÁTICA CLÍNICA

JEFFREY M. LYNESS

## VISÃO GERAL

### Transtornos psiquiátricos

Os transtornos psiquiátricos, também conhecidos como doenças mentais, são extraordinariamente comuns e exercem impacto profundo no bem-estar e no *status* funcional do indivíduo. Coletivamente, esses transtornos respondem por mais incapacidade agregada que aqueles que envolvem qualquer outro sistema orgânico, sendo a depressão secundária somente às doenças cardiovasculares.

Os transtornos psiquiátricos são definidos como transtornos da psique – ou seja, condições que afetam pensamentos, sentimentos ou comportamentos. Por definição, tais transtornos mentais têm de ser suficientes para provocar angústia significativa no paciente ou prejuízo em seu papel ou em outras funções. Uma vez que as patogêneses da maioria dos transtornos psiquiátricos não são completamente conhecidas, a classificação se baseia em síndromes clínicas definidas por critérios diagnósticos com alta confiabilidade entre avaliadores, com ênfase em sinais ou sintomas bem definidos relatados ou passíveis de serem observados. Curiosamente, entretanto, muitos mecanismos biopatológicos básicos provavelmente atravessam essas categorias diagnósticas, embora o conhecimento atual de tais mecanismos raramente seja preditivo da evolução clínica ou tomada de decisão terapêutica.[1]

### Síndromes específicas

Uma vez que muitos transtornos psiquiátricos podem resultar de lesões neurológicas, doenças sistêmicas ou medicamentos, a avaliação de qualquer quadro psiquiátrico novo ou agravado deve incluir avaliação dessas potenciais contribuições (Tabela 369.1). O *delirium* (ver Capítulo 25) e a demência (ver Capítulo 374), alterações cognitivas definidas por comprometimento das funções intelectuais, como atenção, memória ou linguagem, são sempre o resultado de anormalidades neurológicas, doenças sistêmicas ou medicamentos. Embora o comprometimento intelectual seja característico de transtornos cognitivos, essas condições também se manifestam como alterações em outros aspectos de estado mental, incluindo humor, conteúdo do pensamento, processo do pensamento e comportamento. Se uma síndrome psiquiátrica não cognitiva é causada por outra doença subjacente identificável, ela é conhecida como transtorno psiquiátrico secundário (p. ex., "transtorno de depressão maior devido a hipotireoidismo").

As principais síndromes psiquiátricas não cognitivas e não secundárias (Tabela 369.2) podem coexistir com síndromes múltiplas. Por exemplo, um paciente que sofre de depressão maior com aspectos psicóticos pode ter, simultaneamente, síndromes depressivas, de ansiedade e psicóticas. Os transtornos por uso de substâncias são considerados nos Capítulos 30 e 31.

### Comorbidades na psiquiatria

É comum que as pessoas que sofrem de transtornos mentais atendam aos critérios diagnósticos de mais de uma condição. Embora essa comorbidade possa refletir as limitações atuais das abordagens diagnósticas, a comorbidade psiquiátrica influencia as escolhas ou sequência de tratamentos e piora o prognóstico geral. A comorbidade com outras doenças clínicas também é comum, provavelmente refletindo relações causais bidirecionais e complexas entre doenças físicas e mentais, o que também piora, com frequência, o prognóstico das duas condições.

## Tratamentos em psiquiatria

Em Psiquiatria, os tratamentos visam reduzir ou eliminar sintomas, melhorando, assim, a angústia e a disfunção do paciente e, em especial, evitando o comportamento suicida. As terapias de manutenção reduzem a frequência ou intensidade de episódios recorrentes. A farmacoterapia ainda é o esteio baseado em evidências do tratamento de muitas condições psiquiátricas. A psicoterapia administrada em modalidades individual, em grupo ou em família também tem seu benefício apoiado por evidência, seja como tratamento primário, seja como cotratamento de muitas condições. Outras intervenções psicossociais, que variam de grupos de autoajuda ao emprego de tratamento estruturado ou programas residenciais, costumam ser componentes importantes do tratamento. Terapias somáticas não farmacológicas baseadas em evidências incluem a terapia eletroconvulsiva, a fototerapia e a estimulação de nervo vago para formas específicas de depressão maior. Existem estudos em andamento sobre outros métodos para casos selecionados de transtornos depressivos ou obsessivo-compulsivos graves, incluindo estimulação profunda do cérebro (DBS, *deep brain stimulation*), estimulação transcraniana com corrente contínua e estimulação magnética transcraniana repetitiva.

| **Tabela 369.1** | Causas importantes de síndromes psiquiátricas secundárias. |
|---|---|
| **DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL** | |
| Traumatismo | |
| Tumor | |
| Toxinas | |
| Crises epilépticas | |
| Vasculares | |
| Infecções | |
| Malformações genéticas/congênitas | |
| Doenças desmielinizantes | |
| Doenças degenerativas | |
| Hidrocefalia | |
| **DOENÇAS SISTÊMICAS** | |
| Cardiovasculares | |
| Pulmonares | |
| Endócrinas | |
| Metabólicas | |
| Nutricionais | |
| Infecções | |
| Câncer | |
| **SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS (p. ex., recreacionais, com ou sem prescrição)** | |
| Intoxicação por substâncias | |
| Abstinência de substâncias | |

## Transtornos do humor

Os transtornos do humor são categorizados como depressivos (também chamados de *unipolares*), caracterizados somente por episódios depressivos, ou bipolares, caracterizados por episódios de mania ou hipomania, tipicamente

alternados com episódios depressivos.

## TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

### DEFINIÇÃO

O transtorno depressivo maior é caracterizado por um ou mais episódios de síndrome depressiva maior idiopática (Tabela 369.3).

### EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, a depressão maior tem prevalência aproximada de 7% em 12 meses, e é pelo menos 1,5 vez mais comum em mulheres que homens, em parte devido à prevalência de 6 a 13% de depressão pós-parto.[2] A prevalência ao longo da vida é de até 10% nos homens e de 20 a 25% nas mulheres, com incidência anual de aproximadamente 3% para novos episódios depressivos. A depressão responde por 2 vezes mais incapacidade na meia-idade que qualquer outra doença clínica, e seu ônus acumulado geral é maior que aquele de todos os demais distúrbios, exceto para os distúrbios cardiovasculares. O impacto econômico é enorme, com estimativas de custos anuais para depressão que excedem os US$ 12 bilhões para tratamento, US$ 8 bilhões para morbidades associadas e US$ 33 bilhões para perda de renda e produtividade de trabalho.

### BIOPATOLOGIA

A depressão maior não é uma única doença, mas, sim, um grupo heterogêneo com múltiplos mecanismos patogênicos. Ela é multifatorial e poligênica: fatores genéticos respondem por aproximadamente 40% do risco para depressão, mas múltiplos *loci* de genes, a maioria dos quais é atualmente desconhecida, estão provavelmente envolvidos em uma relação complexa com influências do desenvolvimento e meio ambiente. Alterações nos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico do cérebro estão provavelmente relacionadas com a eficácia dos medicamentos antidepressivos atuais. O eixo hipotalâmico-hipófise-suprarrenal se mostra hiperativo na depressão, como evidenciado por uma resposta não suprimida ao teste de supressão com dexametasona, embora este seja muito insensível e inespecífico para uso clínico como ferramenta diagnóstica. Estudos de neuroimagem em indivíduos com depressão mostram diversos achados, incluindo volumes menores de hipocampo que podem ser resultado da exposição a níveis cronicamente elevados de cortisol, atividade metabólica cerebral alterada em regiões que incluem circuito frontal-estriatal e o córtex cingulado anterior. Estudos de neuropsicologia demonstraram padrões disfuncionais de pensamento negativo, com pensamentos distorcidos sobre si mesmo, o futuro e o meio ambiente. A má qualidade ou a ausência de relações sociais e eventos estressantes da vida, particularmente mortes, separações ou comprometimento funcional, estão fortemente associados à depressão.

**Tabela 369.2** Principais síndromes e transtornos psiquiátricos.

| SÍNDROME | PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS | PODEM OCORRER COMO PARTE DESSES TRANSTORNOS |
|---|---|---|
| Neurocognitiva | Déficits em funções intelectuais (p. ex., nível de consciência, funções de orientação, atenção, memória, linguagem, prática, visuoespacial e executiva) | Transtornos neurocognitivos<br>Deficiência intelectual (se início na infância) |
| Humor: depressão | Humor abatido, anedonia, pensamentos negativistas, sintomas neurovegetativos | Transtornos neurocognitivos<br>Transtornos de humor (bipolar ou depressivo) (primário ou secundário)<br>Transtornos psicóticos (transtorno esquizoafetivo) |

| | | |
|---|---|---|
| Humor: mania | Humor elevado ou irritável, grandiosidade, hiperatividade direcionada a um objetivo com energia aumentada, discurso pressionado, necessidade de sono reduzida | Transtornos neurocognitivos<br>Transtorno bipolar (primário ou secundário)<br>Transtornos psicóticos (transtorno esquizoafetivo) |
| Ansiedade | Todos apresentam humor ansioso e sintomas fisiológicos associados (p. ex., palpitações, tremores, diaforese); podem ocorrer vários tipos de pensamentos disfuncionais (p. ex., medos catastróficos, obsessões, retrospectivas) e de comportamento (p. ex., compulsões, comportamento de evasão) | Transtornos neurocognitivos<br>Transtornos de humor (bipolar ou depressivo) (primário ou secundário)<br>Transtornos psicóticos (primário ou secundário)<br>Transtornos relacionados com trauma e estresse<br>Transtornos de ansiedade (primário ou secundário)<br>Transtornos obsessivo-compulsivos e relacionados |
| Psicótica | Prejuízo do teste da realidade: delírios, alucinações, descarrilamento do processo de pensamento | Transtornos neurocognitivos<br>Transtornos de humor (bipolar ou depressivo) (primário ou secundário)<br>Transtornos psicóticos |
| Somatização | Sintomas somáticos com pensamentos angustiantes, sentimentos ou comportamentos associados | Transtornos de humor (bipolar ou depressivo) (primário ou secundário)<br>Transtornos de ansiedade (primário ou secundário)<br>Transtornos obsessivo-compulsivos e relacionados<br>Transtornos relacionados com trauma e estresse<br>Transtornos de sintomas somáticos |
| Transtornos de personalidade | Tolerância de padrões de regulação emocional disfuncional, padrões de pensamento, comportamento interpessoal, regulação de impulso | Transtornos neurocognitivos (demência)<br>Alteração de personalidade devido a outra condição clínica<br>Transtornos de personalidade |

Resumo do autor com base em categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

| **Tabela 369.3** | Sinais/sintomas de episódio de síndrome depressiva grave. |
|---|---|

| **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS** ***(mínimo de cinco sintomas presentes por, no mínimo, 2 semanas consecutivas)*** |
|---|
| Humor deprimido (pode ser humor irritável em crianças e adolescentes) na maior parte do dia, quase todo dia, *OU* |
| Redução de interesse ou prazer na maior parte do dia, quase todo dia, E |

Perda ou ganho de peso, ou alteração do apetite (redução ou aumento) quase todo dia

Alteração no sono (insônia ou hipersonia) quase todo dia

Agitação ou retardo psicomotor quase todo dia

Fadiga ou perda de energia quase todo dia

Sentimento de inutilidade ou culpa quase todo dia

Diminuição da concentração ou indecisão quase todo dia

Pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida, ou tentativa de suicídio, ou plano específico de suicídio

**MNEMÔNICO PARA AJUDAR A SE LEMBRAR DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS: "*SIG: E CAPS"* (*i. e., prescrever cápsulas de energia)* para humor deprimido**

***S****leep change* (mudança no sono)

**I**nteresse reduzido

***G****uilt* (culpa)

***E****nergy decreased* (energia reduzida)

**C**oncentração reduzida

Apetite/alteração de peso

***P****sychomotor changes* (alterações psicomotoras)

***S****uicide thoughts* (pensamentos suicidas)

**SINAIS/SINTOMAS DEPRESSIVOS AGRUPADOS POR CONCEITO, COM FENÔMENOS COMUNS ADICIONAIS**

**Emocionais**

Humor deprimido, tristeza, choro

Irritabilidade (observada em todas as idades, talvez mais comumente em crianças/adolescentes e idosos)

Ansiedade

Perda de interesse ou prazer (anedonia)

**Ideacionais**

Autoestima baixa/inutilidade

Culpa

Desesperança/niilismo

Desamparo

Pensamentos de morte, morrer, suicídio

**Somáticos/neurovegetativos**

Alteração de apetite/peso

Alteração no sono

Anergia

Libido reduzida

Dificuldade de concentração

| |
|---|
| Variação diurna nos sintomas (*manhãs – o pior padrão é o mais característico*) |
| **Outros** |
| Pensamento ruminativo (tendência a permanecer em um tema [negativista]) |
| Sintomas somáticos ou preocupação somática |
| Sintomas psicóticos (delírios negativistas mais característicos) – define o subtipo "Depressão Grave com Aspectos Psicóticos" |

Com base nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da depressão (Tabela 369.3) podem ser conceitualmente agrupados como alterações no humor, ideação (*i. e.*, conteúdo do pensamento) e funcionamento somático/neurovegetativo. É importante mencionar que pacientes com doença depressiva podem não apresentar humor deprimido, embora, por definição, precisem manifestar perda de interesse ou de prazer nas atividades de usual interesse. Eles também podem exibir ansiedade proeminente, irritabilidade ou somatização. Embora as formas mais suaves de depressão grave possam melhorar de maneira espontânea em alguns meses sem cuidados médicos, os pacientes podem ter sintomas persistentes por meses ou anos, muito frequentemente sem buscarem tratamento.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito clinicamente por uma combinação de achados da anamnese e do exame do estado mental para determinar a presença de síndrome depressiva maior. O diagnóstico diferencial inclui outros transtornos idiopáticos com episódios de depressão maior, como o transtorno bipolar (distinguido por relato de episódios de mania) e o transtorno esquizoafetivo (distinguido por relato de episódios psicóticos na ausência de depressão). A depressão maior pode acompanhar o *delirium* ou a demência, e a depressão secundária também costuma acompanhar doenças clínicas graves; essas condições comórbidas demandam atendimento cuidadoso e bem coordenado. Instrumentos de rastreamento (Tabela 24.3 no Capítulo 24) podem ajudar a identificar casos de depressão. Por exemplo, ao usar a versão de dois itens do Questionário de Saúde do Paciente [Patient Health Questionnaire, nos EUA], o profissional de saúde faz as seguintes perguntas ao paciente: Nas 2 últimas semanas, com que frequência você (1) teve pouco interesse ou prazer em fazer determinadas atividades, ou (2) tem se sentido "para baixo", deprimido ou sem esperança? As respostas para cada pergunta são classificadas, a saber: 0 = jamais; 1 = vários dias; 2 = mais da metade dos dias; 3 = quase todos os dias. Um escore de 3 pontos ou mais no rastreamento de dois itens está associado a 75% de probabilidade de ter um transtorno depressivo.

## TRATAMENTO

As três fases do tratamento são: (1) aguda, na qual o tratamento é implementado para resolver o episódio de depressão maior; (2) de continuação, na qual o tratamento agudo continua por 6 a 12 meses para evitar recaída; e (3) de manutenção, para aqueles com dois a três ou mais episódios de depressão recorrente, para quem o tratamento é mantido indefinidamente para reduzir a frequência e a gravidade das recorrências futuras.[3,4]

O tratamento agudo da depressão inclui psicoterapias focadas (Tabela 369.4), que são mais eficazes que os cuidados usuais e equivalentes aos medicamentos quando usadas para pacientes da atenção primária.[A1-A3] Com base na preferência do paciente, a psicoterapia, em vez dos medicamentos, pode ser o tratamento inicial da depressão de intensidade leve a moderada, talvez especialmente para indivíduos com estressores psicossociais proeminentes. O envolvimento dos membros da família para educação, suporte e, às vezes, terapia familiar formal pode ser um aliado importante ou abordagem terapêutica primária. Essas terapias podem ser administradas com frequência reduzida durante as fases de continuação ou de manutenção. Entretanto, a psicoterapia isolada é insuficiente para as formas mais graves de depressão, incluindo depressão grave com

aspectos psicóticos. Metanálises sugerem que a combinação de medicamentos com psicoterapia é mais efetiva que somente os medicamentos no tratamento de depressão maior leve a moderada.[A4]

Os medicamentos devem ser usados como tratamento inicial para a maioria dos pacientes com as formas mais intensas de depressão maior. Fármacos antidepressivos (Tabela 369.5) também são efetivos para a terapia aguda, de continuação e de manutenção. Dados gerais sugerem que nenhum agente de segunda geração é presumivelmente melhor que os anteriores,[A5] embora agentes direcionados para os sistemas noradrenérgico e serotoninérgicos, possam ser mais eficazes nas formas mais graves de depressão. Uma vez que a melhora dos sintomas com o uso de medicamentos antidepressivos não se dá, em geral, por pelo menos 1 a 2 semanas, com a obtenção do benefício máximo em pelo menos 6 a 8 semanas, é crucial que os pacientes sejam observados regularmente (no início, a cada 1 a 2 semanas) para monitorar o estado clínico, fornecer suporte e educação e estimular a adesão ao tratamento. Os medicamentos antidepressivos parecem aumentar o risco relativo para comportamento suicida em adolescentes e adultos jovens, de modo que esses pacientes demandam avaliações de risco/benefício e monitoramento constante. Por outro lado, o risco relativo para comportamento suicida não aumenta pelo tratamento medicamentoso em pessoas com mais de 25 anos e está substancialmente reduzido em idosos. Para pacientes com depressão psicótica, o acréscimo de um fármaco antipsicótico (Tabela 369.12) a um antidepressivo pode ser mais eficaz que um ou outro isoladamente.[A6b] A evidência crescente sugere que uma única dose intravenosa de cetamina pode reduzir rapidamente os sintomas depressivos graves em 24 horas,[A6] e a escetamina em *spray* nasal tem aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para depressão resistente ao tratamento.[a] A terapia eletroconvulsiva é preferida para as formas mais graves de depressão maior, incluindo a depressão maior com aspectos psicóticos, sendo usada também para a depressão refratária a outras formas de tratamento. A estimulação profunda do cérebro é uma terapia em investigação para casos de depressão refratária. A evidência geral até o momento não apoia a eficácia da estimulação magnética transcraniana repetitiva para depressão.

Terapia cognitiva com base em atenção plena (*mindfullness*), ativação comportamental e tratamento antidepressivo de manutenção conseguem reduzir o índice de sintomas depressivos recidivantes ou recorrentes, com eficácia aproximadamente igual.[A7] Em casos de depressão muito recorrente, porém, a farmacoterapia de manutenção pode apresentar o melhor desfecho. O cuidado ideal para depressão em ambientes de cuidados primários e outros cenários pode ser reforçado com o uso de modelos de cuidados colaborativos,[A8] embora a falta de mecanismos de reembolso geralmente limite sua introdução.

**Tabela 369.4** Tratamentos para depressão.

| NOME DA PSICOTERAPIA | ABORDAGEM |
|---|---|
| Psicoterapia cognitiva | Identificar e corrigir padrões de pensamento negativista |
| Psicoterapia interpessoal | Identificar e trabalhar, por meio de transições de papel ou de perdas interpessoais, conflitos ou déficits |
| Terapia de solução de problemas | Identificar e priorizar problemas situacionais; planejar e introduzir estratégias para lidar com problemas de prioridade máxima |
| Psicoterapia psicodinâmica | Usar a relação terapêutica para maximizar o uso dos mais sadios mecanismos de defesa e estratégias de enfrentamento |

## PROGNÓSTICO

Com base em diretrizes clínicas, o tratamento ideal para depressão maior resulta na remissão total em até 80% dos pacientes, com a expectativa de que eles voltem ao funcionamento básico após a resolução dos episódios depressivos. Entretanto, pelo menos 50 a 70% dos pacientes sofrerão episódios recorrentes, até 20% apresentam depressão maior crônica e muitos atingirão somente a remissão parcial com sintomas persistentes de nível mais baixo em razão de vários fatores, incluindo acesso limitado aos cuidados, não adesão ou tratamentos insuficientemente assertivos.

## TRANSTORNO BIPOLAR

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O transtorno bipolar se caracteriza por episódios recorrentes de mania idiopática. A maioria das pessoas com esse transtorno também manifesta episódios recorrentes de depressão maior.

A prevalência em 12 meses de transtorno bipolar é de aproximadamente 0,6%, sendo os homens acometidos um pouco mais frequentemente que as mulheres. A idade média na primeira manifestação é no final da adolescência ou no início da vida adulta. O início na infância também é possível, mas o diagnóstico pode ser difícil em razão da sobreposição sintomática com outros quadros da infância, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. A manifestação também é possível da meia-idade até mais tarde na vida, embora a mania de início tardio seja secundária a outras doenças ou medicamentosos, em vez de transtorno bipolar idiopático.

### BIOPATOLOGIA

Embora a patogênese do transtorno bipolar continue obscura, fatores genéticos têm papel mais significativo que nas condições depressivas unipolares. A hereditariedade foi traçada para vários *loci* em algumas famílias, mas o rastreamento genético ainda não é clinicamente útil e as associações de genes não revelaram, até hoje, nenhum elemento unificador biopatológico. A maioria dos casos de transtorno bipolar é poligênica e multifatorial, com os fatores genéticos respondendo por cerca de 50% do risco. A desregulação dos sistemas frontoestriatais está provavelmente envolvida nas manifestações da doença. Embora não sejam específicos o suficiente para serem diagnósticos, os estudos de neuroimagem estruturais mostram razões ventriculoencefálicas aumentadas, sugestivas de atrofia parenquimatosa cerebral. O avanço de fase dos ritmos circadianos centrais pode precipitar episódios de mania, de modo que a necessidade reduzida de sono das pessoas com mania incipiente pode produzir um círculo vicioso no qual ciclos circadianos com avanço de fase levam à redução ainda maior da necessidade de sono, resultando, assim, em mais avanço de fase e retroalimentando o episódio de mania. Estressores psicossociais também desempenham com frequência um papel na precipitação de episódios tanto de mania quanto de depressão.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas de mania incluem um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado (eufórico) ou irritável; a hiperatividade orientada para um objetivo, com frequência para atividades prazerosas, com mau julgamento que leva a consequências adversas financeiras, psicossociais ou clínicas (p. ex., episódios de gasto de dinheiro, atividade sexual ou jogo); aumento da energia; redução da necessidade de sono; discurso apressado e distração.[5]

Assim como com a depressão maior, o diagnóstico se baseia em achados da anamnese e do exame, revelando um padrão de episódios de mania recorrentes (Tabela 369.6), geralmente intercalados com episódios de depressão maior, e não podem ser explicados por outras doenças, medicamentos ou substâncias. Embora as pessoas com transtorno bipolar possam se tornar psicóticas durante os estados de mania ou de depressão, a história de sintomas psicóticos na ausência de mania ou depressão indica um diagnóstico diferente do transtorno bipolar. Episódios maníacos e depressivos também podem ser vistos no curso de *delirium* (ver Capítulo 25) e demência (ver Capítulo 374), caso em que os sintomas psiquiátricos são acompanhados por comprometimento neurocognitivo, que é típico dessas condições.

### TRATAMENTO

O tratamento para transtorno bipolar consiste em medicamentos estabilizadores de humor para reduzir a frequência e a intensidade de episódios recorrentes de mania e depressão.[6] Os estabilizadores de humor, com base de evidência substancial para amparar a utilização deles, incluem: lítio (dose típica de 600 a 1.500 mg/dia ou mais, administrado em duas ou três doses divididas, conforme o necessário para atingir níveis plasmáticos de 0,6 a 1,2 mEq/ℓ (até 1,4 mEq/ℓ em mania aguda), ácido valproico (dose típica de 500 a 1.500 mg/dia ou mais alta, conforme o tolerado para atingir níveis de plasma de 50 a 100 μg/mℓ), e carbamazepina (dose típica de 400 a 1.200 mg/dia, conforme o tolerado para atingir níveis plasmáticos de 4 a 12 μg/mℓ). A combinação de lítio e valproato é superior ao valproato sozinho para a prevenção de recaídas. O tratamento com lítio está, porém, associado a nefrotoxicidade, hipotireoidismo e hipercalcemia, especialmente em pacientes com concentrações mais altas de lítio.[7] Tentaram-se vários outros fármacos antiepilépticos, em geral com menor suporte empírico para uso, embora a lamotrigina (começando com 25 mg/dia, dose máxima 200 mg/dia, titulada lentamente para minimizar o risco da síndrome de Stevens-Johnson) possa ser usada para profilaxia contra episódios depressivos. Vários antipsicóticos de segunda geração receberam aprovação da FDA nos EUA por suas propriedades de estabilização de humor, mas o potencial deles para precipitar a síndrome metabólica (e, em menor escala, a discinesia tardia) limita o uso como medicamentos de manutenção quando os estabilizadores do humor não são eficazes ou não são tolerados.[A9] Para episódios agudos de mania, antipsicóticos de segunda ou de primeira geração são mais rapidamente eficazes que os estabilizadores de humor, com doses similares ao uso para psicose aguda (Tabela 369.12). Para o tratamento agudo de episódios depressivos, os antidepressivos podem ser exigidos, mas podem precipitar mania. Assim, os pacientes devem receber primeiro doses terapêuticas de um estabilizador de humor, e a exposição a um medicamento antidepressivo deve ser pela dose mínima e pelo menor tempo de duração necessário. A terapia eletroconvulsiva é útil para mania ou depressão refratárias e para pacientes com contraindicações relativas a medicamentos, como a gravidez.

A psicoterapia de suporte estimula a adesão aos tratamentos de manutenção e ajuda os pacientes a lidar com estressores psicossociais, minimizando assim o impacto em precipitar mania ou depressão.[A10] Para o tratamento agudo de depressão bipolar, as psicoterapias baseadas em evidência para depressão unipolar também podem ser aplicadas.

**Tabela 369.5** Medicamentos antidepressivos de uso comum.*

| CLASSE/MEDICAMENTO ESPECÍFICO | MECANISMO IMEDIATO DE AÇÃO | DOSE INICIAL DE ADULTO | FAIXA DIRECIONADA DE DOSE ADULTA† | EFEITOS COLATERAIS |
|---|---|---|---|---|
| Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (**ISRSs)** | Inibem a recaptação pré-sináptica de serotonina | | | Náuseas, diarreia disfunção sexual, síndrome serotoninérgica |
| Citalopram | | 20 mg/dia | 20 a 40 mg/dia (máximo 20 mg/dia em pacientes com > 60 anos) | Risco de prolongamento de QTc/*torsade de pointes* em pacientes em risco |
| Escitalopram | | 10 mg/dia | 10 a 20 mg/dia | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Fluoxetina | | 20 mg/dia | 20 a 40 mg/dia (depressão), até 80 mg/dia (TOC) | |
| Paroxetina | | 20 mg/dia | 20 a 50 mg/dia | Efeitos anticolinérgicos |
| Sertralina | | 25 a 50 mg/dia | 50 a 200 mg/dia | |
| **Inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs)** | Inibem a recaptação pré-sináptica de serotonina e norepinefrina | | | Náuseas, diarreia, síndrome serotoninérgica, taquicardia sinusal, elevação moderada da pressão arterial, tremor |
| Duloxetina | | 30 a 60 mg/dia | 30 a 60 mg/dia em esquema 2 vezes/dia, máx. 120 mg/dia | |
| Venlafaxina | | 37,5 mg, 2 vezes/dia | 150 a 375 mg/dia em esquema 2 vezes/dia | |
| Desvenlafaxina | | 50 mg/dia | 50 mg/dia, máx. 100 mg ER/dia | |
| **Antidepressivos tricíclicos (ATCs)** | Inibem recaptação pré-sináptica de serotonina e norepinefrina (em proporções variadas, dependendo do ATC específico) | | | Efeitos anticolinérgicos, sedação, hipotensão ortostática, tremor, atrasos de condução cardíaca, arritmias ventriculares |
| Amitriptilina | | 25 a 75 mg/noite | 150 a 300 mg/noite | |
| Desipramina | | 25 a 75 | 150 a 300 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | mg/dia | mg/dia | |
| Doxepina | | 25 a 75 mg/noite | 150 a 300 mg/noite | |
| Imipramina | | 25 a 75 mg/dia | 150 a 300 mg/dia | |
| Nortriptilina | | 25 a 50 mg/noite | 50 a 150 mg/noite | |
| **Inibidores de monoamina oxidase (IMAOs)** | Inibem a monoamina oxidase, a enzima que catalisa metabolismo oxidativo de neurotransmissores de monoamina | | | Necessidade de dieta sem tiramina para evitar crise simpatomimética (hipertensiva); sedação, efeitos anticolinérgicos, tremor, hipotensão ortostática |
| Isocarboxazida | | 10 mg, 2 vezes/dia | 20 a 60 mg/dia em dosagem 2 a 4 vezes/dia | |
| Fenelzina | | 15 mg, 3 vezes/dia | 45 a 90 mg/dia, 3 ou 4 vezes/dia | |
| Selegilina | (inibidor seletivo de MAO-B) | 5 mg, 2 vezes/dia | 5 mg, 2 vezes/dia | Dieta sem tiramina não necessária |
| Tranilcipromina | | 10 mg, 3 vezes/dia | 30 a 60 mg/dia, 3 vezes/dia | |
| **Outros** | | | | |
| Bupropiona | Desconhecido, embora seja fraco inibidor da recaptação pré-sináptica de norepinefrina e dopamina | 75 a 150 mg/dia | 300 a 450 mg/dia | Ativador; risco de convulsões reduzido por dosagem dividida e titulação cuidadosa da dosagem |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mirtazapina | Antagonista em receptores de alfa$_2$ e 5-HT$_2$ | 15 mg/noite | 30 a 45 mg/noite; máx. 45 mg/noite | Sedação; hiperfagia |
| Trazodona | Inibe a recaptação pré-sináptica de serotonina; antagonista de receptores de 5-HT$_2$ e 5-HT$_3$ | 25 a 50 mg/noite | 300 a 600 mg/noite para depressão, 25 a 100 mg/noite para insônia | Sedação, priapismo |
| Viladozona | Inibe a recaptação pré-sináptica da serotonina; agonista dos receptores de 5-HT$_{1A}$ | 10 mg/dia | 40 mg/dia | Náuseas, diarreia, efeitos colaterais sexuais |
| Vortioxetina | Inibe a recaptação pré-sináptica da serotonina; agonista em receptores de 5-HT$_{1A}$, antagonista em receptores de 5-HT$_3$ | 10 mg/dia | 20 mg/dia | Náuseas, diarreia, efeitos colaterais sexuais |

*Pacientes em uso de qualquer um desses medicamentos devem ser monitorados quanto a pensamentos suicidas. †Doses direcionadas a idosos devem ser mais baixas. ER = liberação prolongada; 5-HT$_2$ = 5-hidroxitriptamina; SR = liberação sustentada; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo; XR = liberação prolongada.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com transtorno bipolar retorna ao funcionamento basal entre os episódios. Alguns deles apresentam episódios debilitantes frequentes (conhecidos como "ciclagem rápida", definida como quatro ou mais episódios por ano); outros, deterioração no funcionamento geral com o tempo.

## OUTROS TRANSTORNOS DE HUMOR

Embora o diagnóstico de depressão maior crônica deva ser feito em pacientes com episódios depressivos graves de longa duração, outros podem ter sintomas depressivos crônicos (≥ 2 anos) de baixo nível conhecidos como transtorno depressivo persistente (distimia), que pode ser tratado com uma combinação de medicamento antidepressivo e psicoterapia. Outros pacientes apresentam episódios "de depressão maior" de curta duração, conhecidos como depressão subsindrômica ou subliminar. Amplas intervenções psicoterapêuticas podem prevenir a progressão para a depressão maior plena nesses pacientes. O transtorno disfórico pré-menstrual se manifesta como sintomas depressivos cíclicos e de ansiedade que se resolvem na semana após a menstruação e reaparecem na semana anterior ao início da nova menstruação; esse é o único transtorno de humor que pode responder à administração cíclica de medicamento antidepressivo.

**Tabela 369.6** Sinais/sintomas de um episódio de mania.

| CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS |
|---|
| |

| |
|---|
| Um período distinto de humor anormal, persistentemente elevado, expansivo ou irritável; e anormal e persistentemente aumentado de atividade orientada por objetivo ou energia com duração ≥ 1 semana, presente na maior parte do dia, quase todo dia E |
| Três ou mais dos seguintes sinais/sintomas (4 ou mais se a anormalidade do humor for só irritabilidade): |
| Autoestima/grandiosidade inflada |
| Necessidade de sono reduzida |
| Mais conversador ou pressão para continuar conversando |
| Experiência subjetiva de devaneios ou fuga de ideias observadas no exame |
| Distração |
| Aumento em atividade direcionada a objetivos ou agitação psicomotora |
| Envolvimento excessivo em atividades com alto potencial para consequências nocivas |
| **SINAIS/SINTOMAS MANÍACOS AGRUPADOS POR CONCEITO, COM FENÔMENOS COMUNS ADICIONAIS** |
| **Emocionais** |
| Euforia |
| Irritabilidade |
| Labilidade afetiva |
| **Ideacional** |
| Grandiosidade |
| **Somáticos/neurovegetativos** |
| Energia aumentada |
| Agitação psicomotora |
| Necessidade de sono reduzida |
| Distração |
| **Outros** |
| Hiperatividade direcionada a um objetivo |
| Discurso pressionado |
| Julgamento prejudicado |
| Voo de ideias |
| Sintomas psicóticos (podem incluir delírios, alucinações ou descarrilamento de processos de pensamento como associações soltas) – define o subtipo “mania com aspectos psicóticos” |

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013, com permissão.

Transtornos menos graves relacionados com a bipolaridade incluem o transtorno bipolar II, caracterizado por episódios de hipomania (*i. e.*, sintomas maníacos de baixo nível sem deficiência funcional substancial e sem psicose) e episódios de depressão maior. Tais pacientes buscam, em geral, cuidados durante os episódios depressivos, e não durante a hipomania, mas os medicamentos antidepressivos podem piorar os sintomas maníacos. É, portanto, imperativo investigar se existe história familiar de sintomas maníacos ou hipomaníacos em todos os pacientes com depressão. O transtorno ciclotímico, que inclui episódios de hipomania e depressivos de

baixo nível, pode ser difícil de distinguir da instabilidade de humor observada nos transtornos de personalidade do grupo B (comentados mais à frente).

## TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade (Tabela 369.7) são um grupo de doenças caracterizadas por ansiedade idiopática, tipicamente acompanhada por sintomas psicológicos (*i. e.*, conteúdo do pensamento) e somáticos.[8]

A ansiedade é um sintoma comum em muitos outros transtornos psiquiátricos, mas os transtornos de ansiedade primária não apresentam os déficits neurocognitivos, os sintomas depressivos ou maníacos ou a psicose observados nos outros transtornos. Transtornos obsessivo-compulsivos e relacionados com trauma e estresse são classificados em separado dos transtornos de ansiedade.

### EPIDEMIOLOGIA

Os transtornos de ansiedade são um problema mundial. A prevalência do transtorno do pânico em 12 meses é de 2 a 3%, ao passo que a do transtorno de ansiedade generalizada é de aproximadamente 3% e das fobias, coletivamente, de 10 a 15% na população adulta. Os transtornos de ansiedade apresentam, cumulativamente, a mais alta prevalência de todos os transtornos psiquiátricos primários na clínica geral, mas não há dados claros disponíveis sobre as taxas de incidência. Os transtornos de ansiedade primários começam tipicamente na adolescência até meados dos 30 anos. A maioria dos sintomas de ansiedade com início mais tarde na vida se deve a transtornos de humor ou neurocognitivos ou são secundários a doenças clínicas ou fármacos; transtornos de ansiedade primária de início tardio verdadeiros são, com frequência, desencadeados por eventos traumáticos ou outros eventos estressantes.

**Tabela 369.7** Tipos de transtornos de ansiedade.

| TRANSTORNO DE ANSIEDADE | PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS |
|---|---|
| Transtorno do pânico | Ataques de pânico recorrentes e não esperados, tipicamente com ansiedade antecipada e comportamento de evasão |
| Transtorno de ansiedade generalizada | Ansiedade e preocupação excessivas, não atendendo aos critérios para outros transtornos de ansiedade, com duração ≥ 6 meses |
| Fobias: | |
| Agorafobia | Ansiedade ou evasão de locais ou situações das quais a evasão pode ser difícil ou embaraçadora ou na qual a ajuda pode não estar disponível no caso de sintomas de pânico |
| Fobia social (transtorno de ansiedade social) | Ansiedade provocada por exposição a situações sociais, geralmente com comportamento de evasão consequente; pode ser generalizada (i. e., em resposta a muitas situações interpessoais) ou específica, em resposta a uma situação social particular (p. ex., uso de um banheiro público, falar em público) |
| Fobia específica | Ansiedade provocada por exposição a um objeto temido específico ou situação (não social), em geral com comportamento de evasão consequente |

Resumo do autor com base em categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

## BIOPATOLOGIA

A ansiedade pode ser compreendida, em parte, como o desencadeamento inapropriado do sistema de resposta ao estresse, em geral conhecido como resposta de "luta ou fuga." É importante reconhecer, porém, que as respostas envolvem uma ampla faixa de sistemas cognitivo, motor, neuroendócrino e autônomo, e por isso não são limitadas a manifestações da atividade do sistema nervoso simpático. Acredita-se que a "rede de relevância" desempenhe papel crucial na coordenação neurobiológica da ansiedade. A amígdala recebe aporte glutamatérgico excitatório a várias áreas corticais e do tálamo, possibilitando, assim, que ela responda a vários estímulos, incluindo aporte sensorial do mundo externo, assim como estressores, que são processados e reconhecidos por áreas de associação cortical. A amígdala, por sua vez, projeta para as muitas regiões cerebrais responsáveis pelas manifestações clínicas da resposta de ansiedade, em parte por meio de suas projeções diretas para os centros importantes de sistemas monoaminérgicos: neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral no mesencéfalo, neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus* e neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe.

Da perspectiva da psicologia cognitiva, a patogênese de muitos transtornos de ansiedade, especialmente o pânico, pode ser compreendida como interpretações erradas e catastróficas de sensações somáticas normais. Um indivíduo vulnerável pode se tornar ciente de uma sensação corporal normal ou minimamente anormal, a qual é interpretada como algo preocupante, levando, assim, à excitação simpática e a outras excitações autônomas, que, por sua vez, produzem sensações somáticas adicionais (p. ex., taquicardia, sudorese) no que se torna um círculo vicioso de pensamentos e sintomas somáticos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos indivíduos apresenta um ou mais sintomas somáticos (Tabela 369.8) que acompanham a ansiedade psíquica, independente de a ansiedade ser normal ou parte de um quadro de doença. Tais sintomas somáticos podem ser referíveis a praticamente todos os sistemas orgânicos do corpo.

Muitos transtornos de ansiedade incluem períodos bem definidos e agudos de sintomas, conhecidos como ataques de pânico. Neles, o paciente sofre um surto abrupto de ansiedade, pensamentos relacionados com o medo e sintomas sintomáticos no espaço de alguns minutos ("início em crescendo"). Os sintomas agudos melhoram rapidamente, tipicamente em uma hora ou menos.

### Transtorno do pânico

O transtorno do pânico consiste em ataques de pânico recorrentes. Embora alguns ataques sejam precipitados por situações sabidamente estressantes, pelo menos alguns deles são inesperados. Os pacientes também manifestam ansiedade antecipatória na qual eles sofrem angústia psíquica contínua por se preocuparem com o próximo ataque de pânico ou os efeitos dele (p. ex., humilhação se o ataque ocorrer diante do público). Além disso, os pacientes manifestam comportamento de evasão ao se manterem distantes de desencadeadores conhecidos ou de situações nas quais ter um ataque de pânico pode ser perigoso (p. ex., ao dirigir um veículo) ou particularmente angustiante (p. ex., em espaços públicos). Para muitos pacientes, a ansiedade antecipatória e o comportamento de evasão podem ser mais incapacitantes que os ataques de pânico em si. O comportamento de evasão possa se sobrepor à agorafobia, que é definida como medo angustiante ou incapacitante de locais ou situações nos quais a evasão possa ser difícil ou embaraçosa ou nos quais a ajuda possa não estar disponível no caso de sintomas como pânico. Focos agorafóbicos comuns incluem estar fora de casa sozinho(a), em pontes ou em túneis, viajando de carro ou em multidões ou filas. Um terço ou mais dos pacientes com síndrome do pânico manifesta agorafobia comórbida, enquanto outros, agorafobia isolada ou concomitante a outras situações.

| Tabela 369.8 | Manifestações somáticas comuns de ansiedade. |
|---|---|
| **CARDIORRESPIRATÓRIAS** | |
| Palpitações | |
| Dor no tórax | |
| Dispneia ou sensação de estar sendo sufocado(a) | |

| GASTRINTESTINAIS |
| --- |
| Sensação de asfixia<br>Dispepsia<br>Náuseas<br>Diarreia<br>Inchaço abdominal ou dor |
| **GENITURINÁRIAS** |
| Frequência ou urgência urinária |
| **NEUROLÓGICAS/AUTONÔMICAS** |
| Diaforese<br>Fogachos ou calafrios<br>Vertigem ou pré-síncope<br>Parestesias<br>Tremor<br>Cefaleia |

### Transtorno de ansiedade generalizada

Esse quadro mais heterogêneo é definido por ansiedade clinicamente significativa e sintomas somáticos associados por 6 ou mais meses. O transtorno de ansiedade generalizada[9] é, com frequência, ultrapassado na hierarquia diagnóstica por outros quadros que provocam ansiedade.

### Ansiedade social e fobias

As fobias são um grupo de condições definido pela capacidade consistente de um estímulo ambiental específico em provocar uma resposta patológica de ansiedade. A exposição a esse estímulo quase sempre provoca essa resposta, de modo que o paciente evita o estímulo sempre que possível ou o suporta com angústia considerável. Além da agorafobia, outros tipos principais de fobia são a fobia social (transtorno de ansiedade social)[10] e as fobias específicas (ver Tabela 369.7).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de transtornos de ansiedade deve se basear na consideração de ambas as perspectivas sindrômica e etiológica. Da perspectiva sindrômica, anamnese cuidadosa e exame do *status* mental são exigidos para determinar o padrão de ansiedade e sintomas associados e determinar se a fenomenologia se ajusta ao padrão para quaisquer transtornos de ansiedade, como descrito anteriormente. A anamnese e o exame do *status* mental também têm de ser avaliados à procura de qualquer outro transtorno psiquiátrico que poderia realmente ser comórbido com o transtorno de ansiedade, mas que poderia também substituir o transtorno de ansiedade na hierarquia diagnóstica. Por exemplo, a ansiedade generalizada pode ser vista como parte de transtornos neurocognitivos (*delirium* ou demência), transtornos depressivo ou bipolar e transtornos psicóticos.

Da perspectiva etiológica, é importante determinar se o transtorno de ansiedade é primário (idiopático) ou secundário a uma doença sistêmica ou neurológica (Tabela 369.1), intoxicação medicamentosa ou síndrome de abstinência. A avaliação deverá incluir testes laboratoriais (p. ex., rastreamento para substâncias tóxicas), como orientado pelo diagnóstico diferencial gerado da avaliação clínica.

## TRATAMENTO

Evidências empíricas de ensaios controlados demonstram a eficácia das psicoterapias cognitivo-comportamentais para a maioria dos transtornos de ansiedade.[A11] Essas terapias, que usam os princípios de teoria de aprendizagem para extinguir comportamento inútil e reforçar positivamente comportamentos mais funcionais, ajudam o paciente a aprender a identificar e corrigir os padrões disfuncionais de pensamento ("pensamentos automáticos") que destacam ou desencadeiam a cascata cognitivo-psicológica de respostas patológicas de ansiedade. A terapia de comportamento cognitivo pode ser prescrita isoladamente, particularmente para fobias específicas, ou em combinação com farmacoterapia. Com frequência, a terapia comportamental cognitiva pode ser aplicada como parte da terapia familiar (p. ex., para ajudar os membros da família a evitar comportamentos que inadvertidamente reforcem os sintomas do paciente) ou ambientes de terapia em grupo.

Embora os fármacos ansiolíticos, como os benzodiazepínicos (Tabela 369.9), costumem aliviar sintomas agudos de ansiedade, as preocupações sobre a eficácia deles a longo prazo e os efeitos colaterais (p. ex., risco de uso abusivo, de comprometimento neurocognitivo ou quedas) tornam os medicamentos antidepressivos os agentes farmacológicos mais atraentes para a maioria dos transtornos de ansiedade (ver Tabela 369.5).[A12] A maioria dos antidepressivos, com a exceção provável da bupropiona, ajuda no transtorno do pânico, no transtorno de ansiedade generalizada e na fobia social.

## PROGNÓSTICO

Em geral, a maioria das pessoas com transtornos de ansiedade tendem a apresentar um curso crônico de sintomas que aumentam e diminuem. As terapias de manutenção deverão ser usadas para pacientes com transtornos de ansiedade mais crônicos, embora evidências que apoiem terapias a longo prazo não sejam tão robustas quanto aquelas para transtornos psicóticos e do humor.

### Transtorno obsessivo-compulsivo

Embora a ansiedade esteja sempre proeminente no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), este tem patogênese distinta, provavelmente mais intimamente relacionada com outros quadros, como o transtorno dismórfico corporal, o transtorno de acumulação, a tricotilomania (arrancar os cabelos) e o transtorno de escoriação (machucados na pele).

Pacientes com TOC apresentam obsessões ou compulsões recorrentes (Tabela 369.10), e a maioria os dois transtornos. O TOC não deve ser confundido com os traços ou o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva descritos mais à frente em "Transtornos de personalidade". As obsessões – não confundir com obcecação (ruminação) em um tópico – são pensamentos recorrentes, persistentes e tipicamente angustiantes que, em algum ponto durante o curso do transtorno, são experimentados como intrusivos e não desejados. Essa última qualidade pode ser descrita em linguagem, como "Não sei de onde vem esse pensamento" ou "Não sei por que tenho esse pensamento, eu jamais faria isso!". Compulsões são comportamentos repetitivos ou atos mentais pelos quais o indivíduo sente estar sendo guiado a executar, em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras rígidas. Por exemplo, lavar as mãos de maneira compulsiva pode estar relacionado com pensamentos obsessivos sobre germes ou contaminação. Pacientes com TOC geralmente tentam ignorar, suprimir ou neutralizar suas obsessões, mas, ao fazê-lo, sofrem grande angústia psíquica. Além disso, essas obsessões e compulsões podem consumir muitas horas do dia desses pacientes.

A prevalência de 12 meses de TOC é de aproximadamente 1%, com início típico na infância, na adolescência ou no início da vida adulta. Os índices de remissão são baixos em adultos, com a maioria das pessoas experimentando um curso crônico crescente e decrescente. A patogênese provavelmente envolve funcionamento alterado dos sistemas estriadofrontais, assim como papel proeminente para sistemas serotoninérgicos centrais. As obsessões e as compulsões podem representar desencadeamento não apropriado de "roteiros" neurais envolvendo pensamentos e comportamentos que fizeram analogia com aqueles envolvidos em cuidados com animais e outros comportamentos complexos, mas estereotípicos.

Os únicos antidepressivos eficazes no TOC são aqueles com atividade forte em sistemas serotoninérgicos, como os inibidores seletivos de recaptação de serotonina e o composto triclíclico clomipramina. As terapias cognitivo-comportamentais também têm eficácia bem demonstrada, geralmente em combinação com a farmacoterapia.[11] A estimulação profunda do cérebro[12] visando à cápsula ventral/estriado ventral tem aprovação da FDA [nos EUA] (como uma isenção de dispositivo humanitário) para TOC grave refratário ao tratamento, embora seu papel preciso permaneça por ser determinado. O ultrassom focalizado é outra possibilidade experimental em casos refratários.[13]

## Transtorno de estresse agudo e transtorno de estresse pós-traumático

O transtorno de estresse agudo e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) são manifestações específicas de sintomas que se referem a um episódio extremamente traumático. Por definição, o episódio deve envolver exposição a morte real ou ameaçada, lesão grave ou violência sexual, como informado diretamente pelo paciente ou por membros da família ou amigos. Os pacientes sofrem de exposição repetida ou extrema a detalhes aversivos do episódio. É importante reconhecer que o transtorno de estresse agudo ou TEPT não se desenvolve em todos os indivíduos expostos a um único evento traumático (p. ex., um desastre natural ou provocado pelo homem). Alguns indivíduos podem, em vez disso, desenvolver outros transtornos de ansiedade, depressão grave, mania ou psicose, e muitos podem jamais apresentar uma psicopatologia passível de diagnóstico.

Por definição, os sintomas de TEPT persistem por mais de 1 mês após o episódio traumático e incluem os seguintes tipos de fenômenos clínicos: (1) intrusão, como memórias intrusivas, sonhos, retrospectivas ou respostas psicológicas ou fisiológicas intensamente angustiantes a lembranças do trauma; (2) evasão de memórias angustiantes ou de lembranças externas do trauma; (3) cognições e humor negativos, como amnésia para aspectos do episódio, pensamentos negativistas sobre eles mesmos em geral ou culpa relacionada com o evento, emoções negativas persistentes, interesses ou atividades diminuídos ou sentimentos de desapego; e (4) alterações em excitação e reatividade.[14] Por definição, o transtorno de estresse agudo desaparece em menos de 1 mês, com sintomas de intrusão, evasão ou excitação, assim como de humor negativo ou sintomas dissociativos (p. ex., "em transe" [*in a daze*]).

**Tabela 369.9** Medicamentos antiansiedade e hipnóticos selecionados.*

| FÁRMACO | DOSE INICIAL | VARIAÇÃO POSOLÓGICA DESEJADA† | EFEITOS COLATERAIS | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| Benzodiazepínicos | | | Sedação, ataxia, risco de queda | Potencial para uso abusivo/dependência |
| Lorazepam | 0,5 mg 2 a 4 vezes/dia | 2 a 6 mg/dia, 3 a 4 vezes/dia | | Absorção IM confiável |
| Diazepam | 2 a 5 mg 2 a 3 vezes/dia | 10 a 40 mg/dia, 2 a 3 vezes/dia | | Meia-vida longa do fármaco e metabólitos ativos |
| Triazolam | 0,125 mg/noite | 0,125 a 0,25 mg/noite | Insônia de rebote | Usado como hipnótico |
| Clordiazepóxido | 5 mg 2 a 3 vezes/dia | 10 a 40 mg/dia 2 a 3 vezes/dia | | Meia-vida longa do fármaco e metabólitos ativos |
| Temazepam | 7,5 mg/noite | 7,5 a 30 mg/noite | | Usado como hipnótico |
| Alprazolam | 0,25 mg 3 a 4 | 2 a 8 mg/dia, 3 a | Possível | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | vezes/dia | 4 vezes/dia | potencial maior de adição | |
| Clorazepato | 7,5 a 15 mg 2 a 3 vezes/dia | 15 a 60 mg/dia, 2 a 3 vezes/dia | | |
| Flurazepam | 15 a 30 mg/noite | 15 a 30 mg/noite | Sonolência diurna | Usado como hipnótico |
| Oxazepam | 10 a 15 mg 3 a 4 vezes/dia | 10 a 30 mg 3 a 4 vezes/dia | | |
| Clonazepam | 0,5 mg 2 a 3 vezes/dia | 0,5 a 5 mg 2 a 3 vezes/dia | | Ação de longa duração |
| Zaleplona | 5 a 10 mg/noite | 5 a 20 mg/noite | | Hipnótico "não benzodiazepínico" |
| Zolpidem | 5 a 10 mg/noite | 5 a 10 mg/noite | | Hipnótico "não benzodiazepínico" |
| Eszoplicona | 1 a 2 mg/noite | 1 a 3 mg/noite | | Hipnótico "não benzodiazepínico" |
| Betabloqueador | | | | |
| Propranolol | 20 mg 2 vezes/dia | Individualizar, 40 a 120 mg/dia | Bradicardia, hipotensão, potencial para desaceleração mental | Só ajuda no caso de sintomas somáticos de ansiedade com mediação simpática |

*Antidepressivos (Tabela 369.5) são, com frequência, agentes de primeira linha para transtornos de ansiedade primária.

†As doses-alvo para idosos são mais baixas.

Nos EUA, a prevalência de 12 meses de TEPT é de aproximadamente 3%, com risco vitalício projetado de 9%. Cerca de metade dos adultos com TEPT mostra recuperação completa em 3 meses, mas a doença pode persistir por muitos meses ou anos. Ambas as perspectivas cognitivo-comportamental e a psicologia dinâmica são úteis para informar tratamentos psicoterapêuticos.[A13] Os antidepressivos também demonstraram eficácia no TEPT. A cetamina (0,5 mg/kg IV) pode propiciar alívio rápido a pacientes com TEPT crônico.[A14] Outros agentes também têm sido usados, incluindo prazosina (principalmente para pesadelos e insônia) e antipsicóticos de segunda geração, como risperidona e quetiapina.

## TRANSTORNOS PSICÓTICOS

Os sintomas psicóticos, definidos como perda da crítica da realidade, incluem ideias delirantes (crenças fixas falsas), alucinações (percepções sensoriais falsas) e descarrilamentos graves em processos de pensamento (p. ex., associações soltas). Os sintomas psicóticos podem ocorrer em transtornos neurocognitivos, secundários e de humor. Os transtornos psicóticos são definidos por sintomas psicóticos na ausência de transtorno de humor proeminente ou de déficits neurocognitivos coerentes com *delirium* ou demência. Em geral, o diagnóstico e o tratamento de pacientes com transtornos psicóticos devem ser conduzidos em locais com especialização em saúde mental, mas a atenção primária é o ponto comum de entrada desses pacientes no sistema de saúde.

### Esquizofrenia

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A esquizofrenia, transtorno psicótico prototípico, inclui necessariamente sintomas de psicose (sintomas "positivos") e também, com frequência, "sintomas negativos", como embotamento afetivo, abulia, apatia e abstinência social.[14b]O nível de funcionamento é comprometido em um ou mais campos (p. ex., ocupacional, interpessoal ou de autocuidados). A prevalência vitalícia da esquizofrenia é levemente inferior a 1%, e seu curso debilitante crônico impõe um ônus considerável para pacientes, famílias e sociedade. O início do pico ocorre no final da adolescência até o começo da vida adulta, levemente mais cedo para homens que para mulheres. A incidência anual é de aproximadamente 15 por 100 mil, mas com variabilidade acentuada por amostras de estudos e populações. Quando estreitamente definida como visto anteriormente, a doença é levemente mais comum em homens que em mulheres.

| Tabela 369.10 | Tipos comuns de obsessões e compulsões no transtorno obsessivo-compulsivo. |
|---|---|

| **OBSESSÕES** |
|---|
| Agressiva (medo de se ferir ou ferir terceiros, de proferir obscenidades ou de outros atos agressivos involuntários; de imagens violentas ou horríveis não desejadas) |
| *Contaminação* (preocupações sobre sujeira, germes, resíduos ou secreções corporais, contaminantes ambientais ou animais/insetos) |
| Sexual (preocupações sobre imagens ou impulsos sexuais indesejados) |
| *Acumular/economizar* |
| *Religiosas (escrupulosidade)* (preocupações excessivas sobre sacrilégio, blasfêmia, certo/errado, moralidade) |
| *Necessidade de simetria/exatidão* |
| *Somáticas* (preocupação excessiva sobre doença, parte do corpo ou aparência) |
| **COMPULSÕES** |
| *Limpeza/lavagem* (lavagem das mãos excessiva ou ritualizada, de banhos de chuveiro ou outros cuidados) |
| Verificações (verificação de fechaduras, fogão, eletrodomésticos; verificação do corpo em relação a obsessões somáticas; verificação de que não feriu ou não vai ferir a si próprio ou a terceiros) |
| *Rituais de repetição* (releitura ou reescrita; atividades de rotina, como passar por uma porta ou se levantar de uma cadeira) |
| *Contagem* |
| *Ordenação/arrumação* |
| Acumular/*economizar* |

Adaptada de Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-1011.

## BIOPATOLOGIA

A patogênese da esquizofrenia permanece desconhecida. Estudos com gêmeos mostram que a doença é multifatorial, sendo os fatores genéticos responsáveis por até 50% do risco e com o possível envolvimento de múltiplos *loci* de genes. Estudos de cérebros após a morte indicam um processo neuropatológico não gliótico, com rupturas sutis de citoarquitetura cortical. É provável que fatores psicossociais e de neurodesenvolvimento interajam com uma "lesão" cerebral não localizável presente ao nascimento ou adquirida cedo na vida. As vias dopaminérgicas mesocorticais e mesolímbicas, assim como os sistemas glutamatérgicos, são importantes na produção de sintomas psicóticos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esquizofrenia baseia-se em ideias delirantes, alucinações, fala e comportamento desorganizados, frequentemente acompanhados por apatia e retraimento social e resultando em comprometimento funcional por, pelo menos, 6 meses (Tabela 369.11).[15] Em pacientes com episódios psicóticos únicos semelhantes a esquizofrenia e de duração mais curta, com retorno subsequente ao funcionamento basal assintomático, é diagnosticado transtorno psicótico breve (< 1 mês) ou transtorno esquizofreniforme (1 a 6 meses).

## TRATAMENTO

Os medicamentos antipsicóticos (Tabela 369.12), frequentemente com benzodiazepínicos adjuvantes, são usados para tratar episódios agudos, comumente em ambiente hospitalar, de modo que eles possam ser manejados com segurança até que os sintomas agudos melhorem.[16] Embora os fármacos antipsicóticos de manutenção ajudem a reduzir a intensidade e a frequência de episódios psicóticos agudos, programas abrangentes de reabilitação psicossocial são necessários para melhorar os desfechos funcionais; o uso assertivo desses programas após o início do primeiro episódio de psicose pode melhorar o curso da doença a longo prazo. Medicamentos antipsicóticos de segunda geração ("atípicos") substituíram aqueles de primeira geração na prática comum nos EUA, em razão dos índices mais baixos de efeitos colaterais extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, embora sua eficácia não seja, em geral, melhor que aquela dos medicamentos de primeira geração.[A15] Entretanto, os medicamentos de segunda geração contribuem para o aumento da obesidade e de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia crônica (ver Capítulo 406).[17] Um grande estudo clínico descobriu que a clozapina e antipsicóticos injetáveis de ação prolongada estão associados à maior redução das taxas de recaídas.[A16] Os dados sugerem que cariprazina, um antipsicótico de nova geração, é preferível à risperidona para pacientes com sintomas predominantemente negativos (retraimento, apatia etc.).[A17]

| Tabela 369.11 | Sinais e sintomas de transtornos psicóticos graves. |
|---|---|
| **ESQUIZOFRENIA** | |
| Ideias delirantes | |
| Alucinações | |
| Fala desorganizada (*i. e.*, descarrilamento de processos de pensamento) | |
| Comportamento flagrantemente desorganizado ou catatônico | |
| Sintomas negativos: embotamento afetivo, alogia, falta de vontade | |
| Comprometimento importante do funcionamento social ou ocupacional | |
| Duração de, pelo menos, 6 meses | |
| **TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO** | |
| Durante o curso da doença, pelo menos um episódio de sintomas psicóticos semelhantes aos da esquizofrenia, *com* síndrome de humor (depressão maior ou mania), *E* | |
| Durante o curso da doença, pelo menos 2 semanas de sintomas psicóticos semelhantes aos da esquizofrenia *na ausência de* uma síndrome de humor | |
| **TRANSTORNO DELIRANTE** | |
| Uma ou mais ideias delirantes durante pelo menos, 1 mês, mais frequentemente não bizarros (i. e., potencialmente plausíveis, como os delírios de estar sendo seguido, envenenado, infectado, amado a distância, enganado por cônjuge ou parceiro ou com uma doença) | |
| *Não* atendendo a todos os critérios para episódio agudo de esquizofrenia | |

Funcionamento não acentuadamente prejudicado, a não ser aquele relacionado com o impacto das ideias delirantes e suas ramificações

Com base nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

## PROGNÓSTICO

Em geral, o prognóstico de indivíduos com esquizofrenia costuma ser ruim, com episódios recorrentes de exacerbações psicóticas superpostas a deterioração progressiva da função basal. Entretanto, os fármacos antipsicóticos reduzem substancialmente os índices de recaídas. Alguns pacientes apresentam curso mais favorável, e uma pequena proporção de indivíduos pode se recuperar por completo. Sexo masculino, sintomas proeminentes negativos, primeira manifestação na juventude e tolerância de estressores psicossociais e de discordância familiar predizem desfechos desfavoráveis. A expectativa média de vida é reduzida em 10 a 15 anos em razão de comportamentos de saúde precária, índices mais altos de outros distúrbios clínicos (incluindo a síndrome metabólica) e risco vitalício de suicídio de aproximadamente 5 a 6%.

### Transtorno esquizoafetivo

Essa doença é um transtorno recorrente crônico, com prevalência vitalícia de aproximadamente 0,3%. Caracteriza-se por episódios de psicose na ausência de mania ou depressão e por episódios de humor (maníacos ou depressivos) com aspectos psicóticos. Como resultado, o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo demanda conhecimento do curso do paciente com o tempo e não pode se basear nos achados clínicos dele em qualquer momento. O tratamento é sintomático e envolve o uso de medicamentos antipsicóticos (Tabela 369.12), estabilizadores de humor (ver boxe Tratamento para transtornos bipolares) e medicamentos antidepressivos (Tabela 369.5) direcionados a sintomas psicóticos e de humor específicos. Os desfechos do transtorno esquizoafetivos são heterogêneos, mas, na média, servem de intermediários entre os do transtorno da esquizofrenia e o de transtorno do humor.

### Transtorno delirante

Os transtornos delirantes são caracterizados por um ou mais delírios na ausência de um transtorno de processo de pensamento, alucinações proeminentes ou sintomas negativos observados na esquizofrenia. Os tipos mais característicos de delírio são os potencialmente plausíveis ("não bizarros"), como crenças sem fundamento da infidelidade de um parceiro. O transtorno delirante tem prevalência vitalícia de aproximadamente 0,2% e sua patogênese continua substancialmente desconhecida. Com frequência, ele só responde parcialmente aos medicamentos antipsicóticos (ver Tabela 369.12), mas o funcionamento dos pacientes pode ser substancialmente prejudicado se eles forem capazes, com a ajuda de antipsicóticos e psicoterapia, de evitar a atuação no delírio desses indivíduos.

## SINTOMAS SOMÁTICOS E TRANSTORNOS RELACIONADOS

Antigamente conhecidos como *transtornos somatoformes,* os transtornos de sintomas somáticos incluem tanto esses sintomas somáticos quanto os pensamentos, sentimentos ou comportamentos associados angustiantes e incapacitantes (Tabela 369.13) Embora a doença física identificável seja insuficiente para explicar a total apresentação do paciente, em todos esses quadros (que não o transtorno factício) a angústia e a disfunção do paciente *não* são conscientemente produzidas e, por isso, são apenas tão angustiantes e desconcertantes aos pacientes como seriam os sintomas similares produzidos pela doença física. O fingimento é a simulação consciente da doença para um ganho consciente, não sendo, portanto, considerado transtorno mental de maneira alguma.

**Tabela 369.12** Medicamentos antipsicóticos de uso comum.

| NOME DO FÁRMACO | DOSE INICIAL PARA PSICOSE | DOSE-ALVO PARA PSICOSE | EFEITOS COLATERAIS | EQUIVALÊNCIA DOSAGEM DE CLORPROMAZI |
|---|---|---|---|---|

| | NA ESQUIZOFRENIA* | NA ESQUIZOFRENIA† | | (APENAS MEDICAMENTOS PRIMEIRA GERAÇÃO)/OUT COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| Medicamentos de primeira geração | | | Agentes de baixa potência: efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, icterícia colestática<br>Agentes de alta potência: efeitos colaterais piramidais (distonia, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna), hiperprolactinemia com galactorreia | |
| Clorpromazina | 100 mg 1 vez/dia | 300 a 1.000 mg/dia, 1 a 2 vezes/dia | | 100 mg |
| Tioridazina | 50 a 100 mg 1 vez/dia | 300 a 800 mg/dia, 1 a 2 vezes/dia | Retinopatia pigmentar com doses mais elevadas | 100 mg |
| Tiotixeno | 2 a 5 mg 1 vez/dia | 5 a 60 mg/dia, 1 a 2 vezes/dia | | 5 mg |
| Trifluoperazina | 2 a 5 mg 1 vez/dia | 5 a 40 mg/dia, 1 a 2 vezes/dia | | 5 mg |
| Perfenazina | 4 a 8 mg 1 vez/dia | 8 a 64 mg/dia, 1 a 3 vezes/dia | | 8 mg |
| Haloperidol | 0,5 a 2 mg 1 vez/dia | 2 a 10 mg/dia (até 40 mg/dia ou mais em casos refratários), 1 a 2 vezes/dia | | 2 mg; disponível e aplicação intramuscular d depósito |
| Flufenazina | 1 a 2,5 mg 1 vez/dia | 2,5 a 10 mg/dia (até 40 mg/dia em casos | | 2 mg; disponível e aplicação |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | refratários), 1 a 2 vezes/dia | | intramuscular d depósito |
| Medicamentos de segunda geração | | | Síndrome metabólica, risco de acidente vascular encefálico e morte em pacientes idosos com demência, prolongamento de QT | |
| Risperidona | 0,5 a 1 mg 1 a 2 vezes/dia | 2 a 4 mg/dia, 1 a 2 vezes/dia | Efeitos colaterais extrapiramidais com doses mais altas | Disponível em aplicação intramuscular d depósito |
| Olanzapina | 5 mg 1 vez/dia | 5 a 10 mg 1 vez/dia (até 20 mg/dia em casos refratários) | | |
| Ziprasidona | 20 mg 2 vezes/dia | 20 a 80 mg 2 vezes/dia | | |
| Quetiapina | 25 a 50 mg 2 a 3 vezes/dia | 300 a 800 mg/dia, 2 a 3 vezes/dia | | Forma de liberaçã prolongada par dosagem 1 vez |
| Asenapina | 5 mg 2 vezes/dia | 5 a 10 mg 2 vezes/dia | | Somente sublingu |
| Paliperidona | 3 a 6 mg 1 vez/dia | 6 a 12 mg 1 vez/dia | | |
| Iloperidona | 1 mg 2 vezes/dia | 2 a 12 mg 2 vezes/dia | | |
| Lurasidona | 40 mg 1 vez/dia | 40 a 160 mg 1 vez/dia | | |
| Aripiprazol | 10 a 15 mg 1 vez/dia | 10 a 30 mg 1 vez/dia | | Agonista parcial/antagon em receptores $D_2$ |
| Clozapina | 12,5 mg 1 a 2 vezes/dia | 300 a 900 mg/dia, 1 a 2 vezes/dia (titular dose lentamente por 25 a 50 mg/dia, a cada 3 a 7 dias) | Risco de agranulocitose, exige monitoramento contínuo de hemograma | Eficácia superior outros antipsicóticos, r riscos hematológicos necessidade de |

| | |
|---|---|
| | monitoramento limitam o uso |

*Doses para outras indicações, como agitação em *delirium* ou demência, podem ser muito mais baixas.

†As doses-alvo para idosos são mais baixas.

**TRATAMENTO**

O manejo de pacientes com transtornos de sintomas somáticos costuma ser difícil, porque os médicos precisam manter simultaneamente um nível apropriado de vigilância para doença física não diagnosticada enquanto evitam intervenções não necessárias. Os fatores essenciais para os cuidados contínuos incluem a manutenção de uma aliança terapêutica contínua, a definição de consultas regulares, uma postura empática com relação à angústia muito real do paciente, sem demonstrar insatisfação com a crença dele quanto a um transtorno físico identificável, e o tratamento assertivo da depressão, da ansiedade ou de outra psicopatologia comórbida. Os medicamentos antidepressivos podem beneficiar pacientes selecionados (p. ex., algumas síndromes de dor crônica), mesmo na ausência de outros transtornos psiquiátricos concomitantes.

## TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

A personalidade é definida como o repertório de padrões de tolerabilidade de experiência e comportamento mental interno, incluindo afeto e regulação de impulsos, mecanismos de defesa e de enfrentamento e relações interpessoais. Os modelos dimensionais de personalidade (*i. e.*, usando medidas contínuas múltiplas de construtos, como neuroticismo, extraversão e abertura à experiência) são provavelmente uma representação mais precisa do espectro de personalidade humana, mas categorias diagnósticas categóricas (*i. e.*, transtornos de personalidade) são mais úteis para os médicos determinarem prognósticos e tratamentos.[18] A personalidade e os transtornos de personalidade são o resultado de interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e de desenvolvimento. A prevalência pontual cumulativa de todos os transtornos de personalidade na população geral adulta é de aproximadamente 10 a 15%, com índices de até 50% em pacientes que recebem cuidados em locais de tratamento psiquiátrico.

**Tabela 369.13** Sintomas somáticos e transtornos relacionados.

| TIPO | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRINCIPAIS |
|---|---|
| Transtorno de sintomas somáticos | Um ou mais sintomas somáticos angustiantes, com pensamentos, sentimentos ou comportamentos excessivos relacionados com esses sintomas; agrupam a maioria dos termos anteriores de transtorno de somatização, transtorno de dor, transtorno somatoforme não diferenciado e muitos com o diagnóstico antigo de hipocondria |
| Doença de transtorno de ansiedade | Preocupação com doença e comportamentos excessivos relacionados com ela na ausência de sintomas somáticos ou desproporcional a eles; agrupa alguns pacientes com diagnóstico antigo de hipocondria |
| Transtorno de conversão (transtorno de sintomas neurológicos funcionais) | Sintomas neurológicos somatoformes (exceto a dor) com evidência clínica incompatível com condições reconhecidamente neurológicas ou de clínica geral (p. ex., paralisia, cegueira, descoordenação, fenômenos semelhantes aos da convulsão, memória ou outras queixas neurocognitivas) |
| Fatores psicológicos | Fatores psicológicos que afetam de maneira adversa um sintoma (transtorno não mental) ou condição clínica, ao piorar o curso, interferir no tratamento, |

| | |
|---|---|
| que afetam outras condições clínicas | aumentar os riscos de saúde conhecidos ou influenciar a biopatologia subjacente |
| Transtorno factício (em geral chamado de síndrome de Munchausen) | Simulação de sinais ou sintomas físicos ou psicológicos, com comportamentos de busca de saúde ou de ajuda, na ausência de nítidas recompensas externas |

Resumo do autor com base em critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Um transtorno de personalidade é diagnosticado quando traços de personalidade tolerante levam a angústia pervasiva (se variável) ou disfunção em uma variedade de situações (Tabela 369.14). No diagnóstico de transtornos de personalidade, todo cuidado deve ser tomado para distinguir *traços* de personalidade, os quais, por definição, são persistentes, de *estados* limitados pelo tempo. A maioria das pessoas pode regredir para estilos de personalidade menos adaptativos não característicos de seus traços de personalidade básicos no contexto de estressores psicossociais substanciais.

### TRATAMENTO

Em muitos indivíduos afetados, tentar alterar a estrutura fundamental de personalidade não é meta objetiva. Em vez disso, um objetivo mais realista é ajudar os pacientes a maximizar o uso dos pontos fortes de personalidade e minimizar os efeitos prejudiciais da desregulação emocional, defesas disfuncionais e comportamento destrutivo. A terapia de comportamento dialético é uma psicoterapia focalizada e baseada em evidência e apoiada em técnicas cognitivo-comportamentais específicas que reduzem o comportamento autolesivo e o risco de suicídio em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe (*borderline*).

Embora a farmacoterapia não seja o esteio do tratamento da maioria dos transtornos de personalidade, os medicamentos podem ser úteis em pacientes selecionados. Fármacos antipsicóticos podem ser usados para direcionar a paranoia ascendente no transtorno de personalidade paranoica ou para a redução a curto prazo em regulação emocional e de impulso com uma ampla faixa (geralmente grupo B, Tabela 369.14) de transtornos de personalidade em tempos de crise. Para o tratamento em prazo mais longo de desregulação emocional em transtornos de personalidade limítrofe e outros do grupo B, poderão ser usados estabilizadores de humor ou antidepressivos.

## SUICÍDIO E AVALIAÇÃO DE RISCO DE SUICÍDIO

O suicídio é uma causa importante de morte no mundo,[19,19b]cujos índices, nos EUA, estão na média de aproximadamente 11 por 100.000 por ano, com variabilidade geográfica e demográfica considerável. De todos os grupos demográficos baseados em idade, sexo e etnia, os mais altos índices de suicídio nos EUA ocorrem em homens brancos idosos, enquanto o suicídio é a terceira causa de morte em adolescentes e adultos jovens e a décima causa principal de morte na população em geral. As tentativas de suicídio, mais de 10 vezes mais comuns que a morte por suicídio, levam a morbidade e utilização considerável de recursos de cuidados de saúde.

**Tabela 369.14** Transtornos de personalidade.

| TIPO DE TRANSTORNO DE PERSONALIDADE | PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE IDENTIFICAÇÃO |
|---|---|

| | |
|---|---|
| **GRUPO A: ESTRANHO/EXCÊNTRICO** | |
| Transtorno de personalidade esquizoide | Afastamento de relações sociais, expressão emocional restrita |
| Transtorno de personalidade esquizotípica | Desconforto com relacionamentos próximos, distorções cognitivas ou de percepção, comportamento excêntrico |
| Transtorno de personalidade paranoide | Desconfiança generalizada e suspeita de motivos dos outros como malevolentes |
| **GRUPO B: DRAMÁTICO/EMOCIONAL/ERRÁTICO** | |
| Transtorno de personalidade limítrofe | Instabilidade de relações interpessoais, autoimagem e afetos e impulsividade acentuada |
| Transtorno de personalidade narcisista | Grandiosidade, necessidade de admiração e falta de empatia |
| Transtorno de personalidade antissocial | Desprezo generalizado pelos direitos de terceiros e violação destes, falta de remorso verdadeiro (“consciência”) |
| Transtorno de personalidade histriônica | Emocionalidade excessiva generalizada (teatralidade) e busca de atenção |
| **GRUPO C: ANSIOSO/MEDROSO** | |
| Transtorno de personalidade de evasão | Inibição social, sentimentos de inadequação e sensibilidade a visões negativas dos demais |
| Transtorno de personalidade dependente | Necessidade excessiva e generalizada de ser cuidado por outra pessoa, resultando em comportamento submisso e apegado e medo de separação |
| Transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva | Preocupação generalizada com ordem, perfeccionismo e controle mental e interpessoal |

Resumo do autor com base em critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

O suicídio é uma causa de morte potencialmente prevenível, mas, apesar de pesquisa considerável sobre os riscos de comportamento suicida, previsões específicas sobre o comportamento de um indivíduo não podem ser feitos com certeza. O eixo da avaliação clínica é a avaliação metódica dos riscos para o suicídio (Tabela 369.15),[19c] com o questionamento direto do paciente sobre pensamentos de morte, de morrer e de suicídio; planos específicos (em ideação ou ação) de suicídio; e os detalhes de quaisquer tentativas. Embora a maioria das pessoas que tenta o suicídio não efetive a morte, o relato de tentativa de suicídio prévia é um risco importante de morte subsequente por suicídio. Essas tentativas e ameaças verbais deverão sempre ser avaliadas com cuidado, e jamais dispensadas como “gestos” ou comportamento de “busca por atenção”. Os pacientes em risco aumentado para suicídio devem ser encaminhados para avaliação psiquiátrica, com encaminhamento de emergência se o risco for considerado iminente ou crescente.[19d]

## QUANDO ENCAMINHAR UM PACIENTE PARA AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

As decisões clínicas de encaminhamento de um paciente para a especialidade de avaliação psiquiátrica devem ser feitas em bases individuais, levando em conta os achados clínicos do paciente, incluindo qualquer história anterior

e necessidades imediatas, e a própria experiência e especialização do médico na avaliação e no tratamento do transtorno (Tabela 369.16).

| Tabela 369.15 | Alguns riscos importantes para o suicídio e tentativas de suicídio. |
|---|---|

Transtornos mentais, sobretudo depressão, transtorno bipolar, uso de substâncias psicoativas, transtorno psicótico e transtornos da personalidade

Outros sintomas de angústia psíquica aguda, particularmente desesperança e ataques de pânico

Relato de tentativa de suicídio prévia

História familiar de suicídio ou tentativa de suicídio (e, em menor escala, de qualquer transtorno mental)

Violência familiar, incluindo maus-tratos físicos ou abuso sexual

Acesso a armas de fogo ou outros métodos letais

Encarceramento

Exposição a comportamento suicida de terceiros (família, pares, figuras públicas)

Isolamento social

Discórdia interpessoal ou outros estressores psicossociais

Fatores demográficos, incluindo sexo masculino, brancos não hispânicos ou nativos americanos/nativos do Alasca, idade avançada

| Tabela 369.16 | Considerações gerais na decisão de encaminhar um paciente para cuidados na especialidade psiquiátrica. |
|---|---|

Diagnóstico ou cuidados contínuos de transtornos mentais graves/crônicos, incluindo transtorno bipolar, transtornos psicóticos, como esquizofrenia, e sintomas psicóticos em outros transtornos

Manejo das formas mais graves de outros transtornos mentais e aqueles refratários ao tratamento, incluindo depressão, transtornos de ansiedade e transtornos pelo uso de substâncias

Necessidade de avaliação de segurança ou manejo incluindo risco de suicídio, risco de homicídio ou outra agressividade, ou incapacidade de autocuidados

Avaliação da capacidade de tomar decisões

Incerteza diagnóstica

Comorbidades psiquiátricas que compliquem o diagnóstico ou o tratamento, incluindo transtornos de personalidade e uso de substâncias que coexistam com outros transtornos psiquiátricos

Comorbidades clínicas e psiquiátricas que compliquem o diagnóstico ou o tratamento, incluindo o tratamento de transtornos psiquiátricos durante a gravidez

Necessidade de expertise em tratamento psicofarmacológico

Necessidade de expertise em outras terapias somáticas (p. ex., eletroconvulsoterapia, fototerapia)

Necessidade de *expertise* em psicoterapia ou em outras intervenções psicossociais

Grau A **Recomendações de grau A**

A1. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Nonpharmacologic *versus* pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:350-359.

A2. Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, et al. Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:331-341.

A3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1357-1366.

A4. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014;13:56-67.

A5. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:1-10.

A6. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. Th e effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175:150-158.

A6b. Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, et al. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression in remission: the STOP-PD II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:622-631.

A7. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Cost and outcome of behavioural activation *versus* cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388:871-880.

A8. Grochtdreis T, Brettschneider C, Wegener A, et al. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of depressive disorders in primary care: a systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10:1-19.

A9. McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, et al. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1138-1146.

A10. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12:1-19.

A11. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2014;34:130-140.

A12. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393:768-777.

A13. Reiter K, Andersen SB, Carlsson J. Neurofeedback treatment and posttraumatic stress disorder: effectiveness of neurofeedback on posttraumatic stress disorder and the optimal choice of protocol. *J Nerv Ment Dis*. 2016;204:69-77.

A14. Feder A, Parides MK, Murrough JW, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:681-688.

A15. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951-962.

A16. Tiihonen J, Mitt endorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:686-693.

A17. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine *versus* risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1103-1113.

[a]N.R.T.: até agosto de 2021, não disponível no Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*. 2018;359:693-697.
2. Stewart DE. Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2016;375:2177-2186.
3. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299-2312.
4. Park LT, Zarate CA Jr. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med*. 2019;380:559-568.
5. Scott J, Murray G, Henry C, et al. Activation in bipolar disorders: a systematic review. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:189-196.
6. Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561-1572.
7. Shine B, McKnight RF, Leaver L, et al. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015;386:461-468.
8. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 2016;388:3048-3059.
9. Stein MB, Sareen J. Clinical practice: generalized anxiety disorder. *N Engl J Med*. 2015;373:2059-2068.
10. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;317:1358-1367.
11. Leichsenring F, Leweke F. Social anxiety disorder. *N Engl J Med*. 2017;376:2255-2264.
12. Moon W, Kim SN, Park S, et al. The cost-effectiveness of deep brain stimulation for patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-8.
13. Kim SJ, Roh D, Jung HH, et al. A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up. *J Psychiatry Neurosci*. 2018;43:327-337.
14. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*. 2017;376:2459-2469.

14b. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019;381:1753-1761.

15. Addington D, Abidi S, Garcia-Ortega I, et al. Canadian guidelines for the assessment and diagnosis of patients with schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Can J Psychiatry*. 2017;62:594-603.
16. Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379:270-280.
17. Remington G, Addington D, Honer W, et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62:604-616.
18. Clark LA, Nuzum H, Ro E. Manifestations of personality impairment severity: comorbidity, course/prognosis, psychosocial dysfunction, and 'borderline' personality features. *Curr Opin Psychol*. 2017;21:117-121.
19. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016;387:1227-1239.

19b. Naghavi M. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *BMJ*. 2019;364:50-61.

19c. Sall J, Brenner L, Millikan Bell AM, et al. Assessment and management of patients at risk for suicide: synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2019;171:343-353.

19d. D'Anci KE, Uhl S, Giradi G, et al. Treatments for the prevention and management of suicide: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:334-342.

**Qual dos seguintes tipos de transtorno pode se manifestar com uma combinação de déficits intelectuais substanciais, sintomas de humor, sintomas psicóticos e sintomas de ansiedade?**

- A. Transtornos de ansiedade.
- B. Transtornos bipolares.
- C. Transtornos depressivos.
- D. Transtornos neurocognitivos.
- E. Transtornos psicóticos.

Concluir questão

**Após a resolução completa de um primeiro episódio de depressão maior com terapia medicamentosa antidepressiva, por quanto tempo a medicação deve ser mantida?**

- A. Nenhum; suspender assim que o episódio regredir.
- B. Uma semana.
- C. Um mês.
- D. Pelo menos 6 a 12 meses.
- E. Indefinidamente como terapia de manutenção vitalícia.

Concluir questão

**Para pacientes que apresentam episódio de depressão maior, é importante perguntar sobre história pregressa de hipomania, já que essa história tem quais das seguintes implicações para tratamento?**

- A. Necessidade de tratar de maneira profilática todos os parentes de primeiro grau.
- B. Necessidade de obter consentimento informado do parente mais próximo.
- C. Mais provavelmente responder à medicação antidepressiva.
- D. Mais provavelmente responder à psicoterapia.
- E. Pode demandar tratamento com estabilizador de humor antes da terapia antidepressiva.

Concluir questão

**Qual dos transtornos a seguir tem biopatologia provavelmente mediada principalmente por sistemas estriatofrontais?**

- A. Transtorno de ansiedade generalizada.
- B. Transtorno obsessivo-compulsivo.
- C. Transtorno do pânico.
- D. Transtorno de estresse pós-traumático.
- E. Transtorno de ansiedade pós-traumática.

Concluir questão

**Qual das seguintes opções é preditiva de melhor desfecho a longo prazo na esquizofrenia?**

- A. Ausência de sintomas negativos, como apatia e abstinência social.
- B. Tolerância às discordâncias da família.
- C. Ser do sexo masculino.
- D. Estressores psicossociais contínuos.
- E. Início na juventude.

Concluir questão

# 370 CEFALEIAS E OUTRAS DORES DE CABEÇA

KATHLEEN B. DIGRE

## DEFINIÇÃO

A cefaleia, um sintoma muito comum, pode ser secundária a um problema subjacente, mas se trata, mais comumente, de uma causa primária, como enxaqueca, cefaleia tipo tensional, cefaleia em salvas e hemicrania paroxística.

## EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 90% de todos os adultos sentem cefaleia em algum momento da vida, e mais de 75% das crianças já apresentaram alguma dor de cabeça por volta dos 15 anos. Nos EUA, os custos diretos e indiretos associados à enxaqueca são superiores a US$ 20 bilhões anuais. A Organização Mundial da Saúde coloca a enxaqueca no topo entre as 10 condições de saúde mais incapacitantes de sua lista. Os pacientes com enxaqueca crônica e cefaleia crônica diária apresentam elevado risco para dias perdidos de trabalho.

Em estudos de grandes populações, o risco relativo de sofrer de enxaqueca, cefaleia tensional ou cefaleia em salvas aumenta em até quatro vezes se um parente de primeiro grau tiver esses mesmos tipos de cefaleia. Estudos com gêmeos, especialmente idênticos, também mostram suscetibilidade semelhante.

## BIOPATOLOGIA

A cefaleia começa pelos aferentes trigeminais primários que inervam os vasos sanguíneos, a mucosa, os músculos e os tecidos. As fibras dessas fontes coalescem no gânglio trigeminal, especialmente a primeira divisão. Os aferentes trigeminais terminam no núcleo sensorial primário do V nervo craniano e seu núcleo espinal, que apresenta vários subnúcleos pequenos, o mais importante dos quais é o subnúcleo caudal. Esse subnúcleo recebe aferentes dos vasos meníngeos dos neurônios sensíveis da dura-máter e até da medula cervical superior e então projeta esses aferentes para o tálamo lateral e medial, por meio do trato espinotalâmico e para as regiões do diencéfalo e do tronco encefálico envolvidas na regulação das funções autonômicas. As informações nociceptivas talâmicas ascendem para o córtex sensorial, assim como para as outras áreas do cérebro.

Embora as cefaleias secundárias possam estimular essa via por meio de processos, como inflamação e compressão, os distúrbios primários de cefaleia ocorrem espontaneamente por meio de mediadores químicos, como o peptídio relacionado com o gene da calcitonina. A sequência de eventos começa com a ativação periférica causada por extravasamento de plasma neurogênico ativada espontaneamente ou por depressão cortical alastrante. O complexo trigeminocervical, especialmente o núcleo caudal, é então ativado e os pacientes podem sofrer alodinia, um quadro no qual um estímulo não nocivo é percebido como dolorido.

Aura é definida como um sintoma neurológico focal visual, sensorial ou motor que pode ocorrer com ou sem cefaleia. Acredita-se que ela ocorra quando a depressão cortical alastrante causa despolarização das membranas neuronais. Ambos os neurônios e a glia podem mediar tanto a constrição quanto a dilatação dos vasos sanguíneos. A enxaqueca tem claramente um componente genético, evidente na enxaqueca hemiplégica familiar, que pode ser causada por mutações no gene *CACNA1A,* localizado no cromossomo 19p13.2-p13.1, que codifica canais de cálcio neuronais. As mutações no gene *CACNA1A* também causam episódios de ataxia e epilepsia. Outra mutação está em *ATP1A2,* também chamado de gene 2 (*FMH2*) da enxaqueca hemiplégica familiar, localizado no cromossomo 1q21-q23 e que codifica a proteína de transporte adenosina trifosfatase sódio-potássio ($Na^+$,$K^+$-ATpase). Um terceiro *locus* genético é o gene *SCN1A* no cromossomo 2q24.3, que é um canal de sódio. Além disso, muitos polimorfismos de nucleotídio único foram associados à enxaqueca.[1] Embora haja ligações a muitos *loci* genéticos

para as formas mais comuns de enxaqueca, esta e outras cefaleias também têm interações[2] epigenéticas múltiplas com fatores ambientais, ficando claro que as contribuições genéticas são complexas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com cefaleia podem descrever a dor como latejante, em faixa ou dolorida (ou pressão ou tensão ao redor da cabeça). Com frequência, a dor é unilateral, mas pode ser bilateral. A cefaleia decorrente de enxaqueca está quase sempre associada a náuseas, vômito, fotofobia ou fonofobia. É invariavelmente moderada a grave e interfere nas atividades de vida diária. Outras manifestações autonômicas que podem acompanhar a enxaqueca, a cefaleia em salvas e outras variantes incluem ptose, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, rinorreia, síndrome de Horner e edema facial. As cefaleias secundárias podem parecer, às vezes, similares às cefaleias tensional ou à enxaqueca, mas existem sinais de alerta que podem sugerir um distúrbio de cefaleia secundário, em vez de primário (Tabela 370.1). Atenção especial deve ser dedicada ao início súbito de cefaleias intensas, as quais apresentam, com frequência, uma causa secundária subjacente.[3]

| Tabela 370.1 | Razões para avaliação complementar na busca de cefaleias secundárias (sinais de alerta). |
|---|---|

- Primeiros sintomas de cefaleias em idade avançada, sem história prévia ou história familiar positiva
- Piora inexplicável e anormal de enxaquecas existentes anteriormente
- Alteração dramática ou incomum na característica do pródromo ou da enxaqueca presente anteriormente
- Cefaleias que despertam o paciente no meio da noite (exceto para a cefaleia em salvas)
- Cefaleias muito piores quando o paciente está inclinado, só quando em pé, ou quando com tosse, espirrando ou com a manobra de Valsalva (cefaleia agravada pelo esforço)
- Cefaleia intensa de início súbito não usual ("a pior dor de cabeça da minha vida")
- Déficits focais que não desaparecem depois que a cefaleia se resolveu
- Qualquer achado neurológico anormal ou psiquiátrico novo no exame
- Um quadro novo de cefaleia em paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, malignidade ou gravidez

## DIAGNÓSTICO

Cinco elementos de anamnese são essenciais para avaliação de cefaleias: a história familiar ajuda a determinar se uma pessoa tem predisposição genética; a história de vida da cefaleia determina se o problema é novo ou evoluiu no curso da vida; a história da crise fornece as características clínicas para sua identificação; a história patológica pregressa e a psiquiátrica determinam se existem condições de comorbidade que possam causar ou piorar a cefaleia; e a história medicamentosa determina se a cefaleia poderia ser causada ou piorada por medicamentos ou drogas ilícitas em uso pelo paciente.

O diagnóstico do tipo de cefaleia se baseia no tipo de dor, na sua duração e nas características que a acompanham (Tabela 370.2). Cefaleias secundárias são causadas em geral por um quadro subjacente, como um tumor cerebral (ver Capítulo 180), pressão intracraniana aumentada ou baixa, doença de seios venosos (ver Capítulo 398) ou malformação vascular (ver Capítulo 380), com a melhora do quadro ao se remover ou tratar a causa. Cefaleias que ocorrem na frequência de menos de 15 dias ao mês são chamadas de episódicas, enquanto as cefaleias que ocorrem mais de 15 dias ao mês são consideradas crônicas.

A avaliação diagnóstica para cefaleia depende dos achados clínicos. Se a anamnese for típica e o exame neurológico completamente normal, nenhuma avaliação complementar será necessária. As características da anamnese com mais probabilidade de prognosticar uma cefaleia por enxaqueca incluem fotofobia, náuseas e natureza incapacitante. Entretanto, se houver características atípicas da anamnese ou qualquer anormalidade no

exame neurológico, recomenda-se a avaliação adicional. Pacientes com cefaleia em salvas e aquelas de causa indeterminada precisam de investigação por imagens para excluir as causas secundárias.

Em pacientes com cefaleia de início agudo, a tomografia computadorizada é a melhor técnica para avaliar hemorragia aguda como causa, enquanto a investigação por imagens de ressonância magnética é melhor para avaliar as cefaleias mais persistentes à procura de lesões de massa, evidência de hipertensão ou hipotensão intracraniana, hemossiderina (hemorragia antiga) e anormalidades congênitas (p. ex., malformação de Chiari). Em indivíduos com mais de 60 anos com manifestação de cefaleia nova não explicada ou incomum, os índices de velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou de proteína C reativa (CRP) deverão ser medidos para avaliar quadro de arterite de células gigantes (ver Capítulo 69). A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), incluindo pressão de abertura, proteína, glicose, células, cultura e citologia, é indicada a pacientes com suspeita de hipertensão intracraniana ou meningite.

### TRATAMENTO

O tratamento da cefaleia aguda depende do tipo e da intensidade. Para casos mais leves, analgésicos simples, como paracetamol[A1] (500 a 1.000 mg), paracetamol com cafeína, ácido acetilsalicílico (250 a 1.000 mg)[A2] e anti-inflamatórios não esteroidais ([AINEs],[A3] por exemplo, ibuprofeno, 400 a 800 mg; naproxeno sódico, 220 a 500 mg; diclofenaco, 50 a 100 mg) serão suficientes.

## PREVENÇÃO

Os medicamentos preventivos são recomendados quando as cefaleias são frequentes ou suficientemente intensas para interferir na qualidade de vida. A escolha de medicamentos deve se basear no tipo de cefaleia (enxaqueca ou tipo tensional), nos perfis de efeitos colaterais e nas comorbidades do paciente (Tabela 370.3).

## PROGNÓSTICO

A história natural da cefaleia depende de muitos fatores, incluindo o tipo de cefaleia, as comorbidades que a acompanham e o sucesso do tratamento.[4] Os fatores de risco para cefaleia crônica incluem sexo feminino, enxaqueca, cefaleias frequentes, obesidade, baixa escolaridade e nível socioeconômico, abuso de medicamentos, depressão, ansiedade, episódios estressantes da vida e apneia do sono.

# ENXAQUECA

## DEFINIÇÃO

A enxaqueca é um distúrbio hereditário de dor de cabeça que se mostra tipicamente unilateral, mas, às vezes, bilateral, moderado a intenso, que piora com a atividade física, está associado a náuseas e/ou vômito e é acompanhado por fotofobia e fonofobia. A cefaleia ocorre a qualquer momento e persiste por 4 a 72 horas, podendo ocorrer com ou sem aura (um sintoma neurológico focal que pode ser visual, sensorial ou motor). Auras visuais podem mostrar características positivas (fotopsia) e negativas (escotomas).

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da enxaqueca é de 15 a 20% nas mulheres e de 4 a 7% nos homens. Nas crianças, a prevalência pode chegar a 17% e é igual em garotos e garotas. Na puberdade, a prevalência aumenta nas meninas, permanecendo mais alta em mulheres durante toda a vida, com pico entre os 25 e 55 anos. A enxaqueca com aura afeta 5% da população adulta e 90% das auras são visuais. Ela prevalece mais na população caucasiana e naquelas com situação socioeconômica ou renda mais baixa.

As comorbidades que podem estar associadas à enxaqueca são epilepsia, acidente vascular encefálico (AVE), depressão ansiedade, infarto do miocárdio, forame oval patente, fenômeno de Raynaud, síndrome do intestino

irritável e condições álgicas, como a fibromialgia. A menstruação e a ovulação podem aumentar a frequência de crises de enxaqueca.

**Tabela 370.2** Diagnóstico diferencial de cefaleia.

| CEFALEIA | GENÉTICA | EPIDEMIOLOGIA | ASPECTOS CARACTERÍSTICOS | DURAÇÃO | SINAIS ASSOC |
|---|---|---|---|---|---|
| Enxaqueca | Genética complexa, mas geralmente história familiar | Mais frequente nas mulheres | Unilateral, bilateral; latejante; moderada a intensa; piora com o esforço | Horas a dias | Fotofob fonof náus vômit |
| Cefaleia tensional | Geralmente história familiar | Frequência igual em homens e mulheres | Dor semelhante a uma faixa apertada; bilateral; a dor pode ser leve a moderada; melhora com a atividade física | Horas a dias | Sem ná vômit sensi luz ou mas |
| Cefaleia em salvas | Pode ter história familiar | Mais frequente nos homens | Dor intensa unilateral na face | Minutos a horas | Ptose ip miose edem pálpe lacrin |
| Hemicraniana paroxística | Em geral sem história familiar | Mais frequente nas mulheres | Dor unilateral na face | Minutos | Ptose ip miose edem pálpe lacrin respo indon |
| Cefaleia curta unilateral com hiperemia conjuntival e lacrimejamento | Sem história familiar | Mais frequente nos homens | Dor unilateral no olho; dor na órbita | Segundos a 240 s | Hiperer conju lacrin |
| Hemicraniana contínua | Sem história familiar | Mais frequente nas mulheres | Cefaleia unilateral contínua com episódio de dor aguda | Contínua | Aspecto autôn ipsila ptose rinorr de pá lacrin respo indon |

**Tabela 370.3** Medicamentos preventivos para cefaleia.

| MEDICAMENTO | USO RACIONAL | DOSAGEM | EFEITOS COLATERAIS | CONTRAINDICAÇÕES/C |
|---|---|---|---|---|
| **Betabloqueadores** (p. ex., propranolol, nadolol, timolol) | Enxaqueca, qualquer pessoa com pressão arterial elevada | Propranolol, 20 a 80 mg: pode aumentar | Letargia, depressão | Asma, pressão arterial bai |
| **Antagonistas dos canais de cálcio:** verapamil, anlodipino | Cefaleia em salvas, pressão arterial elevada | Verapamil, 120 a 480 mg/dia | Pressão arterial baixa | |
| **Anti-inflamatórios não esteroidais:** | | | | |
| Naproxeno, ibuprofeno<br>Indometacina | Enxaqueca, cefaleia tipo tensional e menstrual<br>Hemicrania paroxística,<br>hemicrania contínua | Naproxeno, 200 a 600 mg/dia<br>Ibuprofeno, 600 a 800 mg, 2 a 3 vezes/dia<br>Indometacina, 25 a 50 mg, 3 vezes/dia | Gastrintestinal<br>Gastrintestinal | Úlceras, sensibilidade, ale<br>Úlceras; insuficiência rena |
| **Antidepressivos tricíclicos:** amitriptilina, nortriptilina, imipramina | Enxaqueca, cefaleia tipo tensional, qualquer pessoa com sono ruim | 10 a 25 mg/noite; pode aumentar | Boca seca, hipotensão ortostática, ganho de peso | Sensibilidade |
| **Anticonvulsivos:** topiramato, valproato | Enxaqueca, cefaleia em salvas | Topiramato, 25 a 50 mg, 2 vezes/dia; valproato, 250 a 500 mg, 2 vezes/dia | Topiramato: perda de peso, cálculos renais, hipertensão intraocular<br>Valproato: ganho de peso | Gravidez – classificação D ambos |
| **Anticorpos bloqueadores de receptores de peptídios** | Enxaqueca, enxaqueca crônica | Erenumabe 70 a 140 mg SC mensalmente; fremanezumabe | Vermelhidão no local da injeção; | Efeito desconhecido na gr |

| | | |
|---|---|---|
| **relacionados com o gene da calcitonina:** erenumabe, fremanezumabe, galcanezunabe | 225 mg SC mensalmente; galcanezumabe 120 mg ou 240 mg SC mensalmente | sintomas nasais |

## BIOPATOLOGIA

Acredita-se que aura da cefaleia por enxaqueca seja causada, em parte, pela depressão alastrante cortical, que está associada à breve redução de fluxo de sangue seguida por hiperemia.[5] Essas alterações não parecem se correlacionar com a fase da cefaleia. A dor ocorre quando os aferentes trigeminais da dura-máter são estimulados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A enxaqueca começa, com frequência, com um pródromo que pode persistir por horas a dias, quando os pacientes notam a dificuldade de concentração ou fadiga sem cefaleia. Pode haver ocorrência ou não de aura, geralmente presente antes que a cefaleia tenha início. A dor de cabeça pode ser uni ou bilateral, latejante, moderada a intensa e piorar com a atividade. As características clínicas que a acompanham incluem náuseas, vômito e sensibilidade à luz e ao som. Outras características clínicas incluem dor no pescoço, às vezes vertigem, osmofobia (sensibilidade a odores) e dificuldade de pensar de maneira clara.

Em geral, a aura da enxaqueca é visual, mas pode ser sensorial ou incluir afasia ou vertigem. A aura da enxaqueca sem cefaleia começa com um transtorno neurológico (p. ex., um fenômeno visual), mas sem cefaleia subsequente. Embora se acredite que uma aura tradicionalmente venha antes da cefaleia, ela pode estar presente durante a fase desta.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de enxaqueca baseia-se na anamnese e no exame neurológico normal. O diagnóstico diferencial inclui principalmente a cefaleia tipo tensional, mas a maioria das cefaleias moderadas a intensas são enxaquecas.[6] Em pacientes com anamnese sugestiva de uma cefaleia secundária, a avaliação complementar com a investigação por imagens de ressonância magnética deverá ser considerada (ver Tabela 370.2). Entretanto, se a cefaleia for típica de enxaqueca e os achados no exame neurológico estiverem normais, não há necessidade de estudos complementares.

## TRATAMENTO

O tratamento da enxaqueca é dividido em tratamento da crise aguda e prevenção de ataques subsequentes. O tratamento agudo é mais efetivo com cuidados específicos para enxaqueca: um agente analgésico inespecífico ou a associação de analgésicos para crise mais leve e, com mais frequência, a terapia mais agressiva quando indicada (Tabela 370.4). Por exemplo, ataques leves podem, em geral, ser tratados com sucesso com analgésicos de venda livre, como paracetamol (dose sugerida de 650 a 1.000 mg) ou AINEs (ácido acetilsalicílico, 250 a 1.000 mg; ibuprofeno, 1.000 a 1.200 mg; naproxeno, 500 a 825 mg; diclofenaco, 50 mg; ou cetoprofeno, 75 mg). Se a enxaqueca for moderada a intensa, os pacientes se beneficiarão de terapias específicas para enxaqueca (ver Tabela 370.4), como triptanas (sumatriptana, zolmitriptana, rizatriptana, almotriptana, naratriptana, frovatriptana e eletriptana), ergotamina (di-hidroergotamina, tartarato de ergotamina) ou isometepteno,[7] podendo a combinação de naproxeno mais sumatriptana ser melhor que qualquer um deles isoladamente.[A4] (ver Tabela 370.4).

Durante a gravidez, ataques leves a moderados podem ser tratados com paracetamol. Cefaleias moderadas podem responder à combinação de paracetamol, mucato de isometepteno (um vasoconstritor leve, 65 mg) e dicloralfenazona (sedativo leve, 100 mg). Agentes antieméticos incluem proclorperazina (10 a 25 mg) e metoclopramida (2,5 a 10 mg).

A estratificação dos cuidados, incluindo adaptação do tratamento ao tipo de cefaleia, resulta em menos dias de incapacidade e menor uso de medicamentos. A melhor atuação de um fármaco específico para enxaqueca dependerá de paciente a paciente. É importante evitar o uso excessivo de analgésicos e de outros medicamentos (especialmente os opioides), porque pode causar cefaleia crônica diária em pacientes suscetíveis. O tratamento imediato melhora o desfecho da cefaleia, quando comparado ao tratamento tardio. As contraindicações ao uso de triptana (ver Tabela 370.4) incluem hipertensão não controlada, evidência clínica de doença cardíaca isquêmica e angina de Prinzmetal.

Os opioides, como o *N*-acetil-*p*-aminofenol (APAP) com codeína, ou butorfanol, beneficiam algumas pacientes, mas a meperidina não é efetiva. Os opioides orais não devem ser usados para cefaleias primárias crônicas recorrentes, embora, às vezes, eles (p. ex., paracetamol, 325 mg, com codeína, 30 mg) costumem ser a única opção durante a gravidez ou em pacientes com doença vascular grave. Todo cuidado é exigido quando do uso dos opioides, com o reconhecimento dos riscos associados de cefaleia de rebote e dependência tanto pelo paciente quanto pelo médico. Os barbituratos (com cafeína e ácido acetilsalicílico ou paracetamol) não foram eficazes em estudos controlados, mas podem ser úteis em pacientes individuais nos quais outros fármacos específicos para enxaqueca não possam ser usados ou são contraindicados.

Para ataques moderados a graves, as opções incluem di-hidroergotamina (1 a 2 mg intranasal), administração oral, intranasal ou subcutânea (SC) de sumatriptana (25 a 100 mg por via oral [VO], 20 mg intranasal ou 4 a 6 mg SC) ou outras triptanas (p. ex., naratriptana, 2,5 mg; zolmitriptana, 5 mg; rizatriptana, 10 mg; eletriptana, 40 mg; frovatriptana, 2,5 mg; ou almotriptana, 12,5 mg).[A5] A ergotamina (2 mg sublingual ou 1 a 2 mg VO), quando aplicada logo no início do ataque de enxaqueca, pode ser efetiva se as náuseas associadas e a vasoconstrição periférica forem toleráveis.

Os antagonistas do receptor de peptídios relacionados com o gene da calcitonina de moléculas pequenas são uma abordagem promissora para o tratamento de ataques de enxaqueca. Tanto o rimegepanto (75 mg VO) quanto o ubrogepanto (50 a 100 mg) podem fornecer cerca de 10% de alívio da dor dentro de 2 horas, quando comparados ao placebo.[A5b,A5c]

Para ataques muito graves, a di-hidroergotamina (1 mg SC ou 0,5 a 1 mg por via intravenosa [IV]) é em geral efetiva, mas, em geral, demanda um antiemético (p. ex., prometazina, 25 mg) antes do uso IV. O cetorolaco de trometamina (60 mg por via intramuscular [IM] ou 30 mg IV), a proclorperazina (10 a 25 mg IM ou 10 mg IV[A6] aplicados durante 5 minutos) ou a metoclopramida (10 mg IV)[A7] são úteis para pacientes que não respondem ou tenham contraindicações aos agentes abortivos vasoativos. Uma abordagem experimental é a estimulação elétrica da pele dos braços, especialmente se aplicada nos primeiros 20 minutos do início da dor.[A8]

**Tabela 370.4** Triptanas para tratamento de enxaqueca aguda.

| | SUMATRIPTANA | ZOLMITRIPTANA | NARATRIPTANA | RIZATRIPTANA |
|---|---|---|---|---|
| Formas | SC, nasal (NS), oral | Oral: comprimido/ZMT, NS | Oral | Oral: comprimido/MLT |
| Dose | Oral: 50 a 100 mg(200 mg/24 h máx.)<br>SC: 4 a 6 mg (12 mg/24 h máx.)<br>NS: 5 a 20 mg (40 mg/24 h máx.) | 2,5 a 5 mg (10 mg/24 h máx.)<br>5 mg (10 mg/24 h máx.) | 1 a 2,5 mg (5 mg/24 h máx.) | 5 a 10 mg (30 mg/24 h máx.) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Nasal (22 mg) | | | |
| Meia-vida | 2 a 3 h | 3 a 4 h | 6 a 8 h | 2 a 3 h |
| Cruza a barreira hematencefálica | – | + | + | + |
| Uso com inibidor da monoamina oxidase (IMAO) | – | – | + | – |
| Bom para recorrências | – | – | + | – |
| Resposta rápida | SC, 10 a 15 min<br>NS, 15 a 20 min<br>Oral, 30 min | 30 min | 1 a 4 h | 30 min |
| Enxaqueca menstrual | + | + | + | + |
| Outras | Combinado com naproxeno | | | Reduzir dose à metade com propranolol |

máx. = máximo; MT = rizatriptana comprimido de fusão rápida; NS = *spray* nasal; SC = subcutâneo; ZMT = zolmitriptana comprimido de fusão rápida.

## PREVENÇÃO

O tratamento preventivo (Tabela 370.3) é recomendado quando as cefaleias interferirem nas atividades em três ou mais dias por mês, se mostrarem intensas ou prolongadas ou a enxaqueca for complicada por eventos, como um infarto cerebral. As opções profiláticas incluem os bloqueadores beta-adrenérgicos, os antagonistas dos canais de cálcio, os AINEs, os antidepressivos tricíclicos, o valproato e o topiramato. Topiramato, valproato, timolol, propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, acebutolol, captopril, lisinopril e candesartana reduzem a frequência da enxaqueca em 50% ou mais, em comparação ao placebo, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.[A9] Outras alternativas incluem cipro-heptadina, um fármaco serotoninérgico (4 a 20 mg), ou fenelzina (30 a 60 mg), um IMAO. A acupuntura e o *biofeedback* foram usados sem sucesso. A injeção de toxina onabotulínica A também é efetiva para a profilaxia da enxaqueca crônica.[A10] A estimulação do nervo supraorbitário[A11] também foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para prevenir enxaquecas. Uma abordagem nova e muito promissora são os anticorpos de peptídios relacionados com o gene da calcitonina.[8] O erenumabe foi atualmente aprovado (70 a 140 mg SC mensalmente)[A12,A13] e resultados benéficos semelhantes foram observados com fremanezumbe (225 mg SC mensalmente ou 675 mg por trimestre)[A14,A15] e galcanezumabe (dose de carga de 240 mg e 120 mg mensalmente).[A16,A16b]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico para pacientes com enxaqueca varia. Em muitos, as cefaleias diminuem de intensidade com a idade, mas a aura da enxaqueca sem cefaleia torna-se mais frequente com a idade mais avançada. A modificação de fatores incitantes, como evitar gatilhos dietéticos (tiramina, feniletilamina, etanol), melhorar ou prevenir a insônia e evitar os gatilhos ambientais (luz, som, odor), pode melhorar o desfecho. As enxaquecas podem se tornar crônicas, definidas como mais de 15 dias por mês, especialmente quando associadas a obesidade, roncos,

depressão e baixo *status* socioeconômico. Uma vez que a suscetibilidade genética para a enxaqueca com aura e AVE isquêmico parece ser compartilhada, é importante a atenção cuidadosa aos fatores de risco cardiovascular.

## CEFALEIA TENSIONAL

### DEFINIÇÃO

A cefaleia tensional é definida como dor holocraniana leve ou moderada sem náuseas ou vômitos. Os pacientes podem manifestar fotofobia ou fonofobia, mas não ambas, e a cefaleia não piora com a atividade física.

### EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de 1 ano é de 14 a 93 por 100.000 indivíduos para a cefaleia tensional episódica e de 8,1 por 100.000 para cefaleia tensional crônica, sendo mais comuns nas mulheres que nos homens, independentemente da idade, da etnia e da escolaridade. Essas cefaleias são mais comuns nos países ocidentais e menos frequentes nos asiáticos, e são mais habituais em caucasianos que em afro-americanos.

### BIOPATOLOGIA

A biopatologia da cefaleia tensional é menos compreendida que a de outros tipos de cefaleia, havendo aumento da sensibilidade miofascial, especialmente nos casos crônicos. Os fatores genéticos são incertos. As cefaleias de enxaqueca e tipo tensional coexistem em geral; embora estas não sejam causadas por emoção ou contração muscular, os gatilhos de uma cefaleia desse tipo são similares àqueles associados à enxaqueca: esforço, fadiga e falta de sono. As comorbidades em pacientes com cefaleia tipo tensional incluem depressão e ansiedade em mais de 50% dos indivíduos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, as cefaleias tensionais costumam ser leves a moderadas em intensidade, e a maioria dos indivíduos não busca atendimento médico. A cefaleia tensional pode ser episódica (< 15 dias por mês) ou crônica (> 15 dias por mês). Em muitos pacientes, a cefaleia permanece episódica, mas aproximadamente 25% dos casos progride para a cefaleia crônica. Entre os portadores de cefaleia tipo tensional crônica, cerca de um quarto a um terço continua crônica, a metade pode progredir para episódicas e em cerca de um quarto pode haver o desenvolvimento de cefaleia por abuso de medicamentos. Cefaleias episódicas tensionais podem durar minutos, horas ou dias.

### DIAGNÓSTICO

As cefaleias que podem ser diagnosticadas de maneira incorreta como tensional incluem enxaqueca, hemicrania contínua, cefaleia nova e persistente desde o início e cefaleias causadas por tumores cerebrais, por pressão intracraniana alta ou baixa, ou por arterite de células gigantes. Uma anamnese cuidadosa é o melhor meio de diferenciar os outros tipos de cefaleia.

#### TRATAMENTO

Em geral, o tratamento das cefaleias tensionais episódicas é bem-sucedido[9]com paracetamol (650 a 1.000 mg) ou AINEs (ácido acetilsalicílico, 250 a 1.000 mg; naproxeno, 250 a 500 mg; ibuprofeno, 200 a 800 mg; cetoprofeno, 12,5 a 75 mg). Entretanto, o uso de analgésicos por mais de 3 dias por semana pode piorar as cefaleias e levar à cefaleia induzida por abuso de medicamentos.

### PREVENÇÃO

As cefaleias tensionais crônicas podem se beneficiar do tratamento profilático com amitriptilina (com 10 mg ao deitar, aumentando-se lentamente até 100 mg, até que o paciente melhore ou efeitos colaterais intoleráveis se desenvolvam), nortiptrilina (25 a 100 mg no começo da noite), doxepina (25 a 75 mg/dia), maprotilina (10 a 25

mg/dia) ou fluoxetina (10 a 20 mg/dia). Os agentes tricíclicos são, em geral, mais eficazes que os inibidores seletivos de recaptação de serotonina.[A17] Relaxantes musculares, fisioterapia, injeção de toxina botulínica localizada e acupuntura podem ser úteis.[A18]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico para cefaleia tensional é variável. Adolescentes com esse tipo de cefaleia e dois ou mais fatores psiquiátricos (p. ex., depressão e ansiedade) têm pior prognóstico.

# CEFALEIA EM SALVAS E OUTRAS CEFALALGIAS AUTÔNOMAS TRIGEMINAIS

## DEFINIÇÃO

As cefalalgias autônomas trigeminais, incluindo as cefaleias em salvas, são cefaleias unilaterais associadas a características autonômicas ipsilaterais. As outras cefalalgias autônomas trigeminais incluem hemicrania paroxística, caracterizada por surtos de cefaleia que persistem por 5 a 30 minutos, em geral unilateral, com ocorrência usual nas mulheres; esse tipo de cefaleia costuma responder à indometacina. A hemicrania contínua, outro tipo de cefaleia responsiva à indometacina e observada em homens e mulheres, caracteriza-se pela dor unilateral contínua e com características autônomas leves associadas; essa doença coexiste quase sempre com uma forma de cefaleia crônica diária. A cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é uma cefalalgia autônoma trigeminal rara de ocorrência em homens; as dores individuais persistem por um curto período (segundos a 2 minutos).

## EPIDEMIOLOGIA

A cefaleia em salvas ocorre em 56 a 401 por 100.000 indivíduos, sendo mais frequente nos homens (3:1 a 7:1). Em geral, os ataques aparecem entre os 20 e 30 anos. A hemicrania paroxística ocorre em 56 a 381 por 100.000 pessoas e afeta mais as mulheres (2:1), podendo aparecer em qualquer idade, mas com início, de modo geral, entre os 34 e os 41 anos. A cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é rara, com preponderância leve nos homens (2:1).

## BIOPATOLOGIA

A cefaleia em salvas pode ter predisposição genética. Os estudos de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons e a investigação por imagens de ressonância magnética funcional, mostram ativação hipotalâmica posterior inferior nos primeiros sintomas da cefaleia em salvas e outras cefalalgias autônomas trigeminais. Além disso, o complexo trigeminovascular e o sistema craniano autônomo são ativados. A biopatologia da hemicrania contínua ainda é desconhecida: existe um debate sobre se está associada ao envolvimento hipotalâmico ou mais próxima da enxaqueca.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A cefaleia em salvas é quase sempre unilateral, raramente bilateral e tem aspectos autonômos ipsilaterais característicos, incluindo lacrimejamento e hiperemia conjuntival e, às vezes, congestão nasal, rinorreia, ptose, miose, rubor e edema de pálpebra (Tabela 370.5).[9b] A dor se manifesta em geral atrás ou acima do olho, ou na têmpora, mas pode incluir testa, bochecha, dentes ou mandíbula. Ela atinge intensidade máxima em aproximadamente 9 minutos e tende a terminar de maneira abrupta. Os ataques ocorrem de 1 a 8 vezes/dia, sendo geralmente descrita como dor excruciante perfurante ou "penetrante", que persiste por 15 minutos a 2 horas. Podem coexistir sintomas da enxaqueca, incluindo fotofobia unilateral, fonofobia e raramente uma aura. Diferentemente dos pacientes com enxaqueca, que, em geral, tentam descansar, os pacientes com cefaleia em salvas caminham de forma inquieta e não conseguem sentar ou deitar. As cefaleias em salvas, precipitadas quase sempre por álcool, histamina ou nitroglicerina, apresentam periodicidade diária e também sazonal. Por exemplo, um episódio de cefaleia em salvas pode ocorrer anualmente ou a cada 2 anos, em geral na mesma estação toda vez. A cefaleia em salvas crônica ocorre sem remissão.

A hemicrania paroxística é uma dor de curta duração, em geral de 2 a 30 minutos, que ocorre unilateralmente ao redor do olho, da têmpora ou da região maxilar, às vezes precipitada por movimentos da cabeça. Pode haver características autonômicas semelhantes à cefaleia em salvas. A taxa de ataque usual é de até 40 episódios ao dia. Ataques de dor podem ser episódicos, separados por uma remissão, mas a maioria dos pacientes apresenta hemicrania paroxística crônica sem remissão.

Os ataques de cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento são unilaterais e consistentemente do mesmo lado. Embora a dor seja excruciante, o ataque é curto, em geral de segundos; a maioria dos pacientes fica sem dor entre os ataques, embora possa haver uma subjacente. Aspectos autônomos associados incluem hiperemia conjuntival ipsilateral e lacrimejamento.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos para cefaleia em salvas incluem vários episódios de dor unilateral, orbitária, supraorbitária ou temporal que persistem por 15 a 180 minutos com, pelo menos, um dos aspectos a seguir: hiperemia conjuntival ipsilateral ou lacrimejamento, congestão nasal ou rinorreia, edema de pálpebra, transpiração da face e da testa, miose com ou sem ptose e inquietação ou agitação.[10] Os ataques ocorrem entre uma e frequentemente 8 vezes/dia. Não há outra causa da cefaleia.

A hemicrania paroxística é definida pela dor unilateral que persiste por 2 a 30 minutos, cerca de 5 vezes/dia, com um ou mais aspectos autonômicos, como hiperemia conjuntival, congestão nasal, edema de pálpebra, suor facial e na testa e miose ou ptose (ou ambas). A remissão completa pode se dar com indometacina.

Hemicrania contínua é uma cefaleia unilateral que ocorre diária e continuamente sem períodos livres da dor; sua intensidade é moderada, com exacerbações de dor intensa, durante as quais há pelo menos um aspecto autonômico ipsilateral: conjuntiva avermelhada, lacrimejamento, congestão nasal, ptose ou miose. A dor aqui responde à indometacina.

A cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é diagnosticada por dor penetrante temporal, supraorbitária, orbitária unilateral que persiste durante 5 a 240 segundos, na frequência de 3 a 200 por dia. Esse quadro está associado a hiperemia conjuntival e lacrimejamento, com a duração curta como a dor.

Um exame de imagem como ressonância magnética é indicado para todos os pacientes nos primeiros sintomas de cefaleias em salvas ou outras cefalalgias autônomas trigeminais, pois elas podem ser o resultado de infecção (ver Capítulos 384 a 386), malformações vasculares (ver Capítulo 380), dissecação da carótida ou neoplasia, especialmente um tumor da hipófise (ver Capítulo 180). No diagnóstico diferencial, outras possibilidades incluem enxaqueca, cefaleia hípnica (cefaleias raras de curta duração exclusivamente durante o sono nos idosos) e neuralgia do trigêmeo.

**Tabela 370.5** Características de distinção das cefalalgias autônomas trigeminais.

| CARACTERÍSTICA | EM SALVAS | HEMICRANIA PAROXÍSTICA | HEMICRANIA CONTÍNUA | CEFALEIA NEURALGIFORME UNILATERAL BREVE COM HIPEREMIA CONJUNTIVAL E LACRIMEJAMENTO |
|---|---|---|---|---|
| Sexo – F:M | 1:3 a 7 | 2:1 | 2:1 | 1:2 |
| Unilateral | + | + | + | + |
| Frequência do ataque | 1 a 8/dia | 1 a 40/dia | 3 a 200/dia | 3 a 200/dia |
| Duração do ataque | 15 a 80 min | 2 a 30 min | Contínua, com exacerbações | 5 a 240/s |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | episódicas | |
| Aspectos autonômicos | + | + | + com exacerbações | + |
| Efeitos da indometacina | – | +++ | +++ | – |
| Tratamento agudo nos primeiros sintomas | Oxigênio, sumatriptana SC, *spray* nasal DHE; sumatriptana ou zolmitriptana nasal *spray* (evidência nível A) | Nenhum | Nenhum | Nenhum |
| Medicamentos preventivos | Verapamil, lítio, corticosteroides, anticonvulsivantes (nível A) | Indometacina (nível A) | Indometacina (nível A) | Lamotrigina, topiramato, gabapentina (nível B) |

DHE = di-hidroergotamina; SC = subcutâneo.

**TRATAMENTO**

Em razão da brevidade da cefaleia, os medicamentos orais levam muito tempo para serem efetivos. O uso de oxigênio a 100%, a 7 a 10 ℓ/min durante 15 a 30 minutos, beneficia alguns pacientes.[19] O *spray* nasal de sumatriptana ou zolmitriptana ou sumatriptana SC (4 a 6 mg) pode ser útil.[11] A di-hidroergotamina pode ser útil quando administrada por via nasal, intramuscular ou até intravenosa. A estimulação do nervo vago foi recentemente aprovada para cefaleia em salvas aguda.[A20] Os casos refratários podem responder à estimulação do gânglio esfenopalatino e do nervo occipital. As hemicranias paroxísticas crônicas e a hemicrania contínua são caracterizadas por resposta à indometacina, 25 a 50 mg, 3 vezes/dia. Os ataques de cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento são tão breves que não há medicamentos para o tratamento agudo do episódio.

## PREVENÇÃO

Os medicamentos preventivos devem ser iniciados no início de um surto de salvas, sendo o cloridrato de verapamil, 240 a 480 mg, o fármaco preferido. O lítio (300 mg, 2 vezes/dia) é uma alternativa. Os corticosteroides (p. ex., prednisona, 40 mg/dia, ou dexametasona, 4 mg, 2 vezes/dia, durante 2 semanas) atuam rapidamente como uma ponte para evitar a cefaleia em salvas, enquanto se iniciam outros medicamentos preventivos. Ácido valproico (500 a 1.500 mg/dia em doses divididas), topiramato (50 a 100 mg/dia), melatonina (4 mg ao deitar) e gabapentina (300 mg, 3 vezes/dia) são, às vezes, benéficos. Galcanezumabe, um anticorpo monoclonal para o peptídio relacionado com gene da calcitonina, na dose de 300 mg SC, 1 vez/mês, pode reduzir de maneira significativa a frequência semanal de ataques de cefaleia em salvas episódica.[A20b] Abordagens cirúrgicas, incluindo injeções suboccipitais de esteroides, estimuladores do nervo occipital, estimulação do gânglio esfenopalatino, estimulação hipotalâmica e procedimentos destrutivos, são, às vezes, necessárias para essa cefaleia incapacitante.

A hemicrania paroxística e a hemicrania contínua respondem à indometacina (25 a 50 mg, 3 vezes/dia). Se o paciente não tolerar esse fármaco, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., verapamil, 240 a 480 mg/dia) ou melatonina poderão ser úteis. O tratamento preventivo da cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento inclui lamotrigina (100 a 400 mg/dia), topiramato (50 a 100 mg), gabapentina (300 a 900 mg) ou lidocaína intravenosa (iniciando-se com 1 a 2 mg/min, com monitoramento cardíaco).

A cefaleia neuralgiforme unilateral curta com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é considerada a cefaleia mais difícil de prevenir. Lamotrigina e topiramato podem ser úteis.

### PROGNÓSTICO

Com frequência, a cefaleia em salvas é um problema vitalício, mas as remissões podem persistir por períodos mais longos à medida que o paciente envelhece. As outras cefalalgias autônomas trigeminais são provavelmente perenes; mas, apesar disso, o tratamento sintomático, combinado com medicamentos preventivos, é útil.

## CEFALEIA CRÔNICA DIÁRIA

### DEFINIÇÃO

Embora não seja um distúrbio específico, a cefaleia crônica diária, definida como a presença de cefaleia em mais de 15 dias por mês, é desafiadora para pacientes e médicos. Essas situações podem ser enxaqueca crônica, cefaleia tipo tensional crônica, cefaleia de aparecimento recente e persistente desde o início ou cefaleia em salvas crônica, com ou sem o uso exagerado de medicamentos.

### EPIDEMIOLOGIA

Até 5% da população sofre de cefaleia crônica diária, mais em geral do tipo tensional crônica ou enxaqueca crônica. Os fatores que desencadeiam o episódio, como infecção prévia, lesão craniana leve ou episódio de vida extremamente desgastante, estão presentes em 40 a 60% dos pacientes com cefaleia nova e persistente desde o início. Os fatores de risco para cefaleia crônica diária incluem uso exagerado de medicamentos, história de cefaleia por enxaqueca, cefaleia frequente, depressão, sexo feminino, obesidade, roncos, episódios estressantes da vida e baixo nível educacional.

### BIOPATOLOGIA

A cefaleia crônica diária está provavelmente relacionada com a enxaqueca, com anormalidades centrais e periféricas. Uma vez que a enxaqueca tenha sido prolongada e a cefaleia ocorra diariamente, a alodinia, ou a sensação de que um estímulo em geral não dolorido esteja se tornando dolorido, se desenvolve com frequência. O uso de um opioide por mais de 8 dias por mês, principalmente nos homens, de barbitúricos por mais de 5 dias por mês, em especial nas mulheres, ou de triptanas por mais de 10 a 14 dias por mês pode, com frequência, levar à cefaleia por enxaqueca crônica ou, pelo menos, à piora das cefaleias.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A cefaleia nova e persistente desde o início se caracteriza pela ocorrência diária, com início em um momento específico e em um curso implacável. Em geral, o episódio é bilateral, não pulsante, leve a moderado e associado a aspectos de enxaqueca, fotofobia, fonofobia ou náuseas. Náuseas e vômito graves são raros. Esse tipo de cefaleia pode ser incapacitante e difícil de tratar. A cefaleia crônica diária está com frequência associada a uma comorbidade psiquiátrica profunda, especialmente depressão e ansiedade; tal comorbidade psiquiátrica prognostica a situação de doença não tratável.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de cefaleia crônica diária baseia-se na anamnese. É importante identificar o tipo subjacente de cefaleia crônica diária primária: enxaqueca crônica, dor de cabeça tipo tensional crônica, cefaleia nova e persistente desde o início ou hemicrania contínua. As cefaleias com menos de 4 horas de duração também podem ser crônicas e diárias: cefaleia em salvas, hemicrania paroxística, cefaleias hipnóticas com ocorrência todas as noites (em geral nos idosos) e cefaleia penetrante episódica.[12] É mais importante excluir as cefaleias secundárias (incluindo a cefaleia pós-traumática), as cefaleias associadas a distúrbios vasculares (p. ex., arterite de células gigantes, malformações arteriovenosas, dissecções da carótida e da artéria vertebral) e as cefaleias associadas a distúrbios não vasculares (p. ex., hipertensão ou hipotensão intracraniana, infecções). A investigação por imagens

por ressonância magnética e os estudos laboratoriais (p. ex., VHS em um indivíduo idoso) são em geral recomendados. A punção lombar para avaliar a pressão intracraniana também pode ser indicada a pacientes selecionados.

**TRATAMENTO**

A causa mais comum de cefaleia crônica diária é o uso exagerado de medicamentos, de modo que os pacientes precisam ser desintoxicados do uso exagerado de medicamentos sintomáticos.[13] O tratamento da depressão subjacente, ansiedade e dor também pode ser útil. Às vezes, a admissão ao hospital é necessária para romper o ciclo da cefaleia. Tratamentos específicos para cefaleia aguda (comentários anteriores), especialmente a di-hidroergotamina intravenosa (0,5 a 2 mg), ajudam na interrupção dos ataques dessas cefaleias.

## PREVENÇÃO

Os medicamentos que ajudam a prevenir a ocorrência de cefaleia crônica diária incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina – se os pacientes se mostrarem depressivos –, anticonvulsivantes, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (ver Tabelas 370.3 e 370.4). Para hemicrania contínua, a indometacina (25 a 50 mg, 3 vezes/dia) é o tratamento preferido.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico depende do diagnóstico da cefaleia subjacente. Depressão, ansiedade, sono ruim, estresse, uso exagerado de medicamentos e baixa autoestima estão associados a um prognóstico pior entre pacientes com cefaleias crônicas. Se o uso exagerado de medicamentos for a causa e a desintoxicação do paciente for bem-sucedida, haverá melhora de cerca de 75% dessa população quando tratada com medicamentos preventivos. O tratamento pode falhar se o diagnóstico for incorreto em razão do uso exagerado e contínuo de medicamentos, uso exagerado de cafeína, falta de sono ou outros gatilhos de vida dietéticos, fatores hormonais ou psiquiátricos. A explicação ao paciente da cefaleia por uso exagerado de medicamentos, a desintoxicação tanto do paciente internado quanto do ambulatorial e os tratamentos de cuidados multidisciplinares foram considerados úteis. A cefaleia nova e persistente desde o início não costuma responder à terapia clínica.

# CAUSAS SECUNDÁRIAS DE CEFALEIAS

## Cefaleia associada à sinusopatia

A rinossinusite (ver Capítulo 398) caracteriza-se pela inflamação ou infecção da mucosa nasal e dos seios paranasais. Os seios são relativamente insensíveis, mas os ductos, as conchas nasais, os vasos sanguíneos e os óstios são estruturas doloridas.

As cefaleias atribuídas à rinossinusite são frontais, com dor na face, nas orelhas ou nos dentes. O início da dor é simultâneo à rinossinusite, e a cefaleia e a dor na face se resolvem em 7 dias, após o tratamento bem-sucedido. O diagnóstico demanda exames de imagem e evidências clínicas que apoiem o diagnóstico de rinossinusite aguda. Muitas cefaleias agudas e a maioria das crônicas inicialmente consideradas resultantes de doença de seios paranasais foram identificadas como tipo de enxaqueca ou de tensão.

A cefaleia deve desaparecer com o tratamento para sinusite aguda (ver Capítulo 398). Se isso não ocorrer, trata-se, provavelmente, de cefaleia primária subjacente.

## Arterite temporal (de células gigantes)

A arterite temporal (ver Capítulo 255) é um processo inflamatório observado quase exclusivamente em indivíduos idosos. A cefaleia, especialmente dor na mandíbula na mastigação, é um dos aspectos mais comuns. Tem incidência de aproximadamente 12 por 100.000 e aumenta com a idade para 51 por 100.000 em indivíduos com

mais de 80 anos. Esse quadro afeta mais as mulheres (3:1) e é mais comum em caucasianos, especialmente aqueles descendentes de escandinavos e ingleses, e está associado à polimialgia reumática.

A cefaleia não tem aspecto específico, mas a dor é em geral contínua, generalizada e ocasionalmente penetrante. As têmporas ficam doloridas em geral, e os pacientes se queixam de dor quando executam algumas atividades da vida diária, como mastigar alimentos ou pentear os cabelos. Podem ocorrer também quadros de cegueira monocular transitória (amaurose fugaz), cegueira permanente e diplopia.

A elevação da VHS e da proteína C reativa ocorre quase invariavelmente e o diagnóstico é feito pelo encontro de células gigantes em uma amostra de biopsia de artéria temporal. O tratamento imediato com corticosteroides, às vezes antes de o resultado da biopsia estar disponível, é necessário em doses entre 40 e 80 mg/dia, com a dose então titulada para baixo enquanto se monitora a VHS ou a proteína C reativa. Quando usados precocemente o suficiente, os corticosteroides (ver Capítulo 255), em geral, previnem as complicações da arterite temporal, incluindo a cegueira. Tocilizumabe (162 mg/semana SC, ou semana sim, semana não) está aprovado para fornecer remissão sustentada sem corticosteroides em pacientes com arterite.[A21] O problema pode ter longa duração.

### Hipertensão intracraniana e pseudotumor cerebral

A hipertensão intracraniana pode ser primária e idiopática ou secundária a uma trombose venosa cerebral (ver Capítulo 379), lesão cerebral (ver Capítulo 180), hidrocefalia ou outros processos intracranianos. Pseudotumor cerebral é um termo abrangente que se refere ao aumento da pressão intracraniana sem lesões expansivas óbvias. A hipertensão intracraniana idiopática primária ocorre em mulheres obesas em idade fértil. Pseudotumor cerebral secundário causa síndrome semelhante, mas se deve a um agente causal, como medicamentos (p. ex., tetraciclina, minociclina, lítio, fluoroquinolonas, fármacos relacionados com a vitamina A, hormônio do crescimento), distúrbios endócrinos (p. ex., disfunção da paratireoide) e apneia do sono.

Hipertensão intracraniana idiopática ocorre em 1 a 2 em 100.000 indivíduos, mas em 19 a 20 por 100.000 indivíduos (15 a 55 anos) em obesos. As mulheres são acometidas com mais frequência (6 a 8:1) e os primeiros sintomas surgem, em geral, no adulto jovem.

A causa da pressão aumentada é a má absorção do LCR, pois se acredita que seja o problema em hipertensão intracraniana idiopática; hipertensão venosa, como se observa na trombose venosa; ou lesão expansiva, que causa aumento na pressão. Um componente genético também é possível, pois existem relatórios desse quadro com ocorrência em famílias.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hipertensão intracraniana idiopática caracteriza-se por cefaleia em mais de 90% das pessoas, das quais 90% são obesas. A cefaleia pode ser pulsátil e é sentida principalmente atrás dos olhos. Os pacientes quase sempre informam dor no pescoço, dor na porção superior das costas ou até mesmo dor radicular. A intensidade da cefaleia não se correlaciona com o grau de elevação da pressão intracraniana. Uma manifestação associada frequente é tinido sincronizado com o pulso arterial, assim como alterações visuais transitórias e diplopia. A qualidade de vida relacionada à visão fica, em geral, reduzida.

No exame, pode-se encontrar papiledema (ver Capítulo 395, Figura 395.25). O restante do exame geral e neurológico se mostra em geral normal em pacientes com hipertensão intracraniana idiopática, mas as anormalidades no exame podem apontar para uma causa secundária, como trombose do seio venoso subjacente (ver Capítulo 379), AVE isquêmico, infecção do sistema nervoso central (ver Capítulos 384 e 385) ou tumor cerebral (ver Capítulo 180). Embora a hipertensão intracraniana idiopática costume persistir durante anos, o quadro pode ser autolimitado. Em cerca de um terço dos pacientes ocorre sequelas visuais permanentes relacionadas com o efeito do papiledema.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de elevação da pressão intracraniana é feito pelos sinais e sintomas, como papiledema (ver Capítulo 395, Figura 395.25), mas em até 40% dos casos de hipertensão intracraniana presumida eles não são confirmados por avaliação de um especialista, em geral em razão de um diagnóstico inicialmente inexato de papiledema.[14] A investigação por RM é necessária para excluir causas secundárias da pressão intracraniana aumentada. A venografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada é, com frequência, necessária para excluir a

trombose de seio venoso (ver Capítulo 379). É preciso realizar punção lombar, a menos que o paciente tenha uma contraindicação, como lesão expansiva intracraniana, com a aferição da pressão do LCR. O diagnóstico será confirmado se a pressão estiver elevada (LCR > 250 $mmH_2O$) e o líquido normal em termos de níveis de proteína, de glicose e de contagem de células. Os campos visuais precisam ser examinados formalmente, porque a acuidade visual só é comprometida em uma fase avançada da doença.

**TRATAMENTO**

A acetazolamida (doses variando de 500 a 4.000 mg/dia), combinada com um programa de perda de peso, é mais eficaz para indivíduos com hipertensão intracraniana idiopática e perda visual leve a moderada que o placebo.[A22,A23] Qualquer causa secundária subjacente também deve ser tratada (p. ex., suspensão de um medicamento causal, tratamento da apneia do sono [ver Capítulo 377]). A perda de peso é benéfica em pacientes obesos. Se a perda visual piorar, procedimentos cirúrgicos deverão ser considerados. A fenestração da bainha do nervo óptico permite que o LCR escape pelas fendas ou janelas na órbita; às vezes, o tratamento de um lado também reduz o edema do disco óptico contralateral. As complicações incluem perda visual ou diplopia, de modo que os campos visuais devem ser cuidadosamente acompanhados para antecipar e prevenir a perda visual. Procedimentos de derivação ventrículo-peritoneal ou lomboperitoneal também reduzem a pressão intracraniana, mas suas complicações incluem infecção e obstrução da derivação. A colocação de *stents* no seio venoso tem sido usada às vezes para estenoses fixas.[15]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com hipertensão intracraniana idiopática é bom com tratamento, mas até um terço dos pacientes não tratados de maneira adequada pode sofrer defeitos permanentes dos campos visuais ou perda da acuidade visual. Os indivíduos são suscetíveis à recorrência se ganharem peso de maneira súbita.

### Hipotensão intracraniana

A hipotensão intracraniana (ou hipovolemia do LCR) causa cefaleia que melhora caracteristicamente quando o paciente se deita e piora quando ele está em pé. Ela pode ser primária (espontânea) ou secundária a outra causa subjacente, mais comumente uma punção lombar prévia.

A hipotensão intracraniana já foi considerada rara, mas as técnicas modernas da investigação por imagens sugere incidência de aproximadamente 5 casos em 100.000 por ano, sendo o distúrbio levemente mais comum nas mulheres. Os primeiros sintomas se dão, em geral, por volta dos 40 anos, mas podem ocorrer em crianças e nos idosos. As cefaleias pós-punção lombar ocorrem de maneira mais usual, mas raramente persistem.

## BIOPATOLOGIA

Acredita-se que a causa da hipotensão intracraniana primária seja um pequeno extravasamento ou laceração na dura-máter, em geral na região lombar ao redor de estruturas císticas denominadas cistos de Tarlov. A causa desse distúrbio não é a laceração, mas sim o baixo volume de LCR e a pressão venosa epidural baixa que ajuda no desenvolvimento da pressão mais baixa e, daí, no extravasamento. Esses extravasamentos ocorrem com frequência na coluna de junção torácica e cervicotorácica. A história prévia de traumatismo é informada em apenas um terço dos casos. Distúrbios genéticos e do tecido conjuntivo (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan [ver Capítulo 244]) podem predispor os indivíduos a apresentar esses extravasamentos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hipotensão intracraniana caracteriza-se, clinicamente, por cefaleia posicional. O local da dor varia e a característica mais constante é a alteração ortostática na dor. Se o extravasamento não for tratado por muito tempo, a cefaleia pode perder a característica ortostática. Dor na nuca também pode ocorrer. Alterações da audição, do paladar e do equilíbrio, assim como borramento visual e diplopia, podem se desenvolver se ocorrer herniação do

rombencéfalo. Se ocorre herniação significativa do rombencéfalo, os pacientes apresentam alterações no nível de consciência, higromas subdurais, ataxia e demência pseudofrontotemporal.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipotensão intracraniana é feito por ressonância magnética mostrando realce paquimeníngeo, ingurgitamento venoso, espessamento da dura-máter, alargamento da sela turca e herniação do rombencéfalo (Figura 370.1). A herniação do rombencéfalo aparece como uma inclinação descendente da fossa posterior com perda da cisterna pré-quiasmática, achatamento da ponte contra o clivo e descida das tonsilas cerebelares, o que é com frequência interpretado erroneamente como malformação de Chiari I. A punção lombar também pode mostrar pressão baixa do LCR (< 50 $mmH_2O$), o que também pode ser normal. O diagnóstico é feito mais frequentemente por características clínicas e exames de imagens, assim a decisão quanto a executar uma punção lombar deverá ser tomada caso a caso, pois há pelo menos um risco teórico de aumento da herniação do cérebro posterior. O diagnóstico diferencial inclui cefaleia nova e persistente desde o início, enxaqueca crônica ou outra cefaleia secundária. O diagnóstico será confirmado se o extravasamento de LCR for demonstrado por estudos com isótopos, mielografia por TC ou mielografia por RM.

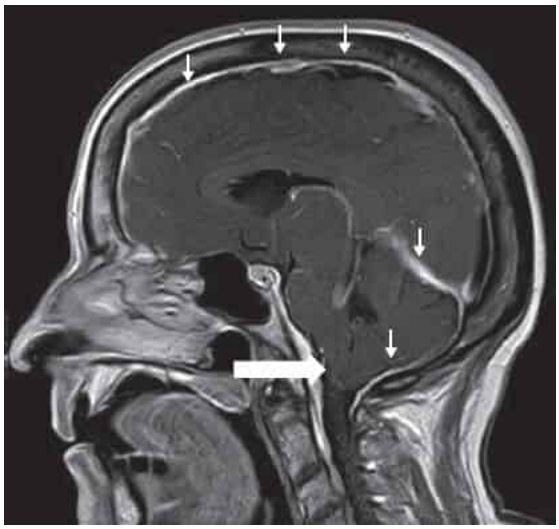

**FIGURA 370.1 Hipotensão intracraniana.** Essa paciente de 56 anos sofria de cefaleias que, de início, eram posicionais. A ressonância magnética com realce por gadolínio mostra achados característicos de ingurgitamento da hipófise (*), queda da fossa posterior com a herniação tonsilar (*seta grande*) e realce meníngeo (*setas menores*).

### TRATAMENTO

Para hipotensão intracraniana espontânea, o tratamento recomendado é o repouso no leito e injeção de sangue autólogo no espaço epidural (*blood patch*) (tampão sanguíneo às cegas ou direcionado).[16] O tratamento de extravasamento de LCR inclui repouso no leito, cafeína (200 a 300 mg, 2 a 3 vezes/dia), uma faixa abdominal enrolada no abdome para aumentar a pressão central e a ingestão abundante de líquido. Para a cefaleia após punção dural e para a maioria dos episódios espontâneos, um tampão sanguíneo epidural geralmente melhora os sintomas em alguns dias.[17] O reparo cirúrgico raramente é necessário. Com o tratamento, os sintomas e os achados na RM devem desaparecer por completo. A recorrência é rara.

## Neuralgia do trigêmeo

A neuralgia do trigêmeo é um quadro distinto e extremamente doloroso provocado por estímulos sensoriais na distribuição do nervo trigêmeo.[18] Esse quadro ocorre em 4 por 100.000 indivíduos, mais comumente em pessoas entre 50 e 70 anos e levemente mais nas mulheres que nos homens (1,5:1).

Em indivíduos mais jovens, a esclerose múltipla (ver Capítulo 383) pode estar associada a neuralgia do trigêmeo. Em pacientes mais velhos, uma artéria ectásica no sistema vertebrobasilar costuma causar a síndrome. Acredita-se que a zona de entrada da raiz do nervo trigêmeo seja o local da doença. Ou a desmielinização ou a compressão dessa região aumenta o disparo de aferentes trigeminais. Quando uma causa específica puder ser definida, o termo *neuralgia do trigêmeo sintomática* costuma ser usado com frequência.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor da neuralgia do trigêmeo é, caracteristicamente, aguda, lancinante (de disparo) e semelhante a um choque elétrico na distribuição do nervo trigêmeo: bochecha (V2), queixo ou dentes inferiores (V3) e ao redor do olho (V1). A combinação de V2 e V3 é a mais comum. Os paroxismos são breves – em geral, segundos, mas até 2 minutos. Alguns pacientes manifestam dor interictal moderada e contínua, enquanto a maioria apresenta somente episódios de dor em caráter de *staccato*. Em geral, a dor é desencadeada por estímulos, como tocar a face, escovar os dentes, movimento do ar sobre a face ou ao mastigar alimentos. Uma vez que o episódio de dor seja desencadeado, existe geralmente um período refratário no qual ela não ocorrerá.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos incluem ataques paroxísticos de dor que persistem durante 1 segundo a 2 minutos e afetam uma ou mais divisões do nervo trigêmeo. Para fazer o diagnóstico, a dor tem de ser intensamente aguda, penetrante ou precipitada por um gatilho. Cada ataque é estereotípico e não há, em geral, outros defeitos neurológicos. A neuralgia do trigêmeo idiopática não tem, por definição, uma lesão causal, ao passo que a neuralgia do trigêmeo sintomática tem uma causa, como compressão vascular da zona de saída da raiz do nervo trigêmeo. O diagnóstico diferencial inclui cefalalgia autônoma trigeminal, com manifestações autônomas não associadas à neuralgia do trigêmeo. Dor facial atípica, cefaleia penetrante idiopática e síndrome de Tolosa-Hunt, uma síndrome inflamatória do seio cavernoso anterior, também estão incluídas no diagnóstico diferencial. A RM é recomendada para avaliar causas secundárias possíveis de neuralgia do trigêmeo, como desmielinização, tumores e alças vasculares na zona de saída do nervo trigêmeo.

### TRATAMENTO

A neuralgia do trigêmeo é tratada com medicamentos ou cirurgia.[19] A carbamazepina (400 a 1.200 mg) é considerada o agente de primeira linha para a neuralgia. Fenitoína (200 a 300 mg), baclofeno (40 a 80 mg), clonazepam (2 a 6 mg), ácido valproico (500 a 1.500 mg), lamotrigina (100 a 400 mg), gabapentina (900 a 1.800 mg), oxcarbazepina (300 a 1.800 mg), levetiracetam (2 a 4 g) e topiramato (50 a 200 mg) também são usados. A toxina botulínica pode ser efetiva para esse transtorno. Os tratamentos cirúrgicos incluem descompressão microvascular, que alivia os sintomas e preserva a função sensorial. Outros tratamentos incluem a destruição parcial do nervo trigêmeo com calor (lesões por radiofrequência) ou com glicerol (destruição química).

## PROGNÓSTICO

Pacientes com neuralgia trigeminal podem manifestar remissões espontâneas ou induzidas por medicamentos. A descompressão microvascular é, com frequência, curativa, quando adequadamente indicada. Em pacientes cuja dor é desencadeada pela mastigação, a perda de peso e a inanição podem se desenvolver e o tratamento imediato é essencial.

## Neuralgia do glossofaríngeo

Menos comum que a neuralgia do trigêmeo, a neuralgia do glossofaríngeo é uma dor unilateral na distribuição dos nervos glossofaríngeo e vago na orelha, mandíbula, garganta e base da língua. Essa neuralgia é rara, com

prevalência de menos de 1 por 100 mil pessoas. Acredita-se que a causa seja a compressão do nervo glossofaríngeo por vasos sanguíneos, tumor ou aneurisma e desmielinização ou infecção.

Os episódios de dor são paroxísticos e persistem por menos de segundos a 2 minutos, mas os pacientes podem experimentar 30 a 40 ataques por dia. Como na neuralgia do trigêmeo, a dor é desencadeada ao mastigar, engolir ou falar.

O diagnóstico é feito clinicamente. A ressonância magnética deve ser feita para avaliar o nervo glossofaríngeo, a fim de excluir um tumor ou uma anormalidade vascular. O diagnóstico diferencial inclui neuralgia do trigêmeo, neuralgia geniculada e síndrome de dor atípica.

A terapia farmacológica é semelhante à da neuralgia do trigêmeo; a carbamazepina (200 a 800 mg) geralmente é o fármaco de escolha. Tratamento cirúrgico e descompressão microvascular ou ablação por radiofrequência devem ser considerados em pacientes cuja perda de peso não responda prontamente à medicação.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD011889.

A2. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011888.

A3. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD011474.

A4. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD008541.

A5. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55(suppl 4):221-235.

A5b. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:142-149.

A5c. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-2241.

A6. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology*. 2017;89:2075-2082.

A7. Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology*. 2014;82:976-983.

A8. Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology*. 2017;88:1250-1255.

A9. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21:973-989.

A10. Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, et al. Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143:239-250.

A11. Schoenen JE. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;86:201-202.

A12. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425-434.

A13. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-2132.

A14. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113-2122.

A15. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008.

A16. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1080-1088.

A16b. Ford JH, Ayer DW, Zhang Q, et al. Two randomized migraine studies of galcanezumab: effects on patient functioning and disability. *Neurology*. 2019;93:e508-e517.
A17. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, et al. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32:1351-1358.
A18. Zhao L, Chen J, Li Y, et al. The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:508-515.
A19. Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, et al. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 2017;37:214-224.
A20. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache*. 2016;56:1317-1332.
A20b. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-141.
A21. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.
A22. Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014;311:1641-1651.
A23. Bruce BB, Digre KB, McDermott MP, et al. Quality of life at 6 months in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Neurology*. 2016;87:1871-1877.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016;48:856-866.
2. Cámara MS, Martín Bujanda M, Mendioroz Iriarte M. Epigenetic changes in headache. *Neurologia*. 2017. [Epub ahead of print.]
3. Tabatabai RR, Swadron SP. Headache in the emergency department: avoiding misdiagnosis of dangerous secondary causes. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34:695-716.
4. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, et al. Prognostic factors for chronic headache: a systematic review. *Neurology*. 2017;89:291-301.
5. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17:174-182.
6. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391:1315-1330.
7. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:553-561.
8. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine. *Drugs*. 2018;78:913-928.
9. Jensen RH. Tension-type headache—the normal and most prevalent headache. *Headache*. 2018;58:339-345.
9b. Steinberg A, Josefsson P, Alexanderson K, et al. Cluster headache: Prevalence, sickness absence, and disability pension in working ages in Sweden. *Neurology*. 2019;93:e404-e413.
10. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83.
11. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al. Treatment of cluster headache: the American Headache Society evidence-based guidelines. *Headache*. 2016;56:1093-1106.
12. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med*. 2018;131:17-24.

13. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache—a review. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:405-414.
14. Fisayo A, Bruce BB, Newman NJ, et al. Overdiagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2016;86:341-350.
15. Dinkin MJ, Patsalides A. Venous sinus stenting in idiopathic intracranial hypertension: results of a prospective trial. *J Neuroophthalmol*. 2017;37:113-121.
16. Kranz PG, Malinzak MD, Amrhein TJ, et al. Update on the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:1-8.
17. Gaiser RR. Postdural puncture headache: an evidence-based approach. *Anesthesiol Clin*. 2017;35:157-167.
18. Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:396-420.
19. Ramusino MC, Perini G, Antonaci F, et al. The treatment of trigeminal autonomic cephalalgias: an overview. *J Oral Facial Pain Headache*. 2019;33:89-104.

**Um homem de 30 anos apresenta episódios frequentes de dor bilateral, em caráter de compressão, que causa fotofobia, fonofobia e náuseas. As cefaleias pioram com a atividade física, ocorrem quatro vezes por mês e persistem de 24 a 48 horas. O diagnóstico mais provável é o de:**

- A. Enxaqueca.
- B. Cefaleia tensional.
- C. Hemicrania contínua.
- D. Dor facial atípica.

Concluir questão

**Uma paciente de 35 anos apresenta cefaleia unilateral sobre o olho direito, bem como lacrimejamento, hiperemia conjuntival e dor ocular. As cefaleias persistem por 40 minutos e ocorrem diariamente, em geral no início da noite. O diagnóstico correto é de:**

- A. Hemicrania paroxística.
- B. Cefaleia em salvas.
- C. Hemicrania contínua.
- D. Glaucoma agudo.

Concluir questão

**Mulher de 30 anos manifesta cefaleias cada vez mais frequentes, caracterizadas por cefaleia holocraniana bilateral, fotofobia, náuseas e, raramente, vômito. As cefaleias ocorrem 25 dias por mês, e ela está atualmente em uso de medicação combinada com paracetamol/butalbital quase diariamente. O diagnóstico mais provável é de:**

- A. Enxaqueca crônica.
- B. Enxaqueca crônica por uso excessivo da medicação.
- C. Cefaleia tensional crônica.
- D. Cefaleia tensional crônica por uso excessivo de medicação.

Concluir questão

**Uma paciente de 30 anos apresenta cefaleia crônica diária, tinido pulsátil e episódios de borramento visual. Ao exame, ela manifesta papiledema. Qual avaliação você faria?**

- A. Ressonância magnética (RM) e punção lombar (PL).
- B. RM, PL e campos visuais.
- C. Tomografia computadorizada (TC).
- D. PL somente.
- E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

371

# LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA E LESÃO TRAUMÁTICA DA MEDULA ESPINAL

JEFFREY J. BAZARIAN E GEOFFREY S. F. LING

## EPIDEMIOLOGIA

A lesão cerebral traumática e a lesão traumática da medula espinal são doenças comuns passíveis de prevenção. Estima-se que 54 a 60 milhões de pessoas sejam vítimas de lesão cerebral traumática no mundo por ano, projetada para se tornar a terceira maior causa de incapacidade no mundo em 2020. Nos EUA, a lesão cerebral traumática resulta em mais de 2,5 milhões de consultas ao pronto-socorro e 52 mil óbitos por ano, tornando-a a principal causa de morte e incapacidade traumática (ver Capítulo 103). Entre 2000 e 2015, mais de 300.000 soldados foram diagnosticados com lesão cerebral traumática, e estimativas de lesão cerebral traumática relacionada com o esporte variam de 1,6 a 3,8 milhões por ano. A prevalência de lesão cerebral traumática na população dos EUA está estimada em 5 milhões, mas a magnitude provavelmente é maior, pois essa lesão é, com frequência, subnotificada pelos pacientes e passa despercebida por provedores de cuidados agudos de saúde. Mais de 85% de todas as lesões cerebrais traumáticas são leves, em geral conhecidas como concussões. A maioria dessas lesões é causada por quedas (ver Capítulo 22), acidentes com veículos automotivos e assaltos. Um adicional aproximado de 11 mil casos de lesão de medula espinal grave ocorre por ano nos EUA, resultante de acidentes automotivos, quedas, lesões relacionadas com esportes e acidentes de trabalho (ver Capítulo 103). A maioria dos pacientes com lesões cerebrais e de medula espinal é de homens adultos jovens.

Nos últimos 20 anos, a taxa de mortalidade geral associada à lesão cerebral traumática e à lesão traumática da medula espinal diminuiu em decorrência da intervenção neurocirúrgica imediata, da melhora dos cuidados em unidades de terapia intensiva (UTIs) e da prevenção de complicações, como a trombose venosa profunda e as úlceras de decúbito. Nos EUA, os quase 5,5 milhões de sobreviventes de uma lesão cerebral traumática e de uma lesão traumática da medula espinal costumam precisar de reabilitação continuada. Uma vez que a maioria desses pacientes é jovem e estava em boas condições de saúde física à época da lesão, muitos deles precisam de cuidados crônicos por décadas, podendo, mesmo a lesão relativamente mais leve, levar a uma

incapacidade maior. Por exemplo, houve aumento de 5 vezes da taxa de mortalidade por demência entre os antigos jogadores de futebol profissional.[1b] Se não tratados, muitos pacientes com lesão cerebral traumática continuam a apresentar sintomas residuais meses depois e muitos são incapazes de voltar a um emprego remunerado.

## BIOPATOLOGIA

A lesão traumática ao sistema nervoso central tem duas fases: a primeira é a lesão neuronal, que ocorre como resultado direto do episódio traumático; e a segunda ou tardia, causada por múltiplos processos neuropatológicos, pode continuar durante dias a semanas após a lesão inicial.

### Fase da lesão primária

A fase da lesão primária é imediata, e seu dano, que pode causar a morte quase instantaneamente, está quase sempre completo quando os cuidados médicos são instituídos. Em uma lesão de compartimento fechado à cabeça ou à coluna vertebral, o impacto direto do tecido neuronal contra a abóbada óssea e o cisalhamento de estruturas neurovasculares resulta em dano neuronal. Uma vez que as estruturas neuronais do cérebro residem em um compartimento cheio de fluido, essas estruturas podem ficar para trás da estrutura óssea ao se movimentarem durante a súbita parada do corpo em movimento. Por isso, as estruturas colidirão tanto anterior quanto posteriormente contra a tábua óssea interna, resultando, assim, em uma lesão de golpe-contragolpe. Se houver um componente rotacional – o que é quase universal no caso de lesão cerebral traumática –, as estruturas intracranianas sofrem torção e rotação, resultando assim em tensão de cisalhamento excessiva (*i. e.*, estiramento). Os axônios e os vasos sanguíneos são mais suscetíveis à tensão de cisalhamento em decorrência da microestrutura alongada. Assim, a fase de lesão primária resulta em dano aos axônios (lesão axonal) e aos vasos sanguíneos (hemorragia). Os acidentes com veículos automotivos são particularmente prejudiciais em razão da desaceleração súbita.

### Fase da lesão secundária

Essa fase começa imediatamente após a fase primária e pode continuar por um período prolongado. Ela envolve a progressão da lesão axonal, com desvios no fluxo iônico levando a inchaço axonal, perda de transporte axonal e neurotransmissão alterada (e-Figura 371.1). A falha mitocondrial resulta em crise de energia para o neurônio, levando assim à perda da função neuronal e/ou à apoptose (morte programada da célula). Essa segunda fase continua por dias a semanas e envolve também necrose e desmielinização neuronal. Uma resposta neuroinflamatória envolvendo microgliose começa algumas horas após a lesão cerebral traumática e pode continuar por meses e até mesmo por anos. A disfunção induzida pela lesão da barreira hematencefálica permite que elementos do sistema imune periférico participem nesse processo. O dano microvascular difuso, a

disfunção da barreira hematencefálica e a perda da regulação autônoma resultam em hiper e hipoperfusão, contribuindo assim para a isquemia e o edema cerebral. A destruição de estruturas intra-axonais pode resultar em acumulações anormais de proteínas neurotóxicas, como beta-amiloide e tau fosforilada, as quais, em combinação com neuroinflamação anormal persistente, contribuem para demência ou neurodegeneração de início precoce.

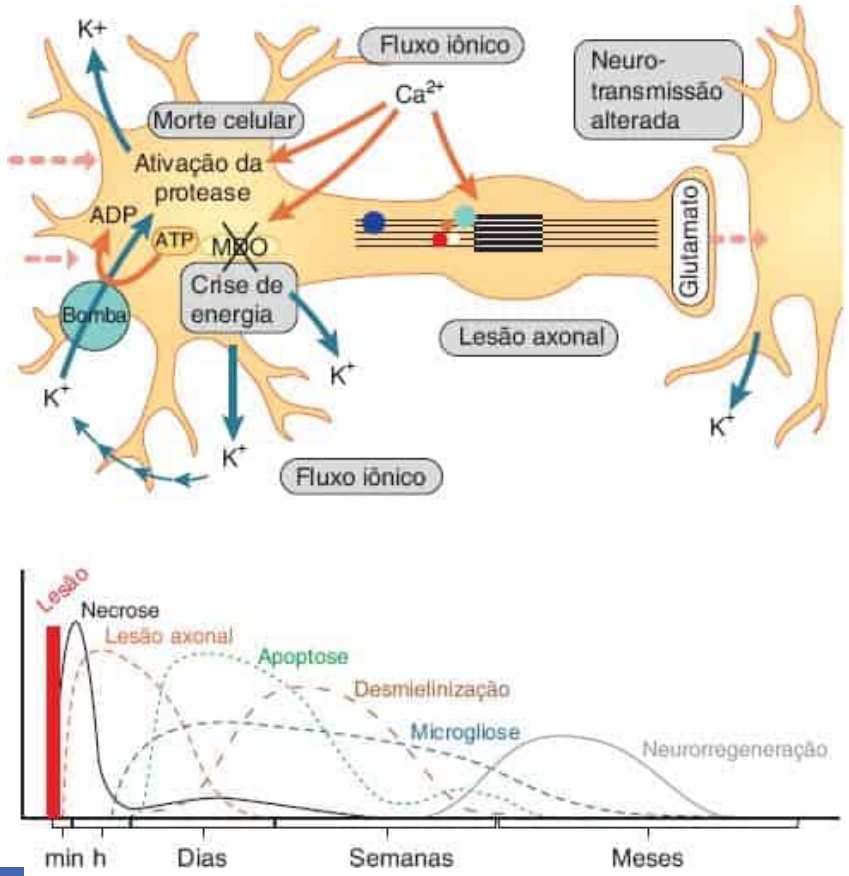


**E-FIGURA 371.1 Lesão axonal (*topo*) e evolução temporal de episódios biopatológicos de lesão cerebral traumática (*linha inferior*).**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Lesão cerebral traumática

A característica clínica de uma lesão cerebral traumática aguda é a alteração no nível de consciência, geralmente associada a amnésia, confusão ou desorientação no momento da lesão. Manifestações clínicas complementares variam com a gravidade da lesão, tipicamente avaliada pela escala de coma de Glasgow (Tabela 371.1), que mede a capacidade de uma pessoa em abrir os olhos e responder a perguntas ou comandos para se movimentar.

| Tabela 371.1 | Classificação da escala de coma de Glasgow. | |
|---|---|---|
| **MELHOR RESPOSTA MOTORA** | **MELHOR RESPOSTA VERBAL** | **MELHOR ABERTURA DOS OLHOS** |
| 1 = Sem resposta motora | 1 = Sem resposta verbal | 1 = Sem abertura dos olhos |
| 2 = Extensão à dor | 2 = Sons incompreensíveis | 2 = Abertura do olho à dor |
| 3 = Flexão à dor | 3 = Palavras inapropriadas | 3 = Abertura dos olhos ao comando verbal |
| 4 = Retirada à dor | 4 = Respostas desconexas | 4 = Abertura espontânea dos olhos |
| 5 = Localização da dor | 5 = Orientação | |
| 6 = Obedece a comandos | | |

Para calcular o escore, devem-se somar os números de cada uma das três colunas. Um escore de 3 a 8 indica lesão cerebral grave; 9 a 12, lesão moderada; e 13 a 15 é classificado como lesão leve.

Pacientes com lesão cerebral traumática moderada a grave apresentam alterações prontamente reconhecíveis do nível de consciência, que variam de confusão a agitação até vertigem. O exame físico pode revelar sinais de pressão intracraniana elevada ou herniação do tronco encefálico com vômito, pupilas anisocóricas, postura de decorticação ou descerebração, hipopneia, hipertensão arterial e bradicardia. Os sinais de uma fratura craniana aberta/deprimida ou de fratura de base de crânio (hemotímpano, rino/otorreia de líquido cefalorraquidiano, equimose periorbitária, equimose pós-auricular) costumam estar associados à hemorragia intracraniana. A lesão cerebral focal pode se manifestar como crises convulsivas ou fraqueza/dormência focalizada de membro. Pacientes com lesão cerebral traumática leve podem se mostrar brevemente confusos ou amnésicos (repetindo perguntas aos provedores de cuidados), com sensório normal algumas horas após a lesão. Nesse tipo de lesão leve, não há vômito nem crises convulsivas, a pressão arterial e a frequência cardíaca estão normais e o crânio não está fraturado.

Após a resolução da alteração aguda do nível de consciência, a maioria dos pacientes com lesão cerebral traumática manifesta um ou mais sintomas, como cefaleia, tontura, dificuldade com a memória e concentração, desequilíbrio e fadiga. Acredita-se que esses sintomas reflitam lesão axonal comprometendo vários domínios funcionais, incluindo

regulação da dor de cabeça e pescoço (provocando cefaleia), regulação do sono e do humor, função cognitiva, função vestibular e visão de perto. No exame físico, os pacientes com lesão cerebral traumática podem exibir instabilidade postural, marcha em *tandem* instável, comprometimento do acompanhamento visual de objetos ou movimentos oculares sacádicos anormais, reflexo vestíbulo-ocular anormal, insuficiência de convergência ou insuficiência de acomodação visual. A análise neurocognitiva pode revelar déficits em recordação imediata e tardia, concentração, processamento de informações, funcionamento executivo e tempo de reação. Além disso, pacientes que sobrevivem a uma lesão cerebral traumática leve a intensa podem apresentar déficits de função motora, de sensibilidade e de linguagem.

Os sintomas pós-lesão que persistem além de 3 meses são conhecidos como síndrome pós-concussão. Os sintomas são similares aos subagudos da concussão, mas queixas de alteração de humor e do sono são mais comuns. A causa da síndrome pós-concussão não é conhecida, mas os efeitos fisiológicos da lesão cerebral e as reações emocionais a esses efeitos parecem desempenhar um papel.

## Lesão traumática da medula espinal

Existem três síndromes raquimedulares principais: a síndrome de Brown-Séquard, a síndrome medular central (síndrome cordonal central) e a síndrome medular anterior. Na síndrome de Brown-Séquard, os déficits se referem a uma lesão da metade lateral da medula espinal; os achados consistem em perda ipsolateral da função motora, da percepção tátil, da propriocepção e da percepção vibratória, assim como perda contralateral da sensação de dor e de temperatura. A síndrome medular central se manifesta como perda bilateral da função motora envolvendo os membros superiores, mas poupando os membros inferiores, sendo algumas vezes conhecida como "síndrome do homem no barril". A fraqueza proximal é maior que a distal. Há redução da sensibilidade álgica e térmica, sendo a propriocepção e a percepção vibratória geralmente poupadas. A síndrome medular anterior se manifesta por déficits que se referem às colunas ou funículos anteriores e laterais da medula espinal bilateralmente. Ocorre perda da sensibilidade tátil, álgica e térmica e função motora abaixo do nível da lesão, mas as funções de sensação de propriocepção e de vibração da coluna posterior permanecem intactas.

Após uma lesão de medula espinal traumática aguda, os pacientes podem sofrer de um choque espinal ou perda temporária dos reflexos espinais abaixo do nível da lesão, incluindo perda dos reflexos de estiramento muscular e dos reflexos bulbocavernoso e anal. Em lesões cervicais altas, os reflexos mais baixos (bulbocavernoso e anal) podem estar preservados. Alguns pacientes demonstram o fenômeno de Schiff-Sherrington, no qual os reflexos são afetados acima do nível da lesão. Pacientes com choque espinal também podem perder os reflexos autônomos, o que leva a hipotensão neurogênica, vasodilatação periférica, íleo paralítico e retenção urinária. Se a lesão ocorrer em T3 ou acima, o tônus simpático para o coração fica comprometido. Nesse cenário, a hipotensão

vem acompanhada por bradicardia, produzindo assim a disautonomia e a tríade de choque neurogênico de bradicardia, hipotensão e vasodilatação periférica.

## DIAGNÓSTICO

### Lesão cerebral traumática

O diagnóstico de lesão cerebral traumática é primariamente clínico. Dois elementos necessários são a lesão e alteração no estado mental no momento da lesão. O exemplos dessa alteração no estado mental incluem perda de consciência, amnésia, confusão e desorientação. Achados em exame físico, análise neurocognitiva e neuroimagens podem substanciar a impressão clínica inicial e determinar a gravidade da lesão, mas nenhuma delas é suficientemente sensível para excluir a lesão cerebral traumática. As alterações no estado mental são prontamente reconhecidas em lesão cerebral traumática grave, mas são mais difíceis de detectar em formas mais moderadas.[1] Um protocolo padronizado (Tabela 371.2) pode ajudar a identificar alterações mais sutis no estado mental no atendimento inicial. Qualquer declínio em comparação com um escore basal pré-lesão sugere concussão, pois pessoas normais tendem a apresentar melhores resultados na reanálise.

A classificação da escala de coma de Glasgow (Tabela 371.1) deve ser calculada para estimar a gravidade da lesão cerebral traumática. O exame físico deverá avaliar também evidência de pupilas anisocóricas, de fratura de crânio aberta ou com afundamento, fratura de base de crânio, crise convulsiva, fraqueza localizada de membros ou dormência. Os achados compatíveis com formas mais moderadas da lesão cerebral traumática incluem instabilidade postural, marcha em *tandem* instável, perseguição ocular e movimentos oculares sacádicos anormais, reflexo vestíbulo-ocular anormal, insuficiência de convergência e insuficiência de acomodação visual.[2] Os testes neurocognitivos, em geral não projetados para diagnosticar lesão cerebral traumática, podem ser usados para subsidiar o diagnóstico e acompanhar a recuperação, acessar a memória, a concentração e o processamento de informações, funcionamento executivo, tempo de reação e resolução de problemas.

**Tabela 371.2** Avaliação padronizada de concussão.

| TAREFA | ESCORE POSSÍVEL |
|---|---|
| **ORIENTAÇÃO** | |
| Mês, data, dia da semana, ano, hora (1 ponto para cada resposta correta) | 0 a 5 |

| | |
|---|---|
| **MEMÓRIA IMEDIATA** | |
| O paciente repete uma lista com 5 palavras ditas pelo examinador; 3 tentativas (1 ponto para cada palavra relembrada corretamente) | 0 a 15 |
| **CONCENTRAÇÃO** | |
| Recordação inversa de números; 3, 4, 5 e 6 dígitos em ordem inversa (1 ponto para cada fragmento de números repetido corretamente em sentido contrário) | 0 a 4 |
| Meses do ano em ordem reversa (1 ponto para cada repetição reversa na sequência correta) | 0 a 1 |
| **EVOCAÇÃO DE MEMÓRIA TARDIA** | |
| O paciente repete as cinco palavras do teste de Memória Imediata (1 ponto para cada palavra corretamente recordada) | 0 a 5 |
| **ESCORE TOTAL** | 0 a 30 |

## *Biomarcadores e investigação por imagens*

Biomarcadores como o precursor L1 da isoenzima de hidrolase de terminal carboxila ubiquitina e a proteína ácida fibrilar glial (GFAP, *glial fibrillary acid protein*) foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para ajudar no diagnóstico rápido de lesão cerebral,[3] com sensibilidade de aproximadamente 98% e especificidade de 99,6% à procura de lesões intracranianas na TC da cabeça. Todos os pacientes com escore na escala de coma de Glasgow abaixo de 15 devem ser avaliados por TC sem contraste da cabeça para detectar lesões intracranianas clinicamente importantes, como fraturas relacionadas com um traumatismo, hemorragia e edema cerebral. A detecção precoce de hemorragia em expansão é essencial para a descompressão neurocirúrgica rápida, que pode salvar a vida do paciente. Para aqueles com escore de 15 na escala de coma de Glasgow, nos quais a prevalência de lesão intracraniana é inferior a 10%,[4] as regras de decisão clínica podem ser aplicadas para identificar pacientes de alto risco que necessitem de TC de crânio (Tabela 371.3).[5] Os achados típicos pós-lesão encontrados na TC incluem hematoma subdural (Figura 371.1), hematoma epidural, hemorragia intraparenquimatosa, contusão e hemorragia subaracnóidea traumática (ver Capítulo 380).[6] Uma fratura de crânio associada, especialmente na junção temporoparietal, aumenta a probabilidade de hematoma epidural, em geral pela ruptura da artéria meníngea média. A ressonância magnética é

um exame mais sensível, que consegue detectar alterações sutis não visíveis na TC. A maioria dos pacientes com lesão cerebral traumática leve apresentará neuroimagem normal, pois a lesão axonal é quase invisível na TC e na RM padrão. Entretanto, a ressonância magnética ponderada em suscetibilidade consegue detectar micro-hemorragias, e a RM por tensor de difusão pode visualizar tratos de substância branca rompidos.

**Tabela 371.3** Regras de decisão para determinar a necessidade de tomografia computadorizada (TC) em adultos com lesão cerebral.

| INDICAÇÃO PARA TC | CANADENSE | NOVA ORLEANS | AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS |
|---|---|---|---|
| Escala de coma de Glasgow | < 15 às 2 h | < 15 | < 15 |
| Amnésia | Retrógrada > 30 min | Anterógrada | Qualquer uma |
| Suspeita de fratura de crânio | Sim | Sim | Sim |
| Vômito | Recorrente | Qualquer uma | Qualquer uma |
| Idade | ≥ 65 | > 60 | > 60* |
| Coagulopatia | – | – | Sim |
| Déficit localizado | – | – | Sim |
| Crise convulsiva | – | Qualquer uma | Sim |
| Perda de consciência | Se escala de coma de Glasgow = 14 | – | Sim? |
| Traumatismo visível acima das clavículas | – | Qualquer uma | Qualquer uma |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cefaleia | – | Sim | Sim |
| Mecanismo perigoso da lesão† | Sim | – | Só na ausência de perda de consciência |
| Intoxicação suspeita | – | Substância psicoativa, álcool | Substância psicoativa, álcool |
| Sensibilidade/especificidade‡ | 0,99/0,51 | 0,99/0,33 | Desconhecida |

*Idade > 65 se não houver perda de consciência; caso contrário, positivo somente com perda consciência ou amnésia. †Pedestre contra veículo automotivo, ejeção de um veículo automotivo, queda de altura superior a 1 m ou 5 degraus de uma escada. ‡Para detecção de lesão intracraniana traumática na cabeça – varredura por TC.

## Lesão traumática de medula espinal

Um exame neurológico detalhado é necessário para identificar o nível da lesão e a gravidade de quaisquer déficits, assim como documentar o grau de disfunção neurológica o mais cedo possível. O nível da lesão é o segmento mais inferior da medula espinal com função motora e sensorial intacta. Achados neurológicos normais em pacientes com nível de consciência normal reduzem a necessidade de estudos por imagem. Entretanto, quaisquer queixas de dor na coluna, dormência, formigamento ou fraqueza deverão levantar suspeita de lesão da medula espinal. Em particular, uma queixa de "mãos queimando" sugere lesão traumática dela.

O momento da lesão deve ser registrado o mais acuradamente possível. O prognóstico para melhora neurológica será melhor se a lesão for incompleta, quando comparada à completa. Durante o período agudo, exames clínicos seriados têm de ser realizados com frequência.

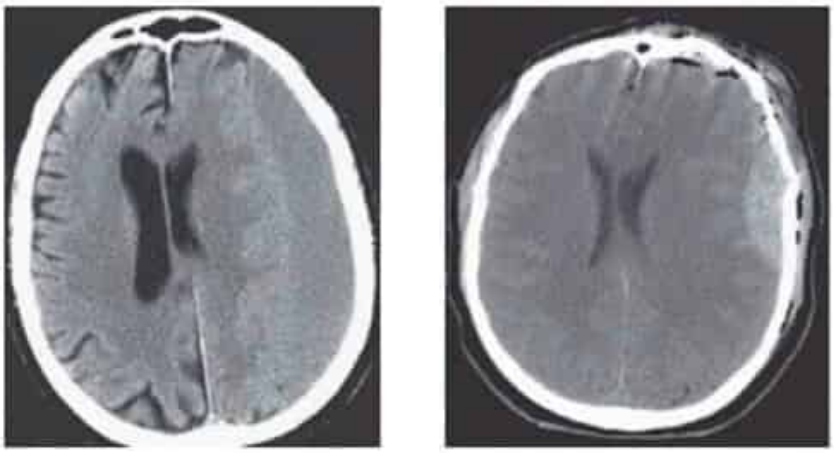

**FIGURA 371.1 Imagens de tomografia computadorizada de hematoma subdural (*esquerda*) e hematoma epidural (*direita*).**

Se houver suspeita de lesão da medula espinal, o paciente deve ser imobilizado de maneira apropriada, com um colar cervical e prancha rígidos. Em pacientes capazes de cooperar com um exame neurológico, que não estejam intoxicados e não tenham outras lesões dolorosas (p. ex., fratura do fêmur, que interferiria no exame motor e sensorial da perna), os achados neurológicos normais excluem efetivamente a doença de medula espinal cervical.

## *Exames de imagem*

Em pacientes alertas e estáveis, a Canadian C-Spine Rule (Figura 371.2) pode ser usada para reduzir exames de imagem desnecessários, sem qualquer efeito adverso nos resultados do paciente. Em outros, a avaliação radiológica deverá começar com radiografias simples da coluna vertebral, com neuroimagens de quaisquer anormalidades encontradas. As vértebras devem ser examinadas com TC, enquanto a medula espinal e as partes moles inter e paravertebrais são mais bem investigadas por ressonância magnética. Após um traumatismo fechado, os resultados negativos de uma TC de alta qualidade e bem interpretada são um meio provavelmente seguro e eficiente para excluir a lesão da medula cervical em pacientes torporosos.[7] Em geral, uma radiografia do tórax é indicada para fornecer imagens das vértebras cervicais e torácicas inferiores; o achado de um derrame pleural no cenário de uma possível lesão da coluna torácica sugere hemotórax.

## Lesão ligamentosa *versus* lesão de medula espinal

Se as radiografias simples e a TC da coluna cervical estiverem normais, mas, ainda assim, o paciente se queixar de dor no pescoço, pode-se considerar uma lesão ligamentar. Os pacientes devem ser mantidos em um colar cervical rígido até que uma das condições

a seguir seja atendida: (1) a dor e o espasmo muscular tenham se resolvido; (2) as radiografias em flexão/extensão dinâmica estejam normais, ou (3) ressonância magnética nas 48 horas seguintes à lesão esteja normal. Achados anormais em exames de imagem ou dor persistente justificam a avaliação cirúrgica para determinar a necessidade de imobilização adicional ou correção cirúrgica.

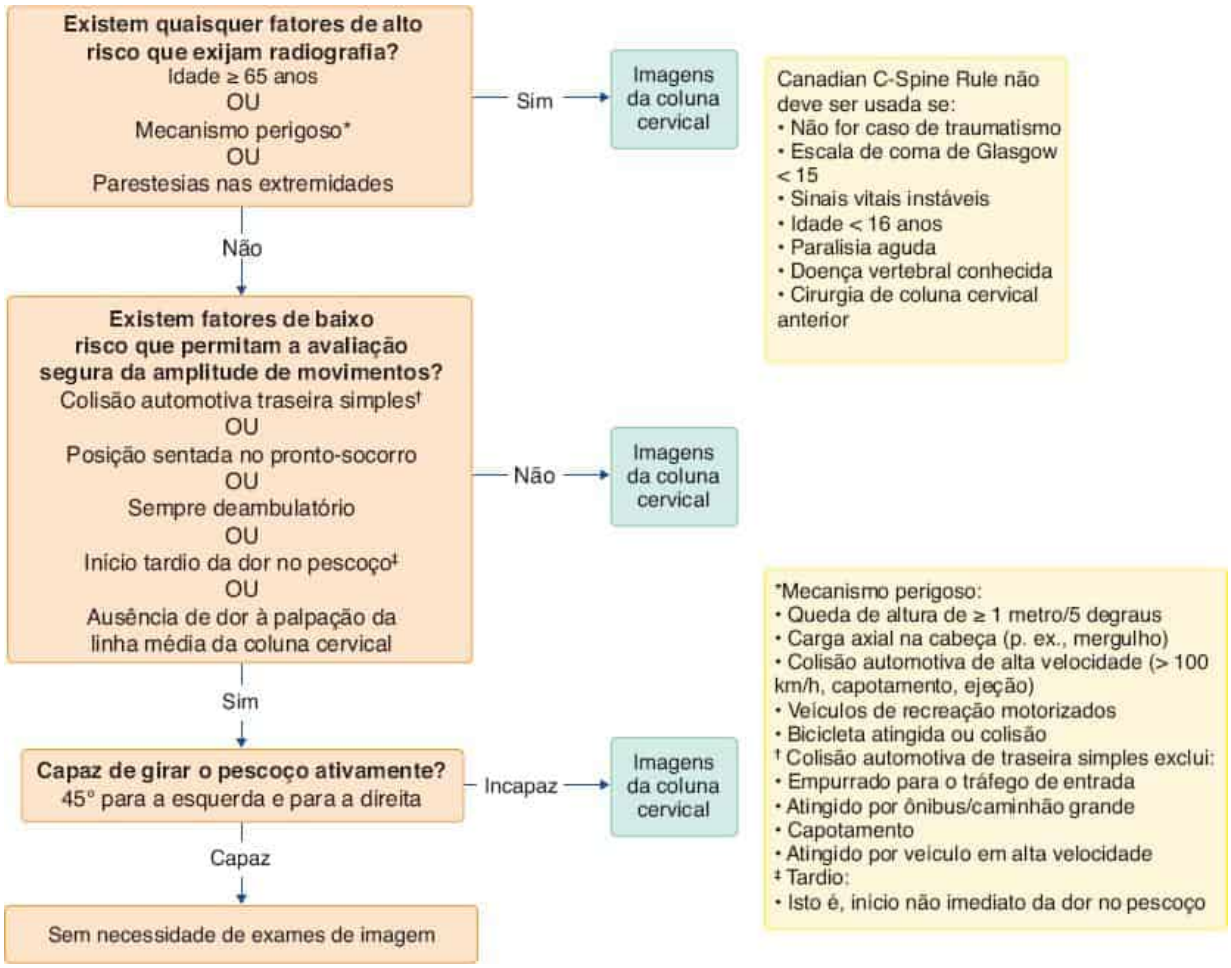


**FIGURA 371.2 Regra Canadense *C-Spine*. Para pacientes com traumatismo alertas (escala de coma de Glasgow ≥ 15) e estáveis, nos quais a lesão de coluna cervical seja uma preocupação.** (Modificada de Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al. Comparative validation of the Canadian C-Spine Rule and the NEXUS low-risk criteria in alert and stable patients. *N Engl J Med*. 2003;349:2510-2518; and Stiell IG, Wells GA, Vandemheen KL, et al. The Canadian C-Spine Rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA*. 2001;286:1841-1848.)

## TRATAMENTO

**Lesão cerebral traumática**

A abordagem ao tratamento varia com base na gravidade da lesão. Para uma lesão cerebral traumática moderada a grave, os objetivos imediatos da terapia são limitar as lesões da fase secundária da lesão, como hipoxia e isquemia, preservar e, se possível, restaurar a função neurológica e evitar as complicações clínicas secundárias.[8,9] O tratamento exige suporte de via respiratória, ventilação mecânica e identificação rápida de lesões administráveis e passíveis de tratamento neurocirúrgico por TC de crânio (Tabela 371.4). A evacuação neurocirúrgica precoce da hemorragia pode salvar a vida do paciente. Recomenda-se o monitoramento estrito da pressão arterial e da pressão de perfusão cerebral em um ambiente de UTI, independentemente da necessidade de neurocirurgia. Apesar dos grandes esforços de pesquisa, o tratamento clínico atual é amplamente confinado a medidas de suporte: manter a pressão de perfusão cerebral, minimizar a pressão intracraniana e tratar indiretamente o edema. A persistência de pressão intracraniana elevada, apesar dessas intervenções, é um sinal de gravidade. Em tais casos, a craniectomia bifrontotemporoparietal consegue reduzir a pressão intracraniana e a permanência na UTI, mas não demonstrou melhorar os desfechos, em parte porque qualquer redução em mortalidade é compensada por um aumento em incapacidade muito grave e estado vegetativo persistente, sem diferenças significativas no índice de boa recuperação ou boa recuperação mais incapacidade moderada.[A1]

Para a lesão cerebral traumática leve, a prioridade de tratamento agudo é a identificação daqueles em risco para lesões intracranianas traumáticas, como fratura do crânio, hemorragia e edema. Pacientes com lesão intracraniana deverão ser avaliados por um neurocirurgião e observados em ambiente hospitalar no que diz respeito à deterioração ou à expansão do hematoma. Pacientes sem lesão intracraniana ou com risco baixo para ela podem ser tratados como pacientes ambulatoriais, mas deverão ser removidos da recreação ou do trabalho[10] e, por lei, não deverão retornar até a avaliação detalhada com autorização por escrito de um médico devidamente experiente. A maioria dos pacientes com lesão cerebral traumática leve experimentará um ou mais sintomas pós-concussão, como cefaleia, tontura, dificuldade com a memória, a concentração e o equilíbrio e fadiga. Apesar de uma crença comum de que a lesão cerebral traumática leve não seja uma lesão tratável, tratamentos direcionados e com base nos sintomas (Tabela 371.5) podem melhorar a dor na cabeça e no pescoço, a cognição, a função vestibular, a visão de perto e a recuperação em geral.

**Lesão traumática da medula espinal**

**Manejo inicial**

O manejo de emergência de uma lesão traumática da medula espinal começa com os suportes básicos de via respiratória, respiração e circulação. Lesões cervicais acima da quinta vértebra cervical e, às vezes, abaixo dessa vértebra estão associadas à capacidade ventilatória prejudicada, exigindo intubação de emergência caso haja qualquer preocupação de que a via respiratória ou o esforço ventilatório estejam comprometidos. Se não foi feito exame de imagem da coluna cervical, o método preferido será a intubação nasotraqueal mediante orientação por fibra óptica.

A hipotensão pode se dar por choque neurogênico ou hipovolemia. Para choque neurogênico, os agentes farmacológicos vasopressores, como a fenilefrina (começando com infusão intravenosa (IV) contínua a 100 µg/min, com titulação para efeito clínico), podem ser necessários. Se houver taquicardia, é mais provável a hipovolemia, de modo que a reanimação volêmica seria mais apropriada (ver Capítulo 98).

### Terapia direcionada

A metilprednisolona não é mais preconizada para o tratamento de lesão aguda de medula espinal.[A1b],[12] A administração sistêmica de um medicamento de estabilização de microtúbulo permeável da barreira hematencefálica, a epotilona B, tem sido benéfica em modelos animais, mas sua utilidade em seres humanos é desconhecida.

A intervenção cirúrgica dentro de 8 horas deverá se basear na estabilidade das colunas vertebrais anterior (metade anterior do corpo vertebral e do disco vertebral), média (metade posterior do corpo e do disco) e posterior (o arco, facetas e ligamentos).[A5] Em geral, se duas das três colunas estiverem danificadas, a estabilização cirúrgica será necessária. Se a cirurgia imediata não for indicada, o paciente deverá ser admitido na UTI para manejo complementar.[13]

### Manejo agudo e subagudo

Pacientes com lesão de medula espinal grave exigem cuidados cardiovasculares e ventilatórios intensivos, assim como de suporte para função urinária e intestinal, abordagens para evitar úlceras de decúbito[14] e medidas gerais similares àquelas usadas para pacientes com lesão cerebral traumática.

#### *Choque neurogênico e disautonomia*

A terapia inicial para disautonomia deve ser a administração de fluidos para restaurar um volume circulante adequado com a pressão venosa central direcionada de 4 a 6 mmHg. Um hematócrito de 30 é o ideal para a perfusão do sistema nervoso central, de modo que o sangue possa ser usado se o paciente estiver anêmico. Se o sangue não for necessário, um coloide (p. ex.,

soluções de albumina) ou um cristaloide (p. ex., soro fisiológico normal) podem ser usados. Se houver suspeita de doença cardíaca ou pulmonar, um cateter de artéria pulmonar poderá ser necessário de imediato para avaliar o *status* de fluido e a relação entre pressão pulmonar e pressão venosa central.

Uma vez atingido o volume circulante adequado, a hipotensão deve ser tratada com vasopressores, como fenilefrina, norepinefrina ou dopamina (começando com 1 µg/kg/min em infusão IV contínua) (ver Capítulo 98), com o objetivo de pressão arterial média de 85 mmHg ou maior para manter a pressão de perfusão da medula espinal de 50 mmHg ou maior.[15] A bradicardia sintomática pode ser tratada com atropina (1 mg IV).

***Comprometimento ventilatório***

Uma lesão em C5 ou mais alta pode resultar em denervação diafragmática e exigir assistência ventilatória completa. O manejo apropriado exige intubação endo ou nasotraqueal e ventilação mecânica, com volume corrente apropriado (6 a 10 mℓ/kg), fração inspirada de oxigênio ($FI_O2$) para atingir a pressão parcial de oxigênio ($P_O2$) entre 80 e 100 mmHg e taxa de aplicação de pressão parcial de gás carbônico ($P_{CO}2$) de 40 mmHg (ver Capítulo 97). Pressão expiratória positiva final também deve ser aplicada para minimizar a atelectasia. Se o paciente não mostrar sinais de recuperação ventilatória dentro de 2 semanas da intubação, a traqueostomia deve ser considerada.

Lesões abaixo de C5 também podem estar associadas a uma ventilação espontânea inadequada. Lesões mediocervicais podem estar associadas a uma função diafragmática intacta, mas comprometida. Se suspeita, um teste inalatório (*sniff test*) mediante fluoroscopia pode ser conduzido para determinar se ambos os hemidiafragmas estão funcionando de maneira adequada. Caso contrário, a intubação/traqueostomia com ventilação controlada por volume pode ser necessária. Se a função estiver intacta, a ventilação de suporte de pressão pode ser suficiente (ver Capítulo 97) para atingir um volume corrente apropriado.

Lesões cervicais em C6 e abaixo poupam os nervos frênicos, mas podem romper a inervação dos músculos intercostais. O achado primário é a redução da tosse e a incapacidade de aumentar a ventilação quando necessário, levando assim à atelectasia e à pneumonia; a eliminação assistida de secreções traqueais é essencial.

***Doença tromboembólica***

A doença tromboembólica (ver Capítulo 74) é uma causa importante de morbidade e de mortalidade após lesão traumática da medula espinal. A imobilização prolongada dos membros inferiores leva à trombose venosa profunda em até 70% dos pacientes com lesão de medula espinal, os quais

deverão receber profilaxia com heparina de baixo peso molecular (p. ex., enoxaparina subcutânea 30 mg, 2 vezes/dia) nas 72 horas seguintes à lesão (ver Capítulo 76). A anticoagulação pode ser suspensa no dia da cirurgia, mas deve ser retomada 24 horas após o procedimento. Uma alternativa menos efetiva são os dispositivos de compressão intermitente (*i. e.*, meias pneumáticas) com dose baixa de heparina não fracionada. Um filtro de veia cava inferior pode ser colocado se a terapia anticoagulante for contraindicada.

***Função visceral e nutrição***

A musculatura da parede abdominal é inervada por T7 a T12. Estômago, intestino delgado, fígado, pâncreas e dois terços proximais do cólon recebem inervação de T5 a L2. A lesão da medula espinal nesses níveis ou acima deles pode prejudicar a função visceral. No caso de íleo paralítico, um tubo nasogástrico deve ser colocado para descomprimir o estômago. A nutrição parenteral deve ser iniciada assim que possível. A alimentação enteral deve ser adiada até que a motilidade gastrintestinal retorne, geralmente dentro de 2 a 3 semanas. Até que a alimentação enteral possa começar, nutrição parenteral total ou periférica deve ser usada (ver Capítulo 204). Em comparação ao manejo conservador do intestino, a irrigação transanal melhora a constipação intestinal, a incontinência fecal e a qualidade de vida relacionada com os sintomas em pacientes com lesões raquimedulares.

Úlcera péptica induzida por estresse ocorre em quase um terço dos pacientes sem profilaxia. Os antagonistas do receptor $H_2$ (p. ex., ranitidina 50 mg IV, 3 vezes/dia) ou um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, 20 mg/dia VO) reduzem a incidência de úlceras.

O tônus da bexiga pode ser perdido em razão do choque espinal. Um cateter de Foley deve ser colocado por, no mínimo, 5 a 7 dias para drenar a bexiga e avaliar o débito urinário. Uma vez resolvido o choque espinal, pode ocorrer disreflexia como resultado da distensão da bexiga. Sinais clínicos, como sudorese, pele ruborizada e hipertensão, podem ocorrer. O exame clínico com palpação e percussão revelará bexiga distendida, o que pode ser tratado com treinamento da bexiga ou cateterização intermitente.

***Outra terapia***

Em um estudo randomizado, a pregabalina, 150 a 600 mg/dia, foi efetiva em reduzir a dor neuropática central após lesão raquimedular.[A6] Pacientes com lesão traumática de medula espinal geralmente desenvolvem úlceras de decúbito e lesões por pressão (ver Capítulo 22). Leitos cinéticos mecânicos, rolagem regular do corpo (a cada 2 horas) e órteses acolchoadas são úteis para minimizar essa complicação. Órteses, fisioterapia e terapia ocupacional (para lesão raquimedular cervical) também são importantes para minimizar

contraturas e iniciar o processo de reabilitação. A cirurgia precoce de transferência de nervos pode aumentar as funções dos membros superiores em pacientes com tetraplegia traumática.[15b]

**Tabela 371.4** Recomendações de monitoramento e tratamento para lesão cerebral traumática grave.*

| MONITORAMENTO | INDICAÇÃO E/OU RECOMENDAÇÃO |
|---|---|
| Pressão intracraniana (PIC) | Escala de coma de Glasgow ≤ 8 E TC† anormal de cabeça OU qualquer 2 dos seguintes: idade > 40, postura motora, PAS < 90 mmHg. O tratamento deve visar à manutenção da PIC ≤ 22 mgHg |
| Pressão de perfusão cerebral (PPC) | O tratamento deve visar a uma PPC de 60 a 70 mmHg |
| Monitoramento cerebral avançado | Monitoramento em bulbo jugular da diferença de oxigênio AV. O tratamento deve visar à manutenção da saturação ≥ 50% |
| PAS | O tratamento deve visar à manutenção da PAS ≥ 110 mmHg naqueles pacientes de 18 a 49 e > 70 anos, ≥ 100 mmHg naqueles entre 50 e 69 anos |
| **TRATAMENTO** | |
| Craniectomia de descompressão | Não recomendada para melhorar o desfecho, mas pode encurtar permanência na UTI e resultar em menos intervenções direcionadas à PIC |
| Hipotermia profilática | Não melhora o desfecho[A2] |
| Terapia hiperosmolar | Manitol para sinais de herniação ou deterioração neurológica progressiva |
| Drenagem de LCR | Dentro das primeiras 12 h naqueles com escala de coma de Glasgow < 6. A drenagem contínua é melhor que a intermitente |
| Ventilação | A curto prazo, pode ser usada hiperventilação para reduzir PIC elevada, mas evitar nas primeiras 24 h após a lesão. A hiperventilação prolongada com |

| | |
|---|---|
| | Pco2 ≤ 25 mmHg não é recomendada; se usada, monitorar a saturação venosa jugular |
| Sedação | Propofol para controlar PIC. A administração de altas doses de barbituratos é restrita a PIC refratária aos tratamentos cirúrgico e clínico padronizados |
| Corticosteroides | Não recomendados (altas doses de metilprednisolona estão associadas a risco aumentado de mortalidade) |
| Nutrição | Atingir a reposição calórica básica por volta de 5 a 7 dias após a lesão para reduzir risco de mortalidade. O tubo de alimentação jejunal transgástrico reduz a pneumonia associada ao ventilador |
| Antimicrobianos profiláticos | Os cuidados orais com iodopovidona não reduzem a pneumonia associada ao ventilador. Cateteres impregnados de antimicrobianos podem prevenir infecções durante a drenagem ventricular externa |
| Profilaxia para TVP | Heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada em dose baixa pode ser usada (em combinação com meias de compressão) se a lesão cerebral traumática estiver estável e o benefício for maior que o risco aumentado de expansão da hemorragia intracraniana |
| Profilaxia para crise convulsiva | Fenitoína para prevenir crises convulsivas pós-traumáticas precoces (dentro de 1 semana da lesão), embora crises precoces não estejam associadas a desfechos piores; fármacos antiepilépticos não são recomendados para prevenir crises tardias |

*Diretrizes da Brain Trauma Foundation. †Hematoma, contusão, inchaço, herniação ou cisternas basais comprimidas. AV = arteriovenoso; LCR = líquido cefalorraquidiano; PAS = pressão arterial sistólica; TC = tomografia computadorizada; TVP = trombose venosa profunda.

**Tabela 371.5** Recomendações de avaliação e tratamento para lesão cerebral traumática leve.

| FUNÇÃO | AVALIAÇÃO | TRATAMENTO |
|---|---|---|
| Recuperação geral | Lista de verificação de sintomas padronizada | Repouso físico 1 a 2 dias[A3] seguido de exercício aeróbico subsintomático[11] |
| Cefaleia | Determinar o tipo (ver Capítulo 370) | Cefaleia que persiste por mais de 3 a 4 dias pode exigir tratamento abortivo adaptado ao fenótipo (enxaqueca, cefaleia tensional, neuralgia occipital etc.) (ver Capítulo 370) |
| Vertigem | Teste de Romberg, posição dinâmica, marcha em *tandem* (ver Capítulo 400) | Se Dix-Hallpike normal ou se a manobra de Epley (ver Capítulo 400) não aliviar os sintomas, considerar fisioterapia para reabilitação vestibular |
| Movimentos oculares | Examinar nervos cranianos III, IV e VI para perseguição, sacadas, diplopia, nistagmo (ver Capítulo 396) | Avaliação de fisioterapia para reabilitação vestibular |
| Visão de perto | Acomodação de ponto próximo e convergência binocular | Avaliação oftalmológica para terapia da visão |
| Função cognitiva | Sintomas, análise cognitiva, avaliação de um neuropsicólogo (ver Capítulos 25 e 374) | Higiene do sono, avaliação neuropsicológica para reabilitação cognitiva[A4] |

## PROGNÓSTICO

### Lesão cerebral traumática

Após uma lesão cerebral traumática, os indicadores prognósticos mais úteis são a escala de coma de Glasgow e o exame neurológico na avaliação inicial. Para pacientes com lesão cerebral traumática moderada a grave, quanto mais baixo for o escore inicial na escala de coma de Glasgow, menor será a probabilidade de um paciente ter uma recuperação neurológica ou funcional significativa; 40% dos pacientes com escore 8 apresenta boa recuperação *versus* somente 7% quando o escore for 3. Além disso, somente 27% dos pacientes com escore 3 sobrevivem *versus* 88% daqueles com escore 8. Pacientes para os quais o escore na escala de coma de Glasgow permanece o mesmo ou piora em um período de 6 horas apresentam mais piora clínica que aqueles cujo escore melhora. A estratificação prognóstica complementar após 24 horas pode se basear nas respostas pupilares e motoras e na idade (ver Capítulo 376). Entre os pacientes que não respondem, a detecção de ativação cerebral no eletroencefalograma pressagia cerca de 45% de chance de obter de novo a função, independentemente após 12 meses.[15c] Dos pacientes que sobrevivem por 3 a 5 anos após lesão cerebral traumática, cerca de 6% terão incapacidade grave, 18% terão incapacidade moderada e 75% terão boa recuperação. A maior parte da recuperação clínica ocorre durante os primeiros 6 meses, embora recuperação significativa possa ocorrer em até 2 anos após a lesão.[16]

A maioria dos pacientes com lesão cerebral traumática se recupera totalmente dentro de 2 a 3 meses. Os sintomas, porém, persistem por mais de 3 meses em 15 a 20% desses pacientes, e alguns deles ainda sofrem sintomas durante vários anos. Uma lesão craniana subsequente, antes da recuperação total, de até uma lesão cerebral traumática leve pode ocasionalmente resultar em uma "síndrome de segundo impacto", a qual pode piorar o desfecho clínico. Quando observada (principalmente em crianças e adolescentes), o coma se desenvolve rapidamente após a segunda lesão, em geral dentro de alguns minutos, com a ocorrência de autorregulação diminuída, edema cerebral difuso e hipertensão intracraniana. A síndrome do segundo impacto está associada a elevada taxa de mortalidade.

Mesmo uma lesão cerebral traumática leve e isolada está associada a risco aumentado de desenvolvimento de sintomas que lembram a doença de Alzheimer,[17] e os indivíduos com lesão cerebral traumática sustentada de moderada a grave têm probabilidade quatro vezes maior de desenvolverem demência que aqueles sem essa lesão.[18,19] Evidências crescentes indicam uma associação clara entre golpes repetitivos sustentados na cabeça, em esportes de contato, e uma forma de início precoce de demência, a chamada encefalopatia traumática crônica. Os sintomas incluem perda de memória, confusão, julgamento prejudicado, problemas de controle de impulsos, agressividade, depressão, ansiedade, risco de suicídio, parkinsonismo e, por fim, demência progressiva. Assim como ocorre com a demência semelhante à doença de Alzheimer, os sintomas da encefalopatia traumática crônica começam anos depois do último impacto na cabeça. Os indivíduos com um ou mais alelos E4 dos genes da apolipoproteína E correm risco especial para uma doença neurodegenerativa pós-lesão.

## Lesão traumática de medula espinal

Após uma lesão traumática da medula espinal, a abrangência da lesão é o preditor prognóstico mais útil (Tabela 371.6), e o déficit motor e sensorial completo abaixo da lesão tem prognóstico ruim. Se uma lesão completa persistir por 24 horas, haverá pouca probabilidade de recuperação significativa. Por outro lado, mesmo lesões parciais graves têm probabilidade maior de recuperação. A maioria dos pacientes mostra inicialmente alguma melhora, mas, em geral, não continua a melhorar após 2 anos.[20]

**Tabela 371.6** Escala de incapacidade da American Spinal Injury Association.

| GRAU | TIPO DE LESÃO | DEFINIÇÃO | PROBABILIDADE DE RECUPERAÇÃO* |
|---|---|---|---|
| A | Completa | Sem função motora ou sensorial abaixo da lesão | 15,5% (cervical) e 7% (torácica) |
| B | Incompleta | Função sensorial, mas não motora | 47% |
| C | Incompleta | Alguma força motora (< 3) | 84% |
| D | Incompleta | Forma motora > 3 | 84% |
| E | Nenhuma | Funções sensorial e motora normais | 100% |

*Dados de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J*. 2004;4:373-378.

### Recomendações de grau A


A1. Zhang D, Xue Q, Chen J, et al. Decompressive craniectomy in the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:1-10.

A1b. Liu Z, Yang Y, He L, et al. High-dose methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury: a meta-analysis. *Neurology*. 2019;93:e841-e850.

A2. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, et al. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD001048.

A3. Thomas DG, Apps JN, Hoffmann RG, et al. Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2015;135:213-223.

A4. Cooper DB, Bowles AO, Kennedy JE, et al. Cognitive rehabilitation for military service members with mild traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32:E1-E15.

A5. Lee DY, Park YJ, Kim HJ, et al. Early surgical decompression within 8 hours for traumatic spinal cord injury: is it beneficial? A meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018;52:101-108.

A6. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013;80:533-539.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1b. Mackay DF, Russell ER, Stewart K, et al. Neurodegenerative disease mortality among former professional soccer players. *N Engl J Med*. 2019;381:1801-1808.

1. Feddermann-Demont N, Echemendia RJ, Schneider KJ, et al. What domains of clinical function should be assessed after sport-related concussion? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2017;51:903-918.

2. McCrory P, Meeuwisse W, Dvořák J, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5(th) international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med*. 2017;51:838-847.

3. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, et al. Blood-based protein biomarkers for the management of traumatic brain injuries in adults presenting with mild head injury to emergency departments: a living systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2017;34:1-21.

4. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, et al. Will neuroimaging reveal a severe intracranial injury in this adult with minor head trauma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2015;314:2672-2681.

5. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017;80:6-15.

6. Williamson C, Morgan L, Klein JP. Imaging in neurocritical care practice. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:840-852.
7. Badhiwala JH, Lai CK, Alhazzani W, et al. Cervical spine clearance in obtunded patients after blunt traumatic injury: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2015;162:429-437.
8. Pélieu I, Kull C, Walder B. Prehospital and emergency care in adult patients with acute traumatic brain injury. *Med Sci (Basel)*. 2019;7:1-14.
9. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37:171-186.
10. Marshall S, Bayley M, McCullagh S, et al. Updated clinical practice guidelines for concussion/mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Brain Inj*. 2015;29:688-700.
11. Kurowski BG, Hugentobler J, Quatman-Yates C, et al. Aerobic exercise for adolescents with prolonged symptoms after mild traumatic brain injury: an exploratory randomized clinical trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32:79-89.
12. Ruschel J, Hellal F, Flynn KC, et al. Axonal regeneration. Systemic administration of epothilone B promotes axon regeneration after spinal cord injury. *Science*. 2015;348:347-352.
13. Yue JK, Winkler EA, Rick JW, et al. Update on critical care for acute spinal cord injury in the setting of polytrauma. *Neurosurg Focus*. 2017;34:1-21.
14. Lavis T, Goetz LL. Comprehensive care for persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019;30:55-72.
15. Squair JW, Bélanger LM, Tsang A, et al. Spinal cord perfusion pressure predicts neurologic recovery in acute spinal cord injury. *Neurology*. 2017;89:1660-1667.
15b. van Zyl N, Hill B, Cooper C, et al. Expanding traditional tendon-based techniques with nerve transfers for the restoration of upper limb function in tetraplegia: a prospective case series. *Lancet*. 2019;394:565-575.
15c. Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med*. 2019;380:2497-2505.
16. Steward KA, Gerstenecker A, Triebel KL, et al. Twelve-month recovery of medical decision-making capacity following traumatic brain injury.

*Neurology*. 2016;87:1052-1059.

17. Barnes DE, Byers AL, Gardner RC, et al. Association of mild traumatic brain injury with and without loss of consciousness with dementia in US military veterans. *JAMA Neurol*. 2018;75:1055-1061.
18. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, et al. Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football. *JAMA*. 2017;318:360-370.
19. Schaffert J, LoBue C, White CL, et al. Traumatic brain injury history is associated with an earlier age of dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2018;32:410-416.
20. Ziegler G, Grabher P, Thompson A, et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury: implications for clinical trials. *Neurology*. 2018;90:e1257-e1266.

# 372

# LESÕES MECÂNICAS E OUTRAS LESÕES DE COLUNA VERTEBRAL, RAÍZES DOS NERVOS E MEDULA ESPINAL

J.D. BARTLESON E RICHARD L. BARBANO

Os distúrbios da coluna vertebral, das raízes dos nervos e da medula espinal são razões frequentes para busca de cuidados em saúde. Nos EUA, lombalgia é a causa mais comum de incapacidade em pessoas com menos de 45 anos. A qualquer momento, 1% da população daquele país se torna cronicamente incapacitada em razão da dor lombar e outro 1% sofre incapacidade temporária. Esta é a causa principal de anos de vida com incapacidade nos EUA; a dor no pescoço é a quarta causa.

## BIOPATOLOGIA

A coluna vertebral é composta por 7 vértebras cervicais, 12 torácicas, 5 lombares, o sacro e o cóccix (Figura 372.1). Cada vértebra tem um corpo anterior em formato de cilindro, que é nivelado posteriormente e mantido junto por discos intervertebrais, assim como por ligamentos longitudinais anteriores e posteriores (Figura 372.2A). Cada disco consiste em um ânulo fibroso externo, o qual recebe algum suprimento de sangue e um núcleo pulposo mais suave, o qual é avascular. O arco vertebral é composto de dois ossos curtos, redondos e semelhantes a bastões denominados pedículos, que se projetam para trás a partir da superfície dorsolateral de um corpo vertebral. Cada pedículo se encontra com uma lâmina lateral. Em um nível, duas lâminas são anguladas posterior e medialmente para se encontrarem na linha média, atrás do forame vertebral (ou espinal), onde se fundem para formar o processo espinhoso que se projeta para trás. Os ligamentos amarelos unem as lâminas verticalmente. Nas junções dos pedículos e das lâminas, processos articulares pareados, superior e inferior, articulam-se com processos similares em cima e em baixo. As chamadas articulações zigapofisárias são articulações verdadeiras cobertas por sinóvia que ajudam a proteger a coluna ao mesmo tempo que possibilitam movimento limitado. As articulações zigapofisárias sobrepostas e os múltiplos conjuntos de ligamentos longitudinais dão estabilidade à coluna durante suas amplitudes de movimento e evitam o movimento em excesso. Os forames intervertebrais ou neurais posterolaterais possibilitam a saída dos nervos espinais.

A medula espinal tem 31 segmentos espinais, com um segmento de medula cervical a mais (8) que as vértebras. Cada segmento dá origem a um par bilateral de nervos espinais. Os nervos espinais C1 a C7 deixam o canal acima de seu corpo vertebral correspondente, enquanto o nervo de C8 deixa o canal abaixo da vértebra C7. Os nervos espinais inferiores subsequentes na coluna torácica e lombar saem embaixo da vértebra, com o mesmo número. Os segmentos da medula espinal repousam progressivamente superiores às vértebras, de modo que o final da medula espinal, e o cone medular, está cerca do nível vertebral de L1 em adultos. Abaixo desse nível, os nervos espinais viajam como a cauda equina dentro do espaço subaracnoide, saindo através de seus forames respectivos. A medula espinal é mais larga nos segmentos cervical e lombar em razão do número aumentado de neurônios motores e sensoriais que suprem as extremidades superiores e inferiores.

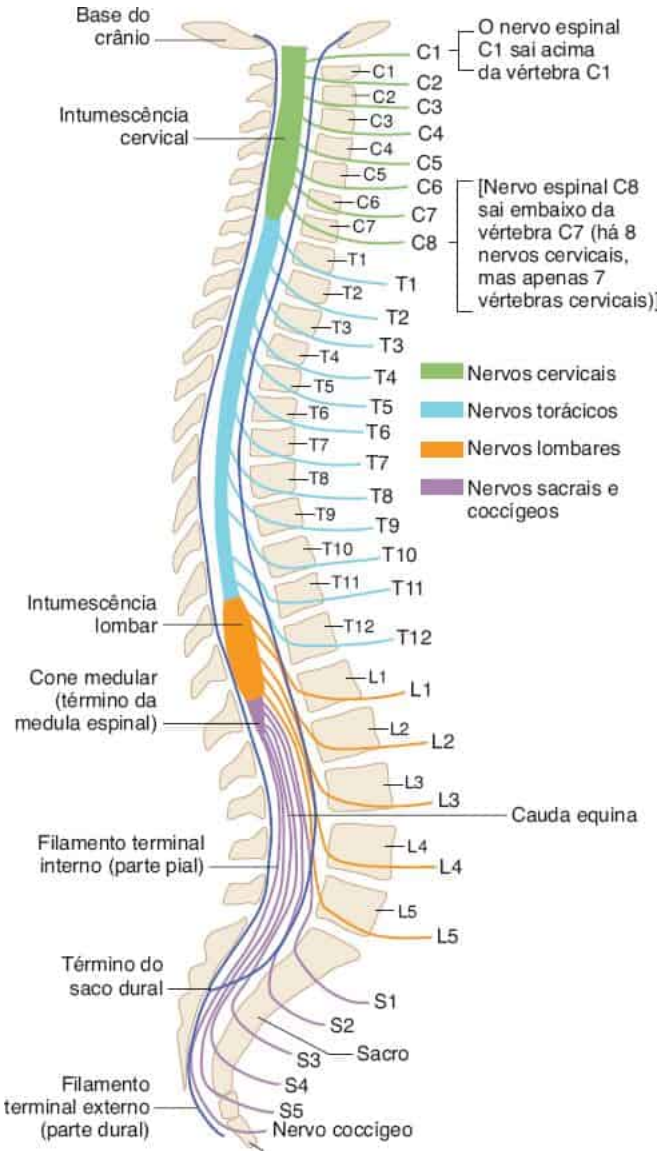


**FIGURA 372.1 Anatomia da coluna vertebral e da medula espinal.**

Os nervos espinais são formados pela junção das raízes do nervo espinal anterior (ou ventral) e posterior (ou dorsal), os quais penetram e saem da medula espinal diretamente (Figura 372.2B). A raiz anterior ou ventral deriva dos axônios das células do corno anterior e das colunas laterais. A raiz posterior ou dorsal deriva, principalmente, dos axônios do gânglio da raiz dorsal. A raiz sensorial é duas vezes mais espessa que a raiz motora. Os nervos espinais penetram e saem do canal espinal através dos forames intervertebrais ou neurais formados pelos pedículos superior e inferior, o corpo vertebral e as lâminas (Figura 372.2A).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos distúrbios da coluna vertebral está relacionada à espondilose, que resulta do desgaste que ocorre nas vértebras, discos intervertebrais, processos articulares e outras articulações da coluna, ligamentos associados e, secundariamente, músculos paravertebrais e outros músculos. Na coluna vertebral, as estruturas sensíveis à dor incluem o periósteo da coluna óssea (vértebras), a dura-máter, os processos articulares e outras articulações verdadeiras, o ânulo fibroso (mas não o núcleo pulposo), vasos sanguíneos, ligamentos e músculos paravertebrais.

A queixa mais frequente associada à espondilose é a dor na coluna axial que afeta a região lombar mais do que o pescoço e mais do que a região média do dorso. Com a compressão e a irritação dos nervos espinais, os pacientes podem desenvolver sensações de formigamento, picadas ou queimação (denominadas parestesias se ocorrem espontaneamente ou disestesias se provocadas por estimulação); perda de sensibilidade; fraqueza e, às vezes, disfunção autônoma (mais comumente a dificuldade com o controle do intestino ou da bexiga).

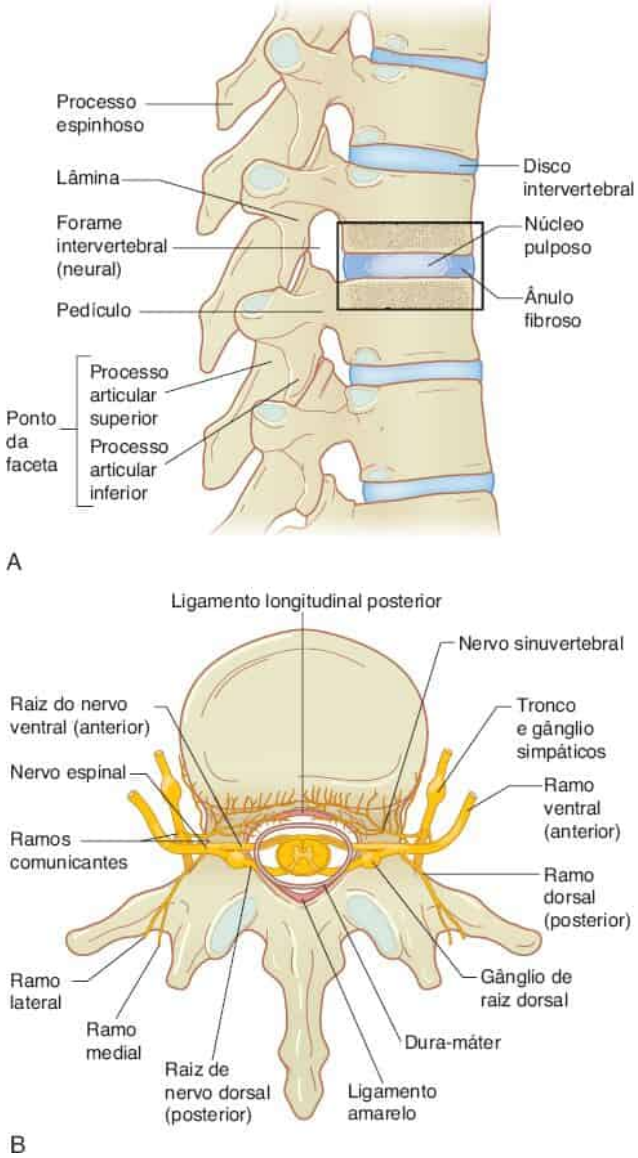


**FIGURA 372.2** **A.** Anatomia da coluna torácica. **B.** Corte transversal de coluna vertebral, medula espinal, nervos espinais e raízes nervosas.

Quando afeta um miótomo (o grupo de músculos suprido por neurônios motores de um único segmento da medula espinal), o déficit motor associado a um distúrbio de raiz espinal é do tipo de neurônio motor inferior. Os achados típicos são fraqueza, hipotonia, reflexos diminuídos ou ausentes, fasciculações e, se a síndrome persiste há pelo menos várias semanas, atrofia muscular (Tabelas 372.1 e 372.2). No nível do nervo espinal, a sensibilidade é diminuída ou ausente para todas as modalidades, em um padrão de dermátomo característico (Figura 372.3). A sensibilidade inferior e superiormente à raiz afetada é preservada.

Por outro lado, distúrbios da medula espinal produzem um "nível" inferior ao qual a sensibilidade é anormal e os déficits motores são do tipo de neurônio motor superior, com fraqueza sem atrofia (a menos que causada por

desuso), hipertonia e aumento de reflexos. No nível de uma lesão de medula espinal, os déficits motores podem ser do tipo de neurônio motor inferior por causa da lesão das células do corno anterior ou das raízes do nervo; mas, inferior a esse nível, uma síndrome de neurônio motor superior será predominante. Como ocorre com os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) (ver Capítulo 378) e outras lesões do sistema nervoso central (SNC), a síndrome completa de neurônio motor superior de espasticidade e hiper-reflexia pode estar ausente na fase aguda da lesão da medula espinal.

**Tabela 372.1** Sintomas e sinais associados à radiculopatia cervical e torácica alta.

| NÍVEL DE DISCO/RAIZ | *LOCALIZAÇÃO USUAL DE:* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **DOR** | **ANORMALIDADES SENSORIAIS** | **FRAQUEZA** | **REFLEXO AFETADO** |
| C3-4/C4 | Pescoço | Supraescapular, supraclavicular e topo do ombro | Em geral nenhuma | Nenhum |
| C4-5/C5 | Pescoço, escápula, ombro, antebraço | Face lateral do braço e antebraço | Abdução do ombro, flexão do cotovelo, pronação do antebraço | Bicipital, braquiorradial |
| C5-6/C6 | Pescoço, escápula, ombro, face lateral do braço e antebraço | Face anterolateral do braço, antebraço, mão, polegar e indicador | Abdução do ombro, flexão do cotovelo e pronação do antebraço | Bicipital, braquiorradial |
| C6-7/C7 | Pescoço, ombro, face lateral do braço, face medial da escápula, superfície extensora do antebraço | Face dorsolateral do antebraço e mão, dedo indicador e dedo médio | Extensão do cotovelo, punho e dedos das mãos | Tricipital |
| C7-T1/C8 | Pescoço, face medial da escápula, braço e antebraço | Face medial do antebraço e da mão, dedo anelar e dedo mínimo | Abdução, adução e flexão dos dedos | Nenhum ou flexor dos dedos |
| T1-2/T1 | Face anterior do tórax, face medial do braço e antebraço | Face medial do braço e antebraço | Abdução, adução e flexão dos dedos das mãos | Nenhum ou flexor dos dedos |

Adaptada de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management* by JD Bartleson and HG Deen; Cambridge University Press, 2009. Copyrighted and used with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research.

**Tabela 372.2** Sintomas e sinais associados às radiculopatias lombossacrais.

| NÍVEL DE DISCO/RAIZ | *LOCALIZAÇÃO USUAL DE:* |
|---|---|

| | DOR | FRAQUEZA | REFLEXOS AFETADOS | ANORMALIDADES SENSORIAIS |
|---|---|---|---|---|
| L1-2/L1 | Inguinal | Nenhuma | Cremastérico | Inguinal |
| L2-3/L2 | Inguinal e na face anterior da coxa | Flexão do quadril, adução do quadril, pouca extensão do joelho | Cremastérico, adutor da coxa | Face anteroproximal da coxa |
| L2-3/L3 | Na face anterior da coxa e no joelho | Extensão do joelho, flexão do quadril, adução do quadril | Patelar, adutor da coxa | Face anterior e anteromedial da coxa, incluindo o joelho |
| L3-4/L4 | Na face anterior da coxa e na face anteromedial da perna | Extensão do joelho, flexão do quadril, adução do quadril | Patelar | Face anterior do joelho e face medial da perna |
| L4-5/L5 | Na face posterolateral da coxa, na face lateral da perna e na face medial do pé | Dorsiflexão, inversão e eversão do pé, flexão do joelho, abdução do quadril, extensão e flexão dos dedos do pé | Tendão interno | Face lateral da perna, face dorsal do pé e hálux |
| L5-S1/S1 | Na face posterior da coxa e perna, no calcanhar e na face lateral do pé | Flexão plantar do pé, flexão do hálux, extensão do quadril | Aquileu, tendão externo | Face posterolateral da perna, face lateral do pé e calcanhar |
| L5-S1/S2 | Na nádega | Flexão plantar do pé, extensão do quadril | Reflexo anal, aquileu | Face posterior da perna e da coxa, nádega medial |

## DIAGNÓSTICO

O conhecimento dos padrões usuais de inervação sensorial, motora e reflexa dos nervos espinais ajuda substancialmente no diagnóstico do paciente com possível radiculopatia. A história de perda sensorial ou fraqueza motora pode ser mais importante do que os achados no exame físico. O paciente deve ser questionado sobre isso, e o exame neurológico deve se concentrar nas funções sensorial, motora e reflexa. Comparações cuidadosas lado a lado podem ajudar a detectar déficits sutis. Todos os músculos recebem inervação de mais de um nervo espinal, e todas as raízes nervosas suprem múltiplos músculos, de modo que músculos individuais raramente se tornam demasiadamente fracos quando uma única raiz é afetada. Fraqueza funcional, na qual o paciente não faz esforço pleno, pode ser decorrente de dor, falta de compreensão, tentativa do paciente em ajudar o examinador, transtorno de conversão e simulação; nesse cenário, é melhor interpretar força, pelo menos, como equivalente àquela no momento da desistência, mas a presença ou ausência de alguma fraqueza não pode ser claramente identificada. A sobreposição de dermátomos sensoriais explica por que demarcações bem-definidas e perda sensorial completa

raramente ocorrem. Toda perda sensorial é subjetiva, tornando, assim, o exame sensorial menos confiável. Sintomas e sinais típicos estão associados a radiculopatias cervicais e lombossacras (Tabelas 372.1 e 372.2).

## DISTÚRBIOS DA COLUNA VERTEBRAL

### Dor no pescoço e na região lombar

#### DEFINIÇÃO

A maioria dos casos de dor no pescoço e na região lombar é mecânica e atribuível aos elementos estruturais da coluna, que são as vértebras, discos, ligamentos, articulações verdadeiras, tendões e músculos. A dor referida para a coluna pode surgir de estruturas internas no pescoço, tórax superior, abdome ou pelve. A dor de origem espinal pode ser referida para os membros superiores ou inferiores. Nos membros inferiores, as situações que afetam a coluna lombar superior tendem a referir a dor para a virilha e/ou coxa anterior (desde o quadril até o joelho). As situações que afetam a coluna lombar inferior tendem a causar dor referida na nádega, na face posterior da coxa, na perna (do joelho até o tornozelo) ou no pé. A dor referida pode ser uni ou bilateral, e a dor que acompanha uma distribuição em dermátomos provavelmente é resultado de doença na raiz do nervo.

#### EPIDEMIOLOGIA

Lombalgia é mais comum do que a dor no pescoço.[1] A coluna torácica, possivelmente em razão das costelas e da amplitude de movimento limitada, é o local menos comum para dor na coluna. Exceção a essa regra é o quadro de hiperostose esquelética idiopática (ver Capítulo 257), que é relacionada à idade, não inflamatória e de etiologia desconhecida, caracterizada por ossificação de ligamentos paravertebrais e enteses periféricas. O quadro é mais comum nos homens e aumenta com a idade. A dor na região da coluna torácica ocorre em até 80% dos pacientes com hiperostose esquelética idiopática difusa.

Na população geral, a incidência de dor no pescoço autoinformada é de 213 por 1.000 casos; a prevalência de 12 meses de qualquer dor no pescoço varia de 15 a 50%, e a dor suficientemente intensa para limitar a atividade está entre 1,7 e 11,5% e a prevalência é mais alta entre as mulheres. Os fatores de risco para dor no pescoço incluem hereditariedade, saúde psicológica insatisfatória, ocupações como odontologia e tabagismo. A degeneração de disco intervertebral não está correlacionada com a incidência de dor no pescoço.

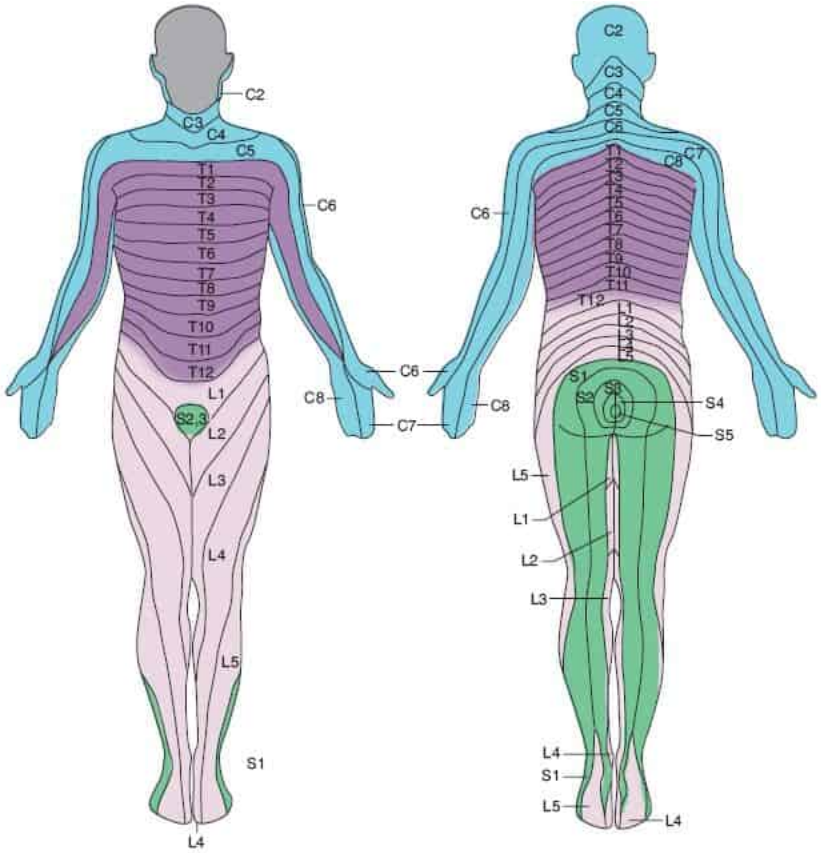


**Níveis dos principais dermátomos**

| | |
|---|---|
| C5 | Clavículas |
| C5,6,7 | Partes laterais dos membros superiores |
| C8, T1 | Faces mediais dos membros superiores |
| C6 | Polegar |
| C6,7,8 | Mão |
| C8 | Dedos anular e mínimo |
| T4 | Nível dos mamilos |
| T10 | Nível do umbigo |
| T12 | Região inguinal |
| L1,2,3,4 | Faces anterior e interna dos membros inferiores |
| L4,5 S1 | Pé |
| L4 | Lado medial do hálux |
| S1,2, L5 | Faces posterior e externa dos membros inferiores |
| S1 | Margem lateral do pé e dedo mínimo |
| S2,3,4 | Períneo |

**FIGURA 372.3 Demarcação esquemática de níveis dos principais dermátomos mostrados como segmentos distintos.** Existe, na verdade, sobreposição considerável entre quaisquer dois dermátomos adjacentes.

Mais de 70% das pessoas sofrerão dor lombar suficientemente significativa para inibir sua participação nas atividades diárias em algum momento em suas vidas. A prevalência mais alta está no grupo etário de 45 a 64 anos, sem distinção de sexo. O tabagismo é um fator de risco associado. Fatores relacionados ao trabalho físico (p. ex., levantamento de peso, muito tempo sentado, torção repetitiva) aumentam o risco. Estudos prospectivos mostram que questões psicossociais, como monotonia, insatisfação com o trabalho e depressão, também representam fatores predisponentes importantes para a dor lombar crônica.

## BIOPATOLOGIA

A dor lombar e a dor no pescoço podem ocorrer com ou sem dor radicular. Na região lombar, a dor radicular no membro inferior geralmente afeta a raiz do nervo L5 ou S1. Na coluna cervical, a raiz nervosa de C7 é a mais em geral afetada. A dor radicular de membro superior ou inferior é, em geral, causada por compressão e irritação do nervo espinal, tipicamente por um disco intervertebral protruso ou uma alteração osteoartrítica. A causa da dor axial no pescoço e região lombar é mais difícil de se determinar. Acredita-se que o processo degenerativo da espondilose seja o responsável por ambas as dores de coluna axial aguda e crônica, e que o disco intervertebral

seja responsável por minoria de sintomas. A degeneração de disco intervertebral tem predisposição genética, com estimativas de hereditariedade na faixa de aproximadamente 35 a 75%.

A espondilose vem acompanhada por degeneração de disco, formação de osteófitos, hipertrofia ligamentosa, artropatia zigapofisária e subluxação vertebral (espondilolistese) de um corpo vertebral para a frente (anterolistese) ou para trás (retrolistese) em relação à vértebra inferior. A grande maioria das pessoas desenvolve espondilose, que inclui dessecação de disco intervertebral e perda de elasticidade do ânulo fibroso. Fraturas congênitas ou adquiridas da parte interarticular em ambos os lados de um nível vertebral lombar, denominadas espondilólise, promovem o desenvolvimento da espondilolistese, que é classificada segundo o desvio máximo em quartis, sendo 0 normal e 5, dissociação total do corpo vertebral da vértebra adjacente. A estabilidade da espondilolistese é estimada por radiografias simples da coluna com o paciente em flexão e extensão.

A lesão em chicote, uma lesão de flexão ou extensão aguda (ou ambas) da coluna cervical, é comum especialmente após acidentes com veículos automotores. Acredita-se que a síndrome em chicote aguda seja resultado de irritação mecânica de estruturas principalmente musculoesqueléticas sensíveis à dor na coluna cervical, tipicamente sem lesão da medula espinal ou de nervo espinal. Traumatismo mais grave pode causar fratura e instabilidade vertebral, que geralmente exige intervenção cirúrgica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor aguda no pescoço e na região lombar geralmente é limitada à região axial, embora sinais e sintomas radiculares possam ocorrer em caso de irritação radicular. A dor radicular mais comum ocorre na distribuição de um dermátomo. Outros sinais e sintomas radiculares podem incluir disestesias ou perda sensorial no dermátomo afetado, força reduzida nos músculos do miótomo afetado e um ou mais reflexos reduzidos. Achados de nervos cranianos, fraqueza difusa em todo o membro ou em mais de um membro, sintomas hemissensoriais, sintomas autônomos e aumento difuso dos reflexos não são manifestações típicas de doença da coluna na ausência de compressão raquimedular; essas características deverão demandar avaliação mais extensa para outros quadros que afetam o encéfalo, o tronco encefálico ou a medula espinal. Os sintomas intestinais ou da bexiga devem predispor à avaliação urgente para compressão por cauda equina ou mielopatia.

Distúrbios agudos da coluna também podem causar dor referida em sítios diferentes daqueles de sua fonte anatômica. Mais frequentemente, o termo *dor referida* denota a situação na qual outras estruturas, geralmente órgãos internos, direcionam a dor para a coluna ou para os membros. Em geral, áreas de dor referida compartilham a mesma origem embriológica e as mesmas vias sensoriais. A diferenciação entre dor referida e dor localizada na coluna é ajudada pela anamnese e pelo exame. A dor mecânica é, com frequência, exacerbada pelo movimento da coluna, enquanto a dor referida tende a ser independente de tais atividades. A ciatalgia, definida como a dor na distribuição do nervo ciático, com frequência inclui dorsalgia, assim como dor na nádega, na face posterior da coxa, na perna e no pé.[2] Embora a ciatalgia possa ser causada por uma lesão em qualquer sítio ao longo do nervo ciático, ela ocorre mais comumente por lesão de um dos nervos espinais que contribuem para o nervo ciático (L4-S2).

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese e exame clínico

A anamnese e o exame físico são essenciais para a avaliação inicial e rastreamento de pacientes manifestando dor no pescoço e na região lombar, com ou sem possível dor radicular de membro superior ou inferior. "Sinais de alerta"[3] ajudam a identificar pacientes que podem ter uma causa subjacente grave para sua dor espinal e que geralmente justifica avaliação diagnóstica muito rápida e, possivelmente, intervenção precoce, clínica ou cirúrgica (Tabela 372.3). Os sinais de alerta para dor no pescoço ou membro superior são similares àquelas para a dor lombar com a adição de condições únicas à coluna cervical (artrite reumatoide, síndrome de Down e espondiloartropatia); dor no pescoço associada a dor no tórax, diaforese ou dispneia, que podem ocorrer na isquemia do miocárdio (ver Capítulo 63); e sinais ou sintomas de mielopatia. Na ausência de sinais de alerta, as diretrizes em geral recomendam uma conduta expectante durante pelo menos 4 a 6 semanas após o início da dor no pescoço ou da dor lombar.

No exame clínico, a inspeção deve buscar evidências de traumatismo, perda de massa muscular, fasciculações, eritema, erupções cutâneas e cicatrizes. A palpação deve buscar áreas de aumento de sensibilidade pontual,

espasmo muscular e massas. Se a percussão leve do processo espinhoso provocar dor significativa, uma lesão localizada, como fratura, tumor (ver Capítulo 180) ou infecção (ver Capítulo 385) deve ser considerada. A amplitude de movimento ativa e passiva para flexão, extensão, rotação e inclinação laterolateral deve ser testada.

Muitos testes provocativos já foram descritos para a avaliação da dor na coluna e nos membros, mas poucos foram submetidos à avaliação formal de sua acurária diagnóstica. Para dor no pescoço e no membro superior, um aumento nos sintomas com rotação contralateral do pescoço e extensão do braço e dos dedos (Vídeo 372.1) sugere envolvimento da raiz cervical, como mostra a manobra de Spurling, na qual a cabeça do paciente é inclinada para trás e flexionada (inclinada) para o lado sintomático. A provocação de dor radicular ou de parestesias com ou sem pressão descendente sobre o topo da cabeça do paciente sugere choque ou irritação da raiz do nervo cervical (Vídeo 372.2). Os testes diagnósticos também podem reduzir sintomas. No teste de distração cervical, as mãos do examinador são colocadas sob a mandíbula e o occipício. Tração delicada da cabeça para cima consegue temporariamente reduzir ou aliviar os sintomas de pinçamento do nervo espinal cervical (Vídeo 372.3).

| **Tabela 372.3** | "Sinais de alerta" na avaliação de dor na coluna. |
|---|---|

| |
|---|
| Traumatismo significativo recente ou traumatismo menor na faixa etária > 50 anos |
| Perda de peso inexplicada |
| Febre inexplicada |
| Imunossupressão |
| História pregressa de câncer |
| História pregressa de cirurgia local |
| Distúrbio sistêmico, distúrbio ósseo ou artrítico |
| Uso de substâncias intravenosas |
| Uso prolongado de corticosteroides ou osteoporose |
| Idade > 70 anos |
| Déficit neurológico localizado com sintomas progressivos |
| Duração > 6 semanas |
| Dor na coluna torácica |

Modificada de Davis PC, Wippold FJ, Brunberg JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on low back pain. *J Am Coll Radiol*. 2009;6:401-407.

Testes provocativos que podem ser úteis no paciente com dor lombar e dor em membro inferior incluem elevação da perna reta realizado com o paciente em decúbito dorsal. O examinador flexiona a coxa no quadril enquanto a perna é mantida em extensão no joelho. O teste será positivo se for provocada dor ao longo do curso do nervo ciático. Aumento adicional na dor com dorsiflexão do pé fornece evidência complementar de pinçamento de raiz nervosa lombossacral.

Para a dor lombar, a elevação da perna reta (Vídeo 372.4) tem sensibilidade de 0,85 a 0,91, mas especificidade de apenas 0,26 a 0,52 para o diagnóstico de ciatalgia decorrente de um disco herniado. O teste de elevação da perna reta cruzada (Vídeo 372.5) que tem sensibilidade mais baixa, de 0,23 a 0,34, mas especificidade muito mais alta, de 0,86 a 0,90, é geralmente positivo quando existe extrusão de disco intervertebral. A elevação da perna reta quando o joelho está totalmente estendido é tão útil quanto um teste positivo quando o paciente está em posição supina em elevação de 65° (Vídeo 372.6). Na elevação da perna reta reversa o examinador flexiona ao máximo o joelho com o paciente em decúbito ventral; a provocação da dor do mesmo lado, geralmente na face anterior da coxa, é altamente sugestiva de pinçamento de raízes nervosas L2, L3 ou L4, que contribuem para o nervo femoral e são esticadas por essa manobra.

## Análise auxiliar

Para dor aguda e subaguda no pescoço e na lombar, a observação e o tratamento conservador são recomendados se não houver sinais de alerta.[4] Se os sintomas do paciente não se alterarem após 4 a 6 semanas, é possível considerar uma investigação complementar. A ressonância magnética (RM) é o exame complementar preferido para os

pacientes com dor no pescoço e na região lombar, especialmente se tiverem dor radicular. A RM só é recomendada para pacientes com déficits neurológicos de grande porte ou progressivos, nos quais se espera uma situação subjacente grave ou nos quais a cirurgia ou injeções epidurais de corticosteroides estão sendo consideradas. Mesmo em pacientes com 65 anos ou mais, o valor da investigação diagnóstica precoce por imagens em pacientes sem radiculopatia é incerto. Entretanto, as anormalidades da RM são comuns em pacientes assintomáticos, de modo que a RM tem taxa muito alta de resultados falso-positivos quando estiver investigando a coluna cervical ou lombar. Os achados incluem perda da intensidade de sinal do disco, protrusão do disco, estreitamento do espaço discal e estenose central ou dos forames.

É preciso cautela para assegurar a correlação com a síndrome clínica, porque mais da metade dos pacientes assintomáticos terá mais de um achado cervical ou lombar potencialmente sintomático na RM. Esse número se aproxima de 100% dos idosos entre 50 e 60 anos. Alterações simples nas vértebras, anterolistese e extrusão de disco lombar estão mais significativamente associados a dor lombar do que a degeneração de disco sem alterações na placa terminal. A discografia é um procedimento invasivo que pode ser de alguma ajuda no diagnóstico de ruptura do disco lombar interno, um quadro para o qual não existe tratamento efetivo conhecido. A discografia não é recomendada na coluna cervical.

A tomografia computadorizada (TC) não é tão acurada quanto a RM, mas é o teste preferido para pacientes com intolerância à RM ou incapazes de se submeter a essa modalidade. A mielografia por TC pode ser complementar à RM, e um exame de imagem pode ser positivo quando o outro não for. Caso contrário, com poucas exceções, a RM é o exame preferido, graças à sua superioridade em avaliar estruturas de partes moles e ao fato de não expor o paciente à radiação.

Para a fratura de esforço (ver Capítulo 230), a TC sem contraste e a tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT) são mais sensíveis que a RM. A TC também pode ser usada para avaliar a escoliose, a integridade de um retalho de osso, o implante e a consolidação de uma fusão cirúrgica.

A radiografia simples tem alguma utilidade para a detecção de espondilose, alinhamento normal e lordose cervical e lombar, e ausência de fratura evidente e de instabilidade da coluna vertebral. Para pacientes nos quais somente se suspeita de fratura de compressão lombar benigna, a radiografia simples pode ser suficiente se os resultados forem normais e não há outras anormalidades.

Em geral, a análise eletrodiagnóstica não é útil para dor axial da coluna sem sintomas neurológicos. Ela pode, porém, ser útil em documentar a presença e a atividade da radiculopatia e em diagnosticar outras situações (p. ex., neurite do plexo braquial, síndrome do túnel do carpo e neuropatia ciática). Além disso, existe um hiato até surgirem alterações que pode ser de até 4 semanas a partir do aparecimento da lesão nervosa.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de dor no pescoço (Tabela 372.4) e na região lombar (Figura 372.4) é muito amplo. A dor mecânica aguda do pescoço é, mais frequentemente, causada por tensão nos músculos do pescoço, um núcleo pulposo herniado, ou lesão em chicote. Até 97% dos casos de dor lombar têm causas mecânicas (Tabela 372.5) ou são idiopáticas. Quando do início gradual da dor no pescoço, a osteoartrite e a estenose espinal cervical são as causas principais. Para a dor lombar, a tensão muscular e o núcleo pulposo herniado são causas agudas possíveis, enquanto as causas progressivas incluem osteoartrite, estenose espinal lombar, espondilolistese e escoliose. A pesquisa de sinais de alerta mencionados anteriormente ajuda a identificar causas graves e não mecânicas de dor lombar e no pescoço.

As estruturas abdominais e pélvicas podem referir dor para a região lombar. Os aneurismas da aorta abdominal (ver Capítulo 69) podem provocar dor na região média do dorso ou na região lombar que pode irradiar para os quadris ou a parte anterior das coxas. A dissecção da aorta torácica (ver Capítulo 69) pode causar dor intensa e súbita no tórax e na coluna torácica. A colecistite (ver Capítulo 146) pode causar dor na área torácica média. A doença pancreática (ver Capítulo 135) pode causar dor na região de L1. A diverticulite (ver Capítulo 133) pode causar dor lombar abdominal inferior e difusa. Os distúrbios geniturinários (ver Capítulo 117) podem causar dor com cólicas que se refere ao flanco e ângulo costovertebral. Distúrbios da bexiga podem, às vezes, referir dor para a área do sacro, assim como os problemas de próstata (ver Capítulo 120). Distúrbios pélvicos nas mulheres que podem causar dor lombar referida incluem: endometriose (ver Capítulo 223), gravidez ectópica e doença pélvica inflamatória (ver Capítulos 283 e 302). A maioria desses distúrbios tem sinais e sintomas adicionais para ajudar no diagnóstico.

| Tabela 372.4 | Causas de dor aguda e crônica no pescoço. |
|---|---|
| Doença espondilótica/degenerativa de discos intervertebrais, articulações de zigapofisárias, ligamentos, ossos, músculos | |
| Condições reumatológicas (p. ex., artrite reumatoide [ver Capítulo 248], espondiloartropatias [ver Capítulo 249], hiperostose esquelética idiopática difusa, polimialgia [ver Capítulo 255], doenças de deposição de cristais [ver Capítulo 257], fibromialgia [ver Capítulo 258]) | |
| Traumatismo [ver Capítulo 371] | |
| Neurogênicas (ver Capítulo 368) decorrentes de medula espinal, raízes dos nervos, meninges | |
| Tumores da medula espinal (ver Capítulo 180), ossos (ver Capítulo 192), cabeça e pescoço (ver Capítulo 181), pulmão (ver Capítulo 182) (primários ou metastáticos) | |
| Infecção (ver Capítulo 385) (p. ex., osteomielite, epidural, meninges, medula espinal) | |
| Outras (p. ex., doença da tireoide [ver Capítulo 213], dissecção de artéria carótida ou vertebral [ver Capítulo 379], anormalidades esofágicas superiores [ver Capítulo 129], garganta e laringe [ver Capítulo 401]) | |
| Psicogênicas [ver Capítulo 369], geralmente com uma fonte adicional de dor | |
| Simulação | |

A isquemia do miocárdio (ver Capítulos 62 a 64) pode ser associada à dor na face anterior do pescoço, embora menos frequentemente do que à dor no braço esquerdo ou na mandíbula. As dissecações arteriais (ver Capítulo 69) estão mais em geral associadas à dor no pescoço. Por exemplo, cerca de 25% dos pacientes com dissecção da carótida (ver Capítulo 379) se queixam de dor anterolateral no pescoço e cerca de 50% dos pacientes com dissecções vertebrais manifestam dor na face anterior do pescoço. Pacientes com dissecações arteriais podem apresentar sinais e sintomas de doença vascular aguda (ver Capítulo 379). Distúrbios do esôfago (ver Capítulo 129) e lesões expansivas no pescoço e na garganta (ver Capítulos 181 e 401) podem se manifestar como dor no pescoço.

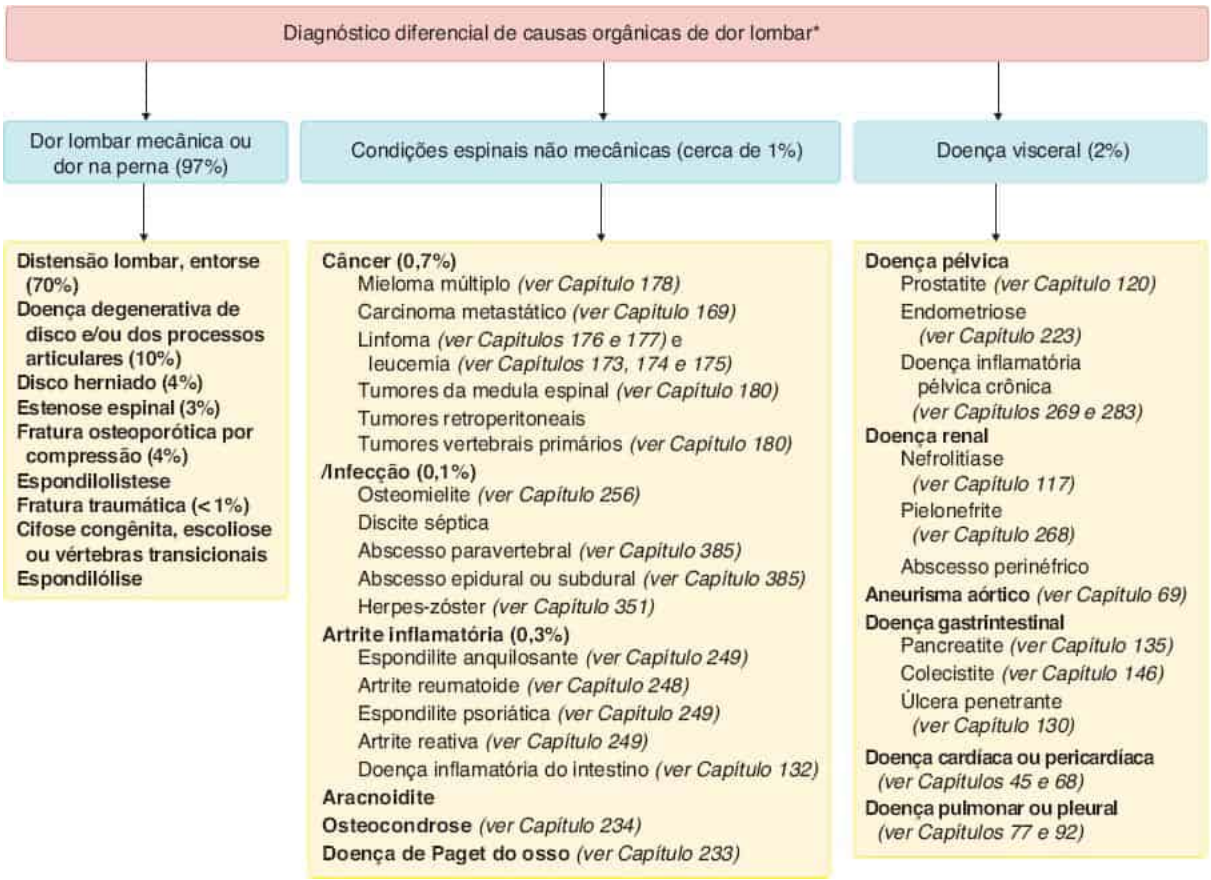


**FIGURA 372.4 Diagnóstico diferencial de causas orgânicas de dor lombar.** *As porcentagens são aproximações e podem variar substancialmente em diferentes práticas. (Dados de Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363-370.)

**Tabela 372.5** Dor lombar mecânica.

| | DISTENSÃO MUSCULAR | NÚCLEO PULPOSO HERNIADO | OSTEOARTRITE | ESTENOSE ESPINAL | ESPONDILOLISTESI |
|---|---|---|---|---|---|
| Idade (anos) | 20 a 40 | 30 a 50 | > 50 | > 60 | 20 |
| Local padrão da dor | Dorso (unilateral) | Dorso (unilateral) | Dorso (unilateral) | Membro inferior (bilateral) | Dorso |
| Início | Aguda | Aguda (antes dos episódios) | Progressiva | Progressiva | Progressiva |
| Em pé | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Sentado | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Inclinado | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Perna reta | – | + | – | + (esforço) | – |
| Radiografia simples | – | – | + | + | + |

De Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

A dor radicular aguda podem preceder a erupção vesicular de herpes-zóster (ver Capítulo 351). A anemia falciforme pode causar dor intensa em praticamente qualquer local do corpo, incluindo a coluna (ver Capítulo 154). Infecções do disco (ver Capítulo 385) causam dor intensa no dorso, agravada pelo movimento. A aracnoidite (ver Capítulo 384), um processo inflamatório da aracnoide-máter, pode causar dor crônica radicular e nas costas, com frequência após cirurgia da coluna ou a introdução de substância estranha no espaço intratecal. De 20 a 50% dos pacientes com depressão (ver Capítulo 369) se queixam de dorsalgia, frequentemente difusa e descrita em termos carregados de muita emoção. Queixas de dor lombar também são comuns em pacientes que simulam doenças.

## TRATAMENTO

Pacientes que manifestam dor lombar ou no pescoço, com ou sem dor em membros, devem tentar continuar com as atividades de rotina na medida do possível.[5]

### Medicamentos

As opções de medicamento incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (p. ex., ibuprofeno, 600 mg 3 vezes/dia durante algumas semanas),[A1] exercícios e fisioterapia. O paracetamol não serve para dor lombar e seu benefício para dor no pescoço é ainda incerto.[A2] Os relaxantes do músculo esquelético (p. ex., ciclobenzaprina 5 a 10 mg 3 vezes/dia, tizanidina 2 a 6 mg 3 vezes/dia ou carisoprodol 250 a 350 mg 3 vezes/dia por algumas semanas) são auxiliares de curta duração, mas podem causar sedação. A duloxetina (60 mg 1 vez/dia) pode ajudar em caso de dor lombar crônica. Os corticosteroides sistêmicos não parecem ser efetivos, e o uso de analgésicos opioides é controverso e de benefício incerto para dor lombar crônica.[A3]

### Intervenções não cirúrgicas

Não há dados de suporte da aplicação de injeções de corticosteroides em articulações zigapofisárias para dor lombar ou axial, embora as injeções epidurais transforaminal e interlaminar de corticosteroides sejam indicadas para dor radicular. O alívio temporário da dor com bloqueio de ramo medial nervoso pode ajudar a determinar quais articulações de faceta são responsáveis pela dor axial no pescoço e na região lombar. Se os bloqueios do ramo medial forem úteis, a ablação por radiofrequência dos nervos identificados pode fornecer meses de alívio da dor, especialmente para dor crônica no pescoço.

Calor, massagens, fisioterapia, acupuntura e manipulação espinal ajudam em casos de dor lombar aguda e subaguda e, possivelmente, de dor axial no pescoço, mas o repouso no leito não é recomendado para dor aguda no pescoço ou lombar. Para dor crônica no pescoço, a terapia de ioga fornece alívio modesto a significativo da dor. Colares cervicais e tração não têm benefício estabelecido. A manipulação quiroprática é mais útil para dor lombar do que para dor no pescoço e melhor para dor aguda do que crônica.

Terapias úteis para dor lombar crônica incluem: *tai chi*, redução do estresse baseada na atenção plena e ioga.[A4] As terapias psicológicas, reabilitação multidisciplinar, massagem, terapia comportamental cognitivo e acupuntura também são úteis para dor lombar crônica.[A5]

### Cirurgia

Mesmo na ausência de dor radicular (mindfulness) ou mielopatia, a intervenção cirúrgica para dor no pescoço é indicada em casos de instabilidade vertebral, tal como aquela causada por fratura, tumor ou infecção. Para dor no pescoço acompanhada por sinais ou sintomas de radiculopatia, a cirurgia

deverá ser considerada, mas não é em geral o tratamento inicial. Se a lesão da coluna cervical está causando compressão da medula espinal, a avaliação para possível cirurgia é indicada.

Quando a dor lombar não radicular persistente é acompanhada por alterações degenerativas de coluna, a fusão cirúrgica geralmente é realizada. Estudos de controle randomizados demonstraram, porém, que a fusão espinal lombar ajuda modestamente, em comparação com nenhum tratamento, e a fusão lombar não é benéfica se comparada a um programa ativo de fisioterapia.[A6,A7] A artroplastia total de disco (disco artificial) pode ser útil para radiculopatia cervical ou mielopatia, mas não para pessoas que só apresentam dor no pescoço. A artroplastia total de disco lombar está disponível, mas é pouco usada para dor lombar crônica.

## PROGNÓSTICO

Dos pacientes que sofrem de dor no pescoço que persiste por mais de um dia, entre 50 e 85% informam recorrência dos sintomas no acompanhamento de 1 e 5 anos. Cerca de 50% dos pacientes se recuperam em 3 meses. Pacientes que permanecem sintomáticos geralmente referem dor relativamente leve e incapacidade. Fatores que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de dor no pescoço persistente ou recorrente incluem lesão anterior do pescoço, psicopatologia, baixa satisfação no trabalho, ambiente de trabalho ruim, sexo feminino, dor lombar concomitante e outros distúrbios da dor, pouca habilidade de enfrentamento, catastrofismo, traumatismo no pescoço, estilo de vida sedentário e ganho de peso. Pacientes que manifestam dor no pescoço depois de um traumatismo em chicote têm probabilidade especial de sofrer sintomas prolongados.

A dor lombar mecânica, mesmo com sintomas radiculares, melhora sem intervenção específica em 30 dias na maioria dos pacientes e em 3 meses em 90% dos pacientes. O exercício isolado ou combinado com as instruções é eficaz na prevenção de dor lombar.[A8] A recorrência, porém, é frequente e cerca de 50% dos pacientes sofrerá outro episódio dentro de 1 ano. Muitos pacientes sentem dor lombar persistente e flutuante ou intermitente, mas somente minoria desenvolverá dor lombar crônica significativa.

A incapacidade prolongada é mais comum quando há obesidade, baixa escolaridade, tabagismo, dor inicial intensa, tendência à somatização, insatisfação no trabalho, falta de disponibilidade de empregos leves e necessidade de executar levantamento de itens pesados no trabalho. A variabilidade genética, como em polimorfismos da catecol *O*-metiltransferase, também pode atuar no desenvolvimento da dor crônica.

# Estenose espinal lombar

## DEFINIÇÃO

A estenose espinal lombar ocorre quando o estreitamento do canal vertebral lombar, seus recessos laterais ou forames neurais causam compressão sintomática ou assintomática das raízes nervosas lombossacrais. L4-5 é o nível mais comum de estenose, seguido de L3-4, L2-3, L5-S1 e L1-2; entretanto, a maioria dos pacientes apresenta estenose em mais de um nível vertebral.

## EPIDEMIOLOGIA

A estenose espinal congênita ocorre em cerca de 7% da população geral, e a estenose degenerativa mediossagital ocorre em cerca de 30%. Cerca de 10% dos pacientes têm estenose espinal nos níveis cervical e lombar. Pacientes com hiperostose esquelética idiopática estão especialmente propensos a desenvolver estenose espinal.

## BIOPATOLOGIA

A estenose espinal lombar primária é causada por estreitamento congênito do canal vertebral, embora causas da estenose secundária incluam alterações espondilóticas degenerativas, que aumentam com a idade. Tipicamente, os pacientes com estenose congênita da coluna lombar não apresentam sintomas até desenvolverem alterações adicionais degenerativas na coluna. As estruturas que podem hipertrofiar e levar ao estreitamento do canal incluem abaulamento de disco intervertebral osteófitos vertebrais, alargamento das articulações zigapofisárias, espessamento dos ligamentos amarelos, espessamento do ligamento longitudinal posterior e espondilolistese.

Além do estreitamento estático do canal vertebral lombar, o estreitamento dinâmico responde pela provocação postural de sintomas. Com a extensão, os processos articulares inferiores, que formam a metade superior das articulações zigapofisárias, deslizam para trás e para baixo nos processos articulares superiores, que formam a metade inferior dessas articulações. O movimento das articulações zigapofisárias estreitam o canal espinal lombar e os forames intervertebrais. Os discos lombares e os ligamentos longitudinais posteriores podem se abaular posteriormente para o interior do canal vertebral, e os ligamentos amarelos podem se curvar para a frente e para dentro do canal vertebral. Essas alterações mecânicas estreitam ainda mais o canal vertebral lombar e comprimem os nervos espinais. Os forames intervertebrais também se estreitam quando a coluna lombar é estendida, causando, assim, a compressão dos nervos espinais lombossacrais individuais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A estenose espinal lombar causa uma síndrome de pseudoclaudicação, que pode imitar os sintomas de claudicação vascular de membro inferior (ver Capítulo 71). Essa pseudoclaudicação afeta, especialmente, todo o membro inferior, geralmente a face posterior, mas pode afetar também só a coxa ou só a perna. Os pacientes informam dormência, fraqueza ou dor do membro inferior, com ou sem dor nas costas, quando em pé ou andando. A ausência de dor quando o paciente está sentado e a melhora dos sintomas quando se inclina para a frente são típicas. Os pacientes desenvolvem também déficits neurológicos fixos, geralmente na distribuição das raízes dos nervos de L5 e S1, especialmente se apresentam neuropatia periférica concomitante. As funções intestinal e da bexiga não são habitualmente afetadas.

## DIAGNÓSTICO

A TC pode ser usada como teste de rastreamento, mas a RM é o teste diagnóstico preferido. A mielografia por TC tem a vantagem de permitir a investigação por imagens com o paciente em pé (Figura 372.5). As radiografias simples da coluna lombar com o paciente em flexão e extensão podem detectar alguma espondilolistese. A eletromiografia (ENMG) geralmente mostra evidência de radiculopatia, em vez de neuropatia periférica (a menos que o paciente tenha as duas condições). A análise vascular de laboratório das artérias do membro inferior pode ajudar a excluir a doença arterial periférica. Esse diagnóstico diferencial inclui qualquer massa na bolsa tecal (p. ex., disco lombar largo, tumor), claudicação vascular (geralmente decorrente de aterosclerose), osteoartrite (ver Capítulo 246) dos quadris e/ou joelhos, malformação arteriovenosa da medula espinal, esclerose múltipla (ver Capítulo 383) e neuropatia periférica (ver Capítulo 392).

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento inclui abordagens física, farmacológica e cirúrgica.[A9] Exercícios para reforçar os músculos abdominais e reduzir a lordose lombar podem ajudar. O uso de uma bengala curta ou andador possibilita ao paciente ficar em pé por mais tempo e andar por distâncias maiores. Coletes e suspensórios podem ajudar a reduzir a lordose lombar quando em pé e retardar o início dos sintomas. A perda muito substancial de peso no paciente obeso consegue reduzir tanto grau de lordose lombar que ocorre com a posição ortostática quanto a carga axial na coluna lombar. Os analgésicos não são muito úteis, pois a dor é intermitente e pode ser aliviada mudando-se a posição. As injeções epidurais de corticosteroides, embora tentadas com frequência, não são benéficas.[A10]

Sem cirurgia, a maioria dos pacientes piora gradualmente, embora alguns estabilizem e uma pequena porcentagem melhore. Para pacientes com sintomas apropriados por mais de 3 meses, que tenham sintomas que interferem em seu trabalho e atividades de lazer, com déficits neurológicos progressivos e com estenose em um ou mais níveis, o esteio do tratamento é a descompressão cirúrgica eletiva que consiste, em geral, em laminectomia com ou sem facetectomias mediais em um ou mais níveis. A fusão lombar não tem benefício adicional, exceto talvez em pacientes com espondilolistese.[A11,A12] Cerca de 80% dos pacientes melhoram após a cirurgia, mas a dor lombar postural pode persistir. Apesar da descompressão adequada, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem estenose lombar recorrente em outro nível após alguns anos, e esse risco é mais alto em pacientes com hiperostose esquelética idiopática.[6]

# ESTENOSE ESPINAL CERVICAL E MIELOPATIA ESPONDILÓTICA

## DEFINIÇÃO

A estenose espinal cervical é o estreitamento do canal vertebral cervical em razão de fatores congênitos, condições adquiridas (na maior parte a espondilose) ou uma combinação das duas situações. A mielopatia espondilótica cervical ocorre quando a espondilose cervical causa lesão da medula espinal.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de espondilose cervical é de 95% nos homens e 89% nas mulheres com mais de 60 anos. Em um estudo de necropsias de pacientes presumivelmente assintomáticos, 7,5% apresentavam compressão espondilótica de sua medula espinal. Os fatores de risco incluem traumatismo repetido, sexo masculino, idade avançada, estenose em outro nível espinal e história familiar positiva.

## BIOPATOLOGIA

O estreitamento do canal espinal cervical deve-se ao abaulamento dos discos, o que gera estimulação nos corpos vertebrais, espessamento do ligamento longitudinal posterior anterior ao canal espinal, espessamento dos ligamentos amarelos posteriores ao canal, dilatação dos processos uncovertebrais e alargamento das articulações de faceta. Quando o disco ou uma espora hipertrófica se projeta posteriormente, a barra espondilótica comprime a medula espinal. O nível de C5-6 é, em geral, o mais afetado, seguido por C6-7 e, então, por C4-5; entretanto, mais de um nível é caracteristicamente envolvido. A compressão de um ou mais nervos espinais causa radiculopatia. Além do estreitamento estático do canal vertebral, a flexão do pescoço (quando a medula espinal é tracionada sobre osteófitos espondilóticos e discos intervertebrais protrusos) e a extensão do pescoço (quando o processo espinhoso se aproxima do aspecto mais posterior do complexo de osteófitos e pinça a medula espinal) pode causar sintomas dinâmicos. O mecanismo da lesão de medula e raiz de nervo é uma combinação de compressão mecânica direta e comprometimento da circulação.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas incluem: dor no pescoço; dor no membro superior unilateral ou bilateral; fraqueza, dormência e perda de destreza do membro superior; rigidez, fraqueza e perda sensorial no membro inferior; urgência urinária mais provável que fecal e o sinal de Lhermitte (dor semelhante a um choque elétrico ou formigamento descendente pela coluna ou membros com a flexão ou extensão do pescoço). O quadro pode ser indolor, e a dor intensa é incomum. Os sintomas neurológicos são tipicamente estáveis e persistentes, em vez de transitórios ou flutuantes.

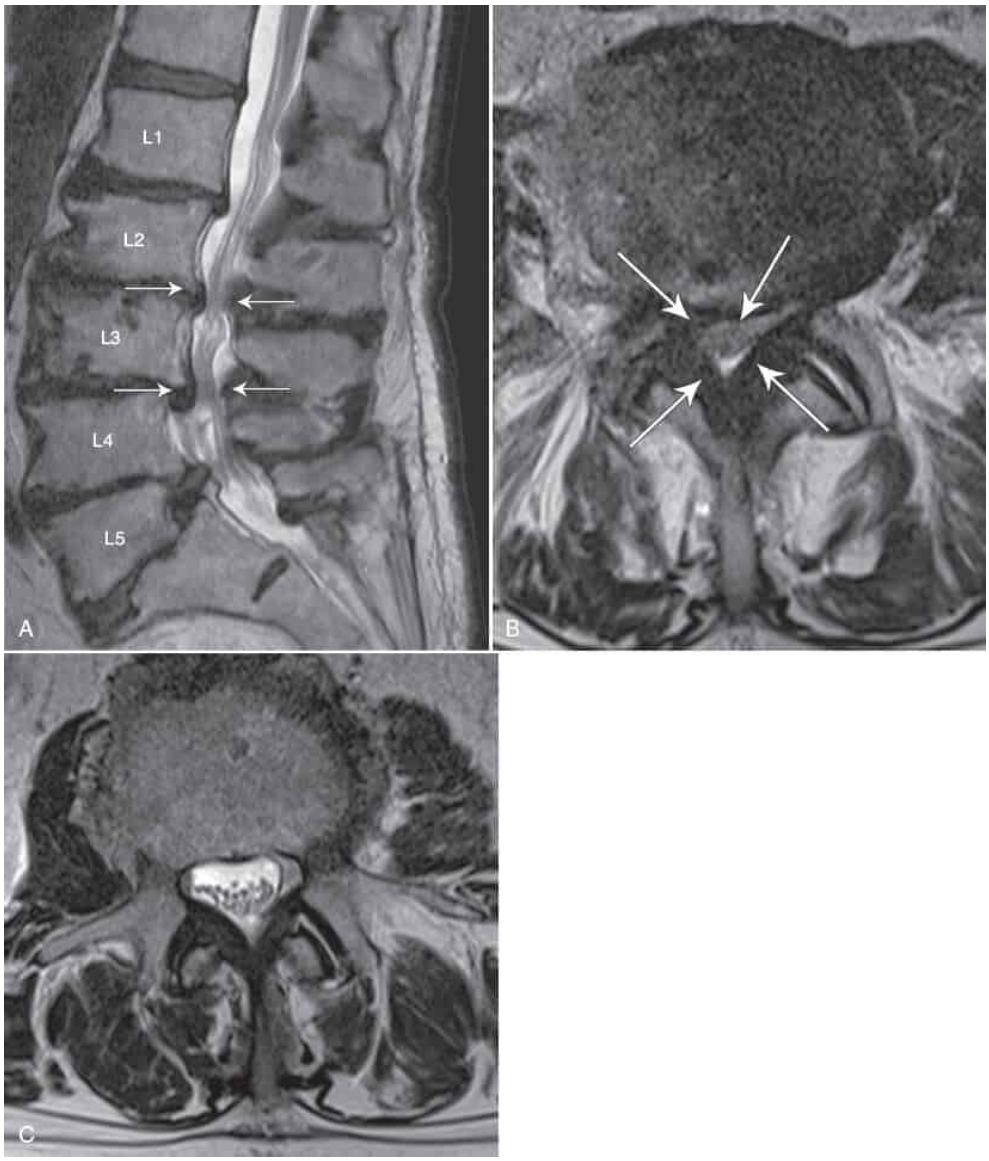


**FIGURA 372.5** **A.** RM sagital ponderada em T2 da coluna lombar mostrando estenose grave em L2-3 e L3-4 (*setas*). **B.** RM axial ponderada em T2 da coluna lombar mostrando estenose grave no nível L3-4 (*setas*). **C.** RM axial ponderada em T2 da coluna lombar mostrando ausência de estenose significativa no nível de L1-2.

No exame físico, o paciente pode manifestar reflexos aumentados ou reduzidos de membro superior ou inferior, fraqueza ou perda sensorial de membro inferior, reflexos anormais, transtorno da marcha e espasticidade mais frequente em membro inferior que no superior.

## DIAGNÓSTICO

A RM da coluna cervical é o exame diagnóstico escolhido, seguido por mielografia por TC (Figura 372.6). O médico precisa reconhecer que a espondilose cervical e a estenose espinal cervical são comuns, frequentemente assintomáticas e não necessariamente a causa dos sintomas do paciente. A anormalidade de sinal na medula espinal na RM indica que alguma lesão ocorreu na medula espinal. A EMG pode ajudar na exclusão de síndrome do túnel do carpo, neurite do plexo braquial e doença de neurônio motor e em documentar a existência de uma ou

mais radiculopatias cervicais. A análise do sangue e do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ajudar a excluir, por exemplo, o quadro de *tabes dorsalis* (ver Capítulo 303) e neuromielite óptica (ver Capítulo 383).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento conservador visa controlar a dor, manter função (p. ex., fisioterapia, ajuda para a marcha), proteger a medula espinal de lesão adicional ao evitar traumatismo de cabeça e pescoço e monitorar a piora neurológica. A terapia sem cirurgia com pouca ou nenhuma evidência inclui um colar cervical durante o dia e um travesseiro cervical à noite. A fisioterapia deve ser direcionada para os sinais e sintomas neurológicos (p. ex., desequilíbrio, fraqueza). Exercícios vigorosos de amplitude de movimento do pescoço devem ser evitados.

Os tratamentos clínicos incluem paracetamol e AINEs, caso seja necessário controle da dor (ver Capítulo 27). As injeções cervicais epidurais de corticosteroides podem ser tentadas para dor radicular.

A cirurgia de descompressão, indicada para déficits neurológicos moderados a intensos ou para a mielopatia com piora progressiva,[7] resulta em melhora neurológica em 50 a 70% dos pacientes. A recuperação é, tipicamente, incompleta e atinge um platô em cerca de 6 meses. Alguns pacientes apresentam deterioração tardia com ou sem estenose espinal recorrente. A cirurgia pode ser realizada por abordagem anterior a posterior e sempre inclui fusão quando realizada anteriormente. Um disco cervical artificial é uma opção para estenose em níveis 1 ou 2. Os pacientes submetidos à fusão iatrogênica ou portadores de fusão congênita desenvolvem degeneração espondilótica nova ou complementar no nível superior ou inferior da fusão, com pinçamento radicular ou raquimedular potencial, à taxa de aproximadamente 3% por ano e podem precisar de cirurgia complementar.

**FIGURA 372.6** **A.** RM sagital ponderada em T2 da coluna cervical mostrando estenose espinal em vários níveis pior em C3-4 do que em C4-5 e em C5-6. Observa-se sinal em T2 aumentado na medula espinal logo inferior no nível de C3-4, indicando mielomalacia (*seta*). **B.** RM axial ponderada em T2 da coluna cervical no nível de C3-4 mostrando compressão e deformidade graves da medula (*setas*). **C.** RM axial ponderada em T2 da coluna cervical no nível de C6-7, longe da estenose grave, com aspecto quase normal.

## PROGNÓSTICO

Sem cirurgia, poucos pacientes com mielopatia espondilótica cervical melhoram, 20 a 60% pioram gradualmente e muitos permanecem estáveis por longos períodos.[8]

# DISTÚRBIOS DAS RAÍZES DOS NERVOS

## DEFINIÇÃO

Os distúrbios do nervo espinal ou da raiz nervosa, que é o segmento curto do nervo após a união das raízes nervosas ventral e dorsal antes que o nervo espinal se divida em seus ramos ventral e dorsal, são chamados de *radiculopatias.* Os sintomas dependem do nível espinal específico e do(s) lado(s) envolvido(s).

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual média ajustada pela idade para radiculopatia é de aproximadamente 83/100.000. Os homens são afetados quase duas vezes mais que as mulheres, e a idade de pico é de 50 a 54 anos. A incidência anual de dor radicular lombossacra nova varia de 1,5 a 18,5%. A prevalência estimada da síndrome da cauda equina entre todos os pacientes manifestando dor lombar é de 1 em 2.500 casos. A atividade física extenuante, tabagismo e fatores genéticos são considerados fatores que aumentam o risco de herniação de disco.

## BIOPATOLOGIA

A irritação da raiz do nervo sensorial espinal ou o gânglio da raiz dorsal causa sintomas que refletem àquele dermátomo. A compressão mecânica do nervo contribui para a síndrome. Além disso, citocinas inflamatórias podem vazar do núcleo pulposo para o espaço epidural, onde resultam em edema endoneural e dor. A citocina pró-inflamatória TNF-α é provavelmente um contribuinte essencial. A herniação do núcleo pulposo libera fosfolipase $A_2$, que também desempenha papel importante no processo inflamatório. Esse processo por si só pode causar dor na ausência de compressão franca da raiz.

Ciatalgia é a dor na distribuição do nervo ciático, que recebe contribuições das raízes dos nervos L4, L5, S1 e S2 e inerva a nádega ipsilateral, a face posterior da coxa, a perna e o pé. Herniações de disco, uma causa frequente de ciatalgia, são mais comuns em L4-5 e L5-S1. O disco herniado caracteristicamente se projeta em sentido posterolateral e colide com o nervo que está migrando lateralmente para sair embaixo do pedículo do segmento vertebral inferior. Por essa razão, uma ruptura de disco geralmente comprime a raiz nervosa que está um número mais alto (e um mais baixo na coluna). Como consequência, um disco de L4 colide com o nervo de L5 e um disco de L5 comprime o nervo S1. Uma protrusão de disco lateral distante pode comprimir o nervo espinal no mesmo nível que o do disco saliente, e um disco grande pode comprimir mais de uma raiz nervosa. Além da herniação de disco, a ciática pode ser causada por lesão direta do nervo ciático em qualquer local ao longo de seu curso. A *síndrome da cauda equina* resulta da doença envolvendo raízes múltiplas dos níveis lombar inferior e sacral espinal à medida que eles viajam em sentido descendente dentro do canal espinal em seu curso para sair através de seus forames intervertebrais (ou neurais) respectivos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas de radiculopatia dependem da raiz afetada (Tabelas 372.1 e 372.2). O envolvimento da raiz é provável se a dor se irradiar além do ombro ou do joelho. Na região torácica o envolvimento da raiz geralmente produz sintomas que "abraçam" o tronco. A dor radicular frequentemente piora com atividades que aumentem a pressão intraespinal, como tossir, espirrar, fazer esforço para defecar e outras manobras de Valsalva. O caráter da dor varia, mas ela é sempre descrita como aguda, penetrante, choque elétrico ou formigamento. Ao informar os sintomas, os pacientes podem apontar para ou esfregar o dermátomo onde eles estão sofrendo o desconforto (dor percebida). Os pacientes também podem informar posições específicas que aumentam ou diminuem a dor; por exemplo, sentar sempre piora a dor da hérnia aguda de disco lombar, e a extensão do pescoço pode produzir dor que se irradia na herniação de disco cervical ou outros processos que estreitam o forame intervertebral. A dor radicular geralmente piora quando o paciente está em posição supina e frequentemente acorda o paciente que estava dormindo. A dor referida da raiz cervical pode afetar somente a escápula.

Os pacientes frequentemente informam hipoestesia (sensibilidade diminuída), que em geral segue um dermátomo, mas também pode ser descrita como afetando um membro de maneira difusa. As queixas de fraqueza podem ser difíceis de localizar em um músculo em especial, exceto quando o paciente se queixar de aperto de mão fraco (C8 ou T1) ou queda do pé (L5).

A fraqueza pode ser assintomática (especialmente do músculo tríceps, C7 e do músculo gastrocnêmio, S1). A análise de força lado a lado ajuda na detecção de fraqueza. A fraqueza leve é mais prontamente identificada se o músculo for colocado em posição de desvantagem mecânica (p. ex., avaliando o músculo tríceps com o cotovelo flexionado a $\geq 90°$. A fraqueza leve também pode ser identificada solicitando ao paciente que caminhe na ponta dos pés, nos calcanhares e que suba e desça as escadas ou uma escadinha. O exame sensorial deverá analisar todas as distribuições de raiz em potencial. Analisar a sensibilidade tátil geralmente é suficiente. A hiper-reflexia não é esperada em um distúrbio de nervo espinal e deverá levantar questões sobre a patologia na medula espinal ou no

encéfalo (ver Capítulo 371). Os pacientes com mais de 65 anos ou os portadores de neuropatia periférica (ver Capítulo 392) podem apresentar reflexos patelares ou aquileus reduzidos ou até ausentes.

A síndrome da cauda equina manifesta-se como fraqueza uni ou bilateral dos membros inferiores, anestesia em sela, disfunção sexual, disfunção urinária com hesitação ou retenção e, menos em geral, disfunção intestinal. Dependendo da causa, o distúrbio está sempre acompanhado por dor lombar. A síndrome pode ser acompanhada por ciatalgia intensa, que pode ser uni ou bilateral e envolve também dor perineal. Fraqueza nos membros inferiores, que pode ser assimétrica, é do tipo de neurônio motor inferior.

## DIAGNÓSTICO

A anamnese e o exame físico para radiculopatia suspeita são similares à avaliação de dor de pescoço e lombar (anteriormente mencionada), com ênfase no achado de déficits de raiz nervosa.

O paciente deve ser questionado quanto a disfunção intestinal e da bexiga. A incontinência franca (ver Capítulo 23) sugere ou síndrome da cauda equina ou mielopatia. Se o paciente informar qualquer perda de sensibilidade perineal, como a que pode ser notada durante ou após urinar ou defecar, o examinador deve testar a sensibilidade perianal, a força e o tônus do esfíncter anal e o reflexo anal. Uma vez que a cauda equina envolve raízes nervosas, os reflexos devem se mostrar normais ou diminuídos; reflexos hiperativos ou um sinal de Babinski sugerem mielopatia.

A investigação por imagens de um potencial quadro de radiculopatia potencial é similar à avaliação de dor de pescoço e lombar (comentado anteriormente), e a RM (Figura 372.7) é o melhor exame em quase todas as situações. Entretanto, muitos achados nessa investigação são assintomáticos e devem ser ignorados. Por exemplo, uma RM realizada 1 ano após um quadro de hérnia de disco com ciática não pode determinar quais pacientes continuam sintomáticos e quais estão livres do sintoma. A EMG, que pode ser muito útil para determinar se um achado na RM está realmente associado a sinais e sintomas neurológicos, pode localizar anormalidades radiculares, julgar sua gravidade e determinar comorbidade ou doenças neurológicas alternativas, como neuropatias periféricas difusas ou por compressão localizada. A EMG pode não mostrar anormalidades nas 3 a 4 semanas após a lesão da raiz do nervo, mas tem sensibilidade e especificidade elevadas para identificar denervação crônica quando o componente motor da raiz está envolvido. Essa técnica, porém, é menos sensível (cerca de 30 a 70%) se apenas o componente sensorial da raiz estiver envolvido pela lesão. A EMG será desnecessária se o diagnóstico for evidente por anamnese, exame físico e RM. Em outras situações, sua alta especificidade complementa a alta sensibilidade da RM.

Muitas das condições que causam dor no pescoço e lombar também podem causar radiculopatia, ciatalgia (Tabela 372.6). A espondilólise é a causa mais comum de radiculopatia, ciatalgia e síndrome da cauda equina, mas os mesmos sintomas e sinais podem ser causados por infecções (p. ex., herpes-zóster, Capítulo 351), tumor (p. ex., efeito expansivo ou disseminação leptomeníngea, Capítulo 180) e cicatrização (p. ex., aracnoidite pós-cirúrgica). Os distúrbios do plexo braquial (p. ex., neurite de plexo braquial) e do plexo lombossacral (p. ex., neuropatia diabética do plexo radicular, Capítulo 392) também podem simular um quadro de radiculopatia espondilótica.

Distúrbios não neurológicos, como fibromialgia (ver Capítulo 258) e polimialgia reumática (ver Capítulo 255) podem causar dor que imita uma radiculopatia. A radiculopatia cervical também pode ser simulada por articulação acromioclavicular, bursite do ombro, doença do manguito rotatório, síndrome do desfiladeiro torácico e síndrome de impacto do ombro. A radiculopatia lombar pode se assemelhar a artrite do quadril, bursite trocantérica, doença da articulação sacroilíaca, síndrome piriforme, síndrome da faixa iliotibial e tendinite isquiotiobial (ver Capítulo 247).

**FIGURA 372.7 Ressonância magnética de uma grande hérnia de disco lombar.** (De *Spine Disorders: Medical and Surgical Management* by JD Bartleson and HG Deen; Cambridge University Press, 2009. Direitos autorais protegidos e usada com permissão de Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

**Tabela 372.6** Diagnóstico diferencial de dor de membro inferior sugestiva de ciatalgia.

**Neurogênica na coluna vertebral**

- Espondilótica
  - Núcleo pulposo herniado
  - Estenose de canal central, recesso lateral ou forame intervertebral
  - Cisto sinovial
- Cisto aracnoide ou perineural
- Aracnoidite inflamatória estéril
- Tumor: primário (p. ex., neurofibroma, ependimoma) ou metastático (osso ou espaço epidural, meníngeo)
- Infecção: disco, epidural, herpes-zóster, doença de Lyme
- Radiculopatia inflamatória (p. ex., sarcoidose, paraneoplásica)

**Neurogênica fora da coluna vertebral** (p. ex., plexo lombossacro, neuropatia da ciática, neuropatia periférica)

**Não neurogênica**

- Musculoesquelética
- Doença vascular periférica

A causa mais comum da síndrome da cauda equina é uma hérnia de disco de L4-5 ou L5-1 muito grande. Outras causas incluem: tumor, abscesso, hematoma epidural e fibrose. Dependendo do tempo de progressão, a

síndrome da cauda equina deve ser considerada uma emergência. A menos que o início seja gradual, o quadro emergente ou possivelmente urgente exige consulta neurocirúrgica e RM.

### TRATAMENTO

Os sintomas radiculares agudos são geralmente autolimitados e melhoram. O tratamento com fármacos[A13] e fisioterapia é o mesmo que para dor lombar e do pescoço. A pregabalina não ajuda no quadro de ciática aguda ou crônica.[A14]

Se a radiculopatia for associada à síndrome da cauda equina ou a uma lesão subjacente diferente da espondilose, como infecção (ver Capítulo 385) ou tumor (ver Capítulo 180), o tratamento deve ser direcionado ao processo subjacente. Se os sintomas ou disfunção neurológica progredirem ou persistirem por mais de 4 a 6 semanas, a intervenção deverá ser considerada. A cirurgia precoce é indicada para instabilidade espinal, déficits neurológicos graves ou progressivos, mielopatia, déficits neurológicos críticos para atividades profissionais ou de lazer ou dor radicular intensa e incontrolável associada a compressão de raiz.

Na radiculopatia cervical, injeções epidurais transforaminais de corticosteroides podem fornecer alívio temporário da dor com um risco aceitável. Na espondilose cervical com radiculopatia, a cirurgia fornece alívio mais rápido da dor do que a fisioterapia, mas pouco ou nenhum benefício a longo prazo. A discectomia cervical anterior com fusão ou colocação de um disco artificial (artroplastia) fornece benefício sintomático, e laminectomia e discectomia cervical por abordagem posterior também são eficazes.

Para radiculopatia lombar, injeções epidurais de corticosteroides podem fornecer alívio a curto prazo relativamente menor por 2 a 6 semanas, mas elas não melhoram a função nem aliviam a dor além de 3 meses.[A15] Em alguns casos o alívio temporário dos sintomas ajuda a confirmar a ligação causal com um local anatômico injetado. Não há evidência de que as injeções epidurais evitem uma possível intervenção cirúrgica.[A16] Para a radiculopatia lombar sintomática decorrente de uma hérnia de disco, tanto a discectomia quanto a microdiscectomia cirúrgica aberta (Vídeo 372.7) são superiores à terapia não cirúrgica por pelo menos 3 meses,[9] mas não necessariamente no médio ou longo prazo. Se o quadro estiver isolado em um único disco e não houver alterações degenerativas significativas, a duração mais longa do benefício será mais provável. Pacientes que recebem benefício maior da cirurgia incluem aqueles nos quais a RM mostra um disco herniado com compressão da bolsa tecal em um terço ou mais, ou aqueles com compressão de raiz nervosa. Procedimentos minimamente invasivos não são nitidamente melhores que as abordagens padronizadas.[A17]

## DISTÚRBIOS DA MEDULA ESPINAL

### DEFINIÇÃO E VISÃO GERAL

Qualquer distúrbio da medula espinal é denominado *mielopatia.* A mielopatia pode ser intramedular, como resultado de um distúrbio intrínseco à medula, ou extramedular, como resultado de uma anormalidade extrínseca à medula, mas que comprime a medula. Lesões extramedulares podem ser, ainda, divididas em intradurais (dentro da dura-máter) e extradurais (fora da dura-máter).

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Os distúrbios da medula espinal podem ser causados por uma ampla gama de etiologias (Tabela 372.7), mas a mielopatia espondilótica cervical ainda é a causa mais comum.

Os elementos funcionais da medula espinal (Figura 372.8) incluem tratos descendentes para neurônios motores e autônomos, assim como tratos sensoriais ascendentes. O neurônio motor de células do corno anterior é o corpo celular para o axônio que se tornará a raiz do nervo anterior e continuará a inervar diretamente o músculo do

esqueleto. Os corpos celulares para os neurônios sensoriais primários ficam nos gânglios da raiz dorsal, fora da medula espinal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da mielopatia correlacionam-se com o nível espinal da lesão. A maioria dos sinais é bilateral, mas a assimetria, ou mesmo unilateralidade, não exclui uma lesão da medula espinal.

Em geral, as três principais funções afetadas são: motora, sensorial e autônoma, especialmente do intestino, da bexiga e função erétil. Caso as células do corno anterior estejam envolvidas no nível da lesão, o miótomo correspondente exibirá achados de neurônios motores mais baixos (fraqueza hipotônica), e os reflexos podem estar reduzidos nesse nível. Abaixo da lesão, os pacientes manifestarão fraqueza e hipertonia que pode progredir para paralisia espástica, hiper-reflexia e sinal de Babinski. A sensibilidade está diminuída no nível e abaixo da lesão. O tônus aumentado e a espasticidade geralmente se desenvolvem com o tempo, de modo que não podem ser proeminentes na apresentação clínica inicial. Se colunas posteriores estiverem comprometidas, os pacientes poderão perder a propriocepção e desenvolver ataxia, especialmente na marcha. Se as colunas posteriores da medula cervical estiverem comprometidas, os pacientes poderão ter pseudoatetose dos dedos das mãos, manifestada como movimentos inconscientes, lentos, de contorções (atetóticos) dos dedos do braço estendido quando os olhos estão fechados.

A síndrome da medula anterior manifesta-se como fraqueza dos neurônios motores inferiores ao nível da lesão (corno anterior); a fraqueza nos neurônios motores superiores e a espasticidade abaixo da lesão (tratos corticospinais); disfunção autônoma abaixo do nível da lesão (corno lateral), mais frequentemente a dificuldade com o controle do intestino e da bexiga; e perda de sensibilidade tátil e térmica abaixo do nível da lesão (trato espinotalâmico). A percepção vibratória e a propriocepção são preservadas (colunas posteriores). As principais causas dessa síndrome são vasculares, tais como uma oclusão de artéria espinal anterior ou lesão expansiva comprimindo anteriormente, tal como um disco ou massa em corpo vertebral.

**Tabela 372.7** Causas de mielopatia.

**Extramedulares, mas comprimindo a medula espinal**

- Estenose cervical (espondilose, congênita)
- Herniação de disco cervical
- Hiperostose esquelética idiopática difusa
- Tumor
- Cisto sinovial ou aracnóideo
- Infecção (p. ex., abscesso epidural [ver Capítulo 285], osteomielite [ver Capítulo 256])
- Traumatismo
- Artrite reumatoide (ver Capítulo 248), espondilite anquilosante (ver Capítulo 249)
- Outras: doença de Paget (ver Capítulo 233), lipomatose epidural, ossificação de ligamento longitudinal posterior

**Intramedulares e intrínsecas à medula espinal**

- Tumor
- Infecção (p. ex., sífilis [ver Capítulo 303]; associada ao HIV [ver Capítulo 366], HTLV-1 [ver Capítulo 354])
- Desmielinizante (p. ex., esclerose múltipla [ver Capítulo 383], neuromielite óptica [ver Capítulo 396], encefalomielite disseminada aguda [ver Capítulo 383]), mielite transversa aguda [ver Capítulo 383]
- Inflamatória (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico [ver Capítulo 250], síndrome de Sjögren [ver Capítulo 252], doença de Behçet [ver Capítulo 254], sarcoidose [ver Capítulo 89], paraneoplásica

[ver Capítulo 169])

- Metabólica
- Deficiência de vitamina $B_{12}$, ácido fólico, vitamina E, cobre
- Mielopatia pós-radiação
- Paraparesia espástica hereditária
- Vascular (p. ex., infarto da medula espinal, malformação vascular)
- Siringomielia
- Óxido nitroso
- Sarcoidose
- Doença de neurônio motor

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV = vírus linfotrópico T humano.

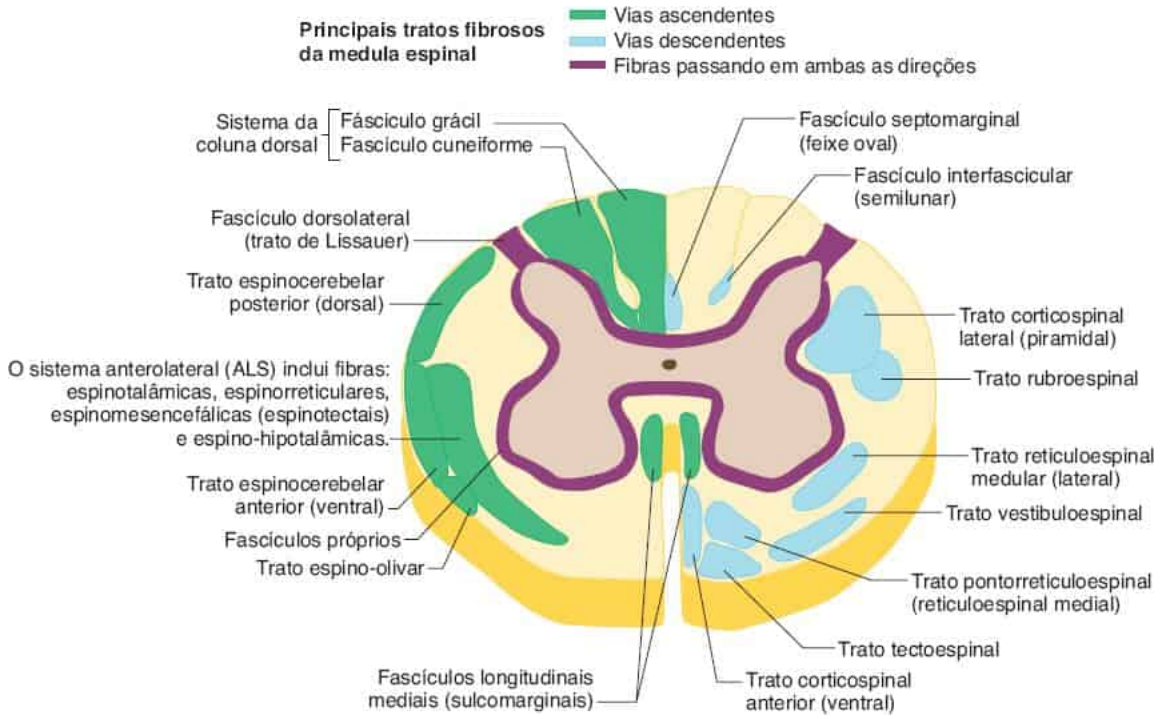


**FIGURA 372.8 Principais tratos fibrosos da medula espinal.**

A síndrome da medula central caracteriza-se por sinais e sintomas de neurônios motores inferiores ao nível da lesão (células do corno anterior) e sinais e sintomas de neurônios motores superiores abaixo da lesão (tratos corticospinais), retenção urinária e uma faixa de perda de temperatura e da sensação de dor no nível da lesão (decussação da comissura branca anterior dessas fibras). No nível mediocervical, essa síndrome é típica de siringomielia (ver Capítulo 389). Outras causas importantes incluem: traumatismo cervical (ver Capítulo 371), especialmente quando pacientes com espondilose cervical preexistente sustentam uma lesão de extensão exagerada e tumores intramedulares (ver Capítulo 180).

A síndrome da medula posterior manifesta-se por desequilíbrio, especialmente no escuro ou com os olhos fechados, e ataxia sensorial, sinal de Romberg e perda da percepção vibratória e da propriocepção abaixo do nível da lesão (colunas posteriores), com preservação da sensibilidade álgica e térmica. Raramente se observa fraqueza do paciente. A disfunção da medula posterior pode ser causada por doença espondilótica, mas outras causas incluem: deficiência de vitamina $B_{12}$, deficiência de cobre (que pode ser causada pelo excesso de ingestão de

zinco), deficiência de vitamina E (ver Capítulos 205 e 388), sífilis (ver Capítulo 303), mielopatia vacuolar associada à AIDS (ver Capítulo 366) e inalação de óxido nitroso (ver Capítulo 404).

A síndrome de Brown-Séquard (hemissecção da medula espinal) combina aspectos dessas síndromes. Ao nível da lesão, os pacientes exibem fraqueza motora inferior ipsilateral (corno anterior) e perda de toda a sensibilidade (zona de entrada da raiz posterior). Abaixo do nível da lesão, os pacientes têm fraqueza de neurônios motores superiores ipsilaterais) e espasticidade (trato corticospinal) e perda ipsilateral da percepção vibratória e propriocepção (colunas posteriores) com perda contralateral da sensibilidade álgica e térmica (trato espinotalâmico, cujas fibras cruzaram desde o lado oposto e através da comissura branca anterior). A causa da síndrome de Brown-Séquard é, com frequência, um traumatismo (ver Capítulo 371) ou compressão excêntrica.

A síndrome do cone medular refere-se à disfunção da porção mais cônica distal da medula espinal, que anatomicamente repousa aproximadamente no nível vertebral de T12-L1. Os braços são normais; a fraqueza nas pernas varia, mas, com frequência, é simétrica quando presente. Os principais sinais e sintomas são: disfunção sexual, perda do controle do intestino e da bexiga e anestesia perianal com perda do reflexo anal. As principais causas são: hérnia de disco, estenose lombar, traumatismo e neoplasia.

Com lesões da medula cervical alta, pode ocorrer paresia ou paralisia do diafragma levando à insuficiência respiratória. Em lesões do nível torácico ou superior, a interrupção das vias autonômicas da coluna lateral podem levar à instabilidade autônoma, incluindo pressão arterial lábil. Em qualquer nível, mas especialmente nos níveis do cone e da cauda equina, pode ocorrer retenção urinária aguda.

## DIAGNÓSTICO

Os sintomas de envolvimento bilateral dos braços ou das pernas sugerem mielopatia; embora o envolvimento bilateral de membros inferiores possa ser observado na estenose espinal lombar e na síndrome da cauda equina. Queixas de rigidez da perna ou falta de coordenação sugere espasticidade da mielopatia. Outros sintomas incluem uma alteração recente na função intestinal ou da bexiga, disfunção erétil, desequilíbrio (especialmente no escuro ou com os olhos fechados) e marcha escarvante ou ceifante. Esses sintomas centrais também podem refletir lesões do tronco encefálico e mais altas, de modo que o paciente deva ser questionado sobre sintomas corticais e do tronco encefálico (p. ex., função cognitiva, visão, força facial, sensibilidade e deglutição). A dor na coluna cervical ou torácica suporta um quadro de mielopatia.

A investigação de mielopatia em potencial precisa incluir uma avaliação do tônus anal e da sensibilidade perineal. O paciente deverá ser examinado com um avental para permitir a inspeção da coluna e da pele sobrejacente. Um nível sensorial, que representa um ponto onde a sensibilidade distal é alterada, deveria também ser procurado, mas nem sempre é encontrado. O senso de posição articular pode ser reduzido se as colunas posteriores estiverem envolvidas. A análise da marcha em *tandem* identifica possível ataxia. Por fim, o paciente deve ser examinado quanto à espasticidade testando-se o tônus do músculo do membro e os reflexos osteotendíneos. Nas lesões agudas da medula espinal, porém, o estado de "choque espinal" pode causar hiporreflexia ou mesmo paralisia flácida.

### Análise auxiliar

A RM é o teste escolhido porque fornece detalhes anatômicos da coluna vertebral e do espaço subaracnóideo, assim como da medula espinal. Esse recurso também pode mostrar evidência de desmielinização ou doença metastática. Se a RM for normal, a punção lombar e os exames de sangue poderão ser úteis para diagnosticar condições que se assemelham ou causam mielopatia (p. ex., a síndrome de Guillain-Barré) (ver Capítulo 392), meningite infecciosa ou carcinomatosa (ver Capítulo 384), sífilis, herpes-vírus simples (HSV), vírus varicela-zóster, estados de deficiência e condições paraneoplásicas.

### Diagnóstico diferencial

Muitas causas de mielopatia podem ocorrer em qualquer nível espinal, mas certas condições predominam em níveis espinais específicos. Qualquer lesão que tenha localização cervical superior deve ser avaliada para distúrbios da junção craniocervical, especialmente distúrbios que podem produzir instabilidade atlantoaxial, como a artrite reumatoide e a espondilite anquilosante (ver Capítulo 248). Após o traumatismo, a fratura de vértebra cervical ou do dente do áxis tem de ser excluída. Distúrbios na base do crânio, tais como as malformações de

Chiari I e outras alterações congênitas (ver Capítulo 389), podem, às vezes, afetar a medula cervical superior. A siringomielia (ver Capítulo 389), que pode ou não estar associada à malformação de Chiari, também tem predileção pela medula cervical.

A medula torácica está relativamente protegida de todos os traumatismos diretos, mas é o local mais comum para compressão metastática da medula. A mielite transversa afeta, com mais frequência, o nível torácico, e a medula torácica é também especialmente vulnerável a um quadro de mielopatia isquêmica de transição em decorrência de hipotensão grave. A lipomatose epidural é, com frequência, mais sintomática no nível torácico. A ossificação do ligamento longitudinal posterior tem predileção pela coluna cervical.

A rapidez do início ajuda no diagnóstico. A mielopatia aguda ou relativamente aguda sugere causas vasculares, herniação de disco, traumatismo, lesões desmielinizantes ou uma fratura patológica. Em uma pessoa jovem sem comorbidades, um quadro desmielinizante, como a esclerose múltipla, a neuromielite óptica (ver Capítulo 383) ou a encefalomielite disseminada aguda (ver Capítulo 386) são possíveis. Em pessoas mais idosas ou pacientes com fatores de risco vascular conhecidos, a hipotensão ou o início, logo no período pós-operatório imediato, ou infarto da medula espinal são possíveis. A dor aguda e súbita nas costas sugere distúrbios mecânicos (p. ex., fratura patológica, piora súbita da espondilolistese) ou infarto da medula espinal, enquanto as lesões desmielinizantes são geralmente indolores.

A mielopatia que se desenvolve de maneira subaguda, especialmente se acompanhada por dor nas costas, pode ser causada por doença metastática (ver Capítulo 180) e abscesso epidural (ver Capítulo 385). Ambas as condições devem ser avaliadas e tratadas como emergências para evitar a paralisia permanente. Mielopatias subagudas ou crônicas incluem deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 388), embora a inalação de óxido nitroso possa causar uma manifestação aguda nessa deficiência; siringomielia (ver Capítulo 389) e tumores de crescimento lento, como os meningiomas (ver Capítulo 180), ependimomas e neurofibromas (ver Capítulo 389).

No caso de doença maligna conhecida ou perda de peso sem explicação, a compressão da medula metastática (ver Capítulo 180) deve ser considerada.[10] Perda de peso, dor nas costas e febre podem ser observadas em infecções (ver Capítulos 384 e 385) e, às vezes, em espondiloartropatias (ver Capítulo 249). Causas infecciosas também incluem paraparesias espásticas tropicais (vírus linfotrópico T humano tipo 1 [HTLV-1, Capítulo 354]). A sífilis (ver Capítulo 303) é a causa de *tabes dorsalis*; os pacientes podem sofrer dores lancinantes, ataxia, reflexos reduzidos de membro inferior e pupilas de Argyll Robertson. As mielopatias que acompanham uma doença infecciosa incluem encefalomielite disseminada aguda e mielite transversa (ver Capítulo 383). Um quadro de neuropatia periférica acompanhante é observado na mielopatia por deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 388) que tende a causar ataxia da marcha. A artrite reumatoide (ver Capítulo 248) e a espondilite anquilosante podem causar instabilidade atlantoaxial e subluxação de C1-C2. Outras doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), a doença de Behçet (ver Capítulo 254) e a sarcoidose (ver Capítulo 89) também podem causar mielopatias. Em pacientes com hipercortisolemia exógena ou endógena (ver Capítulo 214), a deposição epidural de gordura pode causar lipomatose epidural dorsal que pode comprimir a medula espinal. Relato de traumatismo raquimedular prévio levanta a possibilidade de siringomielia pós-traumática.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Dependendo do índice de piora, os pacientes portadores de lesões da medula espinal podem precisar de avaliação urgente ou emergente e de tratamento para evitar mais deterioração e restaurar a função perdida. A cirurgia pode ser necessária para compressão da medula (p. ex., disco, tumor, abscesso).[11] Outras causas específicas exigem tratamento direcionado. O prognóstico depende do diagnóstico, da gravidade da doença subjacente e da resposta do paciente ao tratamento apropriado. Complicações de lesões da medula espinal a longo prazo incluem: osteoporose (ver Capítulo 230), hipotensão ortostática (ver Capítulo 56), trombose venosa profunda (ver Capítulo 74), úlceras de decúbito, alterações autonômicas (ver Capítulo 390) e dor neuropática crônica (ver Capítulo 27).

## Causas específicas de mielopatias

### MIELOPATIAS VASCULARES

A medula espinal é tão sensível quanto o cérebro à isquemia. A mielopatia vascular ocorre quando há perda do fluxo de sangue para a medula espinal, seja ele agudo ou crônico e seja a causa isquêmica ou hemorrágica.[12]

O suprimento sanguíneo para a medula espinal é feito por uma artéria espinal anterior e duas artérias espinais posteriores que correm em sentido longitudinal ao longo da extensão da medula espinal (Figura 372.9). As artérias espinais posteriores pareadas surgem rostralmente como ramos das artérias vertebrais no nível do bulbo e correm inferiormente ao longo da superfície posterolateral da medula espinal. A artéria espinal anterior é formada superiormente quando os ramos da artéria vertebral se juntam para formar uma única artéria espinal anterior, a qual, por sua vez, corre descendente para a linha média da superfície anterior da medula espinal. O principal suprimento sanguíneo espinal anterior caudal é fornecido por uma grande artéria de Adamkiewicz que penetra no canal espinal através de um forame intervertebral em entre T5 e L1, geralmente à esquerda, e alimenta a maioria da medula espinal inferior e o cone medular.

A compressão da medula espinal e o comprometimento do suprimento microvascular para a medula provocam as alterações glióticas em muitas mielopatias lentamente progressivas, como a mielopatia espondilótica. As causas isquêmicas incluem hipotensão, doença aterosclerótica, eventos embólicos, vasculite (ver Capítulo 254, doença descompressiva, e Capítulo 88, roubo vascular).

As fístulas arteriovenosas da dura-máter espinal são o tipo mais comum de malformação vascular da medula espinal. Essas malformações podem causar mielopatia ao atuarem como lesões de massa que comprimem as estruturas locais, pois interferem na drenagem venosa normal ao desviarem o sangue como parte de um roubo vascular com o exercício de músculos que competem pelo fluxo sanguíneo, ou por hemorragia. A hemorragia da medula espinal, que é rara, pode ser causada por traumatismo, sangramento para o interior de um tumor, por malformação vascular intramedular ou por uma complicação da terapia anticoagulante. Os hematomas epidurais causam compressão raquimedular e podem ocorrer como complicação de cirurgia ou de punção lombar, especialmente em pacientes com diátese hemorrágica.

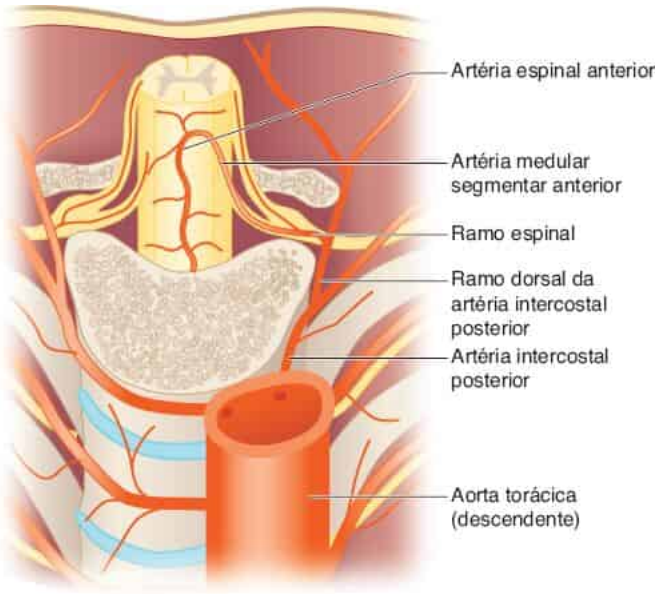


**FIGURA 372.9 Suprimento sanguíneo da medula espinal: corte através do nível torácico, projeção anterossuperior.**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A oclusão da artéria de Adamkiewicz geralmente se manifesta com sinais de isquemia em áreas fronteriças torácicas – paraplegia com preservação relativa das raízes sacrais e da coluna dorsal. Um infarto na distribuição da artéria espinal anterior resulta em disfunção dos dois terços anteriores da medula espinal, incluindo os cornos anteriores, os tratos espinotalâmicos e os tratos corticospinais. Os pacientes geralmente se apresentam paraparesia

aguda e função prejudicada do intestino e da bexiga. Abaixo do nível da lesão, a sensibilidade álgica e a sensibilidade térmica são perdidas, mas a vibração e o senso de posição articular podem estar preservados.

O infarto das artérias posteriores é menos comum em razão de sua circulação colateral melhor. As manifestações clínicas incluem perda da percepção vibratória e da propriocepção, ataxia, distúrbio da marcha e sinal de Romberg presente. Os reflexos podem estar deprimidos no nível do infarto.

As malformações vasculares apresentam, muito frequentemente, um curso clínico crônico ou gradativamente progressivo. A dor é comum. As fístulas arteriovenosas em geral ocorrem na medula torácica e se apresentam como paraplegia progressiva.

## DIAGNÓSTICO

As malformações vasculares são avaliadas inicialmente por RM. Se a embolização ou a cirurgia estiverem sendo consideradas, a angiografia espinal é necessária para identificar os vasos nutrícios e os de drenagem. As malformações arteriovenosas intramedulares são encontradas com mais frequência nos níveis cervical e torácico e podem precisar de angiografia para serem visualizadas. Quando os resultados dos exames de imagem não forem elucidadores, a punção lombar poderá ser considerada; uma contagem elevada de leucócitos (> 10 $\mu\ell$ de LCR) sugere mais um quadro de mielopatia inflamatória do que uma lesão vascular.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As opções de tratamento para isquemia da medula espinal são limitadas e incluem a reversão da causa da isquemia, como correção de hipotensão (ver Capítulo 98). O prognóstico para a maioria dos casos de infarto da medula espinal é ruim, a menos que o fluxo de sangue seja restaurado rapidamente. Em um estudo, por exemplo, a taxa de mortalidade após 3 anos foi de 23%, 42% dos sobreviventes precisaram de cadeiras de roda, mas 40% daqueles em cadeiras de roda à época da alta hospitalar conseguiram andar em um seguimento de 3 anos.

As fístulas arteriovenosas são tratadas ocluindo-se a derivação com embolização ou cirurgia. O tratamento bem-sucedido pode estabilizar e melhorar os sintomas. Pacientes com hematomas epidurais suspeitos (ver Capítulo 371) demandam cirurgia de emergência caso apresentem disfunção neurológica intensa ou progressiva.

## MIELOPATIAS INFLAMATÓRIA, METABÓLICA E INFECCIOSA

A mielite transversa,[13] a esclerose múltipla, a neuromielite óptica e outras doenças desmielinizantes são consideradas no Capítulo 383. As mielopatias metabólicas podem ser causadas por deficiências de vitamina $B_{12}$, vitamina E e cobre (ver Capítulo 205).

A encefalomielite disseminada aguda é mais uma manifestação monofásica de desmielinização da medula espinal e do cérebro. Se estiver limitada à medula espinal, ela será chamado de *mielite transversa.* A avaliação extensa de mielite transversa idiopática presumida leva, com frequência, a um diagnóstico mais preciso, como esclerose múltipla (ver Capítulo 383) ou sarcoidose (ver Capítulo 89) afetando a medula espinal.

As doenças do tecido conjuntivo podem, menos frequentemente, causar mielopatia. O lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) com ou sem anticorpos antifosfolipídios pode causar mielite em 1 a 3% dos pacientes. A síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252), a doença de Behçet (ver Capítulo 254), a sarcoidose (ver Capítulo 89), a doença mista de tecido conjuntivo (ver Capítulo 254) e a esclerose sistêmica (ver Capítulo 251) podem ser associadas à mielite inflamatória.

O HIV pode causar mielopatia vacuolar, que nem sempre é sintomática. A mielopatia associada ao HTLV-1, também conhecida como paraparesia espástica tropical (ver Capítulo 354), é uma mielopatia progressiva crônica que pode causar fraqueza das pernas, espasticidade, perda da percepção vibratória e disfunção da bexiga. Mais de 90% das pessoas infectadas permanecem assintomáticas, com a transformação para um quadro sintomático considerada como amplamente relacionada à resposta imune do hospedeiro. A sífilis terciária (ver Capítulo 303) afetando a medula espinal é chamada de *tabes dorsalis;* atualmente é rara graças ao adequado tratamento de casos primários e secundários de sífilis.

## DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico dessas mielopatias baseia-se na anamnese, no exame clínico, da RM, na análise do LCR e em exames de sangue. Nas mielopatias inflamatórias, a RM mostra, com frequência, sinal em T2 aumentado e dilatação localizada da medula espinal.

### TRATAMENTO

As infusões de corticosteroides intravenosos (p. ex., metilprednisolona, 1 g IV diariamente durante 5 dias) é o tratamento para ataques agudos de mielopatia inflamatória. Nos pacientes que não respondem aos corticosteroides, a plasmaférese pode ser eficaz. Cerca de 60% dos pacientes mostram melhora aos 6 meses. Os fatores que prognosticam melhora são: início do tratamento dentro de 15 dias da manifestação dos sintomas e evidência de melhora precoce.

As deficiências metabólicas podem ser repostas. A terapia antirretroviral agressiva pode levar à melhoria na mielopatia pelo HIV. Não há tratamento efetivo disponível para a mielopatia associada ao HTLV-1.

# COMPRESSÃO METASTÁTICA DA MEDULA ESPINAL

Quando um câncer metastático invade a coluna vertebral ou o espaço epidural, a destruição resultante e o crescimento do tumor comprimem a medula espinal e levam à mielopatia. A prevalência de compressão metastática da medula espinal pode ser de até 5% em pacientes com câncer, dependendo do tipo de neoplasia maligna e de sua tendência à formação de metástases nos ossos. Os cânceres de próstata (ver Capítulo 191), de mama (ver Capítulo 188) e de pulmão (ver Capítulo 182) respondem, cada um, por cerca de 15 a 20% dos casos, e o linfoma não de Hodgkin (ver Capítulo 176), o câncer de células renais (ver Capítulo 187) e o mieloma múltiplo (ver Capítulo 178) respondem, cada um, por cerca de 5 a 10%.

A doença espinal metastática geralmente causa compressão como resultado de uma lesão extradural, embora poucas lesões metastáticas possam ser intradurais-extramedulares. As metástases intramedulares são raras. Os sintomas podem ser causados por compressão direta da medula e das raízes no espaço epidural como resultado da extensão direta a partir de uma metástase hematogênica para o corpo vertebral. Alguns tumores, porém (p. ex., linfomas) podem crescer através do forame intervertebral sem causar destruição óssea significativa. A destruição vertebral pode tornar a coluna vertebral instável e causar fraturas patológicas que levam ao dano à medula e à raiz.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de 90% dos pacientes apresentam dor que classicamente piora ao se deitar e aumenta com a manobra de Valsalva. Se a raiz do nervo estiver envolvida, a dor terá um componente radicular; se houver colapso do osso, a dor poderá piorar com o movimento. À época do diagnóstico, a fraqueza muscular está presente em 35 a 75% dos pacientes; déficits sensoriais, em 50 a 70% dos pacientes; e disfunção autônoma, em 50 a 60% dos pacientes. Os sinais e sintomas dependem do nível da compressão.

## DIAGNÓSTICO

A compressão da medula espinal, que tem de ser aventada quando qualquer paciente com câncer se queixar de dor na coluna na falta de sinais ou sintomas neurológicos, é uma emergência neurológica. A RM é o exame preferencial por sua capacidade de detectar massas de partes moles, danos da medula espinal e radiculares e patologia óssea. A mielografia por TC deverá ser usada se a RM não puder ser realizada. Uma vez que até 35% dos pacientes apresentam mais de um local de metástase, deve ser realizado exame de imagem de toda a coluna vertebral.

### Diagnóstico diferencial

Para lesões extradurais, o diagnóstico diferencial inclui: lipomas, neurofibromas (ver Capítulo 389), meningiomas (ver Capítulo 180) e cordomas, assim como malformações vasculares e abscessos. As lesões intradurais-

extramedulares incluem: neurofibromas (ver Capítulo 389) neurinomas, meningiomas, malformações vasculares e (menos frequentemente) metástases. Cistos aracnoides, geralmente benignos, podem causar compressão raquimedular. Por fim, as lesões intramedulares que podem se apresentar como mielopatia e têm de ser consideradas no diagnóstico diferencial de compressão metastática de medula espinal incluem malformações vasculares, ependimomas, astrocitomas, siringomielia e metástases intramedulares.

### TRATAMENTO

O início imediato de corticosteroides (p. ex., dexametasona, dose inicial de 10 a 16 mg seguida por redução gradual por 10 a 14 dias) e radioterapia são os esteios da terapia inicial. Pacientes com coluna instável, carga limitada da doença e prognóstico relativamente favorável podem se beneficiar da ressecção descompressiva e estabilização da coluna.[14] A vertebroplastia e a cifoplastia podem fornecer ajuda sintomática para pacientes que não sejam candidatos à cirurgia radical da coluna.

## PROGNÓSTICO

A compressão metastática da medula espinal ocorre, geralmente, no cenário de metástases para múltiplos locais e com prognóstico esperado para sobrevivência, em geral, inferior a 6 meses. O prognóstico melhora em pacientes com neoplasias e que se mostram sensíveis à terapia corticosteroide (especialmente linfoma e leucemia) ou são radiossensíveis (p. ex., mieloma múltiplo, câncer de pulmão de células pequenas). Pacientes ambulatoriais à época do diagnóstico, que apresentam um único local de compressão e início mais lento de sintomas, também têm um prognóstico melhor.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:480-492.

A2. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:1-13.

A3. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:872-882.

A4. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:493-505.

A5. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:514-530.

A6. Hedlund R, Johansson C, Hagg O, et al. The long-term outcome of lumbar fusion in the Swedish lumbar spine study. *Spine J*. 2016;16:579-587.

A7. Mannion AF, Brox JI, Fairbank JC. Comparison of spinal fusion and nonoperative treatment in patients with chronic low back pain: long-term follow-up of three randomized controlled trials. *Spine J*. 2013;13:1438-1448.

A8. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:199-208.

A9. Delitto A, Piva SR, Moore CG, et al. Surgery versus nonsurgical treatment of lumbar spinal stenosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:465-473.

A10. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2014;371:11-21.

A11. Försth P, Ólafsson G, Carlsson T, et al. A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1413-1423.

A12. Ghogawala Z, Dziura J, Butler WE, et al. Laminectomy plus fusion versus laminectomy alone for lumbar spondylolisthesis. *N Engl J Med*. 2016;374:1424-1434.
A13. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1269-1278.
A14. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376:1111-1120.
A15. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:373-381.
A16. Bicket MC, Horowitz JM, Benzon HT, et al. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J*. 2015;15:348-362.
A17. Phan K, Xu J, Schultz K, et al. Full-endoscopic versus micro-endoscopic and open discectomy: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:1-12.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389: 736-747.
2. Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. *N Engl J Med*. 2015;372:1240-1248.
3. Verhagen AP, Downie A, Popal N, et al. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*. 2016;25:2788-2802.
4. Johnson SM, Shah LM. Imaging of acute low back pain. *Radiol Clin North Am*. 2019;57: 397-413.
5. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet*. 2018;391:2368-2383.
6. Yamada K, Satoh S, Abe Y, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis extended to the lumbar segment is a risk factor of reoperation in patients treated surgically for lumbar stenosis. *Spine*. 2018;43:1446-1453.
7. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: introduction, rationale, and scope. *Global Spine J*. 2017;7: 84s-94s.
8. Badhiwala JH, Wilson JR. The natural history of degenerative cervical myelopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29:21-32.
9. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar disc herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017;10:507-516.
10. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol*. 2019;37:61-71.
11. Ropper AE, Ropper AH. Acute spinal cord compression. *N Engl J Med*. 2017;376:1358-1369.
12. Zalewski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, et al. Characteristics of spontaneous spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria. *JAMA Neurol*. 2019;76:56-63.
13. Zalewski NL, Flanagan EP, Keegan BM. Evaluation of idiopathic transverse myelitis revealing specific myelopathy diagnoses. *Neurology*. 2018;90:e96-e102.
14. Fehlings MG, Nater A, Tetreault L, et al. Survival and clinical outcomes in surgically treated patients with metastatic epidural spinal cord compression: results of the prospective multicenter AOSpine study. *J Clin Oncol*. 2016;34:268-276.

**Um trabalhador do setor de construção de 34 anos e anteriormente sadio procura o médico com história de 10 dias de dor lombar. Ele não se lembra de traumatismo específico e nega**

**dor ou fraqueza nos membros inferiores. No exame você nota redução do reflexo aquileu direito, comparado com o esquerdo. O próximo passo mais apropriado é:**

- A. Solicitar ressonância magnética (RM) da coluna lombar.
- B. Solicitar tomografia computadorizada (TC) da coluna lombar.
- C. Solicitar um eletromiograma (EMG) da perna direita.
- D. Prescrever 3 dias de repouso no leito.
- E. Recomendar analgésicos, conforme o necessário.

Concluir questão

**Incapacidade crônica decorrente de dor lombar está associada a todas as condições a seguir, *exceto*:**

- A. Obesidade.
- B. Alto nível de escolaridade.
- C. Tabagismo.
- D. Insatisfação profissional.
- E. Necessidade de erguer cargas pesadas no trabalho.

Concluir questão

**Todas as opções a seguir são afirmações sobre estenose espinal lombar, *exceto*:**

- A. Os sintomas podem ser contínuos.
- B. Os pacientes podem ter dormência, fraqueza, dor e instabilidade nos membros inferiores.
- C. Os sintomas não precisam ir abaixo do joelho.
- D. A RM é o melhor exame diagnóstico.
- E. O EMG não mostra anormalidades diagnósticas.

Concluir questão

**Um homem de 81 anos procura o médico por causa de 2 meses de dor lombar de moderada a intensa. Em certas posições, a dor pode irradiar para a caixa torácica lateral direita e mesmo anteriormente em direção ao umbigo. Todas as opções a seguir respaldariam o diagnóstico de mielopatia, *exceto:***

- A. Sensação de formigamento no membro inferior esquerdo.
- B. Fraqueza em ambos os membros inferiores.
- C. Incontinência urinária.
- D. Reflexos deprimidos no membro inferior direito.
- E. Sinal de Babinski no pé esquerdo.

Concluir questão

**As mielopatias metabólicas têm sido associadas a todas as opções a seguir, *exceto*:**

- A. Deficiência de vitamina A.
- B. Deficiência de vitamina $B_{12}$.
- C. Deficiência de vitamina E.
- D. Deficiência de cobre.
- E. Nenhuma das opções anteriores.

Concluir questão

**Todas as opções a seguir são verdadeiras sobre compressão metastática da medula espinal, *exceto*:**

- A. Essa compressão é mais comum em neoplasias que tendem a metastatizar para os ossos.
- B. As lesões intramedulares são mais comuns do que as lesões extramedulares.
- C. A dor é classicamente pior quando deitado do que de pé.
- D. A RM é o estudo de imagem preferido.
- E. A terapia inicial inclui o uso de corticosteroides.

Concluir questão

# 373 DISFUNÇÃO CEREBRAL REGIONAL: FUNÇÕES MENTAIS SUPERIORES

DAVID S. KNOPMAN

## DEFINIÇÃO

As funções mentais superiores são o cerne do que define indivíduos competentes e independentes. O comprometimento de funções mentais superiores pode ser amplamente classificado em quatro categorias. O transtorno do desenvolvimento intelectual é uma forma de comprometimento cognitivo que existe desde o primeiro ano de vida. As formas adquiridas de comprometimento cognitivo são: *delirium*, demência e transtornos cognitivos focais. O *delirium* (ver Capítulo 25) é definido por seu início agudo ou subagudo e alterações coexistentes no estado de alerta. A demência (ver Capítulo 374) representa um comprometimento cognitivo adquirido que se mostra em geral gradual no início e não está associado a alterações no estado de alerta. Os transtornos cognitivos focais envolvem apenas um aspecto da cognição: memória, linguagem, cognição visuoespacial, velocidade psicomotora ou funcionamento cognitivo executivo, cada um dos quais tem o suporte de uma região cerebral diferente.

Para a maioria dos pacientes fora da prática da neurologia ou psiquiatria, uma descrição global como "função mental normal" ou "comprometimento cognitivo " será suficiente. O comprometimento cognitivo se torna, então, um diagnóstico que classifica todas as formas de função mental superior alterada, independente de quais domínios são afetados ou da gravidade envolvida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Uma conversa informal com um paciente não garante sensibilidade para detectar comprometimento cognitivo. Se surgir essa suspeita a partir da anamnese do paciente, avaliações formais devem ser conduzidas. Avaliações a beira do leito de orientação, memória, linguagem, raciocínio e função visuoespacial podem ser usadas para se obter uma visão geral de função cognitiva, mas isso não se traduz automaticamente em um diagnóstico, pois o estado de alerta, a cooperação, a escolaridade, o idioma nativo, a função sensorimotora e o humor precisam ser levados em conta. Embora os escores dos exames do estado mental conduzidos à beira do leito se correlacionem substancialmente com gravidade e prognóstico, eles fornecem apenas indícios pouco refinados da capacidade cognitiva e não podem localizar um déficit cognitivo anatomicamente no cérebro. O teste Mini-Cog (ver Capítulo 24, Tabela 24.5) está entre os exames à beira do leito mais breves disponíveis. Se disfunção cognitiva for identificada, uma exploração complementar de domínios cognitivos individuais tem de ser conduzida.

## FUNÇÃO DA MEMÓRIA E TRANSTORNOS AMNÉSTICOS

### DEFINIÇÃO

Memória declarativa descreve o tipo de aprendizagem e de recuperação de fatos e informações que ocorre com a atenção e intenção conscientes; os exemplos incluem a lembrança de conversas, eventos e intenções. A memória declarativa tem componentes semânticos e episódicos. Memória semântica refere-se ao armazenamento de conhecimento, palavras e fatos do cérebro. Memória episódica refere-se ao aprendizado e à recordação de eventos específicos. A retenção de informações por mais de alguns segundos diante da exposição a fatos, detalhes ou eventos adicionais demanda memória episódica declarativa para armazenar e organizar as informações adequadas para recordar mais tarde. E é esse sistema de memória episódica declarativa que é avaliada como "memória" no ambiente clínico. A amnésia anterógrada é a manifestação clínica de perturbações na memória episódica declarativa. A amnésia anterógrada se refere à falha em aprender, e portanto em recordar, novas informações em

bases contínuas. A maioria dos transtornos de memória também exibe amnésia retrógrada, um transtorno da capacidade de recuperar informações do passado.

A recordação imediata de informações com zero de atraso e zero de informações intervenientes é uma função de memória declarativa em prazo muito curto. A memória imediata é capaz de armazenar uma imagem de mensagem auditiva em forma exata, mas somente uma pequena quantidade e por um curto período. A fidelidade da acurácia da recordação da memória imediata cai expressivamente em segundos, especialmente se estímulos sensoriais intervenientes atraírem a atenção. Existe um sistema comparável na modalidade visual no qual a memória atua como uma fotografia que vai se desvanecendo rapidamente. Do ponto de vista clínico, a memória imediata está separada da memória episódica declarativa. A recordação imediata é usada geralmente como marcador da atenção e do estado de alerta, e não da memória em si.

## BIOPATOLOGIA

As formações hipocampais são estruturas anatômicas importantes para o sistema de memória episódica declarativa. Essas formações são bem demonstradas pela investigação por imagens com a ressonância magnética (RM) (e-Figura 373.1). O principal aporte para o hipocampo ocorre através do córtex entorrinal a partir de áreas de associação multimodal nos neocórtices frontal, parietal e temporal. Um segundo aporte importante é uma via colinérgica que se origina no septo do lobo medial-orbital frontal. Existem dois circuitos principais de saída das formações hipocampais. Um é pelo subículo de volta para as áreas de associação multimodais. A outra via eferente do hipocampo se projeta pelo fórnice e para os corpos mamilares. A projeção a partir desses corpos passa pelo tálamo medial para o núcleo anterior ventral do tálamo, a seguir para o cingulado posterior e então de volta para o córtex entorrinal. Acredita-se que o circuito hipocampal facilite a formação de memória em neocórtices de associação. O hipocampo não armazena um fato aprendido, mas possibilita que a região apropriada em uma região de associação multimodal o faça.

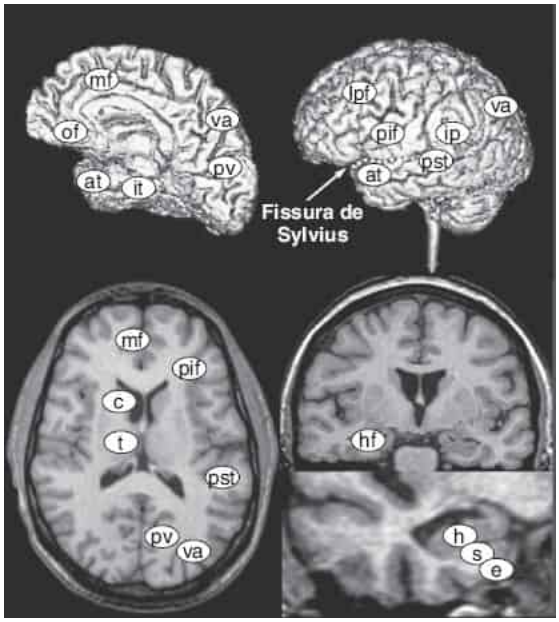


**E-FIGURA 373.1 Imagens de RM de um cérebro normal.** *Esquerda superior,* projeção mediossagital; *direita superior,* projeção lateral esquerda; *esquerda inferior*, projeção axial da cabeça do caudado e do corpo do tálamo; *direita inferior,* projeção coronal dos corpos mamilares, com projeção ampliada da parte medial do lobo temporal. at = temporal anterior; c = núcleo caudado; e = córtex entorrinal; h = hipocampo; hf = formação hipocampal; ip = córtex parietal inferior; it = temporal inferior; lpf = córtex pré-frontal; mf = córtex frontal medial; of = córtex frontal orbitário; pif = córtex frontal inferior posterior (área de Broca); pst = temporal superior posterior; pv = córtex visual primário (área 17); s = subículo; t = temporal; va = córtex de associação visual (áreas 18 e 19). (Cortesia de Maria Shiung e Dr. Clifford Jack.)

As lesões em uma formação hipocampal não terão, em geral, um impacto tão devastador na memória episódica quanto as lesões bilaterais. Entretanto, em idosos que possam ser portadores da doença hipocampal bilateral

subclínica, uma lesão unilateral, especialmente no hemisfério dominante, pode provocar amnésia anterógrada densa. Lesões nas colunas do fórnice, nos corpos mamilares e no tálamo medial também foram associadas à amnésia anterógrada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de amnésia anterógrada começa com uma queixa de perda de memória pelo paciente ou por alguém próximo a ele. Pacientes com amnésia anterógrada apresentam pouca ou nenhuma recordação de eventos, conversas ou observações além do que se considera como um simples esquecimento. Os membros da família informam que os pacientes se repetem na conversação ou fazem novamente as mesmas perguntas no curso de alguns minutos a horas. Os pacientes geralmente se esquecerão de eventos e conversas importantes, mesmo quando totalmente engajados nesses momentos. Eles perderão o acompanhamento da data e da hora do dia. Eles se esquecerão de compromissos, mesmo com lembretes. Em geral, pacientes com amnésia anterógrada falharão em codificar a maioria dos eventos e acontecimentos dos quais participaram. As consequências dessa falha de memória são, em geral, mais evidentes para a família e conhecidos dos pacientes com esse transtorno do que para os próprios pacientes. A anosognosia (perda de conscientização) para o déficit de amnésia anterógrada é muito comum, embora não universal. Pacientes que se queixam mais veementemente de perda de memória estão, com frequência, sofrendo mais de depressão do que de disfunção cognitiva focal. A análise da memória pode ser realizada à beira do leito em pacientes conscientes. Pede-se ao paciente para memorizar três ou quatro palavras e recordá-las depois de um ou dois minutos. Um paciente com amnésia anterógrada grave não recordará nenhuma das palavras ou, no mínimo uma delas, enquanto indivíduos com memória normal podem recordar todas as palavras ou todas exceto uma delas.

Em pacientes com dificuldades de memória questionáveis, a avaliação por um neuropsicólogo experiente é, com frequência, uma parte necessária da avaliação. Testes de memória padronizados apresentam precisão e confiabilidade maiores do que testes “à beira do leito” e envolvem o uso de material mais extenso a ser recordado, além de intervalo de tempo maior entre aprendizagem e recordação.

### Determinação da causa

A doença de Alzheimer é o distúrbio mais comum no qual ocorre a amnésia anterógrada (ver Capítulo 374). Nessa doença, a amnésia anterógrada é, em geral, o sintoma cognitivo dominante, não só como o sintoma mais precoce, mas também como um sintoma muito proeminente durante o curso da doença. A atrofia do hipocampo é comum (ver Capítulo 374, Figura 374.3). Amnésia anterógrada também ocorre em outras formas de demência, tais como a demência vascular e a demência com os corpos de Lewy.

AVEs podem danificar as regiões envolvidas na memória episódica. A oclusão do ramo temporal medial da artéria cerebral posterior causa infarto do hipocampo. O infarto no território de ramos penetrantes da extremidade da artéria basilar causa infartos talâmicos mediais bilaterais.

A amnésia anterógrada pode ser um déficit residual importante após encefalite por herpes-vírus simples (ver Capítulo 350). Esse quadro de encefalite tem predileção por danificar as estruturas na base dos hemisférios cerebrais; com frequência, os lobos temporais ficam gravemente danificados. A síndrome de Korsakoff, resultado da encefalopatia por deficiência de tiamina (ver Capítulo 388), caracteriza-se por amnésia anterógrada profunda. A necrose hemorrágica dos corpos mamilares ocorre nessa síndrome. Os sobreviventes de traumatismo craniano fechado (ver Capítulo 371) podem ter amnésia anterógrada, porque os lobos temporais mediais são vulneráveis ao traumatismo devido a sua proximidade com o osso temporal. Os sobreviventes de um episódio de encefalopatia anóxico-isquêmica também podem apresentar amnésia anterógrada densa. Os neurônios piramidais da região de CA1 do hipocampo são particularmente vulneráveis à lesão hipóxica.

A síndrome da amnésia global transitória envolve amnésia anterógrada, mas a duração da amnésia é de 6 a 12 horas, em vez de semanas ou meses observados em amnésia pós-traumática ou os déficits permanentes em pacientes com doença de Alzheimer ou síndrome de Korsakoff. Os pacientes com amnésia global transitória permanecem conscientes, embora sem atenção; o elemento chave da síndrome é o fato de eles não estabelecerem memórias novas durante o evento. Como consequência, eles ficam amnésicos durante as várias horas do episódio. A amnésia global transitória geralmente afeta indivíduos de meia-idade ou idosos. Sua causa não é conhecida, embora não seja em geral decorrente de doença cerebrovascular típica ou epilepsia. A eletroencefalografia não

apresenta, tipicamente, alterações específicas, mas a RM ponderada em difusão mostra, com frequência, anormalidades distintas no hipocampo um ou mais dias após o início da amnésia global transitória. Os dados sugerem que a taxa de recidiva é baixa, que o risco de lesão vascular e de epilepsia não se mostra consideravelmente aumentado e que o desfecho cognitivo em geral é bom.[1]

## AFASIAS

### DEFINIÇÃO

Afasia é um transtorno de linguagem em nível conceitual. Os indivíduos afásicos podem ter dificuldade de produzir linguagem, de compreender a linguagem, ou ambos.

### BIOPATOLOGIA

Em mais de 99% dos indivíduos destros, a linguagem está localizada no hemisfério esquerdo. Em canhotos, a linguagem também está localizada predominante no hemisfério esquerdo, embora possam ser observados vários graus de domínio bilateral ou, raramente, do hemisfério direito. O hemisfério envolvido na linguagem é chamado de hemisfério dominante. Diferenças anatômicas nos lobos temporal e parietal do hemisfério dominante *versus* o outro hemisfério também refletem sua especialização para a linguagem.

Diferentes aspectos do processamento de linguagem podem ser restritos a regiões específicas do hemisfério dominante. Lesões nas áreas de associação auditiva do hemisfério dominante causam disfunção da linguagem receptiva. As regiões críticas estão localizadas nos lobos temporais superiores adjacentes ao córtex auditivo primário e nos giros supramarginal e angular adjacentes do lóbulo parietal inferior, uma área conhecida como área de Wernicke.[2] Lesões nos lobos frontais posteriores inferiores laterais do hemisfério dominante, geralmente conhecidos como a área de Broca, resultam em déficits de linguagem expressivos. A perda de acesso ao próprio vocabulário tanto para compreender a linguagem falada quanto para se expressar resulta de lesões em qualquer porção da região ao redor da fissura de Sylvius do hemisfério dominante, incluindo o lobo frontal inferior posterior lateral, o lóbulo parietal inferior e os giros temporais superior e médio.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As dificuldades de compreensão da linguagem em pessoas com afasia devem ser diferenciadas dos distúrbios de audição (ver Capítulo 400), e a disfunção motora da fala na afasia deve ser diferenciada da disartria. Erros de articulação em pessoas com afasia refletem seleção conceitual alterada do que deve ser dito. Na afasia, a pronúncia errada de um som em uma palavra pode ser acompanhada da pronúncia perfeita do mesmo som em uma palavra diferente. Na disartria, em comparação, os erros em articulação ou fonação são mais consistentes.

A afasia tem três componentes principais: compreensão verbal deteriorada, expressão verbal desordenada e incapacidade de nomeação. Os distúrbios de leitura, escrita e repetição de sentenças são elementos adicionais das afasias. A compreensão verbal deteriorada pode variar de profunda a leve. Quando profunda, os pacientes são incapazes de captar o significado de palavras isoladas. Nas formas mais moderadas de comprometimento da compreensão, os pacientes podem ser capazes de seguir comandos com uma etapa, mas não comandos com duas ou três etapas. Em geral, a dificuldade de compreensão envolve a linguagem tanto falada quanto escrita, mas cada uma pode ser afetada separadamente. A anomia, que é a incapacidade de produzir nomes de pessoas ou de objetos, é comum em quase todas as síndromes afásicas. A nomeação pode ser testada solicitando-se ao paciente que nomeie uma série de objetos comuns, tais como as partes da mão ou do braço (p. ex., polegar, palma, articulações, punho, cotovelo). Em geral, quanto mais comumente uma palavra é usada na linguagem, mais fácil é nomear, enquanto palavras não frequentes são mais difíceis para os afásicos.

Em síndromes afásicas expressivas, o material escrito e a fala emitida são, frequentemente, afetados em paralelo. A fala é de difícil compreensão nas afasias expressivas e perde a melodia normal e variação em entonação que caracterizam a fala normal. A melodia e a entonação são conhecidas como a prosódia da fala. Com frequência, a fala é gramaticalmente empobrecida. O número de palavras por frase é muito reduzido, o que dá a ela um caráter agitado e desarticulado. Esses aspectos são conhecidos como apraxia da fala. *Não fluência* é um termo relacionado que descreve o número reduzido de palavras e a concisão da produção verbal. Em algumas síndromes

afásicas, a fala é, com frequência, degradada por anomia e erros parafásicos (substituição de palavra ou de sílaba), mesmo quando a fluência, a melodia e a entonação são preservadas.

## Síndromes afásicas específicas

As síndromes afásicas específicas exibem várias combinações de dificuldade de recepção e de expressão (Tabela 373.1)

A afasia ocorre em duas situações principais: acidente vascular encefálico (AVE) agudo, e suas consequências, e como um processo crônico decorrente de doença neurodegenerativa conhecida como afasia primária progressiva.[3]

## AFASIA DE WERNICKE

Nesta situação, a compreensão da linguagem tanto escrita quanto verbal está gravemente prejudicada. Pacientes com afasia de Wernicke têm dificuldade de compreender o significado de palavras individuais e podem não ser capazes de seguir nenhum comando maior do que de um passo. A fala desses pacientes é fluente, mas comprometida por parafasia e anomia. Os afásicos de Wernicke tendem a não ter consciência da extensão de suas dificuldades de comunicação e, com frequência, não percebem que as palavras que estão proferindo estão fundamentalmente incorretas. AVE embólico é a causa mais comum da afasia de Wernicke. O local que geralmente causa essa afasia é o lobo temporal superior posterior dominante ou o giro supramarginal inferior (e-Figura 373.1).

## VARIANTE SEMÂNTICA DE AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA

O transtorno afásico de variação semântica de afasia primária progressiva se caracteriza pela perda de acesso ao significado das palavras. A melodia, a entonação e a integridade gramatical da fala espontânea estão preservadas, mas os pacientes têm dificuldades acentuadas com a produção de nomes e de verbos. Esse quadro é, em geral, causado por degeneração do lobo temporal anterior esquerdo, em razão de uma das degenerações lobares frontotemporais ou da doença de Alzheimer (ver Capítulo 374).[4]

## AFASIA DE BROCA

Trata-se de uma síndrome na qual a linguagem expressiva está proeminentemente afetada. Pacientes com afasia de Broca mostram fala difícil e não fluente. O local da lesão que tipicamente causa a afasia de Broca é o lobo frontal inferior posterior dominante (e-Figura 373.1). A síndrome típica é, em geral, decorrente de AVE embólico. Os pacientes com afasia de Broca têm a compreensão amplamente preservada e, como resultado, estão agudamente cientes de suas dificuldades e se tornam frustrados com elas. A depressão é comum em portadores de afasia de Broca.

## VARIANTE NÃO FLUENTE/AGRAMÁTICA DE AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA

A variante não fluente/agramática da afasia primária progressiva se caracteriza pelo início gradual de fala difícil, hesitante e esparsa que se mostra, com frequência, gramaticalmente empobrecida. A compreensão da fala é tipicamente preservada. Essa síndrome é, geralmente, causada por uma das degenerações lobares frontotemporais (ver Capítulo 374).

## AFASIA GLOBAL

A afasia global ocorre quando existem problemas expressivos e receptivos. O quadro geralmente aparece agudo, após um infarto grave, hemorragia ou lesão cerebral traumática envolvendo o hemisfério dominante. A afasia global também pode ocorrer no contexto da demência grave.

**Tabela 373.1** Síndromes afásicas graves.

| SINDROME DE AFASIA | LOCALIZAÇÃO REGIONAL | ANORMALIDADES ESPONTÂNEAS | COMPREENSÃO AUDITIVA | NOMEAÇÃO DA CONFRONTAÇÃO | REPI DE |
|---|---|---|---|---|---|

| | | DA FALA | | | SENT |
|---|---|---|---|---|---|
| Afasia de Broca | Lobo frontal inferior lateral | Não fluente, trabalhada, agramática | Preservada | Insatisfatória | Insati |
| Afasia de Wernicke | Lobo temporal superior posterior dominante ou giro supramarginal | Fluente, muitos erros parafásicos, conteúdo com poucas informações | Muito prejudicada | Insatisfatória | Insati |
| Afasia global | Principais porções do opérculo frontoparietal e lobo temporal superior | Não fluente ou praticamente ausente | Muito prejudicada | Insatisfatória | Insati |
| Afasia anômica | Pequena lesão em algum lugar na região perissilviana | Fluente, pode conter algumas parafasias | Normal ou levemente prejudicada | Insatisfatória a moderadamente prejudicada | Prese ou det |

## ANOMIA

A anomia fica na extremidade mais leve do espectro dos distúrbios de linguagem. Alguns afásicos anômicos também têm dificuldade com a repetição de sentenças, mesmo quando a compreensão e a capacidade de expressão verbal estão reativamente preservadas. Existe alguma controvérsia sobre se esta última síndrome, chamada de afasia de condução, representa uma desconexão entre os centros perissilvianos para compreensão e expressão ou se ela representa uma lesão nas áreas auditivas corticais envolvidas em memória auditiva imediata.

## APRAXIA IDEOMOTORA

Trata-se de um transtorno na interface entre compreensão e execução de ações motoras faciais ou de extremidades. Os pacientes com esse transtorno não apresentam paresia da musculatura da face ou dos membros e são capazes de desempenhar tarefas simples, mas são incapazes de executar tarefas ou comandos mais complexos. Por exemplo, em mulher capaz de nomear um pente e usar a mão direita para apontar para partes do corpo, a apraxia ideomotora poderá ser demonstrada se ela for incapaz de indicar, pelas suas ações, como ela usaria o pente.

## GAGUEIRA

A *pars opercularis* esquerda é um *locus* onde a arquitetura funcional intrínseca dos processos de fala-linguagem está alterada em pacientes com gagueira de desenvolvimento persistente.

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de afasia é feito ouvindo-se o paciente falar e examinando compreensão, nomeação, capacidade de nomeação, leitura e escrita de maneira padronizada. Com frequência, esse diagnóstico é feito durante tentativas de se obter uma anamnese do paciente. É útil induzir os pacientes a falarem sobre um tópico neutro, como o que eles comeram em sua última refeição ou sobre o que eles fizeram no dia anterior. Ouvir a fala espontânea desses

pacientes permite ao examinador caracterizar sua fluência, forma gramatical, articulação, melodia e entonação, assim como a dificuldade de encontrar palavras, a ocorrência de parafasias e o conteúdo total das informações.

A compreensão deve ser examinada formalmente solicitando ao paciente que execute tarefas que variam entre um a pelo menos três passos.

### Determinação da causa

Partes do córtex cerebral perissilviano dominante podem ser danificadas por infarto (ver Capítulos 379 e 380), hemorragia e outras lesões cerebrais expansivas como as neoplasias (ver Capítulo 180) e abscessos (ver Capítulo 385). A afasia secundária ao AVE tem início abrupto, geralmente com alguma melhora subsequente. A afasia decorrente do AVE está frequentemente acompanhada de outros sinais neurológicos, como hemiparesia ou hemianopia.[5] A recuperação da afasia após um AVE pode ocorrer à medida que zonas isquêmicas ao redor de um infarto forem recuperando a função. Regiões distantes da zona do infarto também podem ser sináptica e agudamente deprimidas após um infarto (diásquise), mas acabam recuperando a função. Por fim, regiões do hemisfério não dominante podem se tornar mais ativas no curso da recuperação. A afasia com início gradual e de progressão lenta ocorre nas síndromes neurodegenerativas de afasia primária progressiva (ver Capítulo 374).

**TRATAMENTO**

A terapia fonoaudiológica pode ajudar os pacientes nos primeiros meses após uma lesão cerebral que cause afasia. De fato, 3 semanas de terapia intensiva da fala e da linguagem podem melhorar substancialmente a comunicação verbal em sobreviventes de AVE com menos de 70 anos e com afasia crônica.[A1]

## DISTÚRBIOS CORTICAIS DA FUNÇÃO VISUAL E NEGLIGÊNCIA HEMIESPACIAL

### DEFINIÇÕES

Os distúrbios corticais de visão e de cognição espacial são causados por lesões nos lobos occipitoinferotemporal ou occipitoposteroparietal. Os principais distúrbios de funcionamento visual cortical são: alexia (comprometimento da capacidade de leitura), agnosia de objeto (reconhecimento prejudicado de formas visuais) e prosopagnosia (reconhecimento prejudicado da face). Os principais transtornos de cognição espacial são a simultanagnosia (integração prejudicada de cenas visuais complexas), apraxia de vestir e negligência hemiespacial visual (falta de conscientização do hemiespaço pessoal ou extrapessoal). Para se considerar, em termos diagnósticos, um distúrbio visual cortical, o médico deve verificar a integridade da função visual primária da córnea para os núcleos geniculados laterais.

### BIOPATOLOGIA

A função visual superior está restrita a uma rede centralizada no lobo occipital e inclui os lobos parietais temporal inferior e posterior (e-Figura 373.1). A partir da área 17, o processamento das informações visuais passa para áreas de associação visual 18 e 19. Daí ele prossegue em várias direções. Distúrbios de função visual superior podem estar relacionadas a uma via ventral ou dorsal. A via ventral dos centros visuais para o lobo temporal medial une as informações visuais ao significado ("Que objeto é este?"). A via de processamento visual dorsal tem várias regiões-alvo. Uma liga os centros visuais aos lobos parietais e é responsável por localizar objetos no espaço e determinar as relações espaciais entre objetos, para captar uma cena visual completa ("Onde está o objeto?"). Outra parte integral da corrente de processamento visual dorsal é o controle cortical dos músculos extraoculares nas regiões parietal e pré-frontal, por onde os olhos são direcionados a vários elementos de uma cena visual de modo que os elementos individuais são sintetizados em um conjunto coerente. E, ainda, uma terceira parte da via visual dorsal leva a áreas pré-motoras que, em conjunto com o controle de movimentos oculares, facilita as ações motoras dos membros visualmente orientadas.

A alexia resulta de lesões na via ventral do hemisfério dominante. A agnosia de objetos também pode ocorrer com lesões, geralmente bilaterais, na via ventral. A alexia e a agnosia (incapacidade de reconhecer objetos)

ocorrem com doenças neurodegenerativas que afetam o córtex parieto-occipital. A simultanagnosia, a apraxia ideacional e a negligência hemiespacial são síndromes causadas por lesões na via dorsal. A apraxia cinética e as atividades visuomotoras prejudicadas podem resultar da ruptura das vias pré-motoras que interagem com o sistema visual dorsal. A simultanagnosia geralmente demanda lesões parietais posteriores bilaterais. A apraxia ideacional e a negligência hemiespacial surgem das lesões unilaterais, mais frequentemente no hemisfério não dominante. A cegueira cortical é consequência de patologia occipitoparietal bilateral.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A alexia pode ocorrer como um déficit isolado ou no contexto de outra evidência de afasia. Os pacientes podem ser capazes de reconhecer letras individuais, mas são incapazes de reconhecer um conjunto de letras como uma palavra. Pacientes com distúrbios corticais geralmente têm dificuldade com tarefas de construção visual como copiar figuras ou desenhar objetos simples como uma flor, casa ou relógio. A apraxia de vestir representa um déficit de significância prática no qual os pacientes são incapazes de compreender a orientação de artigos como uma camisa ou uma blusa e manipular esses objetos. A forma mais grave de um distúrbio cortical de processamento visuoespacial é a cegueira cortical. Nessa condição, na qual é possível acreditar razoavelmente que as vias visuais anteriores estão intactas, os pacientes parecem funcionalmente cegos.

A negligência hemiespacial ocorre no cenário do AVE agudo envolvendo a região perissilviana não dominante. Mesmo quando não há hemianopsia, conforme medido por estímulos visuais isolados, a apresentação de estímulos simultâneos duplos aos pacientes revela falta de conscientização no campo não dominante. A negligência hemiespacial pode ser demonstrada à beira do leito com uma tarefa como desenhar um relógio. Um paciente com negligência hemiespacial não conseguirá colocar os números no lado não dominante (ou seja, o lado esquerdo em uma pessoa destra). Pacientes com negligência hemiespacial podem, às vezes, negar que seus membros paréticos pertençam a eles.

Os testes à beira do leito para rastreamento de déficits visuoespaciais incluem copiar um desenho geométrico simples ou desenhar um objeto. Pentágonos que se cruzam e um cubo são objetos usados na prática clínica. O desenho do relógio é um exercício breve, mas informativo. A leitura de palavras e comandos e a nomeação de objetos também podem ser executadas à beira do leito. A análise formal da função visuoespacial no laboratório de neuropsicologia envolve o uso de instrumentos especialmente projetados para caracterizar o processamento visual.

### Determinação da causa

A etiologia das lesões que causam déficits na visão cortical e na cognição espacial varia desde a doença cerebrovascular focal, neoplasias, processos infecciosos e traumatismo cerebral até os distúrbios neurodegenerativos. Os pacientes com atrofia cortical posterior, que geralmente se deve à doença de Alzheimer, mostram atrofia acentuada e disfunção dos lobos occipital e parieto-occipital (Figura 373.1).

# VELOCIDADE PSICOMOTORA, DISFUNÇÃO COGNITIVA EXECUTIVA E CONTROLE DE COMPORTAMENTO PESSOAL

## DEFINIÇÕES

A velocidade do processamento mental é uma função necessária que suporta todas as funções cognitivas. Capacidades de integração que são amplamente referidas como função cognitiva executiva incluem: agilidade mental, raciocínio abstrato e resolução de problemas. A função cognitiva executiva representa processos que suportam a flexibilidade mental, adaptabilidade, foco e tenacidade. O controle de ações pessoais e a regulação de relações interpessoais também são funções superiores que fazem parte das habilidades de integração. O termo *comportamento* indica como uma pessoa se comporta, particularmente em relação a outras pessoas.

## BIOPATOLOGIA

A base anatômica da velocidade psicomotora e da função cognitiva executiva depende de uma rede de regiões do cérebro ancoradas pelo neocórtex pré-frontal. O controle de ações pessoais e de comportamento também está centralizado nas regiões pré-frontais, assim como nos lobos temporais anteriores (e-Figura 373.1). Essas regiões

recebem dados de múltiplas regiões corticais e subcorticais. Embora a velocidade psicomotora, a função executiva e a manutenção de comportamento e de relações interpessoais sejam, com frequência, referidas como funções de lobo frontal, a base anatômica dessas alterações é mais amplamente distribuída por toda a extensão temporal e parietal das substâncias cinzenta e branca, assim como nos núcleos subcorticais como o caudado.[6]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A lentidão psicomotora, a disfunção cognitiva executiva e a alteração no controle e regulação do comportamento ocorrem simultaneamente. Os pacientes com disfunção executiva são deficientes em comportamento direcionado a um objetivo; eles perdem a capacidade de prever as consequências de suas ações ou palavras. Pacientes com disfunção executiva também exibem comprometimento da agilidade mental e inflexibilidade em seu pensamento e no controle de suas ações. Eles são facilmente distraídos e tendem a perseverar; a sua resposta a uma pergunta anterior é repetida em resposta a perguntas subsequentes. Eles são desinibidos, por isso, quando solicitados a recordar um evento específico, eles podem, levianamente, inventar; esse fenômeno é conhecido como confabulação.

Pacientes com patologia pré-frontal lateral mostram desempenho insatisfatório nos testes de raciocínio abstrato e agilidade mental. Em um teste como o de similaridades verbais, eles tendem a ser muito concretos e estreitamente focalizados. Eles se tornam facilmente distraídos e são lentos no desempenho de tarefas que demandem atenção sustentada. Em razão da rigidez mental e da dificuldade em alternar tarefas, eles têm desempenho ruim nos testes que exigem capacidade de variar suas estratégias de resposta, tais como os testes de fluência verbal.

Pacientes com lesões frontais mediais estão, com frequência, profundamente apáticos, sem iniciativa e motivação. Eles podem ser lacônicos e completamente incapazes de expressar emoção, seja ela raivosa, triste ou de euforia. Eles tendem a ser indiferentes em relação ao seu entorno, um estado conhecido como abulia. A maioria dos pacientes com patologia substancial do lobo pré-frontal ou do temporal anterior não tem percepção (*insight*) da extensão de seu comportamento inadequado.

Pacientes com doenças dos lobos pré-frontais ou das porções anteriores dos lobos temporais exibem, com frequência, alterações na personalidade e desregulação de ações pessoais e de comportamento interpessoal. Essas alterações podem incluir dificuldade de controlar a impulsividade, comportamentos sociais deselegantes (podem ser rudes ou fazer comentários ácidos), desprezo pelos sentimentos dos outros (perda de empatia) e falha geral em compreender o que constitui um comportamento aceitável em um contexto social em particular. Se a doença subjacente for progressiva, alterações flagrantes da civilidade e perda de interesse em manter a higiene pessoal podem se desenvolver. Pode ocorrer o comportamento sexual não apropriado. Pacientes com doença proeminente dos lobos frontais também podem exibir hiperoralidade, que é a compulsão de colocar objetos não comestíveis na boca. A hiperoralidade é potencialmente fatal, dependendo da substância ingerida.

A análise à beira do leito da disfunção cognitiva executiva fornece somente uma visão superficial do domínio cognitivo. A avaliação no laboratório de neuropsicologia fornece estimativa mais refinada do grau de lentidão psicomotora e de disfunção executiva.

### Determinação da causa

As lesões expansivas dos lobos frontais (p. ex., neoplasias, abscessos cerebrais) podem levar às síndromes cognitivas e comportamentais de disfunção de lobo frontal. Nessas doenças, a disfunção cognitiva executiva e a alteração de controle de comportamento pessoal se desenvolvem em algumas semanas.

Em pacientes com traumatismo cerebral agudo (ver Capítulo 371) o exame de imagens do cérebro à época da avaliação inicial clínica e cirúrgica revelará se o cérebro sofreu lesões traumáticas agudas. Cronicamente, a lesão cerebral traumática pode levar, mais tarde, à encefalomalacia dos lobos frontais.

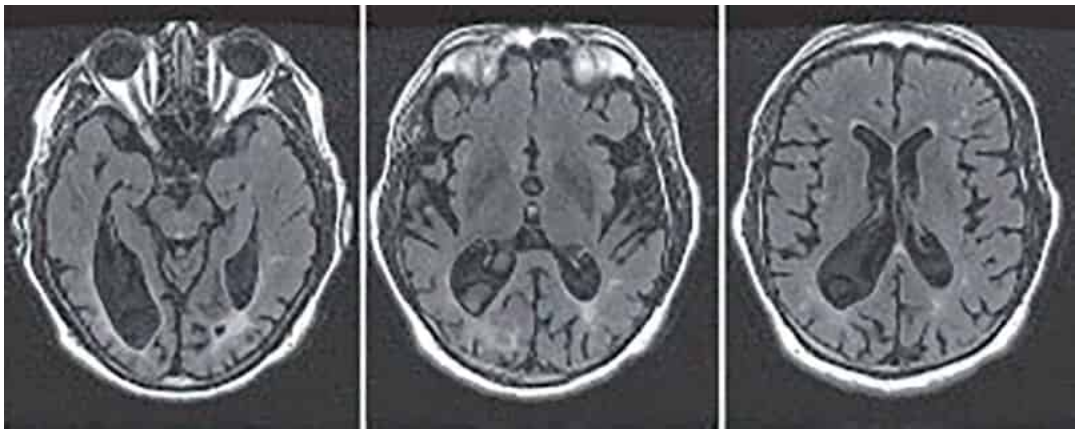

**FIGURA 373.1 Imagens de RM de um paciente com síndrome de atrofia cortical posterior causada pela doença de Alzheimer.** As imagens mostram atrofia acentuada das áreas visuais primárias e das áreas de associação parieto-occipital. O hemisfério direito (*lado esquerdo da imagem*) está mais afetado que o esquerdo (*lado direito da imagem*).

As doenças neurodegenerativas, como a degeneração lobar frontotemporal (ver Capítulo 374), estão associadas à disfunção e perda cerebral nos lobos pré-frontal e temporal anterior) (ver Capítulo 374, Figura 374.8). Esses transtornos podem produzir todo o espectro de disfunção cognitiva executiva e controle alterado de comportamento pessoal durante o período de 1 ano ou mais.

Algumas doenças que não danificam diretamente o neocórtex temporal frontal ou anterior podem causar disfunção cognitiva executiva e alteração de controle de comportamento pessoal em razão da interconexão dos lobos temporais frontal e anterior com outras regiões corticais e subcorticais. A esclerose múltipla (ver Capítulo 383), um distúrbio das vias de substância branca, pode causar anormalidades em cognição e comportamento do tipo frontal. Da mesma forma, a doença de Huntington (ver Capítulo 382) e a paralisia supranuclear progressiva, que afetam os núcleos caudados, também podem lembrar uma síndrome cognitiva e comportamental frontal e resultar em disfunção cognitiva executiva e alterações do comportamento.

## TRATAMENTO

As terapias cognitivo-comportamentais oferecem benefício modesto, porém definido para pacientes com afasia e para pacientes com déficits de atenção e de memória leves causados por lesão cerebral.

## DIREÇÕES FUTURAS

A avaliação cognitiva está sendo complementada por novos exames de imagem. A ressonância magnética funcional pode fornecer uma visão sem precedentes dos padrões de conectividade cortical, que são influenciados pelo envelhecimento e pela doença.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Breitenstein C, Grewe T, Floel A, et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017;389:1528-1538.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:264-272.
2. Binder JR. Current controversies on Wernicke's area and its role in language. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:1-10.
3. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265:1474-1490.
4. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:255-265.
5. Casella G, Llinas RH, Marsh EB. Isolated aphasia in the emergency department: the likelihood of ischemia is low. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;163:24-26.
6. De Simoni S, Jenkins PO, Bourke NJ, et al. Altered caudate connectivity is associated with executive dysfunction after traumatic brain injury. *Brain*. 2018;141:148-164.

**A memória declarativa episódica é uma função cognitiva mais intimamente associada a qual região do cérebro?**

- A. Formações hipocampais.
- B. Córtex visual primário.
- C. Áreas motoras suplementares.
- D. Putame.
- E. Hipotálamo.

Concluir questão

**Todas as opções a seguir são vistas com frequência na síndrome de amnésia global transitória, *exceto:***

- A. Comprometimento da recordação de eventos.
- B. Breve perda de consciência.
- C. Capacidade preservada para a fala.
- D. Capacidade preservada para a marcha.

Concluir questão

**Qual região cerebral está mais intimamente associada à compreensão da linguagem falada?**

- A. Córtex pré-frontal dominante.
- B. Lobo frontal inferior dominante.

C. Lobo parietal inferior não dominante.

D. Lobo parietal inferior dominante.

E. Formação hipocampal dominante.

Concluir questão

**A síndrome de negligência hemiespacial se refere à:**

A. Falta de conscientização da própria fala distorcida.

B. Falta de conscientização de objetos no hemiespaço contralateral a uma lesão perissilviana (frontotemporal-parietal).

C. Falta de conscientização de objetos no hemiespaço ipsilateral a uma lesão perissilviana (frontotemporal-parietal).

D. Fraqueza nos membros contralaterais a uma lesão perissilviana (frontotemporal-parietal).

Concluir questão

**Todas as opções a seguir podem ser observadas com a lesão dos lobos frontais, *exceto*:**

A. Apatia.

B. Astenia.

C. Impulsividade.

D. Falta de consideração pelos sentimentos das outras pessoas (perda de empatia).

E. Cegueira cortical.

Concluir questão

# 374 DÉFICIT COGNITIVO E DEMÊNCIA

DAVID S. KNOPMAN

## ESPECTRO DE DÉFICIT COGNITIVO LEVE À DEMÊNCIA

### DEFINIÇÃO

A demência é um transtorno cognitivo que interfere nas funções diárias e resulta em perda de independência (Tabela 374.1). A gravidade desse transtorno pode variar, de leve, quando o paciente ainda é independente em algumas atividades, a grave, quando ocorre a dependência total. Déficit cognitivo leve é o termo que descreve a fase mais precoce de degeneração cognitiva que precede a demência leve (Tabela 374.2). O limite entre déficit cognitivo leve e demência baseia-se na preservação ou na perda de independência na vida diária. Em virtude da diversidade de experiências e circunstâncias de vida, o conceito da distinção entre déficit cognitivo leve e demência tem mais clareza conceitual do que precisão operacional. Na verdade, o espectro de comprometimento cognitivo sintomático é um *continuum*.

| Tabela 374.1 | Definição de demência. |
|---|---|
| Demência é o comprometimento cognitivo que interfere na capacidade de atuar no trabalho ou nas atividades usuais *e* | |
| Ela representa um declínio dos níveis anteriores de funcionamento e de desempenho *e* | |

| |
|---|
| O comprometimento cognitivo e funcional não é explicado por delirium ou por um transtorno psiquiátrico importante |
| O comprometimento cognitivo da demência é detectado e diagnosticado pela combinação de:<br>a. Anamnese do paciente e de um informante confiável *e*<br>b. Avaliação cognitiva objetiva ou um exame “à beira do leito” do estado mental, ou avaliação neuropsicológica |
| O comprometimento cognitivo ou comportamental da demência envolve pelo menos dois dos seguintes domínios:<br>Comprometimento da capacidade de adquirir e recordar novas informações<br>Comprometimento do raciocínio e da capacidade de desempenhar tarefas complexas; discernimento prejudicado<br>Comprometimento da capacidade visuoespacial<br>Comprometimento das funções de linguagem (falar, ler, escrever)<br>Alterações na personalidade, comportamento ou conduta |

Adaptada de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269.

| **Tabela 374.2** | Critérios diagnósticos para comprometimento cognitivo leve amnésico. |
|---|---|
| Queixa recente de perda de memória, de preferência corroborada por um informante | |
| Evidência objetiva de comprometimento da memória declarativa episódica (por idade) | |
| Funções cognitivas gerais normais | |

| |
|---|
| Nenhuma interferência substancial no trabalho, nas atividades sociais usuais ou em outras atividades da vida diária |
| Ausência de demência |

Adaptada de Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.

A maioria das condições que resultam em comprometimento cognitivo sintomático é de início gradual, de evolução progressiva e ocorrendo em pessoas com cognição normal anterior. Algumas doenças que levam à demência, tais como aquelas causadas por uma doença neurológica aguda secundária ao acidente vascular encefálico (AVE) (ver Capítulo 378), encefalite (ver Capítulo 386) ou traumatismo craniano (ver Capítulo 371), podem começar abruptamente e então permanecerem estáticas por longos períodos. Por outro lado, um pequeno subconjunto de demências, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (ver Capítulo 387), tem início rápido e evolução inferior a 1 ano. A demência também pode ocorrer em pessoas com incapacidades de desenvolvimento e déficits cognitivos de longa data.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência e a incidência de déficit cognitivo leve e demência aumentam com o envelhecimento. Ambos são raros antes dos 50 anos. Em indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência de demência de todos os tipos é de aproximadamente 7%. Na faixa de 65 a 69 anos, a prevalência de demência é de apenas 1 a 2%, mas aumenta para 20 a 25% na faixa etária de 85 a 89 anos e continua a aumentar uniformemente daí em diante. A incidência de novos casos de demência é de aproximadamente 1 por 100 por ano aos 70 anos e aumenta para cerca de 2 a 3 novos casos por 100 por volta dos 80 anos. As taxas de incidência continuam a subir nas nona e décima décadas de vida. A incidência e a prevalência de comprometimento cognitivo leve são aproximadamente as mesmas que aquelas para a demência. Isso significa, por exemplo, que a prevalência de comprometimento cognitivo sintomático depois dos 65 anos é de cerca de 14%. Com o aumento

significativo de longevidade, o ônus para a sociedade da demência aumentou substancialmente. Todavia, é interessante mencionar que, em alguns estudos, a incidência de demência diminuiu nas últimas três décadas, talvez em parte graças ao tratamento melhor e mais precoce dos fatores de risco cardiovascular.[1]

Em números absolutos, muito mais mulheres que homens apresentam demência, porque elas vivem mais tempo. Entretanto, homens e mulheres correm risco igual quando ajustado pela idade para o desenvolvimento da demência. Não há diferenças raciais ou étnicas no risco para demência. Os fatores de risco incluem: o alelo *APOE* $\epsilon$4, sintomas depressivos, exposição a medicamentos anticolinérgicos,[1b] início de diabetes na meia-idade, hipertensão ou hiperlipidemia e doenças vasculares, como fibrilação atrial ou AVE. A pressão arterial normal reduz o risco de demência,[1c] e mantendo-se a meta de pressão arterial sistólica abaixo de 120 mmHg *versus* 140 mmHg reduzimos o risco combinado de comprometimento cognitivo leve e provável demência.[A1b] A história de pais com demência antes dos 80 anos aumenta o risco em cerca de duas a seis vezes, independente de todos os fatores de risco genético atualmente conhecidos.[2] Um estilo de vida sadio pode proteger contra a demência,[2b] e a atividade intelectual aumenta o desempenho cognitivo, mas não parece reduzir a trajetória de declínio associada à idade.[2c]

## BIOPATOLOGIA

O comprometimento cognitivo sintomático é o ápice da disfunção nos hemisférios cerebrais, especialmente os córtices de associação, as formações hipocampais, suas estruturas nucleares subcorticais de suporte (p. ex., os núcleos caudados, o tálamo) e suas interconexões com a substância branca (Figura 371.1 no Capítulo 373). Doenças específicas que causam comprometimento cognitivo leve e demência afetam partes específicas do córtex cerebral, núcleos subcorticais ou as vias subjacentes de substância branca que ligam regiões corticais diferentes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Qualquer um dos domínios superiores de cognição – memória episódica declarativa, funcionamento cognitivo executivo, função visuoespacial ou linguagem – pode ser afetado nas demências (ver Capítulo 373). Uma vez que a doença de Alzheimer é a causa mais comum de comprometimento cognitivo leve e de demência, a amnésia anterógrada tipicamente ocorre primeiro e mais intensamente na maioria dos pacientes com demência. Em outros tipos de demência, déficits em outros domínios cognitivos podem ser dominantes. Embora as pessoas com comprometimento cognitivo leve geralmente retenham alguma percepção da perda de suas capacidades cognitivas, um aspecto pervasivo e quase constante da demência é a perda do *insight* (anosognosia) da extensão das próprias perdas cognitiva e funcional.

Sintomas neuropsiquiátricos também são comuns nas demências. Apatia e perda de iniciativa quase sempre estão presentes. Depressão e ansiedade são frequentes, assim como irritabilidade, paranoia, pensamento delirante e alucinações. A atuação diária de pacientes com demência fica comprometida. Nas fases iniciais da demência, a dificuldade é, provavelmente, na gestão de finanças e medicamentos, viagem independente, preparação de refeições e manutenção dos compromissos. Na doença mais avançada, a dificuldade se torna evidente em atividades básicas da vida diária, como tomar banho, vestir-se, alimentar-se e realizar higiene pessoal. As demências secundárias à doença cerebrovascular ou dos corpos de Lewy estão, com frequência, associadas a anormalidades específicas em força, coordenação, marcha ou equilíbrio. Tipicamente, a doença de Alzheimer não tem anormalidades motoras associadas.

## DIAGNÓSTICO

### Exame clínico

Comprometimento cognitivo leve e demência são diagnósticos estritamente clínicos baseados na evidência de disfunção cognitiva tanto na anamnese quanto no exame do estado mental.[3] Os elementos essenciais da anamnese fluem a partir de suas definições: Qual é a evidência do comprometimento em um ou mais domínios de cognição? Qual é a evidência de que o funcionamento diário esteja afetado? O exame do estado mental é

necessário para estabelecer que a consciência seja preservada (ou seja, o paciente não tem *delirium* [ver Capítulo 25]) e para determinar quais áreas específicas de cognição mostram deficiência objetivamente identificável. Para o diagnóstico da síndrome clínica de demência, nenhum exame de laboratório supera a anamnese e o exame do estado mental. A análise laboratorial é crítica, porém, para determinar a causa do transtorno cognitivo.

A análise à beira do leito do estado mental, baseia-se nos princípios da neurologia cognitiva (ver Capítulo 373). Para que a demência moderada ou grave seja diferenciada dos estados cognitivos normais, um exame de do estado mental à beira do leito como o teste Mini-Cog (ver Tabela 24.5 no Capítulo 24), é acurado. Entretanto, para o comprometimento cognitivo leve e a demência leve, exames de estado mental à beira do leito não têm sensibilidade (ou seja, falham em diagnosticar alguns casos na área mais leve do espectro).[4] Para pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo leve ou demência, a análise neuropsicológica é um adjunto útil para o exame clínico. O exame neurológico também é importante para avaliar os sinais de doenças específicas, incluindo sinais de doença cerebrovascular (p. ex., hemiparesia [ver Capítulo 378]) e sinais de doença extrapiramidal (p. ex., rigidez, bradicinesia, tremor em repouso [ver Capítulo 381]).

## Diagnóstico diferencial

O comprometimento cognitivo leve e a demência devem ser diferenciados de outros transtornos cognitivos (Figura 374.1).[5,5b] O *delirium* (ver Capítulo 25) também afeta a cognição diretamente; os aspectos essenciais que a distinguem da demência incluem excitação e atenção prejudicadas. O *delirium* é, quase sempre, de início súbito, enquanto a maioria dos casos de demência é de início gradual.

As doenças psiquiátricas primárias (ver Capítulo 369), tais como a depressão grave, o transtorno bipolar e a esquizofrenia, também podem prejudicar a cognição. No comprometimento cognitivo leve e na demência, porém, o déficit na cognição é tipicamente equivalente ou mais pervasivo que as alterações de humor e comportamento.

As principais doenças que causam comprometimento cognitivo leve e demência são três doenças neurodegenerativas – a doença de Alzheimer, a doença dos corpos de Lewy e a degeneração lobar frontotemporal – e a doença cerebrovascular (Figura 374.2). Essas doenças têm início tipicamente lento, além de inexoravelmente progressivas. O comprometimento cognitivo leve e a demência secundários à doença cerebrovascular podem ter início súbito ou gradual.

Muitas causas secundárias menos comuns respondem por menos de 2% de todas as demências. A intoxicação por medicamentos (ver Capítulos 31 e 388), transtornos metabólicos (ver Capítulo 194), infecções do sistema nervoso central (ver Capítulos 384 a 386) e lesões estruturais do cérebro (ver Capítulo 373) têm início tipicamente subagudo; se forem diagnosticados e tratados precocemente, os déficits cognitivos melhoram ou se resolvem completamente. Vários fármacos, como sedativos, analgésicos, corticosteroides, digoxina e outros, podem causar confusão mental, especialmente a níveis tóxicos (ver Capítulo 102). Distúrbios metabólicos que também podem causar confusão subaguda e produzir um transtorno cognitivo incluem hipotireoidismo ou hipertireoidismo (ver Capítulo 213), deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 388), doença hepática crônica (ver Capítulo 144), insuficiência renal crônica (ver Capítulo 121) e hipocalcemia ou hipercalcemia (ver Capítulo 232). As infecções virais crônicas do cérebro, especialmente a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, com frequência causam demência (ver Capítulo 366). As meningites crônicas no diagnóstico diferencial de demência incluem a meningite criptocócica (ver Capítulo 317), a meningite tuberculosa (ver Capítulo 308) e a sífilis terciária (ver Capítulo 303). Por fim, lesões estruturais do cérebro, incluindo tumores primários e metastáticos (ver Capítulo 180), hematomas subdurais crônicos (ver Capítulo 371) e hidrocefalia de pressão normal podem causar uma síndrome que lembra a demência e consiste em um declínio subagudo ou lentamente progressivo em cognição com poucos ou nenhum sintoma ou sinal.

## PROGNÓSTICO

Com exceção das causas secundárias de comprometimento cognitivo leve e demência, e das demências raras causadas por episódios únicos de lesão cerebral (p. ex., traumatismo craniano grave, encefalopatia anóxica), a demência é uma situação que leva, invariavelmente, à piora da cognição e da função. Quase todos os pacientes com mais de um comprometimento cognitivo leve pioram durante o curso de vários anos, se não forem a óbito por outras causas. O índice de declínio cognitivo varia entre os indivíduos e, naturalmente, também varia com a doença específica. Em geral, pode-se afirmar que a demência diminui a expectativa de vida pela metade, se comparado com a expectativa de vida de indivíduos sem demência.

## Cuidados de fim de vida

As questões de estágio terminal e de cuidados de fim de vida (ver Capítulo 3) associados às demências são, geralmente, similares. A demência, por ela mesma, não causa diretamente a morte, mas está substancialmente ligada à sobrevida reduzida. Pacientes com demência geralmente falecem das mesmas doenças que afetam os indivíduos debilitados, tais como sepse, pneumonia, embolismo pulmonar ou doença cardíaca.

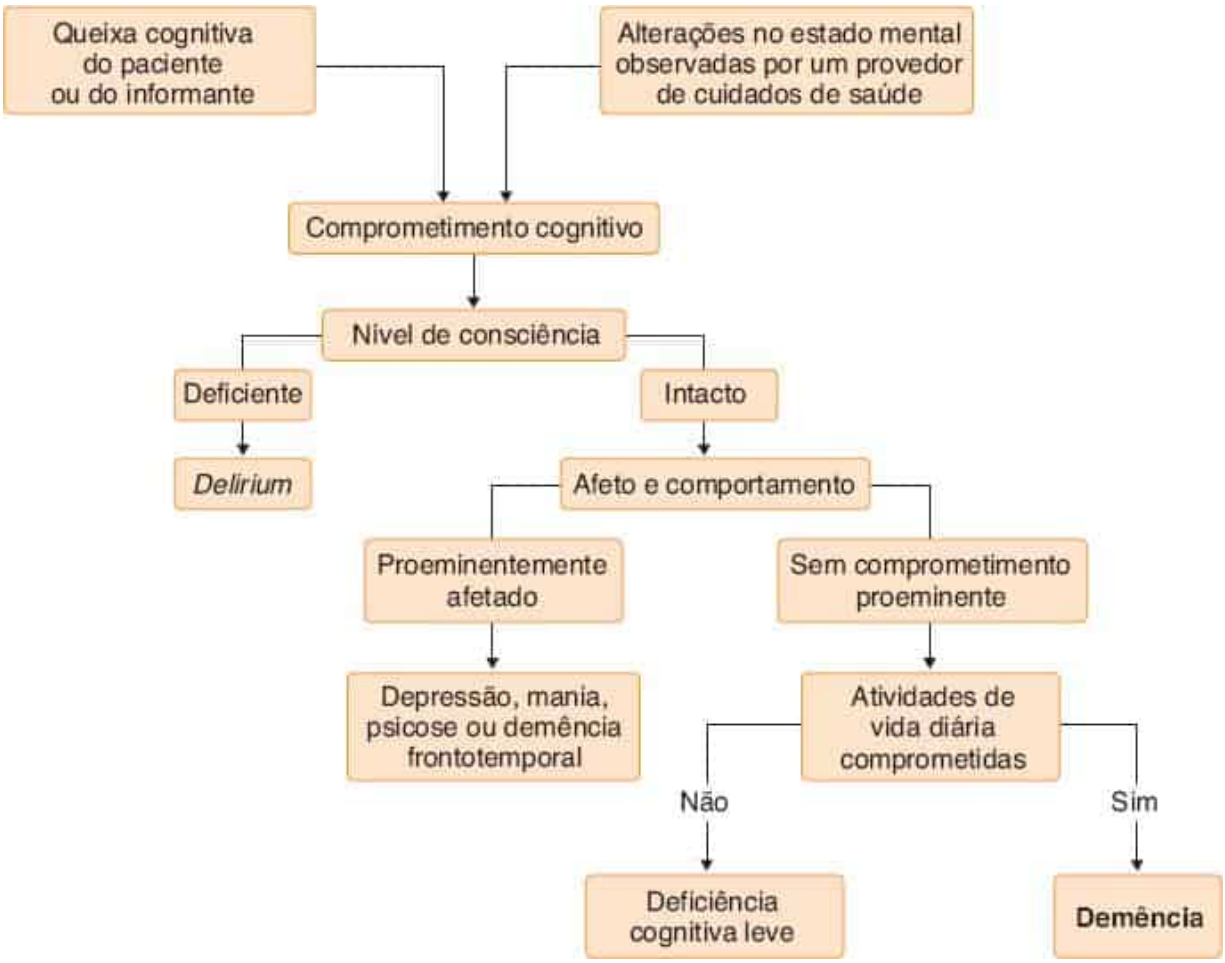


**FIGURA 374.1 Fluxograma para estabelecer o diagnóstico de demência.**

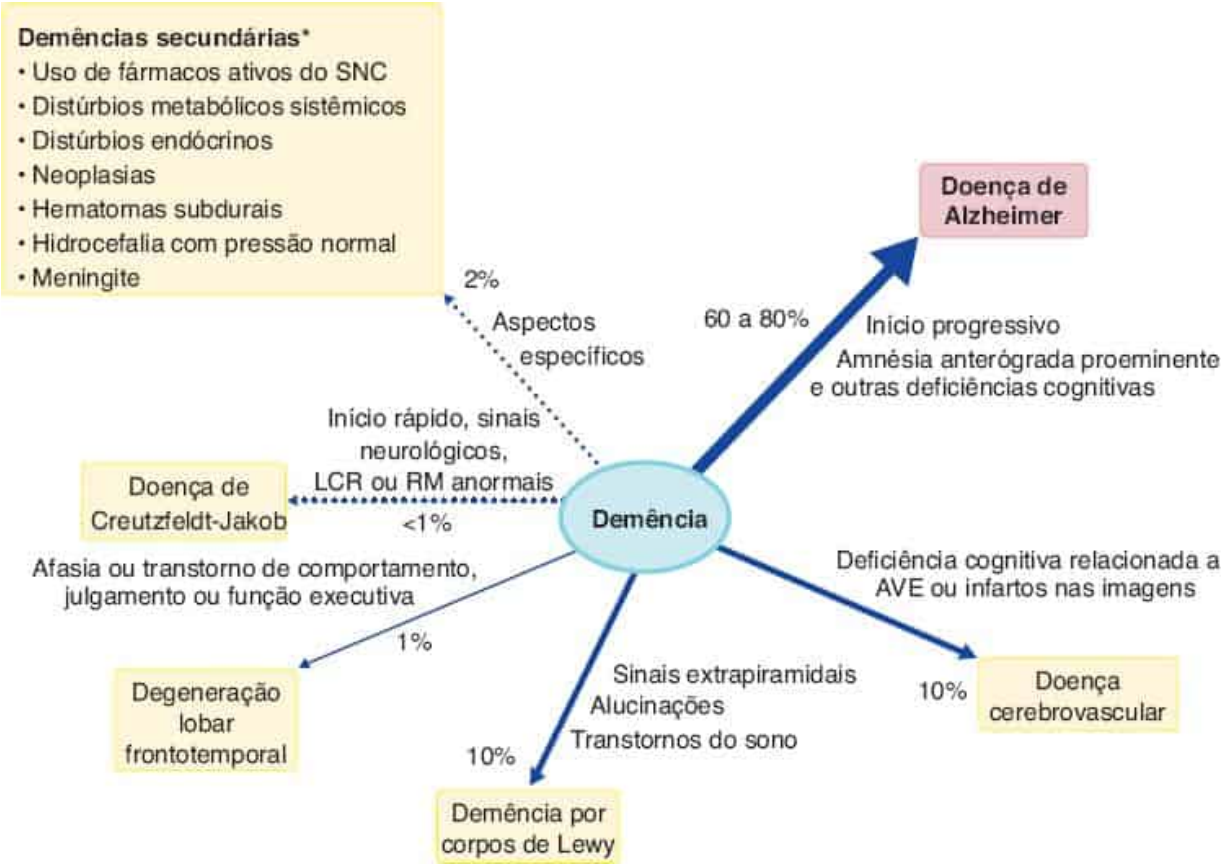


**FIGURA 374.2 Diagrama de fluxo para diagnóstico diferencial de déficit cognitivo leve e demência.** A porcentagem de contribuições de vários diagnósticos é aproximada. *A lista de causas secundárias de demência não é completa. AVE = acidente vascular encefálico; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; SNC = sistema nervoso central.

A maioria dos pacientes com demência sofre seus momentos terminais em hospitais ou em instalações de cuidados paliativos. Dada a natureza inexoravelmente progressiva da maioria das demências e de sua probabilidade de produzir comprometimento cognitivo e funcional grave e completamente incapacitante, é amplamente aceito que pacientes com demência terminal devam receber cuidados conservadores. Tubos de alimentação e suporte ventilatório não deveriam ser geralmente considerados.

## TRATAMENTO DE PESSOAS COM DÉFICIT COGNITIVO LEVE OU DEMÊNCIA

O tratamento farmacológico de pessoas com déficit cognitivo leve ou demência deverá se concentrar na doença específica que causa o transtorno cognitivo. Infelizmente, os tratamentos sintomáticos estão atualmente disponíveis somente para a demência da doença de Alzheimer. O tratamento de pessoas com déficit cognitivo sintomático, por outro lado, envolve questões que são comuns a todas as etiologias. Os princípios de cuidados incluem a revelação do diagnóstico; instrução e suporte dos cuidadores; avaliação do *status* funcional; rastreamento e tratamento de sintomas de comportamento e psiquiátricos; abordagem de questões de segurança; avaliação do *status* de orientação; planejamento antecipado de cuidados; avaliação da dor; e tratamento farmacológico da demência.[6]

## DOENÇA DE ALZHEIMER

### DEFINIÇÃO

A doença de Alzheimer, um processo fisiopatológico envolvendo a beta-amiloidose e a neurodegeneração límbica e isocortical com tauopatia, provoca um transtorno cognitivo que geralmente progride para a demência grave, na qual a amnésia anterógrada é o sintoma dominante inicial (Tabela 374.3).[7,8] O diagnóstico clínico implica que o processo patológico causativo é do tipo Alzheimer, enquanto o diagnóstico patológico se baseia nos achados de aspectos histopatológicos característicos.

### EPIDEMIOLOGIA

Entre 60 e 80% de todas as demências são causadas pela doença de Alzheimer. Nos indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência dessa doença é estimada em cerca de 5%. Assim como acontece com a demência em geral, a prevalência dobra a cada intervalo de 5 anos após os 65 anos e a incidência continua a aumentar nas décima e décima-primeira décadas de vida. Homens e mulheres são igualmente afetados, embora, em bases absolutas, muito mais mulheres tenham a doença de Alzheimer, pois elas

vivem mais que os homens. Não há diferenças étnicas ou raciais na predileção para essa doença.

## Fatores de risco

Os fatores de risco estabelecidos para a doença de Alzheimer incluem idade avançada e história familiar. Fatores de risco reconhecidos incluem diabetes melito, hipertensão, doença cardiovascular e traumatismo craniano. As evidências a favor e contra cada uma dessas quatro condições são inconclusivas, mas o consenso é o de que pelo menos o diabetes e a hipertensão influenciam a patogênese da doença. Fatores de risco vascular na meia-idade e níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) estão especificamente associados a um nível elevado de beta-amiloides cerebrais mais tarde na vida. O baixo desempenho educacional é também um fator de risco consistente, mas a maioria dos especialistas acredita que a escolaridade seja, na verdade, reflexo de outro fator, tal como o *status* socioeconômico ou o ambiente clínico e psicossocial na primeira infância. Fatores de proteção também já foram propostos, mas seu *status* é muito debatido.

| **Tabela 374.3** | Critérios diagnósticos para provável demência da doença de Alzheimer. |
|---|---|

*O diagnóstico clínico de demência provável da doença de Alzheimer é feito quando:*

Os critérios para demência são cumpridos (ver Tabela 374.1) e a doença tem as seguintes características:

Início insidioso: os sintomas têm início gradual durante meses a anos *e*

História bem definida de piora da cognição por relato ou observação e

Os déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidentes na anamnese, e o exame é compatível com o transtorno amnésico (mais comum) ou um transtorno cognitivo não

| |
|---|
| amnésico (menos comum) (afasia, transtorno visuoespacial ou transtorno de comportamento/disexecutivo) |
| O diagnóstico de provável demência da doença de Alzheimer *não* deve ser estabelecido quando houver evidências substanciais de outra doença neurodegenerativa, doença cerebrovascular extensa ou comorbidade clínica não neurológica ou uso de medicação que possa exercer impacto substancial sobre a cognição |
| *Critérios de pesquisa para a provável demência da doença de Alzheimer com certeza maior quando investigada por imagens ou quando biomarcadores de líquido cefalorraquidiano estão disponíveis:* |
| A doença de Alzheimer será considerada a causa de comprometimento cognitivo quando marcadores beta-amiloides (no líquido cefalorraquidiano ou por PET) se mostrarem anormais e marcadores tau (fosfotau do líquido cefalorraquidiano ou tau PET) se mostrarem anormais |
| A fisiopatologia da doença de Alzheimer será considerada presente, mas de significância etiológica incerta, quando marcadores beta-amiloides (no líquido cefalorraquidiano ou por PET) se mostrarem anormais, mas marcadores tau estiverem normais |

PET = tomografia por emissão de pósitrons; RM = ressonância magnética. Adaptada de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269; e Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-562.

## BIOPATOLOGIA

O diagnóstico histopatológico da doença de Alzheimer baseia-se na presença conjunta de uma carga cerebral substancial de placas neuríticas e

de emaranhados neurofibrilares. As placas neuríticas consistem em um cerne de peptídio beta-amiloide agregado cercado por neuritos em degeneração, que são fragmentos de axônios e dendritos. Um peptídio beta-amiloide contém 39 a 42 aminoácidos e é proteoliticamente derivado de uma proteína maior, a proteína precursora de amiloide. Emaranhados neurofibrilares são agregações intracelulares de uma forma excessivamente fosforilada da proteína tau associada a microtúbulos. A proteína tau alterada se autoagrega e forma emaranhados neurofibrilares. Em um corte microscópico de pequeno aumento do córtex frontal, temporal ou parietal, pelo menos seis placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares devem ser visualizados para que se possa elaborar o diagnóstico da doença de Alzheimer.

## Fisiopatologia

A progressão de alterações da beta-amiloidose segue um padrão quase previsível na doença de Alzheimer. A tomografia com emissão de pósitrons (PET) com ligandos que aderem ao beta-amiloide mostra que o beta-amiloide começa a se acumular no neocórtex até 20 anos antes da ocorrência da demência. Agregados solúveis de beta-amiloides em formas oligoméricas (consistindo em um pequeno número de monômeros) podem ser as moléculas patogênicas-chave que, por fim, induzem ou aceleram a lesão neuronal. Quando a demência clínica decorrente de doença de Alzheimer se manifesta, grande número de depósitos contendo o peptídio beta-amiloide são invariavelmente encontrados em placas neuríticas no neocórtex. As placas neuríticas representam o estágio final do processo do Alzheimer. Uma vez que a beta-amiloidose começa bem antes de os sintomas clínicos aparecerem e provavelmente atinja um platô em termos de abundância, a quantidade de beta-amiloidose não espelha estritamente a gravidade da demência na doença de Alzheimer.

A extensão regional de emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer antecipa e acompanha a progressão clínica da doença desde um transtorno amnésico até um transtorno cognitivo de múltiplos domínios. Esses emaranhados aparecem no lobo temporal medial e no tronco encefálico em pessoas cognitivamente normais por volta da quarta década de vida. Nas pessoas destinadas a desenvolver a doença de Alzheimer, uma

parte crítica da fisiopatologia envolve a disseminação transináptica de doença de emaranhados neurofibrilares para áreas corticais de associação. Quando os sintomas clínicos se desenvolvem, esses emaranhados neurofibrilares são encontrados em neocórtices de associação dos lobos frontal, parietal e temporal. Eles serão encontrados nos lobos occipitais e nos córtices motor e sensorial primário somente nos estágios mais graves e finais da doença. A localização de emaranhados neurofibrilares corresponde fielmente à evolução clínica dos sintomas específicos e da gravidade da doença de Alzheimer. No comprometimento cognitivo leve, que é a manifestação clínica mais precoce da doença de Alzheimer, a carga mais intensa de emaranhados neurofibrilares está no córtex entorrinal e nos hipocampos, precisamente as regiões envolvidas em memória episódica declarativa. A atrofia hipocampal é característica, e reduções em volume hipocampal podem ser observadas nas imagens de RM (Figura 374.3). O envolvimento de neocórtices de associação com emaranhados neurofibrilares representa o correlato histopatológico da progressão para a demência. A RM quantitativa em pacientes com comprometimento cognitivo leve que progride mais tarde para demência mostra atrofia crescente das áreas essenciais de associação cortical, tais como os lobos temporais laterais, lobos parietais inferiores, córtex cingulado posterior e lobos frontais laterais. Refletindo a disseminação para neocórtex de associação, as funções de linguagem, funções visuoespaciais e funções cognitivas executivas são, tipicamente, comprometidas algum tempo após a ocorrência da disfunção de memória episódica declarativa.

O déficit de neurotransmissor mais consistente na doença de Alzheimer está na neurotransmissão colinérgica. As células de origem das projeções hipocampais e colinérgicas neocorticais estão localizadas no septo, na faixa diagonal e nos núcleos da base. Os emaranhados neofibrilares acumulam-se nos neurônios nessas regiões à medida que a doença de Alzheimer se desenvolve, mas há também evidência neuroquímica de que esses neurônios ficam estressados muito cedo na doença.

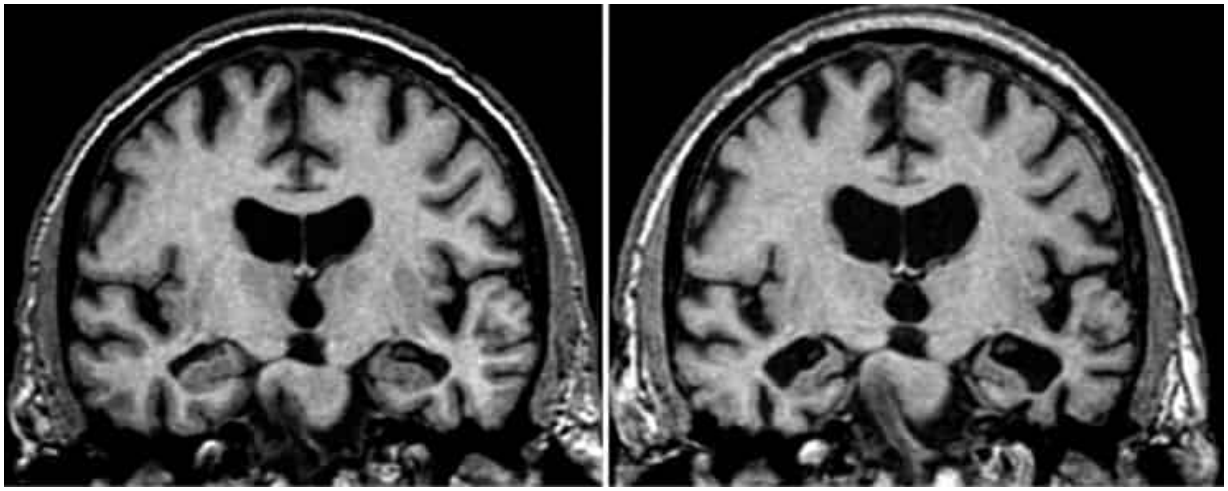

**FIGURA 374.3 Imagens coronais seriadas de RM de um paciente com doença de Alzheimer.** A imagem à esquerda foi realizada quando o paciente estava clinicamente normal. A imagem à direita foi realizada 11 anos mais tarde, quando o paciente já estava com demência. A atrofia do hipocampo aumentou expressivamente desde o primeiro exame até as imagens posteriores. (Cortesia de Maria Shiung e Clifford Jack.)

## Genética

A maioria esmagadora dos casos de doença de Alzheimer é esporádica (não genética). Entretanto, em um número muito pequeno de casos, ela ocorre como doença autossômica dominante. Os três genes conhecidos envolvidos na doença de Alzheimer autossômica dominante estão todos diretamente envolvidos na produção do peptídio beta-amiloide. O primeiro é ao gene da proteína precursora de amiloide (*APP*), localizado no cromossomo 21q21.3. Dezoito mutações conhecidas neste gene levam à produção excessiva de beta-amiloide e estão confiavelmente associadas a um início muito precoce (20 a 50 anos) da doença de Alzheimer. Outra linha de evidência implicando o gene *APP* nessa doença é o aparecimento invariável do processo patológico em indivíduos com a síndrome de Down (trissomia do 21[ver Capítulo 36]) que apresentam uma cópia extra do gene *APP* como resultado da trissomia.

Os outros dois genes associados à doença de Alzheimer autossômica dominante são os genes da presenilina 1 e 2, localizados nos cromossomos 14q24.3 e 1q31.42. Muitas mutações de presenilina 1 respondem pela maioria dos casos de doença de Alzheimer autossômica dominante. Ambos os genes codificam uma proteína similar conhecida como presenilina. Essa proteína está envolvida na proteólise da molécula de *APP* no sítio de clivagem gama. As mutações de presenilina alteram o equilíbrio dos produtos de clivagem de APP, incluindo beta-amiloides e outros peptídios que podem influenciar o funcionamento sináptico. As mutações de presenilina estão também associadas ao início precoce (faixa de 40 a 60 anos) da doença de Alzheimer.

Estudos da agregação familiar da doença de Alzheimer mostraram que o início tardio da doença também exibe riscos genéticos, mas apenas alguns genes foram definitivamente ligados à manifestação tardia da doença. O gene mais proeminente relacionado ao início tardio da doença de Alzheimer, localizado no cromossomo 19q13.2, codifica a apolipoproteína E (apo E), uma proteína envolvida no transporte de lipídios. Em seres humanos, três variantes alélicas do gene da apolipoproteína E (*APOE*) são determinadas pelas diferenças nos aminoácidos cisteína e arginina nas posições 112 e 158 da proteína aminoácida 299. Uma das variantes alélicas, com arginina em ambas as posições, designadas como variante ε4, está fortemente associada a um risco aumentado em 14 vezes para a doença de Alzheimer em homozigotos e um aumento de três vezes em heterozigotos. Em muitas séries, quase 50% dos pacientes com demência da doença de Alzheimer, mas apenas cerca de 25% dos controles não demenciados, têm pelo menos uma cópia do alelo *APOE* ε4. A presença desse alelo nem sempre causa a doença de Alzheimer, pois a doença nunca se desenvolve em alguns portadores do genótipo. O mecanismo pelo qual o alelo *APOE* ε4 predispõe à doença de Alzheimer não está estabelecido, mas a estrutura terciária da proteína APOE com arginina nas posições 112 e 158 pode levar à má adesão ao beta-amiloide, a qual, por sua vez, reduz a liberação do beta-amiloide das células.

Mutação *missense* rara no gene *TREM2* também aumenta o risco de doença de Alzheimer. A fisiopatologia parece ser mais uma contenção insatisfatória de processos inflamatórios do que um efeito direto sobre a

função neurológica. Mutações raras de perda de função em *ABCA7* levam uniformemente à doença de Alzheimer clássica, mas com grande variação de idade do início.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A fase inicial de déficit cognitivo sintomático decorrente de doença de Alzheimer é dominada por dificuldades com a amnésia anterógrada. Algumas das queixas usuais incluem o esquecimento de eventos e conversas recentes, perda de objetos, problemas com o acompanhamento de datas, sentir-se perdido nos entornos familiares e problemas para lembrar de completar as tarefas. A frequência e gravidade dos lapsos de memória progridem de uma dificuldade ocasional a falhas mais pervasivas e consistentes.

No déficit cognitivo leve e na demência leve decorrentes da doença de Alzheimer, a função de memória episódica declarativa pode ser perdida.[9] A familiaridade e o acesso ao conhecimento anterior podem permitir que os pacientes atuem em suas rotinas diárias usuais, enquanto nada fora do ordinário seja solicitado deles. Eles podem ainda manter a capacidade de preparar refeições simples e fazer caminhadas na vizinhança sem se perderem. Entretanto, mesmo na doença de Alzheimer leve, erros na ingestão de remédios e dificuldade de administrar o dinheiro ou utilizar um talão de cheques podem ocorrer. Viajar para locais não familiares geralmente acentua a confusão. Alterações na personalidade em geral acompanham as perdas cognitivas. Apatia, perda de iniciativa e perda de interesse em *hobbies* e passatempos anteriores são onipresentes na doença de Alzheimer sintomática precoce.

À medida que a doença progride, a capacidade de executar tarefas diárias necessárias se torna mais e mais difícil, ao ponto de o paciente precisar de assistência para preparar refeições, pagar contas, usar meios de transporte e manter a casa.

À medida que a doença progride para os estágios mais graves, assistência e supervisão em atividades básicas, como tomar banho, vestir-se, usar o banheiro e alimentar-se, se tornam necessárias.

Nos estágios terminais da doença, toda a capacidade de comunicação é perdida. A mobilidade ainda pode ser preservada até tarde na doença. Pacientes com doença de Alzheimer em geral falecem em razão de doenças que atacam outros indivíduos idosos debilitados, como sepse, pneumonia e insuficiência cardíaca.

A duração do curso da demência devida à doença de Alzheimer é longa, mas variável. O tempo desde a demência leve até o óbito pode ser curto, entre 2 e 3 anos, ou pode ser superior a uma década. Para pacientes nos quais a demência leve foi diagnosticada, cerca de 10% por ano alcançam o estágio de demência grave.

Raramente, a doença de Alzheimer está associada a sintomas proeminentes em domínios cognitivos diferentes da memória. A mais comum dessas síndromes atípicas é aquela na qual ocorrem déficits visuoespaciais profundos sem a amnésia anterógrada típica grave. Essa síndrome é conhecida como atrofia cortical posterior.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de déficit cognitivo leve ou demência decorrente de doença de Alzheimer é amplamente clínico e baseado na anamnese e no exame. Os elementos-chave na anamnese são início gradual e progressão lenta de déficit cognitivo, especialmente a amnésia anterógrada. O exame do estado mental deve demonstrar déficit na memória recente e outros déficits cognitivos. O diagnóstico clínico da doença de Alzheimer deve ser considerado como um diagnóstico de inclusão: se a anamnese e o exame forem compatíveis com doença de Alzheimer e se algumas exclusões puderem ser verificadas, o diagnóstico pode ser feito com confiança moderada. PET recentes demonstraram que etiologias de doença não de Alzheimer podem, às vezes, imitar a síndrome amnésica de Alzheimer.

Os marcadores proteicos do líquido cefalorraquidiano (LCR) (beta-amiloide e tau) (ver Tabela 374.3)[10] e os exames de imagem do cérebro (RM estrutural, PET com $^{18}$ fluorodesoxiglicose [Figura 374.4], PET de amiloides [Figura 374.5] e tomografia por emissão de pósitrons de tau [Figura 374.6][11]) estão sendo usados em ambientes de pesquisa para reforçar a precisão de um diagnóstico de doença de Alzheimer como causa

de comprometimento cognitivo sintomático. Por exemplo, a PET de amiloide e Aβ42/t-tau e Aβ42/p-tau do LCR podem identificar a doença de Alzheimer precoce com sensibilidade de aproximadamente 97% e especificidade de aproximadamente 83%. Para a terapêutica experimental, há esforços para usar biomarcadores no LCR ou nos exames de imagem a fim de diagnosticar a doença antes de os indivíduos desenvolverem sintomas.

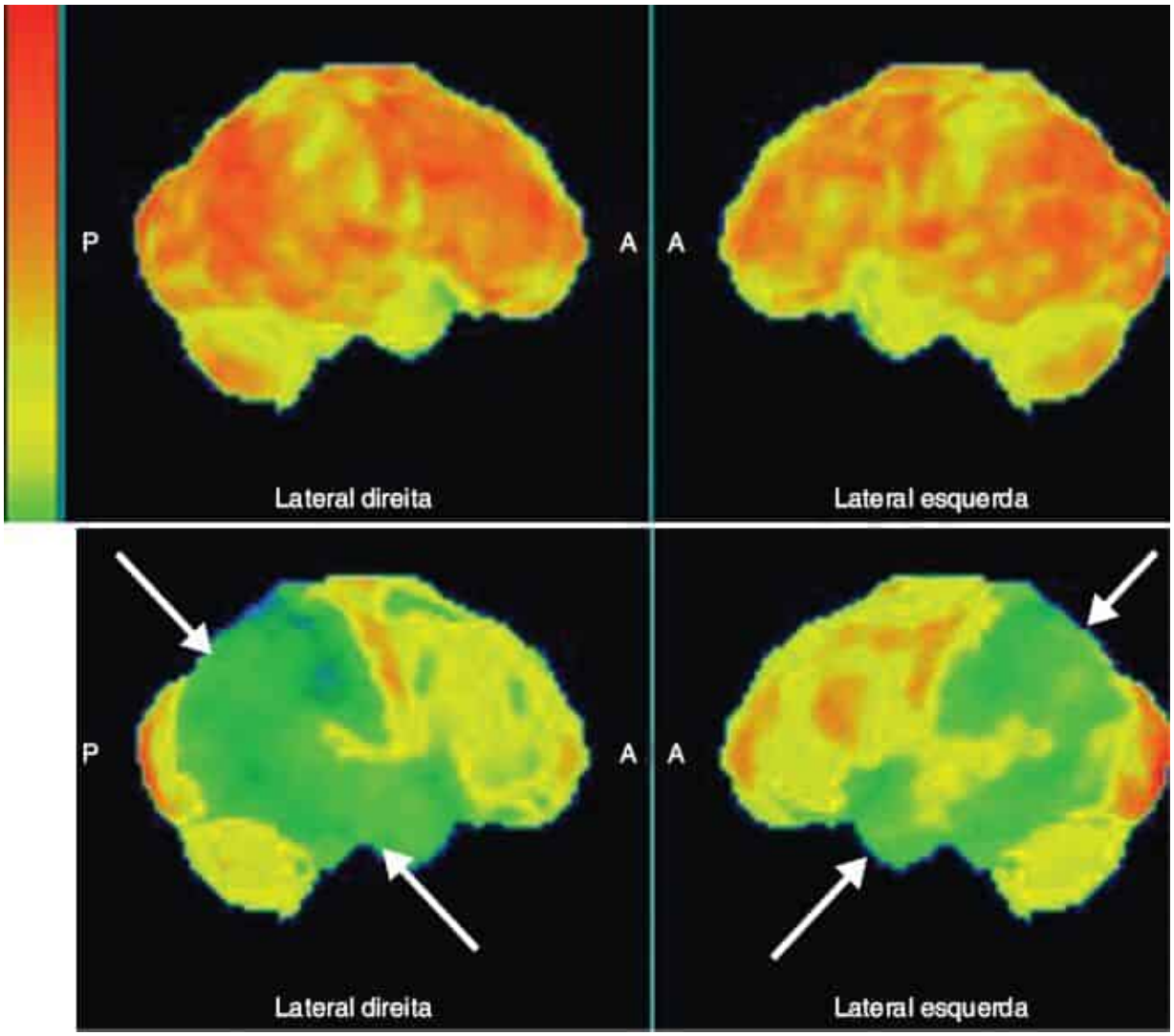


**FIGURA 374.4 Tomografia por emissão de pósitrons com $^{18}$fluorodesoxiglicose de paciente com demência da doença de Alzheimer.** Reconstruções computadorizadas da proporção de captação de glicose regional (usando a ponte como referência) da superfície cortical mostram cores mais quentes (*amarelo* e *laranja)* em áreas de captação normal de glicose, enquanto cores mais frias (*verde* e *azul*) indicam hipometabolismo. A imagem no topo é a de um indivíduo normal da mesma idade. A imagem inferior é de um paciente com demência da doença de Alzheimer típica e mostra hipometabolismo nas regiões corticais temporal e parietal (*setas*).

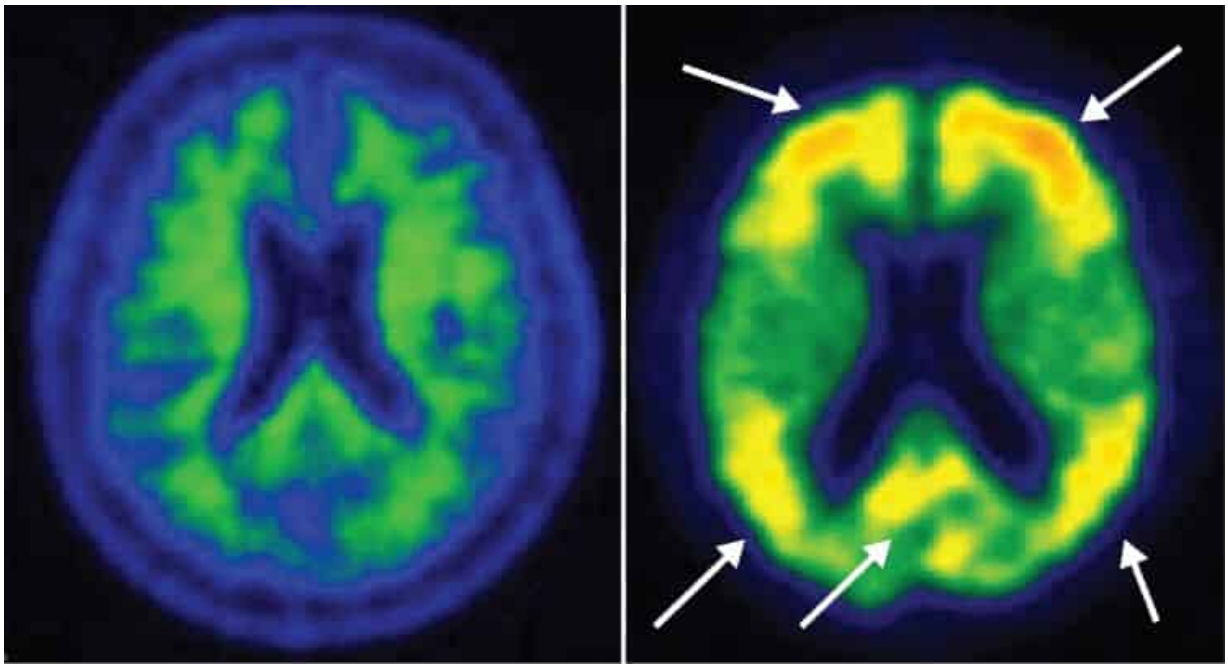

**FIGURA 374.5 Tomografia por emissão de pósitrons (PET) para amiloides de paciente com demência da doença de Alzheimer.** Nessa imagem axial de uma PET com composto B de $^{11}$Pittsburg, a imagem à *esquerda* é de um indivíduo sem retenção de amiloide. O sinal verde representa baixos níveis de adesão de substância branca não específica. À *direita,* imagem de paciente com demência da doença de Alzheimer mostrando a retenção proeminente do agente de aquisição de imagem de amiloides nos córtices cingulados frontal, parietal e posterior (*setas*).

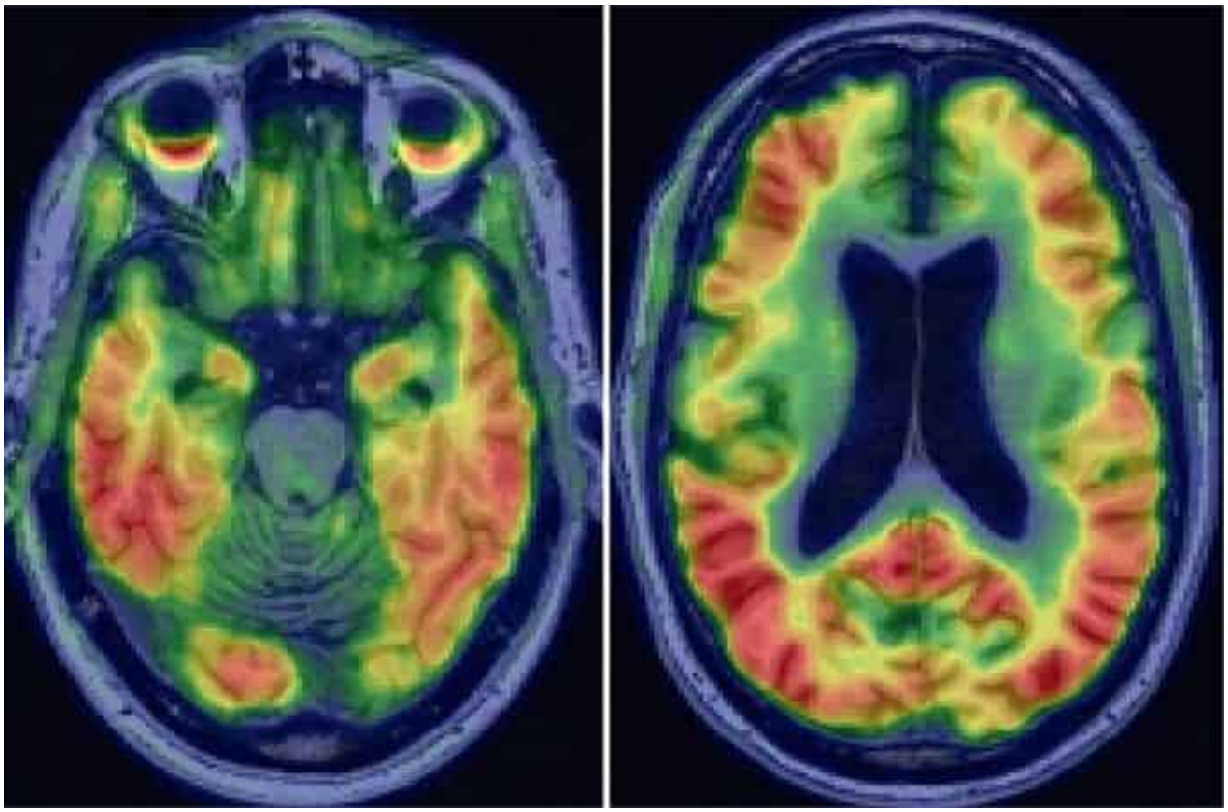

**FIGURA 374.6 Tomografia por emissão de pósitrons (PET) de AV1451 (tau) de paciente com demência da doença de Alzheimer.** Nas imagens axiais o sinal de PET para tau pode ser visualizado nos lobos temporal e parietal. A varredura *à esquerda* no nível dos lobos temporais mostra sinal aumentado (*vermelho* e *amarelo)* representando a deposição de tau. A imagem *à direita* no nível dos ventrículos laterais mostra a deposição de tau a ser disseminada nos lobos parietais, incluindo o pré-cúneo nos lobos parietal medial e frontal lateral.

## Diagnóstico diferencial

Várias outras situações semelhantes à doença de Alzheimer precisam ser excluídas em bases clínicas ou laboratoriais (ver Figura 374.2). Uma é a demência por corpos de Lewy, que é sugerida por parkinsonismo, alucinações visuais proeminentes e um transtorno do sono específico. Na necropsia, as alterações histopatológicas da doença de corpos de Lewy e da

doença de Alzheimer frequentemente coexistem, sugerindo, assim, que os diagnósticos se sobrepõem. A degeneração lobar frontotemporal é sugerida por alterações significativas do comportamento e de personalidade ou por dificuldades de linguagem proeminentes e precoces no curso da doença. A esclerose do hipocampo tem achados neuropatológicos peculiares, mas é praticamente impossível distinguir clinicamente esse quadro da doença de Alzheimer. Outras situações neurodegenerativas no diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer incluem: doença de Huntington (ver Capítulo 382), paralisia supranuclear progressiva (ver Capítulo 382), degeneração corticobasal (ver Capítulo 382), esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391) e doença de Wilson (ver Capítulo 200); entretanto, essas doenças invariavelmente apresentam manifestações motoras proeminentes e precoces em seu curso. A hidrocefalia de pressão normal (ver mais tarde) é uma causa rara da demência associada a transtorno da marcha.

A distinção entre demência causada por doença cerebrovascular e a doença de Alzheimer é muito difícil (ver adiante). O fato de a doença de Alzheimer e a doença cerebrovascular frequentemente coexistirem exige dos médicos a consideração de ambas as entidades simultaneamente.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Não há terapias preventivas estabelecidas para o comprometimento cognitivo leve ou demência consequentes à doença de Alzheimer.[A1] Embora uma dieta saudável, exercício físico e estimulação cognitiva de atividades de lazer sejam prudentes, a evidência que sustenta o valor desses procedimentos na prevenção da demência é limitada. A evidência também é insuficiente para recomendar qualquer dieta, programa de atividade física ou programa de atividades cognitivas para o tratamento de comprometimento cognitivo sintomático. Uma intervenção de multidomínios demonstrou atrasar o declínio cognitivo na população idosa finlandesa portadora de fatores de risco cardiovasculares existentes.[12] Entretanto, outro estudo clínico de intervenção desenvolvido na França (incluindo

treinamento cognitivo, atividade física e nutrição) não mostrou quaisquer benefícios.[13]

**Tratamentos baseados em evidências**

Duas classes de fármacos estão aprovadas para o tratamento da doença de Alzheimer: os inibidores da colinesterase e a memantina, um antagonista receptor de glutamato. A base lógica para uso de medicamentos colinomiméticos (donezepila, 5 ou 10 mg/dia; galantamina de liberação imediata, 16 ou 24 mg/dia) ou rivastigmina (6 a 12 mg/dia VO ou 4,5 a 9 mg/dia por adesivo na pele) é o nível reduzido de marcadores colinérgicos no neocórtex de pacientes que falecem em razão da doença. Os três agentes retardam a progressão de sintomas de modo estatisticamente significativo, mas clinicamente marginal em 6 a 12 meses em pacientes com demência leve a moderada, devida à doença de Alzheimer.[A2] Por exemplo, a donezepila mostra alguns benefícios em reduzir o desenvolvimento de demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve após 1 ano, mas não após 3 anos. Além disso, pacientes cuja doença moderada ou grave de Alzheimer tenha sido tratada com donezepila por pelo menos 3 meses e que continuam com esse fármaco a 10 mg/dia podem ter benefícios funcionais pelos próximos 12 meses, quando comparados com aqueles que interrompem o tratamento.[A3] A memantina, um antagonista do receptor de *N*-metil-D-aspartato não competitivo de afinidade baixa a moderada que atua na neurotransmissão de glutamato, parece retardar a progressão do declínio funcional em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave, com dose de 10 mg, 2 vezes/dia. Entretanto, pacientes individuais não mostram, com frequência, quaisquer benefícios evidentes do tratamento.

Exceto em pacientes com deficiência de folato ou de vitamina $B_{12}$, a suplementação de vitamina B não é efetiva em alentecer o declínio cognitivo. O tratamento do diabetes (ver Capítulo 216) e da hipertensão (ver Capítulo 70) é benéfico por outras razões, mas ainda não está claro que tal tratamento altere o curso da doença de Alzheimer.

Um estudo de pacientes com doença de Alzheimer de moderada a grave mostrou que a vitamina E foi efetiva em alentecer a progressão e que essa vitamina também pode ajudar pacientes com a doença leve a moderada.[A4,A5] Multivitamínicos não são eficazes,[A6] e estudos clínicos de medicamentos que se ligam a peptídios beta-amiloide ou bloquear o receptor de 5-hidroxitriptamina 6 não foram bem-sucedidos.[A7-A10] Os antidepressivos são, geralmente, ineficientes e aumentam as reações adversas quando usados para tratar pacientes com doença de Alzheimer. Anticorpos monoclonais humanizados que ligam formas solúveis de amiloides, inibem a formação de placas amiloides ou inibem a produção de beta-amiloides não demonstraram nenhum benefício clínico.

Depois que a doença de Alzheimer se torna sintomática, a prática de exercícios físicos não ajuda a prevenir a progressão.[A11] O suporte aos cuidadores da família é uma intervenção crítica que não pode ser negligenciada. Grupos de apoio, como Alzheimer Association (disponível em www.alz.org),[a] podem beneficiar as famílias que convivem com essa doença.

Questões importantes de segurança incluem supervisão de medicamentos, supervisão das finanças e avaliação minuciosa de operação de veículos motorizados. A manipulação de outras ferramentas potencialmente perigosas, armas de fogo, eletrodomésticos e equipamento deverá ser também cuidadosamente monitorada ou evitada. Os pacientes com doença de Alzheimer geralmente perambulam e podem ficar perdidos bem longe de casa. A identificação desses pacientes consegue prevenir ocorrências trágicas.

## PROGNÓSTICO

A doença de Alzheimer é inevitavelmente progressiva; além disso, comprometimento cognitivo grave e total dependência de terceiros se desenvolvem em praticamente todos os pacientes, a menos que estes faleçam prematuramente. Essa doença também contribui para a morte

prematura; a taxa de mortalidade em pacientes com essa doença é de aproximadamente 10% por ano. Em pacientes com demência avançada, a taxa de mortalidade de 6 meses é de aproximadamente 55%; pneumonia, febre e problemas de alimentação estão associados a um prognóstico ruim.

## COMPROMETIMENTO COGNITIVO DECORRENTE DE DOENÇA CEREBROVASCULAR

### DEFINIÇÃO

A doença cerebrovascular tem uma contribuição importante para o comprometimento cognitivo em adultos mais velhos. Para que um transtorno cognitivo seja atribuído à doença cerebrovascular da perspectiva neuropatológica, é preciso haver um infarto cerebral suficiente em locais conhecidos como responsáveis pelos déficits cognitivos, na ausência de outras alterações neuropatológicas neurodegenerativas (Tabela 374.4). Quando uma doença cerebrovascular provoca comprometimento cognitivo que não é suficientemente grave para atingir os critérios para demência, ele é denominado comprometimento cognitivo vascular.

### EPIDEMIOLOGIA

Em estudos clínicos, até 20% dos pacientes com demência apresentam doença cerebrovascular. Como a doença de Alzheimer, ela é menos comum em pacientes antes dos 65 anos e aumenta uniformemente daí em diante. Em estudos neuropatológicos, cerca de 25% de todos os casos de demência apresentam algum componente vascular. Cerca de metade desse número representa demência puramente vascular; o restante consiste em doença vascular misturada com doença de Alzheimer. Homens e mulheres são igualmente afetados.

#### Fatores de risco

Os fatores de risco para comprometimento cognitivo vascular incluem: doença cardiovascular, fibrilação atrial, hiperglicemia e hipertensão. Não existem fatores de proteção conhecidos além do tratamento desses fatores

de risco. As populações com altos índices de doença vascular generalizada devem apresentar taxas mais altas de demência vascular, mas a mortalidade decorrente de doença cardiovascular pode obscurecer parte da relação. Os microinfartos contribuem para a atrofia do cérebro e o déficit cognitivo, especialmente antes que a demência se torne clinicamente evidente. No primeiro ano após um AVE, o risco de desenvolvimento de demência é de aproximadamente nove vezes mais alto que aquele em pessoas sem AVE; o risco permanece cerca de duas vezes mais alto nos anos subsequentes.

| **Tabela 374.4** | Critérios diagnósticos para a síndrome de demência causada por doença cerebrovascular (comprometimento cognitivo vascular). |
|---|---|
| Comprometimento cognitivo leve, conforme definido na Tabela 374.1, ou demência, conforme definido na Tabela 374.1 | |
| Doença cerebrovascular clinicamente importante demonstrável por qualquer uma das situações a seguir:<br>Manifestação de transtorno cognitivo ou piora expressiva de transtorno existente decorrente de acidente vascular encefálico nos últimos 3 meses, em que acidente vascular encefálico é definido como déficit neurológico localizado de início agudo, no qual os sintomas e sinais persistam por mais de 24 h<br>Evidência por neuroimagem de infartos bilaterais no cérebro incluindo tálamo e acima dele | |

## BIOPATOLOGIA

A maioria das doenças vasculares que causa comprometimento cognitivo se deve à aterosclerose. Um dos mecanismos são os grandes infartos, como aqueles secundários a uma doença oclusiva em vasos cerebrais maiores, incluindo ar artérias carótidas e as artérias cerebrais anterior, média e posterior (ver Capítulo 379). Um segundo mecanismo ocorre em nível arteriolar, com infartos lacunares no tálamo, núcleos da base e substância branca subcortical. Ambos os processos podem ser detectados por RM do

cérebro. Infartos nas formações hipocampais, tálamo medial, núcleos caudados e áreas de associação parietal têm alta probabilidade de provocar comprometimento cognitivo, mas não necessariamente demência. Os microinfartos, que são pequenas zonas não visíveis a olho nu, mas que podem ser observadas à luz do microscópio, também podem contribuir para a demência. O infarto lacunar e os microinfartos são muito mais em geral representados em séries de pacientes com demência vascular que os infartos de grande porte. A presença simultânea da doença de Alzheimer é comum em demência vascular (demência mista).

Existem outras causas menos comuns de comprometimento cognitivo vascular. A arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) é uma doença hereditária muito rara que, em geral, se torna clinicamente evidente entre os 30 e 50 anos e causa doença grave da substância branca, cefaleias e demência. A causa do CADASIL são as mutações no gene da *notch3* no cromossomo 19q12. A angiopatia amiloide cerebral, uma beta-amiloidose na qual o peptídio beta-amiloide se acumula na camada média das artérias de tamanho pequeno a médio nas leptomeninges e no córtex superficial, causa hemorragias cerebrais que podem levar à demência se ocorrerem em número suficiente e em localizações críticas. Angiopatia amiloide cerebral é visualizada também na doença de Alzheimer, mas suas manifestações hemorrágicas podem ocorrer em indivíduos com pouca evidência da doença de Alzheimer clinicamente e evidência modesta no exame histopatológico. A vasculite cerebral (ver Capítulo 254) é uma causa rara de demência.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro de alterações cognitivas em pacientes com doença cerebrovascular é amplo. As síndromes cognitivas mais comuns em doença cerebrovascular incluem comprometimento cognitivo leve, demência com amnésia anterógrada proeminente e demência com alterações proeminentes em personalidade e função executiva. Alguns pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência podem ter déficits em apenas um domínio (ver Capítulo 373). Várias síndromes de afasia resultam de infarto cerebral ou hemorragia nas regiões perissilvianas do hemisfério

dominante. Infarto ou hemorragia nas regiões occipitotemporal ou occipitoparietal podem produzir um dos transtornos de cognição visual, tais como alexia ou agnosia visual. Infartos nos núcleos caudados, especialmente se forem bilaterais, podem provocar uma síndrome cognitiva que inclui tanto amnésia quanto função executiva desordenada, por isso imitando demência. Grandes infartos no lobo parietal direito também podem causar demência. Infartos no tálamo medial ou nas formações hipocampais podem causar amnésia isolada.

No comprometimento cognitivo vascular, a evolução dos sintomas não segue um padrão estereotípico. Em alguns casos, a síndrome cognitiva pode permanecer estática. Em outros, novos AVEs podem levar a declínios substanciais em cognição e função. Alguns pacientes com essa deficiência podem experimentar uma doença de declínio gradual. Pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência, ou demência vascular, também podem ter outros sinais neurológicos típicos de pacientes com doença cerebrovascular, tais como hemiparesia, hemianopia, alterações hemissensoriais ou anormalidades de nervos cranianos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de comprometimento cognitivo vascular baseia-se na anamnese neurológica e no exame. O exame de imagem do cérebro, de preferência com RM, é essencial para a confirmação da existência de infartos.[14] Os aspectos diagnósticos principais do comprometimento cognitivo vascular são: (1) o transtorno cognitivo deve ter começado nos 3 meses seguintes a um episódio de AVE clínico e (2) deve haver infartos bilaterais múltiplos nos hemisférios cerebrais visíveis nos exames de imagem do cérebro (Figura 374.7). Uma ligação temporal entre o início ou piora do comprometimento cognitivo e um AVE é importante para demonstrar que a doença cerebrovascular é etiologicamente relevante ao comprometimento cognitivo. O exame de imagem do cérebro de infartos no córtex cerebral, núcleos da base, tálamo e substância branca cerebrais tem valor evidente para o estabelecimento de doença cerebrovascular. Em contraste com infartos reais no exame de imagem, a presença de

superintensidades de substância branca sem infartos na RM do cérebro é muito menos específica.

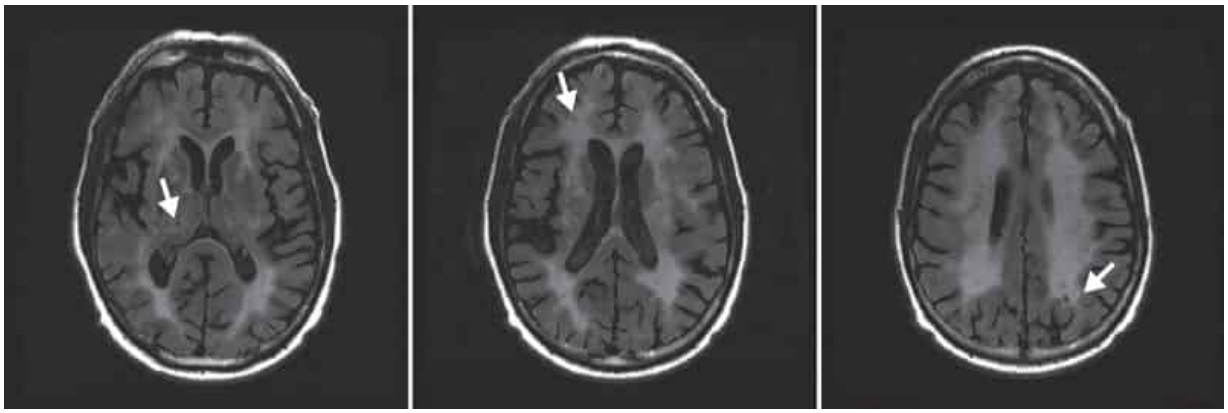

**FIGURA 374.7 RM axial de um paciente com doença cerebrovascular extensa.** As imagens mostram hiperintensidades extensas e bilaterais de substância branca. São observados também infartos lacunares (*setas*).

A acurácia do diagnóstico clínico de doença cerebrovascular como causa de comprometimento cognitivo é, em geral, menor que aquela da doença de Alzheimer. A combinação de (1) uma relação temporal entre demência e AVE e (2) evidências em exames de imagem de infartos bilaterais é, em termos diagnósticos, específica para demência vascular, mas não é sensível. Critérios diagnósticos mais amplos (ver Tabela 374.4) são mais sensíveis, porém menos específicos. O diagnóstico alternativo usual é a doença de Alzheimer, e, tipicamente, não há meios de se saber se e quanto dessa doença ocorre simultaneamente.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O ônus da doença cerebrovascular mais tarde na vida pode ser reduzida pelo tratamento dos fatores de risco vascular na meia-idade. Com um tratamento agressivo contínuo e precoce do diabetes (ver Capítulo 216), da hipertensão (ver Capítulo 70) e da hiperlipidemia (ver Capítulo 195), assim como com o uso de anticoagulação profilática em pacientes com fibrilação atrial (ver

Capítulo 58), o número de infartos cerebrais deverá ser reduzido, com redução consequente no número de casos de demência vascular. A evidência para essa ligação vem de estudos em larga escala nos quais o tratamento da hipertensão reduziu a frequência de AVEs e da demência incidente. Uma vez desenvolvida a demência vascular, os inibidores da colinesterase demonstraram algum benefício, mas a meta principal é a prevenção de AVEs futuros.

### PROGNÓSTICO

Pacientes com demência vascular podem, com frequência, desenvolver doença cardiovascular grave e ter maior probabilidade de futuros AVEs e episódios de isquemia cardíaca. A sobrevida desses pacientes é pior do que de pacientes com demência pela doença de Alzheimer.

## DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

### DEFINIÇÃO

A demência por corpos de Lewy é um transtorno multifacetado no qual os processos patológicos subjacentes incluem corpos de Lewy em estruturas límbicas e corticais (Tabela 374.5). Alguns médicos fazem a distinção entre pacientes nos quais o parkinsonismo ocorreu antes do transtorno cognitivo e aqueles nos quais o transtorno cognitivo ocorreu simultaneamente ou antes do transtorno de movimento. Essa distinção pode ser um pouco útil na prática clínica, mas há poucas diferenças clínicas ou neuropatológicas baseadas em diferentes sequências de sinais e sintomas. O diagnóstico de demência por corpos de Lewy é similar, em princípio, ao diagnóstico de demência e da doença de Parkinson (ver Capítulo 381) no mesmo indivíduo, mas *demência por corpos de Lewy* é um termo com conotações mais amplas em razão dos outros aspectos (alucinações, flutuações e transtorno do sono) que podem ser mais aparentes que o transtorno de movimento.

| Tabela 374.5 | Critérios diagnósticos para síndrome de demência associada à patologia por corpos de Lewy. |
|---|---|

Comprometimento cognitivo leve, conforme definido na Tabela 374.1, ou demência, conforme definido na Tabela 374.1

Aspectos clínicos principais (os primeiros três geralmente são precoces e podem persistir por toda a doença)

1. Cognição flutuante com variações pronunciadas em atenção e consciência
2. Alucinações visuais recorrentes tipicamente bem formadas e detalhadas
3. Transtorno de comportamento do sono REM, que pode preceder declínio cognitivo
4. Um ou mais aspectos cardinais espontâneos de parkinsonismo: bradicinesia (definida como lentidão de movimentos e redução em amplitude ou velocidade), tremor em repouso ou rigidez

**Aspectos clínicos de suporte**

Sensibilidade significativo a agentes antipsicóticos; instabilidade postural; quedas repetidas; síncope ou outros episódios transitórios de falta de resposta; disfunção autônoma intensa, ou seja, constipação intestinal, hipotensão ortostática; incontinência urinária; hipersonia; hiposmia; alucinações em outras modalidades; delírios sistematizados; apatia, ansiedade e depressão

**Biomarcadores indicativos**

Captação reduzida do transportador de dopamina em núcleos da base demonstrada por SPECT ou PET

Cintilografia miocárdica com $^{123}$iodo-MIBG anormal (captação baixa)

Confirmação polissonográfica de sono REM sem atonia

**Provável demência por corpos de Lewy pode ser diagnosticada se:**

a. Dois ou mais aspectos clínicos principais de demência por corpos de Lewy estiverem presentes, com ou sem a presença de biomarcadores indicativos, ou
b. Houver somente um aspecto clínico principal, mas com um ou mais biomarcadores indicativos

A demência provável por corpos de Lewy não deve ser diagnosticada apenas com base em biomarcadores

MIBG = meta-iodobenzilguanidina; PET = tomografia com emissão de pósitrons; REM = movimento rápido do olho; SPECT = tomografia computadorizada com emissão de fóton único. De McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88-100.

## EPIDEMIOLOGIA

A frequência do comprometimento cognitivo leve ou demência por corpos de Lewy é aproximadamente 25% da demência por doença de Alzheimer. A doença por corpos de Lewy se torna mais comum com o avanço da idade e a prevalência de demência por corpos de Lewy também aumenta com o envelhecimento. Assim como ocorre com as outras demências, não há diferenças étnicas ou raciais conhecidas, mas a demência por corpos de Lewy é mais comum nos homens. Não há fatores de risco conhecidos para a doença por corpos de Lewy. Esse tipo de demência se desenvolve em até 30% dos pacientes com doença de Parkinson, e a idade avançada é o principal fator de risco.

## BIOPATOLOGIA

A patologia de demência por corpos de Lewy é uma mistura de doença por corpos de Lewy e doença de Alzheimer. Em geral, quanto mais intensa a primeira, menos abundante a segunda. Os corpos de Lewy, que são inclusões intraneuronais contendo alfassinucleína, são encontrados no núcleo basal, *pars compacta* da substância negra, *locus caeruleus,* outras

estruturas do tronco encefálico, amígdala, giro cingulado e neocórtex. As localizações mais precoces de corpos de Lewy são: tronco encefálico, onde afetam os núcleos envolvidos no sono e na excitação, e a substância negra, o *locus caerulus* e os núcleos dos nervos cranianos IX e X. Tipicamente, o núcleo basal, o córtex transentorrinal, o giro cingulado e o neocórtex são acometidos mais tarde.

Na doença por corpos de Lewy, a proteína alfassinucleína se torna mal dobrada e se agrega entre os neurônios. Mutações no gene da alfassinucleína foram encontrados em algumas famílias com doença de Parkinson autossômica dominante, mas a maioria dos casos de demência por corpos de Lewy é esporádica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de comprometimento cognitivo leve e demência por corpos de Lewy incluem quatro anormalidades principais: o transtorno cognitivo, o transtorno neuropsiquiátrico, o transtorno motor e o transtorno do sono e vigília. O transtorno cognitivo pode se diferenciar da demência da doença de Alzheimer, embora a sobreposição seja considerável.[15] Em um paciente típico com demência por corpos de Lewy, os déficits visuoespaciais, a concentração prejudicada e a atenção deficiente dominam o cenário. Em alguns pacientes, os déficits em funções executivas podem ser semelhantes ao que se observa na degeneração lobar frontotemporal. Em geral, ocorre amnésia anterógrada, embora seja mais leve que aquela da demência por doença de Alzheimer. Déficits de linguagem não são proeminentes. As manifestações neuropsiquiátricas de demência por corpos de Lewy, incluindo apatia proeminente, perda de iniciativa e depressão, podem ser mais incapacitantes que os sintomas cognitivos. As manifestações motoras incluem bradicinesia, transtornos da marcha, transtornos posturais e rigidez. O tremor em repouso é menos comum na demência por corpos de Lewy em pacientes nos quais o transtorno cognitivo aparece antes do parkinsonismo. Alucinações visuais, flutuações da lucidez e transtornos do sono REM (movimento rápido dos olhos) fazem parte de um transtorno mais amplo da regulação do sono e vigília. As alucinações visuais são, em geral, gráficas, detalhadas e bizarras, talvez

porque o fenômeno do sonho durante o sono interfira na vigília. Pacientes com demência por corpos de Lewy apresentam amplas flutuações em seus níveis de alerta e de excitação dia a dia.

O transtorno de comportamento do sono REM (ver Capítulo 377) é uma parassonia na qual os pacientes exibem comportamento de encenação de sonho, quase sempre com conotações violentas e ameaçadoras. Geralmente, os pacientes relatam que se sentem como se estivessem sendo perseguidos por alguma coisa ou por alguém. O comportamento desses pacientes enquanto acordados consiste em conversa excessiva, chamando ou gritando e se debatendo, movendo-se tão abruptamente que às vezes acertam, sem querer, a pessoa que dorme ao lado, ou até caem da cama. O comportamento do transtorno do sono REM pode preceder o desenvolvimento da doença de Parkinson e demência por corpos de Lewy em vários anos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de demência por corpos de Lewy se baseia em informações clínicas que corroboram a presença de anormalidades em cognição, função motora, comportamento neuropsiquiátrico e regulação de sono e de vigília.[16] A análise neuropsicológica formal é, quase sempre, útil em avaliar memória, função executiva e função visuoespacial de maneira detalhada. A neuroimagem tem papel apenas limitado no diagnóstico de demência por corpos de Lewy.

### Diagnóstico diferencial

Outros transtornos que precisam ser considerados em pacientes com demência e um transtorno de movimento incluem: paralisia supranuclear progressiva (ver Capítulo 382), que pode lembrar a demência por corpos de Lewy em termos de demência e transtorno motor. Na paralisia supranuclear progressiva,[17] os pacientes têm menos probabilidade de apresentar transtornos de excitação e geralmente apresentam outros sinais e sintomas, incluindo a paralisia do olhar supranuclear característica e outros achados do tronco encefálico. As degenerações corticobasais, que são da família das demências lobares frontotemporais (ver mais adiante) também podem

causar um transtorno de movimento e demência. A doença de Huntington (ver Capítulo 382) está associada à demência e ao transtorno de movimento, mas o transtorno de movimento da doença de Huntington inclui coreia proeminente e atetose, que não ocorrem na demência por corpos de Lewy.

A *hidrocefalia com pressão normal,* que é muito rara em relação à demência por corpos de Lewy e por doença de Alzheimer, se caracteriza, tipicamente, pela tríade de transtorno de marcha, demência e incontinência urinária. A dinâmica alterada do fluxo de LCR no sistema ventricular parece reduzir o metabolismo periventricular e induz o dano em axônios periventriculares. A hidrocefalia de pressão normal pode ser suspeita quando a tomografia computadorizada ou a RM mostram dilatação ventricular desproporcional ao alargamento do sulco. A previsão de uma resposta favorável à derivação ventriculoperitoneal em um quadro de hidrocefalia de pressão normal comprovou ser difícil. Estudos por imagens que medem o fluxo do LCR através do aqueduto de Sylvius ou que medem o fluxo do LCR radiomarcado por cisternografia e não se mostraram úteis. A resposta clínica à remoção de um alto volume (p. ex., 30 mℓ) de LCR através de uma punção lombar é, às vezes, usada para selecionar pacientes para cirurgia, embora seus valores preditivos positivo e negativo ainda sejam obscuros. Somente cerca de um terço de pacientes que inicialmente respondem à derivação apresenta benefícios persistentes após 3 anos.[18]

## TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com comprometimento cognitivo por corpos de Lewy é desafiado, em razão da aparência simultânea de um transtorno cognitivo, um transtorno neuropsiquiátrico, um transtorno motor e um transtorno de sono e vigília. O tratamento do transtorno motor é conduzido com medicamentos contra o parkinsonismo, como levodopa e agonistas dopaminérgicos (ver Capítulo 381). O tratamento com esses agentes deverá ser instituído para a demência por corpos de Lewy se houver problemas proeminentes de marcha e equilíbrio que ameacem a segurança e interfiram na independência do paciente. Esses medicamentos podem piorar as alucinações e exacerbar os

estados de confusão, mas essa preocupação não deverá impedir uma experiência de tratamento se os sintomas motores representarem riscos de segurança ou interferirem na independência.

Os inibidores da colinesterase, que não aumentam os sintomas do parkinsonismo, exercem efeito benéfico sobre os sintomas neuropsiquiátricos e, talvez, no transtorno cognitivo.[A12] Transtornos autonômicos, como incontinência urinária, podem ser desafiadores para o tratamento de em pessoas com comprometimento cognitivo por corpos de Lewy porque os medicamentos em geral prescritos têm perfis farmacológicos anticolinérgicos. Esses medicamentos apresentam risco definido de aumentar os níveis de confusão.

As alucinações e a agitação psicomotora prejudicam a qualidade de vida do paciente e da família e frequentemente demandam tratamento. Alguns agentes antipsicóticos que poderiam, caso contrário, controlar esses sintomas, aumentam expressivamente o parkinsonismo na demência por corpos de Lewy. Antipsicóticos atípicos são geralmente recomendados, mas a experiência é insuficiente dos estudos clínicos controlados. Muitos especialistas em transtorno de movimento preferem usar quetiapina em doses de 25 a 200 mg/dia ou clozapina, 6,25 a 50 mg/dia, pois esses agentes parecem ter o índice mais baixo de efeitos colaterais extrapiramidais. Entretanto, não é possível elaborar nenhuma declaração mais forte quanto à eficácia relativa desses antipsicóticos atípicos no tratamento de alucinações na demência por corpos de Lewy, especialmente em vista da possibilidade de que esses medicamentos estejam associados à taxa de mortalidade mais alta do que a esperada.

O transtorno de comportamento do sono REM (ver Capítulo 377) pode ser incapacitante, mas não há estudos clínicos controlados para informar o tratamento. Alguns especialistas em transtorno do sono usam, habitualmente, ou melatonina, 3 a 12 mg, ou clonazepam, 0,5 a 2 mg, ao deitar.

O tratamento de sintomas depressivos pode melhorar substancialmente o funcionamento de um paciente. O uso de um dos antidepressivos da mais nova geração, como a sertralina (25 a 100 mg/dia) ou o citalopram (10 a 20 mg/dia), pode ser benéfico e não necessariamente interfere no tratamento dos outros sintomas (ver Capítulo 369).

## PROGNÓSTICO

Em oposição aos pacientes com demência da doença de Alzheimer, alguns estudos mostram que pacientes com demência por corpos de Lewy apresentam curso progressivo mais rápido e sobrevida menor. Como resultado da combinação de manifestações, pacientes com demência por corpos de Lewy podem se tornar incapazes mais cedo no evoluir da doença.

# DEGENERAÇÃO LOBAR FRONTOTEMPORAL

## DEFINIÇÃO

As degenerações lobares frontotemporais são um grupo de transtornos neurodegenerativos com manifestações clínicas distintas e predileção pelos neocórtices temporais anteriores. O sintoma clínico mais comum é um transtorno de comportamento e de relacionamentos interpessoais (comportamento) com perda das funções executivas (Tabela 374.6). Essa síndrome é conhecida como demência frontotemporal variante comportamental. Outras síndromes no espectro clínico da degeneração lobar frontotemporal envolvem aspectos diferentes de linguagem ou de disfunção motora dos membros.

## EPIDEMIOLOGIA

Diferentemente da doença de Alzheimer, as degenerações lobares frontotemporais têm pico etário de aparecimento na faixa entre 50 e 70 anos e a incidência diminui após os 70 anos. Nos pacientes com demência e com menos de 70 anos, a degeneração lobar frontotemporal envolve até 10 a 20% dos casos. Entretanto, por todo o espectro de idade, essas

degenerações são muito menos comuns que aquelas da demência por doença de Alzheimer, demência por corpos de Lewy ou demência vascular. Homens e mulheres são afetados igualmente. Não há fatores de risco conhecido para essas degenerações, exceto para uma história familiar.

| **Tabela 374.6** | Critérios diagnósticos para demência frontotemporal variante comportamental. |
|---|---|

Os seguintes sintomas precisam existir para atender aos critérios para demência frontotemporal variante comportamental:

Deterioração progressiva de comportamento e/ou de cognição por observação ou relato (como o fornecido por um informante confiável)

**Três** dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos persistentes ou recorrentes precisam ocorrer **nos 3 anos seguintes ao início da doença** para cumprir com os critérios para **possível** demência frontotemporal variante comportamental:

- Desinibição comportamental precoce, tal como comportamento socialmente inapropriado, perda de civilidade ou decoro, ou ações impulsivas, precipitadas ou descuidadas
- Apatia ou inércia precoce
- Perda precoce de simpatia ou empatia
- Comportamento precoce de persistência, estereotipado ou compulsivo/realístico
- Hiperoralidade e alterações dietéticas como preferências alteradas de alimentos, compulsão alimentar, consumo aumentado de álcool ou cigarros, ou exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis
- Perfil neuropsicológico exibindo déficits executivo/de geração com relativa proteção de memória e funções visuoespaciais

A provável demência frontotemporal variante comportamental é diagnosticada quando **todas as condições a seguir estão presentes:**

- Critérios para possível demência frontotemporal variante comportamental cumpridos
- Declínio funcional significativo presente conforme relato do cuidador
- Resultados demonstrando atrofia frontal e/ou temporal anterior na RM ou TC, ou hipoperfusão frontal ou hipometabolismo em PET ou SPECT

O diagnóstico de demência frontotemporal variante comportamental não deve ser aplicado quando o padrão de déficits for mais bem explicado por um diagnóstico psiquiátrico, por outros distúrbios não degenerativos do sistema nervoso ou por distúrbios clínicos

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons; SPECT = tomografia computadorizada com emissão de fóton único. Adaptada de Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-2477.

## BIOPATOLOGIA

A síndrome clínica na degeneração lobar frontotemporal é determinada pela localização lobar do processo patológico. A doença pré-frontal direita ou temporal anterior e a atrofia do cérebro causam síndromes de comportamento como a demência frontotemporal. O envolvimento frontal esquerdo tende a causar afasia progressiva não fluente. O envolvimento do lobo temporal anterior esquerdo predominante pode causar demência semântica.

Em termos histopatológicos, pacientes com degeneração lobar frontotemporal podem ser separados em três grupos: aqueles cujas inclusões contêm a proteína tau associada a microtúbulos, aqueles cujas inclusões contêm a proteína 43 (TDP-43) ligadora de DNA TAR e aqueles cujas inclusões contêm a proteína fundida em sarcoma (FUS), uma outra proteína

de adesão ao ácido ribonucleico. Esta última é muito menos comum que as duas primeiras. Cada tipo inclui ambas as formas geneticamente determinadas e esporádicas.

Entre as variedades tau-positivas estão a doença de Pick, na qual inclusões intracelulares tau-positivas conhecidas como corpos de Pick podem ser observadas. Vários outros subtipos tau-positivos patológicos ocorrem, incluindo a paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal e o transtorno associado a mutações no gene tau. Quase 50 mutações no gene *MAPT* no cromossomo 17q21 estão associadas às síndromes da degeneração lobar frontotemporal dominante autossômica, cada uma com um fenótipo clínico e neuropatológico levemente diferente. A mais comum é a mutação prolina-paraleucina no códon 301, localizado no éxon 10. O gene tau é submetido a um encaixe alternativo, resultando em seis isoformas da proteína tau. Mutações patológicas parecem romper o splicing das isoformas alternativas da proteína tau, o que, por sua vez, afeta adversamente a adesão da tau aos microtúbulos nos neurônios. A adesão reduzida de tau aos microtúbulos é prejudicial à função desses microtúbulos e à integridade neuronal.

As degenerações lobares frontotemporais TDP-43-positivas são quase igualmente comuns. A coloração imunológica mostra a existência de inclusões distintas contendo TDP-43. Mutações no gene da granulina (*GRN*), também localizada no cromossomo 17q21, causam formas autossômicas dominantes de degeneração lobar frontotemporal com inclusões de TDP-43 positivas. Quase 70 mutações diferentes no gene da granulina estão ligadas a degenerações lobares frontotemporais. Todas as mutações levam à degradação prematura do RNA mensageiro, em um processo denominado *haploinsuficiência.* Portadores da mutação da granulina apresentam quantidade anormalmente baixa da proteína progranulina. A função normal da granulina no cérebro ainda é obscura, e a base fisiopatológica para demência em pessoas com mutações no gene da granulina é desconhecida. A ligação entre alterações nas mutações TDP-43 e *GRN* também é desconhecida até o presente momento.

Uma terceira mutação genética importante envolvida nas degenerações lobares frontotemporais associadas a inclusões de TDP-43 é a expansão de hexanucleotídio de repetição no gene *C9ORF7,* localizado no cromossomo

9p21. Essa última mutação é a mais comum das mutações causando degeneração lobar frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391).

As degenerações lobares frontotemporais FUS-positivas são muito menos comuns. Até o momento, todos os casos FUS-positivos apresentaram demência frontotemporal variante comportamental.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da síndrome da demência frontotemporal começam lentamente. Apatia, falta de iniciativa e diminuição do afeto são sintomas precoces comuns. À medida que a doença progride todo o espectro de alterações comportamentais associado à disfunção dos lobos temporais frontal e anterior aparece.[19] Nas avaliações cognitivas, os pacientes podem ter funções de memória preservadas, mas eles apresentam, tipicamente, dificuldade com testes de função cognitiva executiva. Quando a demência frontotemporal progride para estágios moderados ou graves, as alterações comportamentais permanecem proeminentes, mas a doença se torna mais difícil de se distinguir de outras demências, como a da doença de Alzheimer. A neuropatologia da demência frontotemporal variante comportamental pode ser tau-positiva ou TDP-43-positiva.

Em alguns pacientes com degeneração lobar frontotemporal, os sinais e sintomas da doença de neurônios motores (ver Capítulo 391) se desenvolvem, como fraqueza, atrofia e fasciculação nos membros ou na musculatura bulbar.[20] Em outros pacientes com essa degeneração, ocorre apraxia de membro assimétrico, que faz parte da síndrome corticobasal. Manifestações de paralisia supranuclear progressiva também podem aparecer em pacientes com demência frontotemporal variante comportamental.

Os transtornos afásicos são, com frequência, a manifestação inicial de pacientes com degeneração lobar frontotemporal. As duas síndromes mais características são uma variante não fluente/agramática de afasia progressiva primária ou a variação semântica de afasia progressiva primária. A variante de afasia progressiva primária não fluente/agramática é observada em pacientes que demonstram hesitação na seleção de palavras

em sua fala, um problema que pode ser difícil de ser observado por terceiros na primeira vez. A anomia é um sinal precoce. De maneira gradual, a fala do paciente se torna lacônica e difícil. Por fim, desenvolve-se uma fala não fluente, aprática e agramática. Em outros domínios cognitivos, os pacientes geralmente não apresentam déficits. Outros pacientes com afasia progressiva primária não fluente e agramática podem, por fim, ficar praticamente mudos, embora possam parecer ter memória preservada e funções visuoespaciais. Pacientes com afasia progressiva primária não fluente/agramática apresentam, com frequência, achados neuropatológicos tau-positivos.

A variante semântica da afasia progressiva primária, anteriormente conhecida como demência semântica, é uma doença que envolve dissolução do significado de palavras ou objetos. Um paciente com afasia progressiva primária variante semântica também pode se tornar incapaz de acessar o conhecimento sobre os objetos (agnosia de objeto) e a face das pessoas (prosopagnosia). A demonstração mais surpreendente do déficit em afasia progressiva primária variante semântica é quando um paciente pode produzir o nome de um objeto – um relógio de pulso, por exemplo – mas então não pode dizer para que ele serve, quando perguntado. Com frequência, pacientes com esse tipo de afasia têm preservada a habilidade de aprender uma lista de palavras, mesmo se seu conhecimento do significado das palavras esteja reduzido. Pacientes com essa afasia geralmente têm achados neuropatológicos TDP-43-positivos.

Nem todos os pacientes com afasia progressiva primária se encaixam perfeitamente em uma síndrome bem delineada. Embora a semântica e as variantes não fluentes/agramáticas da afasia progressiva primária sejam, quase sempre, devidas a degenerações lobares frontotemporais, outras variantes, especialmente uma na qual os problemas de encontrar palavras predominam (a variante logopênica da afasia progressiva primária), podem ser devidas à doença de Alzheimer.

## DIAGNÓSTICO

A degeneração lobar frontotemporal como causa do transtorno cognitivo ou comportamental precisa ser suspeitada primeiro com base no quadro

clínico, com base no aparecimento de uma das síndromes clínicas de distinção, como a demência frontotemporal (ver Tabela 374.6) ou um dos subtipos afásicos.[21] A análise neuropsicológica também pode ajudar no diagnóstico ao detectar anormalidades em função executiva e verificar que a função da memória esteja preservada, como quase sempre está. Para todas as síndromes de degeneração lobar frontotemporal a RM mostrando atrofia focal dos lobos frontal (Figura 374.8) ou temporal (Figura 374.9) tem elevada probabilidade diagnóstica. PET com fluorodesoxiglicose também pode ser útil quando o diagnóstico clínico é incerto e a RM não confirma o diagnóstico.

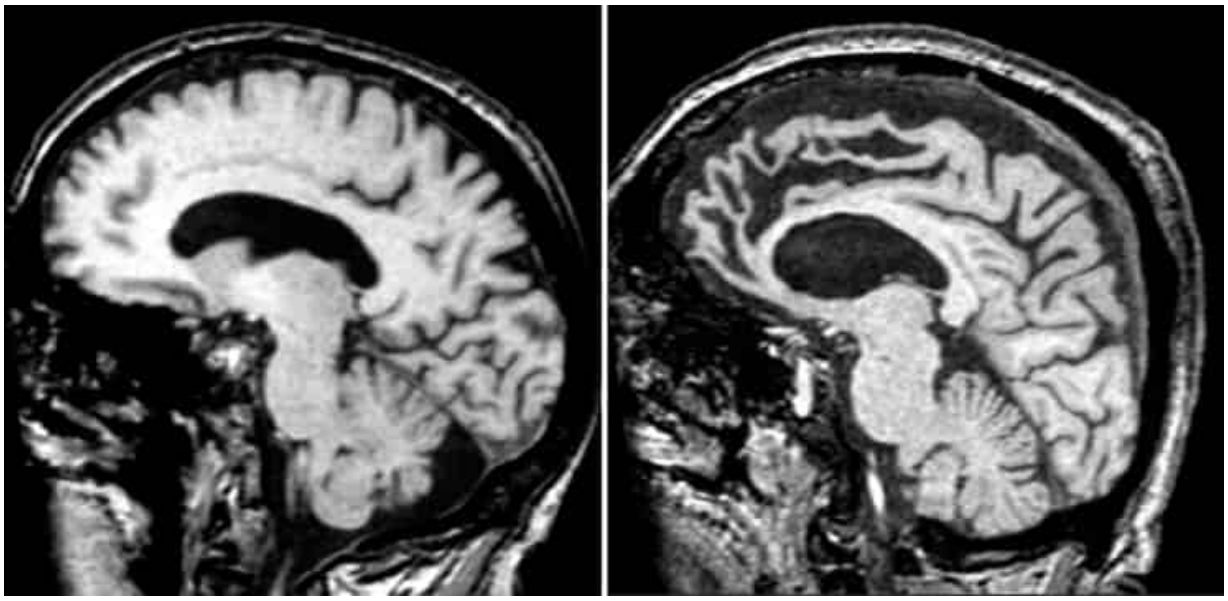

**FIGURA 374.8 RM parassagital de paciente com demência frontotemporal (*à direita*).** A atrofia dos lobos frontais é expressiva, comparada com o cérebro de um indivíduo normal (*à esquerda).* (Cortesia de Maria Shiung e Clifford Jack.)

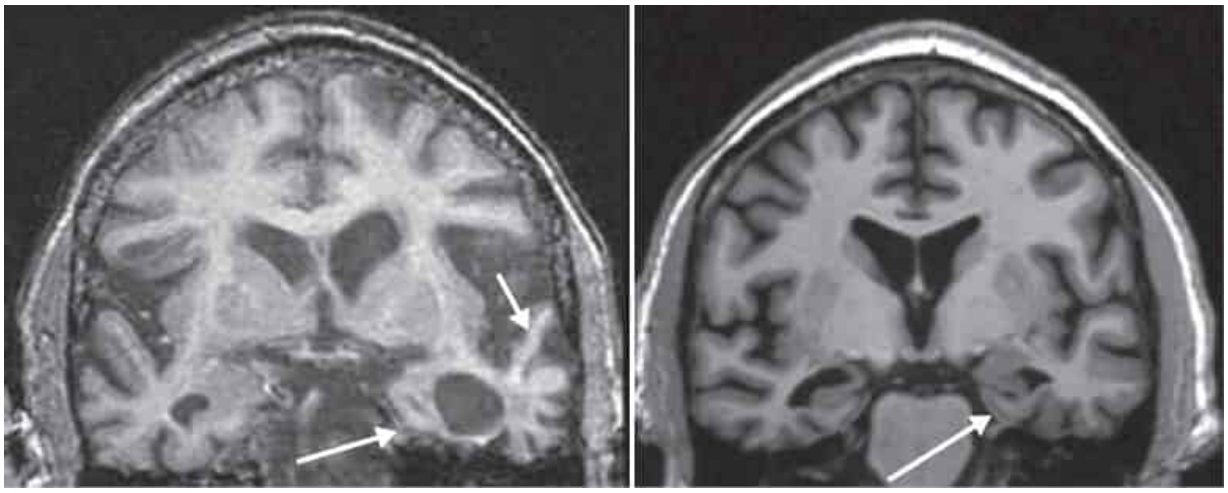

**FIGURA 374.9 RMs coronais de um paciente com variação semântica de afasia progressiva primária (*à esquerda*).** Observa-se atrofia assimétrica proeminente do lobo temporal anterior esquerdo envolvendo amígdala, cabeça do hipocampo e neocórtex do lobo temporal lateral. Por comparação, na imagem de um paciente com demência por doença de Alzheimer (*à direita*) o neocórtex está preservado, embora haja atrofia envolvendo a amígdala e a cabeça do hipocampo (*setas*).

## TRATAMENTO

Não há terapia sintomática especificamente para degeneração lobar frontotemporal.[22] Em pacientes com agitação, paranoia, ideias delirantes ou comportamento obsessivo, antipsicóticos atípicos (p. ex., quetiapina, 25 a 200 mg/dia) são usados, mas não há estudos clínicos controlados disponíveis. Não há tratamentos preventivos ou modificadores da doença para a degeneração lobar frontotemporal.

## PROGNÓSTICO

As síndromes específicas de degeneração lobar frontotemporal apresentam diferenças significativas em sua evolução clínica e desfecho. Em pacientes

com sinais e sintomas de neurônios motores, o prognóstico geralmente é ruim, com sobrevida de apenas 2 anos a partir do momento do diagnóstico. Pacientes com afasia progressiva primária com variante semântica e variante não fluente têm trajetórias muito mais prolongadas e graduais; a sobrevida de mais de 10 anos não é incomum. A demência frontotemporal variante comportamental por ela mesma também pode exibir um curso mais prolongado.

## Grau A Recomendações de grau A


A1b. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553-561.

A1. Kane RL, Butler M, Fink HA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.

A2. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:170-178.

A3. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, et al. A systematic review of practice guidelines and recommendations for discontinuation of cholinesterase inhibitors in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26:134-147.

A4. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD002854.

A5. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014;311:33-44.

A6. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial.

*Ann Intern Med*. 2013;159:806-814.

A7. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018;378:321-330.

A8. Egan MF, Kost J, Tariot PN, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1691-1703.

A9. Atri A, Frolich L, Ballard C, et al. Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials. *JAMA*. 2018;319:130-142.

A10. Egan MF, Kost J, Voss T, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2019;380:1408-1420.

A11. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;361:1-11.

A12. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:135-143.

[a]No Brasil, ver Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz), em: <https://abraz.org.br>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 2016;374:523-532.

1b. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA*. 2019;322:535-545.

1c. Coupland CAC, Hill T, Dening T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1084-1093.

2. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology*. 2017;88:1642-1649.

2b. Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, et al. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *JAMA*. 2019;322:430-437.

2c. Staff RT, Hogan MJ, Williams DS, et al. Intellectual engagement and cognitive ability in later life (the "use it or lose it" conjecture): longitudinal, prospective study. *BMJ*. 2018;363:64-72.

3. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:457-476.

4. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD011145.

5. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:126-135.

5b. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA*. 2019;322:1589-1599.

6. Sanders AE, Nininger J, Absher J, et al. Quality improvement in neurology: dementia management quality measurement set update. *Neurology*. 2017;88:1951-1957.

7. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505-517.

8. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-562.

9. Bature F, Guinn BA, Pang D, et al. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*. 2017;7:1-9.

10. Sheikh-Bahaei N, Sajjadi SA, Pierce AL. Current role for biomarkers in clinical diagnosis of Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:1-20.

11. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease—a systematic review. *Eur J Radiol*. 2017;94:16-24.

12. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent

cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385: 2255-2263.

13. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:377-389.
14. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386:1698-1706.
15. Armstrong MJ. Lewy body dementias. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:128-146.
16. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88-100.
17. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32:853-864.
18. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2017;82:503-513.
19. O'Connor CM, Landin-Romero R, Clemson L, et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia: distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*. 2017;89:570-577.
20. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*. 2016;388:919-931.
21. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin*. 2017;35:339-374.

22. Deleon J, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:409-430.

**Qual dos aspectos a seguir distingue a síndrome de comprometimento cognitivo leve da demência?**

- A. Grau de comprometimento nas atividades diárias.
- B. Magnitude da anomia.
- C. Idade.
- D. Grau de atrofia do hipocampo.

Concluir questão

**Todas as opções a seguir são afirmações verdadeiras sobre a epidemiologia da doença de Alzheimer, *exceto:***

- A. A prevalência dobra a cada 5 anos após os 65 anos.
- B. A história familiar de demência é um fator de risco para a demência da doença de Alzheimer.
- C. As mulheres têm três vezes mais probabilidade de serem afetadas que os homens.
- D. Não há regiões geográficas com prevalência excepcionalmente elevada.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir seria o indicador mais específico e sensível de que a doença cerebrovascular foi a causa do comprometimento cognitivo de um paciente?**

- A. Um diagnóstico de hipertensão arterial.
- B. Infartos bilaterais no tálamo evidenciados na ressonância magnética.
- C. Um infarto único no cerebelo.
- D. História familiar de demência.
- E. Aprendizagem e memória poupadas.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir *não é* um aspecto diagnóstico de demência por corpúsculos de Lewy?**

- A. Parkinsonismo.
- B. Transtorno de comportamento do sono por movimento rápido do olho (REM).
- C. Alucinações visuais.

D. Quedas frequentes sem explicação.

E. Ataxia cerebelar.

Concluir questão

**Você é solicitado a examinar um homem de 80 anos portador de parkinsonismo, demência, alucinações visuais proeminentes, comportamento de encenação de sonhos e incontinência urinária. Qual das opções seguintes teria probabilidade de ocorrer com o tratamento da incontinência urinária com um medicamento anticolinérgico?**

A. Piora do parkinsonismo.

B. Exacerbação do comportamento noturno de encenação de sonhos.

C. Confusão aumentada.

D. Diarreia.

Concluir questão

# 375 EPILEPSIAS

SAMUEL WIEBE

## DEFINIÇÃO

A crise epiléptica é definida por sinais ou sintomas transitórios focais ou generalizados decorrentes de atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro. As crises epilépticas focais, que se originam em redes neuronais limitadas a um hemisfério cerebral, produzem sinais e sintomas correspondendo à região específica do cérebro afetada pela crise. Crises epilépticas generalizadas afetam rapidamente extensas redes neuronais em ambos os hemisférios cerebrais, e seus sinais e sintomas são coerentes com o envolvimento substancial de ambos os lados do cérebro.

Crises epilépticas não são sinônimos de epilepsia. As epilepsias deverão ser distinguidas das situações nas quais agressões agudas ao cérebro (p. ex., infecções, traumatismo, intoxicação, distúrbios metabólicos) causam uma ou mais crises sem uma tendência de recorrência e cronificação. Crises epilépticas sintomáticas agudas, ou provocadas, constituem cerca de 40% de todos os casos incidentes de crises não febris, geralmente respondem ao tratamento do fator provocador e não demandam tratamento a longo prazo com medicamentos antiepilépticos.

As epilepsias constituem um grupo de doenças nas quais um transtorno neurológico subjacente resulta em uma tendência crônica de manifestar crises epilépticas recorrentes não provocadas.

O diagnóstico de epilepsia é estabelecido se um dos três critérios a seguir for cumprido: ocorrência de duas ou mais crises epilépticas não provocadas ou reflexas com intervalo de mais de 24 horas; uma única crise epiléptica não provocada ou reflexa em uma pessoa cujo risco de recorrência seja de pelo menos 60% nos próximos 10 anos (p. ex., tumor cerebral, hemorragia ou infecção); ou uma síndrome epiléptica conhecida (p. ex., epilepsia benigna com ondas agudas centrotemporais, epilepsia reflexa).[1]

As causas, os tipos e a expressão clínica das epilepsias são numerosas e variadas. Entretanto, algumas delas estão em conformidade com síndromes epilépticas identificáveis, que consistem em aglomerados de aspectos clínicos e eletroencefalográficos (EEG) que têm causas específicas, que respondem a tratamentos especiais e que podem ter implicações prognósticas específicas.

## EPIDEMIOLOGIA

### Incidência e prevalência

Crises epilépticas são comuns na população em geral, e cerca de 1 em 10 pessoas sofrerá uma crise epiléptica em sua vida. A maioria dessas crises é provocada por eventos agudos e não está relacionada à epilepsia. A incidência anual geral de crises epilépticas sintomáticas agudas, excluindo crises febris, é de aproximadamente 39 por 100.000 pessoas nos países desenvolvidos. A incidência é maior em homens e acompanha uma distribuição etária bimodal, com seu pico mais alto no primeiro ano de vida (até 300 casos por 100.000 pessoas), um nadir de 15 por 100.000 na terceira ou quarta décadas de vida, e um segundo pico aumentando para 123 por 100.000 após os 75 anos. Essas diferenças são atribuíveis à elevada incidência de crises epilépticas sintomáticas agudas associadas a causas metabólicas, infecciosas e encefalopáticas durante o período neonatal, e de doenças cerebrovasculares, neoplásicas e degenerativas em pessoas idosas.

Depois da cefaleia, as epilepsias são os quadros neurológicos crônicos mais frequentemente observados na prática geral no mundo. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia ativa varia de 5 a 7 pessoas por 1.000, e a incidência anual média é de 45 por 100.000 (faixa de 30 a 67), variando por idade e situação socioeconômica.[2] Uma em 26 pessoas desenvolverá epilepsia durante sua vida (1 em 21 homens e 1 em 28 mulheres). O pico de incidência dessa doença em crianças com menos de 5 anos chega a 60 a 70 por 100.000, diminui durante toda a adolescência para 30 por 100.000 no início da vida adulta e aumenta novamente após a

sexta década, atingindo o pico de 150 a 200 por 100.000 pessoas com mais de 75 anos. A incidência geral de epilepsia parece estar aumentando nas décadas mais recentes em razão da proporção maior de pessoas idosas na população e da taxa crescente de incidência da doença na população idosa. De modo geral, a incidência e a prevalência das epilepsias são mais altas em países em desenvolvimento, significativamente em decorrência da frequência mais alta de lesões perinatais, traumatismo e distúrbios infecciosos do cérebro, além do tratamento não satisfatório. Nesses países, a prevalência mediana de epilepsia ativa é de 12,5 por 1.000 (faixa de 5 a 57 por 1.000) e a incidência anual varia de 78 a 190 por 100.000. Além disso, os padrões de incidência específicos para a idade são bem diferentes nos países em desenvolvimento, onde picos de incidência ocorrem em adultos jovens, não na população idosa.

## Fatores de risco

Entre todos os grupos etários, os cinco principais fatores de risco para desenvolvimento de crises epilépticas sintomáticas agudas são: traumatismo craniano (16%), acidente vascular encefálico (AVE; 16%), distúrbios infecciosos (15%), distúrbios tóxico-metabólicos (15%) e abstinência de álcool e substâncias psicoativas (14%) (Tabela 375.1).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da epilepsia variam em adultos e crianças. Na infância, excluindo a epilepsia hereditária, o risco aumenta por crises epilépticas febris, traumatismo craniano, infecções cerebrais, retardo mental, paralisia cerebral e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Os agravos perinatais não carregam risco aumentado para epilepsia, a menos que acompanhados por retardo mental ou paralisia cerebral.

Em adultos, os fatores de risco para desenvolvimento de epilepsia podem ser identificados em apenas um terço dos pacientes nos quais traumatismo craniano, infecções do cérebro, AVE e demência são os mais comuns. O risco para a doença aumenta mais de 500 vezes por história de lesão craniana de natureza militar, 30 vezes por lesão craniana grave civil (ver Capítulo 371), 20 vezes cada por AVE (ver Capítulo 379) e infecções cerebrais (ver Capítulos 384 a 386) e 10 vezes cada por doença de Alzheimer (ver Capítulo 374), enxaqueca (ver Capítulo 370) e hipertensão. Na América Latina, o fator de risco mais frequentemente identificado é a infecção cerebral. Em áreas endêmicas, a neurocisticercose (ver Capítulo 333) responde por cerca de 10% de todos os casos novos de epilepsia diagnosticados.

| Tabela 375.1 | Causas comuns de crises epilépticas sintomáticas agudas (provocadas). |
|---|---|
| **METABÓLICAS** | |
| Hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoxia, hipoglicemia, hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, insuficiência renal | |
| **INDUZIDAS POR SUBSTÂNCIAS** | |
| Teofilina, meperidina, antidepressivos tricíclicos, efedrina, Ginkgo, fenotiazinas, quinolonas, betalactâmicos, isoniazida, anti-histamínicos, ciclosporina, interferonas, tacrolimo, cocaína, lítio, anfetaminas | |
| **ABSTINÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS** | |
| Álcool etílico, benzodiazepinas, barbituratos | |
| **ENDÓCRINAS** | |
| Hipertireoidismo, hipotireoidismo, periparto | |
| **OUTRAS CONDIÇÕES SISTÊMICAS** | |
| Crise falciforme, encefalopatia hipertensiva, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite, eclâmpsia, febre alta | |

**TRANSTORNOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Traumatismo, acidente vascular encefálico, hemorragia intracerebral, encefalite, abscesso, meningite bacteriana

## Biopatologia

### *Patogênese*

Os substratos e mecanismos patológicos que fundamentam o início e a propagação diferem das crises epilépticas focais e generalizadas. Nas crises focais, um agregado de neurônios corticais e subcorticais desenvolve surtos de alta frequência de potenciais de ação sódio-dependentes, causados por um desvio na condutância do cálcio, resultando na típica descarga de pico do EEG (Figura 375.1). A disseminação da atividade explosiva para outros neurônios é normalmente prevenida por mecanismos inibidores ao redor, como a hiperpolarização e os interneurônios inibidores. Quando um número suficiente de neurônios está envolvido na despolarização sustentada, surgem mais fenômenos excitatórios, incluindo a liberação aumentada de neurotransmissores excitatórios, decorrente do acúmulo pré-sináptico de $Ca^{2+}$, despolarização de neurônios ao redor, decorrente do $K^+$ extracelular aumentado e de mais ativação neuronal pela ativação induzida pela despolarização de receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). À medida que a excitação aumenta e a inibição diminui, neurônios adicionais são recrutados na região e em sítios distantes, resultando em propagação da crise epiléptica. Os mecanismos pelos quais os neurônios desenvolvem uma tendência em direção à atividade e despolarização anômala incluem alterações em neurotransmissores, receptores de membrana, canais de cálcio, sistemas de segundo mensageiro e expressão genética de várias proteínas.

Sabe-se pouquíssimo sobre os mecanismos básicos subjacentes às crises epilépticas generalizadas, as quais dependem, proeminentemente, de circuitos talamocorticais. Nas crises de ausência, as descargas generalizadas clássicas de ponta e onda observadas no EEG (Vídeo 375.1) estão relacionadas a alterações em ritmos oscilatórios geradas por circuitos que conectam o tálamo e o córtex e que envolvem os canais de $Ca^{2+}$ do tipo T, os quais estão localizados no núcleo reticular do tálamo. Em crises generalizadas, os neurônios corticais exibem despolarização prolongada durante a fase tônica, seguida por despolarização rítmica e repolarização na fase clônica. A ativação de receptores de NMDA aumenta o influxo de $Ca^{2+}$, levando a mais excitação neuronal. O início e a modulação de crises generalizadas envolvem aferentes colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos do tronco encefálico e de estruturas prosencefálicas basais, que modulam a excitabilidade dos mecanismos motores do hemisfério.

**FIGURA 375.1 Canais selecionados de um eletroencefalograma mostrando espícula temporal anterior direita típica, o paradigma interictal de epilepsia de lobo temporal.** O paciente tem esclerose do hipocampo direito.

### *Genética*

Um ou mais fatores genéticos desempenham um papel em 70% das pessoas com epilepsia e o risco da doença é mais alto em parentes de primeiro grau com epilepsia que na população em geral. Por exemplo, cerca de 15% dos pacientes têm um ou mais parentes de primeiro grau que também sofrem do problema e 75% desses tem apenas um parente afetado. Em um grande estudo populacional, a incidência acumulada de epilepsia aos 20 anos foi 2,5 vezes mais alta em irmãos e de 3,4 vezes mais alta em proles de pacientes com epilepsia. A estimulação magnética transcraniana mostra excitabilidade cortical aumentada em irmãos de pacientes com epilepsia, mesmo quando essas epilepsias são adquiridas.

As causas genéticas da epilepsia podem surgir em nível cromossômico ou molecular. Distúrbios cromossômicos importantes que produzem epilepsia incluem as seguintes síndromes: Angelman (15q11-q13), Down (trissomia do 21), Klinefelter (XXY), Miller Dieker (17p), Pallister Killian (12p), Wolf-Hirschhorn (4p) e Ring 14 e 20.

Todos os modos de herança estão envolvidos em epilepsia: genes da epilepsia mendelianos, que são raros, mas carregam alto risco de epilepsia; variantes raras com risco e frequência intermediários de epilepsia, e variantes comuns, que ocorrem com frequência, mas com baixo risco independente de epilepsia.[3]

1. Condições nas quais a epilepsia forma parte de um distúrbio mendeliano (p. ex., autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X) compreendem mais de 200 condições raras com alto risco. Esses quadros incluem: distúrbios neurocutâneos (ver Capítulo 389), transtornos neurodegenerativos, malformações herdadas de desenvolvimento cortical (ver Capítulo 389) e distúrbios metabólicos herdados. Por exemplo, genes já foram identificados em epilepsias mioclônicas progressivas (p. ex., doença de Unverricht-Lundborg, doença de Lafora e lipofuscinose ceroide neuronal), epilepsia mioclônica ligada ao X com retardo mental e síndromes de malformação cortical (p. ex., poliomicrogiria, paquigiria, heterotopia nodular periventricular).
2. Epilepsias que podem ser diretamente explicadas por mutações monogênicas são raras e respondem por apenas cerca de 1% de todos os casos de epilepsia. Mais de 30 genes foram identificados em, pelo menos, 15 síndromes epilépticas, incluindo epilepsia genética com convulsões febris mais epilepsia mioclônica grave do

lactente e síndromes relacionadas, convulsões neonatais e infantis familiares benignas, ataques neonatais-infantis familiares benignos, crises epilépticas infantis familiares benignas, epilepsia mioclônica juvenil, crises de ausência da infância, síndrome de West, encefalopatia epiléptica infantil precoce com salvas de supressão, crises epilépticas malignas migratórias parciais do lactente, epilepsia do lobo frontal noturna dominante autossômica, epilepsia mioclônica infantil familiar + discinesia paroxística induzida por esforço, epilepsia do lobo temporal lateral familiar e epilepsia focal familiar com focos variáveis. As mutações genéticas podem afetar a excitabilidade neuronal, o metabolismo neuronal, a função sináptica ou o desenvolvimento da rede. Embora a maioria dessas mutações de genes afete os canais de íons (*SNM1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*, *KCNTD7*), outras funções celulares afetadas incluem liberação de neurotransmissor (*STXBP1*), receptores de neurotransmissor (*CHRNA*, *CHRNB*, *GABRD*, *GABRG2*, *GRIN2A*, *GRIN2B*), função sináptica (*SYN1*), transporte de glutamato (*SLC25A22*), regulação e transcrição de genes (*ARX*), aderência celular (*PCDH19*), função da membrana celular (*PRRT2*, *TBC1D24*, *DEPDC5*), proteinoquinase e função de energia celular (*CDKL5*, *BCKDK*, *ATPIA2*), deficiência de transportador de glicose GLUT1 *(SLC2A1*), a via mTOR para crescimento e diferenciação celular (*TSC1*, *TSC2*)[4] e sinalização neuronal (*EFHC1*, *LGI1*, *PLCB1*). A predisposição genética aumentada para epilepsia está associada a genótipos específicos (*MTHFR*, *C677T*) em pacientes que desenvolvem epilepsia pós-traumática.

3. Em alguns pacientes, a epilepsia está associada a genes de doença "complexos". Nesse grande grupo, que constitui cerca de 50% de todos os pacientes com epilepsia, genes múltiplos (variantes comuns) com efeitos individuais pequenos, mas suplementares, atuam em combinação com fatores ambientais para produzir risco aumentado de epilepsia. Genes associados à epilepsia generalizada nesta categoria incluem *CHRM3*, *VRK2*, *ZEB2*, *SCN1A* e *PNPO.*

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das crises epilépticas variam amplamente, dependendo do tipo de crise e das áreas do cérebro envolvidas pela atividade epiléptica. A identificação acurada do tipo específico de crise é crucial, pois ela determina o tipo de medicamento que o paciente deve receber. Os sinais e sintomas no início das crises epilépticas individuais descreve três categorias: focal, generalizada e de latência desconhecida (Figura 375.2 e www.epilepsydiagnosis.org).[5]

**FIGURA 375.2 International League Against Epilepsy Classification of Seizures (Classificação de Crises Epilépticas da Liga Internacional contra a Epilepsia).** As crises epilépticas são classificadas pelos primeiros sintomas e sinais clínicos. A primeira pergunta é se o início é focal, generalizado ou desconhecido. Crises *focais* podem ser descritas com base na característica mais proeminente no início, se consiste em fenômenos motores ou não motores, ou se a consciência está prejudicada em qualquer ponto durante a crise. Crises epilépticas generalizadas são divididas em motoras e não motoras.[6]

*Crises epilépticas focais* são ainda subclassificadas de acordo com sua expressão clínica. Se o nível de consciência for comprometido em algum momento, elas são referidas como *crises epilépticas focais com perturbação do estado de consciência.* Por exemplo, pacientes antes classificados como tendo crises epilépticas parciais simples são hoje classificados como tendo *crises epilépticas focais com perturbação do nível de consciência.* Crises focais também são subclassificadas pela presença ou ausência de fenômenos motores no início em *crises epilépticas focais motoras ou não motoras.* Categorizações mais específicas de ataques motores e não motores são, então, realizadas de acordo com a expressão clínica.

*Crises epilépticas generalizadas* são classificadas primariamente em *motoras* (p. ex., crises epilépticas tônicas, tônico-clônicas, mioclônicas) e *não motoras* (crises epilépticas de ausência). Por fim, quando não for possível determinar se o início dos ataques é focal ou generalizado, em razão de falta de informações ou de aspectos ambíguos, as crises epilépticas são nomeadas de *crises epilépticas de início desconhecido.*

## Crises epilépticas focais

O aviso da crise epiléptica geralmente consiste em sintomas sensoriais, autonômicos ou emocionais sofridos no início de uma crise epiléptica observável. O sintoma de aviso é uma crise epiléptica focal por ela mesma, e é com frequência perdido porque pacientes e médicos se concentram nos aspectos mais dramáticos de conscientização ou na crise que se segue. Uma investigação cuidadosa sobre a ocorrência de um aviso é crucial por três razões. Primeiro, o aviso aponta para um início focal, em oposição ao início generalizado, e por isso implica uma anormalidade focal do cérebro, estrutural ou funcional (p. ex., um tumor) que exige investigação complementar. Segundo, as crises epilépticas focais têm implicações importantes para a terapia e o prognóstico (a seguir). Terceiro, a natureza dos sintomas aponta para a área do cérebro que dá origem à crise epiléptica e que poderia ser alvo para o tratamento cirúrgico (Tabela 375.2).

A descarga neuronal que causa a crise epiléptica focal pode permanecer confinada à região onde começou (como um sintoma de alerta ou de evento focal mais objetivo), ou pode se disseminar para envolver áreas

adicionais do cérebro. Por isso, uma crise focal que se origina na área cortical, que representa a sensibilidade da mão (área rolândica), pode começar com formigamento na mão contralateral e, então, progride para envolver regiões corticais adicionais ipsilateralmente, provocando sintomas sensoriais mais extensivos, assim como sinais motores clônicos. As crises epilépticas de origem rolândica em particular exibem um tipo peculiar de propagação, no qual a crise epiléptica "marcha" da mão para o braço e para o membro inferior do mesmo lado, em um processo chamado como marcha jacksoniana.[a] Após o término da atividade motora clônica, os pacientes se mostram; uma paralisia pós-ictal ou paralisia de Todd pode durar horas ou até 1 ou 2 dias, com resolução gradual (Vídeo 375.2). A crise epiléptica também pode se propagar para regiões distantes ipsilaterais ou contralaterais ao longo de vias anatômicas conhecidas.

Nas crises focais com comprometimento da percepção (disperceptivas), a pessoa não tem consciência de si mesma ou do ambiente durante o episódio, por causa da propagação suficiente da atividade epiléptica para estruturas límbicas e bilaterais para causar alteração da conscientização (Vídeos 375.3 e 375.4). Crises epilépticas focais se originando de qualquer região podem comprometer o nível de consciência e as crises focais unilaterais podem evoluir e envolver áreas bilaterais do cérebro e causar uma crise generalizada (Vídeo 375.5). Tais crises geralmente tomam a forma de eventos tônico-clônicos bilaterais, em vez de outro tipo de crise epiléptica generalizada (Tabela 375.3).

A evolução da crise clínica focal reflete a evolução das alterações do EEG, as quais, por sua vez, refletem a biopatologia do processo. Uma descarga rítmica simultânea localizada (com frequência na faixa de 4 a 7 Hz) torna-se mais alta em amplitude e mais baixa em frequência à medida que a crise epiléptica continua (Vídeo 375.5). Algumas crises que começam no córtex de associação (p. ex., lobos frontal ou parietal) têm manifestações clínicas bizarras ou extremamente breves, sem déficits pós-ictais, e criam desafios diagnósticos (Vídeos 375.6, 375.7 e 375.8). A natureza estereotipada dos eventos clínicos, com identificação das alterações no EEG, se presentes, pode ser a única via para se elaborar o diagnóstico apropriado. O diagnóstico pode ser ainda mais desafiador se o ataque se disseminar para regiões corticais diferentes durante episódios distintos de crise epiléptica, produzindo, assim, constelações variáveis de achados clínicos em momentos diferentes.

**Tabela 375.2** Manifestações clínicas de tipos diferentes de crises epilépticas focais e áreas do cérebro envolvidas.

| TIPO DE CRISE EPILÉPTICA | ÁREAS DO CÉREBRO ENVOLVIDAS | EXPRESSÃO CLÍNICA |
|---|---|---|
| **MOTORA** | | |
| Clônica | Rolândica pré-central | Abalo clônico regional contralateral, geralmente rítmico e sustentado, podendo se disseminar para outros segmentos do corpo em marcha jacksoniana; frequentemente acompanhado de sintomas sensoriais na mesma área |
| Tônica e distônica | Sensorimotora suplementar | Contração tônica uni ou bilateral dos membros causando mudanças de postura; pode exibir postura clássica de esgrimista; pode ter parada da fala ou vocalização |
| | Frontal | Versão contralateral de cabeça e olhos, salivação, parada da fala ou da vocalização; pode estar combinada com outros sinais motores (como acima) dependendo da disseminação da crise epiléptica |
| **NÃO MOTORA** | | |
| Somatossensorial | Rolândica pós-central; | Formigamento contralateral intermitente ou prolongado, |

| | | |
|---|---|---|
| | parietal | dormência, sensação de movimento, desejo de se mover, calor, frio, choque elétrico. A sensação pode se disseminar para outras partes do corpo |
| | Parietal | Agnosia contralateral de um membro, membro fantasma, distorção de tamanho ou posição de parte do corpo |
| | Sensorial secundária; sensorimotora suplementar | Formigamento, dormência ou dor facial ipsi- ou bilateral, de tronco ou membros. Envolve, com frequência, lábios, língua, pontas dos dedos das mãos, pés |
| Gustatória | Parietal; opérculo rolândico; ínsula; lobo temporal | Com frequência, gosto desagradável, ácido, metálico, salgado, doce, de fumaça |
| Olfatória | Mesial temporal; orbitofrontal | Com frequência, desagradável, muitas vezes com sintomas gustatórios |
| Vestibular | Junção occipitotemporal-parietal; lobo frontal | Sensação de deslocamento do corpo em várias direções |
| Visual | Occipital<br>Temporal, junção occipitotemporal-parietal | Luzes, formas ou manchas contralaterais estáticas, em movimento ou brilhando, coloridas ou não<br>Perda da visão contralateral ou bilateral, parcial ou completa<br>Cenas visuais formadas, faces, pessoas, objetos, animais |
| Autônoma, cognitiva e emocional | Estruturas límbicas: amígdala, hipocampo, cíngulo, córtex olfatório, hipotálamo | Autônoma: sensação de elevação abdominal, náuseas, borborigmo, rubor, palidez, piloereção, perspiração, alterações de frequência cardíaca incluindo assístole, dor no tórax, dispneia, sensação cefálica, desfalecimento, orgasmo<br>Cognitiva: déjà vu, jamais vu, despersonalização, desrealização, estado sonhador, memória forçada ou pensamento forçado, apraxia, afasia<br>Emocional: medo, elação, tristeza, ansiedade, prazer, choro, risos, raiva |
| Consciência prejudicada | Envolvimento geralmente extenso ou bilateral de estruturas límbicas (ver anteriormente) | Anteriormente conhecida como “crises epilépticas parciais complexas”, caracterizada por falta de percepção, conhecimento ou memória de eventos ocorrendo durante a crise epiléptica. |

Nota: Crises epilépticas focais podem evoluir para crises epilépticas bilaterais tônico-clônicas.

As crises epilépticas focais, com ou sem perturbação do estado de consciência, também podem ocorrer como uma série de eventos isolados sem comportamento interveniente normal, resultando em *estado de mal epiléptico focal.* Esse quadro com crises epilépticas com consciência prejudicada se caracteriza por comportamento confuso prolongado. Os achados no EEG podem ser normais em uma crise epiléptica focal sem alteração de consciência,

mesmo em pacientes com estado de mal epiléptico, mas o diagnóstico é geralmente evidente a partir dos aspectos clínicos. No estado de mal epiléptico das crises epilépticas focais com consciência prejudicada, os registros do EEG mostram anomalias contínuas diferentes daqueles vistas em crises epilépticas únicas naquele indivíduo. As mais comuns são fundo lento com ondas curtas de alta amplitude, rítmicas e superpostas ou descargas de crises epilépticas rítmicas repetitivas (Figura 375.3). Esse tipo de estado de mal epiléptico é mais frequente com crises epilépticas do lobo frontal, mas podem ocorrer em lobo temporal ou em outras crises epilépticas também. Os fatores que precipitam o estado de mal epiléptico não estão bem definidos, bem como as implicações para tratamento ou prognóstico.

**Tabela 375.3** Crises epilépticas generalizadas: classificação e expressão clínica.

| TIPO DE CRISE EPILÉPTICA | SUBTIPO | EXPRESSÃO CLÍNICA |
|---|---|---|
| **MOTORA** | | |
| Tônica | | Aumento sustentado da contração muscular persistindo por alguns segundos a minutos |
| Clônica | | Contrações repetitivas regularmente sustentadas envolvendo os mesmos grupos musculares na frequência de 2 a 3 ciclos por segundo |
| Tônico-clônica | | Sequência consistindo em fase tônica seguida por fase clônica |
| Mioclônica | Mioclônica | Contração única ou múltiplas, súbita, breve (< 100 ms), semelhante a choque e involuntária de grupos musculares de várias localizações |
| | Mioclônica atônica | Sequência consistindo em uma fase mioclônica seguida por uma fase atônica |
| | Mioclônica-tônica-clônica | Sequência consistindo em alguns abalos mioclônicos seguidos por uma crise epiléptica tônico-clônica, em geral observada na epilepsia mioclônica juvenil |
| Atônica | | Perda súbita ou diminuição de tônus muscular persistindo 1 a 2 s, envolvendo cabeça, tronco, mandíbula ou músculos dos membros |
| **NÃO MOTORA** | | |
| Ausência | Típica | Cessação abrupta das atividades, ausência de movimento, olhar vazio e perda de consciência por cerca de 10 s; o ataque termina subitamente e o paciente reassume as atividades normais imediatamente |
| | Atípica | Duração mais longa que a da crise de ausência típica, início e térmico graduais, frequentemente acompanhada por características mioclônicas, tônicas, atônicas e autônomas, assim como de automatismos |
| Mioclônica | Mioclônica | Contração única ou múltiplas, súbitas, breves (< 100 ms) semelhante a choque elétrico e involuntária de grupos musculares de várias localizações |

| | |
|---|---|
| Mioclônica atônica | Sequência consistindo em fase mioclônica seguida por fase atônica |

**FIGURA 375.3 Estado de mal epiléptico focal e não convulsivo do hemisfério direito em paciente comatoso com infarto significativo no hemisfério direito.**

O estado de mal epiléptico não convulsivo consiste em um estado de confusão ou mental prejudicado em pacientes com vários diagnósticos neurológicos (p. ex., traumatismo, AVE) em um ambiente de cuidados intensivos (Vídeo 375.9). Ele também denota um quadro que pode ocorrer *de novo* em adultos idosos sem uma causa precipitante e que se caracteriza por episódios prolongados de confusão, causados pelo estado de mal epiléptico de ponta-onda lento generalizado. A suspeita clínica deve demandar um EEG, que é essencial para o diagnóstico.

## Crises epilépticas generalizadas

As crises epilépticas generalizadas afetam rapidamente ambos os hemisférios cerebrais e sua expressão clínica é coerente com o envolvimento substancial dos dois lados do cérebro (Tabela 373.3). As crises convulsivas, também conhecidas como crises epilépticas do tipo grande mal, consistem em contrações musculares excessivas e anormais que podem ser sustentadas ou interrompidas e, geralmente, são uma combinação de fases tônica e clônica (crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas). Esse tipo de crise epiléptica pode envolver ambos os hemisférios no início, ou podem resultar da propagação de uma crise epiléptica focal. Essas crises epilépticas dramáticas geralmente assustam as testemunhas e causam ruptura grave da interação e do desenvolvimento sociais. Elas podem começar com um "grito" que resulta do movimento abrupto do ar pela glote por causa de uma contração muscular tônica súbita. O paciente se torna difusamente rígido, geralmente com extensão dos membros e do corpo (Vídeo 375.10). A respiração é suspensa, ocorrendo cianose, e a incontinência urinária é comum. Após 15 a 45 segundos, a atividade tônica dá lugar a um abalo clônico, rítmico e às vezes assimétrico de todas as quatro

extremidades (Vídeo 375.11). As contrações rítmicas se tornam gradualmente mais lentas até a cessação do episódio; o paciente se mostra apneico, comatoso e diaforético, mas a respiração com estridor e ofegante começa em 60 segundos. Pacientes que manifestam crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas em público geralmente predispõem os espectadores a iniciar esforços de reanimação, embora esses pacientes iniciem respiração espontânea dentro de 1 minuto ou mais. O estupor pós-ictal persiste por tempo variável. Em geral, o paciente dorme por 2 a 8 horas e, então, queixa-se de cefaleia intensa, músculos doloridos, língua mordida e incapacidade de se concentrar por 1 dia ou mais. Após crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas, alguns indivíduos apresentam perda de memória intensa, que gradualmente melhora, às vezes por mais de algumas semanas. Essas crises epilépticas também são a expressão comum de vários agravos metabólicos, tóxicos, traumáticos ou isquêmicos (ver Tabela 375.1), mas essas crises epilépticas provocadas não se qualificam para o diagnóstico de epilepsia.

As crises de ausência, o segundo tipo mais comum de crises epilépticas generalizadas, são classificadas como típicas ou atípicas (ver Tabela 375.3). Nas crises de ausência típicas, os pacientes sofrem início e término abruptos de um lapso de consciência momentâneo. Eles não têm percepção de nenhum aspecto do episódio e podem ou não se dar conta de que algum tempo foi perdido, embora os indivíduos geralmente percam sua linha de pensamento. Uma vez que a consciência é abruptamente perdida e imediatamente recuperada, não há sintoma inicial nem sintomas pós-ictais residuais. Essas crises epilépticas começam na infância e os professores na escola são, com frequência, os primeiros a notá-las. Nas crises de ausência os pacientes param abruptamente, com olhar vago, podem piscar rapidamente ou apresentar movimentos mioclônicos, especialmente se o episódio se estender por mais de 10 segundos (conforme julgado pelo EEG) e recuperam função instantaneamente (Vídeo 375.1). Essas crises podem ocorrer muitas vezes durante um dia, mas não estão associadas a uma doença neurológica progressiva. As crises de ausência também podem ocorrer de forma mais contínua como estado de mal epiléptico não convulsivo e manifesta confusão.

Crises de ausência atípicas ocorrem em pacientes com doença cerebral bilateral importante. Os episódios são semelhantes aos das crises de ausência típicas em termos de perda de contato, mas o início e a recuperação são graduais; em vez de abruptos, são mais longos e observa-se mais atividade motora, autonômica ou automática.

As crises mioclônicas consistem em episódios breves, irregulares e não sustentados de contração motora súbita (ver Tabela 375.3), que pode ser focal (Vídeo 375.12), com um membro envolvido, ou bilateral e maciça, com envolvimento da face, dos membros superiores e o tronco. A consciência pode ser preservada, mas pode ser difícil de avaliar por causa da brevidade dessas crises. Crises mioclônicas fazem parte das três principais síndromes epilépticas: epilepsia mioclônica juvenil, que começa na infância ou adolescência e, com frequência, persiste na vida adulta; epilepsia com várias combinações de crises epilépticas de ausência e de ataques mioclônicos; e epilepsia mioclônica progressiva, que ocorre nas síndromes degenerativas ou hereditárias com envolvimento cerebral bilateral e função cerebral anormal. As crises mioclônicas ocorrem, com mais frequência, na manhã, depois de acordar e frequentemente aumentam em frequência para culminar em uma crise epiléptica tônico-clônica generalizada.

Crises atônicas e tônicas são episódios motores breves, mas extremamente incapacitantes, caracterizados por aumento ou redução súbitos no tônus muscular. Elas podem resultar em quedas e lesões com prejuízo variável da consciência. Essas crises epilépticas geralmente começam na infância, com crianças mostrando doença difusa do SNC e múltiplos tipos de crises epilépticas, mas persistem durante a vida adulta (Vídeos 375.13 e 375.14).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico básico das crises epilépticas é estabelecido pela anamnese.[6] Embora o EEG, os exames de imagem e os estudos laboratoriais sejam comumente solicitados para determinar o tipo de epilepsia, a síndrome epiléptica, o sítio de origem das crises epilépticas focais e a ocorrência de crises não epilépticas, a resposta à pergunta básica de se os episódios do paciente são crises epilépticas ou não se baseia quase inteiramente em anamnese cuidadosa. O diagnóstico de epilepsia também pode ser estabelecido pela anamnese, pois epilepsia é definida como a ocorrência de duas crises epilépticas não provocadas ou uma crise não provocada no contexto de um risco subjacente alto de recorrência ou uma síndrome epiléptica.[7]

### Diagnóstico diferencial

A primeira pergunta que os médicos recebem é se os episódios considerados são realmente crises epilépticas. A expressão clínica diversa de crises epilépticas abrange um grande diagnóstico diferencial entre condições que produzem disfunção neurológica episódica (Tabela 375.4). As situações comuns lembrando crises epilépticas incluem: síncope (ver Capítulos 45 e 46), ataques isquêmicos transitórios (ver Capítulo 379), enxaqueca (ver Capítulo 370), transtornos de movimento (ver Capítulo 382) e crises psicogênicas não epilépticas (ver Tabela 375.4).[8]

Vários elementos da anamnese alteram substancialmente a probabilidade desse diagnóstico. Três elementos essenciais ajudam a determinar se um episódio é uma crise epiléptica (Tabela 375.5) e a distinguir crises epilépticas de outras causas de perda temporária de consciência, especialmente a síncope (ver Capítulos 45 e 56).

1. O contexto clínico, incluindo anamnese, história familiar e circunstâncias nas quais o episódio ocorreu. Por exemplo, uma história familiar forte de crises epilépticas e um evento após privação do sono suportam o diagnóstico de crises epilépticas. Por outro lado, uma história familiar de síncope e um evento ocorrendo com a pessoa em pé ou com estímulos dolorosos favorecem o diagnóstico de síncope.

| **Tabela 375.4** | Transtornos e distúrbios parecidos com crises epilépticas. |
|---|---|
| **DISTÚRBIOS VASCULARES E DE PERFUSÃO** | |
| Enxaqueca, síncope, ataque isquêmico transitório, amnésia global transitória, arritmia/hipoperfusão | |
| **TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS** | |
| Crises psicogênicas não epilépticas, transtorno do pânico, transtorno dissociativo | |
| **TRANSTORNOS DE MOVIMENTO** | |
| Tiques, distonia paroxística, coreoatetose paroxística, ataxia paroxística | |
| **TRANSTORNOS DO SONO** | |
| Terror noturno, sonambulismo, mioclonia do sono, narcolepsia/cataplexia, intrusões no sono REM | |
| **DISTÚRBIOS METABÓLICOS** | |
| *Blackouts* alcoólicos, *delirium tremens*, hipoglicemia, drogas alucinógenas, encefalopatia renal ou hepática | |
| **OUTROS** | |
| Crises de apneia em crianças, vertigem paroxística, enxaqueca com dores abdominais recorrentes e vômito cíclico | |

| **Tabela 375.5** | Aspectos clínicos que ajudam a distinguir uma crise epiléptica tônico-clônica generalizada de uma síncope. | |
|---|---|---|
| | **CRISE EPILÉPTICA** | **SÍNCOPE** |
| Contexto clínico e circunstâncias | Condições neurológicas ou sistêmicas que predispõem a crises epilépticas, história familiar de crises epilépticas. Fadiga mental, privação do sono, consumo ou abstinência de álcool etílico, doença sistêmica | Distúrbios cardiovasculares, desidratação, anemia<br>História familiar de síncope |
| Gatilhos | Geralmente nenhum (exceto epilepsia | Hipotensão ortostática, venopunção, |

| | | |
|---|---|---|
| | reflexa) | estímulos dolorosos e nocivos, estresse emocional, micção, manobra de Valsalva |
| Aspectos clínicos | | |
| • Início | Inesperada, a menos que haja um sintoma de alerta. Perda abrupta da consciência, rigidez generalizada e queda. Ocorre em qualquer posição | Cansaço, náuseas, diaforese, tunelamento da visão. Perda de consciência durante poucos segundos e queda. Ocorre geralmente com a pessoa em pé |
| • Curso | Fase tônica proeminente, depois movimentos clônicos durante cerca de 1 min, cianose, respiração difícil, pode morder a língua ou as bochechas, às vezes incontinência urinária | Geralmente perda de tônus, palidez, abalos mioclônicos multifocais durante < 15 s, às vezes incontinência urinária, geralmente sem língua ou bochechas mordidas |
| • Compensação | Sonolência pós-ictal e confusão durando até algumas horas, cefaleia, mialgia | Recuperação rápida em segundos para menos de alguns minutos, sem confusão, cefaleia ou mialgia. Pode ocorrer fadiga |

2. Gatilhos específicos ou fatores deflagradores. Por exemplo, eventos ocorrendo com exposição a luzes brilhantes ou piscantes suportam um diagnóstico de crises epilépticas.
3. Uma descrição clínica detalhada do evento, incluindo quatro componentes essenciais:
   - Qual é o primeiro sintoma ou sinal? (presença e tipo de sintoma de alerta, evidência de crise focal no início)?
   - Como ele evolui após o início (o que acontece durante a crise propriamente dita, quais são os sinais ou sintomas, quanto tempo dura?
   - Como termina (gradual ou abruptamente)?
   - Existem alguns déficits neurológicos após o término da crise?

Uma vez que os pacientes têm recordação limitada, ou nenhuma recordação, o relato fornecido por terceiros é crucial. Os observadores podem contribuir com informações importantes sobre a atividade do paciente, respostas e aparência, incluindo alterações de cor, diaforese, respirações, vocalização e tônus muscular. Vídeos de telefones celulares obtidos por testemunhas podem ser muito úteis. Essas informações são exigidas para caracterizar o tipo de crise epiléptica e distinguir crises epilépticas de condições que se assemelham a tais crises.

A enxaqueca (ver Capítulo 370) e as crises epilépticas focais não só se assemelham uma com as outras, mas também coexistem como condições comórbidas e compartilham *loci* de suscetibilidade genética. Os aspectos que favorecem o diagnóstico de crise epiléptica sobre a enxaqueca clássica incluem: ocorrência inconsistente de cefaleia durante o episódio, de breve duração e a ocorrência de mais crises epilépticas intensas. A mioclonia (ver Capítulo 382) ocorre em vários cenários (p. ex., encefalopatias metabólicas) sem qualquer associação com epilepsia ou as alterações do EEG vistas na epilepsia mioclônica.

As crises epilépticas do lobo frontal surgem predominantemente durante o sono e podem ter expressão motora significativa. Elas podem ser confundidas com crises psicogênicas não epilépticas, transtornos do sono (ver Capítulo 377) ou transtornos de movimento (ver Capítulos 381 e 382). O monitoramento do EEG por vídeo pode ser necessário para o diagnóstico (Vídeos 375.7 e 375.8).

Pacientes com ataques de pânico (ver Capítulo 369) podem sofrer episódios que imitam crises focais com características autônomas e emocionais. Entretanto, ataques de pânico geralmente duram mais, não progridem para crises epilépticas mais intensas e podem ser ligados a circunstâncias específicas. Apesar disso, as crises epilépticas focais com sintomas emocionais são, em geral, erroneamente diagnosticadas como ataques de pânico.

Ataques psicogênicos são comportamentos que lembram crises epilépticas e são, com frequência, parte de uma reação de conversão (ver Capítulo 369) precipitada por desgaste psicológico subjacente. Crises psicogênicas não epilépticas podem ser difíceis de diagnosticar, porque podem imitar quase qualquer tipo de crise epiléptica e, com frequência, coexistem com a epilepsia no mesmo paciente. Um diagnóstico errôneo de crises não epilépticas impõe

um risco de descontinuidade inapropriada da medicação, resultando em estado de mal epiléptico. Por outro lado, um diagnóstico incorreto de crises epilépticas em um paciente com crises psicogênicas pode resultar em complicações de terapia desnecessária, sedação excessiva e consequente depressão cardiorrespiratória, frequentemente exigindo intubação e suporte respiratório. Os aspectos sugerindo crises psicogênicas incluem manifestações clínicas variáveis com os episódios frequentes e prolongados, falta de resposta aos medicamentos anticonvulsivantes, movimentos de partes superiores e inferiores do corpo fora de fase, impulso pélvico proeminente, olhos fechados durante os movimentos convulsivantes e falta de rigidez. O ganho secundário é frequentemente evidente e pode haver história de abuso sexual. Apesar disso, as peculiaridades desses ataques podem demandar monitoramento contínuo por EEG em vídeo para o diagnóstico.

## Investigações diagnósticas

Uma anamnese detalhada, registros de EEG e ressonância magnética (RM) podem levar ao diagnóstico definitivo de epilepsia e identificar uma causa em até 50% dos pacientes. Em outros pacientes, as informações são insuficientes ou inconsistentes, mas as anormalidades fisiológicas e do SNC associadas ao atual evento possibilitam que ele seja colocado provisoriamente em uma categoria de diagnóstico específico em cerca de outros 30% dos pacientes. O monitoramento contínuo por EEG em vídeo em uma unidade hospitalar para epilepsia pode aumentar a acurácia diagnóstica.

## Crises epilépticas isoladas

As crises epilépticas isoladas (ou únicas) podem ser classificadas como *não provocadas* (sem causa aparente imediata) ou *sintomáticas agudas* (ver Tabela 375.1), que são a consequência de um quadro agudo conhecido, e a investigação deve ser direcionada para a possível causa dessas crises epilépticas. A avaliação de pacientes que se apresentam com uma primeira crise epiléptica não provocada, que pode ser o indicador do início da epilepsia,[9] inclui tanto a tomografia computadorizada (TC) quanto, de preferência, a RM do cérebro, que revela a causa possível em cerca de 10% dos pacientes. Um EEG obtido após a crise epiléptica demonstrará anormalidades com significância prognóstica em 20 a 25% desses pacientes. Exames de sangue (incluindo níveis de eletrólitos séricos, glicose, cálcio e magnésio; provas de função hepática e renal, hemograma completo e rastreamento para toxinas suspeitas) revelarão anormalidades em até 15% desses pacientes, mas são sempre inespecíficos. A punção lombar é indicada se houver suspeita de infecções do SNC e em todos os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), mesmo na ausência de achados clínicos sugestivos de infecção.

## Epilepsia

### *Eletroencefalograma*

O EEG é o exame principal em todos os pacientes com crises epilépticas e epilepsia. Entre as crises epilépticas, o EEG pode avaliar a função cerebral total e o tipo, local e volume das descargas epileptiformes (picos) (ver Figura 375.1). O EEG é crucial na determinação da síndrome da epilepsia e na escolha dos medicamentos antiepilépticos apropriados. Nas epilepsias focais, o EEG frequentemente revela alentecimento focal e descargas de espiculas na área da anormalidade.

O EEG confirma o diagnóstico definitivo da epilepsia se alterações elétricas coerentes com uma crise epiléptica forem registradas durante uma crise epiléptica clínica. Entretanto, o EEG pode não exibir as alterações elétricas durante uma crise epiléptica clínica típica se o foco da crise epiléptica for muito pequeno (pelo menos 10 $cm^2$ de envolvimento cortical são necessários para criar uma alteração epileptiforme no EEG), se o foco da crise epiléptica for profundo ou nas superfícies mesial ou inferior do cérebro ou se o evento em questão não for uma crise epiléptica. O EEG é sempre anormal durante crises epilépticas generalizadas tônico-clônicas e crises epilépticas de ausência.

O EEG inicial interictal é normal em até 60% das pessoas com epilepsia conhecida. Entretanto, anormalidades epileptiformes ocorrem em mais de 80% dos indivíduos com epilepsia focal se três ou mais EEG forem realizados. As descargas epileptiformes interictais são mais comuns e mais fáceis de se capturar no EEG quando forem manifestação de epilepsias generalizadas, em vez de focais (Vídeo 375.1).

O tipo de anormalidade aponta para a síndrome epiléptica. Por exemplo, o EEG pode mostrar hipsarritmia na síndrome de West (ver mais adiante) ou a clássica descarga tipo ponta-onda generalizada de 3 Hz em epilepsias

generalizadas com crises epilépticas de ausência (ver Tabela 375.3 e Vídeo 375.1). Em crises de ausência atípicas, o EEG demonstra descargas mais lentas do que ponta-onda de 3 Hz das crises epilépticas de ausência típicas.

Em algumas circunstâncias, é obrigatório registrar as crises epilépticas com vídeo-EEG, como na avaliação de pacientes para cirurgia de epilepsia, ou quando o diagnóstico de crises epilépticas esteja em dúvida (Vídeo 375.15; Vídeo 375.7). O monitoramento contínuo por EEG em vídeo por períodos prolongados tornou possível capturar esses eventos. O EEG contínuo é também usado em pacientes comatosos, na unidade de terapia intensiva (UTI), quando houver suspeita de crises não convulsivas ou estado de mal epiléptico e para monitorar o efeito do tratamento.

### *Magnetoencefalografia*

Essa técnica mede os campos magnéticos pequenos gerados por atividade elétrica no cérebro e aproxima sua localização usando modelos matemáticos. Seu uso é amplamente restrito à avaliação de pacientes para cirurgia de epilepsia, nos quais ela é usada para mapear descargas interictais e a localização da função cerebral quando superposta à RM do cérebro.

### *Exames de imagem*

A RM do cérebro, que consegue detectar lesões na maioria dos pacientes cuja epilepsia esteja associada a uma causa estrutural, deve ser realizada em praticamente todos os pacientes com crises epilépticas novas. As lesões mais comuns em adultos com crises epilépticas focais novas são gliose pós-AVE ou pós-traumática ou encefalomalacia (50%), tumores (15%), anormalidades vasculares (15%), anormalidades de desenvolvimento (15%) e esclerose mesial temporal (9%). O uso das sequências de recuperação por inversão atenuadas por fluido (FLAIR) (Figura 375.4A) aumenta a sensibilidade para detectar anormalidades de desenvolvimento cortical, assim como a esclerose do hipocampo, que indica a necessidade de terapia antiepiléptica crônica ou possível tratamento cirúrgico. Exames de imagem como a tomografia com emissão de pósitrons (PET) para análise de metabolismo e a tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT) (Figura 375.4B) para determinar fluxo sanguíneo também são usados para ajudar a localizar áreas do cérebro a serem alvo da cirurgia de epilepsia.

### *Análise genética*

Com base na acurácia dos testes genéticos, nas implicações para diagnóstico e manejo e na capacidade de oferecer aconselhamento genético, um consenso por painel internacional identificou oito síndromes epilépticas de origem genética para as quais a análise de pacientes é muito útil: síndrome de Ohtahara, espasmos infantis de aparecimento precoce, espasmos infantis ligados ao X, síndrome de Dravet, epilepsia e retardo mental limitados a mulheres, epilepsia de ausência precoce, epilepsia noturna, autossômica dominante do lobo frontal e epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercício. Como acontece em outras condições, os aspectos éticos, os perigos potenciais e benefícios da análise genética e a necessidade de aconselhamento antes e após a análise devem ser cuidadosamente considerados.

## Síndromes epilépticas específicas e entidades clínicas

Existem muitas síndromes epilépticas associadas à idade, das quais todas, exceto seis, aparecem ou ocorrem no primeiro ano de vida e na infância (Tabela 375.6). Além disso, entidades clínicas específicas representam formas de epilepsia significativas em termos diagnósticos, com implicações específicas para tratamento, especialmente cirurgia, e classificam epilepsias de causas desconhecidas por causas estruturais e metabólicas e quadros caracterizados por crises epilépticas que não são uma forma de epilepsia (p. ex., crises epilépticas febris). O diagnóstico de síndromes epilépticas e de entidades clínicas baseia-se nos tipos de crise epiléptica, no ambiente no qual as crises epilépticas ocorrem, no estado neurológico e cognitivo do paciente, na idade no início da crise epiléptica, na história familiar e nos resultados de estudos diagnósticos incluindo EEG e RM. A seleção de medicamentos específicos e de tratamento cirúrgico depende dos tipos de crise epiléptica presentes (Tabela 375.7). A necessidade de tratamento vitalício, o risco de transmissão genética, a probabilidade de doenças neurológicas concorrentes, o risco de condições comórbidas e o prognóstico a longo prazo são fatores críticos que podem ser abordados somente com conhecimento da síndrome ou entidade epiléptica específica.

## *Síndromes de epilepsia neonatal e infantil*

*Crises epilépticas neonatais autolimitadas* ocorrem em recém-nascidos antes sadios nos 5 dias seguintes ao parto como crises epilépticas tônicas focais ou generalizadas. As mutações em dois genes dos canais de potássio (*KCNQ2, KCNQ3*) foram associadas a essa síndrome. A regulação do canal de potássio pode depender da idade e, portanto, responder pelo aparecimento das crises epilépticas dependente da idade. O EEG mostra atividade rítmica de onda lenta ou picos com as crises epilépticas. Estas são refratárias ao tratamento, são recorrentes em intervalos breves e desaparecem dentro de 1 mês. Cerca de 90% desses recém-nascidos apresenta desenvolvimento normal subsequente, enquanto 10 a 20% apresentam crises epilépticas subsequentes.

*A epilepsia genética com crises epilépticas febris plus*, que podem começar no primeiro ano de vida ou na infância, é uma síndrome que consiste em convulsões febris em combinação com outros tipos não febris de crises epilépticas, incluindo crises epilépticas mioclônicas, de ausência, atônicas, tônico-clônicas e focais, expressas com gravidade variável em famílias diferentes. Mutações já foram identificadas em pelo menos quatro genes de canais de íon sódio controlados por voltagem (*SCN1A*, *SCN9A*, *SCN1B*, *SCN2A),* dois para receptores de GABA (*GABRD*, *GABRG2),* um para função de vesícula sináptica (STX1B) e um para a função de adesão celular (*PCDH19*).

*A síndrome de Dravet* (epilepsia mioclônica grave do lactente) começa no primeiro ano de vida com crises epilépticas mioclônicas mais outros tipos de crise epiléptica, incluindo de ausência, atônica e focal. Nessa síndrome devastadora, as crises epilépticas resistem ao tratamento e são acompanhadas de declínio cognitivo e de desenvolvimento. Mutações no canal de sódio *SCN1A* foram identificadas e ocorrem *de novo* em 95% dos pacientes.

*A síndrome de West* compreende uma tríade de espasmos epilépticos, parada de desenvolvimento e um padrão de EEG denominado hipsarritmia (um padrão de EEG acentuadamente anormal com picos multifocais de alta amplitude descendo e superpostos, polipicos e complexos de onda lenta e de pico). Aparece antes dos 12 meses de vida e desaparece até os 5 anos de idade, com frequência sendo substituída por outras síndromes como a de Lennoux-Gastaut. A esclerose tuberosa (ver Capítulo 389) e a hipoxia estão entre as causas comuns, mas uma causa específica pode não ser descoberta. Anormalidades associadas incluem, com frequência, retardo de desenvolvimento, porencefalia, lesões atróficas, calcificações e agenesia do corpo caloso. A síndrome de West e a encefalopatia epiléptica infantil precoce foram associadas a mutações em genes envolvidos em várias funções neurotransmissoras e celulares (*ARX*, *CDKL5*, *STXBP1*).

## *Síndromes de epilepsia da infância*

A *epilepsia ausência da infância* começa antes dos 12 anos e seu início tem um pico entre os 5 e 7 anos, com forte tendência genética. A doença é mais comum nas meninas e caracteriza-se por crises epilépticas de ausência diárias e frequentes (até 100 por dia) raramente com outros tipos de crises epilépticas generalizadas. Ela ocorre no cenário de estrutura e função cerebral normais e é autolimitada em cerca de 40% dos casos. Os ataques são acompanhados por uma descarga característica de EEG de ponta e onda de 3 Hz, que aparece em surtos curtos entre crises epilépticas e em atividades contínuas durante as crises epilépticas. A remissão ocorre em geral antes dos 12 anos, mas crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas podem ocasionalmente se desenvolver na adolescência. Na epilepsia de ausência precoce foram encontradas mutações em genes relacionados aos receptores de GABA (*GABRA1*, *GABRG2)* e no transportador de glicose GLUT1 (*SLC2A1*).

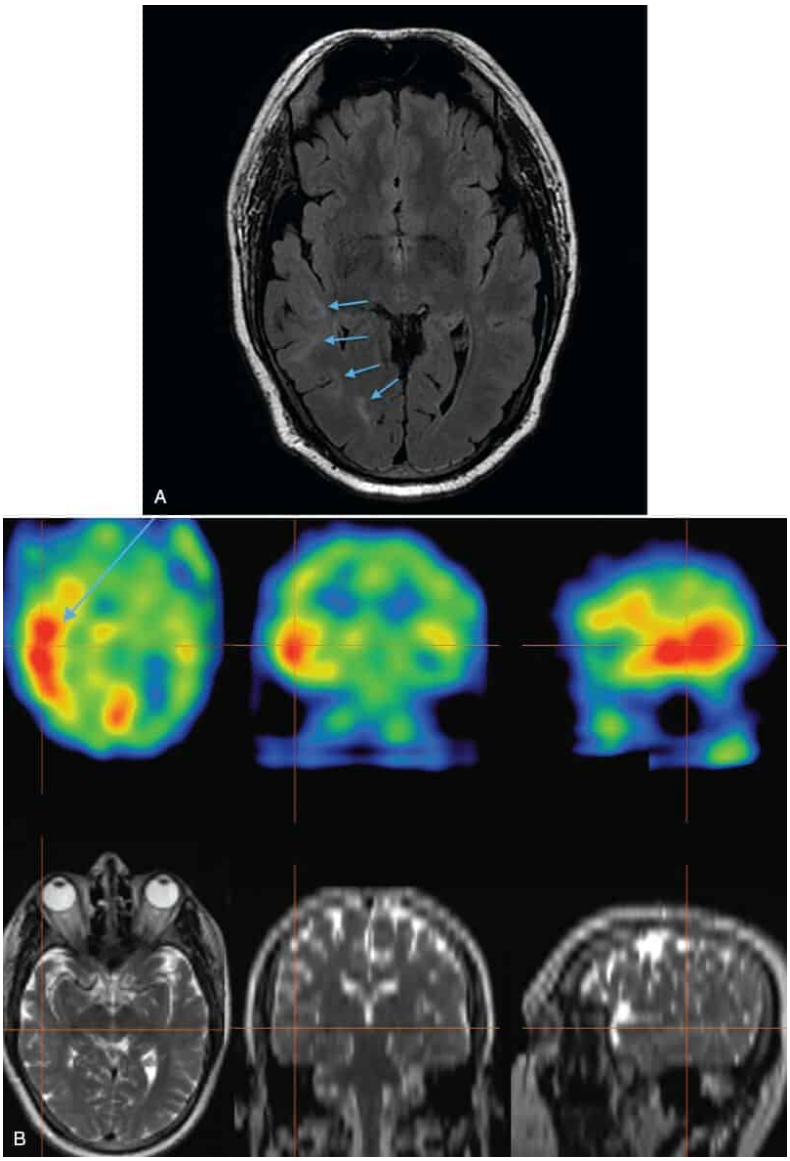


**FIGURA 375.4 Estudos de imagem de paciente com crises epilépticas motoras graves atribuídas incorretamente, no início, a eventos psicogênicos não epilépticos (Vídeo 375.7). A.** Imagem de ressonância magnética (RM) axial com recuperação por inversão atenuada por fluido (FLAIR) demonstra uma grande anormalidade cortical de desenvolvimento envolvendo a parte medioposterior do lobo temporal direito. **B.** SPECT ictal durante uma crise demonstra uma área de hiperperfusão correspondente à anormalidade vista na RM e que confirma a área de origem da crise.

| **Tabela 375.6** | Síndromes epilépticas e entidades clínicas distintas. |
|---|---|
| **POR IDADE NO INÍCIO** | |
| **Período neonatal** | |
| Epilepsia neonatal familiar benigna | |
| Encefalopatia mioclônica precoce | |
| Síndrome de Ohtahara | |

| |
|---|
| **Primeiro ano de vida** |
| Epilepsia do lactente com crises epilépticas parciais migratórias |
| Síndrome de West |
| Epilepsia mioclônica do lactente |
| Epilepsia infantil benigna |
| Epilepsia infantil familiar benigna |
| Síndrome de Dravet |
| Encefalopatia mioclônica em transtornos não progressivos |
| **Infância** |
| Epilepsia genética com crises epilépticas febris plus (GEFS+, também podem começar no primeiro ano de vida) |
| Síndrome de Panayiotopoulos |
| Epilepsia com crises epilépticas atônicas (anteriormente astáticas) mioclônicas |
| Epilepsia benigna com ondas centrotemporais |
| Epilepsia noturna autossômica dominante do lobo frontal |
| Epilepsia occipital da infância de aparecimento tardio |
| Epilepsia com crises de ausência mioclônicas |
| Síndrome de Lennox-Gastaut |
| Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono |
| Síndrome de Landau-Kleffner |
| Epilepsia de ausência da infância |
| **Adolescência-vida adulta** |
| Epilepsia de ausência juvenil |
| Epilepsia mioclônica juvenil |
| Epilepsia só com crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas |
| Epilepsias mioclônicas progressivas |
| Epilepsia parcial autossômica dominante com características auditivas |
| Outras epilepsias familiares do lobo temporal |
| **RELAÇÃO COM A IDADE MENOS ESPECÍFICA** |
| Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à vida adulta) |
| Epilepsias reflexas |
| **ENTIDADES CLÍNICAS DISTINTAS** |
| Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo |
| Síndrome de Rasmussen |
| Crises epilépticas gelásticas com hamartoma hipotalâmico |
| Hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia |

GEFS+ = epilepsia generalizada com crises epilépticas febris *plus*.

A *síndrome de Lennox-Gastaut* é uma das mais graves epilepsias da infância. Ela aparece antes dos 8 anos (pico de 3 a 5 anos) e caracteriza-se por uma tríade de retardo mental, múltiplos tipos de crises epilépticas generalizadas (ausência atípica, tônico-clônicas, tônicas, atônicas generalizadas), crises epilépticas focais altamente resistentes ao tratamento e um padrão de EEG típico de ponta-onda lento (mais lento que os 3 Hz típicos associados a crises epilépticas de ausência) e surtos de ritmos rápidos a 10 a 12 Hz durante o sono. As anormalidades estruturais do cérebro respondem por cerca de 70% dos casos e evoluem de síndromes anteriores como West ou Ohtahara em até 30% dos pacientes.

A *epilepsia da infância com ondas centrotemporais* (epilepsia rolândica benigna) começa entre 3 e 13 anos e caracteriza-se por crises epilépticas focais motoras ou sensoriais quase que exclusivamente noturnas, com início facial ou oral e evoluindo, com frequência, para crises epilépticas generalizadas tônico-clônicas. Quase 50% dos casos têm história familiar de epilepsia, mas a maioria dos pacientes não tem anormalidade cerebral conhecida. O EEG mostra pontas na região centrotemporal. Déficits cognitivos e de comportamento que ocorrem durante o período da epilepsia ativa desaparecem quando a doença cessa. O transtorno nem sempre exige tratamento e, em geral, cessa espontaneamente.

## *Síndromes e entidades de epilepsia na adolescência e na vida adulta*

A *epilepsia mioclônica juvenil* é uma das epilepsias genéticas generalizadas mais comuns. Geralmente, começa na segunda década de vida, com crises epilépticas mioclônicas e tônico-clônicas generalizadas em homens e mulheres sem problemas cognitivos. Podem ser encontradas mutações nos receptores (*GABRG1*) do ácido gama-aminobutírico (GABA) e em genes relacionados à sinalização neuronal (*EFHC1*). Em geral, as crises epilépticas ocorrem pela manhã, imediatamente após a pessoa acordar e estão especialmente ligadas à privação do sono, tendendo a aparecer em estudantes do colegial. Uma proporção desses pacientes também apresenta crises epilépticas de ausência. O EEG mostra, tipicamente, pico e onda generalizados rápidos (4 a 6 Hz) e de modo geral o tratamento deve ser vitalício.

A *epilepsia do lobo temporal mesial* com esclerose do hipocampo é a epilepsia mais comum a produzir crises epilépticas focais sem preservação da consciência em adultos. Ela se caracteriza por crises epilépticas límbicas focais recorrentes (ver Tabela 375.2), com e sem consciência preservada que se originam nas estruturas mesiais temporal e límbica. Até 70% dos pacientes tem um fator de risco, como crises epilépticas demoradas e complicadas antes dos 4 anos, frequentemente associadas a febre ou encefalite, meningite ou traumatismo. Entretanto, as crises epilépticas características geralmente começam alguns anos mais tarde. Embora a maioria dos casos seja esporádica, formas familiares desse tipo de epilepsia foram associadas a um *locus* de suscetibilidade no cromossomo 18(p11.31).

Vários componentes da rede límbica temporal mesial (incluindo o hipocampo, o córtex entorrinal, a amígdala, as áreas neocorticais dos lobos frontal e temporal e o tálamo medial dorsal) estão provavelmente envolvidos na patogênese dessas crises epilépticas. A esclerose temporal mesial, também chamada de esclerose do hipocampo, caracteriza-se por perda neuronal e gliose, principalmente nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo, com reorganização de fibras musgosas, que é visualizada como brotamento de neuropeptídios Y e interneurônios de dinorfina no terço interno da camada molecular dentada. Não se sabe se a esclerose do hipocampo é a causa ou o resultado das crises epilépticas (ou ambos). Entretanto, até 12% das crianças com estado de mal epiléptico febril têm evidência de RM de lesão do hipocampo, sugerindo uma associação causal. Os ataques da epilepsia do lobo temporal mesial geralmente começam entre 5 e 15 anos, com predominância de crises epilépticas típicas com consciência prejudicada e sintomas emocionais, em geral começando com um aviso de sensação epigástrica crescente ou um sentimento de *déjà vu*, seguidas por automatismos orais e alimentares e, mais tarde, por distonia do braço contralateral e automatismos do braço ipsilateral. As crises epilépticas persistem por vários minutos, raramente se generalizam e ocorrem, tipicamente, várias vezes em 1 mês. Os sintomas de alerta sem crises epilépticas subsequentes são comuns. A atrofia do hipocampo e o sinal hipocampal aumentado são mais bem visualizados nas sequências de RM coronal FLAIR e ponderadas em T2, e o hipometabolismo interictal é visto no lobo temporal no PET. O prejuízo de memória verbal ou visual corresponde ao envolvimento primário do hipocampo dominante ou não dominante, respectivamente. Os registros do EEG mostram descargas de lobo temporal interictais, assim como descargas rítmicas de 4 a 7 Hz sobre o lobo temporal apropriado durante as crises epilépticas.

### *Crises epilépticas com menor relação específica à idade*

Epilepsias reflexas são desencadeadas confiavelmente por estímulos específicos simples (p. ex., luzes brilhando, som) (Vídeo 375.15) ou elaborados (p. ex., leitura). Os mecanismos são diversos e podem envolver vias corticais e do tronco encefálico, desregulação cortical de concentrações de cálcio extracelulares e um desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios. A maioria dos pacientes não tem anormalidades estruturais. Crises epilépticas sensitivas visuais (desencadeadas por luz ou padrões visuais) são o tipo mais comum de crises epilépticas de reflexo. Elas ocorrem mais em geral nas mulheres e sua incidência de pico ocorre na puberdade, quando representam 4 a 7% de todos os casos novos de epilepsia. Outros gatilhos de crises epilépticas reflexas incluem: pensamentos específicos, ações, leitura, estímulos tácteis, adoção de certas posições, na refeição, ouvindo música, tomando um susto e contato com água quente. As crises epilépticas desencadeadas podem ser mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas ou focais, dependendo do estímulo desencadeador. Evitar o gatilho é crucial para evitar as crises epilépticas, enfatizando-se a importância de questionamento cuidadoso sobre gatilhos de crises epilépticas em pacientes com epilepsia.

**Tabela 375.7** Seleção de medicamento antiepiléptico por tipo de crise epiléptica.

| TIPO DE CRISE EPILÉPTICA | USO COMUM (ORDEM ALFABÉTICA) | USO MENOS COMUM (ORDEM ALFABÉTICA) | *EFICÁCIA (RECOMENDAÇÃO DE GRAU A)* | |
|---|---|---|---|---|
| | | | CRISE EPILÉPTICA NOVA | CRISE EPILÉPTICA REFRATÁRIA |
| **Crises epilépticas focais** com ou sem preservação de consciência ou evolução para crises epilépticas tônico-clônicas bilaterais | Carbamazepina<br>Clobazam<br>Fenitoína<br>Gabapentina<br>Lacosamida<br>Lamotrigina<br>Levetiracetam<br>Oxcarbazepina<br>Tiagabina<br>Topiramato<br>Valproato<br>Zonisamida | Acetazolamida<br>Brivaracetam<br>Clonazepam<br>Clorazepato<br>Eslicarbazepina<br>Felbamato<br>Fenobarbital<br>Perampanel<br>Primodona<br>Rufinamida | Carbamazepina*†<br>Fenitoina*†<br>Fenobarbital*<br>Gabapentina*†<br>Lamotrigina*†<br>Levetiracetam†<br>Oxcarbazepina*†<br>Topiramato*<br>Valproato*<br>Zonisamida† | Carbamazepina‡<br>Fenitoína‡<br>Fenobarbital‡<br>Gabapentina*<br>Lamotrigina*<br>Levetiracetam*<br>Oxcarbazepina*<br>Tiagabina*<br>Topiramato*<br>Valproato‡<br>Zonisamida* |
| **Crises epilépticas generalizadas** (crises epilépticas clônicas, tônicas ou tônico-clônicas) | Carbamazepina<br>Fenitoína<br>Lamotrigina<br>Levetiracetam<br>Oxcarbazepina<br>Topiramato<br>Valproato<br>Zonisamida | Acetazolamida<br>Clonazepam<br>Clorazepato<br>Felbamato<br>Fenobarbital<br>Primidona | Carbamazepina‡<br>Fenitoína‡<br>Lamotrigina*<br>Levetiracetam*<br>Valproato* | Carbamazepina‡<br>Fenitoína‡<br>Lamotrigina*<br>Levetiracetam*<br>Topiramato*<br>Valproato* |
| **Crises epilépticas tipo ausência** | Etossuximida<br>Lamotrigina | Acetazolamida<br>Clonazepam | Etossuximida*†<br>Lamotrigina* | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Valproato<br>Topiramato | Fenobarbital<br>Primidona | Valproato*† |
| **Crises epilépticas mioclônicas** | Clonazepam<br>Levetiracetam<br>Valproato<br>Zonisamida | Fenobarbital | Valproato‡ |

* Suporte por evidência de classe I, American Academy of Neurology. †Suporte por evidência de Classe I para monoterapia inicial, International League Against Epilepsy. ‡Geralmente, o "padrão" de comparação, sem evidência a de efetividade por estudos clínicos controlados e randomizados.

## TRATAMENTO

O tratamento de crises epilépticas e de epilepsia é orientado pelo conhecimento acurado do tipo de crise epiléptica e de síndrome epiléptica, da probabilidade de crises epilépticas recorrentes, da probabilidade e gravidade de consequências psicossociais ou físicas com mais crises epilépticas e de se o benefício do tratamento compensa substancialmente o risco de efeitos colaterais.[10] É importante identificar e corrigir quaisquer fatores ambientais, fisiológicos ou de estilo de vida, como privação do sono, sono irregular e consumo abusivo de álcool, que pode reduzir o limiar da crise epiléptica e desencadear episódios em pacientes com epilepsia.

### Crises epilépticas isoladas não provocadas

A decisão de tratar crises epilépticas isoladas não provocadas depende da probabilidade de recorrência, de acordo com variáveis prognósticos e da preferência e do perfil do paciente individual.[11] O risco de recorrência (20 a 45%) é o mais alto possível nos primeiros 2 anos e mais alto em pacientes com lesões anteriores ao cérebro ou anormalidades no EEG ou na RM. O tratamento com medicamentos antiepilépticos após a primeira crise epiléptica reduz o risco absoluto de uma segunda crise epiléptica a curto prazo em 33%, correspondendo a um número de três necessário para tratar (NNT, *number needed to treat*). Entretanto, pelo menos dois estudos clínicos randomizados demonstraram que o adiamento do tratamento com fármacos antiepilépticos até a ocorrência de crises epilépticas adicionais atinge resultado similar de crises epilépticas a longo prazo como o tratamento da primeira crise epiléptica.[A1] Portanto, a decisão de tratar a primeira crise epiléptica deve ser individualizada, com base na preferência do paciente, do risco e do impacto de crises epilépticas recorrentes (p. ex., manutenção de um emprego) e o risco de efeitos colaterais do remédio, o que ocorre em 7 a 30% dos pacientes (Tabela 375.8).

### Crises epilépticas provocadas agudas

Crises epilépticas provocadas por exposições específicas são, em geral, autolimitadas e não associadas a uma tendência de crise epiléptica recorrente, de modo que a consideração terapêutica primária deve ser a identificação e tratamento do distúrbio subjacente (ver Tabela 375.1). Entretanto, o risco de desenvolver epilepsia após crises epilépticas febris é de aproximadamente 10 vezes aquele da população geral. Se medicamentos antiepilépticos forem necessários para o tratamento agudo das crises epilépticas, eles poderão ser suspensos após a recuperação do paciente da doença primária. Algumas situações agudas como o AVE (ver Capítulo 379), infecções do cérebro (ver Capítulos 384 a 386) e traumatismo (ver Capítulo 371) podem produzir tanto crises epilépticas provocadas agudas quanto um risco superior a 60% de crises epilépticas recorrentes (que estabelecem o diagnóstico de epilepsia), justificando a consideração de tratamento com medicamentos antiepilépticos a longo prazo para prevenir ou reduzir crises epilépticas futuras. Até o momento, porém, nenhum estudo clínico controlado e randomizado foi capaz de demonstrar que esses medicamentos antiepilépticos previnam o desenvolvimento de epilepsia nessas situações.

### Síndromes de epilepsia com evolução favorável

Em síndromes como a epilepsia da infância com pontas centrotemporais e alguns tipos de epilepsia occipital da infância, as crises epilépticas são fracas, raras ou exclusivamente noturnas e resolvem-

se espontaneamente, tornando o tratamento em geral desnecessário. Em casos selecionados, o tratamento pode ser desejável para prevenir recorrências e ajudar a aliviar as preocupações dos pais. Nesses casos, o tratamento medicamentoso fica geralmente limitado a 1 a 2 anos, independentemente das anormalidades interictais do EEG, que podem persistir por mais tempo depois que as crises epilépticas cessaram. Os fármacos antiepilépticos recomendados são aqueles usados na epilepsia focal em crianças, incluindo: oxcarbazepina, carbamazepina, valproato, gabapentina, lamotrigina e topiramato. Alguns pacientes com crises epilépticas reflexas precisam de medicamento antiepiléptico, que deve ser escolhido de acordo com o tipo de crise epiléptica (ver Tabela 375.7).

**Escolha de medicamentos antiepilépticos**

A meta final do tratamento é ficar livre por completo das crises epilépticas sem efeitos colaterais. Alguns dos fármacos antiepilépticos mais novos (ver Tabela 375.8) são mais bem tolerados e apresentam farmacocinética melhor que a dos grupos antigos, mas não há evidência a favor de eficácia superior de um medicamento sobre o outro. A escolha do fármaco depende do tipo de crise epiléptica e da síndrome de epilepsia (tornando, assim, crucial o diagnóstico correto) e dos efeitos colaterais, custo e facilidade de uso do medicamento.[A2] Remédios específicos são efetivos para tipos específicos de crise epiléptica e alguns deles podem piorar outros tipos de crise epiléptica. O conhecimento dos medicamentos individualmente quanto à relação com idade, sexo, comorbidades, interações medicamentosas, sedação, tolerância, humor e abstinência é crítico no processo de seleção do remédio (Tabela 375.7). Por exemplo, levetiracetam é eficaz e geralmente bem tolerado para epilepsia de início parcial.[A3]

Medicamentos que causam indução (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, topiramato) ou inibição (p. ex., ácido valproico) de enzimas podem ser difíceis de manejar quando fármacos adicionais, como contraceptivos orais e anticoagulantes orais, são usados para condições independentes. Para esses cenários clínicos e para pacientes idosos, remédios como gabapentina, levetiracetam e brivaracetam são particularmente úteis, porque eles têm menos interações medicamentosas.

Em pacientes com epilepsia focal de diagnóstico recente, a causa subjacente influencia a resposta aos medicamentos antiepilépticos. A probabilidade de se ficar livre das crises epilépticas é maior para pacientes com malformações vasculares, AVE e tumores (63 a 78%) e menor para pacientes com esclerose do hipocampo e malformações do desenvolvimento cortical (40 a 50%). Entre pacientes que se apresentam com diagnóstico novo de epilepsia, cerca de 65% atingem a remissão das crises epilépticas com o tratamento por remédios antiepilépticos. Desses pacientes, cerca de 45 a 50% atingem a remissão das crises epilépticas com o primeiro medicamento antiepiléptico, 10 a 15% com o segundo, 1% com o terceiro e 3% com a combinação de um ou mais medicamentos antiepilépticos.

Tratamentos efetivos estão surgindo com alvos e mecanismos mais novos contra as crises epilépticas. Em um estudo randomizado comparando o inibidor de mTOR everolimo *versus* placebo em pacientes com esclerose tuberosa (ver Capítulo 389), por exemplo, esse medicamento reduziu as crises epilépticas em 25%.[A4] O canabidiol consegue reduzir significativamente as crises epilépticas em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox Gastaut.[A5,A6] Estiripentol, um inibidor da lactato desidrogenase em astrócitos e neurônios, também pode ser útil na epilepsia.

Em razão de a probabilidade de atingir a remissão subsequente de crise epiléptica ser pequena se dois medicamentos falharem, 35% ou mais de pacientes são considerados como resistentes a medicamentos. Nesses pacientes, outras formas de tratamento, incluindo cirurgia, deverão ser consideradas. A primeira consideração em manejar pacientes aparentemente resistentes a medicamento é garantir que o diagnóstico esteja correto e que o remédio antiepiléptico seja apropriado. Outras causas comuns de resposta insatisfatória aos medicamentos incluem baixa adesão a medicamentos antiepilépticos, privação do sono, uso de álcool, fadiga, desgaste emocional, doenças sistêmicas, uso de medicamentos concorrentes e crises epilépticas não epilépticas. Depois de se abordarem esses fatores, os pacientes que permanecerem resistentes ao medicamento devem ser considerados candidatos potenciais para a terapia cirúrgica.[12]

**Tratamento cirúrgico**

O tratamento cirúrgico implica a ressecção ou desconexão da região cerebral que contém o foco da crise epiléptica.[13] A remoção de uma região epileptogênica exige identificação precisa da região, assim como a documentação da falta de consequências funcionais após sua remoção. O monitoramento por EEG em vídeo com o registro da crise epiléptica dos eletrodos no couro cabeludo, protocolos de RM com atenção especial a áreas comumente associadas a crises epilépticas refratárias (p. ex., os lobos temporal medial e frontal) e neuroimagens funcionais, incluindo PET e SPECT, são usados para a avaliação. Na epilepsia do lobo temporal, a avaliação neuropsicológica é essencial para localizar a disfunção e estabelecer o nível de função na região considerada para ressecção. A localização por EEG da região do início da crise epiléptica e o mapeamento da função cerebral podem demandar o implante cirúrgico de eletrodos intracranianos para registro e estimulação do tecido cortical. Esses procedimentos são realizados por equipes multiprofissionais em centros de epilepsia especializados.

As intervenções cirúrgicas em epilepsia que passaram por estudos clínicos randomizados rigorosos incluem: ressecção do lobo temporal, comparada com a terapia clínica para epilepsia do lobo temporal mesial,[A7] ablação por radiocirurgia e neuroestimulação (de nervo vago, nervo trigêmeo, tálamo, hipocampo ou córtex cerebral). O efeito cirúrgico mais impressionante é visto para a ressecção do lobo temporal, comparada com a terapia clínica. Em um estudo clínico randomizado, 64% dos pacientes cirúrgicos e somente 8% dos pacientes clínicos ficaram livres das crises epilépticas em 1 ano. Entre esses pacientes, melhora clinicamente significativa em qualidade de vida foi atingida em 56% dos pacientes tratados cirurgicamente, comparados com apenas 11% dos pacientes clínicos.[A8] Em outro estudo clínico randomizado de pacientes com epilepsia do lobo temporal resistente ao tratamento, a cirurgia mais os medicamentos antiepilépticos contínuos foi bem-sucedida em eliminar as crises epilépticas em 11 de 15 pacientes aos 2 anos, enquanto todos os pacientes clínicos continuaram a sofrer crises epilépticas aos 2 anos. Como resultado, pacientes com epilepsia do lobo temporal resistente aos medicamentos deverão ser avaliados para a cirurgia de epilepsia. Em um estudo clínico randomizado com crianças submetidas a vários tipos de procedimentos cirúrgicos, 37% dos pacientes ficaram livres de crises após a cirurgia, comparados com nenhum dos pacientes tratados com remédios.[A9] Estudos não randomizados demonstram a duração desse período livre das crises epilépticas aos 10 anos ou mais após desconexão hemisférica (61%), ressecção do lobo temporal (64%), ressecção parieto-occipital (46%) e ressecção de lobo frontal (27%). A longo prazo, cerca de 65% dos pacientes submetidos à cirurgia atingem período sustentado livre das crises epilépticas (40 a 50% imediatamente após a cirurgia e 15% após um período de crises epilépticas iniciais), 16% apresentam curso flutuante de crises epilépticas recidivantes-remitentes e 18% nunca ficaram livres das crises epilépticas. Procedimentos cirúrgicos paliativos como calosotomia e múltiplas transecções subpiais têm índices mais baixos de sucesso e são usados quando a ressecção cirúrgica do foco da crise epiléptica não é possível. Terapias cirúrgicas menos invasivas promissoras para epilepsia incluem vários tipos de estimulação elétrica do cérebro,[A10] terapia intersticial a *laser* e ultrassom focalizado. Entretanto, a ressecção cirúrgica padrão pode ser preferível à radiocirurgia em pacientes com epilepsia do lobo temporal.[A11]

**Estado de mal epilético**

Essa é uma emergência clínica na qual as crises epilépticas ocorrem contínua ou repetidamente sem a recuperação interveniente da consciência. O diagnóstico é estabelecido após 5 minutos nas crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas e após 10 minutos em crises epilépticas focais com sem preservação da consciência, embora consequências neurológicas duradouras não tenham probabilidade de ocorrer, a menos que o estado de mal epiléptico persista por 30 minutos no caso de crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas ou 60 minutos no caso de crises epilépticas focais sem preservação da consciência. A maioria dos episódios de estado de mal epiléptico é causada por uma lesão aguda do cérebro em pessoas sem epilepsia subjacente, de modo que a causa deverá ser investigada imediatamente. Em um estudo, a causa mais comum foi a encefalite autoimune, mas 50% permaneceram criptogênicos, mesmo após avaliação detalhada. Após proteger a via respiratória e estabilizar a função cardiovascular, a intervenção imediata com agentes parenterais é necessária para cessar as crises epilépticas. Em adultos no estado de mal epiléptico tratado antes

da chegada ao hospital, 10 mg de midazolam intramuscular são mais eficazes e pelo menos tão seguros quanto 4 mg de lorazepam intravenoso[b] (IV) para parar as crises epilépticas. O estado de mal epiléptico precoce (nos primeiros 5 a 10 minutos) pode ser controlado em cerca de 70% dos pacientes com lorazepam IV (0,1 mg/kg administrado a 2 mg/min), diazepam (5 a 10 mg em *bolus* IV administrado a 5 mg/min), clonazepam[b] (1 mg em *bolus* IV, administrado a 0,5 mg/min) ou fenobarbital (10 mg/kg administrado a 100 mg/min. O estado de mal epiléptico estabelecido (10 a 30 minutos) que não responde a esse tratamento pode ser tratado com sucesso em cerca de 45% dos pacientes com fosfenitoína[b] (15 a 20 mg/kg na taxa de 150 mg/min), valproato (30 a 40 mg/kg a 5 mg/kg/min) ou levetiracetam (30 a 60 mg/kg durante 10 minutos).[A11b] Pacientes que não respondem a essas medidas têm estado de mal epiléptico refratário e exigem tratamento em UTI com suporte respiratório e sedação IV suficiente para suprimir as descargas epilépticas do EEG, assim como a infusão IV contínua de midazolam (0,1 a 0,4 mg/kg/hora), propofol (1 a 3 mg/kg/hora), pentobarbital (0,5 a 3 mg/kg/hora) ou tiopental (3 a 5 mg/kg/hora). Em casos refratários, usa-se a anestesia geral por 24 horas. Nas crianças, o estado de mal epiléptico convulsivo pode ser controlado dentro de 10 min em 70 a 75% dos pacientes tratados ou com diazepam IV (0,2 mg/kg) ou lorazepam IV (0,1 mg/kg). A hipotermia terapêutica não é benéfica.[A12]

**Restrições de atividade em epilepsia**

A prevenção completa de crises epilépticas é o objetivo do tratamento. Os pacientes com crises epilépticas mesmo não frequentes correm risco de prejudicar a si mesmos ou a outros enquanto dirigem, operam máquinas, trabalham próximo a profundidades ou alturas, praticam natação ou fazem atividades que impliquem risco de lesões. Pacientes com crises epilépticas inadequadamente controladas deverão ser aconselhados a evitar essas atividades. Nos EUA, algumas jurisdições exigem que os pacientes ou médicos notifiquem as autoridades caso tenham um quadro que altere a consciência. A duração de restrição de atividades após as crises epilépticas é controlada e varia entre as jurisdições, e os médicos precisam estar cientes dessas exigências. Uma vez as crises epilépticas controladas, essas restrições são desnecessárias, e é importante encorajar as atividades normais para evitar a estigmatização.

**Considerações sobre as mulheres**

Alterações nos níveis hormonais durante o ciclo menstrual podem agravar as crises epilépticas que aparecem nesse período em algumas mulheres (ou seja, epilepsia catamenial). A administração de contraceptivos orais (ver Capítulo 225), acetato de medroxiprogesterona, acetazolamida (250 a 500 mg/dia) ou clobazam (10 a 20 mg/dia) pode reduzir as crises epilépticas perimenstruais. Medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (Tabela 375.8), que reduzem os níveis de estrogênio ao reforçar seu metabolismo, demandam que as pacientes sejam tratadas com doses mais altas de estrógeno ou métodos alternativos de contracepção.

A gravidez impõe desafios quanto ao controle da crise epiléptica, teratogênese e desfechos da gestação.[14] Apesar de tudo, a gravidez em si não exerce efeito coerente na frequência das crises epilépticas, e mais de 90% das gestações em mulheres com epilepsia são seguras e bem-sucedidas. Ficar livre de crises epilépticas por pelo menos 9 meses antes da gravidez é uma situação associada à alta probabilidade de ficar livre das crises epilépticas durante a gravidez. Os níveis séricos de lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, levetiracetam e oxcarbazepina podem se alterar durante a gravidez e deverão ser monitorados. O valproato carrega risco mais alto de malformações congênitas significativas e uma redução duradoura da capacidade cognitiva em crianças expostas a esse medicamento no útero; portanto, seu uso deve ser evitado durante a gravidez, se o controle das crises epilépticas assim o permitir. Da mesma forma, a politerapia e altas doses de medicamentos antiepilépticos deverão ser evitadas, se possível, mas remédios antiepilépticos não deverão ser suspensos. Não existe risco aumentado para o parto cesariano ou para contrações prematuras, e a epilepsia por si só não aumenta o risco de comprometimento cognitivo na criança. A suplementação com pelo menos 0,4 mg de ácido fólico diariamente deve ser prescrita antes da concepção e durante a gestação para reduzir o risco de defeitos do tubo neural.

**Considerações sobre os idosos**

A incidência e a prevalência de epilepsia nos idosos estão aumentando, e seu manejo impõe considerações especiais em razão da fragilidade aumentada, múltiplas condições coexistentes e a polifarmacoterapia com potencial para interações medicamentosas adversas, por exemplo, entre anti-hipertensivos, hipolipemiantes, anticoagulantes e fármacos antiepilépticos indutores de enzimas. Existe evidência de que medicamentos antiepilépticos mais recentes com menos interações são mais bem tolerados pelos idosos. Um estudo clínico randomizado aberto descobriu que mais pacientes idosos permaneceram no levetiracetam que no valproato ou carbamazepina, dando suporte à eficácia e à tolerabilidade do remédio mais novo.[A13]

**Suspensão de medicamentos antiepilépticos**

Cerca de 60% dos pacientes sofrem crises epilépticas fáceis de controlar com medicamentos antiepilépticos. Os remédios podem ser lentamente reduzidos durante 4 a 6 meses em pacientes que ficaram livres das crises epilépticas por 2 anos ou mais, tiveram poucas crises epilépticas antes de o tratamento começar e que têm exame neurológico e EEG normais. Entretanto, o risco absoluto aumentado para crises epilépticas recorrentes após a suspensão dos medicamentos é de aproximadamente 20% (número necessário para prejuízo de 5). As consequências de uma crise epiléptica recorrente, os custos e os efeitos colaterais dos medicamentos e aspectos como preferências pessoais influenciam a decisão de suspender remédios antiepilépticos em pacientes que estejam livres de crises epilépticas. Algoritmos baseados em evidência podem ajudar a estimar o risco de recorrência após a suspensão de medicamentos.[15]

**Tabela 375.8** Características dos principais medicamentos antiepilépticos.

| NOME | TOTAL MILIGRAMAS POR DIA (PROGRAMA USUAL) | FAIXA TERAPÊUTICA (µg/mℓ) | EFEITOS COLATERAIS PROEMINENTES | OUTROS EFEITOS | OUTRA QUEST |
|---|---|---|---|---|---|
| Brivaracetam | 50 a 200 (2 vezes/dia) | Ainda não estabelecida | Mudança de humor, irritabilidade, letargia | Concentração sérica reduzida por fenitoína e carbamazepina | A dose aume rapid |
| Carbamazepina | 400 a 1.600 (2 vezes/dia) | 4 a 12 | Diplopia, fadiga, hiponatremia | Estabilizador de humor | Indutor |
| Clobazam | 10 a 40 (1 vez/dia, 2 vezes/dia) | 0,25 a 0,75 | Sedação, depressão | O metabólito demetil-clobazam tem efeito clínico significativo | |
| Etossuximida | 750 a 1.250 (diário, 2 vezes/dia) | 40 a 100 | Ataxia, letargia | Erupção cutânea, supressão de medula óssea | |
| Fenitoína | 200 a 600 (2 vezes/dia) | 10 a 20 | Fadiga, hirsutismo, hipertrofia gengival | Tratamento de alguma dor | Indutor |
| Fenobarbital | 60 a 240 (antes de deitar) | 15 a 40 | Fadiga, depressão, sedação | Artralgia | Indutor |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Gabapentina | 600 a 6.000 (3 vezes/dia, 4 vezes/dia) | 2 a 12 | Fadiga | Tratamento da dor | Sem int medi |
| Lacosamida | 200 a 400 (2 vezes/dia) | Ainda não estabelecida | Tontura, diplopia, tremor | Prolongamento discreto de intervalo PR | Risco b intera medi |
| Lamotrigina | 100 a 600 (2 vezes/dia) | 4 a 18 | Insônia, cefaleia, tremor, ansiedade | Estabilizador de humor | Risco d de St Johns lento |
| Levetiracetam | 500 a 3.000 (2 vezes/dia) | 3 a 63 | Alteração de humor, irritabilidade, letargia | | Sem int medi |
| Oxcarbazepina | 300 a 2.400 (3 vezes/dia) | 6 a 40 | Diplopia, hiponatremia, sedação | Estabilizador de humor | |
| Perampanel | 2 a 12 (1 vez/dia) | Ainda não estabelecida | Reações adversas psiquiátricas e comportamentais | Concentração sérica reduzida por fenitoína e carbamazepina | Contrac horm poder menc |
| Rufinamida | 400 a 3.200 (2 vezes/dia) | 5 a 48 | Alteração de humor, irritabilidade, letargia | Contraindicada em síndrome de QT curto familiar | Contrac horm poder menc |
| Topiramato | 50 a 600 (2 vezes/dia) | 2 a 12 | Anorexia, perda de peso, cálculos renais, perturbação da fala, parestesias distais | Profilaxia de cefaleia, estabilizador de humor | Indutor |
| Valproato | 4.000 (2 vezes/dia ou 3 vezes/dia) | 50 a 100 | Ganho de peso, perda de cabelo, tremor | Profilaxia de cefaleia, estabilizador de humor | Inibidor enzim parki em p idoso |
| Zonisamida | 100 a 600 (antes de deitar) | 10 a 40 | Anorexia, cálculos renais, tontura, parestesias distais | Estabilizador de humor | |

## Prognóstico

O prognóstico é favorável na maioria dos pacientes que sofrem crises epilépticas não provocadas ou uma das síndromes epilépticas.

## Prognóstico após convulsões febris

As convulsões febris são comuns e em geral consistem em crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas. Elas são provocadas por febre e, portanto, não são consideradas epilepsia. As crises epilépticas começam após os 6 meses e cessam antes dos 6 anos. Geralmente, as crises epilépticas febris ficam sem tratamento porque o prognóstico é benigno. Quando crises epilépticas febris ocorrem no cenário de uma anormalidade neurológica, ou são prolongadas ou complicadas, o risco de epilepsia mais tarde aumenta.

## Prognóstico após crise epiléptica única não provocada

O risco de sofrer crises epilépticas recorrentes após um primeiro evento não provocado varia de 21 a 69% aos 2 anos e de 34 a 70% aos 5 anos. O risco é mais baixo na população geral que nos estudos baseados em hospitais (36% no primeiro ano e 45% aos 2 anos). A probabilidade de recidiva diminui com o tempo: cerca de 50% das recorrências acontecem nos 6 meses seguintes à primeira crise epiléptica, e 76 a 96% ocorrem dentro de 2 anos. Os dois preditores mais coerentes de recorrência são a existência de uma causa neurológica para a crise epiléptica, a qual é frequentemente descoberta na RM do cérebro ou pelo exame e história neurológicos, e um EEG com descarga epileptiforme lenta. O risco de recorrência aos 2 anos é mais baixo para pacientes sem uma causa neurológica identificada e com um EEG normal (cerca de 25%), intermediário para pacientes com causa neurológica identificada ou sem uma causa, mas com EEG anormal (48%) e mais alto para aqueles com causa neurológica e EEG anormal (cerca de 65%). O risco aumenta substancialmente se mais de uma crise epiléptica tiver ocorrido; depois de uma segunda crise epiléptica não provocada, o risco para um terceiro evento é de 73%, e após uma terceira crise epiléptica o risco para um quarto evento é de 76%.

## Prognóstico de epilepsia

A história natural da epilepsia não tratada, principalmente em países em desenvolvimento, mostra que 30 a 40% dos pacientes apresentam remissões 5 a 10 anos sem tratamento. Nesses países, onde o tratamento geralmente começa após duas crises epilépticas não provocadas, a probabilidade de remissão é de aproximadamente 60% quando os pacientes são seguidos por 10 anos e de cerca de 70% quando os pacientes são seguidos por 20 anos. O índice de remissão em crianças é de aproximadamente 75%. A longo prazo, a vida livre de crises epilépticas é atingida em cerca de 60% dos pacientes (remissão precoce em cerca de 35 a 40% dos pacientes e remissão tardia em cerca de 20 a 25%), cerca de 16% dos pacientes flutuam entre relapsos e remissões, e cerca de 25% nunca atingem a remissão das crises epilépticas. A epilepsia é considerada como resolvida em pacientes que tiveram a síndrome da epilepsia dependente da idade e agora passaram da idade aplicável, ou em pacientes que ficaram livres das crises epilépticas por pelo menos 10 anos, sem medicamentos para esse evento pelos últimos 5 anos.

Por outro lado, a duração da epilepsia ativa antes de se atingir o controle é um dos prognosticadores mais poderosos de remissão. Se as crises epilépticas permanecem sem controle durante o primeiro ano após o diagnóstico, a chance de se atingir o controle é de apenas 60%. Se o período de crises epilépticas não controladas se estender por 4 anos, a chance de se atingir o controle é de apenas 10%. A presença de vários tipos de crise epiléptica e de crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas está associado a uma probabilidade mais baixa de remissão. Menos de 40% de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial recentemente diagnosticada serão controlados com medicamentos, embora casos familiares sejam mais facilmente manejados clinicamente.

As crianças cujas crises epilépticas permanecem não controladas correm risco de apresentar comprometimento cognitivo, especialmente em idade mais nova, daí enfatiza-se a importância do controle imediato da crise epiléptica. Em crianças com epilepsia de ausência, a probabilidade de 12 meses de controle das crises epilépticas e permanência na medicação é de aproximadamente 35 a 40% no geral, mas é mais alta para etossuximida (45%) e ácido valproico (44%) que para lamotrigina (21%). Em estudos longitudinais de população de crianças com epilepsia de diagnóstico recente, a qualidade de vida melhora com o tempo em cerca de 50%, permanece estável em 30% e deteriora-se em 20%.

Pacientes com epilepsia estão em risco de resultados psicossociais ruins, depressão e mortalidade aumentada.[16] O risco de morte é duas a três vezes mais alto em epilepsia que na população geral e pode chegar a cinco vezes mais alto em pacientes com crises epilépticas generalizadas e epilepsia resistente aos medicamentos. As principais causas de morte são condições subjacentes como AVE e pneumonia, embora mortes não naturais de lesão não intencional e envenenamento também sejam mais comuns.[17] A morte súbita não esperada em epilepsia ocorre em

cerca de 1 por 1.000 pacientes-ano, e é particularmente devastadora em adultos porque afeta indivíduos jovens com crises epilépticas frequentes e não controladas. A melhor via para reduzir a taxa de mortalidade por epilepsia é o controle completo das crises epilépticas. Pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia bem-sucedida, o tratamento mais efetivo para epilepsia focal resistente a medicamentos, têm 66% de redução da taxa de mortalidade, comparada com a dos pacientes tratados clinicamente.[18]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84:1705-1713.

A2. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011412.

A3. Hu Q, Zhang F, Teng W, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265:1-11.

A4. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.

A5. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011-2020.

A6. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al; GWPCARE Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-1096.

A7. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015;313:285-293.

A8. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55:886-892.

A9. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med*. 2017;377:1639-1647.

A10. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD008497.

A11. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: the randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*. 2018;59:1198-1207.

A11b. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381:2103-2113.

A12. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 2016;375:2457-2467.

A13. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016;16:1-12.

[a]N.R.T.: A marcha tem esse nome em homenagem ao neurologista britânico John Hughlings Jackson.

[b]N.R.T.: Apresentação intravenosa não disponível no Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522-530.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296-303.
3. Weber YG, Biskup S, Helbig KL, et al. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17:739-750.
4. Marsan E, Baulac S. Review: mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44:6-17.
5. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-542.
6. Johnson EL. Seizures and epilepsy. *Med Clin North Am*. 2019;103:309-324.
7. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393:689-701.
8. Milán-Tomás A, Persyko M, Del Campo M, et al. An overview of psychogenic non-epileptic seizures: etiology, diagnosis and management. *Can J Neurol Sci*. 2018;45:130-136.
9. Kunze A, Reuber M. The first seizure as an indicator of epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:156-161.
10. Tao JX, Davis AM. Management of an unprovoked first seizure in adults. *JAMA*. 2016;316:1590-1591.
11. Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: a review. *JAMA*. 2016;316:2657-2668.
12. Engel J Jr. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:192-197.
13. Vakharia VN, Duncan JS, Witt JA, et al. Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2018;83:676-690.
14. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017;15:1-20.
15. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:523-531.
16. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, et al. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology*. 2016;86:704-712.
17. Gorton HC, Webb RT, Carr MJ, et al. Risk of unnatural mortality in people with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2018;75:928-938.
18. Sperling MR, Barshow S, Nei M, et al. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86:1938-1944.


**Qual das opções a seguir está correta sobre a definição de crises convulsivas e epilepsia?**

A. Crises convulsivas e epilepsia são sinônimos; portanto, qualquer pessoa com crises convulsivas pode ser diagnosticada como tendo epilepsia.

B. Pessoas que desenvolvem crises convulsivas em decorrência de fatores agudos, como abstenção de álcool ou desarranjos metabólicos, pode ser diagnosticada como tendo epilepsia se ocorrerem em mais de uma ocasião.

C. O diagnóstico de epilepsia pode ser estabelecido se duas ou mais crises convulsivas ocorrerem sem causa aparente com diferença de mais de 24 horas, ou se uma crise convulsiva única ocorrer e o risco para mais crises convulsivas for de pelo menos 60%.

D. Apenas tipos específicos de crises convulsivas, como os tipos tônico-clônico generalizado ou crises de ausência, qualificam o estabelecimento do diagnóstico de epilepsia.

E. Todas as crises convulsivas deverão ser tratadas com medicamentos antiepilépticos.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir é correta sobre a incidência e prevalência da epilepsia?**

A. Nos países desenvolvidos, cerca de 1 em 26 pessoas pode desenvolver epilepsia durante a vida; o risco é maior nos homens e aumenta em pessoas idosas.

B. A epilepsia é igualmente frequente em pessoas de qualquer situação socioeconômica e vivendo em qualquer região do mundo.

C. Os fatores de risco para a epilepsia podem ser identificados na maioria das pessoas que desenvolve essa doença.

D. A maioria daqueles que desenvolvem epilepsia apresenta anormalidades de desenvolvimento do cérebro.

E. Cerca de 1 em 200 pessoas desenvolve uma crise epiléptica em algum momento da vida.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir *não* é correta sobre o diagnóstico de epilepsia?**

A. O diagnóstico de epilepsia é elaborado por uma história clínica cuidadosa para determinar se os eventos em questão são crises epilépticas e se o risco de crises epilépticas recorrentes é de 60% ou superior.

B. Embora um número crescente de genes tenha sido ligado à epilepsia, a análise genética de pacientes com essa doença é indicada somente em situações clínicas selecionadas.

C. Eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética (RM) são, com frequência, necessárias para determinar o tipo de síndrome de epilepsia e orientar o tratamento.

D. A ausência de descargas epileptiformes em um EEG de rotina lança sérias dúvidas sobre o diagnóstico de epilepsia.

E. O monitoramento duradouro por EEG em vídeo ajuda a determinar o tipo e o número de crises convulsivas que o paciente está sofrendo, assim como a identificar o foco da origem da crise convulsiva e se ele é passível de ressecção cirúrgica.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir *não* é correta sobre o tratamento da epilepsia?**

A. Cerca de dois terços dos pacientes com epilepsia são bem controlados com um fármaco antiepiléptico, mas aqueles que não melhoram com dois desses medicamentos têm pouca chance de serem controlados com mais cursos clínicos medicamentosos e são considerados fármaco-resistentes.

B. O tipo de convulsão e a síndrome da epilepsia determinam qual medicamento antiepiléptico deverá ser usado para tratar um paciente individualmente.

C. Os medicamentos antiepilépticos com amplo espectro de eficácia contra muitos tipos de crise epiléptica incluem valproato e levetiracetam, mas alguns fármacos como a carbamazepina podem exacerbar as crises epilépticas de ausência.

D. O valproato tem alto risco de malformações congênitas substanciais e desenvolvimento intelectual insatisfatório em crianças expostas a esse medicamento no útero, de modo que ele deve ser evitado durante a gestação, se possível.

E. Medicamentos antiepilépticos mais recentes são mais eficazes que os mais antigos.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir *não* é correta sobre o tratamento cirúrgico da epilepsia?**

A. A cirurgia do cérebro para epilepsia é segura e superior à terapia clínica em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

B. Os benefícios da cirurgia são duradouros; espera-se que mais de 50% dos pacientes permaneçam totalmente livres de crises epilépticas em 10 anos.

C. Apenas pacientes que não responderam a todos os fármacos de primeira linha e ainda têm crises epilépticas frequentes são elegíveis à cirurgia.

D. Antes de considerar a cirurgia, os médicos devem assegurar que causas comuns de resposta insatisfatória a medicamentos antiepilépticos, como as questões de estilo de vida, sejam abordadas e que o paciente adira aos medicamentos anticonvulsivantes apropriados.

E. Vários tipos de estimulação elétrica do sistema nervoso, incluindo a estimulação profunda do cérebro, podem ser benéficos para pacientes selecionados com epilepsia resistente a medicamentos.

Concluir questão

# 376

# COMA, ESTADO VEGETATIVO E MORTE ENCEFÁLICA

DAVID M. GREER E JAMES L. BERNAT

Os transtornos do nível de consciência (Tabela 376.1) envolvem várias condições, desde a encefalopatia leve ou confusão até o coma e a morte encefálica. Embora nem todas as causas de encefalopatia estejam relacionados a desfechos ruins, a avaliação rápida e abrangente de um paciente com a consciência alterada é um dos objetivos mais importantes de toda a medicina. Dependendo da causa, um paciente com estado mental alterado ou coma pode sofrer lesão cerebral irreversível ou até morte; por outro lado, com o diagnóstico imediato e o tratamento, muitos, se não a maioria, dos pacientes se recuperarão, com frequência completamente.

A consciência surge do sistema ativador reticular ascendente, um grupo mal definido de neurônios que se originam na porção rostral do tegmento do tronco encefálico, e projeta-se para os tálamos e depois a ambos os córtices cerebrais. Para que a consciência seja perturbada, o processo patológico subjacente precisa afetar, primariamente, o tronco encefálico ou os tálamos (p. ex., uma lesão estrutural como uma hemorragia intracerebral ou AVE isquêmico), afetar simultaneamente ambos os córtices cerebrais (p. ex., lesão cerebral anóxica global ou encefalite) ou ambos (p. ex., intoxicação medicamentosa ou lesão tóxico-metabólica).

A consciência abrange dois elementos: vigília e conscientização de si mesmo e do ambiente. A vigília representa a capacidade de estabelecer uma resposta de alerta à demanda interna ou estimulação externa. A conscientização de si mesmo e do ambiente é estabelecida por uma rede difusa de circuitos talamocorticais e corticocorticais. Pacientes em coma não apresentam vigília nem conscientização de si mesmos ou do ambiente. Aqueles em estado vegetativo persistente (ou síndrome da vigília sem resposta) apresentam vigília, inclusive ciclos de sono-vigília, mas sem percepção de consciência.

**Tabela 376.1** Comparação de transtornos do nível de consciência.*

| | CONSCIEN-TIZAÇÃO | VIGÍLIA | TRONCO ENCEFÁLICO/RESPIRATÓRIA | MOTORA |
|---|---|---|---|---|
| Morte encefálica | Ausente | Ausente | Ausente | Ausente |
| Coma | Ausente | Ausente | Deprimido, variável | Reflexa ou postural |
| Estado vegetativo | Ausente | Presente, ciclos de sono-vigília intactos | Intacto | Reflexo, involuntário |
| Estado de consciência | Intacta, mas pouco | Intacta | Intacto | Variável com movimentos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| mínima | responsiva | | | propositais |
| Síndrome de encarceramento | Intacta, mas comunicação difícil | Intacta | Respiração intacta; com frequência sinais do tronco encefálico | Quadriplegia, paralisia pseudobulbar |

BAER = resposta evocada auditiva do tronco encefálico; ECS = silêncio elétrico cerebral; EEG = encefalografia; ERP = potencial relacionado ao evento; RMf = ressonância magnética funcional; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

*A tabela mostra achados típicos, os quais não estão necessariamente presentes em todos os pacientes. A síndrome de encarceramento pode ser confundida com um transtorno de consciência.

De Bernat JL. *Ethical Issues in Neurology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:292.

## COMA

Coma é um estado patológico de falta de resposta, do qual o paciente não pode ser acordado por nenhuma forma de estimulação.

## EPIDEMIOLOGIA

As causas mais comuns do coma incluem: traumatismo, tóxico-metabólicas, anoxia cerebral e lesões que resultam em herniação ou compressão do tronco encefálico (Tabela 376.2).

## BIOPATOLOGIA

A vigília surge do sistema ativador reticular ascendente, que é uma rede neural que se origina no tegmento central da ponte e do mesencéfalo no tronco encefálico rostral, recebendo aportes em cada nível à medida que ascende para o prosencéfalo basal central, tálamos e córtices cerebrais. A manutenção da conscientização exige não só a vigília, mas também uma rede paralela normal em funcionamento de circuitos neuronais de reverberação entre o tálamo e as regiões corticais múltiplas para criar uma experiência integrada e unificada. A excitação (*arousal*) pode ser afetada por dano ou disfunção em qualquer ponto ao longo dessas vias, mas os neurônios talâmicos e corticais são mais suscetíveis a danos, por causa de suas demandas metabólicas mais altas. O cenário clássico é uma lesão anóxica global de parada cardíaca, que danifica seletivamente lâminas corticais específicas, os tálamos, os núcleos da base e o hipocampo, em razão de suas altas demandas de oxigênio e atividade metabólica relativamente alta. Por comparação, neurônios filogeneticamente mais velhos e menos metabolicamente demandantes do sistema ativador reticular ascendente são relativamente poupados. Essa lesão seletiva ajuda a explicar a síndrome de vigília não responsiva (também chamada de estado vegetativo), que se caracteriza pela vigília sem consciência.

O coma é causado por (1) dano estrutural resultante de traumatismo, edema, inflamação, isquemia, hemorragia ou lesões expansivas, ou (2) efeitos difusos tóxicos e/ou metabólicos sobre os neurônios. As lesões estruturais podem afetar o sistema de ativação reticular ascendente diretamente por meio de dano neuronal ou indiretamente por pressão ou deslocamento extrínseco, causando isquemia e/ou edema. As encefalopatias metabólicas e tóxicas afetam difusamente todos os neurônios do cérebro, mas, preferencialmente, os neurônios metabolicamente sensíveis no córtex e no tálamo. Entretanto, vários desarranjos metabólicos agudos ou toxicidades também podem causar lesão cerebral estrutural ao alterar a pressão arterial ou oxigenação (p. ex., toxicidade opioide [ver Capítulo 31]), edema cerebral (p. ex., insuficiência hepática aguda [ver Capítulo 145] com hiperamonemia), ou desmielinização aguda (p. ex., mielinólise pontina central decorrente de desvio osmolar rápido, como observado em correção rápida de hiponatremia crônica [ver Capítulo 108]).

**Tabela 376.2** Causas de torpor e coma.

- Lesão cerebral traumática*
  - Contusão
  - Hemorragia intracerebral, epidural, subdural ou subaracnóidea
  - Lesão axonal difusa
  - Pressão intracraniana aumentada
- Neoplasias e outras lesões expansivas
- Infecções
  - Meningite
  - Encefalite
  - Abscesso encefálico ou empiema
  - Sepse ou outra infecção, especialmente em idosos ou paciente com demência*
- Doença cerebrovascular
  - Hemorragia intracerebral
  - Infarto no tronco encefálico ou cerebelo ou grande infarto hemisférico
  - Hemorragia no tronco encefálico ou cerebelo ou grande hemorragia hemisférica
  - Vasculite, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica
- Epilepsia
  - Estado de mal epiléptico
  - Torpor ponta-onda
  - Estado pós-ictal
- Encefalopatias metabólicas*
  - Hipoglicemia, hiperglicemia
  - Hipercalcemia
  - Hiponatremia, hipernatremia
  - Hipoxemia, incluindo anoxia após parada cardíaca
  - Acidose
  - Falência de sistemas de órgãos: hepático, renal, pulmonar, cardíaco
  - Endocrinopatia (p. ex., coma mixedematoso)
- Encefalopatias tóxicas
  - Intoxicações farmacológicas:* álcool, barbituratos, benzodiazepinas, opioides, estimulantes, salicilatos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, medicamentos psicotrópicos ou outros
  - Envenenamento: monóxido de carbono, toxinas industriais
- Outras encefalopatias
  - Encefalopatia hipertensiva
  - Hidrocefalia aguda
  - Apoplexia hipofisária
- Outras
  - Conversão, simulação, catatonia

*Causas mais comuns.

Lesões estruturais que causam coma apresentam-se, tipicamente, com síndromes de herniação clinicamente reconhecidas, nas quais desvios em pressão intracraniana produzem deslocamento caudal e lateral e isquemia no

mesencéfalo e no lobo temporal medial a partir da incisura tentorial. A herniação resulta em disfunção de nervos cranianos (primeiro a dilatação pupilar, seguida por paralisia mais completa do terceiro nervo), respiração e sistemas motores. Mais em geral, a herniação central ocorre com episódios globais como a meningoencefalite (ver Capítulo 386), lesão cerebral anóxica, edema cerebral decorrente de lesões tóxico-metabólicas ou hidrocefalia. A herniação uncal resulta de lesões de expansão rápida e de localização lateral, que aprisionam o nervo oculomotor ipsilateral contra o úncus do lobo temporal. O deslocamento lateral das estruturas cerebrais pode combinar com ou exceder o deslocamento para baixo. A compressão do tronco encefálico também pode resultar de lesões estruturais na fossa posterior. O sistema ativador reticular ascendente também pode ser danificado diretamente por lesões primárias do tronco encefálico, como hemorragia ou infarto, ou indiretamente por pressão de direção descendente produzida por lesões expansivas hemisféricas, como um traumatismo encefálico (ver Capítulo 371), neoplasias (ver Capítulo 180), abscessos (ver Capítulo 385), hemorragias (ver Capítulo 380) ou infartos de grandes proporções (ver Capítulo 379).

No quadro de distúrbios metabólicos, a encefalopatia resulta de perturbações do microambiente neuronal por alterar as condições metabólicas precisas e necessárias para a condução neuronal normal e excitabilidade. Esses distúrbios podem ocorrer em razão de alterações no fluxo sanguíneo, na oferta de oxigênio, na concentração de glicose, temperatura (hipertermia ou hipotermia), concentrações de eletrólitos e pressão intracraniana. Outras causas incluem: meningite, epilepsias e insuficiências orgânicas. A gravidade da lesão é concordante com seu impacto: agressões metabólicas mais graves causam encefalopatia mais profunda. A rapidez do aparecimento também é um fator importante. Alterações metabólicas súbitas, como na concentração sérica de sódio, podem resultar em epilepsia e coma, enquanto um declínio lento, mesmo até um nível baixo, pode causar pouco impacto clínico (ver Capítulo 108). As encefalopatias tóxicas, com manifestações clínicas indistinguíveis, podem resultar de envenenamento exógeno com substâncias ilícitas (p. ex., opioides, alucinógenos) ou terapêuticas (p. ex., antidepressivos, anticolinérgicos), ou por toxinas endógenas resultantes de insuficiência renal ou hepática. A meningoencefalite aguda, com inflamação das meninges e do cérebro, causa coma por inflamação direta, insultos vasculares, edema cerebral e hidrocefalia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um paciente em coma não mostra vigília nem consciência. Não há resposta proposital à estimulação nociva. Pode haver postura reflexa. Os olhos geralmente estão fechados, exceto na situação rara de “coma com olhos abertos”, que às vezes acompanha uma parada cardíaca (ver Capítulo 57), com lesão cerebral anóxica difusa. Os olhos não se abrem em resposta a estímulos nocivos. O paciente não expressa nenhum som interpretável reflexível de resposta, somente sons associados a tentativas de respirar.

O coma deve ser diferenciado do torpor, no qual o paciente consegue ser despertado temporariamente por estimulação vigorosa, mas, depois, retorna a não responsividade quando a estimulação é interrompida.

O coma pode apresentar múltiplos níveis de profundidade graduados pela presença e grau de reflexos do tronco encefálico e motores. Entretanto, essa diferenciação serve apenas para distinguir níveis de disfunção do tronco encefálico e não implica reversibilidade, a qual depende da etiologia subjacente. O padrão de disfunção do tronco encefálico localiza, de forma útil, a extensão anatômica de uma lesão estrutural ou compressão.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico veloz da etiologia do coma é crucial para o tratamento rápido e direcionado (Tabela 376.3).[1] A anamnese detalhada, o exame físico, os exames laboratoriais e a neuroimagem devem ser abordados de maneira paralela. A atenção imediata deverá se concentrar em se o paciente tem alguns sinais de traumatismo (craniano ou cervical), de meningite (febre, rigidez da nuca), de intoxicação medicamentosa (que pode ser rapidamente revertida), de crises epilépticas (incluindo o estado de mal epiléptico não convulsivo, que pode se manifestar somente como desvio dos olhos), ou de achados focais sugestivos de massa ou de episódio vascular.

| Tabela 376.3 | Dicas clínicas iniciais para o diagnóstico de torpor e coma. |
|---|---|
| **CAUSAS ESTRUTURAIS** | |
| Anamnese | |

Início abrupto de inconsciência
Cefaleia súbita
Vômito
Exame
Sinais neurológicos focais (hemiparesia, postura, reflexos assimétricos)
Reflexos pupilares anormais à luz

**CAUSAS METABÓLICAS OU TÓXICAS**

Anamnese
Perda gradual da consciência
Estado confusional anterior
Crises epilépticas
Comprometimento cognitivo conhecido
Uso de insulina ou drogas ilícitas
Exame
Ausência de sinais neurológicos focais
Presença de sinais de liberação frontal
Reflexos pupilares à luz intactos
Tremor, asterixe ou mioclonia multifocal
Evidência de infecção sistêmica
Sinais de uso de agulha

**MENINGITE**

Anamnese
Piora da cefaleia
Rigidez e dor no pescoço
Febre, calafrios
Torpor progressivo e coma
Exame
Febre, rigores
Rigidez de nuca e sinais de inflamação meníngea

A anamnese deve se concentrar em quaisquer episódios testemunhados ou história recente de acordo com terceiros, como se sentir mal ou sofrendo qualquer traumatismo ou alteração de medicamentos. Informações sobre quaisquer episódios anteriores de cefaleia, vômito, estado de confusão, uso de medicamentos com prescrição ou ilícitos, uso de álcool, febre, distúrbios metabólicos (incluindo história de diabetes), história de epilepsia, de comportamento recente anormal e de quadros clínicos preexistentes, em particular fibrilação atrial ou episódios neurológicos anteriores (p. ex., infarto ou hemorragia cerebral).

O exame físico geral deverá incluir avaliação dos sinais vitais, otoscopia, exame fundoscópico e busca por sinais físicos de traumatismo craniano, rigidez nucal ou marcas de uso de agulha. O índice e o padrão respiratórios deverão ser cuidadosamente examinados (Tabela 376.4). A respiração de Cheyne-Stokes é um padrão periódico de respiração, cuja amplitude forma uma onda senoidal com períodos de 5 a 45 segundos de apneia, alternando-se com períodos de hiperpneia. Esse quadro pode ser observado em pacientes com distúrbios primários

cardíacos/respiratórios ou em pacientes com encefalopatia metabólica, e é tipicamente reversível tratando-se a causa subjacente. A hiperventilação neurogênica central consiste em hiperpneia e taquipneia contínuas, que leva à alcalose respiratória pura; ela ocorre com lesões do tegmento rostral do tronco encefálico, no nível do mesencéfalo, ou dano à ponte central. A respiração de Kussmaul, que consiste em respiração profunda rápida, é observada como um mecanismo de compensação no quadro de acidose metabólica grave, frequentemente com hiperglicemia (ver Capítulo 216). Padrões de respiração atáxica ou irregular, com ou sem períodos apneicos, estão associados à disfunção do tronco encefálico inferior e podem representar um padrão agonal.

Um exame neurológico detalhado é importante de se discernir se houver sinais localizados que possam apontar para uma etiologia estrutural para abordar o nível de função cerebral e buscar por evidência de traumatismo ou uso de drogas ilícitas.

Os membros do paciente deverão ficar descobertos para se observarem quaisquer movimentos, espontâneos ou em resposta a um estímulo. A responsividade deverá ser verificada aumentando-se a estimulação nociceptiva, começando com a estimulação auditiva alta. Essa estimulação física nociceptiva deverá incluir não só a estimulação das extremidades (iniciando-se geralmente com a pressão no leito da unha), mas também no crânio, incluindo a crista supraorbitária e a articulação temporomandibular. Somente quando a estimulação adequada foi realizada pode-se dizer que o paciente está realmente não responsivo e comatoso.

**Tabela 376.4** Níveis funcionais do cérebro determinados por achados em sistemas clínicos.

| NÍVEL FUNCIONAL | CONSCIÊNCIA | RESPIRAÇÃO | PUPILAS | REFLEXOS VESTÍBULO-OCULARES | RESPOSTAS MOTORAS |
|---|---|---|---|---|---|
| **HERNIAÇÃO TRANSTENTORIAL CENTRAL** | | | | | |
| Diencefálica alta | Torpor leve | Eupneia, bocejos, apneia pós-hiperventilação | Pequenas, reativas | Perda de componente de verificação | Paratonia, preensão |
| Diencefálica baixa | Torpor profundo | Cheyne-Stokes | Pequenas, reativas | Perda de componente de verificação | Postura decorticad |
| Mesencéfalo | Coma | Hiperventilação neurogênica central | Posição média, fixas | Perda da função do músculo reto medial | Postura decorticad |
| Ponte, parte superior | Coma | Hiperventilação neurogênica central | Posição média, fixas | Perda da função do músculo reto medial | Postura decorticad |
| Ponte, parte inferior | Coma | Atáxica | Posição média, fixas | Ausente | Flácida |
| Bulbo | Coma | Apneia | Posição média, fixas | Ausente | Flácida |
| **HERNIAÇÃO TRANSTENTORIAL UNCAL** | | | | | |
| Terceiro nervo, fase precoce | Não confiável | Normal | Ipsilaterais dilatadas, | Normal | Hemiparesia contralater |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | fixas | | |
| Terceiro nervo, fase tardia | Coma | Cheyne-Stokes ou hiperventilação neurogênica central | Ipsilaterais dilatadas; fixas; contralateral dilatada; fixa | Disfunção do músculo reto medial | Hemiparesia ipsilateral postura contralater descerebr |
| Mesencéfalo-ponte | Coma | Hiperventilação neurogênica central ou atáxica | Posição média, fixas | Ausente | Postura bilateral descerebr |

## Exame de nervos cranianos

Em um exame detalhado de nervos cranianos, os olhos devem ser mantidos abertos e quaisquer movimentos espontâneos do olho, desvio, nistagmo ou desconjugação devem ser registrados. Deve-se solicitar ao paciente para olhar para cima e para baixo, de modo que um pseudocoma de um estado de encarceramento possa ser detectado. Uma piscada a uma ameaça visual deverá ser analisada com a mão plana (para evitar a criação de uma onda de vento que estimularia um reflexo da córnea) abordando o olho, primeiro lateralmente (para analisar o campo visual) e, então, centralmente se não houver resposta da abordagem lateral. O reflexo pupilar à luz deverá ser analisado com luz brilhante e uma lente de aumento ou pupilômetro pode ser útil para avaliar a responsividade questionável ou vivacidade e grau de resposta. O reflexo da córnea pode ser analisado inicialmente com uma gota de água ou soro fisiológico e, então, com um fiapo de algodão leve; entretanto, se esses estímulos menores não forem bem-sucedidos, poderá ser necessário um estímulo mais potente, como pressionar o olho com um aplicador com ponta de algodão.

As respostas pupilares à luz brilhante avaliam as vias do nervo óptico, nervos oculomotores, mesencéfalo e vias simpáticas. A reatividade pupilar distingue causas de coma estruturais das tóxico-metabólicas. As pupilas permanecem reativas à luz e geralmente simétricas por meio de profundidades variáveis no coma tóxico-metabólico, enquanto os reflexos pupilares são anormais e, com frequência, assimétricos, com causas estruturais como herniação transtentorial com compressão do terceiro nervo. Quando as pupilas estão assimétricas, é importante distinguir qual olho é o anormal; a pupila maior não é necessariamente o lado anormal, como no quadro de síndrome de Horner, no qual ocorre perda da entrada simpática. Entretanto, no cenário de lesão compressiva ou outra causa de disfunção do terceiro nervo, a dilatação pupilar ocorre antes da oftalmoplegia, porque as fibras pupiloconstritoras parassimpáticas correm do lado externo do nervo e são comprimidas primeiro. Com a herniação progressiva, vias simpáticas do tronco encefálico também são danificadas, de modo que a pupila pode retornar para a posição média e permanecer não reativa. Lesões estruturais primárias na ponte (p. ex., hemorragia ou infarto) causam pupilas "puntiformes" em decorrência da perda dos tratos simpáticos; entretanto, elas são geralmente ainda reativas diante de uma lente de aumento ou pupilômetro. O examinador deve considerar o potencial para anormalidades pupilares preexistentes (p. ex., diabetes, pós-cirúrgico) assim como medicamentos tópicos aplicados que possam prejudicar os reflexos pupilares.

Um exame fundoscópico com dilatação de pupila ajuda a detectar doença ocular, assim como por evidência de pressão intracraniana aumentada. Entretanto, se a dilatação farmacológica por realizada, é importante que todos os cuidadores saibam que ela foi executada, para evitar conclusões errôneas.

Os movimentos oculares espontâneos podem ter valor de localização. Olhos desviados horizontal e conjugadamente em razão de lesão hemisférica seguem as regras do "olhar na direção de um infarto, afastamento de uma crise convulsiva", por causa da ablação ou estimulação do centro do olhar conjugado no lobo frontal. Com lesões no tronco encefálico, porém, os olhos geralmente desviarão na direção oposta, em razão do dano à formação reticular parapontina. O desvio tônico do olhar para baixo é, às vezes, observado em pacientes com lesão anóxica difusa do cérebro. O balanço ocular, com movimento [dos olhos] rápido para baixo e retorno lento para cima, pode ocorrer nas lesões pontinas ("*bobbing*"). O balanço ocular "reverso" ("*bobbing* reverso") com movimento lento [dos olhos] para baixo e rápido para cima ("mergulho ocular" ou "ocular *dipping*") pode ser observado após lesões

primárias no tronco encefálico ou com anoxia global ou estados tóxico-metabólicos. A mirada "pingue-pongue" com movimentos horizontais conjugados alternativos não é específica, mas um distúrbio mais lento e similar de mirada periódica alternante pode ser visualizado na hiperamonemia, em razão da encefalopatia portossistêmica.

A mirada horizontalmente desconjugada deverá ser colocada no contexto clínico, porque pode ser secundária a uma lesão do tronco encefálico, ou pode ser simplesmente a descoberta de um quadro preexistente de esotropia ou exotropia. Entretanto, a desconjugação vertical é quase sempre anormal e deverá sinalizar um problema estrutural no nível do tronco encefálico rostral.

O reflexo vestíbulo-ocular pode ser testado usando estimulação calórica dos meatos acústicos externos com água gelada. Antes de executar o teste com água gelada, a avaliação otoscópica deve revelar membrana timpânica intacta e meato acústico transparente, e a cabeceira da cama deverá ser elevada em 30°. A água gelada é instilada em uma orelha de cada vez, continuamente por 60 segundos, e os olhos são observados quanto a qualquer movimento. Quando o tronco encefálico está intacto, os olhos se desviam tonicamente em direção à orelha irrigada a frio, às vezes, com nistagmo no sentido oposto. Ambas as orelhas devem ser analisadas, mas com intervalo de pelo menos 5 minutos antes de analisar a segunda orelha. Se a tomografia computadorizada (TC) da coluna cervical mostrar estabilidade da coluna, ela também poderá ser analisada usando movimentos súbitos da cabeça. Para esse teste, a cabeça é girada ativamente, lateral e verticalmente para provocar um reflexo oculocefálico. Em um cérebro intacto, os olhos se movem na direção oposta àquela da qual a cabeça foi girada.

O movimento facial é analisado como descrito antes por estímulos aversivos, que pode incluir também estimulação dos pelos nasais e do septo nasal com uma haste com ponta de algodão, o que pode provocar uma careta como resposta. A função dos nervos cranianos inferiores é analisada com estimulação faríngea posterior para testar o reflexo de vômito, e a aspiração profunda dos brônquios para analisar o reflexo da tosse.

## Exame motor

A resposta motora pode dar uma dica para a localização. O exame motor inclui observar o paciente quanto a movimentos espontâneos e, então, as respostas provocadas pela estimulação nociceptiva dos membros, começando tipicamente com compressão profunda do leito ungueal e, depois, com estimulação mais proximal no membro. O movimento em resposta à estimulação em ambos os locais deverá ser notado, incluindo se são simétricos. Respostas estereotipadas são mais coerentes com um reflexo de postura. As respostas podem ser graduadas como localização, afastamento proposital, postura flexora (decorticada) reflexa, postura extensora (descerebrada) reflexa e ausência de resposta.

A postura decorticada ou flexora sugere lesão acima do nível do núcleo rubro no tronco encefálico, enquanto a postura descerebrada ou extensora sugere lesão do tronco encefálico. Os achados simétricos são mais coerentes com uma lesão tóxico-metabólica ou difusa, enquanto achados assimétricos sugerem uma lesão estrutural focal. Entretanto, as exceções incluem hipoglicemia e hiponatremia, que podem, notoriamente, causar achados neurológicos focais na ausência de uma lesão estrutural e que são, com frequência, reversíveis. Outros achados motores incluem movimentos tônicos ou clônicos coerentes com uma crise convulsiva, ou abalos mioclônicos (não rítmicos), que são um achado não específico associado com muitas doenças. O abalo mioclônico implacável (estado de mal epiléptico mioclônico) no quadro de lesão cerebral anóxica difusa tende a significar pior prognóstico.

## Classificação do coma

Múltiplas escalas ajudam na classificação e avaliação de coma, com estimativas de prognóstico e alterações de avaliação com o tempo. A Escala de Coma de Glasgow (Tabela 371.1) é amplamente usada, especialmente para avaliar pacientes com lesão cerebral traumática; seus componentes incluem respostas verbais, motoras e oculares. A escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness*) – mais recente (Tabela 376.5) é mais abrangente para função do tronco encefálico (incluindo padrões respiratórios) e responsividade, e é útil para avaliar coma por todas as causas.

## Exames laboratoriais

A análise laboratorial de emergência deve incluir: hemograma completo, eletrólitos, glicose sérica, testes de função hepática e renal, perfil de coagulação, testes de função da tireoide, nível de amônia, análise de gases

arteriais, concentração de álcool no sangue e rastreamentos de medicamentos no sangue e na urina. Se houver probabilidade de intoxicação, especialmente na ausência de cetonas, uremia ou nível elevado de lactato, os intervalos aniônicos e osmolares deverão ser medidos. Pesquisa de opioides, benzodiazepinas e outras toxinas (p. ex., pesticidas, metais pesados e alcoóis atípicos) deve ser solicitada em amostras de urina e sangue. Culturas de sangue, urina e escarro deverão ser obtidas, assim como um eletrocardiograma e radiografia do tórax.

| Tabela 376.5 | Escala de avaliação de coma com quatro escores.* |
|---|---|
| **RESPOSTA OCULAR** | |
| E4 = Olhos abertos ou fechados, rastreando ou piscando para comando | |
| E3 = Olhos abertos, mas sem rastreamento | |
| E2 = Olhos fechados, mas abertos diante de dor | |
| E1 = As pálpebras permanecem fechadas mediante estímulos dolorosos | |
| **RESPOSTA MOTORA** | |
| M4 = Sinal de polegar para cima, punho ou sinal de paz | |
| M3 = Localização pela dor | |
| M2 = Resposta de flexão à dor | |
| M1 = Resposta de extensão à dor | |
| M0 = Sem resposta à dor ou *status epilepticus* mioclônico generalizado | |
| **REFLEXOS DO TRONCO ENCEFÁLICO** | |
| B4 = Presença de reflexos pupilar e corneal | |
| B3 = Uma pupila dilatada e não reativa à luz | |
| B2 = Reflexos pupilar ou corneal ausentes | |
| B1 = Reflexos pupilar e corneal ausentes | |
| B0 = Reflexos pupilar, corneal ou de tosse ausentes | |
| **RESPIRAÇÃO** | |
| R4 = Padrão regular de respiração | |
| R3 = Padrão de respiração de Cheyne-Stokes | |
| R2 = Padrão de respiração irregular | |
| R1 = Desencadeia ou respira acima do índice do ventilador | |
| R0 = Apneia ou respira no índice do ventilador | |

*Para coma não traumático e outros transtornos de consciência.

De Wijdicks EFM. *The Comatose Patient.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2014.

A neuroimagem rápida geralmente começa com uma TC do crânio sem contraste, mas uma angiografia por TC deverá ser conduzida se houver suspeita de lesão vascular. Se o paciente foi encontrado inconsciente ou havendo qualquer dúvida quanto a traumatismo, a TC da coluna vertebral cervical deve ser obtida concomitantemente. A ressonância magnética (RM) geralmente não é útil no quadro agudo e pode ser contraindicada para o paciente instável que precisa de monitoramento cuidadoso. A única exceção seria um possível infarto agudo do tronco encefálico ou da fossa posterior, que pode não ser observado na TC do crânio sem contraste, mas que deverá ser identificado por RM com imagens ponderadas em difusão.

Caso a TC do crânio não mostre evidência de lesão expansiva ou de edema, uma punção lombar deve ser conduzida para excluir meningite (ver Capítulo 384) ou outras causas de inflamação do sistema nervoso central

(SNC). Um eletroencefalograma (EEG) urgente deve ser considerado para excluir crises epilépticas não convulsivas ou estado de mal epiléptico.

## TRATAMENTO

O tratamento do coma exige diagnóstico, suporte e medidas simultâneas de manejo (Tabela 376.6).[2] Os tratamentos específicos dizem respeito à causa subjacente e algumas condições exigem atenção urgente, como traumatismo craniano (ver Capítulo 371), episódios cerebrovasculares (ver Capítulo 378), hipoglicemia grave ou hiperglicemia (ver Capítulo 216), meningite (ver Capítulo 384) e encefalite (ver Capítulo 386). A estabilização de emergência das funções respiratória e circulatória é fundamental para todos os pacientes. O tratamento precoce de crises epilépticas (ver Capítulo 375) pode prevenir a progressão para o *status epilepticus.*

Em pacientes sem achados focais ou meningite evidente, dextrose a 50% (25 g IV para hipoglicemia em potencial), tiamina empírica (100 mg IV para prevenir síndrome de Wernicke-Korsakoff induzida por glicose), naloxona (0,4 a 2 mg IV para potencial superdosagem de opioides) e flumazenil (0,2 mg IV para reverter a ação das benzodiazepinas) podem ser administrados durante a avaliação diagnóstica. Na presença de febre, rigidez da nuca ou leucocitose, o paciente deverá ser tratado empiricamente para meningite bacteriana (ver Capítulo 384) e encefalite viral (ver Capítulo 386) enquanto se espera pelos resultados da reação em cadeia da polimerase e/ou culturas do líquido cefalorraquidiano.

A elevação de pressão intracraniana deve ser tratada com urgência. A hiperventilação com bolsa ou ventilador com meta de $PCO_2$ de 30 mmHg deverá reduzir rapidamente a pressão intracraniana, mas o efeito é transitório. Se essa manobra for utilizada, todo cuidado deve ser tomado para reestabelecer a normocapnia lentamente e no momento apropriado. A terapia hiperosmolar com manitol (0,5 a 1,5 g/kg a cada 6 horas), ou soro fisiológico hipertônico (1,5 a 7% como gotejamento contínuo ou 23,4% como *bolus*) terá efeito mais durável. Os glicocorticoides podem ser usados em pacientes com tumores cerebrais (ver Capítulo 384), mas eles não são eficientes em lesão cerebral traumática, lesões vasculares ou nas causas metabólicas do coma. Para elevações refratárias em pressão intracraniana, os barbitúricos (geralmente pentobarbital, com a dose titulada com base nos achados do EEG) podem ser úteis; mas nesse estágio (ou mais cedo), uma craniectomia cirúrgica deverá ser considerada para descompressão[A1] ou evacuação de qualquer lesão com efeito de massa. Para lesão cerebral anóxica difusa após parada cardíaca (ver Capítulo 57), a hipotermia terapêutica por 24 horas é considerada benéfica, com temperatura orientada de 32 a 36°C.[3]

## PROGNÓSTICO

O prognóstico para coma, que varia significativamente, depende da causa, do estágio, do grau de dano cerebral estrutural e da reversibilidade potencial. As regras preditoras aplicam-se somente a causas específicas, e o senso comum precisa prevalecer. Por exemplo, pacientes com parada respiratória isolada que nunca perderam perfusão podem ficar comatosos por períodos prolongados, mas geralmente atingem boa recuperação neurológica.

Entretanto, para lesão cerebral anóxica difusa decorrente de uma parada cardíaca, preditores confiáveis de desfecho insatisfatório incluem ausência de reflexos pupilares ou corneanos 72 horas após a parada (ou 72 horas após reaquecimento, se o paciente foi submetido à hipotermia terapêutica), assim como ausência bilateral de respostas corticais na análise de potencial evocado somatossensorial 48 horas após a parada (ou 48 horas após o reaquecimento, se o paciente foi submetido à hipotermia terapêutica). Outros fatores prognósticos potenciais incluem padrões malignos no EEG (supressão de salva, atenuação grave),[4] níveis séricos elevados de enolase neurônio-específica e evidência de lesão anóxica grave na TC ou na RM.

| Tabela 376.6 | Manejo emergencial de pacientes comatosos. |
|---|---|

1. Assegurar a oxigenação
2. Manter a circulação

3. Administrar glicose a 50%, 25 g IV, e controlar a glicose
4. Reduzir a pressão intracraniana elevada
5. Sustar as crises epilépticas com lorazepam, a 1 a 2 mg IV
6. Buscar e tratar infecções
7. Restaurar o equilíbrio ácido-base e eletrolítico
8. Normalizar a temperatura do corpo
9. Administrar tiamina, 50 mg IV, e multivitaminas
10. Considerar administração de antagonistas de opioides (naloxona, 0,4 a 2 mg IV)
11. Considerar administração de antagonistas de benzodiazepínicos (flumazenil, 0,2 mg IV)
12. Controlar a agitação psicomotora
13. Proteger os olhos
14. Considerar indução de hipotermia terapêutica para neuroproteção após parada cardíaca.

Modificados de Posner JB, Saper CB, Schiff ND, et al. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007:311.

[a] N.R.T.: Apresentação intravenosa não disponível no Brasil. Aqui, usa-se diazepam 10 a 20 mg IV.

Alguns pacientes se recuperam nos primeiros dias após o evento hipóxico, mas, então, regridem dias a semanas depois com uma síndrome de leucoencefalopatia pós-hipoxia retardada, que se acredita ser um processo desmielinizante. Esse desfecho é mais comum em pacientes com hipoxia/anoxia prolongada seguida de parada cardíaca com isquemia. A neuroimagem mostra desmielinização hemisférica bilateral difusa, que poupa o cerebelo e o tronco encefálico. Alguns pacientes conseguem se recuperar lentamente durante 3 a 12 meses, mas, com frequência, com sequelas neurológicas substanciais. Outros permanecem em um estado vegetativo ou minimamente consciente.

## ESTADO VEGETATIVO/SÍNDROME DA VIGÍLIA ARRESPONSIVA

O estado vegetativo, recentemente renomeado de síndrome da vigília arresponsiva, é um transtorno de consciência na qual a vigília é atingida, mas a consciência de si mesmo ou do ambiente está ausente na análise clínica (Tabela 376.7).[5] Essa síndrome pode ser temporária ou permanente, dependendo da causa subjacente e do grau de lesão. Trata-se de um estado do qual os pacientes podem emergir, mas também pode ser o estado final. Adjetivos como "persistente" ou "permanente" devem ser evitados, pois são arbitrários e levam à confusão por desorientarem diagnóstico e prognóstico.

### EPIDEMIOLOGIA

A síndrome da vigília arresponsiva é causada por lesões cerebrais difusas ou multifocais que rompem as vias talamocorticais, mas poupam o tronco encefálico e o hipotálamo. A prevalência dessa síndrome é desconhecida, mas a prevalência de síndrome de vigília arresponsiva estável é de aproximadamente 19 por milhão na população.

### BIOPATOLOGIA

As lesões causais podem ser localizadas nos tálamos bilaterais, difusamente nos córtices cerebrais ou difusamente na substância branca que conecta os tálamos ao córtex. As duas causas subjacentes mais comuns são a lesão hipóxico-isquêmica dos tálamos e do córtex no quadro de parada cardíaca (ver Capítulo 57) e lesão axonal difusa causada por lesão cerebral traumática (ver Capítulo 371) com força de torque. Essas causas têm patologias diferentes. A lesão hipóxico-isquêmica afeta os neurônios corticais, talâmicos, dos núcleos da base e cerebelares, enquanto a lesão axonal difusa cisalha e desconecta os axônios nas junções de substância cinza-substância branca de maneira difusa e multifocal, frequentemente com lesão da substância branca profunda que inclui o tronco encefálico.

| Tabela 376.7 | Diagnóstico de estado vegetativo. |
|---|---|

I. Ausência de:

Conscientização de si mesmo ou do ambiente
Resposta comportamental proposital ou voluntária a todos os estímulos
Compreensão ou expressão da linguagem

II. Presença de:
Vigília intermitente manifestada pela presença de ciclos de dormir-acordar
Funções autonômicas
Reflexos do nervo craniano e da medula

III. Repertório comportamental potencial:
Respiração espontânea
Movimentos espontâneos errantes dos olhos
Emite sons, mas sem palavras
Caretas como resposta à dor, executa expressões faciais
Bocejos, executa movimentos de mascar com a mandíbula, engole saliva
Move os membros sem propósito, arqueia para trás, postura de decorticação de membro
Flexão (afastamento) em resposta a estímulos nocivos
Move a cabeça ou os olhos brevemente em direção a um som ou movimento
Sobressalto auditivo

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes ficam em vigília, mas sem evidência de responsividade.[6] Um exame clínico cuidadoso é obrigatório para buscar alguma evidência de consciência, pois até 40% dos pacientes diagnosticados com síndrome da vigília arresponsiva estão, na realidade, em um estado de consciência mínima (ver adiante).

Como síndrome clínica, a vigília arresponsiva se apresenta como um espectro de gravidade. A maioria dos pacientes apresenta atividade de onda lenta no EEG, mas os pacientes mais gravemente afetados podem mostrar EEGs quase isoelétricos. Entretanto, alguns pacientes no estado de vigília arresponsiva podem gerar respostas apropriadas no EEG para comandos distintos, sugerindo função cognitiva residual e percepção consciente. Um subconjunto de pacientes que se acredita ter a síndrome da vigília arresponsiva demonstra consciência com base na capacidade desses pacientes de realizar tarefas ideacionais mediante comando com alterações correspondentes na RM funcional. Tais achados identificam pacientes que são mais apropriadamente classificados como minimente conscientes.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não há tratamentos comprovados para reverter ou melhorar a síndrome da vigília arresponsiva crônica e estável. A agressividade do tratamento deveria, idealmente, ser orientada pelos desejos manifestados pelo paciente (ver Capítulos 2 e 3),[7] os quais são, infelizmente, quase sempre desconhecidos. Pacientes no estado de vigília arresponsiva geralmente demandam quase os mesmos cuidados, fisioterapia e cuidados nutricionais do tratamento de pacientes em coma. O encaminhamento a centros de neurorreabilitação especializados é apropriado.

Pacientes com alguma recuperação da vigília arresponsiva geralmente apresentam reflexos pupilares à luz inicialmente preservados e respostas nociceptivas, hiperatividade paroxística simpática e respostas de potencial evocado somatossensorial cortical preservadas. Se os pacientes em vigília arresponsiva de causas não traumáticas não recuperarem a consciência dentro de 3 meses a partir da lesão inicial, eles terão somente uma pequena chance de apresentar melhora neurológica. O prognóstico da vigília arresponsiva em razão de traumatismo craniano (ver Capítulo 371) é mais obscuro e esses pacientes demandam, geralmente, pelo menos 1 ou 2 anos para fornecer nível similar de certeza. A neuroimagem funcional é um meio promissor, embora ainda não

provado, de ajudar a identificar pacientes que possam ser destinados a recuperar a consciência, especialmente após uma lesão traumática do cérebro.

O estado de consciência mínima, que é um transtorno profundo de consciência, é diferenciado da síndrome da vigília arresponsiva por claras evidências parciais ou intermitentes de consciência de si mesmo e do ambiente (e-Tabela 376.1).[8–10] Pacientes em estado de consciência mínima sofreram, necessariamente, uma lesão menos grave do que aqueles pacientes com vigília arresponsiva, e o estado de consciência mínima é muito mais comum.

| e-Tabela 376.1 | Diagnóstico de estado minimamente consciente. |
|---|---|

Comprometimento global da responsividade

Evidência limitada, mas discernível de consciência de si mesmo e do ambiente, como demonstrado por um ou mais dos comportamentos a seguir que ocorrem em uma relação contingente com estímulos ambientais relevantes e que não são simplesmente movimentos reflexivos:

- Obedece comandos simples
- Respostas sim/não com gestos
- Emite vocalizações inteligíveis ou gesticula em resposta direta a um conteúdo linguístico de uma pergunta
- Alcança objetos que demonstram relação clara entre localização do objeto e direção para alcançar
- Toca e segura objetos de maneira a acomodar o tamanho e o formato do objeto
- Acompanha com o olhar a estímulos em movimento
- Sorri ou chora apropriadamente a conteúdo linguístico ou visual de tópicos ou estímulos emocionais, mas não afetivamente neutros

Rupturas em uma rede subjacente funcionalmente conectada que está envolvida no nível de consciência, a "rede de modo padrão (DMN, *default mode network*)", pode ser explorada por neuroimagem, assim como por EEG. Alguns pacientes têm comportamentos que implicam a preservação da função de linguagem, que pode ser evidenciada pela capacidade reprodutível de seguir comandos após reconhecimento de um objeto ou verbalização inteligível.

Pacientes no estado de consciência mínima podem responder a estímulos ambientais e sensoriais de maneira não reflexa. Eles também respondem a estimulantes, como levodopa/carbidopa (25/100 mg, que estimula os neurônios dopaminérgicos talâmicos, provavelmente levando, assim, à melhoria na consciência e na responsividade)[11] e amantadina. A amantadina (inicialmente 100 mg, 2 vezes/dia, posteriormente aumentada para 200 mg, 2 vezes/dia) pode acelerar a recuperação precoce, mas pode não afetar, por fim, o prognóstico geral.[A2]

Os pacientes em estado de consciência mínima demandam serviços extensivos de reabilitação e as perspectivas de recuperação são melhores que aquelas para pacientes com síndrome de vigília sem resposta, provavelmente em razão de sua capacidade de participação, pelo menos em nível mínimo.

Os dados prognósticos para o estado de consciência mínima são limitados, exceto pela recuperação no subconjunto de pacientes com lesão cerebral traumática (ver Capítulo 371). Tanto a tomografia com emissão de pósitrons-FDG quanto a RM funcional são exames úteis para avaliar pacientes e o EEG também pode fornecer informações sobre a extensão da lesão cerebral e a probabilidade de recuperação.

## SÍNDROME DE ENCARCERAMENTO

A síndrome de encarceramento, um estado de paralisia profunda, não é um transtorno de consciência, mas pode ser confundida com ele. Em sua forma clássica, ela ocorre quando um infarto ou hemorragia de grandes proporções no tegmento e na base pontina provoca quadriplegia, paralisia pseudobulbar e paralisia de movimentos oculares horizontais. Uma vez resolvida a encefalopatia aguda, os pacientes com síndrome de encarceramento geralmente permanecem acordados e alertas, respiram espontaneamente e apresentam consciência e cognição de modo que possam ser examinados acuradamente. Examinadores sem experiência podem diagnosticar erroneamente pacientes com síndrome de encarceramento como pacientes em coma, em razão da paralisia profunda, pupilas puntiformes e aparência de ausência de resposta. Um estado similar de paralisia global profunda com cognição intacta pode ser produzido por esclerose lateral amiotrófica adiantada (ver Capítulo 391), síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392) ou por polineuropatia da doença crítica (ver Capítulo 392).

Os pacientes podem ser ensinados a se comunicar com movimentos oculares verticais voluntários e movimentos das pálpebras, pois eles são controlados rostrais à ponte. A maioria dos pacientes afetados, em especial os mais idosos com comorbidades, morre em poucos meses, mas alguns pacientes, antes jovens e sadios, que foram afetados pela síndrome como resultado da oclusão da artéria basilar sobreviveram por vários anos. Pacientes ocasionais podem recuperar a função e se tornar independentes. Sistemas computadorizados visando aos movimentos oculares, que permanecem intactos, e outros movimentos voluntários intactos podem ajudar os pacientes a se comunicar.

## MORTE ENCEFÁLICA

A morte encefálica não é apenas um estado de inconsciência, mas um estado de perda completa e irreversível de todas as funções cerebrais que constituem a morte legal nos EUA e na maior parte do mundo desenvolvido.[12,13] O diagnóstico de morte encefálica é um imperativo médico, com implicações médicas, legais e éticas, assim como um potencial para a doação de órgãos (ver Capítulo 2). É um diagnóstico que deve ser feito com precisão de 100%.

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Os casos mais comuns de morte encefálica incluem: lesão cerebral traumática (ver Capítulo 371), lesão cerebral anóxica difusa (p. ex., parada cardíaca (ver Capítulo 57), hemorragia intracraniana (incluindo a hemorragia subaracnóidea [ver Capítulo 380] e hemorragia intracerebral intracraniana), meningite (ver Capítulo 384) ou AVE isquêmico (ver Capítulo 379). O edema cerebral e/ou a hidrocefalia levem à pressão intracraniana gravemente elevada. Quando a pressão arterial média iguala a pressão intracraniana, a pressão de perfusão cerebral é, por isso, zero, significando que não há fluxo intracraniano efetivo para frente, o que é incompatível com a vida. Segue-se a morte neuronal isquêmica disseminada.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Antes da análise clínica para morte encefálica, critérios estritos têm de ser cumpridos (Tabela 376.8). A causa da catástrofe neurológica precisa ser conhecida e o estado tem de ser diagnosticado como completamente irreversível. Se houver alguma dúvida quanto ao potencial para reversibilidade, o paciente não deverá ser analisado para morte encefálica. É preciso haver ausência de distúrbios confundidores, incluindo intoxicação por medicamentos/álcool; distúrbios metabólicos, ácido-base ou endócrinos; ou paralisia farmacológica. O paciente tem de estar normotensivo (pressão arterial sistólica de adulto de pelo menos 100 mmHg) e normotérmico (pelo menos 36°C).

Pacientes com morte encefálica não apresentam evidências clínicas de função cerebral. Existem três aspectos clínicos cardeais: coma, arreflexia do tronco encefálico e apneia. O paciente tem de apresentar ausência total de responsividade, com os métodos de análise conforme descrito anteriormente, incluindo estimulação nociceptiva craniana e corporal, que deverá produzir somente respostas mediadas pela medula, se houver. As pupilas estão, tipicamente, na posição média (3 a 7 mm) e fixas, mesmo quando verificadas com um método árduo como lente de aumento ou pupilômetro; pupilas pequenas deverão alertar o médico para a possibilidade de intoxicação ou de uma lesão pontina. O reflexo corneano, da mesma maneira, deverá ser analisado com um estímulo potente, como pressionar a córnea na junção da íris-esclera com um aplicador com ponta de algodão e pressão suficiente para ver o olho se movimentar. Os testesoculocefálico e oculovestibular máximo devem mostrar ausência de movimento na morte encefálica, e ausência dos reflexos de vômito ou de tosse.

Vários sinais motores de origem espinal podem ser vistos na morte encefálica, como reflexos tendinosos profundos preservados, tripla flexão (flexão estereotipada no tornozelo, joelho e quadril à estimulação nociva em múltiplos locais) e o sinal de Babinski, assim como outros movimentos classificados com o termo "sinais de Lázaro" (incluindo virar a cabeça, arqueamento das costas e cruzamento dos braços na frente do corpo). Entretanto, a postura decorticada e a postura descerebrada são respostas mediadas pelo cérebro e não são coerentes com morte encefálica.

| **Tabela 376.8** | Testes para morte encefálica em adultos. |
|---|---|

I. Pré-condições mostrando irreversibilidade: todas necessárias
- Presença de lesão estrutural cerebral suficiente para produzir todos os sinais clínicos
- Nenhum bloqueio neuromuscular (use eletroneurografia se incerto)
- Ausência de encefalopatia significativa reversível tóxica ou metabólica
  - Sem intoxicação por medicamento depressor
  - Sem distúrbios eletrolíticos, ácido-base ou endócrinos graves, ou hiperamonemia grave
  - Temperatura de pelo menos 36°C
  - Pressão arterial sistólica de pelo menos 100 mmHg

II. Sinais mostrando cessação completa de todas as funções cerebrais clínicas: todos necessários
- Coma: sem movimentos espontâneos, sem resposta a nenhum estímulo e sem movimentos mediados pelo cérebro
- Arreflexia do tronco encefálico: todas necessárias
  - Ausência dos reflexos pupilares à luz e ao escuro
  - Ausência de reflexos da córnea
  - Ausência de movimento facial a estímulos nocivos, tanto no corpo quanto no crânio
  - Ausência de reflexos oculocefálicos (somente analisados em pacientes com integridade da coluna cervical)
  - Ausência de reflexos vestíbulo-oculares analisados por irrigação calórica do meato acústico externo com água gelada durante 60 s continuamente
  - Ausência de reflexos faríngeos e traqueais à estimulação faríngea e aspiração brônquica profunda
- Apneia: sem respiração ou esforço respiratório quando Pco2 ≥ 60 mmHg preservando a $PCO_2$

III. Exames complementares: conduzidos somente quando o exame clínico não puder ser completado adequadamente ou de modo confiável
- Neuroimagem mostrando ausência total de fluxo sanguíneo intracraniano (preferido sobre a análise por eletrofisiologia):
  - Angiografia convencional
  - Ultrassom Doppler transcraniano
  - Tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT)
- Análise eletrofisiológica mostrando ausência de potenciais do cérebro (ambos exigidos)
  - Eletroencefalografia
  - Respostas evocadas do tronco encefálico

Para pesquisar apneia, o ventilador deverá ser ajustado para atingir normocarbia e pré-oxigenação para Pao2 superior a 200 mmHg. O paciente é observado durante pelo menos 8 a 10 minutos fora do ventilador quanto a qualquer esforço respiratório, e o teste deverá ser abortado se for observada respiração ou se o paciente desenvolver hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) ou hipoxia (saturação de $O_2$ < 85% durante 30

segundos, pelo menos. A PCO2 deve aumentar para mais de ou igual a 60 mmHg (ou pelo menos 20 mmHg superior ao valor basal para um paciente que quimicamente retém $CO_2$ em decorrência de doença pulmonar). A hora da morte é aquela em que uma gasometria de sangue arterial coerente com apneia é informada pelo laboratório.

Se a análise clínica, incluindo o teste de apneia, não puder ser realizada, ou estiver impedida em razão de instabilidade hemodinâmica, testes alternativos atualmente aceitos incluem estudos de fluxo sanguíneo intracraniano (angiografia convencional, Doppler transcraniano ou tomografia computadorizada com emissão de fóton único [SPECT]). Quando a análise alternativa é solicitada, a hora da morte é aquela em que o estudo tiver sido interpretado formalmente e assinado pelo médico atendente.

## TRATAMENTO

Uma vez diagnosticada a morte encefálica, o paciente estará legalmente morto. O manejo adicional só é buscado no caso de possível doação de órgãos. Caso contrário, o ventilador é desligado e todos os acessos e monitores são retirados. Os médicos deverão estar cientes da legislação e políticas locais que podem criar restrições ao diagnóstico de morte por critérios cerebrais em pacientes que pertençam a certos grupos religiosos que não aderem ao conceito de morte encefálica.

### Grau A — Recomendações de grau A

A1. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375:1119-1130.

A2. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366:819-826.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Cooksley T, Rose S, Holland M. A systematic approach to the unconscious patient. *Clin Med (Lond)*. 2018;18:88-92.
2. Wijdicks EF. Management of the comatose patient. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:117-129.
3. Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017;88:2141-2149.
4. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*. 2016;86:1482-1490.
5. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:485-492.
6. Ragazzoni A, Cincotta M, Giovannelli F, et al. Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: from diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:1629-1646.
7. Fins JJ, Bernat JL. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91:471-475.
8. Eapen BC, Georgekutty J, Subbarao B, et al. Disorders of consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28:245-258.

9. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Comprehensive systematic review update summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91:461-470.
10. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91:450-460.
11. Mattogno PP, Barbagallo G, Iacopino G, et al. Recovery from chronic diseases of consciousness: state of the art in neuromodulation for persistent vegetative state and minimally conscious state. *Acta Neurochir Suppl*. 2017;124:19-25.
12. Lewis A, Greer D. Current controversies in brain death determination. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:505-509.
13. Russell JA, Epstein LG, Greer DM, et al. Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement. *Neurology*. 2019;92:228-304.

**Qual sinal clínico diferencia entre um estado de consciência mínima e um estado vegetativo?**

- A. Piscar diante da ameaça.
- B. Disautonomia acentuada.
- C. Reflexos anormais do tronco encefálico.
- D. Estado mioclônico.
- E. Acompanhamento do movimento da mão do examinador.

Concluir questão

**Mulher de 70 anos foi encontrada roncando e sem resposta pelo marido. Ao chegar ao pronto-socorro, ela apresentava anisocoria acentuada, desalinhamento ocular, postura de extensão e respiração irregular com acúmulo de secreções demandando intubação. Os sinais vitais estavam normais e ela não apresentava febre. A tomografia computadorizada (TC) estava normal. Exames de laboratório de rotina, incluindo glicose e gasometria sanguínea arterial, não revelaram nada anormal. Qual é o diagnóstico provável?**

- A. Êmbolo na artéria basilar.
- B. Intoxicação/envenenamento.
- C. Estado de mal epiléptico.

D. Meningoencefalite.

E. Encefalopatia anóxico-isquêmica.

Concluir questão

**Qual observação impede o exame de morte encefálica?**

A. Temperatura central de 36°C.

B. Pressão arterial sistólica de 100 mmHg.

C. Reflexos tendinosos preservados e sinais de Babinski.

D. Flexão da perna após estímulo nocivo.

E. Postura de extensão.

Concluir questão

**A síndrome de encarceramento caracteriza-se por todos os sinais a seguir, *exceto*:**

A. Movimentos oculares horizontais ausentes.

B. Movimentos oculares verticais presentes.

C. Piscar mediante comando.

D. Surdez.

E. Quadriplegia.

Concluir questão

**Um paciente chega ao pronto-socorro em coma (achados de tronco encefálico intacto e postura somente a estímulos nociceptivos); sinais vitais normais; TC normal; gasometria do sangue arterial mostra acidose metabólica; níveis de lactato e glicose normais, assim como as medições da função renal. Qual exame de laboratório adicional é necessário?**

A. Ânion sérico e hiato osmolar.

B. Nível de amônia no cérebro.

C. Nível da tireoide no soro.

- D. Nível de cortisona sérica.
- E. Hemoculturas.

Concluir questão

# 377 TRANSTORNOS DO SONO

BRADLEY V. VAUGHN E ROBERT C. BASNER

## DEFINIÇÃO

O sono é essencial à boa saúde e à sensação de bem-estar.[1] Esse estado normal de responsividade reduzida restaura os processos corporais e também promove a vigília, a memória e o aprendizado. Por outro lado, a interrupção do sono está associada a várias questões de saúde, assim como ao desempenho prejudicado e às interações psicossociais. Secundárias, em frequência, somente à dor, as queixas de sono-vigília levam um em cada três indivíduos a buscar ajuda médica. Os transtornos do sono não tratados e o comprometimento da qualidade do sono também podem exacerbar sintomas de outras doenças, agravando um transtorno preexistente ou reduzindo a capacidade de enfrentar ou combater os sintomas da doença original. Por isso, os médicos devem reconhecer que esses sinais e sintomas podem estar relacionados com sono disfuncional.

## BIOPATOLOGIA

Redes de trabalho humorais, neuroquímicas e neuronais complexas determinam o ciclo sono-vigília. Com organização dinâmica, o sono é composto de sono com movimento ocular não rápido (NREM, *non-rapid eye movement*) e sono com movimento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*) (mostrado como estágio R). O sono NREM é dividido em três estágios (N1, N2 e N3), cada qual com regulação fisiológica distinta, contribuindo para a saúde e a melhora da função cerebral.

A vigília envolve a ativação dos grupos neuronais monoaminérgicos, dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal e do sistema ativador reticular ascendente do tronco encefálico (e-Figura 377.1). O sistema de ativação reticular promove a retransmissão de informações sensoriais aos hemisférios cerebrais, e os neurônios colinérgicos e monoaminérgicos do prosencéfalo promovem a atenção das redes de trabalho hemisféricas às informações sensoriais.

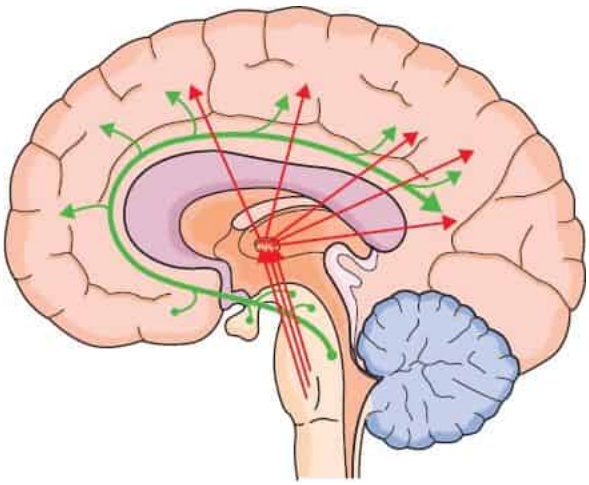

**E-FIGURA 377.1 Os dois componentes que produzem a vigília são o sistema de ativação reticular (*vermelho*), que possibilita a retransmissão do aporte sensorial pelo tálamo, e os núcleos monoaminérgicos e o sistema colinérgico do prosencéfalo basal, que promovem responsividade dos hemisférios cerebrais.** (Adaptada de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437:1257-1263.)

Com o início do sono, informações de dois acionadores principais (homeostático, os eventos químicos formados durante a vigília; e circadiano, o relógio interno do corpo) influenciam o núcleo pré-óptico lateral ventral a suprimir ativamente as redes de trabalho da vigília e possibilitar o início do sono NREM (e-Figura 377.2), que começa tipicamente como estágio N1, com atenuação do eletroencefalograma (EEG) e movimentos oculares lentos (Tabela 377.1). Esse estágio N1, associado à sensação de sonolência, responde por cerca de 5% do tempo de sono noturno. Embora possa ocorrer um processamento sensorial mínimo, a memória não é armazenada. A pressão arterial pode cair levemente, e a respiração se torna mais periódica.

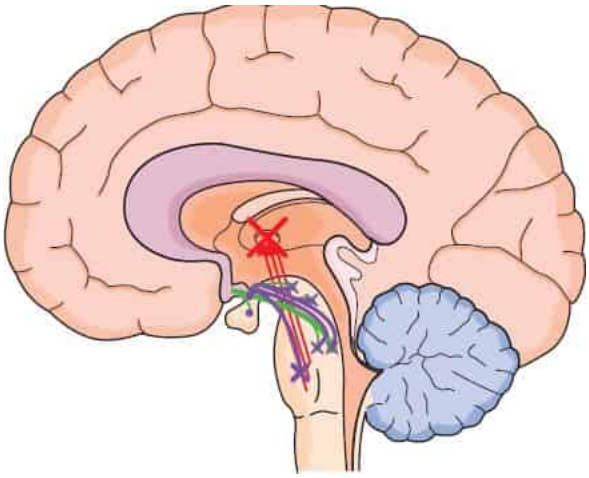

**E-FIGURA 377.2 A ativação do núcleo pré-óptico lateral ventral inibe, subsequentemente (*setas púrpura*), o sistema de ativação reticular (*vermelho*) e os núcleos monoaminérgicos (*verde*), produzindo assim o sono não REM bloqueando o aporte sensorial aos hemisférios.** (Adaptada de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437:1257-1263.)

A característica do sono de estágio N2 é um EEG com fusos de sono e complexos K. Esse estágio representa cerca de 50% de uma noite de sono. Embora o estágio N2 seja considerado de sono leve, ele está associado a menos responsividade a estímulos e a alterações em gás carbônico ($CO_2$) e oxigênio ($O_2$) que o estágio N1. O estágio N3 caracteriza-se por ondas lentas (0,5 a 2 Hz, > 75 μV) no EEG, que são mais proeminentes em áreas do cérebro mais intensamente usadas durante o período de vigília precedente. No estágio 3, que constitui 20% do sono noturno, o indivíduo tem dificuldade de despertar e apresenta respiração rítmica, que é menos responsiva ao $CO_2$ elevado e baixo $O_2$ que durante o estágio N2. Esse estágio também está associado ao reequilíbrio metabólico dos neurônios, das sinapses e da glia.

O sono REM (estágio R) é gerado por neurônios colinérgicos no *nucleus subcoeruleus* no cérebro, o qual ativa outros grupos neuronais à produção dos movimentos oculares rápidos associados, à ativação das ondas do EEG da frequência teta e alfa, à paralisia do músculo esquelético e à regulação reduzida de temperatura. A maioria dos sonhos vívidos ocorre no estágio R, mas eles podem se dar em outros estágios. Uma vez que a maioria dos músculos esqueléticos fica paralisada no estágio R, a ventilação depende unicamente do diafragma. Esse estágio está associado ao volume final de responsividade ao $O_2$ baixo e ao $CO_2$ elevado. Em geral, o estágio R abrange cerca de 20% do sono da noite e termina pela ativação da norepinefrina e dos neurônios serotoninérgicos (e-Figura 377.3). A idade influencia a distribuição dos estágios do sono: o sono REM ocupa 50% do sono no nascimento e então declina gradualmente para 20 a 25% até os 3 anos. Do mesmo modo, o sono de ondas lentas é proeminente nas crianças e declina nos homens por volta dos 30 anos e nas mulheres por volta dos 40 aos 50.

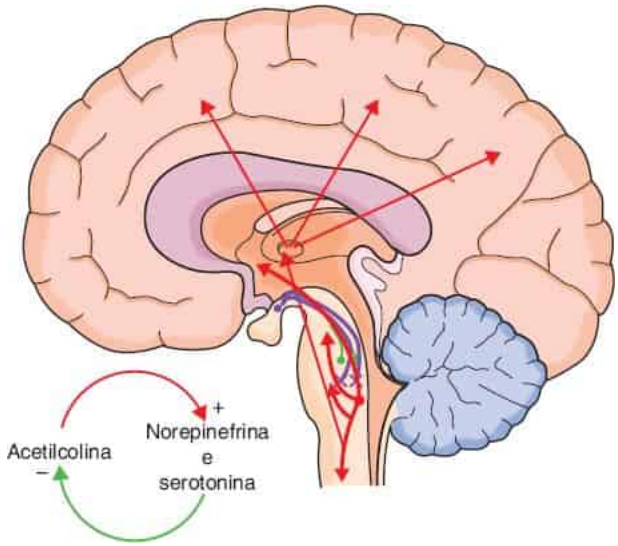


**E-FIGURA 377.3 O sono com movimentos oculares rápidos (REM) é ativado pela ativação do núcleo sublaterodorsal na ponte, que usa acetilcolina (*setas vermelhas*) e desativação adicional (*setas púrpura*) de neurônios produtores de norepinefrina e de serotonina (*verde*).** A relação recíproca de REM ligado (neurônios colinérgicos) e REM desligado (neurônios de norepinefrina e serotonina) é mostrada no canto inferior. (Adaptada de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437:1257-1263.)

O gráfico dos estágios de sono durante a noite demonstra a interação dinâmica dos vários estágios. Como visto em um hipnograma (Figura 377.1), o sono tem ciclos repetitivos de aproximadamente 90 minutos, os quais mostram um predomínio do estágio N3 nos primeiros dois ciclos e uma extensão gradual dos períodos do estágio R ao longo da noite.

Muitos modelos que consideram a interação de vias neuroquímicas que influenciam o sono podem, em teoria, explicar sua regulação fisiológica. O modelo de dois acionadores mais aceito usa os acionadores homeostático e circadiano para explicar o estado de sono-vigília. Outras questões, como o estado psicológico, também têm seu papel. O acionador homeostático é o acúmulo de substâncias que promovem a sonolência enquanto a pessoa está acordada e são metabolizadas durante o sono. As atividades mental e física aumentam esse acionador, ao produzir derivados neuronais (p. ex., adenosina), enquanto a cafeína embota esse acionador, ao bloquear a adenosina. Por outro lado, o acionador do ritmo circadiano promove a vigília e, por meio de seu ciclo previsível, prepara o corpo para atividades antecipadas. O ritmo circadiano ocorre naturalmente e dura um pouco mais de 24 horas, mas é reajustado a cada dia para manter alinhamento com o ciclo natural de dia-noite. Esse ciclo é acionado por uma alça genética de *feedback* de transcrição que ocorre em todas as células do corpo, sincronizadas por um "relógio mestre" no núcleo supraquiasmático, por sinalização complexa, e o hormônio melatonina, o qual é liberado em resposta à escuridão. O ritmo circadiano é ajustado primariamente por luz brilhante e, em menor grau, por exercício, alimentação e interações sociais. Quando esse ritmo é mais forte que o acionador homeostático, a pessoa fica acordada; quando o acionador homeostático é mais forte que o do ritmo circadiano, a pessoa fica adormecida (e-Figura 377.4). Esse modelo teórico ajuda a explicar aspectos da regulação sono-vigília, como os períodos de sonolência após o almoço ou a vigília da noite.

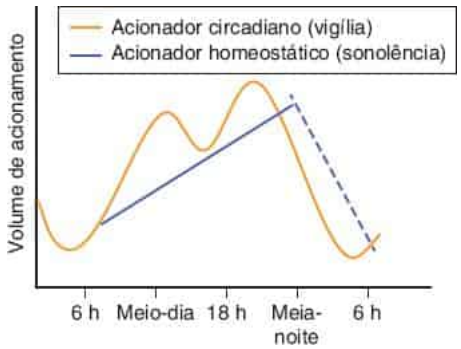


**E-FIGURA 377.4 Gráfico idealizado mostrando o modelo de dois processos.** O acionador circadiano promove a vigília (*laranja*) e o acionador homeostático, o sono (*azul*), com a exibição da interação dinâmica dos dois acionadores.

**Tabela 377.1** Parâmetros dos estágios do sono.*

| ESTÁGIO | ACHADOS NO EEG | MOVIMENTOS OCULARES (EOG) | EMG SUBMENTUAL | FISIOLOGIA ASSOCIADA |
|---|---|---|---|---|
| **Vigília (V)** | **Mais de 50% de um período têm a presença do ritmo dominante posterior** | **Movimentos oculares rápidos** para movimentos lentos. **Os olhos podem piscar** | **Tônus muscular normal a alto** | Registro de memória, controle voluntário sobre a respiração |
| **Estágio N1** | **Atenuação do ritmo dominante posterior com atividade de fundo de baixa amplitude de frequência teta mista** | Movimento *rotatório lento dos olhos* | *Variável, mas menos do que despertar* | Pode ocorrer comportamento automático; processamento cognitivo diminuído, respiração periódica |
| **Estágio N2** | **Complexos K e/ou fusos de sono**. *EEG de frequência mista de baixa amplitude* | *Sem movimentos oculares, mas movimentos lentos podem persistir* | *Amplitude variável, tipicamente mais baixa que V e mais alta que R* | Sem memória, despertar reduzido a estímulos, menos resposta a $CO_2$ elevado e oxigênio baixo |
| **Estágio N3** | **Atividade de ondas lentas (0,5 a 2 Hz, > 75 μV) para 20% de um período.** Fusos de sono e complexos K podem persistir | *Sem movimentos oculares visíveis* | *Amplitude variável, tipicamente mais baixa que N2, podendo ser tão baixa quanto R* | Sem memória, padrão de respiração monótono com menos responsividade a $CO_2$ elevado ou $O_2$ baixo |
| **Estágio R (sono** | **EEG de frequência mista de baixa** | **Movimentos oculares** | **Tônus muscular baixo** | Respostas similares a |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **REM)** | **amplitude.** Ondas *serrilhadas* | **rápidos** | estímulos como sono leve, padrão irregular de respiração, menos resposta a $CO_2$ elevado ou $O_2$ baixo |

*Exigências de estadiamento do sono. Itens **em negrito** são exigências para estadiamento. Itens *em itálico* são achados não exigidos que podem estar presentes naquele estágio. EMG = eletromiograma; EOG = eletro-oculograma. Adaptada de American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. 2nd ed. version 2.4. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.

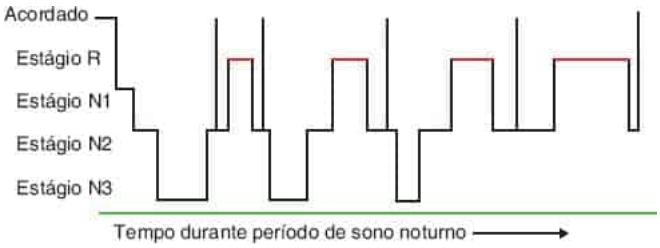


**FIGURA 377.1 Hipnograma mostrando os estágios do sono durante um período de sono.**

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes que busca ajuda médica para questões de sono apresenta uma de três queixas: (1) sonolência excessiva; (2) dificuldade de conseguir dormir ou de sustentar o sono; ou (3) episódios incomuns associados ao sono. A sonolência excessiva pode ser confundida com fadiga ou falta de energia. A dificuldade de dormir à noite pode ser uma dica para as questões diurnas e os episódios noturnos podem ser uma dica para possíveis questões neurológicas. Outros sintomas comuns apresentados incluem cefaleia matinal, lapsos de atenção ou dores musculares difusas.

## DIAGNÓSTICO

Tanto informações subjetivas quanto testes objetivos são usados para investigar as queixas de sono. Questionários, como o chamado *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh), fornecem uma visão ampla dos sintomas do sono, incluindo hora de dormir, hora de acordar, atividades, medicamentos e outras substâncias que poderiam influenciar o sono. Diários sobre o sono também podem fornecer um relatório subjetivo do programa diário (Figura 377.2).

A análise objetiva do sono inclui polissonografia, actigrafia, teste de múltiplas latências do sono e manutenção da análise da vigília. A polissonografia (Figura 377.3) avalia o estágio do sono e a fisiologia associada. O estágio de sono é determinado por EEG, eletro-oculograma e atividade de eletromiograma submentual. As medições que avaliam a fisiologia incluem função respiratória (fluxo de ar, esforço e troca gasosa), atividade de músculos dos membros e eletrocardiograma. A polissonografia é mais útil para interrupção do sono, incluindo apneia do sono, movimentos excessivos, parassonias e sonolência excessiva sem explicação (Tabela 377.2). Registros mais limitados durante a noite podem se concentrar em medições estritamente respiratórias. A actigrafia monitora movimento, tipicamente de uma extremidade não dominante, durante 7 a 28 dias (Figura 377.4). Quando combinada com um diário do sono, a actigrafia estima o tempo total dele e avalia a programação de sono-vigília.

É possível que duas análises diurnas ajudem a estimar o grau de sonolência fisiológica. O teste de múltiplas latências do sono quantifica a sonolência objetiva com base no tempo para o início do sono durante cinco cochilos diários; ele é mais útil para diagnosticar narcolepsia. A manutenção de teste de vigília quantifica a propensão para permanecer acordado durante um período de 40 minutos e pode fornecer evidência objetiva da eficácia diurna da terapia de estimulação.

## HIPERSONIA

A sonolência é normal logo antes de um período de sono típico ou após vigília prolongada. Em 5 a 20% dos adultos, a sonolência ocorre em ambientes não apropriados e afeta a qualidade de vida, em razão dos lapsos de atenção, humor deprimido e capacidades cognitivas reduzidas. Após privação do sono crônica, a percepção de sonolência é reduzida, de tal maneira que esses indivíduos se acostumam a esse impedimento e não reconhecem o grau de sonolência.

## DIAGNÓSTICO

Os médicos devem perguntar aos pacientes com hipersonia sobre restrição de sono, interrupção do sono, questões neurológicas, efeito de medicamentos ou causas clínicas ou psiquiátricas (Figura 377.5). As informações sobre hábitos de sono, incluindo programação semanal e aos fins de semana, assim como do ambiente, podem revelar fatores importantes de contribuição das queixas e dificuldades. Pacientes com apneia do sono, narcolepsia, movimentos periódicos excessivos dos membros, transtornos do ritmo circadiano e parassonias podem ter sonolência diurna excessiva como queixa principal. O relato de roncos, apneia observada, cefaleias matinais, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas ou programa de sono alterado sugere outros transtornos específicos do sono. A sonolência excessiva também pode resultar de muitos transtornos clínicos e de medicamentos. Pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), renal (ver Capítulo 122) ou hepática (ver Capítulo 144), doença reumatológica ou distúrbios endocrinológicos, como hipotireoidismo (ver Capítulo 213) e diabetes (ver Capítulo 216), podem notar sonolência e fadiga. Transtornos neurológicos, como acidente vascular encefálico AVE; (ver Capítulo 379), doenças degenerativas (ver Capítulos 374 e 381), tumor (ver Capítulo 180), doença desmielinizante (ver Capítulo 383) e traumatismo craniano (ver Capítulo 371), podem causar sonolência excessiva.[2]

## DIÁRIO DO SONO DE DUAS SEMANAS

INSTRUÇÕES:

1. Anote a data, o dia da semana e o tipo de dia: Trabalho, Escola, Folga ou Feriado.
2. Coloque a letra "C" no quadro quando você beber café, bebida à base de coca ou chá, "M" quando tomar um medicamento, "A" quando ingerir bebida alcoólica e "E" quando fizer exercícios.
3. Coloque uma linha (|) para mostrar quando você vai para a cama. Pinte o quadro que mostra quando pensa que adormeceu.
4. Pinte todos os quadros que mostram quando você estava dormindo à noite ou quando tira um cochilo durante o dia.
5. Deixe os quadros sem pintar para mostrar quando você estiver acordado tanto à noite quanto durante o dia.

AMOSTRA DE ENTRADA A SEGUIR: em uma segunda-feira, quando estava trabalhando, corri durante meu intervalo de almoço às 13 h, tomei uma taça de vinho no jantar às 18 h, adormeci assistindo à TV das 19 às 20 h, fui para a cama às 22h30, adormeci por volta da meia-noite, acordei e não consegui voltar a dormir por volta das 4 h, voltei a dormir das 5 às 7 h, tomei café e um medicamento às 7 h.

| Data de hoje | Dia da semana | Tipo de Dia: Trabalho, Escola, Folga, Feriado | Meio-Dia | 13 h | 14 h | 15 h | 16 h | 17 h | 18 h | 19 h | 20 h | 21 h | 22 h | 23 h | Meia-noite | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h | 5 h | 6 h | 7 h | 8 h | 9 h | 10 h | 11 h | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| amostra | Segunda-feira | Trabalho | | E | | | | | A | | | | I | | | | | | | | | C M | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Semana 1 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Semana 2 |

*Usado com autorização da American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.*

**FIGURA 377.2 Exemplo de diário do sono.** Os pacientes registram a programação diária, de trabalho e medicamentos.

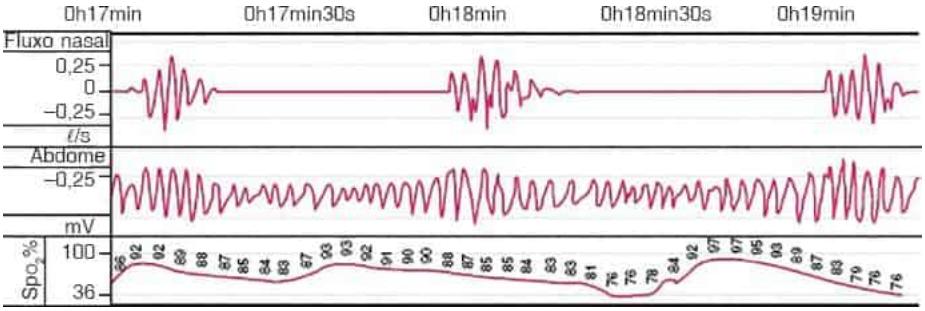


**FIGURA 377.3 Traçado polissonográfico de um paciente com apneia obstrutiva do sono durante 2 minutos de sono com movimento ocular não rápido.** São exibidos: fluxo de ar superior ("fluxo nasal"), registrado com um transdutor de pressão nasal; esforço respiratório ("abdome"), registrado por pletismografia por indutância; e saturação de oxigênio de hemoglobina ($Sp_{O2}$), registrada por oximetria de pulso.

A sonolência pode ser quantificada subjetivamente por questionários ou por medições fisiológicas, como o teste de múltiplas latências do sono. A escala de sono de Epworth quantifica a sonolência, ao pedir que o sujeito classifique, em uma escala de 0 a 3 (0, sem chance; 3, alta probabilidade), a chance de cochilar em oito situações (Tabela 377.3). O escore de 7 é considerado média, enquanto um de 10 ou mais é coerente com sonolência

subjetiva. Esse escore tem correlação moderada com medidas objetivas de sonolência e melhor correlação com a intensidade da apneia obstrutiva do sono. O teste de múltiplas latências do sono é um teste rápido para narcolepsia, e a manutenção do teste de vigília fornece um retrato da habilidade do paciente em permanecer acordado.

## Narcolepsia

### DEFINIÇÃO

A narcolepsia, que inclui uma tétrade de sonolência excessiva, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas, é classificada em pacientes com níveis reduzidos do neurotransmissor hipocretina-1 (também conhecida por orexina) ou cataplexia (tipo 1) e naqueles sem cataplexia ou sem hipocretina-1 baixa (tipo 2).

| Tabela 377.2 | Indicações para polissonografia. |
|---|---|

| A POLISSONOGRAFIA É INDICADA DE ROTINA PARA: |
|---|
| Diagnóstico de distúrbios de respiração relacionados com o sono (SRBDs, sleep-related breathing disorders), incluindo síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em pacientes com doença cardíaca, cerebral, neuromuscular ou do pulmão |
| Pacientes com sintomas relacionados com o sono e com doença cardíaca, cerebral (vascular), neuromuscular, pulmonar ou outra doença orgânica de grande porte |
| Titulação de pressão positiva nas vias respiratórias (PAP) em pacientes com SRBDs |
| Avaliação clínica pré-operatória para pesquisar SAOS antes de cirurgia da via respiratória superior ou terapia de aparelho oral para SAOS |
| Pacientes com suspeita de transtornos noturnos de movimento |
| Pacientes com suspeita de narcolepsia ou sonolência excessiva diurna não explicada podem precisar da polissonografia e do teste de múltiplas latências do sono no dia seguinte |
| **Polissonografia de seguimento:** |
| Após titulação de tratamento com aparelho oral ou ajuste final em pacientes com SAOS |
| Em seguida ao tratamento cirúrgico de pacientes com SAOS moderada a grave |
| Após tratamento cirúrgico ou dentário de pacientes com SRBDs, cujos sintomas retornaram |
| Ganho ou perda de peso substancial em pacientes em PAP para SRBD |
| Resposta clínica insuficiente para a terapia PAP |
| Avaliação de pacientes com comportamentos profundos potencialmente prejudiciais ou sugestivos de parassonias incomuns ou atípicas ou nas quais padrões motores específicos estejam em questão |
| **A POLISSONOGRAFIA *NÃO É* INDICADA DE ROTINA PARA:** |
| Pacientes cujos sintomas desaparecem com tratamento de pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) |
| Diagnóstico de doença crônica do pulmão |
| Diagnóstico de parassonias típicas, não complicadas e não lesivas quando o diagnóstico é claramente delineado |
| Pacientes com epilepsia que não tenham queixas coerentes como a de um transtorno do sono |
| Diagnóstico ou tratamento da síndrome das pernas inquietas, exceto quando exista incerteza diagnóstica |
| Estabelecimento do diagnóstico de depressão |
| Diagnóstico de transtornos do sono do ritmo circadiano |

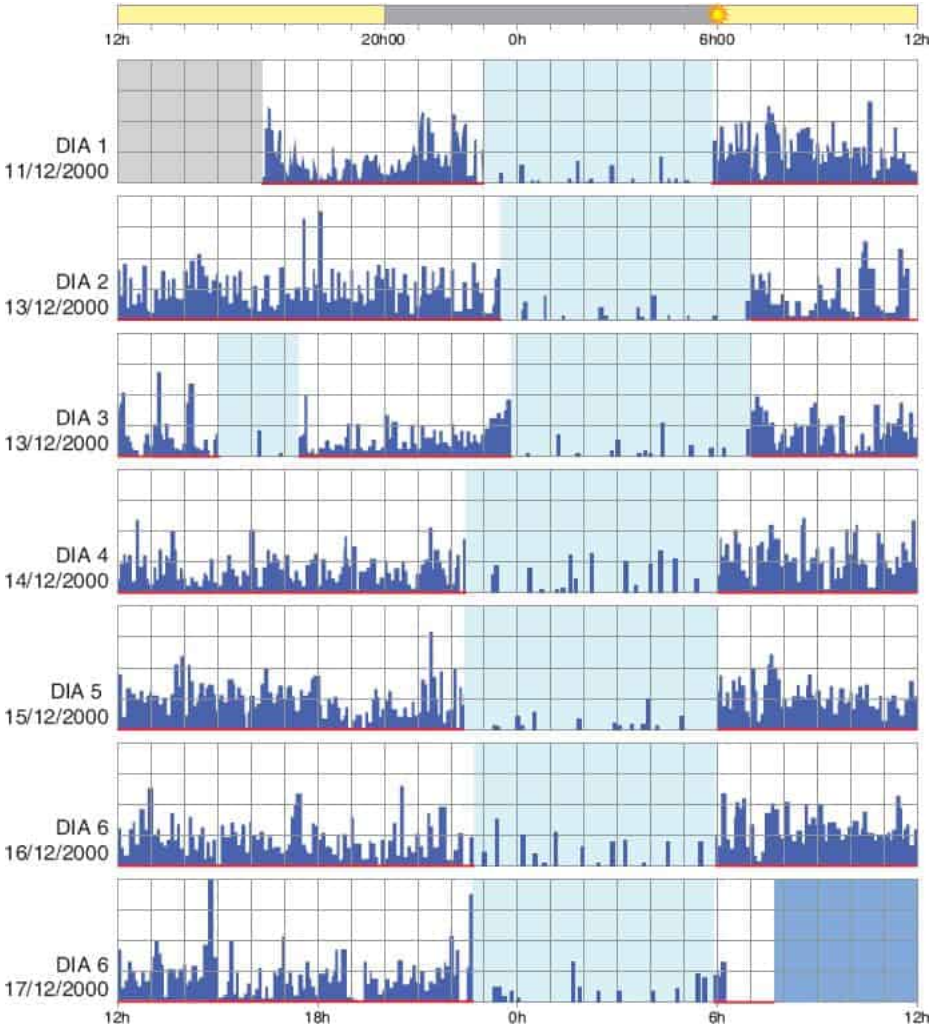


**FIGURA 377.4** **Relatório de actigrafia.** As áreas sombreadas são classificadas como tempo de descanso; assim, a hora de dormir é das 23 horas até a meia-noite e a hora de acordar, por volta das 6 horas. Um cochilo é observado no dia 3, no meio da tarde.

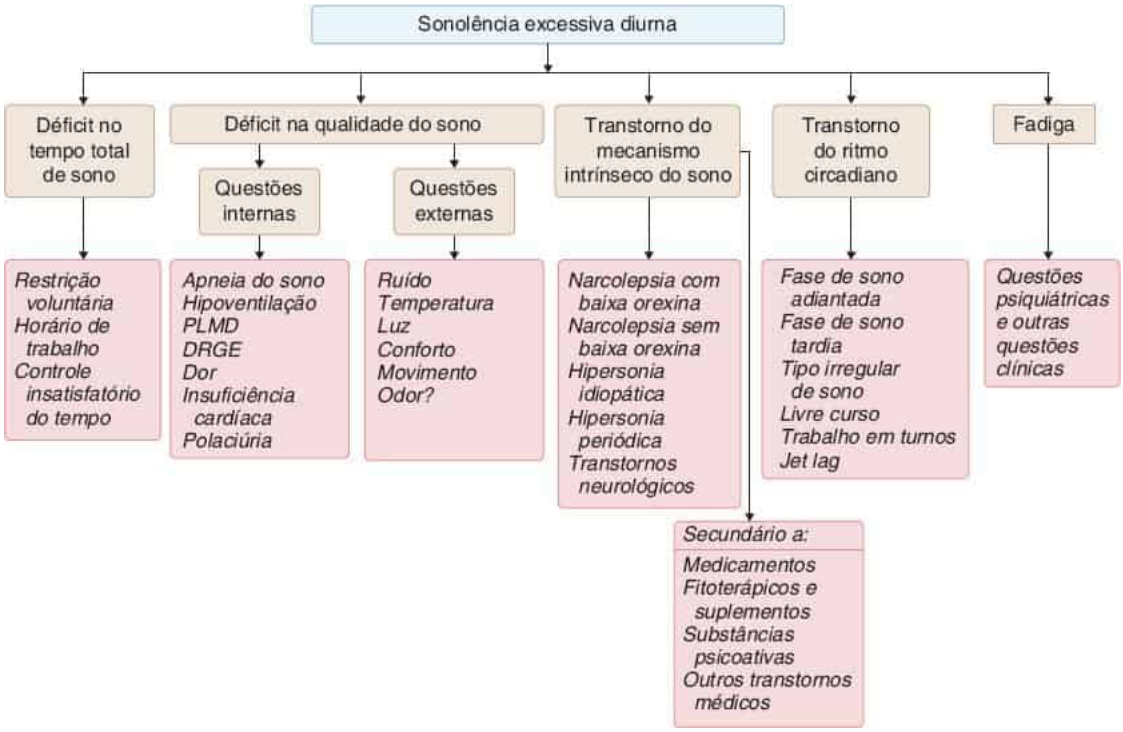


**FIGURA 377.5 Diagnóstico diferencial de sonolência diurna excessiva.** DRGE = doença do refluxo gastresofágico; PLMD = transtorno de movimento periódico dos membros (*periodic limb movement disorder*).

**Tabela 377.3** Escala de sono de Epworth.

Qual é a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações a seguir, em contraste com apenas sentir-se cansado? Isso se refere a seu modo de vida usual recente. Mesmo que você não tenha feito algumas dessas coisas recentemente, tente pensar em como elas teriam afetado você. Use a escala a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação.

0 = nenhuma chance de cochilar
1 = leve chance de cochilar
2 = chance moderada de cochilar
3 = alta chance de cochilar

| SITUAÇÃO | CHANCE DE COCHILAR |
|---|---|
| Ficar sentado e lendo | _____ |
| Assistindo à TV | _____ |
| Sentado e inativo em local público (teatro ou reunião) | _____ |
| Como passageiro em um carro por 1 h sem parada | _____ |
| Deitado para descansar à tarde quando as circunstâncias permitem | _____ |
| Sentado e conversando com alguém | _____ |

| | |
|---|---|
| Sentado tranquilamente após o almoço (sem bebida alcoólica) | _____ |
| Em um carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito | _____ |
| Total | _____ |

Adaptada de Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.

## EPIDEMIOLOGIA

A narcolepsia do tipo 1 afeta 1 em 2 mil a 6 mil indivíduos; 40 a 80% têm a tétrade completa e aproximadamente 50% se queixam de interrupção do sono. Mais de 90% dos indivíduos com cataplexia nos EUA apresentam o gene HLA-DQB1*0602. A narcolepsia do tipo 2 ocorre em 2 por 1.000 indivíduos; cerca de 40% apresentam o gene HLA-DQB1*0602 e alguns exibem níveis de hipocretina-1 intermediários no líquido cefalorraquidiano (LCR). Apesar da conexão a um gene, o risco para parentes de primeiro grau é de apenas 1 a 2%, ou cerca de 10 a 50 vezes de aumento no risco, se comparado àquele da população geral. Alguns dados sugerem uma ligação a antígenos infecciosos, como a vacina contra *influenza* de 2009, H1N1, usada na Europa e na China.[3]

## BIOPATOLOGIA

A narcolepsia do tipo 1 reflete a perda de neurônios produtores de hipocretina no hipotálamo lateral. Esse neurotransmissor é importante para estabilizar o estado de sono-vigília e para controle motor. Assim, as manifestações da doença estão associadas a desvios frequentes de estágio e intrusão de fragmentos do sono REM na vigília. Não se sabe por que esses neurônios são perdidos, mas mecanismos imunes são postulados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tétrade de sonolência excessiva, cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono é a principal manifestação clínica. Cataplexia é a perda abrupta de tônus muscular desencadeada por fortes estímulos emocionais, como riso, surpresa ou raiva. Os pacientes têm ciência dos arredores, mas perdem controle muscular, primeiro na face e no pescoço, depois nos braços e, então, no tronco e nas pernas. As alucinações hipnagógicas (início do sono) e hipnopômpicas (final do sono) são vívidas e costumam ser assustadoras como episódios visuais ou auditivos. A paralisia do sono é a incapacidade de se mover ou de falar, geralmente durante a transição de despertar do sono, quando os indivíduos têm consciência completa ou parcial dos arredores. Os pacientes descrevem um forte sentimento de tragédia prestes a acontecer ou de terem de escapar de um perigo iminente. Em geral, aqueles com narcolepsia sentem que cochilos curtos são revitalizantes. Com frequência, o sono desses pacientes é fragmentado, interferindo nas atividades diárias, e a vigília interrompe o sono da noite. A paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas podem ocorrer em indivíduos normais, especialmente após a privação do sono, mas a cataplexia é praticamente patognomônica para narcolepsia.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de narcolepsia dos tipos 1 e 2 baseia-se em uma latência média de sono inferior a 8 minutos e a ocorrência do sono REM em pelo menos dois dos cinco cochilos de um teste de múltiplas latências do sono. Esse teste deve ser precedido e documentado por pelo menos 6 horas de sono antes do estudo. A polissonografia da noite anterior também não deve mostrar outras doenças do sono. Um nível baixo de hipocretina no LCR em alguém com sonolência excessiva também pode confirmar o diagnóstico de narcolepsia do tipo 1.

## TRATAMENTO

O tratamento da narcolepsia se concentra em melhorar os sintomas de sonolência excessiva, cataplexia e intrusão do sono REM na vigília (Tabela 377.4).[4] A sonolência exige uma abordagem tripla que envolve melhora da qualidade do sono, prescrição de estimulantes e controle da cataplexia. O sono noturno pode ser melhorado com oxibato de sódio (4,5 a 9 g, divididos em doses durante a noite), o que melhora o alerta diurno e reduz a cataplexia.[A1] Cochilos planejados podem

ajudar alguns pacientes e estimulantes, como modafinila (100 a 600 mg/dia), armodafinila (50 a 250 mg/dia), metilfenidato (5 a 60 mg/dia) e dextroanfetamina (5 a 60 mg/dia), podem melhorar a sonolência diurna, mas não eliminá-la. Para evitar mais interrupção do sono, os pacientes não deverão usar estimulantes à noite e durante o período noturno. O solriamfetol (um inibidor seletivo da dopamina e da norepinefrina em 75 a 300 mg/dia) pode reduzir a sonolência diurna.[A2] Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) (ver Capítulo 369, Tabela 369.5) e os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs) (ver Capítulo 369, Tabela 365.9) também reduzem a cataplexia, assim como a paralisia do sono e as alucinações.

## PROGNÓSTICO

A narcolepsia é um transtorno para a vida toda. Os pacientes que a apresentam na adolescência ou no início da vida adulta podem progredir para sintomas mais graves, mas o transtorno não afeta a longevidade.

### Outras hipersonias

A hipersonia idiopática é um transtorno no qual a hipersonia não pode ser explicada por outro transtorno, caracteriza-se por hipersonia implacável e tem melhora mínima com a terapia. Os pacientes descobrem que seus sintomas persistem, apesar de longos períodos de sono, com latências médias de menos de 8 minutos, geralmente não mostram sono REM, mas podem apresentar o estágio N3 no teste de múltiplas latências do sono. A hipersonia periódica também pode ocorrer na síndrome de Kleine-Levin (uma síndrome de hipersonia periódica, hiperfagia e hipersexualidade) e na hipersonia perimenstrual.

**Tabela 377.4** Terapias para narcolepsia.

| MODALIDADE | DOSE INICIAL | DOSE MÁXIMA DIARIA | HORÁRIO DE INTERVENÇÃO |
|---|---|---|---|
| Cochilos programados | 10 a 15 min | 1 a 3 cochilos | Logo antes da hora de acordar |
| **ESTIMULANTE DE VENDA LIVRE** | | | |
| Cafeína | 25 mg | 300 mg | Manhã |
| **ESTIMULANTES** | | | |
| Modafinila | 100 a 200 mg | 600 mg | Manhã e tarde |
| Armodafinila | 50 a 150 mg | 250 mg | Manhã |
| Metilfenidato | 5 a 10 mg | 120 mg | Manhã e tarde |
| Metilfenidato ER | 10 a 20 mg | 120 mg | Manhã |
| Dextroanfetamina | 5 a 10 mg | 60 mg | Manhã e tarde |
| Combinação dextroanfetamina/anfetamina | 5 a 10 mg | 60 mg | Manhã e tarde |
| **MELHORA O SONO NOTURNO, A VIGÍLIA DIURNA E A CATAPLEXIA** | | | |
| Oxibato de sódio | 2,25 g | 9 g | Ao deitar e 4 h no sono |
| **TERAPIAS PARA CATAPLEXIA (NÃO APROVADAS PELA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION** | | | |

| [FDA] NOS EUA) | | | |
|---|---|---|---|
| Fluoxetina | 10 a 20 mg | 40 mg | Manhã |
| Venlafaxina | 75 mg | 225 mg | Manhã dose mais baixa ou dividida |
| Protriptilina | 5 mg | 30 mg | Manhã dose mais baixa ou dividida |

**TRATAMENTO**

O tratamento da sonolência deverá se concentrar na causa subjacente. Um passo inicial é estender o tempo total de sono para observar se a privação do dele tem alguma influência. Os estimulantes, como modafinila (100 a 600 mg),[A3] deverão ser usados somente em indivíduos impedidos pelos sintomas e nos quais outras terapias tenham falhado para corrigir a hipersonia. Alguns pacientes com a síndrome de Kleine-Levin respondem ao lítio.

## DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS RELACIONADOS COM O SONO

Nos adultos, esses distúrbios incluem apneia obstrutiva do sono, apneias centrais do sono (incluindo a respiração de Cheyne-Stokes) e distúrbios de hipoventilação relacionados com o sono (incluindo obesidade-hipoventilação, hipoventilação alveolar central congênita e idiopática e hipoventilação decorrente de distúrbios médicos e supressores respiratórios). Essas categorias e os distúrbios clínicos podem se sobrepor, mas cada um deles tem aspectos distintos. A apneia obstrutiva do sono e a respiração de Cheyne-Stokes são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulos 52 e 53). Pacientes com disfunção do tronco encefálico têm apneias centrais, enquanto os pacientes com obesidade (ver Capítulo 207), doenças da parede torácica (ver Capítulo 92) e distúrbios neuromusculares (ver Capítulo 394) e do sistema nervoso central com hipoventilação manifestarão hipoventilação e hipoxemia relacionadas com o sono e associadas à apneia central ou obstrutiva.

### Apneia do sono

A *apneia obstrutiva do sono* caracteriza-se por episódios de ausência (apneia) ou atenuação (hipopneia) de fluxo de ar na via respiratória superior durante, pelo menos, 10 segundos, com esforço ventilatório contínuo e tipicamente cada vez mais forte, seguido de despertar e retomada da ventilação. A asfixia repetitiva, com frequência cíclica, e a fragmentação do sono são as marcas registradas desse distúrbio. A *apneia central do sono* é definida por episódios repetitivos – periódicos, intermitentes ou erráticos – de pelo menos 10 segundos de esforço respiratório ausente.

## HIPOVENTILAÇÃO RELACIONADA COM O SONO

A hipoventilação alveolar relacionada com o sono é definida por elevação, intermitente ou sustentada, dos níveis da pressão parcial de gás carbônico ($P_{CO}2$) arterial – ≥ 55 mmHg ou ≥ 10 mmHg acima de quando acordado –, com ou sem apneia total. A hipoventilação alveolar pode ocorrer somente durante o sono ou ser exacerbada durante o sono em pacientes que manifestam distúrbios de hipoventilação enquanto acordados. As apneias central e obstrutiva do sono podem estar presentes; na ausência desses episódios, a hipercapnia e a hipoxemia relacionadas com o sono são tipicamente mais prolongadas do que as observadas com as apneias do sono.

## BIOPATOLOGIA

Em pacientes com apneia obstrutiva do sono, particularmente naqueles com obesidade, o movimento da parede torácica fica restrito, com estreitamento mecânico e reflexo da via respiratória superior, complacência aumentada da via respiratória superior, instabilidade ventilatória e habilidade prejudicada de compensar a resistência aumentada dessa via. Todas essas anormalidades podem contribuir para a obstrução da via respiratória superior

durante o sono, assim como no ciclo de vigília-sono NREM e na periodicidade respiratória. Durante o sono REM, orientação neural errática e inibição neural descendente de músculos acessórios ventilatórios e da via respiratória superior podem levar à hipoventilação e/ou à apneia obstrutiva.

Com cada evento obstrutivo, a combinação de asfixia progressiva, pressão intratorácica negativa ascendente e ativação autônoma e comportamental leva a alterações cardíacas e cerebrovasculares agudas, incluindo pós-carga aumentada de ambos os ventrículos esquerdo e direito, complacência ventricular esquerda reduzida, pressão arterial pulmonar aumentada, fluxo sanguíneo reduzido da artéria coronária e demanda aumentada de oxigênio para o miocárdio (ver Figura 377.3). O despertar abrupto ao término dos eventos obstrutivos está associado a vasoconstrição periférica e aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial sistêmica, mesmo que o débito cardíaco continue a cair.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, a apneia central do sono é caracteristicamente aquela do tipo da respiração de Cheyne-Stokes, mediada por variáveis fisiológicas de interação, incluindo alterações de volume pulmonar, ritmo circulatório e um gradiente mais alto do que o normal entre tensões de dióxido de carbono arterial e inspirado ($P_{CO}2$), havendo aumento da resposta ventilatória a uma alteração nos gases sanguíneos. O efeito resultante é a oscilação de ventilação entre apneia central e hiperpneia, à medida que os estados de sono e vigília oscilam. Em outras circunstâncias, as apneias centrais podem estar ligadas a respostas de quimiossensibilidade neural disfuncional, resultando em apneia subsequente, como se observa nas síndromes de hipoventilação alveolar idiopáticas, associadas a medicamentos e centrais. A hipoventilação relacionada com o sono sem apneia central ou obstrutiva está patogeneticamente ligada à inibição neural de músculos respiratórios de postura e mecânica respiratória perturbada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Apneia obstrutiva do sono

As principais manifestações da apneia obstrutiva do sono incluem ronco crônico e alto; sonolência excessiva diurna; e sons de sufocamento ou ofegância relacionados com o sono noturno, testemunhados pelo acompanhante (e-Figura 377.5). A sonolência excessiva diurna ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono e pode ser quantificada por exames laboratoriais que monitoram a propensão de adormecer durante o dia ou por questionários ou escalas subjetivas que avaliam a sonolência ou diminuições na qualidade de vida. A resolução da apneia obstrutiva do sono não necessariamente resolve a sonolência excessiva diurna, sugerindo, assim, a possibilidade de uma disfunção neurológica sustentada de um quadro de hipoxemia crônica intermitente e destacando a associação desse quadro de apneia obstrutiva do sono com anormalidades metabólicas, neurocognitivas, respiratórias e cardiovasculares. Transtornos de humor, incluindo depressão e irritabilidade, assim como disfunções em memória visual e de trabalho, parecem estar relacionados com a gravidade da fragmentação do sono e da hipoxemia. A boca seca pela manhã é um sintoma comum, assim como a cefaleia matinal. A insônia pode estar associada à interrupção repetitiva do sono, característica da apneia do sono. Ativações transitórias durante o sono N3 podem resultar em parassonias, como sonambulismo e falar dormindo. Ativações e trabalho aumentado para respirar podem resultar em sono inquieto e suores noturnos. A noctúria, possivelmente mediada via receptores natriuréticos atriais, pode ser resolvida com tratamento.

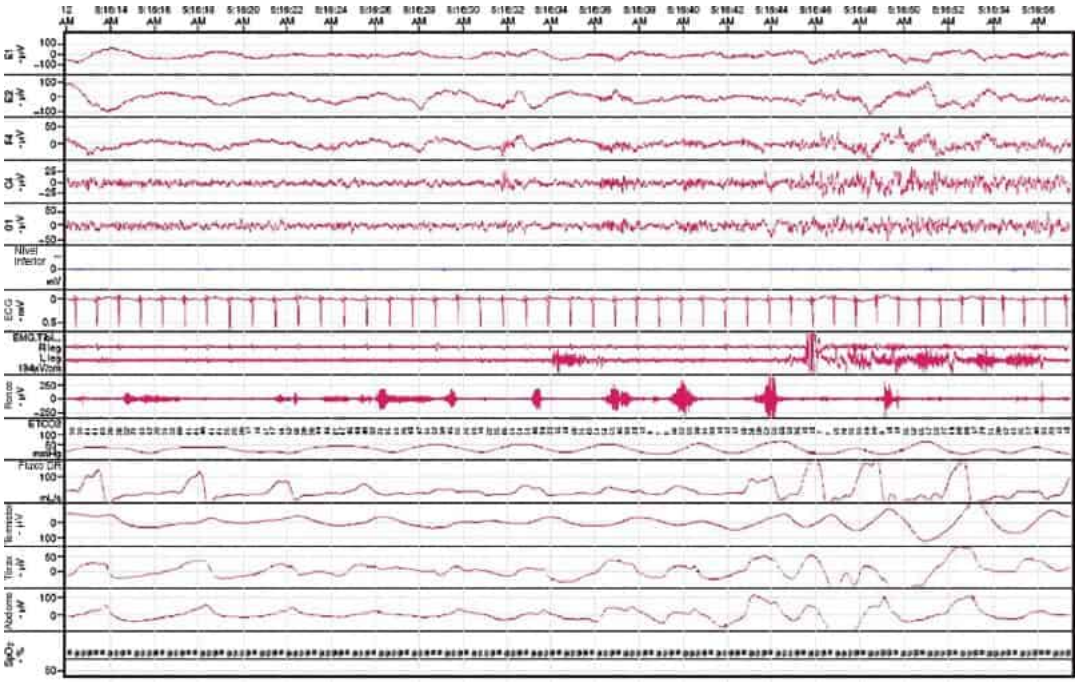

**E-FIGURA 377.5 Amostra de 45 segundos de sono não REM identificando hipopneia obstrutiva.** Observa-se atenuação do fluxo de ar nasal e oronasal tanto no transdutor de pressão nasal (Fluxo_DR) como no termistor oronasal (*Termistor*), acompanhado por nivelamento inspiratório/limitação de fluxo do fluxo aéreo (como visto no transdutor de pressão), aumento do esforço respiratório torácico e abdominal (inspiração [deflexão para cima]) e ronco em crescendo (*Ronco*). Observe a PCO2 ($ETCO_2$) de expiração final em crescimento consistente por toda a hipopneia. O episódio é terminado por uma queda eletroencefalográfica abrupta (F4, C4, C3) e movimento abrupto das pernas, observado em eletromiograma do tibial anterior (EMG Tib).

Anormalidades da via respiratória superior associadas à apneia obstrutiva do sono incluem congestão nasal, rinite, sinusite crônica, anormalidades anatômicas nasofaríngeas e anormalidades craniofaciais, como micrognatia e retrognatia. Amígdalas grandes, tecido mole redundante do palato e língua grande estão todos associados a uma orofaringe "obstruída", mas o papel preciso dessas anormalidades de via respiratória superior na patogênese do distúrbio ainda é obscuro.[5]

A apneia obstrutiva do sono está em geral associada a distúrbios clínicos de grande porte, incluindo hipertensão cardiovascular (p. ex., insuficiência cardíaca [ver Capítulos 52 e 53], sistêmica [ver Capítulo 70][6] e hipertensão pulmonar [ver Capítulo 75], arritmias, incluindo fibrilação atrial [ver Capítulo 58][7] e doença da artéria coronária), a distúrbios cerebrovasculares (p. ex., AVE e ataque isquêmico transitório [ver Capítulo 379]), pulmonares (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC; ver Capítulo 82], asma [ver Capítulo 81] e doença pulmonar intersticial [ver Capítulo 86]) e a distúrbios metabólicos (p. ex., síndrome metabólica). Esses quadros tendem a apresentar um prognóstico pior quando a apneia obstrutiva do sono não é tratada.

## Apneia central do sono

Esse quadro é mais prevalente em pacientes que usam opioides (ver Capítulo 31), durante o qual a respiração em salvas com apneias centrais é característica, e em pacientes com distúrbios congênitos e adquiridos do sistema nervoso central e/ou da coluna cervical, cuja respiração do tipo Biot é característica (e-Figura 377.6). A respiração de Cheyne-Stokes, a forma mais comum de apneia central do sono, se manifesta como um padrão de respiração em crescendo-decrescendo, sendo a apneia central ou hipopneia o nadir do ciclo de esforço de respirar (e-Figura 377.7); a apneia central do sono com respiração de Cheyne-Stokes prevalece em pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 52), na qual é um preditor independente de mortalidade aumentada. Pacientes com insuficiência cardíaca e respiração de Cheyne-Stokes tendem a manifestar tensões mais baixas de dióxido de carbono arterial ($P_{CO}2$) enquanto acordados quando comparados aos com insuficiência cardíaca. A taxa de mortalidade aumentada nesse cenário tem sido correlacionada com a gravidade da carga hipoxêmica noturna associada.

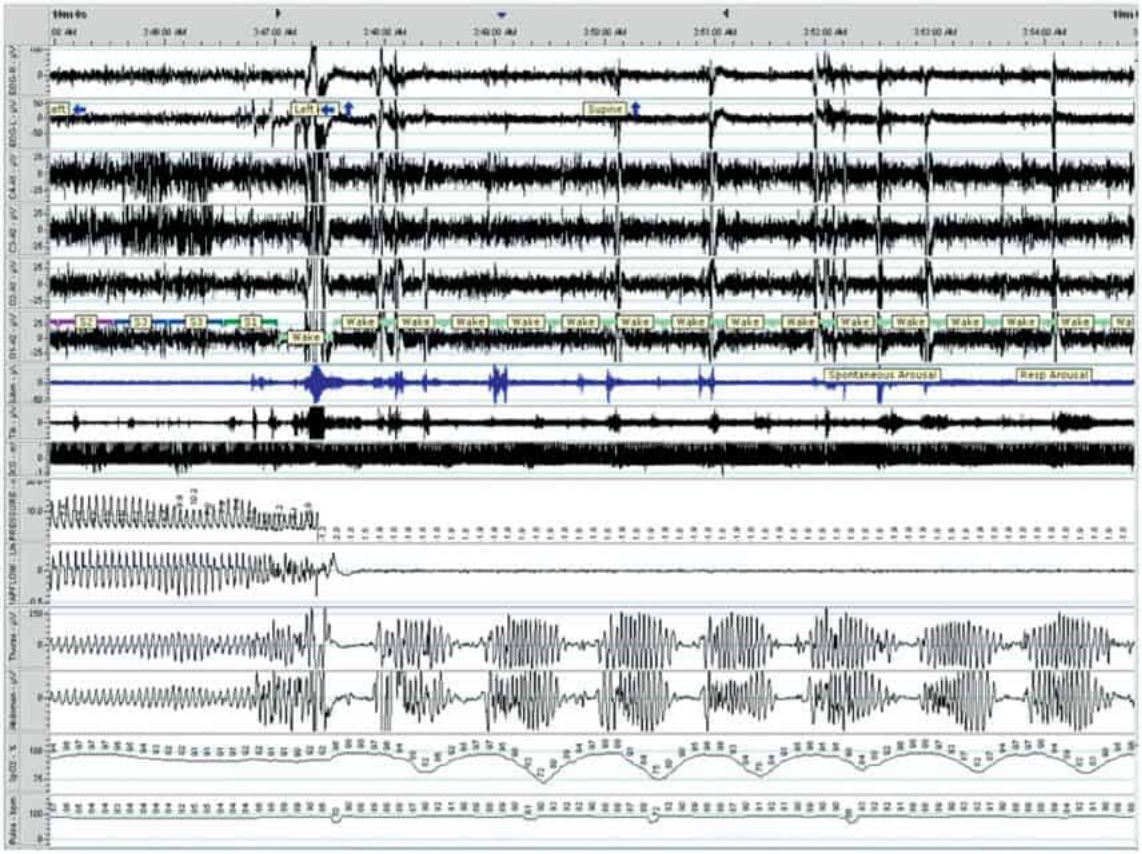


**E-FIGURA 377.6 Amostra de um registro polissonográfico de paciente com insuficiência cardíaca e respiração de Cheyne-Stokes no sono, com esforço respiratório típico, fluxo de ar e saturação de $O_2$ crescentes e decrescentes, com apneias centrais repetitivas (*setas azuis*).** A respiração de Cheyne-Stokes é observada no término da servoventilação usada no começo do registro.

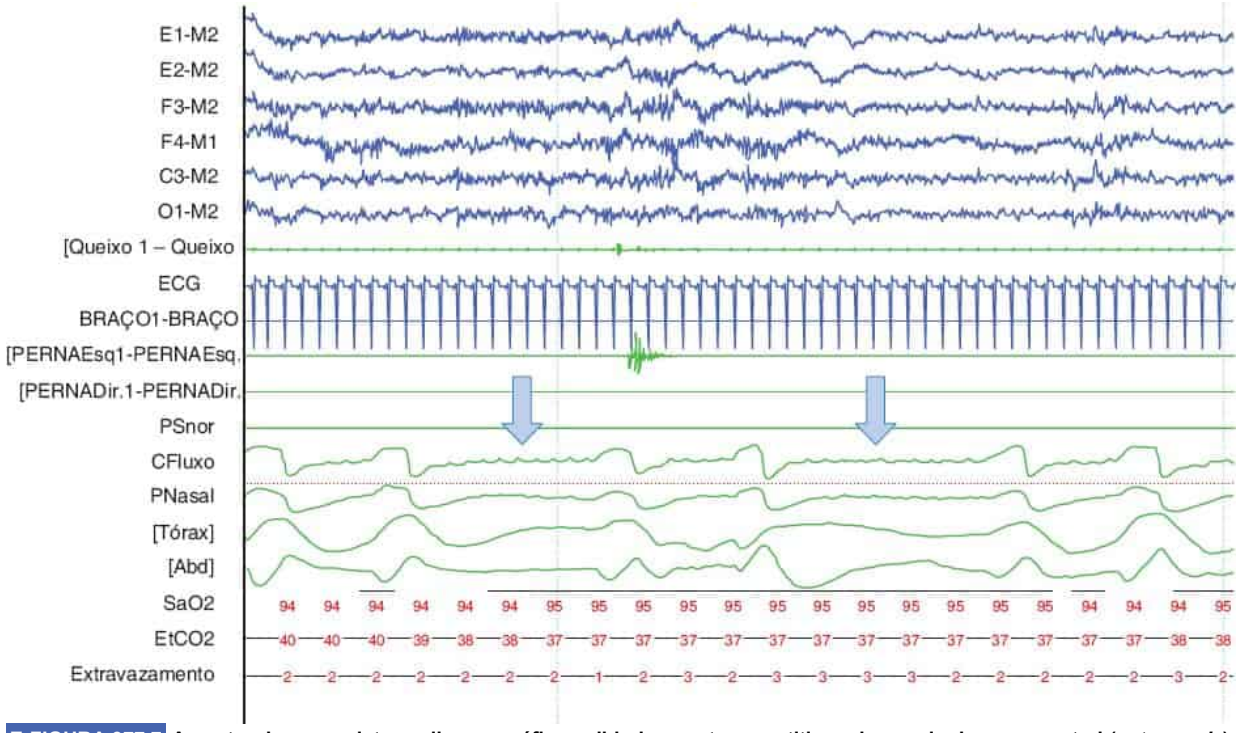


**E-FIGURA 377.7 Amostra de um registro polissonográfico exibindo eventos repetitivos de apneia do sono central (*setas azuis*).** O paciente não mostra movimento torácico, indicando que se trata de episódio central por natureza.

### Hipoventilação relacionada com o sono

Pacientes com hipoventilação relacionada com o sono podem notar sonolência diurna, fadiga, cefaleia matinal ou sono não restaurador, sendo comum em indivíduos com obesidade central (com frequência associada à síndrome de hipoventilação-obesidade), doença neuromuscular e da parede torácica, transtornos de hipoventilação central (com controle respiratório desordenado), DPOC e uso de narcóticos.

## DIAGNÓSTICO

O rastreamento não é indicado a pacientes assintomáticos,[8] mas um grau elevado de suspeita clínica em pacientes sintomáticos[9] deve levar o médico a pedir uma polissonografia, que geralmente envolve o monitoramento a noite toda em casa ou em um laboratório do sono (ou no leito, em pacientes hospitalizados). No laboratório do sono ou em um hospital, os dados são reunidos por meio de eletroencefalografia, eletro-oculografia (principalmente para determinar os movimentos oculares rápidos característicos do sono REM), eletrocardiografia, eletromiografia da perna e do queixo (submentual) e medidas de esforço respiratório (fluxo de ar, saturação de oxigênio na hemoglobina e níveis de dióxido de carbono alveolares ou arteriais). Os registros audiovisuais podem identificar o ronco em crescendo e os esforços da respiração paradoxal toracoabdominal para ajudar a diferenciar a hipopneia obstrutiva da não obstrutiva. Estudos do sono realizados em casa, que monitoram somente parâmetros respiratórios básicos, são bons para elaborar o diagnóstico com custo menor em pacientes com suspeita de apneia obstrutiva do sono sem hipoventilação de grande porte, comorbidades cardiovasculares ou cerebrovasculares.[A4] A polissonografia no laboratório tem a vantagem de registrar mais parâmetros, como o dióxido de carbono em ambiente controlado, e de permitir a titulação objetiva de pressão na via respiratória positiva e/ou de oxigênio durante a mesma noite como a porção diagnóstica do estudo.

## TRATAMENTO

Para a apneia obstrutiva do sono, perder peso e evitar dormir em decúbito dorsal são componentes importantes do tratamento.[10] A base principal da reversão imediata e efetiva do transtorno é a pressão positiva nas vias respiratórias (PAP, *positive airway pressure*), geralmente em modo

contínuo (pressão positiva contínua nas vias respiratórias [CPAP, *continuous positive airway pressure*]). Essa terapia demanda o comprometimento significativo para sua conformidade, e o médico deve acompanhar de perto e trabalhar com o paciente para garantir seu uso. Tanto a PAP contínua quanto a em dois níveis são efetivas em melhorar a hipoventilação relacionada com o sono e a vigília, bem como a qualidade de vida na síndrome de hipoventilação da obesidade.[A5,A6] Embora a PAP possa melhorar os sintomas, ela não reduz os futuros episódios cardiovasculares ou a morte.[A7]

Nem o oxigênio suplementar isolado nem os medicamentos fornecem benefício ótimo. Um dispositivo de avanço mandibular também pode ser uma terapia efetiva;[A8] por outro lado, a uvulopalatofaringoplastia, a redução de tecido volumétrico do palato ou da língua (ou de ambos) por radiofrequência e a uvuloplastia com *laser* não são recomendadas como terapia de primeira linha para pacientes sintomáticos. Modalidades terapêuticas promissoras em evolução incluem neuroestimulação implantável do nervo hipoglosso,[A9] pressão positiva expiratória nas vias respiratórias nasais e terapia de pressão oral. Solriamfetol, um inibidor seletivo de recaptação de dopamina e norepinefrina e com efeitos robustos de promoção de vigília, a 75 a 300 mg, pode aumentar de maneira significativa a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva, geralmente com efeitos colaterais toleráveis.[A9b]

Em pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 53), o aumento da taxa de mortalidade associada à respiração de Cheyne-Stokes pode ser reduzida por uma resposta efetiva à CPAP. A servoventilação adaptativa pode melhorar a respiração de Cheyne-Stokes, a qualidade de vida e o *status* funcional em pacientes com insuficiência cardíaca, mas não reduz a taxa de mortalidade, com um estudo demonstrando o aumento dela.[A10] A estimulação transvenosa do nervo frênico também consegue normalizar essa respiração, mas, novamente, sem redução demonstrada da taxa de mortalidade.[A11]

Alguns pacientes com hipoventilação relacionada com o sono podem ser tratados com ventilação não invasiva, com oxigênio suplementar, conforme o caso, e titulada para tratar principalmente as apneias obstrutivas (comuns em pacientes com síndrome de obesidade e hipoventilação e DPOC), assim como hipoventilação não apneica e hipoxemia. A ventilação não invasiva isolada *não* deve ser considerada uma terapia segura em pacientes com hipoventilação alveolar central, nos quais a traqueostomia e a ventilação assegurada por 24 horas deverão ser consideradas o padrão de tratamento.

## Insônia

### DEFINIÇÃO

A insônia é a queixa de dificuldade em iniciar o sono ou mantê-lo, ou de sono não revitalizante que resulta em sintomas diários de cansaço excessivo ou impedimento de desempenho. Algumas pessoas podem precisar de menos sono e não apresentar sequelas diurnas, o que as diferencia dos indivíduos com insônia. A insônia crônica é definida por sintomas que persistem por mais de 3 meses, independentemente da causa ou das associações subjacentes.

### EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos indivíduos apresenta dificuldades ocasionais para dormir ou se manter dormindo, geralmente provocadas por desafios psicológicos ou alterações súbitas no ambiente. Aproximadamente 35% dos indivíduos se queixam de dificuldade intermitente com o sono e cerca de 10% têm insônia crônica. Mulheres, idosos e pacientes com doença clínica crônica ou psiquiátrica estão predispostos a desenvolver insônia, que também é mais comum em indivíduos com *status* socioeconômico mais baixo e instrução educacional menos satisfatória. Pacientes com traços de comportamento, como tendência obsessivo-compulsiva, ruminação de pensamentos frequente ou estratégias de enfrentamento ruins, também estão em maior risco para insônia.

### BIOPATOLOGIA

Com frequência, os pacientes com insônia fornecem dicas direcionadas aos mecanismos por trás da doença. Estudos de pacientes com insônia mostram que esses indivíduos estão em um estado de excitação exagerada, com índices metabólicos cerebrais aumentados durante o sono NREM. A maioria dos pacientes apresenta múltiplos fatores que contribuem para a insônia, incluindo aspectos que predispõem ao episódio, eventos que precipitaram a insônia e comportamentos de má adaptação que a perpetuam. Muitos pacientes têm um transtorno psiquiátrico coincidente (ver Capítulo 369) ou problemas psicológicos ou clínicos. Pacientes com depressão ou ansiedade podem sofrer de insônia durante anos, antes de outras características de transtornos afetivos. Aqueles com insuficiência orgânica, como insuficiência cardíaca, em geral se queixam de insônia e podem notar dificuldade em ficar na cama em razão de questões respiratórias. A síndrome das pernas inquietas, a dor de qualquer origem e as doenças que limitam a mobilidade (p. ex., distrofia muscular [ver Capítulo 393]) ou a doença de Parkinson [ver Capítulo 381]) podem interromper o sono. Os programas de sono também podem ser influenciados por doenças (p. ex., a demência [ver Capítulo 374], na qual anormalidades do ritmo circadiano promovem as vigílias noturnas).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O paciente ou o(a) parceiro(a) de cama pode fornecer dicas sobre um ambiente ruim de sono, comportamentos não adaptativos, desgaste psicológico, doença psiquiátrica ou neurológica, transtornos primários de sono ou outras questões clínicas que causem insônia. O transtorno pode ser iniciado por episódios de trocas de turno de trabalho ou por mudança nos medicamentos. Os eventos iniciais podem ter pouca influência na insônia duradoura, mas também fornecem dicas importantes para prevenir outras ocorrências. Quando o episódio persiste, muitos pacientes adotam comportamentos que ajudam a perpetuar o problema. Comportamentos não adaptativos que podem ocorrer durante o dia ou a noite incluem consumo significativo de cafeína ou de álcool, assistir à televisão ou jogar *videogames* na cama ou alimentar-se ou se exercitar próximo à hora de dormir. Um subgrupo de pacientes pode desenvolver ruminação mental ou mesmo fobias do sono. Essa expectativa de sono ruim promove a apreensão sobre o sono e pode perpetuar rituais de sono contraproducentes. Esses comportamentos se tornam o aspecto predominante do subtipo da insônia psicofisiológica (Tabela 377.5).

Alguns pacientes podem não perceber que estão adormecidos. Os indivíduos com o subtipo de insônia paradoxal têm sono fisiológico normal, mas não reconhecem que estiveram dormindo. Outros pacientes têm a expectativa não realista de que o sono não deve ser interrompido por despertares ou de que eles precisam dormir um número definido de horas.

O subtipo menos comum de insônia idiopática começa na infância e continua por toda a vida como dificuldade de dormir. Esses pacientes podem ter mecanismos defeituosos de sono. O registro do ritmo da insônia durante o período de sono também pode ser útil. A dificuldade com o início do sono sugere fase de sono atrasada, e a insônia com despertar matinal precoce sugere depressão subjacente ou fase de sono adiantada. A documentação de alterações no programa (p. ex., *jet lag* ou trabalho em turnos) pode ser útil em determinadas ligações com as questões do ritmo circadiano.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de insônia baseia-se na anamnese do paciente de que a dificuldade de dormir resulta em consequências diurnas (Figura 377.6).[11] Embora um paciente possa ter mais de um subtipo de insônia, não há evidência de que subtipos deverão direcionar a terapia.

A anamnese deverá incluir uma revisão da programação de 24 horas do paciente, refeições e consumo de cafeína, tabaco e medicamentos; ambiente de dormir; atitudes sobre o sono; e a experiência de dormir. Além disso, uma anamnese completa do parceiro de cama pode revelar aspectos dos quais o paciente não tinha conhecimento, como roncos, movimentos dos membros e hábitos de dormir. Os pacientes serão solicitados a manter um diário de 2 semanas dos eventos diários, os quais costumam mostrar padrões específicos ou fornecer dicas que podem orientar as intervenções. A polissonografia deverá ser considerada somente se o paciente apresentar sintomas de apneia do sono ou se as tentativas de tratamentos clínicos tiverem falhado.

## TRATAMENTO

Em geral, a insônia é tratada como um transtorno isolado, embora tenha sido dividida em subtipos (Tabela 377.6), mas o tratamento efetivo exige a identificação dos fatores que contribuem para o problema. O tratamento é multifacetado e inclui a melhora de comportamentos que promovam o sono, ao tratar os fatores perpetuantes e decidir se a medicação hipnótica é apropriada. Todo paciente com insônia deverá praticar rotinas que promovam, de maneira apropriada, bons hábitos para dormir e acordar. A terapia cognitivo-comportamental é bem-sucedida a longo prazo para a insônia (ver Tabela 377.6).[A12] A porção cognitiva se concentra nas crenças de reestruturação sobre o sono, enquanto as terapias comportamentais, nas ações que possam diminuir comportamentos não adaptativos e promover melhores comportamentos de sono: técnicas de relaxamento progressivo, controle de estímulos ou restrição para tempo na cama (Tabela 377.7).

Os hipnóticos são mais bem aproveitados para tratamento a curto prazo, em conjunto com a terapia de cognitivo-comportamental (ver Tabela 377.7).[12] Agentes com início rápido e meia-vida curta são geralmente usados para tratar dificuldades para começar a dormir, enquanto agentes com meia-vida mais longa ou de liberação contínua são utilizados para a manutenção do sono. Os benzodiazepínicos são os agentes de primeira linha preferidos, mas o agonista do receptor de melatonina (ramelteona, 8 mg) e os medicamentos antidepressivos (ver Capítulo 369, Tabela 369.5) também podem ser usados para insônia. Um agente mais recente, o suvorexanto (10 a 20 mg), melhora o sono, ao bloquear a hipocretina e promover a manutenção do sono.[A13] Em pacientes com insônia e depressão ou ansiedade coexistentes, a combinação do uso de um hipnótico a curto prazo, como um benzodiazepínico, e um antidepressivo ou ansiolítico a longo prazo é melhor tanto para a insônia quanto para o transtorno afetivo que qualquer outra terapia isolada.[A14]

**Tabela 377.5** Classificação de insônia no adulto.

| **INSÔNIA** |
|---|
| **Subtipos:** |
| Insônia psicofisiológica – comportamentos não adaptativos condicionados em resposta à associação do ambiente de dormir ou pensamentos da hora de dormir com aumento da vigília; tipicamente, os pacientes dormem melhor em um ambiente diferente, tal como quando em férias |
| Insônia idiopática – a insônia que começa na infância, com curso persistente incessante e sem melhora com a mudança de ambiente |
| Insônia paradoxal (percepção errada do estado de sono) – insônia caracterizada por incompatibilidade acentuada entre a descrição do paciente da duração do sono e os achados objetivos da polissonografia |
| **INSÔNIA ASSOCIADA A** |
| Insônia de ajuste – associada a um fator estressante agudo ou ativo |
| Higiene do sono inadequada – associada a hábitos do estilo de vida que comprometem a capacidade de dormir |
| Insônia comórbida com um transtorno psiquiátrico – associada a transtorno psiquiátrico ativo, como ansiedade ou depressão |
| Insônia comórbida com um quadro clínico – associada a uma condição, como insuficiência renal, insuficiência hepática, dor crônica, tosse ou dispneia noturna ou fogachos |
| Insônia causada por medicamentos ou substâncias – secundária ao consumo ou à descontinuidade de medicamentos, substâncias psicoativas, álcool ou cafeína |

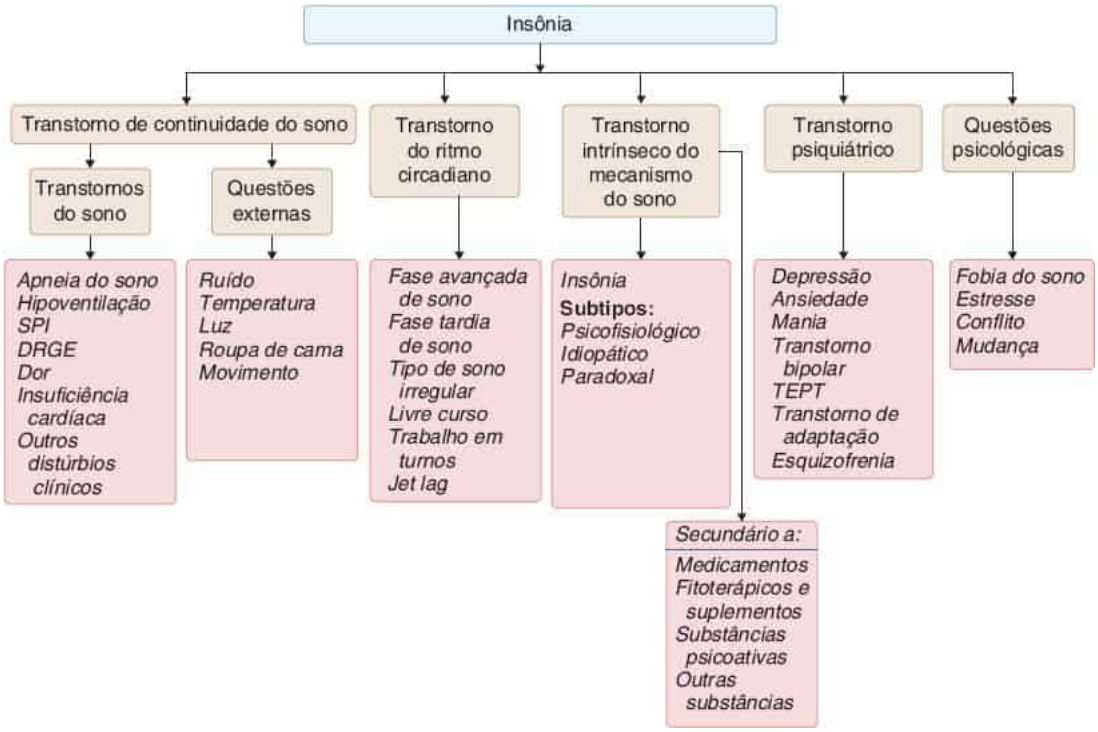


**FIGURA 377.6 Diagnóstico diferencial de insônia.** DRGE = doença do refluxo gastresofágico; SPI = síndrome das pernas inquietas; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático.

## PROGNÓSTICO

Haverá melhora da maioria dos pacientes, embora alguns sofram recidiva. A insônia intratável geralmente está associada a um transtorno afetivo (ver Capítulo 369). Com exceção de pacientes muito raros com insônia familiar fatal induzida por príons (ver Capítulo 387), aqueles com insônia têm apenas uma expectativa de vida levemente mais baixa.

### Transtornos do ritmo circadiano

## DEFINIÇÃO

Os transtornos do ritmo circadiano causam desalinhamento do ciclo de sono-vigília de uma pessoa e do ciclo de dia-noite de ocorrência natural. Sintomas patológicos devem ser persistentes ou recorrentes, e o paciente deve sofrer algum impedimento social, ocupacional ou complementar. As pessoas podem notar insônia, sonolência diurna excessiva ou ambas. O transtorno de sono-vigília do ritmo circadiano é tipicamente classificado ao se comparar o ritmo do paciente com o dia de ocorrência natural. Esses transtornos são divididos em subtipos em tipo de fase adiantada (dormir e acordar cedo), tipo de fase atrasada (dormir e acordar tarde), tipo irregular (sem padrão claro) e tipo de livre curso (um ritmo não arraigado ao ambiente). Transtornos induzidos incluem *jet lag* e trabalho em turnos. Outro transtorno relacionado com o ritmo circadiano envolve o ciclo gastrintestinal: síndrome de se alimentar à noite, na qual os indivíduos consomem mais da metade do consumo calórico após as 21 horas.

| Tabela 377.6 | Terapias não farmacológicas para insônia. |
|---|---|
| **TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL** com ou sem terapia de relaxamento (Padrão) | |
| A combinação de múltiplas modalidades está anotada a seguir | |
| **TERAPIA DE CONTROLE DE ESTÍMULO** (Padrão) | |
| Vá para a cama somente quando estiver sonolento | |

Use a cama somente para dormir e fazer sexo

Vá a outro quarto quando não conseguir dormir em 15 a 20 min, leia ou se engaje em outras atividades silenciosas e volte para a cama somente quanto estiver sonolento; repita, se necessário

Tenha um horário regular para acordar, qualquer que tenha sido a duração do sono

Evite cochilos durante o dia

**TERAPIA DE RESTRIÇÃO DO SONO** (Diretriz)

Reduza o tempo na cama para o tempo total estimado para dormir (mínimo 5 h)

Aumente o tempo na cama em 15 min a cada semana, quando o paciente estimar que a eficiência do sono é de, pelo menos, 85% (proporção do tempo adormecido para o tempo na cama)

**TERAPIA DE RELAXAMENTO** (Padrão)

Componente físico: relaxamento muscular progressivo, treinamento autogênico

Componente mental: reduzir pensamentos intrusivos por meio de treinamento de imagens, meditação ou hipnose

**INTENÇÃO PARADOXAL** (Diretriz para dificuldades no início do sono)

Instrua o paciente a permanecer passivamente acordado na cama e evitar qualquer esforço para adormecer

**TERAPIA COGNITIVA** (Evidência insuficiente como terapia única)

Educação para alterar crenças não adaptativas ou não realistas e atitudes sobre o sono, como a exigência de um mínimo de 8 h de sono por noite para a saúde

**EDUCAÇÃO PARA A HIGIENE DO SONO** (Evidência insuficiente como terapia única)

Correção de fatores e comportamentos extrínsecos que afetam o sono, como disrupção ambiental (animais de estimação, música ou televisão); temperatura da cama; fixação no relógio ao lado da cama; consumo de álcool, nicotina ou cafeína; falta de exercício ou se exercitar perto da hora de dormir

**Tabela 377.7** Medicamentos para a insônia.

| NOME | DOSE | HORA | INDICAÇÃO FDA | EFEITOS COLATERAIS COMUNS | MEIA-VIDA | MECANISMO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zolpidem SL | 1,75 a 10 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, amnésia, quedas, parassonias | 1 a 2 h | Agonista do recepto de benzodiazepínicos (BZRA) |
| Zolpidem reg | 5 a 10 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, amnésia, quedas, parassonias | 1 a 2 h | BZRA |
| Zolpidem CR | 6,25 a 12,5 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, amnésia, quedas | 1 a 2 h, mas liberação continuada | BZRA |
| Temazepam | 7,5 a 30 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, vertigem | 8 a 10 h | Benzodiazepina |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zaleplona | 5 a 20 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, vertigem, parassonias | 1 h | BZRA |
| Eszopiclona | 1 a 3 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, vertigem | 4 a 8 h | BZRA |
| Doxepina | 3 a 6 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, vertigem, náuseas | 17 h | Antagonista do receptor de histamina |
| Mirtazapina | 7,5 a 15 mg | Hora de dormir | Não | Sonolência, vertigem, ganho de peso | 20 h | Antagonista do receptor de histamina |
| Ramelteona | 4 a 8 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência, cefaleia | 1 a 2 h | Agonista do recepto de melatonina |
| Suvorexanto | 10 a 20 mg | Hora de dormir | Sim | Sonolência | 12 h | Bloqueador de orexina |

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de transtornos do ritmo circadiano não é conhecida. Alguns padrões de sono são inerentes a grupos etários específicos. As questões da fase de sono adiantada são mais comuns nos idosos e aquelas da fase de sono retardada, nos adolescentes. A mudança proposital do ritmo circadiano, como o trabalho em turnos ou o *jet lag,* é comum. Embora cerca de 30% da força de trabalho nos EUA se dê à noite ou em turnos rotativos, apenas um terço desses indivíduos apresenta um transtorno clínico do ritmo circadiano. Um ritmo circadiano de livre curso é mais comum em pessoas cegas, das quais cerca de 25% apresentam o transtorno. O transtorno irregular de sono-vigília é mais comum em pacientes com doenças neurodegenerativas, nas quais esse transtorno pode ser um sinal precoce.

## BIOPATOLOGIA

Os transtornos de sono-vigília do ritmo circadiano podem ser mais predominantes na sociedade atual, "de 24 horas", que oferece estímulos constantes para permanecermos acordados. Os adolescentes são mais vulneráveis a esses efeitos de atraso de fase da luz à noite. O "relógio mestre" humano, que fica no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sincroniza os relógios de tecido periférico do corpo, possivelmente mediados pela melatonina. Cerca de 10% dos genes são expressos com o ritmo circadiano. Anormalidades nos genes do relógio genético podem contribuir para transtornos do ritmo circadiano. As variações nos genes *Clock, Per2* e *Per3* parecem influenciar a preferência pela manhã/noite. O tipo de fase de sono adiantada foi associado à mutação *Per2* S662G e à mutação *Ck1d* T44A, enquanto o tipo de fase de sono atrasada está associado às mutações *Per3* V647 G e *Ck1e* S408N. Essa última mutação também está associada ao tipo livre curso. O tipo de curso livre em indivíduos cegos parece estar relacionado com a perda das entradas nas células dos gânglios fotorreceptores para o hipotálamo, e não para a retina.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com transtornos do ritmo circadiano se queixam, tipicamente, de insônia e/ou sonolência excessiva, e podem incorrer em privação do sono ao tentar manter programas que não sejam coerentes com o relógio interno deles.[13] Alguns indivíduos "recuperam o atraso" aos fins de semana dormindo durante os momentos preferidos. Uma vez adormecido, o paciente dorme bem. Transtornos de sono-vigília do ritmo circadiano estão associados ao maior risco de acidentes e de qualidade de vida prejudicada.

Pacientes do tipo de fase de sono tardia geralmente têm dificuldade em adormecer e podem não dormir por mais de 2 horas após a hora de dormir convencional (e-Figura 377.8A). Eles terão problemas em acordar pela manhã, preferindo se levantar mais tarde. Os pacientes do tipo de fase de sono avançada adormecem cedo à noite e acordam várias horas antes da hora convencional de acordar pela manhã (e-Figura 377.8B). Os pacientes se queixam de acordar cedo pela manhã e da incapacidade de manterem a vigília durante atividades à noite. Os indivíduos do tipo de curso livre têm um ritmo circadiano cujo curso do ciclo é de 24,3 a 25 horas. Nesse transtorno, também conhecido como síndrome do sono-vigília de não 24 horas, os pacientes sofrem episódios que alternam insônia e sonolência excessiva, dependendo da fase do ciclo sono-vigília endógeno. Esse transtorno pode ser confundido com a hipersonia periódica. Pacientes do tipo irregular têm sonolência excessiva e insônia, com funcionamento inerte e senso reduzido de bem-estar[14] durante o período de vigília.

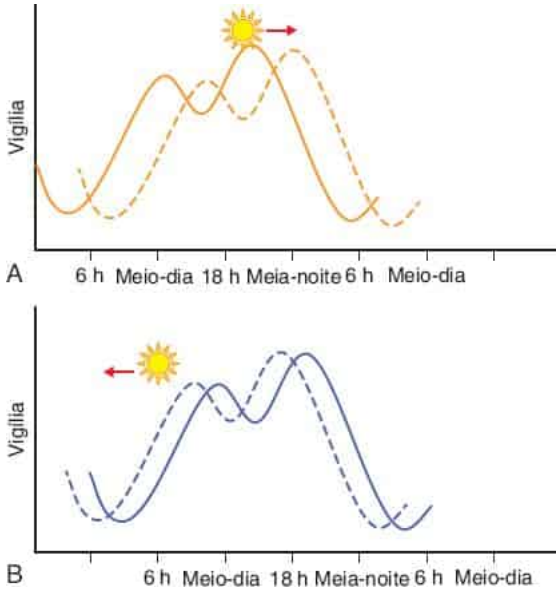


**E-FIGURA 377.8** **A.** Gráfico idealizado do ritmo circadiano (*curva laranja sólida*) mostrando o atraso do desvio de fase (*curva tracejada*) causado por luz brilhante administrada antes do nadir de temperatura. **B.** Este gráfico idealizado do ritmo circadiano (*curva azul sólida*) mostra o avanço do desvio de fase (*curva tracejada*) causado por luz brilhante administrada depois do nadir de temperatura.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de um transtorno do ritmo circadiano é feito pela anamnese e por um diário do sono de 2 semanas ou por um registro de actigrafia. Indivíduos normais têm tendência tanto para a "manhã" quanto para a "noite", de modo que o diagnóstico demanda documentação de impacto negativo do ritmo circadiano na qualidade de vida.

## TRATAMENTO

A maior parte da terapia é direcionada ao alinhamento do ritmo circadiano desordenado com o esquema de sono-vigília desejado. A modificação do esquema, conhecida como cronoterapia, pode ser atingida permitindo-se um atraso gradual ou avanço do programa inerente ao tempo desejado e, então, usando-se as dicas para mantê-lo.

O ritmo circadiano é suscetível a indícios temporais somente se ocorrerem no momento apropriado do ritmo circadiano endógeno. Ao usar o nadir do ciclo de temperatura (que tipicamente ocorre aproximadamente 2 horas antes da hora de acordar natural) como referência, luz brilhante, exercício, refeição e interações sociais enviados antes do nadir de temperatura atrasarão o ciclo, ao passo que, se esses estímulos forem enviados depois do nadir de temperatura, avançarão o ciclo. A melatonina tem efeito oposto e geralmente avança o ciclo se administrada 4 a 6 horas antes do início do sono. A terapia com melatonina pode atrasar o ciclo se usada após o nadir de temperatura.

Após o realinhamento do ritmo circadiano, os pacientes se beneficiam da manutenção estrita dos programas e de dicas de horas para reforçar o novo momento circadiano. Embora os hipnóticos e os estimulantes a curto prazo sejam em geral aplicados para ajudar o ajuste, esses medicamentos não realinham o ritmo circadiano.

## Parassonia

### DEFINIÇÃO

Parassonias são eventos comportamentais indesejáveis ou fenômenos experimentais que ocorrem durante o início, dentro ou como parte da excitação do sono. Esses episódios incluem movimentos anormais, comportamentos, emoções, percepções, sonhos e atividades do sistema nervoso autônomo. As parassonias são tipicamente subdivididas naquelas oriundas do sono NREM, nas relacionadas com o sono REM e em outras parassonias. Os episódios NREM incluem o transtorno de alimentação relacionada com o sono e transtornos do despertar (sonambulismo, terrores noturnos e despertar associado a confusão mental). As parassonias relacionadas com o REM incluem pesadelos, transtorno de comportamento do sono REM e paralisia recorrente do sono.

### EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 3% dos adultos e 15% das crianças apresentam um comportamento anormal relacionado com o sono. Embora algumas parassonias, como os transtornos de vigília do sono NREM (sonambulismo, terrores noturnos e vigílias de confusão), sejam mais comuns nas crianças, as parassonias relacionadas com o sono REM, como o pesadelo, são comuns em todas as idades e especialmente comuns em indivíduos com transtorno de estresse (ver Capítulo 369). O transtorno de comportamento do sono REM, que é outra parassonia relacionada com o sono REM, é mais comum no idoso e pode antecipar outros aspectos de distúrbios neurodegenerativos de sinucleinopatia, como a doença de Parkinson (ver Capítulo 381), a demência com corpos de Lewy (ver Capítulo 374) e a atrofia de múltiplos sistemas (ver Capítulo 381).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A anamnese é o esteio do diagnóstico da maioria das parassonias. Os aspectos principais incluem idade no início do transtorno, hora noturna dos episódios, memória para os eventos e história familiar (Tabela 377.8). Uma vez que as parassonias NREM são uma mistura de sono NREM profundo com estado de vigília, esses episódios são mais comuns no primeiro terço da noite, estão associados a pouca ou nenhuma memória do episódio e não são estereotípicos. Os eventos têm mais probabilidade de ocorrer com a privação do sono, a ingestão de álcool, dormir em ambientes estranhos e condições coincidentes que predisponham ao despertar, como a apneia do sono. Os pacientes se mostram neurológica e psiquiatricamente normais durante a vigília.

O transtorno de comportamento do sono REM geralmente começa no final da vida adulta, mas pode ocorrer em crianças. Nele, os pacientes perdem a atonia muscular do sono REM e assim atuam durante os sonhos, às vezes machucando a si mesmos ou aos parceiros de cama.[15] Essa atividade motora não estereotípica costuma estar associada à lembrança vívida de um sonho que se correlaciona com o comportamento testemunhado. Os pacientes podem experimentar múltiplos episódios tipicamente na segunda metade da noite. Esse transtorno de comportamento pode ser provocado por medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase e inibidores de recaptação de serotonina.

O diagnóstico baseia-se na atividade eletromiográfica documentada durante o sono REM e na história de encenação do sonho. Se o paciente demonstrar comportamento motor de sono estereotípico, em vez do comportamento não estereotípico característico do transtorno de comportamento do sono REM, a possibilidade de epilepsia (ver Capítulo 375) deverá ser considerada. Uma vez que o transtorno de comportamento do sono REM crônico tenha sido associado ao desenvolvimento subsequente de doença de Parkinson (ver Capítulo 381), atrofia de múltiplos sistemas (ver Capítulo 381) e demência de corpos de Lewy (ver Capítulo 374), os pacientes deverão ser submetidos a exame neurológico detalhado à procura de aspectos subclínicos dessas doenças e sinais de comprometimento extrapiramidal.

Outros episódios noturnos podem se apresentar como fenômenos sensoriais ou movimentos relacionados com o sono. Os pesadelos são sonhos emocionalmente perturbadores associados a medo, ansiedade, raiva ou tristeza.

Mais frequentemente, eles ocorrem após um episódio psicologicamente perturbador, mas também podem acontecer como resultado de medicamentos anti-hipertensivos, antidepressivos ou agonistas de dopamina. A síndrome da cabeça explosiva é a percepção indolor de um som alto ou a sensação de uma explosão, tipicamente durante o sono leve. O bruxismo, um transtorno de apertar ou cerrar a mandíbula, pode causar dano aos dentes e cefaleias. O transtorno de movimento rítmico está associado a balançar o corpo ou bater a cabeça na transição de vigília para o sono.

**Tabela 377.8** Aspectos principais de eventos noturnos.

| TRANSTORNO | SINTOMAS | HORA DA NOITE | DURAÇÃO | FREQUÊNCIA | ESTEREOT |
|---|---|---|---|---|---|
| Sonambulismo | Comportamentos complexos, lentos e deliberados | Primeira metade do período de sono | Segundos a minutos | Menos de um episódio por noite até menos | Não |
| Terrores noturnos | Grito agudo, seguido de resposta de “luta ou fuga” | Primeira metade | Segundos a minutos | Menos de um episódio por noite ou menos | Não |
| Despertares confusionais | Variedade de comportamentos não usuais mediante despertar súbito | A qualquer hora | Segundos a minutos | Menos de um episódio por noite ou menos | Não |
| Alimentação relacionada com o sono | Consumir alimentos altamente calóricos ou estranhos de maneira desordenada | Primeira metade | Minutos | Pode ocorrer todas as noites | Não |
| Pesadelos | Sonhos assustadores associados à ansiedade | Segunda metade | Segundos a minutos | Variável | Não, mas po ter um tem comum |
| Transtorno de comportamento do sono REM | Encenação de sonhos; pode ser violenta | Segunda metade | Segundos | Várias vezes por noite | Não |
| Transtorno de movimento rítmico | Balançar, bater a cabeça | Perto do início do sono, mas pode ocorrer durante a noite | Minutos a horas | Várias vezes por noite | Sim |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Catatrenia | Gemidos noturnos prolongados | Intermitente durante toda a noite | Minutos a horas | Múltiplos | Sim |
| Síndrome da cabeça explosiva | Som alto de explosão indolor dentro da cabeça | Próximo ao início do sono | Segundos | Rara, tipicamente incomum | Sim |

EMG = eletromiograma; NREM = movimento ocular não rápido; REM = movimento ocular rápido.

Pacientes com episódios noturnos com aspectos atípicos, risco de lesão, sinais ou sintomas de outros transtornos do sono ou sonolência diurna excessiva deverão ser submetidos à videopolissonografia em laboratório, com registro de EEG estendido caso as convulsões estejam sendo consideradas.

**TRATAMENTO**

A terapia deverá se concentrar primeiro em garantir a segurança dos indivíduos que possam se ferir ou a terceiros (p. ex., colocar a cama no chão, bloquear janelas ou transferir o quarto do paciente para o piso térreo da casa), reduzir os fatores que possam provocar episódios, como a parassonia NREM causadora de despertares, e evitar fatores estimulantes, como privação do sono, álcool e agentes hipnóticos de ação reduzida. Pode-se tentar o tratamento farmacológico com clonazepam (0,5 a 2 mg) e antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 369, Tabela 369.5) para parassonias NREM com graus variáveis de sucesso. O tratamento da apneia do sono reduz os episódios NREM e REM. Para o transtorno de comportamento do sono REM, a maioria dos pacientes responde de maneira satisfatória ao clonazepam (0,25 a 3 mg) ou à melatonina (3 a 20 mg). O transtorno de movimento rítmico é tipicamente refratário à terapia medicamentosa. Os pesadelos podem responder à remoção da substância provocativa ou exigir prazosina (5 a 15 mg) ou, ainda, a terapia cognitiva comportamental (*rehearsal imagery*).

## SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

Esse transtorno (ver Capítulo 392) caracteriza-se por quatro aspectos essenciais: desconforto ou urgência para movimentar as pernas, piora com o descanso, melhora com o movimento e agravamento à noite. Os pacientes com essa síndrome podem informar que o desconforto pode ser substancialmente debilitante, o que os leva a andar ou mover as pernas de maneira contínua até as primeiras horas da manhã. Alguns pacientes percebem que as pernas se movimentam por elas mesmas, indicando, assim, movimentos periódicos das pernas na vigília. Aproximadamente 85 a 90% dos pacientes com a síndrome das pernas inquietas apresentarão movimentos periódicos das extremidades no sono, mas apenas a minoria com movimentos periódicos no sono atenderá aos critérios clínicos exigidos para a síndrome das pernas inquietas.

As terapias aprovadas pela FDA nos EUA para a síndrome das pernas inquietas são os agonistas da dopamina (pramipexol, 0,125 a 1,5 mg, ou ropinirol 0,25 a 3 mg), rotigotina transdérmica (1 a 3 adesivos/24 h) e medicamentos gabapentinoides (p. ex., gabapentina enacarbila 600 a 1.800 mg).[A15,16] Os agonistas da dopamina podem aumentar a intensidade e a duração dos sintomas diários; nesses pacientes, o agente deverá ser suspenso lentamente, podendo-se tentar outro agente, como a pregabalina (25 a 300 mg/dia).[A16] Em alguns pacientes, a síndrome das pernas inquietas foi associada aos baixos níveis de ferro no sistema nervoso central, podendo melhorar com a reposição do mineral.[A17] Sintomas mais intratáveis podem exigir uso crônico de opioides ou agonistas opioides (ver Capítulo 27, Tabela 27.4).

A1. Dauvilliers Y, Roth T, Guinta D, et al. Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Sleep Med*. 2017;40:53-57.
A2. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol*. 2019;85:359-370.
A3. Philip P, Chaufton C, Taillard J, et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Sleep*. 2014;37:483-487.
A4. Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1181-1190.
A5. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72:437-444.
A6. Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1721-1732.
A7. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:156-166.
A8. Schwartz M, Acosta L, Hung YL, et al. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018;22:555-568.
A9. Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, et al. Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea: the STAR trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:181-188.
A9b. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1421-1431.
A10. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-1105.
A11. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:974-982.
A12. Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:68-75.
A13. Herring WJ, Connor KM, Snyder E, et al. Suvorexant in patients with insomnia: pooled analyses of three-month data from phase-3 randomized controlled clinical trials. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1215-1225.
A14. Manber R, Buysse DJ, Edinger J, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia combined with antidepressant pharmacotherapy in patients with comorbid depression and insomnia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e1316-e1323.
A15. Garcia-Borreguero D, Allen R, Hudson J, et al. Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:77-85.
A16. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:621-631.
A17. Deng Y, Wu J, Jia Q. Efficacy of intravenous iron sucrose in hemodialysis patients with restless legs syndrome (RLS): a randomized, placebo-controlled study. *Med Sci Monit*. 2017;23:1254-1260.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, et al. An official American Thoracic Society statement: the importance of healthy sleep. Recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1450-1458.
2. Westwood AJ, Beiser A, Jain N, et al. Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology*. 2017;88:1172-1179.
3. Oberle D, Pavel J, Mayer G, et al. Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza

vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med*. 2017;34:71-83.
4. Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:39-57.
5. Bosi M, De Vito A, Kotecha B, et al. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep Breath*. 2018;22:579-592.
6. Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8:1-10.
7. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7:1-10.
8. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317:415-433.
9. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479-504.
10. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults. *N Engl J Med*. 2019;380: 1442-1449.
11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675-700.
12. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:307-349.
13. Pavlova M. Circadian rhythm sleep-wake disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:1051-1063.
14. Lyall LM, Wyse CA, Graham N, et al. Association of disrupted circadian rhythmicity with mood disorders, subjective wellbeing, and cognitive function: a cross-sectional study of 91 105 participants from the UK Biobank. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:507-514.
15. St Louis EK, Boeve BF. REM sleep behavior disorder: diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1723-1736.
16. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87:2585-2593.

**Qual(is) do(s) sintoma(s) a seguir são indícios de um transtorno do sono subjacente?**

- ○ A. Breves lapsos de memória.
- ○ B. Sonolência excessiva diurna.
- ○ C. Insônia.
- ○ D. Cefaleia matinal.
- ○ E. Todas as anteriores.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos, hipertenso e obeso, com história de incapacidade de manter sono consolidado, está agora há 2 dias em pós-operatório de redução de uma fratura de colo do fêmur. A taquicardia ventricular noturna ocorre em monitoramento por eletrocardiograma (ECG) contínuo, e a equipe de enfermagem informa que ele ronca muito alto e em crescendo quando dorme. Qual é a melhor recomendação imediata nesse cenário?**

- A. Administração de sedativo hipnótico não benzodiazepínico de liberação estendida na hora de dormir.
- B. Doses aumentadas de analgésicos opioides para melhorar o controle da dor.
- C. Suplementação noturna de oxigênio com máscara de Venturi, titulada para atingir saturação de oxigênio de hemoglobina ($Sp_O2$) superior a 92%.
- D. Estudo de eletrofisiologia intracardíaca (EPS).
- E. Polissonografia diagnóstica no leito com titulação de pressão positiva nas vias respiratórias.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir é incluída nas recomendações atuais para reduzir o risco associado ao ato de dirigir, devido à sonolência diurna em pacientes com apneia obstrutiva do sono?**

- A. Aumento no tempo de sono noturno.
- B. CPAP.
- C. Armodafinila.
- D. Programa estratégico de cochilos.
- E. Fluoxetina.

Concluir questão

**O diagnóstico de insônia exige qual das opções a seguir?**

- A. Actigrafia.
- B. História de dificuldade de dormir à noite.

C. História de dificuldade com o sono à noite e sequelas diurnas.

D. História de uso de substância sonogênica e sequelas diurnas.

E. Polissonografia.

Concluir questão

**O diagnóstico de transtorno do ritmo circadiano é mais bem-feito por:**

A. Diário do sono.

B. Polissonografia.

C. Teste de múltiplas latências do sono.

D. Teste de manutenção de vigília.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**O transtorno de comportamento do sono com movimentos oculares rápidos (REM), caracterizado por atividade muscular excessiva no sono REM e encenação de sonhos, é mais provavelmente um prenúncio de:**

A. Doença de Alzheimer.

B. Transtorno de conversão.

C. Insuficiência cardíaca.

D. Doença de Parkinson.

E. Insuficiência renal.

Concluir questão

# 378

# ABORDAGEM ÀS DOENÇAS CEREBROVASCULARES

LARRY B. GOLDSTEIN

## DEFINIÇÃO

O termo *doença cerebrovascular* se refere a um grupo de doenças no qual a lesão ao cérebro ou à medula espinal decorre de uma causa vascular. Em geral, o início é abrupto, mas também pode ser mais insidioso. As manifestações clínicas dependem do local e da extensão do dano às estruturas neurais.[1] Embora os fatores de risco e os tratamentos possam se sobrepor, as doenças cerebrovasculares são, conforme a biopatologia, divididas naquelas nas quais uma insuficiência do suprimento sanguíneo causa a lesão isquêmica e naquelas nas quais o sangramento, seja no parênquima (intracerebral ou, muito mais raramente, hemorragia intraespinal), seja no espaço entre as meninges (pia-máter e aracnoide-máter) sobre o cérebro e a medula espinal (hemorragia subaracnóidea), causa a lesão neural direta, leva à lesão isquêmica secundária ou atua como uma lesão expansiva. A doença cerebrovascular é, com frequência, tanto prevenível quanto tratável.

## EPIDEMIOLOGIA

Quase 800 mil norte-americanos sofrem um acidente vascular encefálico (AVE) por ano, sendo em aproximadamente 75% deles o primeiro episódio.[2] O AVE é a causa subjacente de morte de aproximadamente 130 mil norte-americanos por ano, correspondendo a aproximadamente 1 em 20 óbitos nos EUA.

Medida em termos de anos de vida sadios perdidos em função da doença, a doença cerebrovascular figura em sétimo lugar nos EUA e em terceiro no mundo.[3] O AVE, caiu da terceira para a quinta causa de morte nos EUA (atrás das doenças do coração, câncer, doenças respiratórias crônicas e lesões/acidentes não intencionais), em razão da dramática redução da taxa de mortalidade relacionada com o AVE, combinada com a reclassificação de doenças pulmonares. De 2004 a 2014, a taxa de mortalidade por AVE ajustada à idade diminuiu quase 30% e o número real de mortes declinou em 11%. Entretanto, a redução anual passou de 0,9% por ano entre 2001 e 2007 para 0,5% por ano, com aumento recente da taxa de mortalidade relacionada com AVE nos EUA..[4]

A prevalência geral de AVE é estimada em 2,7%, com 7,2 milhões de norte-americanos com mais de 20 anos tendo sofrido um episódio. Embora a incidência de AVE tenha diminuído de maneira substancial, principalmente em razão da melhor prevenção, a taxa de letalidade em declínio manteve, até recentemente, a prevalência razoavelmente estável na população.

O risco de AVE geralmente aumenta com a idade e duplica a cada década após os 55 anos. Sintomas coerentes com a isquemia cerebral focal transitória (um ataque isquêmico transitório [AIT), na qual não há evidência de lesão permanente aos tecidos, apresentam 9 a 17% de risco de AVE nos 90 dias seguintes. A oclusão da veia retiniana aumenta o risco de AVE nos 30 dias seguintes em 2,6 vezes.

Cerca de 60% das mortes por AVE ocorrem em mulheres, mas as taxas são mais altas nos homens afro-americanos. Nos EUA, estima-se que ocorra um episódio de AVE a cada 40 segundos na população em geral. Além disso, os negros, as pessoas com escolaridade mais baixa, os indivíduos que moram na região sudeste do país (o *Cinturão do AVE*) e aqueles com parente em primeiro grau que tenha sofrido um AVE antes dos 65 anos correm risco mais alto de AVE e de mortalidade relacionada com ele. Dieta insatisfatória, falta de exercício (ver Capítulo 13), tabagismo (ver Capítulo 29), exposição ambiental à fumaça do tabaco, obesidade (ver Capítulo 207) e excesso de consumo de álcool (ver Capítulo 30) são os fatores do estilo de vida que aumentam substancialmente o risco para AVE. Entre as situações clínicas que aumentam esse risco, a hipertensão arterial (ver Capítulo 70)

tem o risco mais alto atribuível à população.[5] Outros fatores de risco para o AVE incluem fibrilação atrial (ver Capítulo 58), diabetes (ver Capítulo 216), dislipidemia (ver Capítulo 195), estados inflamatórios, níveis elevados de homocisteína, lipoproteína A elevada, estenose de artéria carótida, persistência do forame oval (ver Capítulo 61),[5b] outros defeitos congênitos do coração, apneia do sono (ver Capítulo 377) e doença renal crônica. Os distúrbios de coagulação (ver Capítulo 73), os agentes contraceptivos orais (ver Capítulo 225) e a enxaqueca com aura (ver Capítulo 370) também contribuem para o risco. As doenças mendelianas associadas ao AVE incluem doença falciforme (ver Capítulo 154); encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes ao AVE (MELAS); arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL; Capítulo 374); doença de Fabry (ver Capítulos 197 e 259); e síndrome de Marfan (ver Capítulo 244). Além disso, a doença renal policística autossômica dominante (ver Capítulo 118) está associada a aneurismas intracranianos e displasia fibromuscular. A doença de Ehlers-Danlos do tipo IV (ver Capítulo 244) também está associada a aneurismas intracranianos, assim como a dissecção arterial cervical. Vários polimorfismos genéticos também já foram associados ao AVE (p. ex., variantes nos cromossomos 9p21 e 4q25), embora esses marcadores genéticos não sejam clinicamente relevantes.

# BIOPATOLOGIA

## Anatomia

A compreensão da anatomia vascular e de suas variantes normais, assim como suas relações com a neuroanatomia funcional, fornece dicas importantes para identificar a causa de sinais e sintomas cerebrovasculares em pacientes individuais e ajudar a guiar o tratamento.

### *Arco aórtico*

As artérias carótida e vertebral pareadas irrigam o cérebro normalmente (Figura 378.1). A artéria carótida comum direita surge do tronco braquiocefálico (artéria inominada), que então dá origem à artéria subclávia direita. A artéria vertebral direita surge, em geral, da porção proximal da

artéria subclávia direita. A artéria carótida comum esquerda surge, em geral, diretamente do arco aórtico; mas, em alguns indivíduos, ela pode surgir da porção proximal do tronco braquiocefálico (anatomia “bovina”). A artéria subclávia esquerda se origina do arco aórtico, distal à artéria carótida comum esquerda, e irriga a artéria vertebral esquerda.

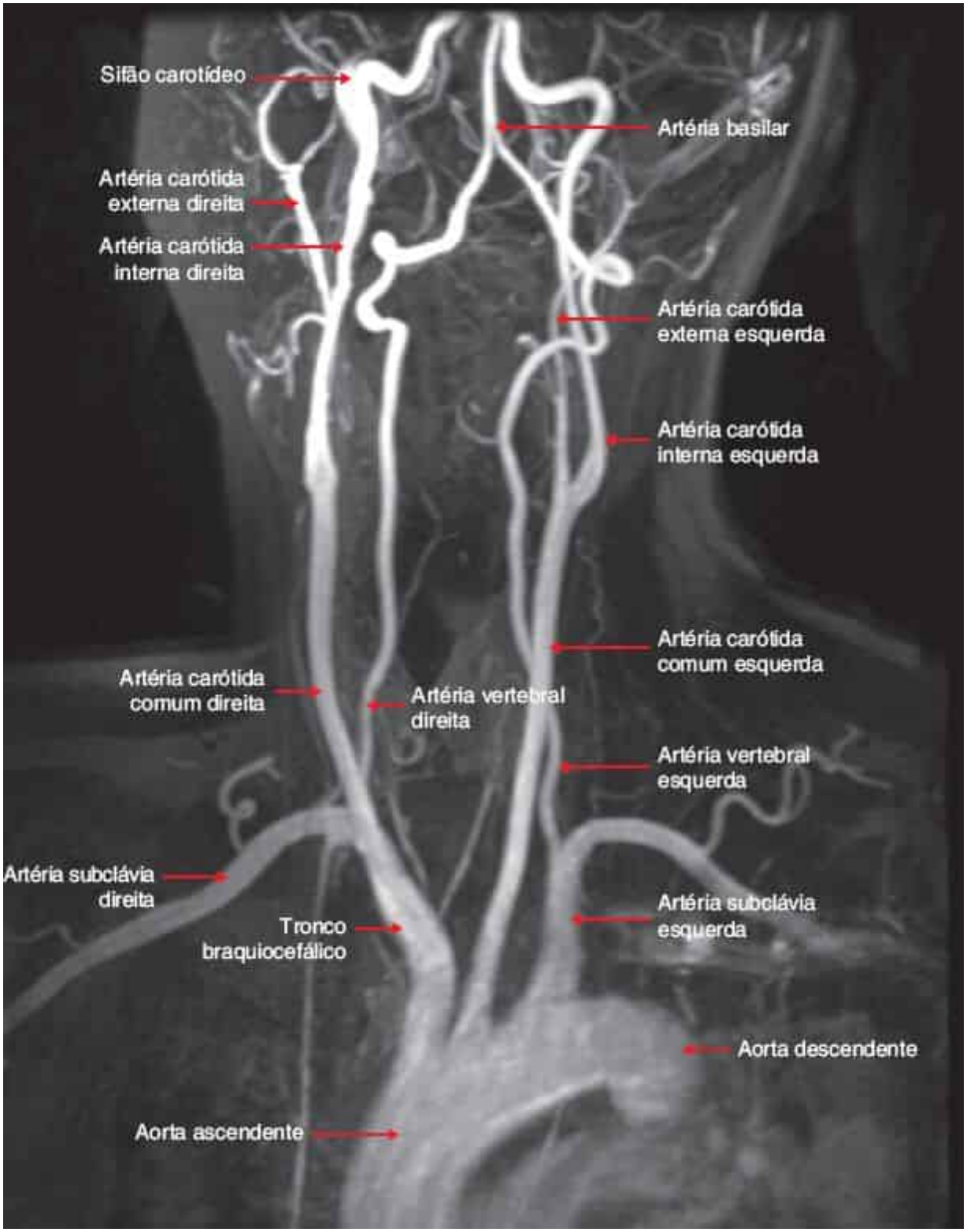


**FIGURA 378.1** **Angiograma por ressonância magnética de configuração normal do arco aórtico.**

## *Artérias carótidas internas*

As artérias carótidas comuns se bifurcam em artérias carótidas interna e externa no pescoço, geralmente no nível da cartilagem tireóidea. A bifurcação pode ocorrer, menos frequentemente, superior ao nível inferior da mandíbula ou inferior no pescoço. A artéria carótida interna entra no crânio pelo forame lacerado e corre pelo osso petroso adjacente à orelha interna. Daí a artéria penetra o seio cavernoso, sobe em formato de "S" (sifão carotídeo), penetra a dura-máter e finalmente se divide em artéria cerebral anterior e artéria cerebral média (Figura 378.2). A artéria oftálmica pode se originar da artéria carótida interna no sifão, mas é mais comum surgir da artéria carótida interna supraclinoide, seguida das artérias comunicante posterior e coroidal anterior.

## *Artérias carótidas externas*

Ao contrário das artérias carótidas internas, as artérias carótidas externas apresentam ramos extracranianos. As artérias temporais superficiais (palpáveis anteriormente às orelhas) e as artérias faciais podem formar anastomoses com a circulação intracraniana pelos ramos da artéria oftálmica e se tornarem clinicamente importantes em um caso de oclusão de artéria carótida interna proximal.

## *Artérias vertebrais*

Embora a origem das artérias vertebrais seja as artérias subclávias, elas também podem se originar do arco aórtico ou do tronco tireocervical. Elas penetram, com mais frequência, o processo transverso de C6, mas também podem penetrar os níveis de C4, C5 ou C7. Elas saem pelos processos transversos em C1, viram posteriormente para trás da articulação atlantoaxial e, então, atravessam a dura-máter no forame magno. No crânio, elas geralmente se reúnem na junção bulbopontina para formar a artéria basilar única, embora em alguns indivíduos a artéria vertebral possa terminar na artéria cerebelar inferior posterior (Figura 378.3). A porção da artéria vertebral entre sua origem e sua entrada no processo transverso é conhecida como o segmento V1. O segmento V2 se refere à porção da artéria que corre através dos forames transversos; o segmento V3 é a porção

entre onde a artéria sai dos forames transversos e penetra a dura-máter; e o segmento V4 é a porção intracraniana da artéria. Uma artéria vertebral pode ser hipoplásica (e-Figura 378.1). As dicas são: os forames transversos ipsilaterais são geralmente menores no lado da artéria hipoplásica e a porção proximal da artéria basilar pode ser deslocada ipsilateralmente à artéria hipoplásica. O segmento V3 é particularmente vulnerável à lesão mecânica e pode levar à dissecção. As artérias vertebrais apresentam ramos mediais que se unem para formar a artéria espinal anterior e os ramos laterais que suprem a parte dorsolateral do bulbo e a porção inferior do cerebelo, que também irriga os núcleos vestibulares (Figura 378.4). Outros ramos mediais da artéria vertebral suprem a pirâmide bulbar, o núcleo olivar inferior, o lemnisco medial e as fibras do nervo hipoglosso. Os ramos circunferenciais mais longos das artérias vertebrais e das artérias cerebrais posteriores suprem os tratos espinotalâmico e as fibras simpáticas, à medida que elas atravessam o bulbo, os núcleos sensoriais e os tratos descendentes a partir do nervo craniano V, assim como as fibras emergentes dos nervos vago e glossofaríngeo.

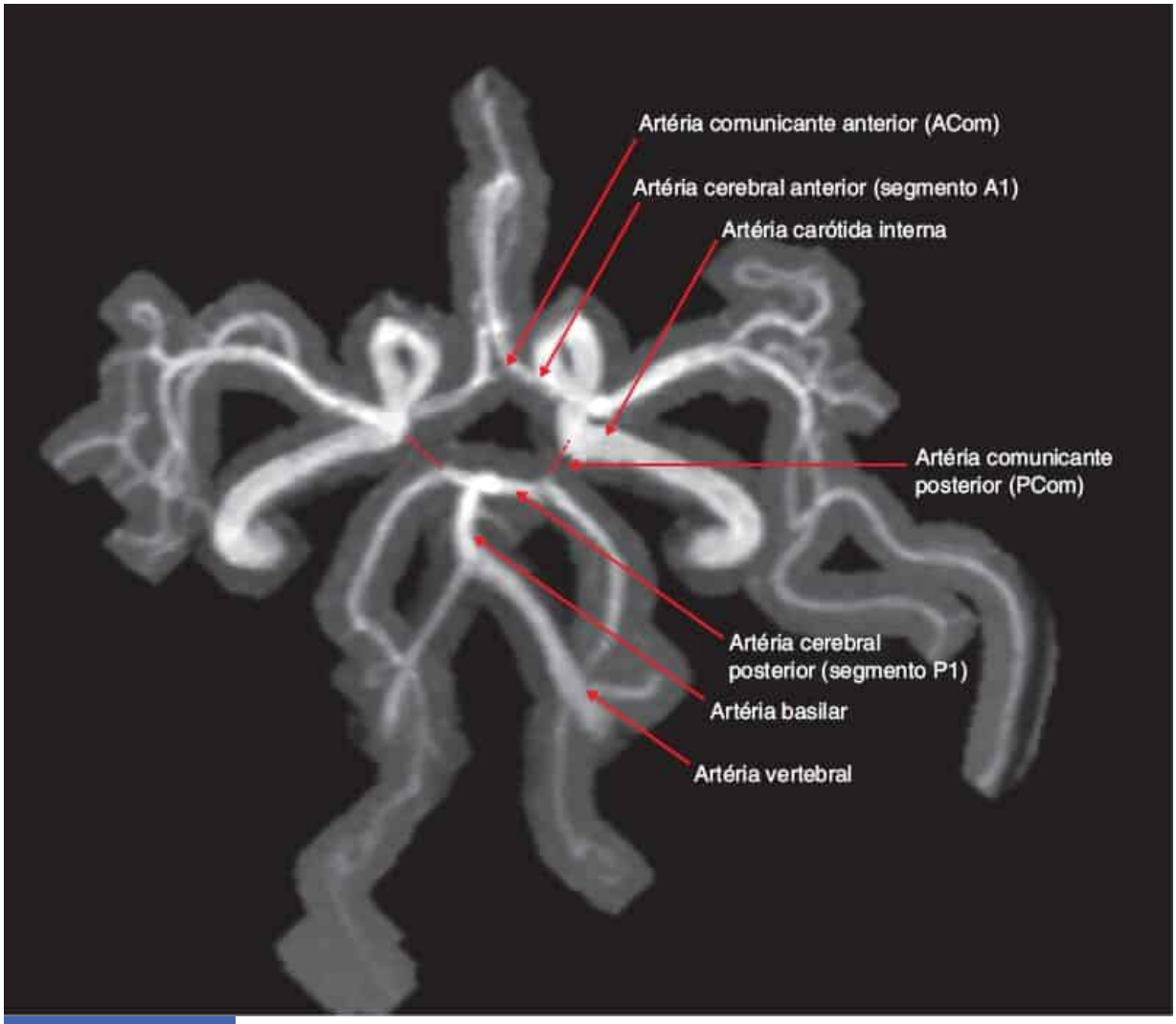


**E-FIGURA 378.1** **Angiograma por ressonância magnética do polígono de Willis.** As posições aproximadas das artérias comunicantes posteriores são mostradas em *linhas tracejadas*.

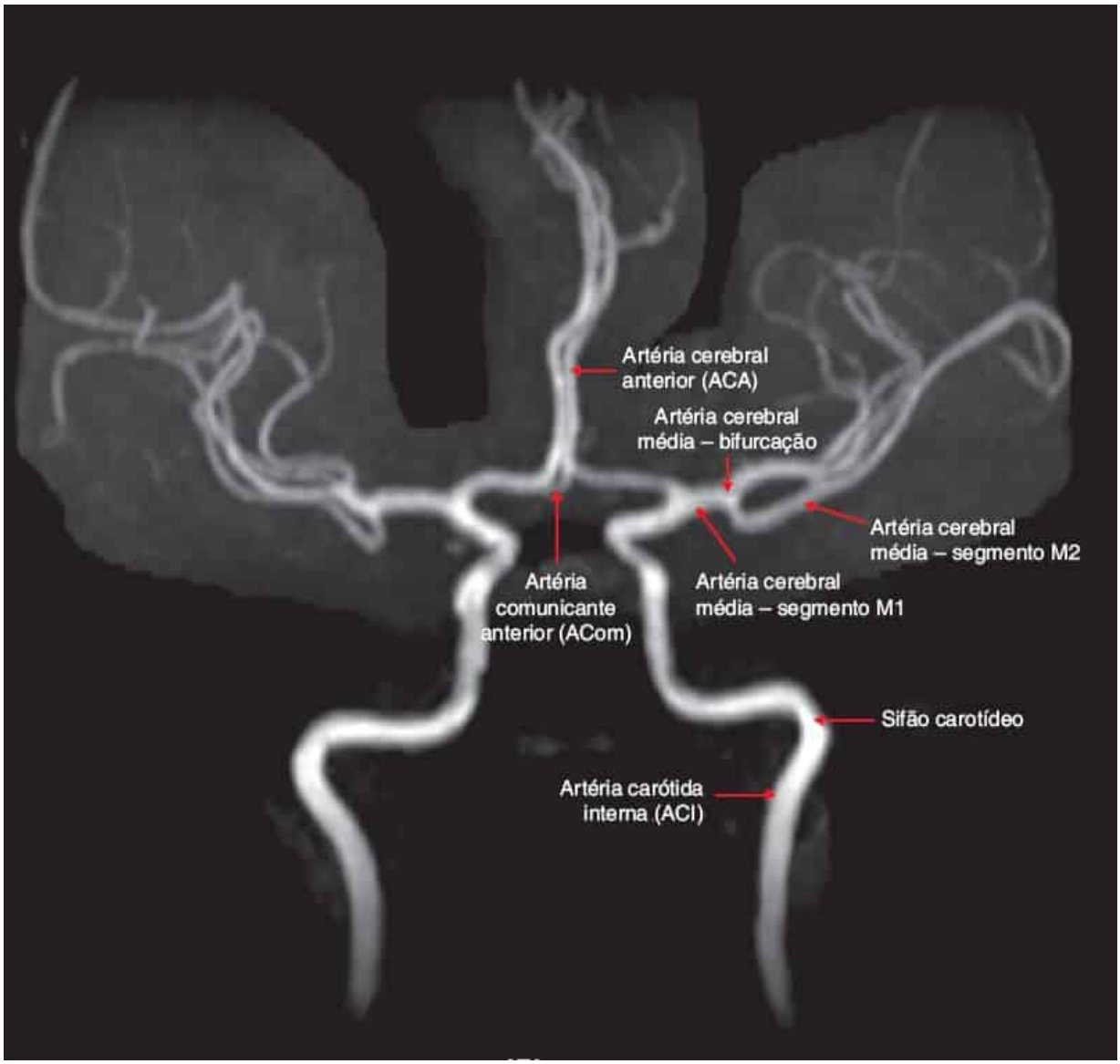


**FIGURA 378.2** **Angiograma por ressonância magnética da porção intracraniana da artéria carótida interna e seus ramos principais.**

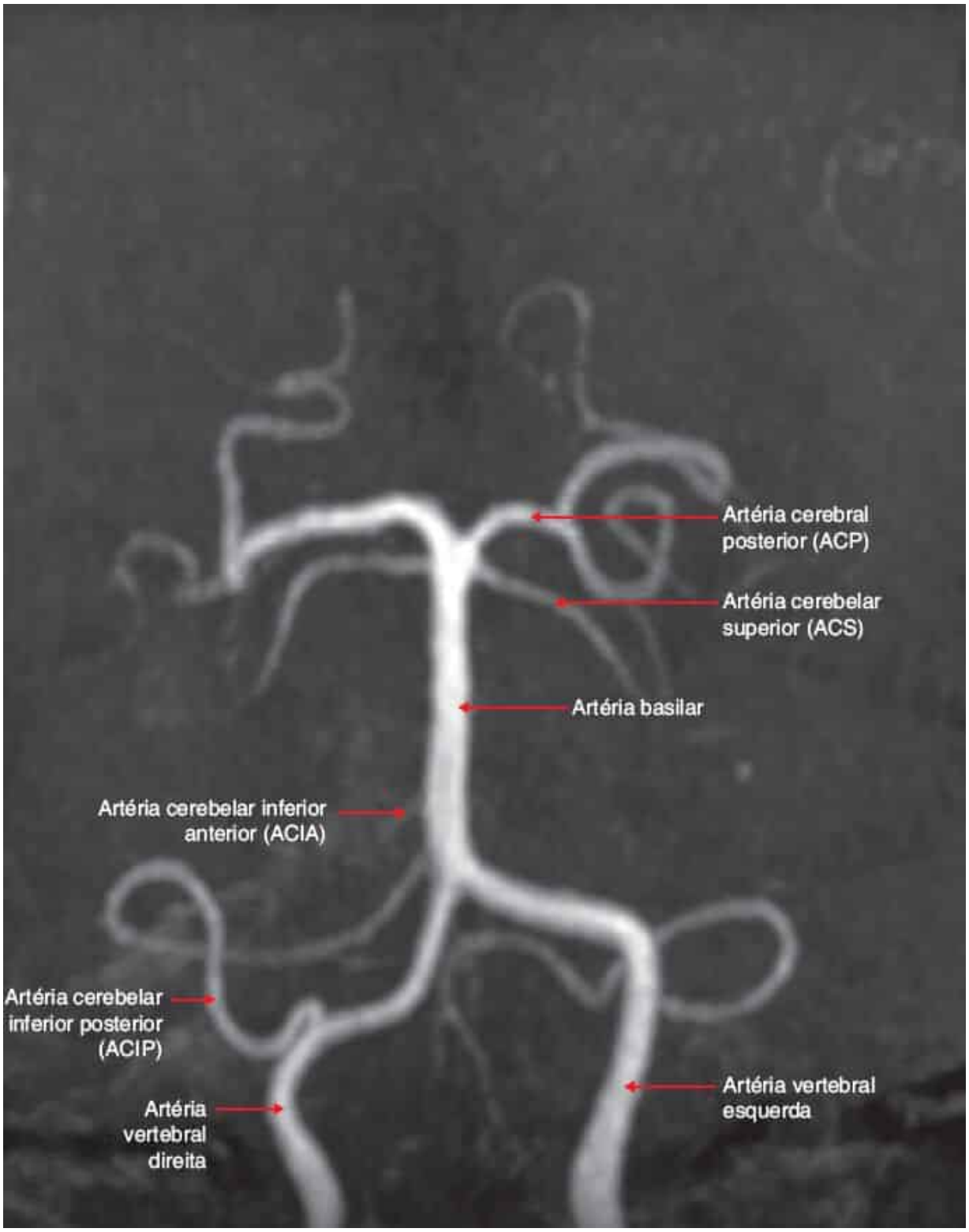


**FIGURA 378.3** **Angiograma por ressonância magnética da porção intracraniana do sistema vertebrobasilar.**

## *Artéria basilar*

A artéria basilar tem ramos pequenos e penetrantes que suprem as porções dorsais da ponte e do mesencéfalo (ver Figuras 378.3 e 378.4). As artérias cerebelares inferiores anteriores se originam da artéria mediobasilar. Elas suprem as porções dos hemisférios cerebelares em adição à ponte lateral, os nervos cranianos V, VII e VIII e as porções pontinas dos tratos espinotalâmicos, assim como as fibras simpáticas. As duas artérias cerebelares superiores surgem da artéria basilar distal, no nível do mesencéfalo proximal à origem comum das duas artérias cerebrais posteriores. O nervo oculomotor sai do mesencéfalo entre a artéria cerebelar superior e a artéria cerebral posterior. As artérias cerebelares superiores dão origem a ramos que alimentam o mesencéfalo dorsal, incluindo os colículos e as porções superiores dos hemisférios cerebelares e o verme do cerebelo. Os longos vasos circunferenciais também suprem o tronco encefálico dorsolateral.

Além da artéria cerebelar inferior anterior e da artéria cerebelar superior, a artéria basilar tem vasos paramedianos que suprem a porção do meio da ponte basal e as estruturas pontinas da linha média, incluindo os tratos corticospinais, o fascículo longitudinal medial e os núcleos reticulares da ponte. No nível do mesencéfalo, ramos paramedianos da artéria basilar suprem os pedúnculos cerebrais, os núcleos e as fibras do nervo craniano III e as porções mediais do núcleo rubro e do lemnisco medial. Ramos curtos circunferenciais suprem a ponte ventrolateral e o mesencéfalo.

## *Polígono de Willis*

A anastomose arterial na base do cérebro tem o nome de polígono de Willis (ver e-Figura 378.1). As duas artérias cerebrais anteriores estão conectadas pela artéria comunicante anterior. As artérias comunicantes posteriores conectam as artérias carótidas internas supraclinoides com as artérias cerebrais posteriores proximais. Em pessoas com um polígono de Willis intacto, toda a circulação intracraniana pode ser suprida por uma única artéria carótida interna pérvia ou artéria vertebral. A maioria dos indivíduos, porém, tem um polígono de Willis incompleto (ver Figura 378.2). Uma variante comum é a porção da artéria cerebral anterior, entre a

artéria carótida interna e a artéria comunicante anterior (segmento A1), que é hipoplásica ou ausente. Nesse caso, as duas artérias cerebrais anteriores podem ser supridas por uma única artéria carótida interna. Outra variante comum é a porção da artéria cerebral posterior, entre a sua origem normal da artéria basilar e a artéria comunicante posterior (segmento P1), que é ausente ou hipoplásica (denominada artéria cerebral posterior "fetal"). Nesses indivíduos, o território da artéria cerebral posterior distal é suprido pela artéria carótida, e não pelas artérias vertebrobasilares.

## *Artérias cerebrais anteriores*

As artérias cerebrais anteriores viajam anteriormente e então se voltam posteriormente com ramos leptomeníngeos que suprem as porções mediais dos lobos frontal e parietal (Figuras 378.5 a 378.7; ver também Figura 378.2). Em cerca da metade da população, a artéria cerebral anterior se divide em ramos marginais pericaloso e caloso. As porções terminais dessa última artéria suprem o córtex medial entre os lobos parietal e occipital. Danos a essa área podem ser confundidos com a lesão por hipoperfusão nas áreas mais distais de territórios arteriais. Várias artérias lenticuloestriadas pequenas se originam dos segmentos A1 e A2 (entre a artéria comunicante anterior e o corpo caloso) da artéria cerebral anterior. A artéria recorrente de Heubner é uma artéria estriada medial grande e importante que irriga as porções anterior e inferior do ramo anterior da cápsula interna, as porções anterior e inferior do núcleo caudado, o globo pálido anterior, o putame, o hipotálamo, os bulbos e tratos olfatórios e o fascículo uncinado. Essa artéria pode ser acidentalmente danificada durante o grampeamento cirúrgico de um aneurisma de artéria comunicante anterior.

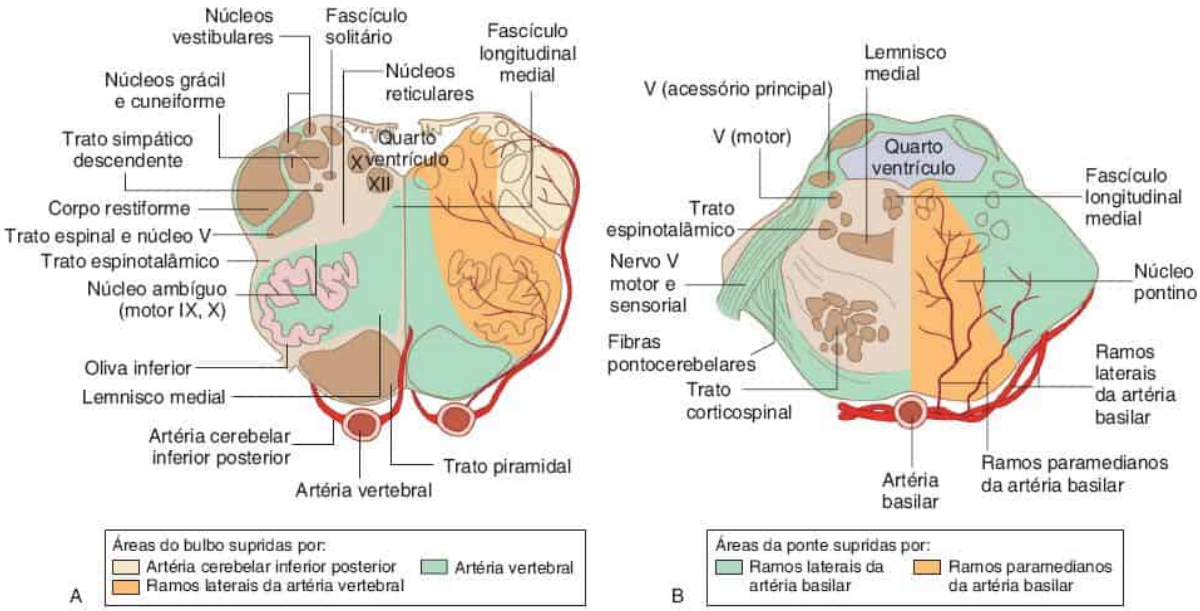


**FIGURA 378.4 Suprimento sanguíneo do tronco encefálico. A.** Corte transversal do bulbo no nível dos núcleos do nervo hipoglosso (nervo craniano XII). Os ramos curtos das artérias vertebral e espinal anteriores suprem o bulbo. Ramos circunferenciais mais longos, incluindo a artéria cerebelar inferior posterior, suprem as porções laterais do bulbo. **B.** Corte transversal da região média da ponte. A porção medial é irrigada por ramos curtos e perfurantes da artéria basilar. Mais lateralmente, o suprimento sanguíneo vem dos ramos da artéria basilar lateral. (De Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

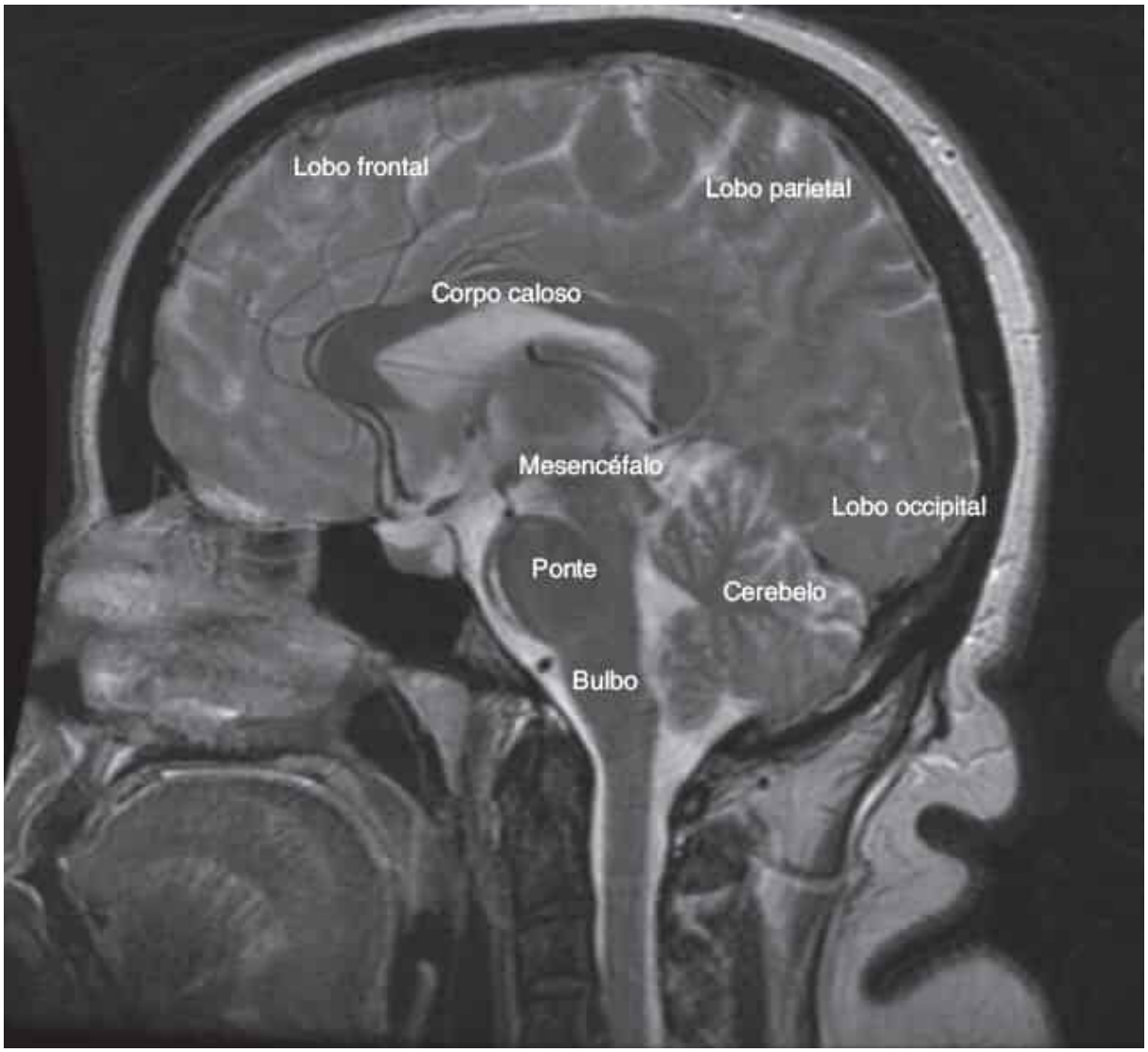


**FIGURA 378.5** **Imagem parassagital de ressonância magnética ponderada em T2 mostrando as estruturas da linha média.**

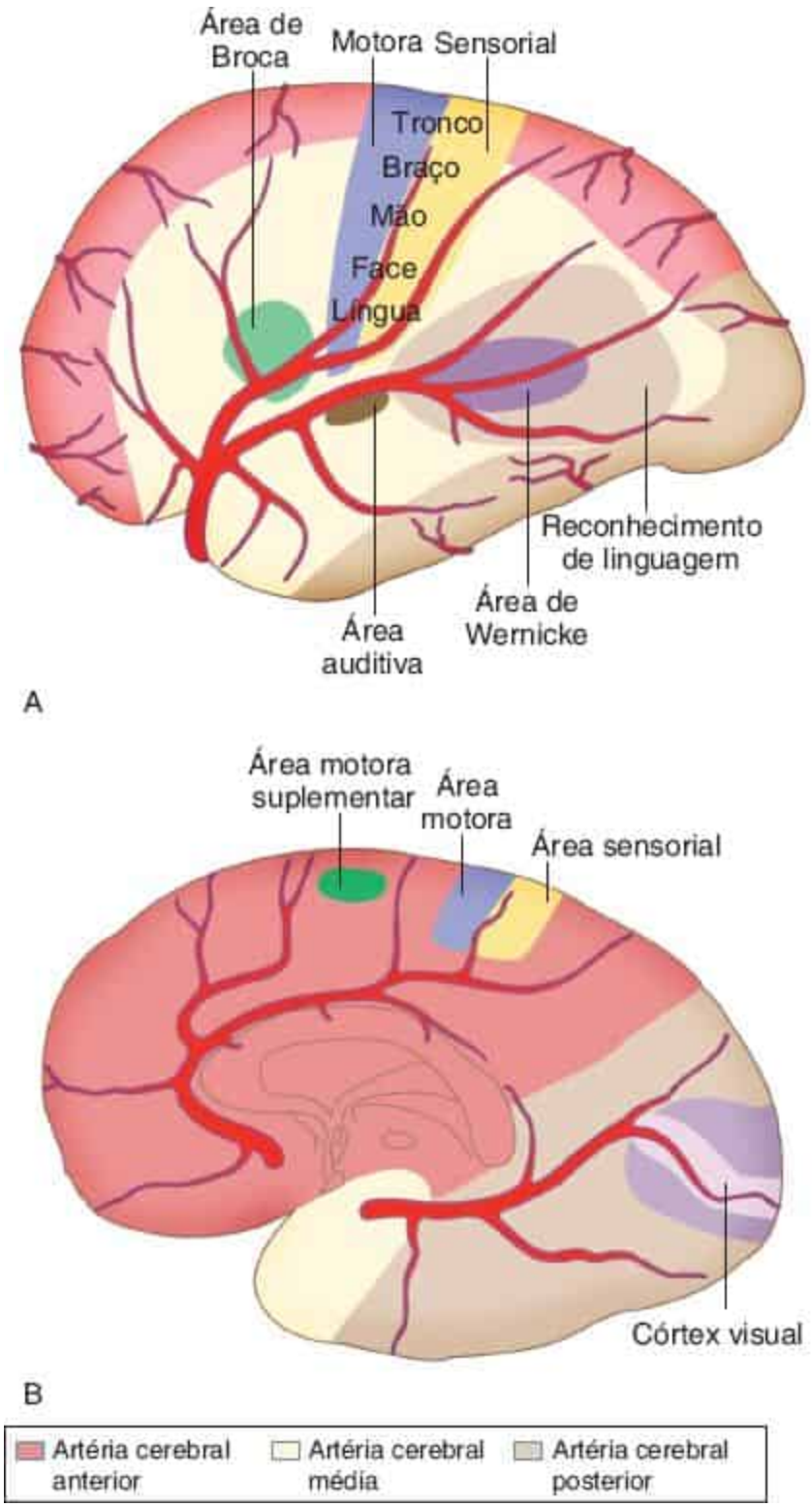


**FIGURA 378.6 Anatomia da irrigação da superfície cerebral.** Vistas lateral (**A**) e medial (**B**) do hemisfério cerebral mostram as

distribuições de territórios de irrigação das artérias cerebrais anterior, média e posterior. (De Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

## *Artéria coroideia anterior*

Essa artéria (artéria estriada medial) surge geralmente do segmento supraclinoide da artéria carótida interna distal à artéria comunicante posterior. Ela cursa posteriormente sobre o trato óptico medial e entra no cérebro pela fissura coroideia. Essa artéria dá origem a ramos para o trato óptico, hipocampo anterior, amígdalas, cauda do núcleo caudado, corpo geniculado e porção inferior do ramo posterior da cápsula interna (ver Figura 378.7). Lesões isquêmicas nessa área podem ser confundidas com lesões oriundas da artéria cerebral média.

## *Artéria cerebral média*

Essa artéria irriga quase todo o volume das partes frontal, parietal e lateral dos lobos temporais (Figuras 378.8 e 378.9; ver também Figuras 378.6 e 378.7). O segmento M1 se refere à porção da artéria cerebral média entre sua origem a partir da artéria carótida interna supraclinoide e seus ramos distais (ver Figura 378.2). A artéria cerebral média se bifurca na fissura de Sylvius em 20 a 30% dos indivíduos e trifurca em cerca de 70% deles. A divisão superior supre os lobos frontal e parietal, e a divisão inferior supre a porção lateral do lobo temporal. O segmento M1 dá origem a algumas das artérias mediais e a todas as artérias laterais lenticuloestriadas.

Essas artérias suprem a cabeça e o corpo do núcleo caudado, o putame e o globo pálido, assim como o ramo anterior, o joelho e as porções superiores do ramo posterior da cápsula interna (ver Figura 378.7).

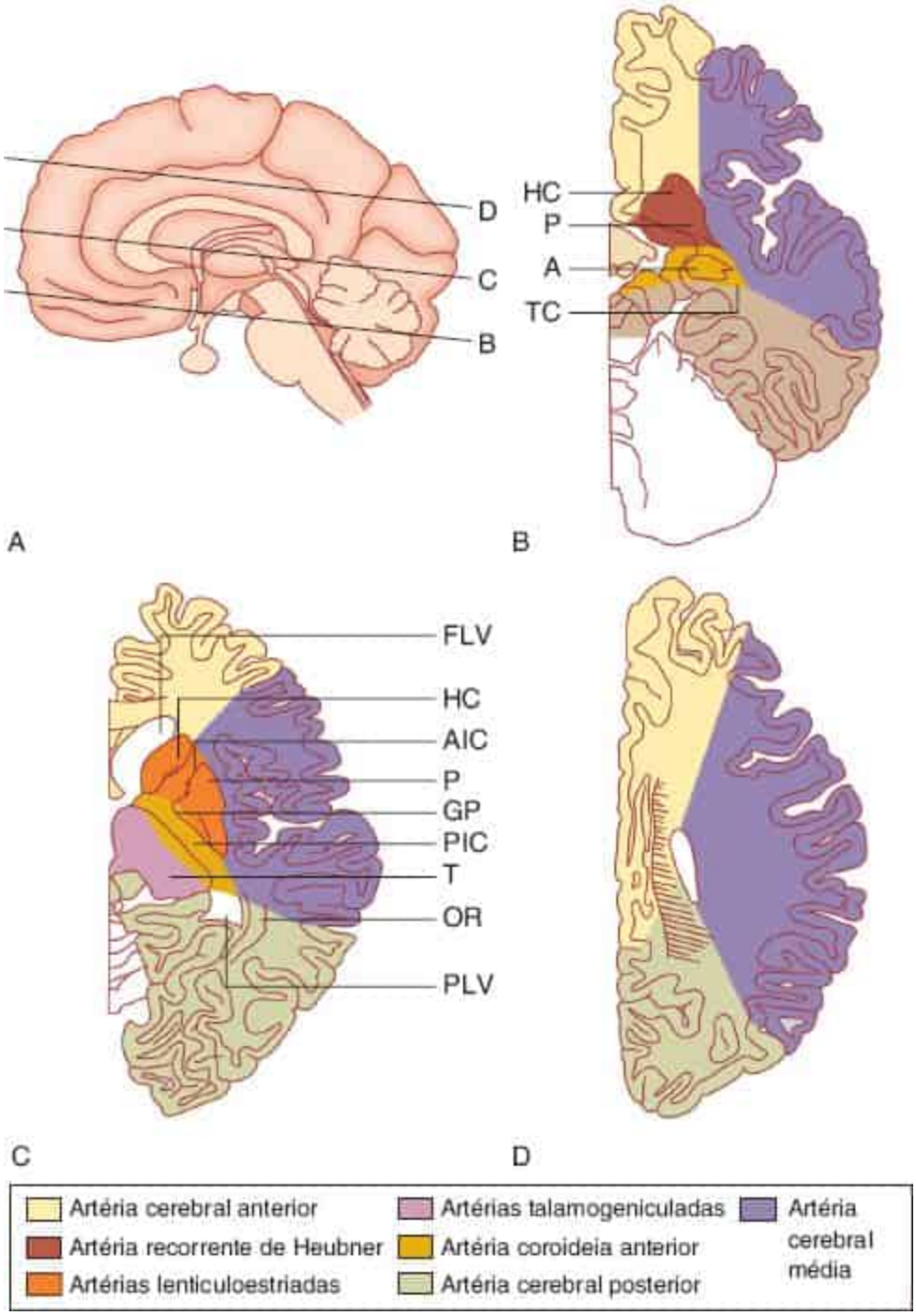


**FIGURA 378.7 Suprimento arterial das estruturas profundas do cérebro. A.** Vista sagital do cérebro mostrando os planos de tomografia computadorizada (TC) através dos quais as vistas B, C e D foram adquiridas. **B.** Plano de TC através da cabeça do núcleo caudado (HC), putame (P), amígdala (A), cauda do núcleo caudado

(TC), hipotálamo, lobo temporal, mesencéfalo e cerebelo. **C.** Plano de TC através do corno frontal do ventrículo lateral (FLV), cabeça do núcleo caudado (HC), ramos anterior e posterior da cápsula interna (AIC, PIC), putame (P), globo pálido (GP), tálamo (T), radiações ópticas (OR) e corno posterior do ventrículo lateral (PLV). **D.** Plano de TC através do centro semioval. (Modificada de Armond S, Fusco MM, Dewey MM. S*tructure of the Human Brain, a Photographic Atlas*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1989, com permissão.)

## *Artéria cerebral posterior*

A porção distal da artéria cerebral posterior se divide em anterior e posterior (ver Figura 378.3). A divisão anterior supre as porções inferior e medial do lobo temporal na fossa média do crânio, com ramos distais formando anastomoses com aqueles da artéria cerebral média (ver e-Figura 378.1). A divisão posterior supre o lobo occipital, incluindo o córtex calcarino, com ramos terminais formando anastomoses com aqueles das artérias cerebrais média e anterior. As porções proximais de ambas as artérias cerebrais posterior e comunicante posterior dão origem a pequenas artérias penetrantes no tálamo (talamoperfurantes). Em alguns indivíduos, uma única artéria comum oriunda do segmento P1 (artéria de Percheron) irriga os dois tálamos. A menos que a artéria cerebral posterior tenha origem do tipo fetal da artéria carótida interna, AVEs talâmicos estão geralmente relacionados com a circulação vertebrobasilar. Duas artérias coroideias posteriores surgem separadamente da artéria cerebral posterior e suprem o plexo coroide, o tálamo posterior, a foice e o teto do mesencéfalo. Perfurantes da artéria cerebral posterior também suprem as porções mediais dos pedúnculos cerebrais, da substância negra, dos núcleos rubros, do hipocampo e do hipotálamo posterior.

## *Sistema venoso*

A drenagem venosa do cérebro é dividida em sistemas superficial e profundo (Figuras 378.10 e 378.11). As estruturas profundas drenam para o

seio sagital inferior e a veia de Galeno (veia cerebral magna), que se une para formar o seio reto, que corre ao longo do tentório para se juntar ao seio sagital superior na torcular. As veias cerebrais drenam para o seio sagital. Os dois seios transversos se estendem lateralmente da torcular para o seio sigmoide, que então forma a veia jugular. Com frequência, um seio transverso hipoplásico pode causar confusão se houver suspeita de trombose do seio. Nesses casos, a incisura jugular no osso occipital e o forame jugular podem ser menores no lado do seio transverso hipoplásico. Cada seio cavernoso cerca a artéria carótida interna ipsilateral. Fibras do VI nervo craniano correm no interior do seio cavernoso inferior para a artéria carótida e as fibras dos nervos cranianos III, IV, V1 e V2 em sua parede lateral. Os dois seios cavernosos se conectam um com o outro e drenam para o seio petroso e, então, para o seio sagital.

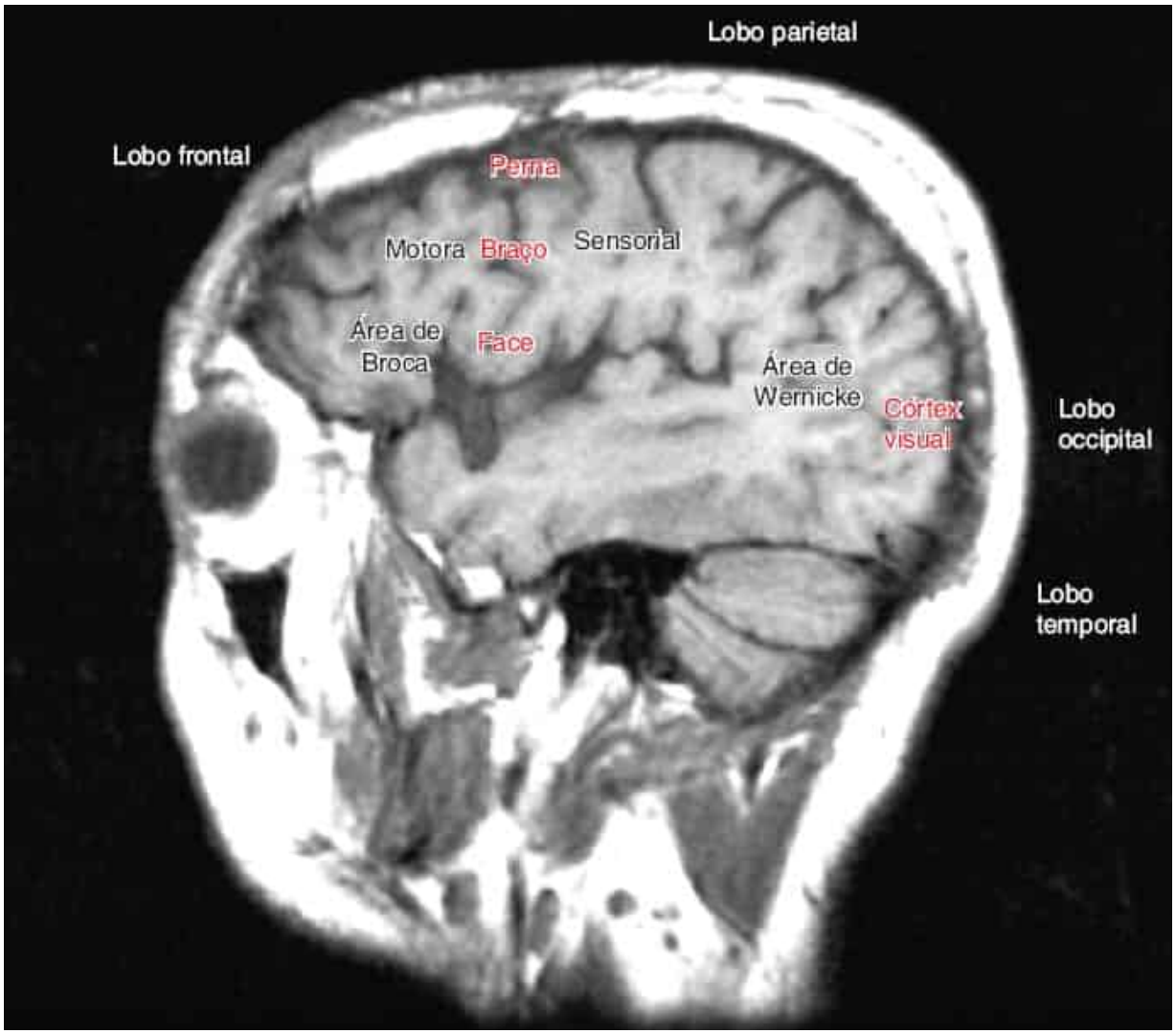


**FIGURA 378.8** **Ressonância magnética ponderada em T1, lateral e sagital, mostrando as áreas cortical motora, sensorial, visual e da linguagem.**

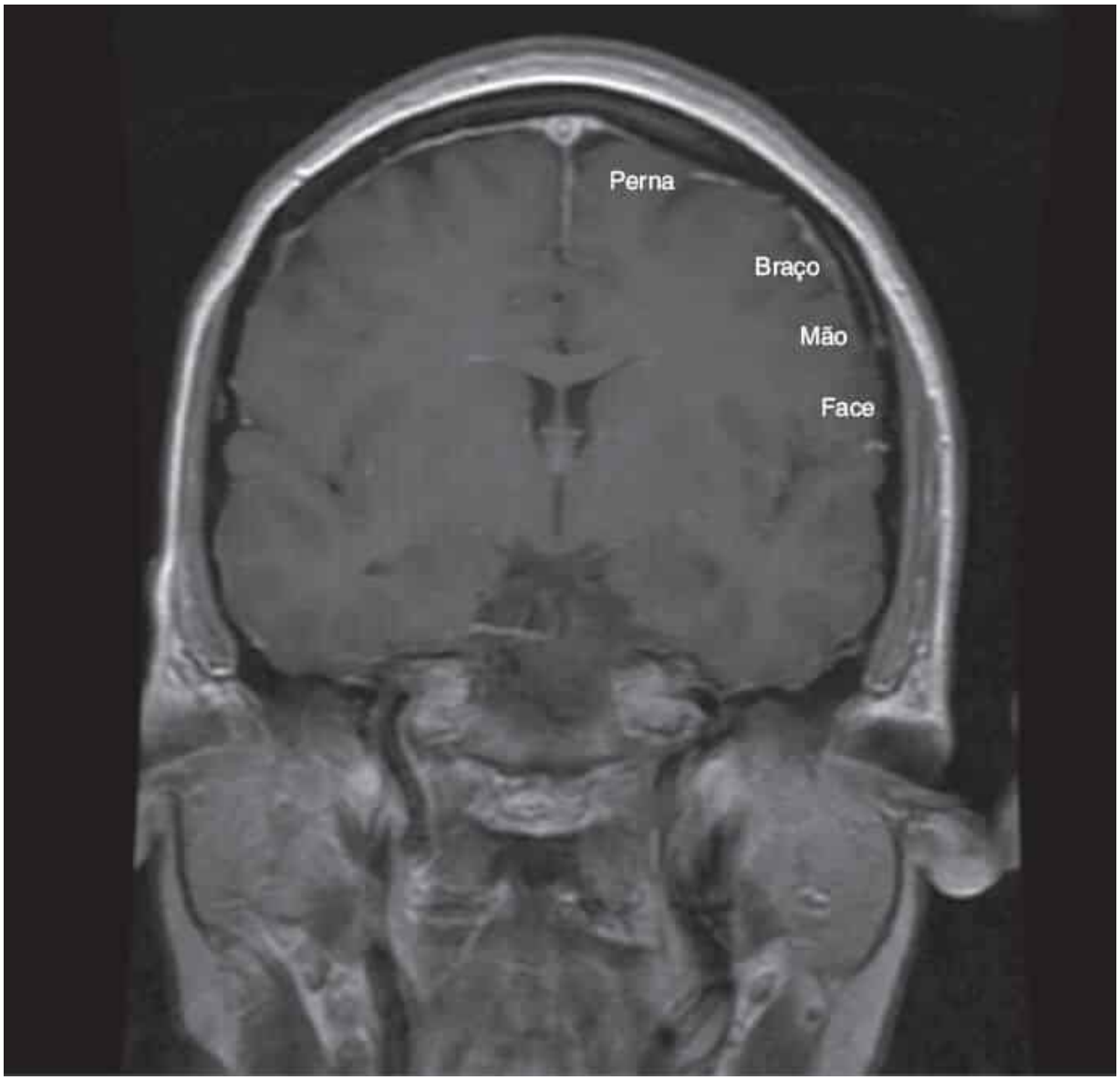


**FIGURA 378.9** **Ressonância magnética ponderada em T1, coronal, mostrando áreas corticais para perna, braço, mão e face.**

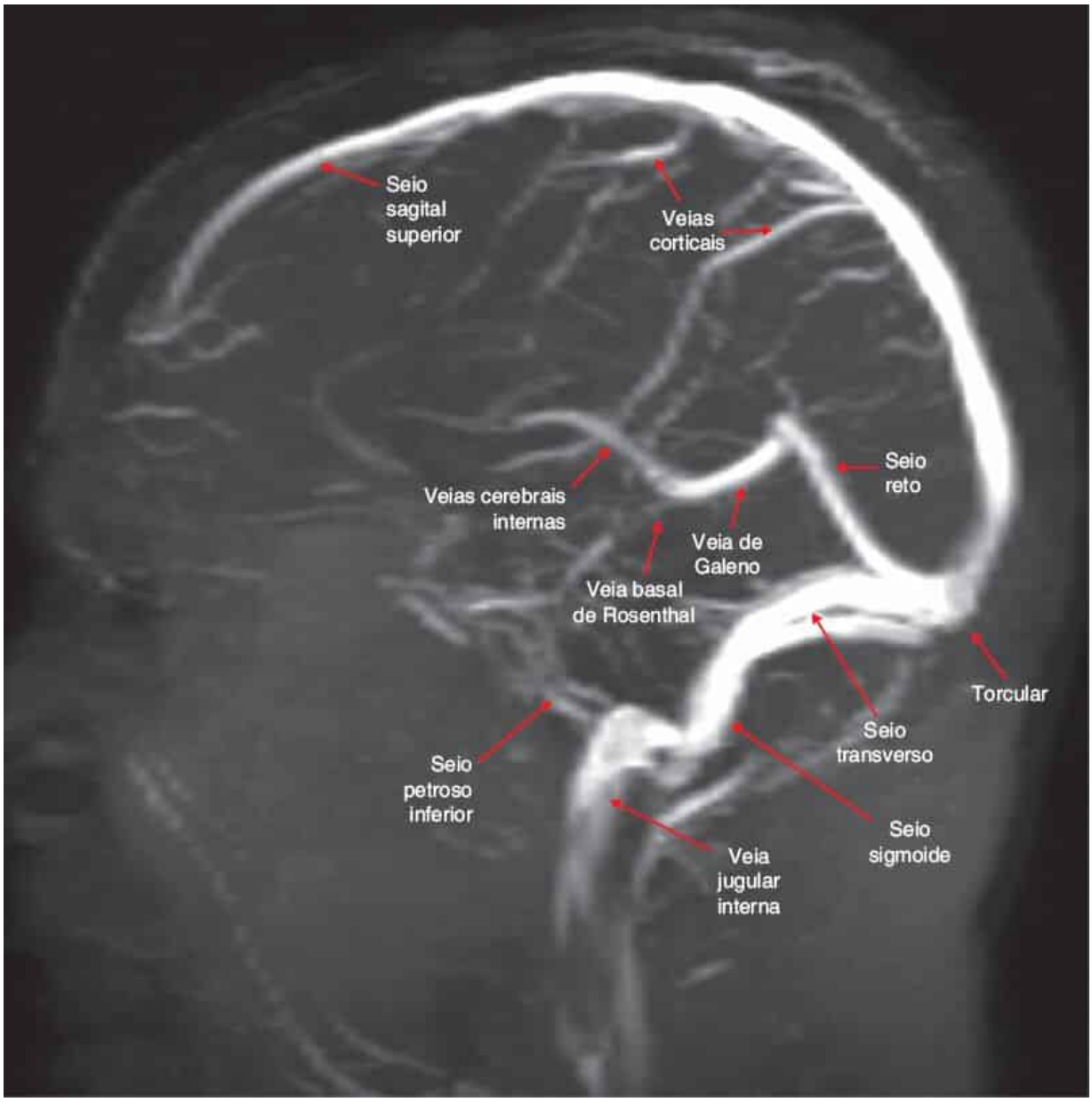


**FIGURA 378.10 Venograma por ressonância magnética, parassagital, mostrando as estruturas venosas.**

## Fisiologia

### *Fluxo sanguíneo cerebral*

O cérebro, que está entre os tecidos metabolicamente mais ativos do corpo, recebe cerca de 14% do débito cardíaco em repouso. O metabolismo normal em repouso do tecido cerebral demanda 140 μmol de oxigênio e 24 μmol de

glicose por 100 g de tecido por minuto. Embora o fluxo sanguíneo total para o cérebro permaneça constante em condições normais, o fluxo regional muda com a atividade mental, frequentemente manifestado por alterações na atividade sináptica, e fornece a base para a ressonância magnética funcional ou tomografia por emissão de pósitrons. Cerca de 80% da glicose são usados para gerar energia, com o restante sendo metabolizado em lactato ou usado para atividades de síntese. Pouca glicose é armazenada no cérebro que, em razão da demanda metabólica alta, se torna particularmente vulnerável a reduções do aporte de oxigênio e do suprimento sanguíneo. O fluxo sanguíneo cerebral em repouso é de 50 a 100 mℓ por 100 g de tecido cerebral por minuto. Se o fluxo sanguíneo ficar inferior a esse nível, a função neuronal normal será suprimida (*i. e.*, os neurônios se tornam eletricamente quiescentes). Se o déficit persistir, o resultado pode ser uma lesão neural irremediável.

O fluxo sanguíneo do cérebro é regulado por vários mecanismos, além da atividade mental. O fluxo sanguíneo cerebral total e constante é mantido por autorregulação. Essa relação autorreguladora se reflete na equação: fluxo sanguíneo cerebral = resistência cerebrovascular/pressão arterial média. Se essa pressão arterial média diminuir, haverá a redução de compensação na resistência cerebrovascular (com a dilatação de arteríolas cerebrais) para manter o fluxo sanguíneo cerebral constante. Se a pressão arterial média aumentar, haverá aumento de compensação na resistência cerebrovascular (por meio da constrição das arteríolas cerebrais). Existem, porém, limites à autorregulação cerebral. Nas pressões arteriais médias superiores a 150 mmHg, as arteríolas cerebrais se constringem ao máximo, com o aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Nas pressões arteriais médias inferiores a 50 mmHg, as arteríolas ficam dilatadas ao máximo, com a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Em um caso de hipertensão crônica, a relação autorreguladora entre resistência cerebrovascular e pressão arterial média é deslocada para pressões arteriais médias críticas mais altas (*i. e.*, o fluxo de sangue cerebral diminui em uma pressão arterial média mais alta).

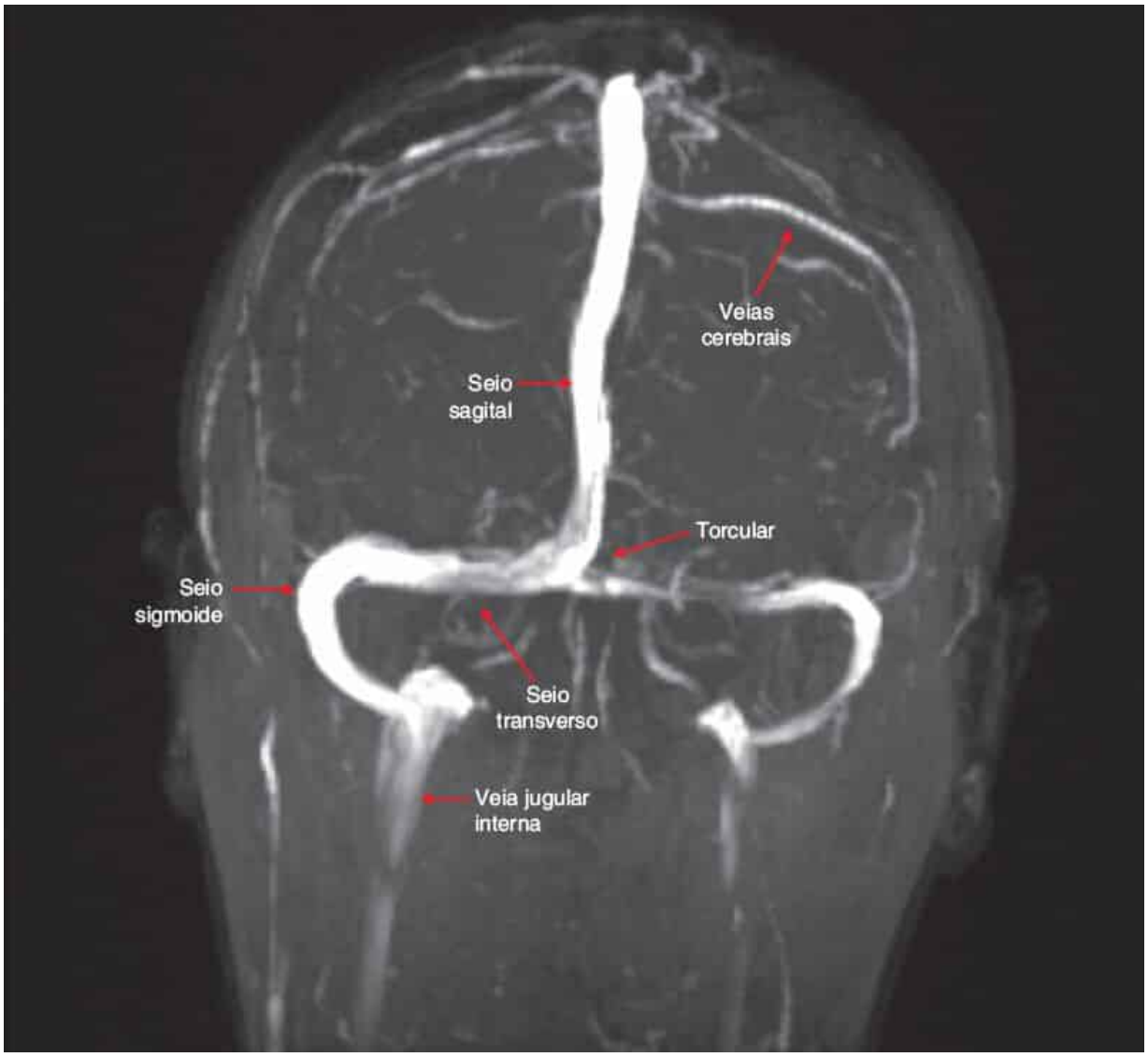


**FIGURA 378.11 Venograma por ressonância magnética, vista anteroposterior, mostrando estruturas venosas.**

Fatores metabólicos também podem afetar o fluxo sanguíneo cerebral. A hipercapnia causa vasodilatação cerebral, e a hipocapnia ocasiona vasoconstrição cerebral, que é mediada por alterações no pH do fluido extracelular do cérebro. O fluxo cerebral do sangue diminui em aproximadamente 2% para cada 1 mmHg de declínio da $PCO_2$. Em pacientes com aumento da pressão intracraniana e ameaça de herniação, um período curto de hiperventilação (meta de $PCO_2$ arterial de 30 a 35 mmHg) poderá ser usado como medida temporária até que um tratamento mais

definitivo possa ser instituído. A resposta é só transitória em razão da compensação pelo plexo coroide, e um aumento de rebote da $PaCO_2$ pode elevar a pressão intracraniana quando a hiperventilação for descontinuada.

## *Barreira hematencefálica*

O desencadeamento da atividade neuronal depende das concentrações relativas de $Na^+$, $K^+$ e $Ca^{2+}$ e modulada também por $Mg^{2+}$ e vários neurotransmissores. A barreira hematencefálica é crítica para a manutenção do ambiente necessário para a função neuronal normal.[6] Essa barreira consiste, anatomicamente, nas células endoteliais capilares, uma membrana de base com pericitos e pés perivasculares astrocitários. As células endoteliais vasculares do cérebro, que são o principal componente da barreira hematencefálica, são unidas por junções celulares (*tight junctions*) e geralmente não apresentam os canais de transporte encontrados por todo o corpo. Como resultado, a barreira evita que moléculas hidrofílicas polares grandes no sangue entrem no cérebro. Por comparação, o oxigênio e o dióxido de carbono cruzam rapidamente essa barreira. Nutrientes, toxinas e medicamentos podem cruzar a barreira hematencefálica por simples difusão, por transporte por meio de moléculas carregadoras que se baseiam em gradientes de concentração (transporte facilitado) ou por mecanismos dependentes de energia (transporte ativo). A glicose é a única fonte de energia do cérebro, cujo deslocamento a este é feito por transporte facilitado não dependente de energia (transportador de glicose tipo 1, Glut1). No quadro de isquemia, a função das células endoteliais pode estar comprometida e a barreira hematencefálica pode falhar.

## *Unidade neurovascular*

O conceito de unidade neurovascular tornou-se importante para compreender as relações complexas entre as estruturas anatômicas e a integridade da função cerebral. O termo reflete a inter-relação fisiológica dos vários componentes do cérebro, incluindo células endoteliais, músculo vascular liso, células adventícias, glia e neurônios. O conceito reflete a observação de que o pH local, assim como a atividade neural, pode afetar o fluxo sanguíneo cerebral local. A unidade neurovascular, além de conectar a

atividade neural com o fluxo sanguíneo e manter a barreira hematencefálica, secreta vários fatores imunológicos e neurotróficos que afetam ainda mais tanto a função normal quanto a resposta do cérebro à lesão.

## ISQUEMIA CEREBRAL

Em razão de sua elevada demanda metabólica, a função do cérebro depende completamente de seu suprimento de sangue e de oxigênio. Os sintomas clínicos acontecem quando o suprimento sanguíneo global ou regional diminui para menos dos críticos 50 mℓ por 100 g por minuto. A lesão neural permanente não ocorre se o suprimento de sangue e de oxigênio for rapidamente restaurado, tal como em um desmaio (síncope) (ver Capítulo 56) na vigência de redução global no fornecimento de sangue ou de oxigênio em um ataque isquêmico transitório (ver Capítulo 379), com reduções locais breves no fluxo de sangue cerebral. Certos grupos de neurônios são particularmente vulneráveis à lesão hipóxico-isquêmica (regiões do hipocampo, células cerebelares de Purkinje e camadas neocorticais III, V e possivelmente VI). A lesão hipóxico-isquêmica pode ser global, difusa ou focal. Em pacientes estáveis que não estejam hipoxêmicos, a administração suplementar de oxigênio não traz benefícios.[A1]

### Lesão isquêmica global

Essa lesão ocorre no cenário do colapso cardiovascular completo, tal como na fibrilação ventricular, na dissociação eletromecânica e na assistolia (ver Capítulo 57). Alguns neurônios são particularmente vulneráveis à lesão isquêmica e serão seletivamente danificados, enquanto neurônios a apenas milímetros de distância podem ser poupados. No caso de hipotensão, áreas do cérebro entre os territórios das principais artérias (*i. e.*, entre a artéria cerebral anterior e a artéria cerebral média no córtex frontal e substância branca subcortical adjacente), entre a artéria cerebral média e a artéria cerebral posterior (no córtex parieto-occipital e na substância branca subcortical adjacente), e entre as artérias penetrantes dos ramos distais da

artéria cerebral média e as artérias lenticuloestriadas (substância branca hemisférica profunda, centro semioval), são especialmente vulneráveis.

A duração da anoxia e da reanimação cardiopulmonar (RCP) e a causa de parada cardíaca estão relacionadas com o desfecho após RCP (ver Capítulos 57 e 376), mas nenhum desses fatores discrimina com precisão os pacientes que terão um desfecho ruim ou favorável. O prognóstico também não pode se basear somente nas circunstâncias da RCP ou na temperatura corporal elevada. O estado de mal epiléptico mioclônico no primeiro dia após a parada cardíaca implica mau prognóstico neurológico, assim como a ausência de reflexos pupilares ou da córnea ou as respostas motoras extensoras 3 dias após a parada cardíaca em pacientes que permanecem em coma. A ausência bilateral de respostas somatossensoriais corticais evocadas dentro de 1 a 3 dias também pressagia um prognóstico ruim.

A parada cardíaca fora do hospital tem prognóstico ruim se a RCP efetiva não for instituída rapidamente. Um período de hipotermia terapêutica de 36°C pode melhorar o desfecho neurológico após reanimação por parada cardíaca, se essa medida puder ser instituída de imediato após a internação hospitalar (ver Capítulo 57), mas os dados são conflitantes e o benefício absoluto é incerto.[A2] A hipotermia terapêutica a 36°C é tão boa quanto o resfriamento a 33 ou 34°C.[A3,A4] As recomendações atuais são para o resfriamento para 32 a 36°C, mantido por 24 horas, e seguido de reaquecimento gradativo, mas não superior a 37°C.[7] Se o córtex cerebral estiver irreversivelmente danificado, mas o controle da respiração e a regulação cardiovascular do tronco encefálico se mostrarem relativamente resistentes, o paciente poderá entrar em um estado vegetativo persistente (ver Capítulo 376).

## Lesão hipóxica difusa

A hipoxia difusa pode alterar a cognição, causar confusão, prejudicar a consciência e levar ao coma, que pode ser irreversível. As causas incluem viagem a altitudes elevadas, anemia profunda e doença pulmonar. Os sintomas estão geralmente presentes quando se observa queda abrupta da pressão parcial de oxigênio ($P_{O_2}$) para menos de 40 mmHg. Aumentos no fluxo sanguíneo cerebral podem compensar parcialmente declínios lentos

em $P_{O_2}$, o que ainda pode causar sintomas com reduções adicionais ou rápidas.

## Lesão isquêmica focal

A lesão isquêmica focal é causada por oclusão de uma artéria cervical ou intracraniana que supre o cérebro. Embora essa lesão possa ocorrer em virtude de muitas causas (incluindo infecção, inflamação, distúrbios metabólicos, traumatismo e distúrbios hematológicos), a maioria dos AVEs está relacionada com a oclusão trombótica ou embólica (Figura 378.12). Se o fluxo não for restaurado em alguns minutos, é comum a produção de uma área central de lesão cerebral irreversível. Uma área ao redor de tamanho variável, dependendo da artéria envolvida e da integridade das colaterais nas quais o fluxo de sangue esteja reduzido, sofrerá lesão não irreversível. Nessa área, denominada penumbra, o cérebro se mostra eletricamente quiescente e contribui para o déficit neurológico resultante. Em razão de o pH do líquido extracelular na zona de penumbra ser baixo, os vasos são dilatados ao máximo e a resposta autorregulatória cerebral é ineficiente. Uma vez que a resistência cerebrovascular na zona de penumbra é fixa, qualquer declínio na pressão arterial média pode reduzir ainda mais seu fluxo sanguíneo cerebral, estendendo, assim, o volume de tecido do cérebro infartado. Várias técnicas de neuroimagem podem ajudar a distinguir tecido de penumbra de tecido cerebral infartado (*i. e.*, incompatibilidade entre difusão e perfusão por ressonância magnética, perfusão cerebral por tomografia computadorizada), mas não foram padronizadas e ainda não comprovaram ser essenciais para decisões clínicas sobre o uso de terapia trombolítica intravenosa. A identificação de tecido viável em áreas de perfusão reduzida pode orientar o uso da trombectomia endovascular nos casos de oclusões de grandes vasos.[8] Em estudos clínicos, falharam muitas estratégias neuroprotetoras que supostamente preservam o tecido cerebral isquêmico até ele poder ser perfundido novamente por meio de fluxo colateral.

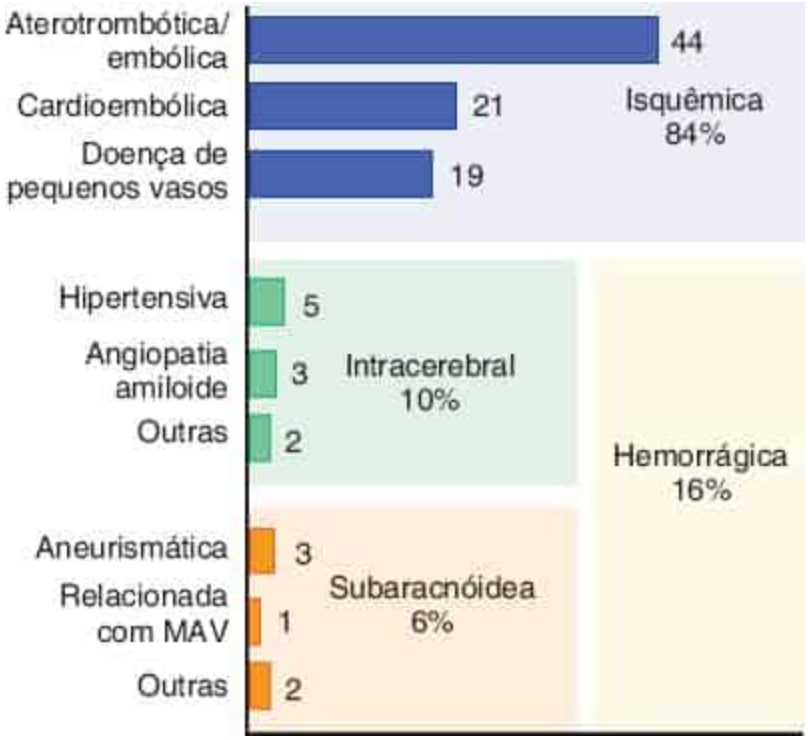


**FIGURA 378.12 Classificação de doença cerebrovascular por etiologia.** MAV = malformação arteriovenosa. (De Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

## PATOLOGIA

A oclusão permanente de uma artéria cerebral resulta em necrose de seu suprimento de neurônios, glia e células endoteliais (pan-necrose). À macroscopia, a área do cérebro infartado pode se mostrar pálida ou hemorrágica caso tenha havido um segundo sangramento. Com o tempo, as lesões se tornam cavitárias (encefalomalacia). Ao exame microscópico, os neurônios aparecem pequenos e angulares no início. O citoplasma se torna homogeneamente eosinofílico e o núcleo, escuro e picnótico. À medida que as células endoteliais morrem, podem aparecer áreas associadas de hemorragia petequial. Uma reação inflamatória inicial pode levar a oclusões microvasculares, de modo que esse fluxo ao tecido isquêmico pode não ser restaurado, mesmo que o trombo proximal seja removido (fenômeno do não

refluxo). Os leucócitos que infiltram o tecido isquêmico também podem liberar interleucinas e citocinas, as quais podem contribuir para a lesão citotóxica. Os macrófagos do sangue começam a atingir o tecido infartado e a neovascularização tem seu pico em aproximadamente 2 semanas. A remoção de restos celulares mediada por macrófagos tem seu pico em cerca de 3 a 4 semanas após o infarto. Os astrócitos formam então uma cicatriz glial ao redor da área do infarto.

## FISIOPATOLOGIA

Uma vez que o cérebro não tem reservas de energia, os processos neuronais e gliais cessam logo após a privação aguda de sangue e de oxigênio. Os íons cálcio entram em neurônios e glia despolarizados, onde ativam segundos mensageiros, incluindo lipases e proteases, liberando, assim, ácidos graxos livres e gerando radicais livres que degradam organelas e membranas celulares. Os neurônios despolarizados também liberam altos níveis de neurotransmissores excitatórios, como glutamato em sinapses, que levam a mais despolarização neuronal e entrada de cálcio. Uma vez iniciada essa cascata, os neurônios podem ainda se degenerar por apoptose, com o passar do tempo (morte programada de células), mesmo que o fluxo de sangue seja restaurado. Embora promissoras no laboratório, todas as tentativas de bloquear a cascata isquêmica com fármacos falharam em estudos clínicos até esta data.

## HEMORRAGIA CEREBRAL

A hemorragia subaracnóidea – um sangramento entre as meninges pia-máter e aracnoide-máter que revestem o cérebro – está mais comumente relacionada com um aneurisma rompido (ver Capítulo 380). Os aneurismas cerebrais podem ocorrer de maneira espontânea ou ser adquiridos como resultado de infecção ou traumatismo. Eles são mais comuns em parentes em primeiro grau de pacientes com aneurisma cerebral e determinadas condições, como a doença renal policística autossômica dominante (ver Capítulo 118) e a síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV (ver Capítulo 244). Os aneurismas não infecciosos estão geralmente situados em pontos de ramificação das artérias cerebrais principais: artéria cerebral anterior-artéria

comunicante anterior, artéria carótida interna-artéria comunicante posterior, bifurcação da artéria cerebral média e ponta da artéria basilar. A lesão cerebral inicial pode ser causada por um aumento agudo na pressão intracraniana, com lesão isquêmica tardia relacionada com o desenvolvimento de vasospasmo após 7 a 10 dias. A interferência na absorção do líquido cefalorraquidiano pelas granulações aracnóideas pode levar à hidrocefalia comunicante. Um coágulo no terceiro ou no quarto ventrículo ou nos aquedutos do mesencéfalo pode causar hidrocefalia obstrutiva.

As causas mais comuns de hemorragias intracerebrais parenquimatosas do cérebro são hipertensão (ver Capítulo 70) e angiopatia cerebral amiloide. Várias outras causas potenciais vasculares e não vasculares, incluindo malformações vasculares, vasculite (ver Capítulo 254), trombose venosa sinusal e coagulopatias (ver Capítulos 163, 164 e 165), são menos comuns. Alguns tumores (p. ex., melanoma [ver Capítulo 193] e carcinoma de células renais [ver Capítulo 187]) podem, no início, apresentar-se como uma hemorragia intracerebral. A hemorragia cerebral relacionada com a hipertensão ocorre em áreas típicas do cérebro (*i. e.*, núcleos da base, tálamo, ponte basal e cerebelo). Por outro lado, a hemorragia intracerebral relacionada com a angiopatia amiloide cerebral é tipicamente lobar e se localiza mais perto da superfície cortical. Sem exames de neuroimagens sequenciais que mostrem uma área inicial de lesão isquêmica, pode ser difícil distinguir hemorragias lobares primárias de transformação hemorrágica de uma área isquêmica. Sequências ponderadas por suscetibilidade da RM podem revelar micro-hemorragias anteriores na junção das substâncias branca e cinza em pacientes com angiopatia amiloide.

## EDEMA CEREBRAL

Quando os neurônios e a glia são danificados por isquemia, há falha do metabolismo de energia e as células não podem mais manter gradientes de íons normais entre os compartimentos intra e extracelulares. O resultado é o edema citotóxico, no qual as células incham logo após a lesão. Neurônios, glia e células endoteliais podem ser afetados. O edema vasogênico, que

pode ocorrer como resultado da ruptura da barreira hematencefálica em razão da lesão ao endotélio, permite a passagem de grandes moléculas pela barreira hematencefálica que atingem o cérebro. O pico do edema ocorre, em geral, entre 48 e 72 horas após o início da lesão isquêmica. Em pacientes com AVE isquêmico, o desenvolvimento de edema citotóxico pode levar ao aumento na pressão intracraniana e, quando grave, à herniação. Em pacientes selecionados, a craniotomia pode ser considerada para aliviar a pressão até que o edema seja eliminado.

Neurônios, glia e células endoteliais também são danificados em um quadro de hemorragia intracerebral. A hemorragia, por si, é uma lesão de ocupação de espaço que também pode ser associada a edema citotóxico e vasogênico. O efeito de massa de hemorragias cerebelares pode comprimir o quarto ventrículo (levando, assim, à hidrocefalia obstrutiva) e o tronco encefálico (comprometendo, desse modo, o sistema de ativação reticular e prejudicando a consciência) ou causar herniação. A evacuação de emergência de hemorragias cerebelares pode salvar vidas e deixar os pacientes com pouco ou nenhum prejuízo funcional a longo prazo. Por comparação, a evacuação cirúrgica de hemorragia intracerebral não foi comprovada (ver Capítulo 380), embora a cirurgia minimamente invasiva demonstre ser promissora.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1125-1135.

A2. Hakim SM, Ammar MA, Reyad MS. Effect of therapeutic hypothermia on survival and neurological outcome in adults suffering cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2018;84:720-730.

A3. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among

adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45-52.

A4. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C. *Circulation*. 2015;131:1340-1349.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389:641-654.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
3. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379:2429-2437.
4. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, et al. Deaths: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*. 2017;66:1-75.
5. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e284-e303.

5b. Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, et al. Patent foramen ovale and ischemic stroke in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170:756-763.

6. Theodorakis PE, Müller EA, Craster RV, et al. Physical insights into the blood-brain barrier translocation mechanisms. *Phys Biol*. 2017;14:1-25.
7. Chan PS, Berg RA, Tang Y, et al. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2016;316:1375-1382.

8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.

**Qual das condições a seguir está associada ao risco mais alto de acidente vascular encefálico atribuível à população?**

- A. Tabagismo (cigarro).
- B. Diabetes melito.
- C. Hipertensão arterial.
- D. Dieta insatisfatória.
- E. Estilo de vida sedentário.

Concluir questão

**A artéria carótida comum esquerda surge, mais comumente, de qual das seguintes estruturas?**

- A. Artéria subclávia direita.
- B. Artéria inominada.
- C. Arco aórtico.

D. Artéria subclávia esquerda.

E. Tronco tireocervical.

Concluir questão

**Qual das artérias a seguir é comumente o primeiro ramo intradural da artéria carótida interna?**

A. Artéria comunicante posterior.

B. Artéria oftálmica.

C. Artéria coroideia anterior.

D. Artéria cerebral anterior.

E. Artéria cerebral recorrente (Heubner).

Concluir questão

**Qual das equações a seguir descreve a relação autorreguladora cerebral normal (FSC, fluxo sanguíneo cerebral; RVC, resistência vascular cerebral; PAM, pressão arterial média)?**

A. RVC = PAM – FSC.

B. PAM = FSC – RVC.

- C. FSC = PAM/RVC.
- D. PAM = RVC – FSC.
- E. FSC = RVC/PAM.

Concluir questão

# 379

# DOENÇA CEREBROVASCULAR ISQUÊMICA

LARRY B. GOLDSTEIN

## DEFINIÇÃO

A doença cerebrovascular isquêmica é causada pela redução do suprimento sanguíneo para o cérebro. A lesão pode ser focal (relacionada com a oclusão de uma única artéria), multifocal (relacionada com a oclusão de várias artérias) ou difusa. Embora certos aspectos clínicos (p. ex., hipertensão arterial grave, cefaleia, nível de consciência reduzido) possam sugerir hemorragia cerebral (ver Capítulo 380) em vez de isquemia, não é possível diferenciar os dois quadros sem um exame de imagem. Na ausência de uma doença inflamatória, como a vasculite ou outras condições raras, o envolvimento simultâneo de mais de uma distribuição vascular sugere uma fonte de embolia (*i. e.*, uma fonte cardiogênica ou arterial proximal). O envolvimento de um único território vascular pode ser decorrente tanto de uma doença local esteno-oclusiva (p. ex., aterosclerose) quanto de uma fonte proximal de embolia. O envolvimento na distribuição de uma única artéria penetrante sugere doença intracraniana do tipo de pequenos vasos, mas AVEs isquêmicos nessa distribuição também podem ser causados por doença esteno-oclusiva arterial proximal ou embolia.

A definição de AVE isquêmico é a morte do tecido cerebral, da medula espinal ou das células da retina, atribuível à isquemia com evidências neuropatológica, por neuroimagem ou clínicas de lesão permanente. De modo geral, aproximadamente 85% dos AVEs estão relacionados com a doença isquêmica e 44% são atribuíveis à aterosclerose, 21% à embolia cardiogênica e 20% à doença de pequenos vasos.

O ataque isquêmico transitório (AIT) é definido como um episódio breve de disfunção neurológica como resultado da isquemia cerebral focal sem evidência de lesão tecidual correspondente. Os sintomas são semelhantes àqueles do AVE isquêmico. Anteriormente caracterizado como um déficit transitório com sintomas persistentes por menos de 24 horas, evidências de lesão do tecido correspondente podem ser encontradas na ressonância magnética (RM) do cérebro em 30 a 40% dos pacientes que, caso contrário, preencheriam a definição clínica de AIT.

## EPIDEMIOLOGIA

O AVE (isquêmico e hemorrágico) é a segunda causa principal de morte no mundo e a quinta causa principal de óbito nos EUA,[1] além de representar a causa principal de incapacidade do adulto. Além da idade, da raça ou etnia e da história familiar, certos fatores do estilo de vida e condições clínicas aumentam o risco de AVE (ver Capítulo 378; Tabela 379.1). A hipertensão arterial é o fator isolado mais importante (ver Capítulo 70 e Tabela 379.1), uma vez que o risco de AVE aumenta com a elevação da pressão arterial sem efeito de limiar. O diabetes (ver Capítulo 216) está associado ao dobro do risco de AVE ver Tabela 379.1). A fibrilação atrial (ver Capítulo 58; Tabela 379.1) está associada a quase 25% dos AVEs isquêmicos, com variação do risco absoluto de acordo com os fatores de risco concomitantes.

A estenose extracraniana de artéria carótida é encontrada em 5 a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos e está associada a cerca de 10% de todos os AVEs isquêmicos. A estenose assintomática da artéria carótida não tratada conduz a apenas 1 a 2% de risco anual de AVE, e o risco diminui para até 0,5% anualmente com a terapia clínica padrão. O AVE é também uma complicação da doença falciforme (ver Capítulo 154), com risco substancialmente reduzido com a terapia de transfusão em crianças de alto risco. Diferentemente da doença da artéria coronária, a associação geral entre concentração elevada de colesterol e risco de AVE é menos certa. O

risco de AVE isquêmico está associado a níveis mais altos de colesterol total, enquanto o de AVE hemorrágico aumenta com níveis mais baixos de colesterol.

**Tabela 379.1** Fatores de risco comuns para acidente vascular encefálico.

| FATOR | RISCO ATRIBUÍVEL À POPULAÇÃO | REDUÇÃO DO RISCO COM TRATAMENTO |
|---|---|---|
| **ESTILO DE VIDA** | | |
| Tabagismo | 12 a 14% | 50% dentro de 1 ano após deixar de fumar |
| Inatividade física | 30% | ? |
| Consumo excessivo de álcool | 7% | ? |
| **CLÍNICO** | | |
| Hipertensão arterial | > 90% | 32% |
| Diabetes melito | 5 a 27% | – |
| Fibrilação atrial | 2 a 24% | 64% |
| Estenose da artéria carótida | 2 a 7% | 50% |
| Doença falciforme | – | 91% com terapia de transfusão em crianças |

Dados de Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.

Outros fatores associados ao risco de AVE incluem enxaqueca com aura (ver Capítulo 370), particularmente em mulheres fumantes e em uso de contraceptivos orais; nível elevado de homocisteína; nível alto de lipoproteína A; terapia de reposição hormonal pós-menopausa (ver Capítulo 227); distúrbios de coagulação (ver Capítulo 73); infecção sistêmica (ver Capítulo 67); doença renal (ver Capítulo 121); níveis baixos de vitamina D (ver Capítulos 205 e 231) e fatores ambientais, incluindo altos níveis de poluição do ar.

## BIOPATOLOGIA

Para pacientes com um AIT e que por definição, correm risco aumentado de sofrer um AVE isquêmico durante os próximos dias ou semanas ou que tenham um AVE isquêmico, a distinção entre as principais causas fisiopatológicas (p. ex., aterotrombótica, cardioembólica, de pequenos vasos) é essencial para orientar a prevenção secundária. A aterotrombose decorrente de aterosclerose é a causa mais comum de AIT ou AVE relacionados com a doença esteno-oclusiva em uma única artéria. A isquemia pode ser causada quando uma estenose progressiva no sítio de uma placa aterosclerótica leva ao comprometimento hemodinâmico, afetando o tecido cerebral distal. Às vezes, o sangramento na placa pode levar à oclusão arterial abrupta, e, às vezes, um trombo que se formou em uma placa ulcerada pode embolizar e ocluir uma artéria distal. Entretanto, a oclusão de uma artéria cerebral não leva, necessariamente, à lesão cerebral isquêmica. O sangue ainda pode atingir o território suprido por meio de colaterais, pelo polígono de Willis ou a partir de anastomoses extracranianas-intracranianas (ver e-Figura 378.1).

Atualmente a dissecção arterial é reconhecida, com frequência, graças a exames de imagem não invasivos, como a angiografia por RM ou por tomografia computadorizada (TC). Outras arteriopatias, como a displasia

fibromuscular (ver Capítulos 70, 72 e 116), também podem levar ao AVE isquêmico único com distribuição de grandes vasos. A aterosclerose da aorta ascendente ou o arco aórtico podem levar à formação de trombo, o qual pode então embolizar para uma artéria cerebral.

A fibrilação atrial é a causa isolada mais comum de AVE cardioembólico, com riscos anuais de 3 a 5% se não tratada com anticoagulação, mas declina para cerca de um quarto desse risco com anticoagulação (ver Capítulo 58). O uso de monitoramento estendido do ritmo cardíaco (p. ex., Holter estendido de 30 dias ou um monitor implantado; ver Capítulo 56) revela fibrilação atrial oculta em até 25% dos pacientes com um AVE de outra forma criptogênico. Outras causas cardíacas de embolia cerebral incluem coágulos ou vegetações em pacientes com valvopatia cardíaca (ver Capítulo 66), como as próteses mecânicas de valvas cardíacas (ver Capítulo 66), endocardite infecciosa (ver Capítulo 67) e endocardite não bacteriana (ver Capítulo 67); e trombos murais em pacientes com cardiomiopatia (ver Capítulo 54) ou infarto do miocárdio, particularmente o infarto do miocárdio anterosseptal (ver Capítulo 64). A embolia paradoxal de um coágulo venoso por defeito cardíaco congênito, tal como persistência do forame oval ou defeito de septo interatrial (ver Capítulo 61), é outra causa de AVE embólico.

A doença de pequenos vasos intracranianos pode resultar em AVE isquêmico na distribuição de um único vaso penetrante. Esses AVEs afetam comumente estruturas profundas (p. ex., centro semioval, núcleos da base, tálamo, cápsula interna, ponte) e ocorrem com mais frequência em pacientes com hipertensão e diabetes. Classicamente, AVEs de pequenos vasos são causados por lipo-hialinose, que é o espessamento de uma parede de vaso resultando em diminuição da área do lúmen, mas eles também podem ser causados por aterotrombose ou embolia.

Os sintomas do AVE isquêmico podem piorar durante as primeiras horas ou dias por meio de vários mecanismos. Por exemplo, reduções na pressão arterial sistêmica podem reduzir o fluxo sanguíneo cerebral para um cérebro isquêmico e marginalmente perfundido. Na doença aterotrombótica, uma artéria parcialmente ocluída pode evoluir para oclusão completa. A embolia recorrente pode resultar de uma artéria proximal ou fonte cardíaca. O edema cerebral pode se desenvolver durante os primeiros dias após um AVE isquêmico, e o efeito expansivo resultante pode levar à deterioração clínica (ver Capítulo 378). O sangramento secundário pode ocorrer em uma área que era primariamente uma lesão isquêmica quando a reperfusão, seja pelos vasos colaterais, seja como resultado de uma intervenção terapêutica, restaura o fluxo de sangue nos vasos nos quais o endotélio foi danificado pela lesão isquêmica original.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os déficits neurológicos que ocorrem em um AVE isquêmico dependem do território vascular envolvido (Tabela 379.2) e da causa subjacente. O AVE embólico é, em geral, caracterizado por déficit máximo no início, que pode ser mais gradual ou escalonado no AVE aterotrombótico. A distinção, porém, não tem grande utilidade para o diagnóstico em pacientes individuais. Os sintomas transitórios na mesma distribuição podem ser causados por AIT se não houver lesão tecidual permanente.

### Artéria carótida interna

A bifurcação da artéria carótida comum nas artérias carótidas interna e externa no pescoço é um sítio comum de doença aterosclerótica (ver Figura 378.1). Com a oclusão da artéria carótida interna, pacientes com polígono de Willis incompleto podem sofrer perda contralateral importante da função motora e sensorial, que afeta face, membro superior e membro inferior. Em pacientes com artéria comunicante anterior intacta que possa suprir a artéria cerebral ipsilateral (ver Figura 378.2), o membro inferior pode ser relativamente poupado, e uma oclusão de artéria carótida interna pode ser clinicamente indistinguível de uma oclusão de artéria cerebral média. Se o segmento A1 da artéria cerebral anterior não existir no lado oposto, a oclusão da artéria carótida interna em paciente com a artéria comunicante anterior intacta pode afetar também o membro inferior ipsilateral, e a apresentação pode ser confundida com uma causa cardioembólica, porque ambos os hemisférios estão envolvidos. A oclusão da artéria oftálmica ipsilateral pode levar à cegueira nesse olho. Sintomas transitórios de isquemia da retina, classicamente descritos por pacientes como “uma cortina

descendo sobre minha visão", indicam amaurose fugaz. Outros sintomas comuns incluem escuridão ou visão turva no olho afetado. A hipoperfusão transitória ipsilateral a estenose de artéria carótida interna de alto grau pode causar AITs com tremor do membro, que podem ser confundidos com crises epilépticas focais. No caso de estenose da artéria carótida de alto grau, a hipotensão sistêmica pode levar à lesão isquêmica em zonas entre as artérias intracranianas principais e na zona entre os territórios distais de vasos penetrantes corticais e lenticuloestriados (ver Capítulo 378).

**Tabela 379.2** Manifestações clínicas de doença cerebrovascular isquêmica.

| ARTÉRIA OCLUÍDA | PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TÍPICAS* |
|---|---|
| Artéria carótida interna | Perda visual ipsilateral<br>Síndrome da artéria cerebral média ipsilateral |
| Artéria coroideia anterior | Hemiparesia contralateral<br>Comprometimento sensorial contralateral<br>Defeito de campo visual contralateral |
| Artéria cerebral anterior | Perna contralateral > paresia do braço<br>Perna contralateral > déficit sensorial no braço |
| Artéria cerebral média | Hemiparesia contralateral que afeta face e braço > perna<br>Déficit sensorial contralateral que afeta face e braço > perna<br>Defeito de campo visual contralateral<br>Afasia (hemisfério dominante)<br>Abandono hemiespacial contralateral (hemisfério não dominante ou dominante) |
| Artéria cerebral posterior | Hemianopsia homônima contralateral (ou quadrantanopia homônima superior ou inferior)<br>Déficits sensoriais contralaterais (envolvimento do tálamo) |
| Extremidade da artéria basilar | Perda visual central bilateral<br>Confusão |
| Artéria basilar | Déficit de nervo craniano ipsilateral<br>Hemiparesia contralateral<br>Comprometimento sensorial contralateral que afeta braço e/ou perna<br>Déficit de coordenação |
| Artéria vertebral, artéria cerebelar inferior posterior | Comprometimento sensorial ipsilateral na face<br>Disfagia<br>Síndrome de Horner ipsilateral<br>Ataxia |
| Artéria cerebelar superior | Ataxia da marcha |

| | |
|---|---|
| | Ataxia de membro ipsilateral |
| | Fraqueza variável de membro contralateral |

*Observação: nem todas podem estar presentes.

## Artéria coroideia anterior

Essa artéria costuma surgir da porção supraclinoide da artéria carótida interna. As causas de oclusão dessa artéria são semelhantes àquelas de oclusão das pequenas artérias intracranianas. Os sinais/sintomas podem incluir déficits contralaterais motores e sensoriais e déficits de campo visual contralateral, o último deles podendo ocorrer de maneira isolada.

## Artérias cerebrais

Cerca de 2% dos AVEs estão relacionados com a oclusão isolada da artéria cerebral anterior (ver Figuras 378.6 e 378.7). A oclusão do segmento A1 em pacientes com segmento A1 contralateral hipoplásico ou ausente pode levar a envolvimento bilateral das pernas, abulia e incontinência urinária em razão do infarto de ambos os lobos frontais.

A artéria cerebral média é a artéria mais comumente envolvida em oclusões associadas à embolia cardiogênica. Ela supre as porções laterais dos lobos frontal, parietal e temporal, assim como os núcleos da base e o ramo anterior, além do joelho da cápsula interna. As oclusões dessa artéria são caracterizadas pelo envolvimento da face contralateral e do braço em extensão maior que o comprometimento do membro inferior (ver Figuras 378.6, 378.7 e 378.8), geralmente acompanhadas por negligência hemiespacial contralateral. Quando o hemisfério dominante é envolvido, o paciente apresenta afasia. Quando há envolvimento do lobo frontal, os pacientes costumam mostrar desvio conjugado ipsilateral dos olhos, o que pode ser forçado após a linha média com estímulo vigoroso, manobras oculocefálicas ou estimulação calórica.

As oclusões de ramos da artéria cerebral média podem resultar em síndromes parciais. Por exemplo, a oclusão de um ramo dessa artéria com colaterais intactas pode causar um quadro de afasia global sem déficit motor associado (p. ex., “afasia global sem hemiparesia”). Oclusões da artéria cerebral média do hemisfério dominante do ramo anterior podem causar afasia de expressão do tipo cortical (Broca) com preservação de compreensão. A oclusão do ramo angular da artéria cerebral média pode causar afasia do tipo de compreensão da linguagem falada e escrita (Wernicke). Os infartos de zona limítrofe podem resultar em afasias transcorticais, caracterizadas por repetições relativamente preservadas.

As duas artérias cerebrais posteriores surgem da artéria basilar em cerca de 75% da população (ver e-Figura 378.1). Nos demais 25%, um ou ambos os segmentos P1 são hipoplásicos ou inexistentes, com as artérias cerebrais posteriores surgindo da artéria carótida interna ipsilateral (a chamada circulação fetal). Sem exames de imagem vasculares, não é possível determinar se um infarto da distribuição da artéria cerebral posterior (ver Figuras 378.6 a 378.8) está associado à doença das artérias carótida ou vertebrobasilar. As artérias cerebrais posterior e comunicante posterior suprem o tálamo. Infartos talâmicos podem resultar em hemianestesia e ataxia contralaterais. Se o núcleo subtalâmico for danificado, poderá ocorrer hemibalismo contralateral. O infarto do lobo occipital ipsilateral causa hemianopsia homônima contralateral, que pode ser parcial, dependendo da extensão da lesão. O déficit de campo visual tende a se tornar mais congruente nos dois olhos, à medida que a área da lesão se torna mais posterior (p. ex., mais próxima do polo occipital).

## Artérias vertebral e basilar

A oclusão da artéria basilar (ver Figuras 378.3 e 378.4B) pode levar à “síndrome de encarceramento” (ver Capítulo 376), na qual o paciente está acordado e alerta, porque a substância cinzenta periaquedutal pode receber suprimento sanguíneo separado, mas é incapaz de se mover ou de se comunicar, exceto por movimentos verticais dos olhos, porque os núcleos coliculares no mesencéfalo foram poupados. O topo da artéria basilar é um local comum para a oclusão embólica. Os sintomas podem incluir defeitos de campo

visual decorrentes de lesão occipital uni ou bilateral e de estados de confusão em razão do envolvimento do tálamo.

As oclusões de ramos penetrantes e circunferenciais das artérias basilar e vertebral podem produzir vários sintomas (ver Tabela 379.2), dependendo da porção da artéria envolvida, várias das quais constituem as síndromes do mesencéfalo (e-Figura 379.1), pontina (e-Figura 379.2) ou bulbar (e-Figura 379.3) com epônimos conhecidos. A oclusão da artéria cerebelar superior pode causar ataxia do tronco, em razão do infarto do vérmis cerebelar, com ou sem ataxia dos membros ipsilaterais, que pode ser causada por infarto do hemisfério cerebelar ipsilateral.

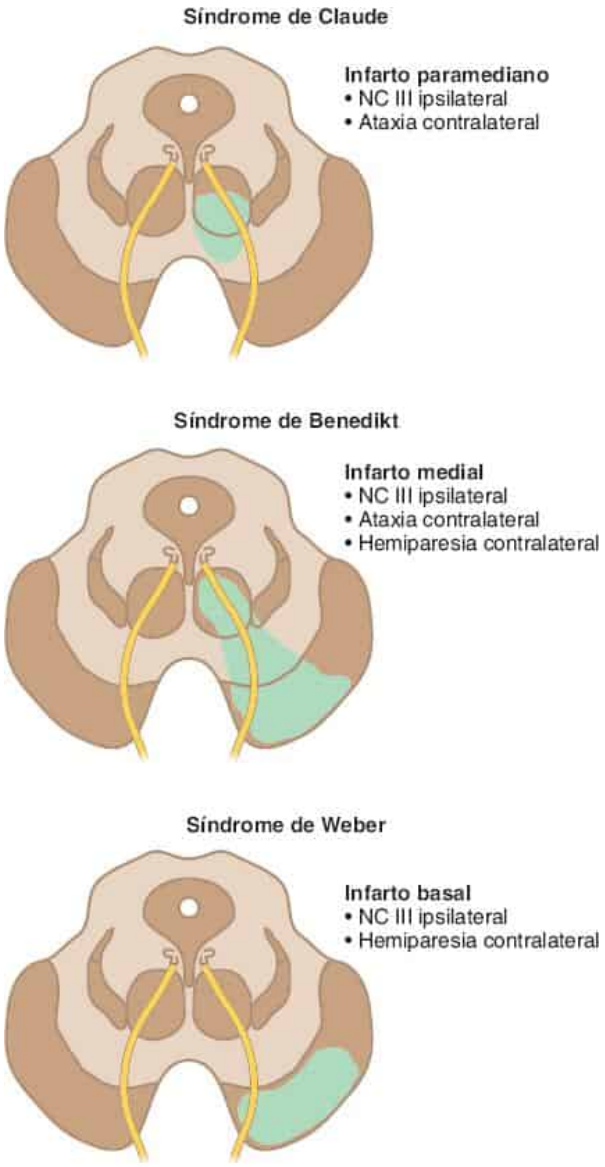


**E-FIGURA 379.1** **Síndromes de acidente vascular encefálico isquêmico do mesencéfalo.**

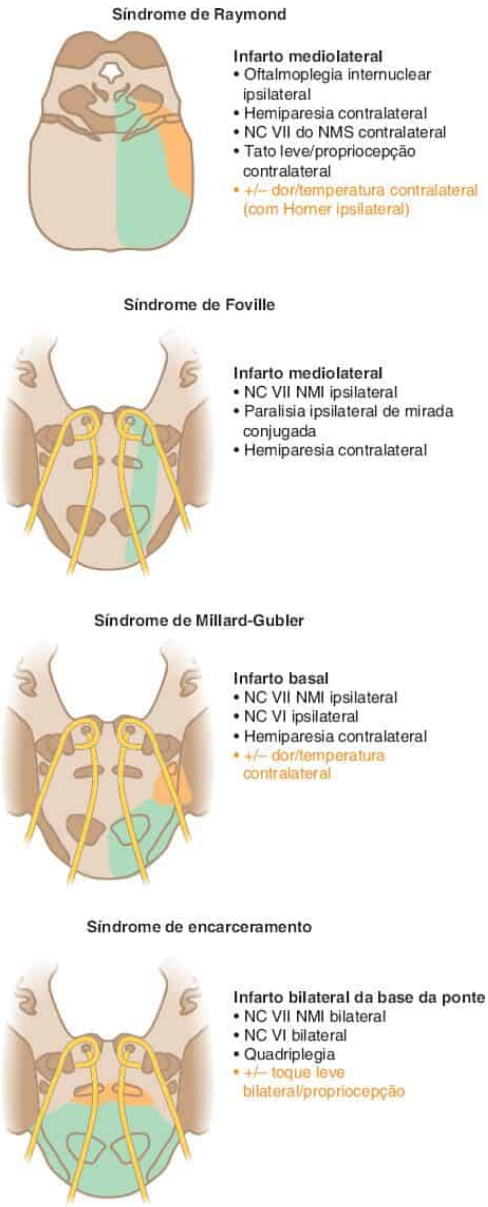


**E-FIGURA 379.2** **Síndromes de acidente vascular encefálico isquêmico pontobulbar e pontino.** NC = nervo craniano; NMI = neurônio motor inferior; NMS = neurônio motor superior.

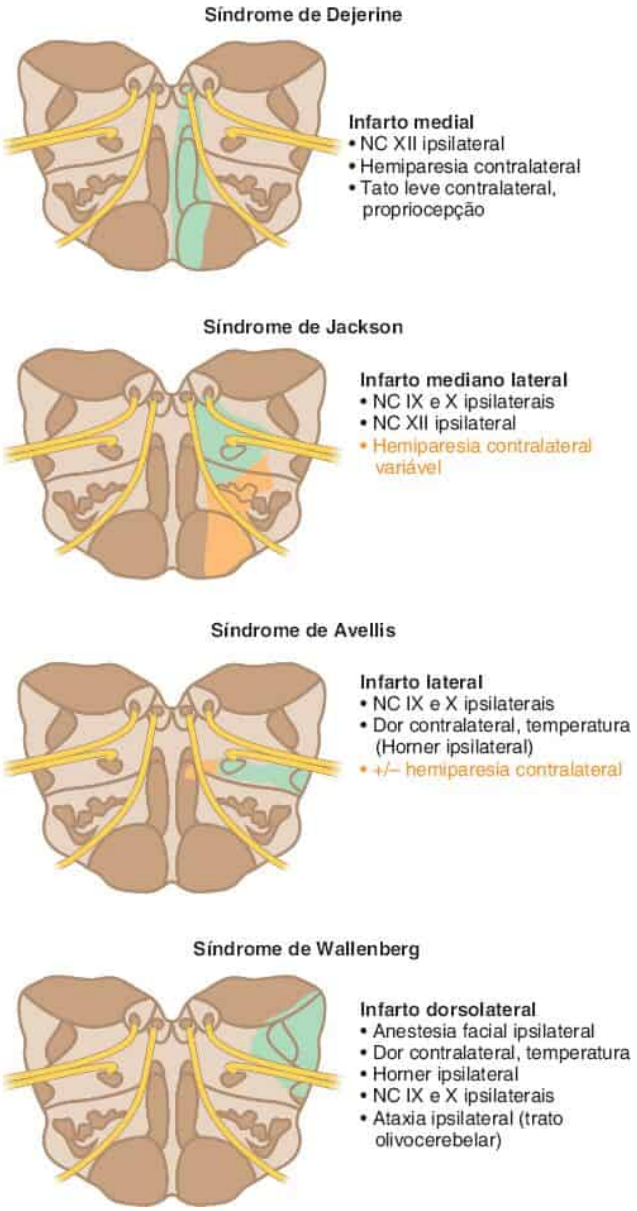


**E-FIGURA 379.3** **Síndromes de acidente vascular encefálico isquêmico bulbar.**

## Pequenos vasos

A oclusão de um pequeno vaso intracraniano penetrante pode resultar em uma das síndromes lacunares clássicas (Tabela 379.3), as quais não são de outra maneira localizáveis e podem ocorrer quando há oclusão de pequenos vasos penetrantes nas circulações anterior ou vertebrobasilar. As síndromes lacunares não são patognomônicas de doença de pequenos vasos intracranianos e podem ser causadas por várias outras condições, incluindo êmbolos de uma fonte arterial mais proximal ou cardioembólica ou hemorragia cerebral (ver Capítulo 380).

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AVE isquêmico depende de anamnese acurada, com a identificação dos achados-chave nos exames gerais e neurológicos e a obtenção de dados de suporte de exames laboratoriais (Figura 379.1). Um diagnóstico diferencial inicial anatômico e fisiopatológico é geralmente estabelecido com base na anamnese

do paciente. Os achados nos exames físico e neurológico podem dar suporte ou refutar as conclusões iniciais com base na anamnese e, assim, refinar o diagnóstico diferencial.[2]

## Anamnese

O aparecimento abrupto de um déficit neurológico focal na distribuição de um território vascular específico é a marca principal do AVE isquêmico agudo. O diagnóstico diferencial e mais provável pode, com frequência, ser determinado com base somente na anamnese. Por exemplo, um paciente com história de fibrilação atrial que abruptamente apresenta afasia anômica, associada a hemiparesia direita e comprometimento sensorial, sofreu, mais provavelmente, uma incidência de êmbolo cardiogênico para a artéria cerebral média esquerda. Um paciente com início agudo de diplopia, vertigem e hemiparesia tem, mais provavelmente, uma lesão no tronco encefálico.

| Tabela 379.3 | Síndromes lacunares. |
|---|---|
| Acidente vascular encefálico motor puro | |
| Acidente vascular encefálico sensorial puro | |
| Hemiparesia atáxica | |
| Disartria – mão desajeitada | |

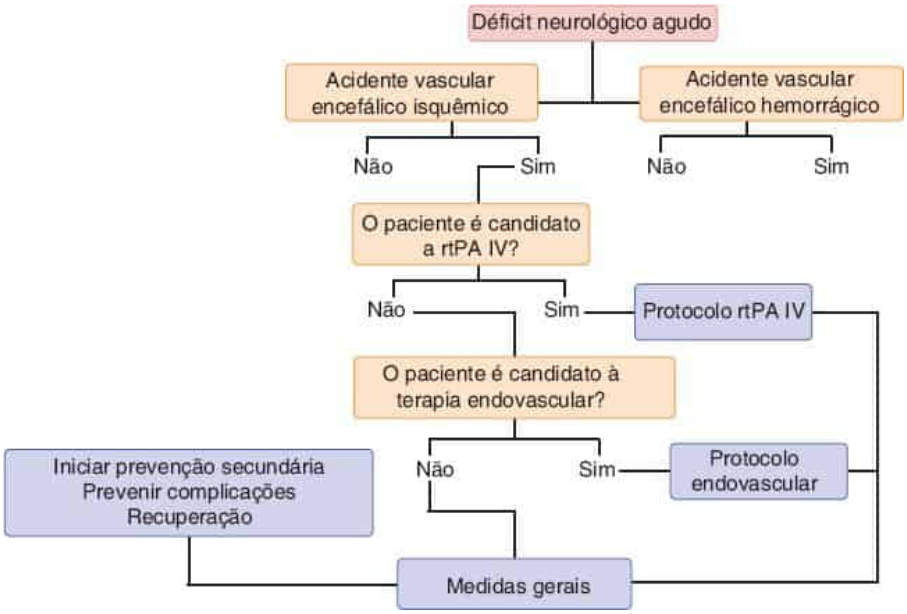


**FIGURA 379.1 Abordagem ao acidente vascular encefálico isquêmico.** IV rtPA = ativador de plasminogênio tecidual recombinante intravenoso. (Modificada de Goldstein LB. Modern medical management of acute ischemic stroke. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2014;10:99-104.)

As metas da anamnese imediata incluem determinar o momento exato em que os sintomas começaram ou a última vez em que se soube que o paciente estava bem, com moléstias clínicas concomitantes, fatores de risco, medicamentos, alergias e outras causas potenciais para sintomas que possam se assemelhar a um AVE isquêmico agudo. Uma vez que um AVE pode afetar a capacidade de um paciente em se comunicar, a anamnese pode demandar informações de uma testemunha. Detalhes adicionais da história patológica pregressa, familiar e social podem ser encaminhados na emergência, mas esses dados podem ser explorados se as informações forem importantes para as decisões de tratamento agudo.

## Exame físico

Pressões arteriais muito elevadas no quadro de déficits neurológicos referentes aos núcleos da base, ao tálamo, à ponte ou ao cerebelo aumentam a probabilidade de hemorragia cerebral (ver Capítulo 380). Em um paciente com vertigem temporária associada a movimento do membro superior esquerdo, a pressão arterial reduzida nesse braço sugere síndrome do roubo subclávio. A detecção de um sopro cervical anterior contralateral aos sinais e sintomas indicativos de infarto na distribuição da artéria cerebral média aumenta a probabilidade de estenose sintomática da artéria carótida. Um ritmo cardíaco irregular com ou sem sopro cardíaco pode indicar fibrilação atrial e etiologia cardioembólica. O achado de um êmbolo de colesterol no exame fundoscópico pode ser coerente com uma fonte proximal de ateroembolia. A fundoscopia também pode mostrar evidência de uma doença de pequenos vasos relacionada com o diabetes ou a hipertensão (ver Figuras 395.23 e 395.24).

Um exame neurológico geral (ver Capítulo 368), incluindo avaliações de cognição, linguagem, negligência espacial, nervos cranianos, função motora, sensação, coordenação, marcha e reflexos, é importante para documentar déficits relacionados com o AVE e fornecer informações críticas para a determinação da área do cérebro afetada pelo AVE e a gravidade da lesão. Uma avaliação do neurológico padronizada e graduada fornece uma ferramenta para medir a gravidade do AVE, determinar os riscos e benefícios das intervenções de tratamento, avaliar o prognóstico e observar objetivamente os pacientes com o passar do tempo. A escala de AVE do National Institutes of Health (*NIH Stroke Scale*) (Tabela 379.4) nos EUA, que é a abordagem mais usada, é confiável e bem validada. Os itens individuais são somados para fornecer um escore total.

## Exames laboratoriais iniciais

A análise laboratorial pode ajudar a excluir situações que imitem, compliquem ou resultem em um AVE isquêmico agudo (Tabela 379.5). Os testes a serem solicitados para todos os pacientes com suspeita de AVE incluem hemograma e contagem de plaquetas, tempo de protrombina/razão normalizada internacional (RNI), tempo de tromboplastina parcial ativada, nível de glicose no sangue, eletrólitos séricos, testes de função renal, troponina e saturação de oxigênio. Um eletrocardiograma deve ser obtido com urgência.

Deve-se solicitar TC ou RM do cérebro assim que possível. A angiografia por TC ou por RM deverá ser obtida quando houver suspeita de desenvolvimento de oclusão de grande vaso.[3] Em muitos centros de AVE, os pacientes são levados para a realização de exames de imagem diretamente da ambulância, após avaliação clínica rápida. Unidades móveis para AVE com TC também estão sendo usadas em alguns países.[A1]

Testes adicionais são indicados para pacientes selecionados. Por exemplo, mulheres em idade fértil devem ser submetidas a um teste de gravidez. O rastreamento toxicológico e os níveis de álcool no sangue deverão ser obtidos caso haja suspeita de abuso de substâncias psicoativas ou de álcool. Em pacientes que recebem um inibidor direto de trombina ou um inibidor do fator Xa, o tempo de trombina ou o tempo de coagulação de ecarina pode ser útil na determinação da situação de anticoagulação do paciente. Velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada pode apontar para uma causa inflamatória ou infecção sistêmica.

O hemograma completo pode fornecer informações tanto sobre a causa potencial do AVE quanto as intervenções terapêuticas possíveis. Uma contagem elevada de leucócitos pode indicar causa infecciosa do AVE, como endocardite infecciosa (ver Capítulo 67). A infecção sistêmica também pode causar recrudescência de sintomas anteriores do AVE em um paciente que já havia se recuperado ou no qual o episódio não havia sido previamente reconhecido. A policitemia (ver Capítulo 157) pode causar hiperviscosidade, que leva à oclusão de vasos intracranianos pequenos. A trombocitopenia, tanto primária quanto secundária, pode levar a trombos de plaquetas. O tempo de protrombina/RNI e o tempo de tromboplastina ativada fornecem índices que podem revelar um distúrbio de coagulação subjacente, e trombocitopenia e distúrbios de coagulação podem impedir o tratamento com ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rtPA, *recombinant tissue plasminogen activator*).

Tanto a hipoglicemia (ver Capítulo 217) quanto a hiperglicemia (ver Capítulo 216) podem causar sintomas semelhantes aos do AVE. A função renal prejudicada (ver Capítulo 121) é um fator de risco para AVE isquêmico e aumenta os riscos do uso de medicamentos trombolíticos e anticoagulantes. Anormalidades de

outros eletrólitos séricos (p. ex., hiponatremia; ver Capítulo 108) também podem causar sintomas neurológicos.

**Tabela 379.4** Escala de acidente vascular encefálico do National Institutes of Health (*NIH Stroke Scale*).

Administrar os itens da escala de acidente vascular encefálico na ordem listada. Registrar desempenho em cada categoria após cada exame de subescala. Não voltar e alterar os escores. Obedecer às diretrizes fornecidas para cada técnica de exame. Os escores devem refletir o que o paciente faz, e não o que o médico pensa que o paciente possa fazer. O médico deve registrar as respostas enquanto administra o exame e trabalhar rapidamente. Exceto quando indicado, o paciente não deve ser ensinado (*i. e.*, pedidos repetidos ao paciente para fazer um esforço especial)

| INSTRUÇÕES | DEFINIÇÃO DA ESCALA | ESCORE |
|---|---|---|
| 1a. **Nível de Consciência:** o investigador tem de escolher uma resposta se uma avaliação completa for prejudicada por obstáculos, como tubo endotraqueal, barreira de linguagem, traumatismo/bandagens orotraqueais. Um escore "3" é marcado somente se o paciente não apresentar movimento (exceto posturas reflexas), em resposta a um estímulo nocivo | 0 = **Alerta**; profundamente responsivo<br>1 = **Não alerta;** mas excitável por estímulo mínimo a obedecer, perguntar ou responder<br>2 = **Não alerta;** demanda estimulação repetitiva para prestar atenção, ou está obnubilado e demanda estimulação forte ou dolorida para se movimentar (não estereotipado)<br>3 = Responde somente com efeitos reflexos motores ou autônomos ou totalmente não responsivo, flácido e sem reflexos | _____ |
| 1b. **Perguntas de Nível de Consciência:** o paciente é solicitado a informar o mês e a idade. A resposta tem de ser correta – não há crédito parcial por chegar perto. Pacientes afásicos e torporosos que não compreendem as perguntas terão escore "2". Pacientes incapazes de falar em razão de intubação endotraqueal, traumatismo orotraqueal, disartria grave de qualquer etiologia ou qualquer outro problema não secundário à afasia terão escore "1". É importante que somente a resposta inicial seja classificada e que o examinador não "ajude" o paciente com dicas verbais ou não verbais | 0 = **Responde** corretamente às duas perguntas<br>1 = **Responde** a uma pergunta corretamente<br>2 = **Não responde** a nenhuma pergunta corretamente | _____ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1c. | **Comandos de Nível de Consciência:** o paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e então a agarrar e liberar a mão não parética. Substituir por outro comando de um passo se as mãos não puderem ser usadas. Um crédito é atribuído caso seja feita uma tentativa inequívoca, mas não finalizada em razão da fraqueza. Se o paciente não responder ao comando, a tarefa deverá ser demonstrada a ele/ela (pantomima) e o resultado classificado (p. ex., não obedece, obedece a um ou dois comandos). Pacientes com traumatismo, amputação ou outro impedimento físico deverão receber comandos de um passo adequados. Somente a primeira tentativa é classificada | 0 = **Desempenha** as duas tarefas corretamente<br>1 = **Desempenha** uma tarefa corretamente<br>2 = **Não executa** nenhuma tarefa corretamente | _____ |
| 2. | **Melhor Olhar Conjugado:** somente os movimentos horizontais dos olhos serão testados. Movimentos oculares voluntários ou reflexivos (oculocefálicos) serão classificados, sem a realização da análise calórica. Se o paciente tiver um desvio conjugado dos olhos que puder ser superado por atividade voluntária ou reflexiva, o escore será “1”. Se o paciente tiver paresia isolada de nervo periférico (NC III, IV ou VI), o escore será “1”. A mirada é passível de análise em todos os pacientes afásicos. Aqueles com traumatismo ocular, bandagens, cegueira preexistente ou outro distúrbio de acuidade ou de campos visuais deverão ser analisados com movimentos reflexivos, à escolha do investigador. Estabelecer contato visual e então mover-se sobre o paciente de lado a lado poderá, ocasionalmente, esclarecer a presença de paralisia parcial da mirada | 0 = **Normal**<br>2 = **Paralisia parcial da mirada;** a mirada é anormal em um ou ambos os olhos, sem desvio forçado ou paresia total da mirada<br>2 = **Desvio forçado,** ou paresia total da mirada não superada pela manobra oculocefálica | _____ |

| | | |
|---|---|---|
| 3. **Visual:** os campos visuais (quadrantes superior e inferior) são analisados por confronto, usando-se contagem nos dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. Os pacientes podem ser encorajados, mas, se eles olharem para o lado do movimento dos dedos de maneira apropriada, isso poderá ser classificado como normal. Se existir cegueira ou enucleação unilateral, os campos visuais no olho remanescente serão classificados. Classificar "1" somente se uma assimetria bem definida, incluindo a quadrantanopia, for encontrada. Se o paciente estiver cego por qualquer causa, classificar "3". A estimulação dupla é realizada nesse ponto. Se houver extinção, o paciente receberá "1" e os resultados serão usados para responder ao item 11 | 0 = **Sem perda visual**<br>1 = **Hemianopsia parcial**<br>2 = **Hemianopsia completa**<br>3 = **Hemianopsia bilateral (** cego, incluindo cegueira cortical) | _____ |
| 4. **Paralisia Facial:** pedir – ou usar pantomima para encorajar – ao paciente para mostrar os dentes ou levantar as sobrancelhas e fechar os olhos. Classificar a simetria da careta em resposta a estímulos nocivos no paciente pouco responsivo ou incompreensível. Se traumatismo/bandagens faciais, tubo orotraqueal, esparadrapos ou outras barreiras físicas obscurecerem a face, remova-os quando possível | 0 = Movimentos simétricos **normais**<br>1 = **Paralisia menor** (prega nasolabial achatada, assimetria no sorriso)<br>2 = **Paralisia parcial** (paralisia total ou quase total da face inferior)<br>3 = **Paralisia completa** de um ou ambos os lados (ausência de movimento facial na face superior e inferior) | _____ |
| 5. **Motor para Braços:** coloca-se o braço na posição apropriada: estender os braços (palmas para baixo) 90° (quando sentado) ou 45° (se supino). A deriva é classificada se o braço cair antes de 10 s. O paciente afásico é encorajado usando-se urgência na voz e pantomima, mas não estimulação nociva. Cada membro é analisado isoladamente, começando com o braço não | 0 = **Sem deriva;** o membro mantém 90 (ou 45) graus por 10 s<br>1 = **Deriva;** o membro mantém 90 (ou 45) graus, mas deriva para baixo antes de concluir 10 s; não colide com a cama ou com outro suporte<br>2 = **Algum esforço contra a gravidade;** o membro não pode chegar aos 90 (ou 45) graus ou mantê-los (se indicado), deriva | _____ |

| | | |
|---|---|---|
| parético. Somente em caso de amputação ou fusão articular no ombro, o examinador deverá registrar o escore como não analisável (NA) e escrever claramente a explanação para essa escolha | para baixo em direção à cama, mas apresenta certo esforço contra a gravidade<br>3 = **Nenhum esforço contra a gravidade;** o membro cai<br>4 = **Sem movimento**<br>NA = **Amputação** ou fusão articular, explicar:_____<br>5a. **Braço Esquerdo**<br>5b. **Braço direito** | |
| 6. **Motor para Pernas:** o membro é colocado na posição apropriada: manter a perna em 30° (análise sempre em supino). A deriva é classificada se a perna cair antes de 5 s. O paciente afásico é encorajado usando-se urgência na voz e pantomima, mas não estimulação nociva. Cada membro é analisado de cada vez, começando com a perna não parética. Somente no caso de amputação ou fusão articular no quadril o examinador deverá registrar o escore como não analisável (NA) e escrever claramente a explicação para essa escolha | 0 = **Sem deriva;** perna mantém posição em 30° por 5 s completos<br>1 = **Deriva;** a perna cai ao final dos 5 s, mas não colide com a cama<br>2 = **Observa-se algum esforço contra a gravidade;** a perna cai na cama por volta de 5 s, mas mostra algum esforço contra a gravidade<br>3 = **Sem esforço contra a gravidade;** as pernas caem na cama imediatamente<br>4 = **Sem movimento**<br>NA = **Amputação** ou fusão articular, explicar:_____<br>6a. **Perna Esquerda**<br>6b. **Perna Direita** | _____ |
| 7. **Ataxia de Membros:** este item visa encontrar evidência de lesão cerebelar unilateral. O teste é feito com os olhos abertos. Em caso de defeito visual, assegurar que a análise seja feita em campo visual intacto. Os testes de dedo-nariz-dedo e face anterior da perna-calcanhar são realizados dos dois lados, e a ataxia é classificada somente se for desproporcional à fraqueza. Não existe ataxia no paciente que não possa compreender ou esteja paralisado. Somente no caso de amputação ou fusão articular o examinador deve registrar o escore como não analisável (NA) e escrever claramente a explicação para essa | 0 = **Ausente**<br>1 = **Presente em um membro**<br>2 = **Presente em dois membros**<br>NA = **Amputação** ou fusão articular, explicar: _____ | _____ |

| | | |
|---|---|---|
| escolha. Em caso de cegueira, pedir ao paciente que torça o nariz a partir da posição com braço estendido | | |
| 8. **Sensibilidade:** sensação ou careta ao contato com a ponta de uma agulha, quando esse teste é feito, ou afastamento do estímulo nocivo no paciente obnubilado ou afásico. Somente a perda sensorial atribuída ao acidente vascular encefálico é classificada como anormal, e o examinador deverá analisar quantas áreas do corpo (braços [não as mãos], pernas, tronco, face) conforme o necessário para verificar de modo acurado a perda hemissensorial. Um escore "2", "perda sensorial grave ou total", só deverá ser concedido quando uma perda de sensação grave ou total puder ser claramente demonstrada. Pacientes torporosos e afásicos receberão, portanto, escore "1" ou "0". O paciente com AVE do tronco encefálico e perda de sensação bilateral é classificado como "2". Se o paciente não responder e for quadriplégico, escore "2". Pacientes em coma (item 1a = 3) são automaticamente classificados como "2" neste item | 0 = **Normal;** sem perda sensorial<br>1 = **Perda sensorial leve a moderada;** paciente sente a ponta do alfinete de modo embotado no lado afetado; ou existe perda de dor superficial com o toque do alfinete ou agulha, mas o paciente está ciente de estar sendo tocado<br>2 = **Perda sensorial grave ou total;** o paciente não está ciente de estar sendo tocado na face, no braço e na perna | _____ |
| 9. **Melhor Linguagem:** muitas informações sobre compreensão foram obtidas durante as seções precedentes do exame. Para este item da escala, o paciente é solicitado a descrever o que está acontecendo na figura, nomear os itens na folha de nomeações e ler uma lista de sentenças, todas anexas. A compreensão é julgada com base nessas respostas, assim como das de todos os comandos no exame neurológico geral anterior. Se a perda visual interferir nos testes, solicitar ao paciente que identifique objetos colocados na mão, repita e | 0 = **Sem afasia**; normal<br>1 = **Afasia leve a moderada;** alguma perda óbvia de fluência ou facilidade de compreensão, sem limitação significativa nas ideias expressas ou forma de expressão. A redução da fala e/ou da compreensão, porém, dificulta ou impossibilita a conversação sobre materiais fornecidos. Por exemplo, em uma conversa sobre materiais fornecidos, o examinador consegue identificar o conteúdo da figura ou do cartão de nomeação com base na resposta do paciente | _____ |

| | | |
|---|---|---|
| produza falas. O paciente intubado deverá ser solicitado a escrever; o paciente em coma (item 1a = 3) receberá automaticamente escore “3” neste item. O examinador tem de escolher um escore para o paciente com torpor ou cooperação limitada, mas um escore de “3” só deverá ser usado se o paciente for mudo e não obedecer a nenhum comando de um só passo | 2 = **Afasia grave;** toda a comunicação é feita por meio de expressão incompleta; necessidade substancial para interferência, questionamento e adivinhação pelo ouvinte. A quantidade de informações a serem trocadas é limitada; o ouvinte carrega o ônus da comunicação. O examinador não consegue identificar materiais fornecidos com base na resposta do paciente<br>3 = **Mudo, afasia global;** nenhuma fala ou compreensão auditiva útil | |
| 10. **Disartria:** se o paciente for considerado normal, uma amostra adequada da fala deve ser obtida solicitando-se que ele leia ou repita palavras da lista anexa. Se ele tiver afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea poderá ser classificada. Somente se ele estiver intubado ou tiver outras barreiras físicas para produzir a fala o examinador deverá registrar o escore como não analisável (NA) e escrever claramente uma explicação para essa escolha. Não informar ao paciente por que ele está sendo analisado | 0 = **Normal**<br>1 = **Disartria leve a moderada;** o paciente balbucia pelo menos algumas palavras, na pior das hipóteses; pode ser compreendido com alguma dificuldade<br>2 = **Disartria grave;** a fala do paciente é tão arrastada, que fica inteligível na ausência de disfasia ou desproporcional à disfasia ou é muda/anártrica<br>NA = **Intubado** ou com outra barreira física, explicar:_____ | _____ |
| 11. **Extinção ou Desatenção (antes denominada Negligência):** informações suficientes para identificar negligência podem ser obtidas durante a análise anterior. Se o paciente tiver perda visual grave, que impeça a estimulação visual simultânea dupla, e os estímulos cutâneos forem normais, o escore será normal. Se ele tiver afasia, mas parecer responder aos dois lados, o escore será normal. A negligência espacial visual ou anosognosia pode ser considerada evidência de anormalidade. Como a anormalidade é classificada | 0 = **Sem anormalidade**<br>1 = **Desatenção** ou extinção **visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal** para estimulação simultânea bilateral em uma das modalidades sensoriais<br>2 = **Hemidesatenção profunda ou extinção para mais de uma modalidade;** não reconhece a própria mão ou se orienta apenas para um lado do espaço | _____ |

somente se existente, este item
nunca é não analisável.

Disponível em: <http://www.ninds.nih.gov/doctors/nih_stroke_scale.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2015.

O eletrocardiograma pode revelar alterações sugestivas de isquemia aguda do miocárdio, assim como de fibrilação atrial, a causa mais comum de AVE embólico. O AVE também pode causar várias arritmias cardíacas. O infarto agudo do miocárdio (IAM), especialmente o anterosseptal, está associado a maior risco de embolia cardiogênica, podendo um AVE agudo também precipitar um IAM. Um nível de troponina é geralmente adequado para essa finalidade, especialmente porque ele permanece elevado por vários dias após o IAM, quando há maior probabilidade de ocorrer embolia de um trombo mural. Pacientes com AVE agudo deverão ser submetidos ao monitoramento telemétrico. A ecocardiografia de urgência é usada de maneira seletiva.

## *Exames de imagem do cérebro*

TC ou RM do cérebro é parte essencial da avaliação de todos os pacientes com suspeita de AVE isquêmico. Esses exames de imagem conseguem localizar a área danificada, distinguir hemorragia cerebral de AVE isquêmico e identificar lesões expansivas, como tumor (ver Capítulo 180), abscesso (ver Capítulo 385) ou hematoma subdural, que pode se apresentar de forma aguda e imitar um AVE. A TC do cérebro está ampla e rapidamente disponível e fornece as informações necessárias para o tratamento da maioria dos pacientes com AVE agudo. A RM do cérebro consegue detectar áreas de lesão isquêmica aguda não evidenciadas na TC (Figura 379.2), mas não pode ser realizada em pacientes com implantes e dispositivos metálicos, como marca-passo cardíaco, além de ser um desafio de execução em pacientes instáveis.

As alterações na TC do cérebro, como perda da distinção das substâncias branca e cinzenta, perda do sinal de córtex insular e turvação das bordas dos núcleos da base, podem ser sutis. A área da lesão isquêmica na imagem do cérebro por TC aparece como hipodensidade relativa (Figura 379.3) em contraste com a hemorragia cerebral, que aparece hiperdensa em comparação ao parênquima cerebral ao redor (ver Figura 380.3). A TC também pode mostrar hemorragia aguda no espaço subaracnoide, o que pode ser indicativo de ruptura de aneurisma (ver Figura 380.1). O sinal de artéria cerebral média densa, ou sinal de ponto, no qual uma artéria na fissura de Sylvius tem aspecto denso, pode indicar trombo nesses vasos.

Os achados na TC são, com frequência, normais na fase aguda do AVE isquêmico, sendo a RM mais sensível para detectar lesão isquêmica aguda (Figura 379.4). Uma vez que a TC das estruturas da fossa posterior é, com frequência, comprometida por artefato de endurecimento de feixe dos ossos petrosos, a RM também é mais sensível para visualizar o tronco encefálico e o cerebelo. Os padrões de sinal da RM também podem distinguir lesão isquêmica aguda da não aguda e remota, hemorragia cerebral aguda de remota e identificar outras condições não vasculares. Entretanto, a RM não é solicitada antes do tratamento com rtPA intravenoso, porque a TC consegue excluir, de maneira confiável, a hemorragia cerebral e detectar outras condições comuns que podem se assemelhar a um AVE, tal como uma lesão expansiva. Dependendo do tempo desde o início dos sintomas, a perfusão por TC ou RM consegue identificar pacientes que poderiam se beneficiar da remoção do coágulo endovascular.

| **Tabela 379.5** | Exames diagnósticos imediatos: avaliação de paciente com suspeita de acidente vascular encefálico isquêmico agudo. |
|---|---|
| **TODOS OS PACIENTES** | |
| TC sem contraste ou RM do cérebro | |
| Glicose no sangue | |
| Saturação de oxigênio | |
| Eletrólitos séricos/exames de função renal* | |

| |
|---|
| Hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas* |
| Marcadores de isquemia cardíaca* |
| Tempo de protrombina/RNI* |
| Tempo de tromboplastina parcial* |
| ECG* |
| **PACIENTES SELECIONADOS** |
| Tempo de trombina e/ou tempo de coagulação de ecarina, se houver suspeita de o paciente estar recebendo inibidores diretos de trombina ou inibidores diretos do fator Xa |
| Testes de função hepática |
| Rastreamento toxicológico |
| Nível de álcool no sangue |
| Teste de gravidez |
| Gasometria arterial (se houver suspeita de hipoxia) |
| Radiografia do tórax (se houver suspeita de doença pulmonar) |
| Punção lombar (se houver suspeita de meningite ou de hemorragia subaracnóidea, mas com TC negativa para o sangue) |
| Eletroencefalograma (se houver suspeita de convulsões) |

*Embora seja desejável conhecer os resultados desses testes antes de ministrar um ativador de plasminogênio do tipo tecidual recombinante intravenoso, a terapia fibrinolítica não deverá ser retardada enquanto se espera pelos resultados, a menos que (1) haja suspeita clínica de uma anormalidade hemorrágica ou trombocitopenia, (2) o paciente tenha recebido heparina ou varfarina, ou (3) o paciente tenha recebido outros anticoagulantes (inibidores diretos de trombina ou inibidores diretos do fator Xa). ECG = eletrocardiograma; RNI = razão normalizada internacional; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada. De Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

**FIGURA 379.2 Ressonância magnética (RM) mostrando as possíveis vantagens da imagem ponderada em difusão (DWI) em relação à RM convencional nos estágios precoces logo após a oclusão vascular.** *Topo,* RM convencional ponderada em T2 4 horas após o início dos sintomas de aparência normal. *Meio,* Ao mesmo tempo, a sequência por DWI mostra anormalidades no hemisfério esquerdo. *Embaixo,* RM ponderada em T2 1 mês depois mostrou isquemia no mesmo local que a sequência inicial por DWI. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

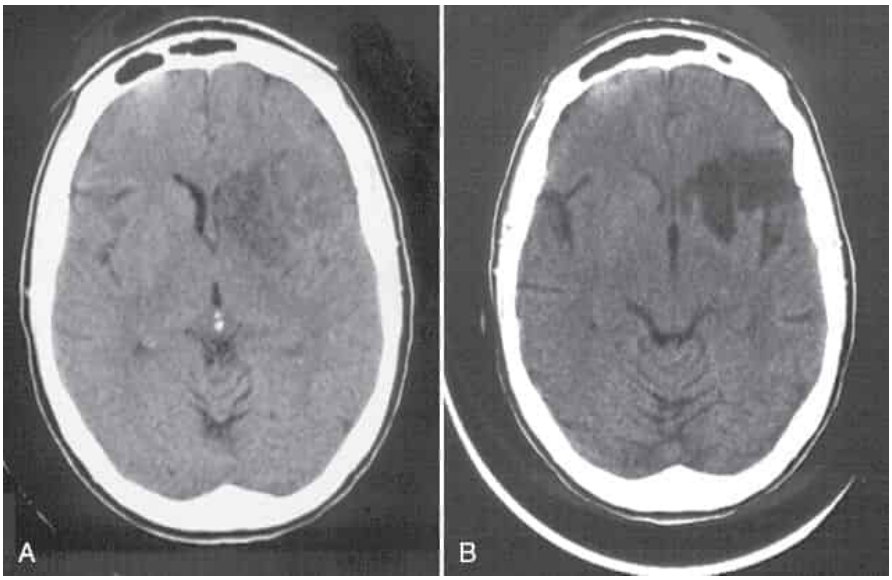


**FIGURA 379.3** **Tomografia computadorizada (TC). A.** TC de um paciente com infarto no hemisfério esquerdo, 6 a 24 horas após o início dos sintomas, mostrando área hipodensa na região dos núcleos da base e compressão do corno frontal do ventrículo lateral. **B.** TC mostrando infarto crônico 1 ano depois; a atrofia e a perda de volume de tecido são visíveis. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

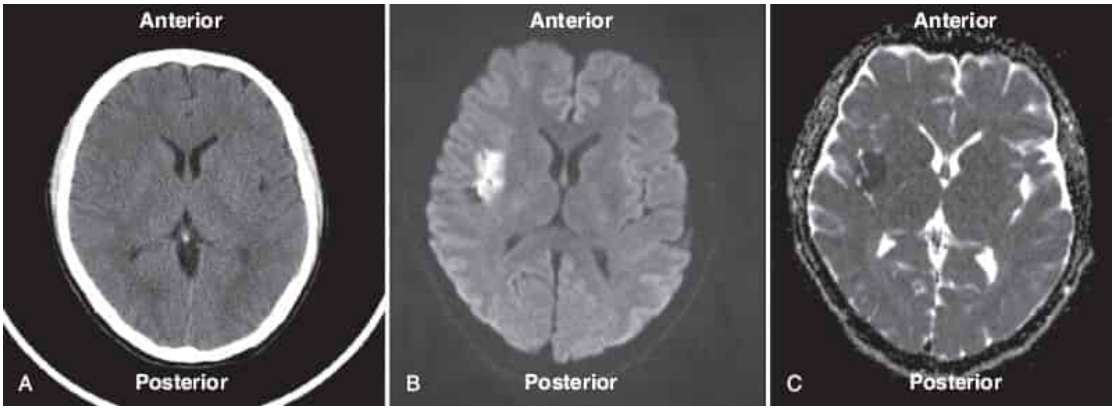


**FIGURA 379.4** **A.** TC. **B.** RM, sequência de difusão. **C.** RM, mapa de coeficiente de difusão aparente. A TC não mostra sinais de lesão isquêmica. Observa-se uma área óbvia de difusão restrita no córtex frontotemporal direito, que está escura no mapa de coeficiente de difusão aparente, compatível com uma área de lesão isquêmica aguda.

### *Punção lombar*

A punção lombar é raramente necessária na avaliação de pacientes com AVE agudo. Em alguns, a meningite, especialmente a meningite séptica da embolia cardiogênica em pacientes com endocardite infecciosa, pode causar AVE ou sintomas parecidos com os do AVE e ser uma indicação para punção lombar urgente. A TC do cérebro em geral demonstra sangue no espaço subaracnoide em pacientes que apresentam sinais e sintomas de hemorragia subaracnóidea (ver Capítulo 380), como cefaleia e meningismo. Se, porém, a TC do cérebro não visualizar hemorragia subaracnóidea em um paciente no qual a suspeita clínica desse episódio seja alta, a punção lombar deve ser realizada.

### *Outros exames de imagem*

A ultrassonografia duplex da artéria carótida, que combina a aquisição de imagens vasculares em modo B com medidas de velocidade de fluxo sanguíneo, é muito usada para rastreamento de estenose extracraniana de artéria carótida, mas raramente indicada no quadro agudo. A angiografia tanto por TC quanto por RM fornece imagens vasculares não invasivas da circulação cerebral extra e intracraniana, e um desses estudos deve ser realizado emergencialmente quando se suspeita de oclusão de grandes vasos e que podem ser candidatos à trombectomia endovascular. A angiografia por TC ou RM pode ajudar a identificar dissecções da artéria cervical em um paciente com cefaleia, dor no pescoço e sinais e sintomas compatíveis com lesão isquêmica ipsilateral. Devem ser feitos exames de imagem dos seios venosos se um caso de trombose do seio estiver sendo considerado. A ultrassonografia transcraniana com Doppler é uma alternativa para avaliar os vasos cerebrais proximais, mas essa modalidade não pode ser executada em alguns pacientes em razão de janelas ultrassonográficas inadequadas.

A angiografia diagnóstica por cateter tem cerca de 0,5 a 1,5% de risco de causar um AVE. Para rastreamento para oclusão de grandes vasos no cenário agudo, ela já foi amplamente suplantada pela investigação vascular não invasiva por imagens. A angiografia por cateter é, porém, superior à angiografia por TC ou RM, por visualizar vasos intracranianos menores e por detectar vasculopatias intracranianas, como a vasculite (ver Capítulo 254).

## Diagnóstico diferencial

A característica do AVE isquêmico agudo é o início abrupto de um déficit neurológico focal frequentemente atribuível a uma área do cérebro suprida por uma artéria ou artérias específicas. Em alguns pacientes, porém, o início do AVE isquêmico pode ser claudicante, e os sintomas podem ter sido anunciados por um AIT anterior. A detecção de um sopro na artéria cervical ipsilateral também pode dar suporte ao diagnóstico. O AVE embólico, por sua vez, tem sua maior intensidade no início, mas pode envolver múltiplos territórios vasculares. O diagnóstico de um AVE pode ainda ser sugerido pelo achado de sopro cardíaco, ritmo cardíaco irregular ou sinais de êmbolos em outros territórios vasculares.

Várias outras condições neurológicas também podem se manifestar no modo agudo. A enxaqueca com aura (ver Capítulo 370) pode ser associada a déficits neurológicos focais, incluindo comprometimento da fala, alterações visuais, vertigem, fraqueza, dormência e desequilíbrio. Crises epilépticas parciais (ver Capítulo 375) podem ter sintomas negativos, que incluem afasia e paresia, e um paciente com paralisia de Todd pós-ictal parecerá ter sofrido um AVE. Como um desafio a mais no diagnóstico, as crises epilépticas podem ocorrer em pacientes que estejam sofrendo um AVE agudo. Em um paciente sem diagnóstico prévio, o primeiro episódio de esclerose múltipla (ver Capítulo 383) pode se assemelhar a um AVE. Lesões expansivas, como neoplasias (ver Capítulo 180) e abscessos (ver Capítulo 385), estão, em geral, associadas à piora lentamente progressiva de sintomas neurológicos, mas podem, às vezes, se manifestar no modo agudo. Distúrbios metabólicos, como hipoglicemia (ver Capítulo 217) ou hiperglicemia (ver Capítulo 216), exposição a toxinas (ver Capítulos 19 e 102) e intoxicações por medicamentos (ver Capítulo 31), podem causar sintomas focais similares aos do AVE. Sintomas parecidos com os de AVE também podem ser manifestação de fingimento, transtorno de conversão ou outras doenças psiquiátricas.

## TRATAMENTO

Após a estabilização respiratória e hemodinâmica inicial (ver Capítulo 98), o manejo de pacientes com AVE isquêmico agudo está direcionado a determinar rapidamente (Tabela 379.6) se o tratamento com rtPA intravenoso (dose total 0,9 mg/kg, máximo 90 mg, *bolus* de 10%, com o restante administrado durante 1 hora) ou a trombectomia endovascular é apropriada (Tabela 379.7; ver também Figura 379.1).[4] As diretrizes atuais recomendam o tratamento com rtPA intravenoso, mesmo se tratamentos intra-arteriais estiverem disponíveis, mas a terapia endovascular é recomendada e considerada terapia usual em pacientes selecionados com

oclusão de grandes vasos que ocorre de modo emergencial e que possam ser tratados em centros com esses recursos.[5]

**rtPA IV**

O rtPA IV, administrado nas primeiras 4,5 horas após o início dos sintomas, não reduz a taxa de mortalidade, mas resulta em chances maiores de um desfecho neurológico melhor aos 3 meses, comparado ao placebo.[A2] O benefício do rtPA diminui com o tempo dentro dessa janela terapêutica de 4,5 horas (e-Figura 379.4), com a razão de chances (*odds ratio*) de um desfecho favorável aos 3 meses declinando de 2,55 para tratamento dentro de 0 a 90 minutos, para 1,64 para 91 a 180 minutos, para 1,26 para 181 a 270 minutos, e para nenhum benefício estatístico para tratamento além de 4,5 horas, exceto aqueles pacientes com tecido cerebral isquêmico, mas ainda não infartado nos exames de imagem que possam ainda se beneficiar, caso os sintomas deles tenham começado entre 4,5 e 9 horas, mais cedo se eles tiverem acordado com sintomas.[A3,A3b] Exames de registro suportam um benefício na prática clínica de rotina similar àquele de estudos clínicos randomizados. Como resultado, as diretrizes atuais recomendam que o tratamento com rtPA IV (a Food and Drug Administration aprovou até 3 horas após o início dos sintomas) não seja aplicado se mais de 4,5 horas tenham se passado desde o início dos sintomas. O tratamento com rtPA é eficaz e seguro em pacientes em tratamento crônico com varfarina, desde que a RNI seja de 1,7 ou menos, e é contraindicado com RNI superior a 1,7. O tempo de protrombina pode ser normal em pacientes que tenham recebido um anticoagulante oral direto (inibidor direto da trombina ou inibidor direto do fator Xa), e o rtPA não deverá ser administrado, a menos que os ensaios apropriados estejam normais.

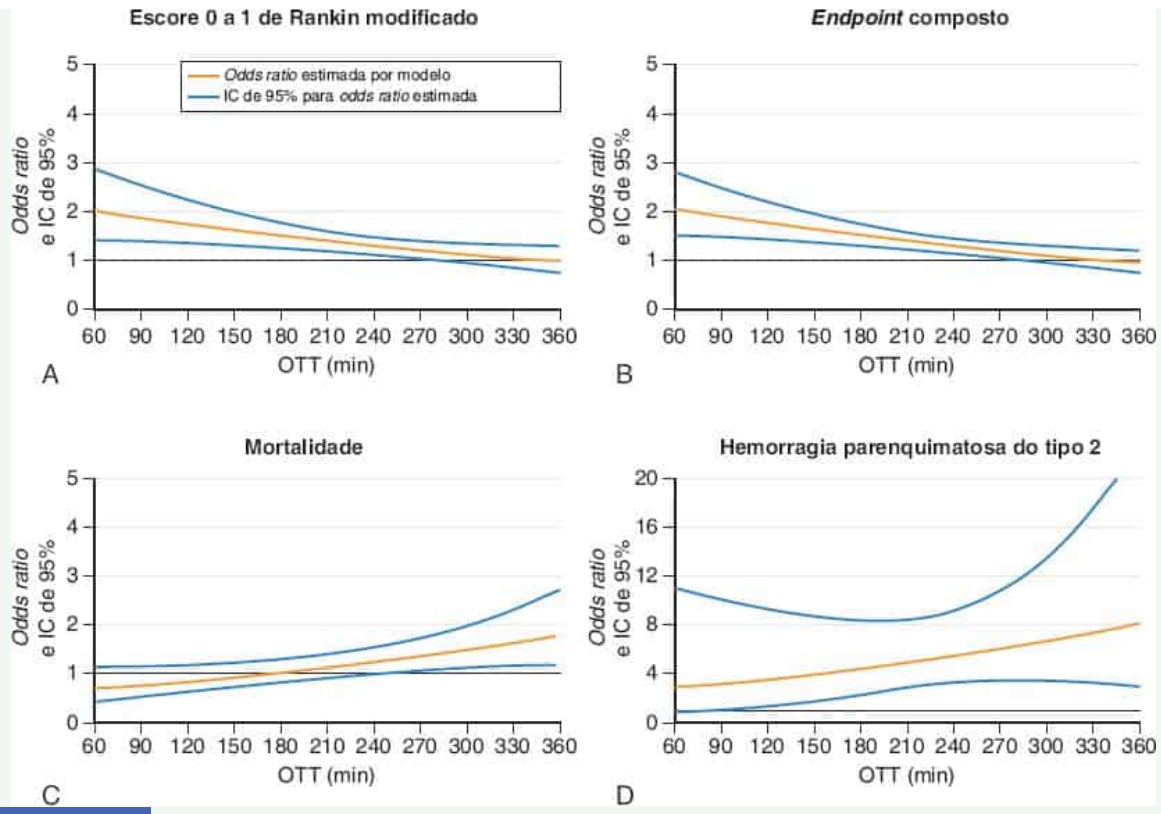


**E-FIGURA 379.4 Relação de início até o atraso de tratamento com efeito de tratamento com ativador de plasminogênio tecidual recombinante intravenoso (rtPA IV).** A relação de tempo até o início de tratamento (OTT) do acidente vascular encefálico isquêmico com efeito de tratamento após ajuste para variáveis prognósticas avaliadas por (**A**) escore 0 a 1 de Rankin modificado no dia 90 *versus* 2 a 6 (interação p = 0,269, n = 3.530 [excluindo dados EPITHET7 p = 0,116, n = 3.431]); (**B**) teste global que incorpora escore 0 a 1 de Rankin modificado *versus* 2 a 6, escore do índice de Barthel 95 a 100 *versus* 90 ou menos, e escore NIHSS 0 a 1 *versus* 2 ou mais (interação p = 0,111, n = 3.535 [excluindo dados EPITHET7 p = 0,049, n = 3.436]); (**C**) taxa de mortalidade (interação p = 0,444, n = 3.530 [excluindo dados EPITHET7 p = 0,582, n = 3.431]); e (**D**) hemorragia parenquimatosa tipo 2 (interação p = 4.140, n = 3.531 [excluindo dados EPITHET7 p = 4,578, n = 3.431]). Assim, para hemorragia parenquimatosa tipo 2, a linha ajustada não é estatisticamente distinguível de uma linha horizontal. Para cada gráfico, a *odds ratio* ajustada é mostrada com intervalo de confiança (IC) de 95%. ICs dos modelos serão diferentes daqueles mostrados nas tabelas, porque o modelo usa dados de todos os pacientes tratados dentro de 0 a 360 minutos, enquanto as análises categorizadas nas tabelas se baseiam em subconjuntos de pacientes; os ICs modelados são considerados mais confiáveis. (De Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703.)

O tratamento aumenta o risco de hemorragia intracraniana, mas o benefício geral inclui essas reações adversas, as quais não aumentam significativamente em frequência durante a janela de tratamento de 4,5 horas. O manejo com rtPA IV é absolutamente contraindicado a alguns pacientes (Tabela 379.8), com contraindicações adicionais relativas para tratamento entre 3 e 4,5 horas (Tabela 379.9).[6] Em pacientes sem contraindicações, o manejo deverá começar assim que possível em qualquer janela de tratamento. O sulfato de magnésio administrado antes da internação no hospital não é benéfico.

### Terapia endovascular

Os AVEs causados por grandes oclusões proximais tendem a se beneficiar menos do tratamento com rtPA IV, comparado a obstruções mais distais ou de pequenos vasos. Um estudo clínico randomizado mostrou benefício adicional da infusão de rtPA diretamente em uma oclusão intracraniana proximal na circulação anterior.[A4] Em estudos randomizados, os pacientes têm melhores desfechos neurológicos e mortalidade potencialmente mais baixa quando tratados intensamente com dispositivos para remover coágulos dos vasos sanguíneos cerebrais,

especialmente se haviam apresentado oclusões intracranianas proximais,[A5,A6] com tecido potencialmente salvável na angiografia de perfusão por TC,[A7] mesmo que tivessem recebido rtPA.[A8] Os dados totais para trombectomia mecânica indicam desfechos funcionais melhorados, mas sem diferença significativa em hemorragia intracraniana sintomática ou mortalidade de todas as causas após 90 dias e 2 anos, comparado aos cuidados-padrão (incluindo rtPA IV).[A9,A10] A melhora será mais provável se a terapia endovascular for providenciada mais cedo,[7,7b] mas o benefício funcional é observado mesmo quando pacientes com oclusão da artéria cerebral média ou da artéria carótida interna forem tratados entre 6 e 16 horas após o início dos sintomas, se o cérebro afetado estiver isquêmico, mas não infartado.[A11] Quando a trombectomia estiver sendo considerada, a trombólise com tenecteplase pode ser preferível à alteplase.[A12]

**Outros tratamentos**

Independentemente de o paciente ter recebido rtPA IV ou terapia endovascular, os cuidados em uma unidade de AVE especializada e abrangente que incorpore reabilitação estão associados a melhores desfechos para o paciente. A anticoagulação urgente para prevenir tanto a recidiva do AVE quanto a piora ou melhorar o desfecho funcional de pacientes com AVE isquêmico agudo não é recomendada. Em geral, o ácido acetilsalicílico não deve ser iniciado dentro das 24 horas de tratamento com rtPA IV, a menos que seu benefício para o tratamento de quadros concomitantes supere o risco de sangramento. Para pacientes com AIT de alto risco ou um AVE isquêmico de menor porte, não incapacitante, um curso curto de terapia dupla antiplaquetas com ácido acetilsalicílico e clopidogrel é razoável.[A13] Por outro lado, o ácido acetilsalicílico deverá ser iniciado com 325 mg/dia, dentro de 24 a 48 horas do início do AVE.[A13] A terapia antiplaquetária dupla ou tripla a longo prazo aumenta o sangramento sem reduzir o risco de AVE recorrente.[A14] A hemicraniectomia pode aumentar a sobrevida em pacientes com AVEs extensivos da artéria cerebral média, mas a maioria dos sobreviventes exigirá assistência em suas necessidades corporais.

Medicamentos anti-hipertensivos para reduzir a pressão arterial de maneira substancial em 10 a 25% nas primeiras 24 horas, com um objetivo de pressão arterial inferior a 140/90 mmHg em 1 semana, não melhoram os desfechos, se comparados à supressão de todos os medicamentos anti-hipertensivos.[A15,A16] As diretrizes atuais recomendam que medicamentos anti-hipertensivos não sejam administrados, a menos que a pressão arterial aumente para mais de 220/120 mmHg ou ainda mais elevada na ausência de outras indicações. Uma exceção é aquela na qual a pressão arterial pode ser reduzida em pacientes que são, caso contrário, candidatos ao rtPA IV, com a meta de manter a pressão arterial inferior a 180/105 mmHg após o tratamento (Figura 379.5). A incapacidade após um AVE agudo é similar para pacientes que ficam em repouso na cama nas primeiras 24 horas, comparados àqueles que ficam sentados com a cabeça erguida em pelo menos 30° por 24 horas. O controle estrito da glicose com insulina intravenosa não é melhor do que o uso de insulina subcutânea com a meta de 80 a 179 mg/dℓ.[A16b]

Várias complicações em potencial do AVE agudo podem, quase sempre, ser evitadas. Pacientes com AVE em qualquer distribuição vascular estão em risco de contraírem pneumonia por aspiração (ver Capítulo 91) e não devem receber medicamentos orais ou nutrição até que a habilidade deles em engolir com segurança tenha sido avaliada. Infecções do trato urinário (ver Capítulo 268) são uma complicação potencial; a colocação de rotina de cateteres de demora na bexiga deverá ser evitada. Os pacientes que precisarem desse dispositivo deverão ter esse cateter removido assim que possível. Quaisquer complicações infecciosas deverão ser tratadas de maneira agressiva, com o uso de antipiréticos para manter eutermia, pois a febre está associada a mais lesões isquêmicas e piores prognósticos.[8] Pacientes imobilizados deverão receber profilaxia para trombose venosa profunda com heparina subcutânea não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (ver Tabela 76.2) se não contraindicada, com compressão pneumática mecânica intermitente caso a anticoagulação seja contraindicada, ou ambas.

| Tabela 379.6 | Metas de tempo para avaliação e manejo de pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo. |
|---|---|
| **TEMPO APÓS CHEGADA AO PRONTO-SOCORRO** | **METAS** |
| 10 min | Acessar ABC, sinais vitais<br>Fornecer oxigênio, se hipoxêmico<br>Obter acesso intravenoso<br>Obter exames laboratoriais<br>Hemograma, coagulograma, eletrólitos<br>Verificar nível de glicose, tratar se indicado<br>Realizar avaliação neurológica<br>Acionar equipe de acidente vascular encefálico<br>Solicitar TC ou RM do cérebro<br>Obter ECG com 12 derivações |
| 25 min | Rever a anamnese<br>Estabelecer o momento de início ou o último considerado normal<br>Realizar exame neurológico<br>Consultar a escala de acidente vascular encefálico do NIH |
| 45 min | Rever exames laboratoriais<br>Rever resultados de TC ou RM do cérebro<br>Avaliar critérios de inclusão e exclusão (ver Tabelas 379.8 e 379.9) |
| 60 min | Rever riscos e benefícios<br>Obter consentimento<br>Iniciar infusão |

ABC = vias respiratórias, respiração, circulação; ECG = eletrocardiograma; NIH = National Institutes of Health (EUA); RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

| Tabela 379.7 | Administração de ativador de plasminogênio tecidual recombinante para acidente vascular encefálico isquêmico agudo. |
|---|---|
| Infusão de 0,9 mg/kg (dose máxima 90 mg) durante 60 min, com 10% da dose administrada como *bolus* durante 1 min | |
| Admitir o paciente na UTI ou unidade de acidente vascular encefálico para monitoramento | |
| Se o paciente desenvolver cefaleia intensa, hipertensão arterial aguda, náuseas ou vômito ou apresentar piora no exame neurológico, interromper a infusão (se rtPA IV estiver sendo administrado) ou obter TC emergencial | |
| | |

| |
|---|
| Aferir a pressão arterial e obter avaliações neurológicas a cada 15 min durante e após a infusão de rtPA IV durante 2 h, a seguir a cada 30 min, durante 6 h, e, então, por hora até 24 h após tratamento de rtPA IV |
| Aumentar a frequência das aferições de pressão arterial se a pressão arterial sistólica for > 180 mmHg ou se a pressão arterial diastólica for > 105 mmHg; administrar medicamentos anti-hipertensivos para manter a pressão arterial nos níveis apresentados ou abaixo deles |
| Retardar a colocação de tubos nasogástricos, cateteres vesicais de demora ou cateteres de pressão intra-arterial se o paciente puder ser manejado com segurança sem esses dispositivos |
| Obter TC ou RM 24 h após rtPA IV antes de dar início a agentes anticoagulantes ou antiplaquetários |

IV = intravenoso; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada;UTI = unidade de terapia intensiva. De Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

**Tabela 379.8** Características de inclusão e de exclusão de pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico que poderiam ser tratados com rtPA dentro de 3 horas do início dos sintomas.

| **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO** |
|---|
| Diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico causando déficit neurológico mensurável |
| Início dos sintomas < 3 h antes do começo do tratamento |
| Idade ≥ 18 anos |
| **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO** |
| Traumatismo craniano significativo ou acidente vascular encefálico anterior nos últimos 3 meses |
| Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóidea |
| Punção arterial em sítio não passível de compressão nos últimos 7 dias |
| História de hemorragia craniana anterior |
| Neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa ou aneurisma |
| Cirurgia intracraniana ou intraespinal recente |
| Pressão arterial alta (sistólica > 185 mmHg ou diastólica > 110 mmHg) |
| Sangramento interno ativo |
| Diátese sanguínea aguda, incluindo, mas não limitada a: |
| Contagem de plaquetas < 100.000/μℓ |
| Heparina recebida dentro de 48 h, resultando em TTPa superior àquele do limite superior do normal |
| Uso corrente de anticoagulante com RNI > 1,7 ou TP > 15 s |
| Uso corrente de inibidores diretos de trombina ou de inibidores diretos do fator Xa com exames laboratoriais sensíveis elevados (como TTPa, RNI, contagem de plaquetas e ECT; TT; ou ensaios apropriados da atividade do fator Xa) |
| Concentração de glicose no sangue < 50 mg/dℓ (2,7 mmol/ℓ) |

| |
|---|
| TC demonstrando infarto multilobar (hipodensidade > 1/3 do hemisfério cerebral) |
| **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO RELATIVOS** |
| Experiência recente sugere que, em algumas circunstâncias – com consideração cuidadosa e ponderação do risco/benefício –, os pacientes possam receber terapia fibrinolítica, apesar de uma ou mais contraindicações. Considerar o risco/benefício de administração de rtPA IV cuidadosamente se qualquer uma dessas contraindicações relativas estiver presente: |
| Apenas sintomas de acidente vascular encefálico menores ou de progressão rápida (resolução espontânea) |
| Gravidez |
| Convulsão à apresentação com comprometimentos neurológicos residuais pós-ictais |
| Cirurgia de grande porte ou traumatismo grave dentro dos 14 dias anteriores |
| Hemorragia gastrintestinal ou do trato urinário recente (dentro dos 21 dias anteriores) |
| Infarto agudo do miocárdio recente (dentro dos 3 meses anteriores) |
| **OBSERVAÇÕES** |
| • A lista de verificações inclui algumas indicações e contraindicações aprovadas pela FDA para administração de rtPA IV para acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Revisões recentes das diretrizes modificaram as indicações originais aprovadas pela FDA. Um médico com experiência em cuidados para acidente vascular cerebral agudo pode modificar essa lista |
| • O tempo de início é definido como o início testemunhado dos sintomas ou o tempo conhecido normal se o início dos sintomas não tivesse tido testemunhado |
| • Em pacientes sem o uso recente de anticoagulantes orais ou heparina, o tratamento com rtPA IV pode ser iniciado antes da disponibilidade dos resultados do teste de coagulação, mas deverá ser descontinuado se a RNI for > 1,7 ou o TP estiver com aumento anormal pelos padrões laboratoriais |
| • Em pacientes sem história de trombocitopenia, o tratamento com rtPA IV pode ser iniciado antes da disponibilidade da contagem de plaquetas, mas deverá ser descontinuado se essa contagem for inferior a 100.000/μℓ |

TTPa = tempo de protrombina parcial ativada; ECT = tempo de coagulação de ecarina; FDA = Food and Drug Administration; RNI = razão normalizada internacional; IV = intravenoso; TP = tempo de tromboplastina parcial; rtPA = ativador de plasminogênio tecidual recombinante; TC = tomografia computadorizada; TT = tempo de trombina. De Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

## CAUSAS INCOMUNS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Os AVEs isquêmicos podem ser causados por vários quadros mais raros. Tratamentos específicos, muitos dos quais não apoiados por dados extensivos de estudos clínicos, variam conforme o caso (e-Tabela 379.1).

**e-Tabela 379.1** Causas incomuns de acidente vascular encefálico isquêmico.

| CAUSA | ANAMNESE | NOTAS | TRATAMENTO POSSÍVEL |
|---|---|---|---|
| Vasculite (Capítulo 254) | Frequentemente, mas nem sempre, | A vasculite pode se manifestar com cefaleia, | Corticosteroides, imunossupressão |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | os pacientes têm vasculite conhecida prévia | comprometimento cognitivo, múltiplas áreas de infarto ou hemorragia. A vasculite que afeta a vasculatura cerebral pode ocorrer na vasculite sistêmica ou ser confinada ao sistema nervoso central (vasculite primária do sistema nervoso central). O diagnóstico é apoiado por evidências de uma resposta inflamatória no líquido cefalorraquidiano, realce meníngeo na RM e um padrão típico de estenoses focais na angiografia cerebral. A biopsia cerebral/meníngea é frequentemente necessária para excluir outras causas | |
| Doença falciforme (anemia falciforme) (Capítulo 154) | Pacientes com doença falciforme conhecida; pessoas de ascendência africana, indiana e do Mediterrâneo | A doença falciforme pode causar acidente vascular encefálico isquêmico por oclusão de pequenos vasos cerebrais ou por fibrose da íntima, levando à oclusão de grandes vasos. Os pacientes com a doença falciforme podem ser monitorados com ultrassom Doppler transcraniano | Transfusões para reduzir a hemoglobina S para < 30 a 50% da hemoglobina total, hidroxiureia |
| Mixoma atrial (Capítulo 54) | Em geral, não diagnosticado previamente; pode ser suspeitado no exame físico, mas geralmente é assintomático e descoberto na ecocardiografia | O mixoma atrial é o tumor cardíaco primário mais comum e pode levar a êmbolos | Remoção cirúrgica do tumor |
| Distúrbios de coagulação (Capítulo 73) | Pessoas jovens com AVE isquêmico de causa desconhecida ou anamnese sugestiva de coagulopatia, como trombose venosa anterior, | As coagulopatias protrombóticas podem ser herdadas ou adquiridas. Estas estão mais em geral associadas à trombose venosa e podem levar a AVE isquêmico em pacientes com derivação direita-esquerda como êmbolos paradoxais. | Antiagregantes plaquetários ou anticoagulação |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | embolia pulmonar, múltiplos abortos (especialmente tardios) | Abortos tardios ou trombose venosa profunda não provocada podem ser indícios de coagulopatia subjacente. Além das anormalidades de fibrinogênio que ocorrem em pacientes com câncer, anticorpos anticardiolipina/antifosfolipídio e anticoagulantes lúpicos estão mais em geral associados ao AVE isquêmico. As coagulopatias precisam ser consideradas em todos os pacientes com trombose em seios venosos cerebrais. | |
| Hiperviscosidade | Geralmente causada por policitemia vera, macroglobulinemia ou mieloma múltiplo | A hiperviscosidade pode causar AVE isquêmico em decorrência de oclusão de pequenos vasos intracranianos | Tratamento do distúrbio hematológico subjacente |
| Dissecção de artéria cervical | Frequente em indivíduos mais jovens antes sadios | As dissecções podem ser provocadas por traumatismo ou ocorrer de maneira espontânea. Causas subjacentes incluem displasia fibromuscular (que também pode afetar as artérias renais), síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos do tipo IV e esclerose tuberosa | As dissecções costumam regredir de maneira espontânea, sem evidência de lesão vascular residual. Um período de anticoagulação é usado com frequência em pacientes com AVE isquêmico relacionado com a dissecção; entretanto, não há dados que mostrem o benefício dessa abordagem |
| Dissecção aórtica (Capítulo 69) | Síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos | A dissecção da aorta pode se manifestar com dor no tórax que irradia para as costas | Reparo cirúrgico de emergência |
| *Moyamoya* | Geralmente | *Moyamoya* se refere à | Derivação |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | descoberta na investigação vascular intracraniana por imagens, como angiografia por TC, por RM ou por cateter | neovascularização em pacientes com oclusão das artérias carótidas internas intracranianas distais ou artérias cerebrais médias proximais. O distúrbio pode ser o resultado de outros quadros (síndrome de moyamoya) ou ocorrer sem causa identificável (doença de moyamoya) e pode estar associado tanto ao AVE isquêmico quanto à hemorragia do cérebro | extracraniana-intracraniana |
| Doença de Fabry (Capítulo 197) | AVE, isquêmico nos achados típicos na anamnese e no exame físico; pode ser considerada em pessoas jovens com AVE isquêmico de causa desconhecida | A doença de Fabry é um distúrbio ligado ao X que causa redução da alfagalactosidase. Além da isquemia, a doença pode causar angioceratomas, acroparestesias, hipoidrose, opacidade da córnea e doença renal e cardíaca | A terapia de reposição de enzimas está disponível, mas não demonstrou reduzir o risco de AVE |

AVE = acidente vascular encefálico; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

## Trombose cerebral venosa

A trombose de um seio venoso cerebral pode causar cefaleia, manifestações semelhantes às do AVE focal, crises epilépticas, estado mental alterado e papiledema, em decorrência do aumento da pressão intracraniana.[9] Com a obstrução do seio sagital superior (ver Figura 378.10), os pacientes podem desenvolver fraqueza bilateral das pernas e alterações sensoriais. A obstrução de um seio transverso ou de uma das veias principais sobre a convexidade cerebral (ver Figura 378.11) também pode produzir sintomas, dependendo da área do cérebro com a lesão. A trombose de seio venoso cerebral é um quadro incomum, observado em geral em pacientes com coagulopatias, câncer disseminado ou uma infecção anterior da orelha interna. O distúrbio também pode ocorrer no período periparto. A obstrução venosa pode se assemelhar a um AVE arterial isquêmico, mas os sinais e sintomas são, com frequência, mais difusos e lembram a encefalite (ver Capítulo 386) ou a meningite (ver Capítulo 384). O diagnóstico pode ser suspeitado na TC ou na RM de rotina e confirmado por venografia por TC ou RM (Figura 379.6). As opções de tratamento agudo inicial incluem a heparina subcutânea ajustada ao peso corporal ou a heparina de baixo peso molecular (ver Tabela 76.2) ou a heparina intravenosa com ajuste de dose (ver Tabela 74.6), mesmo que os pacientes tenham certo grau de hemorragia. Em um estudo clínico de pequeno porte e randomizado, foi identificado que a heparina de baixo peso molecular foi associada à mortalidade mais baixa, em comparação à heparina não fracionada.[A17] A anticoagulação oral com varfarina deverá ser iniciada e continuada por, pelo menos, 3 meses, com um alvo de RNI de 2 a 3. Os dados sobre a eficácia de anticoagulantes orais mais recentes (ver Capítulo 76) são limitados, mas parecem ser equivalentes à varfarina. Períodos mais longos de anticoagulação podem ser considerados, dependendo da causa da trombose sinusal.

**Tabela 379.9** Contraindicações relativas ao rtPA IV em pacientes dentro de 3 a 4,5 horas após início de sintomas de acidente vascular encefálico isquêmico agudo.

| |
|---|
| Escala de acidente vascular encefálico do National Institutes of Health > 25 (ver Tabela 379.4) |
| Idade > 80 anos |
| Em uso de anticoagulante oral, independentemente de RNI |
| História de diabetes *e* um acidente vascular encefálico isquêmico anterior |

RNI = razão normalizada internacional; IV = intravenoso; rtPA = ativador de plasminogênio tecidual recombinante. Adaptada de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

## Dissecção de artéria cervical

A dissecção de artéria cervical ou dissecção de artéria cerebral, cada uma das quais podendo estar associada à formação e à extensão longitudinal subsequente de um hematoma intramural, pode estreitar ou obstruir o lúmen arterial. Essas dissecções podem ser espontâneas ou estar associadas a uma lesão maior do pescoço, a um traumatismo relativamente menor (tal como manipulação quiroprática do pescoço ou hiperextensão dele) ou, caso contrário, atividades inofensivas. como tossir, espirrar ou levantar peso. Os pacientes podem apresentar um quadro de displasia fibromuscular subjacente (ver Capítulos 70 e 72); condições hereditárias, como as síndromes de Marfan (ver Capítulo 244) e de Ehlers-Danlos ou a esclerose tuberosa (ver Capítulo 389); nível elevado de homocisteína do sangue; ou nenhuma causa identificada subjacente. O diagnóstico pode ser desafiador, mas deverá ser considerado especialmente em um paciente jovem e, de outra maneira, sadio com dor facial e no pescoço, em conjunto com um AVE. A angiografia por RM pode mostrar massa hiperintensa adjacente a um fluxo nulo, e essa angiografia ou a angiografia com cateter pode mostrar um lúmen afunilado levando à obstrução ou até um lúmen duplo. A terapia antiplaquetas e de anticoagulação fornece desfechos equivalentes.[A18] O tratamento também pode incluir trombólise ou reparo endovascular ou cirúrgico, dependendo das circunstâncias individuais.

## Vasculite

A vasculite (ver Capítulos 250, 254 e 255) pode causar isquemia cerebral focal ou multifocal em decorrência de inflamação local, estenose e até necrose de vasos sanguíneos extra ou intracranianos.[10] Os pacientes podem apresentar quadros preexistentes ou concomitantes de cefaleia, alterações cognitivas e convulsões. Uma vez que a vasculite costuma envolver várias artérias, múltiplos focos de lesão isquêmica em estudos de neuroimagem podem simular múltiplos êmbolos. A angiografia cerebral mostra, classicamente, várias áreas de estreitamento segmentar como um colar de contas, mas os achados podem ser normais. Achados similares podem ocorrer com outras causas de vasculopatia intracraniana, e a aparência angiográfica não é específica. O diagnóstico pode exigir biopsia cortical leptomeníngea, que pode ser negativa, pois o processo inflamatório pode ser multifocal, e não difuso. Os exemplos de vasculites que podem causar sintomas parecidos aos do AVE incluem vasculite primária do sistema nervoso central, lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), vasculite reumatoide (ver Capítulo 248), doença de Behçet (ver Capítulo 254), arterite de Takayasu (ver Capítulos 69 e 254), arterite temporal (ver Capítulo 255), displasia fibromuscular (ver Capítulos 67 e 72), granulomatose com angiite (ver Capítulo 254), sarcoidose (ver Capítulo 89), sífilis meningovascular (ver Capítulo 303) e angioendoteliomatose linfomatoide.

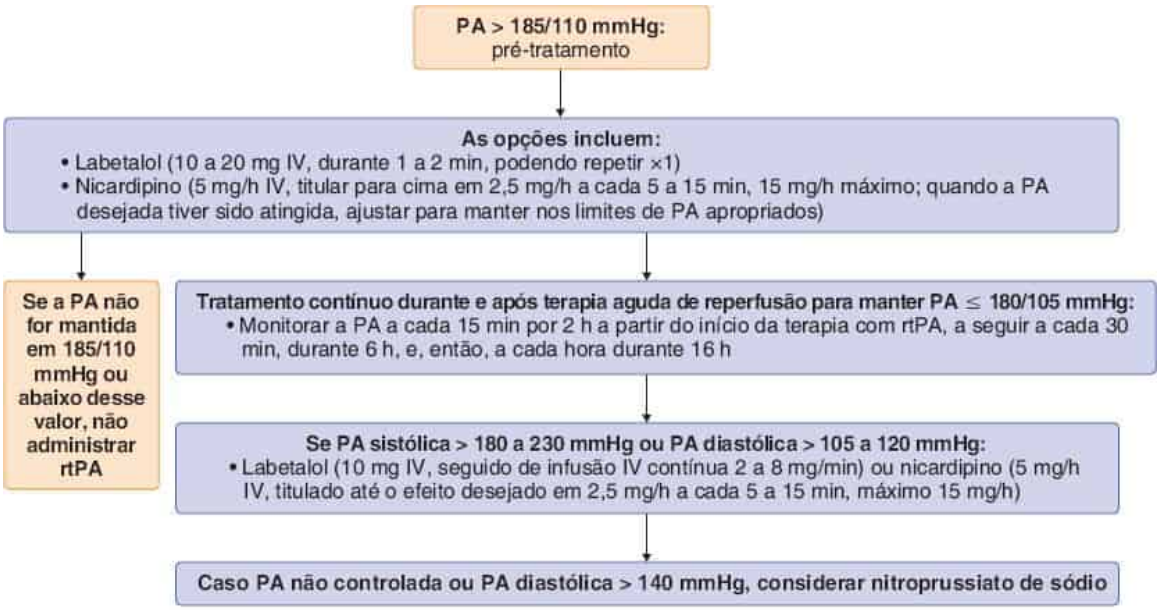


**Abreviações**: IV = intravenoso; PA = pressão arterial; rtPA = ativador de plasminogênio tecidual recombinante.
Adaptada de Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

**FIGURA 379.5 Abordagens potenciais à hipertensão arterial em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo e candidatos à terapia aguda de reperfusão.**

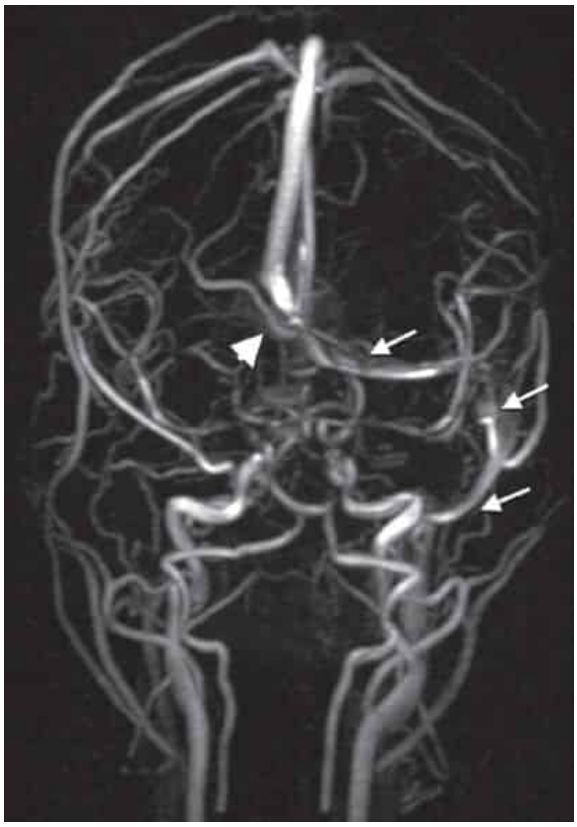

**FIGURA 379.6 Venograma por ressonância magnética mostrando fluxo ausente no seio transverso direito (*ponta de seta*) e seio sigmoide e fluxo intacto no seio transverso esquerdo e seio sigmoide (*setas*).**

## Doença falciforme

AVEs ocorrem em aproximadamente 8 a 17% dos pacientes com a doença falciforme (anemia falciforme) e em cerca de 2% dos indivíduos com traço de células falciformes (ver Capítulo 154). Os AVEs isquêmicos são mais comuns em crianças, enquanto os hemorrágicos afetam mais os adultos. A terapia de transfusão pode reduzir acentuadamente o risco de um AVE pela primeira vez ou recorrente. Quando adultos com doença falciforme têm um AVE isquêmico agudo, o tratamento com rtPA IV pode ser benéfico.

## Causas de acidente vascular encefálico relacionadas com medicamentos

Várias drogas legais e ilícitas (ver Capítulo 31) podem precipitar um AVE isquêmico. Os usuários de medicamentos intravenosos têm mais probabilidade de desenvolver endocardite bacteriana (ver Capítulo 67), que pode causar AVE embólico e levar a aneurismas micóticos que podem causar hemorragia subaracnóidea. Adulterantes sólidos em material injetado podem atingir o cérebro por uma derivação existente, tal como um forame oval patente, ou causar arteriolite pulmonar local, que danifica o endotélio e resulta em derivações arteriovenosas pelas quais microêmbolos podem chegar ao cérebro. Substâncias potentes para vasoconstrição (p. ex., cocaína, efedrina, fenilpropanolamina e fenoxazolina) e suplementos dietéticos (p. ex., éfedra) podem precipitar vasospasmo cerebral e AVE isquêmico, embora os AVEs hemorrágicos sejam mais comuns (ver Capítulo 380). Esses fármacos têm sido usados em altas doses como supressores do apetite, e relatórios de caso sugerem que o AVE pode ocorrer até mesmo após o primeiro uso desses produtos.

## Causas genéticas raras

Várias doenças genéticas relativamente raras podem causar AVE isquêmico. *A arteriopatia cerebral autossômica dominante com pequenos infartos subcorticais e leucoencefalopatia* (CADASIL) pode causar vários infartos profundos e demência em pacientes sem outros fatores de risco para AVE. A mutação no gene receptor Notch3 no braço curto do cromossomo 19 leva ao acúmulo da proteína Notch3 em células vasculares da musculatura lisa. A idade média para o aparecimento da doença é por volta dos 40 anos, embora a enxaqueca com aura geralmente anteceda AVEs por vários anos. De modo geral, a demência se desenvolve em 10 a 15 anos. O diagnóstico antenatal é recomendado em famílias acometidas. O tratamento é sintomático, com cefaleias associadas a CADASIL respondendo à acetazolamida (125 a 500 mg/dia).

A *doença de Fabry* ligada ao X (angioceratoma corporal difuso) (ver Capítulo 197) inclui quase sempre a oclusão cerebral decorrente do acúmulo de glicolipídios em artérias pequenas e de tamanho médio. Recomenda-se a terapia de reposição de enzimas, embora ela não esteja comprovada para redução de risco de AVE.

A *neurofibromatose* (ver Capítulo 389) pode ocluir as artérias carótidas internas ou a parte proximal da circulação cerebral anterior. A síndrome de Marfan (ver Capítulo 244) pode causar AVE isquêmico em razão da dissecção das artérias carótidas ou da doença cardíaca valvar relacionada.

### Embolia gordurosa

A embolia gordurosa (ver Capítulo 74) após traumatismo aos ossos longos (ver Capítulo 103), procedimentos ortopédicos e traumatismo grave aos grandes depósitos de gordura pode causar um AVE, geralmente vários dias depois. A embolização difusa pode produzir encefalopatia ou convulsões, mas êmbolos mais focais podem ser manifestados como um AVE isquêmico.

### Acidente vascular encefálico criptogênico

A ecocardiografia transesofágica em pacientes adultos com AVE embólico de origem indeterminada pode afetar de maneira positiva a seleção de uma estratégia terapêutica apropriada em cerca de 1 em 7 pacientes, ao detectar forame oval patente (ver Capítulo 61), endocardite bacteriana (ver Capítulo 299) ou outras anormalidades.[11] Se o forame oval patente for a causa presumida da embolização paradoxal e de um AVE criptogênico,[11b] especialmente na presença de uma derivação direita-esquerda moderada a grande, o planejamento do fechamento é quase sempre preferível à anticoagulação crônica.[A18b] Apesar de uma avaliação abrangente (Figura 379.7), porém, nenhuma causa definitiva de AVE é encontrada em 15 a 40% dos pacientes com AVEs.[12] Estudos clínicos randomizados confirmam que o monitoramento prolongado do ECG com um gravador desencadeado pelo episódio ou um monitor inserível aumenta a detecção de fibrilação atrial de 9 para 16%, quando comparado com 1 a 3% com monitoramento de apenas 24 horas.[A19] Outros AVEs inicialmente criptogênicos podem resultar de embolia de fonte cardíaca ou de artéria proximal. Nesses pacientes, nem dabigatrana nem rivaroxabana são preferíveis à profilaxia com ácido acetilsalicílico.[A20,A21]

## RECUPERAÇÃO/REABILITAÇÃO

O processo de recuperação começa ainda antes da resolução das sequelas de lesão cerebral aguda.[13] A fisioterapia multidisciplinar deverá incluir avaliações por fonoaudiólogos, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. A reabilitação multidisciplinar organizada do paciente internado está associada a 34% menos probabilidade de óbito, 30% menos probabilidade de morte ou de institucionalização e 35% menos probabilidade de morte ou de dependência para pacientes com déficits que justifiquem esses serviços, mas nem a mobilização agressiva dentro de 24 a 48 horas nem o treinamento assistido por robótica[A21b] são benéficos se comparados aos cuidados usuais. Todos os pacientes com déficits relacionados com um AVE deverão ser avaliados para intervenções de reabilitação. Uma vez que a depressão pode complicar o AVE e afetar a recuperação, todos os pacientes deverão ser submetidos a rastreamento para depressão. Os antibióticos profiláticos não são eficazes em prevenir a pneumonia após AVE, mesmo em pacientes com disfagia.

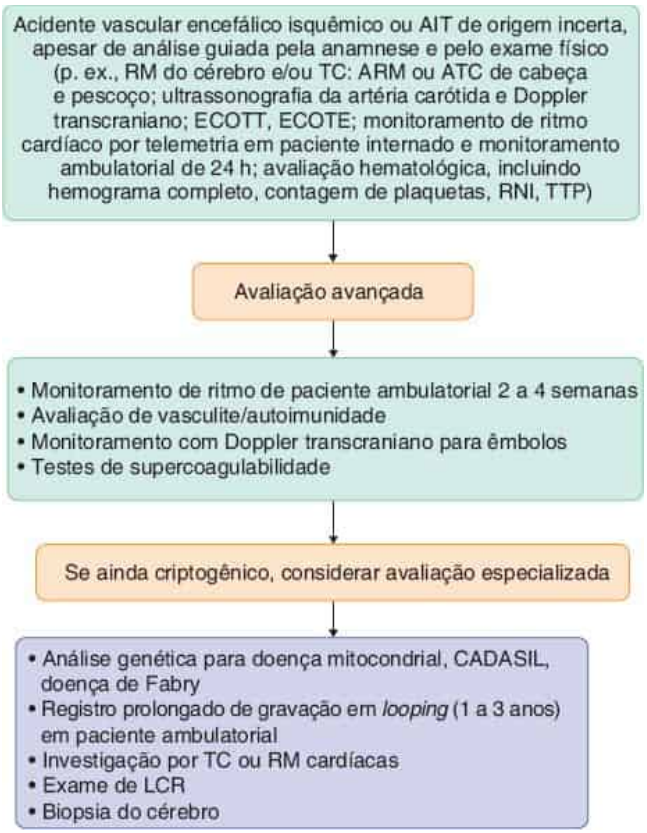


**FIGURA 379.7 Avaliação diagnóstica de pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico ou ataque isquêmico transitório.** AIT = ataque isquêmico transitório; ARM = angiografia por ressonância magnética; ATC = angiografia por tomografia computadorizada; CADASIL = arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia; ECOTE = ecocardiografia transesofágica; ECOTT = ecocardiografia transtorácica; RNI = razão normalizada internacional; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; TTP = tempo de tromboplastina parcial. (Dados de Saver JL. Clinical practice. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2065-2074.)

## PREVENÇÃO

### Prevenção primária

Uma vez que mais de 75% dos AVEs representam eventos que ocorrem pela primeira vez, a prevenção primária do distúrbio é essencial. A adoção de um estilo de vida saudável (não fumante, dieta reduzida em sal e rica em frutas e vegetais, pelo menos 30 min/dia de atividade física rigorosa e índice de massa corporal inferior a 25 kg/m$^2$, além do consumo de não mais de uma dose de bebida alcoólica por dia para mulheres e uma ou duas para os homens) acarreta risco 80% mais baixo de sofrer um primeiro AVE, comparado àqueles que não seguem esse estilo de vida. O efeito é graduado, com o aumento do benefício dependendo do número de características de um estilo de vida saudável a que o indivíduo se comprometa. Não há evidência de que o tratamento profilático com ácido acetilsalicílico ou outros agentes antiplaquetários reduza o risco de AVE em indivíduos de baixo risco.

Os fatores de risco passíveis de tratamento (ver Tabela 379.1) incluem hipertensão, diabetes, fibrilação atrial e estenose da carótida. O tratamento da hipertensão reduz significativamente o

risco de AVE.[14] O rastreamento regular da pressão arterial e o tratamento da hipertensão (ver Tabelas 70.5 e 70.7) são recomendados, e o tratamento agressivo (meta de pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg) pode prevenir um adicional de 100 mil mortes por ano nos EUA, comparado à meta de 140/90 mmHg (ver Capítulo 70).[15] O tratamento da pressão arterial e o uso de estatina em pacientes com diabetes (ver Capítulo 216) são recomendados para reduzir o risco de um primeiro AVE. As estatinas (ver Capítulo 195) também são recomendadas para prevenir um primeiro AVE isquêmico em paciente com doença da artéria coronária. Embora as complicações microvasculares do diabetes sejam reduzidas com o controle glicêmico adequado (nível alvo de hemoglobina glicada inferior a 7%), não há evidência de que o controle rígido reduza o risco de AVE ou de episódios cardíacos coronarianos. Pacientes com fibrilação atrial estão em risco aumentado de embolia e se beneficiam do tratamento com um anticoagulante oral direto ou varfarina (ver Capítulo 58). Em pacientes com prótese de valva cardíaca mecânica (ver Capítulo 66), os anticoagulantes orais diretos são contraindicados, e a anticoagulação com varfarina é recomendada para prevenir AVE. A U.S. Preventive Services Task Force é contra o rastreamento para estenose assintomática de artéria carótida. O ácido fólico não evita o AVE nos países do Ocidente, mas reduz o risco em chineses adultos com hipertensão, entre os quais a deficiência absoluta ou relativa de folato é mais comum.[A22]

**Prevenção de AVE no paciente com estenose assintomática da carótida**

O benefício da endarterectomia da carótida para pacientes com estenose assintomática da carótida é atualmente incerto, em razão dos avanços na terapia clínica. O risco de AVE ipsilateral associado à estenose assintomática da carótida pode ser consideravelmente inferior a 1% por ano. com base em estudos de observação e clínicos, e o benefício informado da endarterectomia da carótida depende do sucesso cirúrgico e dos índices de complicação que podem não ser amplamente atingíveis fora desses estudos randomizados. Estudos clínicos estão em progresso, ao comparar a revascularização da carótida em pacientes assintomáticos com a melhor terapia clínica atual. O rastreamento da população para estenose assintomática da carótida não é recomendado.

**Prevenção secundária após ataque isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico**

Embora faltem estudos clínicos que demonstrem a eficácia das intervenções do estilo de vida para a prevenção de um AVE secundário, os mesmos comportamentos de estilo de vida associados ao risco reduzido de um primeiro AVE fazem parte essencial da prevenção de um AVE secundário.[16] Os pacientes deverão ser medicados de modo rotineiro com um agente antiplaquetário, a menos que haja contraindicações. A exceção é o paciente com indicação específica para tratamento com um anticoagulante, tal como fibrilação atrial ou prótese de valva cardíaca, ou no qual a terapia antitrombótica seja contraindicada. A escolha do agente precisa ser individualizada, mas o ácido acetilsalicílico (50 a 325 mg/dia), o clopidogrel (75 mg/dia), o ticagrelor (dose inicial de 180 mg no dia 1, seguidos de 90 mg, 2 vezes/dia) ou o ácido acetilsalicílico mais dipiridamol de liberação sustentada (25/200 mg, 2 vezes/dia) são opções. O ticagrelor isolado não é melhor que o ácido acetilsalicílico para reduzir o índice de AVE, infarto do miocárdio ou óbito em 90 dias. A terapia antiplaquetária dupla a curto prazo com ácido acetilsalicílico e clopidogrel pode ser mais eficaz que a terapia com um único agente, mas a terapia duradoura aumenta o risco de sangramento grave.

A redução da pressão arterial é recomendada para reduzir o risco de AVE recorrente e outros episódios vasculares. O momento preciso do início da terapia anti-hipertensiva após um AVE isquêmico não está estabelecido, mas ela pode começar uma vez que o paciente esteja estabilizado após um período agudo, geralmente após as últimas 24 horas. Uma redução média de 10/5 mmHg está associada a aproximadamente 25% de redução no risco de AVE recorrente. Em um estudo randomizado de pacientes com infartos lacunares sintomáticos definidos por RM, a redução da pressão arterial sistólica para a meta inferior a 130 mmHg, iniciando-se 2 semanas mais tarde, reduziu substancialmente o índice de hemorragia intracerebral, mas a redução de

todos os AVEs subsequentes foi insignificante, em comparação à meta de 130 a 149 mmHg.[A23] A escolha de um regime anti-hipertensivo específico para prevenção secundária deverá ser individualizada (ver Tabelas 70.5 e 70.7). As recomendações de tratamento são para um diurético, um antagonista de canal de cálcio, um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina.

Pacientes com AVE ou AIT anterior e doença aterosclerótica conhecida, diabetes ou hiperlipidemia e que atendam aos critérios para a terapia com estatinas deverão ser tratados com uma estatina de alta potência (p. ex., 40 a 80 mg de atorvastatina ou 20 a 40 mg de rosuvastatina diariamente; ver também Tabela 195.3), a menos que haja alguma contraindicação, para reduzir o risco de AVE recorrente e de outros episódios cardiovasculares.[A24] A suspensão da estatina em caso de AVE isquêmico agudo está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade.

Em um estudo randomizado de pacientes com história recente de AVE isquêmico ou AIT e que também apresentaram resistência à insulina, mas não diabetes, o risco subsequente de AVE ou infarto do miocárdio foi mais baixo entre aqueles que receberam pioglitazona (dose-alvo de 45 mg/dia) que entre os que receberam placebo. Dados complementares são necessários antes que esse tratamento seja recomendado para uso de rotina. Além dessas medidas gerais, um tratamento específico complementar para a prevenção de um AVE secundário depende da causa dele. Aquele relacionado com a fibrilação atrial está associado ao risco elevado de recorrência (*i. e.*, 6 a 10% anualmente). Pacientes com esse tipo de AVE deverão ser tratados com anticoagulante oral direto ou com varfarina. A anticoagulação com varfarina é indicada a pacientes com AVE relacionado com infarto agudo do miocárdio e àqueles com doença de valva cardíaca.

**Procedimentos e dispositivos**

A taxa de AVE recorrente após AVE ou AIT relacionados com a estenose de artéria carótida extracraniana de alto grau (70 a 99%) pode chegar a 25% durante os 2 anos subsequentes, com o risco mais alto nas primeiras semanas após o episódio inicial. Uma vez que esse risco de recorrência diminui em 50% com a revascularização bem-sucedida da carótida, pacientes selecionados com AVE associado a 70 a 99% de estenose de artéria carótida extracraniana nos primeiros 6 meses se beneficiam dessa revascularização, desde que o procedimento possa ser realizado com menos de 6% de morbidade. Pacientes com 50 a 69% de estenose sintomática também parecem se beneficiar, mas com aproximadamente 16% de redução relativa em episódios subsequentes.[A25] Os pacientes com menos de 50% de estenose da artéria carótida não se beneficiam dessa revascularização.

Para um *endpoint* combinado de AVE, infarto do miocárdio e óbito, a colocação de *stents* na carótida parece tão eficaz quanto a endarterectomia em pacientes com estenose de artéria carótida extracraniana sintomática ou assintomática,[A26,A27] mas essa colocação tende a estar associada a um risco mais alto de AVE. Pacientes mais jovens parecem ter mais sucesso com a colocação desse dispositivo, enquanto aqueles com mais de 70 anos parecem se dar melhor com a endarterectomia.[A28] Para pacientes com AVE criptogênico e um forame oval patente, pode-se considerar o fechamento transcateter desse forame com ou sem terapia antiplaquetária para reduzir o risco de AITs subsequentes e de AVEs, em comparação à terapia antiplaquetária isolada.[A29] O *bypass* extracraniano-intracraniano não reduz o risco de AVEs recorrentes em pacientes com oclusão completa de uma artéria carótida extracraniana e está associado a um risco mais alto de AVE que a terapia clínica.[A30,A31] Da mesma forma, a angioplastia de artéria cerebral ou a colocação de *stent* não é benéfica, mesmo em pacientes sintomáticos.[A32]

## PROGNÓSTICO

O AIT é um fator de risco significativo para AVE e exige avaliação urgente para detectar causas específicas que possam demandar tratamento imediato. De modo geral, cerca de 10% dos pacientes com AIT terão um AVE dentro de 90 dias, com quase a metade ocorrendo em 2 dias. A ocorrência dos AVEs é quase sempre fatal ou associada a déficits incapacitantes (e-Tabela 379.2). Os fatores associados ao risco mais alto incluem idade superior a 60 anos, diabetes, comprometimento da fala ou fraqueza, sintomas com duração de mais de 10 minutos e evidência de lesão isquêmica na RM do cérebro. Após o período agudo, cerca de 20% dos pacientes que tiveram AIT terão um AVE ao longo dos próximos 10 anos.

| e-Tabela 379.2 | Déficits incapacitantes. |
|---|---|

Os quadros a seguir devem, tipicamente, ser considerados déficits incapacitantes:

- Hemianopsia completa (≥ 2 em NIHSS item 3) ou afasia grave (≥ 2 em NIHSS item 9), ou
- Extinção visual ou sensorial (≥ 1 em NIHSS item 11), ou
- Qualquer fraqueza que limite o esforço sustentado contra a gravidade (≥ 2 em NIHSS itens 6 ou 7), ou
- Quaisquer déficits que levem a um escore NIHSS total > 5, ou
- Qualquer déficit remanescente considerado potencialmente incapacitante na visão do paciente e do médico assistente. É necessário um julgamento clínico

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score do National Institutes of Health. (Ver Tabela 379.4.) (De Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:581-641.

A taxa de mortalidade relacionada com o AVE varia com a idade. A taxa de mortalidade por AVE em 30 dias é estimada em 9% para pacientes entre 65 e 74 anos, 13% para aqueles entre 74 e 84 anos e de 23% para os com mais de 85. Cerca de 30% dos pacientes que tiveram AVE terão outro recorrente em 5 anos. O AVE é também uma importante causa de incapacidade permanente. Entre os sobreviventes, aproximadamente 45% apresentam déficits cognitivos, 30% não conseguem andar sem ajuda, 25% estão internados e 25% dependem de cuidados na vida diária após 6 meses.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Ebinger M, Winter B, Wendt M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1622-1631.

A2. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.

A3. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795-1803.

A3b. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394:139-147.

A4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.

A5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030.

A6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306.

A7. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018.

A8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.

A9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-1731.

A10. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, et al. Two-year outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2017;376:1341-1349.

A11. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-718.

A12. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378:1573-1582.

A13. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388:365-375.

A14. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:850-859.

A15. He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:479-489.

A16. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:877-888.

A16b. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:326-335.

A17. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2012;19:1030-1036.

A18. Markus HS, Levi C, King A, et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the cervical artery dissection in stroke study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol.* 2019;76:657-664.

A18b. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1638-1649.

A19. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-2477.

A20. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906-1917.

A21. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-2201.

A21b. Rodgers H, Bosomworth H, Krebs HI, et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:51-62.

A22. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1325-1335.

A23. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507-515.

A24. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172-1180.

A25. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD001081.
A26. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1021-1031.
A27. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1011-1020.
A28. Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1305-1311.
A29. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, et al. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168:343-350.
A30. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014;383:333-341.
A31. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1240-1248.
A32. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the vertebral artery ischaemia stenting trial. *Neurology*. 2017;89:1229-1236.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
2. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389:641-654.
3. Pride GL, Fraser JF, Gupta R, et al. Prehospital care delivery and triage of stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the Standards and Guidelines Committee of the Society of Neurointerventional Surgery. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:802-812.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.
5. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, et al. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet*. 2018;392:1247-1256.
6. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:581-641.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279-1288.

7b. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, et al. Association between time to treatment with endovascular reperfusion therapy and outcomes in patients with acute ischemic stroke treated in clinical practice. *JAMA*. 2019;322:252-263.

8. Miller CM, Behrouz R. Impact of infection on stroke morbidity and outcomes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:1-5.

9. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24:1203-1213.
10. Bougea A, Spantideas N. Vasculitis in the central nervous system. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:173-185.
11. Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology*. 2016;87:988-995.
11b. Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, et al. Patent foramen ovale and ischemic stroke in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170:756-763.
12. Saver JL. Clinical practice: cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2065-2074.
13. Gittler M, Davis AM. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *JAMA*. 2018;319:820-821.
14. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e116-e135.
15. Bress AP, Kramer H, Khatib R, et al. Potential deaths averted and serious adverse events incurred from adoption of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) intensive blood pressure regimen in the United States: projections from NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). *Circulation*. 2017;135:1617-1628.
16. Najib N, Magin P, Lasserson D, et al. Contemporary prognosis of transient ischemic attack patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019;14:460-467.

**Um paciente se queixa de comprometimento da visão no olho esquerdo e fraqueza no membro superior esquerdo. O exame mostra defeito visual temporal superior no olho esquerdo, além de uma placa de colesterol no olho esquerdo na oftalmoscopia. O paciente apresenta paresia facial inferior esquerda e fraqueza no membro superior esquerdo. Qual das opções a seguir é a causa mais provável do acidente vascular encefálico?**

- A. Estenose da artéria carótida esquerda.
- B. Estenose da artéria coroideia anterior esquerda.
- C. Hemorragia dos núcleos da base direitos.
- D. Estenose da artéria vertebral esquerda.
- E. Embolia da parte ascendente da aorta.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir é uma contraindicação para o tratamento com rtPA (ativador de plasminogênio tecidual recombinante) em paciente com acidente vascular encefálico isquêmico agudo?**

- A. Acidente vascular encefálico isquêmico há 1 ano.
- B. Pressão arterial = 170/85 mmHg.
- C. Hemorragia intracerebral há 4 anos.
- D. Tratamento anterior com rtPA intravenoso para acidente vascular encefálico isquêmico agudo há 1 ano.
- E. Acidente vascular encefálico isquêmico motor puro compatível com uma síndrome "lacunar".

Concluir questão

# 380

# DOENÇA CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

STEPHAN A. MAYER

Cerca de 20% de todos os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) se devem à hemorragia intracraniana espontânea, sendo aproximadamente três quartos dessas hemorragias intracerebrais e um quarto subaracnóideas. A hemorragia intracerebral é mais frequentemente causada pela ruptura de pequenas artérias penetrantes que ficam dentro do parênquima do cérebro, resultando, assim, em uma coleção de coágulos dentro do parênquima. A hemorragia subaracnóidea é causada pela ruptura de vasos na superfície do cérebro, mais frequentemente por um aneurisma congênito em bagas (sacular) (Figura 380.1), com o sangue se espalhando difusamente por todos os espaços do líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 40% de ambas as formas de AVE hemorrágico, o sangue se estende para os ventrículos cerebrais – uma complicação devastadora conhecida como hemorragia intraventricular. O AVE hemorrágico tem altos índices de mortalidade, dependendo do subtipo e da localização, mas a recuperação e a sobrevida têm melhorado com os avanços nos cuidados críticos neurológicos.

## HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

### EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, a incidência de hemorragia subaracnóidea espontânea é de aproximadamente 1 em 10.000 indivíduos por ano. Os 30.000 casos anuais desse episódio envolvem predominantemente adultos jovens.[1] As mulheres são mais afetadas que os homens, e o índice é duas vezes mais alto em afro-americanos que em caucasianos. Em 10% dos pacientes, um parente de primeiro grau também já teve hemorragia subaracnóidea, com frequência apesar da ausência de uma predisposição genética identificável, como a doença policística renal (ver Capítulo 118), a doença de Marfan (ver Capítulo 244) ou a síndrome de Ehlers-Danlos (ver Capítulo 244). Os fatores de risco modificáveis incluem tabagismo, consumo

significativo de álcool, hipertensão arterial e uso de agentes simpatomiméticos, como cocaína e fenilpropanolamina.

## BIOPATOLOGIA

Em 80% dos casos, a causa da hemorragia subaracnóidea é a ruptura de um aneurisma intracraniano sacular. Os aneurismas saculares ocorrem, mais frequentemente, no polígono de Willis ou em seus ramos principais, especialmente nas bifurcações, onde a lâmina elástica arterial e a túnica média são defeituosas, tendem a se dilatar com a idade e podem se tornar papiráceas. Os aneurismas saculares, raramente detectados nas crianças, aumentam com a idade, provavelmente porque defeitos congênitos da parede se desenvolvem em aneurismas com o tempo. O ponto de ruptura geralmente ocorre através do domo do aneurisma. Cerca de 15% dos pacientes que se apresentam com hemorragia subaracnóidea a partir de um aneurisma identificável também apresentam outro aneurisma intracraniano não rompido. Portadores de doença renal policística autossômica dominante (ver Capítulo 118) representam cerca de 1% de todos os pacientes com aneurismas intracranianos. Os aneurismas nesses pacientes surgem cerca de 10 anos antes do que em outros pacientes com aneurisma intracerebral e correm risco anual de ruptura seis vezes mais alto (aproximadamente 1,3% por ano *versus* cerca de 0,2% por ano).[2]

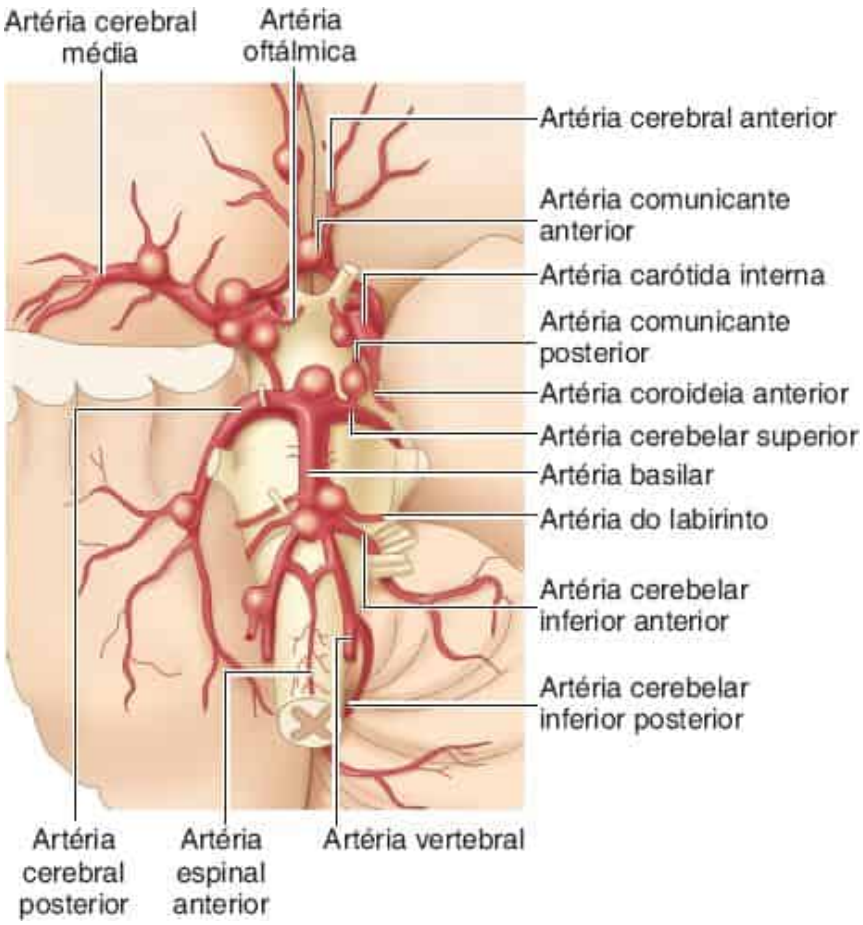


**FIGURA 380.1** **Aneurismas saculares.** Os aneurismas saculares se desenvolvem tipicamente nas bifurcações das artérias por baixo da superfície do cérebro. (Cortesia do Dr. Justin Zivin.)

Cerca de 2% dos adultos têm aneurismas saculares, sugerindo assim que cerca de 2 a 3 milhões de norte-americanos os tenham. Entretanto, mais de 90% desses aneurismas são pequenos (menos de 10 mm) e permanecem assintomáticos por toda a vida. O risco anual de ruptura de um aneurisma intracraniano assintomático é de aproximadamente 0,7%. Fatores de risco importantes para a ruptura inicial de um aneurisma intracraniano incluem aumento do tamanho, hemorragia anterior de outro aneurisma, tabagismo ativo e aneurisma no ápice basilar e na artéria comunicante posterior.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintoma clássico de hemorragia subaracnóidea é o desenvolvimento muito rápido de cefaleia "tipo trovoada" intensa, que o paciente chama de "a pior dor de

cabeça da minha vida". Em geral, a cefaleia é generalizada, mas a dor focalizada pode se referir ao local de ruptura do aneurisma (p. ex., dor periorbitária relacionada com um aneurisma da artéria oftálmica). Os sintomas em geral associados incluem rigidez de nuca, perda da consciência, náuseas, vômito, dor no dorso ou nos membros inferiores e fotofobia.[3] Em pacientes que perdem a consciência, a postura tônica pode ocorrer e é difícil de diferenciar de uma crise convulsiva. Embora a ruptura do aneurisma costume ocorrer durante um período de exercícios ou de esforço físico, a hemorragia subaracnóidea pode ocorrer a qualquer momento, incluindo durante o sono. Mais de um terço dos pacientes relata "dor de cabeça sentinela" nos dias a semanas anteriores ao episódio. Esses sintomas predecessores são em geral decorrentes de discretos "vazamentos de alerta" do sangue do aneurisma ou de trombose aguda ou expansão de um aneurisma.

A determinante mais importante do desfecho após hemorragia subaracnóidea é a condição neurológica do paciente na chegada ao hospital. O escore de um paciente em uma escala padronizada de estratificação de risco no exame neurológico (Tabela 380.1) geralmente se correlaciona com a extensão total do sangramento e com a probabilidade de desenvolver hidrocefalia obstrutiva. Uma lesão cerebral primária grave relacionada com os efeitos agudos da hemorragia é a causa principal de morte e incapacidade após a hemorragia subaracnóidea. Os sinais neurológicos focais ocorrem em uma minoria de pacientes, mas podem apontar para o local do sangramento e formação de coágulo. Hemiparesia ou afasia sugere um aneurisma na artéria cerebral média, e paraparesia ou abulia, um aneurisma da artéria cerebral anterior proximal. A paralisia isolada no terceiro nervo craniano é tipicamente o resultado da compressão do nervo oculomotor por um grande aneurisma da artéria comunicante posterior.

Um ressangramento de aneurisma é uma complicação catastrófica da hemorragia subaracnóidea: cerca de 50% dos pacientes afetados morrem imediatamente e outros 30% sofrem lesão cerebral incremental. O risco de ressangramento é mais alto nas primeiras 24 horas após a ruptura aneurismática inicial (4%) e permanece elevado (aproximadamente 1 a 2% por dia) durante as 4 semanas seguintes. O risco cumulativo de ressangramento em pacientes não tratados é de 20% em 2 semanas e de 30% em 1 mês. Aneurismas com classificação clínica ruim e de tamanhos maiores são os fatores de risco mais fortes para ressangramento no hospital.

**Tabela 380.1** Mortalidade de acordo com a escala de classificação de Hunt-Hess para hemorragia subaracnóidea

| | aneurismática. | |
|---|---|---|
| **GRAU** | **ACHADOS CLÍNICOS** | **MORTALIDADE HOSPITALAR (%)** |
| I | Cefaleia assintomática ou leve | 3 |
| II | Cefaleia moderada a intensa, ou paralisia oculomotora | 3 |
| III | Confusão, sonolência ou sinais focais leves | 9 |
| IV | Torpor (localizando estímulo doloroso) | 24 |
| V | Coma (postura anormal ou sem resposta motora à dor) | 70 |
| TOTAL | | 18 |

Dados de 580 pacientes testados no Columbia University Medical Center.

A isquemia cerebral tardia decorrente de vasospasmos responde por uma grande proporção de morbidade e de mortalidade após a hemorragia subaracnóidea. O estreitamento arterial progressivo se desenvolve em cerca de 70% dos pacientes, mas os déficits isquêmicos retardados em apenas 20 a 30%. O processo começa 3 a 5 dias após a hemorragia, chega ao máximo em 5 a 14 dias e se resolve gradualmente entre 2 e 4 semanas (e-Figura 380.1). O fator de risco mais importante para o vasospasmo sintomático é o coágulo cisternal ou intraventricular espesso, que pode ser classificado usando-se a escala de Fisher modificada (Tabela 380.2).

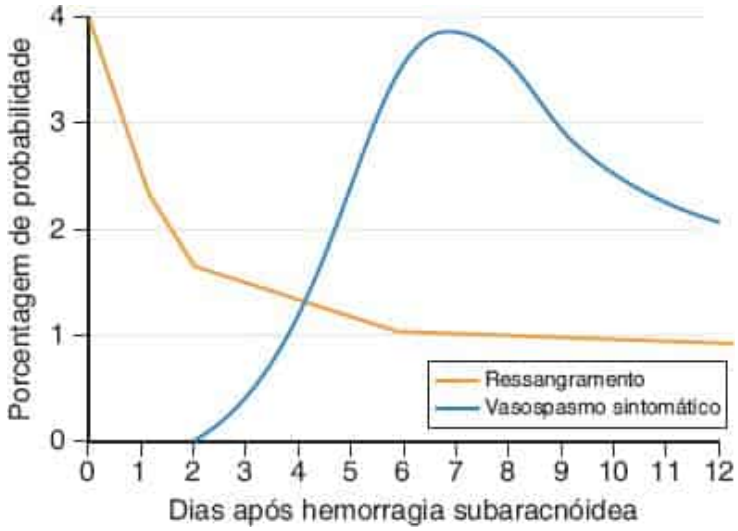


**E-FIGURA 380.1 Porcentagem de probabilidade diária para o desenvolvimento de vasospasmo sintomático (*linha azul*) ou ressangramento (*linha laranja*) após hemorragia subaracnóidea.** O dia 0 denota o início da hemorragia subaracnóidea.

## DIAGNÓSTICO

Se um paciente que se apresenta com cefaleia aguda cuja intensidade se torna máxima em uma hora a partir do início sem nenhum dos aspectos na regra de Ottawa para hemorragia subaracnóidea (Figura 380.2), a hemorragia subaracnóidea está efetivamente excluída e não é necessário solicitar exames de imagem.[4] Por outro lado, muita atenção é exigida para estabelecer o diagnóstico, seja por tomografia computadorizada (TC), seja por punção lombar, se a TC inicial for negativa. O diagnóstico incorreto inicial de hemorragia subaracnóidea ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes, especialmente naqueles com os sintomas mais leves. Cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico incorreto sofrem deterioração neurológica subsequente, associada à morbidade e à mortalidade aumentadas, em decorrência de ressangramento, hidrocefalia ou vasospasmo antes de obter atenção médica.

**Tabela 380.2** Escala de Fisher modificada para classificação na tomografia computadorizada para prognóstico de vasospasmo sintomático.

| | | ***PORCENTAGEM DE PACIENTES AFETADOS*** | | |
|---|---|---|---|---|
| **GRAU** | **CRITÉRIOS** | **FREQUÊNCIA** | **ISQUEMIA** | **INFARTO** |

| | | | CEREBRAL TARDIA* | |
|---|---|---|---|---|
| 0 | Sem hemorragia subaracnóidea ou hemorragia intraventricular | 5% | 0% | 0% |
| 1 | Hemorragia subaracnóidea mínima/pequena espessura sem hemorragia intraventricular biventricular | 30% | 12% | 6% |
| 2 | Hemorragia subaracnóidea mínima/pequena espessura *com* hemorragia intraventricular biventricular | 5% | 21% | 14% |
| 3 | Hemorragia subaracnóidea espessa,† sem hemorragia intraventricular biventricular | 43% | 19% | 12% |
| 4 | Hemorragia subaracnóidea espessa,† *com* hemorragia intraventricular biventricular | 17% | 40% | 28% |
| | Todos os | 100% | 20% | 12% |

| | |
|---|---|
| | pacientes |

*Definida como deterioração sintomática, infarto cerebral ou ambos, resultante de vasospasmo. †Hemorragia subaracnóidea espessa é definida como tendo preenchido completamente pelo menos uma cisterna ou fissura. Adaptada de Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32:2012-2020.

## Tomografia computadorizada

Qualquer paciente com suspeita de hemorragia subaracnóidea deve ser enviado imediatamente para uma TC de emergência. Uma TC feita durante as primeiras 24 horas após o início do episódio quase sempre revela sangue nas cisternas basais (Figura 380.3). A sensibilidade da TC diminui, porém, à medida que o tempo passa do início clínico do sangramento até o momento da aquisição das imagens. Por volta de 48 horas após o aparecimento dos sintomas, a sensibilidade da TC declina para aproximadamente 75%. Por essa razão, a punção lombar é obrigatória se a TC for negativa e o índice de suspeita for alto.

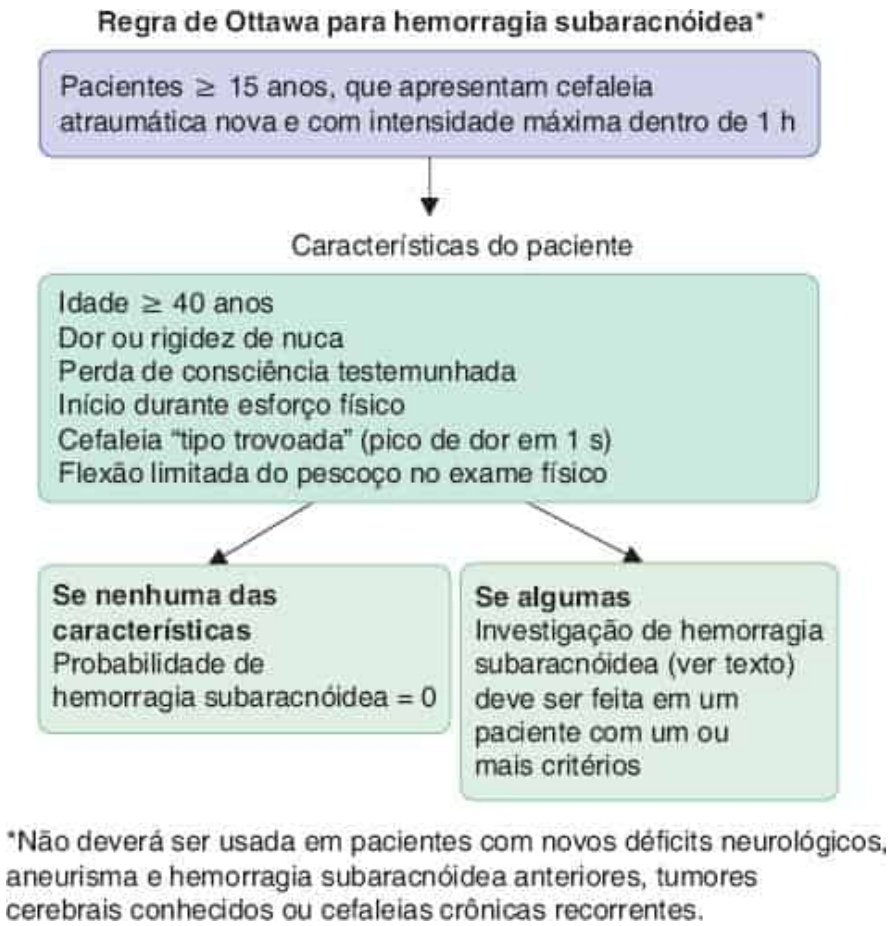


**FIGURA 380.2 Regra de Ottawa para hemorragia subaracnóidea.**

## Punção lombar

O LCR é, em geral, flagrantemente sanguinolento. A hemorragia subaracnóidea pode ser diferenciada de uma punção traumática pela aparência xantocrômica (tingida de amarelo) do líquido sobrenadante após a centrifugação. O achado combinado de menos de 2.000 hemácias/μℓ e a ausência de xantocromia excluem o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea aneurismática com sensibilidade perto de 100% e especificidade de 91%.[5] Entretanto, a xantocromia pode levar até 12 horas para aparecer. A pressão do LCR é quase sempre alta e o nível de proteína é elevado. Inicialmente, a proporção de leucócitos no LCR para eritrócitos é igual à do sangue periférico, com uma razão usual de 1:700; após vários dias, porém, um quadro de pleocitose reativa e baixos níveis de glicose podem surgir em decorrência de meningite química estéril causada pelo sangue. Hemácias e xantocromia desaparecem em aproximadamente 2 semanas, a menos que haja recorrência da hemorragia.

## Angiografia

A angiografia cerebral é o procedimento diagnóstico definitivo para detecção de aneurismas intracranianos e definição da anatomia desses episódios (ver Figura 380.1). Embora a disponibilidade crescente e a qualidade de imagem da TC e da ressonância magnética (RM) tenham permitido que alguns centros usassem esses exames para elaborar o diagnóstico final, um angiograma de quatro vasos (carótida interna bilateral e injeções da artéria vertebral) é obrigatório quando esses testes forem negativos.

Em cerca de 20% dos casos de hemorragia subaracnóidea o angiograma inicial se mostra negativo. Em metade das hemorragias subaracnóideas nas quais um aneurisma não é identificado, o sangue tem uma distribuição focal "perimesencefálica" ao redor do mesencéfalo ou anterior à ponte. Nesses casos, a fonte do sangramento é suposta como venosa. Os pacientes se mostram neurologicamente intactos, não há risco de ressangramento ou vasospasmo sintomático e a recuperação completa é a regra. No restante dos casos de hemorragia subaracnóidea não aneurismática (Tabela 380.3) a fonte do sangramento é, em geral, uma bolha arterial de parede fina não receptiva ao grampeamento cirúrgico ou ao tratamento endovascular. Outras causas não aneurismáticas de hemorragia subaracnóidea espontânea incluem: malformações arteriovenosas; aneurismas micóticos (ver Capítulo 67); vasculite (ver Capítulo 254); tumores (ver Capítulo 180); e graves distúrbios de coagulação, como hemofilia (ver Capítulo 165), trombocitopenia acentuada (ver Capítulo 163) e coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166).

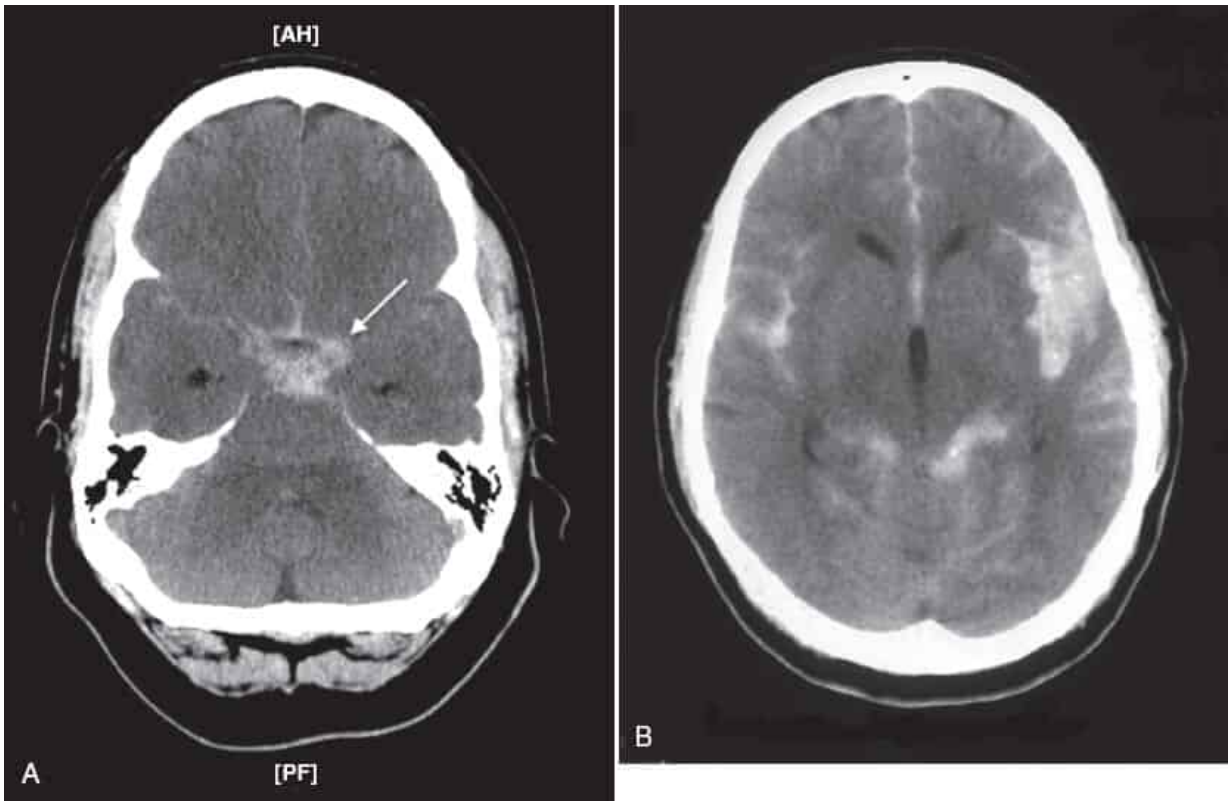


**FIGURA 380.3** **Duas TC de hemorragia subaracnóidea. A.** Hemorragia subaracnóidea espessa difusa observada nos sulcos laterais bilateralmente e na fissura inter-hemisférica anterior à cisterna colicular. Foi identificado um aneurisma de artéria cerebral média. **B.** Hemorragia subaracnóidea perimesencefálica; é identificado somente um pequeno foco de sangue na cisterna interpeduncular. Nenhum aneurisma foi identificado. (Parte A: Cortesia do Dr. Larry B. Goldstein.)

| **Tabela 380.3** | Causas não aneurismáticas de hemorragia subaracnóidea. |
|---|---|
| Traumatismo | |
| Hemorragia subaracnóidea perimesencefálica idiopática | |
| Malformação arteriovenosa | |
| Dissecção arterial intracraniana (ver Capítulo 379) | |
| Uso de cocaína e de anfetamina (ver Capítulo 31) | |
| Aneurisma micótico (ver Capítulo 67) | |

Apoplexia hipofisária (ver Capítulo 211)

Doença de moyamoya (ver Capítulo 379)

Vasculite do sistema nervoso central (ver Capítulo 254)

Doença falciforme (ver Capítulo 154)

Distúrbios de coagulação (ver Capítulos 163, 165 e 166)

Neoplasia primária ou metastática (ver Capítulo 180)

As causas estão listadas em ordem aproximada de frequência.

Vasospasmo, trombose local ou técnica insatisfatória podem levar a um angiograma falso-negativo. Por essa razão, pacientes com suspeita clínica significativa, mas com angiograma inicialmente negativo, deverão se submeter a um novo estudo 1 a 2 semanas depois; um aneurisma será demonstrado em cerca de 5% desses casos.

## Ressonância magnética

As sequências convencionais (imagens ponderadas em T1 ou T2) da ressonância magnética são geralmente menos sensíveis que a TC para detecção de sangue. Imagens ponderadas em suscetibilidade são úteis para documentar um aneurisma completamente trombosado em pacientes selecionados portadores de hemorragia subaracnóidea, mas com angiograma negativo.

## Exames laboratoriais

Além dos exames laboratoriais rotineiros na internação, os pacientes deverão apresentar: razão normalizada internacional (RNI), tempo de tromboplastina parcial e contagem de plaquetas para diagnosticar uma coagulopatia em potencial; um eletrocardiograma (ECG) e nível de troponina sérica para diagnóstico de lesão cardíaca com mediação simpática; e uma radiografia do tórax à procura de edema pulmonar neurogênico ou pneumonite por aspiração. Em pacientes com anormalidades no ECG (tipicamente ondas T apiculadas e prolongamento do segmento QTc) ou nível elevado de troponina, um ecocardiograma deverá ser realizado.

## Vasospasmo

Um vasospasmo sintomático geralmente apresenta-se com redução no nível de consciência, hemiparesia ou ambas. A ultrassonografia transcraniana com Doppler

é amplamente usada para diagnosticar espasmo das artérias cerebrais maiores após hemorragia subaracnóidea, mas a angiografia por TC vem ganhando aceitação rápida para diagnosticar espasmo de grandes vasos e reduções no fluxo sanguíneo tecidual.

## TRATAMENTO

As metas iniciais de tratamento são: minimizar a lesão cerebral precoce em pacientes de alto risco e com nível reduzido de consciência (p. ex., graus de Hunt e Hess III a V [ver Tabela 380.1]); prevenir ressangramento; realizar cirurgia definitiva prontamente e transferir o paciente para uma unidade de terapia intensiva rapidamente, mas com segurança, de preferência para um centro regional de alto volume com acesso a intervencionistas habilitados e cuidados neurocríticos especializados para tratamento pós-operatório de complicações secundárias, das quais a mais importante é a isquemia cerebral retardada decorrente de vasospasmo.[6]

### Minimização da lesão cerebral precoce

No pronto-socorro, a preocupação imediata com os pacientes de alto risco é reduzir a pressão intracraniana e prevenir lesão cerebral hipóxico-isquêmica secundária. Os pacientes com comprometimento da capacidade de proteger as vias respiratórias devem ser intubados, receber oxigênio suplementar, conforme necessário, e receber tratamento agressivo com líquido e vasopressores para manter a pressão arterial média de 90 mmHg (ver Tabela 380.3). Pacientes torporosos ou em coma com sangue subaracnóideo extenso, hemorragia intraventricular, hidrocefalia obstrutiva aguda ou edema cerebral global devem ser empiricamente tratados para hipertensão intracraniana com 1 g/kg de manitol a 20% antes da colocação emergencial de um dreno ventricular externo. Doses complementares de osmoterapia em *bolus* devem ser direcionadas para reduzir a pressão intracraniana para menos de 20 mmHg.

### Prevenção de ressangramento

As intervenções clínicas que podem reduzir o risco de ressangramento agudo de um aneurisma antes do reparo desse aneurisma incluem: dose inicial intravenosa (IV) de um agente antifibrinolítico (p. ex., 4 g de ácido aminocaproico épsilon seguido de 1 g/h até 4 horas antes da

angiografia por um máximo de 72 horas após o início da hemorragia subaracnóidea)[A1] e controle da hipertensão arterial (p. ex., infusão de nicardipino para manter a pressão arterial sistólica < 160 mmHg; ver Tabela 70.9). A desmopressina (0,3 µg/kg IV) é útil para reforçar a função plaquetária em pacientes em uso de agentes antiplaquetários.[7] A administração de um anticonvulsivante para minimizar o risco de uma convulsão aguda (20 mg/kg IV de fenitoína ou 2 g IV de levetiracetam são mais usados como dose inicial) também é recomendada.[8]

**Cirurgia definitiva**

A obliteração completa de um aneurisma sacular rompido ou por *clipping* cirúrgico ou a embolização endovascular é o tratamento definitivo de ressangramento e deverá ser executada como um procedimento de emergência. A única exceção a essa regra é o caso de pacientes com grau V de Hunt e Hess e que tenham um prognóstico neurológico extremamente ruim. O reparo precoce do aneurisma não só previne o ressangramento, como também reduz o vasospasmo sintomático com terapia hipervolêmica hipertensiva (ver Vasospasmo), um tratamento que não seria seguro no contexto de um aneurisma não protegido.

Para aneurismas da circulação anterior de tamanho pequeno a médio em pacientes com grau satisfatório, a embolização com bobinas resulta em desfechos melhores de 6 meses em comparação à colocação de clipes. Essa embolização envolve o tamponamento do aneurisma rompido com bobinas de platina destacáveis, trombogênicas e macias. Esse procedimento leva à obliteração completa de aneurismas de tamanho pequeno a médio (< 10 mm de diâmetro) em 80 a 90% dos casos, com uma taxa aceitável de complicações de aproximadamente 10%. Cerca de 5% dos pacientes desenvolverão dilatação recorrente no colo do aneurisma original e exigirão repetição da embolização com bobinas ou grampeamento cirúrgico tardio. A colocação de clipes para aneurisma, que envolve craniotomia a céu aberto para expor o aneurisma e excluí-lo completamente da artéria-mãe, carrega um risco de 5 a 15% de maior morbidade ou mortalidade, especialmente a oclusão acidental de um vaso adjacente, que vai resultar em AVE ou ressangramento intraoperatório.

**Vasospasmo**

Para *prevenir* vasospasmo, o controle da pressão arterial pode ser liberalizado após o reparo do aneurisma e a perfusão cerebral se tornar a consideração dominante. Os pacientes devem receber soluções isotônicas (*i. e.*, 1 mℓ/kg/h de soro fisiológico a 0,9%) para manter um estado euvolêmico guiado por balanço hídrico total, pressão venosa central e outras medidas da volemia. Em pacientes com grau insatisfatório (Hunt-Hess IV e V), a reposição volêmica direcionada por meta usando monitoramento de termodiluição transpulmonar para manter o índice cardíaco superior a 3 ℓ/min/m pode reduzir o risco de isquemia cerebral tardia e melhorar o desfecho, em comparação com manejo padrão.[A2] O nimodipino (60 mg por via oral [VO], a cada 4 horas) reduz a frequência da deterioração isquêmica tardia e o infarto em cerca de 30%.[9]

O *tratamento* do vasospasmo sintomático agudo se baseia no aumento do volume de sangue, da pressão arterial e do débito cardíaco em uma tentativa de melhorar o fluxo de sangue cerebral através das artérias que perderam a capacidade de autorregulação. A terapia hipervolêmica hipertensiva envolve a administração de soluções cristaloides isotônicas para manter a pressão venosa central superior a 10 mmHg e pressores, como norepinefrina ou fenilefrina, para aumentar a pressão arterial sistólica para níveis de até 180 a 220 mmHg (ver Capítulo 98). A melhora clínica a curto prazo ocorre em cerca de 70% dos pacientes; a angioplastia cerebral pode levar à melhora dramática em pacientes com déficits importantes e refratários ao aumento hemodinâmico.

**Edema cerebral**

Após a hemorragia subaracnóidea, o edema cerebral pode ser focal (geralmente relacionado com um hematoma expansivo) ou global (um padrão que implica lesão cerebral primária grave e prognóstico ruim). O tratamento deverá ser orientado pelo monitoramento contínuo da pressão intracraniana.[10] Nem a dexametasona nem outros esteroides são benéficos ao tratamento do edema cerebral após uma hemorragia subaracnóidea.

**Hidrocefalia**

Os pacientes com hemorragia subaracnóidea podem se apresentar com hidrocefalia obstrutiva aguda, que pode levar a elevações perigosas da pressão intracraniana e precipitar herniação transtentorial.

Mais tarde, a maioria dos pacientes com hidrocefalia aguda evolui para a forma crônica de hidrocefalia com pressão normal – caracterizada por lentidão psicomotora, confusão e instabilidade da marcha –, que responde à derivação ventriculoperitoneal permanente.

**Crises convulsivas**

Crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas ocorrem em cerca de 10% dos casos: cerca de 5% no início e cerca de 5% mais adiante durante a hospitalização. As crises pré-hospitalares e a patologia focal na TC (*i. e.*, hematoma subdural ou infarto cerebral) são fatores de risco para crises no hospital. A terapia antiepiléptica (fenitoína 20 mg/kg IV ou levetiracetam 2 g IV são os mais usados como dose inicial) geralmente é iniciada à época do diagnóstico para minimizar o risco de ressangramento, mas pode ser descontinuada com segurança em pacientes com boa classificação no 1º dia após a operação. A terapia antiepiléptica profilática continuada (p. ex., fenitoína, 300 mg/dia, ou levetiracetam, 1.000 mg 2 vezes/dia) até a alta da unidade de terapia intensiva é uma opção de tratamento para pacientes comatosos que permanecem em risco de crises epilépticas não convulsivas que ocorrem em 15% dos pacientes comatosos monitorados com eletroencefalograma (EEG) contínuo.

**Complicações clínicas**

A hemorragia subaracnóidea coloca os pacientes em risco para várias complicações clínicas que ocorrem como consequência de distúrbios homeostáticos. As mais comuns são febre, anemia, hiperglicemia e hiponatremia. A extensão e a gravidade desses distúrbios estão, de maneira independente, correlacionadas com desfechos ruins e deverão ser ativamente manejadas de acordo com um protocolo estabelecido (Tabela 380.4). Muitos pacientes de maior gravidade desenvolvem disfunção cardiopulmonar aguda decorrente do fluxo simpático maciço no momento do sangramento. O prolongamento eletrocardiográfico do segmento QT com inversão de onda T e elevações mínimas de troponina sinalizam a possibilidade de lesão cardíaca. As manifestações clínicas mais comuns e importantes são o edema pulmonar (ver Capítulo 53) e o atordoamento neurogênico ventricular (ver Capítulo 54), que se resolve na primeira semana. O tratamento é de suporte clínico.

## PREVENÇÃO

A prevenção secundária da hemorragia subaracnóidea exige reparo cirúrgico ou endovascular de quaisquer aneurismas não rompidos coexistentes. O controle dos fatores de risco, especialmente o controle da pressão arterial (ver Capítulo 70), mas também a cessação do tabagismo (ver Capítulo 29) e do consumo excessivo de álcool (ver Capítulo 30) são críticos.

## PROGNÓSTICO

Cerca de 20% dos pacientes tratados em centros de alto volume não sobrevivem. Fatores de risco importantes para mortalidade incluem graduação clínica insatisfatória, idade avançada, aneurisma grande, ressangramento de aneurisma, infarto cerebral consequente a vasospasmo e edema cerebral global. Metade dos sobreviventes permanece incapacitada por uma síndrome neurocognitiva, que inclui perda de memória proeminente, fadiga, incapacidade de se concentrar, depressão e ansiedade. A reabilitação cognitiva e física é essencial para maximizar a recuperação em pacientes gravemente afetados.

O risco de ruptura subsequente de um aneurisma não rompido coexistente depende das dimensões do aneurisma. O risco anual de ruptura é quase zero para aneurismas de 3 mm e menores, menos de 0,5% para aneurismas de 5 mm ou menores e menos de 1% para aneurismas de 7 mm e menores.[11]

# OUTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIAS SUBARACNÓIDEAS

## Aneurismas fusiformes

Os aneurismas fusiformes são ectasias alongadas e ateroscleróticas de grandes artérias. Em geral, eles ficam na artéria basilar, mas podem ser vistos nas artérias cerebrais interna, média e anterior. À medida que esses aneurismas dilatam progressivamente, eles comprimem as estruturas ao redor e causam disfunção neurológica focal, tal como a dor facial (nervo craniano V), espasmo hemifacial (nervo craniano VII) e perda de audição com vertigem (nervo craniano VIII). Os aneurismas fusiformes podem inclusive simular lesões expansivas da hipófise (ver Capítulo 211) e suprasselar ou tumores do ângulo pontocerebelar (ver Capítulo 180). Felizmente, esses aneurismas raramente se rompem; mas, caso contrário, a oclusão total é em geral exigida, porque as paredes rígidas dos aneurismas e sua forma dificultam a colocação de clipes cirúrgicos.

| **Tabela 380.4** | Protocolo de manejo para hemorragia subaracnóidea aguda. |
|---|---|
| Pressão arterial | • Controlar a pressão arterial elevada durante a fase pré-operatória (pressão arterial sistólica < 160 mmHg) com labetalol ou nicardipino por via intravenosa (IV) para prevenir ressangramento |
| Profilaxia de ressangramento | • Ácido ε-aminocaproico, 4 g IV, por ocasião do diagnóstico, seguido de 1 g/h até o reparo do aneurisma por um máximo de 72 h após *ictus* |
| Hidratação IV | • Soro fisiológico (NaCl a 0,9%) a 1 a 1,5 mℓ/kg/h |
| Exames laboratoriais | • Verificar hemograma completo e eletrólitos periodicamente<br>• Obter eletrocardiogramas (ECGs) seriados e verificar nível de troponina cardíaca na internação para avaliar lesão cardíaca; realizar ecocardiografia em pacientes com graduação ruim (*i. e.*, Hunt-Hess IV a V), achados do ECG ou nível elevado de troponina cardíaca |
| Profilaxia de convulsões | • Dose de ataque IV de fosfenitoína ou de fenitoína (15 a 20 mg/kg); suspender no 1o dia pós-cirurgia, a menos que o paciente tenha apresentado convulsão, tenha classificação ruim ou disfunção cortical focal ou, de outra maneira, instável |
| Profilaxia de vasospasmo | • Nimodipino 60 mg VO, a cada 4 h, até o dia 21 da hemorragia subaracnóidea ou alta hospitalar |
| Homeostasia fisiológica | • Mantas de resfriamento para a manter temperatura ≤ 37,5°C<br>• Gotejamento de insulina, se necessário, para manter a glicemia em 100 a 120 mg/dℓ |

| | |
|---|---|
| | • Transfusão para manter hemoglobina > 7 g/dℓ (na ausência de isquemia ativa cerebral ou cardíaca) |
| Drenagem ventricular | • Colocação de dreno ventricular externo de emergência em todos os pacientes torporosos ou comatosos (Hunt-Hess IV a V), assim como naqueles letárgicos com hidrocefalia<br>• Iniciar tentativas de clampeamento de dreno ventricular externo e monitoramento de pressão intracraniana no 3o dia após colocação<br>• Realizar derivação ventriculoperitoneal durante a fase subaguda da doença em pacientes com disfunção cognitiva persistente e ventriculomegalia |
| Diagnóstico de vasospasmo | • Ultrassonografia com Doppler transcraniano a cada 1 a 2 dias até o décimo dia após hemorragia subaracnóidea<br>• Angiografia por TC e perfusão por TC 4 a 8 dias após hemorragia subaracnóidea ou para piora neurológica |
| Terapia para vasospasmo sintomático | • Colocar o paciente na posição de Trendelenburg (cabeça mais baixa)<br>• Fazer infusão de 1 <χσ2>λ </χσ2>de soro fisiológico durante 30 min<br>• Se o déficit persistir, aumentar a pressão arterial sistólica com fenilefrina ou norepinefrina até que ele se resolva (alvo 180/220 mmHg)<br>• Se refratária, monitorar o débito cardíaco e adicionar dobutamina ou milrinona para manter o índice cardíaco ≥ 4 ℓ/min/$m^2$<br>• Transfusão para manter hemoglobina > 10 g/dℓ<br>• Angiograma de emergência para verapamil intra-arterial ou angioplastia cerebral, a menos |

que o paciente responda satisfatoriamente às medidas mencionadas anteriormente

## Aneurismas micóticos

Um êmbolo infectado, geralmente oriundo de endocardite infecciosa (ver Capítulo 67), pode se alojar em um ramo distal de uma artéria cerebral, onde causa microinfarto ou microabscessos. A artéria pode sofrer ruptura aguda ou ocorrer o desenvolvimento de arterite focal e aneurismas micóticos. Até 10% desses aneurismas, em geral múltiplos e em artérias cerebrais distais, podem, por fim, se romper, mas um tratamento diferente daquele para a endocardite por si mesmo é incerto. Como resultado, a investigação diagnóstica por imagens é realizada somente após o aparecimento dos sintomas, e o valor potencial de exames de imagem seriados é controverso. A anticoagulação é contraindicada em um cenário de êmbolos sépticos agudos no cérebro, em razão do alto risco de complicações hemorrágicas.

## Outras causas de hemorragia subaracnóidea

Em pacientes que sofrem hemorragia subaracnóidea de outras causas, o tratamento visa à condição subjacente. Em pacientes com hemorragia subaracnóidea venosa perimesencefálica idiopática, o ressangramento é raro, não há vasospasmo sintomático e nenhum tratamento é indicado. Distúrbios da coagulação e das plaquetas exigem tratamento imediato (ver Capítulos 163 a 165) para prevenir mais sangramento. As malformações arteriovenosas, que causam, com mais frequência, hemorragia intracerebral em vez de subaracnóidea, são discutidas mais à frente.

# HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

A hemorragia intracerebral é definida como um sangramento espontâneo agudo no parênquima do cérebro.[12] A hemorragia cerebral primária resulta da degeneração microscópica de pequenas artérias no cérebro causada por hipertensão mal controlada e crônica (80% dos casos) ou angiopatia amiloide (20% dos casos). A hemorragia intracerebral secundária se refere ao sangramento intraparenquimatoso de uma lesão vascular anatômica diagnosticável ou coagulopatia (Tabela 380.5).

## EPIDEMIOLOGIA

A hemorragia intracerebral é responsável por 10 a 15% de todos os AVEs nos países ocidentais, mas por até 20 a 30% dos AVEs nas populações da Ásia. A incidência desse distúrbio nos EUA é de aproximadamente 60 mil casos por ano. De longe, o fator de risco mais importante é a hipertensão, particularmente quando é mal controlada. O risco de hemorragia intracerebral é aproximadamente 40% mais alto em negros que em caucasianos. No mundo, a incidência de hemorragia intracerebral varia de 10 a 40 por 1 milhão de pessoas, estando o índice no Japão no topo dessa faixa. Os índices ajustados pela idade para homens são aproximadamente 50% mais altos que aqueles para as mulheres. Além da hipertensão, idade, raça/etnia e sexo masculino, fatores de risco complementares para hemorragia intracerebral incluem consumo substancial de álcool, coagulopatia e níveis baixos de colesterol sérico.

## BIOPATOLOGIA

A hemorragia intracerebral primária consiste, tipicamente, em uma grande área confluente de sangue que coagulou no parênquima cerebral (e-Figura 380.2). A ruptura arterial abrupta leva ao acúmulo rápido de sangue no parênquima cerebral, causando aumento na pressão tecidual local, distorção física e deslocamento do cérebro. Uma vez cessado o sangramento, o sangue coagula; o plasma rico em trombina e outros fatores de coagulação então infiltram o tecido cerebral ao redor, onde desencadeiam uma cascata de lesões cerebrais secundárias que evoluem por dias a semanas. Essa forma peculiar de neuro-hemoinflamação causa edema cerebral localizado, apoptose de células neuronais e gliais e ruptura da barreira hematencefálica.

**E-FIGURA 380.2 Peça anatomopatológica mostrando hemorragia significativa parenquimatosa de núcleos da base no hemisfério esquerdo.** (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

| **Tabela 380.5** Causas de hemorragia intracerebral secundária. |
|---|
| Traumatismo |
| Malformação arteriovenosa |
| Aneurisma intracraniano |
| Coagulopatia |
| Transformação hemorrágica de infarto cerebral |
| Trombose do seio dural |
| Neoplasia intracraniana |
| Angioma cavernoso |
| Fístula arteriovenosa dural |
| Angioma venoso |
| Exposição a cocaína ou medicamento simpatomimético |
| Vasculite do sistema nervoso central |

A doença arterial que resulta em hemorragia intracerebral primária é microscópica. A hipertensão arterial crônica mal controlada (ver Capítulo 70) causa uma vasculopatia de pequenos vasos, caracterizada por fragmentação,

degeneração e ruptura final de artérias penetrantes no cérebro. As estruturas mais comumente afetadas são os núcleos da base e o tálamo (50%), seguidas das regiões lobares (33%), tronco encefálico e cerebelo (17%) (Figura 380.4). Em 40% dos casos, o sangue também se rompe no sistema ventricular, onde resulta em hemorragia intraventricular.

A *angiopatia amiloide* cerebral é uma causa distinta de hemorragia intracerebral lobar não hipertensiva no idoso. A deposição de proteína beta-amiloide em vasos sanguíneos do cérebro de tamanho pequeno a médio e nas leptomeninges pode ser demonstrada por birrefringência após aplicação do corante vermelho do Congo no exame microscópico do tecido cerebral. Essa doença ocorre como distúrbio esporádico e não está relacionada com a amiloidose sistêmica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hemorragia intracerebral primária geralmente se apresenta como um déficit neurológico focal agudo clinicamente indistinguível de um AVE isquêmico (ver Capítulo 379), exceto que o início e a evolução dele tendem a ser mais violentos. Diferentemente da hemorragia subaracnóidea aneurismática, que com frequência causa uma elevação dramática na pressão intracraniana, com perda súbita de consciência em seu início, a hemorragia intracerebral tende a produzir cefaleia progressiva, vômito e consciência reduzida por várias horas. Em casos fulminantes, porém, o sangramento catastrófico pode levar a um hematoma maciço e à morte cerebral dentro de 6 horas do início do episódio.

O putame é o local mais comumente afetado. Quando o hematoma em expansão envolve a cápsula interna adjacente, desenvolve-se uma hemiparesia contralateral densa, em geral hemianestesia e hemianopia. Hemorragias maiores afetam, progressivamente, o córtex de cobertura, resultando assim em afasia, negligência hemiespacial e paresia da mirada contralateral. Quando a hemorragia surge no tálamo, a hemianestesia pode inicialmente preceder a hemiparesia. A síndrome completa costuma caracterizar-se por um déficit sensorimotor contralateral denso, que pode estar acompanhado por déficit contralateral de campo visual, supraversão prejudicada ou ambos.

As hemorragias lobares geralmente se originam nas junções entre substância cinzenta e branca nos hemisférios cerebrais. As manifestações clínicas dependem do local da hemorragia. Hemorragias lobares podem resultar de hipertensão ou de angiopatia amiloide. Além da hemorragia intracerebral lobar, pacientes com angiopatia amiloide podem se apresentar com demência, transtornos de marcha,

crises epilépticas focais em decorrência de múltiplos microssangramentos ou pequenas lesões inflamatórias multifocais que se acredita que representem uma resposta autoimune ao amiloide beta.

Em 40% dos casos, sangramento parenquimatoso profundo se rompe no sistema ventricular, causando hemorragia intraventricular. O sangue que oclui o terceiro ou quarto ventrículos bloqueia o fluxo anterógrado normal de LCR através do sistema ventricular, resultando assim em hidrocefalia aguda e hipertensão intracraniana. Se não for tratada, a hemorragia intraventricular maciça evolui rapidamente para o coma (ver Capítulo 376), com postura motora e perda rostrocaudal de reflexos do tronco encefálico.

A hemorragia pontina causa, tipicamente, coma, com quadriparesia e transtornos de motilidade ocular desconjugada, embora pequenas hemorragias possam se assemelhar a síndromes de infarto. Em geral, a hemorragia cerebelar começa de maneira abrupta com vômito e ataxia grave, o que em geral impede o paciente de ficar em pé e de andar, e às vezes é acompanhada por disartria, disfunção de nervo craniano adjacente (principalmente sexto e sétimo) e paralisia da mirada ipsilateral conjugada.

A expansão de um hematoma em razão de sangramento ativo é uma causa importante de deterioração neurológica precoce, especialmente 3 a 6 horas após uma hemorragia intracerebral. O aumento das dimensões da massa não altera o quadro clínico até que haja compressão suficiente do tronco encefálico para precipitar o coma, o que pode acontecer de maneira abrupta.

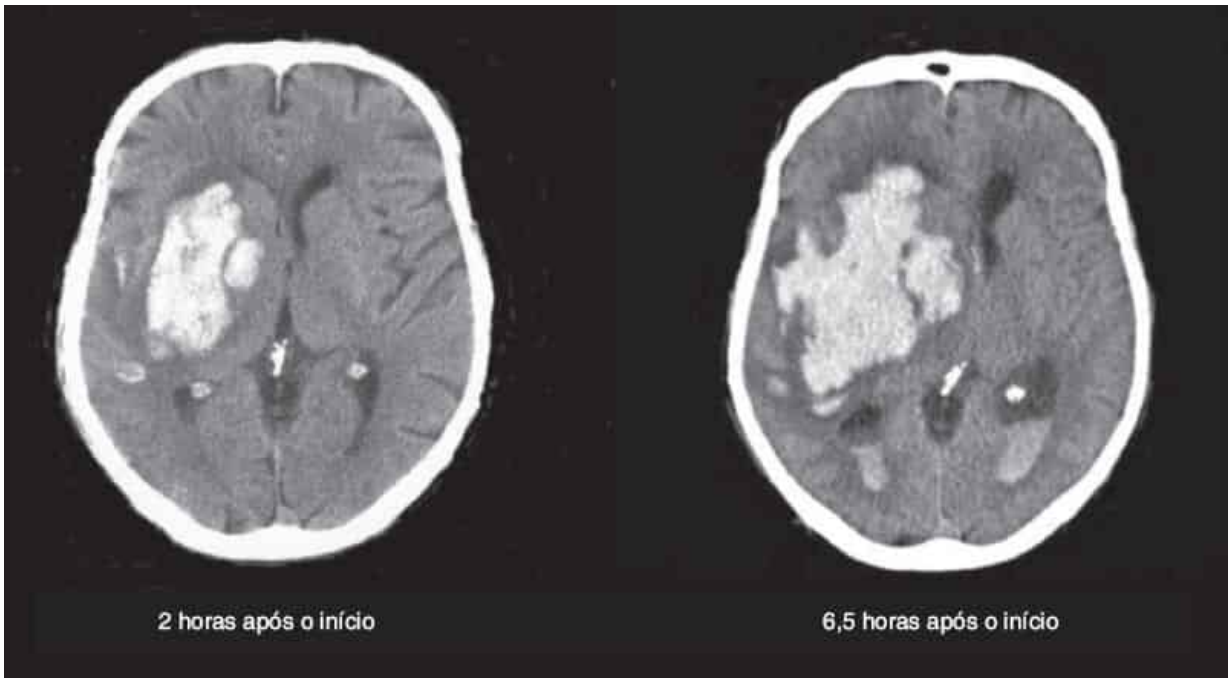


**FIGURA 380.4 Crescimento precoce de hematoma em uma paciente de 48 anos com hipertensão crônica.** *À esquerda,* a tomografia computadorizada basal mostra hemorragia intracerebral de tamanho moderado no putame direito. Nesse momento, ela estava torporosa, com hemiparesia esquerda. *À direita,* TC realizada após a paciente ter deteriorado para o coma, com postura descerebrada bilateral, mostra expansão maciça do hematoma, assim como nova hemorragia intraventricular e hidrocefalia obstrutiva. A morte cerebral foi declarada 24 horas depois. (De Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005;4:662-672).

Crises convulsivas complicam o curso de hemorragia intracerebral em 12% dos pacientes. Embora o risco seja mais alto quando o córtex é o local primário do sangramento, convulsões podem também complicar a hemorragia intracerebral profunda.

## DIAGNÓSTICO

A hemorragia intracerebral não pode ser distinguida de um AVE isquêmico (ver Capítulo 379) com base somente nos achados clínicos, embora um início fulminante, alterações precoces do nível de consciência, vômito e hipertensão

arterial extrema sejam sugestivos. A TC sem contraste do cérebro é o método preferido para efetuar o diagnóstico de emergência de hemorragia intracerebral. A TC demonstra prontamente o tamanho e a localização do hematoma, qualquer extensão para o interior do sistema ventricular, o grau do edema ao redor e o desvio da linha média em razão do efeito de massa. O volume do hematoma, que é um preditor poderoso de mortalidade em 30 dias, pode ser facilmente calculado por TC. A angiografia por TC pode revelar hemorragia intracerebral secundária, decorrente de aneurisma ou malformação arteriovenosa, ou extravasamento ativo, com contraste no coágulo ("sinal da mancha"), que implica risco aumentado de crescimento precoce do hematoma quando identificado logo após o início dos sintomas.

A RM também é altamente sensível para o diagnóstico de hemorragia intracerebral. O diagnóstico de angiopatia amiloide provável é feito clinicamente em pacientes com o cenário clínico apropriado, quando a RM revela múltiplos microssangramentos corticais. Lesões difusas de substância branca também são comuns. A angiografia cerebral convencional com contraste deverá ser reservada para pacientes nos quais haja suspeita de causas secundárias de hemorragia intracerebral (p. ex., aneurismas, malformações arteriovenosas, trombose de veia cortical ou seio dural ou vasculite).

## TRATAMENTO

O tratamento em uma unidade de terapia intensiva ou unidade de AVE é fortemente recomendado pelo menos nas 24 horas iniciais, quando o risco de deterioração neurológica é mais alto.[13] A consideração de tratamento mais urgente para hemorragia intracerebral é quanto a proceder com urgência à evacuação cirúrgica ou colocar um dreno ventricular. Em razão da natureza irreversível de uma lesão cerebral secundária relacionada com a herniação e a pressão intracraniana, os desfechos são sempre melhores quando medidas definitivas para reverter esses processos são executadas assim que possível. A intervenção cirúrgica tardia, desencadeada pela deterioração clínica, deve sempre ser moderada pelo reconhecimento de que um procedimento mais precoce teria sido o plano melhor.

### Manejo cirúrgico

Embora a hemorragia intracerebral tenha sido tradicionalmente considerada um problema neurocirúrgico, a craniotomia e a evacuação

cirúrgica do hematoma não melhoram o desfecho de uma hemorragia intracerebral supratentorial, em comparação ao tratamento clínico inicial, mesmo em pacientes com sangramentos maiores dentro de 1 cm da superfície cortical.[A3] Entretanto, estudos clínicos randomizados não incluíram pacientes nos quais a cirurgia de emergência tenha sido considerada como intervenção para salvar a vida, de modo que a craniotomia urgente pode melhorar o desfecho para pacientes mais jovens, com hemorragias lobares de grande porte e um curso em deterioração em decorrência do efeito de massa.

Ao contrário da hemorragia intracerebral supratentorial, pacientes com hemorragias cerebelares com mais de 3 cm de diâmetro parecem se beneficiar da evacuação cirúrgica de emergência, especialmente porque a deterioração abrupta e dramática pode ocorrer nas primeiras 24 horas. Por essa razão, em geral não é desejável adiar a cirurgia até o agravamento da deterioração clínica nesses pacientes.

**Drenagem ventricular**

A drenagem ventricular externa é indicada a todos os pacientes com torpor ou em coma e com hemorragia intraventricular e dilatação ventricular e nos quais é indicado o suporte agressivo. Esse procedimento salvador da vida, que pode ser realizado à beira do leito, descomprime a abóbada intracraniana e interrompe o processo de herniação descendente do tronco encefálico, ao permitir a drenagem do LCR com sangue para um receptor de drenagem. A ligação do sistema de drenagem a um transdutor de pressão também possibilita a aferição da pressão intracraniana. O uso de um ativador de plasminogênio tecidual para acelerar a limpeza da hemorragia intraventricular não é benéfico.[A4]

**Reversão de emergência de anticoagulação**

Quinze por cento das hemorragias intracerebrais estão associadas ao uso de anticoagulantes orais, e esses pacientes correm alto risco de sangramento progressivo.[14] Para a hemorragia intracerebral associada à varfarina, o tratamento imediato com concentrado complexo de protrombina fator 4 e vitamina K IV (Tabela 380.6) para normalizar a RNI para abaixo de, 1,4 reduz o risco de sangramento de modo mais rápido e seguro que o plasma congelado fresco.[A5] Uma única dose IV de 3 a 6 mg do fator VII de ativação recombinante normaliza a RNI em minutos, promove a hemostasia e é uma opção atraente para acelerar

a intervenção neurocirúrgica para salvar a vida, mas ao custo de risco de 5% de uma complicação tromboembólica, como infarto do miocárdio ou AVE. Na hemorragia intracerebral com coagulação normal, o fator VII não melhora o desfecho. Pacientes que foram anticoagulados com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular deverão sofrer a reversão com sulfato de protamina (ver Capítulo 76). Aqueles com trombocitopenia ou disfunção de plaquetas podem ser tratados com uma única dose de desmopressina (0,3 μg/kg IV). A transfusão de plaquetas (ver Capítulo 167) é razoável no quadro de trombocitopenia, mas não é eficaz e parece ser perigosa quando administrada a pacientes em terapia com medicamentos antiplaquetários.[A6]

Para a hemorragia intracerebral associada à dabigratana, um inibidor direto e oral de trombina, uma dose de 5 g IV de idarucizumabe reverte rapidamente o efeito anticoagulante e mostrou ser benéfica em estudos não controlados para reversão de inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana). O andexanet-alfa é um agente promissor que demonstrou reverter o efeito anticoagulante da inibição de Xa em ensaios de laboratório em regime tanto de baixa quanto de alta dose (ver Tabela 380.6).

**Controle da pressão arterial**

A hemorragia intracerebral aguda geralmente leva à pressão arterial extrema. A redução excessiva da pressão arterial pode exacerbar a lesão isquêmica no caso de autorregulação prejudicada, enquanto o controle ruim dela pode exacerbar o crescimento precoce do hematoma e contribuir para o edema vasogênico. As diretrizes em vigor recomendam a meta para pressão arterial sistólica inferior a 130 mmHg. A redução da pressão arterial sistólica para menos de 140 mmHg, quando comparada àquela para menos de 180 mmHg dentro de 6 horas do início, não faz diferença na mortalidade, produz ligeira redução no crescimento de um hematoma e possível melhora limítrofe em incapacidade entre os sobreviventes,[A7,A8] talvez ao custo de aumento em lesão renal aguda. Dada a necessidade de controle dos níveis da pressão arterial precisamente no caso da autorregulação prejudicada, recomenda-se a infusão contínua de agentes de ação rápida com monitoramento intra-arterial. Os agentes preferidos são labetolol, além de nicardipino ou clevidipino (ver Tabela 70.9). O nitroprussiato de sódio deverá ser evitado em razão da falta de um

efeito de dose-resposta confiável e de sua tendência em aumentar a pressão intracraniana diretamente.

### Antifibrinólise

Apesar do apelo teórico, a terapia antitrombótica com ácido tranexâmico não demonstrou reduzir os óbitos ou melhorar o *status* funcional em pacientes com sangramentos intracerebrais.[A9]

### Edema cerebral

O edema cerebral pode progredir por muitos dias após o início da hemorragia intracerebral, mas é especialmente preocupante nas primeiras 72 horas em pacientes cuja hemorragia seja superior a 30 mℓ em volume. O manejo de edema cerebral deve ser orientado pela manutenção da pressão intracraniana inferior a 20 mmHg e a pressão de perfusão cerebral superior a 70 mmHg. A dexametasona e outros corticosteroides não tratam de maneira efetiva o edema cerebral associado à hemorragia intracerebral e são contraindicados. Soluções hipotônicas IV devem ser estritamente evitadas, porque a água livre nessas soluções pode agravar o edema cerebral.

### Complicações clínicas e neurológicas

Para combater a desnutrição e a perda de massa muscular em pacientes sem a capacidade de engolir, a alimentação enteral precoce (ver Capítulo 204) deverá ser iniciada com um tubo nasoenteral. Deve-se manter a temperatura corporal inferior a 37,5°C com resfriamento da superfície e usar uma infusão contínua de insulina, conforme necessário, para manter a glicemia entre 120 mg/dℓ e 180 mg/dℓ. A terapia anticonvulsivante profilática (fenitoína, 20 mg/kg IV, ou levetiracetam, 2 g IV, como dose de ataque; em seguida, fenitoína 300 mg/dia ou levetiracetam 1 g, 2 vezes/dia) é razoável para pacientes com sangramento lobar, torpor ou coma. Caso não ocorram crises convulsivas, os anticonvulsivantes deverão ser interrompidos na alta hospitalar, pois eles podem dificultar a recuperação neurológica durante a reabilitação. Mesmo com a terapia anticonvulsivante, o monitoramento contínuo por EEG revela atividade convulsiva eletrográfica em cerca de 20% dos pacientes comatosos. Ainda não está esclarecido se a infusão com midazolam (ver Capítulo 375) ou outras medidas agressivas para eliminar essas atividades conseguem melhorar o desfecho clínico.

## PREVENÇÃO

A redução da pressão arterial (ver Capítulo 70), que diminui de maneira significativa o risco de hemorragia intracerebral e outras formas de AVE, é, sem dúvida, o método mais efetivo para prevenir hemorragia intracerebral recorrente.[15] Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (Tabela 70.5) são particularmente efetivos. Os agentes antiagregantes plaquetários e os anticoagulantes de todos os tipos devem ser meticulosamente evitados em pacientes com múltiplos microssangramentos lobares causados por angiopatia amiloide.

| **Tabela 380.6** | Protocolo de manejo clínico para hemorragia intracerebral aguda. |
|---|---|
| Pressão arterial | • Manter pressão arterial média < 140 mmHg com infusão contínua de labetolol (2 a 10 mg/min), nicardipino (5 a 15 mg/h) ou clevidipino (2 a 6 mg/h)<br>• Se paciente torporoso ou comatoso, medir PIC e manter PPC > 70 mmHg |
| Reversão da anticoagulação | • Para RNI elevada: vitamina K, 10 mg IV e 4F-PCC RNI 2 a < 4: 25 unidades/kg; não exceder 2.500 unidades RNI 4 a 6: 35 unidades/kg; não exceder 3.500 unidades RNI > 6: 50 unidades/kg; não exceder 5.000 unidades<br>• Para heparina: sulfato de protamina 10 a 50 mg IV lento (1 g reverte aproximadamente 100 unidades de heparina)<br>• Para dabigatrana: idarucizumabe 5 g IV<br>• Para inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana): andexanete-alfa IV. Dose baixa (≤ 10 mg de rivaroxabana ou ≤ 5 mg de apixabana por dose): bolus IV de 400 mg, seguido de 4 mg/kg por 2 h. Dose alta (doses mais altas administradas em 8 h): *bolus* de 800 mg, seguido de 8 mg/kg por 2 h |

| | |
|---|---|
| | • Para trombocitopenia ou disfunção de plaquetas: desmopressina 0,3 mg/kg IV. A transfusão de plaquetas é razoável no cenário de trombocitopenia, mas não é eficaz e pode ser perigosa quando administrada em pacientes em tratamento com AINEs ou outros agentes antiplaquetários<br>• Reversão de RNI acelerada para intervenção neurocirúrgica para salvar a vida: fator VII ativado recombinante, 40 a 80 µg/kg (aproximadamente 3 a 6 mg) IV |
| Hipertensão intracraniana | • Elevar a cabeceira da cama para 30°<br>• Manitol 1 a 1,5 g IV<br>• Hiperventilar para $Pco_2$ de 30 mmHg |
| Hidratação e nutrição | • Soro fisiológico (NaCl 0,9%) a 1 mℓ/kg/h<br>• Iniciar alimentação enteral por tubo nasoduodenal em 24 h |
| Profilaxia de convulsão | • Para coma com hipertensão intracraniana ou convulsões agudas: dose ataque de fosfenitoína ou fenitoína IV (15 a 20 mg/kg); 300 mg/dia IV por 7 dias |
| Homeostasia fisiológica | • Mantas de resfriamento para manter a temperatura ≤ 37,5°C<br>• Gotejamento de insulina, conforme o necessário, para manter a glicose em 120 a 180 mg/dℓ |

AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais; 4F-PCC = concentrado de complexo de protrombina de quatro fatores (II, VII, IX e X); $PCO_2$ = pressão parcial de gás carbônico; PIC = pressão intracraniana; PPC = pressão de perfusão cerebral; RNI = razão normalizada internacional.

## PROGNÓSTICO

Fatores preditivos consistentes de óbito ou incapacidade funcional aos 30 dias incluem hemorragia intracerebral de grande volume, nível deprimido de

consciência, hemorragia intraventricular, localização infratentorial e idade avançada. Uma escala simples de graduação clínica (Tabela 380.7) que incorpore essas variáveis consegue fornecer uma previsão confiável de mortalidade em 30 dias.

Exceto nos casos mais graves, porém, a cautela é justificada quando se comunica um prognóstico sem esperança antes que esforços agressivos tenham sido feitos para reanimar vítimas de hemorragia intracerebral. Tem-se tornado cada vez mais evidente que os médicos tendem a subestimar as chances de um bom desfecho e que muitos desfechos ruins são decorrentes de profecias autorrealizáveis de morte. A taxa de mortalidade após hemorragia intracerebral é mais baixa em pacientes que recebem cuidados em uma UTI neurológica, presumivelmente porque uma equipe de especialistas adere às melhores práticas clínicas, incluindo a transição precoce para a reabilitação. Para pacientes com indicação para a terapia antiagregante plaquetária, parece ser seguro reiniciar esses agentes aos 2 ou 3 meses após a hemorragia intracerebral.[A9b]

## MALFORMAÇÕES VASCULARES DO CÉREBRO

Essas manifestações são anomalias congênitas expansivas que, com frequência, existem durante toda a vida, sem sintomas. A complicação mais assustadora e perigosa é a ruptura, que pode se manifestar como hemorragia intracerebral, hemorragia intraventricular ou, menos frequentemente, hemorragia subaracnóidea.

**Tabela 380.7** Escore de hemorragia intracerebral.

| COMPONENTE | PONTUAÇÃO |
|---|---|
| Escore de coma de Glasgow (ver Tabela 371.1) | |
| 3 a 4 | 2 |
| 5 a 12 | 1 |
| 13 a 15 | 0 |
| Hemorragia intracerebral (volume, $cm^3$) | |
| ≥ 30 | 1 |
| < 30 | 0 |
| Hemorragia intraventricular | |

| | |
|---|---|
| Sim | 1 |
| Não | 0 |
| Hemorragia intracerebral infratentorial | |
| Sim | 1 |
| Não | 0 |
| Idade, anos | |
| ≥ 80 | 1 |
| < 80 | 0 |

A taxa de mortalidade estimada em 30 dias é de 0% para um escore 0, 13% para um escore 1, 26% para um escore 2, 72% para um escore 3, 97% para um escore 4 e 100% para um escore 5+. De Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-897.

## EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 10% das hemorragias intracerebrais, mas apenas cerca de 1% dos AVEs são causados por malformações vasculares. A prevalência de malformação arteriovenosa é de aproximadamente 0,5%, e a incidência anual de hemorragia está entre 1 e 3 casos por 100 mil pessoas. A hemorragia de malformação arteriovenosa é mais comum durante a segunda até a quarta década de vida. O risco de ressangramento é de 7% no quadro agudo. Para os 5 anos seguintes, o risco de sangramento é de aproximadamente 2% por ano e então cai para cerca de 1 a 2% anualmente daí em diante. Durante uma vida, uma pessoa jovem tem, portanto, 50 a 60% de probabilidade de outra hemorragia, cada uma das quais implica 10 a 15% de risco de morte aguda. Diferentemente de algumas causas de hemorragia cerebral, a hipertensão preexistente não parece ser um fator de risco.

## BIOPATOLOGIA

As malformações cerebrovasculares são caracterizadas com base na aparência histológica e no parênquima neural interveniente. O tipo mais frequente de malformação vascular é a malformação arteriovenosa na qual um núcleo ou nicho de vasos displásicos é alimentado por artérias e drenado por veias sem capilares intervenientes. O resultado é um desvio de alto fluxo e baixa resistência, que leva à dilatação arterial progressiva e ao espessamento da parede venosa. O nicho

geralmente não contém nenhum tecido neural interveniente. O sangramento de um aneurisma de artéria nutrícia costuma resultar em hemorragia subaracnóidea; o sangramento do nicho por ele mesmo, em hemorragia intracerebral, e o sangramento de uma veia de drenagem se manifesta, em geral, como hemorragia intraventricular.

As malformações vasculares mais comuns a seguir são os angiomas cavernosos ou hemangiomas.[16] Essas malformações, que também não contêm tecido neural, são compostas de canais vasculares sinusoidais de pequeno calibre em geral trombosados.

As fístulas arteriovenosas durais são, tipicamente, lesões adquiridas que resultam da formação de pequenos desvios arteriovenosos na parede de um seio cavernoso, como consequência de trombose do seio dural. Com o tempo, o fluxo pela fístula aumenta, levando à expansão pulsátil de veias regionais e à ruptura subsequente. Casos familiares raros foram descritos. Em mais de 60% dos pacientes com malformação arteriovenosa, a mutação *KRAS* de ativação parece ser patogênica.[17]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de 50% das malformações arteriovenosas se manifestam como hemorragia intracraniana, cerca de 30% como crises convulsivas e cerca de 20% com incapacidade neurológica progressiva. Uma proporção crescente, entretanto, é atualmente detectada por exames de imagem do cérebro como parte da avaliação de cefaleias (ver Capítulo 370), para a qual as malformações arteriovenosas podem ou não ter relação causal.

Uma vez que a malformação arteriovenosa pode sangrar para o espaço subaracnoide, o parênquima cerebral ou o sistema ventricular, sinais e sintomas dependem da localização e da gravidade do sangramento. O vasospasmo cerebral pós-sangramento, que é menos comum que o sangramento aneurismático, ocorre em menos de 5% dos casos e está tipicamente ligado a coágulo espesso na cisterna ou a hemorragia intra-ventricular extensa.

Pacientes que desenvolvem crises convulsivas como resultado dessas malformações arteriovenosas costumam apresentar crises focais (ver Capítulo 375). Mesmo sem convulsões, os pacientes podem desenvolver déficits neurológicos focais decorrentes de trombose vascular ou do desvio do sangue através da malformação, em vez de possibilitar que ele faça a perfusão do tecido cerebral normal.

## DIAGNÓSTICO

Uma TC sem contraste pode mostrar sangramento, às vezes em um local incomum para uma hemorragia intracerebral primária ou um aneurisma rompido. A TC com contraste pode mostrar realce acentuado das artérias nutrícias e dos vasos de drenagem. Outra opção é a RM com sinal nulo em imagens ponderadas em T1 ou T2. Entretanto, a angiografia é o exame definitivo para identificar a malformação arteriovenosa e delinear seu tamanho, morfologia, artérias nutrícias e veias de drenagem. Mesmo se a malformação arteriovenosa for encontrada por injeção unilateral na artéria carótida, a angiografia de quatro vasos é indicada, pois as malformações podem ser múltiplas e estar associadas a aneurismas saculares.

Quando angiomas cavernosos ou hemangiomas sangram, eles tendem a provocar síndromes focais discretas que aparecem na RM como lesões em alvo clássicas, resultantes de múltiplos eventos hemorrágicos discretos prévios. O baixo fluxo através dessas lesões dificulta sua detecção por angiografia.

## TRATAMENTO

Em um paciente que sobrevive à hemorragia inicial, as duas metas terapêuticas são evitar a deterioração neurológica e remover a malformação arteriovenosa por completo.[18] As medidas gerais de tratamento clínico para hemorragia intracraniana relacionada com a malformação arteriovenosa são as mesmas que para hemorragia intracerebral (ver Tabela 380.6). A remoção da malformação arteriovenosa pode ser curativa, mas a cirurgia é desafiadora para malformações em áreas neurológicas críticas. As opções incluem a embolização seletiva das artérias nutrícias, a ressecção cirúrgica e a trombose induzida por radiação, isoladamente ou, às vezes, combinada. A embolização seletiva pode reduzir o tamanho da malformação e do fluxo de sangue através dela, mas raramente ela pode ser completamente obliterada. A radiocirurgia estereotáxica[18b] é usada somente para lesões pequenas, e seu efeito terapêutico depende do encolhimento gradual de vasos anormais após o procedimento.

A remoção microcirúrgica de malformação arteriovenosa costuma ser realizada em estágios, até que um angiograma pós-operatório mostre ausência total da malformação. Entretanto, podem ocorrer

recanalização e hemorragia recorrente; os índices de sucesso a longo prazo são desconhecidos.

## PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico de malformação arteriovenosa não rompida varia de acordo com a localização, o tamanho e a morfologia. Em um estudo clínico randomizado, o manejo clínico com ênfase no controle da hipertensão, no evitamento de anticoagulantes e no uso de antiepilépticos para controle de crises foi superior à intervenção de multimodalidade com cirurgia, embolização ou radioterapia, com índice de 10% de morte ou AVE aos 33 meses, comparado a um risco de 30% no grupo de intervenção.[A10] Até que dados complementares estejam disponíveis, não se justifica o tratamento intervencionista de rotina de malformações arteriovenosas não rompidas.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Gaberel T, Magheru C, Emery E, et al. Antifibrinolytic therapy in the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage revisited. A meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:1-9.

A2. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, et al. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:1280-1284.

A3. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397-408.

A4. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389:603-611.

A5. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-1243.

A6. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-2613.

A7. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355-2365.

A8. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033-1043.

A9. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:2107-2115.

A9b. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2019;393:2613-2623.

A10. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:614-621.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389:655-666.
2. Nurmonen HJ, Huttunen T, Huttunen J, et al. Polycystic kidney disease among 4,436 intracranial aneurysm patients from a defined population. *Neurology*. 2017;89:1852-1859.
3. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017;377:257-266.
4. Perry JJ, Sivilotti MLA, Sutherland J, et al. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *CMAJ*. 2017;189:e1379-e1385.
5. Perry JJ, Alyahya B, Sivilotti ML, et al. Differentiation between traumatic tap and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:1-7.

6. Cho WS, Kim JE, Park SQ, et al. Korean clinical practice guidelines for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61:127-166.
7. Francoeur CL, Roh D, Schmidt JM, et al. Desmopressin administration and rebleeding in subarachnoid hemorrhage: analysis of an observational prospective database. *J Neurosurg*. 2018;1-7.
8. Feng R, Mascitelli J, Chartrain AG, et al. Anti-epileptic drug (AED) use in subarachnoid hemorrhage (SAH) and intracranial hemorrhage (ICH). *Curr Pharm Des*. 2017;23:6446-6453.
9. Pal'a A, Schneider M, Brand C, et al. The evolution of invasive cerebral vasospasm treatment in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral ischemia-continuous selective intracarotid nimodipine therapy in awake patients without sedation. *Neurosurg Rev*. 2019;42:463-469.
10. Alotaibi NM, Wang JZ, Pasarikovski CR, et al. Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus? *Neurosurg Focus*. 2017;43:1-8.
11. Malhotra A, Wu X, Forman HP, et al. Growth and rupture risk of small unruptured intracranial aneurysms: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;167:26-33.
12. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review. *JAMA*. 2019;321:1295-1303.
13. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392:1257-1268.
14. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24:6-46.
15. Tsai HH, Kim JS, Jouvent E, et al. Updates on prevention of hemorrhagic and lacunar strokes. *J Stroke*. 2018;20:167-179.

16. Taslimi S, Modabbernia A, Amin-Hanjani S, et al. Natural history of cavernous malformation: systematic review and meta-analysis of 25 studies. *Neurology*. 2016;86:1984-1991.
17. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, et al. Somatic activating *KRAS* mutations in arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 2018;378:250-261.
18. Solomon RA, Connolly ES Jr. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 2017;376:1859-1866.
18b. Poorthuis MHF, Rinkel LA, Lammy S, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurology*. 2019;93:e1971-e1979.

# 381 PARKINSONISMO

MICHAEL S. OKUN E ANTHONY E. LANG

Parkinsonismo é uma síndrome que consiste em quatro sinais cardeais: tremor, rigidez, acinesia e transtornos de postura (TRAP). A doença de Parkinson é uma causa comum da síndrome TRAP, mas há numerosas outras causas (Tabela 381.1).

## DOENÇA DE PARKINSON

### EPIDEMIOLOGIA

A doença de Parkinson, o segundo transtorno neurodegenerativo mais comum depois da doença de Alzheimer, ocorre em aproximadamente uma em mil pessoas na população geral e em 1% das pessoas com mais de 65 anos. Os homens são afetados ligeiramente mais que as mulheres (3:2). Uma lesão cerebral traumática suficientemente grave para causar ida ao pronto-socorro ou hospitalização na idade avançada está associada a aumento de aproximadamente 55% no risco de desenvolvimento da doença de Parkinson.[1]

### BIOPATOLOGIA

Acredita-se que a causa da doença de Parkinson seja uma combinação variável de fatores genéticos e ambientais mal compreendidos, incluindo a exposição ao manganês dose-dependente, principalmente em soldadores (ver Capítulo 19).[2] Genes autossômicos dominantes e recessivos podem causar a doença de Parkinson clássica. A proteína alfassinucleína, que é o principal constituinte da inclusão citoplasmática característica, o corpúsculo de Lewy (ver Capítulo 374), é crítica na patogênese da doença de Parkinson. A agregação anormal dessa proteína, seja por mutações no gene da alfassinucleína, seja como resultado de produção excessiva da proteína normal, em razão de duplicações ou triplicações do gene, está associada a fenótipos variantes da doença. Outras anormalidades genéticas definidas podem estar associadas à doença de Parkinson clássica, de manifestação tardia, incluindo o *LRRK2,*[3] atualmente a causa mais comum da doença de Parkinson autossômica dominante hereditária, ou ao parkinsonismo de início precoce, encontrado tipicamente nas formas autossômicas recessivas associadas a *parkin, DJ1* e *PINK1.* O haplótipo *PARK10* no cromossomo 1 também está fortemente associado à doença de Parkinson. Outros genes nos quais mutações podem aumentar o risco de desenvolvimento dessa doença incluem o gene da glicocerebrosidase (*GBA*), que parece estar associado ao declínio cognitivo mais rápido.[4]

**Tabela 381.1** Diagnóstico diferencial de parkinsonismo.

| |
|---|
| **DOENÇA DE PARKINSON** |
| Esporádica |
| Genética |
| Autossômica dominante (p. ex., mutações no gene da alfassinucleína, duplicações, triplicações; mutações *LRRK2*) |
| Autossômica recessiva (p. ex., *parkin, DJ1, PINK1)* |
| Associada a mutações genéticas (p. ex., deficiência de glicocerebrosidase [GBA]) |
| **PARKINSONISMO SECUNDÁRIO** |
| Doenças neurodegenerativas (esporádicas ou genéticas) |

- Paralisia supranuclear progressiva* (Vídeos 381.3 a 381.6)
- Atrofia de múltiplos sistemas* (Vídeos 381.7 a 381.9)
- Degeneração corticobasal* (Vídeos 381.10 e 381.11)
- Demência com corpúsculos de Lewy*
- Doença de Alzheimer*
- Complexo ELA-parkinsonismo-demência de Guam
- Doença de Huntington
- Distonia-parkinsonismo de início rápido
- Degeneração pálido-piramidal (incluindo PARK9 e PARK15)
- Neuroacantocitose
- Ataxias espinocerebelares (p. ex. SCA-3, SCA-2)
- Doença de Wilson
- Neurodegeneração associada à pantotenato quinase (síndrome de Hallervorden-Spatz)
- Neuroferritinopatia
- Calcificação dos núcleos da base (doença de Fahr)
- Distonia dopa-responsiva (não é um transtorno degenerativo)

Medicamentos*

- Neurolépticos, metoclopramida, proclorperazina, tetrabenazina, reserpina, cinarizina, flunarizina, alfametildopa, lítio

Tóxicas

- MPTP, manganês (incluindo o uso ilegal de metcatinona), monóxido de carbono, mercúrio
- Cobre (doença de Wilson)

Infecciosas

- Encefalite letárgica
- Outras encefalites, incluindo a associada ao HIV
- Pan-encefalite esclerosante subaguda
- Doença de Creutzfeldt-Jakob

Vasculares*

- Aterosclerose
- Angiopatia amiloide

Neoplásicas

- Tumor cerebral
- Outras lesões expansivas

Hidrocefalia com pressão normal*

Traumatismo craniano

Esclerose múltipla

*Ver Tabela 381.4 para detalhes adicionais.

ELA = esclerose lateral amiotrófica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina. Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

O forte apoio à "hipótese ambiental" da doença de Parkinson esporádica está relacionado com a observação de que a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) causa o parkinsonismo agudo em razão da perda de neurônios de dopamina na *pars compacta* da substância negra (SNc). A MPTP é oxidada à toxina ativa $MPP^+$, que é um inibidor seletivo do complexo 1 da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais. Esse conhecimento, combinado com o reconhecimento da importância da dopamina (posteriormente comentado), implicou o estresse oxidativo na patogênese da doença de Parkinson. Outros fatores patogênicos propostos incluem disfunção mitocondrial, mau dobramento ou agregação de proteína, excitotoxicidade, inflamação, apoptose celular e perda de suporte trófico.

### Patologia

Muitos dos aspectos da doença de Parkinson se devem à perda de dopamina no corpo estriado (especialmente o putame) secundária à perda de neurônios dopaminérgicos pigmentados na SNc do mesencéfalo. Cerca de 60% desses neurônios dopaminérgicos terão se degenerado antes que os aspectos clínicos da doença se desenvolvam.

Além das alterações degenerativas proeminentes na SNc (perda celular, gliose, deposição anormal de alfassinucleína agregada como corpúsculos de Lewy e neuritos de Lewy), alterações patológicas também são evidentes em outros núcleos do tronco encefálico, em regiões corticais e em neurônios autônomos periféricos. Na verdade, já foi sugerido que a doença de Parkinson começa no tronco encefálico inferior e no sistema olfatório, onde causa perda precoce do sentido do olfato e só mais tarde envolve a substância negra. Seja qual for a ordem de envolvimento, é provável que as alterações neurodegenerativas extranigrais disseminadas sejam responsáveis por muitos sintomas que não respondem à reposição de dopamina e que se tornam cada vez mais problemáticos à medida que a doença progride. Não se sabe como a doença progride e se espalha pelo sistema nervoso. Causas genéticas respondem por cerca de 10% dos casos e interações ambientais demonstraram estar intimamente associadas à doença. Mecanismos, como o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a neuroinflamação, todos eles demonstraram ter participação na neurodegeneração. A transmissão de uma célula para outra de uma forma da alfassinucleína pode induzir o mau dobramento e a agregação da proteína normal em uma "modelagem permissiva", similar às doenças priônicas (ver Capítulo 387).[5] Dados epidemiológicos e experimentais sugerem que o adrenorreceptor beta-2 regula o gene da alfassinucleína e que agonistas do receptor podem proteger contra o desenvolvimento da doença de Parkinson.[6]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tipicamente, os sintomas começam em um membro. Essa assimetria frequentemente persiste até os estágios posteriores da doença.

### Manifestações motoras

#### *Tremor*

O clássico "tremor de repouso" da doença de Parkinson tem aspectos clínicos característicos, mas ocorre somente em 1 em cada 5 pacientes. O tremor tem frequência lenta de 4 a 6 ciclos por segundo, tipicamente semelhante ao gesto de "rolar pílulas" quando envolver a mão; mas suas características, incluindo a frequência, pode ser substancialmente variável.[7] Em geral, o tremor se apresenta com o membro em repouso completo e tipicamente diminui quando ele se move e assume outra posição, embora o tremor possa reemergir ("tremor reemergente") em pouco tempo, após a manutenção dessa nova posição (Vídeo 381.1). Uma vez que o tremor de repouso diminui ou se resolve com a ação, ele pode não ser incapacitante, mas embaraçoso e associado a dor ou fadiga do membro afetado. O tremor de repouso é geralmente acentuado por estresse (p. ex., pedir ao paciente para efetuar cálculos mentais). Caracteristicamente, ele se manifesta nos membros superiores durante a deambulação. Um tremor postural e cinético de frequência mais alta (p. ex., 7 a 10 Hz) também é comum em pacientes com várias causas de parkinsonismo; os mais jovens tendem a apresentar tremor de frequência mais alta.

#### *Rigidez*

A rigidez é uma forma de tônus muscular aumentado mais bem observada em movimentos passivos lentos. Ela pode ser caracterizada como "roda dentada", quando o tremor se mostrar superposto, ou como "rigidez em cano de

chumbo", quando não o for. A rigidez é "ativada" ou acentuada no exame quando se solicita ao paciente para mover o membro oposto àquele analisado. Os pacientes podem se queixar de dureza, mas a rigidez geralmente não é incapacitante.

### *Acinesia*

Acinesia ou bradicinesia abrange vários distúrbios de movimento, incluindo lentidão, amplitude reduzida, fadiga e interrupções em movimento contínuo. Esse aspecto do parkinsonismo interfere em todas as atividades voluntárias e responde por muitos dos aspectos bem conhecidos da doença: falta de expressão facial com piscar reduzido (hipomimia ou fácies em máscara – o "olhar reptiliano"), fala suave e monótona (hipofonia), deglutição prejudicada resultando em salivação excessiva (sialorreia), escrita manual com letras menores (micrografia), balanço do braço reduzido durante o andar, passos curtos e marcha arrastada, dificuldade em se levantar de uma cadeira baixa e problemas para se virar na cama. A parada em movimento contínuo ("bloqueio motor") pode interferir em várias atividades, mas é mais bem apreciada como congelamento da marcha (Vídeo 381.2). A bradicinesia é evidente na inspeção e induzida testando-se movimentos rápidos repetitivos e alternantes: toque das teclas rapidamente em um teclado com os dedos da mão alternados por um minuto, abertura e fechamento do punho, pronação e supinação do punho, movimentos repetitivos com os calcanhares e os dedos dos pés.

### *Transtornos posturais*

Os transtornos posturais incluem postura flexionada nos membros e tronco (postura encurvada), assim como instabilidade postural resultando em desequilíbrios e quedas.[8] Os pacientes podem se queixar de não conseguirem parar de ir para a frente (propulsão, festinação) ou para trás (retropropulsão). A avaliação de instabilidade postural inclui o "teste de retropulsão" (*pull test*), no qual o examinador fica em pé atrás do paciente e o puxa de maneira abrupta pelos ombros ao mesmo tempo que o protege contra uma queda.

## Outros sintomas

Além dos aspectos motores do parkinsonismo, vários aspectos não motores relacionados são comuns,[9] incluindo dor e outros distúrbios sensoriais; queixas disautônomas, como urgência urinária e polaciuria; hipotensão ortostática, constipação intestinal; disfunção erétil no homem; anormalidades do sono, incluindo o transtorno comportamental do sono REM (ver Capítulo 377); ansiedade; fadiga; depressão; e transtornos cognitivos, incluindo demência.[10] À medida que essa doença progride, mais aspectos resistentes se desenvolvem, incluindo transtornos motores "axiais" (anormalidade de fala e de deglutição, congelamento e instabilidade postural), assim como disfunção neurocomportamental e cognitiva.

## Complicações

Além das manifestações da doença por si mesma, as complicações da terapia medicamentosa incluem flutuações motoras e não motoras relacionadas e transtornos psiquiátricos ou comportamentais. Assim, nos últimos estágios da doença, o cenário clínico geralmente flutua de hora em hora e até mesmo de minuto a minuto. Portanto, os pacientes exibem uma mistura dos aspectos clássicos do parkinsonismo, que pode melhorar consideravelmente em resposta à medicação; os sintomas que persistem, apesar do benefício de pico dessa medicação; e os sintomas que ocorrem como complicação da medicação dopaminérgica (Tabela 381.2).

# DIAGNÓSTICO

A análise para as formas genéticas da doença de Parkinson, aproximadamente 10%, está se tornando disponível, mas o diagnóstico genético não alterou de maneira significativa as abordagens terapêuticas. Dadas as manifestações clínicas clássicas, a avaliação diagnóstica se concentra substancialmente nos meios de excluir outras causas do parkinsonismo (Tabela 381.3).[11] Pacientes com início na juventude deverão ter a doença de Wilson excluída por determinação da excreção de cobre em urina de 24 h, ceruloplasmina sérica e exame com lâmpada de fenda (ver Capítulo 200). Os achados na investigação por imagens de ressonância magnética (RM) se mostram geralmente normais na doença de Parkinson, mas podem ser úteis para excluir outros diagnósticos (Tabela 381.4), incluindo atrofia de múltiplos sistemas, que se caracteriza por falha autonômica progressiva com aspectos

parkinsonianos, cerebelares e piramidais em várias combinações. A tomografia por emissão de pósitrons, que pode avaliar os lados pré e pós-sinápticos do sistema de dopamina nigroestriado, é útil para pesquisa, mas o ligante mais comum, [$^{18}$F] fluorodopa, não distingue de maneira confiável a doença de Parkinson das muitas outras doenças neurodegenerativas que a imitam. As mesmas limitações se aplicam à avaliação do transportador de dopamina por tomografia computadorizada por emissão de fóton único, disponível para uso clínico.

**Tabela 381.2** Problemas na doença de Parkinson em estágio avançado.

| PROBLEMA | SINTOMAS |
|---|---|
| **MANIFESTAÇÕES TARDIAS RESISTENTES AO TRATAMENTO** | |
| Motoras | Disartria<br>Disfagia<br>Congelamento da marcha (congelamento no período *on*)<br>Instabilidade postural com quedas |
| Não motoras | Disautonomia, perda de peso<br>Sintomas sensitivos, incluindo dor (alguns respondem à levodopa)<br>Alterações no humor ou no comportamento (depressão, ansiedade), apatia, transtornos do sono (sonolência excessiva durante o dia geralmente causada por medicamentos dopaminérgicos ou agravada por eles)<br>Transtorno comportamental do sono REM (pode se desenvolver antes do parkinsonismo)<br>Fadiga<br>Disfunção cognitiva e demência |
| **RELACIONADOS COM O TRATAMENTO E A DOENÇA** | |
| Flutuações motoras | Desaparecimento gradual do efeito do medicamento (deterioração previsível de fim de dose, acinesia matinal), latência aumentada para o benefício (“atrasada”), falhas de dose (“não *on*”)<br>Fenômeno on-off, flutuações mais rápidas e imprevisíveis<br>Flutuações concomitantes de sintomas não motores relacionados (“flutuações não motoras) que podem ser tão incapacitantes quanto os sintomas motores (ou mais) |
| Discinesias (movimentos involuntários anormais) | Discinesias com pico de dose: coreia, atetose e, menos frequentemente, distonia mais prolongada, tipicamente pior no lado afetado inicialmente (Vídeo 381.12)<br>Discinesia difásica (discinesias de “começo da dose” e “fim da dose”): misturas de coreoatetose, balismo, distonia, movimentos alternantes (especialmente nas pernas)<br>Distonia do período off: envolvendo principalmente as pernas e os pés (incluindo distonia matinal do pé) |
| Transtornos psiquiátricos | Sonhos vívidos e pesadelos<br>Alucinações visuais com sensório claro<br>Alucinações com confusão |

| | |
|---|---|
| | Mania, transtornos de controle de impulso (p. ex., hipersexualidade, problema de jogo), vício em medicamentos dopaminérgicos |
| | Psicose paranoide |

Modificada de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease – second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1130-1143. REM = *rapid eye movement*.

| Tabela 381.3 | Indícios clínicos de causas alternativas de sinais e sintomas parkinsonianos que não sejam doença de Parkinson. |
|---|---|
| Movimentos extraoculares – por exemplo, nistagmo, limitação da mirada vertical, especialmente com lentidão dos movimentos oculares sacádicos descendentes (ver Vídeo 381.4) | |
| Disartria ou disfagia precoces e proeminentes | |
| Posturas do pescoço anormais, proeminentes ou precoces: flexão ou extensão (ver Vídeo 381.8) | |
| Ataxia – membro, marcha (marcha em *tandem* prejudicada) | |
| Distribuição na parte inferior do corpo poupando relativamente a função do membro superior | |
| Instabilidade postural precoce, quedas ou congelamento (ver Vídeo 381.3) | |
| Disautonomia (precoce e proeminente), resposta hipotensiva proeminente à medicação dopaminérgica | |
| Sinais do trato piramidal – reflexos vigorosos, clônus, respostas plantares em extensão ou extensoras | |
| Disfunção de nervo periférico – perda de reflexos, perda sensitiva distal, fraqueza | |
| Apraxia e alterações sensitivas corticais | |
| Demência precoce grave | |
| Resposta insatisfatória à levodopa | |

## TRATAMENTO

O tratamento precoce em um paciente com pouca ou nenhuma incapacidade pode implicar apenas orientação, suporte psicológico, encorajamento para permanecer ativo e tornar-se envolvido em um programa de exercícios e acompanhamento contínuo. Por exemplo, o treinamento de *tai chi* melhora o equilíbrio e reduz a incidência de quedas em pacientes com doença de Parkinson leve a moderada. Exercícios em esteira rolante e de resistência também parecem ser benéficos.[A1,A2]

Existe alguma evidência de que o tratamento precoce, mesmo quando pacientes estão apenas levemente sintomáticos, preserve a qualidade de vida, e a terapia começa, em geral, quando há prejuízo da qualidade de vida ou risco de lesão física. Esse tratamento é direcionado a atenuar a progressão (tratamentos "neuroprotetores" ou "modificadores da doença"); melhorar os sintomas, geralmente ao restaurar o tônus dopaminérgico farmacolo-gicamente ou ao corrigir, com cirurgia, a neurofisiologia dos núcleos da base ("sintomáticos"); ou tentar restaurar ou regenerar os neurônios danificados (terapia "neurorrestauradora" ou "neurorregeneradora).[12–14]

### Tratamento clínico

#### Tratamento modificador de doença

Os inibidores seletivos da monoamina oxidase B, selegilina e rasagilina[A3] demonstraram algum potencial como agentes modificadores de doença, mas o tratamento clínico (Tabela 381.5) não

modificou o curso progressivo da doença de Parkinson. Em um estudo clínico, a exenatida (um agonista do receptor do peptídio-1 semelhante ao glucagon, na dose de 2 mg por via subcutânea [SC] por semana) melhorou os escores motores durante e após o tratamento,[A4] mas não está claro se essa substância modifica o curso da doença a longo prazo. Ainda é incerto se o início precoce da terapia sintomática reforça os mecanismos de compensação do cérebro.

**Alívio dos sintomas**

Levodopa é o tratamento sintomático mais efetivo para a doença de Parkinson,[A5] mas ele não altera o curso da doença[A6] e está associado a vários efeitos colaterais (ver Tabela 381.2). Durante o primeiro ano ou mais, o benefício da levodopa dura todo o dia, com pouca variabilidade sintomática. Entretanto, com o tempo, a duração do benefício diminui, com piora dos sintomas logo pela manhã (acinesia matinal) e por um tempo variável antes das doses programadas para o dia acinesia de final de dose. Dentro de 2 a 5 anos do início do tratamento, até 50% dos pacientes podem apresentar movimentos involuntários (coreia, atetose, distonia), mais frequentes no pico de dose do medicamento. Essas complicações, em geral mais proeminentes e de ocorrência mais precoce nos pacientes com início da doença em idade mais jovem, refletem a meia-vida curta da levodopa, combinada com a perda progressiva subjacente de neurônios de dopamina pré-sinápticos, e resultam em estimulação “pulsátil” não fisiológica de receptores estriatais de dopamina, a qual então induz alterações “neuroplásticas” em neurônios estriatais pós-sinápticos. Inicialmente, essas complicações raramente causam incapacidade grave.

Embora o início da terapia com um agonista de dopamina, em vez de levodopa, possa estar associado a um atraso no início desses problemas motores, o benefício clínico é, em geral, menor que aquele com levodopa,[A7] e todos os pacientes, por fim, necessitarão da adição da levodopa para controlar os sintomas. Não há dados de suporte para o atraso no tratamento com levodopa, e alguns dados sugerem que esse medicamento poderia ter um efeito neuroprotetor. Mesmo com a progressão da doença de Parkinson, a maioria dos aspectos clássicos continua a responder após 20 anos ou mais de tratamento. Ainda não está claro se o retardo das complicações motoras, nos primeiros 5 anos de tratamento, pelo uso inicial do agonista de dopamina melhora o desfecho a longo prazo ou na qualidade de vida; na verdade, o *status* clínico, incluindo a incidência de complicações motoras, pode não ser diferente após 10 anos de tratamento naqueles que iniciam a terapia com um agonista de dopamina e nos que começam com levodopa.

Não há vantagem evidente de começar o tratamento com formulações de liberação controlada, em vez de liberação imediata de levodopa, ou combinação de levodopa com um inibidor da catecol-*O*-metiltransferase. Quando as flutuações motoras se desenvolvem durante a terapia com levodopa, porém, elas podem ser manejadas por várias abordagens (ver Tabela 381.5), incluindo o aumento da frequência da dose, usando-se uma preparação de liberação controlada, prolongando a ação ao bloquear o metabolismo (inibição da monoamina oxidase B ou catecol-*O*-metiltransferase) ou adicionando-se um agonista de dopamina. Por exemplo, a adição de rasagilina ou entacapona à levodopa fornece benefícios incrementais significativos.

As formulações mais recentes de levodopa que fornecem níveis plasmáticos sustentados mais confiáveis estão sendo ativamente desenvolvidas.[A8] Uma formulação que fornece infusão contínua no duodeno (uma combinação de carbidopa/levodopa ainda não disponível no Brasil) pode melhorar de maneira significativa os sintomas durante o período *off* sem aumentar as discinesias, quando comparada à levodopa de liberação imediata;[A9] essa formulação está disponível na maioria dos países da Europa e foi recentemente aprovada no Canadá e nos EUA para pacientes com flutuações motoras problemáticas. *Mucuna pruriens,* uma planta leguminosa que contém levodopa e é cultivada em áreas tropicais em todo o mundo, é uma fonte alternativa emergente de levodopa com benefícios e efeitos colaterais equivalentes para pacientes sem acesso ao tratamento.[A9b] As discinesias melhoram quando doses de medicamentos dopaminérgicos são reduzidas, mas o parkinsonismo geralmente aumenta a um nível intolerável. A amantadina pode melhorar as discinesias sem piorar o parkinsonismo. Os agentes em estudo incluem o fipamezol, um antagonista do receptor alfa-2 adrenérgico, assim como a combinação de dextrometorfano e quinidina. Os antagonistas do receptor

de adenosina $A_{2A}$ estão sendo ativamente estudados, mas com resultados variáveis. Um deles, a istradefilina, é comercializado no Japão para o tratamento do fenômeno do *wearing-off*.

Medicamentos moderadamente efetivos, como o inibidor da monoamina oxidase B e a amantadina, podem fornecer benefício adequado em pacientes com sintomas leves (ver Tabela 381.5). Embora os anticolinérgicos possam ser usados para tremor, seus efeitos colaterais cognitivos os tornam uma escolha menos desejável. Quando os sintomas são mais pronunciados ou não controlados de maneira adequada com essas abordagens, a terapia dopaminérgica deverá ser introduzida. Em pacientes com menos de 65 anos sem problemas cognitivos e sem outros problemas clínicos sérios, a terapia inicial com um agonista da dopamina pode ser razoável. Entretanto, esses fármacos resultam em mais sonolência excessiva, edema na perna, "transtornos de controle de impulso" (como jogo patológico, hipersexualidade, compulsão alimentar e compras) e alucinações que a levodopa. Os transtornos de controle de impulso ocorrem em 1 em cada 6 pacientes, de modo que o monitoramento por um membro da família é substancialmente encorajado. Se uma dose total de um agonista de dopamina não fornecer benefício clínico adequado ou tiver efeitos colaterais intoleráveis, a levodopa deverá ser iniciada. Em pacientes idosos, naqueles com disfunção cognitiva (mais propensos a alucinações com agonistas de dopamina) e em circunstâncias que demandem melhora mais rápida da incapacidade pronunciada, a levodopa deverá ser o medicamento inicial.

Em geral, o tratamento clínico da doença de Parkinson compreende vários outros agentes, incluindo medicamentos direcionados ao tratamento da hipotensão ortostática (ver Capítulo 56), depressão (ver Capítulo 369), ansiedade (ver Capítulo 369), frequência e urgência urinárias (ver Capítulos 23 e 120) e disfunção erétil no homem (ver Capítulo 221). Pimavanserina (40 mg/dia) é uma opção para tratamento de psicose relacionada com a doença de Parkinson.[A10] O tratamento dessa doença no estágio tardio exige habilidade em polifarmácia e compreensão suficiente dos índices de risco-benefício envolvidos dos vários fármacos necessários.

**Tratamento cirúrgico**

A estimulação cerebral bilateral profunda do núcleo subtalâmico ou globo pálido melhora os sintomas da doença de Parkinson, permite, com frequência, doses menores de medicamentos antiparkinsonianos e melhora a qualidade de vida autoinformada.[A11] O uso precoce de estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico, quando os pacientes estão apenas começando a desenvolver complicações motoras (duração média da doença: 7,5 anos), fornece benefício significativamente maior do que a melhor terapia clínica, mas não há consenso sobre o momento mais apropriado para intervir cirurgicamente. A estimulação cerebral profunda do tálamo tem utilidade limitada, porque ela é efetiva somente para tremor. O melhor preditor de uma boa resposta à estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou do globo pálido interno é a resposta clínica em andamento do paciente à levodopa. Além do tremor, que pode ser resistente à mais alta dose de levodopa tolerável, mas que geralmente responde de maneira satisfatória à cirurgia, os sintomas resistentes ao efeito de pico da levodopa (p. ex., disartria, instabilidade postural com quedas) também falham na resposta à estimulação cerebral profunda. O candidato adequado típico para a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou globo pálido é um paciente sadio, relativamente jovem, com cognição intacta e estável em termos psiquiátricos e que ainda responda de maneira satisfatória à levodopa (além do tremor), mas que esteja sofrendo de tremor incapacitante, período *off*, flutuações motoras e discinesias. Estudos clínicos randomizados e duplos-cegos de transplante de substância negra fetal no estriado não mostraram eficácia significativa e foram associados ao efeito colateral de discinesias *runaway* de período *off*, induzido pelo transplante.

**Tabela 381.4** Doenças que precisam ser diferenciadas da doença de Parkinson.

| DIAGNÓSTICO | ASPECTOS CLÍNICOS IMPORTANTES DE DIFERENCIAÇÃO | RESPOSTA À LEVODOPA/COMENTÁRIOS (INCLUINDO EXAMES DE IMAGEM) |
|---|---|---|
| Atrofia de múltiplos | Disautonomia precoce (incluindo | Boa resposta inicialmente evidente |

| | | |
|---|---|---|
| sistemas (MSA) (inclui termos antigos: degeneração estriatonigral, atrofia olivopontocerebelar e síndrome de Shy-Drager) (uma “sinucleinopatia”) MAS-P, manifestação parkinsoniana predominante MAS-C, manifestação cerebelar predominante (aspectos misturados são comuns) | hipotensão ortostática e disfunção erétil) e disfunção da bexiga (com componentes autonômicos e não autonômicos)<br>Disfunção cerebelar<br>Sinais de trato piramidal<br>Mioclonia das mãos e da face sensível a estímulos<br>Flexão extrema do pescoço para a frente (*anterocollis*)<br>Mãos frias e coloração mosqueada<br>Estridor inspiratório (ver Vídeo 381.9)<br>Disartria proeminente | em 20% e resposta parcial sustentada em ≈ 15%<br>Discinesias ou flutuações motoras possíveis; distonia craniana pode ser proeminente (ver Vídeo 381.7)<br>Paciente em cadeira de rodas, apesar da resposta à levodopa (perda precoce de reflexos posturais, com ou sem ataxia)<br>RM (incluindo imagens ponderadas em difusão e sequências gradiente-eco) costumam mostrar alterações diagnósticas no estriado em MSA-P e “sinal da cruz” na ponte e hiperintensidade em pedúnculos cerebelares médios em MSA-C |
| Paralisia supranuclear progressiva (“tauopatia”) | Oftalmoplegia vertical supranuclear (ver Vídeo 381.4)<br>Outros distúrbios oculomotores e das pálpebras (ver Vídeo 381.6)<br>Rigidez axial maior que a rigidez do membro<br>Quedas precoces, distúrbios da fala e da deglutição<br>Extensão nucal<br>Alterações cognitivas ou comportamentais<br>Afasia não fluente progressiva<br>Possivelmente, incidência maior de hipertensão arterial que na doença de Parkinson e em outras causas não degenerativas de parkinsonismo | Evidência rara de resposta satisfatória; benefício somente para aspectos parkinsonianos clássicos, como rigidez dos membros, bradicinesia clássica com cansaço de amplitude de movimentos repetitivos e raros exemplos de tremor de repouso<br>A RM demonstra com frequência atrofia grave do mesencéfalo (sinal de beija-flor” na projeção sagital da linha média, sinal de *morning glory* na projeção axial) |
| Degeneração (tauopatia) corticobasal (córtex-núcleos da base) | Apraxia, perda sensitiva cortical, fenômeno do membro alienígena (ver Vídeo 381.10)<br>Rigidez simétrica pronunciada<br>Distonia de membro<br>Mioclonia sensível a estímulo (ver Vídeo 381.11)<br>Afasia (afasia progressiva não fluente) | Geralmente insignificante<br>RM pode mostrar atrofia cortical assimétrica pronunciada |

| | | |
|---|---|---|
| | Disfunção cognitiva (demência frontotemporal) | |
| Parkinsonismo vascular | Parkinsonismo da “metade inferior” com predominância de transtornos da marcha, geralmente com envolvimento mínimo ou muito leve da metade superior do corpo<br>Déficits neurológicos adicionais (p. ex., sinais do trato piramidal, paralisia pseudobulbar) | Geralmente ruim, mas alguns respondem de maneira satisfatória<br>Os exames de imagem revelam múltiplos infartos envolvendo os núcleos da base e a substância branca subcortical |
| Demência com corpúsculos de Lewy (“sinucleinopatia”) | Demência precoce (perfil cognitivo um pouco diferente daquele da doença de Alzheimer)<br>Alucinações espontâneas, status cognitivo flutuante, quedas, hipotensão ortostática, transtorno comportamental do sono REM<br>Sensibilidade pronunciada aos efeitos colaterais extrapiramidais dos medicamentos neurolépticos<br>O parkinsonismo pode ser similar à doença de Parkinson típica, embora a rigidez seja mais proeminente que a bradicinesia ou tremor | Os aspectos motores respondem de maneira satisfatória; efeitos colaterais psiquiátricos dos medicamentos dopaminérgicos tipicamente limitam a dose |
| Doença de Alzheimer | Demência precoce (perda de memória, apraxia, afasia)<br>O tremor não é comum<br>As alucinações espontâneas são menos comuns que na demência com corpúsculos de Lewy | Não satisfatória |
| Hidrocefalia com pressão normal | Parkinsonismo da “metade inferior” (“apraxia da marcha”)<br>Queixas urinárias (polaciuria, urgência, incontinência)<br>Transtornos cognitivos | Geralmente não satisfatória<br>Exames de imagem revelam ventriculomegalia desproporcional a atrofia cortical |
| Parkinsonismo induzido por medicamentos | Todos os aspectos clássicos do parkinsonismo (o tremor pode ser menos comum que na doença de Parkinson)<br>Sinais e sintomas em geral simétricos<br>Outros transtornos de movimento induzidos por medicamentos (p. | Geralmente ruim em razão do bloqueio contínuo do receptor de dopamina; pode agravar os movimentos da discinesia tardia |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ex., discinesia tardia com neurolépticos) | | | |

**Tabela 381.5** Medicamentos para a doença de Parkinson.

| CLASSE | MEDICAMENTO | DOSE INICIAL USUAL | DOSAGEM FINAL USUAL | REAÇÕES ADVERSAS IMPORTANTES |
|---|---|---|---|---|
| Anticolinérgicos | Muitos (p. ex., benzatropina, triexifenidil) | Benzatropina ou triexifenidil, 1 a 2 mg, 2 a 3 vezes/dia | Variada | Efeitos periférico por exemplo, seca, visão tu constipação intestinal, dificuldade de urinar<br>Efeitos centrais exemplo, confusão, problemas de memória, alucinações |
| Diversos | Amantadina | 100 mg, 1 vez/dia | 100 mg, 2 a 3 vezes/dia | Confusão, alucinações visuais; lived reticular, inch dos tornozelo redução ou retirada do fármaco necessárias pacientes co insuficiência |
| | Memantina | 5 mg, 1 vez/dia | 10 mg, 2 vezes/dia | Confusão, fadig sonolência, cefaleia |
| Precursor de dopamina | Levodopa aplicada com inibidor periférico de dopa descarboxilase (DDCI) (carbidopa [em 4:1 e 10:1] ou benserazida [4:1])* | 50 levodopa/12,5 (DDCI) mg (preparo 4:1), 3 vezes/dia (com refeições para reduzir náuseas e vômito) | Variada; começa com esquema 3 vezes/dia (levodopa-carbidopa de liberação controlada pode ser administrada 2 vezes/dia no começo); mais tarde na doença, o paciente pode precisar de múltiplas doses por dia (às vezes > 2 g/dia) | Efeitos colatera dopaminérgic periféricos e centrais<br>Periféricos: náuseas, vôr hipotensão ortostática<br>Centrais: flutua motoras, discinesias, transtornos psiquiátricos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Inicialmente consumir com as refeições para reduzir mal-estar gastrintestinal; mais tarde, evitar refeições para melhorar absorção e confiabilidade da resposta | |
| Agonistas da dopamina derivados de *ergot* | Bromocriptina | 1,25 mg, 3 vezes/dia, com refeições | 30 a 40 mg/dia | Efeitos colatera dopaminérgic periféricos e centrais; ede pedal, sonolê diurna exces<br>Reação pleuropulmor fibrose retroperitone eritromelalgia<br>Transtornos de controle de impulso provavelmen igualmente comuns com todos os agonistas da dopamina |
| | Pergolida | 0,05 mg, 1 vez/dia × 2 | 3 a 5 mg/dia | Como para bromocriptina |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | dias, com aumento leve daí em diante | | valvopatia cardíaca |
| | Cabergolina* | 0,5 a 1 mg, 1 vez/dia | 2 a 6 mg/dia | Igual à pergolid |
| | Lisurida*# | 0,1 a 0,2 mg, 1 a 3 vezes/dia | 2 a 5 mg/dia | Igual à bromocriptina |
| Não derivados de *ergot* | Ropinirol# | 0,25 mg, 3 vezes/dia | Até 24 mg/dia, divididos em 3 doses<br>Preparo de liberação estendida/prolongada 1 vez/dia disponível | Efeitos colatera dopaminérgic centrais e periféricos, semelhantes agonistas de dopamina, derivados da ergotamina, exceto provavelmen reações pleuropulmor a fibrose retroperitone eritromelalgia valvopatias cardíacas |
| | Pramipexol | 0,125 mg, 3 vezes/dia | Até 4,5 mg/dia, divididos em 3 doses<br>Preparo de liberação estendida/prolongada | Igual ao ropinir |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1 vez/dia disponível | |
| | Rotigotina | Dose nominal: 2 mg/dia (10 $cm^2$ com 4,5 mg) | Dose nominal *patch* transdérmico de 4 a 16 mg/dia (conteúdo do *patch* 9 a 36 mg; 20 a 80 $cm^2$) | Igual ao ropinir<br>Reações adver adicionais relacionadas a aplicação n pele (dermati |
| | Piribedil*# | 50 mg, 1 vez/dia | 150 a 250 mg/dia (em 3 a 5 doses/dia) | Igual ao ropinir |
| | Apomorfina | 3 a 5 mg, injeção subcutânea | Agente parenteral administrado conforme necessário ou como infusão contínua | Efeitos colatera dopaminérgic periféricos e centrais<br>Reações cutân locais com formação de nódulos |
| Inibidores da monoamina oxidase B | Selegina | 5 mg, 1 vez/dia | 5 mg, 2 vezes/dia | Efeitos dopaminérgic de outros fármacos possivelment acentuados, insônia, confu |
| | Selegina Zydis# | 1,25 mg, 1 vez/dia | 1,25 ou 2,5 mg/dia (formulação de *wafer*) | Igual à selegina |
| | Rasagilina | 1 mg, 1 vez/dia | 1 a 2 mg, 1 vez/dia | Igual à selegina |
| Inibidores da catecol- *O*-metiltransferase (COMT) | Tolcapona | 100 mg, 3 vezes/dia | 100 ou 200 mg, 3 vezes/dia (6 h de intervalo) | Efeitos da levod acentuados<br>Diarreia em cer 5% dos pacie |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Hepatotoxicida<br>Alteração da co urina |
| | Entacapona | 200 mg com cada dose de levodopa | 200 mg, 4 a 10 vezes/dia (administrados com as doses de levodopa) | Efeitos acentua da levodopa<br>10% observam coloração marrom/laran urina |
| Antagonista de $A_{2A}$ | Istradefilina* (só no Japão) | 20 mg, 1 vez/dia | 20 mg, 1 vez/dia | Aumento nas discinesias |
| Neurolépticos atípicos | Clozapina | 12,5 mg h | Faixa ampla (6,25 a 150 mg dia), geralmente < 75 mg/dia | Agranulocitose, sedação, hipotensão, sialorreia |
| | Quetiapina | 12,5 a 25 mg h | 25 a 150 mg/dia | Sedação<br>Pode piorar parkinsonism |
| Inibidores da acetilcolinesterase | Donepezila | 5 mg, 1 vez/dia | 5 a 10 mg/dia | Efeitos colatera colinérgicos periféricos: náuseas, vôr diarreia, sínc bradicardia<br>Tremor aument piora de outr aspectos de Parkinson |
| | Rivastigmina | 1,5 mg, 2 vezes/dia | 3 a 12 mg/dia | Igual à donezep |

*Não disponível nos EUA. #Não disponível no Brasil. NMDA = *N*-metil-D-aspartato; PDD = demência por doença de Parkinson.

## PROGNÓSTICO

A doença de Parkinson progride inexoravelmente ao longo de muitos anos; a rapidez e o curso dessa progressão variam de maneira considerável de um paciente para outro. Até o momento, as informações genotípicas não ajudaram a prognosticar desfechos ou alterar o tratamento. Alguns pacientes mantêm resposta excelente ao tratamento e parecem mudar muito pouco durante um seguimento prolongado, mas muitos observam incapacidade crescente, com o desenvolvimento de muitos sintomas que respondem de maneira insatisfatória aos medicamentos. Fatores como estabilidade postural ruim, quedas, disartria, disfagia, disautonomia, sonolência excessiva diurna, apatia e demência contribuem para a incapacidade e mortalidade aumentada. Cerca de metade dos pacientes com cognição normal na linha de base desenvolve alteração cognitiva dentro de 6 anos, e aqueles que desenvolvem prejuízo cognitivo leve em geral progridem para a demência em 5 anos. Ainda não se sabe se a estimulação profunda do cérebro melhora a sobrevida, e a maioria dos pacientes de Parkinson vai a óbito por causas diretamente relacionadas com a doença.[15]

## NO FUTURO

Terapias genéticas direcionadas a modificar a função neurotransmissora ou a induzir a neurorregeneração e outras terapias baseadas em células estão em desenvolvimento. As abordagens que se baseiam em vacinas e aperfeiçoamentos dos dispositivos de estimulação cerebral profunda estão sendo estudadas. Os tratamentos futuros também devem abordar a natureza multissistêmica e generalizada da doença, especialmente os sintomas não relacionados com a deficiência de dopamina nigroestriatal e que não respondem às terapias atuais.

## OUTRAS CAUSAS DO PARKINSONISNO

As numerosas causas de parkinsonismo (ver Tabela 381.1) são, às vezes, denominadas de *síndrome acinética rígida, síndrome de Parkinson, parkinsonismo atípico ou síndrome de Parkinson plus* para enfatizar que esses pacientes em geral demonstram aspectos clínicos adicionais indicativos do envolvimento patológico mais generalizado e particularmente mais grave de áreas além da SNc dopaminérgica. Essas outras condições parkinsonianas estão geralmente associadas a alterações "pós-sinápticas", que resultam em uma resposta ruim ou não sustentada à levodopa, e essa falta de resposta serve como uma das mais importantes de várias pistas de que as características do parkinsonismo são causadas por outras condições que não aquelas da doença de Parkinson (Tabela 381.4) (p. ex., "parkinsonismo menor", uma resposta à levodopa; ver Tabela 381.3).

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Rafferty MR, Prodoehl J, Robichaud JA, et al. Effects of 2 years of exercise on gait impairment in people with Parkinson disease: the PRET-PD randomized trial. *J Neurol Phys Ther*. 2017;41:21-30.

A2. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, et al. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:689-703.

A3. Chen F, Jin L, Nie Z. Safety and efficacy of rotigotine for treating Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Pharm Sci*. 2017;20:285-294.

A4. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:1664-1675.

A5. Xie CL, Zhang YY, Wang XD, et al. Levodopa alone compared with levodopa-sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015;36:1319-1329.

A6. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2019;380:315-324.
A7. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1196-1205.
A8. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:346-356.
A9. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014;13:141-149.
A9b. Cilia R, Laguna J, Cassini E, et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson disease: a double-blind, randomized, controlled, crossover study. *Neurology*. 2017;89:432-438.
A10. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, et al. Evidence-based review of pharmacotherapy used for Parkinson's disease psychosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51:682-695.
A11. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, et al. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2016;11:777-786.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gardner RC, Byers AL, Barnes DE, et al. Mild TBI and risk of Parkinson disease: a Chronic Effects of Neurotrauma Consortium study. *Neurology*. 2018;90:e1771-e1779.
2. Racette BA, Searles Nielsen S, Criswell SR, et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. *Neurology*. 2017;88:344-351.
3. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018;42:72-85.
4. Liu G, Locascio JJ, Corvol JC, et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. *Lancet Neurol*. 2017;16:620-629.
5. Brundin P, Melki R. Prying into the prion hypothesis for Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2017;37:9808-9818.
6. Mittal S, Bjornevik K, Im DS, et al. b2-adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*. 2017;357:891-898.
7. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33:75-87.
8. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, et al. Falls in Parkinson's disease: a complex and evolving picture. *Mov Disord*. 2017;32:1524-1536.
9. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease–an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34:180-198.
10. Getz SJ, Levin B. Cognitive and neuropsychiatric features of early Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32:769-785.
11. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease. *Med Clin North Am*. 2019;103:337-350.
12. Laurencin C, Danaila T, Broussolle E, et al. Initial treatment of Parkinson's disease in 2016: the 2000 consensus conference revisited. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:512-523.
13. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896-912.
14. Antonini A, Moro E, Godeiro C, et al. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:900-908.

15. Weaver FM, Stroupe KT, Smith B, et al. Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management. *Mov Disord*. 2017;32:1756-1763.

**Você está observando um homem de 55 anos, diagnosticado com doença de Parkinson há 3 anos. No exame, ele mostra lentidão simétrica dos movimentos dos membros e marcha com bradicinesia, rigidez, tremor postural e instabilidade postural. A função cognitiva está preservada e os movimentos oculares são normais. Ele vem recebendo doses gradualmente maiores de uma preparação de levodopa e está atualmente recebendo levodopa/carbidopa, 25/250, um comprimido 4 vezes/dia. Ele notou benefício evidente, mas tem movimentos faciais distônicos e *wearing off* adicional entre as doses. No benefício máximo, ele tem a voz suave, difícil de se compreender; o paciente mostra muita dificuldade em várias atividades do dia a dia e passou a usar uma bengala em razão da tendência a quedas. Qual das opções a seguir deve ser considerada nesse momento?**

- A. Acrescentar um fármaco anticolinérgico, como triexifenidil 2 mg, 3 vezes/dia.
- B. Adicionar um agonista de dopamina, como pramipexol, aumentando até 1,5 mg, 3 vezes/dia.
- C. Adicionar um inibidor da colinesterase, como donepezila, 5 mg, 2 vezes/dia.
- D. Verificar se há relato de disfunção autônoma, incluindo disfunção erétil precoce, hipotensão ortostática, constipação intestinal e outras questões geniturinárias.
- E. Encaminhar o paciente para um programa cirúrgico para consideração de estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou do globo pálido interno.

Concluir questão

**Um advogado de 55 anos se apresenta com tremor de repouso no braço direito, lentidão e cansaço leves no desempenho de movimentos repetitivos rápidos, tônus aumentado no braço direito quando há ativação do braço esquerdo e balanço reduzido no braço direito, mas com comprimento normal da passada e sem problemas com a estabilidade postural. Sua caligrafia se mostra um pouco menor que antes, e ele está tendo dificuldade leve para usar o *mouse* do computador e executar tarefas que exijam motricidade fina na mão direita. Seu lado esquerdo está completamente normal, talvez com leve rigidez no punho. Qual terapia (com titulação, conforme necessário) não seria considerada apropriada nesse momento?**

- A. Levodopa/carbidopa 25/100 mg, 3 vezes/dia.
- B. Rasagilina, 1 mg/dia.
- C. Ropinirol 5 mg, 3 vezes/dia.

D. Stalevo® 100 mg, 3 vezes/dia.

E. Pramipexol de liberação prolongada, 3 mg/dia.

Concluir questão

**Mulher de 46 anos sofre de doença de Parkinson há 5 anos. Ela está sendo tratada com carbidopa/levodopa, 37,5/150 mg, a cada 2 horas, assim como com pramipexol, 1 mg, 3 vezes/dia. No benefício máximo de levodopa, a paciente atua quase normalmente, mas ainda tem discinesias generalizadas, às vezes desconfortáveis para ela. Cerca de 15 a 20 minutos antes de cada dose de levodopa, ela começa a perceber o retorno do tremor e da disfunção da mão, assim como festinação da marcha e congelamento raro. Leva cerca de 30 minutos para que o benefício da dose seguinte "dê a partida", e doses ocasionais de levodopa parecem não funcionar. Qual das opções de tratamento a seguir seria a mais apropriada?**

A. Trocar o pramipexol de liberação imediata pela formulação de liberação estendida na mesma dosagem.

B. Trocar a preparação de levodopa/carbidopa de liberação imediata para a mesma preparação de liberação controlada.

C. Trocar a preparação de levodopa/carbidopa por Stalevo® 175 mg, a cada 3 horas.

D. Adicionar selegilina 5 mg/dia.

E. Encaminhar para um programa cirúrgico para avaliação interdisciplinar e consideração de estimulação cerebral profunda.

Concluir questão

**Mulher de 75 anos sofre de doença de Parkinson há 15 anos. Ela continua a se beneficiar da levodopa, mas, mesmo na resposta máxima, demanda assistência para muitas tarefas, usa um andador para deambulação e tem discinesias desconfortáveis. A paciente faz uso de uma preparação de levodopa a cada 4 horas, enquanto acordada. Cada dose dura cerca de 3 horas, tempo em que seu tremor pode se tornar desconfortável, e ela tem mais dificuldade para andar. Sua memória a curto prazo diminuiu e às vezes ela se mostra confusa. A paciente relata ver pessoas que ela não reconhece na sala de jantar ou crianças nos galhos de uma árvore, no quintal. Qual dos tratamentos a seguir poderia ser considerado no manejo de alguns dos problemas dessa paciente?**

A. Amantadina.

B. Clozapina.

C. Pramipexol.

D. Risperidona.

E. Triexifenidil.

Concluir questão

**Um homem de 65 anos foi diagnosticado com doença de Parkinson há 15 anos. Qual dos aspectos clínicos a seguir não seriam compatíveis com esse diagnóstico?**

A. Queda na pressão arterial sistólica de 30 mmHg e pressão arterial diastólica de 15 mmHg ao passar do decúbito dorsal para a posição ortostática.

B. Tremor postural e de ação proeminente, mas não tremor de repouso.

C. Incapacidade de obter uma ereção nos últimos 3 anos.

D. Quedas frequentes, especialmente desencadeadas por congelamento da marcha.

E. Marcha de base larga e incapacidade completa para executar caminhada em *tandem*.

Concluir questão

# 382

# OUTROS DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO

MICHAEL S. OKUN E ANTHONY E. LANG

## DEFINIÇÃO

Os transtornos de movimento são primeiro divididos nas categorias hipocinéticas e hipercinéticas. Os *transtornos hipocinéticos,* caracterizados por acinesia, bradicinesia e rigidez, são síndromes parkinsonianas, discutidas no Capítulo 381. Os transtornos de *movimento hipercinético* (Tabela 382.1) são definidos por fenômenos clínicos específicos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A abordagem tradicional a um sintoma neurológico começa pela localização no sistema nervoso (*i. e.*, "Onde é a lesão?"), seguida de avaliação de sua natureza ("Qual é a lesão?"). O exame neurológico é crucial em determinar a localização da lesão, e geralmente a anamnese, incluindo a natureza do início e a progressão dos sintomas, determinará o diagnóstico mais provável. Entretanto, quando um transtorno de movimento é o problema predominante, a abordagem será um pouco diferente. A fisiopatologia da maioria dos transtornos de movimento é complexa. Muitos desses transtornos são o resultado da disfunção de diferentes circuitos no cérebro, sendo com frequência impossível determinar a localização anatômica específica. Em vez disso, uma apreciação acurada dos fenômenos clínicos é o primeiro passo importante na avaliação. O médico precisa observar e examinar o paciente para definir o tipo de transtorno de movimento que melhor descreve o cenário clínico. Essa caracterização

rigorosa permite então a geração de um diagnóstico diferencial para o transtorno de movimento específico. A idade e a natureza da manifestação, a distribuição, a progressão dos sintomas, a história familiar de sintomas similares ou relacionados e a presença de outros sinais neurológicos e sistêmicos ajudam a determinar a explanação mais provável.

| Tabela 382.1 | Transtornos de movimento hipercinéticos. |
|---|---|
| Tremor | |
| Coreia | |
| Balismo | |
| Distonia | |
| Atetose | |
| Tiques | |
| Mioclonia | |
| Sobressalto | |
| Estereotipias | |
| Diversos | |

## TREMOR

O tremor, um movimento rítmico sinusoidal de uma parte do corpo, é causado por contrações regulares, sincronizadas ou alternantes de músculos reciprocamente inervados. Os tremores são classificados com base na ocorrência: em repouso (peso totalmente suportado contra a gravidade) ou em ação. Tremores de repouso são observados tipicamente na doença de Parkinson e em outras síndromes parkinsonianas, mas essa não é uma regra

absoluta[1] (ver Tabela 381.1). Os tremores de ação são ainda divididos em tremores posturais, cinéticos ou de intenção. O tremor postural é observado com a manutenção de uma postura contra a gravidade (p. ex., quando os braços são estendidos na frente do corpo). Um *tremor cinético* é visto com um movimento voluntário do membro (p. ex., tremor em um membro superior ao executar o teste índex-nariz). Um tremor de intenção aumenta em amplitude na abordagem de um alvo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos tremores de ação (Tabela 382.2) combina componentes posturais e cinéticos e piora com o esforço, incluindo a realização de uma atividade realizada em público. Inicialmente, o transtorno pode ser evidente somente na tentativa de realizar tarefas motoras finas, como enfiar uma linha em uma agulha, soldar ou usar uma chave de fenda. Tremores mais intensos interferem nas atividades de escrever à mão, fechar botões, barbear-se, tomar sopa com uma colher ou beber em uma xícara. Com frequência, os pacientes se adaptam ou usam medidas compensatórias, como trocar uma atividade para a mão menos afetada (p. ex., barbear-se com a mão não dominante), usar as duas mãos para beber água somente de um copo ou xícara não completamente cheios ou evitar completamente atividades mais desafiantes, como alimentar-se em público. Tremores de ação e intenção mais intensos podem tornar a escrita à mão completamente ilegível e resultar em dependência de terceiros para os cuidados necessários.

Tremores da cabeça, que podem ser de um lado para o outro, para cima e para baixo ou mistos, raramente são incapacitantes, mas sempre representam uma fonte de embaraço. O tremor da laringe, que causa tremor na voz, é mais bem apreciado ao solicitar que o paciente sustente uma nota musical. O tremor de ação dos membros inferiores é avaliado com o paciente elevando o pé em direção a um alvo (p. ex., a mão do examinador), e então, executando a manobra calcanhar-joelho-canela (*heel-knee-shin test*).

A maioria dos tremores de ação dos membros superiores afeta muitas atividades em grau semelhante e, menos comumente, uma única tarefa isoladamente (tremores tarefa-específicos), sendo o mais comum o tremor

primário para escrever. O tremor ortostático é evidente nos membros inferiores e em músculos antigravidade, somente quando o paciente está parado em um ponto e diminui a marcha ou se apoia em um muro; esses indivíduos geralmente se queixam de enorme sensação de insegurança enquanto estão em pé e medo de cair. A avaliação eletrofisiológica demonstra um tremor de alta frequência muito característico (14 a 18 Hz).

| **Tabela 382.2** | Diagnóstico diferencial de tremor e transtornos de movimento rítmico. |
|---|---|

| **TREMOR FISIOLÓGICO REFORÇADO** |
|---|
| Distúrbios metabólicos |
| Hipertireoidismo |
| Hiperparatireoidismo |
| Hipoglicemia |
| Feocromocitoma |
| Medicamentos |
| Cafeína |
| Teofilina |
| Anfetaminas |
| Lítio |
| Ácido valproico |
| Antidepressivos |
| Amiodarona |
| Beta-agonistas |
| Outros |
| Abstinência de substâncias psicoativas |
| Benzodiazepínicos |
| Álcool etílico |

- Outros

Febre, sepse

Ansiedade, estresse, fadiga

**TREMOR PRIMÁRIO OU IDIOPÁTICO**

Tremor essencial

Tremor tarefa-específico

Tremor ortostático

Tremor palatal idiopático

**TREMOR ASSOCIADO A DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Tremor com síndromes parkinsonianas

- Doença de Parkinson idiopática
- Atrofia de múltiplos sistemas
- Paralisia supranuclear progressiva
- Degeneração corticobasal
- Parkinsonismo induzido por neurolépticos

Doença de Wilson

Esclerose múltipla

Tremor associado ao X frágil/síndrome de ataxia

Acidente vascular encefálico

Malformação arteriovenosa

Tumor

Traumatismo craniano

Tremor do mesencéfalo (tremor de Holmes)

**TREMOR ASSOCIADO A NEUROPATIAS PERIFÉRICAS**

| TREMOR PSICOGÊNICO |
| --- |
| **OUTROS TRANSTORNOS DE MOVIMENTO RÍTMICO** |
| Movimentos rítmicos na distonia (tremor distônico) |
| Mioclonia rítmica (incluindo tremor mioclônico) |
| Asterixe |
| Clônus |
| Epilepsia parcial contínua |
| Queixo trêmulo hereditário |
| *Spasmus nutans* |
| Balanço da cabeça com hidrocefalia |
| Nistagmo |

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

## Tremor fisiológico realçado

Um tremor de 7 a 12 Hz é detectável por registros eletrofisiológicos em todos os seres humanos. Esse tremor fisiológico se intensifica e pode se tornar sintomático em várias circunstâncias, incluindo fadiga, ansiedade e excitação. Esse mesmo tremor pode ser acentuado por medicamentos e processos sistêmicos.

## Tremor essencial

O tremor essencial, que afeta até 5% da população geral após os 60 anos,[2,3] é, com frequência, herdado de modo autossômico dominante, com o fenótipo mostrando heterogeneidade genética de, pelo menos, seis genes diferentes, assim como influências ambientais. Estudos recentes de patologia demonstraram, de maneira variada, anormalidades microscópicas de células cerebelares de Purkinje diminuídas, alterações na espessura de axônios e ramificação axonal reduzida. A manifestação inicial pode ocorrer já na primeira ou segunda década de vida, mas o tremor senil pode ser

retardado até meados dos 60 anos. Primeiro, os pacientes se conscientizam de um tremor postural e de ação leve nas mãos, que é indistinguível de um tremor fisiológico exacerbado e pode resultar em discreto comprometimento funcional por muitos anos, até que comece a interferir gradualmente nas atividades. Pacientes idosos que apresentem tremores de grande amplitude e de baixa frequência podem ter um componente de repouso que costuma ser erroneamente diagnosticado como doença de Parkinson (ver Tabela 381.1) (Vídeo 382.1).

## TRATAMENTO

O tratamento do tremor essencial não influencia o curso da doença e, portanto, se justifica somente quando interfere na função. Pelo menos 50% dos pacientes notam melhora ou desaparecimento completo do tremor após a ingestão de pequena quantidade de etanol.

O tratamento com medicamentos de primeira linha incluem tentativas experimentais de um bloqueador beta-adrenérgico não cardiosseletivo (p. ex., propranolol, ≤ 320 mg/dia), primidona (começando com dose baixa de 25 a 62,5 mg à noite e aumentando para 500 a 750 mg/dia) ou topiramato (≤ 400 mg/dia).[A1] Outros fármacos que mostraram provável efetividade em estudos clínicos cruzados duplos-cegos incluem gabapentina (1.200 a 1.800 mg/dia), atenolol (50 a 150 mg/dia), alprazolam (0,125 a 3 mg/dia) e sotalol (75 a 200 mg/dia). Entretanto, esse último medicamento está associado a arritmias ventriculares e prolongamento do intervalo QT relacionado com a dose, de modo que não é rotineiramente considerado no tratamento de tremor essencial. Os medicamentos que demonstraram possível benefício incluem nadolol (120 a 240 mg/dia), nimodipino (120 mg/dia) e clonazepam (0,5 a 6 mg/dia), mas muitos pacientes permanecem resistentes a todos os medicamentos. A toxina botulínica pode ser efetiva, mas também pode resultar em fraqueza dose-dependente e dor no local da injeção. Se a incapacidade for substancial, a estimulação cerebral profunda

talâmica ou a talamotomia poderão gerar benefícios melhores, com reduções significativas após o tratamento uni ou bilateral.[4] Recentemente, a talamotomia unilateral por ultrassom foi usada com sucesso.[A2]

Entretanto, alguns pacientes apresentam sequelas neurológicas permanentes, como disfunção da fala e da marcha, mesmo com procedimentos unilaterais, e um número ainda maior apresenta essas sequelas após procedimentos bilaterais.

## COREIA

A coreia (Tabela 382.3) consiste em movimentos flutuantes, irregulares, breves e aleatórios que, com frequência, passam de uma parte do corpo para outra, em sequência imprevisível e sem propósito. Os pacientes podem incorporar movimentos coreiformes em um movimento voluntário para mascará-los. A intensidade varia da aparência de estarem levemente inquietos ou agitados até movimentos contínuos e marcantes envolvendo todo o corpo. Muitos pacientes com coreia parecem desconhecer os movimentos, enquanto outros podem se sentir muito perturbados e incapacitados.

| Tabela 382.3 | Diagnóstico diferencial de coreia. |
|---|---|
| **DISTÚRBIOS GENÉTICOS** | |
| Coreia hereditária benigna | |
| Doença de Huntington | |
| Condições Huntington-like | |
| Neuroferritinopatia | |
| Neuroacantocitose, incluindo a síndrome de McLeod | |
| Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana | |
| Doença de Wilson | |

Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro do tipo 1 (NBIA 1) (antes doença de Hallervorden Spatz)

Ataxias espinocerebelares

Ataxia-telangiectasia

Ataxia-apraxia oculomotora do tipo 1

Esclerose tuberosa

**INFECÇÕES/CAUSAS PARAINFECCIOSAS**

Coreia de Sydenham

Síndrome da imunodeficiência adquirida (incluindo complicações)

Encefalite e transtornos pós-encefalíticos

Doença de Creutzfeldt-Jacob

**MEDICAMENTOS**

Levodopa

Agonistas dopaminérgicos usados para doença de Parkinson

Anfetaminas

Anticolinérgicos

Anticonvulsivantes (especialmente fenitoína)

Neurolépticos

Antidepressivos tricíclicos

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ocasionalmente)

Contraceptivos orais (tipicamente em pacientes com história anterior de coreia de Sydenham)

Anti-histamínicos

**CONDIÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS/METABÓLICAS**

Hipertireoidismo

| |
|---|
| Hipoparatireoidismo |
| Coreia gravídica |
| Degeneração hepatolenticular adquirida |
| **DISTÚRBIOS IMUNOLÓGICOS** |
| Lúpus eritematoso sistêmico |
| Síndrome antifosfolipídio |
| Púrpura de Henoch-Schönlein |
| **DISTÚRBIOS VASCULARES** |
| Acidente vascular encefálico |
| Hemorragia |
| Malformação arteriovenosa |
| Policitemia rubra vera |
| **OUTRAS CONDIÇÕES** |
| Paralisia cerebral |
| *Kernicterus* |
| Traumatismo craniano |
| Derivação cardiopulmonar com hipotermia |
| Síndromes neoplásicas e paraneoplásicas |
| Discinesias paroxísticas |

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

## Doença de Huntington

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de Huntington é um transtorno neurodegenerativo autossômico dominante com penetrência plena causado por uma expansão na repetição da sequência de um trinucleotídio (CAG) no gene para a proteína huntingtina, localizada no cromossomo 4. A prevalência mundial de 2,71 por 100.000 pessoas varia de 5,7 por 100.000 indivíduos de ascendência europeia para 0,4 por 100.000 para os asiáticos. A idade à época do diagnóstico é orientada pelo mais longo alelo expandido e, ainda, por fatores não identificados genéticos ou ambientais.

## BIOPATOLOGIA

A doença de Huntington se caracteriza, em termos neuropatológicos, pela perda neuronal acompanhada por inclusões intraneuronais e gliose, especialmente no núcleo caudado e no putame (o estriado) e córtex cerebral. O objetivo da pesquisa atual é compreender como essas alterações resultam do trato expandido de poliglutamina na proteína huntingtina mutada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas começam tipicamente entre os 30 e 55 anos, mas 5 a 10% desses pacientes manifestam a doença antes dos 20 anos (doença de Huntington juvenil) e alguns começam a ter sintomas bem mais tarde. Os sintomas incluem a combinação de um transtorno de movimento, transtornos psiquiátricos e disfunção cognitiva. Na fase inicial, o transtorno de movimento é predominantemente coreia, mas o parkinsonismo e a distonia se desenvolvem mais tarde (Vídeo 382.2). Alguns pacientes, especialmente aqueles com o quadro juvenil, têm uma forma mais rapidamente progressiva, com rigidez acinética e distônica (a variante Westphal). As manifestações psiquiátricas, que são universais, mas amplamente variáveis, incluem mudanças de personalidade, impulsividade, comportamento agressivo, depressão e psicose paranoide. Esses sintomas psiquiátricos podem preceder as manifestações motoras, e a terapia com medicamentos psicotrópicos pode ser culpada de maneira incorreta pelo desenvolvimento subsequente do transtorno de movimento. As alterações cognitivas resultam em demência subcortical progressiva com transtorno da

atenção, concentração, julgamento e solução de problemas, que diferem da demência cortical, típica da doença de Alzheimer. A disfunção oculomotora, mais frequentemente manifestada por dificuldades com a refixação da mirada e tendência resultante de piscar e impulsionar a cabeça, é outro aspecto comum.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado por teste genético. Alelos normais do gene *IT15* têm menos de 30 repetições CAG, enquanto 40 ou mais repetições resultam invariavelmente na doença clínica. O início em idade precoce se correlaciona com números maiores de repetições CAG. Pacientes com alelos intermediários (27 a 35) apresentam mais anormalidades de comportamento, como apatia e ideias suicidas, que os não afetados. Os níveis da proteína huntingtina mutante, detectada por contagem ultrassensível de molécula única, estão associados ao início dos sintomas e à função cognitiva e motora diminuída.[5]

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Os cuidados atuais para pacientes com a doença de Huntington envolvem uma equipe multiprofissional de geneticistas clínicos, neurologistas, psiquiatras, psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais e físicos, fonoaudiólogos, nutricionistas e enfermeiros.[6] O aconselhamento genético para pacientes e membros da família é fundamental. A coreia pode ser extremamente responsiva a medicamentos que reduzem a atividade da dopamina central, especialmente a tetrabenazina, iniciando-se com 12,5 mg, 2 a 3 vezes/dia, e aumentando-se gradualmente para até 100 a 200 mg/dia, ou deutetrabenazina[a] (iniciando-se com 6 mg/dia e aumentando-se semanalmente em 6 mg/dia até que a coreia esteja adequadamente controlada ou até no máximo 48 mg/dia).[A3] Os pacientes deverão ser monitorados quanto a depressão, parkinsonismo e ganho de peso. Outros agentes deverão ser reservados para pacientes com coreia

incapacitante, pois eles poderão estar associados ao aumento do parkinsonismo, instabilidade postural, depressão, sedação e outros efeitos adversos;[7] essas opções incluem amantadina (300 a 400 mg/dia) e possivelmente riluzol (200 mg/dia). Outros agentes em potencial que bloqueiam os receptores de dopamina incluem haloperidol (3 a 30 mg/dia), pimozida (0,5 a 10 mg/dia), flufenazina (0,5 a 20 mg/dia) e reserpina (0,75 a 5 mg/dia). Os dados sugerem que as proteínas RAN possam ser futuras metas terapêuticas.

Infelizmente, a função física pode não melhorar significativamente, mesmo quando a coreia estiver controlada. Os sintomas psiquiátricos (p. ex., ansiedade, psicose, depressão) podem ser tratados efetivamente com as mesmas estratégias usadas em outras doenças psiquiátricas (ver Capítulo 369).

Estratégias modificadoras da doença estão em desenvolvimento ativo. Por exemplo, uma abordagem experimental é a administração intratecal de um oligonucleotídio *antisense* para reduzir a concentração da proteína huntingtina mutante.[8]

A progressão pode ser monitorada por alterações clínicas e mediante o acompanhamento das alterações de volume de substância cinzenta na ressonância magnética (RM) do cérebro em ambos os pacientes pré-sintomáticos e em estágio precoce. Os pacientes declinam de maneira inexorável em uma taxa relativamente constante, e a doença progride para a institucionalização e óbito no curso de aproximadamente 15 anos. Entretanto, esse prognóstico é variável, dependendo substancialmente do ônus da doença.

## Outras coreias

A maioria das causas não neurodegenerativas de coreia (ver Tabela 382.3) pode ser estabelecida ou excluída por uma anamnese cuidadosa (incluindo anamnese detalhada de medicamentos) e um conjunto focado de investigações, incluindo, em circunstâncias apropriadas, pesquisa de

acantócitos em esfregaço de sangue periférico (que estão associados à neurodegeneração), estudos imunológicos (incluindo anticorpos anticardiolipina), avaliação endócrina (hipertireoidismo, gravidez), investigações por neuroimagens e exames genéticos. Mutações nos genes *NKX2-1* e *ADCY5* podem causar a coreia hereditária benigna.[9] Expansões de hexanucleotídios heterozigotos no gene *C9orf72* ou *RNF216* podem causar um transtorno semelhante a Huntington, e *C9orf72* pode ocorrer simultaneamente ao gene Huntington.[10] Entre 36 casos adultos de coreia autoimune observados em uma instituição em 5 anos, 50% apresentavam um distúrbio autoimune coexistente, especialmente lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), e a maioria dos demais exibia uma causa paraneoplásica, especialmente carcinoma de pequenas células de pulmão e adenocarcinoma.

A coreia de Sydenham, que é um componente tardio da febre reumática (ver Capítulo 274), é presumivelmente o resultado de uma reatividade imunológica cruzada entre o estreptococo beta-hemolítico do grupo A e os núcleos da base. Entretanto, nem todos os pacientes com coreia de Sydenham apresentam história de febre reumática. Esse transtorno não é comum na América do Norte, mas o é nos países em desenvolvimento. A doença geralmente afeta crianças e adultos jovens, e é mais comum nas meninas antes da puberdade. Pacientes adultas com história de coreia de Sydenham na infância podem desenvolver coreia durante a gravidez ou em resposta ao consumo de agentes contraceptivos orais ou preparações de estrogênio. Elas também podem apresentar índice mais alto de transtornos psiquiátricos subsequentes e função neurológica executiva prejudicada, mesmo quando em remissão.

Os medicamentos que podem causar coreia deverão ser suspensos, se possível. Tetrabenazina e deutetrabenazina, como prescrito para a doença de Huntington, podem ser úteis para esses outros tipos de coreia.[11]

## Balismo

Esse transtorno, considerado a forma extrema da coreia, envolve movimentos de arremesso dos membros proximais de grande amplitude, aleatórios e frequentemente violentos (Tabela 382.4). Ele costuma ser consequência de um insulto cerebral agudo, como um acidente vascular

encefálico (AVE), e geralmente envolve um lado do corpo, particularmente o braço, daí o termo *hemibalismo* (Vídeo 382.3). Quando uma lesão causativa puder ser demonstrada, ela envolverá geralmente a região do núcleo subtalâmico, o tálamo ou o estriado. Quando o problema é causado por um AVE, os movimentos em geral diminuem de maneira espontânea durante dias a semanas, embora possam persistir em definitivo em alguns pacientes. O balismo também pode ser um efeito colateral de estimulação cerebral profunda ou procedimentos ablativos que visem à região subtalâmica. O tratamento costuma exigir o uso de medicamento antagonista dos efeitos da dopamina no cérebro, incluindo bloqueadores do receptor da dopamina (neurolépticos, como haloperidol, 3 a 30 mg/dia) ou depletores da dopamina (p. ex., tetrabenazina, 50 a 200 mg/dia). A neurocirurgia funcional (p. ex., palidotomia, estimulação cerebral profunda) pode ser considerada para pacientes com sintomas refratários e persistentes.

| **Tabela 382.4** | Diagnóstico diferencial de balismo. |
|---|---|
| Lesões focais em núcleos da base | |
| Vasculares: acidente vascular encefálico (incluindo infarto e hemorragia), angioma cavernoso, complicações pós-cirúrgicas | |
| Neoplásicas: metástases, tumores primários do sistema nervoso central | |
| Infecções: criptococose, toxoplasmose, tuberculoma | |
| Inflamatórias: esclerose múltipla | |
| Iatrogênicas: subtalamotomia, talamotomia | |
| Imunológicas: lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia; doença de Behçet | |
| Hiperglicemia não cetótica (lesões de alta intensidade no estriado na RM em T1) | |

| |
|---|
| Hipoglicemia |
| Coreia de Sydenham |
| Traumatismo craniano |
| Medicamentos<br>Anticonvulsivantes<br>Contraceptivos orais<br>Levodopa |

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19. RM = ressonância magnética.

# DISTONIA

## Definição e biopatologia

Na distonia, as contrações musculares sustentadas, quase sempre iniciadas ou pioradas por ação voluntária, resultam em torção repetitiva e, às vezes, movimentos trêmulos e posturas anormais. A distonia pode ser classificada em distonia primária, distonia *plus*, distonia secundária e distonia heredodegenerativa (Tabela 382.5). Uma classificação usa cinco descritores para especificar as características clínicas: idade no início do problema, distribuição no corpo, padrão temporal e se a distonia ocorre isolada (ou apenas acompanhada por tremor; "distonia pura") ou coexistente com outros transtornos de movimento (tipicamente parkinsonismo e mioclonia). *Etiologia* se define como a presença ou ausência de processo patológico do sistema nervoso degenerativo ou estrutural e se o modo de herança é autossômico dominante, autossômico recessivo, recessivo ligado ao X, mitocondrial ou adquirido.[12] Um esquema de classificação de uso comum para as distonias genéticas envolve a aplicação do prefixo "DYT", seguido de um número (p. ex., 1 a 25); entretanto várias deficiências incentivaram uma reavaliação ativa dessa abordagem. As causas adquiridas incluem

medicamentos, toxinas, infecções, doença vascular, neoplasia, traumatismo e psicogênicas.

| **Tabela 382.5** | Classificação e causas de distonia. |
|---|---|
| **DISTONIAS PRIMÁRIAS (DISTONIA DE TORÇÃO PRIMÁRIA)** | **DISTONIAS HEREDODEGENERATIVAS** |
| Familiar (vários tipos e causas genéticas) | Ligadas ao X |
| Esporádica, geralmente de início agudo, focal ou segmentar | Doença de Lubag |
| **DISTONIA *PLUS*** | Síndrome da atrofia óptica-distonia-surdez (síndrome de Mohr-Tranebjaerg) |
| Distonia com parkinsonismo | Doença de Pelizaeus-Merzbacher |
| Distonia dopa-responsiva | Síndrome de Lesch-Nyhan |
| Distonia responsiva ao agonista de dopamina (p. ex., deficiência da descarboxilase de ácidos aromáticos) | Autossômicas dominantes |
| Distonia mioclônica | Parkinsonismo-distonia de início rápido |
| **DISTONIAS SECUNDÁRIAS** | Parkinsonismo juvenil (p. ex., de mutações no gene parkin) |
| Lesão cerebral perinatal | Doença de Huntington |
| Paralisia cerebral atetoide | Doença de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar 3) e outras ataxias espinocerebelares |
| Distonia de início tardio | Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana |
| Paquigiria | Autossômicas recessivas |

- Icterícia nuclear
- Encefalite
  - Síndrome de Reye
  - Leucoencefalopatia esclerosante subaguda
  - Picada de vespa
  - Doença de Creutzfeldt-Jacob
  - Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
- Traumatismo craniano
- Talamotomia
- Lesão do tronco encefálico
- Síndrome antifosfolipídio primária
- Acidente vascular encefálico
- Malformação arteriovenosa
- Hipoxia
- Tumor cerebral
- Esclerose múltipla
- Mielinólise pontina central
- Lesão da medula cervical
- Lesão periférica
- Medicamentos
- Toxinas
- Hipoparatireoidismo
- Condições psicogênicas
  - Doença de Wilson
  - Doença de Niemann-Pick tipo C
  - Gangliosidose $GM_1$
  - Gangliosidose GM2
  - Leucodistrofia metacromática
  - Homocistinúria
  - Acidemia glutárica
  - Deficiência de isomerase triose-fosfato
  - Doença de Hartnup
  - Ataxia-telangiectasia
  - Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro do tipo 1 (NBIA 1) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz)
  - Lipofuscinose ceroide neuronal juvenil
  - Neuroacantocitose
  - Doença de inclusão hialina intranuclear
  - Paraplegia espástica hereditária com distonia
- Provavelmente autossômicas recessivas
  - Calcificação de núcleos da base familiar (também com herança dominante)

| | |
|---|---|
| | Degeneração palidal progressiva<br>Síndrome de Rett<br>Mitocondriais<br>Doença de Leigh<br>Doença de Leber<br>Outras citopatias mitocondriais<br>Esporádicas, com parkinsonismo<br>Doença de Parkinson<br>Paralisia supranuclear progressiva<br>Atrofia de múltiplos sistemas<br>Degeneração corticobasal |

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas comuns de distonia incluem fechamento da pálpebra (blefarospasmo), abertura ou fechamento da mandíbula (distonia oromandibular), tração ou rotação do pescoço em uma direção ou em uma combinação delas (distonia cervical; torcicolo rotatório, laterocolo, retrocolo, anterocolo), hiperadução e, menos frequentemente, abdução excessiva das cordas vocais (distonia da laringe ou disfonia espasmódica), postura anormal e tensão da mão ao escrever ou ao usá-la para outras tarefas (cãibra do escrivão, distonia manual), postura anormal do tronco ou da pelve (distonia axial) ou do membro inferior, incluindo flexão plantar e inversão do pé (Vídeos 382.4 a 382.7). Em geral, os movimentos são lentos e sustentados, embora também possam ser rápidos (espasmos distônicos). Movimentos distônicos, com contorções sinuosas e mais lentas,

especialmente nas extremidades distais, são conhecidos como *atetose*. A distonia frequentemente piora com a atividade (distonia de ação), sendo um aspecto peculiar dela o fato de que somente atos selecionados podem ser afetados, poupando completamente todas as outras atividades na mesma extremidade (distonia tarefa- específica, incluindo a cãibra do escrivão e a cãibra dos músicos) (Vídeo 382.8). A distonia tarefa-específica (p. ex., jogar golfe, correr) pode acontecer somente durante atividades específicas. Em alguns pacientes, a distonia permanece isolada e ação-específica por muitos anos; em outros, ela progride com o envolvimento dos músculos adjacentes (distonia de transbordamento) e, por fim, torna-se presente em repouso, quando então contraturas articulares podem surgir. Outro aspecto comum da distonia é seu progresso transitório com o uso de um truque sensitivo (*geste antagoniste*), como o toque leve no queixo, para aliviar a distonia cervical grave, ou na pálpebra, para aliviar o blefarospasmo incapacitante (Vídeo 382.9). Pacientes com distonia, independentemente da causa, costumam apresentar tremores posturais e de ação adicionais, similares, em termos de fenótipo, àqueles do tremor essencial. Alguns pacientes também podem demonstrar movimentos rítmicos de frequência mais baixa, mais grosseiros e mais irregulares, denominados *tremor distônico.*

Com frequência, a distonia é classificada de acordo com o local de envolvimento: focal, somente em uma parte do corpo (p. ex., blefarospasmo, distonia cervical, cãibra do escrivão); segmentar, duas ou mais partes contíguas do corpo; multifocal, duas ou mais partes do corpo não contíguas; generalizada, tronco e pelo menos dois outros sítios (com ou sem envolvimento das pernas); e hemidistonia, unilateral (geralmente uma lesão cerebral focal causadora é encontrada, mais em geral, envolvendo o putame).

## DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Para fins diagnósticos e prognósticos, a distonia também pode ser distinguida pela idade no início como distonia de início infantil, início adolescente ou início adulto. Quanto mais jovem o início, maior a probabilidade de definir a causa. Por outro lado, a distonia isolada de início

adulto é, com mais frequência, um transtorno idiopático; investigações complementares são tipicamente pouco recompensadoras e, em geral, não indicadas. Da mesma forma, seja qual for a causa, a distonia de início infantil em geral progride para o envolvimento segmentar ou generalizado, enquanto a distonia de início adulto permanece, em geral, como focal ou segmentar.

## Distonias específicas

## DISTONIA PRIMÁRIA (IDIOPÁTICA) OU ISOLADA

A distonia primária responde por até 90% dos pacientes portadores da síndrome distônica pura, na qual a distonia é o único aspecto motor ou está acompanhada pelo tremor. Até o momento, nenhuma alteração neuropatológica consistente foi encontrada no pequeno número de cérebros afetados por distonia primária estudados.

Quando os sintomas se iniciam na infância, uma causa genética definível costuma ser identificada, sendo uma das mais comuns o DYT1, resultando em geral da herança autossômica dominante de uma deleção GAG no gene *torsin A* (distonia de Oppenheim). Esse transtorno, mais comum em pessoas descendentes de judeus asquenaze, costuma aparecer na primeira década de vida e pode progredir para uma incapacidade grave, embora o espectro da doença, mesmo dentro da mesma família, possa ser bem variado, com penetrância relativamente baixa (cerca de 40%) (Vídeo 382.10). Outras formas genéticas de distonia incluem as mutações *THAP1* para DYT6 e as mutações *TUBB4A* para DYT4 ou "distonia com disfonia sussurante". A análise genética está disponível, mas, no caso da DYT1, ela é recomendada somente quando a idade do paciente ou de outro membro da família afetado for inferior a 26 anos. Entre os muitos outros genes em potencial e variantes de genes, está a mutação *missense* rara *KMT2B* em distonia generalizada.[13]

## DISTONIA IDIOPÁTICA DE INÍCIO ADULTO

A distonia idiopática de início adulto é o tipo mais comum de distonia observado na prática neurológica geral. O transtorno começa tipicamente na face, no pescoço ou no braço e pode permanecer focal e não progressivo ou

se espalhar somente aos músculos contíguos após muitos anos. A causa desse transtorno é desconhecida, embora uma história familiar positiva possa ser notada se vários membros da família puderem ser examinados. As formas genéticas da distonia focal ou segmentar de início adulto incluem as mutações *ANO3* e *GNAL* para distonia craniocervical e possivelmente as mutações *CIZI* para distonia cervical.

## DISTONIA *PLUS*

O termo *distonia plus* se refere a um pequeno número de transtornos caracterizado por distonia com outros sinais neurológicos que resultam de um defeito genético conhecido ou presumido, sem um processo neurodegenerativo progressivo subjacente. Na classificação mais recente, essas condições estão incluídas no grupo de transtornos com distonia combinados com outros aspectos neurológicos.

A distonia dopa-responsiva, que, em geral, resulta em distonia com início na primeira década de vida, mais frequentemente nos membros inferiores, às vezes pode ser confundida com a paraplegia espástica hereditária ou paralisia cerebral. A maioria dos pacientes com distonia dopa-responsiva apresenta mutação no gene *GCH1*, que resulta em produção reduzida de dopamina. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam piora notável da distonia durante a passagem do dia (variação diurna), que costuma ser agravada pelo exercício. Os pacientes em geral demonstram certo grau de bradicinesia (especialmente nas pernas) e instabilidade postural. A doença rara de início adulto pode levar a um fenótipo parkinsoniano puro. A possibilidade de distonia dopa-responsiva deve ser considerada em todas as crianças com o transtorno. Os sintomas são sistematicamente sensíveis a baixas doses de levodopa (tipicamente de 50 mg/dia), e esse tratamento permite aos pacientes uma vida normal sem as complicações usuais observadas na doença de Parkinson (ver Capítulo 381).

A distonia mioclônica, que, em geral, se manifesta na primeira década de vida, combina distonia com abalos mioclônicos multifocais separados. A doença é geneticamente heterogênea; a causa mais comum e passível de definição é a mutação no gene *epsilon-sarcoglycan*. Nesses pacientes, a

distonia envolve, com mais frequência, o pescoço ou os membros superiores, é leve, com frequência, não é detectada. O transtorno também pode incluir psicopatologia, como o comportamento obsessivo-compulsivo. Um aspecto característico desse transtorno é a melhora acentuada com etanol tanto da mioclonia quanto da distonia, um aspecto que às vezes resulta em consumo abusivo de bebidas alcoólicas.

## OUTRAS DISTONIAS

A distonia pode ser uma manifestação de muitas doenças. A natureza e a extensão das investigações assumidas dependem de fatores, como idade no início, dicas fornecidas pela anamnese do paciente e aspectos adicionais neurológicos ou sistêmicos observados no exame. A doença de Wilson (ver Capítulo 200) é uma consideração importante no diagnóstico de distonia com início em crianças e adultos jovens. Outra forma potencialmente tratável de distonia é causada por mutação no gene *SLC30A10*, que codifica o transportador de manganês. O fenótipo é semelhante àquele da doença de Wilson, com distonia generalizada, cirrose e hiperintensidades nos núcleos da base nas imagens de RM ponderadas em T1.

Alguns pacientes com distonia, coreia ou uma mistura das duas (coreoatetose) apresentam manifestações intermitentes (discinesias paroxísticas) e podem estar normais entre os episódios. A duração dos sintomas pode ser tão breve quanto de alguns segundos a vários minutos ou persistir por várias horas. Os sintomas desencadeados por um movimento súbito, denominados *cinesiogênicos*, são tipicamente curtos; episódios prolongados são, em geral, desencadeados por exercícios, esforço, fadiga, cafeína ou álcool. As discinesias paroxísticas podem ser geneticamente determinadas, idiopáticas, a manifestação de outro distúrbio (p. ex., traumatismo craniano, tumor cerebral ou AVE) ou mesmo de natureza psicológica. A mutação do gene *PRRT2* foi descrita em uma proporção considerável de distonia paroxística cinesiogênica de origem genética.

## TRATAMENTO

O tratamento ideal é direcionado para a causa subjacente, tal como a distonia dopa-responsiva, que é tratada com levodopa (geralmente até 300 mg/dia), ou a doença de Wilson, por quelação de cobre (ver Capítulo 200). Pacientes com mutações no gene transportador de manganês podem se beneficiar da quelação com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (ver Tabela 19.2). Infelizmente, o tratamento de causa específica geralmente não é possível, de modo que podem-se tentar vários tratamentos sintomáticos, geralmente sem sucesso, na tentativa de reduzir a incapacidade.

As injeções focais da toxina botulínica são atualmente a primeira escolha para tratamento de distonias focais e segmentares.[A4] Essa abordagem pode melhorar os sintomas de pacientes com distonias cranianas (blefarospasmo, distonia oromandibular) e cervicais. Os pacientes com distonias tarefa-específicas em membros (p. ex., a cãibra do escrivão) sempre se beneficiam menos, porque a fraqueza dos músculos tratados, que é o efeito colateral mais comum dessa terapia, pode prejudicar outras funções importantes do membro superior.

Pacientes jovens, em particular, conseguem tolerar e se beneficiar de altas doses de medicamentos anticolinérgicos, como o triexifenidil (6 a 40 mg/dia, mas, às vezes, até 100 mg/dia). Entretanto, altas doses podem afetar o rendimento escolar. Os relaxantes musculares, incluindo benzodiazepínicos (diazepam, 5 mg até o máximo de 100 mg/dia) e baclofeno (40 a 120 mg/dia), podem fornecer algum benefício. Os agentes de depleção da dopamina (p. ex., tetrabenazina, 50 a 200 mg/dia) e de bloqueio da dopamina (p. ex., haloperidol, 3 a 30 mg/dia) são às vezes úteis (mais frequentemente efetivos em distonia tardia que em outros tipos). A discinesia paroxística cinesiogênica geralmente responde bem aos medicamentos anticonvulsivantes. As discinesias paroxísticas induzidas pelo exercício estão associadas a mutações no gene *SLC2A1*, que codifica o transportador de glicose GLUT1 e pode responder a uma dieta cetogênica. A estimulação cerebral profunda do segmento interno do globo

pálido, do tálamo e do núcleo subtalâmico[14] pode ser considerada na distonia incapacitante e clinicamente refratária, especialmente em pacientes com distonia idiopática (p. ex., DYT1, distonia cervical de início adulto). Entretanto, o alvo deverá ser escolhido com base em sintomas e achados clínicos.

## TIQUES

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

Tiques são movimentos repetitivos estereotipados (tiques motores) ou vocalizações (tiques vocais). Os tiques transitórios são extremamente comuns na infância, e os tiques simples podem começar na infância e persistir durante toda a vida adulta. A maioria deles (Tabela 382.6) é primária ou idiopática e não tem causa identificável. Os tiques secundários são causados por uma doença cerebral subjacente definida ou por um fator ambiental. Os tiques da síndrome de Tourette são atualmente classificados como um transtorno de neurodesenvolvimento.

| Tabela 382.6 | Classificação etiológica de tiques. |
|---|---|
| **TIQUES PRIMÁRIOS OU IDIOPÁTICOS** | |
| Tiques motores ou fônicos temporários | |
| Tiques motores ou fônicos crônicos | |
| Tiques de início adulto | |
| Síndrome de Tourette | |
| **TIQUES SECUNDÁRIOS** | |
| Distúrbios genéticos | |
| Neuroacantose | |
| Doença de Huntington | |

- Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro do tipo 1 (NBIA 1) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz
- Distonia idiopática*
- Esclerose tuberosa*

Distúrbios cromossômicos

Infecções

- Coreia de Sydenham
- PANDAS†
- Encefalite e transtornos pós-encefalíticos
- Doença de Creutzfeldt-Jakob
- Neurossífilis

Substâncias psicoativas

- Metilfenidato
- Anfetaminas
- Cocaína
- Levodopa
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Lamotrigina
- Neurolépticos

Transtornos de desenvolvimento

- Retardo mental
- Transtornos de desenvolvimento generalizados/autismo

Outras causas

- Traumatismo craniano
- Acidente vascular encefálico

| |
|---|
| Envenenamento por monóxido de carbono |
| Derivação cardiopulmonar com hipotermia |
| **TRANSTORNOS RELACIONADOS** |
| Maneirismos, estereotipias |
| Compulsões |
| Comportamento autolesivo |

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19. *Os tiques foram descritos com essas condições, mas podem ser simplesmente coincidentes. †Transtornos pediátricos neuropsiquiátricos autoimunes associados a infecções por estreptococos (do inglês, *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*). A existência desse transtorno ainda gera controvérsias.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tiques variam, em termos de complexidade, de movimentos ou sons abruptos, breves e sem sentido (tiques motores simples, como piscar dos olhos, franzir o nariz ou sacudir a cabeça; tiques vocais-fônicos, como fungar, limpar a garganta ou grunhir) para gestos mais sustentados, mais deliberados e quase significativos ou declarações (tiques motores complexos, como tocar, sacudir as mãos e pular; tiques vocais complexos, como ecolalia [repetir os outros], palilalia [repetir a si mesmo] e coprolalia [proferir palavrões]). A frequência dos tiques em um paciente individual varia acentuadamente por minutos, horas, dias, semanas e anos.

## DIAGNÓSTICO

Várias características ajudam a diferenciar tiques de outros movimentos anormais. Os tiques costumam ser descritos pelos pacientes como "semivoluntários" em resposta a uma urgência interna irresistível. Os sintomas sensitivos premonitórios às vezes os precedem, geralmente na mesma área anatômica que os próprios tiques. O alívio costuma estar associado à produção do tique. Tiques podem ser parcial ou completamente

suprimidos de maneira voluntária por períodos variáveis, mas, em geral, à custa de tensão interna crescente e desconforto psicológico. A realização do tique ou, às vezes, a substituição daquele socialmente não apropriado por outro comportamento mais aceitável alivia a tensão. Muitos pacientes informam que alguns tiques ocorrem em resposta a uma urgência típica, enquanto o mesmo tique ou tiques diferentes podem ser inesperados e totalmente involuntários.

## Síndrome de Tourette

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A relação exata entre tiques da infância e a síndrome de Gilles de la Tourette permanece incerta. Essa síndrome é um transtorno comum, com prevalência geral de 7,7 em 1.000 crianças. Existe uma preponderância masculina de 3:1 para a síndrome clássica, mas as mulheres manifestam aspectos obsessivo-compulsivos mais frequentemente que tiques. Mutação funcional no gene *HDC* que codifica a L-histidina descarboxilase pode ser uma causa rara da síndrome de Tourette, sugerindo assim, uma participação para a neurotransmissão histamínica em sua patogênese (Vídeo 382.11). Duas novas variantes de número de cópia, NRXN1 e CNTN6, aumentam o risco para a síndrome de Tourette.[15]

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os critérios para esse transtorno incluem a existência de múltiplos tiques motores e pelo menos um tique vocal com início antes dos 21 anos (tipicamente entre 2 e 10 anos) e com duração de mais de 1 ano, sintomas crescentes e decrescente com o tempo (novos tiques substituindo tiques antigos; às vezes, há recorrência de tiques anos depois de terem sido originalmente resolvidos) e a ausência de outros quadros clínicos explanatórios. O uso compulsivo de palavras obscenas (coprolalia), um aspecto significativamente divulgado da síndrome, ocorre em menos de 10% dos pacientes, os quais também exibem vários transtornos comórbidos, incluindo transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de déficit de atenção

(com ou sem hiperatividade), problemas de controle de impulso e outros transtornos de comportamento.

## TRATAMENTO

A maioria dos pacientes que preenche os critérios diagnósticos para a síndrome de Tourette apresenta sintomas que não demandam tratamento medicamentoso; orientação, conforto, terapia comportamental[16] e acompanhamento são, com frequência, suficientes. Quando os tiques (isolados ou como parte da síndrome de Tourette) interferem nas funções social e física, baixas doses de clonazepam (0,5 a 4 mg/dia) podem ser efetivas. A clonidina (0,05 a 0,5 mg/dia) tem eficácia variável no controle de tiques e pode ser útil para controle de impulso e sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH); como alternativa, pode-se usar a guanfacina (0,5 a 4 mg/dia). Os tratamentos mais efetivos para tiques incapacitantes são os bloqueadores do receptor de dopamina, como risperidona (0,5 a 16 mg/dia), haloperidol (0,5 a 20 mg/dia), pimozida (0,5 a 10 mg/dia), flufenazina (0,5 a 20 mg/dia) e aripiprazol (5 a 15 mg/dia),[17] mas todo cuidado deve ser tomado em virtude dos efeitos colaterais importantes em potencial, raramente incluindo a discinesia tardia com o uso dos medicamentos durante muito tempo. Uma alternativa sem essa complicação é o depletor de dopamina, a tetrabenazina (50 a 200 mg/dia). A toxina botulínica injetada pode ser efetiva para tiques motores simples da face e do pescoço e reduzir a urgência de fazê-los. O uso mais agressivo dessa toxina nos músculos do pescoço deve ser considerado em pacientes com tiques muito fortes nessa região, muito raramente já associados a complicações, como a mielopatia sem compressão e a dissecção de artéria vertebral. O TDAH como comorbidade pode ser tratado seguramente com terapia de estimulação (p. ex., metilfenidato, 2,5 a 60 mg/dia) sem aumentar a intensidade dos tiques. Sintomas obsessivo-compulsivos podem responder satisfatoriamente aos inibidores seletivos de

recaptação de serotonina (p. ex., clomipramina, 25 a 250 mg/dia); paroxetina, 10 a 60 mg/dia; ou citalopram, 10 a 40 mg/dia). Os transtornos de comportamento, que permanecem como o maior desafio terapêutico, podem demandar abordagem psicoterapêutica ou de modificação comportamental. Mesmo na falta de transtornos de comportamento, a terapia de intervenção comportamental abrangente, que incorpora o treinamento de reversão de hábitos, pode ser muito efetiva como terapia de primeira linha para transtornos de tique. Relatórios preliminares promissores de estimulação cerebral profunda demandam confirmação em estudos clínicos controlados.

### PROGNÓSTICO

A história natural da síndrome de Tourette é a de estabilizar-se e, na maioria dos casos, melhorar o quadro na adolescência. Cerca da metade dos pacientes apresenta remissão completa ou parcial nessa fase da vida.

## MIOCLONIA

### DEFINIÇÃO

A mioclonia (ou abalos mioclônicos) consiste em movimentos involuntários súbitos, breves, semelhantes aos causados por choque elétrico e que resultam tanto da contração muscular ativa (abalos mioclônicos positivos) como da inibição breve da atividade muscular em andamento (abalos mioclônicos negativos). A forma mais comum de um abalo mioclônico negativo é asterixe.

### BIOPATOLOGIA

Em geral, a mioclonia surge no sistema nervoso central, embora causas periféricas raras tenham sido descritas, e é diferente da atividade muscular anormal associada a doenças do sistema nervoso periférico, como fasciculação ou mioquimia. A mioclonia pode ser classificada de acordo com a origem (e-Tabela 382.1), incluindo formas fisiológicas, epilépticas

essenciais e sintomáticas. A mioclonia fisiológica, tal como a mioclonia do sono e o soluço, ocorre em pessoas sadias normais. Pacientes com mioclonia essencial, que pode ser esporádica ou herdada, geralmente apresentam tremor postural adicional ou distonia, e esse transtorno é provavelmente o mesmo atualmente conhecido como distonia mioclônica (ver Distonias, já discutidas anteriormente). A mioclonia epiléptica surge no contexto de convulsões (ver Capítulo 375), incluindo muitas síndromes epilépticas generalizadas e hereditárias e as epilepsias mioclônicas progressivas. A mioclonia sintomática ocorre associada a vários estados encefalopáticos.

| **e-Tabela 382.1** | Classificação e causas de mioclonia. |
|---|---|
| **MIOCLONIA FISIOLÓGICA** | |
| Mioclonia do sono | |
| Mioclonia induzida por ansiedade | |
| Mioclonia induzida por exercícios físicos | |
| Soluços | |
| Mioclonia infantil benigna durante a amamentação | |
| **MIOCLONIA ESSENCIAL** | |
| Mioclonia essencial* | |
| Hereditária | |
| Esporádica | |
| Mioclonia-distonia* | |
| **MIOCLONIA EPILÉPTICA** | |
| Fragmentos de epilepsia | |
| Abalos mioclônicos epilépticos isolados | |
| Mioclonia fotossensível | |

- Ausências mioclônicas
- Epilepsia parcial contínua
- Mioclonia idiopática sensível a estímulos

Epilepsias mioclônicas da infância

- Espasmos infantis
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia mioclônica criptogênica
- Epilepsia mioclônica juvenil de Janz

Epilepsia mioclônica familiar benigna

Mioclonia báltica (Unverricht-Lundborg)

**MIOCLONIA SINTOMÁTICA**

Doença de armazenamento

- Epilepsia mioclônica progressiva ou doença de Lafora
- Lipidoses
- Lipofuscinose ceroide neuronal
- Sialidose

Degeneração espinocerebelar

- Ataxia de Friedreich
- Ataxia-telangiectasia
- Outras degenerações espinocerebelares

Degenerações de núcleos da base

- Doença de Wilson
- Distonia de torção idiopática
- Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro do tipo 1 (NBIA 1)
- Paralisia supranuclear progressiva

- Degeneração corticobasal
- Doença de Parkinson
- Atrofia de múltiplos sistemas
- Doença de Huntington
- Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana

Citopatias mitocondriais

- Demências
- Doença de Alzheimer
- Doença de Creutzfeldt-Jakob
- Demência com corpúsculos de Lewy

Degeneração lobar frontotemporal com inclusões positivas para TDP-43

Encefalopatias virais

- Pan-encefalite esclerosante subaguda
- Encefalite letárgica
- Encefalite por herpes-vírus simples
- Encefalite por arbovírus
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
- Encefalite pós-infecciosa

Distúrbios metabólicos

- Insuficiência hepática
- Insuficiência renal
- Síndrome de desequilíbrio pós-diálise
- Hiponatremia
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia não cetótica
- Encefalopatia mioclônica infantil

- Deficiência múltipla de carboxilases
- Deficiência de biotina

Toxinas

- Bismuto
- Envenenamento por metais pesados
- Bromometano ou brometo de metila, diclorodifeniltricloroetano (DDT)
- Medicamentos (múltiplos)

Encefalopatias físicas

- Mioclonia pós-hipoxia (Lance-Adams)
- Pós-traumáticas
- Insolação
- Choque elétrico
- Lesão por descompressão

Dano focal do sistema nervoso central

- Acidente vascular encefálico
- Pós-talamotomia
- Tumor
- Traumatismo
- Lesões da medula espinal

Mioclonia periférica (lesões de nervo periférico, plexo ou raiz de nervo)

Doença de Whipple

Síndromes paraneoplásicas

Mioclonia psicogênica

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell;

2005:3-19. *Provavelmente representam a mesma entidade. TDP-43 = proteína de ligação a TAR-DNA-43.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os abalos mioclônicos são muito breves, persistindo, em geral, por menos de 100 ms, embora alguns pacientes apresentem abalos musculares mais longos. A mioclonia pode ser espontânea, induzida por uma ação, reflexo (induzido por vários estímulos sensitivos) ou uma combinação. A mioclonia espontânea ocorre em repouso, sem qualquer provocação, enquanto a mioclonia de ação ocorre durante um movimento proposital e é, em geral, muito incapacitante em razão da interferência na atividade volitiva. A mioclonia reflexa pode ser desencadeada por estímulos visuais, auditivos ou somestéticos, e sua distribuição pode ser focal, segmentar, multifocal ou generalizada. Quando envolve mais de uma área do corpo, os movimentos podem ser síncronos ou não. A mioclonia pode ser intermitente ou repetitiva, e às vezes rítmica (p. ex., originando-se geralmente no tronco encefálico ou na medula espinal). A mioclonia palatal, atualmente conhecida como tremor palatal, é um transtorno de movimento rítmico que se origina no tronco encefálico e envolve o palato mole, assim como os olhos, os músculos faciais, o pescoço e os membros; em geral, ele resulta de uma lesão focal (p. ex., AVE, desmielinização) nas conexões entre o núcleo denteado do cerebelo e as olivas inferiores do bulbo (tremor palatal sintomático), podendo persistir durante o sono.

## DIAGNÓSTICO

A mioclonia pode ser classificada de acordo com o local anatômico de origem, geralmente com a ajuda de avaliações eletrofisiológicas detalhadas.[18] Esses locais podem ser cortical, subcortical (p. ex., talâmico, tronco encefálico inferior [mioclonia reticular]) ou raquimedular (dois tipos: raquimedular segmentar e proprioespinal).

## TRATAMENTO

O manejo da mioclonia, quando possível, deve ser direcionado especificamente para a causa subjacente. O tratamento medicamentoso inclui vários fármacos anticonvulsivantes, mais notadamente o clonazepam (1,5 a 15 mg/dia), o ácido valproico (10 a 15 mg/dia), a carbamazepina (600 a 1.200 mg/dia) e o levetiracetam (1.000 a 4.000 mg/dia). A lacosamida (200 a 400 mg/dia) também é efetivo em pacientes selecionados. A mioclonia de ação pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams) em alguns pacientes que sobrevivem a um quadro grave de anoxia cerebral podem responder ao 5-hidroxitriptofano (400 a 2.800 mg/dia), administrado com carbidopa (75 a 300 mg/dia). A acetazolamida (250 a 1.000 mg/dia) pode ser útil para pacientes com mioclonia de ação. Zonisamida (300 mg/dia) melhora a mioclonia e a incapacidade relacionada em pacientes com distonia mioclônica.[A5]

## HIPEREXPLEXIA

Esse transtorno relacionado com a mioclonia se manifesta como uma resposta de sobressalto excessivo a estímulos táteis, visuais e/ou auditivos. As causas genéticas são as principais anormalidades na transmissão sináptica da glicina, um neurotransmissor inibitório, incluindo o gene do receptor $\alpha_1$ de glicina (*GLRA1*), o gene da subunidade do receptor de glicina (*GLRB*) e o gene do transportador 2 de glicina pré-sináptica *SLC6A5*. Alguns pacientes demonstram somente o abalo corporal generalizado ou uma resposta de sobressalto exagerada que se ajusta mal após estímulos repetidos. Por comparação, outros pacientes sofrem rigidez incapacitante em resposta a estímulos súbitos não esperados, como um som alto. Em geral, o transtorno responde bem à terapia com clonazepam (1,5 a 15 mg/dia). Outros medicamentos testados com resultados mistos incluem clobazam, levetiracetam, ácido valproico e fenobarbital.

## OUTROS TRANSTORNOS DE MOVIMENTO

## Transtornos de movimento induzidos por medicamentos

Todos os movimentos listados na Tabela 382.1 podem ser induzidos por medicamentos. Os fármacos neurolépticos, que bloqueiam os receptores de dopamina pós-sinápticos, especialmente o subtipo D2, podem resultar em várias síndromes de transtorno de movimento, incluindo reações distônicas agudas, acatisia, parkinsonismo induzido por medicamentos (também a "síndrome do coelho", com tremor de repouso perinasal e perioral), a síndrome neuroléptica maligna e vários movimentos de início tardio, geralmente persistentes e conhecidos como discinesia tardia. Metronidazol também pode, embora raramente, causar encefalopatia, que se manifesta, em geral, como disartria e instabilidade de marcha.

## REAÇÕES DISTÔNICAS AGUDAS

Essas reações (ver Capítulo 406) são vistas com mais frequência em pacientes jovens em tratamento com agentes antipsicóticos potentes (p. ex., homens jovens em uso de altas doses de haloperidol para psicose aguda), mas também ocorrem naqueles em uso de bloqueadores do receptor de dopamina, incluindo metoclopramida como terapia antiemética. Os sintomas variam de posturas distônicas evidentes da face e do pescoço para o desvio involuntário e prolongado dos olhos (crises oculógiras)a simples murmúrio da fala e dificuldade de coordenar a língua. Com frequência, os sintomas variam de momento a momento e podem aumentar com ansiedade e melhorar com relaxamento ou conforto. As reações distônicas agudas são autolimitadas e respondem rapidamente a uma injeção parenteral de um agente anticolinérgico, como benzatropina[b] (2 mg IV, seguidos de 2 mg VO, 3 vezes/dia, por um período variável, dependendo do uso neuroléptico) ou um anti-histamínico, como a difenidramina (50 mg IV, seguida de benzatropina VO).

## ACATISIA

Refere-se à sensação de inquietação e a necessidade de se movimentar. Tipicamente, o paciente executa vários movimentos propositais ou não, com frequência complexos, em resposta a inquietação subjetiva desconfortável, incluindo andar quando em pé, marchar sem sair do lugar,

bambolear, deslocar peso, movimentar as pernas enquanto sentado, pegar na roupa ou no cabelo, esfregar partes do corpo com as mãos e outros movimentos similares. A acatisia costuma ser um efeito colateral de medicamentos, especialmente neurolépticos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ver Capítulo 369). Os sintomas ocorrem de modo dose-dependente e, em geral, desaparecem com a retirada da substância. A acatisia é um motivo comum para pacientes psiquiátricos não estarem em conformidade satisfatória com os medicamentos; o tratamento inclui ajuste da dose ou tipo de agente antipsicótico e a utilização experimental de betabloqueadores (p. ex., propranolol, 80 mg/dia) ou agentes antiparkinsonianos, como anticolinérgicos (p. ex., benzatropina (6 mg/dia) ou amantadina (200 a 300 mg/dia). São raros os pacientes que sofrem uma forma muito incapacitante e persistente do transtorno, conhecida como acatisia tardia. A doença também é observada, às vezes, em pacientes com doença de Parkinson.

## SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

Essa síndrome (ver Capítulos 404 e 406) é uma complicação rara, porém grave, às vezes fatal, do tratamento com neurolépticos. Em geral, os pacientes manifestam uma combinação de aspectos, incluindo febre, rigidez acentuada, alterações no nível de consciência e instabilidade autonômica. As anormalidades laboratoriais incluem aumento acentuado no nível sérico de creatinoquinase e na contagem de leucócitos. O tratamento envolve reconhecimento precoce, retirada do agente etiológico, tratamento de suporte clínico, um agonista da dopamina (a maioria das experiências tem sido com o agente mais antigo bromocriptina, ≤ 60 mg/dia) e, quando necessário, dantroleno sódico (50 a 600 mg/dia VO ou ≤ 10 mg/kg/dia IV) para reduzir a contração muscular.

## DISCINESIA TARDIA

### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O termo *discinesia tardia* abrange vários movimentos anormais causados pela terapia neuroléptica crônica (ver Capítulo 406). A taxa de incidência

cumulativa de 5 anos em pacientes em uso de neurolépticos clássicos é de aproximadamente 25%, e a incidência pode continuar a crescer quase linearmente além desse ponto. O risco anualizado está estimado em 5% nos pacientes tratados com haloperidol, em comparação a 2% naqueles tratados com neurolépticos atípicos (Vídeo 382.12). A fisiopatologia tem sido em geral atribuída à hipersensibilidade ou ao aumento dos receptores D2 da dopamina induzido por bloqueio crônico. Entretanto, essa explicação é considerada inadequada, especialmente para sintomas mais persistentes, e outros mecanismos propostos incluem estresse oxidativo decorrente do aumento da renovação da dopamina e de plasticidade sináptica não adaptativa.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A discinesia tardia aparece geralmente após um mínimo de 6 semanas de tratamento; uma das formas mais comuns envolve os músculos faciais inferiores, à qual vários nomes foram atribuídos, incluindo discinesia orobucolinguomastigatória.[19] Em geral, os movimentos incluem mastigação repetitiva e estalo de lábios, com a língua se projetando entre os lábios (movimentos de catar moscas) ou empurrando a bochecha (*bonbon sign*). Embora os movimentos sejam um pouco coreicos, não são aleatórios como o que ocorre na coreia verdadeira. A natureza repetitiva e mais estereotipada dos movimentos que envolvem não só a face, mas também as extremidades (p. ex., movimentos de tocar piano dos dedos das mãos, balançar ou empurrar a pelve) encorajou o uso do termo mais recente *estereotipias tardias*. Esse termo, entretanto, não preenche a definição de estereotipia em razão da falta de distratibilidade e da imprevisibilidade da sequência dos movimentos. Muitos pacientes com discinesia tardia orofacial clássica se mostram alheios à presença dos movimentos e não ficam incapacitados em razão deles, mas outros se mostram embaraçados ou envergonhados.

A acatisia tardia e a distonia tardia são menos comuns, mas são subtipos particularmente incapacitantes da discinesia tardia. Formas raras do transtorno incluem tiques tardios (touretismo), tremor tardio, mioclonia tardia e mesmo dor oral ou genital tardia.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é, com frequência, insatisfatório, mas os depletores da dopamina deutetrabenazina (iniciando com 6 mg/dia e aumentando até 48 mg/dia),[A6] valbenazina[c] (40 mg/dia durante 1 semana e, então, 40 mg ou 80 mg/dia)[20] e tetrabenazina (50 a 200 mg/dia) podem ser muito efetivos. Outros fármacos que possivelmente fornecem algum benefício são amantadina, propranolol, zolpidem, *Gingko biloba* e clonazepam. Deve-se considerar a interrupção de medicamentos anticolinérgicos concomitantes. A consideração mais importante é a prevenção. O médico deve reavaliar com regularidade a necessidade da terapia neuroléptica em vigor, considerar a troca para um agente atípico, quando possível (particularmente quetiapina e clozapina; ver Capítulo 369), e avaliar o paciente de modo rotineiro quanto à presença de aspectos clínicos sutis e precoces, como franzir os lábios levemente ou movimentos de rolar a língua na boca. Infelizmente, a discinesia tardia pode persistir por muitos anos, apesar da retirada do tratamento neuroléptico em até 50% dos pacientes. Vários neurolépticos atípicos, como risperidona e olanzapina, mesmo assim bloqueiam os receptores D2 da dopamina o suficiente para causar parkinsonismo induzido pelo medicamento e discinesias tardias.

# Síndrome das pernas inquietas

## EPIDEMIOLOGIA

Essa síndrome (ver Capítulo 377) é atualmente reconhecida como um transtorno extremamente comum e que afeta entre 3 e 29% da população geral, com mais frequência as mulheres que os homens. Embora a incidência aumente com a idade, o transtorno também pode afetar crianças, nas quais ele pode ser confundido com “dores de crescimento” ou TDAH.

## BIOPATOLOGIA

A síndrome das pernas inquietas é mais frequentemente primária ou idiopática, casos em que o transtorno é em geral herdado em modelo autossômico dominante. Oito *loci* genéticos associados à síndrome incluem variantes em *MEIS1, BTBD9, MAP2K5/LBXCOR1, PTPRD* e *PCDHA3,* assim como *loci* em 2p14 e 16q12.1. A síndrome das pernas inquietas também pode ser secundária a outras causas, incluindo neuropatia periférica, uremia, gravidez e deficiência de ferro, e pode ocorrer mais frequentemente que ao acaso em alguns transtornos neurodegenerativos, como a doença de Parkinson. A fisiopatologia dessa síndrome é incerta, mas a desregulação central de ferro pode, de certa forma, alterar a dopamina central. Níveis de ferritina sérica costumam ser baixos, mesmo na presença de valores normais de hemoglobina, hematócrito, ferro e capacidade de ligação do ferro.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Na síndrome das pernas inquietas, como na acatisia, os movimentos ocorrem em razão da necessidade subjetiva de se movimentar. Entretanto, diferentemente da acatisia, o paciente se queixa, em geral, de vários transtornos sensitivos nas pernas, incluindo sensação de alfinetada e agulhada, de rastejamento, dor, coceira, facada, peso, tensão, queimação ou frio.[21] Às vezes, sintomas similares são percebidos nos membros superiores ou em outras áreas do corpo, os quais, em geral, são experimentados durante períodos de inatividade prolongada, especialmente com o decúbito à noite, e estão com frequência associados à insônia (ver Capítulo 377). O desconforto aparece particularmente durante a transição do estado de acordado para dormindo à noite e, com frequência, segue um padrão circadiano, com pico entre meia-noite e 4 horas da madrugada. Tipicamente, os sintomas são aliviados somente com o movimento ou estimulação das pernas; embora essas manobras sejam efetivas enquanto estão sendo executadas, o desconforto geralmente volta assim que o indivíduo fica inativo ou volta para a cama para tentar dormir. Os pacientes costumam demonstrar problemas significativos com a imobilidade durante longas viagens de carro ou de avião.

Em cerca de 80% dos pacientes, esse quadro está associado a outro transtorno do movimento, a movimentos periódicos das pernas durante o sono, às vezes denominado incorretamente de mioclonia noturna. Esses movimentos periódicos, lentos e sustentados (1 a 2 segundos) variam de dorsiflexão sincrônica ou assincrônica dos dedos dos pés para a flexão tripla de uma ou de ambas as pernas. Em 15% dos pacientes, movimentos mioclônicos mais rápidos ou mais lentos e aqueles prolongados como se fossem distônicos dos pés e das pernas estão presentes enquanto os pacientes estão acordados. Na falta de evidência de uma causa secundária da síndrome das pernas inquietas, o único exame útil de rotina é o nível de ferritina sérica.

## TRATAMENTO

Os agonistas da dopamina (p. ex., pramipexol, 0,125 a 1,5 mg ao deitar), ropinirol (0,25 a 3 mg ao deitar) e rotigotina transdérmica (1 a 3 mg/24 horas) são os tratamentos de escolha na síndrome das pernas inquietas moderada a grave e podem ser muito eficazes.[22] Transtornos de controle de impulso são um efeito colateral ocasional. As preparações de levodopa (100 a 300 mg de levodopa ao deitar; considerar preparação de liberação controlada) também são efetivas, mas são mais frequentemente associadas a sintomas de rebote incapacitantes logo cedo pela manhã ou durante o dia (aumentação). A gabapentina enacarbila (um profármaco da gabapentina em 600 a 1.200 mg/dia) também é efetiva e aprovada nos EUA na dose de 600 mg.[A7] Pacientes com sintomas mais leves podem responder à gabapentina (300 a 2.400 mg/dia). Os agonistas opioides (p. ex., oxicodona, 5 mg ao deitar; codeína, 30 mg ao deitar; propoxifeno, 65 mg ou N-100 mg ao deitar) e, com menos frequência, os benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, 0,5 a 2 mg ao deitar) também podem ser eficazes. A tolerância ou perda do benefício original pode ocorrer com todos esses tratamentos. A reposição de ferro é indicada a pacientes com níveis reduzidos de ferritina sérica (325 mg de sulfato ferroso 2 ou 3 vezes/dia, durante 3 a 4 meses, até que os níveis de

ferritina superem a marca de 50 mg/ℓ e a saturação de ferro exceda 20%). A estimulação cerebral profunda pode ser efetiva, mas raramente é necessária.[23]

## Pernas doloridas e dedos inquietos

Outro transtorno do movimento incomum, mas bem definido dos membros inferiores, foi denominado *pernas doloridas e dedos inquietos*. Tipicamente, os pacientes se queixam de dor profunda lancinante ou em pressão ou aperto nos membros inferiores, associada à contorção involuntária dos dedos dos pés. Às vezes, há envolvimento do tornozelo e, com menos frequência, dos músculos mais proximais das pernas. Raramente, um problema similar é observado nos membros superiores também. Embora um gatilho de nervo periférico, como uma radiculopatia, possa ser evidente, a dor e os movimentos são gerados, provavelmente, na medula espinal ou no tronco encefálico. Tentaram-se vários tratamentos sem muito benefício para a dor, que é, tipicamente, a principal preocupação do paciente.

## Outros movimentos anormais

Vários movimentos anormais são causados por disfunção dos nervos periféricos (p. ex., fasciculações, mioquimia); em geral, esses movimentos são facilmente separados dos transtornos de movimento descritos anteriormente. O *espasmo hemifacial* é um transtorno comum, no qual movimentos irregulares clônicos e tônicos envolvem os músculos inervados pelo nervo facial, geralmente em razão da compressão do sétimo nervo ao sair do tronco encefálico, mais frequentemente por uma artéria ou veia pequena normal e, menos frequentemente, por uma lesão expansiva ou processo inflamatório. Em geral, a contorção da pálpebra é o primeiro sintoma, seguida, a intervalos variáveis, de envolvimento do músculo facial inferior. A RM com avaliação cuidadosa da fossa posterior é necessária para excluir causas secundárias. O tratamento geralmente envolve injeções de toxina botulínica em músculos faciais selecionados, embora a descompressão cirúrgica possa ser curativa (Vídeo 382.13).

## Ataxias cerebelares e paraplegias espásticas

A ataxia cerebelar tem muitas causas (Tabela 382.7). Muitas são hereditárias, com um espectro completo de possíveis padrões de herança. As ataxias esporádicas ou não hereditárias são comuns; em muitos quadros, a causa pode ser definida e o tratamento pode ser efetivo ao suspender ou mesmo reverter o processo. Entretanto, grande número de ataxias em adultos é progressivo, presumivelmente por uma causa degenerativa, muitas das quais precisam ser determinadas.

| Tabela 382.7 | Diagnóstico diferencial de ataxia de início adulto. |
|---|---|

- Hereditárias
  - Autossômica dominante, incluindo ataxias espinocerebelares
  - Autossômica recessiva, incluído a ataxia de Friedreich
  - Ligada ao X, incluindo síndrome de ataxia de tremor com X frágil (FXTAS)
  - Mitocondrial
  - Ataxias episódicas
  - Ataxia-telangiectasia
- Autoimune (p. ex., paraneoplásica, anticorpos anti-GAD, pós-infecciosa)
- Degenerativa (p. ex., atrofia de múltiplos sistemas [MAS-C])
- Desmielinizante (p. ex., esclerose múltipla)
- Infecciosa
- Metabólica (p. ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina E)
- Acidente vascular encefálico
- Traumatismo (p. ex., lesão craniana fechada)
- Tóxica (p. ex., degeneração cerebelar alcoólica, lítio)
- Tumor: tumores cerebrais primários e secundários

GAD = glutamato descarboxilase.

## ATAXIAS CEREBELARES HEREDITÁRIAS

As ataxias cerebelares hereditárias, que podem aparecer na infância ou na vida adulta, apresentam taxa de progressão amplamente variável. Durante o estágio pré-clínico, anormalidades sutis podem ser detectadas em um exame clínico cuidadoso.[24] Essas ataxias são divididas em ataxias de início precoce, geralmente herdadas como distúrbios autossômicos recessivos, e ataxias de início adulto, geralmente autossômicas dominantes. Um pequeno número é ligado ao X.[25] Uma vez que a maioria desses casos de ataxia fica sem tratamento, é importante que se reconheçam as causas raras de ataxias progressivas tratáveis e passíveis de prevenção.

### Ataxia de Friedreich

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A ataxia hereditária progressiva mais comum nas crianças é a ataxia de Friedreich. Trata-se de um transtorno de repetição de um trinucleotídio que afeta os sistemas nervoso central e periférico, o coração e muitos outros órgãos. A ataxia de Friedreich é um distúrbio autossômico recessivo sem antecipação, com frequência de portadores na população estimada em aproximadamente 1 em 100 e uma prevalência resultante da doença de aproximadamente 1 em 50.000.

A extensão normal da repetição de GAA no braço longo do cromossomo 9 (9q13-q21) é de 10 a 21 cópias, mas a expansão em indivíduos com a ataxia de Friedreich resulta em 200 a 900 cópias e atrapalha a expressão da proteína frataxina. A expansão instável de GAA, que ocorre em um íntron, leva ao silenciamento do gene, em vez da produção de uma proteína anormal. Altos números de cópias se correlacionam a déficits neurológicos mais graves. A frataxina parece ser crítica para a exportação de ferro e a função mitocondrial. Uma vez que o acúmulo de ferro mitocondrial afeta a produção de radicais de oxigênio, a perda de frataxina pode levar ao dano oxidativo mitocondrial. A patologia da ataxia de Friedreich inclui atrofia da medula espinal, que é sempre

evidente na RM, com perda de neurônios nas colunas de Clarke e nos gânglios da raiz dorsal. A degeneração ocorre nos tratos espinocerebelares, tratos piramidais, tratos da coluna dorsal e nervos periféricos, com perda celular menor no tronco encefálico e no cerebelo. A cardiomiopatia está associada à hipertrofia ventricular e à fibrose miocárdica intersticial crônica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A ataxia de Friedreich típica se manifesta primeiro clinicamente durante a puberdade com ataxia progressiva, perda dos reflexos tendinosos profundos nos membros inferiores e resposta extensora plantar (*i. e.*, sinal de Babinski).[26] Outros aspectos clínicos comuns incluem nistagmo, disartria, perda sensitiva em padrão de luva e bota e fraqueza nos membros inferiores. Com frequência, os pacientes apresentam cifose, escoliose e pé cavo. A doença miocárdica intersticial pode causar uma cardiomiopatia hipertrófica típica (ver Capítulo 54). Um pequeno número de pacientes apresenta início tardio e curso menos grave e progressivo, às vezes com reflexos mantidos ou até vívidos.

O diagnóstico é feito por exames genéticos para a expansão da repetição de trinucleotídio, presente, em geral, em pelo menos um alelo. Mutações de ponto estão às vezes presentes no outro alelo e são mais difíceis de detectar. Quadros potencialmente tratáveis com manifestações clínicas similares incluem deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 205), abetalipoproteinemia (ver Capítulo 131) e um defeito seletivo na absorção da vitamina E (ver Capítulo 205).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existem tratamentos modificadores de doença efetivos, de modo que o tratamento consiste em medidas de suporte. A reabilitação intensiva do paciente internado consegue melhorar a função geral. A nicotinamida pode aumentar as concentrações de frataxina, mas não foi provado se isso altera o curso clínico da doença. Tratamentos futuros podem incluir inibidores da histona

desacetilase, que podem aumentar a expressão do gene da frataxina. O transtorno é progressivo e os pacientes geralmente dependem de cadeira de rodas aos 25 anos de idade. A idade média de óbito é de 37 anos e a principal causa de morte é a miocardiopatia hipertrófica (ver Capítulo 54).

### Outras ataxias espinocerebelares

As ataxias espinocerebelares hereditárias são rotineiramente classificadas por seu diagnóstico molecular específico. Pelo menos 20 ataxias cerebelares autossômicas recessivas e mais de 35 quadros autossômicos dominantes foram identificados. Aspectos clínicos, origem étnica e história familiar podem sugerir herança autossômica recessiva, autossômica dominante ou ligada ao X e, com frequência, direcionam a busca pela mutação genética. À medida que a patogênese molecular de muitas das ataxias hereditárias é desvendada, a classificação numérica atual, que reflete substancialmente a cronologia da identificação de mutações causativas, será provavelmente substituída por uma abordagem gene-específica ou fisiopatológica. As ataxias espinocerebelares 1, 2, 3, 6, 7 e 17 são causadas por expansões de trinucleotídios adjacentes a ou nas regiões codificadoras de proteína de um gene. Essas expansões resultam em expansões de poliglutamina no produto proteico, que provavelmente resultará em um ganho tóxico de função de maneira análoga à patogênese da doença de Huntington. Cerca de 40 ataxias espinocerebelares já foram descritas, mas associações claras de genótipo-fenótipo não foram confirmadas para nenhum tipo.[27,28]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas predominantes das ataxias espinocerebelares são ataxia e disartria. Outros sinais cerebelares incluem titubeação, disdiadococinesia e dismetria. Com a piora da ataxia, os pacientes podem se tornar cadeirantes. Os sinais clínicos adicionais incluem oftalmoplegia, demência, atrofia óptica, degeneração pigmentar da retina, surdez, disfagia e neuropatia periférica. Os aspectos extrapiramidais incluem fácies em máscara, rigidez de roda denteada, distonia, atetose e coreia. O

parkinsonismo responsivo à levodopa (ver Capítulo 381) pode ser visto em alguns pacientes, particularmente nas ataxias espinocerebelares 2 e 3. A disfunção piramidal inclui membros espásticos, especialmente as pernas; hiper-reflexia e sinal de Babinski. O diagnóstico se baseia na análise genética.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Em um estudo clínico pequeno e randomizado, a vareniclina (um agonista parcial dos receptores neuronais nicotínicos 24β2 de acetilcolina, em 1 mg/dia durante 2 semanas, depois 2 mg/dia) melhorou a marcha, o equilíbrio postural e a caminhada cronometrada de 25 passos, mas não melhorou a função apendicular, exceto para movimentos alternados rápidos, em adultos com ataxia espinocerebelar 3 geneticamente confirmada. Entretanto, esses resultados não foram reproduzidos, e o medicamento é, com frequência, mal tolerado. O ácido docosaexaenoico (600 mg/dia) é eficaz para a ataxia espinocerebelar 38, na qual o metabolismo da gordura poli-insaturada é alterado.[29] Não existe, atualmente, nenhum tratamento disponível para outras ataxias espinocerebelares, embora dados preliminares indiquem que a fisioterapia possa melhorar a marcha e o equilíbrio. A estimulação transcraniana com corrente contínua cerebelo-espinal direta é uma nova opção potencial para as ataxias neurodegenerativas.[A8] As ataxias espinocerebelares são progressivas, com piora da marcha, da coordenação das mãos, da fala e dos movimentos oculares, mas com função mental preservada na maioria das formas. A pneumonia é causa comum de óbito.

## PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

Esses quadros, também conhecidos como doença de Strümpell, são um grupo de transtornos neurodegenerativos monogênicos geneticamente heterogêneos, com prevalência de aproximadamente 1 em cada 10.000 na

população. Mais de 70 *loci* geneticamente diferentes foram identificados; cerca de 20 autossômicos dominantes, mais de 45 autossômicos recessivos, 5 ligados ao X e 1 a traço materno de herança. As formas mais comuns de paraplegia espástica hereditária são as mutações dominantes autossômicas em uma de quatro proteínas: espastina (SPG4), atlastina-1 (SPG3A), *REEP1* (SPG31) e *reticulon*-2 (SPG12). Essas proteínas estão envolvidas na rede de retículo endoplasmático, cuja morfologia e distribuição em neurônios têm importância especial para sua função normal. Os defeitos da biossíntese de gangliosídeo e defeitos nas funções da glicocerebrosidase estão presentes em algumas formas. Na necropsia, os pacientes com paraplegia espástica hereditária têm degeneração axonal dos tratos piramidais e tratos da coluna dorsal, com menos envolvimento dos tratos espinocerebelares. Os neurônios de origem estão intactos. O sistema nervoso periférico não é afetado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com paraplegia espástica hereditária apresentam transtorno progressivo da marcha, com espasticidade dos membros inferiores, hiper-reflexia, clônus e resposta extensora plantar. Os nervos cranianos, a fala, a deglutição e os membros superiores continuam normais. Embora os pacientes possam sentir fraqueza nos membros inferiores, a espasticidade geralmente é o componente incapacitante. A espasticidade progressivamente pior nos membros inferiores resulta em tropeços e incapacidade de correr. A dor é rara e a sensibilidade é normal. Outros aspectos clínicos incluem pé cavo (30 a 50%), percepção vibratória reduzida e polaciuria, urgência urinária e hesitação urinária. A paraplegia espástica hereditária pura é limitada a sinais e sintomas de espasticidade, enquanto a paraplegia espástica hereditária complexa ou complicada pode incluir alteração cognitiva, demência, epilepsia, transtornos extrapiramidais, envolvimento cerebelar, retinopatia, atrofia óptica, surdez, polineuropatia ou lesões de pele.

## DIAGNÓSTICO

A paraplegia espástica hereditária é diagnosticada quando os pacientes atendem aos critérios clínicos e quando outras causas da espasticidade são excluídas. A RM pode mostrar atrofia da medula espinal, mas a análise do líquido cefalorraquidiano e os estudos de condução de nervos são normais. O diagnóstico diferencial de paraplegia espástica inclui outras condições genéticas, doença da medula espinal de lesões estruturais, esclerose múltipla e deficiências de vitaminas ou infecções retrovirais (Tabela 382.8). Mesmo uma história familiar positiva não diminui a necessidade de excluir diagnósticos alternativos potencialmente tratáveis.

| **Tabela 382.8** | Diagnóstico diferencial de paraplegias espásticas. |
|---|---|

Hereditárias
- Distonia dopa-responsiva
- Ataxias espinocerebelares
- Adrenoleucodistrofia de início adulto (ver Capítulos 214 e 383)

Lesões estruturais da medula espinal (ver Capítulo 372)

Espondilose cervical (ver Capítulo 372)

Tumor (ver Capítulo 169)

Malformação arteriovenosa (ver Capítulo 380)

Siringomielia (ver Capítulo 389)

Esclerose múltipla (ver Capítulo 383)

Esclerose lateral primária (ver Capítulo 391)

Deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 388)

Deficiência de cobre (ver Capítulo 388)

Infecções
- Vírus da imunodeficiência humana (ver Capítulo 366)
- Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (ver Capítulo 354)

Sífilis terciária (ver Capítulo 303)

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe tratamento específico disponível. A terapia sintomática visa reduzir a incapacidade e prevenir complicações, como as contraturas. Agentes antiespásticos, tais como o baclofeno oral (geralmente 10 a 20 mg, 3 vezes/dia), melhoram a espasticidade, mas devem ser usados com cautela, porque pioram a fraqueza. Alguns estudos sugerem uma resposta terapêutica melhor ao baclofeno intratecal, mas não há ensaios clínicos controlados para tratar dessa questão. Dados preliminares também levantam a possível utilidade de injeções da neurotoxina botulínica tipo A para melhorar a espasticidade. A maioria dos pacientes para de deambular entre 60 e 70 anos. Pacientes com paraplegia espástica hereditária complicada apresentam, com frequência, outros aspectos incapacitantes. Alguns pacientes com parkinsonismo se beneficiam das terapias dopaminérgicas, como a levodopa.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Topiramate for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD009683.

A2. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2016;375:730-739.

A3. Frank S, Testa CM, Stamler D, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:40-50.

A4. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon*. 2013;67:94-114.

A5. Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, et al. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology*. 2016;86:1729-1735.

A6. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology*. 2017;88:2003-2010.

A7. Kume A. Gabapentin enacarbil for the treatment of moderate to severe primary restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): 600 or 1,200 mg dose? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:249-262.

A8. Benussi A, Dell'Era V, Cantoni V, et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial. *Neurology*. 2018;91:e1090-e1101.

[a]N.R.T.: Medicamento não disponível no Brasil.

[b]N.R.T.: Medicamento não disponível no Brasil.

[c]N.R.T.: Medicamento não disponível no Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33:75-87.
2. Reich SG. Essential tremor. *Med Clin North Am*. 2019;103:351-356.
3. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med*. 2018;378:1802-1810.
4. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019. [Epub ahead of print.]
5. Nance MA. Genetics of Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:3-14.
6. McCusker EA, Loy CT. Medical management of motor manifestations of Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:141-150.
7. Mestre TA, Shannon K. Huntington disease care: from the past to the present, to the future. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;44:114-118.
8. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, et al. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2307-2316.
9. Mencacci NE, Erro R, Wiethoff S, et al. *ADCY5* mutations are another cause of benign hereditary chorea. *Neurology*.

2015;85:80-88.
10. Santens P, Van Damme T, Steyaert W, et al. *RNF216* mutations as a novel cause of autosomal recessive Huntington-like disorder. *Neurology*. 2015;84:1760-1766.
11. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:51-63.
12. Jinnah HA, Hess EJ. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46(suppl 1):S62-S65.
13. Zech M, Jech R, Havrankova P, et al. *KMT2B* rare missense variants in generalized dystonia. *Mov Disord*. 2017;32:1087-1091.
14. Erro R, Tinazzi M, Morgante F, et al. Non-invasive brain stimulation for dystonia: therapeutic implications. *Eur J Neurol*. 2017;24:1228-e1241.
15. Huang AY, Yu D, Davis LK, et al. Rare copy number variants in *NRXN1* and *CNTN6* increase risk for Tourette syndrome. *Neuron*. 2017;94:1101-1111.
16. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92:896-906.
17. Janik P, Szejko N. Aripiprazole in treatment of Gilles de la Tourette syndrome—new therapeutic option. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52:84-87.
18. Eberhardt O, Topka H. Myoclonic disorders. *Brain Sci*. 2017;7:1-26.
19. Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, prevention, and assessment of tardive dyskinesia and advances in treatment. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:1136-1147.

20. Citrome L. Clinical management of tardive dyskinesia: five steps to success. *J Neurol Sci*. 2017;383:199-204.
21. Trotti LM. Restless legs syndrome and sleep-related movement disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:1005-1016.
22. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87:2585-2593.
23. Ondo W. Deep brain stimulation (DBS) for severe restless legs syndrome: therapeutic and physiologic considerations. *Sleep Med*. 2017;31:93-94.
24. Maas RP, van Gaalen J, Klockgether T, et al. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. *Neurology*. 2015;85:96-103.
25. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16:525-551.
26. Bürk K. Friedreich ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias*. 2017;4:1-9.
27. Sun YM, Lu C, Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype—a review. *Clin Genet*. 2016;90:305-314.
28. Teive HAG, Camargo CHF, Munhoz RP. More than ataxia—movement disorders in ataxia-telangiectasia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:3-8.
29. Manes M, Alberici A, Di Gregorio E, et al. Docosahexaenoic acid is a beneficial replacement treatment for spinocerebellar ataxia 38. *Ann Neurol*. 2017;82:615-621.

**Mulher de 49 anos se apresenta com história de 5 anos de movimento involuntário da cabeça em direção ao ombro direito. Às vezes, o movimento apresenta um componente de tremor ou de abalo. O movimento involuntário está associado a dor nos músculos no lado direito posterior do pescoço. Os movimentos do pescoço estão interferindo nas atividades diárias dela, particularmente na participação em reuniões, leitura, assistir à TV (a paciente prefere ficar deitada para essa última atividade) e dirigir. Inicialmente, ela descobriu que, ao tocar levemente o lado esquerdo da face ou do queixo, era possível manter a cabeça na posição média, mas essa manobra tornou-se menos efetiva mais recentemente. Ela não tem outras queixas neurológicas. As histórias anterior e familiar são normais e ela nega o uso de quaisquer medicamentos com prescrição. No exame, ela apresenta rotação e inclinação da cabeça para o ombro direito e não é capaz de manter a cabeça na linha média por mais de 15 segundos. Quando solicitada a deixar a cabeça adotar a posição preferida, a cabeça se apoia no ombro, com uma rotação de quase 90° e inclinação significativa. A paciente também apresenta leve tremor postural e de ação nas mãos. O restante do exame está normal. Qual das afirmações a seguir é falsa?**

A. A anamnese e o exame clínico são típicos de distonia cervical idiopática de início adulto.

B. A análise genética, incluindo avaliação de mutações nos genes *torsin A* e *THAP1*, seria provavelmente negativa e, em geral, não é indicada.

C. A estimulação cerebral profunda não é considerada uma opção se os medicamentos e a toxina botulínica falharem, especialmente em razão da natureza muito focal da distonia.

D. As injeções de toxina botulínica são consideradas apropriadas como a primeira linha de tratamento.

E. É importante obter a história dos medicamentos desses pacientes, dado o potencial para a distonia tardia manifestar esse fenótipo.

Concluir questão

**Você está examinando um estudante de 25 anos com história duradoura de movimentos bruscos, que começaram quando ele tinha 7 anos, com piscar excessivo dos olhos. Os sintomas, crescentes e decrescentes ao longo dos anos, incluíam várias contrações faciais, como torcer o nariz, abrir a mandíbula, movimentar a cabeça bruscamente, encolher os ombros, sacudir as mãos, contrair os músculos abdominais e pélvicos e chutar. Quando ele ainda era mais jovem, às vezes fazia sons de fungar o nariz ou limpar a garganta, mas jamais emitiu palavras ou outras vocalizações. O pai dele tinha**

**contrações faciais e fungadas, e a mãe tem tendência a comportamento obsessivo-compulsivo. O paciente não apresenta história de transtorno de comportamento ou de aprendizagem. Ele é um bom estudante e está pensando em se inscrever para a faculdade de Direito. Os movimentos estão impactando de maneira negativa sua vida social, e ele está preocupado que possam interferir em sua capacidade de ser bem-sucedido em sua entrevista para a faculdade. Qual das declarações a seguir é verdadeira?**

A. A terapia comportamental é útil no manejo de pacientes com esse transtorno.

B. A descrição dos movimentos do paciente é mais compatível com mioclonia multifocal, provavelmente em razão da "mioclonia essencial".

C. Essa síndrome constitui um transtorno relativamente raro, que é muito limitado ao grupo etário pediátrico.

D. A maioria dos pacientes com esse transtorno deverá ser considerada para um tratamento medicamentoso precoce para evitar os problemas atualmente experimentados por esse paciente.

E. A ausência de coprolalia ou do ato involuntário de blasfemar torna improvável que os sintomas do paciente atendam aos critérios para o diagnóstico de síndrome de Tourette.

Concluir questão

**Qual das afirmações a seguir relacionadas com os transtornos de movimento induzidos por medicamentos neurolépticos é verdadeira?**

A. Reações distônicas agudas ocorrem, mais frequentemente, em pacientes idosos que recebem neurolépticos atípicos.

B. A acatisia aguda é um efeito colateral idiossincrático que geralmente regride à medida que a dose do neuroléptico é aumentada.

C. A síndrome neuroléptica maligna continua uma complicação grave e, às vezes, fatal de neurolépticos típicos mais antigos, mas os agentes atípicos mais recentes são amplamente isentos desse efeito colateral.

D. A introdução de neurolépticos atípicos tem sido claramente associada à incidência reduzida de discinesia tardia.

E. A terapia de primeira linha da discinesia tardia orobucolinguomastigatória clássica é triexifenidil ou benzatropina 2 mg, 3 vezes/dia, seguida da redução e, se possível, da interrupção do neuroléptico causador.

Concluir questão

# 383

# ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

PETER A. CALABRESI

Os distúrbios de mielina abrangem uma ampla faixa de doenças, nas quais não há produção dessa substância (hipomielinização), a mielina normal não está formada (doença dismielinizante) ou a mielina normalmente formada é destruída ou não mantida apropriadamente (doença desmielinizante e mielinólise) (Tabela 383.1).[1] As doenças hipomielinizantes e dismielinizantes são raras e incluem uma série de leucodistrofias, que apresentam base genética e podem afetar a formação de mielina como um resultado primário ou secundário. As doenças desmielinizantes são muito mais comuns e incluem: esclerose múltipla (EM), que representa mais de 95% de todos os tipos de distúrbios de mielina do sistema nervoso central (SNC).

| Tabela 383.1 | Doenças da mielina. |
|---|---|
| **IDIOPÁTICAS** | |
| Desmielinização progressiva recorrente ou crônica (esclerose múltipla e suas variantes) | |
| Desmielinização monofásica (pode ser o primeiro episódio clínico de esclerose múltipla) | |
| Neurite óptica | |

Mielite transversa aguda

Encefalomielite disseminada aguda; leucoencefalopatia hemorrágica aguda

**INFECÇÕES VIRAIS**

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Pan-encefalite esclerosante subaguda (ver Capítulo 346)

**DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS E METABÓLICOS (ver Capítulo 388)**

Doença de sistemas combinados (deficiência de vitamina $B_{12}$)

Deficiência de cobre (colunas dorsais e neuropatia óptica subaguda)

Desmielinização do corpo caloso (doença de Marchiafava-Bignami)

Mielinólise pontina central

**SEQUELAS ANÓXICO-ISQUÊMICAS (ver Capítulo 376)**

Desmielinização cerebral pós-anoxia tardia

Encefalopatia isquêmica subcortical progressiva

**LEUCODISTROFIAS AFETANDO PRINCIPALMENTE A MIELINA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Adrenoleucodistrofia (doença de Schilder)

Doença de Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofia sudanofílica)

Degeneração esponjosa

Doença da substância branca evanescente

Outras (doença de Alexander, doença de Canavan)

Leucodistrofias dos sistemas nervosos central e periférico

Leucodistrofia metacromática

Leucodistrofia de células globoides (doença de Krabbe)

Alguns distúrbios da mielina apresentam patogênese distinta, na qual a ruptura da mielina é secundária. Além disso, em muitas doenças da mielina, o axônio degenera-se em razão do menor suporte trófico devido a perda de mielina, saúde prejudicada dos oligodendrócitos ou suscetibilidade aumentada à lesão na ausência da mielina. Essa observação levou à hipótese recente de que a perda de axônios é o substrato subjacente à incapacidade neurológica permanente na EM, adrenoleucodistrofia e, talvez, outras doenças da mielina.

## ESCLEROSE MÚLTIPLA

### DEFINIÇÃO

A EM é uma doença caracterizada por áreas multifocais de desmielinização no cérebro e na medula espinal, com infiltrados celulares inflamatórios associados, gliose reativa e degeneração axonal, que se manifesta tipicamente em adultos jovens com disfunção neurológica episódica. Embora a etiologia exata da EM permaneça enigmática, a evidência sugere que ela seja um ataque à mielina mediado pelo sistema imune, com perturbação secundária de axônios levando à incapacidade progressiva com o tempo, na maioria dos pacientes afligidos.

### EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual de EM varia de acordo com o local entre 1,5 e 11 casos por 100 mil pessoas e fica atrás somente de traumatismo como causa mais comum de deficiência neurológica em adultos jovens. Estudos recentes sugerem que o índice de incidência aumentou, em parte em razão do reconhecimento de mais casos em estágio mais precoce, mas provavelmente, também, em razão de uma incidência realmente crescente, especialmente nas mulheres. A prevalência é estimada em 150 por 100.000 na população adulta dos EUA, o que se traduz em aproximadamente 400

mil casos naquele país e em mais de 2 milhões em termos globais, mas esses números podem ser subestimados em virtude do reconhecimento incompleto da doença, mesmo em países desenvolvidos, e à incidência aumentada desde quando essas estimativas foram calculadas.

A EM ocorre 2 a 2,5 vezes mais frequentemente nas mulheres, uma predileção por sexo que é comum nas doenças autoimunes. A doença se manifesta, mais frequentemente, na terceira a quarta décadas de vida, mas com faixa de incidência por idade desde a adolescência até pessoas na casa dos 50 anos. Casos raros ocorrem em crianças ou em pacientes na faixa dos 60 anos, mas cuidado extremo se justifica nessas situações para excluir processos alternativos. Em muitos casos de EM de início tardio, os sintomas já existiam em anos anteriores e foram atribuídos a outras causas.

A EM é mais comum em pessoas de ascendência norte-europeia. Em muitas regiões do mundo, a EM é mais prevalente em latitudes temperadas (chegando a 1 em cada 500 pessoas em alguns locais) e torna-se menos comum em direção ao equador (1 em 20.000 ou relatos de caso raros somente em alguns locais), talvez em razão, em parte, de padrões de migração de pessoas com a mesma informação genética. Entretanto, a ausência de penetrância genética completa em estudos com gêmeos monozigotos e aumentos recentes na incidência em populações geneticamente estáveis sugerem fortemente um componente ambiental para a doença. Na verdade, uma epidemia de EM foi documentada nas Ilhas Faroe após a Segunda Guerra Mundial e numerosos outros *clusters* foram informados, embora um único desencadeador ambiental não tenha sido identificado.

Vários estudos ligaram o tabagismo (cigarros) ao risco para EM. Altos níveis de vitamina D e a exposição precoce e excessiva à luz do sol (queimaduras de sol) foram associados ao risco menor para EM, possivelmente relacionados aos efeitos benéficos de colecalciferol (vitamina D) em regular a resposta das células imunológicas.

## BIOPATOLOGIA E GENÉTICA

Gêmeos monozigóticos com EM mostram um índice de concordância entre 15 e 50%, comparado com apenas 3 a 5% de concordância em gêmeos

dizigóticos, coerente com um papel forte, porém incompleto, dos genes em causarem EM. O risco da doença durante a vida aumenta para 2 a 4% em indivíduos com um parente de primeiro grau com EM, comparado com o risco geral na população de 0,1%. Além disso, entre 10 e 20% dos pacientes com EM têm um parente de primeiro grau com outra doença autoimune, geralmente artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou doença autoimune da tireoide. A psoríase (ver Capítulo 409) e a doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 132) também podem ser mais comuns em pacientes com EM. Os modelos genéticos da doença são um forte argumento contra um único gene de EM e sugerem que muitos genes diferentes predispõem à EM e respondem por seus muitos fenótipos e sua sobreposição com outras doenças autoimunes. Estudos de ligação e de associação identificaram os antígenos leucocitários humanos (HLA) ou a região principal do complexo de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6p21 como um determinante genético para EM. A região do MHC classe II, envolvida na apresentação de antígeno para as células T $CD4^+$, é o *locus* mais fortemente associado. O alelo HLA-DR2 e, mais especificamente, o alelo HLA-DRB*1501 do haplótipo molecular têm sido repetidamente implicados. Múltiplos polimorfismos de nucleotídio único (SNPs) no gene do receptor alfa da interleucina-2 (IL-2) e do gene do receptor alfa de IL-7 também parecem estar associados a um risco mais alto de EM. Mais de 200 outros SNPs de genes foram identificados, a maioria dos quais relacionados à função imune. Embora padrões estejam surgindo para sugerir a desregulação de diferentes subconjuntos de células imunológicas, até hoje as associações não são suficientemente fortes para terem valor clínico para prognóstico.

## PATOLOGIA

A maioria dos casos caracteriza-se por áreas multifocais de desmielinização e cicatriz gliótica flagrante no cérebro e na medula espinal. As localizações clássicas dessas lesões, chamadas *placas*, são os nervos ópticos, a substância branca periventricular, a substância branca profunda, a substância branca justacortical, o corpo caloso, os pedúnculos cerebelares e a medula espinal dorsolateral. Entretanto, existe um viés de reconhecimento de lesões na substância branca, em razão da facilidade relativa de detectar

desmielinização e inflamação na substância branca, em comparação com a substância cinzenta. Na verdade, estudos patológicos mais recentes confirmaram desmielinização, dano neurítico e atrofia no córtex cerebral (superfície pial e intracortical ou justacortical) e em estruturas da substância cinzenta profunda, especialmente o tálamo. Em nível microscópico, é comum a observação de múltiplas áreas de infiltrados celulares inflamatórios perivenulares com extravasamento para os tecidos parenquimatosos ao redor. Na placa ativa aguda, células T auxiliares ($T_H$) CD4 são proeminentes nas áreas perivenulares. Acredita-se que citocinas proinflamatórias liberadas de células $T_H1$ (interferona-γ [IFN-γ]) e $T_H17$ (IL-17, fator de necrose tumoral [TNF] e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF]) sejam mediadoras do dano. Cada vez mais, grande quantidade de células T citotóxicas CD8 têm sido documentadas no tecido cerebral, especialmente no parênquima, e essas células podem mediar o dano direto aos axônios e aos oligodendrócitos por meio da liberação de proteases, como a granzima B. A maioria das células inflamatórias parenquimatosas, especialmente em placas crônicas, são macrófagos e $CD68^+$ micróglia. Adicionalmente ao influxo de células imunes em circulação, a ativação astroglial proeminente e, em alguns casos, a diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos ocorrem em resposta à lesão. Com o tempo, a inflamação torna-se menos proeminente no centro da placa, mas uma borda de inflamação crônica ativa com ativação microglial está presente em um bem demarcado limite entre mielina anormal e normal ilesa. Essa característica da EM é raramente observada em outros distúrbios da mielina. Embora os oligodendrócitos possam sobreviver, proliferar e resultar em remielinização parcial (placas sombras) em alguns casos precoces, esse processo quase nunca está completo na EM. Com o tempo, a remielinização é menos bem-sucedida, e células precursoras de oligodendrócitos parecem incapazes de se diferenciar em oligodendrócitos maduros com capacidade de produzir mielina.

O número de axônios danificados se relaciona com a extensão da inflamação. Além disso, dano axonal e até apoptose e perda neuronal são observados no córtex e na retina. A atrofia tanto do cérebro quanto da medula espinal, que ocorre mais rapidamente na EM do que no processo

normal de envelhecimento, reflete perda tanto de mielina quanto de axônios.

Nenhuma causa microbiana consistente foi revelada pelo exame cuidadoso de tecidos de EM à procura de patógenos infecciosos conhecidos. A expressão diferencial do herpes-vírus humano do tipo 6, que é adquirido pela maioria das pessoas na infância, foi observada em oligodendrócitos de pacientes com EM, mas ainda não se sabe se esse vírus é um cofator na desmielinização ou apenas um achado. A evidência sugere a possibilidade de que o evento mais precoce na EM possa ser um insulto aos oligodendrócitos, com ativação subsequente de células imunológicas residentes e recrutamento secundário de outras células do sistema imune somente nos estágios mais tardios.

Alguns patologistas acreditam que quatro subtipos distintos de EM possam ser discernidos, nos quais as características patológicas são semelhantes em todas as lesões, permitindo a classificação dos pacientes em categorias patológicas diferentes, em vez de apenas descrever a evolução das lesões com o tempo. As lesões do tipo I são caracterizadas por infiltrados inflamatórios perivenulares típicos consistindo, principalmente, em células T, com preservação de oligodendrócitos. As lesões do tipo II são similares às do tipo I, mas apresentam um componente humoral adicional com deposição de imunoglobulina G (IgG) e ativação do complemento. As lesões do tipo III são diferenciadas por não estarem baseadas ao redor de vênulas e por perda proeminente de glicoproteína associada à mielina e evidência de apoptose de oligodendrócitos. As lesões do tipo IV têm infiltrados inflamatórios mais similares àqueles nos tipos I e II, mas apresentam também a perda de oligodendrócitos como no tipo III. Essas variações no aspecto patológico podem começar a explicar os subtipos clínicos da doença.

## PATOGÊNESE

É possível que a hipótese autoimune esteja errada e que a inflamação observada na EM seja secundária a um processo degenerativo primário ainda não caracterizado. Os proponentes dessa teoria citam a evidência de aspectos patológicos de casos hiperagudos, nos quais os oligodendrócitos

parecem morrer antes da ocorrência de qualquer resposta imune sistêmica, assim como dados recentes revelando morte neuronal e axonal ou desmielinização na ausência de inflamação.

Macrófagos e micróglias, que constituem a maioria das células dentro do infiltrado parenquimatoso em placas de EM crônicas, são células apresentadoras de antígenos potentes e expressam HLA e moléculas coestimuladoras. Os macrófagos e a micróglia ativados também apresentam funções efetoras, incluindo a liberação de citocinas que são parcial (IL-6, TNF-α) ou completamente distintas das células T (IL-1β, IL-12 e IL-23). Em altas concentrações, essas citocinas podem danificar oligodendrócitos e neurônios e ativar células T.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Sintomas

A EM que pode se manifestar de várias formas nas diferentes faixas etárias, podendo inicialmente se mascarar em várias moléstias diferentes (Tabela 383.2; ver Tabela 383.1).[2] Na apresentação clássica, uma pessoa branca e jovem, mais frequentemente do sexo feminino, terá um surto agudo ou subagudo de visão ou sensibilidade prejudicada. Cansaço, depressão, urgência urinária, fraqueza, alteração do equilíbrio e coordenação prejudicada também são sintomas comuns. A natureza frequente e acentuadamente leve dos primeiros sintomas geralmente demove o paciente de buscar atenção médica ou não é suficientemente impressionante para estimular o médico a solicitar exames diagnósticos. Além disso, os pacientes podem, de início, apresentar poucos achados neurológicos objetivos, especialmente entre os surtos.

Parestesias de um membro que se mostram circunferenciais e não acompanham um dermátomo sugerem lesão da medula espinal; esses sintomas sempre se manifestam distalmente e, então, ascendem para envolver partes mais proximais do membro, espalham-se para o membro contralateral ou progridem de uma perna para um braço. Da mesma forma, sensações doloridas como uma faixa ao redor de um membro ou torso também sugerem um processo mielopático.

A mielite transversa incompleta é uma síndrome focal (parcial) da medula espinal que se mostra em geral inflamatória e que não acompanha territórios vasculares. Trata-se de uma apresentação comum de EM.

O sinal de Lhermitte, uma sensação elétrica movendo-se em sentido descendente pela coluna e para os membros à flexão do pescoço, é característica de mielite cervical de qualquer causa, incluindo EM. A perda franca de sensibilidade é menos comum como sintoma ou sinal precoce, mas é observada em casos mais avançados. Sensações de queimação, elétricas ou de dor profunda também são comuns em EM.

## Anormalidades sensoriais

No exame, os achados sensitivos mais comuns são a perda da percepção de vibração, mais proeminente nos pés, e nível medular incompleto de sensibilidade dolorosa ou vibratória, que são com frequência observadas em gradiente, em vez de em um nível sensitivo bem demarcado. O nível sensitivo pode ser assimétrico e diferir por modalidade sensitiva, devido à desmielinização isolada nas colunas dorsais, comparada aos tratos espinotalâmicos. Áreas irregulares e fragmentadas de prejuízo da sensibilidade, parecendo não anatômicas podem ocorrer, e alguns pacientes descrevem sensações bizarras como gotejamento de água ou insetos rastejando em uma área do corpo.

| Tabela 383.2 | Condições que podem ser confundidas por esclerose múltipla e outras doenças da mielina. |
|---|---|
| **DOENÇA VASCULAR** | |
| Doença cerebrovascular de pequenos vasos | |
| Vasculites | |
| Malformação arteriovenosa | |
| CADASIL, CARASIL, COL4A1 | |
| Síndrome de anticorpos antifosfolipídios | |
| **LESÕES ESTRUTURAIS** | |

Junção craniocervical, fossa posterior ou tumores espinais

Espondilose cervical ou hérnia de disco

Malformação de Chiari ou siringomielia

**DOENÇAS DEGENERATIVAS**

Mielopatia hereditária

Neuropatia hereditária

Degeneração espinocerebelar

**INFECÇÕES**

Infecção por HTLV-1

Mielopatia pelo HIV ou cerebrite relacionada ao HIV

Neuroborreliose (p. ex., doença de Lyme)

- Vírus JC/leucoencefalopatia multifocal progressiva

Neurossífilis

**OUTRAS CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS**

Lúpus eritematoso sistêmico

Síndrome de Sjögren

Sarcoidose

Encefalite autoimune

**SÍNDROMES DE DESMIELINIZAÇÃO MONOFOCAL OU MONOFÁSICA**

Mielite transversa

Neurite óptica

Neuromielite óptica/doença de Devic

Encefalomielite disseminada aguda

| OUTRAS CONDIÇÕES |
| --- |
| Tireoidite de Hashimoto com ou sem encefalopatia |
| Anormalidades inespecíficas na RM relacionadas a enxaqueca, envelhecimento ou traumatismo |
| Leucodistrofia |

CADASIL = arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia; CARASIL = arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia; COL4A1 = mutação de gene da cadeia alfa 1 do colágeno tipo IV; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV = vírus linfotrópico de células T humanas; RM = ressonância magnética.

## Sintomas visuais

A neurite óptica (ver Capítulo 396) é uma síndrome de manifestação clássica, geralmente com sintomas visuais em um olho. Nesse quadro, os pacientes quase sempre se queixam de dor na região periorbitária, que piora com o movimento lateral do olho. O comprometimento visual pode ser descrito como olhar através de vidro fosco ou de um véu. O escotoma ou área da maior perda sempre pode ser mapeado em distribuição centrocecal (ponto focal central à mancha cega lateralmente), a qual, em casos leves, pode estar evidente somente como dessaturação à cor vermelha usando a cabeça de um alfinete. Casos mais graves podem resultar em perda total da percepção da luz. Na maioria dos casos de neurite óptica aguda, a inflamação é retrobulbar (atrás da papila), de modo que nenhuma alteração imediata é visível no disco óptico, daí levando ao aforismo de que "o paciente não enxerga e o médico não enxerga". Entretanto, deverá haver um defeito papilar aferente relativo (pupila de Marcus-Gunn; ver Capítulo 396) com dilatação paradoxal do olho afetado ao estímulo luminoso direto, oscilando-se um *flash* de luz a partir do olho não afetado, no qual a constrição consensual foi induzida. Em casos de neurite óptica bilateral (nova ou antiga), essa anormalidade pode não ser visualizada. Geralmente, os pacientes recuperam substancialmente a visão, de maneira espontânea após semanas a meses. Mais tarde, o disco óptico pode se tornar pálido, especialmente na região temporal, um achado que reflete dano aos axônios

após inflamação e desmielinização, mesmo com a recuperação da acuidade visual normal. Com frequência, os pacientes sofrem um prejuízo visual crônico mais sutil para cores, acuidade visual com baixo contraste e sensibilidade ao contraste. O exame oftalmológico usando tabelas de acuidade visual com baixo contraste geralmente revela perda visual importante após quadro de neurite óptica que se manifesta clinicamente como nictalopia (cegueira noturna).

O prejuízo visual por comprometimento dos movimentos oculares de perseguição por doença no tronco encefálico ou cerebelar ocorre, mais em geral, no cenário de uma lesão aguda que afeta o fascículo longitudinal medial, que é a via neurológica para unir os olhos juntos nos movimentos sacádicos laterais. Os pacientes podem experimentar diplopia franca ou apenas visão turva, especialmente quando eles olham rapidamente para um lado, como olhar sobre os ombros de alguém enquanto dirigindo um veículo. O sinal neurológico desse problema é chamado de *oftalmoplegia internuclear* (ver Capítulo 396) e manifesta-se como adução lenta ou ausente de um olho com nistagmo na abdução do outro olho. Ele pode ocorrer bilateralmente ou existir somente em formas mais leves, de modo que o atraso de adução é imperceptível ao observador humano. A visão turva devido ao dano cerebelar com nistagmo é muito comum em EM e geralmente pior na mirada lateral ou vertical extrema. *Oscilopsia,* a sensação de que o ambiente está se movendo, quando na verdade não está, é outro sintoma de coordenação cerebelar prejudicada dos olhos. Os movimentos oculares sacádicos ou a perda da perseguição suave são comuns em EM e podem ser observados em várias condições neurológicas ou com o envelhecimento.

## Sintomas motores

Os sintomas motores mais comuns da EM são fraqueza e coordenação prejudicada em um membro inferior, com envolvimento ascendente de distal a proximal e habitualmente se disseminando para o membro inferior contralateral ou o membro superior ipsilateral. A lesão que causa esses sintomas fica, mais em geral, na medula espinal cervical em vez de na medula espinal torácica, mesmo quando o primeiro sinal é a queda parcial do pé. É provável que os axônios que têm que conduzir impulsos para

longas distâncias (toda a extensão da medula espinal) a partir de um sítio de desmielinização inflamatória tornem-se sintomáticos antes dos axônios que enviam sinais para sinapses mais próximas (células adjacentes ao corno anterior na medula espinal). Clinicamente, a fraqueza pode ser intensa e resultar em paralisia óbvia, ou ser tão sutil a ponto de não ser detectável. A fadiga e a fraqueza induzidas pelo calor, como demonstrado por sintomas focais (batida de um pé ou arrastando uma perna) ocorrendo depois de 15 a 20 minutos de exercício e resolvendo-se com o repouso são características de doença desmielinizante precoce. A ausência precoce de hiper-reflexia associada e de resposta plantar extensora (sinal de Babinski) podem dificultar a documentação do envolvimento do trato corticospinal. Mais tarde, com a EM mais estabelecida, sinais clássicos desse trato são, com frequência, evidentes e manifestam-se clinicamente como marcha espástica (hemiparética ou paraparética), cãibras musculares e clônus (alça reflexa sustentada), ocorrendo às vezes com alterações posicionais e confundidas com sinais de um tumor cerebelar.

A ataxia pode ocorrer como resultado do envio prejudicado de informações sensitivas até a medula espinal ou da desmielinização de vias cerebelares no tronco encefálico ou cerebelo. Com frequência, essas duas situações estão misturadas e podem ser confundidas ainda mais por perda visual e habilidade de fixação compensatória do olhar no ambiente deficiente; essa combinação em geral causa tontura em multidões, nas quais a fixação pode ser mais obscurecida. A dismetria apendicular resultando em tremor para alcançar um objeto é causa comum de coordenação prejudicada e destreza. A ataxia de membro inferior e do tronco pode resultar em marcha de base alargada (como um embriagado). Outros transtornos do movimento, como tremor postural e titubeação (tremor da cabeça), são muito menos comuns na EM. A *mioquimia* (movimentos musculares involuntários vermiculares) sob a pele, especialmente ao redor da face, é, porém, razoavelmente comum. Pseudoatetose e parkinsonismo podem ser visualizados em casos graves.

## Sintomas cognitivos e comportamentais

Mais de 50% dos pacientes com EM sofrem surtos de depressão de moderados a graves (ver Capítulo 369). Existe também incidência

aumentada de doença bipolar, que pode se manifestar após o tratamento de depressão ou tratamento com corticosteroides. O afeto pseudobulbar, o riso ou choro patológico, é observado em pacientes com doença mais avançada. Vários sintomas cognitivos, incluindo a perda de memória recente, dificuldade de encontrar palavras, problemas com multitarefas e fadiga cognitiva podem ser confundidos com depressão, mas são sintomas primários bem reconhecidos da patologia da EM. A maioria dos pacientes não progride para a demência (ver Capítulo 374), mas prejuízos cognitivos e comportamentais são as principais causas da perda do emprego e das discordâncias conjugais.

## Disfunção dos órgãos

Sintomas vesicais são extremamente comuns, mas com frequência não relatados, de modo que perguntas específicas devem ser feitas sobre frequência, urgência, incontinência ou retenção urinárias. A discriminação cuidadosa de uma bexiga espástica (espasmo do músculo detrusor) causando incontinência, de uma bexiga atônica ou de espasmo do esfíncter externo (os dois últimos causando retenção) levando à incontinência por transbordamento é crítico na preparação do tratamento (ver Capítulo 23). As infecções do trato urinário (ver Capítulo 268) devido à disfunção da bexiga podem agravar os sintomas de EM.

A disfunção intestinal manifesta-se, em geral, como constipação intestinal (ver Capítulo 127), que pode ser primária (relacionada ao envolvimento da medula espinal) ou secundária (relacionada à desidratação autoinduzida para manejar a frequência urinária ou os efeitos colaterais de medicamentos anticolinérgicos). A incontinência intestinal secundária a um esfíncter anal incompetente é menos comum e ocorre, com mais frequência, como um episódio de urgência fecal, às vezes relacionado a uma alteração na dieta ou doença diarreica, ou como sequela de compactação prolongada.

A disfunção sexual é comum e pouco discutida na EM. Nos homens, a disfunção erétil é frequente. Em mulheres e homens, a perda de libido e a incapacidade em atingir o orgasmo pode ocorrer como resultado dos medicamentos, perda de sensibilidade, piora dos sintomas induzida pelo calor, barreiras físicas à relação sexual (umidade da mucosa prejudicada, espasticidade e dor), depressão ou transtornos da imagem corporal.

## Sintomas sistêmicos

A fadiga é comum na EM, podendo estar ligada à depressão, mas que ocorre com frequência de maneira independente e pode ser o sintoma mais incapacitante da doença. A anamnese do sono é importante para excluir a fadiga diurna que resulta de sono interrompido secundário a episódios de dor, cãibras, polaciuria, apneia do sono, movimentos periódicos dos membros, depressão ou ciclos de sono-vigília interrompidos. A fadiga diurna, mesmo após uma boa noite de sono, pode ocorrer no meio da tarde e pode ser descrita como se sentindo "desligamento" ou exaustão total. Muitos pacientes obtêm benefícios de um breve cochilo diurno.

A sensibilidade ao calor, que é um sintoma clássico de EM, ocorre só em alguns pacientes. Até elevações menores da temperatura corporal podem piorar dramaticamente os sintomas (fenômeno de Uhthoff). Alguns pacientes se queixam de piora dos sintomas no clima frio, provavelmente relacionada ao aumento da disfunção de músculos já rígidos ou bloqueio de sinal coerente com a fisiologia conhecida da condução nervosa, que tem uma curva em U invertido da temperatura *versus* a condução.

## Gravidez

Mulheres com EM podem ter filhos, e a atividade da doença diminui durante a gestação, especialmente no terceiro trimestre, quando a frequência de exacerbações é reduzida em aproximadamente dois terços. Os surtos são mais frequentes nos primeiros 6 meses após o parto, mas não há evidência de que a gravidez altere a história natural da EM. Ainda não está claro se a amamentação altera ocurso da doença, mas ela é contraindicada para pacientes que reassumem medicamentos modificadores de doença após o parto.

## Tipos de esclerose múltipla

Os três principais tipos clínicos de EM são: recorrente remitente, secundária progressiva e progressiva primária. Cerca de 85 a 90% dos pacientes apresentam-se com EM recorrente remitente, caracterizada por episódios agudos ou subagudos de sintomas neurológicos novos ou piora dos antigos que aumentam em gravidade, platô e, então, a remissão parcial ou completa.

Os pacientes podem apresentar déficit residual não detectável, ou podem acumular deficiência permanente significativa a partir de um surto. A maioria dos pacientes com EM recorrente remitente convertem-se para a EM secundária progressiva após 20 a 40 anos. Esse estágio da doença, que se caracteriza por pelo menos 6 meses de piora progressiva sem evidência de surto, pode ser diagnosticado com confiança apenas de maneira retrospectiva. Alguns pacientes com EM secundária progressiva também apresentam surtos superpostos diferentes de seus períodos de piora progressiva, embora esses episódios tornem-se menos frequentes com o tempo. A EM progressiva primária, que se caracteriza por deterioração progressiva desde o início por pelo menos 1 ano sem história de surtos distintos, ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes. Ela é mais comum em homens de meia-idade e tipicamente tem mais envolvimento da medula espinal e menos lesões cerebrais inflamatórias.

A EM progressiva aguda (doença de Marburg) causa deterioração neurológica aguda ou subaguda, progressiva, levando à incapacidade grave em poucos dias a 1 mês em paciente sem história anterior de EM. Essa forma rara da doença pode progredir para um estado quadriplégico e embotado com óbito resultante de infecção intercorrente, aspiração ou falha respiratória em razão do envolvimento do tronco encefálico.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EM baseia-se na demonstração da presença de pelo menos duas lesões inflamatórias desmielinizantes referíveis a locais diferentes no SNC, ocorrendo em momentos distintos (geralmente ≥ 1 mês de diferença) e para as quais não existe explicação melhor. Os critérios diagnósticos permitem que o diagnóstico seja feito com base nos dados clínicos isolados, desde que testes de exclusão apropriados sejam realizados (Tabela 383.3).[3] A evidência clínica de uma lesão exige achados objetivos no exame neurológico, e não apenas um sintoma. Além disso, episódios repetidos de disfunção neurológica que poderiam ser explicadas com base em uma lesão (p. ex., uma lesão de junção cervicomedular causando disfunção do tronco encefálico e dos tratos cerebelar e corticospinal) não é evidência suficiente para diagnosticar EM.

| Tabela 383.3 | Revisões de 2017 dos critérios diagnósticos de McDonald para esclerose múltipla. |
|---|---|
| **APRESENTAÇÃO CLÍNICA** | **DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA** |
| Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões; ou uma lesão com ataque anterior | Nenhum* |
| Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de uma lesão | Disseminação no espaço, demonstrada por:<br>1. RM (Tabela 383.4) ou<br>2. Duas ou mais lesões detectadas por RM compatíveis com EM + LCR positivo com bandas oligoclonais específicas<br>3. Esperar por outro surto clínico implicando um local diferente |
| Um surto; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões | Disseminação no tempo, demonstrada por:<br>1. RM (ver Tabela 383.4) ou<br>2. Segundo surto clínico |
| Um surto; evidência clínica objetiva de uma lesão (apresentação monossintomática; | 1. Disseminação no espaço, demonstrada por:<br>a. RM (Tabela 383.4) ou<br>b. Duas ou mais lesões detectadas por RM compatíveis com EM + |

| | |
|---|---|
| síndrome clinicamente isolada | LCR positivo com bandas oligoclonais específicas e<br>2. Disseminação no tempo, demonstrada por:<br>a. RM (Tabela 383.4) ou<br>b. Segundo ataque clínico ou<br>c. Demonstração de bandas oligoclonais específicas no LCR |

*Deve-se descartar outras causas (p. ex., Tabela 383.2). LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; EM = esclerose múltipla. Modificada de Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

## Ressonância magnética

Não existe teste de laboratório diagnóstico definitivo para EM, mas a ressonância magnética (RM) do cérebro é extremamente útil e deve ser realizada em todos os pacientes nos quais a EM seja uma consideração diagnóstica.[4] Mais de 95% dos pacientes com EM clinicamente definida têm uma RM do cérebro anormal, e a presença de lesões brilhantes de sinal alto é tão característica da doença que uma RM do cérebro normal deverá sugerir um diagnóstico alternativo. A RM do cérebro é também útil em prognosticar um quadro futuro de EM à época de uma síndrome desmielinizante clinicamente isolada. Os achados específicos da RM permitem a confirmação da doença disseminada no tempo e no espaço (partes diferentes do cérebro ou da medula espinal) e evidência satisfatória para disseminação em tempo (Tabela 383.4). As placas de EM aparecem, tipicamente, como áreas de sinal alto (branco) nas imagens ponderadas em T2 – recuperação de inversão atenuada de fluido (FLAIR), que permitem a melhor discriminação das lesões supratentoriais suprimindo-se o sinal alto do líquido cefalorraquidiano (LCR) nos ventrículos (Figura 383.1). Em geral, as lesões variam em tamanho desde 2 mm a 2 cm; às vezes, placas maiores parecem tumores. Os aspectos de uma lesão na RM sugerindo EM incluem: formato elíptico, bordas discretas, falta de efeito de massa e realce com gadolínio. Os locais típicos incluem a área periventricular (perpendicular a ou encostando nas paredes dos ventrículos (Figura 383.2),

o corpo caloso, os pedúnculos cerebelares, o tronco encefálico, a área justocortical e a medula espinal dorsolateral (Figura 383.3). Lesões corticais e profundas da substância cinzenta também ocorrem, mas a visualização é menos nítida na RM convencional. O realce por gadolínio, que sugere permeabilidade da barreira hematencefálica, está relacionado a uma inflamação nova ou ativa nas lesões (Figura 383.4). Lesões que realçam em uma sequência ponderada em T1 geralmente apresentam uma lesão concomitante no mesmo local em uma imagem ponderada em T2. Entretanto, as lesões ponderadas em T2 podem se formar sem realce evidente. O realce com gadolínio pode ser homogêneo, central ou em padrão de anel; tipicamente ele persiste por 2 a 8 semanas e, por isso, pode passar despercebido em varreduras intermitentes. Áreas persistentes de sinal baixo nas imagens ponderadas em T1 antes do contraste ("buracos negros") se correlacionam com a evidência patológica de perda axonal e atrofia (Figura 383.5).

| **Tabela 383.4** | Critérios de RM em esclerose múltipla (recomendações do painel internacional: 2017). |
|---|---|
| **DISSEMINAÇÃO** | |
| A **disseminação no espaço** pode ser demonstrada por uma ou mais lesões hiperintensas em T2, que são características de esclerose múltipla em duas ou mais de quatro áreas do SNC: regiões cerebrais periventricular, cortical ou justocortical e infratentorial e medula espinal | |
| A **disseminação no tempo** pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões com realce e sem realce de gadolínio a qualquer momento ou por uma lesão nova hiperintensa em T2 ou com realce por gadolínio na RM de seguimento, com referência a um exame basal, independentemente do momento da RM da basal | |
| **DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA** | |

A **esclerose múltipla progressiva primária pode ser diagnosticada em pacientes com:**

- Um ano de progressão da incapacidade (retrospectiva ou prospectivamente determinada), independente de recorrência clínica

**Mais dois dos seguintes critérios:**

- Uma ou mais lesões hiperintensas em T2 características de esclerose múltipla em uma ou mais das seguintes regiões do cérebro: periventricular, cortical ou justocortical ou infratentorial
- Duas ou mais lesões hiperintensas em T2 na medula espinal
- Presença de bandas oligoclonais específicas no LCR.

SNC = sistema nervoso central; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética. De Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

## Líquido cefalorraquidiano

O exame do LCR é útil em muitos casos, mas não obrigatório em pacientes com apresentação clínica típica e evidência por RM de doença disseminada. A avaliação do LCR inclui contagem de células, proteína total, glicose, índice de IgG e eletroforese para avaliar um padrão de bandas oligoclonais com uma amostra sérica pareada. A presença de proteína básica de mielina não é específica para EM porque ela pode ser elevada após qualquer ruptura de tecido no SNC. Bandas de IgG oligoclonais no LCR ou um índice de IgG elevado fornece evidência para produção intratecal de imunoglobulinas. Entretanto, embora bandas oligoclonais sejam comuns em EM, elas também ocorrem com infecção ou outros processos imunomediados. Como resultado, o teste não tem especificidade para EM e tem sensibilidade de somente 85 a 90% de pacientes com EM clinicamente definitiva. Em síndromes clinicamente isoladas de desmielinização (ver posteriormente), a sensibilidade é ainda mais baixa (cerca de 50%). Além disso, a sensibilidade depende das técnicas laboratoriais da localidade. Bandas oligoclonais em espelho, no soro e no LCR, podem sinalizar um processo imune sistêmico com envolvimento do SNC.

A avaliação do LCR é geralmente recomendada se um diagnóstico alternativo for considerado, especialmente se houver suspeita de um processo infeccioso ou neoplásico (p. ex., febre, sudorese, história de viagem não rotineira, picada de carrapato ou erupção cutânea). A análise do LCR também pode ser útil se os critérios clínicos ou da RM estiverem incompletos para fornecer confirmação do diagnóstico.

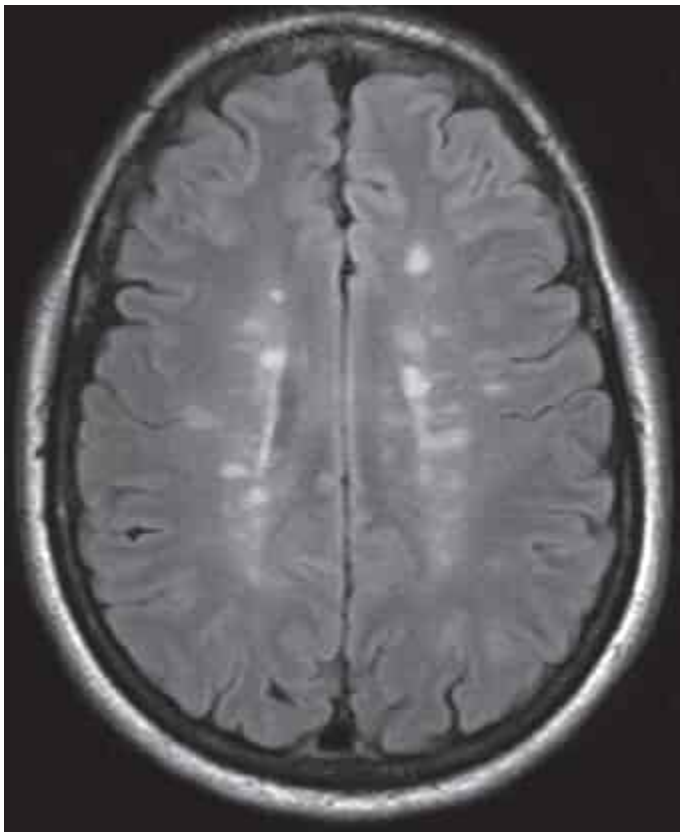

**FIGURA 383.1 Imagem FLAIR axial do cérebro de paciente com esclerose múltipla, revelando lesões clássicas periventriculares múltiplas e lesões de sinal alto na substância branca profunda.**

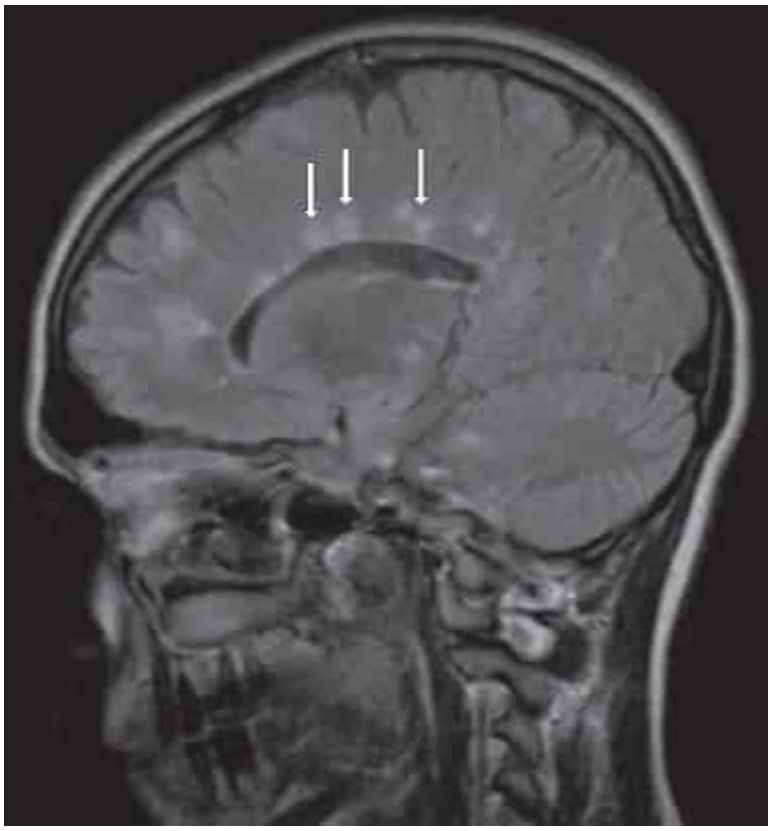

**FIGURA 383.2** **Imagem FLAIR sagital do cérebro de paciente com esclerose múltipla, revelando lesões periventriculares clássicas irradiando-se para fora dos ventrículos (*setas*).**

**FIGURA 383.3 Imagem ponderada em T2 sagital do cérebro e coluna cervical de paciente com esclerose múltipla.** A imagem mostra placa de sinal alto de C3-C5 na medula espinal.

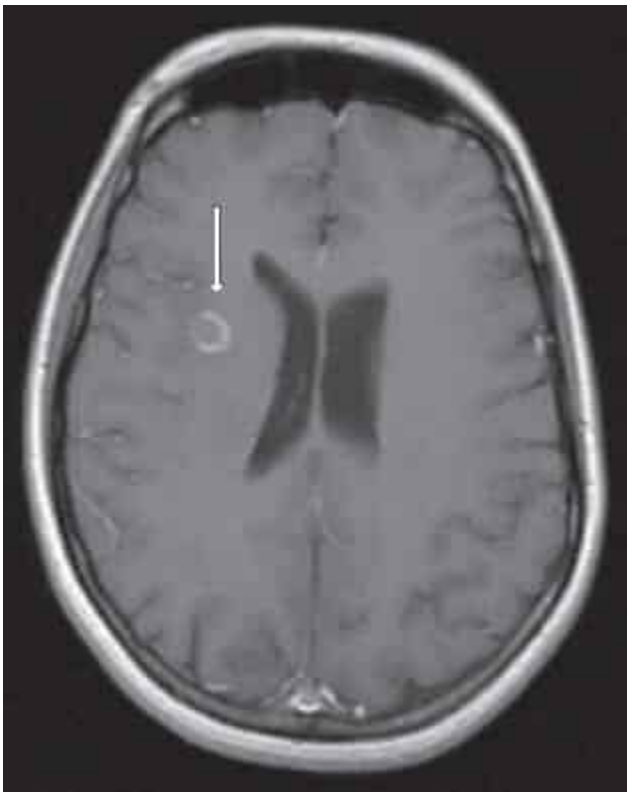

**FIGURA 383.4** **Imagem ponderada em T1 após contraste de gadolínio axial mostrando lesão ativamente inflamada com realce anular (*seta*) em paciente com esclerose múltipla.**

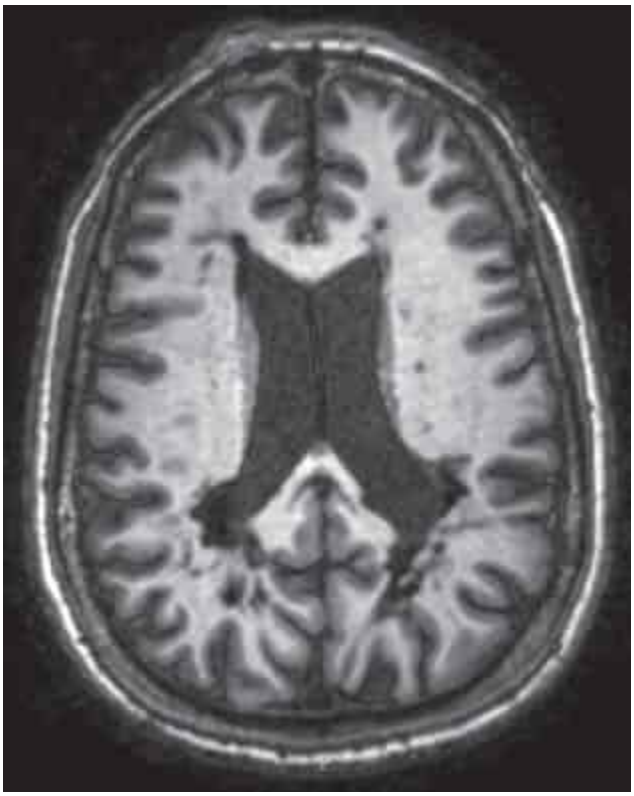

**FIGURA 383.5 Imagem ponderada em T1 axial mostrando numerosas áreas de sinal baixo em T1 ("buracos negros"), dilatação ventricular e atrofia difusa.**

## Testes de potencial evocado

Os potenciais evocados (ver Capítulo 368) podem ser úteis em algumas situações para documentar a evidência objetiva de condução diminuída devido à desmielinização em locais diferentes daqueles reconhecidos clinicamente. Entretanto, potenciais evocados visuais (PEVs), potenciais evocados auditivos do tronco encefálico, e potenciais evocados somatossensoriais são menos sensíveis e menos específicos para EM que a RM de alta resolução. PEVs multifocais podem ser mais sensíveis que PEVs globais em revelar áreas focais de condução anormal ao longo do nervo óptico.

## Tomografia de coerência óptica

Esse exame é realizado com um dispositivo instalado no consultório que usa o reflexo da luz infravermelha (de fonte exógena direcionada através da pupila) na parte posterior do olho para quantificar a espessura dos tecidos da retina, incluindo a camada de fibras nervosas da retina peripapilar e as camadas da mácula. Esse teste, que tem sido amplamente usado no glaucoma, pode monitorar danos às células dos axônios das células ganglionares da retina, tanto no quadro de neurite óptica aguda quanto na detecção de dano neuroaxonal subclínico (e-Figura 383.1). O afinamento da camada de fibras nervosas da retina se relaciona com atrofia cerebral e pode ser útil como marcador substituto da neurodegeneração mais global em EM.

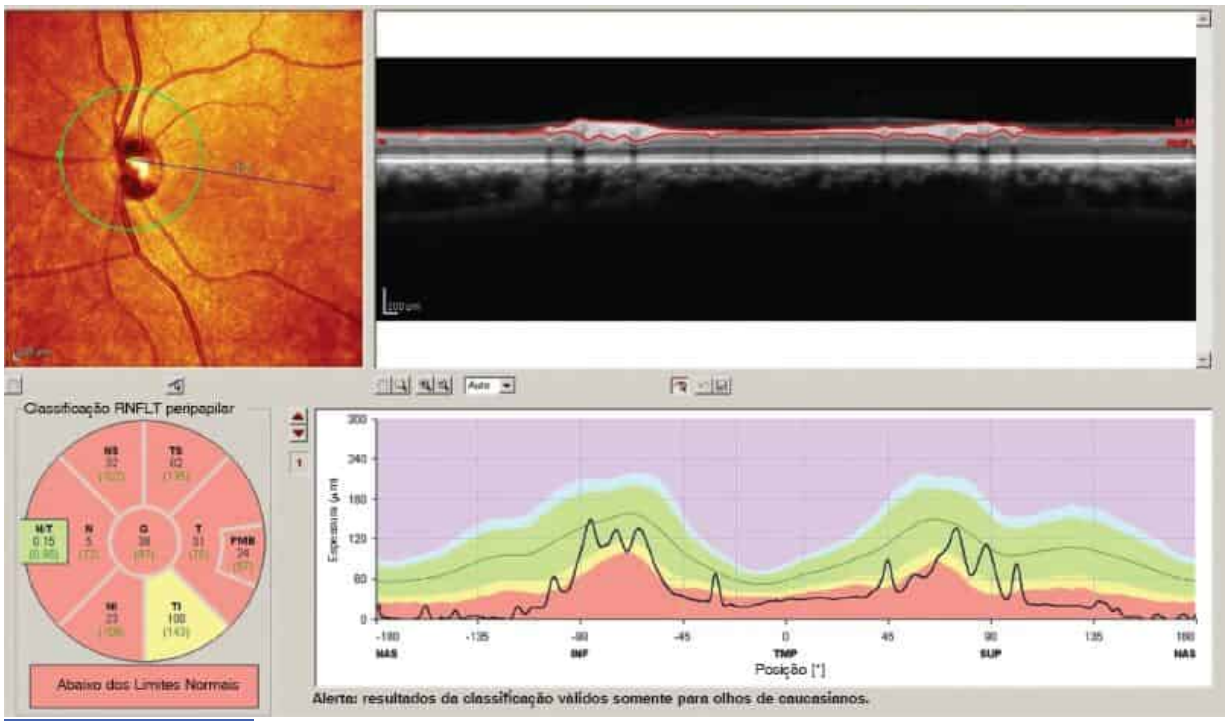


**E-FIGURA 383.1 Tomografia de coerência óptica de domínio espectral de alta resolução.** Varredura de retina de um paciente com esclerose múltipla e história de neurite óptica no olho examinado. No *alto à esquerda*, uma foto do fundo de olho; no *alto à direita* está o mapa tomográfico da camada de fibras nervosas da retina peripapilar. Os painéis inferiores mostram dados quantitativos regionais e mapas coloridos com base em percentil comparado com controles sadios combinados por idade e sexo (*verde* é o percentil do 5º ao 95º, *amarelo* é o 5º percentil e *vermelho* é o 1º percentil). RNFLT =espessura da camada de fibras nervosas da retina (do inglês, *retinal nerve fiber layer thickness*).

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de EM pode ser tão claro que é reconhecido pelo paciente e prontamente confirmado por um médico generalista, ou tão obscuro que até especialistas com experiência discordam dele.[5] Muitos processos (ver Tabela 383.2) podem imitar os achados clínicos, radiológicos e do LCR associados à EM, e não há teste diagnóstico padrão-ouro que seja 100% sensível e específico para a doença. Em um estudo, as condições mais comuns confundidas como EM foram enxaqueca (ver Capítulo 370), fibromialgia (ver Capítulo 258) e transtornos conversivos ou psicogênicos (ver Capítulo 369).[6]

Os processos que imitam EM incluem lesões estruturais, especialmente da base do crânio, nas quais uma lesão pode causar sintomas de vários tratos diferentes e percebidos em locais diferentes no corpo. As malformações de Chiari com ou sem siringe (ver Capítulo 389), hérnia de disco (ver Capítulo 372), espondilose cervical e tumores de baixo grau (ver Capítulo 180) podem produzir sintomas de EM tanto em pacientes recentes quanto naqueles que já têm a doença, mas que também sofrem um segundo processo.

Várias doenças infecciosas podem imitar a EM. Os exemplos incluem: os vírus linfotrópico de células T humanas dos tipos I e II (mielopatia viral associada ou paraparesia espástica tropical; ver Capítulo 354); o vírus da imunodeficiência humana (neuropatia, mielopatia, prejuízo cognitivo, alterações na substância branca do SNC, Capítulo 366); neuroborreliose (doença de Lyme, Capítulo 305); neurossífilis (ver Capítulo 303); vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353); citomegalovírus (ver Capítulo 352); herpes-vírus simples (ver Capítulo 350); mielite por vírus varicela-zóster (ver Capítulo 351) e vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva, Capítulo 346).[7]

As doenças inflamatórias que em geral envolvem outras partes do corpo podem concomitantemente afetar ou, raramente, se manifestar no SNC. Os exemplos incluem: sarcoidose (ver Capítulo 89), lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252) e vasculites (ver Capítulo 254). A encefalite autoimune, embora em geral mais fulminante e com aspectos de diferenciação como convulsões e transtorno comportamental, pode ser confundida com EM. A doença vascular isquêmica secundária a qualquer causa também pode lembrar a

EM. Distúrbios metabólicos e nutricionais que podem imitar EM incluem: deficiência de vitamina $B_{12}$ e acidemia metilmalônica (em alguns casos distinta da deficiência de cianocobalamina). Raramente, a mielinólise pontina central (ver Capítulos 108 e 388) é confundida com EM. A doença da tireoide (ver Capítulo 213) pode imitar a fadiga da EM e causar disestesias e transtornos do nervo óptico e músculos oculares. A deficiência nutricional (ver Capítulo 203) e a má absorção foram associadas à desmielinização e podem imitar EM. A deficiência de cobre pode causar patologia da coluna dorsal, neuropatia, anemia e neuropatia óptica. A deficiência de vitamina D (ver Capítulo 231), que está se tornando cada vez mais comum, pode causar fraqueza proximal, fadiga, astenia, perda óssea e função imune prejudicada. A deficiência de vitamina A, embora não comum em países industrializados, pode causar cegueira noturna e disfunção imune.

As síndromes desmielinizantes monofásicas com ou sem múltiplas outras lesões frequentemente, mas nem sempre, progridem para se tornarem EM (ver posteriormente). A atrofia espinocerebelar e a mielopatia hereditária causam doença de progressão lenta, mas não causam anormalidades sensoriais e visuais.

As doenças hereditárias são cada vez mais reconhecidas como imitadoras de EM. A atrofia espinocerebelar pode se manifestar como mielopatia progressiva e ataxia. A variedade de neuropatias genéticas (mitofusinopatias de CMT tipo 2, doença de corpúsculos de poliglicosano do início adulto, Capítulo 392), ataxias (de Friedreich, telangiectasia-ataxia, Capítulo 382), doenças mitocondriais (atrofia óptica progressiva, de Leber, encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular encefálico [MELAS], epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas [MERRF], Capítulo 393) e doenças metabólicas (distúrbios do ciclo da ureia, Capítulo 194) podem ter manifestações de SNC que eventualmente levam ao diagnóstico incorreto.

## TRATAMENTO

O tratamento da EM pode ser dividido em medicamentos designados para alívio dos sintomas, em medicamentos

designados para modificar o curso da doença e em medidas não medicamentosas.[8] Muitos medicamentos visam aos aspectos específicos da EM: depressão, fadiga, espasticidade muscular, dor, insônia e disfunção vesical, intestinal e sexual. Antes de se considerar uma terapia sintomática, o paciente deverá ser orientado sobre a finalidade do medicamento e o perfil de efeitos colaterais. Ao aprender que esses fármacos não exercem impacto duradouro sobre a atividade da doença, os pacientes podem escolher não usar esses fármacos apenas para alívio dos sintomas. As terapias sintomáticas começam melhor com doses baixas e, com frequência, demandam titulações para obter o equilíbrio ótimo entre eficácia e efeitos colaterais.

**Tratamento de sintomas específicos**

A depressão e a labilidade emocional são sintomas comuns da EM. Além dos cuidados apropriados de suporte e aconselhamento, a terapia antidepressiva com um dos medicamentos serotoninérgicos ou noradrenérgicos “de ativação” (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina ou bupropiona) pode ser benéfica para a depressão, assim como para ansiedade e sintomas de pânico (Tabela 369.5). A maioria dos pacientes não parece tolerar bem a paroxetina por muito tempo; fluoxetina e sertralina funcionam para pânico e ansiedade. Pacientes sofrendo dor ou insônia podem se beneficiar mais de antidepressivos sedativos (amitriptilina, nortriptilina ou trazodona) administrados à noite, ao se deitar, os quais podem ter os benefícios anticolinérgicos adicionais sobre urgência urinária.

O manejo da espasticidade inclui fisioterapia, alongamento e administração ou de baclofeno (5 a 160 mg em doses divididas) ou tizanidina (2 a 32 mg em doses divididas). Cada medicamento deverá ser iniciado como agente único em dose baixa à noite, ao se deitar, aumentando gradualmente a dose para 3 ou 4 vezes/dia, com uma dose maior ao se deitar visando aos sintomas noturnos. A redução progressiva do tônus muscular pode resultar em fraqueza. O baclofeno nunca deverá ser

suspenso abruptamente, em razão do potencial para uma reação de abstinência intensa.

A urgência urinária resultante do espasmo do músculo detrusor pode ser tratada efetivamente com anticolinérgicos (antimuscarínicos) como oxibutinina (5 a 20 mg em doses divididas) ou tolterodina (1 a 4 mg) ou, ainda, injeções intravesiculares focais de toxina botulínica, mas esses agentes podem causar hesitação ou retenção urinária temporária. A ultrassonografia da bexiga permite avaliação precisa à beira do leito do volume residual pós-micção para determinar se um paciente está retendo volumes de urina excessivos (> 50 mℓ é anormal, mas > 300 mℓ exige intervenção). A retenção urinária pode ser melhorada removendo-se medicamentos conhecidos com indutores do problema (p. ex., anticolinérgicos e opioides). A retenção urinária primária é difícil de tratar com medicamentos, mas o espasmo do esfíncter externo pode ser tratado com um bloqueador dos receptores $\alpha_{1a}$-adrenérgicos, como tansulosina (0,4 a 0,8 mg) e doxazosina (1 a 8 mg). O betanecol (10 a 150 mg, em doses divididas) pode ser tentado para a bexiga atônica, mas a cateterização intermitente geralmente é necessária. Causas alternativas de sintomas, como infecções do trato urinário, dilatação da próstata ou alterações anatômicas após a gravidez deverão ser consideradas e manejadas separadamente. A retenção urinária prolongada predispõe a infecções, dano estrutural à bexiga e aos rins, e malignidade. Volumes residuais persistentes pós-micção superiores a 300 mℓ deverão ser tratados clinicamente, com cateterização direta intermitente recomendada para pacientes com retenção de grande volume refratária à terapia medicamentosa.

As disestesias dolorosas e os espasmos distônicos paroxísticos podem ser manejados efetivamente com medicamentos antiepilépticos (gabapentina, 300 a 5.400 mg/dia em doses divididas; pregabalina 75 a 600 mg/dia em doses divididas; ou oxcarbazepina, 300 a 2.400 mg/dia em doses divididas) ou antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 10 a 150 mg;

ou nortriptilina, 10 a 50 mg). Pacientes com neuralgia do trigêmeo (ver Capítulo 370) podem responder a esses fármacos ou ao baclofeno, misoprostol, toxina botulina ou cirurgia de descompressão; a consideração de tratamento de ataque intravenoso com um medicamento antiepiléptico (ver Capítulo 375) vale a pena para episódios de dor aguda e intensa.

A disfunção sexual em EM é, em geral, multifatorial. Pacientes com disfunção erétil geralmente respondem bem aos inibidores de fosfodiesterase tipo 5, os quais reforçam a vasodilatação do pênis (ver Capítulo 221). A orientação sobre o uso de lubrificação, de estimulação sensorial alternativa e o efeito adverso do calor podem melhorar a função sexual.

Os sintomas relacionados à sensibilidade ao calor podem melhorar ao esfriamento. Dispositivos de resfriamento podem evitar esse fenômeno, mas não há benefício persistente em induzir a hipotermia.

### Tratamentos sistêmicos

Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona, 1 g/dia por via oral [VO] ou intravenosa [IV] por 3 a 5 dias) são equivalentes[A1] um ao outro para encurtar a duração e a intensidade de sintomas de uma exacerbação aguda, mas não têm efeito comprovado na incapacidade duradoura. A imunoglobulina intravenosa (IVIG) e a plasmaférese ocasionalmente beneficiam pacientes refratários aos esteroides, mas grandes estudos clínicos randomizados e controlados com placebo em EM recorrente falharam em mostrar benefícios coerentes, talvez porque só pacientes com a doença do tipo II (componente humoral) têm a probabilidade de responder.

### Tratamentos modificadores da doença aprovados

Múltiplos agentes modificadores de doença foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA: IFN-beta 1b (Betaseron® e Extavia®), IFN-beta 1a (Avonex®), IFN-beta 1a (Rebif®), IFN-beta 1a peguilada (Plegridy®), acetato de glatirâmer (Copaxona® e Glatopa®), natalizumabe (Tysabri®),

alentuzumabe (Lemtrada®), mitoxantrona (Novantrone®), fingolimode (Gilenya®), teriflunomida (Aubagio®), fumarato de dimetila (Tecfidera®) e ocrelizumabe (Ocrevus®). Todos esses agentes estão aprovados para EM remitente recorrente, e a mitoxantrona é indicada para formas deteriorantes de EM e para EM secundária progressiva. Ocrelizumabe é o único medicamento aprovado para EM progressiva primária.[9,10]

Os cinco agentes IFN-beta reduzem a taxa de surto em aproximadamente um terço.[A2] A IFN-beta 1b (8 milhões de unidades internacionais [IU], subcutâneas [SC], dia sim, dia não [Betaseron® e Extavia®]) e IFN-beta 1a (30 µg intramuscular [IM] semanal [Avonex®] ou 22 a 44 µg SC, 3 vezes/semana [Rebif®]) e IFN-beta 1a (125 µg cada 14 dias SC [Plegridy®]) parecem ter início de ação mais rápido, talvez por se basearem em seu regime de dosagem, comparadas com IFN-beta 1a (30 µg/semana IM). Entretanto, IFN-beta 1a (Avonex®) e IFN-beta 1a (Plegridy®) peguilada semanais são menos imunogênicas e resultam em incidência de 3 e 1% de anticorpos neutralizantes, respectivamente, que reduzem eficácia, em comparação com 20 a 30% para as outras preparações de IFN-beta. Os principais efeitos colaterais da IFN-beta são uma reação semelhante à da gripe (febre baixa, calafrios e mialgias 6 a 24 horas após a injeção), reações locais no sítio da aplicação (dor, eritema e, raramente, necrose) e níveis elevados de aminotransferase (raramente hepatite grave). Esses efeitos colaterais podem ser administrados, iniciando-se o medicamento lentamente e com profilaxia com paracetamol e agentes anti-inflamatórios não esteroidais, e eles regridem, na maioria dos pacientes, após 3 a 6 meses. Os efeitos colaterais permaneceram típicos dos medicamentos IFN-beta, mas parecem ser mais intensos que outras preparações de IFN-beta 1a em alguns pacientes.

O acetato de glatirâmer é um copolímero de quatro aminoácidos designado para imitar a proteína básica da mielina; aplicado SC 20 mg/dia ou 40 mg SC, 3 vezes/semana, ele também reduz surtos em cerca de um terço, sendo bem tolerado

pela maioria dos pacientes.[A3] Os principais efeitos colaterais são reações locais no sítio da injeção (inchaço, urticária e lipoatrofia tardia) e uma reação sistêmica rara, autolimitada (15 a 20 minutos) consistindo em dor no tórax, palpitações e ansiedade. Nenhum monitoramento de análise de sangue é exigido para esse medicamento. O efeito do acetato de glatirâmer nas imagens de RMs ponderadas em T2 e nas lesões com realce por gadolínio é menos dramático que aquele para as IFNs (redução de 30%), talvez porque seu efeito primário não esteja na barreira hematencefálica.

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra a cadeia da alfa$_4$-integrina da molécula VLA-4 de adesão de leucócitos. Na dose de 300 mg IV cada 4 semanas, ele reduz o surto em 68%, comparado com o placebo, e reduz lesões com realce de gadolínio em 92%.[A4] Ele também pode reduzir levemente a progressão na EM secundária progressiva.[A5] Entretanto, cerca de 1 em cada 500 pacientes desenvolve infecção cerebral pelo vírus JC (ver Capítulo 346) após 24 meses de exposição, o que causa a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). O risco de LEMP parece ser substancialmente mais alto em pacientes com títulos de anticorpos séricos desse vírus superiores a 0,9 (1 em 100 a 200), comparado com os pacientes com título baixo ou soronegativos, nos quais o risco é inferior a 1 em 1.000. Tais dados podem ajudar a guiar a segurança do uso a longo prazo; entretanto, os resultados podem se alterar com o tempo, de modo que os pacientes precisam de análises repetidas.

Alentuzumabe, um anticorpo monoclonal que visa ao CD52 em linfócitos e monócitos, reduz as taxas anualizadas de surto em cerca de 50% e pode reduzir a progressão da incapacidade comparado com IFN-beta 1a.[A6] O medicamento é aplicado em cursos anuais, com 12 ou 24 mg/dia durante 5 dias consecutivos no ano 1 e por 3 dias nos anos 2 e 3. Efeitos colaterais graves associados ao alentuzumabe incluem risco de 20 a 25% de desenvolvimento de doença autoimune da tireoide e casos raros

de púrpura trombocitopênica imune (ver Capítulo 163), anemia hemolítica autoimune (ver Capítulo 151), neutropenia autoimune (ver Capítulo 158) e síndrome de Goodpasture (ver Capítulo 113).

Mitoxantrona, um agente antineoplásico antracenediona com atividade imunossupressora potente, está aprovada para atenuar a progressão da incapacidade neurológica e reduzir o índice de surto em pacientes com EM remitente recorrente e EM secundária progressiva.[A7] A dose recomendada é de infusão IV de 5 a 10 mg/m$^2$ cada 3 meses, e o uso vitalício desse medicamento é limitado a 2 a 3 anos (ou dose cumulativa de 120 a 140 mg/m$^2$) em razão de sua cardiotoxicidade.

Fingolimode é um modulador do receptor de esfingosina-1 fosfato, que é administrado por via oral, 0,5 mg/dia, e que reduz a taxa de surto e progressão da doença, comparado com placebo e com a terapia com IFN.[A8] Em geral, ele não é considerado como terapia de primeira linha, porque seus riscos, incluindo bloqueio cardíaco tipo 2 e encefalite por herpes, são preocupantes, especialmente em pessoas jovens, de outra forma saudáveis com EM. Os efeitos colaterais do fingolimode incluem bradicardia de primeira dose, edema macular e infecções respiratórias.

Teriflunomida está aprovada como agente oral para EM com base em dois estudos clínicos de fase 3, nos quais a taxa anualizada de surto foi reduzida em 31%, comparada com placebo, e a incapacidade também se reduziu.[A9] A dose do medicamento é 7 ou 14 mg/dia VO e exige monitoramento com exames de sangue para raras toxicidades hepáticas e renais.

Fumarato de dimetila oral (240 mg, 2 vezes/dia)[A10] reduz a taxa de surto anualizada e a progressão da doença, além de suprimir lesões ativas em imagens de RM com eficácia similar àquela da teriflunomida.[A10b] Casos raros de LEMP foram informados em pacientes com linfopenia grave prolongada (< 500/μℓ), e o monitoramento estrito é recomendado.

A única terapia aprovada pela FDA para EM progressiva primária é o ocrelizumabe (Ocrevus®, 600 mg IV cada 6 meses),

um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 que elimina rapidamente as células B e reduz substancialmente a taxa anualizada de surto em cerca de 45%, comparado com a IFN-beta 1a.[A11,A12] Além disso, ocrelizumabe reduz lesões com realce por gadolínio em cerca de 95%. Os efeitos colaterais relacionados à infusão são comuns, mas podem ser manejados com corticosteroides (p. ex., prednisona 100 mg antes da infusão) e anti-histamínicos (p. ex., difenidramina 50 mg antes da infusão). Ocrelizumabe também reduz o índice de progressão da incapacidade em cerca de 25% em pacientes com EM progressiva primária.

Várias outras estratégias de depleção de células B estão sendo analisadas em EM. Atacicepte, uma terapia visando às células B, não tem efeito na EM ou, na verdade, piora o quadro, levantando questões sobre o subconjunto de células B de memória que podem ser patogênicas. Além disso, os efeitos colaterais a longo prazo de depleção sustentada de células B permanecem obscuros.

**Outras terapias**

Rituximabe (1.000 mg IV com intervalo de 2 semanas, repetida cada 6 meses) é um anticorpo monoclonal que elimina linfócitos B e pode reduzir significativamente lesões cerebrais inflamatórias e o surto em cerca de 50% por até 48 semanas em pacientes com EM remitente recorrente.[A13] Entretanto, ele não foi eficaz em EM progressiva primária. A cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 3,5 ou 5,25 mg/kg/dia) administrada em um curso curto uma vez por ano reduz a taxa de surto anualizada em 55% e a progressão da doença em um terço, comparada com placebo.[A14] Esses dois medicamentos podem ter um papel relevante no tratamento da EM, mas também têm efeitos imunossupressores globais que aumentam o risco de infecções graves e, possivelmente, outras complicações sistêmicas.

A dalfampridina de liberação sustentada, um bloqueador do canal de potássio Kv1.4, 10 mg 2 vezes/dia, melhora a marcha

em 35% dos pacientes, comparados com somente 8% dos pacientes recebendo placebo. Trata-se de um medicamento aprovado pela FDA como terapia sintomática para EM.[A15] Apenas um subconjunto de pacientes parece se beneficiar e a dalframpidina é contraindicada em pacientes com história de convulsões e pode causar tontura, insônia e aumento de parestesias dolorosas. Siponimode, um modulador seletivo do receptor da esfingosina 1-fosfato, pode reduzir o risco de incapacidade progressiva em pacientes com EM secundária progressiva "ativa", conforme indicado em bula.[A16]

Outras formas de imunossupressão, incluindo laquinimode, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida podem ter alguma eficácia em EM, embora nenhum estudo clínico definitivo tenha sido conduzido com esses agentes nem perfis de segurança tenham superado os riscos, e nenhum ainda foi aprovado para EM pela FDA.

**Escolha das melhores opções de tratamento**

Nenhum algoritmo de tratamento específico pode ser recomendado porque a doença é heterogênea, existem poucos estudos *head to head* entre medicamentos e o tamanho dos efeitos informados dos fármacos aprovados *versus* placebo depende das diversas características dos pacientes em estudos clínicos diferentes.[11] Como resultado, a decisão de tratamento é mais bem elaborada em conjunto com o paciente, com base na doença dele, os perfis de efeitos colaterais e de segurança dos vários medicamentos e a avaliação do médico quanto à gravidade e ao prognóstico. Medicamentos mais antigos como IFN-beta ou acetato de glatirâmer forneceram respostas variáveis, com alguns pacientes ficando bem por vários anos. Para o paciente típico recém-diagnosticado com EM recorrente, mas sem sinais precoces de prognóstico ruim (ou seja, alto índice de recorrência com acúmulo precoce de incapacidade, ancestralidade afro-americana, carga alta de lesão, buracos negros nas imagens ponderadas em T1 na RM, múltiplas lesões na medula espinal), uma estratégia razoável é começar com um dos medicamentos

antigos e relativamente seguros como IFN-beta 1b ou acetato de glatirâmer e, então, trocar para o outro se o paciente apresentar recorrência grave, múltiplas recorrências menores ou novas lesões na RM antes de escalonar para um dos medicamentos mais novos e mais potentes associados a risco mais potencial. Cada vez mais, os agentes orais e até os anticorpos monoclonais estão sendo considerados como terapias de primeira linha em alguns pacientes.[12]

**Prevenção**

Pacientes que se apresentam com um primeiro episódio desmielinizante como neurite óptica, mielite transversa ou outro sintoma do tronco cerebral, encefálico ou cerebelar estão em risco de desenvolver EM definida. Em um estudo clínico randomizado, a minociclina (100 mg 2 vezes/dia) reduziu substancialmente a progressão a curto prazo para EM, mas deixou de ser efetiva após 2 anos.[A17]

**Outras abordagens ao bem-estar**

Pacientes com EM estão em alto risco de desenvolver osteopenia e osteoporose (ver Capítulo 230), de modo que a profilaxia com vitamina D e cálcio e o tratamento com bisfosfonatos ou outras abordagens comprovadas deveria ser considerado. Pacientes com níveis subótimos de 25-OH-vitamina D (< 39 ng/mℓ) na terapia padrão de reposição de colecalciferol com 1.000 UI deverão considerar aumentar para 4.000 a 5.000 UI/dia ou 50.000 UI semana sim, semana não ou, em alguns casos, semanalmente com monitoramento apropriado de vitamina D e soro, mais níveis de cálcio na urina. Se a osteoporose já tiver sido diagnosticada, a terapia com bifosfonato, tal como alendronato (10 mg/dia ou 70 mg/semana) ou medicamento similar é geralmente indicada.

O tratamento não farmacológico da EM é uma parte crítica do manejo da doença. Os pacientes se beneficiam da abordagem de uma equipe de cuidados de saúde consistindo em um médico especializado em EM, enfermeiro, assistente social, terapeuta e conselheiro, com encaminhamento apropriado a outras

subespecialidades, conforme o necessário. Terapias alternativas e complementares (ver Capítulo 34) são geralmente usadas por pacientes com EM, e os riscos e benefícios dessas abordagens devem ser discutidos com o paciente. Nenhuma dieta ainda provou ser efetiva em EM.

## PROGNÓSTICO

O risco anual de morte para pacientes com EM é aproximadamente duas vezes mais alto que na população geral,[13] e os pacientes com EM vivem, em média, 8 anos a menos que a população normal, um achado que reflete uma distribuição bimodal na qual muitos pacientes têm duração normal da vida e alguns morrem em razão da doença agressiva, deficiência grave, infecção ou suicídio. Cerca de 85% dos pacientes começam com a forma recorrente-remitente da doença, enquanto os demais 15% apresentam o que inicialmente parece ser um quadro de EM primária progressiva. A maioria dos pacientes que se apresenta com EM recorrente-remitente converte para EM secundária progressiva após 20 a 40 anos. Somente um terço dos pacientes exigirá o uso de cadeira de rodas, mas 50% poderão necessitar de dispositivos de ajuda e quase dois terços terão uma incapacidade que os impedirá de trabalhar. Os afro-americanos e os homens de todas as raças tendem a apresentar curso mais agressivo e têm mais probabilidade de ficar deficientes. A terapia de imunomodulação precoce no curso da doença parece atenuar a progressão da incapacidade, mas dados de seguimento a longo prazo são abertos e não controlados, de modo que é difícil quantificar a extensão desse benefício.

# OUTRAS DOENÇAS DA MIELINA

## Processos desmielinizantes monofocais e monofásicos

### NEURITE ÓPTICA E MIELITE TRANSVERSA

A neurite óptica (ver Capítulo 396) e a mielite transversa são processos inflamatórios que podem ocorrer como doenças distintas da EM ou como

parte dela (já comentado antes).[14] Além disso, a neurite óptica e a mielite transversa podem ocorrer juntas na síndrome chamada de *neuromielite óptica* (doença de Devic).

## Neurite óptica

Trata-se de uma doença inflamatória (ver Capítulo 396) que geralmente envolve a porção retrobulbar do nervo óptico e, às vezes, partes do quiasma óptico. Embora a neurite óptica esteja mais frequentemente associada à EM (50 a 75%), ela também é vista como um transtorno idiopático isolado (25 a 50%) como parte da neuromielite óptica, ou associado a outras doenças inflamatórias e infecciosas, como a neuropatia óptica inflamatória crônica recorrente, o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome de Sjögren, a sarcoidose, a doença de Lyme, a sífilis e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Acredita-se que os aspectos biopatológicos sejam similares àqueles da EM e caracterizados por desmielinização inflamatória idiopática seguida de lesão axonal secundária. As neuropatias ópticas hereditárias podem se tornar aparentes durante períodos de estresse e manifestarem-se como perda visual monocular aguda.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica, que é tipicamente a perda visual monocular com dor periorbitária que piora com o movimento lateral do olho, é similar, independentemente de se manifestar como parte da EM (discussão anterior sobre os efeitos visuais da EM) ou não. O dano axonal e neuronal da retina se desenvolve rapidamente, após o início da neurite óptica aguda. Quando envolve a cabeça do nervo óptico, ela é chamada de *papilite* e, em casos bilaterais, pode ser impossível diferenciá-la do papiledema. A neurite óptica também pode ser mimetizada por doenças do segmento anterior, coroidais ou da retina. Ela é diferenciada da neuropatia óptica, que é um quadro crônico, geralmente não inflamatório do nervo óptico causado por tabagismo ou ambliopia nutricional, isquemia, doença de Leber, doença de Charcot Marie Tooth tipo 2a (mitofusinopatia, Capítulo 392) ou várias outras doenças hereditárias (ver Capítulo 396). A neuropatia óptica

subclínica, na ausência de perda visual monocular dolorosa, pode resultar em afinamento, com o tempo, da camada de fibras nervosas da retina.

**TRATAMENTO**

Entre os pacientes com neurite óptica, o risco de 15 anos para desenvolvimento da EM é de 25% em pacientes sem lesões na RM basal do cérebro, mas 72% em pacientes com uma ou mais lesões na RM de base. O tratamento com metilprednisolona intravenosa como na EM ou com doses bioequivalentes de corticosteroides orais[A18] pode encurtar a duração e a intensidade do surto, mas não há evidência definitiva de que isso altere o desfecho a longo prazo. Existem dados que apoiam o uso de medicamentos IFN-beta e acetato de glatirâmer em pacientes cuja neurite óptica tenha alto risco de conversão para EM (uma ou mais lesões cerebrais típicas na RM).

## Mielite transversa

A mielite transversa é um processo inflamatório monofásico raro (cerca de 1 em 100 mil pessoas) da medula espinal em geral distinta da EM, porque envolve toda a área transversal ou é longitudinalmente extensa ao longo de três segmentos de corpo vertebral em sentido rostrocaudal.[15] A mielite transversa ou mielopatia pode ser idiopática ou associada a doenças inflamatórias (neuromielite óptica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, vasculite ou EM), doenças infecciosas ou doenças vasculares (síndrome de anticorpos antifosfolipídes ou fístula venosa dural).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Em sua forma fulminante, a mielite transversa causa perda completa das funções motora e sensitivas abaixo do nível afetado da medula e causa disfunção concomitante do intestino, da bexiga e sexual. O envolvimento autonômico pode ser visualizado em casos de medula cervical e torácica alta. A mielite transversa também pode se manifestar de maneira

incompleta ou parcial, que é mais em geral associada à EM. Em pacientes mais velhos, naqueles com fatores de risco vascular ou pacientes com padrão de edema da medula central na RM, a angiografia espinal deverá ser considerada para excluir isquemia ou infarto de medula espinal (ver Capítulo 372).

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento do processo inflamatório é, geralmente, a metilprednisolona (1.000 mg IV por 3 a 5 dias), seguida de tratamento específico de qualquer processo de doença subjacente identificável. O prognóstico é pior que na EM pois recuperação significativa é vista em menos de 50% dos pacientes, e muitos deles permanecem completamente paralisados após o surto inicial. A plasmaférese ou a ciclofosfamida pode ser considerada em casos refratários aos esteroides.

## NEUROMIELITE ÓPTICA

Trata-se de uma doença hoje reconhecida como distinta da EM e que se caracteriza por um quadro de neurite óptica, geralmente bilateral e temporariamente associada a um quadro fulminante de mielite transversa de multiníveis.[16] A IgG sérica específica (NMO-IgG) direcionada contra a aquaporina 4 prediz esse processo. Lesões cerebrais podem ser visualizadas na RM e têm predileção pelo tronco encefálico. A neuromielite óptica pode ser similar ao que chamamos de *EM opticospinal* no Japão, embora essa última se sobreponha com a EM. Não existe tratamento efetivo comprovado, mas os pacientes geralmente recebem medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores (ou seja, azatioprina, 2 a 3 mg/kg ou prednisona, 1 mg/kg). As terapias direcionadas contra linfócitos B (p. ex., rituximabe, 1.000 mg IV com 2 semanas de intervalo a cada 6 meses),[17] fatores humorais (complemento) ou bloqueadores de anticorpos não patogênicos de ligação da IgG de aquaporina-4 também demonstraram

eficácia. O prognóstico é, geralmente, muito ruim; se não tratada, a maioria dos pacientes desenvolve perda visual incapacitante sustentada e fraqueza.

## ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA

Acredita-se que a encefalomielite disseminada aguda e sua forma hiperaguda, a encefalopatia hemorrágica necrosante, sejam formas de desmielinização inflamatória monofásica imunomediada. Elas diferem da EM pois são tipicamente monofásicas, enquanto a EM é, por definição, multifásica ou cronicamente progressiva. Entretanto, não há critérios clínicos ou patológicos confiáveis disponíveis para diferenciar os dois processos, que pode representar um *continuum.* Os pacientes podem apresentar febre, cefaleia, sinais meníngeos e alteração do nível de consciência, o que é excessivamente raro em EM. Não existe tratamento efetivo conhecido. Muitos pacientes, especialmente crianças, recuperam-se de maneira notável, mas a forma necrosante pode ser gravemente incapacitante ou fatal. As formas recorrentes da doença nas crianças têm mais probabilidade de se tornar EM.

## Leucodistrofias

Trata-se de várias doenças caracterizadas por degeneração da substância branca do SNC, hereditárias e progressivas, que se acredita estarem relacionadas à produção ou à manutenção anormal de mielina. Atualmente, muitas dessas doenças apresentam uma base bioquímica e genética definida, são causadas por doença primária em outros componentes do SNC (incluindo astrócitos, micróglia, axônios e vasos sanguíneos), e não são mais consideradas exclusivamente como sendo transtornos primários de mielina.[18]

## ADRENOLEUCODISTROFIA E ADRENOMIELONEUROPATIA

Essas duas entidades, causadas por comprometimento da capacidade dos peroxissomos em metabolizar ácidos graxos de cadeia muito longa, representam fenótipos diferentes que resultam do mesmo defeito genético

incompletamente recessivo e ligado ao X. A oxidação prejudicada desses ácidos graxos de cadeia muito longa resulta da função deficiente da enzima lignoceroil-coenzima A ligase. O gene defeituoso localiza-se no Xq28 e codifica uma proteína de membrana peroxissomal (ALDP), que é membro de uma grande família de proteínas referidas como transportadores de cassetes de ligação da adenosina trifosfato (ABC), especificamente *ABCD1*.

A adrenoleucodistrofia cerebral da infância, que é a forma mais comum do distúrbio, representa 45% de todos os casos e é observada somente em pacientes do sexo masculino, com início entre 4 e 11 anos. As formas cerebrais adolescente (5%) e adulta (3%) progridem em índices similares ou mais lentamente que a forma infantil.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A adrenomieloneuropatia começa em homens jovens como paraparesia progressiva lenta com hipogonadismo, impotência, distúrbios esfincterianos, insuficiência suprarrenal variável e neuropatia axonal afetando principalmente os membros inferiores. Pode ocorrer uma forma inflamatória aguda rara, com progressão rápida e demência. Um distúrbio similar, embora em geral mais leve, pode ser observado em até 20% das mulheres que forem hemizigotas para a doença.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido em pacientes do sexo masculino ao se descobrirem ácidos graxos elevados de cadeia muito longa no plasma. O diagnóstico baseado no DNA em portadores é confiável e recomendado para mulheres, em razão de resultados falso-negativos usando o ensaio de plasma.

## TRATAMENTO

O tratamento é insatisfatório. Uma mistura de 4:1 de trioleato de glicerila e trierucato de glicerila (ou seja, o “óleo de Lorenzo”) normaliza os ácidos graxos de cadeia muito longa do plasma

dentro de 4 semanas e tem poucos efeitos colaterais. Embora estudos clínicos tenham sugerido que o tratamento em pacientes pré-sintomáticos retardava ou prevenia o início da doença, esse tratamento não é efetivo após o início dos sintomas e a doença progride implacavelmente. A terapia gênica com células-tronco hematopoéticas pode ser uma alternativa ao transplante de células-tronco alogênico em meninos na fase inicial da doença.[19]

## Doença de Pelizaeus-Merzbacher

Essa doença é uma leucodistrofia familiar crônica rara, geralmente causada por um defeito genético no gene da proteína de proteolipídio da mielina ligado ao X (PLP). Na doença de Pelizaeus-Merzbacher clássica, a idade de início varia entre 3 meses e 9 anos, e a idade do óbito varia entre 6 e 25 anos. Entretanto, formas mais leves de paraplegia espástica 2 são hoje reconhecidas em adultos. A doença se manifesta como mielopatia lentamente progressiva, geralmente com envolvimento cerebelar e cognitivo, e o diagnóstico é estabelecido por análise genética para mutações no gene *PLP*. Vários tipos diferentes de mutações do *PLP* respondem pela variabilidade dos fenótipos clínicos. Uma doença recessiva autossômica denominada Pelizaeus-Merzbacher tipo 1 e a menos grave paraplegia espástica 44, causada por mutações do gene da proteína da *gap-junction* gama 2 (*GJC2*) são variantes reconhecidas. Não existe tratamento específico além da terapia de suporte.

## Leucodistrofia metacromática

Essa doença geralmente resulta de um defeito recessivamente herdado na enzima lisossomal arilsulfatase A. A ausência dessa enzima resulta no acúmulo de sulfatídeos tanto na mielina central quanto periférica e nas células formadoras de mielina; a instabilidade das membranas de mielina resulta na fragmentação da mielina. A leucodistrofia metacromática é geralmente dividida em quatro subtipos: congênita, infantil tardia (mais comum), juvenil e adulta. Ela aparece em todos os grupos étnicos e tem frequência geral de 1 em cada 40.000 pessoas.

As manifestações clínicas variam e podem incluir paraparesia espástica progressiva, sinais extrapiramidais, convulsões e neuropatia periférica. A RM do cérebro mostra, em geral, grandes áreas simétricas confluentes de sinal alto na substância branca cerebral, tronco encefálico e cerebelo, mas uma aparência mais desigual lembrando EM é, às vezes, observada em casos adultos. No momento, não existe tratamento satisfatório. Uma série de casos sugere que a terapia gênica com células-tronco hematopoéticas pode, potencialmente, prevenir o início dos sintomas em pacientes pré-sintomáticos e atenuar, ou mesmo, suspender a progressão da doença.[20]

Leucodistrofia de células globoides

Essa doença (doença de Krabbe, Capítulo 197) se caracteriza, bioquimicamente, pelo acúmulo de galactocerebrosídeo na substância branca cerebral, como resultado da atividade deficiente da galactocerebosídeo betagalactosidase. A doença é transmitida como um traço autossômico recessivo e afeta lactentes nos primeiros 2 a 3 meses de vida, manifestando-se inicialmente por alterações de comportamento e falha na conquista de marcos de desenvolvimento. Casos raros de início tardio se manifestam como comprometimento motor progressivo e, com menos frequência, insuficiência visual. O exame neuropatológico revela perda acentuada de mielina por todo o cérebro, com a presença de macrófagos redondos ou ovais e células grandes, irregulares e multiniucleadas, denominadas *células globoides*, que estão preenchidas com galactocerebrosídeo. Acredita-se que o acúmulo de galactosilesfingosina (psicosina) cause a destruição de oligodendrócitos e redução acentuada de formação de mielina.

## Doença de Canavan

Trata-se de uma leucodistrofia progressiva fatal, com herança recessiva autossômica, causada por mutações no gene para aspartoacilase, uma enzina que hidroliza o *N*-acetilaspartato em L-aspartato e acetato. A deficiência de aspartoacilase resulta em níveis elevados de sua molécula substrato, o *N*-acetilaspartato, edema cerebral e dismielinização. Clinicamente, a doença se manifesta com retardo mental, convulsões e degeneração difusa e simétrica da substância branca nas áreas subcorticais, com envolvimento do globo pálido na RM. Não existe tratamento disponível.

### Doença da substância branca evanescente

Trata-se de um distúrbio recessivo autossômico cada vez mais reconhecido, com faixa ampla de manifestações clínicas desde apresentações rapidamente progressivas em lactentes até doença lentamente progressiva em adultos. A doença é causada por mutações nos genes 1 a 5 do fator 2B (*eIF2B*) de iniciação da translação eucariótica, que codifica as proteínas envolvidas na resposta integrada ao estresse nas células. As características patológicas incluem mielina vacuolizada com aparência cística na RM. Não existe terapia específica conhecida, além de se evitar o estresse.

## ENCEFALITE AUTOIMUNE

A encefalite autoimune é cada vez mais reconhecida como uma causa tratável de disfunção cerebral diferente da encefalite infecciosa.[21] Ela pode ser causada por vários autoanticorpos e uma complicação não frequente do tratamento com inibidores do *checkpoint* imunológico PD-1.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica é tipicamente uma alteração aguda ou subaguda do estado mental caracterizada por mudança de comportamento, memória e nível de consciência. As convulsões são comuns. Um número crescente de autoanticorpos de IgG é útil tanto para o diagnóstico definitivo do tipo de encefalite autoimune, como também para orientar a avaliação subsequente, incluindo a busca por uma malignidade oculta e o escalonamento potencial da imunoterapia.

Existem três síndromes clínicas características: encefalite límbica, encefalite antirreceptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e encefalite do tronco encefálico.[22] Um diagnóstico de encefalite límbica autoimune é sugerido pelo início subagudo de perda de memória de trabalho, convulsões ou sintomas psiquiátricos em uma pessoa sem qualquer outra explicação clara. Os achados típicos de suporte incluem LCR com baixo nível de linfócitos (5 a 100/μ ℓ ), mas nenhuma infecção identificável, eletroencefalografia com atividade epileptiforme e RM com alterações de sinal temporal medial bilateral. A análise de autoanticorpos do soro e do

LCR pode identificar o subtipo imunológico. Um câncer subjacente é encontrado em mais de 95% dos pacientes com anticorpos direcionados contra os antígenos intracelulares anti-Hu (carcinoma de pequenas células do pulmão) ou Ma2 (seminoma testicular), enquanto apenas 25% dos pacientes com alto título de anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD) terão câncer (timomas ou carcinoma de pulmão de células pequenas). Os anticorpos anti-GAD também ocorrem no diabetes melito e em outros distúrbios endócrinos.[23]

A encefalite antirreceptor de NMDA se caracteriza pela presença de manifestações cognitivas e psiquiátricas (geralmente proeminentes), frequentemente com convulsões, mas também com disfunção da fala (mutismo ou fala rápida), transtornos de movimento (discinesias e rigidez) e disfunção do sistema nervoso autônomo. A análise do LCR detecta anticorpos direcionados contra a subunidade GluN1 do receptor de NMDA, mas resultados falso-negativos podem ocorrer na análise do soro. Esse diagnóstico é frequentemente associado a teratomas ovarianos, e a ressecção do teratoma em conjunto com a imunoterapia está associada a desfechos favoráveis. Deve-se dedicar consideração especial à busca por encefalite antirreceptor de NMDA em casos de encefalite recorrente pelo herpes-vírus simples (ver Capítulos 350 e 386), que pode se seguir após infecção do cérebro por esse vírus. Outras encefalites autoimunes com anticorpos direcionados contra receptores sinápticos implicam em risco moderadamente alto de malignidade, incluindo o ácido gama-aminobutírico (GABA) B (câncer de pulmão de células pequenas), mGlu-R5 (linfoma de Hodgkin) e receptor de ácido gama-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropriônico (AMPA) (timomas e câncer de pulmão de células pequenas). O diagnóstico diferencial de encefalite autoimune inclui a consideração de encefalomielite disseminada aguda, síndromes de desmielinização da infância anti-MOG, encefalopatia de Hashimoto com anticorpos antitireoide (tiroglobulina ou peroxidase tecidual) e síndrome de Susac (encefalopatia com oclusão de ramos da artéria central da retina e perda auditiva).

A encefalite do tronco encefálico deverá ser considerada em pacientes com declínio agudo ou subagudo do nível de consciência, com sinais cerebelares simétricos proeminentes e oftalmoparesia na ausência de outra

explicação. A disfunção do trato piramidal, sinais bulbares e anormalidades pupilares são comuns. Essa síndrome, que geralmente acompanha infecções, é monofásica com bom prognóstico. Anticorpos anti-GQ1b estão presentes na maioria dos casos. Doenças granulomatosas (sarcoidose), malignidade (linfoma) e encefalite viral precisam ser excluídas.

Várias outras síndromes características estão associadas a autoanticorpos específicos. Pacientes com anticorpos de IgG direcionados contra proteínas de superfície, como os canais de potássio dependentes de voltagem (VGKC), incluem pacientes com anticorpos antiglioma inativado rico em leucina (LGI)-1 (prejuízo cognitivo e convulsões – especialmente convulsões distônicas faciobraquiais) ou antiproteína semelhante associada à contactina (CASPR)-2 (excitação exagerada de nervo periférico e, menos frequentemente, encefalite). Duas síndromes clínicas, de Morvan (coreia fibrilar, encefalopatia, instabilidade autonômica e excesso de excitação neuromuscular) e de Isaac (neuromiotonia progressiva) estão fortemente ligadas a anticorpos anti-VGKC. A presença desses anticorpos na ausência de LGI-1 ou CASPR-2 não é específica e pode ser benigna.

## TRATAMENTO

O tratamento agudo da encefalite autoimune envolve cuidados de suporte, geralmente em uma UTI,[24] com médicos que tenham *expertise* em administrar complicações neurológicas que podem incluir estado de mal epiléptico, disautonomia e complicações relacionadas a um comprometimento do tronco encefálico. Os esteroides intravenosos (p. ex., metilprednisolona, 1.000 mg IV por 3 a 5 dias), com rituximabe (1.000 mg, duas doses com intervalo de 2 semanas) ou tocilizumabe (4 mg/kg cada 4 semanas, seguido de aumento para 8 mg/kg cada 4 semanas, com base na resposta clínica), plasmaférese e IVIG (400 mg/kg dia sim, dia não por 5 dias, repetida com base na resposta clínica) são considerados como terapias de primeira linha, mas o escalonamento rápido para depleção de células B com rituximabe ou o uso de terapias citotóxicas mais amplas como ciclofosfamida (800 mg/m$^2$ administrada mensalmente, titulada para resposta ou

leucopenia) é indicada se a síndrome for sugestiva de anticorpos contra antígenos intracelulares associados com malignidade (anti-Hu ou Ma2), porque tais pacientes são geralmente refratários à terapia de primeira linha. Em pacientes de risco, uma avaliação diagnóstica para malignidade oculta deverá ser realizada, incluindo TC de corpo inteiro e tomografia por emissão de pósitrons.[25]

## SÍNDROMES AUTOIMUNES CRÔNICAS

As síndromes neurológicas autoimunes crônicas com sintomas e sinais ou cerebrais ou extracerebrais incluem a síndrome da pessoa rígida, que se caracteriza por rigidez axial progressiva crônica e espasticidade e está associada com altos títulos de anticorpos anti-GAD65, antianfifisina (mulheres) e antirreceptor de glicina. A síndrome da pessoa rígida, que pode ser confundida com paralisia supranuclear progressiva (ver Capítulo 381), está associada ao diabetes e a outros distúrbios endócrinos. A encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonia é um processo distinto que pode ser confundido com a síndrome da pessoa rígida, mas é geralmente mais aguda no início e rapidamente progressiva. Os pacientes também podem ter sintomas do tronco encefálico como ataxia, disfagia, disartria e oftalmoparesia. A encefalite de Rasmussen é uma síndrome de epilepsia refratária com disfunção hemisférica associada à infiltração de linfócitos T CD8.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12:1-13.

A2. Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and

glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-352.

A3. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD009333.

A4. Saida T, Kira JI, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: a double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:25-31.

A5. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17:405-415.

A6. Zhang J, Shi S, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010968.

A7. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD002127.

A8. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009371.

A9. He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD009882.

A10. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD011076.

A10b. Laplaud D-A, Casey R, Barbin L, et al. Comparative effectiveness of terflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93:e635-e646.

A11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-220.

A12. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:221-234.

A13. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, et al. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013;8:1-8.

A14. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1-11.

A15. Jensen HB, Nielsen JL, Ravnborg M, et al. Effect of slow release-fampridine on muscle strength, rate of force development, functional capacity and cognitive function in an enriched population of MS patients. A randomized, double blind, placebo controlled study. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;10:137-144.

A16. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263-1273.

A17. Metz LM, Li DKB, Traboulsee AL, et al. Trial of minocycline in a clinically isolated syndrome of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:2122-2133.

A18. Morrow SA, Fraser JA, Day C, et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:690-696.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galetta KM, Bhattacharyya S. Multiple sclerosis and autoimmune neurology of the central nervous system. *Med Clin North Am*. 2019;103:325-336.
2. Zurawski J, Stankiewicz J. Multiple sclerosis re-examined: essential and emerging clinical concepts. *Am J Med*. 2018;131:464-472.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-173.

4. Giorgio A, De Stefano N. Effective utilization of MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36:27-34.
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1622-1636.
6. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology*. 2016;87:1393-1399.
7. Siva A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36:69-117.
8. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2017;17: 530-536.
9. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:777-788.
10. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:789-800.
11. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378: 169-180.
12. Vidal-Jordana A. New advances in disease-modifying therapies for relapsing and progressive forms of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36:173-183.

13. Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, et al. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012. *Neurology*. 2017;89:555-562.
14. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016;8:195-202.
15. Zalewski NL, Flanagan EP, Keegan BM. Evaluation of idiopathic transverse myelitis revealing specific myelopathy diagnoses. *Neurology*. 2018;90:e96-e102.
16. Patterson SL, Goglin SE. Neuromyelitis optica. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43: 579-591.
17. Etemadifar M, Salari M, Mirmosayyeb O, et al. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: review of evidence. *J Res Med Sci*. 2017;22:1-7.
18. van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017;134:351-382.
19. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1630-1638.
20. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2016;388:476-487.
21. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-177.
22. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840-851.
23. McCracken L, Zhang J, Greene M, et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurol*

*Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:1-7.
24. Harutyunyan G, Hauer L, Dunser MW, et al. Autoimmune encephalitis at the neurological intensive care unit: etiologies, reasons for admission and survival. *Neurocrit Care*. 2017;27:82-89.
25. Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT versus MRI in the setting of antibody-specific autoimmune encephalitis. *J Nucl Med*. 2017;58:1307-1313.

**Em qual das síndromes clinicamente isoladas a seguir pode ser feito um diagnóstico definido de esclerose múltipla (EM) sem que se possa encontrar uma explicação melhor?**

- A. Em um caso de neurite óptica em mulher jovem com fadiga.
- B. Em um caso de mielite transversa em mulher jovem com bandas oligoclonais no LCR.
- C. No caso de mulher de 50 anos com parestesias nos pés e sintomas visuais, se a RM mostrar mais de três lesões na substância branca, nenhuma das quais com realce após gadolínio.
- D. No caso de um paciente de 25 anos com oftalmoplegia internuclear e RM mostrando nove lesões na substância branca periventriculares e justacorticais com e sem realce por gadolínio.
- E. No caso de mulher jovem com depressão, fadiga e pleocitose no LCR.

Concluir questão

**Uma paciente com esclerose múltipla estabelecida informa polaciúria e urgência urinária resultando em incontinência duas vezes por mês. A melhor recomendação é:**

A. Verificar se há infecção em um exame de urina, descartar a possibilidade de retenção urinária avaliando o volume residual pós-micção e considerar oxibutina ou outro medicamento para a bexiga para suprimir o espasmo do músculo detrusor.

B. Verificar se há infecção em um exame de urina, descartar a possibilidade de retenção urinária avaliando o volume residual pós-micção e considerar tansulosina ou medicamento similar para bexiga para relaxar o espasmo do músculo esfíncter externo da uretra.

C. Recomendar injeções de toxina botulínica sem qualquer outro exame invasivo complementar.

D. Recomendar que essa paciente aprenda como executar cateterização direta intermitente para esvaziar a bexiga.

E. Tratar como infecção urinária com antibióticos e, então, reavaliar.

Concluir questão

# 384 MENINGITE BACTERIANA, VIRAL E OUTRAS

AVINDRA NATH

## MENINGITE BACTERIANA

### DEFINIÇÃO

A meningite é uma inflamação da aracnoide-máter, da pia-máter, e do líquido cefalorraquidiano (LCR). O processo inflamatório se estende por todo o espaço subaracnoide ao redor do cérebro e da medula espinal, envolvendo os ventrículos. A meningite piogênica é, em geral, uma infecção bacteriana aguda que evoca uma resposta polimorfonuclear no LCR. Por comparação, a meningite tuberculosa (ver Capítulo 308) é, com frequência, subaguda e caracterizada inicialmente por pleocitose polimorfonuclear modesta, que evolui rapidamente para predominância linfocítica.

### EPIDEMIOLOGIA

A incidência de meningite bacteriana caiu substancialmente para cerca de um a dois casos por 100 mil adultos nos países desenvolvidos desde a introdução de vacinas contra patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b (ver Capítulo 282), *Streptococcus pneumoniae* (ver Capítulo 273) e *Neisseria meningitidis* (ver Capítulo 314). Desde o advento da vacina contra *Haemophilus*, *S. pneumoniae* tornou-se o patógeno mais comum, respondendo por aproximadamente 70% dos casos, e a doença é hoje mais comum em adultos mais velhos do que nas crianças; os índices de mortalidade (aproximadamente 15%) não mudaram.[1] No mundo todo, porém, a meningite bacteriana continua a ser uma causa importante de mortalidade e de morbidade. Embora todos os micróbios humanos tenham o potencial de causar meningite, apenas alguns organismos respondem pela maioria dos casos de meningite bacteriana.

O cenário clínico no qual a meningite se desenvolve pode sugerir a causa bacteriana específica. *Haemophilus influenzae* (ver Capítulo 284) afeta primariamente as crianças, enquanto *S. pneumoniae* (ver Capítulo 273) afeta predominantemente adultos com mais de 50 anos com comorbidades. A meningite meningocócica (ver Capítulo 282) ocorre geralmente em surtos. Nos países desenvolvidos, *Listeria monocytogenes* (ver Capítulo 277) está emergindo como a causa mais comum de meningite bacteriana, com frequências de pico no período neonatal e em pessoas com mais de 60 anos. A meningite bacteriana mista simultânea é rara, mas pode ocorrer após procedimentos neurocirúrgicos, lesão craniana penetrante, traumatismo craniano com fratura da lâmina cribriforme, erosão do crânio ou de vértebras por neoplasia adjacente, extensão de osteomielite ou ruptura intraventricular de um abscesso cerebral. O isolamento de anaeróbios deverá sugerir significativamente as duas últimas dessas situações. Em aproximadamente 10% dos pacientes com meningite piogênica, a causa bacteriana não pode ser definida.

Nas últimas décadas, a meningite por bacilos gram-negativos dobrou sua frequência em adultos, uma alteração que reflete procedimentos neurocirúrgicos mais frequentes e extensos, assim como outros fatores nosocomiais. *Listeria monocytogenes* aumentou de 8 a 10 vezes como causa de meningite bacteriana. As infecções por *Listeria* são, mais frequentemente, originárias dos alimentos via laticínios, carne processada, vegetais crus e saladas pré-cortadas. Embora a meningite por *Listeria* possa ocorrer em indivíduos imunocompetentes, ela ocorre com mais frequência em indivíduos imunocomprometidos em razão de transplante de órgão, hemodiálise, terapia com corticosteroides, medicamentos citotóxicos para tratamento de câncer ou de doenças autoimunes, doença hepática, alcoolismo, diabetes não controlado e gravidez. A

meningite causada por estafilococos coagulase-negativos, que representa cerca de 3% dos casos em grandes hospitais urbanos, ocorre como complicação de procedimentos neurocirúrgicos e é quase sempre causada por cepas resistentes à meticilina.

Em grandes hospitais de cuidados terciários, cerca de 40% dos casos de meningite bacteriana em adultos têm origem nosocomial.[2] As causas principais são bacilos gram-negativos (principalmente *Escherichia coli* e *Klebsiella*), que respondem por cerca de 40% dos episódios nosocomiais, assim como vários estreptococos, *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos, cada um responsável por cerca de 10% dos casos nosocomiais.

A doença meningocócica, incluindo meningite, pode ocorrer esporadicamente e em surtos cíclicos. Os grupos de alto risco incluem indivíduos que frequentam espaços fechados como salas de aula aglomeradas, dormitórios de faculdade, barracas militares ou prisões. Nas crianças, o maior risco está no primeiro ano de vida. Com a introdução da vacina meningocócica, a incidência de meningite meningocócica diminuiu drasticamente, embora as populações vacinadas continuem vulneráveis aos sorotipos que não estão cobertos pela vacina. Cepas de meningococos resistentes aos antimicrobianos também surgiram. É provável que a incidência de meningite meningocócica tenha sido subestimada historicamente, quando o diagnóstico se baseava no isolamento do microrganismo. A análise por reação em cadeia da polimerase (PCR) sugere duas vezes o número de casos.

Os fatores predisponentes para o desenvolvimento de meningite pneumocócica incluem otite média aguda (ver Capítulos 373 e 398), com ou sem mastoidite associada, em cerca de 20% dos pacientes adultos. A pneumonia está presente em aproximadamente 15% dos pacientes com meningite pneumocócica, uma frequência muito mais alta que na meningite causada por *H. influenzae* ou *N. meningitidis.* A sinusite pneumocócica aguda (ver Capítulo 398) é, às vezes, o foco inicial do qual a infecção se espalha para as meninges. Uma lesão craniana significativa recente ou remota (ver Capítulo 371) precede aproximadamente 10% dos episódios de meningite pneumocócica, e rinoliquorreia (geralmente causada por um defeito ou fratura na lâmina cribriforme) ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Implantes cocleares, especialmente aqueles que incluem um posicionador, foram implicados na meningite bacteriana da infância causada por *S. pneumoniae*. Às vezes, a meningite causada por *S. pneumoniae* se desenvolve em pacientes com derivações do sistema nervoso central (SNC). A esplenectomia ou disfunção esplênica, como na anemia falciforme (ver Capítulo 154), cirrose (ver Capítulo 144) com hipertensão-porta, ou defeitos na imunidade humoral também predispõem os pacientes à meningite pneumocócica. O alcoolismo (ver Capítulo 30) é um fator de risco subjacente em 10 a 25% dos adultos com meningite pneumocócica em hospitais urbanos. A incidência anual estimada de meningite bacteriana (primariamente pneumocócica) em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é 150 vezes mais alta que na população geral. Entretanto, a meningite criptocócica e a meningite tuberculosa são muito mais comuns em pacientes infectados pelo HIV.

A meningite por *S. aureus* pode ocorrer como complicação de um procedimento neurocirúrgico, após traumatismo penetrante do crânio ou, às vezes, secundário a um quadro de bacteriemia e endocardite. A meningite causada por bacilos gram-negativos assume uma de três formas: meningite neonatal, meningite após traumatismo ou neurocirurgia ou meningite espontânea em adultos (p. ex., meningite bacteriêmica por *Klebsiella* em paciente com diabetes melito). As causas mais comuns da meningite por bacilos gram-negativos em adultos são *E. coli* (cerca de 30%) e *Klebsiella-Enterobacter* (cerca de 40%). A meningite causada por estreptococos do grupo A é incomum, mas, às vezes, ocorre após otite média aguda, mais frequentemente em crianças que em adultos. A meningite por *H. influenzae* tipo b em um adulto sugere um defeito anatômico ou imunológico subjacente.

## BIOPATOLOGIA

### Patologia

No exame macroscópico, o exsudato purulento no espaço subaracnoide é mais abundante nas cisternas da base do crânio e sobre as convexidades dos sulcos rolândico e silviano, que são expansões do espaço subaracnoide. Embora nem o microrganismo infectante nem o exsudato inflamatório invadam diretamente o

tecido cerebral, o cérebro subjacente se torna congestionado e edematoso. A barreira imposta pela pia-máter geralmente impede a meningite bacteriana de causar um abscesso cerebral; quando esses dois processos coexistem, a sequência é, em geral, extravasamento inicial do conteúdo de um abscesso para o sistema ventricular e produção de ventriculite secundária e meningite.

O exsudato inflamatório pode se estender ao redor de espaços perivasculares para estruturas adjacentes, especialmente as artérias e veias que "carreiam" uma camada de pia-máter e aracnoide-máter quando entram no cérebro a partir da superfície cortical. A *tromboflebite cortical* resulta da estase venosa e da inflamação meníngea adjacente. O infarto do tecido cerebral pode ocorrer em seguida. O *envolvimento das artérias do córtex e da pia-máter* pela formação de um aneurisma periférico e oclusão ou estreitamento (relacionado a espasmos, arterite ou ambos) do segmento supraclinóideo da artéria carótida interna na base do crânio ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com meningite. As artérias cerebrais anterior e média podem apresentar velocidade de fluxo sanguíneo intracerebral acentuadamente alta (um índice de estenose ou espasmo arterial) na ultrassonografia transcraniana com Doppler, um achado correspondendo aos sinais cerebrais focais. Em casos fulminantes, especialmente a meningite meningocócica, o *edema cerebral* pode ser acentuado, apesar de a pleocitose ser apenas moderada. Raramente, a herniação do lobo temporal através do tentório se desenvolve nesses pacientes e comprime o mesencéfalo, levando a paralisia do terceiro nervo craniano ipsilateral e hemiparesia contralateral; ou a herniação cerebelar por meio do forame magno com compressão do bulbo, que resulta em apneia, instabilidade hemodinâmica e coma. O *dano aos nervos cranianos* ocorre em áreas onde o exsudato se acumula ao redor dos nervos; o terceiro e o sexto nervos cranianos também são vulneráveis ao dano por aumento da pressão intracraniana. A *ventriculite* acompanha a maioria dos casos de meningite bacteriana e raramente, evolui para *empiema ventricular.* À medida que os exsudatos continuam a se acumular, a obstrução do fluxo do LCR pode resultar em *hidrocefalia.* A obstrução dos forames de Magendie e de Luschka na base do quarto ventrículo resulta em hidrocefalia não comunicante ou obstrutiva, enquanto a obstrução no nível das granulações aracnoides nos seios venosos resulta em hidrocefalia comunicante. As *efusões subdurais* são transudatos estéreis que se desenvolvem sobre o córtex cerebral e podem ser demonstrados prontamente por tomografia computadorizada (TC) como áreas de baixa densidade pelo cérebro. Na ressonância magnética (RM), elas aparecem como lesões de intensidade de sinal alto em T2 ou em sequências de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR). Raramente, essas efusões se tornam infectadas e produzem empiema subdural.

## Patogênese

As bactérias podem alcançar as meninges por várias rotas: (1) disseminação hematogênica a partir de um local distante; (2) ingresso direto pelo sistema respiratório superior ou através da pele por um defeito anatômico (p. ex., fratura do crânio, meningocele, sequela de cirurgia); (3) penetração intracraniana através de vênulas na nasofaringe; ou (4) disseminação a partir de um foco de infecção contíguo (infecção dos seios paranasais, extravasamento de um abscesso cerebral). A disseminação hematogênica de *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* é, provavelmente a via mais frequente de infecção. A bacteriemia se inicia geralmente por aderência faríngea e colonização por uma cepa infecciosa. A aderência dessas cepas, assim como a de *S. pneumoniae*, às superfícies das mucosas é facilitada por sua capacidade de produzir proteases que clivam a imunoglobulina A, inativando essa defesa de anticorpos locais. A adesão do *N. meningitidis* às células da nasofaringe é afetada por fímbrias ou *pili* e promovida por dano anterior às células ciliadas, como tabagismo ou infecções virais. Os meningococos invadem as células da mucosa nasofaríngea por meio da endocitose e são transportados para o lado abluminal em vacúolos ligados à membrana. *Haemophilus influenzae,* ao contrário, comete invasão intercelular causando separação das zônulas de oclusão apicais entre as células epiteliais colunares. Quando esses patógenos meníngeos ganham acesso à corrente sanguínea, sua sobrevivência intravascular é ajudada pelas cápsulas de polissacarídeos, que inibem a fagocitose e conferem resistência à atividade bactericida mediada pelo complemento.

As bactérias também podem viajar ao longo dos tratos nervosos para invadir o cérebro. Por exemplo, *L. monocytogenes* invade o intestino, e modelos animais sugerem que essas bactérias podem viajar ao longo do nervo vago até o tronco encefálico, de onde também podem invadir as meninges na fossa posterior.

As bactérias podem ter acesso aos espaços subaracnoides através de células sanguíneas por ruptura da barreira hematencefálica ou via plexo coroide, também denominado barreira hematoliquórica. Uma vez estabelecida em qualquer parte das meninges, a infecção se estende rapidamente através do espaço subaracnoide. A replicação bacteriana prossegue relativamente desimpedida porque os níveis baixos imunoglobulina e complemento no LCR inicialmente na inflamação meníngea resultam em atividade opsônica ou bactericida mínima ou nenhuma, e porque a fagocitose de superfície de organismos não opsonizados é deficiente em um ambiente tão fluido. Durante a meningite, as concentrações de imunoglobulinas no LCR aumentam, mas ainda permanecem relativamente baixas. A bacteriemia secundária pode acompanhar a infecção meníngea e contribuir para a inoculação adicional contínua do LCR.

A meningite bacteriana após um traumatismo craniano ocorre em razão de uma fístula dural da cavidade nasal, seios paranasais ou da orelha média para o espaço subaracnoide. O local mais frequente fica na lâmina cribriforme, onde o osso é fino e a dura-máter está firmemente aderente ao osso. O vazamento de LCR resulta em rinoliquorreia e perda do olfato.

Os componentes bacterianos (p. ex., paredes celulares ou ácido lipotecoico de pneumococos, lipo-oligossacarídeo do *H. influenzae*) são os principais provocadores da inflamação meníngea, pois causam a liberação, para dentro do espaço subaracnoide, de várias citocinas inflamatórias como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (TNF) de células endoteliais e meníngeas, macrófagos e micróglia. As citocinas parecem aumentar a passagem de leucócitos ao induzir várias famílias de moléculas de adesão que interagem com seus receptores correspondentes nos leucócitos. As citocinas também aumentam a afinidade de ligação da selectina leucocitária, molécula de adesão de leucócitos, ao seu receptor nas células endoteliais e podem, portanto, contribuir ainda mais para a passagem de neutrófilos para o espaço subaracnoide.

Na meningite bacteriana, os neutrófilos se movem para o espaço subaracnoide, mas não são capazes de controlar a infecção bacteriana, pois suas propriedades fagocíticas são ineficientes como resultado de falta de atividade opsônica e bactericida. Nesse espaço, os neutrófilos liberam prostaglandinas, metaloproteases de matriz e radicais livres, que rompem as zônulas de oclusão intercelulares e endoteliais e a lâmina basal subendotelial. A permeabilidade vascular local aumentada da barreira hematencefálica pode causar edema cerebral, que também pode ser causado por aumento da pressão do LCR como resultado da obstrução do efluxo desse líquido, em razão da inflamação intersticial no nível das vilosidades aracnoides.

O fluxo sanguíneo cerebral, que depende da pressão arterial média, aumenta nos estágios iniciais da meningite, mas diminui posteriormente, substancialmente em alguns pacientes, o que pode causar lesão neurológica isquêmica. Regiões localizadas de hipoperfusão acentuada, atribuíveis a inflamação vascular focal ou trombose, podem ocorrer em pacientes com fluxo sanguíneo normal. O comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, conforme medido por ultrassonografia transcraniana com Doppler da artéria cerebral média, ocorre precocemente na meningite bacteriana aguda e faz com que o fluxo sanguíneo cerebral corresponda diretamente à pressão sanguínea arterial média, com hiper ou hipoperfusão concomitante do cérebro. Na recuperação, a capacidade da vasculatura cerebral para manter um nível constante de perfusão, apesar das variações da pressão arterial média, é restaurada.

### Genética

Pacientes com defeitos na imunidade celular são suscetíveis ao desenvolvimento de infecções do sistema nervoso central (SNC) por microrganismos intracelulares como *L. monocytogenes.* Pacientes com imunidade humoral defeituosa e uma resposta de anticorpos inadequada são particularmente vulneráveis à meningite por *S. pneumoniae* e *H. influenzae.* Por exemplo, deficiências no sistema do complemento predispõem os pacientes à meningite e 50 a 60% dos adultos com meningite pneumocócica podem ter deficiência de C2. A meningite meningocócica está associada a polimorfismos em CD32, CD16, lectina de ligação de manose, receptor do tipo *Toll* 4 (TLR4), e o gene adrenorreceptor de B-2. Pacientes com neutropenia correm risco mais alto de meningite com *Pseudomonas aeruginosa* e membros da família Enterobacteriaceae.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

## Anamnese

Febre de início agudo, cefaleia generalizada, vômito e rigidez de nuca são comuns a vários tipos de meningite (Tabela 384.1). A maioria dos pacientes com meningite bacteriana adquirida na comunidade teve uma infecção do sistema respiratório superior antecedente ou acompanhante ou moléstia febril inespecífica, otite aguda (ou mastoidite) ou pneumonia. Mialgia, particularmente em pacientes com doença meningocócica, dores nas costas e fraqueza generalizada são sintomas comuns. Em geral, a doença progride rapidamente, com o desenvolvimento de confusão, obnubilação e perda de consciência. Às vezes, o início é menos agudo, com sinais de irritação meníngea por vários dias a 1 semana.

## Achados físicos gerais

A evidência de irritação das meninges em geral está presente, como evidenciado por rigidez de nuca, sinal de Kernig (incapacidade de esticar a perna quando o quadril está flexionado em 90°) e sinal de Brudzinski (flexão involuntária do quadril e do joelho quando se realiza a flexão passiva do pescoço). Rigidez de nuca, sinal de Kernig e sinal de Brudzinski apresentam, cada um deles, sensibilidade de aproximadamente 30% ou menos para o diagnóstico de meningite bacteriana em adultos. Embora a tríade clássica de febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental ocorra inicialmente em apenas 44% dos episódios, uma combinação de dois de quatro sintomas (cefaleia, febre, rigidez de nuca e estado mental alterado) é encontrada em 95% dos pacientes. Os achados de meningite podem passar facilmente despercebidos em crianças, pacientes obnubilados, pacientes idosos com insuficiência cardíaca ou pneumonia, ou em indivíduos imunossuprimidos que podem ter meningite sem sinais de irritação meníngea proeminentes; nesses pacientes a letargia deverá ser investigada cuidadosamente, sinais meníngeos deverão ser buscados e o exame do LCR é indicado na presença de dúvidas. Em pacientes idosos, a rigidez de nuca pode ser difícil de avaliar em razão da osteoartrite no pescoço ou rigidez dos músculos do pescoço nos distúrbios dos núcleos da base. Quando a rigidez de nuca for causada por meningite, o pescoço resistirá à flexão, mas poderá ser girado passivamente de um lado para o outro; na doença da coluna cervical, porém, a resistência ocorre em todas as direções de movimento do pescoço. A rigidez de nuca desaparece durante o coma.

**Tabela 384.1** Sintomas e sinais de meningite bacteriana.*

| CARACTERÍSTICAS | EPISÓDIOS DE MENINGITE |
|---|---|
| Duração dos sintomas < 24 h | 48% |
| Condições predisponentes | |
| Otite ou sinusite | 25% |
| Pneumonia | 12% |
| Imunossupressão† | 16% |
| Sintomas na avaliação inicial | |
| Cefaleia | 87% |
| Náuseas | 74% |
| Rigidez de nuca | 83% |
| Tríade de febre, rigidez de nuca e mudança no estado mental | 44% |
| Déficits neurológicos focais | 33% |
| Afasia | 23% |

| | |
|---|---|
| Hemiparesia | 7% |
| Índices de inflamação do LCR | |
| Pressão de abertura ($mmH_2O$)[‡] | 370 ± 130 |
| Contagem de leucócitos[§] | 7.753 ± 14.736 |
| Média (leucócitos/μℓ) | 7% |
| < 100/μℓ | 14% |
| 100 a 999/μℓ | 78% |
| > 999/μℓ | 4,9 ± 4,5 |
| Proteína (g/ℓ) | 0,2 ± 0,2 |
| Razão de glicose LCR/sangue | |
| Hemocultura positiva[II] | 66% |
| Exames de sangue | |
| VHS (mm/h)[▯] | 46 ± 37 |
| Proteína C reativa (g/ℓ)** | 225 ± 132 |
| Contagem de plaquetas (plaquetas/ml)[††] | 198.000 ± 100.000 |

*Dados de 696 casos informados em: van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-1859. O estudo incluiu 671 pacientes que tiveram um total de 696 episódios de meningite adquirida na comunidade. Valores mais-menos são médias ± desvio padrão. [†]Imunossupressão foi definida pelo uso de medicamentos imunossupressores, história de esplenectomia ou diabetes melito ou alcoolismo, assim como pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana. [‡]Pressão de LCR medida em 216 pacientes. [§]A contagem de leucócitos do LCR foi determinada em 659 pacientes; as amostras de LCR de 14 pacientes tinham muitos leucócitos para uma contagem exata ser realizada. [II]Hemocultura realizada em 611 pacientes. [▯]A VHS foi determinada em 549 pacientes. [**]Níveis de proteína C reativa foram determinados em 394 pacientes. [††]Contagem de plaquetas foi determinada em 653 pacientes. LCR = líquido cefalorraquidiano; VHS = velocidade de hemossedimentação.

Erupção cutânea petequial ou purpúrica (Figura 282.3) em paciente com achados meníngeos quase sempre indica infecção meningocócica e demanda tratamento imediato em razão da rapidez com a qual essa infecção pode progredir (ver Capítulo 282). Raramente, lesões petequiais ou purpúricas extensas ocorrem na meningite causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou vírus ECHO tipo 9. Muito raramente, lesões de pele quase indistinguíveis daquelas de bacteriemia meningocócica ocorrem em pacientes com endocardite aguda por *S. aureus* (Figura 67.1) e que apresentam também sinais meníngeos e pleocitose (secundária ou à meningite estafilocócica ou ao infarto encefálico embólico). Geralmente, uma ou duas das lesões nesse paciente representam púrpura purulenta; a aspiração de material revela estafilococos na coloração por Gram. No verão, a meningite viral asséptica pode produzir sinais de irritação meníngea, lesões de pele maculares e petéquias e pleocitose de várias centenas de células, às vezes com predominância inicial de neutrófilos.

A septicemia meningocócica fulminante pode causar hemorragias nas glândulas suprarrenais e resultar na síndrome de Waterhouse-Friderichsen (ver Capítulo 214), um quadro caracterizado pelo início súbito de uma doença febril, grandes hemorragias petequiais nas mucosas e pele, colapso cardiovascular e coagulação intravascular disseminada. Por outro lado, hiponatremia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético podem se desenvolver em pacientes com meningite atribuível a *H. influenzae.* Uma infecção concorrente do sistema respiratório ou otite média aguda podem ser causadas por *H. influenzae* ou *S. pneumoniae.*

Em pacientes com fratura da base do crânio, o potencial para desenvolvimento de uma fístula dural e meningite bacteriana é indicado por rinoliquorreia, equimose periorbitária, hematomas retroauriculares (sinal de Battle), hemotímpano ou sangue no meato acústico externo. A meningite que complica os procedimentos neurocirúrgicos pode ser insidiosa no início e difícil de se distinguir da alteração da consciência e sinais de

irritação meníngea que são esperados no período pós-operatório. Entretanto, febre ou obnubilação prolongada são indicação para avaliação do LCR.

## Achados neurológicos e complicações

As complicações neurológicas em pacientes com meningite bacteriana não tratada adequadamente podem ser graves e incapacitantes.[3] As anormalidades de nervos cranianos envolvendo principalmente o terceiro, quarto, sexto ou sétimo nervos ocorre em 5 a 10% dos adultos com meningite adquirida na comunidade e em geral desaparecem logo após a recuperação. A perda auditiva neurossensorial persistente ocorre em 10% das crianças com meningite bacteriana e outros 16% apresentam perda temporária de audição condutiva. Os sítios mais prováveis de envolvimento em pacientes com surdez neurossensorial persistente parece ser a orelha interna (infecção ou produtos tóxicos possivelmente se disseminando do espaço subaracnoide ao longo do aqueduto coclear) e o nervo acústico. Nas crianças, o prejuízo auditivo permanente é mais comum após meningite causada por *S. pneumoniae* que por *H. influenzae* ou *N. meningitidis.*

As convulsões (focais ou generalizadas; ver Capítulo 375) ocorrem em 20 a 30% dos pacientes e podem resultar de causas reversíveis (febre alta ou hipoglicemia em lactentes, neurotoxicidade da penicilina quando altas doses são administradas por via intravenosa [IV] a pacientes com insuficiência renal) ou, mais em geral, de lesão cerebral focal relacionada a hipoperfusão arterial e infarto, trombose venosa cortical ou edema focal e cerebrite. As convulsões podem ocorrer durante os primeiros dias, ou podem aparecer com déficits neurológicos focais associados, causados por vasculite alguns dias após o início da meningite. Em adultos com convulsões acompanhando a meningite, a causa mais comum é *S. pneumoniae,* mas a abstinência alcoólica pode ser um fator confundidor.

A pressão aumentada do LCR, que pode ser causada por edema cerebral ou hidrocefalia, está associada a convulsões, vômitos, disfunção dos sexto e terceiro nervos, reflexos anormais, rebaixamento de consciência ou coma, pupilas dilatadas e com reação insatisfatória e resposta de Cushing à postura de descerebração, hipertensão arterial, bradicardia e respirações irregulares. Em aproximadamente um quarto dos casos fatais de meningite adquirida na comunidade em adultos, um edema cerebral é observado na necropsia acompanhado por herniação do lobo temporal.

O papiledema (Figura 395.25) ocorre em menos de 1% dos pacientes com meningite bacteriana, mesmo com a pressão alta do LCR, provavelmente porque o paciente é observado precocemente no processo, antes da ocorrência que alterações na cabeça do nervo óptico tenham ocorrido. A presença desse sinal deverá indicar a possibilidade de processo intracraniano supurativo independente, como um empiema subdural ou abscesso cerebral, ou ainda um processo mais crônico como a meningite fúngica ou tuberculosa. A hiperpneia central acentuada ocorre, às vezes, em pacientes com meningite bacteriana grave; a acidose do LCR, principalmente em razão de níveis de ácido láctico aumentados, fornece a maior parte do estímulo respiratório.

Sinais cerebrais focais (principalmente hemiparesia, disfasia, defeitos de campo visual e olhar preferencial) ocorrem em cerca de um terço dos adultos com meningite bacteriana adquirida na comunidade. Esses sinais podem se desenvolver em razão de oclusão arterial ou venosa. Além disso, a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral pode estar diminuída em pacientes com aumento da pressão intracraniana e pode levar à disfunção neurológica temporária ou duradoura. É importante distinguir esses efeitos vasculares das alterações pós-ictais (paralisia de Todd), que geralmente persistem por menos de um dia. A meningite pode causar a síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

# DIAGNÓSTICO

A meningite bacteriana é uma emergência clínica que demanda diagnóstico imediato e instituição rápida de terapia antimicrobiana.[4] O atraso no tratamento é o fator mais crítico na determinação da morbidade e da mortalidade de pacientes com essa doença. O diagnóstico de meningite bacteriana não é difícil em um paciente febril com sintomas e sinais de irritação meníngea desenvolvendo-se quando existe doença

predisponente. O diagnóstico pode ser menos óbvio em um paciente idoso obnubilado e com pneumonia ou em um paciente alcoólico confuso em *delirium tremens* iminente.

Quando o diagnóstico de meningite bacteriana é cogitado, serão necessárias hemoculturas, exame e cultura do LCR e terapia antimicrobiana instituída imediatamente. Dados de observação sugerem que a realização imediata de uma punção lombar antes da TC esteja associada a um tratamento substancialmente precoce e desfechos favoráveis.[5] Se existir a suspeita de uma lesão expansiva (abscesso cerebral, empiema subdural) a partir da anamnese, do quadro clínico ou dos achados físicos (papiledema, sinais focais), uma TC com ou sem contraste ou uma RM deverá ser realizada em razão do perigo de herniação cerebral com ou sem punção lombar. Os antimicrobianos podem e, em geral, devem ser iniciados imediatamente, com o objetivo de tempo porta-antimicrobianos inferior a 1 hora, mesmo antes de executar a punção lombar, pois leva cerca de aproximadamente 2 horas para os antimicrobianos afetarem as culturas de LCR. Os corticosteroides empíricos (ver "Tratamento") deverão ser administrados ao mesmo tempo. A punção lombar diagnóstica não deve ser postergada para a realização de TC ou RM exceto em pacientes com achados neurológicos focais sugestivos de uma coleção parameníngea ou outras lesões expansivas intracranianas; nesses pacientes, é fundamental iniciar a terapia antimicrobiana para meningite de etiologia desconhecida ou abscesso cerebral antes que a TC ou RM sejam realizadas. Pacientes com meningite adquirida na comunidade raramente apresentam anormalidades importantes detectadas na TC quando não há achados neurológicos focais.

## Exames laboratoriais

### *Exame do líquido cefalorraquidiano*

A pressão inicial do LCR se mostra, em geral, moderadamente elevada (200 a 300 $mmH_2O$ em adultos). Elevações impressionantes (≥ 450 $mmH_2O$) ocorrem em pacientes ocasionais com edema cerebral agudo, complicando a meningite na ausência de lesão expansiva associada. Os achados na análise do LCR são notavelmente anormais em pacientes com meningite e esses achados ajudam suspeitar da causa, mesmo antes de os resultados da cultura estarem disponíveis (Tabela 384.2). Em pacientes com fratura de crânio, a rinoliquorreia pode ser diferenciada de secreções nasais pela presença de glicose.

**Tabela 384.2** Achados comuns no líquido cefalorraquidiano em pacientes com meningite.

| MICRORGANISMO | PRESSÃO DE ABERTURA DO LCR ($cmH_2O$) | CONTAGEM CELULAR (CÉLULAS/μℓ) | PROTEÍNA (mg/dℓ) | GLICOSE (mg/dℓ) |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 10 a 20 | < 5 | 20 a 40 | 40 a 60 |
| Bactérias* | > 20 | > 1.000 | > 100 | > 10 |
| *Mycobacterium tuberculosis* | > 20 | 100 a 500 | > 100 | 10 a 45 |
| *Borrelia burgdorferi* | < 20 | 100 a 500 | 50 a 150 | 10 a 45 |
| *Treponema pallidum* | < 20 | 5 a 500 | 50 a 150 | 10 a 45 |
| Fungos | < 20 | 5 a 500 | > 100 | 10 a 45 |
| Vírus | < 20 | 5 a 500 | 50 a 150 | Normal |

As faixas dos exames bioquímicos podem variar em laboratórios diferentes. *Estreptococos do grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b. LCR = líquido cefalorraquidiano. Modificada de: Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.

### *Esfregaço com coloração de Gram*

À época da hospitalização, a maioria dos pacientes com meningite piogênica mostra grande quantidade ($\geq 10^5$/mℓ) de bactérias em seu LCR. O exame cuidadoso do esfregaço com coloração de Gram do sedimento centrifugado revela o agente etiológico em 60 a 80% dos casos. Na maioria dos casos nos quais diplococos gram-positivos (ou cocos de cadeia curta) são observados em um esfregaço corado de LCR, eles são pneumococos. *Enterococcus*, uma causa ocasional de meningite nosocomial, é detectado por aglutinação de partículas de látex. Raramente, três espécies podem imitar morfologicamente *Neisseria* em LCR ou podem sugerir uma infecção mista com bastonetes e meningococos gram-negativos: *Acinetobacter baumannii, Moxarella* sp. e *Pasteurella multocida.*

### *Diagnóstico bacteriológico rápido*

A análise por PCR de largo espectro, que pode ser realizada no LCR dentro de 1,5h, pode diagnosticar a meningite bacteriana em pacientes nos quais as culturas serão negativas.[5b] Em geral, a sensibilidade informada em vários estudos varia de 87 a 100%, com especificidade de 98 a 100%.[6] A PCR também pode diagnosticar meningite viral rapidamente, que, no geral, é muito mais comum do que a meningite bacteriana,[7] estabelecendo um diagnóstico alternativo de modo que os antimicrobianos possam ser suspensos, pois um caso de meningite viral e bacteriana combinadas é altamente improvável. Entretanto, uma vez que um resultado de PCR totalmente negativo não exclui a meningite bacteriana, outras análises (contagem de células; níveis de glicose, de proteína e de ácido láctico), que serviram, em uma era anterior, de marcadores enquanto se esperava pelos resultados da cultura ainda permanecem muito úteis nesses pacientes.

Em países com poucos recursos, a tira de reagente de urina que detecta células, proteínas e glicose no LCR tem sensibilidade de 92% e especificidade de 98% para diagnosticar meningite bacteriana.[8] Em muitas partes do mundo, ela pode ser especialmente útil para distinguir meningite bacteriana de malária do SNC (ver Capítulo 324). A cultura do LCR revela o agente etiológico em 80 a 90% dos pacientes com meningite bacteriana se o LCR for obtido antes ou dentro de 1 a 2 horas do início dos antimicrobianos, mas sua sensibilidade cai para menos de 50% com atrasos mais longos. Para decisões terapêuticas, um PCR positivo ou uma cultura positiva necessitam de um curso completo de tratamento antimicrobiano.

### *Contagem de células*

A contagem de célula deverá ser determinada prontamente, pois as células iniciarão a lise após 90 minutos. A contagem normal de leucócitos no LCR é inferior a 5/μℓ (todas mononucleares). A contagem celular na meningite não tratada geralmente varia entre 100 e 10 mil/μℓ, com leucócitos polimorfonucleares inicialmente predominantes (> 80%) e o aparecimento subsequente de linfócitos.

Contagens celulares extremamente altas (> 50 mil/μℓ) devem levantar a possibilidade de ruptura intraventricular de um abscesso cerebral. Contagens celulares baixas de 10 a 20/μℓ podem ser observadas precocemente em meningite bacteriana, particularmente aquela causada por *N. meningitidis* e *H. influenzae.* Às vezes, em pacientes granulocitopênicos ou em pessoas idosas com meningite pneumocócica grave, o LCR pode conter poucos leucócitos e ainda parecer grosseiramente túrbido em razão da presença de uma miríade de organismos e de um nível elevado de proteína. A meningite causada por várias espécies de bactéria (*Mycobacterium tuberculosis*,*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Leptospira* sp.,*Francisella tularensis*, *Brucella* sp.) está caracteristicamente associada a um quadro de pleocitose linfocítica. Com a meningite por *L. monocytogenes* em um adulto, em geral ocorre uma resposta polimorfonuclear, mas linfócitos podem predominar em raras situações.

### *Glicose*

No LCR, a glicose está reduzida a valores de 40 mg/dℓ ou menos (ou < 50% do nível sanguíneo simultâneo) em 50% dos pacientes com meningite bacteriana; este achado ajuda a distinguir meningite bacteriana da maioria das meningites virais ou das infecções parameníngeas. Entretanto, um valor normal de glicose no LCR não exclui o diagnóstico de meningite bacteriana. O nível de glicose no sangue deverá ser determinado simultaneamente, pois os pacientes com diabetes melito (ou aqueles que estão recebendo infusões

intravenosas de glicose) apresentam nível elevado de glicose no LCR que pode ser apreciado somente por comparação simultânea com a glicemia; entretanto, pode levar de 90 a 120 minutos para ocorrer o equilíbrio após desvios importantes da glicemia.

### *Proteína*

O nível de proteína no LCR lombar está, em geral, elevado para superior a 100 mg/dℓ e valores mais altos são, mais frequentemente, observados em meningite pneumocócica. Elevações extremas, 1.000 mg/dℓ ou superiores podem indicar bloqueio subaracnóideo com obstrução de fluxo do LCR. Valores superiores a 15 mg/dℓ em LCR ventricular são considerados anormais. Se a punção lombar for traumática, o nível de proteína do LCR será corrigido subtraindo-se 1 mg/dℓ para cada 1.000 hemácias.

### *Ácido láctico*

Níveis elevados de ácido láctico ocorrem na meningite piogênica. A acurácia diagnóstica do nível de lactato do LCR é, pelo menos, tão boa quanto a contagem celular para diferenciação entre meningite bacteriana e asséptica; um valor acima de 3 mmol/ℓ tem sensibilidade e especificidade de 94 a 95% para meningite bacteriana. Entretanto, o nível de lactato do LCR é menos útil em pacientes que receberam antimicrobianos e pode ser aumentado em outras condições, como isquemia cerebral, acidente vascular encefálico (AVE) e traumatismo craniano.

## *Culturas de sangue e do sistema respiratório*

Bacteriemia é demonstrável em cerca de 80% dos pacientes com meningite por *H. influenzae*, em 50% daqueles com meningite pneumocócica e em 30 a 40% dos pacientes com meningite meningocócica. Assim, hemoculturas devem ser solicitadas rotineiramente em pacientes com suspeita de meningite bacteriana. As culturas do trato respiratório superior não ajudam no estabelecimento de um diagnóstico etiológico.

A determinação dos níveis séricos de creatinina e de eletrólitos é importante em virtude da gravidade da doença, da ocorrência de anormalidades específicas secundárias à meningite (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) e problemas com a terapia em pacientes com disfunção renal (convulsões e hiperpotassemia no tratamento com penicilina em doses altas). Em pacientes com lesões de pele petequiais e purpúricas extensas, recomenda-se a avaliação para coagulopatia.

## Estudos de imagem

Em razão da frequência com a qual a meningite piogênica está associada a focos primários de infecção no tórax, seios nasais ou no processo mastoide, radiografias dessas áreas deverão ser obtidas quando clinicamente indicadas no tempo apropriado após o início da terapia antimicrobiana. A TC ou RM iniciais do crânio não são indicadas na maioria dos pacientes com meningite bacteriana. Por exemplo, em pacientes submetidos a esses exames antes da punção lombar para suspeita de meningite, somente 5% apresentam um efeito expansivo identificado na TC. Os aspectos clínicos basais associados a achados anormais na TC incluem: idade superior a 60 anos, história pregressa de doença no SNC, convulsões na semana anterior à da consulta, nível alterado de consciência, alterações de campo visual, deriva do pronador e afasia. Em pacientes sem qualquer um desses achados clínicos, apenas 1% tem efeito expansivo identificado na TC ou na RM que possa levantar preocupação quanto à punção lombar.

Alterações específicas que podem ser observadas na TC ou RM durante a meningite incluem edema cerebral e dilatação dos espaços subaracnoides, realce por contraste das leptomeninges e do epêndima, ou áreas irregulares de densidade diminuída, como resultado da cerebrite e necrose associadas. Em pacientes com meningite cujo *status* clínico se deteriora ou não melhora, a TC ou a RM podem ajudar a demonstrar complicações suspeitas – ou seja, coleções subdurais estéreis ou empiema: dilatação ventricular secundária à hidrocefalia comunicante ou obstrutiva; meningite de base de crânio proeminente e persistente; áreas extensas de infarto encefálico resultante da oclusão das artérias cerebrais maiores, veias ou seios venosos; ou realce acentuado da parede ventricular sugerindo ventriculite ou empiema ventricular. A RM é superior à TC para visualização dessas anormalidades. Raramente, a hemorragia cerebral identificável na TC pode complicar a

meningite bacteriana aguda nos adultos. Em cerca de 10% dos adultos com esse tipo de meningite, achados na TC do crânio (defeito na parede do seio da face ou do processo mastoide, massa retrobulbar invasiva, pneumocefalia) são indicativos de ruptura da barreira da dura-máter.

Raramente, a paraparesia ou a tetraparesia resultando de mielite complica a meningite bacteriana. Nessa situação, as sequências ponderadas em T2 ou de recuperação de inversão tau curtas (STIR) na RM podem ajudar a excluir a compressão da medula espinal por massa extramedular.

## Diagnóstico diferencial

Cefaleia, febre, rigidez de nuca, confusão, vômito e pleocitose são aspectos de inflamação meníngea e comuns para muitos tipos de meningite (p. ex., bacteriana, fúngica, viral, química), além de para alguns processos parameníngeos. Os achados no LCR são mais valiosos para distinguir entre esses processos (ver Capítulos 385 e 396), e a PCR pode, em geral, fornecer um diagnóstico rápido. Na maioria dos estudos modernos em adultos, a meningite viral ou encefalite é cerca de quatro vezes mais comum do que a meningite bacteriana (Tabela 384.3).[9] Embora um quadro de pleocitose com predominância de linfócitos sem hipoglicorraquia seja característico de meningite viral (em geral por enterovírus ou herpes-vírus simples tipo 2 [HSV-2]) ou meningoencefalite (HSV-1), o achado inicial do LCR pode ser uma resposta polimorfonuclear (de ≤ 60%) que rapidamente se torna mononuclear. A encefalite por HSV-1 é sugerida por achados neurológicos (disfasia, hemiparesia, alucinações olfatórias, outros sinais do lobo temporal, convulsões), anormalidades nos lobos orbitofrontal e temporal medial na RM, e alterações eletroencefalográficas distintas em um ou ambos os lobos temporais. Erupções da pele, febre e cefaleia da febre maculosa das Montanhas Rochosas (EUA) (ver Capítulo 311) podem sugerir infecção meningocócica, mas as predileções geográfica e sazonal da anterior são indícios diagnósticos. Cerca de 10% dos pacientes hospitalizados com essa febre maculosa apresentam contagens celulares no LCR superiores a 100/μℓ (> 70% de polimorfonucleares) e, por isso, o quadro pode ser inicialmente confundido com meningite bacteriana. A erupção cutânea associada a infecções por enterovírus consiste, tipicamente, em máculas e pápulas eritematosas na face, pescoço e tronco.

| Tabela 384.3 | Causas de meningite não nosocomial e de encefalite em adultos nos EUA. |
|---|---|
| Enterovírus | 51% |
| Causas desconhecidas | 19% |
| Bacterianas | 14% |
| Herpes-vírus simples | 8% |
| Não infecciosas | 3% |
| Fúngicas | 3% |
| Outros vírus | 2% |

Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis.* 2017;65:359-363.

A hemorragia subaracnóidea aguda (ver Capítulo 380) pode ser confundida com meningite bacteriana em razão da cefaleia, rigidez de nuca e vômito. Entretanto, a hemorragia subaracnóidea geralmente apresenta um início mais abrupto, sem pródromo de febre, mas com evidência de sangue subaracnóideo na TC ou no exame do LCR. Em pacientes com síndrome neuroléptica maligna (ver Capítulos 382 e 390), pode ocorrer o desenvolvimento de febre, rigidez generalizada e nível flutuante de consciência, com instabilidade autônoma e leucocitose. A anormalidade de laboratório mais específica nesses pacientes é o nível acentuadamente elevado de creatinoquinase.

Em pacientes com meningite, mas cujo exame do LCR não revele o agente etiológico em um esfregaço com coloração de Gram ou no teste de PCR, especialmente quando o nível de glicose do LCR está normal e a pleocitose polimorfonuclear é atípica, certos processos tratáveis que podem imitar um quadro de meningite bacteriana devem ser considerados no diagnóstico diferencial:

1. *Infecções parameníngeas.* A existência de infecções (infecções crônicas da orelha ou dos seios paranasais, abscesso pulmonar) que predispõem a abscesso cerebral, abscesso epidural (cerebral ou espinal), empiema subdural ou flebite piogênica do seio venoso deve ser considerada (ver Capítulo 385). Os sintomas neurológicos podem aparecer no curso da meningite bacteriana primária, mas sua presença pode indicar a existência de um processo infeccioso expansivo no SNC. Os sintomas neurológicos ou achados antecedendo o início de sintomas meníngeos podem sugerir uma infecção parameníngea. O isolamento de um organismo anaeróbio deverá sugerir a possibilidade de vazamento intraventricular de um abscesso cerebral.
2. *Endocardite bacteriana*. A meningite bacteriana pode ocorrer durante a endocardite bacteriana (ver Capítulo 67) causada por organismos piogênicos como *S. aureus* e enterococos. Na endocardite bacteriana subaguda, infartos embólicos estéreis do cérebro podem produzir sinais meníngeos e um quadro de pleocitose consistindo em várias centenas de células, incluindo leucócitos polimorfonucleares. Deve-se buscar a história de manipulação dentária, febre e anorexia antecipando a meningite; exame cuidadoso de sopros cardíacos e estigma de endocardite são indicados.
3. *Meningite "química".* Os achados clínicos e do LCR (pleocitose polimorfonuclear e até nível de glicose reduzido) de meningite bacteriana podem ser produzidos por inflamação induzida quimicamente. A meningite aguda após punção lombar diagnóstica ou anestesia espinal (raquianestesia ou peridural) pode resultar de contaminação bacteriana ou química de equipamento ou de agente anestésico. A meningite química, caracterizada por pleocitose polimorfonuclear, hipoglicorraquia e um período latente de 3 a 24 horas, ocorre após mielografias com metrizamida a 1%. A meningite endógena química resultando de material de um tumor epidermoide ou de um craniofaringioma vazando para dentro do espaço subaracnoide, um glioblastoma invadindo os ventrículos (ver Capítulo 180) ou um quadro de meningite carcinomatosa (a seguir) pode produzir pleocitose polimorfonuclear e hipoglicorraquia.

## Complicações

### *Complicações não neurológicas*

#### *Choque*

Quando um paciente com meningite piogênica sofre um choque, ele é, geralmente, manifestação da bacteriemia intensa acompanhante, como na meningococemia fulminante, em vez de manifestação da meningite por si mesma. O tratamento é guiado pelos princípios de terapia de choque séptico (ver Capítulo 100), com modificações apropriadas em pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 53).

#### *Distúrbios de coagulação*

As coagulopatias (ver Capítulo 165) estão frequentemente associadas à bacteriemia intensa (geralmente meningocócica, às vezes pneumocócica) e à hipotensão, que pode acompanhar a meningite. As alterações podem ser leves, como a trombocitopenia (com ou sem prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial), ou mais acentuadamente, com evidência clínica de coagulação intravascular disseminada (ver Capítulo 166).

### *Complicações sépticas*

#### *Endocardite*

Em pacientes com meningite pneumocócica, especialmente aqueles com bacteriemia e pneumonia concomitantes, a endocardite aguda (ver Capítulo 67) pode se desenvolver, mais em geral, na valva aórtica.

Nesses pacientes, a recorrência da febre e um novo sopro cardíaco podem aparecer logo após conclusão de terapia antimicrobiana para meningite.

### *Artrite piogênica*

A artrite séptica pode resultar da bacteriemia associada à meningite causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ou *H. influenzae.*

### *Febre prolongada*

Com o tratamento antimicrobiano apropriado de meningite bacteriana adquirida na comunidade, o paciente fica sem febre dentro de 2 a 5 dias. Às vezes, porém, a febre persiste ou recorre após um período sem febre. Em um paciente com cefaleia persistente, rebaixamento do nível de consciência e achados cerebrais, a terapia medicamentosa inadequada ou sequelas neurológicas (tromboflebite venosa cortical, ventriculite, coleções subdurais) são considerações importantes. A reavaliação do LCR, especialmente esfregaço com coloração de Gram e cultura, é essencial nessas circunstâncias. Deve-se suspeitar de febre induzida por medicamentos (ver Capítulos 239 e 264) em pacientes que continuam a mostrar melhora clínica em todos os outros aspectos. A infecção metastática (artrite séptica, pericardite purulenta, empiema torácico, endocardite) pode ser a causa de febre contínua ou recorrente. Uma síndrome, provavelmente imunológica, consistindo em febre, artrite e pericardite 3 a 6 dias após início da terapia antimicrobiana efetiva para meningite meningocócica ocorre em cerca de 10% dos pacientes (ver Capítulo 282).

## Meningite recorrente

Episódios repetidos de meningite bacteriana geralmente indicam defeito do hospedeiro, seja na anatomia local ou nas defesas imunológicas e antibacterianas (p. ex., infecções recorrentes por *N. meningitidis* em pacientes com deficiências do complemento congênitas ou adquiridas, especialmente aquelas de componentes de ação tardia). Cerca de 10% dos episódios de meningite pneumocócica em adultos são de meningite recorrente, mas somente 0,5% dos pacientes com meningite adquirida na comunidade e causada por outros microrganismos apresenta ataques recorrentes. *Streptococcus pneumoniae* é a causa de um terço dos episódios da meningite recorrente adquirida na comunidade; vários estreptococos, *H. influenzae* e *N. meningiditis* são a causa de outro terço dos episódios. Ao contrário, na meningite nosocomial recorrente, bacilos gram-negativos e *S. aureus* são a causa de aproximadamente 60% dos episódios. Uma história de traumatismo craniano é frequente em pacientes com meningite recorrente. Os organismos podem penetrar no espaço subaracnoide diretamente, por meio de um defeito na placa cribriforme (o sítio mais comum), em conjunto com a síndrome da sela vazia, através de uma fratura na base do crânio, por meio de um sequestro ósseo erosivo do mastoide, a partir de defeitos dérmicos congênitos ao longo do eixo craniospinal (em geral, evidente antes da vida adulta) ou como consequência de um traumatismo penetrante do crânio ou de procedimentos neurocirúrgicos. O defeito anatômico pode produzir um vazamento franco de LCR (rinoliquorreia ou, menos frequentemente, otoliquorreia) ou pode aprisionar um manguito vascular das meninges que servem, posteriormente, como rota direta para os organismos atingirem as meninges. A rinoliquorreia pode ser intermitente e a meningite pode ocorrer meses ou anos após a lesão craniana.

Qualquer paciente com meningite bacteriana, particularmente se a meningite for recorrente, deverá ser avaliado para defeitos congênitos ou pós-traumáticos. A presença de rinoliquorreia deverá ser pesquisada já na internação e posteriormente (a rinoliquorreia poderá desaparecer durante um quadro de meningite ativa somente para recorrer quando a inflamação se resolver). As dicas clínicas sugerindo a presença de uma fístula liquórica através da placa cribriforme, seios paranasais ou osso temporal incluem (1) gosto salgado na garganta; (2) rinoliquorreia dependente da posição (só na posição de decúbito lateral ou prona sugere origem ótica ou esfenoidal); (3) anosmia (vazamento da placa cribriforme); e (4) perda de audição ou sensação de plenitude auricular, quase sempre com um achado de fluido ou bolhas atrás da membrana timpânica (vazamento na orelha média). A determinação quantitativa da glicose e do teor de cloreto das secreções nasais e detecção de uma banda de transferrina específica no LCR por eletroforese de proteína poderá estabelecer, em definitivo, a presença de rinoliquorreia.

A meningite pneumocócica recorrente pode se desenvolver sem a presença de circunstâncias predisponentes aparentes e vazamentos ocultos do LCR deverão ser investigados ativamente nesses pacientes, por meio de TC das regiões frontal e mastóidea e por técnicas de radioisótopos. A albumina marcada com iodo radioativo (iodo-131) é introduzida por via intratecal e as pequenas compressas de algodão colocadas nas narinas são posteriormente examinadas para radionuclídeos. A introdução intratecal de fluoresceína como marcador visual (mediante luz ultravioleta) pode ser usada da mesma maneira para detectar vazamentos ativos. O fechamento cirúrgico de fístulas deverá ser realizado para prevenir mais episódios de meningite. As abordagens extracranianas por meio dos seios etmoidais podem ser usadas para reparo da placa cribriforme ou dos defeitos durais do seio esfenoidal e para evitar morbidade associada à craniotomia.

Na maioria dos pacientes com otorreia e rinoliquorreia, após um caso de lesão craniana aguda, o vazamento cessa em 1 ou 2 semanas. *A rinoliquorreia persistente por mais de 4 a 6 semanas é indicação para reparo cirúrgico.* A administração prolongada de penicilina não previne a meningite pneumocócica e pode encorajar a infecção com espécies mais resistentes aos medicamentos.

## TRATAMENTO

### Agentes antimicrobianos

A terapia antimicrobiana deverá ser iniciada prontamente nessa emergência potencialmente fatal, mesmo antes da realização de punção lombar de emergência e dentro de 1 hora da chegada ao hospital.[10] O tratamento subsequente deverá ser assumido com monitoramento próximo, com frequência em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e visando às causas mais prováveis com base nas características clínicas, como a idade do paciente, a presença de exantema petequial ou purpúrico, um procedimento neurocirúrgico recente e rinoliquorreia. Entretanto, é difícil distinguir entre as várias causas de meningite bacteriana somente no ambiente clínico, embora os pacientes com meningite pneumocócica manifestem, com frequência, estado mental alterado e progridam rapidamente para o coma, geralmente com convulsões recorrentes e o rápido desenvolvimento de déficits neurológicos focais. Se o organismo infectante for observado no exame de um esfregaço do sedimento do LCR corado por Gram, a terapia específica será iniciada. Se o agente etiológico não for visto em um esfregaço de um paciente com meningite bacteriana suspeita ou se a punção lombar for adiada porque é necessária uma TC, a terapia antimicrobiana empírica deverá ser iniciada (Tabela 384.4).

A atividade bactericida adequada no LCR, que é crítica para curar a meningite, depende da habilidade do antimicrobiano para penetrar o LCR e manter sua atividade no exsudato purulento, assim como em seu metabolismo e taxa de depuração (*clearance*) do LCR. A habilidade do antimicrobiano para penetrar no LCR depende de sua solubilidade lipídica, ligação proteica no soro, tamanho molecular e o *status* da barreira hematencefálica. Por exemplo, cloranfenicol tem solubilidade de lipídios muito alta, enquanto os antimicrobianos betalactâmicos têm solubilidade insatisfatória. Com exceção da rifampicina e do cloranfenicol, os agentes antimicrobianos de uso comum *não* penetram prontamente a barreira hematencefálica normal, mas a passagem de penicilina de outros agentes antimicrobianos é reforçada na presença de inflamação meníngea (Tabela 384.5). Os medicamentos antimicrobianos deverão ser administrados por via intravenosa durante todo o período do tratamento; a dose não deverá ser reduzida à medida que o paciente melhora, pois a normalização da barreira hematencefálica durante a recuperação reduz os níveis atingíveis pelo medicamento no LCR. Medicamentos bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de terceira geração) são os preferidos, sempre que possível, e são necessários níveis de antimicrobianos no LCR com, pelo menos, 10 a 20 vezes a concentração bactericida mínima para a melhor terapia possível. Alguns antimicrobianos são removidos do LCR por transporte ativo para o sangue via epitélio do plexo coroide; por comparação, as cefalosporinas de terceira geração persistem no LCR por períodos

mais longos. As cefalosporinas de segunda geração e a clindamicina não fornecem níveis efetivos no LCR e não deverão ser usadas.

**Tratamento empírico**

O tratamento inicial de meningite bacteriana suspeita quando o agente etiológico não pode ser identificado em um esfregaço de LCR corado com a coloração de Gram se baseia nos indícios clínicos disponíveis.[11] Em crianças mais velhas e em adultos, a terapia com vancomicina e cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxona) é recomendada (Tabela 384.4). Em adultos com mais de 50 anos e nos grupos de alto risco, a ampicilina é adicionada em razão da possibilidade da presença de *L. monocytogenes*, que é suscetível à ampicilina ou amoxicilina, mas não às cefalosporinas de terceira geração. Em um indivíduo alérgico à penicilina, trimetoprima e sulfametoxazol são alternativas viáveis para a meningite por *Listeria.* Em cenários especiais, como a meningite nosocomial associada a procedimentos neurocirúgicos ou traumatismo craniano penetrante, espécies mais resistentes como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), estafilococos coagulase-negativos e *P. aeruginosa* podem ser responsáveis; nessas situações, a vancomicina e um betalactâmico como cefepima, ceftazidima ou meropeném são indicados como terapia inicial. Se os betalactâmicos forem contraindicados, aztreonam ou ciprofloxacino é recomendado para cobertura de gram-negativo.

**Meningite de causa bacteriana específica**

**Meningite pneumocócica**

O tratamento preferido para meningite pneumocócica em adultos tem sido, historicamente, a penicilina, com vancomicina (ou cloranfenicol) sendo uma alternativa razoável em pacientes alérgicos à penicilina (ver comentário mais à frente). Entretanto, cepas pneumocócicas resistentes à penicilina são encontradas no mundo todo, incluindo 25% de amostras clínicas nos EUA. Por isso, suscetibilidades antimicrobianas deverão ser determinadas para todos as amostras de pneumococos isolados no LCR, sangue ou dos fluidos corporais estéreis (Tabela 384.5). Cerca de 9% das amostras de pneumococo de pacientes com meningite nos EUA são resistentes às cefalosporinas de terceira geração, com concentração mínima inibitória de 2 μg/mℓ ou superior. Se a concentração inibitória mínima para cefotaxima ou ceftriaxona (≤ 1 μg/mℓ) indicar uma amostra suscetível, a cefotaxima ou a ceftriaxona deverá ser o medicamento de escolha. Se a amostra for altamente resistente à penicilina ou resistente a 1 μg/mℓ de ceftriaxona ou cefotaxima, a terapia alternativa (vancomicina IV com ou sem rifampicina) será recomendada. Em razão da distribuição cada vez mais disseminada de cepas altamente resistentes, a terapia inicial (dependendo da análise da suscetibilidade) com cefotaxima (ou ceftriaxona) além da vancomicina IV é recomendada conforme as diretrizes da Infectious Disease Society of America. Quando a terapia adjunta inicial com dexametasona for usada (ver comentário mais à frente) junto com vancomicina, deve-se ter em mente que os níveis de vancomicina no LCR podem ser reduzidos com o uso concomitante de corticosteroides.

Embora a resistência ao cloranfenicol seja incomum em amostras de pneumococo nos EUA, esse fármaco tem atividade bactericida ruim contra amostras resistentes à penicilina em crianças com meningite na África do Sul. A resistência relativa dessas cepas ao cloranfenicol pode não ser diferenciada na análise laboratorial usual, mas é revelada quando a concentração bactericida mínima é determinada. Por essa razão, a vancomicina é preferida em relação ao cloranfenicol para o tratamento inicial de meningite pneumocócica em um paciente gravemente alérgico à penicilina.

**Tabela 384.4** Terapia empírica inicial para meningite purulenta nosocomial e adquirida na comunidade (Tabela 384.8 para programas de dosagem).

| PREDISPOSIÇÕES | PATÓGENOS | ANTIMICROBIANOS | ANTIMICROBIANOS |
|---|---|---|---|

| | PROVÁVEIS | PREFERIDOS | ALTERNATIVOS |
|---|---|---|---|
| Idade | | | |
| < 1 mês | Estreptococos do grupo B, *Escherichia coli, Lysteria monocytogenes* | Amoxicilina/ampicilina + cefotaxima | Amoxicilina/ampicilina + aminoglicosídeo |
| 1 a 23 meses | *S. pneumoniae, N. meningitidis,* estreptococos grupo B, *H. influenzae, E. coli* | Vancomicina* + ceftriaxona ou cefotaxima | Meropeném (? + vancomicina*) |
| 2 a 50 anos | *N. meningitidis, S. pneumoniae* | Vancomicina* + ceftriaxona ou cefotaxima | Meropeném (? + vancomicina*) |
| > 50 anos | S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, bacilos aeróbios gram-negativos | Vancomicina* + ceftriaxona ou cefotaxima + ampicilina | Vancomicina* + ceftriaxona ou cefotaxima + sulfametoxazol-trimetoprima |
| Imunidade prejudicada | *L. monocytogenes,* bacilos gram-negativos, *S. pneumoniae, Staphylococcus, Salmonella* | Ampicilina + cefepima ou meropeném + vancomicina* | Sulfametoxazol-trimetoprima + meropeném |
| Vazamento de líquido cafalorraquidiano ou fratura basilar do crânio | *S. pneumoniae,* vários estreptococos, *H. influenzae.* | Vancomicina* + cefotaxima ou ceftriaxona | Vancomicina* + meropeném |
| Após neurocirurgia ou traumatismo penetrante | S. aureus, estafilococos coagulase-negativos, bacilos aeróbios gram-negativos (inclusive *P. aeruginosa)* | Vancomicina* + cefepima | Vancomicina*+ ceftazidima ou vancomicina* + meropeném |
| Derivações de líquido cafalorraquidiano (externo ou interno) | Estafilococos coagulase-negativos, S. aureus, bacilos aeróbios gram- | Vancomicina* + cefepima | Vancomicina* + ceftazidima ou vancomicina* + meropeném |

| | |
|---|---|
| | negativos (inclusive *P. aeruginosa*), *Proprionibacterium acnes* |

*Se houver administração concomitante de dexametasona, deve-se considerar adição de rifampicina. Modificada de van de Beek D, Brouder MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380:1693-1702.

Meropeném, um antimicrobiano betalactâmico, é tão eficiente quanto a cefotaxima para meningite causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* em adultos e crianças. Cefepima é também similar a ceftriaxona e cefotaxima para infecção com *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae,* e tem maior atividade que a desses antimicrobianos contra *Enterobacter* sp. e *P. aeruginosa* (Tabela 384.6).

**Meningite meningocócica**

A administração intravenosa de penicilina G e de ampicilina, em doses usadas para tratar meningite causada por pneumococos suscetíveis à penicilina, demonstra sucesso no tratamento de meningite por *N. meningitidis*, resultando de cepas suscetíveis. Os meningococos resistentes à penicilina foram ocasionalmente isolados na Espanha (≤ 50% das cepas), África do Sul e Canadá, mas raramente nos EUA. A maioria dessas amostras só se mostrou imediatamente resistente à penicilina (concentração inibitória mínima de 0,1 a 1 μg/mℓ), embora cepas raras tenham apresentado alto nível de resistência relacionado à produção de betalactamase e demandem cefalosporinas de terceira geração, como ceftriaxona, que é tão eficaz quanto o cloranfenicol, potencialmente mais tóxico. Ainda assim, as “doses de meningite” de penicilina ou de ampicilina podem fornecer níveis no LCR que são suficientes para infecções com algumas cepas do *N. meningitidis*, com resistência intermediária à penicilina. Em geral, um curso de 7 dias de antimicrobianos será suficiente.

**Meningite por *Haemophilus influenzae***

No momento, 25 a 30% de amostras de *H. influenzae* tipo b nos EUA são produtores de betalactamase e resistentes à ampicilina; cefotaxima ou ceftriaxona é a terapia inicial de escolha (Tabela 384.6). As alternativas incluem cefepima ou a combinação de cloranfenicol e ampicilina; se a amostra apresentar suscetibilidade à ampicilina, o cloranfenicol poderá ser suspenso. Embora mais de 50% de amostras sejam resistentes ao cloranfenicol em algumas áreas da Espanha, menos de 1% se mostrou resistente nos EUA. Um curso de 10 dias de antimicrobianos será suficiente.

**Tabela 384.5** Permeabilidade de antimicrobianos no líquido cefalorraquidiano (LCR).

| BOAS CONCENTRAÇÕES NO LCR COM E SEM MENINGITE | CONCENTRAÇÕES ADEQUADAS NO LCR EM MENINGITE | CONCENTRAÇÕES RAZOÁVEIS A RUINS NO LCR EM MENINGITE |
|---|---|---|
| Cloranfenicol | Penicilina | Cefalosporinas de 1ª geração |
| Sulfonamidas | Ampicilina | Cefalotina |
| Cefalosporinas | Meticilina | Cefoxitina |
| Cefotaxima | Oxacilina | Aminoglicosídeos |
| Ceftriaxona | Nafcilina | Gentamicina |

| | | |
|---|---|---|
| Ceftazidima | Carbenicilina | Tobramicina |
| Moxalactam | Ticarcilina | Amicacina |
| Cefepima | Tetraciclina | Clindamicina |
| Metronidazol | Eritromicina | Penicilina benzatina |
| Sulfametoxazol-trimetoprima | Etambutol | |
| Isoniazida | Rifampina | |
| Linezolida | Vancomicina | |
| Fluconazol | Meropeném | |
| Fluoroquinolonas | | |

Cortesia de Allen Aksamit, Mayo Clinic, Rochester, MN.

**Tabela 384.6** Terapia antimicrobiana para meningite bacteriana adquirida na comunidade de causa conhecida em adultos e crianças (ver Tabela 384.8 para programa de dosagem).

| ORGANISMO | TERAPIA ANTIMICROBIANA PREFERIDA | TERAPIA ANTIMICROBIANA ALTERNATIVA |
|---|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae* | | |
| Penicilina, CIM < 0,1 µg/mℓ | Penicilina G ou ampicilina | Cefotaxima ou ceftriaxona ou vancomicina ou cloranfenicol |
| Penicilina, CIM 0,1 a 1 µg/mℓ | Ceftriaxona ou cefotaxima | Vancomicina* ou meropeném ou cefepima |
| Penicilina, CIM ≥ 2 µg/mℓ | Vancomicina* (+ cefotaxima ou ceftriaxona) | Moxifloxacino ou gatifloxacino |
| Cefotaxima ou ceftriaxona, CIM ≥ 1 µg/mℓ | Vancomicina* (+ cefotaxima ou ceftriaxona) | Moxifloxacino ou gatifloxacino |
| *Neisseria meningitidis* | | |
| Penicilina, CIM < 0,1 µg/mℓ | Penicilina G ou ampicilina | Ceftriaxona ou cefotaxima ou cloranfenicol |
| Penicilina, CIM 0,1 a 1 µg/mℓ | Ceftriaxona ou cefotaxima | Cloranfenicol ou meropeném ou gatifloxacino ou moxifloxacino |
| *Haemophilus influenzae* | | |
| Betalactamase negativo | Ampicilina | Ceftriaxona ou cefotaxima ou cefepima ou cloranfenicol |
| Betalactamase positivo | Ceftriaxona ou cefotaxima | Cefepima ou cloranfenicol ou gatifloxacino ou moxifloxacino |
| *Listeria monocytogenes* | Ampicilina† ou penicilina G† | Sulfametoxazol-trimetoprima ou meropeném |
| *Streptococcus agalactiae* | Ampicilina† ou penicilina G† | Cefotaxima ou ceftriaxona |

| | |
|---|---|
| (estreptococos do grupo B) | |

*A adição de rifampicina deverá ser considerada. Considerar intratecal (ou vancomicina intraventricular, 5 a 20 mg/dia) se não houver resposta à terapia intravenosa. †A adição de gentamicina intravenosa deverá ser considerada. CIM = concentração inibitória mínima.

**Meningite estafilocócica**

Para o tratamento da meningite adulta causada por *S. aureus* suscetível à meticilina, recomenda-se nafcilina ou oxacilina. Para *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou no paciente alérgico à penicilina, vancomicina é a alternativa de escolha (Tabelas 384.7 e 384.8). Uma vez que a penetração da vancomicina no LCR é limitada, a terapia adjuvante intratecal (ou intraventricular) com vancomicina (sem conservante) é, às vezes, usada quando culturas de LCR tenham permanecido positivas após 48 horas só com terapia intravenosa e os níveis de LCR possam ser monitorados. Para a meningite adulta causada por MRSA, a vancomicina intravenosa (com vancomicina intratecal adjuvante, conforme o necessário) é o tratamento escolhido. Se agentes betalactâmicos ou vancomicina não puderem ser usados, então se recomendam linezolida, daptomicina ou sulfametoxazol-trimetoprima. Em casos graves ou refratários, a adição de rifampicina se justifica. Esse fármaco também é recomendado como parte de terapia de combinação para pacientes com dispositivos intracraniano ou espinal, como uma derivação ou drenagem de LCR.

**Meningite por *Listeria***

Ampicilina é o fármaco escolhido para meningite por *Listeria.* Quando combinada com gentamicina, ela pode ter um efeito bactericida sinérgico. As cefalosporinas de terceira geração e vancomicina não são eficazes. Em pacientes alérgicos à ampicilina, pode-se usar sulfametoxazol-trimetoprima intravenoso seguido de trimetoprima oral isoladamente.

**Meningite por bacilos gram-negativos**

Cefotaxima ou ceftriaxona (Tabelas 384.7 e 384.8) é usada para tratar meningite sabidamente causada por bacilos gram-negativos suscetíveis (p. ex., *E. coli*,*Klebsiella*, *Proteus*), mas não deve ser usada para tratar meningite causada por espécies menos suscetíveis, como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter.* Uma vez identificado o patógeno específico e determinadas as suas suscetibilidades medicamentosas, alterações na terapia antimicrobiana poderão ser indicadas. Se o organismo for *P. aeruginosa*, recomenda-se ceftazidima ou cefepima, que pode ser combinada com vancomicina (Tabelas 384.7 e 384.8). Uma alternativa é o aztreonam ou uma fluoroquinolona com atividade *in vitro*. Para *Acinetobacter* sp., recomenda-se meropeném; para cepas que demonstram resistência ao carbapenêmico, recomenda-se colistimetato sódico ou polimixina B (Tabela 384.8) administrada por via intravenosa ou intraventricular. A administração intraventricular de polimixina B é recomendada na dose de 50 mil UI, 1 vez/dia durante 3 a 4 dias, depois dia sim, dia não durante 2 semanas depois que as culturas de LCR estiverem negativas. O uso concomitante de relaxantes musculares deverá ser evitado.

**Meningite zoonótica**

A meningite por *Brucella* (ver Capítulo 294) é um processo subagudo ou crônico acompanhado, com frequência, por outras manifestações de neurobrucelose (encefalite, polirradiculite, mielite). A infecção é transmitida aos humanos em áreas endêmicas (Américas Central e do Sul, litoral do Mediterrâneo, Península Arábica) pela ingestão de leite ou queijo não pasteurizado ou por contato direto com animais domésticos. A neurobrucelose ocorre em 2 a 5% dos pacientes com brucelose. Os achados no LCR consistem em pleocitose linfocítica (< 500 células/μℓ), hipoglicorraquia e nível elevado de proteína, achados que poderão erroneamente sugerir meningite tuberculosa. O diagnóstico se baseia na demonstração de anticorpos no soro e LCR ou por isolamento de *Brucella* do sangue; o organismo é isolado do LCR em minoria de casos.

O tratamento de adultos envolve a combinação de três medicamentos: doxiciclina (200 mg/dia), rifampicina (600 mg/dia) e sulfametoxazol-trimetoprima (20 mg/kg/dia IV, com base no componente trimetoprima, em doses de 6 em 6 horas) durante vários meses, dependendo das respostas clínica e do LCR.

**Tabela 384.7** Terapia para meningite nosocomial de causa bacteriana conhecida em adultos.

| ORGANISMO | TERAPIA ESCOLHIDA | TERAPIA ALTERNATIVA |
|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus* | | |
| Suscetível à meticilina | Nafcilina ou oxacilina; em casos difíceis, pode-se adicionar rifampicina | Vancomicina ou meropeném |
| Resistente à meticilina | Vancomicina; em casos difíceis, pode-se adicionar rifampicina | Daptomicina, linezolida ou sulfametoxazol-trimetoprima |
| Coagulase-negativo | Vancomicina; pode considerar adição de rifampicina | Daptomicina |
| *Enterococcus* sp. | | |
| Suscetível à ampicilina | Ampicilina + gentamicina | Vancomicina + gentamicina |
| Resistente à ampicilina | Vancomicina + gentamicina | Daptomicina |
| Resistente à ampicilina e vancomicina | Daptomicina | |
| *Escherichia coli* e outros | Cefotaxima, ceftriaxona ou cefepima | Meropeném, aztreonam, ampicilina ou sulfametoxazol-trimetoprima |
| Enterobacteriaceae* | | |
| *Pseudomonas aeruginosa** | Cefepima ou ceftazidima | Meropeném, aztreonam ou ciprofloxacino |
| Acinetobacter sp. | | |
| Sensível ao meropeném | Meropeném | |
| Resistente ao meropeném | Colistimetato ou polimixina B | |

*A seleção de fármaco antimicrobiano específico deverá se basear em resultados de suscetibilidade *in vitro*, com consideração à adição de um aminoglicosídeo (p. ex., tobramicina, gentamicina ou amicacina). Modificada de van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-154.

| Tabela 384.8 | Doses de fármacos antimicrobianos para tratamento de meningite bacteriana.* | |
|---|---|---|
| **MEDICAMENTO ANTIMICROBIANO** | **ADULTOS (DOSE DE 24 H)** | **LACTENTES E CRIANÇAS (DOSE DE 24 H)** |
| **BETALACTÂMICOS** | | |
| Penicilina G | 24 milhões U, dividir doses a cada 4 h | 300.000 U/kg, 4 h |
| Ampicilina | 12 g, dividir doses a cada 4 h | 300 mg/kg, dividir a cada 4 h |
| Nafcilina | 10 a 12 g, dividir doses a cada 4 h | 200 mg/kg, dividir cada 4 h |
| Oxacilina | 10 a 12 g, dividir doses a cada 4 h | 200 mg/kg, dividir a cada 4 h |
| Aztreonam (um monobactâmico) | 6 a 8 g, dividir doses a cada 6 a 8 h | 120 mg/kg, dividir a cada 8 h |
| Meropeném (um carbapenêmico)† | 6 g, dividir a cada 8 h | |
| **CEFALOSPORINAS** | | |
| Cefotaxima | 12 g, dividir doses a cada 4 h | 200 a 300 mg/kg, dividir a cada 6 h |
| Ceftriaxona‡ | 4 g, 12 h | 80 a 100 mg/kg, dividir a cada 12 h |
| Ceftazidima | 6 g, dividir a cada 8 h | 150 mg/kg, dividir a cada 8 h |
| Cefepima | 6 g, dividir a cada 6 a 8 h | 150 mg/kg, dividir a cada 8 h |
| Ceftarolina | 600 mg, dividir a cada 12 h | Segurança não estabelecida em crianças |
| **AMINOGLICOSÍDEOS** | | |
| Gentamicina§ | 5 mg/kg, dividir a cada 8 h | 7,5 mg/kg, dividir a cada 8 h |
| Tobramicina§ | 5 mg/kg, dividir a cada 8 h | 7,5 mg/kg, dividir a cada 8 h |
| Amicacina§ | 15 mg/kg, dividir a cada 8 h | 20 a 25 mg/kg, dividir a cada 8 h |
| **FLUOROQUINOLONAS** | | |
| Ciprofloxacino | 800 a 1.200 mg, dividir a cada 8 a 12 h | – |
| Gatifloxacino‖ | 400 mg, uma vez a cada 24 h | – |
| Moxifloxacino‖ | 400 mg, uma dose a cada 24 h | – |
| **OUTROS** | | |
| Cloranfenicol | 4 a 6 g, dividir a cada 6 h | 75 a 100 mg/kg, dividir a cada 6 h |
| Vancomicina¶ | 2 a 3 g, dividir a cada 6 a 8 h | 50 a 60 mg/kg, dividir a cada 6 h |
| Rifampicina | | |

| | | |
|---|---|---|
| Sulfametoxazol-trimetoprima | 600 mg, uma dose a cada 24 h | 10 a 20 mg/kg, dividir a cada 12 a 24 h |
| Daptomicina | 20 mg/kg, dividir a cada 6 h | 20 mg/kg, dividir a cada 6 h |
| Polimixina B* | 8 a 10 mg/kg, uma dose a cada 24 h | 6 mg/kg, dividir a cada 24 h |
| Colistimetato* | 7.500 a 12.000 U/kg, 12/12 h | 7.500 a 12.000 U/kg, 12/12 h |
| | 1,25 mg/kg, doses a cada 6 a 12 h | _ |

*As dosagens são intravenosas e para pacientes com funções renal e hepática normais. †O uso pode estar associado a convulsões, mas bem menos do que com imipeném. ‡Dose diária máxima de 4 g. §Níveis séricos de pico e basal deverão ser monitorados. ‖Não há dados disponíveis sobre a dosagem ótima requerida para meningite bacteriana. ¶O monitoramento do nível sérico basal é recomendável; ele deverá ser mantido a concentrações de 15 a 20 µg/mℓ. Se o paciente não estiver respondendo satisfatoriamente, pode ser necessário monitorar os níveis no líquido cefalorraquidiano e, se baixos, aumentar temporariamente a dose diária de acordo ou adicionar vancomicina intratecal adjuvante (5 a 20 mg), como para o tratamento da meningite por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. **Dosagem baseada no componente trimetoprima da combinação.

O *Streptococcus suis* é uma causa rara de meningite observada em trabalhadores de criações de porcos, açougues e abatedores na Europa, Canadá e China. A meningite por *S. suis,* uma doença aguda com pleocitose neutrofílica ativa, é, com frequência, confundida inicialmente com meningite pneumocócica com base na coloração de Gram do LCR. O tratamento de adultos consiste em penicilina (12 a 24 milhões de unidades [U]/dia em doses de 4 em 4 horas) ou ampicilina (12 g/dia em doses de 4 em 4 horas) IV durante 10 a 14 dias.

O *Bacillus anthracis* (ver Capítulo 278) é causa rara de meningite que, muito frequentemente, desenvolve-se como uma complicação da inalação de antraz após exposição a aerossóis de esporos de antraz em um ambiente de processamento em larga escala de lãs e peles ou, então, em um ataque de bioterrorismo (ver Capítulo 18). A meningite por antraz é um processo agudo caracterizado por LCR hemorrágico e soro-hemorrágico com predominância neutrofílica (várias centenas de células por milímetro cúbico), hipoglicorraquia e nível proteico elevado, além de bacilos gram-positivos grandes e proeminentes em esfregaço corado. O tratamento de adultos inclui inicialmente ciprofloxacino (400 mg em intervalos de 12 horas) além da penicilina (24 milhões U/dia em doses de 4 em 4 horas) e cloranfenicol (4 g/dia em doses de 6 em 6 horas) IV. Como alternativa, o tratamento pode substituir ciprofloxacino por levofloxacino ou moxifloxacino, penicilina por meropeném e linezolida ou cloranfenicol (ver Capítulo 262). Caso todos os medicamentos sejam mantidos (ou o tratamento seja reduzido a um ou dois antimicrobianos), a duração do tratamento depende de a meningite ter a suspeita de origem bioterrorista (ver Capítulo 18) ou causada por antraz cutâneo resultando de exposição ao animal (ou produto animal) (ver Capítulo 278). Deve-se procurar uma consulta com as autoridades de saúde pública e doenças infecciosas.

**Duração da terapia**

A frequência do exame do LCR depende do curso clínico, mas o exame deverá ser repetido em 24 a 48 horas se não tiver ocorrido melhora satisfatória ou se o microrganismo causador for um bacilo gram-negativo mais resistente ou uma cepa altamente resistente à penicilina (ou resistente à cefalosporina) de *S. pneumoniae*, especialmente em pacientes que estejam recebendo terapia adjuvante com dexametasona. O exame de LCR de “final de tratamento” de rotina é desnecessário na maioria dos pacientes com os tipos comuns de meningite bacteriana adquirida na comunidade. Embora 5 dias de tratamento com ceftriaxona sejam tão bons quanto 10 dias em crianças que estão estáveis aos 5 dias, cursos mais longos são ainda recomendados para adultos. Os meningococos são rapidamente eliminados da circulação e do LCR com terapia antimicrobiana apropriada, que deverá continuar por 4 a 7 dias depois que o

paciente estiver sem febre. A meningite por *H. influenzae* deverá ser tratada por 7 a 10 dias. Na meningite pneumocócica o tratamento antimicrobiano deverá continuar por 10 a 14 dias e o exame de seguimento do LCR deverá ser realizado, especialmente quando o paciente apresentar mastoidite concomitante. Uma terapia mais prolongada é indicada com infecção parameníngea concomitante. A meningite causada por *L. monocytogenes* deverá ser tratada por 21 dias. O tratamento de meningite bacilar gram-negativa com antimicrobianos parenterais é prolongado, geralmente pelo mínimo de 3 semanas (particularmente em pacientes após procedimento neurocirúrgico recente) para prevenir recaída. Exames repetidos de LCR são necessários durante e na conclusão do tratamento, para determinar se a cura bacteriológica foi atingida.

**Outros aspectos do tratamento**

**Corticosteroides adjuvantes**

Nas crianças, o uso de rotina de dexametasona administrada por via intravenosa (ou 0,15 mg/kg cada 6 horas durante 4 dias, ou 0,4 mg/kg a cada 12 horas por 2 dias), seja no momento, seja 10 a 20 minutos antes de iniciar a terapia antimicrobiana (cefalosporina de terceira geração), não tem efeito sobre a mortalidade, mas reduz a incidência de sequelas neurológicas (principalmente perda auditiva neurossensorial bilateral).[A1] Nos adultos com meningite bacteriana adquirida na comunidade, a terapia adjuvante com dexametasona (10 mg cada 6 horas IV por 4 dias) reduz substancialmente a proporção de pacientes com desfecho neurológico desfavorável de 25% para 15% ou desfecho fatal de 15% para 7%, com o efeito benéfico mais evidente em pacientes com meningite pneumocócica.[A2] Em um estudo com adolescentes e adultos com meningite bacteriana no Vietnã, a dexametasona reduziu significativamente a morte e a incapacidade em cerca de 54% aos 6 meses em pacientes com a doença confirmada. Por comparação, os corticosteroides adjuvantes não foram eficazes no tratamento de meningite bacteriana em um estudo clínico de grande porte de pacientes predominantemente HIV-positivos na região subsaariana da África. Com base nesses dados, a dexametasona adjuvante (0,15 mg/kg cada 6 horas por 2 a 4 dias, com dose inicial administrada 10 a 20 minutos antes ou simultaneamente à dose inicial da terapia antimicrobiana) é recomendada em adultos com meningite pneumocócica suspeita ou demonstrada e talvez rotineiramente em todos os casos de meningite bacteriana, pelo menos em pacientes não infectados com HIV em países de alta renda,[A3] e seus benefícios se estendem por pelo menos 13 anos após o episódio[A4] (Tabela 384.5).

**Pressão elevada de líquido cefalorraquidiano (edema cerebral)**

Às vezes, pacientes com meningite bacteriana aguda apresentam edema cerebral acentuado (pressão LCR > 450 mm$H_2O$), que pode levar à herniação cerebelar ou do lobo temporal após punção lombar. Para reduzir a possibilidade dessa complicação, quando se perceber que a pressão está tão alta, somente uma pequena quantidade de LCR deverá ser removida para análise (a quantidade presente no manômetro), e solução de manitol a 20% (0,25 a 0,5 g/kg IV) deverá ser infundida durante 20 a 30 minutos enquanto se monitora (se possível) o declínio da pressão do LCR para um nível mais baixo antes da remoção da agulha espinal. O controle continuado da pressão intracraniana aumentada, se necessário daí em diante, pode ser efetuado com manitol adicional; dexametasona (10 mg IV, seguido de 0,15 mg/kg cada 6 horas) deverá ser usado em pacientes com edema cerebral independente da causa bacteriológica suspeita da meningite.

Em um paciente torporoso ou com insuficiência respiratória e pressão intracraniana acentuadamente alta, o uso de um ventilador para reduzir a pressão do dióxido de carbono arterial para entre 25 e 32 mmHg é razoável e a cabeça do paciente deverá ficar elevada em 30 a 45°. A intubação deverá ser executada com estímulo mínimo para evitar mais aumento significativo na pressão e recomenda-se ajuda farmacológica para a intubação, como

succinilcolina e opioides, com o uso possível de lidocaína intravenosa adjuvante. A seguir, aumentos transitórios na pressão intracraniana associados a reflexos hiperativos de via respiratória podem ser atenuados por instilação de lidocaína pela traqueia antes da sucção vigorosa. Com as elevações acentuadas e flutuantes continuadas na pressão intracraniana, o uso de um dispositivo de monitoramento intracraniano contínuo pode ser justificado. A hipotermia induzida não é benéfica e pode ser perigosa.

**Hipotensão**

A hipovolemia inicial ou hipotensão, se presente, deverá ser tratada com fluido para prevenir redução significativa do fluxo sanguíneo cerebral. Nas 24 a 48 horas seguintes, a secreção inapropriada de hormônio antidiurético pode contribuir para mais edema cerebral; nesses casos, o fluido deverá ser restrito a 1.200 a 1.500 mℓ diários em adultos, se possível, embora um estudo em crianças sugira que a restrição de fluido de rotina não melhora o desfecho e que a redução resultante em água extracelular pode aumentar a probabilidade de hipovolemia e um desfecho adverso.

**Cuidados de suporte**

Os pacientes com meningite bacteriana aguda deverão receber cuidados de enfermagem constante em uma UTI para garantir reconhecimento imediato de convulsões e prevenir a aspiração. Se ocorrerem convulsões, elas deverão receber cuidados precisos em adultos com diazepam (administrado lentamente IV na dose de 5 a 10 mg) ou lorazepam (4 a 8 mg). A terapia anticonvulsivante de manutenção pode continuar daí em diante com fenitoína intravenosa (ver Capítulo 375) até que a medicação possa ser administrada por via oral (VO). A sedação deverá ser evitada em razão do perigo da depressão respiratória e de aspiração.

**Cirurgia**

O tratamento cirúrgico de um foco piogênico acompanhante, como mastoidite, deverá ser assumido quando a recuperação da meningite estiver tão completa quanto possível, mas sob administração contínua de antimicrobianos. Raramente, a infecção da mastoide (p. ex., abscesso de Bezold) é tão hiperaguda que a drenagem precoce pode ser necessária após 48 horas da terapia antibiótica quando o processo meníngeo agudo tiver melhorado um pouco.

## PROGNÓSTICO

O tratamento imediato da meningite bacteriana geralmente resulta em recuperação rápida da função neurológica. Obnubilação persistente ou de início tardio e coma sem achados focais sugerem edema cerebral, efusão subdural, hidrocefalia, ventriculite loculada, tromboflebite cortical ou trombose do seio sagital. As últimas três condições são em geral associadas a febre e pleocitose contínua.

A taxa de mortalidade para meningite bacteriana adquirida na comunidade em adultos varia com o agente etiológico e as circunstâncias clínicas. Com a terapia antimicrobiana atual, a taxa de mortalidade para meningite por *H. influenzae* é menor que 5%, e a da meningite meningocócica é de aproximadamente 10%. A mortalidade mais alta é observada na meningite pneumocócica (20%) e por *L. monocytogenes* (20 a 30%).

A taxa de mortalidade da meningite por bacilos gram-negativos, em geral de origem nosocomial, tem sido de 20 a 30% em adultos, mas pode estar diminuindo. Essa taxa para meningite recorrente adquirida na comunidade em adultos (cerca de 5%) é inferior ao índice de 20% para episódios não recorrentes. Fatores prognósticos ruins incluem: idade avançada, presença de outros focos de infecção, doenças subjacentes (leucemia, alcoolismo), obnubilação, convulsões nas primeiras 24 horas e atraso na instituição da terapia apropriada.

O dano neurológico residual é observado em 10 a 20% dos pacientes que se recuperam da meningite bacteriana. Cerca de 25% dos adultos considerados clinicamente bem recuperados (expectativa de funcionarem independentemente e reassumirem as atividades da vida diária, incluindo o trabalho) da

meningite pneumocócica mostram anormalidades neuropsicológicas, principalmente perda de rapidez cognitiva, quando são examinados 6 a 24 meses após a alta hospitalar. O atraso de desenvolvimento e os problemas da fala são individualmente observados em cerca de 5% das crianças, e a meningite bacteriana está associada à conquista educacional subsequente e à autossuficiência econômica não satisfatórias na vida adulta.

## PREVENÇÃO

### Vacinação

A obediência à vacinação recomendada (ver Capítulo 15) reduz substancialmente o risco de meningite bacteriana. Por exemplo, vacinas eficazes para *H. influenzae* (ver Capítulo 340) quase que eliminaram essa causa comum antiga de meningite. A vacina meningocócica fornece aproximadamente 85% de proteção contra quatro das cepas que causam a doença: A, C, Y e W-135 (ver Capítulos 15 e 282) e a vacinação recombinante do sorogrupo B está hoje disponível para indivíduos de alto risco. Todos os adolescentes de 11 a 12 anos deverão receber a vacina conjugada MenACWY, e uma dose de reforço deverá ser aplicada entre os 16 e 18 anos (ver Capítulo 15). Essa vacina deverá ser aplicada a todos os calouros da faculdade não vacinados anteriormente e que vivem em alojamentos, recrutas militares ou pessoas viajando para a região subsaariana da África. A vacina MenB é recomendada atualmente só para indivíduos imunocomprometidos ou para aqueles expostos durante um surto (ver Capítulo 15). Para adolescentes que recebem a primeira dose na faixa de 13 aos 15 anos, um reforço de dose única deverá ser administrado, preferencialmente, entre 16 e 18 anos, antes do pico do aumento de risco. Os adolescentes que recebem sua primeira dose da vacina conjugada meningocócica quadrivalente aos 16 anos ou depois não precisarão de uma dose de reforço. Aos 65 anos, todos os adultos deverão receber a vacina pneumocócica PCV13, seguida aproximadamente 1 ano depois da vacina PPSV23. Para fumantes, com doença subjacente do pulmão ou imunocomprometidos, a vacinação é recomendada após os 19 anos (ver Capítulo 15). Alguns pacientes imunocomprometidos, como aqueles em tratamento com eculizumabe, apresentam alto risco para infecção, apesar da vacinação.

### Quimioprofilaxia

A profilaxia imediata dos contatos próximos (indivíduos que frequentemente dormiam e alimentavam-se na mesma casa com o paciente, namorado ou namorada) é justificada porque até um terço dos casos secundários da doença meningocócica se desenvolve dentro de 2 a 5 dias da doença no caso inicial. Somente o pessoal do hospital que esteve em contato próximo com um paciente (reanimação boca a boca, exame inicial antes da instituição de precauções respiratórias) está em risco especial. Em geral, a rifampicina oral é usada para profilaxia: para adultos (exceto mulheres grávidas), 600 mg, 2 vezes/dia durante 2 dias; para crianças 10 mg/kg, 2 vezes/dia durante 2 dias. Como alternativa, para adultos, ciprofloxacino (500 mg), ofloxacino (400 mg) ou azitromicina (500 mg), cada um administrado por via oral como dose única, podem ser usados. Outra escolha é a ceftriaxona intramuscular como dose única em adultos (250 mg) ou crianças (125 mg).

O uso disseminado da vacina de polissacarídeo conjugado com proteína contra o *H. influenzae* tipo b nos países desenvolvidos eliminou amplamente a necessidade de quimioprofilaxia de contatos próximos infantis de pacientes com meningite por *H. Influenzae* ou infecção invasiva. Entretanto, a profilaxia será indicada para contatos domésticos próximos não vacinados de um paciente índice (p. ex., um imigrante recente) com menos de 6 anos. Se dois ou mais casos de doença por *H. influenzae* tipo b ocorrerem em crianças em uma creche ou escola, a profilaxia das crianças não vacinadas se justifica com rifampicina (20 mg/kg/dia VO) durante 5 dias.

# MENINGITE VIRAL

## DEFINIÇÃO

O termo não específico *meningite asséptica* descreve um processo inflamatório envolvendo as meninges, geralmente acompanhado por um quadro de pleocitose mononuclear, sem evidência de infecção bacteriana na coloração de Gram ou na cultura. A definição engloba vários processos que produzem cenários clínicos e respostas inflamatórias similares: meningite viral, meningites bacteriana e fúngica atípicas e não piogênicas, meningite induzida quimicamente, meningite induzida por medicamentos, meningite neoplásica, inflamação meníngea causada por infecções piogênicas adjacentes e meningite associada a doenças de hipersensibilidade autoimune. A meningite asséptica, que é geralmente um processo agudo ou subagudo, pode ainda ser subdividida em tipos pela duração da doença (crônica *versus* crônica-intermitente) e respostas celulares distintas no LCR (p. ex., meningite eosinofílica).

Muitos dos vírus que causam meningite também podem causar infecção do parênquima cerebral (encefalite; ver Capítulo 386) ou da medula espinal. Às vezes, o envolvimento parenquimatoso e meníngeo ocorre simultaneamente no mesmo paciente e o quadro é conhecido como meningoencefalite e meningomielite.

## EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos casos de meningite asséptica adquirida na comunidade resulta de vírus, principalmente enterovírus que respondem por mais de 60% das meningites virais e por 90% dos casos para os quais um agente etiológico é identificado (Tabela 384.9). Os enterovírus são membros da família Picornaviridae (RNA pequeno), que consiste em mais de 60 sorotipos: 28 vírus ECHO, vírus Coxsackie, sendo 23 do grupo A e 6 do grupo B, quatro enterovírus numerados (68 a 71) e três poliovírus. Os sorotipos mais comumente implicados na meningite viral de ano para ano têm sido os vírus ECHO 4, 6, 9, 11, 16 e 30 (mais recentemente, 13 e 33) e os sorotipos 2 a 5 de Coxsackie B. Atualmente, as infecções por poliovírus (ver Capítulo 355) estão limitadas a partes da Ásia e da África, embora casos raros ocorram secundariamente às vacinas de cepas atenuadas.

Muitos vírus que produzem o quadro clínico de meningite asséptica, como os vírus transmitidos por artrópodes, HSV-1, enterovírus 71, vírus da coriomeningite linfocítica, vírus da caxumba, HIV-1, citomegalovírus, e vírus Epstein-Barr, também produzem o quadro clínico de meningoencefalite e de encefalite (ver Capítulo 386). Além disso, alguns vírus envolvem a medula espinal, incluindo as células do corno anterior (poliovírus, vírus do oeste do Nilo) ou os gânglios da raiz dorsal (HSV-2).

| Tabela 384.9 | Agentes de meningite viral. |
|---|---|
| **COMUNS** | |
| **Vírus não artrópodes** | |
| Picornavírus (RNA) | |
| Enterovírus | |
| Enterovírus 70, 71, 68, D68 | |
| Coxsackie A, B | |
| Vírus ECHO | |
| Vírus tipo 2 do herpes simples (HSV-2) (DNA) | |
| **MENOS COMUNS** | |
| **Vírus transmitidos por artrópode (arbovírus)** | |
| Togavírus (alfavírus, RNA) | |
| Encefalite equina oriental | |

| | |
|---|---|
| | Encefalite equina ocidental |
| | Encefalite equina da Venezuela |
| Flavivírus (RNA) | |
| | Vírus do oeste do Nilo (WNV) |
| | Dengue |
| | Encefalite de St. Louis |
| | Vírus Zika |
| Bunyavirus (RNA) | |
| | Encefalite da Califórnia) |
| **INCOMUM** | |
| Arenavírus (RNA) | |
| | Coriomeningite linfocítica |
| Paramixovírus (RNA) | |
| | Caxumba |
| Retrovírus (RNA) | |
| | Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) |
| **RARO** | |
| Enterovírus – poliovírus | |
| Herpes-vírus (DNA) | |
| | Herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) |
| | Vírus Epstein-Barr |
| | Citomegalovírus |
| | Vírus varicela-zóster |
| | Herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6) |
| Adenovírus (DNA) | |
| Coltivírus (RNA) | |
| | Febre do carrapato do Colorado |
| Bunyavirus (RNA) | |
| | Vírus da Toscana (um flebovírus) |
| Filovírus | |
| | Vírus Ebola |

## Enterovírus

Cerca de 10 a 15 milhões de infecções por enterovírus clínicas (ver Capítulo 355) ocorrem anualmente nos EUA, e elas incluem 50.000 a 75.000 casos estimados de meningite por enterovírus. Em climas temperados, a meningite por enterovírus tem seu pico durante o verão e o outono, especialmente em crianças. Os sorotipos tendem a circular com periodicidade variável e os surtos estão relacionados à falta de exposição prévia a um sorotipo em particular. Anticorpos protetores específicos do sorotipo se desenvolvem após a infecção, de

modo que episódios subsequentes de meningite por enterovírus são raros e causados por um sorotipo diferente.

Os seres humanos são o único reservatório conhecido de enterovírus. A infecção por enterovírus é disseminada predominantemente pela via fecal-oral e, às vezes, pela via respiratória.

### Herpes-vírus simples

O HSV (ver Capítulo 350) é responsável por 1 a 3% de todos os episódios de meningite asséptica e ocorre, mais frequentemente, em adultos ou adolescentes sexualmente ativos. Em indivíduos com infecção por herpes genital primária (HSV-2), até 36% das mulheres e 13% dos homens apresentam sintomas de meningite asséptica. As recorrências de herpes genital são comuns e, às vezes, acompanhadas por meningite asséptica. Mais de 80% dos casos de meningite asséptica recorrente benigna são causados por HSV-2. Ao contrário, a infecção por HSV-1 do SNC quase sempre se manifesta como encefalite, em vez de meningite asséptica. Os herpes-vírus também podem ser reativados em pacientes recebendo medicamentos imunomoduladores, que são quase sempre usados para tratar doenças autoimunes.

### Arbovírus

Embora a forma mais comum de infecção do SNC causada por arbovírus (ver Capítulos 359 e 386) seja a encefalite, a meningite asséptica também pode ocorrer. Esses vírus transmitidos por vetores são introduzidos subcutaneamente por um mosquito (p. ex., vírus do oeste do Nilo, encefalite japonesa tipo B), carrapato (p. ex., febre do carrapato do Colorado), ou mosquito-pólvora (p. ex., vírus da Toscana). Os pássaros que são vetores de arbovírus de mosquito podem não estar obviamente doentes, embora o vírus do oeste de Nilo possa causar mortandade de espécies corvídeas, especialmente corvos e gaios-azuis, que podem indicar um surto afetando os humanos.

A disseminação geográfica de infecções por alfavírus (encefalite equina oriental, encefalite equina ocidental, encefalite equina da Venezuela) nos EUA é determinada pela faixa de seus vetores de mosquitos individuais. A encefalite equina oriental ocorre esporadicamente ou como surtos focais no verão na costa leste e do Golfo, mais frequentemente em crianças e idosos. A encefalite equina ocidental ocorre predominantemente nos estados do oeste e a encefalite equina da Venezuela é encontrada na Flórida. As infecções de encefalite de St. Louis foram originalmente reconhecidas no centro-oeste, mas casos esporádicos e surtos ocorreram mais recentemente na maior parte dos EUA; esse é o arbovírus mais comum causando meningite asséptica naquele país. As infecções pelo vírus do oeste do Nilo apareceram pela primeira vez nos EUA em 1999 e, hoje, respondem por cerca de 3 mil casos de meningite, e outros 3 mil casos de encefalite por ano. A meningite é uma manifestação rara da infecção pelo vírus Zika.

### Caxumba

O vírus da caxumba (ver Capítulo 345) foi a principal causa identificável de meningite viral antes da imunização disseminada nos anos 1960. Os episódios ocorreram mais frequentemente no inverno e na primavera. Hoje, é uma causa rara de meningite viral nos EUA.

### Coriomeningite linfocítica

O vírus da coriomeningite linfocítica é transmitido aos seres humanos por roedores por meio de contato direto, por ingestão de alimento de origem animal contaminado, via aerossol ou por mordida de um animal. Os casos tendem a ocorrer no início do inverno, quando os roedores buscam abrigos nas residências. Os surtos ocorreram após exposição aos animais de estimação ou a *hamsters* em laboratório. Atualmente, o vírus da coriomeningite linfocítica é, algumas vezes, a causa de meningite asséptica.

## BIOPATOLOGIA

As duas rotas básicas para o vírus ter acesso ao SNC são a hematogênica (infecção enteroviral) e a neuronal (infecção por HSV). O enterovírus passa através do estômago, onde resiste ao pH ácido, e prossegue para o trato gastrintestinal. Alguns vírus também sofrem replicação na nasofaringe e disseminam-se pelos linfáticos regionais. Após ligação presumível a receptores específicos de enterócitos, o vírus viola o revestimento epitelial e sofre replicação primária em uma célula permissível. Daí, o vírus progride para as placas de Peyer, onde ocorre nova replicação. Uma viremia de enterovírus de menor porte semeia SNC, coração, fígado e sistema reticuloendotelial. Após a replicação extensiva nos últimos sítios, surge uma viremia de grande porte, geralmente acompanhando o início da doença clínica. Presume-se que o mecanismo pelo qual o enterovírus penetra no SNC envolva cruzar as junções endoteliais ocludentes da barreira hematencefálica e, então, penetrar no LCR, provavelmente no plexo coroide.

Por outro lado, as infecções por HSV podem atingir o SNC via rota neuronal: na encefalite por HSV-1, dos sítios orais via nervo trigêmeo e olfatório; na meningite asséptica por HSV-2 (e o raro HSV-1) pela disseminação de uma lesão genital primária e ascendente ao longo das raízes do nervo sacral para as meninges. Após subsidência da infecção primária, o HSV-1 pode permanecer dormente nos gânglios da raiz trigeminal ou olfatória apenas para se reativar mais tarde, penetrar o lobo temporal e produzir encefalite. Da mesma forma, o HSV-2 pode permanecer latente nos gânglios da raiz sacral até que a reativação subsequente cause problemas posteriores de meningite asséptica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Meningite por enterovírus

Os aspectos clínicos da meningite por enterovírus (ver Capítulo 355) em crianças mais velhas e em adultos geralmente começam abruptamente com uma cefaleia (85 a 100%), febre (80 a 100%) e rigidez de nuca (50 a 80%). Em alguns pacientes, o curso é bifásico, com a fase prodrômica sendo caracterizada por febre baixa e sintomas não específicos (mal-estar, dor de garganta, diarreia), seguida de uma segunda fase, quando as meninges são semeadas, com o desenvolvimento de febre mais alta, náuseas, vômito, mialgia, fotofobia e rigidez de nuca. Outras síndromes associadas aos enterovírus podem coexistir, especialmente pleurodinia ou pericardite resultando de vírus Coxsackie. A erupção cutânea pode ser manifestação de infecções causadas por vírus ECHO, particularmente o vírus ECHO tipo 9, vírus Coxsackie A9 e A16 e enterovírus 71; estes três últimos causam a doença da mão-pé-boca, que pode ocorrer isoladamente ou acompanhando a meningite asséptica. A epidemia por vírus ECHO 9 geralmente produz síndromes de exantema, enantema (lesões pequenas, brancas e acinzentadas lembrando as manchas de Koplik na mucosa da boca) e meningite asséptica, isoladamente ou em combinação; um exantema macular e petequial na presença de síndrome meningítica deve ser diferenciado da meningite meningocócica.

O curso clínico da meningite por enterovírus é geralmente benigno, mesmo na minoria de pacientes nos quais o início do distúrbio é agudo e até fulminante. Os sintomas tipicamente se resolvem em 1 semana nas crianças, mas podem permanecer por várias semanas nos adultos.

Entretanto, alguns pacientes apresentam encefalite ou meningoencefalite, em vez de meningite por enterovírus, com anormalidades neurológicas afetando o cérebro. Em indivíduos agamaglobulinêmicos, nos quais a infecção por enterovírus do SNC se desenvolve, a meningite pode progredir para um quadro de meningoencefalite crônica com múltiplos aspectos neurológicos incluindo cefaleia, convulsões, ataxia, fraqueza, perda de audição, obnubilação e coma. O enterovírus D68 está associado à mielite flácida aguda.

### Meningite pelo herpes-vírus simples do tipo 2

A meningite asséptica é uma complicação comum da infecção genital primária por HSV-2 (ver Capítulo 350); até 36% das mulheres e 13% dos homens manifestam cefaleia (desenvolvendo-se durante 2 a 3 dias), rigidez de nuca e fotofobia. Os aspectos clínicos da meningite ocorrem entre 3 e 12 dias após o aparecimento das lesões genitais e duram, em geral, por 4 a 7 dias. As complicações neurológicas ocorrem em até 37% dos pacientes e incluem disestesia ou parestesia no períneo ou na área sacral, retenção urinária e constipação intestinal; a evidência da mielite transversa com fraqueza motora nas extremidades inferiores e paraparesia

ocasionalmente acontece em seguida. Episódios recorrentes de meningite por HSV-2 podem ocorrer em intervalos de meses ou anos em 20% dos pacientes. Nesse tipo de meningite, pode haver febre, mas não tão proeminente quanto aquela da meningite bacteriana ou por enterovírus aguda. Lesões vesiculares recorrentes, parestesia ou disestesia em áreas de herpes genital anterior podem ou não preceder recorrências de meningite individual. Entre as recorrências, os achados do LCR e as manifestações clínicas retornam ao normal. Em pacientes que tenham tido complicações neurológicas com um primeiro episódio de meningite por HSV-2, os achados desaparecem dentro de 6 meses.

### Meningite causada por caxumba

A doença sintomática do SNC, principalmente meningite ou meningoencefalite, ocorre em 1 a 10% dos pacientes com parotidite por caxumba (ver Capítulo 345), mas a pleocitose ocorre em mais de 50% dos pacientes com caxumba, a maioria dos quais não apresenta sintomas do SNC. Quando a meningite ocorre em pacientes com caxumba, ela geralmente acompanha a parotidite por 4 a 10 dias, mas pode preceder a parotidite em até 1 semana. Os aspectos típicos da meningite viral (cefaleia, febre, vômito) estão, cada um deles, presentes em 50 a 100% dos pacientes. A rigidez de nuca (40 a 90%) é comum, e a dor abdominal (talvez complicando uma pancreatite ou ooforite) ou orquite (em ≤ 20% de homens com caxumba) pode estar presente. Outras complicações da caxumba podem envolver o sistema nervoso (dano do oitavo nervo, paralisia temporária do nervo facial e, raramente, paralisia do quinto nervo), mas são, em geral, independentes da meningite ou da meningoencefalite causada por caxumba. O período de incubação para a caxumba é de 18 a 21 dias. Quando a meningite causada por caxumba ocorre na ausência de parotidite clínica, é difícil distingui-la das outras formas de meningite viral.

Quando a meningite complica a caxumba, a febre, geralmente baixa, sobe até 39°C ou mais e persiste nesse nível por 3 ou 4 dias. A maioria dos casos não é complicada, com duração da doença por cerca de 10 dias e posterior recuperação completa. Entretanto, a meningite sintomática causada por caxumba pode persistir por mais de 14 dias em alguns pacientes.

### Meningite causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica

As infecções pelo vírus da coriomeningite linfocítica são incomuns, e a doença clínica ocorre após um período de incubação de 1 a 3 semanas. A doença começa com sintomas gripais com febre, calafrios, mal-estar, mialgia, anorexia e fotofobia. Dor de garganta e artralgia ou artrite dos dedos são notadas por alguns pacientes. Raramente ocorre orquite ou parotidite. Esse quadro gripal dura 1 a 3 semanas em humanos, mas 15% dos pacientes apresentam uma doença bifásica consistindo em melhora transitória e, então, recrudescência, 1 a 2 dias depois, de febre, fotofobia e cefaleia mais proeminente. Sinais de irritação meníngea ocorrem durante a segunda fase. A duração da meningite causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica, da mesma forma que a meningite causada por caxumba, tende a ser mais demorada que os 7 a 10 dias da meningite por enterovírus.

### Meningite causada pelo vírus da imunodeficiência humana

A infecção inicial com HIV-1 (ver Capítulo 360) é sintomática em 40 a 90% dos pacientes, mas é frequentemente despercebida. O intervalo entre a exposição e o início dos sintomas é de 2 a 4 semanas. Essa doença aguda lembra a mononucleose, com febre, mal-estar, linfadenopatia, artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, cefaleia e erupção cutânea morbiliforme. Alguns pacientes com essa síndrome inicial apresentam manifestações de meningite asséptica (cefaleia, fotofobia, náuseas, vômito e rigidez de nuca). Às vezes, a encefalopatia ou as paralisias dos nervos cranianos (sétimo, oitavo e quinto) se desenvolvem. Os sintomas da síndrome da meningite asséptica inicial pelo HIV-1 duram várias semanas e, então, resolvem-se. Às vezes, manifestações similares àquelas da infecção inicial podem aparecer mais tarde no curso da infecção não tratada.

## DIAGNÓSTICO

## Exame do líquido cefalorraquidiano

A investigação por neuroimagens com exame de RM ou de TC pode ser valiosa se houver quadro acompanhante de encefalite manifestada por sinais neurológicos focais ou para buscar quadro de hidrocefalia obstrutiva antes da execução da punção lombar. Os achados do LCR em todos os tipos de meningite viral são similares e consistem em pleocitose linfocítica, geralmente de 50 a 1.000/μℓ, mas, às vezes, de até centenas por milímetro cúbico, concentração normal de glicose e nível moderadamente elevado de proteína, geralmente inferior a 150 mg/dℓ. Durante as primeiras 24 a 48 horas da meningite por enterovírus, uma predominância de neutrófilos (55 a ≤ 90%) é observada em aproximadamente 50% dos pacientes; posteriormente, as células principais no LCR se transformam em linfócitos. Às vezes, não se observa pleocitose em pacientes com meningite por enterovírus recente comprovada por cultura ou PCR. Raramente, um quadro de hipoglicorraquia ocorre na meningite resultante do vírus da caxumba ou da coriomeningite linfocítica ou em lactentes com enterovírus.

## Reação em cadeia da polimerase *versus* cultura ou detecção de anticorpos

A análise rápida por PCR do LCR tem sensibilidade para detectar vírus de 85 a 100%, com especificidade de 95 a 100%, dependendo do laboratório, e foi padronizada para um número seleto de patógenos clinicamente relevantes na mesma amostra.[12] Por exemplo, a PCR de transcrição reversa para enterovírus pode reduzir o tempo de detecção para 5 horas ou menos, encurtando a estadia no hospital e minimizando o uso desnecessário de agentes antimicrobianos. Por comparação, a cultura viral de enterovírus do LCR tem sensibilidade de apenas 65 a 75% e leva de 4 a 8 dias.

A PCR para o DNA do HSV-2 é em geral positiva no LCR de pacientes com episódios iniciais de meningite e positiva em cerca de 80% dos pacientes com meningite recorrente benigna causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

Avanços recentes incluem o uso de sequenciamento de última geração, que pode ser particularmente útil para a identificação de organismos raros e incomuns quando a análise de rotina falhar na identificação de uma causa.

O diagnóstico pode ser feito, retrospectivamente, demonstrando-se a soroconversão no anticorpo para o antígeno gG-2 na meningite por HSV-2. Um aumento de quatro vezes na titulação de anticorpos de caxumba ou coriomeningite linfocítica entre soros agudo e convalescente também é diagnóstico. O diagnóstico sorológico não é prática para meningite por enterovírus esporádica em razão da falta de especificidade de anticorpos para sorotipos individuais.

**Tabela 384.10** Causas infecciosas não virais de meningite asséptica.

| INCOMUNS | RARAS |
|---|---|
| **BACTERIANAS** | |
| Sorótipos de *Leptospira interrogans* | *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Borrelia burgdorferi* | *Ehrlichia chaffeensis* |
| *Treponema pallidum* | *Listeria monocytogenes* |
| *Mycobacterium tuberculosis* | *Borrelia recurrentis* e *Borrelia hermsii* |
| *Brucella* sp. | *Chlamydia psittaci* |
| Infecções parameníngeas | Enterotoxina estafilocócica ou TSST-1 |
| Endocardite bacteriana subaguda | *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia prowazekii* |
| Meningite bacteriana (piogênica) com tratamento parcial | |

| FÚNGICAS | |
|---|---|
| *Cryptococcus neoformans* | *Blastomyces dermatitidis* |
| *Coccidioides immitis* | *Sporothrix schenckii* |
| *Histoplasma capsulatum* | Espécie *Candida* |
| **PROTOZOÁRIAS** | |
| | Trypanosoma brucei sp. |
| | *Toxoplasma gondii* |
| | *Acanthamoeba* sp. |

TSST-1 = toxina 1 da síndrome do choque tóxico.

## Diagnóstico diferencial

O processo mais importante para distinguir de meningite viral é a meningite bacteriana. A predominância de neutrófilos no LCR, hipoglicorraquia e bactérias no esfregaço da coloração de Gram ou cultura indicam meningite bacteriana. A predominância neutrofílica precoce no LCR combinada com o exantema macular ou petequial em meningite por enterovírus pode imitar meningococemia com meningite. Bactérias e fungos ocasionais causam meningite com pleocitose predominantemente linfocítica, similar àquela da maioria das meningites virais (Tabela 384.10). As considerações epidemiológicas e os achados clínicos ajudam na distinção entre meningite por leptospirose, *Borrelia* de Lyme e meningite sifilítica, enquanto a hipoglicorragia sugere meningite tuberculosa e criptocócica.

### PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A introdução da vacina de vírus vivo atenuado da caxumba nos EUA reduziu a caxumba de principal causa de meningite asséptica e de meningoencefalite para um ponto no qual a doença ocorre raramente. A meningite e a meningoencefalite por enterovírus crônicas em pacientes agamaglobulinêmicos têm sido controladas por administração parenteral (mesmo intratecal) de imunoglobulina.

Não existe disponível nenhuma quimioterapia antiviral aprovada para meningite por enterovírus.[13] Pleconarila, um fármaco que evita a anexação do vírus às células hospedeiras, pode produzir melhora clínica em pacientes agamaglobulinêmicos com meningoencefalite por enterovírus crônica.

O aciclovir intravenoso (5 a 10 mg/kg, 3 vezes/dia) é usado para tratar pacientes hospitalizados e sintomáticos com meningite por HSV-2, particularmente quando a doença está associada ao herpes genital primário, embora não tenha demonstrado, em estudos clínicos, alterar o curso da doença. Em pacientes com recorrências frequentes de meningite por HSV, é razoável tentar a profilaxia com antivirais orais: valaciclovir (500 mg/dia),[A5] fanciclovir (250 mg, 2 vezes/dia) ou aciclovir (400 mg, 2 vezes/dia).

## PROGNÓSTICO

O curso e o desfecho em pacientes com meningite por enterovírus são quase sempre benignos, embora cerca de 1% deles apresentem anormalidades subsequentes, provavelmente refletindo um processo meningoencefalítico. A maioria das meningites virais é autolimitada, mas algumas causam doença crônica ou recorrente. A meningite ou a meningoencefalite persistentes, às vezes fatais, podem ocorrer em indivíduos com deficiências hereditárias (geralmente agamaglobulinemia ligada ao X ou imunodeficiência variável

comum) na função dos linfócitos B. O HIV-1 pode produzir uma inflamação meníngea prolongada. A infecção por HSV-2 é a causa viral mais comum de episódios recorrentes de meningite asséptica.

| Tabela 384.11 | Causas não infecciosas de meningite asséptica. |
|---|---|
| Hipersensibilidade a medicamento | |
| Doença sistêmica | |
| Lúpus eritematoso sistêmico | |
| Febre mediterrânea familial | |
| Síndrome de Behçet | |
| Granulomatose com poliangiite (antes conhecida como granulomatose de Wegener) | |
| Síndrome de Cogan | |
| Sarcoidose | |
| Doença de Still | |
| Doença de Kawasaki | |
| Envenenamento por chumbo | |
| Doença neoplásica | |
| Meningite carcinomatosa metastática | |
| Tumores do sistema nervoso central (gliomatose meníngea, disgerminomas, ependimomas) | |
| Tumores que vazam material inflamatório no líquido cefalorraquidiano (células escamosas em tumores epidermoides da fossa posterior, colesteatomas) | |
| Processos inflamatórios envolvendo primariamente as estruturas do sistema nervoso central | |
| Meningite química após mielografia (contraste não iônico hidrossolúvel) | |
| Anestesia espinal e epidural contínua, inflamação após neurocirurgia | |
| Vasculite cerebral granulomatosa | |
| Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada | |

| Tabela 384.12 | Causas infecciosas de meningite linfocítica crônica persistente. |
|---|---|
| **CAUSAS** | **OUTROS ACHADOS NO LCR** |
| **BACTERIANAS** | |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Geralmente < 500 leucócitos/μℓ, glicose baixa, proteína alta |
| *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme) | Glicose normal, proteína elevada |
| *Treponema pallidum* (meningite sifilítica secundária, sífilis meningovascular terciária) | Proteína elevada; Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) positivo no LCR e soro |
| *Brucella* sp. (incomum) | Glicose frequentemente baixa; proteína elevada |

| | |
|---|---|
| *Tropheryma whippelii* (rara) | Células positivas para ácido periódico de Schiff na biopsia meníngea |
| Meningite bacteriana com tratamento parcial | Mistura de PMNs e linfócitos, bactérias na coloração de Gram e na cultura |
| Infecções parameníngeas | Linfócitos ou resposta linfocítico-PMN misturada, glicose normal |
| **FÚNGICAS** | |
| *Cryptococcus neoformans* | Glicose baixa, proteína elevada, brotamento de leveduras em esfregaços a fresco, antígeno detectável |
| *Coccidioides immitis* | Glicose frequentemente baixa, pode ter 10 a 20% de eosinófilos, proteína elevada, anticorpo fixador do complemento |
| *Histoplasma capsulatum* | Glicose baixa; anticorpos fixadores de complemento no LCR; antígeno detectável na urina, LCR e soro |
| *Blastomyces dermatitidis* | Glicose baixa |
| *Candida* sp. | Glicose baixa, podendo ter predominância de linfócitos ou PMN; a coloração para fungos pode ser positiva |
| *Aspergillus* sp. | Linfócitos ou PMNs predominam |
| *Sporothrix schenckii* (esporotricose) | Glicose baixa; proteína, 200 a 800 mg/dℓ |
| **PROTOZOÁRIAS** | |
| *Toxoplasma gondii* | Geralmente, o quadro é aquele de uma encefalite; com frequência em pacientes com AIDS; pleocitose leve (< 60 células/μℓ) e proteína levemente elevada |
| *Trypanosoma gambiense* ou *Trypanosoma rhodesiense* | Meningoencefalite é o estágio II da doença, proteína e imunoglobulina elevadas, tripanossomos em esfregaço corado pelo método de Giemsa |
| **VIRAIS** | |
| Caxumba | Raramente, glicose baixa |
| Coriomeningite linfocítica | Raramente, glicose baixa |
| Vírus ECHO (em pacientes com agamaglobulinemia congênita) | Ocasionalmente, glicose baixa |

| | |
|---|---|
| HIV-1 | Contagens celulares mais baixas (10 a 20/μℓ) que na meningite aguda autolimitada no início clínico da infecção pelo HIV ou pode se desenvolver durante o curso da AIDS |

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; LCR = líquido cefalorraquidiano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PMN = leucócito polimorfonuclear.

| Tabela 384.13 | Causas de meningite crônica (recorrente). |
|---|---|
| Infecções | |
| Herpes-vírus simples do tipo 2 | |
| Extravasamento de conteúdo dos tumores do sistema nervoso central (meningite química) | |
| Tumores epidermoides | |
| Craniofaringiomas | |
| Colesteatomas | |
| Hipersensibilidade medicamentosa com uso repetido de agente | |
| Processos inflamatórios | |
| Síndrome de Behçet | |
| Lúpus eritematoso sistêmico | |
| Meningite de Mollaret | |
| Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada | |

## OUTRAS MENINGITES

### Causas infecciosas não virais de meningite asséptica

As categorias de meningite asséptica que não sejam as meningites virais incluem os processos infecciosos não virais (Tabela 384.10), os processos não infecciosos (Tabela 384.11), as meningites crônicas (Tabela 384.12), a meningite recorrente (Tabela 384.13) e a meningite eosinofílica (Tabela 384.14). As causas infecciosas não virais são incomuns ou raras, em comparação com a meningite viral ou bacteriana aguda. Algumas das causas bacterianas (p. ex., sorótipos de *Leptospira*, *B. burgdorferi*, *Brucella* sp., *T. pallidum)* produzem quadro de pleocitose linfocítica; outras (meningite bacteriana com tratamento parcial, endocardite bacteriana subaguda com infartos cerebrais embólicos) produzem pleocitose neutrofílico-mononuclear mista; e *M. tuberculosis*, embora produzindo resposta linfocítica com hipoglicorraquia em desenvolvimento, pode mostrar resposta predominantemente neutrofílica em uma minoria de pacientes no início da doença. Embora pacientes com infecção por *L. monocytogenes* geralmente apresentem pleocitose neutrofílica, essa infecção pode sugerir quadro de meningite asséptica, em razão de seu início às vezes indolente e, às vezes, uma resposta predominantemente linfocítica em crianças mais novas. As meningites fúngicas (p. ex., *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*) estão associadas a uma resposta predominantemente mononuclear, às vezes com uma pequena porcentagem de eosinófilos, particularmente na meningite por coccidioidomicose (ver Capítulo 316). Pacientes com a febre maculosa das Montanhas Rochosas (ver Capítulo 311), uma doença aguda com exantema macular e petequial, podem mostrar confusão. Quando examinado, o LCR em cerca de 20% desses pacientes mostra pleocitose de 10 a 100 ou mais células/μℓ, com predominância neutrofílica ou linfocítica. O quadro clínico pode sugerir doença por enterovírus ou meningocócica.

| Tabela 384.14 | Causas de meningite eosinofílica.* |
|---|---|
| **CAUSAS** | **FONTE** |
| **DOENÇA PARASITÁRIA** | |
| *Angiostrongylus cantonensis* | Ingestão de marisco cru: Pacífico |
| *Taenia solium (cisticercose)* | Transmissão fecal-oral de ovos do *T. solium* |
| *Gnathostoma spinigerum* | Ingestão de peixe cru: Japão, Sudeste Asiático |
| *Baylisascaris procyonis* | Ingestão acidental de ovos do *B. procyonis* de fezes de guaxinim |
| *Trichinella spiralis* (triquinose) | Ingestão de carne de porco malcozida |
| *Schistosoma* sp. | Exposição da pele à água doce: África, Oriente Médio |
| *Echinococcus granulosus* | Contato com cães infectados passando ovos para as fezes |
| *Toxoplasma gondii* | Ingestão de carne contendo cistos ou alimento contaminado com oocistos das fezes de gatos |
| *Toxocara canis (*larva *migrans* visceral*)* | Ingestão de ovos infectantes de fezes de cães |
| **INFECÇÕES FÚNGICAS** | |
| *Coccidioides immitis* | Sudoeste dos EUA |
| **DOENÇA NEOPLÁSICA** | |
| Linfoma, leucemia, carcinoma metastático | |
| Síndrome hipereosinofílica (distúrbio mieloproliferativo) | |
| **PROCESSOS INFLAMATÓRIOS** | |
| Sarcoidose | |
| Hipersensibilidade a farmacos | |
| Presença de corpo estranho no sistema nervoso central | |

*A porcentagem de eosinófilos varia de apenas 6% até a maioria das células.

Fatores epidemiológicos são importantes para levantar suspeita de meningite asséptica não viral. A leptospirose (ver Capítulo 307) pode ser sugerida por história de exposição recente, direta ou indireta, a animais (p. ex., cães, roedores, gado leiteiro) e à urina destes. A neurobrucelose (ver Capítulo 294) é sugerida pela ingestão recente de queijo não pasteurizado do litoral do Mediterrâneo, Oriente Médio ou México, ou pelo trabalho como veterinário ou abatedor. Micoses endêmicas específicas podem ser uma consideração para residentes da região sudoeste dos EUA (coccidioidomicose; ver Capítulo 316) e vale do rio Mississipi (histoplasmose, Capítulo 316). O cenário de imunossupressão por medicamentos ou doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) levantaria a possibilidade de *C. neoformans* (ver Capítulo 317) ou *L. monocytogenes* (ver Capítulo 277). A promiscuidade sexual e o exantema macular da sífilis secundária poderiam sugerir *T. pallidum* (ver Capítulo 303) como causa em paciente com meningite linfocítica.

## Causas não infecciosas de meningite asséptica

As causas não infecciosas estão em quatro categorias principais (Tabela 384.11): hipersensibilidade a medicamento; processos sistêmicos como lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses; doença neoplásica, primária ou metastática, infiltrando as leptomeninges; e processos inflamatórios envolvendo primariamente o SNC. Embora predominância de células mononucleares seja encontrada no LCR na maioria das meningites assépticas não infecciosas, há várias exceções importantes. A meningite por hipersensibilidade medicamentosa geralmente causa uma resposta neutrofílica, embora, às vezes, predominem células mononucleares ou eosinófilos. No lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), a pleocitose pode ser predominantemente linfocítica ou neutrofílica (às vezes, alguns milhares por milímetro cúbico) com nível de glicose normal no LCR. A hipoglicorraquia é um aspecto de poucas meningites assépticas não infecciosas e sugere doença maligna ou sarcoidose. Vários medicamentos, mais comumente aqueles anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), também já foram implicados em meningite asséptica.

## Meningite crônica (persistente)

A meningite crônica é definida pela síndrome clínica de cefaleia, rigidez de nuca, estado mental alterado, náuseas e vômito, evidência de mielopatia ou radiculopatia com ou sem paralisias de nervos cranianos (p. ex., III, IV, VI, VII e VIII) e uma resposta inflamatória no LCR por 4 semanas ou mais. A obstrução do fluxo do LCR provoca hidrocefalia e papiledema.

### Causas infecciosas

Entre as causas bacterianas mais comuns de meningite crônica, *M. tuberculosis* (ver Capítulo 308) é o mais importante para identificar porque, se não tratada, ela é quase sempre fatal dentro de 4 a 8 semanas (Tabela 384.12). Da mesma maneira, as infecções parameníngeas (ver Capítulo 385) têm de ser reconhecidas e tratadas imediatamente, porque a cirurgia é, com frequência, necessária para fornecer um diagnóstico bacteriológico específico e prevenir resíduos neurológicos. Devemos suspeitar de tuberculose em pacientes com história anterior de uma doença tuberculosa, história de exposição recente, infecção pelo HIV ou outro estado imunossuprimido, particularmente o uso de medicamentos e biológicos que bloqueiam o TNF-alfa e que são usados com frequência para tratar doenças autoimunes. As manifestações clínicas incluem febre e suores noturnos, paralisias do sexto nervo craniano, AVE relacionado à arterite ou lesões na radiografia do tórax.[14] O teste cutâneo com derivados proteicos purificados pode ser negativo em pacientes com o sistema imunológico gravemente imunocomprometido ou que tenham adquirido recentemente ou doença devastadora. O esfregaço corado para bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) e a cultura de LCR concentrado podem fornecer o diagnóstico e a análise moderna de PCR tem sensibilidade superior a 90% e especificidade próxima de 100%.[15] A quantificação dos níveis no LCR de adenosina desaminase tem tanto sensitividade quanto especificidade de aproximadamente 90%. Quando achados da análise clínica e do LCR sugerem o diagnóstico, o tratamento (ver Capítulo 308) deverá ser iniciado enquanto se espera pelos resultados da cultura. Não há benefício de adição de levofloxacino (10 mg/kg, máximo 500 mg) ou da utilização de rifampicina em dose alta (15 mg/kg, em comparação com 10 mg/kg) rotineiramente,[A6] mas essa terapia melhora a sobrevida em casos resistentes aos medicamentos.[A7] A resistência ao fármaco e a coinfecção com a infecção pelo HIV podem ser impedimentos suficientes ao tratamento adequado. A resistência à rifampicina pode ser facilmente detectada por PCR, porque quase todas as mutações que conferem resistência à rifampicina estão contidas dentro de um segmento bem definido do gene *rpoB*. A resistência a outros fármacos é menos facilmente detectada por esses métodos. Os corticosteroides adjuvantes (p. ex., dexametasona 0,3 a 0,4 mg/kg IV diariamente por 1 semana, depois 0,2 a 0,3 mg/kg IV por outra semana e, então, redução de 4 mg/dia para 1 mg/dia VO por 4 semanas) reduzem a taxa de mortalidade em cerca de 25%, mas não alteram significativamente o risco de sequelas neurológicas entre os sobreviventes.[A8]

As infecções parameníngeas (ver Capítulo 385) devem ser suspeitadas quando a meningite crônica com sinais neurológicos focais se desenvolver em pacientes com otite média ou sinusite crônicas, infecção

pleuropulmonar ou *shunt* cardiopulmonar direita-esquerda. A TC ou RM com contraste do crânio é importante para delinear abscesso cerebral, infecção de seios paranasais e infecções epidural ou subdural.

A meningite pode acompanhar os sinais de pele, mucosa e linfonodos da sífilis secundária (ver Capítulo 303), ou pode acontecer isoladamente. Os nervos cranianos individuais (II ao VII) podem estar envolvidos; anormalidades visuais, perda de audição e paralisia facial são as mais frequentes. O exame de absorção de anticorpos antitreponêmicos fluorescentes, ou estudos sorológicos de micro-hemaglutinação do *T. pallidum* são úteis para distinguir o processo dos resultados biológicos falso-positivos do Veneral Disease Research Laboratory (ou reagina plasmática rápida) no soro.

A meningite por doença de Lyme (ver Capítulo 306) deve ser considerada com base em fundamentos epidemiológicos (localização geográfica, estação do ano, exposição ao carrapato) e aspectos clínicos associados (eritema migratório, paralisia de Bell, radiculopatia). O diagnóstico é feito pelo ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) com confirmação pelo *Western blot*.

Várias infecções fúngicas podem causar meningite crônica. A meningite criptocócica (ver Capítulo 317) é comum em indivíduos imunocomprometidos e pode ser diagnosticada por detecção de antígeno de criptococos no LCR. Em regiões endêmicas, deve-se suspeitar de histoplasmose (ver Capítulo 316). A aspergilose (ver Capítulo 319) é angiocêntrica e pode causar infartos cerebrais associados. A mucormicose (ver Capítulo 320) é comum em pacientes com diabetes melito mal controlado. Flucitosina é superior ao fluconazol quando usada com anfotericina B para o tratamento de meningite criptocócica (ver Capítulo 317).[A9] Diferentemente da meningite bacteriana e tuberculosa, os corticosteroides não são benéficos e até mesmo parecem prejudiciais[A10] exceto em pacientes com síndromes inflamatórias de reconstituição imune (ver Capítulo 367), nas quais os corticosteroides podem ser benéficos se administrados concomitantemente com agentes antimicrobianos.

## Causas não infecciosas

As causas não infecciosas da meningite incluem doença maligna, meningite química e condições inflamatórias primárias (Tabela 384.15). A doença maligna pode ser diagnosticada por exame citológico de grandes volumes de LCR. A RM com contraste pode revelar espessamento das meninges e das raízes dos nervos, mas a biopsia meníngea é exigida para o diagnóstico. A meningite química decorrente de injeção subaracnóidea anterior pode persistir, com a observação de xantocromia notada no LCR; a inflamação meníngea pode ser identificada na TC com contraste ou RM.

**Tabela 384.15** Causas não infecciosas de meningite linfocítica crônica (persistente).

| CAUSAS | OUTROS ACHADOS NO LCR |
|---|---|
| **NEOPLASIAS** | |
| Metastáticas: pulmão, mama, estômago, pâncreas, linfoma, melanoma, leucemia<br>Sistema nervoso central: gliomatose meníngea, sarcoma meníngeo, disgerminoma cerebral; tumores/cistos epidermoides | Glicose baixa; proteína elevada, exame citológico; microscopia de luz polarizada; marcadores de linfócitos clonais |
| **INFLAMAÇÃO QUÍMICA** | |
| Endógena: tumor epidermoide, craniofaringioma | Glicose baixa, proteína elevada |
| Exógena: injeção recente no espaço subaracnoide | Glicose baixa, proteína elevada |

| PROCESSOS INFLAMATÓRIOS PRIMÁRIOS | |
|---|---|
| Sarcoidose do sistema nervoso central | Com frequência, glicose baixa, proteína elevada, níveis elevados da enzima de conversão da angiotensina no LCR (e soro) |
| Granulomatose com poliangiite (anteriormente Wegener) | Proteína elevada |
| Síndrome de Behçet | Proteína elevada |
| Angiite granulomatosa isolada do sistema nervoso central | Proteína elevada |
| Lúpus eritematoso sistêmico | Proteína elevada |
| ? Meningite benigna idiopática crônica | Proteína elevada |

LCR = líquido cefalorraquidiano.

O sarcoide meníngeo ou do SNC (ver Capítulo 89) pode ser isolado ou ocorrer com envolvimento de outro órgão, como granulomas pulmonares, linfadenopatia ou miopatia. Os achados neurológicos podem incluir diabetes insípido e paralisias dos nervos cranianos. A granulomatose com poliangiite (ver Capítulo 254) pode produzir inflamação meníngea e paralisias dos nervos cranianos, com frequência associados com a doença de seios paranasais. O diagnóstico é sugerido por lesões na radiografia do tórax, hematúria microscópica, lesões na pele, neuropatia periférica e anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos do soro. A meningite asséptica associada com lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) pode ser acompanhada por outras manifestações (convulsões, encefalopatia, AVE, mielopatia transversa), manifestações sistêmicas (erupção cutânea, artrite) e anticorpos antinucleares e anti-DNA.

## Meningite crônica (intermitente)

Na meningite crônica intermitente, todas as anormalidades clínicas e do LCR desaparecem completamente entre os episódios sem terapia antimicrobiana (Tabela 384.12). Raramente, um paciente pode ter vários episódios resultando de agentes virais diferentes. As principais causas de meningite asséptica recorrente são infecções (quase sempre virais e resultando do HSV-2), meningite química endógena, hipersensibilidade medicamentosa (incluindo o uso de imunoglobulinas intravenosas) com meningite acompanhando cada uso, e doenças inflamatórias e autoimunes.

Na meningite recorrente por HSV-2, há predominância de linfócitos, com o número de células sendo aproximadamente 40% mais elevado no episódio inicial que nas recorrências. O extravasamento de material dos cistos epidermoides intracranianos produz, inicialmente, 1.000 a 5.000 células/μℓ (cerca de 80% leucócitos polimorfonucleares) com predominância subsequente de células mononucleares. Às vezes, a microscopia de luz polarizada pode demonstrar queratina e cristais de colesterol no LCR de pacientes com meningite química endógena. Na síndrome de Behçet (ver Capítulo 254), o LCR pode ter células predominantemente mononucleares ou leucócitos polimorfonucleares. A meningite de Mollaret, uma síndrome de meningite recorrente benigna geralmente causada pelo HSV-2, está inicialmente associada a neutrófilos e monócitos no LCR sem hipoglicorraquia, mas posteriormente muda para uma pleocitose predominantemente linfocítica. Entretanto, o tratamento prolongado com valaciclovir, 1 g/dia, não previne recorrências de meningite associada ao HSV-2. A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uma uveomeningoencefalite rara, consiste em meningite/meningoencefalite e uveíte anterior ou posterior, acompanhada de vitiligo, poliose, alopecia e disacusia; a resposta celular do LCR é mononuclear, tendo sido sugerida uma origem autoimune, direcionada contra um antígeno de melanócitos.

## Meningite crônica com pleocitose predominantemente eosinofílica

A meningite neutrofílica crônica persistente (e-Tabela 384.1) é definida pela seguinte combinação: (1) aspectos clínicos coerentes com meningite; (2) exame inicial do LCR mostrando mais de 50% de neutrófilos, hipoglicorraquia e concentração elevada de proteína; (3) terapia antimicrobiana que seria apropriada para as causas usuais de meningite bacteriana; (4) esfregaços e cultura negativos para bactérias na amostra inicial de LCR e (5) exame do LCR repetido 7 dias ou mais após a análise inicial mostrando 50% ou mais de neutrófilos, hipoglicorraquia e concentração elevada de proteínas.

| **e-Tabela 384.1** | Causas de meningite crônica (persistente) com predominância de neutrófilos. |
|---|---|
| **RARAS** | **OUTROS ACHADOS NO LCR** |
| **BACTERIANAS** | |
| *Nocardia asteroides* | Glicose baixa, proteína acentuadamente elevada, cultura positiva |
| *Actinomyces israelii* | Glicose baixa, proteína elevada, cultura positiva para anaeróbios |
| *Arachnia proprionica* | Glicose baixa, proteína elevada, cultura positiva para anaeróbios |
| **FÚNGICAS** | |
| *Candida* sp. | Glicose baixa, proteína elevada, cultura positiva |
| *Aspergillus* sp. | Glicose baixa, proteína elevada, ensaio imunoenzimático ou ELISA para galactomanana de *Aspergillus* |
| Zigomicetos | Glicose baixa, proteína elevada |
| Fungos dematiáceos | Glicose baixa, proteína pode estar acentuadamente elevada |
| **NÃO INFECCIOSAS** | |
| Lúpus eritematoso sistêmico | Glicose baixa, proteína elevada |
| Meningite química | Glicose baixa, proteína pode estar acentuadamente elevada |
| **MUITO RARAS** | |
| **Bacterianas** | |
| *Brucella* sp. | Glicose baixa, proteína elevada |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Glicose baixa, proteína elevada, reação em cadeia da polimerase positiva para DNA de M. *tuberculosis* |
| **Fúngicas** | |
| *Pseudallescheria boydii* | Glicose baixa, proteína pode estar acentuadamente elevada |
| *Coccidioides immitis* | Glicose baixa, proteína elevada, presença de anticorpo de fixação de complemento |
| *Blastomyces dermatitidis* | Glicose baixa, proteína elevada, detecção de antígeno é possível no LCR e na urina |
| *Histoplasma capsulatum* | Glicose baixa, proteína levemente elevada; anticorpos de fixação de complemento no LCR; antígeno detectável em LCR, urina e soro |

ELISA = ensaio imunossorvente ligado a enzima; LCR = líquido cefalorraquidiano.

Entre as causas bacterianas (e-Tabela 384.1) estão microrganismos (*Actinomyces israelii* e *Arachnia propionica*[ver Capítulo 313]) que podem ser isolados por cultura somente em condições anaeróbias. Lesões pulmonares coexistentes podem sugerir *Nocardia* (ver Capítulo 314) ou *M. tuberculosis* (ver Capítulo 308) como causa, embora a pleocitose polimorfonuclear inicial presente em alguns casos raramente persista muito além de 1 semana antes da mudança para a predominância linfocítica. *Brucella* (ver Capítulo 294) e infecções micóticas invasivas endêmicas poderiam ser sugeridas por considerações epidemiológicas. Outras causas fúngicas podem ser diagnosticadas, particularmente em pacientes imunocomprometidos, por análise de antígeno com ensaio imunossorvente ligado a enzima (galactomanana de *Aspergillus* sp.; ver Capítulo 319), ou a biopsia meníngea pode ser solicitada.

Às vezes, a meningite química exógena secundária à injeção intratecal de antimicrobianos, agentes quimioterapêuticos ou meios de contraste provoca pleocitose persistente e hipoglicorraquia resultante de aracnoidite esclerosante, muito depois da retirada da medicação estimulante. O lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250) pode produzir vários tipos de meningite, incluindo a meningite asséptica linfocítica ou neutrofílica aguda, assim como respostas linfocíticas ou neutrofílicas do LCR crônicas e persistentes.

## Meningite eosinofílica

O achado de 5% ou mais de eosinófilos no LCR é incomum e sugere doença parasitária, certas infecções fúngicas como meningite por coccidioidomicose ou *Candida*, doenças neoplásicas ou alguns processos inflamatórios (Tabela 384.14).[17] Na maioria dos casos, os eosinófilos estão misturados com os linfócitos, que predominam; a mais alta porcentagem de eosinófilos é visualizada com a meningite causada por larvas migratórias da ascaridíase do guaxinim *Baylisascaris procyonis* (ver Capítulo 335) e do *Angiostrongylus cantonensis* do pulmão do rato (ver Capítulo 335). Nas meningites fúngicas, especialmente aquelas resultando do *C. immitis* (ver Capítulo 316), a resposta do LCR é primariamente mononuclear com 6 a 20% de eosinófilos; a hipoglicorraquia pode ser um aspecto da meningite por *C. immitis* e da meningite por *Candida* (ver Capítulo 318) e de processos neoplásicos e sarcoide.

A maioria dos pacientes com meningite eosinofílica, exceto aqueles com casos resultantes de triquinose (ver Capítulo 335) ou hipersensibilidade medicamentosa, apresenta sintomas prolongados sugerindo meningite crônica. A maioria dos pacientes com meningite de origem parasitária ou neoplásica tem também evidência de envolvimento cerebral.

### Grau A Recomendações de grau A


A1. Wang Y, Liu X, Wang Y, et al. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Childs Nerv Syst*. 2018;34:217-223.

A2. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2010;9:254-263.

A3. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD004405.

A4. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology*. 2012;79:2177-2179.

A5. Aurelius E, Franzen-RÖhl E, Glimåker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1304-1313.

A6. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:124-134.

A7. Heemskerk AD, Nguyen MTH, Dang HTM, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen. *Clin Infect Dis*. 2017;65:20-28.
A8. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD002244.
A9. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291-1302.
A10. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:542-554.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:339-347.
2. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:e34-e65.
3. Sulaiman T, Salazar L, Hasbun R. Acute versus subacute community-acquired meningitis: analysis of 611 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-6.
4. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020;105:46-49.
5. Glimåker M, Sjölin J, Åkesson S, et al. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: a prospective national cohort study evaluating different guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66:321-328.
5b. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis. *N Engl J Med*. 2019;380:2327-2340.
6. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016;388:3036-3047.
7. Akkaya O, Guvenc HI, Yuksekkaya S, et al. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis. *Clin Lab*. 2017;63:827-832.
8. Bortcosh W, Siedner M, Carroll RW. Utility of the urine reagent strip leucocyte esterase assay for the diagnosis of meningitis in resource-limited settings: meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2017;22:1072-1080.
9. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65:359-363.
10. van Ettekoven CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:601-606.
11. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. 2016;72:405-438.
12. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:248-256.
13. Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, et al. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2017;9:1-12.

14. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:581-598.
15. Rios-Sarabia N, Hernandez-Gonzalez O, Gonzalez YMJ, et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis using nested PCR. *Int J Mol Med*. 2016;38:1289-1295.
16. Pormohammad A, Riahi SM, Nasiri MJ, et al. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2017;74:545-554.
17. de Almeida SM, de Souza CV, Pletsch L, et al. Diagnostic importance of eosinophilic meningitis in HIV-positive and HIV-negative patients. *J Neurovirol*. 2019;25:331-341.

**Uma jovem de 19 anos desenvolve febre, fotofobia, rigidez de nuca, lesões hemorrágicas na pele e queda da pressão arterial. Os primeiros sintomas apareceram há 6 horas. O manejo apropriado consistiria em:**

A. Realizar RM do cérebro e análise do LCR e, então, tratar a meningite viral ou bacteriana, dependendo dos resultados.

B. Manter a pressão arterial; em seguida, realizar RM do cérebro, hemograma e análises do LCR.

C. A RM consumirá um tempo precioso; uma vez mantida a pressão arterial, obter análises de LCR para elaborar o diagnóstico.

D. Obter hemoculturas, tratar com antimicrobianos intravenosos, manter os níveis de pressão arterial e então iniciar investigações.

Concluir questão

**Homem de 76 anos com neutropenia após tratamento para câncer de cólon desenvolve disfagia, ataxia e fraqueza do lado esquerdo. A RM do cérebro mostra lesão realçada por contraste no tronco encefálico, estendendo-se para o cerebelo, com realce das meninges na fossa posterior. O diagnóstico mais provável é:**

A. Câncer de cólon metastático.

B. Câncer metastático de outra fonte primária, como o pulmão.

C. Abscesso cerebral e meningite em decorrência de *Mycobacterium tuberculosis.*

D. Encefalite viral.

E. Abscesso cerebral por *Listeria* e meningite.

Concluir questão

**Ponto(s) a considerar para o uso de corticosteroides como terapia adjuvante para meningite bacteriana é(são):**

- A. Devem ser iniciados antes ou simultaneamente ao uso de antimicrobianos.
- B. O uso de corticosteroides tem sido associado à redução das taxas de morbidade e mortalidade de meningite bacteriana se usados logo no início do curso da doença.
- C. Reduzem a lesão que, caso contrário, seria causada por mediadores inflamatórios.
- D. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

**A meningite asséptica recorrente com história de lesões genitais geralmente se deve a:**

- A. Herpes-vírus simples do tipo 2.
- B. Sífilis.
- C. Doença de Behçet.
- D. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

# 385

# ABSCESSO CEREBRAL E INFECÇÕES PARAMENÍNGEAS

AVINDRA NATH E JOSEPH R. BERGER

O abscesso cerebral afeta diretamente o parênquima encefálico, enquanto as infecções parameníngeas produzem supuração em espaços potenciais que cobrem o cérebro e a medula espinal (abscesso epidural e empiema subdural) ou produzem oclusão dos seios venosos contíguos e veias cerebrais (trombose do seio venoso cerebral).

## ABSCESSO CEREBRAL

### EPIDEMIOLOGIA

A frequência de várias causas de abscesso cerebral (Tabela 385.1) na população é difícil de determinar em razão de grandes variações entre séries de caso, em parte em decorrência dos padrões de referência. A incidência é de 2 casos em 100 mil pessoas/ano.[1] Os abscessos cerebrais representam menos de 1% das lesões expansivas intracranianas em países desenvolvidos, mas são significativamente mais comuns nos países em desenvolvimento. Os homens predominam praticamente em todos os casos de abscesso cerebral.

As crianças com abscessos cerebrais com frequência apresentam cardiopatia congênita cianótica (ver Capítulo 61) ou infecção otogênica.[2] O abscesso cerebral ocorre também em pacientes com malformação arteriovenosa pulmonar, como é observado na telangiectasia hemorrágica hereditária (ver Capítulo 164).[3] Os abscessos criptogênicos representam uma porcentagem maior de casos talvez relacionados a forame oval persistente. Em média, 90% dos abscessos cerebrais são uma consequência de um foco de supuração em outras partes do corpo, com o restante decorrente da introdução da infecção por ferimentos na cabeça ou procedimentos neurocirúrgicos.

## BIOPATOLOGIA

Os abscessos cerebrais são coleções de material purulento (neutrófilos e tecido necrótico) causadas por infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias. Quando contígua ao cérebro, a infecção penetra por extensão direta ou por trajetória ao longo das veias com tromboflebite associada das veias piais e seios venosos. De modo geral, o cérebro é inoculado hematogenicamente pelo microrganismo ofensor de um local distante. No cérebro, a infecção começa como uma cerebrite com infiltrados perivasculares e infiltração de neutrófilos no parênquima encefálico. Ao longo do tempo, o abscesso em desenvolvimento é caracterizado por um exsudato purulento, que inclui tecido cerebral necrótico, bem como neutrófilos viáveis e necróticos. O tecido de granulação desenvolve-se na interface entre o tecido necrótico e o tecido viável, e, por fim, o abscesso é isolado por uma cápsula fibrosa. A formação da cápsula depende da virulência do organismo e da condição imunológica do indivíduo. Microrganismos mais virulentos causam lesões maiores, mais necrose, ependimite precoce e um grau maior de inflamação fora da cápsula de colágeno. Disseminação hematogênica resulta tipicamente em lesões localizadas na junção das substâncias branca e cinzenta.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico reflete uma tríade da natureza infecciosa da lesão, envolvimento focal do cérebro e um efeito expansivo crescente intracraniano (Tabela 385.2). Um ou dois elementos podem estar ausentes, particularmente nas fases iniciais. Entre os sintomas infecciosos, ocorre febre no surgimento ou nas fases iniciais em apenas cerca de 60% dos casos. A rigidez de nuca é uma queixa pouco frequente, e sinais de irritação meníngea são desencadeados em cerca de 30% dos casos. A ausência de sinais clássicos pode atrasar o diagnóstico.[4]

| Tabela 385.1 | Condições que predispõem ao desenvolvimento de abscesso cerebral. |
|---|---|
| Otogênicas | |
| Otite média | |
| Mastoidite | |

| |
|---|
| Dentária |
| Cardíacas<br>Cardiopatia cianótica<br>Tetralogia de Fallot<br>Forame oval persistente<br>Endocardite infecciosa |
| Pulmonares<br>Fístula arteriovenosa pulmonar<br>Infecção pulmonar |
| Estenoses esofágicas |
| Infartos e tumores cerebrais |
| Lesão craniana penetrante e não penetrante |
| Pós-operatório de procedimento neurocirúrgico |
| Fístulas de seios dérmicos |
| Sepse |
| Imunossupressão |
| Mecanismo desconhecido |

| **Tabela 385.2** | Abscesso cerebral: manifestações iniciais em 123 casos. |
|---|---|
| Febre | 58% |
| Cefaleia | 55% |
| Comprometimento do nível de consciência | 48% |
| | |

| | |
|---|---|
| Hemiparesia | 48% |
| Náuseas, vômitos | 32% |
| Rigidez de nuca | 29% |
| Disartria | 20% |
| Convulsões | 19% |
| Sepse | 17% |
| Distúrbio visual | 15% |

Déficits neurológicos focais dependem do local e do tamanho da lesão, que, por sua vez, serão determinados pelo agente causador e qualquer condição subjacente que possa predispor ao desenvolvimento de abscesso cerebral. Em alguns pacientes, as convulsões precedem o diagnóstico. Lesões do lobo temporal, que são causadas com frequência pela disseminação de um abscesso otogênico, podem se manifestar como defeitos do campo visual do quadrante superior homônimo contralateral, se no hemisfério dominante, com afasia. Déficits motores acabam ocorrendo em 40 a 50% dos abscessos supratentoriais. Abscessos cerebelares, causados com frequência por mastoidite, são caracterizados por ataxia do membro ipsilateral; pode haver também posicionamento anormal da cabeça (para frente e para longe da lesão) e nistagmo que é lento e grosseiro ao olhar para o lado do abscesso e rápido na direção oposta. Pacientes com múltiplos abscessos cerebrais podem apresentar sinais multifocais ou encefalopatia. Pacientes com abscessos cerebrais por *Toxoplasma* sp. muitas vezes apresentam distúrbios de movimento, considerando que esses abscessos frequentemente localizam-se nos núcleos da base. Na verdade, quase todos os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com hemibalismo ou a hemicoreia, apresentam abscessos por *Toxoplasma* sp.

Cefaleia é um sintoma inicial importante em 80 a 90% dos pacientes com abscessos, mas é menos frequente (cerca de 20%) em pacientes com abscessos fúngicos. Sintomas de aumento da pressão intracraniana, como náuseas, rebaixamento do nível de consciência e papiledema, ocorrem com menor frequência. O desenvolvimento de cefaleia em um paciente com infecção

anaeróbia crônica do processo mastoide, dos seios paranasais ou supuração pulmonar sugere a possibilidade de abscesso cerebral. Da mesma maneira, o desenvolvimento de cefaleia em uma criança com cardiopatia congênita cianótica está muitas vezes relacionado a um abscesso cerebral. A tetralogia de Fallot (ver Capítulo 61) é a anomalia cardíaca congênita mais comumente associada com o abscesso cerebral.

## DIAGNÓSTICO

O exame de crânio, orelhas, seios paranasais, cavidade oral, coração e pulmões pode fornecer importantes indícios para a etiologia, bem como sinais de infecção em outros locais. Culturas de sangue e escarro podem identificar o microrganismo e a sua sensibilidade aos agentes antimicrobianos. Em pacientes com sinais de aumento na pressão intracraniana, a punção lombar pode ser contraindicada em razão do risco de herniação.

A ressonância magnética (RM) consegue detectar alterações precoces como edema cerebral e é preferível à tomografia computadorizada (TC).[5] No estágio inicial de cerebrite, a imagem ponderada em T2 da RM revela a intensidade de sinal anormalmente alta, correspondendo à baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1. A sequência de recuperação de inversão atenuada por líquido (FLAIR) fornece uma visualização superior do edema cerebral. Nas imagens ponderadas em T1, a área de cerebrite, que é vista inicialmente como uma área mal definida com sinal de baixa intensidade, posteriormente progride para uma cavidade central com intensidade de sinal ligeiramente mais elevada do que o líquido cefalorraquidiano (LCR), circundado pelo edema que está levemente hipointenso em comparação como o parênquima encefálico. Os estágios posteriores de infecção revelam necrose central e formação de uma borda de intensidade de sinal ligeiramente elevada nas imagens ponderadas em T1 (Figura 385.1). Após a administração de gadolínio, surge uma lesão com realce em anel decorrente de extravasamento do material de contraste na borda da lesão, onde há ruptura da barreira hematencefálica. A imagem ponderada por difusão ajuda a diferenciar abscessos de tumores cerebrais (ver Capítulo 180); pus na cavidade do abscesso demonstra sinal elevado com redução dos valores do coeficiente de difusão aparente, enquanto as cavidades tumorais necróticas demonstram o oposto.

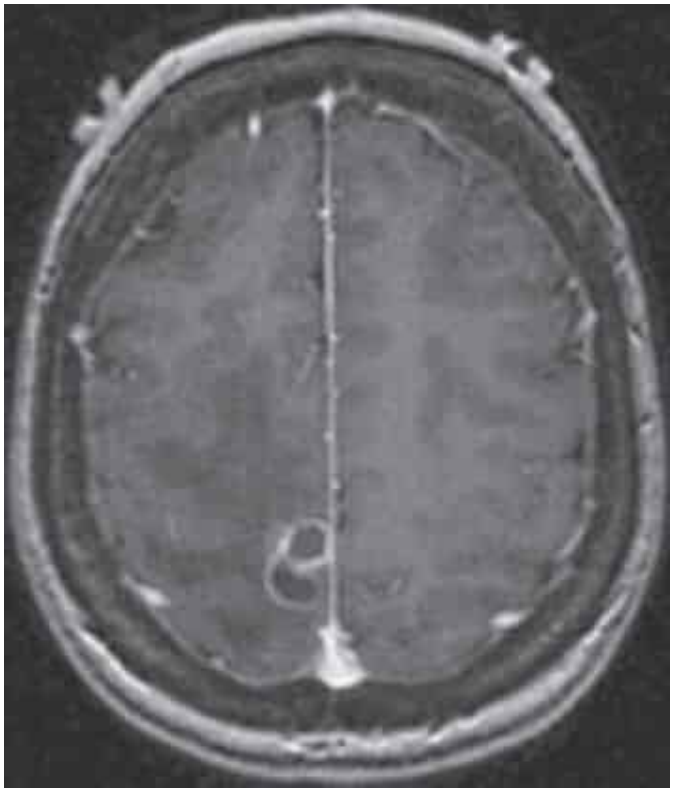

**FIGURA 385.1 Abscesso cerebral.** Ressonância magnética com gadolínio revela uma lesão com realce em anel multiloculada, causada por infecção por *Nocardia* sp.

A aspiração cirúrgica ou a excisão da lesão podem ser necessárias para estabelecer um diagnóstico microbiano. A coloração de Gram e a cultura do líquido do abscesso, com o manuseio adequado, apresenta alto rendimento, com ou sem antibioticoterapia prévia. Se for programada cirurgia imediata os antibióticos podem ser adiados até que o material de cultura seja adquirido. Um teste de reação em cadeia de polimerase multiplex está sendo desenvolvido para a identificação rápida de organismos bacterianos e detecção de genes de resistência a antibióticos.

## TRATAMENTO

O abscesso cerebral requer intervenção urgente. A intervenção cirúrgica apresenta a vantagem de estabelecer um diagnóstico definitivo, identificar o microrganismo causal e determinar a suscetibilidade (ou sensibilidade) a antibióticos.

Considerando o risco de herniação cerebral quando existem grandes lesões, o tratamento de edema cerebral (dexametasona intravenosa [IV], 16 a 24 mg/dia dividida em quatro doses) pode ser necessário mesmo ao iniciar a intervenção cirúrgica.[6] Corticosteroides com frequência diminuem o edema dentro de 8 horas, mas podem retardar a formação de uma cápsula ao redor do abscesso cerebral, inibir a resposta imunológica à infecção e reduzir a penetração de antibióticos. Desse modo, os corticosteroides devem ser usados por períodos curtos, geralmente apenas até ser possível a descompressão cirúrgica por drenagem com agulha ou por remoção cirúrgica.

Os abscessos cerebrais causados por espécies de *Toxoplasma* (ver Capítulo 328) geralmente ocorrem em pacientes imunocomprometidos (p. ex., pacientes com infecção pelo HIV), não são acompanhados por formação de cápsula, e, portanto, respondem bem apenas à terapia antibiótica. Como consequência, pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e suspeita de toxoplasmose cerebral (ver Capítulo 328) devem receber inicialmente a terapia antimicrobiana.

Para outros abscessos, a terapia antibiótica empírica (Tabela 385.3) é recomendada antes da cirurgia, com base na provável fonte de infecção, conhecimento de patógenos comprovados ou suspeitos, bem como a familiaridade com o espectro de atividade e penetração do medicamento no sistema nervoso central (SNC).[7] Considerando que os abscessos podem incluir vários microrganismos, a cobertura de antibióticos deve incluir bactérias aeróbias e anaeróbias.

Entretanto, os antibióticos não podem penetrar a cavidade de abscessos cerebrais mais avançados em razão da ausência de suprimento sanguíneo na lesão necrótica. Desse modo, a drenagem cirúrgica geralmente é o tratamento de escolha.[8]

Quando a cirurgia não puder ser realizada (p. ex., em um local remoto onde a experiência neurocirúrgica possa não estar disponível), a terapia antibiótica empírica é a única alternativa. O tratamento não cirúrgico também pode ser considerado uma possibilidade em pacientes com (1) lesões pequenas; (2) um patógeno já identificado; (3) sem sintomas ou sinais de aumento da pressão intracraniana requerendo intervenção cirúrgica; (4) uma lesão profunda ou

inacessível; (5) abscessos múltiplos; (6) contraindicação para cirurgia (p. ex., uma diátese hemorrágica); (7) curta duração de sintomas, sugerindo que a lesão esteja no estágio de cerebrite; e (8) disponibilidade de monitoramento por RM.

Em pacientes com suspeita de abscesso do tronco encefálico, a possibilidade de infecção por listéria (ver Capítulo 277) deve ser considerada (Figura 385.2), mesmo na ausência de imunodeficiência evidente. Antibióticos parenterais empíricos para cobrir espécies de *Listeria* devem ser iniciados (ver Capítulo 277).

## PROGNÓSTICO

Antes da era da TC, a taxa de mortalidade causada por abscessos cerebrais variou de 40 a 60%, e mesmo na era da neuroimagem moderna, a taxa de mortalidade permanece em cerca de 10%. Cerca de 70% dos pacientes se recuperam totalmente. Nos pacientes pós-transplante e naqueles com abscessos hemisféricos profundos ou do tronco encefálico, as taxas de mortalidade podem exceder a 80%. Outros fatores associados com um mau prognóstico incluem extremos de idade, abscessos múltiplos e atraso do diagnóstico na ausência de sinais sistêmicos de infecção. Comprometimento do nível de consciência é um sinal de mau diagnóstico, mesmo com hospitalização precoce e diagnóstico rápido. Microrganismos anaeróbios e gram-negativos e casos de cultura negativa também apresentam mau prognóstico. As convulsões (ver Capítulo 375) desenvolvem-se em até 50% dos pacientes, algumas vezes após latências de até 5 anos.

**Tabela 385.3** Patógenos comuns e terapia empírica para abscessos cerebrais.

| CONDIÇÃO PREDISPONENTE | PATÓGENOS COMUNS | AGENTES ANTIMICROBIANOS* |
|---|---|---|
| Abscesso dentário | Estreptococos, *Bacteroides fragilis* | Penicilina + metronidazol |
| Otite crônica | *Bacteroides fragilis*;*Pseudomonas*, | Cefotaxima ou ceftriaxona + |

| | | |
|---|---|---|
| | *Proteus*, *Klebsiella* sp. | metronidazol; ceftazidima ou cefepima para *Pseudomonas* sp. |
| Sinusite | Estreptococos; Haemophilus, *Staphylococcus* sp. | Cefotaxima, ceftriazona, ou nafcilina + metronidazol |
| Traumatismo penetrante ou pós-cirúrgico | *Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacter* sp.; estreptococos | Nafcilina ou vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol |
| Endocardite bacteriana ou uso de drogas | Flora mista, estreptococos, espécies de estafilococos | Nafcilina ou vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol |
| Cardiopatia congênita | Estreptococos | Cefotaxima ou ceftriaxona |
| Infecção pulmonar | Nocardia sp., Bacteroides fragilis, estreptococos, flora mista | Penicilina + metronidazol + sulfametoxazol-trimetoprima |
| Infecção pelo HIV | *Toxoplasma gondii* | Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico |

*Ver esquemas posológicos na Tabela 271.4, no Capítulo 271.
HIV = vírus da imunodeficiência humana.

## ABSCESSO EPIDURAL ESPINAL

## DEFINIÇÃO

Infecção no espaço epidural ao redor da medula espinal é uma causa potencial incomum, mas frequentemente tratável, de paralisia e morte. O espaço epidural circunda o saco dural e é limitado anteriormente pelo ligamento longitudinal posterior, pelos ligamentos amarelos e pelo periósteo das lâminas posteriormente, os pedículos da coluna vertebral e os forames intervertebrais contendo seus elementos neurais lateralmente. O espaço epidural comunica-se com o espaço paravertebral por meio dos forames intervertebrais. Superiormente, o espaço epidural está fechado no forame magno. No sentido caudal, esse espaço é fechado pelo ligamento sacrococcígeo. O espaço epidural contém tecido conjuntivo areolar frouxo, gordura semilíquida, vasos linfáticos, artérias, um extenso plexo de veias e raízes dos nervos espinais.

## EPIDEMIOLOGIA

Os abscessos epidurais espinais podem resultar da disseminação hematogênica de infecção; os fatores de risco incluem o uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos, uso crônico de esteroides, malignidade e diabetes. Infecção local após acupuntura para dor nas costas ou analgesia epidural também pode causar abscessos epidurais. Os locais cutâneos de infecção são as origens remotas mais comuns, especialmente nos usuários de drogas IV. As fontes abdominais, respiratórias e urinárias também são comuns. A osteomielite pode ser uma causa de extensão direta ou de disseminação hematogênica, particularmente quando associada com sepse. A disseminação contígua pode decorrer de cateteres colocados epiduralmente, abscessos do músculo psoas, ulceração de decúbito, abscessos perinefréticos e abscessos retrofaríngeos, ou locais cirúrgicos. Traumatismo leve nas costas foi implicado em causar um hematoma paravertebral, que pode ser semeado hematogenicamente. *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais comumente isolado dos abscessos epidurais espinais.[9]

## BIOPATOLOGIA

Considerando que a dura-máter ao redor da medula espinal está aderida à coluna vertebral anteriormente, mais abscessos epidurais são encontrados posteriormente, e, levando-se em consideração que nenhuma barreira anatômica separa os segmentos espinais no espaço epidural posterior, esses abscessos

geralmente se estendem por vários segmentos vertebrais. A disfunção da medula espinal provavelmente reflete processos tóxicos secundários à inflamação, bem como trombose venosa, tromboflebite, isquemia secundária à compressão das artérias espinais e edema.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A presença de um fator de risco (> 80% dos pacientes) no contexto de déficits neurológicos ou dor nas costas ou radicular deve sugerir abscesso epidural espinal.[10] As manifestações clínicas podem ser divididas em quatro estágios (e-Tabela 385.1). Dor nas costas (71%), febre (66%), dor localizada à percussão da coluna vertebral (17%), irritação espinal (20%) e cefaleia (3%) são comuns. A dor radicular pode ser confundida com ciatalgia, um processo abdominal visceral, dor na parede torácica ou doença do disco cervical. Os sinais clínicos muitas vezes são substancialmente maiores do que seria previsto a partir da extensão anatômica de pus ou tecido de granulação.

| e-Tabela 385.1 | Características iniciais de 915 pacientes com abscesso epidural espinal. |
|---|---|
| **ESTÁGIO 1** | |
| Dor nas costas | 71% |
| Febre | 66% |
| **ESTÁGIO 2** | |
| Dor radicular | 20% |
| **ESTÁGIO 3** | |
| Fraqueza muscular | 26% |
| Incontinência esfincteriana | 24% |
| Déficits sensitivos | 13% |
| **ESTÁGIO 4** | |

| | |
|---|---|
| Paralisia | 31% |
| Quadriplegia | 3% |

De Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175-204.

Infelizmente, até 75% dos pacientes com abscesso epidural espinal são diagnosticados incorretamente no momento da apresentação inicial. Se a condição não for reconhecida, os sintomas podem evoluir em um período de horas a dias para paralisia abaixo do nível espinal de infecção.

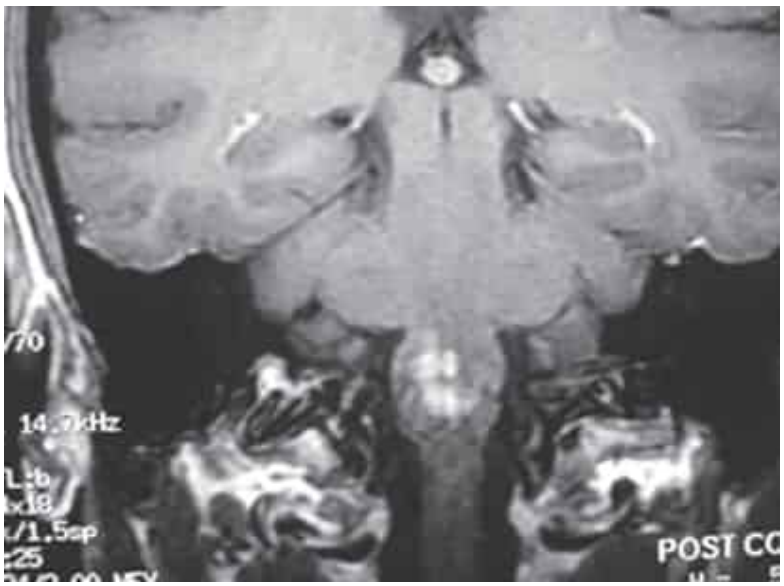


**FIGURA 385.2 Abscesso do tronco encefálico.** Ressonância magnética com gadolínio revela uma lesão com realce no tronco encefálico, causada por infecção por espécies de *Listeria.*

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial inclui processos inflamatórios e compressivos envolvendo a medula espinal: mielite transversa (ver Capítulo 383), herniação de um disco intervertebral (ver Capítulo 372), hemorragia epidural (ver Capítulo 372) ou tumor metastático (ver Capítulo 180), nenhum destes associados à evidências de infecção sistêmica.[11] Leucocitose no sangue periférica pode não ocorrer, mas a velocidade de sedimentação está frequentemente elevada. Outros processos infecciosos que podem provocar dor nas costas ou pescoço ou dor à

palpação precisam ser excluídos: meningite bacteriana (ver Capítulo 384), abscesso perinefrético, infecção do espaço discal e endocardite bacteriana (ver Capítulo 67).

Punção lombar deve ser evitada em pacientes suspeitos de ter um abscesso espinal, por medo de disseminar a infecção para o espaço subaracnoide e causar meningite. Ressonância magnética (RM) com gadolínio (Figura 385.3) é o método de escolha para diagnóstico, e edema paraespinal observado à RM é a alteração com mais sensibilidade para o diagnóstico de abscesso epidural espinal, mas os achados de RM em pacientes submetidos à analgesia epidural podem assemelhar-se aos do abscesso epidural espinal mesmo quando não há infecção.

## TRATAMENTO

Pacientes com déficit neurológico progressivo devem ser submetidos à drenagem cirúrgica urgente, porque o manejo clínico muitas vezes falha.[12,13] A aspiração orientada por TC podem ser útil, e antibióticos mais a aspiração percutânea por agulha podem ser tão efetivos terapeuticamente quanto antibióticos mais cirurgia. A menos que os resultados da cultura e do antibiograma indiquem o contrário, a terapia empírica deve cobrir *S. aureus* (nafcilina, 2 g a cada 6 horas; vancomicina, 1 g a cada 12 horas para cepas resistentes à meticilina). A cobertura gram-negativa adicional com uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima, 2 g a cada 6 horas, ou ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas) ou uma quinolona (p. ex., ciprofloxacino, 400 mg a cada 12 horas) deve ser considerada para doença grave. Rifampicina (300 mg a cada 12 horas) pode ser incluída por sua capacidade de penetração na cavidade do abscesso. A terapia IV deve prosseguir durante 3 a 4 semanas, exceto se houver osteomielite (6 a 8 semanas).

**FIGURA 385.3 Abscessos epidurais espinais. A** e **B.** Imagens por ressonância magnética da coluna lombossacral mostram uma lesão no espaço epidural comprimindo o saco tecal (ou saco dural).

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade de abscesso epidural espinal é de cerca de 15%. Aproximadamente 50% dos sobreviventes apresentam déficits neurológicos. Os déficits neurológicos pré-operatórios mais graves e os déficits de maior duração estão associados a um pior prognóstico. Em geral, os pacientes que desenvolvem paralisia que persiste por mais de 36 horas não recuperam a função.

## EMPIEMA SUBDURAL

Empiema subdural é uma infecção no espaço entre a dura-máter e a aracnoide-máter. Esse processo geralmente resulta da infecção dos seios paranasais e, raramente, das células aéreas do antro mastóideo em razão da extensão de tromboflebite a partir dos seios para o espaço subdural. A infecção é, com frequência, unilateral, porque a disseminação bilateral é impedida pela foice cerebral. O empiema pode resultar em trombose de veias corticais, abscessos cerebrais ou meningite purulenta.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas mais comuns são cefaleia, febre, déficits neurológicos e rigidez de nuca. No entanto, o empiema subdural pode progredir e causar sinais de aumento da pressão intracraniana, como vômito, alteração do nível de consciência, convulsões e papiledema. Um grau elevado de suspeita é necessário para estabelecer o diagnóstico precoce no curso da doença. Em pacientes com sinusite (ver Capítulo 398), os sintomas de empiema subdural podem ser atribuídos incorretamente à sinusite.

RM com contraste por gadolínio e imagens ponderadas por difusão são úteis na visualização da infecção subdural como massa em forma crescente com borda realçada sobre as convexidades cerebrais e abaixo da lâmina interna do crânio (Figura 385.4). A avaliação do LCR é útil apenas se houver meningite concomitante. Em pacientes com aumento da pressão intracraniana, a punção lombar deve ser evitada em razão do risco de herniação.

### TRATAMENTO

A drenagem cirúrgica do empiema é obrigatória. A antibioticoterapia IV também é necessária e está fundamentada nos microrganismos isolados no momento da craniotomia.

## PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade é de cerca de 25%, com sequelas neurológicas residuais graves em aproximadamente 20% dos sobreviventes. A trombose de seio venoso ou abscesso cerebral simultâneos determinam pior prognóstico.

## TROMBOSE DO SEIO VENOSO SECUNDÁRIA À INFECÇÃO

O sistema de seios venosos (Figura 385.5) não apresenta válvulas. Desse modo, possibilita a propagação de coágulos ou infecções oriundas de estruturas localizadas na parte central da face ou na orelha média.[14]

### Trombose séptica do seio cavernoso

#### DEFINIÇÃO

Os seios cavernosos, que são as câmaras venosas durais mais caudais na base do crânio, estão em cada lado da fossa hipofisária imediatamente acima do seio esfenoidal na linha mediana. O seio cavernoso inclui a "porção cavernosa" da artéria carótida interna, bem como os terceiro, quarto e sexto nervos cranianos.

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A infecção geralmente se dissemina a partir dos seios paranasais, abscessos dentários ou outras infecções, afetando a órbita ou o terço médio da face. *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais comum. Estreptococos, pneumococos e bacilos gram-negativos são menos comuns; infecção anaeróbia também tem sido relatada.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A trombose do seio cavernoso pode ser manifestada como uma doença fulminante aguda ou apresentar-se como manifestação subaguda indolente. Febre e outros sintomas sistêmicos da sepse podem ocorrer. Sintomas clínicos e sinais estão relacionados às estruturas anatômicas dentro dos seios cavernosos ou drenados por eles: edema periorbital unilateral, cefaleia, fotofobia, proptose, oftalmoplegia, dilatação pupilar, redução do reflexo corneano e perda da sensibilidade periorbital. A obstrução da drenagem venosa da retina pode resultar em papiledema, hemorragias retinianas e perda visual. A infecção pode ser disseminada rapidamente (24 a 48 horas) através dos seios intercavernosos para o seio cavernoso contralateral. Os trombos podem se estender para outros seios venosos durais, para estruturas vasculares adjacentes ou para o parênquima encefálico.

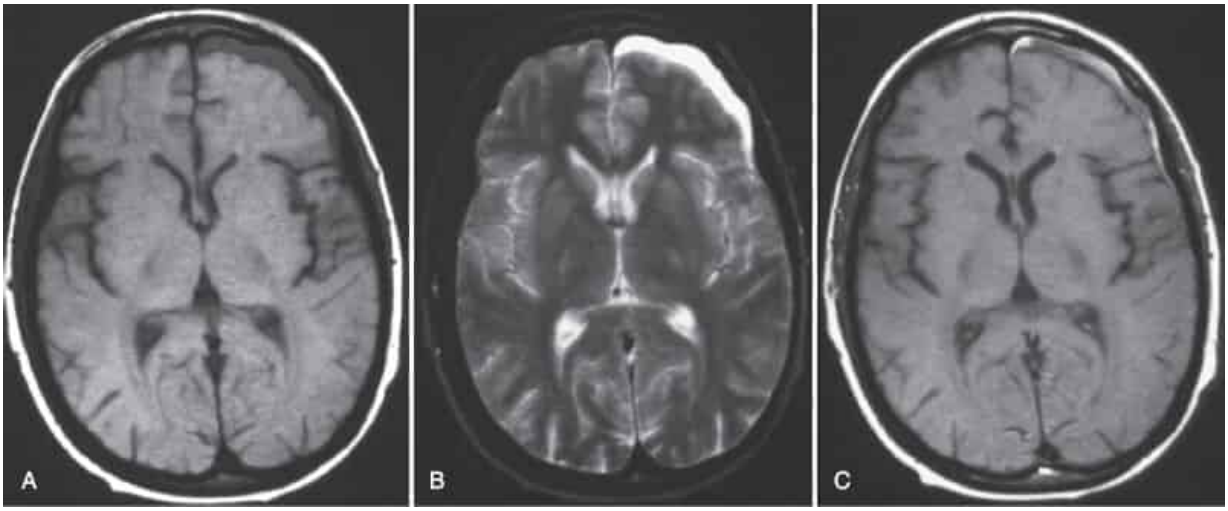


**FIGURA 385.4** **Abscesso subdural. A.** A ressonância magnética, imagem ponderada em T1, mostra uma área hipodensa na região frontal à esquerda. **B.** A imagem ponderada em T2 mostra aumento da intensidade de sinal na mesma região. C. O exame com contraste mostra realce na mesma região.

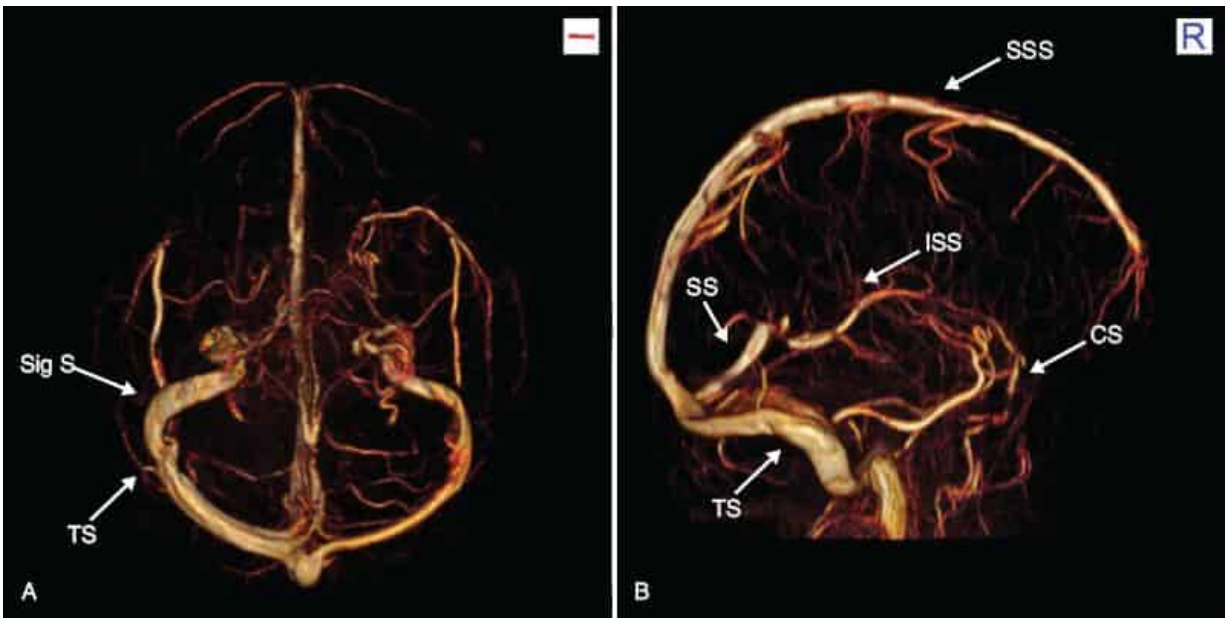


**FIGURA 385.5** **Anatomia dos seios venosos principais.** Venografia por ressonância magnética do cérebro mostra os seios venosos normais. **A** mostra o seio sigmoide (*Sig S*) e o seio transverso (*TS*). **B** mostra o seio sagital superior (*SSS*), o seio sagital inferior (*ISS*), o seio reto (*SS*), o seio transverso (*TS*) e o seio cavernoso (*CS*).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado por meio dos achados clínicos e confirmado por exames de imagem. A avaliação radiológica inclui os seios paranasais, especialmente os seios esfenoidais e etmoidais. A RM usando parâmetros de fluxo e venografia por RM é sensível e pode revelar deformidade da porção cavernosa da artéria carótida interna, um sinal heterogêneo do seio cavernoso anormal e um sinal hiperintenso evidente nos seios vasculares trombosados. A RM com gadolínio IV pode demonstrar trombose venosa pela ausência do esvaziamento de fluxo (*flow void*) normal nas estruturas vasculares. As TCs de crânio são menos úteis, mas podem revelar um aumento sutil no tamanho e realce do seio trombosado. A angiografia por RM pode demonstrar o estreitamento extrínseco da porção intracavernosa da artéria carótida interna.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As hemoculturas com frequência são negativas, de modo que os atrasos no diagnóstico são comuns. Mesmo quando o diagnóstico é estabelecido, o tratamento antimicrobiano empírico pode não fornecer uma cobertura completa.

O tratamento consiste na drenagem imediata dos seios paranasais infectados ou outra fonte identificável de infecção, bem como agentes antiestafilocócicos específicos (ver Capítulo 272). Anticoagulação com heparina sem uma dose de ataque (ou de indução) às vezes é iniciada para reduzir a morbidade associada à isquemia cerebral, mas a experiência na trombose venosa séptica é limitada comparada com o uso mais frequente de anticoagulação nas tromboses venosas não sépticas. Hemorragia causada por anticoagulação é rara nesse quadro clínico. Apesar da terapia moderna, as taxas de mortalidade podem se aproximar de 50%.

# Trombose do seio lateral

A trombose séptica do seio lateral resulta de infecções agudas ou crônicas da orelha média.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas consistem em otalgia e febre seguidos de cefaleia, náuseas, vômitos, perda da audição e vertigem, geralmente evoluindo durante um período de várias semanas. Os sintomas ou sinais sugestivos de otite média (ver Capítulo 398), incluindo edema sobre o processo mastoide, podem ser observados. A paralisia do sexto nervo craniano pode ocorrer, mas outros sinais neurológicos focais são raros. Em alguns pacientes com trombose não séptica do seio lateral, cefaleia pode ser o único sintoma. Papiledema ocorre em 50% dos casos, e elevação da pressão do LCR ocorre na maioria dos pacientes, especialmente com oclusão do seio lateral direito, que é o principal conduto venoso do seio sagital superior (Figura 385.6).

O LCR geralmente é normal, embora um perfil inflamatório parameníngeo (pleocitose leve, ligeira elevação no nível de proteínas e um nível normal de glicose) possa ser observado. O diagnóstico é confirmado na venografia por RM.

### TRATAMENTO

O tratamento inclui antibióticos IV para cobrir estafilococos, anaeróbios e bacilos gram-negativos como *Proteus* sp. e *Escherichia coli* (nafcilina, 2 g a cada 6 horas, ou vancomicina, 1 g a cada 12 horas; mais cefotaxima, 2 g a cada 6 horas, ou ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas; mais metronidazol, 7,5 mg/kg a cada 6 horas, ou clindamicina, 300 mg a cada 6 horas; mais ciprofloxacino, 400 mg a cada 12 horas). A drenagem cirúrgica (mastoidectomia ou timpanoplastia) pode ser necessária para erradicar o foco da infecção e determinar a suscetibilidade do microrganismo. Se o seio paranasal contiver pus é necessário realizar a abertura desse foco para que o trombo séptico possa ser removido. A menos que a visão esteja comprometida, o aumento da pressão intracraniana raramente requer drenagem ou a colocação de um *shunt* (ventriculoperitoneal).

## PROGNÓSTICO

A ampla cobertura com antibióticos IV e a erradicação da infecção perinasal, que pode exigir drenagem cirúrgica, no início do curso da doença leva a um bom prognóstico. As sequelas neurológicas podem incluir a paralisia do sexto nervo craniano, ataxia e perda da audição.

## Trombose séptica do seio sagital

Embora a trombose do seio sagital superior seja a forma mais comum de trombose do seio venoso e frequentemente esteja associada ao uso de contraceptivos orais, a trombose séptica do seio sagital é uma condição rara, que ocorre como uma consequência de meningite purulenta, infecções dos seios etmoidais ou maxilares, disseminando-se através dos canais venosos, fraturas do crânio expostas e infectadas, ou (raramente) infecções de feridas neurocirúrgicas.

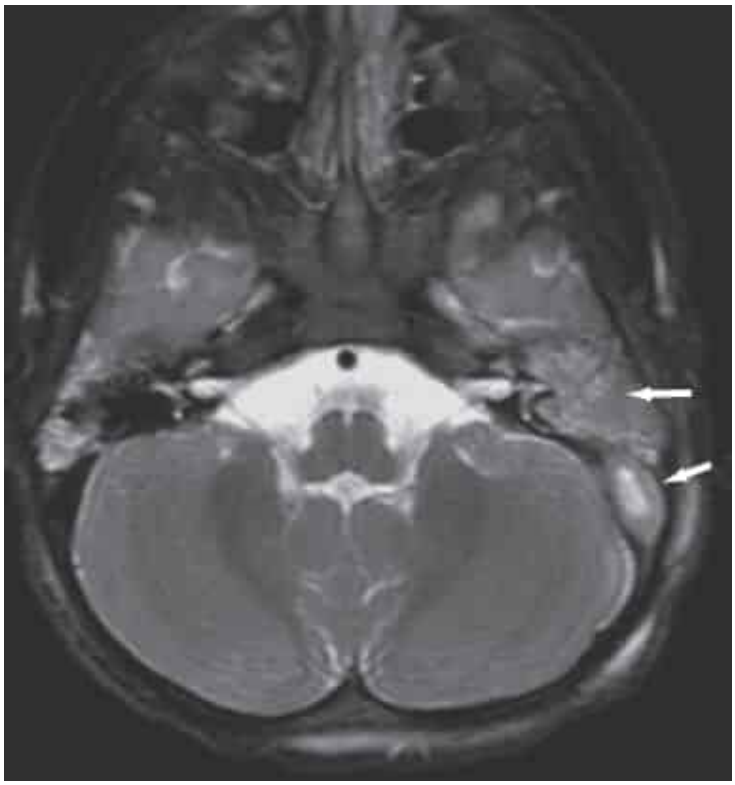

**FIGURA 385.6 Trombose do seio lateral.** A ressonância magnética mostra um trombo no seio lateral (*seta curta*) com acompanhamento de mastoidite (*seta longa*).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sintomas estão relacionados principalmente à pressão intracraniana elevada e podem evoluir rapidamente para torpor e coma. Convulsões e hemiparesia podem resultar em infarto cortical. O reconhecimento precoce e o tratamento são necessários considerando que a trombose séptica do seio sagital acarreta

uma alta taxa de mortalidade. As taxas de progressão, gravidade dos sintomas e prognóstico estão relacionadas ao local da trombose. A obstrução do terço anterior do seio paranasal produz sintomas menos intensos e evolui mais lentamente.

As anormalidades do LCR são frequentes, incluindo eritrócitos suficientes para que o LCR às vezes possa ser confundido com hemorragia subaracnóidea; a pressão de abertura é aumentada em proporção à extensão do envolvimento do seio sagital. Um seio sagital séptico é mais bem visualizado durante a fase venosa da angiografia cerebral ou da venografia por RM. O diagnóstico também pode ser feito por RM, que demonstra aumento anormal na intensidade do sinal (*flow void* ausente) dentro do seio venoso afetado. O exame de TC com contraste pode revelar um vazio do contraste situado na junção dos seios sagitais e transversos (a região da confluência dos seios paranasais); esse processo, denominado sinal do delta vazio, é um coágulo intraluminal circundado pelo material de contraste.

### TRATAMENTO

Os antibióticos IV devem ser direcionados aos microrganismos recuperados do processo meníngeo ou das meninges. *Staphylococcus aureus* (ver Capítulo 272), estreptococos beta-hemolíticos (ver Capítulo 274), pneumococos (ver Capítulo 273) e aeróbios gram-negativos como *Klebsiella* sp. (ver Capítulo 290) são os microrganismos mais comuns. Sinusite paranasal associada deve ser drenada cirurgicamente.

### PROGNÓSTICO

Se a trombose progride para envolver os terços médio e posterior do seio sagital, a deterioração neurológica progride rapidamente. O prognóstico é ruim, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 30%.

## COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DE ENDOCARDITE INFECCIOSA

As complicações neurológicas desenvolvem-se em aproximadamente um terço dos pacientes com endocardite infecciosa (ver Capítulo 67), e manifestações

neurológicas são os sintomas iniciais em 30% dos pacientes com endocardite infecciosa. Em aproximadamente 30% dos pacientes, as complicações neurológicas ocorrem dentro de 2 semanas após o início do tratamento. Acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico decorrente de embolização cerebral é a manifestação mais comum[15] de endocardite infecciosa. O AVE pode ocorrer em 20 a 40% dos casos, e é manifestação que se apresenta em cerca de 20% dos pacientes. O AVE hemorrágico é muito menos comum em pacientes com endocardite infecciosa. A possibilidade de endocardite infecciosa deve sempre ser considerada em paciente com febre e AVE.

## BIOPATOLOGIA

A embolização cerebral ocorre como resultado do deslocamento ou da ruptura das vegetações cardíacas e frequentemente causa oclusão dos vasos sanguíneos cerebrais. A embolia, ocorrendo antes do início ou término do tratamento com antibióticos, pode conter microrganismos capazes de causar infecções metastáticas como abscessos, arterite, meningite ou aneurismas micóticos. A maioria das embolias cerebrais envolve vasos sanguíneos de tamanho pequeno ou moderado, e múltiplas embolias cerebrais são comuns. A hemorragia intracraniana geralmente ocorre em razão de ruptura de um aneurisma micótico (ver Capítulo 380), erosão séptica da parede arterial sem a formação de um aneurisma ou transformação hemorrágica de um grande infarto encefálico. Os aneurismas micóticos ocorrem em aproximadamente 2 a 3% dos pacientes com endocardite infecciosa. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam vários aneurismas; o envolvimento da artéria cerebral média e seus ramos ocorre em mais de 75% dos pacientes, ao contrário dos aneurismas congênitos que ocorrem predominantemente no círculo de Willis. Os aneurismas micóticos desenvolvem-se como resultado da embolização séptica para dentro dos *vasa vasorum* ou da penetração direta do microrganismo na parede da artéria. Os estreptococos e estafilococos são responsáveis por aproximadamente 90% de todos os aneurismas micóticos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O AVE embólico causa tipicamente déficit neurológico focal de início agudo. Convulsões também podem ocorrer. Microembolias múltiplas resultam em alteração ou flutuação do nível de consciência não explicada adequadamente por outras anormalidades.

A maioria dos pacientes com aneurismas micóticos apresenta hemorragia subaracnóidea ou intracerebral súbita, muitas vezes fatal, sem sinais de alarme. Os sinais de alarme, se presentes, incluem cefaleia intensa localizada, eventos isquêmicos, convulsões e anormalidades dos nervos cranianos. Em alguns pacientes, os aneurismas micóticos são assintomáticos e desaparecem com terapia antibiótica. Alguns pacientes desenvolvem micro ou macroabscessos, meningite séptica ou asséptica (ver Capítulo 384) ou uma encefalopatia metabólica tóxica generalizada.

## DIAGNÓSTICO

A RM é a modalidade de escolha para o diagnóstico de infartos encefálicos e abscessos cerebrais relacionados à endocardite. As sequências gradiente-eco da RM podem ser mais sensíveis do que da TC para detectar hemorragia intracraniana e podem detectar também microssangramentos. A RM deve incluir sequências ponderadas por difusão para detectar infartos. Uma angiografia por RM é preferida para diagnosticar um aneurisma. A avaliação do LCR é útil se houver suspeita de meningite ou o vazamento lento de um aneurisma, mas não visualizados com os testes de imagem ora mencionados.

## TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com endocardite infecciosa e embolia cerebral exige a prevenção de embolização com terapia antibiótica adequada e algumas vezes cirurgia cardíaca (ver Capítulo 67). A anticoagulação é contraindicada em pacientes com infartos encefálicos e embolia séptica, considerando o alto risco para complicações de sangramento intracerebral.

Pacientes com aneurismas não rompidos menores do que 7 mm de diâmetro, aneurismas proximais, aneurismas múltiplos, aneurismas rompidos sem hematoma intracerebral e aneurismas para os quais a excisão apresenta a probabilidade de causar um déficit neurológico podem ser monitorados de modo conservador com RM seriada e angiografia por RM. Todos os outros aneurismas exigem excisão cirúrgica do aneurisma e da parede do vaso séptico adjacente. Pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia podem ser candidatos para a embolização endovascular do vaso aneurismático.

## PROGNÓSTICO

As taxas de mortalidade em pacientes com endocardite infecciosa e embolias cerebrais variam de 30 a 80%. A taxa de mortalidade é alta se houver transformação hemorrágica do infarto. A taxa de mortalidade em pacientes com aneurismas micóticos rompidos é de 80%, e mesmo os pacientes com aneurismas não rompidos apresentam taxa de mortalidade de 30%.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Ong CT, Tsai CF, Wong YS, et al. Epidemiology of brain abscess in Taiwan: a 14-year population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12:1-10.
2. Laulajainen Hongisto A, Aarnisalo AA, Lempinen L, et al. Otogenic intracranial abscesses, our experience over the last four decades. *J Int Adv Otol*. 2017;13:40-46.
3. Boother EJ, Brownlow S, Tighe HC, et al. Cerebral abscess associated with odontogenic bacteremias, hypoxemia, and iron loading in immunocompetent patients with right-to-left shunting through pulmonary arteriovenous malformations. *Clin Infect Dis*. 2017;65:595-603.
4. Sonneville R, Ruimy R, Benzonana N, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:614-620.
5. Madhuripan N, Hicks RJ, Feldmann E, et al. A protocol-based approach to spinal epidural abscess imaging improves performance and facilitates early diagnosis. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:648-651.
6. Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:349-364.
7. Bodilsen J, Brouwer MC, Nielsen H, et al. Anti-infective treatment of brain abscess. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:565-578.

8. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2017;38:8-12.
9. Vakili M, Crum-Cianflone NF. Spinal epidural abscess: a series of 101 cases. *Am J Med*. 2017;130:1458-1463.
10. Ropper AE, Ropper AH. Acute spinal cord compression. *N Engl J Med*. 2017;376: 1358-1369.
11. Babic M, Simpfendorfer CS, Berbari EF. Update on spinal epidural abscess. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:265-271.
12. Stratton A, Gustafson K, Thomas K, et al. Incidence and risk factors for failed medical management of spinal epidural abscess: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2017;26:81-89.
13. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, et al. Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160:487-496.
14. Khatri IA, Wasay M. Septic cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Sci*. 2016;362: 221-227.
15. Cantier M, Mazighi M, Klein I, et al. Neurologic complications of infective endocarditis: recent findings. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19:41.

**Um paciente com uma lesão isolada, evidenciando realce anelar com um centro necrótico na ressonância magnética (RM), deve ser tratado com:**

- A. Drenagem cirúrgica.
- B. Antibióticos empíricos.
- C. Pesquisa de origem periférica da infecção e tratamento com antibióticos apropriados.

D. Esteroides e, em seguida, biopsia da lesão.

E. RM repetidas com intervenção somente se houver crescimento da lesão.

Concluir questão

**Um paciente imunocomprometido infectado pelo HIV apresenta múltiplas lesões com realce anelar na RM do cérebro. O manejo adequado seria:**

A. Terapia empírica para tuberculose.

B. Biopsia do cérebro para determinar se é um tumor, como um linfoma do sistema nervoso central, ou infecção seguida por tratamento orientado por biopsia.

C. Terapia empírica para toxoplasmose.

D. A análise do líquido cefalorraquidiano deve ser realizada para detecção de microrganismos e de células tumorais por citometria de fluxo, seguida por tratamento baseado nos resultados.

E. Tomografia por emissão de pósitrons deve ser realizada para verificar se há lesões periféricas que possam ser mais fáceis para biopsia.

Concluir questão

**Um homem de 35 anos com sinusite há 2 semanas desenvolve borramento visual com cefaleia frontal do lado esquerdo. O exame mostra proptose leve e edema conjuntival com hemorragias venosas retinianas. O manejo adequado deve ser:**

A. Tomografia computadorizada (TC) da órbita para localizar a infecção ou abscesso no osso orbital, considerando que esse processo pode se estender para a órbita, erodindo os seios da face.

B. Drenar os seios da face para diagnosticar o microrganismo e tratar imediatamente com antibióticos adequados.

C. Obter um ecocardiograma para descartar endocardite infecciosa como origem da infecção.

D. Tratar empiricamente com antibióticos e corticosteroides.

E. Realizar RM e angio-RM venosa à procura de oclusão de seios venosos.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas é verdadeira no que se refere aos aneurismas micóticos?**

A. São causados por micoses ou infecções fúngicas.

B. Representam infecções metastáticas nas quais os microrganismos ficam alojados nos vasos sanguíneos e causam o aneurisma.

C. Tão logo seja possível, todos os aneurismas micóticos cerebrais devem ser tratados com excisão cirúrgica ou molas endovasculares/embolização.

D. A manifestação clínica mais comum é quando a oclusão do aneurisma leva a infarto ou abscesso.

E. Podem ocorrer no cérebro sem qualquer infecção sistêmica.

Concluir questão

**Em um período de 2 a 3 semanas, uma paciente de 50 anos desenvolveu dor na orelha direita, com febrícula seguida por cefaleia, náuseas, vômitos, perda da audição e vertigem. O diagnóstico mais provável é:**

A. Trombose do seio venoso lateral.

B. Infecção da orelha média.

C. Doença de Ménière.

D. Abscesso do tronco encefálico.

E. Qualquer uma das opções anteriores.

Concluir questão

# 386

# ENCEFALITE VIRAL AGUDA

ALLEN J. AKSAMIT JR.

## DEFINIÇÃO

Encefalite é uma inflamação focal ou difusa do parênquima encefálico. O termo *encefalite* indica que a síndrome clínica predominante surge da infecção e da inflamação no parênquima encefálico, em vez de nas leptomeninges. Quando as leptomeninges e o parênquima encefálico estão envolvidos, usa-se o termo *meningoencefalite.*

| Tabela 386.1 | Causas comuns de encefalite viral. |
|---|---|

I. Causas de encefalite viral
   A. Não sazonais
      Herpes-vírus simples do tipo 1 (encefalite por herpes simples)
      Herpes-vírus simples do tipo 2 (encefalite neonatal ou meningoencefalite adulta)
   B. Sazonais – verão e outono – arbovírus (de artrópodes)
      Vírus do Nilo Ocidental
      Encefalite viral de St. Louis
      Vírus da encefalite equina do leste
      Vírus da encefalite equina do oeste
      Vírus da encefalite de La Crosse (da Califórnia)
      Vírus da encefalite de Powassan
      Vírus chikungunya

C. Sazonais – não transmitidas por artrópodes

Verão e outono: enterovírus (incluindo vírus Coxsackie, vírus ECHO, poliovírus e enterovírus 71

Inverno: vírus influenza

D. Pacientes imunodeprimidos

Vírus da imunodeficiência humana (encefalite crônica pelo HIV)

Vírus varicela-zóster (encefalite subaguda)

Vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva)

Citomegalovírus (ventriculite e encefalite)

Herpes-vírus humano 6 (encefalite subaguda)

Vírus Epstein-Barr (encefalite subaguda)

II. Causas incomuns nos EUA

Vírus da encefalite de Powassan

Vírus Zika

Vírus chikungunya

Bornavírus do esquilo Sciurus variegatoides

Vírus da coriomeningite linfotrópica

Raiva

Sarampo (pan-encefalite esclerosante subaguda)

Caxumba

Adenovírus

Herpes-vírus B (de macacos)

Rubéola (pan-encefalite progressiva de rubéola)

III. Causas fora dos EUA

Vírus Zika (África, Ásia, Caribe, América Central, ilhas do Pacífico, América do Sul)

Vírus chikungunya (África, Ásia, América Central, ilhas do Pacífico, América do Sul, Europa Ocidental)

Encefalite do carrapato (Rússia, Ásia)

Vírus da encefalite japonesa (Japão, Sudeste Asiático, Malásia)

Vírus da encefalite equina venezuelana (Américas Central e do Sul)

Vírus da dengue (Sudeste Asiático, África, América do Sul)

Vírus da febre do Vale do Rift (África Centro-oriental)

Vírus da encefalite do Vale Murray (Austrália)

Vírus da encefalite de Powassan (Canadá)

Vírus Nipah (Malásia e Bangladesh)

Nos EUA, cerca de 50% dos casos de encefalite têm origem viral e cerca de 25% são autoimunes (ver Capítulo 383).[1] Os 25% restantes são, atualmente, de causa desconhecida, embora os avanços em tecnologia diagnóstica possam reduzir essa porcentagem no futuro.

## EPIDEMIOLOGIA

A encefalite viral tem incidência estimada de 7 por 100.000 indivíduos por ano. Muitos vírus (Tabela 386.1) estão implicados, e sorologia ou identificação por ácidos nucleicos (pela reação em cadeia da polimerase [PCR]) é necessária para identificar o vírus específico. A epidemiologia de cada vírus responsável pela infecção do sistema nervoso central (SNC) (Tabela 386.1) é distinta em termos dos pacientes que estão em risco mais alto, distribuição geográfica e ocorrência sazonal, especialmente os arbovírus (ver Capítulo 359) e enterovírus (ver Capítulo 355).[2]

Nos EUA, a causa mais comum de encefalite não epidêmica é a encefalite por herpes-vírus simples, causada pelo herpes-vírus simples do tipo 1 (ver Capítulo 350). Atualmente, o vírus epidêmico mais comum naquele país é o vírus do Nilo Ocidental (ver Capítulo 359), que é um flavivírus transmitido por mosquito e relacionado à encefalite de St. Louis e sua contraparte asiática, o vírus da encefalite japonesa. Existe reatividade cruzada sorológica entre os vírus da encefalite de St. Louis, da encefalite japonesa e o vírus do Nilo Ocidental. Infecções recentes capazes de causar

encefalite nos EUA são as causadas pelos vírus Chikungunya e Zika.[3,4] Uma nova causa informada recentemente é o bornavírus do esquilo Sciurus variegatoides, que foi associado à encefalite humana fatal em três criadores de esquilos.

## BIOPATOLOGIA

Em geral, a inspeção patológica macroscópica de um cérebro com encefalite não revela a purulência visível ao olho nu. Se houver purulência focal, o termo mais correto será *cerebrite.* Se houver necrose franca e purulência, o termo anatomopatológico correto é *abscesso cerebral* (ver Capítulo 385). Entretanto, a encefalite pode estar associada à necrose substancial e os pacientes com encefalite viral aguda apresentam, com frequência, evidências microscópicas de necrose. Certas encefalites virais, como a encefalite por herpes-vírus simples, podem ser tanto focais quanto hemorrágicas. Os vírus que causam a encefalite aguda também causam, com frequência, meningite (ver Capítulo 384). Na verdade, os pacientes com encefalite quase sempre apresentam alterações inflamatórias microscópicas nas leptomeninges. Por outro lado, os pacientes com meningite viral terão, inevitavelmente, algum componente de encefalite microscópica. O grau de alteração inflamatória presente no cérebro é determinado pelo patógeno viral individual e por fatores imunes do hospedeiro, os quais são responsáveis pela reação ao vírus invasor.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os achados clínicos em pacientes com encefalite viral aguda começam com um pródromo de febre, cefaleia, mal-estar, mialgia e sintomas inespecíficos. Náuseas, vômito, diarreia, tosse, dor de garganta e exantema precedem os sintomas neurológicos como parte das manifestações iniciais sistêmicas da infecção. A invasão do SNC é tipicamente acompanhada por cefaleia, fotofobia e alteração do nível de consciência, com sintomas progredindo por um período de alguns dias. As convulsões são um sinal inicial comum. Os pacientes podem apresentar sinais de irritação meníngea, mas não são um achado confiável na encefalite.

A disfunção cerebral focal é vista com alguns outros vírus. Por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental (ver Capítulo 359) pode causar encefalite no tronco encefálico com início precoce de coma. O herpes-vírus simples (ver Capítulo 350) tende a causar déficits neurológicos corticais focais, incluindo hemiparesia, afasia e convulsões. As partes límbicas do cérebro em geral envolvidas pela encefalite por herpes-vírus simples (HSV) ou a raiva podem levar a alterações comportamentais proeminentes no início da doença, antes que o nível de consciência do paciente diminua. Convulsões focais ou generalizadas são particularmente comuns quando a encefalite afeta o córtex cerebral, especialmente o hipocampo e o sistema límbico. A raiva está tipicamente associada ao laringospasmo mediado pelo tronco encefálico, hidrofobia e consciência reduzida. Em razão do envolvimento das células do corno anterior da medula espinal, as infecções pelos vírus do Nilo Ocidental, da encefalite de St. Louis, da encefalite japonesa, do poliovírus e da raiva podem causar fraqueza focal ou assimétrica com arreflexia.

## DIAGNÓSTICO

Em pacientes em coma ou com déficits focais, a tomografia computadorizada (TC) do crânio deverá ser em geral realizada antes da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) para excluir efeito expansivo substancial e evitar o risco de herniação durante a punção lombar. Em pacientes sem achados focais, a punção lombar deve ser realizada imediatamente para estabelecer o diagnóstico, distinguir causas virais de bacterianas, fúngicas e parasitárias e permitir o tratamento empírico precoce. A pressão de abertura deve ser medida porque o aumento da pressão intracraniana pode ocorrer com todas as formas de encefalite viral e pode precisar de tratamento adicional.

A análise do LCR revela, tipicamente, um nível elevado de proteína, que em geral é inferior a 2 g/dℓ. O nível de glicose do LCR é tipicamente normal e superior a 40% do valor sérico coincidente, mas raros pacientes apresentam nível de glicose baixo no LCR, similarmente ao que se observa em pacientes com infecção bacteriana (ver Capítulo 384). A contagem de leucócitos no LCR é, tipicamente, elevada, geralmente na faixa de 10 a 500

células/μℓ. O tipo de célula é, geralmente, de predominância linfocítica. Entretanto, observa-se predominância polimorfonuclear em alguns casos, especialmente em alguns pacientes com encefalite do Nilo Ocidental ou ventriculite por citomegalovírus.

A sorologia, a análise por PCR ou o sequenciamento de última geração do LCR são úteis (Tabela 386.2). A análise por PCR tem a vantagem de provar a infecção viral direta no SNC,[5] mas a análise sorológica é mais apropriada para algumas infecções como a encefalite pelo vírus do Nilo Ocidental, que é mais bem confirmada por uma resposta humoral de imunoglobulina M (IgM) no LCR. O sequenciamento de última geração consegue detectar patógenos virais para os quais os ensaios de PCR não têm sensibilidade, não estão estabelecidos ou ainda não prontamente disponíveis.[6,6b]

**Tabela 386.2** Exames selecionados para encefalite viral.

| MICRORGANISMO/SÍNDROME | EXAME | COMENTÁRIO |
|---|---|---|
| **VÍRUS DO NILO OCIDENTAL** | | |
| Encefalite do Nilo Ocidental | IgM no LCR | Diagnóstico de doença invasiva do SNC, incluindo encefalite ou paralisia flácida aguda |
| **HERPES-VÍRUS SIMPLES DO TIPO 1** | | |
| Encefalite por herpes-vírus simples | PCR no LCR | Sensível e específico na fase aguda |
| **HERPES-VÍRUS SIMPLES TIPO 2** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Encefalite neonatal | PCR no LCR | Confirmatório, alta sensibilidade |
| Meningite recidivante | PCR no LCR | Sensível e específico nos 3 primeiros dias da doença |
| **HERPES-VÍRUS HUMANO 6** | | |
| Encefalite límbica | PCR no LCR | Confirmatório, sensibilidade desconhecida |
| **VÍRUS VARICELA-ZÓSTER** | | |
| Meningoencefalite | PCR no LCR | Confirmatório quando utilizado com achados do LCR e clínicos; sensibilidade incerta |
| **VÍRUS JC** | | |
| Leucoencefalopatia multifocal progressiva | PCR no LCR | Diagnóstico, mas incompletamente sensível (70%) |
| **CITOMEGALOVÍRUS** | | |
| Ventriculite por CMV | PCR no LCR | Sensível e específico |

IgM = imunoglobulina M; LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase; SNC = sistema nervoso central.

A ressonância magnética (RM) do cérebro é a técnica mais sensível para definir anormalidades estruturais em pacientes com encefalite viral.[7]

Entretanto, a encefalite viral franca pode ocorrer com achados normais na RM. Os achados da RM também podem sugerir o vírus responsável. Por exemplo, a encefalite por HSV tem um padrão característico, envolvendo os córtices mesiotemporal, inferofrontal e insular, geralmente unilaterais ou assimetricamente bilaterais (Figura 386.1).

## Diagnóstico diferencial

Vários patógenos não virais podem causar encefalite que se mostra, clínica e anatomopatologicamente, indistinguível da encefalite viral. Os exemplos incluem: *Rickettsia* (ver Capítulo 311), *Borrelia* (ver Capítulo 306), doença de Whipple (ver Capítulos 131 e 259), *Toxoplasma* (ver Capítulo 328), *Mycoplasma* (ver Capítulo 301) e *Acanthamoeba* (ver Capítulo 331). Outras formas de causas não virais infecciosas imitando encefalite viral incluem: cerebrite bacteriana, sífilis meningovascular e cisticercose cerebral.

Além disso, as encefalites autoimunes podem imitar encefalite viral,[8] incluindo a encefalite límbica paraneoplásica, especialmente associada a anticorpos contra o complexo do canal de potássio dependente de voltagem, a encefalopatia de Hashimoto associada à tireoidite autoimune (ver Capítulo 213) e a encefalite associada aos anticorpos do receptor anti-*N*-metil-D-aspartato (NMDA).

Nas encefalites parainfecciosas, uma infecção viral sistêmica está associada à encefalopatia febril, às vezes com LCR inflamatório, mas sem evidências diretas de invasão do cérebro pelo vírus. Exemplos de encefalite parainfecciosa incluem infecção e encefalopatia associada ao vírus influenza (ver Capítulo 340), vírus da varicela (ver Capítulo 351) e vírus Epstein-Barr (ver Capítulo 353). Além disso, a doença desmielinizante primária (ver Capítulo 383), especialmente na forma de encefalomielite aguda disseminada, se sobrepõe, clinicamente, à encefalite viral.

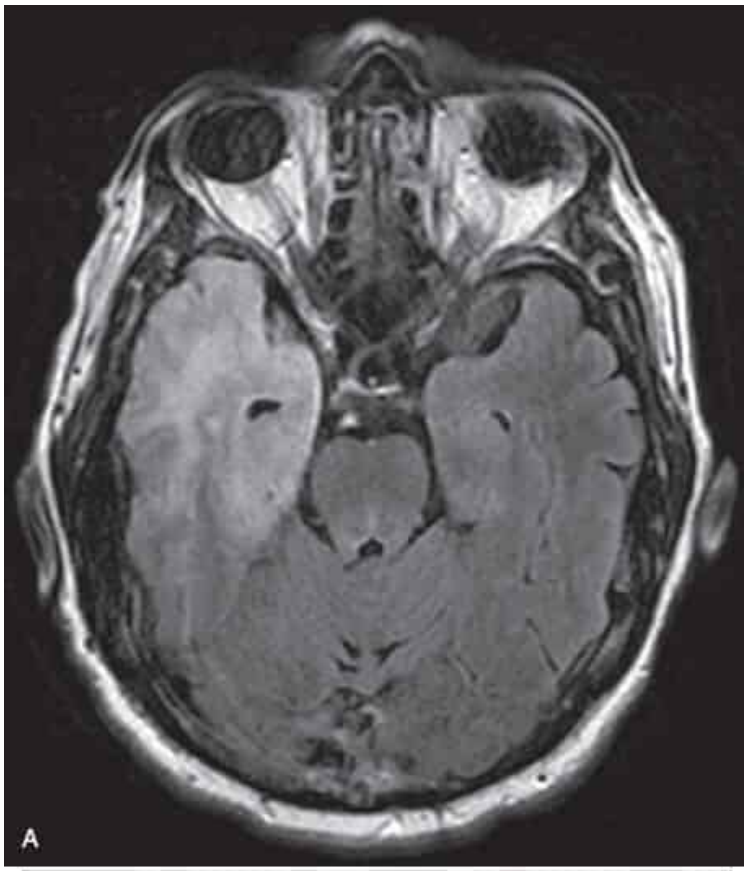
A

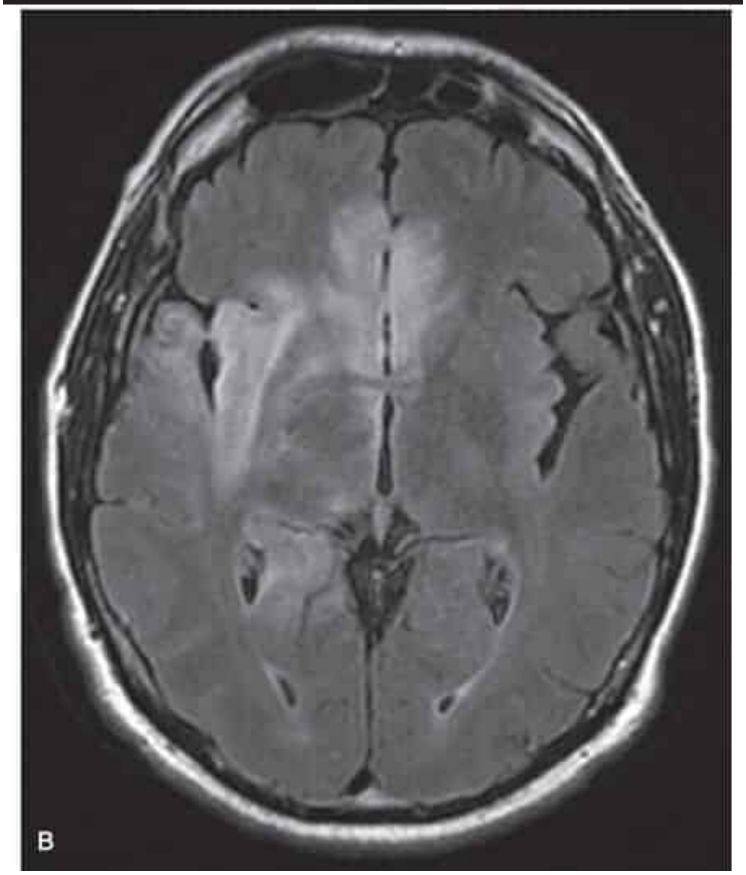
B

**FIGURA 386.1 Ressonância magnética (RM) em encefalite por herpes-vírus simples.** RM, sequência de recuperação por inversão com atenuação por líquido (FLAIR), do cérebro mostrando sinal aumentado no lobo mesiotemporal direito (incluindo amígdala, hipocampo e úncus) (**A**) e nos lobos inferofrontais bilaterais (giro cingulado e córtex frontal orbitário) e córtex insular direito (**B**).

## VÍRUS ESPECÍFICOS SELECIONADOS

### Encefalite por herpes-vírus simples

#### EPIDEMIOLOGIA

A encefalite por herpes-vírus simples (ver Capítulo 350), que é superada somente pela encefalite do Nilo Ocidental (ver Capítulo 359) como a forma mais comum de encefalite nos EUA, tem incidência anual de dois a quatro casos por milhão de pessoas por ano. Não há predisposição sazonal ou por gênero. A encefalite pode atingir crianças, mas é mais comumente uma doença de adultos.

#### BIOPATOLOGIA

A encefalite por HSV geralmente ocorre em pacientes imunocompetentes, mas aqueles com imunossupressão também podem ser afetados. Pacientes com deficiência de receptor do tipo *Toll* no sistema imune podem ser seletivamente vulneráveis à encefalite por herpes simples.

O herpes-vírus simples do tipo 1 (HSV-1) infecta e estabelece latência no gânglio trigeminal na maioria da população. Ainda não se definiu se a encefalite por HSV surge da reativação de uma infecção viral latente ou se é uma infecção nasofaríngea primária que ascende para o sistema nervoso olfatório.

A patologia da encefalite por HSV é um quadro inflamatório hemorrágico e necrosante em um padrão característico, afetando os córtices mesiotemporal, inferofrontal e insular, com predominância da substância

cinzenta. Mesmo que o cérebro seja afetado bilateralmente, os aspectos anatomopatológicos são geralmente assimétricos, um padrão que ajuda a distinguir a encefalite por HSV de outras formas de encefalite límbica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da encefalite por HSV geralmente se iniciam com um pródromo febril inespecífico, que é acompanhado, por horas a dias, pelos sintomas de cefaleia, mal-estar, náuseas e vômito. Um nível reduzido de consciência pode ocorrer precocemente. As convulsões podem ser a primeira manifestação dessa encefalite. Os déficits neurológicos focais, como hemiparesia ou afasia, aparecem precocemente e podem ser confundidos com AVE. Manifestações mais específicas de encefalite por HSV são os sintomas de alterações de comportamento associados ao sistema límbico, como labilidade comportamental ou emocional e inadequação. A memória é afetada precocemente se a consciência estiver preservada. À medida que a encefalite progride, os sintomas de aumento da pressão intracraniana, letargia e coma são comuns. Os achados focais isolados no contexto da encefalite clínica não são suficientes para confirmar um diagnóstico de encefalite por HSV.

## DIAGNÓSTICO

A análise do líquido cefalorraquidiano é necessária no diagnóstico de encefalite por HSV. Entretanto, em um paciente com encefalite focal ou em coma, a TC do cérebro deve ser realizada antes da análise do LCR, para evitar o risco de herniação. A elevação do nível proteico do LCR e da contagem de leucócitos, com predominância de linfócitos, é o padrão mais frequente; hemácias também são comuns. O nível de glicose do LCR é geralmente normal, mas inferior a 50% da glicemia em cerca de 5% dos pacientes.

O melhor e mais acurado exame para provar a encefalite por HSV é o achado de DNA do HSV-1 amplificado por PCR no LCR. Esse vírus pode ser diferenciado do HSV-2 por amplificação de *primer* específico, aplicado como parte da análise de PCR. Uma vez que o HSV-2 pode causar

encefalite em neonatos e meningoencefalite em adultos, essa distinção pode guiar a terapia.

A RM mostra, tipicamente, envolvimento focal característico com aumento do sinal em T2 e FLAIR nos lobos mesiotemporais (incluindo amígdala, hipocampo e úncus), nos lobos inferofrontais (giro cingulado e córtex frontal orbitário) e córtex insular (Figura 386.1).[9] As anormalidades da RM são, com frequência, unilaterais, mas podem ser bilaterais e assimétricas. Anormalidades focais da RM precisam ser diferenciadas do abscesso cerebral (ver Capítulo 385), do infarto encefálico (ver Capítulo 379), da hemorragia cerebral (ver Capítulo 380), de tumores cerebrais (ver Capítulo 180) e da encefalite límbica paraneoplásica. O envolvimento das áreas mesiotemporais, em vez das áreas temporais laterais, e o envolvimento da substância cinza, em vez da substância branca, detectado por exames de imagem, sugere o diagnóstico de encefalite por HSV. O realce precoce com gadolínio pode ocorrer, mas não é um achado universal.

A TC do crânio é menos sensível que a RM para detectar casos leves de encefalite por HSV. Entretanto, uma vez que a encefalite por HSV pode ser hemorrágica, a TC pode, às vezes, identificar a hemorragia com mais acurácia que a RM.

A eletroencefalografia é um exame complementar que pode mostrar descargas epileptiformes periódicas lateralizadas e ipsilaterais ao lobo temporal envolvido. Entretanto, os achados não são específicos para encefalite por HSV e geralmente ocorrem em pacientes com infarto encefálico (ver Capítulo 379) e, às vezes, outras formas de encefalite viral.

## TRATAMENTO

Os estudos clínicos prospectivos e multicêntricos dão ênfase ao conceito de que o tratamento precoce afeta o desfecho. Quando a suspeita de encefalite por HSV surge no contexto agudo de sinais focais ou sintomas, o tratamento empírico precoce é recomendado mesmo enquanto a avaliação diagnóstica está em andamento.

O aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 horas, durante 14 a 21 dias) é a terapia preferida. Não há dados prospectivos de

suporte à terapia com duração mais prolongada ou com doses mais altas do medicamento para melhorar os desfechos neurológicos. A encefalite autoimune pós-encefalite por HSV pode responder aos corticosteroides, imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese, mas não há estudos clínicos randomizados disponíveis.

## Raiva

A raiva humana é uma doença encefalítica causada pelo vírus da raiva, geralmente transmitido pela mordida de um animal. A encefalite é fatal, embora a latência entre a exposição à mordida e a ocorrência de sintomas neurológicos possa, às vezes, obscurecer o diagnóstico.[10]

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A raiva é uma doença rara nos EUA e no mundo desenvolvido. Entretanto, casos inicialmente não suspeitos têm sido transmitidos por meio de mordidas triviais de morcegos infectados, os quais estão amplamente distribuídos nos EUA, exceto no Havaí. Variantes do vírus da raiva em morcegos são, hoje, responsáveis pela maioria dos casos recentes em humanos nos EUA e no Canadá.

A raiva canina ainda é endêmica em grande parte do mundo emergente, incluindo África, América Latina, Europa Oriental e Ásia, e a maioria dos casos de raiva humana ocorre como resultado de mordidas de cães não tratadas em áreas endêmicas. Casos raros de transmissão de raiva para receptores de órgãos por transplante já ocorreram nos EUA.

Os corpúsculos de Negri (inclusões virais intracitoplasmáticas) em neurônios do tronco encefálico, cerebelo (especialmente as células de Purkinje) ou hipocampo definem histopatologicamente a raiva. Essas inclusões com frequência não são encontradas, e a detecção mais sensível de antígeno por imuno-histoquímica ajuda no diagnóstico histopatológico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A raiva humana se desenvolve entre 20 e 90 dias após uma mordida, embora raramente a doença se desenvolva depois de alguns dias ou 1 ano ou mais após a exposição à mordida. Mordidas múltiplas e mordidas faciais estão associadas a tempos mais curtos de incubação.

Os sinais/sintomas prodrômicos inespecíficos incluem febre, calafrios, mal-estar, fadiga, insônia, anorexia, cefaleia e irritabilidade. Na maioria dos pacientes, dor migratória ou parestesias se desenvolverão no membro afetado pela mordida. Após o pródromo, uma forma de encefalite se desenvolve em cerca de 80% dos pacientes e causa comportamentos que variam desde episódios de despertar agitado até letargia quieta. A febre é um achado associado comum, mas não universal nessa fase. A desinibição de reflexos do tronco encefálico leva à hidrofobia com laringospasmo e incapacidade de lidar com a salivação, deglutição de água ou de outras substâncias. Quando a encefalite do tronco encefálico afeta os centros bulbar, cardiovascular e respiratório, ocorrerão disfunção autônoma, complicações cardiopulmonares e insuficiência respiratória.

Outra forma de raiva que afeta até um terço dos pacientes é conhecida como raiva paralítica. Essa forma da doença se manifesta como um quadro de paralisia flácida aguda, que pode ser multifocal e afetar os membros e a musculatura bulbar, lembrando um quadro de poliomielite (ver Capítulo 355) em razão da multifocalidade. Ela também pode ser confundida com a síndrome de Guillain-Barré (ver Capítulo 392). A raiva paralítica ocorre, tipicamente, em conjunto com encefalite febril.

## DIAGNÓSTICO

Os achados na análise do LCR podem ser anormais na raiva humana. Um quadro de pleocitose linfocítica, geralmente menos de 100 leucócitos/μℓ, é encontrado em mais de 50% dos pacientes na primeira semana da doença. A concentração proteica no LCR é, em geral, levemente elevada e o nível de glicose em geral é normal.

Os exames de imagem de pacientes com raiva são, às vezes, úteis. A RM pode mostrar envolvimento da substância cinzenta, e particularmente do tronco encefálico, com aumento de sinal em T2, em geral sem realce. A RM da medula espinal em pacientes com raiva paralítica pode mostrar

aumento de sinal em T2, multifocal, imitando encefalomielite disseminada aguda. O envolvimento da substância cinzenta cerebral, incluindo as estruturas do hipocampo e dos núcleos da base, indica a predileção pela substância cinzenta e, com frequência, o envolvimento bilateral de estruturas supratentoriais. Entretanto, a RM não é confiável para excluir a raiva.

Anticorpos séricos contra o vírus da raiva não são, em geral, encontrados em pacientes não imunizados até a segunda semana da doença, e os pacientes podem morrer antes de terem um nível detectável de anticorpos séricos. Os anticorpos também podem ser detectados no LCR, mas sua ausência não é confiável para exclusão do diagnóstico. Classicamente, corar uma amostra de pele para biopsia obtida de uma área perto da nuca do paciente para antígeno da raiva nos nervos sensitivos pode confirmar o diagnóstico de raiva. Como alternativa, o RNA da raiva pode ser detectado por PCR. As amostras típicas para detectar o vírus incluem: saliva, tecido cerebral ou LCR. Um resultado positivo confirma o diagnóstico, mas o valor de exclusão de resultados negativos é desconhecido.

## TRATAMENTO

Após a mordida do animal, é típico o tratamento local com imunoglobulina antirrábica e o tratamento sistêmico com a vacinação.[11] A profilaxia após exposição à raiva inclui limpeza local do ferimento, imunização passiva com imunoglobulina e imunização ativa com a vacina da raiva. Vacinas contra a raiva, a partir do vírus inativado em cultura celular, são usadas para imunização ativa, e o risco de encefalomielite disseminada aguda induzida pela vacinação tem sido acentuadamente reduzida pelo uso dessas vacinas. Entretanto, uma vez manifestada a encefalite por raiva, não está claro se a vacinação, embora usada regularmente, tem qualquer papel para melhorar o desfecho. Agentes antivirais e várias imunoterapias, incluindo ribavirina e interferona-α, já foram tentados no tratamento de raiva, geralmente sem sucesso. Embora um paciente tenha sobrevivido

com o uso de coma terapêutico sem vacinação, relatórios subsequentes de pacientes tratados de maneira semelhante foram associados a desfechos fatais. O tratamento é, por outro lado, de suporte e o desfecho é, na essência, sempre fatal.

Os profissionais de saúde podem, às vezes, ter exposições de alto risco relacionadas ao contato com a pele lacerada ou mucosa atingida por respingo das secreções do paciente. Dada a falta de transmissão documentada de raiva de humano para humano, uma abordagem conservadora parece apropriada. Uma vacina de mRNA está atualmente sendo analisada para profilaxia primária em indivíduos de alto risco.[12]

## Causas raras de encefalite

O vírus da coriomeningite linfocítica (ver Capítulo 384) é uma infecção humana adquirida de camundongos. Tipicamente, os humanos adquirem a infecção por contato com alimentos ou poeira contaminados pelas excreções dos camundongos domésticos. Mais usualmente, a doença humana ocorre no inverno, quando o hospedeiro natural tende a entrar nos ambientes. Ela também pode ser adquirida como consequência da exposição laboratorial por cuidadores humanos.

O vírus da caxumba (ver Capítulo 345) é adquirido tipicamente pela via respiratória. A infecção pode ocorrer durante todo o ano, mas a incidência é mais alta durante a primavera. Embora o vírus da caxumba infecte os dois sexos igualmente, a meningoencefalite se desenvolve no homem três vezes mais frequentemente do que nas mulheres. Os programas de vacinação nos EUA tornaram rara a encefalite por caxumba.

A encefalite autoimune é descrita no Capítulo 383.

## TRATAMENTO

Não existe terapia antiviral efetiva para a maioria das formas de encefalite viral, exceto para a encefalite por HSV. Entretanto, em razão da demora usual em se estabelecer ou excluir o diagnóstico de encefalite por herpes simples, os pacientes com suspeita de

terem encefalite deverão iniciar a terapia com aciclovir (10 mg/kg IV, cada 8 horas durante 2 semanas), enquanto as análises do LCR são realizadas para se elaborar um diagnóstico.

Medidas de suporte para pacientes com encefalite incluem, geralmente, tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) nas fases iniciais da doença. As convulsões são comuns e frequentemente refratárias a medicamentos antiepilépticos; entretanto, as próprias convulsões podem aumentar a morbidade e a mortalidade, de modo que são necessárias tentativas de tratamento vigoroso (ver Capítulo 375).

Em pacientes imunossuprimidos (Tabela 386.1), o espectro de infecções possíveis é mais amplo e potencialmente mais tratável. Os exemplos incluem o vírus varicela-zóster (ver Capítulo 351), com aciclovir administrado em doses similares àquelas usadas para o herpes-vírus simples, e citomegalovírus (ver Capítulos 346 e 352), com ganciclovir administrado a 5 mg/kg IV, a cada 12 horas durante 2 semanas, ou cidofovir administrado a 5 mg/kg IV, semanalmente, por 2 semanas, embora alguns pacientes precisem de valganciclovir oral a longo prazo (900 mg cada 24 horas) ou cidofovir intravenoso (5 mg/kg a cada 2 semanas). A encefalite pelo HIV (ver Capítulo 366) responde em graus variáveis à terapia antirretroviral tripla. Por comparação, não há tratamentos específicos atualmente eficazes contra o vírus Epstein-Barr (ver Capítulos 346 e 353) e o vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva [ver Capítulo 346]). Sucesso variável tem sido informado para tratamento da encefalite humana pelo herpes-vírus 6 em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas usando ganciclovir, foscarnet ou valganciclovir, ou em combinação (ver Capítulo 336, Tabela 336.4).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da encefalite depende da causa, com taxa de mortalidade de aproximadamente 6 a 10% nos EUA. A encefalite por herpes simples,

mesmo com o tratamento adequado, tem 20% de mortalidade, e a probabilidade de morbidade persistente de grande porte com convulsões ou transtornos de memória e de comportamento é de 35 a 40%. Cada um dos arbovírus tem taxa de mortalidade diferente, com a encefalite equina do leste associada à mais alta mortalidade. O vírus da encefalite de La Crosse tem o índice mais baixo de mortalidade.

Algumas formas de encefalite apresentam sequelas específicas, como surdez neurossensorial ou hidrocefalia associada à encefalite por caxumba. Cerca de 50% dos sobreviventes apresentarão sequelas clínicas significativas. Em um grande estudo sobre encefalite aguda, fatores que estavam associados a pior prognóstico incluíam: idade avançada, estado de comprometimento imunológico, coma, ventilação mecânica e trombocitopenia aguda. Por outro lado, a causa da encefalite, o desenvolvimento de convulsões ou déficit neurológico focal e os achados na RM não foram associados a desfechos clínicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019;393:702-716.
2. Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;379:557-566.
3. Muñoz LS, Garcia MA, Gordon-Lipkin E, et al. Emerging viral infections and their impact on the global burden of neurological disease. *Semin Neurol*. 2018;38:163-175.
4. Reid S, Thompson H, Thakur KT. Nervous system infections and the global traveler. *Semin Neurol*. 2018;38:247-262.
5. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, et al. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-9.

6. Salzberg SL, Breitwieser FP, Kumar A, et al. Next-generation sequencing in neuropathologic diagnosis of infections of the nervous system. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:1-9.
6b. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis. *N Engl J Med*. 2019;380:2327-2340.
7. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis—diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018;18:155-159.
8. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-177.
9. Rabinstein AA. Herpes virus encephalitis in adults: current knowledge and old myths. *Neurol Clin*. 2017;35:695-705.
10. Freire de Carvalho M, Vigilato MAN, Pompei JA, et al. Rabies in the Americas: 1998-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-16.
11. Fooks AR, Cliquet F, Finke S, et al. Rabies. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-19.
12. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017;390:1511-1520.

**Um homem de 57 anos apresenta-se com 3 dias de febre e cefaleia, seguidas por letargia e hemiparesia direita. O melhor exame para confirmar o diagnóstico suspeito de encefalite por herpes-vírus simples é:**

○ A. Exame de tomografia computadorizada (TC) do crânio.

B. Ressonância magnética (RM) do crânio.

C. Eletroencefalograma (EEG).

D. Sorologia do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o herpes-vírus simples.

E. Reação em cadeia da polimerase (PCR) do LCR para o herpes-vírus simples.

Concluir questão

**O tratamento empírico a ser iniciado à época da apresentação para um paciente suspeito de ter encefalite por HSV deverá incluir antimicrobianos (vancomicina e ceftriaxona) e:**

A. Aciclovir.

B. Cidofovir.

C. Dexametasona.

D. Fenitoína.

E. Manitol.

Concluir questão

**Um homem de 48 anos apresenta febre baixa, mal-estar e alteração do estado mental 3 semanas após sofrer mordida de morcego. Outros aspectos clínicos que apoiarão o diagnóstico clínico de encefalite por raiva incluem todas as opções a seguir, *exceto*:**

- A. Laringospasmo ao tentar beber água.
- B. Meningismo à flexão do pescoço.
- C. Parestesias ascendentes no membro superior no qual o paciente foi mordido.
- D. Paralisia flácida em todos os quatro membros.
- E. Estado mental agitado.

Concluir questão

**A encefalite autoimune antirreceptor de NMDA ocorre, tipicamente, após a encefalite por HSV após latência média de:**

- A. 7 dias.
- B. 14 dias.
- C. 30 dias.
- D. 3 meses.

E. 6 meses.

Concluir questão

**A doença neurológica do adulto provocada pelo vírus Zika está mais comumente associada a:**

A. Infecção das células do corno anterior da medula espinal.

B. Encefalite.

C. Convulsões.

D. Síndrome de Guillain-Barré.

E. Todas as opções anteriores.

Concluir questão

387

# DOENÇAS PRIÔNICAS

PATRICK J. BOSQUE

## DEFINIÇÃO

Doenças priônicas são um grupo de condições neurodegenerativas de seres humanos e outros mamíferos intimamente relacionadas. Nas doenças priônicas, uma proteína cerebral normal, conhecida como proteína priônica (PrP), se agrega em uma conformação anormal.[1] Essa forma anormal da proteína pode atuar como um agente infeccioso, chamado príon, e transmitir a doença para outro hospedeiro. O príon é, portanto, uma conformação de proteína infecciosa que não contém ácido nucleico específico. O nome doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é aplicado às formas humanas mais comuns de doença priônica, embora outros nomes também sejam usados para algumas formas.

## EPIDEMIOLOGIA

As doenças priônicas ocorrem em níveis globais, com incidência de 1 a 2 casos por milhão de pessoas anualmente. Esses quadros podem ser adquiridos de maneira esporádica, genética ou por infecção, mas a doença esporádica responde por cerca de 90% dos casos e as formas genéticas, por quase todos os remanescentes. A exposição tanto dietética quanto iatrogênica têm transmitido a doença priônica aos seres humanos, mas a forma infecciosa adquirida é extremamente rara, representando menos de 1% dos casos na maioria das populações humanas.

A doença priônica esporádica é tipicamente uma doença da meia-idade tardia ou de idade mais avançada, com pico de incidência na oitava década de vida. Entretanto, casos aparentemente esporádicos foram informados em

indivíduos jovens, de 16 anos, e idosos de 98. As formas genéticas tendem a apresentar início mais precoce, com pico na sexta década de vida.

Dois surtos de doença priônica – *kuru* e a DCJ variante (DCJv) em humanos – foram causados por exposição dietética. *Kuru* foi epidêmico em tribos da região das terras altas da Nova Guiné e surgiu provavelmente como um caso de doença priônica esporádica, que então foi disseminada por rituais de canibalismo. Acredita-se que as últimas exposições tenham ocorrido no final da década de 1950, mas novos casos se deram recentemente, em 2009, indicando, assim, um período máximo de incubação de, pelo menos, 50 anos.

A DCJ variante (DCJv) é causada pela ingestão de carne de gado infectado com a doença priônica, conhecida como encefalopatia espongiforme bovina. Essa variante surgiu primeiro na Grã-Bretanha, em 1994, cerca de 10 anos após um surto epidêmico grave de encefalopatia espongiforme bovina naquela região. Apesar da exposição de milhões de pessoas à carne contaminada com essa doença priônica, somente 228 pessoas foram identificadas como tendo contraído DCJv[2] no mundo todo, cuja incidência diminuiu nos anos mais recentes, pois o surto da encefalopatia espongiforme bovina no gado foi contido e foi restringida a entrada de carne contaminada na cadeia de distribuição de alimentos.

A encefalopatia espongiforme (*scrapie*) em ovelhas e a doença consuntiva crônica em veados e alces são endêmicas em algumas populações desses animais. Ao contrário da encefalopatia espongiforme bovina, nenhuma delas foi confirmada como tendo sido transmitida aos seres humanos.

Aloenxertos de dura-máter de cadáver contaminados por príons e injeções do hormônio do crescimento derivado da hipófise causaram, cada qual, mais de 200 casos iatrogênicos de DCJ. A maioria dos casos associados à dura-máter surgiu de um único produto, Lyodura®, fabricado antes de maio de 1987.[3] Todos os casos de hormônio do crescimento envolvem produtos derivados de hipófises de cadáver antes que o hormônio do crescimento recombinante se tornasse disponível na década de 1980. O sangue e os hemoderivados de doadores com a DCJv transmitiram a doença, mas talvez, surpreendentemente, a DCJ esporádica não tenha sido transmitida por hemoderivados.[4] Outros modos de disseminação iatrogênica

de DCJ são muito raros. Instrumentos cirúrgicos contaminados estão convincentemente documentados como transmissores da DCJ em seis ocasiões, e os transplantes de córnea, em apenas duas.

## BIOPATOLOGIA

A PrP é uma glicoproteína da superfície da célula normalmente produzida no cérebro e em vários outros tecidos. Sua função é desconhecida, mas ela pode ter um papel no metabolismo do cobre. Uma forma anormalmente agregada de PrP, denominada $PrP^{Sc}$, se acumula no cérebro na doença priônica. Notavelmente, a $PrP^{Sc}$ é capaz de recrutar a forma normal de PrP para o agregado patológico. A estrutura precisa dos agregados de $PrP^{Sc}$ e o mecanismo de propagação de príons são compreendidos parcialmente, mas um modelo conceitual básico propõe que regiões normais de alfa-hélices da PrP interagem diretamente com as folhas beta da $PrP^{Sc}$, perdem sua estrutura normal de alfa-hélices e se juntam ao agregado. Em algum ponto, o agregado em crescimento se rompe, criando, assim, partículas adicionais do agregado. Dessa maneira, um agregado de $PrP^{Sc}$ pode propagar um agente infeccioso. Um aspecto curioso das doenças priônicas é o fato de que mais de uma estrutura agregada de $PrP^{Sc}$ pode ser propagada de maneira estável, e essas várias "cepas" de príons podem dar origem a manifestações clínicas distintas.

Predominantemente, agregados de folhas beta de outras proteínas estão implicados como causa das doenças neurodegenerativas mais comuns (p. ex., a proteína beta-amiloide na doença de Alzheimer [ver Capítulo 374] e a sinucleína na doença de Parkinson [ver Capítulo 381]). Embora essas outras doenças não sejam sabidamente contagiosas, estudos recentes sugerem que um mecanismo de autopropagação, semelhante ao descrito anteriormente para as doenças priônicas, participe na patogênese desses agentes.[5]

Não se sabe o que inicia, precisamente, as doenças priônicas esporádicas ou genéticas. Nas formas infecciosas da doença priônica transmitidas pela via alimentar, os príons primeiro se replicam no sistema linfático entérico, incluindo as placas de Peyer. Do sistema linfático, os príons se espalham para o sistema nervoso central (SNC) por meio dos nervos simpáticos no tecido linfático. Uma vez no SNC, os príons parecem

se disseminar de modo transináptico. Como ocorre com outras doenças neurodegenerativas associadas a acúmulos de proteínas agregadas, o mecanismo pelo qual os PrPs se agregam, causando disfunção neuronal e morte, é desconhecido.

## Patologia

Tradicionalmente, as doenças priônicas são reconhecidas por uma combinação de vacuolização (estado esponjoso) da substância cinzenta, gliose astrocítica e perda de neurônios. Na prática moderna, o diagnóstico histológico se baseia na demonstração da presença de $PrP^{Sc}$, usando-se técnicas que exploram a grande resistência à degradação exibida por esses agregados de PrP. Certas formas da doença priônica mostram aparência histoquímica distinta e característica. Por exemplo, a variante DCJ produz um tipo peculiar de placa amiloide cercada por vacúolos, a chamada placa florida.

## Genética

Todas as formas herdadas de doença priônica são causadas por mutações na sequência de codificação da PrP do gene *PRNP*. As mutações associadas às formas familiares de doença priônica incluem mais de 20 mutações *missense* (de sentido trocado), duas mutações de parada prematura e uma série de inserções em uma região de sequência repetida de oito aminoácidos. As formas genéticas da doença priônica são transmitidas em padrão autossômico dominante, em geral com penetrância alta, porém incompleta. Três formas distintas de doença priônica estão associadas a certas mutações de *PRNP*. Primeiro, a síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker é causada por qualquer uma de várias mutações em *PRNP*, a mais comum das quais codifica a substituição de leucina por prolina no códon 102 (P102L). Patologicamente, há acúmulos de placas de amiloide de PrP no cérebro, especialmente no cerebelo. Segundo, a insônia familiar fatal é causada por mutação D178N (asparagina por aspartato na posição 178) no mesmo alelo que a metionina no códon polimórfico 129 de *PRNP*. Patologicamente, existe perda neuronal e acúmulo de $PrP^{Sc}$ no tálamo. Por outro lado, a mutação D178N em um alelo com valina no códon 129 causa

uma doença indistinguível da DCJ esporádica. Terceiro, algumas mutações *PRNP* causam demência levemente progressiva. A mais comum dessas mutações são grandes expansões da região de repetição do octapeptídio.

Certos genótipos comuns afetam a suscetibilidade à doença priônica. O códon 129 do *PRNP* é polimórfico, com alelos que codificam para valina ou para metionina. Pessoas homozigotas (129VV ou 129MM) nesse alelo são super-representadas entre vítimas de DCJ esporádica, e todas as vítimas da DCJv carreiam 129M em ambos ao alelos de *PRNP*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DCJ esporádica é a doença priônica mais comum em seres humanos.[6] Em aproximadamente 25% dos casos, os pacientes ou as famílias deles informam um pródromo de transtorno psiquiátrico, como ansiedade, depressão ou sono alterado. A disfunção cognitiva é, em geral, o sinal neurológico mais proeminente; mas, diferentemente da doença de Alzheimer, a doença priônica causa tipicamente sinais motores (p. ex., ataxia, bradicinesia, espasticidade) e vagos transtornos sensitivos somáticos. A mioclonia é característica, mas não um sinal patognomônico. Talvez a característica mais marcante da doença priônica seja o ritmo de sua progressão. Tipicamente, reduções evidentes na função neurológica podem ser observadas em um período de várias semanas.

As variações nessa apresentação típica podem ocorrer e são comuns em doença de transmissão genética e infecciosa. Na síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, a ataxia é o sinal inicial mais proeminente, e a demência ocorre mais tarde no curso da doença. A doença piora lentamente, se comparada à DCJ esporádica (tipicamente 5 a 6 anos do início até o óbito). A insônia familiar fatal começa com ansiedade, depressão e transtorno do sono, seguido de ataxia e outros sinais motores; demência ocorre relativamente tarde. Algumas formas familiais da doença priônica têm uma progressão tão lenta que chegam a ter manifestações clínicas semelhantes àquelas da doença familiar de Alzheimer (ver Capítulo 374) ou doença de Huntington (ver Capítulo 382).

A DCJv, adquirida por exposição aos príons da encefalopatia espongiforme bovina, é clinicamente diferenciada da DCJ esporádica, pela

idade média muito mais jovem no início da doença (média, 26 anos; faixa 12 a 74 anos), sinais psiquiátricos e sensitivos mais proeminentes no começo da doença e aparecimento tardio de demência e de sinais motores. A DCJ iatrogênica geralmente lembra a DCJ esporádica, mas um subconjunto de pacientes pode apresentar uma forma atáxica que compartilha, clínica e patologicamente, alguns aspectos da síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. O *kuru* começa com dor em membros, seguida de ataxia cerebelar e tremor ("*kuru*" significa "calafrios" no idioma de Papua-Nova Guiné). A demência evidente ocorre mais tarde no curso da doença.

Às vezes, a DCJ esporádica se apresentará com aspectos clínicos atípicos, como os casos que são clínica e bioquimicamente indistinguíveis da insônia familiar fatal, sem qualquer mutação em *PRNP*. Outro desses exemplos é a "encefalopatia de protease variável", que se apresenta similar à demência de lobo frontal. Pelo menos algumas dessas variações clínicas na doença esporádica priônica são causadas pela propagação de cepas de príons, que são diferentes da cepa geralmente associada à DCJ esporádica.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença priônica deve ser considerado para todos os pacientes com comprometimento cognitivo rapidamente progressivo mas é importante saber que certos distúrbios estruturais, inflamatórios, metabólicos, endócrinos e nutricionais tratáveis podem se assemelhar à doença priônica (Tabela 387.1). Em particular, quaisquer sinais de inflamação do líquido cefalorraquidiano (LCR) devem alertar para a possibilidade de diagnóstico diferente daquele da doença priônica. O médico também precisa considerar exames especiais à procura de algumas condições raras, porém tratáveis (Tabela 387.2).

| **Tabela 387.1** | Diagnóstico diferencial de demência rapidamente progressiva. |
|---|---|
| Doenças neurodegenerativas | Doença de Alzheimer (ver Capítulo 374), doença difusa com corpúsculos de Lewy (ver Capítulo 374), demência |

| | |
|---|---|
| que podem se assemelhar à DCJ | frontotemporal (ver Capítulo 374), degeneração corticobasal (ver Capítulo 374), paralisia supranuclear progressiva (ver Capítulo 381) |
| Doenças tratáveis que mimetizam a DCJ | **Autoimunes:** vasculite do SNC (ver Capítulo 254), encefalite límbica (ver Capítulo 386), encefalopatia de Hashimoto (ver Capítulo 386), encefalopatia anticanal de potássio regulado por voltagem, sarcoidose (ver Capítulo 89), encefalopatia autoimune responsiva a esteroides (ver Capítulo 386) |
| | Infecções: encefalite viral (ver Capítulo 386), meningite crônica (ver Capítulo 384), doença de Whipple (ver Capítulo 259) |
| | **Neoplasias:** linfoma primário do SNC (ver Capítulo 176), linfoma intravascular (ver Capítulo 176) |
| | **Vascular:** fístula arteriovenosa dural |
| | **Nutritional:** encefalopatia de Wernicke (ver Capítulo 388) |
| | **Toxicidades:** lítio, bismuto, metotrexato |

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob; SNC = sistema nervoso central.

Os métodos para amplificação de príons *in vitro*, como o RT-QuIC (*Real-Time Quaking-Induced Conversion*),[a] atualmente têm especificidades que chegam a 99%,[7] reduzindo, assim, de maneira substancia, a probabilidade de um diagnóstico falso-positivo. Nos EUA, o exame de LCR usando tal método está disponível pelo National Prion Disorders Pathology Service Center (disponível em: http://www.cjdsurveillance.com).

O diagnóstico da doença priônica também pode ser sugerido por alguns exames. A hiperintensidade incomum dos núcleos da base e do tálamo e, às vezes, do córtex cerebral em determinadas sequências da ressonância magnética (RM) (ponderadas em T2, FLAIR e ponderadas em difusão) ocorre em cerca de dois terços dos casos de DCJ (Figura 387.1). O eletroencefalograma (EEG) em pacientes com DCJ pode mostrar um padrão de complexos trifásicos de grande amplitude. A especificidade desses exames é de aproximadamente 80%, e essas mesmas anormalidades ocorrem, às vezes, em condições tratáveis que imitam a doença priônica. Níveis elevados no LCR das proteínas neuronais 14-3-3 e tau podem complementar os ensaios de amplificação, mas, como a RM e o EEG, devem ser interpretados com consideração cuidadosa de diagnósticos alternativos.

| **Tabela 387.2** | Avaliação de demência rapidamente progressiva. |
|---|---|
| Rastreamento inicial | **Anamnese:** revisão à procura de exposição a antidepressivos tricíclicos, lítio, bismuto, metotrexato etc.; considerar níveis sanguíneos se houver suspeita de toxicidade |
| | **Exames de sangue:** níveis de glicose, sódio, cálcio, ureia, creatinina, aminotransferases hepáticas, albumina, vitamina B12, hormônio estimulador da tireoide; RNI, antígeno antinuclear, análise de HIV e sorologia para sífilis |
| | **Exames de imagens:** RM do cérebro, incluindo sequências DWI |
| | **LCR:** glicose, proteína, contagem celular, VDRL |
| Testes complementares | **Soro:** anticorpos contra tiroglobulina, peroxidase da tireoide, canal de potássio |

| | |
|---|---|
| a considerar | voltagem-dependente, Hu (ANNA-1)<br>**LCR:** citologia, citometria de fluxo<br>**EEG**<br>**Biopsia do cérebro** |
| Achados de exames que dão suporte ao diagnóstico de doença priônica | LCR: ensaio de amplificação de príons (p. ex., RT-QuIC)*<br>Níveis de proteínas 14-3-3 e tau*<br>**RM:** hiperintensidade de T2 nos núcleos da base, às vezes no córtex<br>**EEG:** complexos periódicos de ponta-onda |

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob; DWI = imagens ponderadas em difusão; EEG = eletroencefalografia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RNI = razão normalizada internacional; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

*Nos EUA, disponível pelo National Prion Disorders Pathology Service Center.

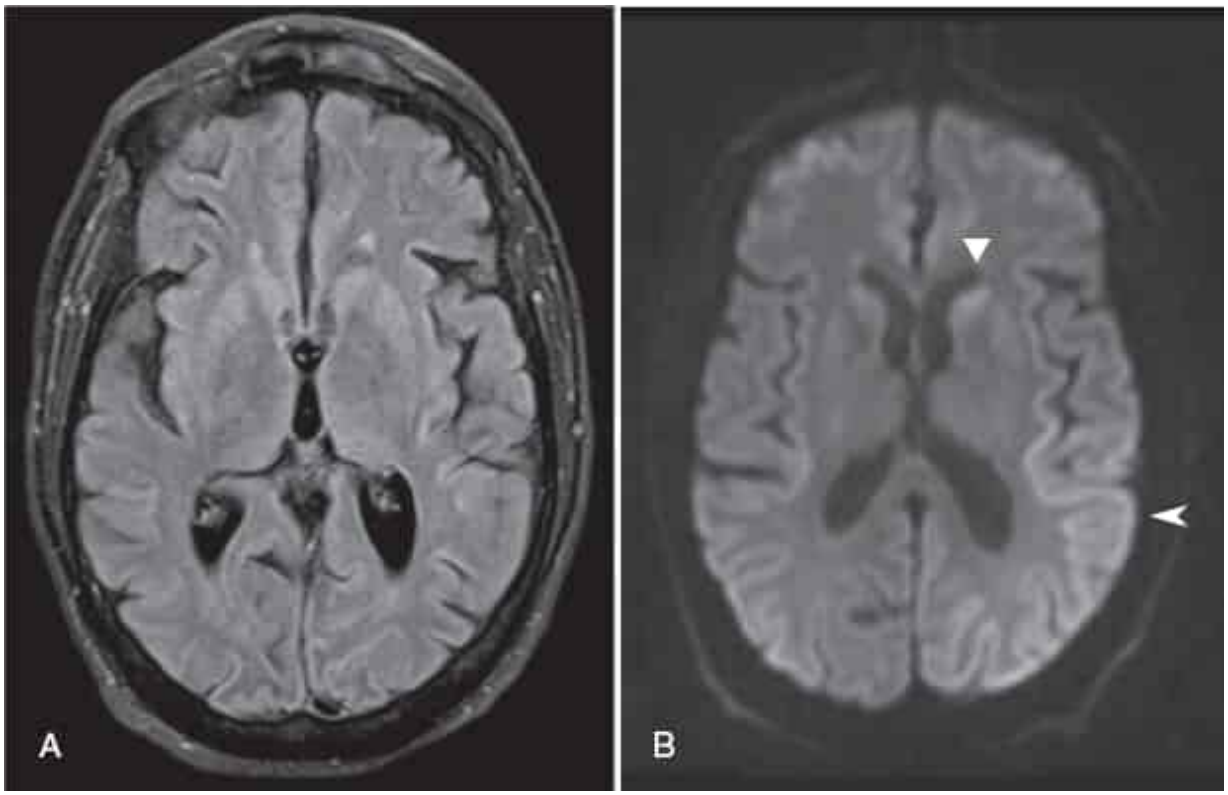


**FIGURA 387.1 Aparência na RM da doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica.** A figura mostra sequência FLAIR (**A**) e imagens ponderadas em difusão (**B**) do cérebro de um paciente com doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica. O excesso de brilho é quase imperceptível na imagem FLAIR, mas está prontamente evidente na imagem ponderada por difusão em várias regiões do córtex cerebral, particularmente na região parietal esquerda (*ponta de seta entalhada*). Além disso, o núcleo caudado esquerdo (*ponta de seta triangular*) se mostra com brilho anormal.

O diagnóstico definitivo da doença priônica pode ser feito por exame bioquímico e histológico de tecido cerebral, obtido por biopsia ou necropsia. Centros nacionais ou regionais especializados em doença priônica, como o National Prion Disorders Pathology Service Center nos EUA, podem ajudar os patologistas em análise tecidual. Em pacientes com história familiar de doença neurodegenerativa coerente com doença priônica, a determinação da sequência da região de codificação proteica do

gene da proteína priônica pode ser diagnóstica se uma mutação for encontrada.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As doenças priônicas são incuráveis e nenhum tratamento melhora de maneira significativa o curso da doença. A maioria dos pacientes com DCJ esporádica morre no ano seguinte ao início dos sintomas, após progredirem para um estado de mutismo acinético. Os pacientes com a síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e certas outras formas genéticas ou variantes da doença priônica podem viver um pouco mais. Existem modelos animais excelentes dessa doença, e várias abordagens terapêuticas novas estão sob investigação ativa. Vale a pena considerar a inclusão de pacientes em estudos clínicos experimentais, quando disponíveis (http://clinicaltrials.gov).

## PREVENÇÃO

A maioria dos casos de doença priônica ocorre esporadicamente e não pode ser evitada. Casos genéticos podem ser potencialmente prevenidos por aconselhamento genético e exames pré-natais, embora seja uma questão eticamente complexa a justificativa de que tais medidas possam impedir uma doença de não se manifestar até a meia-idade ou mais tarde. Casos transmitidos por infecção são atualmente passíveis de medidas preventivas, incluindo evitar a transmissão cirúrgica decorrente de instrumentos ou enxertos de tecido contaminados e proteger o suprimento de alimentos humanos da carne e derivados contaminados com a encefalopatia espongiforme bovina ou outros príons de ruminantes. A doença consuntiva crônica de veados e alces em certas regiões dos EUA e o *scrapie*, que afeta ovelhas e cabras, são endêmicos em níveis baixos nesse país e em muitos outros. Nenhuma dessas doenças priônicas foi atribuída de maneira convincente à doença humana, mas a prudência determina que os seres humanos devam evitar ingerir qualquer animal infectado por príons.

[a]N.R.T.: Conversão em tempo real induzida por tremores. Técnica utilizada para testar a formação de agregados induzidos pela amostra suspeita, utilizando-se emissão por fluorescência e abalos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Scheckel C, Aguzzi A. Prions, prionoids and protein misfolding disorders. *Nat Rev Genet*. 2018;19:405-418.
2. Latest NCJDRSU CJD monthly statistics. Natl CJD Res Surveill Unit Data Reports. https://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance/data-and-reports. Accessed July 3, 2019.
3. Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease—Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:274-278.
4. Crowder LA, Schonberger LB, Dodd RY, et al. Creutzfeldt-Jakob disease lookback study: 21 years of surveillance for transfusion transmission risk. *Transfusion*. 2017;57:1875-1878.
5. Erana H. The Prion 2018 round tables (II): Abeta, tau, alpha-synuclein… are they prions, prion-like proteins, or what? *Prion*. 2019;13:41-45.
6. Takada LT, Kim MO, Metcalf S, et al. Prion disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:441-464.
7. Foutz A, Appleby BS, Hamlin C, et al. Diagnostic and prognostic value of human prion detection in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*. 2017;81:79-92.


**Um homem de 65 anos do estado do Kansas, nos EUA, desenvolve um quadro de demência rapidamente**

**progressiva e é submetido à biopsia do cérebro, sendo diagnosticado com a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Ele é um rancheiro e adepto de *steak tartar* (carne crua), consumida várias vezes por mês por muitas décadas. Não há história familiar de demência. Em ordem de probabilidade, a causa mais provável de sua doença é:**

- A. Esporádica, genética, exposição dietética.
- B. Exposição dietética, esporádica, genética.
- C. Genética, exposição dietética, esporádica.
- D. Esporádica, exposição dietética, genética.
- E. *Mycobacterium bovis,* exposição dietética, esporádica.

Concluir questão

**Um homem de 45 anos desenvolve confusão progressiva e ataxia da marcha em um período de 8 semanas. Antes disso, ele estava perfeitamente bem e não apresentava história de abuso de substâncias. No exame, ele está alerta, mas orientado apenas para nome e ano, com escore de 10/30 no miniexame de estado mental de Folstein. Observam-se mioclonia dos membros, hiper-reflexia difusa e marcha instável. A RM sem contraste do cérebro está normal. Exames para deficiência de vitamina $B_{12}$, hiper e hipotireoidismo, HIV e sífilis estão negativos. O líquido**

**cefalorraquidiano (LCR) se mostra anormal, com proteína de 85 mg/mℓ e 20 linfócitos/μℓ. Um ensaio para a proteína 14-3-3 no LCR resulta positivo. Qual das análises diagnósticas adicionais a seguir seria a mais apropriada de se obter?**

- A. Biopsia do cérebro.
- B. Painel de anticorpos antineuronais no LCR.
- C. Ensaio RT-QuIC do LCR para príons.
- D. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) do cérebro usando fluorodesoxiglicose.

Concluir questão

**Uma paciente de 50 anos desenvolve sinais de depressão, seguidos, 2 meses mais tarde, de problemas de memória. Sua história familiar é digna de nota, pois o pai faleceu aos 60 anos de demência rapidamente progressiva encontrada na necropsia como doença de Creutzfeldt-Jakob. O avô paterno também faleceu de demência rapidamente progressiva, aos 43 anos. No exame, ela parece ansiosa e deprimida, apresenta modesto comprometimento cognitivo, com escore de 25/30 no miniexame de estado mental. O restante do exame neurológico está normal.**

**Qual das abordagens diagnósticas a seguir seria a mais apropriada?**

A. Ressonância magnética (RM) do cérebro, na busca por sinal aumentado do tálamo em FLAIR.

B. EEG.

C. Avaliação neuropsiquiátrica.

D. Pesquisa dos polimorfismos no gene *PRNP*.

E. Punção lombar, com contagem de células, análise dos níveis de proteína, glicose, da proteína 14-3-3 no LCR e ensaio de RT-QuIC para príons.

Concluir questão

**Qual das opções a seguir aumenta o risco de desenvolver doença priônica?**

A. Receber uma transfusão de sangue de um doador que desenvolveu a DCJ variante 1 ano após a doação.

B. Tratamento com hormônio do crescimento entre 1995 e 1998.

C. Ingerir olhos de ovelhas.

D. Cuidar de paciente hospitalizado com a doença de Creutzfeldt-Jakob.

E. Receber transfusão de sangue de doador que desenvolveu DCJ esporádica 1 ano após a doação.

Concluir questão

# 388

# DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS RELACIONADOS À NUTRIÇÃO E AO ÁLCOOL

BARBARA S. KOPPEL

Vitaminas e minerais, elementos essenciais para o funcionamento celular, precisam ser obtidos do meio ambiente porque o corpo não consegue produzi-los. Eles são necessários para o desenvolvimento embrionário e inicial, bem como para a manutenção subsequente da função metabólica do sistema nervoso (central e periférico). As deficiências podem causar diversas síndromes neurológicas (Tabela 388.1), cada uma com um conjunto bem definido de sintomas/sinais que dependem da(s) localização(ões) da patologia resultante, da duração da deficiência e da existência potencial de múltiplas deficiências.

A deficiência vitamínica adquirida (ver Capítulo 205) pode ser causada por desnutrição (ver Capítulo 203) ou má absorção (ver Capítulo 131). A deficiência funcional pode resultar do aumento da demanda decorrente de sepse (ver Capítulo 100), condições inflamatórias crônicas, diálise renal (ver Capítulo 121) ou outro tipo de estresse.

Condições hereditárias (genéticas) manifestam-se no início da vida, até mesmo no primeiro ano de vida, em razão da falha de absorção de vitaminas no intestino ou de sua ligação e transporte a seu local de ação, como mitocôndrias, neurônios e células da glia. Etilismo, quimioterapia, consumo de mandioca-brava ou outras neurotoxinas no contexto de certas deficiências de vitaminas (geralmente $B_1$) contribuem sinergicamente para a neuropatologia.[1] A predisposição genética também pode explicar por que nem todos os pacientes que consomem os mesmos alimentos ou ingerem a mesma quantidade de álcool etílico desenvolvem deficiências.

A desnutrição é a causa mais comum de deficiência de vitaminas em localizações geográficas economicamente desfavorecidas, especialmente em épocas de seca. A dependência excessiva de uma única fonte de alimento, especialmente uma que perdeu seu valor nutricional – como arroz polido, milho não tratado ou grãos estragados – pode precipitar doenças. Em contrapartida, as tentativas de lidar com a obesidade,[2] como seguir uma dieta da moda ou se submeter a uma cirurgia bariátrica restritiva sem vitaminas suplementares, podem causar doenças. Mesmo quando suprimentos alimentares adequados estão prontamente disponíveis, a desnutrição pode ser causada por consumo inadequado em virtude da obstrução mecânica de um câncer de boca ou do sistema digestório, dietas desequilibradas, jejum, anorexia, náuseas crônicas ou vômitos recorrentes ou persistentes.

As causas iatrogênicas incluem a falta de alimentação de pacientes em coma, não autossuficientes (demência [ver Capítulo 374], lesão cerebral [ver Capítulo 371], doença psiquiátrica [ver Capítulo 369]) ou disfagia, como pode ocorrer após um acidente vascular encefálico (AVE) ou lesão da medula espinal. A deficiência de vitaminas também pode resultar da não inclusão de quantidades adequadas de suplementos vitamínicos e minerais nas dietas parenterais ou entéricas líquidas.

A má absorção (ver Capítulo 131) por longos períodos pode causar deficiência de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina E, e até mesmo substâncias com maiores reservas corporais, como vitamina $B_{12}$ e cobre.[3] À medida que a cirurgia bariátrica se torna mais comum no tratamento da obesidade mórbida (Capítulo 207), os pacientes que não mantêm sua suplementação vitamínica após procedimentos do tipo *bypass*, ou aqueles que limitam extremamente a ingestão após passar por procedimentos restritivos (banda gástrica, gastrectomia vertical), estão em alto risco de síndromes de deficiência vitamínicas, principalmente deficiência de tiamina aguda, mas também casos tardios de deficiência de cobre e $B_{12}$.

## DEFICIÊNCIA DE VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS

### Deficiência de tiamina (vitamina $B_1$)

A tiamina é convertida em pirofosfato de tiamina, que é uma coenzima necessária no metabolismo da glicose e dos lipídios para a produção de energia e na síntese de neurotransmissores a partir de aminoácidos de cadeia ramificada (ver Capítulo 205). As reservas se esgotam após 2 a 3 semanas, e ainda antes em condições de alta demanda, como gestação, lactação ou infecção. As necessidades diárias de cerca de 1 mg (0,33 mg a cada 1.000 calorias) podem ser obtidas de fontes alimentares como grãos inteiros, legumes, carne e pão ou cereais fortificados.

## BERIBÉRI

Nos países em desenvolvimento, a manifestação mais comum de deficiência de tiamina é o beribéri, caracterizado por neuropatia axonal sensorimotora periférica com dormência, parestesias ou dor em queimação, ocasionalmente acompanhada por edema periférico de insuficiência cardíaca ("beribéri úmido").[4] Outras causas da deficiência de tiamina incluem o consumo habitual de alimentos nos quais a vitamina foi inativada pelo processamento (p. ex., arroz polido), cozimento excessivo ou ingestão de alimentos que contenham bactérias produtoras de tiaminase (p. ex., peixe cru). A deficiência também contribui para a neuropatia da quimioterapia.[5] Foi descrito que a deficiência de tiamina causa a síndrome de taquicardia ortostática postural.

## ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

Mesmo a deficiência de tiamina a curto prazo pode resultar em encefalopatia de Wernicke, uma síndrome caracterizada pelo desenvolvimento e progressão insidiosa (ao longo de dias a semanas) de confusão ou *delirium*, movimentos oculares anormais e ataxia imediatamente 2 semanas após as reservas de tiamina terem sido esgotadas, especialmente em pacientes em estado grave. A encefalopatia de Wernicke ocorre com mais frequência no quadro de desnutrição e vômitos prolongados em pacientes com abuso crônico de álcool. Com base nas alterações anatomopatológicas achadas na necropsia, apenas cerca de 25% dos casos são detectados antes da morte. Outros pacientes de risco incluem aqueles que manifestam vômitos excessivos por qualquer causa, além de cirurgia bariátrica;[6] pacientes com AIDS ou câncer com caquexia e desnutrição; ou pessoas que estejam cronicamente desnutridas.[7] Os sintomas e sinais da encefalopatia de Wernicke refletem a disfunção preferencial das regiões do cérebro que têm uma alta demanda por tiamina, um cofator nos ciclos de produção de energia, incluindo a barreira hematencefálica, tálamo anterior e centromediano, corpos mamilares, substância cinzenta periaquedutal, colículos superior e inferior e assoalho do quarto ventrículo. As alterações patológicas mais comuns nessas regiões incluem edema neuronal e hemorragias microscópicas, seguidas de gliose. Raramente, o córtex cerebral e o hipotálamo também são envolvidos. A deficiência da atividade da alfacetoglutamato desidrogenase em astrócitos leva à ativação microglial e à toxicidade glutamatérgica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A tríade completa de alteração do estado mental, movimentos oculares anormais e ataxia ocorre em apenas cerca de um terço dos casos. Os sintomas agudos podem ser provocados se glicose intravenosa (IV) ou alimentos forem administrados antes da reposição de tiamina. Como pode ser impossível coletar uma anamnese meticulosa até que a confusão do paciente desapareça, sinais físicos de alcoolismo crônico (p. ex., ginecomastia, angiomas cutâneos, eritema palmar, ascite, icterícia) (ver Capítulos 137 e 143) têm de ser procurados.

As alterações do estado mental variam de leve comprometimento da memória ou desatenção ao *delirium*, frequentemente com apatia ou abulia. As anormalidades dos movimentos oculares incluem nistagmo, olhar desconjugado e paralisia do olhar (Vídeo 388.1). Especialmente em pacientes etilistas, a ataxia pode afetar os membros (mais pernas do que braços), tronco e a marcha. É mais provável que pacientes não etilistas apresentem disfunção ocular (Vídeo 388.2).[8] Pacientes com encefalopatia de Wernicke também podem ter disfunção autônoma e hipotalâmica, com bradicardia e hipotermia, bem como papiledema, neuropatia óptica, convulsões e mioclonia.

Em pacientes sintomáticos, a ressonância magnética (RM) ponderada em T2 pode estar normal, mas muitas vezes demonstra aumento de sinal simétrico em decorrência de edema ou hemorragia nas áreas afetadas, na maioria das vezes tálamo periventricular, regiões periaquedutais no assoalho do quarto ventrículo ou cerebelo, e nos corpos mamilares.[9] Se um paciente estiver muito doente para ser submetido à RM, a tomografia computadorizada (TC) é uma alternativa menos sensível (Figura 388.1). Níveis baixos de tiamina (< 50 mg/mℓ) são comuns, embora os níveis possam estar normais em cerca de 10% dos casos. Como a deficiência de tiamina interrompe o metabolismo dos carboidratos, os níveis séricos de lactato e piruvato podem estar elevados.

| Tabela 388.1 | Resumo das deficiências de vitaminas e minerais. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **DEFICIÊNCIAS DE VITAMINAS E MINERAIS** | **SÍNDROMES NEUROLÓGICAS** | **TESTES** | **TRATAMENTO** | **CAUSAS (DIFERENTE MALNUTRIÇ** |
| A (Retinol) | Cegueira por dano à retina ou à córnea | Campos visuais, acuidade visual<br>Nível sérico < 30 a 65 µg/dℓ | 30.000 UI vitamina A por dia × 1 semana ou 60.000 µg × 2 dias, repetidos após 2 semanas | Hipotireoidis diabetes, insuficiênc renal ou hepática |
| $B_1$ (tiamina) | Encefalopatia de Wernicke: ataxia, nistagmo, oftalmoparesia, confusão, *delirium*<br>Síndrome de Korsakoff: amnésia, confabulação<br>Beribéri: neuropatia axonal | RM: lesões simétricas do mesencéfalo (área periaquedutal), ponte, hipotálamo, tálamo, cerebelo<br>RM: necrose dos corpos mamilares, tálamo dorsomedial e anterior<br>Testes de condução nervosa: amplitude diminuída<br>Nível de tiamina sérica < 20 ng/dℓ<br>Transcetolase eritrocitária diminuída | Prevenir com 100 mg/dia VO antes e por 1 ano após a cirurgia bariátrica, 100 mg IV antes da administração de glicose ou realimentação após inanição<br>Tratar a encefalopatia de Wernicke com 5 dias de tiamina, 100 a 500 mg/dia IV ou IM, em seguida VO 100 mg/dia<br>Antioxidantes (*N*-acetilcisteína) | Alcoolismo, cirurgia bariátrica o outra gran cirurgia gastrintest vômitos prolongado hemodiális tratamento diurético d insuficiênc cardíaca, caquexia, fluoruracila outros bloqueado produção d tiamina fos |
| $B_3$ (niacina) | Pelagra: confusão, demência, fraqueza, ataxia, espasticidade, mioclonia, glossite, dermatite, fotossensibilidade | NAD de eritrócitos, niacina plasmática, N1-metilnicotinamida urinária | Ácido nicotínico, 50 mg VO, 3 vezes/dia ou 25 mg IV, 3 vezes/dia; nicotinamida, 50 a 100 mg IM ou VO, 2 vezes/dia | Alcoolismo, d base de m ou cereais síndrome d Hartnup, síndrome carcinoide |
| $B_5$ (ácido pantotênico) | Disestesias, parestesias no pé | Deficiência de coenzima A | 5 mg/dia VO | Desnutrição |
| $B_6$ (piridoxina) | Neuropatia, ataxia sensitiva, depressão | PLP plasmático < 27 nmol/ℓ; ácido 4-piridóxico, < 3 nmol | 50 a 100 mg/dia VO para neuropatia (uso | Diverticulose isoniazida, ciclosserin |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Epilepsia por deficiência de piridoxina infantil e do adulto | ↑Homocisteína após teste de sobrecarga com metionina<br>↑α-AASA na urina, plasma, LCR | preventivo se fizer uso de antagonista de $B_6$)<br>100 a 200 mg/dia para epilepsia no adulto | outros antagonist<br>Defeitos gen na anquitir (aldeído desidroger síntese pir |
| $B_{12}$ (cobalamina) | Mielopatia com paraparesia espástica e ataxia sensitiva, neuropatia periférica, neuropatia óptica, perda de memória, demência, contribuinte indireto ao AVE | Nível sanguíneo < 200 pg/mℓ<br>↑Ácido metilmalônico > 145 nmol/ℓ<br>Anticorpos antifator intrínseco<br>Anemia megaloblástica (medula óssea)<br>Retardo dos potenciais evocados somatossensoriais<br>↑Homocisteína, total > 12,5 μmol/ℓ | B12 IM, 1.000 mg/dia durante 1 semana, em seguida semanalmente por 1 mês, em seguida mensalmente ou B12 oral, 1.000 mg/dia, ou B12 nasal, 500 mg semanalmente pelo resto da vida se a absorção estiver anormal, 50 a 100 mg/dia se a absorção estiver normal | Acloridria, ar perniciosa ressecção gástrica ou síndrome alça cega, espru, HIV infecção, anestesia óxido nitro (sobretudo abuso), *Diphyllobo latum*, diet vegana |
| D (calciferol) | Miopatia proximal, muitas vezes dolorosa; comprometimento cognitivo<br>Compressão secundária da medula espinal, plexo ou nervos periféricos do raquitismo ou da osteomalacia | Nível de vitamina D $_3$25-(OH) < 10 ng/mℓ na urina<br>Cálcio sérico<br>↑PTH > 54 pg/mℓ<br>Osteopenia/osteoporose na densitometria óssea | Suplementação diária com 400 UI de colecalciferol (D3), ou 50.000 UI de ergocalciferol (D2) 3 vezes/semana se houver má absorção; usar o nível sanguíneo ou a excreção urinária do cálcio como guia (deve ser > 100 mg/dia) | Falta de exp à luz do so incluindo u protetor so uso crônic medicame antiepilépt |
| E (tocoferol) | Ataxia espinal e cerebelar, sinal de Babinski, oftalmoplegia, neuropatia | Nível de vitamina E < 2,5 mg/l (normal, 6 a 15 com nível lipídico normal) | Suplementar com 6 a 800 UI ou 5 a 10 mg/kg, 2 vezes/dia, para ataxia de | Atresia biliar, doença ce<br>Genético: ↓ proteína |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | periférica, retinite pigmentosa | ↑Nível de A-β-lipoproteína, anticorpos antigliadina<br>Análise genética para eliminar outras ataxias espinocerebelares, como a ataxia de Friedreich | causas genéticas, alfatocoferol hidrossolúvel 200 mg/kg/dia ou IM para má absorção até atingir nível sérico normal | transporta de alfatoc (8q13), pr de transfe microssom triglicerídе |
| Folato | Demência, deficiência de $B_{12}$, AVE | ↑Homocisteína, nível plasmático < 2,5 μg/ℓ | 1 mg, 3 vezes/dia até o nível normal, em seguida fazer a manutenção com 1 mg/dia<br>Gestação: 1 a 4 mg/dia durante o primeiro trimestre se estiver tomando antagonista do ácido fólico ou em risco de defeitos do tubo neural | Má absorçã uso de antagonist (metotrexa um medicame antiepilépt |
| K (fitonadiona) | Hemorragia intracraniana | Elevação de RNI ou TP | Fitonadiona IM ao nascimento, vitamina K materna no último mês de gestação | Uso de medi que aume metabolis ex., fenitoí |
| Cobre | Mielopatia, neuropatia | Cu sérico < 75 μg/dℓ, ↓ Cu urinário, ceruloplasmina < 23 mg/dℓ<br>RM: ↑ sinal T2 na medula cervical, coluna dorsal da medula espinal<br>Mutação no gene *ATP7A* (doença de Menkes) | Cu elementar, 8 mg/dia VO ou 2 mg/dia IV na semana 1, 6 mg/dia na semana 2, 4 mg/dia na semana 3, 2 mg/dia se houver má absorção contínua<br>Doença de Menkes: 250 mg de histidinato de cobre SC, 2 vezes/dia, 1 a | Doença de W doença de Menkes, etilismo, *by* gástrico, intoxicaçã zinco |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 2 mg em um complexo multivitamínico após a cirurgia bariátrica | |
| Magnésio | Convulsões, encefalopatia | Magnésio sérico < 1,5 mg/dℓ, corrigir para baixo nível de albumina | Sulfato de magnésio IV ou VO<br>Evitar os medicamentos que depletam magnésio | Etilismo, sobretudo cerveja |
| Potássio | Fraqueza muscular, crônica, aguda | Potássio sérico < 3,5 mEq/ℓ, ECG | KCl (cloreto de potássio) IV ou VO até normalizar | Uso de diuré bulimia |

AASA = aminoadípico semialdeído; LCS = líquido cerebrospinal; ECG = eletrocardiografia; GI = gastrintestinal; IM = intramuscular; RNI = razão normalizada internacional; IV = intravenoso; RM = ressonância magnética; NAD = dinucleotídio de nicotinamida e adenina; PLP = piridoxal-5-fosfato (coenzima ativa de piridoxina); VO = via oral; TP = tempo de protrombina; PTH = paratormônio; SC = subcutâneo.

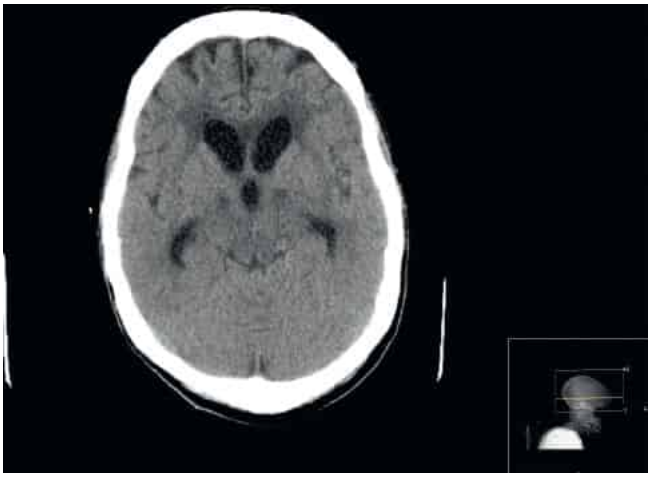

**FIGURA 388.1 Tomografia computadorizada do cérebro mostrando hipodensidades talâmicas que são típicas da encefalopatia de Wernicke.**

## SÍNDROME DE KORSAKOFF

A síndrome de Korsakoff torna-se aparente em até 80% dos pacientes que sobrevivem à encefalopatia de Wernicke. É mais provável que ocorra associada ao quadro de etilismo do que na deficiência nutricional pura, envolvendo, assim, um mecanismo sinérgico que pode ocorrer em episódios repetidos de abstinência alcoólica com neurotoxicidade associada ao glutamato, agravada pela falta de tiamina. Os achados patológicos primários ocorrem no sistema límbico, especialmente nos corpos mamilares, amígdala e tálamo dorsomedial e anterior. O envolvimento cortical pode estar relacionado à neurotoxicidade do álcool, e não à deficiência de tiamina.

À medida que a confusão e o *delirium* da síndrome de Wernicke melhoram, torna-se aparente um estado amnéstico no qual os pacientes muitas vezes não têm consciência de seu comprometimento de memória. A síndrome de Korsakoff pode ser identificada de forma confiável apenas quando os pacientes conseguem cooperar com os testes neuropsicológicos após a resolução do *delirium* agudo e do estado confusional global. É caracterizada por amnésia episódica retrógrada e anterógrada desproporcional, confabulação transitória e

alucinações. Ocasionalmente, existe psicose de Korsakoff, clínica ou histopatológica, sem episódios documentados de encefalopatia de Wernicke, talvez porque a encefalopatia de Wernicke fosse subclínica ou não reconhecida.

O déficit de memória, que impede o aprendizado de novas informações ou a aquisição de novas memórias, é desproporcionalmente grave em relação a outros aspectos da função cognitiva. Por exemplo, vigília, atenção, interações sociais e aprendizagem motora (memória procedural) geralmente estão bem preservados. Pode haver uma leve desorientação em relação ao tempo e ao lugar, e, às vezes, ocorrem apatia e outras alterações emocionais. A confabulação, na qual a intrusão de erros nas respostas às perguntas leva ao desenvolvimento de respostas sem a intenção de enganar, às vezes se apresenta espontaneamente nas primeiras semanas após a encefalopatia de Wernicke. Como é mais provavelmente um mecanismo compensatório, geralmente diminui com o tempo. Os testes neuropsicológicos frequentemente demonstram alterações emocionais e problemas leves na função executiva, que são indicativos de envolvimento do lobo frontal.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento profilático (ou seja, mais de 100 mg/dia) para qualquer pessoa que corra risco e a reposição oportuna de tiamina (ver Tabela 388.1) podem evitar ou tratar a encefalopatia de Wernicke, bem como beribéri.[10] No quadro agudo, altas doses de tiamina IV ou IM, que é recomendada para contornar quaisquer problemas com a deglutição ou absorção, levará rapidamente – muitas vezes em questão de horas – à resolução completa do nistagmo e da paresia oculomotora, seguida pela resolução da ataxia e, por fim das alterações do estado mental atribuíveis à deficiência de tiamina. Magnésio (ver Capítulo 111) e sódio também devem ser repostos se estiverem deficientes.

No entanto, muitos pacientes etilistas apresentam ataxia residual e comprometimento cognitivo, incluindo disfunção de memória, decorrente dos efeitos tóxicos do álcool etílico. Como resultado, cerca de 50% dos pacientes tratados morrem em 8 anos.[11] Como a síndrome de Korsakoff não responde à reposição de tiamina, a prevenção por meio do reconhecimento oportuno da encefalopatia de Wernicke é essencial. Não tratada, a encefalopatia de Wernicke é fatal em 90% dos casos, e a taxa de mortalidade é de 25% entre os casos conhecidos.

## Deficiência de cobalamina (vitamina $B_{12}$)

A cobalamina está envolvida nas vias da metionina que regulam a mielinização durante o desenvolvimento e mantêm a mielina ao longo da vida (ver Capítulo 205). A deficiência resulta em doença de sistemas combinada (neuropatia periférica e degeneração da medula espinal) ou degeneração combinada subaguda dos tratos dorsal (sensitivo) e lateral (motor) (*i. e.*, mielopatia). Os tratos da medula espinal que são disfuncionais resultam em comprometimento da percepção vibratória e da propriocepção, além de paraparesia espástica.

A deficiência de cobalamina raramente se deve à ingestão alimentar inadequada (p. ex., uma dieta vegana por vários anos), porque é armazenada no tecido adiposo e encontrada em muitos alimentos, especialmente proteína animal. A deficiência de cobalamina (ver Capítulo 155) é mais comum em indivíduos com mais de 60 anos porque a prevalência de gastrite atrófica (ver Capítulo 130) e acloridria aumenta em indivíduos mais velhos.[12] O uso prolongado de inibidores da bomba de prótons também pode causar a mesma falta de ácido gástrico e a necessidade de suplementação com $B_{12}$. Uma causa mais comum nos últimos anos é a cirurgia de *bypass* (em Y de Roux, não restritiva) para perda de peso. A intoxicação por óxido nitroso ("gás do riso"), geralmente decorrente do uso ilícito em vez da administração como anestésico, pode causar deficiência de cobalamina ao inativar a enzima metionina sintase independente de cobalamina. O tratamento a longo prazo do diabetes com metformina também pode reduzir os níveis de $B_{12}$. Níveis baixos de vitamina $B_{12}$ foram associados a níveis mais altos de homocisteína, mas uma relação com doença vascular ou demência vascular não foi estabelecida.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A desmielinização das colunas dorsais causa perda proprioceptiva que pode resultar em ataxia sensitiva decorrente da perda da propriocepção nos pés. O sinal de Romberg (falha em manter o equilíbrio com os olhos fechados) distingue a ataxia sensitiva da ataxia cerebelar. Quase sempre há uma neuropatia periférica axonal, que causa dormência e formigamento nas mãos e nos pés. A função motora também acaba sendo comprometida. O nervo

óptico é o nervo craniano mais comumente envolvido, mas neuropatia vagal também foi descrita. Os sinais de envolvimento cerebral incluem perda de memória, alterações de personalidade e, ocasionalmente, alucinações e psicose. Encefalopatia e demência podem ocorrer, mas a deficiência de $B_{12}$ pode ser um fenômeno secundário em um paciente com outra causa de comprometimento da memória, ou ambas as condições podem coexistir sem uma relação causal. Anormalidades neurológicas podem ocorrer sem anemia, embora a anemia seja grave em 20% dos pacientes com deficiência de vitamina $B_{12}$. Os sintomas geralmente progridem lentamente, mas podem aparecer rapidamente após a exposição à anestesia com óxido nitroso em indivíduos com deficiência preexistente de cobalamina subclínica.

## DIAGNÓSTICO

Os níveis séricos de vitamina $B_{12}$ geralmente são baixos (< 300 pg/mℓ), mas, em casos raros, são normais em pacientes sintomáticos. Nesses casos, os níveis séricos de ácido metilmalônico e homocisteína são testes auxiliares úteis porque esses níveis aumentam como resultado comprometimento de reações dependentes de cobalamina. A anemia perniciosa (ver Capítulo 155) é grave em cerca de 20% dos pacientes. No entanto, tanto o hematócrito quanto o volume corpuscular médio às vezes estão normais porque os efeitos hematológicos da deficiência de cobalamina podem ser parcialmente mascarados pela suplementação de folato.

Níveis baixos de cobalamina às vezes são observados em pessoas normais, especialmente idosos, nos quais a demência, a polineuropatia periférica e a mielopatia podem ter uma miríade de causas. Portanto, um nível baixo de cobalamina pode refletir desnutrição ou má absorção, em vez de ser a causa dessas condições. A causalidade é definitivamente confirmada pela melhora clínica após a reposição de cobalamina, que geralmente começa após várias semanas e pode continuar por até 1 ano.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento geralmente se inicia com injeções subcutâneas ou IM de 500 a 1.000 µg de cobalamina diariamente por 1 semana e, em seguida, semanalmente por 1 mês. Após esse período, a suplementação oral com 50 a 100 µg diários de cianocobalamina geralmente é suficiente em pacientes com acloridria ou outras causas de má absorção; devem ser usados 1.000 µg/dia em pacientes com anticorpos contra o fator intrínseco. As formulações sublingual, adesivo transdérmico e gel nasal (500 µg semanais) não foram estudadas de forma adequada. A anemia pode ser corrigida pela reposição de altas doses de folato, mas o dano neurológico progredirá, a menos que a vitamina $B_{12}$ seja administrada.

## PROGNÓSTICO

Os sintomas neurológicos, especialmente parestesias, melhoram tipicamente até certo ponto em 3 meses após a obtenção de níveis séricos adequados de $B_{12}$. Frequentemente, a dormência e a arreflexia persistem, sobretudo se o tratamento foi tardio. Se não houver melhora, outras causas além da deficiência de vitamina $B_{12}$ são prováveis, como deficiência de cobre ou mielopatia associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). Da mesma forma, a suplementação de vitamina $B_{12}$ não afeta o desempenho cognitivo em idosos hiper-homocisteinêmicos sem evidências de deficiência de $B_{12}$.[13]

## Deficiência de folato

O folato é uma coenzima importante no metabolismo dos aminoácidos e ácidos nucleicos (ver Capítulo 205). A deficiência materna é responsável por 50% dos neonatos com defeitos do tubo neural e pode causar problemas neurológicos mais sutis. Os erros inatos do metabolismo do folato causam convulsões e deficiência intelectual, especialmente quando não há histórico de lesões durante o parto. Outros sinais incluem atraso psicomotor, autismo, discinesias e irritabilidade. Em adultos, a deficiência de folato pode causar neuropatia óptica retrobulbar em conjunto com outras deficiências de vitamina B. A deficiência de folato também resulta em níveis elevados de homocisteína, que está associada a um risco mais alto de cardiopatia isquêmica e AVE. Pacientes com deficiência

genética de folato em razão da falta de metilenotetra-hidrofolato redutase, que converte o folato ingerido no cofator metabólico ativo, correm risco aumentado de hemorragia intracerebral.

A suplementação de farinha com folato reduziu muito o risco de deficiência de folato, e atualmente todas as gestantes recebem prescrição de suplementação de folato. Mulheres em idade fértil devem ser tratadas antes mesmo da gravidez se apresentarem quaisquer condições que predisponham à deficiência de folato, como o uso de medicamentos antiepilépticos.

A deficiência de folato também leva à anemia megaloblástica (ver Capítulo 155). Antes da correção da anemia megaloblástica com folato isoladamente, os níveis de vitamina $B_{12}$ devem ser verificados para evitar lesão neurológica contínua resultante de deficiência de cobalamina não detectada. A deficiência de folato é tratada com 1 mg, 3 vezes/dia durante 1 mês, seguido de 1 mg/dia. No entanto, a normalização dos níveis séricos de folato e homocisteína não mostrou benefício para prevenir o comprometimento cognitivo progressivo, para evitar AVE ou para reduzir eventos vasculares adversos, exceto em pacientes com homocisteinemia clássica (ver Capítulo 198).

### Deficiência de piridoxina (vitamina $B_6$)

A piridoxina é uma coenzima de múltiplas reações que envolvem a gliconeogênese, a biossíntese de neurotransmissores e o metabolismo de aminoácidos, ácidos nucleicos e lipídios. A deficiência de piridoxina pode ser causada por defeitos genéticos, como antiquitina defeituosa, que levam ao aumento da utilização da piridoxina. Em adultos, os baixos níveis séricos de piridoxina são bem tolerados, portanto, a deficiência sintomática é rara. No entanto, a deficiência sintomática pode ocorrer no quadro de insuficiência renal (ver Capítulo 121), diálise (ver Capítulo 122) ou cirrose (ver Capítulo 144), ou com medicamentos como isoniazida para terapia tuberculostática (ver Capítulo 308) ou hidralazina para insuficiência cardíaca (ver Capítulo 53) se os pacientes não receberem suplementação concomitante. A deficiência também é observada na desnutrição extrema, especialmente em dietas que consistem predominantemente em arroz branco.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A deficiência prolongada de piridoxina causa neuropatia axonal periférica dolorosa que leva à fraqueza e ataxia sensitiva. Alguns pacientes apresentam espessamento da pele, dermatite seborreica ou glossite, que pode se assemelhar à pelagra. Os níveis séricos da forma ativa da piridoxina, piridoxal 5′-fosfato e os níveis urinários do metabólito ácido 4-piridóxico são baixos. Os exames complementares incluem os exames de condução nervosa, que mostram amplitudes significativamente reduzidas nos potenciais de ação sensitiva e motora com tempos de velocidade de condução normais, típicos de neuropatia axonal.

Na epilepsia causada por deficiência de piridoxina, as convulsões começam no período neonatal e podem persistir, junto com a deficiência intelectual. A eletroencefalografia exibe um padrão altamente desorganizado com atividade excessiva de baixa frequência e abundantes picos multifocais e generalizados, semelhantes à hipsarritmia. A deficiência de piridoxina na gestação pode ser causada por hiperêmese gravídica e raramente pode produzir doença neurológica na prole, mas a suplementação de rotina não é recomendada para todas as gestações.

A intoxicação decorrente da ingestão excessiva de piridoxina (> 200 mg/dia), que resulta da competição entre a forma inativa de piridoxina e a forma ativa de piridoxal-5′-fosfato, leva a ganglioneuropatia manifestada por sintomas sensitivos puros, incluindo perda sensitiva, ataxia, arreflexia e sinal de Romberg. No entanto, essa síndrome, que pode ser resultante de superdosagem de suplementos vitamínicos, geralmente é menos comum do que as doenças neurológicas relacionadas à deficiência.

### TRATAMENTO

Os pacientes com sintomas de deficiência de piridoxina ou que fazem uso de antagonistas da piridoxina devem receber piridoxina suplementar (50 a 100 mg/dia). Crianças com epilepsia dependente de piridoxina precisam de suplementação imediata e vitalícia com pelo menos 100 mg/dia de piridoxina. A terapia *antisense* contra o gene mutante está sendo testada.

Para a intoxicação por piridoxina, simplesmente interromper a ingestão de vitamina oral em excesso acabará por reverter o dano. A única exceção é se uma dose IV muito grande for administrada, caso em que a neuropatia não é reversível.

## Outras vitaminas B

### *$B_2$ (riboflavina)*

As reações de oxirredução precisam de flavinas, que são encontradas em laticínios, carnes, peixes, vegetais e cereais e pães fortificados. Portanto, as deficiências são raras, mas algumas miopatias mitocondriais hereditárias respondem à suplementação com essa vitamina.

### *$B_3$ (niacina)*

Pelagra é um complexo de sintomas que compreende dermatite fotossensível, *delirium* ou demência, neuropatia e diarreia. Ocorre em pacientes com má absorção ou em diálise. A síndrome pode ser confundida com abstinência alcoólica (*delirium tremens*) ou psicose.[14] Pelagra também é observada na síndrome de Hartnup, uma falha hereditária recessiva para transportar triptofano, que é convertido em niacina. Deficiências genéticas *in utero* causam malformações em muitos sistemas orgânicos,[15] mas frequentemente é difícil isolar os efeitos da niacina de outras vitaminas B.

### *$B_5$ (ácido pantotênico)*

A deficiência de vitamina $B_5$ é rara e difícil de provar, porque essa vitamina é encontrada em muitos alimentos diferentes e é produzida por bactérias no cólon. A síndrome neurológica é uma neuropatia de pequenas fibras com disestesias e parestesias que resultam em "queimação nos pés".

## DEFICIÊNCIA DE VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS

### Deficiência de vitamina E (tocoferol)

Embora a vitamina E seja composta de vários tocoferóis, é a forma α que é biologicamente ativa em humanos e contida na maioria dos alimentos (óleos vegetais, vegetais folhosos). Por ser tão amplamente disponível, a deficiência quase nunca ocorre pelo consumo alimentar inadequado (desnutrição). Em vez disso, a deficiência de vitamina E é o resultado de má absorção prolongada em um quadro de doença biliar e pancreática (ver Capítulos 146 e 135), fibrose cística (ver Capítulo 83), doença celíaca (ver Capítulo 131), doença de Crohn (ver Capítulo 132), extensa ressecção do intestino delgado e síndrome da alça cega (ver Capítulo 131). Nas formas hereditárias, a deficiência de vitamina E está associada a defeitos no gene da proteína de transferência de alfatocoferol no cromossomo 8q12.3, cujo produto liga a vitamina à proteína, ou à absorção de lipídios (hipolipoproteinemia e abetalipoproteinemia).

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações neurológicas da deficiência de vitamina E incluem uma síndrome espinocerebelar com ataxia de marcha ou membros (dismetria); movimentos oculares anormais (nistagmo ou olhar desconjugado); perda da noção segmentar e vibratória (ataxia sensitiva ou pseudoatetose); neuropatia sensitiva distal com hiporreflexia; e, raramente, disfunção cognitiva, miopatia ou cegueira decorrente de retinopatia.[16]

Os níveis séricos de vitamina E podem variar conforme os níveis lipídicos séricos. Especialmente em pacientes com hiperlipidemia extrema, como colestase, a razão de vitamina E para colesterol será mais confiável do que o nível absoluto de vitamina E.

Embora geralmente não seja tóxica, a ingestão excessiva de vitamina E causa sangramento, incluindo infartos hemorrágicos, em adultos, provavelmente em razão de seus efeitos na função plaquetária. Durante a gestação, altas doses de vitamina E podem interferir na oxidação do feto e causar retardo de crescimento.

#### TRATAMENTO

A dose necessária de reposição de vitamina E depende da causa da deficiência. As síndromes de má absorção exigem 1.000 a 2.000 mg/dia para lactentes e 100 mg/kg/dia (10 a 20 g) para adultos,

sendo 300 mg/dia considerado suplementação adequada após cirurgia bariátrica. As causas genéticas podem ser tratadas com 5 a 10 g/dia. Para a vitamina E, 1 mg é equivalente a 1,49 UI. A suplementação provavelmente não beneficia doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer.

## Deficiência de vitamina D (calciferol)

A deficiência de vitamina D está sendo amplamente diagnosticada porque o rastreamento é incentivado no atendimento primário (ver Capítulo 205). Resulta da exposição inadequada à luz solar, insuficiência alimentar ou má absorção causada por doença celíaca, doença inflamatória intestinal ou ressecção extensa do intestino delgado. Um multivitamínico médio contém 400 UI de $D_2$ (ergocalciferol) e $D_3$ (colecalciferol) combinados, enquanto 20 minutos de exposição solar de corpo inteiro no verão fornecem 10.000 UI de $D_3$, a forma usada no corpo. A deficiência de vitamina D causa raquitismo em crianças e osteomalacia (ver Capítulo 231) em adultos. A remodelação óssea pode levar à compressão da medula espinal ou de raízes dos nervos (ver Capítulo 372) em virtude das alterações nos corpos vertebrais e nos forames. A carência abrupta de vitamina D causa hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário (ver Capítulo 232). A hipocalcemia, por sua vez, pode causar tetania, encefalopatia e convulsões generalizadas. A deficiência também causa miopatia proximal (decorrente do influxo de cálcio prejudicado ou da produção de actina e troponina), que é pior nas pernas e cintura pélvica do que nos braços e que pode levar a padrões peculiares de marcha como resultado de fraqueza e medo de cair. Essa miopatia está associada a transtornos do sono e fibromialgia sem fraqueza. A deficiência de vitamina D também está associada a aumento da incidência de Alzheimer e demência por todas as causas. A deficiência pré-natal pode estar associada ao autismo e à esquizofrenia em crianças. Os receptores de vitamina D são encontrados na substância negra, e a deficiência possibilita a progressão mais rápida da doença de Parkinson.

A vitamina D participa na modulação imunológica dos linfócitos T reguladores, o que pode explicar a relação da deficiência de vitamina D com um início mais precoce, maior prevalência, maior taxa de recidiva e manifestações mais graves de esclerose múltipla (ver Capítulo 383). Outras doenças autoimunes, como narcolepsia (ver Capítulo 377), são mais comuns em pacientes com baixos níveis de vitamina D.

Indivíduos cuja absorção dietética é normal precisam de 400 a 600 UI (10 a 15 μg) de vitamina $D_3$ diariamente, mas pessoas com má absorção precisam de mais do que o dobro dessa quantidade. Não é recomendada o depender apenas da exposição à luz solar em razão dos riscos de câncer de pele (ver Capítulo 193), bem como da variabilidade na exposição ambiental pessoal. As doses de suplementação dependem do grau de deficiência, com altas doses (50.000 unidades, 1,25 mg) de ergocalciferol ($D_2$) administradas semanalmente a pacientes cujo nível de 25-OH-calciferol é muito baixo (< 20 ng/mℓ) por 8 semanas, seguidas por 400 a 800 UI diários de colecalciferol ($D_3$). Em pacientes com má absorção, 1.000 UI devem ser administradas diariamente indefinidamente. Os níveis séricos devem ser monitorados após atingir pelo menos 20 ng/mℓ. Ensaios clínicos estão em andamento para determinar se a suplementação de vitamina D consegue proteger os pacientes que estão recebendo quimioterapia neurotóxica do desenvolvimento de neuropatia.

A intoxicação decorrente da absorção excessiva de vitamina D, conforme observado na sarcoidose (ver Capítulo 89) ou em outras condições granulomatosas ou pela ingestão excessiva, é rara. Como os estados de deficiência, a intoxicação por vitamina D causa dores musculares e ósseas (ver Capítulo 232). Doses muito altas foram associadas a risco aumentado de quedas.

## Deficiência de vitamina A

A deficiência de vitamina A, necessária para ligar a opsina a fim de produzir o transmissor retiniano rodopsina, leva ao desenvolvimento fetal anormal. Em adultos, a ausência de retinol ou retinoides e carotenoides prejudica a visão em condições de pouca luz. Na abetalipoproteinemia, na qual também há deficiência de vitamina E, pode ocorrer cegueira completa (ver Capítulo 195). A capacidade de sentir o paladar também é prejudicada e podem ocorrer danos à pele e à córnea. A deficiência foi ocasionalmente associada ao aumento da pressão intracraniana em crianças. A má absorção deve ser muito prolongada para produzir deficiência de vitamina A, porque essa vitamina lipossolúvel apresenta grandes reservas corporais.

A intoxicação por vitamina A é rara, mas pode ocorrer em pacientes que usam isotretinoína para acne ou ingestão alimentar excessiva em razão do consumo de fígado (especialmente de mamíferos comedores de peixes,

como urso-polar, foca e morsa). A intoxicação pode causar hipertensão intracraniana idiopática (ver Capítulos 180 e 370) com cefaleia e papiledema que causa diminuição da visão ou até cegueira em casos graves.

### Deficiência de vitamina K

A deficiência de vitamina K, uma consequência rara de má absorção, é mais frequentemente observada em pacientes que apresentam síntese hepática comprometida ou que estão fazendo uso do antagonista varfarina (ver Capítulo 205). A deficiência de vitamina K causa sangramento excessivo e aumenta o risco de hemorragia intracerebral. A doença hemorrágica do recém-nascido é mais bem prevenida administrando-se rotineiramente a todos os recém-nascidos uma injeção de vitamina K, em vez de suplementação materna com 5 mg/dia durante o último mês de gestação. Como os níveis de vitamina K são difíceis de obter, a testagem funcional da razão normalizada internacional (RNI) é tipicamente usada para orientar os ajustes posológicos.

## DEFICIÊNCIA DE OUTROS ELEMENTOS E NUTRIENTES

### Deficiência de cobre

A deficiência de cobre adquirida (ver Capítulo 205) é rara e pode ser difícil de reconhecer. Ocorre com mais frequência em prematuros ou lactentes desnutridos e em pacientes com má absorção muito prolongada em razão de doença celíaca, fibrose cística (ver Capítulo 83), doença de Crohn (ver Capítulo 132) ou alças cegas intestinais após cirurgia (p. ex., um procedimento de Whipple para câncer de pâncreas ou outra doença maligna, ou cirurgia de *bypass* para perda de peso). Também pode ocorrer em pacientes com síndrome nefrótica (ver Capítulo 113) e supercrescimento bacteriano intestinal (ver Capítulo 131). A deficiência de cobre também é uma consequência bem conhecida da ingestão excessiva de zinco (de pasta usada em prótese dentária, creme para feridas ou fitoterápicos para resfriados) ou como consequência da sobrecarga parenteral durante a hemodiálise (ver Capítulo 122), que suprarregula competitivamente a perda de cobre no intestino.

A complicação neurológica mais comum da deficiência de cobre é mielopatia clinicamente muito semelhante à observada na deficiência de cobalamina. As manifestações mais proeminentes são paraparesia espástica e ataxia sensitiva. Geralmente, também ocorre polineuropatia periférica insidiosa, inicialmente sensitiva e eventualmente motora, do tipo axonal. Neuropatia óptica com alucinações ou perda visual, queda do punho e pé caído também foram relatadas. Os níveis de cobre, incluindo o cobre urinário excretado, devem ser medidos em pacientes com sintomas suspeitos de deficiência de vitamina $B_{12}$, mas com níveis normais de vitamina $B_{12}$ ou que não respondem à reposição de cianocobalamina. O tratamento consiste em suplementação oral de cobre, 8 mg/dia, diminuindo 2 mg semanalmente ao longo de 3 semanas, seguida de manutenção de 2 mg/dia durante toda a vida. A superexposição ao zinco deve ser investigada e interrompida.

A doença de Menkes, uma deficiência de cobre recessiva ligada ao X causada por mutações no gene *ATP7A* necessário para a absorção, é caracterizada por déficit intelectual grave e cabelo crespo. O diagnóstico é realizado pelo achado de níveis baixos de cobre sérico ou alterações na proporção de dopamina e norepinefrina. Grandes doses de histidinato de cobre (250 mg, 2 vezes/dia até 1 ano, depois diariamente até 3 anos) devem ser administradas por via subcutânea, mas a melhora é variável. Os pacientes sobrevivem até a idade adulta apenas se as injeções de cobre forem iniciadas no período neonatal.

A intoxicação por cobre é indiretamente causada pela doença de Wilson. A doença de Wilson é uma doença autossômica recessiva causada por mutação no gene *ATP7B* que codifica a ceruloplasmina, uma proteína transportadora de cobre. Os sintomas resultam do acúmulo excessivo de cobre, principalmente no fígado e no cérebro, como resultado da falha no transporte e do comprometimento da excreção do cobre. Características psiquiátricas, como alteração de personalidade, desinibição, depressão e psicose, às vezes obscurecem as manifestações neurológicas, como demência, disartria, coreia, tremor e distonia. A deposição de cobre na membrana de Descemet do olho causa o anel de Kayser-Fleischer característico, que é observado na íris em mais de 95% dos pacientes (ver Capítulo 200, Figura 200.2). Os níveis séricos de ceruloplasmina são baixos. O acúmulo de cobre no fígado leva à insuficiência hepática crônica. A doença de Wilson é tratada por quelação de cobre com penicilamina ou zinco (ver Capítulo 200) e minimizando a ingestão alimentar.

### Outros distúrbios nutricionais

A deficiência de biotina é causada pela falta de proteína na dieta, ausência acidental de adição à nutrição parenteral total e por um distúrbio autossômico recessivo que afeta a biotinidase, o que impede que a biotina seja acessível para uso. As causas genéticas resultam em atraso no desenvolvimento, convulsões ou mioclonia, ataxia e surdez se a suplementação não for iniciada no período de recém-nascido. As deficiências dietéticas levam a letargia, mialgias e parestesias, juntamente com erupção na pele.

A deficiência de iodo leva ao hipotireoidismo (ver Capítulo 213), que causa vários graus de cretinismo.

A dependência excessiva de uma fonte de alimento (chícharo, grão-de-bico) pode levar à paraparesia espástica por latirismo decorrente do ácido oxalildiaminopropriônico, que é um agonista neurotóxico do glutamato. Em homens nigerianos mais velhos, a mandioca *tuberis* (*konzo*), que pode potencializar a neurotoxicidade do cianeto e do glicosídeo (ver Capítulo 102), causa neuropatia sensitiva, ataxia, atrofia óptica e surdez neurossensorial. Em contrapartida, mulheres e crianças desenvolvem espasticidade, provavelmente decorrente da mesma toxina. A esclerose lateral amiotrófica e o complexo Parkinson-demência de Guam são provavelmente causados por toxinas cicadáceas na farinha. Supõe-se que as epidemias ocasionais que combinam toxinas, como álcool ou tabagismo, com desnutrição e respondem clinicamente à suplementação de vitamina B sejam reflexo da deficiência de vários nutrientes. Os exemplos são a neuropatia jamaicana de Strachan e a ambliopia por álcool e charutos cubanos com neuropatia óptica.

## DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO ÁLCOOL

O álcool etílico (ver Capítulo 30) é responsável por um amplo espectro de distúrbios neurológicos. Em um extremo, pode causar demência irreversível, degeneração cerebelar, neuropatia óptica e polineuropatia periférica. As síndromes são "dependentes da dose", no sentido de que maior duração e quantidade de uso de álcool produzem complicações mais sérias.[17] O consumo excessivo de álcool, combinado com deficiências de vitamina B e distúrbios eletrolíticos, também contribui para doenças neurológicas. Os estados de intoxicação e abstinência podem obscurecer outras condições graves, como síndromes de desmielinização osmótica e encefalopatia de Wernicke, retardando, assim, o tratamento.

A intoxicação aguda pode variar de euforia leve a disfunção vestibular e cerebelar, coma e morte. A intoxicação também pode afetar o julgamento e a coordenação, contribuindo, assim, para subsequentes acidentes veiculares, quedas, traumatismo cranioencefálico, violência e outros comportamentos inseguros. Após a ingestão excessiva de álcool crônica, a interrupção ou redução da ingestão leva à abstinência, que se apresenta com síndromes de superexcitação, como convulsões, tremores, alucinações e sobrecarga autônoma e, às vezes, *delirium tremens* fatal.

A toxicidade hepática induzida pelo álcool resulta em encefalopatia hepática e degeneração hepatolenticular. A coagulopatia causada por doença hepática ou produção de plaquetas suprimida aumenta o risco de hematoma subdural ou intracraniano (Figura 388.2). A síndrome alcoólica fetal reflete a vulnerabilidade do sistema nervoso em desenvolvimento aos efeitos tóxicos do álcool.

Os sinais de intoxicação correlacionam-se aos níveis de álcool no sangue: 50 mg/dℓ para alterações de personalidade; 150 mg/dℓ para ataxia, disfunção vestibular e nistagmo; 300 mg/dℓ para estupor; 400 mg/dℓ para coma; e até 500 mg/dℓ para depressão respiratória ou apneia. No entanto, os efeitos variam muito, dependendo da cronicidade da ingestão e da taxa de desenvolvimento de níveis elevados. A intoxicação por si só nunca deve ser considerada a única causa de um estado mental depressivo, porque os alcoólicos correm risco aumentado de outras causas de coma, como hemorragia intracraniana (Figura 388.2).

### Síndromes clínicas específicas

*Convulsões e estado de mal epiléptico* (ver Capítulo 375) podem ser uma consequência direta de intoxicação, abstinência, hiponatremia (ver Capítulo 108) e hipomagnesemia (ver Capítulo 111), ou podem resultar de focos epileptogênicos em razão de traumatismo cranioencefálico prévio (Figura 388.2) (ver Capítulo 371) ou AVE (ver Capítulo 379). As convulsões de abstinência, que precedem a excitação autônoma do *delirium tremens* por várias horas, justificam a observação e a terapia com benzodiazepínicos no momento da convulsão (p. ex., lorazepam 2 mg IV), seguida por redução da dose para suprimir os sintomas de abstinência (p. ex., oxazepam, geralmente começando com 30 mg a cada 4 h e, em seguida, reduzindo a dose de acordo com a resposta do paciente) por cerca

de 3 dias. Mesmo em pacientes com convulsões por abstinência óbvias, outras causas de convulsões devem ser investigadas e tratadas adequadamente com medicamentos antiepilépticos.

A *encefalopatia hepática* é mais frequentemente observada em pacientes com cirrose alcoólica (ver Capítulo 144), especialmente em pacientes com sangramento de varizes esofágicas. É caracterizada por irritabilidade alternada com estado mental deprimido, convulsões, tremor e asterixe. A encefalopatia pode ser iatrogênica em pacientes submetidos a protocolos de desintoxicação com doses fixas de benzodiazepínicos em vez de dosagem em resposta aos sintomas de abstinência. Embora a reversão temporária da encefalopatia com flumazenil (2 mg IV) possa confirmar o diagnóstico, o foco do tratamento é tentar reduzir o nível de amônia sérica, geralmente com lactulose (15 a 30 mℓ VO, 2 vezes/dia) e antibióticos não absorvíveis, como rifaximina (550 mg, 2 vezes/dia), neomicina (500 mg a 1 g, 3 vezes/dia) ou metronidazol (250 mg, 2 a 4 vezes/dia). O fechamento de *shunts* portossistêmicos espontâneos por embolização pode ser efetivo para reduzir a encefalopatia intratável em alguns pacientes.

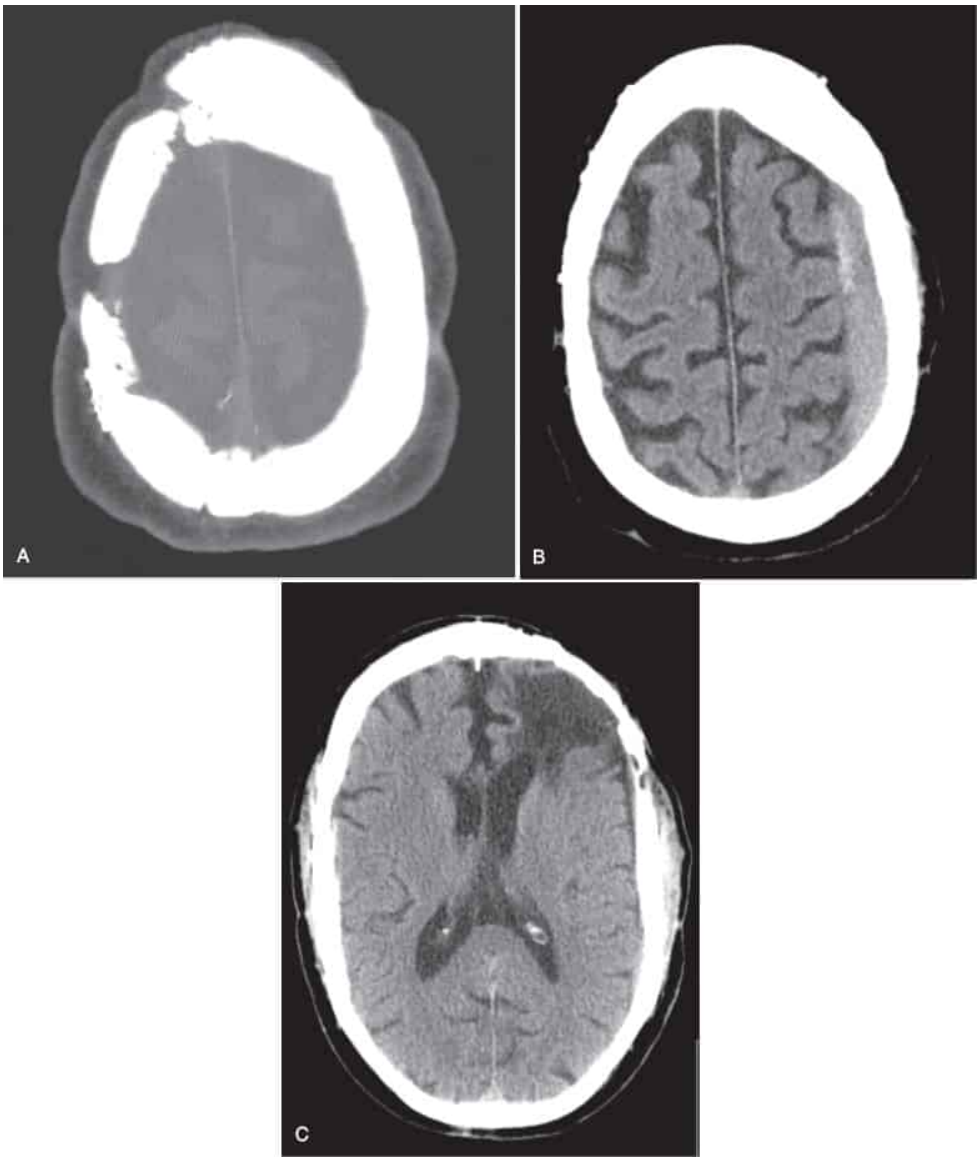


**FIGURA 388.2 Complicações de traumatismo cranioencefálico remoto e agudo em um paciente etilista.** Homem etilista hospitalizado após uma convulsão, sem sinais clínicos de traumatismo cranioencefálico, fraqueza lateralizada ou afasia, mas sonolento várias horas após receber lorazepam 2 mg IV. A tomografia computadorizada axial do cérebro mostra (**A**) defeito de craniotomia à direita, (**B**) hematoma subdural agudo e crônico misto à esquerda e (**C**) encefalomalacia frontal esquerda de traumatismo anterior.

*Demência*, não o distúrbio de memória da síndrome de Korsakoff, desenvolve-se mesmo quando a nutrição é bem mantida em razão dos efeitos neurotóxicos diretos e irreversíveis do álcool, embora as quantidades absolutas de álcool necessárias para produzir demência não sejam claras. Em pacientes mais jovens com demência, 10 a 25% dos casos são atribuídos ao álcool. Em idosos, o consumo excessivo de álcool está associado a um declínio cognitivo mais rápido em comparação com o consumo leve a moderado de álcool. A disfunção do lobo frontal resulta em disfunção executiva (planejamento, raciocínio abstrato), em vez da amnésia que é proeminente na síndrome de Korsakoff. Danos adicionais de traumatismo craniano, estado de mal epiléptico e doença cerebrovascular contribuem para a disfunção cognitiva. O aparecimento de atrofia cerebral é mais uma evidência do efeito deletério do álcool nas fibras corticais e da substância branca. A abstinência é aconselhada para limitar a

degeneração; as terapias padrão para a demência, como a memantina e os inibidores da acetilcolinesterase, não são muito efetivas.

A *síndrome de Marchiafava-Bignami*, que foi descrita pela primeira vez em estudos *post mortem* de bebedores italianos de vinho *chianti*, pode ocorrer em pessoas que consomem qualquer tipo de álcool etílico. Os sinais agudos incluem encefalopatia inespecífica ou coma, marcha anormal, sinais piramidais (como fraqueza e espasticidade) e morte. Após a recuperação, a avaliação neuropsicológica pode detectar a síndrome da desconexão hemisférica ("cérebro dividido"). A patologia mais grave envolve desmielinização e necrose do corpo caloso. Os achados na RM incluem aumento de sinal na ponderação em T2 e na difusão no corpo caloso, especialmente no esplênio.

A *encefalopatia de Wernicke* e a *síndrome de Korsakoff* (ver anteriormente) são observadas em pacientes alcoólicos, especialmente em bebedores compulsivos, em razão da deficiência de tiamina.

As *síndromes de desmielinização osmótica* (mielinólise central e extrapontina) também podem estar relacionadas à deficiência de tiamina, bem como à correção rápida de hiponatremia extrema (ver Capítulo 108). Os bebedores de cerveja correm risco maior devido à tendência à hiponatremia. Se a confusão e o *delirium* persistirem apesar do tratamento da abstinência do álcool, ou se surgirem sinais oculares e cerebelares após a recuperação da abstinência, deve-se suspeitar de mielinólise pontina central. Na tomografia computadorizada, a base da ponte aparece afetada em um padrão não vascular, mas as hipodensidades podem se estender rostralmente no tálamo e no mesencéfalo ou nos núcleos da base (Figura 388.3 e Vídeo 388.3).

A *degeneração cerebelar* e a *ataxia* resultam da perda de células de Purkinje induzida pelo álcool, principalmente na parte anterior superior do verme cerebelar; os hemisférios cerebelares são menos afetados. Como resultado, o quadro clínico relaciona-se, principalmente, à ataxia do tronco e da marcha, com marcha instável de base alargada e incapacidade de andar em *tandem*. Os braços geralmente são poupados, sem tremor intencional; nistagmo e disartria são raros quando o paciente não está intoxicado. Os achados são exacerbados pela deficiência concomitante de tiamina, podendo causar encefalopatia de Wernicke. O álcool pode ativar anticorpos contra as células de Purkinje em indivíduos com intolerância ao glúten.

A *neuropatia óptica*, que ocorre com uso abusivo grave crônico de álcool, se manifesta como perda visual progressiva e indolor e, às vezes, alucinações visuais como resultado de lesões às fibras do nervo óptico. A região macular é a mais afetada.

A *neuropatia periférica* (ver Capítulo 392) ("neuropatia alcoólica") é a complicação neurológica mais comum do etilismo crônico. É uma neuropatia sensorimotora axonal que causa disfunção de pequenas fibras nervosas, apresentando sintomas sensitivos dolorosos como queimação e parestesias na sola dos pés. A dormência se desenvolve em uma distribuição em luva e bota, com perda dos reflexos do tornozelo. Fraqueza distal leve ocorre em alguns pacientes. O envolvimento do sistema nervoso autônomo frequentemente causa disfunção erétil, bem como queixas urinárias ou intestinais. Os testes neurofisiológicos revelam padrões axonais e de desmielinização. Embora os suplementos de tiamina e piridoxina possam promover alguma melhora, especialmente nas parestesias dolorosas, a resolução completa é rara. Se a abstinência de álcool também não for alcançada, os sintomas persistem, de forma que um efeito tóxico direto do álcool é provável.

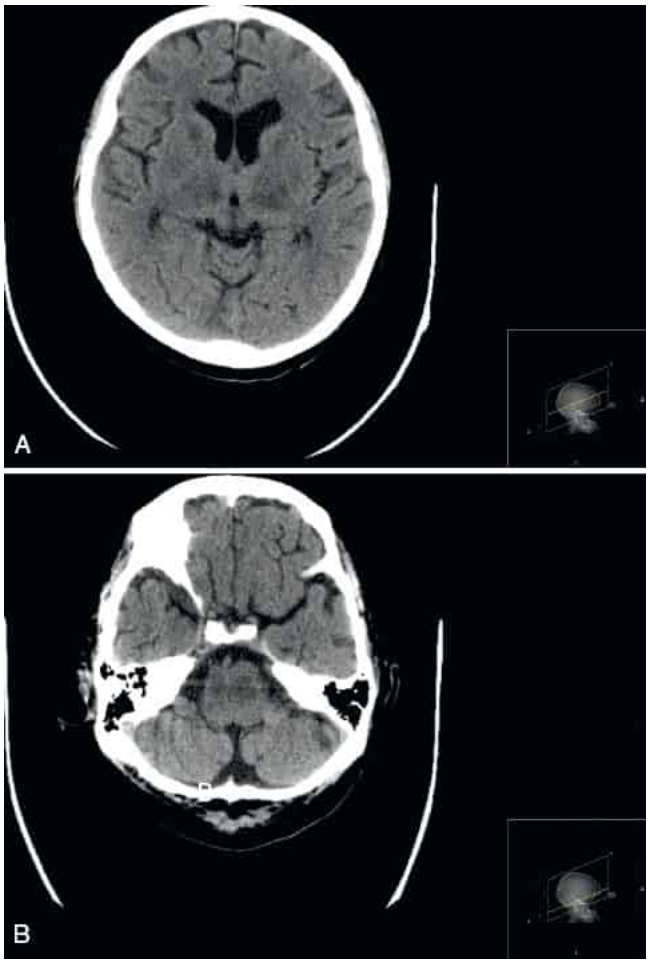


**FIGURA 388.3** **Síndrome da desmielinização osmótica. A.** A imagem da tomografia computadorizada mostra hipodensidades salpicadas nos núcleos da base e tálamo e lobos temporais. **B.** Hipodensidade pontina central.

Neuropatias compressivas, especialmente do nervo radial ("paralisia do sábado à noite") ou nervo fibular, podem ocorrer após compressão prolongada de um nervo enquanto o paciente está obnubilado pelo consumo excessivo de álcool. A recuperação leva muitas semanas, mas geralmente é completa.

A miopatia ocorre em bebedores compulsivos, nos quais pode haver lesão muscular grave com rabdomiólise (ver Capítulo 105), especialmente em jejum e ausência prolongada de movimento. A mioglobinúria pode causar danos aos rins. O consumo excessivo de álcool também está associado a cardiomiopatia (ver Capítulo 54), que pode causar arritmias mesmo na ausência de hipopotassemia. O abuso crônico e constante (não compulsivo) de álcool causa fraqueza proximal simétrica (ver Capítulo 393) que geralmente não é grave o suficiente para impedir a marcha ou a posição ortostática. Ele pode ser detectado em até 50% dos etilistas crônicos.

A síndrome alcoólica fetal é reconhecida em recém-nascidos cujas mães consumiram quantidades significativas de álcool nos primeiros estágios da gestação, mas a quantidade necessária para colocar o feto em risco não foi definitivamente determinada.[18] Taxas de até 55 a cada 1.000 nascimentos foram descritas. Os achados característicos são retardo de crescimento, microcefalia, hipotonia, anomalias esqueléticas e cardíacas e alterações faciais típicas (micrognatia, fissuras palpebrais pequenas). A exposição do cérebro em desenvolvimento ao álcool também pode levar a defeitos neurocognitivos sutis ou graves e transtorno de déficit de atenção, que só podem ser detectados mais tarde na infância. Embora a desnutrição e o excesso de álcool exerçam efeitos deletérios sinérgicos, os efeitos teratogênicos do álcool não são evitados por doses adequadas de tiamina, folato e outras vitaminas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Grim J, Ticha A, Hyspler R, et al. Selected risk nutritional factors for chemotherapy-induced polyneuropathy. *Nutrients*. 2017;9:1-10.
2. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, et al. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017;16:465-477.
3. Punchai S, Hanipah ZN, Meister KM, et al. Neurologic manifestations of vitamin B deficiency after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2017;27:2079-2082.
4. Nilles EJ, Manaia A, Ruaia B, et al. Re-emergence of thiamine deficiency disease in the Pacific islands (2014-15): a case-control study. *PLoS ONE*. 2018;13:E1-E14.
5. Isenberg-Grzeda E, Alici Y, Hatzoglou V, et al. Nonalcoholic thiamine-related encephalopathy (Wernicke-Korsakoff syndrome) among inpatients with cancer: a series of 18 cases. *Psychosomatics*. 2016;57:71-81.
6. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, et al. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018;28:2060-2068.
7. Shah IA, Asimi RP, Kawoos Y, et al. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: a retrospective study from a tertiary care center in northern India. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8:401-406.
8. Chamorro AJ, Roson-Hernandez B, Medina-Garcia JA, et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: a multicenter observational study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:899-907.
9. Logan C, Asadi H, Kok HK, et al. Neuroimaging of chronic alcohol misuse. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61:435-440.
10. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, et al. Role of thiamin in health and disease. *Nutr Clin Pract*. 2019. [Epub ahead of print.]
11 Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D, et al. Long-term mortality of patients with an alcohol-related Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*. 2017;52:466-471.
12. Porter K, Hoey L, Hughes CF, et al. Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. *Nutrients*. 2016;8:1-29.
13. Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B12 levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a case-control study. *Nutrients*. 2017;9:1-11.
14. Luthe SK, Sato R. Alcoholic pellagra as a cause of altered mental status in the emergency department. *J Emerg Med*. 2017;53:554-557.
15. Shi H, Enriquez A, Rapadas M, et al. NAD deficiency, congenital malformations, and niacin supplementation. *N Engl J Med*. 2017;377:544-552.
16. Wysota B, Michael S, Hiew FL, et al. Severe but reversible neuropathy and encephalopathy due to vitamin E deficiency. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;160:19-20.
17. Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic neurologic effects of alcohol. *Clin Liver Dis*. 2019;23:141-155.
18. Brown JM, Bland R, Jonsson E, et al. The standardization of diagnostic criteria for fetal alcohol spectrum disorder (FASD): implications for research, clinical practice and population health. *Can J Psychiatry*. 2018;1-8.


**Uma paciente de 50 anos com dorsalgia apresentava metástases vertebrais de uma grande massa no estômago, que causava vômito e diminuição do apetite. Ela recebeu quimioterapia com 5-fluoruracila e oxaliplatina por 4 meses, sem resposta, e então a medicação foi trocada para ramucirumabe por mais 2 meses. Um neurologista foi**

**consultado por causa das lesões da coluna vertebral, em virtude da preocupação com a compressão da medula espinal. O exame neurológico foi notável pela diminuição acentuada da sensação de dor e temperatura nos quatro membros, até os joelhos e a parte média dos antebraços, com percepção vibratória e propriocepção preservadas. Ela apresentava marcha atáxica e sinal Romberg positivo. Presumiu-se que a perda sensitiva estava relacionada com a quimioterapia e a suplementação com qual vitamina poderia ter ajudado?**

- A. $B_1$ (tiamina).
- B. $B_2$ (riboflavina).
- C. $B_9$ (folato).
- D. $B_{12}$ (cobalamina).
- E. E (tocoferol).

Concluir questão

**A tentativa de ressecar o câncer de estômago de uma paciente resultou em complicações pós-operatórias de estenose e vômitos graves. Foi administrada hidratação intravenosa (IV), mas não nutrição parenteral total. Após 10 dias em dieta zero e recebendo soro glicosado a 5% por via IV, ela começou a vomitar. Três dias depois, a paciente se tornou confusa e desorientada. Ao exame, apresentava-se apática, com nistagmo rotatório em todas as direções. Após receber tiamina IV, ela ficou mais alerta e o nistagmo regrediu. O diagnóstico é:**

- A. Desidratação.
- B. Deficiência de cobre.
- C. Deficiência de $B_1$ (tiamina).
- D. Carcinomatose meníngea.
- E. Pelagra.

Concluir questão

**Mulher de 40 anos do Mississippi nunca sai durante o dia sem protetor solar e segue uma dieta vegana, bebe vinho todas as noites no jantar. Ela se sente enfraquecida, com dores musculares e fraqueza máxima nos músculos do assoalho pélvico. A paciente tem medo de estar com esclerose múltipla. As imagens de ressonância magnética do cérebro e da medula**

**espinal estão normais. A biopsia do nervo sural está normal, assim como a eletromiografia. O diagnóstico é:**

- A. Miopatia proximal alcoólica.
- B. Deficiência de magnésio.
- C. Deficiência de vitamina D.
- D. Deficiência de carnitina.
- E. Deficiência de tiamina.

Concluir questão

**Uma indiana de 35 anos em sua quinta gestação apresenta fraqueza nas pernas e espasticidade, dor nos pés e medo de o feto apresentar deformidades como na última gestação. Ela usou vitaminas pré-natais e folato extra porque sabia que sua dieta vegetariana poderia estar carente de alguns nutrientes. Sua deficiência deve-se a:**

- A. Folato.
- B. Tiamina.
- C. Vitamina $B_{12}$.
- D. Ferro.
- E. Vitamina $B_6$.

Concluir questão

**Um homem de 38 anos bebia duas caixas de cerveja todos os dias até que desenvolveu vômitos, tontura intensa e incapacidade de ficar de pé. Ele teve várias convulsões generalizadas na ambulância e no departamento de emergência, apesar de receber lorazepam e fenitoína IV. O paciente estava inquieto e agitado, sem déficits neurológicos focais. Seu nível de álcool no sangue era 300 mg/mℓ, sódio 132 mEq/ℓ, potássio 3,2 mEq/ℓ. A tomografia computadorizada mostrou atrofia cerebral. Qual elemento deve ser reabastecido de forma aguda para interromper suas convulsões?**

- A. Tiamina.
- B. Potássio.
- C. Álcool.

- D. Vitamina $B_{12}$.
- E. Magnésio.

Concluir questão

389

# DISTÚRBIOS CONGÊNITOS, DE DESENVOLVIMENTO E NEUROCUTÂNEOS

JONATHAN W. MINK

## DISTÚRBIOS CONGÊNITOS

### Malformações do córtex cerebral

As malformações de desenvolvimento do córtex cerebral têm uma ampla variedade de etiologias, que incluem mutações genéticas, infecções intrauterinas, isquemia intrauterina, exposições tóxicas ou suas interações.[1] Essas malformações são heterogêneas e podem ser resultantes da interrupção da proliferação neuronal, da migração ou da organização cortical. Os distúrbios que surgem no início do desenvolvimento são tipicamente mais graves do que os que surgem após o desenvolvimento da arquitetura básica do cérebro. Quando há o envolvimento de pequenas áreas do cérebro, o paciente pode apresentar um pequeno comprometimento da função neurológica, mas, no caso das maiores, os eles costumam exibir déficits cognitivos e disfunções neurológicas mais graves. A epilepsia (ver Capítulo 375), que é a manifestação mais comum do desenvolvimento cortical anormal, pode ocorrer com ou sem outros sinais ou sintomas neurológicos.

O desenvolvimento cortical anormal também pode se manifestar como paralisia cerebral. Essa anormalidade não progressiva do cérebro em desenvolvimento causa distúrbios permanentes de movimento e postura. Na maioria das crianças afetadas, ocorre após danos perinatais facilmente diagnosticados, incluindo asfixia, infecção intrauterina, hemorragia,

prematuridade e infarto cerebral, ou está associada a anormalidades anatômicas óbvias no desenvolvimento do cérebro, como ausência congênita do corpo caloso. Cerca de 20% dos casos são idiopáticos e cerca de um terço desses deles apresenta, geralmente *de novo,* variantes do número de cópias clinicamente significativas,.[2] Baclofeno intratecal, estimulação cerebral profunda e rizotomia ventral e dorsal são terapias potenciais para o manejo da hipertonia na paralisia cerebral.[3]

## Distúrbios de proliferação neuronal

A proliferação neuronal pode estar anormalmente aumentada ou diminuída em razão de diversos tipos de mecanismos. Esses distúrbios podem se manifestar quando há megalencefalia ou microcefalia, ou mesmo com tamanho normal do crânio. A proliferação anormal pode envolver tipos específicos de células, o que resulta em áreas focais ou multifocais de displasia ou na formação de hamartomas (ver Esclerose tuberosa, mais à frente).

## DISPLASIA CORTICAL FOCAL COM CÉLULAS EM BALÃO

A displasia cortical focal é causada pela proliferação anormal de neurônios e de células da glia. Sua neuropatologia é caracterizada por neurônios dismórficos gigantes e "células em balão" (neurônios displásicos) associadas à laminação cortical alterada, mas algumas lesões apresentam estratificação cortical anormal com neurônios ectópicos na substância branca. Os pacientes afetados geralmente apresentam crises epilépticas parciais, que podem ser intratáveis com fármacos. Essas crises podem começar em qualquer idade, mas ocorrem mais comumente durante a infância ou adolescência. O tipo de crise epiléptica depende da localização anatômica da displasia. Outras manifestações neurológicas, como deficiências sensitivas, motoras ou cognitivas, dependem da extensão da displasia e das várias regiões do cérebro afetadas. O diagnóstico de displasia cortical focal geralmente é realizado por meio de ressonância magnética (RM) do cérebro, que evidencia o espessamento focal de um giro ou a alteração da junção das substâncias branca e cinzenta. O manejo inclui

o tratamento clínico das crises epilépticas, mas a ressecção cirúrgica do foco epiléptico pode ser necessária para a remissão completa (ver Capítulo 375).

## Distúrbios da migração neuronal

Os distúrbios da migração neuronal são, tipicamente, resultantes de uma interrupção da organização laminar normal do córtex cerebral. Os defeitos incluem comprometimento do início da migração neuronal, da migração ordenada e da interrupção da migração, todos os quais resultam em anormalidades da organização e da função cortical.

## LISSENCEFALIA E HETEROTOPIA EM BANDA

As lissencefalias (cérebro liso) constituem um grupo de distúrbios causados pela interrupção da migração de neurônios para o córtex cerebral. A lissencefalia, tipicamente diagnosticada na primeira infância, costuma ser acompanhada por microcefalia, atraso grave no desenvolvimento global, paralisia cerebral e epilepsia intratável. Pelo menos 19 genes associados à lissencefalia já foram identificados, a maioria dos quais está envolvida na regulação da organização e função dos microtúbulos. Os mais importantes são *PAFAH1B1* (também conhecido como *LIS1*), *DCX* e *TUBA1A*.[4] Os indivíduos com mutações de *LIS1* apresentam, em geral, malformações graves, mais proeminentes na parte posterior do cérebro. Mutações mais extensas na região de *LIS1* resultam na síndrome de Miller-Dieker, uma condição caracterizada por lissencefalia e características faciais distintas, que incluem testa proeminente, hipoplasia do terço médio da face, orelhas de implantação baixa e de formato anormal e mandíbula pequena. Homens com mutações em *DCX* geralmente apresentam uma lissencefalia grave, mais proeminente na parte anterior do cérebro. Indivíduos com mutações em *TUBA1A* podem apresentar lissencefalia isolada ou associada à hipoplasia cerebelar. O diagnóstico de lissencefalia é realizado por meio de RM do cérebro, que mostra um córtex liso com sulcos cerebrais mínimos. O teste genético é necessário para determinar a etiologia. O manejo consiste em controle de crises convulsivas, aconselhamento genético e cuidados de suporte.

Heterotopia em banda (córtex duplo) é uma forma menos grave de lissencefalia, observada em mulheres com mutação em *DCX*. As manifestações clínicas da heterotopia em banda variam de leves a graves e incluem crises convulsivas, deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento. Mulheres com mutação em *DCX* correm risco de ter filhos do sexo masculino com lissencefalia grave. A RM do cérebro exibe uma faixa de substância cinzenta subjacente a um córtex cerebral de aparência quase normal. O manejo consiste no controle das crises convulsivas e no aconselhamento genético.

## HETEROTOPIA NODULAR

As heterotopias nodulares são caracterizadas por coleções de neurônios e glias subependimárias ou na substância branca subcortical. A forma mais importante é a heterotopia nodular subependimária, uma condição caracterizada por múltiplos nódulos de substância cinzenta nas paredes dos ventrículos laterais bilateralmente. Essa condição ligada ao X ocorre em razão de mutação no *FLNA*, que codifica a filamina A, uma fosfoproteína de ligação da actina. Como resultado dessa mutação, muitos neurônios não migram para fora da zona subventricular. A maioria dos indivíduos afetados são mulheres heterozigotas. Os homens são gravemente afetados e muitas vezes morrem no primeiro ano de vida. A maioria das mulheres afetadas apresenta crises convulsivas durante a infância ou adolescência. Elas podem ser intelectualmente normais ou apresentar déficit leve. Indivíduos com heterotopia nodular subependimária correm risco aumentado de dissecção da aorta ou da carótida e de anormalidades das valvas cardíacas.

O diagnóstico baseia-se nos achados da RM do cérebro, que mostra nódulos de substância cinzenta ao longo das paredes dos ventrículos laterais, juntamente com testagem genética para *FLNA*. O manejo consiste no controle das crises convulsivas e no aconselhamento genético.

## Distúrbios da organização cortical

Os distúrbios da organização cortical incluem condições, como polimicrogiria e esquizencefalia, que não ocorrem em virtude de um número anormal de neurônios ou de problemas na migração, mas em

decorrência de anormalidades de formação dos giros, sulcos, conexão ou da sinaptogênese. Desses transtornos, os mais bem compreendidos são a polimicrogiria e a esquizencefalia.

## POLIMICROGIRIA

A polimicrogiria é caracterizada por regiões de circunvoluções corticais complexas, com giros em miniatura que se apresentam fundidos e sobrepostos. A polimicrogiria é causada por falha na organização cortical, como resultado de um dano intrauterino ou decido a uma mutação genética, tendo sido associada a infecções pré-natais (p. ex., citomegalovírus) e possíveis anormalidades vasculares, mas frequentemente é idiopática. Um único gene, o *GPR56* (cromossomo 16q13), foi associado à polimicrogiria frontoparietal bilateral. O *GPR56* codifica um receptor acoplado à proteína G que parece ser importante para o desenvolvimento cortical do cérebro humano. As manifestações clínicas incluem epilepsia, atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral e deficiência intelectual, dependendo da localização e extensão da anormalidade. O diagnóstico de polimicrogiria é realizado por meio de RM do cérebro. O manejo clínico consiste no manejo das crises e terapias de suporte.

## ESQUIZENCEFALIA

A esquizencefalia é caracterizada pelo dobramento da substância cinzenta cortical ao longo de uma fenda hemisférica próxima às fissuras cerebrais primárias. Na maioria dos casos, a causa não pode ser determinada, mas tem sido associada a danos intrauterinos. Uma forma familiar rara foi descrita, mas nenhum gene foi identificado. As características clínicas incluem atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral, disartria e epilepsia. As anormalidades clínicas são mais graves na esquizencefalia com uma grande fenda aberta e lesões bilaterais do que na esquizencefalia com fenda pequena e fechada unilateral. O diagnóstico é realizado por meio de RM do cérebro. O manejo consiste no controle das crises convulsivas e em terapias de suporte, quando indicado.

## Malformações do cerebelo e do tronco encefálico

As anormalidades do desenvolvimento do rombencéfalo são menos compreendidas do que as do desenvolvimento do córtex cerebral.[5] Duas das síndromes mais conhecidas e importantes são a síndrome de Joubert e a malformação de Dandy-Walker.

## SÍNDROME DE JOUBERT

A síndrome de Joubert é caracterizada por um padrão distinto de malformação de desenvolvimento do cerebelo e do tronco encefálico. Quatro genes causadores (*NPHP1*, *CEP290*, *AHI1* e *TMEM67* [*MKS3*]) juntos são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos. As características clínicas incluem hipotonia, ataxia do tronco, atraso no desenvolvimento, movimentos oculares anormais e alterações respiratórias. A combinação dos sinais e a gravidade podem ser variáveis. Alguns indivíduos com síndrome de Joubert também apresentam distrofia da retina, doença renal, colobomas oculares, encefalocele occipital ou fibrose hepática. Não existem critérios diagnósticos formais. O diagnóstico geralmente baseia-se na combinação de hipotonia na infância, com desenvolvimento posterior de ataxia, deficiência intelectual e padrão respiratório anormal ou movimentos oculares anormais combinados ao achado característico da RM, conhecido como sinal do dente molar. Este é resultante da hipoplasia do verme do cerebelo e das anormalidades do tronco encefálico na imagem axial da junção do mesencéfalo com a ponte. Existe testagem genética para os quatro genes identificados. O tratamento é de suporte. A cafeína pode ser útil para a hipoventilação periódica, mas alguns pacientes precisam de traqueostomia.

## MALFORMAÇÃO DE DANDY-WALKER

A malformação de Dandy-Walker é caracterizada por hipoplasia do verme do cerebelo, dilatação cística do quarto ventrículo e alargamento da fossa posterior. Casos familiares raros foram relatados, mas uma base genética não foi identificada. Esse distúrbio heterogêneo geralmente é acompanhado por hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e ataxia. Cerca de 50% dos indivíduos afetados apresentam déficit intelectual. Em alguns casos, a hidrocefalia exige a colocação de derivação. O diagnóstico baseia-se em

achados característicos na RM do cérebro. O tratamento é de suporte, com derivação do líquido cefalorraquidiano (LCR), quando indicado.

## MALFORMAÇÕES DE CHIARI

Quatro tipos de malformação de Chiari já foram descritos. Os mais comuns são os tipos I e II de Chiari. As malformações de Chiari I são mais frequentemente diagnosticadas na idade adulta, enquanto as do tipo II estão associadas à espinha bífida e, em geral, são diagnosticadas na infância.

As malformações de Chiari I são caracterizadas pelo deslocamento para baixo das tonsilas cerebelares através do forame magno, frequentemente acompanhado primeiro pela compressão delas. Chiari I é uma anormalidade do desenvolvimento considerada congênita na maioria dos casos, embora os sintomas possam não se manifestar até a idade adulta, tipicamente na terceira ou quarta década de vida. A anormalidade costuma ser assintomática e descoberta apenas como um achado incidental. No entanto, as manifestações clínicas podem ser resultantes da compressão das estruturas neurais na junção craniocervical ou obstrução do fluxo do LCR. Os sinais e sintomas incluem cefaleias que pioram com esforço ou tosse, achados nos nervos cranianos inferiores, nistagmo *downbeat*, ataxia ou sinais de trato longo. As malformações de Chiari I são acompanhadas por siringomielia (ver adiante) em até 80% dos casos. O diagnóstico é realizado por meio da RM do cérebro, que mostra as tonsilas cerebelares estendendo-se através do forame magno 5 mm ou mais (Figura 389.1). Infelizmente, nenhum achado de RM consegue diferenciar claramente indivíduos sintomáticos dos assintomáticos.[6] O tratamento cirúrgico com descompressão craniocervical é recomendado para pacientes sintomáticos, mas geralmente não para indivíduos assintomáticos ou levemente sintomáticos[7] ou para aqueles cujo único sintoma é a cefaleia.

**FIGURA 389.1 Malformação de Chiari I.** Ressonância magnética, corte sagital, mostra tonsilas cerebelares baixas e pontiagudas (*i. e.*, malformação de Chiari I, T) que se estendem para o nível de C1 (*seta*) e canal vertebral central dilatado (*i. e.*, siringo-hidromielia [S]). (De Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Congenital, developmental, and neurocutaneous disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2790.)

As malformações de Chiari II, comumente chamadas de malformações de Arnold-Chiari, são caracterizadas pela descida das tonsilas cerebelares, da parte inferior do verme do cerebelo e de porções dos hemisférios cerebelares no canal vertebral, com o alongamento e deslocamento do tronco encefálico e quarto ventrículo. As malformações de Chiari II estão quase sempre associadas a meningomielocele e espinha bífida. A hidrocefalia exige a colocação de *shunt* (derivação) na maioria dos casos. A disfunção do tronco encefálico pode resultar de malformação intrínseca ou

compressão de estruturas neurais na junção craniocervical. O tratamento consiste no reparo cirúrgico da mielomeningocele, alívio da hidrocefalia e, ocasionalmente, descompressão óssea cervical. O prognóstico depende do nível e da extensão da mielomeningocele e da gravidade das anomalias cerebrais.

## Malformações da medula espinal

## MEDULA ESPINAL PRESA

A síndrome da medula espinal presa (ou ancorada) é um distúrbio causado por uma anomalia no filamento terminal que compromete a ascensão normal do cone medular e limita o movimento da medula espinal dentro da coluna vertebral. O resultado é um alongamento anormal dela, com sintomas neurológicos relacionados com a medula espinal inferior. O aprisionamento também pode se desenvolver após lesão da medula espinal. As anomalias espinais associadas são comuns e podem incluir diastematomielia, lipomas espinais, fístulas dérmicas e fibrolipomas do filamento terminal. Os sintomas podem ocorrer em qualquer idade, mas geralmente se desenvolvem durante períodos de crescimento rápido na infância ou adolescência. No entanto, a síndrome da medula espinal presa pode não ser diagnosticada até a idade adulta, quando surgem problemas sensitivos e motores e perda do controle do intestino e da bexiga. Pode ocorrer disfunção erétil nos homens. Em geral, os sintomas são progressivos. O diagnóstico é realizado por meio de RM, que mostra um cone medular baixo (*i. e.*, abaixo da parte inferior do corpo vertebral de L2) ou um filamento terminal espessado ou com tecido adiposo. Pulsações diminuídas da medula espinal também podem ser observadas. O tratamento consiste na liberação cirúrgica da medula presa. Com a cirurgia bem-sucedida, os sintomas geralmente não progridem e podem melhorar.

## SIRINGO-HIDROMIELIA

Siringo-hidromielia é uma condição na qual o canal central da medula espinal (hidromielia) ou o parênquima da medula espinal (siringomielia) apresenta-se expandido pelo acúmulo de LCR. Em muitos casos, tanto a hidromielia quanto a siringomielia estão presentes (siringo-hidromielia). A

possível causa das siringes é a alteração de fluxo do LCR, com variações de pressão em diferentes partes do espaço subaracnoide. Esse fluxo alterado cria forças que impulsionam o LCR para a medula espinal. As possíveis causas incluem estreitamento do forame magno, malformações de Chiari I e II, tumores intra e extramedulares da medula espinal e cicatrizes subaracnóideas. A extensão subsequente do cisto pode resultar de mudanças rápidas na pressão intraespinal decorrente de eventos como tosse ou espirro. Os sintomas da siringo-hidromielia começam mais comumente no final da adolescência ou no início da idade adulta e progridem de forma irregular, com longos períodos de estabilidade. A apresentação clássica é fraqueza assimétrica e atrofia nas extremidades superiores, perda dos reflexos tendíneos profundos dos membros superiores e perda da sensação de dor e temperatura (com preservação de vibração e propriocepção) no pescoço, nos braços e na parte superior do tronco. À medida que há a progressão, desenvolvem-se espasticidade e hiper-reflexia nas extremidades inferiores. Níveis progressivos ascendentes e descendentes de fraqueza e deficiência sensitiva geralmente ocorrem ao longo do tempo. O diagnóstico é realizado por RM medular (ver Figura 389.1). Se a siringo-hidromielia for identificada, é importante realizar uma RM do cérebro, à procura de anormalidades associadas da junção craniocervical. Ocasionalmente, há um achado incidental de dilatação leve do canal central em pacientes sem sinais ou sintomas da medula espinal. Se nenhuma causa associada for encontrada, o prognóstico de tais anomalias descobertas incidentalmente costuma ser bom. O tratamento é direcionado à causa, se ela puder ser identificada. Algumas vezes, a realização de uma derivação siringopleural ou siringoperitoneal traz benefício variável.

## DISTÚRBIOS DE DESENVOLVIMENTO

Os distúrbios associados ao comprometimento da função de neurodesenvolvimento pós-natal variam de distúrbios específicos, como as síndromes do X frágil e de Rett, a síndromes complexas, como o autismo, a atrasos de desenvolvimento inespecíficos e dificuldades de aprendizagem.

### Síndrome do X frágil

A síndrome do X frágil é um distúrbio de repetição de trinucleotídios ligados ao X, caracterizado por deficiência intelectual na maioria dos homens afetados. É a causa genética mais comum de deficiência intelectual, afetando 1 em cada 4.000 homens e 1 em cada 8.000 mulheres. O distúrbio clássico é observado em homens com mutações completas (> 200 repetições) no gene *FMR1*.[8] A síndrome do X frágil pode se apresentar como deficiência intelectual isolada, mas é quase sempre associada a uma testa proeminente, orelhas grandes, mandíbula proeminente e macro-orquidia. Homens pós-púberes costumam manifestar baixo controle dos impulsos, perseveração e pouco contato visual, tendo 25% deles autismo. Mulheres heterozigotas podem ser assintomáticas ou apresentar uma síndrome semelhante à observada em homens, dependendo do tamanho da repetição e da inativação aleatória do cromossomo X.

Outros distúrbios associados ao *FMR1* incluem a síndrome da ataxia do X frágil, que é caracterizada pelo início tardio, geralmente após os 50 anos, de ataxia cerebelar progressiva e tremor de intenção em indivíduos com uma pré-mutação do *FMR1* (60 a 200 repetições). Ocorre igualmente em homens e mulheres. O diagnóstico das alterações do *FMR1* é realizado por testes genéticos moleculares. O teste citogenético para locais frágeis não é mais recomendado, porque é menos sensível e mais caro do que o teste molecular. O tratamento é sintomático e de suporte. O aconselhamento genético é recomendado para indivíduos afetados e suas famílias.

## Síndrome de Rett

A síndrome de Rett é um distúrbio do neurodesenvolvimento que ocorre classicamente em mulheres com mutações no gene *MECP2*. As mutações de *MECP2* geralmente são letais em embriões do sexo masculino, mas a síndrome de Rett foi descrita em homens com cariótipo XXY ou com mosaicismo somático. Acredita-se que o *MECP2* medeie o silenciamento transcricional do DNA metilado. A maioria das mutações provavelmente é *de novo* ou pode refletir o mosaicismo de linhagem germinativa; 99% dos casos representam uma única ocorrência dentro de uma família. As meninas afetadas geralmente são normais ao nascimento e apresentam um desenvolvimento aparentemente normal durante os primeiros 6 a 18 meses de vida. O crescimento do cérebro desacelera e o desenvolvimento estagna,

seguido de uma rápida regressão da linguagem e das habilidades motoras. Uma característica clássica da síndrome de Rett é a perda do uso intencional da mão e o desenvolvimento de movimentos estereotipados repetitivos que geralmente exibem a aparência de torcer as mãos ou bater palmas. Outras características presentes em graus variáveis são bruxismo, apneia episódica e hiperpneia, convulsões, distúrbios da marcha e tremor. As características não neurológicas incluem deficiência e atrofia do crescimento, dismotilidade intestinal, escoliose, osteopenia e alterações vasomotoras nos membros. O diagnóstico é realizado por critérios clínicos, seguido de testes genéticos moleculares. O tratamento é sintomático.

## Autismo

O autismo ou transtorno do espectro do autismo é caracterizado por comunicação social e interações prejudicadas, bem como por comportamentos restritos e repetitivos. O autismo está associado a muitas causas diferentes e geralmente é idiopático. Não há nenhuma evidência que correlacione o autismo à vacinação.[9] A síndrome do X frágil e a esclerose tuberosa são duas entidades importantes nas quais um fenótipo autista pode ocorrer e nas quais o autismo pode ser a característica mais proeminente.

Em geral, os sintomas se manifestam antes dos 3 anos e persistem na idade adulta.[10] O autismo é um espectro que varia de grave, com deficiência em todos os domínios, a leve, com intelecto e linguagem normais, mas com interações sociais prejudicadas e comportamentos repetitivos ou interesses restritos. O autismo tem muitas causas, mas na maioria dos casos é idiopático. A epilepsia é comum no autismo, mas pode não surgir até a adolescência. O diagnóstico se baseia em exame e entrevista diagnóstica cuidadosos (Tabela 389.1).[11] Quando há epilepsia, é indicado o tratamento com medicamentos antiepilépticos. A terapia comportamental pode ajudar os indivíduos a aprender regras de interação social e melhorar a comunicação, além de ajudar com comportamentos problemáticos. O apoio educacional é importante. Medicamentos, como antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina e ansiolíticos (ver Capítulo 369), podem ajudar no comportamento agressivo, repetitivo e na ansiedade.

## DISTÚRBIOS NEUROCUTÂNEOS

As doenças neurocutâneas são síndromes congênitas caracterizadas por lesões displásicas e neoplásicas que envolvem, principalmente, o sistema nervoso e a pele. As mais de 40 síndromes descritas incluem neurofibromatose, esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber e doença de von Hippel-Lindau.

### Neurofibromatose

A neurofibromatose engloba um espectro de síndromes que manifestam lesões neurais e cutâneas distintas. As duas principais formas de neurofibromatose são genética e clinicamente distintas.

| Tabela 389.1 | Critérios de diagnóstico para transtorno do espectro do autismo. |
|---|---|

1. Déficits na comunicação/interação social (deve ter todos os três critérios):
   a. Problemas de reciprocidade de interação social ou emocional, incluindo dificuldade em estabelecer ou manter conversas e interações de um lado e de outro, incapacidade de iniciar uma interação e problemas com atenção compartilhada ou compartilhamento de emoções e interesses com outras pessoas
   b. Problemas graves para manter relacionamentos – variam de falta de interesse em outras pessoas a dificuldades em brincar de fingir e se envolver em atividades sociais adequadas à idade e problemas de adaptação a diferentes expectativas sociais
   c. Problemas de comunicação não verbal, incluindo contato visual anormal, postura, expressões faciais, tom de voz e gestos, bem como incapacidade de compreendê-los
2. Comportamento restrito e repetitivo (pelo menos dois critérios devem ser atendidos):

a. Fala estereotipada ou repetitiva, movimentos motores ou uso de objetos.
b. Adesão excessiva a rotinas, padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal ou resistência excessiva à mudança
c. Interesses altamente restritos anormais em intensidade ou foco
d. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensitivos ou interesse incomum em aspectos sensoriais do ambiente

Os sintomas devem estar presentes na primeira infância, mas podem não se manifestar completamente até que as demandas sociais excedam as capacidades. Os sintomas precisam ser *funcionalmente prejudiciais* e não bem descritos por outro diagnóstico do DSM-5

DSM-5 = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed.

De American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

## NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

A neurofibromatose tipo 1, o distúrbio clássico descrito por von Recklinghausen, é uma doença autossômica dominante com incidência de 1 a cada 2.500 a 3.000 nascimentos.[12] Apesar de ser um distúrbio autossômico dominante, aproximadamente 50% dos casos são decorrentes de mutações novas. A maioria das mutações na *NF1* ocorre na linhagem germinativa dos pais. O gene *NF1*, que está localizado no cromossomo 17q11.2, codifica uma proteína chamada neurofibromina, que se acredita que funcione como um supressor de tumor, agindo como um regulador negativo da via de sinalização Ras. A neurofibromatose tipo 1 é caracterizada por várias manchas café com leite, sardas axilares e inguinais, vários neurofibromas cutâneos discretos (Figura 389.2) e nódulos de Lisch (Tabela 389.2). Os neurofibromas subcutâneos podem ser dolorosos ou desfigurantes. Em pelo menos 50% dos indivíduos há dificuldades de aprendizagem. Outras manifestações incluem neurofibromas plexiformes, displasia tibial e

vasculopatia. O risco de gliomas do nervo óptico e outros gliomas do sistema nervoso central (SNC) e tumores malignos da bainha do nervo periférico é acentuadamente mais alto, assim como de outros tumores, havendo a possibilidade de desenvolvimento de câncer ao longo da vida de 60%.[13]

**FIGURA 389.2 Múltiplos neurofibromas no dorso de um paciente com neurofibromatose do tipo 1.**

O manejo dos pacientes depende das manifestações específicas e quase sempre requer colaboração multidisciplinar. A maioria dos pacientes com neurofibromatose tipo 1 não necessita de tratamento, mas todos necessitam de acompanhamento (Tabela 389.3). Os tumores subcutâneos, intraespinais e intracranianos podem ser tratados cirurgicamente. O selumetinibe (um inibidor seletivo oral da proteinoquinase ativada por mitogênio [MAPK, *mitogen-activated protein kinase*] 1 e 2, na dose de 20 a 30 mg/m$^2$, 2 vezes/dia, em ciclos de 28 dias) pode reduzir o tamanho dos neurofibromas plexiformes inoperáveis em pacientes com neurofibromatose tipo 1.[14] Gliomas do nervo óptico podem ser tratados com quimioterapia; tanto a cisplatina quanto a temozolomida demostraram alguns benefícios. A radiação não é recomendada. O aconselhamento genético deve ser fornecido a todos os pacientes e suas famílias.

## NEUROFIBROMATOSE TIPO 2

Neurofibromatose tipo 2 é uma condição autossômica dominante com uma incidência de aproximadamente 1 a cada 25.000 indivíduos. O gene *NF2* está localizado no cromossomo 22q12.2. Seu produto gênico, a merlina, é uma proteína do citoesqueleto que se acredita atuar como uma proteína estabilizadora da membrana. A função específica da merlina é desconhecida. A neurofibromatose tipo 2 é caracterizada por schwannomas vestibulares bilaterais, que geralmente se manifestam com sintomas de zumbido, perda auditiva e desequilíbrio. Em geral, a idade de início é em adultos jovens, mas alguns indivíduos podem desenvolver opacidades do cristalino subcapsular posterior ou mononeuropatia na infância. Quase todos os indivíduos afetados desenvolvem schwannomas vestibulares bilaterais aos 30 anos (Tabela 389.4), podendo desenvolver também schwannomas de outros nervos cranianos e periféricos, meningiomas e (raramente) ependimomas ou astrocitomas. A catarata subcapsular posterior é a anormalidade ocular mais comum.

O tratamento depende das manifestações e complicações específicas. Em indivíduos com teste positivo para mutações conhecidas de *NF2* ou com histórico familiar de neurofibromatose tipo 2 e cujo *status* genético não possa ser determinado com teste genético, a RM cerebral anual é recomendada, iniciando-se a partir de 10 e 12 anos até, pelo menos, os 40. Avaliações auditivas podem ser úteis na detecção de alterações na função do nervo auditivo antes que as alterações possam ser visualizadas por RM. Exames oculares completos de rotina devem fazer parte dos cuidados de todos os indivíduos.

O bevacizumabe, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (5 mg/kg IV a cada 2 semanas), pode melhorar a audição em alguns pacientes com neurofibromatose tipo 2 e schwannomas vestibulares.[15] O tratamento cirúrgico de schwannomas e meningiomas pode ser indicado para preservar a função ou para aliviar a compressão de estruturas adjacentes, especialmente em pacientes com tumores espinais intramedulares. Aconselhamento genético deve ser fornecido aos indivíduos afetados e suas famílias.

| Tabela 389.2 | Critérios de diagnóstico para neurofibromatose tipo 1. |
|---|---|

Duas ou mais das seguintes características clínicas significam presença de neurofibromatose tipo 1:

- Seis ou mais manchas café com leite (> 0,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pré-púberes ou > 1,5 cm em indivíduos após a puberdade)
- Sardas axilares ou nas regiões inguinais
- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou ≥ 1 neurofibroma plexiforme
- Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris)
- Uma lesão óssea distinta
- Um parente de primeiro grau com neurofibromatose tipo 1 diagnosticado usando-se os critérios listados anteriormente

| Tabela 389.3 | Acompanhamento recomendado para pacientes com neurofibromatose tipo 1. |
|---|---|

| |
|---|
| Exame físico anual realizado por um médico familiarizado com o indivíduo e com a doença |
| Exame oftalmológico anual na primeira infância, exame menos frequente em crianças mais velhas e adultos |
| Avaliação regular do desenvolvimento por meio de questionário de rastreamento (na infância) |
| Monitoramento regular da pressão arterial |
| Outros exames apenas conforme indicado, com base em sinais ou sintomas clinicamente aparentes |
| Monitoramento de pessoas com anormalidades no SNC, sistema |

esquelético ou sistema cardiovascular por um especialista apropriado

| Tabela 389.4 | Critérios diagnósticos para neurofibromatose tipo 2. |
|---|---|

A presença de um ou mais dos seguintes estabelece o diagnóstico de neurofibromatose tipo 2:

- Schwannomas vestibulares bilaterais
- Um parente de primeiro grau com neurofibromatose tipo 2, e

  Schwannoma vestibular unilateral, ou

  Quaisquer dois de: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, catarata lenticular subcapsular posterior*
- Schwannoma vestibular unilateral, e

  Quaisquer dois de: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, catarata lenticular subcapsular posterior*
- Múltiplos meningiomas, e

  Schwannoma vestibular unilateral, ou

  Quaisquer dois de: schwannoma, glioma, neurofibroma, catarata*

*"Quaisquer dois de" refere-se a dois tumores individuais ou catarata.

## Esclerose tuberosa

O complexo da esclerose tuberosa é caracterizado por anormalidades do cérebro, rins e coração.[16] A esclerose tuberosa pode ocorrer como uma síndrome autossômica dominante ou resultar de mutação espontânea. Dois genes da esclerose tuberosa foram identificados. O gene *TSC1* (cromossomo 9q34) codifica uma proteína chamada hamartina, uma proteína que interage com o produto do gene *TSC2* para inibir o alvo da rapamicina de mamíferos (mTOR). O gene *TSC2* (cromossomo 16p13) codifica a tuberina, que interage com a hamartina. Mutações em *TSC2* são

responsáveis por cerca de 60% dos indivíduos com esclerose tuberosa clínica.

Os achados específicos mudam entre os indivíduos, e a gravidade varia de mínima a grave. Lesões de pele são observadas em quase 100% dos indivíduos afetados, mas as lesões do SNC constituem a principal causa de morbidade e mortalidade. A epilepsia é observada em até 80% dos pacientes com lesões no SNC. A deficiência intelectual e o atraso no desenvolvimento são comuns, e até 40% dos pacientes apresentam um transtorno do espectro do autismo. O astrocitoma de células gigantes é a principal causa de morte. Até 80% das crianças com esclerose tuberosa apresentam uma lesão renal identificável (ver Capítulo 187) por volta dos 10,5 anos, sendo a doença renal a segunda principal causa de morte precoce em indivíduos com esclerose tuberosa. Rabdomiomas cardíacos, que podem ocorrer em até 50% dos pacientes, geralmente estão presentes ao nascimento e costumam regredir com o tempo. O diagnóstico de esclerose tuberosa (Tabela 389.5) geralmente é clínico e confirmado pela identificação de hamartomas calcificados ou não calcificados em exames de imagem (Figura 389.3).

| **Tabela 389.5** | Critérios diagnósticos para o complexo de esclerose tuberosa. |
|---|---|

**Definido** – duas características principais ou uma característica principal mais duas características secundárias

**Provável** – uma característica principal mais uma característica secundária

**Possível** – uma característica principal ou duas ou mais características secundárias

**CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS**

Angiofibromas faciais ou placa frontal

Fibromas ungueais ou periungueais não traumáticos

Mais de três manchas hipomelanóticas (manchas em formato de folha de freixo)

Placa de *shagreen* (nevo de tecido conjuntivo)

Vários hamartomas nodulares da retina

Tubérculo cortical

Nódulo subependimário

Astrocitoma subependimário de células gigantes

Rabdomioma cardíaco, único ou múltiplos

Linfangiomiomatose

Angiomiolipoma renal

**CARACTERÍSTICAS SECUNDÁRIAS**

Múltiplas fossetas de esmalte dentário

Pólipos retais hamartomatosos

Cistos ósseos

Linhas de migração radial na substância branca cerebral

Fibromas gengivais

Hamartoma não renal

Placa acrômica da retina

Lesões cutâneas “em confete”

Múltiplos cistos renais

**FIGURA 389.3 Nódulos subependimários e múltiplos tubérculos corticais em paciente com esclerose tuberosa.**

O tratamento é direcionado às complicações da doença, particularmente à epilepsia (ver Capítulo 375). A intervenção neurocirúrgica é, algumas vezes, indicada para epilepsia e para tratamento sintomático de complicações, como hidrocefalia, que resulta de tumores de células gigantes da linha média. Em um ensaio clínico randomizado controlado, o tratamento com everolimo (10 mg/dia) reduziu o tamanho dos angiomiolipomas em 42% dos participantes que receberam o medicamento ativo, em comparação a 0% daqueles que receberam placebo.[A1] Everolimo titulado para 9 a 15 ng/mℓ como terapia adjuvante também consegue reduzir a frequência de crises de início focal resistentes ao tratamento.[A2] Everolimo titulado para uma concentração de 5 a 15 ng/mℓ também foi eficaz em reduzir em pelo menos 50% o tamanho do astrocitoma subependimário de células gigantes em 35% dos participantes que receberam o fármaco ativo, em comparação a 0% daqueles que receberam

placebo.[A3] Em doses semelhantes, o everolimo também consegue alterar a anisotropia fracionada e a difusividade radial, sugerindo que o defeito genético do complexo da esclerose tuberosa no cérebro pode ser modificado farmacologicamente. A rapamicina a 1% tópica é um tratamento seguro e eficaz para os angiofibromas faciais, observados em cerca de 75% dos pacientes.[A4] RM do cérebro seriada e rastreamento por meio de ultrassonografia renal são indicados para alguns pacientes, porque os tumores benignos desses órgãos podem aumentar rapidamente. O aconselhamento genético é uma parte importante do manejo.

## Síndrome de Sturge-Weber

A síndrome de Sturge-Weber é um distúrbio esporádico caracterizado por nevos vasculares faciais, epilepsia, comprometimento cognitivo e, às vezes, hemiparesia, hemianopsia ou glaucoma, mais comumente associado à mutação somática no gene *GNAQ* (cromossomo 9q21).[17] A característica do SNC desse distúrbio é a angiomatose capilar da pia-máter. Calcificações corticais cerebrais geralmente são observadas em uma distribuição pericapilar e são progressivas. A maioria dos pacientes com síndrome de Sturge-Weber tem epilepsia. De modo geral, o diagnóstico se baseia no achado de um nevo facial (Figura 389.4), que se manifesta como mancha vinho do Porto (malformação vascular) típica, e as imagens confirmatórias em uma RM cerebral com contraste exibem realce leptomeníngeo.

Exames oftalmológicos regulares são necessários em razão do risco de glaucoma. O tratamento geralmente é voltado para a epilepsia, que pode ser intratável do ponto de vista clínico. Em pacientes com epilepsia intratável e hemiplegia de início infantil, a hemisferectomia pode melhorar as convulsões e o desfecho neurodesenvolvimental.

**FIGURA 389.4** **Síndrome de Sturge-Weber.** Esse paciente apresenta um hemangioma capilar difuso clássico na distribuição dos ramos oftálmico, nasociliar e maxilar do nervo trigêmeo. A lesão se estende para trás sobre os dois terços anteriores do centro da cabeça. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 2nd ed. London: Mosby; 1996.)

## Doença de von Hippel-Lindau

A doença de von Hippel-Lindau (*i. e.*, angiomatose do SNC) é uma condição autossômica dominante causada por um defeito em um gene supressor de tumor (*VHL*) no cromossomo 3p25-p26.[18] É caracterizada por angiomas retinianos, hemangioblastomas cerebrais (geralmente cerebelares) e da medula espinal, carcinomas de células renais, tumores do saco endolinfático, feocromocitomas, cistadenomas papilares do epidídimo, angiomas hepáticos e renais e cistos do pâncreas, rim, fígado e epidídimo. Ambos os sexos são afetados igualmente.

Os sintomas surgem tipicamente durante a terceira ou quarta década de vida. A inflamação da retina com exsudato, hemorragia e descolamento da retina a partir dos angiomas da retina costuma preceder as queixas cerebelares, mas a ordem não é constante. Os achados oculares são inespecíficos e o descolamento de retina pode mascarar a lesão subjacente. Cefaleia, vertigem e vômitos são resultantes dos tumores cerebelares. Sinais cerebelares, como ataxia, disdiadococinesia e dismetria, são comuns. Raros pacientes apresentam sintomas da medula espinal ou lesões viscerais ou podem ter perda auditiva por tumores do saco endolinfático.

O diagnóstico clínico é estabelecido se o paciente apresentar mais de um hemangioblastoma do SNC, um hemangioblastoma com manifestação visceral da doença ou manifestação da doença e história familiar conhecida. A testagem genética molecular detecta mutações no gene *VHL* em quase 100% dos indivíduos afetados.

Para pacientes com a doença de von Hippel-Lindau e para aqueles com mutação em *VHL* causadora da doença, o acompanhamento é recomendado por meio de exame oftalmológico anual, monitoramento da pressão arterial anual, medição de metabólitos de catecolaminas urinárias iniciada aos 5 anos em famílias com feocromocitoma e ultrassonografia abdominal anual a partir dos 16 anos, com avaliação de lesões suspeitas por tomografia computadorizada ou RM. O tratamento é sintomático. Descolamentos e tumores da retina recebem terapia a *laser*. Grandes tumores cerebrais (ver Capítulo 180), carcinomas de células renais (ver Capítulo 187), feocromocitomas (ver Capítulo 215), tumores epididimários (ver Capítulo 190) e tumores do saco endolinfático são tratados cirurgicamente; tumores menores do SNC podem ser tratados por meio de radiocirurgia (Gamma Knife®). Pazopanibe, que é um inibidor da tirosinoquinase que inibe a angiogênese, pode ser útil para pacientes com lesões progressivas.[19]

A1. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre,

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:817-824.

A2. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.

A3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:125-132.

A4. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, et al. Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex: the TREATMENT randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:773-780.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hong SJ, Bernhardt BC, Caldairou B, et al. Multimodal MRI profiling of focal cortical dysplasia type II. *Neurology*. 2017;88:734-742.
2. Segel R, Ben-Pazi H, Zeligson S, et al. Copy number variations in cryptogenic cerebral palsy. *Neurology*. 2015;84:1660-1668.
3. Nahm NJ, Graham HK, Gormley ME Jr, et al. Management of hypertonia in cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:57-64.
4. Romero DM, Bahi-Buisson N, Francis F. Genetics and mechanisms leading to human cortical malformations. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;76:33-75.
5. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Cerebellar and brainstem malformations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016;26:341-357.

6. Khalsa SSS, Geh N, Martin BA, et al. Morphometric and volumetric comparison of 102 children with symptomatic and asymptomatic Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;21:65-71.
7. Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari malformation type 1: a systematic review of natural history and conservative management. *World Neurosurg*. 2017;104:213-219.
8. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-19.
9. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015;313:1534-1540.
10. Velikonja T, Fett AK, Velthorst E. Patterns of nonsocial and social cognitive functioning in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019. [Epub ahead of print.]
11. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;392:508-520.
12. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-17.
13. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpaa RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016;34:1978-1986.
14. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375:2550-2560.
15. Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, et al. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:29-39.
16. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Ann*. 2017;46:e166-e171.

17. Rosser T. Neurocutaneous disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24:96-129.
18. Dornbos D 3rd, Kim HJ, Butman JA, et al. Review of the neurological implications of von Hippel-Lindau disease. *JAMA Neurol*. 2018;75:620-627.
19. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1351-1359.

**Um jovem de 18 anos com mais de 10 manchas café com leite, sardas axilares e história familiar de neurofibromatose tipo 1 procurou recentemente seu consultório. Ele está normal. Qual das seguintes alternativas deve ser realizada como parte da vigilância de rotina para complicações da neurofibromatose do tipo 1?**

- A. RM cerebral anual.
- B. Exame físico anual com aferição da pressão arterial.
- C. Eletrocardiograma anual.
- D. Avaliação ortopédica anual.
- E. Exame oftalmológico anual.

Concluir questão

**Um jovem de 21 anos com esclerose tuberosa foi diagnosticado recentemente com um astrocitoma subependimário de células gigantes. Qual dos seguintes tratamentos deve ser considerado para reduzir o crescimento desse tumor?**

- A. Everolimo.
- B. Bevacizumabe.
- C. Rituximabe.
- D. Ciclofosfamida.
- E. Derivação ventriculoperitoneal.

Concluir questão

390

# DISTÚRBIOS AUTÔNOMOS E TRATAMENTO

WILLIAM P. CHESHIRE JR.

Abaixo do nível de percepção consciente, o sistema nervoso autônomo regula continuamente as funções corporais para manter a homeostase e responder ao estresse. Muitas doenças comprometem as respostas autônomas e, por sua vez, afetar as funções cardiovasculares, térmicas, metabólicas, gastrintestinais, urinárias, reprodutivas ou de outros órgãos. Os exemplos incluem lesões cerebrais que envolvem a rede autônoma central, distúrbios que danificam os nervos periféricos e doenças sistêmicas ou substâncias que afetam os neurônios autônomos.

## EPIDEMIOLOGIA

A manifestação incapacitante de insuficiência autônoma mais frequente é a hipotensão ortostática, que aumenta em prevalência com o envelhecimento e está associada à diminuição da capacidade funcional e a um risco duas vezes maior de quedas (ver Capítulos 21 e 22). A prevalência é de cerca de 5% em idosos que deambulam, 30% em todas as pessoas com mais de 75 anos e superior a 50% em indivíduos fragilizados que vivem em casas de repouso.

A síncope neuromediada, também denominada *vasodepressora* ou *síncope vasovagal* (ver Capítulo 56), é um fenômeno episódico, com prevalência ao longo da vida de cerca de 20%.[1] Vários tipos de síncope situacional, que podem ocorrer em resposta a estresse emocional, micção, defecação, tosse, estimulação do seio carotídeo e outros fatores, são fenômenos episódicos.

Diabetes melito (ver Capítulo 216) é a causa mais comum de neuropatia autônoma no mundo desenvolvido. Dentro de 10 a 15 anos após o início do diabetes, evidências laboratoriais de neuropatia autônoma podem ser detectadas em 25 a 30% dos pacientes.[2] Hipotensão ortostática sintomática ocorre em cerca de 5% dos pacientes diabéticos (ver Capítulo 216).

## BIOPATOLOGIA

O sistema nervoso autônomo periférico compreende três divisões principais: (1) o efluxo simpático, que se projeta a partir dos segmentos toracolombares da medula espinal; (2) o efluxo parassimpático, que se projeta a partir dos nervos cranianos III, VII, IX e X e dos segmentos espinais sacrais; e (3) os plexos ganglionares entéricos, intrínsecos à parede do intestino. As respostas simpática e parassimpática, embora geralmente antagônicas, podem ser localizadas e nem sempre são igualmente contrabalançadas.

A desnervação noradrenérgica simpática causa hipotensão ortostática, que é uma marca registrada dos distúrbios autônomos e que incapacita um paciente de contrair o leito vascular esplâncnico e periférico em resposta ao acúmulo do volume de sangue no compartimento inferior do organismo (300 a 800 mℓ) quando está em pé em razão da gravidade. A insuficiência noradrenérgica simpática também pode comprometer a dilatação pupilar, a taquicardia em resposta ao exercício ou hipotensão, a mobilização de substratos energéticos e a função erétil masculina.

A desnervação colinérgica simpática prejudica a sudorese. Em geral, os pacientes reclamam da sudorese excessiva, mas geralmente eles não notam anidrose, o que é mais preocupante porque pode predispor ao estresse por calor ou insolação (ver Capítulo 101).[3] A denervação parassimpática pode, dependendo do local da lesão, prejudicar a constrição pupilar, a secreção lacrimal ou salivar, bradicardia reflexa ou a contração do músculo detrusor da bexiga.

## DISTÚRBIOS CEREBRAIS

Muitas doenças podem interromper a função autônoma central no nível do hipotálamo, do bulbo ventrolateral, do núcleo do trato solitário, do núcleo parabraquial, da substância cinzenta periaquedutal, da amígdala e do córtex insular ou pré-frontal. O resultado pode ser hipofunção ou hiperfunção autônoma (Tabela 390.1).[4]

A insuficiência autônoma geral ocorre em distúrbios neurodegenerativos caracterizados por acúmulo neuronal anormal (distúrbios com corpúsculos de Lewy [ver Capítulo 374], incluindo doença de Parkinson [ver Capítulo 381]) ou acúmulo glial (atrofia de múltiplos sistemas) de alfassinucleína. A mais grave é a atrofia de múltiplos sistemas, na qual a insuficiência autônoma acompanha o parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager; ver Capítulo 381) ou ataxia cerebelar (ver Capítulo 382).[5,6]

| **Tabela 390.1** | Disautonomias encefálicas. |
|---|---|
| Insuficiência autônoma | Atrofia de múltiplos sistemas<br>Demência com corpúsculos de Lewy<br>Doença de Parkinson |
| Desregulação autônoma | Tempestades autônomas<br>Cardiomiopatia de takotsubo<br>Taquicardia ou bradicardia<br>Hipertensão neurogênica<br>Bexiga hiperativa |

Outros distúrbios cerebrais comprometem respostas autônomas individuais ou, ao liberar a inibição das funções a jusante, dar origem à hiperatividade autônoma. A doença da substância branca de pequenos vasos cerebrais pode estar associada a bexiga hiperativa (ver Capítulo 23). Danos bilaterais aos barorreceptores carotídeos, que sinalizam alterações da pressão arterial no núcleo do trato solitário no tronco encefálico, causam uma síndrome de desaferenciação central, caracterizada por hipertensão

volátil e hipotensão ortostática. Alguns acidentes vasculares encefálicos insulares desestabilizam o equilíbrio regulador do simpático e, ocasionalmente, contribuem para eventos cardíacos adversos. As crise convulsivas (ver Capítulo 375) originadas da parte mesial do lobo temporal podem induzir taquicardia ictal ou, mais raramente, bradicardia ou assistolia. Lesões de bulbo podem desencadear hipertensão, hipotensão ortostática ou síncope. A isquemia ou compressão bulbar pode causar hipertensão neurogênica aguda (resposta de Cushing). O infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg) desencadeia tipicamente a síndrome de Horner ipsilateral e, ocasionalmente, bradicardia, hipertensão aguda, hipotensão em decúbito dorsal ou hipoventilação central.

Condições catastróficas, como hemorragia subaracnóidea (ver Capítulo 380), traumatismo cranioencefálico (ver Capítulo 371), estado de mal epiléptico (ver Capítulo 375) ou hidrocefalia aguda com aumento da pressão intracraniana, podem estimular profundamente as respostas simpáticas com consequências cardiovasculares. Essas tempestades simpáticas paroxísticas são caracterizadas por hiperatividade simpática episódica com hipertensão, taquicardia, hiperventilação, dilatação pupilar, rubor e diaforese.

As respostas autônomas estão intimamente ligadas aos estados emocionais via amígdala, córtex da ínsula e giro cingulado anterior. O estresse extremo que gera um pico de catecolaminas pode causar cardiomiopatia de takotsubo, uma síndrome tipicamente reversível de disfunção ventricular esquerda (ver Capítulo 54).

## DISTÚRBIOS DA MEDULA ESPINAL

Lesões da medula espinal (ver Capítulo 372), sejam compressivas, sejam desmielinizantes, vasculares ou neoplásicas, comumente resultam em bexiga hiperativa (ver Capítulo 23), com sintomas de polaciuria, urgência, e às vezes, incontinência. As lesões que envolvem os segmentos da medula sacral ou cauda equina resultam em bexiga hipoativa com esvaziamento incompleto, incontinência por excesso de fluxo, atonia do esfíncter e disfunção sexual.

Nos casos de lesões da medula espinal acima do nível da saída simpática esplâncnica em T5, o surgimento de fibras aferentes nos cornos dorsais toracolombares e a necrose das conexões descendentes da substância branca para neurônios pré-ganglionares simpáticos resultam em disreflexia autônoma. Nesses pacientes, fortes estímulos sensoriais periféricos, como distensão da bexiga ou do intestino, podem induzir um estado reversível de hiper-responsividade simpática, que pode se manifestar com hipertensão, sudorese, rubor ou cefaleia.

## NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

A disfunção autônoma pode surgir no nível dos gânglios autonômos ou dos nervos periféricos (Tabela 390.2). Os nervos autonômos periféricos, em geral, são de pequeno calibre e não mielinizados ou pouco mielinizados. As neuropatias periféricas que envolvem seletivamente fibras nervosas finas podem desencadear várias combinações de sinais e sintomas sensitivos, simpáticos ou parassimpáticos.

A neuropatia diabética (ver Capítulo 216) envolve os nervos autonômos precocemente em sua evolução, e cerca de 20% dos pacientes avançam para uma neuropatia autônoma cardiovascular clinicamente aparente. A sobrecarga glicêmica parece representar um *continuum* de risco, porque alguns pacientes com regulação da glicose prejudicada ou diabetes recém-diagnosticado podem já apresentar evidências de neuropatia de fibras finas. Outra disautonomia periférica é a insuficiência autônoma pura, uma alfassinucleinopatia que se apresenta insidiosamente com insuficiência autônoma generalizada e grave como a única característica clínica.[6b]

Os distúrbios neurológicos autoimunes incluem a síndrome de Guillain-Barré, na qual anticorpos antigangliosídeos medeiam uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda que pode estar associada a taquicardia, instabilidade da pressão arterial e distúrbios pupilomotores, sudomotores e vasomotores (ver Capítulo 392). A pandisautonomia aguda se desenvolve drasticamente em um período de dias a semanas como insuficiência simpática e parassimpática combinada a dismotilidade gastrintestinal e, em contraste com a síndrome de Guillain-Barré, poupa os nervos somáticos. Uma infecção antecedente

(presumivelmente viral) é relatada em cerca de 50% dos casos. O achado, em muitos desses pacientes, de anticorpos contra receptores nicotínicos da acetilcolina nos gânglios autonômos estabeleceu a designação de ganglionopatia autônoma autoimune como uma entidade patológica definível.

A neuromiotonia autoimune caracteriza-se por hiperexcitabilidade do nervo periférico, insônia, *delirium* e disautonomia proeminente com hiperidrose e intolerância ortostática. A maioria dos pacientes apresenta anticorpos contra os canais de potássio dependentes de voltagem (ver Capítulo 394).

| **Tabela 390.2** | Algumas causas de neuropatia autônoma periférica. |
|---|---|
| Metabólicas | Diabetes melito<br>Álcool<br>Porfiria aguda intermitente<br>Uremia |
| Autoimunes | Ganglionopatia autônoma autoimune<br>Síndrome de Guillain-Barré<br>Paraneoplásica<br>Síndrome de Morvan<br>Síndrome miastênica de Lambert-Eaton<br>Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica<br>Síndrome de Sjögren<br>Lúpus eritematoso sistêmico<br>Doenças mistas do tecido conjuntivo |
| Paraproteinêmicas | Amiloidose |

| | |
|---|---|
| Nutricionais | Deficiência de cianocobalamina<br>Deficiência de tiamina<br>Neuropatia sensível ao glúten |
| Tóxicas | Metais pesados<br>Solventes orgânicos<br>Organofosforados<br>Vacor[a]<br>Acrilamida |
| Induzidas por medicamentos | Cisplatina<br>Vincristina<br>Amiodarona<br>Metronidazol<br>Per-hexilina[b]<br>Paclitaxel |
| Infecciosas | Vírus da imunodeficiência humana<br>Hanseníase<br>Doença de Chagas<br>Botulismo<br>Difteria<br>Doença de Lyme |
| Genéticas | Neuropatias hereditárias sensitivas e autônomas dostipos I, II, III, IV, V<br>Doença de Fabry |
| Idiopáticas | Síndrome de Adie<br>Síndrome de Ross |

Neuropatia colinérgica aguda

Anidrose idiopática crônica

Esclerose lateral amiotrófica

[a] N.R.T.: Rodenticida cuja comercialização foi suspensa em 1979.

[b] N.R.T.: Medicamento não disponível no Brasil.

As neuropatias autônomas paraneoplásicas, que podem anteceder o diagnóstico de doença maligna, constituem um epifenômeno raro de malignidade, mais frequentemente o câncer de pulmão de pequenas células (ver Capítulo 182),[7] e podem ocorrer também associadas a outros cânceres. O anticorpo paraneoplásico mais comumente encontrado é o anticorpo nuclear antineuronal tipo 1 (ANNA-1 ou anti-Hu), que se liga a uma família de 35 a 40 kDa de proteínas de ligação de RNA nuclear neuronal, incluindo aquelas de gânglios autonômos e entéricos. Os anticorpos contra proteína mediadora da resposta à colapsina (CRMP-5 ou anti-CV2) também foram associados à neuropatia autônoma paraneoplásica. A disautonomia ocorre em aproximadamente 10 a 30% dos pacientes com ANNA-1 e em 30% daqueles com soropositividade para CRMP-5. O câncer de pulmão de pequenas células (ver Capítulo 182) foi encontrado em mais de 80% dos pacientes soropositivos para ANNA-1 ou CRMP-5.

A amiloidose (AL) (ver Capítulo 179) resulta da deposição focal de proteínas fibrilares insolúveis organizadas em configurações de folha betapregueada no espaço extracelular de vários tecidos, que podem incluir a vasculatura de nervos autonômicos periféricos e gânglios simpáticos. A neuropatia amiloide se manifesta, tipicamente, como uma neuropatia sensitiva distal dolorosa e autônoma grave de fibra fina. A disfunção autônoma quase sempre ocorre na AL primária (cadeia leve amiloide), doença associada à cadeia leve da imunoglobulina, e na amiloidose hereditária,[8] mas apenas raramente na amiloidose reativa ou AA (amiloide A).

Entre as neuropatias infecciosas, o tétano (ver Capítulo 280) causa hiperatividade simpática em um terço dos pacientes em razão da exotoxina tetanospasmina, que é captada pelos terminais nervosos periféricos e transportada através das junções sinápticas para atingir o sistema nervoso

central. Lá, ela se liga aos gangliosídeos nas junções pré-sinápticas, para desinibir os neurônios pré-ganglionares, e danifica os núcleos autonômos do tronco encefálico. A hiperatividade simpática resulta em hipertensão ou hipotensão lábil ou persistente, taquiarritmias, vasoconstrição periférica, febre e sudorese profusa. A neuropatia diftérica (ver Capítulo 276) desencadeia fraqueza bulbar e pode estar associada ao comprometimento cardiovagal, mas, em geral, não à hipotensão ortostática.

A neuropatia colinérgica aguda do botulismo (ver Capítulo 280) ocorre juntamente com paralisia bulbar e neuromuscular generalizada 12 a 36 horas após a ingestão de alimentos contaminados pela bactéria anaeróbia gram-positiva *Clostridium botulinum*. A toxina botulínica liga-se com alta afinidade aos receptores pré-sinápticos dos terminais nervosos colinérgicos e inibe a liberação de acetilcolina, bloqueando assim a transmissão neuromuscular e autônoma colinérgica. As manifestações autônomas incluem anidrose, olhos e boca secos, íleo paralítico, dilatação gástrica, retenção urinária e, às vezes, hipotensão ortostática com pressão arterial e tônus vasomotor flutuantes.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana comumente causa distúrbios autonômos, principalmente em seus estágios avançados. As manifestações podem incluir hipotensão ortostática, taquicardia, disfunção urinária, disfunção erétil, diarreia e defeitos de condução cardíaca. Infiltrados inflamatórios mononucleares perivasculares e degeneração neuronal em espécimes de biopsia de gânglios simpáticos sugerem uma patogênese autoimune.

A doença de Chagas (ver Capítulo 326) causa uma neuropatia predominantemente parassimpática, caracterizada por megaesôfago, megaduodeno e megacólon, bem como insuficiência cardiovascular simpática com cardiomegalia e defeitos de condução. A neuropatia autônoma se desenvolve de anos a décadas após a infecção primária pelo *Trypanosoma cruzi*.

A hanseníase (ver Capítulo 310), uma das causas mais comuns de neuropatia em todo o mundo, frequentemente causa neuropatia autônoma periférica como resultado de uma reação imune contra o *Mycobacterium leprae*. A anidrose focal ocorre em áreas de pele hipopigmentada e

hipoestésica. Desnervação cardíaca e hipotensão ortostática já foram descritas.

As deficiências nutricionais que levam à neuropatia autônoma incluem a neuropatia alcoólica, que é uma degeneração axonal idêntica à do beribéri, causada pela deficiência de tiamina (ver Capítulo 388). As partes distais do nervo vago são afetadas precocemente, podendo a hipotensão ortostática ocorrer em estágios mais avançados. A degeneração combinada subaguda da deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 205) resulta em degeneração axonal e às vezes se manifesta como hipotensão ortostática. Neuropatia autônoma foi descrita em alguns casos de doença celíaca (ver Capítulo 131).

Notável entre as neuropatias hereditárias sensitivas e autônomas, está a disautonomia familiar, um distúrbio autossômico recessivo ligado a mutações no gene da proteína associada à quinase I-κB (*IKBKAP*). Ocorre em cerca de 1 em 3.600 nascidos vivos de pais de ascendência judia Asquenaze. As crianças afetadas choram sem lágrimas, se alimentam mal, não têm papilas fungiformes linguais, apresentam reflexos patelares deprimidos e estão sujeitas a hipotensão ortostática e tempestades autônomas em razão do comprometimento dos neurônios aferentes de barorreflexos. A síndrome de Holmes-Adie, que consiste em pupilas tônicas com reflexos tendinosos assimétricos ou ausentes, foi descrita em pacientes com síndrome de Ross, uma disautonomia parcial que consiste na tríade clínica de pupilas tônicas unilaterais ou bilaterais, hiporreflexia tendínea e anidrose corporal segmentar.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Alguns pacientes apresentam insuficiência autônoma generalizada, enquanto outros, disfunção autônoma regional ou seletiva de um sistema. A hipotensão ortostática sem taquicardia compensatória (ver Capítulo 56) é a marca registrada da insuficiência autônoma generalizada. Em geral, é pior pela manhã e agravada por desidratação, descondicionamento, ficar em pé por um período prolongado, esforço físico, calor, ingestão de carboidratos ou menstruação. Os primeiros sintomas geralmente incluem tontura ao acordar de manhã ou após um banho quente, exercícios físicos ou uma

refeição farta. A hipotensão ortostática neurogênica costuma ser acompanhada por hipertensão em decúbito dorsal, e a diminuição diurna normal da pressão arterial durante o sono é revertida. Outros sintomas comuns incluem disfunção erétil, diminuição da sudorese, boca seca, constipação intestinal e disfunção da bexiga. A gastroparesia (ver Capítulo 127) pode se manifestar como saciedade precoce, náuseas, anorexia, distensão abdominal e, às vezes, dor e perda de peso. A dismotilidade intestinal pode causar constipação intestinal grave (ver Capítulo 127).

Os sintomas autonômos podem ou não refletir um distúrbio do sistema nervoso autônomo. O transtorno do pânico (ver Capítulo 369), por exemplo, manifesta seus sintomas por meio de um sistema nervoso autônomo que funciona normalmente. Alguns pacientes apresentam disautonomia funcional, na qual uma condição clínica ou psicossomática prejudica a função autônoma normal na ausência de déficit neurológico estrutural conhecido. Os exemplos incluem síncope neuralmente mediada (ver Capítulo 56), síndrome do intestino irritável (ver Capítulo 128) e algumas formas de intolerância ortostática e dor.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação clínica da disfunção autônoma começa por uma anamnese detalhada. Os distúrbios autonômos são bastante diversos, por isso é útil reconhecer quais sistemas orgânicos estão afetados; distinguir se os sinais e sintomas são resultado de hipo ou hiperfunção; averiguar os fatores que melhoram ou pioram os sintomas; e então avaliar a evolução, a gravidade e o impacto dos sintomas nas funções diárias do paciente. Os fenômenos progressivos ou episódicos precisam ser distinguidos das condições crônicas e estáveis.

### Avaliação à beira do leito

A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser aferidas com o paciente em decúbito dorsal e novamente após ficar em pé por 1 a 3 minutos e correlacionadas aos sintomas. A hipotensão ortostática é definida como redução na pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na pressão arterial diastólica de pelo menos 10 mmHg, com ou sem sintomas,

dentro de 1 a 3 minutos após adotar a posição ortostática. As aferições realizadas imediatamente ao levantar-se podem ser enganosas, porque pessoas jovens saudáveis sem hipotensão ortostática às vezes apresentam hipotensão transitória que regride em 30 segundos após terem se levantado. A hipotensão ortostática neurogênica geralmente é mantida quando adotada a postura ortostática. Exceto em pacientes tratados com betabloqueadores, a hipotensão ortostática sem taquicardia reflexa é evidência de insuficiência adrenérgica generalizada. Se ocorrer taquicardia reflexa, deve-se considerar desidratação ou ingurgitamento venoso excessivo.

Alguns pacientes com intolerância ortostática quando em pé apresentam um aumento anormal da frequência cardíaca, em vez da redução da pressão arterial. A síndrome de taquicardia postural[9] é definida como o aumento sustentado da frequência cardíaca em mais de 30 bpm em adultos (40 bpm em adolescentes) e quase sempre superior a 120 bpm quando em pé.

## Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais apropriados dependem do tipo e da distribuição da disfunção autônoma. As solicitações podem incluir hemograma completo, glicose em jejum, eletrólitos, cortisol matinal, teste de função tireoidiana, nível de vitamina $B_{12}$, eletroforese de proteína sérica e, quando indicado, marcadores autoimunes.

Em um paciente com neuropatia autônoma, a soropositividade de anticorpos para o receptor ganglionar neuronal alfa-3 de acetilcolina é diagnóstica de ganglionopatia autônoma autoimune. O exame de rastreamento mais sensível para feocromocitoma é o nível de metanefrina livre no plasma (ver Capítulo 215). A manometria e os estudos cintilográficos são úteis no diagnóstico da dismotilidade gastrintestinal. Volumes residuais pós-esvaziamento ou estudos urodinâmicos podem esclarecer os padrões de disfunção da bexiga urinária (ver Capítulo 23). A suspeita de amiloidose pode exigir biopsia (ver Capítulo 179).

O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (ver Capítulo 70), em geral por um período de 24 horas, é útil para detectar padrões de hipertensão noturna, hipotensão pós-prandial e hipertensão lábil de insuficiência barorreflexa. A função adrenérgica é avaliada pelo teste de

inclinação ortostática (ver Capítulo 56) ou pelas respostas da pressão arterial batimento a batimento à manobra de Valsalva. A função cardiovagal é avaliada pela análise da variação da frequência cardíaca. A disfunção sudomotora, que costuma ser um sinal de envolvimento autonômico nas neuropatias de fibras finas,[10] pode ser avaliada tanto dede maneira funcional, por teste de reflexo do axônio sudomotor quantitativo, quanto estrutural, por biopsia epidérmica por meio do exame da densidade das fibras nervosas.

## TRATAMENTO

O tratamento se inicia com a educação dos pacientes sobre a fisiologia da condição subjacente, ajudando-os a evitar exacerbações e a controlar seus sintomas. Pacientes idosos podem praticar exercícios físicos regulares para compensar parte do declínio da função autônoma associado à idade. Devem-se realizar esforços para tratar a causa subjacente de uma neuropatia autônoma. O bom controle da glicose em pacientes com diabetes melito (ver Capítulo 216) reduz a taxa de complicações, incluindo neuropatia.

Os medicamentos nem sempre são indicados. Em alguns casos, medicamentos prescritos ou suplementos de venda livre são a causa dos sintomas autonômos e devem ser examinados com cuidado. A hiperidrose pode melhorar com a redução ou eliminação de opioides ou inibidores de recaptação de serotonina e a anidrose, com a descontinuação de quaisquer medicamentos com efeitos anticolinérgicos.

No tratamento da hipotensão ortostática, o primeiro passo é reduzir ou eliminar, se apropriado, medicamentos anti-hipertensivos, diuréticos ou antagonistas do receptor α. Os objetivos do tratamento são aumentar o tempo que o paciente consegue ficar em pé sem desenvolver sintomas ortostáticos e, ao mesmo tempo, evitar hipertensão excessiva em decúbito. A hipotensão ortostática leve geralmente responde a medidas conservadoras, como aumento da hidratação oral (2 a 2,5 ℓ/dia),

ingestão de bebidas esportivas e adição de sal na dieta ou comprimidos de sódio para aumentar a ingestão diária de sal para 10 a 20 g. Repouso prolongado na cama e medicamentos que possam potencialmente exacerbar a hipotensão ortostática devem ser evitados, se possível. A elevação da cabeceira da cama em 10 a 15 cm pode melhorar a tolerância ortostática em alguns pacientes, o que reduz a natriurese noturna e estimula a liberação de renina. O tratamento com *bolus* de água (beber aproximadamente 470 mℓ de água potável) pode aumentar a pressão arterial sistólica em pacientes com hipotensão ortostática em 20 mmHg por 1 a 2 horas por um reflexo simpático.[11] Esclarecimento sobre manobras físicas (cruzar as pernas, agachar, inclinar-se para a frente ou colocar um pé em uma cadeira) pode ajudar os pacientes a aumentar o retorno venoso ao coração e melhorar a tolerância ortostática, ativando os músculos das pernas. Meias compressivas (que podem ser pouco toleráveis em climas quentes) são efetivas se forem bem ajustadas, e a compressão abdominal também é útil. A hipotensão pós-prandial pode ser controlada pela divisão das refeições para evitar grandes cargas de carboidratos.

Atualmente, estão aprovados pela FDA dois medicamentos para o tratamento da hipotensão ortostática neurogênica grave: midodrina (5 a 10 mg, 3 vezes/dia), que contrai os vasos de capacitância,[A1] e droxidopa[a] (100 a 600 mg, 3 vezes/dia), que é um sintético ativo por via oral precursor da norepinefrina.[A2] Frequentemente usados, mas ainda não aprovados pela Food and Drug Administration, são a fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg/dia), para expandir o volume plasmático e sensibilizar os receptores alfa-adrenérgicos vasculares periféricos;[A3] e a piridostigmina (30 a 60 mg, 2 a 3 vezes/dia), para aumentar o fluxo ganglionar simpático.[A4] A piridostigmina apresenta um efeito pressor mais modesto, mas é menos problemática em termos de hipertensão supina. Essas medidas farmacológicas apresentam um benefício variável, e alguns pacientes interrompem seu uso em decorrência da falta de melhora sintomática ou pelo desenvolvimento de

reações adversas.[12] Os inibidores da aldose redutase (p. ex., epalrestate [50 mg, 3 vezes/dia]) podem fornecer algum benefício para pacientes com neuropatia autônoma cardiovascular diabética. Tafamidis, um estabilizador de transtirretina a 20 mg/dia, demonstrou segurança e eficácia em retardar a progressão da neuropatia amiloide transtirretina hereditária,[A5] e patisirana (um agente de interferência de RNA a 0,3 mg/kg a cada 3 semanas) também é eficaz para esses pacientes.[A6]

A hipertensão noturna pode ser minimizada evitando-se agentes pressores várias horas antes de deitar e elevando-se a cabeceira da cama. Em casos graves, pode ser necessário prescrever clonidina (0,1 mg), hidralazina (25 mg), nifedipino (10 mg), anlodipino (2,5 a 5 mg) ou adesivo de nitroglicerina (0,1 mg/h) na hora de dormir. A hipertensão paroxística em pacientes com denervação barorreflexa arterial pode melhorar com clonidina (0,1 mg, 3 vezes/dia VO ou por adesivo transdérmico).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico depende da natureza do distúrbio autonômo. Entre os pacientes com insuficiência autônoma pura, cerca de um terço desenvolverá demência com corpúsculos de Lewy, doença de Parkinson ou atrofia de múltiplos sistemas nos 5 ou mais anos seguintes.[13] A internação hospitalar por hipotensão ortostática aumenta a probabilidade de morte subsequente em cerca de 15%, mesmo após o ajuste de outros fatores de risco conhecidos.[14]

Os diagnósticos mais graves constituem a neuropatia autônoma amiloide, que pressagia uma sobrevida média de menos de 1 ano, e atrofia de múltiplos sistemas, cuja expectativa de vida estimada é de 7 a 9 anos. A neuropatia autônoma cardiovascular diabética está associada a risco aumentado de aproximadamente duas vezes para isquemia miocárdica silenciosa e mortalidade geral.

### Disfunção simpática regional

A disfunção simpática regional pode acompanhar dor, que, às vezes, ocorre após lesões de nervos periféricos. Por exemplo, a ativação simpática pode ocorrer como uma resposta fisiológica normal a qualquer estado doloroso.

A síndrome da dor regional complexa é caracterizada por dor neuropática intensa e contínua, desproporcional em intensidade, duração e distribuição para a sequela esperada decorrente do traumatismo no membro.[15] Cerca de 80% dos pacientes afetados são mulheres e cerca de 70% dos casos acometem os membros superiores.[16] Nessa síndrome, a alodinia (dor em resposta a estímulos normalmente não dolorosos, como toque leve ou frio) ou a hiperalgesia (aumento da sensibilidade a estímulos dolorosos) acompanham anormalidades vasomotoras ou sudomotoras cutâneas. As alterações vasomotoras se manifestam como vasodilatação com um membro quente, vermelho ou edemaciado, ou, de maneira alternativa, como vasoconstrição com um membro pálido e frio. Os achados sudomotores variam de hiperidrose regional a anidrose. Alterações distróficas regionais, como pele atrófica seca, cabelos esparsos ou ásperos, unhas quebradiças e osteopenia, também podem se desenvolver. Embora a disfunção simpática possa ser pronunciada, não parece causar a dor. Nessa condição, os mecanismos de dor e disfunção simpática não são completamente compreendidos e podem resultar de uma comunicação cruzada entre fibras nervosas periféricas regeneradas de maneira aberrante, expressão de novos receptores alfa-adrenérgicos em fibras nervosas sensitivas e glândulas sudoríparas, liberação de substância P e peptídios pró-inflamatórios no local da lesão e sensibilização das estruturas mediadoras da dor em vários níveis do sistema nervoso central.

A mobilização do membro afetado é de importância fundamental no tratamento precoce da síndrome dolorosa regional complexa. O objetivo principal da medicação analgésica ou anestesia regional no início do tratamento é facilitar a participação na fisioterapia, o que pode ser útil.[A7] Pequenos estudos descreveram melhora com o uso de bisfosfonatos (p. ex., alendronato, 40 mg VO ou 7,5 mg/dia IV), esteroides (p. ex., prednisona, 40 mg/dia, ou metilprednisolona, 8 mg, 4 vezes/dia inicialmente e reduzir gradualmente), dimetilsulfóxido (creme a 50%, 1 a 4 vezes/dia), clonidina peridural (300 a 700 μg/dia), baclofeno intratecal (25 a 75 μg/dia) e

estimulação da medula espinal epidural. A imunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) não é efetiva.[A8]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.

A2. Strassheim V, Newton JL, Tan MP, et al. Droxidopa for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:1933-1941.

A3. Schreglmann SR, Buchele F, Sommerauer M, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease—a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2017;24:545-551.

A4. Byun JI, Moon J, Kim DY, et al. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension. *Neurology*. 2017;89:1078-1086.

A5. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23:178-183.

A6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.

A7. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD010853.

A8. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:476-483.

[a]N.R.T.: Medicamento não disponível no Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Cheshire WP Jr. Syncope. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:335-358.
2. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, et al. Autonomic nervous system dysfunction: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1189-1206.
3. Cheshire WP Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Auton Neurosci*. 2016;196:91-104.
4. Guo L, Esler MD, Sari C, et al. Does sympathetic dysfunction occur before denervation in pure autonomic failure? *Clin Sci*. 2018;132:1-16.
5. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2015;372:249-263.
6. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018;211:15-25.

6b. Coon EA, Singer W, Low PA. Pure autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:2087-2098.

7. Ruelle L, Bentea G, Sideris S, et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: a systematic review of the literature part 4: neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. *Lung Cancer*. 2017;111:150-163.
8. Koike H, Nakamura T, Hashizume A, et al. Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in late-onset

transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2017;264:2293-2302.

9. Baker J, Racosta JM, Kimpinski K. Comparison of heart rate variability parameters to the autonomic reflex screen in postural orthostatic tachycardia syndrome and neurogenic orthostatic hypotension. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35:115-122.
10. Séne D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018;85:553-555.
11. Biaggioni I. The pharmacology of autonomic failure: from hypotension to hypertension. *Pharmacol Rev*. 2017;69:53-62.
12. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264:1567-1582.
13. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, et al. Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort. *Ann Neurol*. 2017;81:287-297.
14. Ricci F, Manzoli L, Sutton R, et al. Hospital admissions for orthostatic hypotension and syncope in later life: insights from the Malmö Preventive Project. *J Hypertens*. 2017;35:776-783.
15. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns Trauma*. 2017;5:1-14.
16. Petersen PB, Mikkelsen KL, Lauritzen JB, et al. Risk factors for post-treatment complex regional pain syndrome (CRPS): an analysis of 647 Cases of CRPS from the Danish Patient Compensation Association. *Pain Pract*. 2018;18:341-349.

**Mulher de 68 anos atualmente fumante e com histórico de 50 maços/ano de cigarros procura avaliação por causa de fadiga progressiva, dispneia e colapso, ao tentar ficar de pé há 2 meses. A pressão arterial aferida na posição deitada é 180/90 mmHg e a frequência cardíaca, 80 bpm. Quando ela se levanta, os sons de Korotkoff são inaudíveis, o mostrador do esfigmomanômetro automático indica "erro" e sua frequência cardíaca permanece em 80 bpm. Uma radiografia de tórax revela uma massa de 4 cm no lobo superior direito. Qual dos seguintes autoanticorpos tem maior probabilidade de ser encontrado nessa paciente?**

- A. Receptor ganglionar nicotínico de acetilcolina.
- B. Receptor nicotínico de acetilcolina.
- C. Canal de sódio dependente de voltagem.
- D. Canal de potássio dependente de voltagem.
- E. Anticorpo contra núcleos de neurônios.

Concluir questão

**Um homem de 48 anos previamente saudável que não faz uso de medicamentos apresenta história de 1 ano de fadiga progressiva após exercícios, tontura ao tomar banho e incapacidade de manter ereção. Sua pressão arterial é**

**136/68 mmHg em decúbito dorsal, 130/62 mmHg sentado e 90/54 mmHg em pé, com frequência cardíaca de 70 bpm em todas as posições. Qual dos seguintes exames laboratoriais seria útil para avaliar a insuficiência adrenérgica desse paciente?**

- A. Nível plasmático de metanefrina livre.
- B. Resposta da pressão arterial à massagem do seio carotídeo.
- C. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda periódica.
- D. Resposta da pressão arterial à expiração forçada.
- E. Resposta da frequência cardíaca à expiração forçada.

Concluir questão

**Um homem de 62 anos com diabetes melito há 10 anos desenvolveu recentemente tontura ao se levantar da cama todas as manhãs. Ele não apresentou sensações vertiginosas de movimento ou rotação. Seu único medicamento é metformina. A glicose capilar durante os sintomas era de 166 mg/dℓ. O exame neurológico mostra ausência de reflexo aquileu e diminuição do tato epicrítico abaixo da parte média da panturrilha. A pressão arterial aferida em decúbito dorsal é 170/88 mmHg, com frequência cardíaca de 74 bpm. Após 2 minutos em pé, a**

**pressão arterial é de 132/72 mmHg, sem sintomas, e a frequência cardíaca, de 76 bpm. Qual das seguintes recomendações de tratamento é a mais apropriada?**

- A. Betabloqueador metoprolol, 50 mg, 2 vezes/dia.
- B. Tansulosina, 0,4 mg, todas as manhãs.
- C. Meclizina.
- D. Um copo de suco de laranja todas as manhãs (240 mℓ).
- E. *Bolus* de água potável, todas as manhãs (470 mℓ).

Concluir questão

**Um homem de 27 anos que ficou paraplégico após uma lesão traumática na coluna vertebral no nível de T2 se queixa de cefaleias recorrentes, que ocorrem quase diariamente, persistem por 30 a 60 minutos e são acompanhadas por sudorese facial, rubor e elevação na pressão arterial de até 180/110 mmHg, mas sem sintomas visuais. O paciente classifica a intensidade das cefaleias como 9 em uma escala de 0 a 10. O ibuprofeno e a hidrocodona não proporcionaram alívio. A tomografia computadorizada do cérebro se apresenta normal. Qual das alternativas a seguir é a recomendação mais adequada?**

A. Ultrassonografia suprapúbica para avaliar a bexiga cheia.

B. Iniciar hidroclorotiazida para tratar a hipertensão.

C. Iniciar midodrina para tratar hipotensão ortostática.

D. Determinar a concentração urinária de ácido 5-hidroxi-indolacético para pesquisar carcinoide.

E. Determinação da concentração urinária de metanefrina para rastrear feocromocitoma.

Concluir questão

**Mulher de 42 anos na pré-menopausa relata sudorese excessiva frequente, difusa e embaraçosa que envolve o rosto, o pescoço, o tórax e as costas. A transpiração ocorre não apenas em resposta a exercícios e em climas quentes, mas também em repouso e em ambientes frios. Seus medicamentos são colírios de timolol para glaucoma, bupropiona para ansiedade e oxicodona para dor lombar crônica. Glicemia, função tireoidiana e hemograma completo estão normais. Qual das alternativas a seguir é a recomendação de tratamento mais adequada para a queixa da paciente?**

A. Agente anticolinérgico oral.

B. Alterar ou eliminar os medicamentos atuais.

- C. Repor o líquido perdido bebendo mais água.
- D. Injeções subcutâneas de toxina botulínica.
- E. Iontoforese de água corrente.

**Concluir questão**

# 391

# ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E OUTRAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR

PAMELA J. SHAW E MERIT E. CUDKOWICZ

## DEFINIÇÃO

As doenças dos neurônios motores (Tabela 391.1) constituem um grupo heterogêneo de distúrbios nos quais a perda seletiva da função dos neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores ou ambos resultam em comprometimento do controle do movimento voluntário.[1] No distúrbio adquirido mais comum do neurônio motor, a esclerose lateral amiotrófica (ELA), há comprometimento combinado dos neurônios motores superior e inferior. As características do envolvimento do neurônio motor inferior são perda muscular, fasciculações e paresia flácida, com reflexos tendinosos normais ou diminuídos. A disfunção do neurônio motor superior pode causar aumento do tônus muscular, clônus, fraqueza de distribuição piramidal e respostas plantares extensoras. Avanços recentes na genética molecular das doenças hereditárias do neurônio motor melhoraram sua classificação e aprimoraram o diagnóstico cuidadoso, o que é essencial para aconselhamento genético, orientação, tratamento e aconselhamento dos pacientes sobre o prognóstico.

| Tabela 391.1 | Classificação dos distúrbios do neurônio motor. |
|---|---|
| **DISTÚRBIOS COMBINADOS DOS NEURÔNIOS MOTORES SUPERIOR E INFERIOR** | |

Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

- Início adulto familiar
- Início juvenil familiar
- Esporádica
- Síndromes ELA-*plus*
  - ELA com demência frontotemporal
  - Complexo ELA-parkinsonismo-demência do Pacífico Ocidental

**DISTÚRBIOS DO NEURÔNIO DO MOTOR SUPERIOR**

Esclerose lateral primária

Paraplegias espásticas hereditárias

Neurolatirismo

Konzo

**DISTÚRBIOS DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR**

Hereditários

- Atrofias musculares espinais (AMEs)
  - AME proximal autossômica recessiva (associada a mutações *SMN*) dos tipos I a IV
  - Outras formas de AME não associadas a mutações *SMN*
  - Atrofias musculares espinais distais/neuropatias motoras hereditárias

Doença de Kennedy (neuropatia espinobulbar ligada ao X)

Deficiência de hexosaminidase (gangliosidose $GM_2$)

Adquiridos

Atrofias musculares espinais monomélicas focais e segmentares

Neuropatias motoras multifocais

Neuropatia axonal motora aguda (AMAN)

Síndrome pós-pólio

Síndrome pós-irradiação

Doenças infecciosas

Poliomielite aguda

Febre do Nilo Ocidental

Outras infecções virais (p. ex., enterovírus 71 e vírus da raiva)

Transtorno do neurônio motor associado ao vírus da imunodeficiência humana

Doença de Lyme

Doença de Creutzfeldt-Jakob (formas amiotróficas)

**DISTÚRBIOS DO SISTEMA MOTOR BULBAR**

Doença de Kennedy (neuropatia bulboespinal ligada ao X)

Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere

Doença de Fazio-Londe

| DISTÚRBIOS TÓXICOS DO NEURÔNIO MOTOR |
| --- |
| Neurolatirismo |
| Konzo |
| Intoxicação por metais pesados (chumbo, mercúrio) |
| Complexo ELA-parkinsonismo-demência do Pacífico Ocidental |
| Lesão do neurônio motor pós-irradiação |
| **DISTÚRBIOS DE HIPERATIVIDADE DO NEURÔNIO MOTOR** |
| Neuromiotonia |
| Síndrome da pessoa rígida |
| **DIVERSOS DISTÚRBIOS DO NEURÔNIO MOTOR** |
| Endocrinopatias (p. ex., hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipoglicemia) |
| Síndrome de deficiência de cobre |
| Síndrome de fasciculação-cãibra benigna |

## ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

### EPIDEMIOLOGIA

A ELA é um distúrbio neurodegenerativo que causa lesão progressiva e morte de neurônios motores inferiores do tronco encefálico e da medula espinal, bem como de neurônios motores superiores no córtex motor.[2] A ELA apresenta uma incidência de cerca de 2 por 100.000 e uma prevalência de 6 a 8 por 100.000. A incidência global é bastante uniforme, com exceção de alguns focos de alta incidência, como a ilha de Guam, no Pacífico

Ocidental. A doença afeta predominantemente indivíduos de meia-idade e idosos, com idade média de início de 55 a 60 anos, embora indivíduos mais jovens também possam ser acometidos. O aumento da idade, o sexo masculino (razão homem/mulher de aproximadamente 1,6:1) e a suscetibilidade genética são os únicos fatores de risco comprovados, embora pesquisas em andamento estejam avaliando os efeitos do atletismo/exercício físico e outros possíveis fatores de risco ambientais. Aproximadamente 90% dos casos de ELA ocorrem de maneira esporádica, mas 5 a 10% são familiares, geralmente com um modo de herança autossômico dominante.

## BIOPATOLOGIA

O processo de degeneração neuronal na ELA é complexo, com a identificação de mais de 40 genes de suscetibilidade à doença. Até o momento, as expansões intrônicas do hexanucleotídio GGGGCC no gene *C9ORF72* do cromossomo 9 constituem a causa genética identificada mais comum de ELA, sendo responsável por até 40 a 50% dos casos de ELA familiar e 7 a 10% da ELA esporádica. O acúmulo de evidências sugere que o processamento defeituoso do RNA provavelmente desempenhe um papel fundamental na patogênese da ELA *C9ORF72*, bem como de outros subtipos genéticos. A biopatologia da ELA-C9 ainda não foi completamente compreendida, mas o sequestro de proteínas de ligação de RNA por focos de RNA e o transporte nucleocitoplasmático alterado, que possibilita que o RNA em expansão se traduza em proteínas de repetição de dipeptídio no citoplasma, são claramente de importância fundamental.[3]

O subtipo da doença causado por mutações *SOD1* é responsável por 20% dos casos familiares de ELA e 2% de ELA em geral. *SOD1* mutante parece transmitir a propagação modelada de forma semelhante ao príon (ver Capítulo 387),[4] com esses agregados desencadeando uma interação complexa de vários processos patogênicos, incluindo estresse oxidativo, agregação de proteínas, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e transporte axonal prejudicado. Células não neuronais na vizinhança dos neurônios motores podem contribuir de maneira considerável para a lesão neuronal. Modelos de camundongos geneticamente modificados de ELA

relacionada com *SOD1* mostraram que os astrócitos normais podem proteger os neurônios motores que expressam *SOD1* mutante e que a remoção da expressão deste da micróglia ou dos astrócitos retarda a progressão da doença nesses modelos murinos. Astrócitos que expressam *SOD1* mutante exercem efeitos tóxicos em neurônios motores vizinhos por meio de mecanismos ainda não definidos.

A doença do neurônio motor familiar foi associada a mutações envolvendo alsina, senataxina, angiogenina, *VAPB*, dinactina, *TARDBP*, *TBK1*, *FUS*/*TLS* e vários outros genes.[5] Expansões polyQ de comprimento intermediário (27-33Q) na ataxina 2 são consideradas como um fator de risco para ELA em aproximadamente 5% dos pacientes. Foram descritas associações a alterações em pelo menos oito outros genes em casos que parecem esporádicos. Grandes estudos de associação do genoma combinado sugerem que variantes genéticas raras são responsáveis por 15 a 20% dos casos de ELA esporádica.[6]

## Patologia

Na necropsia, as características macroscópicas de ELA consistem em atrofia do giro pré-central cerebral, bem como esclerose e palidez dos tratos corticospinais da medula espinal. Pode-se observar adelgaçamento do nervo hipoglosso e das raízes espinais ventrais, e a atrofia muscular é óbvia. Microscopicamente, os pacientes com ELA tipicamente apresentam perda de pelo menos 50% dos neurônios motores espinais, bem como gliose astrocítica difusa na substância cinzenta da medula espinal. Por comparação, os neurônios motores no núcleo de Onuf na medula espinal sacral (que inervam os músculos do assoalho pélvico) e os núcleos motores dos nervos cranianos III, IV e VI (que controlam os movimentos dos olhos) apresentam-se relativamente preservados. Uma característica fundamental nos neurônios motores residuais é a presença de inclusões proteicas ubiquitinadas, que podem estar compactas ou semelhantes a novelos. A TDP-43 foi reconhecido como o principal constituinte proteico desses agregados. No córtex motor, há perda variável de neurônios motores superiores e gliose astrocitária. Nos tratos corticospinais descendentes, são observadas perda axonal, palidez da mielina e gliose. O músculo esquelético atrofiado mostra aglomerados de fibras atróficas angulares e

agrupamentos de fibras resultantes da denervação e reinervação em série. Atualmente, reconhece-se que a seletividade do processo da doença pelo sistema motor é relativa, podendo-se observar o envolvimento de partes extramotoras do sistema nervoso central, especialmente nas vias sensitivas e espinocerebelares, neurônios da substância negra e células granulares denteadas no hipocampo. Na variante da ELA causada por expansões de *C9ORF72*, a histopatologia característica do sistema extramotor exibe inclusões cerebelares e hipocampais, P62-positivas e TDP-43-negativas na imunocoloração. Algumas dessas inclusões compreendem proteínas dipeptídicas geradas pela tradução aberrante das repetições G4C2.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ELA caracteriza-se por uma combinação de degeneração do neurônio motor superior e inferior. A degeneração do neurônio motor inferior desencadeia fraqueza, atrofia e fasciculação do membro e da musculatura bulbar. As características da disfunção do neurônio motor superior incluem a presença incongruente de reflexos tendíneos vivos ou exaltados em um membro debilitado, aumento do tônus muscular e, às vezes, a presença do sinal de Babinski. A doença do neurônio motor superior bulbar causa paralisia pseudobulbar, com labilidade emocional, reflexo mentoniano vivo, lentidão dos movimentos repetitivos da língua e fala arrastada e com esforço. Fadiga e perda de peso também são sintomas comuns. Na doença em estágio terminal, a maioria dos pacientes apresenta características de disfunção do neurônio motor superior e inferior que afetam os quatro membros e a musculatura bulbar.

Em aproximadamente 75% dos pacientes, a doença se inicia distalmente, de forma focal e assimétrica em um membro superior ou inferior (Vídeo 391.1), seguida da disseminação progressiva da lesão em uma progressão anatomicamente lógica para grupos contíguos de neurônios motores. Os indivíduos afetados podem notar fraqueza, atrofia ou falta de coordenação de uma das mãos ou comprometimento em dorsiflexão unilateral de um dos pés. Cãibras musculares podem preceder outras características clínicas, e as fasciculações são mais visíveis nos grandes músculos dos membros proximais. Nos membros superiores, os músculos

tenares e intrínsecos da mão tendem a estar gravemente afetados, enquanto os tríceps e flexores dos dedos são relativamente poupados até o final da doença. Nos membros inferiores, o padrão de fraqueza costuma estar em uma distribuição piramidal (músculos flexores mais fracos que os extensores), com fraqueza precoce da flexão do quadril e dorsiflexão do tornozelo e grave envolvimento dos músculos distais.

Os sintomas bulbares, que constituem a característica inicial em aproximadamente 25% dos pacientes, são especialmente comuns em mulheres idosas com ELA (Vídeo 391.2). Em geral, o primeiro problema é a fala arrastada, inicialmente aparente apenas quando o indivíduo está cansado. Os pacientes costumam apresentar disartria espástica/flácida mista, em que a fala desenvolve uma qualidade estrangulada devido ao componente do neurônio motor superior, com uma qualidade nasalada sobreposta como resultado da paresia flácida do neurônio motor inferior do palato e da nasofaringe. Nos pacientes com doença bulbar, o exame físico quase sempre revela fraqueza dos músculos faciais; língua espástica, fraca, atrofiada e com fasciculações; e reflexo mentoniano vivo. A disfagia, inicialmente mais pronunciada para líquidos do que para sólidos, geralmente ocorre após a disartria em poucas semanas ou meses (Vídeo 391.3). As complicações incluem perda de peso e refeições prolongadas e árduas com episódios frequentes de tosse, sialorreia e pneumonia por aspiração.

A fraqueza dos músculos respiratórios raramente é a manifestação inicial da ELA. Mais comumente, a fraqueza dos músculos respiratórios se desenvolve insidiosamente e causa dispneia e ortopneia. A fraqueza diafragmática pode ser aparente a partir do movimento paradoxal da parede abdominal durante a inspiração e um declínio acentuado na capacidade vital forçada no decúbito dorsal. Os sintomas de retenção noturna de dióxido de carbono podem se desenvolver, incluindo sono interrompido, cefaleias matinais, anorexia e sonolência diurna.

A fraqueza dos músculos do pescoço, que é comum na forma mais avançada da doença, causa dificuldade em manter a cabeça ereta (síndrome da cabeça caída). Os movimentos oculares tendem a ser poupados, mesmo na doença avançada, possibilitando, assim uma comunicação limitada pelos movimentos dos olhos. Da mesma forma, a força dos músculos do assoalho

pélvico permanece relativamente preservada, de modo que os pacientes com ELA geralmente permanecem continentes ao longo da progressão da doença.

Características evidentes da demência frontotemporal (ver Capítulo 374), com deterioração progressiva da personalidade e do comportamento, ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes com ELA.[7] A disfunção cognitiva pode preceder, acompanhar ou coincidir com as características da disfunção motora. Até 50% dos pacientes com ELA sem demência evidente podem apresentar características mais sutis de disfunção do lobo frontal. A variante ELA-C9ORF72 causa ELA e/ou demência frontotemporal (ver Capítulo 374), e os pacientes com esse subtipo de ELA são mais propensos a apresentar distúrbios cognitivos, bem como história familiar de demência ou psicose.

Cerca de 5 a 10% dos pacientes com ELA apresentam a variante de atrofia muscular progressiva com características clínicas que refletem apenas a degeneração de grupos de neurônios motores inferiores na medula espinal. Na esclerose lateral primária, os pacientes apresentam degeneração pura do neurônio motor superior. Embora a paresia espástica espinobulbar grave se desenvolva na doença avançada nesses pacientes, a duração da sobrevida em geral é de 10 a 15 anos após o início dos sintomas. A variante progressiva da paralisia bulbar geralmente progride com o envolvimento dos membros, embora sinais clínicos possam não existir inicialmente nessas regiões.

Diversas variantes de ELA seguem um padrão mais segmentar do que é típico na ELA. Até 10% dos pacientes com ELA apresentam a amiotrofia braquial diplégica, que é mais comum em homens e está associada a uma sobrevida média mais longa do que a observada naqueles com ELA típica. Uma manifestação focal semelhante nos membros inferiores, a forma distal da ELA, é outra variante segmentar reconhecida.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ELA é essencialmente clínico e atualmente não há nenhum teste diagnóstico específico. No entanto, biomarcadores de degeneração do neurônio motor, incluindo níveis elevados de

neurofilamento leve e neurofilamento fosforilado pesado no líquido cefalorraquidiano, são promissores para o futuro.[8]

O diagnóstico requer evidências de degeneração do neurônio motor inferior por exames clínico, eletrofisiológico (ver Capítulo 368) ou neuropatológico; degeneração do neurônio motor superior por exame clínico; e disseminação progressiva de sinais ou sintomas dentro de uma região ou para outras regiões, conforme determinado pela anamnese ou pelo exame físico. O diagnóstico também requer a ausência de outras doenças, conforme determinado por testes eletrofisiológicos, exames de neuroimagem e (se realizados) biopsia. Os critérios geralmente aceitos (Tabela 391.2) classificam os pacientes como ELA definida, provável ou possível. No entanto, outras condições podem se assemelhar à ELA (Tabela 391.3), e cerca de 8% dos pacientes nos quais a doença é inicialmente diagnosticada apresentam outras síndromes do neurônio motor inferior, como neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, doença de Kennedy ou compressão mista medular e radicular (ver Capítulo 372). Por outro lado, 10 a 15% dos pacientes nos quais a ELA é finalmente diagnosticada podem primeiro se submeter a cirurgia inadequada para presumíveis anormalidades na medula espinal ou compressão radicular.

| Tabela 391.2 | Critérios de consenso de Awaji-Shima para o diagnóstico da esclerose lateral amiotrófica. |
|---|---|

**O diagnóstico de ELA requer:**

1. Evidências de perda de NMI (padrão de interferência reduzido na contração total e aumento da taxa de disparo)
2. Evidências de reinervação (unidades motoras de grande amplitude e maior duração)
3. Fibrilação e ondas agudas ou potenciais de fasciculação (fibrilação e ondas agudas são necessárias em músculos dos membros fracos)

**Número de músculos afetados pela região:**

Região cervical e lombossacral: mínimo de 2 músculos supridos por diferentes raízes e nervos

Bulbar e região torácica: mínimo de 1 músculo

**Classificação diagnóstica: Awaji-Shima Consensus Recommendations and the *Revised El Escorial Criteria* (Recomendações do consenso de Awaji-Shima e critérios revisados de El Escorial):**

ELA clinicamente definida:

evidências clínicas ou eletrofisiológicas de doença do NMI, bem como sinais do NMS na região bulbar e pelo menos 2 regiões da medula espinal, ou presença de sinais do NMI e NMS em 3 regiões da medula espinal

ELA clinicamente provável:

evidências clínicas ou eletrofisiológicas de doença do NMI e do NMS em pelo menos 2 regiões, com alguns sinais do NMS necessariamente rostrais (acima) aos sinais do NMI

ELA clinicamente possível:

sinais clínicos ou eletrofisiológicos de disfunção do NMI e NMS são encontrados em apenas 1 região, ou sinais do NMS são encontrados isoladamente em ≥ 2 regiões, ou sinais do NMI são encontrados rostrais aos sinais do NMS

ELA = esclerose lateral amiotrófica; NMI = neurônio motor inferior; NMS = neurônio motor superior.

Sinais do NMS: clônus, sinal de Babinski, ausência de reflexos abdominais, hipertonia, perda de destreza.

Sinais do NMI: atrofia, fraqueza. Se apenas fasciculação, pesquisar por eletromiografia a denervação ativa.

As regiões refletem os grupos de neurônios motores segmentares: bulbar, cervical, torácico e lombossacral.

Adaptada de Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2012;69:1410-1416.

| **Tabela 391.3** | Distúrbios que podem se assemelhar a esclerose lateral amiotrófica/doença do neurônio motor. | |
|---|---|---|
| **FORMA DA DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR** | **SÍNDROMES ASSEMELHADAS** | **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS** |
| Atrofia muscular progressiva (AMP)/fenótipo predominante NMI | Neuropatia motora multifocal | Fraqueza desproporcional à atrofia muscular. Neurofisiologia identifica bloqueio de condução. Anticorpos anti-GM1 podem estar elevados |
| | Doença de Kennedy | Ginecomastia, alterações sensitivas distais características, fasciculação perioral, progressão indolente |
| | Atrofia muscular espinal | AME pode ter início na idade adulta. Síndrome do NMI pura. Progressão mais lenta do que a AMP. Provavelmente sem história familiar |
| | Polirradiculopatia desmielinizante | A eletrofisiologia identifica |

| | |
|---|---|
| inflamatória crônica | desmielinização de nervos periféricos |
| Síndrome de fasciculação-cãibra benigna | Predominantemente homens de meia-idade. Predominantemente com envolvimento da panturrilha. Sem progressão. Sem denervação ativa na EMG |
| Síndrome pós-pólio | Síndrome do NMI pura. História pregressa familiar de doença compatível com a poliomielite. Progressão indolente |
| Intoxicação por chumbo | Características clínicas extramotoras, por exemplo, constipação intestinal, sinais ungueais e bucais |
| Neuropatia axonal motora aguda (AMAN – uma variante da síndrome de Guillain-Barré) | Início agudo, com progressão que cessa após algumas semanas. Exames de condução nervosa mostram alterações de axonopatia motora |
| Neuropatias motoras | Síndrome do NMI pura. História familiar, |

| | | |
|---|---|---|
| | hereditárias | sinais clínicos que indicam cronicidade, progressão mais lenta |
| | Porfiria | Manifestações clínicas extramotoras, história familiar, exacerbações episódicas |
| | Neuropatias motoras compressivas focais | Os distúrbios motores puros podem ser resultantes da compressão de um ramo palmar profundo do nervo ulnar e do ramo interósseo posterior do nervo radial. Não há comprometimento além do território de um nervo. Eletrofisiologia com ou sem exames de imagem é útil |
| ELA | Compressão multinível da medula espinal e da raiz por discos, osteófitos ou tumor | Os sintomas sensitivos e dor são comuns. Sinais do NMS muitas vezes caudais aos do NMI |
| | Tireotoxicose | Sinais e sintomas sistêmicos |

| | | |
|---|---|---|
| | Combinação da neuropatia periférica e mielopatia cervical | RM da coluna vertebral e eletrofisiologia farão a diferenciação |
| | Miosite de corpúsculos de inclusão | Mais raros do que na ELA. Padrão característico de fraqueza com o envolvimento precoce dos flexores longos dos dedos e quadríceps |
| | Síndromes paraneoplásicas, especialmente linfoma | História pregressa de malignidade ou características sistêmicas |
| | Síndrome de Sjögren | Sintomas não relacionados ao sistema motor |
| | Mielopatia por radiação | Histórico de radioterapia |
| | Lesões estruturais da região bulbar (p. ex., tumor da base da língua) | Dor, falta das características de extensão para fora do território bulbar |
| Esclerose lateral primária | Paraplegia espástica hereditária | História familiar. Os sintomas raramente se estendem além do território dos |

| | |
|---|---|
| | membros inferiores. Disfunção proeminente da bexiga urinária |
| Esclerose múltipla | Sinais e sintomas não relacionados ao sistema motor (p. ex., envolvimento dos olhos, da bexiga urinária, do cerebelo e sensitivo) |
| Compressão da medula espinal por disco ou tumor | Dor e envolvimento sensitivo geralmente presentes |

AME = atrofia muscular espinal; ELA = esclerose lateral amiotrófica; EMG = eletromiografia; NMI = neurônio motor inferior; NMS = neurônio motor superior; RM = ressonância magnética.

Os exames de sangue que podem ser úteis para distinguir ELA de síndromes que se assemelham a ela (ver Tabela 391.3) incluem hemograma completo e nível de cálcio sérico, testes de função tireoidiana, paratormônio, eletroforese de proteína sérica, Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), nível de creatinoquinase, marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) e níveis de anticorpos antigangliosídeo $GM_1$ e antiglicoproteína associada à mielina (MAG). Outros exames, que são guiados pelos achados clínicos do paciente, poderiam incluir anticorpo contra receptor de acetilcolina; rastreamento de mutação em pacientes com doença familiar, suspeita de doença de Kennedy ou atrofia muscular espinal (AME); rastreamento para metais pesados; porfirinas urinárias; níveis séricos de hexosaminidase A e B; títulos de *Borrelia*; e teste para o vírus da imunodeficiência humana.

As características típicas da ELA na eletromiografia (EMG) incluem evidências de desnervação ativa (*i. e.*, ondas agudas positivas, fibrilação e potenciais de fasciculação) e desnervação crônica, conforme evidenciado

por grandes potenciais de unidade motora que não podem ser explicados por um único nervo, raiz ou lesão do plexo. A neuroimagem do cérebro e da medula espinal geralmente é necessária para excluir patologia estrutural.

Os testes iniciais de função respiratória devem ser realizados em todos os pacientes. A biopsia muscular é indicada apenas em casos atípicos, quando a incerteza diagnóstica persiste.

## TRATAMENTO

A ELA é mais bem tratada em centros especializados que oferecem atendimento multidisciplinar. As equipes incluem tipicamente um neurologista, um enfermeiro, um terapeuta ocupacional, um fisioterapeuta, um fonoaudiólogo e um nutricionista. Durante a evolução da doença, os pacientes frequentemente precisam ser encaminhados para colocação de um tubo de gastrostomia[9] e suporte respiratório.

Atualmente não há terapia que interrompa a progressão da ELA.[11] O riluzol, um bloqueador do canal de sódio cujo mecanismo de ação primário é reduzir a excitotoxicidade por meio da inibição da liberação de glutamato pré-sináptica, prolonga a sobrevida em aproximadamente 3 meses quando administrado na dose de 50 mg, 2 vezes/dia.[A1] Ele pode causar fadiga, náuseas e tontura, mas esses efeitos são frequentemente transitórios. Os testes de função hepática devem ser realizados no início do estudo e mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento. Edaravona (uma injeção intravenosa, inicialmente diária durante 14 dias, depois 14 dias de intervalo e, em seguida, administrada em ciclos) é um antioxidante aprovado no Japão, na Coreia do Sul e nos EUA, que consegue retardar a progressão da doença em aproximadamente um terço em pacientes com ELA inicial e capacidade vital preservada.[A2] Outros estudos de fase III de terapias neuroprotetoras potenciais mostraram-se negativos até o momento. Novas abordagens experimentais incluem terapia genética e tecnologia de oligonucleotídio *antisense* para reduzir a expressão de genes causadores das doenças, pequenas

moléculas para melhorar a contração muscular e terapia baseada em células, que visa principalmente proporcionar um ambiente de apoio para prolongar a sobrevivência dos neurônios motores endógenos.

O bom atendimento clínico precisa focar nos sintomas e na preservação da independência e qualidade de vida. Em um estudo randomizado, a mexiletina (300 mg/dia) resultou em grandes reduções dependentes da dose na frequência e gravidade das cãibras musculares.[A3] Em pacientes com problemas bulbares progressivos, o posicionamento ideal, a atenção à consistência alimentar e líquida e as técnicas de proteção da deglutição são úteis. Nuedexta® (uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina, 1 vez/dia) comprovadamente melhora os sintomas do afeto pseudobulbar (choro e risos inadequados) e também está atualmente em estudo para sintomas de deglutição e disfunção da fala.[A4] Se a perda de peso continuar, suplementos nutricionais de alto teor calórico são adicionados entre as refeições. Em pacientes com ELA que apresentam disfagia devido ao comprometimento do neurônio motor superior do esfíncter esofágico superior, a injeção local de toxina botulínica do tipo A consegue melhorar significativamente a disfagia e representar uma alternativa à gastrostomia endoscópica percutânea.[A5] A colocação de um tubo de gastrostomia por endoscopia ou por orientação radiológica é recomendada a pacientes nos quais há o desenvolvimento de desidratação, perda de peso de 10 a 15%, episódios frequentes de engasgos angustiantes, refeições prolongadas e cansativas ou pneumonia por aspiração. A colocação do tubo apresenta um risco maior em pacientes com insuficiência respiratória. O ideal é que os tubos sejam colocados antes que a capacidade vital forçada do paciente diminua para menos de 50% do esperado. Algumas evidências sugerem que a inserção do tubo de gastrostomia radiologicamente guiada é mais segura em pacientes frágeis nos estágios finais da ELA.

A fraqueza dos músculos respiratórios, que pode se desenvolver de modo insidioso durante a evolução da ELA, causa dispneia, ortopneia, sonolência diurna, cefaleias matinais e sono interrompido. O manejo precisa enfatizar a detecção e a prevenção de pneumonia por aspiração, assistência na redução de secreções por agentes para redução da produção de saliva (p. ex., fármacos anticolinérgicos, como glicopirrolato, 1 a 2 mg, 3 a 4 vezes/dia, ou injeções de toxina botulínica intrassalivar), fornecimento de um aspirador, uso de um agente mucolítico, como carbocisteína (em uma dose de até 750 mg, 3 vezes/dia), adoção de uma posição semiereta para dormir e antibioticoterapia agressiva para infecção torácica (ver Capítulos 90 e 91). Uma pequena dose de lorazepam sublingual (0,5 a 1 mg) pode ser útil se a dispneia for acompanhada por ansiedade extrema; terapia com opiáceos (p. ex., morfina, diamorfina, fentanila [ver Capítulo 27, Tabela 27.4]) pode ser administrada por via oral, transdérmica ou por infusão subcutânea para aliviar o desconforto respiratório durante os estágios avançados da doença.

À medida que a função respiratória piora, a ventilação não invasiva pode aliviar os sintomas de hipoventilação crônica, melhorar de maneira significativa a qualidade de vida e prolongar a sobrevida,[A6] especialmente em pacientes com ortopneia, hipercapnia diurna e dessaturação de oxigênio noturna. A ventilação total de 24 h por meio de traqueostomia é uma opção raramente escolhida por pacientes totalmente informados. A estimulação do músculo do diafragma parece piorar a evolução da doença na ELA.[A7] Uma pesquisa clínica em andamento está avaliando o valor dos dispositivos de auxílio à tosse, bem como a maneira ideal de controlar os sintomas respiratórios no final da vida. Uma interface experimental cérebro-computador totalmente implantada permitiu a comunicação com o equivalente a duas letras por minuto em um paciente internado com ELA. As equipes de cuidados paliativos e instituições de internação podem contribuir substancialmente para o cuidado de pacientes com ELA nos estágios mais avançados da doença. Na ausência de suporte

ventilatório, os pacientes com essa doença quase sempre morrem durante o sono devido ao coma hipercápnico. Nas fases terminais (ver Capítulo 3), o objetivo do tratamento é garantir conforto por meio da prescrição de opiáceos e ansiolíticos, conforme necessário para aliviar o desconforto ou a angústia.

## PROGNÓSTICO

As características clínicas associadas ao pior prognóstico incluem idade avançada no início dos sintomas, comprometimento precoce da função respiratória,[12] sintomas bulbares e necessidade mais rápida de atenção médica. A duração média a partir do início dos sintomas até a morte em pacientes com ELA esporádica varia de 27 a 43 meses. O tempo médio de sobrevida de 5 anos é de 25%, e aproximadamente 5% dos pacientes sobreviverão por mais de 10 anos. A causa comum de óbito é insuficiência respiratória, que pode ser acompanhada por broncopneumonia.

# ATROFIAS MUSCULARES ESPINAIS

## DEFINIÇÃO

O termo *atrofia muscular espinal* compreende um grupo de distúrbios do neurônio motor inferior puro que causam fraqueza muscular progressiva simétrica e atrofia. Como a musculatura bulbar é afetada, um termo alternativo foi proposto: *neuropatia motora hereditária*. O momento do início é variável e pode ocorrer desde a fase intrauterina até a vida adulta.

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

O tipo mais comum de AME é causado por mutações no gene de sobrevivência do neurônio motor (*SMN*) e é herdado como um distúrbio autossômico recessivo. A frequência estimada de portadores de uma mutação no *SMN* é de 1 em 50. AME tipo 1 (doença de Werdnig-Hoffmann) apresenta incidência de 1 em 8 mil nascimentos. A AME é dividida em subtipos I a IV, de acordo com a idade de início e a gravidade do fenótipo.

O gene *SMN* humano no cromossomo 5q13 existe sob duas formas, com diferenças de 5 pares de bases entre *SMN1* e seu homólogo centromérico *SMN2*. Uma alteração no éxon 7 de *SMN2* leva ao salto do éxon 7 e, como resultado, 80% da proteína codificada por *SMN2* é truncada e não funcional, em relação ao comprimento total. A maioria dos pacientes com AME apresenta ausência homozigótica do éxon 7 de *SMN1*, mas o *SMN1* pode ser substituído por uma cópia do *SMN2* durante a replicação do DNA por um processo conhecido como conversão gênica. Um indivíduo pode ter de uma a quatro cópias de *SMN2*, com aumento proporcional na quantidade de proteína SMN de comprimento total. Uma base molecular para a ampla variação na gravidade fenotípica da AME, que pode variar desde o início no útero (AME do tipo I) até o início na idade adulta (AME do tipo IV), é o número de cópias de *SMN2* e os níveis de proteína SMN, embora outros fatores modificadores da doença também tenham sido descritos.

A proteína SMN oligomeriza e se associa a outras para formar o complexo SMN, que, por sua vez, exerce um papel importante na montagem de pequenas ribonucleoproteínas nucleares spliceossomais que apresentam função no corte do pré-RNA mensageiro no núcleo. Uma vez que esses processos celulares são onipresentes, as características clínicas da AME podem ser causadas por uma suscetibilidade particular dos neurônios motores inferiores a defeitos no processamento de RNA ou a SMN pode exercer funções específicas no neurônio motor, incluindo o transporte axonal de moléculas de RNA mensageiro essenciais para a saúde do axônio distal. Trabalhos recentes destacaram o papel da desregulação da homeostase da ubiquitina e da sinalização da betacatenina, bem como dos genes envolvidos na sinaptogênese dos neurônios motores, na fisiopatologia da AME.

Na necropsia, os pacientes com AME apresentam atrofia da medula espinal, com perda de neurônios motores α e evidências de degeneração do neurônio motor e gliose. As raízes ventrais apresentam-se atróficas, e a atrofia muscular é evidente com sinais de desnervação e reinervação.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

AME do tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann) caracteriza-se por fraqueza muscular generalizada grave e hipotonia ao nascimento ou até os 6 meses de vida; as crianças afetadas jamais sentam ou andam. O tipo II é uma forma intermediária, com um início de fraqueza muscular antes dos 18 meses; os pacientes conseguem se sentar, porém nunca conseguem andar sozinhos. A AME do tipo III (doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander) surge após os 18 meses; os pacientes adquirem a capacidade de ficar em pé e caminhar, mas muitas vezes se tornam dependentes de cadeira de rodas na adolescência ou na vida adulta, embora a expectativa de vida seja normal. Os pacientes com AME do tipo IV apresentam início de fraqueza muscular na vida adulta.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AME causada por alterações no *SMN* é realizado por exames genéticos em um paciente com sinais e sintomas clínicos apropriados; 95% dos indivíduos afetados apresentam deleções de *SMN*. Já é possível fazer diagnóstico pré-natal. A eletrofisiologia e a biopsia muscular revelam evidências de desnervação.

Outros distúrbios que podem se manifestar na primeira infância como hipotonia e um padrão de fraqueza semelhante à AME relacionado com o *SMN* podem ser distinguidos pelas características clínicas associadas, como o desconforto respiratório precoce ou paralisia das cordas vocais, ou distribuição atípica das manifestações motoras, como envolvimento escapuloperoneal ou predominantemente do membro superior ou inferior. A relação etiológica desses distúrbios e a AME clássica pode ser esclarecida por exames para mutações de *SMN*.

É importante distinguir a AME tipo I do botulismo infantil, que pode se manifestar com um quadro clínico semelhante. A EMG com estimulação nervosa repetitiva de alta frequência mostra diminuição da amplitude no botulismo, e os exames para a presença de toxina botulínica podem confirmar o diagnóstico (ver Capítulo 280). Tanto a AME tipo II quanto a tipo III podem ser diferenciadas da polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (ver Capítulo 392) por meio da presença de proteína normal no líquido cefalorraquidiano e estudos de condução nervosa normais

na AME. Os pacientes com AME tipo III podem exibir características clínicas semelhantes às de neuropatias sensitivas e motoras hereditárias, mas que podem ser diferenciadas por avaliação neurofisiológica e testes genéticos.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Abordagens para regular a expressão da proteína SMN incluem a infusão intravenosa de um vetor adenoviral que contém o DNA que codifica a SMN.[13] Nusinersena (um fármaco oligonucleotídio *antisense* que modifica o corte do RNA pré-mensageiro do gene *SMN2*) promove o aumento da produção da proteína SMN de comprimento total e melhora a função motora em bebês e crianças com atrofia muscular espinal[A8,A9] por, pelo menos, 3 anos.[13b]

Crianças com AME podem se beneficiar de fisioterapia passiva e ativa, aparelhos leves, correção cirúrgica da escoliose e medidas de suporte respiratório. Pacientes com AME tipo I não tratados geralmente morrem por volta dos 18 meses, aqueles com AME tipo II não tratados geralmente sobrevivem até a adolescência e os com os tipos III e IV apresentam expectativa de vida normal. Novos tratamentos constituem a grande promessa para alterar esse prognóstico.[14]

## ATROFIA MUSCULAR ESPINOBULBAR/DOENÇA DE KENNEDY

### EPIDEMIOLOGIA

A doença de Kennedy, ou atrofia muscular espinobulbar (AMEB), é um distúrbio degenerativo dos neurônios motores inferiores ligado ao X. Apesar de rara, é importante realizar o diagnóstico em decorrência das implicações genéticas para a família e a evolução mais benigna do que ocorre com a ELA. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente do sexo masculino com um distúrbio do neurônio motor inferior

puro, particularmente quando a evolução da doença for relativamente indolente, se houver ginecomastia ou evidência de uma neuropatia sensitiva leve concomitante.

## BIOPATOLOGIA

A AMEB é um distúrbio de repetição de trinucleotídios no qual há uma expansão de CAG que codifica uma sequência de poliglutamina no primeiro éxon do gene do receptor de androgênio no cromossomo Xq11-12. O receptor de androgênio, que contém três domínios funcionais, é transportado para o núcleo, onde se liga ao DNA e atua como fator de transcrição. A expansão da sequência de poliglutamina resulta na redução da transativação do gene-alvo, e a neurodegeneração ocorre quando a sequência de poliglutamina atinge um comprimento crítico de aproximadamente 40 repetições. A neurodegeneração em pacientes com AMEB é considerada o resultado de um ganho de função dependente de ligação tóxico da proteína do receptor de androgênio mutante. A perda completa de sua função, como encontrado na síndrome de feminização testicular (ver Capítulo 220), não leva à degeneração do neurônio motor. A toxicidade não foi totalmente caracterizada, mas a agregação de proteínas, o comprometimento das vias de degradação de proteínas, a interrupção da transcrição do gene, o comprometimento do transporte axonal e a alteração da sinalização do fator neurotrófico podem contribuir para tal.

O exame patológico revela atrofia medular leve, com gliose do corno ventral e perda de neurônios motores α. O dobramento incorreto da poliglutamina (Q)-proteína expandida leva à formação de inclusões nucleares que contêm os epítopos aminoterminais do receptor de androgênio mutante dentro dos neurônios motores e determinados tecidos não neuronais.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A média de idade do início da AMEB é de 30 anos, com uma faixa etária de 15 a 60, e a gravidade da doença e sua idade no início se correlacionam com o tamanho da expansão repetida. Os sintomas iniciais consistem em tremores nas mãos, fasciculações e cãibras musculares, seguidos de

fraqueza progressiva e atrofia do membro e músculos bulbares. A fraqueza muscular dos membros tende a ser proximal e envolve predominantemente os membros inferiores. Não há sinais clínicos de disfunção do neurônio motor superior. A fraqueza dos músculos faciais inferiores e da língua causa disartria, e a fraqueza mandibular pode causar a abertura da boca. A presença de fasciculações periorais com queixo trêmulo é uma característica evidente. O envolvimento da faringe pode causar disfagia, e a fraqueza dos músculos respiratórios desencadeia falta de ar. Alteração sensitiva distal leve está presente com frequência nos membros inferiores. Características de insensibilidade leve aos androgênios, com presença de ginecomastia, atrofia testicular e disfunção erétil, serão muitas vezes aparentes. Os portadores heterozigotos do sexo feminino da AMEB podem apresentar manifestações clínicas discretas da doença.

A EMG e a biopsia muscular, que costumam ser realizadas em virtude do nível de creatinoquinase, que tende a estar elevado, revelam evidências de desnervação crônica. O rastreamento genético para a expansão de repetições de CAG no éxon 1 do gene do receptor androgênico é diagnóstico.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Como não há tratamentos modificadores da doença estabelecidos para AMEB, a terapia atual consiste em cuidados de suporte para prevenir complicações. A evolução da doença é lentamente progressiva em comparação à ELA e compatível com uma expectativa de vida normal, embora alguns pacientes possam morrer devido à insuficiência respiratória. Os pacientes podem se tornar dependentes de cadeira de rodas por um período de 2 a 3 décadas, mas alguns permanecem deambulando até bem adiante na vida.

**Recomendações de grau A**

A1. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD001447.

A2. Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:505-512.

A3. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology*. 2016;86:1474-1481.

A4. Smith R, Pioro E, Myers K, et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the nuedexta treatment trial. *Neurother*. 2017;14:762-772.

A5. Restivo DA, Casabona A, Nicotra A, et al. ALS dysphagia pathophysiology: differential botulinum toxin response. *Neurology*. 2013;80:616-620.

A6. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD004427.

A7. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1217-1227.

A8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723-1732.

A9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378:625-635.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foster LA, Salajegheh MK. Motor neuron disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Med*.

2019;132:32-37.
2. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390:2084-2098.
3. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-19.
4. Bidhendi EE, Bergh J, Zetterstrom P, et al. Two superoxide dismutase prion strains transmit amyotrophic lateral sclerosis-like disease. *J Clin Invest*. 2016;126:2249-2253.
5. Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science*. 2015;347:1436-1441.
6. Gibson SB, Downie JM, Tsetsou S, et al. The evolving genetic risk for sporadic ALS. *Neurology*. 2017;89:226-233.
7. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*. 2016;388:919-931.
8. Poesen K, De Schaepdryver M, Stubendorff B, et al. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology*. 2017;88:2302-2309.
9. Britton D, Karam C, Schindler JS. Swallowing and secretion management in neuromuscular disease. *Clin Chest Med*. 2018;39:449-457.
10. Braun AT, Caballero-Eraso C, Lechtzin N. Amyotrophic lateral sclerosis and the respiratory system. *Clin Chest Med*. 2018;39:391-400.
11. Brown RH Jr, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377:162-172.
12. Polkey MI, Lyall RA, Yang K, et al. Respiratory muscle strength as a predictive biomarker for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:86-95.

13. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1713-1722.
13b. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92:e2492-e2506.
14. Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81:355-368.

**Uma paciente de 53 anos relata atrofia progressiva e fraqueza da mão direita há 12 meses. Ela descreveu a ocorrência de cãibras e espasmos musculares que afetavam os músculos proximais dos membros superiores. Nos últimos 3 meses, a paciente desenvolveu fala levemente arrastada. O exame neurológico revelou uma combinação de sinais de neurônios motores superiores e inferiores afetando as regiões bulbar e dos membros superiores. O exame neurofisiológico revelou condução nervosa normal, mas evidência de desnervação ativa nos territórios do bulbo, dos membros superiores e inferiores, bem como no músculo paraespinal torácico. Foi realizado o diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica de início nos membros superiores. Qual das seguintes características clínicas adicionais pode estar presente?**

- A. Labilidade emocional.
- B. Perda sensitiva distal nos membros.

C. Restrição de movimentos oculares conjugados.

D. Incontinência urinária.

E. Dor no braço direito.

Concluir questão

**Um homem de 62 anos relata fraqueza progressiva dos membros inferiores há 6 meses, começando inicialmente com queda do pé do lado direito. História familiar positiva para doença neurológica: seu irmão mais velho morreu de ELA 5 anos antes, após 2 anos de evolução da doença. A mãe do paciente desenvolveu demência aos 58 anos, e a família observou alteração acentuada de personalidade e transtornos de comportamento durante a evolução de 4 anos da doença. O exame neurológico e os testes foram consistentes com o diagnóstico de ELA. O exame genético revelou uma expansão de hexanucleotídio patológica no íntron 1 do gene *C9ORF72*. Qual das seguintes afirmações está correta?**

A. As alterações patológicas no sistema nervoso central desse paciente provavelmente são idênticas às apresentadas na maioria dos casos de ELA esporádica.

B. É provável que a condição do paciente esteja ligada ao transtorno demencial que se desenvolveu em sua mãe.

C. O padrão de herança desse distúrbio provavelmente é autossômico recessivo.

D. O riluzol não é efetivo como terapia modificadora da doença nesse subtipo de ELA.

E. Mutações em *C9ORF72* constituem uma causa menos comum de ELA do que mutações em *SOD1*.

Concluir questão

**Um homem de 47 anos foi diagnosticado com ELA de início nos membros inferiores há 2 anos. Atualmente, ele relata que não tem dormido bem nos últimos 2 meses e que apresentou perda de apetite e peso, embora sua fala e função de deglutição permaneçam normais. Nas 2 semanas anteriores, ele notou que tendia a acordar com cefaleia matinal bifrontal que desaparecia aproximadamente 30 minutos após sair da cama. A avaliação respiratória mostrou que a capacidade vital forçada (CVF) era 70% do previsto para a idade e altura. Qual dos seguintes planos de manejo seria o mais apropriado?**

A. Aconselhar o paciente a deitar na cama à noite usando apenas um travesseiro.

B. Inserção de tubo de gastrostomia em razão da perda de peso.

C. Sedação noturna para melhorar a qualidade do sono.

D. Oximetria noturna seguida de tentativa de ventilação não invasiva.

E. Administração de analgesia para as cefaleias matinais e encaminhamento para repetição de exames de imagem do cérebro para descartar uma lesão intracraniana.

Concluir questão

**Um homem de 40 anos relata tremor nas mãos, bem como espasmos musculares, cãibras e fraqueza lentamente progressiva dos músculos dos membros inferiores, além de fala arrastada há 2 anos. O exame clínico revela fasciculação dos músculos perioral e da coxa e fraqueza simétrica da parte proximal dos membros inferiores, com tônus muscular e reflexos normais e resposta plantar flexora. Ele também tem perda sensitiva distal discreta ao toque leve e à dor nos membros inferiores e certo grau de ginecomastia. A avaliação neurofisiológica detecta evidências de alterações neurogênicas, predominantemente nos músculos dos membros inferiores e da língua. Qual exame adicional provavelmente será mais útil para estabelecer o diagnóstico nesse paciente?**

A. Biopsia muscular.

B. Análise genética do gene *C9ORF72*.

- C. RM da coluna lombossacral.
- D. Exame do líquido cefalorraquidiano.
- E. Análise genética do gene do receptor de andrógeno.

Concluir questão

392

# NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

GORDON SMITH E MICHAEL E. SHY

## ABORDAGEM DA NEUROPATIA PERIFÉRICA

O termo *neuropatia periférica* é usado para descrever um grupo de distúrbios que compartilham lesões comuns no sistema nervoso periférico, que abrange as vias terminais das funções motoras, sensitivas e autônomas.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

Coletivamente, as neuropatias periféricas estão entre as condições neurológicas mais encontradas na prática médica. A prevalência de neuropatia periférica aumenta com a idade: de 2 a 3% em indivíduos de 50 a 60 anos para 13% em indivíduos de 70 a 80 anos e mais de 30% naqueles com mais de 80. A prevalência de polineuropatia periférica na população ajustada por idade nos EUA é de 9%.[2] A causa mais comum de polineuropatia é o diabetes melito, que representa aproximadamente 50% dos casos. A maior parte dos casos restantes é de neuropatia periférica sensitiva criptogênica, embora mais de 50% dessa população apresente pré-diabetes. Outras causas comuns de neuropatia incluem etiologias genéticas, inflamatórias, metabólicas e tóxicas.[3]

## BIOPATOLOGIA

Os neurônios motores se estendem a partir do seu corpo celular, localizado no corno ventral da medula espinal, passando pelas raízes nervosas ventrais e nervos periféricos, até chegar às junções neuromusculares no músculo que inervam. Os corpos celulares dos neurônios sensitivos primários encontram-se fora da medula espinal, nos gânglios da raiz dorsal, de onde se estendem perifericamente até os órgãos terminais sensitivos especializados, incluindo nociceptores (receptores de dor), termorreceptores e mecanorreceptores. As projeções centrais dos gânglios da raiz dorsal penetram na medula espinal, por meio das raízes dorsais, para transportar informações sensitivas para o sistema nervoso central (SNC). Em cada segmento medular espinal, as raízes ventrais, que carregam os axônios motores, e as raízes dorsais, que carregam os axônios sensitivos, unem-se para formar nervos sensorimotores mistos. Nas extremidades proximais superiores e inferiores, os nervos espinais mistos formam os plexos braquial e lombar, dos quais surgem os principais nervos dos membros anatomicamente definidos. Cada nervo misto é composto por um conjunto de fibras nervosas, cujos danos causam sinais e sintomas específicos, mas sobrepostos. As fibras mielinizadas de grande diâmetro são responsáveis pela função motora, propriocepção e sensação ao toque, enquanto os axônios ligeiramente mielinizados e os amielínicos de pequeno diâmetro são responsáveis pela dor e pela função autonôma. As fibras autonômas simpáticas pré-ganglionares iniciam-se na coluna intermediolateral da medula espinal e fazem sinapses nos gânglios do tronco simpático. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares percorrem longas distâncias a partir dos corpos celulares no tronco encefálico ou na medula espinal sacral até alcançar os gânglios terminais próximos aos órgãos que as fibras parassimpáticas inervam.

Embora os sintomas sensitivos positivos ocorram quando há lesão de fibras de pequeno e grande diâmetros, sensações dolorosas intensas, particularmente queimação, costumam sugerir lesão preferencial de axônios de pequeno diâmetro. Como os axônios motores são capazes de reinervar fibras musculares desnervadas por meio de brotamento colateral, a fraqueza não se desenvolve em neuropatias axonais até que cerca de 50% dos axônios tenham sido lesionados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas de uma neuropatia periférica dependem das regiões envolvidas. A maioria dos pacientes com neuropatia periférica apresenta polineuropatia sensitiva axonal crônica maior do que a polineuropatia

periférica motora e apresenta sintomas sensitivos lentamente progressivos.

Os sintomas sensitivos e motores podem ser divididos em negativos (perda de função) e positivos (função anormal). Os sintomas sensitivos negativos comuns incluem sensação geral de dormência ou perda de sensibilidade, como a sensação de que os pés estão "andando sobre pedrinhas" ou "gelados", dificuldade em determinar se a água do banho está quente ou fria com o pé e perda de equilíbrio, especialmente no escuro, quando a compensação visual é difícil. Os sintomas positivos incluem disestesias dolorosas, como sensação de que os pés estão "em chamas", "em brasas" ou "espetados por alfinetes". Se forem graves, os sintomas podem chegar ao nível do joelho, ponto no qual os dedos podem ser envolvidos. Os sinais e sintomas motores são tipicamente leves e limitados a fraqueza sutil da extensão e flexão dos dedos dos pés, com atrofia dos músculos do pé. Pode haver leve instabilidade da marcha, que não exige o uso de dispositivos auxiliares. Não há ulceração do pé. O desequilíbrio da marcha em razão de ataxia sensitiva (com piora da instabilidade com os olhos fechados) indica grande envolvimento das fibras ou disfunção das colunas dorsais da medula espinal. A ataxia sensitiva que envolve as extremidades superiores se manifesta por comprometimento da coordenação e teste índex-nariz-índex pior com os olhos fechados, quando há frequentes contorções, movimentos "pseudoatetoides" dos dedos com os braços estendidos.

O envolvimento dos nervos motores resulta em fraqueza muscular e, com o tempo, atrofia. Nas polineuropatias periféricas, a fraqueza envolve os músculos distais das pernas mais do que os braços. Os músculos profundos e superficiais, inervados pelo nervo fibular, como os músculos tibial anterior e fibular curto e longo, geralmente são afetados primeiro. Como resultado, tropeçar em um tapete ou meio-fio e entorses de tornozelo são sintomas frequentes. Nas mãos, os sintomas geralmente envolvem os movimentos finos, como manusear botões ou zíperes e inserir e girar chaves em fechaduras.

Neuropatias periféricas que envolvem raízes nervosas (polirradiculopatias, como polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, a causa mais comum da síndrome de Guillain-Barré) geralmente desencadeiam fraqueza muscular proximal que resulta na dificuldade de se levantar de uma cadeira, subir escadas ou trabalhar com os braços sobre a cabeça (p. ex., lavar ou pentear o cabelo). Sintomas motores positivos menos comuns incluem cãibras e fasciculações, que são características de distúrbios com envolvimento do neurônio motor (p. ex., esclerose lateral amiotrófica), mas também podem ser observados em neuropatias periféricas.

O exame cuidadoso dos reflexos tendíneos profundos é uma parte importante do exame clínico. A ausência de reflexos costuma refletir uma neuropatia desmielinizante. Em pacientes com dormência ou fraqueza aguda, esse achado sugere síndrome de Guillain-Barré. A redução dependente do comprimento ou perda de reflexos (p. ex., nos tendões de Aquiles) é comum nas polineuropatias periféricas. Como os ramos aferentes e eferentes dos reflexos tendinosos profundos envolvem grandes fibras mielinizadas, os reflexos costumam estar normais em neuropatias que envolvem preferencialmente axônios de pequeno diâmetro levemente mielinizados e não mielinizados.

Os sintomas autônomos (ver Capítulo 390) são frequentes nas neuropatias associadas ao diabetes melito (ver Capítulo 216) ou à amiloidose (ver Capítulo 179) e incluem retenção ou incontinência urinária, anormalidades na sudorese, constipação intestinal alternada com diarreia e tontura ao ficar em pé. A disfunção erétil é frequente em homens.

## DIAGNÓSTICO

### Abordagem sistemática para pacientes com neuropatia

O diagnóstico das neuropatias periféricas baseia-se na localização neuroanatômica (Tabela 392.1). O padrão de envolvimento costuma ser detectado com anamnese cuidadosa. A forma mais comum de neuropatia é a polineuropatia periférica. As polineuropatias causam sintomas e sinais dependentes do comprimento do tipo "luva e bota". A maioria das polineuropatias é predominantemente sensitiva, embora algumas formas, particularmente as polineuropatias hereditárias, causem mais fraqueza do que perda sensitiva. Os sinais e sintomas motores e sensitivos predominantemente distais multifocais e assimétricos geralmente sugerem um distúrbio que envolve vários nervos periféricos individuais ("mononeurite múltipla"). As polirradiculopatias, que envolvem raízes nervosas múltiplas, causam sinais e sintomas motores e sensitivos não dependentes do comprimento que envolvem as localizações proximal e distal. O reconhecimento de um padrão específico pode sugerir um diagnóstico. Por exemplo, um paciente com desenvolvimento gradual de fraqueza distal assimétrica, dor e dormência

provavelmente apresenta uma mononeurite múltipla, que, em geral, é causada por uma vasculite (ver Capítulo 134).

**Tabela 392.1** Tipos de neuropatias.

| LOCALIZAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO | SISTEMAS ENVOLVIDOS | DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA | EXEMPLOS |
|---|---|---|---|
| Polineuropatia periférica adquirida | Sinais e sintomas sensitivos positivos; geralmente menor envolvimento motor | Perda sensitiva simétrica e dependente do comprimento ("luva e bota") e fraqueza | Diabetes, neuropatia periférica sensitiva criptogênica, neuropatia periférica induzida por quimioterapia |
| Polineuropatia periférica genética | Maior envolvimento motor do que sensitivo, com sintomas sensitivos principalmente negativos (dormência), pés arqueados e dedos em martelo | Fraqueza simétrica e dependente do comprimento ("luva e bota") e perda sensitiva | Doença de Charcot-Marie-Tooth |
| Mononeurite múltipla | Motor e sensitivo, muitas vezes dolorosa | Assimétrica, em geral, predominantemente distal | Vasculite (sistema nervoso periférico primário e sistêmico) |
| Polirradiculopatia | Maior envolvimento motor do que sensitivo | Proximal e distal; geralmente simétrica, mas pode ser assimétrica | Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda ou crônica (simétrica); radiculoplexoneuropatia diabética (assimétrica) |
| Neuronopatia sensitiva (ganglionopatia da raiz dorsal) | Apenas sensitivo, geralmente com ataxia e muitas vezes dolorosa | Proximal e distal e assimétrica | Síndrome de Sjögren, paraneoplásica (anti-Hu), idiopática |

A maioria das neuropatias periféricas são polineuropatias, que lesam as fibras nervosas mais longas, resultando em dormência e fraqueza dependentes do comprimento. Outros padrões sugerem diagnósticos diferentes, com tratamentos distintos.

Aproximadamente 50% dos pacientes com polineuropatia periférica adquirida apresentam diabetes (ver Capítulo 216), e a maioria dos demais, neuropatia periférica sensitiva criptogênica. Mais da metade dos pacientes com neuropatia periférica sensitiva criptogênica tem pré-diabetes ou diabetes leve não reconhecido previamente, e até 80% apresentam síndrome metabólica. Todo paciente com esse padrão de polineuropatia deve ser avaliado para diabetes e pré-diabetes, paraproteinemia (ver Capítulo 178) e deficiência de vitamina $B_{12}$ (ver Capítulo 205). Na ausência da evidência clínica de um distúrbio sistêmico ou histórico de exposição tóxica associada à polineuropatia periférica (ver Tabela 392.6), exames diagnósticos adicionais geralmente são inúteis.

Os distúrbios do sistema nervoso periférico costumam obedecer a um entre dez padrões, que refletem o padrão neuroanatômico subjacente do comprometimento da função sensitiva, motora e/ou autônoma causada pelo

distúrbio específico. O reconhecimento de um padrão específico restringe o diagnóstico diferencial e concentra a avaliação diagnóstica (Tabela 392.2).

Qualquer padrão diferente de neuropatia típica ou a presença de qualquer "sinal de alerta" atípico (p. ex., início agudo sugestivo de causas inflamatórias, infecciosas ou tóxicas; envolvimento proximal; predominância motora; ataxia significativa; ou assimetria) deve levar à solicitação de exame diagnóstico adicional para avaliar a localização neuroanatômica, a fisiologia subjacente (desmielinizante *versus* axonal) e as alterações estruturais.

## Estudos de condução nervosa e eletromiografia

Estudos de condução nervosa e eletromiografia (ver Capítulo 368) devem ser realizados em todos os pacientes com sinais de alerta ou padrões diagnósticos diferentes da polineuropatia distal, simétrica e sensitiva predominante. Em testes de condução nervosa, as polineuropatias axonais reduzem a amplitude do potencial de ação dos nervos sensitivos e, se houver envolvimento axonal motor, também a amplitude do potencial de ação muscular; no entanto, a velocidade e a latência de condução permanecem normais. As neuropatias desmielinizantes reduzem a velocidade de condução e prolongam as latências distais. As polineuropatias desmielinizantes genéticas desencadeiam lentidão da condução de modo uniforme, mas as neuropatias desmielinizantes adquiridas desencadeiam lentidão não uniforme.

Na eletromiografia, a atividade insercional e espontânea anormal, como fibrilações ou ondas agudas positivas, sugere lesão axonal aguda ou ativa. A presença de grandes unidades motoras polifásicas sugere reinervação parcial do músculo por axônios em regeneração (*i. e.*, um processo mais crônico). O recrutamento de unidades motoras (disparar muito poucas unidades motoras em uma frequência maior do que o normal) apresenta-se reduzido em pacientes com neuropatias desmielinizantes e axonais.

## Biopsia do nervo e da pele

As indicações mais comuns para biopsia de um nervo sensitivo distal, geralmente o nervo sensitivo peroneal superficial ou sural, é a vasculite de nervo periférico (e-Figura 392.1). Uma biopsia muscular simultânea aumenta o rendimento diagnóstico em 15%. A segunda indicação mais comum para biopsia de nervo é a avaliação de suspeita de amiloidose de cadeia leve (ver Capítulo 179). Massas nervosas geralmente requerem uma biopsia para diagnosticar um tumor potencial. Raramente, a biopsia do nervo pode ser útil no diagnóstico de outros distúrbios infiltrativos ou inflamatórios.

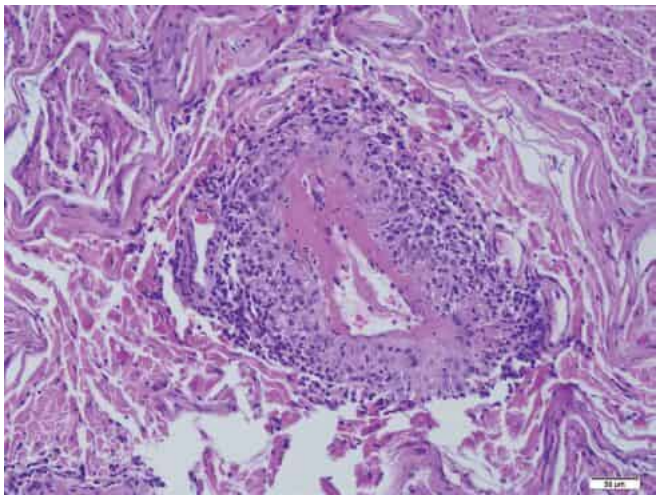

**E-FIGURA 392.1 A biopsia do nervo de um paciente com mononeurite múltipla revela vasculite que envolve toda a espessura da parede do vaso com necrose fibrinoide.** O paciente foi diagnosticado com vasculite não sistêmica do sistema nervoso periférico (hematoxilina e eosina, aumento de 20×).

Biopsias da pele são realizadas de modo rotineiro para confirmar a presença de uma neuropatia de fibras finas em pacientes com perda sensitiva simétrica distal com dor neuropática (e-Figura 392.2), nos quais os estudos de condução nervosa são geralmente normais, com um anticorpo que se liga a todos os axônios (PGP 9.5). O

diagnóstico de neuropatia de fibras finas baseia-se na demonstração da redução da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas.

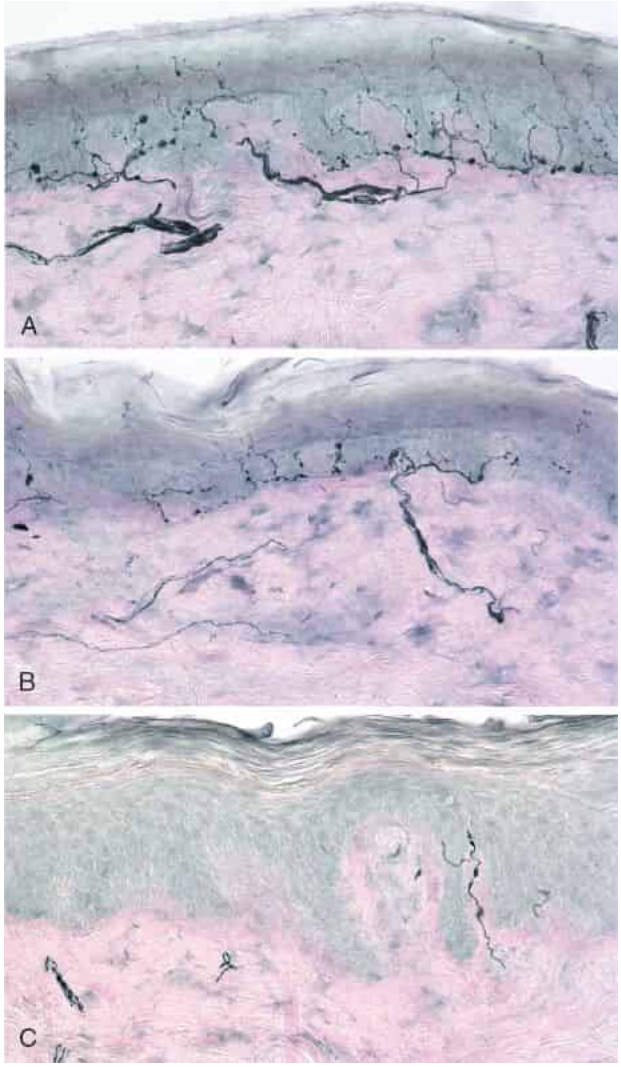


**E-FIGURA 392.2 Biopsias de pele das partes proximal (A) e distal da coxa (B), assim como da perna (C), de um paciente com suspeita de neuropatia de fibras finas coradas com PGP 9.5, um marcador pan-axonal.** As fibras nervosas epidérmicas apresentam-se com densidade normal na parte proximal da coxa, com redução de densidade na parte distal da dela, e densidade extremamente reduzida na parte distal, o que é consistente com polineuropatia periférica.

**Tabela 392.2** Dez padrões típicos dos distúrbios do sistema nervoso.

| PADRÃO ANATÔMICO | LOCALIZAÇÃO NEUROANATÔMICA | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL |
|---|---|---|
| 1. Fraqueza proximal e distal simétrica com perda sensitiva | Polirradiculoneuropatia | Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda se o envolvimento for agudo e máximo nas primeiras 4 semanas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica se for progressiva ao longo de > 8 semanas |

| | | |
|---|---|---|
| 2. Perda sensitiva distal simétrica com ou sem fraqueza distal | Polineuropatia periférica | Neuropatia periférica sensitiva criptogênica, diabetes ou outros distúrbios metabólicos, tóxicos, hereditários, como Charcot-Marie-Tooth |
| 3. Fraqueza distal assimétrica com perda sensitiva | Mononeurite múltipla | Vasculite, neuropatia hereditária com predisposição a paralisias de pressão, neuropatia sensitiva e motora desmielinizante multifocal adquirida, infecções (p. ex., hanseníase) |
| | Mononeuropatia ou radiculopatia | Compressão, traumatismo ou tumor |
| 4. Fraqueza proximal e distal assimétrica com perda sensitiva | Polirradiculopatia | Polirradiculopatia ou plexopatia devido ao diabetes (radiculoplexoneuropatia lombossacral diabética) ou um distúrbio meníngeo (carcinoma, linfoma, sarcoidose, infecção crônica) |
| 5. Fraqueza distal assimétrica sem perda sensitiva | Neuronopatia motora com sinais do neurônio motor superior (reflexos vivos, espasticidade, sinal de Babinski) | Esclerose lateral amiotrófica |
| | Neuronopatia motora (neurônio motor inferior) ou neuropatia motora | Atrofia muscular progressiva, neuropatia motora multifocal, amiotrofia monomélica (“doença de Hirayama”) |
| 6. Perda sensitiva simétrica com arreflexia distal e achados de neurônio motor superior | Mielopatia mista e polineuropatia | Degeneração combinada grave decorrente de deficiência de vitamina B12 ou cobre ou doenças hereditárias (adrenomieloneuropatia, leucodistrofia metacromática, ataxia de Friedreich) |
| 7. Fraqueza simétrica sem perda sensitiva | Neuronopatia motora | Proximal e distal: atrofia muscular espinal ou atrofia muscular progressiva |
| | Neuropatia motora | Predominante distal: neuropatia motora hereditária |
| 8. Fraqueza proximal da linha média focal | Neuronopatia motora, distúrbio da junção neuromuscular, miopatia | Fraqueza extensora do pescoço (queda da cabeça): esclerose lateral amiotrófica, miastenia *gravis*, miopatia |

| | | |
|---|---|---|
| | | Fraqueza bulbar: esclerose lateral amiotrófica, miastenia *gravis* |
| 9. Perda sensitiva assimétrica com ataxia sensitiva sem fraqueza | Neuronopatia sensitiva | Síndrome de Sjögren, paraneoplásica (anticorpo anti-Hu), idiopática |
| | Polirradiculoneuropatia sensitiva | Polirradiculoneuropatia sensitiva imune crônica |
| 10. Sinais e sintomas autônomos | Neuropatia autônoma | Diabetes melito, amiloide, neuropatias autônomas autoimunes |

### Exames laboratoriais

O nível de hemoglobina $A_{1c}$ geralmente é o melhor teste inicial para todos os pacientes com polineuropatia simétrica distal, mas o exame de tolerância à glicose de 2 horas pode ser realizado quando a suspeita de pré-diabetes é alta (ver Capítulo 216). A paraproteinemia é mais facilmente avaliada pela medição dos níveis de globulina sérica e realização de eletroforese das proteínas séricas (ver Capítulo 178). O nível de vitamina $B_{12}$ também deve ser medido; se estiver limítrofe, pode ser necessário medir o nível de ácido metilmalônico para confirmar a deficiência. Outros distúrbios comuns associados à polineuropatia incluem hepatite C (ver Capítulo 140) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver Capítulo 366). Os usuários que fazem uso excessivo de álcool (ver Capítulos 30 e 388) também correm risco de polineuropatia devido à combinação de toxicidade direta do etanol e deficiência de vitaminas associada, particularmente vitamina $B_1$ (tiamina).

Em determinados pacientes, exames eletrodiagnósticos sugerirão a necessidade de testar anticorpos específicos, como anticorpos que reagem ao gangliosídeo $GM_1$ (neuropatia motora multifocal) ou glicoproteína associada à mielina (MAG – neuropatia desmielinizante distal com fraqueza e tremor). O exame genético é mais econômico quando a seleção de genes candidatos se baseia nos exames de condução nervosa do paciente, padrão de herança e achados clínicos.

## NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

As neuropatias hereditárias podem ser divididas naquelas que afetam o sistema nervoso periférico isoladamente, como a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), e nas que envolvem vários sistemas de órgãos.[4]

### Doença de Charcot-Marie-Tooth

#### EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A CMT exibe uma prevalência de 1:2.500 e é causada por mutações que afetam a formação da mielina. A CMT autossômica dominante é subdividida em formas desmielinizantes (CMT1) e axonais (CMT2) com base em critérios eletrofisiológicos. Muitos pacientes apresentam mutações *de novo*. As formas ligadas ao X (CMTX) e autossômica recessiva (CMT4) também são observadas. Cada tipo é ainda subdividido de acordo com a causa genética específica. A forma mais comum, CMT1A, é causada por uma duplicação de um fragmento do cromossomo 17 que contém o gene da proteína da mielina periférica de 22 kDa (*PMP22*). A forma mais comum de CMT2 é uma mutação no gene da mitofusina (CMT2A). No geral, CMT1A é responsável por 60 a 70% de CMT1, CMT1X por 10 a 20%, CMT1B por menos de 5% e CMT2 por 20%. No entanto, mutações foram identificadas em mais de 90 genes, número esse que provavelmente aumentará de maneira substancial no futuro. Em casos graves de hipomielinização congênita, a mielinização é interrompida durante o desenvolvimento embrionário.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

CMT1 e CMT2 causam fraqueza distal e perda sensitiva nas primeiras duas décadas. As crianças costumam correr lentamente e manifestam prejuízo no equilíbrio (p. ex., patinar, caminhar sobre um tronco). As órteses tornozelo-pé frequentemente são necessárias por volta da terceira década. Os movimentos finos das mãos (p. ex., girar uma

chave ou manusear botões e zíperes) podem estar prejudicados. A maioria dos pacientes apresenta atrofia da perna distal ("garrafa de champanhe invertida") com pés arqueados (pés cavos) e dedos em martelo (e-Figura 392.3). No entanto, a maioria dos pacientes permanece ambulatorial ao longo da vida, bem como com uma expectativa de vida normal. Uma minoria de pacientes apresenta fenótipo mais grave com atrasos motores marcantes no início na infância (neuropatia de Dejerine-Sottas).

**E-FIGURA 392.3 Atrofia distal das pernas e pés cavos em um paciente com doença de Charcot-Marie-Tooth.**

Pacientes com neuropatias motoras hereditárias às vezes apresentam anormalidades sensitivas leves, e aqueles com neuropatias sensitivas e autônomas hereditárias geralmente apresentam alguma fraqueza. As mesmas mutações no mesmo gene (*GARS*) causam CMT2D e neuropatia motora hereditária tipo V (Vídeo 392.1).

## DIAGNÓSTICO

Testes moleculares clinicamente direcionados sugerem prováveis genes candidatos (www.geneclinics.org), mas nem todas as variantes genéticas identificadas são patogênicas. Em estudos de condução nervosa, CMT1 desencadeia velocidade de condução uniformemente lenta de cerca de 20 m/s, mas praticamente todas as formas de CMT1 desencadeiam perda axonal, bem como desmielinização. CMT2 caracteriza-se por perda axonal e redução do potencial de ação muscular composto reduzido ou das amplitudes do potencial de ação do nervo sensitivo. Na biopsia do nervo, geralmente se observa a característica de bulbos de cebola com lamelas concêntricas de células de Schwann, com perda de axônios mielinizados de pequeno e grande diâmetro.

### Diagnóstico diferencial

As neuropatias hereditárias devem ser diferenciadas das neuropatias adquiridas. Outros distúrbios genéticos do SNC, como paraplegia espástica hereditária ou leucodistrofias, podem parecer com as neuropatias hereditárias, causando fraqueza distal, perda sensitiva e deformidades nos pés, como pés cavos; esses pacientes geralmente apresentam sinais do neurônio motor superior e não exibem evidências neurofisiológicas de neuropatia.

## TRATAMENTO

O aconselhamento clínico e genético e o tratamento sintomático e reabilitador são importantes. Anamnese detalhada e exame dos membros da família podem ser necessários para prognóstico e aconselhamento genético. As órteses de tornozelo-pé podem devolver a marcha e o equilíbrio normal por anos. A cirurgia do pé ocasionalmente é uma opção para corrigir pés invertidos, pés cavos e dedos em martelo, a fim de melhorar a marcha, aliviar a dor nos pontos de pressão e evitar úlceras plantares. O ácido ascórbico, os antagonistas da progesterona e as injeções subcutâneas de neurotrofina 3 melhoraram os modelos animais de CMT1A, mas não se mostraram bem-sucedidos em estudos humanos.

### Polineuropatia amiloide familiar

A polineuropatia amiloide familiar (ver Capítulo 179) é causada por mutações hereditárias dominantes em pelo menos três genes: transtirretina, apolipoproteína A1 e gelsolina. Mutações patogênicas na transtirretina causam uma mudança conformacional que desestabiliza seus tetrâmeros normais, resultando em agregados intracelulares que formam depósitos amiloides nos nervos periféricos, coração e outros tecidos.

A polineuropatia amiloide familiar tipicamente se apresenta como uma neuropatia sensitiva dolorosa na idade adulta até o fim da vida, com características autônomas proeminentes, incluindo disfunção sexual, distúrbios gastrintestinais e arritmias cardíacas, seguidas de fraqueza, perda de peso e inanição.[5] Determinadas mutações comumente causam neuropatia (Val30Met), enquanto outras (Val122Ile) geralmente desencadeiam cardiopatias.

O diagnóstico baseia-se em testes genéticos apoiados por evidências de tecido amiloide, porque as mutações nem sempre são penetrantes.

**TRATAMENTO**

Tafamidis (20 mg/dia) atua para estabilizar o polímero da transtirretina variante e prevenir sua dissociação e pode atrasar a progressão da polineuropatia.[A1] Outras opções efetivas para polineuropatia incluem patisirana (30 mg IV a cada 3 semanas)[A2] e inotersena (284 mg SC semanalmente).[A3] Diflunisal[a] (um anti-inflamatório não esteroide genérico aprovado pela Food and Drug Administration que se conjuga aos locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica da transtirretina, a estabiliza e, portanto, inibe a liberação do monômero transtirético necessário para a amiloidogênese) a 250 mg, 2 vezes/dia, pode diminuir a velocidade de progressão da polineuropatia associada à amiloidose familiar.[A4]

#### PROGNÓSTICO

A morte ocorre tipicamente dentro de uma década após o diagnóstico devido a insuficiência cardíaca ou autônoma, a menos que os pacientes sejam submetidos a transplante de fígado. Outros tratamentos experimentais destinados a reduzir a expressão da transtirretina (oligonucleotídios *antisense*, RNA de interferência) podem melhorar ainda mais o prognóstico.

## NEUROPATIAS INFLAMATÓRIAS E IMUNOLÓGICAS

Os distúrbios autoimunes do sistema nervoso periférico incluem neuropatias inflamatórias primárias (síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica) e distúrbios relacionados com a vasculite e outros distúrbios autoimunes sistêmicos.

### Síndrome de Guillain-Barré

#### DEFINIÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré corresponde a uma polirradiculoneuropatia inflamatória adquirida de início agudo, com níveis elevados de proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR) e contagens de células baixas (dissociação citoalbuminológica) com evolução monofásica.[6,7] A síndrome de Guillain-Barré é subdividida em variantes

desmielinizantes (polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda) e axonais (neuropatia axonal motora e sensitiva aguda e neuropatia axonal motora aguda) e a síndrome de Miller-Fisher.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual da síndrome de Guillain-Barré é de 1 a 2 a cada 100 mil, embora em algumas áreas a incidência possa ser maior. A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda é responsável por 97% dos casos na América do Norte e na Europa, apresentando incidência de 0,6 a 1,9 caso por 100 mil. Os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres (1,4:1). Em 60% dos pacientes, uma infecção do trato respiratório ou gastrenterite precede a síndrome de Guillain-Barré. Pacientes com variantes axonais são particularmente propensos a desenvolver uma doença diarreica prévia por *Campylobacter jejuni*. Na Bélgica e na Holanda, 5 a 10% dos pacientes apresentam uma infecção por hepatite E anterior (ver Capítulo 139), enfatizando assim a variabilidade regional nos fatores desencadeantes infecciosos.[8] O vírus Zika (ver Capítulo 359) foi associado a um aumento significativo do risco de todos formas de síndrome de Guillain-Barré,[9] bem como um padrão de polineurite transitória de sintomas sensitivos distais leves (polineuropatia periférica aguda).

## BIOPATOLOGIA

Todas as formas da síndrome de Guillain-Barré provavelmente resultam de mimetismo molecular pós-infeccioso, no qual o sistema imune ataca antígenos de nervos periféricos porque se assemelham a antígenos apresentados por microrganismos, em particular *C. jejuni*. Por exemplo, o sorotipo HS/0:19 de *C. jejuni* é comum em pacientes com a forma de neuropatia axonal motora aguda da síndrome de Guillain-Barré no norte da China e em outros países. No entanto, não está claro se o mimetismo molecular causa a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, que é a forma mais comum nos EUA e na Europa.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A fraqueza é o sintoma inicial mais comum. Pode ser leve, como dificuldade para caminhar, ou grave, com tetraplegia total e insuficiência respiratória. A manifestação mais comum é fraqueza nas pernas que progride para os braços. A fraqueza facial bilateral ocorre em 50% dos pacientes e pode vir depois da fraqueza dos membros. Embora a síndrome de Guillain-Barré tenha sido descrita como "paralisia ascendente", a fraqueza proximal é comum e 5% dos pacientes apresentam envolvimento isolado de nervos cranianos que subsequentemente desce para os membros. Ocorre uma leve perda sensitiva na maioria dos pacientes e envolvimento do sistema nervoso autônomo em aproximadamente 65% dos casos.

A neuropatia axonal sensitiva motora aguda é clinicamente semelhante à polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, exceto por ser tipicamente mais grave em decorrência de lesão primária dos axônios em vez da mielina. A disfunção autônoma é mais comum. A fraqueza sem perda sensitiva se desenvolve na neuropatia axonal motora aguda, incluindo envolvimento de nervos cranianos em cerca de 25% dos pacientes.

A síndrome de Miller-Fisher consiste na tríade de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. Fraqueza facial, ptose e anormalidades pupilares podem estar presentes. As velocidades de condução nervosa na síndrome de Miller-Fisher são normais, ao contrário da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda e neuropatia axonal sensitiva motora aguda baseia-se em anamnese, exame físico, avaliação do LCR e exames da condução nervosa. A fraqueza é simétrica, com diminuição ou ausência dos reflexos tendíneos profundos. A presença de outras anormalidades do SNC lança dúvidas sobre o diagnóstico.

A análise do LCR geralmente revela alto teor de proteína com escassez de leucócitos. O LCR deve apresentar menos de 5 células/mℓ; uma contagem de células no LCR superior a 50 células/mℓ sugere soroconversão do HIV (ver Capítulo 366) ou infecções, como a doença de Lyme (ver Capítulo 305). A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda é distinguida da neuropatia axonal sensitiva motora aguda por estudos de condução nervosa. Como a proteína no LCR está elevada e os estudos de condução nervosa anormais podem não ser aparentes nos primeiros 7 a 10 dias da doença e a proteína no LCR permanece normal em até 10% dos casos, a

decisão inicial do tratamento muitas vezes deve ser realizada com base no julgamento clínico. A maioria dos pacientes com síndrome de Miller-Fisher (> 85%) apresenta anticorpos policlonais que reagem ao gangliosídeo $GQ_{1b}$.

## Diagnóstico diferencial

A síndrome de Guillain-Barré geralmente causa fraqueza proximal e distal simétrica com perda sensitiva mais leve que atinge a gravidade máxima em menos de 4 semanas. Vários sinais de alerta sugerem a realização de exames adicionais para um diagnóstico alternativo (Tabela 392.3). Outras causas de fraqueza aguda simétrica incluem neuropatias tóxicas agudas; miopatias fulminantes, particularmente miopatia necrosante imunomediada (o nível de creatinoquinase sérica está, em geral, acentuadamente elevado); e miastenia *gravis* (ptose, diplopia e disfagia/disartria; Capítulo 394). O botulismo (ver Capítulo 280) causa oftalmoplegia, pupilas não reativas, fraqueza bulbar, boca seca, constipação intestinal e hipotensão ortostática, sem sintomas sensitivos. Fraqueza assimétrica pode ser observada na encefalomielite viral (ver Capítulo 386). A poliomielite foi erradicada na América do Norte, mas outras doenças virais podem induzir síndromes semelhantes à poliomielite, incluindo ECHO 70, vírus Coxsackie (ver Capítulo 355) e vírus do oeste do Nilo (ver Capítulo 358). Embora muito rara, a raiva (ver Capítulo 386) também pode se manifestar como paralisia rapidamente progressiva. A paralisia do carrapato (ver Capítulo 359), causada por uma toxina desse aracnídeo, pode simular a síndrome de Guillain-Barré, principalmente em crianças. Normalmente, a remoção do carrapato está associada à melhora em algumas horas, embora possa ocorrer progressão, principalmente na Austrália, onde a toxina é diferente da encontrada na América do Norte.

**Tabela 392.3** Sinais de alerta sugestivos de diagnóstico alternativo em pacientes com suspeita da síndrome de Guillain-Barré.

| SINAL DE ALERTA | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL |
|---|---|
| Predominantemente sensitiva | Neuronopatia sensitiva |
| Sintomas predominantemente intestinais e vesicais | Mielopatia |
| Perda sensitiva medular | Mielopatia |
| Fraqueza assimétrica persistente | Encefalomielite viral (enteroviral), mononeurite múltipla (vasculite), radiculoplexoneuropatia (amiotrofia diabética) |
| Fraqueza predominante distal e perda sensitiva (padrão de polineuropatia periférica) | Neuropatias tóxicas (p. ex., arsênico) |
| Progressão lenta | Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica |
| LCR: > 50 leucócitos/μℓ | Soroconversão do HIV |

HIV = vírus da imunodeficiência humana; LCR = líquido cefalorraquidiano.

Mielopatias agudas, como mielite transversa (ver Capítulo 383), neuromielite óptica e mielopatias vasculares (ver Capítulo 253), também podem causar fraqueza simétrica e perda sensitiva rapidamente progressiva. Reflexos vivos e um nível sensitivo costumam ser observados, e disfunções intestinais e da bexiga são aparentes. A meningite carcinomatosa ou linfomatosa também pode causar uma quadriparesia de desenvolvimento rápido devido a uma polirradiculopatia aguda.

Estudos de condução nervosa e eletromiografia são úteis na exclusão de miopatias e distúrbios da junção neuromuscular. Outras neuropatias agudas causam lesão axonal, portanto os achados neurofisiológicos compartilham características com variantes axonais da síndrome de Guillain-Barré. A análise do LCR pode ser útil para excluir causas infecciosas.

## PREVENÇÃO

Embora houvesse um risco aumentado de síndrome de Guillain-Barré após o programa de vacinação contra o vírus influenza H1N1 em 1977, estudos subsequentes demonstraram um risco significativamente reduzido nos indivíduos vacinados em comparação aos não vacinados. Dados mais limitados sugerem que o risco de síndrome de Guillain-Barré recorrente após a vacinação antigripal ou vacina pneumocócica é extremamente baixo.

### TRATAMENTO

Pacientes com síndrome de Guillain-Barré necessitam de hospitalização devido ao risco de comprometimento respiratório, devendo a decisão de admitir um paciente na unidade de terapia intensiva se basear na evolução do quadro da função respiratória e na avaliação clínica. Uma capacidade vital de menos de 1 ℓ ou força inspiratória negativa de menos de –70 sugere a necessidade de suporte ventilatório (ver Capítulo 97) em unidade de terapia intensiva. A função autônoma e de deglutição também deve ser monitorada.

A síndrome de Guillain-Barré pode ser tratada nas 2 semanas a partir do início com imunoglobulina intravenosa (IVIG, 2 g/kg, divididos em 2 dias ou mais, se necessário, devido à função cardíaca do paciente ou ao estado de hidratação)[A5] ou plasmaférese terapêutica de 5 volumes de plasma ao longo de 10 dias.[A6] Uma vez que os pacientes apresentam uma probabilidade significativamente maior de concluir um ciclo completo de IVIG, esse tratamento é, em geral, preferido. Metilprednisolona (500 mg/dia durante 5 dias) mais IVIG tem uma ligeira vantagem inicial, mas nenhum benefício a longo prazo em comparação à IVIG sozinha;[A7] dados os seus riscos, geralmente não é recomendado. O prognóstico da síndrome de Miller-Fisher é, de modo geral, excelente, havendo controvérsias quanto à necessidade de tratamento com IVIG ou plasmaférese.

## PROGNÓSTICO

Cinquenta por cento dos pacientes evoluem para a incapacidade máxima em 2 semanas do início dos sintomas, 75% em 3 semanas e mais de 90% em 4 semanas. Com cuidados de suporte, a taxa de mortalidade é de 3% em 6 meses, principalmente em idosos e pacientes gravemente afetados, especialmente durante a fase de recuperação. Após um breve período de estabilização, a recuperação lenta ocorre ao longo de semanas a meses. A maioria dos pacientes se recupera completamente ou fica com pequenas sequelas; 20% apresentam uma deficiência persistente. O prognóstico é pior em pacientes com variantes axonais ou com polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda com perda axonal significativa, refletida por amplitudes reduzidas do potencial de ação muscular composto nas extremidades superiores. Outros preditores de mau prognóstico incluem idade avançada, doença diarreica anterior e gravidade da fraqueza.

# Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica

## DEFINIÇÃO

Em geral, a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica é lentamente progressiva, mas pode ser monofásica ou recidivante. Por definição, ela se desenvolve ao longo de pelo menos 2 meses e mais lentamente do que a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, à qual se assemelha.

## EPIDEMIOLOGIA

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica[10] ocorre em todas as faixas etárias, com média de idade de 30 a 50 anos. As mulheres apresentam maior probabilidade de serem afetadas. Os eventos anteriores em cerca de 30% dos pacientes incluem infecções respiratórias superiores, infecções gastrintestinais, vacinações, cirurgia e traumatismo. Em alguns pacientes, é um fenômeno paraneoplásico, especialmente com linfoma não Hodgkin (ver Capítulo 176).[11]

## BIOPATOLOGIA

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica é considerada uma doença autoimune com base em sua patologia e modelos experimentais, em que um distúrbio semelhante segue a imunização com componentes de mielina do sistema nervoso periférico e adjuvante de Freund. A biopsia do nervo demonstra desmielinização segmentar mediada por macrófagos, ocasionais infiltrados linfocíticos endoneurais de linfócitos T e edema endoneural. Os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade classes I e II estão regulados positivamente e, em geral, há depósitos de imunoglobulinas e complemento nas membranas externas das células de Schwann ou nas bainhas de mielina. A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica pode ser transferida passivamente para os animais pelo soro do paciente, mas nenhum autoantígeno claro foi identificado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Fraqueza e perda sensitiva começam de modo insidioso e progridem por um período de meses a anos. A fraqueza, que envolve os músculos proximais e distais, geralmente é simétrica. A ausência de fraqueza proximal sugere polineuropatia. Em geral, os pacientes necessitam de auxílio para deambulação. A perda de propriocepção devido a danos aos nervos sensitivos de grande diâmetro pode afetar o equilíbrio. Os reflexos tendíneos profundos geralmente estão ausentes ou acentuadamente diminuídos. Podem ocorrer fraqueza facial (15%), ptose ou oftalmoparesia (5%). As variantes incluem formas puras motoras, sensitivas puras e multifocais (neuropatia motora e sensitiva desmielinizante multifocal adquirida).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se em sinais e sintomas clínicos, exame do LCR e exames eletrodiagnósticos. Os resultados do exame do LCR se assemelham aos da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda: as contagens de leucócitos geralmente são menores que 10 células/μℓ e as proteínas maiores que 60 mg/dℓ. A contagem de leucócitos no LCR maior que 50/μℓ sugere outro diagnóstico, como infecção pelo HIV ou doença maligna hematológica.

A desaceleração não uniforme e assimétrica da velocidade de condução nervosa motora com latências prolongadas da onda F é típica. As amplitudes do potencial de ação do músculo composto geralmente estão reduzidas em função da degeneração axonal secundária e as amplitudes do potencial de ação do nervo sensitivo estão, em geral, reduzidas ou ausentes.

Muitos pacientes, entretanto, não atendem aos critérios eletrofisiológicos formais da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica. A combinação de um início simétrico de fraqueza envolvendo todos os quatro membros, com fraqueza proximal em pelo menos um, tem uma precisão diagnóstica comparável (sensibilidade 83%, especificidade 97%). Diferentes padrões clínicos devem sugerir um diagnóstico diferencial mais amplo.

Um subconjunto de pacientes com deficiência grave e ataxia tem anticorpos reativos contra contactina ou neurofascina.[12] Esses anticorpos, que geralmente são do isótipo imunoglobulina (Ig) G4, ligam-se à região nodal e paranodal.

### Diagnóstico diferencial

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, que se distingue da polineuropatia desmielinizante aguda por seu tempo de evolução, pode estar associada a gamopatias monoclonais (ver Capítulo 178). No entanto, não parece estar relacionada com o diabetes.

## TRATAMENTO

Uma abordagem-padrão é o uso de prednisona oral (1 mg/kg/dia) por 6 a 8 semanas, seguida da redução gradual ao longo de um período de 3 a 12 meses para um nível de manutenção de cerca de 0,1 mg/kg/dia.[A8] Uma resposta à prednisona pode levar meses para ocorrer, e alguns pacientes podem piorar antes de responder a ela. Outras alternativas constituem a dexametasona em

pulsoterapia (6 ciclos de 40 mg/dia VO, por 4 dias) ou prednisolona a curto prazo (60 mg/dia durante 5 semanas, em seguida diminuindo para zero).

IVIG, na dose de 1 g/kg a cada 3 semanas, também é eficaz. A maioria dos pacientes responde nos primeiros três tratamentos; caso isso não aconteça, sugere-se uma baixa probabilidade de resposta futura. IVIG é mais frequentemente eficaz do que os corticosteroides inicialmente, mas pode ter um benefício menos durável.[A9] Embora a plasmaférese também seja eficaz, é difícil de usar como terapia crônica.

Em razão dos efeitos colaterais dos corticosteroides a longo prazo, azatioprina 2 mg/kg e micofenolato de mofetila 1.000 a 1.500 mg, em doses divididas 2 vezes/dia, são frequentemente usados como agentes poupadores de esteroides. Ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, rituximabe e interferona-α ou β foram usados com sucesso variável em estudos não controlados.

Pacientes que apresentam anticorpos contra contactina ou neurofascina podem responder a corticosteroides ou IVIG. No entanto, foi descrito que alguns respondem melhor ao rituximabe, mais frequentemente administrado em uma dose de 325 mg/m$^2$ semanalmente por quatro doses.

## Neuropatia motora multifocal

### DEFINIÇÃO

A neuropatia motora multifocal é caracterizada por fraqueza progressiva, distal mais do que proximal, assimétrica dos membros, que afeta principalmente os membros superiores, com mínimo ou nenhum comprometimento sensitivo.

### EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência da neuropatia motora multifocal seja de 2 a cada 100 mil. Os homens são frequentemente mais afetados do que as mulheres (2,6:1). Em 80% dos indivíduos, os sintomas iniciais se desenvolvem entre 20 e 50 anos, sendo a idade média de início de 40 anos.

### BIOPATOLOGIA

A neuropatia motora multifocal é considerada uma neuropatia autoimune, tomando-se como base a ocorrência de melhora clínica com imunoterapia, a frequente reação de anticorpos séricos com o gangliosídeo $GM_1$ e porque esse título de anticorpos diminui durante o tratamento eficaz. $GM_1$ é altamente representado nas membranas neurais nos nódulos de Ranvier, na mielina compacta e na placa motora terminal na junção neuromuscular.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O padrão usual é a manifestação de fraqueza progressiva, distal e assimétrica do braço, geralmente na distribuição de um único nervo. Em uma minoria de pacientes, a fraqueza pode se iniciar na parte proximal ou nas pernas. A neuropatia motora multifocal quase sempre afeta múltiplas distribuições de nervos, ocasionalmente com uma distribuição cruzada (*i. e.*, braço e perna contralateral). A assimetria e a predominância de fraqueza nos braços podem se tornar menos evidentes com o tempo. A atrofia muscular localizada, que pode ser leve ou ausente no início, torna-se proeminente mais adiante como resultado da degeneração axonal.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pela presença de bloqueio da condução multifocal, persistente e parcial nos estudos de condução nervosa motora, mas não da sensitiva. Apesar de o bloqueio da condução ser difícil de encontrar, a neuropatia motora multifocal deve ser considerada em pacientes com um padrão clínico típico na ausência de sinais do neurônio motor superior. Os anticorpos antigangliosídeo $GM_1$ são detectáveis em 50% dos pacientes com neuropatia motora multifocal.

### Diagnóstico diferencial

A neuropatia motora multifocal compartilha muitas características diagnósticas com a esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391), incluindo fraqueza e atrofia dos membros superiores distais de forma assimétrica. As principais características diferenciais incluem o tempo de evolução (a neuropatia motora multifocal é lentamente progressiva, enquanto a esclerose lateral amiotrófica progride rapidamente) e a ausência de fraqueza respiratória ou bulbar e de características do neurônio motor superior. Em pacientes com suspeita de neuropatia motora multifocal, mas sem bloqueio de condução aparente ou anticorpos $GM_1$, a ressonância magnética ou ultrassonografia de nervos periféricos pode ajudar a distinguir a neuropatia motora multifocal da esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391).[13] A neuropatia motora multifocal também pode ser confundida com a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, que causa perda sensitiva, bem como fraqueza motora, e que está associada a anormalidades sensitivas mais graves em estudos de condução nervosa.

**TRATAMENTO**

IVIG (2 g/kg) é o tratamento inicial para neuropatia motora multifocal, com resposta em 1 semana por quase 80% dos pacientes. No entanto, como a melhora, em geral, é breve (3 a 6 semanas), tratamentos repetidos são necessários de maneira indefinida.[14] A melhora clínica costuma ser acompanhada por redução ou resolução do bloqueio da condução motora em alguns nervos, mas não se correlaciona consistentemente a uma redução nos títulos de $GM_1$. Em pacientes que podem eventualmente se tornar refratários à IVIG, pulsos de ciclofosfamida (1 g/m$^2$ mensalmente por 6 meses) ou rituximabe (p. ex., 375 mg/m$^2$ semanalmente por 4 semanas) foram eficazes em relatos de casos. O micofenolato e os corticosteroides são ineficazes.

## NEUROPATIAS VASCULÍTICAS

As neuropatias vasculíticas tipicamente se apresentam como uma mononeurite subaguda dolorosa múltipla com perda motora e sensitiva aguda em várias áreas nervosas.

### EPIDEMIOLOGIA

A neuropatia vasculítica sistêmica é mais comum do que a neuropatia vasculítica não sistêmica, mas cerca de 10% dos pacientes que inicialmente apresentam vasculite do nervo periférico não sistêmica desenvolvem vasculite sistêmica. O pico de idade de início de ambas está entre 40 e 70 anos, mas a vasculite pode ocorrer em qualquer época. A artrite reumatoide (ver Capítulo 248) evolui para vasculite reumatoide sistêmica em 5 a 15% dos pacientes, e a neuropatia vasculítica se desenvolve em cerca de 50% desses casos. Mais de 50% dos pacientes com síndrome de Churg-Strauss, 40 a 50% daqueles com granulomatose com poliangiite (ver Capítulo 254), 35 a 75% dos com poliarterite nodosa (ver Capítulo 254) e a maioria dos indivíduos com crioglobulinemia mista apresentam neuropatia. Pacientes com síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252) costumam apresentar inicialmente neuropatias sensitivas. Em comparação, as neuropatias são incomuns em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250).

### BIOPATOLOGIA

Em pacientes com mononeurite múltipla, a degeneração axonal se desenvolve como resultado da isquemia do nervo. A inflamação e a necrose das paredes dos vasos sanguíneos obstruem o lúmen, resultando, assim, em dano isquêmico. As vasculites dos nervos periféricos podem ser divididas em vasculites que afetam arteríolas de grande diâmetro (75 a 300 μm), arteríolas de pequeno diâmetro (< 40 μm) e capilares. A vasculite sistêmica geralmente envolve as primeiras, e a vasculite de nervos periféricos não sistêmica, os últimos.

A inflamação imunomediada está associada a complexos antígeno-anticorpo depositados na parede do vaso. Os anticorpos também se ligam diretamente aos antígenos das células endoteliais. Em ambas as circunstâncias, o complemento é ativado. Fatores quimiotáticos então recrutam neutrófilos, que liberam enzimas proteolíticas e geram radicais livres de oxigênio tóxicos.

A neuropatia sensitiva da síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252) provavelmente resulta da infiltração dos gânglios da raiz dorsal por linfócitos T citotóxicos. Alguns pacientes com vasculite sistêmica apresentam neuropatias simétricas em vez de mononeurite. A patogênese de tais casos não está definida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes geralmente apresentam um início relativamente súbito de fraqueza dolorosa focal ou multifocal ou de perda sensitiva. Esses sintomas refletem isquemia em qualquer lugar ao longo do comprimento dos nervos, mais frequentemente nas extremidades inferiores. Até 30% dos pacientes apresentam um padrão de envolvimento simétrico e progressivo. Aqueles com vasculite sistêmica de grandes arteríolas costumam apresentar sintomas sistêmicos, incluindo fadiga, mialgia, febre e artralgia, além do envolvimento de órgãos típico no distúrbio específico (Tabela 392.4). Por exemplo, certas formas de vasculite podem afetar os nervos cranianos (poliangiite com granulomatose e síndrome de Sjögren) ou causar neuropatia autônoma (síndrome de Sjögren). A mononeurite múltipla pode ocorrer na vasculite sistêmica que envolve outros sistemas orgânicos, em associação à infecção viral subjacente, ou como uma vasculite de nervo periférico específica de um órgão (não sistêmica).

**Tabela 392.4** Achados clínicos e sorológicos de vasculite sistêmica e não sistêmica com envolvimento do sistema nervoso periférico.

| DIAGNÓSTICO | CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASSOCIADAS | TIPO COMUM DE NEUROPATIA | PREVALÊNCIA DA NEUROPATIA |
|---|---|---|---|---|
| Artrite reumatoide (ver Capítulo 248) | FR (80 a 90%) | Artrite frequente; múltiplos órgãos frequentemente afetados | Mononeurite múltipla e neuropatia sensorimotora | 50% |
| Granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente síndrome de Churg-Strauss) (ver Capítulo 254) | c-ANCA (< 30%), p-ANCA (< 50%), eosinofilia (100%), VHS elevada (85%) | Eosinofilia, asma, sinusite (60 a 80%), lesões cutâneas (50 a 70%) | Mononeurite múltipla | 20% |
| Granulomatose com poliangiite (ver Capítulo 254) | c-ANCA (75 a 90%)<br>p-ANCA (< 20%) | Envolvimento pulmonar e renal | Mononeurite múltipla | 15% |
| Poliarterite nodosa | VHS elevada (85%), sorologia positiva, hepatite B (30%), ANCA (< 10%) | Vários órgãos (pele, articulações, rins, trato gastrintestinal) | Mononeurite múltipla | 60% |
| Crioglobulinemia mista (ver Capítulo 178) | Hepatite C (80 a 90%), complemento reduzido (70 a 90%), FR (70 a 90%), VHS elevada (70%) | Pele (púrpura, livedo), articulações, fenômeno de Raynaud | Mononeurite múltipla | 20 a 90% |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252) | α-Ro/SS-A (60%), α-La/SS-B (50%) | Olhos e boca secos; 90% são mulheres | Vários padrões | 25% |
| Vasculite nervosa periférica não sistêmica | VHS elevada (50%), FAN positivo (25%), complemento reduzido (5%) | Doença muscular (25%) | Mononeurite múltipla | 100% |

α-Ro/SS-A e α-La/SS-B = anticorpos para antígenos Ro/SS-A e La/SS-B; ANA = anticorpo antinuclear; FR = fator reumatoide; p- e c-ANCA = anticorpo contra citoplasma de neutrófilos, padrão perinuclear e citoplasmático; VHS = velocidade de hemossedimentação.

## DIAGNÓSTICO

As características diagnósticas constituem o tempo de evolução subagudo e progressivo, bem como a presença de fraqueza distal e dor. O número de nervos envolvidos pode ser extenso o suficiente para dificultar a diferenciação entre a neuropatia multifocal e a neuropatia difusa, e muitos pacientes apresentam uma mononeurite múltipla confluente simétrica ou assimétrica.

A biopsia de nervos sensitivos clinicamente afetados (sural, fibular superficial ou radial superficial) é o padrão-ouro para o diagnóstico, especialmente porque pode ser necessária uma terapia agressiva a longo prazo. A adição de biopsia muscular pode potencializar o diagnóstico em 15%. Características histopatológicas do diagnóstico de vasculite são observadas em cerca de 60% dos pacientes, incluindo destruição do vaso e inflamação dentro de sua parede. Necrose fibrinoide, cicatrização da parede do vaso, recanalização, neovascularização e hemossiderina são características histopatológicas comuns, mas não essenciais.

Achados eletrofisiológicos também podem sugerir o diagnóstico. Por exemplo, os estudos de eletromiografia e de condução nervosa podem distinguir mononeurite múltipla de neuropatia simétrica.

A diferenciação entre vasculite sistêmica e isolada do sistema nervoso periférico depende da avaliação clínica e sorológica. A velocidade de hemossedimentação geralmente apresenta-se elevada na vasculite sistêmica, mas costuma estar normal na vasculite não sistêmica. Anticorpos contra citoplasma de neutrófilos, padrão perinuclear e padrão citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA) sugerem granulomatose com poliangiite ou síndrome de Churg-Strauss (ver Capítulo 254). A hepatite C (ver Capítulo 140) geralmente está associada à crioglobulinemia. Níveis de complemento sérico, antígeno nuclear extraível, níveis da enzima conversora da angiotensina, eletroforese de proteínas séricas e sorologia para HIV são geralmente indicados. A análise do LCR pode ser necessária para excluir causas infecciosas (p. ex., doença de Lyme; Capítulo 305) ou outras causas inflamatórias.

### Diagnóstico diferencial

A mononeurite múltipla aguda ou subaguda também pode ser resultante de radiculoplexoneuropatia lombossacral diabética e não diabética, que geralmente causa fraqueza proximal mais do que distal nas pernas, sarcoidose (ver Capítulo 89), doença de Lyme (ver Capítulo 305) e infiltração maligna dos nervos. A neuropatia motora multifocal e a neuropatia motora e sensitiva desmielinizante multifocal adquirida desencadeiam fraqueza assimétrica, mas nenhuma causa dor; além disso, a neuropatia motora multifocal não causa perda sensitiva. A perda sensitiva isolada assimétrica ocorre em algumas formas de neuronopatia sensitiva, que são causadas pela ganglionopatia da raiz dorsal (ver Capítulo 372).

## TRATAMENTO

O tratamento da neuropatia vasculítica deve se basear na forma específica e no quadro clínico. Pacientes com vasculite sistêmica de grande arteríola correm risco de progressão rápida e incapacitante, portanto o tratamento deve ser mais agressivo, por exemplo, prednisona oral (1 mg/kg) ou metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/dia durante 3 a 5 dias) como terapia de indução. A prednisona oral é mantida nessa dose por 1 a 2 meses antes da instituição de uma redução gradual. A ciclofosfamida de manutenção (1 g/m$^2$ IV ao mês, por 6 meses, ou 2 mg/kg/dia VO)

geralmente é necessária por 3 a 6 meses. Se for necessário, a ciclofosfamida pode ser substituída por metotrexato oral (p. ex., iniciando com 7,5 a 15 mg/semana) ou azatioprina (p. ex., iniciando com 2 a 3 mg/kg/dia), com a dose finalmente diminuída se os tratamentos provarem ser eficazes. Pacientes com vasculite refratária podem se beneficiar de rituximabe (geralmente em uma dose de 325 mg/m$^2$ semanalmente por quatro doses), IVIG (geralmente 1 g/kg a cada 3 a 4 semanas) ou plasmaférese.

Como os pacientes com neuropatia vasculítica não sistêmica geralmente apresentam uma evolução mais benigna do que aqueles com vasculite sistêmica, o uso de prednisona oral em dias alternados (p. ex., 60 a 80 mg em dias alternados) costuma ser a terapia adequada. Azatioprina ou metotrexato semanal podem ser usados como agente poupador de glicocorticoides.

Os pacientes que apresentam vasculite nervosa periférica induzida por vírus, como a crioglobulinemia associada à hepatite C, exigem tratamento da doença viral subjacente. A neuropatia vasculítica clinicamente significativa pode ser tratada conforme descrito anteriormente.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos casos de vasculite sistêmica e não sistêmica responde pelo menos parcialmente ao tratamento. Para a neuropatia vasculítica sistêmica, o prognóstico está relacionado com o da doença causadora, enquanto a vasculite isolada do sistema nervoso periférico apresenta um prognóstico melhor.

## NEUROPATIAS ASSOCIADAS A GAMOPATIAS MONOCLONAIS E MIELOMA MÚLTIPLO

Gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo (ver Capítulo 178) estão associados a múltiplos padrões de neuropatia, incluindo polineuropatia distal simétrica; polineuropatia, síndrome de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína de mieloma e alterações cutâneas (POEMS); amiloidose de cadeia leve; e síndrome desmielinizante distal adquirida, que é uma variante da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, caracterizada pela presença de anticorpos contra a glicoproteína associada à mielina em 50% dos pacientes. A neuropatia motora multifocal pode ocorrer concomitante a gamopatias de IgM com especificidade para o gangliosídeo $GM_1$ (descrito anteriormente). Pacientes com polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica típica apresentam gamopatia monoclonal na ausência das síndromes específicas descritas posteriormente; entretanto, o tratamento e a resposta são semelhantes aos de pacientes sem gamopatia.

### Gamopatia monoclonal de significância incerta

Gamopatia monoclonal indica a presença, na região β-γ da eletroforese de proteínas séricas, de um pico anormal (variavelmente denominado paraproteína, proteína monoclonal ou proteína M) que consiste em imunoglobulinas de mesmo isótipo, todas produzidas por um único clone de linfócitos/plasmócitos com proliferação anormal. Em alguns casos, a proteína M faz parte de uma doença linfoproliferativa maligna, como mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário (IgG e IgA), macroglobulinemia de Waldenström (IgM) (ver Capítulo 178), leucemia linfocítica crônica (ver Capítulo 174), amiloidose primária (ver Capítulo 179) ou crioglobulinemia (ver Capítulo 178). Na maioria dos casos, no entanto, a gamopatia monoclonal não está inicialmente associada a nenhum desses distúrbios e é classificada como uma gamopatia monoclonal de significado incerto (GMSI; Capítulo 178), embora os pacientes com GMSI apresentem um risco de 1% ao ano de progredir para o mieloma ou outra doença hematológica.

## EPIDEMIOLOGIA

A gamopatia monoclonal ocorre em 5 a 8% dos pacientes com neuropatia periférica de etiologia desconhecida. No entanto, a GMSI é frequente, sendo encontrada em 1% da população acima de 50 anos e em 3% da acima dos 70; a maioria dos indivíduos com GMSI não apresenta neuropatia. Em alguns casos, a ocorrência concomitante de neuropatia e proteína M pode ser uma coincidência.

A prevalência de neuropatia é maior em pacientes com proteínas M de IgM *versus* IgG ou IgA. A prevalência de neuropatia sintomática associada a gamopatia monoclonal IgM em pacientes com mais de 50 anos é de aproximadamente 20 em 100 mil. Em metade deles, a proteína M reage com o elemento de carboidrato HNK1 de MAG ou com outras glicoproteínas (MPZ, PMP22) e glicolipídios (sulfoglucuronilparaglobosídeo [SGPG] e lactosaminilparaglobosídeo [SGLPG]). As proteínas M IgM associadas à neuropatia também podem se ligar a outros antígenos neurais.

Em pacientes com gamopatia monoclonal IgG e neuropatia, a relação é menos clara do que com IgM. Embora cerca de 10% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentem neuropatia, na maioria dos casos a proteína M não reage com um antígeno neural e os pacientes não melhoram com a imunoterapia (ver adiante).

## BIOPATOLOGIA

A biopatologia subjacente da neuropatia associada a GMSI e mieloma múltiplo é desconhecida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com GMSI geralmente apresentam polineuropatia periférica simétrica distal lentamente progressiva, que é clinicamente indistinguível da neuropatia periférica sensitiva criptogênica. Pacientes com mieloma múltiplo também costumam ter polineuropatia lentamente progressiva mais sensitiva que motora, embora formas predominantemente motoras tenham sido descritas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se baseia na demonstração de uma gamopatia monoclonal à eletroforese de proteínas ou à imunoeletroforese sérica. A imunoeletroforese apresenta uma sensibilidade maior do que a eletroforese de proteínas séricas, mas esta é necessária para definir a cadeia pesada e leve da GMSI. Pacientes com gamopatia não IgG, anemia, sintomas constitucionais ou gamopatia de alto peso (> 15 g/ℓ) necessitam de uma avaliação hematológica completa (ver Capítulo 178). Pacientes com polineuropatia sensitiva simétrica distal, baixo nível de IgG ou IgM monoclonal e valores hematológicos normais podem ser acompanhados com medições anuais de paraproteína. A ocorrência de fraqueza distal, tremor, dor intensa, disfunção autônoma ou progressão rápida deve levar a uma investigação mais detalhada de outra causa de neuropatia, seja relacionada com a gamopatia monoclonal (p. ex., POEMS, ver mais à frente), seja como um distúrbio distinto.

### TRATAMENTO

O tratamento da neuropatia GMSI é amplamente sintomático e o da gamopatia monoclonal subjacente não melhora a neuropatia. Em contrapartida, o tratamento do mieloma múltiplo pode melhorar a neuropatia.

## PROGNÓSTICO

Em pacientes cujo mieloma responde ao tratamento, mais de 50% apresentam melhora da neuropatia. O prognóstico é quanto à própria mielite. Pacientes com GMSI geralmente apresentam uma evolução da doença semelhante à neuropatia periférica sensitiva criptogênica, com progressão lenta e incapacidade mínima.

## Síndrome POEMS

As características que compõem a síndrome POEMS são *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína do *m*ieloma e alterações cutâneas (*skin changes*). A síndrome POEMS é uma neuropatia paraneoplásica rara associada ao mieloma osteosclerótico ou à doença de Castleman (ver Capítulos 176 e 366).[16]

## EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 50% dos pacientes com a forma osteosclerótica do mieloma manifestam neuropatia.

## BIOPATOLOGIA

O mecanismo subjacente da neuropatia na síndrome POEMS é desconhecido, embora a elevação muito frequente de fatores de crescimento vasoativos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*), cujos níveis se correlacionam à gravidade da doença, sugira a permeabilidade vascular como um mecanismo que contribua para tal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a neuropatia se manifesta com dormência distal e dor que progride para fraqueza, muitas vezes no padrão de uma polineuropatia dependente do comprimento. A natureza progressiva e a gravidade da fraqueza quase sempre sugerem polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, embora a fraqueza proximal seja menos comum na POEMS. O exame físico geral deve avaliar possível organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenopatia), características de sobrecarga de volume (edema, ascite ou derrames pleurais), endocrinopatia (diabetes, hipotireoidismo, ginecomastia, amenorreia e hipogonadismo) e alterações cutâneas.

## DIAGNÓSTICO

A proteína monoclonal geralmente apresenta uma cadeia leve lambda, e qualquer paciente com neuropatia progressiva ou suspeita de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica com gamopatia monoclonal lambda deve ser cuidadosamente examinado e avaliado para síndrome POEMS, assim como os indivíduos em que se acredita a presença de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica que não respondem à imunoterapia. Características diagnósticas importantes incluem alterações cutâneas comuns, como hiperpigmentação ou hipertricose, edema, ginecomastia e papiledema. No entanto, a maioria dos pacientes não manifesta todo o espectro sindrômico da POEMS (Tabela 392.5).[17]

Os estudos de condução nervosa costumam demonstrar algumas características de desmielinização, embora a perda de axônios seja comum. Os níveis sanguíneos de VEGF estão elevados para mais de 200 pg/mℓ em muitos pacientes (sensibilidade de 68% e especificidade de 95%) e a concentração aumenta à medida que a doença progride.

**Tabela 392.5** Critérios para diagnóstico de síndrome POEMS.

| | |
|---|---|
| Critérios principais obrigatórios (ambos devem estar presentes) | Polineuropatia<br>Distúrbio proliferativo de plasmócitos monoclonais (quase sempre lambda) |
| Outros critérios principais (1 obrigatório) | Doença de Castleman<br>Lesões ósseas escleróticas<br>Fator de crescimento endotelial vascular elevado |
| Critérios menores (1 obrigatório) | Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia)<br>Sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural, ascite)<br>Endocrinopatia (diabetes melito, hipotireoidismo, ginecomastia, amenorreia e hipogonadismo)<br>Alterações cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose)<br>Papiledema<br>Trombocitose ou policitemia |

POEMS = Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, proteína do Mieloma, alterações da Pele (do inglês, *Skin*).

### TRATAMENTO

O tratamento da síndrome POEMS é direcionado para combater a expansão clonal dos plasmócitos. As modalidades incluem radiação de lesões osteoscleróticas, quimioterapia sistêmica (ver Capítulo 178) e transplante autólogo de células-tronco. Os tratamentos tipicamente recomendados para polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica geralmente não são efetivos.

## Amiloidose de cadeia leve

A amiloidose de cadeia leve (ver Capítulo 179), que compartilha muitas características com as formas hereditárias de amiloidose, afeta os nervos periféricos em cerca de 20% dos pacientes e comumente o coração e os rins.

### EPIDEMIOLOGIA

A amiloidose de cadeia leve é mais comum em homens (proporção de 2:1), com média de idade inicial na sétima década de vida.

### BIOPATOLOGIA

Cadeias leves monoclonais, lambda ou kappa, apresentam-se mal dobradas e agregadas em forma de folhas betapregueadas, depositando-se em tecidos suscetíveis. Os tecidos mais comumente envolvidos são rins, fígado, coração, túnel do carpo e sistema nervoso periférico.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes geralmente apresentam polineuropatia progressiva implacável, distal e simétrica muitas vezes dolorosa e associada a disfunção autônoma, quase sempre com fadiga e perda de peso inexplicada. A hipotensão ortostática é comum, e os homens costumam notar disfunção erétil. Uma minoria de pacientes apresenta neuropatia indolor ou não exibe sintomas autônomos proeminentes (ver Capítulo 390). Outros sistemas geralmente estão envolvidos, mais frequentemente levando à insuficiência renal e cardíaca.

### DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com amiloidose de cadeia leve apresenta cadeias leves livres na urina. A confirmação exige diagnóstico de tecido, geralmente com biopsia de medula óssea e biopsia ou aspiração de tecido adiposo (ver Capítulo 179). A biopsia de outros tecidos afetados pode ser necessária.

### TRATAMENTO

O tratamento (ver Capítulo 179) consiste em quimioterapia sistêmica e, para pacientes candidatos, transplante de células-tronco. Quando bem-sucedido, o tratamento pode resultar na estabilização da neuropatia.

## Síndrome desmielinizante distal adquirida

A síndrome desmielinizante distal adquirida, que é uma variante da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, afeta preferencialmente os segmentos nervosos distais, onde há o desenvolvimento de fraqueza distal e dormência, frequentemente com tremor.

### BIOPATOLOGIA

Em pacientes com proteínas M IgM que são imunorreagentes à MAG, a biopsia do nervo evidencia desmielinização segmentar com depósitos de proteína M e complemento. As lamelas de mielina costumam se apresentar alargadas nas biopsias do nervo sural, mas esse procedimento não é necessário para o diagnóstico. Altos

títulos (> 1:10.000) de anticorpos anti-MAG IgM estão associados à neuropatia, e a injeção intraneural ou sistêmica de proteínas M anti-MAG IgM causa desmielinização dos nervos mediada pelo complemento em animais.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com neuropatias anti-MAG são vistos inicialmente na sexta à sétima década de vida com disestesias e parestesias nas pernas e instabilidade ao caminhar devido à perda da propriocepção. Há subsequente desenvolvimento de fraqueza distal, e muitos pacientes desenvolvem um tremor de ação e postural evidente. A deficiência e a redução da qualidade de vida são determinadas pela fraqueza, tremor, ataxia e fadiga.[18] O exame físico mostra neuropatia sensitiva de grandes fibras dependente do comprimento.

### DIAGNÓSTICO

Estudos de condução nervosa demonstram evidências de desmielinização distal com latências distais motoras acentuadamente prolongadas. Gamopatia monoclonal IgM com anticorpos anti-MAG de alto título é observada em 50% dos pacientes.

#### TRATAMENTO

Pacientes com neuropatia anti-MAG e síndrome desmielinizante distal adquirida não respondem tão bem à imunoterapia quanto aqueles com polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica típica. Um pequeno ensaio com uso de rituximabe não evidenciou melhora substancial. Muitos outros agentes já foram testados sem sucesso.[A10]

## NEUROPATIAS PARANEOPLÁSICAS

### DEFINIÇÃO

As neuropatias paraneoplásicas constituem um “efeito à distância do câncer” não causado pela invasão metastática do tecido neural; radioterapia ou quimioterapia; distúrbios metabólicos, vasculares ou hormonais; ou infecções oportunistas. Admite-se a hipótese de que sejam resultantes de respostas imunes do hospedeiro a um antígeno tumoral ou antígenos que também estão presentes em tecidos neurais.

### EPIDEMIOLOGIA

As síndromes paraneoplásicas ocorrem em menos de 1% dos pacientes com câncer; a neuropatia periférica é apenas uma das síndromes paraneoplásicas. Embora mais de 25% dos pacientes com câncer apresentem neuropatia evidente no exame neurológico, a relação com a malignidade não está clara na maioria. A neuropatia paraneoplásica pode se desenvolver antes, durante ou após do diagnóstico do tumor. Em certos tumores, as neuropatias são diferenciais e devem levar a uma investigação completa do câncer. O câncer de pulmão de pequenas células é de longe a neoplasia subjacente mais comum, seguido do carcinoma de estômago, mama, cólon, reto, ovário e próstata.

### BIOPATOLOGIA

A neuropatia sensitiva subaguda, a neuropatia paraneoplásica mais característica, resulta de uma ganglionite imunomediada que destrói os neurônios sensitivos nos gânglios da raiz dorsal. Infiltrados inflamatórios mononucleares compostos por linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ predominantes, juntamente com plasmócitos, são encontrados no estroma que circunda os neurônios ganglionares da raiz dorsal. Outros achados incluem atrofia das raízes dorsais; perda de neurônios sensitivos, que parecem ser substituídos por uma proliferação de células satélites (nódulo de Nageotte); degeneração axonal; e degeneração secundária da coluna dorsal da medula espinal. Infiltrados inflamatórios também podem ser encontrados em nervos periféricos ou músculos. A biopsia do nervo sural geralmente revela apenas perda de fibras nervosas mielinizadas, não sendo útil para o diagnóstico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A neuropatia sensitiva subaguda caracteriza-se por comprometimento progressivo subagudo de todas as modalidades sensitivas, está associada a ataxia sensitiva grave e arreflexia e pode preceder o diagnóstico do tumor em meses ou mesmo anos. No início, os pacientes podem sentir dor aguda e sensação de queimação. Outros sintomas incluem dormência, formigamento e perda sensitiva progressiva que pode ser assimétrica. Os sintomas geralmente progridem de maneira rápida, com o envolvimento dos quatro membros, o tronco e o rosto. Os achados podem então se estabilizar, embora a essa altura o paciente esteja totalmente incapacitado. Pacientes ocasionais apresentam evolução indolente.

O exame neurológico revela perda de reflexos tendinosos profundos e envolvimento de todas as modalidades de sensibilidade; modalidades de fibras grossas, como percepção vibratória e propriocepção, são as mais gravemente afetadas. A perda da noção de posição pode levar a ataxia sensitiva grave com movimentos pseudoatetoides das mãos e incapacidade de andar apesar da força normal. O envolvimento dos nervos cranianos inclui surdez neurossensitiva, perda do paladar e dormência facial. O padrão assimétrico dos sintomas às vezes sugere radiculopatia ou plexopatia.

Uma encefalomielite paraneoplásica caracterizada por perda neuronal multifocal irregular em regiões dos hemisférios cerebrais, sistema límbico, cerebelo, tronco encefálico, medula espinal e gânglios autônomos costuma se desenvolver em pacientes com neuropatia sensitiva subaguda. Os sintomas autônomos incluem disfunção erétil, xerostomia e constipação intestinal.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se no reconhecimento da neuropatia típica no quadro de malignidade. Os resultados dos estudos laboratoriais de rotina geralmente estão normais. O diagnóstico é apoiado pela descoberta de anticorpos policlonais IgG anti-Hu séricos, também chamados de anticorpos antineuronais tipo 1, ou por imunofluorescência indireta ou imuno-histoquímica e confirmado por análise *Western blot*.

Neuropatia subaguda dolorosa, assimétrica ou neuronopatia em um paciente idoso deve levar à pesquisa de carcinoma de pulmão, porque o câncer de pulmão de pequenas células é responsável por mais de 80% dos tumores associados.[19] Neuropatia sensitiva subaguda também foi descrita em pacientes com adenocarcinoma de pulmão, mama, ovário, estômago, cólon, reto e próstata, bem como linfoma de Hodgkin e não Hodgkin. Em pacientes sem evidência de câncer, a detecção de anticorpos anti-Hu deve levar a um estudo de tomografia computadorizada do tórax, com atenção especial aos linfonodos mediastinais. O uso de tomografia por emissão de pósitrons de corpo inteiro com fluorodesoxiglicose tem sido defendido para o diagnóstico precoce em pacientes com anticorpos anti-Hu ou suspeita clínica de neuropatia sensitiva subaguda, pois pode revelar adenopatia neoplásica meses antes da tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

### TRATAMENTO

A neuropatia sensitiva subaguda responde mal à plasmaférese, à IVIG ou a medicamentos imunossupressores, mesmo quando esse tratamento é iniciado no início da evolução da doença. O tratamento bem-sucedido do tumor raramente induz a remissão da neuropatia sensitiva subaguda, mas pode estabilizar os sintomas.

# NEUROPATIAS DIABÉTICAS

O diabetes melito causa um amplo espectro de neuropatias, que podem ser divididas em formas crônicas (polineuropatia simétrica distal e neuropatia autônoma) e agudas (amiotrofia diabética, mononeuropatias cranianas agudas e radiculopatia troncular e neuropatia induzida por tratamento do diabetes). Pacientes com pré-diabetes, obesidade e síndrome metabólica estão em risco de neuropatia periférica sensitiva criptogênica.

## EPIDEMIOLOGIA

Diabetes melito (ver Capítulo 216) é a causa mais comum de neuropatia no mundo. A polineuropatia simétrica distal, que ocorre em cerca de 50% dos pacientes, é uma das complicações diabéticas mais dispendiosas e incapacitantes. A neuropatia autônoma também é comum (a disfunção erétil se desenvolve em 20 a 60% dos homens diabéticos), mas a disfunção autônoma generalizada (ver Capítulo 390) se desenvolve em menos de 5% dos pacientes.

## Polineuropatia distal simétrica e neuropatia autônoma

### BIOPATOLOGIA

A patogênese da polineuropatia distal simétrica e a neuropatia autônoma envolve anormalidades microvasculares e metabólicas. No diabetes melito do tipo 1, os níveis sanguíneos elevados de glicose estão claramente relacionados com o risco de neuropatia. No diabetes melito do tipo 2 (DM2), outras características metabólicas, incluindo hiperlipidemia e obesidade, são fatores importantes que contribuem para o risco de neuropatia. Mecanismos patogênicos específicos, que acabam levando à lesão mitocondrial e à perda de axônio em ambos os tipos de diabetes melito, incluem ativação da via do poliol, formação dos produtos finais de glicação avançada, atividade diacilglicerol/proteinoquinases alterada e estresse oxidativo.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A polineuropatia simétrica distal pode ser sintomática ou assintomática.[20] Pacientes com sintomas desenvolvem dormência, formigamento e, em 20% dos casos, dor neuropática nos pés que, com o tempo, progride proximalmente em direção aos joelhos. No DM2, os axônios de pequeno diâmetro responsáveis pela sensação de dor são lesionados primeiro. Com o tempo, a lesão de fibras de maior diâmetro resulta em perda de propriocepção e tato, levando a instabilidade da marcha e risco de ulceração e amputação. Pacientes com neuropatia assintomática costumam apresentar mais adiante na doença neuropatia de grandes fibras e sensibilidade significativamente reduzida nos pés. A fraqueza é mínima, mesmo nos músculos distais do pé. Quando a dormência atinge os joelhos, os dedos e as mãos podem ser afetados. Os reflexos aquileus geralmente estão ausentes, embora os reflexos patelares possam estar presentes.

A neuropatia autônoma (ver Capítulo 390) tipicamente se apresenta após anos de diabetes com gastroparesia (ver Capítulo 127), constipação intestinal, que pode se alternar com diarreia, hipotensão ortostática, anidrose, arritmias cardíacas, e disfunção erétil. Anormalidades autônomas, que podem ser o componente mais incapacitante da neuropatia diabética, representam risco significativo de mortalidade cardíaca.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na combinação de sinais e sintomas de polineuropatia. A polineuropatia simétrica distal pode ser o primeiro sintoma de diabetes melito, com o diagnóstico aparente apenas após avaliação cuidadosa. Estudos de condução nervosa ou biopsia de pele podem confirmar o diagnóstico se houver incerteza diagnóstica, mas não são recomendados de modo rotineiro.

#### TRATAMENTO

O controle glicêmico agressivo reduz o risco de neuropatia no diabetes melito do tipo 1,[A11] mas não no DM2, no qual o controle de outros fatores de risco metabólicos é igualmente importante. Vários estudos sugerem que reeducação alimentar e exercícios físicos reduzem os sintomas neuropáticos, inclusive a dor, e retardam sua progressão.[21] Gabapentina (até 3.600 mg/dia, em doses divididas 3 a 4 vezes/dia), pregabalina (150 a 300 mg/dia, em 2 ou 3 doses divididas), duloxetina (60 a 120 mg/dia) e antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, desipramina ou nortriptilina, em doses de 25 a 100 mg/dia) podem ser parcialmente efetivos para o tratamento da dor neuropática.[A12,A13] Pacientes com perda do tato e da sensibilidade protetora correm o risco de ulceração e amputação do pé.

## Radiculoplexoneuropatia lombossacral diabética

A radiculoplexoneuropatia lombossacral diabética, comumente referida como "amiotrofia diabética", se desenvolve de forma aguda ou subaguda, mais comumente no DM2, com dor proximal assimétrica na perna, que é tipicamente intensa. Seguem-se atrofia e fraqueza dos músculos proximais da coxa, e os sintomas costumam se espalhar para o lado contralateral. A fraqueza distal nas pernas é comum, e alguns pacientes desenvolvem fraqueza nas mãos. O diagnóstico baseia-se nas características clínicas. Estudos de condução nervosa e EMG mostram polirradiculoneuropatia axonal com frequente desnervação dos músculos paravertebrais. O exame do LCR revela elevação de proteína com contagens de células normais. Embora não seja necessária para o diagnóstico, a biopsia do nervo sensitivo cutâneo mostra vasculite de pequenos vasos, sugerindo, assim, uma etiologia autoimune. Metade dos pacientes necessita de analgesia com opiáceos e cadeira de rodas para auxiliar na deambulação. A recuperação espontânea é típica, embora até 50% dos pacientes não recuperem a função basal. Não está claro se a terapia imunossupressora pode alterar a história natural, embora um breve regime de corticosteroides (p. ex., 1 g de succinato sódico de metilprednisolona, 3 vezes/semana, com redução da dose ao longo de 12 semanas) possa melhorar a dor.

### Neuropatia do diabetes induzida pelo tratamento

A neuropatia do diabetes induzida pelo tratamento se desenvolve após rápida correção da hiperglicemia grave. Os pacientes apresentam neuropatia dolorosa subaguda com características autônomas. A distribuição e a gravidade dos sintomas são proporcionais à magnitude do rápido declínio no nível de hemoglobina $A_{1c}$. Pacientes cuja hemoglobina $A_{1c}$ reduz em 2 a 3% ao longo de 3 meses têm um risco de 20% de uma neuropatia dolorosa predominante distal, e aqueles com redução de 4% ou mais apresentam um risco de 80%, quase sempre com envolvimento mais proximal e dor intensa. A neuropatia do diabetes induzida pelo tratamento está frequentemente associada ao agravamento da retinopatia diabética, sugerindo um mecanismo microvascular comum, embora o tempo de evolução também seja compatível com uma etiologia inflamatória. A neuropatia melhora gradualmente, embora a maioria dos pacientes necessite de tratamento sintomático da dor.

### Neuropatias focais agudas

A *radiculopatia troncular* caracteriza-se por início subagudo de dor focal e perda sensitiva em uma região do tronco, com alguns pacientes desenvolvendo fraqueza abdominal segmentar evidenciável como protuberância. Os sintomas são semelhantes aos da neuralgia pós-herpética. Tal como acontece na radiculoplexoneuropatia lombossacral diabética, muitos pacientes necessitam de manejo agressivo da dor e, pelo menos, melhora parcial ocorre após um período de meses.

As *neuropatias cranianas* classicamente se manifestam como paralisia do nervo oculomotor aguda na qual a dor retro-orbital é seguida de diplopia e ptose. As fibras pupilares costumam ser poupadas, distinguindo assim o distúrbio das lesões que comprimem o nervo oculomotor e causam dilatação da pupila. Achados semelhantes podem ocorrer nos nervos troclear ou abducente. A paralisia de Bell é mais frequente em pacientes diabéticos e com menos probabilidade de envolver o paladar do que naqueles sem a doença.

## NEUROPATIAS INFECCIOSAS

### Neuropatias associadas à infecção pelo HIV

O sistema nervoso periférico pode estar envolvido em todas as fases da infecção pelo HIV (ver Capítulo 366). A neuropatia periférica mais comum é uma polineuropatia axonal sensitiva dolorosa distal semelhante à neuropatia tóxica causada por inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTRs), incluindo zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina e lamivudina. Quando há suspeita de neuropatia iatrogênica, a suspensão dos INTRs pode melhorar os sintomas. Por outro lado, a neuropatia causada pelo HIV pode se estabilizar ou melhorar com o tratamento antirretroviral.

Neuropatias inflamatórias, como polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda ou inflamatória, também podem ocorrer nos estágios iniciais da infecção pelo HIV no momento da soroconversão; a dissociação de citoalbumina no LCR geralmente observada nessas condições pode não ser evidente nesses pacientes devido a pleocitose mononuclear leve no LCR. A resposta dessas neuropatias à plasmaférese ou à IVIG geralmente é boa. Nos estágios avançados da infecção pelo HIV, o citomegalovírus (ver Capítulo 352) pode causar polirradiculopatia

lombossacral aguda como resultado da invasão direta das raízes nervosas ou por mononeurite múltipla por meio de um mecanismo vasculítico.

### Neuropatias associadas ao herpes-zóster

O vírus varicela-zóster (ver Capítulo 351) geralmente permanece latente nos gânglios cranianos ou espinais após a resolução de uma infecção sistêmica. A reativação, mais frequente em pacientes idosos e imunocomprometidos, provoca uma erupção cutânea vesicular acompanhada por prurido e disestesias. O herpes-zóster regride espontaneamente mas, com frequência, é seguido por neuralgia pós-herpética, que se caracteriza por dor intensa que persiste por mais de 6 semanas após o aparecimento da erupção. O tratamento precoce com aciclovir oral (800 mg, 5 vezes/dia, durante 7 dias) pode reduzir a duração da fase aguda e o risco de neuralgia pós-herpética. O uso concomitante de corticosteroides em associação com o aciclovir melhora a dor aguda sem exacerbar a disseminação viral, mas não reduz a incidência nem a gravidade da neuralgia pós-herpética. A vacinação com a vacina de subunidade herpes-zóster reduz o risco de neuralgia pós-herpética (ver Capítulo 351).[A14]

### Neuropatia associada à doença de Lyme

*Borrelia burgdorferi* (ver Capítulo 305) causa uma doença com três estágios. No primeiro estágio, logo após e na mesma área da picada de carrapato, uma erupção cutânea não pruriginosa (eritema migratório) aparece e desaparece de maneira espontânea após algumas semanas. O segundo estágio está com frequência associado a complicações neurológicas, como meningite linfocítica e neuropatias periféricas e cranianas focais e multifocais; as manifestações características são paralisia facial unilateral ou bilateral e radiculite. O terceiro estágio está associado a complicações neurológicas graves, incluindo encefalopatia, encefalomielite e uma polineuropatia axonal predominantemente sensitiva. A pleocitose linfocítica no LCR e a demonstração de infecção por *B. burgdorferi* no soro ou no LCR são os principais achados laboratoriais. O tratamento é discutido no Capítulo 305.

### Neuropatia associada à hanseníase

A hanseníase (ver Capítulo 310) é rara nos EUA, mas é uma causa comum de neuropatia periférica em alguns países em desenvolvimento. A hanseníase se apresenta sob diferentes formas, dependendo do sistema imunológico do hospedeiro. Pacientes com imunidade celular normal são mais propensos a desenvolver a forma tuberculoide, caracterizada por lesões cutâneas hipopigmentadas associadas à diminuição da sensibilidade. Os pacientes com imunidade celular anormal desenvolvem a forma virchowiana mais grave, com grandes lesões desfigurantes. Um padrão de mononeurite múltipla com perda sensitiva superficial proeminente é a manifestação clínica mais típica da hanseníase. Se tratada precocemente, as neuropatias na hanseníase melhoram. As recomendações da Organização Mundial da Saúde preconizam uma terapia combinada que inclua dapsona (50 a 100 mg/dia ou 200 a 250 mg/semana), rifampicina (600 mg por mês) e clofazimina (100 mg/dia).

### Neuropatia associada à difteria

A vacinação tornou a difteria (ver Capítulo 276) rara em países desenvolvidos, mas é uma causa importante de neuropatia subaguda em países em desenvolvimento. Algumas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* produzem uma neurotoxina potente que causa fraqueza palatina, déficits de acomodação do cristalino e paralisia extraocular. Essas manifestações agudas são seguidas de paralisia dos membros que se assemelha à polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (ver anteriormente). A neuropatia causada pela neurotoxina geralmente regride com a resolução da infecção. O microrganismo causal da difteria pode ser erradicado pela antibioticoterapia, como eritromicina (2 g/dia IV, divididos 2 vezes/dia para adultos) ou penicilina (penicilina G procaína, 1,2 milhão de UI/dia IM dividido 2 vezes/dia durante 14 dias). No entanto, a neuropatia, assim como outras manifestações da doença, geralmente exige tratamento com antitoxina diftérica, um antissoro hiperimune produzido em cavalos. Dependendo da gravidade da doença, a antitoxina é administrada por via intramuscular ou intravenosa (80.000 a 120.000 unidades para doença extensa por 3 dias ou mais; ver Capítulo 276).

## SÍNDROMES TÓXICAS E SÍNDROMES DE DEFICIÊNCIA

Nos países ocidentais, as neuropatias tóxicas frequentemente constituem efeitos colaterais de medicamentos,[22] e não o resultado da exposição ambiental (Tabela 392.6). Na maioria dos casos, a neuropatia iatrogênica se

manifesta como uma neuropatia axonal dependente do comprimento ou degeneração na parte mais distal do axônio. O tratamento exige diagnóstico correto (ver Tabela 392.5) e a descontinuação do medicamento. A categoria mais comum de medicamentos associados à neuropatia são os agentes antineoplásicos (especialmente paclitaxel e oxaliplatina). Em alguns casos, a neuropatia progride por semanas após a interrupção da exposição (hexano e cisplatina), um fenômeno conhecido como "*coasting*", e a melhora frequentemente leva muitos meses.

O tratamento é sintomático. A duloxetina (30 mg VO, 1 vez/dia durante 1 semana, depois 60 mg/dia durante 4 semanas) melhora a dor na neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.[A15]

A polineuropatia periférica também pode se desenvolver quando há deficiência de várias vitaminas e nutrientes (ver Capítulo 388). A deficiência de vitamina $B_{12}$ resulta em degeneração combinada grave da medula espinal e dos nervos periféricos, acompanhada por formigamento nos pés e ataxia sensitiva. A deficiência de cobre (ver Capítulo 205), frequentemente devido à sobrecarga de zinco, desencadeia uma síndrome semelhante. A deficiência de vitamina E causa ataxia e um fenótipo semelhante à ataxia de Friedreich (ver Capítulo 382). A deficiência de vitamina $B_1$ (tiamina) pode causar neuropatia axonal sensitiva-motora grave, além da tríade clássica de encefalopatia de Wernicke (ataxia, oftalmoparesia e encefalopatia; Capítulo 388). A vitamina $B_6$ (piridoxina) é a única em que a neuropatia pode se desenvolver quando há deficiência ou sobrecarga. Doses excessivas de $B_6$ resultam em neuronopatia sensitiva que varia em gravidade, desde dormência distal leve e formigamento com exposição modesta a ataxia sensitiva grave nas doses mais altas.

Uma polineuropatia periférica sensorimotora axonal aguda com ataxia e arreflexia associada ao quadro de deficiência nutricional foi descrita em pacientes etilistas e naqueles que não seguem o plano de suplementação nutricional recomendado após cirurgia bariátrica (ver Capítulo 388). Alguns pacientes desenvolvem fraqueza significativa. Os níveis séricos de tiamina e vitamina $B_6$ costumam estar reduzidos,[23] e a maioria dos pacientes responde à reposição nutricional.

**Tabela 392.6** Causas selecionadas de neuropatias tóxicas.

| CATEGORIA DE TOXINA | AGENTES ESPECÍFICOS |
|---|---|
| Agentes antineoplásicos | Paclitaxel, cisplatina, oxaliplatina, bortezomibe, talidomida |
| Antimicrobianos | Cloroquina, dapsona, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína |
| Fármacos cardíacos | Amiodarona, per-hexilina,[b] hidralazina |
| Outros fármacos | Colchicina, sais de ouro, fenitoína, dissulfiram, piridoxina |
| Metais pesados | Chumbo (queda do punho), arsênio, tálio (alopecia), mercúrio |
| Solventes orgânicos | Hexano, acrilamida, Vacor (pirinuron)[c] |

[b] N.R.T.: Medicamento não disponível no Brasil.

[c] N.R.T.: Rodenticida não usado no Brasil desde a década de 1970.

## NEUROPATIA DA DOENÇA CRÍTICA

A polineuropatia da doença crítica é uma neuropatia axonal dependente do comprimento, aguda ou subaguda, que ocorre em pacientes criticamente enfermos com sepse. Quase sempre está associada à miopatia de doença crítica (ver Capítulo 393), o que resultou em alguma confusão a respeito da extensão em que os sintomas clínicos são atribuíveis à neuropatia ou à miopatia. Até 70% dos pacientes criticamente enfermos com sepse (ver Capítulo 100) desenvolvem algum grau de neuropatia de doença crítica, estando aqueles com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica em risco particular. O tratamento é direcionado ao distúrbio sistêmico subjacente que levou à doença crítica e à sepse. A maioria dos pacientes experimenta pelo menos algum grau de recuperação, com a incapacidade final determinada pelo grau de fraqueza persistente.

## AMIOTROFIA NEURÁLGICA (PLEXITE BRAQUIAL IDIOPÁTICA)

A amiotrofia neurálgica, também conhecida como plexite braquial idiopática, geralmente se apresenta com dor aguda no ombro e no braço proximal, seguida de fraqueza e atrofia do braço rapidamente progressiva dentro de vários dias. A amiotrofia neurálgica hereditária é decorrente de mutações autossômicas dominantes no gene *SEPT9*, que codifica a proteína Septina 9. Acredita-se que a amiotrofia neurálgica idiopática seja inflamatória porque 50% dos pacientes descrevem uma infecção prévia.

Inicialmente considerada muito incomum, dados recentes sugerem que a incidência pode ser tão alta quanto 1:1.000.[24] Embora 70% dos pacientes tenham uma apresentação típica, o restante apresenta outras variantes focais, incluindo envolvimento de nervos periféricos de membros superiores individuais, incluindo o frênico e os nervos laríngeos. Episódios recorrentes ocorrem em 25% dos casos idiopáticos. O tratamento concentra-se no controle da dor neuropática (ver Capítulo 27).

## MONONEUROPATIAS COMPRESSIVAS

Os nervos periféricos são vulneráveis à compressão em locais anatômicos específicos. As mais comuns são a compressão do nervo mediano no punho dentro do túnel do carpo (síndrome do túnel do carpo), compressão do nervo ulnar no cotovelo (síndrome do túnel cubital) e compressão do nervo fibular sobre a cabeça da fíbula lateral.

### Síndrome do túnel do carpo

A síndrome do túnel do carpo, causada pela compressão do nervo mediano no punho, é a mononeuropatia compressiva mais comum. O túnel do carpo é delimitado pelos ossos do carpo e pelo ligamento do carpo e é atravessado pelo nervo mediano e pelos tendões flexores. Os fatores de risco incluem movimento repetitivo do punho e dos dedos, bem como anormalidades estruturais dentro do túnel, como osteoartrite, cistos sinoviais, mixedema e (raramente) deposição amiloide.[24b] A síndrome do túnel do carpo também é comum durante a gravidez, mas geralmente regride após o parto.

Os sintomas tipicamente incluem parestesias dos três primeiros dedos da mão, frequentemente à noite, e são aliviados por uma sacudida da mão ou pela elevação dela. Os pacientes também costumam apresentar dormência subjetiva em uma distribuição mais ampla, incluindo a parte medial da mão (distribuição ulnar) e tão proximal quanto o ombro. Em casos graves, os pacientes apresentam perda sensitiva objetiva na distribuição do nervo mediano, bem como atrofia e fraqueza dos músculos tenares inervados por ele (abdução e oposição). Manobras provocativas, como os sinais de *Tinel* (batendo no túnel do carpo) e *Phalen* (flexão sustentada do punho), têm pouca utilidade diagnóstica em comparação aos estudos de condução nervosa. A imobilização neutra do punho durante o sono é efetiva para a maioria dos pacientes. A neuropatia ou neuronopatia dolorosa subaguda e assimétrica em um paciente idoso deve levar à pesquisa de carcinoma do pulmão, porque o câncer de pulmão de pequenas células (ver Capítulo 182) é responsável por mais de 80% dos tumores associados. As injeções de metilprednisolona podem fornecer alívio temporário,[A16] assim como a injeção de glicose a 5%,[A17] mas os pacientes que não respondem ou cujos sintomas reaparecem geralmente obtêm alívio com cirurgia endoscópica ou descompressiva aberta.[25]

## PARALISIA DE BELL

A paralisia facial unilateral de início agudo frequentemente ocorre de forma idiopática (paralisia de Bell). O diagnóstico é de exclusão. As paralisias do nervo facial também ocorrem no quadro de *herpes-zóster ótico* e estão associadas a otalgia e lesões variceliformes que afetam a orelha externa, o meato acústico ou a membrana timpânica. A paralisia facial do tipo de neurônio motor inferior pode ser causada por meningite carcinomatosa (ver Capítulo 384), sarcoidose (ver Capítulo 89), doença de Lyme (ver Capítulo 305) e infecção pelo HIV (ver Capítulo 366).

Os *tumores primários do nervo facial* podem causar paralisia facial de desenvolvimento rápido. A paralisia facial também pode ocorrer em *doenças do SNC* que afetam a junção bulbopontina, como acidente vascular encefálico ou esclerose múltipla (ver Capítulo 383).

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos casos de paralisia facial é idiopática. Os pacientes notam tipicamente paralisia facial na inspeção no espelho pela manhã, a qual pode ser anunciada ou acompanhada por dor localizada retroauricular. A gravidade da paralisia é amplamente variável.

**TRATAMENTO**

Dez dias de corticosteroides orais (prednisolona 25 mg, 2 vezes/dia, por 10 dias) administrados no início da evolução aumentam o retorno da função facial de 63 para 83% em 3 meses em pacientes com paralisia de Bell idiopática.[A18] O aciclovir não apresenta nenhum benefício independente, mas adicioná-lo (em uma dose de 400 mg, 5 vezes/dia, por 7 dias, ou duas vezes essa dose para varicela-zóster) à terapia com corticosteroides parece melhorar os resultados em casos graves,[A19] nos quais é essencial proteção contra o ressecamento da córnea e ferimentos.

## PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes melhora, mas cerca de 10% apresentam discreta recuperação. A regeneração aberrante do nervo facial pode causar sincinesias, como levantamento da pálpebra superior quando a mandíbula é abaixada ou lacrimejamento acompanhado por salivação ("síndrome das lágrimas de crocodilo").

## NEURALGIA DO TRIGÊMEO (*TIC DOULOUREUX*)

A neuralgia do trigêmeo e outras neuralgias cranianas dolorosas são discutidas no Capítulo 370.

### Recomendações de grau A


A1. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017;24:194-204.

A2. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.

A3. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.

A4. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-2667.

A5. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD002063.

A6. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD001798.

A7. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001446.

A8. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD002062.

A9. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD010369.

A10. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002827.

A11. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/pdf/Bookshelf_NBK442335.pdf. Accessed May 29, 2019.

A12. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology*. 2017;88:1958-1967.

A13. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938.

A14. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-1032.

A15. Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial—CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:1-19.

A16. Chesterton LS, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1423-1433.

A17. Wu YT, Ke MJ, Ho TY, et al. Randomized double-blinded clinical trial of 5% dextrose versus triamcinolone injection for carpal tunnel syndrome patients. *Ann Neurol*. 2018;84: 601-610.

A18. Madhok VB, Gagyor I, Daly F, et al. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD001942.

A19. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001869.

[a]N.R.T.: Segundo o Relatório de Avaliação/Processo de incorporação de tecnologias em saúde (de 09/09/2021), o medicamento diflunisal não possui registro sanitário no Brasil para nenhuma indicação terapêutica. Ver em https://eaud.cgu.gov.br/relatprios/download/1136405.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Barrell K, Smith AG. Peripheral neuropathy. *Med Clin North Am*. 2019;103:383-397.
2. Hanewinckel R, Drenthen J, van Oijen M, et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87:1892-1898.
3. Jones MR, Urits I, Wolf J, et al. Drug-induced peripheral neuropathy, a narrative review. *Curr Clin Pharmacol*. 2019. [Epub ahead of print.]
4. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth disease and other genetic polyneuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:1360-1377.
5. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol*. 2018;265:976-983.
6. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388:717-727.
7. Donofrio PD. Guillain-Barré syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:1295-1309.
8. Zheng X, Yu L, Xu Q, et al. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2018;18:1-8.
9. Nascimento OJM, da Silva IRF. Guillain-Barré syndrome and Zika virus outbreaks. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:500-507.
10. Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:508-512.
11. Rajabally YA, Attarian S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: a systematic review. *Muscle Nerve*. 2018;57:875-883.
12. Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140:1851-1858.
13. Jongbloed BA, Haakma W, Goedee HS, et al. Comparative study of peripheral nerve MRI and ultrasound in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2016;54:1133-1135.
14. Kumar A, Patwa HS, Nowak RJ. Immunoglobulin therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci*. 2017;375:190-197.
15. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:302-316.
16. Mauermann ML. The peripheral neuropathies of POEMS syndrome and Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:153-163.
17. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:814-829.
18. Delmont E, Hiew FL, Cassereau J, et al. Determinants of health-related quality of life in anti-MAG neuropathy: a cross-sectional multicentre European study. *J Peripher Nerv Syst*. 2017;22:27-33.
19. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:1653-1679.
20. Vinik AI. Clinical practice: diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1455-1464.
21. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8:646-655.

22. Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*. 2017;81:772-781.
23. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57:33-39.
24. Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: an update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve*. 2016;53:337-350.
24b. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, et al. Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:15-23.
25. Calandruccio JH, Thompson NB. Carpal tunnel syndrome: making evidence-based treatment decisions. *Orthop Clin North Am*. 2018;49:223-229.

# 393 DOENÇAS MUSCULARES

DUYGU SELCEN

## DEFINIÇÃO

As doenças musculares, também chamadas de miopatias, são distúrbios da estrutura ou função do músculo esquelético. As miopatias podem ser primárias e ocorrer isoladamente ou podem fazer parte de um distúrbio multissistêmico.

## EPIDEMIOLOGIA

Muitas doenças musculares (Tabela 393.1) são herdadas como condições autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, ligadas ao X ou maternas (mitocondriais).[1] Fatores ambientais que podem precipitar miopatias incluem infecção recente, viagens ao exterior, exposição a medicamentos como estatinas, e abuso de álcool (ver Capítulo 30). Os exercícios físicos comumente precipitam os sintomas em pacientes com miopatias metabólicas, enquanto a exposição ao frio e a alimentos ricos em carboidratos ou potássio pode precipitar fraqueza nas canalopatias musculares.

Estima-se que a prevalência da doença muscular seja de cerca de 1 a cada 1.000 pessoas, incluindo distúrbios agudos e transitórios (p. ex., miosite de a causas infecciosas ou tóxicas) e distúrbios inflamatórios ou genéticos crônicos que causam morbidade substancial ao longo de décadas ou ao longo da vida. As miopatias podem causar morte prematura em virtude da fraqueza neuromuscular e infecções respiratórias secundárias ou do envolvimento de outros órgãos em doenças multissistêmicas. O envolvimento miocárdico, que é particularmente comum em algumas doenças musculares, pode causar insuficiência cardíaca ou arritmias potencialmente fatais.

## BIOPATOLOGIA

A doença muscular pode ser resultante de perturbação na anatomia ou em qualquer um dos processos fisiológicos necessários para a contração muscular ou nos genes que os controlam. O músculo esquelético é parte de uma unidade motora, que é definida como o corpo celular do corno anterior, seu axônio, a junção neuromuscular e as fibras do músculo esquelético inervadas por um axônio. A unidade motora é coordenada de maneira a permitir a contração e função muscular eficientes. O número de fibras musculares inervadas por cada unidade motora varia de apenas algumas (p. ex., em músculos que controlam movimentos muito precisos, como músculos extraoculares) a mais de 1.000 (p. ex., músculos grandes e de contração potente, mas menos precisos, como o músculo quadríceps femoral).

O músculo esquelético é composto por uma miríade de fibras musculares. As fibras musculares, que são células multinucleadas formadas pela fusão de mioblastos durante o desenvolvimento, são circundadas por uma membrana plasmática, o sarcolema, que é circundado por uma lâmina basal e tecido conjuntivo endomisial. Grupos de fibras musculares compõem os fascículos, que são circundados pelo perimísio, e os grupos de fascículos, por sua vez, são circundados pelo epimísio. Ramos nervosos, vasos sanguíneos, fusos musculares e adipócitos estão dentro do tecido conjuntivo do músculo.

| Tabela 393.1 | Classificação de miopatias hereditárias. |
|---|---|
| **HEREDITÁRIAS** | |

| |
|---|
| Distrofias musculares |
| Miopatias congênitas |
| Miotonia e canalopatias |
| Miopatias metabólicas |
| Miopatias mitocondriais |
| **ADQUIRIDAS** |
| Miopatias inflamatórias |
| Miopatias endócrinas |
| Miopatias associadas a doenças sistêmicas |
| Miopatias induzidas por substâncias/tóxicas |

Adaptada de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Cada fibra muscular é composta por miofibrilas, que por sua vez são compostas por unidades de repetição com alguns mícrons de comprimento chamadas sarcômeros. O sarcômero consiste em uma rede de proteínas altamente organizada que proporciona à fibra muscular a aparência estriada característica. Cada sarcômero é delimitado por dois discos Z. Os discos Z são compostos por várias proteínas, incluindo alfa-actinina. Emanando do disco Z estão filamentos finos, compostos de actina, troponina e tropomiosina. Os filamentos espessos consistem em miosina. Outras estruturas constituem as organelas subcelulares, o que inclui as mitocôndrias, que compõem a principal fonte de energia, o retículo endoplasmático e os túbulos transversos que se comunicam com o espaço extracelular.

A função muscular (e-Figura 393.1) depende da energia química do trifosfato de adenosina (ATP). Nos primeiros 30 minutos de atividade sustentada, o ATP é produzido pela quebra do glicogênio (glicólise) e, após 30 minutos, o ATP é produzido pela betaoxidação de ácidos graxos e fosforilação oxidativa dentro da mitocôndria. O processo que leva à contração muscular inicia-se da geração do potencial de ação da fibra muscular (ver Capítulo 47), que inicia a contração muscular após sua propagação para o interior da fibra muscular através do sistema tubular transverso. A liberação de cálcio do retículo endoplasmático desencadeia uma série coordenada de eventos que levam ao acoplamento da excitação à contração. O cálcio se liga à troponina, que interage com a tropomiosina e resulta na ligação da actina-miosina. A formação e clivagem repetida de pontes cruzadas de actina-tropomiosina, em um processo dependente de ATP, resulta em deslizamento dos filamentos espessos e finos e no encurtamento do sarcômero.

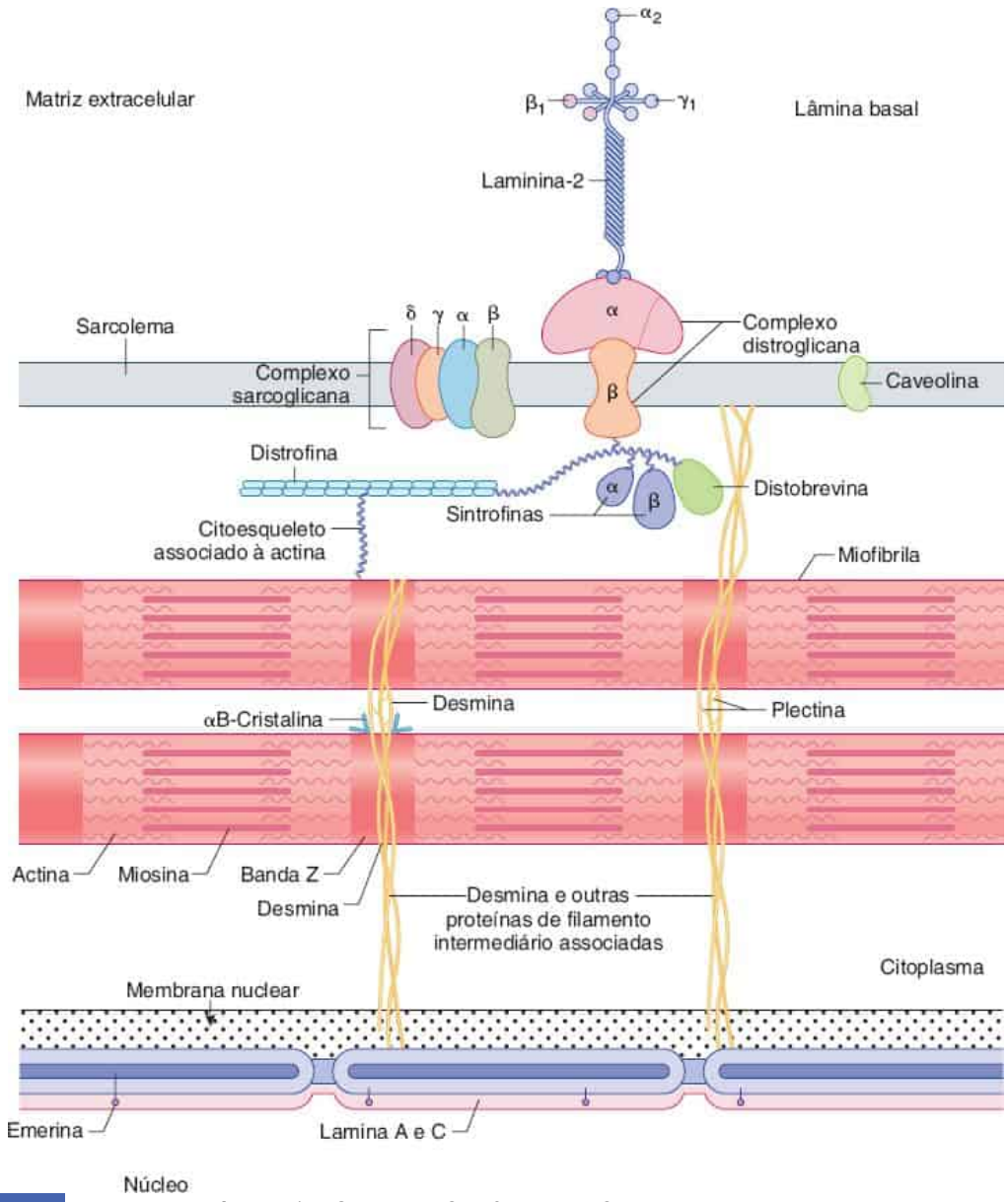


**E-FIGURA 393.1** **Estrutura do músculo.** (De Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

A integridade estrutural da membrana da superfície da fibra muscular é mantida por uma rede de proteínas dentro do músculo. A distrofina é um componente chave do citoesqueleto do subsarcolema. Combinada a várias glicoproteínas chamadas sarcoglicanas (α, β, δ, γ), distroglicanas (α, β) e sintrofinas (α, β1, β2), que formam o complexo distrofina-sarcoglicana, ancora os elementos contráteis da fibra muscular ao sarcolema e à lâmina basal extracelular. A lâmina basal contém várias proteínas importantes, como colágeno, fibronectina e laminina, que inclui merosina e proteínas relacionadas. As proteínas de filamento intermediários, incluindo a desmina, conectam o disco Z e outras organelas ao citoesqueleto subsarcolemal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As doenças musculares frequentemente se manifestam por meio de fraqueza muscular localizada ou difusa, tolerância reduzida ao exercício, dor muscular em repouso ou induzida por exercício, aumento ou atrofia muscular, cãibras, relaxamento retardado ou, raramente, mioglobinúria. Esses sinais e sintomas podem ser mascarados por outras características neurológicas ou sistêmicas em pacientes com doenças multissistêmicas.

## Anamnese

A avaliação de pacientes com doenças neuromusculares começa com a obtenção de uma anamnese cuidadosa, exame físico geral e exame neurológico detalhado. A idade de início, a velocidade de progressão e a natureza episódica, estática ou progressiva do distúrbio podem fornecer esclarecimentos importantes. Miopatias congênitas e de início na infância podem estar associadas a movimentos fetais reduzidos, parto pélvico, choro ou sucção fraca e retardo em alcançar marcos motores. Fraqueza é o sintoma inicial mais comum, mas outros sintomas de doença muscular incluem dor muscular, redução da intolerância a exercícios, alteração no volume muscular (hipertrofia ou atrofia), atividade muscular espontânea anormal, relaxamento retardado, fadiga ou mioglobinúria. A fraqueza pode ser relativamente estática como em algumas miopatias congênitas, progressiva como nas distrofias musculares, intermitente como na paralisia periódica, flutuante como nos distúrbios da junção neuromuscular (ver Capítulo 394) ou relacionada ao exercício como nas miopatias metabólicas. A distribuição mais comum de fraqueza é a proximal ou de cinturas (escapular e pélvica), que resulta em dificuldade para se levantar de cadeiras baixas, da banheira ou da poltrona de carro; subir e descer escadas; dificuldade de se levantar do agachamento; ou levantar-se do chão. A fraqueza proximal dos membros superiores se manifesta como dificuldade de alcançar prateleiras, lavar ou escovar os cabelos ou levantar os braços para vestir uma camisa. A fraqueza distal dos membros inferiores pode causar dificuldade para caminhar em superfícies irregulares, tropeçar em meios-fios, dificuldade em ficar na ponta dos pés ou arrastar os pés em razão de pés caídos. A fraqueza distal do membro superior resulta em dificuldade para abrir frascos, digitar em um teclado, escrever ou abotoar roupas. A fraqueza facial bilateral pode resultar em dificuldade para assobiar, encher balões ou beber com canudinho. O envolvimento predominante dos músculos oculares pode produzir ptose e diplopia. A fraqueza dos músculos bulbares se manifesta como dificuldades para falar e engolir, fraqueza no pescoço que pode causar queda de cabeça e fraqueza dos músculos respiratórios, o que pode desencadear sintomas sugestivos de hipoventilação noturna ou insuficiência respiratória. O reconhecimento precoce da insuficiência respiratória progressiva é essencial porque é tratável com ventilação não invasiva com pressão positiva.

A fadiga e a intolerância ao exercício podem ser sintomas característicos de doenças musculares, mas também podem ser multifatoriais e inespecíficas. Isolados, esses sintomas geralmente não indicam uma doença muscular primária.

A dor muscular é outro sintoma inespecífico que pode ser decorrente de muitas condições sistêmicas e psiquiátricas. Às vezes, os pacientes descrevem dor, rigidez, dormência ou queimação como dor. As doenças musculares raramente causam dores musculares difusas, generalizadas ou persistentes. Dor muscular sem fraqueza muscular costuma ser uma característica da fibromialgia (ver Capítulo 258) ou da síndrome da fadiga crônica. A mialgia difusa pode ocorrer em doenças musculares inflamatórias, como polimiosite ou dermatomiosite, vasculite ou miosite viral ou parasitária. A dor muscular precipitada pelo exercício geralmente sugere miopatia metabólica.

Cãibras musculares são contrações dolorosas involuntárias que podem ocorrer em indivíduos saudáveis. Desidratação, insuficiência renal (ver Capítulo 121) e desequilíbrios eletrolíticos (ver Capítulos 108, 109, 111 e 232) também podem produzir cãibras musculares. A rigidez muscular pode ocorrer em doenças inflamatórias, metabólicas e de canais iônicos, bem como em condições como esclerose múltipla (ver Capítulo 383), polimialgia reumática (ver Capítulo 255) e doenças do tecido conjuntivo (ver Capítulo 241).

As fasciculações são causadas por disparos espontâneos de fibras musculares que são inervadas por uma única unidade motora. As fasciculações podem ocorrer em pessoas normais e geralmente são exacerbadas pelo estresse e pelo aumento da ingestão de cafeína. Fasciculações associadas a fraqueza muscular sugerem doença das células do corno anterior.

A miotonia, frequentemente descrita como rigidez muscular, caracteriza-se por contração prolongada e relaxamento atrasado do músculo. A miotonia pode afetar os músculos faciais, dos membros ou bulbar e pode levar à contração muscular persistente dos membros, fechamento da pálpebra ou disfagia. A distrofia miotônica é a doença muscular mais comum associada à miotonia, mas os pacientes geralmente se queixam mais de fraqueza do que de miotonia. Por outro lado, a miotonia associada às canalopatias de sódio e cloreto

pode ser incapacitante. Pacientes que descrevem o travamento das mãos, mas não apresentam miotonia objetiva, raramente têm uma explicação física para seus sintomas.

A tetania é a forma mais grave de contração muscular sustentada. Ela ocorre em pacientes com hipocalcemia e hipomagnesemia (ver Capítulo 111), e é agravada por alcalose metabólica ou respiratória (ver Capítulo 110).

A lesão muscular aguda grave, denominada rabdomiólise (ver Capítulos 105), resulta em mioglobinúria que se manifesta como urina marrom-escura ou vermelha. Essa descoloração deve ser diferenciada de outras causas de pigmentúria (ver Capítulo 106), como hemólise ou porfiria.

**Tabela 393.2** Achados clínicos que diferenciam doença muscular de doença neural.

| ACHADOS | MIOPATIA | DOENÇA DA CÉLULA DO CORNO ANTERIOR | NEUROPATIA PERIFÉRICA | DOENÇA DE JUNÇÃO NEUROMUSCULAR |
|---|---|---|---|---|
| Distribuição | Geralmente proximal e simétrica, mas pode ser distal ou assimétrica no início | Proximal, assimétrica e bulbar | Distal, simétrica | Extraocular, bulbar, região proximal do membro, algumas vezes distal |
| Atrofia | Leve no início, marcante tardiamente | Acentuada inicialmente | Moderada | Ausente |
| Fasciculações | Ausente | Frequente | Algumas vezes ocorrem | Ausente |
| Reflexos | Perda tardia | Variável, pode ocorrer hiper-reflexia | Perda precoce | Normal ou hiporreflexia |
| Dor | Variável | Ausente | Variável, distal quando presente | Ausente |
| Cãibras | Raras | Frequente | Ocasional | Ausente |
| Perda sensorial | Ausente | Ausente | Geralmente presente | Ausente |
| Creatinoquinase sérica | Geralmente elevada | Ocasionalmente, ligeiramente elevada | Normal | Normal |

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

A história familiar detalhada deve incluir perguntas sobre doenças musculares, incluindo questionamentos específicos sobre o uso de bengalas, aparelhos ortopédicos ou cadeiras de rodas. Deve-se avaliar também se os membros da família apresentaram cardiomiopatia, morte súbita inesperada, diabetes ou catarata.

### Exame físico

Um exame físico completo deve procurar sinais que possam sugerir alguma das doenças sistêmicas associadas às miopatias. O exame da pele pode fornecer indícios de doenças sistêmicas, como heliotropo (mácula eritematovinhosa e edematosa na região periorbital) característica da dermatomiosite (ver Capítulo 253).

Deve-se realizar um exame neurológico abrangente em todos os pacientes para descartar possíveis distúrbios do sistema nervoso central ou periférico (Tabela 393.2). O exame inicia-se assim que o paciente entra na sala de exames. A fraqueza muscular proximal da perna pode ser evidente se o paciente se levantar apoiando-se nas coxas ou andar bamboleando. Os pacientes devem ser examinados à procura de fraqueza ou perda muscular facial ou ptose ou características dismórficas características, como distrofia miotônica (Figura 393.1), que podem levar a um diagnóstico clínico imediato.

Os pacientes devem ser solicitados a se levantar da posição agachada e andar na ponta dos pés para avaliar possível fraqueza da panturrilha e nos calcanhares para avaliar a fraqueza da dorsiflexão do tornozelo. Os pacientes devem ser solicitados a ficar de pé para avaliar a postura e qualquer evidência de rigidez ou escoliose. As articulações devem ser movimentadas passivamente para avaliar contraturas.

Todos os grupos musculares devem ser inspecionados quanto a evidências de movimentos involuntários, atrofia ou hipertrofia. Os músculos devem ser palpados em busca de sensibilidade ou textura incomum. A miotonia pode ser avaliada pela incapacidade de relaxar o músculo após a percussão com um martelo de reflexos ou pela incapacidade de relaxar os dedos após preensão firme.

A força deve ser graduada (Tabela 393.3) em cada grupo muscular. Observar crianças e lactentes quando brincam com brinquedos e como se levantam e andam geralmente revela mais do que um teste manual formal de força muscular. O padrão de envolvimento muscular pode fornecer indícios diagnósticos de uma miopatia específica.

## DIAGNÓSTICO

Os testes neurofisiológicos, a medição da creatinoquinase (CK) sérica, a biopsia muscular e os testes genéticos ajudam a orientar o diagnóstico de doenças musculares (Tabela 393.4).

Hemograma completo e níveis séricos de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e creatinina conseguem avaliar o possível envolvimento sistêmico. Há elevação da velocidade de hemossedimentação ou do nível de proteína C reativa em algumas miopatias inflamatórias e é típica de distúrbios do tecido conjuntivo (ver Capítulos 241 e 242). Exames adicionais para avaliar pacientes com suspeita de miopatia inflamatória ou doença do tecido conjuntivo podem incluir anticorpos antinucleares, antiantígenos extraíveis nucleares, fator reumatoide, anticorpos contra citoplasma de neutrófilos, anti-Jo-1, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, ou anticorpos antipartícula de reconhecimento de sinal (ver Capítulo 242).

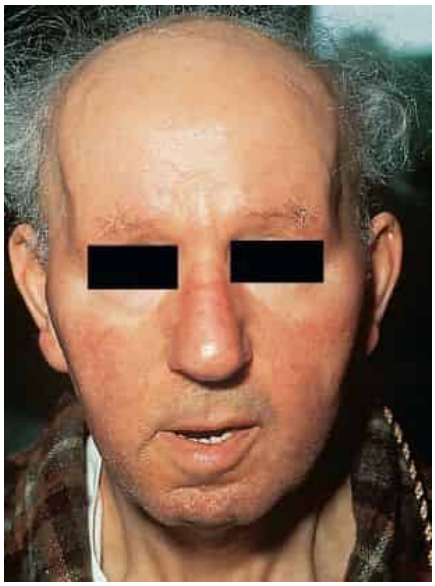

**FIGURA 393.1 Distrofia miotônica em um homem de 50 anos. Aparência típica que exibe fraqueza facial, atrofia dos músculos temporais e esternocleidomastóideos e calvície frontal, o que confere uma aparência de monge. (De Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)**

**Tabela 393.3** Escala de pesquisa médica para força muscular.

| GRAU | GRAU DE FORÇA |
|---|---|
| 5 | Força normal |
| 4 | Movimento ativo contra gravidade e resistência (frequentemente subdividida em 4–, 4, 4+) |
| 3 | Movimento ativo contra gravidade, mas não contra resistência |
| 2 | Movimento ativo com a eliminação da gravidade |
| 1 | Observa-se contração muscular, mas sem capacidade de iniciar o movimento |
| 0 | Sem contração |

Adaptada de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

A isoforma muscular (MM) da CK frequentemente está elevada em pacientes com doença muscular, embora um nível normal seja observado em miopatias metabólicas e em algumas miopatias crônicas. O aumento leve a moderado no nível sérico de CK pode ocorrer em pacientes com neuropatia periférica, radiculopatia e doenças das células do corno anterior. O nível sérico de CK está acentuadamente aumentado nas distrofinopatias, disferlinopatia, algumas das sarcoglicanopatias, alfadistroglicanopatias e durante a rabdomiólise (ver Capítulo 105). No entanto, pode diminuir mais tarde nas distrofias musculares à medida que a doença progride. Quando o nível de CK sérica excede o limite superior do normal em cerca de 10 vezes, os níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e lactato desidrogenase também podem estar elevados, e alguns pacientes podem inicialmente receber diagnósticos de hepatite (ver Capítulos 138 e 139) antes do nível sérico de CK ser medido. O nível de lactato sanguíneo pode ser aumentado em pacientes com

miopatia mitocondrial, mas um valor normal não exclui esse diagnóstico. Em pacientes com dor muscular aguda e/ou fraqueza, testes de eletrólitos e função tireoidiana devem ser verificados.

Em pacientes com diagnóstico de dermatomiosite (ver Capítulo 253), a avaliação deve incluir a pesquisa de uma doença maligna subjacente. Em pacientes com suspeita de citopatia mitocondrial, um nível de lactato sérico ou liquórico deve ser obtido. Em pacientes com suspeita de defeitos de betaoxidação de ácidos graxos, o perfil de acilcarnitina no sangue pode ser útil para o diagnóstico.

## Eletromiografia

A eletromiografia (EMG) consiste em estudos de condução nervosa, estimulação nervosa repetitiva e exame de músculos com agulha (ver Capítulo 368). Os estudos de condução nervosa (ver Capítulo 392) apresentam-se normais em pacientes com miopatias. Nas miopatias, o exame com agulha geralmente mostra potenciais de unidade motora complexos, polifásicos e de baixa amplitude. A miotonia é causada pela despolarização recorrente da membrana de superfície da fibra muscular e apresenta descargas rítmicas crescentes e decrescentes ou potenciais de fibrilação durante o exame com agulha em uma EMG. As contraturas são eletricamente silenciosas em EMGs, mas as cãibras musculares estão associadas a surtos de alta amplitude e alta frequência da atividade da unidade motora. A EMG pode ser normal em algumas miopatias focais (como miosite inflamatória), em miopatias metabólicas e em algumas miopatias congênitas.

**Tabela 393.4** Princípios de orientação para avaliação de doenças musculares.

| |
|---|
| **1. Anamnese** |
| Idade de início (a maioria dos distúrbios hereditários e adquiridos tem início em uma idade característica) |
| Velocidade de progressão (aguda sugere uma causa adquirida, muitas vezes inflamatória) |
| Fraqueza flutuante (pode indicar um distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica ou canalopatia) |
| Relação com exercício ou esforço físico (pode indicar miopatia metabólica ou canalopatia) |
| Dor muscular (pode indicar miopatia inflamatória ou metabólica) |
| Envolvimento multissistêmico relevante (pode indicar citopatia mitocondrial ou distrofia miotônica) |
| História familiar (pode indicar doença muscular crônica determinada geneticamente) |
| **2. Padrão de fraqueza** |
| A fraqueza das cinturas dos membros é relativamente inespecífica |
| Os distúrbios hereditários costumam exibir padrões específicos de envolvimento muscular |
| A fraqueza flutuante pode indicar um distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica ou canalopatia |
| **3. Exames** |
| A creatinoquinase sérica pode estar normal |
| A eletromiografia costuma estar normal nas miopatias metabólicas |
| Todos os pacientes com distrofia muscular devem fazer eletrocardiograma e ecocardiograma para verificar se há cardiomiopatia e/ou defeito de condução |
| A ressonância magnética muscular está sendo cada vez mais usada para guiar a biopsia muscular, às vezes, revela padrões diagnósticos de envolvimento muscular |

Algumas doenças musculares hereditárias podem ser diagnosticadas clinicamente e confirmadas por testes genéticos sem a necessidade de outras investigações (p. ex., distrofia miotônica; distrofia de Duchenne, distrofia de Becker e distrofia facioescapuloumeral)

A biopsia muscular revelará a causa na maioria dos casos; identifica miopatias inflamatórias específicas e distrofias musculares e frequentemente fornece características diagnósticas para outras doenças musculares e neurogenéticas

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

### Testagem genética

A ampla disponibilidade de exames genéticos moleculares com painéis comerciais e o sequenciamento completo do exoma revolucionou a abordagem de pacientes com suspeita de doença muscular hereditária. O exame genético da distrofina pode identificar os defeitos da distrofina em 90 a 95% dos pacientes com distrofias musculares de Duchenne e Becker. A sensibilidade de todo o sequenciamento do exoma é maior se vários membros da família afetados e alguns não afetados e mais de uma família forem analisados ao mesmo tempo. Novos genes que causam distrofias musculares ainda estão sendo descobertos.

### Biopsia muscular

Apesar dos avanços no campo da genética e da biologia molecular, a biopsia muscular continua sendo um componente essencial no diagnóstico da maioria das doenças musculares. O local da biopsia deve ser cuidadosamente escolhido em um músculo clinicamente afetado, mas não muito comprometido. Cortes recém-congelados das amostras devem ser usados para estudos histoquímicos porque mesmo alterações morfológicas marcantes podem não ser detectadas no tecido embebido em parafina. A localização imunocitoquímica de proteínas específicas é útil e diagnóstica em algumas formas de distrofias musculares. A histoquímica e a bioquímica de enzimas específicas podem ser usadas para miopatias metabólicas. A análise genética da amostra do músculo pode ser mais informativa do que as amostras de sangue para miopatias mitocondriais.

### Exames de imagem

A tomografia computadorizada (TC) muscular e a ressonância magnética (RM) apresentam utilidade limitada na avaliação das doenças musculares, mas podem ser muito úteis na exclusão de anormalidades da medula espinal que podem causar fraqueza. Algumas miopatias hereditárias estão associadas a padrões de atrofia e substituição de músculo por tecido adiposo. Na miopatia inflamatória irregular ou focal, a RM pode guiar a biopsia muscular. A RM funcional às vezes é útil em pacientes com suspeita de distúrbios mitocondriais.

## DOENÇAS MUSCULARES ESPECÍFICAS

### Doenças musculares hereditárias

As quatro categorias principais de doenças musculares hereditárias são distrofias musculares (e-Tabela 393.1), miopatias congênitas (e-Tabela 393.2), distúrbios de canais iônicos musculares (e-Tabela 393.3) e miopatias metabólicas (e-Tabela 393.4). Alguns defeitos genéticos causam fenótipos específicos que são imediatamente reconhecíveis à beira do leito por um clínico experiente, mas fenótipos menos específicos podem ser causados por defeitos em mais de um gene. A abordagem sistemática é crítica para uma investigação eficiente e bem-sucedida desses distúrbios.

| e-Tabela 393.1 | Distrofias musculares. |
|---|---|
| **LIGADAS AO X** | |

Distrofinopatias (distrofia muscular de Duchenne/Becker)

Emery-Dreifuss (emerina)

Relacionado a FHL1 (FHL1)

**AUTOSSÔMICAS DOMINANTES**

Distrofia facioescapuloumeral (deleções repetidas de D4Z4 na região subtelomérica 4q35 em 95%; ganho tóxico de função em *DUX4* em 5%)

Distrofia miotônica, tipo 1 (repetição CTG em *DMPK*)

Distrofia miotônica, tipo 2 (repetição CCTG em *ZNF9*)

Distrofia muscular oculofaríngea (*PABPN1*)

Miotilinopatia* (*MYOT*)

Laminopatia (*LMNA*)

Caveolinopatia (*CAV3*)

DNAJB6opatia* (*DNAJB6*)

Desminopatia * (*DES*)

Zaspopatia* (*ZASP*)

Bag3opatia* (*BAG3*)

Filaminopatia* (*FLNC*)

α-B-cristalinopatia* (*CRYAB*)

Titinopatia* (*TTN*)

VCPopatia[†] [proteína contendo valosina] (*VCP*)

MYH7-miopatia[†, ‡] [miopatia de Laing] (*MYH7*)

MYH2-miopatia[†] (*MYH2*)

Nesprinopatia (*SYNE1*, *SYNE2*)

TIA1opatia [miopatia distal de Welander] (*TIA1*)

KLHL9opatia [homólogo semelhante a kelch-9] (*KLHL9*)

Relacionado a LUMA (*TMEM43*)

TNPO3opatia (*TNPO3*)

HNRNPDLopatia (*HNRNPDL*)

Colágeno VIopatia[§] (*COL6A1, COL6A2, COL6A3*)

Relacionada ao colágeno 12[§] (*COL12A1*)

**AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS**

Calpainopatia (*CAPN3*)

Disferlinopatia (*DYSF*)

Anoctaminopatia (*ANO5*)

α-sarcoglicanopatia (*SGCA*)

β-sarcoglicanopatia (*SGCB*)

δ-sarcoglicanopatia (*SGCD*)

γ-sarcoglicanopatia (*SGCG*)

| |
|---|
| Teletoninopatia (*TCAP*) |
| TRIM32opatia (*TRIM32*) |
| α-distroglicanopatias[§] (*FKRP, POMT1, POMT2, FKTN, POMGNT1, LARGE, DAG1, DPM2, DPM3, GMPPB, ISPD, B3GNT1, ALG13, B3GALNT2, TMEM5, POMK*) |
| Titinopatia (*TTN*) |
| Laminopatia (*LMNA*) |
| Plectinopatia (*PLEC*) |
| Deficiência de merosina[§] (*LAMA2*) |
| Selenoproteinopatia[‡,§] (*SEPN1*) |
| Colágeno VIopatia[§] (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) |
| Relacionada ao colágeno 12 (*COL12A1*) |
| Com lipodistrofia generalizada (*PTRF*) |
| Integrinaα7opatia[§] (*ITGA7*) |
| Integrinaα9opatia[§] (*ITGA9*) |
| Com anormalidades estruturais mitocondriais[§] (*CHKB*) |
| GNE-opatia[†] [glucosamina (UDP-*N*-acetil)-2-epimerase/*N*-acetilmanosamina quinase] (*GNE*) |
| Matrin3opatia (*MATR3*) |
| LAP1Bopatia (*TOR1AIP1*) |
| Desminopatia (*DES*) |
| TRAPPC11opatia[§] (*TRAPPC11*) |
| BVESopatia (*BVES*) |
| CHKBopatia[¶] (*CHKB*) |

[*]Associada a características histopatológicas de miopatia miofibrilar.

[†]Associada a características histopatológicas de miopatia com corpúsculos de inclusão.

[‡]Também pode causar miopatia congênita.

[§]Pode também causar distrofia muscular congênita.

[¶]Causa distrofia muscular congênita com anormalidades estruturais mitocondriais (tipo megaconial).

| **e-Tabela 393.2** | Miopatias congênitas. |
|---|---|
| Doença *centronuclear, multi-minicore* (*RYR1, SEPN1, MYH7, ACTA1, LMNA, MEGF10*) | |
| Miopatia centronuclear (*MTM1, DNM2, RYR1, BIN1, TTN, SPEG*) | |
| Miopatia nemaliníca (*NEB, ACTA1, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KLHL40, KLHL41, KBTBD13, LMOD3*) | |
| Desproporção do tipo de fibra congênita (*ACTA1, SEPN1, RYR1, MYH7*) | |
| Miopatia de armazenamento de miosina (*MYH7*) | |
| Outras miopatias estruturais: miopatia cap, miopatia com corpúsculos de padrão zebra, miopatia sarcotubular, miopatia com corpúsculos esferoides, miopatia com corpúsculos *fingerprint*, | |

miopatia trilaminar, miopatia espiral cilíndrica, miopatia com excesso de fuso muscular, miopatia com agregados tubulares, doença de Danon, miopatia com autofagia excessiva

**e-Tabela 393.3** Canelopatias e distúrbios relacionados.

| DISTÚRBIO | PADRÃO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS |
|---|---|
| Doença de Thomsen | Miotonia |
| Doença de Becker* | Miotonia e fraqueza |
| Paramiotonia congênita | Paramiotonia |
| Paralisia periódica hiperpotassêmica | Paralisia periódica, algumas vezes com miotonia e paramiotonia |
| Paralisia periódica hipopotassêmica | Paralisia periódica |
| Síndrome de Andersen-Tawil | Paralisia periódica, arritmias cardíacas, anormalidades esqueléticas |
| Miotonia flutuante | Miotonia |
| Miotonia permanente | Miotonia |
| Miotonia responsiva à acetazolamida | Miotonia |
| Síndrome de Schwartz-Jampel* (miotonia condrodistrófica) | Pseudomiotonia, dismorfismo, blefarospasmo |
| Doença da irritabilidade muscular | Contratura localizada/rigidez muscular |
| Doença de Brody* | Relaxamento retardado, sem miotonia no eletromiograma |
| Hipertermia maligna | Liberação excessiva de cálcio induzida por anestésicos pelo retículo sarcoplasmático |

*Autossômica recessiva; todas as outras doenças listadas são autossômicas dominantes.

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

**e-Tabela 393.4** Miopatias metabólicas e mitocondriais.

| DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE GLICOGÊNIO |
|---|
| Tipo II: α-1,4-Glicosidase (maltase ácida) (*GAA*) |
| Tipo III: Desramificacão (*AGL*) |
| Tipo IV: Ramificação (*GBE1*) |
| Tipo V: Miofosforilase (*PYGM*) |
| Tipo VII: Fosfofrutoquinase (*PFKM*) |
| Tipo VIII: Fosforilase b quinase (*PHBK*) |

| |
|---|
| Tipo IX: Fosfoglicerato quinase (*PGK*) |
| Tipo X: Fosfoglicerato mutase (*PGAM-M*) |
| Tipo XI: Lactato desidrogenase (*LDHA*) |
| Tipo XII: Aldolase A (*ALDOA*) |
| Tipo XIII: β-Enolase (*ENO3*) |
| Tipo XIV: Fosfoglicomutase 1 (*PGM1*) |
| **DISTÚRBIOS DO METABOLISMO LIPÍDICO** |
| Carnitina palmitoiltransferase II (*CPT2*) |
| Deficiência sistêmica primária de carnitina (*SCL22A5*) |
| Deficiência secundária de carnitina |
| Deficiência de acil coenzima A desidrogenase de cadeia muito longa (*ACADVL*) |
| Deficiência de acil coenzima A desidrogenase de cadeia longa (*ACADL*) |
| Deficiência de acil coenzima A desidrogenase de cadeia média (*ACADM*) |
| Deficiência de acil coenzima A desidrogenase de cadeia curta (*ACAD5*) |
| Deficiência de hidroxila/acil coenzima A desidrogenase de cadeia longa (*LCHAD*) |
| Deficiência múltipla de acil coenzima A desidrogenase (*ETFA*) |
| Medicamentos (ácido valproico) |
| **MIOPATIAS MITOCONDRIAIS** |
| Oftalmoplegia externa progressiva crônica |
| Síndrome de Kearns-Sayre |
| Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular encefálico (MELAS; do inglês, *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes*) |
| Encefalomiopatia neurogastrintestinal mitocondrial (MNGIE; do inglês, *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*) |
| Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rotas (MERRF; do inglês, *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) |
| Miopatia infantil e acidose láctica |
| Deficiência de citocromo c oxidase |

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

## Distrofias musculares

O termo *distrofia muscular* refere-se à degeneração primária da fibra muscular, geralmente associada a um aumento do tecido conjuntivo fibroso e tecido adiposo.[1b] A apresentação clínica comum é a fraqueza muscular progressiva.[2]

## DISTROFINOPATIAS

As distrofias musculares de Duchenne e Becker são causadas por mutações no gene da distrofina, que está localizado no cromossomo X. Portadoras do sexo feminino podem desenvolver fenótipos variáveis, incluindo

uma apresentação semelhante à de Duchenne grave, fraqueza leve de início na cintura dos membros, elevação assintomática de CK e cardiomiopatia.

### Distrofia muscular de Duchenne

A distrofia muscular de Duchenne é a doença muscular hereditária mais comum, com incidência de cerca de 1 em 5.000 nascimentos do sexo masculino. Cerca de um terço dos pacientes é portador de uma nova mutação sem história familiar. Na maioria dos pacientes, uma mutação *frameshift* (mutação de troca de leitura) no gene da distrofina resulta em ausência completa da proteína distrofina. A ausência da distrofina interrompe a ligação mecânica entre o sarcômero e o sarcolema, causando um vazamento de cálcio que leva à necrose das fibras musculares.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A distrofia de Duchenne geralmente se manifesta em meninos entre 2 e 5 anos, com atrasos nos marcos motores, dificuldade para correr, quedas crescentes e panturrilhas aumentadas. O distúrbio é implacavelmente progressivo e pode causar uma cardiomiopatia (ver Capítulo 54) que leva à insuficiência cardíaca e arritmias fatais.[3] Déficit intelectual, transtornos de aprendizagem, autismo e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade podem ser características associadas. Aos 12 anos, a maioria dos indivíduos afetados não consegue mais deambular. Aos 20 anos, a maioria dos pacientes já apresenta contraturas articulares e cifoescoliose que levam a um comprometimento respiratório adicional.

## DIAGNÓSTICO

Os indivíduos afetados apresentam elevação de 20 a 100 vezes nos níveis séricos de CK. A confirmação do diagnóstico requer a análise do DNA do gene da distrofina. O exame genético é positivo em cerca de 90 a 95% dos pacientes. Se o exame genético for negativo, indica-se a realização de biopsia muscular. As características patológicas são típicas de miopatia crônica. A imunocoloração mostra ausência de distrofina, exceto em fibras revertentes que expressam distrofina (e-Figura 393.2).

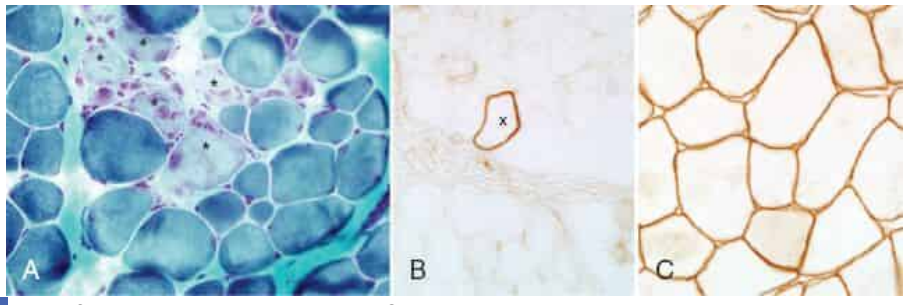


**E-FIGURA 393.2** **Distrofia muscular de Duchenne. A.** Corte corado por tricrômio de espécime de biopsia de um paciente com distrofia muscular de Duchenne exibindo fibras necróticas (*) e aumento do tecido conjuntivo endomisial e perimisial. **B.** Imunocoloração da distrofina mostrando ausência de reatividade da distrofina em todas as fibras, exceto nas fibras revertentes (x). **C.** reatividade da distrofina normal no sarcolema em um corte controle.

## TRATAMENTO

O manejo demanda a abordagem por uma equipe multiprofissional, que inclui fisioterapia para prevenir contraturas e o fornecimento oportuno de dispositivos e cadeiras de rodas apropriados.

Eteplirsen,[a] um oligômero fosforodiamidato morfolino projetado para ignorar o éxon 51 da DMD, retarda a velocidade de declínio na deambulação em um teste de caminhada de 6 minutos em comparação com o placebo em 3 anos de tratamento em comparação com controles não randomizados e foi aprovado pela Food and Drug Administration sob a posologia de 30 a 50

mg/kg/dia.[4] Prednisona (0,75 mg/kg/dia ou fim de semana 10 mg/kg/dia) prolonga a capacidade de deambular, apesar de seus efeitos colaterais significativos (ver Capítulo 32). Tanto a prednisona (0,75 mg/kg/dia) quanto o deflazacorte (0,9 mg/kg/dia) melhoram a força muscular, com menor ganho de peso com o deflazacorte. A prednisona[A1] também pode ajudar a função respiratória e retardar a progressão da escoliose. O atalureno não altera significativamente a distância de caminhada de 6 minutos em comparação com o placebo.[A2]

A cardiomiopatia geralmente é tratada com betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ver Capítulo 53), sendo que os últimos podem retardar a progressão da fibrose miocárdica,[A3] que, por sua vez, está associada a um pior prognóstico. Um cirurgião ortopédico deve ajudar no monitoramento da escoliose e fusão vertebral, se indicado. Um pneumologista deve avaliar e acompanhar a função respiratória, incluindo o início e o monitoramento da ventilação não invasiva.[5]

Abordagens adicionais de terapia gênica estão sendo desenvolvidas.[6] Por exemplo, a remoção da mutação no gene que codifica a proteína distrofina em camundongos usando a tecnologia CRISPR-Cas9 administrado ao músculo por um adenovírus associado consegue corrigir inicialmente cerca de 2% da proteína, mas depois aparentemente se espalha o suficiente para melhorar a força.

## PROGNÓSTICO

Com suporte ventilatório, os pacientes muitas vezes vivem bem até a terceira ou até a quarta década de vida.. A insuficiência respiratória crônica é a principal causa de morte no final da terceira década de vida ou no início da quarta década de vida, com a maioria dos pacientes sucumbindo a pneumonia, insuficiência cardíaca ou arritmias.[8]

## Distrofia muscular de Becker

A distrofia de Becker é uma forma mais branda de distrofia de Duchenne causada por uma mutação *inframe* no gene da distrofina.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A distrofia de Becker pode se manifestar em meninos com mais de 5 anos, adolescentes ou mesmo em adultos. Os achados típicos são fraqueza proximal simétrica e hipertrofia proeminente da panturrilha. A insuficiência cardíaca é comum e pode ser a manifestação inicial em alguns pacientes. A CK está elevada, embora não no mesmo grau observado na distrofia de Duchenne. Os achados da biopsia muscular são semelhantes aos da distrofia de Duchenne, mas menos graves: a imuno-histoquímica mostra uma expressão diminuída da distrofina, e o *imunoblotting* revela expressão diminuída e/ou uma proteína distrofina de baixo peso molecular.

## TRATAMENTO

O manejo é essencialmente de suporte. Os corticosteroides raramente são usados. Semelhante à distrofia de Duchenne, o rastreamento da função respiratória e o monitoramento cardíaco são indicados. O transplante cardíaco (ver Capítulo 53) já foi realizado em pacientes com cardiomiopatia restritiva grave (ver Capítulo 54).

Muitos pacientes apresentam expectativa de vida normal, embora alguns desenvolvam insuficiência respiratória e tenham expectativa de vida mais curta em virtude de complicações respiratórias. Insuficiência cardíaca e arritmias ocorrem no final da evolução da doença.

## Portadoras de distrofia de Duchenne ou de Becker

As mulheres portadoras de uma mutação no gene da distrofina geralmente são totalmente assintomáticas. No entanto, cerca de 2,5 a 10% das portadoras podem desenvolver sintomas, incluindo mialgias, fraqueza muscular proximal e cardiomiopatia. Raramente, elas apresentam um fenótipo de Duchenne em decorrência de um cariótipo XO (síndrome de Turner) ou inativação distorcida do cromossomo X. Se mutação específica for identificada na família, a análise de DNA direcionada pode confirmar o diagnóstico. A imunocoloração dos espécimes musculares exibe um padrão de mosaico, no qual algumas fibras expressam distrofina normalmente e outras apresentam expressão diminuída ou mesmo ausente. O manejo dos portadores sintomáticos é semelhante ao manejo dos pacientes com distrofia de Duchenne e Becker com gravidades de doença semelhantes.

## Distrofia muscular facioescapuloumeral

A distrofia muscular facioescapuloumeral é uma doença autossômica dominante com penetrância variável.[9] É a terceira distrofia mais comum depois das distrofinopatias e distrofia muscular miotônica, com prevalência de cerca de 1 em 15.000. Cerca de 95% dos pacientes têm uma região de repetição em *tandem* D4Z4 truncada no cromossomo 4q35. Os outros 5% apresentam hipometilação da região D4Z4 junto com mutação no gene *SMCHD1*, que é essencial para a manutenção estrutural da proteína 1 contendo o domínio da dobradiça flexível do cromossomo.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A distrofia muscular facioescapuloumeral apresenta penetrância altamente variável em uma mesma família. Alguns portadores de genes nunca têm sintomas ou sinais clínicos. A fraqueza muscular afeta inicialmente o rosto, onde causa dificuldade para sorrir ou assobiar. Os pacientes, então, desenvolvem fraqueza escapular, umeral, do tronco e nos membros inferiores, causando queda do pé. A escápula alada é uma característica típica. O envolvimento muscular costuma ser assimétrico.

Os sintomas associados podem incluir perda auditiva de alta frequência e telangiectasia retiniana. Raros pacientes com anormalidades vasculares da retina podem desenvolver exsudação retiniana o que desencadeia descolamento da retina (ver Capítulo 395). Bebês com diplegia facial grave também podem apresentar deficiência intelectual e epilepsia intratável.

# DIAGNÓSTICO

O nível de CK varia de normal a ligeiramente elevado. A EMG mostra características miopáticas típicas. A biopsia muscular mostra alterações miopáticas crônicas, às vezes com exsudato inflamatório. O diagnóstico definitivo é baseado nos exames genéticos.

### TRATAMENTO

O tratamento é de suporte, e os corticosteroides não trazem benefícios. Os pacientes se beneficiam, no entanto, de fisioterapia para os movimentos da cintura escapular, órteses moldadas para tornozelo-pé para pés caídos, aparelhos auditivos para perda auditiva e cirurgia de fixação escapular para melhorar a amplitude de movimento do ombro. As características cardíacas não são proeminentes e a fraqueza dos músculos respiratórios é uma característica tardia. O prognóstico é altamente variável, dependendo da gravidade e da idade de início. Muitos pacientes têm uma vida normal.

## Distrofias miotônicas

As distrofias miotônicas, que são a segunda doença muscular hereditária mais comum, afetam cerca de 1 em 8.000 da população. Os dois tipos, DM1 e DM2, são herdados de maneira autossômica dominante. Ambos causam doenças multissistêmicas e podem ser difíceis de distinguir um do outro. A DM1 é causada por uma expansão anormal das repetições do nucleotídio CTG em uma região não transcrita do gene da proteinoquinase da distrofia miotônica (*DMPK*) no cromossomo 19q. A DM2 é causada por uma expansão anormal das repetições do nucleotídio CCTG no íntron 1 do gene da proteína dedo de zinco 9 (*ZNF9*) no cromossomo 3q.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes geralmente apresentam calvície frontal, ptose e perda dos músculos temporal e masseter.[10] A fala torna-se nasalada, e os pacientes apresentam marcha escarvante decorrente de sua miopatia distal. No exame neurológico, a miotonia é observada na percussão (incapacidade de relaxar o músculo após percussão com um martelo de reflexos), após preensão (incapacidade de relaxar os dedos após uma pegada firme) e nas pálpebras (incapacidade de abrir as pálpebras após fechamento forçado). A fraqueza na DM1 afeta predominantemente os músculos faciais, orofaríngeos, flexores do antebraço e dorsiflexores do pé. Na DM2, a fraqueza é predominantemente proximal, embora os músculos flexores profundos dos dedos sejam frequentemente acometidos. Dor e rigidez muscular são comuns na DM2, mas também podem ser observadas na DM1. As características sistêmicas incluem catarata subcapsular prematura, atrofia testicular, deficiência intelectual, impotência e hipersonolência mediada por mecanismos centrais e neuromusculares. A disfunção endócrina é comum, incluindo diabetes melito e anormalidades da tireoide. Disfagia e constipação intestinal são comuns. Os defeitos de condução cardíaca progressivos podem levar à morte súbita. Os pacientes podem necessitar de suporte ventilatório após anestesia geral. Mulheres que transmitem a DM1 correm alto risco de ter um filho com uma forma congênita grave, incluindo hipotonia no nascimento, insuficiência respiratória, déficit de crescimento e atrasos globais no desenvolvimento com déficit intelectual de leve a grave.

## DIAGNÓSTICO

A distrofia miotônica clássica, em geral, pode ser diagnosticada clinicamente pelas características faciais essencialmente patognomônicas de um paciente (ver Figura 393.1). A CK pode estar em nível normal ou ligeiramente elevada. A EMG, que é útil quando o diagnóstico não é suspeito ou claro, revela características miopáticas e descargas miotônicas. A análise genética molecular das repetições do nucleotídio confirma o diagnóstico.

### TRATAMENTO

Todos os pacientes devem realizar anualmente um eletrocardiograma e monitoramento por Holter para detectar anormalidades no sistema de condução (ver Capítulo 56). O ecocardiograma deve ser realizado no momento do diagnóstico e repetido a cada 2 a 4 anos. O teste de função respiratória também é recomendado a cada 2 a 4 anos, e um estudo do sono é útil para detectar a hipoventilação noturna em pacientes sintomáticos.

Mexiletina (150 a 200 mℓ, 3 vezes/dia) é bem tolerada e pode melhorar o relaxamento muscular.[11] A hipersonolência (ver Capítulo 377) pode ser tratada com ventilação noturna com pressão positiva. O metilfenidato (20 mg/dia) pode ser preferível à modafinila (200 mg/dia) para a sonolência diurna excessiva, mas nenhum dos dois oferece resultados expressivos. A estimulação cardíaca, que é frequentemente necessária, pode reduzir a incidência de fibrilação atrial paroxística. A fisioterapia pode ajudar a prevenir contraturas.

## OUTRAS DISTROFIAS MUSCULARES

As distrofias musculares cintura-membros são um grupo diverso de miopatias causadas por defeitos genéticos ou deficiências de proteínas musculares que são essenciais para o funcionamento normal da membrana celular do músculo e especialmente do complexo distrofina-sarcoglicana. A herança pode ser autossômica dominante ou recessiva. Embora a maioria dos pacientes apresente fraqueza muscular clássica de cinturas no início, alguns podem apresentar envolvimento dos músculos distais da perna, o que pode ser inicialmente diagnosticado como neuropatia sensorimotora. Algumas causas podem ser identificadas clinicamente por um médico experiente. No entanto, a EMG pode ajudar a diferenciar essas condições das neuropatias, e a biopsia muscular, os estudos de imuno-histoquímica e a análise genética são frequentemente necessários para a realização de um diagnóstico preciso.

A *miopatia miofibrilar* se manifesta por fraqueza muscular distal ou proximal progressiva e características morfológicas na biopsia muscular (e-Figura 393.3). Cardiomiopatia e neuropatia podem ser características associadas.

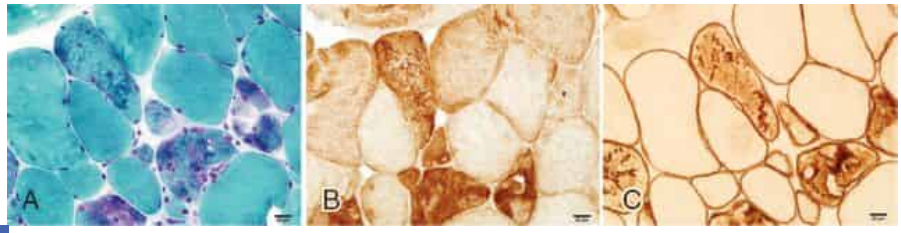


**E-FIGURA 393.3** **Miopatia miofibrilar. A.** Corte corado por tricrômio de espécime de biopsia de um paciente com miopatia miofibrilar exibindo fibras anormais com depósitos de material hialino e/ou amorfo e vacúolos. Fibras anormais exibem expressão ectópica e anormal para desmina (**B**) e distrofina (**C**).

A *distrofia muscular de Emery-Dreifuss* é, originalmente, ligada ao X, e inicialmente se mostrou que era causada por mutações no gene *emerin*, que codifica uma proteína da membrana nuclear. No entanto, mutações em outros genes podem causar um fenótipo semelhante. Os pacientes apresentam um fenótipo distinto, que inclui contraturas articulares progressivas, fraqueza de distribuição escapuloperoneal e cardiomiopatia com distúrbio progressivo de condução cardíaca. A CK costuma estar elevada, mas pode estar normal. A função cardíaca precisa ser monitorada periodicamente. Tal como acontece com as distrofinopatias, as mulheres portadoras das formas ligadas ao X podem desenvolver fraqueza e doença cardíaca.

A *distrofia muscular oculofaríngea* é uma miopatia autossômica dominante causada por uma expansão da repetição de trinucleotídios no gene da proteína nuclear de ligação poli(A) (*PABPN1*). O início ocorre tipicamente na quinta ou sexta década de vida com disfagia e ptose acentuada. Fraqueza distal e proximal marcada ocorre mais tarde na evolução da doença. A correção cirúrgica da ptose frequentemente produz resultados excelentes, mas a disfagia pode ser mais difícil de controlar. Os pacientes têm, com frequência, expectativa de vida normal.

## DISTROFIAS MUSCULARES CONGÊNITAS

As distrofias musculares congênitas (ver e-Tabela 393.2) constituem um grupo raro de doenças musculares autossômicas recessivas que se manifestam na primeira infância com hipotonia e fraqueza muscular. O principal diagnóstico diferencial é atrofia muscular espinal (ver Capítulo 391) e miastenia congênita (ver Capítulo 394). Lactentes afetados podem desenvolver contraturas nas articulações, que podem ser graves ao nascimento. Alguns apresentam um fenótipo muscular puro e sobrevivem até a idade adulta. Outros manifestam envolvimento ocular e do sistema nervoso central grave, associado à hipoglicosilação do alfadistroglicano, que pode ser fatal na primeira infância.

### Miopatias congênitas

As miopatias congênitas (ver e-Tabela 393.2) são doenças musculares hereditárias raras, geralmente menos graves do que as distrofias musculares congênitas. A maioria dos pacientes manifesta, ao nascimento,

hipotonia, fácies miopática e marcos motores atrasados. A fraqueza, de forma geral, é lentamente progressiva. Pode ocorrer fraqueza dos músculos respiratórios, e os pacientes podem apresentar insuficiência ventilatória ao nascimento ou de forma insidiosa na vida adulta. Os pacientes mais gravemente afetados apresentam, no útero, movimentos fetais reduzidos e polidrâmnio. A biopsia muscular é diagnóstica (e-Figuras 393.4 a 393.6). Pacientes com miopatia *central core* podem desenvolver hipertermia maligna (ver Capítulo 404).

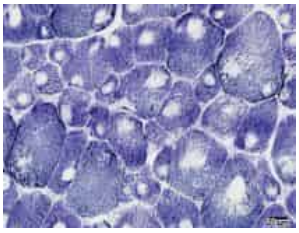

**E-FIGURA 393.4 Miopatia central.** Corte com reação da NADH desidrogenase exibindo núcleos em quase todas as fibras de um paciente com doença centronuclear.

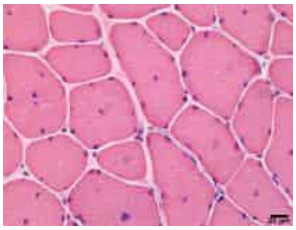

**E-FIGURA 393.5 Miopatia centronuclear.** Corte corado por hematoxilina e eosina exibindo núcleos centrais em quase todas as fibras em um paciente com miopatia centronuclear.

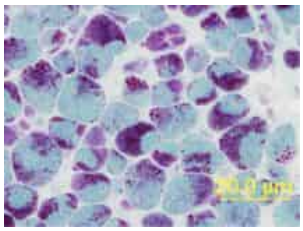

**E-FIGURA 393.6 Miopatia nemalínica.** Corte corado por tricrômio exibindo inúmeros bastonetes de nemalina em um paciente com miopatia nemalínica.

Não há tratamentos específicos disponíveis. O manejo requer a abordagem por uma equipe multiprofissional semelhante às distrofias musculares.

## Canalopatias iônicas

As canalopatias iônicas (ver e-Tabela 393.3) são distúrbios geneticamente determinados nos quais a membrana muscular funciona de maneira anormal. A prevalência combinada das várias canalopatias do músculo esquelético é de cerca de 1,1 por 100.000.[12] Cada uma tem uma causa molecular específica, mas os fenótipos se sobrepõem.

## CANALOPATIAS DE CLORETO

Mutações no gene do canal de cloreto muscular *CLCN1* causam miotonia congênita autossômica dominante (Thomson) e autossômica recessiva (Becker). Os pacientes apresentam miotonia indolor, rigidez muscular que pode ser ligeiramente pior no frio e melhor com exercícios (fenômeno do aquecimento), hipertrofia muscular e miotonia de preensão e percussão. A EMG mostra descargas miotônicas. A miotonia responde à mexiletina (150 a 200 mg até 3 vezes/dia). A4 Pacientes têm expectativa de vida normal.

## CANALOPATIAS DE SÓDIO

Mutações no gene do canal do sódio controlado por voltagem*SCN4A* desencadeiam uma variedade de fenótipos autossômicos dominantes, incluindo paralisia periódica hiperpotassêmica, paramiotonia congênita e miotonia agravada por potássio. A paralisia periódica normalmente é precipitada por exercícios prolongados que levam à fraqueza durante o período de descanso, por alimentos ricos em potássio ou, às vezes, por estresse emocional ou frio. As crises podem persistir por horas, durante as quais o paciente pode ficar tetraplégico com reflexos tendíneos deprimidos, mas com sensibilidade, movimentos oculares e respiração normais. O nível de potássio sérico pode estar alto ou normal durante a crise. O exame físico geralmente é normal entre as crises, mas alguns pacientes desenvolvem fraqueza proximal fixa mais adiante na doença. Em pacientes com paramiotonia, a rigidez muscular aumenta paradoxalmente com o exercício e costuma ser dolorosa. A sensibilidade ao frio é tipicamente mais extrema do que a observada na miotonia congênita, e o frio pode precipitar a fraqueza muscular. O diagnóstico é realizado clinicamente, embora os pacientes com fraqueza muscular proximal fixa, que pode ser confundida com outras miopatias, apresentem alterações vacuolares e, às vezes, agregados tubulares na biopsia muscular. Para ambos os fenótipos, o tratamento envolve evitar fatores precipitantes, como frio ou exercícios extenuantes. Se a miotonia for incapacitante, medicamentos que atuam nos canais de sódio, como diclorfenamida (50 a 200 mg/dia), acetazolamida (250 mg, 2 vezes/dia), mexiletina (150 mg, 3 vezes/dia), fenitoína (300 a 600 mg/dia) e carbamazepina (400 a 800 mg/dia) podem ser considerados. A expectativa de vida é normal.

## CANALOPATIAS DE CÁLCIO

A paralisia periódica hipopotassêmica geralmente é causada por mutações autossômicas dominantes no gene do canal de cálcio dependente de voltagem *CACNA1S*, mas em cerca de 10% dos casos é causada por mutações dominantes em *SCN4A*. As crises de fraqueza, que geralmente são mais graves e prolongadas do que na paralisia periódica hiperpotassêmica, geralmente persistem por horas ou dias antes de desaparecer gradualmente. As crises ocorrem espontaneamente ou durante o repouso prolongado após exercícios vigorosos e também podem ser precipitadas por uma refeição rica em carboidratos. O nível de potássio sérico é reduzido ou normal baixo durante o ataque. Evitar altas cargas de carboidratos e o tratamento com acetazolamida (125 a 1.000 mg/dia) ou diclorfenamida (50 a 200 mg/dia)[A5] são eficazes na paralisia periódica hipopotassêmica. Os pacientes podem desenvolver fraqueza muscular permanente se manifestarem crises frequentes.

## OUTRAS FORMAS DE PARALISIA PERIÓDICA E RIGIDEZ MUSCULAR

A paralisia periódica pode ocorrer em uma ampla gama de distúrbios metabólicos e eletrolíticos (Tabela 393.5).[13] Mutações no gene *KCNJ2*, que codifica o canal retificador de potássio Kir2.1, causam a *síndrome de Andersen-Tawil*, uma síndrome autossômica dominante, geralmente com paralisia periódica hipopotassêmica associada a características faciais distintas, incluindo hipertelorismo e orelhas de implantação baixa, bem como propensão a arritmias cardíacas. O tratamento inclui acetazolamida (250 mg 2 vezes/dia) e diclorfenamida. Para pacientes com alergia à sulfa, podem ser usados diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona (25 a 100 mg/dia) ou triantereno (25 a 100 mg/dia). Os pacientes devem ser tratados conforme indicado para arritmia cardíaca e intervalo QT prolongado (ver Capítulo 59). A *doença de Brody*, um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene SR de cálcio ATPase (*ATP2A1*), é caracterizada por rigidez muscular induzida por exercício que é eletricamente silenciosa na EMG. Existem relatos de casos de tratamento com dantroleno, verapamil ou nifedipino com sucesso variável.

| Tabela 393.5 | Causas secundárias de paralisia periódica. |
|---|---|
| **HIPOPOTASSÊMICAS** | |
| Tireotoxicose | |

| |
|---|
| Hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn) |
| Acidose tubular renal (p. ex., síndrome de Fanconi) |
| Hiperplasia do aparelho justaglomerular (síndrome de Bartter) |
| Perda de potássio pelo sistema digestório |
| Adenoma viloso |
| Tumores pancreáticos não secretores de insulina acompanhados de diarreia |
| Espru não tropical |
| Intoxicação por bário |
| Diuréticos depletores de potássio |
| Anfotericina B |
| Alcaçuz |
| Corticosteroides |
| Intoxicação por tolueno |
| Ácido p-aminossalicílico |
| Carbenoxolona |
| **HIPERPOTASSÊMICAS** |
| Doença de Addison |
| Hipoaldosteronismo |
| Suplementação excessiva de potássio |
| Diuréticos poupadores de potássio |
| Insuficiência renal crônica |

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

A *neuromiotonia* (síndrome de Isaac) é uma doença autoimune associada à hiperexcitabilidade do nervo periférico. É causada por anticorpos contra o canal de potássio dependente de voltagem e constitui parte de um espectro de doenças, que incluem a encefalite límbica. Terapia imunomoduladora oral, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e terapia sintomática com carbamazepina ou fenitoína têm sido usadas com resposta variável. A síndrome de irritabilidade muscular, que pode ser causada por mutações no gene *CAV3*, é caracterizada por músculos ondulantes desencadeados por exercícios ou percussão. A *síndrome de irritabilidade muscular* (do inglês, *rippling muscle syndrome*) e a neuromiotonia podem ser fenômenos paraneoplásicos, e a investigação de uma doença maligna deve ser considerada nesses pacientes.

## Miopatias metabólicas

As miopatias metabólicas (ver e-Tabela 393.4) são causadas por defeitos enzimáticos que afetam os três estágios principais do metabolismo muscular: (1) distúrbios dos carboidratos em decorrência de um defeito no metabolismo da glicose-glicogênio; (2) distúrbios de oxidação de ácidos graxos; e (3) distúrbios de fosforilação oxidativa mitocondrial. A disfunção muscular pode ser aguda, recorrente e reversível, mas a intolerância ao exercício pode causar fraqueza progressiva ou até rabdomiólise (ver Capítulo 105).

## DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO CARBOIDRATO

Como a glicose e o glicogênio são as principais fontes de energia para a contração muscular, qualquer defeito do metabolismo da glicose-glicogênio causa dores musculares, cãibras, contratura e fraqueza nos primeiros 30

minutos de exercício. A forma mais comum é a deficiência de miofosforilase (ver Capítulo 196), e outras formas são extremamente raras. A maioria desses distúrbios é hereditária autossômica recessiva, embora a deficiência de fosfoglicerato quinase seja ligada ao X. Os pacientes também percebem intolerância ao exercício e tornam-se descondicionados. Episódios graves estão associados a níveis muito elevados de CK, rabdomiólise e mioglobinúria.

### Deficiência de fosforilase

A deficiência de fosforilase (doença de McArdle, glicogenose do tipo IV) geralmente se manifesta com dor muscular ou cãibras após curtos períodos de exercício. Alguns pacientes apresentam rabdomiólise recorrente. O exercício persistente por mais de 30 minutos leva ao fenômeno do "segundo folêgo", quando os ácidos graxos se tornam a principal fonte de energia muscular. O exame clínico e a CK podem estar normais entre os episódios, embora alguns pacientes desenvolvam fraqueza muscular proximal fixa com características miopáticas na EMG. A análise histoquímica e enzimática do músculo confirma o diagnóstico. Uma dieta hiperproteica e 37 g ou 75 g de sacarose oral pouco antes do exercício e exercícios graduais podem melhorar os sintomas, mas os pacientes correm o risco de desenvolver contraturas. A expectativa de vida é normal.

### Deficiência de maltase ácida

A deficiência de maltase ácida (glicogenose do tipo II, α-1,4-glicosidase), também chamada de doença de Pompe, pode se manifestar na infância como uma doença muscular generalizada muito grave que é fatal antes dos 2 anos, como uma variante juvenil que causa fraqueza muscular e morte na segunda ou terceira década por insuficiência respiratória ou como uma forma, de início na idade adulta, que se apresenta com fraqueza muscular de cinturas ou às vezes com insuficiência respiratória (ver Capítulo 197). Em cada tipo, a EMG revela descargas miotônicas. Armazenamento anormal de glicogênio e vacúolos positivos para fosfatase ácida são observados na biopsia muscular. O distúrbio pode ser diagnosticado medindo-se a atividade enzimática em leucócitos ou no músculo, mas o uso de amostras de sangue seco para medir a atividade enzimática está se tornando cada vez mais a prática padrão. A análise de mutação também está clinicamente disponível. A terapia de reposição enzimática parece promissora em crianças e na forma de início tardio.A6

## DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS

Após cerca de 30 minutos de exercício, quando as reservas de glicogênio muscular se esgotam, os ácidos graxos se tornam a principal fonte de energia muscular. O metabolismo dos ácidos graxos envolve o transporte de ácidos graxos do soro para o músculo e para as mitocôndrias, onde a carnitina e a carnitina palmitoiltransferase são componentes-chave da via de betaoxidação.

Os distúrbios de oxidação dos ácidos graxos podem se manifestar por meio de miopatia proximal, intolerância ao exercício, dor muscular, rabdomiólise e cardiomiopatia. Outras características podem incluir neuropatia, retinopatia pigmentar, hipoglicemia hipocetótica recorrente, convulsões e deficiência intelectual. Pode haver história familiar de síndrome de morte súbita inesperada. O defeito mais comum de oxidação de ácidos graxos é a *deficiência de acil-CoA desidrogenase (MCAD) de cadeia média*. A *deficiência de carnitina palmitoiltransferase I* manifesta-se na infância como encefalopatia e insuficiência hepática associadas a hipoglicemia e níveis elevados de amônia no sangue durante crises metabólicas. A deficiência de carnitina palmitoiltransferase II pode se manifestar como uma forma de início infantil fatal ou mais comumente, entre a primeira e a sexta década de vida, como dor muscular, intolerância a exercícios e mioglobinúria, normalmente após um longo período de jejum ou exercícios sustentados.

A deficiência de carnitina pode ser primária ou secundária. A *deficiência de carnitina primária* causa miopatia, cardiomiopatia e encefalopatia associada a hipoglicemia hipocetótica, embora apresentações musculares puras tenham sido descritas. O diagnóstico pode ser feito encontrando-se um nível baixo no sangue, embora a deposição proeminente de gordura no músculo seja outra pista. Outras miopatias metabólicas que podem causar deficiência secundária de carnitina incluem distúrbios de betaoxidação e fosforilação oxidativa mitocondrial e podem causar sintomas semelhantes aos da deficiência primária de

carnitina. A análise de acilcarnitinas séricas, ácidos orgânicos na urina e acilglicinas na urina e ensaios enzimáticos específicos em fibroblastos podem ajudar a identificar o defeito enzimático.

**TRATAMENTO**

A abordagem geral do tratamento é evitar fatores precipitantes, como jejum prolongado ou exercícios prolongados. A ingestão de carboidratos é aconselhada antes do exercício, e os pacientes devem receber prescrição de uma dieta rica em carboidratos e baixa gordura, com alimentação frequente. Ambas as deficiências de carnitina primária e secundária respondem bem à reposição oral de carnitina (200 a 400 mg/kg/dia em doses divididas). Alguns pacientes apresentam deficiência múltipla de acil-coenzima A desidrogenase (também chamada de deficiência de enzima trifuncional ou acidúria glutárica do tipo II), que responde bem à riboflavina (100 mg/dia).

## DISTÚRBIOS DA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA MITOCONDRIAL

Distúrbios de fosforilação oxidativa mitocondrial (ver e-Tabela 393.4), que estão entre as causas mais comuns de doenças metabólicas hereditárias, podem apresentar miopatia isolada, mas geralmente são multissistêmicos com envolvimento cardíaco, diabetes melito e características neurológicas centrais e periféricas. Fadiga anormal ou intolerância ao exercício é uma queixa frequente. As manifestações comuns do SNC incluem epilepsia, enxaqueca, episódios semelhantes a acidentes vasculares encefálicos (AVE), mioclonia, ataxia, neuropatia, retinopatia pigmentar, demência e regressão psicomotora.

A fosforilação oxidativa mitocondrial requer cinco complexos da cadeia respiratória que estão localizados na membrana mitocondrial interna. A disfunção mitocondrial resulta em déficits de energia, que podem levar à falência de órgãos. As proteínas mitocondriais podem ser codificadas pelo DNA mitocondrial (mtDNA), que é herdado pela mãe, e pelo DNA nuclear, que pode ser herdado de forma autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X. A apresentação fenotípica dos defeitos do mtDNA depende da heteroplasmia, que é a quantidade e a distribuição tecidual do mtDNA mutante. Se a quantidade de heteroplasmia excede certo limite, os sintomas se tornam aparentes. Os distúrbios do DNA mitocondrial afetam a estrutura ou a quantidade das proteínas da cadeia respiratória, enquanto os distúrbios do DNA nuclear podem afetar as proteínas, a montagem da cadeia respiratória ou a manutenção do mtDNA.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Doenças mitocondriais devem ser consideradas em todos os pacientes que têm miopatia multissistêmica complexa, especialmente pacientes com envolvimento neuromuscular, ocular e endócrino.[14]

A *encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a AVE* (MELAS) é frequentemente causada por uma mutação pontual do mtDNA (m.3243A>G). Os pacientes podem apresentar miopatia, cardiomiopatia, crises semelhantes a AVE e encefalopatia. Alguns pacientes apresentam uma ou apenas algumas dessas manifestações, alguns só apresentam diabetes melito e surdez e alguns somente cardiomiopatia.

A *epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rotas* (MERRF) geralmente é causada por mutação pontual do mtDNA (m.8344A>G). Apresenta-se com miopatia proximal associada a ataxia lentamente progressiva, epilepsia, neuropatia periférica e mioclonia.

A *neuropatia óptica hereditária de Leber* (ver Capítulo 396) afeta predominantemente homens adultos jovens, mais de 95% deles apresentam mutações pontuais do mtDNA em m.3460G>A, m.11778G>A ou m.14484T>C. Os pacientes desenvolvem baixa acuidade visual bilateral subaguda em ambos os olhos em 2 a 3 meses.

*Oftalmoplegia externa progressiva crônica* com ptose e limitação gradual dos movimentos oculares é observada em até 20% dos distúrbios mitocondriais.[15]Cerca de 95% dos pacientes apresentam mutações

pontuais ou deleções esporádicas do mtDNA, mas a doença pode ser herdada como um traço autossômico dominante ou recessivo.. Mutações no gene *POLG*, que codifica a polimerase mitocondrial γ, são as causas mais comuns de oftalmoplegia externa progressiva autossômica dominante ou recessiva. A *síndrome de Kearns-Sayre* (ver Capítulo 396) é caracterizada pela tríade de oftalmoplegia externa, retinite pigmentosa e início antes dos 20 anos e pelo menos mais um dos seguintes achados: bloqueio atrioventricular, ataxia cerebelar ou proteína do líquido cefalorraquidiano maior que 100 mg/dℓ. A síndrome de Kearns-Sayre geralmente é esporádica e causada por uma única deleção do mtDNA.

As *síndromes de depleção do DNA mitocondrial* podem se manifestar no período neonatal ou no primeiro ano de vida com encefalomiopatia necrosante subaguda (*síndrome de Leigh*), insuficiência hepatorrenal, cardiomiopatia e acidose láctica grave. Crianças com *síndrome de Pearson*, que é causada pelo acúmulo de deleções do mtDNA, apresentam tipicamente pancitopenia, anemia sideroblástica e insuficiência pancreática exócrina. A *deficiência da coenzima Q10 primária (ubiquinona)* é um distúrbio autossômico recessivo raro que pode se manifestar como encefalopatia, miopatia por armazenamento de lipídios, mioglobinúria, convulsões e ataxia cerebelar ou sob a forma de síndrome nefrótica isolada ou miopatia isolada.

## DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A investigação da suspeita de doenças mitocondriais envolve rastreamento sistemático de complicações multissistêmicas, especialmente diabetes e cardiomiopatia; biopsia muscular para procurar fibras vermelhas rotas, deficiência de citocromo c oxidase ou evidência bioquímica de disfunção da cadeia respiratória; pesquisa de deleção ou depleção mitocondrial no músculo; e testes genéticos moleculares. Alguns defeitos primários do mtDNA não são detectáveis no sangue, então o músculo esquelético é frequentemente necessário para os exames bioquímicos e genéticos. Por exemplo, o diagnóstico da deficiência da coenzima Q10 (CoQ10) primária é realizado pela medição da CoQ10 no músculo, mas não no sangue.

Pacientes com deficiência primária de CoQ10 respondem notavelmente à suplementação de CoQ10 (30 mg/kg/dia em crianças e até 2.400 mg/dia em adultos em 3 doses divididas). Vitaminas e cofatores, incluindo tiamina, riboflavina e CoQ10, mostraram vários graus de benefício em diferentes doenças mitocondriais. O manejo consiste sobretudo em monitoramento e tratamento das complicações. O prognóstico varia de acordo com o fenótipo, variando desde a expectativa de vida relativamente normal com oftalmoplegia externa crônica até uma morte relativamente rápida na síndrome de Leigh.

## OUTRAS MIOPATIAS METABÓLICAS E TÓXICAS

A miopatia pode complicar muitos distúrbios metabólicos como hipotireoidismo (ver Capítulo 213), doença de Addison (ver Capítulo 214), hiperaldosteronismo (ver Capítulo 214), hiperparatireoidismo (ver Capítulo 232), deficiência de vitamina D (ver Capítulo 231) e insuficiência hepática e renal (ver Capítulos 121 e 144). A miopatia costuma ser sutil, o nível de CK e a EMG costumam ser normais e a biopsia muscular pode apresentar anormalidades inespecíficas.

O álcool etílico (ver Capítulos 30 e 388)[16] e muitas outras substâncias causam miopatia (Tabela 393.6) com fraqueza muscular proximal, dor muscular e intolerância aos exercícios. A CK e a EMG podem estar normais e os achados da biopsia muscular podem ser inespecíficos. O diagnóstico pode depender da resolução dos sintomas após a remoção do agente tóxico. Talvez os medicamentos mais comumente descritos sejam as estatinas (ver Capítulo 195), que podem desencadear sintomas musculares leves ou miopatia autoimune grave com fraqueza proximal simétrica, mialgia, nível de CK acentuadamente elevado e, raramente, mioglobinúria. O achado de anticorpos anti-HMG-CoA redutase confirma o diagnóstico.[17] A miopatia induzida por esteroides (ver Capítulo 32) é caracterizada por fraqueza simétrica predominantemente dos músculos proximais.[18]

## DOENÇAS MUSCULARES INFLAMATÓRIAS

Miopatias inflamatórias ou imunes constituem um grupo heterogêneo de doenças musculares adquiridas (e-Tabela 393.5) que geralmente se manifestam como fraqueza muscular e intolerância ao exercício, com ou sem

dor (ver Capítulo 253).[19,20] Uma avaliação cuidadosa pode ajudar a distinguir entre as possíveis causas mais comuns (Tabela 393.7). A maioria dos pacientes apresenta nível de CK elevado e anormalidades na EMG. A biopsia muscular exibe um infiltrado inflamatório. No entanto, o processo inflamatório pode ser irregular e passar despercebido na EMG ou na biopsia muscular, especialmente se a amostra for pequena ou se um músculo clinicamente não afetado for biopsiado. Da mesma forma, um curto período de corticoterapia pode mascarar os achados. A orientação por ressonância magnética pode ajudar a identificar locais de alto rendimento para biopsia muscular.

| e-Tabela 393.5 | Classificação das miopatias inflamatórias ou imunes. |
|---|---|
| **IDIOPÁTICAS** | |
| Polimiosite | |
| Dermatomiosite | |
| Miosite com corpúsculos de inclusão | |
| Miopatia autoimune necrosante | |
| Sobreposição de síndromes com outras doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, poliarterite nodosa) | |
| Miopatia inflamatória com macrófagos abundantes | |
| Com necrose perifascicular (associada ao anticorpo anti-Jo-1) | |
| Sarcoidose e outras miosites granulomatosas | |
| Doença de Behçet | |
| Miopatias inflamatórias e eosinofilia | |
| Polimiosite eosinofílica | |
| Fasciite difusa com eosinofilia | |
| Miosite focal | |
| Miosite aguda benigna da infância | |
| Miosite ossificante | |
| **INFECCIOSAS** | |
| Bacterianas: *Staphylococcus aureus*, estreptococos, *Escherichia coli, Yersinia* spp., *Legionella* spp., gangrena gasosa (*Clostridium welchii*), miosite na hanseníase, doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) | |
| Virais: miosite aguda após *influenza* ou outras infecções virais (adenovírus, Vírus Coxsackie, Vírus ECHO, vírus parainfluenza, vírus Epstein-Barr, arbovírus, citomegalovírus), miopatias relacionadas a retrovírus (HIV, HTLV-1), hepatite B e C | |
| Parasitárias: triquinose (*Trichinella spiralis*), toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), cisticercose, sarcosporidiose, tripanossomíase (*Taenia solium*) | |
| Fúngicas: *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., esporotricose, actinomicose, histoplasmose | |

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTML-1 = vírus linfotrópico T humano. De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

As doenças sistêmicas associadas a miopatia inflamatória incluem polimiosite,[21] dermatomiosite, miosite com corpúsculos de inclusão[22] (ver Capítulo 253), lúpus eritematoso sistêmico (ver Capítulo 250), doença

mista do tecido conjuntivo (ver Capítulo 68), síndrome de Sjögren (ver Capítulo 252), artrite reumatoide (ver Capítulo 248) e sarcoidose (ver Capítulo 89). Doenças virais sistêmicas e outros microrganismos infecciosos (Tabela 393.8) frequentemente causam dor muscular e elevação do nível de CK, que raramente são condições clínicas importantes.

| Tabela 393.6 | Miopatias tóxicas. |
|---|---|
| **INFLAMATÓRIA** | |
| Cimetidina | |
| d-Penicilamina | |
| Procainamida | |
| L-Triptofano | |
| L-Dopa | |
| **NECROSANTE NÃO INFLAMATÓRIA OU VACUOLAR** | |
| Estatinas | |
| Cloroquina | |
| Colchicina | |
| Emetina | |
| Ácido ε-aminocaproico | |
| Labetalol | |
| Ciclosporina | |
| Tacrolimo | |
| Ácido isorretinoico (análogo da vitamina A) | |
| Vincristina | |
| Álcool etílico | |
| Inibidores de morte programada-1 (PD-1) | |
| **MITOCONDRIAL** | |
| Zidovudina | |
| **MIOTONIA** | |
| Ácido 2,4-d-clorofenoxilacético | |
| Ácido carboxílico antraceno-9 | |
| Agentes hipolipemiantes | |
| Cloroquina | |
| Ciclosporina | |
| **RABDOMIÓLISE E MIOGLOBINÚRIA** | |
| Estatinas | |
| Álcool etílico | |

| |
|---|
| Heroína |
| Anfetamina |
| Tolueno |
| Cocaína |
| Ácido ϵ-aminocaproico |
| Pentazocina |
| Fenciclidina |
| **HIPERTERMIA MALIGNA** |
| Halotano |
| Etileno |
| Éter dietílico |
| Metoxiflurano |
| Cloreto de etila |
| Tricloroetileno |
| Galamina |
| Succinilcolina |
| **PERDA DA MIOSINA** |
| Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes* |
| Glicocorticoides intravenosos* |
| **INDUZIDA POR CORTICOSTEROIDES** |

*No contexto de doença crítica.

Adaptada com revisão de Goldman L, Ausiello DA, eds. Cecil *Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

**Tabela 393.7** Critérios que auxiliam o diagnóstico de miopatias inflamatórias.

| CRITÉRIO | DERMATOMIOSITE | POLIMIOSITE | MIOPATIA NECROSANTE AUTOIMUNE | MIOSITE POR CORPÚSCULOS DE INCLUSÃO |
|---|---|---|---|---|
| Padrão de fraqueza muscular | Fraqueza proximal simétrica subaguda com lesão cutânea característica | Fraqueza proximal simétrica subaguda | Fraqueza proximal grave aguda ou subaguda | Início lento de fraqueza proximal e distal após os 50 anos; atrofia do músculo quadríceps femoral, dos músculos dos antebraços e dos músculos |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | faciais; quedas frequentes |
| Nível de creatinoquinase | Geralmente elevado, até 50 vezes | Elevado em até 50 vezes | Elevado mais de 50 vezes | Geralmente elevado em até 10 vezes |
| Autoanticorpos | Anti-MDA-5, anti-Mi-2; anti-TIF-1 e anti-NXP-2 em dermatomiosite associada a câncer | Anticorpos antissintetase associados a doença pulmonar intersticial, artrite e febre | Anti-SRP e anti-HMGCR | Anti-cN1A |
| Eletromiografia | Unidades miopáticas ativas e crônicas | Unidades miopáticas ativas e crônicas | Unidades miopáticas ativas | Unidades miopáticas ativas e crônicas |
| Ressonância magnética | Pode mostrar inflamação ativa | Pode mostrar inflamação ativa | Pode mostrar inflamação ativa | Mostra envolvimento seletivo de alguns músculos |
| Biopsia muscular | Inflamação perivascular, perimisial e perifascicular; fibras necróticas em infartos cuneiformes; atrofia perifascicular; capilares reduzidos | Células $CD8^+$ invadindo fibras saudáveis; expressão generalizada de antígeno MHC de classe I; sem vacúolos | Fibras necróticas com macrófagos; sem células $CD8^+$ ou vacúolos; depósitos de complemento nos capilares | Células $CD8^+$ invadindo fibras saudáveis; expressão generalizada de antígeno MHC de classe I; vacúolos autofágicos |

Anti-cN1A = anti-5'-nucleotidase 1A citosólica; anti-HMGCR = anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; anti-MDA-5 = antiproteína associada à diferenciação de melanoma-5; anti-NXP-2 = antiproteína da matriz nuclear 2; anti-SRP = antipartícula de reconhecimento de sinal; anti-TIF-1 = antifator intermediário transcricional 1; MHC = complexo principal de histocompatibilidade.
Adaptada de Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372:1734-1747.

**Tabela 393.8** Classificação de miopatias inflamatórias.

| **IDIOPÁTICAS** |
|---|
| Polimiosite |
| Dermatomiosite |
| Miosite com corpúsculos de inclusão |
| Síndromes sobrepostas a outras doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, |

| |
|---|
| poliarterite nodosa) |
| Sarcoidose e outras miosites granulomatosas |
| Doença de Behçet |
| Miopatias inflamatórias eosinofílicas |
| Polimiosite eosinofílica |
| Fasciite difusa com eosinofilia |
| Miosite focal |
| Miosite ossificante |
| **INFECCIOSAS** |
| Bacteriana: Staphylococcus aureus, estreptococos, Escherichia coli, Yersinia spp., Legionella spp., gangrena gasosa (Clostridium welchii), miosite na hanseníase, doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) |
| Viral: miosite aguda após *influenza* ou outras infecções virais (adenovírus, vírus Coxsackie, vírus ECHO, vírus parainfluenza, vírus Epstein-Barr, arbovírus, citomegalovírus), miopatias relacionadas a retrovírus (HIV, HTLV-1), hepatite B e C |
| Parasitárias: triquinose (*Trichinella spiralis*), toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), cisticercose, sarcosporidiose, tripanossomíase (*Taenia solium*) |
| Fúngica: *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., esporotricose, actinomicose, histoplasmose |

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTML-1 = vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1.

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

## Sarcopenia e perda muscular

A perda de massa muscular é comum em idosos (ver Capítulo 22), parcialmente relacionado a alterações hormonais e amplamente relacionado ao desuso. Pacientes em estado crítico perdem músculos rapidamente em razão da inatividade e da redução da síntese de proteínas;[23] a nutrição proteico-calórica tem algum potencial de retardar esse processo (ver Capítulo 103). A sarcopenia também é uma característica proeminente de muitos cânceres, insuficiência cardíaca em estágio terminal (ver Capítulo 52) e insuficiência renal (ver Capítulo 122) e transtornos alimentares (ver Capítulo 206).

### Recomendações de grau A


A1. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;87:2123-2131.

A2. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1489-1498.

A3. Silva MC, Magalhaes TA, Meira ZM, et al. Myocardial fibrosis progression in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:190-199.

A4. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1357-1365.

A5. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology*. 2016;86:1408-1416.

A6. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:321-332.

[a]N.R.T.: Ver https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/padrao_descritivo_medicamentos_saude_2ed.pdf

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bird TD, Smith CO. Clinical approach to the patient with neurogenetic disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:3-9.

1b. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394:2025-2038.

2. Schorling DC, Kirschner J, Bonnemann CG. Congenital muscular dystrophies and myopathies: an overview and update. *Neuropediatrics*. 2017;48:247-261.
3. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015;131:1590-1598.
4. Randeree L, Eslick GD. Eteplirsen for paediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: a pooled-analysis. *J Clin Neurosci*. 2018;49:1-6.
5. Bach JR. Noninvasive respiratory management of patients with neuromuscular disease. *Ann Rehabil Med*. 2017;41:519-538.
6. Nakamura A. Moving towards successful exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Genet*. 2017;62:871-876.
7. Long C, Amoasii L, Mireault AA, et al. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*. 2016;351:400-403.
8. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, et al. Clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy: a study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD global database. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4:293-306.
9. DeSimone AM, Pakula A, Lek A, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Compr Physiol*. 2017;7:1229-1279.
10. Wood L, Cordts I, Atalaia A, et al. The UK Myotonic Dystrophy Patient Registry: facilitating and accelerating clinical research. *J Neurol*. 2017;264:979-988.
11. Thornton CA, Wang E, Carrell EM. Myotonic dystrophy: approach to therapy. *Curr Opin Genet Dev*. 2017;44:135-140.
12. Mathis S, Tazir M, Magy L, et al. History and current difficulties in classifying inherited myopathies and muscular dystrophies. *J Neurol Sci*. 2018;384:50-54.
13. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57:522-530.
14. Ghaoui R, Sue CM. Movement disorders in mitochondrial disease. *J Neurol*. 2018;265:1230-1240.
15. Heighton JN, Brady LI, Newman MC, et al. Clinical and demographic features of chronic progressive external ophthalmoplegia in a large adult-onset cohort. *Mitochondrion*. 2019;44:15-19.
16. Simon L, Jolley SE, Molina PE. Alcoholic myopathy: pathophysiologic mechanisms and clinical implications. *Alcohol Res*. 2017;38:207-217.
17. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Statin-associated autoimmune myopathy: a systematic review of 100 cases. *J Clin Rheumatol*. 2017;23:149-154.

18. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018;60:219-223.
19. Domingo-Horne RM, Salajegheh MK. An approach to myopathy for the primary care clinician. *Am J Med*. 2018;131:237-243.
20. Meyer A, Sibilia J. Strategy for suspected myositis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:568-575.
21. Clark KEN, Isenberg DA. A review of inflammatory idiopathic myopathy focusing on polymyositis. *Eur J Neurol*. 2018;25:13-23.
22. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:632-638.
23. Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness. *Neurol Clin*. 2017;35:723-736.

# 394

# DISTÚRBIOS DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

AMELIA EVOLI E ANGELA VINCENT

## DEFINIÇÃO

A transmissão neuromuscular depende da liberação de acetilcolina das vesículas sinápticas que estão armazenadas nos botões terminais do axônio do nervo motor (Figura 394.1). A invasão da terminação nervosa motora pelo potencial de ação desencadeia a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando na liberação de acetilcolina dependente de $Ca^{2+}$ no espaço sináptico. A acetilcolina liga-se aos canais iônicos dependentes de acetilcolina (receptores de acetilcolina [AChRs]) na membrana pós-sináptica, levando à abertura desses canais e à despolarização local, o potencial da placa terminal. Se o potencial da placa terminal exceder o limiar crítico de disparo, os canais de sódio dependentes de voltagem (localizados na parte inferior das pregas pós-sinápticas) se abrem para gerar o potencial de ação muscular que se propaga ao longo da fibra muscular e ativa a contração muscular. A ação da acetilcolina é encerrada por sua dissociação dos AChRs, que se fecham espontaneamente após 1 a 4 milissegundos, hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinesterase e difusão da acetilcolina pela fenda sináptica. Enquanto isso, na terminação nervosa motora, os canais de cálcio dependentes de voltagem fecham-se espontaneamente e o potencial de membrana em repouso é restaurado através da abertura transitória dos canais de potássio dependentes de voltagem.

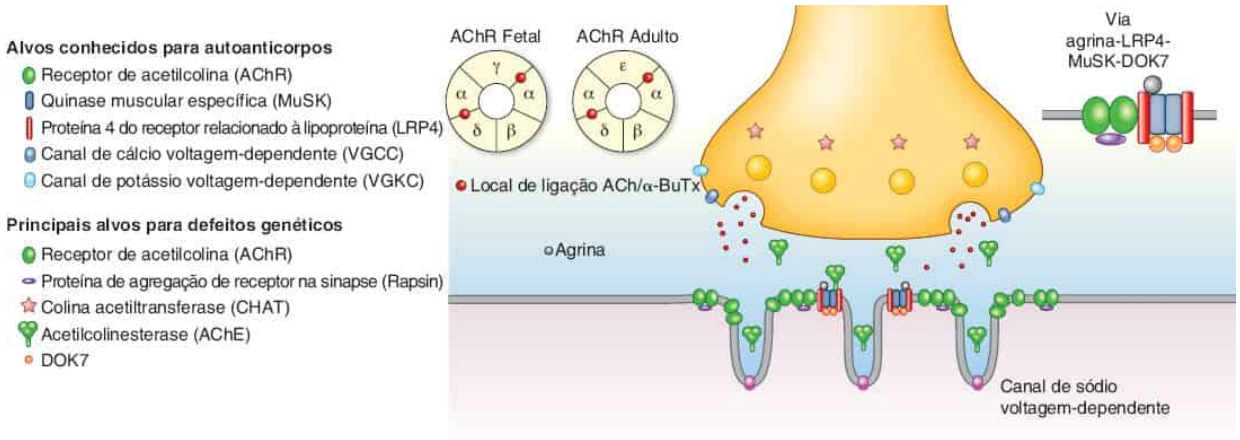


**FIGURA 394.1 Representação diagramática da junção neuromuscular, indicando os canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas associadas que são os alvos mais frequentes de doenças autoimunes (esquerda) ou mutações em doenças genéticas (direita).** O receptor de acetilcolina (ACh) (AChR) existe sob isoformas fetais e adultas, conforme ilustrado no canto superior esquerdo. A substituição da forma fetal pela forma adulta ocorre no final da gestação em humanos. O receptor relacionado à via agrina-proteína-4 do receptor relacionado à lipoproteína-quinase músculo-específica- *downstream* da quinase 7 (DOK7) associada com AChRs na membrana pós-sináptica está ilustrado no canto superior direito. α -BuTx = α-bungarotoxina, a toxina de cobra que se liga com alta especificidade aos dois locais de ligação da ACh nos AChRs.

O quanto a amplitude do potencial da placa terminal excede o limiar para ativação dos canais de sódio dependentes de voltagem é chamado de fator de segurança. Em indivíduos saudáveis, a amplitude diminui durante a atividade repetida, mas não abaixo desse limiar; assim, a transmissão neuromuscular não é comprometida. No entanto, se a amplitude de potencial de placa terminal for anormalmente baixa, pode ocorrer falha na transmissão neuromuscular. As causas incluem defeitos na liberação de acetilcolina, a resposta pós-sináptica à acetilcolina ou o número ou sensibilidade dos canais de sódio dependentes de voltagem. Alterações morfológicas nos componentes pré-sinápticos ou pós-sinápticos, ou na lâmina basal entre eles, também podem influenciar a eficácia da transmissão. Embora a miastenia *gravis* e algumas intoxicações neurotóxicas (ver Capítulo 104) sejam os distúrbios mais comuns da transmissão neuromuscular, várias síndromes miastênicas genéticas também devem ser consideradas (Tabela 394.1).

## DOENÇAS AUTOIMUNES

### Miastenia *gravis*

#### EPIDEMIOLOGIA

A miastenia é o distúrbio mais comum da transmissão neuromuscular, com uma prevalência de cerca de 15 por 100.000 nos países ocidentais.[1] Pessoas de todas as raças podem ser afetadas, e pode ocorrer em qualquer idade a partir do primeiro ano. Há um pequeno pico de incidência em mulheres na terceira década e um pico maior, a maioria do sexo masculino, em idades mais adiantadas. A incidência anual aumenta para cerca de 5 por 100.000 acima dos 70 anos. É importante, portanto, diferenciar a miastenia *gravis* de outras causas de fraqueza dos membros ou músculos bulbares em idosos. A miastenia *gravis* também é uma complicação da terapia com inibidores de *checkpoint* imunológico.[2]

A miastenia *gravis* é um distúrbio heterogêneo e pode ser dividida em diferentes subtipos; a frequência relativa dessas diferentes formas não é conhecida, mas as formas infantis relativamente leves são frequentes nos países asiáticos. A miastenia *gravis* neonatal, decorrente da transferência placentária de anticorpos maternos anti-AChR ou antiquinase muscular específica (MuSK), pode afetar até um em cada oito recém-nascidos cujas mães tenham miastenia *gravis*. A miastenia *gravis* autoimune tem de ser diferenciada das síndromes miastênicas congênitas, que são causadas por mutações genéticas.

#### BIOPATOLOGIA

##### Fisiopatologia

A miastenia *gravis* resulta de um defeito na transmissão neuromuscular. A resposta pós-sináptica à acetilcolina, o potencial de placa terminal, é reduzida de forma que o limiar para ativação do potencial de ação muscular não é atingido. Em uma placa terminal gravemente afetada, essa deficiência pode ocorrer no início da contração, porém é mais comum durante a atividade repetitiva, quando a liberação de acetilcolina diminui naturalmente. Esse fenômeno, que ocorre em muitas placas terminais de um músculo, é responsável pelo decréscimo na amplitude do potencial de ação muscular composto na estimulação nervosa repetitiva, um achado que é diagnóstico de um distúrbio da transmissão neuromuscular.

Na miastenia *gravis*, a redução dos potenciais de placa terminal é resultante da perda de AChRs na membrana pós-sináptica e da simplificação das dobras pós-sinápticas, que contêm os canais de sódio dependentes de voltagem. Na maioria dos pacientes, essas alterações são causadas por anticorpos contra os AChRs. A fisiopatologia em pacientes que apresentam anticorpos contra outras proteínas pós-sinápticas, como MuSK e a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 4 (LRP4), envolve vias intracelulares que são essenciais para a manutenção da junção neuromuscular e agrupamento de AChR. Como a maioria das sinapses, a junção neuromuscular é altamente regulada. Se o nervo for cortado, levando à perda da transmissão neuromuscular, o músculo responderá regulando positivamente a expressão de AChR que reverte para um fenótipo fetal (ver Figura 394.1). Alternativamente, se a atividade do músculo pós-sináptico diminuir, tanto o músculo quanto o nervo motor tentam compensar. Consequentemente, a síntese de AChRs na fibra muscular e a liberação de acetilcolina do nervo motor geralmente estão aumentadas na miastenia *gravis*.

## Patogênese

A miastenia *gravis* está associada a outras doenças autoimunes, mais frequentemente doenças da tireoide (ver Capítulo 213). Pacientes mais jovens com anticorpos anti-AChR apresentam prevalência elevada dos haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA)-B8 e -DR3, que costuma estar associado à autoimunidade. Os anticorpos anti-AChR são imunoglobulinas G (IgG), de alta afinidade, altamente específicos para o AChR humano nativo e atuam por meio de três mecanismos principais (Figura 394.2). No primeiro mecanismo, alguns anticorpos inibem diretamente a ligação da acetilcolina ao AChR, causando, assim, um bloqueio de função semelhante ao farmacológico. Em segundo lugar, em razão de sua divalência, os anticorpos podem se ligar simultaneamente a dois AChRs adjacentes, por meio das subunidades α que estão presentes em duplicata em cada receptor, para formar complexos AChR-anticorpo que são internalizados e degradados, levando à perda de AChRs. Terceiro, a maioria dos anticorpos são da subclasse IgG1 que se ligam e ativam o complemento. O resultado é a ativação do complexo de ataque à membrana com destruição da membrana pós-sináptica e dano morfológico. Esses efeitos são estritamente limitados à junção neuromuscular; o restante da fibra muscular está essencialmente normal.

**Tabela 394.1** Distúrbios da transmissão neuromuscular.

| DOENÇAS | ALVO | BIOPATOLOGIA |
|---|---|---|
| **AUTOIMUNES** | | |
| Miastenia *gravis* | AChRs | Anticorpos anti-AChR em 85% reduzem o número de AChR e a amplitude de EPP |
| | MuSK | Anticorpos anti-MuSK em 5 a 8% reduzem a ligação de MuSK-LRP4 |
| | LRP4 | Anticorpos anti-LRP4 em uma pequena proporção de pacientes reduzem a ligação LRP4-agrina |
| Miastenia neonatal transitória | AChRs, MuSK | Anticorpos maternos desencadeiam a doença transitória em neonatos |
| Artrogripose | AChR fetal | Anticorpos maternos que inibem a função de AChR fetal desencadeiam paralisia do feto no útero, levando a múltiplas contraturas articulares |
| Síndrome miastênica de Lambert-Eaton | VGCCs | Anticorpos anti-VGCC em 90% reduzem os números de VGCC, liberação de ACh e amplitude de EPP |
| Neuromiotonia adquirida | Complexo VGKC | Anticorpos anticomplexo VGKC (principalmente CASPR2) em 40% levam a liberação aumentada e espontânea de ACh |
| **GENÉTICAS** | | |
| Pré-sináptica | ChAT, ChT, SYT2, SNAP25 | Diferentes mutações (principalmente recessivas) reduzem a liberação de acetilcolina. Mutações ChAT são as mais comuns |
| Sináptica | ColQ, laminina β2 | Mutações na cauda de colágeno (*COLQ*) que ancora AChE na junção neuromuscular causam ausência de AChE |
| | | Mutações raras de LAMB2 reduzem a liberação de ACh e a amplitude do EP |

| | | |
|---|---|---|
| | AChR | Mutações recessivas em subunidades AChR (principalmente na subunidade ϵ) causam expressão reduzida de AChR |
| Pós-sináptica | AChR | Mutações dominantes ou recessivas em subunidades AChR causam defeitos cinéticos – síndromes de canal "lento" e "rápido" |
| | $Na_v1.4$ | As mutações do canal de sódio SCN4A reduzem a excitabilidade da fibra muscular |
| Defeitos no desenvolvimento e na manutenção da placa terminal | Rapsina, DOK7, agrina, MuSK, LRP4 | Mutações recessivas causam alterações estruturais da placa terminal. Defeitos em DOK7 e rapsina são os mais comuns |
| Defeitos de glicosilação | GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14 | Mutações recessivas causam defeitos de glicosilação das proteínas da placa terminal. O defeito em GFPT1 é o mais comum |
| Artrogripose, pterígio múltiplo, síndrome de Escobar | Rapsina, AChR subunidades δ e γ, DOK7, MuSK, GFPT1 | Mutações recessivas causam um defeito pré-natal da transmissão neuromuscular com acinesia fetal |
| **NEUROTÓXICAS** | | |
| Botulismo | Proteínas SNARE (receptor SNAP) | A toxina botulínica ganha entrada no nervo motor pré-sináptico e cliva as proteínas envolvidas no mecanismo de liberação de ACh |
| Envenenamento após picadas de cobras, aranhas, escorpiões etc. | Diversos locais de ação | Neurotoxinas específicas para VGCCs, VGKCs, AChE, AChRs, canais de sódio dependentes de voltagem e outros alvos são frequentes em muitos venenos de animais e geralmente inibem a função |
| Fármacos e inseticidas | Diversos locais de ação | Relaxantes musculares e outros fármacos<br>Muitos antibióticos e medicamentos relacionados à quinina podem alterar a transmissão neuromuscular em altas doses<br>Os organofosforados bloqueiam a AChE e têm ações agudas e crônicas complicadas |

AChE = acetilcolinesterase; AChR = receptor de acetilcolina; ALG2 = alfa-1,3-manosiltransferase; ALG14 = subunidade de difosfato de uridina-*N*-acetilglicosaminiltransferase; CASPR2 = proteína 2 associada à contactina; ChAT = colina acetiltransferase; ChT = transportador de colina de alta afinidade 1; ColQ = cauda semelhante ao colágeno da acetilcolinesterase; DOK7 = *downstream* da quinase 7; DPAGT1 = dolicil-fosfato *N*-acetilglicosaminafosfotransferase 1; EPP = potencial da placa terminal; GMPPB = guanosina difosfato manose pirofosforilase B; GFPT1 = glutamina frutose-6-fosfato transaminase; LRP4 = proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; MuSK = quinase específica do músculo; $Na_v1.4$ = canal de sódio do músculo; SCN4A = subunidade alfa 4 do canal de sódio controlado por voltagem; SNAP25 = proteína 25 associada ao nervo sinaptossomal; SYT2 = sinaptotagmina 2; VGCC = canal de cálcio controlado por voltagem; complexo VGKC = canal de potássio controlado por voltagem e proteínas associadas.

A produção de anticorpos específicos exige linfócitos T auxiliares que reconhecem epítopos do AChR. Acredita-se que o timo, que geralmente se apresenta anormal na miastenia, tenha um papel relevante na resposta

imune. Em pacientes com doença de início precoce, o timo costuma ser o local de hiperplasia folicular, com infiltrados de linfócitos T e B em uma medula expandida. Esses infiltrados, que são muito semelhantes aos centros germinativos encontrados nos linfonodos, contêm linfócitos B que expressam imunoglobulinas de superfície específicas para AChRs e plasmócitos que sintetizam anticorpos anti-AChR. Na medula do timo, as células "mioides" semelhantes a fibras musculares apresentam AChRs em sua superfície, tanto em indivíduos normais quanto com miastenia; essas células podem ser um alvo inicial do complemento e dos anticorpos, proporcionando, assim, o estímulo antigênico responsável pela formação crônica do centro germinativo e uma proporção da produção de anticorpos.

Na miastenia *gravis* de início tardio e em pacientes com anticorpos anti-MuSK, o timo geralmente se apresenta normal para a idade. No entanto, alguns pacientes sem anticorpos anti-AChR ou MuSK em ensaios padrão apresentam hiperplasia tímica e anticorpos que se ligam a AChRs fortemente agrupados em células transfectadas.

Os timomas, que são tumores de células epiteliais, ocorrem em 10 a 15% dos pacientes com miastenia e quase sempre estão associados a anticorpos antiAChR. Os timomas associados à miastenia *gravis* correspondem principalmente aos tipos B1 e B2 da Organização Mundial da Saúde e são caracterizados por timopoese ativa (ou seja, a capacidade de promover a maturação e exportação de células T). As células epiteliais do timoma expressam antígenos musculares e subunidades do AChR, e acredita-se que sejam responsáveis pela seleção negativa defeituosa, resultando, assim, na exportação periférica de linfócitos T autorreativos. Raramente, a miastenia *gravis* surge após a remoção de um timoma.

Cerca de 40% dos pacientes negativos para anticorpos anti-AChR têm anticorpos contra MuSK. MuSK é ativada por agrina secretada pelo nervo por meio de seu correceptor LRP4. A fosforilação e a dimerização de MuSK induzem uma cascata de sinalização intracelular que leva ao agrupamento AChR. Em modelos animais, os anticorpos anti-MuSK causam perda de AChR e redução das dobras pós-sinápticas, bem como uma falta de aumento pré-sináptico compensatório na liberação de acetilcolina. Os anticorpos anti-MuSK, que são predominantemente IgG4, atuam principalmente por meio de interferência direta com a ligação de MuSK-LRP4, mas os anticorpos anti-MuSK IgG1, 2 e 3 coexistem e podem desempenhar um papel adicional.

Por último, um pequeno número de pacientes negativos para anticorpos anti-AChR e MuSK apresentam anticorpos séricos contra LRP4. Os anticorpos anti-LRP4 podem interferir na ligação LRP4-agrina e reduzir o agrupamento AChR *in vitro*.

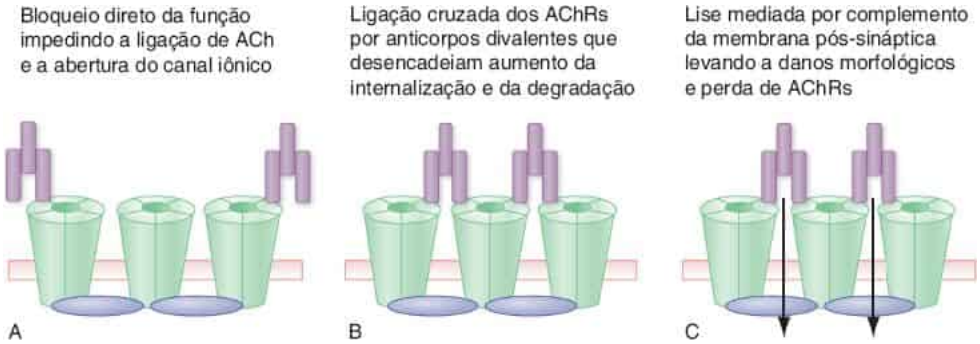


**FIGURA 394.2 Efeitos dos anticorpos contra o receptor da acetilcolina (AChR).** Na miastenia *gravis*, a lise dependente do complemento é, provavelmente, o mecanismo geral mais importante. Curiosamente, não há evidências de mecanismos dependentes de complemento na síndrome miastênica de Lambert-Eaton ou na neuromiotonia adquirida, na qual ligação cruzada dos respectivos canais iônicos com internalização aumentada parece ser o mecanismo principal.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A miastenia *gravis* apresenta-se clinicamente com fraqueza muscular indolor que aumenta com atividade muscular e melhora após o repouso. Em muitos pacientes, a fraqueza se inicia nos músculos oculares, resultando em visão dupla e ptose (pálpebras caídas). Em outros, pode afetar primeiro os músculos bulbares ou os músculos dos membros (Figura 394.3). Praticamente qualquer músculo esquelético pode ser acometido à medida que a doença

progride. Normalmente, a fraqueza varia em distribuição e gravidade de um dia para outro ou de uma semana para outra, e costuma piorar à noite. Pode aparecer primeiro após uma infecção. A fraqueza estabelecida pode aumentar com ansiedade, infecção ou período menstrual.

A ptose, que frequentemente é assimétrica, e a diplopia podem ser inicialmente transitórias e notadas pela primeira vez durante a condução de um veículo, por exemplo. A gravidade pode variar de ptose unilateral leve ou diplopia mínima até ptose bilateral grave combinada com oftalmoplegia quase completa. Os sintomas bulbares incluem fraqueza dos músculos faciais com dificuldade em fechar os olhos e um sorriso com "rosnado", dificuldade em mastigar, fala anasalada ou arrastada que pode deteriorar-se visivelmente à medida que a fala continua, dificuldade de engolir, às vezes associada a regurgitação nasal de líquido, movimentos reduzidos da língua, e queda da cabeça relacionada à fraqueza no pescoço.

O envolvimento dos músculos dos membros é comum, e os músculos proximais geralmente são mais acometidos do que os distais. A fraqueza dos membros inferiores pode levar a quedas ao caminhar e pode ser mal interpretada como um distúrbio funcional (psicogênico). Fraqueza na extensão do cotovelo e abdução dos dedos das mãos pode ser proeminente. Por outro lado, a dorsiflexão do tornozelo raramente é afetada, exceto na doença grave. A disfunção respiratória é menos comum, mas pode ser fatal, especialmente se associada à disfagia. O envolvimento seletivo do diafragma pode desencadear dispneia significativa no decúbito dorsal. Atrofia é incomum, mas pode afetar os músculos faciais e a língua, por exemplo, em doenças de longa data. Os reflexos tendinosos são, tipicamente vigorosos. Os distúrbios da bexiga são raros e sintomas sensitivos não ocorrem.

## Subtipos de miastenia *gravis*

Vários subgrupos podem ser distinguidos com base em critérios clínicos e patológicos e podem ajudar a orientar o tratamento.

### *Miastenia* gravis *ocular*

A miastenia *gravis* ocular está confinada aos músculos extraoculares; se permanecer localizada por pelo menos 2 anos, a generalização subsequente é improvável. Os níveis de anticorpos anti-AChR geralmente são baixos e indetectáveis em cerca de 50% dos pacientes. Este subgrupo raramente está associado a um timoma. A junção neuromuscular dos músculos oculares exibe diferenças estruturais e fisiológicas em comparação com os músculos apendiculares. A fraqueza ocular é, com frequência, a manifestação inicial não apenas na miastenia *gravis*, mas também no envenenamento por neurotoxina, por exemplo, botulismo (ver Capítulo 280). Assim, fatores fisiológicos ou acessibilidade das junções neuromusculares dos músculos oculares a fatores circulantes podem torná-los particularmente vulneráveis aos anticorpos na miastenia *gravis*.

**FIGURA 394.3 Fraqueza muscular ocular e facial evidente em uma jovem com miastenia *gravis*.**

### *Miastenia* gravis *generalizada com anticorpos contra receptores de acetilcolina*

Entre os pacientes com doença generalizada e anticorpos anti-AChR, há três subgrupos clínicos.[3] A miastenia *gravis* de início precoce é mais frequente em mulheres e se associa fortemente a HLA-A1, -B8, -DR3 e com hiperplasia tímica. Os títulos de anticorpos anti-AChR geralmente são altos e declinam em vários graus após tratamentos bem-sucedidos, incluindo timectomia.

A miastenia *gravis* de início tardio está se tornando cada vez mais comum com o envelhecimento da população e, quando associada à fraqueza bulbar, pode ser confundida com esclerose lateral amiotrófica (ver Capítulo 391) ou doença cerebrovascular do tronco encefálico. Entre os pacientes mais velhos, os homens são mais frequentemente afetados.

A miastenia *gravis* associada ao timoma é uma distinção importante porque a timectomia ou outra terapia específica para o tumor é necessária. A maioria dos pacientes com timomas e miastenia *gravis* apresenta idade entre 40 e 60 anos.

### *Miastenia* gravis *com anticorpos contra quinase músculo-específica*

Cerca de 15% dos pacientes com miastenia com sintomas generalizados não apresentam anticorpos anti-AChR detectáveis. Até 40% desses pacientes apresentam anticorpos contra MuSK. Os anticorpos anti-MuSK estão ausentes ou são muito raros em pacientes que têm anticorpos anti-AChR e em pacientes com sintomas oculares persistentes. Em comparação com a miastenia *gravis* típica, a doença com anticorpos anti-MuSK positiva é caracterizada por alta prevalência em mulheres mais jovens, fraqueza predominante nos músculos bulbares, pescoço e respiratórios e atrofia muscular facial e lingual mais frequente. Não há evidências de um papel patogênico do timo em pacientes com anticorpos anti-MuSK.

### *Miastenia* gravis *sem anticorpos contra o receptor de acetilcolina nem contra quinase músculo-específica*

Alguns pacientes com hiperplasia tímica e uma boa resposta ao tratamento, incluindo timectomia, podem apresentar anticorpos que se ligam apenas aos AChRs agrupados em células que expressam AChR. Alguns indivíduos, geralmente afetados com doença leve, apresentam anticorpos anti-LRP4 com patologia tímica obscura.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, teste sorológico para anticorpos específicos, eletromiografia (EMG) e, se a dúvida ainda persistir ou se não houver instalações especializadas disponíveis, a resposta clínica à medicação anticolinesterásica (Tabela 394.2).[4] Um exame de imagem do mediastino é necessário para excluir o timoma, especialmente em pacientes com anticorpos anti-AChR.

Se não houver anticorpos anti-AChR, especialmente em pacientes com sintomas generalizados, recomenda-se a realização do teste para anticorpos anti-MuSK. Os anticorpos anti-AChR e anti-MuSK são muito específicos, e sua detecção em pacientes sintomáticos confirma o diagnóstico.[5] Ainda não se sabe se o teste para anticorpos contra LRP4 ou "AChR agrupados", que são realizados apenas em centros especializados, melhorará o diagnóstico de miastenia.

A anormalidade eletrofisiológica é um decréscimo anormalmente grande (> 10%) na amplitude do potencial de ação muscular composto à estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência (3 Hz) ou *jitter* aumentado na EMG de fibra única. Em pacientes com anticorpos contra MuSK, as anormalidades na EMG podem ser detectadas apenas nos músculos faciais. Essas alterações da EMG não são específicas para miastenia *gravis*, mas podem ocorrer em qualquer distúrbio que interfira na transmissão neuromuscular.

A administração intravenosa de até 10 mg de edrofônio (Tensilon®), um inibidor da colinesterase de ação curta, melhora temporariamente a fraqueza miastênica, mas requer um ambiente médico adequado, incluindo instalações de reanimação e a disponibilidade de atropina, em razão do risco de uma reação colinérgica grave, incluindo síncope. Um teste farmacológico alternativo em adultos é uma dose única de neostigmina subcutânea ou intramuscular (1 a 2,5 mg) ou de piridostigmina oral (60 mg). A administração de inibidores da colinesterase deve ser precedida pela administração de um placebo e apenas respostas claras e objetivas devem ser consideradas positivas.

| Tabela 394.2 | Avaliação diagnóstica (excluindo neuromiotonia). | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **AChR MG** | **MuSK MG** | **LRP4-MG SN-MG** | **MG NEONATAL** | **LEMS** | **CMS** | **Bo** |
| Início ao nascimento, recuperação da força muscular em 2 meses | − | − | − | + | − | Mutações da subunidade γ do AChR, gravidade variável | − |
| Início ao nascimento com artrogripose | − | − | − | + | − | Rapsina, AChR subunidade δ, DOK7, mutações MuSK | − |
| Início em < 1 ano e persistente | − | − | − | − | − | Qualquer SMC<br>DOK7, deficiência de rapsina e SCL podem se manifestar posteriormente | + |
| Apneia infantil | − | − | − | +/− | − | Síndrome do canal rápido, mutações em rapsina, ChAT, CHT | |
| Ac anti-AChR positivo | + | − | − | +/− | − | − | − |
| Ac anti-MuSK positivo | − | + | − | +/− | − | − | − |
| Ac anti-VGCC positivo | − | − | − | − | + | − | − |
| Diminuição de EMG > 10% | + | +/− | +/− | + | + | + | +/− |
| *Jitter* aumentado em EMG de fibra única | + | +<br>Especialmente músculos da face | + | + | + | + | + |
| Potenciação pós-tetânica | − | − | − | − | + | − | + |
| Resposta do | + | − | + | + | Muitas | Exceto mutações | +/− |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| inibidor de AChE | | | | | vezes fraca | SCS, COLQ ou DOK7 | |
| Timoma | +/− | − | − | − | − | − | − |

Ac = anticorpo; AChE = acetilcolinesterase; AChR = receptor de acetilcolina; BoTx = botulismo; ChAT = colina acetiltransferase; ChT = transportador de colina de alta afinidade 1; DOK7 = *downstream* da quinase 7; EMG = eletromiografia; LEMS = síndrome miastênica de Lambert-Eaton; LRP4 = proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; MG = miastenia *gravis*; MM = miopatia mitocondrial; MuSK = quinase específica do músculo; SCL = síndrome do canal lento; SMC = síndromes miastênicas congênitas; SN = soronegativo para anticorpos AChR e MuSK; VGCC = canal de cálcio controlado por voltagem.

## Diagnóstico diferencial

As síndromes miastênicas congênitas (ver adiante) devem ser consideradas em pacientes que apresentam evidências clínicas e EMG de miastenia, mas são negativos nos testes de anticorpos. A síndrome miastênica de Lambert-Eaton quase sempre começa com dificuldade para andar; os sintomas oculares são raros, e testes laboratoriais específicos estão disponíveis (ver mais adiante). O envolvimento do músculo ocular que caracteriza a síndrome de Miller-Fisher é de início mais rápido do que o normal na miastenia *gravis* e está associado aos anticorpos GQ1b (ver Capítulo 392). A miopatia mitocondrial pode mostrar sinais semelhantes aos da miastenia *gravis* (p. ex., ptose assimétrica e limitação dos movimentos oculares), e pode haver *jitter* aumentado na EMG de fibra única, mas esta condição e a distrofia oculofaríngea podem ser diferenciadas da miastenia *gravis* pela fraqueza não flutuante e pela biopsia muscular (ver Capítulo 393). Na neurastenia e na síndrome da fadiga crônica (ver Capítulo 258), os exames laboratoriais para miastenia *gravis* são negativos.

## TRATAMENTO

A maioria dos pacientes que apresentam anticorpos anti-AChR responde à piridostigmina oral, 30 a 60 mg, 4 ou 5 vezes/dia; em pacientes com doença leve, essa dose controla adequadamente os sintomas. Doses acima de 90 mg podem causar efeitos adversos gastrintestinais, cólicas abdominais e diarreia, que podem ser controladas com brometo de propantelina oral, 15 mg, ou loperamida, 2 mg. Pacientes com anticorpos anti-MuSK geralmente apresentam uma resposta insatisfatória. Em alguns desses pacientes, a piridostigmina, mesmo em doses baixas, pode aumentar a fraqueza e causar efeitos adversos nicotínicos (cãibras musculares e fasciculações difusas).

### Miastenia *gravis* neonatal

A piridostigmina, 3 a 5 mg, pode ser administrada a cada 4 horas até cerca de uma hora antes da alimentação. Pode ser necessário monitoramento próximo e suporte respiratório em uma unidade especial.

### Miastenia ocular

A diplopia às vezes é aliviada pelo uso de prismas. Os sintomas oculares que respondem de forma incompleta à piridostigmina geralmente melhoram com terapia de prednisona em baixas doses (p. ex., 5 mg em dias alternados) aumentando em 5 mg em intervalos semanais até que os sintomas sejam completamente controlados ou até que uma dose máxima (p. ex., 1 mg/kg) seja alcançada. Quando a remissão for estabelecida, a dose poderá ser reduzida lentamente (p. ex., em 5 mg a cada 2 semanas) até a recidiva dos sintomas e, em seguida, ajustada para cima para definir a dose mínima efetiva. A suspensão total da prednisona geralmente é acompanhada por uma recidiva sintomática. A timectomia não é considerada benéfica para miastenia *gravis* ocular não timomatosa. Em pacientes que não respondem adequadamente à prednisona ou que são intolerantes ao medicamento, a adição de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg de peso corporal) ou cirurgia do músculo ocular é uma opção. No entanto, o diagnóstico deve ser questionado em pacientes que não apresentam melhora com o tratamento com prednisona em altas doses.

### Timoma

O timoma geralmente representa uma indicação de cirurgia, mas a remoção do tumor raramente melhora a fraqueza muscular. Se o tumor for localmente invasivo, radioterapia pós-operatória será

indicada. Se a disseminação do tumor for mais extensa, a quimioterapia com regimes contendo cisplatina poderá ser considerada. A miastenia *gravis* associada ao timoma geralmente é grave, e a maioria dos pacientes precisa de tratamento imunossupressor a longo prazo.

**Miastenia *gravis* generalizada não timomatosa**

A infusão de imunoglobulina e plasmaférese são igualmente eficazes para fornecer melhora a curto prazo, geralmente persistindo em 4 a 6 semanas, e podem ser usadas na preparação para timectomia para cobrir o início da terapia com prednisona ou para controlar as exacerbações da doença. Uma infusão de imunoglobulina de 1 g/kg administrada apenas no dia 1 é tão eficaz quanto 1 g/kg administrado no dia 1 e novamente no dia 2.[A1] Em razão dos benefícios de curta duração dessas terapias, elas têm de ser acompanhadas por tratamento imunossupressor adicional.

Quando os sintomas generalizados são controlados de forma inadequada pela piridostigmina, a timectomia melhora os sintomas e reduz a necessidade de corticosteroides e de medicamentos imunossupressores em pacientes com idade entre 18 e 65 anos com miastenia *gravis* generalizada não timomatosa com menos de 5 anos de duração.[A2,A3] Em comparação, a timectomia não é benéfica em pacientes com anticorpos anti-MuSK e nos quais o timo geralmente está normal para a idade. Como regra geral, a timectomia, mesmo na presença de um timoma, nunca deve ser um tratamento de emergência, mas deve ser adiada até que um controle estável dos sintomas miastênicos seja alcançado.

A terapia imunossupressora com prednisona geralmente é administrada nas fases iniciais do tratamento em razão de seu efeito de curta latência. A maioria dos pacientes responde à prednisona em dias alternados, iniciada com uma dose baixa (p. ex., 10 mg em dias alternados) sendo aumentada para 5 a 10 mg por dose até 1,0 a 1,5 mg/kg. Como o início da prednisona pode exacerbar temporariamente a doença, os pacientes geralmente são mais bem tratados no hospital, especialmente se apresentarem envolvimento bulbar ou dos músculos respiratórios. Quando a remissão é estabelecida, a dose pode ser reduzida em 5 a 10 mg a cada 2 semanas (ou mais lentamente) até a dose mínima efetiva. O tratamento profilático para a osteoporose (ver Capítulo 230) e o acompanhamento cuidadoso para outros efeitos adversos são obrigatórios em todos os pacientes.

Para o tratamento a longo prazo, a medicação imunossupressora é necessária em pacientes que não respondem satisfatoriamente à prednisona ou que precisam de altas doses de manutenção.[6] Como esses agentes apresentam um longo período de latência de efeito, eles geralmente são combinados com prednisona (ver anteriormente) durante o tratamento inicial e então usados como monoterapia se os esteroides puderem ser suspensos ou se forem contraindicados. Azatioprina (2,5 mg/kg/dia) é o tratamento preferencial; em comparação com a prednisona isolada, o tratamento combinado é mais bem tolerado e associado a menos recidivas. A ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) é eficaz como monoterapia ou combinada com corticosteroides e é usada como imunossupressor de segunda ou terceira escolha. Embora a eficácia do micofenolato de mofetila associado à prednisona seja questionada, esse agente na dose padrão de 2.000 mg/dia é usado em pacientes que não respondem ou são intolerantes à azatioprina. O tacrolimo é considerado um imunossupressor de terceira linha. [A4] Metotrexato (5 a 15 mg/semana) mostrou eficácia variável como agente poupador de esteroides.[A5] Quando a remissão for alcançada, as doses desses agentes podem ser reduzidas lenta e cuidadosamente; a retirada completa é provavelmente seguida de recidiva.

Ciclofosfamida intravenosa em alta dose (500 mg/m$^2$/mensal) e rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico que esgota as células B circulantes (geralmente administrado a 375 mg/m$^2$/1 vez/semana durante 4 semanas consecutivas),[7] foram usados com sucesso em pacientes com doença refratária.[8] Em um estudo randomizado, eculizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a C5 para prevenir a ativação do complemento, administrado como 1.200 mg IV a cada 2 semanas) também foi eficaz em pacientes positivos para anticorpos anti-AChR com doença refratária.[A6] Em um pequeno ensaio randomizado, efgartigimod, um fragmento Fc de IgG1 antirreceptor Fc neonatal (10 mg/kg em cada uma das quatro doses semanais), foi eficaz.[A6b]

## PROGNÓSTICO

O uso crescente de terapias imunossupressoras, juntamente com os avanços nos cuidados intensivos, melhorou muito o prognóstico da miastenia *gravis*. Pacientes com crise miastênica apresentam alto risco de recorrências,[9] mas muitos pacientes alcançam o controle ideal dos sintomas com uma expectativa de vida normal. O prognóstico é pior, no entanto, em pacientes com timoma invasivo, que apresentam uma sobrevida de 5 anos de cerca de 80%, ou com carcinomas tímicos invasivos, cuja taxa de sobrevida de 5 anos é de apenas cerca de 40%.

# Síndrome miastênica de Lambert-Eaton

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton, uma doença rara[10] que afeta todas as raças, pode ocorrer nas formas paraneoplásica e não paraneoplásica. A incidência da forma paraneoplásica é maior, mas sua menor sobrevida resulta em prevalência semelhante dos dois tipos. O tumor associado geralmente é um câncer de pulmão de pequenas células (cerca de 2% dos pacientes com câncer de pulmão de pequenas células desenvolvem síndrome miastênica de Lambert-Eaton) e, mais raramente, linfoma. A forma não paraneoplásica associa-se a HLA-A1, -B8 e -DR3, como na miastenia *gravis* de início precoce.

## BIOPATOLOGIA

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton é um distúrbio pré-sináptico mediado por anticorpos, caracterizado por um número reduzido de quanta (vesículas) de acetilcolina liberadas por cada impulso nervoso. Os potenciais de placa terminal registrados em biopsias de músculos intercostais são, consequentemente, muito reduzidos em amplitude. Durante a estimulação nervosa repetitiva de alta frequência, a amplitude do potencial da placa terminal aumenta, provavelmente porque o acúmulo de cálcio na terminação nervosa motora leva ao aumento da liberação de acetilcolina. Estudos de microscopia eletrônica de fratura por congelamento de terminações nervosas motoras mostram que as partículas da "zona ativa", que correspondem aos canais de cálcio dependentes de voltagem, estão reduzidas em número, bem como desorganizadas. Os anticorpos na síndrome miastênica de Lambert-Eaton ligam-se a terminação nervosa pré-sináptica nos locais de liberação da acetilcolina e parecem agir principalmente por meio da ligação cruzada dos canais de cálcio dependentes de voltagem, levando, assim, a sua agregação e internalização. Os anticorpos também interferem na liberação do transmissor dos neurônios simpáticos e parassimpáticos pós-ganglionares em camundongos injetados, fornecendo uma explicação para a disfunção autônoma observada em muitos pacientes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quase todos os pacientes apresentam dificuldade de marcha,[11] exibindo uma oscilação característica. Fraqueza nos músculos oculares, bulbares e respiratórios é menos comum do que na miastenia *gravis*. A fraqueza afeta predominantemente os músculos proximais, que podem exibir aumento de força durante os primeiros segundos de uma contração máxima. Os reflexos estão ausentes ou deprimidos, mas podem aumentar após 10 segundos de contração máxima muscular (potencialização pós-tetânica). Sintomas autônomos, como boca seca, constipação intestinal e disfunção erétil, estão presentes na maioria dos pacientes. A ataxia cerebelar pode estar presente, geralmente associada ao câncer de pulmão de pequenas células (ver Capítulo 182). Pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton não paraneoplásica podem ter outras doenças autoimunes, notadamente o vitiligo.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, em um teste positivo para anticorpos contra o canal de cálcio controlado por voltagem séricos e nos achados EMG característicos (ver Tabela 394.2). Anticorpos específicos para o subtipo α1A (P/Q) de canais de cálcio dependentes de voltagem são encontrados em 90% dos pacientes, com e sem câncer de pulmão de pequenas células. Os pacientes podem não responder de forma convincente ao edrofônio intravenoso. Na EMG, a amplitude do potencial de ação muscular composto em repouso é reduzida; diminui ainda mais durante a estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência, mas aumenta em mais de 100% imediatamente após 10 segundos de contração voluntária do músculo ou durante a estimulação nervosa de alta

frequência (40 Hz).[12] A EMG de fibra única é menos específica, porque um *jitter* aumentado não distingue miastenia *gravis* de síndrome miastênica de Lambert-Eaton. Após o diagnóstico, uma extensa pesquisa de doença maligna é necessária. Todos os pacientes devem ser submetidos a tomografia computadorizada de tórax e tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET). Se o rastreamento do tumor for negativo, deve ser repetido periodicamente por pelo menos 2 anos após o início dos sintomas neurológicos.

### Diagnóstico diferencial

O envenenamento botulínico (ver Capítulo 280) causa bloqueio da liberação do transmissor pré-sináptico na junção neuromuscular, bem como alterações na EMG semelhantes às da síndrome miastênica de Lambert-Eaton. O botulismo é detectado pelo achado da toxina no soro ou da bactéria *Clostridium botulinum* na ferida ou nas fezes. As doenças musculares (ver Capítulo 393) podem mimetizar a síndrome miastênica de Lambert-Eaton clinicamente, mas não ocorrem alterações autônomas e os achados de EMG são diferentes.

**TRATAMENTO**

A plasmaférese e a imunoglobulina intravenosa (1 g/kg por 2 dias) podem induzir uma resposta rápida em pacientes com doença aguda. O tratamento sintomático baseia-se no uso de 3,4-diaminopiridina (10 a 20 mg, 4 vezes/dia). Tanto a forma básica quanto a versão fosfatada do fármaco, que foi licenciada na Europa, são eficazes.[A7,A8] O tratamento imunossupressor com prednisona e azatioprina pode ser necessário em pacientes com fraqueza grave, usando doses semelhantes às prescritas para miastenia *gravis*. O rituximabe foi usado em poucos pacientes com fraqueza grave. Na forma paraneoplásica, o tratamento específico do tumor frequentemente leva à melhora do distúrbio neurológico.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico depende principalmente da doença maligna associada. Pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton paraneoplásica tendem a apresentar uma doença progressiva e resposta menos satisfatória ao tratamento.

# NEUROMIOTONIA ADQUIRIDA

## DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A neuromiotonia, ou síndrome de Isaacs, é um distúrbio raro caracterizado principalmente por mioquimia (contrações musculares ondulantes espontâneas) que pode ser intermitente ou contínua e pode estar presente durante o sono ou anestesia geral. Resulta da hiperexcitabilidade dos nervos motores. Uma variante mais branda, a síndrome da cãibra-fasciculação, é mais comum.

## BIOPATOLOGIA

A neuromiotonia pode estar associada a outras doenças autoimunes ou outros autoanticorpos, e a análise do líquido cefalorraquidiano pode identificar bandas oligoclonais. Em cerca de 15% dos pacientes, é um distúrbio paraneoplásico, geralmente associado ao timoma e, mais raramente, ao câncer de pulmão. Ocasionalmente, a neuromiotonia ocorre após infecção ou reações alérgicas e pode melhorar espontaneamente em semanas a meses nesses casos.

Na neuromiotonia, a hiperexcitabilidade do nervo periférico é causada pela disfunção do canal de potássio dependente de voltagem (Kv1), cuja ativação, em milissegundos da despolarização do nervo, limita o pós-potencial despolarizante e evita a geração de descargas repetitivas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica é variável: rigidez muscular, cãibras, mioquimia, fasciculações, pseudomiotonia (p. ex., falha em relaxar após a primeira contração) e fraqueza. O aumento da transpiração é comum. Na síndrome cãibra-fasciculação, os sintomas são mais leves e, em sua maioria, induzidos pelo esforço físico. Alguns pacientes apresentam sintomas sensitivos, incluindo dor do tipo neuropática ou parestesias menos graves, disestesia e dormência, e alguns têm sinais autônomos e do sistema nervoso central de encefalopatia, com insônia, alucinações, ideias delirantes e alterações de humor (síndrome de Morvan).

## DIAGNÓSTICO

A EMG demonstra descargas espontâneas da unidade motora: disparos duplos, triplos ou múltiplos distintos com alta frequência intradisparos (40 a 300/s), disparos contínuos mais longos e contração pós-ativação. A atividade muscular anormal pode ser gerada em diferentes locais ao longo do comprimento do nervo, mas geralmente é distal. Muitos pacientes apresentam anticorpos séricos contra o complexo do canal de potássio dependente de voltagem (canal Kv1 e proteínas associadas), predominantemente para a proteína-2 associada à contactina, que é necessária para agrupar os canais Kv1 nas áreas justaparanodais. O diagnóstico diferencial inclui neuromiotonia causada por neuropatias adquiridas e herdadas e por mutações no gene do canal de potássio voltagem-dependente (Kv1.1) causando neuromiotonia e ataxia episódica.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A neuromiotonia pode ser melhorada com o uso de fármacos anticonvulsivantes, como a carbamazepina (até 800 a 1000 mg/dia), fenitoína (até 300 mg/dia) ou lamotrigina (até 100 mg/dia), que deprimem a função do canal de sódio e reduzem a hiperexcitabilidade de nervos. A plasmaférese e as imunoglobulinas intravenosas, usando o mesmo protocolo da miastenia *gravis*, podem ser acompanhadas de melhora a curto prazo. Medicamentos imunossupressores (como para miastenia *gravis*) são efetivos em alguns pacientes. A neuromiotonia é frequentemente uma doença monofásica que pode ser tratada com sucesso por meio de tratamento sintomático. Quando associada à miastenia *gravis*, a administração de piridostigmina exacerba os sintomas de hiperexcitabilidade do nervo motor. O prognóstico é menos favorável em casos com envolvimento do sistema nervoso central, mas os sintomas neurológicos frequentemente melhoram com medicamentos imunoduladores.

# SÍNDROMES MIASTÊNICAS GENÉTICAS

As síndromes miastênicas congênitas são doenças hereditárias que resultam de mutações em genes que codificam proteínas-chave na junção neuromuscular. No Reino Unido, sua prevalência é de pelo menos 6 por 1 milhão de habitantes.

## BIOPATOLOGIA

As síndromes miastênicas congênitas são classificadas de acordo com o local da proteína mutada (ver Tabela 394.1).[14] Os distúrbios pós-sinápticos são mais frequentes e mais comumente envolvem a subunidade $\epsilon$ do gene AChR, no qual substituições *missense* de nucleotídio único ou mutações *frameshift* resultam em perda de função da subunidade $\epsilon$ do AChR. Como essa subunidade substitui a subunidade $\gamma$ do AChR por volta do momento do nascimento, os lactentes apresentam desenvolvimento normal, mas apresentam fraqueza durante a fase final da gestação e no período neonatal. A sobrevivência depende da expressão contínua da subunidade $\gamma$, enquanto as mutações homozigóticas nas outras subunidades são provavelmente letais. A deficiência de AChR também pode resultar de defeitos da rapsina, uma proteína citoplasmática necessária para o agrupamento dos AChRs, bem como de sinaptopatias (ver adiante) e defeitos de glicosilação. Alterações de nucleotídio único em subunidades de genes do AChR influenciam a afinidade pela acetilcolina e a eficiência do acoplamento, levando, assim, a defeitos cinéticos. Na síndrome do canal rápido (recessiva), as aberturas dos AChR são anormalmente breves, enquanto o oposto ocorre na síndrome do canal lento (dominante), em que o canal se abre por períodos prolongados, resultando no acúmulo subsináptico de cátions e alterações degenerativas com perda de AChR.

Mutações no gene *COLQ*, que codifica a cauda de colágeno que ancora a acetilcolinesterase na fenda sináptica, são menos comuns. A ausência de acetilcolinesterase é responsável pela redução da liberação de vesículas (quanta) e pela exposição contínua da membrana pós-sináptica à acetilcolina levando à sobrecarga de cátions e degeneração juncional. As mutações na colina acetiltransferase, a enzima responsável pela síntese da acetilcolina, nem sempre levam à disfunção em repouso; durante a atividade repetitiva, entretanto, a quantidade de acetilcolina em cada pacote diminui, com a consequente falha da transmissão neuromuscular. Mutações em *DOK7* causam uma "sinaptopatia" com junções neuromusculares pequenas e simplificadas. DOK7 liga MuSK, e acredita-se que as mutações prejudiquem a sinalização que mantém a estrutura sináptica. Outras mutações são muito menos comuns.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas podem variar de morte *in utero* em casos graves a sintomas leves que se manifestam na idade adulta.[15] Embora a maioria dos casos se manifeste no primeiro ano de vida como ptose, hipotonia e dificuldades para alimentação e respiração, os padrões ligeiramente diferentes de fraqueza muscular são indícios do gene envolvido. A artrogripose múltipla congênita, indicativa de acinesia fetal, ocorre mais comumente com mutações em rapsina. A apneia episódica com risco de vida pode ocorrer quando há mutações da colina acetiltransferase ou rapsina ou nas síndromes de canal rápido. Oftalmoplegia grave ocorre na deficiência de acetilcolinesterase na placa terminal, deficiência de AChR decorrente de mutações de subunidades do AChR e síndromes de canal rápido, mas raramente é observada em outras síndromes genéticas. Os sintomas motores com mutações em *DOK7* geralmente aparecem por volta dos 2 anos, após a criança aprender a andar, e são caracterizados por fraqueza das cinturas associada a ptose e envolvimento dos músculos faciais e bulbares. Defeitos nas enzimas de glicosilação (particularmente GFPT1; Tabela 394.1) estão tipicamente associados à fraqueza das cinturas dos membros e agregados tubulares na biopsia muscular.

## DIAGNÓSTICO

Uma síndrome miastênica congênita deve ser considerada quando os sintomas são evidentes no nascimento ou durante os primeiros meses de vida e outros membros da família são afetados. No entanto, uma história familiar negativa não exclui o diagnóstico, e o início pode ser mais tardio na síndrome do canal lento, em mutações da rapsina e de *DOK7*. A transmissão neuromuscular prejudicada pode ser detectada por uma resposta decrescente na estimulação nervosa repetitiva e *jitter* aumentado na EMG de fibra única. Nas síndromes de deficiência de canal lento e acetilcolinesterase, o potencial prolongado de placa terminal dura mais do que o período refratário da fibra muscular, e um único estímulo nervoso geralmente é seguido por um potencial de ação muscular composto repetitivo (resposta dupla) (ver Tabela 394.2).

A análise genética é essencial para confirmar o diagnóstico e ajudar no tratamento, prognóstico e aconselhamento, embora o gene defeituoso não tenha sido identificado em todas as famílias.

Os principais diagnósticos diferenciais constituem atrofia muscular espinal, botulismo infantil, neuropatias hereditárias e miopatias congênitas ou distrofias musculares. O início na primeira infância, adolescência ou idade adulta pode levar ao diagnóstico incorreto de miastenia *gravis* soronegativa.

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Muitas das síndromes miastênicas congênitas respondem aos inibidores da acetilcolinesterase, como usados para a miastenia *gravis*, e à 3,4-diaminopiridina (1 mg/kg/dia em quatro doses divididas). Os pacientes com síndrome do canal lento respondem à quinidina (em doses correspondentes a níveis séricos de 1 a 2,5 mg/ℓ) ou à fluoxetina (60 a 100 mg/dia em adultos, embora alguns pacientes possam responder a doses tão baixas quanto 20 mg), mas o uso de fluoxetina em crianças ou adolescentes exige supervisão psiquiátrica. Para síndromes nas quais a junção neuromuscular esteja desestabilizada ou haja alterações degenerativas, como para DOK7 ou deficiência de acetilcolinesterase de placa terminal, o tratamento com efedrina (75 a 100 mg/dia em adultos, 3 mg/kg/dia em crianças) ou salbutamol (0,5 a 2 mg, 3 vezes/dia) pode ser extremamente efetivo. Os efeitos benéficos deste tratamento não são observados imediatamente, mas aumentam ao longo de um período de 6 meses ou mais.

Embora os distúrbios congênitos possam ser fatais durante o primeiro ano de vida, geralmente em razão de episódios de apneia durante infecções, a maioria tende a ser não progressiva ou mesmo pode melhorar durante a adolescência ou a vida adulta. As exceções são a síndrome do canal lento e a deficiência de acetilcolinesterase, que, pelo excesso de ativações do AChR, podem estar associadas a alterações degenerativas progressivas da placa terminal, embora esse risco seja mitigado com o tratamento.

### Grau A Recomendações de grau A

A1. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002277.

A2. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2006-2007.

A3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:259-268.

A4. Wang L, Zhang S, Xi J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264:2191-2200.

A5. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87:57-64.

A6. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16:976-986.

A6b. Howard JF, Bril V, Burns TM, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019;92:e2661-e2673.

A7. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve*. 2016;53:717-725.

A8. Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et al. 3,4-Diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve*. 2018;57:561-568.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Bettini M, Chaves M, Cristiano E, et al. Incidence of autoimmune myasthenia gravis in a health maintenance organization in Buenos Aires, Argentina. *Neuroepidemiology*. 2017;48:119-123.
2. Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128-136.
3. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2570-2581.
4. Roper J, Fleming ME, Long B, et al. Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department. *J Emerg Med*. 2017;53:843-853.
5. Vincent A, Huda S, Cao M, et al. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1413:143-153.
6. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412:166-169.
7. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56:185-196.
8. Evoli A. Myasthenia gravis: new developments in research and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:464-470.

9. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1-16.
10. Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve*. 2017;56:421-426.
11. Schoser B, Eymard B, Datt J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol*. 2017;264:1854-1863.
12. Oh SJ. Distinguishing features of the repetitive nerve stimulation test between Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis, 50-year reappraisal. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017;19:66-75.
13. Bauche S, O'Regan S, Azuma Y, et al. Impaired presynaptic high-affinity choline transporter causes a congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. *Am J Hum Genet*. 2016;99:753-761.
14. Aran A, Segel R, Kaneshige K, et al. Vesicular acetylcholine transporter defect underlies devastating congenital myasthenia syndrome. *Neurology*. 2017;88:1021-1028.
15. Shieh PB, Oh SJ. Congenital myasthenic syndromes. *Neurol Clin*. 2018;36:367-378.

**Um homem de 54 anos foi recentemente diagnosticado com miastenia *gravis* anti-AChR-positiva. A doença apresentou início agudo e progressão rápida, evoluindo em poucas semanas para fraqueza generalizada grave com sinais/sintomas bulbares evidentes, incluindo disfagia, disartria, fraqueza no pescoço e função respiratória prejudicada. Um timoma é detectado na tomografia computadorizada de tórax. Os sinais/sintomas não são aliviados de forma satisfatória com o tratamento em dose completa com piridostigmina. Qual das alternativas a seguir deve ser considerada como primeira opção terapêutica nesse caso?**

- A. Timectomia imediata.
- B. Plasmaférese (ou infusão de imunoglobulina) e prednisona.
- C. Plasmaférese.
- D. Azatioprina.
- E. Rituximabe.

Concluir questão

**Um homem de 60 anos com fraqueza muscular dos membros, ausência de reflexos tendinosos e redução de amplitude do potencial de ação muscular composto (CMAP) na eletromiografia (EMG) recebeu o diagnóstico de neuropatia axonal motora. O paciente desenvolveu ptose assimétrica leve e diplopia intermitente, com respostas pupilares normais, além de distúrbios autônomos (xerostomia e disfunção erétil). No exame clínico, a fraqueza proximal era evidente, com marcha "rolante". Suspeitou-se de síndrome**

**miastênica de Lambert-Eaton. Qual das alternativas a seguir é o teste mais adequado para confirmar o diagnóstico?**

- A. Teste com edrofônio.
- B. EMG de fibra única.
- C. Estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência.
- D. Estimulação nervosa repetitiva de baixa e alta frequência.
- E. Biopsia muscular.

Concluir questão

**Mulher de 70 anos apresenta ptose assimétrica (mais pronunciada no olho direito) e diplopia intermitente. Os sintomas apresentam flutuações diárias, há melhora com repouso e piora à noite. Seus sintomas existem há mais de 1 ano, com períodos de remissão espontânea e, de modo geral, não interferem em suas atividades diárias. No exame clínico, fadiga leve dos músculos extensores do pescoço e dos músculos proximais do braço também é evidente. A miastenia *gravis* é diagnosticada pela detecção de anticorpos anti-AChR, aumento do *jitter* em SF-EMG e resposta à neostigmina. A TC torácica tem resultado negativo. A paciente também apresenta diabetes melito, que é controlado pela dieta. Qual das alternativas a seguir é a recomendação correta como primeiro tratamento para essa paciente?**

- A. Piridostigmina.
- B. Prednisona e azatioprina.
- C. Timectomia.
- D. Plasmaférese.
- E. Fluoxetina.

Concluir questão

# SEÇÃO 27

## § DOENÇAS DOS OLHOS, OUVIDOS, NARIZ E GARGANTA


**395** DOENÇAS DO SISTEMA VISUAL

**396** NEURO-OFTALMOLOGIA

**397** DOENÇAS DA BOCA E DAS GLÂNDULAS SALIVARES

**398** ABORDAGEM AO PACIENTE COM DISTÚRBIOS NO NARIZ, NOS SEIOS PARANASAIS E NAS ORELHAS

**399** OLFATO E PALADAR

**400** AUDIÇÃO E EQUILÍBRIO

**401** DISTÚRBIOS DA FARINGE

# DOENÇAS DO SISTEMA VISUAL

GEORGE A. CIOFFI E JEFFREY M. LIEBMANN

O olho é uma estrutura compacta e complexa (Figura 395.1) que é notavelmente estável ao longo da vida. Após o crescimento completo do olho, aproximadamente aos 7 a 8 anos, a estrutura do olho muda muito pouco nos 60 a 80 anos seguintes.

As pálpebras protegem o olho fisicamente. A trajetória da luz através do olho, denominada *eixo visual*, idealmente não contém estruturas opacas, como vasos sanguíneos. A luz atravessa o filme lacrimal, a córnea, o humor aquoso, o cristalino (lente segundo a Terminologia Anatômica), o humor vítreo e a retina interna, todos os quais, exceto o cristalino, permanecem essencialmente transparentes ao longo da vida. Estruturas intraoculares delicadas são protegidas por uma "parede ocular" colagenosa resistente composta por córnea e esclera. O nervo óptico, que é composto por axônios das células ganglionares da retina, é envolvido por dura-máter, aracnoide-máter e pia-máter, que são contíguas ao cérebro. O nervo óptico é longo o suficiente para possibilitar excursões livres do olho através de um arco de 100° sob a influência de seis músculos retos coordenados e situados de maneira determinante. Todos esses componentes funcionais estão alojados em uma cavidade óssea, a órbita, que protege o olho de lesões externas.

A pele da pálpebra, apenas frouxamente conectada às estruturas subjacentes, está entre as mais finas do corpo. A pálpebra é única porque contém a maior densidade de glândulas sebáceas do corpo. Essas glândulas meibomianas produzem um material sebáceo (lipídico) que é o principal retardador de evaporação do filme lacrimal. A direção errada da margem palpebral ou dos cílios (triquíase) pode causar cicatrizes na superfície anterior do olho, chegando ao ponto da cegueira, decorrente da diminuição da transparência da córnea. A pálpebra superior é aberta pela contração do músculo levantador. O tendão do músculo levantador da pálpebra superior tende a degenerar com o tempo, produzindo ptose mecânica ("pálpebras caídas"). O tecido mole da pálpebra é separado do tecido mole da órbita pelo septo orbital, uma barreira colagenosa importante que protege o tecido mole intraorbital da extensão da inflamação palpebral pré-septal. A extensão da inflamação da celulite pré-septal ou etmoidite pode causar celulite orbitária, resultando, assim, em consequências potenciais, como trombose do seio cavernoso. O tecido elástico que sustenta a pele da pálpebra anterior é reduzido com o tempo, causando blefarocálase ("pálpebras flácidas"). Tecido redundante pode ser em quantidade suficiente para restringir o campo visual, particularmente superiormente.

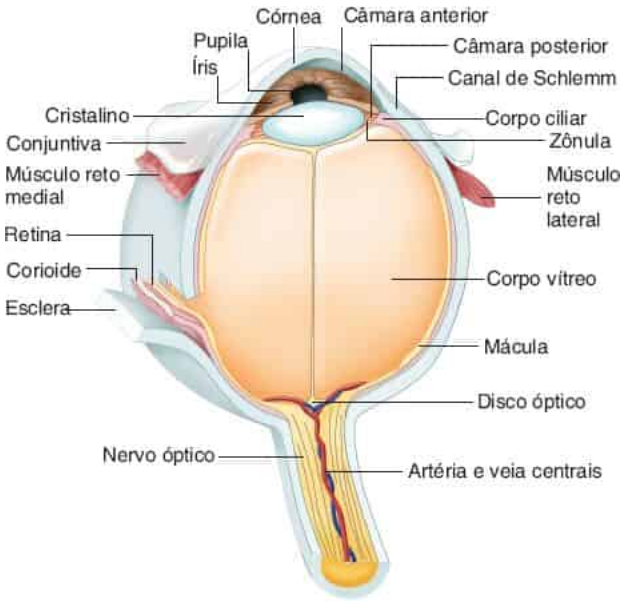


**FIGURA 395.1 Anatomia do olho.**

A conjuntiva é uma membrana mucosa com uma camada externa de epitélio escamoso estratificado, não queratinizante, que contém células caliciformes. O epitélio é sustentado por delicado tecido fibrovascular que contém canais linfáticos. O epitélio conjuntival também contém melanócitos. O carcinoma escamoso ou melanoma maligno originado na conjuntiva pode se estender por meio desses canais para os linfonodos regionais ou além. As células de processamento imunológico estão presentes no epitélio (células de Langerhans) e no estroma como coleções de linfócitos B e T não nodais. Os linfomas primários não nodais, que tendem a ter um curso indolente neste local, podem surgir desse tecido. A porção aquosa das lágrimas é formada constantemente por glândulas lacrimais acessórias na conjuntiva, bem como por ação reflexa da glândula lacrimal. Os sintomas de prurido e ardência, bem como distúrbios periódicos da visão, podem resultar de inadequações da camada de filme lacrimal.

As lágrimas drenam através de dois pontos localizados na margem da pálpebra nasal (um na pálpebra superior e um na pálpebra inferior) para o ducto nasolacrimal, que sai na cavidade nasal inferior sob a concha nasal inferior. O epitélio do ducto nasolacrimal também contém melanócitos e é sustentado por uma população de linfócitos em repouso. Neoplasias, como linfoma, concreções (dacriólitos) e lesão tecidual por traumatismo podem obstruir o ponto lacrimal e o sistema nasolacrimal em adultos.

A córnea é avascularizada e revestida anteriormente por células epiteliais e posteriormente por células endoteliais. A ausência de um filme lacrimal adequado (síndrome do olho seco) pode alterar seriamente a capacidade da córnea de transmitir luz, afetando a acuidade visual. O revestimento celular posterior da córnea é uma única camada de células endoteliais da córnea altamente modificadas que mantêm a desidratação do tecido. A ausência de bombeamento efetivo pelas células endoteliais possibilitará hidratação excessiva do estroma corneano, ou seja, edema corneano, o que diminui sua clareza. O estroma corneano é particularmente sensível à proteólise de colagenases encontradas em determinadas doenças inflamatórias, como queratite por herpes-vírus simples (HSV) e herpes-zóster. O efeito cumulativo de vários episódios de inflamação da córnea pode ser o afinamento da córnea e até a perfuração da córnea.

A pressão intraocular (PIO) é medida por tonometria. A pressão necessária para achatar a córnea central é proporcional à PIO.

A câmara anterior é delimitada pela superfície posterior da córnea, a superfície anterior da íris e a superfície anterior do cristalino no espaço pupilar. A câmara posterior é delimitada pela superfície posterior da íris, o corpo ciliar circunferencialmente e a superfície anterior do vítreo. O humor aquoso normalmente flui da câmara posterior para a anterior através da pupila e sai para a circulação geral através da malha trabecular e uma série de veias coletoras. A maioria das causas de PIO patologicamente aumentada e danos ao nervo óptico (p. ex., glaucoma) é decorrente de anormalidades de filtração através da malha trabecular. O cristalino está localizado inteiramente na câmara posterior.

O segmento anterior é composto pela córnea e pelas câmaras anterior e posterior. A maior parte do segmento anterior é derivado da pele e do tecido da crista neural. O segmento posterior é o restante do olho. A maioria das estruturas do segmento posterior são derivadas do sistema nervoso central e do tecido da crista neural.

Quando primeiramente formado, o cristalino é uma estrutura totalmente celular delimitada por membrana basal verdadeira. Ao longo da vida, as novas células que são continuamente adicionadas a partir da camada externa são células epiteliais que comprimem as células centrais, resultando, assim, em degeneração celular no centro (núcleo). O cristalino dobra de volume desde o nascimento até a idade de 70 anos, à custa da maleabilidade (presbiopia) e clareza (catarata). O cristalino é suspenso na câmara posterior por fibras (zônulas) presas ao corpo ciliar.

O corpo ciliar é composto pela camada média da parede do olho, a úvea. A úvea estende-se sob a retina como um plexo vascular, a corioide e a íris. As células superficiais do corpo ciliar produzem humor aquoso e seus músculos funcionam em acomodação.

O vítreo é composto principalmente de água e colágeno do tipo II. O vítreo constitui a maior parte do volume e do peso do olho. Ele funciona como um reservatório bioquímico e também para manter a fixação neural da retina. Com o passar do tempo, as dimensões do vítreo diminuem e o vítreo se separa da retina (descolamento posterior do vítreo). Opacidades vítreas condensadas, que projetam sombras na retina, são percebidas pelo paciente como "moscas volantes".

A retina é o local de conversão fotoquímica da luz em energia elétrica. As células ganglionares e seus axônios na retina interna agregam-se no disco óptico formando o nervo óptico. Apenas a metade interna da retina é suprida pelos vasos intrarretinianos que são observados por oftalmoscopia. A metade externa da retina é suprida por vasos capilares de grande calibre na corioide (a coriocapilar). Apenas uma área de 500 μm da retina posterior, a mácula central (cerca de 3 a 5% da retina total), tem a capacidade de determinar a resolução de imagens até 20/20. O restante da retina tem resolução de imagem muito menos sensível. Amplo suporte bioquímico e controle da luz dispersa são realizados pelo epitélio pigmentar da retina localizado entre as coriocapilares e os segmentos externos dos fotorreceptores. A barreira hematorretiniana, que protege a integridade bioquímica da retina, é composta por anexos anatômicos entre as células epiteliais pigmentares da retina vizinhas, bem como de anexos entre as células endoteliais vasculares da circulação retiniana. A retina é mantida no lugar por forças fisiológicas que podem ser comprometidas por orifícios na retina (descolamento retiniano regmatogênico) ou pelo acúmulo de líquido no espaço sub-retiniano sem um orifício retiniano (descolamento retiniano não regmatogênico).

O nervo óptico é composto por aproximadamente 1 milhão de axônios de células ganglionares da retina. Os axônios são separados em feixes por septos piais, que por sua vez são encerrados em uma camada aracnoide. A dura-máter é contígua à esclera posterior e ao periósteo do canal óptico. Vasos delicados que se estendem da dura-máter através da aracnoide até os septos piais irrigam o nervo óptico. A artéria retiniana central está presente na camada axial do nervo óptico perto do olho, mas não fornece sangue ao próprio nervo óptico. Os axônios do nervo óptico trafegam através de uma peneira colágena no plano da esclera posterior, a lâmina cribrosa. A corioide é a porção da úvea externa à retina. Essa camada é composta por vasos sanguíneos de diferentes calibres que, em última análise, fornecem sangue para as coriocapilares.

A esclera é composta de colágeno denso e relativamente desorganizado. É opaca em decorrência da estrutura heterogênea do colágeno e do grau de hidratação em relação à córnea. Existem múltiplos óstios esclerais para a passagem de artérias, veias e nervos, tanto posterior quanto anteriormente.

A órbita é composta por ossos do esqueleto facial. As suturas entre os ossos principais existem nos quadrantes nasal superior e temporal superior. Vários vasos e nervos estendem-se através do osso etmoidal fino a partir do tecido do seio nasal medialmente. O assoalho orbital, que é uma camada relativamente fina de suporte ósseo sobre o seio maxilar, pode se romper com o aumento da pressão intraorbital. O ducto nasolacrimal passa por uma parte do osso lacrimal. Porções do osso esfenoidal protegem o nervo óptico. Os principais nervos cranianos trafegam através da fissura orbital superior adjacente, também uma porção do osso esfenoidal. Não há tecido linfoide normal na órbita fora da glândula lacrimal. O músculo reto pode estar aumentado por inflamação na doença ocular da tireoide, mas a inserção tendínea na esclera geralmente não está inflamada no início do curso da doença.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os pacientes podem se queixar de visão diminuída, dor nos olhos, vermelhidão ou dor ao redor dos olhos. As causas podem ser principalmente oftálmicas (p. ex., catarata) ou sistêmicas (p. ex., retinopatia diabética). Um

exame oftalmológico abrangente também deve avaliar possíveis anormalidades locais assintomáticas (p. ex., melanoma da corioide) ou sistêmicas (p. ex., retinopatia hipertensiva) em pacientes com acuidade normal e sem queixas subjetivas.

## Avaliação funcional

A medida mais objetiva e comum da função ocular é a acuidade das letras das linhas, com visão normal (Tabela 395.1) definida como a capacidade de ver a 20 pés (6 m) o que uma pessoa normal vê a 20 pés, conhecida como visão 20/20 (e-Figura 395.1). Uma visão de menos de 20/20 pode ser causada por anormalidade em qualquer local, desde o filme lacrimal até o córtex visual no lobo occipital (ver Figura 395.1). Entretanto, a visão normal também inclui outras funções, como percepção de cor, movimento, contraste, brilho, campo e profundidade, para as quais há maior variação entre os indivíduos. A acuidade visual normal é potencialmente alcançável em essencialmente todos os indivíduos, seja naturalmente ou com a correção do erro refrativo. Embora existam tratamentos efetivos para erros de refração, catarata, glaucoma e outras doenças oculares, não há evidências de que o rastreamento rotineiro à procura de comprometimento da acuidade visual esteja associado a melhores desfechos visuais ou clínicos.[A1]

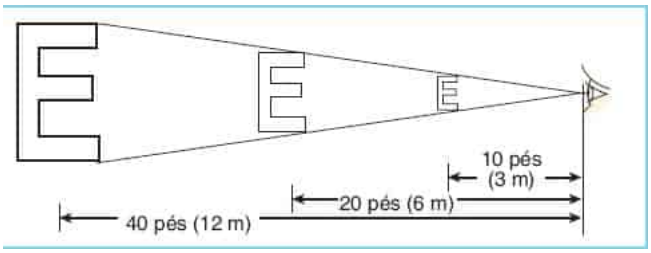


**E.FIGURA 395.1 Acuidade visual de Snellen.** O teste de acuidade visual mais comum mede a capacidade do olho de fazer a resolução de imagens lineares a uma distância de 20 pés (6 metros), aproximando-se do infinito (raios de luz paralelos). Um 20/20 E subtende 5 minutos de arco a uma distância de 20 pés, com cada segmento do E subtendendo 1 minuto de arco. As letras maiores (p. ex., 20/30, 20/40) são determinadas pela distância na qual elas subtendem um ângulo de 5 minutos. Assim, um E que subtende 5 minutos a 40 pés (12 m), se visto claramente a 20 pés, indica uma acuidade visual de 20/40.

A correção da visão é baseada na refração da luz (Figura 395.2). A dioptria (D) é a unidade de medida da capacidade de um sistema óptico de refratar (curvar) a luz. O olho humano normal tem uma capacidade de refração de aproximadamente 60 D, que é realizada pela córnea e pelo cristalino. Essa capacidade refrativa é necessária para focar a luz na retina central, a mácula. Se o olho for muito curto, a luz será focada atrás do olho (hipermetropia). Se o olho for muito longo, a luz será focada no vítreo em frente à retina (miopia). Normalmente, uma pessoa consegue controlar involuntariamente o cristalino, alternando entre imagens próximas e distantes. Com aproximadamente 45 anos, o cristalino torna-se menos maleável e o olho perde a capacidade de alterar sua forma (presbiopia). Refração é o método de determinar a correção óptica (potência dos óculos) necessária para estabelecer uma visão 20/20 (6/6).

O exame da resposta pupilar avalia se a função neural se encontra íntegra (Figuras 396.2 e 396.4). A campimetria de confrontação (ver Figura 396.1 no Capítulo 396) deve ser realizado em cada olho para detectar de modo aproximado defeitos quadrânticos. A motilidade dos músculos extraoculares deve ser avaliada para excluir anormalidades nervosas ou musculares (Tabela 396.6). As placas de teste de visão de cores são um indicador sensível da função do nervo óptico e para detectar variações genéticas que resultam em deficiências na percepção das cores.

O exame diagnóstico durante um exame oftalmológico de rotina também inclui exame externo das pálpebras e anexos, tonometria de aplanação para determinar a pressão intraocular, biomicroscopia (exame de lâmpada de fenda) do segmento anterior e exame oftalmoscópico do fundo ocular (a retina e estruturas associadas). Outros exames incluem exoftalmometria (medição da proptose), campo visual e teste eletrofisiológico e imagem

(angiografia com fluoresceína, principalmente em pacientes diabéticos; tomografia de coerência óptica [OCT] para investigar doença retiniana e dano glaucomatoso); e topografia corneana.

| Tabela 395.1 | Acuidades visuais necessárias para tarefas diárias comuns.[a] |
|---|---|
| 20/20 | Visão fisiológica |
| 20/30 a 20/100 | Carteira de habilitação, varia de acordo com o estado (nos EUA) |
| 20/50 | Letra impressa no jornal |
| 20/70 | Revista *Reader's Digest* em letras grandes |
| 20/100 | Comprometimento visual |
| 20/200 | Cegueira legal |
| 20/400 | Visão funcional muito baixa |

[a]N.R.T.: Ver conceito de visão subnormal no site da Sociedade Brasileira de Visão Subnormal – https://www.cbo.com.br/subnorma/conceito.htm

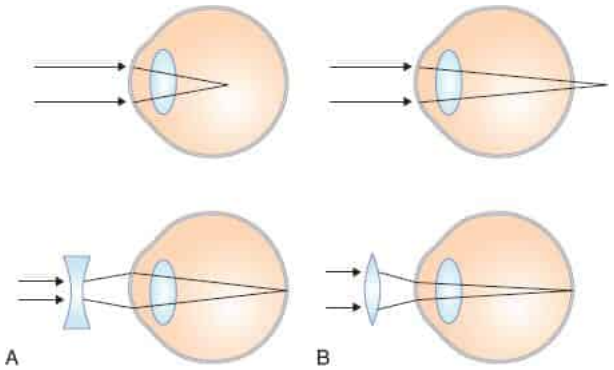


**FIGURA 395.2 Miopia/hipermetropia. A. No olho míope, os raios de luz paralelos são focalizados anteriormente à retina. Uma lente divergente pode ser usada para compensar a incompatibilidade entre a potência de refração e o comprimento axial. B. O olho hipermétrope precisa de potência adicional de uma lente convergente para focalizar as imagens na retina.**

A conjuntiva, a córnea, o cristalino e a câmara anterior são avaliadas usando um biomicroscópio com lâmpada de fenda. A lâmpada de fenda é composta por um microscópio binocular com ampliação variável (40× e 80×) em conjunto com fontes de luz ajustáveis. Um aumento da concentração de proteína pode ser detectado na câmara anterior em razão do efeito Tyndall (clarão), indicando incompetência vascular associada a inflamação ou isquemia. Mesmo células inflamatórias isoladas podem ser resolvidas com a lâmpada de fenda. Um filtro azul-cobalto pode ser usado para detectar corante de fluoresceína que se acumula em regiões de epitélio anormal (dendrito de queratite por HSV ou abrasão da córnea). A lâmpada de fenda é usada para examinar o cristalino para determinar a profundidade da câmara anterior e o grau de opacificação de uma catarata. Ao usar um filtro verde com a lente 90 D, os vasos retinianos e as anormalidades vasculares da retina, como o microaneurisma, podem ser observados em uma ampliação relativamente alta.

## CONDIÇÕES CLÍNICAS COMUNS

### Visão anormal crônica

### MIOPIA

A miopia (Figura 395.2) geralmente é descoberta durante a infância, quando as crianças não conseguem realizar tarefas a distância na escola (ler no quadro negro) ou durante exame oftalmológico de rastreamento escolar. A miopia geralmente progride até os 20 a 25 anos. A miopia de progressão rápida durante a infância ou a qualquer momento após os 25 anos exige investigação de glaucoma juvenil, diabetes melito (alterações metabólicas reversíveis no cristalino), traumatismo (desenvolvimento de catarata) ou uso de corticosteroides (desenvolvimento de catarata). As formas não patológicas de miopia são geralmente totalmente corrigíveis com óculos ou lentes de contato, ou podem ser corrigidas permanentemente para uma acuidade visual de 20/40 ou melhor em 95% ou mais dos pacientes por várias formas de queratomileusia a *laser in situ* (LASIK).A2 As complicações da LASIK incluem sintomas de brilho, olho seco e hipocorreção ou hipercorreção.[1] Complicações raras, mas sérias, incluem crescimento epitelial para dentro, queratite difusa e deslocamento do retalho. Em pacientes submetidos à cirurgia de catarata subsequente, atenção especial é necessária para calcular os parâmetros da lente intraocular.

A miopia patológica é uma doença parcialmente hereditária que causa enfraquecimento progressivo da esclera posterior e aumentos resultantes no comprimento axial do olho. As áreas localizadas de deformação surgem onde há um aumento abrupto no raio posterior da curvatura do olho (estafiloma posterior). O comprimento axial de um olho normal é tipicamente entre 20 e 24 mm, enquanto pode aumentar para acima de 25 mm na miopia patológica e pode chegar a 40 mm em casos graves. Forças físicas anormais na miopia patológica podem levar à formação de orifícios retinianos, descolamento retiniano, neovascularização da corioide ou hemorragia intraocular. As condições sistêmicas associadas incluem trissomia do cromossomo 21, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Stickler e síndrome de Marfan. A vigilância clínica é importante para identificar complicações tratáveis, como orifícios retinianos e descolamento. A miopia patológica é tratada paliativamente com óculos ou lentes de contato. Os procedimentos refrativos têm menos sucesso na miopia patológica em decorrência da gravidade dos erros refrativos e das anormalidades no segmento posterior. Podem ser necessários procedimentos cirúrgicos e *laser* para tratar lesões retinianas e corioidais.

## HIPERMETROPIA

Na hipermetropia (hiperopia; consulte a Figura 395.2), ao contrário da miopia, o olho tende a ter um comprimento axial mais curto do que a média. Mecanismos compensatórios do cristalino podem corrigir funcionalmente pequenos graus de hipermetropia até os 40 anos, quando o cristalino perde sua maleabilidade. O par inicial de óculos pode ter que fazer a correção tanto para tarefas a distância como próximas (bifocais). Os procedimentos cirúrgicos refrativos podem corrigir até 5 D de hipermetropia.

## PRESBIOPIA

A presbiopia tipicamente apresenta-se da quarta à sexta década de vida e se manifesta como diminuição progressiva na capacidade de focar claramente em objetos próximos. A presbiopia ocorre quando o cristalino perde sua maleabilidade, evitando, assim, que os raios de luz de objetos próximos se concentrem na retina. O cristalino é suspenso por fibras (zônulas) presas ao corpo ciliar. Na juventude, a musculatura do corpo ciliar, que atua através das zônulas, altera a forma do cristalino promovendo maior poder de foco próximo. À medida que o cristalino endurece e a presbiopia ocorre, os sintomas incluem dificuldade para ler letras pequenas, fadiga ocular, cefaleias e incapacidade de ler materiais, a menos que estejam mais distantes. O tratamento tipicamente é feito com óculos, como os bifocais, para fornecer ampliação adequada para repor a capacidade perdida do olho.

## ASTIGMATISMO

O astigmatismo deriva de mudanças no raio de curvatura da córnea e do cristalino. Os sintomas são predominantemente visão embaçada com “sombreamento” e dificuldade para ver os detalhes. O astigmatismo regular não é um estado patológico, mas sim uma variação na anatomia; a maioria das pessoas tem algum grau de astigmatismo regular que pode ser corrigido com óculos ou lentes de contato. O astigmatismo irregular geralmente é decorrente de alterações na córnea (p. ex., cicatrizes em razão de infecções ou traumatismo) ou de tecido adjacente na córnea (p. ex., pterígio ou massas límbicas que induzem alterações na curvatura da córnea). Algumas formas de astigmatismo regular podem ser corrigidas com ablação a *laser* da córnea, mas o astigmatismo irregular geralmente requer correção com lentes de contato rígidas.

## CERATOCONE

O ceratocone é um afinamento adquirido da córnea que induz irregularidades da superfície da córnea e astigmatismo irregular; sua causa é controversa, mas provavelmente é, em parte, genética. Esfregar os olhos cronicamente tem sido associado à doença progressiva. O início geralmente é durante a adolescência, e o processo geralmente evolui ao longo de 5 a 10 anos. A prevalência nos EUA é de aproximadamente 55 casos por 100.000, mas esse número pode subestimar os casos subclínicos. O mapeamento da superfície da córnea (videoqueratografia computadorizada e tomografia de Scheimpflug) possibilita um diagnóstico mais precoce e preciso.

Pacientes com ceratocone geralmente relatam piora progressiva da visão, às vezes grave. O distúrbio geralmente é bilateral, mas não simétrico. Graus leves de ceratocone inicial podem ser corrigidos com óculos ou lentes de contato. A doença é tipicamente progressiva, mas a reticulação do colágeno da córnea pode interromper a progressão em casos iniciais a moderados e promover melhora sustentada da visão. Para casos graves com fibrose corneana significativa e intolerância a lentes de contato, o transplante de córnea (enxerto) é a terapia primária.

## ESTRABISMO

O controle da orientação simultânea dos dois olhos para garantir que os eixos visuais de ambos os olhos estejam alinhados não está completo até 6 a 12 meses após o nascimento. O desalinhamento dos dois olhos (estrabismo) pode ser resultado de anormalidades nos núcleos oculomotores centrais do cérebro, mau funcionamento de um ou vários nervos oculomotores ou anormalidades intrínsecas dos músculos reto ou oblíquo (Figura 396.6). Se os olhos não forem estimulados simultaneamente com as imagens do mesmo grau de clareza ou complexidade, existe o risco de apenas um olho desenvolver a visão normal (ambliopia). Na maioria dos casos, apenas a visão central é afetada. É provável que a visão periférica em ambos os olhos seja igual e normal. A visão binocular pode ser interrompida com ambliopia, com perda na percepção de profundidade que pode se tornar permanente se o alinhamento normal do olho não for restaurado.

A ambliopia também pode ser causada por uma diferença marcante no erro refrativo entre os dois olhos (ambliopia anisometrópica), catarata congênita ou ptose palpebral (ambliopia por privação). A ptose pode ser neurogênica ou mecânica (p. ex., hemangioma palpebral congênito). Para evitar ambliopia, é extremamente importante encaminhar a criança com estrabismo a um oftalmologista assim que o estrabismo for constatado.

As opções de tratamento incluem oclusão ou colírio de atropina (1%, tipicamente diariamente, mas eficaz se usado com menos frequência, como 2 vezes/semana) para embaçar o olho com melhor visão, fortalecendo, assim, o olho amblíope. Esses tratamentos demonstraram ser igualmente efetivos no fornecimento de boa visão se os pacientes forem tratados antes dos 7 anos. O desfecho do tratamento é mais favorável se a ambliopia for detectada antes dos 2 a 3 anos, mas pode ser bem-sucedida ocasionalmente na adolescência, dependendo da gravidade. O sucesso está diretamente relacionado com a adesão e o momento do diagnóstico.

Esotropia é um desvio de um olho para dentro ("olhos cruzados"). Embora a esotropia intermitente possa ser um achado normal na lactância, ela não deve estar presente após os 6 meses. Atraso na maturação facial (ponte nasal subdesenvolvida) pode dar o aspecto de esotropia, mesmo que os eixos visuais estejam alinhados corretamente. No estrabismo verdadeiro, o reflexo da luz da córnea estará no centro de uma córnea e descentralizado na outra.

A exotropia é o desvio de um olho para fora. A exotropia é frequentemente intermitente e tem menor probabilidade de resultar em ambliopia em comparação com a esotropia. Como a esotropia, a exotropia intermitente também pode ser um achado normal de desenvolvimento na lactância. Em alguns casos, a esotropia ou exotropia pode ser tratada com o uso de correções apropriadas de erro refrativo com óculos (ocasionalmente bifocais). É extremamente importante reconhecer que o estrabismo pode ser o sinal de apresentação de perda de visão decorrente de outras causas (p. ex., retinoblastoma). A cirurgia do músculo extraocular pode ser necessária para corrigir o alinhamento.

## DIPLOPIA (VISÃO DUPLA)

O início agudo da diplopia é um sinal ameaçador sugestivo de paralisia dos nervos cranianos (*i. e.*, III, IV ou VI) ou patologia na órbita (Capítulo 396). Diplopia de qualquer tipo é geralmente um sintoma intolerável, que frequentemente é pior com desvios verticais do que horizontais.

## ALTERAÇÕES DA VISÃO DE CORES

A maioria dos casos de daltonismo congênito são determinados geneticamente e não são detectados por muitos anos. A deficiência de cor adquirida em qualquer idade pode ser causada por catarata ou doença do nervo óptico.

## MUDANÇA NA VISÃO

Se apenas um olho apresentar alteração na visão, o problema, como catarata ou descolamento de retina, é mais provável nesse olho. Se ambos os olhos apresentarem alteração na visão, o problema geralmente estará fora do olho, como hemianopia homônima (Capítulo 396). A melhora da visão de perto na meia-idade pode ser um sinal de catarata ("segunda visão") ou hiperglicemia. A perda de visão unilateral ou bilateral transitória, completa ou parcial, pode ser causada por anormalidades vasculares dentro ou fora do olho (Tabela 395.2).

## Anormalidades oculares agudas

## DOR

A dor ocular mais intensa (Tabela 395.3), tipicamente associada a hiperemia conjuntival, é causada por glaucoma agudo de ângulo fechado. Dor aguda e intermitente geralmente é causada por anormalidades da superfície ocular (p. ex., corpo estranho na córnea). A dor em caráter de queimação que desaparece com o piscar geralmente está relacionada com anormalidades do filme lacrimal (xeroftalmia). A dor profunda e constante geralmente está associada a uma anomalia ocular (p. ex., uveíte).

## HIPEREMIA CONJUNTIVAL

Hiperemia conjuntival ou inflamação ocular ("olho vermelho") pode ser causada por conjuntivite, irite (uveíte anterior), glaucoma agudo, traumatismo da córnea ou infecção (Tabela 395.4).[2] Dessas causas, todas são tipicamente dolorosas, com exceção ocasional da conjuntivite.

## METAMORFOPSIA

Metamorfopsia, que é a percepção de que as linhas retas são distorcidas ou curvadas, resulta de disfunção macular. As causas incluem líquido sob a retina; degeneração macular exsudativa, que tende a elevar a retina, e membrana epirretiniana, que tende a contrair a retina.

## CEGUEIRA NOTURNA

A retinite pigmentosa, a deficiência de vitamina A e medicamentos sistêmicos como as fenotiazinas podem causar cegueira noturna verdadeira, na qual os pacientes têm dificuldade de ver estrelas no céu em uma noite sem nuvens e podem ser incapazes de deambular sem ajuda em um ambiente escuro. Pacientes com catarata podem ter dificuldade para dirigir à noite em decorrência do brilho excessivo e da distorção visual. A terapia gênica usando vetores de vírus adeno-associados carreando o gene *RPE65* comprovadamente aumenta a sensibilidade da retina e melhora a visão noturna em pacientes com retinite pigmentosa.

**Tabela 395.2** Diagnóstico diferencial de perda visual súbita.

| UNILATERAL | BILATERAL |
|---|---|
| Amaurose fugaz (estenose da artéria carótida ou oclusão vascular) | Eclâmpsia |
| Oclusão da artéria central da retina | Infarto vertebrobasilar |
| Infarto do lobo occipital | Traumatismo |
| Arterite temporal | |
| Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica | |
| Hemorragia | |

Pré-retiniana (grandes altitudes, Valsalva)
Vítrea
Aquosa (hifema)
Traumatismo

**Tabela 395.3** Causas de dor ocular.

| | |
|---|---|
| Abrasão da córnea | Glaucoma |
| Blefarite | Hordéolo (terçol) |
| Calázio | Irite |
| Canal lacrimal bloqueado | Neurite óptica |
| Ceratocone | Objeto estranho |
| Conjuntivite | Olhos secos |
| Ectrópio | Traumatismo |
| Entrópio | Uveíte |
| Esclerite | |

**Tabela 395.4** Diagnóstico diferencial de causas comuns de olho inflamado.*

| CARACTERÍSTICA | CONJUNTIVITE AGUDA | IRITE AGUDA† | GLAUCOMA AGUDO‡ | TRAUMATISMO OU INFECÇÃO DA CÓRNEA |
|---|---|---|---|---|
| Incidência | Extremamente comum | Comum | Incomum | Comum |
| Secreção | Moderada a abundante | Nenhuma | Nenhuma | Aquosa ou purulenta |
| Visão | Sem efeito na visão | Borramento leve | Borramento significativo | Geralmente borramento |
| Dor | Nenhuma | Moderada | Intensa | Moderada a intensa |
| Hiperemia da conjuntiva | Difusa: mais em direção aos fórnices | Principalmente circuncorneana | Principalmente circuncorneana | Principalmente circuncorneana |
| Córnea | Clara | Geralmente clara | Borrada | Mudança na claridade relacionada com a causa |
| Tamanho da pupila | Normal | Normal ou pequena | Moderadamente dilatada e fixa | Normal ou pequena |
| Resposta pupilar à luz | Normal | Normal ou reduzida | Nenhuma | Normal |
| Pressão intraocular | Normal | Variável | Elevada | Normal |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Esfregaço | Microrganismos causadores | Sem microrganismos | Sem microrganismos | Microrganismos encontrados apenas em úlceras da córnea relacionadas com a infecção |

*As causas menos comuns de hiperemia conjuntival ("olhos vermelhos") incluem endoftalmite, corpo estranho, episclerite e esclerite. †Uveíte anterior aguda. ‡Glaucoma de ângulo fechado.

## FOTOPSIA

O início súbito de *flashes* (fotopsia) no campo visual periférico sugere tração do vítreo na retina periférica, às vezes com laceração retiniana resultante. Os *flashes*, que podem ser mais pronunciados no escuro e com movimentos rápidos dos olhos, podem estar associados ao aparecimento súbito de moscas volantes, que podem indicar detritos ou sangue na cavidade vítrea. Como uma laceração na retina pode levar ao descolamento de retina, é necessária uma consulta urgente com um oftalmologista.

A luz intermitente com enxaqueca (Capítulo 370) é descrita como cintilações ou luzes em zigue-zague que marcham pelo campo visual por alguns minutos ou até 30 min, às vezes associadas à perda transitória do campo visual. A cefaleia não é universal.

## MOSCAS VOLANTES

As moscas volantes, que são causados por pequenos agregados ou opacidades na cavidade vítrea, resultam do envelhecimento normal do vítreo. O início agudo de moscas volantes do vítreo pode estar associado à uveíte ou ao início súbito de sangramento na cavidade vítrea decorrente de diabetes ou anemia falciforme. As moscas volantes agudas, contudo, particularmente se associadas a luzes piscando, podem indicar descolamento de vítreo posterior e/ou laceração da retina com descolamento de retina iminente. O encaminhamento oftálmico urgente é essencial.

## FOTOFOBIA

Fotofobia, particularmente se associada a dor ocular, hiperemia conjuntival e visão reduzida, é um sintoma de inflamação intraocular (uveíte) por traumatismo ou outras causas. A fotofobia também é típica da enxaqueca aguda e da irritação meníngea. O encaminhamento oftalmológico imediato é prudente.

## HALOS EM TORNO DE LUZES

Pacientes com catarata geralmente veem halos ao redor das luzes, principalmente ao dirigir à noite. Visão diminuída episódica, hiperemia conjuntival e halos ao redor das luzes podem ser manifestações de glaucoma de ângulo fechado decorrente do aumento da pressão intraocular com edema da córnea resultante e perda da clareza da córnea. Halos também podem ocorrer como uma complicação da cirurgia refrativa do olho.

## SENSAÇÃO DE CORPO ESTRANHO

A sensação de corpo estranho é comumente causada por doenças da superfície ocular, como a síndrome do olho seco (ver mais adiante). Entrópio (Figura 395.3) ou cílios mal direcionados (triquíase) também podem causar sensação de corpo estranho. A maioria das abrasões da córnea causa dor intensa, mas pequenas abrasões da córnea podem estar associadas a uma sensação de corpo estranho em vez de dor intensa. Uma queimadura por arco elétrico de soldagem causa queratopatia corneana pontilhada e a sensação de corpo estranho pode ser um sintoma proeminente. Um verdadeiro corpo estranho conjuntival ou corneano também pode estar presente.

## LACRIMEJAMENTO EXCESSIVO (EPÍFORA)

O lacrimejamento pode ocorrer em virtude da superprodução de lágrimas ou do comprometimento da drenagem lacrimal. Qualquer anormalidade na frouxidão, posição ou fechamento da pálpebra superior ou inferior pode prejudicar o sistema de bombeamento lacrimal. A obstrução do sistema de drenagem de lágrimas nasolacrimal decorrente de idade, inflamação, infecção ou neoplasia pode impedir a drenagem lacrimal adequada. Finalmente, irritantes da superfície ocular, como cílios triquiáticos tocando a córnea, podem estimular a produção excessiva de lágrimas. O tratamento depende da condição subjacente.

**FIGURA 395.3 Entrópio involutivo.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

## BLEFAROSPASMO

Qualquer irritação da conjuntiva ou da córnea pode fazer com que as pálpebras se contraiam. Os espasmos ocasionais das pálpebras geralmente estão associados a estresse ou estimulação adrenérgica. O blefarospasmo essencial benigno é um espasmo grave das pálpebras que leva ao comprometimento funcional. A esclerose múltipla (Capítulo 383) também pode causar espasmo palpebral.

## CONJUNTIVITE

Qualquer inflamação ocular, como úlceras da córnea, glaucoma de ângulo fechado, endoftalmite e uveíte, pode estar associada à hiperemia conjuntival secundária. A conjuntivite geralmente envolve toda a conjuntiva, está associada a uma secreção e geralmente não está associada à dor (Tabela 395.4).

## PTOSE (QUEDA PALPEBRAL)

Ptose (Figura 395.4) é tipicamente decorrente da desinserção relacionada com a idade do músculo levantador da pálpebra superior. No entanto, também pode ser causada por paralisia do terceiro nervo, síndrome de Horner, miastenia *gravis* (Capítulo 394) ou outros problemas neurológicos. A paralisia do terceiro nervo geralmente está associada a diplopia e pupila dilatada. Síndrome de Horner (Figura 396.5) está associada a uma pupila pequena e anidrose ipsilateral. Na miastenia *gravis* (Capítulo 394), outras características típicas de fraqueza muscular e fatigabilidade geralmente estão presentes ou podem ser induzidas. As causas não neurológicas de ptose incluem deiscência do músculo levantador relacionada com a idade.

## PROPTOSE (EXOFTALMIA)

A proptose, ou globo proeminente, pode ser manifestação de doença ocular da tireoide, que por sua vez está associada a anormalidades da tireoide, especialmente a doença de Graves (Capítulo 213). Nesse cenário, a proptose pode ser subaguda e assimétrica. Qualquer inflamação orbital, infecção ou neoplasia pode causar proptose unilateral; no caso de inflamação ou infecção, o início da proptose é tipicamente agudo. Todos os processos orbitais podem acometer os nervos cranianos orbitais, com diplopia ou neuropatia óptica associada. A infecção orbital, ou celulite, tipicamente se manifesta como hiperemia conjuntival intensa, dor, sinusite e leucocitose (Figura 395.5). A inflamação orbitária idiopática pode causar proptose aguda, geralmente unilateral,

com dor intensa, principalmente com o movimento dos olhos, e frequentemente com diminuição da visão. Um tumor do nervo óptico causa proptose unilateral crônica associada a início lento de perda de campo visual. A celulite aguda pode estar associada a proptose unilateral, hiperemia conjuntival intensa e dor moderada a intensa, comumente a sinusite e leucocitose.

**FIGURA 395.4 Ptose da pálpebra superior direita.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

## PUPILA PEQUENA

Uma pupila pequena unilateral é mais bem detectada no escuro. As causas incluem a síndrome de Horner, associada a ptose no mesmo lado; as pupilas de sífilis terciária bilateralmente pequenas e com reação fraca (pupilas de Argyll Robertson), que se acomodam com constrição normal a um objeto próximo; colírio miótico (p. ex., pilocarpina); irite traumática; uveíte; e cirurgia ocular recente.

## PUPILA GRANDE

Qualquer agente alfa-adrenérgico ou anticolinérgico colocado no olho pode causar pupila dilatada. Com traumatismo ocular, o músculo esfíncter da íris pode ser danificado, resultando em uma pupila anormalmente grande. Lágrimas no esfíncter da íris às vezes podem ser percebidas no exame com lâmpada de fenda. A paralisia do terceiro nervo pode causar dilatação da pupila associada à ptose e diminuição da elevação, depressão e movimento do olho medial. A pupila de Adie (ver Figura 396.3) é uma pupila grande unilateral idiopática, que é hipersensível à estimulação colinérgica fraca. Cirurgia ocular recente, uveíte, um ataque agudo de glaucoma de ângulo fechado e irite traumática podem causar pupila dilatada.

## LEUCOCORIA

Leucocoria (pupila branca) em uma criança pequena é criticamente importante porque pode ser um sinal de retinoblastoma. Algumas das doenças não retinoblastoma mais comuns que se apresentam com leucocoria (Tabela 395.5) incluem catarata, descolamento de retina, vasculatura fetal persistente (uma anomalia de desenvolvimento do vítreo que resulta em fibrose intraocular e descolamento de retina), doença de Coats (malformação vascular de desenvolvimento da retina que causa descolamento exsudativo da retina) e toxocaríase ocular (infecção parasítica por nematoide intraocular, que causa cicatriz intraocular e descolamento da retina).

# Anormalidades da pálpebra

## ECTRÓPIO E ENTRÓPIO

Um ectrópio é uma doença em que a pálpebra vira para fora, tipicamente a pálpebra inferior (Figura 395.6), com exposição da superfície inferior da pálpebra. As causas incluem envelhecimento, cicatrizes, massa na pálpebra e paralisia do sétimo nervo. Os sintomas comuns, decorrentes da exposição e ressecamento da córnea, incluem

ardor, prurido, lacrimejamento e sensação de corpo estranho. O tratamento é cirúrgico, embora os sintomas leves possam ser tratados de maneira conservadora com lubrificação.

O entrópio, que é uma inversão da pálpebra (ver Figura 395.3), geralmente está relacionado com a idade e associado a irritação, ardência e sensação de corpo estranho porque os cílios tocam a córnea. Se causar triquíase, na qual os cílios esfregam ou esfolam a córnea, os cílios podem ser removidos com pinça ou cirurgia para corrigir o mau posicionamento das pálpebras. Pode-se injetar toxina botulínica no músculo orbicular para corrigir temporariamente o entrópio.

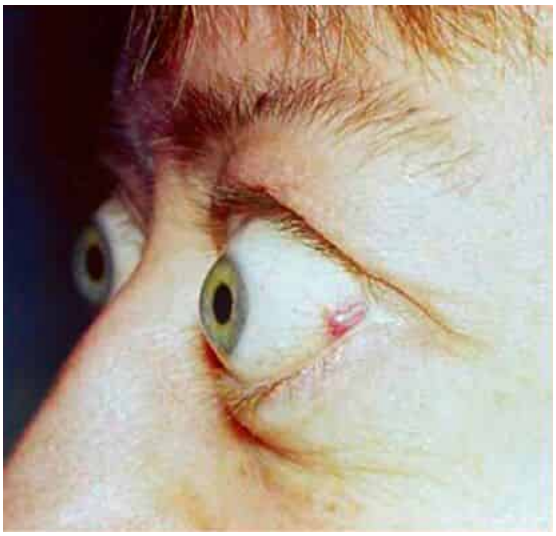

**FIGURA 395.5 Acometimento ocular de tireoidopatia (doença de Graves) com exoftalmia e retração palpebral típicas.**

## CALÁZIO

Um calázio (Figura 395.7) é uma inflamação lipogranulomatosa localizada decorrente de uma glândula sebácea (meibomiana) ocluída. O material seboso retido e rico em lipídios atua como um material estranho que estimula uma reação inflamatória de corpo estranho lipogranulomatosa. Um nódulo imóvel indolor ou ligeiramente sensível se forma sob a pele da pálpebra. A maioria das lesões desaparece em dias ou semanas com compressas quentes ou sem tratamento específico. Se o calázio persistir, pode ser desbridado cirurgicamente. Alguns indivíduos podem ter calázios recorrentes. Um calázio recorrente no mesmo local pode apontar para um carcinoma subjacente.

## HORDÉOLO (TERÇOL)

Um hordéolo (terçol) (Figura 395.8) é um abscesso extremamente doloroso em um folículo capilar ou ciliar ou em uma glândula sebácea. Os terçóis geralmente são infecções autolimitadas que respondem a compressas mornas e antibióticos tópicos (p. ex., pomada de bacitracina ou eritromicina ou gotas de moxifloxacino ou gatifloxacino). Um oftalmologista pode realizar incisão e drenagem se os sintomas não melhorarem em 48 horas.

| Tabela 395.5 | Diagnóstico diferencial de leucocoria. |
|---|---|
| Retinoblastoma | |
| Catarata | |
| Vítreo primário hiperplásico persistente | |
| Retinopatia da prematuridade (fibroplasia retrolenticular) | |
| Doença de Coats (telangiectasia retiniana) | |

| |
|---|
| Descolamento da retina |
| Toxocaríase |
| Vitreorretinopatia exsudativa familiar (VREF) |

**FIGURA 395.6 Ectrópio involutivo.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

**FIGURA 395.7 Calázio bilateral nas pálpebras superiores.**

## BLEFARITE

A blefarite (Figura 395.9) é uma inflamação comum e inespecífica da margem palpebral ou da pele. O problema geralmente é bilateral e simétrico. A rosácea (Capítulo 410) é a afecção cutânea associada mais comum e o *Staphylococcus aureus* é o agente infeccioso mais comum. Se não for tratada, a blefarite torna-se crônica e pode causar inflamação da córnea e conjuntiva (blefaroconjuntivite). Os cuidados de suporte eficazes para a blefarite incluem compressas quentes e manutenção de uma boa higiene das pálpebras. Pomada antibiótica oftálmica (p. ex., bacitracina ou eritromicina) é mais eficaz do que colírio, mas antibióticos sistêmicos (p. ex., minociclina, 50 a 100 mg, ou doxiciclina, 100 mg, 1 vez/dia; tetraciclina, 250 mg, 2 vezes/dia; ou eritromicina, 250 mg, 3 vezes/dia) raramente podem ser recomendados, particularmente se houver qualquer evidência de inflamação da córnea ou conjuntiva.

Na blefarite seborreica, resíduos queratinosos esfoliados acumulam-se ao longo da margem palpebral, particularmente nos folículos dos cílios, e irritam a conjuntiva. O tratamento dessa condição crônica é direcionado à remoção mecânica dos resíduos de queratina, esfregando a pálpebra e os cílios diariamente com um detergente neutro (“xampu de bebê”) em água morna aplicado com um pano macio.

## NEOPLASIAS BENIGNAS DA PÁLPEBRA

Os acrocórdons, também conhecidos como papilomas escamosos, são as lesões benignas da pele mais comuns. Outras lesões cutâneas incluem queratite seborreica, queratite actínica, queratite folicular invertida e lesões benignas dos sistemas écrino e apócrino. A maioria dessas lesões benignas é curada por excisão simples.

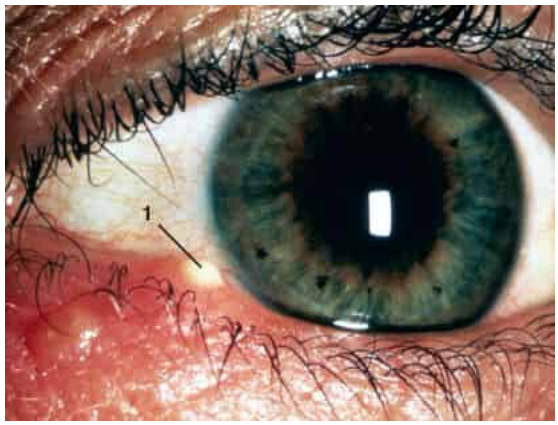


**FIGURA 395.8 Hordéolo na pálpebra inferior** (*1*). (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

**FIGURA 395.9 Blefarite estafilocócica.** As margens das pálpebras estão muito vermelhas e, sob grande ampliação, demonstram ulcerações minúsculas. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

## CARCINOMA SEBÁCEO

O carcinoma sebáceo origina-se nas glândulas sebáceas da placa tarsal (glândula meibomiana) ou associado aos cílios (glândulas de Zeis) e é capaz de produzir metástases generalizadas que resultam em morte. A síndrome de Muir-Torre é uma síndrome de tumores sebáceos associados a neoplasia maligna visceral. Exceto na blefarite unilateral crônica, em razão do modo peculiar de disseminação desse tumor no plano do epitélio da pele (disseminação pagetoide) sem causar a formação de nódulos, poucos sintomas ocorrem no início do curso da doença. O tumor pode progredir envolvendo a conjuntiva tarsal, a conjuntiva bulbar e até mesmo o epitélio corneano. Um sinal característico é a perda regional dos cílios. Quando a massa se torna mais espessa, pode ter o aspecto de um calázio, e uma história de múltiplos calázios na mesma região da pálpebra é sugestiva de carcinoma sebáceo. O atraso no diagnóstico é comum porque a lesão geralmente apresenta apenas características clínicas modestas.

O tratamento é a excisão cirúrgica completa. Biopsias de mapeamento para determinar a extensão da disseminação do tumor podem ser úteis para o planejamento cirúrgico definitivo. A mitomicina C tópica tem sido

sugerida como tratamento para a invasão pagetoide da conjuntiva. A crioterapia também pode ser um coadjuvante útil à cirurgia para lesões da pálpebra e da conjuntiva. Em casos avançados, a remoção de pálpebras, olhos e conteúdo orbital (exenteração) pode ser necessária. A realização de imagem para detecção de metástases locais e distantes é fundamental.

## CARCINOMA BASOCELULAR

O carcinoma basocelular (e-Figura 395.2), que se origina da camada de células basais do epitélio, é a neoplasia maligna cutânea mais comum (Capítulo 193). A lesão, que geralmente é assintomática, frequentemente é um nódulo elevado e bem demarcado que pode ter uma região central de ulceração e finos canais vasculares cutâneos (telangiectasias). Ocasionalmente, as lesões podem ser mais sutis e se apresentarem apenas com espessamento da margem palpebral, perda focal ou rompimento dos cílios ou uma eversão leve (ectrópio) da pálpebra. Uma lesão cutânea benigna comum, às vezes confundida clinicamente com carcinoma basocelular, é a queratose seborreica (Capítulo 411), que tende a ser mole e parecer hiperpigmentada; o local mais comum é a pálpebra inferior, sobretudo no quadrante nasal. O carcinoma basocelular, particularmente próximo ao canto medial, pode se estender posteriormente para os tecidos moles da órbita. Exames de imagem antes da excisão cirúrgica para lesões cantais mediais podem ser necessários para determinar a verdadeira extensão do tumor. O carcinoma basocelular é tratado com excisão cirúrgica, usando a técnica de Mohs com avaliação histológica intraoperatória para determinar margens adequadas de excisão, se possível.

**E.FIGURA 395.2 Carcinoma basocelular nodular típico.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

A metástase é extremamente rara. Com detecção precoce e excisão adequada da lesão local, o prognóstico é excelente.

## CARCINOMA ESPINOCELULAR DA PÁLPEBRA

O carcinoma espinocelular da pálpebra, que é muito menos comum do que o carcinoma basocelular, origina-se no epitélio escamoso da superfície. A exposição à luz ultravioleta é o principal fator de risco. Ao contrário do carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular pode metastatizar, mais frequentemente para os linfonodos regionais. Também pode invadir a órbita e o seio cavernoso por meio da disseminação perineural de lesões não tratadas nas pálpebras. O tratamento é a excisão cirúrgica, frequentemente com a técnica cirúrgica micrográfica de Mohs. Exceto em circunstâncias raras, como em pacientes imunossuprimidos ou pacientes com xeroderma pigmentoso, o prognóstico é excelente.

# Anormalidades da superfície ocular

## CERATOCONJUNTIVITE SECA (XEROFTALMIA)

Mesmo pequenos distúrbios no filme lacrimal podem causar prurido, ardência, sensação de corpo estranho e alterações transitórias na visão.[3] Ceratoconjuntivite seca que causa hiperemia conjuntival sem secreção purulenta perturba muito alguns pacientes. Paradoxalmente, a diminuição do lacrimejamento pode resultar em irritação e aumento do lacrimejamento secundário (refluxo).

A maior parte da produção diária de lágrimas não é pela glândula lacrimal, mas por pequenas coleções de glândulas lacrimais, glândulas produtoras de muco e glândulas sebáceas localizadas em toda a conjuntiva, pálpebra e tecido mole orbital anterior. Com o tempo, especialmente em mulheres, a produção de filme lacrimal diminui. Como a produção do filme lacrimal é menor durante o sono, os pacientes frequentemente notam sintomas ao acordar, seguidos de resolução lenta ao longo de minutos ou horas. Ambientes com vento e baixa umidade, como em aviões comerciais, podem exacerbar os sintomas. A redução nos componentes aquosos das lágrimas está frequentemente associada a aumento compensatório na produção de muco, que tende a embaçar a visão até que o paciente pisque ou use lágrimas suplementares. Esses sintomas são particularmente proeminentes em pessoas com doenças autoimunes, como artrite reumatoide (Capítulo 248), síndrome de Sjögren (Capítulo 252), síndrome de Stevens-Johnson (Capítulo 411) e penfigoide cicatricial ocular.

A ceratoconjuntivite seca pode ser dividida pela etiologia em deficiência lacrimal aquosa e disfunção lacrimal evaporativa. A disfunção evaporativa da lágrima é mais comumente secundária à instabilidade do filme lacrimal e é resultado da disfunção da glândula meibomiana (Figura 395.10).

O tratamento não é definitivo e raramente é satisfatório. Nenhum medicamento aumenta a produção de lágrimas. Lágrimas artificiais de baixa viscosidade (p. ex., polietilenoglicol 400 0,4%), que não tendem a turvar a visão, mas têm curta duração de ação, são mais bem usadas durante tarefas visualmente importantes. Lágrimas de alta viscosidade (p. ex., carboximetilcelulose sódica) têm duração de ação maior, mas tendem a turvar a visão; elas são mais usadas na hora de dormir para manter a lubrificação da superfície ocular durante o sono. Quando as lágrimas artificiais não controlam os sintomas, a oclusão do ducto nasolacrimal com tampões sintéticos ou a oclusão cirúrgica permanente tende a reter as lágrimas que são produzidas. Imunomoduladores (p. ex., ciclosporina 0,05% em gotas, indefinidamente a cada 12 horas) podem preservar o tecido glandular que pode ser afetado pela inflamação local. Acredita-se que o lifitegraste tópico, administrado 2 vezes/dia indefinidamente, também seja um imunomodulador, inibindo a ativação dos linfócitos T. Para pacientes com doença sistêmica associada à ceratoconjuntivite seca, o tratamento efetivo da doença sistêmica às vezes melhora as anormalidades oculares.

## PINGUÉCULA E PTERÍGIO

Uma pinguécula (Figura 395.11) consiste em um processo degenerativo conjuntival límbico (na junção da córnea e esclera) e bulbar provocado por danos causados pela luz ultravioleta ao tecido subepitelial. É muito comum e raramente causa sintomas. Se a degeneração do tecido de suporte se estender até a córnea, ela se torna um pterígio (Figura 395.12), que pode causar astigmatismo da córnea e exigir excisão cirúrgica. Cerca de 2 a 10% das pessoas com pterígio têm um carcinoma espinocelular coexistente, que muitas vezes é clinicamente insuspeito e diagnosticado apenas por exame histopatológico.

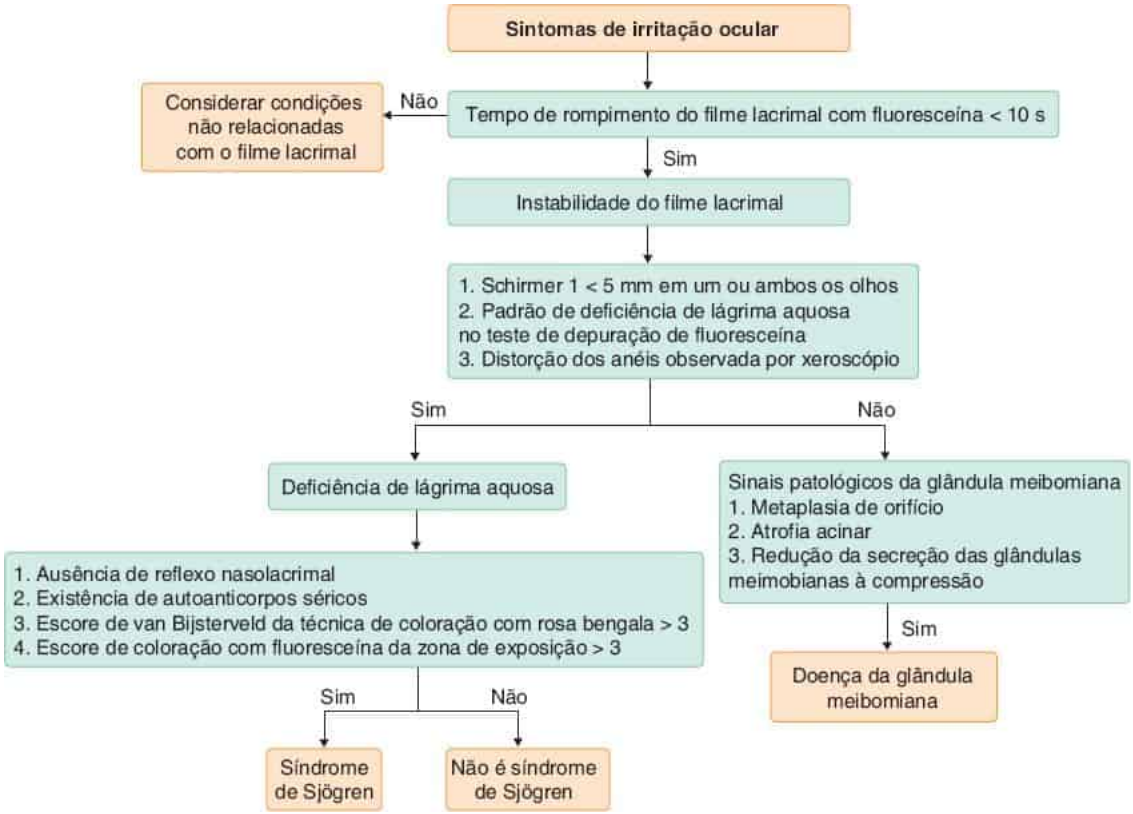


**FIGURA 395.10 Algoritmo de diagnóstico para irritação ocular.** (Modificada de Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea.* 1998;17:38-56.)

## EROSÃO RECORRENTE

A erosão corneana recorrente geralmente se manifesta como reação retardada a uma abrasão corneana traumática menor. A abrasão cicatriza de maneira anormal, resultando em uma fraqueza da fixação epitelial ao tecido subjacente. Semanas a meses ou anos depois, o paciente acorda com dor ocular ao abrir o olho, às vezes com episódios recorrentes de dor todas as manhãs. O epitélio "grudou" na pálpebra superior subjacente e foi mecanicamente raspado. O problema é tratado com colírio e pomada hiperosmóticos. Se as erosões continuarem ocorrendo apesar do colírio e da pomada, as opções cirúrgicas incluem queratectomia superficial (em que o epitélio é desbridado mecanicamente), queratopatia fototerapêutica ou micropuntura estromal. Todas as três técnicas funcionam tentando cicatrizar ou aderir o epitélio fraco à córnea subjacente.

## TRAUMATISMO ACIDENTAL

Em decorrência de traumatismo ocular, muitos tecidos do olho podem ser facilmente rompidos e os efeitos do traumatismo podem não se manifestar por meses ou até anos após o episódio. Se o episódio traumático romper a parede do olho (córnea e esclera), o reparo cirúrgico é necessário, geralmente com urgência. Se a parede do olho estiver íntegra, o tratamento cirúrgico geralmente não é necessário, pelo menos inicialmente.

## ABRASÃO DA CÓRNEA

O epitélio corneano é muito delicado, e o contato de qualquer objeto pode resultar em cisalhamento ou irregularidade do epitélio. A abrasão da córnea é uma das formas mais comuns de lesão ocular. Os sintomas frequentemente são intensos e intoleráveis. A cicatrização (*i. e.*, reepitelização) da córnea ocorre em 24 a 48 horas. A ferrugem de fragmentos metálicos é tóxica para o epitélio e deve ser removida. Queratite bacteriana ou fúngica

pode complicar as lesões provocadas pelas unhas ou matéria vegetal, como galhos de árvores. O tratamento geralmente consiste em um antibiótico tópico (p. ex., antibióticos fluoroquinolona ou pomada antibiótica, 4 vezes/dia durante 10 a 14 dias) para prevenir queratite bacteriana. A subsequente fibrose geralmente não ocorre, a menos que estruturas mais profundas, como a membrana de Bowman, sejam acometidas. Anestésicos tópicos nunca devem ser prescritos para controlar a dor, porque aumentam o risco de queratite microbiana e fibrose e podem retardar a cura.

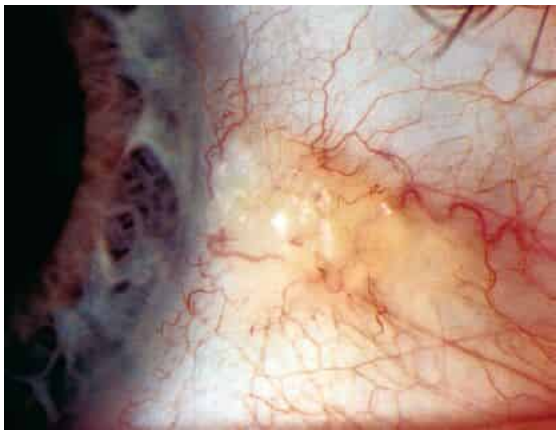

**FIGURA 395.11** **Pinguécula.** Essas lesões são encontradas nas posições de 3 e 9 horas e são extremamente comuns, sobretudo em pacientes mais velhos. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

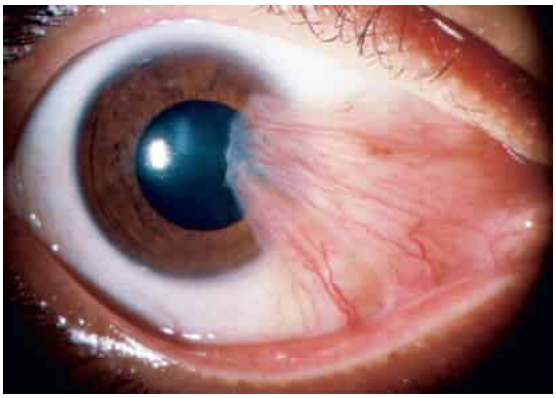

**FIGURA 395.12** **Pterígio.** Essas lesões são encontradas no meridiano horizontal, mais comumente no quadrante nasal. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,***2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)**

## TRAUMATISMO OCULAR IMPORTANTE

Hifema (Figura 395.13) é uma hemorragia na câmara anterior geralmente causada por traumatismo contuso. Se o paciente estiver em decúbito dorsal, como em uma unidade de terapia intensiva, o sangue se distribuirá uniformemente sobre a íris, causando o aparecimento de pigmentação aumentada da íris (heterocromia da íris). Se o paciente estiver sentado, o sangue pode se depositar pela gravidade, formando uma interface hematoaquosa com o sangue na porção mais baixa da câmara anterior. O hifema, que é um sinal de lesão ocular grave, pode causar glaucoma secundário e manchas de sangue na córnea. Exige avaliação imediata por um oftalmologista.

O local mais comum de ruptura do globo ocular é no limbo (junção da córnea e da esclera), onde massa pigmentada pode ser observada. A massa pode ser um coágulo sanguíneo ou a úvea deslocada anteriormente

(geralmente íris). Qualquer manipulação do globo ocular pode forçar o tecido intraocular remanescente através da ferida e tornar a lesão irreparável. Geralmente se indica reparo cirúrgico de emergência.

Catarata e descolamento de retina não são comuns, exceto em traumatismos acidentais graves. Catarata unilateral ou glaucoma unilateral pode ocorrer décadas após a lesão, mesmo quando a lesão é muito pequena para ser lembrada. Catarata traumática e glaucoma traumático são tratados da mesma maneira que outras formas dessas doenças.

**FIGURA 395.13 Hifema após cirurgia de catarata.** (Cortesia do Dr. Myron Yanoff.)

## DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS OCULARES

### Uveíte

A inflamação de qualquer parte ou partes da úvea (íris, corpo ciliar e corioide) pode ser chamada de uveíte anterior ou posterior, irite, iridociclite ou corioidite. Os sintomas incluem hiperemia conjuntival (ver Tabela 395.4), visão reduzida e fotofobia. A inflamação pode ser aguda ou crônica e uma causa sistêmica subjacente é encontrada em aproximadamente 50% dos casos. A uveíte acompanha muitas doenças autoimunes, muitas vezes sem correlação com a atividade da inflamação sistêmica. A uveíte anterior ou conjuntivite é quase universal em pacientes com artrite reativa (Capítulo 249). Cerca de 25% dos pacientes com espondilite anquilosante (Capítulo 249) desenvolvem uveíte anterior aguda e recorrente. Dois a 12% dos pacientes com doença inflamatória intestinal (Capítulo 132) desenvolvem uveíte anterior, que também é comum na artrite psoriática, mas não apenas na psoríase (Capítulos 249 e 409). O tratamento com corticosteroides tópicos (p. ex., acetato de prednisolona 1%, uma gota no olho acometido ou nos olhos a cada 1 a 6 horas enquanto acordado) frequentemente é suficiente para controlar a doença ocular, mas alguns pacientes precisam de terapia local mais agressiva, como injeções intravítreas ou perioculares de esteroides. Imunossupressão sistêmica[4] com corticosteroides orais (p. ex., 10 a 35 mg de prednisona por dia)[A3] ou agentes imunossupressores poupadores de esteroides (p. ex., metotrexato 25 mg por semana, micofenolato de mofetila 39 mg/dia,[A2b] ou adalimumabe 80 mg de dose de ataque e, em seguida, 40 mg a cada 2 semanas)[A4,A5] é uma alternativa efetiva que também pode ser necessária para reduzir exacerbações e perda visual em pacientes com doença crônica.

### Endoftalmite

A endoftalmite é uma inflamação extensa dentro do olho por qualquer causa. A maioria dos casos de endoftalmite envolve uma fenda na parede do olho (córnea e esclera), associada a traumatismo acidental (incidência de aproximadamente 5%) ou procedimentos cirúrgicos (incidência de aproximadamente < 0,03%). O sintoma inicial geralmente é visão reduzida seguida de dor ocular contínua e de localização imprecisa. O sinal inicial frequentemente é evidência de células inflamatórias dentro do aquoso (uveíte anterior) ou dentro do vítreo (vitrite). As células podem ser observadas apenas por biomicroscopia com lâmpada de fenda. Organismos microbianos comuns incluem espécies gram-positivas produtoras de toxinas e espécies gram-negativas que estão frequentemente associadas a um curso destrutivo rápido. Outro organismo de virulência relativamente baixa, *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*, segue um curso mais indolente com menor potencial de destruição. A infecção por endoftalmite metastática de uma fonte primária fora do olho é uma causa incomum.

O diagnóstico é estabelecido por amostragem de líquido da câmara anterior ou de preferência líquido vítreo (torneira vítrea) e avaliação desse líquido por coloração de Gram e cultura. A profilaxia contra a endoftalmite inclui a instilação tópica pré-operatória de iodopovidona e injeção intracameral de antibiótico no final da cirurgia de catarata.

Os antibióticos sistêmicos geralmente não são eficazes. O manejo inicial é feito com antibióticos intravítreos[5] (p. ex., comumente usados, mas não limitados a, vancomicina 1 mg/0,1 mℓ e ceftazidima 2,25 mg/0,1 mℓ) e, em determinados pacientes, corticosteroides. Se houver sinais externos de infecção (p. ex., úlcera de córnea), antibióticos tópicos também são usados simultaneamente. Casos graves podem requerer citorredução cirúrgica da infecção (vitrectomia) para reduzir a carga de detritos microbianos e inflamatórios e para tratar patologia vitreorretiniana associada.

### Conjuntivite alérgica

A conjuntivite alérgica (Tabela 395.6) está comumente associada a atopia, febre do feno e rinite alérgica.[6] Prurido, sensação de corpo estranho e secreção aquosa são comuns. O tratamento inclui compressas frias e agentes tópicos ou anti-histamínicos (p. ex., olopatadina, 1 a 2 vezes/dia até a resolução dos sintomas). O tratamento a longo prazo com estabilizadores de mastócitos (p. ex., colírio de pemirolaste, 4 vezes/dia durante a temporada alérgica) ou a combinação de um anti-histamínico mais um estabilizador de mastócitos (p. ex., colírio de olopatadina, 2 vezes/dia durante a temporada alérgica) pode ser extremamente eficaz no tratamento de sintomas crônicos. Os anti-histamínicos orais (p. ex., cetirizina 5 a 10 mg/dia até a resolução dos sintomas) também podem ser úteis.

## DISTÚRBIOS OCULARES INFECCIOSOS

### Celulite

Celulite pré-septal (Figura 395.14) é a inflamação do tecido mole da pálpebra anterior ao septo orbital. O septo orbital divide os tecidos moles da pálpebra dos tecidos moles da órbita. O tecido orbital é mais suscetível a danos pela inflamação do que o tecido pré-septal.

Os sinais clínicos da celulite pré-septal incluem inchaço dos tecidos moles, hiperemia e quemose conjuntival (edema). O movimento do olho não é restringido. A extensão da inflamação posterior ao septo orbital é indicada por proptose do globo e oftalmoplegia (movimento restrito). O tratamento da celulite pré-septal inclui antibióticos orais (p. ex., comumente usados, mas não limitados a, amoxicilina-clavulanato, 500 mg VO a cada 8 horas por 10 dias, ou trimetoprima-sulfametoxazol 500 mg VO, 2 vezes/dia para casos de suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina [MRSA]). O tratamento da celulite orbitária, que pode causar neurite óptica séptica, disseminação intracraniana e trombose do seio cavernoso, pode exigir antibióticos intravenosos e drenagem cirúrgica de um abscesso paraorbital.

### Conjuntivite por adenovírus

A conjuntivite viral (Figura 395.15) é comumente (Tabela 395.6) causada por adenovírus (especialmente os subtipos 7, 11 e 18). A doença é extremamente contagiosa por contato direto ou inalação de partículas respiratórias. Após um período de incubação de 3 a 7 dias, o paciente apresenta hiperemia conjuntival (Tabela 395.4), prurido, ardência, sensação de corpo estranho e, frequentemente, secreção, que persiste por 5 a 15 dias. O paciente pode apresentar linfadenopatia pré-auricular e o relato de infecção das vias respiratórias superiores é comum. A doença é autolimitada e o tratamento visa ao conforto do paciente. As compressas frias costumam aliviar o desconforto. Os pacientes são aconselhados a lavar as mãos com frequência. Antibióticos tópicos não são necessários.

**Tabela 395.6** Distúrbios oftálmicos associados à conjuntivite.

| DISTÚRBIO | AGUDO OU CRÔNICO | UNILATERAL OU BILATERAL | SINTOMAS PRINCIPAIS | GRAU DE HIPEREMIA | TIPO DE SECREÇÃO |
|---|---|---|---|---|---|
| Conjuntivite viral | Agudo | Bilateral, | Prurido, | 4+ | Aquosa |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | possivelmente assimétrica | ardência, dor | | |
| Conjuntivite bacteriana | Agudo | Unilateral ou bilateral | Ardência | 3+ | Pesada, mucopurule |
| Conjuntivite por *Chlamydia* | Subagudo, crônico | Geralmente unilateral | Ardência, irritação | 2+ | Escassa, mucopurule |
| Conjuntivite por herpes-vírus simples | Agudo | Unilateral | Fotofobia, irritação | 1 a 2+ | Nenhuma |
| Conjuntivite alérgica | Crônico | Bilateral | Prurido | 2+ | Viscosa, mucoide |
| Blefarite | Crônico | Bilateral | Prurido, ardência, sensação de corpo estranho | 1 a 2+ | Em geral nenhum |
| Xeroftalmia (queratoconjuntivite seca) | Crônico | Bilateral | Sensação de corpo estranho | 1+ | Mucoide em casos grave |

De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

## Conjuntivite bacteriana

Menos de 5% dos casos de conjuntivite são causados por bactérias, principalmente espécies de *Staphylococcus*, *Haemophilus* ou *Streptococcus*. Os pacientes apresentam secreção mucoide ou purulenta (Figura 395.16), frequentemente com crostas e edema da conjuntiva (quemose) e pálpebras. A conjuntivite bacteriana responde a soluções ou pomadas antibióticas de amplo espectro (p. ex., pomada de eritromicina tópica 3 vezes/dia, durante 2 semanas) (Tabela 395.7).

**FIGURA 395.14 Abscesso palpebral.** A celulite pré-septal, comumente resultante de um pequeno traumatismo penetrante, pode evoluir para um abscesso. O tratamento exige incisão e drenagem seguida por antibióticos sistêmicos.

**FIGURA 395.15 Hiperemia conjuntival difusa associada à secreção aquosa é evidente nesse caso de conjuntivite viral.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

**FIGURA 395.16 Conjuntivite bacteriana.** Secreção purulenta e hiperemia conjuntival sugerem conjuntivite bacteriana. A conjuntivite viral provoca secreção aquosa, sensação de corpo estranho, linfadenopatia pré-auricular e folículos conjuntivais observados no exame com lâmpada de fenda. (Reproduzida, com autorização, da American Academy of Ophthalmology.)

**Tabela 395.7** Antibióticos tópicos para infecções oculares.

| FÁRMACO | TIPO | CONCENTRAÇÃO | DOSE |
|---|---|---|---|
| Moxifloxacino | Gotas | 0,5% | 1 gota 2 vezes/dia durante 7 dias |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Gatifloxacino | Gotas | 0,5% | 1 gota 2/2 h durante 24 h; então 4 vezes/dia durante 6 dias |
| Ciprofloxacino | Gotas | 0,3% | 1 gota 2/2 h durante 48 h; então 4/4 h durante 5 dias |
| Gentamicina | Gotas | 0,3% | 1 gota 4 vezes/dia |
| Ofloxacino | Gotas | 0,3% | 1 gota 2/2 h durante 48 h; então 4/4 h durante 5 dias |
| Bacitracina | Pomada | 500 U/g | Aplicar no olho, por vários dias |
| Tobramicina | Pomada | 0,3% | Aplicar no olho, por vários dias |
| Eritromicina | Pomada | 0,5% | Aplicar no olho, por vários dias |

## Conjuntivite por clamídia

A conjuntivite de inclusão em adultos é uma conjuntivite crônica causada pela transmissão sexual de *Chlamydia trachomatis* (Capítulo 302). Os pacientes costumam ter linfadenopatia pré-auricular. A eritromicina oral (500 mg VO, 4 vezes/dia durante 7 dias) ou azitromicina (1 g VO, 2 vezes/dia durante 7 dias) é necessária. O tracoma, que é uma conjuntivite cicatricial crônica após infecções repetidas por clamídia (Capítulo 302), é a principal causa mundial de cegueira da córnea. Causa entrópio, inversão dos cílios (triquíase), vascularização da córnea e opacificação. Eritromicina ou tetraciclina tópicos, 2 vezes/dia durante 3 a 4 semanas, podem ser efetivos, mas a remoção capilar cirúrgica ou a reconstrução da pálpebra podem ser necessárias.

## Queratite por herpes-vírus simples

A queratite por HSV é a causa mais comum de úlcera central da córnea (Figura 395.17). O HSV também pode causar dermatite vesicular da pálpebra. Inicialmente, os principais sinais de queratite primária por HSV são hiperemia conjuntival e úlcera dendrítica epitelial da córnea. Com terapia antiviral apropriada (p. ex., ganciclovir 0,15% gel oftálmico 5 vezes/dia durante pelo menos 1 semana ou aciclovir 800 mg VO 5 vezes/dia, durante 7 a 10 dias), a queratite geralmente cura sem deixar cicatrizes. A queratite por HSV pode reaparecer e se estender para o estroma da córnea e causar hiperemia conjuntival, desconforto ocular, borramento visual e cicatrizes na córnea. Pacientes com doença recorrente podem se beneficiar de antivirais crônicos de baixa dose (p. ex., aciclovir 800 mg/dia VO, indefinidamente) para supressão. O envolvimento do estroma é multifatorial e pode ser recalcitrante. O transplante de córnea é ocasionalmente necessário para a cura.

## Herpes-zóster oftálmico

O herpes-zóster oftálmico (Capítulo 351) tende a envolver um ou mais ramos do nervo trigêmeo. O vírus também pode acometer a úvea e, em pacientes imunossuprimidos, a retina (ou seja, necrose retiniana aguda). Quando o nervo trigêmeo está envolvido, a propagação para o interior do olho (uveíte) é mais provável se houver vesículas no canto interno das pálpebras ou no nariz, especialmente na ponta do nariz (sinal de Hutchinson). Se a úvea não estiver envolvida, as lesões cutâneas melhoram com alguma fibrose, mas sem efeitos a longo prazo. Em pacientes com envolvimento cutâneo moderado a grave, o tratamento pode ser iniciado com aciclovir (800 mg VO, 5 vezes/dia durante 7 a 10 dias) ou valaciclovir (1 g, 3 vezes/dia durante 10 a 14 dias). Se ocorrer uveíte, o tratamento (p. ex., colírio de acetato de prednisolona a 1%, 4 vezes/dia e atropina a 1,0%, 1 ou 2 vezes/dia) pode ser prolongado e difícil. Assim como o HSV, o herpes-zóster pode acometer a córnea e os pacientes devem ser monitorados para doenças recorrentes.

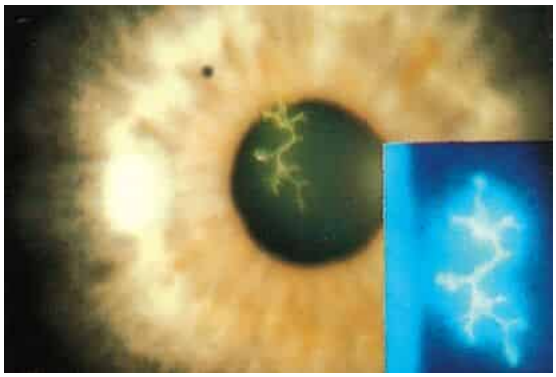

**FIGURA 395.17 Queratite epitelial da córnea por herpes-vírus simples (HSV) em luz difusa e na luz que atravessou um filtro azul-cobalto após coloração com fluoresceína (*detalhe*).** Observe o padrão de coloração dendrítica típico do HSV.

## Queratite por *Pseudomonas* e queratite gonocócica

A queratite, que é a inflamação do estroma corneano, pode ser causada pela disseminação de patógenos internamente a partir de uma úlcera corneana. *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 290), que causa queratite particularmente virulenta, é o patógeno gram-negativo mais comum e é especialmente comum em pessoas que usam lentes de contato. Para evitar a disseminação intraocular, é necessário um tratamento antibiótico urgente e agressivo (p. ex., tobramicina fortificada [9 mg/m ℓ ] ou uma fluoroquinolona de quarta geração (p. ex., moxifloxacino), a cada hora por 3 a 7 dias. A dosagem e a duração do tratamento dependem da resposta.

Outra causa gram-negativa de queratite virulenta é *Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 282), especialmente em neonatos. A infecção da córnea é acompanhada por lacrimejamento abundante e secreção hiperpurulenta típica. O tratamento imediato com irrigação tópica (soro fisiológico para remover material mucopurulento) e penicilina G (100.000 unidades/kg/dia IV em quatro doses divididas por 7 dias) é essencial para prevenir a perfuração da córnea.[7]

## Retinite por citomegalovírus

A retinite por CMV (Capítulo 352) é incomum, exceto em pacientes imunossuprimidos e na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas está aumentando em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoéticas. Clinicamente, uma retinocorioidite central é observada. O diagnóstico presuntivo é feito com base na típica reação intensa, retiniana, cuneiforme, com exsudatos e hemorragias consideráveis, dando à entidade os termos "retinite em pizza" e "retinite hemorrágica em queijo *cottage*". O tratamento é feito com medicamentos antivirais: ganciclovir (5 mg/kg IV, 2 vezes/dia, 2 a 3 vezes/semana), foscarnete (90 mg/kg IV, 2 vezes/dia, 2 vezes/semana) ou cidofovir (5 mg/kg IV, semanalmente durante 3 semanas) com manutenção de acompanhamento. As injeções intravítreas com uma dose adequadamente reduzida também são usadas em casos selecionados.

## Queratite por *Acanthamoeba*

As espécies de *Acanthamoeba* (Capítulo 331) podem causar queratite grave e cegante. O uso de lentes de contato é um fator de risco importante. Um infiltrado anular estromal típico desenvolve-se e pode ocorrer uveíte. Quando os pacientes são examinados na fase inicial da doença, eles podem apresentar apenas leve epiteliopatia e dor desproporcional aos achados do exame. Nadar ou lavar o rosto com água da torneira durante o uso de lentes de contato muitas vezes é relatado. Usando um microscópio confocal, o parasita *Acanthamoeba* pode ser observado clinicamente como um cisto piriforme (11 a 15 μm). Existem vários protocolos de tratamento (p. ex., colírio de poli-hexametil biguanida 0,02% de hora em hora). A duração e a dose dependem da resposta. O transplante de córnea pode ser necessário em casos de fibrose significativa.

## Retinite por *Toxoplasma*

*Toxoplasma gondii* (Capítulo 328) causa retinocorioidite congênita e adquirida, que é mais comum em pacientes imunossuprimidos. As lesões começam como uma retinite aguda que atrofia centralmente e exibe pigmentação periférica à medida que cicatriza. Os protozoários são encontrados nas formas livre e encistada na retina. A doença pode ser autolimitada e diagnosticada como um achado incidental curado que não precisa de tratamento. O tratamento padrão da toxoplasmose que ameaça a visão permanece motivo de controvérsia. Quando as lesões ativas estão na mácula ou uma vitreíte grave causa diminuição de pelo menos duas linhas da acuidade visual na tabela de Snellen, 4 a 6 semanas de terapia quádrupla (pirimetamina, dose de ataque de 200 mg VO, depois 25 mg/dia VO; ácido folínico, 10 mg VO em dias alternados; sulfadiazina, dose de ataque de 2 g VO, em seguida, 1 g, 4 vezes/dia; e corticosteroides orais, por exemplo, prednisona, 20 a 60 mg/dia VO começando pelo menos 24 horas após o início da antibioticoterapia e diminuindo gradualmente 10 dias antes de interromper os antibióticos) geralmente produzem bons resultados. Os esquemas alternativos podem incluir trimetroprima-sufametoxazol (800/160 mg VO, 2 vezes/dia), clindamicina (150 a 450 mg VO, 3 a 4 vezes/dia) ou atovaquona (1 g VO como dose de ataque e depois 500 mg/dia).

### Endoftalmite fúngica

A endoftalmite fúngica é infrequente (7% dos casos de endoftalmite microbiana), mas é uma infecção potencialmente desastrosa do interior do olho, muitas vezes levando à cegueira. Os microrganismos primários são as espécies de *Candida, Coccidioides* e *Aspergillus*, que podem obter acesso dentro do olho por introdução traumática ou por disseminação hematogênica. O paciente apresenta moscas volantes e/ou visão reduzida. Em casos avançados, o paciente desenvolve hiperemia conjuntival e dor ocular. Abscessos múltiplos tendem a ser causados por fungos, enquanto um abscesso solitário é mais provavelmente causado por bactérias. Agentes antifúngicos sistêmicos (p. ex., fluconazol 100 a 200 mg/dia durante 2 meses) são frequentemente efetivos no tratamento de abscessos fúngicos localizados, mas se a infecção progredir para o corpo vítreo, a vitrectomia e terapias antifúngicas intravítreas são indicadas.

### Tuberculose

Cerca de 1% dos pacientes com tuberculose pulmonar (Capítulo 308) apresentam envolvimento uveal, geralmente como iridociclite ou corioidite difusa. A perda visual progressiva sem dor é o sintoma mais comum. Podem ser observadas pequenas lesões amarelas na corioide e periflebite retiniana pode ocorrer secundariamente. O tratamento é como para a doença primária.

### Sífilis

Cerca de 5% dos pacientes com sífilis secundária (Capítulo 303) desenvolvem uveíte anterior ou neurorretinite. Na sífilis terciária, a pupila miótica de Argyll Robertson reage mal à luz, mas rapidamente à acomodação. O tratamento é o mesmo prescrito para a doença sistêmica.

## DISTÚRBIOS ESTRUTURAIS E RELACIONADOS COM A IDADE

### Catarata

A catarata é uma opacificação do cristalino. O cristalino dobra de volume entre o nascimento e os 70 anos, à medida que novas "células de fibra" do cristalino são depositadas na parte externa do córtex do cristalino, abaixo da cápsula do cristalino. As fibras mais antigas no centro do cristalino não podem ser descamadas no aquoso circundante e, portanto, são comprimidas no centro do cristalino. Ao nascer, o cristalino é maleável e totalmente transparente. Aos 45 anos, o cristalino perde sua maleabilidade, o que compromete a visão de perto. Conforme o processo progride, o cristalino perde sua transparência, começando no centro do cristalino (esclerose nuclear). A alteração simultânea na densidade do núcleo do cristalino pode alterar as características ópticas do olho causando miopia adquirida ("segunda visão"). Finalmente, a catarata pode tornar-se tão densa que a cirurgia de catarata é necessária para restaurar a visão.

Os sintomas tipicamente são perda de visão, especialmente à noite, e claridade.[8] A cirurgia de catarata, realizada em ambulatório, é eletiva e depende de quanto a visão diminuída interfere no estilo de vida normal do paciente. Um implante de lente intraocular sintética é inserido no olho durante a cirurgia. O prognóstico para a

restauração da visão é excelente, dependendo da função da retina. Em geral, a catarata desenvolve-se de maneira assimétrica. O olho pior (em termos de visão) deve ser submetido a uma cirurgia primeiro. À medida que a catarata do segundo olho piora, a diminuição da visão e a monocularidade são indicações para a cirurgia de catarata no segundo olho.

## Glaucoma

O glaucoma é uma neuropatia óptica na qual o dano progressivo às células ganglionares da retina e seus axônios resulta na perda característica do tecido do nervo óptico e dano ao campo visual periférico e central.[9] O principal local de dano é na lâmina cribrosa, onde os axônios do nervo óptico deixam o olho.

O humor aquoso é produzido pelo epitélio ciliar não pigmentado da *pars plicata* do corpo ciliar. O líquido aquoso deixa o olho através da malha trabecular e das vias uveosclerais para a circulação venosa. Se a função de drenagem não corresponder à produção, a pressão intraocular aumenta. Se a pressão intraocular elevada for alta o suficiente ou estiver presente por tempo suficiente, as células ganglionares da retina serão danificadas, causando a perda de seus axônios. A perda de axônios pode ser mais bem avaliada clinicamente em sua saída normal do olho, o disco óptico. A perda volumosa de axônios levará ao aumento da escavação fisiológica, que é registrado como aumento da razão escavação fisiológica/disco óptico.

A pressão intraocular é o principal fator de risco para o aparecimento e progressão do glaucoma. Em geral, quanto maior a pressão, maior o risco. Uma pressão intraocular maior que 2 desvios padrão acima da média populacional (21 mmHg) é denominada *hipertensão ocular*, mas não há pressão intraocular totalmente protetora e muitos indivíduos desenvolvem glaucoma apesar de uma pressão intraocular estatisticamente normal. Fatores de risco adicionais para glaucoma incluem ancestralidade africana, idade avançada, pressão arterial baixa, predisposição genética, hemorragia de disco, miopia e anormalidades do segmento anterior e associações sistêmicas.

No glaucoma de ângulo aberto, há aparente acesso anatômico livre à malha trabecular. No glaucoma de ângulo fechado, há uma barreira anatômica absoluta ou relativa ao fluxo do humor aquoso. Para a maioria dos indivíduos, o glaucoma é assintomático até o estágio avançado da doença e a única maneira de detectá-lo é por meio de um exame oftalmológico.

## GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO PRIMÁRIO

O tipo mais comum de glaucoma em idosos é o glaucoma de ângulo aberto primário. Para muitos pacientes, o primeiro sintoma pode ser dificuldade de leitura, perda de sensibilidade ao contraste ou brilho intenso. Os campos visuais periféricos podem ser reduzidos consideravelmente antes que o paciente perceba a perda de função. A maioria dos casos de glaucoma primário de ângulo aberto é identificada durante exames oftalmológicos de rotina, seja pela descoberta de pressão intraocular anormalmente alta ou pela presença de alta razão escavação fisiológica/disco óptico (Figura 395.18). A pressão intraocular (PIO) média é geralmente igual ou inferior a 21 mmHg, mas existem exceções dependendo da espessura da córnea (causando artefatos de medição em pacientes com córneas excessivamente finas ou grossas) e da disposição genética. O diagnóstico de glaucoma é confirmado pela típica perda de campo visual, conforme determinado pela perimetria automatizada.

O objetivo do tratamento é reduzir a pressão intraocular, inicialmente com agentes farmacológicos: betabloqueadores (p. ex., colírio de betaxolol a 0,5%, 2 vezes/dia), inibidores da anidrase carbônica (p. ex., colírio de dorzolamida 2 ou 3 vezes/dia), alfa-agonistas (p. ex., colírio de brimonidina 2 ou 2 vezes/dia) e análogos da prostaglandina (p. ex., colírio de travoprosta[A6] 0,004% ou latanoprosta 0,005% 1 vez/dia). Geralmente, os colírios são usados para o resto da vida. Aplicar energia às estruturas da malha trabecular com *laser* (trabeculoplastia a *laser*) frequentemente resulta em anos de controle da pressão intraocular, e esse procedimento pode tornar-se uma terapia de primeira linha porque pode manter a pressão normal sem medicamentos.[A7] Em casos resistentes, a filtração mecânica é realizada cirurgicamente contornando a malha trabecular, seja criando uma fístula (trabeculectomia) entre a câmara anterior e o tecido episcleral ou implantando um dispositivo de filtração sintética (um tubo de derivação)[A8] da câmara anterior através da esclera em reservatório de coleta localizado no equador do olho nos tecidos moles da órbita.

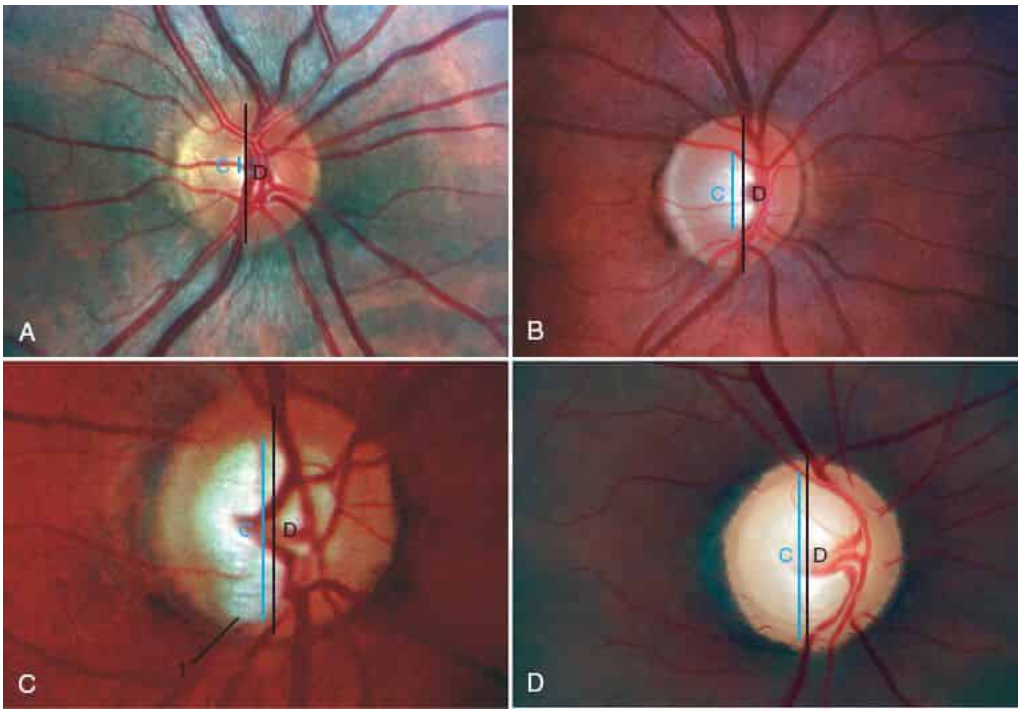


**FIGURA 395.18** **Razões escavação fisiológica/disco óptico. A.** Razão escavação fisiológica-disco óptico (C/D) normal de 0,1. **B.** Razão C/D provavelmente normal de 0,5. **C.** Razão C/D de 0,8 verticalmente com incisura inferior (1) do nervo (alteração glaucomatosa). **D.** Razão C/D de 0,90 verticalmente (alteração glaucomatosa). C = escavação fisiológica; D = disco óptico. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

## GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO SECUNDÁRIO

Causas secundárias de pressão intraocular elevada também podem causar danos ao nervo glaucomatoso. A mais comum é a síndrome de pseudoesfoliação, uma anormalidade bioquímica determinada geneticamente da proteína da membrana basal, a fibrilina. A síndrome ocorre entre pessoas em todo o mundo, mas é especialmente proeminente em escandinavos e árabes sauditas. Os indivíduos acometidos são identificados pelo acúmulo de material fibrilogranular anormal (material esfoliativo) na superfície do cristalino, mais facilmente observado no espaço pupilar ou na borda pupilar. O glaucoma pseudoesfoliativo aumenta muito o risco de desenvolver glaucoma de ângulo aberto. O tratamento é como para o glaucoma de ângulo aberto.

## GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO

Um ataque agudo de glaucoma de ângulo fechado (Figura 395.19) pode ocorrer por um curto período e causar sintomas extremos e debilitantes. Como alternativa, os sintomas podem se desenvolver por um longo período com poucos sintomas específicos.

Os fatores de risco para glaucoma de ângulo fechado são baseados na configuração anatômica dos componentes da câmara anterior. Pessoas com hipermetropia têm o eixo anterior-posterior do olho encurtado, indicado clinicamente por uma câmara anterior rasa que pode ser observada com a iluminação da lanterna, mas frequentemente requer exame com lâmpada de fenda. Conforme o cristalino aumenta de volume com o tempo, a íris é deslocada anteriormente. Em algum ponto, a superfície posterior da íris pode entrar em contato relativamente firme com a superfície anterior do cristalino. O fluxo aquoso é restrito e o líquido se acumula na câmara posterior, onde desloca a íris periférica diáfana anteriormente. Quando a íris periférica entra em contato com a córnea posterior, o ângulo da câmara anterior é repentinamente ocluído. O fechamento do ângulo agudo pode ser precipitado pela dilatação farmacológica da pupila. Pacientes com hipermetropia ou catarata devem ser dilatados com cuidado. A pressão intraocular pode aumentar de 21 mmHg para 50 a 70 mmHg (quase igualando a pressão

arterial diastólica). Os sintomas do fechamento do ângulo agudo podem incluir dor extrema, que pode ser mal localizada no olho, náuseas e vômitos. O vômito persistente pode causar dor abdominal, simulando abdome agudo.

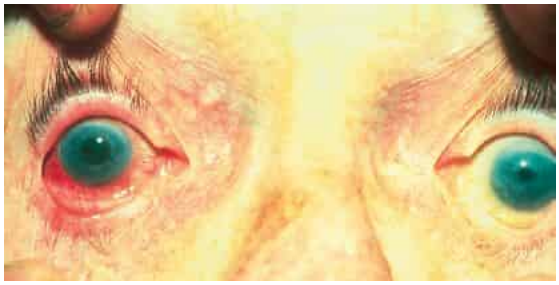

**FIGURA 395.19 Glaucoma agudo de ângulo fechado.** O olho esquerdo está normal. O olho direito apresenta hiperemia conjuntival e pupila não fotorreativa. (Cortesia do Dr. Myron Yanoff.)

O tratamento inicial é com agentes de redução da pressão tópicos (p. ex., timolol 0,5% em uma dose) e sistêmicos (p. ex., acetazolamida carbônica, 250 a 500 mg IV, ou dois comprimidos de 250 mg VO em uma dose se o acesso intravenoso ou o medicamento não estiver disponível), seguido pela criação de uma fístula na íris periférica com um *laser* (iridectomia a *laser*) entre a câmara posterior e a câmara anterior para contornar a obstrução. A maioria dos pacientes requer uma iridectomia a *laser* profilaticamente no segundo olho para prevenir o glaucoma de ângulo fechado. Outra opção potencial é a extração do cristalino[A9] porque o crescimento relacionado com a idade no cristalino contribui para o fechamento do ângulo.

O glaucoma secundário também pode ocorrer após hemorragia intraocular, traumatismo intraocular e inflamação intraocular. Alguns glaucomas secundários relacionados com o desenvolvimento, como a síndrome endotelial iridocorneana, podem não se tornar evidentes até a idade adulta.

## Descolamento da retina

Um descolamento de retina é uma separação da retina neural (sensorial) do epitélio pigmentar da retina subjacente. Os principais tipos são regmatogênicos, causados por uma laceração ou orifício na retina, como tipicamente ocorre com um descolamento de vítreo posterior; tracional, causada por fibrose, como na retinopatia diabética proliferativa avançada; ou seroso, quando o líquido se acumula sob a retina neural em razão da quebra da barreira hematorretiniana em condições como hipertensão maligna ou eclâmpsia da gravidez.

Os sintomas clássicos são uma sensação de *flashes* de luz, moscas volantes no olho envolvido decorrente do descolamento de vítreo causador e uma sombra no campo de visão. O tratamento urgente geralmente é necessário para prevenir o envolvimento ou deterioração macular. A maioria dos casos requer *buckle* escleral e/ou cirurgia vítrea, embora alguns casos possam ser tratados com sucesso por procedimentos em consultório, como fotocoagulação a *laser* e tamponamento pneumático. Este último envolve a injeção intravítrea de uma bolha de gás que, com o posicionamento adequado da cabeça do paciente, fecha efetivamente uma fenda retiniana; a vedação permanente da ruptura é realizada por fotocoagulação a *laser*. Em contrapartida, descolamentos serosos de retina geralmente desaparecem sem intervenção direta quando a causa subjacente é tratada com sucesso.

## Degeneração macular relacionada com a idade

A DMRI é uma doença neurodegenerativa que afeta inicialmente o epitélio pigmentar da retina da mácula, principalmente na sexta à nona décadas de vida.[10] Cerca de 8,5% da cegueira mundial são causados por DMRI, principalmente nos países industrializados. Nos EUA, a DMRI acomete mais de 1,75 milhão de pessoas e sua prevalência aumenta a cada década após os 55 anos. A influência genética exata ainda não foi determinada, mas as anormalidades do fator H do complemento parecem desempenhar um papel. Fatores ambientais, como fumar, são conhecidos por acelerar esse processo degenerativo.

Existem duas formas predominantes de DMRI: a “seca” ou não exsudativa e a “úmida” ou neovascular. A forma seca geralmente precede a forma úmida, que geralmente causa a perda de visão mais profunda, sobretudo se não for tratada.

O primeiro sinal clínico de DMRI é um aspecto atenuado ou mosqueado do epitélio pigmentar da retina na mácula, geralmente acompanhado por *drusas*, que são depósitos anormais de lipoproteína no complexo da membrana basal epitelial pigmentar da retina (membrana de Bruch). A lipofuscina, uma mistura complexa composta principalmente de produtos de oxidação de ácidos graxos poli-insaturados e dímeros de vitamina A, acumula-se nas células epiteliais pigmentadas da retina estressadas. A DMRI significativa é tipicamente caracterizada por drusas moles maiores que 60 μm e que aparecem ao exame como manchas profundas e hipopigmentadas. Essa DMRI não exsudativa pode anteceder a alteração subjetiva na visão em anos a várias décadas.

Os sintomas de DMRI limitam-se à deterioração da função visual central, porque a retina periférica não está envolvida. À medida que o processo avança, os indivíduos com doença avançada serão capazes de andar pela rua sem dificuldade aparente (uma função retiniana periférica), mas não conseguirão reconhecer as características faciais das pessoas que encontrarem (uma função retiniana macular). Recursos visuais e outros dispositivos, como óculos especiais e aparelhos de televisão, muitas vezes possibilitam aos pacientes continuar com suas funções diárias e continuar a viver independentemente.

A velocidade de evolução da forma seca da DMRI é variável (meses a décadas), durante a qual os pacientes desenvolvem características retinais de perda de pigmento bem definida (atrofia retiniana geográfica; Figura 395.20). Não existe tratamento atual para a fase seca da DMRI, exceto para uma possível influência positiva de suplementos dietéticos (antioxidantes). A suplementação de vitaminas com vitaminas C e E, luteína, zeaxantina, zinco e cobre pode retardar a progressão da forma moderada de DMRI para a forma grave.[A10] A suplementação de betacaroteno (um precursor da vitamina A) não é recomendada para tabagistas (cigarro) em razão do risco aumentado de câncer de pulmão. Abandono do tabagismo, controle da glicemia, controle da dislipidemia e controle da pressão arterial sistêmica são modificações comportamentais particularmente importantes. Pacientes com DMRI que correm maior risco de desenvolver neovascularização da corioide devem ser aconselhados a se monitorarem por meio da grade de Amsler ou estratégias de exame semelhantes e procurar tratamento urgente se novos sintomas visuais se desenvolverem.

Na "fase úmida" da DMRI (Figura 395.21), canais neovasculares frágeis originários do sistema vascular estabelecido da corioide podem se estender através de uma ruptura na membrana de Bruch para o espaço sub-retiniano (neovascularização sub-retiniana ou da corioide). A hemorragia espontânea dos vasos aumenta a perda de fotorreceptores. A hemorragia é acompanhada por perda aguda e frequentemente permanente da acuidade visual central (ou seja, a fase úmida da DMRI. Ambos os olhos são tipicamente acometidos de maneira semelhante. A neovascularização pode ser identificada por angiografia com fluoresceína e tomografia de coerência ocular. As injeções intraoculares de fatores de crescimento endotelial antivasculares (p. ex., ranibizumabe, bevacizumabe ou aflibercepte)[A11] reduzem o risco de perda visual em pacientes com degeneração macular neovascular relacionada com a idade e podem resultar em ganhos de visão, especialmente quando administrados em um tempo hábil. Outros tratamentos incluem terapia fotodinâmica ou, em casos avançados, vitrectomia para remover hemorragia sub-retiniana maciça.

## DOENÇAS SISTÊMICAS COM SINTOMAS OCULARES DURANTE A VIDA ADULTA

### Diabetes melito

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira nos EUA. Mais de 75% dos cegos são mulheres. A retinopatia diabética de fundo, com microaneurismas, hemorragias, exsudatos (Figura 395.22) e edema macular é responsável pela maioria dos casos de visão diminuída, mas raramente causa perda de visão profunda. Na hiperglicemia aguda, o acúmulo de sorbitol pode causar inchaço do cristalino; erros de refração secundários podem persistir por 6 a 8 semanas. A maioria dos pacientes diabéticos nunca desenvolve a retinopatia diabética proliferativa mais grave (Figura 395.23), que geralmente ocorre apenas após 15 anos ou mais de diabetes e causa perda profunda de visão.

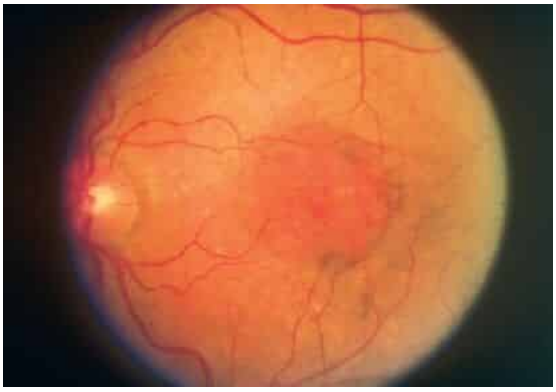

**FIGURA 395.20 Degeneração macular relacionada com a idade do tipo seco.** Drusas são observadas no polo posterior em torno de uma grande área de atrofia geográfica do epitélio pigmentar da retina.

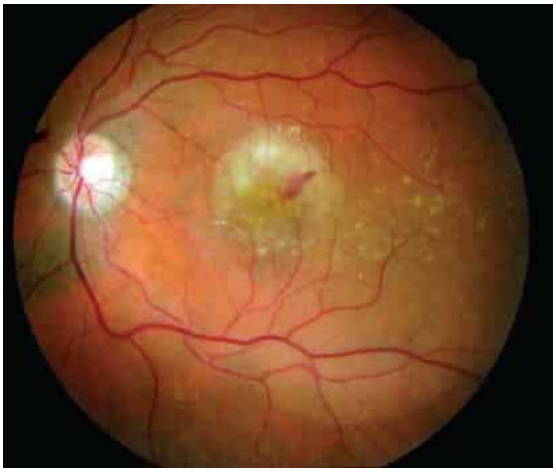

**FIGURA 395.21 Degeneração macular relacionada com a idade do tipo úmido.** Membrana neovascular *cinza-escura* é observada sob a área macular central.

A retinopatia diabética está estreitamente relacionada com a duração do diabetes melito (Capítulo 216). A prevalência de retinopatia diabética é de aproximadamente 27% entre os pacientes que tiveram diabetes tipo 1 há 5 a 10 anos, 70 a 90% entre os pacientes com diabetes há mais de 10 anos e 95% entre os pacientes com diabetes há 20 a 30 anos. Em pacientes com diabetes tipo 2 (Capítulo 216), a prevalência de retinopatia diabética é de cerca de 23% após 12 anos e 60% após 16 anos. O controle rígido da glicemia reduz muito o risco de desenvolvimento de retinopatia diabética.

O tratamento da retinopatia diabética inclui o controle do diabetes e de qualquer hiperlipidemia (Capítulo 195). A terapia intensiva para diabetes reduz o risco de cirurgia ocular futura no diabetes tipo 1.[A12] A terapia antiangiogênica (p. ex., ranibizumabe, bevacizumabe ou aflibercepte) [A13-A14b] é geralmente tão boa ou superior à terapia a *laser* para edema macular diabético e muitas vezes a substituiu como terapia de primeira linha.[11] No entanto, a fotocoagulação a *laser* continua particularmente útil para retinopatia diabética proliferativa, para edema macular clinicamente significativo que não envolve o centro foveal ou quando a terapia antiangiogênica não fornece uma resposta completa. A injeção intravítrea de esteroides também pode ser benéfica.

## Hipertensão arterial sistêmica

Na hipertensão sistêmica crônica (Capítulo 70), os achados vasculares retinais característicos podem avaliar a gravidade da hipertensão. À medida que a gravidade aumenta, os pacientes desenvolvem estreitamento arterial, corte arteriovenoso (Figura 395.24), infartos da camada de fibras nervosas e hemorragias intrarretinianas. As

arteríolas moderadamente esclerosadas têm um aspecto de "fiação de cobre", enquanto os vasos gravemente esclerosados apresentam "fiação de prata". A hipertensão aguda pode causar edema do nervo óptico ("papiledema"; Figura 395.25) e descolamentos serosos de retina que geralmente desaparecem sem sequelas significativas se a pressão arterial for controlada.

**FIGURA 395.22 Retinopatia diabética de fundo.** Exsudatos, microaneurismas e pequenas hemorragias são observados no polo posterior (olho esquerdo).

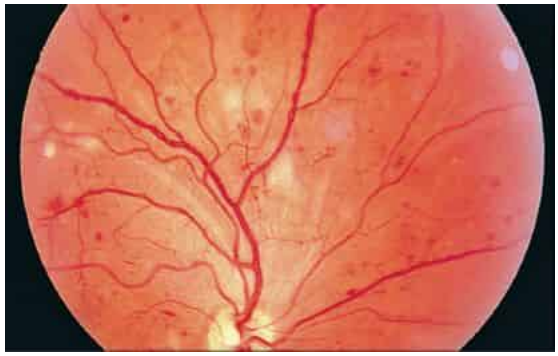

**FIGURA 395.23 Retinopatia diabética não proliferativa grave com manchas algodonosas, anormalidades microvasculares intrarretinianas e perolização venosa.** (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

## Outras doenças sistêmicas

Na endocardite bacteriana (Capítulo 67), os êmbolos podem causar hemorragias retinianas ou a típica mancha de Roth (Figura 395.26). O acúmulo de cobre na córnea posterior pode ajudar no diagnóstico da doença de Wilson (Capítulo 200), embora seu diagnóstico clínico geralmente preceda o típico anel de Kayser-Fleischer (ver Figura 200.2), que desaparece após o tratamento. As doenças de Tay-Sachs e Niemann-Pick (Capítulo 197) estão associadas à mancha vermelho-cereja foveal decorrente do acúmulo de gangliosídeos nas células ganglionares perifoveais. O pseudoxantoma elástico (Capítulo 244) é frequentemente associado a estrias angioides típicas da retina.

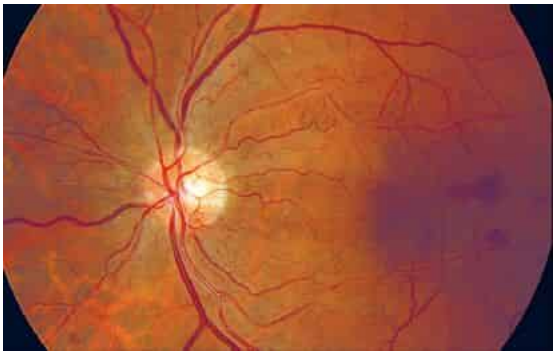

**FIGURA 395.24 Retinopatia hipertensiva com arteríolas estreitadas cujas paredes esclerosadas criam o aspecto de "entalhe" quando as arteríolas cruzam as vênulas.** (De Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

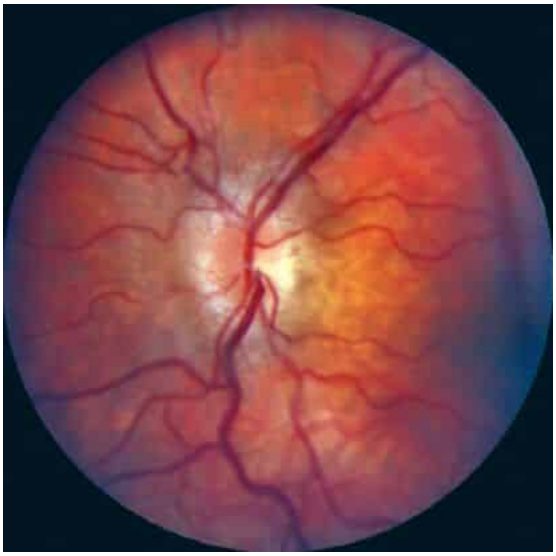

**FIGURA 395.25 Papiledema.** (Cortesia da Dra. Kathleen Digre.)

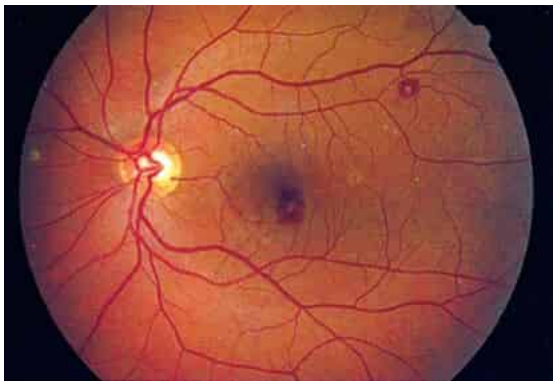

**FIGURA 395.26 Manchas de Roth.** Hemorragias múltiplas com centro branco em um homem com endocardite bacteriana subaguda recorrente. Hemorragias com centro branco também são observadas em pacientes com leucemia e diabetes melito. As pequenas cicatrizes brancas são provavelmente resíduos de episódios anteriores.

## ANORMALIDADES VASCULARES DO OLHO

Os principais vasos da retina entram no olho em um ponto de constrição relativa nos tecidos da lâmina cribriforme do disco óptico. Em pessoas com doença vascular generalizada, sobretudo hipertensão arterial sistêmica, a oclusão da artéria ou veia pode provocar perda repentina de visão. A oclusão parcial da artéria ou veia está associada a menos perda visual, mas ainda aumenta o risco de desenvolver glaucoma neovascular.

Oclusão da artéria retiniana central (Figura 395.27) apresenta-se como perda de visão aguda indolor. A retina isquêmica geralmente tem aparência cinza-clara, exceto na fóvea, onde a cor normal é preservada (mancha vermelho-cereja). O aspecto clínico do edema desaparece com o tempo, mas a visão geralmente não se recupera.

A oclusão da artéria retiniana central (Figura 395.28) apresenta-se como perda de visão aguda indolor. O aspecto do fundo é caracterizado por extensas hemorragias intrarretinianas e um grau variável de isquemia retiniana. O edema macular é comum, mas as injeções intravítreas antifator de crescimento endotelial vascular podem promover melhora visual significativa e sustentada.[A15] A oclusão isquêmica da veia central é um importante fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma neovascular secundário.

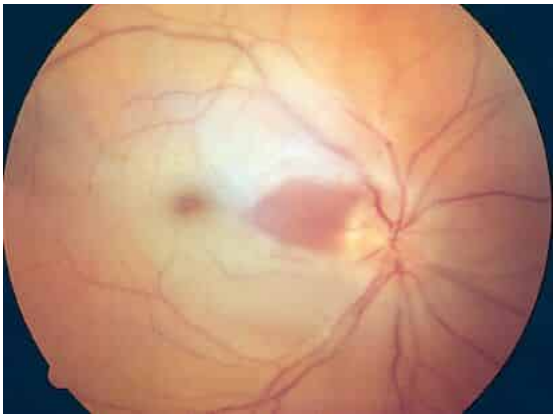

**FIGURA 395.27 Oclusão da artéria retiniana central.** A fotografia do fundo de olho mostra a fóvea, que não apresenta camadas retinianas internas, como uma mancha vermelho-cereja, em contraste com a retina extrafoveal, que está branca em razão do infarto retiniano interno. Nesse caso, uma pequena área de retina adjacente ao disco óptico é poupada, em razão de uma artéria ciliorretiniana.

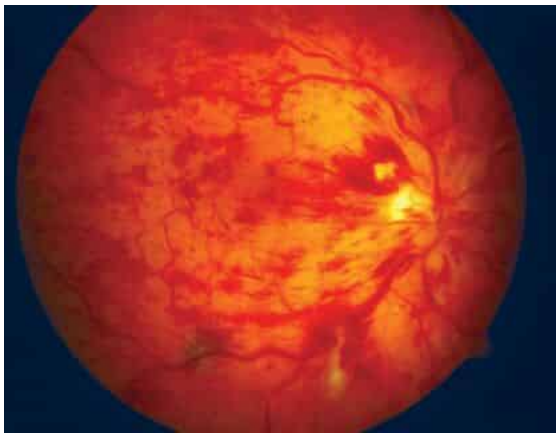

**FIGURA 395.28 Oclusão da veia central da retina com hemorragias intrarretinianas difusas em todos os quatro quadrantes.**

A arterite de células gigantes (arterite temporal [Capítulo 255]) pode obstruir o suprimento de sangue do disco óptico pela inflamação das artérias ciliares posteriores curtas. Essa oclusão causa perda de visão aguda e indolor. Os sintomas apresentados antes da perda visual frequentemente incluem sensibilidade no couro cabeludo ou

claudicação da mandíbula, que podem ser acompanhadas por perda de peso e uma vaga sensação de fadiga. A suspeita diagnóstica é ainda levantada por velocidade de hemossedimentação ou nível de proteína C reativa elevados. A biopsia da artéria temporal mostrando inflamação granulomatosa na região da lâmina elástica interna confirma o diagnóstico. Em razão do risco significativo de perda visual no olho inicial e contralateral, mesmo antes de exames laboratoriais ou patológicos serem conhecidos, a terapia com corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona oral 40 a 60 mg/dia) deve ser administrada por um período prolongado até a velocidade de hemossedimentação normalizar e os sintomas serem aliviados (Capítulo 255). Infelizmente, o tratamento geralmente não restaura a visão perdida no olho que apresenta o problema.

A neuropatia óptica isquêmica não arterítica é causada pela oclusão das artérias ciliares posteriores e infarto do disco óptico, resultando em perda de visão aguda, geralmente unilateral e indolor. Frequentemente, não há sintomas antecedentes, exceto aqueles sinais e sintomas sistêmicos associados à doença vascular não arterítica sistêmica, como hipertensão sistêmica. Acredita-se que a oclusão seja causada por aterosclerose ou algum outro mecanismo de comprometimento do lúmen. Nenhum tratamento restaura a visão. Existe o risco de o mesmo processo acometer o segundo olho.

## DISTÚRBIOS IDIOPÁTICOS INFLAMATÓRIOS E AUTOIMUNES

Os tecidos oculares ou perioculares podem ser o foco primário de inflamação idiopática ou autoimune isolada. A dor é comum e podem ocorrer alterações na visão.

### Queratoconjuntivite seca

A queratoconjuntivite seca, ou xeroftalmia ou síndrome do olho seco, resulta da deficiência de qualquer uma das camadas do filme lacrimal. Os sintomas incluem sensações de corpo estranho, areia, ardência, fotofobia e diminuição da acuidade visual. A inflamação idiopática na queratoconjuntivite seca e xerostomia representa a síndrome de Sjögren (Capítulo 252). Erosão da córnea recorrente, queratite e opacificação da córnea podem ocorrer. Muitos medicamentos também podem causar xeroftalmia (Tabela 395.8).

Lágrimas artificiais, até 4 vezes/dia, e pomadas lubrificantes são úteis. Os corticosteroides (p. ex., colírio de loteprednol 0,5%, 4 vezes/dia) também são efetivos como tratamento inicial. Os colírios de ciclosporina (0,05%, uma gota em cada olho a cada 12 horas) são úteis quando outras medidas falham.

### Esclerite

A episclerite, que é uma inflamação imediatamente subjacente à conjuntiva, é diferenciada da conjuntivite porque seus vasos orientados radialmente não se movem com a conjuntiva. Pode haver presença de dor leve. A episclerite é autolimitada. A instilação de fenilefrina a 10% é útil para fazer o diagnóstico, pois causa o branqueamento na episclerite, mas não na esclerite. Anti-inflamatórios não esteroides orais ou tópicos, como flurbiprofeno ou diclofenaco, podem acelerar a resolução.

**Tabela 395.8** Lista parcial de medicamentos sistêmicos que causam olho seco.

| MEDICAMENTO | CLASSE |
|---|---|
| Ibuprofeno | Anti-inflamatório não esteroide |
| Difenidramina | Anti-histamínico |
| Triprolidina | Anti-histamínico |
| Clorfeniramina | Anti-histamínico |
| Atenolol | Betabloqueador |
| Metoprolol | Betabloqueador |
| Propranolol | Betabloqueador |

| | |
|---|---|
| Clonidina | Alfa-agonista |
| Escopolamina | Anticolinérgico |
| Amiodarona | Antiarrítmico |
| Tiabendazol | Anti-helmíntico |
| Isotretinoína* | Retinoide |

*Xeroftalmia (queratoconjuntivite seca) grave a longo prazo com início vários anos após o tratamento. Todos os outros tendem a diminuir com a interrupção do uso do medicamento. Extraída de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

A esclerite, que se apresenta como dor intensa e vermelhidão, está associada a doença infecciosa ou autoimune do tecido conjuntivo em cerca de 50% dos casos. A visão pode ser reduzida se a esclera posterior estiver envolvida. A hiperemia difusa ou setorial não é móvel e não branqueia com a instilação de fenilefrina. Podem ocorrer uveíte secundária e queratite. A avaliação diagnóstica inclui ultrassonografia ou ressonância magnética e exames laboratoriais para identificar possíveis doenças subjacentes. O tratamento pode exigir anti-inflamatórios não esteroides tópicos ou orais ou corticosteroides.

## Úlcera de Mooren

A úlcera de Mooren é um afinamento periférico da córnea idiopático, progressivo, provavelmente autoimune. Pode ser unilateral ou bilateral e a dor é comum. Corticosteroides tópicos, mucolíticos e agentes citotóxicos têm sido usados. Lentes de contato terapêuticas e recessão ou avanço conjuntival também têm sido usados com sucesso variável.

## Pseudotumor orbital

A inflamação orbital idiopática inespecífica envolvendo a glândula lacrimal (dacrioadenite), músculos extraoculares (miosite), gordura orbital, esclera ou bainha do nervo óptico (perineurite óptica) pode ser causada por pseudotumor orbital. Alguns dos casos de inflamação orbitária idiopática foram recentemente associados à doença autoimune da imunoglobulina G4. A dor é frequente. Os pacientes podem apresentar proptose, movimentos oculares limitados ou diminuição da acuidade. A ultrassonografia orbital ou a ressonância magnética excluem uma lesão de massa. Os pacientes respondem drasticamente aos corticosteroides sistêmicos em 24 h, mas os esteroides devem ser reduzidos gradualmente ao longo de meses para prevenir a recorrência.

## Irite

A irite se manifesta como dor, fotofobia e borramento visual, com cerca de 50% dos casos relacionados com a doença sistêmica. O exame com lâmpada de fenda mostra células inflamatórias e exsudato de proteína na câmara anterior. O tratamento sintomático é com suspensão de acetato de prednisolona 1%, 4 vezes/dia; fármacos ciclopléglicos (ciclopentolato 1 ou 2%, 2 vezes/dia) geralmente são eficazes, mas episódios repetidos requerem avaliação para causas autoimunes e infecciosas.

## Artrite reumatoide

A artrite reumatoide juvenil (Capítulo 248) é a entidade infantil específica mais comum associada à uveíte. Em adultos, as manifestações oculares da artrite reumatoide acometem principalmente a parte anterior do olho, a córnea e a esclera. Quase 50% dos pacientes com queratite ulcerativa periférica da córnea apresentam doença sistêmica associada, principalmente colagenoses e, especialmente, artrite reumatoide. Da mesma maneira, quase metade dos pacientes com esclerite tem uma doença sistêmica associada, e cerca de 15% dessas são doenças do tecido conjuntivo. A escleromalacia perfurante, que é a necrose asséptica da esclera, está associada à artrite reumatoide em cerca de 46% das vezes.

## Lúpus eritematoso sistêmico

O LES (Capítulo 250) causa manifestações oculares decorrentes da doença primária e de seu tratamento com derivados da cloroquina. Os pacientes podem ter vasculite retiniana e desenvolver neurite óptica isquêmica ou não isquêmica, podendo ambas resultar em perda de visão grave e permanente. A terapia com hidroxicloroquina pode causar degeneração retiniana tóxica, mas essa complicação é rara durante os primeiros 10 anos de uso e menor na dose de 5 mg/kg/dia. O rastreamento com campos visuais ou imagem da retina pode detectar toxicidade antes que o paciente reclame de perda visual ou quaisquer sinais sejam observados no exame do fundo de olho.

### Sarcoidose

Cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose (Capítulo 89) desenvolvem uveíte crônica. O sarcoide também pode envolver pálpebras, conjuntiva, nervo óptico, nervos cranianos e glândulas lacrimais. A uveíte anterior é tratada topicamente com acetato de prednisolona em doses decrescentes, dependendo do grau de inflamação, e com cicloplégicos diários (ciclopentolato 2%, atropina 1%). Uveíte posterior, dacrioadenite e manifestações neurológicas requerem corticosteroides sistêmicos, mas as doses não foram padronizadas.

### Oftalmia simpática

A oftalmia simpática é uma doença autoimune caracterizada por uveíte granulomatosa bilateral após traumatismo em um olho. A doença é muito rara, ocorrendo em menos de 1 em cada 10.000 casos de procedimentos cirúrgicos oculares e 1 em cada 1.000 casos de traumatismo acidental.

Acredita-se que o antígeno identificado dentro do olho esteja localizado na parte externa da retina. A doença é reconhecida clinicamente por sinais de inflamação no olho não lesionado, geralmente 2 semanas ou mais após a lesão. Geralmente, a remoção do olho lesionado dentro dessas 2 semanas protegerá contra o desenvolvimento de oftalmia simpática no olho não lesionado, mas uma vez que o olho não lesionado esteja envolvido, a remoção do olho originalmente lesionado provavelmente não influenciará o processo. Se não for tratada, a inflamação pode destruir a função de ambos os olhos. Quando a oftalmia simpática estiver estabelecida, o paciente precisará de tratamento anti-inflamatório (p. ex., prednisolona, 1,0 a 1,5 mg/kg/dia VO), provavelmente por um período prolongado. A maioria dos pacientes mantém uma visão útil se tratada precocemente.

## DOENÇAS GENETICAMENTE DETERMINADAS QUE PODEM SE TORNAR SINTOMÁTICAS DURANTE A VIDA ADULTA

### Distrofia estromal da córnea

A maioria das distrofias corneanas é autossômica dominante e bilateral, evolui lentamente e acomete principalmente uma camada de córnea normal em outros aspectos. Os tipos comuns de distrofias são de membrana basal anterior, macular, granular, reticular e endotelial de Fuchs. Alguns resultam de mutações no mesmo gene. Por exemplo, o *BIGH3* em 5q31 está associado à distrofia granular e reticular e à distrofia corneana de Bowman. O principal sintoma, causado por depósitos opacos na córnea, é borramento visual. Se a visão subnormal interferir nas atividades da vida normal, um transplante de córnea pode ser realizado.

### Distrofias da corioide

As distrofias da corioide são doenças hereditárias progressivas, caracterizadas por atrofia do epitélio pigmentar da retina e da corioide. As principais entidades são esclerose areolar central da corioide (autossômica dominante ou recessiva), atrofia girata (deficiência da enzima da matriz mitocondrial ornitina-δ-aminotransferase) e corioideremia (deficiência do componente A da Rab geranilgeranil transferase). Não existe tratamento para esclerose areolar central da corioide ou corioideremia. Uma dieta com restrição de arginina pode ser útil no tratamento da atrofia girata, e a tentativa de terapia gênica mostrou resultados promissores para a coroideremia.[12] Uma dieta com restrição de arginina também pode ser útil no tratamento da atrofia girata.

### Retinite pigmentosa

A retinite pigmentosa (Figura 395.29) é bilateral e simétrica, começa no início da vida adulta e é progressiva. A retinite pigmentosa pode ser uma doença autossômica dominante ou recessiva, ligada ao X, digênica, mitocondrial

ou esporádica. O defeito primário, de natureza apoptótica, parece estar nos receptores retinais neurais. Os principais achados consistem na tétrade de pigmentação retiniana ósteo-corpuscular; um nervo óptico pálido e ceroso; atenuação das arteríolas retinais; e uma catarata subcapsular posterior. A cegueira noturna é o principal sintoma. O eletrorretinograma geralmente não mostra evidências elétricas de função retiniana. A suplementação com palmitato de vitamina A (15.000 UI por dia) pode diminuir a taxa de progressão. A terapia gênica está sob investigação.

## DOENÇAS PEDIÁTRICAS OU DE ADOLESCENTES QUE PODEM PERSISTIR NA VIDA ADULTA

### Retinopatia da prematuridade

O desenvolvimento vascular da retina não está completo até as 40 semanas gestacional, portanto, um bebê prematuro corre o risco de desenvolver retinopatia da prematuridade, na qual os vasos sanguíneos da retina imatura podem deixar o plano da retina e crescer para o corpo vítreo adjacente. As forças de tração resultantes podem causar descolamento retiniano total e irreversível e, em última instância, cegueira. Miopia, estrabismo e ambliopia também são sequelas da retinopatia da prematuridade. Os principais fatores de risco para retinopatia da prematuridade são idade gestacional inicial, baixo peso ao nascimento e o uso de oxigênio suplementar. O reconhecimento precoce e o tratamento (tipicamente com fotocoagulação a *laser*) da neovascularização retinal são essenciais para interromper a doença progressiva e prevenir a cegueira.

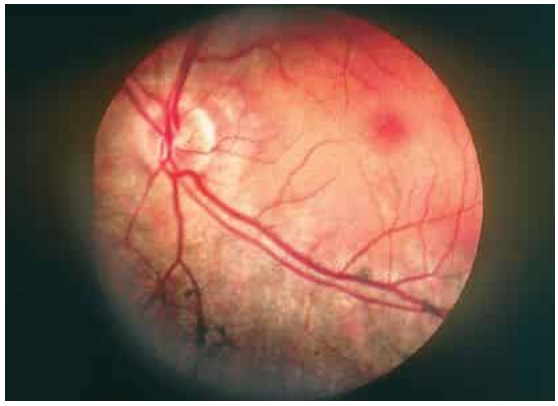

**FIGURA 395.29 Retinite pigmentosa. A fotografia do fundo de olho mostra a pigmentação em "espícula óssea" na parte média da periferia, palidez cérea do disco óptico e vasos retinianos atenuados, o achado mais consistente na retinite pigmentosa.** (Cortesia do Dr. John I. Loewenstein.)

### Hemangioma da pálpebra

O hemangioma da pálpebra é a malformação hamartomatosa (tecido normalmente encontrado na área) dos vasos nos tecidos moles da pálpebra. A lesão vascular anormal geralmente é insignificante ao nascimento, mas aumenta de tamanho ao longo dos primeiros meses de vida. O hemangioma em expansão pode causar astigmatismo ou ptose mecânica, colocando o lactente em risco de ambliopia. As lesões raramente crescem além de 1 ano e geralmente involuem com o tempo. Se os hemangiomas forem pequenos e não visualmente significativos, a observação é apropriada. O propranolol oral (1,5 a 3 mg/kg/dia em duas doses fracionadas por até 1 ano), que é o tratamento de escolha para lesões maiores ou com risco de causar ambliopia, pode resultar na regressão completa do hemangioma.

### Catarata congênita

Cataratas congênitas, que podem ser herdadas como traço autossômico dominante, são opacificações do cristalino ao nascimento. Na rubéola congênita (Capítulo 344), a opacidade é relativamente limitada ao núcleo fetal e tem

um aspecto perolado. A catarata da galactosemia (Capítulo 194) é potencialmente reversível com restrição alimentar de galactose. Podem ser observadas pequenas cataratas, enquanto a catarata densa que obstrui a visão deve ser excisada em idade precoce para evitar ambliopia.

## TUMORES OCULARES

### Retinoblastoma

O retinoblastoma, o tumor maligno intraocular mais comum da infância, resulta da proliferação descontrolada de retinoblastos, que são células neuroectodérmicas pluripotenciais que se diferenciarão em vários componentes da retina madura. Uma deleção genética do gene *Rb* (retinoblastoma) ocorre na região cromossômica 13q14. O tumor inicialmente prolifera no plano da retina, mas é capaz de envolver todas as estruturas do olho. O retinoblastoma pode se espalhar para o sistema nervoso central através do nervo óptico e da vasculatura para tecidos em locais distantes.

Aproximadamente 40% dos casos de retinoblastoma são tumores hereditários da linha germinativa, geralmente diagnosticados antes dos 12 meses. Em 80% dos retinoblastomas hereditários, os tumores são bilaterais e múltiplos em cada olho. Esses pacientes também apresentam um risco significativo de desenvolver tumor maligno primário secundário (p. ex., sarcoma osteogênico).

Os retinoblastomas esporádicos não hereditários surgem espontaneamente e representam cerca de 60% dos casos. A idade média de apresentação é de 24 meses e os pacientes geralmente apresentam apenas um tumor em um dos olhos. Exceto em pacientes com mosaicismo, a ausência de mutações na linha germinativa significa que o risco de retinoblastoma nas gerações seguintes é baixo e o risco de um segundo tumor primário é o mesmo que na população em geral.

O retinoblastoma é frequentemente descoberto pelos pais ou parentes que notam um reflexo de luz em um olho em relação ao outro (pupila branca ou reflexo de "olho de gato"; leucocoria). Crianças com retinoblastoma também podem apresentar estrabismo, pseudocelulite, neovascularização da íris, pupila fixa dilatada, glaucoma secundário ou acúmulo de tumor na câmara anterior (hipópio neoplásico). Os casos mais avançados podem apresentar sinais de inflamação intraocular ou globo rompido com extensão orbital. Em alguns casos de retinoblastoma de regressão espontânea, o único sinal clínico pode ser um pequeno tumor calcificado no plano da retina com cicatriz epitelial pigmentar da retina circundante. A ressonância magnética é o exame complementar de escolha.

Para a maioria das crianças é prescrita quimioterapia, às vezes associada com *laser* intraocular ou crioterapia. A enucleação é usada para casos avançados em olhos sem potencial visual.

### Melanoma maligno

O melanoma maligno (Capítulo 193) da conjuntiva é raro. Os indivíduos em risco são de meia-idade e ligeiramente pigmentados. O melanoma da conjuntiva surge mais comumente de melanose adquirida primária, mas pode ocorrer como uma lesão original e, raramente, de um nevo conjuntival preexistente. As regiões de maior risco estão na conjuntiva no limbo (junção da córnea e esclera), no fórnice conjuntival (recessos periféricos profundos da conjuntiva) e na carúncula (nódulo elevado entre as margens da pálpebra nasal). Extensões na superfície da córnea ou formação de nódulo ou perda de pigmentação são indicações para biopsia excisional. A proliferação e a hiperpigmentação de melanócitos sem atipia nuclear ou celular não estão associadas à progressão para melanoma, enquanto a atipia nuclear ou celular associada, particularmente vinculada à atividade mitótica, está altamente ligada à progressão para melanoma. O melanoma franco com espessura de mais de 0,8 mm é um fator de risco para melanoma metastático. O tratamento é a excisão cirúrgica, frequentemente complementada com crioablação. O desfecho a longo prazo é menos favorável do que para o melanoma cutâneo porque o tumor pode metastatizar precocemente quando o tumor primário é muito pequeno (p. ex., 2 mm).

O melanoma maligno da úvea é a malignidade intraocular primária mais comum em adultos, mas sua incidência é de apenas 2 a 6 por 1 milhão por ano em populações de alto risco (pessoas de olhos azuis e pele clara). O tumor, que surge de nevos ou melanócitos dendríticos preexistentes em qualquer parte da úvea é quase sempre unilateral, unicêntrico e nodular e geralmente é diagnosticado em uma fase assintomática durante a fundoscopia de rastreamento com pupila dilatada. Os tumores sintomáticos surgem perto de porções sensíveis da retina (p. ex., a

mácula) ou causam descolamento da retina ou edema macular cistoide. Os tumores de íris (Figura 395.30) são geralmente pigmentados e elevados acima do contorno circundante, onde são reconhecidos no início de seu curso. Os tumores posteriores podem ser completamente amelanóticos e, ocasionalmente, têm aspecto bilobado. A acurácia do diagnóstico de melanoma da úvea apenas por meios clínicos é superior a 98%. O tratamento é motivo de controvérsia; as opções incluem enucleação do olho, radioterapia com feixe de prótons e placa (iodo-125), ablação térmica a *laser*, terapia fotodinâmica e ressecção em bloco. A taxa de sobrevida pode ser de apenas 50% em 15 anos para lesões grandes. Os fatores de risco para metástases, mais comumente para o fígado, incluem tamanho do tumor, tipo de célula, mimetismo angiogênico, existência de monossomia 3 e outros marcadores genéticos.

## Tumores orbitais

Os tumores primários na órbita de adultos incluem hemangioma cavernoso, schwannomas e várias proliferações de tecido fibroso (tumor fibroso solitário). O rabdomiossarcoma pode surgir de restos ectópicos do mesênquima, e não do músculo reto maduro. Os tumores orbitais geralmente são diagnosticados por técnicas de imagem. O tratamento consiste em exploração orbital e remoção cirúrgica.

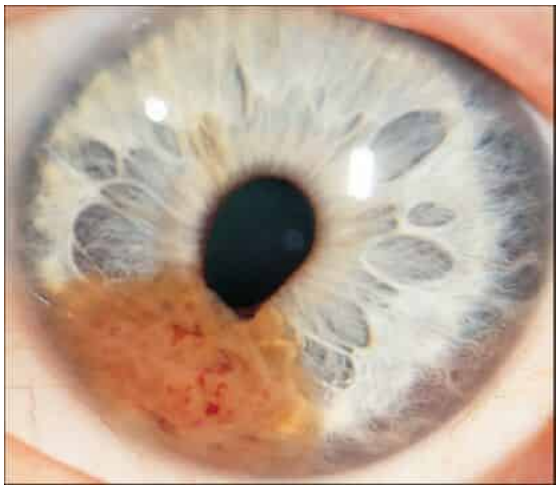

**FIGURA 395.30 Melanoma da íris com vasos sanguíneos intrínsecos proeminentes.** Observe o pico da pupila em direção ao tumor. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

## Linfoma

Os linfomas orbitais e conjuntivais geralmente são pequenos (linfomas de células B da zona marginal; Capítulo 176). Em última análise, cerca de 50% dos casos incluem doença sistêmica que pode não ser diagnosticada clinicamente. A radioterapia (RT) com feixe externo é prescrita para doença periocular isolada, enquanto quimioterapia sistêmica (Capítulo 176) é necessária para o envolvimento sintomático e sistêmico.

O linfoma de células B de grandes células pode se apresentar no olho como uma forma de vitreíte (células suspensas no vítreo) ou um infiltrado sub-retiniano ou intrarretiniano antes de ser descoberto no sistema nervoso central. O diagnóstico pode ser verificado por exame citológico de amostras de vitrectomia. Habitualmente o tratamento é sistêmico (Capítulo 176), mas o desfecho é, em geral, ruim.

É incomum o comprometimento ocular no mieloma múltiplo (Capítulo 178). Podem ocorrer hemorragias retinianas e opacificação do vítreo. Lesões osteolíticas periorbitárias podem ser encontradas.

## Tumores da glândula lacrimal

A glândula lacrimal contém uma população de linfócitos quiescentes e é um local comum para linfomas. Neoplasias epiteliais podem surgir de componentes dos ácinos e ductos da glândula lacrimal. Os tumores epiteliais malignos (carcinoma adenoide cístico) podem metastatizar em um estágio inicial através dos espaços perineurais

de grandes nervos periféricos para o osso adjacente. A maioria dos tumores epiteliais é tratada com remoção cirúrgica total da glândula lacrimal em razão do risco de recorrência e transformação maligna do tumor residual. O prognóstico para tumores malignos da glândula lacrimal é geralmente ruim.

### Metástase ocular

Metástase para a órbita em adultos é muito incomum em decorrência de seu volume vascular relativamente pequeno. Metástases para os músculos retos manifestam-se como estrabismo de início na idade adulta. A metástase para a órbita é mais comum na leucemia em crianças do que em adultos.

A metástase para a úvea é comum, especialmente de tumores primários de mama e pulmão. As lesões metastáticas frequentemente crescem rapidamente e comprometem a função visual; descolamento seroso da retina é comum. O tratamento da neoplasia maligna subjacente pode ser efetivo nas lesões da corioide, mas radiação suplementar ou terapia fotodinâmica pode ser usada para tentar restaurar ou preservar a visão.

## EFEITOS OCULARES DE MEDICAÇÕES SISTÊMICAS

Inúmeros medicamentos provocam efeitos colaterais oculares (Tabela 395.9). Portanto, os pacientes que tomam medicamentos sistêmicos geralmente precisam de vigilância periódica para identificar toxicidade ocular.

**Tabela 395.9** Medicamentos sistêmicos com efeitos oculares.

| AGENTE | EFEITO |
|---|---|
| Cloroquina | Discromatopsia, defeitos do campo visual |
| Hidroxicloroquina | Discromatopsia, defeitos do campo visual; maculopatia em olho de boi |
| Tioridazina | Borramento visual |
| Clorpromazina | Borramento visual |
| Digoxina | Visão amarela |
| Etambutol | Neurite óptica |
| Amiodarona | Microdepósitos espiralados na córnea, retinopatia pigmentar |
| Corticosteroides | Glaucoma, catarata |
| Tamoxifeno | Maculopatia |
| Neurolépticos | Nistagmo |
| Proclorperazina | Crise oculogírica |
| Vitamina A | Pseudotumor cerebral |
| 5-fluoruracila | Estenose canalicular (lacrimejamento) |
| Isotretinoína | Xeroftalmia grave (efeito a longo prazo) |

A causa mais comum de glaucoma fármaco-induzido é a aplicação tópica de corticosteroides por mais de 4 a 6 semanas nos 5 a 6% da população geneticamente predisposta. Fármacos não esteroides geralmente causam glaucoma de ângulo estreito. Os fármacos que contêm sulfa podem induzir glaucoma como uma reação

idiossincrática em pessoas com configuração de câmara anterior estreita ou aberta. O tratamento é igual ao do glaucoma não induzido por fármacos.

*Cloroquina* e *hidroxicloroquina* em altas doses podem causar diminuição da visão das cores e defeitos do campo visual. Acredita-se que a toxicidade da cloroquina ocorra após uma dose cumulativa de 300 g, enquanto a hidroxicloroquina pode causar sintomas após a manutenção a longo prazo de 750 mg/dia. A porção macular do fundo de olho desenvolve um padrão típico de distúrbio de pigmentação em olho de boi. Podem ser observados depósitos espiralados na córnea compostos por pigmento intracelular epitelial. A perda de visão por toxicidade retiniana não é reversível e tende a progredir mesmo após a interrupção do tratamento com hidroxicloroquina. O exame de fundo de olho anual com testagem de cor, provas de função macular e campimetria visual automatizada estão indicados.

O etambutol é frequentemente usado para infecções pulmonares crônicas. A dose do etambutol depende do peso corporal. Neuropatia óptica tóxica é rara, mas sua incidência e seu desfecho são imprevisíveis. É necessário acompanhamento cuidadoso com vigilância clínica oftálmica rigorosa.

Qualquer um dos medicamentos comumente usados no tratamento da tuberculose pode causar neuropatia óptica, embora o *etambutol* seja o de maior risco. A resposta pupilar, a visão de cores, a acuidade e os campos visuais são os parâmetros clínicos usados para avaliar a função do nervo óptico.

A córnea verticilata pode ser observada em pacientes que tomam *amiodarona* em razão dos acúmulos lisossomais na membrana basal epitelial. A *doença de Fabry* provoca alterações semelhantes, assim como outros medicamentos. Os depósitos espiralados na córnea geralmente são reversíveis quando causados por fármacos e raramente interferem na visão.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:915-933.

A2. Wen D, McAlinden C, Flitcroft I, et al. Postoperative efficacy, predictability, safety, and visual quality of laser corneal refractive surgery: a network meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:65-78.

A2b. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on inflammation in patients with uveitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:936-945.

A3. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Association between long-lasting intravitreous fluocinolone acetonide implant vs systemic anti-inflammatory therapy and visual acuity at 7 years among patients with intermediate, posterior, or panuveitis. *JAMA*. 2017;317:1993-2005.

A4. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1183-1192.

A5. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375:932-943.

A6. Lerner SF, Park KH, Hubatsch DA, et al. Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-8.

A7. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1505-1516.

A8. Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, et al. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004918.

A9. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1389-1397.

A10. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:142-149.

A11. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:372-379.
A12. Aiello LP, Sun W, Das A, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722-1733.
A13. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-1203.
A14. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:2193-2203.
A14b. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1880-1894.
A15. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2072-2087.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim TI, Del Barrio JLA, Wilkins M, et al. Refractive surgery. *Lancet*. 2019;393:2085-2098.
2. Tarff A, Behrens A. Ocular emergencies: red eye. *Med Clin North Am*. 2017;101:615-639.
3. Clayton JA. Dry eye. *N Engl J Med*. 2018;378:2212-2223.
4. Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology*. 2018;125:193-202.
5. Durand ML. Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:597-613.
6. Takamura E, Uchio E, Ebihara N, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017. *Allergol Int*. 2017;66:220-229.
7. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology*. 2017;124:1678-1689.
8. Liu YC, Wilkins M, Kim T, et al. Cataracts. *Lancet*. 2017;390:600-612.
9. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390:2183-2193.
10. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392: 1147-1159.
11. Lu L, Jiang Y, Jaganathan R, et al. Current advances in pharmacotherapy and technology for diabetic retinopathy: a systematic review. *J Ophthalmol*. 2018;2018:1-13.
12. Edwards TL, Jolly JK, Groppe M, et al. Visual acuity after retinal gene therapy for choroideremia. *N Engl J Med*. 2016;374:1996-1998.

**Mulher de 45 anos está tendo dificuldade com tarefas de visão para perto em ambos os olhos. Qual é a causa provável desse problema?**

- A. Redução da capacidade de acomodação.
- B. Aumento da opacificação do cristalino.
- C. Descolamento da retina do epitélio pigmentar da retina.
- D. Fibrose na superfície interna da retina.

E. Neovascularização e fibrose da retina externa.

Concluir questão

**Um homem de 35 anos desenvolveu dor focal leve na pálpebra superior e edema associado a massa sensível. Qual é a causa provável da massa?**

A. Um abscesso do folículo ciliar.

B. Ruptura de uma glândula meibomiana.

C. Proliferação das camadas basais da epiderme da pálpebra.

D. Um bloqueio de um ducto écrino da pálpebra.

E. Proliferação de tecido linfoide não nodal da conjuntiva.

Concluir questão

**Um homem míope de 43 anos nota a sensação de luzes piscando e um número maior de pequenas moscas volantes no olho direito. Essa tarde, durante seu exame físico anual, ele observa perda do campo visual inferior daquele olho. Qual é o curso de ação mais apropriado?**

A. Solicitação de exame de imagem do tórax à procura de uma neoplasia primária.

B. Exame de imagem da artéria carótida.

C. Avaliação de hipertensão arterial sistêmica.

D. Encaminhamento imediato para avaliação intraocular.

E. Agendamento do próximo exame oftalmológico disponível.

Concluir questão

**Um homem de 71 anos observou halos em torno dos faróis de carros que se aproximavam e visão dupla em apenas um olho. Qual é a causa mais provável de sua alteração visual?**

A. Espessamento da íntima da artéria carótida ipsilateral.

B. Aneurisma cerebral.

C. Insuficiência vascular do tronco encefálico.

D. Descolamento seroso da retina.

E. Aumento do índice de refração do cristalino.

Concluir questão

**A bula de um medicamento informa que este não deve ser usado se o paciente tiver glaucoma. Que tipo de glaucoma coloca o paciente em risco de perda de visão?**

A. Glaucoma crônico de ângulo aberto.

B. Glaucoma esfoliativo.

C. Glaucoma de ângulo estreito.

D. Glaucoma neovascular.

E. Glaucoma associado a traumatismo.

Concluir questão

**Um homem de 50 anos com nível de hemoglobina $A_{1c}$ de 10% observou na semana anterior que consegue ler confortavelmente sem os óculos bifocais. Qual é a importância desta observação?**

A. Miopia induzida por hiperglicemia.

B. Edema macular.

C. Oclusão de um ramo da artéria retiniana.

D. Retinopatia diabética de fundo em estágio avançado.

E. Retinopatia diabética proliferativa em estágio inicial.

Concluir questão

# 396

# NEURO-OFTALMOLOGIA

ROBERT W. BALOH E JOANNA C. JEN

Uma compreensão mecanicista do comprometimento visual, juntamente com distúrbios no controle pupilar e oculomotor é muito importante para o diagnóstico de distúrbios neurológicos.

## VISÃO

Um dos dilemas diagnósticos mais difíceis é a perda de visão que não pode ser explicada por anormalidades evidentes do olho. Para avaliar esse paciente adequadamente, o médico examinador precisa estar familiarizado com a anatomia e a fisiologia do sistema visual aferente. As vias visuais aferentes cruzam os principais sistemas sensoriais ascendentes e motores descendentes dos hemisférios cerebrais e, em sua porção anterior, estão estreitamente relacionadas com as estruturas vasculares e ósseas da base do cérebro. Não surpreendentemente, a localização das lesões nas vias visuais aferentes tem grande valor no diagnóstico neurológico.

### Anatomia das vias visuais

A luz que entra no olho incide nos bastonetes e cones da retina, que transduzem o estímulo em impulsos neurais a serem transmitidos ao cérebro. A distribuição da função visual pela retina assume um padrão de zonas concêntricas que aumentam de sensibilidade em direção ao centro, a fóvea. A fóvea consiste em um agrupamento central "sem bastonetes" de aproximadamente 100.000 cones delgados. As células ganglionares que atendem a esses cones enviam seus axônios diretamente para o aspecto temporal do disco óptico, onde formam o feixe papilomacular. Axônios originários de células ganglionares na retina temporal fazem uma curva acima e abaixo do feixe papilomacular e formam bandas arqueadas densas.

As artérias que irrigam o nervo óptico e a retina derivam de ramos da artéria oftálmica. A artéria retiniana central aproxima-se do olho ao longo de cada nervo óptico e perfura a parte inferior da bainha dural cerca de 1 cm atrás do globo entrando no centro do nervo. A artéria emerge no fundo, no centro da cabeça do nervo, de onde nutre os dois terços internos da retina por ramos superior e inferior. Ramos anastomóticos derivados das artérias ciliares coroidais e posteriores, o sistema ciliar, suprem a coroide, a cabeça do nervo óptico e as camadas retinais externas, incluindo os fotorreceptores. Em cerca de 10% da população, a mácula é irrigada por uma artéria retinociliar, um ramo do sistema ciliar. A drenagem venosa da retina e da cabeça do nervo ocorre principalmente pela veia central da retina, cujo trajeto de saída do olho é paralelo ao de entrada da artéria.

O que cada olho "vê" é denominado seu *campo visual* (Figura 396.1). O lado nasal da retina esquerda e o lado temporal da direita veem o lado esquerdo do mundo, e a metade superior de cada retina vê a metade inferior do mundo. Atrás dos olhos, os nervos ópticos passam pelo canal óptico formando o quiasma óptico. No quiasma, os nervos da metade nasal de cada retina decussam e se unem às fibras da metade temporal da retina contralateral. Do quiasma, os tratos ópticos passam ao redor dos pedúnculos cerebrais atingindo os gânglios geniculados laterais. A orientação do campo visual é girada 90° nos gânglios geniculados laterais de forma que as imagens do campo visual inferior se projetem para a metade medial, enquanto as imagens do campo visual superior se projetam para a metade lateral. A radiação geniculocalcarina inicialmente se espalha em projeções superolateral e inferolateral, sendo que esta última passa ao redor do ventrículo lateral e por uma curta distância no lobo temporal (alça de Meyer) antes de girar posteriormente para alcançar o córtex estriado do lobo occipital. No lobo occipital, o córtex estriado (área 17) encontra-se ao longo das bandas superior e inferior da fissura calcarina, com as fibras maculares projetando-se mais posteriormente ao polo occipital e as projeções retinianas mais periféricas situando-se mais anteriormente.

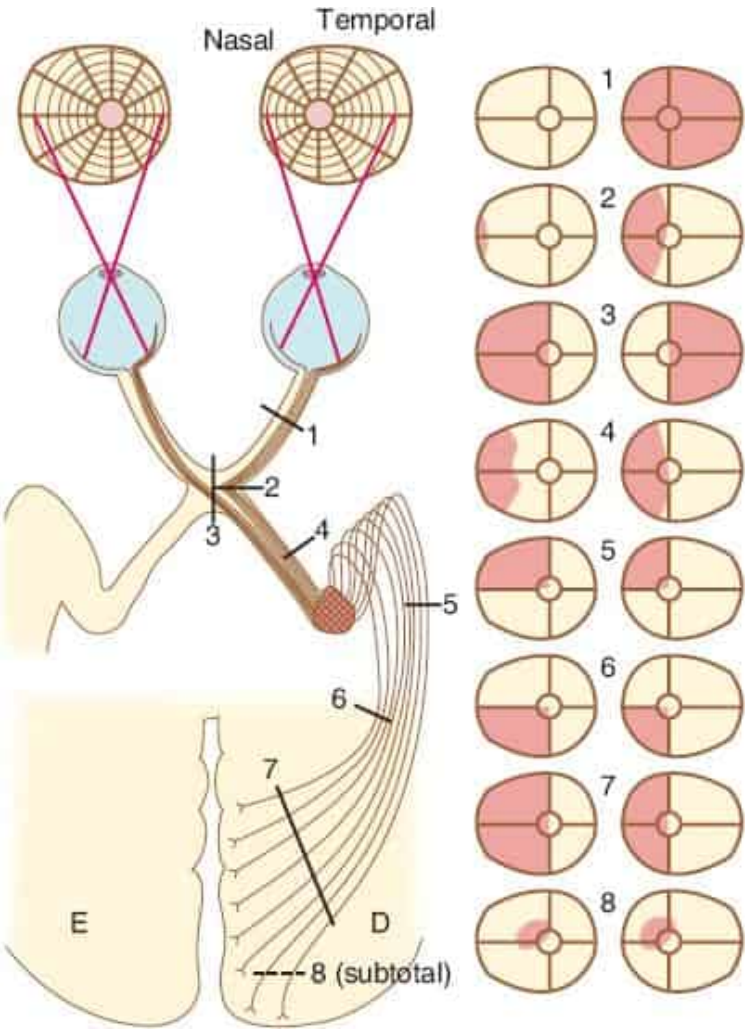


**FIGURA 396.1 Campos visuais que acompanham os danos às vias visuais.** *1,* Nervo óptico*:* amaurose unilateral. *2*, Quiasma óptico lateral: hemianopia homônima grosseiramente incongruente, incompleta (contralateral). *3*, Quiasma óptico central: hemianopia bitemporal. *4*, Trato óptico: hemianopia homônima incompleta, incongruente. *5*, Alça temporal (Meyer) da radiação óptica: quadrantanopia superior homônima congruente parcial ou completa (contralateral). *6*, Projeção parietal (superior) da radiação óptica: quadrantanopia inferior homônima parcial ou completa congruente. *7*, Interrupção parieto-occipital completa da radiação óptica: hemianopia homônima congruente completa com mudança psicofísica do ponto foveal, muitas vezes poupando a visão central e resultando em “preservação macular”. *8*, Dano incompleto ao

córtex visual: escotomas homônimos congruentes, geralmente invadindo pelo menos agudamente a visão central. E = esquerdo; D = direito.

## Localização de lesões nas vias visuais

A perda da visão monocular é decorrente de uma lesão em um olho ou nervo óptico. A perda visual binocular, por outro lado, pode resultar de doenças localizadas em qualquer parte das vias visuais, desde as córneas até os polos occipitais. Lesões envolvendo o quiasma óptico produzem anormalidades visuais não homônimas (p. ex., hemianopia bitemporal ilustrada pela lesão 3 na Figura 396.1). As anormalidades do trato óptico são comparativamente raras, mas provocam alterações visuais típicas. As fibras que atendem a pontos idênticos nos semicampos homônimos não se misturam totalmente no trato óptico; portanto, as lesões que danificam essa estrutura produzem hemianopia homônima incongruente. Lesões dos núcleos geniculados, das radiações ópticas ou do córtex visual provocam defeitos de campo hemianópico congruentes que podem não ser reconhecidos, a menos que a hemianopia interfira na visão macular. A perda visual pós-geniculada pode ser diferenciada da perda visual pré-geniculada por (1) aspecto fundoscópico normal, (2) reações pupilares à luz intactas e (3) lesões apropriadas na imagem cerebral.

## Exame do sistema visual aferente

A função visual é mais comumente avaliada pela "melhor acuidade visual corrigida" (Capítulo 395). Se a acuidade visual não estiver normal, é preciso determinar se a acuidade pode ser melhorada com lentes corretivas ou pelo menos com o uso de um orifício estenopeico (*pinhole*). A referência normal é o reconhecimento de letras a uma distância idealizada de 6 metros, e os gráficos de acuidade visual são projetados com letras ainda maiores, normalmente reconhecidas em distâncias proporcionalmente maiores. Assim, se alguém lê letras a 6 metros (20 pés) não melhor do que as normalmente percebidas a 12 metros (40 pés), a visão é registrada como 20/40. Pequenos gráficos visuais que são facilmente carregados na maleta do médico possibilitam uma avaliação rápida e razoavelmente acurada da acuidade.

Os campos visuais podem ser testados à beira do leito por confrontação, e estimativas aproximadas de sua integridade podem ser feitas mesmo em pacientes com estado de alerta reduzido. Os campos visuais devem ser testados individualmente porque o padrão de defeitos do campo visual pode fornecer

informações de localização importantes. Um exame rápido dos campos visuais pode ser realizado fazendo com que o paciente fixe o nariz do examinador e identifique o número de dedos colocados intermitentemente em cada um dos quatro quadrantes do campo visual.

## Causas comuns de perda visual

### Olho

A causa da perda de visão monocular secundária a lesões oculares e retinianas pode frequentemente ser detectada por exame oftalmoscópico ou por medição da pressão intraocular (Capítulo 395). O *glaucoma* causado pela absorção comprometida do humor aquoso resulta em pressão intraocular (PIO) elevada que geralmente provoca perda gradual da visão periférica, "halos" observados ao redor das luzes e, ocasionalmente, dor e vermelhidão no olho acometido. *Rupturas* e *descolamentos* de retina dão origem a distorções unilaterais da imagem visual, observadas como angulações repentinas ou curvas de objetos contendo linhas retas (metamorfopsia). *Hemorragias* no humor vítreo ou infecções ou lesões inflamatórias da retina podem provocar o aparecimento de escotomas que se assemelham àqueles resultantes de doença primária da via visual central.

A perda de visão binocular secundária à doença retiniana em indivíduos mais jovens é frequentemente causada por *doenças heredodegenerativas*. Doenças vasculares, diabetes melito (Capítulo 216) e degeneração macular relacionada com a idade são causas em pacientes mais velhos. Na maioria dos casos de *degeneração retiniana pigmentar*, a perda visual começa na periferia e evolui lentamente para o centro. Em contraste, a *degeneração macular* (Figuras 395.20 e 395.21) prejudica a visão central no início de seu curso. Uma variante comum no gene do fator H do complemento (*CFH*) está associada a um risco acentuadamente aumentado de desenvolvimento de degeneração macular relacionada com a idade (DMRI).

### Nervo óptico

A perda de visão monocular aguda ou subaguda (Tabela 396.1) como resultado de doença do nervo óptico é mais comumente provocada por distúrbios desmielinizantes, obstrução vascular, neoplasia ou neuropatia óptica hereditária.[1,2] A doença desmielinizante da cabeça do nervo (*neurite óptica* ou *papilite*) provoca edema de disco óptico junto com perda da visão central apenas no olho

acometido; escotomas não reconhecidos subjetivamente são, às vezes, encontrados no outro olho. A desmielinização do nervo óptico atrás do ponto onde a veia retiniana emerge (*neurite retrobulbar*) inicialmente deixa um disco óptico de aspecto normal, mas um escotoma central ou paracentral. Nos distúrbios desmielinizantes crônicos, o disco óptico torna-se pálido e atrófico.

A neurite óptica pode ser uma síndrome isolada ou manifestação de doenças sistêmicas.[3] A evolução clínica e a resposta terapêutica da neurite óptica dependem do mecanismo inflamatório subjacente. Em mais de 50% dos pacientes observados inicialmente com neurite óptica, há desenvolvimento subsequente de sinais e sintomas típicos de esclerose múltipla (Capítulo 383). A neurite óptica causada por esclerose múltipla não responde aos esteroides,[A1] mas a esclerose múltipla subjacente deve ser tratada imediatamente.[4] Alguns dados sugerem que a fenitoína pode ser neuroprotetora em pacientes com neurite óptica aguda quando usada em doses de 4 a 6 mg/kg/dia.[A2] A neurite óptica relacionada com o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250),[5] vasculite (Capítulo 254) ou sarcoidose (Capítulo 89) pode ser responsiva a esteroides.

Neurite óptica com mielite transversa associada é a característica clínica da neuromielite óptica,[6] que é uma doença desmielinizante grave frequentemente confundida com esclerose múltipla, mas agora reconhecida como causada por autoanticorpos antiaquaporina 4. As opções de tratamento incluem rituximabe (infusões de 1 g em um intervalo de 2 semanas) ou azatioprina (3 mg/kg/dia VO). Mais recentemente, tanto o satralizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao receptor da interleucina-6 a 120 mg SC em 0, 2 e 4 semanas depois) e o esculizumabe (um inibidor terminal do complemento a 900 mg IV semanalmente por 4 doses seguidas por 1.200 mg a cada 2 semanas) demonstraram reduzir o risco de recidiva. [A2b,A2c] As doses devem ser ajustadas com base na resposta e na imunossupressão.

A oclusão arterial intraocular pode provocar perda visual central ou defeito no campo altitudinal (*neuropatia óptica isquêmica*). A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica resulta da doença dos pequenos vasos que irrigam a porção anterior do nervo óptico. As doenças sistêmicas mais comuns associadas a ela são hipertensão arterial sistêmica (presente em 50% dos pacientes) e diabetes melito (presente em 25%). A neuropatia óptica isquêmica arterítica é mais comumente causada por arterite de células gigantes (Capítulos 69 e 255) e deve ser considerada em todos os pacientes com mais de 50 anos. Os glicocorticoides orais são a base do tratamento para a arterite de células gigantes, mas não são úteis em pacientes com neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica.[A3]

**Tabela 396.1** Causas comuns de perda da visão monocular transitória.

| CATEGORIA (DURAÇÃO TÍPICA) | CAUSAS | CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS |
|---|---|---|
| Tromboembolismo (1 a 5 min) | Aterosclerose | Outra doença vascular aterosclerótica, hemiparesia contralateral associada, angiografia (ateroma de artéria carótida) |
| | Cardíaca | Valvopatia, trombos murais, fibrilação atrial, infarto do miocárdio recente |
| | Discrasia sanguínea | Exames de sangue positivos para anemia falciforme, macroglobulinemia, mieloma múltiplo, policitemia, outros |
| Vasospasmo (5 a 30 min) | Enxaqueca | Cefaleia ipsilateral, outra aura clássica, história familiar |
| Compressão vascular (alguns segundos) | Elevação da pressão intracraniana | Precipitado por mudança de posição, manobra de Valsalva ou ondas de pressão |
| | Tumor | Perda visual monocular associada lentamente progressiva |
| Vasculite (1 a 5 min) | Arterite temporal | Cefaleia associada, polimialgia reumática, artéria temporal palpável, velocidade de hemossedimentação elevada |

Os tumores (Capítulo 180) que invadem o nervo óptico ou lesões expansivas comprimindo-o em qualquer lugar entre a órbita e o quiasma óptico causam diminuição gradual da visão central ou defeito setorial do campo visual periférico. Nessas lesões crônicas, o nervo óptico acometido torna-se visivelmente atrófico.

A perda aguda da visão binocular resultante de doença bilateral do nervo óptico é mais frequentemente causada por doença desmielinizante ou por fatores tóxicos (metanol, tabaco, isoniazida) ou nutricionais (deficiência de vitamina B, sobretudo tiamina; Capítulo 388). Em pessoas mais jovens e sem história clara de exposição tóxica predominam as lesões desmielinizantes. Os sintomas são de início abrupto ou subagudo com borramento visual, que pode evoluir rapidamente para cegueira em horas ou dias. Pode haver dor nos olhos, especialmente com movimento. A*neuropatia óptica de Leber*, causada por mutação no DNA mitocondrial, tipicamente começa sem dor e centralmente em um olho, com o segundo olho sendo acometido semanas a meses depois. A terapia gênica consegue melhorar a sensibilidade retiniana, embora modestamente, mas apenas por 3 anos ou mais.[7]

*Papiledema* é o edema de disco óptico secundário à elevação da pressão intracraniana (PIC) (Tabela 396.2). A visão é normal, exceto em uma das duas circunstâncias: (1) episódios agudos transitórios de amaurose com duração de alguns segundos e atribuíveis a elevações agudas da pressão intracraniana (ondas de platô); e (2) perda progressiva da visão periférica com papiledema grave de longa duração causado pela compressão da cabeça do nervo óptico. A hipertensão intracraniana idiopática (Capítulo 180) é comumente observada em mulheres com sobrepeso em idade fértil. A tomografia de coerência óptica (TCO) pode ajudar a estabelecer o diagnóstico e diferenciar o papiledema de outras anormalidades do disco óptico.[8] A perda de visão binocular subaguda ou crônica secundária à doença do nervo óptico pode resultar de causas *tóxicas* e *nutricionais* ou de *atrofia óptica hereditária*. A perda visual é indolor e acomete primariamente a visão central; a oftalmoscopia mostra atrofia óptica.

## Quiasma óptico e trato óptico

Pacientes com lesões do quiasma óptico ou do trato óptico geralmente não percebem o comprometimento visual até que o déficit invada a visão central de um ou ambos os olhos. Neoplasias intrínsecas ou extrínsecas e aneurismas arteriais paraquiasmáticos são as lesões mais comuns nesta localização. Os gliomas que surgem no quiasma óptico ou no trato óptico são raros na idade adulta. Lesões extrínsecas que comprimem o quiasma ou trato óptico incluem

*adenomas hipofisários* (Capítulo 211), *disgerminomas*, *craniofaringiomas*, *meningiomas* (Capítulo 180) e grandes *aneurismas* da artéria carótida ou basilar (Capítulo 380). O diagnóstico baseia-se no achado de anormalidades do campo visual típicas (hemianopia bitemporal no caso de lesão do quiasma óptico e hemianopia homônima incongruente no caso de lesões do trato óptico) e identificar a lesão com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). A apoplexia hipofisária secundária a hemorragia aguda para a glândula hipófise (Capítulo 211) pode resultar em perda repentina da visão; a intervenção neurocirúrgica imediata com cobertura de esteroides é necessária para a maioria dos pacientes.

## Radiações visuais e córtex occipital

As lesões envolvendo as vias visuais pós-geniculadas resultam mais frequentemente de *danos vasculares, lesões traumáticas, neoplasias* ou, raramente, *distúrbios inflamatórios ou degenerativos* envolvendo a substância branca cerebral. Sua localização pode ser deduzida pelos defeitos do campo visual resultantes. A doença vascular dos lobos occipitais é a causa mais comum de defeitos de campo visual homônimos em pessoas de meia-idade e idosos. A*síndrome de Anton* refere-se à perda visual cerebral com negação de um defeito visual. Os pacientes acometidos não apenas negam que são cegos, mas também confabulam detalhes de seu ambiente visual de memória. A síndrome de Anton resulta de lesões bilaterais envolvendo os lobos parieto-occipitais ou no contexto de encefalopatia metabólica. A síndrome da *leucoencefalopatia posterior* reversível, que se caracteriza por cefaleia, convulsões, confusão e perda visual cortical, está associada a elevação abrupta da pressão arterial, como pode ser visto na eclâmpsia e na terapia imunossupressora após o transplante.

**Tabela 396.2** Diferenciação da neurite óptica decorrente de papiledema.

| | NEURITE ÓPTICA | PAPILEDEMA |
|---|---|---|
| Perda de visão centro-cecocentral | Presente | Ausente |
| Distribuição | Geralmente unilateral | Geralmente unilateral |
| Dor ocular ao | Presente | Ausente |

| | | |
|---|---|---|
| movimento | | |
| Reflexo luminoso direto | ± Reduzido | Íntegro |
| TC e RM de crânio | Placas de substância branca | Tumor, oclusão venosa etc. |
| Respostas visuais evocadas | Anormal | Normal |
| Pressão de punção lombar | Normal | Elevada |

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

## CONTROLE PUPILAR

Os neuromecanismos que controlam as dimensões e a reatividade da pupila são complexos, mas podem ser avaliados por procedimentos clínicos simples. O diâmetro da pupila é determinado pelas ações antagônicas do esfíncter da íris e dos músculos dilatadores, com este último desempenhando um papel menor. Se o músculo esfíncter for cortado ou rompido, ele não se retrai em direção a um quadrante, mas continua funcionando, exceto no segmento alterado. Portanto, a resposta pupilar pode ser avaliada mesmo se existirem danos significativos à íris.

### Anatomia e localização de lesões nas vias pupilares

As dimensões das pupilas são governadas pelo equilíbrio tônico entre as inervações simpática e parassimpática dos músculos da íris. A estimulação simpática dilata a pupila, enquanto a estimulação parassimpática a contrai. No estado normal de repouso, a luz que entra no olho fornece o principal estímulo que rege as dimensões da pupila (Figura 396.2). A luz ativa os bastonetes e cones da retina, com sensibilidade máxima na área macular. As fibras do nervo óptico seguem as vias visuais cruzadas e não cruzadas até a porção pré-geniculada dos tratos ópticos, onde as fibras receptoras de luz divergem para o núcleo pré-tectal localizado na junção mesencéfalo-diencefálica. Os interneurônios projetam desse núcleo para os núcleos de Edinger-Westphal no topo do complexo nuclear do terceiro nervo do mesencéfalo de ambos os lados. A partir desse ponto, os eferentes parassimpáticos pareados deixam o mesencéfalo nos NC III, atravessam

o espaço interpeduncular através do ligamento petroclinoide e borda do tentório, atravessam o seio cavernoso e, em seguida, entram na órbita através da fissura orbital superior. Na órbita, os eferentes parassimpáticos fazem sinapse no gânglio ciliar, a partir do qual os nervos ciliares entram no olho para alcançar os músculos pupilares.

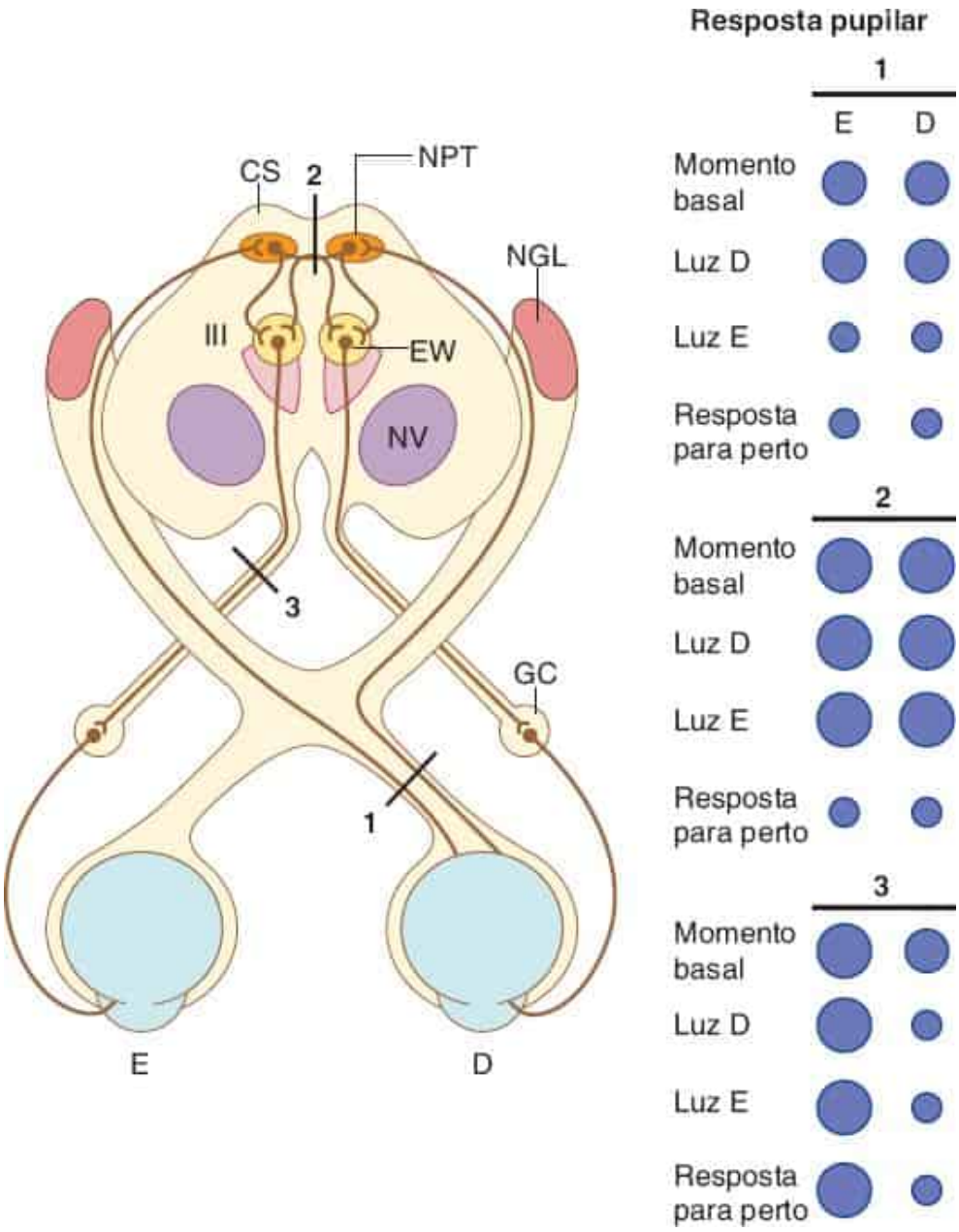


**FIGURA 396.2 Respostas pupilares associadas a lesões do *(1)* nervo óptico, *(2)* região pré-tectal e *(3)* nervo oculomotor.** O valor basal é obtido com a fixação em um alvo distante e a resposta próxima com um alvo na frente do nariz. GC = gânglio ciliar; EW = núcleo Edinger-Westphal; NGL = núcleo geniculado lateral; E = esquerdo; NPT = núcleo pré-tectal; NV = núcleo vermelho; D = direito; CS = colículo superior.

O principal controle simpático da pupila origina-se no hipotálamo lateral ventral (neurônio de primeira ordem), de onde as fibras descem ipsilateralmente

através do tegmento do tronco encefálico e daí para a medula espinal cervical, onde fazem sinapse com neurônios pré-ganglionares na coluna lateral intermédia dos três segmentos torácicos superiores. Fibras pré-ganglionares (neurônios de segunda ordem) emergem com as raízes ventrais de C8, T1 e T2 e ascendem no pescoço para fazer sinapses no gânglio cervical superior adjacente à base do crânio. Fibras pupilares pós-ganglionares (neurônios de terceira ordem) acompanham a artéria carótida interna através do crânio e a deixam seguir o ramo oftálmico do nervo trigêmeo para alcançar o músculo dilatador da pupila.

## Exame da pupila

A resposta pupilar à luz deve ser examinada em uma sala com pouca iluminação, onde as pupilas ficam naturalmente dilatadas. Primeiro, as dimensões e a simetria das pupilas são avaliadas pelo direcionamento de uma luz fraca para a face a partir de baixo para que ambas as pupilas sejam observadas simultaneamente na iluminação indireta. Para testar a fotorreatividade, o olhar é direcionado para um objeto distante (de modo que a constrição secundária à convergência seja mínima), e primeiro uma e depois a outra pupila é iluminada com uma fonte de luz brilhante. Se uma pupila reagir mal à luz direta, isso é observado quando o olho oposto é iluminado (resposta consensual). As pupilas que reagem mal à luz devem ser testadas quanto à reatividade ao reflexo de perto, fazendo com que o paciente olhe primeiro para um objeto distante e depois fixe rapidamente em um objeto bem na frente de seu nariz. A*dissociação luz-proximidade* refere-se a uma pupila que *não* reage à luz, mas se acomoda e contrai para ver um objeto próximo.

## Causas comuns de anormalidades pupilares

Na chamada dilatação pupilar benigna ou *anisocoria fisiológica*, há uma diferença de longa data das dimensões das duas pupilas com reações reflexas normais; a disparidade permanece constante durante a constrição e dilatação. Lesões que comprimem ou danificam a região pré-tectal interrompem o reflexo aferente de luz bilateralmente produzindo pupilas dilatadas e fixadas à luz (p. ex., lesão 2; Figura 396.2). A constrição pupilar à resposta próxima é preservada até os estágios finais. Os tumores da glândula pineal (p. ex., disgerminomas) e *infartos localizados* são as lesões mais comuns nesse local. *Pupila tônica de Adie* (Figura 396.3) é uma pupila de média a grande (3 a 6 mm) que contrai pouco ou nada à luz e muito lentamente à acomodação, mas contrai com a instilação de pilocarpina diluída (0,125%) (Figura 396.4). A condição geralmente afeta um olho (ocasionalmente ambos), é mais comum em mulheres de 25 a 45 anos e não tem

implicações graves. Provavelmente resulta de denervação pós-viral dos músculos pupilares. Pupilas dilatadas unilaterais ou bilaterais inexplicáveis, como achado isolado, podem resultar da *instilação acidental ou intencional de fármacos midriáticos*. A escopolamina transdérmica é uma causa comum. A falha da pupila em contrair prontamente com pilocarpina (1%) confirma o diagnóstico se a anamnese não for clara. A interrupção do terceiro nervo craniano (NC III) emergente no mesencéfalo ventral ou ao longo da parte proximal de seu curso produz uma pupila dilatada de 6 a 7 mm de diâmetro. Causas importantes de compressão do NC III nessa região são *aneurismas* (Capítulo 380), *neoplasia* (Capítulo 180) e *hérnia cerebral* (Capítulo 180) como resultado da elevação da pressão intracraniana. Em quase todos os casos, o envolvimento pupilar está associado a outros sinais de envolvimento do NC III (ver texto a seguir).[9]

**FIGURA 396.3 Pupila tônica de Adie no olho direito de mulher jovem.** A pupila acometida é "tônica"; isto é, responde lentamente à luz e à acomodação, mas no teste rápido parece não responder. O local da lesão geralmente é obscuro, mas a doença é benigna. Pode haver arreflexia associada. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Paralisia simpática do olho com ptose, anidrose e miose (síndrome de Horner; Figura 396.5) pode resultar de lesões em qualquer lugar ao longo da inervação simpática para o olho (Tabela 396.3). O diagnóstico é, às vezes, feito pela identificação de sinais associados no tronco encefálico ou pescoço ou ao longo da artéria carótida. As*pupilas de Argyll Robertson* são pequenas (1 a 2 mm), desiguais, irregulares e fixas à luz; eles se contraem minimamente para acomodação. Sua principal causa é a neurossífilis terciária (Capítulo 303).

## CONTROLE OCULOMOTOR

Os movimentos anormais dos olhos podem resultar de distúrbios em vários níveis. Os movimentos oculares desassociados resultam de lesões nos músculos oculares individuais, nas junções mioneurais, nos nervos oculomotores e seus três núcleos pareados no tronco encefálico e no fascículo longitudinal medial internuclear (FLM), que une os olhos em movimentos horizontais. Lesões supranucleares geralmente provocam distúrbios do olhar conjugado (paralisia do olhar).

## Anatomia e localização de lesões nas vias oculomotoras

### Vias nucleares e internucleares

O nervo abducente (NC VI) supre o músculo reto lateral. O envolvimento seletivo do nervo abducente em qualquer ponto ao longo de seu trajeto leva à fraqueza isolada da abdução do olho acometido. A destruição do núcleo abducente no tronco encefálico resulta em paralisia do olhar conjugado (ipsilateral) porque, além dos neurônios oculomotores, o núcleo contém interneurônios destinados ao núcleo do reto medial contralateral. O nervo troclear (NC IV) supre o músculo oblíquo superior contralateral, que gira para dentro e deprime o olho. Pacientes com fraqueza do músculo oblíquo superior apresentam piora da diplopia com a inclinação da cabeça em direção ao lado da fraqueza e frequentemente inclinam a cabeça no sentido oposto. Em repouso, há discreto desvio para cima do olho envolvido e o movimento para baixo é prejudicado quando o olho acometido está voltado para dentro. Os pacientes geralmente se queixam de diplopia ao ler ou descer escadas. O NC III (N. oculomotor) supre os músculos oculares restantes. O envolvimento do terceiro núcleo do nervo no mesencéfalo sempre produz pelo menos alguma fraqueza oculomotora bilateral; a divisão do reto superior do núcleo supre o músculo reto superior contralateral (todas as outras divisões suprem os músculos ipsilaterais). A paralisia do terceiro nervo periférico pode resultar de lesões que danificam a estrutura em qualquer lugar de seu curso no mesencéfalo ventral até onde ela entra na órbita através da fissura orbitária superior. Quando completa, a paralisia do NC III provoca dilatação pupilar significativa, ptose importante e desvio externo do olho que é mantido em posição por contração sem oposição do músculo reto lateral. Em tais condições, a ação troclear continuada se revela pela intorção do olho quando o indivíduo tenta olhar para baixo.

O FLM interconecta o núcleo abducente na ponte com o complexo nuclear oculomotor contralateral no mesencéfalo. Termina cefalicamente no núcleo intersticial no mesencéfalo rostral e pode ser rastreada caudalmente até a região toracocervical da medula espinal (coordenação do controle nucal-ocular). Lesões

envolvendo o FLM caracteristicamente provocam oftalmoplegia internuclear, na qual os olhos são conjugados na posição primária, mas desconjugados no olhar lateral. Na oftalmoplegia internuclear totalmente desenvolvida na mirada lateral para longe do lado da lesão, o olho contralateral abduz e apresenta nistagmo, enquanto o olho adutor ipsilateral não se move nasalmente em decorrência da falha dos impulsos ascendentes em alcançar a divisão do reto medial do núcleo do NC III. De modo geral, a adução para convergência é relativamente preservada.

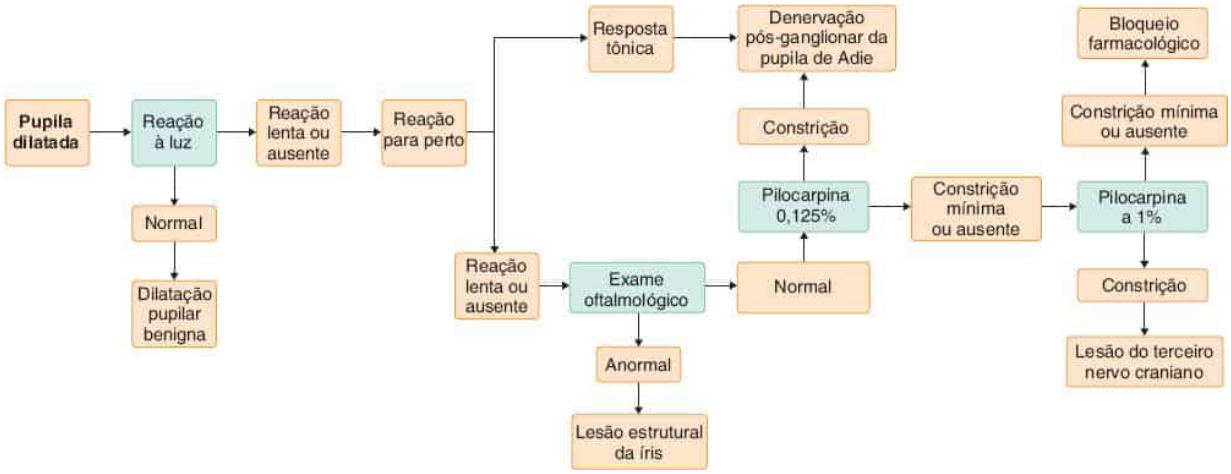


**FIGURA 396.4 Uso de pilocarpina para ajudar a diferenciar as diferentes causas de midríase.**

**FIGURA 396.5 Síndrome de Horner.** Observe a ptose típica do olho esquerdo associada à constrição da pupila (miose). Este paciente tinha siringomielia, mas a síndrome de Horner tem muitas causas possíveis. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

| Tabela 396.3 | Resultados da síndrome de Horner de lesões em múltiplos locais. | | |
|---|---|---|---|
| **LOCALIZAÇÃO DA LESÃO** | **NEURÔNIO ENVOLVIDO** | **TIPO DE LESÃO** | **SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS** |
| Tronco encefálico lateral | 1ª ordem | Infarto, glioma | Vertigem, nistagmo, desequilíbrio, dormência, fraqueza |
| Ápice do pulmão | 2ª ordem | Câncer de pulmão, traumatismo | Frequentemente nenhum |
| Pescoço | 3ª ordem | Dissecção ou inflamação da artéria carótida | Dor, perda visual monocular, hemiparesia |

## Vias supranucleares

As vias que descem dos campos oculares frontais no lobo frontal através dos colículos superiores até o tronco encefálico contralateral regulam os movimentos oculares voluntários rápidos (*movimentos sacádicos*; e-Tabela 396.1).[10] As vias que descem das regiões parieto-occipital e frontal para o tronco encefálico ipsilateral realizam lento acompanhamento visual (acompanhamento uniforme – alvo foveal; optocinético – alvo de campo completo). Para o reflexo vestíbulo-ocular, neurônios aferentes primários na orelha interna fazem sinapses com os neurônios nos núcleos vestibulares que, por sua vez, fazem sinapses com os neurônios oculomotores apropriados provocando movimentos oculares compensatórios. O centro de *convergência* está localizado no mesencéfalo rostral-dorsal próximo ao centro do olhar vertical.

| e-Tabela 396.1 | Sistemas de controle oculomotor supranuclear. |
|---|---|

| SISTEMA | DESCRIÇÃO | FUNÇÃO | PRINCIPAIS ESTRUTURAS ANATÔMICAS |
|---|---|---|---|
| Movimentos sacádicos | Movimentos voluntários conjugados rápidos | Move a fóvea para um novo alvo de interesse | Campo ocular frontal, colículo superior, área pré-tectal – vertical, pontino – núcleo denteado cerebelar horizontal |
| Rastreio lento/optocinético | Rastreio conjugado lento | Combina a velocidade do olho com a velocidade-alvo | Flóculo occipital, parietal, da ponte, cerebelar |
| Vestíbulo-ocular | Movimentos oculares compensatórios conjugados lentos | Mantém os olhos estáveis quando a cabeça se mover | Região pontobulbar |
| Vergência | Rastreio desconjugado lento | Concentra-se em alvos próximos e distantes | Área pré-tectal, teto |

## Exame dos movimentos oculares

A fixação e a sustentação do olhar são testadas fazendo com que o paciente olhe para o centro, à direita, à esquerda, para cima e para baixo. Cada posição deve ser mantida estável e inabalável com o observador documentando cuidadosamente movimentos anormais ou desconjugações oculares. Cada sistema de controle oculomotor supranuclear é examinado separadamente. Os*movimentos sacádicos* são testados fazendo com que o paciente fixe o olhar alternadamente em dois alvos, como o dedo e o nariz do examinador; a velocidade e a acurácia são anotadas. O *rastreio lento* é testado movendo-se lentamente um alvo para frente e para trás e para cima e para baixo e observando a capacidade do paciente de produzir movimentos de rastreio suaves. Se a velocidade-alvo for baixa, indivíduos normais devem ser capazes de acompanhar o objeto sem precisar de movimentos sacádicos de recuperação. O reflexo *vestíbulo-ocular* é avaliado com o teste de impulso cefálico (Capítulo 400). A *convergência* é testada fazendo com que o paciente siga um alvo que se move de longe para perto. O grau de convergência depende, até certo ponto, da cooperação do paciente. Um sinal claro de que o paciente está tentando convergir é a constrição pupilar simultânea.

## Causas comuns de controle oculomotor anormal

### Estrabismo (desalinhamento ocular)

Um estrabismo comitante (o mesmo em todas as direções do olhar) presente desde a infância é geralmente uma *doença congênita* benigna. O estrabismo congênito latente pode se manifestar na idade adulta em associação com uma doença sistêmica. Um desvio de inclinação adquirido (deslocamento vertical dos eixos oculares) indica uma lesão nas vias otólito-oculares (geralmente o tronco encefálico). O estrabismo incomitante pode resultar de doença restritiva da órbita ou da função anormal do músculo ou do nervo oculomotor. A restrição mecânica é confirmada pelo teste de ducção forçada (Figura 396.6; depois que um anestésico tópico é aplicado no olho, o oftalmologista segura a inserção do músculo com uma pinça grande de dentes rombos. A falha do olho em desviar completamente na direção puxada implica restrição). As causas comuns de *doença restritiva orbitária* incluem oftalmopatia distireoidiana (Capítulo 213), pseudotumor orbital, traumatismo e lesões de massa orbitária (Capítulo 395). Estrabismo variável e agravado por fadiga sugere *miastenia gravis* (Capítulo 394). Um teste com edrofônio geralmente confirma o diagnóstico (Figura 396.6). Se doença restritiva e miastenia *gravis* (Capítulo 394) forem excluídas, a maioria dos pacientes com estrabismo incomitante tem processos que afetam os núcleos oculomotores, seus fascículos ou os próprios nervos cranianos. As causas comuns

de *paralisia isolada do terceiro nervo* em um adulto incluem aneurisma (Capítulo 380), doença oclusiva de pequenos vasos (incluindo diabetes melito [Capítulo 216]), traumatismo (Capítulo 371) e neoplasia. Tipicamente, as lesões do NC III secundárias à doença vascular poupam a pupila. A doença vascular e o traumatismo são, sem dúvida, as causas mais comuns de *paralisia do nervo troclear isolada*. O nervo abducente (NC VI) é extremamente vulnerável ao envolvimento traumático isolado em razão de seu longo trajeto fora do tronco encefálico. Lesões que provocam elevação da pressão intracraniana (Capítulo 180) podem levar à disfunção do nervo abducente, independentemente da localização, e produzem um "sinal de localização falso". Outras causas comuns de *paralisia isolada do NC VI* são doença vascular (Capítulo 379), traumatismo (Capítulo 371) e neoplasia. A oftalmoplegia externa progressiva, com piora da ptose bilateral e redução difusa da motilidade ocular, é manifestação de miopatia mitocondrial.[11,12]

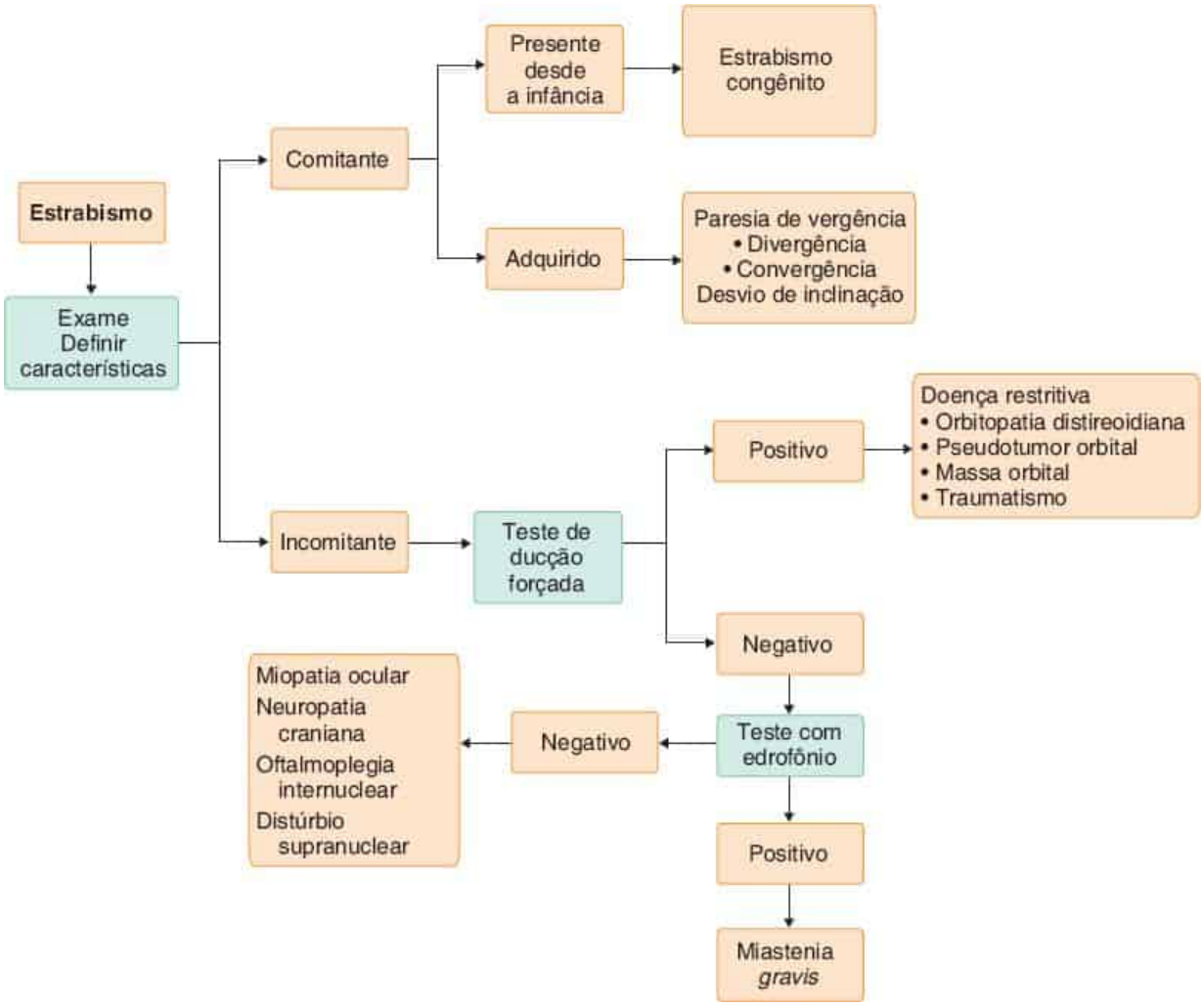


**FIGURA 396.6 Exames complementares que ajudam a diferenciar as causas comuns de estrabismo.**

## Oftalmoplegia internuclear

Oftalmoplegia internuclear (Figura 396.7) pode ser unilateral ou bilateral, parcial ou completa, dependendo da localização da lesão e do grau de lesão da FLM. *Lesões desmielinizantes* e pequenas *lesões vasculares* são as causas mais comuns de oftalmoplegia internuclear unilateral não acompanhada por outras paralisias oculares ou sinais do tronco encefálico. A miastenia *gravis* (Capítulo 394) pode provocar uma oftalmoparesia semelhante à oftalmoplegia internuclear, como resultado de maior envolvimento do músculo reto medial do que do músculo reto lateral. As doenças desmielinizantes (Capítulo 383) são as causas mais comuns de oftalmoplegia internuclear bilateral.

## Distúrbios do olhar conjugado

Lesões agudas envolvendo um campo ocular frontal (p. ex., hemorragia ou infarto [Capítulos 379 e 380]) resultam em incapacidade transitória de direcionar os olhos para o lado oposto. Os movimentos oculares verticais não são acometidos por lesões unilaterais. Danos bilaterais nos campos oculares frontais ou em suas vias descendentes podem provocar incapacidade de mover os olhos voluntariamente (horizontal ou verticalmente), apesar dos movimentos oculares reflexos preservados, uma condição chamada *apraxia oculomotora*. Lesões envolvendo o centro do olhar horizontal na ponte provocam paralisia ipsilateral do olhar conjugado e desvio tônico dos olhos para o lado contralateral (Capítulo 395). As lesões da região pré-tectal prejudicam seletivamente o olhar vertical, com o centro do olhar vertical para cima sendo discretamente rostral e dorsal ao centro do olhar vertical para baixo. Pacientes com a *síndrome do mesencéfalo dorsal* (síndrome de Parinaud) apresentam paresia do olhar fixo conjugado. Quando tentam fazer movimentos sacádicos para cima, desenvolve-se nistagmo de retração de convergência. Como observado anteriormente, a convergência comprometida e a dissociação perto da luz dos reflexos pupilares também fazem parte da síndrome. As causas mais comuns da síndrome do mesencéfalo dorsal incluem tumores da glândula pineal (Capítulo 210; disgerminomas), hidrocefalia (Capítulo 180) e infarto localizado.

**FIGURA 396.7 A oftalmoplegia internuclear pode ser a manifestação inicial do envolvimento do tronco encefálico na esclerose múltipla.** No olhar lateral para a direita, a adução do olho esquerdo está incompleta. Na convergência, o movimento dos olhos era normal. A lesão está no feixe longitudinal medial esquerdo, entre o núcleo da ponte e o terceiro núcleo do nervo do lado oposto. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

## Nistagmo

O *nistagmo espontâneo* pode ser congênito ou adquirido. O *nistagmo congênito* tipicamente tem uma frequência alta e forma de onda variável (geralmente pendular) e é altamente dependente da fixação. Geralmente permanece horizontal em todas as posições de olhar. A história ao longo da vida e a ausência de sintomas confirmam o diagnóstico. O nistagmo espontâneo resultante de uma lesão *vestibular periférica* (*i. e.*, no labirinto ou nervo vestibular) geralmente tem componentes horizontais e torcionais combinados (Tabela 396.4). O nistagmo desaparece alguns dias após a lesão aguda. O nistagmo espontâneo persistente adquirido indica uma lesão no tronco encefálico e/ou no cerebelo. Este último geralmente é puramente vertical, horizontal ou torcional. O *nistagmo descendente* espontâneo é comumente observado em lesões no cerebelo ou na junção cervicobulbar (p. ex., malformação de Arnold-Chiari [Capítulo 389]).

O *nistagmo evocado pelo olhar* está sempre na direção do olhar e geralmente ocorre com e sem fixação. É mais comumente provocado pela ingestão de *substâncias psicoativas* como fenobarbital, fenitoína, álcool etílico e diazepam (Capítulo 102). Também pode ocorrer em pacientes com condições variadas, como miastenia *gravis* (Capítulo 394), esclerose múltipla (Capítulo 383) e atrofia cerebelar. O nistagmo evocado pelo olhar horizontal assimétrico é causado por

lesão estrutural do tronco encefálico ou do cerebelo (particularmente no ângulo pontocerebelar), com a lesão geralmente estando no lado do nistagmo de maior amplitude (nistagmo de Bruns). O *nistagmo de rebote* é um tipo de nistagmo evocado pelo olhar que desaparece ou inverte o sentido conforme a posição excêntrica do olhar é mantida. Quando os olhos voltam à posição primária, ocorre o nistagmo na direção do movimento sacádico de retorno. O nistagmo de rebote ocorre em pacientes com atrofia cerebelar e lesões estruturais focais do cerebelo; é a única variedade de nistagmo considerada específica para envolvimento cerebelar. O *nistagmo evocado pelo olhar desconjugado* mais comumente resulta de lesões no FLM (ver discussão anterior), mas também pode ocorrer com outras lesões do tronco encefálico envolvendo os núcleos oculomotores. O nistagmo posicional é discutido no Capítulo 400.

## Outras oscilações oculares

O *bobbing ocular* consiste em um movimento rápido do olho conjugado para baixo, seguido por um lento retorno à posição primária. O fenômeno acompanha o deslocamento ou destruição grave da ponte ou, com menor frequência, depressão metabólica do SNC. A *mioclonia ocular* consiste em oscilações pendulares rítmicas contínuas, na maioria das vezes verticais, a uma taxa de um a três batimentos por segundo; frequentemente acompanha a mioclonia palatina e tem patogenia semelhante. Os *espasmos de onda quadrada* e o *flutter ocular* consistem em oscilações horizontais breves e intermitentes (movimentos sacádicos consecutivos) que surgem da posição primária do olhar. Esses tipos de oscilação ocular são mais comumente observados na doença cerebelar, mas também podem acompanhar distúrbios mais difusos do sistema nervoso central. *Opsoclonia* consiste em movimentos oculares sacádicos rápidos, caóticos, conjugados e repetitivos ("olhos dançantes"). Opsoclonia acompanha a disfunção cerebelar, com as variedades mais caóticas associadas à encefalite do tronco encefálico ou aos efeitos remotos da neoplasia sistêmica, especialmente neuroblastoma em crianças. *Dismetria ocular* refere-se a *overshooting* (movimento sacádico do olho além da posição do ponto luminoso) (movimento sacádico hipermétrico) e *undershooting* dos movimentos oculares sacádicos, frequentemente seguidos por várias tentativas de refixação. Reflete disfunção cerebelar.

**Tabela 396.4** Principais características diferenciadoras de tipos periféricos e centrais de nistagmo espontâneo e posicional.

| TIPO DE NISTAGMO | PERIFÉRICO (ÓRGÃO FINAL E NERVO) | CENTRAL (TRONCO ENCEFÁLICO E CEREBELO) |
|---|---|---|
| Espontâneo | Unidirecional, fase rápida afastada da lesão, torção horizontal combinada, inibida com fixação | Bidirecional ou unidirecional; geralmente horizontal, vertical ou torcional puro; *não* inibido com fixação |
| Estático posicional | Fixo ou mudança de direção, inibido com fixação | Fixo ou mudança de direção, *não* inibido com fixação |
| Posicional paroxístico | Vertical-torcional, ocasionalmente horizontal-torcional, vertigem proeminente, fatigabilidade, latência | Muitas vezes vertical puro, vertigem menos proeminente, sem latência, não fatigável |

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD001430.

A2. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:259-269.

A2b. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:2114-2124.

A2c. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4–positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:614-625.

A3. Saxena R, Singh D, Sharma M, et al. Steroids versus no steroids in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2018;125:1623-1627.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Jenkins TM, Toosy AT. Optic neuritis: the eye as a window to the brain. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:61-66.
2. Stunkel L, Kung NH, Wilson B, et al. Incidence and causes of overdiagnosis of optic neuritis. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:76-81.
3. Choy BNK, Ng ALK, Lai JSM. Clinical characteristics of optic neuritis in Hong Kong population: 10-year review. *Int Ophthalmol*. 2018;38:557-564.
4. Moss HE. Visual consequences of medications for multiple sclerosis: the good, the bad, the ugly, and the unknown. *Eye Brain*. 2017;9:13-21.
5. de Andrade FA, Guimaraes Moreira Balbi G, Bortoloti de Azevedo LG, et al. Neuro-ophthalmologic manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26:522-528.
6. Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27:251-265.
7. DeBusk A, Moster ML. Gene therapy in optic nerve disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:234-238.
8. Rebolleda G, Kawasaki A, de Juan V, et al. Optical coherence tomography to differentiate papilledema from pseudopapilledema. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:1-13.
9. Huff JS, Austin EW. Neuro-ophthalmology in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34:967-986.
10. Jensen K, Beylergil SB, Shaikh AG. Slow saccades in cerebellar disease. *Cerebellum Ataxias.* 2019;6:1-9.

11. McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:1-10.
12. Heighton JN, Brady LI, Newman MC, et al. Clinical and demographic features of chronic progressive external ophthalmoplegia in a large adult-onset cohort. *Mitochondrion*. 2019;44:15-19.

**Lesões em qual das seguintes estruturas não poderiam provocar um defeito do campo hemianóptico?**

- A. Lobo parietal.
- B. Lobo occipital.
- C. Lobo temporal.
- D. Gânglio geniculado.
- E. Todas as anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas seria atípica para neurite retrobulbar?**

- A. Perda de acuidade visual.
- B. Edema do disco óptico.
- C. Atrofia do disco óptico.
- D. Saturação de cor.

E. Desenvolvimento posterior de esclerose múltipla.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas seria atípica para papiledema?**

A. Ampliação do ponto cego;

B. Perda de acuidade visual.

C. Perda gradual da visão periférica.

D. Breves episódios de amaurose.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas não está associada à síndrome de Horner?**

A. Infarto bulbar lateral.

B. Câncer de pulmão.

C. Dissecção da artéria carótida.

D. Aneurisma da artéria comunicante anterior.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos com esclerose múltipla conhecida apresenta diplopia de início recente. Qual das seguintes descobertas seria improvável no exame neurológico?**

- A. Nistagmo do olho abdutor no olhar lateral.
- B. Adução comprometida no olhar lateral.
- C. Atrofia do disco óptico esquerdo.
- D. Dilatação pupilar do lado esquerdo.
- E. Perda de acuidade visual no lado esquerdo.

Concluir questão

397

# DOENÇAS DA BOCA E DAS GLÂNDULAS SALIVARES

TROY E. DANIELS E RICHARD C. JORDAN

Mais de 200 lesões ou doenças primárias ocorrem na mucosa oral, na gengiva, nos dentes, na maxila e na mandíbula e nas glândulas salivares menores ou maiores. Além disso, as anormalidades secundárias da mucosa oral ou glândulas salivares podem ser causadas por doenças sistêmicas ou medicamentos. As mais comuns ou importantes dessas doenças podem ser observadas durante o exame físico.[1]

## DOENÇAS DA MUCOSA ORAL

### Ulcerações agudas

Ulcerações dolorosas e de curta duração podem ser causadas por traumatismo mecânico, mecanismos imunológicos ou infecções bacterianas ou virais (Tabela 397.1). Logo após a formação, as úlceras da mucosa oral tornam-se cobertas por uma pseudomembrana branca a cinza, análoga às crostas na epiderme seca. As úlceras cobertas por pseudomembrana distinguem-se das lesões hiperqueratóticas brancas por suas características clínicas: dor, superfície plana e periferia eritematosa. Úlceras traumáticas são caracteristicamente localizadas na língua ou na face interna das bochechas ou dos lábios, geralmente perto das superfícies de mastigação dos dentes.

## ESTOMATITE AFTOSA

Essas úlceras recorrentes idiopáticas, que acometem até 20% da população, são encontradas em toda a mucosa não queratinizada: a mucosa bucal, a face ventral da língua, os lábios e a mucosa alveolar (Figura 397.1). As lesões são circulares, bem definidas e podem ser únicas ou múltiplas. Existem três formas clínicas: (1) menores, que são planas e com menos de 1 cm de diâmetro e duram de 5 a 10 dias; (2) maiores, que apresentam bordas elevadas, são maiores que 1 cm e frequentemente duram semanas ou meses; e (3) herpetiformes, que geralmente são aglomerados de úlceras muito pequenas que se assemelham a lesões herpéticas recorrentes, mas não são precedidas por vesículas e não ocorrem na mucosa queratinizada. A patogenia viral ou bacteriana não foi estabelecida para nenhuma dessas formas. Lesões clinicamente idênticas às aftas menores ocorrem na síndrome de Behçet (Capítulo 254). As aftas estão ocasionalmente associadas a anemias ou enteropatia sensível ao glúten e podem se tornar mais frequentes e graves em associação com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Tabela 397.2).

Úlceras aftosas herpetiformes ou menores geralmente são autolimitadas em 1 ou 2 semanas e não exigem tratamento, a menos que ocorram com frequência. Os esteroides tópicos, como gel ou pomada de fluocinonida, conseguem reduzir a gravidade e a duração das lesões apenas se aplicados em pacientes com sintomas prodrômicos ou sinais iniciais. Uma suspensão de tetraciclina ou doxiciclina em água usada como enxaguante bucal no início dos sintomas também reduz a gravidade e a duração da doença.[A1] Infelizmente, nenhum desses tratamentos previne úlceras recorrentes.[2] Aftas maiores geralmente exigem tratamento com prednisona (p. ex., 40 mg/dia durante 3 dias); a ausência de resposta significativa deve levar à biopsia incisional para descartar a possibilidade de neoplasia. Infelizmente, nenhum tratamento cura um paciente com estomatite aftosa recorrente.[A2]

**Tabela 397.1** Úlceras da mucosa oral.

| TIPO/DOENÇA | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS |
|---|---|
| **INÍCIO INSIDIOSO, CRÔNICO** | |

| | |
|---|---|
| **Múltiplas ou bilaterais** | *Úlceras superficiais na mucosa e/ou na pele* |
| Pênfigo vulgar | Começam como bolhas de curta duração |
| Penfigoide de mucosa | Começam como bolhas de curta duração |
| Líquen plano | Lesões bilateralmente simétricas (brancas com ou sem eritema associado) |
| Lúpus eritematoso | Lesões assimétricas, com ou sem lúpus sistêmico (brancas com ou sem eritema associado) |
| Reação medicamentosa liquenoide | Lesões variáveis; história de uso de medicação |
| Epidermólise bolhosa | Começam como bolhas; surgem durante toda a vida |
| **Solitárias** | *Úlceras induradas ou com crateras* |
| Carcinoma espinocelular | Mais comuns na língua, na orofaringe, no lábio, no assoalho da boca |
| Adenocarcinomas, vários | Tumores salivares mais comuns; no palato, nas bochechas, no assoalho da boca |
| Tuberculose | Geralmente dolorosas |
| Actinomicose | Frequentemente associadas a fístulas com drenagem de secreção |
| Micoses profundas (sobretudo histoplasmose, coccidioidomicose) | Associadas a infecção sistêmica |
| Granuloma de linha mediana (letal) | Associadas à necrose, podem perfurar o palato; geralmente um linfoma de células NK/T ou granulomatose com poliangiite |
| Osteonecrose óssea | |

| | |
|---|---|
| | Associada a câncer anterior, radioterapia ou bifosfonato/uso de agente antirreabsortivo |
| **INÍCIO AGUDO, FREQUENTEMENTE AUTOLIMITANTE** | |
| **Aglomeradas**<br>Herpes-vírus simples primário<br>Herpes-vírus simples recorrente<br>Varicela-zóster<br>Herpangina<br>Sarampo | *Úlceras geralmente pequenas e superficiais; história pregressa de bolhas*<br>Qualquer local da mucosa oral, associadas a febre, mal-estar<br>Unilaterais, apenas na mucosa queratinizada (gengiva, palato duro ou lábio)<br>Lesões unilaterais ao longo da distribuição neural<br>Geralmente no palato mole<br>Precedem a erupção cutânea; associadas a febre, mal-estar |
| **Solitárias ou múltiplas (sem agrupamento)**<br>Úlceras traumáticas<br>Estomatite aftosa<br>Síndrome de Behçet<br>Eritema multiforme<br>Reação medicamentosa<br>Sialometaplasia necrosante<br>Sífilis primária<br>Gonorreia | *Variável, geralmente sem histórico de bolhas*<br>Geralmente solitárias; história pregressa de traumatismo<br>Circulares, muitas vezes múltiplas, apenas na mucosa não queratinizada<br>Lesões orais semelhantes a aftas recorrentes<br>Lesões múltiplas, frequentemente envolvem a mucosa labial inferior; podem ser recorrentes ou crônicas |

| | |
|---|---|
| | História apropriada de uso de fármacos/substâncias |
| | Úlceras profundas, geralmente no palato |
| | Solitárias, induradas, indolores, qualquer local |
| | Dolorosas, rodeadas por eritema, geralmente na orofaringe |

**FIGURA 397.1** **Úlceras aftosas.** *À esquerda,* um aglomerado de aftas menores no palato mole e na mucosa bucal, há cerca de 1 semana. *À direita*, uma úlcera aftosa importante na mucosa labial, há cerca de 3 semanas.

| **Tabela 397.2** | Lesões orais associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. |
|---|---|
| Sarcoma de Kaposi (herpes-vírus humano do tipo 8) | |
| Candidíase (lesões pseudomembranosas, hiperplásicas e/ou | |

| |
|---|
| eritematosas) |
| Outras infecções fúngicas oportunistas (p. ex., histoplasmose ou coccidioidomicose) |
| Úlceras aftosas (aumento da frequência, da duração ou das dimensões) |
| Hiperplasias epiteliais associadas a vírus<br>Leucoplaquia pilosa (vírus Epstein-Barr)<br>Verruga oral (papilomavírus humano do tipo 11 e de outros tipos)<br>Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) (papilomavírus humano dos tipos 13 e 32)<br>Condiloma acuminado (papilomavírus humano dos tipos 6 e 11) |
| Herpes-zóster (vírus varicela-zóster) |
| Formas exageradas de gengivite e doença periodontal inflamatória |
| Diminuição da função da glândula salivar |
| Aumento da glândula parótida (lesão linfoepitelial) |
| Linfoma não Hodgkin (p. ex., linfoma plasmablástico) |

## ÚLCERAS VIRAIS

Vários tipos de vírus (mais comumente herpes-vírus simples do tipo 1 [HSV-1]; Capítulo 350) causam múltiplas vesículas da mucosa oral que duram apenas algumas horas ou dias e depois se tornam úlceras superficiais irregulares. Na infecção inicial pelo HSV, geralmente em crianças, inúmeras vesículas podem aparecer em qualquer local da mucosa oral (gengivoestomatite herpética primária), acompanhadas de mal-estar, cefaleia, febre e linfadenopatia cervical. Pacientes previamente expostos a

esse vírus podem desenvolver lesões recorrentes (secundárias) como aglomerados de pequenas vesículas, mais comumente nos lábios (herpes labial) e menos comumente na mucosa queratinizada da gengiva ou palato duro (Figura 397.2). Essas lesões contêm vírus vivos e tendem a reaparecer no mesmo local, mas com menos frequência com o aumento da idade.

Embora a vacinação generalizada tenha reduzido a incidência, vesículas mucosas semelhantes também podem acompanhar a infecção inicial pelo vírus varicela-zóster (VZV) em crianças com varicela (Capítulo 351), e lesões unilaterais podem ocorrer se o herpes-zóster (Capítulo 351) acometer ramos do nervo trigêmeo. Raramente, as úlceras da mucosa oral são causadas por diferentes tipos de vírus Coxsackie (Capítulo 355), aparecendo em qualquer local da boca na doença mão-pé-boca ou no palato mole ou faringe na herpangina. Após a infecção pelo vírus do sarampo, pequenas úlceras (manchas de Koplik; ver Figura 343.2) formam-se na parte interna das bochechas 1 a 2 dias antes do desenvolvimento da erupção cutânea (Capítulo 343).

**FIGURA 397.2 Aglomerados de vesículas de herpes-vírus simples recorrente.** *À esquerda*, no lábio; à *direita*, no palato duro, há 2 a 3 dias, em pacientes diferentes.

## ERITEMA MULTIFORME

Nesta doença potencialmente recorrente, ulcerações dolorosas da mucosa oral se desenvolvem rapidamente, com ou sem lesões cutâneas em alvo. Pode estar associada a uma infecção viral anterior ou hipersensibilidade a um alimento ou medicamento. Os pacientes acometidos, geralmente adultos jovens com sintomas mínimos ou nenhum sintoma sistêmico, têm úlceras de formato irregular que podem ser pequenas e poucas ou envolver grandes áreas da mucosa; os locais mais comuns são a mucosa labial inferior e o vermelhão. No vermelhão dos lábios, a crosta hemorrágica bilateral é um achado típico. Essas lesões podem ser distinguidas das do herpes primário pela ausência de vesículas orais e sintomas sistêmicos ou pela existência de lesões cutâneas típicas (Capítulo 410). Uma variante importante desta doença é a síndrome de Stevens-Johnson, na qual lesões oculares, genitais e outras podem acompanhar as lesões orais.

## INFECÇÕES VENÉREAS

A sífilis primária pode surgir como uma úlcera solitária, indurada e indolor na mucosa oral, que desaparece espontaneamente em 4 a 6 semanas (Capítulo 303). Raramente, *Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 283) provoca úlceras orais, geralmente na faringe, que podem ser confundidas com úlceras orais associadas a outras causas.

## Carcinoma espinocelular oral

Cerca de 4% de todos os cânceres ocorrem na boca, comumente como carcinomas espinocelulares do epitélio da mucosa (Capítulo 181). O carcinoma oral ocorre geralmente na quinta década de vida ou depois, em homens com o dobro da frequência que em mulheres e está associado a tabagismo de longa data em mais de 80% dos casos.

O carcinoma oral geralmente surge como uma úlcera crônica, indurada, com cratera, mas lesões maculares brancas (leucoplaquia) e especialmente vermelhas (eritroplaquia) (Tabela 397.3; Figura 397.3) frequentemente exibem displasia pré-maligna ou carcinoma precoce. Os carcinomas orais se disseminam para os linfonodos cervicais. A taxa de sobrevida global em 5 anos é de cerca de 40%, mas o tratamento precoce de lesões pequenas e

localizadas pode levar a taxas de sobrevida de até 90%. No entanto, as diretrizes atuais encontram evidências insuficientes para fazer recomendações a favor ou contra o rastreamento em adultos assintomáticos.

Nas últimas duas décadas, houve um rápido aumento em um tipo de câncer de cabeça e pescoço associado ao papilomavírus humano (HPV) do tipo 16 (Capítulo 349).[3] Ocorrendo principalmente na base da língua e na região tonsilar da orofaringe, esta forma de carcinoma espinocelular não queratinizante é observada em pacientes mais jovens, que tipicamente não têm história de tabagismo e etilismo o que tipicamente está associado a formas mais tradicionais de câncer oral. Outras características da doença incluem estágio avançado na apresentação e sua boa resposta à radioterapia e à quimioterapia (Capítulo 181). Na ausência de uso concomitante de tabaco, a taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 80%.

## Outras ulcerações crônicas

Os medicamentos prescritos que podem ser responsáveis por ulcerações crônicas da mucosa oral incluem barbitúricos, betabloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides, alopurinol, isoniazida e muitos outros.[4] Várias doenças mucocutâneas podem causar lesões multifocais crônicas da mucosa oral compostas por áreas mal definidas de eritema e ulceração. Elas estão entre as lesões orais mais difíceis de diagnosticar e são discutidas posteriormente com as lesões vermelhas (Tabela 397.3). Várias infecções microbianas ou osteonecrose subjacente (p. ex., com o uso de bifosfonatos e outros medicamentos antirreabsortivos) podem causar ulcerações induradas crônicas na mucosa oral com sintomas moderados (Tabela 397.1).

## Lesões brancas

Placas brancas são comumente encontradas na boca, mas, como as ulcerações, têm uma ampla variedade de causas e desfechos (Tabela 397.3). O termo descritor clínico *leucoplaquia* aplica-se a uma placa branca que não pode ser raspada e cujo aspecto não indica outra doença. Leucoplaquia pode ocorrer em qualquer área da boca e, geralmente, exibe hiperqueratose benigna na biopsia. No acompanhamento a longo prazo, 2 a 6% dessas lesões sofrem transformação maligna em carcinoma espinocelular. As

leucoplaquias que apresentam displasia na biopsia epitelial têm uma taxa maior de transformação em câncer do que aquelas que não apresentam, enfatizando, assim, o importante papel da biopsia para essas lesões. Áreas de leucoplaquia com superfície corrugada ou mescladas com áreas de eritema são frequentemente encontradas no vestíbulo labial ou bucal inferior de pacientes que usam tabaco sem fumaça.

| **Tabela 397.3** | Lesões de mucosa brancas e vermelhas/azuis. |
|---|---|

| **LESÕES BRANCAS (PLACAS)** |
|---|
| Carcinoma espinocelular (inicial) |
| Queratose friccional (mucosa bucal na linha de oclusão dentária) |
| Leucoplaquia (com ou sem displasia associada) |
| Lesões associadas ao tabaco sem fumaça |
| Estomatite por nicotina (palato) |
| Líquen plano (tipos reticular e em placa) |
| Candidíase pseudomembranosa |
| Candidíase hiperplásica (leucoplaquia por *Candida*) |
| Leucoplaquia pilosa (frequentemente associada ao HIV; geralmente nas margens laterais da língua) |
| Língua geográfica |
| Placa mucosa ou condiloma plano da sífilis secundária |
| Úlceras cobertas por pseudomembrana (Tabela 397.1) |
| **LESÕES VERMELHAS OU AZUIS (MACULARES, MACULOPAPULOSAS)** |
| Carcinoma espinocelular (inicial) |
| Eritroplaquia (displasia epitelial) |
| Candidíase oral eritematosa (atrófica) |

| |
|---|
| Glossite romboide mediana |
| Doenças mucocutâneas (Tabela 397.1) |
| Queilite angular |
| Telangiectasias e púrpuras (vermelho a azul) |
| Sarcoma de Kaposi (azul a roxo) |

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

**FIGURA 397.3 Carcinoma espinocelular.** A biopsia dessa área de eritroplaquia com induração leve no assoalho bucal anterior exibiu carcinoma espinocelular.

As queratoses friccionais são, com frequência, encontradas posteriormente aos dentes molares inferiores como placas brancas irregulares e na mucosa bucal como linhas brancas adjacentes à oclusão dentária. Ao contrário da leucoplaquia, essas lesões raramente se tornam malignas.

## LÍQUEN PLANO

Lesões orais de líquen plano (Capítulo 409) ocorrem em cerca de 1% da população, geralmente como múltiplas placas brancas reticulares, bilateralmente simétricas, com ou sem áreas adjacentes de eritema (atrofia

ou erosão) ou úlceras irregulares (Figura 397.4). Atrofia, erosão ou ulceração da mucosa geralmente causam dor e sensibilidade a determinados alimentos. A maioria das lesões pode ser adequadamente controlada pela aplicação tópica de fluocinonida ou gel ou pomada de clobetasol (0,05%, 3 vezes/dia) por períodos de várias semanas,[A3] embora a recorrência seja comum.

## CANDIDÍASE ORAL

Essa doença fúngica comum (Capítulo 318) tem três formas clínicas: pseudomembranosa, eritematosa (atrófica) e hiperplásica (leucoplaquia por *Candida*).[5] A candidíase pseudomembranosa, geralmente de duração relativamente curta, ocorre em qualquer local e consiste em placas fúngicas brancas que podem ser removidas, deixando uma base vermelha ou sangrante. As lesões da candidíase hiperplásica são brancas, apresentam hifas fúngicas nas camadas superficiais do epitélio hiperqueratótico, não se propagam e são mais frequentemente encontradas na mucosa bucal anterior ou na língua. A candidíase eritematosa é discutida em Lesões vermelhas. Todas as formas de candidíase oral representam crescimento excessivo ou infecção superficial por espécies de *Candida* da flora oral, induzido por várias causas, como supressão da flora bacteriana por antibióticos sistêmicos, disfunção salivar crônica, diabetes melito não controlado ou anemia e imunossupressão (especialmente em pacientes infectados pelo HIV). A condição pode ser tratada com agentes antifúngicos tópicos ou sistêmicos, embora possa ocorrer resistência adquirida à terapia com fluconazol (discutida posteriormente).

## LEUCOPLAQUIA PILOSA

A lesão da leucoplaquia pilosa, que é causada pelo vírus Epstein-Barr, é uma placa branca que ocorre com mais frequência nas superfícies laterais da língua bilateralmente em pessoas imunossuprimidas, geralmente, mas nem sempre, infectadas pelo HIV (Figura 397.5). *Candida* pode ser encontrada nas camadas superficiais, mas a lesão não é eliminada por terapia antifúngica efetiva. O diagnóstico de leucoplaquia pilosa por biopsia

deve levantar a suspeita de infecção pelo HIV ou outras formas de imunossupressão sistêmica ou local.

## LÍNGUA GEOGRÁFICA

Também chamada de *glossite migratória benigna*, essa condição idiopática benigna acomete dorso da língua de cerca de 2% da população. É caracterizada por áreas bem definidas de papilas filiformes atrofiadas delimitadas por arcos de papilas filiformes normais ou hiperplásicas e por alterações graduais na localização dessas lesões ao longo do tempo (Figura 397.6). Não há associação com psoríase. O tratamento geralmente não é necessário.

## SÍFILIS SECUNDÁRIA

A sífilis secundária pode se manifestar como uma placa branca bem definida na mucosa labial ou palatina, chamada de *condiloma plano* (ou "pápula dividida", em razão de sua periferia lobulada) ou como uma placa mucosa.

## Lesões vermelhas

Máculas ou placas vermelhas solitárias (*eritroplaquia*) são menos comuns na boca do que lesões brancas, mas devem ser vistas com preocupação porque podem exibir displasia pré-maligna, carcinoma *in situ* ou carcinoma espinocelular (Tabela 397.3 e Figura 397.3). Uma exceção é a mácula vermelha que ocorre na linha mediana da parte posterior do dorso da língua, classificada como *glossite romboide mediana*, que é uma condição idiopática, mas uniformemente benigna, frequentemente associada ao crescimento excessivo localizado de espécies de *Candida*.

**FIGURA 397.4 Líquen plano.** Lesão de aspecto semelhante também é observada na mucosa bucal direita. Observe a ulceração central coberta por pseudomembrana.

## CANDIDÍASE ORAL ERITEMATOSA (ATRÓFICA)

A *candidíase oral eritematosa (atrófica)* é uma condição crônica caracterizada por eritema e atrofia das papilas filiformes no dorso da língua ou por eritema irregular e mal definido no palato, língua ou mucosa bucal (Figura 397.7). Geralmente é acompanhada por sensação de queimação na mucosa oral e sensibilidade a alimentos picantes. Ela ocorre mais comumente em pacientes com hipofunção salivar crônica (p. ex., síndrome de Sjögren ou efeitos de fármacos anticolinérgicos), mas também ocorre em pacientes que usam próteses dentárias removíveis infectadas por *Candida*, nas quais o eritema da mucosa está restrito à área que sustenta a prótese dentária.

**FIGURA 397.5** **Leucoplaquia pilosa.** Essas placas brancas foram o primeiro sinal visível de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

**FIGURA 397.6** **Língua geográfica.** A distribuição dessas alterações no dorso da língua pode mudar com o tempo, mas são assintomáticas e diagnosticadas por seu aspecto característico.

**FIGURA 397.7 Candidíase oral eritematosa.** *À esquerda,* candidíase eritematosa em mulher de 26 anos com síndrome de Sjögren primária, exibindo queilite angular sintomática, mucosite atrófica e atrofia papilar lingual. *À direita,* Mucosa assintomática e de aspecto normal após tratamento com antifúngicos tópicos apropriados (ver texto).

Para infecções orais agudas ou crônicas por *Candida*, são necessários antifúngicos tópicos ou sistêmicos para resolver as lesões associadas.[6] Para os pacientes com produção salivar clinicamente evidente, fluconazol (200 mg no primeiro dia, depois 100 mg todos os dias por 2 a 4 semanas) é o fármaco de escolha. No entanto, os antifúngicos sistêmicos podem não ser efetivos para pacientes com hipofunção salivar grave e saliva insuficiente para transportar o medicamento da corrente sanguínea para a mucosa oral. Nesses pacientes, com dentes naturais remanescentes, as preparações antifúngicas *orais* (comprimidos sublinguais ou pastilhas), todas contendo quantidades cariogênicas de sacarose ou glicose, *não devem ser usadas* para evitar o aumento da cárie dentária. Em vez disso, a dissolução oral lenta (15 a 20 minutos por 2 semanas) de comprimidos vaginais de nistatina (2 vezes/dia) ou comprimidos de miconazol (50 mg/dia), que contêm pouco ou nenhum carboidrato cariogênico, é segura e efetiva; os pacientes geralmente precisam beber água com frequência para ajudar na dissolução dos comprimidos. O tratamento tópico ou sistêmico efetivo melhora

significativamente as manifestações orais. O tratamento da candidíase associada a próteses dentárias exige o tratamento concomitante dessas próteses.

O *endpoint* do tratamento é alcançado quando a sensação de queimação da mucosa cessa, o paciente consegue novamente tolerar alimentos ácidos ou condimentados e as papilas filiformes na parte dorsal da língua retornam ao normal; essa recuperação demora 2 a 12 semanas, dependendo da produção salivar do paciente e da adesão ao tratamento. A recorrência é comum em pacientes com hipofunção salivar crônica ou imunossupressão, que exige tratamento recorrente ou prolongado com um antifúngico tópico não cariogênico que proporcione duração suficiente de contato com a mucosa oral (p. ex., comprimidos de nistatina ou miconazol).

## QUEILITE ANGULAR

Eritema ou crostas nos ângulos labiais geralmente são causados por espécies de *Candida* (Figura 397.7) e geralmente estão associados à candidíase intraoral. Nesses casos, o tratamento tópico da queilite angular com clotrimazol (creme a 1%) deve ser acompanhado de prescrição de antifúngico intraoral ou sistêmico, conforme descrito anteriormente.

## DOENÇAS MUCOCUTÂNEAS

Doenças mucocutâneas (p. ex., pênfigo vulgar, penfigoide de mucosa, líquen plano atrófico ou erosivo e lúpus eritematoso) podem causar lesões orais de aspecto semelhante. Seu diagnóstico exige biopsia com obtenção de amostras para histopatologia de rotina e imunofluorescência direta com o propósito de identificar depósitos típicos de várias proteínas inflamatórias.

As primeiras lesões do pênfigo vulgar são geralmente vesículas da mucosa oral que se rompem rapidamente, deixando erosões ou ulcerações dolorosas. Seguem-se o desenvolvimento de lesões cutâneas. Raramente, as lesões permanecem restritas à boca (Capítulo 410).

As lesões do penfigoide de mucosa (cicatricial) geralmente estão restritas à mucosa oral ou às conjuntivas e ocorrem em pacientes com mais de 50 anos. Elas começam como vesículas que se rompem rapidamente, deixando úlceras crônicas, mas apenas moderadamente sintomáticas. O uso

de fluocinonida ou clobetasol tópico (gel ou pomada a 0,05%, 3 vezes/dia, 4 a 12 semanas) por vários meses, conforme descrito para o líquen plano, às vezes é suficiente para tratar as lesões orais, mas muitos pacientes também precisam de tratamento sistêmico (Capítulo 410).

Lesões lúpicas na mucosa oral podem ocorrer em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), em pacientes que não têm LES, mas desenvolvem posteriormente essa doença, ou em pacientes que não desenvolvem LES (Capítulo 250). Nesse último grupo, as lesões do lúpus na mucosa oral podem ser análogas às lesões cutâneas do lúpus discoide crônico. Elas adotam o formato de figuras reticulares hiperqueratóticas associadas ao eritema, frequentemente semelhantes ao líquen plano, mas, ao contrário do líquen plano, geralmente são solitárias ou bilateralmente assimétricas. Elas podem ser controladas por fluocinonida tópica (0,05%, 3 vezes/dia, 2 a 4 semanas) ou suspensão de triancinolona intralesional (5 mg/mℓ), ou responder ao tratamento sistêmico do LES.

## Pigmentações

Máculas marrons ou preto-acinzentadas na mucosa oral são relativamente comuns e variam de benignas a extremamente malignas. Elas podem ser causadas por aumento localizado da produção de melanina, proliferação de células produtoras de melanina ou deposição de substâncias pigmentadas locais ou sistemicamente distribuídas (Tabela 397.4). A pigmentação da mucosa pode ocorrer após a administração por períodos prolongados de hidroxicloroquina, minociclina, cetoconazol, metildopa ou ciclofosfamida. Os melanomas malignos podem ocorrer em qualquer local da mucosa oral, mas cerca de 85% se desenvolvem na mucosa palatina dura e/ou gengiva. O diagnóstico de qualquer uma dessas condições é estabelecido por biopsia e pelo conhecimento das condições subjacentes relevantes.

As lesões do sarcoma de Kaposi associadas à infecção pelo HIV costumam aparecer primeiro na mucosa oral, especialmente no palato. Começam como máculas azuladas ou arroxeadas, quando têm de ser distinguidas da púrpura. Posteriormente, essas lesões se disseminam radialmente e se expandem no sentido vertical (Capítulo 366).

## TUMORES DE TECIDO MOLE ORAL

Vários tipos de tumores benignos de tecidos moles orais devem ser tratados por biopsia excisional.

### Hiperplasia do tecido conjuntivo

Os tumores de tecidos moles orais mais comuns são pequenas massas pedunculadas de tecido conjuntivo fibroso hiperplásico coberto por mucosa de aspecto normal (Tabela 397.5). Lesões solitárias geralmente são encontradas na parte interna das bochechas ou lábios. Lesões semelhantes podem ser encontradas na borda de uma prótese dentária mal ajustada ou podem ocorrer em grupos no palato duro sob uma prótese dentária mal ajustada (papilomatose palatina).

O aumento generalizado ou multifocal da gengiva (hiperplasia gengival) pode ser causado pela administração crônica de fenitoína, ciclosporina e muitos dos bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem, verapamil ou nifedipino; Figura 397.8). Também pode estar associada a um defeito hereditário ou ser causada por infiltração de leucócitos atípicos em alguns tipos de leucemia (sobretudo leucemia monocítica aguda; Capítulo 173) ou por diabetes melito não controlado (Capítulo 216).

### Hiperplasias reativas

Pequenas massas com superfícies ulceradas ou apenas parcialmente cobertas por mucosa de aspecto normal geralmente representam lesões reativas na forma de granulomas piogênicos (cuja frequência aumenta durante a gravidez), granulomas de células gigantes periféricas ou hiperplasia linfoide da língua ou outro tecido tonsilar. Os granulomas localizam-se com mais frequência na gengiva. Raramente, essas lesões representam uma neoplasia metastática.

### Proliferações epiteliais

Massas epiteliais pequenas, brancas e verruciformes são comuns e podem ocorrer em qualquer área da mucosa oral (Figura 397.9). Ocasionalmente, são classificados como neoplasias epiteliais, mas a maioria não continua a crescer. Papilomavírus humanos dos tipos 2, 6, 11, 13, 32 e 57 já foram

identificados nessas lesões verruciformes, que são geralmente classificadas como papilomas escamosos. Uma lesão verruciforme grande na mucosa oral deve levantar a suspeita de carcinoma verrucoso.

| Tabela 397.4 | Pigmentações da mucosa oral (cor marrom ou cinza-enegrecida). |
|---|---|
| **AUMENTO DA PRODUÇÃO DE MELANINA (LESÕES PLANAS)** | |
| Mácula melanótica oral | |
| Efélide (borda do vermelhão labial) | |
| Doenças sistêmicas: doença de Addison, doença de von Recklinghausen da pele, síndrome de Albright, síndrome de Peutz-Jeghers | |
| **PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS PRODUTORAS DE MELANINA (LESÕES PLANAS OU ELEVADAS)** | |
| Nevos melanocíticos | |
| Melanoma *in situ* | |
| Melanoma maligno | |
| **PIGMENTAÇÃO NÃO MELANÍNICA** | |
| Pigmentação da gengiva por amálgama em restauração de cáries dentárias | |
| Deposição focal de metal distribuído sistemicamente (chumbo, bismuto, mercúrio, outros), geralmente em locais de inflamação crônica | |
| Medicamentos administrados sistemicamente (cloroquina, minociclina, cetoconazol, ciclofosfamida) | |

| Tabela | Tumores de tecidos moles orais. |
|---|---|

## 397.5

### HIPERPLASIA DO TECIDO CONJUNTIVO (MUCOSA SOBREJACENTE COM ASPECTO NORMAL)

Fibroma de irritação

Hiperplasia associada à prótese dentária

Papilomatose palatal (hiperplasia papilar)

Hiperplasias gengivais generalizadas

Induzido por fármacos (fenitoína, nifedipino, ciclosporina)

Hereditário

### HIPERPLASIA REATIVA (MUCOSA SOBREJACENTE ERITEMATOSA)

Granuloma piogênico/tumor de gravidez

Granuloma periférico de células gigantes

Hiperplasia gengival inflamatória

Tonsila lingual hiperplásica

### MASSAS EPITELIAIS (GERALMENTE COM SUPERFÍCIE BRANCA IRREGULAR)

Papiloma/verruga oral

Carcinoma espinocelular

Carcinoma verrucoso

Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)

Condiloma acuminado (verruga venérea)

Ceratoacantoma (nos lábios)

### OBSTRUÇÃO DO DUCTO SALIVAR (GLÂNDULAS SALIVARES MENORES)

| |
|---|
| Mucocele/rânula (geralmente flutuante) |
| Cálculo salivar (sialólito) |
| **NEOPLASIAS SUBEPITELIAIS** |
| Tecido conjuntivo primário ou tumores de glândula salivar |
| Lesões metastáticas (especialmente na mandíbula) |
| Linfoma (especialmente no palato ou na parte posterior da mandíbula) |
| Infiltrados leucêmicos focais ou generalizados na gengiva (especialmente com leucemia monocítica aguda) |

**FIGURA 397.8 Hiperplasia gengival induzida por fármacos.** Lesões clínicas semelhantes podem ocorrer com o uso prolongado de vários medicamentos ou como uma condição hereditária (ver texto).

**FIGURA 397.9 Tumores epiteliais papilares.** *À esquerda,* papiloma escamoso solitário. *À direita,* papilomas gengivais múltiplos, ocorrendo em todos os quadrantes, a partir de condiloma acuminado, associado ao papilomavírus do subtipo 6 ou 11.

### Lesões de retenção de muco (mucoceles)

As mucoceles são vesículas ou bolhas pequenas, crônicas ou recorrentes, que ocorrem comumente na parte interna das bochechas e lábios, no palato posterior e no assoalho da boca. São causadas por lesão de uma das muitas glândulas salivares menores da submucosa, resultando em extravasamento de muco, que causa inflamação granulomatosa ou bloqueio do ducto excretor, levando à formação de cisto. Ambos os tipos de lesões exigem excisão cirúrgica conservadora porque a incisão e a drenagem simples são geralmente seguidas por recorrência.

## DOENÇAS DA GLÂNDULA SALIVAR

### Doenças primárias das glândulas salivares

O aumento unilateral da glândula salivar maior que é acentuadamente doloroso ou doloroso à palpação e tem um exsudato purulento ou que não pode ser espremido do ducto sugere sialadenite bacteriana. Qualquer

exsudato obtido deve ser submetido à cultura e o tratamento inicial deve ser com um antibiótico oral resistente à penicilinase, como cloxacilina ou dicloxacilina, 500 mg, a cada 6 horas.

A sialolitíase dolorosa geralmente ocorre nos ductos da glândula submandibular, menos comumente na glândula parótida e ainda menos comumente nas glândulas sublinguais e salivares menores.[7] O pico de incidência ocorre na terceira à sexta décadas de vida, quase sempre com dor, mas ocasionalmente com edema indolor. O diagnóstico é clínico, complementado por ultrassom ou tomografia computadorizada. Pequenos cálculos podem ser expressíveis ou tratados por litotripsia extracorpórea por ondas de choque ou remoção endoscópica. Os cálculos maiores exigem cirurgia incisional.

Mais de 20 tipos de neoplasias benignas ou malignas aparecem como aumento unilateral ou bilateral firme e indolor à palpação de uma glândula principal ou como um nódulo submucoso firme no palato ou na mucosa labial ou bucal (Tabela 397.6). Suas causas não são conhecidas, exceto pelo tumor de Warthin (cistoadenoma linfomatoso papilar), que apresenta forte associação com o tabagismo. Raramente, o aumento unilateral da glândula principal é reativo – por exemplo, sialadenite crônica por obstrução do ducto ou sialadenite bacteriana tratada de maneira inadequada.

Os tumores de glândulas salivares (Capítulo 181) são relativamente incomuns e geralmente se apresentam como tumefação em uma das glândulas salivares pareadas principais ou em uma das glândulas menores da boca.[8] A maioria ocorre nas glândulas principais, com desenvolvimento de aproximadamente 90% na parótida. O tumor benigno de glândula salivar mais comum é o adenoma pleomórfico. A maioria dos tumores na glândula parótida é benigna, ao contrário da glândula sublingual, onde mais de 90% são malignos. Aproximadamente metade dos tumores nas glândulas submandibulares e menores é maligna. De modo geral, os tumores benignos crescem lentamente, não se fixam à pele e não apresentam ulceração. As doenças malignas crescem, em geral, mais rapidamente, com frequência se fixam à pele ou às estruturas normais adjacentes e tendem a apresentar ulceração. O carcinoma adenoide cístico tem uma infiltração local característica por disseminação perineural. A detecção de qualquer lesão de massa nas glândulas salivares deve ser seguida por exames de imagem,

citologia e biopsia apropriadas. Ambos os tumores benignos e malignos são geralmente tratados por cirurgia.

| Tabela 397.6 | Causas do aumento da glândula salivar. |
|---|---|
| **GERALMENTE UNILATERAL** | |
| Neoplasias benignas ou malignas das glândulas salivares (mais de 30 tipos histopatológicos diferentes) | |
| Infecção bacteriana | |
| Sialadenite crônica (glândula única) | |
| **GERALMENTE BILATERAL E ASSOCIADO À HIPOFUNÇÃO SALIVAR** | |
| Infecção viral (caxumba, citomegalovírus, vírus influenza, vírus Coxsackie A) | |
| Síndrome de Sjögren | |
| Doenças granulomatosas crônicas (sarcoidose, tuberculose, hanseníase) | |
| Parotidite recorrente da infância | |
| Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida | |
| **AUMENTO DA PARÓTIDA BILATERALMENTE SIMÉTRICO, MOLE E INDOLOR À PALPAÇÃO** | |
| Sialadenose (aumento assintomático da parótida), idiopática ou associada a: | |
| Diabetes melito | |
| Hiperlipoproteinemia | |
| Cirrose hepática | |

Anorexia/bulimia

Pancreatite crônica

Acromegalia

Hipofunção gonadal

Uso de fenilbutazona

## Doenças secundárias das glândulas salivares

## AUMENTO BILATERAL DA GLÂNDULA SALIVAR E REDUÇÃO DA SECREÇÃO SALIVAR ASSOCIADA A DOENÇAS SISTÊMICAS

A causa mais conhecida do aumento bilateral das glândulas salivares é a infecção pelo vírus da caxumba (Capítulo 345) em crianças. No entanto, a prevalência da caxumba diminuiu nos EUA em mais de 98% após a introdução de uma vacina efetiva em 1967, e agora existem apenas algumas centenas a alguns milhares de casos por ano. Raramente, uma doença menos aguda semelhante à caxumba ocorre em adultos em associação com infecção por citomegalovírus (Capítulo 352), vírus influenza (Capítulo 340) ou vírus Coxsackie A (Capítulo 355).

Cerca de 15% dos pacientes que preenchem os critérios para a síndrome de Sjögren (Capítulo 252) podem desenvolver gradualmente um aumento bilateral crônico das glândulas salivares maiores, que parecem firmes e não sensíveis ou apenas ligeiramente sensíveis à palpação. Histologicamente, os tumores começam como uma lesão linfoepitelial benigna, mas após anos de cronicidade, alguns se transformam em um linfoma extranodal de zona marginal (Capítulo 176).

Na maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren, a hipofunção salivar gradualmente progressiva pode prejudicar a fala e a deglutição e causar um padrão característico de cárie dentária progressiva que leva à perda excessiva dos dentes se não for evitada ativamente. Em casos graves, a mucosa oral torna-se seca e pegajosa, a saliva não é exprimível dos ductos principais e cerca de um terço dos pacientes apresenta sinais e sintomas de candidíase eritematosa crônica (ver discussão anterior e Figura 397.7).

O componente salivar da síndrome de Sjögren é diagnosticado em uma amostra de biopsia de glândula salivar labial que contém de três a cinco glândulas menores e exibe sialadenite linfocítica focal na ausência de sialadenite crônica inespecífica ou outra doença, como granuloma não caseoso. A xerostomia pode ser causada por uma ampla variedade de condições (Tabela 397.7).

Várias doenças granulomatosas crônicas, como sarcoidose (Capítulo 89), tuberculose (Capítulo 308) e hanseníase (Capítulo 310), podem causar aumento bilateral e diminuição da função das glândulas salivares. As características clínicas e sorológicas da sarcoidose ocasionalmente são muito semelhantes às da síndrome de Sjögren, e a distinção é mais bem feita por biopsia de glândula salivar menor.

Alguns pacientes adultos com infecção pelo HIV e a maioria das crianças infectadas no útero desenvolvem grande aumento das glândulas salivares e redução da secreção salivar, causados por infiltração linfocítica. O aumento da glândula parótida geralmente representa uma lesão linfoepitelial sólida ou cística (Tabela 397.2).

| Tabela 397.7 | Causas de redução da secreção salivar. |
|---|---|
| **TEMPORÁRIAS** | |
| Efeitos do uso por períodos curtos de alguns fármacos (p. ex., anti-histamínicos) | |
| Infecções por vírus (p. ex., caxumba) | |
| Desidratação | |
| Condições psicogênicas (p. ex., ansiedade) | |
| **CRÔNICAS** | |
| Efeitos de medicamentos administrados cronicamente (sobretudo antidepressivos, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), neurolépticos, parassimpaticolíticos, algumas combinações de anti-hipertensivos) | |

- Doenças crônicas
  - Síndrome de Sjögren
  - Sarcoidose
  - Vírus da imunodeficiência humana ou infecção por vírus da hepatite C
  - Depressão
  - Diabetes melito (não controlado)
  - Amiloidose (primária ou secundária)
  - Doenças do sistema nervoso central
- Outros efeitos do tratamento
  - Radiação terapêutica para a cabeça e pescoço
  - Doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH)
- Glândulas ausentes ou malformadas (raro)

A *parotidite recorrente da infância* inclui episódios de aumento unilateral ou bilateral da parótida. Durante as crises desta doença, a secreção salivar pode ser reduzida, mas geralmente sem sinais ou sintomas secundários proeminentes. Essa condição, de causa desconhecida, geralmente desaparece após a puberdade.

## AUMENTO ASSINTOMÁTICO DA PARÓTIDA (SIALADENOSE, SIALOSE)

As glândulas parótidas podem desenvolver aumento bilateral simétrico mole e indolor à palpação e associado à função salivar normal (Tabela 397.6). O diagnóstico é estabelecido por esta apresentação clínica e pela existência de uma das doenças sistêmicas sabidamente associadas a ela: diabetes melito (Capítulo 216), hiperlipoproteinemia (Capítulo 195), cirrose hepática (Capítulo 144), anorexia ou bulimia (Capítulo 206), pancreatite crônica (Capítulo 135), acromegalia (Capítulo 211) e hipofunção gonadal. Também pode resultar do uso de fenilbutazona ou ser uma reação a

contrastes iodados. A biopsia das glândulas acometidas não é indicada para o diagnóstico.

## Secreção salivar comprometida sem aumento da glândula

O sintoma comum de xerostomia é, mais frequentemente, um efeito colateral de medicamentos administrados cronicamente.[9] Muitas classes de medicamentos reduzem a secreção salivar não estimulada por meio de mecanismos anticolinérgicos ou outros (Tabela 397.7). Os pacientes apresentam xerostomia logo após o início do uso do medicamento, mas produzem saliva suficiente durante uma refeição para mastigar e engolir normalmente. No entanto, a xerostomia e as cáries dentárias associadas são dose-dependentes e aumentam gradualmente com o uso prolongado do medicamento. As classes de fármacos que provocam os efeitos mais profundos são a maioria dos antidepressivos tricíclicos, a maioria dos neurolépticos, inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e todos os anticolinérgicos. Uma combinação de medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica também pode causar xerostomia.

Diversas doenças sistêmicas afetam a secreção salivar. Conforme observado anteriormente, a maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren, alguns com sarcoidose e alguns pacientes com infecção pelo HIV apresentam xerostomia em vários graus, com ou sem aumento associado das glândulas salivares. Além disso, os pacientes com *amiloidose* primária ou secundária com depósitos amiloides nas glândulas salivares podem desenvolver comprometimento da secreção. O sintoma de xerostomia é mais prevalente em indivíduos que apresentam sintomas de depressão, mesmo naqueles que não fazem uso de medicamentos para seu tratamento. Estudos realizados antes da disponibilidade de medicamentos antidepressivos mostraram que os sintomas de depressão estavam associados à diminuição da secreção salivar.

A irradiação da região da cabeça e pescoço para tratar um tumor maligno provoca, geralmente, xerostomia significativa durante seu uso. A capacidade secretora se recupera apenas ligeiramente nos meses após o tratamento para pacientes com tumores sólidos, mas se recupera

significativamente naqueles com tumores multifocais (p. ex., doença de Hodgkin).

**TRATAMENTO**

Hipofunção salivar crônica significativa de qualquer causa produz um risco de cárie dentária em proporção aproximada ao comprometimento secretório, mas a cárie pode ser amplamente evitada se medidas apropriadas forem tomadas assim que a hipofunção começar. Os dentes remanescentes devem ser protegidos por um programa abrangente de prevenção de cárie dentária, monitorado por um dentista e incluindo a aplicação frequente de fluoretos tópicos apropriados, remoção de placa dentária, aconselhamento sobre o controle de carboidratos dietéticos cariogênicos e colocação de restaurações dentárias adequadas, conforme necessário.

O tratamento sintomático da hipofunção salivar leve a moderadamente grave pode incluir sialagogos, como balas ou gomas de mascar sem açúcar, goles regulares de água e uso de substitutos da saliva à noite, mas nenhuma terapia tópica é confiavelmente útil. Se não for contraindicada, os sintomas de hipofunção grave podem ser melhorados com a prescrição de pilocarpina (5 mg, 4 vezes/dia). Esse tratamento, por si só, não prevenirá a cárie dentária.

A candidíase oral eritematosa crônica é uma sequela frequente da hipofunção salivar crônica, e seu tratamento e retratamento, conforme mencionado antes, melhoram substancialmente os sinais/sintomas orais do paciente.

## DOENÇA PERIODONTAL

As doenças periodontais são um grupo de infecções orais que acometem o periodonto, que são os tecidos duros e moles que sustentam e mantêm os dentes na maxila e na mandíbula. Trata-se de uma condição mundial, sendo

a causa mais comum de perda dentária. A doença periodontal em sua forma mais prevalente está associada ao acúmulo excessivo de placa bacteriana nos dentes e raízes. A maioria dos casos de doença periodontal começa com inflamação da gengiva – denominada *gengivite* – que evolui para perda do osso de suporte ao redor das raízes dos dentes. Outros subtipos de doença periodontal são reconhecidos com fatores de risco e histórias naturais diferentes. A base do tratamento é a remoção de cálculos subgengivais e depósitos de biofilme usando métodos mecânicos (escovação dentária, fio dental, raspagem e alisamento radicular). O encaminhamento para atendimento odontológico adequado é indicado. Apesar das preocupações constantes, não há evidências atuais de que a doença periodontal seja um fator de risco independente para doença da artéria coronária (DAC).

## INFECÇÕES DENTÁRIAS AGUDAS

As infecções dentárias localizadas respondem bem ao tratamento cirúrgico local. Analgesia e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são úteis. Os antibióticos devem ser prescritos apenas em pacientes com sinais de disseminação local ou sistêmica ou em pacientes moderada ou gravemente imunocomprometidos. Amoxicilina (250 mg, 3 vezes/dia, durante 3 dias) é o medicamento de primeira escolha, e a clindamicina (150 mg, 4 vezes/dia, durante 3 dias) é uma alternativa para pacientes alérgicos à amoxicilina.[10] Infecções dentárias disseminadas exigem evacuação imediata de pus, incluindo a exploração de todos os espaços fasciais afetados e remoção de *debris* necróticos. Antibióticos parenterais de amplo espectro são indicados (p. ex., betalactâmico de amplo espectro, metronidazol ou gentamicina; ver Capítulo 263).

### Grau A — Recomendações de grau A


A1. Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1-30.

A2. Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D, et al. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A randomized clinical

trial. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:e517-e522.

A3. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:181-195.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diebold S, Overbeck M. Soft tissue disorders of the mouth. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:55-68.
2. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10:26-36.
3. Taberna M, Mena M, Pavon MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:2386-2398.
4. Ikeda K. Drug-induced oral complications. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;25:127-132.
5. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13:25-32.
6. Telles DR, Karki N, Marshall MW. Oral fungal infections: diagnosis and management. *Dent Clin North Am*. 2017;61:319-349.
7. Ramanojam S, Merchant Y, Bhardwaj S, et al. Idiopathic sialolithiasis: scalpel versus current trends in management. *J Craniofac Surg*. 2017;28:e363-e364.
8. Carlson ER, Schlieve T. Salivary gland malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:125-144.
9. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2017;17:1-28.

10. Robertson DP, Keys W, Rautemaa-Richardson R, et al. Management of severe acute dental infections. *BMJ*. 2015;350:1-8.

**Uma nova paciente com 62 anos queixa-se de dor bilateral nas articulações temporomandibulares. No decorrer do exame, você observa aumento simétrico da glândula parótida, que é mole e indolor à palpação. O exame intraoral está dentro dos limites normais. Qual das alternativas a seguir é a recomendação mais adequada?**

A. Solicitar biopsia da glândula salivar labial para investigar possível síndrome de Sjögren.

B. Solicitar biopsia da glândula parótida para descartar a possibilidade de neoplasia multifocal, como linfoma.

C. Solicitar uma radiografia de tórax para investigar a possibilidade de sarcoidose.

D. Solicitar anti-SS-A/-B sérico, fator reumatoide e anticorpo antinuclear para buscar evidências sorológicas da síndrome de Sjögren.

E. Solicitar glicemia em jejum para descartar a possibilidade de diabetes melito.

Concluir questão

**Uma paciente de 35 anos que está recebendo medicamentos prescritos para controlar a depressão queixa-se de uma sensação progressiva de queimação na língua durante os últimos meses. Ela fuma um maço de cigarros por dia. No exame físico, a superfície dorsal da língua exibe eritema difuso e atrofia generalizada das papilas filiformes. A mucosa oral está úmida, mas pouca saliva se acumula no assoalho da boca durante o exame. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais adequada?**

- A. Solicitar biopsia da área acometida da língua para excluir displasia ou neoplasia da mucosa.
- B. Mudar a combinação atual de medicamentos da paciente.
- C. Prescrever esteroides tópicos para reduzir a inflamação da mucosa.
- D. Prescrever um ciclo de fluconazol, com duração de pelo menos 2 semanas ou até que o eritema desapareça e as papilas filiformes se normalizem.
- E. Recomendar que ela pare de fumar.

Concluir questão

**Um homem de 38 anos reclama de perda de peso e sudorese noturna. Sua história inclui fumar um maço de**

**cigarros por dia por cerca de 20 anos. No exame físico, você observa placas brancas onduladas bem definidas na superfície ventrolateral da língua, bilateralmente. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais adequada?**

A. Encaminhar o paciente para biopsia das lesões linguais para descartar a possibilidade de displasia ou carcinoma.

B. Aconselhar o paciente a parar de fumar.

C. Solicitar um hemograma completo e sorologia para HIV e, em seguida, fazer uma biopsia das lesões.

D. Fazer com que ele retorne em 1 mês para ver se as lesões desaparecem espontaneamente.

E. Pesquisar causas de traumatismo crônico.

Concluir questão

**Mulher de 52 anos queixa-se de xerostomia por longo tempo. Ela faz uso de cinco medicamentos prescritos, dois deles com efeitos anticolinérgicos, e seu acometimento sugere depressão clínica. Ao exame físico, a palpação das quatro glândulas salivares principais exibe induração leve a moderada. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais adequada?**

A. Realizar ou encaminhar o paciente para biopsia de glândula salivar labial para considerar o componente salivar da síndrome de Sjögren.

B. Substituir os dois medicamentos prescritos por alternativas que tenham menos ou nenhum efeito anticolinérgico.

C. Encaminhar a paciente para tratamento especializado de sua depressão.

D. Incluir o título de fator reumatoide (FR) e anticorpo antinuclear (FAN) em sua solicitação para o laboratório para considerar o componente sorológico da síndrome de Sjögren.

E. Realizar um teste de lágrima de Schirmer sem anestesia para considerar o componente ocular da síndrome de Sjögren.

Concluir questão

**O exame de um homem não fumante assintomático de 27 anos revela inúmeras lesões brancas circulares em torno de manchas atróficas vermelhas no dorso da língua. As lesões não podem ser removidas com gaze. O paciente provavelmente tem qual dos seguintes?**

A. Língua fissurada.

B. Leucoplaquia salpicada.

- C. Glossite migratória benigna (língua geográfica).
- D. Carcinoma espinocelular.
- E. Líquen plano.

Concluir questão

# 398

# ABORDAGEM AO PACIENTE COM DISTÚRBIOS NO NARIZ, NOS SEIOS PARANASAIS E NAS ORELHAS

ANDREW H. MURR

Pacientes com doenças do nariz, dos seios paranasais (seios da face) e das orelhas podem ter inúmeras queixas principais. Os sintomas nasais estão mais comumente relacionados a rinorreia ou congestão, podendo ambas ter causas alérgicas, infecciosas, inflamatórias, neoplásicas ou estruturais. Os distúrbios dos seios paranasais, que comumente surgem como sensação de entupimento ou congestão, mas às vezes também se manifestam como dor ou até mesmo cefaleia (Capítulo 370), têm um conjunto de causas semelhante. As queixas comuns sobre a orelha incluem dor, zumbido, perda de audição (Capítulo 400) e sintomas vestibulares (Capítulo 400). A epistaxe, que é sangramento pelo nariz, geralmente é fácil de distinguir da hemoptise proveniente da árvore brônquica (Capítulo 77) ou da hematêmese oriunda do sistema digestório (Capítulo 126).

## QUEIXAS NASAIS E SINUSAIS

### Rinite e sinusite

#### DEFINIÇÃO

A rinite é geralmente definida como qualquer processo inflamatório no nariz, sendo o resultado comum a sensação de excesso de muco ou congestão nasal. A drenagem nasal anterior pode ser percebida pelo paciente como sendo acompanhada por uma atividade como comer (rinite

gustativa) e pode ser visível para um observador. A drenagem nasal posterior é mais subjetiva, mas é muito comum e é chamada de gotejamento pós-nasal.

Em geral, rinite aguda e sinusite aguda descrevem condições inflamatórias do nariz e dos seios da face que duram menos de 4 semanas. A rinite e a sinusite crônicas persistem por mais de 12 semanas, apesar do tratamento. A rinite aguda e a sinusite recorrentes são definidas por episódios que ocorrem quatro ou mais vezes por ano e persistem por 7 a 10 dias por episódio, mas os sintomas desaparecem completamente entre os episódios. Rinite e sinusite subagudas definem os sinais/sintomas que persistem entre 4 e 12 semanas e desaparecem completamente com o tratamento.[1]

## EPIDEMIOLOGIA

O motivo mais comum para um paciente procurar assistência médica nos EUA diz respeito a problemas relacionados com rinite e sinusite. Mais de 30 milhões de consultas de pacientes por ano são dedicadas a essa queixa e bilhões de dólares são gastos em medicamentos que supostamente melhoram o problema.

A rinite alérgica atinge entre 10 e 30% dos adultos e até 40% das crianças. A cada ano, quase 80 milhões de pessoas nos EUA apresentam 7 dias ou mais de sintomas nasais ou oculares como resultado da rinite alérgica. O impacto da rinite alérgica também reflete sua associação com várias comorbidades, como asma (Capítulo 81), sinusite aguda e crônica, polipose nasal, otite média secretora e transtornos do sono (Capítulo 377).

## BIOPATOLOGIA

Os seres humanos normalmente produzem cerca de 2 $\ell$ de muco por dia a partir de seu revestimento nasal. O nariz funciona principalmente como um sistema de umidificação e filtração, com uma “manta” de muco nasal limpa e renovada que retém partículas e microrganismos. O revestimento nasal e dos seios da face consiste em epitélio respiratório ciliado; os cílios funcionam de maneira altamente organizada e ordenada em circunstâncias

normais para transportar partículas presas na manta mucosa de um modo consistente para que o muco possa ser engolido, evitando, assim, a deposição nos brônquios. O nariz também serve como órgão do olfato (Capítulo 399) para possibilitar aos pacientes discernir sabores e evitar alimentos estragados que possam causar doenças.

O sistema nervoso parassimpático controla o tônus vascular e a produção de muco no nariz. Condições inflamatórias, como o resfriado comum, podem causar edema do revestimento nasal e dos seios da face, destacando o ciclo nasal regido pelo controle neural parassimpático. Em um estado normal, um lado do nariz está relativamente descongestionado e um lado está relativamente congestionado em decorrência do ingurgitamento vascular. Essa dilatação vascular possibilita umidificação e aquecimento do ar inspirado e também pode afetar a capacidade de discernir odores no processo de olfato. Durante a rinite, a inflamação exagera a comparação relativa normal entre os lados descongestionado e congestionado do nariz e pode ser percebida como uma obstrução nasal desconfortável que muda de um lado para o outro ao longo de várias horas.

A sinusite difere da rinite porque o termo implica uma causa infecciosa, e não uma disfunção fisiológica. No entanto, muitos mecanismos diferentes de inflamação, além da infecção, podem dar origem ao que atualmente é geralmente denominado sinusite.

## Alergênios transportados pelo ar

As doenças respiratórias alérgicas resultam de uma reação imune de hipersensibilidade a alergênios transportados pelo ar (Tabela 398.1). A rinite alérgica perene pode ocorrer durante todo o ano. As causas mais comuns incluem fungos domiciliares, que estão relacionados a períodos de alta umidade interna; pelo de animais, particularmente gatos, mas roedores (camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, furões, *hamsters*), coelhos, cães e pássaros também pode ser significativa; ácaros do gênero *Dermatophagoides*, que crescem em roupas de cama e travesseiros e são semissazonais, com níveis máximos de agosto a dezembro; e outros insetos (o mais bem estudado é a barata, mas mariposas-ciganas, grilos, joaninhas, aranhas e besouros podem ser localmente importantes). Os ácaros da poeira e os gatos produzem os alergênios internos mais importantes. Os ácaros

crescem bem apenas com umidade relativa superior a 50%. A alergia aos ácaros da poeira é provavelmente relevante em todas as áreas com mais de 6 meses úmidos no ano.

Poucos minutos após a exposição ao alergênio, os mastócitos sensibilizados com imunoglobulina E (IgE) degranulam e liberam mediadores pré-formados e recentemente sintetizados, incluindo histamina, proteases (triptase e quimase), cisteinil leucotrienos, prostaglandinas, fator de ativação de plaquetas e citocinas. Alguns desses mediadores produzem os sintomas característicos da fase inicial da rinite alérgica, a saber, espirros, prurido, rinorreia e, até certo ponto, congestão. Outros mediadores estimulam a infiltração da mucosa nasal por células inflamatórias, como basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos adicionais e células mononucleares. Essa infiltração de células inflamatórias e sua subsequente liberação de uma onda secundária de mediadores sustentam a reação inflamatória e produzem a resposta de fase tardia da rinite alérgica.

**Tabela 398.1** Alergênios que causam rinite alérgica.

| NOME COMUM | PERÍODO DO ANO (HEMISFÉRIO NORTE) |
|---|---|
| **ALERGÊNIOS SAZONAIS** | |
| **Árvores** | |
| Bétula | Março-Maio |
| Salgueiro | Abril-Maio |
| Olmo | Fevereiro-Maio |
| Cedro | Março-Maio |
| Carvalho | Maio-Junho |

| Bordo | Março-Maio |
|---|---|
| **Gramíneas** | |
| *Poa pratensis* (*Kentucky blue*) | Meados de maio a junho |
| *Phleum pratense* (*Timothy*) | Meados de maio a junho |
| *Dactylis glomerata* (*orchard grass*) | Meados de maio a junho |
| *Anthoxanthum odoratum* (*sweet vernal*) | Meados de maio a junho |
| *Festuca* (*fescue*) | Meados de maio a junho |
| *Cynodon dactylon* (*bermuda*) | Meados de maio a junho |
| **Ervas daninhas** | |
| *Ambrosia artemisiifolia* | Agosto-Setembro |
| Kochia*scoparia* L. | Julho-setembro |
| *Salsola* spp. | Julho-setembro |
| *Sage* (cruzamento de *Indica afghani* e *Sativa haze*) | Julho-setembro |
| *Iva annua* | Julho-setembro |
| *Plantago lanceolata* | Julho-setembro |

| | |
|---|---|
| **Mofos externos** | |
| *Alternaria* | Primavera-Outono |
| *Cladosporium* | Primavera-Outono |
| **ALERGÊNIOS PERENES** | |
| **Alergênios domésticos** | |
| Baratas (barata-germânica [Blatella *germanica*] e barata-americana [Blattidae]) | |
| Ácaros: *Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, Blomia tropicalis* | Mais ativos no verão e nos meses úmidos |
| Outros insetos (aranhas, joaninhas) | |
| **Animais** | |
| Gatos | |
| Cães | |
| Outros animais de estimação (porquinho-da-índia, furões, *hamsters*, cavalos) | |
| Roedores | |
| **Mofos ambientais** | |
| *Aspergillus* | |
| *Cladosporium* | |
| *Penicillium* | |

Os eosinófilos representam um componente importante da inflamação que se desenvolve na rinite alérgica. Os eosinófilos liberam uma ampla variedade de mediadores pró-inflamatórios que são os principais componentes da resposta alérgica crônica.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando a função normal da mucosa nasal é perdida, os pacientes geralmente se queixam de crostas ou obstruções nasais, hipersecreção ou gotejamento pós-nasal, tosse, pressão facial e fadiga. A obstrução nasal que muda de um lado para o outro durante o dia é comum em muitos tipos de rinite e pode ser considerada um exagero da fisiologia normal.

A *rinite* é caracterizada por espirros, que costumam ser paroxísticos; rinorreia com secreções claras e aquosas; congestão nasal; e prurido nas narinas e palato. Na rinite alérgica, esses sintomas geralmente estão associados à conjuntivite alérgica manifestada por prurido ocular, lacrimejamento e hiperemia conjuntival. A conjuntivite grave é menos comum na rinite alérgica perene do que na rinite alérgica sazonal. Letargia, fadiga, artralgias, mialgias e comprometimento cognitivo frequentemente acompanham a rinite alérgica. A febre não é uma característica da rinite alérgica, embora o termo leigo para essa condição seja a *febre do feno*, que reflete a natureza semelhante à influenza dessa doença. A história natural da rinite alérgica indica que os sinais/sintomas pioram inexoravelmente durante várias semanas na presença de exposição contínua ao alergênio. Os sinais/sintomas geralmente não atingem sua intensidade máxima até bem depois do pico das contagens de pólen e, então, persistem depois que as contagens de pólen diminuem.

As manifestações cardinais de *sinusite aguda* (Tabela 398.2) incluem drenagem nasal purulenta; obstrução nasal; e dor, sensação pressão ou plenitude na face.[2] Sinais e sintomas adicionais incluem febre, tosse, fadiga, olfato reduzido ou ausente, dor de dente e sintomas otológicos, como sensação de pressão e plenitude. O sinal de maior valor diagnóstico é secreção nasal purulenta ou secreção faríngea posterior. A drenagem nasal purulenta geralmente sustenta o diagnóstico de sinusite bacteriana aguda,

mas a cultura da drenagem não se correlaciona necessariamente bem com as bactérias patogênicas reais encontradas na cultura direta dos seios da face.

A dor é uma queixa frequente na sinusite bacteriana aguda, mas infrequente na sinusite crônica quando não existem outros sinais e sintomas nasais. Pacientes com sinusite crônica geralmente observam uma pressão facial maçante que parece piorar com a dependência. Outros fatores que favorecem o diagnóstico de sinusite bacteriana em relação à sinusite viral incluem duração da doença além de 10 dias ou quando os sintomas de um paciente pioram em 10 dias após melhora inicial dos sintomas.

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese

Uma anamnese completa deve investigar se os pacientes experimentaram medicamentos de venda livre ou prescritos, como anti-histamínicos, descongestionantes, mucolíticos, analgésicos, estabilizadores de mastócitos e até mesmo esteroides, e se eles ajudaram a melhorar a condição. Além disso, outros medicamentos prescritos têm efeitos colaterais que afetam a fisiologia nasal, como medicamentos anti-hipertensivos que causam vasodilatação sistêmica, ácido acetilsalicílico, esteroides e antibióticos. Perguntas específicas sobre alergias são importantes, como sazonalidade ou fatores ambientais, a presença ou ausência de animais de estimação, sensibilidades alimentares, mudanças recentes no ambiente e condições de vida, com foco em tapetes novos ou antigos, colchões, filtros de forno ou paredes internas recém-pintadas. O paciente deve ser questionado sobre testes cutâneos de alergia anteriores ou outros testes.

**Tabela 398.2** Sintomas cardinais de sinusite aguda.

| SINAIS/SINTOMAS CARDINAIS | OUTROS SINAIS/SINTOMAS |
|---|---|
| Dor, pressão ou plenitude facial | Hiposmia/anosmia |
| Obstrução nasal | Fadiga |

| | |
|---|---|
| Secreção purulenta nasal | Dor de dente<br>Febre<br>Tosse<br>Sensação de pressão ou plenitude na orelha |

Uma história recente de outros membros da família ou colegas de trabalho doentes com uma infecção viral das vias respiratórias superiores sugere um processo infeccioso e não ambiental. Uma história patológica pregressa cuidadosa possibilita determinar se condições relevantes, como cirurgia ou traumatismo nasal anterior, doenças granulomatosas, fibrose cística (Capítulo 83), condições reumatológicas, deficiências imunológicas (Capítulo 236) ou outros processos são fatores contribuintes. A congestão nasal unilateral suscita preocupação com uma anormalidade anatômica, como desvio de septo nasal, talvez relacionada com traumatismo prévio, um pólipo ou outra massa neoplásica, ou talvez até mesmo um corpo estranho.

## Exame físico

O nariz deve ser inspecionado com um espéculo nasal para avaliar a anatomia do septo nasal (Figura 398.1), o aspecto mais caudal dos cornetos inferiores (Figura 398.2) e a possibilidade de grandes pólipos nasais (Figura 398.3) ou outras massas. Em pacientes com rinite alérgica, o exame físico pode revelar cornetos inferiores pálidos e inchados, enquanto secreções nasais abundantes são mais aparentes com infecções virais. Ao borrifar o nariz com um descongestionante tópico, como fenilefrina ou oximetazolina, o meato médio, que é o espaço de ar entre o corneto médio e a parede nasal lateral, pode frequentemente ser visualizado para avaliar a presença de pólipos nasais ou secreção purulenta. O exame da boca e orofaringe, como a parede posterior da faringe, com um abaixador de língua, se necessário, pode às vezes identificar um fluxo de secreção pós-nasal ou pus. A palpação e a transiluminação dos seios, embora façam parte da arte da medicina, não são suficientemente confiáveis para o diagnóstico. A capacidade do paciente de abrir a boca sem limitação ajuda a excluir o

trismo, que às vezes pode ser causado por uma infecção dentária ou profunda no pescoço.

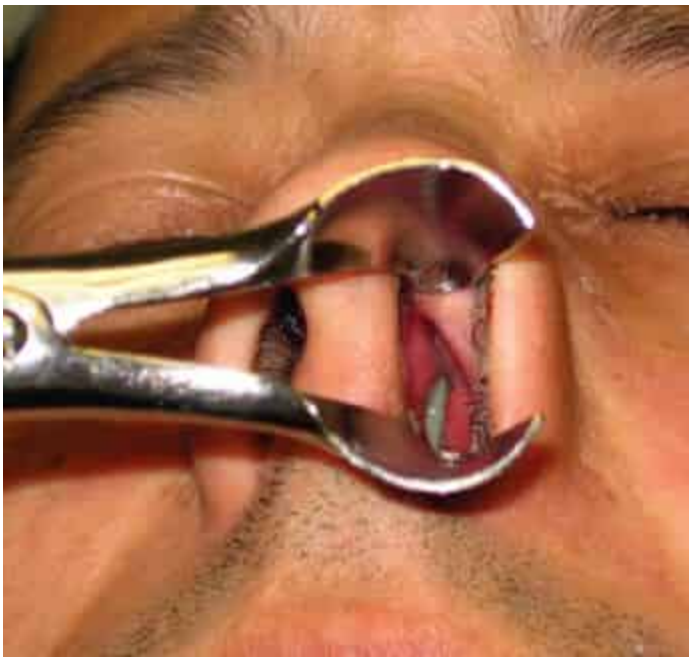

**FIGURA 398.1 Drenagem purulenta do meato médio observada na rinoscopia anterior.**

**FIGURA 398.2 Cornetos inferiores edematosos que estreitam as vias respiratórias nasais em um paciente com febre do feno.** Exame físico (Extraída de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:34.)

**FIGURA 398.3 Pólipo nasal na cavidade nasal direita.** Um pólipo é observado no lado direito, logo abaixo da concha média, próximo ao septo nasal. É mais pálido do que o tecido circundante.

Um exame completo da cabeça e pescoço deve ser realizado para procurar sinais de traumatismo recente ou antigo, como equimoses sob as pálpebras, edema dos tecidos moles da face ou desvio do dorso nasal. O pescoço deve ser palpado para detecção de adenopatia (Capítulo 159) ou outras massas.

Um exame oftalmológico básico deve ser realizado para avaliar a função pupilar, movimentos extraoculares e possível nistagmo (Capítulo 396). Um exame das orelhas deve ser realizado para avaliar as membranas timpânicas bilateralmente. Em pacientes com anormalidade da membrana timpânica ou queixas concomitantes de perda auditiva ou desequilíbrio (Capítulo 400), a pneumatoscopia com uso de um bulbo de ar acoplado ao otoscópio pode ser usada para insuflar o meato acústico e avaliar a mobilidade da membrana timpânica; a diminuição da mobilidade sugere derrame na orelha média. Teste de Weber e Rinne usando diapasão de 512 Hz rastreia a perda auditiva condutiva, especialmente a perda unilateral.

O exame endoscópico do nariz, quase sempre realizado por especialista, é o padrão-ouro para avaliação de rinite e sinusite. Um endoscópio de fibra óptica flexível ou rígido pode possibilitar a inspeção fina do septo, conchas, meato médio e recesso esfenoetmoide, bem como inspeção direta da

nasofaringe, do óstio da tuba auditiva e da fossa de Rosenmüller (recesso faríngeo posterolateral), que é imediatamente rostral à tuba auditiva na nasofaringe e com frequência é o local de origem do carcinoma da nasofaringe (Capítulo 181). A endoscopia flexível pode ser usada para inspecionar mais minuciosamente a orofaringe, a laringe e a maior parte da hipofaringe (Capítulo 401).

## Achados laboratoriais

### *Culturas*

As culturas de material da narina ou da cavidade nasal inferior não são, tipicamente, úteis e não são recomendadas. A coleta de amostras para cultura, endoscopicamente guiada do meato médio por um especialista, ajuda a orientar o tratamento para pacientes imunocomprometidos com doença aguda, para pacientes com suspeita de rinossinusite bacteriana aguda, para pacientes com rinossinusite crônica refratária ou para aqueles cuja sinusite é suspeita de causar meningite secundária, abscesso epidural ou subdural, abscesso cerebral, envolvimento orbital ou trombose do seio cavernoso.

### *Outros exames*

Um esfregaço nasal pode revelar eosinófilos, o que é compatível com rinite alérgica. Da mesma maneira, testes cutâneos ou ensaio radioalergossorvente podem ajudar a identificar os elementos desencadeadores ("gatilhos") da alergia (Capítulo 235). Em pacientes com sinusite aguda, o leucograma com contagem diferencial pode ser útil. Em pacientes com sinusite crônica, os níveis séricos de imunoglobulina podem ser úteis: níveis muito elevados de IgE podem levantar suspeita de sinusite fúngica alérgica, enquanto níveis baixos de IgG e outras subclasses sugerem imunodeficiência (Capítulo 236). Se o paciente tiver crostas nasais crônicas como queixa principal, podem ser solicitados exames sorológicos para rastreamento de sarcoide (Capítulo 89), granulomatose com poliangiite (Capítulo 254), linfomas de células T (Capítulo 176), sífilis (Capítulo 303), tuberculose (Capítulo 308), síndrome de Sjögren (Capítulo 252), e outras doenças inflamatórias crônicas. Infecções relativamente raras, como rinoscleroma, também podem

ocorrer; portanto, biopsia e culturas podem ser indicadas para ajudar a revelar o diagnóstico. O uso de substâncias ilícitas deve ser considerado porque cocaína e outras drogas ilícitas podem causar crostas nasais crônicas. O rastreamento toxicológico pode ser útil se houver suspeita de abuso de substâncias psicoativas (Capítulo 31). Em um paciente com história de sinusite por toda a vida desde a infância, a fibrose cística também deve ser considerada (Capítulo 83).

## Imagens

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste é indicada para pacientes com rinite e sinusite conhecidas ou suspeitas. A TC geralmente é realizada para documentar a doença ou os efeitos do tratamento para melhorar a doença. A TC contrastada é solicitada para avaliar as complicações da sinusite. Finalmente, a TC é fundamental antes de qualquer tratamento cirúrgico dos seios da face em razão das informações anatômicas que fornece ao cirurgião. Opacificação ou outros achados na TC (Figura 398.4) às vezes possibilitam a diferenciação das várias causas de sinusite. Exames radiográficos simples têm pouca utilidade e geralmente não são recomendados. A ressonância magnética (RM) ocasionalmente é útil, especialmente na avaliação de tumores ou processos que corroem o osso e estão próximos ao cérebro ou aos olhos.

## Diagnóstico diferencial

A rinite é principalmente um diagnóstico clínico com múltiplas causas específicas (Figura 398.5 e Tabela 398.3) com base nos sintomas e histórico de exposição. O exame físico revela mucosa nasal cianótica e edemaciada, com secreções claras.

O diagnóstico de *rinite alérgica* é confirmado pela demonstração de anticorpos IgE específicos reativos ao alergênio relevante por meio de respostas positivas de teste cutâneo de alergia ou imunoensaios de IgE (Vídeo 398.1). O teste cutâneo de leitura imediata é seguro, específico e rápido, e é o exame complementar preferido para identificar alergênios relevantes. Os imunoensaios de IgE são uma alternativa apropriada que pode ser usada por médicos de atenção primária que tratam de pacientes

com rinite alérgica. No entanto, um imunoensaio de IgE negativo com uma forte suspeita clínica sugere a necessidade de encaminhamento para o especialista.

A *rinite viral* pode ser difícil de distinguir da rinite alérgica sazonal. Em contraste com a eosinofilia generalizada na rinite alérgica, a rinite viral produz secreções mais espessas e purulentas, com neutrófilos presentes no esfregaço nasal. Os sintomas conjuntivais são menos pronunciados e, ao exame físico, a mucosa nasal está eritematosa e inchada.

O uso abusivo de descongestionantes nasais tópicos (p. ex., oximetazolina), com vasodilatação reflexa crônica, tem sido historicamente a causa mais comum de rinite medicamentosa; entretanto, o uso abusivo de cocaína e narcóticos nasais é outra causa frequente dessa condição. O bloqueio nasal unilateral crônico sugere defeito anatômico, geralmente desvio ou fratura de septo nasal, mas esse bloqueio também pode resultar de pólipos, corpos estranhos e tumores, que podem ser malignos. Essa história exige encaminhamento para rinoscopia (Vídeo 398.2) e, possivelmente, solicitação de TC do nariz e seios da face.

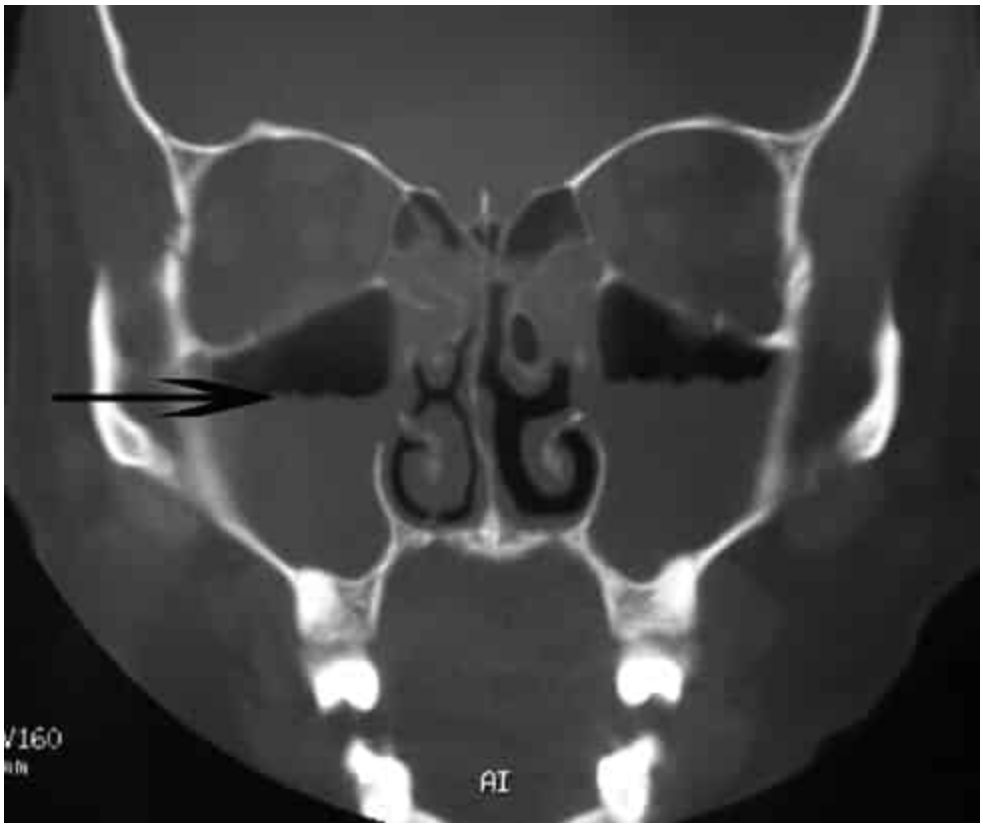


**FIGURA 398.4 Tomografia computadorizada coronal mostrando pansinusite aguda bilateral.** Existem níveis de líquido bilateralmente nos seios maxilares que, se aspirados, podem ser encaminhados para microbiologia.

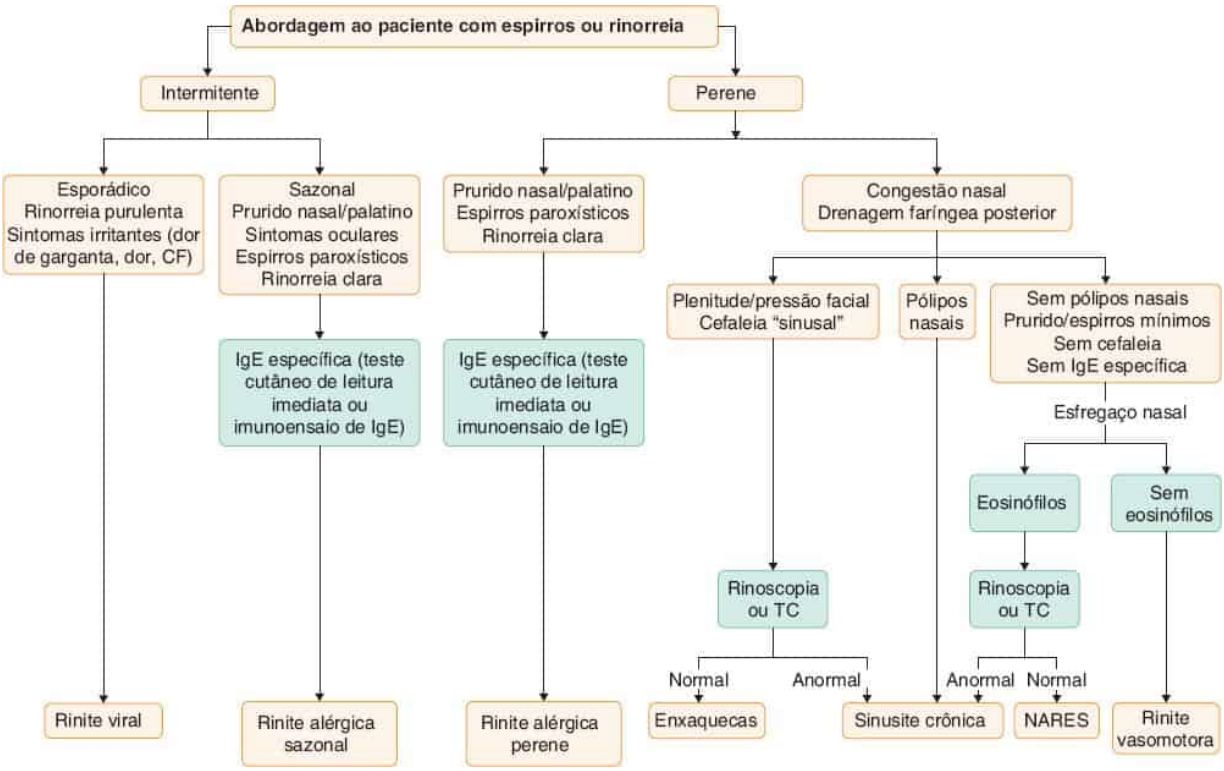


**FIGURA 398.5 Abordagem ao paciente com sintomas de rinite.** TC = tomografia computadorizada; CF = cefaleia; IgE = imunoglobulina E; NARES = rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia.

| Tabela 398.3 | Diagnóstico diferencial de rinite. |
|---|---|
| **ALÉRGICA** | |
| Rinite alérgica sazonal<br>Rinite alérgica perene | |
| **INFLAMATÓRIA** | |
| Rinite infecciosa (viral)<br>Rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia<br>Sinusite crônica com ou sem polipose nasal | |

| |
|---|
| Refluxo laringofaríngeo |
| **HORMONAL** |
| Gravidez, anticoncepcionais orais, perimenopausa<br>Hipotireoidismo<br>Hipertireoidismo |
| **RINITE MEDICAMENTOSA** |
| Descongestionantes tópicos ou, menos comumente, orais<br>Anti-hipertensivos<br>Antidepressivos<br>Cocaína |
| **VASOMOTORA** |
| Induzida por irritante (poluição, fumaça de cigarro)<br>Induzida por ar frio<br>Gustativa (induzido por comida) |
| **ANATÔMICA** |
| Desvio do septo nasal<br>Tumor, neoplasia<br>Corpo estranho<br>Extravasamento de líquido cerebrospinal<br>Atrófica (pós-cirurgia ou traumatismo) |

Uma resposta neurogênica anormal a irritantes (p. ex., ar frio, poluentes, fumaça de cigarro, odores fortes, álcool etílico, alimentos) é a característica predominante da rinite vasomotora. Pacientes com rinite vasomotora geralmente apresentam congestão nasal crônica e drenagem faríngea

posterior, mas não apresentam espirros paroxísticos, rinorreia, prurido, conjuntivite e queixas sistêmicas típicas de pacientes com rinite alérgica. Além disso, os eosinófilos estão ausentes em seu muco nasal.

Uma causa cada vez mais reconhecida de congestão nasal perene e drenagem faríngea posterior que frequentemente ocorre em associação com tosse e rouquidão pode ser atribuída ao refluxo laringofaríngeo. Esses pacientes costumam ser assintomáticos em razão do refluxo gastresofágico ("silencioso") (Capítulo 129), tornando o reconhecimento um desafio. Como os sintomas podem não desaparecer antes de vários meses de tratamento agressivo de refluxo e porque os inibidores da bomba de prótons por si sós podem não prevenir o refluxo das enzimas digestivas (p. ex., pepsina) ou de outros irritantes derivados do estômago, o diagnóstico adequado pode ser desanimador.

A rinite atrófica é caracterizada por atrofia do epitélio nasal e está associada a queixas de congestão nasal e mau odor percebido. É observada em pacientes idosos, mas a causa mais comum é a desvascularização secundária a cirurgia nasal ou traumatismo.

Uma doença denominada *rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia* apresenta sintomas semelhantes aos da rinite vasomotora. A síndrome é diagnosticada por meio da realização de um esfregaço nasal para eosinófilos; entretanto, uma TC ou rinoscopia é necessária para excluir sinusite crônica ou polipose nasal, pois essas condições podem ser minimamente sintomáticas. Em contraste com a rinite vasomotora, a rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia é mais responsiva a cromoglicato intranasal e corticosteroides intranasais.

## Diagnóstico diferencial, sinusite

A sinusite precisa ser diferenciada da rinite. A sinusite pode ser causada por alergia e por infecção viral, bacteriana ou fúngica (Tabela 398.4).

O aparecimento rápido de sinais/sintomas relacionados com os seios da face sugere uma infecção viral das vias respiratórias superiores, especialmente se o paciente também tiver sinais/sintomas sistêmicos típicos, como artralgia, mialgia, febre, calafrios, manifestações gastrintestinais e tosse, além de congestão nasal, gotejamento pós-nasal e

cefaleia. Em comparação, a rinossinusite bacteriana aguda causa sensação de pressão facial e secreção pós-nasal purulenta. A doença viral pode evoluir para uma infecção bacteriana secundária, que pode se tornar crônica. Um início agudo de alergia inalatória frequentemente é sazonal ou pode ser atribuído a um fator precipitante específico.

**Tabela 398.4** Heterogeneidade da sinusite crônica.

| FENÓTIPO | CARACTERÍSTICAS |
|---|---|
| Infeccioso | Muito incomum como causa de sinusite crônica |
| Inflamatório | Desenvolve-se secundariamente à obstrução anatômica dos óstios sinusais; frequentemente desaparece após a correção cirúrgica<br>Os biofilmes bacterianos contribuem para a existência e a gravidade associadas infrequentemente a pólipos nasais |
| Hiperplásico eosinofílico | Infiltrado eosinofílico proeminente com eosinofilia sistêmica<br>Associação frequente a alergias e asma<br>Geralmente associado a pólipos nasais |
| Fúngico alérgico | Frequentemente unilateral; apresenta-se como infiltrado expansivo e denso na TC<br>Associado à elevação de IgE total e de IgE específica para fungos colonizadores |
| Doença respiratória exacerbada por AAS | Infiltração eosinofílica<br>Geralmente associado a pólipos nasais e asma |

| Exacerbações de doenças respiratórias superiores e inferiores (asma) após a ingestão de AAS e inibidores não seletivos da COX-1 |
| --- |

AAS = ácido acetilsalicílico; COX-1 = ciclo-oxigenase 1; TC = tomografia computadorizada; IgE = imunoglobulina E.

*Sinusite crônica* é um termo que engloba múltiplos mecanismos fisiopatológicos e implica um curso prolongado de sinais/sintomas relacionados aos seios paranasais que foram refratários ao tratamento sintomático por um período de pelo menos 3 meses. A sinusite crônica manifesta-se com congestão nasal, drenagem nasal, sensação de pressão facial e, às vezes, anosmia (ver Tabela 398.2). Ao contrário da sinusite aguda (infecciosa), as cefaleias são manifestação incomum de rinite perene (alérgica ou não alérgica) ou sinusite crônica, e praticamente todos os pacientes que se queixam de "cefaleias sinusais" sofrem de enxaquecas atípicas (Capítulo 370), cefaleias que ocorrem em uma distribuição bilateral envolvendo os ramos maxilares ou oftálmicos do nervo trigêmeo. Essa distribuição, especialmente quando combinada com sintomas vasomotores, como congestão nasal, rinorreia e hiperemia conjuntival, frequentemente levam ao diagnóstico incorreto de sinusite crônica ou rinite. Em razão dessa sobreposição de sintomas entre sinusite crônica, rinite perene e enxaquecas atípicas e suas influências sinérgicas entre si, a avaliação objetiva com TC ou rinoscopia é geralmente necessária para estabelecer o diagnóstico de sinusite crônica (Tabela 398.5).

As técnicas de cultura guiadas por endoscopia combinadas com a TC são a melhor maneira de diagnosticar ou excluir a possibilidade de sinusite *infecciosa*. A TC pode revelar mucoceles, que são seios da face individuais bloqueados que continuam secretando muco e podem corroer o osso lentamente, expandir-se envolvendo o olho e o cérebro ou tornar-se agudamente infectados. Um micetoma, que é uma "bola fúngica" isolada em um seio, tem uma hiperdensidade característica dentro de uma opacificação do seio. Micetomas (Capítulo 322) não são invasivos, mas podem causar erosão óssea por meio de necrose de pressão por um longo período.

| Tabela 398.5 | Critérios diagnósticos para sinusite crônica. |
|---|---|

Sintomas por mais de 3 meses:

- Drenagem nasal mucopurulenta
- Obstrução nasal
- Olfato reduzido
- Sensação de pressão ou plenitude facial

Apoiados por um achado objetivo:

- Pólipos nasais ou do meato médio
- Edema ou purulência no meato médio
- *Sinusite* paranasal na endoscopia ou na TC

TC = Tomografia computadorizada. Dados de Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1-12; Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:1-38; Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:S1-S39.

Os cistos de retenção de muco, frequentemente presentes no seio maxilar, manifestam-se como opacificação esférica; cerca de 10% da população tem um cisto de retenção de muco, que geralmente é assintomático.

## TRATAMENTO

### Tratamento clínico

#### Rinite

Os anti-histamínicos são considerados tratamento de primeira linha para rinite alérgica porque reduzem a rinorreia, embora geralmente não melhorem a congestão nasal. Os sinais/sintomas episódicos são tratados com anti-histamínicos $H_1$ orais ou nasais,

com um descongestionante oral ou nasal, se necessário. Sintomas sazonais leves ou perenes devem ser tratados com um glicocorticoide intranasal, um anti-histamínico $H_1$ oral ou nasal ou um antagonista do receptor de leucotrieno. Os sinais/sintomas moderados a graves são tratados com um glicocorticoide intranasal, um glicocorticoide intranasal associado a um anti-histamínico $H_1$ nasal ou imunoterapia com alergênio.

O benefício dos anti-histamínicos diminui em pacientes com exposições contínuas a alergênios, como rinite alérgica perene causada por alergênios internos ou após vários dias de exposição contínua a alergênios sazonais; nesses ambientes, esses medicamentos muitas vezes revelam-se um pouco melhores do que o placebo.[3]

Os anti-histamínicos de segunda geração têm ação de longa duração e não sedativos. Esses agentes 1 vez/dia incluem cetirizina (10 mg), levocetirizina (5 mg), fexofenadina (180 mg), desloratadina (5 mg) e loratadina (10 mg). Os anti-histamínicos intranasais azelastina e olopatadina têm início de ação mais rápido do que os anti-histamínicos orais e também são efetivos para as formas não alérgicas de rinite.

Os *descongestionantes*, como a pseudoefedrina, tratam a congestão nasal, mas são estimulantes leves e, mesmo em formulações orais, podem provocar congestão e cefaleias de rebote. Esses medicamentos são geralmente usados em combinação com anti-histamínicos para controlar todo o espectro dos sintomas da rinite alérgica. Os anti-histamínicos e descongestionantes isolados geralmente não proporcionam alívio satisfatório em pacientes com rinite alérgica moderada a grave.

*Corticosteroides intranasais*, incluindo acetonido de triancinolona (duas pulverizações [55 μg] para cada lado do nariz todos os dias), furoato de mometasona (duas pulverizações [50 μg] para cada narina todos os dias), propionato de fluticasona (duas pulverizações [50 μg] para cada narina todos os dias) e budesonida (duas pulverizações [32 μg] para cada narina todos os dias) (Tabela 398.6), são os tratamentos de escolha para

pacientes com rinite alérgica sazonal moderada a grave ou rinite alérgica perene.[A1] Os corticosteroides intranasais fornecem uma redução de 50 a 90% nos sintomas em comparação com 20 a 30% para os anti-histamínicos orais.

Os*modificadores de leucotrieno* (zileutona [1.200 mg, 2 vezes/dia], zafirlucaste [20 mg, 2 vezes/dia], montelucaste [10 mg, 1 vez/dia]) têm eficácia confirmada na rinite alérgica comparável à dos anti-histamínicos, mas melhoram significativamente os espirros, rinorreia, congestão nasal, sintomas oculares e qualidade de vida em pacientes com rinite alérgica sazonal e rinite alérgica perene.

A aplicação nasal de *cromoglicato* estabiliza os mastócitos e medeia atividades anti-inflamatórias adicionais. Embora não seja tão efetivo quanto os corticosteroides intranasais, o cromoglicato proporciona alívio em pacientes com sintomas leves a moderados. O valor do cromoglicato é atenuado pela necessidade de doses frequentes (quatro vezes/dia), pela falta de eficácia em cerca de 30 a 40% dos receptores e pela eficácia superior dos corticosteroides intranasais em estudos controlados. O cromoglicato é especialmente útil preventivamente (p. ex., imediatamente antes da exposição ao gato). O cromoglicato ocular tem sido especialmente útil no tratamento da conjuntivite alérgica. Nenhum efeito colateral significativo está associado ao seu uso.

**Rinite e sinusite infecciosas**

A rinite viral é tratada com cuidados de suporte, incluindo reposição volêmica e tratamento do componente febril da síndrome com paracetamol ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. O vapor tem um efeito descongestionante suave e vitamina C e boa nutrição aceleram a resolução dos sinais/sintomas. Descongestionantes orais (p. ex., pseudoefedrina, 120 mg a cada 12 horas por vários dias), mucolíticos (p. ex., guaifenesina, 200 a 400 mg a cada 4 a 6 horas por vários dias) e brometo de ipratrópio (0,03 ou 0,06%,

duas pulverizações em cada lado do nariz a cada 12 horas por vários dias) são potencialmente benéficos.

A sinusite maxilar bacteriana aguda confirmada por TC geralmente exige descompressão cirúrgica, assim como alguns casos de sinusite refratária em pacientes imunocomprometidos ou em UTI, onde a cultura direta pode orientar a antibioticoterapia. Para rinite purulenta aguda diagnosticada clinicamente ou rinossinusite aguda com menos de 10 dias de duração, os antibióticos são pouco benéficos porque um diagnóstico de rinossinusite bacteriana com base na anamnese e no exame físico não é muito acurado.[A2] Por exemplo, um curso de amoxicilina de 10 dias não reduz os sinais/sintomas no dia 3 ou 10 em comparação com o placebo entre pacientes com rinossinusite aguda e melhora apenas ligeiramente os sintomas no dia 7.[A3]

Como os potenciais efeitos colaterais dos antibióticos não são triviais, eles devem ser reservados para pacientes com alta probabilidade de infecção bacteriana.[4] Os melhores preditores clínicos de rinossinusite bacteriana *aguda*, em vez de rinossinusite viral, incluem sintomas persistentes por 7 ou mais dias sem evidências de melhora clínica; febre alta (> 39°C) com secreção nasal purulenta ou dor facial por pelo menos 3 a 4 dias consecutivos; ou o início de piora dos sintomas mais de 5 dias após o início de uma infecção viral aparente das vias respiratórias superiores. Em pacientes que atendam a um ou mais desses três critérios, a antibioticoterapia empírica é recomendada,[5] de preferência com amoxicilina-clavulanato (875 mg/125 mg VO, 2 vezes/dia, aumentando para 2.000 mg/125 mg VO, 2 vezes/dia em pacientes com temperatura superior a 39°C, imunocomprometimento ou uso recente de antibióticos). Em pacientes alérgicos à penicilina, a melhor alternativa é a doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia), com uma fluoroquinolona (p. ex., levofloxacino 500 mg/dia VO ou moxifloxacino 400 mg/dia VO) reservada para pacientes que não conseguem tolerar ou que não respondem em razão de seus perfis de efeitos colaterais mais

precários. Em comparação, macrolídios, sulfametoxazol-trimetoprima e cefalosporinas orais de segunda e terceira gerações não são recomendados em razão dos altos níveis de resistência. O curso normal da terapia é de 5 a 7 dias, independentemente da medicação escolhida. Irrigações salinas intranasais, usando solução salina fisiológica ou hipertônica, podem ser coadjuvantes úteis em pacientes com rinossinusite bacteriana aguda, mas nem descongestionantes tópicos nem anti-histamínicos são úteis. Se os pacientes piorarem apesar de 72 horas de tratamento ou não melhorarem após 5 a 7 dias, uma avaliação adicional deve incluir TC para localizar a infecção e detectar complicações e culturas – seja por aspiração direta dos seios da face ou culturas guiadas por endoscopia do meato médio; outras culturas não são confiáveis.

**Rinossinusite crônica**

A base do tratamento dos sintomas da rinossinusite crônica são os corticosteroides, seja como *spray tópico* (p. ex., acetonido de triancinolona, duas pulverizações de 55 µg em cada lado do nariz todos os dias; furoato de mometasona, duas pulverizações de 50 µg para cada narina todos os dias; propionato de fluticasona, duas pulverizações de 50 µg para cada narina todos os dias; ou budesonida, duas pulverizações de 32 µg para cada narina todos os dias) por 6 semanas ou uma *dose oral gradual* (prednisona 40 mg/dia durante 5 dias, seguidos por 30 mg/dia durante 5 dias, seguidos por 20 mg/dia durante 5 dias, seguidos por 10 mg/dia durante 5 dias; ou comprimidos de metilprednisolona de 4 mg começando com 24 mg no primeiro dia e diminuindo em 4 mg cada dia subsequente por 6 dias).[A4] A irrigação com solução salina hipertônica pode ser de alguma ajuda,[A5] mas cursos de antibióticos orais são de pouco valor.[A6] Culturas obtidas endoscopicamente do meato médio podem ajudar a definir quais pacientes podem melhorar com o tratamento antibiótico guiado por cultura. Os agentes antifúngicos, como itraconazol em forma oral ou aerossol e anfotericina B em aerossol, não parecem benéficos no tratamento da sinusite crônica típica.

**Tratamento cirúrgico**

Pacientes com sintomas graves, que não respondem à terapia ou com infecções incomuns, resistentes ou recorrentes devem ser enviados a um especialista para avaliação e tratamento adicionais (Tabela 398.7). A cirurgia é recomendada em pacientes com neoplasias benignas, mucoceles, angiofibroma nasofaríngeo juvenil e alguns tipos de doenças malignas. A cirurgia pode corrigir desvios septais e obstrução nasal anatomicamente relacionada.[A6b] A cirurgia nos cornetos inferiores pode ser benéfica para a rinite refratária. A cirurgia endoscópica funcional, que é projetada para preservar a função mucociliar e é realizada com endoscópios através da narina sem incisões na pele, pode ser útil para sinusite aguda recorrente e rinossinusite crônica.

**Tabela 398.6** Corticosteroides intranasais.*

| NOME GENÉRICO | DOSE (POR APLICAÇÃO) | IDADE MÍNIMA APROVADA | DOSAGEM USUAL |
|---|---|---|---|
| Beclometasona aquosa | 42 µg | 6 anos | Duas vezes/dia |
| Beclometasona HFA | 80 µg | 12 anos | 1 vez/dia |
| Flunisolida | 25 µg | 6 anos | 2 vezes/dia |
| Triancinolona | 55 µg | 2 anos | 1 vez/dia |
| Budesonida | 32 µg | 6 anos | 2 vezes/dia |
| Furoato de fluticasona | 27,5 µg | 2 anos | 1 vez/dia |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Propionato de fluticasona | 50 µg | 4 anos | 1 vez/dia |
| Mometasona | 50 µg | 2 anos | 1 vez/dia |
| Ciclesonida | 50 µg | 6 anos | 1 vez/dia |
| Ciclesonida HFA | 37 µg | 12 anos | 1 vez/dia |

*Os corticosteroides intranasais geralmente são administrados em 2 pulverizações por narina. HFA = hidrofluoroalcano (propelente).

# PREVENÇÃO

## Prevenção e controle ambiental

Quando possível, evitar ou eliminar a fonte do alergênio é o tratamento de escolha para pacientes com rinite alérgica. A prevenção de ácaros de poeira envolve a remoção de reservatórios para o crescimento de ácaros (ou seja, usar colchões e fronhas impermeáveis a alergênios), mantendo a umidade relativa do ar inferior a 50%, lavando a roupa de cama em água quente (54°C) para matar os ácaros e usando uma máscara simples quando a poeira estiver sendo mexida. Muitas das medidas sugeridas para ácaros também são úteis para fungos, especialmente a desumidificação. Janelas, cortinas de chuveiro e plantas de interior são locais importantes para o crescimento de fungos e podem ser tratados com fungicidas suaves (alvejante doméstico diluído).

Em algumas casas, e particularmente em blocos de apartamentos urbanos, existe um grande número de baratas e a sensibilidade ao IgE é comum. Embora possa ser difícil matar baratas em um apartamento, geralmente é possível manter uma casa livre de baratas usando *sprays* químicos e armadilhas. O uso de ar-condicionado com janelas fechadas é útil para reduzir os alergênios sazonais, e a desumidificação fornecida pelo ar-condicionado também atenua a carga de ácaros e fungos ambientais.

Animais de estimação, especialmente cães e gatos, são a fonte mais evitável de doenças alérgicas. O alergênio dominante de roedor é uma

proteína urinária, e roedores, como ratos e camundongos, podem depositar grandes quantidades de alergênio em uma casa.

## Imunoterapia

A *imunoterapia subcutânea* diminui a gravidade da rinite alérgica, reduz a necessidade de farmacoterapia e melhora significativamente a qualidade de vida. Os pacientes normalmente devem passar por pelo menos uma estação de pólen completa antes de considerar a imunoterapia. A eficácia depende da via de administração do antígeno correto, injeções regulares por 3 a 5 anos e administração de uma dose adequada do alergênio (10 a 15 μg, uma dose muito maior do que a usada historicamente). A imunoterapia está associada a um pequeno risco de anafilaxia fatal (cerca de 3 mortes/ano nos EUA, de 2 milhões de pessoas recebendo essa forma de tratamento) e deve ser administrada em um local onde equipamentos de reanimação e pessoal treinado estejam disponíveis.

A imunoterapia é indicada principalmente em pacientes com rinite refratária ou naqueles que apresentem efeitos colaterais inaceitáveis de medicamentos convencionais. Os efeitos da imunoterapia persistem por muitos anos após a interrupção de um curso de tratamento de 3 a 5 anos, e podem durar toda a vida.

| **Tabela 398.7** | Quando encaminhar um paciente com presumida rinossinusite bacteriana para o otorrinolaringologista. |
|---|---|

- Temperatura > 39°C; edema orbital; cefaleia forte, distúrbio visual, estado mental alterado, sinais meníngeos
- Ausência de resposta a mais de dois cursos de terapia antimicrobiana
- Infecção nosocomial, anormalidades anatômicas
- Imunocomprometimento ou múltiplas comorbidades
- Patógenos incomuns ou resistentes
- Sinusite fúngica ou doença granulomatosa
- Episódios recorrentes sugerindo sinusite crônica

Adaptada de Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.

A imunoterapia sublingual oferece benefício clínico significativo, juntamente com a necessidade reduzida de terapia farmacológica para vários alergênios, como grama, ambrosia e ácaros.[A7] Por exemplo, a administração de um comprimido de imunoterapia sublingual com alergênio de ácaro da poeira doméstica (6 ou 12 unidades de desenvolvimento) é uma opção experimental para reduzir as exacerbações da asma em pacientes alérgicos aos ácaros do pó doméstico.[A8] Em comparação com a administração subcutânea, a imunoterapia sublingual é suficientemente segura para permitir a administração domiciliar. Tal como acontece com a imunoterapia subcutânea, benefícios clínicos a longo prazo são observados após sua descontinuação, embora as recorrências sejam comuns após 5 a 10 anos e alguns tratamentos preventivos sublinguais possam perder eficácia em 3 anos.[A9]

## Pólipos nasais

Durante a avaliação dos sintomas de rinite ou sinusite, o exame físico pode revelar pólipos nasais. Os pólipos nasais costumam manifestar-se com sintomas de obstrução nasal e anosmia, juntamente com sintomas típicos de rinite. Quando os pólipos estão presentes, a congestão nasal costuma ser implacável. Às vezes, os pacientes com sintomas prolongados apresentam massa visível nas narinas. Raramente, a assimetria facial ou envolvimento orbital será o sinal de apresentação de pólipos nasais há muito ignorados. Pacientes com pólipos nasais podem ter maior probabilidade de se queixar de dor facial ou otalgia do que pacientes com rinite sem pólipos.

Os pólipos nasais tipicamente começam perto dos seios etmoidais no meato médio e estendem-se até o nariz, onde bloqueiam as vias respiratórias nasais e/ou os seios da face. Os pólipos nasais podem ser causados por inflamação crônica e também costumam ocorrer como parte de um raro distúrbio metabólico do metabolismo do ácido araquidônico desencadeado pela ingestão de ácido acetilsalicílico exógeno – conhecido como doença respiratória exacerbada pelo ácido acetilsalicílico. Também conhecido historicamente como tríade de Samter, os pacientes com essa

síndrome têm asma que é exacerbada pela ingestão de ácido acetilsalicílico, erupção cutânea precipitada pelo ácido acetilsalicílico e frequentemente têm polipose nasal crônica de difícil controle. Acredita-se que essa constelação de sintomas seja causada pela inflamação provocada pelos leucotrienos, que são regulados positivamente pelo bloqueio da prostaglandina causado pelo ácido acetilsalicílico e, às vezes, por outros anti-inflamatórios não esteroides. O papilomavírus humano (Capítulo 349) pode causar um papiloma invertido, que se apresenta como um pólipo que causa obstrução nasal unilateral. Essa neoplasia inicialmente benigna responde à excisão cirúrgica, mas pode se transformar em neoplasia maligna evidente. Os pólipos também são observados em pacientes com fibrose cística, especialmente pacientes com a mutação delta F508 (Capítulo 83). Eles também são observados na sinusite fúngica alérgica, que se manifesta por um nível elevado de IgE, culturas de fungos positivas (geralmente para aspergilose), cristais de Charcot-Leyden na histopatologia, densidades características na TC e polipose nasal que é frequentemente, mas não sempre, unilateral. Os pólipos coanais antrais podem se estender para a cavidade nasal ou nasofaringe e causar obstrução.

Os pólipos nasais serão visíveis em um exame cuidadoso (Figura 398.3 e e-Figura 398.1), e sua extensão pode ser mostrada em uma TC (Figura 398.6). A polipose nasal unilateral é sugestiva de pólipos coanais antrais, neoplasia maligna, papiloma invertido ou sinusite fúngica alérgica; a biopsia precoce é recomendada.

**E.FIGURA 398.1 Vasos sanguíneos dilatados como a fonte provável de sangramento em um paciente com epistaxe.**

Os pólipos nasais inflamatórios benignos frequentemente respondem aos esteroides orais, seja em uma dose intermitente reduzida ou, em casos raros, em pequenas quantidades tituladas de esteroides orais diários, como a prednisona (40 mg/dia durante 5 dias, seguidos de 30 mg/dia durante 5 dias, seguidos por 20 mg/dia durante 5 dias, seguidos por 10 mg/dia durante 5 dias) ou metilprednisolona (começando com 24 mg no primeiro dia e diminuindo em 4 mg a cada dia subsequente por 6 dias).[5b] A combinação de sistêmica esteroides com doxiciclina (p. ex., 100 mg, 2 vezes/dia) pode ser ainda mais eficaz, e o antagonista de leucotrieno montelucaste (10 mg 1 vez/dia) também pode ser útil.[A10] Os esteroides tópicos também são eficazes no tratamento de pólipos nasais.[A11] Em adultos com sintomas de sinusite crônica e pólipos nasais refratários aos corticosteroides intranasais, a adição de dupilumabe subcutâneo (dose de ataque de 600 mg seguida de

300 mg por semana) a um *spray* nasal de corticosteroide pode reduzir a carga de pólipos endoscópicos após 16 semanas em comparação com um *spray* de corticosteroide isolado[A12] e pode se tornar uma terapia útil.

**FIGURA 398.6 Tomografia computadorizada mostrando polipose nasal bilateral de natureza crônica.**

A cirurgia para polipose nasal benigna pode melhorar o controle sintomático e reduzir a necessidade de esteroides orais. A cirurgia é sempre recomendada para papilomas invertidos, pólipos coanais antrais e mucoceles, e a cirurgia provavelmente será útil se a sinusite aguda tiver causado complicações do sistema nervoso central, como abscesso cerebral (Capítulo 385), meningite (Capítulo 384), abscesso epidural, abscesso subdural ou abscesso orbital. Ocasionalmente, a cirurgia será necessária quando um pólipo não tratado e de crescimento agressivo causar erosão orbital ou da base do crânio. A sinusite fúngica alérgica frequentemente é tratada com uma combinação de cirurgia, corticosteroides e, às vezes, imunoterapia.

## Epistaxe

Para um paciente com epistaxe, é fundamental determinar a gravidade da perda de sangue. O sangramento persistente pode resultar de varfarina, agentes antiplaquetários ou qualquer plaqueta subjacente (Capítulos 163 e 164) ou deficiência de coagulação (Capítulo 165). O exame físico deve concentrar-se na inspeção do septo anterior, que é o ponto de origem mais frequente da epistaxe. Frequentemente, os vasos sanguíneos dilatados no septo caudal podem ser observados com a rinoscopia anterior (Figura 398.7 e e-Figura 398.2). A combinação de otite média unilateral, epistaxe, congestão nasal e massa cervical seria preocupante para o carcinoma nasofaríngeo. Os tumores raros que podem surgir com sangramento incluem angiofibromas nasofaríngeos juvenis em pacientes do sexo masculino.

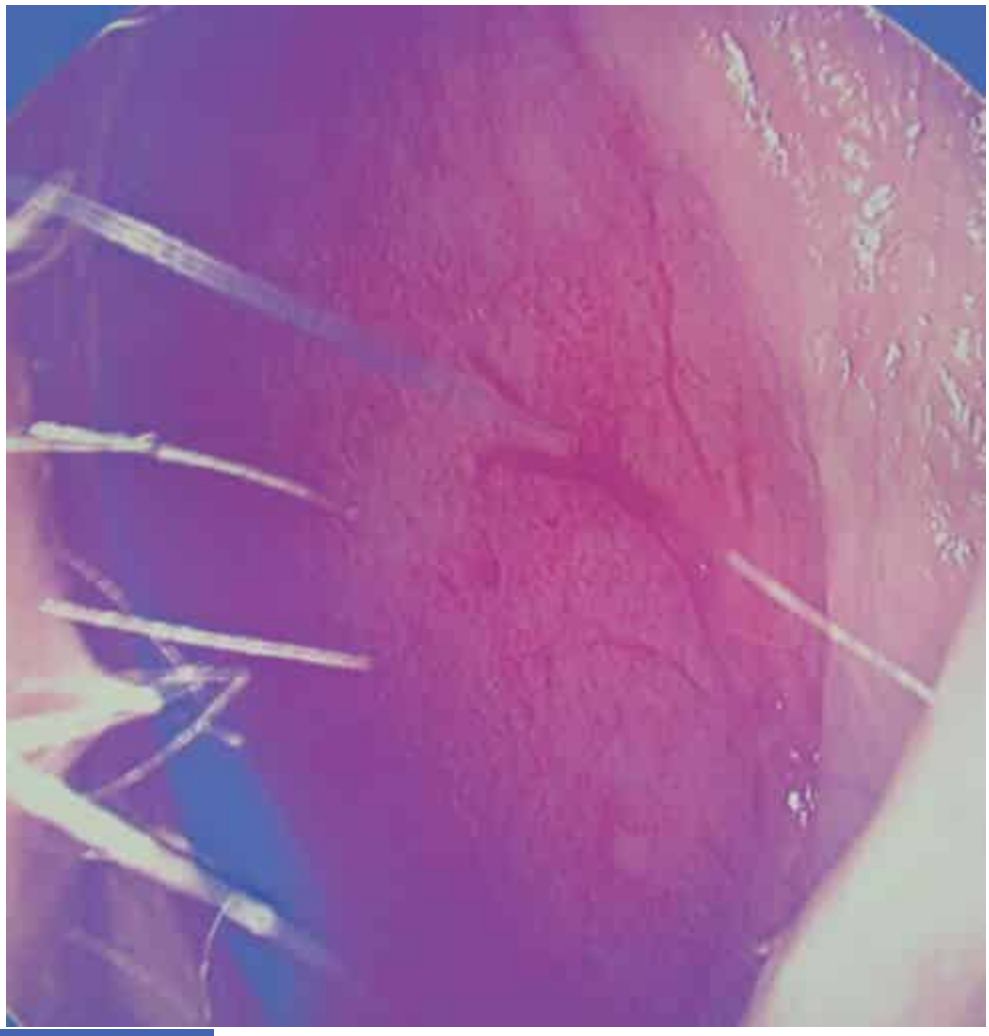

**E.FIGURA 398.2 Pólipo nasal claramente visível ao exame físico.**

A epistaxe pode ser tratada por pressão local, tamponamento (usando esponjas nasais, balões ou gaze impregnada com vaselina de 1,27 cm por 18 cm), umidificação e hidratação.[6] A hospitalização e a transfusão raramente são necessárias. Os medicamentos agressores devem ser reduzidos em dose ou descontinuados temporariamente, se possível.[7] Medicamentos vasoconstritores tópicos, como *spray* de oximetazolina, duas pulverizações em cada lado do nariz a cada 12 horas por 3 dias, podem ajudar a prevenir a epistaxe persistente. Agentes hemostáticos, como produtos combinados de Gelfoam®-trombina, também podem ser úteis no tratamento de epistaxe refratária ou epistaxe na presença de coagulopatia. No entanto, bevacizumabe tópico, estriol e ácido tranexâmico não são eficazes para

reduzir a frequência de epistaxe em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária. Ocasionalmente, *lasers* ou outros tipos de cautério são usados para melhorar o problema. Às vezes, a clipagem arterial cirúrgica ou oclusão arterial neurorradiológica intervencionista pode ser direcionada para uma área de sangramento específica.

## OTALGIA

### DEFINIÇÃO

Otalgia (Tabela 398.8) é o desconforto percebido por um paciente na área do osso temporal. Embora o desconforto muitas vezes possa ser localizado pelo paciente, às vezes a causa do desconforto pode na verdade estar distante do local onde a dor é sentida. Essa dor referida pode ser decorrente de problemas na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe.

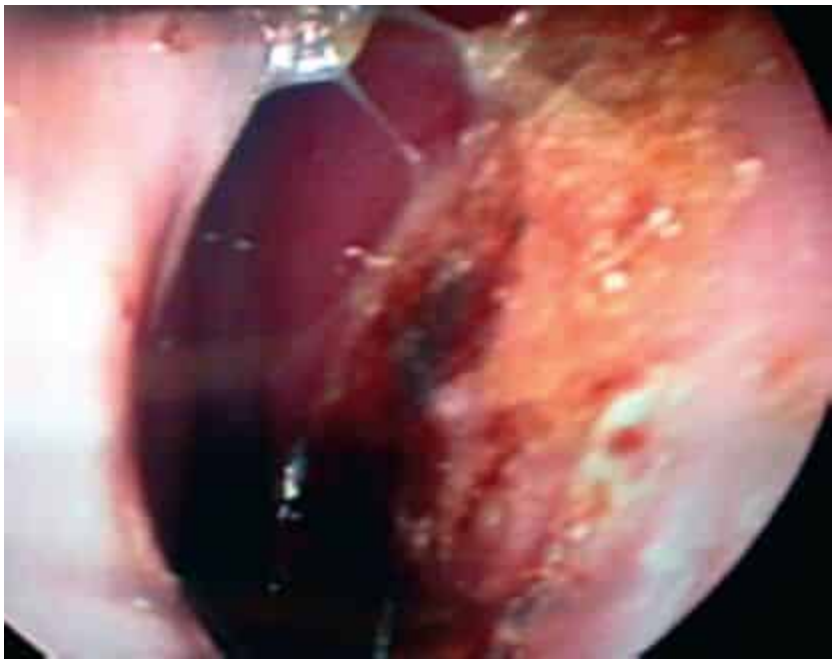

**FIGURA 398.7 Vasos nasais dilatados e crostas típicas de um paciente com epistaxe.**

| Tabela 398.8 | Causas de otalgia. |
|---|---|

| CAUSAS DE OTALGIA | ORELHA EXTERNA | ORELHA MÉDIA | VIAS RESPIRATÓRIAS E DIGESTÓRIAS SUPERIORES |
|---|---|---|---|
| Provável | Otite externa<br>Herpes-zóster ótico<br>Condrite<br>Corpo estranho | Otite média aguda<br>Perfuração aguda do tímpano<br>Barotraumatismo<br>Otite média crônica com complicação iminente | Tonsilite<br>Abscesso de tonsila<br>Abscesso profundo do pescoço<br>Tumor (especialmente na base da língua, na tonsila, na hipofaringe, na laringe, na nasofaringe) |
| Improvável | Otite externa maligna<br>Tumor | Tumor | |

## BIOPATOLOGIA

A orelha é bem suprida de nervos sensoriais e posicionada na lateral do crânio. A orelha é dividida em orelha externa, ou pavilhão auricular, e canal auditivo; orelha média, que engloba a membrana timpânica e os ossículos (Figura 398.8); e orelha interna, que consiste na cóclea e nos canais vestibulares, como o utrículo e o sáculo. Em geral, a otalgia é causada por problemas na orelha externa ou média. O nervo trigêmeo inerva o quadrante anterossuperior do pavilhão auricular, enquanto os nervos cutâneos

cervicais C2 e C3 inervam o restante da maior parte da orelha externa. No entanto, há contribuições do 9º e 10º nervos no canal auditivo e até mesmo um pequeno retalho de inervação sensorial pelo 7º nervo no canal auditivo posterior superior. É a sobreposição na distribuição dos 9º e 10º nervos cranianos que estabelece a base anatômica para a referida otalgia nas doenças da cavidade oral, orofaringe e laringe. Além disso, a otalgia pode ser causada por distúrbios da articulação mandibular temporal, que está localizada logo anterior ao meato acústico externo. Portanto, a otalgia pode ser causada por condições inflamatórias da pele da orelha externa, do meato acústico ou da orelha média, ou pode ser decorrente de processos mórbidos não relacionados à própria orelha.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com otalgia geralmente apresentam queixas relacionadas diretamente à própria orelha. Em casos de otite externa, eritema francamente óbvio e edema da pele do canal auditivo podem estar presentes. Mesmo a manipulação física minúscula da orelha pode ser dolorosa. Na condrite do pavilhão auricular, que pode estar relacionada a distúrbios reumatológicos, infecção ou traumatismo, todo o pavilhão auricular pode estar inchado e dolorido (e-Figura 398.3). A perda auditiva que acompanha a otalgia pode indicar doença da orelha média, especialmente otite média. Os pacientes às vezes se queixam de otalgia após uma viagem aérea ou dirigindo de uma região montanhosa. Mudanças rápidas na pressão, como as encontradas no mergulho autônomo, podem indicar barotraumatismo (Capítulo 88), no qual a tuba auditiva é incapaz de compensar com rapidez suficiente as mudanças encontradas na pressão. A dor também pode ser um sintoma pós-traumático de lesão por percussão relativamente pequena, traumatismo cranioencefálico mais grave ou lesão por percussão relacionada a uma explosão. A dor relacionada à exposição ao ruído também pode indicar danos à orelha média ou mesmo à orelha interna. A dor maçante e profunda na área temporal acompanhada de dor retro-orbital pode ser decorrente da doença do ápice petroso, como apicite petrosa.

**E.FIGURA 398.3 Pavilhão auricular edemaciado em paciente com condrite.**

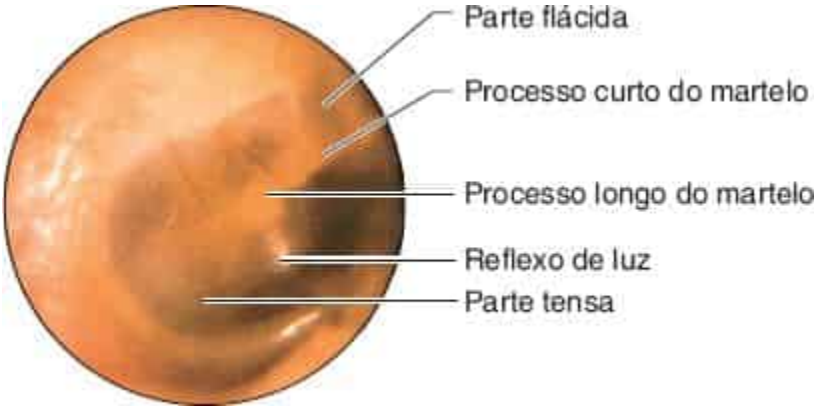


**FIGURA 398.8 Membrana timpânica normal. (De Dhillon RS, East CA, eds.** *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:2.)

## DIAGNÓSTICO

### Anamnese

Um paciente com otalgia deve ser solicitado a revelar a localização do desconforto, a duração dos sintomas e quaisquer atividades relacionadas com o início do quadro. Por exemplo, natação recente tornaria a otite externa mais provável, ao passo que uma infecção respiratória superior recente com perda auditiva sugeriria otite média. As perguntas devem abordar possível perda auditiva, vertigem, otorreia, rouquidão, alteração da voz, disfagia, odinofagia, dispneia, hemoptise, hematêmese e perda de peso. Uma história social com concentração específica no uso de tabaco e álcool deve ser obtida. Uma possível história familiar de carcinoma nasofaríngeo e nas vias respiratórias e digestórias superiores deve ser pesquisada. A história patológica pregressa pode revelar cirurgia de orelha ou garganta.

### Exame físico

É necessário um exame completo de cabeça e pescoço, incluindo avaliação geral para traumatismo e um exame oftalmológico básico. A orelha externa deve ser examinada primeiro. O meato acústico deve primeiro ser palpado e depois inspecionado. Um otoscópio com conexão de bulbo pneumático é fundamental para estabelecer se existe derrame na orelha média. A inspeção

da membrana timpânica deve ser realizada com anotações feitas sobre perviedade e perfuração, translucidez do tímpano, posição e definição do martelo e a mobilidade do tímpano com o canal auditivo vedado e um sopro de ar fornecido pelo bulbo pneumático (pneumotoscopia). As anormalidades podem ser causadas por infecção (Figura 398.9) ou barotraumatismo (Figura 398.10). O exame com um diapasão de 512 Hz deve ser realizado para determinar a lateralização do som (teste de Weber) e se a condução aérea é superior à condução óssea (teste de Rinne). A função do nervo facial deve ser avaliada (Capítulo 368) determinando se o paciente pode levantar as sobrancelhas, fechar os olhos, enrugar o nariz e franzir os lábios. A presença ou ausência de nistagmo deve ser registrada. A inspeção do nariz, cavidade oral, orofaringe e pescoço deve ser acompanhada pelo exame dos nervos cranianos (Capítulo 368). A palpação da língua e das amígdalas é especialmente importante se a otalgia for intensa e persistente. Um exame cuidadoso do pescoço deve ser realizado para procurar massas. As infecções da cavidade oral (Capítulo 397), como um abscesso periamigdaliano ou amigdalite grave, podem surgir como otalgia, e o exame físico deve revelar trismo, eritema, efeito expansivo e outros sinais comuns de faringite.

## Exames complementares

A audiometria pode avaliar a perda auditiva (Capítulo 400). O timpanograma mede a complacência do sistema da orelha média e é um método preciso para o diagnóstico de otite média. As culturas raramente são realizadas porque exigem timpanocentese, e as culturas da orelha externa podem revelar uma grande variedade de microrganismos que muitas vezes são tratados empiricamente com antibióticos. Se houver febre e derrame na orelha média e rigidez do pescoço for constatada no exame físico, a punção lombar raramente pode ser recomendada em decorrência da pequena chance de a otite média causar complicações no sistema nervoso central, como meningite.

**FIGURA 398.9 Aspecto otoscópico na otite média com derrame.** O manúbrio e o processo curto do martelo são realçados pela retração do tímpano. Há um aspecto ligeiramente amarelado do tímpano relacionado com o derrame na orelha média. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:7.)

**FIGURA 398.10 Sangue na orelha média (hemotímpano).** As causas incluem barotraumatismo otológico, otite média secretora e bulbo jugular alto. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:26.)

## Exames de imagem

Em geral, os exames de imagem são indicados se houver suspeita de complicações de otite média aguda ou crônica ou para procurar causas ocultas de otalgia nas vias respiratórias e digestórias superiores. Se houver suspeita de meningite, abscesso epidural ou subdural, abscesso cerebral ou trombose do seio sagital em um paciente, o exame de imagem com contraste é obrigatório. O exame de imagem também é útil para o planejamento cirúrgico em pacientes com otite média crônica ou (raramente) para avaliar a existência de tumores na orelha média ou externa.

## Diagnóstico diferencial

A otite externa, uma infecção da pele do meato acústico, frequentemente ocorre em razão da manipulação da orelha após nadar ou da tentativa de coçar um canal auditivo que apresenta prurido decorrente de irritação da pele. Os pacientes apresentam eritema da pele do meato acústico e dor extrema à manipulação do canal auditivo. Na existência de neuropatias cranianas concomitantes, especialmente em pacientes diabéticos ou imunocomprometidos, deve-se suspeitar de otite externa maligna com osteomielite. A inspeção da membrana timpânica pode revelar líquido compatível com otite média; o exame do diapasão deve comprovar a presença de perda auditiva condutiva. Vesículas na porção das conchas do pavilhão auricular, especialmente quando acompanhadas de paralisia do nervo facial, sugerem fortemente herpes-zóster ótico com síndrome de Ramsay Hunt (Capítulo 351). A perfuração do tímpano sugere otite média aguda ou crônica, perfuração traumática ou possivelmente colesteatoma (Capítulo 400) se a perfuração for no quadrante posterossuperior. Otorreia crônica com drenagem de longa data com dor profunda e maçante e perfuração da membrana timpânica sugerem complicação de otite média.

Se os achados no exame da orelha e dos nervos cranianos forem negativos, mas as queixas de otalgia do paciente forem persistentes, um esforço especial deve ser feito para visualizar as vias respiratórias e digestórias superiores, incluindo a nasofaringe, a cavidade oral, a orofaringe, a laringe e a hipofaringe, para certificar-se de que não exista infecção ou tumor nessas áreas difíceis de examinar. A nasofaringoscopia com fibra óptica flexível é um exame padrão nessas circunstâncias, e exames de imagem como a ressonância magnética (RM) com contraste também podem ser muito úteis.

## TRATAMENTO

A otite externa costuma ser tratada com aspiração de *debris* em consultório ao microscópio e aplicação de gotas otológicas de antibiótico (ciprofloxacino, tobramicina, neomicina, polimixina B), com ou sem hidrocortisona em várias combinações.[8] Frequentemente, um pequeno chumaço de tecido ou esponja é colocado no meato acústico para ajudar a manter a perviedade do

meato e possibilitar a aplicação fácil dos medicamentos (Figura 398.11).[9]

Para otite média, o tratamento com antibióticos orais é direcionado para a erradicação de *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* com amoxicilina ou eritromicina como para sinusite.[10] O benefício é notável para crianças de 2 anos ou menos com otite média bilateral e para crianças mais velhas com otite associada à otorreia, enquanto outros pacientes podem ser observados sem antibióticos. Em geral, os antibióticos fornecem desfechos um pouco melhores a curto prazo, mas à custa de ocorrência significativamente maior de diarreia e erupções cutâneas. Em pacientes com derrames na orelha média, o tratamento antimicrobiano consegue reduzir efetivamente a duração do derrame, mas não se sabe se melhora a audição.[A13] Curiosamente, a história natural da otite média aguda é a perfuração aguda do tímpano, que geralmente resulta em otorreia e alívio de dor. A maioria dos casos de derrames na orelha média desaparece espontaneamente em 3 meses, independentemente de serem tratados. A maioria das perfurações do tímpano causadas por traumatismo cicatrizam sem intervenção cirúrgica, mas se a perfuração do tímpano persistir por mais de cerca de 3 meses, o fechamento cirúrgico e o uso de timpanoplastia com ou sem mastoidectomia podem ser considerados. Perfurações com drenagem crônica, especialmente se localizadas no quadrante posterossuperior da membrana timpânica, podem pressagiar a presença de colesteatoma e podem exigir cirurgia timpanomastoide. O cerume, que pode causar redução da audição (Capítulo 400) ou otalgia, pode ser tratado com a remoção da cera e agentes ceruminolíticos de venda livre.[11]

Em pacientes com suspeita de herpes-zóster, o aciclovir pode ser iniciado com 800 mg VO, 5 vezes/dia durante 7 dias, com ou sem prednisona (Capítulo 351). As complicações intracranianas da otite média frequentemente precisam ser tratadas cirurgicamente.

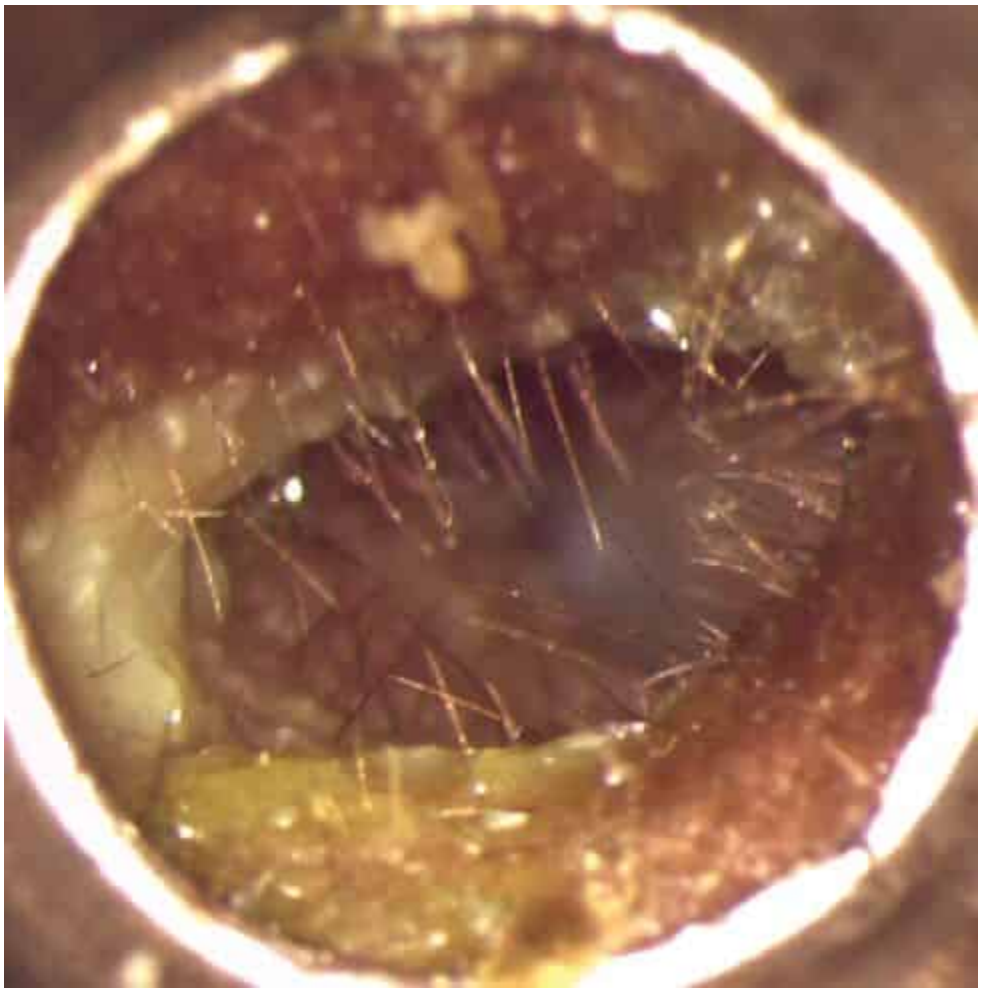

**FIGURA 398.11 Otite externa.** Otite externa na orelha esquerda de um paciente com a membrana timpânica visualizada no fundo. Existem exsudato e eritema. O meato acústico é bastante dolorido e uma gaze pode ser necessária para manter a desobstrução do meato acústico externo.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31:19-28.

A2. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD000247.

A3. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, et al. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:685-692.

A4. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996.

A5. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011995.

A6. Head K, Chong LY, Piromchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994.

A6b. Van Egmond MMHT, Rovers MM, Hannink G, et al. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:314-321.

A7. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1301-1309.

A8. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715-1725.

A9. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:615-625.

A10. Rudmik L, Soler ZM. Medical therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:926-939.

A11. Head K, Chong LY, Hopkins C, et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011992.

A12. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis

and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469-479.

A13. Tapiainen T, Kujala T, Renko M, et al. Effect of antimicrobial treatment of acute otitis media on the daily disappearance of middle ear effusion: a placebo-controlled trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168:635-641.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gluck O, Marom T, Shemesh S, et al. Adult acute rhinosinusitis guidelines worldwide: similarities and disparities. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:939-947.
2. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis update. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:41-54.
3. Wallace DV, Dykewicz MS, Oppenheimer J, et al. Pharmacologic treatment of seasonal allergic rhinitis: synopsis of guidance from the 2017 Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Intern Med*. 2017;167:876-881.
4. Libman H, Brockmeyer DM, Gold HS. Should we prescribe antibiotics to this patient with persistent upper respiratory symptoms?: grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2017;166:201-208.
5. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434.

5b. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N Engl J Med*. 2019;381:55-63.

6. Bequignon E, Verillaud B, Robard L, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line

treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017;134:185-189.
7. Beck R, Sorge M, Schneider A, et al. Current approaches to epistaxis treatment in primary and secondary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:12-22.
8. Heward E, Cullen M, Hobson J. Microbiology and antimicrobial susceptibility of otitis externa: a changing pattern of antimicrobial resistance. *J Laryngol Otol*. 2018;132:314-317.
9. Demir D, Yilmaz MS, Guven M, et al. Comparison of clinical outcomes of three different packing materials in the treatment of severe acute otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2018;1-6.
10. Schilder AG, Marom T, Bhutta MF, et al. Panel 7: otitis media: treatment and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:s88-s105.
11. Schwartz SR, Magit AE, Rosenfeld RM, et al. Clinical practice guideline (update): earwax (cerumen impaction). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:S1-S29.

**Um paciente sem outra doença sistêmica ou imunocomprometimento apresenta otite externa restrita ao meato acústico externo. Qual das seguintes intervenções seria recomendada?**

- A. O médico deve prescrever um antibiótico (quinolona) oral.
- B. O médico deve solicitar uma TC contrastada do osso temporal.
- C. O médico deve prescrever antibióticos tópicos.
- D. O médico deve solicitar parecer da neurocirurgia.

E. O médico deve recomendar medicação esteroide oral.

Concluir questão

**Um paciente apresenta epistaxe recorrente. Uma crosta no septo anterior é identificada no lado de maior sangramento. Não há sangramento ativo durante a consulta. O melhor curso de ação é qual das seguintes opções?**

A. O paciente deve ser internado no hospital para embolização intervencionista da artéria maxilar interna.

B. O paciente deve ser agendado eletivamente para uma angiotomografia computadorizada.

C. O paciente deve receber uma prescrição de betaloqueador.

D. O paciente deve ser questionado sobre o uso de ácido acetilsalicílico e ser solicitado a suspender o uso do mesmo.

E. Uma biopsia da medula óssea deve ser obtida.

Concluir questão

**Um paciente adulto descreve dor na orelha esquerda, mas sem perda auditiva, começando há 4 semanas e parcialmente controlada com analgésicos narcóticos. Ao**

**exame físico, não há evidências de otite externa ou otite média. Qual das seguintes opções é a melhor próxima etapa?**

A. Uma história de tabagismo deve ser obtida, um exame do pescoço deve ser realizado e o paciente deve ser encaminhado para exame endoscópico das vias respiratórias superiores.

B. Uma prova terapêutica com antibióticos orais deve ser prescrita para presumível otite média.

C. Uma prova terapêutica com antibióticos tópicos deve ser prescrita para otite externa presumida.

D. Uma ressonância magnética do cérebro e do osso temporal, com contraste, deve ser solicitada.

E. O paciente deve ser encaminhado para determinação da acuidade auditiva.

Concluir questão

**Um paciente apresenta pólipos nasais visíveis na rinoscopia anterior e também existe uma história pregressa de asma exacerbada pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides. Qual é a melhor recomendação de tratamento?**

A. O paciente deve ser agendado para cirurgia nasal.

B. O paciente deve ser agendado para TC dos seios da face.

C. O paciente deve receber uma prescrição de ciprofloxacino.

D. O paciente deve ser agendado para um teste de cloreto no suor.

E. O paciente deve receber prednisona oral com redução gradual da dose.

Concluir questão

**Um paciente apresenta-se em seu consultório com história de 4 dias de infecção das vias respiratórias superiores que impediu a ida para a escola. O médico deve executar qual das seguintes etapas?**

A. A anamnese sugere infecção crônica e o paciente deve receber antibióticos orais.

B. A anamnese sugere infecção aguda e o paciente deve receber antibióticos orais.

C. A anamnese é compatível com infecção viral das vias respiratórias superiores e tratamento sintomático deve ser recomendado.

D. O paciente deve receber uma prescrição de medicamento antifúngico tópico.

E. Nenhuma das anteriores.

Concluir questão

399

# OLFATO E PALADAR

ROBERT W. BALOH E JOANNA C. JEN

Milhões de pessoas sofrem de distúrbios do paladar e do olfato,[1] mas esses distúrbios são frequentemente negligenciados porque não são fatais e, ao contrário das anormalidades de visão e audição, não são considerados deficiências graves.

## DEFINIÇÃO

O receptor sensorial do paladar, o botão gustativo, é composto por 50 a 150 células organizadas para formar um órgão piriforme. A vida útil dessas células é de 10 a 14 dias, e elas são constantemente renovadas a partir das células epiteliais em divisão ao redor do botão. As papilas gustativas estão localizadas na língua, no palato mole, na faringe, na laringe, na epiglote, na úvula e no terço superior do esôfago. As papilas gustativas localizadas nos dois terços anteriores da língua e no palato são inervadas pelo ramo da corda do tímpano do NC VII. O nono nervo craniano (NC IX) supre o terço posterior da língua. O NC IX e o NC X suprem as papilas gustativas na faringe e laringe. Sinais aferentes das papilas gustativas projetam-se para o núcleo do trato solitário no bulbo e, em seguida, por meio de uma série de retransmissores para o tálamo e córtex cerebral somatossensorial pós-central (ipsilateral primário). As terminações nervosas livres do nervo trigêmeo (NC V) são encontradas na língua e na cavidade oral, e as lesões envolvendo essas vias também podem alterar a percepção do paladar.

Os receptores olfatórios localizam-se em uma área de epitélio pigmentado especializado do tamanho aproximado de uma moeda de um centavo que se arqueia ao longo da face superior de cada lado da mucosa nasal. Células sensoriais bipolares especializadas nessa região empurram

pelos receptores curtos para a mucosa sobrejacente para detectar moléculas aromáticas à medida que elas se dissolvem. Como as papilas gustativas, a porção receptora especializada do neurônio bipolar passa por renovação contínua, com a renovação ocorrendo aproximadamente a cada 30 dias. Os delicados axônios dos neurônios bipolares atravessam pequenos orifícios na lâmina cribriforme do osso etmoide formando conexões no bulbo olfatório sobreposto na superfície ventral do lobo frontal. A partir daí, neurônios de segunda e de terceira ordens projetam-se direta e indiretamente para o córtex pré-piriforme e partes do complexo amigdaloide de ambos os lados do cérebro, que representa o córtex olfatório primário.

## BIOPATOLOGIA

Os distúrbios do paladar interferem na digestão porque os estimulantes do paladar alteram os fluxos salivar e pancreático, as contrações gástricas e a motilidade intestinal. O olfato também contribui para a antecipação e ingestão de alimentos porque muito do que é saboreado é derivado da estimulação olfatória durante a ingestão e a mastigação. A incapacidade de detectar gostos e odores nocivos pode resultar em intoxicação por alimentos ou gases, principalmente em idosos. Em casos extremos, os distúrbios quimiossensoriais podem levar a um estresse avassalador, anorexia e depressão. Os genes que codificam proteínas quimiorreceptoras pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G, que representa até 1% dos genomas de mamíferos. A diversidade de sequência nesses genes codifica motivos estruturais únicos que se ligam a diferentes ligantes sinalizando diferentes odores e sabores. Células receptoras de sabor distintas e dedicadas expressam receptores únicos para detectar cada um dos cinco sabores básicos: doce (detectado pelos heterodímeros T1R1 e T1R3), umami (detectado pelos heterodímeros T1R2 e T1R3), amargo (detectado por cerca de 30 T2Rs), ácido (detectado por PKD2L1, com carbonatação de detecção de anidrase carbônica IV ligada à membrana) e salgado (canal de sódio epitelial). As células receptoras gustativas transformam e transmitem informações aos aferentes primários por meio de vários nervos cranianos (NC VII, IX e X) que se projetam para o núcleo do trato solitário no tronco encefálico, com retransmissão no tálamo e, em seguida, para o córtex primário (Figura 399.1).

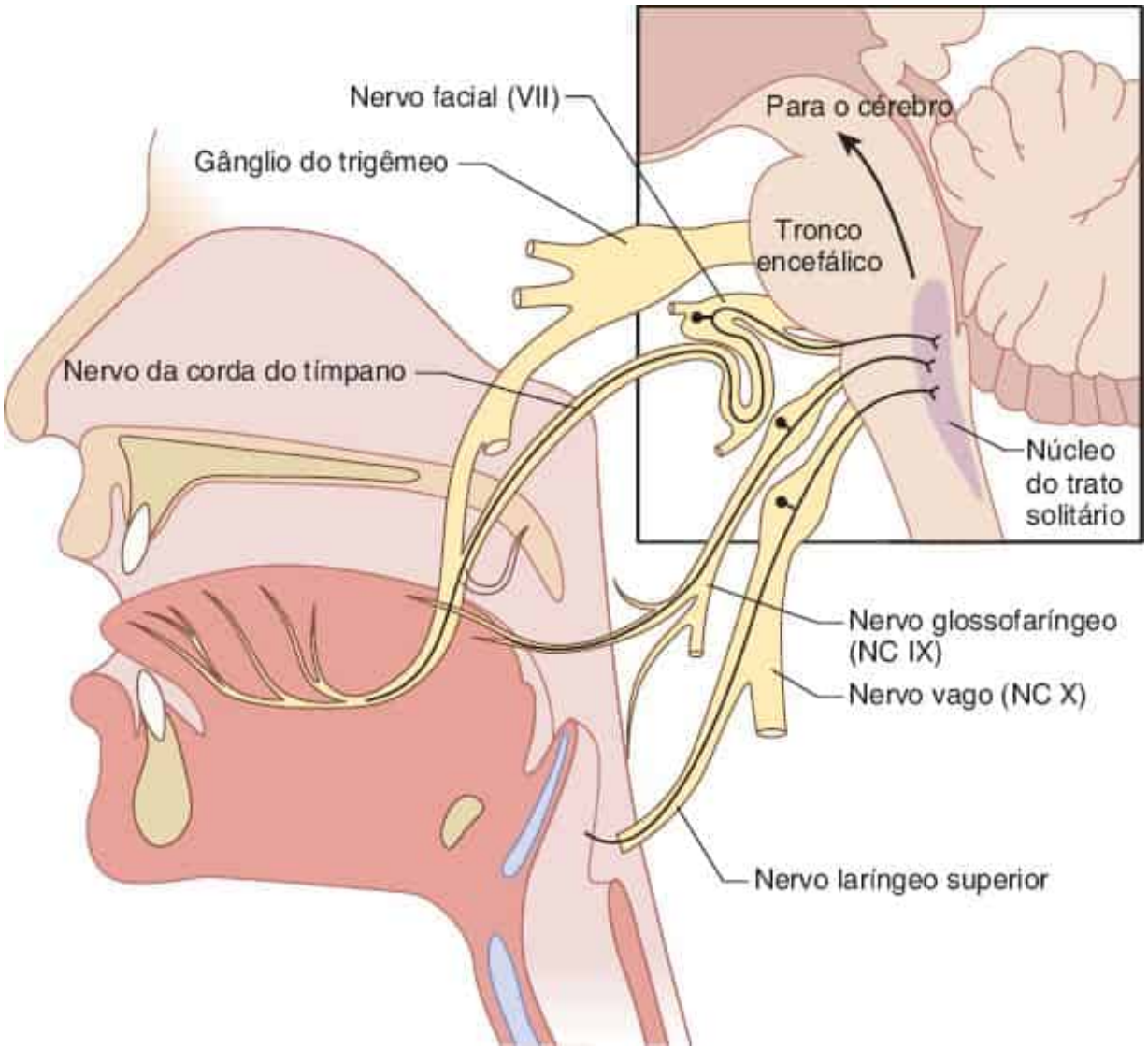


**FIGURA 399.1 Anatomia das vias gustativas periféricas.** As informações do sabor são transmitidas da boca e da faringe por vários nervos cranianos que se projetam para o núcleo do trato solitário no tronco encefálico, com retransmissão no tálamo antes de chegar ao córtex. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Reproduzida de Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician.* 2000;61:427-436, 438.)

Os distúrbios do paladar e do olfato podem ser divididos em categorias locais, sistêmicas e neurológicas (Tabela 399.1). As papilas gustativas e a porção receptora especializada das células olfatórias bipolares estão

constantemente sendo renovadas, e o processo de renovação pode ser afetado por estados nutricionais, metabólicos e hormonais, bem como por radiação terapêutica, fármacos/substâncias e idade. Por exemplo, com a interrupção da mitose por agentes antiproliferativos, o retorno da função gustativa normal leva no mínimo 10 dias, enquanto o retorno da função olfatória normal leva mais de 30 dias. Os diuréticos podem bloquear os canais iônicos apicais em uma papila gustativa, e os medicamentos antifúngicos inibem as enzimas dependentes do citocromo P-450 no nível dos receptores.[2] Inúmeras doenças locais, como resfriados e alergias, sinusite crônica e polipose nasal, podem influenciar o sentido do olfato, restringindo a permeabilidade das vias respiratórias. Golpes acidentais na cabeça podem seccionar os delicados axônios dos neurônios olfatórios bipolares e resultar em perda do olfato. Lesões do quinto, sétimo (corda do tímpano) e nono nervos podem levar a uma sensação gustativa desordenada. Os distúrbios olfatórios e gustativos podem ser importantes sinais diagnósticos de lesões neurológicas focais (p. ex., tumores do lobo frontal). Alucinações de olfato e paladar ocorrem em pessoas com lesões epileptogênicas que acometem o lobo temporal mesial e a região insular, respectivamente. Finalmente, distúrbios olfatórios e alucinações ocorrem em vários transtornos psiquiátricos (sobretudo depressão e esquizofrenia).

| **Tabela 399.1** | Causas comuns de perda de paladar e olfato. | |
|---|---|---|
| | **PALADAR** | **OLFATO** |
| Locais | Radioterapia, infecções orais, dentaduras, procedimentos odontológicos | Rinite alérgica, sinusite, polipose nasal, infecção nas vias respiratórias superiores |
| Sistêmicas | Câncer, insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência nutricional (vitamina | Insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência nutricional (vitamina $B_{12}$), |

| | | |
|---|---|---|
| | $B_3$, zinco), síndrome de Cushing, hipotireoidismo, diabetes melito, infecção (viral), medicamentos (antirreumáticos e antiproliferativos, por exemplo, corticosteroides, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexato) | síndrome de Cushing, hipotireoidismo, diabetes melito, infecção (hepatite viral, gripe), medicamentos (*sprays* nasais, anti-histamínicos, descongestionantes, antibióticos e medicamentos antirreumáticos e antiproliferativos que afetam o paladar) |
| Neurológicas | Paralisia de Bell, disautonomia familiar, esclerose múltipla | Traumatismo cranioencefálico, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, tumor do lobo frontal |

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Anosmia ou diminuição do olfato ocorre em 3 a 20% da população.[3] As causas mais frequentemente encontradas para a anosmia são doenças obstrutivas locais, infecções virais, lesões cranianas (Capítulo 371) e envelhecimento normal (Capítulo 22). Os pacientes podem perder o olfato não apenas em razão de alergias crônicas e sinusite[4] (Capítulo 398), mas também em virtude dos *sprays* e gotas nasais usados para tratar essas doenças.

As causas mais comuns de perda do paladar são infecções virais e ingestão de fármacos, sobretudo antirreumáticos e antiproliferativos (Tabela 399.1). Muitos dos distúrbios sistêmicos listados na Tabela 399.1

provavelmente exercem seus efeitos diminuindo a taxa de renovação dos receptores sensoriais na língua e no epitélio olfatório. Na gravidez (Capítulo 226), o paladar costuma ser alterado, talvez porque as papilas gustativas expressem receptores para hormônios que são alterados durante a gravidez.[5]

Os distúrbios de olfato e paladar em pacientes desnutridos podem ser causados por deficiências específicas de vitaminas e minerais, como o zinco. Doenças virais, como gripe (Capítulo 340), hepatite viral (Capítulo 139) e rinite alérgica, são as causas mais comuns de perda do paladar e do olfato. Distúrbios neurológicos multifocais, como esclerose múltipla (Capítulo 383) e traumatismo cranioencefálico (Capítulo 371), podem afetar as vias olfatórias e gustativas centrais em vários níveis; como resultado, anormalidades no paladar e no olfato são comuns nesses pacientes. A perda do olfato está sendo cada vez mais reconhecida na quinta década de vida[6] e especialmente em pacientes com depressão[7] e nos estágios iniciais de muitos distúrbios neurodegenerativos, como doença de Parkinson, doença do neurônio motor, doença de Huntington, doença de Alzheimer[8] e até mesmo comprometimento cognitivo leve.[9] Uma lesão irritativa decorrente de um processo neoplásico,[10] inflamatório ou desmielinizante pode provocar distúrbio persistente em vez de perda do paladar.

## DIAGNÓSTICO

O olfato pode ser testado de modo rudimentar à beira do leito com alguns odores facilmente reconhecidos, como café, chocolate e o aroma parecido com rosa do composto álcool feniletílico. Irritantes nasais devem ser evitados. Cada narina é testada separadamente para determinar se a condição é unilateral ou bilateral. A sensação gustativa é tipicamente testada com soluções fracas de açúcar, sal e ácido acético ou vinagre. O paciente precisa manter a língua para fora da cavidade oral e responder às perguntas acenando com a cabeça ou apontando nomes de sabores escritos em cartões. Os dois terços anteriores e o terço posterior da língua devem ser testados separadamente.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da disfunção olfatória secundária à doença nasal visa desobstruir as vias respiratórias enquanto preserva o epitélio olfatório (Capítulo 398). Esteroides intranasais para rinossinusite (Capítulo 398), antibióticos conforme necessário para sinusite e terapias para alergias sazonais são úteis em casos selecionados. Fármacos que acometem o paladar ou o olfato (Tabela 399.1) devem ser descontinuados para um teste. As terapias com vitaminas e sais minerais não têm benefícios comprovados.[A1] A identificação comprometida do odor, particularmente na faixa anósmica, está associada ao aumento da taxa de mortalidade em adultos mais velhos,[10b] mesmo após o controle de demência e comorbidades clínicas.

A1. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, et al. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD010470.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. DeVere R. Disorders of taste and smell. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:421-446.
2. Roper SD, Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:485-497.
3. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, et al. Anosmia—a clinical review. *Chem Senses*. 2017;42:513-523.
4. Kohli P, Naik AN, Harruff EE, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2017;127:309-320.

5. Choo E, Dando R. The impact of pregnancy on taste function. *Chem Senses*. 2017;42:279-286.
6. Zhang C, Wang X. Initiation of the age-related decline of odor identification in humans: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;40:45-50.
7. Hur K, Choi JS, Zheng M, et al. Association of alterations in smell and taste with depression in older adults. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3:94-99.
8. Kreisl WC, Jin P, Lee S, et al. Odor identification ability predicts PET amyloid status and memory decline in older adults. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:1759-1766.
9. Churnin I, Qazi J, Fermin CR, et al. Association between olfactory and gustatory dysfunction and cognition in older adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33:170-177.
10. Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:969-984.
10b. Liu B, Luo Z, Pinto JM, et al. Relationship between poor olfaction and mortality among community-dwelling older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170:673-681.

**Mulher de 53 anos em tratamento para câncer de mama metastático queixa-se de perda do paladar. Qual das alternativas a seguir tem menos probabilidade de explicar a perda do paladar?**

- A. Radioterapia.
- B. Má nutrição.
- C. Quimioterapia.

D. Idade.

E. Mudanças hormonais.

Concluir questão

**Mulher de 39 anos apresenta anosmia de instalação subaguda. Qual é a causa mais provável?**

A. Traumatismo cranioencefálico.

B. Infecção viral.

C. Deficiência de vitamina.

D. Esclerose múltipla.

E. Sinusite.

Concluir questão

**Um homem de 42 anos apresenta início subagudo de paralisia hemifacial e paladar doce persistente. Qual manifestação clínica não é compatível com paralisia de Bell (paralisia do NC VII)?**

A. Paralisia hemifacial.

B. Perda do paladar nos dois terços anteriores da língua.

C. Paladar doce persistente.

D. Paladar conservado no terço posterior da língua.

E. Xerostomia ou sialorreia com dificuldade para comer.

Concluir questão

**Qual é a base molecular que nos possibilita saborear a carbonatação em refrigerantes, vinhos espumantes e outras bebidas gaseificadas?**

A. Receptor de glutamato acoplado à proteína G para umami.

B. Anidrase carbônica IV expressa na superfície das células sensíveis ao ácido.

C. Heterodímeros TAS1R para doçura.

D. Proteínas TAS2R para sabor amargo.

E. Receptor do canal de sódio epitelial para sabor salgado.

Concluir questão

# AUDIÇÃO E EQUILÍBRIO

ROBERT W. BALOH E JOANNA C. JEN

## DISTÚRBIOS DO SISTEMA AUDITÓRIO

### DEFINIÇÃO

A orelha normal consegue detectar frequências de som que variam entre 20 e 20.000 Hz; a faixa superior diminui rapidamente com o avanço da idade. A orelha é mais sensível entre 500 e 4.000 Hz, que corresponde aproximadamente à faixa de frequência mais importante para a compreensão da fala. O nível de audição nessa faixa tem várias implicações práticas em termos do grau de deficiência e do potencial de correção útil com amplificação. Um nível de audição de 30 a 40 dB na faixa de fala comprometeria a conversa normal, enquanto um nível de audição de 80 dB tornaria a comunicação auditiva diária quase impossível (a definição social de surdez).

### EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 5% da população mundial sofrem de perda auditiva incapacitante (definida pela Organização Mundial da Saúde como maior que 40 dB na orelha com melhor audição em adultos e maior que 30 dB na orelha com melhor audição em crianças). A prevalência de perda auditiva incapacitante é duas vezes maior nos países mais pobres do que nos países mais ricos. A prevalência aumenta a cada década de idade e é maior nos homens do que nas mulheres em todas as décadas de idade. Mesmo a perda auditiva subclínica está independentemente associada a declínio cognitivo acelerado,[1b] comprometimento cognitivo incidente e maior risco de lesão acidental[1] em idosos residentes na comunidade.

### BIOPATOLOGIA

## Localização das lesões nas vias auditivas

A *perda auditiva condutiva* resulta de lesões que envolvem a orelha externa ou média. É tipicamente caracterizada por perda de audição aproximadamente igual em todas as frequências e por discriminação de fala bem preservada quando o limiar de audição é excedido. Pacientes com perda auditiva condutiva podem ouvir a fala em um ambiente barulhento melhor do que em um ambiente silencioso, porque eles conseguem entender a fala em voz alta tão bem quanto qualquer pessoa.

A *perda auditiva neurossensorial* resulta de lesões da cóclea e/ou divisão auditiva do NC VIII (nervo vestibulococlear). Na perda auditiva neurossensorial, os níveis de audição para frequências diferentes de som são geralmente desiguais, resultando em audição melhor para tons de baixa frequência do que para tons de alta frequência. Pacientes com perda auditiva neurossensorial geralmente têm dificuldade em ouvir a fala que se mistura com o ruído de fundo e podem ficar incomodados com a fala alta. Três importantes manifestações de lesões neurossensoriais são diplacusia, recrutamento e diminuição do tônus. A diplacusia e o recrutamento são comuns nas lesões cocleares; a queda do tônus geralmente acompanha o envolvimento do NC VIII.

Os *distúrbios auditivos centrais* resultam de lesões das vias auditivas centrais. Pacientes com lesões centrais não apresentam, em geral, deficiência auditiva para tons puros e conseguem compreender a fala desde que seja inteligível em ambiente silencioso. Se a compreensão do ouvinte se torna mais difícil com a introdução de ruído de fundo ou mensagens concorrentes, o desempenho se deteriora mais acentuadamente em pacientes com lesões centrais do que em indivíduos normais.

# DIAGNÓSTICO

## Avaliação

### *Exame à beira do leito*

Um teste rápido para perda auditiva na faixa da fala é observar a resposta aos comandos falados em diferentes intensidades (sussurro, conversa, grito). Os testes com diapasão possibilitam uma avaliação aproximada do nível de audição para tons puros de frequência conhecida. O médico pode usar seu próprio nível de audição como padrão de referência. No teste de Rinne, a condução nervosa é comparada com a condução óssea segurando um diapasão (de preferência 512

Hz) contra o processo mastoide do osso temporal até que o som não possa mais ser ouvido. Em seguida, é colocado a 2,5 cm da orelha e, em indivíduos normais, pode ser ouvido por cerca de duas vezes mais tempo pelo ar do que pelos ossos. Se a condução óssea for melhor do que a condução aérea, a perda auditiva é condutiva, mas é preciso tomar cuidado para garantir que a condução óssea não seja ouvida na orelha normal. No teste de Weber, o diapasão é colocado na testa ou nos dentes superiores do paciente. Normalmente, esse som é referido para o centro da cabeça. Se for referido para o lado da perda auditiva, a perda auditiva é condutiva; se for referida para longe do lado da perda auditiva, então, a perda é neurossensorial.

## *Audiometria*

A *testagem de tons puros* é a base da maioria dos exames auditivos. Tons puros em frequências selecionadas são apresentados por meio de fones de ouvido (condução de ar) ou um vibrador pressionado contra a parte mastoide do osso temporal (condução óssea), e o nível mínimo que o indivíduo consegue ouvir (limiar) é determinado para cada frequência. Dois testes de fala são usados rotineiramente. O *limiar de recepção da fala* é a intensidade em que o paciente consegue repetir corretamente 50% das palavras apresentadas. O limiar de recepção de fala é um teste de sensibilidade auditiva para fala e deve refletir o nível de audição para tons puros na faixa de fala. O *teste de discriminação de fala* é uma medida da capacidade do paciente de compreender a fala quando é apresentada em um nível que é facilmente ouvido. Em pacientes com lesões do NC VIII, os escores de discriminação da fala podem ser substancialmente reduzidos, mesmo quando os limiares de tom puro forem normais ou quase normais; em comparação, em pacientes com lesões cocleares, a discriminação tende a ser proporcional à magnitude da perda auditiva.

As *respostas evocadas auditivas do tronco encefálico* podem ser registradas a partir de eletrodos no couro cabeludo em 0 a 10 ms (início), 10 a 50 ms (meio) e 50 a 500 ms (tardio) após um clique (um estímulo de alta frequência). Os potenciais iniciais refletem a atividade elétrica na cóclea, no NC VIII e no tronco encefálico; os últimos potenciais refletem a atividade cortical. A média computadorizada das respostas a 1.000 a 2.000 cliques separa o potencial evocado do ruído de fundo. As respostas evocadas precocemente podem ser usadas para estimar a magnitude da perda auditiva e para diferenciar entre lesões da cóclea, do NC VIII e do tronco encefálico.

## Diagnóstico diferencial

### *Perda auditiva condutiva*

A anamnese, o exame físico e a audiometria geralmente fornecem os principais recursos diferenciais para identificar as causas comuns de perda auditiva (Figura 400.1). Perda auditiva assimétrica em adultos geralmente é idiopática.[2]

A *otosclerose* comumente provoca perda auditiva condutiva progressiva ao imobilizar o estribo com novo crescimento ósseo na frente e abaixo da janela oval. A perda auditiva é tipicamente condutiva, embora em algumas pessoas a cóclea possa ser invadida por focos de osso otosclerótico, produzindo perda auditiva neurossensorial adicional. A otosclerose geralmente se estabiliza quando o nível de audição atinge 50 a 60 dB e raramente evolui para surdez.

A causa mais comum de perda auditiva condutiva reversível é *cerume impactado* no meato acústico externo. Essa condição benigna geralmente é notada pela primeira vez após o banho ou natação, quando uma gota d'água fecha a pequena passagem restante. A causa grave mais comum de perda auditiva condutiva é a inflamação da orelha média, *otite média*, seja infecciosa (supurativa; ver Figura 398.9) ou não infecciosa (serosa). A otite média crônica com perfuração da membrana timpânica pode resultar em invasão da orelha média e de outras áreas pneumatizadas do osso temporal por meio da queratinização do epitélio escamoso (*colesteatoma*). O colesteatoma pode provocar erosão dos ossículos da audição e do labirinto ósseo, resultando em perda auditiva mista condutiva e neurossensorial. O barotraumatismo na orelha média surge com otalgia e perda auditiva e pode estar associado ao derrame seroso ou hematotímpano (ver Figura 398.10). Outras causas de perda auditiva condutiva incluem traumatismo, malformações congênitas das partes externa e média da orelha e paragangliomas (glomo).

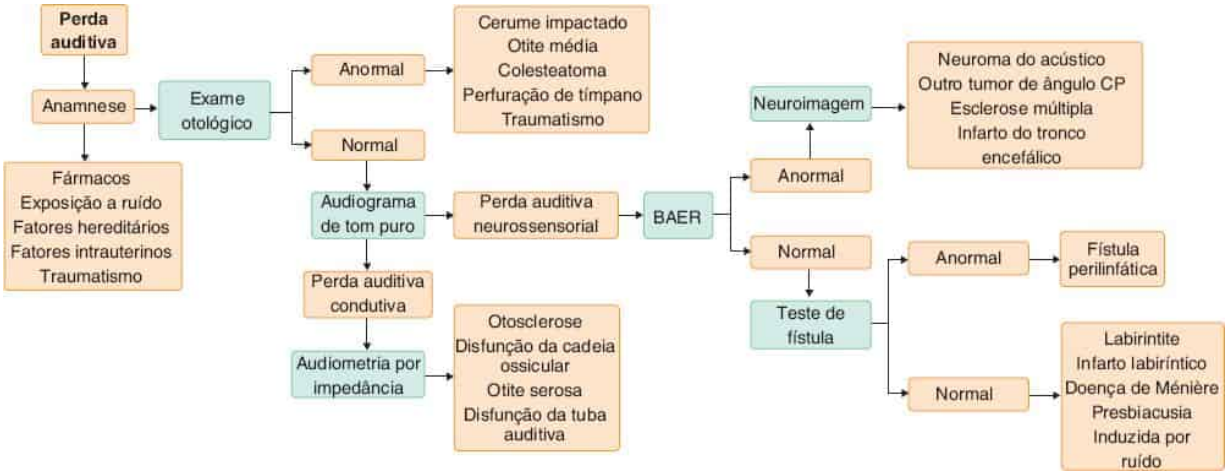


**FIGURA 400.1 Avaliação da perda auditiva. BAER = resposta evocada auditiva do tronco encefálico; CP = cerebelopontino.**

## *Perda auditiva neurossensorial*

### *Surdez hereditária[a]*

A surdez geneticamente determinada, geralmente decorrente de aplasia ou deterioração das células ciliadas, pode existir desde o nascimento ou pode se desenvolver na idade adulta. O diagnóstico de surdez hereditária baseia-se na descoberta de uma história familiar positiva. Mutações na conexina 26, um componente crucial das junções comunicantes na orelha interna, são responsáveis pela maioria dos casos de surdez hereditária recessiva. *Fatores intrauterinos* que resultam em perda auditiva congênita incluem infecção (especialmente rubéola); distúrbios tóxicos, metabólicos e endócrinos; e anoxia associada a incompatibilidade de Rh e partos difíceis.

### *Dano coclear*

A surdez unilateral aguda geralmente tem uma base coclear. *Infecções bacterianas ou virais do labirinto*, *traumatismo cranioencefálico* com fratura ou hemorragia na cóclea ou *oclusão vascular* de um ramo terminal da artéria cerebelar inferior anterior podem danificar extensamente a cóclea e o labirinto vestibular. Presume-se que a perda auditiva neurossensorial unilateral súbita isolada reflita infecção viral da cóclea e das terminações do nervo coclear. Esteroides em altas doses seguidos por redução rápida são recomendados (ver Tratamento).

A perda auditiva unilateral súbita frequentemente associada a vertigem e tinido pode resultar de uma *fístula perilinfática*. Essas fístulas podem ser

congênitas ou podem ocorrer após cirurgia do estribo ou traumatismo cranioencefálico (TCE).

### *Fármacos*

Fármacos causam deficiência auditiva bilateral aguda e subaguda. Salicilatos, furosemida e ácido etacrínico têm o potencial de provocar surdez transitória quando ingeridos em altas doses. Mais tóxicos para a cóclea são os antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina, canamicina, estreptomicina e neomicina). Esses agentes podem destruir as células ciliadas da cóclea em relação direta com suas concentrações séricas. Alguns agentes quimioterápicos antineoplásicos, sobretudo a cisplatina, causam ototoxicidade grave.

### *Doença de Ménière*

A surdez coclear recidivante subaguda ocorre com a *doença de Ménièr* e, uma condição associada a perda auditiva flutuante e tinido, episódios recorrentes de vertigem abrupta e frequentemente grave e sensação de plenitude ou pressão na orelha. Acredita-se que a hipertensão endolinfática recorrente (hidropisia) seja a causa dos episódios. No exame anatomopatológico, o saco endolinfático está dilatado e as células ciliadas tornam-se atróficas. A surdez resultante é sutil e reversível nos estágios iniciais, mas subsequentemente torna-se permanente e é caracterizada por diplacusia e recrutamento de intensidade. O distúrbio é geralmente unilateral, mas em cerca de 20 a 40% dos pacientes, acaba ocorrendo envolvimento bilateral.

### *Presbiacusia*

A perda auditiva gradual, progressiva e bilateral comumente associada ao avanço da idade é chamada de presbiacusia. A presbiacusia não é uma doença distinta, mas representa vários efeitos do envelhecimento no sistema auditivo. Pode incluir disfunção condutiva e central, embora o efeito mais consistente do envelhecimento seja nas células sensoriais e neurônios da cóclea. O audiograma típico da presbiacusia é uma perda auditiva simétrica de alta frequência que se inclina gradualmente para baixo com o aumento da frequência. O achado patológico mais consistente associado à presbiacusia é a degeneração das células sensoriais e fibras nervosas na base da cóclea.

### *Ruído*

O traumatismo recorrente da *perda auditiva induzida por ruído* acomete aproximadamente a mesma região da base da cóclea e também é comum, principalmente entre aqueles expostos a explosivos altos ou ruídos industriais. A música alta, estridente e moderna tornou-se um agressor recente. A perda quase sempre começa em 4.000 Hz e não afeta a discriminação do discurso até tarde dentro do processo da doença. Com apenas uma breve exposição a ruído alto (horas a dias), pode haver apenas mudança temporária de limiar, mas com a exposição contínua, começa a lesão permanente. A duração e a intensidade da exposição determinam o grau de lesão permanente, mas as estimativas sugerem que quase 25% dos adultos americanos tenham algum grau de dano ou perda auditiva induzida por ruído.[3]

### *Neuroma do acústico*

A perda auditiva unilateral progressiva, que surge insidiosamente, inicialmente nas altas frequências, e piora em graus quase imperceptíveis, é característica das neoplasias benignas do ângulo cerebelopontino, mais comumente *neuromas do acústico*. Em cerca de 10% dos casos, a perda auditiva pode ser aguda, aparentemente em razão de hemorragia no tumor ou compressão da vasculatura labiríntica. A ressonância magnética (RM) com contraste identifica de maneira confiável pequenos neuromas do acústico.

## *Perda auditiva central*

A perda auditiva central é unilateral apenas se resultar de dano aos núcleos cocleares pontinos em um lado do tronco encefálico em decorrência de condições como *infarto isquêmico* do tronco encefálico lateral (p. ex., oclusão da artéria cerebelar inferior anterior [Capítulo 379]), uma placa de *esclerose múltipla* (Capítulo 383) ou, raramente, invasão ou compressão da ponte lateral por uma *neoplasia* ou *hematoma* (Capítulos 180 e 371). A *degeneração* bilateral dos núcleos cocleares acompanha alguns dos raros distúrbios hereditários recessivos da infância. Como observado, a perda auditiva unilateral clinicamente importante nunca resulta de doença neurológica que surge rostral ao núcleo coclear. Embora a perda auditiva bilateral possa, em teoria, resultar da destruição bilateral das vias auditivas centrais, na prática isso é raro porque o envolvimento de estruturas vizinhas no tronco encefálico ou hemisfério em geral produziria uma incapacidade neurológica avassaladora.

# TRATAMENTO

Se um distúrbio subjacente ainda não destruiu o sistema auditivo e pode ser melhorado clínica ou cirurgicamente, a audição pode ser melhorada ou preservada.[4] A maioria dos pacientes com otosclerose responde à estapedectomia. O fechamento de uma fístula perilinfática melhora a audição. O tratamento antibiótico e descongestionante da otite média (Capítulo 398) deve prevenir a perda auditiva permanente.

Um curso breve de esteroides em altas doses é comumente prescrito para pacientes com surdez neurossensorial unilateral súbita idiopática, mas as evidências para apoiar essa abordagem são limitadas. O tratamento com corticosteroide intratimpânico (quatro doses de 40 mg/mℓ de metilprednisolona durante 2 semanas) não é inferior ao tratamento oral (60 mg/dia de prednisona oral seguidos por redução gradual de 5 dias) para perda auditiva neurossensorial súbita idiopática,[A1] e a combinação de terapia oral e intratimpânica pode ser melhor do que qualquer uma delas sozinha.[A2] Dieta hipossódica e diuréticos são efetivos em casos selecionados de doença de Ménière. A suplementação de ácido fólico parece reduzir a taxa de perda auditiva em idosos. As próteses auditivas amplificam o som, geralmente com a meta de tornar a fala inteligível. Pacientes com perda auditiva condutiva precisam de amplificação simples, mas aqueles com perda auditiva neurossensorial frequentemente precisam de amplificação seletiva de frequência para tornar as próteses auditivas úteis. Os implantes cocleares podem ajudar significativamente os pacientes de todas as idades com perda auditiva profunda se eles ainda tiverem algumas fibras do nervo coclear íntegras.[5] É necessário um intenso treinamento de reconhecimento de fala no período pós-operatório.

## PREVENÇÃO

A perda auditiva induzida por ruído pode ser evitada com o uso de tampões de ouvido e outras intervenções de redução de ruído.[A3] Evidências recentes também sugerem que o ebseleno (antioxidante sintético que imita e induz a glutationa peroxidase 1, na dose de 400 mg, 2 vezes/dia 2 dias antes e 2 dias após um teste de ruído) pode prevenir danos induzidos por ruído.[A4]

## Tinido

## DIAGNÓSTICO

Até 10% dos adultos norte-americanos se queixam de tinido. A avaliação das causas comuns de tinido (Figura 400.2) começa com uma anamnese cuidadosa para identificar fármacos agressores comuns.[6]

### Tinido objetivo

No tinido objetivo, o paciente ouve um som proveniente de fora do sistema auditivo, um som que geralmente pode ser auscultado pelo examinador com um estetoscópio. O tinido objetivo geralmente tem causas benignas, como ruído das articulações temporomandibulares (ATM), abertura das tubas auditivas ou contrações musculares repetitivas. Às vezes, em uma sala silenciosa, o paciente consegue escutar o fluxo pulsátil na artéria carótida ou um zumbido contínuo (*venous hum*) do fluxo sanguíneo normal na veia jugular. Este último pode ser obliterado pela compressão da veia jugular ou por rotação lateral extrema do pescoço. O tinido objetivo patológico ocorre quando os pacientes ouvem um fluxo turbulento em anomalias vasculares ou tumores (p. ex., glomo jugular).[b] O tinido objetivo também pode ser um sinal precoce de aumento da pressão intracraniana. Esse tinido, que provavelmente surge do fluxo turbulento em estruturas venosas comprimidas na base do cérebro, geralmente é obscurecido por outras anormalidades neurológicas.

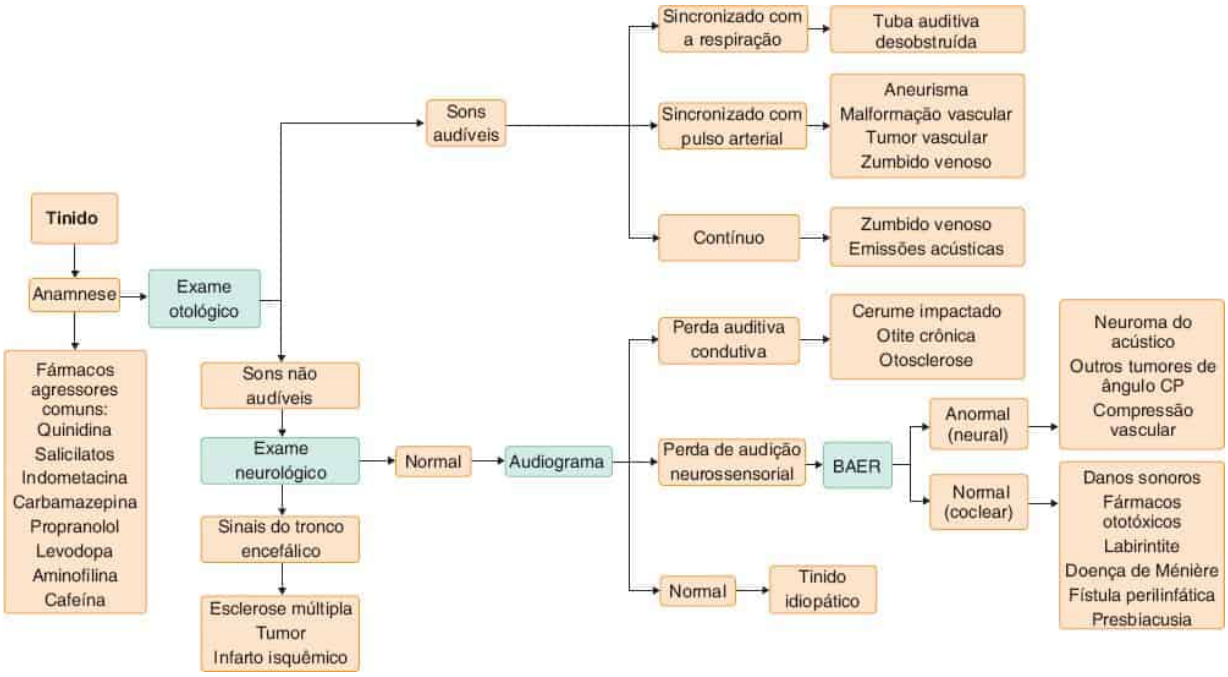


**FIGURA 400.2 Avaliação do tinido.** BAER = resposta evocada auditiva do tronco encefálico; CP = cerebelopontino.

## Tinido subjetivo

O tinido subjetivo pode surgir de locais em qualquer parte do sistema auditivo. Os sons relatados com mais frequência são toque metálico; zumbido; sopro; rugido; ou, com menos frequência, estrondos estridentes, estalos ou batimento não rítmico. O tinido percebido como um toque metálico fraco e moderadamente agudo pode ocorrer em quase qualquer pessoa que concentre a atenção em eventos auditivos em uma sala silenciosa. Tinido mais alto e sustentado acompanhado por evidências audiométricas de surdez ocorre em associação com perda auditiva condutiva e neurossensorial. O tinido na otosclerose tende a ser descrito como rugido ou sibilo ou rumorejante, e aquele associado à doença de Ménière geralmente produz sons que variam amplamente em intensidade com o tempo e em suas características, às vezes incluindo rugidos ou clangor. Tinido com lesões do nervo coclear tende a ser mais agudo e de caráter ressonante. Os testes audiométricos e de resposta evocada do tronco encefálico podem ajudar a distinguir entre lesões envolvendo o aparelho condutor, a cóclea e o nervo coclear. Tinido sem surdez observável aparece esporadicamente e por períodos variáveis de tempo em muitas pessoas, sem outras evidências de um processo patológico em andamento.

## TRATAMENTO

A maioria dos pacientes com zumbido pode ser ajudada por uma avaliação cuidadosa para excluir condições subjacentes graves e por tranquilização subsequente, quando apropriado.[7] Frequentemente, fatores exacerbantes, como ansiedade crônica e depressão, podem ser tratados. Nos pacientes com perda auditiva e tinido, uma prótese auditiva reduz o tinido porque a amplificação do som ambiente mascara efetivamente o tinido. Esse mecanismo provavelmente explica a observação frequente de que a remoção de cerume do meato acústico externo para melhorar a audição ambiente também melhora o tinido. Além disso, quando o cerume está aderido à membrana timpânica, o tinido pode resultar de efeitos mecânicos locais no sistema condutor. Para pacientes que consideram seu tinido mais intrusivo ao tentar dormir, sons gravados de mascaramento (p. ex., ruído branco, chuva, riacho da montanha) podem ser úteis. Um histórico cuidadoso de medicamentos deve ser obtido (ver Figura 400.2), e um período de teste sem fármacos deve ser considerado quando possível.

Nenhum medicamento é aprovado pela FDA para o tratamento do tinido nos EUA ou na Europa. Benzodiazepínicos (p. ex., diazepam, 2 a 5 mg a cada 8 horas) ou aminas tricíclicas (p. ex., amitriptilina, 25 a 75 mg na hora de dormir) podem proporcionar alívio sintomático temporário do tinido, mas terapia cognitivo-comportamental, que pode ser administrada pessoalmente ou via Internet, é uma abordagem a longo prazo mais eficaz que pode diminuir significativamente o tinido e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde.[A5,A6] Além disso, alguns pacientes apresentam graus variados de melhora espontânea.[8] Em pacientes com perda auditiva neurossensorial bilateral profunda concomitante, os implantes cocleares conseguem melhorar a audição e, frequentemente, diminuir o tinido.

# EQUILÍBRIO: SISTEMA VESTIBULAR

## BIOPATOLOGIA

### Anatomia e fisiologia do sistema vestibular

Os órgãos terminais vestibulares pareados ficam nos ossos temporais próximos à cóclea. Cada órgão consiste em três canais semicirculares que detectam a aceleração angular e duas estruturas otólitas, o utrículo e o sáculo, que detectam a aceleração linear (inclusive gravitacional). Como a cóclea, esses órgãos apresentam células ciliadas que atuam como transdutores de força, convertendo as forças associadas à aceleração da cabeça em impulsos nervosos aferentes. As células ciliadas dos três canais semicirculares, cada um orientado perpendicularmente aos outros, estão localizadas na crista, onde seus cílios estão embutidos em massa gelatinosa chamada *cúpula*. O movimento da cabeça faz com que a endolinfa flua em direção à cúpula ou na direção contrária a ela, dobrando os cílios e, dependendo da direção dos movimentos endolinfáticos, excitando ou inibindo os nervos aferentes na base das células ciliadas. As células ciliadas do utrículo e do sáculo estão localizadas em uma área chamada *mácula*. A mácula do utrículo encontra-se aproximadamente no plano do canal horizontal, e a mácula do sáculo está aproximadamente no plano do canal anterior. Os cílios das células ciliadas estão embutidos em uma membrana que contém cristais de carbonato de cálcio ou otólitos; a densidade dos otólitos é consideravelmente maior do que a da endolinfa. As acelerações lineares da cabeça combinam-se com a aceleração linear da gravidade para distorcer a membrana do otólito, dobrando, assim, os cílios das células ciliadas e modulando a atividade dos terminais nervosos aferentes na base das células ciliadas.

Os nervos vestibulares aferentes têm seus corpos celulares no gânglio de Scarpa. As fibras nervosas trafegam na porção vestibular do oitavo nervo craniano contígua à porção acústica. Fibras de diferentes órgãos receptores terminam em diferentes núcleos vestibulares na junção pontobulbar. Existem também conexões diretas com muitas porções do cerebelo, sendo a maior representação no lobo floculonodular, o chamado cerebelo vestibular.

# DIAGNÓSTICO

## Avaliação

### *Anamnese*

A maioria dos distúrbios vestibulares apresentados ao médico é episódica e, frequentemente, não há sinais ou sintomas quando o médico examina o paciente. A anamnese, portanto, pode se tornar fundamental para identificar a disfunção vestibular. A anamnese deve tentar distinguir a vertigem (a ilusão de movimento no espaço) de outros tipos de tontura (ver mais adiante).

Cerca de 12% dos pacientes com vertigem têm uma causa central e cerca de 88% têm problemas com o aparelho vestibular periférico. Em geral, a vertigem periférica é mais grave, tem maior probabilidade de estar associada à perda auditiva e ao tinido e, muitas vezes, leva a náuseas e vômitos. O nistagmo associado à vertigem periférica geralmente é inibido pela fixação visual. A vertigem central é, geralmente, menos grave do que a vertigem periférica e frequentemente está associada a outros sinais de doença do sistema nervoso central.[9] O nistagmo da vertigem central não é inibido pela fixação visual e frequentemente é proeminente quando a vertigem é leve ou ausente.

## Causas comuns de vertigem

### *Vertigem fisiológica*

A vertigem fisiológica inclui distúrbios comuns que ocorrem em pessoas saudáveis, como *cinetose, síndrome de adaptação ao espaço* e *vertigem de altura* (Figura 400.3). Nessas condições, a vertigem (definida como uma ilusão de movimento) é mínima, enquanto os sintomas autônomos predominam. Na vertigem de altura, os pacientes podem apresentar ansiedade aguda e reação de pânico. Indivíduos com cinetose e enjoo espacial tipicamente desenvolvem sudorese, náuseas, vômitos, aumento da salivação, bocejos e mal-estar generalizado. A motilidade gástrica é reduzida e a digestão prejudicada. Até a visão ou o cheiro da comida são angustiantes. A hiperventilação é um sinal comum e a hipocapnia resultante leva a alterações no volume sanguíneo, com acúmulo nas partes inferiores do corpo predispondo a hipotensão postural e síncope. Uma variante incomum da tontura induzida por movimento ocorre quando o indivíduo retorna às condições estacionárias após uma exposição prolongada ao movimento (*síndrome do mal de desembarque*). Tipicamente, os pacientes acometidos relatam que têm a sensação persistente de balanço de um barco muito depois de retornar ao solo firme. Raramente, a síndrome perdura por meses a anos após a exposição ao movimento e pode até ser incapacitante. A causa é desconhecida.

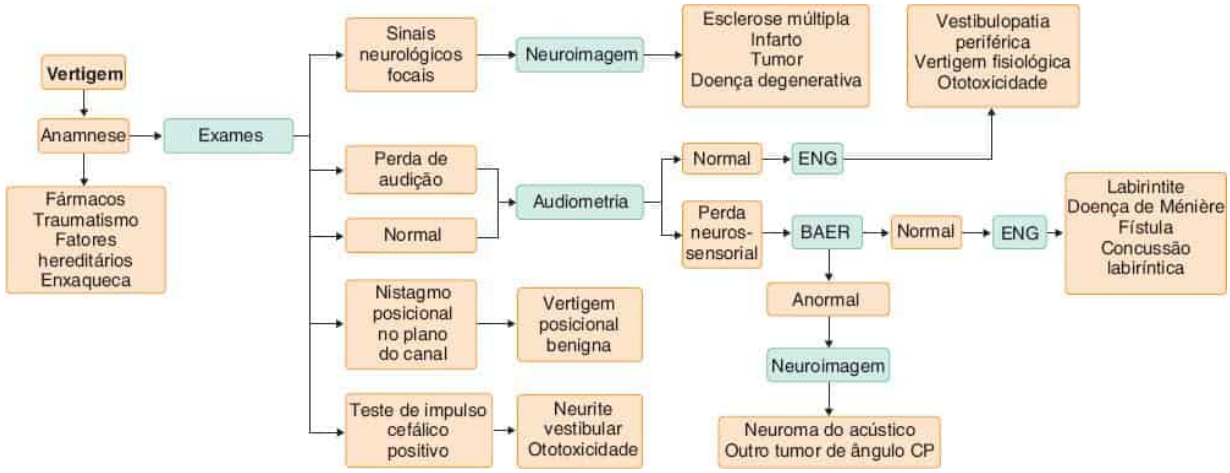


**FIGURA 400.3 Avaliação de vertigem.** BAER = resposta evocada auditiva do tronco encefálico; CP = cerebelopontino. ENG = eletronistagmografia.

A vertigem fisiológica pode muitas vezes ser suprimida pelo fornecimento de pistas sensoriais que ajudam a combinar os sinais provenientes de diferentes sistemas sensoriais. Assim, o enjoo do movimento, que é causado por uma incompatibilidade de sinais visuais e vestibulares, é exacerbado quando se senta em um espaço fechado ou lê (dando ao sistema visual a impressão de que o ambiente está estacionário). Pode ser melhorado olhando para o horizonte. A vertigem de altura, causada por uma incompatibilidade entre a sensação de oscilação normal do corpo e a falta de sua detecção visual, muitas vezes pode ser aliviada sentando-se ou fixando-se visualmente um objeto estacionário próximo.

## *Vertigem posicional paroxística benigna (canalitíase)*

A vertigem posicional paroxística benigna é, sem dúvida, a causa mais comum de vertigem.[10] Pacientes com essa condição desenvolvem breves episódios de vertigem (menos de 1 minuto) com mudança de posição, geralmente ao virar na cama, entrar e sair da cama, curvar-se e endireitar-se ou estender o pescoço para olhar para cima (a chamada vertigem da prateleira superior). A vertigem posicional paroxística benigna ocorre quando os resíduos do otólito inadvertidamente entram em um dos canais semicirculares. Pode ocorrer após traumatismo cranioencefálico ou infecção da orelha interna, porém mais comumente ocorre espontaneamente em pessoas idosas e particularmente em mulheres idosas com osteoporose. O diagnóstico baseia-se no achado de nistagmo posicional característico no plano do canal acometido (ver adiante). É

importante reconhecer essa síndrome porque, na maioria dos pacientes, ela pode ser curada por simples manobras à beira do leito (Figura 400.4). Se a história ou os achados forem atípicos, a doença deve ser diferenciada de outras causas de vertigem posicional que podem ocorrer com tumores ou infartos da fossa posterior.

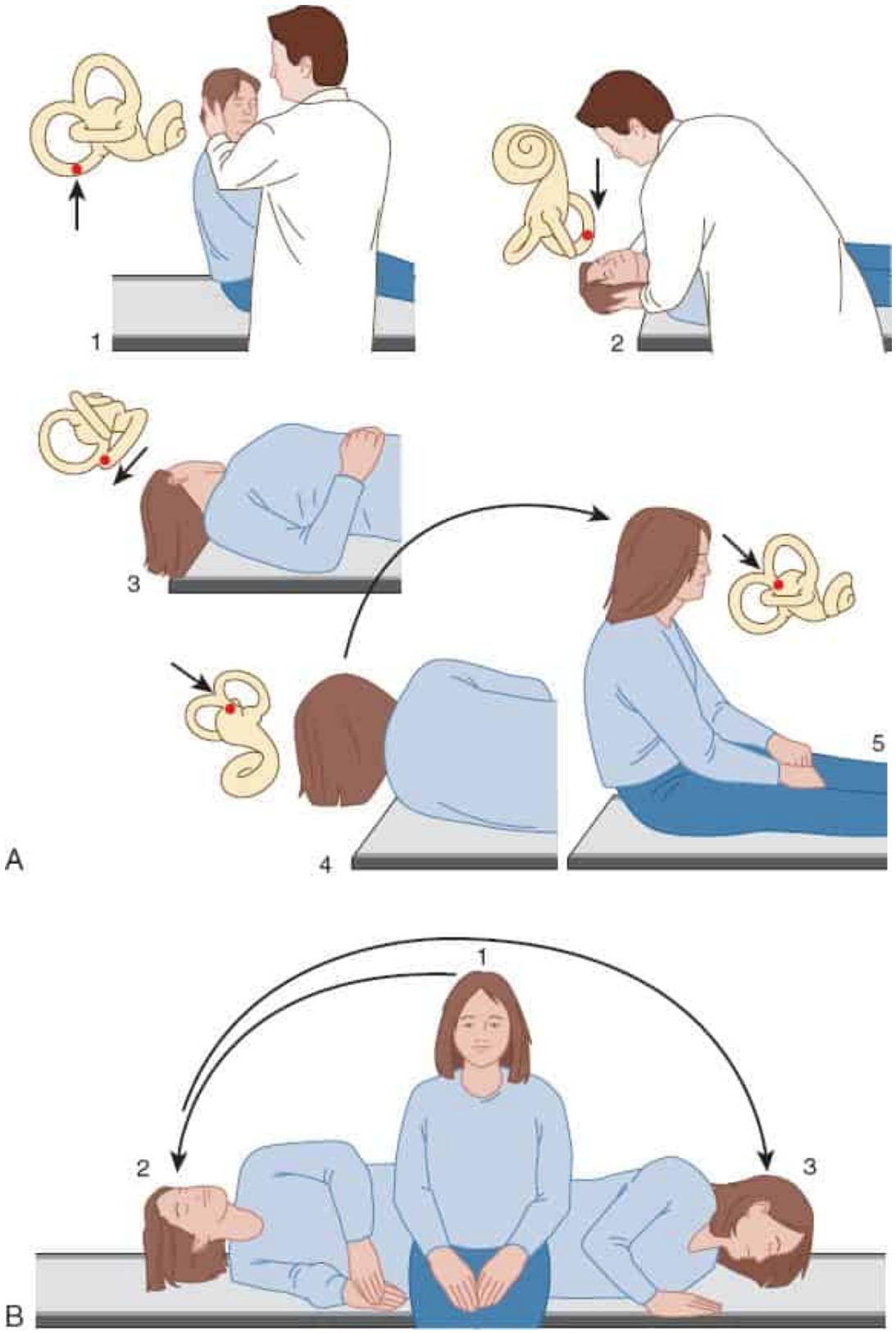
1
2
3
4
5
A
1
2
3
B

**FIGURA 400.4 Manobras modificadas de Epley (A) e Semont (B) para vertigem posicional benigna que acomete o canal semicircular posterior direito.** O procedimento deve ser revertido para tratar o canal semicircular posterior esquerdo. A sequência inteira deve ser repetida até que nenhum nistagmo seja desencadeado. (De Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo [an evidence-based review]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:2067-2074.)

## *Vestibulopatia periférica aguda (neurite vestibular)*

Uma das síndromes neurológicas clínicas mais comuns em qualquer idade é o início agudo de vertigem, náuseas e vômitos que dura vários dias e não está associado a sintomas auditivos ou neurológicos. Suspeita-se de uma origem viral, mas as tentativas de isolar um agente não tiveram sucesso, exceto por achados ocasionais de infecção por herpes-zóster. Estudos anatomopatológicos que mostram atrofia de um ou mais troncos nervosos vestibulares, com ou sem atrofia de seus órgãos dos sentidos associados, são evidências de uma localização do nervo vestibular e, provavelmente, causa viral para a maioria dos pacientes com essa síndrome. Os pacientes melhoram gradualmente durante 1 a 2 semanas, mas a tontura e o desequilíbrio residuais podem persistir por meses.

## *Doença de Ménière*

A doença de Ménière (ver anteriormente) é responsável por cerca de 10% de todos os pacientes com vertigem.[11] O diagnóstico é fundamentado na documentação de ataques episódicos graves acompanhados por níveis de audição flutuantes em testes audiométricos começando nas frequências baixas.

## *Enxaqueca*

Vertigem é um sintoma comum da enxaqueca (Capítulo 370). Pode ocorrer com cefaleias ou em episódios isolados separados e pode ser anterior ao início da cefaleia. A chamada vertigem paroxística benigna da infância costuma ser o primeiro sintoma da enxaqueca. O mecanismo da vertigem com a enxaqueca não é claro, mas os tipos de nistagmo periférico e central podem ocorrer com as crises. Alguns desenvolvem características típicas da doença de Ménière.

### *Vertigem pós-traumática*

Vertigem, perda auditiva e tinido costumam seguir-se a TCE (Capítulo 371) que não resulta em fratura do osso temporal, chamada de *concussão labiríntica*. Golpes na região occipital ou no processo mastoide do osso temporal apresentam particular probabilidade de provocar dano labiríntico. As fraturas transversais do osso temporal tipicamente atravessam o vestíbulo da orelha interna, rasgando o labirinto membranoso e lacerando os nervos vestibular e coclear. A perda completa da função vestibular e coclear é a sequela usual, sendo o nervo facial (NC VII) interrompido em aproximadamente 50% dos casos. O exame da orelha frequentemente revela hemotímpano (ver Figura 398.10), mas o sangramento da orelha raramente ocorre porque a membrana timpânica geralmente permanece íntegra. Conforme observado anteriormente, a *vertigem posicional paroxística benigna* também é uma sequela comum de TCE. As *fístulas* das janelas oval e redonda podem resultar de ruído muito alto (impactante), mergulho em águas profundas, esforço físico intenso ou TCE contuso sem fratura do crânio. Clinicamente, a ruptura leva ao início súbito de vertigem ou perda auditiva, ou ambos. A exploração cirúrgica da orelha média é justificada quando há uma relação clara entre o início da vertigem ou perda auditiva, ou ambos, e o início de esforço intenso, alteração barométrica, TCE ou ruído impactante.

### *Síndrome pós-concussão*

A chamada síndrome pós-concussão refere-se a uma vaga tontura (não vertigem) associada a ansiedade, dificuldade de concentração, cefaleia e fotofobia induzida por TCE que resulta em concussão (Capítulo 371). Ocasionalmente, sintomas semelhantes, mas menos pronunciados, estão associados a TCE leve considerado trivial na época. A causa não é conhecida, mas estudos em animais indicam que pequenas lesões cerebrais multifocais (petéquias) comumente ocorrem após lesão cerebral por concussão.

## Outras causas periféricas de vertigem

A vertigem pode estar associada à *otomastoidite bacteriana crônica*, seja pela invasão direta da orelha interna por bactérias ou pela erosão do labirinto por um colesteatoma. Estudos radiográficos do osso temporal identificam prontamente esses distúrbios. A *doença autoimune da orelha interna* tipicamente surge com vertigem episódica e níveis de audição flutuantes semelhantes à doença de Ménière; contudo, é mais fulminante quando há envolvimento bilateral precoce.

Pode ocorrer isoladamente ou com outras manifestações sistêmicas de doença autoimune. Cerca de dois terços dos pacientes apresentam anticorpos dirigidos contra a proteína de choque térmico 70. Os aminoglicosídeos estreptomicina e gentamicina são notavelmente seletivos para ototoxicidade vestibular. O paciente pode sofrer vertigem aguda se o efeito tóxico for assimétrico. Mais frequentemente, há perda simétrica progressiva da função vestibular levando ao desequilíbrio, mas não à vertigem. Infelizmente, muitos pacientes em tratamento com medicamentos ototóxicos ficam inicialmente acamados e somente desconhecem o comprometimento vestibular quando se recuperam de sua doença aguda e tentam andar. Eles então descobrem que não têm firmeza nos pés e que o ambiente tende a balançar na frente de seus olhos (*oscilopsia*). O diagnóstico pode ser feito à beira do leito com um teste de impulso cefálico (sacadas corretivas bilaterais; ver mais adiante). Os testes calóricos e rotacionais podem confirmar a perda vestibular. O melhor tratamento é a prevenção. Se o medicamento for interrompido precocemente durante o curso dos sintomas, o distúrbio pode se estabilizar ou melhorar.

## *Insuficiência vascular*

A insuficiência vertebrobasilar é uma causa comum de vertigem em pessoas idosas. Nem sempre se sabe se a vertigem se origina da isquemia do labirinto, do tronco encefálico ou de ambas as estruturas, porque o suprimento de sangue para o labirinto, o NC VIII e os núcleos vestibulares se originam da mesma fonte, a circulação vertebral basilar (Capítulo 378). A vertigem com *insuficiência vertebrobasilar* tem início abrupto, geralmente durando vários minutos, e frequentemente está associada a náuseas e vômitos. Os sintomas associados resultantes de isquemia no território remanescente fornecido pela circulação posterior incluem ilusões e alucinações visuais, episódios de queda e fraqueza, sensações viscerais, defeitos do campo visual, diplopia e cefaleia. Esses sintomas ocorrem em episódios em combinação com a vertigem ou isoladamente. A vertigem pode ser um sintoma inicial isolado de isquemia vertebrobasilar, mas episódios repetidos de vertigem sem outros sintomas devem sugerir outro diagnóstico. A insuficiência vertebrobasilar é geralmente causada por aterosclerose das artérias subclávia, vertebral e basilar. A RM do cérebro geralmente é normal porque a insuficiência vascular é transitória e a função retorna ao normal entre os episódios. A angiografia por ressonância magnética pode identificar doenças vasculares oclusivas que envolvem mais comumente a junção vertebrobasilar.

A vertigem é um sintoma comum com *infarto do tronco encefálico lateral* ou do *cerebelo* (Capítulo 379), ou ambos. O diagnóstico geralmente é claro, com base na história aguda típica e no padrão de sintomas associados e achados neurológicos. Ocasionalmente, o infarto cerebelar ou hemorragia surge com vertigem, vômitos e ataxia graves, sem sinais e sintomas do tronco encefálico associados que possam sugerir o diagnóstico errôneo de um distúrbio vestibular periférico agudo. O principal diferencial é o achado de sinais cerebelares claros (membros e ataxia da marcha); mudança de direção, nistagmo evocado pelo olhar; e um teste de impulso cefálico normal. Esses pacientes devem ser observados cuidadosamente por vários dias, porque podem desenvolver disfunção progressiva do tronco encefálico decorrente de compressão por um cerebelo inchado.

## *Tumores de ângulo cerebelopontino*

A maioria dos tumores que crescem no ângulo cerebelopontino (p. ex., *neuroma do acústico, meningioma, cisto epidérmico*) cresce lentamente, possibilitando ao sistema vestibular acomodar-se de maneira que eles provoquem apenas uma vaga sensação de desequilíbrio, em vez de vertigem aguda (Capítulo 180). Ocasionalmente, entretanto, a vertigem episódica ou vertigem posicional anuncia um sinal de um tumor do ângulo cerebelopontino. Em praticamente todos os pacientes, há perda auditiva retrococlear, mais bem identificada por meio de testes audiométricos. A RM com contraste é o estudo diagnóstico mais sensível para a identificação de tumor do ângulo cerebelopontino.

## *Outras causas centrais de vertigem*

A vertigem aguda pode ser o primeiro sintoma de *esclerose múltipla* (Capítulo 383), embora apenas uma pequena porcentagem de pacientes jovens com vertigem aguda desenvolva eventualmente esclerose múltipla. A vertigem na esclerose múltipla é geralmente transitória e, com frequência, associada a outros sinais neurológicos de doença do tronco encefálico, em particular, oftalmoplegia internuclear ou disfunção cerebelar. A vertigem também pode ser um sintoma de *encefalomielite parainfecciosa* ou, raramente, *polineurite craniana parainfecciosa*. Nesse caso, os sinais neurológicos associados estabelecem o diagnóstico. A *síndrome de Ramsay Hunt* (SRH, também conhecida como herpes-zóster ótico, é causada pela reativação do vírus varicela-zóster no gânglio geniculado do nervo facial) é caracterizada por vertigem e perda auditiva associadas à paralisia facial e, às vezes, otalgia. As lesões típicas do herpes-

zóster (Capítulo 351), que podem acompanhar o aparecimento de sinais neurológicos, são encontradas no meato acústico externo e no palato em alguns pacientes. Raramente o herpes-zóster é responsável pela vertigem na ausência da síndrome completamente desenvolvida. *Meningite granulomatosa* (Capítulo 384) ou *metástase leptomeníngea* e *vasculite* cerebral ou sistêmica (Capítulo 254) podem envolver o NC VIII (nervo vestibulococlear), provocando vertigem como sintoma inicial. Nesses distúrbios, a análise do líquido cerebrospinal geralmente sugere o diagnóstico (Capítulo 368). Pacientes que sofrem de *epilepsia do lobo temporal* (Capítulo 375) ocasionalmente apresentam vertigem sob a forma de aura. A vertigem na ausência de outros sinais ou sintomas neurológicos nunca é causada por epilepsia ou outras doenças dos hemisférios cerebrais.

## Exames à beira do leito

### *Hiperventilação*

Se o relato não for elucidador, manobras realizadas à beira do leito para promover o sintoma podem ajudar a fazer um diagnóstico biopatológico. A hiperventilação, que reduz a pressão arterial parcial do dióxido de carbono ($PaCO_2$) e diminui o fluxo sanguíneo cerebral, causa uma sensação de tontura associada à síncope. Pacientes com lesões compressivas do nervo vestibulococlear, como neuroma do acústico ou colesteatoma, ou com desmielinização da zona de entrada da raiz do nervo vestibular podem desenvolver vertigem e nistagmo após hiperventilação. Presumivelmente, as alterações metabólicas associadas à hiperventilação acionam o nervo parcialmente danificado para disparar de maneira inadequada.

### *Função vestibulospinal*

Os testes à beira do leito da função vestibulospinal são frequentemente insensíveis porque a maioria dos pacientes pode usar a visão e os sinais proprioceptivos para compensar qualquer perda vestibular. Pacientes com lesões vestibulares periféricas unilaterais agudas podem ultrapassar ou cair em direção ao lado da lesão, mas dentro de alguns dias, o equilíbrio volta ao normal. Pacientes com perda vestibular periférica bilateral têm mais dificuldade de compensação e geralmente apresentam algum desequilíbrio nos testes de Romberg e testes de marcha *tandem* (Capítulo 368), principalmente com os olhos fechados.

## *Testes de olho de boneca e impulso cefálico*

O reflexo vestíbulo-ocular pode ser testado à beira do leito com os testes de olho de boneca e de impulso cefálico. Em um ser humano alerta, girar a cabeça para frente e para trás no plano horizontal induz movimentos oculares horizontais compensatórios que dependem dos sistemas visual e vestibular. O teste do olho da boneca é um teste da função vestibular em um paciente comatoso (Capítulo 376) porque esses pacientes não podem gerar componentes rápidos de acompanhamento ou corretivos. Nesse cenário, os movimentos oculares compensatórios conjugados indicam vias vestíbulo-oculares de funcionamento normal. Como o reflexo vestíbulo-ocular tem uma faixa de frequência muito maior do que o sistema de perseguição suave, um teste qualitativo da função vestibular à beira do leito pode ser feito com o *teste de impulso cefálico*. É realizado segurando a cabeça do paciente e aplicando impulsos cefálicos rápidos, de pequena amplitude e alta aceleração, primeiro para um lado e depois para o outro. O paciente fixa-se no nariz do examinador e este observa os sacádicos corretivos, que são um sinal de fase lenta compensatória inadequada.

## *Teste calórico*

A prova calórica induz fluxo endolinfático no canal semicircular horizontal e nistagmo horizontal criando um gradiente de temperatura de um lado ao outro do canal. Com um estímulo calórico frio, a coluna de endolinfa mais próxima da orelha média cai em razão de sua densidade aumentada. Isso faz com que a cúpula se afaste do utrículo (fluxo ampulofugal) e produza nistagmo horizontal com a fase rápida direcionada para longe da orelha estimulada. Um estímulo quente produz o efeito oposto, causando fluxo da endolinfa ampulopetal e nistagmo direcionado para a orelha estimulada (um mnemônico em inglês é COWS, que significa frio oposto, quente igual – *cold opposite, warm same*). Em razão de sua disponibilidade, água gelada (aproximadamente 0°C) pode ser usada para teste calórico à beira do leito. Para trazer o canal horizontal para o plano vertical, o paciente deita-se em decúbito dorsal com a cabeça inclinada 30° para frente. A infusão de 1 a 3 mℓ de água gelada induz uma explosão de nistagmo que geralmente dura cerca de um minuto. A assimetria maior que 20% na duração do nistagmo sugere uma lesão do lado da resposta diminuída. A prova calórica com água gelada é uma forma útil de testar a integridade das vias oculomotoras em um paciente comatoso. Nesse caso, a água gelada induz apenas um lento desvio tônico em direção ao lado da estimulação.

### *Testes posicionais*

O exame de nistagmo vestibular patológico deve incluir uma pesquisa de nistagmo espontâneo e posicional (Tabela 396.4). Como o nistagmo vestibular secundário a lesões vestibulares periféricas é inibido com a fixação, o rendimento é aumentado ao prejudicar a fixação com lentes +30 (óculos de Frenzel) ou gravações de vídeo infravermelho. Dois tipos de teste posicional são tipicamente realizados: mover o paciente da posição sentada para a posição de cabeça para a direita e cabeça para a esquerda (teste de Dix-Hallpike) e virar a cabeça para a direita e para a esquerda enquanto o paciente está deitado em decúbito dorsal.[12] O nistagmo posicional induzido pode ser paroxístico ou persistente e pode estar na mesma direção em todas as posições ou mudar de direção em diferentes posições. A causa mais comum de nistagmo posicional são resíduos de otólitos nos canais semicirculares, flutuando livremente (paroxística) ou presos à cúpula (persistente). Esse tipo de nistagmo sempre ocorre no plano do canal acometido – torção vertical para os canais verticais e torção horizontal para o canal horizontal. Em contrapartida, o nistagmo posicional central frequentemente é vertical ou horizontal puro e não pode ser explicado pela estimulação de um único canal semicircular.

## Nistagmografia

A nistagmografia testa o controle oculomotor induzindo e registrando os movimentos oculares. Uma bateria de teste padrão inclui (1) testes de controle ocular visual (movimentos sacádicos, rastreio lento e nistagmo optocinético), (2) uma busca cuidadosa por nistagmo patológico com fixação e com os olhos abertos na escuridão, e (3) a medição de nistagmo vestibular por indução (calórico e rotacional). A nistagmografia pode ser útil para identificar uma lesão vestibular e localizá-la nas vias periférica e central.

## Avaliação de paciente “tonto”

A história é fundamental porque determina o tipo de tontura (Tabela 400.1), sintomas associados (neurológicos, audiológicos, cardíacos, psiquiátricos), fatores precipitantes (mudança de posição, traumatismo, estresse, ingestão de fármacos) e doença predisponente (infecção viral sistêmica, doença cardíaca, doença cerebrovascular).[13] A história fornece orientação tanto para o exame quanto para a avaliação diagnóstica. Quando sinais neurológicos focais são encontrados, a neuroimagem geralmente leva a um diagnóstico específico.

Quando a vertigem está presente sem sinais ou sintomas neurológicos focais, o impulso cefálico e o teste posicional são essenciais para localizar a lesão no labirinto ou oitavo nervo.[14] Audiometria e nistagmografia são úteis se a causa da vertigem não for clara após a história e o exame. Pacientes com tontura psicogênica (também chamada de tontura subjetiva crônica ou tontura perceptivo-postural persistente) devem ser identificados precocemente para que testes desnecessários não sejam realizados. Uma avaliação cardíaca detalhada (incluindo monitoramento de alça) frequentemente identifica a causa do quase desmaio episódico (Capítulos 45 e 56). Óculos de vídeo-oculografia em miniatura experimentais podem registrar nistagmo espontâneo e posicional durante um ataque vertiginoso e ajudar a distinguir entre vertigem posicional paroxística benigna, doença de Ménière e enxaquecas vestibulares.[14b]

**Tabela 400.1** Descrição, mecanismo e foco da investigação diagnóstica de tipos comuns de tontura.

| TIPO DE TONTURA | DESCRIÇÃO | MECANISMO | FOCO DA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA |
|---|---|---|---|
| Vertigem | Sensação que o ambiente se move, inclinação, sensação de “embriaguez” | Desequilíbrio na atividade vestibular tônica | Sistemas auditivo e vestibular |
| Quase desmaio | Tontura, natação | Diminuição do fluxo sanguíneo para todo o cérebro | Sistema circulatório |
| Psicogênico | Dissociado do corpo, girando por dentro (ambiente parado) | Integração central comprometida de sinais sensoriais | Avaliação psiquiátrica |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Desequilíbrio | Desequilibrado, instável nos pés | Perda da função vestibulospinal, proprioceptiva, cerebelar ou motora | Avaliação neurológica |

## TRATAMENTO

O tratamento da vertigem pode ser dividido em três categorias gerais: específico, sintomático e reabilitador. Quando possível, o tratamento deve ser direcionado ao distúrbio subjacente (Tabela 400.2). As terapias específicas incluem manobras de reposicionamento de partículas (as manobras de Epley e Semont; ver Figura 400.4) para vertigem posicional paroxística benigna.[A7] Para neurite vestibular, os esteroides (p. ex., metilprednisolona, 1 mg/kg/dia durante 5 dias, depois diminuídos durante os 15 dias seguintes) são efetivos, pelo menos a curto prazo, mas os agentes antivirais, não. Para a doença de Ménière, uma dieta hipossódica e diuréticos (p. ex., 25 mg de hidroclorotiazida e 50 mg de triantereno por dia) são efetivos em alguns casos. A metilprednisolona intratimpânica pode reduzir significativamente os ataques vertiginosos em pacientes com doença de Ménière unilateral refratária.[A8] Outra opção é a gentamicina intratimpânica, que também consegue reduzir significativamente a vertigem em pacientes com doença de Ménière unilateral refratária, mas sua ototoxicidade causará um defeito vestibular permanente. O bloqueio do ducto endolinfático é uma opção potencial para a doença de Ménière clinicamente refratária.[A9]

Em muitos casos, entretanto, o tratamento sintomático é combinado com terapia específica ou é o único tratamento disponível. Descobriu-se que muitas classes diferentes de fármacos têm propriedades antivertiginosas e, na maioria dos casos, o mecanismo de ação exato é incerto. Todos esses agentes exercem efeitos colaterais potencialmente desagradáveis, e a decisão sobre qual medicamento ou combinação usar é baseada em suas complicações conhecidas e na gravidade e duração da vertigem. Um episódio de vertigem intensa e prolongada é um dos sintomas mais angustiantes que um paciente pode experimentar. Os pacientes acometidos

preferem ficar imóveis com os olhos fechados em um quarto silencioso e escuro. Fármacos antivertiginosos, como dimenidrinato (25 mg) ou diazepam (5 mg), podem ser úteis. Supositórios de prometazina (25 mg) são úteis em pacientes com vômitos.

Em doenças vertiginosas mais crônicas, quando o paciente está tentando manter a atividade normal, medicamentos antivertiginosos menos sedativos, como meclizina (25 mg) ou escopolamina transdérmica (0,5 mg a cada 3 dias), podem fornecer alívio. O uso crônico desses fármacos deve ser evitado.

Os exercícios de reabilitação vestibular são elaborados para ajudar o paciente a compensar a perda permanente da função vestibular.[A10] À medida que o estágio agudo de náuseas e vômitos diminui, o paciente deve tentar focar os olhos e movê-los e segurá-los na direção que provoca mais tontura. Um exercício útil envolve olhar para um alvo visual enquanto oscila a cabeça de um lado para o outro ou para cima e para baixo, primeiro devagar e depois rápido. O paciente deve tentar ficar em pé e caminhar, primeiro em contato com a parede ou com um assistente, e fazer giros apoiados lentos. Conforme a melhora ocorre, os movimentos da cabeça devem ser adicionados enquanto a pessoa está em posição ortostática e deambulando.

**Tabela 400.2** Tratamento de síndromes de vertigem comuns.

| SÍNDROME | TRATAMENTO |
|---|---|
| **Vertigem posicional benigna** | |
| Variante do canal posterior | Manobra de Epley (ver Figura 400.4) |
| Variante do canal horizontal | Manobra de Lempert com o rosto voltado para o lado normal (lado com menos nistagmo), dormir com a orelha normal para baixo |
| **Neurite vestibular** | Metilprednisolona, 100 mg × 3 dias, redução gradual durante |

| | |
|---|---|
| | 22 dias (é preciso instituir nos primeiros 3 dias após o aparecimento do quadro) |
| **Doença de Ménière** | |
| Clínico | Dieta hipossódica (1 a 2 g de sal/dia) *e* hidroclorotiazida 25 a 50 mg/dia *ou* hidroclorotiazida 25 mg/dia mais triantereno 50 mg/dia |
| Cirúrgico | Gentamicina intratimpânica, secção do nervo vestibular |

## PROGNÓSTICO

A vertigem frequentemente regride, seja porque os pacientes se tornam verdadeiramente assintomáticos ou se ajustam a sintomas ocasionais. Entre os pacientes com diagnóstico de causa periférica de vertigem, o risco de lesão acidental em 30 dias é inferior a 0,2%, assim como o risco de acidente vascular encefálico (AVE) em 30 dias.[15]

A1. Qiang Q, Wu X, Yang T, et al. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2017;137:598-605.

A2. Han X, Yin X, Du X, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol*. 2017;38:487-495.

A3. Tikka C, Verbeek JH, Kateman E, et al. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD006396.

A4. Kil J, Lobarinas E, Spankovich C, et al. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;390:969-979.

A5. Zenner HP, Delb W, Kroner-Herwig B, et al. A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:2079-2091.

A6. Beukes EW, Andersson G, Allen PM, et al. Effectiveness of guided internet-based cognitive behavioral therapy vs face-to-face clinical care for treatment of tinnitus: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:1126-1133.

A7. Zhang X, Qian X, Lu L, et al. Effects of Semont maneuver on benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2017;137:63-70.

A8. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*. 2016;388:2753-2762.

A9. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, et al. Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Ménière's disease treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:122-129.

A10. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005397.

[a]N.R.T.: No Brasil, em 2010, a realização de rastreamento auditivo neonatal se tornou obrigatória em maternidades e hospitais com a promulgação da Lei nº 12.303.

Em 2019, o Comitê Misto de Audição Infantil (Joint Committee on Infant Hearing) publicou as novas diretrizes de rastreamento auditivo precoce e programas de intervenção para atualizar as diretrizes publicadas em 2007.

O "teste da orelhinha", também conhecido como Rastreamento Auditivo Neonatal ou emissões otoacústicas, é o primeiro exame que o recém-nascido deve fazer para avaliação da acuidade auditiva. Além de ser um procedimento rápido, indolor e que não tem contraindicação, é muito importante para descartarmos alterações auditivas que possam comprometer o desenvolvimento e, caso sejam identificadas, devem ser realizados os devidos encaminhamentos para que o tratamento seja iniciado precocemente.

Deve ser realizado após o nascimento, de preferência antes da alta hospitalar, e, no máximo, até o primeiro mês de vida; possibilita verificar, de maneira rápida, a integridade das células ciliadas externas, responsáveis pela captação primária e transmissão elétrica da informação sonora dentro do orelha interna (cóclea). Consiste na colocação de um fone no meato acústico do recém-nascido, que emitirá sons e captará o registro do funcionamento dessas células.

[b]N.R.T.: O glomo jugular é um paraganglioma (quemodectoma) neuroendócrino de crescimento lento que se origina no forame jugular e está localizado no osso temporal. Os paragangliomas são benignos e se originam de derivados da crista neural, conhecidos como paragânglios. Ver mais detalhes em https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809324/

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, et al. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. [Epub ahead of print.]

1. Lin HW, Mahboubi H, Bhattacharyya N. Self-reported hearing difficulty and risk of accidental injury in US adults, 2007 to 2015. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:413-417.

2. Usami SI, Kitoh R, Moteki H, et al. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(suppl 565):s2-s7.

3. Carroll YI, Eichwald J, Scinicariello F, et al. Vital signs: noise-induced hearing loss among adults—United States 2011-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:139-144.

4. Cunningham LL, Tucci DL. Hearing loss in adults. *N Engl J Med*. 2017;377:2465-2473.

5. Sladen DP, Peterson A, Schmitt M, et al. Health-related quality of life outcomes following adult cochlear implantation: a prospective cohort study. *Cochlear Implants Int*. 2017;18:130-135.
6. Walker DD, Cifu AS, Gluth MB. Tinnitus. *JAMA*. 2016;315:2221-2222.
7. Bauer CA. Tinnitus. *N Engl J Med*. 2018;378:1224-1231.
8. Phillips JS, McFerran DJ, Hall DA, et al. The natural history of subjective tinnitus in adults: a systematic review and meta-analysis of no-intervention periods in controlled trials. *Laryngoscope*. 2018;128:217-227.
9. Brandt T, Dieterich M. The dizzy patient: don't forget disorders of the central vestibular system. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:352-362.
10. Nuti D, Masini M, Mandala M. Benign paroxysmal positional vertigo and its variants. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:241-256.
11. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Menière's disease. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:257-277.
12. Omron R. Peripheral vertigo. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:11-28.
13. Fife TD. Dizziness in the outpatient care setting. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:359-395.
14. Whitman GT. Examination of the patient with dizziness or imbalance. *Med Clin North Am*. 2019;103:191-201.

14b. Young AS, Lechner C, Bradshaw AP, et al. Capturing acute vertigo: a vestibular event monitor. *Neurology*. 2019;92:e2743-e2753.

15. Atzema CL, Grewal K, Lu H, et al. Outcomes among patients discharged from the emergency department with a diagnosis of peripheral vertigo. *Ann Neurol*. 2016;79:32-41.

**Qual das alternativas a seguir não seria típica de perda auditiva condutiva?**

○ A. Melhora acentuada com amplificação.

- B. Capacidade de ouvir a fala em um local barulhento.
- C. Reconhecimento de voz relativamente mantido.
- D. Falar alto é irritante.
- E. Condução óssea maior do que a condução aérea.

Concluir questão

**Qual dos seguintes diagnósticos teria menos probabilidade de se manifestar com perda auditiva unilateral?**

- A. Neuroma do acústico.
- B. Doença de Ménière.
- C. Otosclerose.
- D. Glioma do tronco encefálico.
- E. Otite média.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir tem menor probabilidade de se manifestar com vertigem?**

- A. Neuroma do acústico.
- B. Doença de Ménière.

- C. Infarto bulbar lateral.
- D. Enxaqueca.
- E. Neurite vestibular.

Concluir questão

**Qual das seguintes alternativas seria um precipitante incomum para vertigem posicional paroxística benigna?**

- A. Virar na cama.
- B. Aula de ioga.
- C. Dirigir.
- D. Alcançar algo em uma prateleira alta.
- E. Trabalhar sob um automóvel.

Concluir questão

**Qual das alternativas a seguir provavelmente estaria associada a um resultado de teste de impulso cefálico positivo?**

- A. Doença de Ménière.
- B. Infarto medular lateral.
- C. Infarto cerebelar.

D. Ototoxicidade de gentamicina.

E. Otite média.

Concluir questão

# 401 DISTÚRBIOS DA FARINGE

PAUL W. FLINT

Quase todas as doenças sistêmicas e infecciosas resultam em manifestações de cabeça e pescoço; a maioria acomete as partes superiores dos sistemas respiratório e digestórios. As doenças que acometem as partes superiores dos sistemas respiratório e digestório incluem infecções (agudas e crônicas; viral, bacteriana e fúngica), doenças sistêmicas e neoplasias (Capítulo 181); algumas delas exigem atendimento urgente ou encaminhamento a um otorrinolaringologista.[1b]

Anormalidades de deglutição, função respiratória, voz e fala são influenciadas pelo local anatômico envolvido, o estado imunológico do hospedeiro e a resposta inflamatória, a gravidade do processo da doença e a presença ou ausência de envolvimento neurológico.

Em um paciente com rouquidão, as diretrizes atuais da prática clínica recomendam a visualização da laringe quando os pacientes apresentam sintomas que persistem por 3 meses ou mais; entretanto, sinais de alerta de uma doença potencialmente grave ou de emergência na garganta justificam o encaminhamento, independentemente da duração. Essas condições incluem dor de garganta persistente com ou sem trismo, dificuldade para engolir, dificuldade para respirar, hemoptise e otalgia com exame otológico normal.

As opções de exames complementares, que incluem exame de fibra óptica, exames de imagem, provas de função pulmonar (PFP) e exames laboratoriais, são direcionadas pela anamnese, pelos sintomas e pelos achados físicos.

## ANATOMIA DAS PARTES SUPERIORES DOS SISTEMAS RESPIRATÓRIO E DIGESTÓRIO

A faringe é dividida em três regiões anatômicas (Figura 401.1). A *nasofaringe* é a região acima do palato mole e da úvula. Seus componentes anatômicos incluem as adenoides, as aberturas das tubas auditivas, a fossa de Rosenmüller na junção das paredes posterior e lateral e a face posterior dos cornetos inferiores da cavidade nasal. As doenças da nasofaringe tipicamente produzem poucos sintomas até que o processo esteja bem avançado e cause obstrução nasal (Capítulo 398), epistaxe (Capítulo 398), dor de ouvido (Capítulo 398), cefaleia (Capítulo 370) ou anormalidades dos nervos cranianos decorrentes da extensão para a base do crânio. A *orofaringe* começa no nível do palato mole e estende-se inferiormente até a ponta da epiglote. Essa região inclui as tonsilas fauciais, a base da língua, as tonsilas linguais, o palato mole, a úvula e parte da parede posterior da faringe. A *hipofaringe*, que se estende da ponta da epiglote ao esôfago superior (o músculo cricofaríngeo) abaixo, inclui a laringe (epiglote, aritenoide, glote ou pregas vocais verdadeiras), os seios piriformes (pregas faríngeas laterais à laringe) e a parede posterior da faringe. A ponta da epiglote pode ser visualizada por um examinador experiente com o uso de um espelho laríngeo ou às vezes até em um exame oral de rotina com apenas uma lanterna e abaixador de língua. A nasofaringe e a hipofaringe são mais bem visualizadas com um nasofaringoscópio de fibra óptica flexível.

## DOENÇAS INFECCIOSAS DO SISTEMA AERODIGESTÓRIO SUPERIOR

Os distúrbios infecciosos das partes superiores dos sistemas respiratório e digestório tipicamente se manifestam como dor de garganta (faringite), alterações na voz (laringite) ou ambos.[1] A avaliação clínica deve diferenciar entre infecções bacterianas (geralmente estreptococos [Capítulo 274]), virais e outras infecções e causas sistêmicas (Tabela 401.1). A diferenciação clínica da dor de garganta é crítica para os cuidados primários e o manejo de emergência das vias respiratórias.

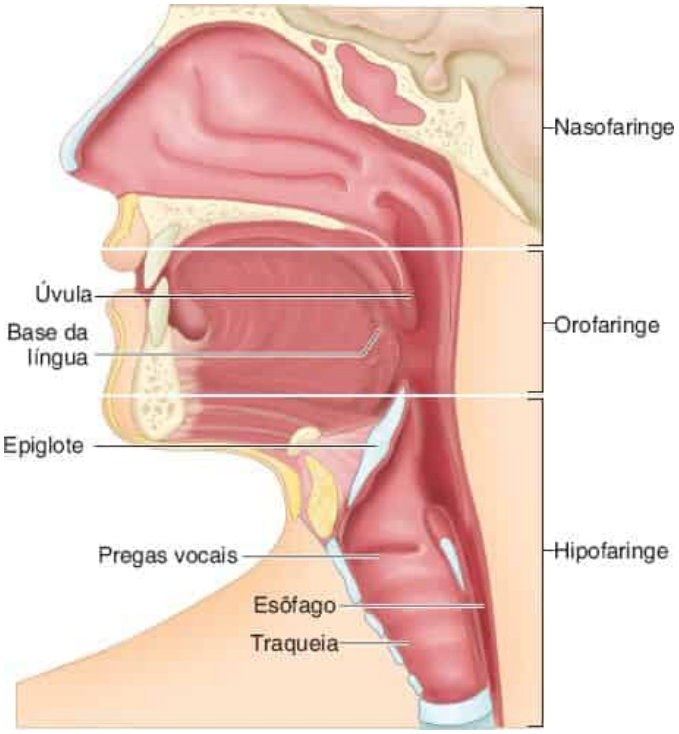


**FIGURA 401.1 A faringe (garganta) é tipicamente dividida em três regiões anatômicas distintas (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe).** (Cortesia do Dr. Thomas A. Tami.)

**Tabela 401.1** Diferenciação clínica de doenças comuns que surgem como dor de garganta.

| CARACTERÍSTICA | FARINGITE VIRAL | TONSILITE BACTERIANA | ABSCESSO PERITONSILAR | EPIGLOTITE |
|---|---|---|---|---|
| Aumento das tonsilas | Usual | Frequente | Nenhum | Não |
| Exsudatos tonsilares | Ocasional (mononucleose infecciosa) | Usual | Frequente | Não |
| Assimetria tonsilar | Não | Não | Usual | Não |
| Trismo (incapacidade de abrir a boca) | Não | Não | Usual | Não |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Adenopatia cervical | Ocasional | Usual (dor à palpação) | Usual (dor à palpação) | Não |
| Laringe dolorida | Rara | Não | Não | Usual |

De Tami TA. Throat disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

## Faringite

A infecção bacteriana é responsável por aproximadamente 5 a 10% das faringites em adultos, em comparação com 30 a 40% em crianças. Infelizmente, até dois terços dos adultos com dor de garganta recebem prescrição de antibióticos.

## INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS

*Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico do grupo A (Capítulo 274) é a causa mais comum de faringite bacteriana em adultos, embora seja responsável por apenas 10% de todas as faringites em adultos. A infecção manifesta-se com o início rápido de dor de garganta, frequentemente acompanhada por odinofagia, febre, calafrios, mal-estar, cefaleia, leve rigidez de nuca e anorexia. Tonsilas hipertróficas com exsudatos, mau hálito e adenopatia cervical dolorosa à palpação são achados marcantes. Alguns pacientes apresentam petéquias palatinas ou erupção cutânea escarlatiniforme. Rinorreia, rouquidão, tosse, conjuntivite, diarreia e lesões orais ulcerativas são menos comuns.

A faringite por *S. pyogenes* beta-hemolítico do grupo A não tratada geralmente regride em 3 a 7 dias. A administração de antibióticos em 24 a 48 horas reduz a dor em aproximadamente 1 dia,[A1] enquanto os antibióticos imediatos e tardios reduzem o risco de complicações supurativas.[A2] Antibióticos também reduzem o período de contágio de 2 semanas para 24 horas após a administração. Para prevenção da febre reumática (Capítulo 274), a antibioticoterapia deve ser iniciada nos 10 dias seguintes ao aparecimento dos sintomas. O risco de glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (Capítulo 113), entretanto, não é afetado pelos antibióticos.

Para minimizar os potenciais efeitos colaterais e custos de antibióticos desnecessários, a antibioticoterapia deve ser baseada no achado de febre, adenopatia cervical anterior dolorosa à palpação, edema ou exsudato tonsilar, idade e ausência de tosse. Um teste rápido de antígeno deve ser obtido em pacientes com três ou mais (ou talvez dois ou mais) critérios (Tabela 401.2),[2] e um resultado negativo é suficientemente acurado para evitar o uso de antibióticos desnecessários.[3] Se o resultado do teste rápido de antígeno for negativo, mas a suspeita clínica permanecer alta, uma amostra para cultura da garganta deve ser obtida para confirmação antes de iniciar antibióticos.

As opções de antibióticos (Capítulo 274) incluem penicilina (penicilina VK, 250 mg, 3 vezes/dia; ou 500 mg, 2 vezes/dia durante 5 a 10 dias), que geralmente é escolhida para tratar faringite bacteriana aguda,[A3] embora axetilcefuroxima (250 mg, 2 vezes/dia durante 5 a 10 dias) seja ainda mais efetiva para o tratamento primário e pode ser efetiva para infecções persistentes. Em pacientes com infecções recorrentes comprovadas, recomenda-se clindamicina (300 mg VO, 3 vezes/dia durante 10 dias) ou amoxicilina-ácido clavulânico (875 mg VO, 2 vezes/dia ou 500 mg, 3 vezes/dia durante 10 dias). Para pacientes alérgicos à penicilina, a azitromicina (500 mg/dia durante 3 dias) é outra alternativa. As evidências também sugerem que uma única dose de corticosteroides por via oral ou intramuscular administrada no início do tratamento reduzirá a dor da faringite grave, especialmente em crianças.[A4] Em pacientes com episódios sintomáticos recorrentes, apesar da terapia antimicrobiana apropriada, a tonsilectomia pode diminuir futuras infecções de garganta, pelo menos a curto prazo em comparação com a observação contínua.[A5]

As infecções por estreptococos beta-hemolíticos não pertencentes ao grupo A (Capítulo 274), como os grupos B, C e G, podem causar faringite aguda com um quadro clínico semelhante ao da faringite por

estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. A glomerulonefrite é uma sequela conhecida, ao passo que a febre reumática, não. A penicilina ou clindamicina, conforme prescrito para estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, fornece cobertura adequada.

## FARINGITE BACTERIANA NÃO ESTREPTOCÓCICA

Várias bactérias, além dos estreptococos, podem infectar a faringe. Por exemplo, a faringite positiva para *Fusobacterium necrophorum*, que clinicamente se assemelha à faringite estreptocócica, ocorre com mais frequência do que a faringite positiva para estreptococo beta-hemolítico do grupo A em uma população de estudantes.[4] Infecções por *Staphylococcus aureus* (Capítulo 272), sejam elas causadas por cepas resistentes à meticilina (MRSA) ou sensíveis à meticilina (MSSA), geralmente manifestam-se com rouquidão crônica. Cerca de 30% dos pacientes com laringite bacteriana terão infecção por MRSA.[5] A laringoscopia tipicamente revela pregas vocais eritematosas espessadas com edema, detritos esbranquiçados e crostas, que podem se assemelhar à leucoplaquia (Figura 401.2). Sulfametoxazol-trimetoprima (160 mg/800 mg, 2 vezes/dia durante 2 a 4 semanas) é geralmente efetivo, mas o tratamento deve ser orientado pelos resultados dos antibiogramas.

As infecções por *Bordetella pertussis* (Capítulo 297) tornaram-se mais comuns em adultos em razão da perda gradual da proteção imunológica após a vacinação. Os adultos tipicamente apresentam tosse, frequentemente, mas nem sempre, acompanhada por sintomas respiratórios superiores inespecíficos, febre e leucocitose. Um título de imunoglobulina G sérica de *B. pertussis* superior a 27 UI/m$\ell$ é altamente preditivo de infecção recente. O tratamento com eritromicina (500 mg, 4 vezes/dia durante 14 dias) ou azitromicina (dose única de 500 mg VO no dia 1, a seguir 250 mg/dia nos dias 2 a 5) é efetivo.

*Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 283) pode causar gengivite, estomatite, glossite e faringite sexualmente transmissíveis, sobretudo em homens que fazem sexo com homens. O tratamento é igual ao da doença urogenital e deve incluir o tratamento para *Chlamydia*. As opções incluem ceftriaxona, 250 mg IM em dose única; azitromicina, 1 g VO em dose única; e doxiciclina, 100 mg VO, 2 vezes/dia durante 7 dias. *Treponema pallidum* (Capítulo 303) pode causar ulcerações orais e orofaríngeas que envolvem os lábios, a língua e tonsilas. O tratamento é o mesmo recomendado para doenças sistêmicas. *Chlamydia* (Capítulo 302), comumente associada a pneumonia e bronquite, também pode causar faringite e rouquidão, às vezes como sinais iniciais. *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 301), que frequentemente é responsável por 15 a 20% dos casos de pneumonias adquiridas na comunidade, também pode causar dor de garganta, congestão nasal e coriza. O tratamento das infecções por *Chlamydia* e *Mycoplasma* com tetraciclinas, macrolídios e quinolonas é igual ao das pneumonias que elas causam (Capítulos 301 e 302).

*Francisella tularensis* (Capítulo 295) é um bacilo gram-negativo que causa tularemia. O envolvimento orofaríngeo está associado a febre, eritema faríngeo, tonsilite exsudativa e linfadenopatia sensível. Um resultado de IgM e IgG falso-positivo e linfocitose atípica podem mimetizar mononucleose infecciosa. O microrganismo é sensível a macrolídios, fluoroquinolonas e tetraciclinas.

A infecção por *Corynebacterium diphtheriae* (Capítulo 276) envolve as superfícies mucosas das vias respiratórias superiores, onde causa uma pseudomembrana cinza-escura irregular na nasofaringe, orofaringe, laringe e traqueia. Cerca de 75% dos pacientes queixam-se de dor de garganta. Obstrução das vias respiratórias e disfagia grave são sequelas potencialmente fatais. A antitoxina é administrada em combinação com penicilina, eritromicina, tetraciclina, clindamicina ou rifampicina.

**Tabela 401.2** Diretrizes para o manejo de faringite.

| ESCORE CENTOR | PORCENTAGEM POSITIVA PARA INFECÇÃO POR | DIRETRIZES DE ACP/CDC |
|---|---|---|

| | *STREPTOCOCCUS* | |
|---|---|---|
| 0 | 7% | Não testar, não tratar |
| 1 | 12% | Não testar, não tratar |
| 2 | 21% | Tratar se o resultado do exame rápido for positivo |
| 3 | 38% | |
| 4 | 57% | |

*Calculado da seguinte maneira: 1 ponto cada para temperatura > 38°C, ausência de tosse, linfonodos cervicais anteriores edemaciados e doloridos à palpação, edema ou exsudato tonsilar, ou idade de 3 a 14 anos; e −1 ponto para idade ≥ 45 anos. †Ver Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164:425-434. ACP = American College of Physicians; CDC = Centers for Disease Control.

*Arcanobacterium haemolyticum* (Capítulo 276) é um bacilo gram-positivo que pode causar pneumonia, meningite, osteomielite, abscesso cerebral e abscesso peritonsilar em pacientes normais e imunocomprometidos. A faringite não complicada pode ser tratada com eritromicina (250 mg VO, 4 vezes/dia). As infecções complicadas demandam administração intravenosa de vancomicina, clindamicina ou cefalexina, com ou sem gentamicina (Tabela 271.4 no Capítulo 271).

## ABSCESSO PERITONSILAR E INFECÇÕES DO ESPAÇO PROFUNDO

Apenas cerca de 1% dos pacientes com faringite bacteriana aguda desenvolvem complicações supurativas graves.[6] Os melhores preditores são inflamação tonsilar grave e dor de ouvido grave, mas a maioria das complicações ocorre em pacientes sem nenhum desses achados. Os abscessos peritonsilares geralmente podem ser diagnosticados no exame físico (Figura 401.3) e tratados por um otorrinolaringologista (ORL) em um ambiente ambulatorial por drenagem cirúrgica, drenagem com agulha ou terapia clínica. Em pacientes não complicados sem trismo, a terapia medicamentosa parece ser igualmente segura e eficaz. Os pacientes tratados com terapia clínica também sentem menos dor, usam menos opioides e faltam menos dias ao trabalho.[7] Antibióticos orais, como penicilina (1 milhão de UI, 3 vezes/dia durante 7 dias), amoxicilina (500 mg VO, 2 vezes/dia durante 10 dias), clindamicina (300 a 600 mg, 3 vezes/dia durante 14 dias) ou amoxicilina-clavulanato (875 mg VO, 2 vezes/dia durante 10 dias), são recomendados. A adição de metronidazol não adiciona benefício em adultos saudáveis que são tratados com incisão e drenagem, e pode aumentar os eventos adversos.A6

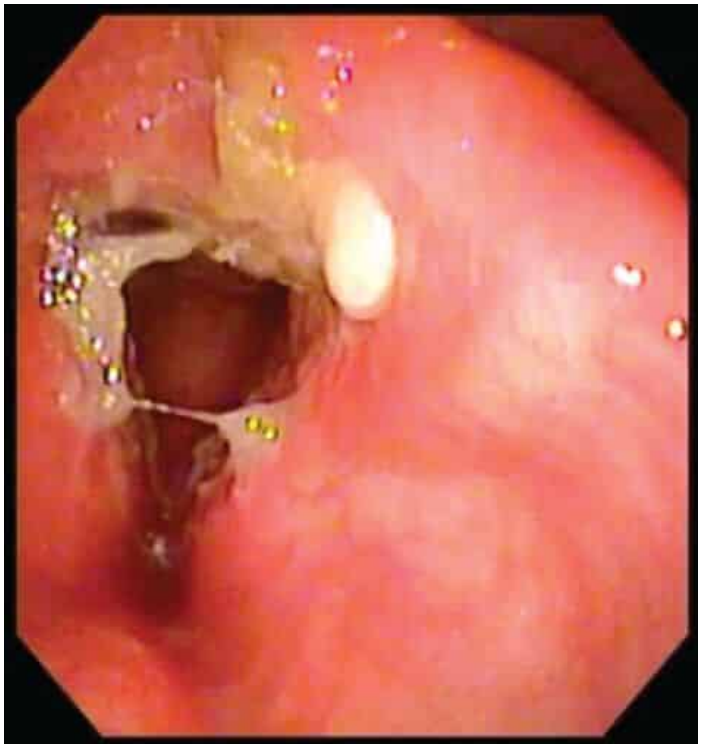

**FIGURA 401.2 Laringoscopia por fibra óptica demonstrando laringite crônica secundária à infecção por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina.** O diagnóstico é fundamentado em cultura e biopsia.

**FIGURA 401.3 Abscesso peritonsilar esquerdo identificado por pilar anterior abaulado e palato mole com desvio da linha média.** (Cortesia do Dr. Thomas A. Tami.)

Em comparação, os pacientes com abscessos cervicais profundos geralmente apresentam inchaço do pescoço externo, trismo, torcicolo e até mesmo uma via respiratória comprometida em decorrência da infecção que se espalhou para os planos fasciais do pescoço e do tórax. Essas infecções requerem avaliação urgente, geralmente com uma tomografia computadorizada com realce de contraste. O manejo agressivo inclui incisão e drenagem, bem como antibióticos intravenosos de amplo espectro que cobrem bactérias aeróbias e anaeróbias (p. ex., clindamicina, 600 mg IV a cada 8 horas; ampicilina-sulbactam, 3

g a cada 6 horas; ou penicilina G, 2 milhões de unidades a cada 4 horas mais metronidazol 500 mg a cada 6 horas).

Infecções graves da faringe podem causar tromboflebite séptica da veia jugular interna (síndrome de Lemierre), uma complicação incomum, mas grave. Os pacientes geralmente apresentam febre persistente, dificuldade em engolir, dor no pescoço e massa cervical decorrente de um abscesso peritonsilar, retrofaríngeo ou parafaríngeo subjacente. O diagnóstico é mais bem estabelecido com uma tomografia computadorizada com contraste do pescoço. Essa condição potencialmente fatal está quase sempre associada à infecção anaeróbia, especialmente por *F. necrophorum* ou *A. haemolyticum* (Capítulo 281). A infecção pode se estender para a vasculatura intratorácica e os pacientes podem desenvolver bacteriemia e êmbolos pulmonares sépticos. O tratamento deve ser direcionado para cobertura anaeróbia (p. ex., clindamicina, 600 mg a cada 8 horas, ou metronidazol, 500 mg a cada 6 horas). A anticoagulação com heparina é motivo de controvérsia e geralmente reservada para êmbolos sépticos persistentes. A intervenção cirúrgica inclui a drenagem do abscesso. Ligadura ou excisão da veia jugular pode ser indicada para êmbolos sépticos persistentes que não respondem ao tratamento clínico. As taxas de mortalidade podem chegar a 5%.

## INFECÇÕES VIRAIS

Em adultos, o resfriado comum (Capítulo 337) causa 30 a 60% dos casos de faringite, com rinovírus (Capítulo 337), e é responsável pela maioria dos casos, seguido por coronavírus (Capítulo 342) e parainfluenza (Capítulo 339) (Tabela 401.2). Os adultos americanos apresentam média de 2,5 episódios por ano de infecções respiratórias superiores diferentes de gripe, cada uma com duração média dos sintomas de 7,4 dias. Para toda a população dos EUA, esses 500 milhões de episódios custam cerca de 40 bilhões de dólares anualmente, em parte em razão dos sinais/sintomas sistêmicos associados, como febre, tosse e sinusite, e em parte em virtude de exacerbações associadas de alergias, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A infecção viral que tem mais probabilidade de ser confundida com uma infecção bacteriana é a mononucleose. A mononucleose é causada pelo vírus Epstein-Barr (Capítulo 353), que tem uma soroprevalência de 67% em crianças e adolescentes norte-americanos de 6 a 19 anos. Após um período de incubação de 3 a 7 semanas, os pacientes apresentam mal-estar inicial, febre e calafrios seguidos de dor de garganta, febre e da anorexia.[8] Alguns pacientes apresentam desconforto abdominal em razão da esplenomegalia ou hepatomegalia, cefaleia, rigidez de nuca e erupção cutânea. No exame físico, os pacientes apresentam faringite eritematosa com hipertrofia tonsilar exsudativa (Figura 401.4), tonsilas linguais proeminentes e hipertrofia de adenoide (anel de Waldeyer). Ulcerações aftosas e petéquias podem ser observadas, principalmente na junção do palato duro com o palato mole. Adenopatia cervical impressionante é típica e 50% dos pacientes apresentam esplenomegalia. A hiperplasia linfoide pode causar algum grau de obstrução das vias respiratórias superiores em cerca de 5% dos pacientes.

Um hemograma mostrará linfocitose, geralmente com mais de 10% de linfócitos atípicos. O resultado do teste de anticorpos heterófilos costuma ser positivo, e os testes de anticorpos específicos do vírus Epstein-Barr confirmam o diagnóstico. Os antibióticos betalactâmicos, que podem ser prescritos erroneamente, causarão erupção cutânea maculopapular em 95% dos pacientes. A obstrução laríngea pode exigir hospitalização e corticosteroides intravenosos (p. ex., dexametasona, 8 a 10 mg IV, 3 vezes/dia).

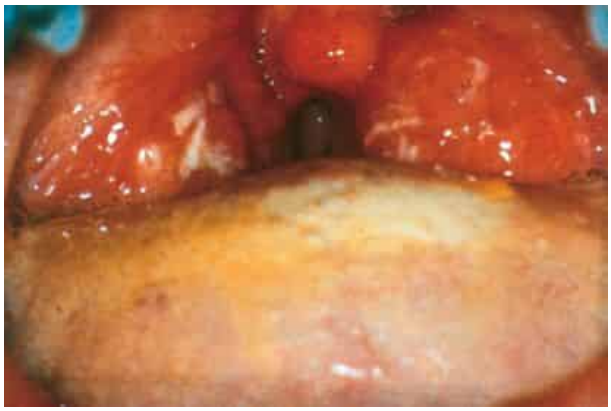

**FIGURA 401.4 Mononucleose com tonsilite exsudativa simétrica.** (Cortesia do Dr. Thomas A. Tami.)

A infecção pelo vírus influenza pode incluir faringite não exsudativa, mas os sintomas predominantes são traqueobrônquicos, geralmente acompanhados de febre, cefaleia, rinorreia, tosse e mialgia, sem linfadenopatia. O adenovírus (Capítulo 341) pode causar faringite associada a febre, tosse seca, congestão nasal, mialgia, cefaleia, náuseas, vômitos e diarreia, especialmente em surtos, como entre recrutas militares ou em pacientes imunocomprometidos.

A infecção primária pelo herpes-vírus simples (HSV) (Capítulo 350) é caracterizada por faringite com ou sem estomatite gengival. Os sintomas incluem dor de garganta, febre e mal-estar; os achados físicos incluem eritema e hipertrofia das tonsilas com exsudatos, frequentemente com linfonodos cervicais aumentados e sensíveis. Pode ser difícil distinguir clinicamente da faringite causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, a menos que os pacientes tenham lesões herpéticas na cavidade oral ou na orofaringe.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Capítulo 360) pode manifestar-se como uma síndrome retroviral aguda que simula a mononucleose infecciosa e desaparece em 1 a 2 semanas. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes febris com fatores de risco conhecidos. Uma vez estabelecida a infecção, as ulcerações infecciosas orais e orofaríngeas podem ser causadas por HSV, citomegalovírus (CMV), *Treponema pallidum*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* ou micobactérias. Úlceras aftosas grandes, dolorosas e não infecciosas também podem envolver a fossa tonsilar, o assoalho da boca, a hipofaringe e a epiglote (Capítulo 397). Em adultos com dor de garganta que não justifica a prescrição de antibióticos, uma dose oral única de 10 mg de dexametasona não melhora os sintomas em 24 horas, mas melhora modestamente os sintomas em 48 horas.[A7]

## INFECÇÕES FÚNGICAS

A infecção fúngica mais comum da orofaringe e laringe é, sem dúvida, a candidíase. *Candida* (Capítulo 318) é um microrganismo comensal normal da cavidade oral e orofaringe, mas pode ser um agente infeccioso oportunista em pacientes imunocomprometidos, pacientes que receberam irradiação anterior de cabeça e pescoço, pacientes com xerostomia ou diabetes melito e pacientes imunocompetentes que foram tratados com antibióticos ou com esteroides sistêmicos ou inalatórios. A infecção por *Candida* manifesta-se como dor de garganta, queimação na boca e na língua, disgeusia, disfagia e rouquidão. Pseudomembranas brancas características (Figura 401.5) podem ser encontradas na cavidade oral, na orofaringe, na hipofaringe, na laringe e no esôfago. O tratamento inclui higiene oral, antibióticos e antifúngicos tópicos (Capítulo 318). O fluconazol (200 mg VO, 1 vez/dia durante 14 a 21 dias) é indicado para acometimento laríngeo e esofágico e para doenças recorrentes. Em pacientes que não

respondem ao fluconazol, *Candida albicans* resistente e espécies não *albicans* de *Candida* são as causas prováveis e devem ser tratadas com itraconazol (200 mg VO, 1 vez/dia durante 14 a 21 dias).[9]

Outras infecções fúngicas podem acometer a orofaringe e a laringe isoladamente ou como parte de uma infecção sistêmica. A *blastomicose* (Capítulo 316) envolve a laringe em menos de 5% dos casos, nos quais produz hiperplasia pseudoepiteliomatosa e assemelha-se clinicamente ao carcinoma de células escamosas. A *histoplasmose* (Capítulo 316), que é endêmica dos vales dos rios Ohio e Mississippi, pode envolver a cavidade oral, orofaringe e laringe em pacientes imunocomprometidos. A *criptococose* (Capítulo 317) pode envolver a laringe e ocorre com mais frequência em um hospedeiro imunocomprometido, no qual pode ocorrer hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

**FIGURA 401.5 Laringoscopia por fibra óptica demonstrando eritema característico e pseudomembrana branca secundária à infecção por *Candida*.**

A *paracoccidioidomicose* (Capítulo 316) é a principal causa de laringite fúngica na América do Sul, especialmente em agricultores. Causa hiperplasia pseudoepiteliomatosa que pode ser diagnosticada inicialmente como carcinoma espinocelular. A *coccidioidomicose* (Capítulo 316), que é endêmica no sudoeste dos EUA, pode envolver a laringe, resultando em rouquidão e dor de garganta, podendo evoluir para obstrução das vias respiratórias. Para cada uma dessas doenças fúngicas, o tratamento é semelhante ao recomendado para a doença disseminada (Capítulo 315) que geralmente acompanha as doenças faríngeas e laríngeas.

## INFECÇÕES MICOBACTERIANAS

O risco de que a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 308) envolva a orofaringe e a laringe é baixo, com apenas cerca de 1 a 1,5% dos pacientes com tuberculose (TB) infectados tendo envolvimento das tonsilas ou da laringe. O envolvimento tonsilar, que ocorre mais frequentemente na doença sistêmica, manifesta-se como dor de garganta com tonsilite exsudativa e adenopatia cervical. Outras doenças que podem ter uma apresentação clínica semelhante incluem linfoma (Capítulo 176), carcinoma espinocelular (Capítulo 181) e sarcoidose (Capítulo 89). A tuberculose na laringe tem maior probabilidade de envolver as pregas vocais e a supraglote (pregas vocais falsas), manifesta-se com rouquidão e odinofagia, e suas lesões mimetizam o carcinoma espinocelular. Aproximadamente 50% dos casos ocorrem na doença disseminada ativa, cerca de um terço ocorre com doença inativa e os outros 15% ocorrem como doença laríngea primária.

Em contrapartida, a infecção por *Mycobacterium leprae* (Capítulo 310) manifesta-se com doença laríngea em um terço dos pacientes com doença sistêmica. O quadro clínico é indistinguível da tuberculose laríngea. Micobactérias atípicas raramente envolvem a laringe, e a infecção mais frequentemente manifesta-se como adenopatia cervical.

## TONSILITE CRÔNICA

Os pacientes podem desenvolver criptas tonsilares profundas que acumulam debris, como alimentos ou mucosa descamada, proporcionando um ambiente ideal para o crescimento de bactérias, especialmente anaeróbios. Esses pacientes comumente se queixam de pedaços esbranquiçados ou amarelos de detritos semissólidos nas tonsilas ou emanando delas. Esses tonsilitos costumam ter gosto e odor desagradáveis e podem causar halitose. Alguns pacientes têm dor de garganta crônica em razão da infecção persistente. O tratamento inclui gargarejos frequentes com enxágue bucal com peróxido de hidrogênio e, ocasionalmente, a extração manual desses resíduos da amígdala. A amoxicilina a longo prazo (500 mg, 3 vezes/dia durante 21 dias) ou clindamicina (300 mg VO, 3 vezes/dia durante 21 dias) pode ser efetiva; no entanto, o achado de *Actinomyces*, um microrganismo comensal da cavidade oral e orofaringe, é indicativo de infecção crônica que exige tonsilectomia porque é improvável que mesmo o uso prolongado de antibióticos seja efetivo. Episódios múltiplos de tonsilite aguda, especialmente se acompanhados por um abscesso peritonsilar, também podem ser uma indicação para cirurgia.[10] A adenotonsilectomia diminui o número de episódios de dor de garganta e dias com dor de garganta em crianças no primeiro ano após a cirurgia,[A8] mas sua efetividade em adultos é menos clara; muitos adultos melhoram espontaneamente, e o benefício potencial da cirurgia deve ser avaliado em relação aos seus riscos, incluindo hemorragia e dor – esta última, mais prevalente em adultos.

### Epiglotite

Epiglotite (supraglotite) é incomum em adultos e tornou-se ainda menos comum em crianças em razão da vacinação infantil de rotina contra *Haemophilus influenzae* (Capítulos 15 e 284). Em adultos, *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 273) é agora o microrganismo mais comum, e os adultos apresentam forte dor de garganta, odinofagia, febre e voz de "batata quente". A obstrução das vias respiratórias ocorre com menos frequência do que em crianças, embora deva ser considerada uma possibilidade.[11] A palpação ou o movimento da laringe causa dor significativa. Na laringoscopia de fibra óptica transnasal, a laringe tipicamente revela edema, eritema e, ocasionalmente, exsudato da epiglote e outras estruturas supraglóticas. Pacientes com diagnóstico confirmado de epiglotite precisam de antibióticos intravenosos (p. ex., cefotaxima, 2 g a cada 6 horas ou ceftriaxona, 1 a 2 g/dia) e devem ser observados em uma unidade de terapia intensiva até que os sintomas melhorem em razão do risco de obstrução rapidamente progressiva das vias respiratórias.[12]

## FARINGITE NÃO INFECCIOSA

### Refluxo laringofaríngeo

Pacientes com doença do refluxo gastresofágico (Capítulo 129) podem desenvolver refluxo laringofaríngeo com rouquidão intermitente, tosse noturna ou crônica, gotejamento pós-nasal, sensação de "globo", doença reativa das vias respiratórias, halitose e gosto salobro ou ácido na parte posterior da boca e garganta. Os achados da laringoscopia, embora inespecíficos, podem incluir laringite posterior, com cartilagens aritenoides edemaciadas e eritematosas, espessamento das pregas vocais, edema interaritenóideo e espessamento da mucosa. Em casos graves, o espasmo ou espessamento do músculo cricofaríngeo, também conhecido como esfíncter esofágico superior (Capítulo 129), pode causar

disfagia como resultado de esvaziamento faríngeo insuficiente ou mesmo derramamento de secreções na laringe com aspiração.

O tratamento deve abordar a mudança dietética, a modificação comportamental, a elevação da cabeceira da cama à noite e uma tentativa terapêutica de um inibidor da bomba de prótons por até 3 meses (Capítulo 129). O tratamento empírico sem laringoscopia é razoável em pacientes com sintomas clássicos, mas pacientes que não respondem em 3 meses ou pacientes com sinais de alerta (p. ex., otalgia, trismo ou odinofagia) precisam de laringoscopia para descartar causas mais graves de rouquidão. Em pacientes com sintomas persistentes e uma sonda de pH positiva ou com evidências de esofagite de Barrett, um procedimento antirrefluxo (Capítulo 129) deve ser fortemente considerado.

## DOENÇAS SISTÊMICAS DA FARINGE E LARINGITE

Cerca de 80% dos pacientes com *pênfigo* (Capítulo 410) terão sinais/sintomas que afetam a cavidade nasal, a cavidade oral e a orofaringe, e metade desses pacientes terá envolvimento laríngeo. Ulcerações superficiais com material fibrinoso e eritema circundante são típicos. Lesões bolhosas são menos prováveis de serem observadas porque a camada epitelial descama durante a deglutição. O envolvimento laríngeo pode resultar em estenose com obstrução das vias respiratórias em decorrência do tecido cicatricial fibrótico. O envolvimento das partes superiores dos sistemas respiratório e digestório ocorre em 35% dos pacientes com *penfigoide* (Capítulo 410), e 50% desses pacientes terão envolvimento laríngeo. O tratamento em ambos os distúrbios consiste em esteroides em altas doses (prednisona, 75 a 100 mg/dia VO até a remissão do quadro) durante a fase de ataque e, em seguida, reduzida para uma dose de manutenção. Outros medicamentos imunossupressores, como azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina (Capítulo 32), podem ser necessários na fase de manutenção. Injeções de acetonida de triancinolona perilesional ou intralesional são recomendadas durante a fase de manutenção para novas lesões.

Granulomatose com poliangiite (Capítulo 254) inclui envolvimento laríngeo em 20% dos pacientes, com predileção pela subglote (e-Figura 401.1). Os sinais/sintomas iniciais incluem rouquidão, tosse, dispneia, respiração sibilante e estridor. O volufluxograma[a] é útil e exibe achatamento das alças inspiratórias e expiratórias típicas de obstrução extratorácica fixa. Os pacientes que apresentam obstrução das vias respiratórias requerem intervenção cirúrgica. A doença ativa com tecido de granulação que exige controle das vias respiratórias é tratada com dilatação endoscópica e injeção de esteroides. A imunossupressão sistêmica não é efetiva para o tratamento do envolvimento laríngeo; portanto, a ressecção a céu aberto pode ser necessária, porque a doença se torna crônica com a deposição de tecido fibroso.

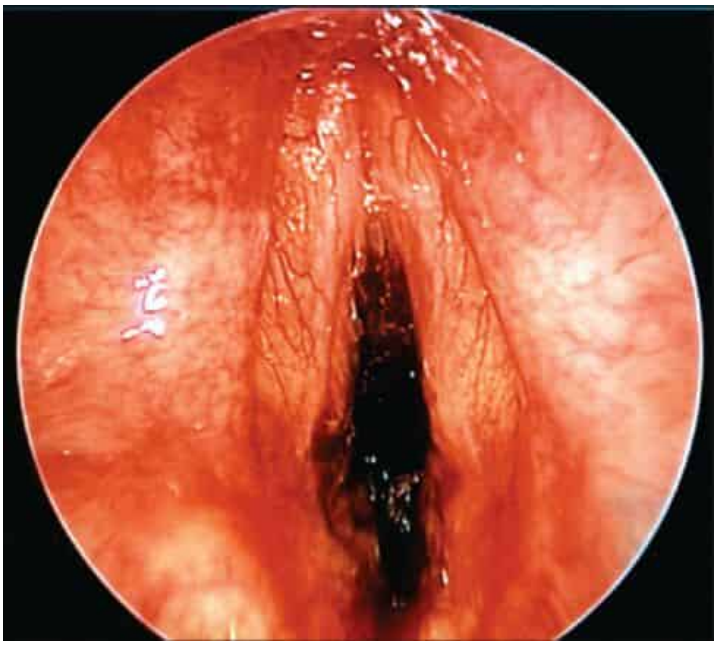

**E.FIGURA 401.1 Exame de fibra óptica de um paciente com granulomatose com angiite (antes conhecida como granulomatose de Wegener) demonstrando envolvimento laríngeo no nível das pregas vocais e subglote.**

A *policondrite recidivante* envolve a cartilagem na orelha, no nariz e nas vias respiratórias superiores e inferiores, bem como nas articulações e na cartilagem costal. Cerca de 50% dos pacientes desenvolverão dispneia, tosse, rouquidão, estridor ou sibilos decorrentes da destruição da cartilagem e da perda resultante do suporte estrutural das vias respiratórias (e-Figura 401.2). A obstrução das vias respiratórias pode exigir implante de *stent* ou traqueostomia.

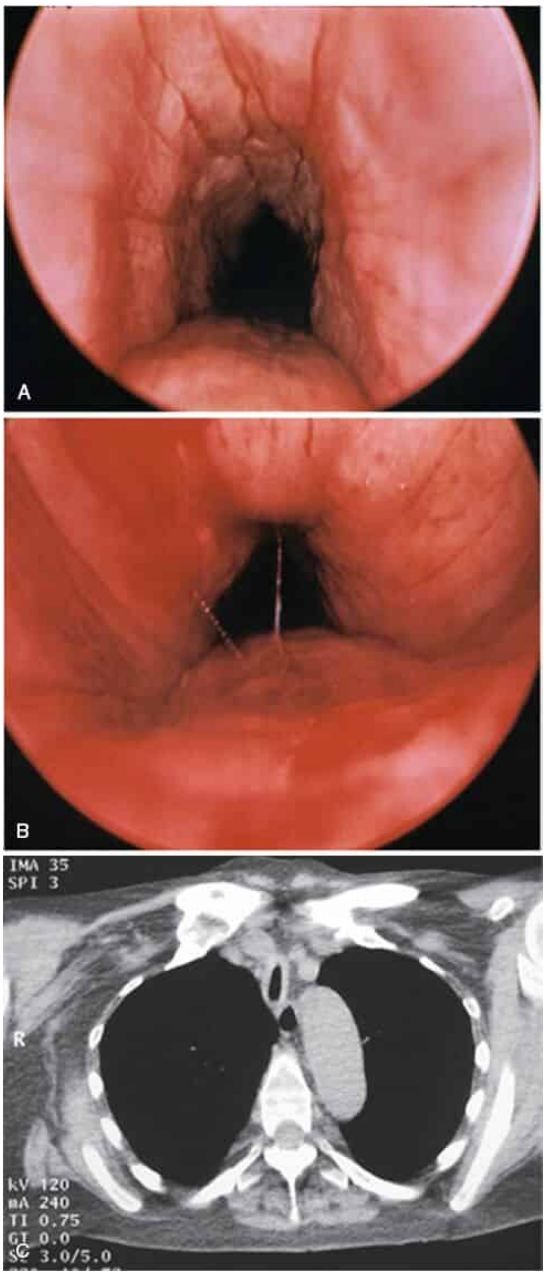


**E.FIGURA 401.2 Traqueoscopia em paciente com policondrite recidivante com envolvimento traqueal. A.** Na inspiração, a pressão intratorácica negativa mantém as vias respiratórias pérvias. **B.** Durante a expiração, a pressão intratorácica positiva colapsa as vias respiratórias em razão da perda do suporte do anel traqueal. **C.** Tomografia computadorizada demonstrando espessamento da parede traqueal.

Cerca de 25 a 30% dos pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 248) desenvolvem rouquidão, globo faríngeo e dificuldade para engolir. Rouquidão pode resultar de inflamação aguda ou formação nodular crônica. O envolvimento da articulação aritenoide bilateral pode prejudicar a movimentação das pregas vocais e causar obstrução das vias respiratórias com estridor. A intervenção cirúrgica pode ser

necessária para abrir as vias respiratórias. O valor dos esteroides (sistêmicos ou injetáveis) para a estenose das vias respiratórias na artrite reumatoide não foi estabelecido.

Cerca de 1 a 5% de todos os pacientes com *sarcoidose* (Capítulo 89) desenvolvem envolvimento laríngeo, geralmente manifestado como rouquidão. Conforme a doença evolui, no entanto, pode causar estenose cônica decorrente do espessamento dos tecidos moles (e-Figura 401.3). A paralisia laríngea pode ser causada por um efeito de massa ou por adenopatia com compressão do nervo periférico ao longo do trajeto do nervo vago ou do nervo laríngeo recorrente. O envolvimento das pregas vocais responde à injeção intralesional de esteroides, mas a excisão endoscópica a *laser* é recomendada em pacientes com sintomas das vias respiratórias.

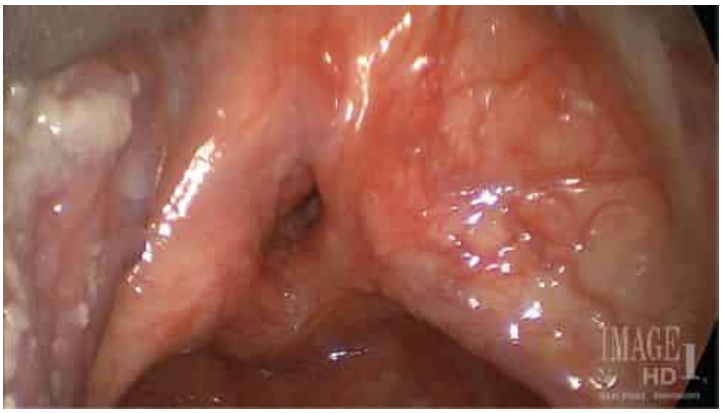


**E.FIGURA 401.3 Estenose supraglótica secundária à sarcoidose demonstrando destruição granulomatosa da epiglote e das pregas ariepiglóticas.**

A proteína *amiloide* (Capítulo 179) pode se depositar em qualquer parte das partes superiores dos sistemas respiratório e digestório. Em pacientes com amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina localizada, o local mais comum é a laringe (cerca de 14% dos casos).[13] Rouquidão e tosse são as manifestações mais comuns em pacientes com envolvimento laríngeo (e-Figura 401.4), mas o envolvimento da faringe pode estar associado à dor. A obstrução das vias respiratórias é rara. A citorredução cirúrgica com ou sem radioterapia de feixe externo pode aliviar os sintomas e até mesmo eliminar as lesões. Infelizmente, os relatos são informais e não existem grandes séries para apoiar as opções de tratamento.

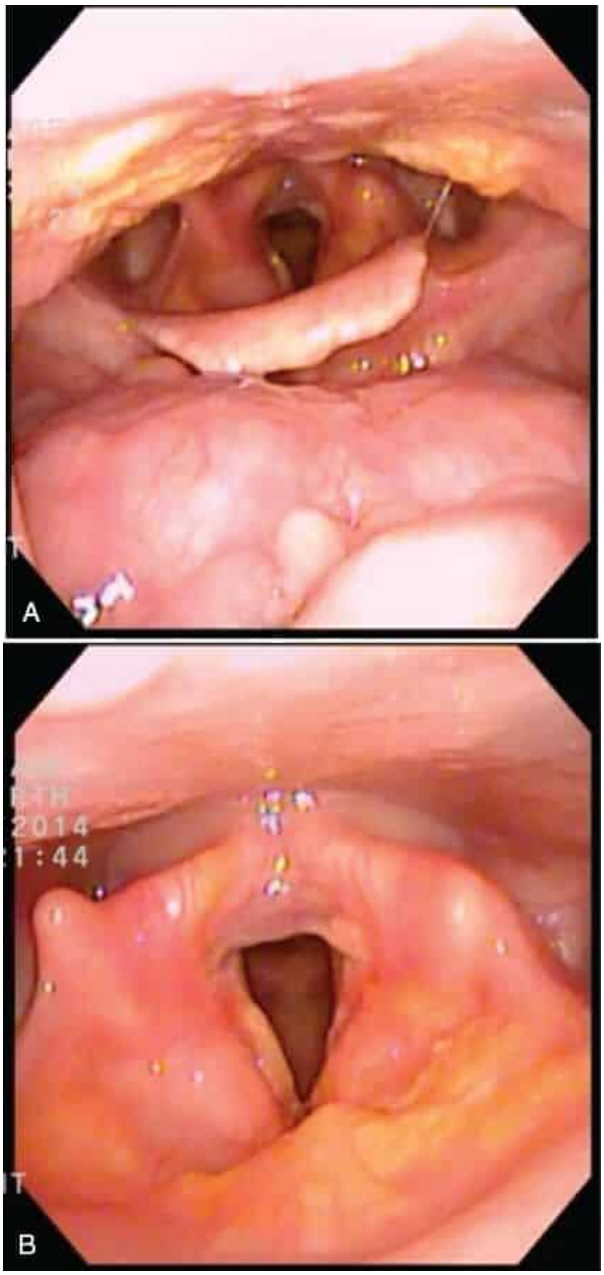


**E.FIGURA 401.4 Deposição de proteína amiloide na hipofaringe (A) e na supraglote e na glote (B).**

## TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS QUE ACOMETEM A FARINGE

Os transtornos neurológicos da orofaringe, hipofaringe e laringe podem ser decorrentes de doenças focais ou ser manifestação local de doença neurológica generalizada. As manifestações de cabeça e pescoço de transtornos neurológicos e neuromusculares são classificadas como hiperfuncionais e hipofuncionais. Os transtornos hiperfuncionais incluem disfonia por tensão muscular, distonia (Capítulo 382), tremor essencial (Capítulo 382), mioclonia e gagueira. Os transtornos neurológicos hipofuncionais incluem doença de Parkinson (Capítulo 381), esclerose múltipla (Capítulo 383), distúrbios neuromusculares (Capítulos 391 e 394), síndrome pós-poliomielite (Capítulo 355), miopatias (Capítulo

393), transtornos bulbares e paralisia laríngea. Dada a variedade de transtornos com manifestações de cabeça e pescoço, é fundamental identificar e classificar os achados físicos e os sintomas associados. Por exemplo, um paciente que se queixa do som da voz pode, na verdade, ter uma voz normal, mas, apresentar disartria e hipernasalidade graves secundárias à esclerose lateral amiotrófica. O local da lesão associada ao transtorno neurológico resultará em achados físicos característicos e facilitará o estabelecimento de um diagnóstico correto (Tabela 401.3).

## Transtornos neurológicos hiperfuncionais

Na *distonia* (Capítulo 382), a disfonia espasmódica flutua de um momento para outro e de um dia para outro. Os espasmos dos músculos adutores das pregas vocais resultam em voz tensa e estrangulada com quebras de tom. Os espasmos dos músculos abdutores produzem quebras de palavras hipofônicas. Sons não falados (risos) e vozes cantadas podem ser normais. Essa condição responde bem às injeções de toxina botulínica.

A *disfonia por tensão muscular*, que pode ser difícil de distinguir da distonia, pode ocorrer secundariamente à fraqueza subjacente (paresia, envelhecimento) com hiperfunção compensatória. A fala tem uma qualidade tensa e áspera, talvez com quebras de tom e não oscila de momento a momento. Geralmente responde à terapia com fonoaudióloga.

Tremor vocal ocorre em 30% dos pacientes com *tremor essencial* (Capítulo 382) e pode estar associado à distonia espástica. Os pacientes apresentam voz trêmula e hesitante, com ou sem tremor associado de cabeça ou mão. Em razão do envolvimento dos músculos faríngeos e laríngeos, a toxina botulínica não é efetiva.

*Mioclonia* (Capítulo 382) causa contração rítmica do palato, da faringe ou da laringe em uma frequência de uma ou duas contrações por segundo. Os pacientes podem apresentar cliques audíveis na tuba auditiva ou na laringe. A voz pode ou não ser afetada. Palato e pregas vocais podem ser tratados com toxina botulínica.

A *paralisia pseudobulbar* (Capítulos 376 e 391) causa espasticidade e hiper-reflexia dos músculos bulbares (faringe, palato, lábios, língua e laringe). Os pacientes desenvolvem disartria, hipernasalidade e voz tensa e estridente, que é mais espástica do que espasmódica.

## Transtornos neurológicos hipofuncionais

A doença de Parkinson afeta a fala e a deglutição em mais de 80% dos pacientes. Os pacientes apresentam disartria, prosódia da fala, hipofonia, taquifemia, tom monótono e ausência de tremor vocal.

O exame laríngeo mostra arqueamento bilateral das pregas vocais com fechamento glótico incompleto. Na doença avançada, o movimento das pregas vocais torna-se hipocinético. O acúmulo de secreções ocorre à medida que a disfunção da deglutição evolui. Os pacientes se beneficiam da intervenção precoce de fonoaudiólogos para tratar os sintomas de voz e de deglutição. Na *paralisia supranuclear progressiva*, os sintomas bulbares evoluem mais rapidamente, com fala pronunciada e dificuldade para engolir (Capítulo 381). Na *atrofia de múltiplos sistemas* (Capítulo 381), a obstrução progressiva das vias respiratórias decorrente do comprometimento da mobilidade bilateral das pregas vocais pode exigir traqueostomia. Na *miastenia gravis* (Capítulo 394), a fala hipernasalada, a fraqueza palatal e a hipofonia podem ser acompanhadas por dificuldades para engolir e respirar. Alguns pacientes com *esclerose lateral amiotrófica* (Capítulo 391) apresentam sintomas bulbares que resultam de fraqueza bucolabial-lingual, que provoca disfunção de fala e deglutição, antes que o diagnóstico definitivo seja feito. Na *esclerose múltipla* (Capítulo 383), disfonia e disartria são comuns.

**Tabela 401.3** Correlação de local da lesão com achados físicos nos transtornos

| | neurológicos que acometem a faringe. |
|---|---|
| **LOCAL DA LESÃO** | **SINAIS** |
| Córtex | Afasia<br>Afonia<br>Disartria<br>Disfonia<br>Estridor |
| Sistema extrapiramidal | Tensão vocal e quebras de tom<br>Tremor<br>Hipofonia/taquifemia<br>Movimentos espasmódicos<br>Distonia focal, regional ou generalizada |
| Cerebelo | Ataxia<br>Dismetria<br>Tremor<br>Incoordenação |
| Tronco encefálico | Paralisia flácida<br>Déficit sensorial denso associado |
| Periférico | Paresia ou paralisia focal<br>Outro nervo craniano ±<br>Envolvimento do palato define a localização |

Modificada de Blitzer A, Alexander RE, Grant NN. Neurologic disorders of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al., eds. *Cummings: Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2015.

## NÓDULO NA FARINGE

A sensação de "bolo na garganta", denominada *globo faríngeo*,[14] deve levar a anamnese e exame físico cuidadosos por um otorrinolaringologista para descartar um diagnóstico sério. Quando nenhuma doença anatômica subjacente for encontrada, as possíveis causas incluem refluxo gastresofágico e espasmo do músculo cricofaríngeo. A terapia cognitivo-comportamental pode ser útil.

## ROUQUIDÃO

Rouquidão, também chamada de disfonia, é caracterizada por alteração das características, do tom e do volume da voz ou esforço vocal. Dados relevantes da anamnese incluem tabagismo, ocupação e procedimentos recentes envolvendo o pescoço ou o nervo laríngeo recorrente. O tratamento sintomático deve ser considerado para pacientes com evidências sugestivas de um processo infeccioso bacteriano recente ou refluxo gastresofágico sem dados da anamnese, como otalgia, disfagia ou odinofagia, ou achados no exame físico como adenopatia ou lesões orais sugestivos de tumor. Além disso, não há

evidências para apoiar o uso de antibióticos ou corticosteroides orais em pacientes com rouquidão, a menos que indicado de outra maneira para uma causa específica. Rouquidão que não desaparece em 4 semanas, ou dados da anamnese ou achados no exame físico sugestivos de uma causa grave, deve levar ao encaminhamento a um otorrinolaringologista para laringoscopia.[15]

O sintoma de rouquidão invariavelmente aponta para a laringe como o local da doença. Lesões benignas são mais comuns, como nódulos vocais (nódulos do gritador), cistos das pregas vocais, granulomas das pregas vocais (geralmente resultantes de traumatismo de intubação ou hiperfunção laríngea) e papilomas das pregas vocais. Deve-se suspeitar de neoplasias malignas (Capítulo 181), especialmente em pacientes com forte histórico de tabagismo.[16]

Dos tumores malignos que podem ocorrer na hipofaringe e laringe, o carcinoma espinocelular é o mais comum e geralmente está associado tabagismo e etilismo. No entanto, a incidência de carcinoma espinocelular de orofaringe relacionado com papilomavírus humano (HPV) está aumentando e deve ser considerado na população de não fumantes. O carcinoma espinocelular (Capítulo 181) pode ocorrer essencialmente em qualquer superfície da mucosa da cabeça e do pescoço. Os sintomas podem variar de leve dor de garganta a rouquidão, disfagia grave e odinofagia. A dor geralmente é referida à mandíbula ou à orelha. O aumento dos linfonodos cervicais associados também é comum na doença avançada. O sucesso do tratamento depende da detecção precoce por meio de um exame cuidadoso das partes superiores dos sistemas digestório e respiratório, biopsia com exame histopatológico e tratamento agressivo com base no estágio clínico e no local da lesão.

## PARALISIA LARÍNGEA

A paralisia laríngea mais frequentemente manifesta-se como paralisia unilateral como resultado de um tumor mediastinal; traumatismo durante cirurgia da tireoide, da artéria carótida ou da coluna cervical anterior; traumatismo contuso ou penetrante; aneurisma aórtico; doença neurológica progressiva; ou causas virais ou idiopáticas. A gravidade do comprometimento pode ser determinada a partir de critérios subjetivos com base nos sintomas do paciente, como respiração ruidosa, aspiração e intolerância aos esforços.

A paralisia unilateral das pregas vocais com prognóstico favorável ocorre após traumatismo fechado, intubação endotraqueal, paralisia idiopática das pregas vocais e paralisia associada a patógenos virais (síndrome de Ramsay Hunt). Nesse cenário, gravidade da aspiração, disfonia e achados eletromiográficos podem ser usados para determinar a escolha do procedimento e o momento da intervenção. A medialização temporária com injeção de colágeno é justificada em pacientes com paralisia unilateral e um bom prognóstico. Pacientes com mau prognóstico de recuperação incluem aqueles com lesão após secção completa do nervo durante uma ressecção cirúrgica de tumor, invasão de nervos cranianos por um tumor, paralisia associada a aneurisma torácico ou paralisia decorrente de transtornos neurológicos progressivos. Em pacientes com baixa probabilidade de recuperação, justifica-se a medialização permanente da prega vocal paralisada.

O comprometimento bilateral da mobilidade das pregas vocais, menos comum, tem as mesmas causas. Seu manejo é mais frequentemente direcionado para a melhora das vias respiratórias porque o sintoma predominante é a obstrução das vias respiratórias.

A1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD000023.

A2. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004417.

A3. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD004406.

A4. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;358:1-10.

A5. Morad A, Sathe NA, Francis DO, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting for recurrent throat infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139:1-11.

A6. Wiksten JE, Pitkaranta A, Blomgren K. Metronidazole in conjunction with penicillin neither prevents recurrence nor enhances recovery from peritonsillar abscess when compared with penicillin alone: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1681-1687.

A7. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, et al. Effect of oral dexamethasone without immediate antibiotics vs placebo on acute sore throat in adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1535-1543.

A8. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001802.

[a]N.R.T.: O volufluxograma fornece essencialmente as mesmas informações que a espirometria, porém é mais conveniente para medição de fluxos específicos. A forma e os fluxos aéreos máximos durante a expiração com volumes grandes são esforço-dependentes e refletem a função das vias respiratórias maiores. A expiração independente de esforço ocorre com volumes baixos e reflete a resistência das vias respiratórias de pequeno calibre. São imagens típicas a forma expiratória côncava da alça em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e a curva inspiratória achatada no paciente com obstrução fixa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Eskander A, de Almeida JR, Irish JC. Acute upper airway obstruction. *N Engl J Med*. 2019;381:1940-1949.

1. Klein MR. Infections of the oropharynx. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:69-80.
2. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434.
3. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, et al. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD010502.
4. Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE, et al. The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2015;162:241-247.
5. Carpenter PS, Kendall KA. MRSA chronic bacterial laryngitis: a growing problem. *Laryngoscope*. 2018;128:921-925.
6. Li RM, Kiemeney M. Infections of the neck. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:95-107.
7. Battaglia A, Burchette R, Hussman J, et al. Comparison of medical therapy alone to medical therapy with surgical treatment of peritonsillar abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158:280-286.
8. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ*. 2015;350:1-7.
9. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:i4-i13.
10. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, et al. Clinical practice guideline: tonsillitis II. Surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:989-1009.
11. Shapira Galitz Y, Shoffel-Havakuk H, Cohen O, et al. Adult acute supraglottitis: analysis of 358 patients for predictors of airway intervention. *Laryngoscope*. 2017;127:2106-2112.
12. Chroboczek T, Cour M, Hernu R, et al. Long-term outcome of critically ill adult patients with acute epiglottitis. *PLoS ONE*. 2015;10:1-8.
13. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, et al. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:908-917.

14. Rasmussen ER, Schnack DT, Ravn AT. A prospective cohort study of 122 adult patients presenting to an otolaryngologist's office with globus pharyngeus. *Clin Otolaryngol*. 2018;43:854-860.
15. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia) (update) executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158:409-426.
16. Soni S, Chouksey S. A study of clinicopathological profile of patients of hoarseness of voice presenting to tertiary care hospital. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;69:244-247.

# SEÇÃO 28

# CONSULTORIA MÉDICA


**402** PRINCÍPIOS DA CONSULTORIA MÉDICA

**403** AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

**404** CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ANESTESIA

**405** CUIDADO PÓS-OPERATÓRIO E COMPLICAÇÕES

**406** CONSULTORIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA

402

# PRINCÍPIOS DA CONSULTORIA MÉDICA

GERALD W. SMETANA

## ABORDAGEM PARA A CONSULTORIA MÉDICA

Um médico generalista ou um médico subespecialista pode receber a solicitação para a realização de uma consultoria[a] por uma diversidade de propósitos. Em algumas situações, uma única consulta será solicitada, ou o parecerista determinará que necessita de apenas uma visita, seja no ambiente hospitalar ou ambulatorial. Mais comumente, a abordagem incluirá uma ou mais visitas de acompanhamento para atender aos objetivos da consultoria sob o ponto de vista do médico, do paciente e do parecerista. O parecerista (consultor) geralmente assume uma das quatro funções: consultor cognitivo, consultor de procedimentos, cogerenciador de cuidado compartilhado ou cogerenciador de cuidado principal. O consultor que atua como cogerenciador continua a cuidar das necessidades do paciente de maneira contínua, tendo o cuidado de coordenar esse comanejo com o papel contínuo do médico solicitante. Por fim, em algumas situações, pode ser mais apropriado que o médico que inicialmente solicitou o parecer não desempenhe mais um papel ativo no cuidado do paciente, mas transfira o cuidado contínuo exclusivamente ao médico consultor.

Sob uma perspectiva prática, consultar colegas, sejam eles generalistas ou subespecialistas, enquadra-se na modalidade de consultoria em um número relativamente limitado de situações.[1] Os cirurgiões podem solicitar uma consultoria médica pré-operatória para avaliar o risco cirúrgico e obter recomendações sobre cuidados peroperatórios (Capítulo 403) ou pós-cirúrgicos, para buscar ajuda no manejo de complicações pós-operatórias específicas ou auxiliar no manejo do paciente a longo prazo. Tanto os

médicos clínicos-gerais quanto os subespecialistas procuram a ajuda de um subespecialista com conhecimento específico em problemas fora de sua área de especialização para esclarecer dúvidas. Às vezes, essas solicitações são para procedimentos médicos específicos, mas as solicitações geralmente buscam orientação cognitiva também. Por fim, os não internistas podem demandar consultorias por outras razões que não sejam relacionadas ao cuidado peroperatório. Por exemplo, um psiquiatra pode solicitar um parecer para ajudar a determinar se os sintomas somáticos de um paciente representam condições médicas importantes (Capítulo 406). Na situação de periparto, complicações gestacionais específicas podem exigir uma consultoria médica sofisticada (Capítulo 226).

Cada um desses quadros apresenta desafios diferentes para o médico parecerista. Entretanto, em todas as situações, uma série de princípios gerais se aplicam e podem melhorar a eficácia das consultas. A comunicação entre médicos e demais membros da equipe é crítica para o processo de consultoria em todos os ambientes. O crescente movimento de segurança do paciente desenvolveu as melhores práticas para "transferências" que podem ser aplicadas às consultas.

## QUESTÕES RELACIONADAS A CONSULTORIAS ESPECÍFICAS

Um consultor eficaz deve reconhecer o contexto em que um parecer é solicitado e ter o conhecimento necessário. No entanto, vários estudos demonstraram que o médico solicitante e o consultor frequentemente têm opiniões substancialmente diferentes sobre os motivos pelos quais um parecer foi solicitado, e essa desconexão inicial, se houver, tende a condenar qualquer consultoria médica.

### Consulta cirúrgica pré-operatória

No quadro de pré-operatório, o médico parecerista não deve "liberar" o paciente para a cirurgia e deve evitar a tentação de fazê-lo, mesmo se solicitado. A liberação pode sugerir incorretamente que o procedimento não tem risco ou que o médico parecerista assumirá a responsabilidade por ter

“iludido” o paciente e o cirurgião. Em vez disso, esse profissional deve ajudar a determinar o risco inerente associado ao procedimento proposto ao paciente específico, se o paciente está nas melhores condições possíveis para a cirurgia e se quaisquer intervenções genéricas ou específicas ao paciente reduziriam o risco (Capítulo 403). Uma consultoria eficaz também requer uma base de conhecimento especializada, seja enfocando um sistema de órgão específico ou no risco peroperatório geral (Capítulo 403). Os atributos mais importantes de uma consulta médica pré-operatória são anamnese e exame físico cuidadosos. O exame diagnóstico desempenha apenas um papel secundário nesse contexto. O consultor pode ajudar a evitar testes pré-operatórios desnecessários e repetitivos, que são caros e essencialmente sem nenhum benefício.[2] A interação prejudicada entre parecerista e paciente pode ter um efeito negativo substancial na confiança do paciente no tratamento planejado.

## Consulta cirúrgica pós-operatória

Os cirurgiões geralmente solicitam uma consultoria médica pós-operatória quando surge uma complicação que esteja além de sua área de especialização (Capítulo 405). Esses problemas são comumente urgentes, então o objetivo é uma consultoria rápida para a realização de uma intervenção imediata. O manejo desses problemas geralmente não é diferente do manejo em ambientes não cirúrgicos. Outro motivo para a realização de uma consultoria pós-operatória é obter assistência nos cuidados pós-hospitalização ou para facilitar o planejamento de alta sem interrupções. Os consultores devem ajudar na transição para o ambiente ambulatorial ou de cuidado a longo prazo, assumindo funções primárias ou consultivas, conforme apropriado.

## Pareceres médicos de clínicos

Consultas complementares entre médicos subespecialistas ou entre um médico subespecialista e um generalista, em qualquer direção, são exemplos de colaboração.[3] Para consultorias de subespecialidade, o objetivo é fornecer o conhecimento e o benefício solicitados sem ultrapassar o domínio de conhecimento do médico solicitante.

O cuidado compartilhado, definido como a participação verdadeiramente conjunta entre médicos da atenção primária e médicos especialistas na prestação de cuidados aos pacientes com doenças crônicas, pode melhorar os resultados de hipertensão, depressão e outras condições médicas.[A1] Por exemplo, um ensaio clínico randomizado de cuidado compartilhado para pacientes com hipertensão arterial e doença renal crônica demonstrou pressão arterial mais baixa e melhor uso de medicamentos hipolipemiantes no grupo de cuidado compartilhado. A consulta de doenças infecciosas também está associada à melhor adesão às medidas de qualidade, redução da mortalidade hospitalar,[4] bacteriemia e outras doenças infecciosas.[5]

Um exemplo crescente de consultoria médica é a situação em que um hospitalista assume a responsabilidade pela internação de um paciente e retorna o paciente ao médico da atenção primária após a alta hospitalar. Nessa interação consultiva, a comunicação direta é crucial, pois a responsabilidade primária pelo cuidado do paciente foi transferida do médico ambulatorial para o médico hospitalar. Essa transferência de responsabilidade não é diferente daquela que ocorre quando um paciente é submetido aos cuidados de um subespecialista para procedimentos como cateterismo cardíaco ou endoscopia gastrintestinal. Problemas semelhantes também surgem quando um paciente criticamente doente, com uma condição como infarto agudo do miocárdio (IAM) complicado (Capítulo 64) ou choque (Capítulos 98, 99 e 100), é tratado principalmente por um especialista médico de cuidados intensivos e, então, espera-se que retorne aos cuidados do médico primário após a alta hospitalar. No entanto, a principal diferença é que o médico hospitalista, ao contrário do consultor subespecialista, normalmente não terá um papel de comanejo contínuo. Em razão do maior risco de descontinuidade, a comunicação efetiva no momento da hospitalização, sempre que surgirem questões-chave durante a hospitalização e no momento da alta, é ainda mais importante no modelo hospitalista do que em outros quadros em que subespecialistas podem assumir mais de uma função de cogerenciamento. Resumos eficazes e abrangentes no momento da alta hospitalar melhoram a continuidade e reduzem o potencial de erros e responsabilidade médico-legal.

## Equipes de resposta rápida

Uma iniciativa recente de melhoria da qualidade foi o desenvolvimento de equipes de resposta rápida. Essas equipes têm como objetivo reduzir a "falha no resgate", que geralmente precede uma transferência não planejada para uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou uma parada cardíaca não UTI. Nesse modelo, uma equipe de consulta pré-especificada atende pacientes hospitalizados com urgência quando uma anormalidade de "gatilho" indica complicações graves potencialmente iminentes. Os gatilhos de ativação para as equipes de resposta rápida variam um pouco entre as instituições, mas há um consenso substancial sobre o que constitui um gatilho apropriado (Tabela 402.1). As equipes de resposta rápida diferem das tradicionais equipes de "código azul" em vários aspectos; o mais importante deles é seu objetivo de resgatar os pacientes antes que ocorra uma situação de crise (Tabela 402.2).

Embora a implementação dessas equipes não tenha reduzido consistentemente a mortalidade hospitalar, a maioria dos ensaios clínicos mostrou redução nas transferências não planejadas para a UTI e no tempo de permanência no hospital. Em uma revisão sistemática, as equipes de resposta rápida reduziram a mortalidade hospitalar em 11% e a mortalidade inesperada em cerca de 50%.[A2]

| Tabela 402.1 | Gatilhos: critérios para mobilizar um serviço de resposta rápida intra-hospitalar. |
|---|---|

**SINAIS VITAIS**

Frequência cardíaca

- Frequência cardíaca < 40 bpm, especialmente se houver sintomas
- Frequência cardíaca > 140 bpm

Pressão arterial

- Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 30 a 40 mmHg abaixo da pressão arterial estável usual do paciente

- Pressão arterial sistólica > 200 mmHg por > 30 min
- Pressão arterial diastólica > 110 mmHg com sintomas

Frequência respiratória

- Frequência respiratória < 8 respirações/min ou > 35 respirações/min
- Início de dispneia acentuada, via respiratória comprometida, cianose

Oxigenação

- Saturação de $O_2$ < 85% por > 5 min (exceto pacientes com hipoxemia crônica grave)
- Necessidade de O2 suplementar a 100% ou máscara de não reinalação de $O_2$

Temperatura

- Temperatura corporal > 39°C ou associada à descompensação aguda

**ESTADO NEUROLÓGICO**

- Alteração aguda no estado mental
- Novos achados focais
- Convulsões prolongadas ou repetidas
- ≥ 2 pontos de declínio na Escala de Coma de Glasgow

**ESTADO GERAL**

- Hemorragia incontrolável
- Diminuição da diurese em < 50 mℓ por 4 h

Baseado em critérios de The Joint Commission e em outras fontes. bpm = batimentos por minuto.

**Tabela 402.2** Características das equipes de resposta rápida e equipes de códigos tradicionais.

| CARACTERÍSTICA | EQUIPE DE CÓDIGO TRADICIONAL | EQUIPE DE RESPOSTA RÁPIDA |
|---|---|---|
| Critérios para chamar a equipe | Sem pulso, pressão arterial ou esforço respiratório; não responsivo | Pressão arterial baixa, frequência cardíaca acelerada, dificuldade respiratória, alteração no estado mental |
| Condições típicas | Parada cardíaca, parada respiratória, obstrução das vias respiratórias | Sepse, edema pulmonar, arritmias, insuficiência respiratória |
| Composição típica da equipe | Anestesiologista, médico UTI, equipe de medicina interna, enfermagem UTI | Médico UTI, enfermagem UTI, intensivista pulmonar, equipe de medicina interna |
| Taxa típica de chamadas (número por mil internações) | 0,5 a 5 | 20 a 40 |
| Mortalidade hospitalar | 70 a 90% | 0 a 20% |

UTI = unidade de terapia intensiva. Modificada de Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid-response teams. *N Engl J Med.* 2011;365:139-146.

Essa estratégia de consulta combina especialidades e pode incluir medicina interna geral, medicina hospitalar e médicos de cuidados intensivos, bem como intensivista pulmonar e enfermeiros de UTI. Quando uma consulta de emergência é gerada por um evento desencadeador, o relacionamento do consultor é principalmente com o paciente, e não com o médico de referência.

### Consultas para populações especiais

Ao solicitar consultas psiquiátricas ou relativas ao período periparto, o consultor requer conhecimentos especiais para compreender as diferentes expressões dos sinais e sintomas em populações específicas, além de como e quando modificar recomendações médicas típicas em razão de circunstâncias especiais (Capítulos 226 e 406). Embora essas consultas ocasionalmente resultem em comanejo a longo prazo, mais comumente elas giram em torno da resolução de um problema isolado. Além disso, o médico consultor não deve fazer suposições sobre a base de conhecimento do médico solicitante em relação às questões médicas específicas que geram a consulta. O relatório escrito e as comunicações verbais devem ser abrangentes e incluir mais conteúdo médico básico e recomendações específicas do que pode ser típico de uma consulta de um médico subespecialista.

As consultas de subespecialidade solicitadas por médicos da atenção primária podem ser para aconselhamento, procedimento técnico ou cogerenciamento contínuo (Tabela 402.3). Consultorias de clínicos gerais ou médicos de família geralmente seguem as mesmas diretrizes daquelas para internistas. No entanto, uma vez que tanto o treinamento quanto as práticas contínuas de tais médicos podem ou não incluir o mesmo espectro e complexidade da doença encontrada por internistas gerais típicos, o consultor de subespecialidade deve usar o julgamento em relação à consulta inicial e à conveniência de cogerenciamento contínuo.

## ESTRATÉGIAS PARA UMA CONSULTORIA EFICAZ

É fundamental que os médicos solicitantes e consultores concordem sobre o motivo da solicitação de consulta. Por exemplo, a natureza da avaliação de

um médico consultor pré-operatório é substancialmente diferente se a solicitação for (1) de rotina, (2) para aconselhamento sobre o manejo da insulina peroperatória em um paciente com diabetes tipo 1, ou (3) para auxiliar na determinação de riscos e benefícios de proceder à cirurgia vascular em um paciente de alto risco com doença da artéria coronária e um acidente vascular encefálico (AVE) prévio. Uma comunicação eficaz no momento da solicitação aumentará o valor da consulta e esclarecerá a questão. Quando houver dúvida quanto ao motivo da consulta, o consultor deve falar diretamente com o médico responsável antes de concluir e documentar a avaliação do paciente.

Razões habituais para consultoria médica incluem avaliação do risco peroperatório; interpretação de uma anormalidade laboratorial; ajudar na realização de um procedimento, na obtenção de conselhos ou na seleção de tratamento; e auxílio na prestação de cuidados a longo prazo. Estratégias profiláticas (tromboembolismo venoso, endocardite e infecção de sítio cirúrgico) raramente levam a solicitações de consultoria médica porque são comumente padronizadas para estar em conformidade com as diretrizes práticas das instituições individuais.

| **Tabela 402.3** | Motivos para considerar uma consulta de subespecialidade. |
|---|---|
| Para fornecer comanejo contínuo, tornando-se um parceiro de cuidados de internação<br>• Para um problema agudo e instável<br>• Para uma condição crônica | |
| Para realizar um procedimento (ou aconselhar sobre a possibilidade de realização)<br>• Diagnóstico<br>• Terapêutico | |
| Para fornecer aconselhamento ocasional ou periódico<br>• Orientação de diagnóstico | |

- Orientação terapêutica
- Tranquilização
- Questões médico-legais

Determinar a questão também ajudará a estreitar o escopo do parecer do consultor e minimizar o número de recomendações. A adesão do médico solicitante a qualquer uma das recomendações feitas pelo consultor é maior para consultas com menos recomendações. Outra estratégia para minimizar o número de recomendações é restringir o parecer a questões pertinentes no momento, de preferência por ordem de importância. Por exemplo, um consultor solicitado para auxiliar no cuidado de uma paciente gestante gravemente doente com síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e contagem de plaquetas baixa) (Capítulos 151 e 226) não deve fazer também recomendações sobre a importância da cessação do tabagismo (Capítulo 29), embora essa questão seja pertinente depois que a mãe e o filho sobreviveram ao evento agudo.

Os médicos solicitantes também são mais propensos a aderir às recomendações quando o paciente está mais doente, quando a consulta é realizada imediatamente, quando a recomendação é fornecida para instituir terapia específica em vez de realizar mais testes diagnósticos, quando o consultor escreve notas de acompanhamento frequentes e quando os sistemas computadorizados de apoio à entrada de pedidos são usados para transmitir recomendações. Ao fornecer um parecer sobre medicamentos, os consultores devem indicar as doses específicas e a duração do tratamento. Se uma recomendação soar controversa (p. ex., adiar a cirurgia), é sempre preferível falar diretamente com o médico solicitante antes de escrever um boletim da consulta, na esperança de que uma conversa direta forneça uma oportunidade para desenvolver consenso que possa, então, ser refletido no boletim formal. Em um estudo com 323 médicos, os três elementos concebidos como de maior importância em uma solicitação de consulta de alta qualidade foram enquadrar a pergunta, indicar claramente para quem ligar para dar resposta e estabelecer a urgência.

Os consultores devem ter o cuidado de restringir seu parecer à sua área de especialização. Por exemplo, a menos que um medicamento

antipsicótico seja contraindicado em razão de um problema médico (Capítulo 406), é mais sensato adiar a tomada de decisão a respeito do tratamento psiquiátrico para o psiquiatra. Um boletim de consulta com palavras fortes, que desaconselha uma estratégia específica, colocará outro médico em uma posição médico-legal difícil se for diferente da prática usual ou recomendada do médico.

Os atributos mais importantes de uma função consultiva são recomendações simples e concisas e uma justificativa claramente definida para a tomada de decisões. O diagnóstico diferencial detalhado é menos importante e o suporte da literatura geralmente é desnecessário.

Relatórios de consulta oportunos melhoram a satisfação do médico e o atendimento ao paciente. Por exemplo, os médicos de atenção primária observam que a falha em receber relatórios dos consultores limita sua capacidade de fornecer cuidados de alta qualidade.

Salerno et al. propuseram modificações dos "Dez Mandamentos" originais de Goldman para consultas eficazes (Tabela 402.4). Essas recomendações servem como um guia útil para os consultores melhorarem a adesão aos seus conselhos e, como resultado, melhorar os resultados dos pacientes. O treinamento interativo específico sobre os princípios da consulta pode aumentar a eficácia da comunicação consultiva.

## SITUAÇÕES DE CONSULTA ESPECIAIS

### Consultas de corredor

As consultas informais são comumente chamadas de consultas "de corredor". Hoje em dia, o acesso imediato a referências médicas *online* pode reduzir potencialmente as solicitações de corredor. Consultas em especialidades "cognitivas", como infectologia, reumatologia e endocrinologia, fornecem uma quantidade desproporcional de consultas informais (em comparação com as formais). As consultorias informais podem ocorrer por telefone, por e-mail ou pessoalmente. A consultoria de corredor está arraigada na estrutura da assistência médica.

Tanto os médicos generalistas quanto especialistas participam de uma média de três a quatro consultas de corredor por semana. Essas consultas

geralmente envolvem perguntas sobre testes de diagnóstico, planos de tratamento e o valor potencial de uma consulta formal (que sucede cerca de um terço das consultorias de corredor). Para serem eficazes, as consultas de corredor devem ser breves, envolver uma única pergunta e não exigir exame direto do paciente ou registros médicos.

Uma limitação importante das consultas de corredor é que o consultor deve confiar em informações limitadas e de segunda mão do médico solicitante, em vez de dados primários da avaliação direta do paciente. Os consultores relatam que essas informações indiretas são imprecisas em até metade das consultas de corredor. Essa realidade, aliada à falta de compensação financeira, leva a um grau maior de insatisfação com o processo de corredor por parte dos consultores do que dos médicos solicitantes. Os consultores assalariados podem ver um pedido de consulta de corredor mais favoravelmente do que aqueles cujo sustento depende de um modelo de remuneração pago por serviço.

| **Tabela 402.4** | Diretrizes para ajudar a tornar as consultas eficazes. |
|---|---|

Determinar se a meta é obter aconselhamento (e, se for o caso, especificamente para quê) ou ajudar no comanejo contínuo (Tabela 402.2)

Entender a urgência da consulta para que ela seja realizada em tempo hábil, de modo a atender às necessidades do médico solicitante e do paciente

Realizar uma anamnese e um exame físico focados, mas cuidadosos – não confiar nas informações coletadas por outras pessoas

Não reformular as informações em uma nota excessivamente detalhada – enfatizar as questões-chave que sua avaliação reforçou ou descobriu

Certificar-se de que suas recomendações estejam listadas de maneira clara e devidamente detalhadas – por exemplo, indicar medicamentos específicos, doses e durações

Limitar o número total de recomendações para melhorar a adesão.

Indicar como monitorar a eficácia às suas recomendações e como entrar em contato com você com urgência se surgirem problemas

Ajustar seu envolvimento (conselho *versus* comanejo) conforme apropriado, em conjunto com o médico solicitante

Atuar como um colega – ensinar conforme apropriado, mas também procurar aprender

Lembrar-se de que o contato pessoal com o médico solicitante, mesmo que seja breve, pode ser muito mais útil do que as melhores anotações por escrito

Não desaparecer – acompanhar o paciente com a frequência apropriada, em conjunto com o médico solicitante

Para uma discussão mais completa sobre este tópico, ver Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med.* 1983;143:1753-1755; e Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, et al. Principles of effective consultation: an update for the 21 st-century consultant. *Arch Intern Med.* 2007;167:271-275.

Embora os médicos solicitantes possam perceber um risco médico-legal reduzido quando obtêm e até documentam uma consulta no corredor, os consultores podem temer o risco de responsabilidade por negligência ao oferecerem tal conselho. No entanto, os tribunais têm constatado consistentemente que os consultores de corredor não têm responsabilidade, porque não existe uma relação médico-paciente direta. Em vez disso, a relação é apenas entre o médico solicitante e o consultor.

## Consultas eletrônicas

Cada vez mais, os médicos estão usando a comunicação eletrônica, seja como parte de um prontuário eletrônico compartilhado ou por e-mail, para complementar os pedidos de consulta formal.[5b,5c] Uma vantagem óbvia dessa abordagem é que o médico solicitante e o médico consultor podem se comunicar em seus próprios horários. Os benefícios potenciais incluem

economia de tempo, redução de custos e melhora da continuidade e do acesso a cuidados especializados. No entanto, a falta de reembolso por essas atividades pode ser uma barreira para as consultas eletrônicas.

## Consultas obrigatórias

Em algumas situações, as consultas obrigatórias podem ajudar a impor um padrão de atendimento. Por exemplo, consultas obrigatórias intra-hospitalares para doenças infecciosas com internação obrigatória, como parte de um programa de administração de antimicrobianos, podem melhorar o uso racional de agentes antimicrobianos no hospital e após a alta. Da mesma maneira, instituir consultas de rotina para pacientes com certas condições-sentinela, como diabetes melito, pode melhorar os resultados.

## Comanejo

Uma consultoria que começa com um encontro inicial ou um número limitado de visitas de acompanhamento pode evoluir para um comanejo contínuo. Em tal arranjo, o médico consultor torna-se pelo menos igual ao médico solicitante na prestação de cuidados contínuos. Em algumas situações, o consultor pode, de fato, tornar-se o médico principal. Esse arranjo é óbvio em situações em que a consulta foi solicitada especificamente para a prestação de cuidados contínuos. Outros exemplos incluem situações em que um oncologista assume o cuidado principal de um paciente com uma doença maligna ou um nefrologista assume o cuidado principal de um paciente com doença renal em estágio terminal que está sendo mantido em diálise. Em algumas dessas situações, um clínico geral que inicialmente solicitou a consulta pode, então, tornar-se o consultor e proporcionar conselhos sobre cuidados preventivos e ajuda ocasional com problemas médicos intercorrentes.

O comanejo também é cada vez mais comum no ambiente hospitalar. Os consultores médicos podem se tornar cogerentes de pacientes cirúrgicos pós-operatórios, com potencial para melhorar os resultados. Em um ensaio inicial randomizado de pacientes peroperatórios, o comanejo formal, no qual um médico assumia a responsabilidade pelo manejo dos problemas

médicos em vez de atuar como consultor, reduziu as complicações pós-operatórias; além disso, enfermeiros e cirurgiões preferiram esse modelo. No entanto, nem todos os estudos mostraram que o comanejo melhora os resultados dos pacientes. Em um estudo de cogerenciamento em um serviço de neurocirurgia, por exemplo, a equipe de enfermagem percebeu melhora substancial na qualidade do atendimento ao paciente e os custos foram reduzidos, mas não houve diferenças na mortalidade, taxas de readmissão ou tempo de internação. Em algumas instituições, a cogestão de pacientes ortopédicos ou cirúrgicos tornou-se rotina e não exige uma solicitação específica de consulta. Os internistas atualmente gerenciam mais de um terço dos pacientes cirúrgicos internados em alguns hospitais.

Em alguns ambientes, o médico da atenção primária ambulatorial pode manter um papel de cogestão, mesmo que um cardiologista cuide de um paciente com IAM, um pneumologista cuide de um paciente na UTI, um hospitalista cuide de um paciente no ambiente médico geral, ou um não internista trate de um problema específico.

## RESPONSABILIDADES DO CONSULTOR

O consultor pode ser responsabilizado por duas partes: o paciente e o médico solicitante. Uma abordagem paternalista não é desejável. O consultor não deve limitar sua comunicação ao médico solicitante nem deve negar discussões e recomendações ao paciente. No entanto, o consultor não deve usurpar o papel do médico solicitante, que permanece responsável por reunir informações e conselhos de fontes variadas, bem como por desenvolver um plano integrado com o paciente. Por exemplo, no quadro pré-operatório, o consultor não deve expressar uma opinião final sobre a adequação de prosseguir para a cirurgia sem antes discutir todas as considerações relevantes com o cirurgião de referência. No modelo deliberativo trilateral, o paciente, o médico solicitante e o consultor têm responsabilidades e restrições inerentes aos seus relacionamentos (e-Figura 402.1). Acima de tudo, o papel do consultor é melhorar o atendimento ao paciente e os resultados.

**E.FIGURA 402.1 Relações de consultoria.** O consultor deve executar seu dever para com o paciente em conformidade com o profissional responsável pelo atendimento médico primário. Se, no entanto, a segurança ou o bem-estar do paciente estiver em risco, é dever do consultor garantir que as necessidades do paciente sempre prevaleçam. (Com base em Emanuel LL, Richter J. The consultant and the patient-physician relationship: a trilateral deliberative model. *Arch Intern Med.* 1994;154:1785-1790, e outras fontes.)

## IMPACTO DAS CONSULTORIAS NO RESULTADO PARA O PACIENTE

Poucos estudos controlados investigaram o impacto das consultorias médicas nos resultados. Em um pequeno estudo na década de 1990, uma consulta médica ambulatorial pré-operatória reduziu as hospitalizações desnecessárias (aquelas que não resultaram em cirurgia) em comparação com o tratamento usual (consulta com paciente internado a critério do cirurgião). No ambiente ambulatorial, cerca de 20% dos diagnósticos realizados por consultores especializados podem ser distintamente diferentes daqueles feitos por médicos solicitantes.[6] Outros relatórios indicam que de 5 a 50% das consultas médicas pré-operatórias resultam em

alterações no manejo do paciente. Uma consulta geriátrica pré-operatória abrangente também pode reduzir as complicações pós-operatórias e o tempo de internação.[A3]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Smith SM, Cousins G, Clyne B, et al. Shared care across the interface between primary and specialty care in management of long term conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD004910.

A2. De Jong A, Jung B, Daurat A, et al. Effect of rapid response systems on hospital mortality: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:615-617.

A3. Partridge JS, Harari D, Martin FC, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017;104:679-687.

[a]N.R.T.: No Brasil, o processo de consultoria se denomina *referência* (quando um médico solicita um parecer) e *contrarreferência* (quando o parecerista responde ao médico solicitante).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Hale AJ, Freed JA, Alston WK, et al. What are we really talking about? An organizing framework for types of consultation and their implications for physician communication. *Acad Med*. 2019;94:809-812.
2. Ruetzler K, Lin P, You J, et al. The association between timing of routine preoperative blood testing and a composite of 30-day postoperative morbidity and mortality. *Anesth Analg*. 2018;127:897-903.
3. Schreiner A, Simpson K. Primary care and chronic disease: the intersection of comfort and specialty involvement—a cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:494-497.
4. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, et al. Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2017;65: 1253-1259.
5. Schmitt S, MacIntyre AT, Bleasdale SC, et al. Early infectious diseases specialty intervention is associated with shorter hospital stays and lower readmission rates: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019;68:239-246.

5b. Wachter RM, Judson TJ, Mourad M. Reimagining specialty consultation in the digital age: the potential role of targeted automatic electronic consultations. *JAMA*. 2019;322:399-400.

5c. Deeds SA, Dowdell KJ, Chew LD, et al. Implementing an opt-in eConsult program at seven academic medical centers: a

qualitative analysis of primary care provider experiences. *J Gen Intern Med*. 2019;34:1427-1433.

6. Van Such M, Lohr R, Beckman T, et al. Extent of diagnostic agreement among medical referrals. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:870-874.

**O hospital em que trabalha solicita seu aconselhamento sobre o desenvolvimento de um modelo de cogestão entre a medicina interna e o serviço ortopédico de internamento. Qual das estratégias a seguir fornecerá o cogerenciamento ideal?**

A. Internistas e ortopedistas fazem a visita matutina em conjunto, junto com a equipe de enfermagem.

B. Ortopedistas prescrevem todas as recomendações.

C. Os internistas consultam apenas quando ocorre uma complicação médica pós-operatória.

D. O médico da atenção primária determina se a cogestão é necessária.

Concluir questão

**Existem equipes de resposta rápida para prevenir a "falha no resgate" em pacientes hospitalizados em serviços de unidade de terapia não intensiva (não UTI). Qual das**

**alternativas a seguir representa um gatilho apropriado para acionar uma equipe de resposta rápida?**

- A. Pressão sanguínea sistólica de 110 mmHg.
- B. Saturação de oxigênio de 82% no ar ambiente.
- C. Temperatura de 38,6°C.
- D. Mais de 5 batimentos ventriculares ectópicos por minuto.

Concluir questão

**Qual das estratégias a seguir não melhora a adesão às recomendações de um consultor?**

- A. Limitar as recomendações a menos de cinco.
- B. Fornecer planos de contingência para quadros clínicos potenciais.
- C. Fazer uma ligação direta para o médico solicitante para discutir os planos de cuidados.
- D. Fornecer referências da literatura.
- E. Determinar a questão.

Concluir questão

**Ao realizar uma consulta médica pré-operatória, o consultor identifica os fatores de risco para complicações médicas pós-operatórias. O consultor deve empreender qual das seguintes ações?**

- A. Liberar o paciente para a cirurgia.
- B. Aconselhar o paciente a desistir da cirurgia.
- C. Determinar o impacto do fator de risco e propor estratégias para reduzir o risco.
- D. Solicitar outra consulta de um subespecialista.

Concluir questão

**Seu colega de atendimento primário pede a você uma consulta de corredor sobre doenças infecciosas. Você não conhece o paciente. Sua consulta alcançará qual das seguintes opções?**

- A. Melhorar o atendimento ao paciente.
- B. Expor você a risco médico-legal desnecessário.
- C. Basear-se em um histórico do paciente completo e preciso.
- D. Gerar renda como uma atividade de avaliação e manejo.

Concluir questão

# 403 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

STEVEN L. COHN

A cada ano, nos EUA, mais de 25 milhões de procedimentos cirúrgicos de pacientes internados e 25 milhões de procedimentos ambulatoriais adicionais são realizados. Embora mais de um terço desses pacientes cirúrgicos tenham mais de 65 anos, a morbidade e a mortalidade gerais são relativamente baixas, em parte em decorrência de modernas técnicas anestésicas e cirúrgicas. Um aspecto crucial da segurança é a avaliação pré-operatória cuidadosa do paciente, não apenas pelo cirurgião e anestesiologista, mas também, em muitos casos, por um médico consultor geral ou médico subespecialista.

## AVALIAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO

Os componentes do risco peroperatório incluem aqueles relacionados ao paciente, ao procedimento, ao cirurgião e à anestesia. O risco anestésico é baixo, com mortalidade inferior a 0,03% em um paciente normal e saudável – classe 1 da American Society of Anesthesiology (ASA) – mas aumentando para 0,2% na classe ASA-2 (doença sistêmica leve), 1,2% na classe 3 (doença sistêmica grave), 8% na classe 4 (doença sistêmica grave que seja uma ameaça constante à vida) e 34% na classe 5 (um paciente moribundo sem expectativa de sobreviver por 24 horas sem cirurgia). Entre os pacientes adultos submetidos à cirurgia não cardíaca de grande porte, morte por todas as causas peroperatórias, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico agudo ocorrem em 3% das hospitalizações em todo o país.[2] Metanálise sugere que, quando viável, a anestesia regional (seja ela raquidiana ou epidural) pode reduzir as complicações pós-operatórias em comparação com a anestesia geral (Capítulo 404), mas as decisões sobre a técnica anestésica devem ser de responsabilidade do anestesiologista e não fazer parte da consulta médica pré-operatória. Em relação ao cirurgião, os dados apoiam uma "curva de aprendizagem", com melhores resultados quando os procedimentos são realizados por cirurgiões mais experientes e com maior volume de procedimentos.

## AVALIAÇÃO DO RISCO GERAL

### História clínica e exame físico

A história clínica e o exame físico são os componentes mais importantes na avaliação do risco cirúrgico de um paciente. A consulta deve enfocar os problemas médicos pertinentes, particularmente os sintomas cardiopulmonares e as doenças que estão associadas ao risco e

que podem influenciar o manejo peroperatório (Capítulo 402). A importância da história cirúrgica pregressa é determinar se o paciente foi capaz de se submeter a uma cirurgia de grande porte no passado recente ou se apresentou qualquer complicação peroperatória médica ou anestésica que poderia ocorrer novamente. A história social deve avaliar e quantificar a quantidade, a duração e o último uso de tabaco, álcool ou substâncias ilícitas. É importante documentar alergias a medicamentos, alimentos e látex, bem como obter uma lista precisa da prescrição atual do paciente e dos medicamentos sem receita, incluindo doses e adesão. A história familiar é relevante principalmente para verificar quaisquer complicações geneticamente associadas, como hipertermia maligna ou distúrbio hemorrágico. A revisão dos sistemas deve incluir a presença ou ausência de dor torácica e dispneia e a capacidade de exercício do paciente. O exame físico deve incluir sinais vitais, avaliação das vias respiratórias e do estado respiratório, exame cardiovascular e documentação de qualquer déficit neurológico.

### Exames pré-operatórios

Os resultados dos exames pré-operatórios de rastreamento em indivíduos saudáveis são geralmente normais e, mesmo quando anormais, raramente afetam o manejo (geralmente < 1%) (Tabela 403.1).[3] As anormalidades mais significativas podem ser previstas a partir das informações clínicas obtidas, que orientam a seleção de exames com base na história, nos achados físicos e no tipo de cirurgia planejada e da anestesia. A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia de baixo risco com anestesia regional não requer exames pré-operatórios. A repetição dos exames deve ser evitada se os resultados recentes (dentro de 3 meses) estiverem normais, a menos que a condição ou os medicamentos do paciente tenham se alterado.

### Medicamentos peroperatórios

As decisões sobre a continuação de um medicamento no período peroperatório devem considerar a farmacocinética do medicamento (Capítulo 26), bem como seus efeitos sobre a doença primária e risco peroperatório, incluindo potenciais interações com agentes anestésicos. A continuidade de alguns medicamentos é essencial (p. ex., medicamentos cardíacos e corticosteroides), enquanto outros devem ser descontinuados (p. ex., agentes hipoglicemiantes orais) ou ter sua dose alterada (p. ex., insulina e anticoagulantes). Outros medicamentos devem ser iniciados profilaticamente para minimizar o risco peroperatório (p. ex., anticoagulantes para profilaxia contra tromboembolismo venoso [Capítulo 74] e profilaxia antibiótica para infecção de sítio cirúrgico ou endocardite [Capítulo 67]). Frequentemente, os dados são insuficientes ou conflitantes. A Tabela 403.2 resume brevemente as recomendações peroperatórias de “consenso” para as principais classes de medicamentos.

## AVALIAÇÃO DO RISCO CARDÍACO

Uma proporção significativa de pacientes que se submetem à cirurgia apresenta doença da artéria coronária conhecida ou fatores de risco para ela, e as complicações cardíacas pós-operatórias ficam atrás apenas das complicações cirúrgicas diretas como causa de mortalidade peroperatória. O objetivo é estratificar os pacientes clinicamente e determinar se testes adicionais, novos medicamentos ou intervenções cardíacas serão benéficos.[4,5]

## História clínica e exame físico

Informações importantes incluem qualquer história de doença cardíaca anterior (IAM, angina, insuficiência cardíaca, arritmias, doença valvar), intervenções cardíacas (p. ex., cirurgia de revascularização do miocárdio; intervenção coronária percutânea, incluindo data, indicação, tipo e número de *stents* colocados), avaliação cardíaca (teste não invasivo, angiografia), fatores de risco (hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo) e doenças associadas (doença arterial periférica, AVE, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]). O estado atual em relação a dor torácica ou dispneia, capacidade funcional[6] e medicamentos deve ser avaliado. O exame físico serve para confirmar achados no histórico de saúde, bem como para avaliar a gravidade e o controle da doença (p. ex., insuficiência cardíaca, hipertensão, doença valvar). O eletrocardiograma pré-operatório raramente altera o manejo, a menos que demonstre evidências de um IAM recente ou silencioso, mas pode ser útil como base de comparação para os traçados pós-operatórios.

## Índices de risco cardíaco

Ao longo dos anos, diversos índices de risco foram propostos para auxiliar a avaliação cardíaca pré-operatória. O mais amplamente utilizado, o índice de risco cardíaco revisado (RCRI; Tabela 403.3), foi desenvolvido a partir da avaliação de vários milhares de pacientes, foi validado em milhares de outros e incorporado às diretrizes de consenso desenvolvidas pelo American College of Cardiology (ACC) e pela American Heart Association (AHA). Essas diretrizes, que são atualizadas periodicamente, usam uma estratégia gradual com base em fatores de risco clínicos, risco específico à cirurgia e capacidade de exercício, combinada com uma abordagem sistemática de teste peroperatório e tratamento em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita (Figura 403.1). Como o RCRI pode subestimar o risco em cirurgia vascular de grande porte e não incluir muitos tipos de cirurgias de baixo risco (Tabela 403.4), novos índices de risco foram desenvolvidos. Embora essas alternativas não tenham sido amplamente validadas, as diretrizes atuais recomendam o RCRI ou a calculadora de risco cirúrgico do American College of Surgeons (ACS) (https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/) ou o MI/cardiac arrest risk calculator derivado do banco de dados National Surgical Quality Improvement (NSQIP) (e-Tabela 403.1).[7] Os níveis pré-operatórios de troponina e de peptídio natriurético cerebral (BNP) são preditores independentes de complicações cardíacas pós-operatórias. Embora não esteja claro como usar esses biomarcadores e se qualquer intervenção baseada nesses números melhorará o resultado, as diretrizes da Canadian Cardiovascular Society

(CCS)[8] recomendam medir um nível de BNP em pacientes que têm pontuação RCRI maior que 1 ou qualquer outro fator de risco, e também recomendar 2 a 3 dias de níveis de troponina 1 vez/dia no pós-operatório se o nível de BNP estiver elevado (e-Figura 403.1).

| **e-Tabela 403.1** | Calculadora *online* de risco de parada cardíaca/infarto agudo do miocárdio para melhora da qualidade cirúrgica nacional (NSQIP). |
|---|---|

Idade

Tipo de cirurgia

Estado funcional

Creatinina sérica > 1,5 mg/dℓ

Classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA)

- I = completamente saudável
- II = doença sistêmica leve
- III = doença sistêmica grave que não é incapacitante
- IV = doença incapacitante que é uma ameaça consistente à vida
- V = paciente moribundo sem expectativa de viver 24 h com ou sem a cirurgia

Modificada de Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;124:381-387.

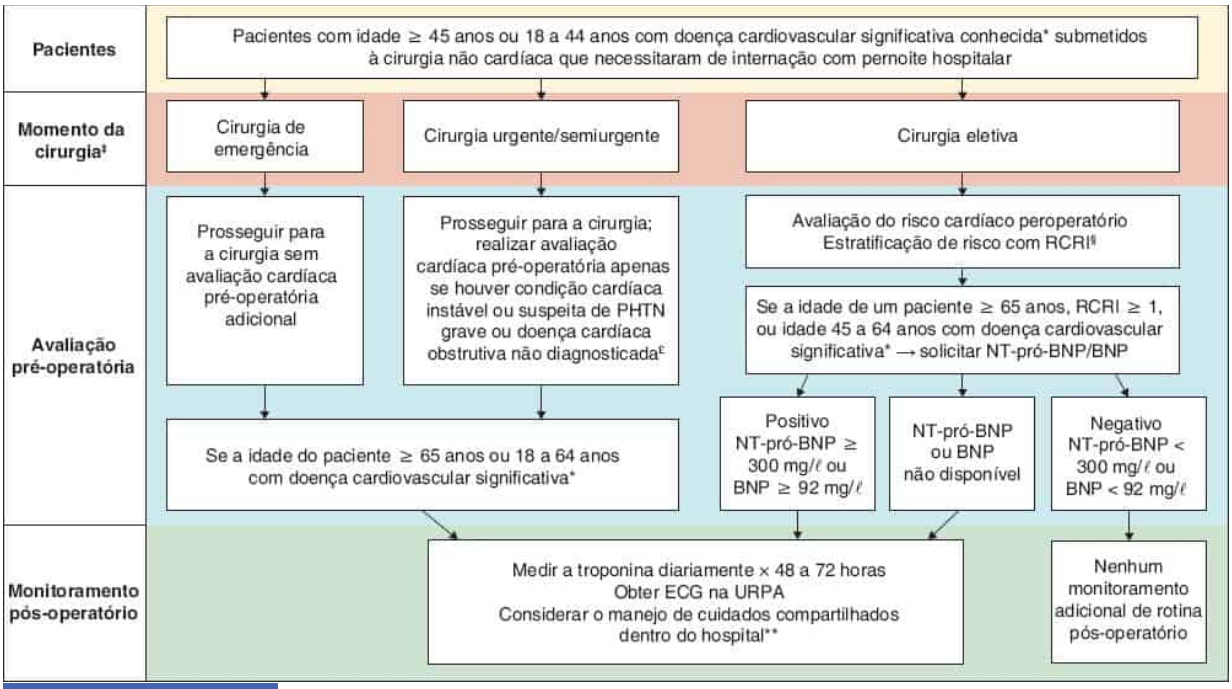


**E.FIGURA 403.1 Algoritmo da Canadian Cardiovascular Society (CCS).** Avaliação de risco pré-operatório e fluxograma de monitoramento pós-operatório. BNP = peptídio natriurético cerebral; ECG = eletrocardiograma; NT-pró-BNP = peptídio natriurético pró-cérebro N-terminal; URPA = unidade de recuperação pós-anestésica; PHTN = hipertensão pulmonar; RCRI = Índice de Risco Cardíaco Revisado. *A doença cardiovascular significativa inclui história conhecida de doença da artéria coronária, doença vascular encefálica, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca congestiva, PHTN grave ou uma anormalidade intracardíaca obstrutiva grave (p. ex., estenose aórtica grave, estenose mitral grave ou cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica grave). †O momento da cirurgia refere-se à cirurgia de emergência (p. ex., traumatismo grave, aneurisma de aorta rompido), cirurgia urgente (p. ex., fratura de quadril, obstrução intestinal), cirurgia semiurgente (p. ex., câncer com potencial para metástase) ou cirurgia eletiva (p. ex., artroplastia do joelho). £Se o exame físico sugerir que há anormalidade intracardíaca obstrutiva grave desconhecida (p. ex., estenose aórtica grave, estenose mitral grave ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva grave) ou PHTN grave, deve-se realizar um ecocardiograma antes da cirurgia para informar o anestesiologista, cirurgião e equipe médica sobre o tipo e grau da doença. Se a anamnese sugerir que o paciente tem uma condição cardíaca instável (p. ex., angina instável), a discussão com o paciente e a equipe médico-cirúrgica é necessária para decidir se deve adiar, cancelar ou prosseguir com a cirurgia.

[§]Pontuação RCRI (cada um vale 1 ponto): história de doença da artéria coronária, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva, uso de insulina pré-operatória, creatinina pré-operatória > 177 mmol/ℓ e cirurgia de alto risco (ou seja, cirurgia, intraperitoneal, intratorácica ou vascular suprainguinal). [**]Manejo de cuidados compartilhados refere-se a uma abordagem multidisciplinar para cuidados pós-operatórios de pacientes hospitalizados; isso inclui o cirurgião e um especialista médico (p. ex., internista, cardiologista, gerontologista), que ajudará no monitoramento peroperatório e no manejo de complicações cardiovasculares. (Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33:17-32.)

## Testes não invasivos

Uma ênfase das diretrizes atuais é minimizar os exames cardíacos, a menos que os resultados possam alterar o manejo. Um ecocardiograma em repouso (Capítulo 49) é indicado para avaliar orovalvopatia em pacientes com sopros clinicamente suspeitos e para avaliar a função ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca. Exceto para a avaliação da estenose aórtica (ver mais adiante), a ecocardiografia de repouso não é um preditor confiável de eventos cardíacos peroperatórios.

**Tabela 403.1** Recomendações de exames laboratoriais pré-operatórios.

| EXAME | % ANORMAL | % INFLUÊNCIA NO MANEJO | INDICAÇÕES |
|---|---|---|---|
| Hemoglobina | 1,8 | 0,1 | Grande perda de sangue esperada, sintomas de anemia, doença renal crônica |
| Contagem de leucócitos | 0,7 | 0 | Suspeita de infecção, distúrbio mieloproliferativo, medicamentos mielotóxicos |
| Contagem de plaquetas | 0,9 | 0,02 | Diátese hemorrágica, neoplasia mieloproliferativa, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | medicamentos mielotóxicos |
| Tempo de protrombina/RNI | 0,3 | 0 | Diátese hemorrágica, doença hepática, desnutrição, uso de antibióticos, anticoagulantes |
| Tempo de tromboplastina parcial (TTPa) | 6,5 | 0,1 | Diátese de sangramento, uso de anticoagulante |
| Eletrólitos | 12,7 | 1,8 | Doença renal, medicamentos que afetam os eletrólitos (p. ex., diuréticos, digoxina, inibidor da ECA, BRAs) |
| Glicose | 9,3 | 0,5 | DM conhecido, esteroides, obesidade mórbida |
| Função renal | 8,2 | 2,6 | Doença renal, DM, hipertensão, cirurgia de grande porte, idade avançada, medicamentos que afetam a função renal |
| Testes de função hepática | 0,4 | 0,1 | Doença hepática conhecida, nível de albumina se houver risco de nutrição parenteral pós-operatória |
| Urinálise | 19,1 | 1,4 | Sem indicação, a menos que os sintomas de GU ou instrumentação planejada (embora muitas vezes solicitada antes da substituição da articulação ou cirurgia da coluna) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Eletrocardiograma | 29,6 (19,7) | 2,6 | Cirurgia vascular; cirurgia de risco intermediário com pelo menos um fator de risco RCRI; não indicado em pacientes assintomáticos submetidos a procedimentos de baixo risco ou apenas com base na idade |
| Radiografia de tórax | 21,2 (4,9) | 3,0 | Suspeita de doença cardiopulmonar aguda com base na história e exame físico |

ECA = enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; DM = diabetes melito; GU = geniturinário; RNI = razão normalizada internacional; RCRI = índice de risco cardíaco revisado (1 ponto cada para doença da artéria coronária; insuficiência cardíaca; acidente vascular encefálico anterior ou ataque isquêmico transitório; diabetes melito sob insulina; creatinina > 2; e cirurgia vascular abdominal, torácica ou suprainguinal) (Tabela 403.3). Modificada de Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am.* 2003;87:7-40.

**Tabela 403.2** Manejo peroperatório das medicações.

| CLASSE DE MEDICAMENTOS | RECOMENDAÇÕES |
|---|---|
| Anticoagulantes (heparinas, varfarina NOACs [novos anticoagulantes orais])* | Manter para uma pequena cirurgia<br>Descontinuar em um intervalo apropriado antes de uma grande cirurgia<br>Considerar anticoagulação “em ponte” para pacientes com alto risco de trombose temporário (Capítulo 76) |
| Medicamentos antiplaquetários | Manter para uma pequena cirurgia<br>Descontinuar clopidogrel e ticagrelor pelo menos 5 dias antes da cirurgia e prasugrel pelo menos 7 dias antes da cirurgia, exceto em pacientes com implante de *stent* coronário recente<br>Se for interromper o ácido acetilsalicílico (AAS), fazer de 3 a 7 dias antes da cirurgia |

| | |
|---|---|
| Medicamentos cardiovasculares | Continuar a maioria dos agentes<br>Considerar iniciar betabloqueadores em pacientes selecionados com alto risco de morbidade cardíaca peroperatória<br>Suspender os diuréticos na manhã da cirurgia, especialmente se houver sinais de depleção de volume<br>Considerar interromper os inibidores da ECA ou BRAs pelo menos 12 h antes da cirurgia, a menos que o paciente tenha insuficiência cardíaca ou hipertensão não controlada<br>Suspender a tansulosina antes da cirurgia de catarata (síndrome da íris flexível) |
| Agentes hipolipemiantes | Manter *estatinas*<br>Descontinuar outros agentes |
| Agentes pulmonares | Manter |
| Agentes gastrintestinais | Manter |
| Agentes antidiabéticos (ver texto) | Suspender agentes hipoglicemiantes orais na manhã da cirurgia; reiniciar quando o paciente voltar a comer<br>Para diabetes melito tipo 1, manter alguma forma de insulina (de ação prolongada ou intravenosa) em todos os momentos<br>Para diabetes melito tipo 2, diminuir a dose matinal de insulina intermediária; manter 80 a 100% da insulina basal |
| Agentes tireoidianos (hipotireoidismo e hipertireoidismo) (ver texto) | Manter a reposição tireoidiana<br>Manter a medicação antitireoidiana e adiar a cirurgia até que o hipertireoidismo seja controlado |
| Contraceptivos orais, reposição hormonal e SERMs | Podem ser descontinuados 3 semanas antes da cirurgia apenas em pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso peroperatório; caso contrário, manter |
| | |

| | |
|---|---|
| Corticosteroides (ver texto) | Manter corticosteroides crônicos; aumentar a dosagem para compensar o estresse cirúrgico |
| Agentes psicotrópicos | Manter ISRSs<br>Manter os antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, lítio e antipsicóticos<br>Geralmente, descontinuar os IMAOs 10 a 14 dias antes da cirurgia |
| Opioides crônicos | Manter; substituir doses equianalgésicas ou maiores para dor cirúrgica |
| Agentes reumatológicos | Manter metotrexato<br>Descontinuar outros DMARDs e anticitocinas cerca de 2 semanas antes da cirurgia<br>Manter agentes hipouricêmicos |
| Agentes neurológicos | Manter os medicamentos anticonvulsivantes<br>Manter os agentes antiparkinsonianos<br>Manter os agentes para miastenia *gravis* |
| Agentes fitoterápicos | Descontinuar todos |

*Consultar também as Tabelas 403.5 e 403.6 para obter mais detalhes. BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima de conversão da angiotensina; DMARD = medicamento antirreumático modificador da doença; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; SERM = modulador seletivo do receptor de estrogênio; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina. Modificada de Cohn SL, Macpherson DS. Perioperative medication management. In: Cohn SL, Smetana GW, Weed HG, eds. *Perioperative Medicine:* Just the Facts. New York: McGraw-Hill; 2006.

## Teste de estresse farmacológico

O teste de estresse farmacológico (dipiridamol ou adenosina com imagem nuclear [Capítulos 50 e 62] ou ecocardiografia com dobutamina [Capítulos 49 e 62]) está indicado quando um paciente que precisa de um teste de estresse não consegue realizar exercícios adequados (ver Tabela 62.5 e Figura 62.6 no Capítulo 62). Ambos os testes têm sensibilidade semelhante para prognosticar complicações isquêmicas peroperatórias, embora a ecocardiografia de estresse apresente menos resultados falso-positivos. No entanto, a experiência local geralmente influencia a seleção do teste. O dipiridamol e a adenosina podem causar broncospasmo e devem ser evitados em pacientes com asma grave ou sintomática ou doença pulmonar obstrutiva, mas são preferidos em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, nos quais a ecocardiografia de esforço ou exercício tem maior probabilidade de apresentar resultados falso-positivos. Quantitativamente, o número e a

extensão dos defeitos de reperfusão ou anormalidades do movimento da parede se correlacionam com a gravidade da doença, probabilidade de complicações e necessidade de avaliação adicional por angiografia.

Os pacientes cujas condições clínicas justificam o teste de estresse independentemente da cirurgia planejada devem fazê-lo antes das cirurgias eletivas. Caso contrário, o teste de estresse é recomendado apenas em pacientes com risco elevado de cirurgia não cardíaca e com capacidade funcional ruim (definida como a incapacidade de caminhar dois a quatro quarteirões a 5 a 6,5 km/h em solo nivelado ou subir um lance de escada; ver Tabela 45.5 no Capítulo 45) se os resultados alterarem o manejo do paciente.

## Estratégias de redução de risco para doença cardíaca isquêmica

### Terapia farmacológica

Os betabloqueadores podem reduzir o risco de IAM peroperatório, mas com o efeito colateral de aumentar o risco de AVE e sem evidências de redução da mortalidade geral. Em pacientes que não apresentam risco muito alto de IAM peroperatório, os betabloqueadores provavelmente aumentam o risco.[A1-A3] Não há dados suficientes que comprovem ser útil iniciar betabloqueadores antes da cirurgia em pacientes com isquemia de risco intermediário a alto em teste de estresse ou com três ou mais fatores de risco RCRI desconhecidos. Além disso, é mais provável observar quaisquer benefícios quando os betabloqueadores são iniciados pelo menos 1 semana antes da cirurgia em uma dose baixa e titulada para uma frequência cardíaca de 55 a 70 bpm. Até que mais evidências estejam disponíveis, parece prudente evitar iniciar a administração de betabloqueadores imediatamente antes da cirurgia e evitá-los em cirurgias de emergência, doença cerebrovascular prévia ou sepse, mas continuar com os betabloqueadores em pacientes que já os estejam tomando.

Nem a clonidina[A4] nem o AAS[A5] são benéficos para reduzir eventos cardíacos peroperatórios, exceto que a continuação do AAS parece ser benéfica para pacientes que implantaram *stent* coronário previamente e pacientes submetidos à endarterectomia carotídea.[9,10] Dados limitados sobre antagonistas de cálcio profiláticos ou nitratos não mostraram benefícios relevantes na prevenção de complicações após cirurgia não cardíaca. As estatinas (Capítulo 195) reduzem a inflamação endovascular e estabilizam a placa endotelial. Os dados atuais sugerem que elas podem estar associadas à redução das complicações cardíacas pós-operatórias, devem ser continuadas no peroperatório e devem ser iniciadas no pré-operatório em pacientes que preencham os critérios para o uso contínuo (Capítulo 195).[A6] O manejo agressivo de fluidos para otimizar o débito cardíaco é controverso e estudos recentes não mostram nenhuma vantagem clara quando adicionados à terapia medicamentosa padrão.[A7]

### Terapias invasivas

A revascularização coronária profilática em pacientes que apresentam sintomas cardíacos estáveis, sem estenose aórtica e que não atendam aos critérios padrão para o procedimento

(Capítulo 62) não reduz o IAM peroperatório, morte em 30 dias ou mortalidade a longo prazo em média de 2,7 anos em pacientes que recebem tratamento médico adequado. A revascularização coronariana pré-operatória é indicada apenas se o paciente atender aos critérios para angiografia coronariana ou revascularização independente da necessidade de cirurgia.

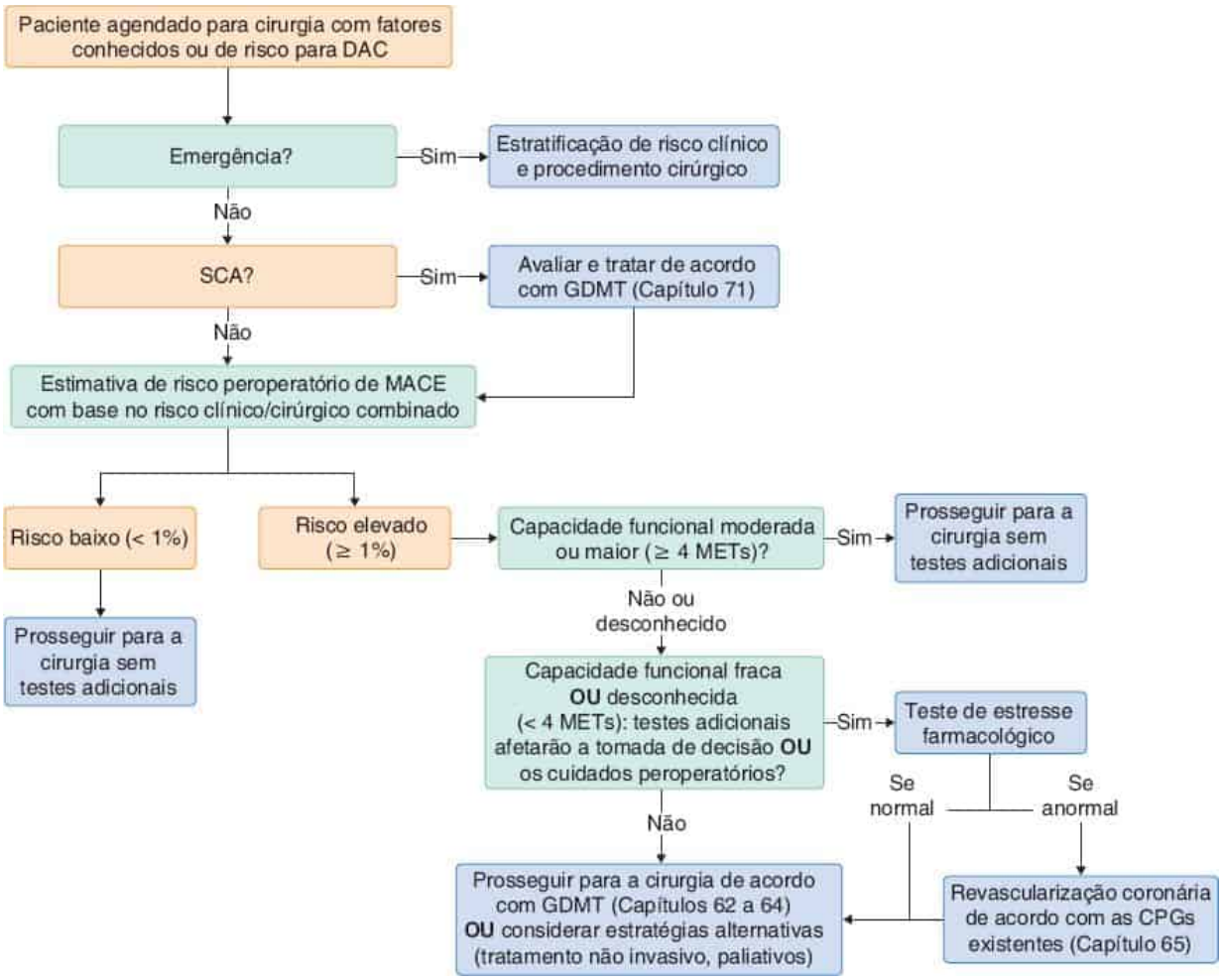


**FIGURA 403.1 Abordagem em etapas para avaliação cardíaca peroperatória para doença da artéria coronária (DAC).** SCA = síndrome coronariana aguda (Capítulo 63); CPGs = diretrizes de prática clínica; GDMT = terapia médica orientada por diretrizes; MACE = evento cardíaco adverso maior; METs = equivalentes metabólicos. Os investigadores do estudo METS relataram que o uso de pontuações no *Duke Activity Status Index* (DASI) é mais preciso para avaliação de risco pré-operatório do que uma avaliação clínica subjetiva pelo médico (Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391:2631-2640.). (Modificada de Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2373-2405.)

| Tabela 403.3 | Fatores clínicos importantes na avaliação do risco cardíaco peroperatório. |
|---|---|

**CRITÉRIOS DO ÍNDICE DE RISCO CARDÍACO REVISADO***

**Cardiopatia isquêmica** definida como histórico de infarto agudo do miocárdio, teste ergométrico positivo, queixa atual de dor torácica considerada secundária à isquemia miocárdica, uso de terapia com nitrato ou ondas Q patológicas no eletrocardiograma

*Ou* pelo menos dois dos seguintes:

**Insuficiência cardíaca** definida como presença de $B_3$ (terceira bulha) ou estertores bilaterais no exame físico ou edema pulmonar na radiografia de tórax

**Doença cerebrovascular** definida como história de ataque isquêmico transitório ou história de acidente vascular encefálico (AVE)

**Diabetes melito insulinodependente**

**Insuficiência renal crônica** definida como creatinina basal de 2 mg/dℓ ou superior

**Cirurgia de alto risco** definida como cirurgia vascular intratorácica, intra-abdominal ou suprainguinal

*Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043-1049.

Em pacientes com *stent* coronário recente, o risco incremental de um evento cardíaco aumenta em 3,5% e diminui para 1% em 6 meses e permanece estável depois disso, com a maior parte do risco mais alto no primeiro mês após a colocação do *stent*. Para pacientes com *stents* convencionais, os dados sugerem que a cirurgia eletiva deve ser adiada por 4 a 6 semanas após o implante do *stent* em razão do risco de trombose intra-*stent* quando a terapia antiplaquetária dupla com AAS e um inibidor P2Y12 é interrompida precocemente ou em decorrência do risco alternativo para sangramento se a cirurgia for realizada em pacientes que fazem uso de terapia antiplaquetária (Capítulo 65). Para *stents* farmacológicos, a cirurgia eletiva deve ser adiada por, pelo menos, 3 meses (se o risco de adiamento da cirurgia for maior do que o de trombose do *stent*) e de preferência 6 meses, se possível, para que os pacientes possam concluir um regime ininterrupto de terapia antiplaquetária dupla.[11] Os *stents* de nova geração apresentam risco menor de eventos cardíacos, e durações mais curtas da terapia antiplaquetária dupla estão sendo avaliadas. No entanto, o risco é maior para *stents* colocados em função de um IAM, e a terapia antiplaquetária dupla deve ser continuada por 12 meses nesse cenário. Para angioplastia com balão sem implante de *stent*, geralmente recomenda-se um retardo de 2 semanas. Se

for necessário descontinuar a terapia antiplaquetária, o clopidogrel geralmente é descontinuado 5 a 7 dias antes do procedimento não cardíaco, o prasugrel é interrompido 7 dias antes e o ticagrelor interrompido 5 dias antes, enquanto o AAS é continuado, se possível. Se o AAS também precisar ser descontinuado, geralmente é interrompido aproximadamente 5 a 7 dias antes da cirurgia, mas durações mais curtas estão sendo avaliadas.[12]

| **Tabela 403.4** | Riscos de vários procedimentos cirúrgicos. |
|---|---|
| **RISCO ALTO (MUITO ELEVADO) (RISCO CARDÍACO > 5%)** | |
| Cirurgia vascular de grande porte | |
| Cirurgias emergenciais de grande porte | |
| Procedimentos prolongados com grandes deslocamentos de fluidos ou perda significativa de sangue | |
| **RISCO INTERMEDIÁRIO (MAS ELEVADO) (RISCO CARDÍACO 1 a 5%)** | |
| Procedimentos intraperitoneais ou intratorácicos | |
| Endarterectomia carotídea | |
| Correção endovascular de aneurisma de aorta | |
| Cirurgia de cabeça e pescoço | |
| Procedimentos ortopédicos | |
| Cirurgia de próstata | |
| **BAIXO RISCO (RISCO CARDÍACO < 1%)** | |
| Cirurgias superficiais | |
| Cirurgia de catarata | |
| Cirurgia de mama | |
| Cirurgia ambulatorial | |

## Outras doenças cardiovasculares

### Insuficiência cardíaca

A *insuficiência cardíaca*, um importante fator de risco para cirurgia não cardíaca hospitalar ou ambulatorial,[12b] requer tratamento e otimização antes da cirurgia (Capítulo 53). Pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, fração de ejeção reduzida ou sintomas de insuficiência cardíaca apresentam maior risco. O uso rotineiro de *cateteres de artéria pulmonar* não reduz a morbidade ou mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca eletiva.

Embora um nível elevado de BNP seja um fator de risco, não há evidências de que o tratamento para diminuir o nível de BNP ou o uso de betabloqueadores reduzirá as complicações pós-operatórias em pacientes com insuficiência cardíaca.

### Cardiopatia valvar

Pacientes com *estenose aórtica sintomática*, que atendem aos critérios para troca valvar (Capítulo 66), independentemente da necessidade de cirurgia, devem ser submetidos à troca valvar antes da cirurgia não cardíaca eletiva. No entanto, os pacientes geralmente sobrevivem à cirurgia não cardíaca com cuidados intensificados se recusarem a troca valvar ou se o tempo não permitir.[13] Uma área valvar aórtica assintomática de 1 a 1,5 $cm^2$ acarreta um risco mais alto de complicações peroperatórias, mas é uma indicação para monitoramento mais cuidadoso do que exigir cirurgia pré-operatória valvar. Pacientes com regurgitação da valva mitral grave também apresentam maior risco de complicações cardiovasculares pós-operatórias. A profilaxia para endocardite (Capítulo 67) é apropriada para pacientes com valvas cardíacas mecânicas, endocardite prévia, cardiopatia congênita complexa ou doença valvar em um receptor de transplante cardíaco submetido a procedimentos invasivos dentários ou respiratórios superiores (Capítulo 67).

### Hipertensão arterial

Hipertensão com pressão arterial inferior a 110 mmHg diastólica ou 180 mmHg sistólica sem lesão significativa de órgão-alvo não aumenta o risco de complicações cardíacas peroperatórias mais significativas. Mesmo quando a pressão arterial diastólica pré-operatória é mais alta, dados limitados sugerem que a cirurgia é segura após terapia anti-hipertensiva adicional.

### Arritmias cardíacas

Embora os pacientes com arritmias tenham risco peroperatório mais alto, o risco é maior porque as arritmias geralmente são marcadores de doenças cardíacas mais graves ou causam problemas hemodinâmicos. Os pacientes com taquiarritmias e bradiarritmias hemodinamicamente significativas geralmente devem ser tratados fora do contexto cirúrgico (Capítulos 58 e 59), exceto pela circunstância especial de anticoagulação no ambiente peroperatório (Capítulo 76).

## AVALIAÇÃO DO RISCO PULMONAR

As complicações pulmonares pós-operatórias são tão comuns quanto as cardíacas e estão associadas a morbidade e mortalidade significativas. As principais complicações incluem insuficiência respiratória (p. ex., reintubação, ventilação mecânica prolongada), pneumonia, atelectasia que demanda broncoscopia e, em menor grau, broncospasmo ou exacerbação da DPOC exigindo tratamento e tempo de internação prolongado. Muitas complicações pulmonares pós-operatórias decorrem de exageros das adaptações usuais pós-operatórias da

função pulmonar: volumes pulmonares diminuídos, disfunção diafragmática, incompatibilidades ventilação-perfusão e *shunt*, hipoventilação, hipoxemia e mecanismos de defesa prejudicados. Os fatores de risco pulmonar podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente e relacionados ao procedimento; entre os últimos, inclui-se tipo de cirurgia, anestesia e fatores relacionados.[14] Vários índices de risco foram desenvolvidos para prever complicações pulmonares pós-operatórias, incluindo ARISCAT (e-Tabela 403.2), mas não são amplamente usados.

| **e-Tabela 403.2** | Índice de risco ARISCAT*: preditores independentes de complicações pulmonares pós-operatórias. |
|---|---|
| **FATOR** | **CLASSIFICAÇÃO DE RISCO** |
| **IDADE, ANOS** | |
| ≤ 50 | |
| 51 a 80 | 3 |
| > 80 | 16 |
| **$O_2$ PRÉ-OPERATÓRIO, SATURAÇÃO** | |
| ≥ 96% | |
| 91 a 95% | 8 |
| ≤ 90% | 24 |
| Infecção respiratória no último mês | 17 |
| Anemia pré-operatória: hemoglobina ≤ 10 g/dℓ | 11 |
| **INCISÃO CIRÚRGICA** | |
| Abdominal superior | 15 |
| Intratorácica | 24 |
| **DURAÇÃO DA CIRURGIA** | |
| ≤ 2 h | |
| 2 a 3 h | 16 |
| > 3 h | 23 |

| | | |
|---|---|---|
| Cirurgia de emergência | | 8 |
| **CLASSE DE RISCO** | **NÚMERO DE PONTOS NA CLASSIFICAÇÃO DE RISCO** | **TAXA DE COMPLICAÇÃO PULMONAR (%) AMOSTRA DE VALIDAÇÃO** |
| Baixo | < 26 pontos | 1,6% |
| Intermediário | 26 a 44 pontos | 13,3% |
| Alto | ≥ 45 pontos | 42,1% |

*ARISCAT = Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia (Avaliação de Risco Respiratório em Pacientes Cirúrgicos na Catalunha). Modificada de Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology.* 2010;113:1338-1350.

## Fatores relacionados ao paciente

A *DPOC* (Capítulo 82) aumenta o risco de complicações pulmonares pós-operatórias em aproximadamente duas vezes, dependendo da sua gravidade, enquanto a asma bem controlada (Capítulo 81) não aumenta o risco. Os tabagistas ativos apresentam risco mais alto, principalmente relacionado ao número de maços de cigarros fumados; parar de fumar pelo menos 4 a 8 semanas antes da cirurgia pode reduzir o risco. A *apneia obstrutiva do sono* (Capítulo 377), tipicamente associada à obesidade, confere risco mais alto de complicações das vias respiratórias, incluindo hipercapnia e hipoxemia. Pacientes obesos apresentam risco aumentado de atelectasia. Os pacientes devem ser rastreados no pré-operatório para apneia obstrutiva do sono usando uma abordagem como STOP-BANG (acrônimo, em inglês, de ***s**noring*, ***t**iredness*, ***o**bserved apnea*, ***p**ressure*, ***B**MI*, ***a**ge*, ***n**eck circumference*, ***g**ender*) (e-Tabela 403.3). Uma pontuação de 5 ou mais sugere apneia obstrutiva do sono moderada a grave e risco aumentado de hipoventilação e complicações pós-operatórias.[15,16] Idade avançada, estado funcional ruim, hipertensão pulmonar, estado mental alterado e estado imunológico suprimido decorrente do uso crônico de esteroides, uso abusivo de álcool ou diabetes melito também podem aumentar o risco de complicações pulmonares pós-operatórias.

| **e-Tabela 403.3** | Questionário *STOP-BANG** para risco de apneia obstrutiva do sono (AOP). | |
|---|---|---|
| S | Ronco | Você ronca alto (mais alto do que falar ou alto o suficiente para ser ouvido através de portas fechadas)? |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| T | Cansaço | Você costuma se sentir cansado, fadigado ou com sono durante o dia? |
| O | Apneia observada | Alguém observou você parar de respirar durante o sono? |
| P | Pressão | Você tem ou está sendo tratado para hipertensão? |
| B | IMC | > 35 kg/m$^2$ |
| A | Idade | > 50 anos |
| N | Circunferência do pescoço | > 40 cm |
| G | Sexo | Masculino<br><br>< 3 Sins = baixo risco para AOP<br><br>> 3 Sins = alto risco para AOP<br><br>5 a 8 Sins = alta probabilidade de AOP moderada a grave. |

*STOP-BANG, acrônimo, em inglês, de ***s****noring*, ***t****iredness*, ***o****bserved apnea*, ***p****ressure*, ***B****MI*, ***a****ge*, ***n****eck circumference*, ***g****ender*. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP-BANG questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812-821.

## Fatores relacionados ao procedimento

Os preditores mais importantes de complicações pulmonares pós-operatórias são o tipo de cirurgia e a proximidade da incisão cirúrgica com o diafragma. A função pulmonar diminui em aproximadamente 50% após procedimentos intratorácicos e abdominais superiores, e não retorna totalmente ao normal por várias semanas. A cirurgia abdominal inferior está associada à diminuição de 25% na função pulmonar. Os procedimentos laparoscópicos podem estar associados a taxas mais baixas de complicações pulmonares pós-operatórias e menor tempo de internação do que os procedimentos abertos. A anestesia neuroaxial (seja peridural ou raquidiana) pode estar associada à diminuição do risco quando comparada à anestesia geral, mas a decisão sobre o tipo de anestesia a ser usado cabe ao anestesiologista. Cirurgia de emergência, duração prolongada da anestesia ou cirurgia (> 2 a 6 horas) e o uso de sonda nasogástrica pós-operatória de rotina aumentam o risco de complicações pulmonares pós-operatórias.

## Testes de função pulmonar

Em geral, os testes de função pulmonar (Capítulo 79) não são melhores preditores de complicações pulmonares do que a avaliação de risco clínico. Esses testes podem ser mais úteis na avaliação do risco de cirurgia de ressecção pulmonar, quando podem predizer a função da massa pulmonar remanescente. No entanto, mesmo um volume expiratório forçado previsto pós-operatório no primeiro segundo ($VEF_1$) de menos de 800 m$\ell$ para ressecção pulmonar, o que pressupõe risco muito alto de morte ou ventilação mecânica prolongada, não é uma contraindicação absoluta para a cirurgia. A avaliação da gasometria arterial pré-operatória também é pouco benéfica na previsão de complicações pulmonares pós-operatórias. O teste de esforço cardiopulmonar para consumo máximo de oxigênio é útil para avaliar pacientes de alto risco antes da cirurgia de ressecção pulmonar.

### Estratégias de redução de risco

Infelizmente, muitos dos fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias não podem ser modificados. Broncodilatadores inalatórios (beta-agonistas e anticolinérgicos) e esteroides podem otimizar o estado respiratório de pacientes com DPOC e asma. Antibióticos de amplo espectro devem ser usados para tratar exacerbações causadas por infecção bacteriana. A fisioterapia respiratória torácica e o treinamento muscular inspiratório podem ser úteis, principalmente para cirurgia torácica.[A8] O tabagismo deve ser interrompido pelo menos 8 semanas antes da cirurgia, se possível.

As manobras de expansão pulmonar (espirometria de incentivo ou exercícios de respiração profunda) podem melhorar a função pulmonar, minimizar a atelectasia e reduzir o risco, especialmente para cirurgia torácica e abdominal superior. O controle da dor (Capítulo 27) melhora a função pulmonar, permitindo uma respiração mais profunda. A analgesia peridural e a analgesia intravenosa controlada pelo paciente reduzem as complicações pulmonares pós-operatórias e, quando possível, são preferíveis aos narcóticos parenterais. Os bloqueadores neuromusculares de longa ação devem ser evitados, e o uso seletivo, em vez do rotineiro, de uma sonda nasogástrica também pode diminuir o risco.

## CONDIÇÕES ENDÓCRINAS

### Diabetes melito

Os principais riscos associados à cirurgia em pacientes diabéticos são complicações cardíacas e infecções da ferida. As complicações provavelmente estão mais relacionadas a doenças associadas e envolvimento de órgãos-alvo (doença da artéria coronária, doença renal crônica e neuropatia autonômica) do que ao nível glicêmico propriamente dito. Níveis significativamente elevados de glicose podem prejudicar a cicatrização de feridas e interferir nos mecanismos de defesa dos leucócitos. No entanto, as recomendações atuais sugerem um nível-alvo de glicose de 140 a 180 mg/d$\ell$ em vez de um controle peroperatório rígido.

Pacientes cujo diabetes melito é controlado por dieta requerem apenas monitoramento peroperatório da glicemia (punção digital para checar glicemia capilar) com cobertura de

insulina de curta ação conforme a necessidade. Os pacientes que tomam hipoglicemiantes orais (Capítulo 216) não devem tomá-los na manhã da cirurgia e devem ser monitorados com cobertura de insulina em escala progressiva conforme a necessidade. Os pacientes que fazem uso de insulina geralmente recebem de metade a dois terços da sua insulina de ação intermediária usual na manhã da cirurgia e, em seguida, recebem insulina de ação curta em uma escala progressiva de reposição e a dose de correção com base no monitoramento digital (Capítulo 216). A insulina intravenosa contínua, que proporciona controle glicêmico mais rígido, mas está associada a mais episódios de hipoglicemia e requer um ambiente monitorado, normalmente é usada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e em pacientes criticamente enfermos. Em geral, a insulina basal de ação prolongada deve ser continuada, mas sua dose pode ser reduzida em pacientes com controle rígido, hipoglicemia prévia ou doença renal crônica. Independentemente do modo de tratamento, o monitoramento frequente do nível de glicose é essencial.

## Corticosteroides exógenos e insuficiência suprarrenal

O estresse da cirurgia ativa o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPSR), que, por sua vez, estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a secreção subsequente de cortisol (Capítulo 214), mas um paciente que esteja recebendo corticosteroides exógenos pode apresentar supressão do eixo HPSR e não ser capaz de responder adequadamente a esse estresse. Como resultado, podem ocorrer hipotensão e choque.

Em geral, uma dose diária equivalente a 5 mg ou menos de prednisona (Capítulo 214), terapia de ação curta em dias alternados ou corticosteroides administrados por menos de 3 semanas não causam supressão de HPA clinicamente significativa; portanto, nenhuma terapia suplementar está indicada. Por outro lado, doses superiores a 20 mg/dia de prednisona por mais de 3 semanas geralmente suprimem o eixo HPSR e demandam corticosteroides suplementares peroperatórios. Em pacientes que estão sob regimes de dosagem intermediários ou que fizeram uso de grandes doses no último ano, mas não estão recebendo corticosteroides ou estão usando doses mais baixas atualmente, as opções são realizar um teste de estimulação com ACTH (cosintropina [cortrosina]), se o tempo permitir, e tratar apenas os pacientes com uma resposta inadequada (Capítulo 214) ou prescrever corticosteroides suplementares empiricamente.

Quando o uso de corticosteroides suplementares é considerado apropriado, a terapia a curto prazo adaptada ao nível de estresse esperado pode fornecer proteção sem efeitos adversos na cicatrização de feridas e com problemas a curto prazo de intolerância à glicose e retenção de fluidos. Para procedimentos menores ou anestesia regional, a abordagem recomendada é fornecer a dose usual ao paciente antes da cirurgia, sem suplementação adicional. Para estresse cirúrgico moderado (p. ex., colecistectomia aberta, cirurgia vascular de membro inferior), uma abordagem razoável é 50 mg de hidrocortisona por via intravenosa (IV) antes da cirurgia, seguida de 25 mg a cada 8 horas por 1 a 2 dias e, em seguida, a dose usual do paciente. Para grande estresse cirúrgico, os pacientes geralmente recebem 75 a 100 mg de hidrocortisona IV antes da indução da anestesia, seguidos de 50

mg a cada 8 horas por 1 a 3 dias até a redução do período estressante e, em seguida, sua dose habitual.

### Tireopatias

Um paciente com hipertireoidismo não tratado ou diagnosticado de maneira inadequada está potencialmente em risco de tempestade tireoidiana no pós-operatório. A cirurgia eletiva deve ser adiada em pacientes sintomáticos ou com taquicardia em repouso até que estejam eutireóideos. O tratamento de um paciente tireotóxico submetido à cirurgia urgente ou de emergência inclui uma combinação de betabloqueadores, agentes antitireoidianos e iodo para controlar a frequência cardíaca em repouso para menos de 90 bpm, bem como suplementação profilática de corticosteroide, conforme usado para tempestade tireoidiana (Capítulo 213). Por outro lado, os pacientes com hipotireoidismo leve a moderado toleram a cirurgia razoavelmente bem.[17] Pacientes com hipotireoidismo acentuadamente sintomáticos devem ser tratados com levotiroxina ($T_4$) oral por várias semanas antes da cirurgia eletiva. Para cirurgia de emergência, liotironina intravenosa ($T_3$) ou $T_4$ (200 a 300 µg IV, depois 50 a 100 µg/dia) e corticosteroides suplementares (hidrocortisona, 100 mg IV, depois 25 a 50 mg a cada 6 horas) devem ser administrados. O coma mixedematoso é uma complicação rara da cirurgia.

## DOENÇA HEPÁTICA

O teste pré-operatório de rotina da função hepática não é recomendado, mas a cirurgia eletiva deve ser evitada em pacientes com hepatite viral aguda, alcoólica ou induzida por substâncias. Pacientes com hepatite crônica leve estável toleram bem o processo cirúrgico.

Pacientes com doença hepática alcoólica ou cirrose apresentam risco de complicações pós-operatórias, incluindo sangramento, infecção, má cicatrização de feridas e delírio. A gravidade da doença, de acordo com a avaliação dos critérios de Child-Turcotte-Pugh e a pontuação MELD (Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal) (Capítulo 145), pode ser usada para estimar o risco; a escala MELD é considerada mais preditiva do resultado. A classe C de Child e a pontuação MELD maior que 15 são preditores de risco muito alto, e a cirurgia eletiva geralmente é contraindicada. O tratamento agressivo da coagulopatia, da ascite e da encefalopatia é indicado antes da cirurgia.

## PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS

A anemia pré-operatória, mesmo em grau leve, está independentemente associada a um risco mais alto de morbidade e mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca de grande porte, mas os pacientes operados geralmente toleram níveis de hemoglobina tão baixos quanto 7 g/dℓ. A transfusão pré-operatória não deve ser executada apenas pelo nível de hemoglobina, mas também deve-se considerar a perda de sangue esperada do procedimento cirúrgico e as condições de comorbidade do paciente. Para

pacientes com doença cardiopulmonar, no entanto, a meta de 9 a 10 g/d ℓ pode ser apropriada para cirurgia de grande porte.[A9]

Pacientes sem história pessoal ou familiar de sangramento anormal não requerem exames pré-operatórios da função de coagulação, mas aqueles com esse histórico devem ser avaliados. Idealmente, o tempo de protrombina deve estar dentro de 3 segundos do controle (razão normalizada internacional < 1,5), o tempo de tromboplastina parcial dentro de 10 segundos do controle e a contagem de plaquetas acima de, pelo menos, 50 mil, dependendo do tipo de cirurgia.

A abordagem da anticoagulação peroperatória para prevenir o tromboembolismo é descrita no Capítulo 76. Para pacientes que já fazem uso de anticoagulação com varfarina para fibrilação atrial, a ponte peroperatória com heparina de baixo peso molecular para a prevenção de tromboembolismo arterial não reduz o risco de tromboembolia arterial, mas aumenta significativamente o risco de sangramento de grande porte.[A10] Recomendações peroperatórias para pacientes de alto risco (p. ex., valva protética mecânica ou AVE, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica nas 12 semanas anteriores) dependem dos riscos a curto prazo de tromboembolismo e sangramento (Tabela 403.5),[18] mas, mesmo assim, a necessidade de terapia de transição tem sido questionada, pois o risco de sangramento com anticoagulação pós-operatória precoce pode superar qualquer benefício potencial.[18b] O uso de novos anticoagulantes orais (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) evita a necessidade de terapia de transição em razão da meia-vida mais curta e início de ação mais rápido em comparação com a varfarina (Tabela 403.6). Eles podem ser interrompidos mais perto do momento da cirurgia, mas devem ser iniciados no pós-operatório somente após a hemostasia adequada ter sido estabelecida, geralmente 48 a 72 horas após a cirurgia de grande porte. Idarucizumabe (duas infusões IV consecutivas com 2,5 g ou dois bólus IV consecutivos de 2,5 g cada) é um antídoto eficaz para dabigatrana, enquanto andexanet (administrado como um bólus mais uma infusão) pode reverter com segurança a atividade anticoagulante de apixabana e rivaroxabana em minutos em pacientes com sangramento com risco à vida (Capítulo 76).

## DISTÚRBIOS RENAIS

A doença renal crônica é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e morte no pós-operatório. Pacientes com doença renal crônica geralmente apresentam outras comorbidades e também podem manifestar anormalidades hídricas e eletrolíticas, anemia e diáteses hemorrágicas, que devem ser tratadas e otimizadas antes da cirurgia. Nem AAS nem clonidina administrada no peroperatório reduzem o risco de lesão renal aguda.[A11] Pacientes mantidos em diálise devem ser submetidos à diálise preferencialmente no dia anterior à cirurgia para otimizar seu *status* de volume, prevenir hiperpotassemia e minimizar alterações agudas no equilíbrio ácido-básico.

**Tabela 403.5** Abordagem sugerida para anticoagulação no peroperatório.

| PACIENTE |
| --- |

Baixo risco tromboembólico/baixo risco de sangramento

- Continuar a terapia anticoagulante com RNI na faixa terapêutica

Alto risco tromboembólico

- Suspender o AVK (varfarina) 5 dias antes do procedimento (assumindo RNI 2 a 3)
- Iniciar a terapêutica com HBPM 2 vezes/dia ou HNF IV 36 a 48 h após a interrupção da varfarina
- Administrar a última dose de HBPM pelo menos 24 h antes ou de HNF IV pelo menos 4 a 6 h antes da cirurgia
- Retomar HBPM ou HNF na dose pré-procedimento 24 a 72 h após o procedimento, dependendo do risco de sangramento
- Retomar a terapia anticoagulante com AVK 12 a 24 h após a cirurgia, de acordo com o estado hemostático
- Continuar com HBPM ou HNF até que a RNI retorne aos níveis terapêuticos

Risco tromboembólico intermediário

- Individualizar a necessidade de anticoagulação de ponte

AVK = antagonista da vitamina K; HBPM = heparina de baixo peso molecular; RNI = razão normalizada internacional; IV = via intravenosa; HNF = heparina não fracionada. Modificada de Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e326S-350S e Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):871-898.

**Tabela 403.6** Manejo pré-operatório dos anticoagulantes orais mais recentes.

| | | | *QUANDO INTERROMPER O ANTICOAGULANTE ANTES DA CIRURGIA* | |
|---|---|---|---|---|
| **FÁRMACOS** | **DEPURAÇÃO DA** | **MEIA-VIDA (h)** | **RISCO CIRÚRGICO DE** | **RISCO CIRÚRGICO DE** |

| | CREATININA (mℓ/min) | | SANGRAMENTO PADRÃO | GRANDE SANGRAMENTO* |
|---|---|---|---|---|
| Dabigatrana | > 50 | 13 a 15 | 1 dia† | 2 dias† |
| | 31 a 50 | 18 | 2 dias | 3 dias |
| | ≤ 30 | 27 | 3 dias | 4 dias |
| Rivaroxabana | > 30 | 7 a 11 | 1 dia | 2 dias |
| | ≤ 30 | ? | 2 dias | 3 dias |
| Apixabana | > 30 | 8 a 14 | 1 dia | 2 dias |
| | ≤ 30 | ? | 2 dias | 3 dias |
| Edoxabana | > 50 | 10 a 14 | 1 dia | 2 dias |
| | ≤ 50 | ? | 2 dias | 3 dias |

*Os exemplos incluem neurocirurgia e cirurgia da coluna, cardíaca, abdominal e vascular. †Isso significa 1 dia inteiro ou 2 dias inteiros. Por 1 dia inteiro, a última dose é administrada 36 horas antes da cirurgia; por 2 dias inteiros, seria administrada 60 horas antes da cirurgia; e assim por diante, nesta Tabela.

## PROBLEMAS NEUROLÓGICOS E GERIÁTRICOS

O risco de AVE pós-operatório em pacientes não selecionados após cirurgia geral é inferior a 0,5%, mas pacientes com história de AVE ou fibrilação atrial, pacientes idosos e aqueles submetidos à cirurgia vascular, especialmente cirurgia cardíaca e da carótida, têm maior risco.[19] Pacientes com sopro carotídeo sintomático requerem investigação adicional e possível intervenção antes da cirurgia eletiva (Capítulo 379). Não há evidências que apoiem a intervenção pré-operatória em pacientes com sopros assintomáticos antes de cirurgia não cardíaca. A recomendação geral é adiar a cirurgia eletiva por, pelo menos, 1 a 3 meses após o AVE, embora alguns dados sugiram esperar até 9 meses.

Os idosos correm maiores riscos de apresentar diversos resultados pós-operatórios ruins. Comprometimento cognitivo (Capítulos 24 e 25), fragilidade (Capítulo 21), desnutrição e institucionalização prévia estão todos associados a um pior prognóstico.[20]

A1. Wijeysundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2406-2425.

A2. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004476.

A3. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118:11-21.

A4. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.

A5. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-1503.

A6. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, et al. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2014;63:79-87.

A7. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311:2181-2190.

A8. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, et al. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010356.

A9. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:1-11.

A10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.

A11. Garg AX, Kurz A, Sessler DI, et al. Perioperative aspirin and clonidine and risk of acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2254-2264.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohn SL. Preoperative evaluation for noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2016;165:ITC81-ITC96.
2. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017;2:181-187.

3. Martin SK, Cifu AS. Routine preoperative laboratory tests for elective surgery. *JAMA*. 2017;318:567-568.
4. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;373:2258-2269.
5. Sellers D, Srinivas C, Djaiani G. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73 Suppl 1:34-42.
6. Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391: 2631-2640.
7. Gilbert-Kawai E, Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78:327-332.
8. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33:17-32.
9. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2018;168:237-244.
10. Shekelle P, Gibbons MM, Ulloa JG, et al VA Evidence-based synthesis program reports. Management of antiplatelet therapy among patients on antiplatelet therapy for coronary or cerebrovascular disease or with prior percutaneous cardiac interventions undergoing elective surgery: a systematic review. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2017:1-46.
11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-260.
12. Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, et al. Use of antiplatelet therapy/DAPT for post-PCI patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1861-1870.

12b. Lerman BJ, Popat RA, Assimes TL, et al. Association between heart failure and postoperative mortality among patients undergoing ambulatory noncardiac surgery. *JAMA Surg*. 2019;154:907-914.

13. Samarendra P, Mangione MP. Aortic stenosis and perioperative risk with noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:295-302.

14. Lakshminarasimhachar A, Smetana GW. Preoperative evaluation: estimation of pulmonary risk. *Anesthesiol Clin*. 2016;34:71-88.
15. Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine guidelines on preoperative screening and assessment of adult patients with obstructive sleep apnea. *Anesth Analg*. 2016;123:452-473.
16. Chan MTV, Wang CY, Seet E, et al. Association of unrecognized obstructive sleep apnea with postoperative cardiovascular events in patients undergoing major noncardiac surgery. *JAMA*. 2019;321:1788-1798.
17. Komatsu R, You J, Mascha EJ, et al. The effect of hypothyroidism on a composite of mortality, cardiovascular and wound complications after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesth Analg*. 2015;121:716-726.
18. Schizas D, Kariori M, Boudoulas KD, et al. Management of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease or atrial fibrillation who underwent abdominal surgical operations. *Curr Pharm Des*. 2018;24:2743-2755.
18b. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179: 1469-1478.
19. Pai SL, Wang RD. Aniskevich S. Perioperative stroke: incidence, etiologic factors, and prevention. *Minerva Anestesiol*. 2017;83:1178-1189.
20. Seib CD, Rochefort H, Chomsky-Higgins K, et al. Association of patient frailty with increased morbidity after common ambulatory general surgery operations. *JAMA Surg*. 2018;153: 160-168.

**Um homem de 70 anos está agendado para uma cirurgia de catarata. A história clínica pregressa inclui hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença da artéria coronária com infarto agudo do miocárdio (IAM) há 10 anos. Ele está assintomático desde então, mas mantém um estilo de vida sedentário. Ele é ex-tabagista. Os medicamentos em uso incluem ácido acetilsalicílico (AAS), metoprolol, atorvastatina e broncodilatadores inalatórios. Ele nega dor no peito ou dispneia. Os sinais vitais e o exame físico estão dentro dos limites normais. Seu eletrocardiograma no momento de sua última consulta, há 3 meses, exibiu ritmo sinusal normal com hipertrofia ventricular**

**esquerda e evidência de um antigo IAM na parede inferior. Qual das seguintes opções você recomendaria no pré-operatório?**

- A. Painel metabólico básico (eletrólitos, função renal, glicose).
- B. Eletrocardiograma.
- C. Hemoglobina.
- D. Teste de estresse.
- E. Nenhum outro teste.

Concluir questão

**Um homem de 75 anos está programado para a realização de uma ressecção transuretral da próstata. Sua anamnese aponta hipertensão, insuficiência cardíaca, diabetes melito e fibrilação atrial, mas sem histórico de doença da artéria coronária ou acidente vascular encefálico (AVE). Ele está fazendo uso de varfarina, metformina, lisinopril e anlodipino. Qual das seguintes opções você recomendaria para manejo da anticoagulação peroperatória?**

- A. Continuar a varfarina.
- B. Continuar a varfarina, mas fornecer plasma fresco congelado 2 horas antes da cirurgia.
- C. Interromper a varfarina 5 dias antes da cirurgia.
- D. Interromper a varfarina 5 dias antes da cirurgia e realizar uma “ponte” com heparina de baixo peso molecular no pré-operatório.
- E. Interromper a varfarina 5 dias antes da cirurgia e realizar uma “ponte” com heparina de baixo peso molecular no pré e pós-operatório.

Concluir questão

**Mulher de 65 anos é observada no pré-operatório antes de uma histerectomia abdominal total programada. Ela tem hipertensão, diabetes melito, doença renal crônica e doença da artéria coronária, mas sem histórico de IAM, dor torácica recente ou dispneia. A paciente caminha 1,6 km, 3 vezes/semana, e pode subir dois lances de escada sem sintomas. Afirma que teve um teste de estresse negativo há 5 anos. Está fazendo uso de AAS, nitratos, metoprolol, lisinopril, furosemida e insulina. Seu exame físico não apresenta nada digno de nota e os resultados dos exames pré-operatórios são glicose 150 mg/dℓ, nitrogênio ureico sanguíneo 40, creatinina 2,1. Seu eletrocardiograma exibe ritmo sinusal normal, sem alterações isquêmicas. Qual das seguintes opções você recomendaria no pré-operatório?**

- A. Ecocardiograma bidimensional.
- B. Eletrocardiograma de esforço.
- C. Teste de estresse nuclear com adenosina.
- D. Ecocardiograma de estresse com dobutamina.
- E. Nenhum teste adicional.

Concluir questão

**Um homem de 70 anos está programado para realizar uma artroplastia total eletiva do joelho por causa de osteoartrose grave, o que limita sua atividade diária. Ele apresenta doença da artéria coronária e, após um teste de esforço anormal, um *stent* farmacológico foi colocado há 3 meses na artéria coronária descendente anterior proximal esquerda. Ele faz terapia antiplaquetária dupla com AAS e clopidogrel e não**

**apresentou dor torácica ou dispneia desde a colocação do *stent*. Qual das opções a seguir você recomendaria?**

A. Prosseguir para a cirurgia; continuar AAS e clopidogrel.

B. Prosseguir para a cirurgia; continuar AAS; interromper o clopidogrel 5 a 7 dias antes da cirurgia.

C. Prosseguir para a cirurgia; continuar clopidogrel; interromper AAS 5 a 7 dias antes da cirurgia.

D. Adiar a cirurgia por, pelo menos, mais 3 meses de terapia antiplaquetária dupla.

E. Adiar a cirurgia por, pelo menos, mais 9 meses de terapia antiplaquetária dupla.

Concluir questão

404

# CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ANESTESIA

JEANINE P. WIENER-KRONISH E LEE A. FLEISHER

Anualmente, nos EUA, mais de 40 milhões de procedimentos, incluindo procedimentos ambulatoriais, que requerem anestesia são realizados. Além disso, muitos procedimentos invasivos fora da sala de cirurgia, como na endoscopia gastrintestinal e salas de eletrofisiologia, são realizados com sedação profunda ou anestesia geral. Com técnicas modernas, a anestesia causa ou contribui para a mortalidade de cerca de 1 em cada 20 mil pacientes saudáveis. Embora a mortalidade peroperatória mundial atribuível à anestesia tenha diminuído em mais de 90% nas últimas décadas, a taxa geral de mortalidade pós-operatória de pacientes internados permanece em torno de 4%, com grandes variações mesmo entre países desenvolvidos. Embora a mortalidade diretamente atribuível à anestesia seja baixa, o manejo peroperatório ideal e as estratégias de redução de risco podem minimizar as complicações relacionadas à doença primária do paciente e ao estresse da cirurgia. Os protocolos para melhorar a recuperação após a cirurgia são um exemplo de estratégias de redução de risco.

## AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Aspectos importantes da avaliação do risco pré-operatório incluem o tipo de cirurgia a ser realizada, a condição médica subjacente do paciente e as demandas específicas de anestesia (Capítulo 403). Além disso, uma série de outras questões são relevantes para o manejo e a avaliação anestésica.

### Avaliação das vias respiratórias

A avaliação das vias respiratórias é sempre necessária, mesmo que estejam previstos anestesia regional ou cuidados de monitoramento da anestesia (anestesia regional com sedação), pois complicações inesperadas ou comprometimento dos reflexos das vias respiratórias podem levar à necessidade de suporte ventilatório de emergência. O dispositivo de máscara laríngea para vias respiratórias permite que muitos pacientes sejam ventilados facilmente, mas é importante avaliar a capacidade de intubação do paciente, bem como a capacidade de ventilar. A prevalência de intubação difícil é de cerca de 6% para pacientes não obesos e as razões para a dificuldade incluem patologia das vias respiratórias (p. ex., tumores, cirurgia anterior), mobilidade reduzida da coluna cervical, apneia obstrutiva do sono ou a relação anatômica entre a laringe e a traqueia. Embora o videolaringoscópio ofereça visualizações aprimoradas da laringe e seja usado em muitos pacientes que precisam de intubação difícil ou de emergência,[A1] o dispositivo não melhora o sucesso em mãos inexperientes, assim como seu uso evita complicações.[A2] As intubações difíceis podem ser mais bem realizadas por médicos especialistas em vias respiratórias e que podem personalizar a escolha entre os vários métodos de intubação.[A3] Os critérios para extubação em pacientes pós-operatórios são semelhantes aos de outros pacientes que recebem ventilação mecânica (Capítulo 97). Pacientes idosos com comorbidades mais graves, especialmente doença cardíaca ou pulmonar de base, são mais propensos a necessitar de reintubação pós-operatória, que está associada a um aumento de nove vezes na mortalidade.

## REAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Hipertermia maligna

A hipertermia maligna (Capítulo 406) caracteriza-se por hiperpirexia aguda, que se desenvolve durante ou imediatamente após a anestesia geral. Os canais que regulam a duração e a amplitude do efluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático são os receptores de rianodina, que existem sob três isoformas. Mutações de ganho de função que afetam RyR1, o receptor expresso principalmente no músculo esquelético, estão presentes em 1 em cada 15 mil a 50 mil pessoas e estão associados a maior sensibilidade ao

halotano e à cafeína, rabdomiólise por esforço (Capítulo 105),[2] hipertermia maligna e doença núcleo central e anomalias hemorrágicas. Mais de 80 mutações distintas foram detectadas, e a mutação do canal de sódio do músculo esquelético adulto (SCN4A) também pode causar essa síndrome. Pacientes com mutações que predispõem à hipertermia maligna funcionam normalmente em condições de repouso, mas a exposição a anestésicos voláteis, incluindo halotano, isoflurano, enflurano, desflurano e sevoflurano, ou exposição a um relaxante muscular despolarizante, succinilcolina, pode precipitar contraturas musculares potencialmente fatais, aumento da frequência cardíaca e da temperatura corporal, rabdomiólise, mioglobinúria e acidose metabólica. A taxa de mortalidade é de 80% em pacientes não tratados, mas de cerca de 5% com o tratamento atual. Observa-se que a succinilcolina causa liberação de mioglobina do músculo em pequenas quantidades, mesmo em pacientes normais. Os pacientes com hipertermia maligna não respondem de modo previsível aos agentes desencadeantes, e alguns pacientes com hipertermia maligna apresentaram sintomas mais leves de hipertermia maligna após a administração de agentes não desencadeantes. Atualmente, a hipertermia maligna ocorre frequentemente em formas silenciadas, provavelmente em razão da redução do uso de succinilcolina pelos anestesiologistas, a consciência diagnóstica de hipertermia maligna por anestesiologistas, o uso rotineiro de monitores de dióxido de carbono para que aumentos no dióxido de carbono expiratório sejam detectados rapidamente e a disponibilidade de dantroleno. Se houver suspeita de hipertermia maligna por meio da obtenção de uma história familiar de eventos adversos com a administração de anestesia ou quando um paciente tem uma reação suspeita de hipertermia maligna, uma biopsia muscular geralmente é obtida para teste de contratura *in vitro*, que avalia as respostas de contratura muscular à cafeína ou ao halotano. Investigações genéticas também são recomendadas, mas a hipertermia maligna não pode ser excluída apenas com base em exames genéticos, em razão da diversidade de mutações e genes que podem estar envolvidos nessa síndrome. A Malignant Hyperthermia Association of the United States (http://www.mhaus.org) está disponível para informações ao público e, nos EUA, e toda a equipe médica pode obter informações 24 horas por dia na linha direta de hipertermia maligna, 1-800-MHHYPER ou 1-800-644-9737.

Duas outras miopatias congênitas raras associadas a mutações do RyR1 constituem a doença do núcleo central e doença *multiminicore*. Pacientes com doença do núcleo central apresentam hipotonia infantil; uma biopsia muscular é necessária para o diagnóstico definitivo. A doença *multiminicore* é uma miopatia congênita não progressiva na qual os bebês apresentam hipotonia, oftalmoplegia e artrogripose. Essas crianças desenvolvem escoliose e, eventualmente, podem necessitar de ventilação crônica. Aconselha-se evitar agentes desencadeadores para essas síndromes e para pacientes com outras miopatias. Acredita-se que a hipertermia maligna e a doença do núcleo central sejam herdadas como doenças autossômicas dominantes, mas uma extensa análise genética revelou fenótipos sobrepostos.

## TRATAMENTO

Dantroleno é o fármaco de escolha para prevenir e reverter os sintomas da hipertermia maligna.[3] Esse fármaco diminui a sensibilidade muscular à cafeína, reduz a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e produz fraqueza muscular. O dantroleno vem em frascos de 20 mg e deve ser dissolvido em água estéril; a dose recomendada é 2,5 mg/kg administrada rapidamente até 10 mg/kg, repetida a cada 5 a 10 minutos até o desaparecimento dos sintomas. Outros tratamentos para hipertermia maligna incluem descontinuar o uso de qualquer anestésico volátil; hiperventilar o paciente e administrar oxigênio a 100%; administração de bicarbonato para acidose grave; controlar febre e manter a temperatura abaixo de 39°C sem causar hipotermia, usando fluidos gelados, resfriamento de superfície e de cavidades corporais, se necessário. A temperatura e os sinais vitais do paciente, o débito urinário, as enzimas musculares, a glicose, os exames de coagulação, o equilíbrio ácido-básico e as trocas gasosas devem ser monitorados por 48 horas e observados por 72 horas para garantir que não haja recrudescência.

## Inibidores da monoaminoxidase e toxicidade da serotonina

Os anestesiologistas costumam perguntar se os pacientes estão recebendo inibidor da monoaminoxidase (IMAO) em razão de suas muitas interações medicamentosas com analgésicos em pacientes peroperatórios. A toxicidade da síndrome serotoninérgica tem características semelhantes às da hipertermia maligna e deve ser diferenciada dela. A toxicidade serotoninérgica é caracterizada como uma tríade de hiperatividade neuromuscular (tremor, clônus, mioclonia, hiper-reflexia e rigidez piramidal), hiperatividade autonômica (diaforese, febre, taquicardia e taquipneia) e estado mental alterado (agitação, excitação e confusão). Pode ser precipitada pela coadministração de IMAO e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Os pacientes que estão usando ISRSs apresentam mortalidade peroperatória geral mais alta, taxa de readmissão mais alta em 30 dias e maior probabilidade de sangramento. Rigidez, aumento dos níveis de dióxido de carbono arterial e febre acima de 38,5°C estão associados à toxicidade potencialmente fatal. O *ecstasy*, ou 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), combinado com os IMAOs, incluindo a moclobemida, pode ser fatal, porque atua como liberador de serotonina. Tramadol, usado para o alívio da dor, e venlafaxina, um antidepressivo, agem como liberadores de serotonina e estão associados à toxicidade quando usados em pacientes que fazem uso concomitante de IMAO.

## Anafilaxia no período peroperatório

A incidência de reações de hipersensibilidade potencialmente fatais durante a anestesia é de 1:4 mil a 1:25 mil. A anafilaxia é causada por reações mediadas por imunoglobulina E (IgE) (Capítulo 238), enquanto as reações anafilactoides produzem o mesmo quadro clínico, mas não são mediadas por IgE. A anafilaxia durante a anestesia pode se manifestar como colapso cardiovascular, obstrução das vias respiratórias, rubor ou edema da pele, isoladamente ou combinados; portanto, uma história cuidadosa de quaisquer reações alérgicas anteriores a medicamentos e a natureza da reação devem ser obtidas pelo anestesiologista e outros membros da equipe peroperatória.

Agentes bloqueadores neuromusculares, como succinilcolina, e analgésicos opioides podem causar liberação não imune de histamina partir dos mastócitos e produzir uma síndrome clínica semelhante. Antibióticos, protamina e transfusões de sangue (Capítulo 167), todos administrados rotineiramente durante as cirurgias, também podem provocar diversas reações sistêmicas. Cerca de 75% das reações de hipersensibilidade peroperatória parecem surgir em virtude de relaxantes musculares, especialmente rocurônio e vecurônio, com uma taxa de mortalidade de 3 a 6%. Em pacientes com reações alérgicas aparentes, geralmente o teste cutâneo é realizado e os níveis de IgE normalmente são obtidos para determinar se o paciente teve uma reação alérgica a um medicamento peroperatório.

### Alergias ao látex

Para pacientes sensibilizados (Capítulo 238), a exposição mesmo a pequenas quantidades de partículas contendo látex é suficiente para induzir uma reação anafilática grave. Um ambiente cirúrgico sem látex, no qual não são usadas luvas de látex ou acessórios de látex, é fundamental para pacientes com alergia conhecida. Os testes cutâneos com extratos de látex devem ser considerados em pacientes com alto risco de alergia ao látex. O tratamento agressivo precoce com epinefrina é crítico se ocorrer anafilaxia grave.

## MANEJO INTRAOPERATÓRIO

Existem três classes gerais de anestesia: anestesia geral, anestesia regional e cuidados monitorados. Os mesmos medicamentos frequentemente são usados para anestesia geral e cuidados monitorados da anestesia; o alcance das duas condições diferentes requer conhecimento da farmacocinética dos medicamentos (Tabela 404.1).

### Anestesia geral

A anestesia geral pode ser obtida com um regime medicamentoso equilibrado que induz a perda de consciência, que pode variar de uma

sedação profunda, exigindo apenas suporte das vias respiratórias, a estados que exigem suporte ventilatório total em decorrência da fraqueza e de perda do impulso respiratório. Tanto fármacos intravenosos[4] quanto inalatórios podem ser usados para induzir e manter a anestesia geral. Em contraste, os cuidados monitorados da anestesia denotam um estado no qual os pacientes ainda podem controlar suas vias respiratórias, não precisam de suporte ventilatório, mas ficam sonolentos, têm menos dor e podem ficar amnésicos. A quantidade de anestesia necessária para atingir a inconsciência varia de acordo com a função cerebral do paciente e pode ser titulada usando eletroencefalografia.

De modo geral, não há evidências de que os principais eventos cardíacos pós-operatórios sejam diferentes dependendo se os pacientes de cirurgia não cardíaca recebem anestesia geral, raquidiana ou epidural.[A4] No entanto, o manejo cuidadoso do paciente hipertenso,[5] tanto pela individualização da manutenção da pressão arterial sistólica dentro de 10% da pressão arterial sistólica de repouso do paciente como pelo uso de norepinefrina intraoperatória, pode reduzir o risco de disfunção orgânica pós-operatória em casos de pacientes de risco alto.[A5]

| **Tabela 404.1** | Abordagens anestésicas comuns para vários tipos de cirurgia em órgãos intra-abdominais ou intratorácicos. |
|---|---|

**CIRURGIA EM ÓRGÃOS INTRA-ABDOMINAIS OU INTRATORÁCICOS**

Exemplos: cirurgia cardíaca, ressecções pulmonares, *bypass* gástrico

Anestesia geral geralmente administrada porque a ventilação mecânica é frequentemente necessária

Os medicamentos incluem pré-medicação para ansiedade com midazolam, anestesia geral com anestésicos voláteis (desflurano, sevoflurano, óxido nitroso), bloqueio neuromuscular e analgésicos opioides*

| |
|---|
| Anestesia e analgesia peridural também usadas; exemplos incluem ropivacaína, lidocaína, com fentanila |
| **CIRURGIA EM MEMBROS** |
| Exemplos: prótese de quadril, joelho, cirurgia de pé ou braço |
| Pode ser realizado com anestesia peridural ou raquidiana (raquianestesia), dependendo do membro. Exemplos de medicamentos incluem tetracaína, lidocaína, ropivacaína e fentanila ou morfina |
| Pode realizar bloqueio axilar ou escaleno; exemplos incluem lidocaína e ropivacaína |
| Para controle da dor pós-operatória: pode realizar bloqueios regionais, que deixam o cateter posicionado, incluindo bloqueio do nervo femoral, bloqueio do nervo axilar |
| **CIRURGIA DE CATARATA – ANESTESIA REGIONAL NO OLHO COM OU SEM SEDAÇÃO** |
| Exemplos de medicamentos usados para sedação incluem midazolam e fentanila |

*Inclui o uso de opioides administrados no intraoperatório com efeitos que se estendem até a unidade de recuperação pós-anestésica (URPA) ou período pós-operatório, opioides administrados na URPA ou opioides administrados ou destinados a serem administrados após a alta da URPA.

## Propofol

Propofol, um alquilfenol, possivelmente é o anestésico intravenoso mais frequentemente usado para indução da anestesia e é frequentemente usado para manutenção da anestesia durante procedimentos curtos ou para obter sedação profunda durante os cuidados monitorados de anestesia. É lipossolúvel e rapidamente eliminado do compartimento central, por isso é eliminado rapidamente mesmo após longos períodos de infusão contínua. No entanto, a depuração do propofol é alterada por sexo (os homens apresentam taxas de depuração mais baixas do que as mulheres), tamanho

(crianças requerem doses mais altas), idade (pacientes idosos têm taxas de depuração diminuídas e são mais afetados pelo fármaco) e narcóticos, que diminuem sua eliminação. Em razão de sua predileção por causar apneia, o propofol deve ser administrado apenas por alguém com experiência no manejo das vias respiratórias. O propofol também diminui a pressão arterial; a injeção é dolorosa e pode precipitar a mioclonia. Grandes quantidades de propofol podem causar a síndrome de infusão de propofol, que está associada a cardiomiopatia, acidose metabólica, miopatia esquelética, hiperpotassemia, hepatomegalia e lipemia. Apesar desses problemas, o propofol é frequentemente usado porque sua recuperação ocorre em minutos, mesmo após ser administrado como infusão contínua prolongada, em contraste com a duração mais longa dos efeitos do medicamento observada após a administração de outros sedativos intravenosos.

O propofol foi sugerido como o agente preferencial para pacientes ambulatoriais saudáveis submetidos à colonoscopia, porque leva a alta mais precoce e maior satisfação do paciente em comparação com outros agentes.[A6] No entanto, a grande variabilidade das práticas anestésicas para endoscopia levou a questões sobre o custo-benefício dessa prática.[6]

## Midazolam

O midazolam, um benzodiazepínico que produz relaxamento muscular por meio de um mecanismo central, é hipnótico, sedativo, ansiolítico, amnésico e anticonvulsivante. Seus efeitos amnésicos e anticonvulsivantes são mediados por receptores de ácido gama-aminobutírico A ($GABA_A$) contendo subunidade $\alpha_1$, e o relaxamento ansiolítico e muscular é mediado por receptores $GABA_A$ contendo subunidade $\alpha_2$. Apenas 20% da ocupação do receptor são necessários para produzir ansiólise, enquanto a inconsciência requer 60%. A administração de benzodiazepínicos a longo prazo produz tolerância, que parece diminuir a ligação e a função do receptor. Os benzodiazepínicos causam depressão dose-dependente do sistema respiratório, com efeito de pico em 3 minutos e depressão significativa persistindo por 60 a 120 minutos. A taxa de administração do medicamento afeta o início da depressão: quanto mais rápido o

medicamento é administrado, mais rapidamente ocorre a depressão respiratória. Os benzodiazepínicos e os opioides parecem produzir depressão respiratória cumulativa, incluindo apneia. Ao contrário do propofol, os benzodiazepínicos usados isoladamente diminuem a pressão arterial apenas modestamente. Outros medicamentos, particularmente os que afetam a enzima 3A4 do citocromo P-450 (incluindo antifúngicos azólicos, inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana [HIV] e bloqueadores dos canais de cálcio), afetam a depuração do midazolam e prolongam sua meia-vida significativamente. Existem vários relatos de amnésia prolongada em pacientes com HIV que receberam midazolam para sedação consciente. O midazolam também apresenta um metabólito ativo e é frequentemente associado ao delírio em pacientes idosos (Capítulo 25), por prejudicar a memória implícita e relacional.

## Opioides

Os opioides são classificados como de ocorrência natural (morfina, codeína), semissintéticos (heroína) e sintéticos (metadona, fentanila, remifentanila). Eles podem ser administrados por via intravenosa e no espaço neuroaxial (epidural ou espinal). Existem quatro receptores opiáceos (mu, kappa, delta e receptores nociceptina), que são receptores acoplados à proteína G. A exposição crônica a agonistas leva a mecanismos de adaptação celular que provavelmente estão envolvidos em tolerância, dependência e abstinência. Clinicamente, os agonistas mu são usados quase exclusivamente; os agonistas mu incluem morfina, fentanila e meperidina. Os analgésicos opioides são administrados para aliviar a dor, mas têm outros efeitos importantes, incluindo depressão respiratória, diminuição do esvaziamento gástrico, náuseas e vômitos, sedação, constipação intestinal, prurido, dependência e tolerância, quando administrados repetidamente. Quando os opioides são administrados com propofol ou benzodiazepínicos, há um efeito depressivo sinérgico na respiração, daí a razão para monitorar pacientes que recebem medicamentos para sedação consciente. A taxa de uso prolongado de opioides após a cirurgia é de aproximadamente 3%, e as características associadas ao uso prolongado incluem idade mais jovem, menor renda familiar, diabetes melito, insuficiência cardíaca e doença pulmonar. O recente foco no tratamento da dor como um marcador da

satisfação do paciente e da suposta qualidade do hospital pode ser um dos impulsionadores da recente crise de opioides. Por exemplo, 70% dos pacientes virgens de opioide que se submetem a procedimentos cirúrgicos de baixo risco preenchem uma receita de hidrocodona/paracetamol ou oxicodona/paracetamol dentro de 7 dias após a alta ou a data do procedimento.[7] Os médicos devem ter cuidado para evitar prescrições de opiáceos desnecessárias e limitar as prescrições a alguns dias. Essas limitações das prescrições de opioides peroperatórias tornaram-se prioridade tanto para os sistemas de saúde quanto para os reguladores estaduais.

## Quetamina

A quetamina é singular entre os agentes intravenosos, pois apresenta propriedades analgésicas e diminui a tolerância aos opiáceos. O metabolismo da [RS]-quetamina para [2,6R]-hidroxinorquetamina [HNK] é necessário e suficiente para exercer ações antidepressivas em camundongos; seus efeitos antidepressivos são independentes do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), mas envolvem a ativação precoce e sustentada dos receptores do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiônico (AMPA). A quetamina produz analgesia relacionada à dose, que pode ser profunda mesmo quando os pacientes conseguem manter os olhos abertos, respirar espontaneamente e proteger suas próprias vias respiratórias com deglutição conservada e reflexo da tosse. Os efeitos colaterais incluem aumento do lacrimejamento, salivação e tônus muscular. A quetamina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, pode aumentar a atividade convulsiva e pode produzir reações psicológicas indesejáveis; esses efeitos adversos estão relacionados à dose e podem ser minimizados pelo uso concomitante de benzodiazepínicos. A quetamina também é um relaxante do músculo liso brônquico e pode prevenir o broncospasmo induzido experimentalmente. A quetamina geralmente está associada a aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco. Essas características tornam a quetamina um fármaco útil para sedar pacientes com instabilidade hemodinâmica e depressão.[8] Infusões de quetamina (22 mg/h por 4 dias ou 0,35 mg/kg/h por 4 horas diárias por 10 dias) podem ser usadas como adjuvante para reduzir a necessidade de opioides pós-operatórios.[9]

## Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um $\alpha_2$-agonista altamente seletivo, que está associado a menos depressão respiratória e a um comportamento mais cooperativo do que o propofol. A dexmedetomidina também causa hipnose, analgesia, simpatólise e inibição da secreção de insulina. A dexmedetomidina induz sedação com padrão respiratório e alterações eletroencefalográficas semelhantes ao sono natural. Mesmo altas concentrações de dexmedetomidina estão associadas à preservação da respiração espontânea; no entanto, quando a dexmedetomidina é administrada em combinação com agentes simpatolíticos ou colinérgicos, há alto risco de bradicardia extrema e parada sinusal. A dexmedetomidina está associada a menos amnésia do que os benzodiazepínicos. Embora propofol e benzodiazepínicos comumente tenham sido usados em pacientes criticamente enfermos para conseguir sedação para procedimentos ou para manutenção de ventilação mecânica, a dexmedetomidina parece apresentar vantagens significativas sobre os benzodiazepínicos, pois pode fornecer mais conforto com um perfil de segurança semelhante e diminuir o tempo que pacientes de cuidados intensivos ficam na ventilação mecânica.

## Anestésicos gasosos inalatórios

Os anestésicos gasosos inalatórios incluem desflurano, sevoflurano, isoflurano e óxido nitroso, bem como halotano, que atualmente é raramente usado nos EUA. Os anestésicos gasosos inalatórios são absorvidos pelo epitélio respiratório e pelas membranas mucosas do sistema respiratório, e são excretados principalmente pela expiração. O acesso à circulação é quase instantâneo em razão da grande superfície pulmonar. Os efeitos farmacológicos desses anestésicos dependem principalmente da ventilação alveolar, da relação ventilação-perfusão, gases coadministrados, fluxo de gases e das propriedades físico-químicas do gás anestésico, e não da quantidade do fármaco administrado, extensão e taxa de absorção, ligação proteica, excreção, secreção ou metabolismo. Com base nas evidências disponíveis, nenhum agente inalatório parece ser superior a outro.

Todos os agentes inalatórios, com exceção do óxido nitroso, causam depressão cardiovascular dependente da dose. Hepatotoxicidade grave, que

resultou em descontinuação do uso dos anestésicos clorofórmio, tetracloreto de carbono e tricloroetileno, leva à necrose hepática fatal em 1 em 10 mil pacientes anestesiados com halotanos. Esse problema parece ocorrer com muito menos frequência com isoflurano e desflurano. A hepatotoxicidade leve por halotano é autolimitada e pode ocorrer com uma única exposição, enquanto a hepatite fulminante por halotano ocorre somente após múltiplas exposições ao medicamento, apresenta alta taxa de mortalidade (50%) e está associada a anticorpos para antígenos alterados pelo halotano.

O óxido nitroso, que é o único agente não halogenado ainda usado, não é metabolizado em tecidos humanos. Oxida irreversivelmente o átomo de cobalto da vitamina $B_{12}$, inibindo a atividade da enzima metionina sintase dependente da cobalamina. Indivíduos com deficiência de vitamina $B_{12}$ ou com mutações da metionina sintase podem apresentar risco de lesão neurológica por óxido nitroso, que não deve ser usado em pacientes sob risco. A exposição a altas concentrações de mais de $10^3$ ppm pode estar associada ao aumento da incidência de abortos e à diminuição da fertilidade; portanto, a exposição deve ser evitada em pacientes de risco. O óxido nitroso é seguro em grandes cirurgias não cardíacas. A anestesia geral pode ser alcançada apenas administrando-se combinações de fármacos junto com óxido nitroso para atingir os efeitos desejados. Com base nas evidências disponíveis, nenhum anestésico geral parece ser superior ao outro.

## Bloqueadores neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares são usados para paralisar os músculos para facilitar a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica, para diminuir os tremores durante a hipotermia induzida ou para melhorar as condições para uma cirurgia ideal. A succinilcolina causa despolarização prolongada da junção neuromuscular, resultando na falha em gerar um potencial de ação. Dentro de 9 a 13 minutos após 1 mg/kg de succinilcolina, 90% da força muscular é restaurada. O início muito rápido e o rápido retorno da função muscular tornam a succinilcolina um fármaco útil para intubações difíceis. Os efeitos adversos da succinilcolina incluem

hiperpotassemia, mialgia, espasmo do masseter, bradicardia sinusal e ritmos nodais e aumento da pressão intraocular.

A maioria dos outros agentes neuromusculares usados pelos anestesiologistas não é despolarizante, pois compete com a acetilcolina pela junção neuromuscular e pode ser revertida com o aumento da quantidade de acetilcolina. Esses fármacos são categorizados por sua composição química: compostos esteroidais, compostos de benzilisoquinolínio e outros compostos químicos. Clinicamente, um medicamento é frequentemente escolhido pela duração da sua ação. Os agentes intermediários, que agem por 20 a 50 minutos e são usados com mais frequência, incluem vecurônio, rocurônio, atracúrio e cisatracúrio. Esses agentes apresentam diferentes vias metabólicas, de modo que a escolha depende, em parte, da presença de doença coexistente. A injeção de sugamadex é um antagonista direto aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), dos EUA, que reverte os efeitos do bloqueio neuromuscular induzido por brometo de rocurônio e brometo de vecurônio.

A administração crônica de agentes bloqueadores neuromusculares está associada à paralisia prolongada, particularmente em pacientes que usaram corticosteroides concomitantemente. Outras interações notáveis com agentes não despolarizantes incluem os antibióticos, que podem aumentar o bloqueio neuromuscular; o sulfato de magnésio potencializa o bloqueio neuromuscular; o lítio pode potencializar o bloqueio neuromuscular com succinilcolina e com pipecurônio; os medicamentos antiepilépticos causam resistência ao bloqueio muscular não despolarizante, de modo que doses maiores devem ser administradas para atingir a paralisia; e os pacientes que recebem anticonvulsivantes recuperam-se mais rapidamente do bloqueio neuromuscular.

## Anestesia regional

A anestesia regional envolve a deposição de anestésicos locais perto dos nervos, incluindo a deposição de anestésicos locais no espaço epidural e no líquido cerebrospinal (LCE). Os anestésicos locais, que são aminoésteres ou aminoamidas, afetam a função cardíaca, bem como a função do sistema nervoso central quando administrados sistemicamente.

A ligação do anestésico local aos canais de sódio no axoplasma impede a abertura dos canais e a condução dos impulsos nervosos. As taxas de início e recuperação do bloqueio nervoso são controladas pela difusão do anestésico local para dentro e para fora de todo o nervo.

Exemplos de anestesia regional incluem técnicas neuroaxiais, deposição de anestésicos locais perto do plexo braquial para anestesiar os braços (bloqueios axilares ou intraescalênicos), deposição perto dos nervos femoral ou ciático para anestesiar as pernas, deposição perto dos nervos ulnares ou radiais para bloqueios do braço, deposição próximo aos nervos pudendos para procedimentos na virilha e deposição de anestesia regional no espaço caudal para cirurgias na virilha. Os dentistas empregam essa técnica com frequência quando injetam anestésico local perto de vários nervos da cavidade oral. Muitas cirurgias, incluindo cirurgia de carótida e colocação de fístulas para diálise, podem ser realizadas com anestesia regional. Esses anestésicos também podem exigir suplementação com sedação ou anestesia geral. A anestesia regional pode diminuir a dor pós-operatória e o uso de opioides, bem como melhorar os resultados pulmonares.

Os perigos da anestesia regional incluem a injeção de anestésico local na circulação sistêmica. A toxicidade sistêmica se manifesta como convulsões e depressão respiratória, que podem exigir ventilação assistida. Zumbido, distúrbios visuais e auditivos e tontura são sinais de toxicidade do sistema nervoso central mais branda. A toxicidade cardíaca pode ser manifestada por diminuições da frequência cardíaca, tempos de condução prolongados e efeitos inotrópicos negativos. A toxicidade da bupivacaína está associada à fibrilação ventricular. Intralipídio 20% em várias doses (1,5 mℓ/kg em bólus rápido [aproximadamente 100 mℓ no adulto médio] seguido por infusão de 0,25 mℓ/kg/min por 10 minutos) foi descrito em relatos de casos e em estudos com animais para reverter os efeitos tóxicos, embora a dosagem ideal ainda não tenha sido determinada. Além disso, a duração prolongada de muitos dos anestésicos locais pode exigir a instituição de circulação extracorpórea até que os medicamentos sejam metabolizados.

## Anestesia e analgesia neuroaxial (espinal e epidural)

A raquianestesia constitui a instilação de anestésicos locais no LCE. A anestesia peridural é a instilação de grandes volumes de anestésicos locais no espaço peridural, que é o espaço potencial que existe imediatamente antes do LCE. A raquianestesia está associada ao aumento da incidência de cefaleia em pacientes mais jovens; portanto, a anestesia peridural é frequentemente usada em pacientes mais jovens. As complicações da anestesia epidural e espinal (raquidiana) e da analgesia incluem bloqueios malsucedidos, cefaleias pós-punção e toxicidade dos anestésicos locais. Outra grande preocupação da anestesia neuroaxial é que os pacientes em uso de agentes antiplaquetários podem desenvolver hematomas epidurais, embora o hematoma epidural continue sendo um evento raro, que ocorre em menos de 1 em 150 mil cirurgias, mesmo na presença de agentes antiplaquetários potentes. Outras complicações mais raras dos anestésicos epidural e espinal, além dos efeitos da anestesia regional descritos anteriormente, incluem hematoma subdural intracraniano, mielite transversa, hipotensão e parada cardíaca.

A analgesia peridural pós-operatória, na qual o anestésico local e os narcóticos são instilados no espaço peridural para o controle da dor pós-operatória, está associada a maior controle da dor, doses mais baixas de opioides, melhora da mobilidade intestinal, tempo de permanência ligeiramente reduzido na unidade de terapia intensiva (UTI) e uma sutil diminuição na necessidade de ventilação mecânica. A infusão intravenosa contínua de lidocaína peroperatória também pode reduzir a dor e as náuseas, especialmente no período pós-cirúrgico inicial, mas não é tão bem estudada quanto a anestesia peridural.[A7] A anestesia geral peridural combinada fornece melhor controle dos níveis de açúcar no sangue em comparação com a anestesia geral isolada.[11]

## ANESTESIA GERAL *VERSUS* REGIONAL

A decisão sobre que tipo de anestesia a ser administrada geralmente depende das necessidades cirúrgicas. Por exemplo, a cirurgia laparoscópica requer anestesia geral porque a insuflação de gases prejudica a capacidade de respirar adequadamente. A anestesia geral também é necessária em cirurgias nas vias respiratórias ou tórax, pois a ventilação mecânica

geralmente é necessária para manter a respiração adequada. Volumes correntes baixos são preferidos, e a pressão expiratória final positiva baixa é tão eficaz quanto pressões mais altas, mesmo em pacientes obesos.[A7b] Os procedimentos que não permitem qualquer movimento (p. ex., procedimentos precisos no cérebro) muitas vezes requerem anestesia geral e paralisia. Para pacientes nos quais a técnica intraoperatória pode incluir anestesia geral, anestesia regional ou uma combinação das duas, a anestesia regional pode minimizar as complicações pulmonares e encurtar modestamente o tempo de internação hospitalar, mas atualmente não há evidências de que afete a mortalidade.

Os efeitos adversos da anestesia geral dependem dos medicamentos usados para obter a anestesia, se o bloqueio neuromuscular é administrado e se a ventilação mecânica é usada. As complicações da intubação endotraqueal incluem dor local, traumatismo nas vias respiratórias, edema, paralisia das cordas vocais, aumento do broncospasmo e morte por colocação inadequada. Os anestésicos voláteis estão associados à atelectasia pós-operatória (Capítulo 84), ao passo que a anestesia regional ajuda a preservar a dinâmica respiratória. A disfunção cognitiva pós-operatória (Capítulo 25) não parece depender do tipo de anestesia administrada, mas pode depender da profundidade da sedação associada e da gravidade das comorbidades.

## NÁUSEAS E VÔMITO

Náuseas e vômitos pós-operatórios são mais prováveis com anestésicos voláteis, mas também são comuns quando opioides peroperatórios são administrados. Ondansetrona, dexametasona e droperidol profiláticos reduzem náuseas e vômitos pós-operatórios, independentemente, em cerca de 25%, com o principal preditor de eficácia sendo o risco do paciente para náuseas e vômitos. Deve-se observar que o droperidol recebeu uma advertência de “tarja preta” da FDA, por isso não é usado com muita frequência nos EUA. A anestesia intravenosa total com propofol reduz as náuseas e vômitos pós-operatórios em apenas cerca de 20%, geralmente porque os narcóticos ainda são administrados. O uso de raquianestesia ou anestesia peridural pode diminuir a incidência de náuseas e vômitos. Além

da anestesia geral, os fatores de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios incluem sexo feminino, história prévia de náuseas e vômitos, história de enjoo, não fumar e administração pretendida de opioides para analgesia pós-operatória. Se três ou mais fatores de risco estiverem presentes, os pacientes geralmente são recomendados a receber pelo menos dois agentes antieméticos farmacológicos profiláticos de diferentes classes (p. ex., selecionados entre ondansetrona ou outro antagonista 5-$HT_3$, droperidol, dexametasona, escopolamina ou fenotiazidas) no pré-operatório para prevenção de náuseas e vômitos.[12] Amissulprida, um antipsicótico atípico que reduz a sinalização por meio do receptor $D_2$ da dopamina, é segura e eficaz para o tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios quando administrada como uma dose única intravenosa de 5 ou 10 mg em pacientes que receberam ou não outras terapias profiláticas.[A8,A9]

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Pieters BMA, Maas EHA, Knape JTA, et al. Videolaryngoscopy vs. direct laryngoscopy use by experienced anaesthetists in patients with known difficult airways: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2017;72:1532-1541.

A2. Lascarrou JB, Boisrame-Helms J, Bailly A, et al. Video laryngoscopy vs direct laryngoscopy on successful first-pass orotracheal intubation among ICU patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:483-493.

A3. Lewis SR, Butler AR, Parker J, et al. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2017;119:369-383.

A4. An R, Pang QY, Chen B, et al. Effect of anesthesia methods on postoperative major adverse cardiac events and mortality after non-cardiac surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2017;83:749-761.

A5. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative

organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1346-1357.

A6. Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:1-12.

A7. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD009642.

A7b. Bluth T, Serpa Neto A, Schultz MJ, et al. Effect of intraoperative high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers vs low PEEP on postoperative pulmonary complications in obese patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2292-2305.

A8. Candiotti KA, Kranke P, Bergese SD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous amisulpride as treatment of established postoperative nausea and vomiting in patients who have had no prior prophylaxis. *Anesth Analg*. 2019;128:1098-1105.

A9. Habib AS, Kranke P, Bergese SD, et al. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology*. 2019;130:203-212.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia in pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg*. 2017;152:691-697.
2. Kraeva N, Sapa A, Dowling JJ, et al. Malignant hyperthermia susceptibility in patients with exertional rhabdomyolysis: a retrospective cohort study and updated systematic review. *Can J Anaesth*. 2017;64:736-743.

3. Katus LE, Frucht SJ. Management of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:1-8.
4. Mahmoud M, Mason KP. Recent advances in intravenous anesthesia and anesthetics. *F1000Res*. 2018;7:1-9.
5. Yancey R. Anesthetic management of the hypertensive patient: part I. *Anesth Prog*. 2018;65:131-138.
6. Fleisher LA. What can the use of anesthesia services for endoscopy in the Veterans Health Administration teach us about appropriate care? *JAMA Intern Med*. 2017;177:438.
7. Wunsch H, Wijeysundera DN, Passarella MA, et al. Opioids prescribed after low-risk surgical procedures in the United States, 2004-2012. *JAMA*. 2016;315:1654-1657.
8. Forget P, Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:523-531.
9. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-9.
10. Donauer K, Bomberg H, Wagenpfeil S, et al. Regional vs. general anesthesia for total knee and hip replacement: an analysis of postoperative pain perception from the international PAIN OUT registry. *Pain Pract*. 2018;18:1036-1047.
11. Li X, Wang J, Chen K, et al. Effect of different types of anesthesia on intraoperative blood glucose of diabetic patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-5.

12. Kovac AL. Updates in the management of postoperative nausea and vomiting. *Adv Anesth*. 2018;36:81-97.

**Mulher saudável de 75 anos pede sua opinião sobre se ela deve se submeter a uma operação eletiva nas costas. A família da paciente está preocupada com as chances de morte e complicações. Fatores que podem aumentar as taxas de complicações graves em cirurgia envolvendo pacientes idosos incluem todos os seguintes, exceto:**

- A. Problemas médicos subjacentes do paciente.
- B. O procedimento cirúrgico.
- C. Anestesia geral.
- D. O estado funcional do paciente.
- E. O estado cognitivo do paciente.

Concluir questão

**Mulher de 55 anos procura você para uma avaliação pré-operatória. Ela apresenta uma longa história de depressão refratária decorrente de dor crônica. A paciente faz uso de vários medicamentos psiquiátricos. Qual(is) pode(m) estar associado(s) à síndrome serotoninérgica?**

- A. Tramadol.

- B. Duloxetina.
- C. Amitriptilina.
- D. Metadona.
- E. Todos os anteriores.

Concluir questão

**Você está tratando um homem de 35 anos que está fazendo uso de opioides crônicos para dor. O paciente chega ao hospital com um membro fraturado e sua dor não é tratada adequadamente, apesar do aumento das doses de analgésicos opioides. Você sugere quetamina porque ela executa todas as funções a seguir, exceto qual?**

- A. Diminuir a necessidade de opioides.
- B. Fornecer analgesia.
- C. Melhorar a sedação.
- D. Diminuir a respiração.
- E. Broncodilatação.

Concluir questão

# 405 CUIDADO PÓS-OPERATÓRIO E COMPLICAÇÕES

DONALD A. REDELMEIER

## CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

### Visão geral

As complicações médicas pós-operatórias são comuns, potencialmente fatais e variáveis em diferentes contextos. Mais de 99% das mortes peroperatórias ocorrem após a cirurgia e quase a metade está relacionada a sangramento importante, lesão miocárdica ou sepse.[1b] Grandes estudos nacionais mostram uma diferença de cerca de duas vezes no risco de mortalidade entre hospitais de *ranking* mais alto e mais baixo. No entanto, as análises discordam sobre o quanto essas diferenças refletem maior incidência de cada complicação (falha da prevenção no período da cirurgia), letalidade elevada de cada complicação (falha no resgate pós-cirúrgico) ou diferenças na gravidade da doença ou habilidade cirúrgica. Independentemente da explicação, o objetivo da consultoria médica é aliviar o sofrimento humano por meio de prevenção, detecção e correção de complicações pós-operatórias. A principal limitação é que o consultor frequentemente limita o contato direto contínuo com o paciente antes ou após o período peroperatório.

### Trabalho eficaz de equipe

No período pós-operatório, o médico consultor (parecerista) (Capítulo 402) deve ter conhecimento da medicina e de psicologia de trabalho de equipe, o que pode melhorar os resultados dos pacientes. Ao contrário de outros contextos, o internista não é o líder da equipe, muitas vezes não mantém um relacionamento contínuo com o paciente e não tem a autoridade do médico responsável. Além disso, os pacientes podem estar dispersos por diversos serviços cirúrgicos, cada um com sua própria orientação e cultura. Os desafios de coordenação e comunicação são enormes, principalmente em razão dos muitos outros profissionais de saúde envolvidos em casos cirúrgicos complexos. Muitas vezes, é necessário um tato considerável para evitar antagonismos com o cirurgião, interrupção da dinâmica da equipe ou indução de uma série de exames inoportunos e incômodos. O desenvolvimento e o uso de listas de verificação de segurança podem ser uma maneira eficaz de aprimorar o trabalho em equipe para melhorar os resultados.

### Foco na recuperação

Facilitar a recuperação do paciente cirúrgico difere conceitualmente de manejar pacientes com descompensações agudas ou doenças crônicas. No contexto pós-operatório, muitas terapias devem ser interrompidas em algum momento porque o paciente recuperou-se, como a retirada de um cateter urinário, uma vez que o paciente agora pode urinar espontaneamente, ou a suspensão de um tranquilizante porque o paciente já está orientado e lúcido. A descontinuação de muitas outras

intervenções requer um discernimento substancial, como a decisão de quando interromper o acesso intravenoso, oxigênio suplementar e laxantes intermitentes. Muito depende da experiência e reconsideração da situação individual do paciente de modo regular.

## Leitura do relatório anestésico no prontuário

Uma revisão focada do registro da anestesia é essencial, uma vez que o médico consultor raramente está presente durante a cirurgia. Talvez a informação mais básica a ser identificada seja a data da cirurgia, porque o tempo decorrido ajuda a interpretar o estado atual de recuperação do paciente. Às vezes, a data não é imediatamente evidente se mais de uma cirurgia foi realizada, se uma cirurgia planejada foi cancelada ou algumas citações incorretas surgiram. Dados sobre duração da cirurgia, tipo de anestesia (p. ex., regional, neuraxial ou geral [Capítulo 404]) e eventos intraoperatórios importantes podem ajudar a estabelecer expectativas razoáveis sobre a futura evolução do paciente, bem como a possibilidade de complicações específicas (p. ex., hematoma epidural após raquianestesia). Compartilhar alguns dados básicos com o paciente costuma ser útil, pois muitos indivíduos se beneficiam da repetição ou são informados pela primeira vez.

## Padrões de erros

Erros médicos (Capítulo 10) que surgem no período pós-operatório muitas vezes parecem sem importância em análises retrospectivas, mas podem ser letais se não detectados. Alguns padrões de erros têm a característica de um "duplo problema", como quando um paciente apresenta um nível de potássio de 2 mEq/ℓ e uma razão normalizada internacional de 2, mas o cuidado se concentra em apenas uma dessas duas anormalidades. Outros erros ocorrem porque um problema surge em momento inoportuno, como um paciente que desenvolve dispneia aguda enquanto outro paciente está tendo uma convulsão. Outros erros ainda estão relacionados à falibilidade da memória e da atenção humana, como quando um valor normal de glicose no sangue pela manhã leva os médicos a presumir que o nível ainda está normal à noite. Esses erros podem resultar em danos substanciais, falhas dos médicos em aprender com os erros do passado e reações não profissionais relacionadas ao constrangimento persistente. Nenhum desses padrões é exclusivo do cuidado pós-operatório, mas a natureza rápida e desconhecida dos contextos cirúrgicos pode tornar até mesmo os erros simples difíceis de serem evitados.

## Verificação das prescrições

O primeiro método para reduzir os erros após a cirurgia é verificar as prescrições pós-operatórias já realizadas para o paciente. Essa verificação dupla é uma tarefa tediosa e os médicos, muitas vezes, direcionam atenção insuficiente a essa revisão, por acreditarem que a maior parte do trabalho já está feita. Ironicamente, verificar as prescrições deixadas por outro médico requer mais do que a atenção habitual em razão dos desafios de acompanhar legibilidade, sequência e preferências de outra pessoa. O conjunto de prescrições pode precisar ser lido duas vezes: uma para erros de ação (p. ex., um bloqueador do canal de cálcio prescrito na dose errada) e uma vez para erros de omissão (p. ex., um betabloqueador inadvertidamente não reordenado após a cirurgia). Um erro clássico nas prescrições pós-operatórias é a falha em seguir as intervenções iniciadas imediatamente antes da cirurgia (p. ex., profilaxia para *delirium tremens*). Uma questão particularmente enfadonha é a necessidade de reverificação repetida nos dias subsequentes (p. ex., novas prescrições de medicamentos sedativos).

## Profilaxia recomendada

Algumas complicações são suficientemente frequentes e graves para merecer a profilaxia de rotina no contexto pós-operatório. Por exemplo, a anticoagulação sistêmica é indicada para pacientes com risco de trombose venosa profunda pós-operatória (Capítulos 74 e 76). A supressão do ácido gástrico (Capítulo 130) é justificada para pacientes com alto risco de sangramento gástrico pós-operatório. Os antibióticos parenterais são indicados para pacientes submetidos à substituição protética da articulação. Em contraste, a profilaxia antibiótica é indicada apenas para pacientes selecionados que apresentam alto risco de endocardite (Capítulo 67). O método ideal para avaliar se um paciente está em alto risco para cada complicação é controverso e, portanto, apresenta variações nos padrões de prática em diferentes configurações.

## Prevenção de agravos futuros

Um consultor médico pós-operatório que mantém a comunicação, facilita a recuperação do paciente e evita erros pós-operatórios também tem a chance de iniciar intervenções médicas para cuidados médicos gerais. Essas oportunidades de prevenção podem incluir vacinação contra gripe, rastreamento do câncer de cólon e redução do colesterol. A principal vantagem desse cuidado integral é que ele se enquadra no ideal de prestar todos os serviços possíveis ao indivíduo. A principal desvantagem desse atendimento abrangente é o potencial de criar caos, confusão ou prescrição incorreta (Capítulo 402). Essas consequências não intencionais distraem a equipe cirúrgica do objetivo principal e também apresentam algum risco de efeitos adversos no momento em que o paciente está tentando se recuperar da cirurgia. Muitos consultores pós-operatórios eficazes delegarão essas oportunidades de prevenção para os médicos ambulatoriais, que assumem a responsabilidade a longo prazo pelo cuidado do paciente.

# COMPLICAÇÕES

## Sintomas

### Dor torácica

A dor torácica é um problema comum após a cirurgia e tem amplo diagnóstico diferencial (Capítulo 45). No contexto pós-operatório, a consideração imediata é um evento miocárdico isquêmico agudo. O diagnóstico de um infarto agudo do miocárdio (IAM) peroperatório difere um pouco do IAM adquirido na comunidade (Tabela 405.1). A interpretação dos sintomas, achados de exames e eletrocardiograma de um paciente muitas vezes é problemática em razão de mudanças relacionadas à cirurgia e à anestesia. Em particular, o diagnóstico depende fortemente de biomarcadores, como um nível elevado de troponina,[1] especialmente porque muitos IAMs pós-operatórios são indolores. Entre os pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, o pico do nível de troponina pós-operatória durante os primeiros 3 dias após a cirurgia está significativamente associado à mortalidade em 30 dias, mesmo que os pacientes não tenham nenhuma outra evidência de um IAM.[2,3] As prioridades de tratamento incluem suplementação de oxigênio, controle da frequência cardíaca e correção de anemia grave. A terapia trombolítica frequentemente é contraindicada, mas a intervenção coronária percutânea pode ser considerada, especialmente em razão da alta taxa de mortalidade em 30 dias para IAM no pós-operatório, embora faltem dados sobre seus benefícios. Dabigatrana (110 mg, 2 vezes/dia) pode reduzir o risco de complicações vasculares mais graves sem aumentar o sangramento em pacientes que desenvolveram evidências de lesão miocárdica após cirurgia não

cardíaca.[A1] Caso contrário, terapias com ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, nitratos, estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina devem ser usadas caso a caso (Capítulo 64).

| **Tabela 405.1** | Critérios para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio pós-operatório. |
|---|---|
| O diagnóstico de IAM peroperatório requer qualquer um dos seguintes critérios: | |
| **Critério 1:** aumento típico no nível de troponina ou queda típica em um nível elevado de troponina detectado no seu pico após a cirurgia em um paciente sem explicação alternativa documentada para um nível elevado de troponina (p. ex., embolia pulmonar)<br>Este critério exige que um dos seguintes critérios seja atendido:<br>Sinais ou sintomas de isquemia (p. ex., desconforto no peito, braço ou mandíbula; falta de ar; edema pulmonar)<br>Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG<br>Alterações no ECG indicativas de isquemia<br>Intervenção da artéria coronária<br>Anormalidade de movimento da parede cardíaca nova ou presumida na ecocardiografia ou defeito fixo novo ou presumido na imagem com radionuclídeo | |
| **Critério 2:** achados patológicos de agudo IAM ou em cicatrização | |
| **Critério 3:** desenvolvimento de novas ondas Q patológicas em um ECG caso os níveis de troponina não tenham sido obtidos ou tenham sido obtidos em momentos que poderiam ter perdido o evento clínico | |

ECG = eletrocardiograma; IAM = infarto agudo do miocárdio. Modificada de Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ*. 2005;173:779-788.

## Dispneia

A dispneia (Capítulo 77) após a cirurgia tem um extenso diagnóstico diferencial (Tabela 405.2). As três principais considerações são sobrecarga de fluido por insuficiência cardíaca (Capítulo 52), embolia pulmonar (Capítulo 74)[4] e doença do espaço aéreo (um espectro que abrange atelectasia [Capítulo 84], bronquite [Capítulo 90], aspiração [Capítulo 88], obstrução mucosa e pneumonia). A distinção entre essas considerações deve focar na velocidade do surgimento, o tempo de desenvolvimento em relação à cirurgia, as anormalidades dos sinais vitais, os achados na oximetria e o exame físico (Capítulo 77). A sobrecarga de líquidos é mais comumente observada logo após a interrupção da ventilação com pressão positiva ou analgesia vasodilatadora. Também é comum 3 a 5 dias após a cirurgia, quando o fluido retido no "terceiro espaço (interstício)" é mobilizado para o compartimento intravascular. As intervenções que são seguras na maioria das situações incluem a administração de oxigênio e a suspensão da sedação. O uso de ventilação não invasiva pode reduzir a taxa de reintubação em pacientes pós-operatórios hipoxêmicos em comparação com o uso de oxigênio sozinho.[A2] Outras intervenções que podem ser úteis ou prejudiciais, dependendo da

situação, incluem diuréticos, opioides, exames de imagem elaborados e fisioterapia vigorosa. Apesar de seu uso comum, a espirometria de incentivo tem pouco ou nenhum benefício.[A3]

## Anorexia

A perda de apetite (Capítulo 123) após a cirurgia tem um amplo diagnóstico diferencial, que pode ser reduzido substancialmente se o paciente ingeria alimentos adequadamente antes da cirurgia. A prioridade imediata é procurar e corrigir fatores subjacentes que contribuem para tal ocorrência. O suporte oral, enteral ou parenteral não é a prioridade inicialmente, embora possa eventualmente se tornar necessário. A toxicidade medicamentosa é um fator particularmente comum que contribui para a anorexia pós-operatória, é facilmente detectada quando considerada e rapidamente reversível. Anormalidades anatômicas geralmente são evidentes por exames de imagens. Fatores metabólicos comuns de contribuição incluem anormalidades nos eletrólitos, cálcio, fósforo e magnésio. A colecistite acalculosa (Capítulo 146) é uma complicação pós-operatória importante que deve ser considerada em um paciente com dor no quadrante superior direito. A constipação intestinal é outro aspecto que frequentemente contribui e que, às vezes, justifica o uso de laxantes profiláticos.

## Vômito

O vômito é a forma extrema de náuseas no cenário pós-operatório e os dois sintomas compartilham o mesmo diagnóstico diferencial. Na maioria dos pacientes, o vômito é inesperado e merece atenção imediata. O manejo inicial visa garantir que as vias respiratórias do paciente estejam protegidas, descontinuar os medicamentos orais (e encontrar substitutos parenterais, se necessário) e considerar a inserção de uma sonda nasogástrica. Em pacientes após cirurgia gastrintestinal, as considerações prioritárias incluem a possibilidade de um vazamento anastomótico, abscesso peritoneal ou outra anormalidade anatômica. Em pacientes após cirurgias de outras partes do corpo, as considerações prioritárias são medicamentos emetogênicos (como quimioterapia pós-operatória) e gastroparesia associada à neuropatia autônoma e impactação fecal. Vários medicamentos anti-heméticos estão disponíveis para alívio sintomático (p. ex., proclorperazina, ondansetrona, dexametasona, droperidol) e atuam de maneira aditiva quando são usados em combinação (p. ex., proclorperazina 5 mg IM mais ondansetrona 4 mg IM). Se nenhum contribuinte reversível for identificado, o diagnóstico padrão é íleo paralítico idiopático prolongado e pode-se considerar uma prova terapêutica por meio de neostigmina IV (p. ex., neostigmina 2,5 mg IV durante 5 minutos).

**Tabela 405.2** Diferenciação entre causas comuns de dispneia pós-operatória aguda.

| | FLUIDO DO ESPAÇO AÉREO PULMONAR | SOBRECARGA/INSUFICIÊNCIA CARDÍACA | TROMBO-EMBOLISMO PULMONAR |
|---|---|---|---|
| **CARACTERÍSTICAS DA TEMPORALIDADE** | | | |
| Dias desde a cirurgia | 1 a 7 dias | 0 a 5 dias | 5 a 28 dias |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Velocidade de início | 1 a 3 dias | 1 a 24 h | 1 a 5 min |
| **HISTÓRICO PRÉVIO** | | | |
| Doença pulmonar anterior | ++ | | |
| Insuficiência cardíaca anterior | | ++ | |
| Trombose venosa anterior | | | ++ |
| **SINAIS VITAIS ANORMAIS** | | | |
| Temperatura | | | |
| Frequência cardíaca | + | + | + |
| Pressão arterial | + | + | ++ |
| Frequência respiratória | + | ++ | + |
| Oximetria | ++ | + | + |
| **EXAME FÍSICO** | | | |
| Distensão venosa jugular | | + | + |
| Estertores pulmonares | + | ++ | |
| Galope de $B_3$ | | ++ | |
| **RESPOSTA AO TRATAMENTO** | | | |
| Oxigênio | + | + | + |
| Broncodilatadores anticolinérgicos | + | + | + |
| Retirada de sedativos | + | + | + |
| Fisioterapia agressiva | ++ | | |

| | |
|---|---|
| Diuréticos que reduzem a pós-carga | ++ |

## Diarreia

A diarreia (Capítulo 131) é rara após a cirurgia e envolve um número limitado de possibilidades se o peristaltismo intestinal do paciente era normal antes da cirurgia. Nesses casos, a situação representa uma diarreia de início agudo, que geralmente é de natureza secretora. A prioridade imediata é excluir o megacólon tóxico, que é uma emergência potencial causada pelo crescimento excessivo de *Clostridium difficile* toxigênico. A avaliação clínica para megacólon tóxico requer avaliação de taquicardia, hipotensão, delírio e outros sinais de sepse, em vez de esperar pelos estudos iniciais das fezes para a confirmação da infecção por *C. difficile*. Os fatores de risco para diarreia associada a antibióticos incluem idade avançada, uso de antibióticos de amplo espectro (p. ex., cefalosporinas de terceira geração) e fatores de suscetibilidade do hospedeiro desconhecidos (p. ex., episódios anteriores de colite pseudomembranosa). Frequentemente, um diagnóstico definitivo nunca é estabelecido e o tratamento se concentra em alimentar o paciente com uma dieta sem lactose, evitando paralisia intestinal. A resolução completa é típica, desde que sejam mantidos níveis adequados de fluido e eletrólitos.

## Fraqueza

A fraqueza generalizada após a cirurgia é quase inevitável, mas a fraqueza focal, às vezes, pode refletir lesão neural causada pelo posicionamento intraoperatório (p. ex., lesão do nervo facial após endarterectomia carotídea) e raramente indica um novo evento intracraniano (p. ex., sangramento intracerebral [Capítulo 380] secundário à anticoagulação). Os déficits neurológicos costumam passar despercebidos durante o intervalo pós-operatório inicial e podem se tornar aparentes apenas após o paciente recuperar a força em outras partes do corpo. Por outro lado, novos déficits que são evidentes logo após a cirurgia e resolvem-se rapidamente depois disso podem refletir o desmascaramento de um AVE antigo, que foi totalmente compensado em circunstâncias menos estressantes. Exames de imagem do cérebro são úteis se não houver explicação aparente na avaliação inicial. A fraqueza não focal geralmente se deve ao descondicionamento e normalmente responde à fisioterapia.

## Delírio

Alterações no estado mental após a cirurgia são comuns, especialmente em pacientes idosos (Capítulo 25), e podem ser extremamente difíceis de corrigir.[5] As prioridades imediatas são determinar se o comprometimento é agudo ou crônico e detectar fatores de contribuição facilmente reversíveis (como infecção, hipoglicemia e alcalose). Uma avaliação completa frequentemente é desnecessária se o paciente tinha estado mental normal antes da cirurgia, porque muitas síndromes demenciais são excluídas (como deficiência de vitamina $B_{12}$, sífilis terciária e doença de Alzheimer). As interações multicomponentes que podem ajudar a prevenir delírio em pacientes hospitalizados incluem a descontinuação de medicamentos (p. ex., anticolinérgicos, narcóticos e tranquilizantes) e a presença contínua de amigos ou familiares que podem fornecer orientação frequente e atenção constante.[A4] Em um ensaio clínico randomizado, dexmedetomidina IV (0,1 μg/kg por hora, desde a admissão na unidade de terapia intensiva [UTI] no dia da cirurgia até as 8

horas no dia pós-operatório 1) diminuiu a ocorrência de *delirium* em cerca de dois terços durante os primeiros 7 dias após cirurgia.[A5]

Paciência é necessária porque o delírio raramente se resolve instantaneamente. O benefício de neurolépticos de baixa dose (p. ex., risperidona, 0,5 mg VO, 2 vezes/dia) permanece incerto. O delírio após a cirurgia está associado a um declínio significativo na capacidade cognitiva durante o ano seguinte, com trajetória caracterizada por um declínio inicial e comprometimento prolongado.

### Convulsões

O desenvolvimento de convulsões descontroladas (Capítulo 375) após a cirurgia é raro. As prioridades imediatas são excluir o estado epiléptico, descobrir qualquer história anterior de convulsões e identificar fatores desencadeantes. Os pacientes neurocirúrgicos normalmente são submetidos a um protocolo de tratamento padronizado, incluindo esteroides e exames de imagem. Outras condições que podem causar movimentos motores anormais devem ser excluídas, como calafrios sépticos, *delirium tremens*, doença de Parkinson, psicopatologia importante, tremores hipotérmicos e asterixia hipercápnica. As considerações adicionais incluem detecção e correção de anormalidades metabólicas subjacentes, como hipocalcemia, hipoxemia, hiponatremia, hipofosfatemia e toxicidade por substâncias prescritas ou ilícitas. O tratamento se concentra principalmente na reversão da causa precipitante subjacente e no fornecimento de cuidados inespecíficos com benzodiazepínicos, fenitoína e monitoramento contínuo.

## Sinais

### Hipertensão arterial

A hipertensão arterial pode refletir uma variedade de distúrbios e deve ser tratada de maneira que nem se reaja de maneira exagerada nem insuficiente à situação. A hipertensão é particularmente comum após procedimentos neurocirúrgicos ou endarterectomia carotídea. A avaliação inicial concentra-se em determinar se o paciente tem hipertensão crônica com base na história pregressa, eletrocardiograma atual ou achados na fundoscopia. Outras causas potenciais incluem dor subtratada, delírio com agitação, sobrecarga de volume, abstinência alcoólica e descontinuação inadvertida de medicamentos anti-hipertensivos crônicos. Em casos incertos, a analgesia sistêmica frequentemente é útil, juntamente com nitratos (p. ex., nitroglicerina, 0,4 mg/hora por via transdérmica) e betabloqueadores (p. ex., metoprolol, 5 mg IV). A principal complicação do tratamento é o potencial de hipercorreção e hipotensão inadvertida; tais erros são particularmente comuns em pacientes sem evidência de hipertensão anterior.

### Hipotensão arterial

A hipotensão arterial (Capítulo 7) após a cirurgia geralmente é uma emergência e a preocupação imediata é a hemorragia interna, especialmente após operações intra-abdominais ou quando a anticoagulação é usada para prevenir a trombose venosa. Os estágios iniciais da hipotensão frequentemente não são reconhecidos em razão das respostas autônomas ao estresse por parte dos pacientes, da negação psicológica dos médicos e da atribuição incorreta ao uso concomitante de analgesia. A hipotensão precoce é particularmente fácil de ignorar se o paciente apresentar hipertensão crônica coexistente e a pressão arterial aparentemente “normal” for descartada como patológica. A ecocardiografia imediata quase sempre pode encontrar a causa da instabilidade hemodinâmica não diagnosticada.

O tratamento geralmente envolve suplementação de volume, vasopressores conforme necessário (Capítulos 99 e 100), avaliações seriadas e uma busca pelas causas subjacentes. Às vezes, um diagnóstico diferencial extenso precisa ser considerado se nenhuma causa anatômica relacionada à cirurgia for evidente (Capítulo 98). O uso rotineiro de cateteres de artéria pulmonar para orientar a terapia não é útil, e a terapia com fluidos direcionada não reduz a mortalidade em comparação com o tratamento padrão.[A6]

## Hipoxemia

A hipoxemia pós-operatória é comum após cirurgia não cardíaca, com cerca de 20% dos pacientes apresentando saturação de oxigênio abaixo de 90% em média nas primeiras 48 horas e cerca de um terço dos pacientes tendo saturação de oxigênio abaixo de 90% por uma hora ou mais. Muitos desses eventos não são diagnosticados clinicamente, mas podem ser detectados por monitoramento contínuo. As implicações clínicas dessa hipoxemia não diagnosticada são incertas, mas pode contribuir para taquicardia, delírio e sequelas cardíacas.[6] O tratamento geralmente requer oxigênio suplementar, estímulo à respiração profunda e busca por fatores contribuintes subjacentes.

## Taquicardia

A taquicardia após a cirurgia pode ser causada por uma miríade de arritmias (Capítulos 58 e 59) e pode contribuir para a isquemia cardíaca pós-operatória. A distinção entre taquicardia recentemente detectada e recém-incidente às vezes pode ser realizada determinando se o paciente reclama ou não de palpitações. Uma avaliação inicial também requer revisão do eletrocardiograma para distinguir a fibrilação atrial de outros distúrbios. O objetivo do tratamento é identificar e corrigir os fatores desencadeadores, como dor, perda de sangue, hipoxia, anormalidades eletrolíticas, sobrecarga de fluidos, depleção de volume, embolia pulmonar e suspensão de medicamento. A maioria das arritmias responde à correção da anormalidade subjacente. O tratamento antiarrítmico específico, quando necessário, é geralmente semelhante ao usado no contexto não cirúrgico (Capítulos 58 e 59). Para fibrilação atrial, a anticoagulação às vezes é contraindicada; em tais situações, a cardioversão em 48 horas deve ser considerada. A fibrilação atrial pós-operatória pressagia um risco aumentado de AVE isquêmico a longo prazo.

## Febre

Febre (Capítulo 264) após uma cirurgia é comum, frequentemente preocupante e multifatorial. Possibilidades mais preocupantes incluem reações transfusionais (Capítulo 167), pneumonia adquirida no hospital (Capítulo 91), infecção do sistema urinário (Capítulo 268), sepse associada ao cateter (Capítulo 266) e infecção de feridas. Em muitos casos, nenhuma causa definitiva é encontrada; o paciente se recupera espontaneamente e o diagnóstico padrão é atelectasia. A avaliação detalhada, quando necessária, requer cultura da urina, do sangue e da ferida cirúrgica para identificar organismos microbiológicos específicos. A seleção de antibióticos empíricos geralmente baseia-se nos padrões da prática local e ecologia hospitalar, com a desvantagem de criar organismos resistentes. Hidratação, nutrição e cuidados gerais de suporte são medidas importantes, mas frequentemente negligenciadas para pacientes com febre prolongada. A descontaminação seletiva do sistema digestório e da orofaringe parece ser benéfica, mas a clorexidina não.[A7]

## Edema

O edema periférico (Capítulo 45), que geralmente é percebido pela primeira vez pela equipe de enfermagem após a cirurgia, raramente apresenta risco à vida, a menos que seja tratado com diuréticos em excesso. A causa geralmente é multifatorial e inclui aumento da pressão hidrostática (incluindo insuficiência cardíaca e gravidade do posicionamento intraoperatório), diminuição da pressão oncótica (relacionada à hipoalbuminemia por diminuição da produção hepática ou aumento de perdas) e vazamento capilar acentuado (potencialmente causado por medicamentos ou reações teciduais). O tratamento se concentra na correção de anormalidades subjacentes, manutenção da nutrição, uso criterioso de diuréticos, monitoramento da função renal, fornecimento de anticoagulação sistêmica contra trombose venosa profunda e esforços para a mobilização do paciente. Uma dieta pobre em sal, redução da pós-carga e antagonistas da aldosterona (p. ex., espironolactona 25 mg VO, 1 vez/dia) podem ser úteis em pacientes nos quais a insuficiência cardíaca (Capítulo 53) seja o mecanismo predominante.

## Alterações laboratoriais

### Leucocitose

A contagem elevada de leucócitos (Capítulo 158) pode ter muitas causas, mas a prioridade imediata é excluir um processo séptico potencialmente fatal (Capítulos 98 e 100). O exame microscópico direto do esfregaço de sangue periférico (Capítulo 148) pode ser útil para verificar se há granulações tóxicas (ver Figura 148.18), corpos de Döhle (ver Figura 148.19) e desvio à esquerda. Muitos casos ocorrem por causas não infecciosas, incluindo tecido infartado (pele, coração, sistema digestório), condições inflamatórias (insuficiência renal, cetoacidose diabética, lúpus eritematoso sistêmico) e reações de desmarginação leucocitária pelo estresse (desidratação, corticosteroides sistêmicos, medicamentos inotrópicos). Na ausência de evidência direta, alguns médicos podem iniciar antibioticoterapia empírica, enquanto outros podem optar por esperar. Controvérsias substanciais permanecem sobre a duração adequada de um regime de antibioticoterapia empírico quando nenhuma causa é descoberta e o paciente está se recuperando.

### Anemia

A anemia (Capítulo 149) é comum e às vezes subestimada porque a depleção de volume coexistente faz com que a concentração de hemoglobina no sangue subestime o grau de perda sanguínea. A hemorragia peroperatória principal está associada a AVE e IAM subsequentes em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca e não neurológica. A prioridade inicial é diferenciar o sangramento no local da cirurgia de outras causas. Em muitos casos, a causa exata não é clara e pode surgir incerteza substancial sobre a necessidade de iniciar a terapia de supressão do ácido gástrico ou de interromper a anticoagulação sistêmica contra a trombose venosa. Em um grande estudo randomizado, a transfusão com um limiar de hemoglobina de 10 g/dℓ não foi melhor do que a transfusão para sintomas de anemia ou, a critério do médico, para um nível de hemoglobina abaixo de 8 g/dℓ. As diretrizes para a terapia de transfusão dependem da reserva cardíaca do paciente, bem como do estoque de sangue disponível no centro médico específico. A meta razoável é manter um nível de hemoglobina de 7 mg/dℓ ou superior, exceto em pacientes com doença cardiovascular, nos quais a meta de hemoglobina de 8 a 9 mg/dℓ é razoável.[A8] O intervalo pós-operatório imediato geralmente não é o momento apropriado para iniciar a eritropoetina, reposição oral de ferro ou avaliações detalhadas para outras anormalidades hematológicas.

## Anormalidades na contagem de plaquetas

Os pacientes costumam apresentar contagens de plaquetas anormais após a cirurgia, mas raramente requerem avaliação ou tratamento adicional.[7] Na maioria dos casos, a trombocitopenia é leve, não requer terapia de transfusão, regride em algumas semanas e não é um sinal de um distúrbio grave (p. ex., sepse ou trombocitopenia induzida por heparina). As transfusões de plaquetas estão indicadas se a diminuição na contagem de plaquetas for extrema, acompanhada por evidências de grande perda de sangue ou relacionada à cirurgia recente no sistema nervoso central (incluindo o olho). A trombocitose também é comum após a cirurgia e ocasionalmente é extrema. No entanto, mesmo a trombocitose pós-operatória superior a 1 milhão/m$\ell$ raramente necessita de tratamento, não predispõe os pacientes a complicações de coagulação indesejadas e geralmente se resolve espontaneamente após algumas semanas.

## Concentração anormal de sódio

Tanto a hiponatremia quanto a hipernatremia (Capítulo 108) são complicações frequentes no pós-operatório. As prioridades imediatas são avaliar volemia intravascular do paciente e corrigir a possível depleção de volume. As causas da hiponatremia são multifatoriais, incluindo o uso excessivo de diuréticos, altos níveis de hormônio antidiurético intrínseco (como resultado de fatores como medicamentos, dor e ventilação mecânica) e substâncias não mensuradas (p. ex., agentes de contraste intravenosos). O risco de hiponatremia pós-operatória pode ser reduzido pela administração de solução salina isotônica em substituição à restrição hídrica. Uma vez que a hiponatremia se desenvolva, os antagonistas da vasopressina (Capítulo 108) são eficazes para a hiponatremia hipervolêmica e euvolêmica. A hipernatremia ocorre sempre por deficiência de água livre, o que pode indicar comprometimento cognitivo grave ou outros fatores que interferem na capacidade de expressar sede ou de ingerir água. A correção é semelhante à do contexto não cirúrgico. As anormalidades na concentração de sódio requerem acompanhamento cuidadoso, podem ocorrer a qualquer momento após uma cirurgia, mas raramente constituem a causa da incapacidade de um paciente se recuperar da cirurgia.

## Concentração anormal de potássio

A hiperpotassemia e a hipopotassemia (Capítulo 109) também são complicações pós-operatórias frequentes. A prioridade imediata é avaliar e estabilizar os achados eletrocardiográficos do paciente. A hiperpotassemia geralmente ocorre por alterações celulares, insuficiência renal e destruição de tecidos (incluindo hemólise). A hiperpotassemia costuma ser corrigida por meio de tratamentos que transferem o potássio para dentro das células (p. ex., glicose IV com ou sem insulina) e aumentam a excreção total (p. ex., agentes de ligação gastrintestinal). A hipopotassemia geralmente ocorre por ingestão inadequada, perda excessiva ou alterações celulares. Geralmente é corrigida por meio de terapia de reposição e raramente necessita de antagonismo à aldosterona. Ambas as anormalidades normalmente podem ser tratadas em ambiente não operatório (Capítulo 109). O prognóstico é favorável se o eletrocardiograma do paciente não mostrar arritmias importantes e se a função renal estiver preservada.

## Alcalose

A alcalose sistêmica (Capítulo 110) geralmente requer suplementação de volume porque a causa costuma ser a depleção de volume intravascular. Em alguns casos, pode ser necessária a

determinação de gases sanguíneos para excluir a possibilidade de retenção concomitante de dióxido de carbono com alcalose metabólica compensatória. Se não tratada, a alcalose pode resultar em alteração do estado mental, arritmias cardíacas e retardo na mobilização. A maioria dos pacientes que apresenta alcalose pós-operatória não requer inibidores da anidrase carbônica ou ácido intravenoso. O prognóstico geralmente é favorável, com correção gradual durante o período de vários dias. A correção rápida da alcalose, ao contrário da correção rápida da hiponatremia, não é conhecida por causar lesão neurológica.

## Uremia[a]

A avaliação inicial da concentração elevada de creatinina sérica (Capítulo 106) concentra-se na revisão dos valores anteriores (para distinguir a insuficiência renal aguda da crônica) e identificar fatores contribuintes (como depleção de volume pré-renal, nefrotoxinas intrarrenais ou obstrução uretral pós-renal). Um teste de fluidos intravenosos pode ser útil tanto para o diagnóstico quanto para a terapêutica. O tratamento é o mesmo que do contexto não cirúrgico. O monitoramento subsequente sempre é necessário, com medições de creatinina sérica obtidas diariamente. Medições seriadas de volume urinário e peso corporal, bem como cultura da urina, ocasionalmente são úteis em casos selecionados. O prognóstico depende dos fatores subjacentes e é menos favorável após a cirurgia cardíaca.

## Hiperbilirrubinemia

Elevações na bilirrubina sérica (Capítulo 138) são raras após a cirurgia, embora as anormalidades nos níveis de enzimas hepáticas ocorram com frequência após anestesia geral. A explicação mais benigna é a síndrome de Gilbert, mas a prioridade imediata é avaliar uma possível insuficiência hepática (especialmente em pacientes que receberam agentes voláteis). Como no quadro não cirúrgico, o tratamento envolve a retirada de potenciais hepatotoxinas, suporte ao paciente e tempo para permitir que a função hepática se recupere (Capítulo 144). O tratamento da encefalopatia hepática é particularmente importante em razão da constipação intestinal concomitante e do estado catabólico generalizado, que também ocorre após uma cirurgia de grande porte. O monitoramento deve incluir a medição em série da função hepática diariamente, porque cada componente (p. ex., bilirrubina, albumina, tempo de protrombina) pode ser alterado por fatores não relacionados ao fígado. O prognóstico é desfavorável se a função hepática do paciente não se recuperar rapidamente.

## Hipoalbuminemia

Reduções na albumina sérica são comuns após a cirurgia e são um achado prognóstico ruim. A causa raramente é a diminuição da produção se a redução no nível de albumina ocorrer rapidamente. Possíveis explicações incluem síndrome nefrótica, vazamento capilar em espaços extravasculares e catabolismo oculto em locais não reconhecidos. O tratamento com infusões de albumina geralmente não normaliza a anormalidade bioquímica e não parece melhorar a sobrevida do paciente. As principais prioridades são continuar o suporte nutricional, preservar a integridade da pele, minimizar o uso de diuréticos sistêmicos, corrigir quaisquer fatores contribuintes e considerar deficiências de proteínas séricas correlacionadas (como níveis reduzidos de imunoglobulinas ou antitrombina III). A hipoalbuminemia também pode causar danos indiretos pela perda de proteínas carreadoras, o que predispõe os pacientes a uma potencial toxicidade

medicamentosa. O prognóstico a longo prazo é favorável para os sobreviventes, porque o nível de albumina sérica voltará ao normal.

### Anormalidades da glicemia

Em pacientes com diabetes melito (Capítulo 216), as concentrações séricas de glicose no sangue frequentemente tornam-se instáveis após a cirurgia em decorrência de ingestão alimentar alterada, diminuição da atividade física e liberação de hormônios contrarreguladores. A prioridade é evitar hipoglicemia, hiperglicemia grave, cetoacidose diabética, lesão cerebral e eventos repetidos. O controle intensivo do nível da glicose sanguínea aumenta o risco de hipoglicemia grave e morte; portanto, recomenda-se um nível de glicose-alvo de cerca de 140 a 200 mg/dℓ. A reversão rápida da sepse ou infecção focal pode levar a uma queda abrupta nas necessidades de insulina; nesses casos, é necessário acompanhamento, porque a hipoglicemia não suspeitada pode causar danos permanentes ou ser fatal em um paciente que pode parecer estar dormindo. Os pacientes precisam ser avisados de que podem ser necessárias doses temporárias de insulina subcutânea, mas não o obrigue a fazer terapia crônica com insulina. O monitoramento envolve a medição seriada da glicemia até que o paciente comece a ingerir alimentos de maneira confiável.

### Níveis de troponina e peptídio atrial natriurético

O nível de troponina pós-operatório de pico durante os primeiros 3 dias após cirurgia não cardíaca está significativamente associado à mortalidade em 30 dias em pacientes com mais de 45 anos, mesmo em pacientes sem evidência de um evento isquêmico.[8] No entanto, a utilidade potencial dos níveis de troponina pós-operatórios de rotina para o tratamento do paciente permanece incerto. Da mesma maneira, o rastreamento e o monitoramento dos níveis de peptídios atriais natriuréticos cerebrais são favorecidos em algumas diretrizes e não em outras.

## Situações especiais

### Multiplicidade de queixas

Algumas complicações pós-operatórias são difíceis de classificar, uma vez que não há um problema predominante aparente pelos sintomas, sinais ou resultados de exames laboratoriais. Em vez disso, os pacientes podem manifestar vários problemas que precisam ser tratados simultaneamente. O objetivo imediato é estabelecer prioridades e evitar a tentação de buscar eliminar todas as possibilidades no primeiro dia. O propósito é continuar a verificar o progresso durante os dias subsequentes, necessários para o diagnóstico completo e a terapia bem-sucedida. Como tantas preocupações requerem atenção no intervalo pós-operatório, o risco é que os médicos percam o controle de um problema secundário e cometam um erro que parece óbvio em uma análise retrospectiva.

### Redundância de opiniões médicas

As complicações pós-operatórias às vezes geram várias consultorias com médicos que têm habilidades sobrepostas. Um exemplo pode ser um paciente com febre pós-operatória que exige consultorias de especialistas em pneumologia, nefrologia, dermatologia, medicina geral e doenças infecciosas. Em teoria, reunir um contingente de médicos especialistas deve aumentar a probabilidade de um diagnóstico preciso, tratamento oportuno e acompanhamento infalível. Na realidade, entretanto, a coordenação e a comunicação nunca são perfeitas. Rivalidades pessoais,

difusão de responsabilidade e muitos outros fatores psicológicos podem impedir as interações dos consultores. As chances de falha de comunicação podem ser ainda maiores se o paciente tiver um diagnóstico raro que atraia de modo especial a atenção do médico (p. ex., feocromocitoma). Discutir na frente do paciente, diante de outros profissionais ou no prontuário pode ser desmoralizante. A prioridade é comunicar-se de modo eficaz com a equipe cirúrgica responsável pelo paciente e incentivá-la a tomar as decisões finais.

### Ambiguidade de expectativas

Outro incômodo ocorre quando uma solicitação urgente não está conectada a uma justificativa clara (Capítulo 402). É necessário diplomacia para estabelecer se a solicitação reflete uma preocupação médico-legal em vez de uma alteração biológica no paciente.

Às vezes, o estímulo para a consulta pode ser mais bem atendido fornecendo-se garantias e confirmação. Muitas vezes, o motivo é um distúrbio preexistente obscuro (p. ex., doença de Moyamoya) e a equipe cirúrgica não tem experiência ou tempo para investigar como essa condição médica não relacionada pode influenciar a recuperação após a cirurgia. Às vezes, o motivo é um desejo não verbal de transferir o cuidado de um paciente complicado de um médico para outro. O médico consultor deve desenvolver uma compreensão de como interagir com outros médicos sob tais circunstâncias ambíguas.

## Definição de prioridades

Os pedidos de consultoria muitas vezes chegam fora do horário convencional de trabalho, geralmente são tingidos com um senso de urgência e, às vezes, agrupam-se para abranger mais de um paciente. O desenvolvimento de um método eficaz para priorizar os pacientes é uma habilidade clínica crucial. Uma estratégia de comunicação é fornecer um tempo estimado de chegada para a solicitação inicial da equipe cirúrgica. Uma estratégia de tratamento frequentemente útil é fazer algumas sugestões seguras no momento da solicitação inicial para que recomendações claras possam ser instituídas durante o intervalo antes que o paciente seja visto, e usadas posteriormente para ajudar a avaliar o estado e o curso do paciente.

## Resultados

Em muitos casos pós-operatórios, o motivo original da consulta pode ser resolvido e nenhum problema maior permanece. A situação atual oferece oportunidade de revisar o paciente, particularmente quanto ao uso apropriado de medicamentos não relacionados. O consultor frequentemente pode detectar medicamentos excessivos que eram apropriados no início da internação, mas deixaram de ser necessários no momento, justificando sua interrupção (p. ex., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). A suspensão de medicamentos que se tornaram supérfluos requer iniciativa e conhecimento, e o erro comum é prolongar medicamentos desnecessários em pacientes estáveis sob o argumento de “não mexer em time que está ganhando”. A capacidade de observar o paciente por várias horas ou por 1 ou 2 dias geralmente representa uma oportunidade ideal para a retirada segura de medicamentos. Ironicamente, interromper um tratamento às vezes requer mais habilidade, tempo e iniciativa do que iniciá-lo.

A1. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2325-2334.

A2. Jaber S, Lescot T, Futier E, et al. Effect of noninvasive ventilation on tracheal reintubation among patients with hypoxemic respiratory failure following abdominal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1345-1353.

A3. Pantel H, Hwang J, Brams D, et al. Effect of incentive spirometry on postoperative hypoxemia and pulmonary complications after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017;152:422-428.

A4. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.

A5. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893-1902.

A6. Som A, Maitra S, Bhattacharjee S, et al. Goal directed fluid therapy decreases postoperative morbidity but not mortality in major non-cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2017;31:66-81.

A7. Price R, MacLennan G, Glen J. SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:1-15.

A8. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:1-11.

[a]N.R.T.: O termo uremia, apesar de usual, é impróprio. Na verdade, significa insuficiência renal aguda (avaliada pela creatinina), embora, formalmente, uremia se refere à dosagem de ureia no sangue.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1b. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191:E830-E837.

1. Brown JC, Samaha E, Rao S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T improves the diagnosis of perioperative MI. *Anesth Analg*. 2017;125:1455-1462.
2. Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) in vascular surgical patients: a prospective observational cohort study. *Ann Surg*. 2018;268:357-363.
3. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation*. 2018;137:1221-1232.
4. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative venous thromboembolism: a review. *Anesth Analg*. 2017;125:403-412.
5. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, et al. Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33:500-509.
6. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, et al. Postoperative hypoxemia is common and persistent: a prospective blinded observational study. *Anesth Analg*. 2015;121:709-715.
7. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, et al. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth*. 2019;122:19-31.
8. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2017;317:1642-1651.

# 406

# CONSULTORIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA

PETER MANU E RAJESH GUPTA

## ESTADO DE SAÚDE DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

A saúde física dos pacientes psiquiátricos é precária, com elevado risco de morte em idade mais jovem do que aqueles sem doença mental. Pobreza, negligência social, assistência médica precária, hábitos de vida pouco saudáveis e complicações de tratamentos psiquiátricos são os principais fatores que contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade de pacientes com transtornos psiquiátricos crônicos, que apresentam um declínio médio de 20 anos na expectativa de vida. Modelos de cuidados integrados, que coordenam cuidados médicos gerais com cuidados psiquiátricos, podem ajudar a atender às necessidades de pacientes com problemas psiquiátricos crônicos.[1,2]

Os internistas são frequentemente chamados para fornecer consultas para pacientes em unidades de internação psiquiátrica. Até 15% dos pacientes que são admitidos para tratamento psiquiátrico podem ser transferidos para um hospital geral em razão de condições médicas que surgem ou pioram durante a internação para o tratamento psiquiátrico. Doenças febris, alterações neurológicas agudas e quedas são responsáveis por quase metade das transferências (Tabela 406.1). Quase metade dos pacientes internados por demência com distúrbio comportamental desenvolverá uma complicação médica durante internação psiquiátrica, taxa que é duas a três vezes maior do que para outros pacientes psiquiátricos. Insuficiência renal, anemia, estado nutricional ruim e idade avançada

também são preditores independentes de deterioração médica. A deterioração médica pode ter consequências adversas importantes para pacientes psiquiátricos hospitalizados. Em primeiro lugar, pode levar a complicações com risco à vida se a condição não for rapidamente diagnosticada e tratada. Segundo, interrompe as intervenções comportamentais e pode exigir a descontinuação do tratamento com fármacos psicotrópicos ou da eletroconvulsoterapia (ECT). Terceiro, prolonga o tempo de internação e pode adicionar despesas consideráveis ao episódio de doença psiquiátrica, especialmente quando os pacientes são transferidos de unidades psiquiátricas para um hospital geral, no qual requerem observação constante por pessoal qualificado.

| **Tabela 406.1** | Razões comuns para transferir pacientes psiquiátricos institucionalizados com complicações médicas agudas para um hospital geral. |
|---|---|
| Febre | 17% |
| Deficiências neurológicas, convulsões, alteração de consciência | 14% |
| Queda, traumatismo craniano | 13% |
| Dor abdominal, sangramento gastrintestinal | 10% |
| Dispneia, hipoxia | 10% |
| Dor torácica | 8% |
| Retenção urinária, azotemia, desequilíbrio eletrolítico | 7% |
| Arritmia, hipotensão, síncope | 6% |
| Edema, celulite | 5% |
| Todos os outros | 10% |

De Manu P, Asif M, Khan S, et al. Risk factors for medical deterioration of psychiatric inpatients: opportunities for early recognition and prevention. *Compr Psychiatry.* 2012;53:968-974.

## AVALIAÇÃO DA QUEIXA PRINCIPAL

A consultoria médica para pacientes psiquiátricos cria desafios únicos na avaliação da queixa principal. Muitos pacientes com transtornos psiquiátricos ambulatoriais apresentam sintomas somáticos, como fadiga, fraqueza, tontura, cefaleia, insônia, dor generalizada e constipação intestinal. Na maioria desses pacientes, as doenças mentais subjacentes são transtornos de humor (depressão unipolar e distimia), transtornos de ansiedade (transtorno de pânico e transtorno de ansiedade generalizada), transtornos somatoformes, transtornos de uso de substâncias (mais frequentemente álcool, opiáceos, cocaína e benzodiazepínicos) e transtorno de personalidade *borderline*. Como um grupo, esses pacientes apresentam muitas queixas físicas e resistem a uma explicação psicológica para seus sintomas, mesmo quando a avaliação médica não consegue identificar anormalidades objetivas. Abordagens de rastreio padronizadas podem ajudar médicos e pacientes. Após cuidadosas avaliações interdisciplinares, os pacientes cujos sintomas somáticos inexplicáveis são diagnosticados como hipocondria podem responder ao tratamento com fluoxetina (Tabela 369.5) e terapia cognitivo-comportamental.[A1]

## COMPLICAÇÕES MÉDICAS DOS TRATAMENTOS PSIQUIÁTRICOS

As classes de medicações comumente usadas em psiquiatria incluem antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRS], inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina [IRSN], moduladores da serotonina, tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase [IMAOs] e antidepressivos atípicos), antipsicóticos (antipsicóticos de primeira geração, também conhecidos como neurolépticos, antipsicóticos convencionais ou típicos; antipsicóticos injetáveis de longa ação e antipsicóticos de segunda geração, também conhecidos como antipsicóticos atípicos [p. ex., clozapina]) e ansiolíticos (ISRSs, IRSNs, benzodiazepínicos). Pacientes com mania secundária ao transtorno afetivo bipolar podem fazer uso de

lítio, anticonvulsivantes (mais comumente valproato), antipsicóticos e benzodiazepínicos. A consultoria médica em psiquiatria deve ser informada com base no conhecimento sobre as complicações graves provocadas por essas medicações (Tabela 406.2).

## Síndrome metabólica induzida por antipsicóticos

A síndrome metabólica é prevalente (variação de 29 a 63%) em pacientes esquizofrênicos e outros pacientes psiquiátricos tratados com antipsicóticos de segunda geração, especialmente clozapina, mas também olanzapina, risperidona e quetiapina, pois estes induzem ganho de peso substancial. O mecanismo de ganho de peso está centrado na afinidade da medicação pelo receptor de histamina-1 (H1) e nos mecanismos neurobiológicos que regulam o apetite e o metabolismo, por meio da produção e atividade de serotonina, leptina e fator de necrose tumoral-α. Como resultado, até 40% dos pacientes que fazem tratamento a longo prazo com antipsicóticos têm tolerância à glicose diminuída e cerca de 10% têm diabetes.[3,4] Como a intolerância à glicose frequentemente observada em pacientes tratados com agentes antipsicóticos ocorre por resistência à insulina (Capítulo 216), é mais bem tratada com redução agressiva de peso (Capítulo 207), aumento da atividade física (Capítulo 13) e metformina (Capítulo 216) ou uma combinação destes. Por exemplo, em estudos randomizados, a metformina (850 mg, 2 vezes/dia) reduziu significativamente o ganho de peso e reverteu as anormalidades metabólicas associadas ao início de medicamentos antipsicóticos de segunda geração,[A2] e uma dose única diária de 750 mg pode prevenir o ganho de peso se iniciada no começo do tratamento com olanzapina. Outra opção é a alteração de olanzapina, quetiapina ou risperidona para aripiprazol,[A3] que é menos provável causar ganho de peso. A administração de liraglutida, agonista do receptor do peptídio-1 semelhante ao glucagon (começando com uma dose de 0,6 mg administrada por via subcutânea diariamente e aumentando para 1,2 mg/dia após 1 semana e para 1,8 mg/dia na terceira semana), para pacientes com sobrepeso ou obesos tratados com a olanzapina ou a clozapina, pode levar a perda de peso, diminuição da circunferência da cintura e dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade e melhor tolerância à glicose.[A4]

| Tabela 406.2 | Principais complicações médicas das medicações psicotrópicas. |
|---|---|
| **CARDIOVASCULARES** | |
| Cardiomiopatia | Clozapina |
| Hipertensão | IMAO, venlafaxina |
| Miocardite | Clozapina |
| Hipotensão ortostática | Tricíclicos, trazodona, antipsicóticos |
| Tromboembolismo venoso | Clozapina, risperidona, fenotiazinas, antipsicóticos |
| QTc prolongado* | Antipsicóticos, tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina |
| **RESPIRATÓRIAS** | |
| Choque | Antipsicóticos, tricíclicos |
| Laringospasmo | Antipsicóticos |
| Depressão respiratória | Benzodiazepínicos, barbitúricos, metadona, antidepressivos, antipsicóticos atípicos |
| **GASTRINTESTINAIS** | |
| Obstrução intestinal | Tricíclicos, antipsicóticos |
| Disfagia | Tricíclicos, antipsicóticos |

| | |
|---|---|
| Insuficiência hepática | Carbamazepina, ácido valproico, fenotiazinas, mirtazapina, nefazodona, quetiapina, olanzapina, clozapina, IMAO, naltrexona |
| Pancreatite | Carbamazepina, ácido valproico, clozapina, olanzapina, risperidona |
| **RENAIS E DO SISTEMA URINÁRIO** | |
| Insuficiência renal | Lítio, clozapina |
| Retenção urinária | Antipsicóticos, tricíclicos |
| **ENDÓCRINAS** | |
| Hiperprolactinemia | Antipsicóticos de primeira geração, risperidona |
| Hipotireoidismo | Lítio, quetiapina |
| Secreção inadequada de ADH | Inibidores de recaptação de serotonina, metadona, tricíclicos |
| Síndrome metabólica | Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina |
| **HEMATOLÓGICAS** | |
| Leucocitose | Lítio |
| Neutropenia | Clozapina, olanzapina, risperidona, carbamazepina, valproato, mirtazapina |

| | |
|---|---|
| Trombocitopenia | Carbamazepina, valproato |
| **MUSCULOESQUELÉTICA** | |
| Rabdomiólise | Antipsicóticos, inibidores da recaptação da serotonina, IMAO |
| **CUTÂNEA** | |
| Síndrome de Stevens-Johnson | Lamotrigina, carbamazepina, barbitúricos |
| **OUTRAS** | |
| Febre† | Antipsicóticos, inibidores da recaptação da serotonina, IMAO |
| Convulsões | Bupropiona, IMAO, tricíclicos, fenotiazinas, clozapina |

*Ver também Tabela 406.3. † Inclui a síndrome neuroléptica maligna e a síndrome serotoninérgica (ver também Tabelas 406.4 e 406.5). ADH = hormônio antidiurético; IMAO = inibidores da monoaminoxidase.

## Efeitos adversos cardiovasculares de medicamentos antipsicóticos

Pacientes psiquiátricos apresentam maior taxa de morte cardíaca súbita em parte em decorrência dos efeitos adversos cardiovasculares de medicamentos antipsicóticos.[5,6] Miocardite e cardiomiopatia induzidas por antipsicóticos (Capítulo 54) são mais comuns em pacientes tratados com clozapina (0,9%) e flufenazina (0,4%). Em contraste, o risco para essas complicações é de apenas 0,1% em pacientes que fazem uso de haloperidol, tioridazina e risperidona. A explicação fisiopatológica aceita para miocardite é uma reação de hipersensibilidade aguda mediada por

imunoglobulina E, semelhante à miocardite alérgica produzida por penicilinas, sulfonamidas e metildopa. Em um pequeno número de pacientes, uma hipótese concorrente propõe que a clozapina induza miocardite hipereosinofílica, colite, hepatite, pancreatite, alveolite e nefrite intersticial. Não pode ser excluído um efeito cardiotóxico direto dos metabólitos do medicamento. Em pacientes nos quais a miocardite se desenvolve, a taxa de mortalidade chega a 50%, com quase metade das mortes ocorrendo repentina e inesperadamente. A duração média da exposição à clozapina antes do diagnóstico ou morte é de 21 dias, e a faixa de dosagem é de 50 a 725 mg/dia. Os sintomas comuns são febre (48%), dispneia (35%), doença semelhante à gripe (30%), dor no peito (22%) e fadiga (17%). As características laboratoriais incluem hipocinesia ventricular esquerda ou fração de ejeção reduzida (48%) ou efusão pericárdica (17%) na ecocardiografia, anormalidades inespecíficas da repolarização na eletrocardiografia (35%), eosinofilia periférica (35%), níveis elevados de creatinoquinase e troponina (22%) e evidência radiográfica de insuficiência cardíaca (13%). O diagnóstico pode ser confirmado por biopsia endomiocárdica, que mostra degeneração dos miócitos e infiltrados perivasculares com eosinófilos degranulados. Entre os sobreviventes, os sintomas regridem ou melhoram substancialmente após a descontinuação da clozapina e do tratamento com corticosteroides em altas doses (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia durante 4 dias, reduzida para 0,33 mg/kg/dia nos 4 dias seguintes).

A cardiomiopatia dilatada induzida por clozapina pode ser causada por miocardite em evolução ou por lesão crônica mediada por radicais livres, semelhante à miocardite produzida pela doxorrubicina (Capítulo 54). As características demográficas são semelhantes às da miocardite, mas a duração média do tratamento antes do diagnóstico é muito mais longa (9 meses *versus* 3 semanas), e a taxa de mortalidade é menor (22% *versus* 51%). Os pacientes apresentam evidência clínica ou ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda sem eosinofilia ou evidência enzimática de necrose miocárdica.

O prolongamento significativo do intervalo QTc (Capítulo 59) levando a taquiarritmias ventriculares e morte cardíaca súbita (Capítulo 57) pode ocorrer após o tratamento antipsicótico com as doses usuais de tioridazina,

haloperidol e sertindol.[7] Repolarização miocárdica anormal foi observada durante o tratamento com a maioria dos medicamentos antipsicóticos e após superdosagens intencionais ou acidentais de antidepressivos tricíclicos, lítio e metadona (Capítulo 102). Os antipsicóticos afetam o canal de potássio cardíaco, bloqueando o componente de ativação rápida da corrente retificadora de potássio (Capítulo 55). Esse efeito se traduz em um aumento dependente da dose na duração da fase 3 do potencial de ação. Em comparação com os não usuários de medicamentos antipsicóticos, o risco de morte súbita é duas vezes maior em usuários atuais de antipsicóticos convencionais (primeira geração) e 2,25 vezes maior para usuários atuais de antipsicóticos atípicos (segunda geração). Antipsicóticos que não prolongam o intervalo QT estão disponíveis (p. ex., aripiprazol, paliperidona, lurasidona).

Todos os pacientes que estão prestes a iniciar medicamentos antipsicóticos devem ser questionados sobre história pessoal de síncope e história familiar de síndrome do QT longo ou morte súbita em idade jovem. Um eletrocardiograma de linha de referência e valores de eletrólitos séricos devem ser obtidos antes do início da terapia com medicamentos antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos e metadona. Os eletrocardiogramas de intervalo devem ser obtidos após cada aumento na medicação em pacientes mais velhos, pacientes com doença cardíaca conhecida e aqueles que estão iniciando outros medicamentos que produzem prolongamento QTc ou hipopotassemia (Tabela 406.3; Capítulo 59). Um intervalo QTc de 500 milissegundos ou mais requer a interrupção de todos os medicamentos que afetam a repolarização da membrana. Intervalos QTc maiores que 450 milissegundos em homens e 470 milissegundos em mulheres, dispersão de QTc (diferença entre o QTc mais longo e o mais curto em um eletrocardiograma de 12 derivações) maior que 100 milissegundos e aumento na duração de QTc de mais de 60 milissegundos em comparação com o da medição inicial deve levar a uma reavaliação dos riscos e benefícios associados aos medicamentos em questão.

| **Tabela 406.3** | Medicações psiquiátricas associadas ao QT prolongado. |
|---|---|

| MAIOR RISCO |
| --- |
| Amissulprida<br>Ziprasidona<br>Iloperidona |
| **RISCO INTERMEDIÁRIO** |
| Risperidona<br>Olanzapina<br>Quetiapina<br>Haloperidol |
| **SEM RISCO** |
| Paliperidona<br>Aripiprazol<br>Lurasidona |

Modificada de Lahijani SC, Harris KA. Medical complications of psychiatric treatment: an update. *Crit Care Clin.* 2017;33:713-734.

## Asfixia e distonia laríngea

Mortes por asfixia por engasgo ocorrem a uma taxa de 0,8% por mil pacientes psiquiátricos a cada ano, uma frequência que é mais de 100 vezes maior do que na população em geral.[8] Além disso, a videofluoroscopia demonstra aspiração silenciosa em 38% dos pacientes psiquiátricos que sobrevivem a um incidente de engasgo. Metade dos pacientes psiquiátricos com disfagia apresenta uma síndrome *fast-eating* (comer rápido) observada associada a inquietação, dificuldade na mastigação, retenção de comida nas bochechas e déficits de atenção que caracterizam transtornos psicóticos e retardo mental. A disfagia bradicinética, que é observada em 25% dos pacientes psiquiátricos com episódios de engasgo, deve-se aos efeitos antidopaminérgicos e anticolinérgicos dos medicamentos psicotrópicos.

Essa condição, que apresenta redução da amplitude de movimento lingual, aumento do tempo de trânsito oral, diminuição do peristaltismo faríngeo e início tardio do reflexo da deglutição, é observada em pacientes com características neurológicas de parkinsonismo induzido por medicamentos (Capítulo 381). A disfagia discinética (7% dos casos de engasgo), que geralmente ocorre em pacientes mantidos com medicação antipsicótica a longo prazo, faz parte do espectro clínico da discinesia tardia (Capítulo 382). O exame revela contrações involuntárias da língua e da musculatura perioral, descoordenação dos movimentos voluntários da língua e propulsão não contínua do bolo alimentar na fase oral. Nos demais pacientes, a disfagia é decorrente de doença cerebrovascular (11%) ou doença faríngea ou esofágica (7%). A distonia laríngea, que é uma complicação potencialmente fatal da terapia com medicamentos antipsicóticos, principalmente com haloperidol e fenotiazinas, é produzida pela contração espasmódica aguda dos músculos adutores da laringe. Os sintomas incluem dificuldade respiratória, disfonia e estridor. O broncospasmo induzido por neurolépticos pode preceder o início do estridor. Os pacientes geralmente exibem desconforto subjetivo extremo, segurando sua área cervical anterior. A maioria dos pacientes também apresenta outras distonias envolvendo a cabeça e o pescoço, incluindo torcicolo, distonia cervical (retrocolo), trismo, protrusão da língua e desvio dos olhos (para cima, para baixo ou lateralmente). Em geral, os sintomas e sinais se desenvolvem na primeira semana após o início ou aumento rápido da dose de medicamentos neurolépticos. Uma redução na dose do medicamento anticolinérgico ou antiparkinsoniano usado para evitar ou tratar sintomas extrapiramidais também pode precipitar distonia laríngea. A sialorreia noturna, um efeito adverso comum da clozapina e um fator de risco para pneumonia por aspiração, responde ao tratamento anticolinérgico com doses diárias de 2 mg de glicopirrolato VO.[A5] Para discinesia tardia induzida por fármacos, deutetrabenazina (12 a 48 mg/dia) e valbenazina (12,5 a 100 mg/dia)[A6] são tratamentos eficazes.[9]

## Neutropenia e agranulocitose induzidas por medicamentos

Neutropenia induzida por medicamentos com contagens absolutas de neutrófilos inferiores a 1.500/μℓ foi observada durante o tratamento com a maioria dos antipsicóticos de segunda geração (clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina) e estabilizadores de humor (carbamazepina, ácido valproico e lamotrigina), bem como com alguns medicamentos antidepressivos (antidepressivos tricíclicos e mirtazapina). A neutropenia induzida por clozapina ocorre em 4 a 5% dos pacientes dentro de 6 meses após o início do tratamento e progride para agranulocitose em 10% ou mais dos pacientes neutropênicos se o medicamento for continuado. *In vitro*, a toxicidade da clozapina requer peróxido e peroxidase, e o defeito na oxidação está relacionado a anormalidades no gene *NQO2* (quinona oxidorredutase) envolvido na desintoxicação de medicamentos. O tratamento com clozapina deve ser iniciado apenas se a contagem absoluta de neutrófilos basal for superior a 1.500/μℓ. O uso concomitante de carbamazepina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, sulfonamidas, propiltiouracila e mirtazapina deve ser evitado, pois podem produzir neutropenia e aumentar o risco de agranulocitose. A clozapina deve ser interrompida e o paciente avaliado imediatamente se manifestar febre, ulcerações orais e sintomas ou sinais de infecção. Devem ser obtidos hemogramas completos 1 vez/semana nas primeiras 26 semanas e a cada 2 semanas a partir de então, e a clozapina deve ser interrompida e todos os medicamentos reavaliados se a contagem absoluta de neutrófilos cair para menos de 1.500/μℓ. A agranulocitose relacionada à clozapina foi tratada com sucesso com fatores estimuladores de colônias (fator estimulador de colônias de granulócitos ou granulócitos-macrófagos). A neutropenia também foi associada a olanzapina, risperidona e quetiapina em pacientes que nunca receberam clozapina. O tratamento com estabilizadores de humor anticonvulsivantes, particularmente carbamazepina, está associado a neutropenia dependente da dose e trombocitopenia em aproximadamente 10% dos pacientes nos primeiros 6 meses de tratamento e deve ser monitorado com hemogramas completos duas vezes por mês durante esse período.

## Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 105), que ocorre em aproximadamente 0,2% dos pacientes que fazem uso de neurolépticos, deve fazer parte do diagnóstico diferencial de febre e rabdomiólise (Tabela 406.4). A condição é rara e os agentes antipsicóticos atípicos mais recentes, como o aripiprazol, apresentam menor probabilidade de causar a síndrome. Os antipsicóticos atípicos mais recentes (p. ex., aripiprazol, risperidona e quetiapina) estão associados a menor incidência da síndrome neuroléptica maligna, apresentações clínicas mais brandas e menos resultados letais em comparação com medicamentos antipsicóticos de primeira geração. Os principais critérios diagnósticos são temperatura elevada (superior a 40°C em 40% dos pacientes) e rigidez muscular difusa (desde hipertonia leve até rigidez extrema). Além disso, dois ou mais dos seguintes achados são necessários para o diagnóstico definitivo: (1) instabilidade autonômica (taquicardia, pressão arterial elevada ou lábil, hipotensão postural, diaforese, sialorreia e incontinência urinária); (2) alterações no estado mental (variando de confusão a mutismo ou coma); (3) leucocitose (até 20 mil/m ℓ ); e (4) creatinoquinase elevada (até 100 mil UI/ ℓ ).[10] Outras manifestações clínicas incluem bradicinesia, coreia, distonias, disfagia, disartria ou afonia, convulsões e tremor. A gravidade da rabdomiólise se correlaciona ao nível de creatinoquinase e à presença de mioglobinemia, mioglobinúria, acidose metabólica e azotemia. O eletroencefalograma mostra desaceleração inespecífica em pouco mais da metade dos pacientes.

| **Tabela 406.4** | Diagnóstico diferencial de síndrome neuroléptica maligna. |
|---|---|
| Infecção do sistema nervoso central | |
| Infecção em pacientes com parkinsonismo induzido por medicamentos | |
| Superdosagem de medicamentos (psicoestimulantes, antidepressivos, lítio, anticolinérgicos) | |
| Abstinência de álcool ou outras substâncias (benzodiazepínicos, barbitúricos, fármacos antiparkinsonianos) | |

| |
|---|
| Efeitos adversos de medicamentos não psicotrópicos depletores de dopamina (reserpina, metoclopramida, proclorperazina, prometazina) |
| Rebote colinérgico |
| Síndrome serotoninérgica |
| Tireotoxicose |
| Hipertermia maligna |

O intervalo de tempo desde o início do tratamento medicamentoso até o início da síndrome neuroléptica maligna geralmente é curto, com 30% dos casos se desenvolvendo em 48 horas e 96% no primeiro mês de tratamento. A exceção parece ser a síndrome neuroléptica maligna associada à clozapina, que apresenta um atraso médio de 50 dias. A síndrome neuroléptica às vezes é confundida com catatonia grave (Capítulo 369), mas os sinais catatônicos na síndrome neuroléptica maligna geralmente se restringem a mutismo e acinesia. Além disso, hipertermia, rigidez, tremor e rabdomiólise não estão presentes em pacientes com catatonia. No entanto, o acompanhamento médico rigoroso de pacientes gravemente catatônicos é garantido porque eles apresentam risco muito alto (22%) de síndrome neuroléptica maligna.

Se não tratada, a síndrome neuroléptica maligna apresenta uma taxa de mortalidade de 10 a 20%[11] como consequência de insuficiência renal aguda, pneumonia por aspiração, síndrome do desconforto respiratório agudo, coagulação intravascular disseminada e degeneração neuronal cerebelar. A maioria das fatalidades é evitável se o diagnóstico for feito precocemente, o agente neuroléptico for descontinuado rapidamente e o paciente for imediatamente transferido para uma unidade de terapia intensiva para tratamento específico e de suporte.[12] Em casos leves a moderados, os benzodiazepínicos (p. ex., lorazepam, 1 a 2 mg VO ou IM a cada 4 a 6 horas) deve ser usado para aliviar os sintomas. A bromocriptina (começando com 2,5 mg VO ou via sonda nasogástrica 2 ou 3 vezes/dia, e aumentando a dose em 2,5 mg/dia até um máximo de 45 mg/dia;

contraindicada em pacientes com hipertensão não controlada) ou amantadina (100 mg, 2 vezes/dia) deve ser usada em casos moderadamente graves e continuada até que a rigidez muscular e as anormalidades metabólicas tenham melhorado significativamente. O relaxante muscular esquelético dantroleno deve ser adicionado à bromocriptina ou à amantadina em pacientes com características hipermetabólicas fulminantes e naqueles com rigidez muscular persistente, apesar do tratamento com agonistas da dopamina.

## Síndrome serotoninérgica

A síndrome da serotoninérgica (Capítulo 404) é uma reação adversa a medicamentos produzida principalmente por excesso de agonismo serotoninérgico do sistema nervoso central (SNC) e receptores periféricos de serotonina por medicamentos selecionados (Tabela 406.5). Em estudos de acompanhamento pós-comercialização dos antidepressivos mais recentes, a síndrome apresentou incidência de 4 casos a cada 10.000 pacientes-mês em pacientes que começam a fazer uso de nefazodona, uma medicação que inibe a captação neuronal de serotonina e norepinefrina, e também atua como antagonista do receptor 5-hidroxitriptamina tipo 2 (5-HT2). A síndrome também ocorre em 15% dos pacientes com superdosagem intencional de ISRS. A síndrome serotoninérgica é causada pela superestimulação de 5-HT1A e possivelmente também dos receptores 5-HT2 por excesso de precursores ou agonistas da serotonina, aumento da liberação de serotonina, redução da captação de serotonina e diminuição do metabolismo da serotonina. Casos graves da síndrome foram relatados com mais frequência em pacientes tratados com IMAO, que fizeram uso de dextrometorfano ou a metilenodioximetanfetamina ilegal (*ecstasy*) ou que iniciaram o tratamento com inibidores da recaptação da serotonina, meperidina ou antipsicóticos atípicos como o aripiprazol.

Essa síndrome potencialmente fatal caracteriza-se por alterações no estado mental (variando de agitação a confusão e coma), instabilidade autônoma (taquicardia, labilidade da pressão arterial, diaforese e diarreia), anormalidades neuromusculares (mioclonia, midríase, clônus ocular, rigidez, hiper-reflexia, tremores e calafrios) e hipertermia. Os sintomas ocorrem nas primeiras 24 horas e, às vezes, minutos após o início do uso da

medicação, alteração da dose, adição de um novo medicamento ou tentativa de superdosagem. A morte pode ocorrer como consequência de rabdomiólise com insuficiência renal, hiperpotassemia, coagulação intravascular disseminada e síndrome do desconforto respiratório agudo. O diagnóstico diferencial inclui síndrome neuroléptica maligna, meningite ou encefalite viral ou bacteriana, insolação (Capítulo 101), síndrome tóxica por anticolinérgicos (Capítulo 102) e abstinência de drogas (Capítulo 31) ou álcool (Capítulo 30).

| **Tabela 406.5** | Classes de medicações que produzem a síndrome serotoninérgica em pacientes psiquiátricos. |
|---|---|
| Inibidores seletivos da recaptação da serotonina | |
| Inibidores da monoaminoxidase | |
| Antipsicóticos atípicos | |
| Antidepressivos heterocíclicos | |
| Trazodona | |
| Inibidores duais de recaptação (IRSN) | |
| Psicoestimulantes | |
| Buspirona | |
| Estabilizadores de humor | |
| Analgésicos | |
| Antieméticos | |
| Antitussígenos | |
| Suplementos dietéticos | |

O tratamento geral inclui interrupção imediata dos medicamentos serotoninérgicos, terapia de suporte abrangente e benzodiazepínicos para controle da agitação e mioclonia. A terapia específica depende do uso de cipro-heptadina (um antagonista do receptor H1 com propriedades antisserotoninérgicas e anticolinérgicas) e clorpromazina (um antagonista dos receptores 5-HT1A e 5-HT2).

## Hiperprolactinemia induzida por antipsicóticos

A hiperprolactinemia induzida por medicamentos é produzida por medicamentos antipsicóticos de primeira geração e pela risperidona, mas é rara com outros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, olanzapina e ziprasidona. Em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos que aumentam a prolactina, os níveis hormonais estão acima do limite normal em 60% das mulheres e 40% dos homens. A hiperprolactinemia sintomática (Capítulo 209) ocorre em cerca de um terço desses pacientes e geralmente está associada a um aumento de 10 vezes acima dos níveis basais. O excesso de prolactina leva à disfunção dos tecidos-alvo (galactorreia, oligomenorreia e amenorreia, infertilidade, disfunção sexual e ginecomastia), bem como a um risco mais alto de desenvolver câncer de mama, osteoporose e doenças cardiovasculares.

## Polidipsia psicogênica e hiponatremia induzida por medicamentos

A hiponatremia é um motivo comum para encaminhamento de pacientes de unidades de internação psiquiátrica. A ingestão de água acima de 3 a 4 ℓ/dia e a secreção inadequada de hormônio antidiurético (ADH) relacionada à medicação são as causas mais comuns de hiponatremia em pacientes psiquiátricos internados. Pacientes com polidipsia psicogênica geralmente apresentam hipo-osmolaridade sérica e urina diluída ao máximo (osmolaridade urinária menor que 100 mOsm/ℓ). A incidência de polidipsia é de 20% e a incidência de intoxicação por água é de 5% em hospitais psiquiátricos. A incontinência urinária e a enurese noturna podem fazer parte da manifestação clínica. O mecanismo do aumento da sede é pouco compreendido, mas pode envolver a supressão incompleta do ADH pelo

hipotálamo, bem como a resposta à secura da boca produzida pelo efeito anticolinérgico de muitos psicotrópicos. Medidas rigorosas para restringir a ingestão hídrica geralmente são eficazes, mas difíceis de implementar em pacientes com psicose grave. Em pacientes esquizofrênicos com intoxicação refratária por água, uma resposta favorável foi observada após a troca do regime antipsicótico para clozapina (cuidadosamente titulada até 600 mg/dia e continuada por até 6 meses). A síndrome do hormônio antidiurético inadequado (SIADH) induzida por fármacos é predominantemente relacionada aos ISRSs,[13] e experimentos em animais sugeriram que o excesso de serotonina estimula a liberação de ADH e leva à hiponatremia, desde que a ingestão hídrica seja suficiente. Outros medicamentos que são comumente usados por pacientes psiquiátricos e que podem produzir SIADH incluem inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina (p. ex., venlafaxina e duloxetina), agentes antipsicóticos de segunda geração com propriedades serotoninérgicas (particularmente aripiprazol, olanzapina e risperidona) e estabilizadores de humor (p. ex., carbamazepina/oxcarbazepina, valproato e lamotrigina). Pacientes idosos, pacientes com índice de massa corporal mais baixo e aqueles com um nível basal de sódio plasmático inferior a 138 mEq/ℓ estão em maior risco. Os ISRSs podem ser continuados com monitoramento cuidadoso enquanto o paciente é colocado em restrição supervisionada de fluidos. Para pacientes que não toleram a restrição de fluidos ou têm hiponatremia sintomática com níveis séricos de sódio inferiores a 125 mEq/ℓ, o uso de tolvaptana, um antagonista do receptor V2 da vasopressina, é eficaz (Capítulo 108).

## Reexposição após efeitos adversos potencialmente fatais da clozapina

A clozapina é amplamente prescrita para a esquizofrenia refratária ao tratamento, mas seu uso é limitado por muitos efeitos adversos potencialmente fatais. A reintrodução após essas complicações é segura e bem-sucedida em cerca de 60% dos pacientes, mas geralmente não é segura em pacientes que desenvolvem agranulocitose, pancreatite ou insuficiência renal após a exposição inicial.[14]

A1. Fallon BA, Ahern DK, Pavlicova M, et al. A randomized controlled trial of medication and cognitive-behavioral therapy for hypochondriasis. *Am J Psychiatry*. 2017;174:756-764.

A2. Chen CH, Huang MC, Kao CF, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e424-e430.

A3. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;146:190-195.

A4. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719-728.

A5. Man WH, Colen-de Koning JC, Schulte PF, et al. The effect of glycopyrrolate on nocturnal sialorrhea in patients using clozapine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37:155-161.

A6. Solmi M, Pigato G, Kane JM, et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1215-1238.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan AC, Burke CA, Coffey EM, et al. Integrated inpatient medical and psychiatric care: experiences of 5 institutions.

*Ann Intern Med*. 2018;168:815-817.

2. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47:2217-2228.
3. Zhang Y, Liu Y, Su Y, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17:1-9.
4. Mangurian C, Schillinger D, Newcomer JW, et al. Diabetes screening among antipsychotic-treated adults with severe mental illness in an integrated delivery system: a retrospective cohort study. *J Gen Intern Med*. 2018;33:79-86.
5. Polcwiartek C, Kragholm K, Schjerning O, et al. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:679-688.
6. Curto M, Girardi N, Lionetto L, et al. Systematic review of clozapine cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:1-18.
7. Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. *CNS Spectr*. 2018;23:278-283.
8. May R, Al-Taie A, Garg V. Acute laryngeal dystonia: a persisting psychiatric emergency. *Australas Psychiatry*. 2016;24:497-498.
9. Widschwendter CG, Hofer A. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: update on epidemiology and management. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32:179-184.
10. Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, et al. A validation study of the international consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37:67-71.

11. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: a neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017;29:106-109.
12. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20:1-7.
13. Varela Pinon M, Adan-Manes J. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced hyponatremia: clinical implications and therapeutic alternatives. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40:177-179.
14. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, et al. Clozapine rechallenge after major adverse effects: clinical guidelines based on 259 case reports. *Am J Ther*. 2018;25:e218-e223.

**A deterioração médica durante internações psiquiátricas pode levar a complicações com risco à vida, interromper intervenções biocomportamentais e exigir transferência para instalações hospitalares convencionais. A idade avançada e o diagnóstico de demência com distúrbios comportamentais são correlatos não modificáveis de uma taxa elevada de alterações agudas nas condições médicas em pacientes psiquiátricos. Qual das alternativas a seguir é um fator de risco independente para deterioração médica em ambientes psiquiátricos?**

- A. Dosagem de ureia no sangue (mais alto).
- B. Insuficiência cardíaca congestiva.
- C. Potássio sérico (mais baixo).

D. Sódio sérico (mais baixo).

E. Transtorno por uso de substâncias.

Concluir questão

**O paciente de 27 anos com esquizofrenia tratada com clozapina, admitido por ideação suicida, é tratado com venlafaxina 37,5 mg/dia, rapidamente aumentada para 150 mg/dia sem reações adversas ao medicamento. Um episódio de agitação grave é tratado com aripiprazol 9,75 mg, administrado por via intramuscular. Na manhã seguinte, o paciente apresentou bom controle comportamental e pode jogar futebol em campo por 45 minutos. Ele, então, fica febril (39,1°C) e tem dois episódios de diarreia não sanguinolenta. O exame físico é significativo para rigidez muscular leve e difusa, diaforese e clônus do tornozelo. A contagem de leucócitos é de 10.200 com contagem absoluta de neutrófilos de 4.800, e o nível de creatinoquinase é de 380. Os eletrólitos e a urinálise estão normais. Qual é a causa mais provável da síndrome febril?**

A. Síndrome neuroléptica maligna.

B. Colite eosinofílica.

C. Gastrenterite viral e parkinsonismo induzido por neurolépticos.

D. Síndrome serotoninérgica.

E. Insolação

Concluir questão

# SEÇÃO 29

## § DOENÇAS CUTÂNEAS


**407** ABORDAGEM DAS DOENÇAS CUTÂNEAS

**408** PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DE DOENÇAS CUTÂNEAS

**409** ECZEMAS, FOTODERMATOSES, DOENÇAS PAPULODESCAMATIVAS (INCLUINDO MICOSES) E ERITEMAS FIGURADOS

**410** DOENÇAS MACULARES, PAPULARES, PURPÚRICAS, VESICOBOLHOSAS E PUSTULARES

**411** URTICÁRIA, ERUPÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS, NÓDULOS, TUMORES E DOENÇAS ATRÓFICAS

**412** INFECÇÕES, HIPERPIGMENTAÇÃO E HIPOPIGMENTAÇÃO, DERMATOLOGIA REGIONAL E LESÕES DISTINTIVAS NA PELE NEGRA

**413** DOENÇAS CAPILARES E UNGUEAIS

# 407

# ABORDAGEM DAS DOENÇAS CUTÂNEAS

CHRISTINE J. KO

Um exame cutâneo minucioso é sobre *sape vedere*, "saber ver" a pele. Embora muitos médicos não dermatologistas se sintam limitados para distinguir um tumor de um processo neoplásico, é importante que todos os médicos reconheçam doenças cutâneas comuns, bem como lesões graves e potencialmente fatais.[1]

A American Cancer Society e a American Academy of Dermatology preconizam o rastreamento de câncer de pele de rotina para adultos anualmente, mas a U.S. Preventive Services Task Force não o faz,[2,3] nem mesmo para indivíduos de alto risco. O exame direcionado à lesão de anormalidades identificadas pelo paciente e o rastreamento de pessoas com nevos atípicos ou mais de 50 nevos podem ser um meio-termo razoável.[4] Independentemente da frequência do exame cutâneo corporal geral de rotina, todos os médicos devem reconhecer lesões de pele que exigem investigação, incluindo lesões marrons/pretas/azuis/vermelhas que sejam assimétricas e irregulares, lesões que pareçam diferentes das outras em determinado paciente e novas lesões que não cicatrizem em 3 a 4 semanas (Capítulo 193).

## ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE

O conhecimento básico sobre a estrutura e a função da pele fornece um suporte para a organização das doenças cutâneas. As funções da pele incluem proteção física e mecânica, termorregulação, vigilância imune e sensibilidade. Para cumprir essas metas, a pele é composta por epiderme, derme e tecido subcutâneo. A epiderme é complexa, composta primariamente por queratinócitos em camadas diferenciadas (e-Figura 407.1). Além da epiderme, as células epiteliais formam estruturas importantes, incluindo folículos pilosos, glândulas écrinas, glândulas apócrinas, unhas e pelos/cabelo. Outros tipos de células residentes na pele incluem melanócitos, células de Merkel e células do sistema imune. Os melanócitos são essenciais para proteção contra danos da luz ultravioleta. As células de Langerhans são células imunes residentes que apresentam antígenos às células imunes circulantes, que entram e saem da pele de maneira mais transitória. Na derme, o fibroblasto é a principal célula responsável pela formação de colágeno, que é a proteína estrutural-chave. Os vasos e nervos na derme são importantes para o fluxo sanguíneo e a sensibilidade adequados.

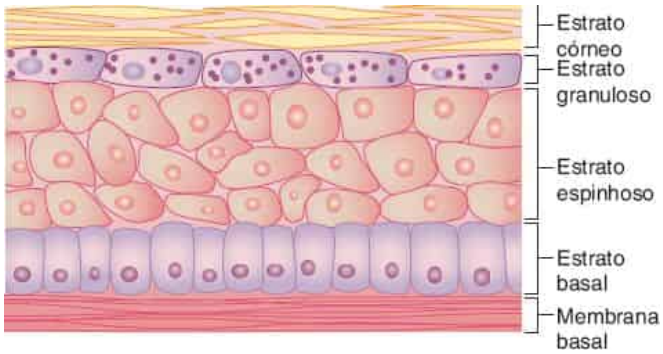


**E.FIGURA 407.1 A epiderme e suas camadas de diferenciação.**

## ABORDAGEM DE UM DISTÚRBIO CUTÂNEO

Qualquer alteração cutânea recente deve ser categorizada como tumor ou um processo não neoplásico (erupção cutânea).[5] Embora essa distinção seja frequentemente simples, uma vez que tumores tendem a ser solitários e as erupções cutâneas sejam mais difusas com lesões múltiplas, há muitas exceções. Por exemplo, a tinha corporal pode aparecer como uma placa solitária, descamativa, rosada, assim como o carcinoma basocelular superficial ou carcinoma espinocelular *in situ* (e-Figura 407.2). O linfoma cutâneo de células T pode se apresentar como manchas e placas rosadas múltiplas e assintomáticas, e pode ser facilmente confundido com uma erupção cutânea benigna (e-Figura 407.3). O conhecimento dessas armadilhas pode ajudar a evitá-las, quando há um baixo limiar para biopsia conforme indicação clínica.

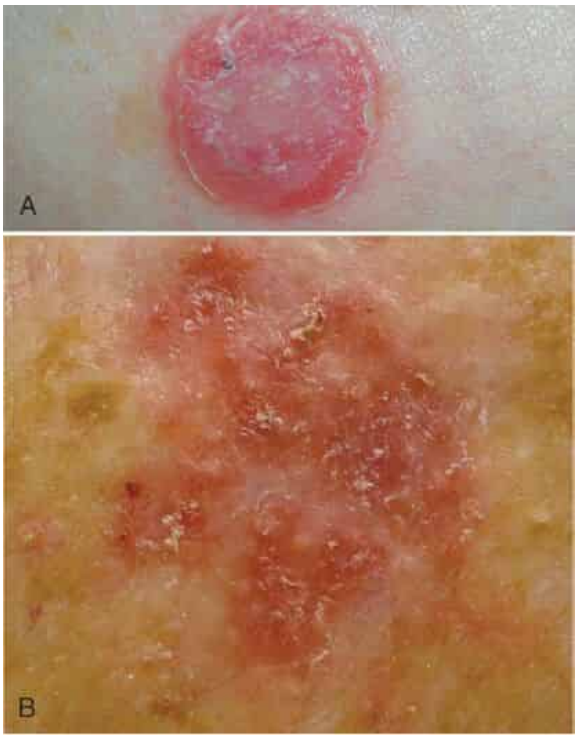


**E.FIGURA 407.2** **Processos inflamatórios podem mimetizar tumores. A.** Tinha do corpo, uma infecção fúngica superficial, manifesta-se como uma placa descamativa solitária rosada. A apresentação clínica é semelhante à do carcinoma basocelular superficial, também uma placa solitária rosada (**B**). (**A.** De Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017.)

**E.FIGURA 407.3 Micose fungoide (linfoma cutâneo de células T).** Múltiplas placas rosadas nas nádegas, um local típico, com extensão para a região lombar. A área atrófica na região lombar é um indício clínico para o diagnóstico. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Collection.)

## EXAME CUTÂNEO

Uma lista de verificação de observações (Tabela 407.1) ajuda a orientar o exame da pele, que é auxiliado por iluminação ideal, incluindo a iluminação lateral. A ampliação pode ser útil e uma lente manual simples pode ser usada. As lupas polarizadas (dermatoscópios) e uma lupa manual simples são, às vezes, úteis para médicos com treinamento e experiência suficientes.

### Paciente

Devem ser observadas as características gerais e mais específicas do paciente. Idade, sexo e tipo de pele podem ajudar a direcionar o diagnóstico diferencial. O tipo de pele pode ser classificado (e-Tabela 407.1) e a cor do cabelo e dos olhos também deve ser observada. Cabelo ruivo está associado a mutações no receptor de melanocortina-1 e a um risco mais alto (cerca de duas vezes) de melanoma (Capítulo 193). Marcas ocupacionais (p. ex., queimaduras lineares nos braços de um padeiro) são, às vezes, indícios de doenças relacionadas ao trabalho ou atividades de lazer.

**e-Tabela 407.1** Fotótipos de pele de Fitzpatrick.

| CATEGORIA | DEFINIÇÃO |
|---|---|
| I | Sempre queima, nunca bronzeia |
| II | Geralmente queima, depois bronzeia |
| III | Às vezes queima, muitas vezes bronzeia bem |
| IV | Queima raramente, bronzeia bem |
| V | Muito raramente queima, bronzeia bem, pele morena escura |
| VI | Muito raramente queima, bronzeia bem, pele muito escura |

### Distribuição

A distribuição corporal das lesões e a camada de pele (epiderme, derme, subcutânea) envolvida pode ser útil na criação de um diagnóstico diferencial (e-Figura 407.4; Tabela 407.2). Por exemplo, o envolvimento de grande parte do rosto, braços e parte superior do tórax em distribuição associada à exposição à luz solar (poupando a pele sob o nariz, meio do queixo, dobras corporais, áreas cobertas) pode apontar para doenças exacerbadas pelo sol, como lúpus eritematoso (Capítulo 250) ou uma reação medicamentosa fotoinduzida (Capítulo 26). Uma distribuição linear e unilateral de vesículas no trajeto do dermátomo é muito sugestiva de herpes-zóster (Capítulo 351). É extremamente improvável que vermelhidão e edema bilaterais das pernas sejam celulite (Capítulo 412), que geralmente é uma doença unilateral (Figura 407.1).

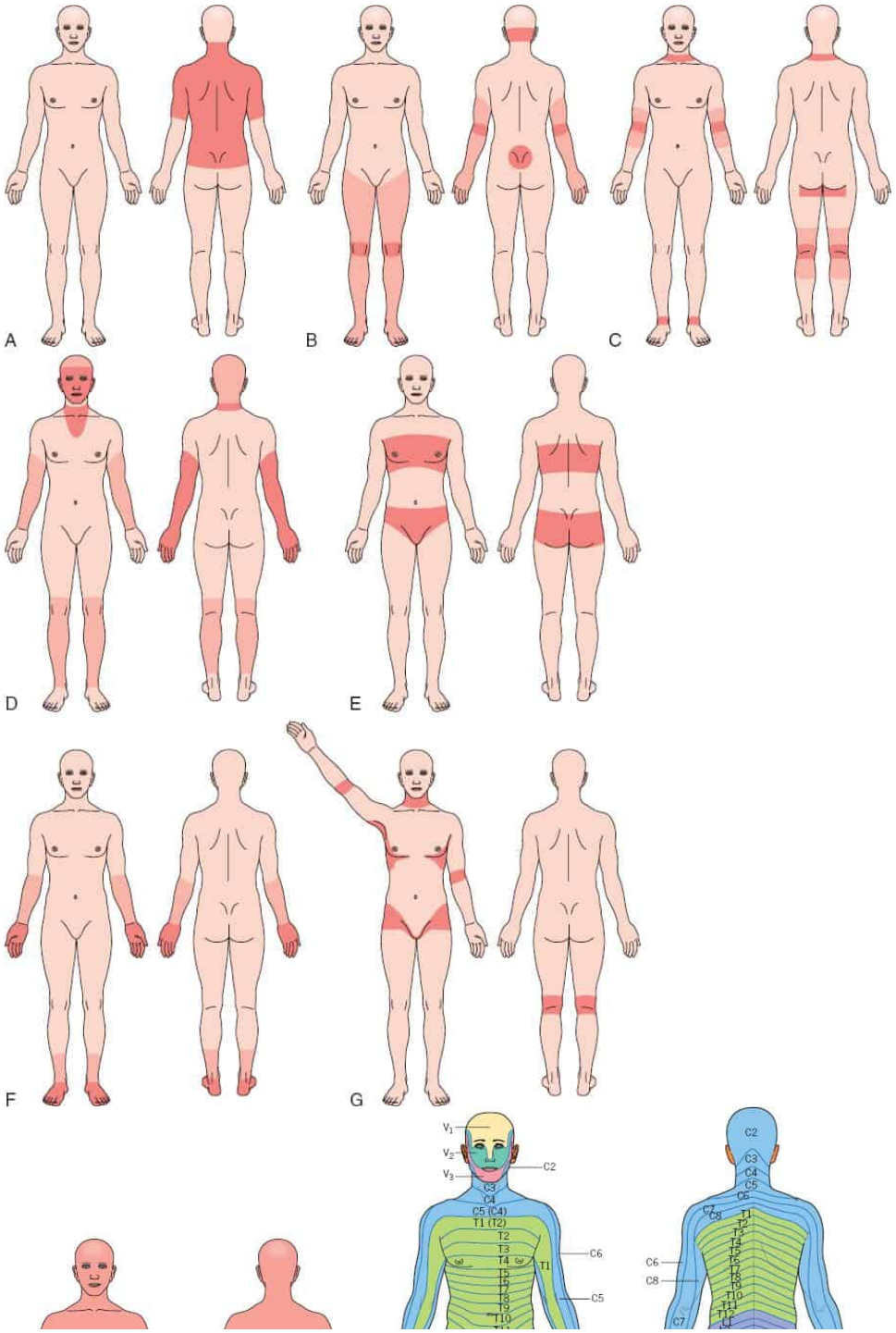
A
B
C
D
E
F
G
V1
V2
V3
C2
C3
C4
C5 (C4)
T1 (T2)
T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
C6
T1
C5
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
T1
T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1
C6
C8
C7

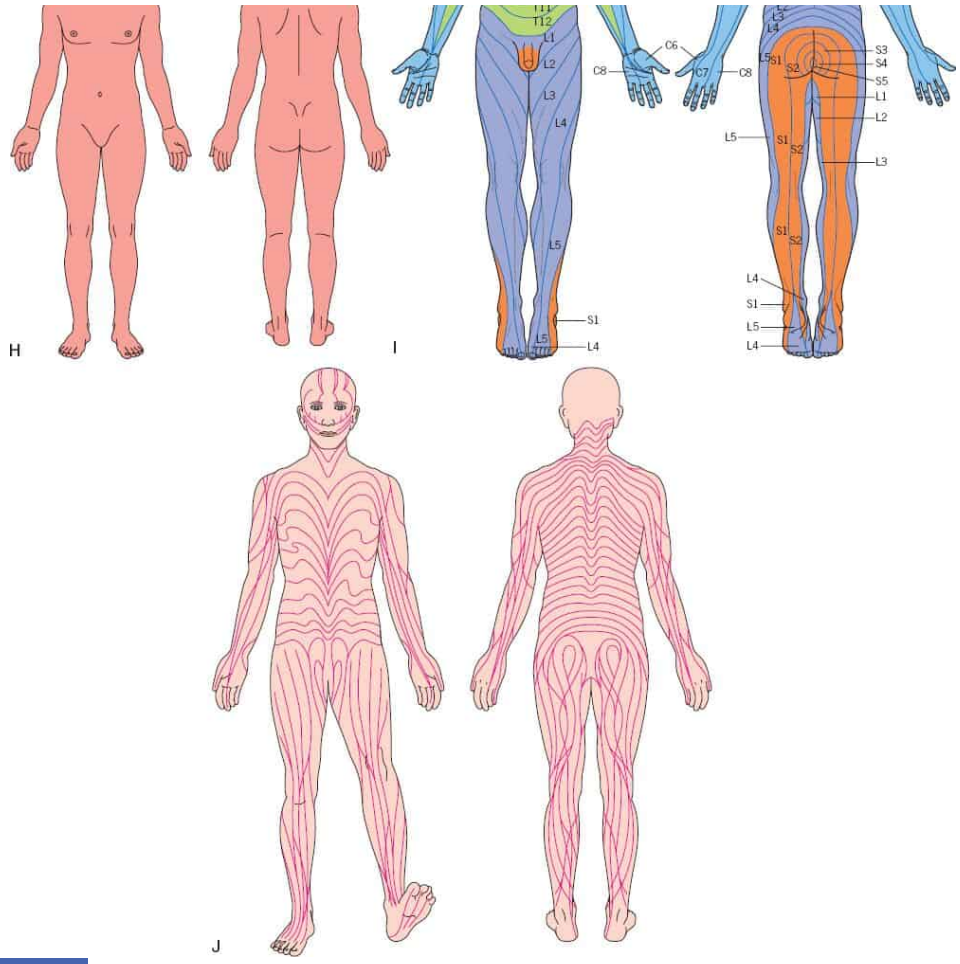


**E.FIGURA 407.4** **Distribuição (locais do corpo afetados). A.** Dorso. **B.** Superfícies extensoras. **C.** Superfícies flexurais. **D.** Fotodistribuição. **E.** Locais com cobertura dupla. **F.** Acral. **G.** Dobras do corpo. **H.** Generalizado. **I.** Dermátomo. **J.** Blaschkoide. As áreas *sombreadas em vermelho* são classicamente envolvidas. As áreas *de coloração rosa-claro* também podem estar envolvidas. (**A** a **E.** De Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017. **F e G**. De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012.)

**Tabela 407.1** Lista de verificação na observação.

| QUEM? | ONDE? | O QUÊ? | QUANDO? |
|---|---|---|---|
| **O paciente**<br>• Aspecto geral<br>• Idade, grau de dano solar<br>• Gênero<br>• Tipo de pele, cor do cabelo/olhos<br>• Marcas ocupacionais | **Distribuição geral e local**<br>**Profundidade afetada** (pode usar palpação)<br>• Epidérmica<br>• Dérmica<br>• Subcutânea | **Morfologia da lesão primária**<br>• Mácula (plana, < 1 cm)<br>• Mancha (plana, > 1 cm)<br>• Pápula (elevada, < 1 cm) | **Duração**<br>• Aguda<br>• Crônica<br>• Fixa *versus* transitória |

| | |
|---|---|
| | • Placa (elevada, > 1 cm)<br>• Nódulo (mais profundo que a pápula, < 1 cm)<br>• Tumor (mais profundo do que a pápula, > 1 cm)<br>• Vesícula (preenchida com líquido < 1 cm)<br>• Bolhas (preenchidas com líquido, > 1 cm)<br>• Pústula (cheia de pus, < 1 cm) |
| | **Configuração/padrão** |
| | **Coloração** |
| | **Alterações secundárias** |

Uma lista de verificação observacional pode ajudar a orientar o exame geral da pele (ver texto).

**Tabela 407.2** Localização de lesões cutâneas como indício diagnóstico.

| LOCALIZAÇÃO | POSSIBILIDADE DAGNÓSTICA | |
|---|---|---|
| **Unilateral** | Herpes-zóster<br>Herpes-vírus simples<br>Trombose venosa profunda | Dermatite de contato onde há exposição<br>Celulite<br>Fasciite necrosante<br>Malignidades solitárias da pele |
| **Bilateral, disseminada** | Processo de disseminação hematogênica<br>Erupção medicamentosa grave<br>Infecção viral, bacteriana ou fúngica disseminada<br>Vasculite<br>Doença autoimune | Psoríase<br>Linfoma cutâneo de células T<br>Escabiose<br>Urticária<br>Dermatite atópica (eczema)<br>Outras erupções medicamentosas |
| **Bilateral, localização limitada** | Dermatite de estase<br>Dermatite de contato irritante | Vasculite<br>Eritema multiforme<br>Lipodermatosclerose |

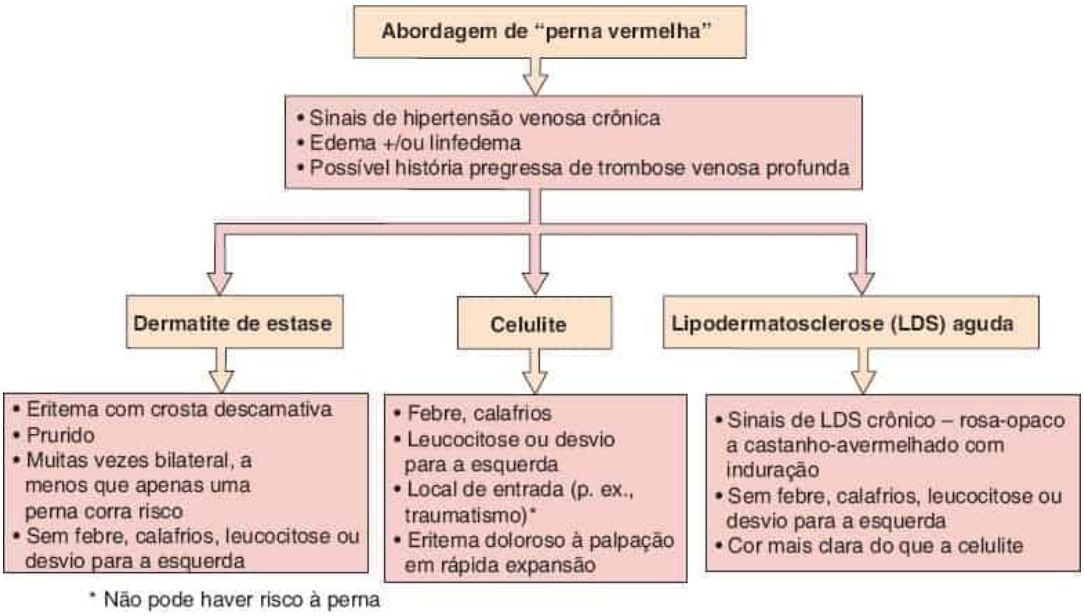


**FIGURA 407.1 Abordagem de "perna vermelha".** (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

## Palpação

A palpação das lesões consegue identificar a profundidade do envolvimento, se a lesão é mais superficial (epidérmica), mais profunda (dérmica) ou ainda mais profunda (subcutânea) (Tabela 407.3). Fibrose, calor, aspereza, ondulações e firmeza também podem ser palpados. Os processos epidérmicos podem ter escamas associadas. Os distúrbios dérmicos podem apresentar uma superfície de aspecto normal (um indício de que o processo não é epidérmico) ou também apresentar alterações epidérmicas sobrepostas. Da mesma forma, distúrbios subcutâneos podem afetar apenas o tecido subcutâneo (p. ex., eritema nodoso [Capítulo 411], que é a paniculite mais comum, geralmente afetando apenas o tecido adiposo) ou podem afetar também a epiderme e/ou derme (p. ex., lúpus profundo, no qual as alterações epidérmicas e dérmicas são semelhantes às do lúpus eritematoso discoide [Capítulo 250], com necrose e inflamação linfocítica no tecido adiposo).

## Morfologia

A dermatologia tem seu próprio vocabulário e os termos mais básicos incluem os morfológicos (Tabela 407.4; ver Tabela 407.1). As descrições mais importantes incluem mácula, mancha, pápula, placa, nódulo, tumor, vesícula, bolha e pústula. Se o médico não tiver certeza, a linguagem descritiva (p. ex., "protuberância firme e elevada com cerca de 0,4 cm de diâmetro" no lugar de "pápula firme") também é efetiva para a comunicação entre especialistas.

A púrpura (Figura 407.2), que é causada pelo extravasamento de eritrócitos para a pele, resulta em coloração avermelhada a roxa-escura a preta. Lesões purpúricas pequenas e puntiformes são denominadas petéquias. Áreas maiores de púrpura são chamadas de equimoses. Quando a púrpura é palpável, sugere vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos (Capítulo 410). A vasculite sistêmica de vasos maiores (Capítulo 254), bem como a oclusão de vasos menores, podem provocar púrpura retiforme, que pode ser um sinal de um distúrbio com risco à vida. As bordas da púrpura retiforme formam anéis ou redes incompletas, em um contorno côncavo em vez do contorno mais liso, convexo, recortado e arredondado da púrpura palpável.

## Configuração

O arranjo ou configuração – linear, em alvo, anular/serpiginoso, exógeno, reticulado pequeno ou reticulado grande – das lesões primárias é a característica diagnóstica principal, assim como sua topografia – topo plano, cupuliforme lisa, filiforme, pedunculada, verrucosa ou umbilicada (Tabela 407.5). Cada um desses padrões fornece indícios diagnósticos.

## Coloração

A cor pode ser um guia importante para o diagnóstico diferencial e, às vezes, para um diagnóstico (Tabela 407.6). É importante ressaltar que a cor de fundo da pele pode influenciar substancialmente a cor dentro de uma lesão. Por exemplo, a inflamação, que geralmente deixa uma cor rosada a avermelhada à pele, pode ser mascarada na pele com tonalidades mais escuras em comparação com os tipos de pele mais claras (e-Figura 407.5). A pele mais clara apresenta maior risco de câncer de pele.

**E.FIGURA 407.5 Cor de fundo da pele.** O mesmo distúrbio, o líquen plano, apresentando uma cor completamente diferente dependendo de a pele subjacente ser mais escura (**A**) ou mais clara (**B**). O tom arroxeado observado em **B** é mais discreto em **A**, que aparece roxo-acinzentado. Estrias de Wickham (descamação superficial branca reticulada) são mais facilmente vistas em **B**. (De Bolognia JL, Jorizzo. JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. philadelphia: Saunders; 2012:8.)

## Alterações secundárias

A pele normal não produz descamação visível. A descamação indica que o estrato córneo está anormal e diferentes tipos de descamação são indícios para o diagnóstico correto (e-Tabela 407.2). A descamação é um componente importante de doenças como psoríase, tinha e pitiríase rósea (Capítulo 409). Outras características secundárias incluem crostas, fissuras, erosão, ulceração, escoriação, atrofia e liquenificação (e-Tabela 407.3). Determinados achados secundários são esperados para determinada doença – por exemplo, liquenificação na dermatite atópica (Capítulo 409) e atrofia no líquen escleroso (Capítulo 411).

| e-Tabela 407.2 | Tipos de descamação. |
|---|---|
| **ERITEMA SUBJACENTE** | |
| Borda expansiva em formato de anel – por exemplo, tinha do corpo | |

Pulverulenta (especialmente quando raspado levemente) – por exemplo, tinha versicolor

Oleosa – por exemplo, dermatite seborreica

Prateada a branco-amarelada – por exemplo, psoríase

Semelhante a flocos de milho – por exemplo, pênfigo foliáceo

Colarinho ± descamação discreta central – por exemplo, pitiríase rósea

Estrias de Wickham (finas, reticuladas) – por exemplo, líquen plano

Úmidas – por exemplo, dermatite numular

Liquenificada – por exemplo, líquen simples crônico

Ressecada poligonal pequena – por exemplo, ictiose vulgar

Corrugada, linear – por exemplo, ictiose epidermolítica

Grande, poligonal com bordas elevadas – por exemplo, ictiose lamelar (ictiose congênita

autossômica recessiva)

Pequena, aderente, hiperpigmentada – por exemplo, ictiose ligada ao X

Fotografias de Ko CJ. Dermatology: *Visual Recognition*. Elsevier; 2017; Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012; e Yale Dermatology Residents' Collection.

**e-Tabela 407.3** Termos morfológicos para lesões secundárias.

Crosta: soro desidratado, amarelado a hemorrágico, dependendo do número de células no exsudado

Impetigo

**Fissura:** pequenas fendas lineares na pele, geralmente superficiais

| | |
|---|---|
| | <br>Doença de Hailey-Hailey (pênfigo benigno crônico familiar) |
| **Erosão:** perda de parte da epiderme | <br>Impetigo bolhoso estafilocócico. |
| **Ulceração:** Perda de epiderme até a derme profunda ou gordura | <br>Herpes simples crônico ulcerado |
| **Escoriação:** erosão ou úlcera autoinfligida | <br>Dermatite factícia (dermatite artefacta). |

| | |
|---|---|
| | Neurodermatite; observe o limite inferior onde o paciente não pode alcançar. |
| **Atrofia:** Adelgaçamento ou perda de estruturas dérmicas ou gordura geralmente; o termo pode ser aplicado a qualquer tecido | Lipoatrofia: paniculite lúpica. |
| **Liquenificação:** pele espessada em virtude do atrito crônico. Mal demarcado, linhas de pele acentuadas | Líquen simples crônico |

Cortesia de James C. Shaw

## ANAMNESE

Como o diagnóstico dermatológico, na maior parte, baseia-se em achados visuais, o exame de pele frequentemente precede a anamnese – ou os dois podem ser realizados simultaneamente. Fatores importantes (Tabela 407.7) a serem considerados incluem início/duração do problema, sintomas sistêmicos e sintomas lesionais, incluindo prurido e/ou dor. O história patológica pregressa (HPP), a lista de medicamentos e agentes de contato, especialmente se recentes ou novos, são importantes, assim como uma revisão dos sistemas (Capítulo 6).

A confiança em um diagnóstico aumenta quando a anamnese e os achados cutâneos apontam coerentemente para uma única entidade diagnóstica. Por exemplo, dermatite alérgica de contato (Capítulo 409) parece ser muito provável no caso de uma nova erupção cutânea eczematosa escoriada que é vista nas margens do couro cabeludo e se estende discretamente para a testa, sobretudo se estiver associada a prurido e mudança recente de cabeleireiro e uso de tintura de cabelo diferente da habitual. O diagnóstico diferencial inclui dermatite seborreica (Capítulo 409), que comumente afeta o couro cabeludo, embora com menos frequência a testa, e comumente também é pruriginosa. Neste exemplo específico, o teste de contato (em que adesivos com alergênios específicos são colocados nas costas do paciente por 24 a 48 horas antes da remoção) e a resposta à evitação da tintura de cabelo podem ajudar a diferenciar os dois distúrbios.

**Tabela 407.3** Diagnósticos representativos com base na profundidade da lesão cutânea.

| PROFUNDIDADE | CARACTERÍSTICAS | DISTÚRBIOS | | EXEMPLO CLÍNICO |
|---|---|---|---|---|
| **Epidérmica** | Margens distintas, até mesmo nítidas<br>Descamação<br>Espessamento epidérmico<br>Ausência de indução<br>Pode haver eritema leve também (algum envolvimento dérmico) | Queratose seborreica<br>Verrugas<br>Carcinoma espinocelular *in situ* (doença de Bowen)<br>Ictiose<br>Impetigo bolhoso<br>Carcinoma basocelular superficial<br>Acantose *nigricans* | Pitiríase rósea<br>Tinha versicolor<br>Tinha corporal<br>Queratose actínica | <br>Queratose seborreica |
| **Epidérmica e dérmica**<br>A maioria das doenças de pele terá algum grau de envolvimento da derme e epiderme | Margens moderadamente bem definidas<br>Descamação pode ocorrer<br>Inflamação (eritema)<br>Lesões geralmente palpáveis (elevadas) | Líquen plano<br>Lúpus eritematoso sistêmico<br>Lúpus cutâneo crônico<br>Dermatite numular (discoide)<br>Micose fungoide | Dermatite atópica<br>Sífilis secundária<br>Carcinoma basocelular nodular<br>Carcinoma espinocelular<br>Melanoma<br>A maioria das doenças | <br>Líquen plano |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Pioderma gangrenoso | vesiculobolhosas (HSV, autoimune) | |
| **Dérmica**<br>Doenças com envolvimento apenas dérmico geralmente consistem em infiltrados com células inflamatórias ou malignas que não influenciam a função epidérmica | Margens moderadamente definidas<br>Sem descamação<br>Superfície lisa<br>Sem úlcera<br>Inflamação variável<br>Geralmente palpável | Urticária<br>Sarcoidose<br>Granuloma anular<br>Hanseníase<br>Necrobiose lipoídica<br>Morfeia<br>Esclerodermia | Metástases cutâneas<br>A maioria dos cistos<br>Nevos melanocíticos dérmicos<br>Mixedema pré-tibial<br>Outros linfomas cutâneos | <br>Sarcoidose: coleções de histiócitos na derme superior |
| **Tecido adiposo subcutâneo** | Margens subcutâneas arredondadas e/ou mal definidas<br>Inflamação variável<br>Pele lisa sobreposta | Lipoma<br>Eritema nodoso<br>Paniculite de qualquer etiologia<br>Alguns linfomas | | <br>Eritema nodoso |

HSV = herpes-vírus simples. Cortesia de James C. Shaw.

**Tabela 407.4** Termos morfológicos para lesões primárias.

| | |
|---|---|
| **Mácula:** plana, impalpável, < 1 cm de diâmetro<br> <br>Lentigos. Máculas castanho-claras. | **Pápula:** superficial, elevada, palpável, < 1 cm de diâmetro<br> <br>Queratoses seborreicas. Pápulas coalescentes castanho-acinzentadas. |
| **Mancha:** máculas grandes, > 1 cm de diâmetro | **Placa:** elevada, palpável, > 1 cm de diâmetro |

Melasma. Mancha castanho-clara na bochecha

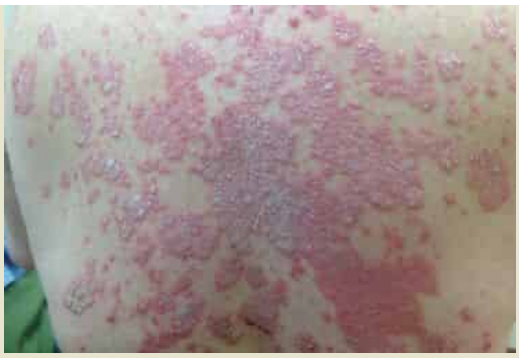

Psoríase. Placas rosa-avermelhadas bem demarcadas com descamação aderente.

**Nódulo:** mais profundo do que uma pápula, geralmente < 1 cm de diâmetro

Gota. Nódulos rosa-amarelados sobre articulações e em seu redor.

**Tumor:** grande nódulo, > 1 cm de diâmetro

Cisto epidermoide. Tumor com base na derme com um poro central.

**Vesícula:** < 1 cm cheia de líquido, pode ser umbilicada ou conter pus ou sangue

Herpes-zóster. Vesículas pequenas, algumas se tornando confluentes, com eritema de fundo. As vesículas e o eritema são unilaterais em uma distribuição ao longo do dermátomo.

**Bolha:** > 1 cm, preenchido com líquido claro, pus ou sangue

Penfigoide bolhoso. Bolhas tensas (e algumas vesículas) em um fundo rosado.

**Pústula:** branca, cheia de pus, pequena, elevada, < 1 cm de diâmetro

Pustulose exantemática generalizada aguda (um tipo de reação medicamentosa). Pequenas pústulas sobre eritema confluente.

De Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017, Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012; Yale Dermatology Residents' Collection; e NYU Slide Collection.

**Tabela 407.5** Configuração/padrão.

| CONFIGURAÇÃO/PADRÃO/EXEMPLO | |
|---|---|
| **Linear**<br>Induzido externamente<br>Dermátomo<br>Vascular<br>Blaschkoide<br> <br>Dermatite induzida por hera venenosa | **Exógena**<br> <br>Dermatite por alergia de contato |
| **Reticulada**<br> <br>Livedo reticular | **Reticulado grande, irregular e incompleto**<br> <br>Levedo racemoso |
| **Alvo (3 zonas de coloração)** | **Anular/serpiginosa** |

Eritema multiforme

Urticária

**Topografia**

Plana

Forma de domo, lisa

Filiforme

Pedunculada

Verrucosa

Umbilicada

Adaptada de Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014. Fotografias de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017; Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012; Yale Dermatology Residents' Collection; e Dr. Kalman Watsky, Dr. Peter Heald, Christopher Baker, e Robert Kelly.

**Tabela 407.6** Guia de cor no diagnóstico das doenças cutâneas.

| mCOLORAÇÃO | | COLORAÇÃO |
|---|---|---|
| **Negra** | Melanina | **Marrom** |
| | Eritrócitos (púrpura) | Melanina |
| | Necrose (pode ser cinza no início) | Hemossiderina |
| | Vasos ocluídos | |
| | Inflamação | |

Púrpura palpável. Vasculite de pequenos vasos com pápulas coalescendo em uma placa maior.

Melanoma. Pápulas negras de formato irregular.

Nevo congênito de tamanho médio no braço

**Branca**

Melanina diminuída

Vasospasmo

Deposição (p. ex., cálcio)

Queratina (p. ex., descamação, cisto)

Esclerose/cicatriz

**Azul**

Melanina

Vasos

Tinha versicolor. Descamação branca pulverulenta é típica à raspagem leve. As lesões são placas e pápulas delgadas, hipopigmentadas.

Veias varicosas. Pápulas e cordões lineares azulados

**Variações de rosa**

**Rosada**

Vasodilatação

Inflamação

**Vermelho-rosado (na pele mais clara)**

Inflamação

Vasodilatação

**Vermelho-alaranjado**

Inflamação

Urticária. Pápulas rosa-claros

Psoríase. Placa rosa-avermelhada bem demarcada com

Pitiríase rubra pilar. Placas laranja-rosadas com áreas de pele íntegra no dorso.

| | | |
|---|---|---|
| | descamação prateada e aderente. | |
| **Vermelho/castanho-rosado**<br>Inflamação mais densa, muitas vezes não apenas linfócitos (p. ex., linfócitos e plasmócitos na sífilis secundária, distúrbios granulomatosos/histiocíticos) | **Amarelo a rosa-amarelado**<br>Certos tipos de células (p. ex., granulomatosas/histiocíticas)<br>Queratina (p. ex., cisto)<br>Lesão sebácea<br>Tecido conjuntivo<br>Lipídio<br>Deposição (p. ex., urato na gota, hemossiderina na contusão) | **Rosa violáceo**<br>Linfócitos densos<br>Lesões vasculares |
| <br>Sarcoidose. Nódulos confluentes rosa-amarronzados | <br>Necrobiose lipoídica. Placas na face anterior da perna com discreta coloração amarelada característica). | <br>Líquen plano (pápulas poligonais violáceas pruriginosas; o punho é um local comumente afetado). |

Fotografias de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017, Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012, e Yale Dermatology Residents' Collection.

**FIGURA 407.2 A púrpura representa os eritrócitos extravasados na pele. A.** Púrpura solar. Hematomas na pele exposta ao sol de indivíduos mais velhos são muito comuns. **B.** Púrpura palpável, que geralmente corresponde a vasculite leucocitoclástica na biopsia. **C.** Púrpura retiforme na calcifilaxia inicial. Observe os contornos irregulares e reticulados. Esse tipo de púrpura está, frequentemente, associado a vasculite sistêmica de vasos maiores ou coagulopatia. (**B.** Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection. C, De Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017.)

**Tabela 407.7** Indícios importantes da anamnese e do estado geral de saúde.

| INDÍCIOS | POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS | |
|---|---|---|
| Prurido (coceira) | Dermatite atópica (eczema)<br>Dermatite de contato alérgica<br>Urticária<br>Escabiose | Penfigoide bolhoso<br>Líquen plano<br>Dermatite herpetiforme<br>Tinha do pé inflamatória |
| Ausência de prurido | Acne vulgar<br>Rosácea<br>Sífilis | Malignidades da pele<br>Lúpus eritematoso<br>Pênfigo vulgar<br>Eritema multiforme |
| Dor | Herpes-zóster<br>Necrose isquêmica de todas as causas<br>Celulite<br>Furunculose | Carbúnculos<br>Pioderma gangrenoso<br>Doenças sistêmicas graves |
| Medicação (especialmente novas) | Erupções medicamentosas graves<br>Erupções medicamentosas fixas | Lúpus cutâneo subagudo<br>Exacerbação da psoríase<br>Urticária<br>Queda de cabelo fármaco-induzida |

| | | |
|---|---|---|
| | Erupções medicamentosas morbiliformes<br>Imunossupressão | |
| Caquexia/desnutrição | Dermatoses paraneoplásicas<br>Malignidade cutânea<br>Psoríase exacerbada pelo álcool | Deficiências nutricionais<br>Doença metastática<br>Transtornos alimentares que levam a deficiências nutricionais |
| Obesidade ou perda de peso | Dermatoses do diabetes melito<br>Doença da tireoide<br>Doença de Cushing<br>Síndrome do ovário policístico<br>Acne | Hirsutismo<br>Estrias<br>Acantose *nigricans*<br>Xantomas eruptivos |
| Higiene insatisfatória | Infecções bacterianas cutâneas<br>Infestações | Abuso de substâncias |
| Doença psiquiátrica | Doença cutânea autoinfligida | Dermatoses fármaco-induzidas |

## EMERGÊNCIAS POTENCIALMENTE FATAIS

A ocorrência de febre aguda e erupção cutânea deve levar à exclusão de doenças potencialmente fatais (Tabela 407.8; Figuras 407.3 a 407.8). Fasciite necrosante (Capítulo 280) também é uma emergência potencialmente fatal que parece estar limitada a um membro. Púrpura retiforme disseminada, incluindo em locais acima da cintura, em um paciente com aspecto doente, deve sugerir imediatamente coagulação intravascular disseminada (Figura 407.9; Capítulo 166), que é observada em infecções sistêmicas graves, como meningococemia (Capítulo 282). A distribuição generalizada em um paciente com aspecto de doença sistêmica está em nítido contraste com a púrpura localizada, que é menos preocupante e aponta para distúrbios de coagulação, incluindo reações a varfarina ou heparina, ou púrpura palpável de vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos (ver Figura 407.2). Mosqueamento persistente da pele, sobretudo nos dedos das mãos e dos pés, é um sinal de má circulação em um paciente em estado crítico e está associada a aumento da taxa de mortalidade.[6] Prurido intenso que acompanha uma erupção bolhosa aguda é sugestivo de penfigoide bolhoso ou dermatite de contato alérgica (Figuras 407.10 e 407.11; Capítulo 409) em vez de necrólise epidérmica tóxica (Capítulo 411).

## EXAMES COMPLEMENTARES

Pressionar a pele com algo transparente (denominado diascopia), como uma lâmina ou tubo de vidro, ajuda a confirmar as condições dos vasos, que normalmente branqueiam e depois recuperam a coloração habitual. A diascopia de eritema vermelho-rosado pode confirmar que a cor é de origem inflamatória – a cor vermelho-rosada deve desaparecer completamente com a pressão. Esse achado contrasta com a púrpura (sangue na pele), que tem uma cor vermelho-escura a roxa até preta que não clareia com a pressão.

**Tabela 407.8** Abordagem ao adulto com febre aguda e erupções cutâneas.*

| CATEGORIA | DOENÇAS | DICAS NO EXAME CUTÂNEO |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| **Infecciosa** | Infecção sistêmica potencialmente fatal (viral, bacteriana, fúngica,† protozoário)†<br>• Herpes-zóster disseminado ou herpes-vírus simples† (ver Figura 407.3)<br>• Meningococemia (ver Figura 407.4)<br>• Síndrome do choque tóxico (ver Figura 407.5)<br>• Doenças fúngicas disseminadas†<br>Candidíase (ver Figura 407.6)<br>Histoplasmose<br>Criptococose<br>• Protozoários†<br>Estrongiloidíase<br>Habitualmente, sem risco à vida imediato<br>• Exantemas causados por enterovírus, HHV-6, adenovírus; HIV, varicela; erupção variceliforme de Kaposi<br>• Bacteriana: síndrome da pele escaldada estafilocócica, sífilis secundária, eritema migratório disseminado (doença de Lyme) | Lesões múltiplas (> 2 a 3 até centenas), bem-definidas, espalhadas pelo corpo, sugerindo disseminação hematogênica<br>**Herpes-vírus**: lesão primária é a vesícula<br>**Meningococemia**: púrpura retiforme que afeta múltiplos locais diferentes do corpo, incluindo acima da cintura<br>**Síndrome do choque tóxico**: eritema agudo das palmas das mãos/solas dos pés<br>**Estrongiloidíase**: púrpura periumbilical |
| **Inflamatória** | Potencialmente fatal<br>• Necrólise epidérmica tóxica (ver Figura 407.7)<br>Normalmente, sem risco à vida imediato<br>• Reações medicamentosas (reações medicamentosas graves): morbiliforme, reação semelhante à doença do soro, DRESS, PEGA, eritrodermia<br>• Eritema multiforme<br>• Distúrbios cutâneos primários (p. ex., psoríase pustulosa)<br>• Distúrbios reumatológicos (p. ex., LES, vasculite, doença de Still)<br>• Doença do enxerto *versus* hospedeiro | Eritema confluente, descamação em lâminas, necrose da pele (áreas cinzentas), bolhas disseminadas, mucosite grave (ver Figura 407.8)<br>**DRESS:** edema facial |

| | | |
|---|---|---|
| **Outras** | Potencialmente fatal<br>• Coagulação intravascular disseminada (ver Figura 407.9)<br>Habitualmente, sem risco à vida imediato<br>• Neoplásica (p. ex., linfoma)<br>• Hereditária (p. ex., síndromes de febre periódica) | Púrpura retiforme disseminada, incluindo acima da cintura |

*Não ocorre em um único local, como na celulite ou fasciite necrosante. †Mais provavelmente em pacientes imunocomprometidos. PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda; DRESS = reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (também denominada como DIHS = síndrome de hipersensibilidade fármaco-induzida); HHV = herpes-vírus humano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LES = lúpus eritematoso sistêmico. Adaptada de Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014.

**FIGURA 407.3 Vírus varicela-zóster disseminado.** Pápulas e vesículas individuais generalizadas, muitas com hemorragia. Observe a ausência de coalescência nas bolhas maiores.

**FIGURA 407.4 Meningococemia aguda.** Púrpura retiforme com contorno irregular e cor vermelho-acinzentada. (Cortesia do Dr. Kalman Watsky. De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

**FIGURA 407.5 Síndrome do choque tóxico.** O eritema agudo em uma distribuição “traje de banho” pode ser um sinal precoce da síndrome do choque tóxico. Eritema semelhante ocorre no dorso das mãos e pés. A descamação da pele nessas áreas ocorre 1 a 2 semanas depois.

**FIGURA 407.6 Candidíase disseminada.** Múltiplas pequenas lesões individuais, principalmente pápulas, algumas com púrpura circundante, consistentes com doença de disseminação hematogênica.

**FIGURA 407.7 Bolhas (necrólise epidérmica tóxica).** Descolamento de grandes camadas de epiderme necrolítica (> 30% da área de superfície corporal), levando a extensas áreas de pele desnudada. Ainda existem algumas bolhas intactas. (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatolog*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:328, Figura 20.10A.)

**FIGURA 407.8 Mucosite (síndrome de Stevens-Johnson).** Alterações erosivas extensas nos lábios e na mucosa oral são muito sugestivas de erupção medicamentosa grave, como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.

**FIGURA 407.9 Coagulação intravascular disseminada.** Púrpura retiforme não inflamatória (sem eritema subjacente), bem como bolhas hemorrágicas em um paciente com coagulação intravascular disseminada (CIVD). (Cortesia da Dra. Judit Stenn. De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

**FIGURA 407.10 Vesículas e bolhas (penfigoide bolhoso).** Bolhas grandes, bem como bolhas menores e vesículas em um fundo de eritema urticariforme.

**FIGURA 407.11 Dermatite de contato alérgica grave.** Bolhas e vesículas em um fundo de eritema. Casos graves como esse podem ser confundidos com penfigoide bolhoso, doença autoimune.

A descamação sempre pode ser raspada delicadamente em uma lâmina de vidro com uma lâmina de bisturi ou mesmo com outra lâmina microscópica. Uma solução a 10% de hidróxido de potássio (KOH) pode ser aplicada na descamação, então uma lamínula pode ser colocada sobre as escamas e a solução, com a parte inferior da lâmina colocada brevemente sobre uma chama (de um isqueiro ou até mesmo um fósforo). O KOH dissolve a queratina, com o calor acelerando a reação, fazendo com que as estruturas não queratinizadas, como hifas fúngicas, fiquem proeminentes no exame microscópico (e-Figura 407.6). Se houver suspeita de escabiose (Figura 104.2), as lesões cutâneas podem ser raspadas suavemente, com a descamação e as crostas colocadas em uma lâmina coberta por um pouco de óleo mineral (e-Figura 407.7).

**E.FIGURA 407.6 Exame com hidróxido de potássio (aumento 40×) demonstrando hifas fúngicas lineares.**

**E.FIGURA 407.7 Um ácaro da escabiose é observado neste exame microscópico em óleo a partir de raspado da extremidade de uma pequena lesão escavada no punho.**

O diagnóstico rápido da infecção por herpes-vírus (sem especiação) é possível por meio do esfregaço de Tzanck, pelo qual as vesículas são abertas, com raspagem delicada da base da lesão. O material coletado é espalhado em uma lâmina microscópica e brevemente aquecido, com subsequente aplicação de qualquer coloração nuclear (azul de metileno, alanina, hematoxilina etc.). Depois que a lâmina é enxaguada e corada, o exame microscópico consegue identificar os queratinócitos multinucleados patognomônicos (e-Figura 407.8). Outros exames incluem coloração direta de anticorpo fluorescente, reação em cadeia da polimerase, microscopia eletrônica e cultura viral; os padrões de prática local frequentemente preconizam qual teste é preferido. A coloração de Gram para procurar bactérias é semelhante: o material pustular é espalhado e brevemente aquecido em uma lâmina; em seguida, quatro colorações diferentes são aplicadas e enxaguadas (cristal violeta, iodo, álcool, safranina) em ordem. A lâmina é enxugada, montada sob imersão ou óleo mineral e examinada em grande ampliação.

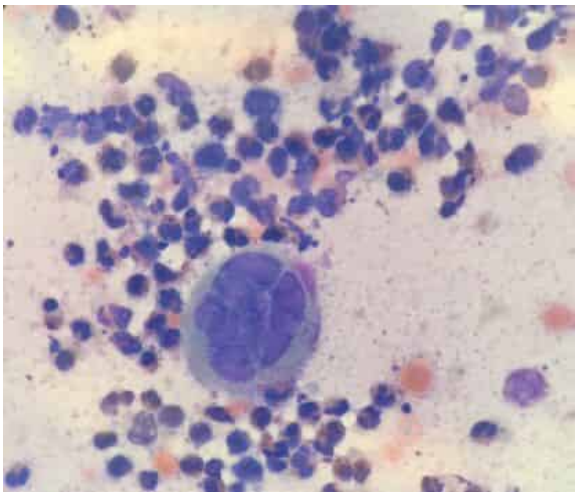

**E.FIGURA 407.8 Queratinócito multinucleado em uma preparação de Tzanck para herpes-vírus simples, herpes-zóster ou varicela.** Amostra retirada da base de uma vesícula (aumento de 40×). (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Collection.)

Uma biopsia de pele envolve a retirada de um pequeno pedaço de pele para fixação e exame microscópico. Em geral, o centro do tecido lesional deve ser biopsiado; a periferia da lesão deve ser biopsiada apenas no caso de úlceras, bolhas e pele normal para estudos de imunofluorescência direta.

## PRURIDO

Prurido é o termo médico para coceira. O prurido, especialmente o prurido crônico, pode ser comparado à dor (Capítulo 27) porque pode ser extremamente perturbador e influenciar a vida do paciente. Tanto o prurido quanto a dor são mediados pelas mesmas fibras nervosas, fibras C amielínicas. O prurido pode se originar na pele (p. ex., doenças inflamatórias da pele, como dermatite atópica e psoríase, são as causas mais comuns de coceira crônica),[7] nervos aferentes (p. ex., prurido braquiorradial) ou sistema nervoso central (p. ex., insuficiência renal ou hepática, distúrbios linfoproliferativos, malignidade, ideias delirantes de parasitose). Ao abordar um paciente com prurido e sem sinais de um distúrbio cutâneo específico, uma abordagem diagnóstica abrangente é indicada (Tabela 407.9) para detectar causas de prurido tão diversas como doenças cutâneas ocultas (escabiose), medicamentos (especialmente bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da bomba de prótons, narcóticos e anfetaminas), insuficiência renal (Capítulo 106), doença hepática colestática (Capítulo 146), hipertireoidismo (Capítulo 213), distúrbios mieloproliferativos (Capítulo 157), parasitoses, diabetes melito (Capítulo 216) e doença celíaca (Capítulo 131). Ansiedade e depressão estão frequentemente associadas a prurido crônico.[8]

| Tabela 407.9 | Abordagem ao paciente com prurido generalizado e sem doença cutânea específica óbvia. |
|---|---|

**HISTÓRIA**

Anamnese e revisão dos sistemas

- Considerar os fatores de risco para sarna (p. ex., residente em casa de repouso, contato próximo com pessoa com diagnóstico recente, sintomas em contatos domiciliares)
- Perguntar sobre dermografismo (tendência exagerada de desenvolver vergões quando a pele é arranhada – um tipo de urticária física), xerose, irritantes, exposições ocupacionais
- Revisar todos os medicamentos (prescritos, de venda livre, suplementos, substâncias ilícitas)

| EXAME FÍSICO |
| --- |
| Exame completo da pele<br>Exame de linfonodos |
| **EXAMES LABORATORIAIS DE RASTREAMENTO** |
| Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetas<br>VHS e LDH<br>TSH<br>Ureia/creatinina<br>Provas de função hepática |
| **AVALIAÇÃO ADICIONAL (COMO INDICADO POR IDADE, ANAMNESE, COMORBIDADES E EXAMES DE RASTREAMENTO)** |
| Exames de sangue adicionais<br>• Glicose sérica em jejum e $HbA_{1c}$<br>• Níveis séricos de cálcio e fosfato<br>• Nível de albumina<br>• Ferritina, estudos de ferro<br>• Anticorpos antitransglutaminase tecidual<br>• Marcadores de hepatite<br>• Teste de HIV<br>Outros exames<br>• Radiografia de tórax<br>• Exames de rastreamento de câncer adequados à idade<br>• Pesquisa de ovos e parasitas nas fezes<br>• Endoscopia |

*Prurido fármaco-induzido: os principais agentes causadores incluem bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da bomba de prótons, narcóticos e anfetaminas. VHS = velocidade de hemossedimentação; Hb = hemoglobina; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LDH = lactato desidrogenase; TSH = hormônio tireoestimulante. Adaptada de Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014

**Tabela 407.10** Tratamento do prurido.

| AGENTES TÓPICOS |
| --- |
| Emolientes/hidratantes<br>Eucerin®, CeraVe®, Aveeno®, conforme necessário diariamente<br>Pomada de corticosteroide (os corticosteroides devem ser descontinuados após a resposta clínica; esteroides de média a alta potências não devem ser usados continuamente por mais de 2 semanas)<br>Baixa potência: creme de hidrocortisona 2,5%, 1 a 2 vezes/dia, conforme necessário<br>Potência média: creme de desoximetasona 0,05%, 1 a 2 vezes/dia conforme necessário |

| |
|---|
| Alta potência: creme de clobetasol 0,05%, 1 a 2 vezes/dia, conforme necessário |
| Inibidores de calcineurina |
| Pomada de tacrolimo 0,03% e 0,1%, 1 a 2 vezes/dia, conforme necessário |
| Creme de pimecrolimo 1%, 1 a 2 vezes/dia, conforme necessário |
| Agentes anestésicos (podem ser especialmente úteis para prurido neuropático) |
| Creme de capsaicina 0,025%, 4 vezes/dia |
| Loção de pramoxina 1% hidrocortisona 2,5%, creme ou pomada, 1 a 2 vezes/dia, conforme necessário |
| **MEDICAMENTOS SISTÊMICOS** |
| Anti-histamínicos |
| Hidroxizina, 10 a 50 mg, 4 vezes/dia |
| Cetirizina 10 mg/dia |
| Fexofenadina, 60 a 180 mg/dia |
| Antidepressivos |
| Mirtazapina,15 mg VO na hora de dormir |
| Opioides |
| Naltrexona, 50 mg/dia VO para prurido colestásico |
| Anticonvulsivantes |
| Gabapentina, 300 mg, 3 vezes/semana após a diálise para prurido em pacientes em diálise renal |
| Radiação ultravioleta B, 1 a 3 vezes/semana (6 a 8 sessões) |

VO = via oral.

O tratamento do prurido pode ser adaptado de acordo com sua causa provável.[9] Por exemplo, gabapentina é o tratamento preferido para o prurido da insuficiência renal,[A1] e ondansetrona (4 mg IV) é efetiva para o prurido induzido por morfina refratário.[A2] O prurido secundário a ressecamento da pele, como eczema (Capítulo 409), icterícia colestática (Capítulo 146),[10] hipotireoidismo (Capítulo 213) ou doenças mieloproliferativas (Capítulo 157), pode responder a emolientes de venda livre (Tabela 407.10). A base do tratamento da inflamação da pele que causa prurido consiste em corticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina tópicos. A urticária, uma doença inflamatória cutânea com liberação de histamina dos mastócitos na derme, pode ser tratada com anti-histamínicos orais. Outras formas de prurido podem não responder diretamente aos anti-histamínicos, mas os anti-histamínicos ajudam o paciente em razão de seus efeitos sedativos. Para o prurido que se origina nos nervos aferentes, a capsaicina pode ser útil a longo prazo porque esgota os peptídios estimuladores neurais. O prurido de causa mais central pode responder a medicamentos orais, como naltrexona ou gabapentina, e a mirtazapina pode ser útil para pacientes nos quais depressão ou ansiedade tem participação importante.[11] Para doenças inflamatórias cutâneas, bem como causas sistêmicas de prurido, terapia à base de luz ultravioleta também pode ser útil.

A1. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:638-655.

A2. Wang W, Zhou L, Sun L. Ondansetron for neuraxial morphine-induced pruritus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:383-393.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, et al. Experience of a year of adult hospital dermatology consultations. *Int J Dermatol*. 2015;54:1150-1156.
2. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;316:429-435.
3. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, et al. Screening for skin cancer in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:436-447.
4. Hoorens I, Vossaert K, Pil L, et al. Total-body examination vs lesion-directed skin cancer screening. *JAMA Dermatol*. 2016;152:27-34.
5. Santistevan J, Long B, Koyfman A. Rash decisions: an approach to dangerous rashes based on morphology. *J Emerg Med*. 2017;52:457-471.
6. Postelnicu R, Evans L. Monitoring of the physical exam in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:232-236.
7. Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R, et al. The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1311-1317.
8. Jafferany M, Davari ME. Itch and psyche: psychiatric aspects of pruritus. *Int J Dermatol*. 2019;58:3-23.
9. Pereira MP, Stander S. Chronic pruritus: current and emerging treatment options. *Drugs*. 2017;77:999-1007.
10. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23:3418-3426.
11. Kaur R, Sinha VR. Antidepressants as antipruritic agents: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:341-352.

408

# PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DE DOENÇAS CUTÂNEAS

VICTORIA P. WERTH

A meta terapêutica é melhorar uma condição cutânea com a abordagem menos tóxica e mais específica. Como muitos tratamentos ou medicamentos podem ser aplicados diretamente na pele, a opção por medicação tópica é atraente para muitas doenças dermatológicas. No entanto, muitas doenças precisam de tratamento sistêmico, sobretudo quando o envolvimento cutâneo é disseminado ou a doença não pode ser melhorada com terapia tópica. As terapias melhoram a função de barreira, removem escamas, modificam a inflamação na pele, alteram o fluxo sanguíneo, exercem efeitos antimicrobianos ou afetam células em proliferação. Avanços recentes na compreensão da biologia cutânea não têm sido rotineiramente acompanhados por documentação baseada em evidências dos benefícios de muitas terapias específicas.

## PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO TÓPICO

### Compressas e curativos

Água ou soro fisiológico aplicados por meio de compressas e curativos úmidos podem ser benéficos para muitas condições cutâneas, incluindo úlceras, porque promovem a cicatrização da epiderme e o desbridamento de crostas. Gaze umedecida é aplicada nas áreas envolvidas por 15 a 30 minutos várias vezes ao dia, e deve-se tomar cuidado para não permitir que a gaze seque e se torne aderente. Caso ocorra aderência, a gaze deve ser umedecida antes da retirada do curativo. O uso de soluções antissépticas fortes, incluindo peróxido de hidrogênio, não é recomendado em razão da

toxicidade para as células. A ação rotatória pode melhorar o desbridamento. Quando grandes áreas da pele estão envolvidas, os banhos são maneira conveniente de tratar a pele com medicamentos que reduzem o prurido e a inflamação. A melhor hora para aplicar hidratantes que ajudam a reter a água nas camadas superiores da pele é imediatamente após o banho ou ducha.

Curativos úmidos-secos raramente são usados, exceto quando é necessário desbridamento inicial vigoroso da ferida. O uso contínuo após a desbridamento das feridas é traumático e retarda a cura. A cicatrização úmida das feridas, que muitas vezes é ideal, pode ser realizada por meio de antibiótico tópico, como uma combinação de polimixina B e bacitracina ou mupirocina, gaze impregnada com vaselina ou um curativo de hidrocoloide oclusivo. Poucas evidências indicam que as enzimas de desbridamento sejam benéficas. A compressão com bota de Unna ou multicamadas, que inclui atadura elástica autoaderente como Coban®, pode diminuir o edema local e facilitar a cicatrização de feridas. Compressas de bacitracina zíncica e sulfato de polimixina B/vaselina ou curativos oclusivos são colocados por baixo, uma abordagem que é útil para úlceras venosas crônicas, diabéticas e de pressão, bem como para feridas agudas. Curativos úmidos fechados, nos quais a gaze é embebida e depois coberta com um material impermeável, podem ajudar quando a maceração e a retenção de calor são necessárias. Os curativos biológicos com substitutos de pele ou queratinócitos podem ser benéficos para feridas resistentes à cicatrização. Enxertos de pele também viabilizam a cura de feridas que não cicatrizam. O fator de crescimento derivado das plaquetas, aprovado pela FDA para uso em úlceras diabéticas, consegue melhorar modestamente a cicatrização de feridas.

## Medicamentos tópicos

Os medicamentos tópicos são uma mistura de princípios ativos com conservantes, agentes emulsificantes (ou surfactantes) e uma base ou veículo apropriado. A absorção sistêmica varia entre pacientes, locais e veículos utilizados. Os medicamentos aplicados topicamente são absorvidos mais facilmente pela pele fina e inflamada. A base pode ser qualquer uma das seguintes: um *pó*, que promove o ressecamento e reduz a maceração em áreas intertriginosas; uma *loção*, que é uma suspensão de óleo em água;

uma *solução,* que inclui água, álcool e propilenoglicol, mas não óleo; um *gel*, que é sólido à temperatura ambiente, mas derrete em contato com a pele; um *creme*, que é uma emulsão de óleo em água que deixa uma fina camada de óleo à medida que a água evapora; uma *pomada*, que combina óleos, como vaselina, com pequenas quantidades de água e que é mais oclusiva e, portanto, aumenta a absorção da medicação, mas também resulta em uma aparência mais oleosa; uma *pasta*, que é uma mistura de pó a pomada; ou um *spray*. Loções, soluções e géis fornecem menos penetração do que as pomadas, mas são especialmente úteis para o tratamento de áreas pilosas, como o couro cabeludo, onde a oleosidade é desagradável. Os cremes são menos gordurosos do que as pomadas e são úteis para o rosto, a região inguinal e as áreas intertriginosas. As pomadas são, com frequência, mais efetivas para condições secas e descamativas, como eczema e psoríase, e são úteis em áreas com pele espessa, como palmas das mãos e solas dos pés, mas devem ser evitadas em áreas infectadas ou intertriginosas. A escolha da base é determinada pela condição da pele e a localização. Fitas impregnadas são outro método de liberação para fornecer oclusão e proteger a pele da manipulação.

## AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

### Glicocorticoides

Os glicocorticoides tópicos são efetivos em razão de seus efeitos na vasoconstrição, proliferação, imunossupressão e inflamação. Estudos relacionados à capacidade de vasoconstrição e ensaios clínicos de eficácia permitiram que os glicocorticoides fossem divididos em várias classes com base na potência (Tabela 408.1). Esses medicamentos normalmente são usados 2 vezes/dia. Os efeitos colaterais incluem atrofia da pele, telangiectasias, púrpura, estrias, infecções locais da pele (p. ex., foliculite, tinha e candidíase), hipopigmentação, hipertricose, supressão suprarrenal sistêmica quando esses agentes são usados em pelo menos 20% da superfície da pele e glaucoma quando são usados ao redor do olho. Os efeitos adversos são especialmente prevalentes quando os corticosteroides fluorados são usados na pele fina (p. ex., rosto, região inguinal ou escroto), e o uso prolongado no rosto pode resultar em dermatite facial, acne e uma

erupção semelhante à acne rosácea que é frequentemente exacerbada quando o uso do esteroide é interrompido. Certas condições são mais responsivas aos esteroides, e a potência do esteroide escolhido deve ser baseada na condição e sua localização (Tabela 408.2). Os agentes superpotentes de classe I devem ser restritos a pacientes com dermatoses graves e seu uso normalmente não deve ultrapassar 2 semanas. Os pacientes que recebem esses agentes potentes precisam de acompanhamento frequente e devem ser avaliados cuidadosamente quanto à necessidade de continuar com esteroides tópicos fortes. O uso de qualquer esteroide fluorado na face demanda diagnóstico exato e deve ser limitado na extensão da aplicação e na duração do uso. Os glicocorticoides intralesionais podem ser injetados em lesões individuais para melhorar a administração do medicamento, e este método é comumente usado para tratar pacientes com cistos de acne, cicatrizes hipertróficas, queloides, alopecia areata, granuloma anular, lúpus eritematoso discoide e paniculite lúpica ou lúpus eritematoso profundo (Capítulo 250), psoríase e líquen simples crônico. A acetonida de triancinolona é o mais frequentemente usado, seguido por hexacetonida de triancinolona de ação mais longa. É importante usar diluições adequadas, como 2,5 mg/mλ na face e 5 mg/mλ em outros locais, para evitar atrofia local da pele. Nos EUA, como esses medicamentos variam muito de preço e frequentemente não são ressarcidos pelo plano de saúde,[1] os médicos podem ajudar ao informar os preços aos pacientes.

| **Tabela 408.1** | Classificação dos esteroides tópicos mais comumente utilizados de acordo com a potência. |
|---|---|
| Super potência | Propionato de clobetasol (pomada e creme), dipropionato de betametasona (creme e pomada), diacetato de diflorasona (pomada), propionato de halobetasol (pomada) |
| Alta potência | Ancinonida, pomada de furoato de mometasona, diacetato de diflorasona, creme de halcinonida 0,1%, fluocinonida, desoximetasona, triancinolona acetonida, pomada e creme de diacetato de diflorasona, dipropionato de |

| | |
|---|---|
| | betametasona e benzoato e valerato de betametasona |
| Média potência | Propionato de fluticasona; creme de furoato de mometasona; pomada de halcinonida 0,25%; creme e loção de triancinolona acetonida 0,1%; creme de fluocinolona acetonida 0,05% e 0,1% e pomada 0,1% e 0,25 e solução 0,5%; pomada e creme de valerato de hidrocortisona 0,2%; pomada de dipropionato de alclometasona 0,5%; loção de dipropionato de betametasona 0,5%; creme de butirato de hidrocortisona 0,1%; creme de benzoato de betametasona 0,25%; creme e loção de valerato de betametasona 0,1% e 0,5%; creme de pivalato de flumetasona a 0,3%; creme de desonida 0,5% |
| Baixa potência | Creme de hidrocortisona 1% |

| **Tabela 408.2** | Aplicações clínicas de glicocorticoides tópicos. |
|---|---|
| Superpotência e alta potência | Placa e psoríase palmoplantar, líquen plano, eczema disidrósico (desidrose), líquen simples crônico, granuloma anular, sarcoidose |
| Média potência | Dermatite: de contato alérgica, atópica, neurodermatite |
| Baixa potência | Intertrigo, prurido anal, dermatite seborreica |

Os glicocorticoides sistêmicos são usados para condições agudas e crônicas em dermatologia, mas devem ser evitados, se possível, ou minimizados em razão de seus efeitos adversos bem conhecidos (Capítulo

32). As condições agudas que comumente exigem prescrição de esteroides sistêmicos incluem dermatite de contato grave, como dermatite provocada por hera venenosa, fotodermatite, dermatite atópica grave e urticária aguda. Muitas condições cutâneas, como psoríase e eczema, são exacerbadas quando o uso de corticosteroides é reduzido gradualmente; portanto, os corticosteroides devem ser evitados sempre que possível nessas condições. A dose dos corticosteroides deve ser individualizada de acordo com a condição e sua gravidade. Agentes poupadores de esteroides, como os imunossupressores, podem ser usados para minimizar o uso de esteroides a longo prazo para determinadas condições.

## Agentes anti-inflamatórios não esteroides

### Tratamentos para psoríase

Alcatrão e antralina são usados para psoríase (Capítulo 409). Alcatrão é mais comumente usado em conjunto com luz ultravioleta B (UVB). Alcatrão também é usado em xampus e óleos de banho para tratar seborreia e psoríase. A antralina é uma hidroxiantrona sintética que inibe a proliferação de queratinócitos; essa medicação mancha e pode ser irritante, mas pode ser efetiva (Capítulo 409).

### Calcipotriol

O calcipotriol é um derivado da vitamina D com efeitos antiproliferativos e imunomoduladores na pele. Hipercalcemia pode ocorrer se mais de 100 g/semana forem usados, portanto, este agente não pode ser usado para doença disseminada. É aplicado 2 vezes/dia, pode ser irritante em peles finas e leva de 6 a 8 semanas para ser eficaz.

### Retinoides

Os retinoides constituem um grupo de compostos que incluem a vitamina A e seus derivados. Seus efeitos são mediados por várias classes diferentes de receptores, e o complexo receptor-fármaco tem efeitos sobre outras proteínas regulatórias que afetam os fatores de crescimento, oncogenes, queratinas ou transglutaminases. Os retinoides afetam o crescimento, a

diferenciação e a morfogênese das células; inibir a promoção tumoral e o crescimento de células malignas; exercem efeitos imunomoduladores; e alteram a coesão celular.

Os retinoides tópicos incluem o ácido todo-*trans*-retinoico (tretinoína), que é aprovado pela FDA para acne e fotoenvelhecimento (creme a 0,05%) e também é útil para hiperpigmentação, atrofia induzida por esteroides e estrias precoces. A tretinoína está disponível como um creme (0,025%, 0,05%, 0,1%), um gel (0,01%, 0,025%) e uma solução (0,05%). O adapaleno (gel a 0,1%) e o tazaroteno são usados para a acne (Capítulo 410). O tazaroteno também é usado para a psoríase, frequentemente em combinação com esteroides tópicos para minimizar a irritação e o fotodano crônico. Bexaroteno gel a 1% é usado para o tratamento tópico de lesões cutâneas em pacientes que apresentam linfoma cutâneo de células T em estágio IA ou IB refratário ou persistente. Os retinoides tópicos podem ser irritantes e frequentemente causam exacerbação antes da melhora. No entanto, eles devem ser usados regularmente em pele com tendência a lesões para produzir melhora. Pode ser necessário o uso de hidratantes para minimizar os efeitos do ressecamento.

Os retinoides sistêmicos comumente usados para a pele incluem isotretinoína, acitretina e bexaroteno. Eles têm muitas aplicações, porém mais frequentemente a isotretinoína é usada para acnes cística e conglobata, acitretina para psoríase grave (especialmente as formas eritrodérmica e pustular) e bexaroteno para linfoma cutâneo de células T. A isotretinoína e a acitretina também têm sido usadas para tratar várias formas de ictiose e lúpus eritematoso e para a quimioprevenção de cânceres de pele, particularmente em receptores de transplantes imunossuprimidos. Os muitos efeitos adversos dos retinoides sistêmicos incluem teratogenicidade, queilite, queda de cabelo, cefaleias, hiperlipidemia, níveis anormais de enzimas hepáticas, hiperostose vertebral, calcificação de tendões e ligamentos, osteoporose e hipotireoidismo central com bexaroteno. A gravidez deve ser evitada e o uso de retinoides em mulheres em idade fértil, portanto, requer monitoramento cuidadoso. O tratamento da acne é reservado para casos de acne cística que não respondem a terapias menos tóxicas; neste quadro, um esquema de 4 a 5 meses de isotretinoína 0,5 a 1 mg/kg/dia, é curativo em 85 a 90% dos pacientes.

## Outros agentes

### Brimonidina e cloridrato de oximetazolina

O gel de brimonidina é um agonista seletivo do receptor $\alpha_2$-adrenérgico. O cloridrato de oximetazolina é um agonista do receptor $\alpha_1$-adrenérgico. Ambos exercem atividade vasoconstritora e são usados topicamente para rosácea.[A1] Crisaborol é um inibidor da fosfodiesterase 4 à base de boro que aumenta os níveis de cAMP intracelular. É aplicado como uma pomada para tratar a dermatite atópica.

### Antimaláricos e antiparasitários

As aminoquinolinas incluem hidroxicloroquina, quinacrina e cloroquina. Esses agentes exercem efeitos inibitórios na produção de citocinas pró-inflamatórias, na replicação do DNA e na quimiotaxia. Eles são úteis em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, erupção polimórfica à luz, sarcoidose (Capítulo 89), porfiria cutânea tardia (Capítulos 199 e 410), doenças esclerosantes e vasculite. Os efeitos adversos incluem diarreia, cefaleia, irritabilidade, psicose, despigmentação da pele e, raramente, retinopatia. A retinopatia é rara se as doses de cloroquina forem de 3,5 mg/kg/dia ou menos e as doses de hidroxicloroquina forem de 6,5 mg/kg/dia ou menos com base no peso corporal ideal para quem não está abaixo do peso ou 2,3 mg/dia para cloroquina e 5 mg/kg/dia para hidrocloroquina com base no peso corporal real. As combinações de hidroxicloroquina ou cloroquina com quinacrina são frequentemente úteis quando um agente único é inadequado. A combinação de hidroxicloroquina e cloroquina não deve ser usada em razão do risco aditivo de retinopatia. O creme de ivermectina é um agente antiparasitário de amplo espectro usado para a rosácea.[A2]

### Dapsona

A dapsona é uma sulfona que inibe a resposta dos neutrófilos e possivelmente dos eosinófilos aos estímulos quimiotáticos. É útil para dermatite herpetiforme (Capítulo 410), vasculite cutânea (Capítulo 411), pioderma gangrenoso (Capítulo 411), lúpus eritematoso bolhoso (Capítulo

250), doença de Behçet (Capítulo 254) e doenças bolhosas autoimunes (Capítulo 410). O gel tópico a 5% é aprovado pela FDA para uso em acne. O uso sistêmico pode estar associado a efeitos colaterais que incluem hemólise, metemoglobinemia, neuropatia periférica, agranulocitose e, raramente, uma síndrome de hipersensibilidade com hepatite, febre e erupções cutâneas. O nível de glicose-6-desidrogenase deve ser verificado antes de iniciar o medicamento, e é comum que pacientes com nível normal de glicose-6-desidrogenase apresentem redução de 2 g/dλ dos níveis de hemoglobina após atingirem doses terapêuticas de 100 a 200 mg/dia.

## Talidomida e lenalidomida

A talidomida e a lenalidomida têm efeitos anti-inflamatórios potentes por meio de seus efeitos sobre dois fatores de transcrição que se ligam à proteína cereblon.[a] Elas também modificam moléculas de adesão em leucócitos circulantes. A talidomida é um teratógeno potente, e os pacientes devem cumprir controle de natalidade e monitoramento rigorosos. É efetiva na dose de 50 a 100 mg/dia, com a melhora iniciando em 2 semanas e uma resposta clínica completa observada em 2 a 3 meses em pacientes com lúpus eritematoso cutâneo grave (Capítulo 250), eritema nodoso hansênico (Capítulo 409), aftas, doença de Behçet (Capítulo 254), escleromixedema, prurigo actínico, doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica (Capítulo 168), mieloma múltiplo (Capítulo 178) e várias outras dermatoses inflamatórias. Além da teratogênese, os principais efeitos adversos incluem neuropatia periférica, constipação intestinal, sedação e, raramente, amenorreia.

## Colchicina

Colchicina, geralmente na dose de 0,6 mg, 2 vezes/dia, é usada para vasculite leucocitoclástica (Capítulo 410) e doença de Behçet, bem como alguns pacientes com epidermólise bolhosa adquirida. O principal efeito adverso dessa baixa dose oral é a diarreia.

# AGENTES ANTIMICROBIANOS

## Antibacterianos

Os antibióticos tópicos são usados para tratar doenças superficiais da pele, como acne e foliculite, bem como feridas e úlceras na pele. Eles diminuem a quimiotaxia de neutrófilos e outros mecanismos anti-inflamatórios. Soluções tópicas, géis, compressas e pomadas estão disponíveis, dependendo do agente, e os antibióticos incluem eritromicina, clindamicina, tetraciclina e metronidazol.[2] O peróxido de benzoíla também tem propriedades antibacterianas e é bastante eficaz para acne leve a moderada, ao mesmo tempo que minimiza a resistência bacteriana quando antibióticos tópicos também são usados (Capítulo 410). Pomadas contendo bacitracina ou a combinação de sulfato de polimixina B com bacitracina zíncica tipicamente são usadas para feridas, mas podem causar hipersensibilidade de contato; a neomicina deve ser evitada em razão da alta incidência de reações alérgicas. A mupirocina é especialmente efetiva contra *Staphylococcus* e *Streptococcus* spp., e pode ser usada no nariz para portadores de estafilococos. Antibióticos sistêmicos, como penicilinas, cefalosporinas e eritromicina são usados em pacientes com infecções de tecidos moles, como impetigo, foliculite, furúnculos, carbúnculos, celulite, ectima, erisipela, infecções de feridas pós-operatórias e fasciite necrosante. Tetraciclina, doxiciclina e minociclina são usadas para acne, rosácea e dermatite perioral. Fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, são úteis para o tratamento de infecções dos tecidos moles por microrganismos gram-negativos.

## Antifúngicos

Agentes antifúngicos tópicos são usados em pacientes com infecções fúngicas superficiais limitadas da pele (Capítulo 409). Os numerosos antifúngicos tópicos disponíveis incluem os azóis (clotrimazol, econazol, cetoconazol, oxiconazol e miconazol), que estão disponíveis na forma de cremes e loções aplicadas 1 ou 2 vezes/dia. Os cremes tendem a ser mais efetivos. Os agentes tópicos usados para dermatófitos, mas não para *Candida*, são haloprogina e tolnaftato. Os novos antifúngicos alilamina, naftifina e terbinafina, têm efeitos fungicidas. Ciclopirox a 8%, efinaconazol e tavaborol são usados topicamente para tratar e prevenir

recidivas de onicomicose, mas não são tão eficazes quanto a terapia sistêmica (Capítulo 413).[A3] Cremes, suspensões orais e comprimidos vaginais de nistatina são efetivos para o tratamento de infecções por *Candida*. A combinação de antifúngicos com esteroides tópicos potentes, como o dipropionato de betametasona, não é recomendada em razão do aumento dos efeitos colaterais do esteroide e à diminuição da eficácia do antifúngico como resultado do esteroide concomitante.

Os agentes antifúngicos sistêmicos incluem griseofulvina, terbinafina (alilamina), cetoconazol (imidazol), itraconazol e fluconazol. Esses agentes são usados para micoses cutâneas superficiais extensas ou graves (Capítulo 409) causadas por dermatófitos, *Candida* ou *Malassezia furfur* ou para infecções locais não responsivas a medicamentos tópicos, como as encontradas nas unhas e couro cabeludo. Itraconazol e terbinafina são os únicos antifúngicos orais aprovados nos EUA para o tratamento de onicomicose,[A4] e griseofulvina é o único agente oral aprovado pela FDA para tinha da cabeça. É melhor ingerir griseofulvina com uma refeição gordurosa para aumentar a absorção e é o único antifúngico que não exige monitoramento regular das enzimas hepáticas. Griseofulvina mostra fraca afinidade pela queratina e, portanto, deve ser usada por 18 meses para onicomicose das unhas dos pés e 6 meses para as unhas para atingir taxas de cura ainda relativamente baixas. A terbinafina é o único medicamento fungicida; os outros são fungistáticos. O número de interações com medicamentos é menor com terbinafina do que com antifúngicos triazólicos e cetoconazol porque a terbinafina não inibe ou induz a isoenzima hepática citocromo P (CYP3A4) (Capítulo 26). No entanto, a terbinafina afeta a CYP2D6, outra isoenzima hepática, por isso é relativamente contraindicada em pacientes que estão tomando ciclosporina ou rifampicina. O itraconazol e o fluconazol têm sido usados em esquemas de pulsoterapia para onicomicose. Fluconazol e terbinafina não são dependentes da acidez gástrica para absorção gastrintestinal ideal. Em geral, os efeitos adversos dos agentes antifúngicos sistêmicos são semelhantes e incluem cefaleia e manifestações gastrintestinais (griseofulvina, terbinafina), náuseas e vômitos (itraconazol, fluconazol, cetoconazol), hepatite e síndromes semelhantes ao lúpus (terbinafina).

## Antivirais

As verrugas são tratadas com várias modalidades destrutivas, incluindo soluções de ácido dicloroacético e ácido tricloroacético 50 a 80%, resina de podofilina e podofiloxina. Pacientes imunossuprimidos podem se beneficiar do tratamento com cidofovir intralesional. Cremes antivirais tópicos, como penciclovir e aciclovir, não encurtam significativamente o tempo de evolução da infecção por HSV. Os medicamentos antivirais sistêmicos incluem aciclovir, valaciclovir, fanciclovir e foscarnete, que são usados para tratar herpes simples primário e recorrente (Capítulo 350) e herpes-zóster (Capítulo 351). Esses agentes bloqueiam especificamente a função da DNA polimerase do herpes-vírus. O valaciclovir e o fanciclovir estão disponíveis apenas por via oral nos EUA, mas sua meia-vida intracelular prolongada permite uma dosagem menos frequente do que o aciclovir. Pacientes com herpes-zóster precisam de doses mais altas do que pacientes com herpes simples. Os efeitos adversos incluem náuseas e cefaleia. A vacina contra varicela-zóster diminuiu significativamente a incidência de herpes-zóster em indivíduos com mais de 50 anos, e a recomendação atual é para vacinação após os 50 anos com Shingrix®[b] (Capítulo 15). Se possível, deve ser administrado antes do início de agentes imunossupressores orais.

## Antiparasitários

Agentes antiparasitários tópicos são usados para tratar a pediculose capilar, a pediculose púbica e a escabiose. Além disso, o metronidazol tópico tem propriedades anti-inflamatórias e é usado para tratar a rosácea. Para pediculose e escabiose, roupas e lençóis devem ser lavados e todos os membros da família devem ser tratados. O tratamento efetivo inclui hexacloreto de gamabenzeno a 1%, um pesticida de hidrocarboneto clorado (organoclorado[c] que não deve ser usado em crianças, gestantes ou lactantes. Não é efetivo contra lêndeas e, portanto, tem de ser reaplicado após 1 semana. Permetrina creme a 5% para escabiose ou creme de enxágue a 1% é particularmente eficaz para piolhos e exige apenas uma aplicação; crotamiton a 10% e unguentos tópicos de enxofre a 5% são menos efetivos. O malation é um inseticida organofosforado moderadamente tóxico, mas tem de ser aplicado durante a noite para tratar piolhos.[d] Os piretroides

devem ser utilizados duas vezes, com intervalo de 1 semana, para tratar piolhos e lêndeas.

## AGENTES ANTIPRURIGINOSOS OU ANESTÉSICOS

### Analgésicos tópicos

A capsaicina, um ingrediente ativo da pimenta-caiena e de outras plantas do gênero *Capsicum*, é usada para neuralgia pós-herpética e outras condições dolorosas relacionadas ao nervo. Causa excitação de fibras C aferentes neurais e reduz os níveis de substância P. A capsaicina causa sensação de queimação e é aplicada 4 ou 5 vezes/dia durante 5 a 6 semanas. A mistura eutética de anestésico local (EMLA) é uma mistura de lidocaína e prilocaína usada sob oclusão para induzir anestesia cutânea antes de um procedimento. A lidocaína pode ser usada como anestésico tópico, mas a benzocaína deve ser evitada por ser um sensibilizador.

### Agentes antipruriginosos

A doxepina creme a 5% é usada para prurido localizado. O mentol é um álcool vegetal de terpeno cíclico usado para prurido não relacionado à liberação de histamina. O cloridrato de pramoxina é um anestésico tópico usado para prurido leve a moderado. Os anti-histamínicos orais são importantes no controle do prurido em muitas condições cutâneas (Tabela 408.3), especialmente aquelas mediadas por histamina, como urticária, angioedema e urticária pigmentosa. As propriedades sedativas e anticolinérgicas de muitos anti-histamínicos do receptor $H_1$ provavelmente são responsáveis por parte de sua eficácia. Os anti-histamínicos do receptor $H_1$ constituem os pilares da terapia de rotina e, se um agente de um grupo de anti-histamínicos do receptor $H_1$ não for efetivo, um agente de uma classe diferente deve ser administrado ou combinado. Os anti-histamínicos do receptor $H_1$ de segunda geração são menos sedativos e são usados se os pacientes não tolerarem ou não melhorarem após tomar os agentes de primeira geração. A combinação de dois anti-histamínicos diferentes do receptor $H_1$ pode ser usada quando um único agente não funciona; em particular, o uso de um anti-histamínico sedativo à noite e de um anti-

histamínico de segunda geração durante o dia pode ser útil. A pele contém receptores $H_1$ e $H_2$ e, ocasionalmente, a combinação de antagonistas dos receptores $H_1$ e $H_2$ pode ser benéfica. Habitualmente, os agentes de primeira geração (p. ex., hidroxizina, 10 a 25 mg a cada 6 horas) são iniciados em doses baixas e aumentados conforme tolerado, e recomenda-se uma dosagem contínua regular. O antidepressivo tricíclico doxepina, normalmente iniciado com 10 a 25 mg na hora de dormir, tem atividade antirreceptor $H_1$ e $H_2$, mas interage com substâncias metabolizadas pela via do CYP450. Os efeitos colaterais dos anti-histamínicos de primeira geração comumente usados incluem sedação, xerostomia, borramento visual, constipação intestinal e retenção urinária, e doses mais baixas podem ser necessárias em pacientes idosos. A dose recomendada para anti-histamínicos de segunda geração (p. ex., fexofenadina, 60 mg, 2 vezes/dia) não deve ser excedida.

**Tabela 408.3** Revisão de anti-histamínicos.

| GRUPO DE ANTI-HISTAMÍNICO | NOME GENÉRICO | DOSE MÉDIA ORAL DO ADULTO |
|---|---|---|
| **ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO $H_1$ DE PRIMEIRA GERAÇÃO** | | |
| Alquilamina | Bronfeniramina | 4 mg, a cada 4 a 6 h |
| | Clorfeniramina | 4 mg, a cada 4 a 6 h (curta ação); 8 a 12 mg, a cada 8 a 12 h (longa ação) |
| Aminoalquil éter (etanolamina) | Fumarato de clemastina | 1,34 mg, 2 vezes/dia ou 2,68 mg, 1 a 3 vezes/dia |
| | Difenidramina | |

| | | |
|---|---|---|
| | | 25 a 50 mg, a cada 4 a 6 h |
| Etilenediamina | Pirilamine | 30 mg, 2 vezes/dia |
| Fenotiazina | Prometazina | 10 a 12,5 mg, 4 vezes/dia |
| | Trimeprazina | 2,5 mg, 6/6 h |
| Piperidina | Azatadina | 1 a 2 mg, a cada 8 a 12 h |
| | Cipro-heptadina | 4 mg, 8/8 h |
| | Difenilpiralina | 2 mg, 3 a 4 vezes/dia |
| Piperazina | Hidroxizina | 25 a 100 mg, 3 a 4 vezes/dia |
| **ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO $H_1$ DE SEGUNDA GERAÇÃO** | | |
| Alquilamina | Acrivastina (combinada a pseudoefedrina na medicação para alergia) | 8 mg, 4 vezes/dia |
| Piperidina | Astemizol | 10 mg, 1 vez/dia |
| | Loratadina | 10 mg, 1 vez/dia |
| | Fexofenadina | 60 mg, 2 vezes/dia ou 180 mg 1 vez/dia |
| Piperazina | Cetirizina | 5 a 10 mg/dia |
| **ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO $H_2$** | | |

| | | |
|---|---|---|
| | Cimetidina | 400 mg, 2 vezes/dia |
| | Ranitidina | 150 mg, 2 vezes/dia |
| | Famotidina | 10 mg, 2 vezes/dia |
| | Nizatidina | 300 mg, na hora de dormir |
| **ANTI-HISTAMÍNICOS DOS TIPOS $H_1$ e $H_2$** | | |
| | Doxepina | 10 a 25 mg, na hora de dormir |

## AGENTES QUE MELHORAM AS FUNÇÕES DE SUPERFÍCIE (LUBRIFICAÇÃO, DESCAMAÇÃO)

### Hidratantes

Os hidratantes reduzem a descamação e aumentam o teor de água. Eles geralmente contêm misturas de água e substâncias gordurosas, como vaselina, lanolina, derivados de lanolina e alcoóis graxos. Hidratantes gordurosos tendem a funcionar melhor, mas são menos aceitáveis cosmeticamente.

### Queratolíticos

Os alfa-hidroxiácidos (ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido glicurônico, ácido pirúvico) são queratolíticos extremamente efetivos. Eles são úteis no tratamento de distúrbios de queratinização e fotoenvelhecimento, bem como acne. O propilenoglicol, usado em soluções aquosas de 40 a 60%, consegue diminuir a descamação. O ácido salicílico, que diminui a adesão dos queratinócitos e hidrata as queratinas, é usado em várias concentrações com muitas bases diferentes para remover descamação, para amolecer o estrato córneo ou como terapia destrutiva para remover verrugas e calosidades. Ureia é usada em concentrações variáveis para tratar a descamação.

## IMUNOTERAPIAS

### Terapias hormonais

Terapias sistêmicas para modular a produção de andrógenos podem ser benéficas em pacientes com acne e hidradenite supurativa. Esses tratamentos para acne moderada incluem espironolactona e, em mulheres, anticoncepcionais orais combinados aprovados pela FDA (US Food and Drug Administration), como a combinação de norgestimato e etinilestradiol, acetato de noretindrona e etinilestradiol e drospirenona e etinilestradiol, porque já seriam prescritos para contracepção (Capítulo 225).[4]

### Agentes imunossupressores

Os medicamentos citotóxicos tópicos incluem 5-fluoruracila, mecloretamina (mostarda nitrogenada), carmustina (BCNU), bleomicina e os inibidores da calcineurina tacrolimo e pimecrolimo. A 5-fluoruracila tópica interfere no metabolismo e na ação da pirimidina e bloqueia a síntese de DNA. É usada para tratar queratose actínica, câncer basocelular superficial, doença de Bowen, papulose bowenoide, queilite actínica e verrugas. O uso tópico não causa toxicidade sistêmica, mas os efeitos adversos esperados incluem irritação local, eritema e dor. A mostarda nitrogenada e a BCNU, que apresentam agentes alquilantes que inibem a síntese de DNA, RNA e proteínas, são usadas para tratar o linfoma cutâneo de células T (Capítulo 176); podem causar reações cutâneas e mielossupressão, e a mostarda nitrogenada comumente causa uma reação de hipersensibilidade cutânea.

Bleomicina intralesional, que interrompe a síntese de DNA, tem sido usada para tratar verrugas. Tacrolimo e pimecrolimo tópicos são macrolídios imunossupressores que atuam nos linfócitos T para inibir a transcrição da interleucina-2 (IL-2), são usados para dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, psoríase e várias outras condições cutâneas inflamatórias. Esses agentes causam frequentemente sensação de queimação na pele; embora a absorção sistêmica seja mínima, estudos em andamento estão avaliando se o risco de câncer aumenta com seu uso tópico. Imunossupressores sistêmicos, como metotrexato, azatioprina,

tioguanina, hidroxiureia, micofenolato, ciclofosfamida, clorambucila, rapamicina e ciclosporina, são usados para muitas condições cutâneas inflamatórias ou imunomediadas, sobretudo psoríase disseminada (Capítulo 409), e como agentes poupadores de glicocorticoides (Capítulo 409) para doenças bolhosas autoimunes.

## Terapias imunomoduladoras

O imiquimode, disponível em creme a 5%, é uma imidazoquinolinamina com atividade antitumoral e antiviral. Essa medicação induz a produção local de gamainterferona é usada para tratar verrugas e cânceres de pele superficiais. O diclofenaco tópico a 3% em ácido hialurônico, que bloqueia a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) induzida encontrada em lesões pré-cancerosas, é aprovado pela FDA para tratar queratose actínica. Atualmente, muitos imunomoduladores sistêmicos são usados na dermatologia. Estes incluem interferonas e inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF-α), como etanercepte, adalimumabe e infliximabe. A terapia com anti-IL-12/23, anti-IL-17 e receptor anti-IL-17 é efetiva para psoríase (Capítulo 409). A terapia com inibidor de PDE4[A5] em pacientes com psoríase está associada a um risco cerca de 2,2 vezes maior de infecção grave em comparação com outros tratamentos para psoríase.[5]

Os anticorpos anti-CD20 têm sido efetivos no tratamento de doenças autoimunes causadoras de bolhas cutâneas, e o rituximabe é aprovado pela FDA para o pênfigo vulgar.[A6] Imunoglobulina intravenosa, que é usada para tratar certas doenças autoimunes da pele, incluindo pênfigo vulgar, penfigoide cicatricial e dermatomiosite, provavelmente atua por meio da modulação do receptor Fc e interações anti-idiotípicas. O dupilumabe é um antagonista do receptor da IL-46 usado na dermatite atópica.[A7]

Interferona alfa-2b é usada intralesional e subcutaneamente para tratar verrugas genitais, melanoma de alto risco, sarcoma de Kaposi, hemangiomas, linfoma cutâneo de células T, queloides, doença de Behçet e crioglobulinemia (Capítulo 178), e, talvez, carcinomas basocelular e espinocelular. As doses totais de interferona são geralmente de 3 milhões de UI ou menos por sessão e as doses sistêmicas são geralmente administradas 3 dias por semana. Os efeitos colaterais incluem sinais/sintomas gripais,

leucopenia, anemia e hepatite. Denileucina diftitox é uma proteína de fusão que consiste em um fragmento da toxina da difteria geneticamente fundida a IL-2. Tem como alvo os receptores de IL-2 na superfície das células malignas e é aprovada pela FDA para uso em pacientes com linfoma cutâneo de células T resistente ou recorrente.

A inibição da histona desacetilase aumenta a acetilação dos resíduos de lisina que formam o cerne octomérico de histona da cromatina, diminuindo, assim, a capacidade das histonas de se ligarem ao DNA. Essa ligação diminuída possibilita a expansão da cromatina, favorecendo a transcrição dos genes supressores de tumor. No entanto, os inibidores da histona desacetilase afetam a acetilação globalmente e podem ter efeitos mais amplos em várias funções celulares. Dois inibidores (vorinostate e romidepsina) são aprovados pela FDA para uso em pacientes com linfoma cutâneo de células T.

A fotoquimioterapia extracorpórea (fotoférese), que combina 8-metoxipsoraleno e irradiação ultravioleta A (UVA) de linfócitos, é usada para a síndrome de Sézary, a forma leucêmica do linfoma cutâneo de células T (Capítulo 176). A plasmaférese, combinada com outras terapias imunossupressoras, consegue remover autoanticorpos e imunocomplexos de pacientes nos quais a doença autoimune ou a crioglobulinemia é resistente a outras terapias.

## TRATAMENTO PARA CÂNCER DE PELE (VER Capítulo 193)

### Fototerapia e *laser*

Os tratamentos com luz ultravioleta são administrados com diferentes comprimentos de onda, dependendo da condição e da resposta ao tratamento. Atualmente, os médicos usam UVB de banda larga (290 a 320 nm), UVB de banda estreita 311 nm, PUVA (psoraleno com UVA de 320 a 400 nm) e UVA1 (340 a 400 nm). Ambas as formas de UVB e PUVA são usadas para psoríase e vitiligo, mas outras condições, como dermatite numular e atópica, prurido resultante de uremia e linfoma cutâneo de células T, são tratadas dessa forma. UVA1 em alta dosagem é usada,

principalmente na Europa, para tratar dermatite atópica, esclerodermia localizada e mastocitose. PUVA está associado a risco aumentado de câncer de pele, incluindo melanoma. Atualmente, os riscos relacionados à terapia com UVA a longo prazo são desconhecidos, mas o fotoenvelhecimento está associado à radiação UVA, e há relatos de aumento de melanoma associado ao uso de camas de bronzeamento, nas quais grande parte da exposição é à radiação UVA. A laserterapia é usada para tratar lesões vasculares, como manchas vinho do Porto, tatuagens, psoríase, tumores benignos da pele e fotodanos, bem como para remover pelos. A terapia fotodinâmica envolve a ativação de um fotossensibilizador por luz visível, o que leva à destruição tecidual fotoquímica ou imunomodulada. A terapia fotodinâmica pode ser prescrita para queratose actínica,[7] doença de Bowen e carcinoma basocelular superficial, causando necrose tecidual seletiva e destruição do tumor. Os *lasers* fracionados têm sido usados com sucesso para o tratamento de queratoses actínicas, fotodano e cicatrizes.

## Cirurgia dermatológica

Embora abordagens como dessecação e curetagem possam ser usadas para alguns tumores de pele, outros exigem cirurgia excisional ou cirurgia micrográfica de Mohs para garantir a remoção completa das lesões. Se os tumores forem recorrentes, de um tipo histopatológico que aumente a probabilidade de recorrência, ou de grandes proporções que exijam eliminação completa do tumor antes do reparo, a abordagem de Mohs pode fornecer um mapa rápido para remoção completa, poupando tanto tecido normal quanto possível. Após as margens do tumor serem removidas, retalhos e enxertos podem ser usados imediatamente para o reparo dos defeitos resultantes.

Os pacientes com extenso dano actínico que resultam em grande número de queratoses actínicas ou fotodano podem ser tratados por meio de várias abordagens ablativas que usam *peelings* químicos ou *resurfacing* com o *laser* de dióxido de carbono. Os *peelings* químicos podem ser realizados em diferentes profundidades e intensidades, e os agentes podem incluir ácido glicólico, ácido acético ou mesmo fenol. *Lasers* usados para remover lentigos induzidos pelo sol incluem comutação Q de *lasers* (*Q-switched lasers*) como o de neodímio:ítrio-alumínio-granada, rubi e de

alexandrita. Muitos pacientes procuram o tratamento das rítides (rugas) com preenchimento com colágeno humano e ácido hialurônico ou um relaxante muscular, como a exotoxina botulínica do tipo A.

Os transplantes capilares são uma abordagem cirúrgica para a queda de cabelo. O processo inclui a coleta de fios de cabelo da parte posterior do couro cabeludo e a enxertia dos mesmos nas áreas de alopecia.

## Protetor solar

Os filtros solares transparentes absorvem fótons de luz. Eles são classificados de acordo com o fator de proteção solar (FPS), que é determinado pela razão entre a exposição à luz ultravioleta necessária para causar eritema na pele protegida *versus* a pele não protegida. A maioria dos filtros solares funciona na faixa de UVB ou comprimentos de onda UVA mais curtos. Exemplos de compostos que absorvem UVB incluem aminobenzoatos, cinamatos, salicilatos e benzofenonas. Os compostos que absorvem UVA de comprimento curto de onda incluem benzofenonas e antranilatos. O melhor agente bloqueador de UVA nos EUA é a avobenzona, que pode ser combinada com filtros UVB. Alguns filtros solares são resistentes à água ou à prova d'água, o que é determinado pela substantividade[e] do filtro solar, e esses agentes fornecem proteção contínua após sudorese ou natação. Os filtros solares podem causar irritação e, raramente, reações alérgicas de contato. Os filtros solares físicos, como óxido de zinco e dióxido de titânio, refletem a luz da pele e incluem pós micronizados refletores mais recentes que fornecem proteção de amplo espectro (UVB e UVA). Os filtros solares diminuem os cânceres de pele e os fotodanos sem comprometer a síntese de vitamina D.[8] Embora alguns ingredientes ativos do filtro solar sejam absorvidos pela circulação sistêmica, atualmente não há evidências de que tais componentes representem um perigo para a saúde.[8b] A luz UVB é parcialmente refletida pela roupa, e roupas de proteção solar podem fornecer proteção significativa.

## Cosméticos: camuflagem, clareadores e queda de cabelo

Pacientes com numerosas condições cutâneas se beneficiam dos cosméticos de camuflagem, que também podem causar hipersensibilidade de contato. Produtos como bases corretoras (Dermablend®) podem ser misturados para combinar com as cores da pele, são mais espessos, podem cobrir lesões desfigurantes e podem ser fixados com pó. Hidroquinonas, ácido retinoico tópico e ácido azelaico (inibe a tirosinase) são usados para tratar condições hiperpigmentadas, como melasma e lentigos; esses agentes podem ser irritantes e causar despigmentação. Minoxidil tópico, em solução a 2% (disponível como medicação de venda livre) e a 5%, é usado para alopecia androgênica e alopecia areata. A finasterida, um inibidor da 5α-redutase, é efetivo em homens que apresentam alopecia androgênica.

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:699-704.

A2. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1103-1110.

A3. Lipner SR, Scher RK, Part II. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:853-867.

A4. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD010031.

A5. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1646-1654.

A6. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective,

multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-2040.

A7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-2303.

[a]N.R.T.: A proteína cereblon é responsável por produzir as enzimas responsáveis pelo desenvolvimento dos membros nos fetos.

[b]N.R.T.: É uma vacina recombinante de vírus inativado, que inclui um antígeno, glicoproteína E e um adjuvante, administrada em duas doses com intervalo de 8 semanas entre elas.

[c]N.R.T.: Os organoclorados podem ser encontrados nos agrotóxicos utilizados nos alimentos como pesticidas, nas tintas, no plástico, no verniz, entre outros. Eles se dividem pelos grupos toxafeno, hexaclorocicloexano, dodecacloro, clordecona, DDT e ciclodienos. Os organoclorados são lipossolúveis e a persistência no corpo humano é grande; são potencialmente nefrotóxicos, cardiotóxicos, mielotóxicos e hepatotóxicos, além de terem o potencial de lesionar o córtex suprarrenal, o DNA e o sistema genital, provocando óbito fetal, aborto espontâneo e diminuição do peso e do tamanho dos recém-nascidos.

[d]N.R.T.: No Brasil, o malation, um organofosforado, só é usado como agrotóxico e no "fumacê" para controle de mosquitos e para evitar a transmissão de doenças como dengue, Zika ou chikungunya. O efeito dura até 30 min quando liberado no ar, atingindo principalmente mosquitos adultos que estejam voando. Os criadouros não são afetados. A distribuição é feita apelas pelo Ministério da Saúde. Geralmente, a dose usada em uma aplicação é segura para a saúde humana; no entanto, se a aplicação for muito frequente, o agrotóxico se acumula no corpo, com comprometimento do sistema nervoso.

[e]N.R.T.: Um material tem substantividade quando adere ao estrato córneo da pele. Substantividade elevada é crucial, em particular, para produtos fotoprotetores que, por exemplo, apresentam ativos extremamente tóxicos que não podem permear a pele e atingir a corrente sanguínea. Para ser usado com segurança, todo cosmético (inclusive filtros solares) precisa agir somente na pele e não apresentar o risco de permeá-la. A substantividade de uma formulação pode estar ligada ao ativo, mas, em geral, também se relaciona com o veículo utilizado. A adição de substâncias poliméricas formadoras de filme ou aderentes ao veículo pode levar ao aumento da retenção dos ativos na pele, causando até mesmo efeito de resistência à água. Materiais poliméricos têm a propriedade de interagir com as proteínas e com lipídios presentes na pele. Algumas características do polímero utilizado influenciam nessa interação, como:

– **Hidrofobicidade do polímero:** grupamentos hidrofóbicos, como ácidos graxos, presentes na estrutura do polímero, aumentam as interações hidrofóbicas deste com as áreas hidrofóbicas da proteína queratina que compõem a pele

– **Massa molar do polímero:** quanto maior a massa molar, maior será a substantividade em relação à pele, com formação de filme. Quanto menor for a massa molar do polímero, maior será a possibilidade de que este permeie a pele através do estrato córneo

– **Natureza dos agentes tensoativos na fórmula ao redor do polímero:** o polímero pode interagir com os tensoativos por meio das cargas elétricas destes ou de interações hidrofóbicas. Pode ocorrer também uma competição entre tensoativos e polímero pelas regiões de ancoragem presentes na pele. Em ambos os casos, a deposição e a adsorção do polímero na superfície da pele são comprometidas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Song H, Adamson A, Mostaghimi A. Medicare Part D payments for topical steroids: rising costs and potential savings. *JAMA Dermatol*. 2017;153:755-759.
2. Hoffman LK, Bhatia N, Zeichner J, et al. Topical vehicle formulations in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol*. 2018;17:s6-s10.
3. Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:469-490.
4. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. *Clin Dermatol*. 2017;35:168-172.
5. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, et al. Risk of serious infection, opportunistic infection, and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1726-1735.
6. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:145-151.
7. Calzavara-Pinton P, Haedersdal M, Barber K, et al. Structured expert consensus on actinic keratosis: treatment algorithm focusing on daylight PDT. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(suppl 1):s3-s16.
8. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181:916-931.

8b. Matta MK, Zusterzeel R, Pilli NR, et al. Effect of sunscreen application under maximal use conditions on plasma

concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2081-2091.

**Uma úlcera limpa que precisa de tecido de granulação e de reepitelização deve ser tratada por:**

- A. Cicatrização de feridas úmidas com pomada tópica e curativo.
- B. Curativo úmido a seco com gaze seca e sem pomada.
- C. Ser deixado aberto para cicatrizar por segunda intenção.
- D. Antibióticos por via oral.
- E. Esteroides VO.

Concluir questão

**A combinação de clotrimazol e terapia tópica de dipropionato de betametasona:**

- A. É mais efetiva para infecções fúngicas do que o clotrimazol sozinho.
- B. É segura para uso na região inguinal e na face.
- C. Está aprovada pela FDA para uso em crianças menores de 12 anos.

D. Deve ser aplicada com moderação por causa dos riscos de adelgaçamento da pele e estrias.

E. É efetiva contra bactérias.

Concluir questão

**O uso de um antibiótico tópico como agente isolado para acne por mais de 3 meses não é recomendado porque:**

A. Aumenta o risco de toxicidade medicamentosa.

B. Causa maior incidência de resistência bacteriana após esse período.

C. Promove adelgaçamento da pele.

D. Não deve ser combinado com outras terapias.

E. Causa fotossensibilidade.

Concluir questão

**Pessoas que iniciam um bloqueador de TNF ou outra terapia biológica devem ser testadas para descartar a possibilidade de:**

A. Doença cardíaca.

- B. Doença maligna subjacente.
- C. Doença pulmonar.
- D. Aterosclerose.
- E. Tuberculose.

Concluir questão

# 409

# ECZEMAS, FOTODERMATOSES, DOENÇAS PAPULODESCAMATIVAS (INCLUINDO MICOSES) E ERITEMAS FIGURADOS

HENRY W. LIM

## ECZEMA

Os eczemas mais comumente encontrados (Tabela 409.1) compartilham características histopatológicas semelhantes; apresentam edema na epiderme (espongiose) e infiltração da derme superficial composta por linfócitos e macrófagos.

### Dermatite numular

A dermatite numular acomete com mais frequência pacientes entre 50 e 60 anos. Ambos os sexos são afetados e é mais frequente no inverno. A condição tende a ser mais frequente e grave em asiáticos. A patogênese não é clara, embora a xerose desempenhe um papel significativo.

Os pacientes apresentam máculas eritematosas pruriginosas, em formato de moeda, com algumas escamas e, ocasionalmente, vesículas de 1 a 2 mm de diâmetro (Figuras 409.1 e 409.2). As lesões podem ser escoriadas e liquenificadas (ou seja, pele espessada com acentuação das marcas cutâneas). Membros inferiores e braços são comumente afetados, e o tronco é envolvido com menos frequência; o envolvimento facial é incomum. Todos os pacientes devem aprender sobre o uso de emolientes e sabonetes hidratantes e como evitar banhos longos e quentes. O uso tópico de pomadas de corticosteroides (p. ex., pomada de triancinolona, 0,1% 2

vezes/dia durante 1 a 2 semanas) é útil para lesões ativas, e anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs e hidroxizina 25 a 50 mg na hora de dormir) são úteis para o prurido. Em casos graves, são opções benéficas a fototerapia com ultravioleta B (UVB) de banda estreita, um esquema breve de corticosteroides orais (prednisona, 0,5 a 1 mg/kg/dia, com uma dose máxima de 60 mg/dia, por 1 a 2 semanas, depois diminuindo gradualmente em 10 a 14 dias) ou a hospitalização por 1 dia para terapia tópica intensiva e aplicação de UVB de banda estreita.

| **Tabela 409.1** | Eczemas. |
|---|---|
| Dermatite numular | |
| Desidrose | |
| Dermatite atópica | |
| Dermatite seborreica | |
| Dermatite de contato alérgica | |
| Dermatite de contato irritativa | |

**FIGURA 409.1** **Dermatite numular. Placas eritematosas em forma de moeda.**

**FIGURA 409.2** **Dermatite numular. Placas eritematosas em forma de moeda.**

## Desidrose

A desidrose se manifesta como vesículas pruriginosas, profundas e com 1 a 2 mm de diâmetro, mais comumente ao longo das laterais dos dedos das mãos (Figuras 409.3 e 409.4). Outras características incluem xerose, descamação e fissuras. Em casos graves, as palmas das mãos e solas dos pés também podem estar envolvidas. Desidrose é observada em indivíduos que lavam as mãos com frequência, como trabalhadores da indústria alimentícia e mulheres com lactentes pequenos. O tratamento segue uma ordem sequencial: (1) substituição da lavagem das mãos com água e sabão por higienizadores para as mãos, (2) uso liberal de emolientes, (3) corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de fluocinonida, 0,05% 2 vezes/dia durante 2 semanas), e (4) anti-histamínicos orais (mesmo esquema da dermatite numular).

## Dermatite atópica

A dermatite atópica é mais comumente observada em crianças pequenas, mas pode persistir até a idade adulta ou mesmo começar na vida adulta.[1,2] A prevalência foi estimada entre 15 e 23%. Os pacientes geralmente apresentam xerose, máculas eritematosas descamativas, pequenas vesículas, escoriações, crostas e, não raramente, impetiginização (Figura 409.5). Em pacientes de pele escura, uma variante papular é comumente encontrada (Figura 409.6). Ocorrem hiperpigmentação e liquenificação decorrentes do prurido e da fricção crônica. Os locais comumente afetados incluem a área periorbital e as áreas flexoras, como pescoço, fossa antecubital e fossa poplítea. Em casos graves, toda a superfície da pele está envolvida. O diagnóstico é realizado pela morfologia típica, pela distribuição das lesões e pelas histórias familiar e pessoal de atopia. As etapas terapêuticas consistem em (1) emolientes; (2) corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triancinolona, 0,1% 2 vezes/dia durante 2 a 4 semanas) ou inibidores de calcineurina tópicos (pomada de tacrolimo, 0,1% por 3 a 4 semanas, ou creme de pimecrolimo, 1% por 3 a 4 semanas); (3) anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs, e hidroxizina, 25 a 50 mg ao deitar, conforme necessário); e (4) fototerapia com UVB de banda estreita.[3] As opções mais recentes para doença pouco responsiva incluem crisaborol (um inibidor da fosfodiesterase 4) pomada a 2% aplicada 2 vezes/dia,[A1] e dupilumabe (um antagonista do receptor de interleucina-4 [IL-4] α) em 300

mg SC a cada 2 semanas.[A2,A3] Outros tratamentos sistêmicos tradicionais incluem prednisona oral (0,5 a 1 mg/kg/dia), ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) e micofenolato de mofetila (1 a 2 g/dia). Nemolizumabe (um anticorpo contra receptor A da IL-31) é um agente experimental eficaz.[A4]

**FIGURA 409.3 Desidrose.** Vesículas profundas e descamação nos dedos das mãos.

**FIGURA 409.4 Desidrose.** Vesículas profundas e descamação nos dedos das mãos.

## Dermatite seborreica

A dermatite seborreica é uma condição comum que se apresenta como máculas eritematosas com descamação fina de aspecto oleoso na área zigomática, na parte média da testa, na parte média do tórax e no couro cabeludo (Figura 409.7). Em indivíduos de pele escura, as lesões podem ser hipopigmentadas (Figura 409.8). A patogênese não é conhecida, embora se acredite que *Pityrosporum ovale* participe do processo. As lesões são comuns em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 366). O diagnóstico é feito clinicamente. Corticosteroides tópicos (p. ex., creme de hidrocortisona 2,5%, 2 vezes/dia durante 1 a 2 semanas para lesões faciais, solução de acetonida de fluocinolona 0,01% para o couro cabeludo, 2 vezes/dia durante 3 a 4 semanas) conseguem reduzir rapidamente a inflamação; então, o creme tópico de cetoconazol a 2%, 2 vezes/dia, conforme necessário (ou xampu a 2% diariamente ou em dias alternados para o couro cabeludo), é seguro para o tratamento a longo prazo.[4]

**FIGURA 409.5** **Dermatite atópica.** Observe o eritema, a escoriação e a liquenificação.

**FIGURA 409.6 Dermatite atópica em paciente de pele escura.** Observe a variante papular típica comumente observada em indivíduos de pele escura.

## Dermatite de contato alérgica e dermatite de contato irritativa

A dermatite de contato alérgica é uma resposta de hipersensibilidade tardia a alergênios externos, enquanto a dermatite de contato irritativa é uma resposta tóxica inespecífica a irritantes de contato. Em ambas as condições, as lesões ocorrem na área exposta. Em casos graves, entretanto, áreas não expostas podem estar envolvidas, embora com menor intensidade. A dermatite de contato alérgica se manifesta com pápulas e vesículas eritematosas pruriginosas. As lesões apresentam descamação fina. Hiperpigmentação pós-inflamatória pode ser observada. Histopatologicamente, são observados edema epidérmico e infiltrados histiocíticos dérmicos. A morfologia da dermatite de contato irritativa é semelhante à da dermatite de contato alérgica. No entanto, a dermatite de contato irritativa geralmente está associada à sensação de queimação, e não ao prurido. Hiperpigmentação pós-inflamatória frequentemente é observada. As alterações histopatológicas consistem em queratinócitos necróticos, necrose epidérmica e infiltrados neutrofílicos. O manejo inclui a

identificação e a remoção do agente agressor, bem como tratamentos sintomáticos, como corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais.

## FOTODERMATOSES

Fotodermatoses são erupções cutâneas secundárias à exposição à luz solar (Tabela 409.2). Por convenção, a radiação eletromagnética na região UV é dividida em UVC (200 a 290 nm), UVB (290 a 320 nm), UVA-2 (320 a 340 nm) e UVA-1 (340 a 400 nm). A luz visível se estende de 400 a 760 nm. Como a UVC emitida pelo sol é absorvida pelo ozônio na estratosfera, a UVC não atinge a superfície da Terra. UVB, UVA e, menos frequentemente, luz visível são os espectros relevantes nas fotodermatoses.

**FIGURA 409.7 Dermatite seborreica apresentando-se como máculas eritematosas e placas com escamas finas na área malar de um paciente HIV-positivo.**

**FIGURA 409.8** **Dermatite seborreica.** Hipopigmentação com escamas finas na testa e no couro cabeludo.

## Erupção polimórfica à luz solar

A erupção polimórfica à luz solar é a fotodermatose imunomediada mais comum, ocorrendo em 10 a 20% da população geral. Geralmente é observada em adultos jovens, tem leve predominância no sexo feminino e já foi descrita em todo o mundo. Os indivíduos afetados são menos suscetíveis à fotoimunossupressão cutânea e, portanto, apresentam resposta exacerbada aos neoantígenos induzidos pela luz UV na pele. As lesões geralmente ocorrem no início da primavera, algumas horas após a exposição à luz solar. As lesões são discretamente pruriginosas e se manifestam como pápulas em cabeça de alfinete com 1 a 2 mm de diâmetro (comuns em pacientes de pele escura), pápulas, papulovesículas ou, menos comumente, vesículas (Figura 409.9). Elas persistem por vários dias e regridem espontaneamente. A condição tende a melhorar à medida que aumenta a radiação solar, um fenômeno conhecido como tolerância.

A evolução é crônica; apenas 11% dos pacientes apresentam resolução completa da doença em 16 anos e 24% em 32 anos. O diagnóstico baseia-se na anamnese e na morfologia típicas da lesão. Quando as lesões ocorrem principalmente na face, o diagnóstico de lúpus tem de ser excluído. O

manejo consiste em evitar o sol e usar filtros solares de amplo espectro com fator de proteção solar (FPS) de pelo menos 30, corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais. Em casos graves, o tratamento de dessensibilização com UVB de banda estreita tem sido bem-sucedido. A dessensibilização geralmente é realizada no início da primavera, expondo os pacientes a doses crescentes de UVB de banda estreita 3 vezes/semana durante 15 tratamentos.

## Dermatite actínica crônica

A dermatite actínica crônica é uma fotodermatose crônica que ocorre mais comumente em homens na faixa dos 60 e 70 anos.[5] Ela ocorre em pacientes de todos os grupos étnicos, mas nos EUA é mais comumente observada em indivíduos de pele escura. É observada em 5 a 17% dos pacientes encaminhados para avaliação de fotossensibilidade. Postulou-se que essa condição represente uma resposta de hipersensibilidade tardia a um antígeno não identificado.

Os pacientes apresentam placas liquenificadas nas áreas expostas ao sol (Figuras 409.10 e 409.11). Tipicamente, as áreas protegidas do sol, como a área pós-auricular, a área abaixo do queixo, a área acima dos olhos e o tronco, são poupadas. Histopatologicamente, um infiltrado linfo-histiocítico dérmico é observado e células mononucleares atípicas podem ser observadas. Na fototestagem, os pacientes apresentam sensibilidade aumentada aos raios UVA, UVB e/ou luz visível. Em um estudo de 178 casos, 10% regrediram em 5 anos e 50% em 15 anos. Foi relatada uma associação com a infecção pelo HIV (Capítulo 366).

| Tabela 409.2 | Fotodermatoses selecionadas. |
|---|---|
| Erupção polimórfica à luz | |
| Dermatite actínica crônica | |
| Fototoxicidade e fotoalergia | |
| Porfirias | |

**FIGURA 409.9 Erupção polimórfica à luz.** Pápulas eritematosas algumas horas após a exposição à luz solar.

O diagnóstico baseia-se na anamnese, na morfologia e na distribuição das lesões do paciente. É confirmado por fototestagem.

O tratamento é um desafio. A fotoproteção rigorosa é imprescindível: permanecer na sombra, usar protetores solares de amplo espectro com FPS 50 ou mais e usar roupas fotoprotetoras, óculos escuros e chapéu de aba larga. Outras modalidades de tratamento, em ordem sequencial aproximada, são corticosteroides tópicos (pomada de fluocinonida 0,05%, 2 vezes/dia), pomada de tacrolimo (0,1%, 2 vezes/dia), micofenolato de mofetila oral (1 a 2 g/dia), ciclosporina oral (3 a 5 mg/kg/dia) e azatioprina (até 2 a 2,5 mg/kg/dia). O tratamento com corticosteroides orais (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia) pode ser necessário para crises agudas. Em casos recalcitrantes,

doses baixas de PUVA ou UVB de banda estreita em conjunto com corticosteroides orais podem ser úteis.

## Fototoxicidade e fotoalergia

Os termos *fototoxicidade* e *fotoalergia* referem-se ao desenvolvimento de lesões cutâneas após exposição combinada a um fotossensibilizador oral ou tópico e à radiação eletromagnética. A fototoxicidade é uma reação tóxica cutânea inespecífica, enquanto a fotoalergia é uma resposta de hipersensibilidade tardia. Para todos os fotossensibilizadores, o espectro de ação para ambos se encontra na faixa UVA (Tabela 409.3).

## Porfirias

A forma mais comum de porfiria cutânea é a tardia, na qual os pacientes apresentam fragilidade cutânea e formação de bolhas nas áreas expostas ao sol, mais comumente no dorso das mãos e nos antebraços (Figura 409.12; Capítulo 199).[6] Os pacientes apresentam hipertricose periorbital e, menos frequentemente, hiperpigmentação e hipopigmentação periorbital mosqueada. Alterações esclerodermoides da pele podem ocorrer tanto em áreas expostas ao sol quanto em áreas protegidas. A enzima defeituosa é a uroporfirinogênio descarboxilase. A porfiria cutânea tardia está associada a ingestão excessiva de álcool etílico, exposição a estrogênios, infecção pelo vírus da hepatite C (Capítulo 140), infecção pelo HIV (Capítulo 366) e hemocromatose (Capítulo 201). Os pacientes invariavelmente apresentam nível elevado de ferritina e frequentemente apresentam níveis elevados de enzimas hepáticas.

**FIGURA 409.10** **Dermatite actínica crônica.** Hiperpigmentação e liquenificação; observe a preservação das áreas do pescoço e infra-auricular protegidas do sol.

**FIGURA 409.11** **Hiperpigmentação e liquenificação em paciente com dermatite actínica crônica.** Observe a preservação da área pós-auricular protegida do sol.

O diagnóstico é sugerido pelo aspecto clínico típico e é confirmado pelo perfil de porfirina característico de níveis elevados de 8-, 7-, 6-, 5- e 4-carboxil porfirinas no soro e urina, e isocoproporfirina nas fezes (Capítulo 199). O manejo consiste em evitar fatores precipitantes (álcool etílico, polivitamínicos contendo ferro, anticoncepcionais orais contendo estrogênio) e flebotomia semanal. Em pacientes anêmicos (p. ex., aqueles com infecção pelo HIV), a hidroxicloroquina em baixas doses (200 mg/semana) é benéfica (Capítulo 140). Em pacientes com hepatite C crônica concomitante (Capítulo 140), que é um fator de suscetibilidade para sintomas clínicos, o tratamento antiviral efetivo da hepatite C consegue reduzir a taxa de recidiva das manifestações cutâneas.[7]

## DOENÇAS PAPULODESCAMATIVAS (INCLUINDO MICOSES)

As doenças papulodescamativas comuns estão listadas na Tabela 409.4.

### Psoríase

#### EPIDEMIOLOGIA

A psoríase ocorre em 2 a 3% da população geral, com variação considerável em diferentes partes do mundo. Afeta igualmente homens e mulheres e aproximadamente um terço dos pacientes apresenta história familiar positiva. A psoríase tem um pico bimodal de início aos 22,5 anos e novamente aos 55 anos.

**Tabela 409.3** Fototoxicidade e fotoalergia.

| CARACTERÍSTICAS | FOTOTOXICIDADE | FOTOALERGIA |
|---|---|---|
| Lesões após a primeira exposição | Sim | Não |
| Início | Minutos após a exposição ao sol | Tardia (24 a 48 h após a |

| | | |
|---|---|---|
| | | exposição ao sol) |
| Agentes agressores comuns | Medicamentos sistêmicos | |
| Morfologia | Vesículas, bolha, hiperpigmentação | Eczematosa (eritema, descamação) |
| Tratamento | Sintomático (corticosteroides tópicos, anti-histamínicos) | Remoção do agente agressor |

**FIGURA 409.12 Erosão, crostas e vesículas no dorso da mão de um paciente com porfiria cutânea tardia.**

## BIOPATOLOGIA

A psoríase envolve os sistemas imunológico inato e adaptativo, com proliferação anormal de queratinócitos. Os fatores que participam na

patogênese incluem a ativação de células apresentadoras de antígenos e o desenvolvimento de linfócitos $T_H1$ e $T_H17$. Os mediadores incluem IL-12, IL-17, IL-23, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e gamainterferona.

A psoríase tem uma herança poligênica complexa. A psoríase cutânea está fortemente associada ao antígeno leucocitário humano-Cw6 (HLA-Cw6), enquanto a artrite psoriática pode estar associada a HLA-Cw6, HLA-B38/39 ou HLA-B27. Até o momento, estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram mais de 85 *loci* de complexos de histocompatibilidade não principais que podem aumentar o risco de psoríase.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São reconhecidas várias formas distintas de psoríase. A *psoríase vulgar*, o tipo mais comum, aparece como pápulas e placas eritematosas descamativas prateadas persistentes, mais comumente nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo (Figura 409.13). A *psoríase gutata* geralmente ocorre após uma infecção viral ou bacteriana (mais comumente estreptocócica); aparece como pápulas pequenas, eritematosas e descamativas espalhadas por uma grande área do corpo em distribuição de gotas de chuva. *Psoríase invertida* refere-se à psoríase que ocorre em áreas de dobras cutâneas, como virilha, axila e pregas inframamárias. Tem a aparência de mancha eritematosa, um tanto brilhante; em razão do atrito constante nas áreas envolvidas, a descamação está ausente. A *psoríase ungueal* inclui depressões ungueais, máculas amareladas sob a lâmina ungueal (sinal de "gota de óleo") e espessamento da unha (onicodistrofia) (Figura 409.14). A *psoríase eritrodérmica* se apresenta como uma eritrodermia disseminada com finas escamas prateadas. A *psoríase palmoplantar* se manifesta como máculas escamosas queratóticas e placas nas palmas das mãos e solas dos pés, muito frequentemente com fissuras associadas. A *psoríase pustulosa de von Zumbusch* é uma variante rara da psoríase que ocorre com pústulas generalizadas de 2 a 3 mm de diâmetro (Figura 409.15) e associada ao início da febre.

Dos pacientes com psoríase, 5 a 30% também podem apresentar artrite psoriática, que pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas (Capítulo

249). A psoríase também está associada a doença renal crônica, doença inflamatória intestinal, doença hepática, algumas doenças malignas, infecções e transtornos do humor.[8] A associação da psoríase com a infecção pelo HIV (Capítulo 366) foi bem documentada.

| **Tabela 409.4** | Doenças papulodescamativas. |
|---|---|
| Psoríase | |
| Pitiríase rubra pilar | |
| Pitiríase rósea | |
| Líquen plano | |
| Líquen nítido | |
| Sífilis secundária | |
| Pitiríase liquenoide | |
| Parapsoríase | |
| Micose fungoide | |
| Acroqueratose paraneoplásica de Bazex | |
| Eritema acral necrolítico | |
| Dermatofitose | |
| Tinha versicolor | |

**FIGURA 409.13** **Psoríase.** Placas eritematosas com escamas prateadas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente pode ser feito com base apenas na anamnese e no exame físico. No entanto, em pacientes com psoríase eritrodérmica, a biopsia de pele é necessária para excluir outras causas de eritrodermia generalizada, como erupção medicamentosa, linfoma cutâneo de células T (Capítulo 176) e pitiríase rubra pilar.

## TRATAMENTO

As modalidades começam com terapia tópica e, a seguir, terapia baseada em UV, sucedida por terapia sistêmica tradicional, um inibidor da fosfodiesterase oral ou agentes biológicos (Tabela 409.5).[9] Para muitos pacientes, no entanto, os biológicos são rotineiramente mais efetivos do que o placebo ou a terapia sistêmica tradicional e os produtos biológicos mais recentemente aprovados – ixecizumabe, tildraquizumabe, guselcumabe, risanquizumabe e brodalumabe – parecem ser mais efetivos do que ustequinumabe, etanercepte e adalimumabe.[A5-A8b]

Os corticosteroides orais não devem ser usados porque a psoríase pode piorar quando são descontinuados. Todos esses medicamentos aumentam o risco de infecções graves em cerca de três vezes.[10] Para o tratamento da artrite psoriática, consultar o Capítulo 249.

**FIGURA 409.14** **Psoríase.** Espessamento e desagregação da lâmina ungueal (onicodistrofia). Observe as manchas eritematosas com escamas prateadas na área periungueal.

**FIGURA 409.15** **Psoríase pustulosa.** Placa eritematosa com pústulas em paciente com doença ativa.

| **Tabela 409.5** | Abordagem terapêutica sequencial na psoríase. |
|---|---|
| Agente tópicos | Corticosteroides (p. ex., pomada de triancinolona 0,1%)<br>Análogos de vitamina D (p. ex., creme de calcipotrieno 0,005%)<br>Retinoides (p. ex., creme de tazaroteno 0,1%) |
| Fototerapia | Ultravioleta B de banda estreita (3 vezes/semana) |
| Terapia sistêmica tradicional | Metotrexato (10 a 20 mg/sem)<br>Ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia)<br>Acitretina (25 a 50 mg/dia) |
| Inibidor de | Apremilaste (30 mg, 2 vezes/dia) |

| | |
|---|---|
| fosfodiesterase-4 oral | |
| Biológicos | Inibidores de TNF-α<br>• Etanercepte (50 mg/semana SC)<br>• Adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas SC)<br>• Infliximabe (5 a 10 mg/kg a cada 8 semanas IV)<br>Anti-IL-12/23<br>• Ustequinumabe (45 a 90 mg a cada 12 semanas SC)<br>Anti-IL-17<br>• Secuquinumabe (300 mg/semana por 5 semanas, seguido por 300 mg a cada 4 semanas SC)<br>• Ixequizumabe (160 mg na semana 0, seguido por 80 mg a cada 2 semanas por 12 semanas, depois 80 mg a cada 4 semanas SC)<br>Anticorpo antirreceptor de IL-17<br>• Brodalumabe (210 mg nas semanas 0, 1, 2, depois a cada 2 semanas SC)<br>Anti-IL-23<br>• Guselcumabe (100 mg nas semanas 0, 4, depois a cada 8 semanas SC)<br>• Tildraquizumabe (100 mg nas semanas 0, 4 e, em seguida, a cada 12 semanas SC)<br>• Risanquizumabe (150 mg nas semanas 0, 4, depois a cada 12 semanas SC) |

| | |
|---|---|
| Possíveis tratamentos futuros* | Inibidor de Janus quinase oral<br>• Tofacitinibe |

IL = interleucina; IV = via intravenosa; SC = via subcutânea; TNF = fator de necrose tumoral. *As doses podem mudar se e quando aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration.

## Pitiríase rubra pilar

### EPIDEMIOLOGIA

A pitiríase rubra pilar ocorre igualmente em homens e mulheres; a incidência varia de 1 em 5.000 novos pacientes dermatológicos na Grã-Bretanha a 1 em 50.000 na Índia. Esta doença ocorre mais frequentemente na forma adquirida, embora uma forma familiar (autossômica dominante com expressão variável) tenha sido relatada ocasionalmente. O metabolismo anormal da vitamina A e a autoimunidade foram postulados como possíveis precipitantes.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A forma mais comum de pitiríase rubra pilar é o tipo I, que se caracteriza por placas generalizadas de cor salmão com descamação fina, ilhas de preservação, descamação no couro cabeludo, queratodermia cerosa nas palmas das mãos e solas dos pés e hiperqueratose folicular (Figuras 409.16 e 409.17). Em pacientes adultos, a condição geralmente começa na face e se move para os membros inferiores; na forma juvenil, geralmente começa na metade inferior do corpo. Podem ocorrer ectrópio e prurido.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica e nos achados histopatológicos característicos de paraqueratose vertical e horizontal alternada no estrato córneo.

**FIGURA 409.16** **Pitiríase rubra pilar.** Observe as placas alaranjadas eritematosas com ilhas de preservação.

**FIGURA 409.17** **Pitiríase rubra pilar.** Hiperqueratose palmar com descamação cerosa.

**TRATAMENTO**

O tratamento mais efetivo é com retinoides orais (acitretina, 25 a 50 mg/dia durante 2 a 4 meses). Alguns pacientes se beneficiam do uso de metotrexato (7,5 a 15 mg/semana) ou ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia). Os antagonistas do TNF e o apremilaste, usados nas mesmas doses prescritas para psoríase, são úteis para pacientes com doença do tipo I recalcitrante. Agentes queratolíticos tópicos, como loção de lactato de amônio a 12%, 2 vezes/dia, são úteis como terapia adjuvante.

## Pitiríase rósea

## EPIDEMIOLOGIA E BIOPATOLOGIA

A incidência de pitiríase rósea tem sido relatada como de 3 a 30 a cada 1.000 pacientes. Ocorre em todos os grupos étnicos, mais comumente nas terceira e quarta décadas de vida, com leve predomínio no sexo feminino. Foi relatada uma possível associação com herpes-vírus humanos dos tipos 6 e 7.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em 50 a 90% dos pacientes, a pitiríase rósea inicia-se como uma lesão primária (placa precursora ou "medalhão" ou "placa mãe"), que é uma mancha oval eritematosa descamativa com alguns centímetros de diâmetro (Figura 409.18). Essa lesão geralmente é sucedida dentro de alguns dias por manchas descamativas eritematosas menores, minimamente pruriginosas, no tronco, menos comumente nas extremidades proximais. Em geral, as palmas e as solas dos pés são poupadas. A distribuição da erupção, principalmente no dorso, tende a seguir as linhas de clivagem da pele, resultando em uma distribuição em "árvore de natal". A erupção é autolimitada e regride em 6 a 8 semanas. Em casos raros, as lesões persistem.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente é clínico. O diagnóstico diferencial mais importante é a sífilis secundária, que, ao contrário da pitiríase rósea, geralmente envolve as palmas das mãos e solas dos pés. Testagem sorológica para descartar sífilis (Capítulo 303) é aconselhável.

### TRATAMENTO

O tratamento é primariamente sintomático, incluindo corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais. Foi relatado que o aciclovir (400 mg, 3 vezes/dia, por 7 dias) é efetivo.[11]

## Líquen plano

### EPIDEMIOLOGIA

O líquen plano ocorre mais comumente em pacientes entre 30 e 60 anos. As mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens. A prevalência é de aproximadamente 1%.

### BIOPATOLOGIA

Histopatologicamente, o líquen plano caracteriza-se por um denso infiltrado de linfócitos T na junção dermoepidérmica, sugerindo o papel patogênico da imunidade mediada por células. Como o líquen plano ou erupções semelhantes ao líquen plano podem ocorrer após a exposição a fármacos ou produtos químicos (p. ex., reveladores de filme colorido), o papel dos medicamentos e produtos químicos na indução de uma resposta mediada por linfócitos T contra a epiderme foi postulado. O líquen plano pode estar associado à infecção pelo vírus da hepatite C (Capítulo 140).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam pápulas eritematosas a violáceas pruriginosas de topo achatado, geralmente com linhas brancas reticuladas (estrias de Wickham) nos punhos, nos antebraços e na genitália (Figura 409.19). O *líquen plano oral* ocorre como linhas reticuladas brancas, mais comumente ao longo da linha de mordida na mucosa bucal. Lesões semelhantes podem ser vistas na língua (Figura 409.20) e na mucosa genital. Pode ocorrer erosão dolorosa. O *líquen plano hipertrófico* geralmente ocorre nos membros inferiores como placas violáceas liquenificadas e pruriginosas.

**FIGURA 409.18** **Pitiríase rósea.** Grande mácula oval eritematosa (lesão precursora) acompanhada por máculas eritematosas menores.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado clinicamente e confirmado pelos achados histopatológicos característicos.

### TRATAMENTO

As opções terapêuticas dependem da localização das lesões (Tabela 409.6). Sem tratamento, as lesões cutâneas geralmente regridem em aproximadamente 1 ano, enquanto as lesões orais e hipertróficas tendem a ser muito mais crônicas, persistindo em média 4,5 anos e 8,5 anos, respectivamente.

## Líquen nítido

O líquen nítido é uma condição bastante incomum que geralmente acomete crianças ou adultos jovens de pele escura. Estima-se uma incidência de 3,4 casos por cada 10.000 pessoas. A etiologia não é clara.

As lesões são assintomáticas, com 1 a 2 mm, pápulas discretas da cor da pele, brilhantes, às vezes com descamação discreta superficial, que ocorrem mais comumente na genitália ou nos antebraços e ocasionalmente no tronco (Figura 409.21). Histopatologicamente, um infiltrado linfocítico focal denso é visto na derme superficial e na junção dermoepidérmica.

O diagnóstico pode ser confirmado pela aparência clínica típica e pelas alterações histopatológicas características. A condição tende a regredir espontaneamente em alguns anos. A terapia com corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triancinolona 0,1%, 2 vezes/dia durante 2 semanas) e anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs e hidroxizina, 25 a 50 mg na hora de dormir, conforme necessário) deve ficar reservada para casos sintomáticos.

**FIGURA 409.19 Líquen plano.** Pápulas eritematosas achatadas no punho.

**FIGURA 409.20** **Líquen plano da língua.** Observar as placas brancas na superfície dorsal da língua, com linha branca reticulada na face distal da língua.

| Tabela 409.6 | Opções terapêuticas para líquen plano. |
|---|---|
| **LESÕES CUTÂNEAS** | |
| Corticosteroides tópicos (pomada de triancinolona 0,1%, 2 vezes/dia) | |
| **LESÕES HIPERTRÓFICAS** | |
| Corticosteroides intralesionais (suspensão de triancinolona 3 a 5 mg/mλ) | |
| **LESÕES ORAIS** | |

| |
|---|
| Pasta de corticosteroide (pasta de triancinolona 0,1%, 2 vezes/dia) ou solução de ciclosporina (100 mg/mλ, 2 mλ, 2 vezes/dia, bochechar e cuspir) |
| **LÍQUEN PLANO GENERALIZADO, EROSÕES ORAIS/GENITAIS DOLOROSAS, DOENÇA RECALCITRANTE** |
| Fototerapia com UVB de banda estreita (2 a 3 vezes/semana) |
| Prednisona oral (0,5 a 1 mg/kg/dia, redução gradual em 6 a 8 semanas) |
| Micofenolato de mofetila (1 a 2 g/dia) |
| Ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) |
| Inibidores do fator de necrose tumoral-α (ver Tabela 409.5) |
| Apremilaste (ver Tabela 409.5) |

**FIGURA 409.21 Líquen nítido. Observe as pápulas delgadas da cor da pele na parte superior do dorso.**

## Sífilis secundária[a]

As lesões geralmente ocorrem 1 a 2 meses após o desenvolvimento do cancro primário (Capítulo 303). No entanto, até 25% dos pacientes não se lembram de terem desenvolvido um cancro. Uma vez que a erupção ocorre, dura de 1 a 3 meses.

Clinicamente, a sífilis secundária pode aparecer como máculas eritematosas (roséola sifilítica), pápulas ovais ou circulares eritematosas a hiperpigmentadas e placas cobertas por escamas ou erupção maculopapular (Figura 409.22). Ocasionalmente, também ocorre uma erupção nodular. As lesões tendem a ser generalizadas e as palmas das mãos e solas dos pés frequentemente estão envolvidas (Figura 409.23). O diagnóstico é realizado com base na anamnese, no exame físico e na sorologia positiva. A biopsia de pele mostra a proliferação de células endoteliais na derme e um

infiltrado dérmico denso contendo muitos plasmócitos. Atualmente, penicilina G benzatina intramuscular (2,4 milhões de unidades IM em dose única) é o tratamento recomendado.

**FIGURA 409.22** **Sífilis secundária.** Pápulas com crosta no cotovelo.

**FIGURA 409.23** **Sífilis secundária.** Pápulas e placas descamativas na palma da mão.

## Pitiríase liquenoide

A pitiríase liquenoide ocorre como pápulas eritematosas que são minimamente pruriginosas e cobertas por escamas, espalhadas por todas as partes do corpo. Na forma aguda (pitiríase liquenoide e varioliforme aguda [PLEVA]), a parte central das lesões apresenta vesículas, pústulas e hemorragias, com inevitável formação de crostas nas lesões. A forma crônica (pitiríase liquenoide crônica [PLC]) ocorre como pápulas eritematosas a hiperpigmentadas assintomáticas e placas cobertas por escamas finas; o tronco e os membros são locais comuns. Histopatologicamente, PLEVA e PLC são caracterizadas por densos infiltrados linfocíticos na derme, com linfócitos CD8 predominando na PLEVA e linfócitos CD4 na PLC.

PLEVA geralmente regride em alguns meses, embora possa persistir. PLC geralmente dura alguns anos. Ambos os distúrbios afetam pacientes de todas as idades, com leve predominância no sexo masculino.

O tratamento geralmente segue uma ordem sequencial: (1) corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triancinolona 0,1%, 2 vezes/dia durante 1 a 2 semanas) e anti-histamínicos, (2) doxiciclina (100 mg, 2 vezes/dia), (3) fototerapia com UVB de banda estreita (3 vezes/semana durante 8 a 10 semanas com doses crescentes de UVB de banda estreita),[12] e (4) metotrexato (7,5 a 15 mg/semana).

## Parapsoríase

As duas variantes comuns de parapsoríase são parapsoríase em grandes placas e parapsoríase em pequenas placas. O pico de incidência ocorre na quinta década de vida, embora casos raros comecem na infância. A parapsoríase em grandes placas apresenta-se como máculas e manchas minimamente pruriginosas, ovais a circulares, eritematosas a hiperpigmentadas com escamas finas e atrofia superficial espalhadas por todas as partes do corpo (Figura 409.24). Essas lesões geralmente são maiores que 5 cm. A parapsoríase em grandes placas é considerada por alguns como uma variante da micose fungoide (ver adiante). A parapsoríase em pequenas placas apresenta-se como manchas circulares a ovais, eritematosas a hiperpigmentadas ou placas minimamente elevadas, com lesões menores que 5 cm de diâmetro e geralmente cobertas por descamação discreta. Uma variante distinta é a dermatose digitiforme, na qual as lesões aparecem ao longo das linhas de clivagem, geralmente na face lateral do tronco no formato de impressões digitais. Histopatologicamente, a parapsoríase em grandes placas caracteriza-se por um infiltrado linfocítico dérmico, que pode se estender para a epiderme, enquanto a parapsoríase em pequenas placas caracteriza-se por dermatite espongiótica, com um infiltrado linfocítico superficial leve na derme. Em até um terço dos pacientes, a parapsoríase em placas grandes evolui para micose fungoide. Como resultado, o tratamento da parapsoríase em grandes placas é semelhante ao da micose fungoide em estágio inicial: corticosteroides tópicos de alta potência, fototerapia com UVB de banda estreita e psoraleno e UVA (PUVA). Em comparação, os pacientes com

parapsoríase em pequenas placas apresentam evolução benigna e o manejo deve ser apenas sintomático, com emolientes, corticosteroides tópicos e, se necessário, fototerapia com UVB de banda estreita.

## Micose fungoide

Essa é a variante mais comum do linfoma cutâneo de células T (LCCT) (Capítulo 176).[13] Os quatro tipos de manifestações cutâneas são máculas, placas, tumor e eritrodermia. A doença em estágio de mácula se manifesta como máculas assintomáticas da cor da pele ou minimamente eritematosas com enrugamento delicado em "papel de cigarro" na epiderme (Figura 409.25); lesões hiperpigmentadas ou hipopigmentadas são frequentemente vistas em pacientes de pele escura. As manchas podem variar de alguns milímetros a alguns centímetros de diâmetro; são mais comuns em áreas protegidas do sol, como as nádegas. As lesões podem existir há anos. À medida que a doença progride, algumas das manchas podem se tornar mais endurecidas e podem evoluir para placas (Figura 409.26). Lesões nodulares podem ocorrer em pacientes sem manchas ou placa, embora mais comumente essas lesões ocorram associadas às manchas e placas. A micose fungoide eritrodérmica ocorre como eritrodermia generalizada com descamação e prurido significativos. Hiperqueratose das palmas das mãos e solas dos pés e fissuras nas mãos e nos pés são bastante comuns.

**FIGURA 409.24 Parapsoríase em grandes placas. Manchas eritematosas com escamas finas.**

**FIGURA 409.25 Micose fungoide.** Placa eritematosa minimamente elevada com enrugamento em “papel de cigarro” da epiderme.

O diagnóstico é confirmado pela demonstração histopatológica de células mononucleares atípicas tanto na epiderme quanto na derme, além de marcadores imunofenotípicos demonstrando a predominância de linfócitos

CD4 no infiltrado. As opções de tratamento estão resumidas na Tabela 409.7.[14]

**FIGURA 409.26** **Micose fungoide.** Doença em estágio de placa.

| **Tabela 409.7** | Tratamento para micose fungoide. |
|---|---|
| **TIPO CLÍNICO** | **TRATAMENTO** |
| Mancha e placa localizada | Corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triancinolona 0,1%, 12/12 h)<br>Retinoides tópicos (p. ex., gel de bexaroteno 1%, 1 a 4 vezes/dia)<br>UVB de banda estreita (2 a 3 vezes/semana) |

| | |
|---|---|
| Placas extensas e tumores | Psoraleno e UVA (PUVA; 2 a 3 vezes/semana<br>Bexaroteno oral (300 mg/m$^2$/dia)<br>Metotrexato (15 a 25 mg/semana)<br>Interferona-α2A peguilada ou alfapeginterferona 2A, 180 µg SC, semanalmente<br>Irradiação corporal total com elétrons (TSI)<br>Inibidores da histona desacetilase: vorinostate (400 mg/dia VO); romidepsina (14 mg/m$^2$ IV nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias)<br>Pralatrexato em dose baixa (15 mg/m$^2$ IV, semanalmente por 6 semanas em um ciclo de 7 semanas)<br>Brentuximabe vedotina (1,2 a 1,8 mg/kg, dose máxima: 150 mg IV a cada 3 semanas)<br>Gencitabina (750 a 1.000 mg/m$^2$ IV, semanalmente por ciclos de 3 semanas)<br>Doxorrubicina lipossomal peguilada (20 mg/m$^2$ IV, a cada 2 a 4 semanas)[b]<br>Radioterapia para tumores localizados |
| Eritrodérmica | Fotoférese extracorpórea (2 dias consecutivos a cada 2 a 4 semanas) |

IV = via intravenosa; VO = via oral; SC = via subcutânea; UVA = ultravioleta A; UVB = ultravioleta B.

[b]N.R.T.: No Brasil, é comercializada como suspensão injetável de liberação prolongada e cada frasco-ampola de 10 mλ contém 20 mg de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilada. Não deve ser usada em gestantes.

## Síndrome de Bazex e eritema acrolítico necrolítico

Pacientes com síndrome de Bazex (acroqueratose neoplásica) apresentam placas hiperqueratóticas simétricas, descamativas, eritematosas a violáceas nas áreas acrais, como dedos, palmas das mãos, solas dos pés, nariz e

orelhas. Quase todos têm envolvimento das orelhas e cristas ungueais. A síndrome de Bazex está associada à malignidade, especialmente de lábios, língua, laringe, faringe e esôfago, talvez em razão da reatividade cruzada entre antígenos tumorais e antígenos queratinocíticos normais.

O eritema acral necrolítico é um marcador de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) (Capítulo 140). Manifesta-se como placas liquenificadas hiperqueratóticas bem definidas no dorso das mãos e dos pés (Figura 409.27). Níveis séricos baixos de zinco foram relatados em alguns pacientes cuja doença melhorou após a terapia oral com zinco.

## Dermatofitoses

As infecções fúngicas que ocorrem como erupções papulodescamativas incluem tinha do corpo, tinha das mãos, tinha crural e tinha dos pés. A *tinha do corpo* se manifesta como uma placa eritematosa descamativa policíclica com bordas elevadas, constituída por pápulas e pústulas; a borda da lesão avança centrifugamente. O tronco é o local de acometimento mais comum. *Tinha crural* apresenta morfologia semelhante, exceto por estar localizada nas pregas inguinais (Figura 409.28). *Tinha das mãos* apresenta-se como uma placa eritematosa descamativa com uma borda ativa expansiva, geralmente localizada no dorso das mãos, ou pode ocorrer como placas descamativas difusas com hiperqueratose leve envolvendo parte ou toda a superfície da palma da mão e a face palmar dos dedos das mãos. *Tinha dos pés* pode ocorrer como lesões maceradas descamativas com eritema entre os dedos dos pés, ou como descamação irregular ou difusa na sola do pé que se estende para as faces medial e lateral do pé (distribuição em mocassim). A última apresentação pode estar associada à descamação difusa de uma, mas não ambas as palmas, uma condição conhecida como a "síndrome de uma mão e dois pés". O diagnóstico pode ser confirmado por exame de raspados de pele usando preparação de hidróxido de potássio a 10% ou culturas fúngicas. O tratamento consiste em agentes antifúngicos tópicos ou orais (p. ex., creme de clotrimazol 1%, 2 vezes/dia durante 2 a 4 semanas, ou terbinafina, 250 mg por 2 a 12 semanas), dependendo do local envolvido. O envolvimento das unhas (Capítulo 413) é mais bem tratado com agentes sistêmicos, embora agentes tópicos também possam ser úteis.

**FIGURA 409.27** **Eritema acral necrolítico.** Placas liquenificadas com escamas finas na face anterolateral do tornozelo.

**FIGURA 409.28** **Tinha crural.** Placa eritematosa com pápulas eritematosas e descamação periférica.

## TINHA VERSICOLOR

Tinha versicolor é uma infecção fúngica da pele causada por *Malassezia furfur*. Ela ocorre em indivíduos jovens saudáveis, especialmente em ambientes quentes e úmidos durante o verão. Estima-se uma prevalência de 2 a 8% nos EUA e até 50% nos países tropicais. Clinicamente, apresenta-se como máculas assintomáticas e manchas com descamação muito fina; as lesões podem ser hipopigmentadas, da cor da pele, minimamente eritematosas ou castanho-claras (Figura 409.29). As lesões começam como máculas perifoliculares, sendo a região média do tórax e a região média do dorso os locais mais comuns. O diagnóstico é confirmado pelo aparecimento característico dos elementos fúngicos em uma preparação de hidróxido de potássio a 10%: levedura em cachos de uva e hifas curtas septadas ramificadas (aspecto de "espaguete com almôndegas"). O tratamento é feito com xampu de sulfeto de selênio a 2,5% (aplicado por 10 minutos e depois lavado, 5 vezes/semana durante 4 a 6 semanas), formulações antifúngicas tópicas (p. ex., creme de clotrimazol 1%, 2 vezes/dia durante 4 semanas), ou administração oral de cetoconazol por um ciclo 1 de 3 dias (200 mg/dia).

## ERITEMAS FIGURADOS

Os eritemas figurados (que incluem eritema anular centrífugo, eritema *giratum repens* e eritema crônico migratório) aparecem como placas eritematosas circulares ou policíclicas com clareamento central e, frequentemente, uma borda de migração centrífuga. Ocasionalmente, descamação fina também é observada. Os membros são os locais mais comuns. O diagnóstico pode ser realizado frequentemente pelo relato típico e pelas características morfológicas.

O *eritema anular centrífugo* é mais comumente idiopático; no entanto, também pode ser a manifestação de resposta de hipersensibilidade a medicamentos. O manejo inclui a identificação do agente precipitante (se possível) e o tratamento com corticosteroides tópicos ou sistêmicos. O *eritema gyratum repens* (EGR) ocorre como placas eritematosas concêntricas com descamação finas, assemelhando-se a um padrão de "veios da madeira". Esta forma incomum de eritema figurado tem sido associada a doenças hematológicas malignas e a carcinomas da mama,

pulmão, sistema digestório, próstata e colo do útero. O tratamento da doença maligna subjacente resulta na resolução da lesão cutânea em alguns meses. O *eritema crônico migratório* é manifestação cutânea da doença de Lyme e é causado pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 305); aparece como um anel concêntrico de eritema que progride de forma centrífuga a partir do local da picada de um carrapato. Ocasionalmente, manifesta-se como uma mácula eritematosa circular. O diagnóstico é realizado pelo relato de picada de carrapato, lesão cutânea característica ou anticorpos séricos elevados direcionados para *B. burgdorferi*. O manejo é igual ao da doença de Lyme.

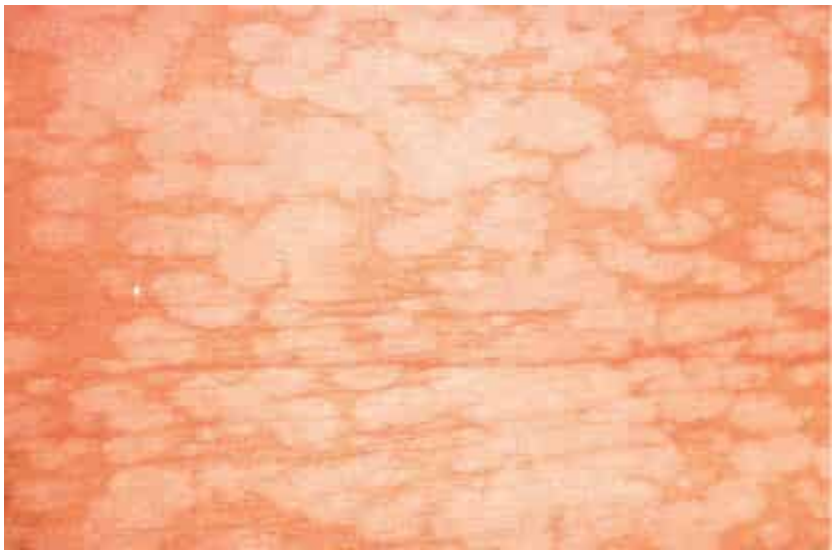

**FIGURA 409.29 Tinha versicolor.** Máculas hipopigmentadas no tronco.

A1. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:494-503.

A2. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*.

2016;375:2335-2348.

A3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-2303.

A4. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376:826-835.

A5. Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017;177:1014-1023.

A6. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390:276-288.

A7. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:418-431.

A8. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1318-1328.

A8b. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomized, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:576-586.

[a]N.R.T.: No Brasil, ver *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis* (IST) nº 3, 2018, em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatrio_PCDT_IST.pdf.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-1122.
2. Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1526-1532.
3. Lloyd-Lavery A, Rogers NK, Davies E, et al. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2015. Part 2: prevention and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:653-658.
4. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat*. 2018;1-12.
5. Tan KW, Haylett AK, Ling TC, et al. Comparison of demographic and photobiological features of chronic actinic dermatitis in patients with lighter vs darker skin types. *JAMA Dermatol*. 2017;153:427-435.
6. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872.
7. Singal AK, Venkata KVR, Jampana S, et al. Hepatitis C treatment in patients with porphyria cutanea tarda. *Am J Med Sci*. 2017;353:523-528.
8. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:393-403.

9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1-28.
10. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in moderate to severe psoriasis patients treated with biological drugs compared to classic systemic drugs: findings from the BIOBADADERM registry. *J Invest Dermatol*. 2017;137:313-321.
11. Chuh A, Zawar V, Sciallis G, et al. A position statement on the management of patients with pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1670-1681.
12. Fernandez-Guarino M, Aboin-Gonzalez S, Ciudad Blanco C, et al. Treatment of adult diffuse pityriasis lichenoides chronica with narrowband ultraviolet B: experience and literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:303-305.
13. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:103-120.
14. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome—update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.

**Um jovem de 16 anos apresentou placas liquenificadas pruriginosas nas fossas antecubital e poplítea e pele seca. O tratamento de primeira linha é:**

- A. Ciclosporina 100 mg, 2 vezes/dia.
- B. Luz ultravioleta B (UVB) de banda estreita.

- C. Prednisona oral 40 mg/dia.
- D. Fotoquimioterapia com psoraleno e UVA (PUVA).
- E. Pomada de triancinolona 0,1%, 2 vezes/dia.

Concluir questão

**Mulher afro-americana de 23 anos, saudável, procura assistência médica 2 dias após passar 1 semana no Havaí. Poucos dias depois de chegar ao Havaí, ela desenvolveu pápulas minimamente pruriginosas de 1 a 2 mm na parte extensora do antebraço e no dorso das mãos. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Dermatite actínica crônica.
- B. Fototoxicidade fármaco-induzida.
- C. Protoporfiria eritropoética.
- D. Erupção polimórfica à luz.
- E. Porfiria cutânea tardia.

Concluir questão

**Um homem de 55 anos com uma longa história de psoríase informa piora das lesões cutâneas e eritrodermia**

**generalizada há 2 semanas. O tratamento mais adequado é:**

- A. Creme de calcipotrieno 0,005%, 2 vezes/dia.
- B. Ciclosporina 100 mg, 2 vezes/dia.
- C. Creme de tazaroteno 0,1%, 2 vezes/dia.
- D. Pomada de triancinolona 0,1% ao dia.
- E. Prednisona 60 mg/dia.

Concluir questão

**Um homem de 38 anos, saudável, apresenta há 1 mês eritrodermia generalizada com descamação fina, cor de salmão, com várias áreas preservadas em seu abdome e na parte superior do dorso, ectrópio e ceratodermia das palmas das mãos e solas dos pés. O diagnóstico mais provável é:**

- A. Micose eritrodérmica fungoide.
- B. Pitiríase liquenoide crônica.
- C. Pitiríase rósea.
- D. Pitiríase rubra pilar.

E. Psoríase eritrodérmica.

Concluir questão

**Um homem de 66 anos relata 1 ano de evolução de várias manchas assintomáticas, de 5 a 6 cm de diâmetro, atrofia epidérmica nas nádegas e várias placas eritematosas semicirculares sem descamação nos braços e nas coxas. A biopsia de uma placa em sua coxa mostrará:**

A. Células mononucleares atípicas na epiderme, com infiltrado predominante de linfócitos CD4.

B. Infiltrado denso de linfócitos na junção dermoepidérmica (infiltrado liquenoide).

C. Separação dermoepidérmica.

D. Edema na epiderme (espongiose) e na derme.

E. Queratinócitos necróticos na epiderme.

Concluir questão

# 410

# DOENÇAS MACULARES, PAPULARES, PURPÚRICAS, VESICOBOLHOSAS E PUSTULARES

DANIELA KROSHINSKY

## EXANTEMAS MACULARES E PAPULARES

O exantema, que é uma erupção cutânea generalizada aguda, pode ser escarlatiniforme ou morbiliforme. As erupções escarlatiniformes consistem em eritema esbranquiçado confluente que se assemelha a inúmeras pápulas pequenas. As erupções morbiliformes são máculas e pápulas eritematosas que se assemelham à erupção do sarampo. As erupções morbiliformes podem ser causadas por infecções virais ou por reações de hipersensibilidade a medicamentos (Capítulo 411) (Tabela 410.1).

### Erupções escarlatiniformes

### ESCARLATINA

A escarlatina é, geralmente, uma sequela de infecção causada por estreptococos beta-hemolíticos (Capítulo 274) das orelhas, do nariz, da garganta ou da pele, embora ocasionalmente *Staphylococcus aureus* (Capítulo 272), *Haemophilus influenzae* (Capítulo 284) ou *Clostridium* spp. (Capítulo 280) sejam os agentes etiológicos. As lesões cutâneas geralmente são acompanhadas por febre, cefaleia, mal-estar, calafrios, dor de garganta e vômitos.

| Tabela 410.1 | Exantemas. |
|---|---|

| ERUPÇÕES ESCARLATINIFORMES |
| --- |
| Escarlatina (ver adiante) |
| Síndrome do choque tóxico (Capítulo 274) |
| Doença de Kawasaki (Capítulo 254) |
| **ERUPÇÕES DE MORBILIFORMES** |
| Sarampo (Capítulo 343) |
| Rubéola (Capítulo 344) |
| Eritema infeccioso (Capítulo 347) |
| Roséola (Capítulo 350) |

No exame físico, as mucosas geralmente são eritematosas com petéquias. Membrana branca frequentemente é observada recobrindo a língua e pode haver amigdalite (tonsilite). A erupção cutânea, que aparece após a febre, é tipicamente formada por pápulas eritematosas finas, que iniciam na parte superior do tronco e se espalham. Caracteristicamente há rubor da face com palidez perioral. A erupção persiste por 4 a 5 dias e é seguida por descamação.

O tratamento é realizado com administração de penicilina V (500 mg VO, 2 a 3 vezes/dia, durante 10 dias) ou uma dose única de penicilina G benzatina intramuscular (1,2 milhão de unidades). A recuperação clínica geralmente leva apenas 4 a 5 dias, mas a erupção cutânea demora, tipicamente, várias semanas para desaparecer.

## SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO

A síndrome do choque tóxico é uma doença febril aguda, geralmente causada por *S. aureus* produtor de toxinas (Capítulo 272), mas às vezes causada por *Streptococcus* spp. (síndrome semelhante ao choque tóxico [Capítulo 274]). A maioria dos casos ocorre em adultos previamente saudáveis entre 20 e 50 anos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da síndrome do choque tóxico resultam da liberação maciça de fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interleucina-1: febre, eritema macular difuso (Figura 407.5 no Capítulo 407), grave envolvimento conjuntival e eritema das mucosas dos pulmões, fígado, tubo gastrintestinal e rins.[1] As hemoculturas são positivas em cerca de 5 a 15% dos pacientes com síndrome do choque tóxico estafilocócico e em cerca de 50% dos pacientes com síndrome semelhante ao choque tóxico estreptocócico.

### TRATAMENTO

Para a síndrome do choque tóxico estafilocócico causada por microrganismos sensíveis à meticilina, o tratamento é oxacilina ou nafcilina (2 g IV a cada 4 horas) ou cefazolina (2 g IV a cada 8 horas) em caso de alergia verdadeira à penicilina mais clindamicina (900 mg IV a cada 8 horas). Para a síndrome do choque tóxico estafilocócico decorrente de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), o tratamento é a vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 horas, não deve exceder 2 g por dose) mais clindamicina (900 mg IV a cada 8 horas).

A síndrome do choque tóxico estreptocócico deve ser tratada empiricamente com clindamicina (900 mg IV a cada 8 horas) mais penicilina G (4 milhões de unidades IV a cada 4 horas) até a chegada dos resultados dos antibiogramas. As alternativas à penicilina são ceftriaxona (1 a 2 g IV a cada 12 horas), cefazolina (1 a 2 g IV a cada 8 horas), vancomicina (30 mg/kg/dia IV em duas doses divididas) ou daptomicina (6 mg/kg IV a cada 24 horas)

## PROGNÓSTICO

A descamação da pele das palmas das mãos e solas dos pés ocorre tipicamente 1 a 2 semanas após o início do repouso. A síndrome do choque

tóxico estafilocócico tem mortalidade de 5 a 15%, enquanto a taxa de mortalidade da síndrome semelhante ao choque tóxico estreptocócico pode ser cinco vezes maior.

## DOENÇA DE KAWASAKI

A doença de Kawasaki (Capítulo 254), uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida, é essencialmente uma doença de crianças com menos de 5 anos, mas também pode ocorrer em adultos. É muito mais comum em indivíduos do nordeste da Ásia (China, Japão, Mongólia, Coreia do Norte, Rússia, Coreia do Sul e Taiwan) do que em caucasianos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam tipicamente febre muito alta e erupção cutânea escarlatiniforme, morbiliforme, urticariforme ou em alvo. Outras manifestações incluem congestão conjuntival, lábios fissurados, ressecados e hemorrágicos, "língua de morango" e linfadenite cervical. Podem ocorrer artralgias, artrite franca, uretrite, diarreia, pneumonite e meningite asséptica; contudo, as complicações mais graves em pacientes não tratados são aneurismas da artéria coronária e miocardite.

### DIAGNÓSTICO

Nenhum exame complementar é útil; portanto, o diagnóstico é clínico e baseia-se na erupção cutânea típica e no desenvolvimento de miocardite.

#### TRATAMENTO

O tratamento agudo é uma infusão IV única de 2 g/kg de gamaglobulina administrada em 8 a 12 horas 5 a 10 dias após o início da febre.[2] A administração de ácido acetilsalicílico (AAS) de 30 a 50 mg/kg/dia, dividida em quatro doses, também é indicada. Pacientes com maior risco de resistência a gamaglobulina IV também devem receber corticosteroides intravenosos suplementares por 15 dias: uma dose de prednisona de 2 mg/kg

nos primeiros 5 dias, 1 mg/kg nos 5 dias seguintes e 0,5 mg/kg nos últimos 5 dias, com conversão para terapia VO, 1 dia antes da alta.

## Erupções morbiliformes

As infecções virais agudas que podem causar erupções cutâneas morbiliformes incluem sarampo (Capítulo 343), rubéola (Capítulo 344), eritema infeccioso (Capítulo 347) e roséola (Capítulo 350). No sarampo, o enantema (manchas de Koplik; ver Figura 343.2 no Capítulo 343) precede o exantema (Figura 343.3 no Capítulo 343) em 1 a 2 dias e persiste por 2 a 4 dias. O exantema começa no quarto ou quinto dia, tipicamente com pápulas na face e atrás das orelhas, com disseminação subsequente para o tronco e os membros. O exantema da rubéola (Figura 344.1 no Capítulo 344) inicia-se como máculas e pápulas faciais rosadas que se espalham para o tronco e os membros e persistem por apenas 1 a 3 dias. No eritema infeccioso (Capítulo 347), um eritema vermelho-vivo se desenvolve repentinamente nas bochechas (Figura 347.1 no Capítulo 347), seguido em 1 a 4 dias por uma erupção eritematosa morbiliforme nos membros (Figura 410.1). Na roséola (Capítulo 350), 2 ou mais dias de pápulas rosadas ou eritema macular que clareiam à compressão tipicamente seguem a defervescência da febre alta.

Esses vírus são tipicamente diagnosticados com base nas evidências clínicas, mas a reação em cadeia da polimerase é sensível e específica.[3,4] Para cada um desses vírus, o tratamento é de suporte porque nenhum tratamento antiviral é eficaz.

## Erupções papulares

## ERUPÇÕES INFECCIOSAS

## Molusco contagioso

No molusco contagioso, os pacientes desenvolvem pápulas individuais, agrupadas ou amplamente disseminadas que são firmes, lisas, frequentemente umbilicadas e geralmente com 2 a 6 mm de diâmetro (Figura 410.2). Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência

humana (HIV), podem ser observadas centenas de lesões (Capítulo 366). O diagnóstico é clínico.

As opções de manejo incluem crioterapia com nitrogênio líquido, curetagem, cantaridina, podofilina e cimetidina.

## Verrugas

As verrugas são proliferações benignas da pele e da mucosa causadas por mais de 150 tipos de papilomavírus humano (HPVs) (Capítulo 349). As verrugas comuns, que podem ocorrer em qualquer parte do corpo, são pápulas firmes e hiperqueratóticas que variam em tamanho de 1 mm a mais de 1 cm (Figura 410.3). Outras variantes incluem verrugas genitais, verrugas planas e verrugas palmoplantares profundas. O diagnóstico é clínico, mas lesões maiores ou atípicas devem ser biopsiadas para excluir transformação maligna. Os tratamentos tópicos comuns incluem: nitrogênio líquido, cantaridina ou podofilina, bem como ácido salicílico, imiquimode ou 5-fluoruracila. O nitrogênio líquido de venda livre não é tão frio e, como resultado, não é tão efetivo quanto o tratamento ambulatorial.

**FIGURA 410.1 Eritema macular reticulado na coxa de um paciente com eritema infeccioso.** (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

**FIGURA 410.2 Apresentação pustulosa de molusco contagioso inflamado.** Uma cultura revelou apenas flora normal da pele. (De Mancini AJ, Shani-Adir A, Sidbury, R. Other Viral Diseases. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:1440.)

**FIGURA 410.3 Mão de um paciente com verruga vulgar revelando muitas pápulas verrucosas.** (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

## Erupções purpúricas

As erupções purpúricas, que ocorrem quando o extravasamento de sangue resulta em pele visível ou hemorragia da mucosa, são classificadas com base em seu tamanho como petéquias (≤ 4 mm; Tabela 410.2; Figura 410.4), púrpura macular (> 4 a 10 mm; Figura 410.5), ou equimoses (> 10 mm); e em sua morfologia como púrpura palpável (Tabela 410.3) e púrpura retiforme inflamatória e não inflamatória (Tabela 410.4).

# PÚRPURA IMPALPÁVEL

## Petéquias

Uma causa comum de petéquias é a doença de Schamberg, na qual as petéquias resultam de capilarite idiopática. Observada com mais frequência em adultos de meia-idade a idosos, a doença de Schamberg apresenta-se como manchas amarelo-acastanhadas na parte inferior dos membros inferiores com sobreposição de petéquias de coloração de pimenta-caiena. As lesões ocasionalmente são encontradas no tronco, nas nádegas, nos

braços e nas coxas. As lesões tornam-se hiperpigmentadas e, depois, desaparecem, e novas lesões surgem com o passar do tempo. Esteroides tópicos (ver Tabela 407.10), ácido ascórbico (500 mg, 2 vezes/dia), com ou sem rutosídeo (50 mg, 2 vezes/dia), podem ser úteis.

**FIGURA 410.4 Petéquias redondas a ovais, < 3 mm de diâmetro.** (De Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

**FIGURA 410.5 Púrpura palpável decorrente de vasculite cutânea de pequenos vasos (inflamação mais hemorragia).** (De Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

As doenças sistêmicas que podem resultar em petéquias incluem púrpura trombocitopênica idiopática (Capítulo 163), doenças causadas por trombocitopenia ou medicamentos que reduzem a produção de plaquetas (Capítulo 163), função plaquetária anormal como resultado de insuficiência renal ou hepática (Capítulos 121 e 144) e anormalidades do fator de coagulação (Capítulo 165). O tratamento é direcionado para a doença subjacente.

## Púrpura macular

A macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178) aparece como petéquias recorrentes e púrpura macular nos membros inferiores, tipicamente associada a prurido, sensação de ardência ou queimação associada ao quadro de hipergamaglobulinemia policlonal e altos títulos de

fator reumatoide de imunoglobulina G (IgG) ou IgA. Alguns pacientes desenvolvem subsequentemente doença autoimune do tecido conjuntivo, especialmente síndrome de Sjögren (Capítulo 252) ou linfoma (Capítulos 176 e 177).

| **Tabela 410.2** | Diagnóstico diferencial de petéquias maculares, púrpura e equimoses. |
|---|---|
| **PETÉQUIA MACULAR (≤ 4 mm DE DIÂMETRO)** | |
| Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/μλ) (Capítulo 163) | |
| Pressão venosa aumentada | |
| Traumatismo (Capítulo 103) | |
| Deficiência de vitamina C (Capítulo 205) | |
| Erupções purpúricas pigmentadas | |
| Macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178) | |
| **PÚRPURA MACULAR (5 A 9 mm)** | |
| Macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178) | |
| Trombocitopenia com infecção ou inflamação (Capítulo 163) | |
| Vasculite cutânea de pequenos vasos (Capítulo 254) | |
| **EQUIMOSES MACULARES (≥ 1 cm)** | |
| Anticoagulação (Capítulo 76) | |
| Insuficiência hepática (Capítulos 153 e 154) | |
| Deficiência de vitamina K (Capítulo 166) | |
| Coagulação intravascular disseminada (Capítulo 166) | |
| Púrpura actínica (solar, senil) | |
| Terapia com corticosteroides, tópica ou sistêmica | |
| Deficiência de vitamina C (Capítulo 205) | |

| |
|---|
| Amiloidose sistêmica (Capítulo 179) |
| Síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 244) |
| Trombocitopenia (Capítulo 163) |
| Defeitos da função plaquetária (p. ex., doença de von Willebrand; Capítulo 164) |

| **Tabela 410.3** | Púrpura palpável: púrpura palpável inflamatória com eritema inicial proeminente. |
|---|---|
| **VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA COM DOENÇA POR IMUNOCOMPLEXO** | |
| **Somente pequenos vasos** | |
| Idiopática, associada a infecção ou associada a medicamentos | |
| Macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178) | |
| Vasculite urticariforme | |
| Vasculite pustulosa | |
| **Vasos de pequeno e médio calibres** | |
| Crioglobulinemia mista (Capítulo 178) | |
| Lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250) | |
| Artrite reumatoide (Capítulo 248) | |
| Síndrome de Sjögren (Capítulo 252) | |
| **VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA PAUCI-IMUNE** | |
| Poliangiite microscópica | |
| Granulomatose com poliangiite (Capítulo 254) | |
| Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Capítulo 254) | |
| Eritema elevado *diutinum* | |

| |
|---|
| Síndrome de Sweet |
| **OUTROS** |
| Eritema multiforme (ver adiante) |
| Pitiríase liquenoide e varioliforme aguda |
| Erupções purpúricas pigmentadas (ver anteriormente) |
| Macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178) |

| **Tabela 410.4** | Diagnóstico diferencial de púrpura retiforme (angulada ou ramificada). |
|---|---|

| **PÚRPURA RETIFORME NÃO INFLAMATÓRIA** |
|---|
| Deficiência de proteína C ou proteína S (Capítulo 73) |
| Necrose por varfarina (Capítulo 76) |
| Necrose por heparina |
| Trombocitose decorrente de neoplasias mieloproliferativas (Capítulo 157) |
| Púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 163) |
| Hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 151) |
| Crioaglutininas (Capítulo 151) |
| Crioglobulinemia (Capítulo 178) |
| Criofibrinogenemia (Capítulo 72) |
| Fungos invasores de vasos sanguíneos |
| Ectima gangrenoso (Capítulo 412) |
| Estrongiloidose disseminada (Capítulo 335) |
| Púrpura fulminante pós-infecciosa (ver anteriormente) |
| Anticorpo antifosfolipídio (Capítulo 73) |
| Vasculopatia livedoide |

| |
|---|
| Papulose atrófica maligna |
| Êmbolos de colesterol (Capítulo 72) |
| Êmbolos tumorais |
| Endocardite marântica (Capítulo 54) |
| Doença falciforme (Capítulo 154) |
| Malária (Capítulo 324) |
| Calcifilaxia cutânea (Capítulo 121) |
| Picada de aranha *Loxosceles reclusa* (Capítulo 104) |
| Linfoma de células B (Capítulo 176) |
| **PÚRPURA RETIFORME INFLAMATÓRIA** |
| **Vasculite** |
| Lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250) |
| Poliarterite nodosa (Capítulo 254) |
| Artrite reumatoide (Capítulo 248) |
| Crioglobulinemia mista (Capítulo 178) |
| Granulomatose com poliangiite (Capítulo 254) |
| Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Capítulo 254) |
| Geladura (Capítulo 72) |
| Pioderma gangrenoso (Capítulo 407) |

## Equimoses

Microtraumatismos em indivíduos que perderam o tecido conjuntivo dérmico circundando o tecido vascular sanguíneo podem resultar em equimoses maculares. A púrpura solar (Figura 410.6), que é causada pelo envelhecimento e pela exposição crônica ao sol, é comumente observada nos antebraços. A púrpura do esteroide, que está relacionada ao tratamento prolongado com corticosteroides tópicos ou sistêmicos, pode se desenvolver

em qualquer parte da pele (Capítulo 32). Exemplos sistêmicos semelhantes incluem amiloidose sistêmica (Capítulo 179), escorbuto (Capítulo 205) e síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 244).

## PÚRPURA PALPÁVEL

### Vasculite

A púrpura palpável é causada por lesão inflamatória nos vasos pequenos ou pequenos e médios, e os achados clínicos dependem das dimensões do vaso afetado. A vasculite leucocitoclástica, que é a forma mais comum de vasculite de pequenos vasos (Figura 410.7), pode ser idiopática, mas também pode estar associada a infecção, reações a medicamentos, doenças do tecido conjuntivo, crioglobulinemia e doença maligna subjacente. A biopsia é, com frequência, necessária para confirmar o diagnóstico clínico (e-Figura 410.1). As amostras de biopsia de pele retiradas das lesões nas primeiras 48 horas após seu aparecimento revelam um padrão granular de depósitos de C3, IgG, IgM e/ou IgA nas paredes dos vasos sanguíneos na imunofluorescência direta.

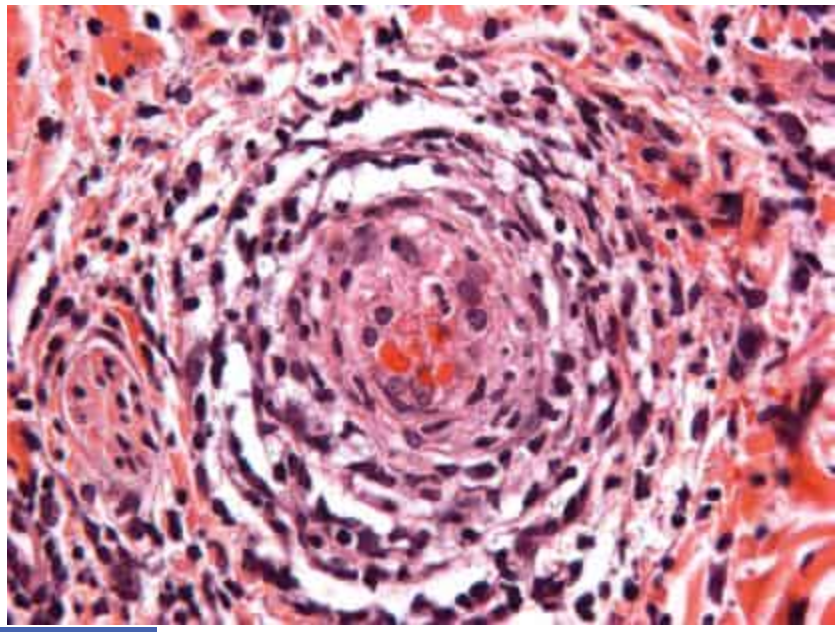

**E.FIGURA 410.1 Vasculite leucocitoclástica.** A avaliação histopatológica revela um vaso sanguíneo corado na derme com neutrófilos, restos neutrofílicos e eritrócitos. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

Pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein, que geralmente ocorre após infecção estreptocócica ou estafilocócica em adultos, apresentam depósitos perivasculares de IgA e C3 na biopsia de pele. Os pacientes podem apresentar febre, artralgias e dor abdominal, e correm risco de vasculite renal (Capítulo 113).

A vasculite urticariforme ou hipocomplementêmica (Capítulo 254) geralmente persiste por mais de 24 horas e está associada a artrite, edema facial e laríngeo e baixos níveis de complemento sérico. Alguns pacientes desenvolvem lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250).

**FIGURA 410.6 Púrpura solar (actínica) em locais de lesão actínica e traumatismo.** (Cortesia do Dr. Kalman Watsky. De Piette WW. Purpura: Mechanisms And Differential Diagnosis. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

**FIGURA 410.7 Púrpura palpável.** A vasculite leucocitoclástica comumente causa lesões purpúricas e ulceradas elevadas nos membros inferiores. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

Devem ser solicitadas urinálise e provas de função renal e hepática. Exames específicos devem ser solicitados com base na causa suspeita (ver Tabela 410.3).

**TRATAMENTO**

O tratamento é baseado no diagnóstico. Para vasculite leucocitoclástica idiopática, as opções de tratamento oral incluem: colchicina (0,6 mg, 2 vezes/dia); prednisona (1 mg/kg/dia); ou dapsona (até 200 mg, 1 vez/dia). Para os casos graves, as opções imunossupressoras incluem: micofenolato de mofetila (até 45 mg/kg); azatioprina (até 2,5 mg/kg); ou ciclofosfamida (até 2,5 mg/kg) continuada até que a doença se torne inativa.

## PÚRPURA RETIFORME

A púrpura retiforme é definida como grandes manchas purpúricas, cada uma com uma borda em forma de rede ou angulada. A púrpura retiforme pode ser inflamatória ou não inflamatória, mas normalmente não é elevada.

### Púrpura retiforme inflamatória

A púrpura retiforme inflamatória é caracterizada por púrpura estrelada ou ramificada, mas as lesões iniciais também demonstram eritema circundante proeminente (Figura 410.8). As lesões cutâneas podem estar associadas com poliangiite microscópica (Capítulo 254), granulomatose com poliangiite (Capítulo 254) e granulomatose eosinofílica com poliangiite (Capítulo 254).

Na granulomatose com poliangiite, púrpura palpável e ulcerações orais são as lesões mais comuns, mas os pacientes também podem desenvolver nódulos subcutâneos dolorosos e úlceras que mimetizam o pioderma gangrenoso. Na granulomatose eosinofílica com poliangiite, a doença cutânea geralmente se manifesta como púrpura palpável com necrose nos membros inferiores, embora possam ocorrer púrpura retiforme, urticária, nódulos subcutâneos, livedo racemosa e lesões papulonecróticas.

A biopsia de pele é, com frequência, crucial para o diagnóstico dessas doenças e o tratamento é direcionado para a doença sistêmica (Capítulo 254). As lesões cutâneas geralmente regridem se a doença sistêmica responder ao tratamento.

## Púrpura retiforme não inflamatória

### *Êmbolos cutâneos*

Êmbolos cutâneos, especialmente êmbolos de colesterol (Capítulo 72) e êmbolos infecciosos (Capítulo 67), podem causar púrpura retiforme e palpável. Êmbolos de colesterol, que tendem a afetar pacientes idosos com doença aterosclerótica avançada, podem ocorrer espontaneamente após a fragmentação de uma placa ateromatosa ou, com maior frequência, agudamente após o cateterismo, horas a dias após a trombólise, ou meses após o início da anticoagulação sistêmica. Outros sintomas e sinais podem incluir febre, estado mental alterado, mialgias, perda de peso, lesão renal aguda (Capítulo 116) e hipertensão arterial nova ou agravada. Além do início agudo da púrpura retiforme, os pacientes também podem desenvolver cianose (Figura 410.9), livedo reticular distal, nódulos, ulceração e até gangrena. Até 80% dos pacientes apresentam eosinofilia periférica.

**FIGURA 410.8** **Poliarterite nodosa.** Púrpura retiforme no dorso do pé de um paciente com poliarterite nodosa sistêmica. (De Wetter DA, Dutz JP, Shinkai K, et al. Cutaneous vasculitis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:435.)

**FIGURA 410.9 Êmbolos de colesterol.** Tanto o livedo reticular quanto a púrpura retiforme são vistos distalmente. (Cortesia do Dr. Norbert Sepp. De Piette WW. Cutaneous manifestations of microvascular occlusion syndromes. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:399.)

Êmbolos com púrpura retiforme ou palpável podem ser vistos em pacientes com endocardite infecciosa (Capítulo 67) e são mais comumente observados na meningococemia aguda (Figura 282.3 no Capítulo 282) e na infecção gonocócica disseminada (Figura 283.3 no Capítulo 283). No ectima gangrenoso, os pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 290) ou, menos comumente, *Klebsiella* spp. (Capítulo 289), *Escherichia coli* (Capítulo 288) ou *Serratia* spp. (Capítulo 289) desenvolvem pápulas e placas eritematosas com púrpura central e necrose hemorrágica. Infecções fúngicas também foram implicadas em pacientes imunocomprometidos.

Outros êmbolos que podem causar petéquias ou púrpura incluem êmbolos de gordura após traumatismo ósseo (Capítulos 74 e 103), êmbolos

de mixoma atrial (Capítulo 54) ou trombo ventricular e êmbolos de endocardite trombótica não bacteriana (Capítulo 54).

### *Trombos*

Púrpura retiforme não inflamatória pode ocorrer quando pacientes com coagulação intravascular disseminada (CID) (Capítulo 166), púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 163), crioglobulinemia monoclonal (Capítulo 178) e reações à varfarina (Capítulo 76) desenvolvem trombos *in situ*. A CID também pode estar associada a bolhas hemorrágicas e púrpura fulminante (Figura 410.10). A crioglobulinemia (Capítulo 178) pode estar associada a leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 178).

Outra causa trombótica de púrpura é a púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 163).

A necrose cutânea por varfarina (Capítulo 76), que é uma complicação incomum que tipicamente ocorre entre o terceiro e o décimo dias de terapia em pacientes que não estavam recebendo anticoagulação por heparina, apresenta-se como placas dolorosas eritematosas a purpúricas (especialmente em mamas, coxas e nádegas) que podem progredir para bolhas hemorrágicas. A evolução da doença não depende da continuação da terapia com varfarina.

## DOENÇAS VESICOBOLHOSAS

As vesículas são lesões claras e cheias de líquido com menos de 1 cm de diâmetro, enquanto bolhas são lesões semelhantes com mais de 1 cm de diâmetro. As causas das lesões vesicobolhosas incluem condições genéticas e imunológicas, infecções, reações de hipersensibilidade, distúrbios metabólicos ou físicos e defeitos genéticos hereditários (Tabela 410.5).[5]

### Doenças bolhosas imunomediadas

As doenças bolhosas imunomediadas são causadas por autoanticorpos que se ligam a componentes do desmossomo epidérmico (penfigoide) ou hemidesmossoma (pênfigo), onde ativam o complemento e precipitam a

inflamação. As proteases celulares inflamatórias podem degradar as proteínas da membrana basal, levando à formação de bolhas subepidérmicas (penfigoide) ou intraepidérmicas (pênfigo).

## Doenças bolhosas subepidérmicas

## PENFIGOIDE BOLHOSO

No penfigoide bolhoso, que é uma doença bolhosa autoimune observada principalmente em indivíduos idosos, os pacientes desenvolvem vesículas tensas e pruriginosas, bolhas e placas urticariformes ou eczematosas no tronco e nos membros, incluindo as palmas das mãos e solas dos pés. Até 30% dos pacientes (Figura 410.11) também desenvolvem lesões orais.[6]

**FIGURA 410.10** **Púrpura fulminante.** Púrpura e bolhas hemorrágicas são observadas no braço desse paciente.

Na biopsia de pele, as bolhas subepidérmicas apresentam infiltrado eosinofílico com depósitos lineares de IgG e C3 na membrana basal e anticorpos IgG no lado epidérmico.

## TRATAMENTO

Um esteroide tópico ultrapotente (classe 1) pode ser usado para pacientes com envolvimento limitado, enquanto a prednisona oral (1 mg/kg/dia) é rapidamente efetiva em pacientes com doença moderada e grave. Agentes poupadores de esteroides devem ser iniciados para possibilitar a redução gradual dos esteroides ao longo de várias semanas após a cessação da formação de novas lesões; opções efetivas incluem: dapsona (até 200 mg/dia), metotrexato (até 25 mg/semana), azatioprina (até 2,5 mg/kg conforme orientado pelo nível de tiopurina metiltransferase do paciente) e micofenolato de mofetila (até 4 g divididos em duas doses diárias). Casos refratários ou pacientes que apresentam efeitos adversos a esses tratamentos padrão podem se beneficiar de gamaglobulina IV (2 g/kg divididos em 2 a 3 dias) ou rituximabe (375 mg/m$^2$/semana durante 4 semanas ou 1.000 mg administrados em 2 semanas). A duração da terapia é orientada pela atividade da doença e sua resposta à medicação.

| **Tabela 410.5** | Doenças vesicobolhosas. |
|---|---|
| **GENÉTICAS E IMUNOLÓGICAS** | |
| Penfigoide bolhoso | |
| Penfigoide gestacional | |
| Penfigoide de mucosas | |
| Epidermólise bolhosa adquirida | |
| Dermatite herpetiforme | |
| Dermatose bolhosa por imunoglobulina A linear | |
| Pênfigo | |
| Vulgar | |
| Foliáceo | |
| Paraneoplásico | |

| DOENÇAS INFECCIOSAS |
| --- |
| Impetigo bolhoso |
| Herpes-vírus simples |
| Varicela |
| Herpes-zóster |
| **HIPERSENSIBILIDADE** |
| Eritema multiforme |
| Síndrome de Stevens-Johnson |
| Necrólise epidérmica tóxica |
| **METABÓLICAS/FÍSICAS** |
| Porfiria cutânea tardia |
| Pseudoporfiria |
| Bolha do coma |
| Bolhose diabética |

Cortesia do Dr. Neil J. Korman.

**FIGURA 410.11** **Penfigoide bolhoso.** Bolhas subepidérmicas tensas são vistas sobre uma base eritematosa. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

## PROGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes, o tratamento suprime a doença até que o processo regrida totalmente vários anos depois. Se não for tratado, o penfigoide bolhoso geralmente sofre remissões e exacerbações espontâneas com alto risco de infecção.

### Penfigoide gestacional

O penfigoide gestacional é uma dermatose autoimune rara que surge predominantemente no final da gravidez e/ou imediatamente após o parto, embora possa ocorrer a qualquer momento durante a gestação. Placas urticariformes periumbilicais intensamente pruriginosas, que se propagam perifericamente, evoluem e se tornam vesículas e bolhas (Figura 410.12). O rosto, as palmas das mãos, as solas dos pés e as mucosas são, tipicamente, poupadas. A biopsia da pele revela antígeno II do penfigoide bolhoso e deposição linear de C3 na membrana basal.

**TRATAMENTO**

Os pacientes com doença leve devem ser tratados com corticosteroides tópicos de potência moderada ou alta (ver Tabela 407.10) aplicados 2 vezes/dia nas áreas afetadas. Os corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona, 0,5 a 1 mg/kg, 1 vez/dia) devem ser reservados para pacientes com doença extensa – geralmente 1 a 2 semanas de terapia com doses plenas, seguido por redução gradual para a menor dose efetiva. Os anti-histamínicos podem ser úteis no controle do prurido. As mulheres devem ser tratadas por obstetras experientes em virtude do maior risco de trabalho de parto prematuro e de parto de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG).

## Penfigoide de mucosas

O penfigoide de mucosas manifesta-se como bolhas nas superfícies bucal, nasofaríngea, ocular, laríngea, anogenital e esofágica. As cicatrizes associadas à sua cura podem causar grande morbidade (Figura 410.13).

Alguns pacientes com penfigoide de mucosas têm autoanticorpos IgG circulantes contra laminina 332 no lado dérmico da pele, outros apresentam doença ocular pura com anticorpos IgG contra integrina β4, outros têm lesões mucosas e cutâneas e outros ainda manifestam lesões orais, mas não cutâneas. A biopsia demonstra bolha subepidérmica com depósitos lineares de IgG, IgA e C3 na membrana basal, enquanto anticorpos IgG e/ou IgA circulantes são observados na imunofluorescência indireta.

**TRATAMENTO**

O tratamento para a doença leve consiste em corticosteroides tópicos potentes aplicados 2 vezes/dia (ou corticosteroides intralesionais em pacientes com doença apenas oral). Para doença ocular ou oral significativa, prednisona (1 mg/kg/dia), ciclofosfamida (até 2,5 mg/kg/dia), rituximabe (375 mg/m$^2$ por semana durante 4 semanas ou 1.000 mg administrados com 2

semanas de intervalo) e gamaglobulina IV (2 g/kg administrados durante 2 a 3 dias) pode ser necessário.

O penfigoide de mucosas é uma condição crônica e a doença ocular não tratada pode levar à cegueira.

**FIGURA 410.12** **Penfigoide gestacional.** Várias bolhas tensas e erosões sobre uma base eritematosa são observadas. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

**FIGURA 410.13 Penfigoide de mucosa (cicatricial).** Envolvimento ocular típico manifestado por trajetos fibrosos, representando simbléfaro parcial ou incompleto. (De Bernard P, Borradori L. Pemphigoid group. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:521.)

## EPIDERMÓLISE BOLHOSA ADQUIRIDA

A epidermólise bolhosa adquirida, que é uma doença bolhosa autoimune adquirida, geralmente ocorre na meia-idade. Pode se manifestar como bolhas acrais não inflamatórias, que cicatrizam com fibrose, ou como uma doença vesicobolhosa inflamatória generalizada. A biopsia mostra bolhas subepidérmicas com depósitos lineares de IgG na membrana basal que visam ao colágeno VII.

### TRATAMENTO

A epidermólise bolhosa adquirida é uma condição crônica e pode ser refratária ao tratamento. Os tratamentos padrão, que têm sucesso apenas ocasionalmente, incluem colchicina (0,6 mg, 2 vezes/dia), dapsona (até 200 mg/dia), azatioprina (até 2,5 mg/kg)

ou ciclofosfamida (2,5 mg/kg/dia) sozinha ou combinada com prednisona (60 mg/dia). Para doença grave ou refratária, as opções incluem ciclosporina (até 5 mg/kg), rituximabe (375 mg/m$^2$ semanalmente por 4 semanas ou 1.000 mg administrados com 2 semanas de intervalo), gamaglobulina IV (2 g/kg administrados em 2 a 3 dias), plasmaférese e fotoférese extracorpórea.

## DERMATITE HERPETIFORME

A dermatite herpetiforme é uma doença vesicular imunomediada que ocorre na meia-idade, quase sempre em pacientes que apresentam enteropatia sensível ao glúten clinicamente conhecida ou subclínica (Capítulo 131). As lesões cutâneas, que são muito pruriginosas, podem ser vesículas, pápulas ou erosões agrupadas no couro cabeludo, na região posterior do pescoço, nas nádegas e nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos (Figura 410.14).[7] Muitos pacientes apresentam outras doenças autoimunes, como diabetes melito ou doenças da tireoide. A biopsia exibe depósitos de IgA granulares papilares dérmicos e microabscessos neutrofílicos. Na maioria dos pacientes, o diagnóstico é estabelecido pelo achado de anticorpos IgA circulantes contra transglutaminase tecidual.

### TRATAMENTO

As lesões cutâneas são, às vezes, controladas apenas com dieta, mas a condição persiste por toda a vida. As opções de tratamento também incluem esteroides tópicos de alta potência aplicados 2 vezes/dia (ver Tabela 407.10) e dapsona (até 200 mg/dia) administrados cronicamente.

**FIGURA 410.14** **Dermatite herpetiforme.** O cotovelo do paciente apresenta pápulas e papulovesículas eritematosas e erodidas. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

## DERMATOSE BOLHOSA POR IMUNOGLOBULINA A LINEAR

A dermatose bolhosa por IgA linear é uma doença bolhosa autoimune adquirida, geralmente associada a medicamentos, especialmente vancomicina. Vesículas e bolhas primárias se desenvolvem principalmente nas regiões flexurais, mas podem envolver as mucosas bucais e se tornarem generalizadas. A biopsia exibe uma vesícula subepidérmica com predominância de neutrófilos e IgA linear específica para uma porção do antígeno II do penfigoide bolhoso na membrana basal. Os anticorpos circulantes IgA são detectados por imunofluorescência indireta.

### TRATAMENTO

Os pacientes geralmente respondem à interrupção do medicamento desencadeador e à dapsona (até 200 mg/dia). Se as lesões não responderem, deve ser adicionada prednisona VO (1 mg/kg, 1 vez/dia).

## Doenças bolhosas intraepidérmicas

## PÊNFIGO

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças bolhosas autoimunes intraepidérmicas que afetam a pele e as membranas mucosas.[8] O pênfigo é observado mais comumente em adultos de meia-idade.

No *pênfigo vulgar*, os autoanticorpos têm como alvo a desmogleína III. No *pênfigo foliáceo*, os autoanticorpos têm como alvo a desmogleína I. No *pênfigo paraneoplásico*, os anticorpos circulantes reagem com um complexo de proteínas, incluindo desmoplaquinas I e II, desmogleínas I e III, antígeno I de penfigoide bolhoso, envoplaquina e periplaquina.

Pacientes com pênfigo vulgar apresentam bolhas e erosões flácidas, que podem ser pruriginosas, na orofaringe (Figura 410.15), na cabeça, no pescoço e no tronco. Pacientes com pênfigo foliáceo apresentam tipicamente eritema, descamação e crostas no couro cabeludo, na face e na parte superior do tronco. O pênfigo paraneoplásico caracteriza-se por bolhas e erosões oculares e bucais, bem como por lesões cutâneas polimórficas que podem se assemelhar ao líquen plano, eritema multiforme ou penfigoide. As neoplasias associadas incluem linfoma não Hodgkin (40%; Capítulo 176); leucemia linfocítica crônica (30%; Capítulo 174); doença de Castleman (10%; Capítulos 176 e 366); timomas (6%; Capítulo 394); sarcomas (6%; Capítulo 192); e macroglobulinemia de Waldenström (6%; Capítulo 178). Alguns pacientes desenvolvem bronquiolite obliterante grave.

No pênfigo vulgar, a biopsia exibe acantólise suprabasilar e depósitos de IgG contra desmogleína III. No pênfigo foliáceo, a biopsia mostra acantólise subcórnea com IgG contra desmogleína I. Em pacientes com pênfigo paraneoplásico, a biopsia demonstra acantólise suprabasilar e queratinócitos disceratóticos, bem como anticorpos para proteínas de plaquina e anticorpos IgG que são indistinguíveis daqueles vistos no pênfigo vulgar.

## TRATAMENTO

O tratamento depende do subtipo e da extensão do pênfigo, bem como da velocidade de progressão da doença e da idade do paciente.[9] A prednisona oral (p. ex., 1 mg/kg 1 vez/dia) é indicada para o tratamento inicial do pênfigo vulgar; corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de fluocinonida a 0,05% aplicada 2 vezes/dia nas áreas afetadas) às vezes conseguem controlar o pênfigo foliáceo. O acréscimo de rituximabe (375 mg/m$^2$ semanalmente durante 4 semanas ou 1.000 mg IV com intervalos de 2 semanas) à prednisona por períodos curtos (3 a 6 meses) parece ser mais seguro e mais efetivo do que o uso prolongado de prednisona apenas,[A1] especialmente para a doença extensa ou recalcitrante. Os agentes poupadores de esteroides para o pênfigo vulgar incluem azatioprina (até 2,5 mg/kg), micofenolato de mofetila (35 a 45 mg/kg/dia divididos em duas doses diárias), ciclofosfamida (até 2,5 mg/kg), ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) e metotrexato (até 25 mg/semana). A plasmaférese também foi relatada como eficaz.

O tratamento sistêmico do pênfigo foliáceo inclui todos esses agentes, bem como dapsona (até 200 mg/dia) e hidroxicloroquina (total de < 6 mg/kg de massa corporal magra em duas doses diárias divididas). A duração do tratamento varia conforme o nível de atividade da doença.

Quando o pênfigo paraneoplásico[10] é causado por tumores benignos, como a doença de Castleman,[11] pode ser curado pela remoção do tumor (Capítulo 176). Pacientes com tumores malignos associados devem ser submetidos ao tratamento de sua condição subjacente, mas podem apresentar doença recalcitrante. A melhora foi relatada com doses pulsadas de corticosteroides (metilprednisolona, 1.000 mg/dia durante 3 dias consecutivos) ou ciclofosfamida (500 a 1.000 mg/mês durante 6 meses a 1 ano, frequentemente com doses variáveis de prednisona), rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m$^2$), plasmaférese e doses imunoablativas de ciclofosfamida (50 mg/kg/dia durante 4 dias).

A morbidade e a mortalidade estão relacionadas às complicações da terapia imunossupressora. Em pacientes com tumores malignos, o prognóstico geralmente é ruim.

**FIGURA 410.15 Pênfigo vulgar – envolvimento oral.** Essencialmente, todos os pacientes desenvolvem erosões dolorosas da mucosa oral. Os locais mais comuns são as mucosas bucal e palatina, mas as lesões também podem se desenvolver na gengiva e na língua. (Cortesia do Dr. Lorenzo Cerroni. De Amagai M. Pemphigus. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:499.)

## Reações de hipersensibilidade que causam bolhas

## ERITEMA MULTIFORME

O eritema multiforme é uma reação de hipersensibilidade autolimitada que envolve a pele e, às vezes, as superfícies mucosas em resposta a uma infecção ou, mais raramente, a uma medicação.[12] Os achados primários são

as lesões em alvo, que consistem em máculas eritematosas a violáceas com três zonas distintas: dois círculos concêntricos e um profundamente eritematoso a centro escuro ou violáceo. As lesões em alvo estão predominantemente concentradas nas partes distais dos membros (Figura 410.16). As lesões podem se tornar bolhosas ou erosivas e, em casos mais graves, ocorrem erosões nas mucosas bucal, ocular e/ou genital. As causas infecciosas mais comuns de eritema multiforme são herpes-vírus simples (HSV; Capítulo 350) e *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 301), seguidos por *Histoplasma capsulatum* (Capítulo 316).

**FIGURA 410.16 Eritema multiforme.** As lesões anulares em alvo ou "olho de boi" com vesículas e bolhas centrais são características do eritema multiforme. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

A biopsia revela necrose inespecífica de queratinócitos; portanto, o diagnóstico é clínico.

## TRATAMENTO

Os casos leves de eritema multiforme podem ser tratados sintomaticamente. Casos graves podem exigir corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia).

As lesões evoluem, tornam-se fixas em até 7 dias e, depois, desaparecem em 2 a 3 semanas. Pode haver episódios recorrentes. Para o eritema multiforme recorrente por HSV, o tratamento é de pelo menos 6 meses de tratamento antiviral com aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir (Capítulo 336).

## Doenças metabólicas que causam bolhas

## PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA

Pacientes com porfiria cutânea tardia apresentam fragilidade na pele exposta ao sol, ocorrendo erosões e bolhas principalmente na face e na superfície dorsal das mãos (Figura 410.17) e antebraços. A causa é a perda da atividade da uroporfirinogênio descarboxilase (Capítulo 199).[13] A cura está associada a cicatrizes, manchas atróficas, hiperpigmentação e hipopigmentação. A hipertricose comumente é encontrada nas áreas malar e temporal. O diagnóstico baseia-se nos níveis elevados de porfirina urinária. A biopsia, embora não seja necessária para o diagnóstico, mostra infiltrado dérmico mínimo, vesículas subepidérmicas e deposição de imunoglobulina e complemento na membrana basal e nos capilares dérmicos.

### TRATAMENTO

Dependendo do tipo e da causa, as opções terapêuticas incluem flebotomia (titulada de modo que o nível de ferritina sérica reduza para o limite inferior à faixa normal), hidroxicloroquina (100 mg) ou cloroquina (125 mg) VO, 2 vezes/semana até que a excreção de porfirina permaneça normal por vários meses.

## PSEUDOPORFIRIA

A pseudoporfiria, que é clínica e histopatologicamente semelhante à porfiria cutânea tardia mas não apresenta anormalidades da porfirina, pode estar associada à insuficiência renal crônica (Capítulo 121) ou hemodiálise (Capítulo 122). Também pode ocorrer como uma reação a medicamentos,

como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticoncepcionais orais, furosemida, tetraciclina, ciprofloxacino, isotretinoína, amiodarona, ciclosporina, dapsona, isotretinoína, 5-fluoruracila, anticoncepcionais orais e flutamida. Quando o agente agressor é descontinuado, o prognóstico é bom, mas as lesões cutâneas podem persistir ou recorrer por vários meses.

## BOLHOSE DIABÉTICA

Pacientes com diabetes melito (Capítulo 216) podem desenvolver bolhas em suas extremidades distais. A biopatologia não é compreendida e não há relação das lesões cutâneas com a gravidade, a duração ou as complicações do diabetes melito. As lesões surgem espontaneamente como bolhas grandes, tensas, não inflamatórias, frequentemente com formas irregulares. As lesões podem perder seu topo, deixando erosões. As lesões devem ser deixadas no local ou lancetadas e drenadas, deixando a cúpula das mesmas no local para servir como curativo fisiológico estéril para reduzir o risco de infecção secundária. A condição é autolimitada.

# Doenças infecciosas que causam bolhas

## IMPETIGO BOLHOSO

O impetigo, que é uma infecção bacteriana epidérmica, pode ser causado por *S. aureus* (Capítulo 272) e estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (Capítulo 274). As toxinas esfoliativas A e B têm como alvo a proteína epidérmica desmogleína 1 e causam clivagem abaixo ou dentro do estrato granuloso. O impetigo bolhoso apresenta-se como vesículas e bolhas superficiais que se rompem facilmente, resultando em um colarinho de escamas (Figura 410.18). As lesões são comumente na face, tronco, axilas e períneo. O diagnóstico é clínico, com cultura das lesões confirmando a bactéria causadora.

### TRATAMENTO

Lavagem delicada é recomendada para remover quaisquer crostas. Casos limitados podem ser tratados com pomada tópica de mupirocina a 2%. Antibióticos VO (p. ex., dicloxacilina 500 mg,

4 vezes/dia ou cefalexina 500 mg, 3 vezes/dia) por 7 dias são indicados para doença extensa e para pacientes que não respondem aos antibióticos tópicos.

**FIGURA 410.17** **Porfiria cutânea tardia.** Uma bolha e erosões são observadas na superfície dorsal da mão. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

**FIGURA 410.18** **Impetigo bolhoso. Várias bolhas são observadas no tronco desse paciente.**

## SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA

A disseminação hematogênica de toxinas esfoliativas estafilocócicas A e B pode resultar na síndrome da pele escaldada estafilocócica (Capítulo 272). Em adultos, geralmente é observada com insuficiência renal (Capítulo 121) ou imunossupressão sistêmica. Os pacientes apresentam início súbito de febre acompanhada de eritema evanescente e doloroso à palpação que inicia na face, no pescoço e nas áreas intertriginosas e, em seguida, generaliza-se rapidamente. Ao contrário da síndrome do choque tóxico, as palmas das mãos, as solas dos pés e as mucosas não são afetadas. Bolhas flácidas, que se desenvolvem em 1 a 2 dias, descamam em grandes lâminas e deixam a pele superficialmente desnudada (Figura 410.19). A biopsia de pele pode ajudar a distinguir a formação de crostas e fissura periorificial da síndrome da pele escaldada estafilocócica da necrólise epidérmica tóxica, que causa separação subepidérmica da pele e envolvimento da mucosa.

### TRATAMENTO

O tratamento da síndrome da pele escaldada estafilocócica grave é nafcilina IV ou oxacilina IV 1 a 2 g a cada 4 horas durante 7 a 14 dias, a menos que os pacientes tenham MRSA, quando devem ser tratados com vancomicina IV (começando com 1 g a cada 12 horas, então ajustado com base na depuração [*clearance*] da creatinina). Para doença leve, a dicloxacilina oral (500 mg, 4 vezes/dia) por 10 a 14 dias costuma ser efetiva, mas os MRSA precisam de antibióticos que se mostraram efetivos nos antibiogramas.

## INFECÇÃO POR HERPES-VÍRUS SIMPLES

A infecção por HSV (Capítulo 350) comumente se manifesta como erupção vesicular recorrente sobre uma base eritematosa (Figura 410.20). A localização é, tipicamente, oral e perioral na infecção pelo HSV-1, mas genital ou sacral na infecção pelo HSV-2.

**FIGURA 410.19 Síndrome da pele escaldada estafilocócica.** Eritema confluente com esfoliação da pele é observado no tronco. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

**FIGURA 410.20 Herpes genital recorrente.** Vesículas agrupadas e/ou vesicopustulosas intactas sobre base eritematosa acima da fenda glútea. (Cortesia do Dr. Kalman Watsky. De Downing C, Mendoza N, Sra K, et al. Human herpesvirus. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:1404.)

As áreas traumatizadas podem aparecer como erosões com bordas recortadas. A erupção cutânea recorrente pode ser precipitada por outras infecções que suprimem o sistema imune, frio ou calor, traumatismo cutâneo e menstruação. Pacientes imunocomprometidos podem desenvolver úlceras erosivas crônicas.

O esfregaço de Tzanck da base de uma vesícula raspada ou erodida pode ser útil para confirmar rapidamente o diagnóstico, identificando células gigantes multinucleadas com moldagem nuclear e marginação (ver Figura 407.8 no Capítulo 407), mas o padrão-ouro de diagnóstico é cultura viral ou a imunofluorescência direta com anticorpos específicos contra antígenos do varicela-zóster (VZV). A imunofluorescência direta apresenta sensibilidade e especificidade elevadas, consegue produzir resultados no mesmo dia e distinguir HSV-1, HSV-2 e VZV.

**TRATAMENTO**

A infecção por HSV é autolimitada em indivíduos saudáveis. O tratamento antiviral com aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir (ver Tabela 336.1 no Capítulo 336) pode encurtar o episódio inicial e prevenir recorrências. A dose e a duração da terapia antiviral dependem de a infecção ser disseminada ou limitada e de o paciente estar imunossuprimido.

## VARICELA

A varicela (catapora) causada pelo VZV (Capítulo 351) geralmente ocorre na infância, e é mais grave quando ocorre na idade adulta. Máculas eritematosas na face, no couro cabeludo, no tronco e na parte proximal dos membros progridem rapidamente para pápulas, vesículas, pústulas e crostas (Figura 410.21) 10 a 21 dias após a exposição. O diagnóstico geralmente é realizado clinicamente, com a confirmação baseada na imunofluorescência direta com anticorpos específicos direcionados para o VZV porque os resultados da cultura costumam ser tardios e menos sensíveis. O esfregaço de Tzanck pode ser útil, mas não distingue o HSV do VZV.

**TRATAMENTO**

Adultos imunocompetentes podem ser tratados com valaciclovir oral (1 g, 3 vezes/dia) ou aciclovir oral (800 mg, 5 vezes/dia) por 5 a 7 dias com esquemas prolongados em casos de crostas tardias e ajustes posológicos conforme necessário para função renal reduzida. A vacina contra varicela é extremamente efetiva quando administrada uma vez a crianças ou duas vezes (com um intervalo de 4 a 8 semanas) em pessoas com mais de 13 anos não vacinadas anteriormente (Capítulo 15).

## HERPES-ZÓSTER

O herpes-zóster (Capítulo 351), que é causado pela reativação do VZV a partir de varicela primária prévia ou após vacinação contra a varicela, ocorre mais frequentemente em indivíduos mais velhos ou imunocomprometidos. Os pacientes geralmente desenvolvem vesículas agrupadas sobre uma base eritematosa em uma distribuição de acordo com o dermátomo (Figura 410.22). A erupção cutânea geralmente é precedida por dor, prurido, formigamento ou hiperestesia. A disseminação cutânea, definida como mais de 20 vesículas fora dos dermátomos primários ou adjacentes e/ou envolvimento visceral, ocorre mais comumente em pacientes imunocomprometidos. Disestesia no dermátomo afetado pode persistir em até 20% dos pacientes após a resolução das lesões cutâneas (neuralgia pós-herpética).

**FIGURA 410.21 Máculas eritematosas e vesículas com erosões crostosas no tórax de um paciente com varicela. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)**

## TRATAMENTO

Adultos imunocompetentes podem ser tratados com valaciclovir (1.000 mg, 3 vezes/dia durante 7 dias), aciclovir (800 mg, 5 vezes/dia durante 7 dias) ou fanciclovir (500 mg, 3 vezes/dia durante 7 dias). Para pacientes imunocomprometidos ou com

doença disseminada ou visceral, indica-se aciclovir intravenoso (10 mg/kg a cada 8 horas por 7 a 10 dias). O início da gabapentina com terapia antiviral também consegue diminuir a incidência de neuralgia pós-herpética. A vacinação contra varicela reduz substancialmente a incidência de herpes-zóster e neuralgia pós-herpética (Capítulo 351).

## ERUPÇÕES PUSTULARES

### Acne vulgar

A acne vulgar afeta até 85% dos adolescentes, mas pode persistir até a idade adulta ou mesmo se desenvolver *de novo* em adultos.[14] O fluxo de sebo, que é estimulado por andrógenos, é fisicamente obstruído por queratinização anormal no canal pilossebáceo. O resultado é a formação de "comedões", que podem ser abertos e expostos ao ar ambiente ("cravos pretos") ou cobertos pela epiderme ("cravos brancos"). A proliferação de *Propionibacterium acnes* no interior do comedão pode levar à ruptura da unidade pilossebácea, com resultante extravasamento de seu conteúdo para a derme, criando assim pápulas inflamatórias, pústulas e lesões nodulocísticas.

A acne pode ser exacerbada ou precipitada por cosméticos de base oleosa, preparações para o cabelo, corticosteroides sistêmicos e hormônios androgênicos. Outros medicamentos envolvidos incluem fenitoína, fenobarbital, lítio e isoniazida. Condições endocrinológicas (p. ex., doença do ovário policístico e tumores ovarianos ou suprarrenais) também podem precipitar ou piorar a acne.

**TRATAMENTO**

A doença leve pode ser tratada topicamente com peróxido de benzoíla, eritromicina ou clindamicina e/ou um retinoide tópico (p. ex., adapaleno, tretinoína ou tazaroteno). Peróxido de benzoíla e retinoides tópicos podem ajudar a normalizar a queratinização folicular, enquanto os antibióticos tópicos ajudam a controlar as

pápulas e pústulas inflamatórias. Para doenças mais graves, doxiciclina ou minociclina oral (50 a 100 mg, 2 vezes/dia) podem ser úteis.[15] Nas mulheres, os contraceptivos orais (contendo etinilestradiol mais norgestimato ou etinilestradiol mais drospirenona) e/ou espironolactona podem ser úteis sobretudo no tratamento da acne hormonal que afeta predominantemente a parte inferior da face, a mandíbula e parte superior do pescoço. A isotretinoína (1,5 mg/kg administrada por 5 a 6 meses) diminui o tamanho das glândulas sebáceas, bem como sua produção de sebo e é útil para doenças resistentes, casos inflamatórios graves ou formação generalizada de comedões.[16]

**FIGURA 410.22** **Herpes-zóster.** Bolhas necróticas e erosões em um padrão de dermátomo são observadas no tronco desse paciente. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

## ROSÁCEA

A rosácea, que é uma doença inflamatória crônica, afeta as unidades pilossebáceas faciais e os vasos sanguíneos, geralmente na meia-idade.[17] Os quatro principais tipos de rosácea são eritematotelangiectásica, papulopustular, fimatosa e ocular. A rosácea eritematotelangiectásica é caracterizada por eritema facial central persistente e telangiectasias. A

rosácea papulopustular é caracterizada por pápulas e pústulas eritematosas na ausência de comedões. A rosácea fimatosa é caracterizada por pele espessada e poros dilatados, geralmente do nariz (rinofima), mas às vezes da testa, do queixo, das orelhas e das pálpebras (Figura 410.23). A rosácea ocular é caracterizada por sensação de ressecamento, prurido ou granulação nos olhos, conjuntivite, blefarite e calázio, devendo ser tratada por um oftalmologista. A rosácea é mais comum em pacientes com tendência a rubor facial, o que pode ser causado pela exposição ao sol ou por outros estímulos (p. ex., álcool, alimentos condimentados, líquidos quentes ou emoção).

**TRATAMENTO**

Recomenda-se evitar as causas precipitantes, especialmente a exposição ao sol, para todos os tipos de rosácea. Antibióticos tópicos (p. ex., creme de ivermectina 1%, gel de ácido azelaico 15% ou metronidazol 1% creme) são úteis na doença leve,[A2] enquanto uma dose baixa de doxiciclina (20 mg, 2 vezes/dia) é útil para casos mais inflamatórios.[18] Para casos graves de rosácea, doxiciclina em dose plena (100 mg, 2 vezes/dia) ou minociclina (100 mg, 2 vezes/dia) são eficazes, assim como a isotretinoína em dose baixa (0,25 mg/kg).[A3]

## DERMATITE PERIORIFICIAL

Na dermatite periorificial, os pacientes desenvolvem pápulas e papulopústulas eritematosas superficiais minúsculas, acompanhadas de manchas descamativas ocasionais ao redor da boca, dos olhos e do nariz (Figura 410.24). Os pacientes frequentemente relatam intolerância a agentes tópicos e cosméticos, e muitos usam corticosteroides tópicos crônicos de maneira inadequada. A descontinuação do corticosteroide promove, com frequência, a regressão da erupção, mas um esquema de 2 a 4 semanas de antibióticos orais (p. ex., doxiciclina 50 a 100 mg, 2 vezes/dia, minociclina 50 a 100 mg, 2 vezes/dia, eritromicina tópica ou 500 mg, 2 vezes/dia, ou

azitromicina 500 mg, 1 vez, seguidos por 250 mg por 4 dias administrados com 2 semanas de intervalo) também elimina as lesões.

**FIGURA 410.23** **Dermatite rosácea.** Quando ocorre uma forma mais grave, podem ser observadas descamação e crostas superficiais como as da bochecha dessa mulher. (Cortesia do Dr. Kalman Watsky. De Powell FC, Raghallaigh SN. Rosacea and related disorders. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:607.)

## PUSTULOSE EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

A pustulose exantemática generalizada aguda é mais frequentemente causada por antibióticos (especialmente macrolídios e betalactâmicos), bloqueadores dos canais de cálcio e agentes antimaláricos. Eritema edematoso e febre aparecem tipicamente 2 dias após o início do medicamento, sugerindo sensibilização prévia ao agente causador. Posteriormente, pequenas pústulas estéreis se desenvolvem na face ou em áreas flexurais e podem se disseminar rapidamente (Figura 410.25).

Descamação superficial ocorre em seguida e, em geral, a condição regride espontaneamente em 2 semanas.

## PSORÍASE PUSTULOSA

A psoríase pustulosa é uma variante da psoríase (Capítulo 409) que é desencadeada por gestação, infecção, redução rápida de corticosteroides, hipocalcemia e medicamentos, como o lítio. Pode ser generalizada (Figura 410.26), localizada nas palmas das mãos e solas dos pés, anular ou aguda e associada a febre e dor cutânea. Corticosteroides tópicos e/ou calcipotrieno podem ser suficientes, mas ciclosporina sistêmica ou inibidores de TNF-α são frequentemente necessários para casos graves (Capítulo 409).

## FOLICULITE

A foliculite, inflamação dos folículos pilosos causada por infecção, apresenta-se como pústulas perifoliculares sobre uma base eritematosa. A causa mais comum é infecção estafilocócica, mas a flora cutânea e bastonetes gram-negativos podem estar envolvidos. Além disso, podem ocorrer foliculites viral (HSV, VZV) e fúngica. A foliculite ocorre mais comumente em pacientes obesos, imunocomprometidos ou com diabetes melito. Afeta mais comumente os folículos do couro cabeludo, da axila, do tronco, das coxas e da área inguinal, mas também pode se estender mais profundamente para a derme, onde pode causar furúnculos eritematosos maiores ou carbúnculos. A avaliação inclui a cultura do conteúdo ou da base da pústula. Antibióticos tópicos (p. ex., solução de clindamicina 2 vezes/dia durante pelo menos 2 semanas) e sabonetes antibacterianos são eficazes para as doenças leves, mas antibióticos (p. ex., cefalexina 500 mg, 2 vezes/dia durante 14 dias) são necessários para infecção mais extensa.

**FIGURA 410.24** **Dermatite perioral.** Pápulas eritematosas e pústulas puntiformes são evidentes ao redor da boca. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

**FIGURA 410.25 Pustulose exantemática generalizada aguda.** Máculas eritematosas e numerosas pústulas superficiais são observadas no tronco desta paciente. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

## Foliculite por *Pseudomonas*

A foliculite por *Pseudomonas* se manifesta 1 a 2 dias após o uso de banheiras de hidromassagem ou piscinas aquecidas contaminadas por *P. aeruginosa* (Capítulo 290). Os achados típicos são pápulas e pústulas pruriginosas, principalmente no tronco e acentuadas em qualquer área da pele ocluída por roupa de banho (Figura 410.27). A condição geralmente é autolimitada em indivíduos saudáveis, mas pode ser tratada com sabonete antibacteriano. Ciprofloxacino (500 mg, 2 vezes/dia durante 10 a 14 dias) geralmente cura a infecção.

## Foliculite por *Pityrosporum*

A foliculite por *Pityrosporum ovale* é uma erupção pruriginosa acneiforme que se desenvolve na face, na parte superior do tórax e nos braços. É mais frequentemente observada em adultos jovens, sobretudo em climas quentes, após suar e em indivíduos imunossuprimidos. As lesões aparecem como pápulas foliculares pruriginosas e, às vezes, pústulas no tronco e nos ombros. As formas de levedura são identificáveis em uma preparação de hidróxido de potássio (KOH). O tratamento consiste em creme antifúngico

tópico, xampu de sulfeto de selênio diariamente por 1 mês ou itraconazol oral (200 mg/dia durante 1 semana) ou fluconazol (100 a 200 mg/dia durante 1 a 4 semanas ou 300 mg, 1 vez/semana durante 1 a 2 meses).

## Foliculite pustulosa eosinofílica

A foliculite pustulosa eosinofílica, observada em pacientes HIV-soropositivos, é uma foliculite estéril, mas intensamente pruriginosa, geralmente observada na face e no tronco (Capítulo 366). É acompanhada por eosinofilia periférica. A biopsia da pele demonstra eosinófilos dentro e ao redor dos folículos. As opções de tratamento incluem anti-histamínicos, corticosteroides tópicos (ver Tabela 407.10) e tacrolimo tópico. As opções sistêmicas incluem indometacina (50 mg/dia), minociclina (100 mg, 2 vezes/dia), dapsona (100 a 200 mg/dia), corticosteroides sistêmicos e colchicina (0,6 mg, 2 vezes/dia). A fototerapia com luz ultravioleta B de banda estreita também pode ser útil.

**FIGURA 410.26 Psoríase pustulosa generalizada.** Extensas áreas de eritema com numerosas pústulas e formação de coleções de pus. (Cortesia da Dra. Julie V. Schaffer. De van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:145.)

## HIDRADENITE SUPURATIVA

Hidradenite supurativa, uma doença inflamatória crônica e recorrente, é caracterizada por nódulos e abscessos dolorosos e profundos resultantes da oclusão do infundíbulo folicular seguida por inflamação.

A hidradenite pode começar na puberdade; contudo, ocorre mais comumente no início da terceira década de vida, com sua incidência diminuindo substancialmente após os 50 anos. Há predominância feminina de 3 mulheres:1 homem. A patogênese é mal compreendida, mas parece ser uma doença inflamatória ou imunológica. Tabagismo (cigarros) e obesidade são fatores de risco. A biopsia mostra atrofia das glândulas sebáceas, inflamação linfocítica da unidade pilossebácea, destruição dos folículos pilosos e granulomas.

A evolução clínica é crônica, com períodos de exacerbações e remissões. A apresentação típica consiste em nódulos inflamados dolorosos e abscessos estéreis na axila ou na virilha, mas as lesões também ocorrem frequentemente nas áreas inframamária, genital e perineal.[19] Trajetos fistulosos podem se desenvolver e estar associados à drenagem purulenta ou sanguinolenta; as lesões podem curar deixando cicatrizes, às vezes em formato de cordão. As exacerbações estão, com frequência, relacionadas à menstruação. As lesões recorrem, tipicamente, no mesmo local ou em locais próximos, apesar de incisão e drenagem anteriores e/ou uso prévio de antibióticos orais (Figura 410.28).

**FIGURA 410.27 Foliculite por espécies de *Pseudomonas*.** O tronco deste paciente apresenta numerosas pústulas sobre base eritematosa. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

**FIGURA 410.28** **Hidradenite supurativa.** A axila deste paciente apresenta vários nódulos eritematosos com trajetos fistulosos de drenagem. (Cortesia do Dr. Neil J. Korman.)

## TRATAMENTO

As opções de tratamento têm sucesso variável. A perda de peso e o abandono do tabagismo são incentivados. A redução da umidade pelo uso de cloreto de alumínio tópico ou pós, e roupas largas pode ser útil. Sabonetes antissépticos e antibióticos tópicos (p. ex., lavagens com peróxido de benzoíla ou clorexidina ou combinações de clindamicina/peróxido de benzoíla) podem ser benéficos para doença precoce ou moderada. As injeções intralesionais de triancinolona conseguem reduzir a inflamação nos nódulos iniciais. As terapias sistêmicas incluem antibióticos orais (doxiciclina, minociclina, clindamicina, rifampicina, dapsona, sulfametoxazol-trimetoprima), terapias hormonais (etinilestradiol

mais acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida), inibidores da fosfodiesterase-4, por exemplo, inibidor da fosfodiesterase-α, apremilaste e adalimumabe 40 mg semanais ou infliximabe).[A4-A6]

## SÍNDROME DE SWEET

A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica febril aguda caracterizada por: febre, neutrofilia periférica, e pápulas, nódulos ou placas edematosas e dolorosas. A síndrome de Sweet pode ser idiopática, embora seja observada mais frequentemente em associação a uma condição subjacente ou à exposição a medicamentos.[20] Em adultos, a síndrome de Sweet está mais comumente associada a uma doença maligna hematológica, especialmente leucemia mieloide aguda (Capítulo 173). Também é observada em associação a doença inflamatória intestinal (Capítulo 132), infecções, gravidez e exposição a medicamentos como o ácido todo-*trans*-retinoico e o fator estimulador de colônias de granulócitos. A síndrome de Sweet manifesta-se clinicamente como múltiplas pápulas, papulovesículas ou nódulos de consistência firme, dolorosos à palpação, profundamente eritematosos a violáceos, que podem se transformar em placas edematosas. Os locais mais comuns de acometimento são cabeça, pescoço e membros superiores e inferiores (Figura 410.29 e Capítulo 411). O fenômeno de patergia, que é o desenvolvimento de lesões inflamatórias em locais de lesão dérmica, pode ser observado em pontos de inserção IV e punção venosa. Quando a doença está ativa, os pacientes podem apresentar febre, artralgias, artrite e mialgias, bem como leucocitose neutrofílica. A biopsia mostra edema superficial e infiltrado neutrofílico denso mais profundo.

### TRATAMENTO

As lesões cutâneas respondem rapidamente aos corticosteroides orais (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia). As opções poupadoras de esteroides incluem dapsona (100 a 200 mg/dia), colchicina (0,6 mg, 3 vezes/dia), iodeto de potássio (300 mg, 3 vezes/dia),

ciclosporina e inibidores do TNF-α. Episódios recorrentes podem ser um sinal de câncer recidivante.

**FIGURA 410.29** **Síndrome de Sweet.** O edema pode ser bastante acentuado, como visto nessas lesões na parte superior do dorso. (Cortesia do Dr. Kalman Watsky. De Davis MDP, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:456.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-2040.

A2. McGregor SP, Alinia H, Snyder A, et al. A review of the current modalities for the treatment of papulopustular rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36:135-150.

A3. Sbidian E, Vicaut E, Chidiack H, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1124-1129.

A4. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.

A5. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375:422-434.

A6. Vossen A, van Doorn MBA, van der Zee HH, et al. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:80-88.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of toxic shock syndrome in the emergency department: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2018;54:807-814.
2. Denby KJ, Clark DE, Markham LW. Management of Kawasaki disease in adults. *Heart*. 2017;103:1760-1769.
3. Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH. Viral exanthems: an update on laboratory testing of the adult patient. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:538-550.
4. Micheletti RG, Werth VP. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:21-32.
5. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, et al. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:26-51.
6. Bağci IS, Horváth ON, Ruzicka T, et al. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2017;16:445-455.

7. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49:23-31.
8. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-40.
9. Zhao CY, Murrell DF. Pemphigus vulgaris: an evidence-based treatment update. *Drugs*. 2015;75:271-284.
10. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic pemphigus. a life-threatening autoimmune blistering disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:902-910.
11. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:53-64.
12. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on erythema multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:177-184.
13. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872.
14. Zaenglein AL. Acne vulgaris. *N Engl J Med*. 2018;379:1343-1352.
15. Marson JW, Baldwin HE. An overview of acne therapy, part 1: topical therapy, oral antibiotics, laser and light therapy, and dietary interventions. *Dermatol Clin*. 2019;37:183-193.
16. Marson JW, Baldwin HE. An overview of acne therapy, part 2: hormonal therapy and isotretinoin. *Dermatol Clin*. 2019;37:195-203.
17. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377:1754-1764.
18. Cline A, McGregor SP, Feldman SR. Medical management of facial redness in rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36:151-159.
19. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;318:2019-2032.

20. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martinez A. Sweet syndrome: a review and update. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:369-378.

**Qual distúrbio bolhoso autoimune caracteriza-se por deposição de anticorpos intraepidérmicos e vesículas e erosões da pele e da mucosa oral?**

- A. Penfigoide bolhoso.
- B. Penfigoide de mucosas.
- C. Dermatose bolhosa IgA linear.
- D. Pênfigo foliáceo.
- E. Pênfigo vulgar.

Concluir questão

**A poliangiite microscópica não está associada a qual dos seguintes:**

- A. Glomerulonefrite pauci-imune, crescente, necrosante.
- B. Miocardiopatia.
- C. Hemorragia pulmonar.
- D. Vasculite cutânea de pequenos e médios vasos.

E. Neuropatia periférica.

Concluir questão

**Enteropatia sensível ao glúten, papulovesículas pruriginosas agrupadas e diabetes melito estão associados a:**

A. Dermatite herpetiforme.

B. Dermatose bolhosa IgA linear.

C. Vasculite por IgA.

D. Bolhose diabética.

E. Hidradenite supurativa.

Concluir questão

**Todos os seguintes são comumente associados à pustulose exantemática generalizada aguda, exceto:**

A. Macrolídios.

B. Betalactâmicos.

C. Alopurinol.

D. Bloqueadores dos canais de cálcio.

E. Hidroxicloroquina.

Concluir questão

**A condição mais comumente associada à síndrome de Sweet em adultos é:**

A. Faringite estreptocócica.

B. Imunodeficiência crônica variável.

C. Vacinação.

D. Leucemia mieloide aguda.

E. Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos.

Concluir questão

411

# URTICÁRIA, ERUPÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS, NÓDULOS, TUMORES E DOENÇAS ATRÓFICAS

MADELEINE DUVIC

## URTICÁRIA

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A urticária é um dos padrões de reação cutânea mais comuns (Figura 411.1). É desencadeada por uma ampla variedade de antígenos ou estímulos físicos, incluindo frio, pressão e luz solar (Tabela 411.1). A urticária é um espectro que varia desde pápulas simples até angioedema. A distinção clínica entre as formas aguda e crônica de urticária é importante para o diagnóstico e tratamento. A urticária crônica é definida pela recorrência em um período de 6 semanas ou mais e, com frequência, sua etiologia é desconhecida.

A urticária é comum em todo o mundo e ocorre em pessoas de todas as idades, embora determinados tipos de urticária apresentem predileção por determinadas faixas etárias. Por exemplo, enquanto a urticária aguda é frequentemente observada em crianças com dermatite atópica e a urticária crônica atinge seu máximo na quarta década.

**FIGURA 411.1** **Urticária.** De DermNet. Urticaria; 2014. http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acesso em 23 de outubro, 2014.)

| Tabela 411.1 | Causas comuns de urticária. |
|---|---|

**URTICÁRIA PODE SER ACOMPANHADA POR ANGIOEDEMA E ANAFILAXIA**

Hemoderivados: eritrócitos, plaquetas, gamaglobulina

Fármacos/substâncias

- Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, isoniazida
- Ácido acetilsalicílico: salicilatos, benzoatos, fenilbutazona
- Anticonvulsivantes: hidantoína
- Quimioterapia: doxorrubicina, daunorrubicina, L-asparaginase, clorambucila, ciclofosfamida, melfalana, metotrexato, mostarda nitrogenada, procarbazina
- Dextrana

Anti-inflamatórios não esteroides

Opiáceos

Quinidina

Contrastes radiológicos, iodo

Ambientais: pelos ou proteínas de animais, formaldeído, pólen, mofo, plantas, látex, tubos de plástico, exercício, calor, frio, luz solar, vibração dérmica

Alimentos: frutas vermelhas, ovos, leite, frutas oleaginosas, tomates, mariscos, soja

Aditivos alimentares: benzoato de sódio, tartrazina (corante amarelo # 5)

Hormônios

Infecções: estreptocócica, estafilocócica, sinusite ou abscessos, hepatite viral, mononucleose por vírus Epstein-Barr, *Candida* spp.

Picadas de insetos ou veneno: himenópteros, mosquitos, ácaros, escabiose

Estímulos mecânicos (dermografismo, angioedema vibratório, urticária de pressão tardia)

Vacinas

**ERUPÇÕES URTICARIFORMES E ERITEMAS REATIVOS**

Eritema multiforme: herpes simples, vírus de DNA, *Mycoplasma pneumoniae*, medicamentos

Eritema marginado: febre reumática estreptocócica

Artrite reumatoide juvenil

Eritema crônico migratório: infecções por *Borrelia* spp.

Eritema anular centrífugo: tinha, fármacos

Eritemas figurados: eritema *repens* (frequentemente com carcinoma subjacente)

Urticária pigmentosa (mastocitose)

## BIOPATOLOGIA

A urticária pode ser causada por reações imunológicas (autoimunes, imunoglobulina E [IgE]-dependente, mediada por imunocomplexo, dependente do complemento e cininas) ou não imunológicas (agentes liberadores diretos de mastócitos, estímulos vasoativos, fármacos). A degranulação local dos mastócitos com liberação de histamina e outros fatores, como substância de reação lenta da anafilaxia, precipita a urticária. Os autoanticorpos IgG funcionais, que liberam histamina dos mastócitos e basófilos, são comumente encontrados no sangue de pacientes com urticária crônica. Além disso, os basófilos são recrutados para as pápulas, onde sustentam a resposta liberando histamina. Os eosinófilos também contribuem por meio da ação de leucotrieno $C4_4$ ($LTC_4$), leucotrieno $D_4$ ($LTD_4$), leucotrieno $E_4$ ($LTE_4$) e proteína básica principal. A urticária é tipicamente transitória e autolimitada, sem extravasamento de células sanguíneas para a pele ou danos aos vasos sanguíneos. O extravasamento de plasma para a derme a partir dos capilares e de pequenas vênulas pós-capilares se correlaciona clinicamente com o desenvolvimento de uma lesão demarcada, rósea e elevada (colmeia).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As lesões da urticária variam de rosadas a vermelho-claras, tornam-se esbranquiçadas à pressão e elevam-se da superfície da pele. O centro das lesões é mais pálido do que a borda expansiva. Por definição, as pápulas individuais aparecem e desaparecem em 24 horas. Uma picada de mosquito (Capítulo 238) é o arquétipo da urticária. As urticárias individuais podem coalescer em placas gigantes ou anéis chamados urticária gigante, como é visto na doença do soro, na qual são acompanhadas por artralgias e febre. A urticária confluente também pode ser acompanhada por edema dos tecidos moles subjacentes ou das mucosas (angioedema), bem como por anafilaxia

com edema da laringe, uma emergência potencialmente fatal. Em indivíduos normais, a pressão ou vibração na pele causará liberação local espontânea de histamina, o que induz uma reação alérgica imediata conhecida como dermatografismo. Edema profundo se desenvolve no local da pressão sustentada e pode persistir por dias em uma condição conhecida como urticária de pressão tardia. Os indivíduos afetados podem desenvolver lesões em razão de roupas apertadas, sapatos, meias ou relações sexuais.

Outros estímulos físicos como frio, calor, sol ou exercícios podem induzir a urticária. A urticária ao frio pode ser precipitada colocando-se um cubo de gelo na pele; o intervalo até o desenvolvimento da urticária e a duração da mesma se correlacionam com a gravidade da condição, que pode ser fatal se o paciente for subitamente imerso em água fria. Calor, exercício ou esforço podem ser acompanhados por pequenas lesões urticariformes de 2 a 3 mm em uma condição chamada urticária colinérgica. A anafilaxia induzida por exercício pode ser hereditária, mas o defeito é desconhecido. Pacientes com angioedema vibratório desenvolvem edema e eritema poucos minutos após a exposição a um estímulo vibratório. As lesões persistem por cerca de 30 minutos. Outras formas de urticária induzida fisicamente incluem urticária solar e urticária aquagênica (urticária causada pela exposição ao sol e à água, respectivamente).

A anafilaxia induzida por alimentos e exercícios é uma síndrome na qual alguns minutos de exercícios físicos após a ingestão de alimentos específicos resulta em angioedema ou anafilaxia. A causa dessa síndrome ainda é motivo de controvérsia, mas a redução da secreção de ácido gástrico pode estar envolvida na anafilaxia induzida por alimentos e exercícios.

## DIAGNÓSTICO

Uma anamnese detalhada (duração, profissão, medicamentos, frequência de episódios, doenças associadas) é crítica. A urticária resulta, tipicamente, da exposição ao antígeno alguns minutos a algumas horas antes do início das lesões. Em muitos casos, o prurido precede o início da erupção. Os fatores deflagradores mais comuns de urticária mediada por IgE são medicamentos (especialmente penicilina, sulfa, antibióticos e contrastes), alimentos (ostras, salicilatos presentes em frutas silvestres, tomates, fermento e

penicilina em queijo azul), aditivos alimentares (benzoato de sódio), frutas oleaginosas (especialmente amendoim), látex e picadas de insetos. Os mediadores não imunológicos da urticária incluem ácido acetilsalicílico (AAS) e opiáceos, bem como agentes físicos que atuam pela via da prostaglandina ou pela desgranulação de mastócitos.

A urticária aguda também pode ser desencadeada pelo contato da pele com um antígeno, como o látex, e pode progredir para anafilaxia. Além disso, a urticária pode ser um sinal ou pródromo de infecção latente, especialmente faringite estreptocócica em crianças ou hepatite viral em adultos. A urticária migratória que acompanha a febre reumática, eritema marginado (Figura 411.2), é caracterizada por lesões evanescentes e de contorno recortado que mudam de localização com o passar das horas.

Quando as lesões de urticária persistem por mais de 24 horas, deve-se suspeitar de vasculite urticariforme subjacente. Uma biopsia de pele é necessária para distinguir a vasculite urticariforme da urticária sem dano aos vasos sanguíneos. Quando há dano vascular, a lesão é denominada *vasculite leucocitoclástica*, a expressão mais grave das reações de hipersensibilidade que envolvem os vasos sanguíneos cutâneos.

A urticária crônica pode ser causada por infecções ocultas (sinusite, doença da vesícula biliar, *Helicobacter pylori*, infecções por fungos, abscessos dentários ou hepatite silenciosa), bem como por colagenoses e tumores, especialmente linfoma de Hodgkin. A deficiência do inibidor da C1 esterase pode se manifestar como urticária crônica com angioedema. Recomenda-se a realização de testes de alergia se a anamnese não for reveladora. Se as lesões persistirem por mais de 24 horas, a biopsia de pele é indicada para determinar se existe vasculite ou mastocitose. Se houver suspeita de infecção, colagenose ou tumor, uma avaliação sorológica completa deve ser realizada. Embora uma avaliação médica completa possa ajudar no diagnóstico, a causa da urticária crônica pode permanecer incerta. Quando não existe um antígeno conhecido, o estresse é frequentemente invocado como causa subjacente da urticária idiopática recorrente crônica.

**FIGURA 411.2 Eritema marginado.** (De Medscape. Urticaria; n.d. http://www.medscape.com/content/1998/00/41/73/417394/art5649.fig2.jpg.http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acesso em 23 de outubro, 2014.)

A mastocitose sistêmica[1] (Capítulo 240) pode ser acompanhada por lesões urticariformes e sinais/sintomas gastrintestinais. Na forma de mastocitose conhecida como *urticária pigmentosa*, a fricção das lesões provoca urticária, conhecida como sinal de Darier. Uma biopsia de pele mostra aumento do número de mastócitos dérmicos. Os níveis séricos de triptase e histamina podem estar elevados durante uma crise.

## TRATAMENTO

O tratamento da urticária depende de sua gravidade e da duração do distúrbio[2] (Capítulo 237). Para urticária leve limitada à pele, anti-histamínicos orais tradicionais (difenidramina) ou não sedativos mais recentes (terfenadina, cetirizina, loratadina) podem ser administrados intermitentemente conforme necessário (Tabela 411.2).[A1,A2] A urticária aguda costuma ser tratada com difenidramina VO. Se a urticária for grave, podem ser usados corticosteroides a curto prazo, até 1 mg/kg. Para urticária associada a sibilos ou anafilaxia, epinefrina subcutânea,

corticosteroides intravenosos (IV) e oxigênio devem ser administrados imediatamente.

Encontrar a causa e remover o antígeno que induz urticária recorrente crônica é extremamente preferível à administração crônica de corticosteroides ou anti-histamínicos. O paciente deve evitar compostos com ácido acetilsalicílico e outros medicamentos que poderiam ser a causa.

Para urticária espontânea crônica persistente, omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE (300 mg SC, 1 vez por mês),[A3] ou ciclosporina (em doses de 3 mg/kg ou mais por 8 a 16 semanas), é efetivo em 65 a 70% de pacientes que não respondem aos anti-$H_1$. Os anti-histamínicos $H_2$ e antagonistas de leucotrieno não são mais recomendados. A prednisona deve ser evitada em razão da toxicidade a longo prazo.

## FARMACODERMIA

### DEFINIÇÃO

Os medicamentos têm sido associados a todos os tipos de padrões de reações cutâneas, desde leves e autolimitadas até graves e potencialmente fatais. Urticária e erupções exantemáticas são manifestações comuns de reações cutâneas a medicamentos. Menos comumente são observados reações fixas, liquenoides, pustulares, fototóxicas, bolhosas ou vasculíticas e o espectro do eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET).

| Tabela 411.2 | Tratamento da urticária. |
|---|---|
| 1. Evitar o agente desencadeador! | |
| 2. Medicamentos com base na gravidade<br>A. Urticária aguda, leve a moderada | |

Anti-$H_1$ oral, por exemplo, difenidramina, 10 a 50 mg VO, 12/12 h, ou hidroxizina, 10 a 25 mg VO, 8/8 h; alternativas não sedativas incluem cetirizina, 5 a 10 mg/dia, ou loratadina, 10 mg/dia
- Omalizumabe (um anticorpo anti-IgE) a 300 mg SC mensal

B. Urticária grave associada ou não a angioedema

- Anti-$H_1$, por exemplo, difenidramina, 25 a 50 mg VO a cada 6 a 8 h ou 10 a 50 mg IV a cada 2 a 4 h; não deve exceder 400 mg/24 h
- Corticosteroides, por exemplo, prednisona, 10 a 60 mg VO todas as manhãs com redução gradual ao longo de um período de 2 semanas; triancinolona, uma dose de 40 mg IM; ou dexametasona, 0,6 a 0,75 mg/$m^2$/dia IV em doses divididas a cada 6 a 12 h, dependendo da gravidade

C. Anafilaxia

- A – Vias respiratórias (intubação)
- B – Ventilação (oxigênio)
- C – Circulação: epinefrina aquosa parenteral, 1:1.000 IV, solução salina ou expansores de volume
- Corticosteroides IV (p. ex., metilprednisolona, 125 mg)
- Antagonistas da histamina $H_1$ e $H_2$ (50 mg de difenidramina e 50 mg de ranitidina)

D. Urticária idiopática crônica – terapia combinada

- Anti-$H_1$ não sedativo: cetirizina, 10 mg/dia ou fexofenadina, 30 a 180 mg, 2 vezes/dia, como monoterapia ou com montelucaste, 10 mg/dia, ou antagonistas $H_1$ e $H_2$ (50 mg de difenidramina e 50 mg de ranitidina) e/ou corticosteroides em baixa dose (se inevitável)

- Omalizumabe (anticorpo monoclonal anti-IgE) a 300 mg SC, 1 vez/mês e ciclosporina (doses de 3 mg/kg ou mais por 8 a 16 semanas)

IM = intramuscular; IV = intravenosa; VO = via oral.

## BIOPATOLOGIA

As erupções cutâneas induzidas por medicamentos (farmacodermia), que resultam de toxicidade, superdosagem, interações medicamentosas ou produtos do metabolismo, podem ser causadas por mecanismos imunológicos ou não imunológicos. Fármacos ou seus metabólitos podem atuar como haptenos e induzir respostas humorais ou mediadas por células. Os mecanismos incluem anafilaxia dependente de IgE e urticária, reações citotóxicas que desencadeiam trombocitopenia e petéquias, doença do soro mediada por imunocomplexos e hipersensibilidade do tipo tardio levando a erupções exantemáticas ou fixas, ou síndrome de Stevens-Johnson.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As erupções cutâneas medicamentosas são imediatas (urticária) ou reações de hipersensibilidade tardia (exantemas). Reações imediatas como prurido, urticária, angioedema e anafilaxia ocorrem minutos a algumas horas após a administração do medicamento. A erupção cutânea mais comum relacionada ao medicamento (Tabela 411.3) é a reação de hipersensibilidade mediada por linfócitos T $CD8^+$ que se manifesta como um exantema macular róseo-brilhante a cor de salmão que aparece entre 7 e 10 dias e até 14 dias após a primeira administração medicamentosa.[3] As reações de hipersensibilidade tardia podem ser exantemas maculares ou papulares (ou ambos), erupções morbiliformes, eritema anular ou eritema confluente (Figura 411.3). Após a sensibilização a determinado medicamento, a readministração do mesmo medicamento pode desencadear uma erupção em 24 a 72 horas. As reações de hipersensibilidade a medicamentos são, tipicamente, simétricas. Iniciam-se caracteristicamente na face e na parte superior do tronco e progridem para os membros inferiores, onde podem se

tornar purpúricas. Exantemas secundários a fármacos se tornam, mais frequentemente, máculas eritematosas confluentes após vários dias.

| Tabela 411.3 | Farmacodermia tardia por categoria. |
|---|---|
| **EXANTEMAS MACULOPAPULARES – QUALQUER MEDICAMENTO PODE PROVOCAR ERUPÇÃO CUTÂNEA 7 A 10 DIAS APÓS A PRIMEIRA DOSE** | |
| Alopurinol | |
| Antibióticos: penicilina, sulfonamidas | |
| Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital | |
| Anti-hipertensivos: captopril, diuréticos tiazídicos | |
| Contrastes: iodo | |
| Sais de ouro | |
| Agentes hipoglicemiantes | |
| Meprobamato | |
| Fenotiazinas | |
| Quinina | |
| **FARMACODERMIA ASSOCIADA COM EOSINOFILIA E SINAIS/SINTOMAS SISTÊMICOS (DRESS)** | |
| Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina | |
| Antibióticos: sulfonamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniazida, linezolida, metronidazol, rifampicina, estreptomicina, vancomicina | |
| Anti-hipertensivos: anlodipino, captopril | |
| Antidepressivos: bupropiona, fluoxetina | |
| Alopurinol | |

Celecoxibe

Ibuprofeno

Fenotiazinas

**ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA**

Sulfonamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, alopurinol, amicacina, fenotiazinas

Necrólise epidérmica tóxica: mesmos agentes do eritema multiforme, mas também acetazolamida, ouro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina

**PUSTULOSE EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA (PEGA)**

Antibióticos: penicilinas, macrolídios, cefalosporinas, clindamicina, imipeném, fluoroquinolonas, isoniazida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolida

Antimaláricos: cloroquina, hidroxicloroquina

Antifúngicos: terbinafina, nistatina

Anticonvulsivantes: carbamazepina

Bloqueadores do canal de cálcio

Furosemida

Corticosteroides sistêmicos

Inibidores de protease

**REAÇÕES SEMELHANTES AO LÚPUS OU A COLAGENOSES**

Procainamida, hidralazina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamazepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, contraceptivos orais, propranolol

**ERITEMA NODOSO**

Contraceptivos orais, penicilina, sulfonamidas, diuréticos, ouro, clonidina, propranolol, opiáceos

Reações medicamentosas fixas: fenolftaleína, barbitúricos, ouro, sulfonamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos

Prurido é o sintoma mais comum. O diagnóstico diferencial para erupções medicamentosas inclui exantemas virais (Capítulo 410), doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) ou erupção cutânea de recuperação de leucócitos após transplante de medula óssea alogênica, exantemas eritematosos que acompanham infecções estreptocócicas (escarlatina [Capítulo 274]) ou estafilocócicas (síndrome do choque tóxico [Capítulo 272]) e a manifestação aguda de colagenoses. Um exantema semelhante ocorre quando a ampicilina é administrada a pacientes com mononucleose infecciosa. Uma história medicamentosa cuidadosa é crítica para o diagnóstico e o tratamento.

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Após o medicamento agressor ser descontinuado, as reações de hipersensibilidade tardia desaparecem em cerca de 1 semana. A terapia é principalmente de suporte. Os corticosteroides, como o creme de triancinolona a 0,01%, aplicados várias vezes ao dia na área afetada e os anti-histamínicos administrados por via oral, 3 a 4 vezes/dia ajudam a reduzir o prurido e abreviam a evolução do quadro.

## Síndromes específicas

### ERUPÇÃO MEDICAMENTOSA ASSOCIADA COM EOSINOFILIA E SINAIS/SINTOMAS SISTÊMICOS

Uma erupção cutânea de *hipersensibilidade especialmente grave com eosinofilia e sinais/sintomas sistêmicos* (DRESS) é mais frequentemente observada com sulfonamidas e anticonvulsivantes[4] (Figura 411.4). Acredita-se que essa condição seja causada por uma alteração no metabolismo do medicamento. Os linfócitos T ativados liberam interleucina-5 (IL-5), levando à eosinofilia característica. DRESS pode ser de início tardio, de 2 a 6 semanas, e persistir por mais tempo que as erupções medicamentosas clássicas e se tornar generalizada e grave mesmo quando o uso do agente é interrompido. Tipicamente, inicia como uma erupção morbiliforme, que posteriormente evolui para erupção pustulosa edematosa com eritrodermia e púrpura. A erupção cutânea começa na face, na parte superior do tronco e nos membros e posteriormente se generaliza. A administração continuada do medicamento pode desencadear eritrodermia esfoliativa, necrólise tóxica e hipersensibilidade sistêmica, incluindo hepatite (50%), nefrite (10%) ou linfocitose atípica e linfadenopatia simulando mononucleose ou linfoma de células T. Pneumonite, miocardite e pericardite ocorrem menos comumente. Quando há envolvimento visceral, há uma taxa de mortalidade de 10%, geralmente por insuficiência hepática. A etapa inicial do tratamento é a retirada imediata do medicamento suspeito. Corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona oral a 1,0 mg/kg/dia e reduzida ao longo de 3 a 6 meses ou metilprednisolona IV a 30 mg/kg por 3 dias) devem ser iniciados o mais cedo possível. Para pacientes que desenvolvem dermatite esfoliativa, a internação em uma unidade especializada, como unidade de tratamento de queimados ou unidade de terapia intensiva, é essencial.

**FIGURA 411.3 Erupção medicamentosa morbiliforme causada por sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP).** Este homem jovem soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) desenvolveu uma erupção generalizada composta por máculas e pápulas eritematosas que esmaeciam à compressão 8 dias após o início do uso de SMX-TMP. Observar a coalescência na parte superior do tronco. (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

## ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (NET) representam um espectro da mesma doença, da qual o eritema multiforme (ver Figura 410.16 no Capítulo 410) é o menos grave. A síndrome de Stevens-Johnson é definida como envolvimento da mucosa com menos de 10% de envolvimento da superfície corporal. A NET é definida como

necrose cutânea em mais de 30% da área de superfície corporal.[5] Eritema multiforme, um híbrido de urticária e vasculite, consiste em máculas ou pápulas vermelhas simetricamente distribuídas que evoluem para lesões em alvo ou olho de boi clássicas com centros vermelhos profundos e bordas urticariformes rosadas. O eritema multiforme comumente é precipitado por infecções por herpes-vírus simples (HSV), outros vírus de DNA ou medicamentos. A síndrome de Stevens-Johnson caracteriza-se pelo grave envolvimento da mucosa com lesões purpúricas. A necrose epidérmica generalizada resultante da apoptose celular é observada na necrólise epidérmica tóxica. Os medicamentos quase sempre estão envolvidos quando a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica ocorre em adultos (Figura 411.5). Os medicamentos comumente envolvidos incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), paracetamol, alopurinol, fenitoína e sulfa, especialmente sulfametoxazol-trimetoprima. Alterações no metabolismo da medicação (ou seja, acetiladores lentos de sulfonamidas) estão frequentemente implicadas. A necrose de queratinócitos de espessura total ou apoptose celular leva à separação na junção dermoepidérmica.

**FIGURA 411.4** **Erupção cutânea de hipersensibilidade causada por fenitoína.**

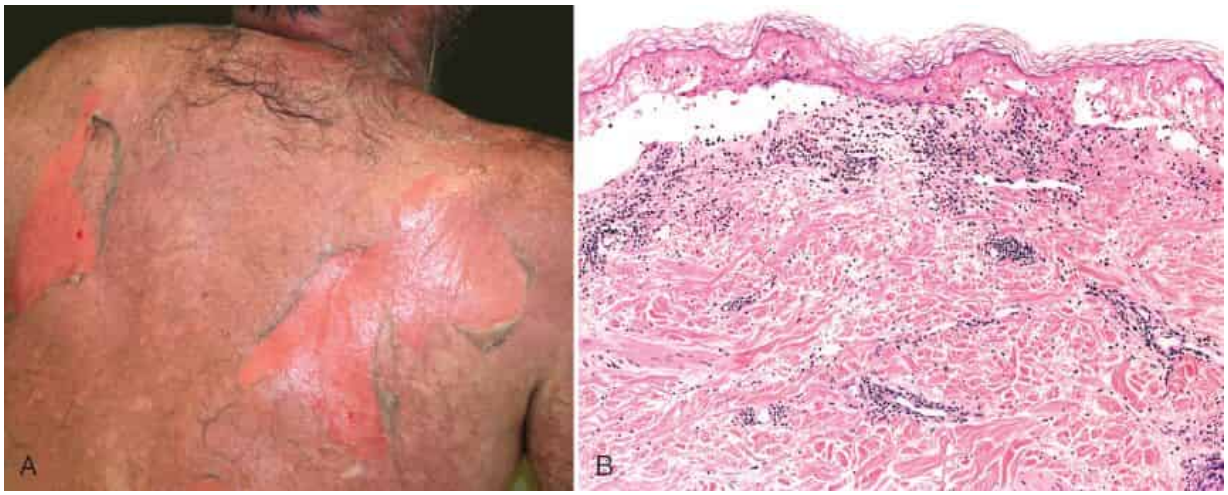


**FIGURA 411.5 Necrólise epidérmica tóxica. A.** Descolamento da epiderme necrolítica, levando a grandes áreas de pele desnudada. As áreas brilhantes constituem a derme exposta. **B.** A morte celular epidérmica de espessura total resulta em uma separação subepidérmica. O estrato córneo normal aponta para a natureza aguda do processo da doença. Na derme, há infiltrado inflamatório linfo-histiocítico misturado a alguns eosinófilos. (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

Cada uma dessas condições pode começar como uma erupção cutânea morbiliforme e progredir para necrose cutânea. Os sinais/sintomas incluem febre, dor intensa ou, às vezes, astenia. A condição pode progredir rapidamente, por isso é fundamental determinar e descontinuar o agente causador imediatamente. A superinfecção e os desequilíbrios hidreletrolíticos podem levar à morte em 5% dos casos de síndrome de Stevens-Johnson e 30% dos casos de necrólise epidérmica tóxica.

O manejo inclui cuidados de suporte, como reposição hidreletrolítica, transferência para uma unidade de tratamento de queimados e avaliação oftalmológica. O uso de corticosteroides na síndrome de Stevens-Johnson e na NET permanece motivo de controvérsia. Na síndrome de Stevens-Johnson, os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona IV 60 mg a cada 6 horas ou 1 a 2 mg/kg em um esquema curto) são frequentemente usados e podem diminuir a duração da febre e das lesões cutâneas. Na NET,

entretanto, estudos retrospectivos sugerem que os corticosteroides podem aumentar a taxa de mortalidade. Imunoglobulina IV e inibidores do fator de necrose tumoral-α, como o infliximabe, reduzem a gravidade da NET, mas nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado até o momento. Os preditores de desfechos ruins incluem idade avançada, malignidade e insuficiência renal.

## VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA

As reações medicamentosas graves também podem se manifestar como vasculite, erupções neutrofílicas e ulcerações. A vasculite é posteriormente categorizada pelo tamanho do vaso envolvido e pela natureza da reação celular e dos imunocomplexos. A vasculite leucocitoclástica, que é a forma mais comum de vasculite fármaco-induzida, manifesta-se como púrpura palpável, geralmente nos membros inferiores (ver Figuras 410.4 e 410.5 no Capítulo 410).

## REAÇÕES NEUTROFÍLICAS A MEDICAMENTOS

As reações medicamentosas neutrofílicas incluem iododermas, bromodermas, pustulose exantemática generalizada aguda e foliculite acneiforme. A síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda; ver mais adiante) também pode estar relacionada aos medicamentos. Os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e os inibidores da proteinoquinase causam erupção acneiforme facial ou torácica associada a medicamentos (Figura 411.6). A pustulose exantemática generalizada aguda é caracterizada por numerosas (> 100), pequenas (< 5 mm) pústulas subcórneas não foliculares que surgem na pele eritematosa, geralmente começando nas dobras da pele ou na face. Febre alta e neutrofilia periférica podem preceder ou acompanhar a erupção. As pústulas são estéreis, presentes por 5 a 10 dias, seguido de descamação. Eles geralmente aparecem menos de 2 dias após a administração do medicamento causador. Noventa por cento dos casos são causados por medicamentos, mais comumente antibióticos betalactâmicos, macrolídios e bloqueadores dos canais de cálcio. Essa síndrome também é chamada de erupção cutânea pustulosa a medicamentos, psoríase pustulosa após a retirada dos

corticosteroides e pustulodermia tóxica. Quando grave, pode ser confundida com NET, mas a taxa de mortalidade é de apenas 1 a 2%. O teste de contato frequentemente é positivo.

**FIGURA 411.6 Erupção cutânea associada ao inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico.**

## ERUPÇÕES MEDICAMENTOSAS FIXAS

Uma reação medicamentosa fixa aparece no mesmo local 1 a 2 semanas após a primeira exposição ao medicamento e dentro de 24 horas após a repetição da exposição. Lábios, mãos, face, pés e genitália são os locais mais comumente envolvidos. A lesão pode começar como eritema e então tornar-se acinzentada, acastanhada ou violácea. Sulfametoxazol-trimetoprima, AINEs, tetraciclinas e pseudoefedrina são causas comuns.

## REAÇÕES DE FOTOSSENSIBILIDADE

A luz combinada com medicamentos/substâncias (Tabela 411.4) pode provocar reações de fotossensibilidade que podem ser bastante graves e se assemelhar a uma queimadura solar. A radiação ultravioleta (UV) interage com uma substância ou seu metabólito para gerar espécies reativas de oxigênio, levando a lesões celulares. Tetraciclinas, sulfa, AINEs e

fluoroquinolonas estão frequentemente envolvidos nas reações de fotossensibilidade. Medicações fotossensibilizantes podem exacerbar o lúpus eritematoso (Capítulo 250) ou a porfiria cutânea tardia (Capítulo 199).

## DERMATITE DE CONTATO

A dermatite de contato alérgica é uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T que ocorre após a aplicação de medicamentos tópicos ou exposição a hera venenosa, carvalho ou sumagre. Essa dermatite se manifesta por eritema e microvesiculação e pode se espalhar para além da área de aplicação (reação ide). Sensibilizadores de contato comuns incluem Neosporin® (polimixina B, neomicina e bacitracina), bacitracina, difenidramina, doxepina, lidocaína, lanolina, mercúrio, hena, etil cianoacrilato (adesivo para cílios postiços), níquel, tinturas de cabelo, látex e ácido *p*-aminobenzoico.

| **Tabela 411.4** | Medicamentos associados à sensibilidade à luz solar. |
|---|---|
| **FOTOTÓXICA** | |
| Clorpromazina | |
| Hidralazina | |
| Levofloxacino | |
| Procainamida | |
| Psoralenos | |
| Porfirinas | |
| Sulfonamidas | |
| Tetraciclinas | |
| Diuréticos tiazídicos | |
| **FOTOALÉRGICA** | |

Clorotiazida

Griseofulvina

Medicamentos hipoglicemiantes

Prometazina

## PÁPULAS, NÓDULOS E TUMORES BENIGNOS

A pele é heterogênea, composta por epiderme, derme, compartimentos subcutâneos e vasos sanguíneos. A pele abriga várias células migratórias (Capítulo 407), todas as quais podem originar tumores benignos ou malignos. As lesões que se originam dos queratinócitos epidérmicos são geralmente pápulas (verrugas, hiperplasia sebácea) ou placas (psoríase, doença de Bowen). Os nódulos são lesões mais profundas que podem ser dolorosas à palpação ou assintomáticas e únicas ou múltiplas, e se decompõem para formar úlceras. Os nódulos são classificados como inflamatórios (granulomas, vasculite ou paniculite), infecciosos, vasculares ou metabólicos; eles podem ser tumores benignos ou malignos que surgem a partir de células da pele ou células migratórias (Tabela 411.5). Nódulos menores e simétricos têm maior probabilidade de ser benignos do que lesões que crescem rapidamente, são maiores ou invadem o tecido circundante. Qualquer nódulo cutâneo que apresente alterações rápidas deve ser investigado com uma biopsia excisional até o nível de gordura e enviado para exame histológico, bem como para culturas bacterianas, fúngicas e acidorresistentes.

### Tumores epidérmicos benignos

A camada superior da pele é a epiderme avascular composta por queratinócitos que sofrem apoptose do estrato córneo. Melanócitos, células de Langerhans e células inflamatórias podem entrar na epiderme. As células-tronco epidérmicas formam os fâneros (anexos da pele), como folículos pilosos e glândulas sebáceas, écrinas e apócrinas, que podem dar origem a tumores.

## QUERATOSES ACTÍNICAS

As queratoses actínicas são máculas descamativas rosadas constituídas por queratinócitos danificados pelo sol e são precursoras de carcinomas espinocelulares *in situ* (doença de Bowen) ou carcinomas espinocelulares invasivos (Capítulo 193). As queratoses actínicas apresentam de 0,1 cm a 1,0 cm de largura e são encontradas em áreas expostas ao sol, como antebraços, mãos, face e couro cabeludo (Figura 411.7). Lesões com induração, crostas espessas, ulceração ou dor são excisadas para biopsia para descartar a possibilidade de carcinoma espinocelular invasivo. O manejo das queratoses actínicas inclui crioterapia e fluoruracila tópica, retinoides,[A4,A5] imiquimode ou gel de mebutato de ingenol.[A6] Para tratar e prevenir queratoses actínicas, as áreas expostas ao sol podem ser tratadas topicamente com creme de 5-fluoruracila (5%) aplicado diariamente por 2 semanas ou 2 vezes/semana por 8 semanas.

## QUERATOSES SEBORREICAS

As queratoses seborreicas são pápulas epidérmicas verrucosas ou de superfície irregular de várias cores (Figura 411.8). Elas são comumente observadas com o avanço da idade, mas podem surgir repentinamente (sinal de Leser-Trélat) associadas a uma doença maligna interna. As queratoses seborreicas consistem em um único clone de queratinócitos e são herdadas como traço autossômico dominante. As queratoses seborreicas apresentam mutações em *FGFR3*, *PIK3CA*, *KRAS*, *EGFR*, *HRAS* e *AKT*, mas permanecem clinicamente benignas. Sua superfície pode ser friável e as lesões podem ser raspadas. As queratoses seborreicas poupam as palmas das mãos, as plantas dos pés e as superfícies mucosas. Embora benignas, as queratoses seborreicas têm de ser diferenciadas de nevos melanocíticos, melanomas e carcinoma basocelular pigmentado, geralmente pelo achado de cistos córneos brancos a amarelos em sua superfície, mais bem avaliados com dermatoscopia.[6]

| Tabela 411.5 | Tumores e nódulos da pele. |
|---|---|
| | |

Tumores e nódulos benignos não pigmentados

- Epidérmicos: verrugas, acrocórdons, tricolemomas, hiperplasia sebácea
- Anexos cutâneos (fâneros): cistos epidérmicos, siringomas, cistos foliculares, pilomatricoma, adenomas apócrinos ou écrinos
- Dérmicos e subcutâneos: lipomas, angiolipomas, neurofibromas, liomiomas

Tumores e nódulos pigmentados benignos

- Epidérmicos: queratoses seborreicas
- Nevos compostos melanocíticos (nevos juncionais são planos)
- Nevo de Spitz
- Nevo azul
- Dermatofibromas

Tumores e nódulos malignos não pigmentados

- Carcinoma basocelular (nodular, superficial, morfeaforme, pigmentado)
- Carcinoma espinocelular (queratoses actínicas, doença de Bowen, ceratoacantomas)
- Linfomas de células T e B cutâneos
- Melanomas amelanóticos
- Carcinomas de células de Merkel
- Carcinomas de glândulas sebáceas e apócrinas

Tumores e nódulos malignos pigmentados

- Carcinoma basocelular pigmentado
- Melanoma maligno: *in situ*, disseminação superficial, nodular, lentiginoso acral

| |
|---|
| Dermatofibrossarcoma protuberante |
| Nódulos inflamatórios sobre as articulações<br>Pápulas de Gottron (dermatomiosite)<br>Tofos gotosos<br>Nódulos de Heberden (osteoartrite)<br>Retículo-histiocitose multicêntrica (síndrome paraneoplásica)<br>Nódulos reumatoides<br>Granuloma anular |
| Nódulos inflamatórios em membros inferiores<br>Paniculite<br>Vasculite: periarterite nodosa |
| Nódulos metabólicos da pele<br>Amiloidose<br>Tofos gotosos<br>Xantomas, xantogranuloma necrobiótico<br>Xantelasma |
| Lesões vasculares<br>Benignas: nevo flâmeo, angioceratomas, hemangiomas aracneiformes, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos, síndrome de Bean,[a] granulomas piogênicos<br>Malignas: sarcoma de Kaposi, angiossarcoma |

[a]N.R.T.: A síndrome de Bean, ou *Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome* (BRBNS), é um distúrbio vascular raro, caracterizado por malformações venosas multifocais que podem acometer, virtualmente, qualquer parte do corpo. A maioria dos casos ocorre de maneira esporádica; no entanto, muitos casos familiares levam a crer que há uma relação genética.

**FIGURA 411.7** **Queratoses actínicas.** Numerosas queratoses actínicas hipertróficas no couro cabeludo calvo, com hipopigmentação em locais de tratamento prévio. (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

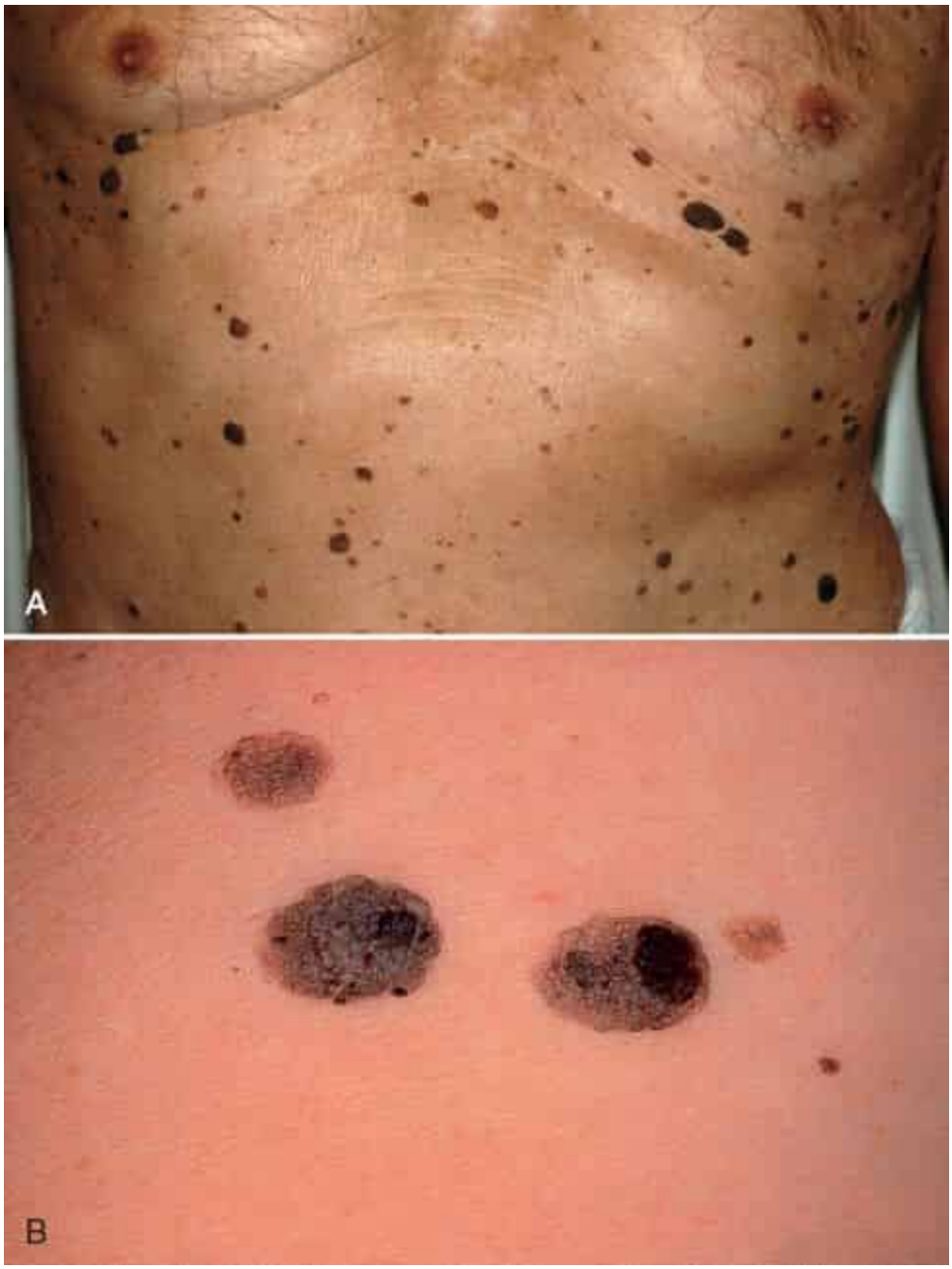


**FIGURA 411.8** **Queratoses seborreicas. A.** Múltiplas queratoses seborreicas na parte anterior do tronco que variam em tamanho e coloração. **B.** Pápulas e placas pigmentadas bem demarcadas com superfície papilomatosa e pseudocistos córneos. Observe o aspecto irregular. (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

## LESÕES VERRUCOSAS

Pápulas epidérmicas incluem as verrugas comuns (ver Figura 410.2 no Capítulo 410) causadas pelo papilomavírus humano (HPV). O HPV também pode ser detectado em carcinomas espinocelulares que aparecem nos dedos e nos queratoacantomas, que são pápulas ou nódulos em forma de cúpula de baixo grau, bem demarcados, que crescem rapidamente e involuem espontaneamente em 6 a 8 semanas. A acrodermatite verruciforme é caracterizada por múltiplas verrugas com aparecimento de queratoses seborreicas nas extremidades dorsais e origina carcinomas espinocelulares. O molusco contagioso (Capítulo 348) (Figura 411.9), causado por um vírus DNA, é uma pápula pequena, brilhante, cupuliforme, de 1 a 5 mm com uma depressão central. Lesões do molusco contagioso são comuns em crianças e pacientes imunocomprometidos. O tratamento com inibidores da proteinoquinase serina/treonina BRAF pode causar pápulas verrucosas, queratoacantomas e queratose pilar eruptiva.

A síndrome de Cowden (Capítulo 184), causada por mutações no gene *PTEN*, está associada a pápulas verrucosas (tricolemomas; Figura 411.10); pápulas em disposição semelhante a "calçada de paralelepípedos" nas gengivas e na língua; pápulas fibrosas e vários hamartomas envolvendo a mama, a tireoide, os intestinos, os ovários e o cerebelo.

## TUMORES DE ANEXOS CUTÂNEOS (FÂNEROS)

Esses tumores originam-se de folículos capilares ou glândulas e são comumente encontrados na face ou no couro cabeludo. Os tricoepiteliomas se assemelham aos carcinomas basocelulares. A hiperplasia sebácea consiste em pequenas pápulas amarelas com uma depressão central. Tumores anexiais de origem sebácea, incluindo adenomas sebáceos e carcinomas sebáceos, também podem ocorrer na face, onde podem ser marcadores da síndrome de Muir-Torre, do câncer de mama e cólon familiar. Os cistos epidérmicos ou sebáceos, que são encontrados na acne ou como nódulos únicos firmes com um poro central, são preenchidos com sebo ou queratina. Os tumores epidermoides do couro cabeludo e história familiar de câncer de cólon levantam suspeitas sobre o diagnóstico de síndrome de Gardner (Capítulo 184).

## DERMATOFIBROMAS E COLAGENOMAS

Os fibroblastos, células residentes da derme, produzem colágeno, elastina e mucopolissacarídeos. O acúmulo desses produtos resulta em esclerose, pápulas ou nódulos. Os fibroblastos em pequenos e densos aglomerados formam pápulas firmes de cor marrom ou bronze, conhecidas como dermatofibromas. Dermatofibromas são cicatrizes hipertróficas comumente encontradas nos membros e que podem se formar após picadas de insetos ou traumatismos. São pápulas firmes e bem demarcadas e a pele contrai quando aplicada pressão lateral. Dermatofibromas podem ser tratados, mas pode ocorrer aumento do tecido cicatricial (fibrótico). A contraparte maligna é o dermatofibroma sarcoma protuberante, que é um tumor dérmico maligno pouco delimitado e de expansão rápida. Eritema ou hiperpigmentação sobrejacentes são achados frequentes.

Alguns indivíduos apresentam formação de cicatriz hipertrófica mais pronunciada, conhecida como queloide, com padrão de herança autossômica dominante ou autossômica recessiva. Os queloides (Capítulo 412), que são brilhantes e de aspecto firme, resultam de superprodução de colágeno. Eles são especialmente comuns na parte anterior do tórax, no pescoço e nos lóbulos das orelhas e podem exigir tratamento antineoplásico, como interferona-alfa-2b, mitomicina C, bleomicina e 5-fluoruracila (Capítulo 169) e laserterapia.

Colagenomas e tumores elásticos com aparência de pequenas pápulas brancas a amarelas são encontrados na pele e nos ossos de pacientes com síndrome de Buschke-Ollendorff. O *pseudoxantoma elástico* (Capítulo 244), um distúrbio autossômico recessivo, manifesta-se tipicamente como placas cutâneas amarelas no pescoço ou na fossa antecubital decorrente do tecido de elastina danificado. Os cistos de mucina são nódulos redondos acinzentados, brilhantes, bem demarcados, que geralmente se originam na mucosa ou nos dedos, onde podem exibir uma conexão subjacente com o espaço articular.

## TUMORES DE CÉLULAS DA CRISTA NEURAL

Tumores benignos na derme decorrentes de células da crista neural incluem neurofibromas (pápulas moles da cor da pele; Figura 411.11), schwannomas

(placas ou tumores subcutâneos maiores e de consistência mole; Figura 411.12) e lesões melanocíticas. Embora neurofibromas solitários possam ocorrer, lesões múltiplas associadas a manchas café com leite (máculas castanhas) ou efélides axilares (sinal de Crowe) são diagnósticas de neurofibromatose do tipo I, um distúrbio autossômico dominante causado por mutações na neurofibromina (Capítulo 389). Os schwannomas podem se tornar malignos e se manifestar como nódulos dérmicos. O carcinoma de células de Merkel, que é um carcinoma neuroendócrino cutâneo, é um tumor de pequenas células particularmente agressivo que se origina a partir das terminações nervosas cutâneas ou dos corpúsculos de Meissner. O poliomavírus das células de Merkel está associado ao desenvolvimento de carcinoma das células de Merkel.[7] O carcinoma das células de Merkel pode se apresentar como uma pápula solitária cupuliforme rosa a roxa na cabeça ou pescoço (Figura 411.13). A biopsia do linfonodo sentinela é recomendada em todos os pacientes com carcinoma das células de Merkel primário. O manejo exige excisão completa, radioterapia e, frequentemente, quimioterapia porque o câncer tende a recorrer e metastatizar. Para o carcinoma de células Merkel avançado, o pembrolizumabe (2 mg/kg a cada 3 semanas) fornece uma taxa de resposta objetiva de cerca de 60% em tumores positivos para vírus e cerca de 45% em tumores negativos para vírus.[8]

**FIGURA 411.9** **Molusco contagioso.** Múltiplas pápulas umbilicadas peroladas na região genital (**A**) e na face (**B**); observe a lesão inflamada na bochecha direita. As reações inflamatórias são um sinal da resposta imune do hospedeiro ao vírus. **C.** Lesões inflamadas circundadas por "dermatite de molusco". **D.** Apresentação pustulosa de um molusco contagioso inflamado; a cultura revelou apenas flora normal da pele. **E.** A avaliação histológica mostra vários corpos de molusco (detalhe). A demonstração desses corpos em uma preparação salina de conteúdos lesionais expressos é uma técnica para fazer um diagnóstico à beira do leito. (**B** a **D.** Cortesia da Dra. Julie V. Schaffer. **E**. Cortesia do Dr. Lorenzo Cerroni.)

**FIGURA 411.10 Síndrome de Cowden: gomas em "calçada de paralelepípedo" (esquerda) e tricolemoma (direita).**

## Lesões melanocíticas

Nevos melanocíticos benignos são nichos bem-definidos de melanócitos adquiridos durante a infância e a idade adulta jovem, estimulados pela exposição ao sol. Nevos são benignos e constituídos por melanócitos (Capítulo 193). Eles regridem com a idade e mudam de cor durante a gestação. Os nevos melanocíticos benignos são formados por nichos de melanócitos na junção epidérmica (nevos juncionais), na derme (nevos intradérmicos) ou em ambos os compartimentos (nevos compostos). Seu aspecto depende do tipo e da idade da lesão. Os nevos juncionais (Figura 411.14) são pequenos, planos e a cor varia de castanho-claro a castanho-escuro. Os nevos intradérmicos são pápulas moles, cor da pele a rosadas, com bordas e superfícies regulares e lisas. Os nevos compostos são pápulas globulares com pigmentação castanha. Os nevos azuis (Figura 411.15) são planos, azul-acinzentados e regulares. Os nevos congênitos pequenos são nevos displásicos de cor castanho-escura, (Figura 411.16), apresentam cores variadas e podem se transformar em melanoma. O achado de mais de 10 nevos grandes e atípicos com bordas e cores irregulares confere maior risco de desenvolver melanoma, sobretudo se a história familiar for positiva. Outros fatores de risco reconhecidos para melanoma incluem mais de 50 nevos pequenos, cabelo ruivo ou loiro ou pele clara que queima e história

de queimaduras solares com bolhas na infância. Pacientes que correm maior risco de melanoma devem ser monitorados e devem ser realizados exames regulares da pele.

A
B
C

**FIGURA 411.11** **Neurofibromas cutâneos múltiplos.** Em pacientes com neurofibromatose, podem ocorrer pápulas e nódulos bem demarcados de vários tamanhos (**A** a **C**) macios, da cor da pele a castanho-rosado, cupuliformes ou polipoides. Os neurofibromas podem estar sobrepostos a manchas café com leite e lentigos (**B**, **C**). (**A** e **B.** Cortesia da Dra. Julie V. Schaffer.)

**FIGURA 411.12** **Schwannoma solitário.** Nódulo da cor da pele na superfície plantar do hálux. (Cortesia da Dra. Julie V. Schaffer.)

**FIGURA 411.13 Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino primário). A.** Nódulo violáceo de crescimento rápido no dedo do pé. **B.** Nódulo grande, erodido e eritematoso

originando-se na pele da bochecha danificada pelo sol. (**B.** Cortesia do Dr. Lorenzo Cerroni.)

**FIGURA 411.14** **Nevo juncional.** (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

**FIGURA 411.15** **Nevo azul benigno.** Pápula plana azul-escura bem circunscrita. (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

## Histiocitose das células de Langerhans

A vigilância da pele é mediada por células apresentadoras de antígeno: células de Langerhans, células dendríticas dérmicas e linfócitos T com origem na pele.[9] A proliferação de células de Langerhans é chamada de histiocitose. A histiocitose X infantil se manifesta como dermatite seborreica grave no couro cabeludo e nas áreas glúteas com púrpura subjacente e pode resultar na síndrome hemofagocítica. Em adultos, as lesões aparecem nas áreas intertriginosas (Figura 411.17). Pacientes com histiocitose de células não Langerhans apresentam envolvimento ósseo lítico (granulomas eosinofílicos) ou diabetes insípido (síndrome de Hand-Schüller-Christian).

## Lesões vasculares

## HEMANGIOMAS

Os hemangiomas capilares benignos, ou angiomas-cereja, são pápulas vermelho-cereja a arroxeadas, geralmente com menos de 5 mm de diâmetro. Eles aparecem no tronco com o avanço da idade e podem ser numerosos (Figura 411.18). Os granulomas piogênicos podem se assemelhar aos hemangiomas, mas contêm leucócitos polimorfonucleares, são friáveis e sangram com facilidade. Vários granulomas piogênicos são observados na angiomatose bacilar infecciosa em hospedeiros imunocomprometidos (Capítulo 299). Os hemangiomas cavernosos ou em morango também podem aparecer no período neonatal como tumores vasculares de crescimento rápido; eles podem obstruir o olho ou a faringe antes de regredir. Propranolol 2 a 3 mg/kg/dia em duas ou três doses divididas por 6 meses pode diminuir o volume, cor e elevação do hemangioma em crianças menores de 5 anos.[A7] Corticosteroides, interferona ou fatores antiangiogênicos também podem tratar essas lesões se o propranolol não for bem-sucedido. Os hemangiomas cavernosos são mais profundos e com menos probabilidade de regredir do que as lesões menores. Quando há hemangiomas capilares associados a consumo de plaquetas (trombocitopenia), é feito o diagnóstico de síndrome de Kasabach-Merritt (Capítulo 162).

A
B

**FIGURA 411.16** **Nevos melanocíticos atípicos. A.** Há assimetria e vários tons de marrom, simulando as características clínicas do melanoma cutâneo. **B.** Além de vários nevos atípicos, os pacientes podem apresentar numerosos nevos típicos. (De Bolognia. *Dermatology*, 4th ed.)

**FIGURA 411.17** **Histiocitose X em áreas intertriginosas.**

## SARCOMAS

O sarcoma de Kaposi (Capítulo 366) é uma angiomatose disseminada que se origina a partir da produção de IL-8 pelo herpes-vírus 8.[10] As lesões são máculas, pápulas, nódulos ou úlceras de coloração roxa, vermelha, acinzentada ou acastanhada e de distribuição simétrica (Figura 411.19). O envolvimento da mucosa é mais comum na doença avançada. O sarcoma de Kaposi em jovens adultos africanos e o sarcoma de Kaposi associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) costumam apresentar evolução mais agressiva do que o sarcoma de Kaposi em homens idosos de origem mediterrânea, cuja doença é indolente e frequentemente confinada aos membros inferiores. O tratamento da doença do HIV com agentes antirretrovirais foi associado a acentuada diminuição da incidência e da gravidade do sarcoma de Kaposi associado ao HIV.

Angiossarcomas são nódulos tumorais vasculares malignos de coloração púrpura a vermelha, mais comuns em idosos ou nos membros de pacientes com linfedema crônico. Para ajudar a distinguir angiossarcomas cutâneos de lesões semelhantes que exibem histopatologia benigna, a coloração imuno-histoquímica para ERG, um fator de transcrição da família ETS, é um marcador específico e sensível de diferenciação endotelial.

## Pápulas e tumores inflamatórios e hematopoéticos

As doenças inflamatórias da pele envolvem os vasos superficiais ou dérmicos ou o tecido subcutâneo. Infiltrados inflamatórios podem ser mistos ou de natureza restrita. Linfócitos, leucócitos polimorfonucleares, histiócitos, eosinófilos e plasmócitos estão envolvidos nas reações inflamatórias mais comuns. As neoplasias malignas hematológicas podem se manifestar com lesões cutâneas secundárias, incluindo máculas, nódulos, pápulas ou lesões vasculíticas. Os linfócitos T $CD4^+$ cutâneos originam linfomas cutâneos de células T. As lesões da micose fungoide (Capítulo 176) são máculas ou placas pleomórficas rosadas, brancas ou castanhas, com alopecia ou eritrodermia difusa com envolvimento sanguíneo (síndrome de Sézary). A mácula/placa da forma inicial da micose fungoide é indistinguível da dermatite eczematosa ou psoriasiforme crônica. Os tumores ocorrem tardiamente na micose fungoide e podem se transformar em um fenótipo de linfoma de células grandes, com ou sem expressão de CD30. Os linfomas cutâneos periféricos de células T também podem ser encontrados no tecido subcutâneo como lesões paniculíticas. A papulose linfomatoide é caracterizada por grumos de pápulas vermelhas a rosadas autorregressivas com achados histopatológicos semelhantes aos do linfoma anaplásico de grandes células (Capítulo 176), incluindo a expressão do antígeno CD30. Clinicamente, a papulose linfomatoide se apresenta como pápulas autorregressivas e os linfomas anaplásicos de células T $CD30^+$ pode se apresentar como tumores e os pacientes com micose fungoide $CD30^+$ transformada apresentam inicialmente doença em estágio de mancha ou placa antes de desenvolver os tumores. O tratamento da papulose linfomatoide consiste em corticosteroides tópicos, metotrexato ou bexaroteno. Para o linfoma anaplásico de células T $CD30^+$, as opções terapêuticas incluem radioterapia, metotrexato, bexaroteno, brentuximabe

vedotina e quimioterapia (Capítulo 176). Os linfomas de células T *natural killer*, os linfomas imunoblásticos e os tumores de células dendríticas plasmocitoides aparecem como nódulos dérmicos castanhos a roxos, frequentemente com púrpura.

**FIGURA 411.18 Hemangioma capilar benigno.**

**FIGURA 411.19 Sarcoma de Kaposi em paciente com AIDS.** Pápulas ou nódulos vermelho-violeta são, frequentemente, ovais a lanceolados e, em geral, estão mais amplamente distribuídos do que no sarcoma de Kaposi clássico. (De Bolognia. Dermatology, 4th ed.)

Os linfomas cutâneos de células B apresentam-se como pápulas ou tumores rosados, infiltrativos e brilhantes em forma de cúpula. Enquanto o linfoma folicular de células B está comumente localizado na face, no couro cabeludo ou na parte superior do dorso, os tumores de células B associados à mucosa são mais comuns no tronco. Com exceção do linfoma de grandes células B, os linfomas de células B cutâneos de tecido linfoide folicular ou de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) são indolentes. Os linfomas

MALT cutâneos (Figura 411.20) foram associados a infecção por *Borrelia* spp. (Capítulo 305), infecção por *Helicobacter pylori* e inflamação crônica. Os plasmocitomas podem surgir na pele, nos ossos, associados ao mieloma múltiplo (Capítulo 178) ou de forma independente. Hematopoese extramedular ou endometriose pode estar associada a nódulos vermelhos ou castanhos na derme.

## Doenças granulomatosas

A sarcoidose é um processo inflamatório granulomatoso que se manifesta como ictiose, pápulas, placas ou tumores com coloração de geleia de maçã (Figura 411.21). Pacientes com hanseníase virchowiana também podem apresentar placas histiocíticas ou tumores (Figura 411.22); o tratamento da hanseníase pode induzir uma reação inflamatória chamada eritema nodoso hansênico. A micose fungoide granulomatosa, que é uma variante do linfoma cutâneo de células T, é difícil de diagnosticar e tratar. A inflamação granulomatosa na derme pode resultar em danos ao colágeno, como observado no granuloma anular (lesões infiltradas anulares, de coloração rósea a vermelha, com frequência nas mãos ou cotovelos), nódulos reumatoides na superfície extensora dos braços e necrobiose lipoídica na face anterior das pernas de pacientes com diabetes melito. As três lesões incluem, tipicamente, depósitos de fibrina nos vasos sanguíneos dérmicos. A retículo-histiocitose multicêntrica é uma síndrome paraneoplásica rara na qual nódulos histiocíticos se formam sobre as articulações com artrite.

**FIGURA 411.20** **Linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) na pele.**

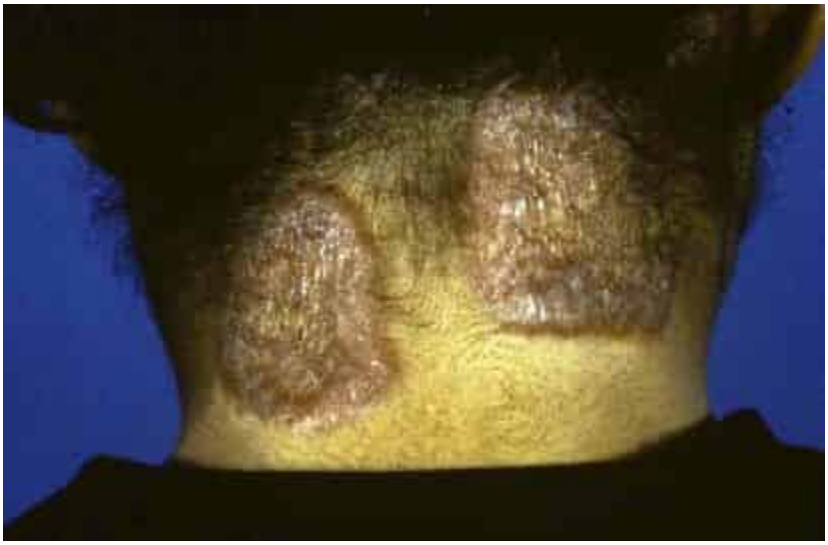

**FIGURA 411.21** **Sarcoidose cutânea.**

**FIGURA 411.22 Hanseníase virchowiana. A.** Numerosas pápulas e nódulos eritematosos nos antebraços e mãos. **B.** Nódulos infiltrados coalescendo na testa com fácies leonina e madarose. Observe o envolvimento ocular.

## Lesões cutâneas e nódulos inflamatórios

Os nódulos cutâneos inflamatórios originam-se de vasos sanguíneos inflamados (vasculite) ou tecido adiposo (paniculite). Ambos podem surgir em resposta a infecção subjacente ou estimulação do antígeno com influxo de células inflamatórias. A vasculite é classificada de acordo com o tamanho do vaso e imunocomplexos circulantes. Danos aos vasos sanguíneos resultam em extravasamento de eritrócitos e desenvolvimento

de púrpuras (lesões não evanescentes de coloração vermelha a púrpura; Capítulo 254).

A síndrome de Sweet, também chamada de dermatose neutrofílica febril (Figura 411.23), é acompanhada por febre, leucocitose e placas cutâneas avermelhadas e dolorosas à palpação.[11] Alguns pacientes também apresentam artralgia. A biopsia mostra camadas de leucócitos preenchendo a derme superior sem infecção. Pode ser idiopática, induzida por medicamentos ou associada a uma doença subjacente, tipicamente uma infecção estreptocócica, leucemia mieloide aguda, outras doenças malignas, doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide. O uso de fatores de crescimento hematopoéticos também pode precipitar a síndrome de Sweet. A síndrome Sweet, mas não o eritema *elevatum diutinum*, é altamente responsiva aos corticosteroides (prednisona oral 1 a 2 mg/kg/dia gradualmente reduzida ao longo de 6 semanas a 3 meses) ou indometacina (150 mg/dia durante 1 semana; depois, 100 mg/dia durante 2 semanas), mas a dapsona oral (100 a 200 mg/dia) melhora ambas as condições.

**FIGURA 411.23** **Síndrome de Sweet. A.** Pápulas e placas rosadas, edemaciadas e dolorosas à palpação, dispersas no tórax. **B.** O edema pode ser bastante acentuado, conforme visto nessas lesões na parte superior do dorso. (**B.** Cortesia do Dr. Kalman Watsky.)

O eritema *elevatum diutinum* se manifesta como pápulas ou nódulos múltiplos, infiltrados de cor rosa, amarela, vermelha ou violácea, que podem ser dolorosos ou assintomáticos. As lesões podem coalescer para formar lesões policíclicas no dorso das mãos ou superfícies extensoras semelhantes ao granuloma anular. O eritema *elevatum diutinum* está associado a infecções das vias respiratórias superiores (especialmente por *Streptococcus* spp.), infecção pelo HIV e doença inflamatória intestinal. Clinicamente, as lesões são semelhantes às lesões da síndrome de Sweet, mas sua histopatologia subjacente (uma vasculite necrosante com neutrófilos e hialinização dos vasos) pode ser distinguida dos neutrófilos observados na derme superior na biopsia de pacientes com síndrome de Sweet.

## Poliarterite nodosa e paniculite

A poliarterite nodosa (PAN) (Capítulo 254) surge em grandes arteríolas e pode estar associada a infecção por vírus da hepatite C, aneurismas mesentéricos, crioglobulinemia, ulceração cutânea e livedo reticular. A PAN é distinta da vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, que se caracteriza por áreas menores (alguns milímetros) de púrpura.

Clinicamente, a paniculite ocorre com mais frequência do que a vasculite nodular. O diagnóstico de vasculite *versus* paniculite septal ou lobular requer uma biopsia excisional, incluindo tecido adiposo, com culturas e colorações apropriadas.

O eritema nodoso (Figura 411.24) é uma paniculite septal caracterizada por nódulos dolorosos de 1 a 2 cm de diâmetro com epiderme quente e rosada sobreposta. Eles aparecem em diferentes estágios de desenvolvimento nos membros. Existe infiltrado inflamatório perivascular ao redor de pequenos vasos intralobulares sem vasculite. O eritema nodoso surge frequentemente em resposta à sarcoidose (Capítulo 89), várias infecções, doença inflamatória intestinal ou uso de medicamentos e menos comumente em pacientes com pancreatite induzida por azatioprina ou cirrose biliar primária. Frequentemente, entretanto, a causa subjacente permanece desconhecida (Tabela 411.6).

A paniculite lobular acompanhada por necrose e púrpura é chamada de vasculite nodular ou eritema indurado.[12] A vasculite nodular é caracterizada

por nódulos dolorosos e crônicos recorrentes na face anterior das pernas ou nas coxas que se tornam azulados, ulceram e cicatrizam com fibrose. O eritema indurado (Figura 411.25) é exacerbado pela exposição ao frio e, às vezes, está associado ao *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 308). A paniculite lobular verdadeira, com ou sem necrose gordurosa, é mais frequente em homens com pancreatite subjacente (Capítulo 135) e pode preceder o câncer pancreático (Capítulo 185). As lesões têm predileção pela face anterior das pernas e podem ser flutuantes em decorrência da necrose gordurosa. A *paniculite lúpica*, ou lúpus profundo, que acomete o tecido adiposo, é diagnosticada pela deposição de imunocomplexo granular sobreposta de IgM ao longo da junção dermoepidérmica e geralmente é difícil de distinguir do linfoma de células T paniculítico subcutâneo. O linfoma de células T paniculítico γ/δ subcutâneo é mais agressivo e tem prognóstico ruim em comparação com o linfoma de células T paniculítico α/β. A paniculite lúpica da mama, que pode ser confundida com adenocarcinoma, é tratada com antimaláricos ou corticosteroides. A paniculite lobular com calcificação das pequenas arteríolas, que ocorre em pacientes com insuficiência renal associada a hiperparatireoidismo, é chamada de calcifilaxia (Capítulo 121). A paniculite lobular granulomatosa também pode ocorrer em pacientes com esquistossomose (Capítulo 334), síndrome de Sjögren (Capítulo 252), doença de Crohn (Capítulo 132), sarcoidose (Capítulo 89), ruptura de cistos epidérmicos, infecção por micobactérias atípicas (Capítulo 309) ou tuberculose (Capítulo 308).

## Infeções fúngicas

Em pacientes imunocomprometidos, a paniculite lobular necrótica ou granulomatosa pode ser causada por infecções disseminadas por *Candida* spp., *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Nocardia* spp., *Rhizopus* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. ou cromomicose. Os micélios fúngicos invadem as paredes dos vasos, onde provocam lesões purpúricas e dolorosas que ulceram. Os nódulos de Osler, que são lesões vasculíticas nodulares dolorosas nos membros, ocorrem em pacientes com endocardite bacteriana (Capítulo 67). A sepse estafilocócica ou estreptocócica pode se manifestar como pústulas, pápulas ou lesões paniculíticas.

## LESÕES ATRÓFICAS E ESCLERÓTICAS

### Lesões atróficas

Lesões atróficas resultam de adelgaçamento ou perda das camadas epidérmica e dérmica (Tabela 411.7). Os exemplos são fotoenvelhecimento causado pela perda de espessura epidérmica e colágeno, lúpus discoide e distúrbios genéticos de produção de colágeno (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos; Figura 411.26). O enrugamento epidérmico pode resultar em aspecto de "papel de cigarro" com proeminência dos vasos sanguíneos subjacentes. Os corticosteroides tópicos de alta potência causam perda de colágeno, resultando em atrofia. Na síndrome de Cushing (Capítulo 214), as estrias aparecem como estrias vermelhas ou roxas porque a derme subjacente pode ser vista através da epiderme.

O envelhecimento da pele é mais pronunciado nas áreas expostas ao sol, mas o envelhecimento intrínseco que começa logo aos 30 anos é caracterizado por anormalidades na formação de fibras de elastina. O envelhecimento da pele é acompanhado por diminuição das interdigitações da epiderme e da derme e pela diminuição da circulação. A luz solar envelhece a pele por meio da indução de enzimas proteolíticas que degradam o colágeno e a elastina subjacentes (rugas). Além disso, a exposição ao sol induz incontinência pigmentar (efélides), aumento dos nevos juncionais e proliferação de queratinócitos benignos (queratoses seborreicas).

| Tabela 411.6 | Fatores desencadeantes associados ao eritema nodoso. |
|---|---|

Infecções

- Bacterianas: *Streptococcus* spp., tuberculose, hanseníase, *Mycoplasma* spp., *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., leptospirose, tularemia
- Fúngicas: coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose, dermatofitose

| |
|---|
| Vírus e *Chlamydia*: paravaccínia, vírus Epstein-Barr, linfogranuloma venéreo, doença da arranhadura do gato, psitacose, hepatite B |
| Medicamentos: sulfonamidas, brometos, anticoncepcionais orais |
| Doenças malignas: linfoma, leucemia, carcinoma, após radioterapia de tumor |
| Inflamatórias: colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Whipple, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet, colagenoses |
| Gestação |

**FIGURA 411.24 Eritema nodoso – aspecto clínico. A.** Nódulos eritematosos e dolorosos à palpação bilateralmente na face anterior das pernas e no dorso dos pés. **B.** Os nódulos e placas podem desenvolver um aspecto semelhante a uma equimose. (**A**. Cortesia do Dr. Ian Odell, PhD. **B.** Cortesia do Dr. Kalman Watsky.)

**FIGURA 411.25 Eritema indurado – aspecto clínico.** Lesões nodulares inflamadas na perna, com evidências de ulceração. (Cortesia do Dr. Kenneth E Greer.)

A atrofia também pode ser resultante de processos inflamatórios ininterruptos que causam cicatrizes, como colagenoses ou micose fungoide. As formas cutâneas e discoides do lúpus eritematoso (Capítulo 250) se manifestam como placas descamativas com atrofia ou alopecia nas áreas expostas ao sol; a forma sistêmica é caracterizada por erupção malar, urticária ou lesões vasculíticas. A dermatomiosite (Capítulo 253) pode estar associada a colagenose ou doença maligna; sufusão periorbital, telangiectasia do leito ungueal e pápulas de Gottron ou lesões descamativas nas articulações são as manifestações cutâneas. Anetodermas são lesões escleróticas localizadas (Figura 411.27) com manifestações clínicas distintas de inflamação subjacente.

| Tabela 411.7 | Condições cutâneas com fibrose, ulcerações ou telangiectasia. |
|---|---|

## ATROFIA

Epidérmica: uso crônico de corticosteroides, fotoenvelhecimento, micose fungoide

Elastina dérmica: anetoderma, cútis laxa, envelhecimento intrínseco

Colágeno dérmico: síndrome de Ehlers-Danlos, envelhecimento

Subcutânea: pele flácida granulomatosa (variante da micose fungoide)

Lipodistrofia (perda de tecido adiposo)

## FIBROSE OU ATROFIA COM TELANGIECTASIAS

Lúpus eritematoso cutâneo discoide e subagudo

Dermatomiosite

Formação de queloide

Parapsoríase de grande placa (poiquilodermia vascular e atrófica variante de micose fungoide)

Fotoenvelhecimento

Necrobiose lipoídica diabética

Dermatite da radiação

Porfirias

Queimaduras térmicas (eritema *ab igne*)

## ESCLEROSE OU PROCESSOS INFILTRATIVOS

Amiloidose

Esclerose sistêmica, esclerodermia

Esclerose localizada, morfeia

Líquen escleroso e atrófico

Líquen mixedematoso ou mucinose papular (deposição de mucopolissacarídeo com paraproteinemia)

Mixedema (depósitos de mucina com anticorpos contra o receptor do hormônio tireoestimulante [TSH])

**ULCERAÇÕES**

Degradação secundária de qualquer bolha ou nódulo: processo infeccioso, processo inflamatório, tumor, vasculite

Úlcera de decúbito ou de pressão

Úlceras genitais: sífilis, herpes-vírus simples, cancroide, linfogranuloma venéreo, síndrome de Behçet

Pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet

**FIGURA 411.26 Pele atrófica na síndrome de Ehlers-Danlos do tipo 2.**

A *fasciite eosinofílica* é acompanhada por nódulos ou esclerose nos membros inferiores, miopatia, doença pulmonar e eosinofilia. Essa

síndrome, que ocorre após a ingestão de L-triptofano ou de seus contaminantes, assemelha-se à paniculite observada na esclerose sistêmica, na qual os lóbulos gordurosos são substituídos por novas formações de colágeno. A celulite eosinofílica, ou síndrome de Wells, manifesta-se como nódulos, pápulas ou lesões ulcerativas, bem como placas vermelhas nas quais eosinófilos infiltram a área entre as fibras de colágeno.

## Lesões escleróticas

Lesões escleróticas são acompanhadas por maior produção de colágeno, o que resulta em pele de aspecto brilhante.[13] A esclerose também pode ser resultante do acúmulo de mucopolissacarídeos no escleromixedema (líquen mixedematoso) ou de depósitos amiloides. Mucinose papular, líquen mixedematoso (Figura 411.28) e escleromixedema são um espectro de doenças causadas pela deposição de ácido hialurônico. Uma entidade associada à insuficiência renal e exposição ao gadolínio, a dermopatia nefrogênica de fibrose (Figura 411.29), também é caracterizada por fibrose acral e deposição de hialuronato na pele. Na esclerodermia (Capítulo 251), o aumento da deposição de colágeno pode estar associado a síndrome de Raynaud, calcinose e telangiectasia. Uma forma localizada de esclerodermia, denominada morfeia, pode ocorrer no centro da face (golpe de sabre) ou sob a forma de placas nas extremidades (Figura 411.30), após exposição à radiação ou infecção por *Borrelia* spp. O líquen esclerótico e atrófico é uma morfeia inflamatória superficial caracterizada por manchas atróficas brancas, principalmente na região genital. A esclerose sistêmica disseminada também pode ocorrer após o transplante de medula óssea no quadro de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) crônica.

**FIGURA 411.27** **Anetoderma.**

**FIGURA 411.28** **Líquen mixedematoso.**

**FIGURA 411.29** **Fibrose sistêmica nefrogênica.**

A
B

**FIGURA 411.30 Morfeia linear em membros superior e inferior. A.** Faixa esclerótica linear do braço com hiperpigmentação e hipopigmentação. A maioria dos pacientes com morfeia linear apresenta envolvimento unilateral. **B.** Fase mais inflamatória com ulceração além de induração. (**A.** Cortesia da Dra. Julie V. Schaffer.)

## Telangiectasia

A telangiectasia é a proeminência dos vasos sanguíneos da pele que frequentemente acompanha os processos atróficos e escleróticos e é comum na pele fotoenvelhecida e após radioterapia. A telangiectasia das mucosas é encontrada na síndrome de Osler-Weber-Rendu (Capítulo 164), e as aranhas vasculares são encontradas na deficiência de $\alpha_1$-antitripsina e na doença hepática alcoólica. O achado de telangiectasia, hiperpigmentação e hipopigmentação (poiquilodermia) em áreas do corpo protegidas pelo sol deve alertar o médico para o diagnóstico de micose fungoide precoce.

## Úlceras

Úlceras são lesões cutâneas secundárias que podem ser causadas por traumatismo, perda de suprimento sanguíneo adequado, envelhecimento, vasculite, formação de bolhas, infecção ou neoplasia subjacente. As úlceras podem ser erosões superficiais (perda da epiderme) ou podem ser mais profundas e envolver a derme e estruturas subcutâneas subjacentes. As úlceras aparecem mais comumente nos membros inferiores, como resultado de dermatite de estase e insuficiência venosa, insuficiência arteriolar, neuropatia diabética ou vasculite. O pioderma gangrenoso é uma úlcera induzida por traumatismo que faz parte do espectro da síndrome de Sweet, acompanha outras condições e pode exigir terapia imunossupressora. O diagnóstico demanda biopsia de pele, culturas e testes sorológicos para outras doenças associadas. O tratamento com prednisolona (0,75 mg/kg/dia, máximo de 75 mg/dia) ou ciclosporina (4 mg/kg/dia, máximo de 400 mg/dia) é igualmente efetivo.[A8] Por outro lado, as úlceras de decúbito exigem desbridamento, eliminação da pressão local e atenção à nutrição.

## Recomendações de grau A


A1. Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:710-716.

A2. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153-1165.

A3. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1742-1750.

A4. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:586-599.

A5. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380:935-946.

A6. Pei S, Kaminska ECN, Tsoukas MM. Treatment of actinic keratoses: a randomized split-site approach comparison of sequential 5-fluorouracil and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy to 5-aminolevulinic acid photodynamic monotherapy. *Dermatol Surg*. 2017;43:1170-1175.

A7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372:735-746.

A8. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:1-8.


## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, et al. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med*. 2017;129:896-901.
2. Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: pathogenesis and treatment considerations. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:477-482.
3. Zalewska-Janowska A, Spiewak R, Kowalski ML. Cutaneous manifestation of drug allergy and hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:165-181.
4. Behera SK, Das S, Xavier AS, et al. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)*. 2018;1-11.
5. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:147-176.
6. Braun RP, Ludwig S, Marghoob AA. Differential diagnosis of seborrheic keratosis: clinical and dermoscopic features. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:835-842.
7. Amaral T, Leiter U, Garbe C. Merkel cell carcinoma: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:517-532.
8. Paulson KG, Bhatia S. Advances in immunotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma: a clinician's guide. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:782-790.
9. Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, et al. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol*. 2017;70:917-925.
10. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5: 1-21.
11. Garcovich S, De Simone C, Berti E, et al. Drug management of neutrophilic dermatoses. *Expert Rev Clin Pharmacol*.

2017;10:1119-1128.
12. Zundler S, Strobel D, Manger B, et al. Pancreatic panniculitis and polyarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:1-7.
13. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, part 2: scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31: 1581-1594.

**Um homem de 45 anos com história de dermatite atópica na infância apresenta lesões rosadas e levemente elevadas nas últimas 10 semanas. Ele se queixa de dor epigástrica e queimação no tórax, que ocorre geralmente após uma refeição, nos últimos 3 meses. O paciente relata que as lesões são intermitentes e não persistem por mais de 24 horas. No exame físico, ele apresenta urticária que empalidece com pressão no tórax, no dorso e nos membros superiores e inferiores. Qual é a próxima etapa do manejo?**

- A. Biopsia de pele.
- B. Instituir metilprednisolona intravenosa (IV).
- C. Instituir ciclosporina.
- D. Teste de alergia.
- E. Pesquisar infecção por *Helicobacter pylori*.

Concluir questão

**Mulher branca de 25 anos com convulsões procurou o médico do atendimento primário em razão de uma erupção cutânea simétrica generalizada que começou há 1 semana. Ela teve sua primeira lesão há 6 semanas, quando começou a tomar carbamazepina, que controlava suas convulsões. Os sinais vitais revelam pressão arterial, 119/60 mmHg; frequência cardíaca, 105 bpm; frequência respiratória, 14 incursões respiratórias/min; temperatura, 38,2°C; e saturação de oxigênio, 99% em ar ambiente. O exame físico revela conjuntiva e orofaringe normais, mas a paciente apresenta eritrodermia e pústulas de forma difusa. Os dados laboratoriais incluem o seguinte: contagem de leucócitos, 9.600/mℓ; hemoglobina, 14,2 g/dℓ; hematócrito, 43%; plaquetas, 300.000/mℓ; neutrófilos, 35%; linfócitos, 25%; monócitos, 8%; eosinófilos, 12%; basófilos, 0%. Qual é a etapa inicial do manejo?**

- A. Descontinuar a carbamazepina.
- B. Iniciar vancomicina intravenosa.
- C. Iniciar a prednisona.
- D. Realizar uma biopsia de pele.
- E. Iniciar terapia com imunoglobulina intravenosa.

Concluir questão

**Mulher asiática de 34 anos procurou o médico do atendimento primário com disúria e hematúria há 2 semanas. Ela foi tratada com sulfametoxazol-trimetoprima por 3 dias em decorrência de uma infecção urinária. Procurou o pronto-socorro esta manhã com febre, dor oral e erupção na pele. No exame físico, a paciente apresenta erosões bucais hemorrágicas, bem como púrpura nos membros inferiores. Com uma leve pressão, ela apresenta descamação da pele. Qual é a próxima etapa do manejo?**

- A. Fornecer cuidados de suporte.
- B. Iniciar vancomicina e piperacilina-tazobactam.
- C. Iniciar terapia com imunoglobulina intravenosa.
- D. Iniciar infliximabe.
- E. Iniciar corticosteroides.

Concluir questão

**Mulher de 35 anos notou o aparecimento de múltiplas pápulas rosadas que surgiram repentinamente e pareciam picadas de mosquito. Três meses depois, a maioria dessas**

**lesões havia desaparecido, mas surgiram outras. No exame físico, há pápulas rosadas a avermelhadas, algumas com ulceração e outras com fibroses. A biopsia de uma pápula mostra um distúrbio linfoproliferativo CD30$^{+}$. Todas as opções a seguir são opções de tratamento aceitáveis, *exceto*:**

- A. Metotrexato oral em doses baixas.
- B. Investigação sistêmica de linfoma.
- C. Poliquimioterapia (PQT).
- D. Clobetasol tópico.
- E. Nenhuma das alternativas anteriores.

Concluir questão

**Um homem branco de 56 anos com doença de Crohn bem controlada em uso de mesalazina oral apresenta uma úlcera no membro inferior esquerdo nos últimos 2 meses. Ele nega episódios de febre ou calafrios associados. Os sinais vitais são: pressão arterial, 125/72 mmHg; frequência cardíaca, 75 bpm; frequência respiratória, 14 incursões/min; e temperatura, 36,8°C. O exame físico revela membros inferiores quentes com bom crescimento de pelos, pulsos arteriais distais palpáveis e nenhum edema bilateral. O tato epicrítico e a percepção vibratória estão**

**conservados nas plantas dos dois pés. Existe uma úlcera profunda com borda violácea. Os dados laboratoriais incluem o seguinte: contagem de leucócitos, 7.600/mℓ; hemoglobina, 13,5 g/dℓ; hematócrito, 46%; plaquetas, 250.000/mℓ; neutrófilos, 57%; linfócitos, 37%; monócitos, 5%; eosinófilos, 2%; basófilos, 0%; hemoglobina $A_{1c}$, 5,9%. Qual é a próxima etapa do gerenciamento?**

- A. Desbridamento.
- B. Iniciar terapia com vancomicina intravenosa.
- C. Índice tornozelo-braquial.
- D. Iniciar prednisona oral.
- E. Todos os anteriores.

Concluir questão

# 412

# INFECÇÕES, HIPERPIGMENTAÇÃO E HIPOPIGMENTAÇÃO, DERMATOLOGIA REGIONAL E LESÕES DISTINTIVAS NA PELE NEGRA

JEAN BOLOGNIA

## INFECÇÕES, INCLUINDO CELULITE

As infecções cutâneas podem ser divididas em quatro categorias principais: bacterianas, fúngicas (Capítulo 409), virais e parasitárias (Tabela 412.1).

**Tabela 412.1** Infecções cutâneas.

| DOENÇAS BACTERIANAS |
| --- |
| Impetigo |
| Ectima |
| Foliculite |
| Furúnculo/carbúnculo |
| Abscesso |
| Erisipela |
| Celulite |
| Fasciite necrosante |
| Ectima gangrenoso |
| Outros |
| Cocos gram-negativos: meningococemia, gonococcemia |

Bacilos gram-positivos: eritrasma, celulite anaeróbia

Espiroquetas: doença de Lyme, sífilis, treponematoses endêmicas

Infecções micobacterianas

Riquetsioses

**DOENÇAS VIRAIS**

Herpes-vírus simples (HSV): oral, genital, digital (panarício)

Papilomavírus humano (HPV): verrugas comuns, condiloma acuminado

Poxvírus: molusco contagioso

Vírus varicela-zóster (VZV)

Exantemas virais (p. ex., enterovírus, sarampo, rubéola, parvovírus, vírus Epstein-Barr, adenovírus, vírus da dengue, vírus Zika, vírus chikungunya, vírus da imunodeficiência humana [soroconversão])

**DOENÇAS FÚNGICAS**

Candidíase

Tinha (dermatofitoses): dos pés, corporal, crural, da mão, da cabeça

Pitiríase (tinha) versicolor

Êmbolos (p. ex., *Aspergillus*, *Mucor* spp.)

**ECTOPARASITAS/PARASITAS**

Escabiose

Piolhos: couro cabeludo, púbico, corpo

Leishmaniose

Esquistossomose humana e animal

Oncocercose

Estrongiloidíase

Gnatostomíase

Amebíase

Tripanossomíase

Infecções por ancilóstomos, humanas e animais

Filariose

Acantamebíase

## Infecções bacterianas

Entre as infecções bacterianas cutâneas, o impetigo, a foliculite, os furúnculos e a celulite são os mais comumente encontrados.

## IMPETIGO

O impetigo, que é causado por *Staphylococcus aureus* ou estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, geralmente é observado como crostas melicéricas (Figura 412.1); menos frequentemente, há bolhas subcórneas (superficiais). Esta infecção é mais comumente encontrada na face em crianças, mas pode se desenvolver em qualquer local onde a barreira cutânea tenha sido rompida (p. ex., áreas de dermatite, locais de traumatismo ou picadas de artrópodes). Uma infecção bacteriana mais profunda, embora menos comum, da pele é o ectima, que é mais frequentemente de origem estreptocócica; caracteriza-se por espessas crostas hemorrágicas que recobrem erosões ou ulcerações, geralmente de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro. Essas lesões acometem mais os membros, principalmente associadas ao quadro de linfedema. O ectima não deve ser confundido com o ectima gangrenoso, que representa um fenômeno embólico mais comumente causado por bacteriemia por bacilos gram-negativos. Embora os casos leves de impetigo geralmente respondam à mupirocina tópica a 2%, 3 vezes/dia ou a 1% de retapamulina, 2 vezes/dia, o impetigo mais grave e o ectima exigem antibióticos orais que sejam ativos contra *S. aureus* (p. ex., dicloxacilina, 250 mg por via oral [VO], 4 vezes/dia, ou cefalexina, 250 mg VO, 4 vezes/dia). Em comparação com furúnculos e abscessos, o impetigo é menos frequentemente causado por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA).

**FIGURA 412.1 Impetigo em lactente e envolvimento acentuado da face com crostas melicéricas e erosões superficiais.** (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

## FOLICULITE

As lesões iniciais da foliculite são pústulas foliculares que frequentemente são circundadas por um halo eritematoso (Capítulo 410). A cultura do conteúdo pustular produz flora normal com mais frequência do que *S. aureus* ou bacilos gram-negativos. A foliculite por *Pseudomonas*, que acomete o tronco, geralmente está associada ao uso de banheiras de hidromassagem ou piscinas aquecidas porque suas temperaturas mais altas (*versus* piscinas frias) tornam a erradicação de *Pseudomonas* mais difícil (ver Figura 410.27 no Capítulo 410).

## FURÚNCULOS

Os furúnculos representam infecções cutâneas por *S. aureus* localizadas principalmente na derme. Em contraste com a foliculite, as lesões são maiores e se manifestam como nódulos eritematosos sensíveis (Figura 412.2). Uma estrutura folicular central pode ser observada, assim como uma pústula central.

Como o furúnculo é um abscesso, o tratamento preferido é por incisão e drenagem seguidas por antibióticos antiestafilocócicos orais (p. ex., dicloxacilina, 250 mg VO, 4 vezes/dia, ou cefalexina, 250 mg VO, 4 vezes/dia); se for provável MRSA (p. ex., uso de instalações de saúde, como unidades de diálise, participação em esportes de contato, prevalência elevada de estafilococos resistentes à meticilina isolados na comunidade local), o antibiótico deve ser alterado para clindamicina (300 a 600 mg VO, 3 vezes/dia), doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes/dia), minociclina (100 mg VO, 2 vezes/dia), sulfametoxazol-trimetoprima (160 mg/800 mg VO, 2 vezes/dia),[A1] linezolida (600 mg VO, 2 vezes/dia), ou omadaciclina (450 mg VO no dia 1, em seguida, 300 mg, 1 vez/dia),[A1b] dependendo dos padrões de sensibilidade locais.[1] A duração da terapia é geralmente de 10 a 14 dias. Os carbúnculos, que são versões maiores, mais complexas e mais extensas dos furúnculos, podem ser acompanhados por manifestações sistêmicas, como febre. Além de incisão e drenagem, eles exigem antibioticoterapia mais prolongada.

## CELULITE

A celulite é uma infecção cutânea razoavelmente comum que ocorre com mais frequência nos membros inferiores. Localmente, se manifesta como eritema, edema, calor e dor à palpação; os achados sistêmicos incluem febre, mal-estar e leucocitose. A maioria dos casos é de origem bacteriana, mas alguns são causados por infecções fúngicas (p. ex., *Cryptococcus* spp.) ou reações químicas (p. ex., oxacilina ou sais de cálcio extravasados). A celulite bacteriana é mais comumente causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e *S. aureus*, e os estreptococos são associados à variante necrosante mais grave. Curiosamente, o microbioma da pele nas proximidades da infecção tende a ser muito semelhante ao microbioma contralateral, mas ambos os microbiomas tipicamente diferem daqueles dos pacientes de controle. Em pacientes com diabetes melito ou imunocomprometidos, a celulite pode ser causada por bacilos gram-negativos ou micobactérias atípicas. Os fatores de risco incluem soluções de continuidade na barreira cutânea, edema secundário à hipertensão venosa, linfedema e episódios anteriores de celulite.

**FIGURA 412.2 Furúnculo com celulite circundante.** Essa apresentação comum de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina deve ser tratada com incisão e drenagem, além da administração de antibióticos sistêmicos. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Embora o diagnóstico de celulite geralmente seja bastante direto (Figura 412.3), às vezes é difícil em pacientes com edema crônico de membros inferiores, especialmente naqueles que estão afebris e apresentam alteração persistente da coloração. Uma complicação do edema crônico de membros inferiores é a lipodermatosclerose (ou seja, inflamação seguida por fibrose do tecido adiposo subcutâneo), que é observada agudamente como eritema, calor e dor à palpação e facilmente é confundida com celulite. A pele acima do maléolo medial costuma ser o local inicial de envolvimento da lipodermatosclerose, mas a inflamação pode se estender até a face anterior da perna e a panturrilha. A fase crônica da lipodermatosclerose é caracterizada por indução, coloração permanente de castanho-avermelhado a violeta da pele e aparência de "garrafa de vinho invertida" na extremidade distal do membro inferior. É importante que o médico perceba que em pacientes com lipodermatosclerose crônica e celulite superposta, a pele nunca mais voltará à cor de pele não envolvida, mesmo após antibioticoterapia adequada.

A menos que haja bacteriemia associada, o diagnóstico de celulite é basicamente clínico. Em hospedeiros imunocomprometidos, uma injeção de solução salina seguida de aspiração e cultura pode ser útil. Histopatologicamente, a celulite caracteriza-se por infiltrado de neutrófilos na

derme. A biopsia cutânea possibilita a exclusão de distúrbios que possam ser confundidos com celulite, como dermatite de contato, eritema migratório, carcinoma inflamatório, eritema tóxico da quimioterapia e síndrome de Wells (um distúrbio idiopático no qual eosinófilos infiltram a derme).

A celulite posiciona-se no ponto médio de um *continuum* de infecções de tecidos moles que inclui erisipela (mais superficial e mais bem demarcada; Figura 412.4) em uma extremidade e fasciite necrosante (mais profunda, necrótica e debilitante) na outra extremidade do espectro. Em adultos saudáveis, a erisipela pode ser tratada com penicilina oral (200.000 unidades, 4 vezes/dia) ou, se *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) for motivo de preocupação, dicloxacilina oral (500 mg, 4 vezes/dia) por um período de 10 dias.

O tratamento para celulite deve sempre ser ativo contra *Streptococcus* e MSSA, com cobertura para MRSA recomendada para crianças, atletas, residentes em instituições de longa permanência, recrutas militares, pessoas encarceradas, pacientes com exposição anterior a MRSA, homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas intravenosas.[2] Em geral, os esquemas de antibióticos orais são tão efetivos quanto os esquemas intravenosos.[A2] As opções incluem cefalexina oral (250 a 500 mg, 4 vezes/dia, por 10 a 14 dias), clindamicina (300 mg, 3 vezes/dia durante 10 dias) ou sulfametoxazol-trimetoprima (800 mg/160 mg, 2 vezes/dia durante 10 dias),[A3] dependendo dos patógenos suspeitos, do hospedeiro e da gravidade da toxemia sistêmica. A penicilina (250 mg, 2 vezes/dia) pode ser efetiva na prevenção da celulite recorrente. A vancomicina intravenosa associada a ceftazidima intravenosa (15 mg/kg, 2 vezes/dia e 0,5 a 1 g, 3 vezes/dia, respectivamente, até que a resposta clínica permita a transição para medicamentos orais) é reservada para infecções graves. Iclaprim (180 mg por via intravenosa [IV], 2 vezes/dia durante 5 a 14 dias) parece ser igualmente efetivo, mas não é atualmente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para esta indicação.[A4]

**FIGURA 412.3 Celulite bolhosa e hemorrágica da face anterior da perna.** (Cortesia de University of Southern California Dermatology Residents' Slide Collection.)

**FIGURA 412.4 Erisipela da face com placas eritematosas bem demarcadas.** (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

A fasciite necrosante geralmente é causada por vários microrganismos, incluindo estreptococos anaeróbios; seu diagnóstico exige alto índice de suspeita e tem de ser considerado quando houver áreas de induração violácea dolorosa ou secreção de odor fétido. Desbridamento cirúrgico imediato e antibióticos sistêmicos de amplo espectro (p. ex., betalactâmico/inibidor betalactamase, como

piperacilina-tazobactam IV, 4,5 g a cada 6 horas até um total de 18 g/dia [16 g de piperacilina/2 g de tazobactam]) durante pelo menos 2 semanas, são obrigatórios; a adição de ciprofloxacino (500 mg VO ou 400 mg IV, 2 vezes/dia), metronidazol (500 mg IV, 3 vezes/dia) e vancomicina (15 mg/kg IV, 2 vezes/dia) depende dos patógenos suspeitos. A menos que apenas um único microrganismo seja observado na coloração de Gram e isolado na cultura, a cobertura com antibióticos de amplo espectro deve ser continuada em razão da natureza polimicrobiana da fasciite necrosante e da dificuldade de cultura de anaeróbios.

Embora *Clostridium perfringens* (bacilo anaeróbio) possa causar celulite e gangrena gasosa, a infecção cutânea mais comum por bacilos gram-positivos é o eritrasma, que se manifesta como maceração interdigital nos pés associada com fissuras, bem como manchas castanho-avermelhadas brilhantes ou descamativas nas axilas e na região inguinal. A última é frequentemente confundida com tinha crural (Capítulo 409) e dermatite seborreica. Um achado diagnóstico é fluorescência coral (laranja-rosa) na iluminação por lâmpada de Wood (ultravioleta A). O microrganismo responsável é *Corynebacterium minutissimum*. As opções de tratamento incluem eritromicina oral e tópica (p. ex., 333 mg, 3 vezes/dia durante 7 a 14 dias).

## ERITEMAS TÓXICOS

Erupções cutâneas causadas pela liberação de toxinas (p. ex., toxinas esfoliativas ET-A e ET-B, toxina eritrogênica) produzidas por *S. aureus* e estreptococos incluem a síndrome da pele escaldada estafilocócica (Capítulos 272 e 410), escarlatina (Capítulo 274) e síndrome do choque tóxico (Capítulo 410). A síndrome da pele escaldada estafilocócica (ver Figura 410.19 no Capítulo 410) caracteriza-se por grandes áreas de eritema doloroso com desenvolvimento de descamação superficial e crostas em uma disposição radial ao redor da boca. As áreas de eritema são estéreis; a conjuntiva, a nasofaringe ou um local distante na pele é o local comum da infecção estafilocócica primária. Um indício diagnóstico de escarlatina é língua em morango com papilas vermelhas proeminentes. O manejo envolve o tratamento da infecção sistêmica (Capítulos 272 e 410).

## INFECÇÕES POR *NEISSERIA*

Tanto a gonococcemia (Capítulo 283) quanto a meningococemia (Capítulo 282) podem se manifestar como lesões cutâneas. A primeira origina um pequeno

número de vesicopústulas em uma base eritematosa, geralmente acral na localização (Figura 412.5); essas lesões representam êmbolos sépticos e são acompanhadas por febre, artrite e tenossinovite. As primeiras lesões de meningococemia aguda podem ser sutis (áreas maculares de eritema), mas logo se seguem hemorragia central (petéquias e púrpura) e necrose (cor cinza-metálico) (Figura 412.6). Quando acompanhadas por coagulação intravascular disseminada (CID), grandes áreas de púrpura retiforme e isquemia periférica grave podem se desenvolver. O envolvimento cutâneo na meningococemia crônica é um reflexo da vasculite linfocítica ou leucocitoclástica. O manejo é por tratamento sistêmico (Capítulos 282 e 283).

## INFECÇÕES POR *PSEUDOMONAS*

As infecções cutâneas por *Pseudomonas* variam da foliculite da "banheira de hidromassagem" (Capítulo 410) a infecções de tecidos moles da orelha externa. As infecções interdigitais dos pés que iniciam como uma tinha dos pés simples podem ser complicadas pela infecção por *Pseudomonas* sobreposta e resultar em eritema, edema, dor e drenagem. Dependendo da gravidade, o tratamento varia de antissépticos tópicos a fluoroquinolonas orais ou intravenosas (p. ex., ciprofloxacino, 500 mg VO, 2 vezes/dia durante 7 a 14 dias). Em hospedeiros imunocomprometidos, *Pseudomonas* e outros bacilos gram-negativos podem desencadear celulite, bem como êmbolos sépticos secundários na pele. Esse último inicia-se como púrpura ou bolhas purpúricas nas quais há o desenvolvimento de necrose central. Essas lesões, que resultam de infarto isquêmico da pele, são denominadas ectima gangrenoso. O manejo consiste no tratamento da doença sistêmica por *Pseudomonas* (Capítulo 290).

**FIGURA 412.5 Infecção gonocócica disseminada com pústula acral sobre uma base violeta-vermelha.** (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

**FIGURA 412.6 Lesões embólicas purpúricas e necróticas de meningococemia.** (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

## ESPIROQUETAS

As espiroquetoses apresentam uma ampla gama de achados cutâneos, desde eritema migratório secundário a *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 305), a treponematoses endêmicas, como bouba e pinta (Capítulo 304), às manifestações cutâneas dos três estágios da sífilis (Capítulo 303). As lesões sifilíticas incluem uma ulceração firme e geralmente indolor (cancro) na sífilis primária; erupção papulodescamativa generalizada com alopecia, úlceras bucais e condilomas planos na sífilis secundária; e placas espessas e úlceras na doença terciária (Capítulo 409). O manejo envolve o tratamento da doença sistêmica.

## INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS

As infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias (micobactérias atípicas) estão associadas a lesões cutâneas, incluindo pápulas verrucosas ou crostosas, nódulos eritematosos, placas granulomatosas cicatriciais e úlceras com secreção. Em hospedeiros imunocompetentes em países de alta renda, *Mycobacterium marinum* (Capítulo 309) está mais comumente associado a doenças de pele, geralmente se manifestando em um padrão linfocutâneo (ou seja, esporotricoide). A furunculose nos membros inferiores decorrente de micobactérias atípicas pode ocorrer após lava-pés pré-pedicure, e injeção de tinta de tatuagem contaminada por *Mycobacterium chelonae* pode causar pápulas eritematosas. O tratamento da doença cutânea causada por micobactérias é igual ao da doença sistêmica (Capítulos 308 e 309).

### Infecções virais

As infecções virais mais comuns da pele são verrugas (ver Figura 410.3 no Capítulo 410), herpes-vírus simples oral e genital recorrente (Capítulos 350 e 410), molusco contagioso (ver Figura 411.9 no Capítulo 411) e exantemas (Capítulo 410). Varicela e herpes-zóster são vistos com menos frequência (Capítulo 351).

### Infeções fúngicas

Vários tipos de infecções fúngicas envolvem a pele e as unhas e são mais comumente causados por dermatófitos (tinha), *Candida* spp. e *Malassezia* spp. (pitiríase versicolor, também conhecida como tinha versicolor) (Capítulo 409; ver também Tabela 412.1). Embora as infecções por dermatófitos e pitiríase versicolor estejam associadas à descamação, a candidíase cutânea caracteriza-se

por eritema, aspecto mais erosivo e pústulas satélites. O tratamento é descrito no Capítulo 409.

Os êmbolos sépticos causados por *Candida* ou outros fungos oportunistas, como *Aspergillus* (Capítulo 319) ou *Fusarium*, costumam apresentar um aspecto clínico semelhante ao do ectima gangrenoso secundário a bacilos gram-negativos, como *Pseudomonas*. Os microrganismos responsáveis podem ser detectados histopatologicamente em amostras de biopsia ou em raspados dérmicos coletados à beira do leito; a cultura confirma o microrganismo específico. Embora raras, as placas cutâneas secundárias a *Pneumocystis jiroveci* favorecem o meato acústico externo. O tratamento é para a infecção fúngica subjacente.

## Ectoparasitas e parasitas

## ECTOPARASITAS: ESCABIOSE E PIOLHOS

As infestações cutâneas ectoparasitárias mais comuns são (1) escabiose da variante humana do ácaro *Sarcoptes*; e (2) piolhos, dos quais existem três subtipos: cabeça, corpo e púbico. A escabiose caracteriza-se por prurido associado a pápulas, papulovesículas e túneis lineares, bem como sinais de coçadura, como escoriações e áreas de dermatite. Os locais de predileção incluem punhos, tornozelos, dedos das mãos e dos pés (incluindo os espaços interdigitais), aréolas e genitais (especialmente o pênis) (Figura 412.7). O número de ácaros que vivem no estrato córneo é limitado em hospedeiros imunocompetentes; quando raspadas e examinadas microscopicamente, os túneis lineares fornecem o maior rendimento de ácaros e ovos. Em pacientes idosos e imunossuprimidos, uma forma de escabiose conhecida como escabiose crostosa (antes denominada sarna norueguesa) se manifesta como várias áreas de descamação e crostas com numerosos ácaros.

Infestações por piolhos do couro cabeludo são vistas mais comumente em crianças, que podem ser assintomáticas ou apresentar prurido acentuado. Além dos piolhos, várias cápsulas de ovo ("lêndeas") estão presas às porções proximais dos fios de cabelo. Em países de alta renda, os piolhos corporais são vistos principalmente na população em situação de rua; os pacientes geralmente apresentam múltiplas pápulas eritematosas nos locais das picadas, bem como sinais de coçadura. Os piolhos e seus ovos são encontrados nas roupas do paciente. Os piolhos púbicos às vezes são chamados de "chatos" porque seus corpos são mais curtos e mais largos do que os piolhos do couro cabeludo ou do

corpo e, portanto, têm o formato de um caranguejo. Em razão do comprimento das pernas, esses piolhos residem principalmente nos pelos púbicos e com menos frequência nos pelos axilares ou cílios.

Os tratamentos de primeira linha aprovados pela FDA para piolhos, piolhos púbicos e escabiose são loção ou gel de malation tópico a 0,5%, creme de permetrina a 5%; cada um desses medicamentos tópicos é aplicado por 8 a 12 horas nos dias 1 e 8. A loção tópica de ivermectina 0,5% também é aprovada pela FDA para o tratamento de piolhos.[3] Para escabiose crostosa, surtos epidêmicos de escabiose (p. ex., em casas de repouso), ou piolhos difíceis de tratar, ivermectina oral (250 a 400 µg/kg; uso *off-label*) consegue erradicar a infestação. O tratamento de piolhos corporais envolve o descarte de roupas infestadas de ovos e piolhos; para piolhos, fontes potenciais de reinfecção, como escovas de cabelo, devem ser descartadas. Contatos sexuais e domiciliares de pacientes com piolhos púbicos e escabiose, respectivamente, têm de ser tratados de forma semelhante ao paciente que apresenta os sintomas.

## OUTROS PARASITAS

Lesões cutâneas são observadas na leishmaniose (Capítulo 327), na amebíase (Capítulo 331), na esquistossomose (Capítulo 334), na oncocercose (Capítulo 335), na estrongiloidíase (Capítulo 335) e em infecções por ancilóstomos (Capítulo 335). A exposição à água infestada com cercárias de esquistossomas animais resulta em múltiplas pápulas eritematosas, que ocorrem mais comumente nos pés e são chamadas de *dermatite cercariana*. As infecções por ancilóstomos de cães e gatos causam a larva *migrans* cutânea, com lesões eritematosas serpiginosas que correspondem ao trajeto de migração das larvas dos ancilóstomos em locais onde houve contato direto com areia infectada, mais comumente os pés. Ambas as infecções são autolimitadas porque o ciclo de vida do parasita não pode ser concluído nos seres humanos. Em hospedeiros imunocomprometidos, placas cutâneas podem ocasionalmente se desenvolver a partir de amebas de vida livre, como *Acanthamoeba*.

**FIGURA 412.7 Escabiose com envolvimento do pênis.** (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology, 3rd ed. London: Elsevier; 2012.)

## DISTÚRBIOS DE HIPOPIGMENTAÇÃO E HIPERPIGMENTAÇÃO

Os distúrbios da pigmentação podem ser divididos em quatro categorias principais: difusa, linear, circunscrita e reticulada (no caso de hiperpigmentação) ou gutata (no caso de hipopigmentação) (Tabela 412.2).

### Hipopigmentação

### ALBINISMO

O distúrbio primário de hipopigmentação difusa é o albinismo oculocutâneo, um distúrbio autossômico recessivo no qual há alteração pigmentar das estruturas que contêm melanina (*i. e.*, os olhos, cabelo e pele). O fenótipo varia desde a ausência total de pigmento melanina até uma diminuição sutil, cujo

reconhecimento exige comparação com parentes de primeiro grau; a densidade dos melanócitos na pele é normal, mas sua capacidade de produzir pigmentos está ausente ou diminuída. Noventa por cento dos pacientes com albinismo oculocutâneo apresentam mutações nos genes que codificam a tirosinase (tipo I) ou a proteína P (tipo II). As complicações do albinismo oculocutâneo incluem diminuição da acuidade visual, nistagmo, fotofobia e aumento de carcinomas cutâneos, especialmente carcinoma espinocelular. Esses sinais e sintomas são mais graves naqueles que produzem menos pigmento e têm a maior quantidade de exposição solar cumulativa. O diagnóstico diferencial inclui vitiligo total (ausência de melanócitos histopatologicamente) e alguns erros inatos do metabolismo (p. ex., fenilcetonúria). O tratamento consiste em cuidados oftalmológicos longitudinais e minimização da exposição solar.

**Tabela 412.2** Distúrbios de pigmentação.

| |
|---|
| **HIPOPIGMENTAÇÃO** |
| **Difusa (diluição pigmentar)** |
| Albinismo oculocutâneo |
| Síndrome de Hermansky-Pudlak |
| Síndrome de Chédiak-Higashi |
| Vitiligo generalizado (total) |
| Erros inatos do metabolismo (p. ex., fenilcetonúria) |
| **Circunscrita** |
| Diminuição do pigmento |
| Adquirida: hipopigmentação pós-inflamatória (p. ex., dermatite atópica, sarcoidose, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, micose fungoide), pitiríase (tinha) versicolor secundária à infecção por *Malassezia* spp. |
| Congênita: nevo despigmentado, máculas hipopigmentadas de esclerose tuberosa |
| Ausência de pigmento |

Adquiridas: vitiligo, leucodermia induzida por produtos químicos ou medicamentos, leucodermia da esclerodermia, leucodermia do melanoma*

Congênito: piebaldismo

**Linear**

Hipopigmentação nevoide linear, distúrbio de pigmentação segmentar

**Gutata**

Hipomelanose gutata idiopática

Máculas confete de esclerose tuberosa

**HIPERPIGMENTAÇÃO**

**Difusa**

Reações a medicamentos (p. ex., ciclofosfamida, bussulfano)

Doença de Addison

Produção de ACTH ectópico (p. ex., câncer de pulmão de células pequenas)

Hemocromatose

Esclerodermia

Cirrose biliar primária

Hipertireoidismo

Deficiência de vitamina $B_{12}$ ou folato

Síndrome POEMS (ver Tabela 412.3)

Melanose secundária ao melanoma metastático

Argiria (tonalidade cinza)

**Circunscrita**

Hiperpigmentação pós-inflamatória (p. ex., acne vulgar, picadas de artrópodes, dermatite, líquen plano)

| |
|---|
| Melasma |
| Pitiríase (tinha) versicolor |
| Mastocitose |
| Reações fixas a medicamentos |
| Depósitos de fármacos e seus metabólitos |
| **Linear** |
| Exposição a plantas contendo psoraleno (p. ex., limas) mais luz ultravioleta A |
| Reações medicamentosas (p. ex., bleomicina) |
| Hiperpigmentação nevoide linear |
| Genodermatoses (p. ex., incontinência pigmentar) |
| **Reticulada** |
| Eritema *ab igne* |
| Genodermatoses |
| Papilomatose confluente e reticulada |

*Frequentemente referido como *vitiligo* na literatura oncológica.

## HIPOPIGMENTAÇÃO LINEAR

Os distúrbios de hipopigmentação linear consistem principalmente em condições nevoides causadas por mosaicismo somático (p. ex., hipopigmentação nevoide linear, distúrbio de pigmentação segmentar), nos quais estrias de hipomelanose seguem as linhas de Blaschko ou os pacientes apresentam uma configuração em bloco de manchas hipopigmentadas. Minoria de pacientes apresenta anormalidades do sistema nervoso central, musculoesqueléticas ou oculares associadas.

## HIPOPIGMENTAÇÃO CIRCUNSCRITA (MANCHAS)

### Vitiligo

De modo geral, vitiligo (Figura 412.8) progride lentamente e ocorre sobretudo nas áreas periorificiais (ao redor dos olhos, nariz, lábios, genitália) e nas mãos, pés, superfície flexora dos punhos, tornozelos, cotovelos e joelhos e nas principais dobras corporais. O vitiligo, que é causado pela perda de melanócitos na pele, também está associado a endocrinopatias autoimunes e alopecia areata.[4]

O diagnóstico diferencial é principalmente leucodermia química secundária a compostos que sejam citotóxicos para melanócitos (p. ex., catecóis, fenóis), leucodermia induzida por fármacos (p. ex., causada por imatinibe), leucodermia de melanoma (um bom sinal prognóstico se observada em associação com imunoterapia, mas uma indicação para excluir metástases se ocorrer espontaneamente) e leucodermia da esclerodermia com retenção da pigmentação perifolicular. Os linfócitos T que reconhecem antígenos na superfície dos melanócitos (e células de melanoma) são encontrados na pele e no sangue periférico. O tratamento inclui corticosteroides tópicos, imunomoduladores tópicos (p. ex., tacrolimo) e fototerapia.[A5] As combinações de suspensões de células-tronco foliculares e epidérmicas são uma abordagem experimental para doenças de difícil tratamento. [A6,A7]

## Hipopigmentação gutata

A hipomelanose (hipopigmentação) gutata idiopática, na qual existem máculas hipopigmentadas bem demarcadas, que geralmente medem entre 2 e 4 mm de diâmetro, é a causa mais comum de leucodermia gutata (Figura 412.9). Os locais preferenciais desse distúrbio comum relacionado à idade, que pode estar relacionado à exposição crônica ao sol, são a face anterior das pernas e a superfície extensora dos antebraços.

**FIGURA 412.8 Leucodermia marcante da mão em paciente com vitiligo.** Em lesões bem desenvolvidas, a pele é branca, não bronzeada, em decorrência da perda completa de melanina.

## Outras causas adquiridas

A hipomelanose circunscrita é observada em pacientes com pitiríase (tinha) versicolor (ver Figura 409.29 no Capítulo 409) e hipopigmentação pós-inflamatória. Embora a hipopigmentação pós-inflamatória esteja mais frequentemente associada à dermatite atópica, ela também pode ocorrer com sarcoidose (Capítulo 89), lúpus eritematoso cutâneo (Capítulo 250) e micose fungoide (Capítulo 176).

## Causas congênitas

As áreas congênitas circunscritas de hipomelanose incluem o nevo despigmentado, uma "marca de nascença" castanha comum observada em 1 em 50 bebês nos quais há diminuição parcial do pigmento; piebaldismo, um distúrbio autossômico dominante incomum com áreas de ausência completa de pigmento causada por mutações no gene *KIT*; nevo anêmico, uma área localizada de vasoconstrição; e as *manchas em folha* da esclerose tuberosa (Capítulo 389), com diminuição parcial do pigmento.

## Hiperpigmentação

## HIPERPIGMENTAÇÃO DIFUSA

A hiperpigmentação difusa é mais comumente consequente ao uso de fármacos (p. ex., ciclofosfamida, zidovudina) e endocrinopatias associadas a níveis circulantes aumentados de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (p. ex., doença de Addison [Capítulo 214], produção de ACTH ectópico por tumores como o carcinoma pulmonar de pequenas células [Capítulo 182]). O ACTH, assim como o hormônio estimulador dos melanócitos, pode se ligar e ativar os receptores de melanocortina-1 nos melanócitos, resultando em aumento da produção de melanina. Causas adicionais incluem hemocromatose (Capítulo 201), esclerodermia (Capítulo 251), cirrose biliar primária (Capítulo 146), síndrome POEMS (*p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína *m*onoclonal, alterações cutâneas [*skin*]) (Tabela 412.3) e hipertireoidismo (Capítulo 213). A exposição sistêmica à prata (argiria; Capítulo 19) pode resultar em coloração cinza-ardósia.

## HIPERPIGMENTAÇÃO LINEAR E RETICULADA

Estrias lineares de hiperpigmentação podem ser causadas por condições nevoides que refletem o mosaicismo cutâneo, como na hipopigmentação linear (ver anteriormente) e várias genodermatoses (p. ex., incontinência pigmentar, que é um distúrbio dominante ligado ao X causado por mutações no gene *NEMO*), ou podem ocorrer pela exposição a psoralenos derivados de plantas (p. ex., de limas) mais irradiação ultravioleta A ou bleomicina sistêmica (pigmentação flagelada). A hipermelanose reticulada também é observada em várias genodermatoses (p. ex., disqueratose congênita) e após exposição crônica ao calor (eritema *ab igne*). Este último corresponde ao plexo venoso cutâneo e é observado mais comumente na região lombossacral, onde almofadas térmicas foram aplicadas, ou na parte anterior das coxas em usuários de *laptops*.

**FIGURA 412.9 Hipomelanose gutata idiopática com pequenas máculas hipopigmentadas bem demarcadas na face anterior da perna.**

## HIPERPIGMENTAÇÃO CIRCUNSCRITA

As causas mais comuns de hipermelanose circunscrita são pitiríase (tinha) versicolor (que pode se apresentar tanto como hipopigmentação quanto hiperpigmentação, daí seu nome), hiperpigmentação pós-inflamatória e melasma. A hiperpigmentação pós-inflamatória (Figura 412.10) é observada com mais frequência em indivíduos com pele de pigmentação escura e frequentemente ocorre após acne vulgar, picadas de artrópodes, dermatite crônica e líquen plano. Outras causas de escurecimento circunscrito da pele são mastocitose cutânea (urticária pigmentosa; Capítulo 240), depósitos de medicamentos como antimaláricos e minociclina (coloração azul-acinzentada) e medicamentos que provocam reações fixas a medicamentos, mais frequentemente sulfametoxazol-trimetoprima e anti-inflamatórios não esteroides. No melasma (Figura 412.11), manchas hiperpigmentadas simétricas são observadas na face lateral da testa,

parte superior da bochecha e área mandibular. Pelo menos 90% dos pacientes com melasma são mulheres. As lesões são exacerbadas pela luz ultravioleta e pelo estrogênio (contraceptivos orais, gestação). O melasma é tratado diariamente com filtros solares de amplo espectro mais agentes clareadores, como hidroquinona (creme a 4%) e ácido retinoico (creme de 0,025 a 0,1%) por 3 a 4 meses, frequentemente em combinação com corticosteroides tópicos leves para reduzir a irritação; se houver irritação, os cremes são descontinuados temporariamente e reiniciados com frequência reduzida.

**Tabela 412.3** Achados cutâneos na síndrome POEMS.

| |
|---|
| Hiperpigmentação difusa |
| Tumores vasculares, incluindo hemangiomas glomeruloides |
| Edema periférico |
| Indução (esclerodermoide) |
| Hipertricose |
| Hiperidrose |
| Acrocianose |
| Baqueteamento digital e/ou leuconiquia |
| Lipoatrofia facial adquirida |
| Livedo reticular |

POEMS = *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína *m*onoclonal (M), alterações cutâneas (*skin*).

**FIGURA 412.10 Hiperpigmentação pós-inflamatória secundária a picadas de artrópodes.** (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection)

## LESÕES DISTINTAS DA PELE NEGRA

Embora algumas doenças sejam mais comuns em pacientes afrodescendentes (p. ex., tinha da cabeça, pseudofoliculite da barba, celulite dissecante), outras são simplesmente mais perceptíveis (p. ex., vitiligo e hipopigmentação pós-inflamatória) (Tabela 412.4). A explicação para o aumento da incidência é especulativa na maioria dos casos, com exceção dos pelos encaracolados que levam à pseudofoliculite da barba. Pelos muito encaracolados geralmente são raspados em um ângulo oblíquo, o que resulta em uma ponta afiada na extremidade distal da haste do cabelo que possibilita a penetração da pele adjacente ao folículo piloso e a subsequente inflamação. O paciente pode evitar a raspagem da barba ou fazer depilação a *laser*. Alguns distúrbios cutâneos são menos comuns na pele negra (p. ex., acne rosácea e escabiose).

**FIGURA 412.11 Manchas hiperpigmentadas na bochecha em paciente com melasma.**

| Tabela 412.4 | Distúrbios observados mais comumente em pacientes afrodescendentes. |
|---|---|

| CABEÇA E PESCOÇO |
|---|
| Foliculite decalvante/celulite dissecante |
| Tinha da cabeça causada por *Trichophyton tonsurans* |
| Alopecia por tração |
| Alopecia cicatricial centrífuga central* |
| Foliculite queloidiana da nuca |
| Pseudofoliculite da barba |
| Acne secundária ao uso de pomada |
| Dermatose papulosa nigra |

| |
|---|
| Lentiginose hereditária padronizada<br>Melasma<br>Lúpus eritematoso discoide |
| **PALMAR** |
| Queratose punctata das pregas palmares |
| **MEMBROS INFERIORES** |
| Úlceras secundárias à anemia falciforme |
| **GENERALIZADOS** |
| Queloides<br>Sarcoidose cutânea<br>Eczema papular e inflamação de base folicular |

*Também denominada *síndrome de degeneração folicular* ou *alopecia "do pente quente"*.

**FIGURA 412.12 Foliculite queloidiana do couro cabeludoem um homem afro-americano.** (Cortesia do Dr. Kalman Watsky.)

Outra entidade observada mais comumente em indivíduos afrodescendentes são os queloides (Figura 412.12). Os queloides geralmente aparecem em locais de traumatismo (p. ex., perfuração da orelha), mas ocasionalmente desenvolvem-se espontaneamente, sobretudo no tronco. Na primeira situação, acredita-se que representem uma resposta exagerada à cicatrização de feridas, com aumento da formação de colágeno não apenas no local do traumatismo (como nas cicatrizes hipertróficas), mas também na pele adjacente, previamente não envolvida. As opções de tratamento incluem corticosteroides intralesionais, interferona intralesional, *laser* de corante pulsado (*pulsed dye laser*) ou excisão seguida por radioterapia.

## DERMATOSES REGIONAIS

Algumas dermatoses comuns apresentam predileção por locais anatômicos específicos (Figura 412.13 e Tabela 412.5). Esses locais podem ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial e orientar a solicitação de outros exames complementares e a terapia em muitos pacientes.

Um exemplo de dermatose regional é a acantose *nigricans* (Figura 412.14). Em razão de suas implicações sistêmicas potenciais, é necessária avaliação clínica cuidadosa (Tabela 412.6).

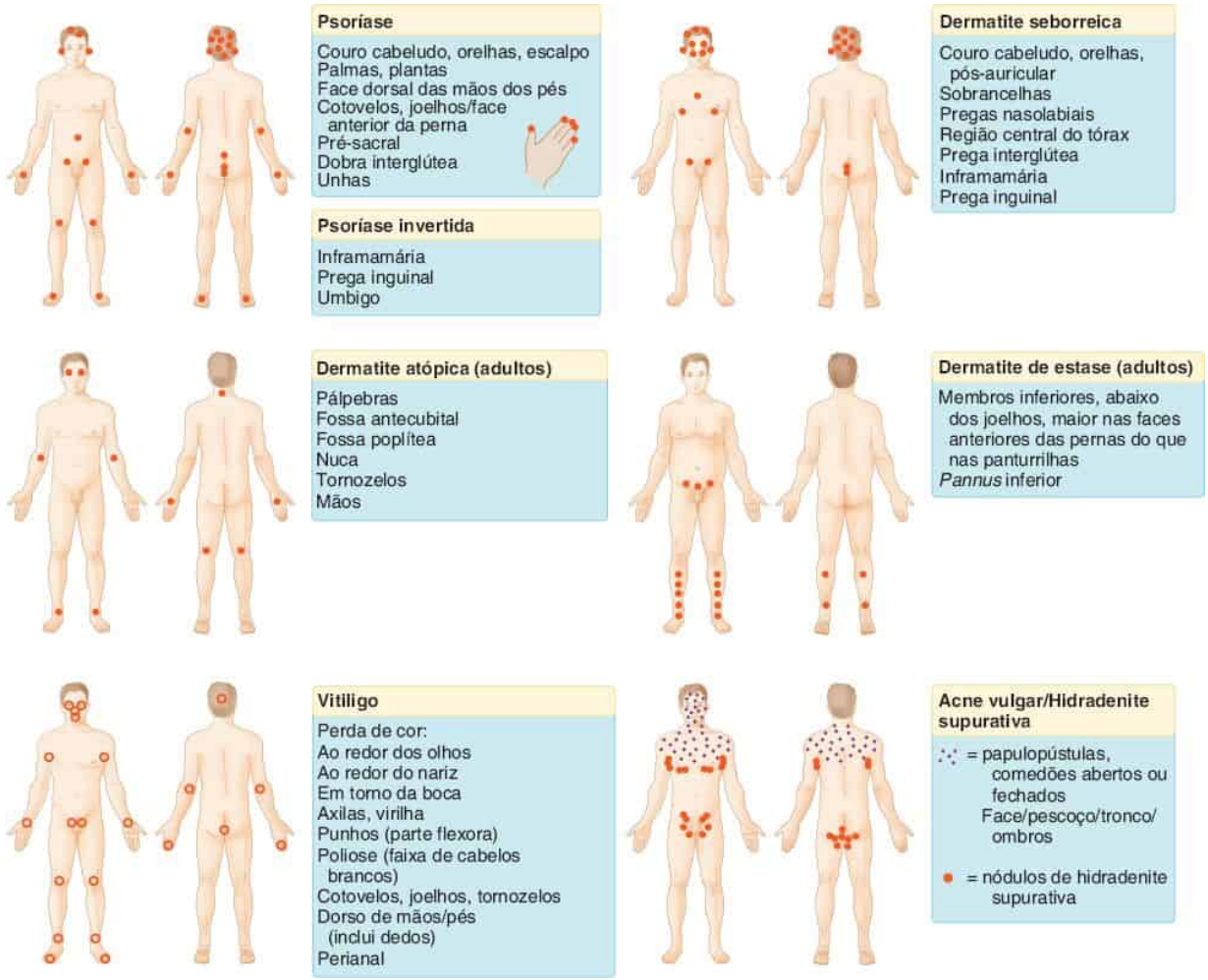


**FIGURA 412.13 Envolvimento regional de doenças cutâneas específicas.**

**Tabela 412.5** Dermatologia regional.

| REGIÃO DA PELE | TIPOS DE LESÃO | PROCESSO DE DOENÇA |
|---|---|---|
| Couro cabeludo | Papulodescamativas e eczematosas | Dermatite seborreica, psoríase, tinha da cabeça, eczema (atópico, contato [especialmente linha de implantação do cabelo]) |
| | Pustulares | Foliculite pustulosa, quérion[a] |

| | | |
|---|---|---|
| | Papulonodulares | Nevos melanocíticos papulonodulares, queratoses seborreicas, cistos pilares, verrugas, angiomas-cereja (angioma rubi), queratoses actínicas (couro cabeludo calvo) |
| Face | Pustulares | Acne, rosácea, foliculite (barba), tinha |
| | Papulodescamativas e eczematosas | Dermatite seborreica, psoríase (linha de implantação do cabelo), dermatite de contato (p. ex., cosméticos), dermatite atópica, impetigo, lúpus eritematoso sistêmico, fotodermatite |
| | Vesiculares | Herpes-vírus simples, herpes-zóster, impetigo bolhoso |
| | Papulonodulares | Nevos melanocíticos, queratoses actínicas, queratoses seborreicas, hiperplasia sebácea, carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, melanomas |
| | Atrófica e telangiectásica | Lúpus eritematoso discoide |
| Tronco | Papulodescamativas e eczematosas | Psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato, tinha versicolor, pitiríase rósea, escabiose, sífilis |

| | | |
|---|---|---|
| | | secundária, lúpus cutâneo subagudo (parte superior do tronco) |
| | Vesicobolhosas | Herpes-zóster, penfigoide bolhoso, pênfigo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson |
| | Maculopapulares | Reações morbiliformes a fármacos/substâncias, exantemas virais |
| | Papulonodulares | Nevos melanocíticos, queratoses seborreicas, angiomas-cereja (angioma rubi), lipomas, cistos de inclusão epidermoide, carcinomas basocelulares e espinocelulares, queloides, neurofibromas, melanoma |
| | Pustulares | Acne, foliculite |
| | Urticariantes | Urticária, reações a medicamentos, herpes-zóster precoce |
| Braços e antebraços | Papulodescamativas e eczematosas | Dermatite de contato (p. ex., plantas), dermatite atópica, psoríase, líquen plano, fotodermatite (medicamentos/substâncias químicas, contactantes, dermatomiosite, lúpus cutâneo subagudo) |
| | Papulonodulares | Nevos melanocíticos, verrugas, queratoses |

| | | |
|---|---|---|
| | | seborreicas, queratoses actínicas, carcinomas espinocelulares, erupção polimórfica à luz, nódulos reumatoides (cotovelos), xantomas (cotovelos) |
| | Purpúrica | Púrpura actínica (solar) |
| | Anulares | Granuloma anular, lúpus cutâneo subagudo |
| Membros inferiores | Papuloescamosas e eczematosas | Dermatite de estase, eczema craquelé (eczema esteatótico ou xerótico), dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase, líquen plano |
| | Papulonodulares | Nevos melanocíticos, dermatofibromas, eritema nodoso, melanoma, xantomas (joelhos, tendão do calcâneo), sarcoma de Kaposi |
| | Anulares | Tinha, granuloma anular |
| | Purpúricas | Capilarite, vasculite |
| | Ulcerativas | Úlceras de estase, insuficiência arterial, pioderma gangrenoso, traumatismo, vasculopatia livedoide, carcinoma espinocelular, angiomatose dérmica difusa |
| Genitália e | Papuloescamosas e | Dermatite seborreica, tinha, |

| | | |
|---|---|---|
| região inguinal | eczematosas | candidíase, psoríase, dermatite de contato, líquen simples crônico, escabiose, artrite reativa (síndrome de Reiter), eritrasma, líquen plano |
| | Vesicobolhosa | Herpes-vírus simples |
| | Ulcerativas | Herpes-vírus simples, traumatismo, sífilis, cancroide, doença de Behçet, carcinoma espinocelular |
| | Papulonodulares | Angioqueratomas, cistos de inclusão epidermoides, molusco contagioso, condiloma acuminado, hidradenite supurativa, carcinoma espinocelular |
| | Pustulares | Foliculite, candidíase, hidradenite supurativa |
| Mãos | Papuloescamosas e eczematosas | Dermatite de contato irritativa e alérgica, dermatite atópica, tinha, escabiose, sífilis secundária |
| | Vesicobolhosas, pustulares | Eczema disidrótico, psoríase (palmar), doença mão-pé-boca[b] (palmar), panarício herpético, dactilite bolhosa, porfiria cutânea tardia (dorsal), eritema multiforme, epidermólise bolhosa adquirida |

| | | |
|---|---|---|
| | Papulonodulares | Verrugas, queratoses actínicas (dorsais), cistos mucosos digitais (face dorsal dos dedos das mãos), carcinomas espinocelulares (dorsais), granuloma anular, granuloma piogênico |
| | Despigmentação | Vitiligo, leucodermia química |
| | Telangiectasias cuticulares | Esclerodermia, dermatomiosite, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Osler-Weber-Rendu |
| Pés | Papuloescamosas e eczematosas | Tinha, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, sífilis (plantar) |
| | Vesicobolhosas | Tinha, picadas de artrópodes, epidermólise bolhosa (hereditária e adquirida), eritema multiforme, doença mão-pé-boca (plantar) |
| | Pápulas | Verrugas (plantares), cornos,[c] perniose |
| | Ulcerativas | Úlceras neuropáticas (plantares) |

[a]N.R.T.: Quérion (ou *kerion*) é uma infecção fúngica inflamatória dos folículos do couro cabeludo e da pele ao redor, com aumento de linfonodos regionais. É causada frequentemente por fungos geofílicos e zoofílicos, porém há casos descritos por dermatófitos antropofílicos. Caracteriza-se por placa dolorosa, provocada por intensa reação inflamatória com aparecimento de supuração.

[b]N.R.T: Segundo o *Documento Científico Departamento Científico de Dermatologia* e o Departamento Científico de Infectologia (2019-2021), a doença ou síndrome mão-pé-boca (MPB) é uma enfermidade de

alta contagiosidade, de transmissão fecal-oral e respiratória, causada pelo vírus coxsackie (ver https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22039d-DocCient_-_Sindrome_Mao-Pe-Boca.pdf).

[c]N.R.T.: Em Dermatologia, o termo corno descreve uma excrescência cutânea circunscrita e elevada formada por queratina, enquanto calosidade consiste em hiperqeratose circunscrita em áreas de pressão ou fricção nos pés e mãos.

| **Tabela 412.6** Indícios de condições sistêmicas subjacentes associadas a acantose *nigricans* de aparecimento na vida adulta. | |
|---|---|
| Síndrome dos ovários policísticos (SOP) | Mulheres com acne, hirsutismo e/ou irregularidades menstruais |
| Doenças malignas | Início súbito, perda de peso, queratoses seborreicas inflamadas, paquidermatóglifos (acantose palmar) |
| Endocrinopatias | Considerar diabetes melito do tipo 2, síndrome de Cushing (estrias, hipertensão arterial sistêmica, obesidade central, giba de búfalo), hipotireoidismo |
| Fármaco-induzida | Especialmente niacina, hormônio de crescimento humano, anticoncepcionais orais, corticosteroides, inibidores de protease |

**FIGURA 412.14 Acantose nigricans da axila.** (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-832.

A1b. O'Riordan W, Cardenas C, Shin E, et al. Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;19: 1080-1090.

A2. Aboltins CA, Hutchinson AF, Sinnappu RN, et al. Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:581-586.

A3. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372:1093-1103.

A4. Huang DB, O'Riordan W, Overcash JS, et al. A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of intravenous iclaprim vs vancomycin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections suspected or confirmed to be due to gram-positive pathogens: REVIVE-1. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1222-1229.

A5. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:666-674.

A6. Razmi TM, Kumar R, Rani S, et al. Combination of follicular and epidermal cell suspension as a novel surgical approach in difficult-to-treat vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:301-308.

A7. Thakur V, Kumar S, Kumaran MS, et al. Efficacy of transplantation of combination of noncultured dermal and epidermal cell suspension vs epidermal cell suspension alone in vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155:204-210.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vermandere M, Aertgeerts B, Agoritsas T, et al. Antibiotics after incision and drainage for uncomplicated skin abscesses: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;360(k243):1-8.
2. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review. *JAMA*. 2016;316:325-337.
3. Cummings C, Finlay JC, MacDonald NE. Head lice infestations: a clinical update. *Paediatr Child Health*. 2018;23:e18-e24.
4. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: an update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:733-744.
5. Huang C, Liu L, You Z, et al. Managing keloid scars: from radiation therapy to actual and potential drug deliveries. *Int Wound J*. 2019;16:852-859.

**A lipodermatosclerose aguda é mais comumente diagnosticada como qual das seguintes?**

- A. Dermatite de contato alérgica.
- B. Dermatite de contato irritante.
- C. Celulite.
- D. Picada de aranha.
- E. Tinha do pé com extensão para o tornozelo.

Concluir questão

**A infecção gonocócica disseminada manifesta-se mais comumente como tenossinovite e ainda qual das seguintes opções?**

- A. Vesicopústulas com uma base eritematosa, dispersas acralmente.
- B. Grandes áreas de eritema salpicadas de pústulas no tronco.
- C. Púrpura retiforme com necrose central nas partes distais dos membros.
- D. Erupção morbiliforme no tronco e nos membros.
- E. Múltiplos nódulos eritematosos subcutâneos na face anterior da perna.

Concluir questão

**Qual das seguintes condições é observada mais comumente em afro-americanos do que em asiáticos ou caucasianos?**

- A. Dermatite atópica envolvendo as fossas antecubital e poplítea.
- B. Psoríase dos cotovelos e joelhos.
- C. Escabiose.
- D. Pseudofoliculite da barba.
- E. Tinha (pitiríase) versicolor.

Concluir questão

**Mulher de 60 anos apresenta uma área de hiperpigmentação reticulada na pele da região lombossacral da coluna vertebral. Ela se queixa de lombalgia crônica. Qual é o diagnóstico mais provável?**

- A. Disqueratose congênita.
- B. Melasma.
- C. Eritema *ab igne*.
- D. Hiperpigmentação decorrente de terapia com ventosa e moxabustão.

E. Erupção medicamentosa fixa secundária a anti-inflamatórios não esteroides.

Concluir questão

# 413

# DOENÇAS CAPILARES E UNGUEAIS

ANTONELLA TOSTI

## DISTÚRBIOS CAPILARES

### Cabelo normal

A haste do cabelo é uma estrutura totalmente queratinizada produzida pelo folículo piloso. Toda a pele, com exceção das regiões palmares e plantares, contém folículos pilosos. Os folículos pilosos são de dois tipos: folículos terminais e folículos velos. Os folículos terminais, que alcançam a hipoderme, produzem pelos terminais, que são longos, grossos (60 a 80 μm) e pigmentados. Pelos terminais estão presentes desde o nascimento no couro cabeludo, sobrancelhas e cílios e, posteriormente, se desenvolvem após a puberdade nas axilas, púbis e região da barba nos homens. Os folículos do tipo velo são pequenos e localizados na derme superficial e camada média da derme, onde produzem pelos velos, que são finos (< 30 μm), curtos (< 2 cm) e não pigmentados e cobrem toda a pele glabra.

O folículo piloso é formado por uma porção permanente superior e uma porção transitória dinâmica inferior que migra durante o ciclo capilar. A porção transitória inclui o bulbo capilar, que é circundado pela papila dérmica e contém a matriz capilar que produz a haste do pelo e suas bainhas. A divisão anatômica entre a porção permanente e a transitória fica logo abaixo da região abaulada, que corresponde à inserção do músculo eretor do pelo. A intumescência contém as células-tronco epiteliais que regeneram o folículo a cada ciclo de crescimento do pelo; seus danos resultam na destruição das células-tronco e na alopecia cicatricial.

### Ciclo do pelo

Os folículos pilosos apresentam atividade cíclica, caracterizada por períodos alternados de produção da haste do pelo e períodos de repouso (anágeno, catágeno, telógeno). Durante a fase anágena, os folículos produzem a haste do pelo. A duração do anágeno, que no couro cabeludo varia de 2 a 7 anos, determina o comprimento da haste do cabelo. O comprimento máximo e a taxa de crescimento do cabelo terminal variam nas diferentes regiões do corpo. Os pelos do couro cabeludo crescem aproximadamente 0,4 mm/dia e podem atingir um comprimento de mais de 1 m. O comprimento máximo do cabelo diminui com a idade. Durante o telógeno, a produção do pelo está ausente, mesmo que a haste permaneça dentro do folículo para se desprender somente quando, após 3 meses, o folículo entrar novamente na fase anágena.

O ciclo piloso dos folículos adjacentes do couro cabeludo não é sincronizado. Em condições normais, aproximadamente 85 a 90% dos folículos estão na fase anágena e 10 a 15% na fase telógena.

## Queda de cabelo e alopecias

A perda de cabelo incomoda muitas pessoas, independentemente de sua gravidade e padrão. Em alguns casos, o decréscimo na qualidade de vida atribuível à queda de cabelo é comparável ao causado pelas principais doenças crônicas. Como algumas causas da queda de cabelo são prontamente tratáveis,[1] um diagnóstico acurado é fundamental.

A primeira etapa do diagnóstico é avaliar a história familiar, ingestão de medicamentos/substâncias, doença sistêmica e gravidade e duração da queda de cabelo (Tabela 413.1). A segunda etapa é estabelecer se a densidade capilar está normal ou diminuída. A terceira etapa é avaliar se a taxa de queda de cabelo está normal ou aumentada. A queda de cabelo aguda e significativa é típica de doenças que interrompem a atividade mitótica dos folículos na fase anágena (medicamentos, alopecia areata). A densidade normal de cabelo sugere eflúvio telógeno, que pode ser agudo ou crônico. A densidade capilar reduzida pode envolver todo o couro cabeludo (alopecia difusa), pode se manifestar com áreas de calvície (alopecia irregular) ou pode estar limitada a regiões específicas do couro cabeludo (alopecia androgenética, alopecia marginal). Em alopecias de distribuição

irregular, o couro cabeludo pode apresentar áreas de alopecia completamente desprovidas de cabelo (alopecia areata, alopecia cicatricial) ou apresentar cabelos curtos quebrados (tricotilomania, distúrbios da haste do pelo). A dermatoscopia é uma técnica rápida e não invasiva que melhora muito o diagnóstico clínico de alopecias e distúrbios da haste capilar em adultos e crianças (Tabela 413.2).

## EFLÚVIO TELÓGENO

### Eflúvio telógeno agudo

O eflúvio telógeno agudo resulta de eventos nocivos que precipitam a entrada de um grande número de folículos na fase de repouso (telógeno). As possíveis causas incluem doenças sistêmicas, medicamentos (Tabela 413.3), febre, estresse, perda de peso, parto, deficiência de ferro e distúrbios inflamatórios do couro cabeludo. No caso de medicamentos, a gravidade da queda de cabelo depende do medicamento, de sua dosagem e da suscetibilidade do paciente.

A queda de cabelo começa aproximadamente 3 meses após o evento causador, período que corresponde à duração da fase telógena. Os fios de cabelo telógenos são retidos dentro do folículo durante o telógeno, para serem eliminados quando o folículo promove crescimento de novo cabelo anágeno. A perda de cabelo é grave quando 100 a 200 fios de cabelo são perdidos diariamente. O paciente geralmente se lembra exatamente quando o aumento da queda começou. O eflúvio telógeno agudo geralmente não provoca alopecia visível porque aproximadamente 50% dos fios de cabelo precisam ser perdidos antes que a redução da densidade do cabelo seja evidente.

| Tabela 413.1 | Causas de perda de pelos. |
|---|---|
| **ALOPECIA DIFUSA** | |
| Eflúvio telógeno (p. ex., após doença ou estresse) | |

| |
|---|
| Eflúvio anágeno (p. ex., após quimioterapia ou radioterapia) |
| Medicamentos (ver Tabela 413.3) |
| Deficiência nutricional |
| Tratamentos de cabelo |
| Alopecia androgenética (em mulheres) |
| Alterações hormonais (p. ex., menopausa, descontinuação de contraceptivos orais, hipotireoidismo) |
| **ALOPECIA DE DISTRIBUIÇÃO IRREGULAR** |
| Alopecia areata (provavelmente autoimune) |
| Alopecia cicatricial (cicatricial) (p. ex., líquen planopilar, lúpus eritematoso discoide, foliculite decalvante, alopecia cicatricial centrífuga central) |
| Alopecia por tração (p. ex., alisamento ou tranças excessivas do cabelo) |
| Tricotilomania |
| Infecção do couro cabeludo (p. ex., micose) |
| **ALOPECIA MARGINAL** |
| Alopecia por fibrose frontal |
| Alopecia de tração |
| Alopecia areata (variante ofiásica) |

| **Tabela 413.2** | Sinais dermatoscópicos em distúrbios do cabelo e do couro cabeludo. |
|---|---|
| Alopecia areata | Pontos amarelos, fios de cabelo em ponto de exclamação, fios de cabelo quebrados |

| | |
|---|---|
| Alopecia androgenética | > 20% de variabilidade no diâmetro do fio de cabelo |
| Líquen planopilar/alopecia fibrosante frontal | Moldes peripilares; perda de aberturas foliculares |
| Tricotilomania | Fios de cabelo quebrados, fios de cabelo em ponto de interrogação |
| Tinha da cabeça | Fios de cabelos em vírgulas, fios de cabelo em saca-rolha |
| Lúpus eritematoso discoide | Pontos vermelhos, tampões foliculares |
| Foliculite decalvante | Tufos de cabelo |
| Psoríase do couro cabeludo | Capilares espiralados |
| Dermatite seborreica | Arborização de vasos |

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

O eflúvio telógeno agudo regride espontaneamente alguns meses após a remoção do agente causador. Pode, entretanto, desmascarar ou agravar a alopecia androgenética.

## Eflúvio telógeno crônico

O eflúvio telógeno crônico afeta principalmente mulheres de meia-idade e frequentemente permanece inexplicado. A queda diária é leve (< 100 fios por dia), mas os pacientes ficam angustiados e se queixam de afinamento temporal progressivo, bem como diminuição da massa e do volume do cabelo. Dor no couro cabeludo (tricodinia) é frequentemente relatada. Pacientes com alta densidade de cabelo podem trazer envelopes de cabelos

perdidos para comprovar a magnitude da queda de cabelo. Não existe tratamento efetivo. O eflúvio telógeno crônico apresenta uma evolução crônica com exacerbações periódicas.

| **Tabela 413.3** | Medicamentos relacionados à perda de cabelos. |
|---|---|
| Acetato de glatirâmero | IECA (captopril, enalapril, moexipril, ramipril) |
| Ácido nicotínico | Imunoglobulinas |
| Alopurinol | Indanedionas |
| Amiodarona | Indinavir* |
| Analgésicos, anti-inflamatórios (ibuprofeno, indometacina, naproxeno) | Inibidores da aromatase (fadrozol, formestano [4-OHA], vorozol)*,‡ |
| Andrógenos*,‡ | Inibidores de recaptação de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)* |
| Anfetaminas*,† | Interferonas*,† |
| Anticoagulantes (cumarina, dextrana, heparina/heparinoides apixabana, dabigatrana, rivaroxabana)*,† | Leflunomida* |
| Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina) | Levodopa |
| Antiepilépticos (carbamazepina, hidantoína, lamotrigina, troxidona, ácido valproico, vigabatrina)*,† | Lítio* |
| Antipsicóticos (decanoato de flupentixol, decanoato de flufenazina) | Maprotilina |
| | Medicamentos antitireoidianos (carbimazol, iodo, tiouracila)* |
| | Mesalazina |
| | Metildopa |
| | Metirapona |
| | Metisergida |

Benzimidazóis (albendazol, mebendazol)

Betabloqueadores (levobunolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)*

Bromocriptina

Buspirona

Bussulfano[§]

Butirofenonas

Cantaridina

Cidofovir

Cimetidina

Clonazepam

Cloranfenicol

Clotrimazol

Colchicina

Colestiramina

Contraceptivos (orais)

Danazol

Diazóxido

Diclofenaco

Dixirazina

Docetaxel[§]

Espironolactona

Etambutol

Etionamida

Fator estimulador de colônia de granulócitos

Minoxidil[¶]

Nitrofurantoína

Octreotida

Olanzapina

Pentosana polissulfato

Piridostigmina

Piroxicam

Placitaxel[§]

Radiação (< 700 Gy)*,[||]

Ranelato de estrôncio*,[†]

Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína)*,[†]

Retinol (vitamina A)[*]

Risperidona

Sais de ouro

Salicilatos

Sonidegibe*,[†]

Sorafenibe

Sulfassalazina

Supressores de apetite

Tamoxifeno

Terbinafina

Terfenadina

Tianfenicol

Tiocianato de potássio

Tiroxina

Tocoferol (vitamina E)

| | |
|---|---|
| Fenindiona | Trazodona |
| Fibratos (clofibrato, fenofibrato) | Triazóis (fluconazol, itraconazol) |
| Gefitinibe[‖] | Trimetadiona |
| Gentamicina | Triparanol |
| Glibenclamida | Vasopressina |
| Haloperidol | Vismodegibe*,† |
| Hidrazida de ácido isonicotínico | |

*Estabelecido por vários relatórios ou comprovado por desafio. † Queda de cabelo geralmente significativa. ‡ Pode causar alopecia androgenética. §Pode provocar alopecia permanente. ||Pode provocar eflúvio anágeno. ¶Pode provocar eflúvio telógeno 3 meses após a descontinuação. IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina

## ALOPECIA DIFUSA

### Eflúvio anágeno

A queda aguda do cabelo que leva à alopecia difusa é um efeito colateral típico da quimioterapia do câncer e da irradiação do couro cabeludo. A queda de cabelo é aguda e significativa, incluindo a maior parte dos cabelos do couro cabeludo, sobrancelhas e cílios; outros pelos corporais são menos comumente envolvidos. A queda de cabelo geralmente inicia 4 a 6 semanas após a ingestão da medicação, com até 1.000 fios de cabelo perdidos diariamente. O recrescimento geralmente é rápido após a interrupção da terapia, mas o formato e a cor do cabelo podem ser diferentes. Alopecia permanente pode ocorrer com radioterapia com alta dose e certos esquemas medicamentosos, como bussulfano e docetaxel.[2]

A hipotermia do couro cabeludo previne ou reduz a queda de cabelo durante a quimioterapia, exceto em pacientes tratados com o esquema combinado de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida.[A1,A2] O minoxidil tópico acelera o crescimento do cabelo, mas não evita a perda.

### Alopecia androgenética

A alopecia androgenética, que é a forma mais comum de queda de cabelo, afeta até 80% dos homens e 50% das mulheres ao longo da vida. A alopecia androgenética é causada por redução progressiva no diâmetro, comprimento e pigmentação do cabelo. O afinamento do cabelo não é difuso, mas limitado às áreas frontal, temporal e de vértice, onde os folículos pilosos são sensíveis aos efeitos do metabólito da testosterona di-hidrotestosterona (DHT). Essa sensibilidade à DHT, que requer as enzimas 5α-redutase, é determinada geneticamente. Nos homens, a alopecia androgenética envolve as áreas frontotemporais e o vértice, seguindo um padrão que corresponde à escala de Hamilton-Norwood. Nas mulheres, a alopecia androgenética provoca afinamento difuso da região da coroa com manutenção da linha do cabelo frontal (padrão de Ludwig), um padrão que pode ser facilmente visualizado por meio de uma divisão central e comparando-se a densidade do cabelo na parte superior com a densidade do cabelo na região occipital. Antes da menopausa, a alopecia androgenética pode ser um sinal de hiperandrogenismo, juntamente com hirsutismo e acne. Na maioria das mulheres, entretanto, ocorre sem evidências bioquímicas e clínicas de excesso de andrógenos e pode ser consequente à sensibilidade folicular excessiva aos andrógenos. Os dados também mostram que os pacientes com alopecia androgenética correm maior risco de morrer de diabetes melito e doenças cardíacas.

A alopecia androgenética é uma doença progressiva que tende a piorar com o tempo. Os tratamentos clínicos incluem minoxidil tópico 2% em mulheres e minoxidil tópico 5% e/ou finasterida oral, 1 mg/dia, em homens.[A3] A dutasterida oral,[a] 0,5 mg, aprovada em alguns países, é mais efetiva do que finasterida com perfil de segurança semelhante.[A4] A melhora clínica deve-se principalmente ao espessamento do cabelo preexistente. Alguns homens relatam uma síndrome caracterizada por disfunção sexual persistente e depressão após o tratamento com inibidores da 5α-redutase.

Os tratamentos para a alopecia androgenética devem ser continuados por pelo menos 6 meses antes de avaliar a eficácia, e o uso regular de medicamentos é obrigatório para a manutenção dos resultados. A interrupção do minoxidil provoca eflúvio telógeno agudo, que se torna evidente 3 a 4 meses após a interrupção e não pode ser evitado pelo tratamento concomitante com finasterida. A interrupção da finasterida é

seguida por queda gradual do cabelo, com retorno ao estado de pré-tratamento após 1 ano. O implante ou transplante capilar é uma boa opção para homens com alopecia androgenética grave, e o tratamento com finasterida, 1 mg/dia, melhora os resultados da cirurgia a longo prazo. O implante ou transplante capilar em mulheres é mais complicado porque o enfraquecimento dos fios de cabelo costuma ser difuso nas regiões parietal e occipital; portanto, não há uma boa área doadora de cabelo.

## ALOPECIA DE DISTRIBUIÇÃO IRREGULAR

### Alopecia areata

Alopecia areata é uma forma comum de perda de cabelo geralmente não cicatricial, de distribuição irregular, que afeta até 2% da população.[3] A etiologia não é conhecida, mas as evidências são consistentes com uma doença autoimune para a qual tanto a predisposição genética quanto os fatores ambientais contribuem. Em indivíduos geneticamente predispostos, vários fatores desencadeantes causam uma reação autoimune de linfócitos T do tipo $T_H1$, predominantemente dirigida por CD8, contra os folículos pilosos, resultando, assim, em queda aguda de cabelo.

A alopecia areata pode começar em qualquer idade, mas as formas graves geralmente iniciam durante a infância e são mais frequentes no sexo masculino.[4] O exame clínico revela uma ou várias áreas lisas e bem circunscritas de ausência de cabelo sem cicatrizes que aumentam de forma centrífuga (Figura 413.1). As margens das áreas geralmente mostram cabelos quebrados de 3 mm de comprimento com uma ponta pigmentada (fios em ponto de exclamação), o que indica progressão da doença.

A alopecia areata pode afetar todas as áreas do corpo com pelos, incluindo as sobrancelhas e os cílios (Figura 413.2). As formas graves envolvem todo o couro cabeludo (alopecia total) ou todos os pelos do corpo (alopecia universal). O envolvimento das margens do couro cabeludo (ofiásica) está associado a mau prognóstico. A alopecia areata pode estar associada a outras doenças autoimunes, mais comumente doenças da tireoide (Capítulo 213). Outras associações possíveis incluem doença

celíaca (Capítulo 131), vitiligo (Capítulo 412) e atopia (Capítulo 409). Anormalidades ungueais são comuns, especialmente em crianças.

A história natural da alopecia areata é imprevisível. Estudos indicam que 34 a 50% dos pacientes se recuperarão em 1 ano e 15 a 25% progredirão para alopecia total/universal, uma condição da qual a recuperação completa é de apenas 10%. Até o momento, os tratamentos disponíveis podem induzir o crescimento temporário dos pelos/cabelo, mas não alteram o prognóstico a longo prazo.[5]

As recidivas ocorrem em uma alta porcentagem de pacientes, mesmo durante o tratamento. A pulsoterapia com altas doses de corticosteroides é efetiva na alopecia areata aguda, mas não é útil na variante ofiásica ou na alopecia total/universal de longa duração. Esteroides intralesionais podem ser usados em áreas localizadas, incluindo as sobrancelhas. Os esteroides tópicos de alta potência são comumente utilizados e podem ser aplicados sob oclusão em doenças agudas ou graves. A imunoterapia tópica com difenilciclopropenona (DPCP) ou dibutiléster do ácido esquárico (SADBE), que não são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, constituem uma opção efetiva na alopecia areata crônica. Os esteroides tópicos de média e baixa potências e o minoxidil tópico são provavelmente apenas tratamentos placebos. Dados recentes indicam que os inibidores orais da Janus quinase, ruxolitinibe e tofacitinibe, são altamente efetivos na indução do recrescimento do cabelo na alopecia areata grave, mas recidivas podem ocorrer com a interrupção do medicamento.[6]

**FIGURA 413.1 Alopecia areata: perda de cabelo de distribuição irregular.** A área de alopecia é desprovida de fios de cabelo e o couro cabeludo não apresenta alterações inflamatórias. Observe o afinamento difuso do couro cabeludo ao redor da área.

**FIGURA 413.2 Alopecia areata: perda de pelos de distribuição irregular.** A perda de pelos envolve os cílios e as sobrancelhas.

## Tricotilomania

A tricotilomania é um transtorno compulsivo mais comum em crianças. Arrancar e puxar o cabelo repetidamente provoca manchas de alopecia irregular. O couro cabeludo não fica completamente calvo, mas mostra fios de cabelo quebrados de vários comprimentos (Figura 413.3). As partes frontal, parietal e occipital do couro cabeludo são as mais comumente afetadas, mas outros pelos terminais podem estar envolvidos, sobretudo os cílios superiores.

Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem o hábito de mastigar ou comer os fios de cabelo arrancados. Pacientes com tricotilomania frequentemente não admitem seu hábito, e os pais de crianças afetadas podem ser resistentes em aceitar o diagnóstico. O encaminhamento para o psiquiatra é indicado para adultos.

## Alopecia cicatricial

A característica das alopecias cicatriciais é a perda dos óstios foliculares. As alopecias cicatriciais incluem doenças que afetam primariamente os folículos pilosos e doenças que afetam a derme e, secundariamente, causam destruição folicular.

As alopecias cicatriciais primárias são classificadas como linfocíticas ou neutrofílicas, com base no principal tipo de célula inflamatória observada no exame histopatológico. As alopecias cicatriciais linfocíticas incluem líquen planopilar, alopecia por fibrose frontal e lúpus eritematoso discoide. As alopecias cicatriciais neutrofílicas incluem foliculite decalvante e celulite dissecante.

As alopecias cicatriciais secundárias são resultantes de distúrbios que causam fibrose difusa na derme, incluindo queimaduras, radiação, infecções cutâneas graves, esclerodermia localizada e tumores no couro cabeludo. O diagnóstico de alopecia cicatricial primária exige biopsia do couro cabeludo, que deve ser executada em áreas com evidências ativas de inflamação, porque a biopsia do couro cabeludo atrófico geralmente mostra apenas fibrose folicular ou dérmica. Nas alopecias cicatriciais, a queda de cabelo é permanente; o tratamento pode evitar a progressão, mas não induz o crescimento do cabelo.

## LÍQUEN PLANOPILAR/ALOPECIA FIBROSANTE FRONTAL

No líquen planopilar, que é a forma mais comum de alopecia cicatricial, os folículos pilosos ao redor das áreas de alopecia apresentam eritema perifolicular e descamação. O paciente geralmente se queixa de prurido intenso. Uma variante do líquen planopilar é a alopecia frontal fibrosante, que geralmente afeta mulheres após a menopausa,[7] na qual causa recessão da linha frontotemporal de implantação do cabelo, frequentemente associada à perda das sobrancelhas e pelos dos braços e pernas (Figura 413.4). A alopecia frontal com fibrose está se tornando cada vez mais comum em todo o mundo. Nenhum tratamento é consistentemente efetivo, mas estudos retrospectivos indicam que os inibidores da 5α-redutase efetivamente interrompem a progressão da doença em uma alta porcentagem de pacientes.

**FIGURA 413.3** **Tricotilomania: perda de cabelo irregular.** Áreas irregulares de alopecia com fios de cabelo quebrados em comprimentos diferentes.

**FIGURA 413.4** **A. Alopecia fibrosante frontal.** Alopecia cicatricial da margem do cabelo com recessão da linha frontal de implantação do cabelo. A área de alopecia pode ser facilmente distinguida porque não apresenta fotoenvelhecimento em comparação com a testa normal. **B.** Observe a alopecia das sobrancelhas e pápulas faciais.

## LÚPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

No lúpus eritematoso discoide, a área da alopecia exibe inflamação ativa com eritema, edema, descamação e obstrução folicular, bem como atrofia

com graus variáveis de telangiectasia e despigmentação (Figura 413.5).

A doença é mais comum em mulheres afro-americanas. Aproximadamente 5 a 10% dos adultos com lúpus eritematoso discoide desenvolverão lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 250), especialmente aqueles com lesões discoides disseminadas. Para lesões localizadas, o tratamento com esteroides tópicos de alta potência (ver Tabela 408.1) geralmente é efetivo. Os antimaláricos são um tratamento de segunda linha. O crescimento do cabelo pode ocorrer quando o tratamento é iniciado imediatamente. A estratégia terapêutica deve incluir fotoproteção da área envolvida.

## FOLICULITE DECALVANTE

Na foliculite decalvante, o couro cabeludo exibe lesões papulopustulosas que frequentemente coalescem para formar áreas com crostas exsudativas que resultam em alopecia cicatricial. Um achado típico é a foliculite em tufos, na qual tufos de 6 a 15 fios de cabelo emergem juntos do couro cabeludo (Figura 413.6). A causa não é conhecida, mas a condição pode refletir uma resposta anormal do hospedeiro aos antígenos bacterianos. *Staphylococcus aureus* geralmente é isolado de lesões ativas. A foliculite decalvante responde a antibióticos orais (p. ex., sulfametoxazol-trimetoprima [800 mg/160 mg/dia] ou clindamicina [300 mg, 2 vezes/dia] com ou sem rifampicina [300 mg, 2 vezes/dia] durante 8 a 10 semanas), mas geralmente recidiva após a interrupção da terapia.

## CELULITE DISSECANTE

A celulite dissecante do couro cabeludo é um distúrbio de oclusão folicular que evolui para alopecia cicatricial. Os pacientes geralmente se queixam de nódulos dolorosos multifocais recorrentes na área de alopecia, placas de consistência pastosa e fístulas com drenagem. Os possíveis tratamentos incluem antibióticos sistêmicos, isotretinoína e inibidores do fator de necrose tumoral α, mas os dados são limitados a pequenas séries de casos.

**FIGURA 413.5** **Lúpus eritematoso discoide. A área da alopecia exibe eritema, descamação e despigmentação.**

**FIGURA 413.6 Foliculite decalvante. Alopecia cicatricial com foliculite em tufos.**

## TRANSTORNOS CAPILARES EM CRIANÇAS

As alopecias hereditárias e congênitas existem desde o nascimento ou aparecem nos primeiros anos de vida. Aplasia congênita da cútis é a forma mais comum de alopecia focal em recém-nascidos.

Anormalidades hereditárias da haste do pelo associadas à fragilidade capilar aumentada produzem alopecia difusa ou irregular que aparece durante a infância. O distúrbio hereditário da haste do pelo mais comum é a moniletrix, no qual a fragilidade da haste do pelo está associada à hiperqueratose folicular. O cabelo é opaco e frágil e se quebra facilmente, especialmente na nuca e nas áreas occipitais. O diagnóstico é confirmado na dermatoscopia ou no exame microscópico pelo achado de cabelo em contas.

A alopecia triangular congênita geralmente é notada até os 6 anos como uma área irregularmente triangular de alopecia com cabelos do tipo velo na região frontotemporal.

A síndrome do cabelo anágeno frouxo é caracterizada por ancoragem defeituosa do cabelo ao folículo, resultando em cabelos que são arrancados do couro cabeludo com facilidade e sem dor. A condição é típica da infância e pode se manifestar com perda de cabelo irregular decorrente do puxão do cabelo durante uma brincadeira.

A síndrome do cabelo anágeno curto é uma doença congênita caracterizada por cabelos finos curtos (< 6 cm) e aumento da queda de cabelo. A condição é causada pela diminuição da duração da fase anágena.

## DIFERENÇAS RACIAIS

A frequência e os aspectos clínicos dos distúrbios do cabelo variam em diferentes raças. A alopecia androgenética, por exemplo, é mais frequente em caucasianos do que em afrodescendentes e asiáticos, enquanto os cabelos de afrodescendentes e asiáticos são mais suscetíveis às agressões químicas e físicas e à fragilidade.

A haste do cabelo de negros apresenta formato plano, extremamente contorcida e difícil de manejar sem produtos químicos fortes ou procedimentos de modelagem de cabelo, que muitas vezes causam danos consideráveis. O alisamento e a trança afro são responsáveis pela alopecia de tração, que é comum e tipicamente provoca alopecia cicatricial nas margens frontal e lateral (Figura 413.7). A alopecia cicatricial centrífuga central é uma causa muito comum de alopecia cicatricial em mulheres negras (Figura 413.8). Ela se manifesta como perda de cabelo cicatricial lentamente progressiva no vértice ou coroa que se espalha em um padrão centrífugo.

Nos asiáticos, a haste do cabelo é arredondada, espessa, robusta e reta. O cabelo de pessoas asiáticas é muito difícil de pentear e tingir e costuma ser danificado pelo tratamento com altas concentrações ou longa exposição a produtos químicos.

**FIGURA 413.7** **Alopecia por tração. A perda de cabelo envolve a região temporal do couro cabeludo. Observe a existência de fios de cabelo remanescentes ao longo da linha de implantação do couro cabeludo (sinal da franja).**

**FIGURA 413.8 Alopecia cicatricial centrífuga central. A área de alopecia envolve a porção central do couro cabeludo e se expande centrifugamente.**

## CRESCIMENTO EXCESSIVO DE PELOS

O hirsutismo descreve excesso de pelos terminais com distribuição masculina na mulher. O hirsutismo deve ser diferenciado da hipertricose, que se caracteriza pelo excesso de pelos em uma área não dependente de andrógenos.

### Hirsutismo

O hirsutismo é uma condição comum que afeta até 10% das mulheres e é mais frequente em mulheres hispânicas e mediterrâneas. O hirsutismo pode estar associado a hiperandrogenismo e síndrome do ovário policístico (Capítulos 222 e 223), mas é idiopático em aproximadamente 15% dos casos.[8] Os tratamentos efetivos incluem anticoncepcionais orais, flutamida (250 mg, 2 vezes/dia) e espironolactona (100 mg/dia) para casos graves.[A5]

## Hipertricose

A hipertricose resulta de pelos terminais em áreas anatômicas que normalmente são caracterizadas por pelos do tipo velo. As hipertricoses podem ser congênitas ou adquiridas, localizadas ou generalizadas. As hipertricoses adquiridas são mais comumente iatrogênicas, metabólicas (p. ex., síndrome de Cushing, porfiria, hipertireoidismo), nutricionais (p. ex., anorexia nervosa) ou paraneoplásica (Capítulo 169).

# DISTÚRBIOS UNGUEAIS

## Unha normal

A lâmina ungueal é uma estrutura dura queratinizada produzida pela matriz ungueal, que é um epitélio especializado localizado acima da falange distal do dedo. Em cortes longitudinais, a matriz consiste em uma porção dorsal, uma apical e uma ventral. A matriz proximal (porção dorsal e ápice) produz a lâmina ungueal dorsal (dois terços da lâmina superior), e a matriz distal (porção ventral) produz a lâmina ventral (um terço da lâmina inferior). A lâmina ungueal é produzida continuamente ao longo da vida. As unhas crescem lentamente e a lâmina ungueal pode refletir doenças que ocorreram vários meses antes. A substituição completa leva aproximadamente 6 meses para as unhas das mãos e 12 a 18 meses para as unhas dos pés. Muitos medicamentos (p. ex., anticonvulsivantes, neurolépticos, antifúngicos), substâncias psicoativas (p. ex., anfetaminas, cocaína, *doping*) e substâncias tóxicas (p. ex., mercúrio, arsênico) são retidos nas unhas, cujos fragmentos podem ser usados para monitorar exposição anterior.

As anomalias ungueais podem ser congênitas ou adquiridas e podem ser causadas por distúrbios de desenvolvimento, traumáticos, inflamatórios, infecciosos e neoplásicos ou por medicamentos.[9] O diagnóstico de distrofias ungueais geralmente depende de um exame clínico cuidadoso e de uma anamnese acurada, mas investigação radiográfica ou por ressonância magnética do dedo e da patologia pode ser necessária para orientar o tratamento.

## Coiloníquia

Na coiloníquia (Figura 413.9) há depressão central da lâmina ungueal com elevação das bordas, conferindo aspecto de colher. Coiloníquia é fisiológica em crianças. Em adultos, pode ser ocupacional ou, mais raramente, um sinal de deficiência de ferro (Capítulo 150).

## Baqueteamento digital

O baqueteamento digital (Figura 413.10) se desenvolve quando o aumento do tecido mole da parte distal do dedo faz com que esta se torne bulbosa com uma lâmina ungueal aumentada e curvada. O ângulo entre a prega ungueal proximal e a lâmina ungueal (ângulo de Lovibond) é maior que 180°. O baqueteamento digital pode ser congênito (ou seja, em cardiopatias congênitas; Capítulo 61) ou adquirido. Outras causas de baqueteamento digital adquirido incluem neoplasias intratorácicas (Capítulo 182) e gastrintestinais (Capítulos 183 a 186), doença intratorácica supurativa crônica (Capítulo 84), doença inflamatória intestinal (Capítulo 132) e distúrbios hepáticos.[11]

## Linhas de Beau e onicomadese

Linhas de Beau (Figura 413.11) e onicomadese ocorrem pela redução temporária ou pela interrupção do crescimento das unhas. As linhas de Beau aparecem como sulcos transversais de várias profundidades; onicomadese como um sulco transversal de espessura total da lâmina ungueal proximal. As causas incluem traumatismo, doenças de pele envolvendo a lâmina ungueal proximal e a matriz, medicamentos e doenças sistêmicas (Tabela 413.4). Neste último caso, as linhas de Beau ou onicomadeses envolvem todas as unhas e estão localizadas no mesmo nível.

**FIGURA 413.9** **Coiloníquia.**

**FIGURA 413.10** **Baqueteamento digital.**

**FIGURA 413.11 Linhas de Beau decorrente de quimioterapia. As linhas afetam as unhas no mesmo nível.**

| Tabela 413.4 | Causas de linhas de Beau e onicomadese. |
|---|---|
| **SISTÊMICAS** | |
| Acrodermatite enteropática | |
| Estresse metabólico grave | |
| Febre alta | |
| Infecções virais (doença de Kawasaki, sarampo, síndrome mão-pé-boca) | |
| Tifo | |
| Síndrome de Stevens-Johnson | |
| Fármacos | |

| |
|---|
| Distúrbios bolhosos (pênfigo, penfigoide) |
| Saturação profunda, grandes altitudes |
| Hemodiálise |
| Infarto do miocárdio |
| **LOCAIS** |
| Traumatismo (incluindo manicure) |
| Paroníquia |
| Desalinhamento congênito (unhas dos pés grandes) |

## *Pitting* ou dedo em dedal

*Pitting* ou dedo em dedal (Figura 413.12) aparece como depressões puntiformes da lâmina ungueal dorsal, com tamanho e profundidade variáveis. É causado por doenças inflamatórias da pele, como psoríase (Capítulo 409), alopecia areata e eczema (Capítulo 409).

## Sulcos longitudinais e estrias

As unhas normais mostram, com frequência, sulcos longitudinais finos superficiais que aumentam em número com o envelhecimento. As fissuras longitudinais profundas, que indicam dano à matriz proximal, podem ser causadas por líquen plano ungueal, insuficiência vascular, traumatismo e tumores envolvendo ou comprimindo a matriz.

## Leuconiquia

Leuconiquia descreve coloração esbranquiçada da unha, que pode ocorrer pela persistência de núcleos nas células da lâmina ungueal ventral (leuconiquia verdadeira) ou por palidez do leito ungueal (leuconiquia aparente). A leuconiquia verdadeira, incluindo as linhas de Mees de exposição ao arsênio (Capítulo 19), não desaparece à compressão e se desloca distalmente com o crescimento das unhas; é mais comumente desencadeada por traumatismo. A leuconiquia evidente, que não segue o

crescimento das unhas e desaparece com a pressão, pode ser um sinal de doenças sistêmicas, como cirrose hepática (unhas de Terry; Capítulo 137), doenças renais crônicas (unhas meio a meio,[b] caracterizadas por leuconiquia evidente da metade proximal da unha; Capítulo 121), hipoalbuminemia (Capítulo 113) e quimioterapia sistêmica (linhas de Muehrcke; Figura 413.13).

## Síndrome da unha amarela

A síndrome da unha amarela é um distúrbio crônico das unhas caracterizado pela interrupção ou redução do crescimento das unhas, resultando em espessamento e endurecimento das unhas e coloração amarelada. As unhas das mãos e dos pés são excessivamente curvadas de um lado para o outro e não há cutículas (Figura 413.14). A síndrome da unha amarela ocasionalmente é paraneoplásica (Capítulo 169). A patogênese da síndrome da unha amarela não é conhecida, mas uma anormalidade congênita dos vasos linfáticos pode estar envolvida. Casos típicos apresentam-se associados ao linfedema ou aos distúrbios respiratórios. As anomalias das unhas melhoram com o tratamento das doenças respiratórias associadas. A vitamina E oral (1.200 mg/dia durante vários meses) é útil em alguns casos.

## Hemorragias subungueais

As hemorragias subungueais (ver Figura 45.10) aparecem como linhas longitudinais finas castanho-avermelhadas de comprimento variável. As hemorragias subungueais geralmente estão localizadas na porção distal da unha e são comumente observadas em doenças inflamatórias, incluindo eczema (Capítulo 409), psoríase (Capítulo 409) e onicomicose (Tabela 413.5).[12] Hemorragias subungueais localizadas na lâmina ungueal proximal pode ser um sinal de doenças sistêmicas, incluindo endocardite infecciosa ou marântica (Capítulo 67), triquinose (Capítulo 335) e síndrome antifosfolipídio.

**FIGURA 413.12** **Depressão.** Depressões pontilhadas múltiplas na superfície da lâmina ungueal.

**FIGURA 413.13** **Linhas de Muehrcke.** Observe as duas linhas paralelas de leuconiquia evidente.

**FIGURA 413.14** **Síndrome da unha amarela.** As unhas são amareladas, excessivamente curvadas e não crescem.

| Tabela 413.5 | Condições associadas a hemorragias subungueais. |
|---|---|
| **DERMATOSES** | |
| Psoríase | |
| Líquen plano | |
| Eczema | |
| **VASCULITES** | |
| Síndrome antifosfolipídio | |
| Tromboangiite obliterante | |
| Granulomatose com poliangiite | |
| Outras vasculites de vasos pequenos e médios | |
| **MEDICAMENTOS** | |

| |
|---|
| Inibidores da quinase antiangiogênica (p. ex., sunitinibe, sorafenibe) |
| **INFECÇÕES** |
| Endocardite infecciosa |
| Psitacose |
| Histoplasmose |
| Meningococemia |
| **OUTRAS** |
| Insuficiência renal |
| Pessoas idosas |
| Amiloidose |
| Endocardite marântica |
| Síndrome hipereosinofílica |
| Histiocitose de células de Langerhans |
| Onicomatricoma |

## Onicólise

Onicólise (Figura 413.15) descreve o descolamento da lâmina ungueal do leito. O descolamento geralmente ocorre nas margens laterais livres da unha. A área onicolítica é branca em razão do ar, mas pode adquirir uma coloração verde-acastanhada se o espaço for colonizado por bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa*.

A onicólise nos dedos das mãos é um sinal comum de psoríase ungueal (Capítulo 409). Também pode ocorrer pelo contato prolongado e frequente com água, detergentes ou irritantes (onicólise idiopática). A onicólise nos dedos dos pés é quase exclusivamente causada por traumatismo ou onicomicose. Quando a onicólise é limitada a um dedo, a possibilidade de um tumor ungueal sempre deve ser aventada.

## Paroníquia

Paroníquia, que descreve a inflamação aguda ou crônica das pregas ungueais proximal e lateral, é comum nas unhas em qualquer idade. Na paroníquia aguda, o dedo afetado apresenta-se dolorido, com eritema, edema e secreção de pus localizada em um canto da prega ungueal proximal. A paroníquia aguda geralmente ocorre após traumatismo na lâmina ungueal, como em crianças que arrancam ou mordem as cutículas ou em mulheres após manicure.

**FIGURA 413.15 Onicólise.** Lâmina ungueal descolada apresenta coloração esbranquiçada.

Na paroníquia crônica, o traumatismo mecânico ou ambiental prolongado (como contato com água e irritantes) danifica a cutícula, possibilitando a penetração de sujeira, bactérias e outras partículas sob a

prega ungueal proximal. O resultado é uma reação inflamatória da prega ungueal proximal e da matriz ungueal, com edema e vermelhidão da prega, ausência de cutículas, linhas de Beau e anormalidades na superfície da lâmina ungueal. O tratamento inclui medidas de proteção, como o uso de luvas de algodão e borracha para evitar o contato com irritantes, além de esteroides e antimicrobianos tópicos. A paroníquia aguda, frequentemente associada a lesões semelhantes ao granuloma piogênico periungueal, é um efeito colateral comum do tratamento com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

## Onicomicose

As onicomicoses afetam mais comumente as unhas dos pés de pessoas adultas. Dermatófitos (sobretudo *Trichophyton rubrum*) são responsáveis pela maioria das infecções.[14] A apresentação clínica varia dependendo da modalidade de invasão ungueal. Na onicomicose subungueal distal, a forma mais comum, os fungos se espalham da pele plantar e invadem o leito ungueal. A unha afetada exibe hiperqueratose subungueal, onicólise e estrias amarelas (Figura 413.16). Na onicomicose superficial branca, que afeta apenas as unhas dos pés, os fungos colonizam a superfície da lâmina ungueal, onde causam várias manchas brancas friáveis (Figura 413.17). A onicomicose subungueal proximal provoca leuconiquia verdadeira em razão das hifas fúngicas nas camadas profundas da lâmina. Onicomicose subungueal proximal causada por *T. rubrum* é típica em pacientes imunossuprimidos. O diagnóstico de onicomicose deve ser sempre confirmado por exame micológico. O tratamento depende do tipo clínico, do número de unhas afetadas e da gravidade do envolvimento ungueal. Um tratamento sistêmico é preferido para onicomicose subungueal proximal e para onicomicose subungueal distal envolvendo a unha proximal. Terbinafina (250 mg/dia) por 2 meses (unhas) ou 3 meses (unhas dos pés) é o tratamento mais efetivo para dermatofitoses.[A6] O efinaconazol[A7] tópico e o tavaborol,[A8] geralmente usados diariamente por 6 meses, são aprovados pela FDA para onicomicose leve/moderada das unhas dos pés, mas esses medicamentos antifúngicos não são tão efetivos quanto a terbinafina oral.

## Onicocriptose

A onicocriptose (unha encravada) é uma condição comum, especialmente em pacientes jovens; ocorre mais comumente em um ou ambos os hálux e está relacionada a fatores genéticos, hiperidrose e sapatos mal ajustados. De modo geral, é precipitada pelo corte incorreto da unha, com formação de uma borda afiada (espícula) da lâmina ungueal lateral que penetra e lesa os tecidos moles da prega ungueal lateral (Figura 413.18). Dependendo da gravidade, o tratamento varia desde o simples desencaixe da espícula até a destruição química da matriz ungueal lateral por fenolização.

**FIGURA 413.16 Onicomicose subungueal distal.** A unha exibe hiperqueratose subungueal e uma faixa amarela.

**FIGURA 413.17 Onicomicose superficial branca.** A unha afetada exibe manchas superficiais brancas.

## Pigmentação ungueal

A pigmentação das unhas é geralmente causada por coloração de agentes externos, como nicotina ou tinturas de cabelo. Raramente ocorre pela deposição do medicamento na lâmina ungueal ou no leito ungueal (ou seja, antimaláricos) ou doenças sistêmicas (argiria). Nesses casos, a margem proximal da pigmentação segue o formato da lúnula.

## Melanoniquia

A melanoniquia é definida pela existência de melanina na lâmina ungueal. Ele aparece mais frequentemente como uma faixa castanho-enegrecida longitudinal que se inicia na matriz e se estende até a borda livre da lâmina ungueal (Figura 413.19).

**FIGURA 413.18** **Onicocriptose.** A penetração da espícula ungueal causa inflamação e reação granulomatosa.

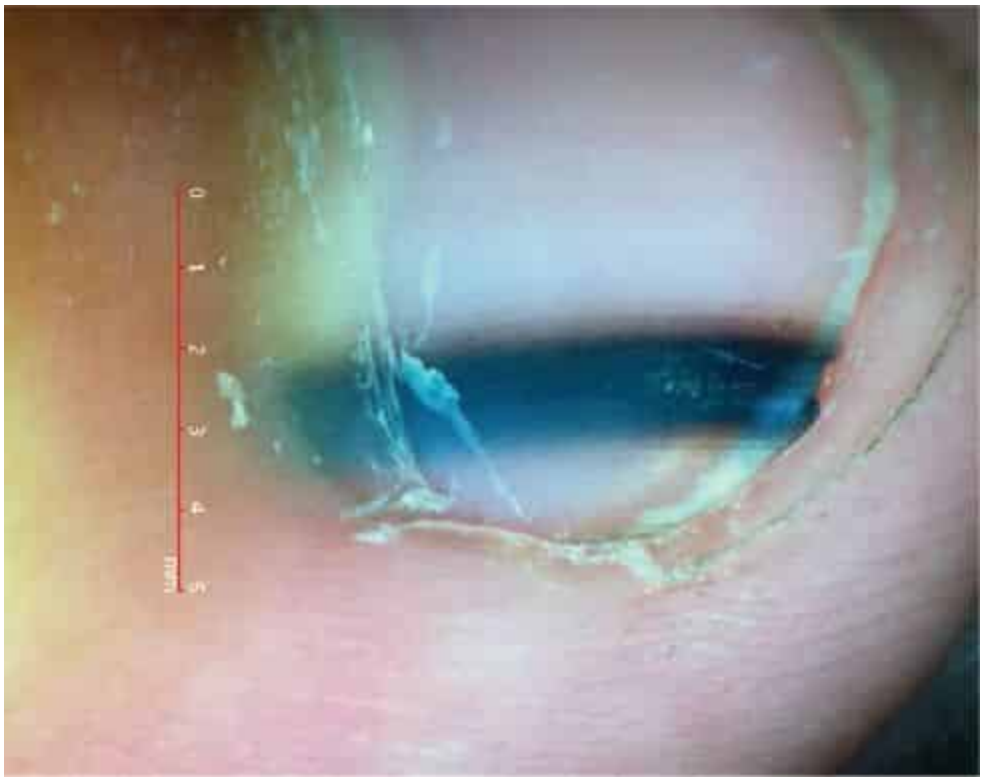


**FIGURA 413.19** **Melanoniquia longitudinal.** Faixa pigmentada longitudinal preta se estendendo da dobra proximal da unha para a borda livre.

A melanoniquia resulta da produção de melanina pelos melanócitos da matriz ungueal. A melanoniquia apresenta três causas principais: ativação melanocítica simples, proliferação de melanócitos benignos (lentigo, nevo) e proliferação de melanócitos malignos (melanoma; Capítulo 193).

Causas comuns de melanoniquia longitudinal por ativação melanocítica incluem distúrbios inflamatórios e traumáticos das unhas, medicamentos (quimioterapia, azidotimidina, antimaláricos ou psoraleno e terapia com radiação ultravioleta A [PUVA]) e doenças sistêmicas (síndrome da imunodeficiência adquirida [Capítulo 366]; doença de Addison [Capítulo 214]).

O melanoma das unhas é raro e ocorre mais frequentemente no hálux de indivíduos na meia-idade. O diagnóstico costuma ser tardio e a taxa de sobrevida em 5 anos é de apenas 15%. O sinal de Hutchinson, extensão da

pigmentação para as partes proximais ou laterais das pregas ungueais, é um indicador importante de melanoma ungueal (Figura 413.20).

**FIGURA 413.20 Melanoma na unha.** Melanoniquia e pigmentação periungueal (sinal de Hutchinson).

## Grau A Recomendações de grau A


A1. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA*. 2017;317:606-614.

A2. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:596-605.

A3. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:136-141.

A4. Shanshanwal SJ, Dhurat RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: a randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:47-54.

A5. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1258-1264.

A6. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke KL, van Driel ML. Oral medications to treat toenail fungal infection. *JAMA*. 2018;319:397-398.

A7. Gupta AK, Elewski BE, Rosen T, et al. Onychomycosis: strategies to minimize recurrence. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:279-282.

A8. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, et al. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: results from 2 randomized phase-III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:62-69.

[a]N.R.T.: A dutasterida é comercializada no Brasil na forma de cápsulas moles com 0,5 mg.

[b]N.R.T.: Também conhecidas como unhas de Lindsay. É uma das mais características (embora não seja patognomônica) onicopatias observadas em pacientes com insuficiência renal crônica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Sadick NS, Callender VD, Kircik LH, et al. New insight into the pathophysiology of hair loss trigger a paradigm shift in the treatment approach. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:s135-s140.
2. Freites-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, et al. CME Part 1: hair disorders in cancer patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1179-1196.
3. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-37.
4. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, et al. Alopecia areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *Int J Trichology*. 2018;10:51-60.
5. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: an appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:15-24.
6. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:850-856.
7. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1739-1745.
8. Liu K, Motan T, Claman P. No. 350—Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39:1054-1068.

9. Wollina U, Nenoff P, Haroske G, et al. The diagnosis and treatment of nail disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:509-518.
10. Maddy AJ, Tosti A. What's new in nail disorders. *Dermatol Clin*. 2019;37:143-147.
11. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37:157-195.
12. Haber R, Khoury R, Kechichian E, et al. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55:1304-1310.
13. Aw DC, Tan EH, Chin TM, et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14:23-31.
14. Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R. Tinea unguium: diagnosis and treatment in practice. *Mycopathologia*. 2017;182:95-100.

**Mulher de 57 anos queixa-se de queda progressiva de cabelo envolvendo a parte frontotemporal do couro cabeludo e as sobrancelhas. Ela afirma que a linha de implantação do cabelo está retrocedendo. O exame clínico mostra uma faixa de alopecia cicatricial na parte frontotemporal do couro cabeludo, bem como alopecia nas sobrancelhas. Descamação perifolicular é evidente ao redor dos folículos terminais na linha de implantação do cabelo, e a dermatoscopia mostra moldes perifoliculares. Uma biopsia do couro cabeludo evidencia perda de folículos e infiltrado linfocítico liquenoide perifolicular**

**com fibrose. Qual das seguintes alternativas é o diagnóstico mais adequado?**

- A. Alopecia de tração.
- B. Alopecia areata.
- C. Alopecia androgenética (queda de cabelo de padrão feminino).
- D. Alopecia fibrosante frontal.
- E. Tricotilomania.

Concluir questão

**Um jovem de 18 anos se queixa de alopecia envolvendo todo o couro cabeludo, cílios e sobrancelhas desde os 14 anos. A história familiar é positiva para uma irmã com diabetes melito do tipo I. A dermatoscopia revela pontos amarelos correspondentes a aberturas foliculares vazias. O diagnóstico de alopecia areata universal é estabelecido. O paciente é saudável e está procurando um tratamento rapidamente efetivo. Qual das seguintes alternativas é o esquema terapêutico mais adequado?**

- A. Pulsoterapia com altas doses de corticosteroide.
- B. Injeções de esteroide intralesional.
- C. Tofacitinibe oral 5 mg, 2 vezes/dia.

- D. Minoxidil tópico 5%, 2 vezes/dia.
- E. Imunoterapia tópica com difenilciclopropenona.

Concluir questão

**Um homem de 32 anos queixa-se de espessamento progressivo e pigmentação amarela das unhas dos pés. O exame clínico mostra ressecamento e descamação da pele plantar, hiperqueratose subungueal com onicólise e estrias amarelas longitudinais nas unhas do hálux dos dois pés. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais adequada?**

- A. Iniciar terbinafina 250 mg/dia durante 3 meses.
- B. Iniciar terbinafina 250 mg/dia durante 6 semanas.
- C. Coletar um fragmento de unha para teste com KOH ou cultura.
- D. Iniciar itraconazol 200 mg/dia durante 3 meses.
- E. Iniciar fluconazol 150 mg/semana por 9 meses.

Concluir questão

**Mulher de 64 anos queixa-se de pigmentação progressiva da unha do polegar esquerdo nos últimos 2 anos. O exame**

**clínico mostra uma grande faixa de 5 mm de melanoniquia longitudinal associada à pigmentação da prega ungueal proximal. Qual das seguintes alternativas é a recomendação mais adequada?**

- A. Realizar uma biopsia por punção da faixa de melanoniquia.
- B. Acompanhamento após 6 meses.
- C. Coletar um fragmento de unha para exame histopatológico.
- D. Encaminhar para biopsia da matriz ungueal.
- E. Tranquilizar a paciente.

Concluir questão

APÊNDICE

# INTERVALOS DE REFERÊNCIA E VALORES LABORATORIAIS

ALEXANDER KRATZ E MICHAEL A. PESCE

Este Apêndice contém tabelas de valores de referência para exames laboratoriais comuns usados na prática da medicina interna. Essas informações podem fornecer diretrizes importantes para o profissional de saúde, mas não devem ser usadas como indicadores absolutos de saúde e doença. Para todos os exames, existe uma sobreposição significativa entre as populações saudáveis e doentes.

Vários fatores podem influenciar os valores de referência. Essas variáveis incluem a população estudada, a duração e o meio de transporte da amostra, os métodos e a instrumentação laboratoriais e até mesmo o tipo de recipiente usado para a coleta da amostra. Os intervalos de referência ou os limites da "normalidade" fornecidos aqui não são, portanto, apropriados para todos os laboratórios de análises clínicas, devendo esses valores ser usados apenas como diretrizes gerais. Sempre que possível, os valores de referência fornecidos pelo laboratório que realiza o exame devem ser utilizados na interpretação dos dados laboratoriais.

Os valores fornecidos neste Apêndice refletem os intervalos de referência típicos em adultos não grávidos.[1] Os intervalos e os valores de referência pediátricos e em gestantes variam significativamente em relação aos dados apresentados no Apêndice. Os intervalos de referência pediátricos podem ser obtidos no estudo Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals (CALIPER).[2]

Na preparação deste Apêndice, os autores levaram em consideração o fato de o sistema internacional de unidades (SI) ser usado na maioria dos países e em algumas revistas médicas. No entanto, os laboratórios de análises clínicas podem continuar a relatar valores em unidades "tradicionais" ou convencionais. Portanto, ambos os sistemas são fornecidos aqui. Se o valor e as unidades de um intervalo de referência forem iguais para unidades convencionais e internacionais, o intervalo será listado apenas na coluna para unidades internacionais. O sistema duplo também é usado no texto, exceto quando os valores são iguais e apenas a terminologia é alterada (mmol/ℓ para mEq/ℓ ou UI/ℓ para mUI/mℓ), quando somente as unidades SI são apresentadas.

**Tabela Apêndice 1** Prefixos e abreviações.

| ***PREFIXOS DENOTANDO FATORES DECIMAIS*** | | |
|---|---|---|
| **PREFIXO** | **SÍMBOLO** | **FATOR** |
| mega | M | $10^6$ |
| quilo | k | $10^3$ |
| hecto | h | $10^2$ |

| | | |
|---|---|---|
| deca | da | $10^{1}$ |
| deci | d | $10^{-1}$ |
| centi | c | $10^{-2}$ |
| mili | m | $10^{-3}$ |
| micro | m | $10^{-6}$ |
| nano | n | $10^{-9}$ |
| pico | p | $10^{-12}$ |
| fento | f | $10^{-15}$ |

| ABREVIAÇÕES | |
|---|---|
| cga | Campo de grande aumento |
| EDTA | Ácido etilenodiaminotetracético |
| EIF | Ensaio imunofluorescente |
| EU | Unidade Ehrlich |
| H | Homem |
| Hb | Hemoglobina |
| IDR | Imunodifusão radial |
| IFCC | International Federation of Clinical Chemistry |
| Kat | Katal |
| LCR ou LCS | Líquido cefalorraquidiano ou líquido cerebrospinal |
| M | Mulher |
| Pa | Pascal |
| S | Substrato |
| U | Unidade internacional (de atividade enzimática) |
| UA | Unidades arbitrárias |
| UI | Unidade internacional (de atividade hormonal) |

**Tabela Apêndice 2** Química, toxicologia e sorologia clínicas.

| EXAME | AMOSTRA | INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS) | INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS) |
|---|---|---|---|
| Acetoacetato, semiquantitativo | Soro ou plasma (EDTA) | 0,5 a 3 mg/dℓ | 49 a 298 mmol/ℓ |
| Acetona, semiquantitativo | Urina<br>Soro ou plasma (EDTA) | | Negativo<br>Negativo |
| Ácido ascórbico (ver Vitamina C) | | | |
| Ácido delta-aminolevulínico (δ-ALA) | Urina | 0 a 7,9 mg/dia | 0 a 60 mmol/dia |
| Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) | Plasma<br>Urina | 5,2 a 13,4 ng/ℓ<br>< 16 mg/g creatinina | 27 a 70 nmol/ℓ<br>< 13 mmol/mol creatinina |
| Ácido pirúvico | Sangue total (heparina) | 0,3 a 0,9 mg/dℓ | 0,03 a 0,10 mmol/ℓ |
| Ácido úrico (uricase) | Soro<br>Urina, 24 h | H: 3,5 a 7,2 mg/dℓ<br>M: 2,6 a 6 mg/dℓ<br>250 a 750 mg/dia | 0,21 a 0,42 mmol/ℓ<br>0,15 a 0,35 mmol/ℓ<br>1,48 a 4,43 mmol/dia |
| Ácido vanilmandélico (VMA) | Urina, 24 h | 2 a 7 mg/dia | 10,1 a 35,4 mmol/ℓ |
| Ácidos graxos, não esterificados (livres) | Soro ou plasma (heparina) | 8 a 25 mg/dℓ | 0,28 a 0,89 mmol/ℓ |
| Alanina aminotransferase (ALT, TGP) | Soro | 9 a 50 U/ℓ | 0,15 a 0,85 mKat/ℓ |
| Albumina | Soro<br>LCR<br>Urina (amostra aleatória) | 3,9 a 5,2 g/dℓ<br>0 a 35 mg/dℓ | 39 a 52 g/ℓ<br>0 a 350 mg/ℓ<br>≤ 30 mg/g creatinina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aldosterona | Soro | Adultos, dieta média de sódio<br>Decúbito dorsal: ≤ 16 ng/dℓ<br>Posição ortostática: 4 a 31 ng/dℓ | ≤ 0,44 nmol/ℓ<br>0,12 a 0,86 nmol/ℓ |
| $\alpha_1$-antitripsina | Soro ou plasma (EDTA) | 90 a 200 mg/dℓ | 0,9 a 2 g/ℓ |
| $\alpha_1$-fetoproteína (AFP) | Soro | 0,7 a 9,3 ng/mℓ | 0,7 a 9,3 µg/ℓ |
| Alumínio | Tubo de ensaio com tampa azul, sem aditivos | 0 a 15 µg/ℓ<br>Tóxico: > 50 µg/ℓ | 0 a 0,56 µmol/ℓ<br>> 1,9 µmol/ℓ |
| Amilase | Soro<br>Urina, amostra aleatória | 34 a 137 U/ℓ<br>H: 16 a 491 U/ℓ<br>M: 21 a 447 U/ℓ | 0,58 a 2,33 µKat/ℓ<br>0,27 a 8,35 µKat/ℓ<br>0,36 a 7,60 µKat/ℓ |
| Angiotensina I | Plasma (EDTA) | < 25 pg/mℓ | < 25 ng/ℓ |
| Angiotensina II | Plasma (EDTA) | 10 a 60 pg/mℓ | 10 a 60 ng/ℓ |
| Anticorpos antimicrossomais tireoidianos | Soro | | Não detectável |
| Anticorpos antitireoglobulina | Soro | | < 1:10 |
| Antígeno carcinoembrionário (CEA) | Soro | 0,6 a 4,7 ng/mℓ<br>Não fumantes: < 3 ng/mℓ | 0,6 a 4,7 µg/ℓ<br>< 3 µg/ℓ |
| Antígeno prostático específico (PSA) | Soro | M: 3,8 a 23,2 ng/mℓ<br>H: 40 a 49 anos: 0 a 2,5 ng/mℓ<br>50 a 59 anos: 0 a 3,5 ng/mℓ<br>60 a 69 anos: 0 a 4,5 ng/mℓ<br>70 a 79 anos: 0 a 6,5 ng/mℓ | 3,8 a 23,2 µg/ℓ<br>0 a 2,5 µg/ℓ<br>0 a 3,5 µg/ℓ<br>0 a 4,5 µg/ℓ<br>0 a 6,5 µg/ℓ |
| Antígeno tumoral | Soro | < 35 U/mℓ | < 35 kU/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 125 (CA 125) | | | |
| Antígeno tumoral 15-3 (CA 15-3) | Soro | < 36 U/mℓ | < 36 kU/ℓ |
| Antígeno tumoral 19-9 (CA 19-9) | Soro | ≤ 35 U/mℓ | ≤ 35 kU/ℓ |
| Arsênico | Sangue total (tubo de ensaio com EDTA e tampa azul) | 0 a 13 µg/ℓ<br>Níveis tóxicos ≥ 600 µg/ℓ | 0 a 0,17 µmol/ℓ<br>≥ 7,98 µmol/ℓ |
| Aspartato aminotransferase (AST, TGO) | Soro | 10 a 37 U/ℓ | 0,17 a 0,63 µKat/ℓ |
| Betacaroteno | Soro | 3 a 91 µg/dℓ | 0,06 a 1,68 µmol/ℓ |
| $\beta_2$-microglobulina | Soro ou plasma (heparina ou EDTA) | | 1,1 a 2,4 mg/ℓ |
| Bicarbonato | Soro | 21 a 28 mEq/ℓ | 21 a 28 mmol/ℓ |
| Bilirrubina, conjugada (direto) | Soro | 0 a 0,3 mg/dℓ | 0 a 5,1 µmol/ℓ |
| Bilirrubina, total | Soro<br>Urina | 0,2 a 1,3 mg/dℓ | 3,4 a 22,2 µmol/ℓ<br>Negativo |
| Cadeias leves (livres) | Cadeia kappa em soro<br>Cadeia lambda em soro<br>Razão kappa/lambda em soro | 0,33 a 1,94 mg/dℓ<br>0,57 a 2,63 mg/dℓ | 3,3 a 19,4 mg/ℓ<br>5,7 a 26,3 mg/ℓ<br>0,26 a 1,68 |
| Cálcio, ionizado (iCa) | Soro | 4,48 a 5,28 mg/dℓ | 1,12 a 1,32 mmol/ℓ |
| Cálcio, total | Soro<br>Urina, 24 h | 8,3 a 10,3 mg/dℓ<br>100 a 300 mg/dia | 2,08 a 2,58 mmol/ℓ<br>2,5 a 7,5 mmol/dia |
| Calcitonina | Soro ou plasma (heparina) | H: 0 a 7,5 pg/mℓ<br>M: 0 a 5,1 pg/mℓ | 0 a 7,5 ng/ℓ<br>0 a 5,1 ng/ℓ |
| Capacidade total de | Soro | 250 a 450 µg/dℓ | 44,8 a 80,6 µmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ligação do ferro (TIBC) | | | |
| Carboxi-hemoglobina | Sangue total | Não fumantes: 0 a 4%<br>Fumantes: 4 a 9% | 0 a 0,04<br>0,04 a 0,09 |
| Catecolaminas | Urina, 24 h | Dopamina: 77 a 324 µg/dia<br>Epinefrina: 1 a 7 µg/dia<br>Norepinefrina: 11 a 60 µg/dia | 503 a 2.116 nmol/dia<br>5 a 38 nmol/dia<br>65 a 355 nmol/dia |
| Ceruloplasmina | Soro ou plasma (heparina) | 17 a 54 mg/dℓ | 0,17 a 0,54 g/ℓ |
| Chumbo | Sangue total (heparina) | < 5 µg/dℓ<br>Tóxico: ≥ 15 µg/dℓ | < 0,24 µmol/ℓ<br>≥ 0,72 µmol/ℓ |
| Cistatina C | Soro ou plasma | | 0,5 a 1 mg/ℓ |
| *Clearance* (depuração) de creatinina (taxa de filtração glomerular endógena) | Soro ou plasma e urina | H: 90 a 139 mℓ/min/1,73 m²<br>M: 80 a 125 mℓ/min/1,73 m² | 0,87 a 1,34 mℓ/s/m²<br>0,77 a 1,20 mℓ/s/m² |
| Cloreto | Soro<br>Urina, 24 h | 98 a 107 mEq/ℓ<br>140 a 250 mEq/dia | 98 a 107 mmol/ℓ<br>140 a 250 mmol/dia |
| Cobre | Tubo de ensaio com tampa azul sem aditivos<br>Urina, 24 h | H: 70 a 140 µg/dℓ<br>M: 80 a 155 µg/dℓ<br>< 50 µg/dia | 10,99 a 21,98 µmol/ℓ<br>12,56 a 24,34 µmol/ℓ<br>< 0,8 µmol/dia |
| Colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) | Soro ou plasma (EDTA) | Recomendado: < 70 mg/dℓ para prevenção secundária e < 100 mg/dℓ para prevenção primária<br>Risco leve: 100 a 129 mg/dℓ | < 1,81 mmol/ℓ;<br>< 2,59 mmol/ℓ<br>Os intervalos dependem de fatores individuais do paciente (ver Capítulo 195)<br>2,59 a 3,34 mmol/ℓ<br>3,37 a 4,12 mmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Risco moderado: 130 a 159 mg/dℓ<br>Risco alto: ≥ 160 mg/dℓ | ≥ 4,14 mmol/ℓ |
| Colesterol, total | Soro | Recomendado: < 200 mg/dℓ<br>Risco moderado: 200 a 239 mg/dℓ<br>Risco alto: > 239 mg/dℓ | < 5,18 mmol/ℓ<br>5,18 a 6,19 mmol/ℓ<br>> 6,19 mmol/ℓ |
| Complemento C3 | Soro | 80 a 162 mg/dℓ | 0,8 a 1,6 g/ℓ |
| Complemento C4 | Soro | 14 a 47 mg/dℓ | 0,14 a 0,47 g/ℓ |
| Corpos cetônicos | Soro<br>Urina, amostra aleatória | | Negativo<br>Negativo |
| Cortisol, livre | Urina, 24 h | H: ≤ 60 µg/dia<br>M: ≤ 45 µg/dia | ≤ 166 nmol/dia<br>≤ 124 nmol/dia |
| Cortisol, total | Soro | 6 às 10 h: 4,8 a 19,3 µg/dℓ<br>16 às 20 h: 2,3 a 11,9 µg/dℓ | 132 a 533 nmol/ℓ<br>63 a 328 nmol/ℓ |
| Creatinoquinase (CK) | Soro | H: 64 a 499 U/ℓ<br>M: 40 a 308 U/ℓ | H: 1,09 a 8,48 µKat/ℓ<br>F: 0,68 a 5,24 µKat/ℓ |
| Creatinina | Soro<br>Urina, 24 h | H: 0,62 a 1,10 mg/dℓ<br>M: 0,45 a 0,75 mg/dℓ<br>H: 14 a 26 mg/kg/dia<br>M: 11 a 20 mg/kg/dia | 55 a 96 µmol/ℓ<br>40 a 66 µmol/ℓ<br>124 a 230 µmol/kg/dia<br>97 a 177 µmol/kg/dia |
| Densidade | Urina, amostra aleatória<br>Urina, 24 h | | 1,002 a 1,030<br>1,015 a 1,025 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Desidroepiandrosterona (DHEA), não conjugada | Soro | H: 1,8 a 12,5 ng/mℓ<br>M: 1,3 a 9,8 ng/mℓ | 6,25 a 43,4 nmol/ℓ<br>4,51 a 34 nmol/ℓ |
| 11-desoxicortisol (composto S) | Soro | 20 a 158 ng/dℓ | 0,6 a 4,6 nmol/ℓ |
| Dióxido de carbono, pressão parcial ($Pco_2$) | Sangue total, arterial (heparina) | 32 a 45 mmHg | 4,26 a 5,99 kPa<br>Fração de HbCO |
| Dióxido de carbono, total ($Tco_2$) | Sangue total | Arterial: 19 a 24 mEq/ℓ<br>Venoso: 22 a 26 mEq/ℓ | 19 a 24 mmol/ℓ<br>22 a 26 mmol/ℓ |
| Eritropoetina | Soro | | 5 a 36 U/ℓ |
| Estradiol | Soro | H: 10 a 50 pg/mℓ<br>M: ciclo:<br>Fase folicular: 20 a 350 pg/mℓ<br>Fase lútea: 30 a 450 pg/mℓ<br>Pós-menopausa: < 21 pg/mℓ | 37 a 184 pmol/ℓ<br>73 a 1.285 pmol/ℓ<br>110 a 1.652 pmol/ℓ<br>< 74 pmol/ℓ |
| Excesso de base | Sangue arterial total | | H: −3,3 a 1,2 mmol/ℓ<br>M: −2,4 a 2,3 mmol/ℓ |
| Fator intrínseco (ver Vitamina $B_{12}$) | | | |
| Ferritina | Soro | H: 20 a 250 ng/mℓ<br>M: 10 a 120 ng/mℓ | 20 a 250 µg/ℓ<br>10 a 120 µg/ℓ |
| Ferro | Soro | H: 65 a 175 µg/dℓ<br>M: 50 a 170 µg/dℓ | 11,6 a 31,3 µmol/ℓ<br>9 a 30,4 µmol/ℓ |
| Fibrinogênio (ver Tabela Apêndice 3) | | | |
| Folato | Soro<br>Eritrócitos (EDTA) | 2,6 a 12,2 ng/mℓ<br>103 a 411 ng/mℓ de concentrado de hemácias | 6 a 28 nmol/ℓ<br>237 a 948 nmol/ℓ de concentrado de hemácias |
| Fosfatase ácida (S:p- | Soro | 0 a 4,3 U/ℓ | 0 a 0,07 µKat/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| nitrofenilfosfato) | | | |
| Fosfatase alcalina, IFCC | Soro | H, M (> 19 anos): 40 a 129 U/ℓ | 0,68 a 2,19 µKat/ℓ |
| Fósforo | Soro | 2,5 a 4,5 mg/dℓ | 0,81 a 1,45 nmol/ℓ |
| Fósforo | Urina, 24 h | 0,4 a 1,3 g/dia | 12,93 a 42 mmol/dia |
| Frutosamina | Soro | | 205 a 285 µmol/ℓ |
| γ-glutamiltransferase (GGT) IFCC | Soro | H: < 55 U/ℓ<br>M: < 38 U/ℓ | < 0,94 µKat/ℓ<br>< 0,65 µKat/ℓ |
| Gastrina | Soro | 25 a 90 pg/mℓ | 25 a 90 ng/ℓ |
| Glicose | Soro, jejum<br>Sangue total (heparina)<br>LCR<br>Urina (quantitativa, enzimática)<br>Urina (qualitativa) | Adulto: 74 a 100 mg/dℓ<br>> 60 anos: 82 a 115 mg/dℓ<br>65 a 95 mg/dℓ<br>40 a 70 mg/dℓ<br>< 0,5 g/dia | 4,1 a 5,6 mmol/ℓ<br>4,6 a 6,4 mmol/ℓ<br>3,6 a 5,3 mmol/ℓ<br>2,2 a 3,9 mmol/ℓ<br>< 2,8 mmol/dia<br>Negativo |
| Glicose, duas horas pós-prandial | Soro | < 126 mg/dℓ | < 7 mmol/ℓ |
| Gordura nas fezes | Fezes, 72 h | | < 7 g/dia |
| Globulina ligadora de tiroxina (TBG) | Soro | 15 a 34 µg/mℓ | 15 a 34 mg/ℓ |
| Gonadotrofina coriônica, intacta | Soro | H: < 2 mUI/mℓ<br>M, não grávida:<br>Pré-menopausa: < 1 mUI/mℓ<br>Pós-menopausa: < 7 mUI/mℓ | < 2 UI/ℓ<br>< 1 UI/ℓ<br>< 7 UI/ℓ |
| Haptoglobina (ver Tabela Apêndice 3) | | | |
| HDL-colesterol (HDL-C) (5º percentil obtido por | Soro ou plasma (EDTA) | H: > 29 mg/dℓ<br>M: > 35 mg/dℓ | > 0,75 mmol/ℓ<br>> 0,91 mmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| laboratórios de pesquisa clínica) | | | |
| Hemoglobina glicada ($HbA_{1c}$) | Sangue total (EDTA ou heparina) | < 5,7%: risco reduzido de diabetes melito<br>5,7 a 6,4%: pré-diabetes<br>≥ 6,5%: consistente com diagnóstico de diabetes melito | Fração de < 5,7 Hb: risco reduzido de diabetes melito<br>Fração de 5,7 a 6,4 Hb: pré-diabetes<br>Fração de ≥ 6,5 Hb: consistente com diagnóstico de diabetes melito |
| Hiato aniônico [$Na^+$ − ($Cl^-$ + $HCO_3^-$)] | Soro ou plasma (heparina) | 5 a 17 mEq/ℓ | 5 a 17 mmol/ℓ |
| b-hidroxibutirato | Soro | | ≤ 0,27 mmol/ℓ |
| 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) | Soro | H: 27 a 199 ng/dℓ<br>M: Folicular: 15 a 70 ng/dℓ<br>Lútea: 35 a 290 ng/dℓ<br>Pós-menopausa: ≤ 0,70 ng/dℓ | 0,8 a 6 nmol/ℓ<br>0,4 a 2,1 nmol/ℓ<br>1 a 8,7 nmol/ℓ<br>≤ 2,1 nmol/ℓ |
| Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) | Plasma (EDTA) | H: 7 a 69 pg/mℓ<br>M: 6 a 58 pg/mℓ | 1,5 a 15 pmol/ℓ<br>1,3 a 12,6 pmol/ℓ |
| Hormônio do crescimento (hGH, somatotropina) | Soro | Adulto, H: 0 a 4 ng/mℓ<br>Adulto, F: 0 a 18 ng/mℓ<br>> 60 anos, H: 1 a 9 ng/mℓ<br>> 60 anos, F: 1 a 16 ng/mℓ | 0 a 4 µg/ℓ<br>0 a 18 µg/ℓ<br>1 a 9 µg/ℓ<br>1 a 16 µg/ℓ |
| Hormônio foliculoestimulante (FSH) | Soro ou plasma (heparina) | H: 1,4 a 15,4 mUI/mℓ<br>M: Fase folicular: 1,4 a 9,9 mUI/mℓ<br>Fase lútea: 1,1 a 9,2 mUI/mℓ | 1,4 a 15,4 UI/ℓ<br>1,4 a 9,9 UI/ℓ<br>1,1 a 9,2 UI/ℓ<br>19,3 a 100,6 UI/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Pós-menopausa: 19,3 a 100,6 mUI/mℓ | |
| Hormônio liberador de tireotropina | Plasma | 5 a 60 pg/mℓ | 5 a 60 ng/ℓ |
| Hormônio luteinizante (LH) | Soro ou plasma (heparina) | H: 1,2 a 7,8 mUI/mℓ<br>M: Fase folicular: 1,7 a 15 mUI/mℓ<br>Meio do ciclo: 21,9 a 56,5 mUI/mℓ<br>Fase lútea: 0,6 a 16,3 mUI/mℓ<br>Pós-menopausa: 14,2 a 52,3 mUI/mℓ | 1,2 a 7,8 UI/ℓ<br>1,7 a 15 UI/ℓ<br>21,9 a 56,6 UI/ℓ<br>0,6 a 16,3 UI/ℓ<br>14,2 a 52,3 UI/ℓ |
| Imunoglobulina A (IgA) | Soro | 90 a 410 mg/dℓ | 0,9 a 4,1 g/ℓ |
| Imunoglobulina D (IgD) | Soro | 0 a 384 ng/mℓ | 0 a 384 µg/ℓ |
| Imunoglobulina E (IgE) | Soro | 0 a 160 kUI/ℓ | 0 a 380 µg/ℓ |
| Imunoglobulina G (IgG) | Soro<br>LCR | 700 a 1.600 mg/dℓ<br>0 a 5,5 mg/dℓ | 7 a 16 g/ℓ<br>0 a 55 mg/ℓ |
| Imunoglobulina M (IgM) | Soro | 40 a 230 mg/dℓ | 0,4 a 2,3 g/ℓ |
| Índice de tiroxina, livre | Soro | 4,2 a 13 µg/dℓ | 54 a 168 nmol/ℓ |
| Insulina | Soro, plasma | 2 a 25 µUI/mℓ | 12 a 150 pmol/ℓ |
| l-lactato | Sangue total (heparina) | Venoso: 3 a 7 mg/dℓ<br>Arterial: 16 a 17 mg/dℓ | 0,36 a 0,75 mmol/ℓ<br>1,78 a 1,88 mmol/ℓ |
| Lactato desidrogenase (LDH) IFCC | Soro | 125 a 220 U/ℓ | 2,1 a 3,7 µKat/ℓ |
| Lipase | Soro | < 38 U/ℓ | < 0,65 µKat/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Magnésio | Soro<br>Urina, 24 h | 1,6 a 2,4 mg/dℓ<br>6 a 10 mEq/dia | 0,66 a 0,99 mmol/ℓ<br>3 a 5 mmol/dia |
| Magnésio, livre | Soro | | 0,45 a 0,60 mmol/ℓ |
| Manganês | Sangue total (heparina)<br>Soro<br>Urina | 5 a 15 µg/ℓ<br>0,5 a 1,3 µg/ℓ<br>0,5 a 9,8 µg/ℓ | 90 a 270 nmol/ℓ<br>9 a 24 nmol/ℓ<br>9 a 178 nmol/ℓ |
| Mercúrio | Sangue total (EDTA)<br>Urina, 24 h | < 5 µg/dℓ<br>< 20 µg/ℓ<br>Tóxico: > 150 µg/ℓ | < 0,25 µmol//ℓ<br>< 0,1 µmol/ℓ<br>> 0,75 µmol/ℓ |
| Níquel | Sangue total<br>Soro<br>Urina, 24 h | 1 a 28 µg/ℓ<br>0,14 a 1 µg/ℓ<br>0,1 a 10 µg/dia | 17 a 476 nmol/ℓ<br>2,4 a 17 nmol/ℓ<br>2 a 170 nmol/dia |
| Nitrogênio amoniacal | Plasma (Na ou heparina-lítio)<br>Urina, 24 h | 13 a 87 µg N/dℓ<br>140 a 1.500 mg N/dia | 9,3 a 62 µmol/ℓ<br>10 a 107 mmol N/dia |
| Nitrogênio ureico | Soro ou plasma<br>Urina, 24 h | 6 a 20 mg/dℓ<br>12 a 20 g/dia | 2,1 a 7,1 mmol/ℓ<br>0,43 a 0,71 mol/dia |
| NT-pró-BNP | Soro | Homens:<br>18 a 19 anos: 6 a 207 pg/mℓ<br>19 a 45 anos: 0 a 93 pg/mℓ<br>45 a 55 anos: 0 a 138 pg/mℓ<br>55 a 65 anos: 0 a 177 pg/mℓ<br>65 a 75 anos: 0 a 229 pg/mℓ<br>> 75 anos: 0 a 852 pg/mℓ<br>Mulheres:<br>18 a 19 anos: 6 a 207 pg/mℓ<br>19 a 45 anos: 0 a 178 pg/mℓ | <br>1,7 a 59,8 pmol/ℓ<br>0 a 26,9 pmol/ℓ<br>0 a 39,9 pmol/ℓ<br>0 a 51,2 pmol/ℓ<br>0 a 66,2 pmol/ℓ<br>0 a 246,2 pmol/ℓ<br><br>1,7 a 59,8 pmol/ℓ<br>0 a 51,4 pmol/ℓ<br>0 a 55,5 pmol/ℓ<br>0 a 65,3 pmol/ℓ<br>0 a 102 pmol/ℓ<br>0 a 180,3 pmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 45 a 55 anos: 0 a 192 pg/mℓ<br>55 a 65 anos: 0 a 226 pg/mℓ<br>65 a 75 anos: 0 a 353 pg/mℓ<br>> 75 anos: 0 a 624 pg/mℓ | |
| Osmolalidade | Soro | | 275 a 295 mOsmol/kg |
| Oxalato | Soro | 1 a 2,4 µg/mℓ<br>Envenenamento por etilenoglicol: > 20 µg/mℓ | 11 a 27 µmol/ℓ<br>Envenenamento por etilenoglicol: > 228 µmol/ℓ |
| Oxigênio ($Po_2$) | Sangue total, arterial (heparina) | 83 a 108 mmHg | 11 a 14,4 kPa |
| Paratormônio (PTH) (1-84) | Soro | 6 a 40 pg/mℓ | 6 a 40 ng/ℓ |
| Paratormônio (PTH), intacto | Soro | 10 a 65 pg/mℓ | 10 a 65 ng/ℓ |
| Peptídeo C | Soro | 0,8 a 3,5 ng/mℓ | 0,27 a 1,19 nmol/ℓ |
| Peptídeo natriurético do tipo B (BNP) | Plasma (EDTA) | < 100 pg/mℓ | < 100 ng/ℓ |
| pH (37°C) | Sangue total, arterial (heparina) | | 7,35 a 7,45 |
| Porfobilinogênio (PBG)<br>Quantitativo<br>Qualitativo | Urina, 24 h<br>Urina, amostra fresca aleatória | 0 a 2 mg/dia | 0 a 8,8 mmol/dia<br>Negativo |
| Potássio | Soro<br>Plasma (heparina)<br>Urina, 24 h | 3,5 a 5,01 mEq/ℓ<br>3,5 a 4,5 mEq/ℓ<br>25 a 125 mEq/dia | 3,5 a 5,01 mmol/ℓ<br>3,5 a 4,5 mmol/ℓ<br>25 a 125 mmol/dia |
| Procalcitonina | Soro ou plasma | < 0,1 ng/mℓ | < 0,1 µg/ℓ |
| Proinsulina | Soro | | 1,1 a 6,9 pmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Prolactina | Soro | H: 3 a 14,7 ng/mℓ | 3 a 14,7 µg/ℓ |
| Proteína C reativa (PC-R)<br>PC-R de alta sensibilidade (asPC-R) | Soro | 0 a 10 mg/ℓ<br>Risco cardíaco: Baixo: < 1 mg/ℓ<br>Médio: 1 a 3 mg/ℓ<br>Alto: > 3,1 a 10 mg/ℓ | |
| Proteína total Eletroforese (acetato de celulose) | Soro<br><br><br>Urina, 24 h<br>LCR | 6,4 a 8,3 g/dℓ<br>Albumina: 3,5 a 5 g/dℓ<br>$\alpha_1$-globulina: 0,1 a 0,3 g/dℓ<br>$\alpha_2$-globulina: 0,6 a 1 g/dℓ<br>β-globulina: 0,7 a 1,1 g/dℓ<br>γ-globulina: 0,8 a 1,6 g/dℓ<br>< 100 mg/dia<br>Lombar: 15 a 25 mg/dℓ | 64 a 83 g/ℓ<br>35 a 50 g/ℓ<br>1 a 3 g/ℓ<br>6 a 10 g/ℓ<br>7 a 11 g/ℓ<br>8 a 16 g/ℓ<br>< 0,1 g/dia<br>150 a 250 mg/ℓ |
| Razão nitrogênio ureico/creatinina | Soro | | 12 para 1 a 20 para 1 |
| Renina (dieta normal) | Plasma (EDTA) | Decúbito dorsal: 0,2 a 1,6 ng/mℓ/h<br>Posição ortostática: 0,7 a 3,3 ng/mℓ/h | 0,2 a 1,6 µg/ℓ/h<br>0,7 a 3,3 µg/ℓ/h |
| Riboflavina (ver Vitamina $B_2$) | | | |
| Saturação de ferro | Soro | %<br>H: 20 a 50<br>M: 15 a 50 | Fração de saturação de ferro:<br>0,20 a 0,50<br>0,15 a 0,50 |
| Saturação de oxigênio (nível do mar) | Sangue total, arterial (heparina) | 94 a 98% | Fração saturada: 0,94 a 0,98 |
| Sedimento | Urina, fresca, amostra aleatória | | Cilindros hialinos: ocasionais (0 a 1)/cga |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Cilindros hemáticos: não observados<br>Cilindros leucocitários: não observados<br>Cilindros de células epiteliais tubulares: não observados<br>Cilindros de células epiteliais transicionais e escamosas: não observados<br>Eritrócitos: 0 a 2/cga<br>Leucócitos: H: 0 a 3/cga;<br>M: 0 a 5/cga<br>Células epiteliais: poucas<br>Bactérias:<br>Sem centrifugação: nenhum microrganismo/campo de imersão em óleo<br>Com centrifugação: < 20 microrganismos/cga |
| Sedimento urinário (ver Sedimento) | | | |
| Selênio | Soro<br>Sangue total<br>Urina, 24 h | 63 a 160 µg/ℓ<br>58 a 234 µg/ℓ<br>7 a 160 µg/ℓ | 0,8 a 2 µmol/ℓ<br>0,74 a 2,97 µmol/ℓ<br>0,09 a 2,03 µmol/ℓ |
| Sódio | Sangue ou plasma (heparina)<br>Urina, 24 h | 136 a 145 mEq/ℓ<br>40 a 220 mEq/dia | 136 a 145 mmol/ℓ<br>40 a 220 mmol/dia |
| Taxa de filtração glomerular (estimada) | Soro ou plasma | | Afro-americanos:<br>> 60 mℓ/min/1,73 m²<br>Não afro-americanos:<br>> 60 mℓ/min/1,73 m² |
| Teste de tolerância à glicose (TTG), | Soro | mg/dℓ<br>Normal: | mmol/ℓ<br>Normal: |

| | | | |
|---|---|---|---|
| oral | | Jejum: 70 a 105<br>60 min: 120 a 170<br>90 min:100-140<br>120 min: 70 a 120<br>Diabético:<br>Jejum > 140<br>60 min: ≥ 200<br>90 min: ≥ 200<br>120 min: ≥ 140 | 3,9 a 5,8<br>6,7 a 9,4<br>5,6 a 7,8<br>3,9 a 6,7<br>Diabético:<br>> 7,8<br>≥ 11<br>≥ 11<br>≥ 7,8 |
| Testosterona, livre | Soro | H: 50 a 210 pg/mℓ<br>M: 1 a 8,5 pg/mℓ | 174 a 729 pmol/ℓ<br>3,5 a 29,5 pmol/ℓ |
| Testosterona, total | Soro | H: idade, anos<br>19 a 39: 229 a 902 ng/dℓ<br>40 a 49: 208 a 902 ng/dℓ<br>50 a 79: 190 a 902 ng/dℓ<br>80 a 99: 119 a 902 ng/dℓ<br>M: idade, anos<br>18 a 59: 9 a 55 ng/dℓ<br>> 60: 5 a 32 ng/dℓ | <br>7,9 a 31,3 nmol/ℓ<br>7,2 a 31,3 nmol/ℓ<br>6,6 a 31,3 nmol/ℓ<br>4,1 a 31,3 nmol/ℓ<br>0,3 a 1,9 nmol/ℓ<br>0,2 a 1,1 nmol/ℓ |
| Tiamina (ver Vitamina $B_1$) | | | |
| Tireoglobulina (Tg) | Soro | 3 a 42 ng/mℓ | 3 a 42 µg/ℓ |
| Tireotropina ou hormônio tireoestimulante (hTSH) | Soro ou plasma | 0,4 a 4,2 µUI/mℓ | 0,4 a 4,2 mUI/ℓ |
| Tiroxina, livre ($FT_4$) | Soro | 0,8 a 2,7 ng/dℓ | 10,3 a 34,7 pmol/ℓ |
| Tiroxina ($T_4$), total | Soro | H: 4,6 a 10,5 µg/dℓ<br>M: 5,5 a 11 µg/dℓ | 59 a 135 nmol/ℓ<br>71 a 142 nmol/ℓ |
| Transcortina | Soro | H: 18,8 a 25,2 mg/ℓ<br>M: 14,9 a 22,9 mg/ℓ | 323 a 433 nmol/ℓ<br>256 a 393 nmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Transferrina | Soro | 200 a 360 mg/dℓ<br>> 60 anos: 160 a 340 mg/dℓ | 2 a 3,6 g/ℓ<br>1,6 a 3,4 g/ℓ |
| Transtiretina (pré-albumina) | Soro | 20 a 40 mg/dℓ | 200 a 400 mg/ℓ |
| Triglicerídeos (TG) | Soro, após jejum ≥ 12 h | Recomendado: < 150 mg/dℓ | < 1,7 mmol/ℓ |
| Tri-iodotironina, livre | Soro | 210 a 440 pg/dℓ | 3,2 a 6,8 pmol/ℓ |
| Tri-iodotironina, total ($T_3$) | Soro | 70 a 204 ng/dℓ | 1,08 a 3,14 mmol/ℓ |
| Troponina I | Soro ou plasma | 99º percentil de uma população saudável | Os valores de referência dependem do ensaio |
| Troponina T | Soro ou plasma | M: 14 ng/ℓ<br>H: 22 ng/ℓ<br>Ambos os sexos: 19 ng/ℓ | |
| Viscosidade | Soro | | 1,10 a 1,22 centipoise |
| Vitamina A | Soro | 30 a 80 µg/dℓ | 1,05 a 2,8 µmol/ℓ |
| Vitamina $B_1$ (tiamina) | Sangue total | | 90 a 140 nmol/ℓ |
| Vitamina $B_2$ (riboflavina) | Soro | 4 a 24 µg/dℓ | 106 a 638 nmol/ℓ |
| Vitamina $B_6$ | Plasma (EDTA) | 5 a 30 ng/mℓ | 20 a 121 nmol/ℓ |
| Vitamina $B_{12}$ | Soro | 206 a 678 pg/mℓ | 151 a 497 pmol/ℓ |
| Vitamina C | Soro | 0,4 a 1,5 mg/dℓ | 23 a 85 µmol/ℓ |
| Vitamina D, 1,25-di-hidroxi | Soro | 15 a 60 pg/mℓ | 36 a 144 pmol/ℓ |
| Vitamina D, 25-hidroxi | Soro | 20 a 80 ng/mℓ | 50 a 200 nmol/ℓ |
| Vitamina E | Soro | 5 a 18 µg/mℓ | 12 a 42 µmol/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Zinco | Soro | 80 a 120 µg/dℓ | 12 a 18 µmol/ℓ |
| Zinco protoporfirina | Sangue total | 0 a 40 µg/dℓ | 0 a 400 µg/ℓ |

| **Tabela Apêndice 3** | Hematologia e coagulograma. | | |
|---|---|---|---|
| **EXAME** | **AMOSTRA** | **INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)** | **INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)** |
| Antitrombina III | Plasma (citrato de Na) | | |
| Antigênica | | 22 a 39 mg/dℓ | 220 a 390 mg/ℓ |
| Funcional | | 70 a 130% | 0,70 a 1,3 |
| Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) | Sangue total (EDTA) | 31 a 37% Hb/célula ou g Hb/dℓ de eritrócitos | 4,81 a 5,74 mmol Hb/ℓ de eritrócitos |
| Contagem de eritrócitos (eritrograma) | Sangue total (EDTA) | $\times 10^6$/µℓ | $\times 10^{12}$/ℓ |
| | | H: 4,2 a 5,73 | 4,2 a 5,73 |
| | | M: 3,8 a 5,09 | 3,8 a 5,09 |
| Contagem de leucócitos (leucograma) | Sangue total (EDTA) | 4,5 a 11,0 × $10^3$/µℓ | 4,5 a 11,0 × $10^9$/ℓ |
| | LCR | 0,5 leucócito mononuclear/µℓ | 0,5 × $10^6$/ℓ |
| Contagem de plaquetas (contagem de trombócitos) | Sangue total (EDTA) | 150 a 450 × $10^3$/µℓ (µℓ) | 150 a 450 × $10^9$/ℓ |
| Contagem de reticulócitos | Sangue total (EDTA, heparina ou oxalato) | 0,77 a 2,26% dos eritrócitos | 0,0077 a 0,0226 (fração numérica) |
| Contagem de reticulócitos, | Sangue total (EDTA, | 25.000 a 100.000/µℓ | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| absoluta | heparina ou oxalato) | | |
| Contagem diferencial (ver Contagem diferencial da medula óssea ou Contagem diferencial de leucócitos) | | | |
| Dímero D | Plasma | < 0,5 µg/mℓ | |
| Eletroforese de hemoglobina | Sangue total (EDTA, citrato ou heparina) | HbA: > 95% | > 0,95 |
| | | $HbA_2$: 1,5 a 3,5% | 0,015 a 0,035 |
| | | HbF: < 2% | < 0,02 |
| Ferritina | | H: 30 a 400 ng/mℓ<br>M: 13 a 150 ng/mℓ | 30 a 400 µg/ℓ<br>13 a 150 µg/ℓ |
| Fibrinogênio | Plasma (citrato de Na) | 191 a 430 mg/dℓ | 1,91 a 4,30 g/ℓ |
| Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em eritrócitos | Sangue total (ACD, EDTA ou heparina) | ≤ 39 min | ≤ 2.400 |
| Haptoglobina (Hp) | Soro, evitar hemólise | 16 a 206 mg/dℓ | 160 a 2.060 mg/ℓ |
| Hematócrito (Ht) | Sangue total (EDTA) | H: 37,2 a 47,9% | 0,37 a 0,48 fração de volume |
| | | M: 33,8 a 43,3% | 0,34 a 0,43 fração de volume |
| Hemoglobina (Hb) | Sangue total (EDTA) | H: 12,6 a 17,0 g/dℓ | 126 a 170 g/ℓ |
| | | M: 11,2 a 14,7 g/dℓ | 112 a 147 g/ℓ |
| Hemoglobina corpuscular média (HCM) | Sangue total (EDTA) | H: 27 a 33 pg/célula | 0,27 a 0,33 fmol/célula |
| | | M: 26 a 33 pg/célula | 0,26 a 0,33 fmol/célula |
| Leucócitos | Sangue total (EDTA) | % de células / Variação de | Número / Variação das contagens |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | células/ µℓ | | de frações de células/µℓ |
| Contagem diferencial: | | | | | |
| Mielócitos | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neutrófilos – bastões | | 3 a 5 | 150 a 400 | 0,03 a 0,05 | 150 a 400 |
| Neutrófilos – segmentados | | 54 a 62 | 3.000 a 5.800 | 0,54 a 0,62 | 3.000 a 5.800 |
| Linfócitos | | 23 a 33 | 1.500 a 3.000 | 0,23 a 0,33 | 1.500 a 3.000 |
| Monócitos | | 3 a 7 | 285 a 500 | 0,03 a 0,07 | 285 a 500 |
| Eosinófilos | | 1 a 3 | 50 a 250 | 0,01 a 0,03 | 50 a 250 |
| Basófilos | | 0 a 0,75 | 15 a 50 | 0 a 0,0075 | 15 a 50 |
| Eritrócitos nucleados | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leucócitos | LCR | % células | | Fração numérica | |
| Contagem diferencial | | | | | |
| Linfócitos | | 62 ± 34 | | 0,62 ± 0,34 | |
| Monócitos (inclui células mesoteliais pia-aracnóideas) | | 36 ± 20 | | 0,36 ± 0,20 | |
| Neutrófilos | | 2 ± 5 | | 0,02 ± 0,05 | |
| Histiócitos | | | | Raros | |
| Células ependimárias | | | | Raras | |
| Eosinófilos | | | | Raros | |

| Medula óssea | Aspirado de medula óssea | % (média) | Fração numérica (média) |
|---|---|---|---|
| Contagem diferencial | | | |
| Mieloblastos | | 0,3 a 5 (2) | 0,003 a 0,05 (0,02) |
| Promielócitos | | 1 a 8 (5) | 0,01 a 0,08 (0,05) |
| Mielócitos | | | |
| Neutrófilos | | 5 a 19 (12) | 0,05 a 0,19 (0,12) |
| Eosinófilos | | 0,5 a 3 (1,5) | 0,005 a 0,03 (0,015) |
| Basófilos | | 0 a 0,5 (0,3) | 0 a 0,005 (0,003) |
| Metamielócitos | | 13 a 32 (22) | 0,13 a 0,32 (0,22) |
| Neutrófilos polimorfonucleares | | 0,7 a 3 (2) | 0,007 a 0,03 (0,02) |
| Eosinófilos polimorfonucleares | | 0,5 a 4 (2) | 0,005 a 0,04 (0,02) |
| Basófilos polimorfonucleares | | 0 a 0,7 (0,2) | 0 a 0,007 (0,002) |
| Linfócitos | | 3 a 17 (10) | 0,03 a 0,17 (0,10) |
| Plasmócitos | | 0 a 2 (0,4) | 0 a 0,02 (0,004) |
| Monócitos | | 0,5 a 5 (2) | 0,005 a 0,05 (0,02) |
| Reticulócitos | | 0,1 a 2 (0,2) | 0,001 a 0,02 (0,002) |
| Megacariócitos | | 0,3 a 3 (1) | 0,003 a 0,03 (0,01) |
| Pronormoblastos | | 1 a 8 (4) | 0,01 a 0,08 (0,04) |
| Normoblastos | | 7 a 32 (18) | 0,07 a 0,32 (0,18) |
| Metemoglobina (MetHb) | Sangue total (EDTA, heparina ou ACD) | 0,06 a 0,24 g/dℓ | 9,3 a 37,2 mmol/ℓ |
| Produtos de degradação da fibrina | Plasma | 0 a 1 µg/mℓ | 0 a 1 mg/ℓ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Razão normalizada internacional (RNI) | | Relevante apenas em pacientes em uso de varfarina<br>$RNI = \left[\frac{\text{TP do paciente}}{\text{TP da média normal}}\right]^{ISI}$<br>ISI = índice internacional de sensibilidade de tromboplastina | RNI 2 a 3 (para a maioria das indicações) |
| Sulfo-hemoglobina | Sangue total (EDTA, heparina) | ≤ 1% da Hb total | < 0,010 da Hb total (fração de massa) |
| Tempo de protrombina, estágio único | Plasma (citrato de Na) | Os valores de referência variam de acordo com o tipo de tromboplastina | Em geral: 11 a 16 s |
| Tempo de trombina | Sangue total (citrato de Na) | 15 a 18,9 s | 15 a 18,9 s |
| Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) | Plasma (citrato de Na) | | 23,9 a 34,7 s |
| Velocidade de hemossedimentação (VHS), Westergren | | | H < 50 anos: 0 a 15 mm/h<br>> 50 anos: 0 a 20 mm/h<br>M < 50 anos: 0 a 25 mm/h<br>> 50 anos: 0 a 30 mm/h |
| Volume corpuscular médio (VCM) | Sangue total (EDTA) | | 80 a 100 fℓ |
| Volume eritrocitário | Sangue total (heparina) | H: 20 a 36 mℓ/kg<br>M: 19 a 31 mℓ/kg | H: 0,020 a 0,036 ℓ/kg<br>M: 0,019 a 0,031 ℓ/kg |
| Volume plasmático | Plasma (heparina) | M: 25 a 43 mℓ/kg<br>F: 28 a 45 mℓ/kg | 0,025 a 0,043 ℓ/kg<br>0,028 a 0,045 ℓ/kg |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Volume sanguíneo | Sangue total (heparina) | | H: 69 mℓ/kg de peso corporal<br>M: 69 a 75 mℓ/kg de peso corporal |

| **Tabela Apêndice 4** | Fármacos: terapêuticos e tóxicos. | | | |
|---|---|---|---|---|
| **FÁRMACO** | **AMOSTRA** | **INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)** | | **INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)** |
| Ácido valproico | Soro | Terapêutico: | 50 a 100 µg/mℓ | 347 a 693 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 150 µg/mℓ | > 1.040 µmol/ℓ |
| Amicacina | Soro | Terapêutico: | | |
| | | Pico | 20 a 25 µg/mℓ | 34 a 43 µmol/ℓ |
| | | Infecção urinária e infecções por microrganismos gram-negativos | 25 a 30 µg/mℓ | 43 a 51 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | 5 a 10 µg/mℓ | 9 a 17 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | | |
| | | Pico | > 35 µg/mℓ | > 60 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | > 10 µg/mℓ | > 17 µmol/ℓ |
| Amiodarona + metabólito | Soro ou plasma (nível mínimo) | Terapêutico: | 0,5 a 2 µg/mℓ | 1 a 3 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 3 µg/mℓ | > 4,4 mmol/ℓ |
| Amitriptilina + nortriptilina | Soro ou plasma (heparina ou EDTA); nível mínimo | Terapêutico: | 95 a 250 ng/mℓ | 343 a 903 nmol/ℓ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Tóxico: | > 500 ng/mℓ | > 1.805 nmol/ℓ |
| Cafeína | Soro ou plasma (heparina ou EDTA) | Terapêutico: | ≤ 20 µg/mℓ | ≤ 103 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | ≥ 20 µg/mℓ | ≥ 103 µmol/ℓ |
| Carbamazepina | Soro | Terapêutico: | 4 a 12 µg/mℓ | 17 a 51 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 20 µg/mℓ | > 85 µmol/ℓ |
| Ciclosporina A | Soro | Terapêutico: | Nenhum intervalo terapêutico foi estabelecido | |
| | | Tóxico: | > 600 ng/mℓ | > 498 nmol/ℓ |
| Diazepam + nordiazepam | Nível mínimo no soro | Terapêutico: | 200 a 2.500 ng/mℓ | 0,70 a 8,78 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 3.000 ng/mℓ | > 10,53 µmol/ℓ |
| Difenildantoína (ver Fenitoína) | | | | |
| Digitoxina | Soro ou plasma (heparina ou EDTA) 8 a 12 h após a dose | Terapêutico: | 10 a 30 ng/mℓ | 13 a 39 nmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 45 ng/mℓ | > 59 nmol/ℓ |
| Digoxina > 12 h após a dose | Soro | Terapêutico: | 0,5 a 1,2 ng/mℓ | 0,6 a 1,5 nmol/ℓ |
| | | Tóxico: | ≥ 2,5 ng/mℓ | 3,2 nmol/ℓ |
| Disopiramida | Soro ou plasma (heparina ou EDTA); | Terapêutico: | 2 a 6 µg/mℓ | 5,9 a 17,7 µmol/ℓ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | nível mínimo | | | |
| | | Tóxico: | > 6 µg/mℓ | > 17,7 µmol/ℓ |
| Doxepina + nordoxepina | Soro ou plasma (heparina ou EDTA); nível mínimo | Terapêutico: | 100 a 300 ng/mℓ | 358 a 1.074 nmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 500 ng/mℓ | > 1.790 nmol/ℓ |
| Etanol | Soro | Comprometimento: | 50 a 100 mg/dℓ | 11 a 22 mmol/ℓ |
| | | Depressão do SNC: | > 100 mg/dℓ | > 22 mmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 400 mg/dℓ | > 87 mmol/ℓ |
| Etossuximida | Soro ou plasma (heparina ou EDTA); nível mínimo | Terapêutico: | 40 a 100 µg/mℓ | 283 a 708 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 150 µg/mℓ | > 1.062 µmol/ℓ |
| Everolimo | Sangue total | Terapêutico: | 3 a 8 ng/mℓ | 3 a 8,6 nmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 15 ng/mℓ | > 16 nmol/ℓ |
| Fenitoína livre | Soro | Terapêutico: | 1 a 2,5 µg/mℓ | 4 a 9,9 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 2,5 µg/mℓ | > 9,9 µmol/ℓ |
| Fenitoína total | Soro ou plasma (heparina) | Terapêutico: | 10 a 20 µg/mℓ | 40 a 79 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | ≥ 40 µg/mℓ | ≥ 158 µmol/ℓ |
| Fenobarbital | Soro | Terapêutico: nível mínimo | 15 a 40 µg/mℓ | 65 a 173 µmol/ℓ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Tóxico: | ≥ 60 µg/mℓ | ≥ 259 µmol/ℓ |
| Gentamicina | Soro | Terapêutico: | | |
| | | Pico | 5 a 10 µg/mℓ | 10 a 21 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | < 2 µg/mℓ | < 4 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | | |
| | | Pico | > 10 µg/mℓ | > 21 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | > 3 µg/mℓ | > 6 µmol/ℓ |
| Imatinibe | Soro | Terapêutico: | | |
| | | Nível mínimo (leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrintestinais) | 1.000 a 3.200 ng/mℓ | 2.028 a 6.491 nmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 3.200 ng/mℓ | > 6.491 nmol/ℓ |
| Lamotrigina | Soro ou plasma (heparina ou EDTA) | Terapêutico: | 2,5 a 15 µg/mℓ | 9,8 a 59 µmol/ℓ |
| Lidocaína | Soro ou plasma (heparina); > 45 min após a dose em *bolus* | Terapêutico: | 1,2 a 5 µg/mℓ | 5 a 21 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 9 µg/mℓ | > 38 µmol/ℓ |
| Lítio | Soro ou plasma (EDTA) | Terapêutico: | | |
| | | 12 h pós concentração mínima | 1 a 2 mEq/ℓ | 1 a 2 mmol/ℓ |
| | | Concentração mínima efetiva | 0,6 mEq/ℓ | 0,6 mmol/ℓ |
| | | Tóxico: | ≥ 2 mEq/ℓ | ≥ 2 mmol/ℓ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Metotrexato | Soro | Intervalo de referência | | |
| | | Dose baixa | | < 0,04 a 0,10 µmol/ℓ |
| | | Dose alta (24 h): | | < 5 µmol//ℓ |
| | | Dose alta (48 h): | | < 0,50 µmol//ℓ |
| | | Dose alta (72 h): | | < 0,10 µmol//ℓ |
| | | Faixa tóxica | | |
| | | Dose baixa | | > 0,10 µmol/ℓ |
| | | Dose alta (24 h): | | > 5 µmol/ℓ |
| | | Dose alta (48 h): | | > 0,50 µmol/ℓ |
| | | Dose alta (72 h): | | > 0,10 µmol/ℓ |
| Micofenolato | Soro ou plasma | Terapêutico: | 1 a 3,5 µg/mℓ | 3,1 a 10,9 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 25 µg/mℓ | > 78 µmol/ℓ |
| Paracetamol | Soro | Terapêutico: | 10 a 30 µg/mℓ | 66 a 199 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 200 µg/mℓ | > 1.324 µmol/ℓ |
| Primidona + fenobarbital | Soro ou plasma | Terapêutico: | 5 a 12 µg/mℓ | 23 a 55 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 15 µg/mℓ | > 69 µmol/ℓ |
| Procainamida | Soro ou plasma (heparina; nível mínimo) | Terapêutico: | 4 a 10 µg/mℓ | 17 a 42 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 12,1 µg/mℓ | > 51 µmol/ℓ |
| Quinidina | Soro | Terapêutico: | 1,5 a 4,5 µg/mℓ | 4,6 a 13,9 µmol/ℓ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Tóxico: | > 10,1 µg/mℓ | > 31 µmol/ℓ |
| Salicilatos | Soro ou plasma | Terapêutico: | 20 a 290 µg/mℓ | 145 a 2.108 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | ≥ 400 µg/mℓ | ≥ 2.908 µmol/ℓ |
| Sirolimo | Sangue total | Terapêutico: | 4 a 14 ng/mℓ | 4 a 15 nmol/ℓ |
| Tacrolimo | Soro | Terapêutico (nível mínimo) | 5 a 20 ng/mℓ | 6 a 25 nmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 20 ng/mℓ | > 25 nmol/ℓ |
| Teofilina | Soro | Terapêutico: | 10 a 20 µg/mℓ | 56 a 111 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 20 µg/mℓ | > 111 µmol/ℓ |
| Tobramicina | Soro ou plasma | Terapêutico: | | |
| | | Pico | 5 a 10 µg/mℓ | 11 a 21 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | 0 a 1,9 µg/mℓ | < 4 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | | |
| | | Pico | > 10 µg/mℓ | > 21 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | > 3 µg/mℓ | > 6 µmol/ℓ |
| Tolbutamida | Soro | Terapêutico: | 90 a 240 µg/mℓ | 333 a 888 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 640 µg/mℓ | > 2.368 µmol/ℓ |
| Vancomicina | Soro | Terapêutico: | | |
| | | Pico | 20 a 40 µg/mℓ | 14 a 28 µmol/ℓ |
| | | Nível mínimo | 10 a 20 µg/mℓ | 7 a 14 µmol/ℓ |
| | | Tóxico: | > 40 µg/mℓ | > 28 µmol/ℓ |
| Voriconazol | Soro | Terapêutico: | 1 a 5,5 µg/mℓ | 2,9 a 15,7 µmol/ℓ |